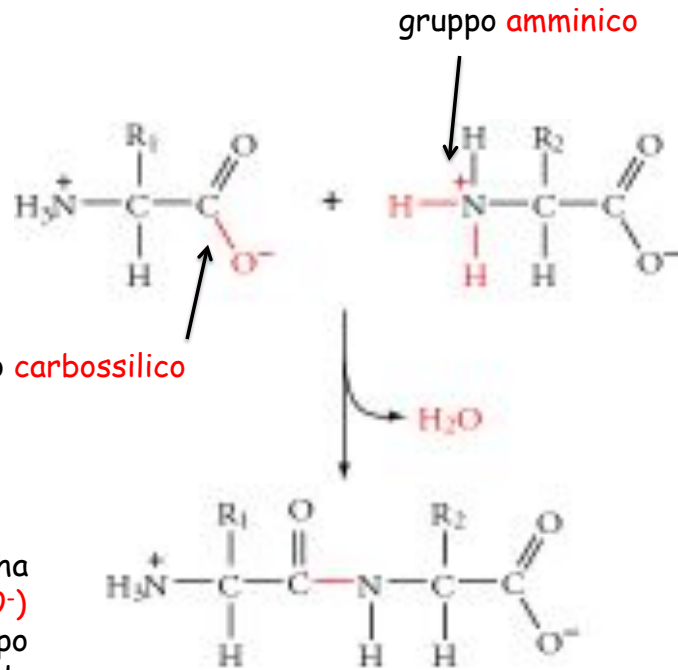


Il legame peptidico

Gli aminoacidi polimerizzano durante la sintesi delle proteine mediante la formazione di **legami peptidici**.

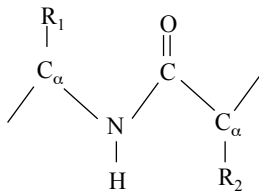


Il **legame peptidico C-N** si ha quando il gruppo **carbossilico** ($-\text{COO}^-$) di un peptide si unisce al gruppo **amminico** ($-\text{NH}_3^+$) del peptide successivo mediante l'eliminazione di una molecola d'acqua.

1

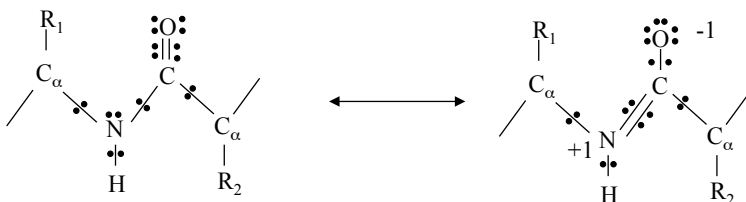
Il legame peptidico

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



H, 1el., $(1s)^1 = 1$ el. nell'ultima shell
 C, 6el., $(1s)^2(2s)^2(2p)^2 = 4$ el.
 N, 7el., $(1s)^2(2s)^2(2p)^3 = 5$ el.
 O, 8el., $(1s)^2(2s)^2(2p)^4 = 6$ el.

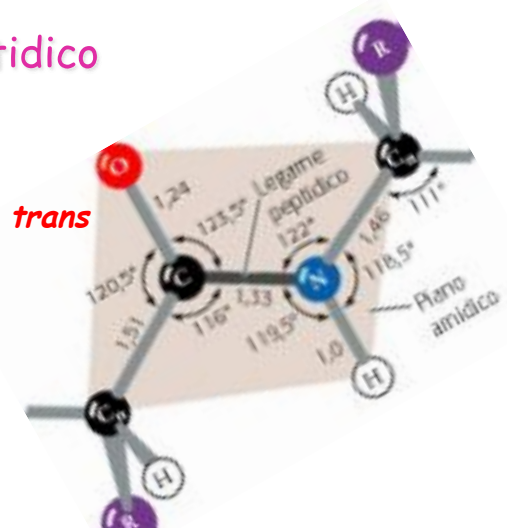
Rappresentazioni di Lewis:



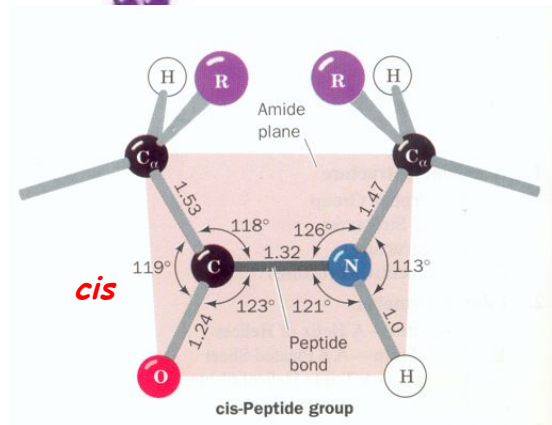
2

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 $C_{\alpha}-C_{\alpha} = 2.8 \text{ \AA}$).

