

A05



Francesco Domenico Nucera

## **Le proteine e gli enzimi**

“Piccolo compendio sulle proteine”





Aracne editrice

[www.aracneeditrice.it](http://www.aracneeditrice.it)  
[info@aracneeditrice.it](mailto:info@aracneeditrice.it)

Copyright © MMXX  
Gioacchino Onorati editore S.r.l. – unipersonale

[www.gioacchinoonoratieditore.it](http://www.gioacchinoonoratieditore.it)  
[info@gioacchinoonoratieditore.it](mailto:info@gioacchinoonoratieditore.it)

via Vittorio Veneto, 20  
00020 Canterano (RM)  
(06) 45551463

ISBN 978-88-255-3607-2

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,  
di riproduzione e di adattamento anche parziale,  
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie  
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: agosto 2020

# Indice

- 7 *Introduzione e motivazioni*
- 9 **Capitolo I**  
*Proteine e peptidi*  
1.1. Gli amminoacidi, 9 – 1.2. Il legame peptidico, 19.
- 23 **Capitolo II**  
*Struttura delle proteine*  
2.1. Struttura primaria, 23 – 2.2. Struttura secondaria, 24 – 2.3. Struttura terziaria, 30 – 2.4. Struttura quaternaria, 32 – 2.5. Principali funzioni delle proteine, 37.
- 39 **Capitolo III**  
*Enzimi e catalisi enzimatica*  
3.1. I catalizzatori biologici, nomenclatura e classificazione degli enzimi, 39 – 3.2. Catalisi enzimatica e fattori che influenzano la velocità, 47 – 3.3. Gli enzimi allosterici, isoenzimi, cofattori e coenzimi, 58.
- 65 **Capitolo IV**  
*Le proteine nell'alimentazione*
- 69 *Consigli utili*
- 71 *Bibliografia*



## Introduzione e motivazioni

Le proteine costituiscono una parte essenziale di tutte le cellule, nelle quali hanno delle funzioni che sono indispensabili per la vita. Le proteine sono necessarie per la crescita, il mantenimento e la riparazione delle cellule, per la produzione di ormoni, di enzimi e di quelle sostanze, che controllano i caratteri ereditari. Le loro funzioni sono però molteplici: alcune agiscono come anticorpi, altre espletano la loro azione nella coagulazione del sangue, nella trasmissione di impulsi nervosi e nel trasporto di ossigeno ai tessuti. Le singole proteine sono composte da amminoacidi, piccole molecole che possono essere paragonate ai mattoni da impiegarsi per la costruzione di case e palazzi. La combinazione di questi amminoacidi può avvenire in tantissimi modi diversi e ne risultano in tal modo proteine diverse. In ogni proteina possono trovarsi da centinaia a migliaia di amminoacidi concatenati in modo diverso. Per la costruzione delle proteine del corpo umano, parte fondamentale di muscoli, tessuti ed altri organi sono necessari 20 amminoacidi. Otto (nove per i bambini) di questi venti non sono però sintetizzabili dal corpo umano. Sono i cosiddetti amminoacidi essenziali: leucina, isoleucina, valina, treonina, lisina, metionina, triptofano, fenilalanina (e istidina per i bambini). L'organismo deve quindi reperire questi amminoacidi attraverso l'alimentazione. In quasi tutte le proteine di origine animale si trovano tutti gli amminoacidi, naturalmente nelle dovute proporzioni. Le proteine di origine vegetale contengono invece solo uno o più amminoacidi essenziali in numero non sufficiente. Si può però preparare una combinazione di due proteine di bassa qualità per ottenere un piatto, che abbia una qualità proteica sufficiente. In analogia con altre macromolecole biologiche come i polisaccaridi e gli acidi nucleici, le proteine costituiscono quindi una parte essenziale degli organismi viventi, molte fanno parte della categoria degli enzimi, la cui funzione è catalizzare le reazioni biochimiche vitali per il metabolismo degli organismi. Alcune hanno funzioni strutturali e meccaniche.

Questo "piccolo compendio" nasce come idea di strumento utile per lo studio e la comprensione per tutti gli studenti di chimica,

biologia, medicina, per gli Istituti Superiori, ma non solo, in generale è un libro per chiunque voglia affrontare queste tematiche o che semplicemente vorrebbe avere una visione di insieme e concertata. La scelta di questa unità didattica non è casuale, in quanto rappresenta un nodo cruciale tra la Chimica organica e la Biochimica, quindi concettualmente un punto di passaggio fondamentale legato da un legame indissolubile con i processi di trasformazione degli alimenti e i processi biochimici più importanti dei sistemi viventi.

