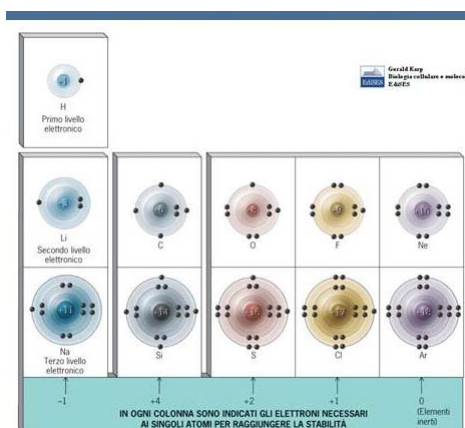


**Importanza dei legami non covalenti
in Biologia**

Biotecnologie / 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**.



Alberts et al., 6^a ed.

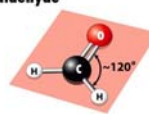
Legami covalenti

- 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 **assimmetrico**.

TABLE 2-1 Bonding Properties of Atoms Most Abundant in Biomolecules

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



Chemical structure

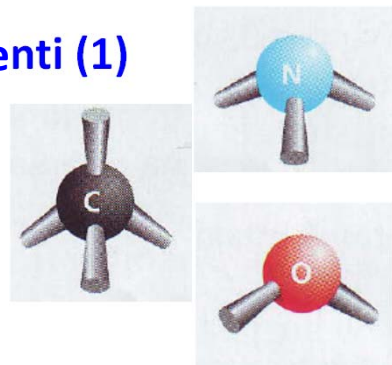
Ball-and-stick model

Space-filling model

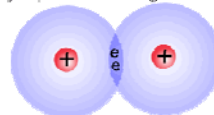
Alberts et al., 6^a ed.

Legami covalenti (1)

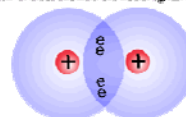
- Un legame covalente si forma quando **due atomi** si avvicinano molto e **condividono** uno o più dei loro **elettroni**.
- In un **legame singolo** ogni atomo mette in condivisione un elettrone.
- In un **legame doppio** è condiviso un totale di 4 elettroni.
- Ogni atomo forma un numero fisso di legami 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.



Only one pair of electrons holding the atoms together



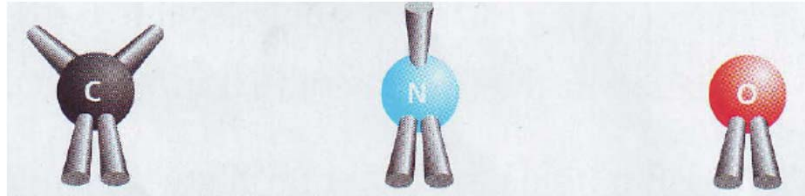
Two pairs of electrons hold the atoms together and closer



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

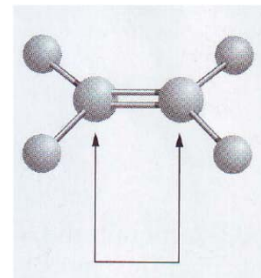
Legami covalenti (2)

✚ I legami doppi hanno una diversa sistemazione spaziale.



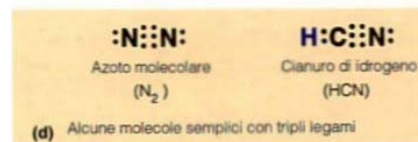
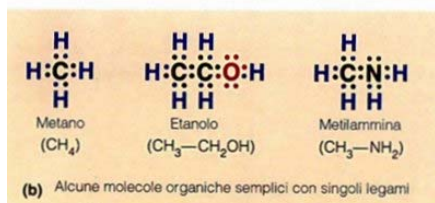
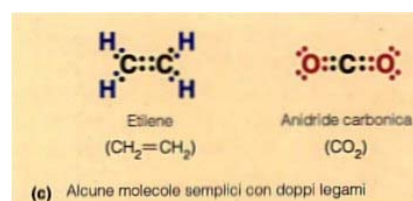
✚ Gli atomi riuniti da 2 o più legami covalenti non sono in grado di ruotare liberamente attorno all'asse del legame.

✚ 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**



✚ 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: 0,6 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: \approx 5 kcal/mole

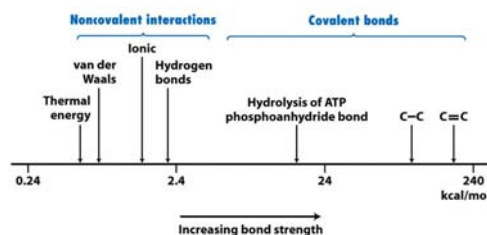
Legami di idrogeno in proteine, acidi nucleici: 1-2 kcal/mole

Legami di van der Waals: \approx 1 kcal/mole

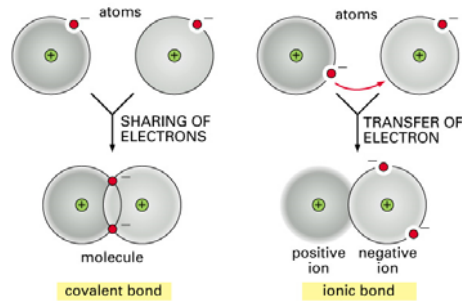
Legami ionici: 4-7 kcal/mole

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 \sim 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").



Confronto fra legami covalenti e ionici



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

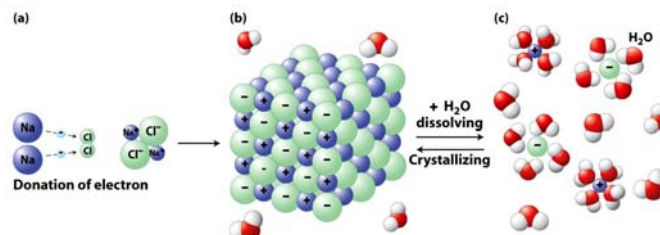
✚ Si forma un **legame ionico** quando gli **elettroni** vengono **trasferiti da un atomo all'altro**.