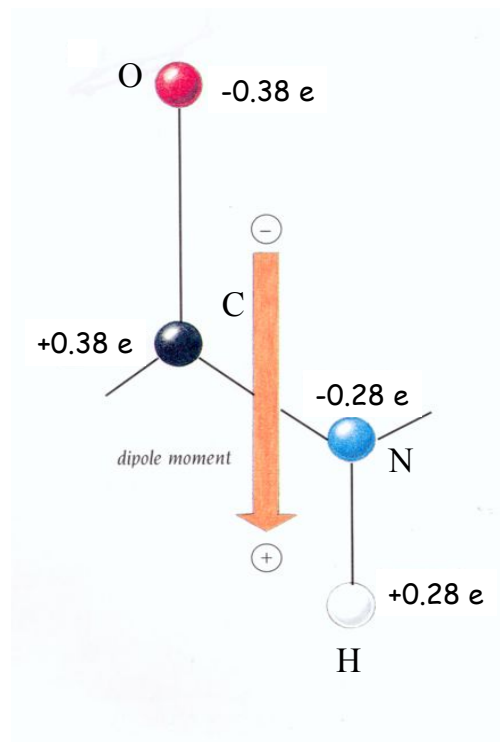


Il legame peptidico

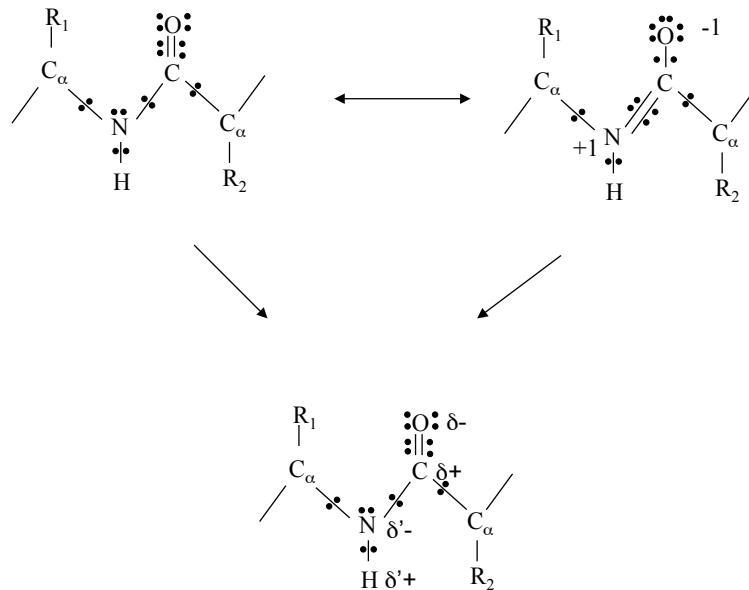
Il legame peptidico ha un **momento di dipolo**.

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

Il momento di dipolo risultante è di circa **3.6 Debye**.



Carica su N ?



7

Il legame peptidico

Come si ricava il valore del momento di dipolo del gruppo peptidico:

momento dipolo C=O (frazione di carica \times distanza atomi C ed O):

$$\mu_A = 0.38 \times 1.23 = 0.47 \text{ e}\text{\AA}$$

momento dipolo N-H (frazione di carica \times distanza atomi N ed H):

$$\mu_B = 0.28 \times 1.00 = 0.28 \text{ e}\text{\AA}$$

Il momento di dipolo risultante sar\`a dato dalla somma: $\mu = \mu_A + \mu_B = 0.75 \text{ e}\text{\AA}$

Nel sistema internazionale il momento di dipolo \`e espresso in $\text{C} \times \text{m}$, quindi:

$$0.75 \times 1.6 \times 10^{-19} \times 10^{-10} = 1.2 \times 10^{-29} \text{ Cm}$$

$$(1 \text{ e} = 1.6 \times 10^{-19} \text{ C}) \quad (1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ metri})$$

poich\`e $1 \text{ Debye} = 3.35 \times 10^{-30} \text{ Cm}$, ne deriva che $1.2 \times 10^{-29} \text{ Cm}$ equivale a circa **3.6 Debye**.

