

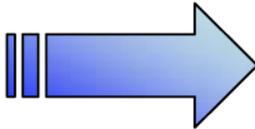
# PEPTIDI (PROTEINE)

Polimeri costituiti da monomeri relativamente semplici: gli **amminoacidi**. Hanno proprietà biologiche molto varie (ad es., antibiotici, ormoni, additivi alimentari, antidolorifici, ecc.)

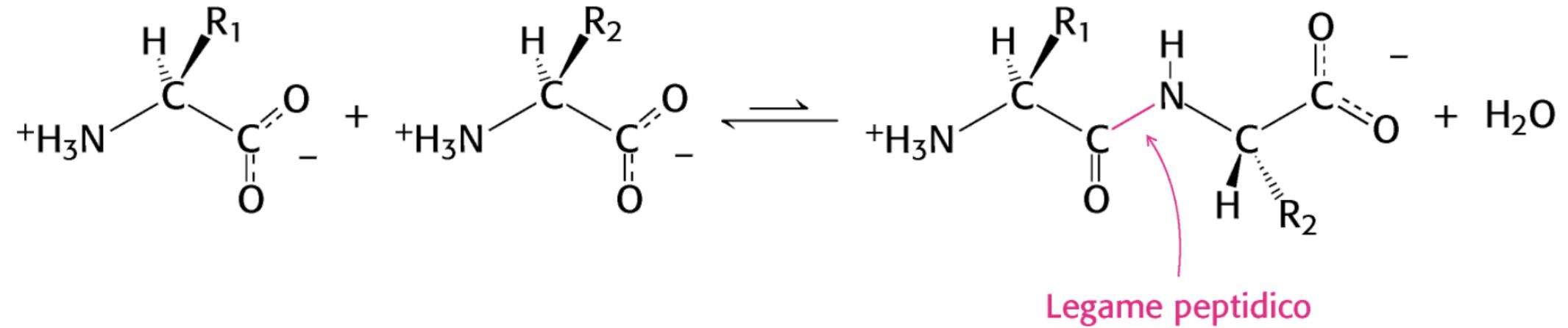
## DEFINIZIONI

- ★ Gli amminoacidi sono tenuti insieme con legami ammidici; il legame ammidico viene chiamato anche **legame peptidico**
- ★ Gli amminoacidi che fanno parte di un peptide o di una proteina si dicono **residui**

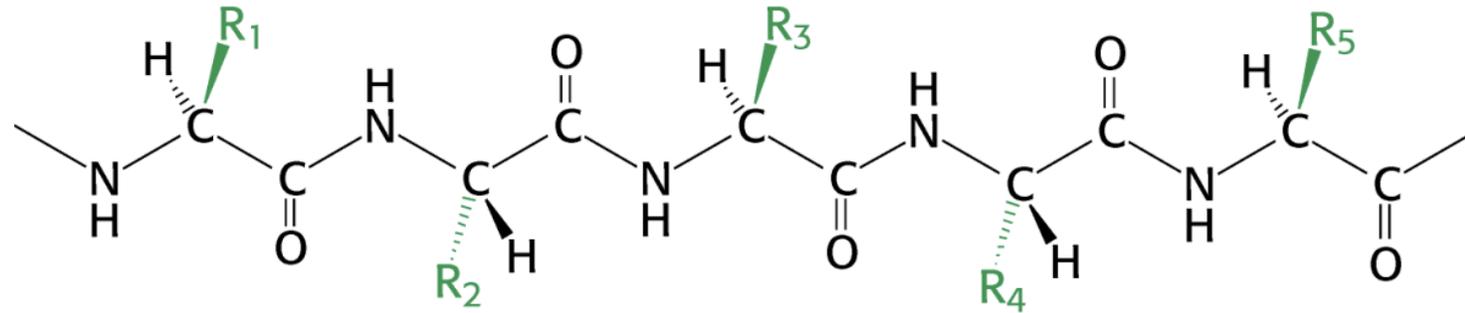
La distinzione tra proteine e peptidi è formale e si riferisce alle dimensioni:

<b>PEPTIDI</b>		polimeri costituiti da meno di 50 residui di amminoacidi; di solito non hanno una struttura tridimensionale ben definita.
<b>PROTEINE</b>		polimeri costituiti da almeno 50 residui (fino a oltre 1000); hanno strutture tridimensionali ben definite, da cui dipendono le proprietà biologiche.

## IL LEGAME PEPTIDICO



Una catena polipeptidica consiste di una parte che si ripete regolarmente, chiamata catena principale (ossatura), e di una parte variabile che comprende le **catene laterali** caratteristiche di ciascun aminoacido.



La maggior parte delle catene polipeptidiche naturali è costituita da un numero di residui aminoacidici che varia da 50 a 2000. Il peso molecolare varia quindi da 5500 a 220000.

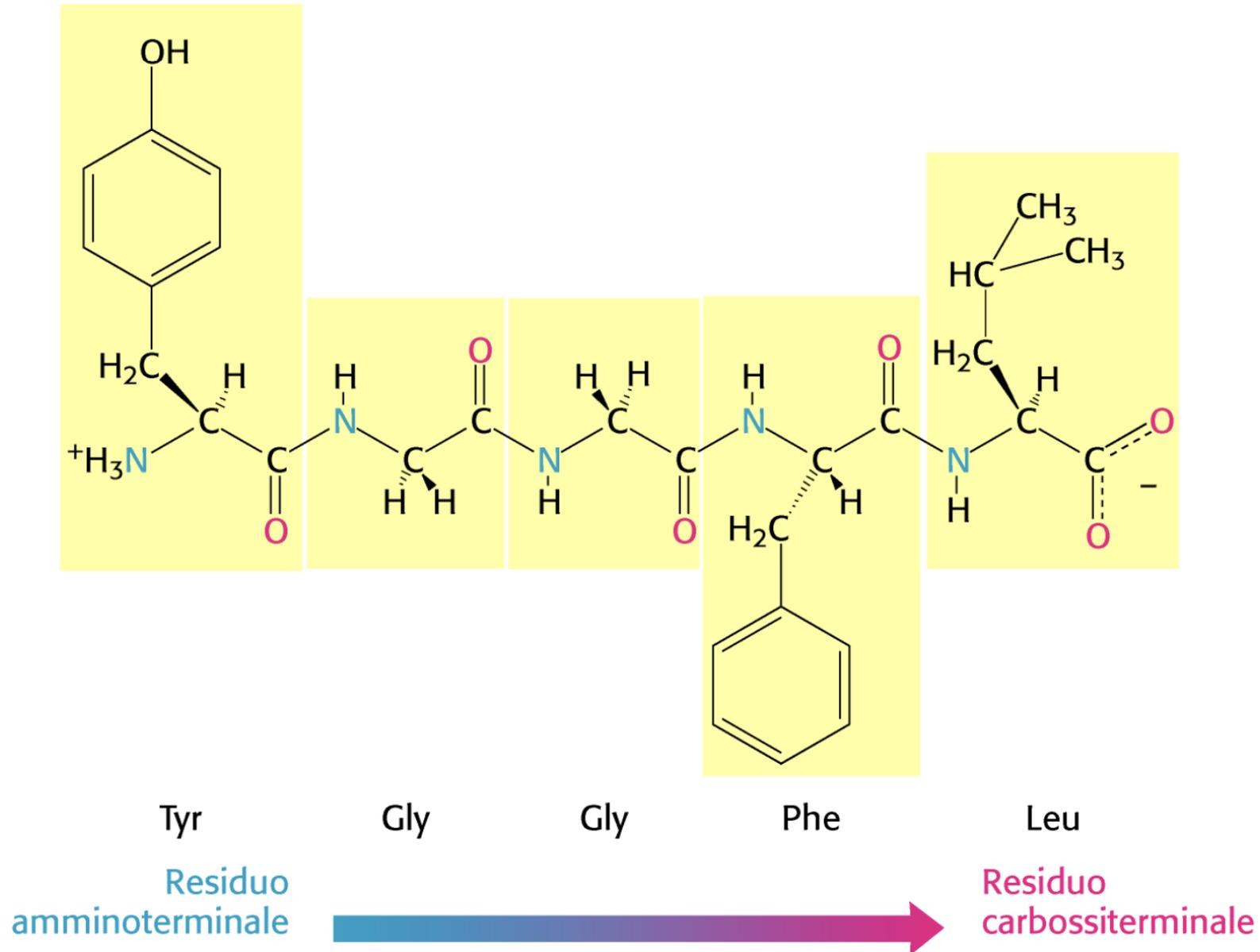
Ci si può riferire anche alla massa di una proteina, che viene espressa in Dalton

**Peso molecolare medio di un aminoacido: 110 Da**

**UN DALTON E' UGUALE AD UNA UNITA' DI MASSA ATOMICA**

**ES.: una proteina con PM=100000 ha una massa di 100000 Dalton o 100 kDalton**

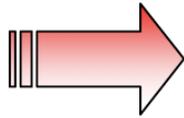
Per convenzione i peptidi si rappresentano scrivendo la sequenza da sinistra verso destra, a partire dall'estremità con il gruppo amminico



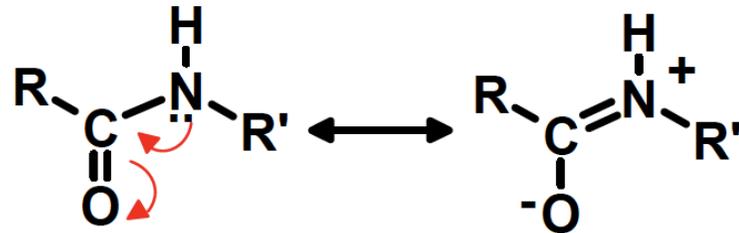
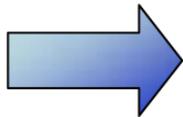
# POLIPEPTIDI

I peptidi conservano molte delle proprietà degli amminoacidi, avendo alle due estremità un gruppo acido ed un gruppo amminico.