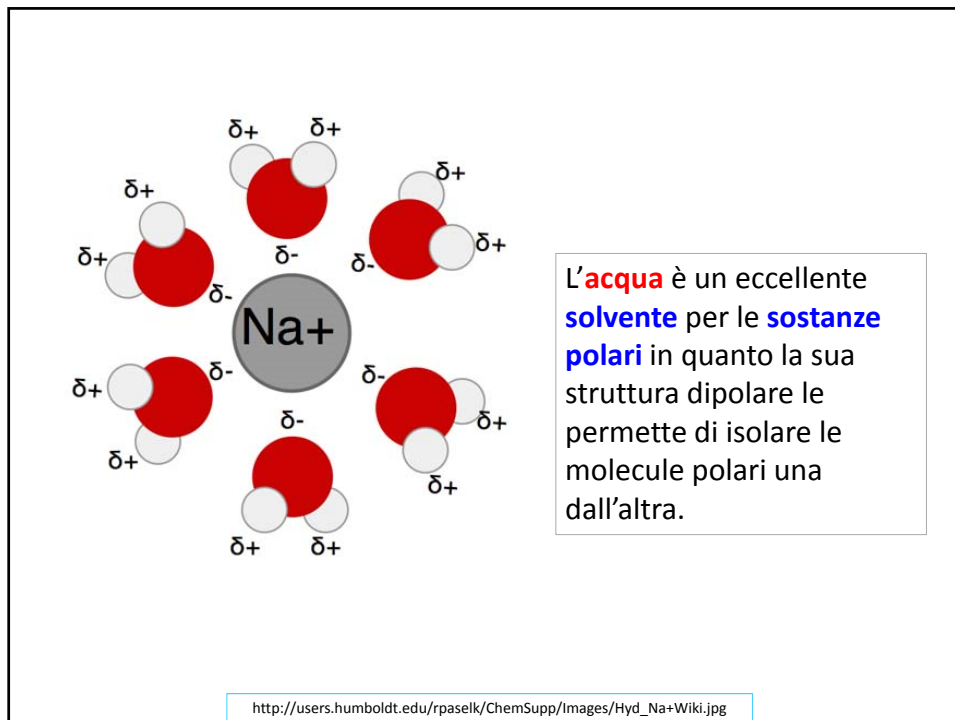
✚ Si forma un **legame covalente** quando gli **elettroni** sono **condivisi** fra atomi.

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 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.





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

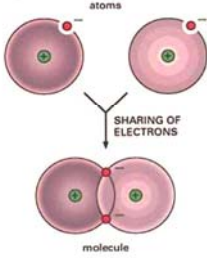
Electronegativity
■ 4.0- ■ 3.0-3.9 ■ 2.0-2.9 ■ 1.0-1.9 ■ 0-0.99

✚ 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**. Le elettronegatività di diversi atomi comuni nelle molecole biologiche differiscono abbastanza se essi 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



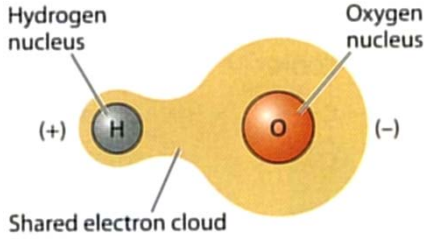
H

O

Electronegativity (Pauling)									
IA	IIA	IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	VIIIA		
H	Li	B	C	N	O	F	He		
2.20	0.98	2.04	2.55	3.04	3.44	3.98	—		
Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	Ar		
0.93	1.31	1.61	1.90	2.19	2.58	3.16	—		
K	Ca	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr		
0.82	1.00	1.81	2.01	2.18	2.55	2.96	—		
Rb	Sr	In	Sn	Sb	Te	I	Xe		
0.82	0.95	1.78	1.96	2.05	2.11	2.66	—		
Cs	Ba	Tl	Pb	Bi	Po	At	Ra		
0.79	0.89	2.04	2.33	2.02	2.0	2.2	—		
Fr	Ra								
0.7	0.9								

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

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



Hydrogen nucleus (+)

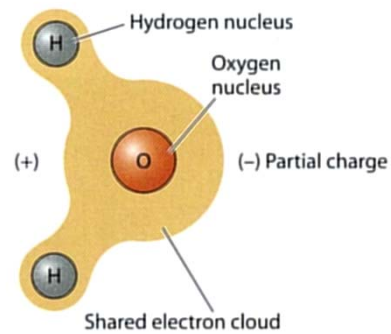
Oxygen nucleus (-)

Shared electron cloud

- ✦ 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

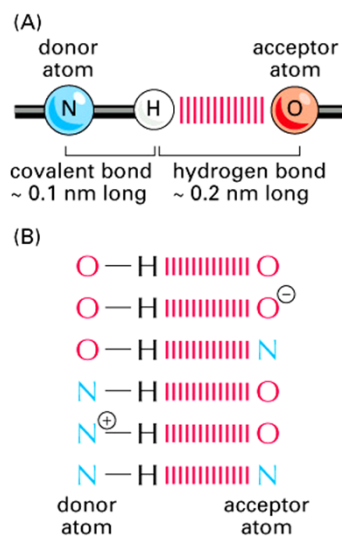
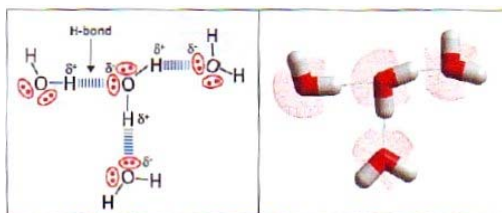


Figure 2-15. *Molecular Biology of the Cell*, 4th Edition.

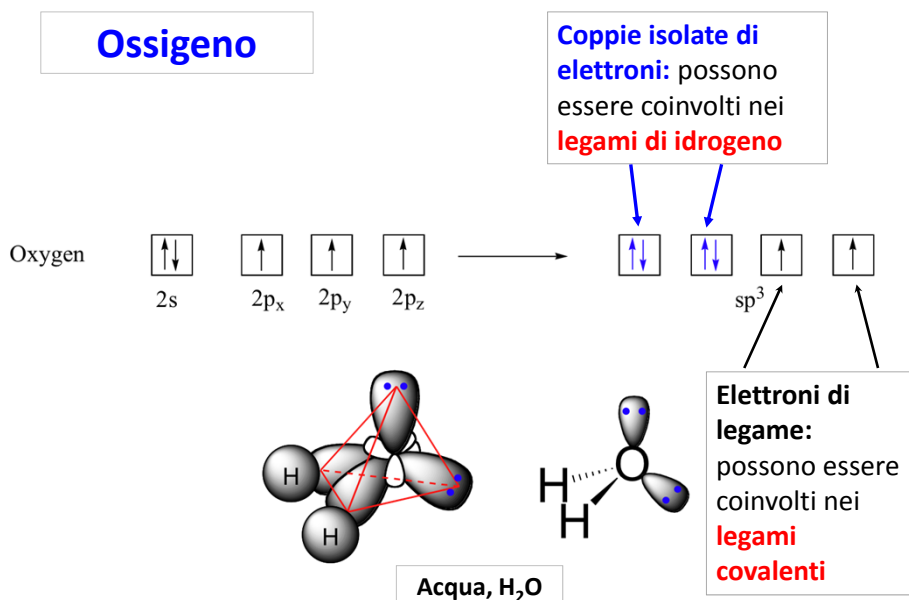
LEGAMI DI IDROGENO - 2

- 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.