8

Il legame peptidico

Per ciascun aminoacido costituente la catena polipeptidica (o residuo) si presentano **20 diverse possibilità** di catena laterale per cui è facile immaginare l'enorme numero di diverse catene polipeptidiche che possono essere costituite.

Se si considera un dipeptide, si avranno $20^2 = 400$ possibili dipeptidi diversi.

Se si considera un tripeptide, si avranno $20^3 = 8000$ possibili tripeptidi diversi.

Nel caso delle proteine, una proteina molto piccola può essere costituita da una singola catena polipeptidica di circa 100 residui, per cui si avranno $20^{100} = 1.27 \times 10^{130}$ possibili catene polipeptidiche diverse!

Gli organismi sulla terra sintetizzano un gran numero di proteine, con caratteristiche fisico-chimiche differenti, che derivano dalle diverse proprietà dei 20 aminoacidi 'standard' e da come questi si combinano nella catena polipeptidica.

9

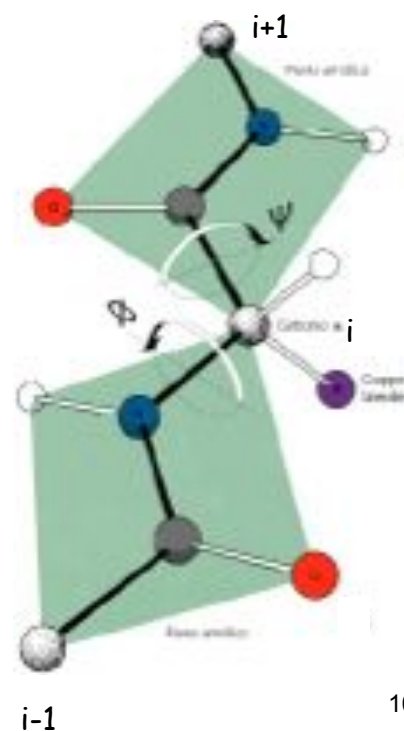
Angoli diedri ϕ e ψ

Proprietà fondamentale del **legame peptidico** è di essere **planare**.

I soli **gradi di libertà** dell'unità peptidica rigida sono:

- rotazione intorno al legame $N-C_{\alpha}$ (**angolo ϕ**)
- rotazione intorno al legame $C_{\alpha}-C$ (**angolo ψ**)

A ciascun aminoacido viene associata una coppia di angoli diedri (ϕ , ψ), che determina in modo univoco la conformazione della catena principale.



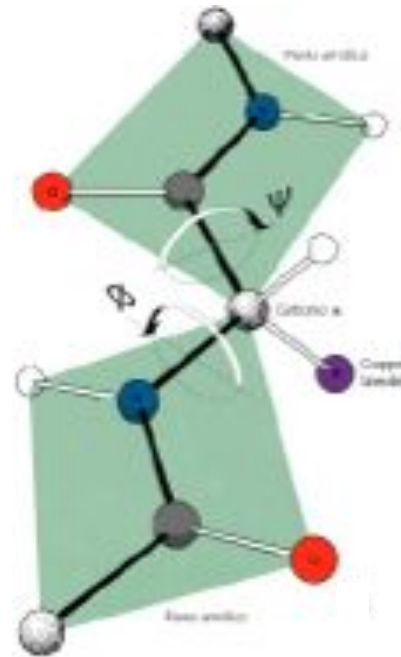
10

Angoli diedri ϕ e ψ

Per convenzione, agli angoli diedri ϕ e ψ viene assegnato valore di 180° quando la catena polipeptidica è nella sua **conformazione planare (trans)** completamente estesa, e aumentano quando si ruota in senso orario (quando visti dal C_α).

Esistono **vincoli sterici** sugli angoli di torsione ϕ e ψ di una catena polipeptidica, che ne limitano la variabilità conformazionale.

La struttura elettronica dei legami singoli C-C e N-C farebbe pensare ad una completa libertà di rotazione intorno ad essi.



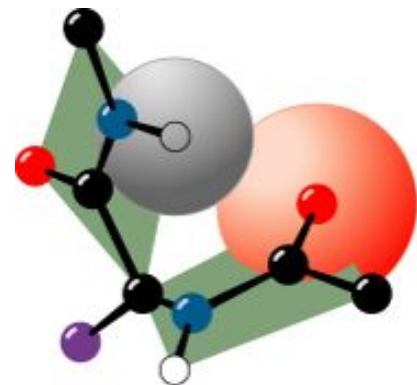
11

Angoli diedri ϕ e ψ

Molte combinazioni di angoli (ϕ , ψ) non sono permesse, a causa delle collisioni steriche fra atomi della **catena principale** e/o delle **catene laterali**.

