

Atomi	Accoppiamento degli elettroni	Legame covalente	Energia del legame (kJ/mol)
$\text{H}\cdot + \text{H}\cdot$	$\rightarrow \text{H}:\text{H}$	$\text{H}-\text{H}$	436
$\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}} + \text{H}\cdot$	$\rightarrow \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}\text{:H}$	$\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\text{H} \\   \end{array}$	414
$\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}} + \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}$	$\rightarrow \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}\text{:}\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}\cdot$	$\begin{array}{c}   &   \\ -\text{C}- & \text{C}- \\   &   \end{array}$	343
$\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}} + \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{N}}}$	$\rightarrow \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}\text{:}\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{N}}}\cdot$	$\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\text{N} \diagup \\   \end{array}$	292
$\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}} + \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}}$	$\rightarrow \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}\text{:}\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}}\cdot$	$\begin{array}{c}   \\ -\text{C}-\text{O}- \\   \end{array}$	351
$\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}} + \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}$	$\rightarrow \overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}::\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}$	$\diagdown \text{C}=\text{C} \diagup$	615
$\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}} + \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{N}}}$	$\rightarrow \overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}::\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{N}}}$	$\diagdown \text{C}=\text{N}-$	615
$\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}} + \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}}$	$\rightarrow \overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}::\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}}$	$\diagdown \text{C}=\text{O}$	686
$\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}} + \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}}$	$\rightarrow \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}}\text{:}\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}}\cdot$	$-\text{O}-\text{O}-$	142
$\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}} + \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}}$	$\rightarrow \overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}}::\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}}$	$\text{O}=\text{O}$	402
$\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{N}}} + \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{N}}}$	$\rightarrow \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{N}}}\text{:}\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{N}}}\cdot$	$\text{N}\equiv\text{N}$	946
$\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{N}}} + \text{H}\cdot$	$\rightarrow \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{N}}}\text{:H}$	$\diagdown \text{N}-\text{H}$	393
$\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}} + \text{H}\cdot$	$\rightarrow \cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}}\text{:H}$	$-\text{O}-\text{H}$	460






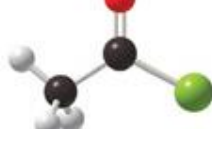
## Il carbonio può produrre legami multipli:

1. singoli con gli atomi di H
2. doppi con gli atomi di O e N
3. singoli, doppi o tripli con altri atomi di C

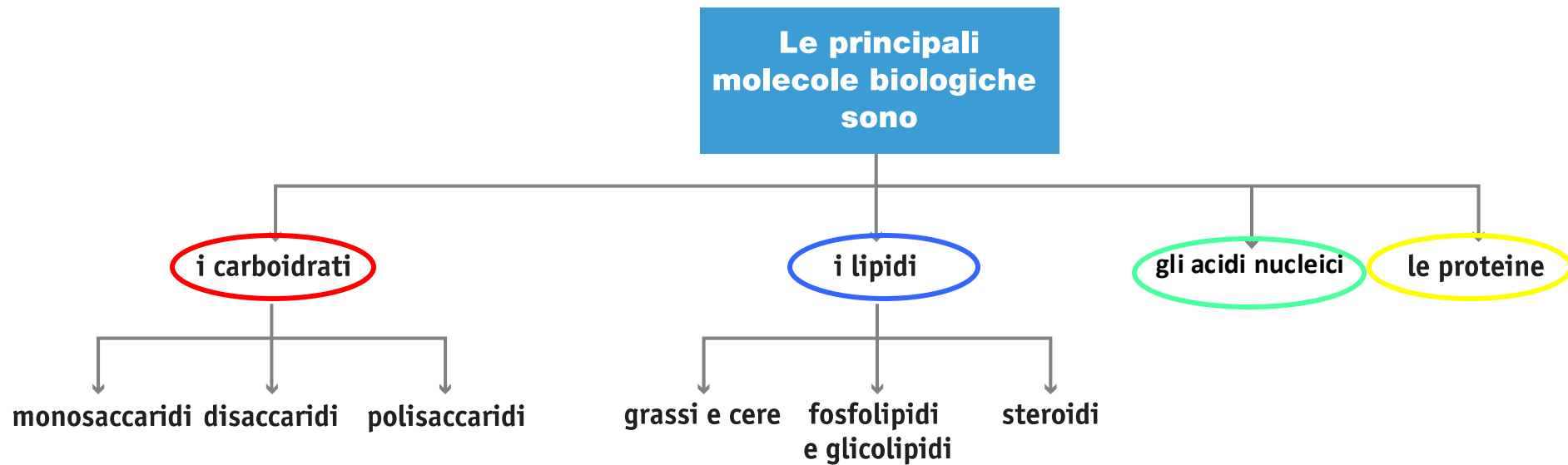
**Figura 1.6** Formazione di legami covalenti, causata dalla condivisione di coppie di elettroni.

# Functional Groups

**TABLE 3.3** Compounds Containing a C=O Group

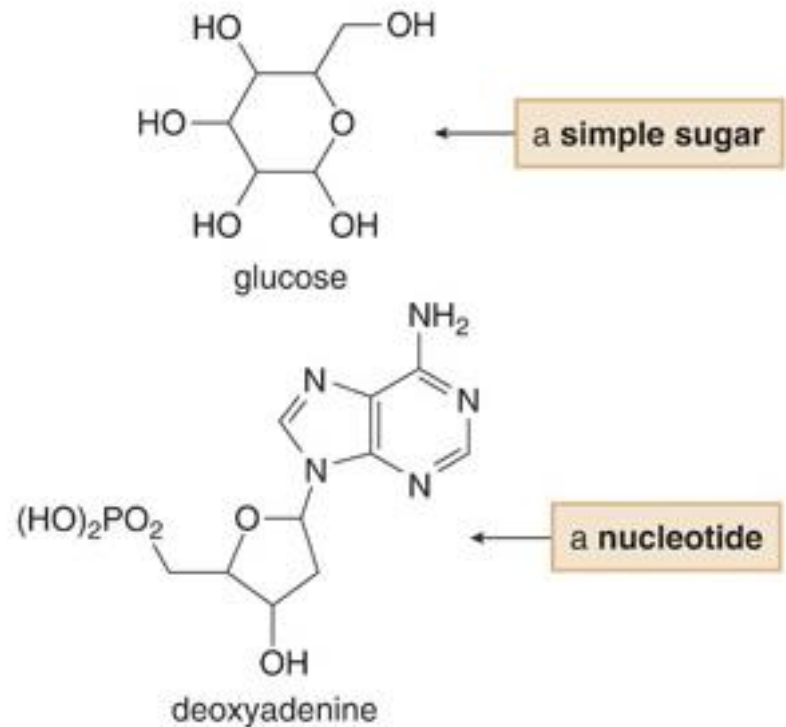
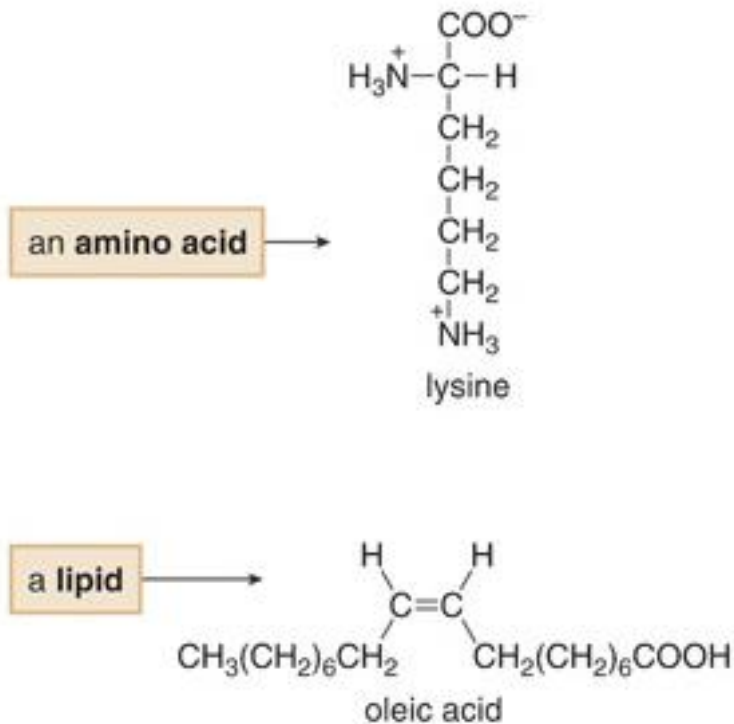
Type of compound	General structure	Example	3-D structure	Functional group
Aldehyde	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{H} \end{array}$		C=O carbonyl group
Ketone	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$		C=O carbonyl group
Carboxylic acid	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\ddot{\text{O}}\text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\ddot{\text{O}}\text{H} \end{array}$		-COOH carboxy group
Ester	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\ddot{\text{O}}\text{R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\ddot{\text{O}}\text{CH}_3 \end{array}$		-COOR
Amide	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{N}(\text{H or R})_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$		-CONH <sub>2</sub> , -CONHR, or -CONR <sub>2</sub>
Acid chloride	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\ddot{\text{C}}\text{l} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\ddot{\text{C}}\text{l} \end{array}$		-COCl

## Il Carbonio costituisce lo scheletro di tutte le classi principali di biomolecole.



# Introduction to Organic Molecules and Functional Groups Biomolecules

- Biomolecules are organic compounds found in biological systems.
- There are four main families of small molecule biomolecules:
  - amino acids, simple sugars, lipids and nucleotides
- Biomolecules often have several functional groups.

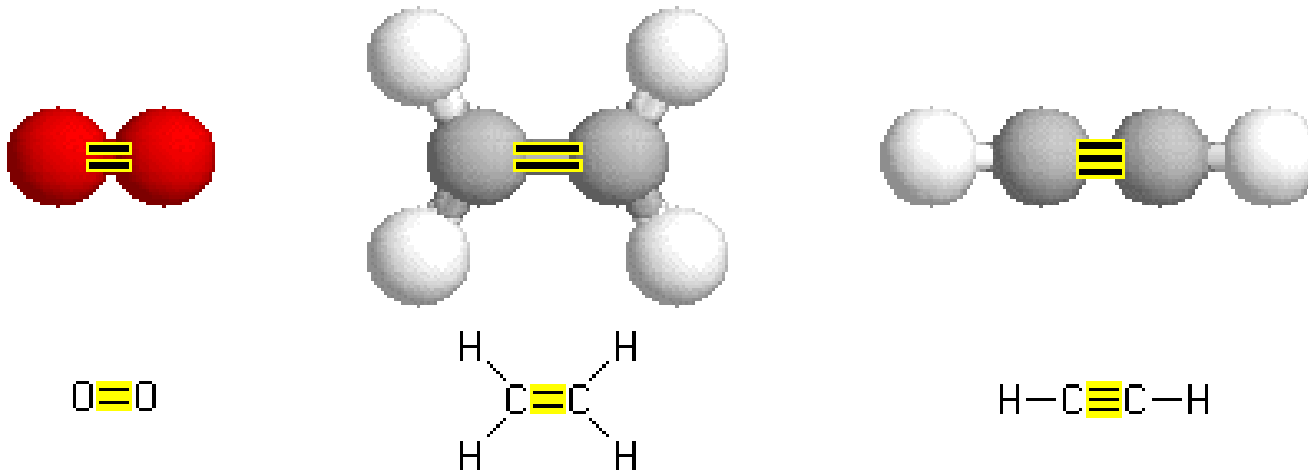


# I legami chimici: Covalenti, Ionici e non covalenti (interazioni deboli)

## 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.

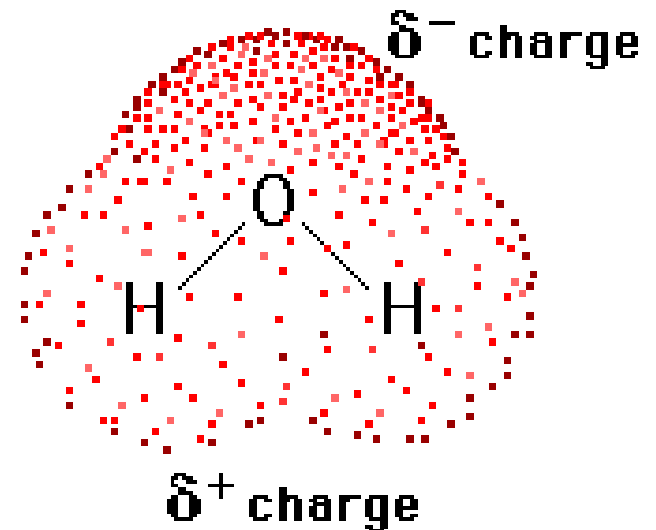


# Polarità dei legami covalenti

In particolare quando atomi di natura diversa si combinano a formare legami covalenti, la condivisione di elettroni non è equivalente. Questo dà luogo a legami covalenti polari ed asimmetrie nella distribuzione di elettroni.

In particolare, l'atomo più elettronegativo, tenderà a attrarre maggiormente verso di sé la coppia di elettroni di legame e quindi acquisirà una carica parziale negativa.

Symbol  $\delta$  = carica parziale localizzata su un atomo

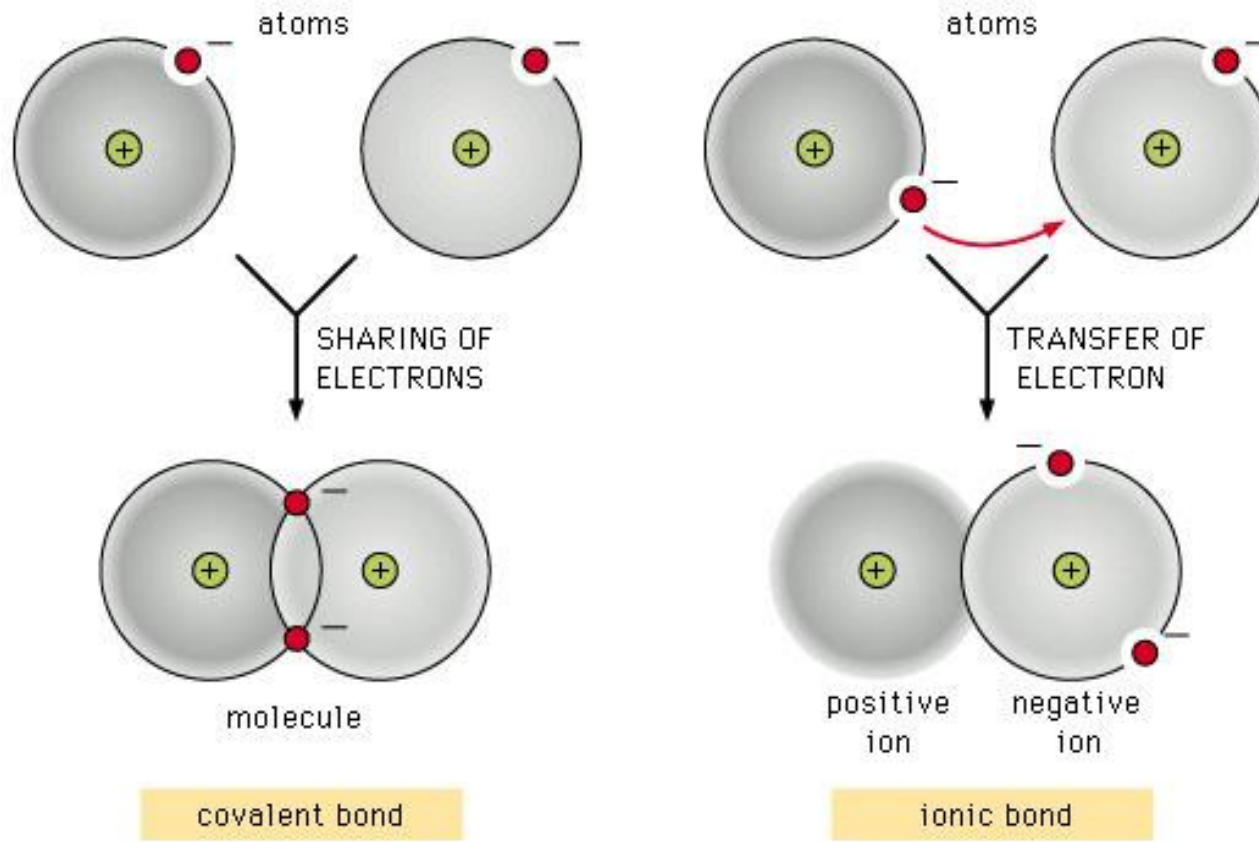


## I legami non covalenti

- Comportano la liberazione di poche kilocalorie per mole
  - Numericamente significativi  
(in un macrosistema complesso diventano significativi)
  - Non statici (direzionali ma con ridotti vincoli geometrici)
1. Legami idrogeno
  2. Interazioni Ioniche
  3. Interazioni dipole-dipole (di Van der Waals)
  
  4. Effetto Idrofobico

# Legame ionico

Quando gli atomi legati hanno un'elettronegatività molto diversa, gli elettroni del legame non sono mai condivisi. Atomi di questa natura si trovano in forma ionica.



©1998 GARLAND PUBLISHING



Le interazioni ioniche risultano dall'attrazione di un ione carico positivamente (catione) verso un ione carico negativamente (anione).

Al contrario delle interazioni covalenti, le interazioni ioniche non hanno un orientamento geometrico fisso.

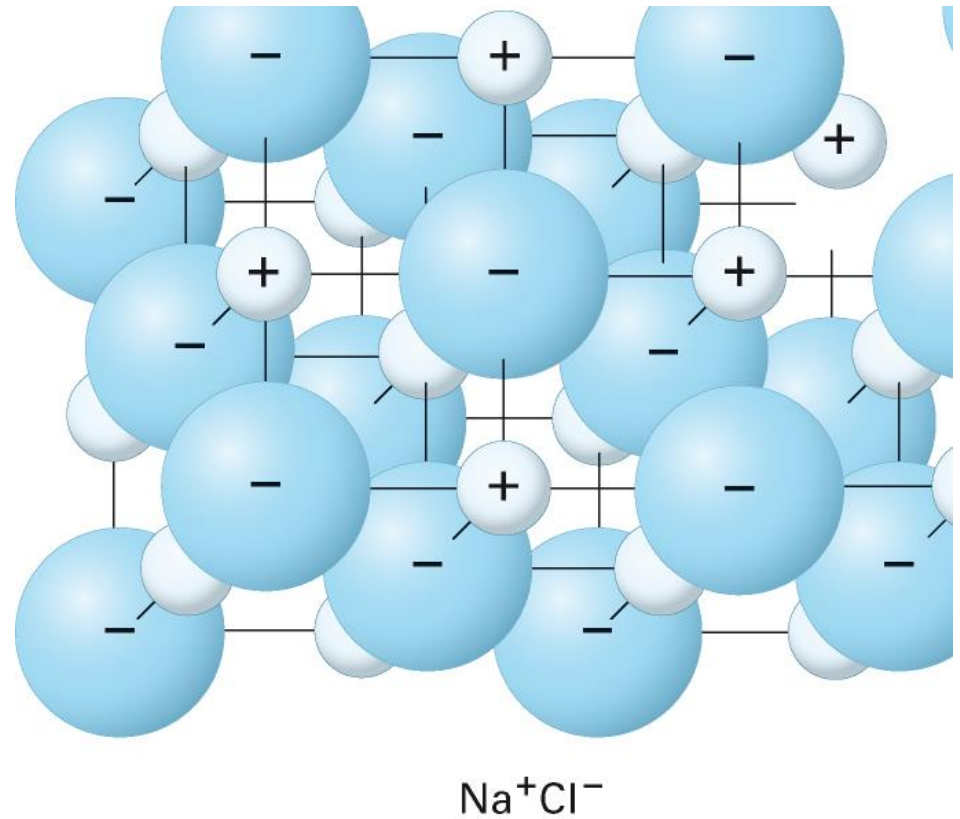
Il campo elettrostatico attorno ad un ione è uniforme in tutte le direzioni.