Le proprietà fisiche dei peptidi possono grosso modo essere determinate considerando insieme gli effetti di tutte le catene laterali, più quelli dei gruppi amminico e carbossilico alle estremità



- cariche globali tipiche a diversi pH
- punti isoelettrici caratteristici
- affinità specifiche per la fase acquosa e quella non acquosa



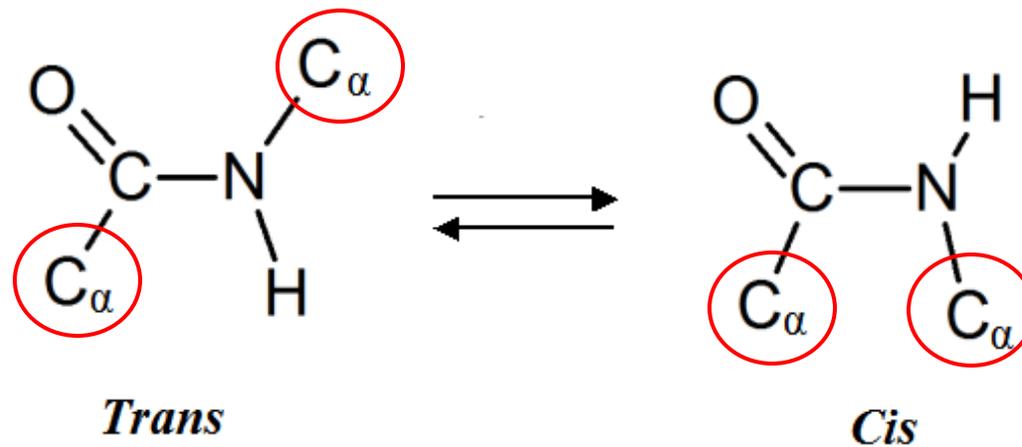
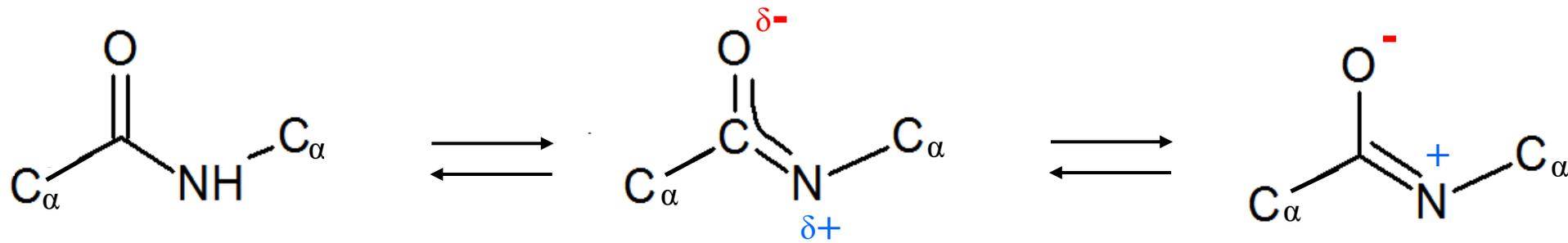
Legame rigido e planare

Con due amminoacidi diversi si possono avere due dipeptidi diversi, a seconda di quale gruppo carbossilico e quale gruppo amminico formino il legame peptidico

- **La risonanza definisce il legame peptidico:**

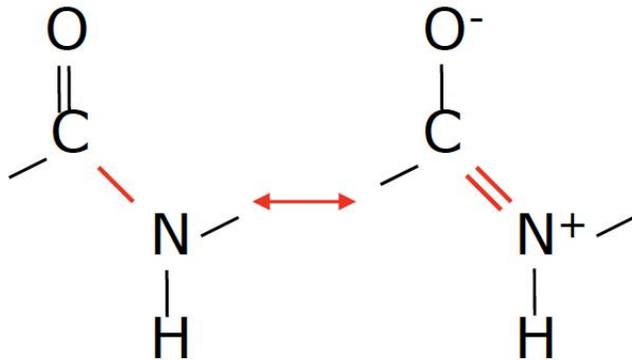
1. Stabile ( $t_{1/2}$  di idrolisi a temperature ambiente – 350 anni)

2. Parzialmente doppio  $\rightarrow$  planare e parzialmente rigido

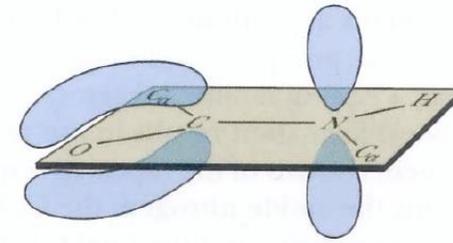
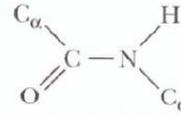


# Il legame peptidico

Il gruppo peptidico ha una struttura **rigida** e **planare**, dovuta al parziale (~40 %) carattere di doppio legame del legame peptidico.

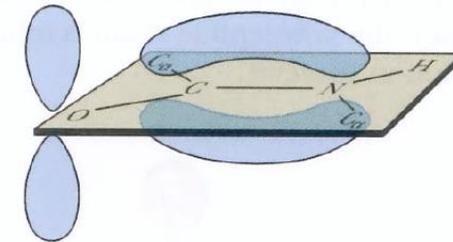
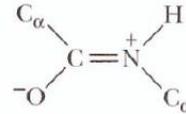


(a)



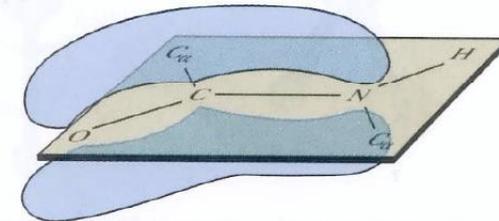
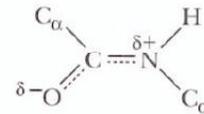
A pure double bond between C and O would permit free rotation around the C—N bond.

(b)



The other extreme would prohibit C—N bond rotation but would place too great a charge on O and N.

(c)

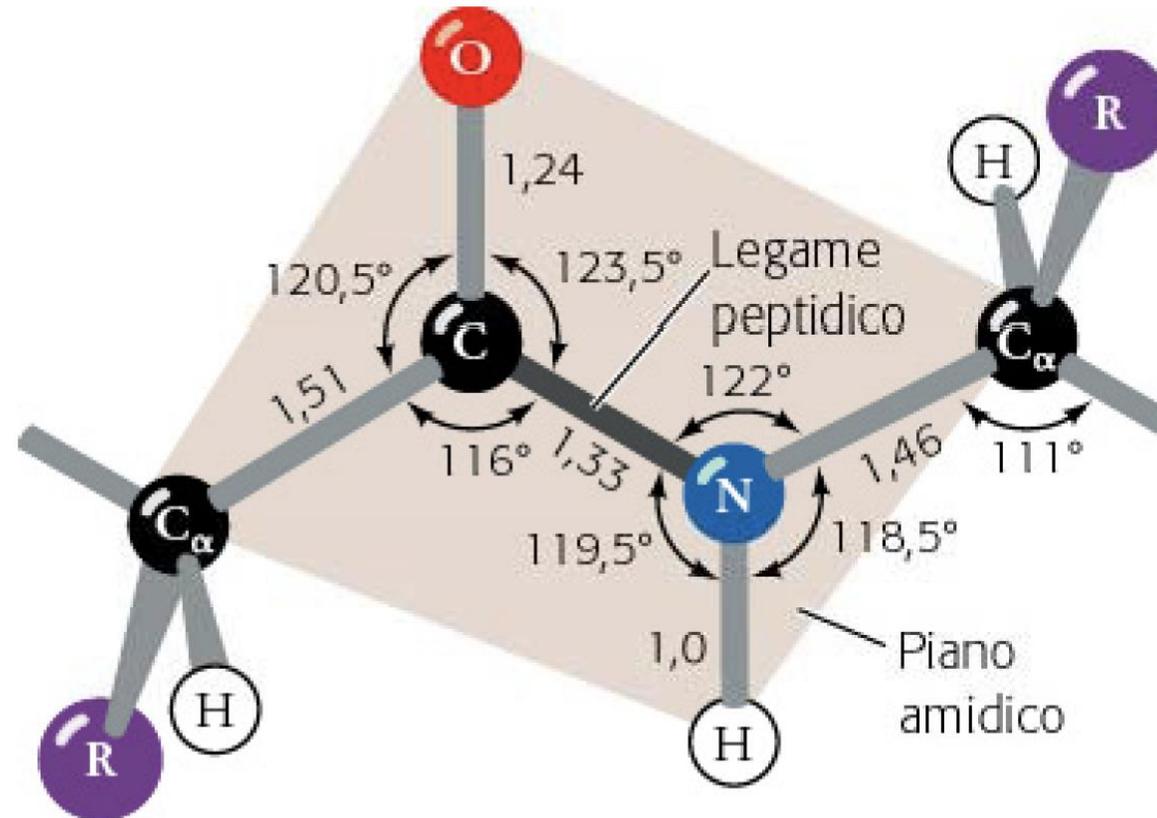


The true electron density is intermediate. The barrier to C—N bond rotation of about 88 kJ/mol is enough to keep the amide group planar.

# Il legame peptidico

Il legame peptidico C–N è 0.13 Å più corto del legame singolo N–C<sub>α</sub> e 0.08 Å più lungo di un doppio legame C=N.

Il legame peptidico, quindi, presenta per il 60 % una natura di legame singolo e per il 40 % una natura di legame doppio.