Il percorso mette in risalto anche la funzione positiva e fondamentale che queste biomolecole svolgono nei sistemi biologici più evoluti come l'uomo, definendo i limiti e le quantità necessarie per un corretto fabbisogno nutrizionale ed energetico secondo la LARN – Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti della Popolazione Italiana.

Quindi le conoscenze e le abilità per poter formulare una corretta “dieta” sono pertanto da ritenersi prioritarie nel mondo di oggi. Un libro che riassume gli aspetti fondamentali, e un ottimo sostegno per lo studio e per fissare i concetti.

## Proteine e peptidi

### 1.1. Gli amminoacidi

In tutti gli organismi viventi sono presenti le proteine, caratterizzate da una elevatissima varietà di strutture e funzioni biologiche. Le proteine sono tipici polimeri biologici, risultanti dall'unione di non più di ventitré unità monomeriche appartenenti alla classe degli L-amminoacidi (o amminoacidi). Solo alcuni di questi vengono sintetizzati direttamente dall'organismo e, a seconda dell'età, la specie umana deve assumere dalla dieta da 8 a 10 degli  $\alpha$ -amminoacidi necessari alla costruzione delle strutture proteiche: questi ultimi sono detti amminoacidi essenziali. Sebbene in natura esistano più di 300 amminoacidi, *soltanto 20* sono incorporati nelle proteine dei mammiferi poiché *sono* gli unici *codificati dal DNA*. La caratteristica strutturale comune a tutte le proteine è di essere dei *polimeri lineari di amminoacidi*. Ciascuna proteina ha però una propria *struttura tridimensionale* che la rende capace di svolgere specifiche funzioni biologiche.

Tutti i costituenti delle proteine sono  $\alpha$ -amminoacidi, portano cioè il gruppo ammonio  $NH_3^+$ , eventualmente sostituito, in posizione  $\alpha$ , cioè sul medesimo atomo di carbonio al quale è legato lo ione carbossilato e si può assegnare la formula generale:



Ogni amminoacido (eccetto la prolina) possiede un carbonio centrale, chiamato *carbonio  $\alpha$* , al quale sono legati quattro differenti gruppi:

- un *gruppo amminico* basico ( $-NH_2$ );
- un *gruppo carbossilico* acido ( $-COOH$ );
- un *atomo di idrogeno* ( $-H$ );
- una *catena laterale*, diversa per ciascun amminoacido ( $-R$ ).

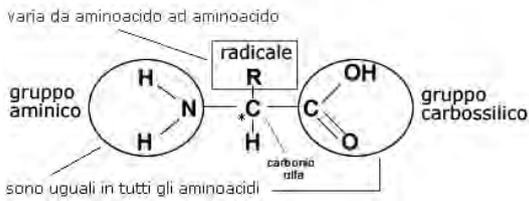


Figura 1.1. Struttura generale di un amminoacido.

Tutti gli amminoacidi (tranne la glicina) hanno l'atomo di *carbonio* *a* legato a *quattro gruppi diversi*: il carbonio  $\alpha$  (asimmetrico) è quindi un centro chirale o otticamente attivo. Gli amminoacidi che hanno un centro asimmetrico nel carbonio  $\alpha$  possono esistere in *due forme speculari* (D ed L) dette stereoisomeri, isomeri ottici o enantiomeri. Le *proteine* in natura contengono *solo L- amminoacidi*.

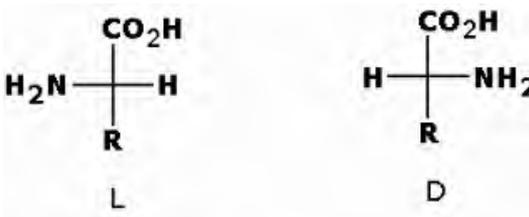


Figura 1.2. Configurazioni relative di Fischer degli amminoacidi.

Le 20 diverse catene laterali (gruppo R) che costituiscono gli amminoacidi si differenziano considerevolmente per dimensioni, volume e per le loro caratteristiche fisico chimiche, quali:

1. polarità;
2. acidità e basicità;
3. aromaticità;
4. flessibilità conformazionale;
5. reattività chimica;
6. tendenza a formare legami idrogeno.