Dipendono dalla costante dielettrica del mezzo:  $F = Q_1 * Q_2 / \epsilon r^2$

$\epsilon$  = costante dielettrica

Q = carica

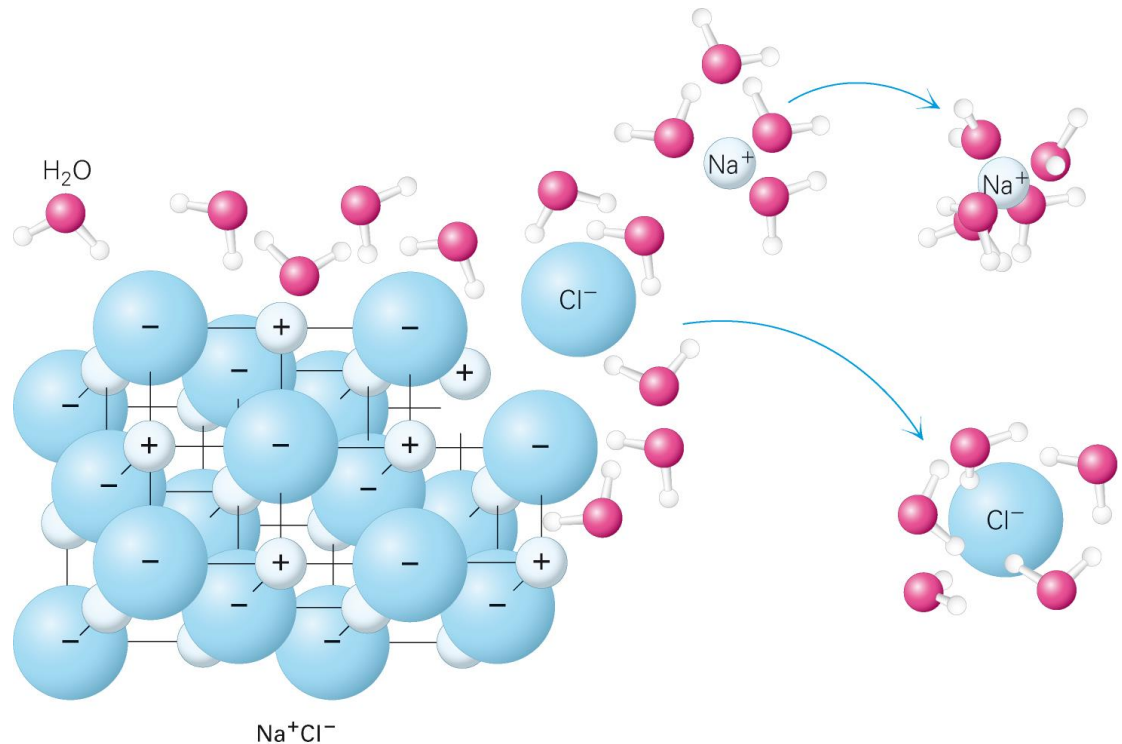
r = distanza tra le cariche

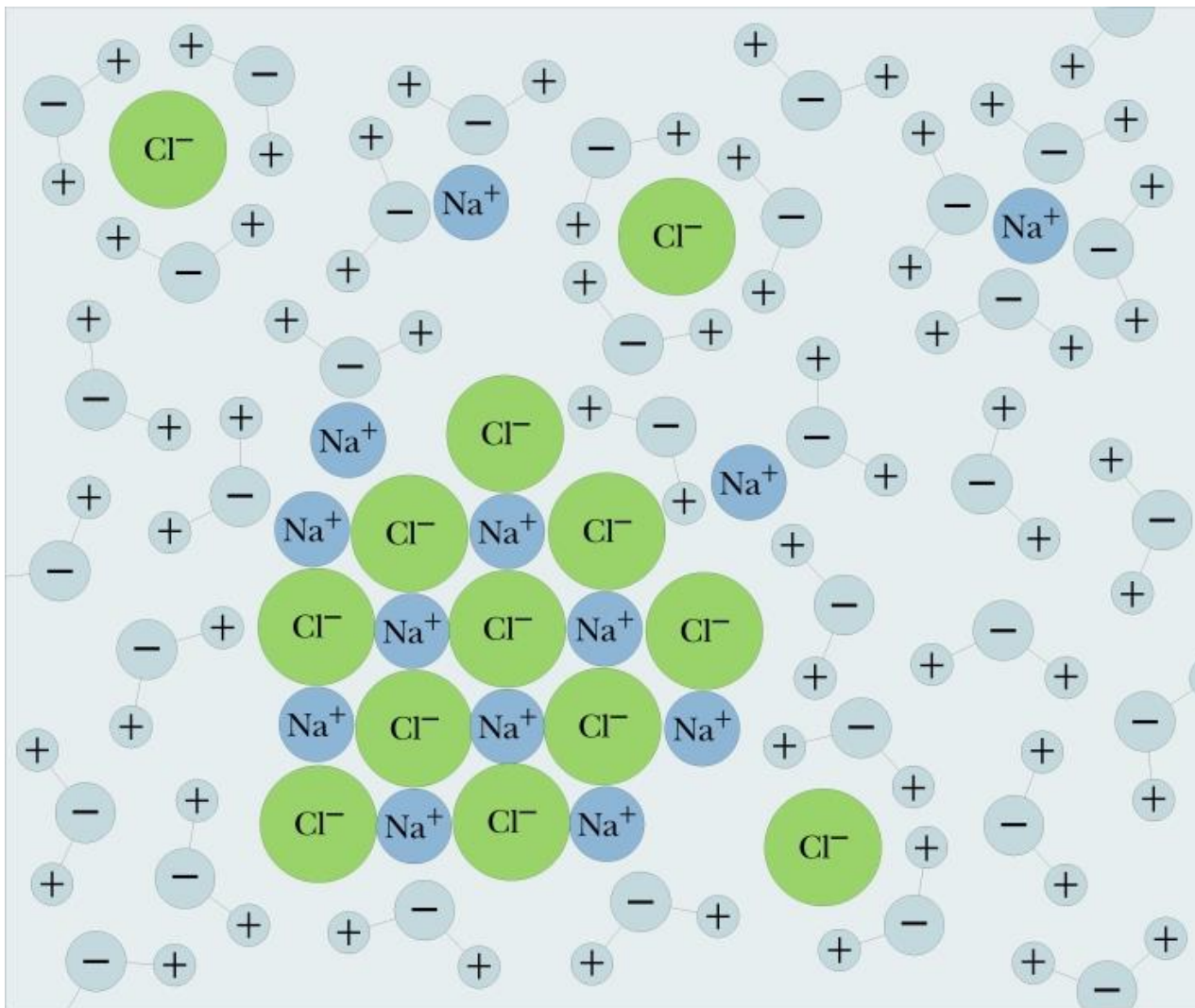


Quando i solidi ionici vengono sciolti in acqua, gli ioni si separano uno dall'altro e sono stabilizzati dalle loro interazioni con le molecole di acqua.

In soluzione acquosa, gli ioni semplici (es.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ) sono idratati, circondati da uno strato stabile di molecole di acqua mantenuto da interazioni fra l'ione centrale e l'estremità di carica opposta del dipolo dell'acqua.

La maggior parte dei composti ionici si scioglie in acqua in quanto l'energia di idratazione è superiore all'energia che stabilizza gli ioni nel reticolo cristallino e l'acqua ha un elevato potere di solvatazione (ha a che fare con la sua elevata costante dielettrica).





**Figura 2.4.** Le sfere di idratazione che circondano gli ioni in soluzione. Le molecole d'acqua si orientano in modo tale che le cariche elettriche degli ioni siano circondate dai dipoli dell'acqua. Per gli ioni positivi (cationi) la carica parziale negativa dell'atomo di ossigeno dell' $\text{H}_2\text{O}$  è rivolta verso lo ione nella soluzione. Gli ioni carichi negativamente (anioni) attraggono le cariche parziali positive degli idrogeni dell'acqua che crea la loro sfera di idratazione.

## \* **Interazioni Attrattive**

### \* **Legami Idrogeno**

### \* **Interazioni Ioniche**

### \* **Dipolo / Dipolo o Dipolo indotto**

**(collettivamente con il nome di Van der Waals; singolarmente.....  
Keesom, Debye and London)**

- \* Polarizzazioni permanenti o temporanee di carica/legame indotte che causano attrazione tra cariche opposte
- \*  $E \sim -A/r^6$  (A costante, tipicamente  $\sim 0.1$  kcal/mol): interazioni deboli interazioni dinamiche a corto raggio, presenti in modo ubiquitario

## \* **Interazioni Repulsive**

**Le interazioni repulsive si verificano quando due atomi raggiungono distanze inferiori al loro raggio di Van der Waals:**

H  $\sim$  1.0 Å   C  $\sim$  1.8 Å   N  $\sim$  1.5 Å   O  $\sim$  1.4 Å   P  $\sim$  2.1 Å   S  $\sim$  2.0 Å

# Descrizione

## Permanenti

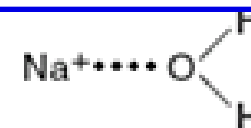
Forze ione  
dipolo



Carica dello ione-carica  
del dipolo

Energia  
KJ/mol

esempi

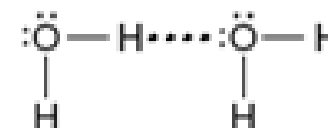


Forze di legame  
idrogeno

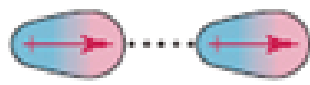


Legame polare con  
carica H-dipolo  
(alta elettronegatività di  
N, O, F)

10-40



Forze dipolo-  
dipolo



Cariche dei dipoli

5-25



Forze ione-  
dipolo indotto



Carica dello ione-  
nuvola elettronica  
polarizzabile

3-15



Forze dipolo-  
dipolo indotto



Carica del dipolo-  
nuvola elettronica  
polarizzabile

2-10



Forze di  
dispersione  
(forze di London)



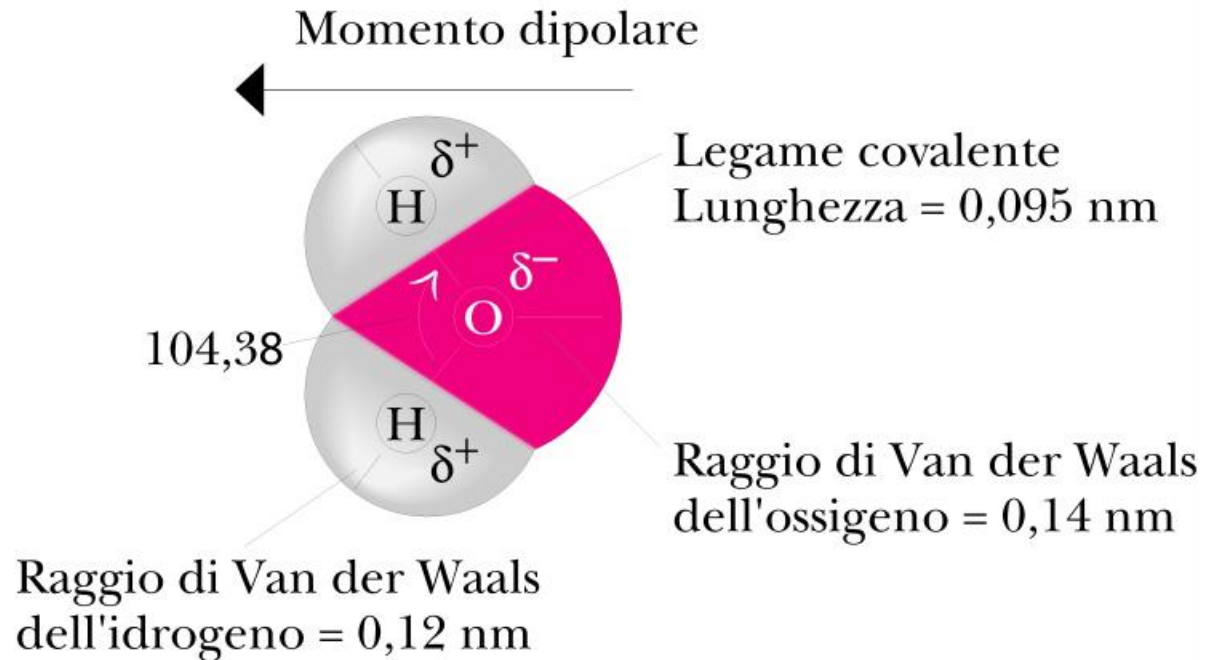
Nuvole elettroniche  
polarizzabili

0,05-40



## Indotti

# Le proprietà dell'H<sub>2</sub>O



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

L'atomo di ossigeno porta due coppie di elettroni (doppietti solitari) non coinvolte in legami, che occupano due dei suoi orbitali più esterni (orbitali di valenza).

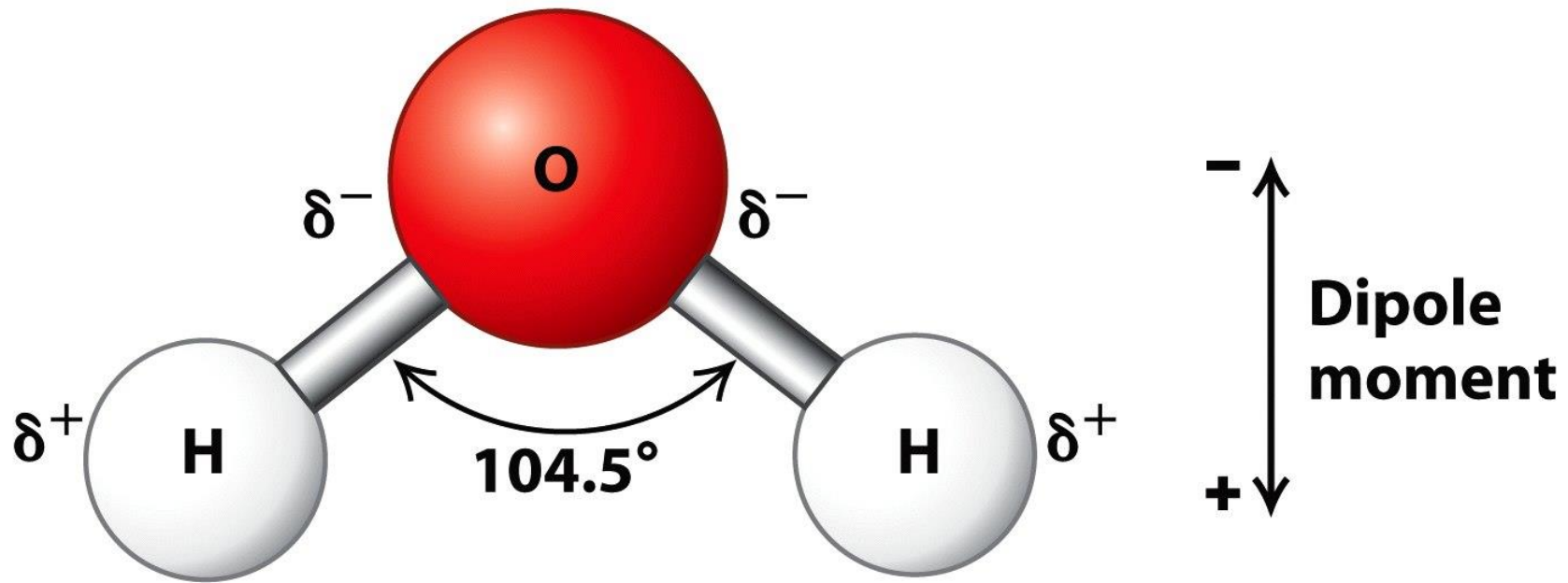
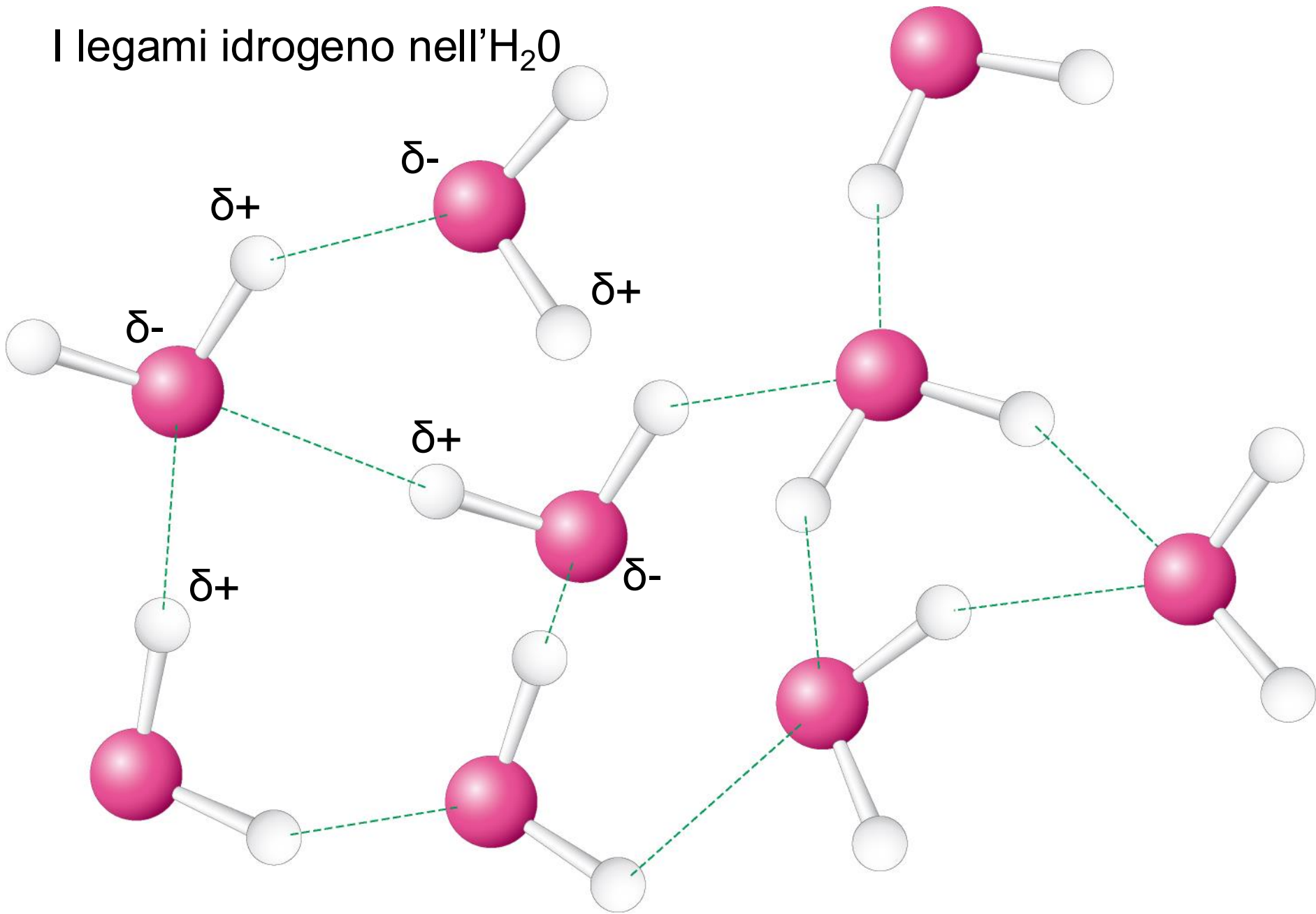


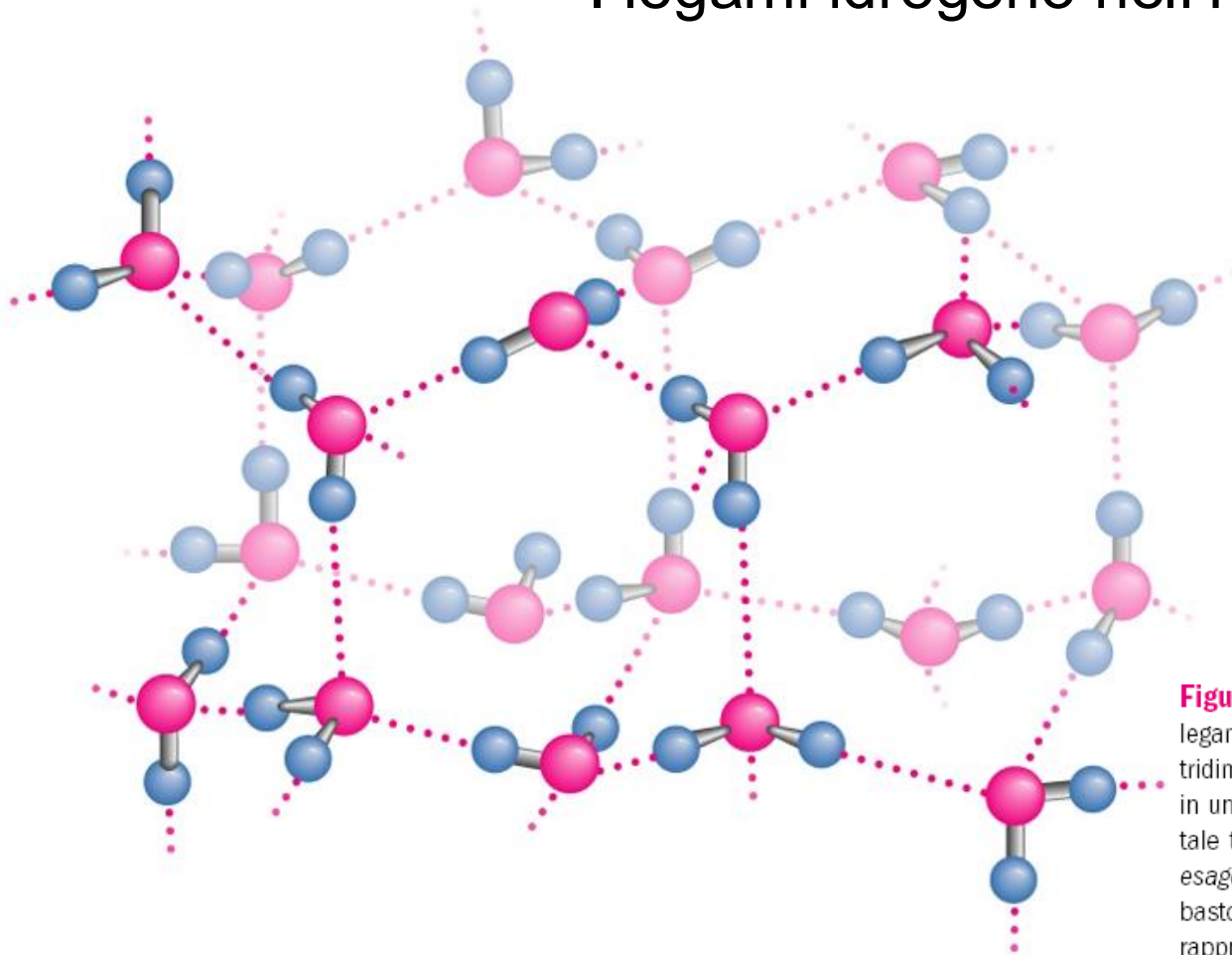
Figure 2-5  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
© 2008 W.H. Freeman and Company

# I legami idrogeno nell'H<sub>2</sub>O





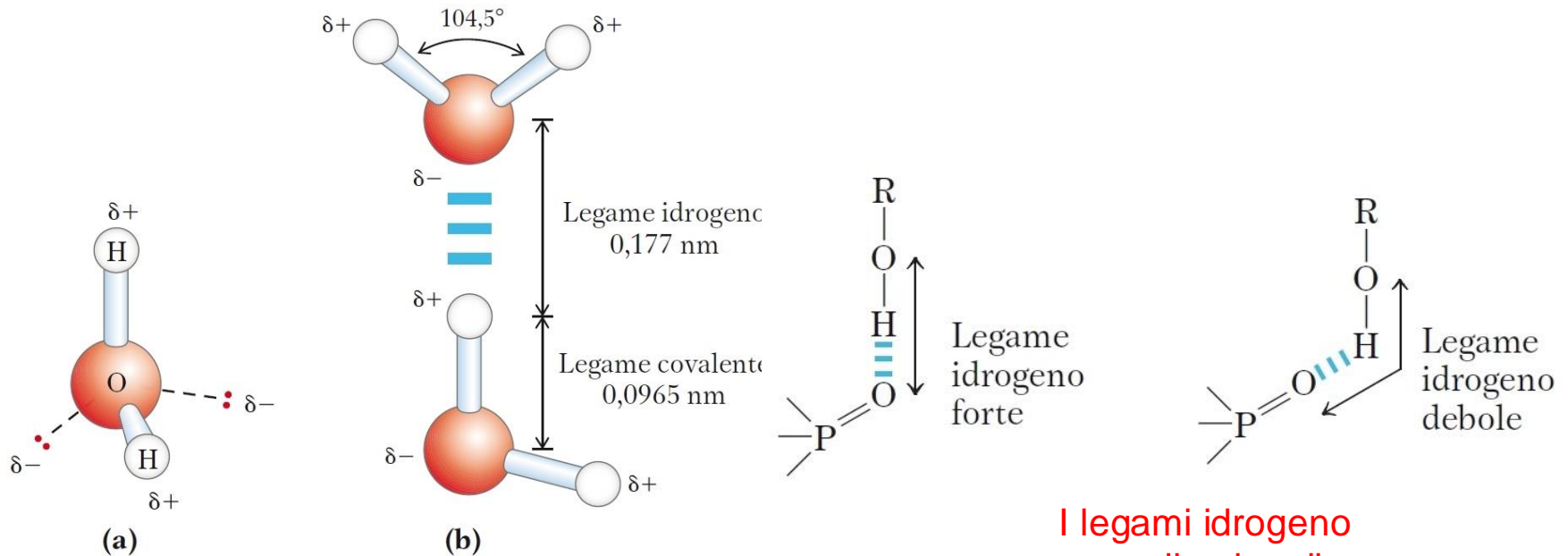
# I legami idrogeno nell'H<sub>2</sub>O



**Figura 2.2** La struttura del ghiaccio comune. I legami a idrogeno nel ghiaccio formano una rete tridimensionale. Il minore numero di molecole chiuse in un anello di legami a idrogeno è sei, per questo tale tipo di struttura porta il nome di *ghiaccio esagonale*. I legami covalenti sono rappresentati da bastoncini mentre i legami a idrogeno sono rappresentati come linee tratteggiate. La preferenza direzionale dei legami a H produce un reticolo piuttosto aperto per l'acqua cristallina e, di conseguenza, una bassa densità dello stato solido. La distanza tra gli atomi di ossigeno vicini legati da un legame a idrogeno è di 0,274 nm. Poiché il legame covalente H—O è di 0,095 nm, il legame a idrogeno nel ghiaccio è di 0,18 nm.