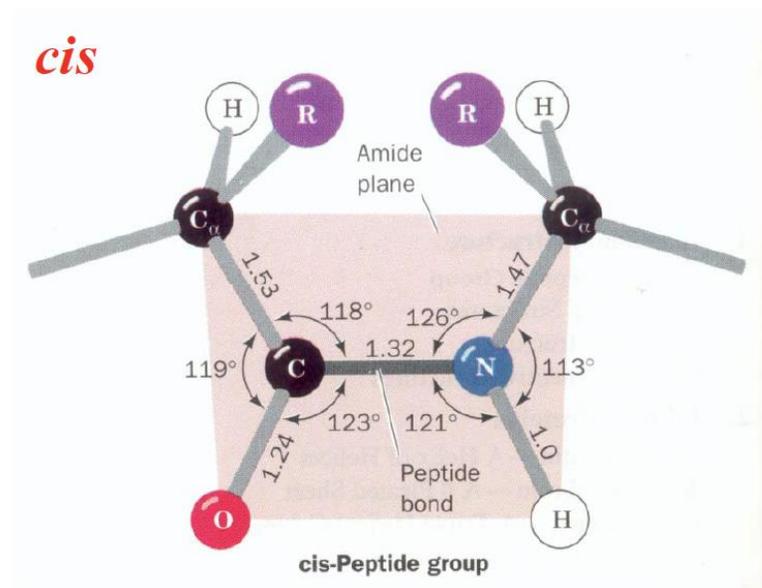
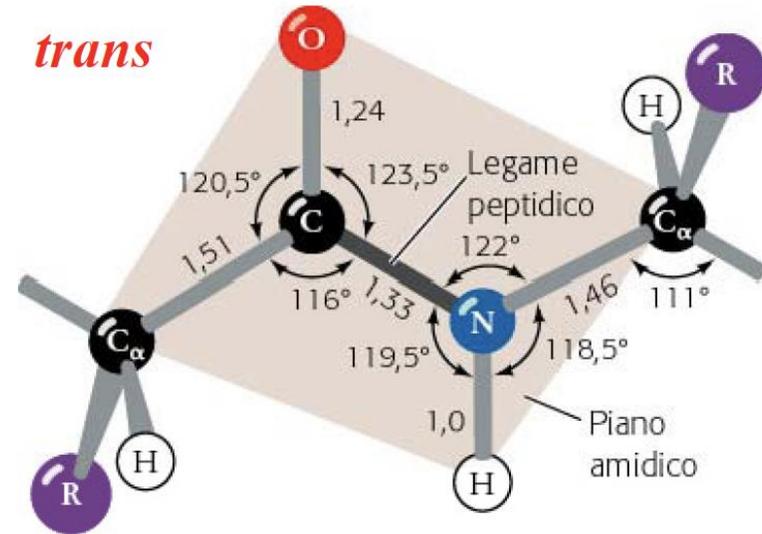


# Il legame peptidico

Generalmente il gruppo peptidico assume la conformazione *trans*

- atomi  $(C_{\alpha})_n$  e  $(C_{\alpha})_{n+1}$  opposti rispetto al legame peptidico C–N.

In alcuni casi il gruppo peptidico può assumere la conformazione *cis* ( $\sim 8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  meno stabile della conformazione *trans*. Problemi sterici, perché distanza  $C_{\alpha}-C_{\alpha} = 2.8 \text{ \AA}$ ).

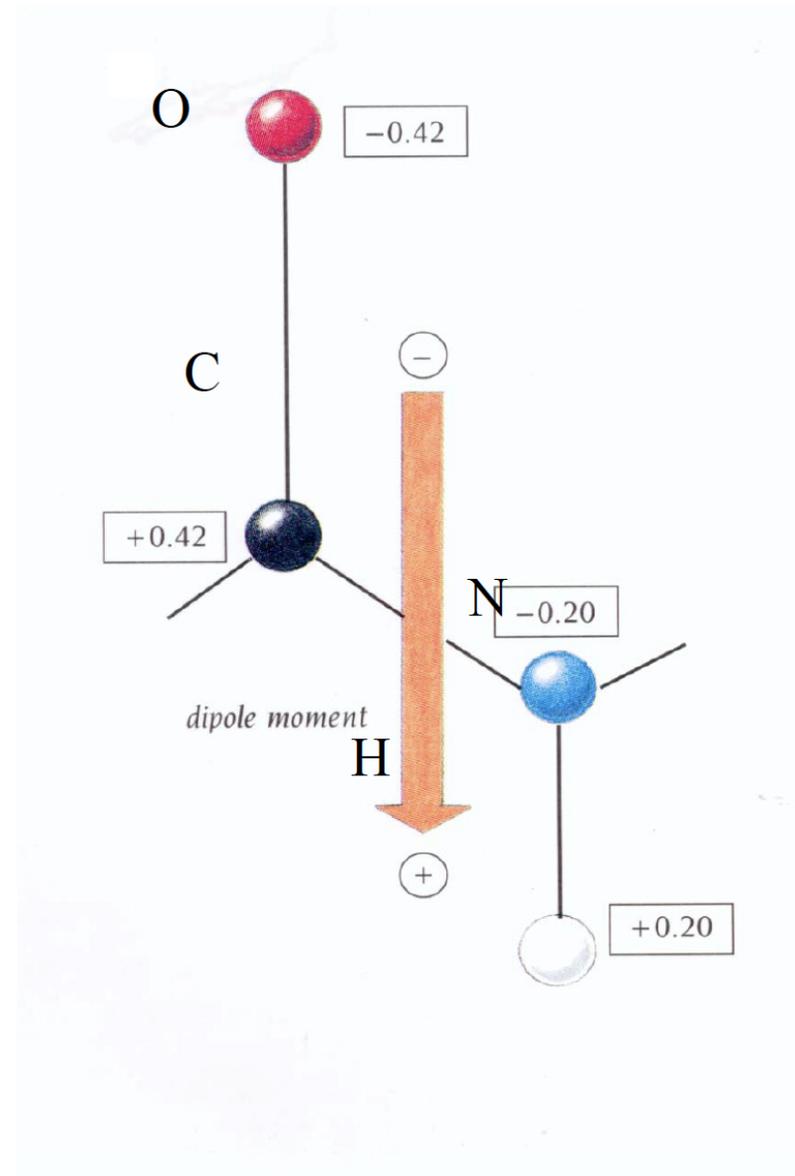


# Il legame peptidico

Il gruppo peptidico ha un **momento di dipolo**.

Gli atomi O e N sono rispettivamente più elettronegativi di C ed H. La conseguente delocalizzazione di carica porta alla formazione di due dipoli (CO ed NH) con analoga direzione e verso nel gruppo peptidico.

Il momento di dipolo risultante è di circa 3.5 Debye.