Queste diverse caratteristiche sono le maggiori responsabili della grande varietà di proprietà delle proteine. Gli amminoacidi sono

generalmente classificati a seconda della polarità delle loro catene laterali. Infatti, il ripiegamento della catena polipeptidica nella sua conformazione nativa (folding) è dovuto principalmente alla tendenza che hanno le catene laterali idrofobiche a sfuggire il contatto con il solvente e le catene laterali idrofilie che ad essere esposte all'acqua. Si possono quindi distinguere 3 gruppi di aminoacidi:

- gruppo R non polare;
- gruppo R polare non carico;
- gruppo R polare carico.

Gli A.A. con R non polare sono: glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, prolina e cistina. Le loro catene laterali sono costituite da una catena idrocarburica satura: sono idrofobici.

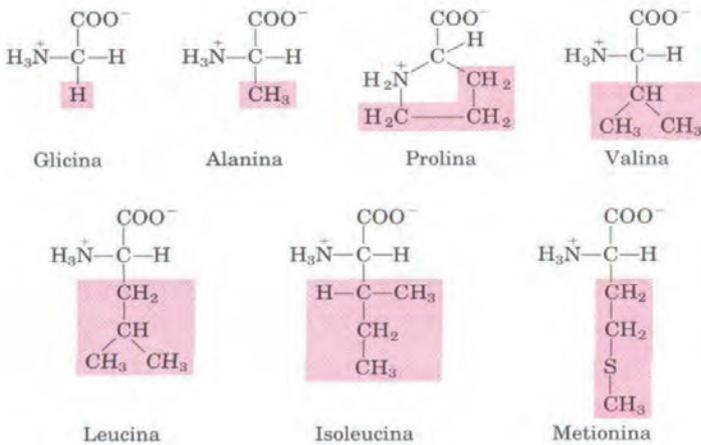


Figura 1.3. Amminoacidi con R non polare.

La *metionina* è uno dei due aminoacidi contenenti zolfo. La *prolina* ha una caratteristica struttura ad anello.

Gli A.A. con R polare sono: asparagina, glutammina, serina, treonina, idrossiprolina, tirosina e cisteina.

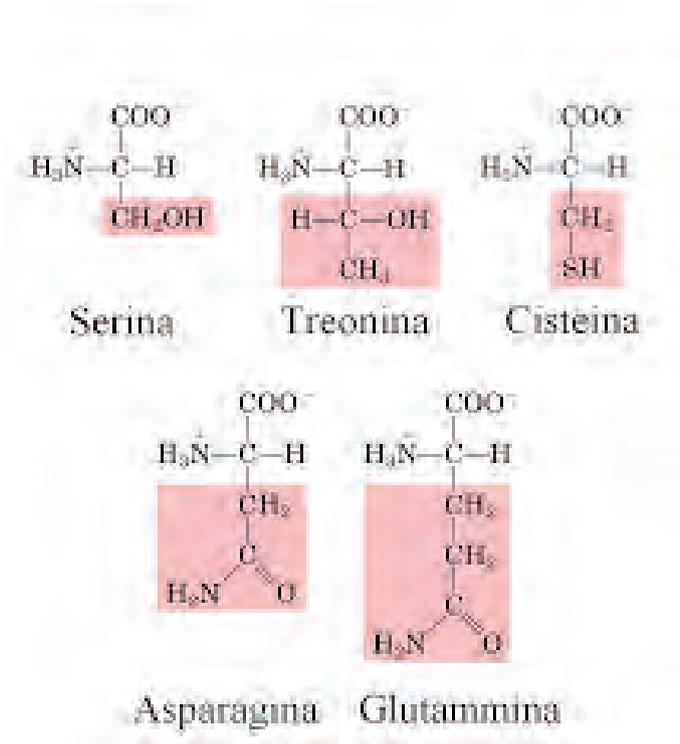
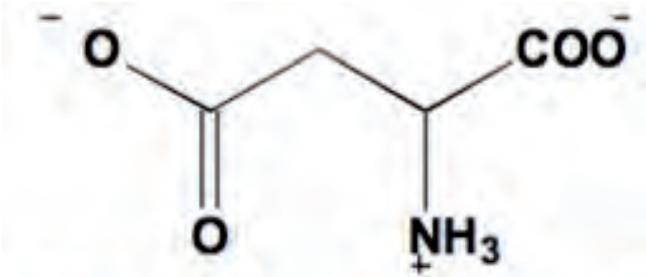