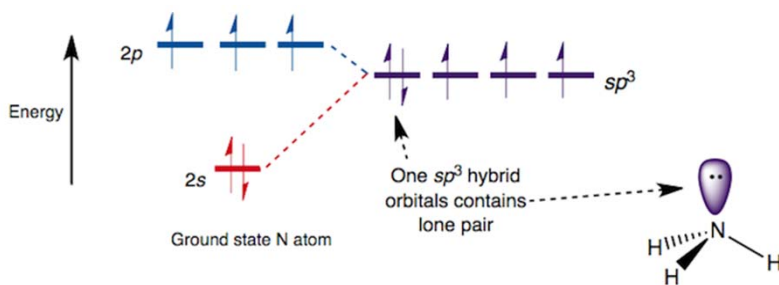
Fantini & Yahi, 2015

Ossigeno



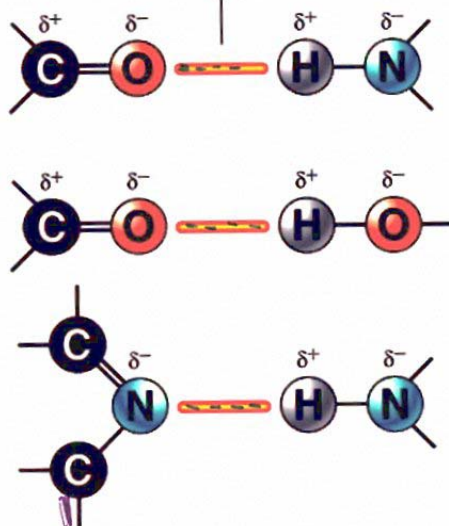
<http://chem.libretexts.org/@api/deki/files/4520/=image195.png?revision=1&size=bestfit&width=610&height=237>

Azoto



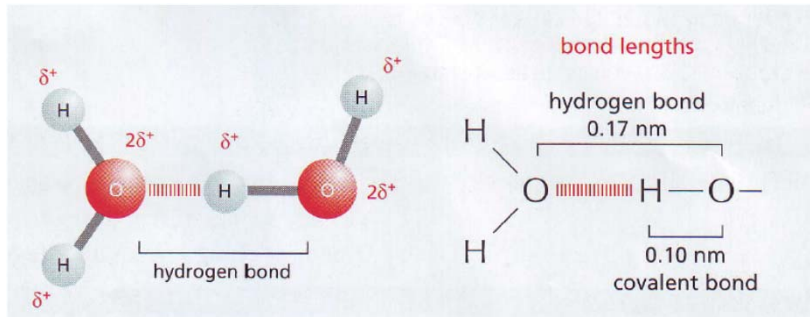
<http://www.chemtube3d.com/images/NH3.png>

Hydrogen bond



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

Legami di idrogeno

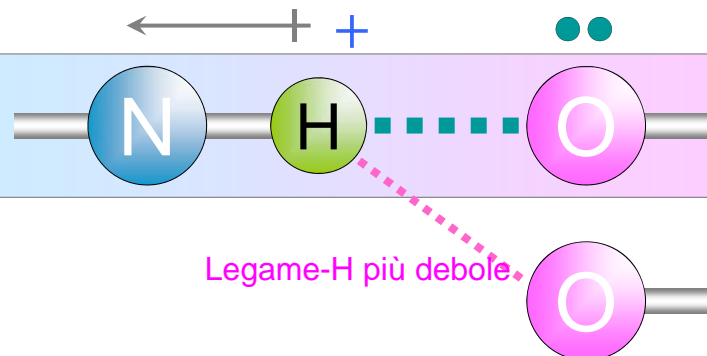


- ✚ Dato che sono polarizzate, le molecole di H_2O possono formare un legame detto «**legame di idrogeno**».
- ✚ I legami di idrogeno hanno una forza che è soltanto 1/20 della forza di un legame covalente.
- ✚ I legami di idrogeno sono più forti quando i tre atomi si trovano allineati.

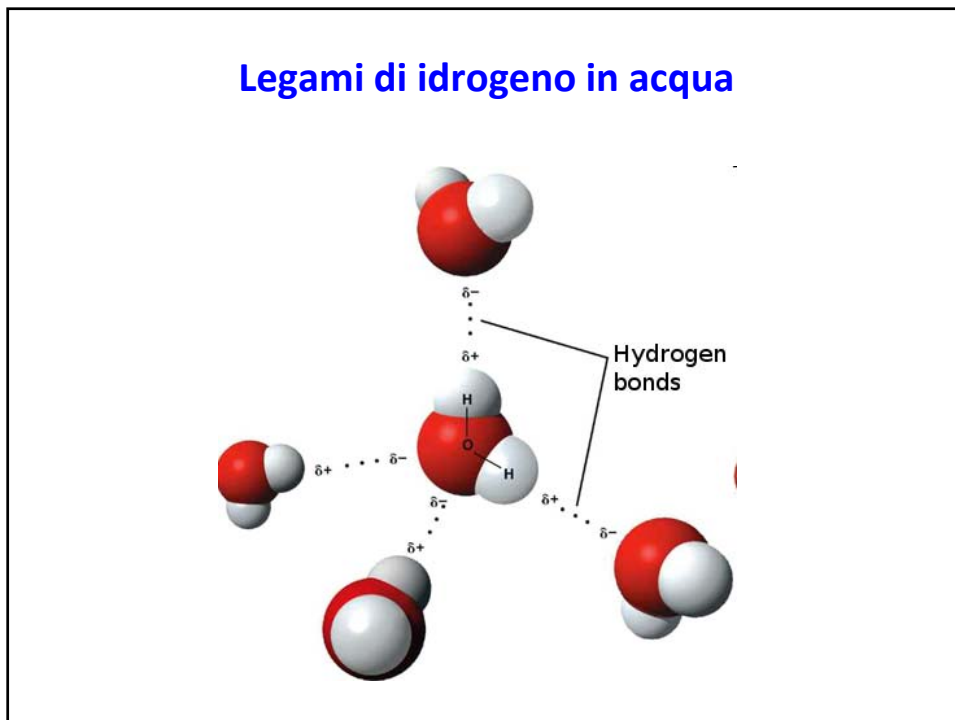
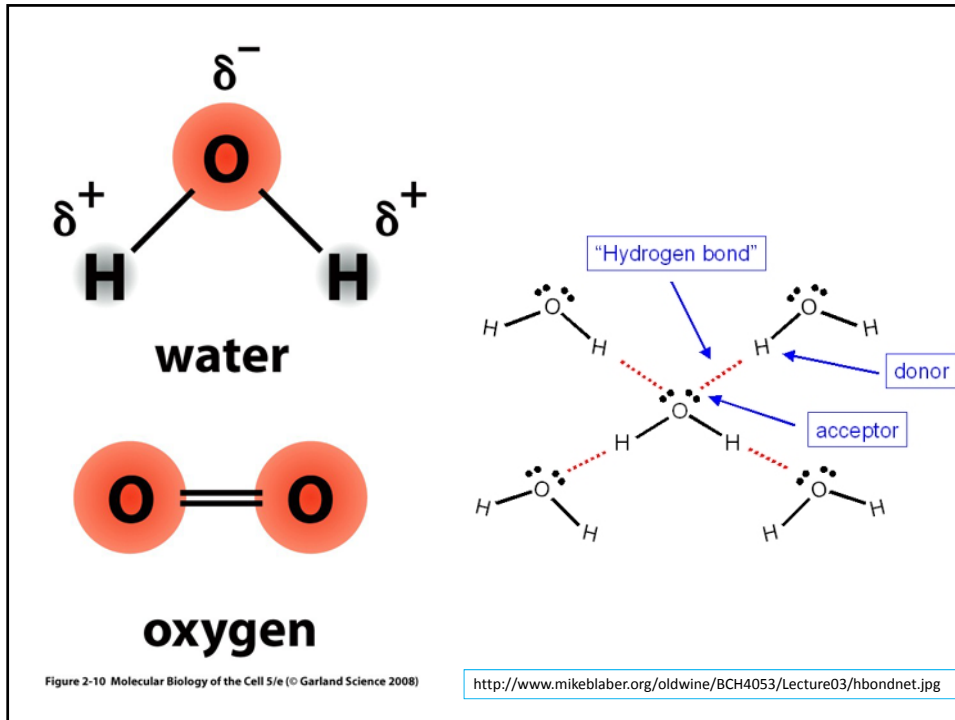
Alberts et al, 6^a ed