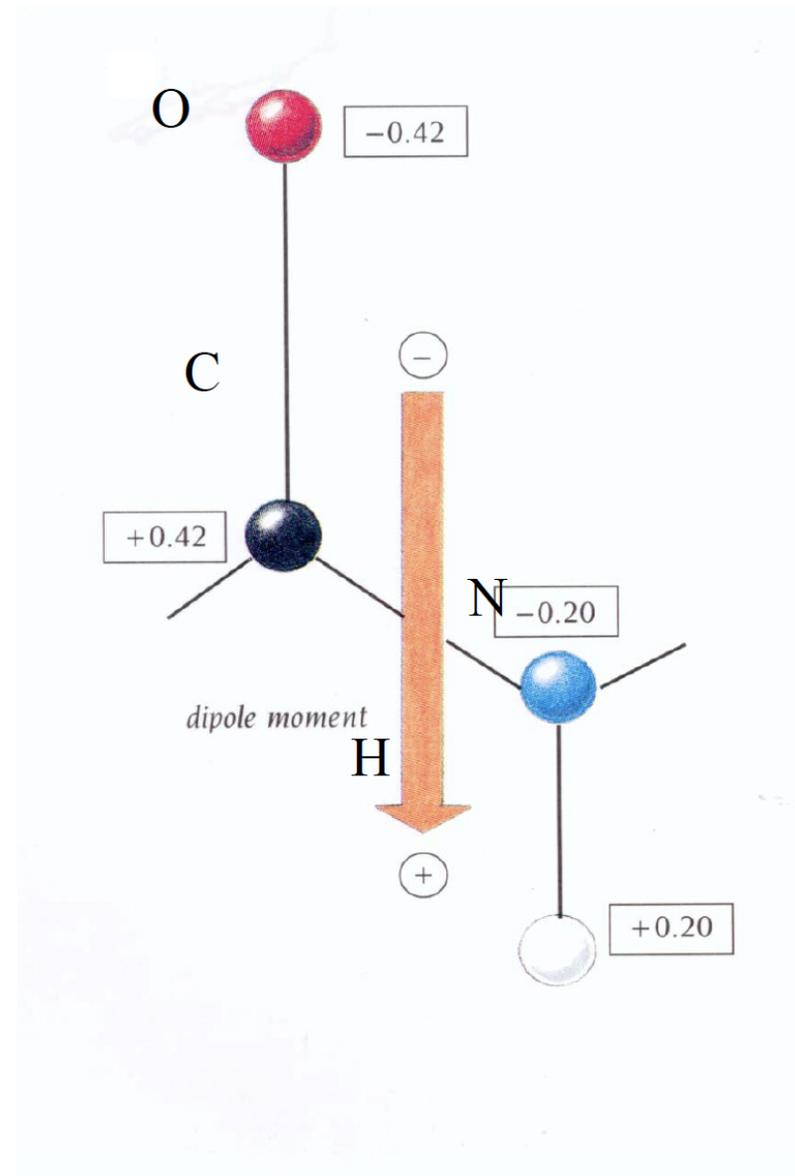


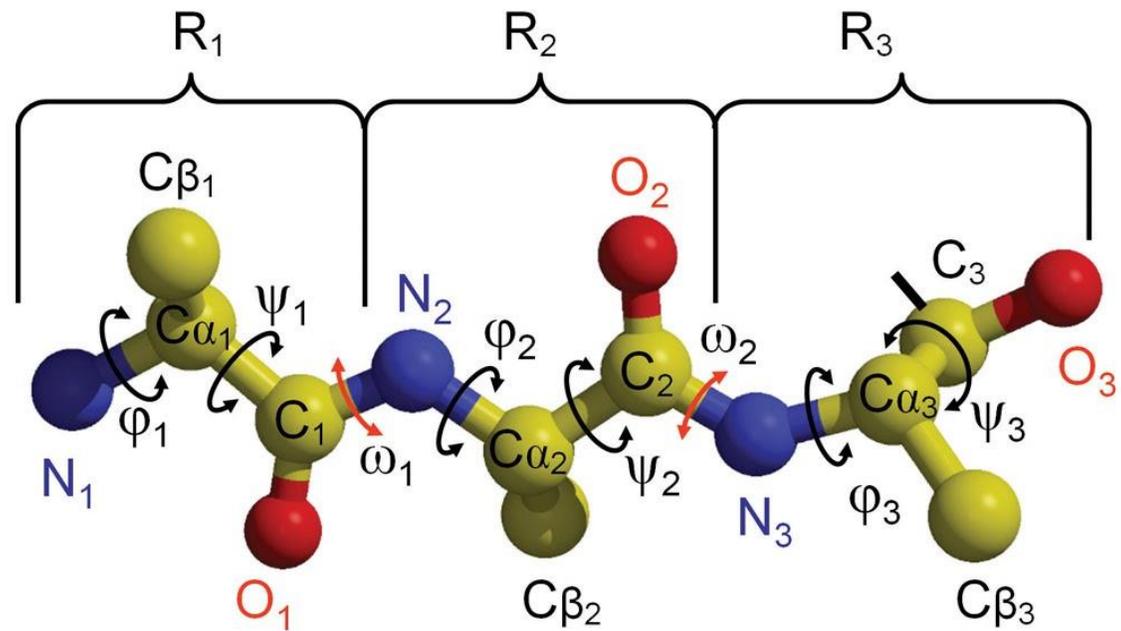
# Il legame peptidico

Il gruppo peptidico ha un **momento di dipolo**.

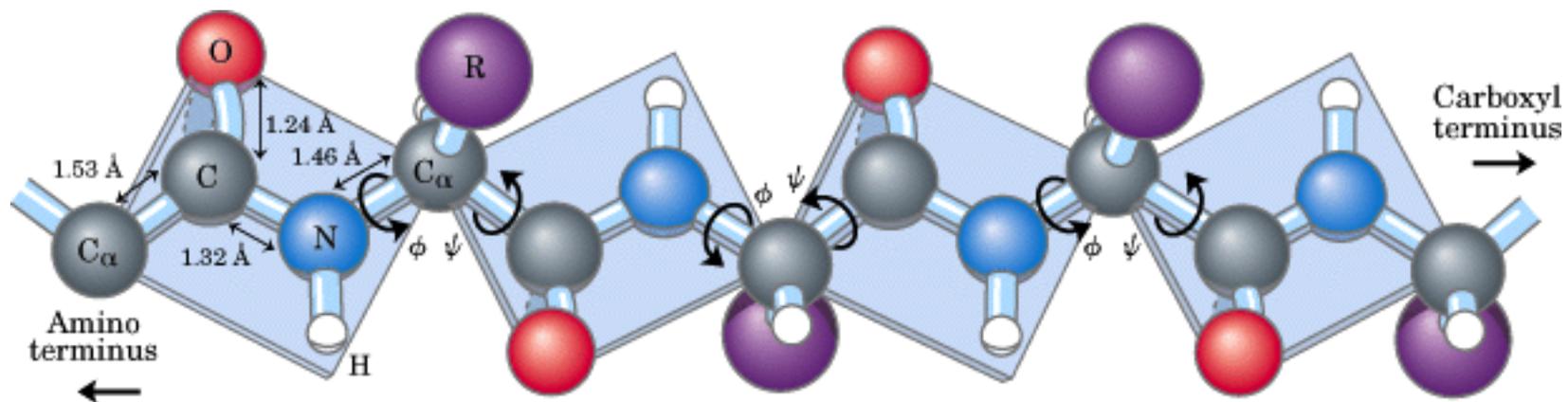
Gli atomi O e N sono rispettivamente più elettronegativi di C ed H. La conseguente delocalizzazione di carica porta alla formazione di due dipoli (CO ed NH) con analoga direzione e verso nel gruppo peptidico.

Il momento di dipolo risultante è di circa 3.5 Debye.