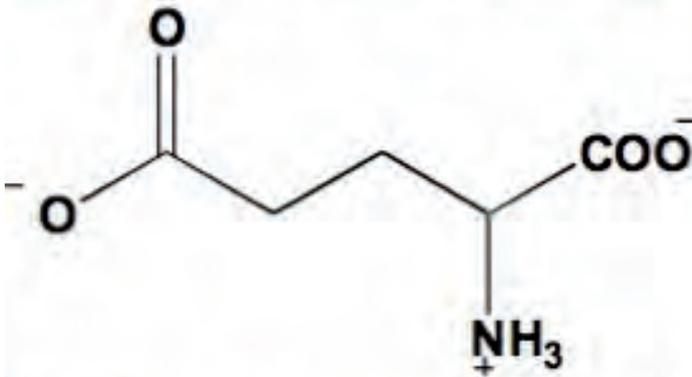
Figura 1.4. Amminoacidi con R polare.

Sono polari ma in *condizioni fisiologiche* sono *privi di carica elettrica*. I loro gruppi R sono più idrofilici di quelli degli AA non polari: contengono gruppi funzionali che formano legami idrogeno con l'acqua. La polarità di *serina* e *treonina* è dovuta al gruppo ossidrilico (-OH), quella della *cisteina* al gruppo sulfidrilico (-SH), quella di *asparagina* e *glutammina* ai gruppi ammidici ( $-\text{CONH}_2$ ), dove sia la porzione carbonilica che quella amminica possono entrare in gioco.

Possiamo classificare gli amminoacidi anche in base al gruppo R carico negativamente e con carattere acido, come l'acido aspartico e l'acido glutammico. Sono donatori di protoni. I gruppi carbossilici delle loro catene laterali, al pH fisiologico, sono ionizzati ed hanno carica negativa.



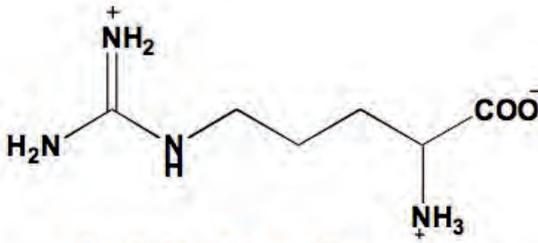
## Acido aspartico (Asp, D)



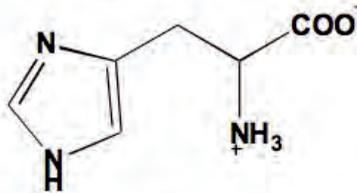
## Acido glutammico (Glu, E)

Figura 1.5. Amminoacidi con R a carattere acido.

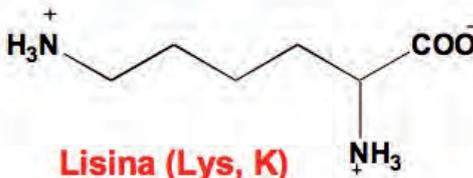
Oppure classificare gli aminoacidi anche in base al gruppo R carico positivamente e con carattere basico, come l'arginina, istidina, idrossilisina e lisina.



**Arginina (Arg, R)**



**Istidina (His, H)**



**Lisina (Lys, K)**

**Figura 1.6.** Amminoacidi con R a carattere basico.

Le loro catene laterali, contenenti gruppi amminici, a pH fisiologico sono ionizzate ed hanno carica positiva.

Dal punto di vista biochimico gli aminoacidi si possono classificare in:

1. Amminoacidi essenziali;
2. Amminoacidi non essenziali.

Essenziali: quegli AA che una determinata specie non è in grado di sintetizzare (o li sintetizza in quantità non sufficienti; devono essere introdotti con la dieta.