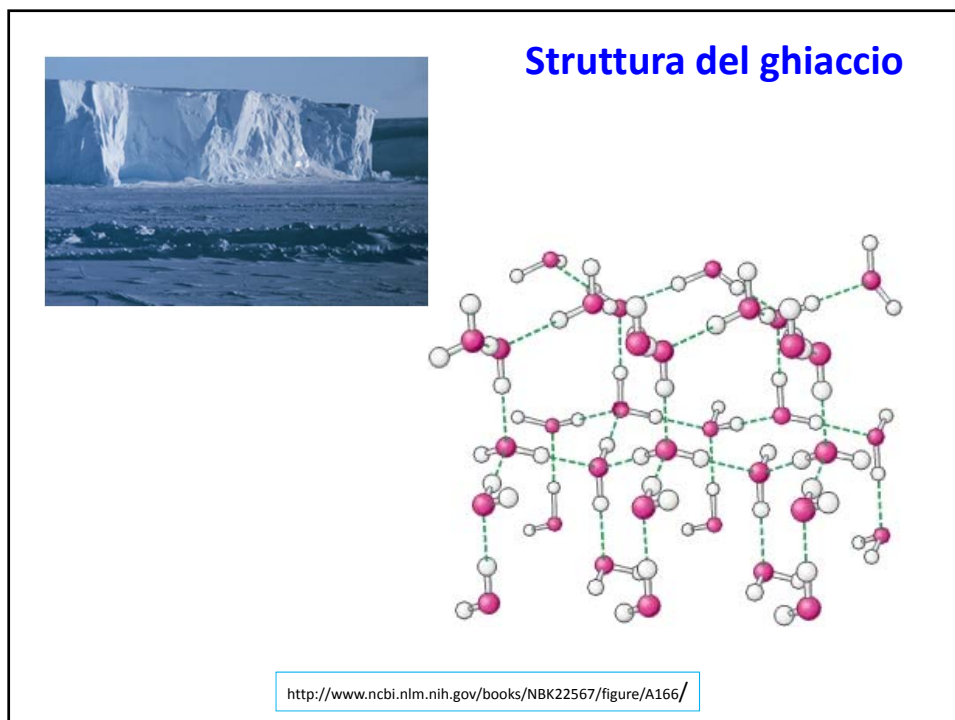
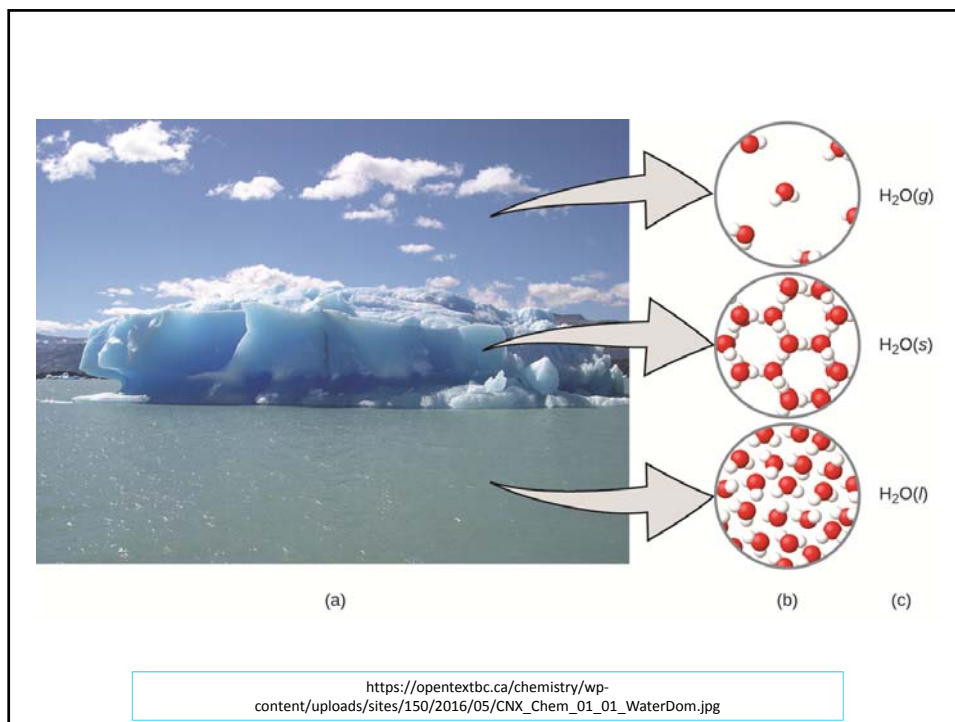
Legame di idrogeno (Legame -H)