© Garland Science 2010

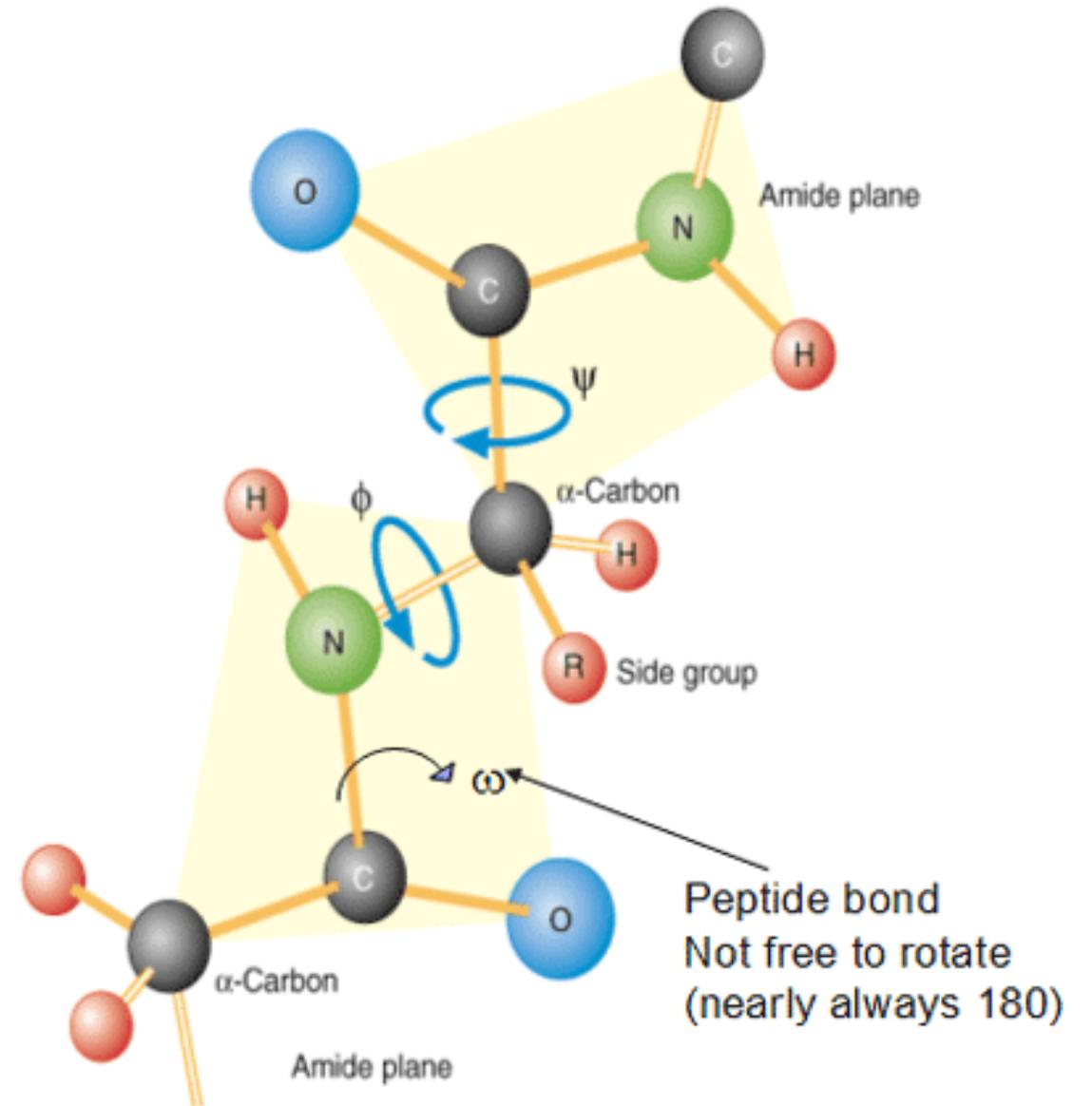


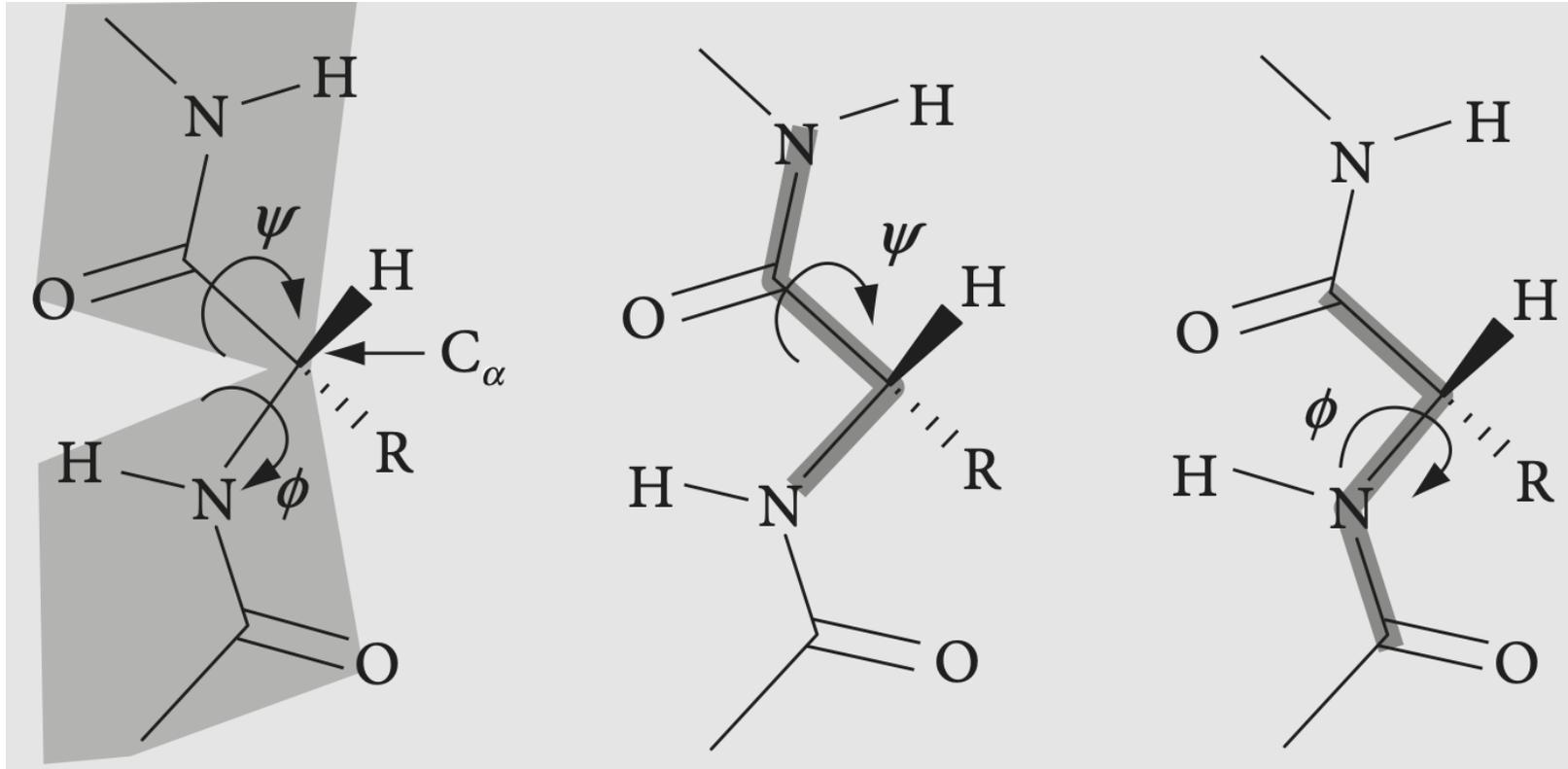
# Angoli diedri $\phi$ e $\psi$

Molte combinazioni di angoli ( $\phi$ ,  $\psi$ ) per gli aminoacidi non sono permesse, a causa delle collisioni steriche fra atomi della catena principale e/o delle catene laterali.

I valori di ( $\phi$ ,  $\psi$ ) stericamente permessi si possono determinare calcolando le distanze fra gli atomi di un tripeptide in corrispondenza di tutti i valori ( $\phi$ ,  $\psi$ ) per l'unità peptidica centrale.

Le conformazioni stericamente proibite sono quelle per cui la distanza interatomica di un'interazione non covalente è inferiore alla corrispondente somma di raggi di van der Waals.



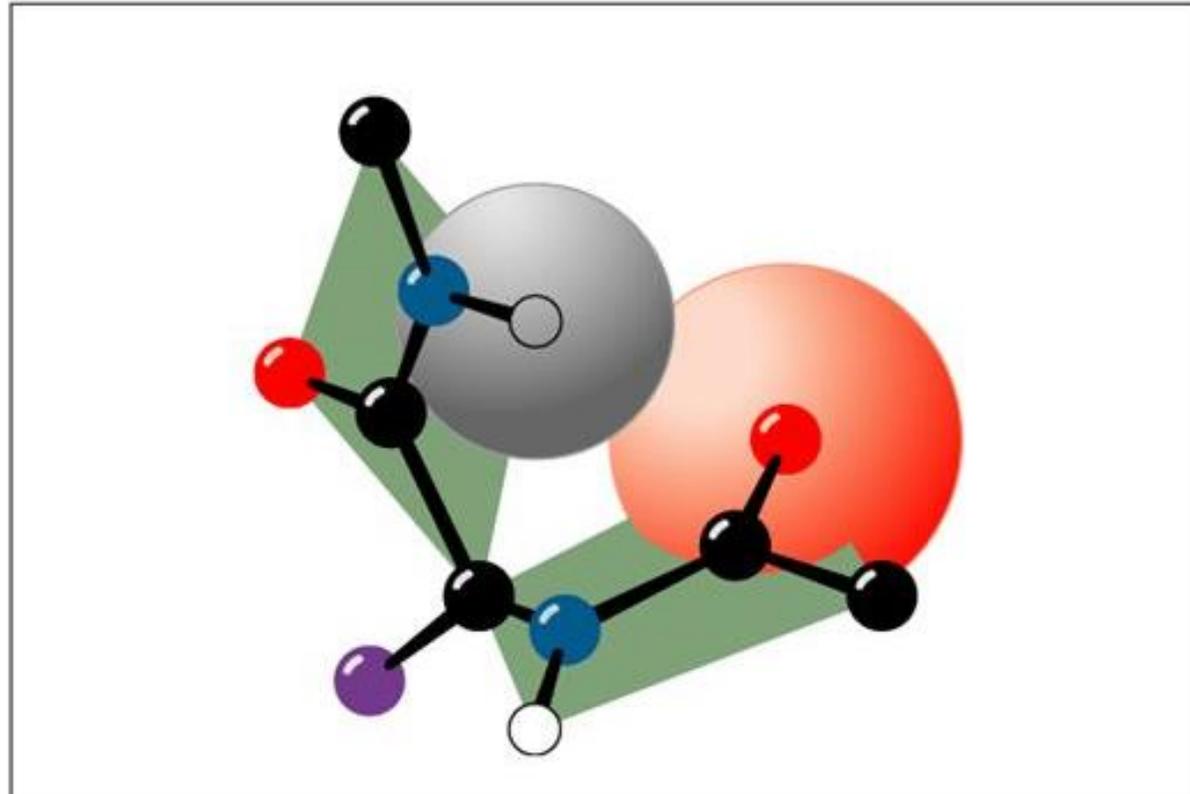


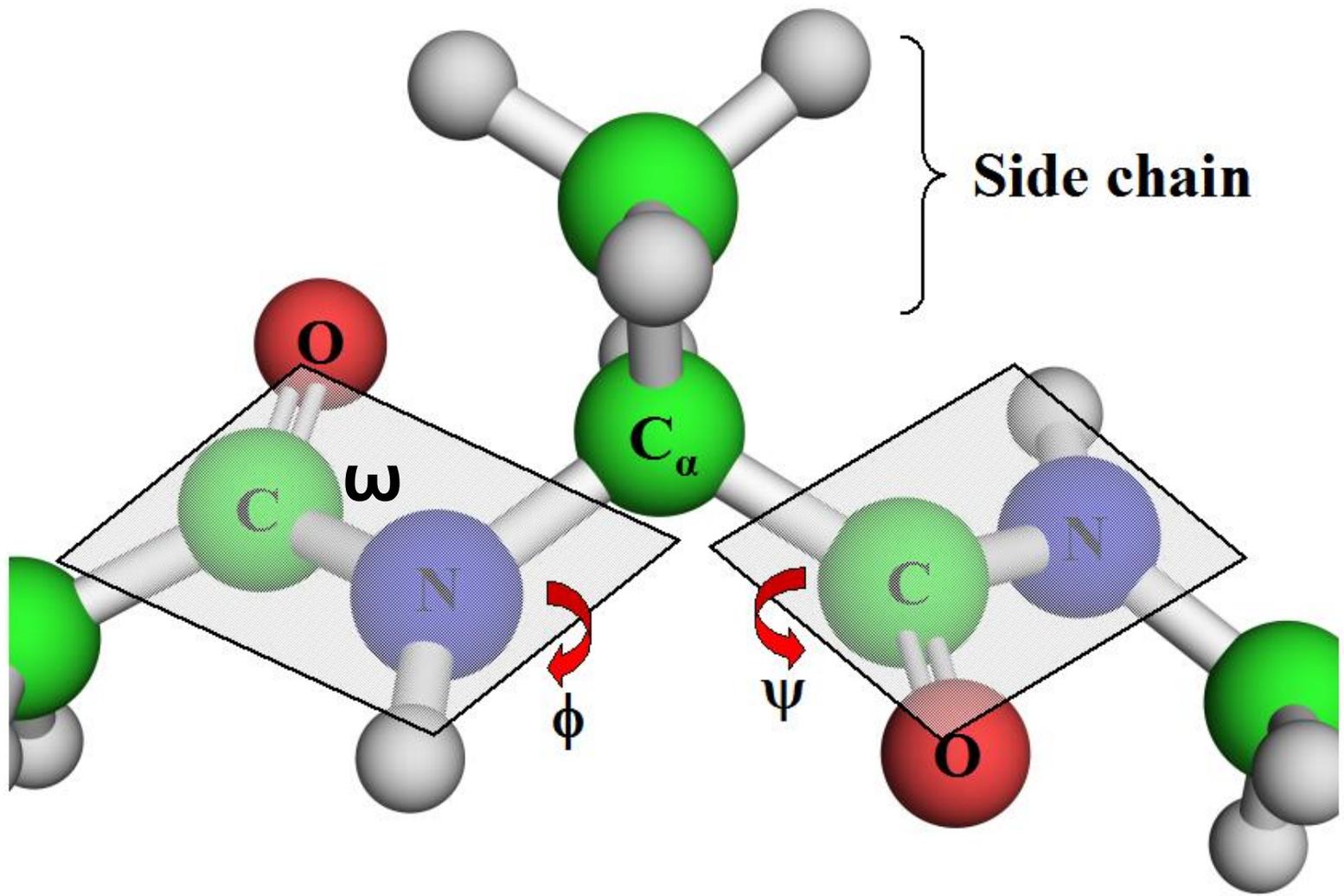
legami  $\psi$  e  $\phi$  di una parte di una catena peptidica. I quattro atomi che definiscono i legami  $\psi$  ( $C\alpha CN$ ) e  $\phi$  ( $C\alpha NC$ ) sono mostrati al centro e a destra. Poiché queste catene sono disegnate come se fossero completamente estese, gli angoli sono di  $180^\circ$ .

I 6 atomi nelle aree ombreggiate sono sullo stesso piano (sinistra).