I **legami idrogeno** sono legami deboli (1-12 Kcal/mol) che derivano dall'attrazione tra un atomo molto elettronegativo (O, N, S) ed un atomo di idrogeno a sua volta legato ad un secondo atomo molto elettronegativo (O, N, S, etc.).

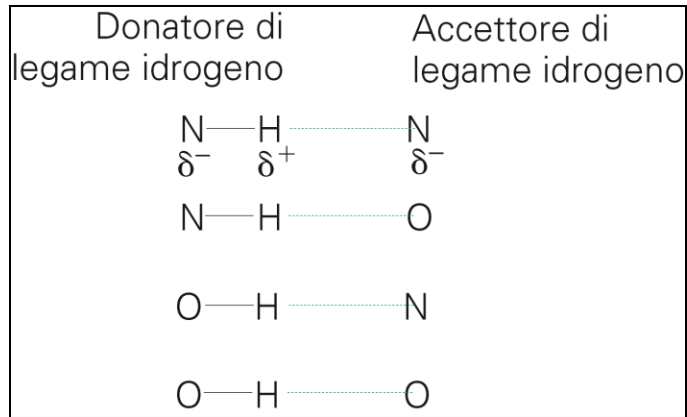
Ad esempio, riguardano sia l'interazione tra molecole d'H<sub>2</sub>O (circa 5 Kcal/mol) che dell'H<sub>2</sub>O con altre molecole che includono gruppi con le medesime caratteristiche. Determinano la solubilità di molti composti polari in acqua.



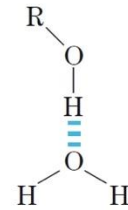
**I legami idrogeno (H-bonds) dell' H<sub>2</sub>O hanno distanze tipiche di 1.8 Å (0.18 nm)**

**I legami idrogeno sono direzionali**

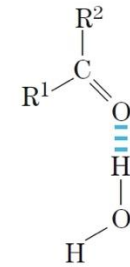
# I TIPI PIU' COMUNI DI LEGAMI IDROGENO NEI VIVENTI



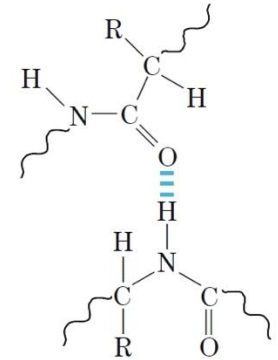
Tra il gruppo ossidrilico di un alcol e l'acqua



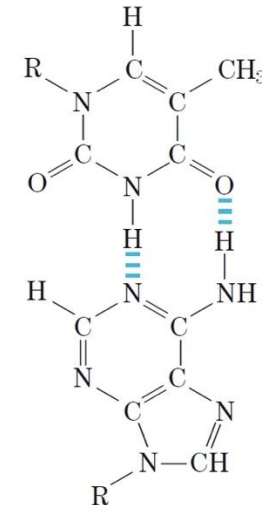
Tra il gruppo carbonilico di un chetone e l'acqua



Tra due gruppi peptidici nei polipeptidi

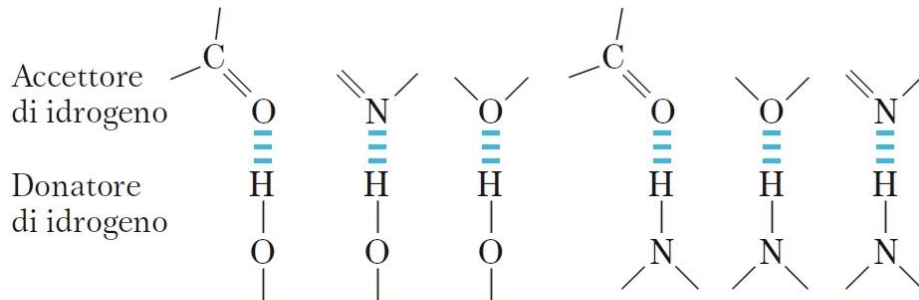


Tra due basi complementari di DNA



Timina

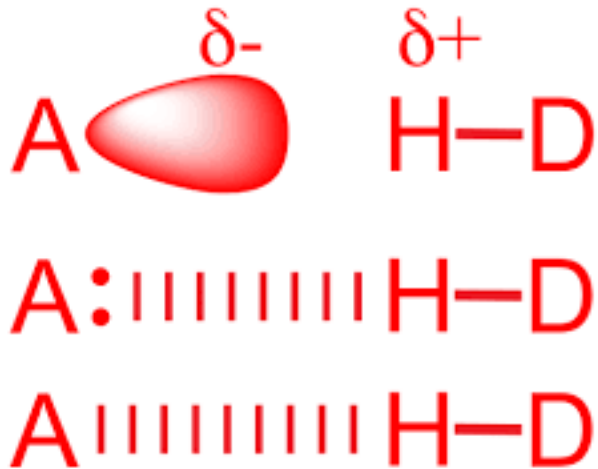
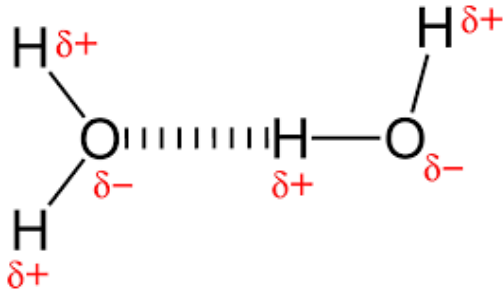
Adenina



**Figura 2.3** I tipi più comuni di legami idrogeno nei sistemi biologici. L'accettore di idrogeno è di solito ossigeno o azoto, il donatore di idrogeno è un altro atomo elettronegativo.

# HYDROGEN -BONDS

Acceptor ————— Donor



# H-BOND DONORS

## Proteins:

Peptide bonds

Side chains (HO/HS/HN)

## Nucleic Acids:

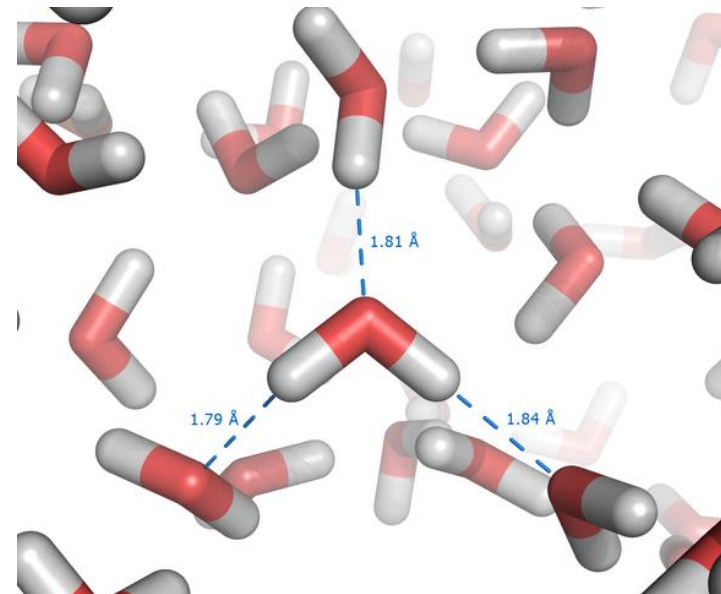
Base (HN)

Phosphoribose (HO)

## Ligands:

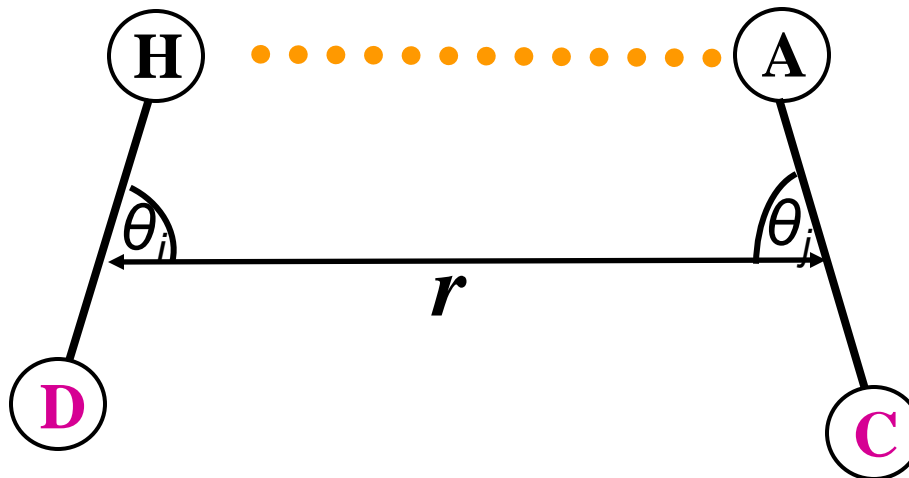
(HO/HN/HS)

Solvent (HO)



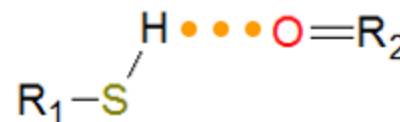
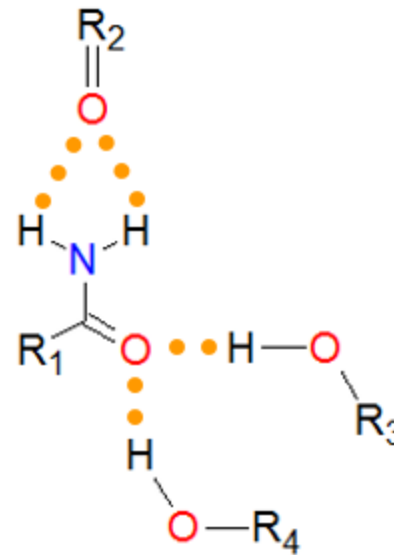
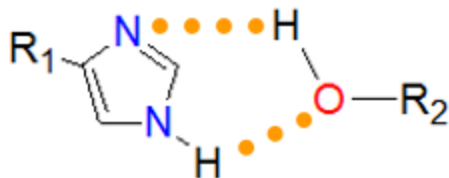
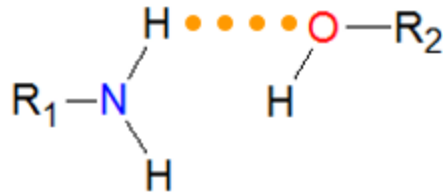
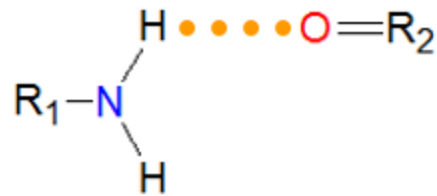
- **Hydrogen bonds/ legami H:**

- Come le interazioni ioniche, i legami idrogeno dipendono da  **$q$ ,  $r$ , ed  $\epsilon$  (costante dielettrica del mezzo)**
- Diversamente dalle interazioni ioniche, i legami idrogeno dipendono fortemente dalla **geometria di legame**
- Sono più deboli e più frtamente dipendenti dalla distanza rispetto alle interazioni ioniche ( **$r^3$  rispetto ad  $r$** )



# Legami H esempi

- **Distanze tipiche osservate nelle biomolecole**



Typical distances:

D--A: 2.8-3.0 Å

H--A: ~1.8-2 Å

## HYDROGEN BONDS

As already described for water (see Panel 2-2, pp. 50-51)

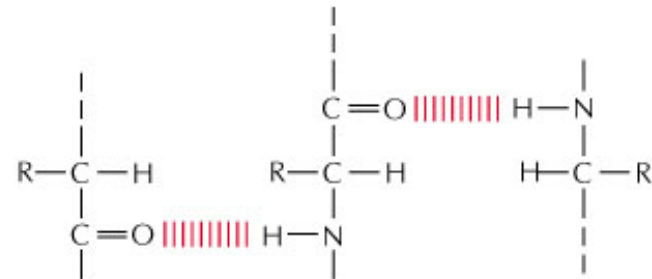
hydrogen bonds form when a hydrogen atom is "sandwiched" between two electron-attracting atoms (usually oxygen or nitrogen).

Hydrogen bonds are strongest when the three atoms are in a straight line:

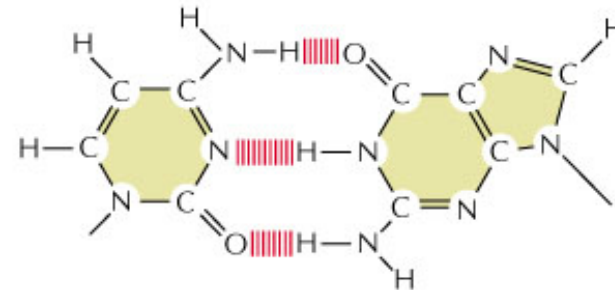


Examples in macromolecules:

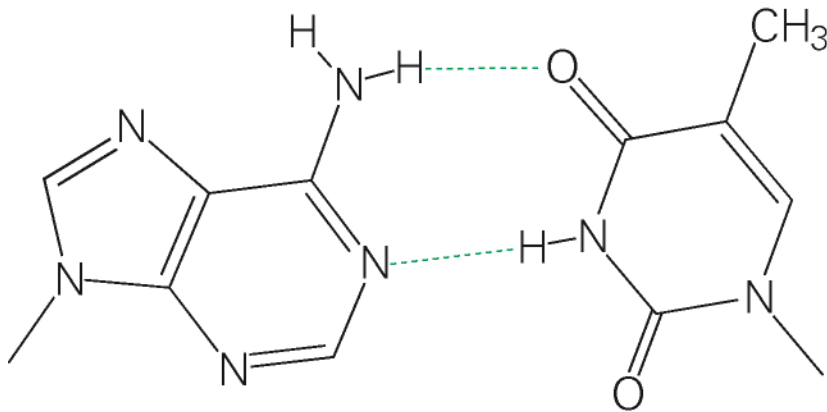
Amino acids in polypeptide chains hydrogen-bonded together.



Two bases, G and C, hydrogen-bonded in DNA or RNA.

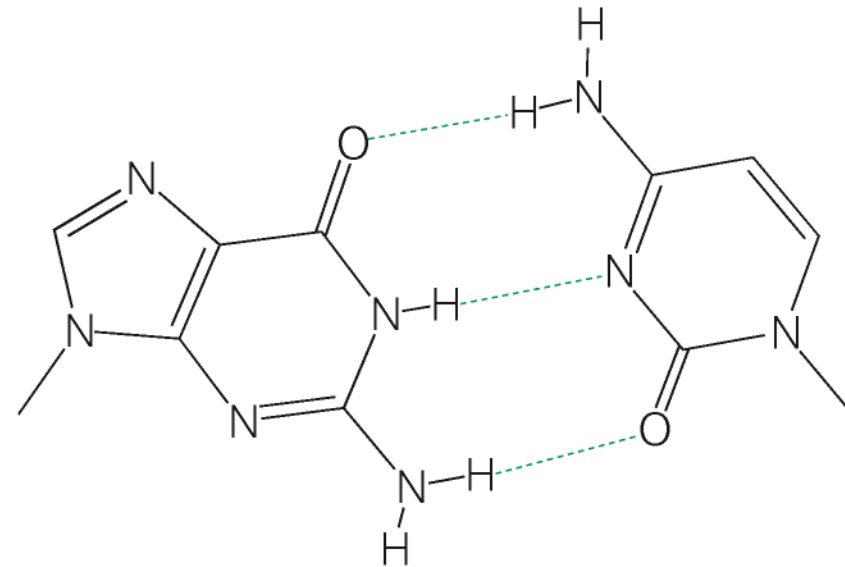


# I legami idrogeno negli acidi nucleici



Adenina (A)

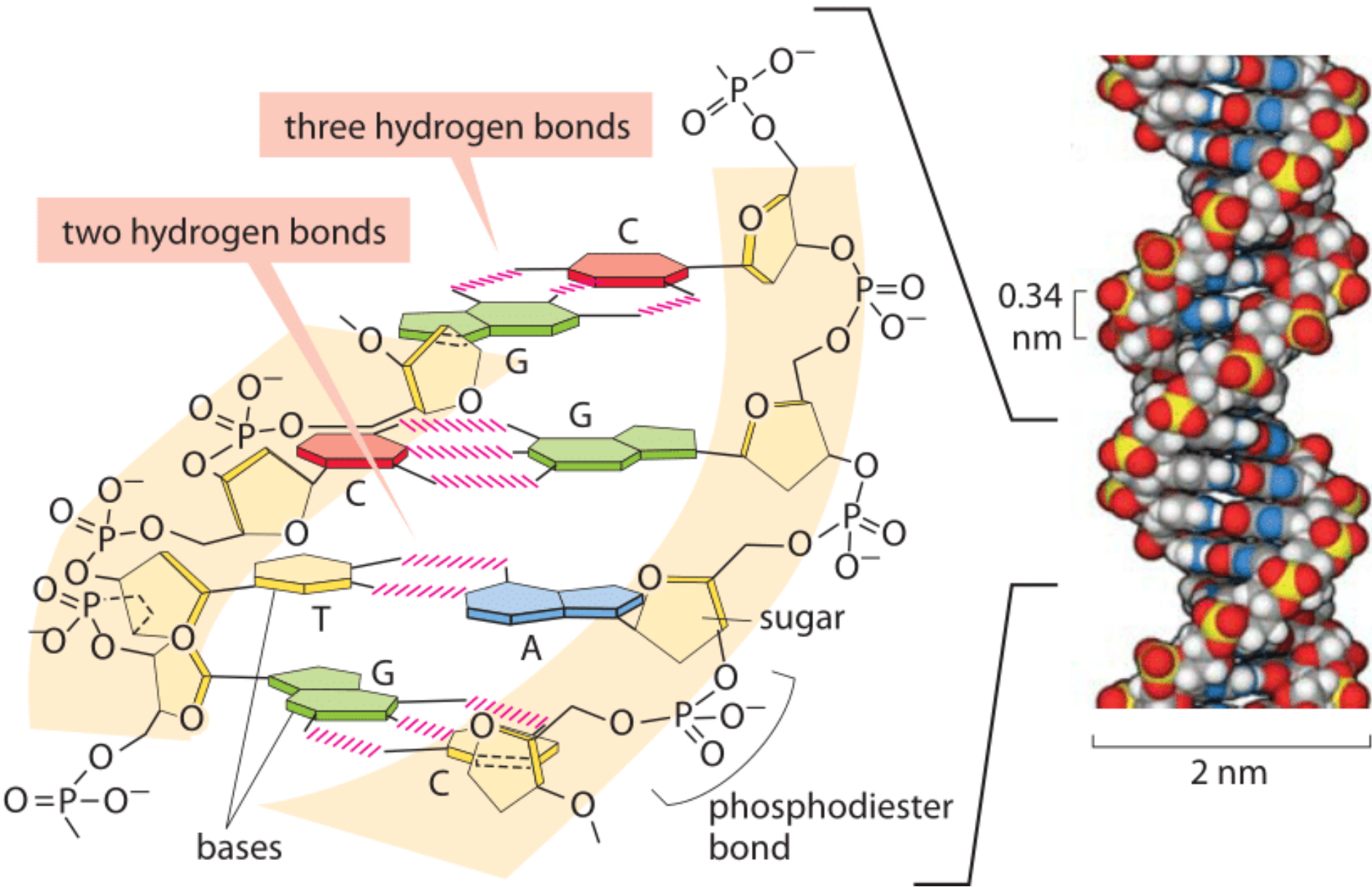
Timina (T)



Guanina (G)

Citosina (C)