I valori di (ϕ , ψ) stericamente permessi si possono determinare calcolando le distanze fra gli atomi di un tripeptide in corrispondenza di tutti i valori (ϕ , ψ) 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**.

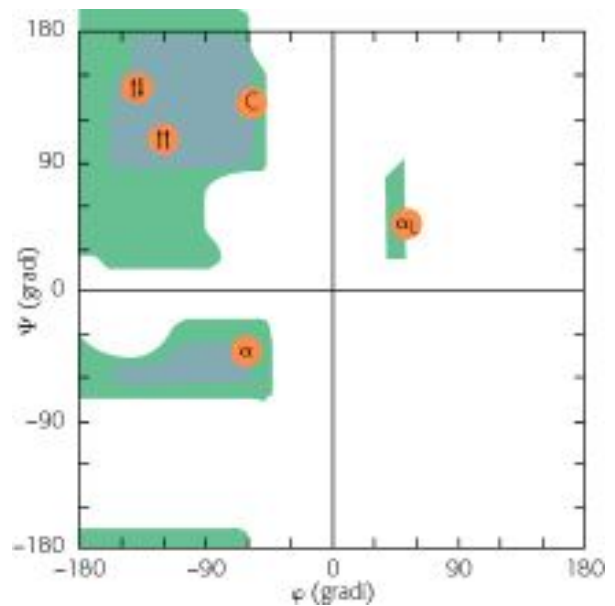


12

Plot di Ramachandran

Le coppie (ϕ , ψ) 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.



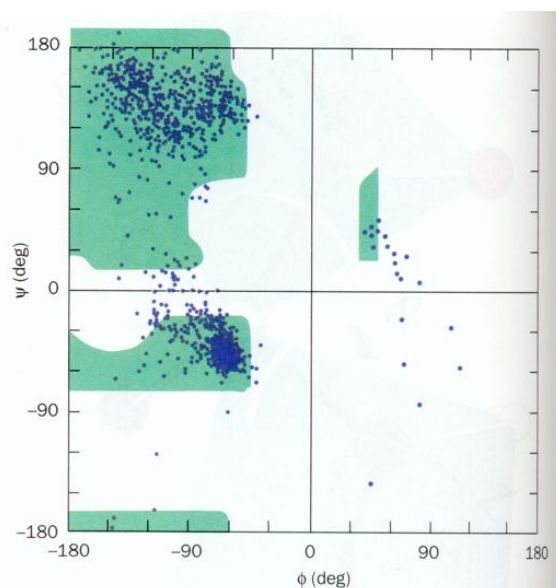
13

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 verde indicano le conformazioni, comunque possibili, che hanno distanze di van der Waals al limite dell'accettabilità.



Plot di Ramachandran

Solo il 25-30 % del diagramma è occupato da zone stericamente permesse.

Analoghi risultati valgono anche per i plot di Ramachandran calcolati per gli altri aminoacidi (esclusi Gly e Pro).

La delimitazione delle zone permesse nel plot di Ramachandran dipende dalla scelta del raggio di van der Waals usato per calcolarle.

TABLE 7-1. VAN DER WAALS DISTANCES FOR INTERATOMIC CONTACTS

Contact Type	Normally Allowed (Å)	Outer Limit (Å)
H ··· H	2.0	1.9
H ··· O	2.4	2.2
H ··· N	2.4	2.2
H ··· C	2.4	2.2
O ··· O	2.7	2.6
O ··· N	2.7	2.6
O ··· C	2.8	2.7
N ··· N	2.7	2.6
N ··· C	2.9	2.8
C ··· C	3.0	2.9
C ··· CH ₂	3.2	3.0
CH ₂ ··· CH ₂	3.2	3.0

Source: Ramachandra, G.N. and Sasisekharan, V., *Adv. Protein Chem.* 23, 326 (1968).