## Interferenze steriche tra gruppi peptidici adiacenti

Una rotazione può portare a una conformazione in cui l'atomo di H ammidico di un residuo e l'atomo di O carbonilico del residuo successivo sono più vicini delle loro distanze di van der Waals





# Plot di Ramachandran

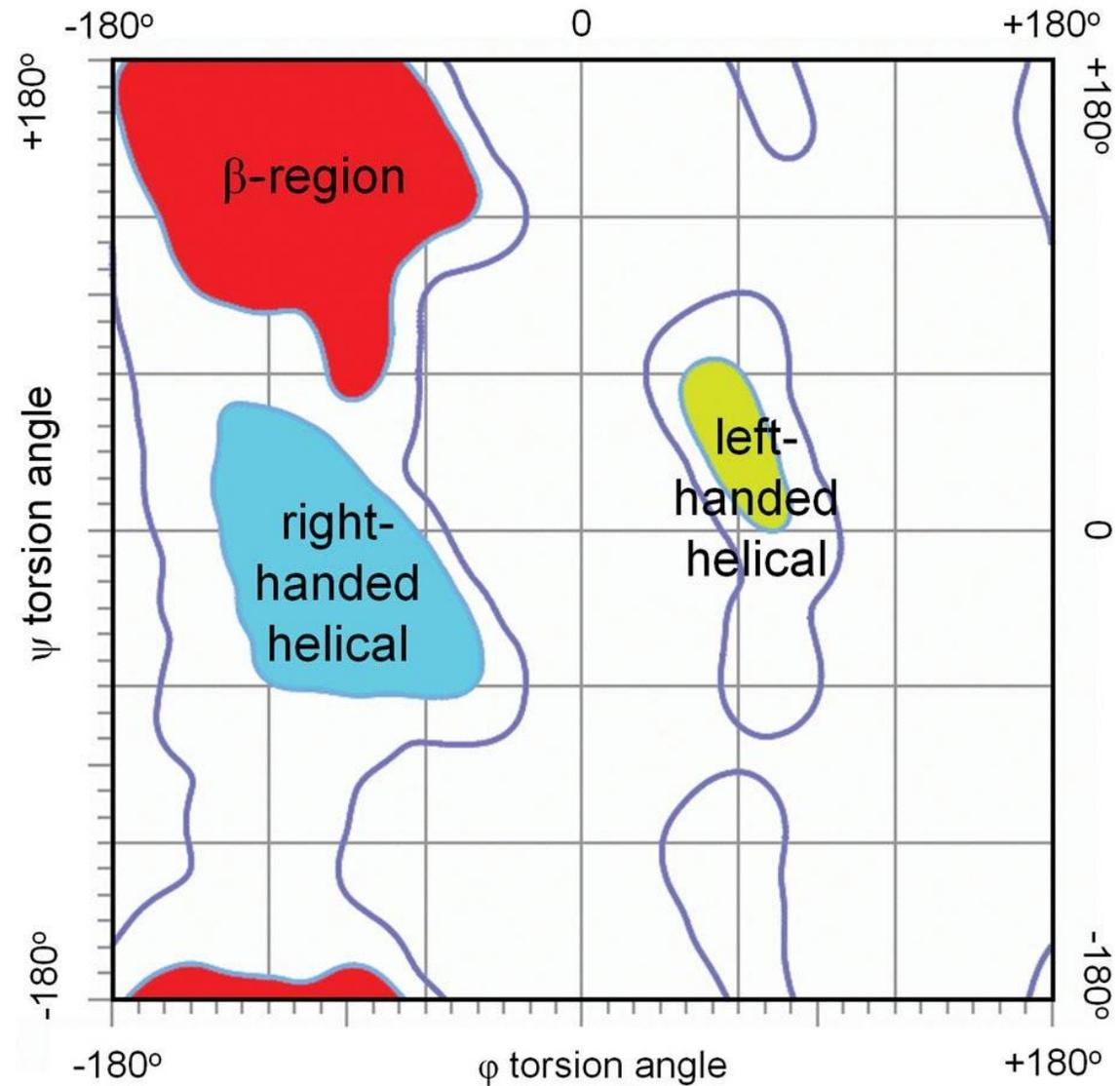
Le coppie  $(\phi, \psi)$  permesse per gli aminoacidi sono riportate in un diagramma chiamato **plot di Ramachandran**, dal nome del fisico indiano G.N. Ramachandran che per primo (fine anni '60) calcolò le regioni stericamente permesse.

Ramachandran e colleghi usarono il modello che schematizza gli atomi come sfere rigide e fissa le geometrie dei legami.

Misure più precise del plot di Ramachandran risultano dal calcolo delle energie relative a ciascuna conformazione, permettendo una certa flessibilità per i contatti di van der Waals e per gli angoli di legame, e calcolando i contributi di tutte le interazioni favorevoli e non.

**Ipoteticamente tutti i valori tra -180 ° e +180 ° di  $\Psi$  e  $\Phi$  sono accessibili.**

**In realtà solo alcuni angoli sono possibili senza incorrere in orientazioni proibite stericamente (intervengono effetti di repulsione).**

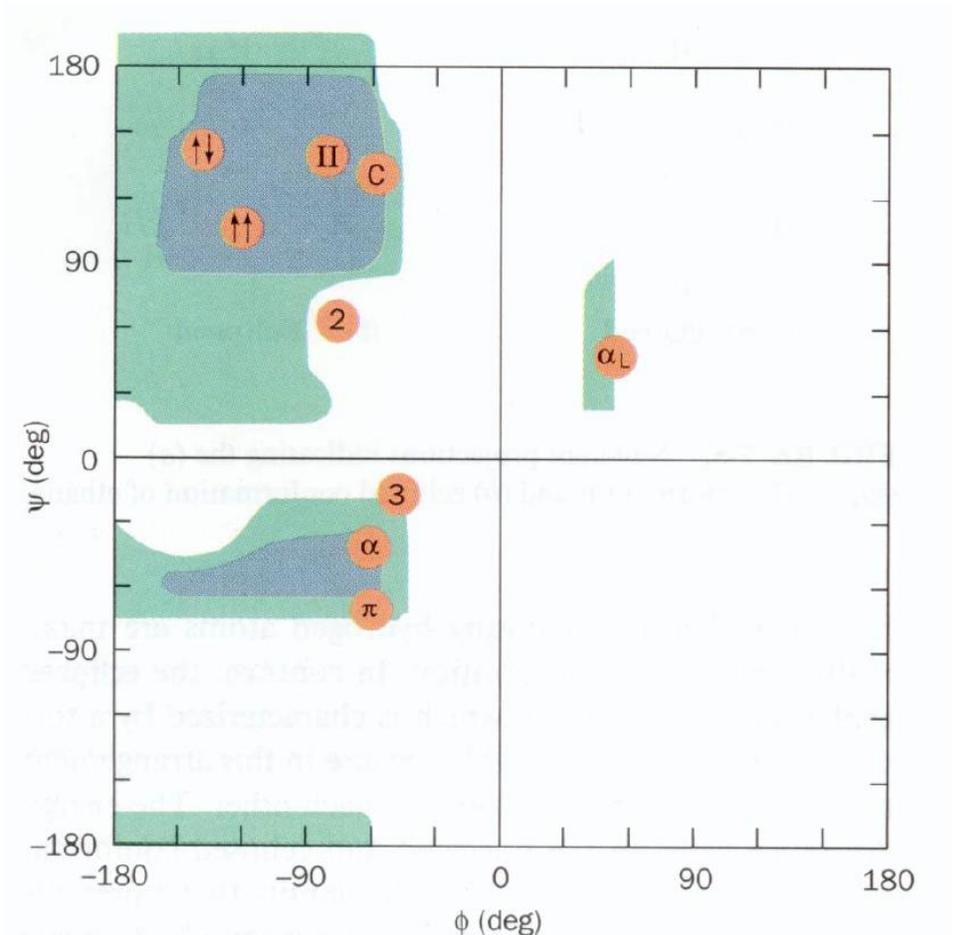


# Plot di Ramachandran

Plot di Ramachandran relativo ad un tripeptide costituito da Ala.

Qualunque scelta accettabile si faccia del raggio di van der Waals, si ottengono comunque solo **3 regioni del plot di Ramachandran** fisicamente **accessibili** alla catena polipeptidica.

Le zone in azzurro sono quelle largamente permesse, mentre le zone in verde indicano le conformazioni, comunque possibili, che hanno distanze di van der Waals al limite inferiore dell'accettabilità.