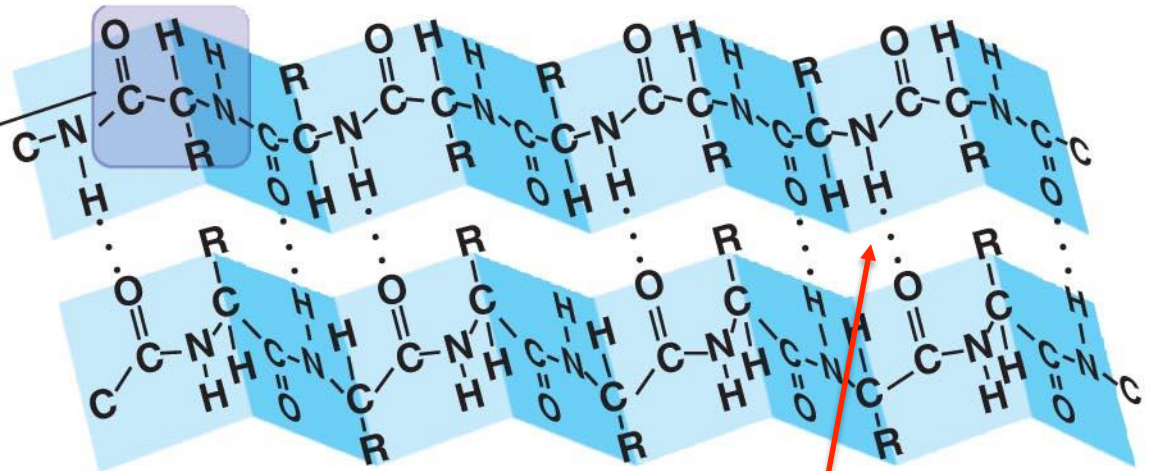




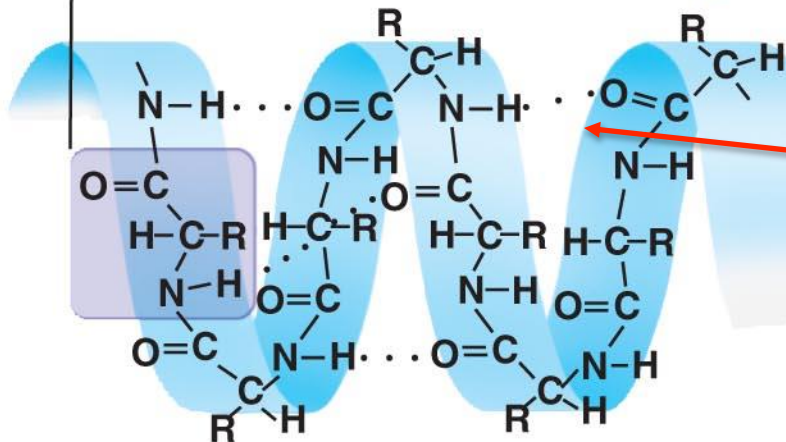
# HYDROGEN -BONDS in proteins secondary structures

## Secondary Structure

$\beta$  pleated sheet



Examples of amino acid subunits



$\alpha$  helix

**H-BONDS involving main chain peptide bonds**

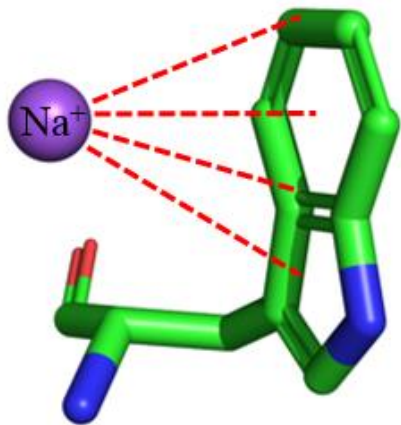
# Electrostatic interactions

**TABLE 1.3** Less common yet important electrostatic interactions found in proteins.

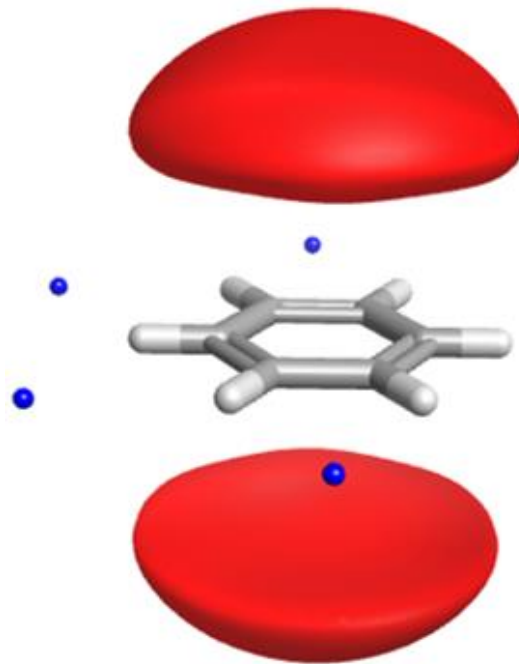
Chemical species	Interaction	Interaction features
Aromatic rings	$\pi$ - $\pi$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Involves two aromatic rings</li> <li>• Occurs between partially negative and partially positive regions in the rings</li> <li>• Highly geometry-dependent</li> </ul>
	cation- $\pi$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Often involve cationic metals</li> </ul>
	$\pi$ hydrogen bonds	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The <math>\pi</math> electrons serve as the hydrogen bond acceptors</li> <li>• Weaker, yet geometrically more flexible than standard hydrogen bonds</li> </ul>
Sulfur and thiol	Hydrogen bonds	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Involve the thiol (SH) group as a weak donor</li> <li>• May involve the two sulfur lone pairs as very weak acceptors</li> </ul>
	Thiol- $\pi$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Involve dipole-dipole interactions</li> <li>• May also involve interactions between the <math>\pi</math> electrons and the sulfur's low-lying <math>\sigma^*</math> orbitals</li> <li>• Highly geometry-dependent</li> </ul>
Lone electrons	$n \rightarrow \pi^*$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Involves the lone electrons of electronegative atoms and the antibonding orbitals of other atoms</li> <li>• Estimated energy: ~5%-25% of a standard hydrogen bond</li> </ul>
Halogens	X-bonds	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electrostatic, occurring between a C-Cl/Br/I group and an electron-dense species (fully or completely charged)</li> <li>• Involve the internal dipole in the carbon-bound halogen</li> <li>• Strength depends on halogen: Cl &lt; Br &lt; I</li> </ul>

# Interazioni dipolari/elettrostatiche

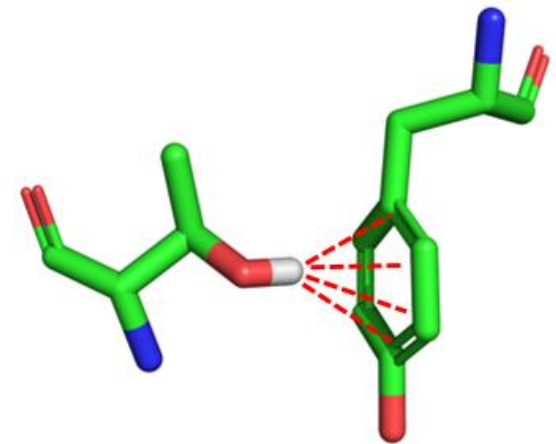
- $\pi$  (aromatic) interactions



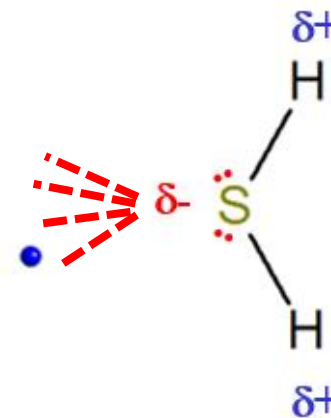
Ion-dipole



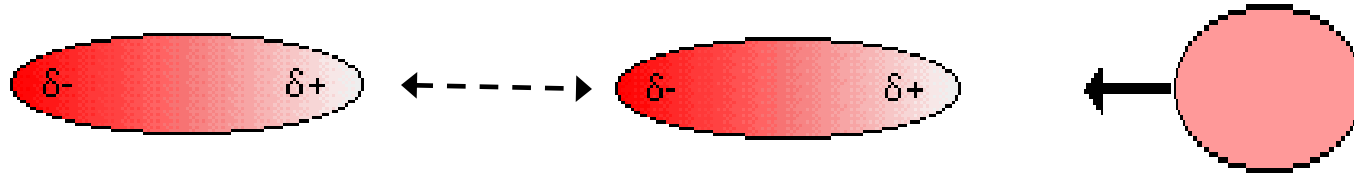
Dipole-dipole



Dipole-dipole

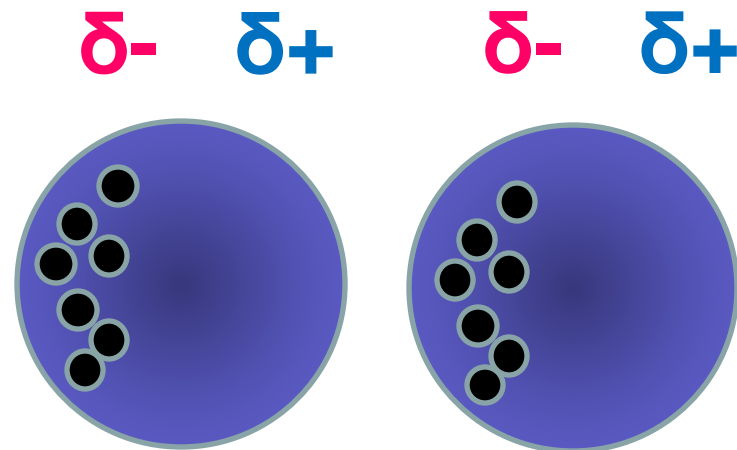


# Legami di van der Waals



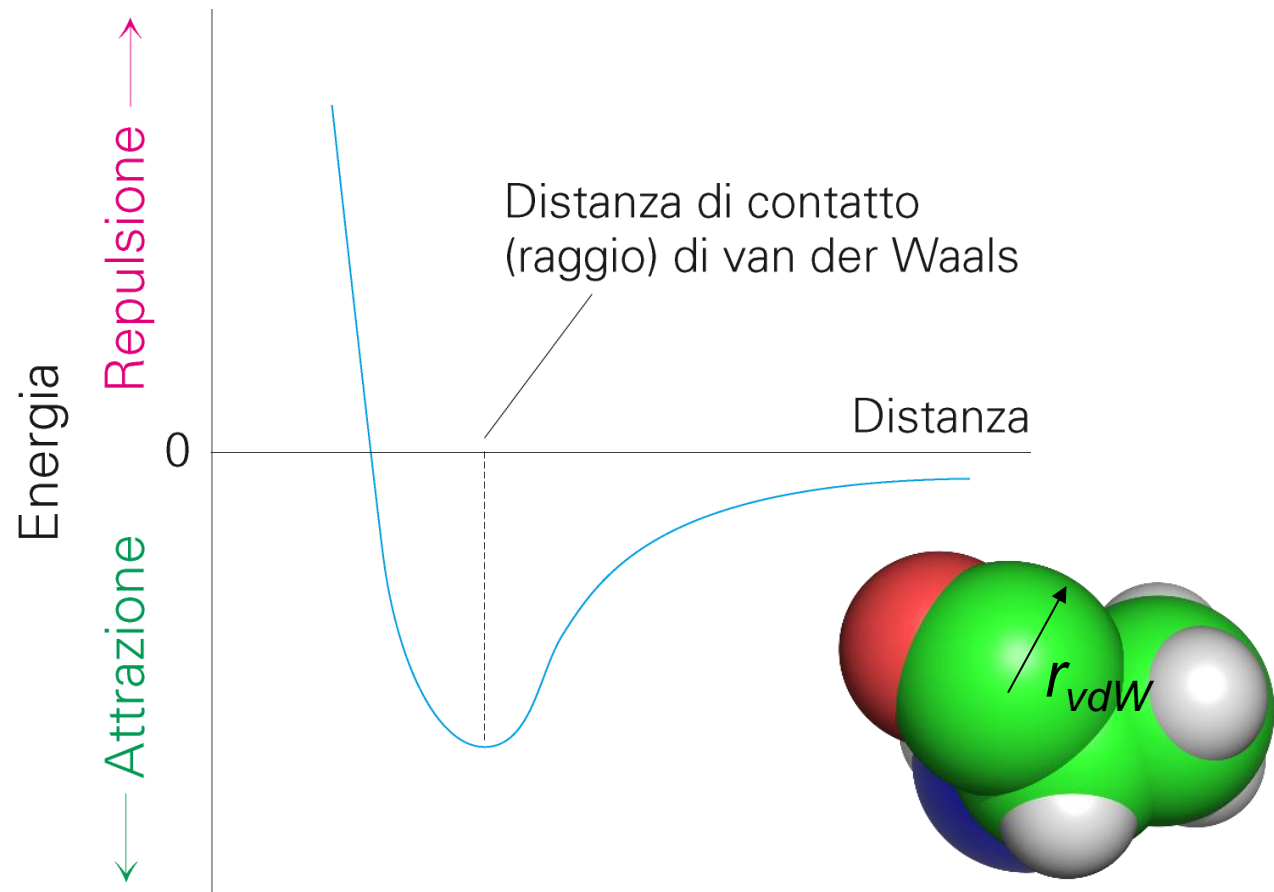
I dipoli permanenti o transitori (=temporanee perturbazioni/fluttuazioni) che si instaurano nelle nubi elettroniche di ogni atomo danno origine a deboli forze di attrazione, le **interazioni di van der Waals**.

DISTANZE TIPICHE NEI LEGAMI DI VAN DEER WAALS: 3-4 ANGSTROM  
ENERGIE ASSOCIATE: 0.5-1 Kcal/mol



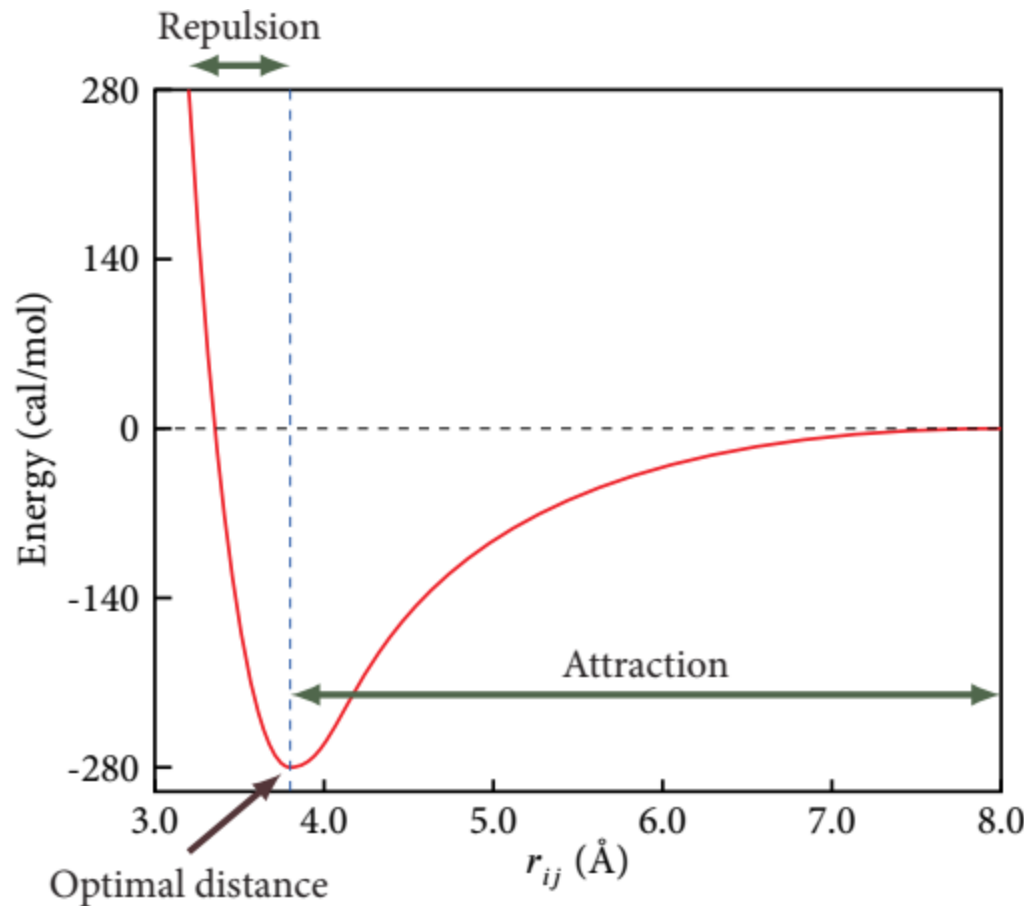
Ogni atomo ha un tipico raggio di van der Waals, che corrisponde alla distanza alla quale le interazioni di van der Waals tra atomi risultano ottimali.

Dato che gli atomi si respingono reciprocamente se sono sufficientemente vicini da causare la sovrapposizione dei loro gusci elettronici esterni, il raggio di van der Waals costituisce una misura delle dimensioni della nube elettronica che circonda un atomo.



# Interazioni di van der Waals (forze di Dispersione)

- Fortemente dipendenti dalla distanza



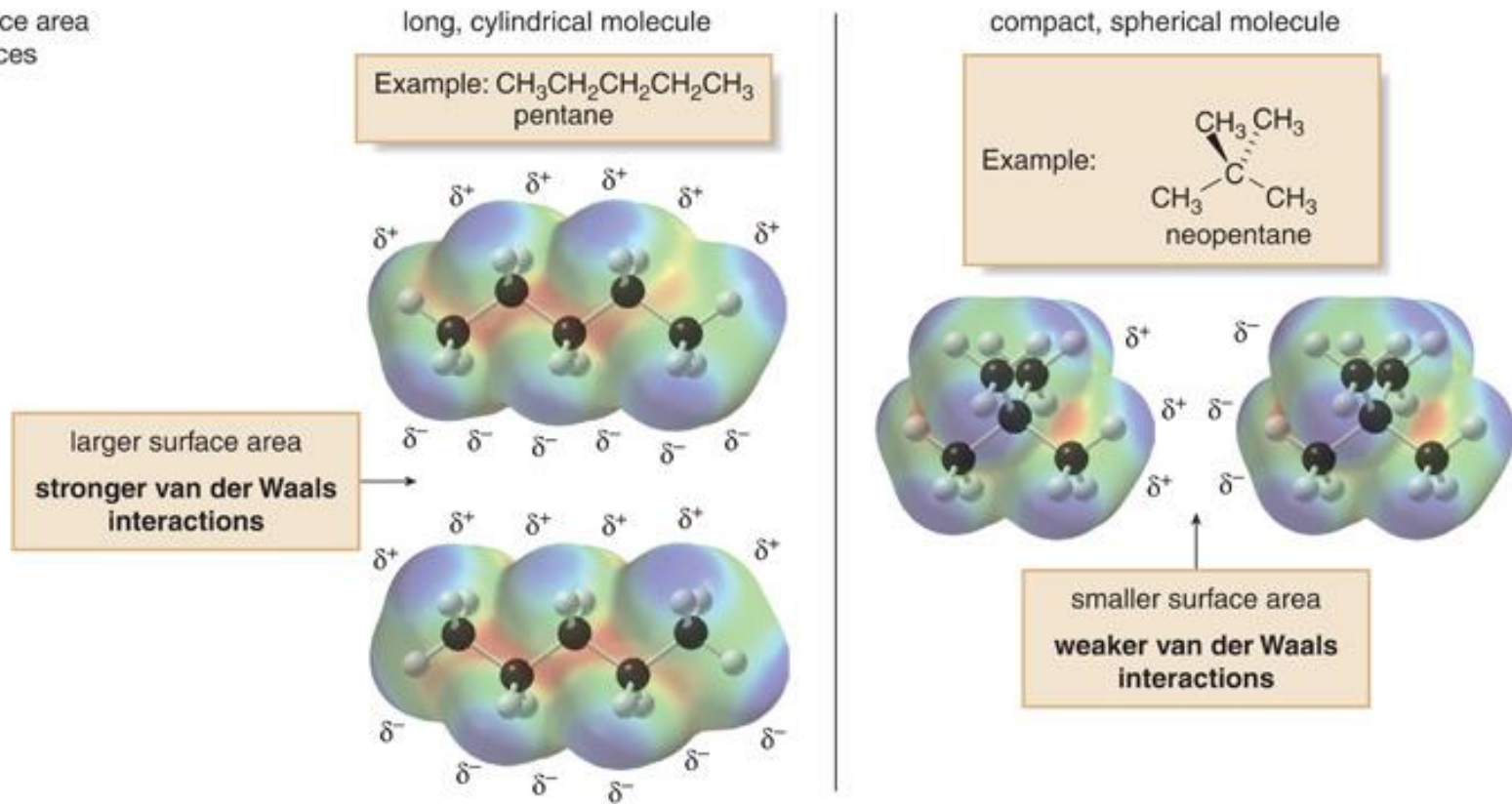
$$E_{vdW} \approx \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6}$$



# Interazioni Intermolecolari deboli e temporaneamente indotte

- Tutti i composti mostrano / sono soggetti a questo tipo di interazioni
- La superficie/L'ingombro delle molecole determina anche l'estensione delle interazioni che le molecole possono stabilire e l'entità/la forza della medesima.