La linearità è importante per un legame-H perfetto





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



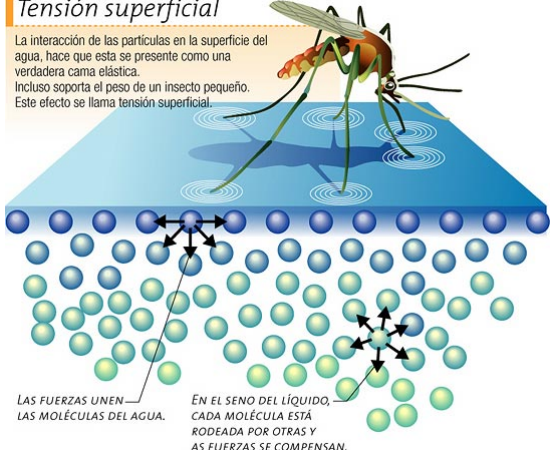


Tensione superficiale

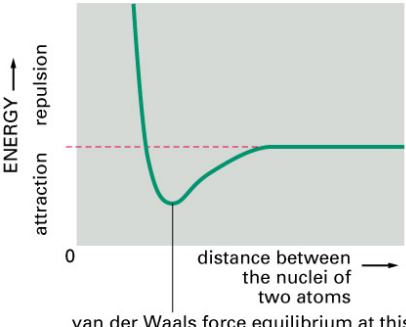
Tensión superficial

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.

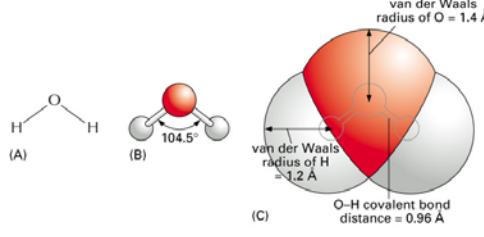


LAS FUERZAS UNEN LAS MOLÉCULAS DEL AGUA. EN EL SENO DEL LÍQUIDO, CADA MOLÉCULA ESTÁ RODEADA POR OTRAS Y AS FUERZAS SE COMPENSAN.

Legami di van der Waals



ENERGY →
repulsion
attraction
0
distance between the nuclei of two atoms
van der Waals force equilibrium at this point



(A) H—O—H
(B) 104.5°
(C) van der Waals radius of O = 1.4 Å
van der Waals radius of H = 1.2 Å
O—H covalent bond distance = 0.96 Å

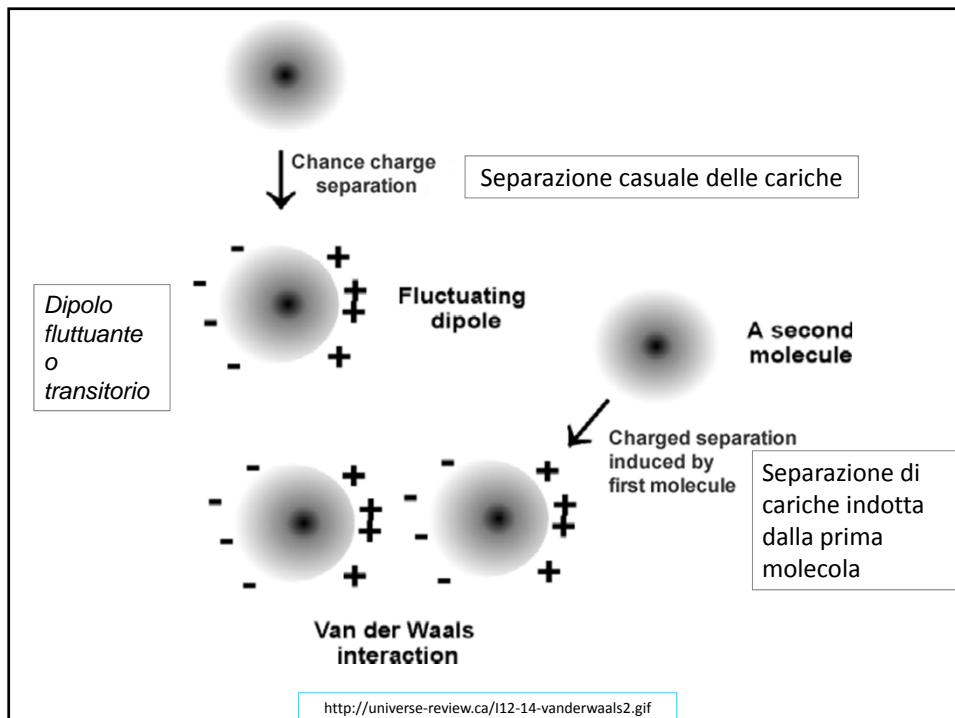
Figure 2-11. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Figure 2-12. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

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° ed.



Legami di van der Waals – [2]

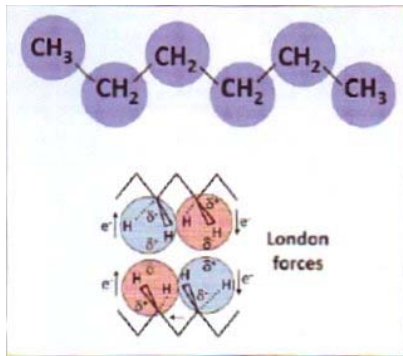
- ✚ Interazioni di van der Waals che coinvolgono dipoli elettrici indotti transitoriamente o permanenti, si ritrovano in tutti i tipi di molecole, sia polari che apolari.
- ✚ In particolare, **le interazioni di van der Waals sono responsabili dalle forze coesive tra molecole non polari** [es. $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_3$]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

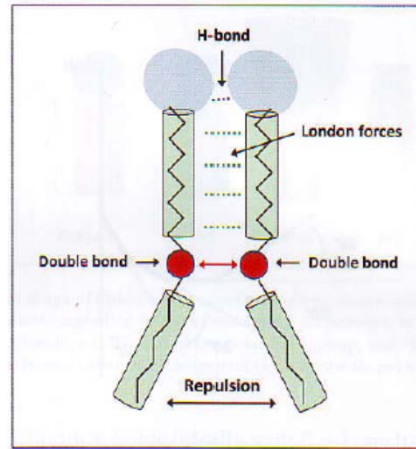
Legami di van der Waals – [3]

- ✚ 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° 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