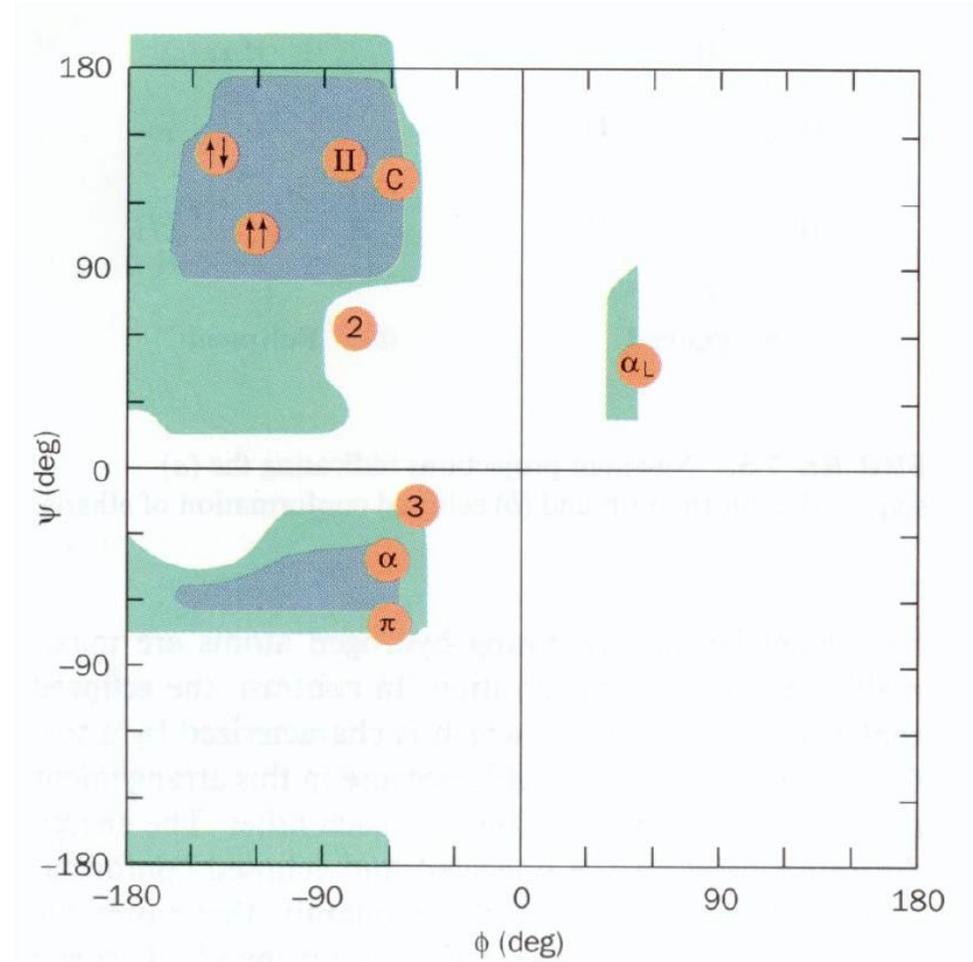
# Plot di Ramachandran

Le regioni del plot di Ramachandran sono indicate con il nome della conformazione risultante in un peptide se i corrispondenti angoli ( $\phi$ ,  $\psi$ ) sono ripetuti negli aminoacidi successivi lungo la catena polipeptidica.

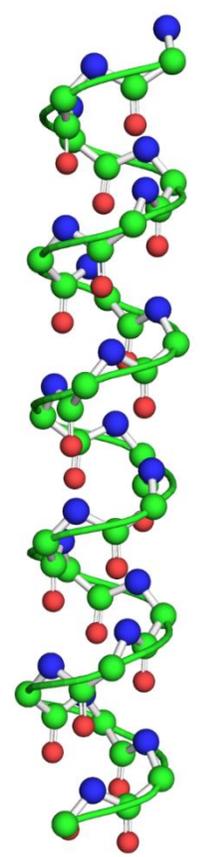
**$\alpha$ -eliche destrorse**

**filamenti  $\beta$  antiparalleli e paralleli**

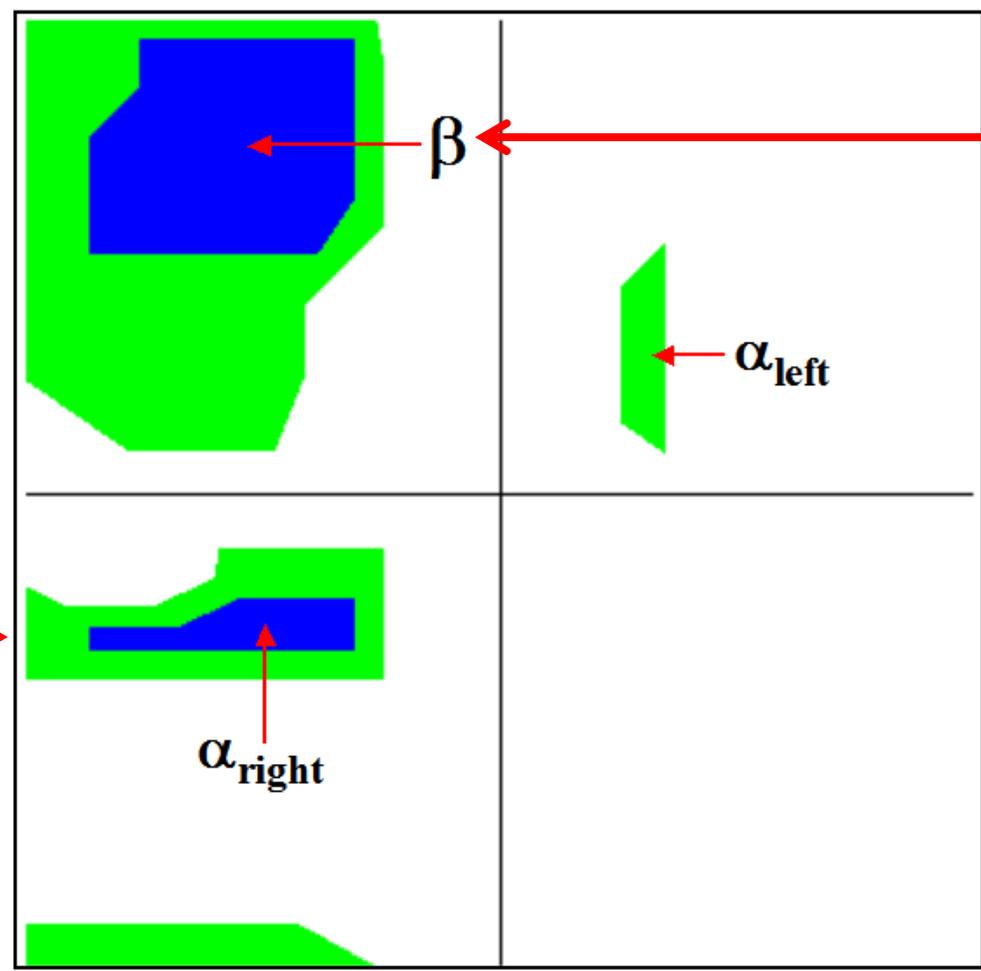
**$\alpha$ -eliche sinistrorse**



$\phi = -57^\circ$   
 $\psi = -47^\circ$



$\psi$



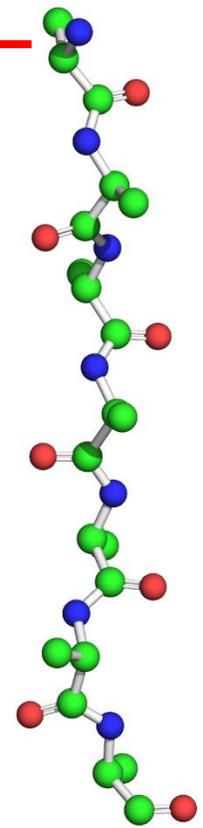
$\alpha_{\text{right}}$

$\beta$

$\alpha_{\text{left}}$

$\phi$

Ramachandran plot (1963)

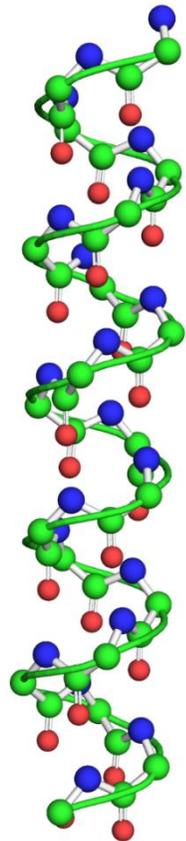


$\phi = -139^\circ$   
 $\psi = +135^\circ$

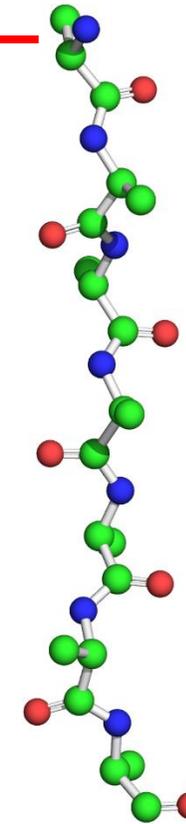
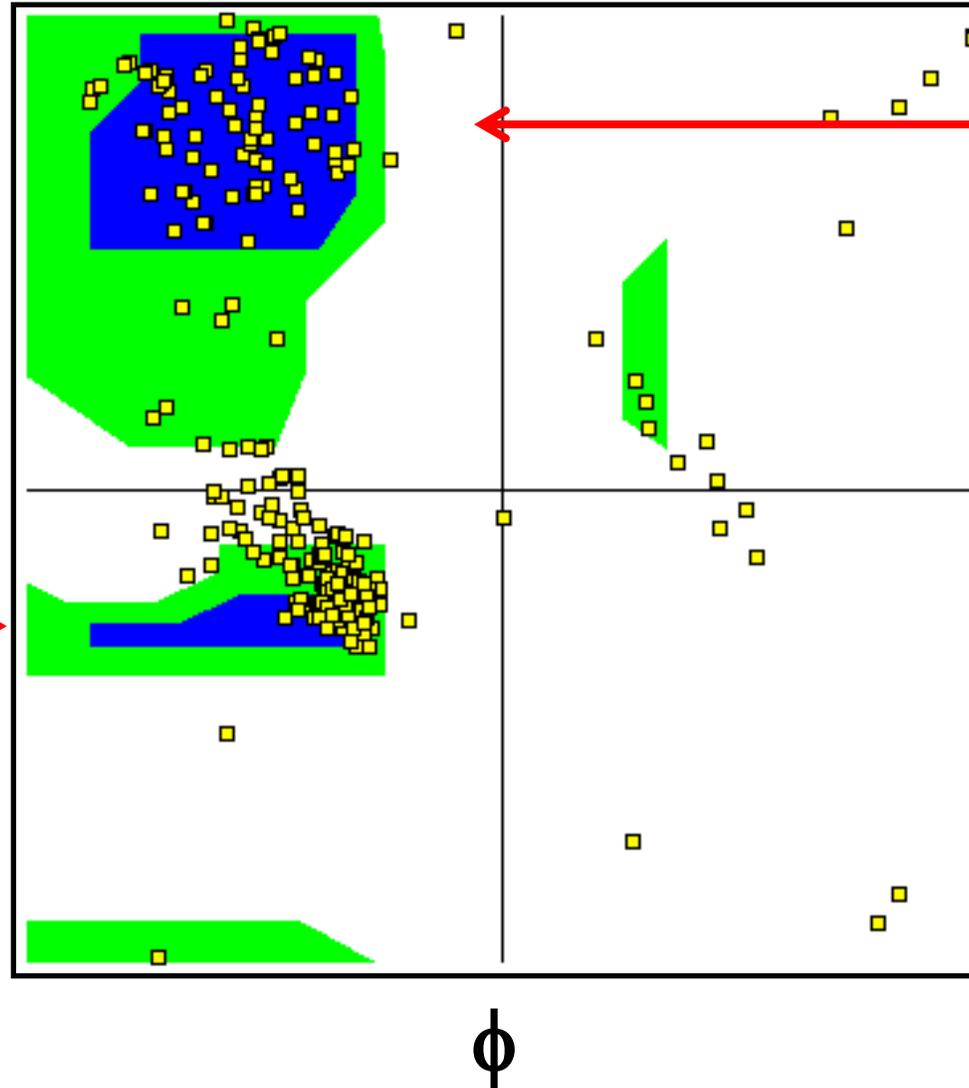