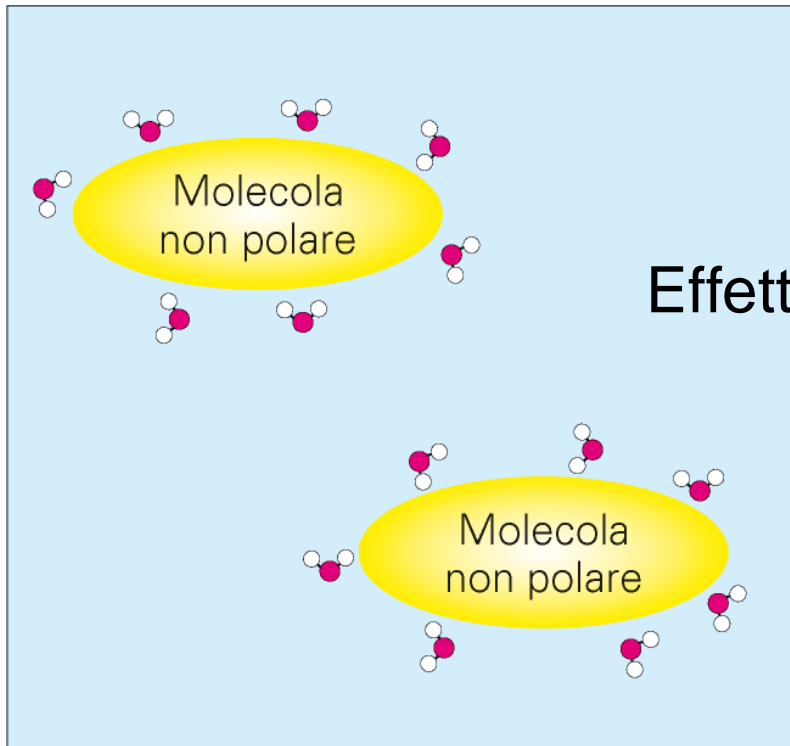
**Figure 3.2** Surface area and van der Waals forces



## Interazioni non polari o idrofobiche o Effetto idrofobico:

guidate da fattori entropici (risultanti di un bilancio tra interazioni deboli e l'alterazione del network di legami idrogeno del solvente acquoso)

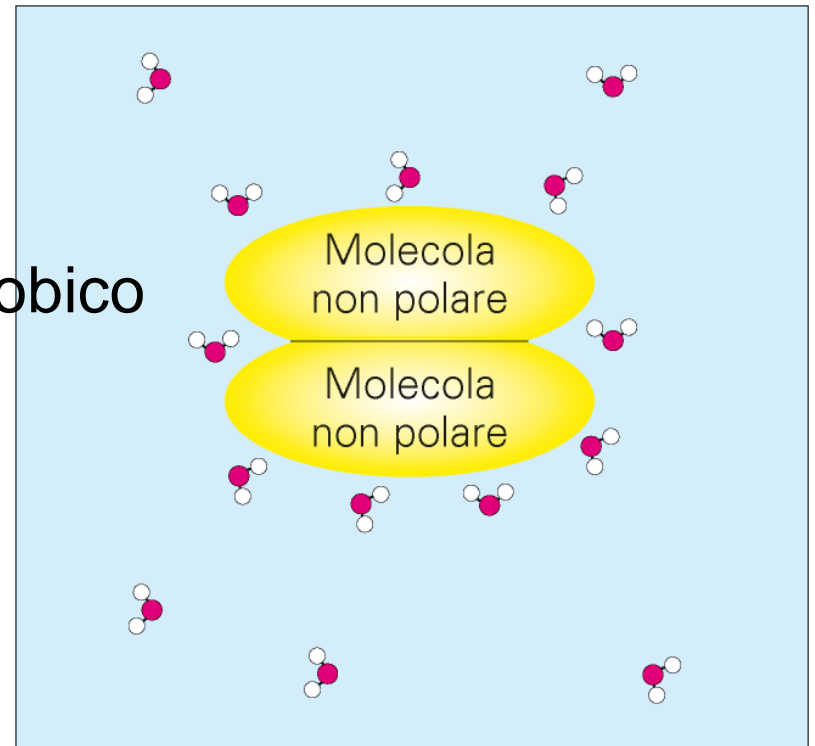
(A)

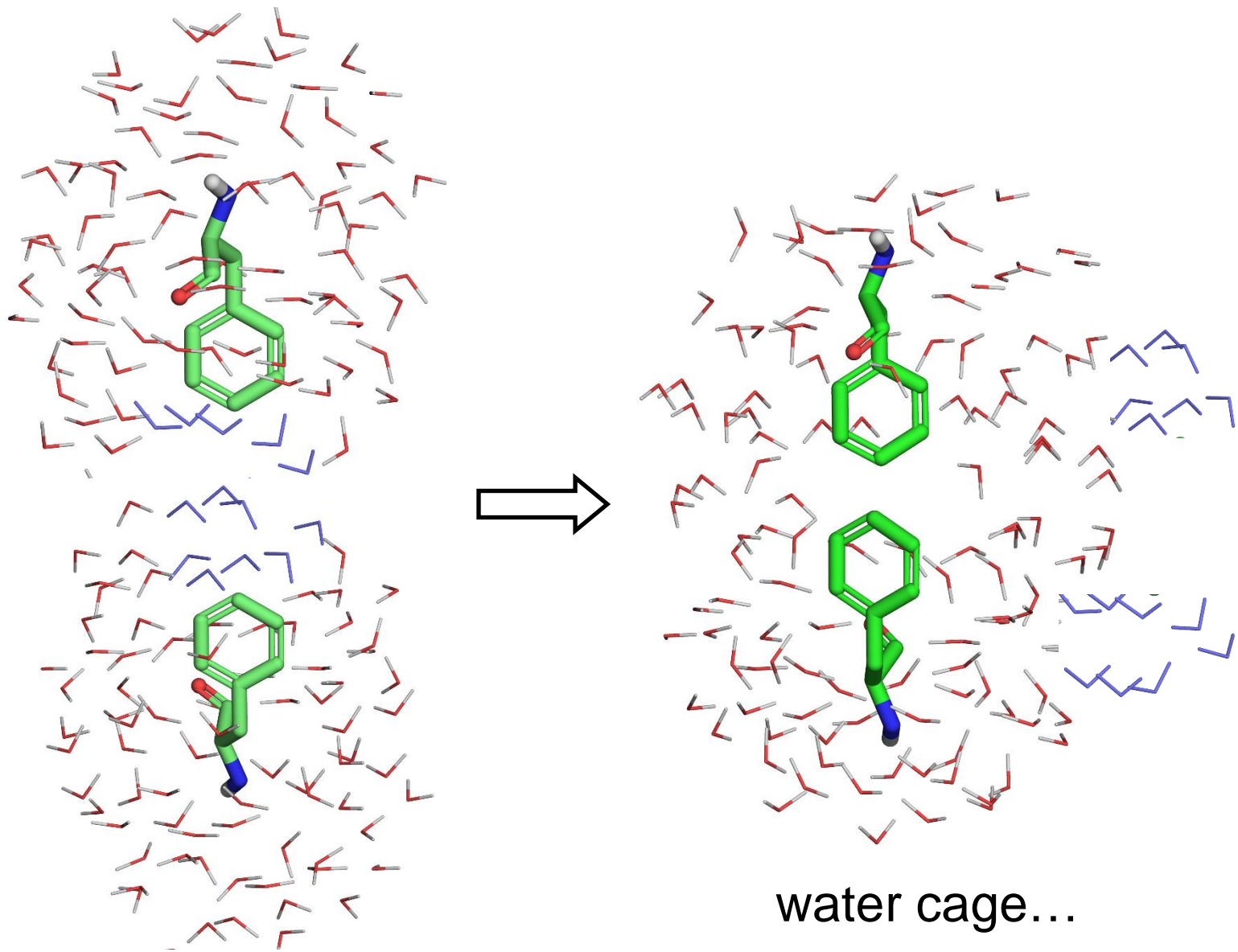


Effetto idrofobico



(B)

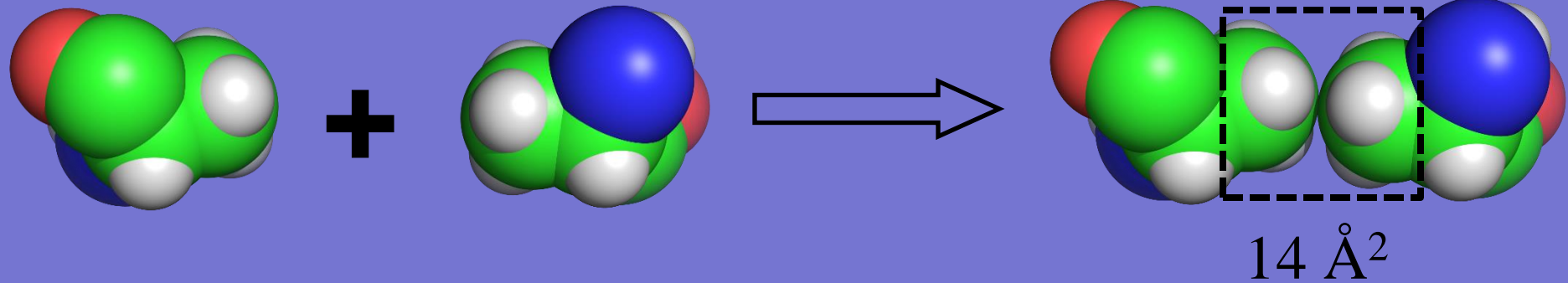




# Interazioni nonpolari

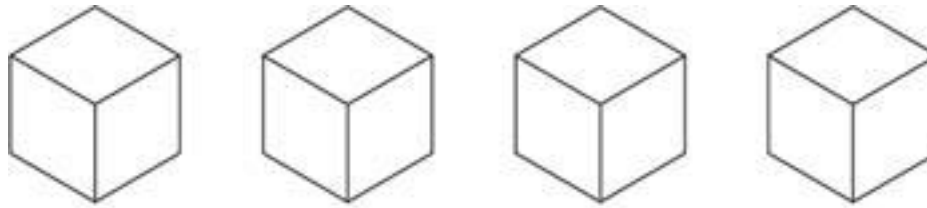
- **esempio: alanina-alanina (catene laterali)**

Water

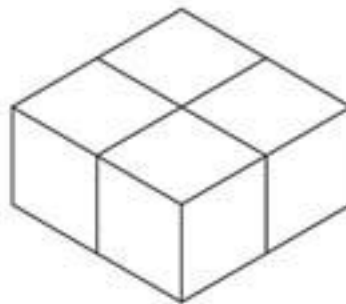


$$E_{np} = -0.025(14 \text{ \AA}^2) = -0.35 \text{ kcal/mol}$$

# Effetto idrofobico: come si spiega?



Each block has 6 sides  
 $6 \times 4 = 24$

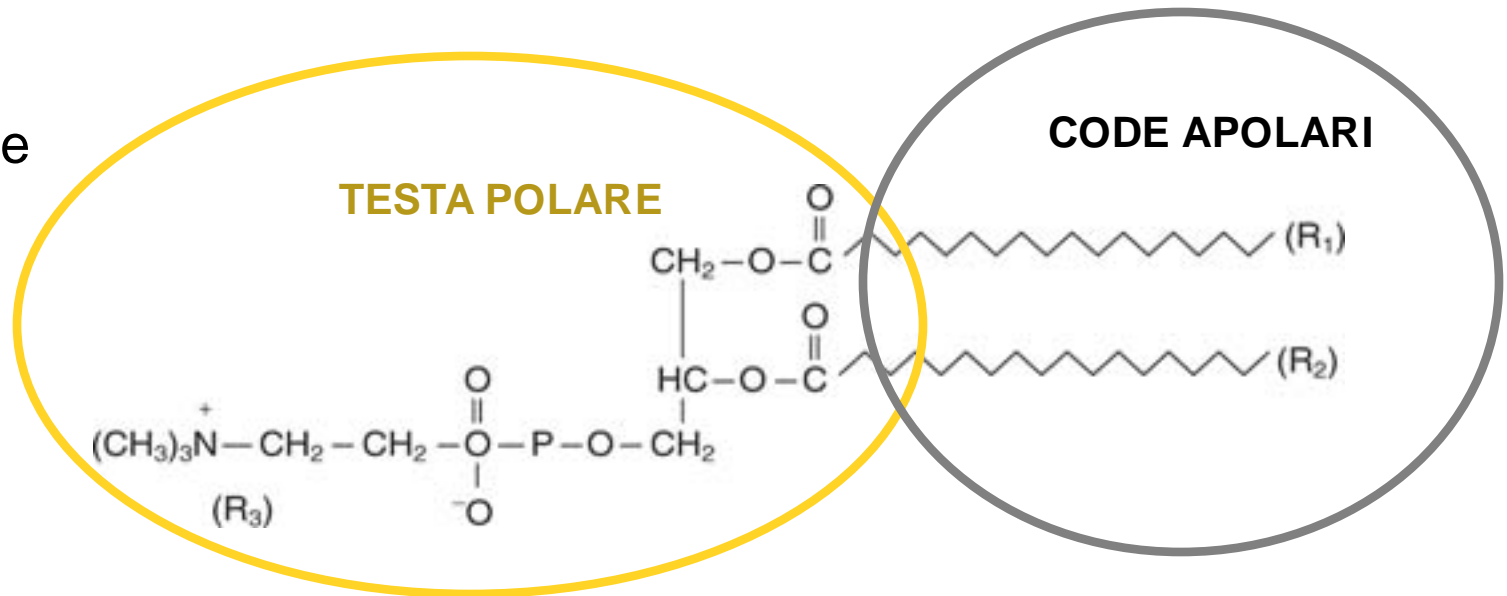


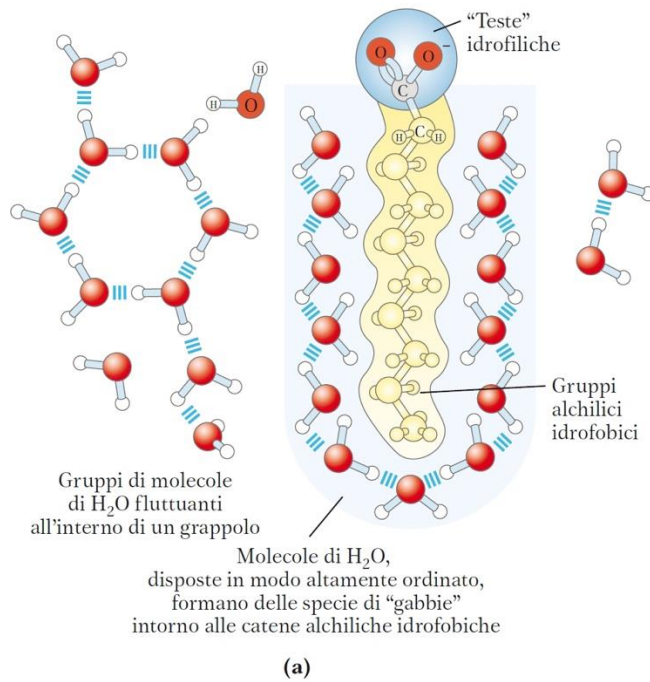
Four blocks together  
have 16 sides exposed.

## MOLECOLE ANFIFILICHE / ANFIPATICHE:

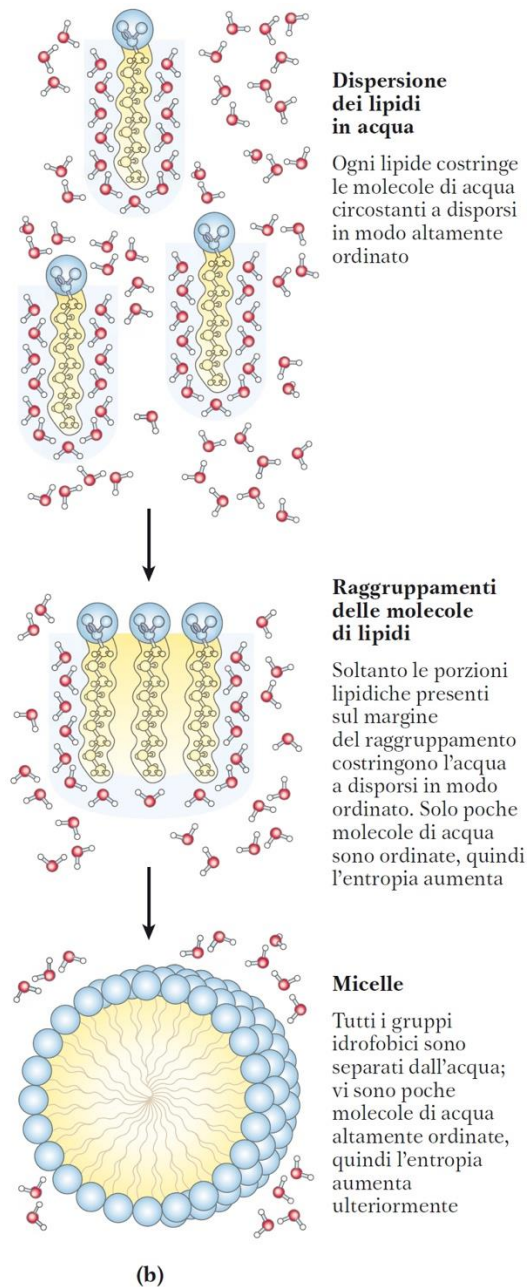
INCLUDONO SIA UNA PORZIONE IDROFILICA CHE UNA IDROFOBICA

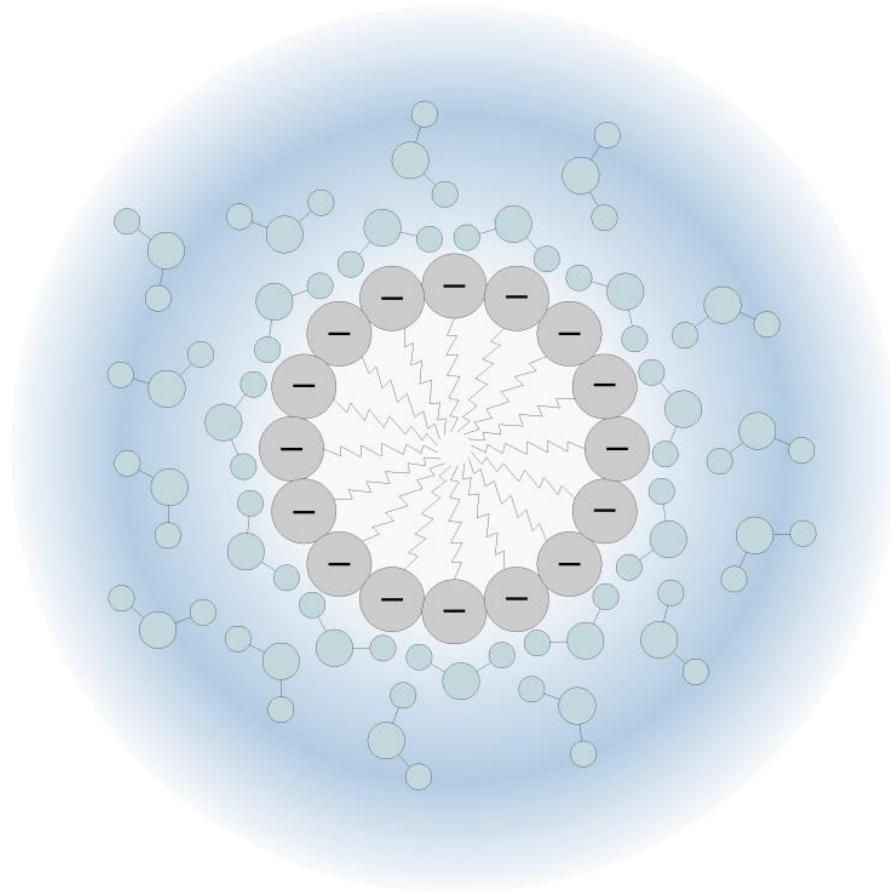
ES: fosfolipide





**Figura 2.7** I composti anfipatici in soluzioni acquose. (a) Gli acidi grassi a catena lunga hanno catene alchiliche fortemente idrofobiche, ognuna delle quali è circondata da uno strato ordinato di molecole di acqua. (b) Raggruppandosi in micelle, le molecole di acido grasso espongono la minore superficie idrofobica possibile all'acqua, quindi sono necessarie meno molecole di acqua ordinate. L'energia che si guadagna con la liberazione delle molecole di acqua immobilizzate stabilizza le micelle.



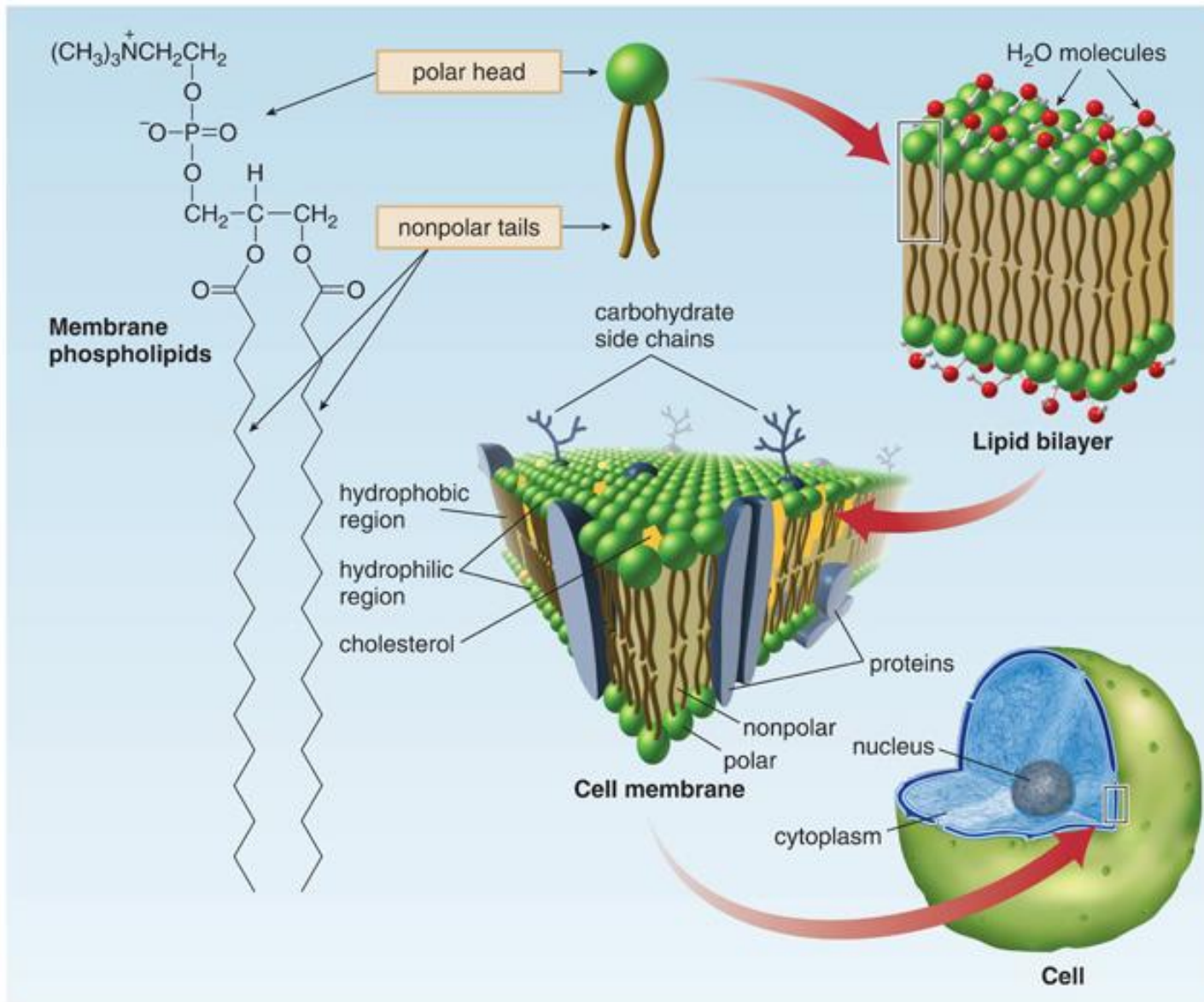


**Fig. 2.7** La formazione di micelle da parte di molecole anfifiliche in soluzione acquosa. Le teste polari formate dai gruppi carbossilici carichi negativamente si orientano verso la superficie della micella e interagiscono con le molecole di H<sub>2</sub>O polari formando legami a H. Le code idrocarburiche non polari si aggregano all'interno della micella sferica spinte dalle interazioni idrofobiche e dalla formazione di interazioni favorevoli di tipo van der Waals. Poiché la superficie carica è negativa micelle vicine si respingono tra loro e perciò hanno, in soluzione, una relativa stabilità.