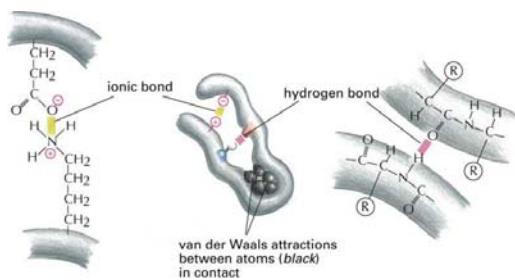


Figure 3-5. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

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

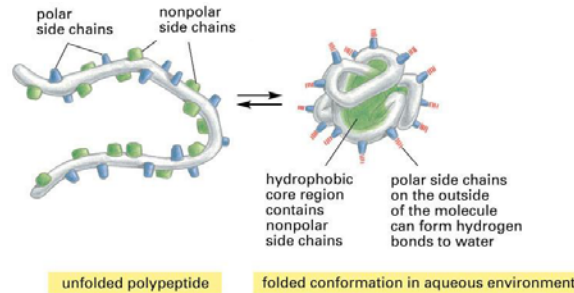
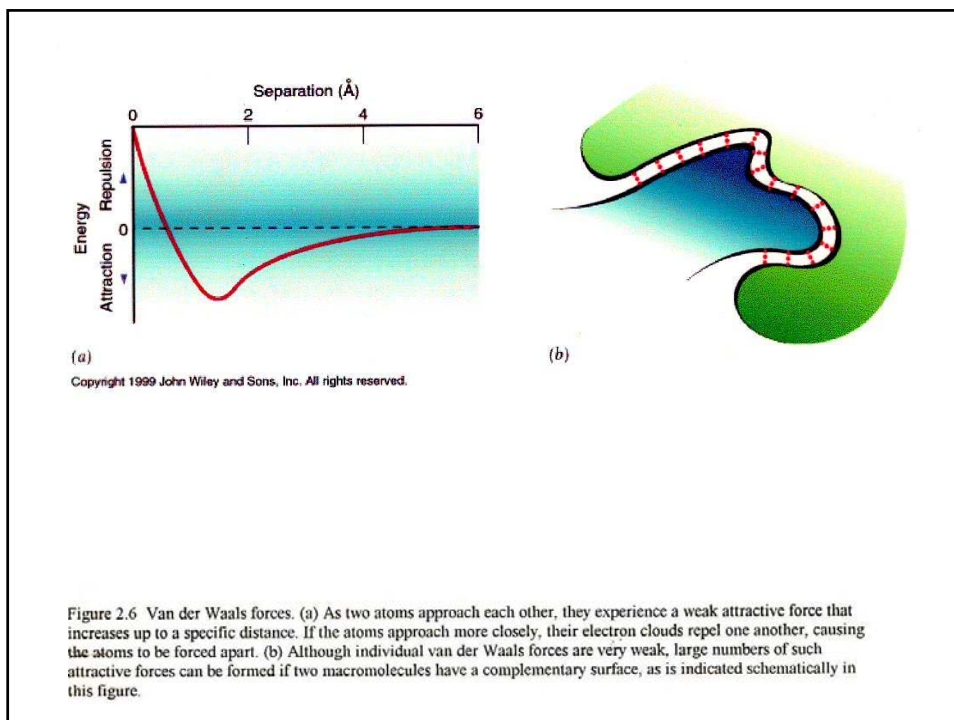


Figure 3-6. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



Gecko adhesive system

Macro

Meso

Micro

Nanostructures

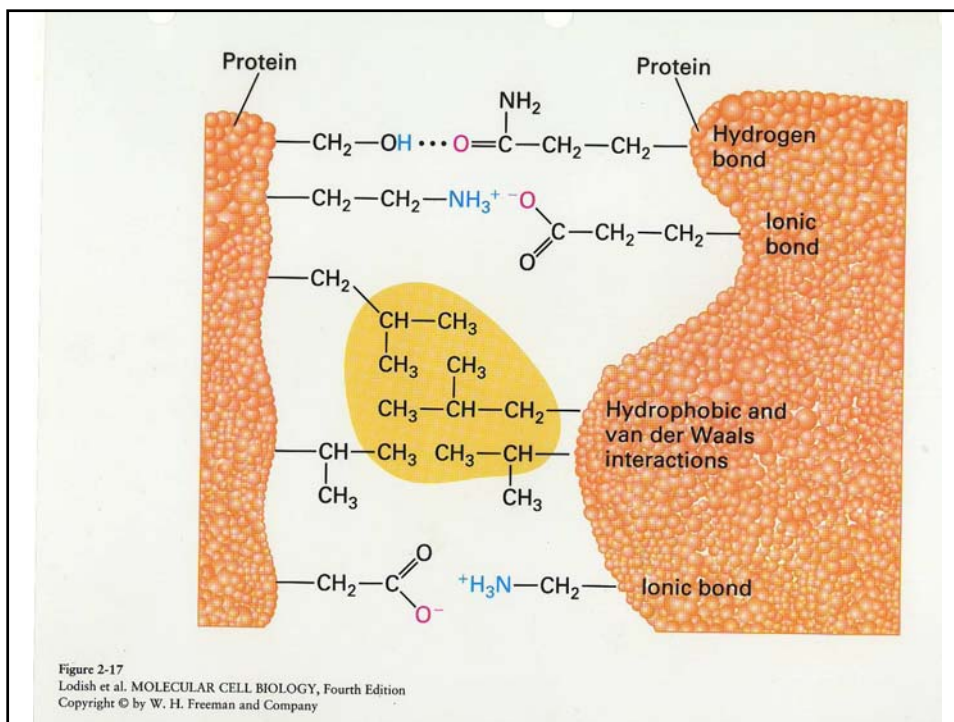
Il gecko sfrutta i legami di van der Waals per muoversi sulle superficie lisce

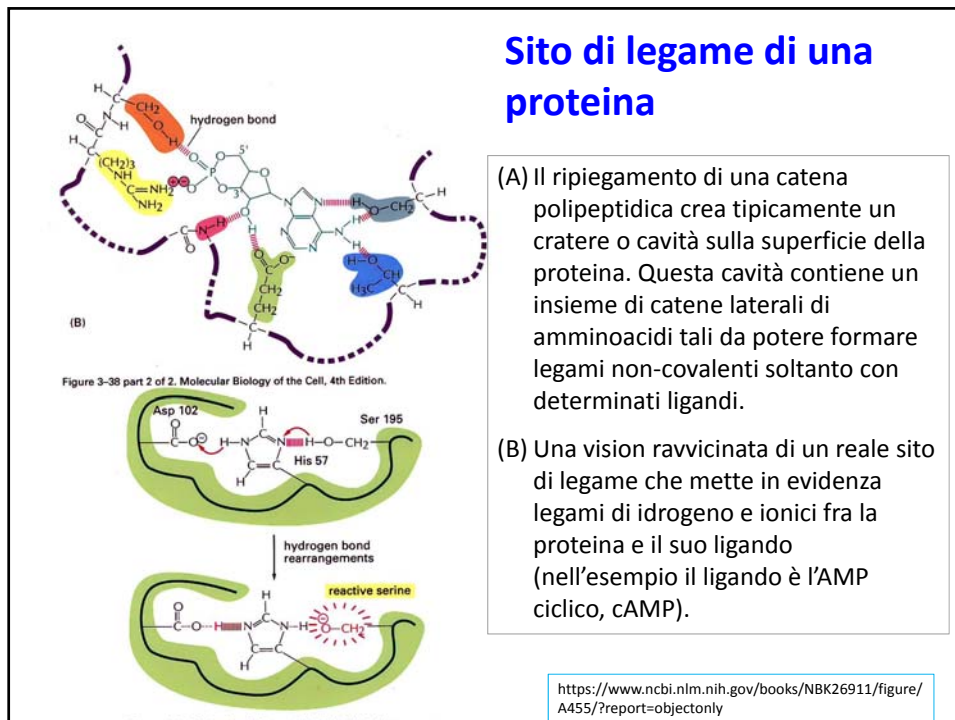
http://en.wikipedia.org/wiki/Van_der_Waals_force

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.