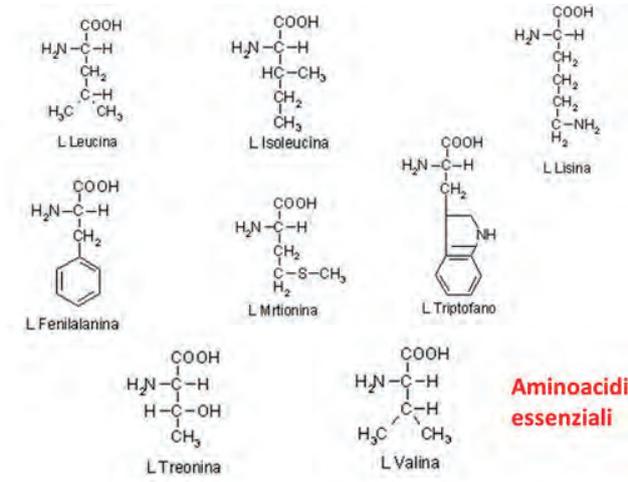


Figura 1.7. Aminoacidi essenziali.

Mentre gli AA. non essenziali sono biomolecole che una determinata specie è in grado di sintetizzare.

Dal punto di vista del metabolismo cellulare, invece, gli aminoacidi si possono classificare in:

- Glucogenici: tutti gli AA dal cui catabolismo otteniamo acido piruvico o un intermedio del ciclo di Krebs e che quindi possono essere utilizzati per riformare glucosio (Asp, Glu, Asn, Gln, His, Pro, Arg, Gly, Ala, Ser, Cys, Met, Val).
- Chetogenici: gli AA dal cui catabolismo otteniamo acetylCoA o acetoacetylCoA, che quindi non possono essere utilizzati per riformare glucosio (leucina e lisina).
- Sia chetogenici che glucogenici: dal loro catabolismo otteniamo acido piruvico o un intermedio del ciclo di Krebs, oltre che acetyl CoA o acetoacetylCoA (Phe, Tyr, Trp, Ile, Thr).

Come detto precedentemente, un aminoacido è un composto organico che contiene un gruppo amminico(NH<sub>2</sub>)ed un gruppo carbossilico (COOH) nella stessa molecola. Quindi gli aminoacidi sono sensibili alle variazioni del pH. Gli aminoacidi sono sia acidi che basici, perciò sono anfoteri. Un protone si trasferisce dall'acido alla base formando uno ione dipolare o zwitterione, perché l'acido

carbossilico è un acido molto più forte dello ione ammonio, o perché un'ammina primaria è sufficientemente forte per strappare un idrogeno ad un acido carbossilico. Esempio, glicina in soluzione:  $H_3N^+ - CH_2 - COO^-$ .

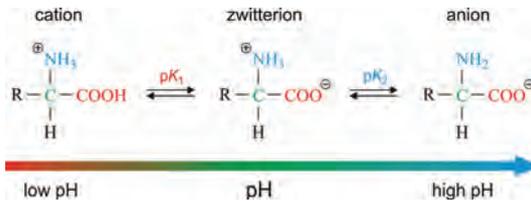


Figura 1.8. Forme degli aminoacidi in funzione del pH.

A pH molto bassi, cioè piuttosto acidi, il gruppo amminico può essere protonato ( $H_3N^+ - CHR - COOH$ ), mentre a pH molto alti, cioè particolarmente basici, il gruppo carbossilico può essere deprotonato ( $H_2N - CHR - COO^-$ ); di conseguenza, ad un pH "intermedio", cioè al punto isoelettrico  $pI$  (che varia da aminoacido ad aminoacido), si avrà la massima concentrazione di zwitterione. Il valore di  $pH$  per il quale un composto esiste sotto forma zwitterionica è definito **punto isoelettrico**. Uno zwitterione non dà migrazione elettroforetica. Quindi la sua carica dipolare netta è 0. Si consideri ad esempio la titolazione di un aminoacido semplice come l'alanina mediante aggiunta di una base forte, a partire da un mezzo a pH 0. All'inizio, a pH 0, l'alanina è presente nella forma I.