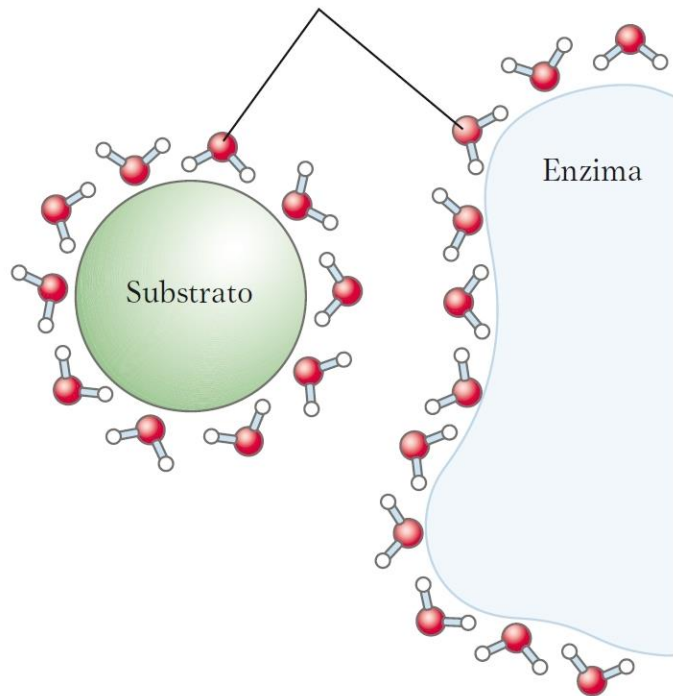


When soap is dissolved in H<sub>2</sub>O, the molecules form micelles with the nonpolar tails in the interior and the polar heads on the surface. The polar heads are solvated by ion-dipole interactions with H<sub>2</sub>O molecules.

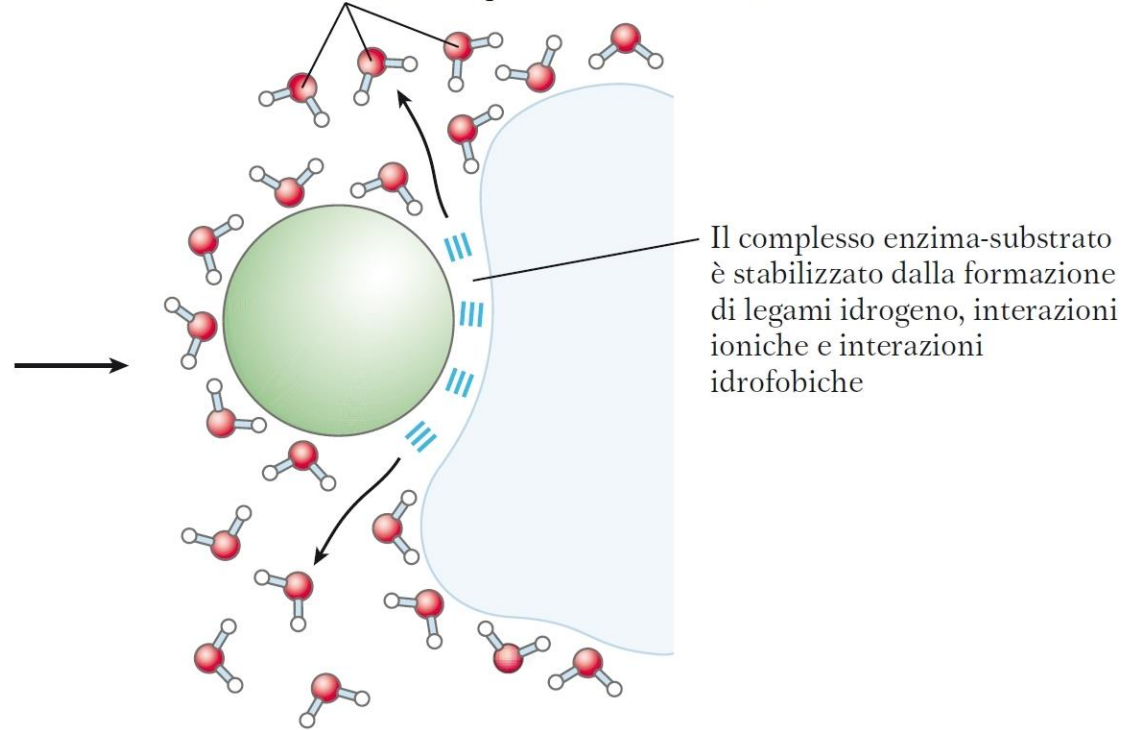


Phospholipids contain an ionic or polar head, and two long nonpolar hydrocarbon tails. In an aqueous environment, phospholipids form a lipid bilayer, with the polar heads oriented toward the aqueous exterior and the nonpolar tails forming a hydrophobic interior. Cell membranes are composed largely of this lipid bilayer.

Molecole di acqua ordinate che interagiscono con il substrato e con l'enzima

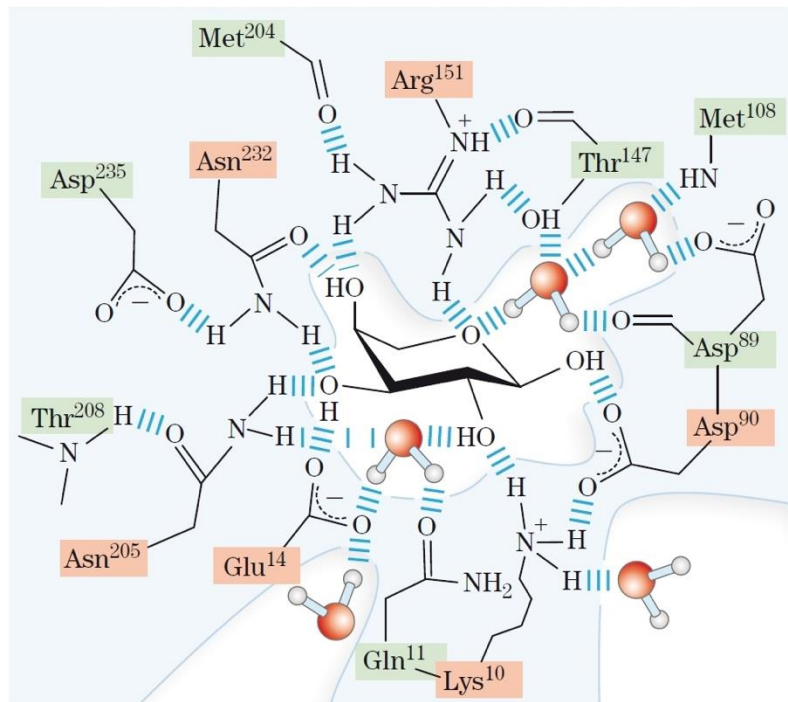


Molecole di acqua disordinate spostate durante la formazione del complesso enzima-substrato

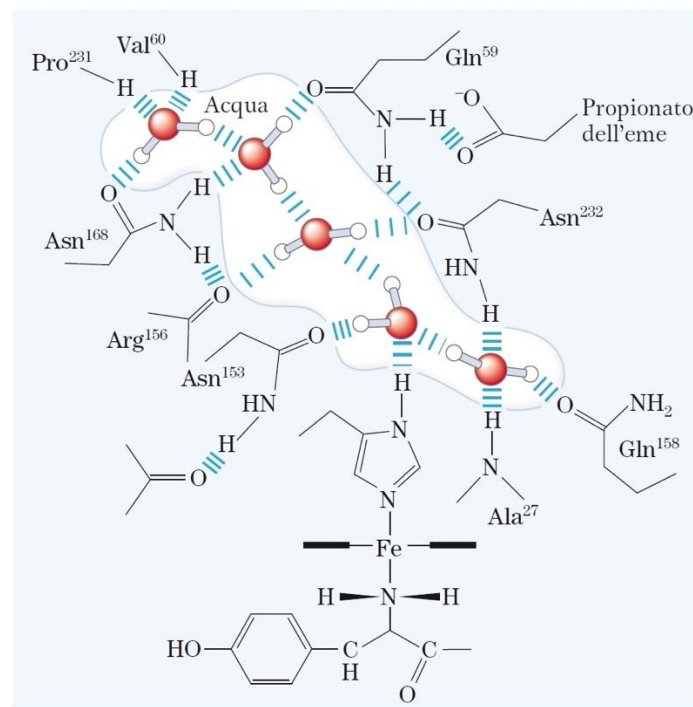


**Figura 2.8** La liberazione di molecole di acqua ordinate favorisce la formazione del complesso enzima-substrato. Quando sono separati, enzima e substrato costringono le molecole di acqua vicine a disporsi in modo ordinato. Il

legame del substrato con l'enzima porta alla liberazione di alcune di queste molecole di acqua, causando un aumento di entropia che favorisce termodinamicamente la formazione del complesso enzima-substrato (vedi pagina 198).

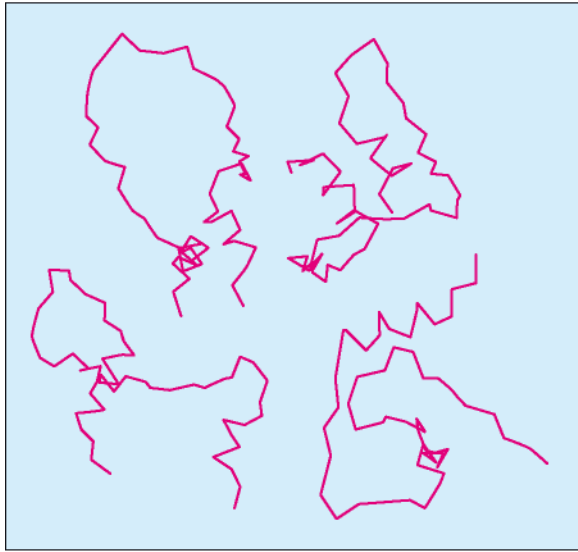


**Figura 2.11** Le molecole d'acqua unite da legami idrogeno sono parte integrante del sito di legame di una proteina per uno zucchero. Nella proteina che lega l'L-arabinosio del batterio *E. coli*, cinque molecole d'acqua generano una rete di interazioni costituite dai legami idrogeno tra lo zucchero arabinosio (al centro) e almeno 13 residui amminoacidici nel sito di legame dello zucchero. In questa vista tridimensionale i gruppi che interagiscono tra loro formano due strati distinti. I residui amminoacidici presenti nel primo strato sono evidenziati in arancione, quelli che sostituiscono il secondo strato sono colorati in verde. Alcuni legami idrogeno sono disegnati più lunghi di altri per una maggiore chiarezza della struttura. In realtà, essi non sono più lunghi degli altri legami idrogeno. [Fonte: Da P. Ball, *Chem. Rev.* 108:74, 2008, Fig. 16.]

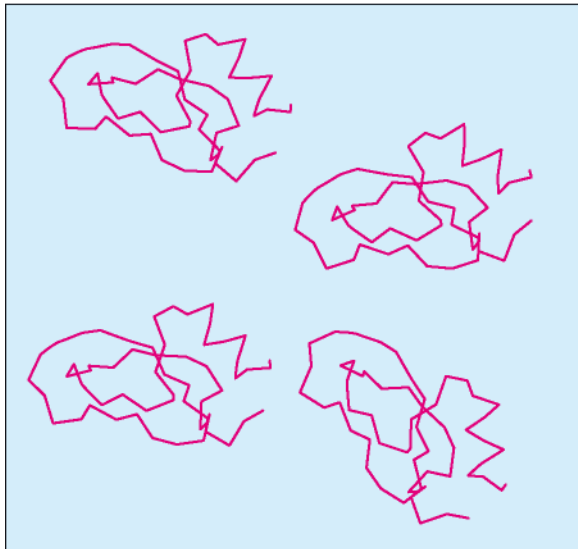


**Figura 2.10** Catena di molecole d'acqua nel citocromo *f*. L'acqua si lega a un canale protonico del citocromo *f*, una proteina di membrana che fa parte del meccanismo fotosintetico dei cloroplasti (vedi la Figura 20.21). Cinque molecole di acqua sono legate l'una all'altra e ai gruppi funzionali della proteina: gli atomi che fanno parte dello scheletro peptidico dei residui di valina, prolina, arginina e alanina, e le catene laterali di tre residui di asparagina e due di glutammina. Alla proteina è legato un gruppo eme (vedi la Figura 5.1), con il suo ione ferroso che facilita il flusso degli elettroni durante la fotosintesi. Il flusso elettronico è accoppiato al trasporto dei protoni attraverso la membrana, che probabilmente utilizza un meccanismo di "salto protonico" (vedi la Figura 2.14) attraverso una serie di molecole d'acqua legate tra loro. [Fonte: Da P. Nicholls, *Cell. Mol. Life Sci.* 57:987, 2000, Fig. 6a (ridisegnata sulla base di PDB ID 1HCZ, S. E. Martinez et al., *Prot. Sci.* 5:1081, 1996).]

Insieme di proteine non ripiegate



Insieme di proteine ripiegate

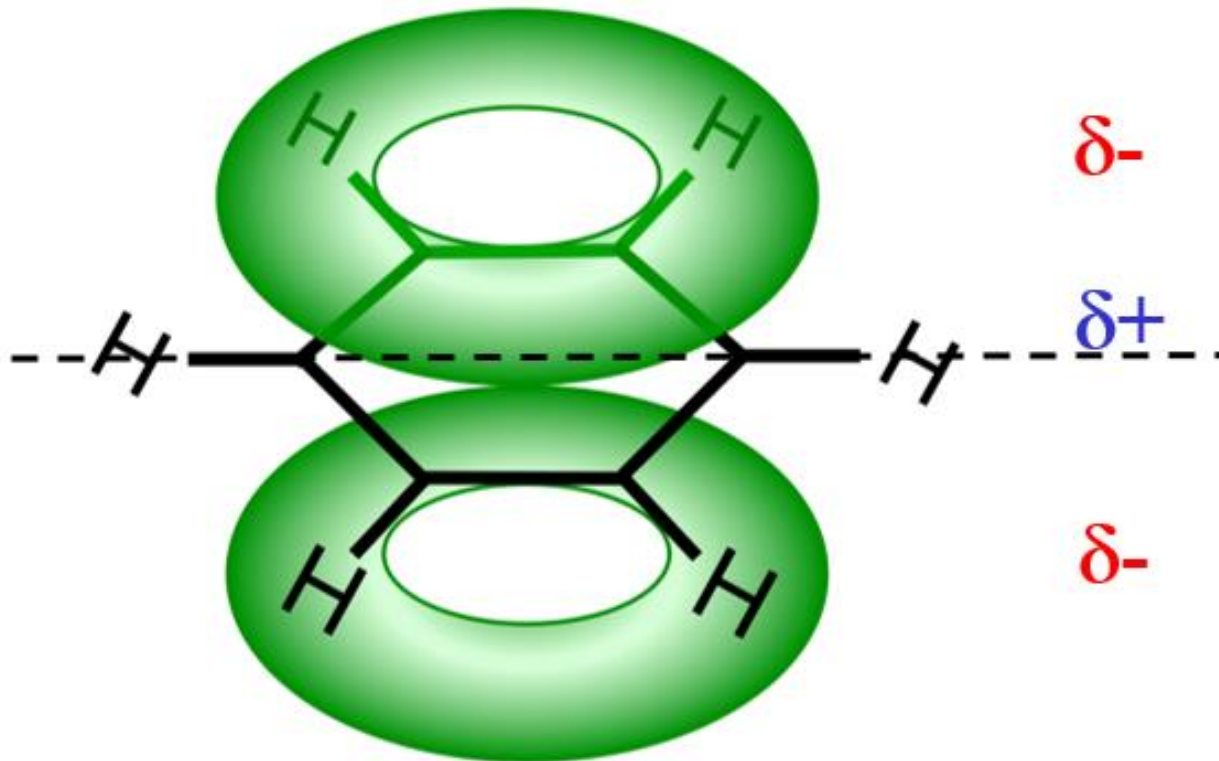


Il ripiegamento stesso delle proteine, nei primi importantissimi stadi di tale processo, è guidato dall'esclusione delle porzioni idrofobiche rispetto al contatto con il solvente.

Il loro ripiegamento verso l'interno delle catene laterali idrofobiche è guida e forza trascinante nella formazione delle strutture tridimensionali proteiche e caratteristica delle strutture proteiche globulari native.

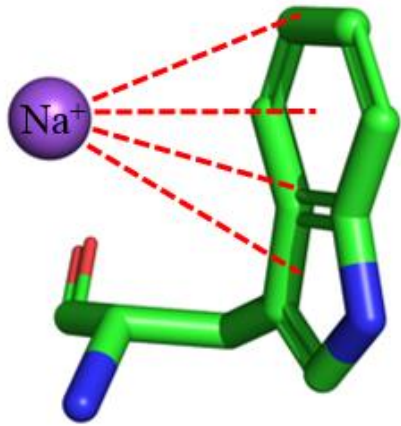
# Interazioni da parte di composti aromatici

- Anelli aromatici, dotati di densità elettronica  $\pi$ , possono stabilire interazioni idrofobiche, dipolari e dipole-ione

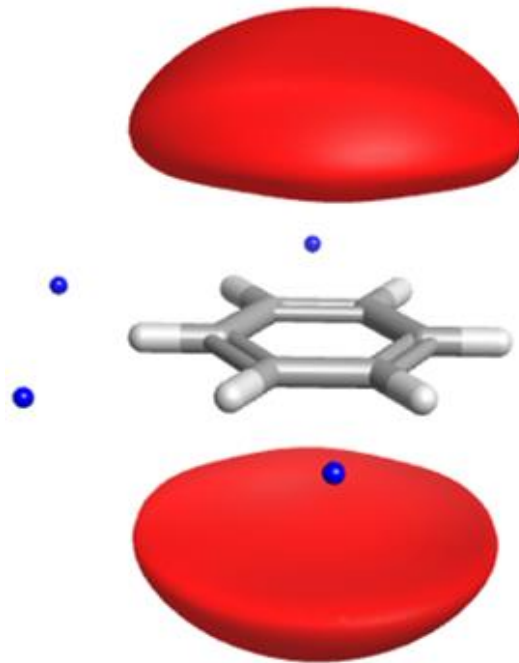


# Electrostatic interactions

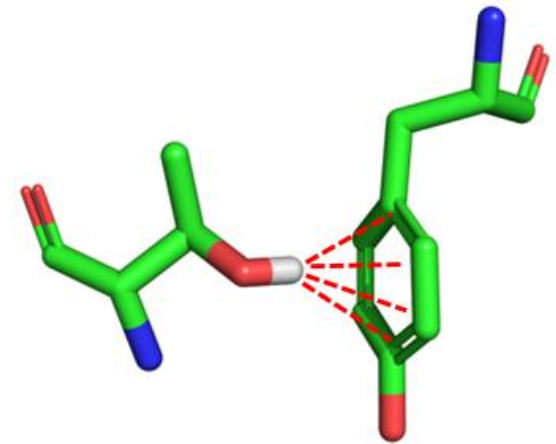
- $\pi$  (aromatic) interactions



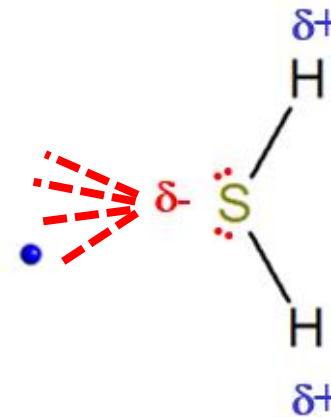
Ion-dipole



Dipole-dipole



Dipole-dipole



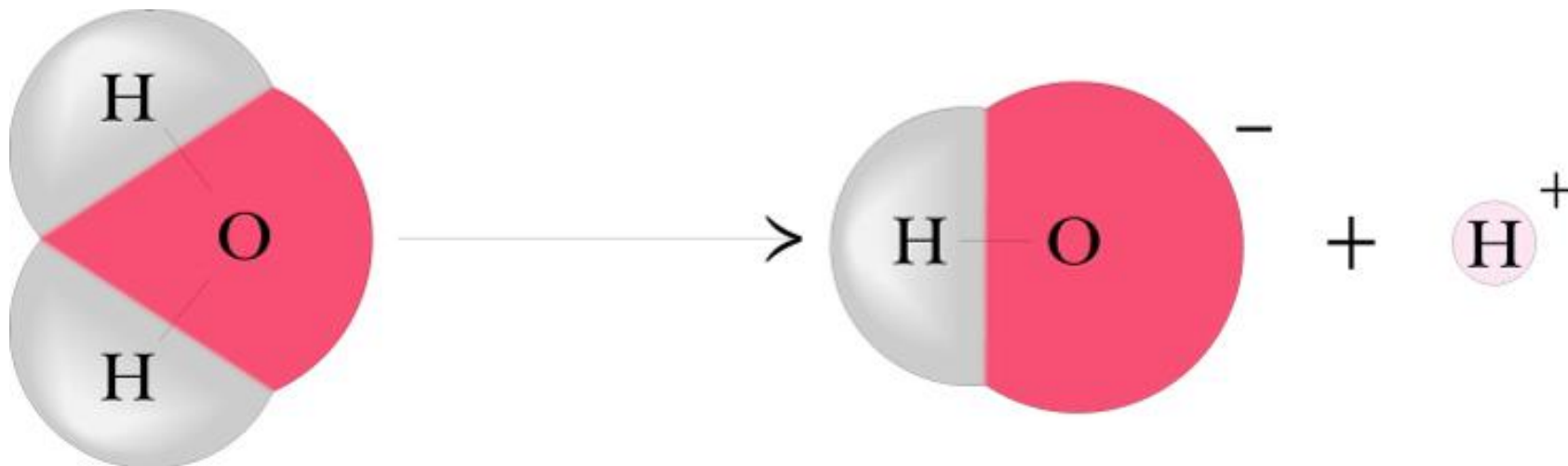
# Electrostatic interactions

**TABLE 1.3** Less common yet important electrostatic interactions found in proteins.

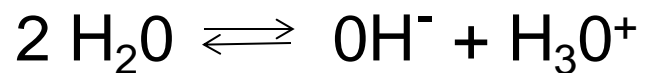
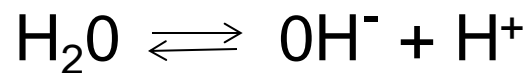
Chemical species	Interaction	Interaction features
Aromatic rings	$\pi$ - $\pi$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Involves two aromatic rings</li> <li>• Occurs between partially negative and partially positive regions in the rings</li> <li>• Highly geometry-dependent</li> </ul>
	cation- $\pi$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Often involve cationic metals</li> </ul>
	$\pi$ hydrogen bonds	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The <math>\pi</math> electrons serve as the hydrogen bond acceptors</li> <li>• Weaker, yet geometrically more flexible than standard hydrogen bonds</li> </ul>
Sulfur and thiol	Hydrogen bonds	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Involve the thiol (SH) group as a weak donor</li> <li>• May involve the two sulfur lone pairs as very weak acceptors</li> </ul>
	Thiol- $\pi$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Involve dipole-dipole interactions</li> <li>• May also involve interactions between the <math>\pi</math> electrons and the sulfur's low-lying <math>\sigma^*</math> orbitals</li> <li>• Highly geometry-dependent</li> </ul>
Lone electrons	$n \rightarrow \pi^*$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Involves the lone electrons of electronegative atoms and the antibonding orbitals of other atoms</li> <li>• Estimated energy: ~5%–25% of a standard hydrogen bond</li> </ul>
Halogens	X-bonds	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electrostatic, occurring between a C-Cl/Br/I group and an electron-dense species (fully or completely charged)</li> <li>• Involve the internal dipole in the carbon-bound halogen</li> <li>• Strength depends on halogen: Cl &lt; Br &lt; I</li> </ul>