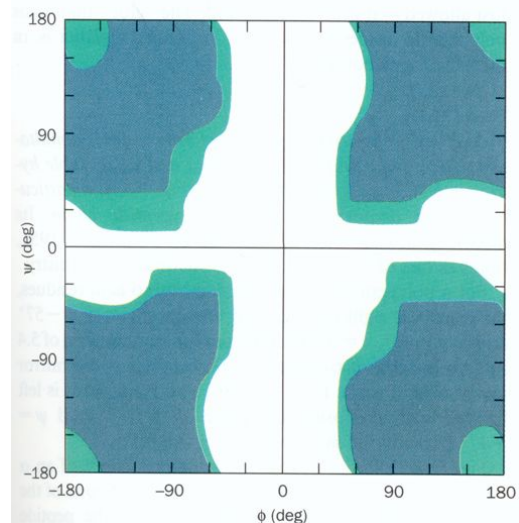
15

glicina

Un caso a parte è rappresentato dalla **glicina**: le zone permesse occupano fino al 45% del plot di Ramachandran.

Il plot di Ramachandran per la glicina è **centrosimmetrico**, riflettendo il fatto che la glicina è l'unico aminoacido a non essere asimmetrico.

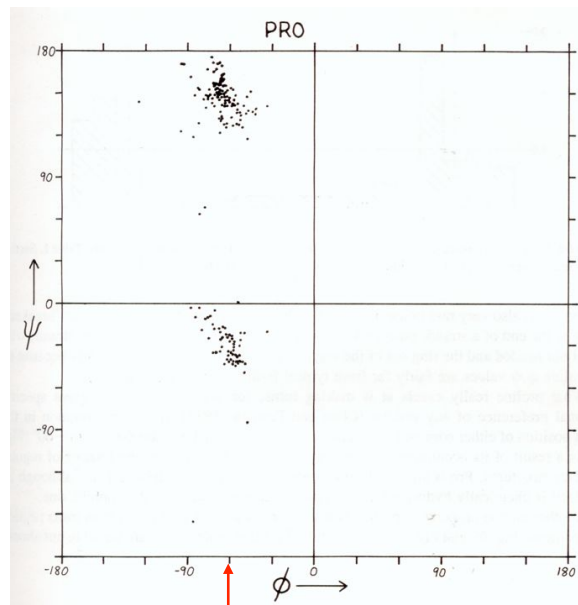
La glicina gioca un ruolo strutturale molto importante, permettendo conformazioni inusuali alla catena principale delle proteine.



16

Prolina

Una situazione opposta a quella della glicina è rappresentata dall'aminoacido **prolina**, la cui catena laterale ciclica limita i valori di ϕ intorno a $-60^\circ (\pm 25^\circ)$. Ciò rende la prolina l'aminoacido con maggiori restrizioni conformazionali.

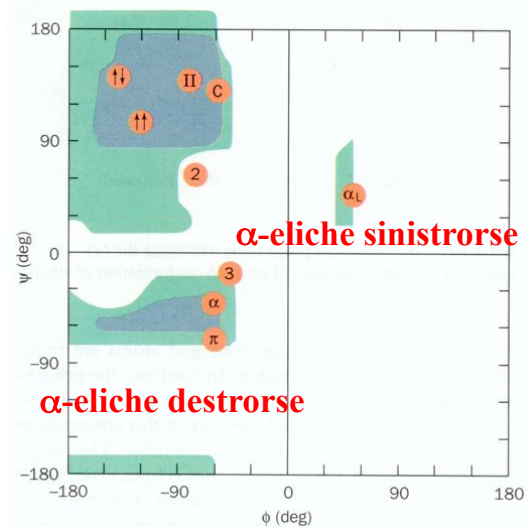


17

Plot di Ramachandran

Le regioni del plot di Ramachandran sono indicate con il nome della conformazione risultante se i corrispondenti angoli (ϕ , ψ) sono ripetuti negli aminoacidi successivi lungo la catena polipeptidica.

filamenti β antiparalleli e paralleli



18

Plot di Ramachandran

Valori di (ϕ , ψ) relativi a ciascuna struttura secondaria

Secondary Structure	ϕ (deg)	ψ (deg)
Right-handed α helix (α)	-57	-47
Parallel β pleated sheet ($\uparrow\uparrow$)	-119	113
Antiparallel β pleated sheet ($\uparrow\downarrow$)	-139	135
Right-handed 3_{10} helix (3)	-49	-26
Right-handed π helix (π)	-57	-70
2.2 ₇ ribbon (2)	-78	59
Left-handed polyglycine II and poly-L-proline II helices (II)	-79	150
Collagen (C)	-51	153
Left-handed α helix (α_L)	57	47

[After Flory, P.J., *Statistical Mechanics of Chain Molecules*, p. 253, Interscience (1969); and IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, *Biochemistry* **9**, 3475 (1970).]