# The spiral and extended conformations are highly popular in proteins

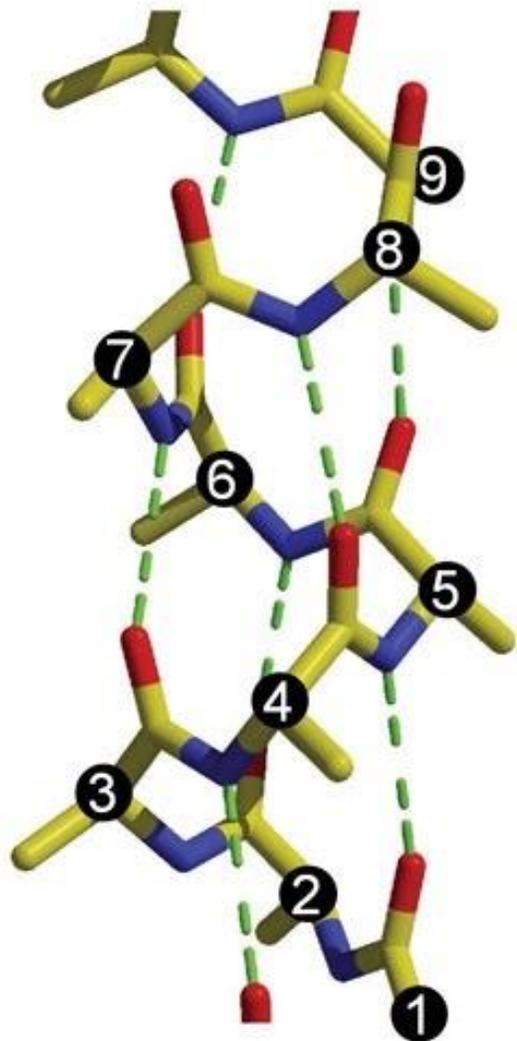
$$\phi = -57^\circ$$
$$\psi = -47^\circ$$



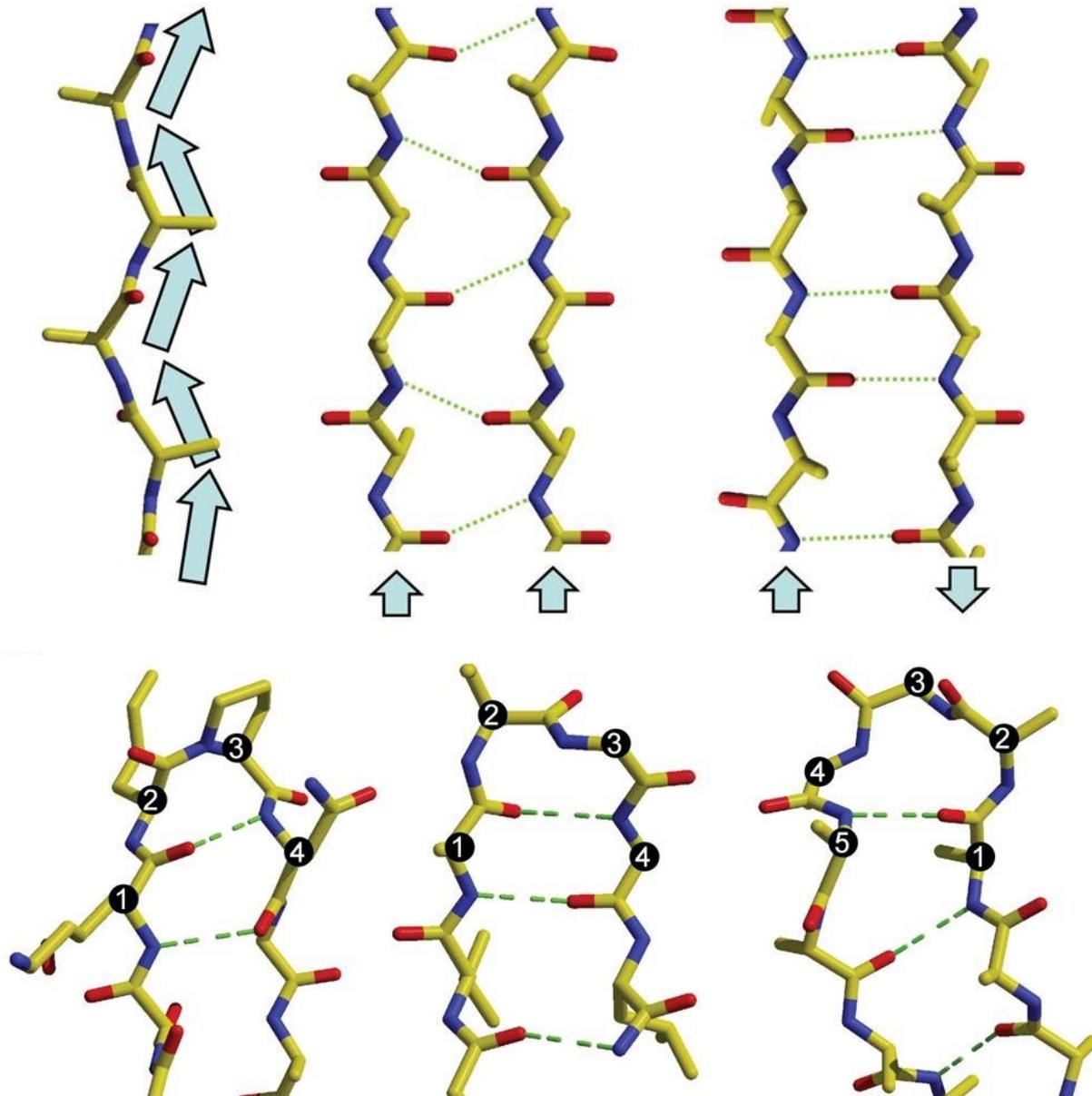
$\psi$



$$\phi = -139^\circ$$
$$\psi = +135^\circ$$



© Garland Science 2010



type I'  
β-turn

type II'  
β-turn

α-turn  
with bulge

**TABLE 3-3** Amino Acid Composition of Two Proteins

Amino acid	Number of residues per molecule of protein*	
	Bovine cytochrome c	Bovine chymotrypsinogen
Ala	6	22
Arg	2	4
Asn	5	15
Asp	3	8
Cys	2	10
Gln	3	10
Glu	9	5
Gly	14	23
His	3	2
Ile	6	10
Leu	6	19
Lys	18	14
Met	2	2
Phe	4	6
Pro	4	9
Ser	1	28
Thr	8	23
Trp	1	8
Tyr	4	4
Val	3	23
Total	104	245

**Gli amminoacidi sono presenti in proporzione variabile nelle diverse proteine!**

**TABLE 3-2** Molecular Data on Some Proteins

	<i>Molecular weight</i>	<i>Number of residues</i>	<i>Number of polypeptide chains</i>
Cytochrome c (human)	13,000	104	1
Ribonuclease A (bovine pancreas)	13,700	124	1
Lysozyme (chicken egg white)	13,930	129	1
Myoglobin (equine heart)	16,890	153	1
Chymotrypsin (bovine pancreas)	21,600	241	3
Chymotrypsinogen (bovine)	22,000	245	1
Hemoglobin (human)	64,500	574	4
Serum albumin (human)	68,500	609	1
Hexokinase (yeast)	102,000	972	2
RNA polymerase ( <i>E. coli</i> )	450,000	4,158	5
Apolipoprotein B (human)	513,000	4,536	1
Glutamine synthetase ( <i>E. coli</i> )	619,000	5,628	12
Titin (human)	2,993,000	26,926	1

**Peptidi:** polimeri di aminoacidi con PM inferiore a 5000 (non più di 40-50 aa - peso molecolare medio di un residuo aminoacidico = 110)

In natura i peptidi possono provenire dalla degradazione delle proteine oppure trovarsi in forma libera perché svolgono importanti attività biologiche.

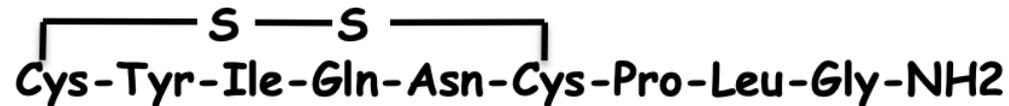
Es.:

### **Bradichinina**

Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg

Peptide di tipo ormonale. Inibisce le reazioni infiammatorie.

### **Ossitocina**



Causa la contrazione della muscolatura uterina e la produzione di latte dalle ghiandole mammarie.

### **Enkefaline**

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

Peptidi cerebrali con attività oppiacea

# La configurazione degli amminoacidi

- **Eccezioni che si osservano in particolare nei peptidi:**
  - **Peptidi microbici (e.g. antibiotici)** – utilizza un sistema di sintesi non ribosomiale D-aa
  - **peptidi/proteine negli eucarioti** – (conversione post-traduzionale enzimatica da L a D)