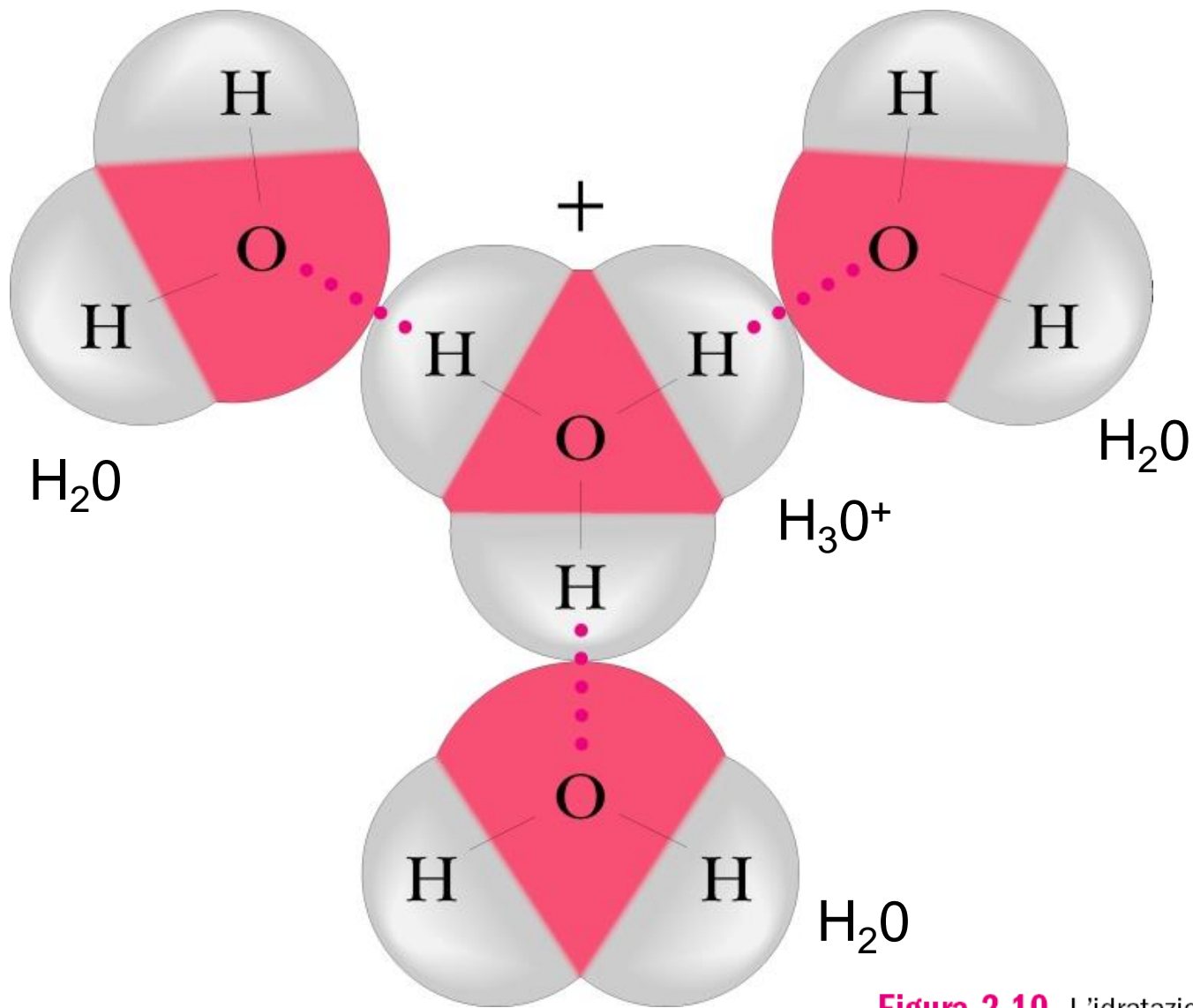


## Equilibri acido/base e sistemi tampone

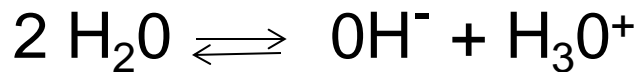
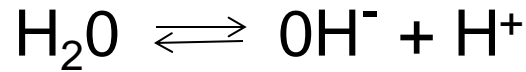


**Figura 2.9** La ionizzazione dell'acqua.





**Figura 2.10** L'idratazione di  $\text{H}_3\text{O}^+$ . Le linee solide indicano i legami covalenti; le linee tratteggiate rappresentano i legami a H formati tra lo ione idronio e le sue molecole di acqua di idratazione.



$$K_{eq} = \frac{[\text{H}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]}$$

$$K_w = K_{eq} [\text{H}_2\text{O}] = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = 1.8 \times 10^{-16} \times 55.56 = 1 \times 10^{-14}$$

Possiamo quindi scrivere che:

$$\mathbf{K_w = [H^+][OH^-] = 10^{-14}}$$

Il prodotto ionico dell'acqua stabilisce che il prodotto di  $[\text{H}^+]$  e  $[\text{OH}^-]$  sia costante e pari a  $10^{-14}$ . In acqua pura:

$$\mathbf{[H^+] = [OH^-] = 10^{-7}}$$

$$-\log[\text{H}^+] = \text{pH} = 7 \text{ (neutralità)}$$

L'aggiunta di una sostanza che libera ioni  $[H^+]$  induce il sistema a rispondere per riportare l'equilibrio e quindi diminuisce di conseguenza la concentrazione di  $[OH^-]$ .

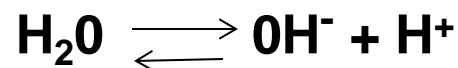


$[H^+]$  è  $> 10^{-7}$ , il pH è  $< 7$ , e la soluzione si dice acida

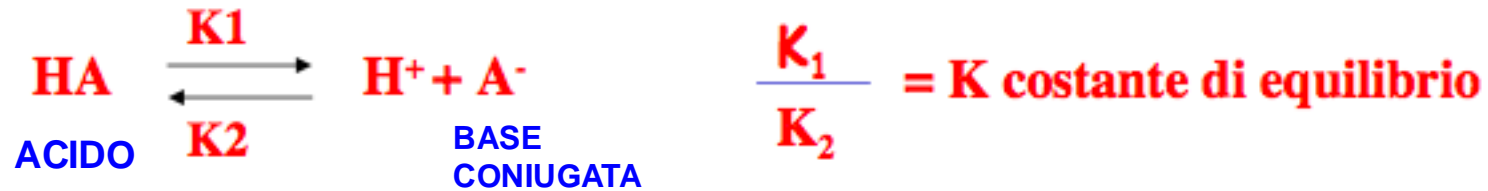
Viceversa nel caso dell'aggiunta di una sostanza che libera  $[OH^-]$ :



$[H^+]$  è  $< 10^{-7}$ , il pH è  $> 7$ , e la soluzione si dice; basica



Un generico acido HA in acqua dà luogo al seguente equilibrio di dissociazione:



All'equilibrio:

$$\text{K}_1 [\text{HA}] = \text{K}_2 [\text{H}^+] [\text{A}^-]$$

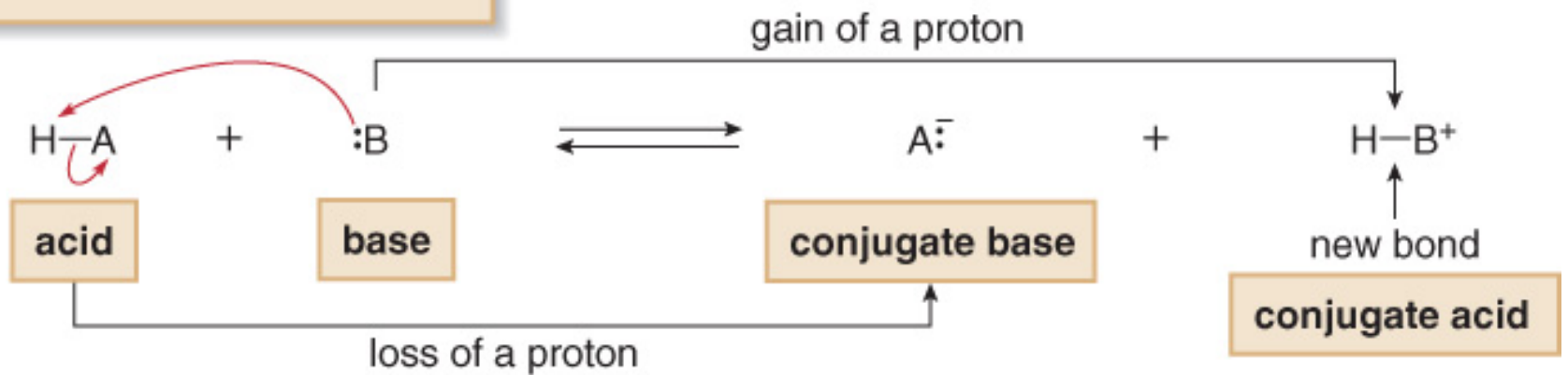
$$\text{K} = \frac{[\text{H}^+] [\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$[\text{H}^+] = \text{K} \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

$$-\log [\text{H}^+] = -\log \text{K} - \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

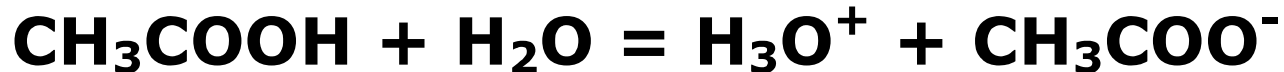
## General acid–base reaction



Si definiscono **acidi e basi forti** quegli acidi o basi che in soluzione sono **completamente dissociati**.



Gli **acidi e le basi deboli**, in soluzione, sono **parzialmente dissociati**. Ovvero danno luogo ad un equilibrio come, ad esempio nel caso dell'acido acetico:



L'equilibrio è molto spostato a sinistra. Ciò è espresso dalla costante di dissociazione acida (K opp  $K_A$ ):



$$K = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

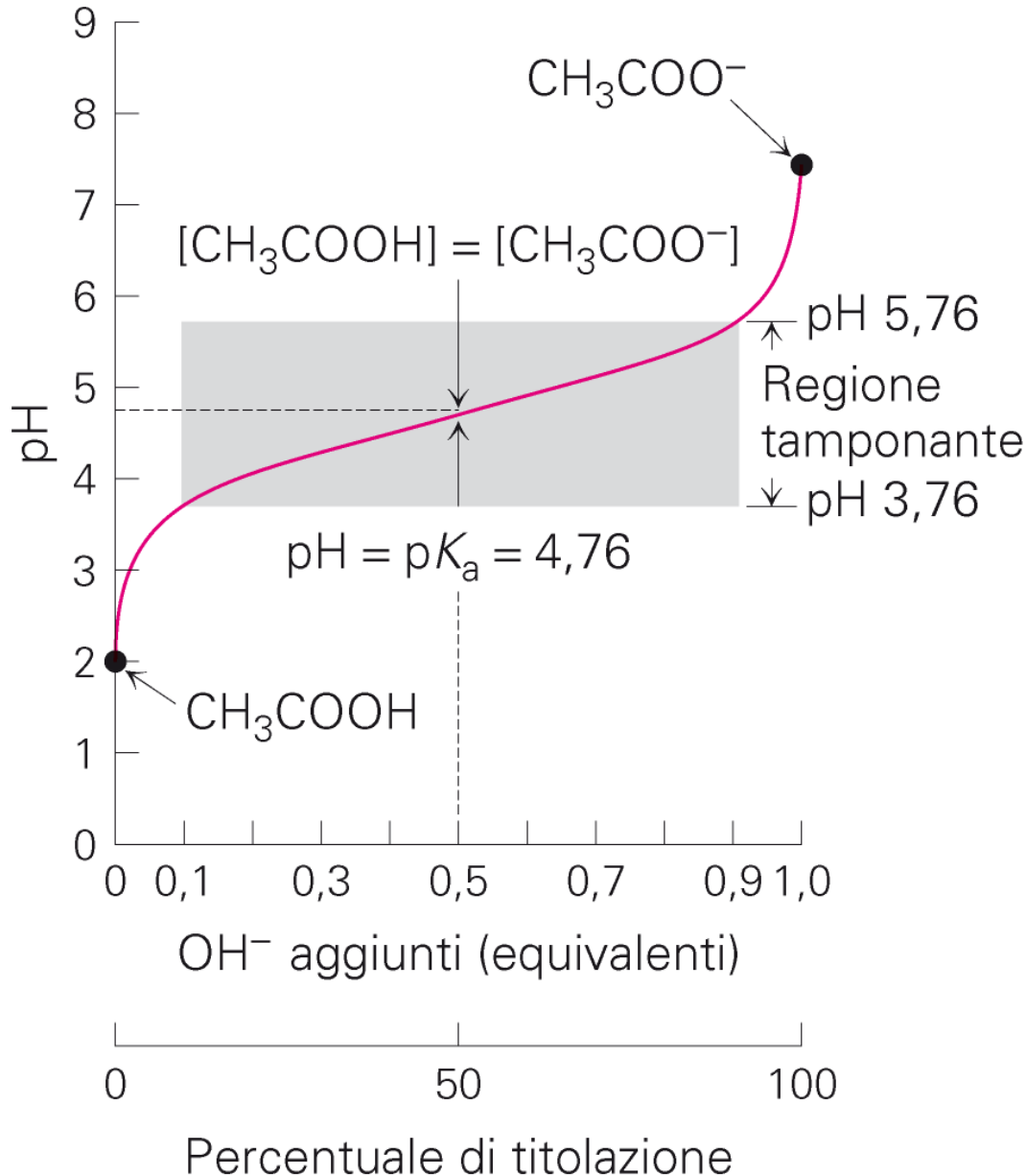
# Acids and Bases

## Acid Strength and $pK_a$

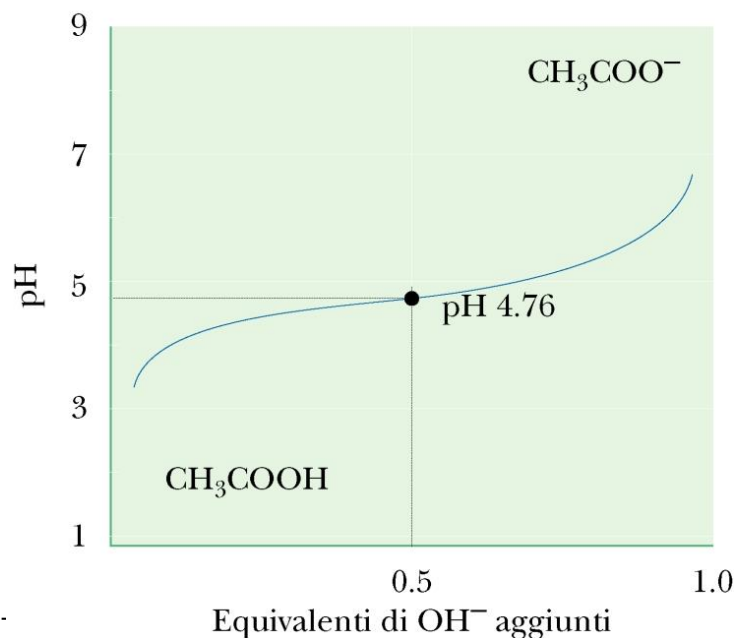
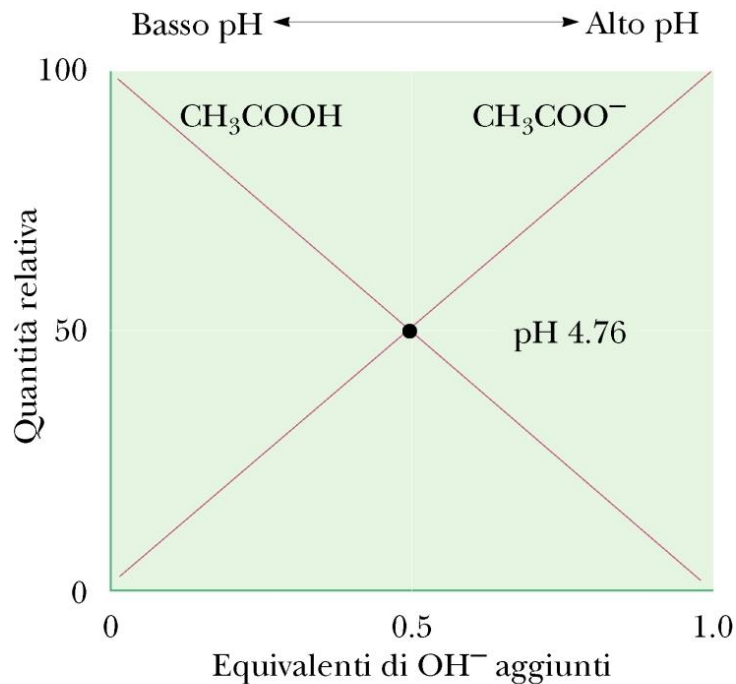
**TABLE 2.1** Selected  $pK_a$  Values

	Acid	$pK_a$	Conjugate base	
	H-Cl	-7	$Cl^-$	
	$CH_3COO-H$	4.8	$CH_3COO^-$	
	HO-H	15.7	$HO^-$	
	$CH_3CH_2O-H$	16	$CH_3CH_2O^-$	
	$HC\equiv CH$	25	$HC\equiv C^-$	
	H-H	35	$H^-$	
	$H_2N-H$	38	$H_2N^-$	
	$CH_2=CH_2$	44	$CH_2=\bar{C}H$	
	$CH_3-H$	50	$CH_3^-$	





$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$



**Figura 2.11** La curva di titolazione per l'acido acetico. Notare che la curva di titolazione è relativamente piatta a valori di pH vicini al  $\text{p}K_a$ ; in altre parole il pH cambia relativamente poco quando si aggiunge  $\text{OH}^-$  in questa zona della curva di titolazione.