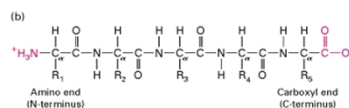
Ripiegamento delle proteine - [1]

- 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**.
- Poichè 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.

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.

- ✚ 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**.

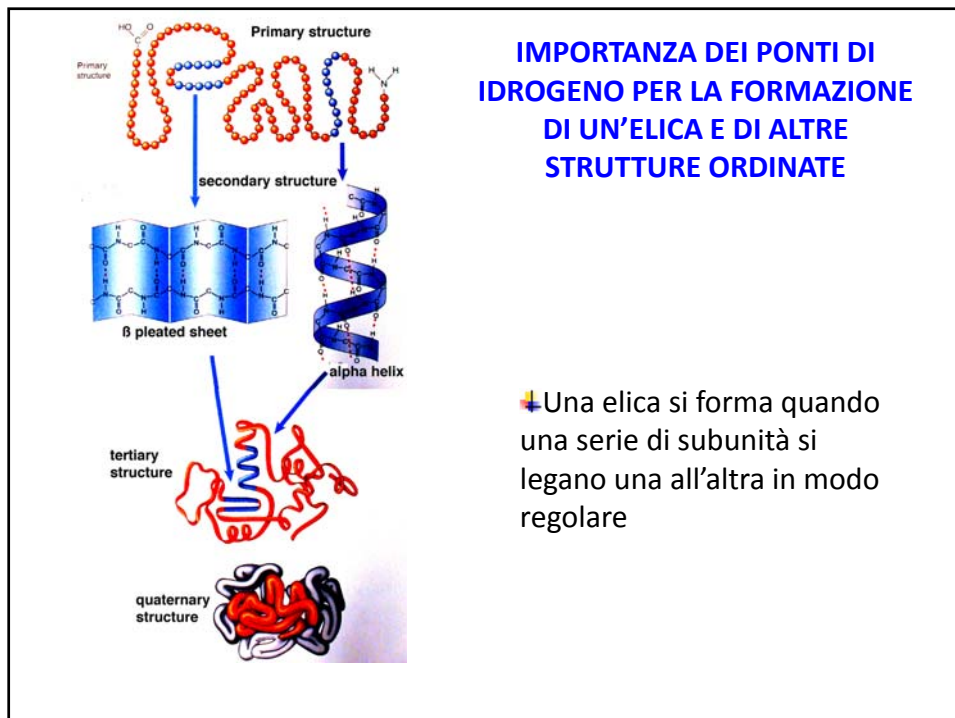


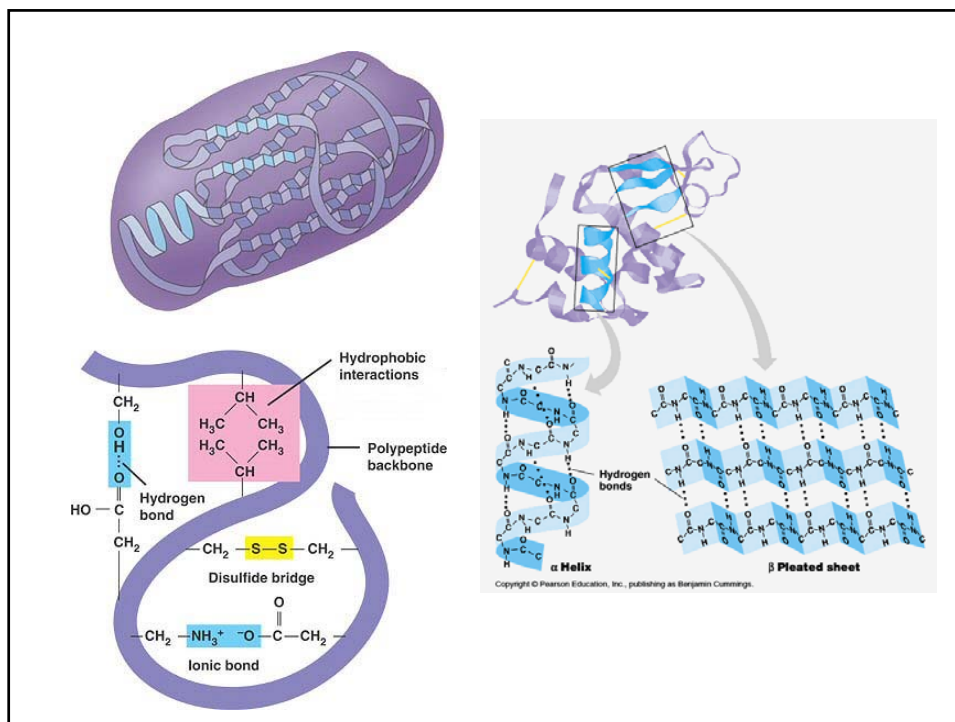
- ✚ Alla superficie della proteina questi legami parzialmente carichi possono essere prontamente neutralizzati mediante **legami di idrogeno con l'acqua**.