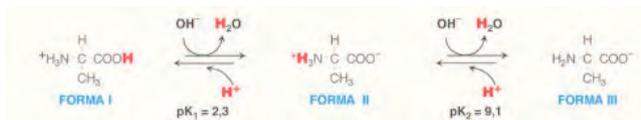


Figura 1.9. Forme dell'alanina.

in cui entrambi i gruppi sono protonati; con l'aumentare del pH, tende a cedere  $H^+$  dapprima il più acido fra i due gruppi protonati. Il gruppo  $-COOH$  è leggermente più acido di quello che si trova in un normale acido carbossilico alifatico, a causa dell'effetto elettro-nattrattore del gruppo amminico, che stabilizza la base coniugata. Il  $pK_a$  del gruppo  $-COOH$  nell'alanina è 2,35 ( $K_a = 4,5 \times 10^{-3}$ ), mentre

quello di  $-NH_3^+$  è 9,87 ( $K_a = 1,3 \times 10^{-10}$ ), dato che il gruppo  $-NH_2$  è leggermente meno basico rispetto ad una normale ammina alifatica ( $K_b = 7,4 \times 10^{-5}$ ). Si ricordi che il prodotto  $K_a \cdot K_b = 1 \cdot 10^{-14}$ . Questo significa che, nella curva di titolazione riportata successivamente, il primo flesso, corrispondente all'aggiunta di mezza mole di OH, rappresenta il valore di pH al quale metà di 1 si è trasformata in 2; la trasformazione si completa all'aggiunta di un'altra mezza mole di OH, e a quel punto l'amminoacido è completamente presente nella forma 2, la cui carica elettrica netta è zero a causa della contemporanea presenza di due cariche opposte (una specie di questo genere viene anche chiamata zwitterione, dalla parola tedesca "zwitter", che significa "doppio"). Il pH corrispondente si trova dividendo per 2 la somma dei pKa dei due gruppi acidi, in questo caso (2,35 + 9,87): 2 = 6,1.

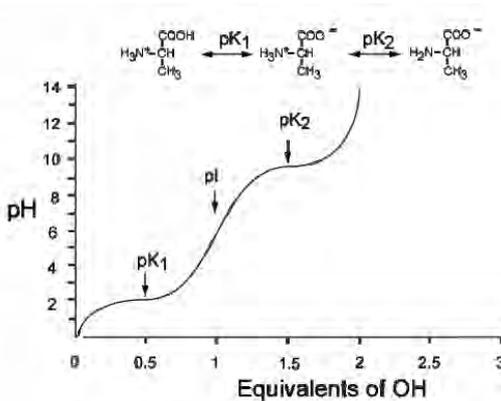


Figura 1.10. Curva di titolazione per l'Alanina.

Questo è il cosiddetto pH isoelettrico per questo amminoacido, ossia il pH al quale l'amminoacido non migra se immerso all'interno di un campo elettrico; questa è la condizione di minima solubilità in acqua, perché a questo pH le molecole tendono piuttosto ad aggregarsi fra loro. Aggiungendo ulteriore base, il gruppo ammonio comincia a perdere  $H^+$  e l'amminoacido comincia a dar luogo alla forma anionica<sup>3</sup>. Per quanto riguarda gli amminoacidi con più di un gruppo ionizzabile, per esempio l'isoleucina, si utilizza la stessa formula. Bisogna però considerare unicamente i pKa dei gruppi maggiormen-

te presenti; per esempio per la lisina si considerano i pKa dei gruppi amminici. La lisina presenta tre pKa:

- l' $\alpha$ -Carbossile 2,16;
- l' $\alpha$ -ammino gruppo 9,06;
- l' $\epsilon$ -ammino gruppo 10,54.

Il calcolo del pI prende in considerazione solamente i pKa dei due gruppi amminici, per cui:

$$pI = \frac{9,06 + 10,54}{2} = 9,80$$

Curva de valoración de la lisina

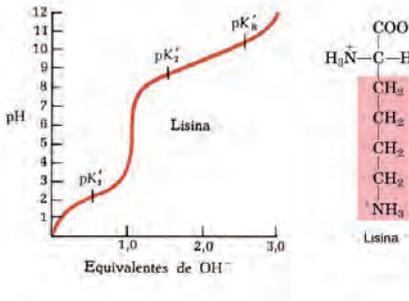


Figura 1.11. Curva di titolazione per la lisina.

Invece se prendessimo in considerazione la curva di titolazione dell'acido aspartico, l'amminoacido presenta tre pKa:

- l' $\alpha$ -Carbossile 1,88;
- l' $\alpha$ -ammino gruppo 9,60;
- l'R-carbossile gruppo 3,65.