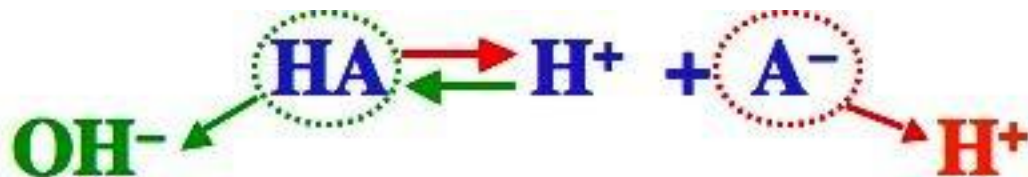
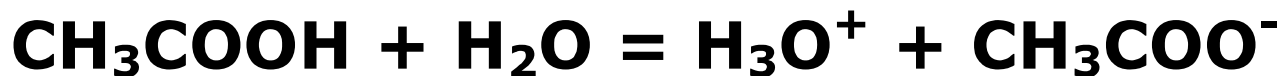
## Soluzione tampone

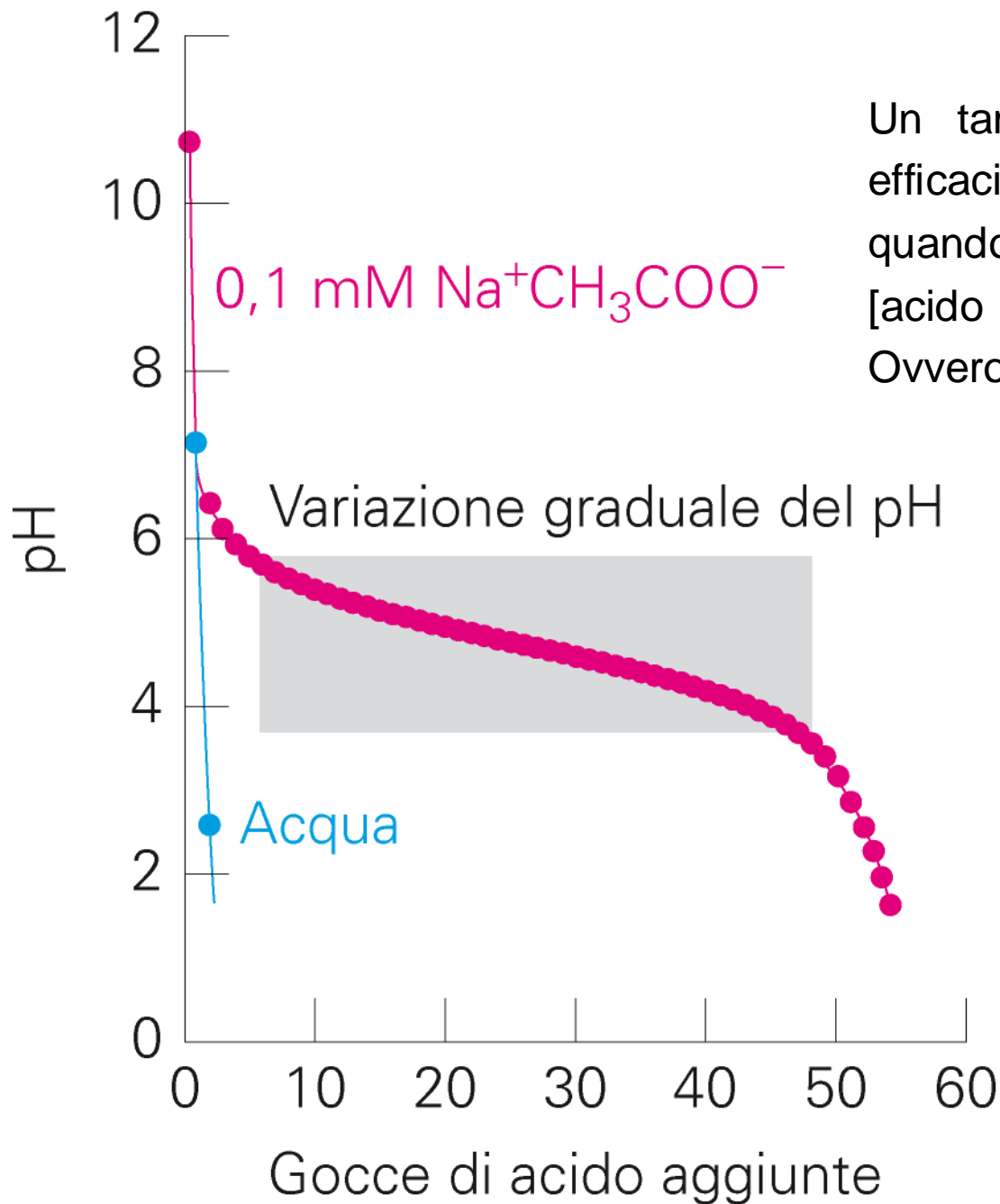
Per soluzione tampone si intende una soluzione acquosa in grado di mantenere pressoché inalterato il proprio pH, in seguito all'aggiunta di moderate quantità di acidi o basi forti, o rispetto alla diluizione della soluzione stessa.

Hanno potere tamponante /agiscono da tampone le soluzioni contenenti:

- a) un acido debole e il sale della sua base coniugata;
- b) una base debole e il sale del suo acido coniugato.

In sostanza, le soluzioni tampone sono costituite da una coppia acido-base coniugata debole.

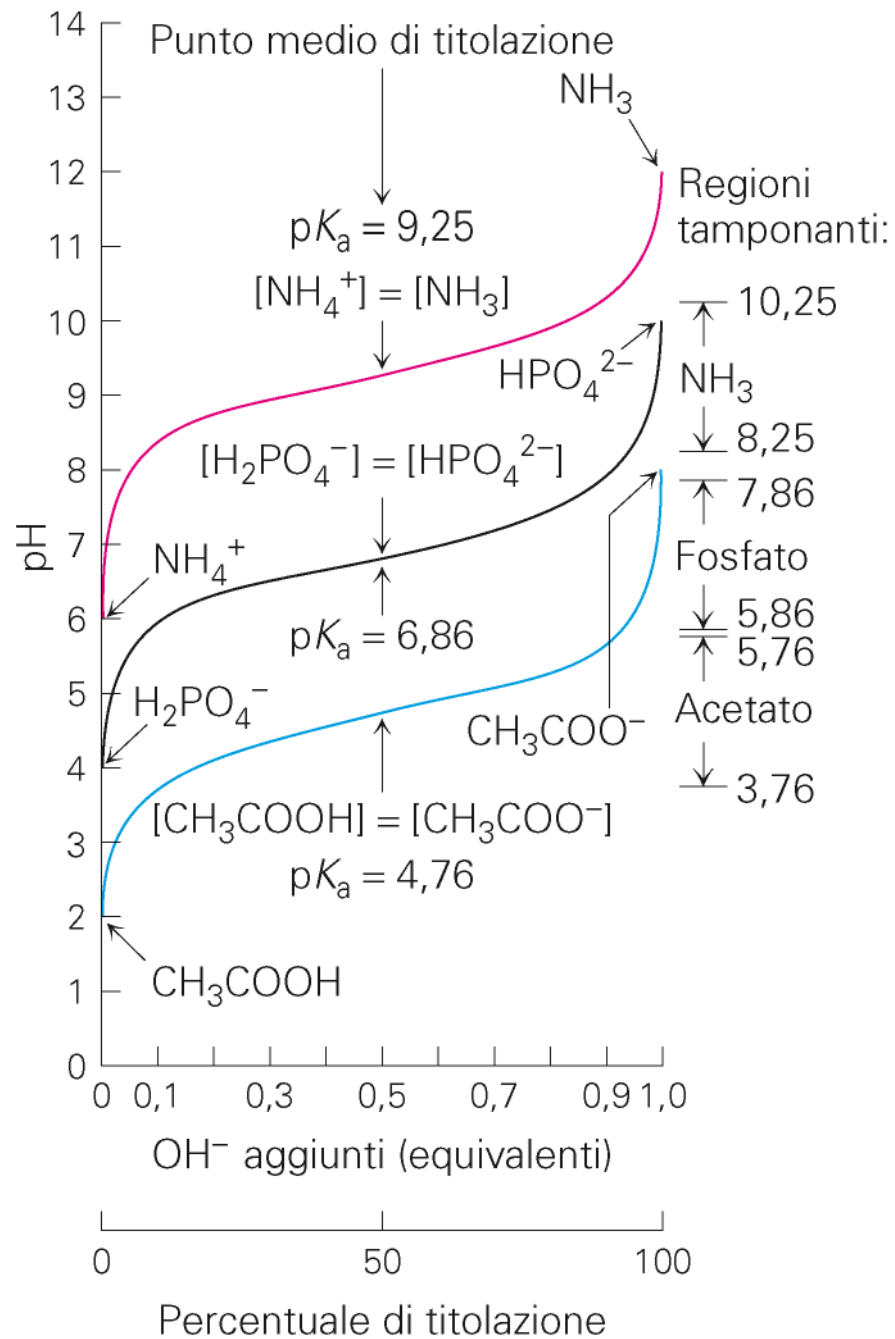




Un tampone ha la sua massima efficacia rispetto ad una soluzione quando:

[acido debole] = [base coniugata].  
Ovvero, quando il loro rapporto è 1:1.

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$



# Sistemi tampone fisiologici

I sistemi tampone rivestono un ruolo essenziale nei sistemi viventi. La maggior parte delle reazioni biologiche avviene in ambiente rigorosamente tamponato e gli enzimi sono attivi in un range di pH relativamente ristretto.

Sistema tampone  $\text{H}_2\text{CO}_3 / \text{HCO}_3^-$  è in continuo equilibrio con  $\text{CO}_2$  secondo la reazione:



La  $\text{CO}_2$  prodotta dal metabolismo dei tessuti viene convertita in  $\text{H}_2\text{CO}_3$  a livello periferico, e rilasciata come  $\text{CO}_2$  nei polmoni (eliminata con atti respiratori).

SEP Lo ione  $\text{HCO}_3^-$  è invece recuperato durante la filtrazione del sangue nei reni. Infatti dal catabolismo degli amminoacidi si produce la base  $\text{NH}_3$ , che quindi può convertire  $\text{H}_2\text{CO}_3$  in  $\text{HCO}_3^-$ .

In tale sistema il valore di  $pK_{a1}$  di  $H_2CO_3$  (a  $37^\circ C$  e alle condizioni di osmolarità del sangue) è **6,1** e quindi abbastanza **diverso** dal pH del sangue (**7,4**).

$$7,4 = 6,1 + \log_{10} \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

il  $\log_{10} \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = 1,3$  e quindi  $[HCO_3^-] = 20 \cdot [H_2CO_3]$

Dal calcolo riportato emerge che  $[HCO_3^-]$  è circa **20 volte**  $[H_2CO_3]$ .

Anche se le **concentrazioni** dei due **componenti** del tampone **non sono paragonabili** (il sistema non opera alle condizioni ottimali di pH), esso è **efficace** perché i due **organi** (**polmoni e reni**) mantengono **costante** il rapporto  $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ .<sup>[SEP]</sup> Essendo un **sistema aperto**, è possibile **riaggiustare il pH** del sangue attraverso **compensazioni** di una delle due **componenti**.

# OSMOSI

Le soluzioni diluite mostrano particolari proprietà che dipendono solo dal numero di particelle di soluto nella soluzione, indipendentemente dalla loro natura chimica dette proprietà colligative.

**Indipendentemente dal tipo di soluto** presente nella soluzione, a parità di concentrazione e grado/natura della loro dissociazione, soluti diversi possono avere, ad esempio la stessa pressione osmotica.

Come si calcola la **PRESSIONE OSMOTICA** ?

$$\pi = ciRT \quad \text{Equazione di Van't Hoff}$$

**C** è la concentrazione molare,  
**R** la costante universale dei gas,  
**T** è la temperatura in gradi Kelvin e  
**i** è l'**indice di van't Hoff**



**Non elettroliti:** l'indice di van't Hoff vale generalmente 1 (es: glucosio, saccarosio, PEG)  
**Elettroliti forti:** specie che si dissociano completamente (van't Hoff è pari, in prima approssimazione, al numero di ioni in cui si dissocia l'elettrolita)

ESEMPIO:

NaCl che libera uno ione Na<sup>+</sup> e uno ione Cl<sup>-</sup> l'indice di van't Hoff è pari a 2

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> che libera due ioni Na<sup>+</sup> e uno ione SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> l'indice di van't Hoff è pari a 3

Sperimentalmente in realtà l'indice di van't Hoff è sempre inferiore a questi valori teorici e diminuisce al crescere della concentrazione (tali valori ideali valgono per soluzioni ideali, quindi estremamente diluite, in cui si assume che la dissociazione possa considerarsi completa)

**Elettroliti:** l'indice di van't Hoff è legato al **Grado di Dissociazione**

La correlazione tra [grado di dissociazione](#) e indice di van't Hoff segue la relazione:

$$i = 1 + \alpha(n-1)$$

essendo n il numero di ioni ottenuti dalla dissociazione completa dell'elettrolita.

Esempio: saccarosio che è un non elettrolita si ha

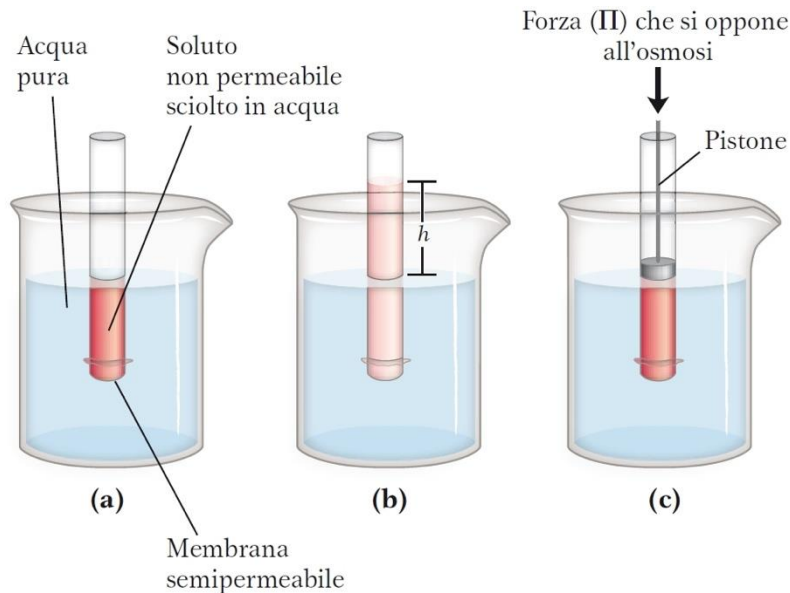
$$n = 0 \text{ pertanto } i = 1 + \alpha(1-1) = 1$$

Per il cloruro di sodio, completamente dissociato si ha

$$\alpha = 1 \text{ e } n = 2 \text{ quindi } i = 1 + 1(2-1) = 2$$

Per un elettrolita del tipo XY il cui grado di dissociazione è pari a 0.80 si ha

$$i = 1 + 0.80(2-1) = 1.80$$



L'indice di van't Hoff può essere ottenuto per via sperimentale proprio misurando la pressione osmotica, misura della forza che si deve applicare sulla provetta per far arrivare l'acqua al livello di partenza, ossia al livello del bicchiere (=proporzionale all'altezza  $h$  della colonna di liquido nella provetta in fig. b).

ad esempio nota la concentrazione molare, la temperatura e la pressione osmotica si può ottenere  $i$  che è pari a:

$$i = \pi / CRT$$

La conoscenza di  $i$  ci consente di risalire al grado di dissociazione ed in ultima analisi alla costante di equilibrio.

Come si calcola la **PRESSIONE OSMOTICA** di una soluzione a più componenti?

$$\pi_{\text{tot}} = \sum_z c_z i_z RT$$
 Equazione di Van't Hoff

**C** è la concentrazione molare,

**R** la costante universale dei gas,

**T** è la temperatura in gradi Kelvin e

**i** è l'**indice di van't Hoff**

**z** specie presenti verso le quali la membrana non è permeabile

L'osmosi è un fenomeno biofisico che si verifica comunemente nei sistemi biologici, in cui le cellule di compartimenti fluidi sono separate da membrane semipermeabili.

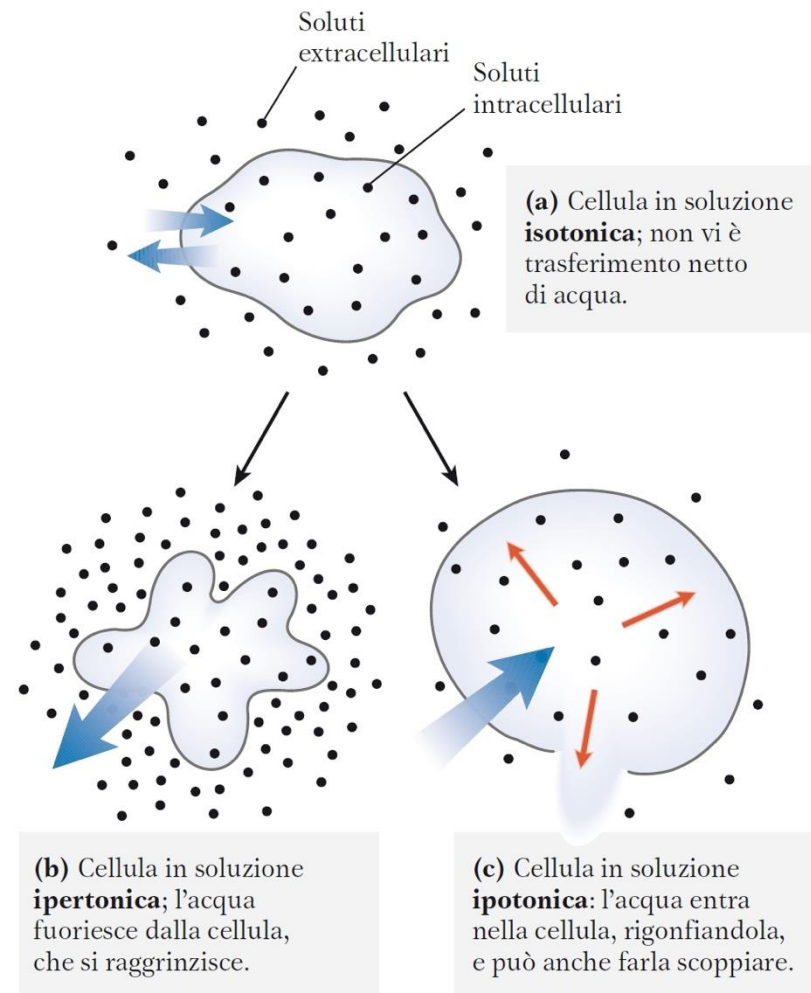
## L'osmosi

L'osmosi è un tipo particolare di diffusione, ovvero la diffusione dell'acqua attraverso una membrana semipermeabile. L'acqua attraversa facilmente una membrana lungo il suo gradiente di potenziale, da alto a basso (Fig. 19.3) [4].

La pressione osmotica è la forza necessaria per impedire il movimento dell'acqua attraverso la membrana semipermeabile, in opposizione al suo gradiente di potenziale.

Il movimento netto dell'acqua continua finché il suo potenziale non raggiunge lo zero. Una prima applicazione dei principi di base dell'osmosi si deve al lavoro pionieristico di William Hewson sull'emolisi dei globuli rossi nel 1770.

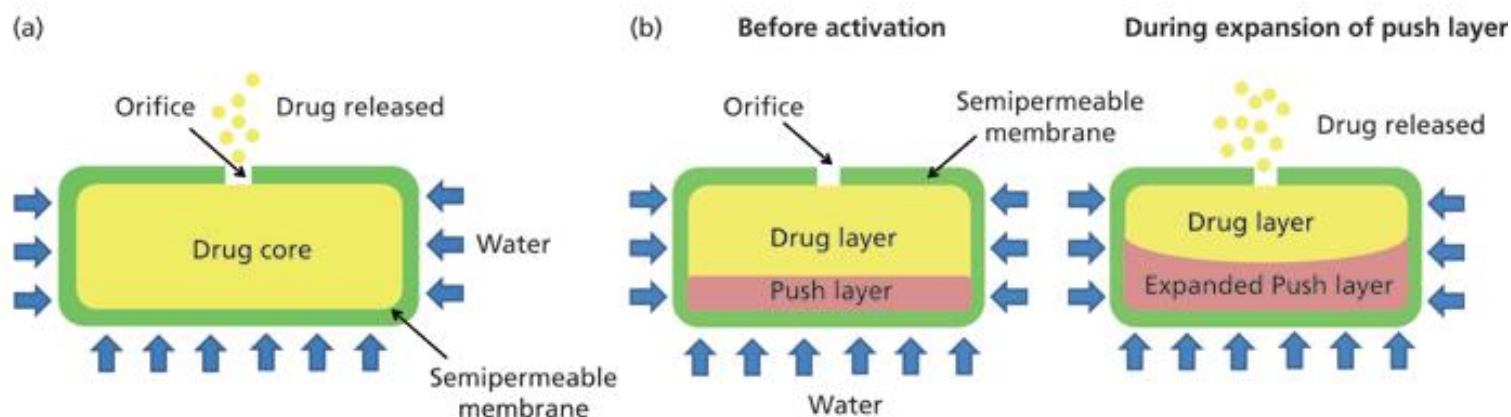
I liposomi si comportano come osmometri quasi perfetti, gonfiandosi in soluzioni ipotoniche e restringendosi in soluzioni ipertoniche. Il rigonfiamento e la contrazione dei liposomi possono essere facilmente seguiti attraverso le variazioni di assorbanza dovute alla dispersione della luce, utilizzando un semplice spettrofotometro.



**Figura 2.13** Effetto dell'osmolarità extracellulare sui movimenti dell'acqua attraverso la membrana plasmatica. Quando una cellula che si trova in una condizione di equilibrio osmotico con l'ambiente circostante, cioè in un mezzo isotonico (a) viene trasferita in una soluzione ipertonica (b), o in una soluzione ipotonica (c), l'acqua attraversa la membrana plasmatica nella direzione che tende a pareggiare l'osmolarità all'esterno e all'interno della cellula.

## Osmotic tablets

**Osmosis** can be defined as the spontaneous movement of solvent molecules through a semi-permeable membrane from a lower-concentration solution to a higher-concentration solution. An osmotic pump can be created inside a tablet using osmosis to “push” the drug out at a constant rate independent of drug concentration. The driving force behind this mechanism is the osmotic pressure between the inside of the dosage form and the bulk media created by an osmotically active **excipient** and drug. The movement of solvent can then be regulated using semipermeable polymeric **excipients**. Drug dissolution is then controlled by limiting the amount of water flowing into the tablet by which the dissolved drug is released at a constant rate through a hole in the membrane created with a laser. The first type of tablets using this technology were named Osmotic Release Oral System (OROS), and consisted of a solid tablet core surrounded by a rate controlling semi-permeable coating and a drug releasing orifice.



A more complex osmotic tablet design is the push-pull pump. The basic design starts with a bilayer tablet where one layer contains the drug and the other layer is made of an osmotically active agent (e.g., salt) and swellable polymer that acts as the push compartment. As before, the entire tablet is coated with a semipermeable membrane with the laser-drilled hole being made on the drug containing side. After administration, the tablet interior will be filled with gastric fluid that in turn hydrates and swells the polymer of the push layer. This causes the dissolved drug to be pushed out of the open orifice.