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

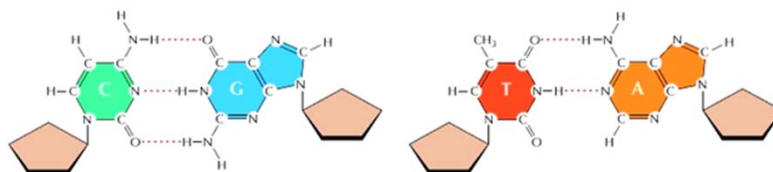
- *L'asse della proteina deve neutralizzare le sue stesse cariche parziali.*
- *I gruppi NH possono formare legami d'idrogeno con i gruppi CO, neutralizzandosi a vicenda.*
- Per costrizioni geometriche, i gruppi CO e NH dello stesso amminoacido non sono in posizione tale da poter formare ponti d'idrogeno 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





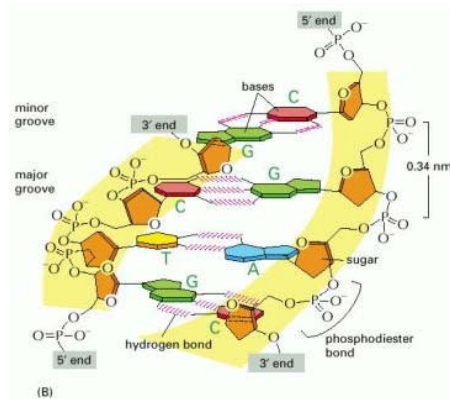
LA DOPPIA ELICA DEL DNA



Appaiamento complementare fra le basi degli acidi nucleici

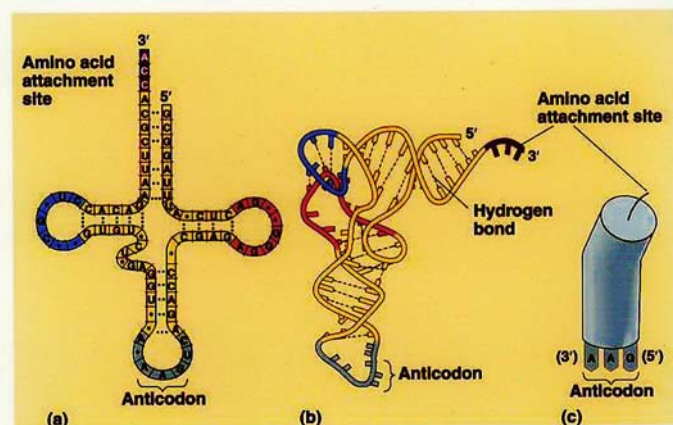
La formazione dei legami di idrogeno fra le basi dei filamenti opposti del DNA porta all'appaiamento specifico della guanina (G) con la citosina (C) e dell'adenina (A) con la timina (T)

[tp://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cooper&part=A249&rendertype=figure&id=A264](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cooper&part=A249&rendertype=figure&id=A264)



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.

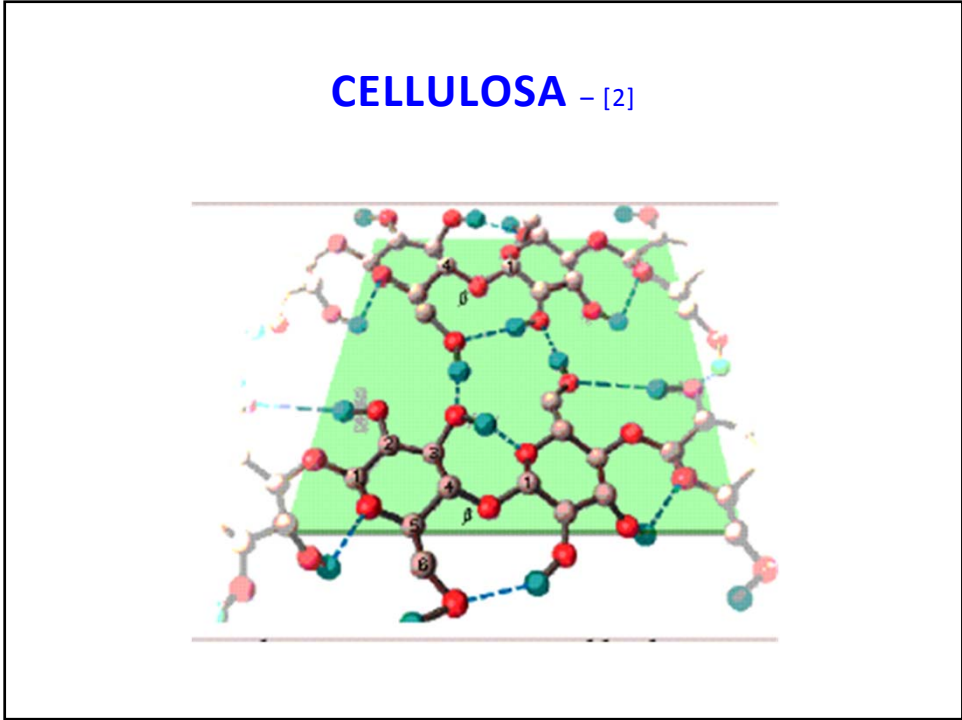
Legami di idrogeno nell'RNA



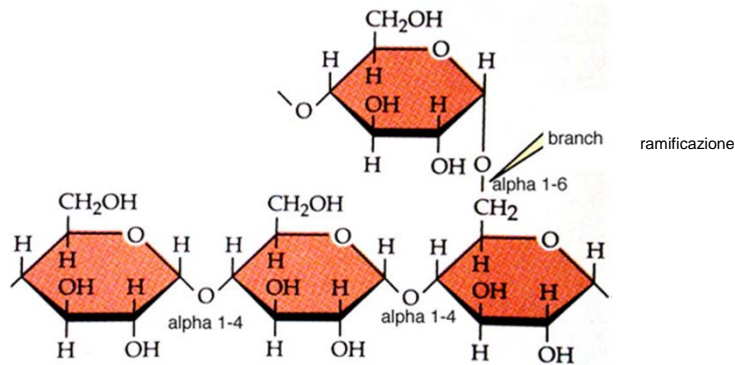
CELLULOSE - [1]

The diagram illustrates the hierarchical structure of cellulose. It starts with a leaf, zooms into plant cells showing cell walls, then focuses on cellulose microfibrils within a cell wall (0.5 μm scale). A single microfibril is shown as a bundle of cellulose molecules, which are long chains of β-glucose monomers linked by hydrogen bonds.

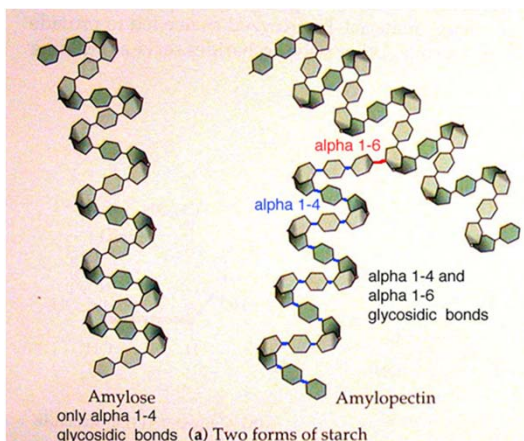
<http://bio1151.nicerweb.com/Locked/media/ch05/cellulose.html>



AMIDO - [1] (amilosio e amilopectina)



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.