Il calcolo del pI prende in considerazione solamente i pK<sub>I</sub> e pK<sub>R</sub>, per cui:

$$PI = (1,88 + 3,65)/2 = 2,77$$

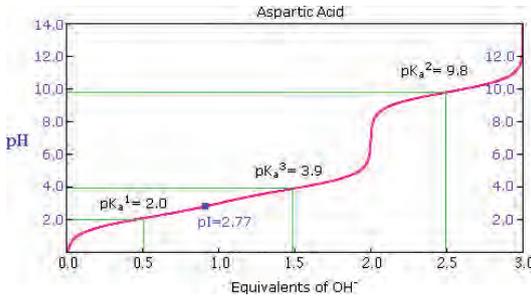


Figura 1.12. Curva di titolazione per l'acido aspartico.

Quindi in generale, per un determinato amminoacido se il pH è minore del pI, si presenta in forma protonata (carica positiva), mentre se il pH è maggiore del pI si presenta in forma deprotonata (carica negativa).

Il punto isoelettrico, è un utile mezzo per descrivere la separazione di una miscela di amminoacidi. Infatti consideriamo una miscela di tre amminoacidi formata dai glicina, lisina e acido aspartico. A pH = 5.97, le molecole di glicina sono per lo più neutre e non migrano, le molecole di lisina sono protonate e migrano verso l'elettrodo negativo e le molecole di acido aspartico sono deprotonate e migrano verso l'elettrodo positivo.

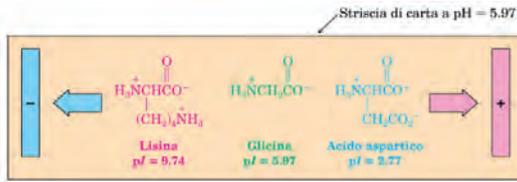


Figura 1.13. Separazione di una miscela di amminoacidi mediante elettroforesi.

## 1.2. Il legame peptidico

Le sostanze contenenti legami peptidici sono composti risultanti dalla policondensazione degli  $\alpha$ -amminoacidi. I rappresentanti più noti e quantitativamente più importanti della classe sono le proteine, le

quali costituiscono con gli acidi nucleici le molecole essenziali per la vita. Si tratta in ogni caso di composti tra i più complessi con le strutture e le proprietà più diverse.

Si chiamano generalmente peptidi, polipeptidi o proteine, i composti derivati dalla condensazione degli  $\alpha$ -aminoacidi, i quali uniti tra loro con legame amidico, detto peptidico, che si instaura tra il gruppo carbossilico di una molecola e il gruppo ammonio di un'altra mediante eliminazione di una molecola di acqua.

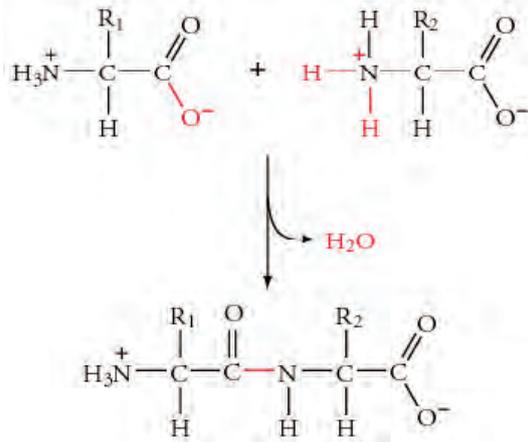


Figura 1.14. Reazione di condensazione tra due aminoacidi.

Il numero esatto di residui di aminoacidi non è definito dalle singole denominazioni, ma di solito si preferisce chiamare peptidi i composti contenenti da 2 a 100 residui di aminoacidi e oligopeptidi quelli da 2 a 20. I polipeptidi o proteine sono composti costituiti da più di 100 sino a centinaia di migliaia di unità monomeriche. Nella catena peptidica si possono individuare i singoli residui  $-\text{NHCHRCO}-$  degli aminoacidi; viene detto N-terminale quello che contiene il gruppo ammonio e C-terminale quello che contiene il gruppo carbossilato.

Nelle rappresentazioni delle strutture non si indicano di solito quelle dei singoli residui degli aminoacidi, ma si usano le sigle: ad esempio Gly-Gly-Gly indica il tripeptide glicinglicina.

Il legame tra carbonio carbonilico e l'atomo di azoto non è un semplice legame: ciò ha conseguenze sia sulle proprietà chimiche sia sulla struttura dei polipeptidi. Come avviene per il legame amidico,