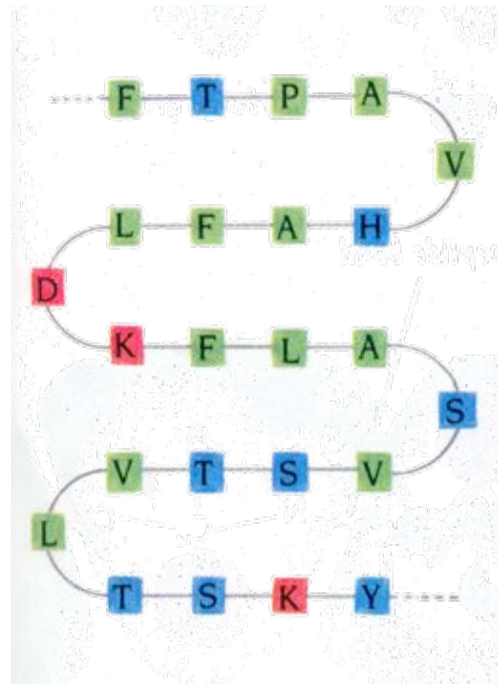


# Gli aminoacidi

|              |   | Second Letter                            |                                      |  |   |   |   |   |   |
|--------------|---|--|--------------------------------------|--|---|---|---|---|---|
|              |   | T  | C                                    | A  | G   |   |   |   |   |
| First Letter | T | TTT } Phe<br>TTC }<br>TTA }<br>TTG } Leu | TGT }<br>TCC } Ser<br>TCA }<br>TCG } | TAT } Tyr<br>TAC }<br>TAA } Stop<br>TAG } Stop | TGT } Cys<br>TGC }<br>TGA } Stop<br>TGG } Trp | T | C | A | G |
|              | C | CTT }<br>CTC }<br>CTA }<br>CTG } Leu     | CCT }<br>CCC } Pro<br>CCA }<br>CCG } | CAT } His<br>CAC }<br>CAA } Gln<br>CAG }       | CGT }<br>CGC } Arg<br>CGA }<br>CGG }          | T | C | A | G |
|              | A | ATT } Ile<br>ATC }<br>ATA }<br>ATG } Met | ACT }<br>ACC } Thr<br>ACA }<br>ACG } | AAT } Asn<br>AAC }<br>AAA } Lys<br>AAG }       | AGT } Ser<br>AGC }<br>AGA } Arg<br>AGG }      | T | C | A | G |
|              | G | GTT }<br>GTC } Val<br>GTA }<br>GTG }     | GCT }<br>GCC } Ala<br>GCA }<br>GCG } | GAT } Asp<br>GAC }<br>GAA } Glu<br>GAG }       | GGT }<br>GGC } Gly<br>GGA }<br>GGG }          | T | C | A | G |

$4 \times 4 \times 4 = 4^3 = 64$  codoni

20 aminoacidi

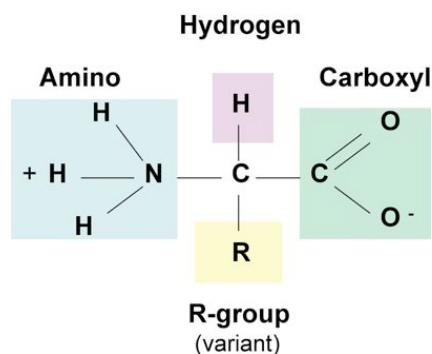


1

## 20 catene laterali diverse per gli aminoacidi: classificazione e caratteristiche

Le **20 diverse** catene laterali (**gruppo R**) che costituiscono gli aminoacidi si differenziano considerevolmente per dimensioni, volume e per le loro caratteristiche fisico-chimiche, quali polarità, acidità, basicità, aromaticità, flessibilità conformazionale, reattività chimica, tendenza a formare legami idrogeno.

### Amino Acid Structure

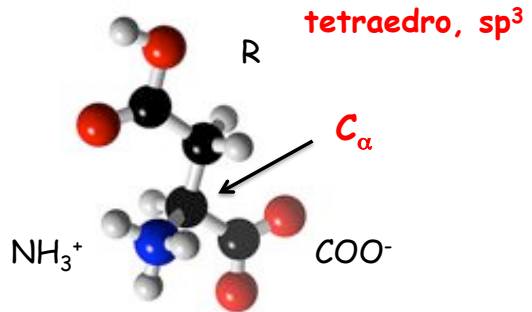
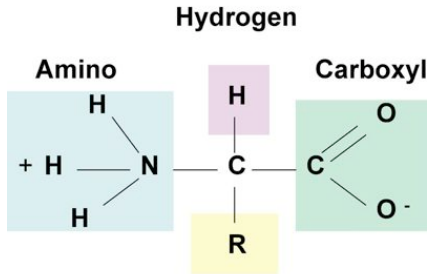


Queste diverse caratteristiche sono le maggiori responsabili della grande varietà di proprietà delle proteine.

Per convenzione, i nomi degli aminoacidi sono abbreviati con un **codice a tre lettere** e con uno a **una lettera**.

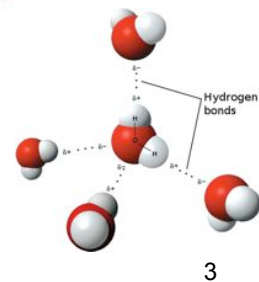
2

Gli aminoacidi sono generalmente classificati a seconda della **polarità** delle loro **catene laterali**. Infatti, il ripiegamento della catena polipeptidica nella sua **conformazione nativa** è dovuto principalmente alla tendenza che hanno le catene laterali **idrofobiche** a fuggire il contatto con il solvente e le catene laterali **idrofiliche** ad essere esposte all'acqua.



Si possono quindi distinguere **3 gruppi** di aminoacidi:

- gruppo **R non polare (idrofobico)**
- gruppo **R polare non carico (idrofilico)**
- gruppo **R polare carico (idrofilico)**



**pH = 7**

**Gruppo R non polare (9)**

|                   |            |          |
|-------------------|------------|----------|
| Glicina           | Gly        | G        |
| Alanina           | Ala        | A        |
| Valina            | Val        | V        |
| Leucina           | Leu        | L        |
| Isoleucina        | Ile        | I        |
| Metionina         | Met        | M        |
| Prolina           | Pro        | P        |
| Fenilalanina      | Phe        | F        |
| <b>Triptofano</b> | <b>Trp</b> | <b>W</b> |

**Gruppo R polare non carico (6)**

|                 |            |          |
|-----------------|------------|----------|
| Serina          | Ser        | S        |
| Treonina        | Thr        | T        |
| Asparagina      | Asn        | N        |
| Glutammina      | Gln        | Q        |
| <b>Tirosina</b> | <b>Tyr</b> | <b>Y</b> |
| Cisteina        | Cys        | C        |

**Gruppo R polare carico (5)**

|                  |            |          |                   |
|------------------|------------|----------|-------------------|
| Lisina           | Lys        | K        | } Carica positiva |
| Arginina         | Arg        | R        |                   |
| <b>Istidina</b>  | <b>His</b> | <b>H</b> |                   |
| Acido Aspartico  | Asp        | D        | } Carica negativa |
| Acido Glutammico | Glu        | E        |                   |

## Cos'è il pH ?

$$pH \equiv -\log[H^+]$$

↑  
ioni idrogeno

[ ] = concentrazione

pH = 7  $\Rightarrow$  concentrazione ioni idrogeno =  $10^{-7}$  moli / litro (mol/lit)

1 mole =  $6.0 \times 10^{23}$  molecole (=N. di Avogadro) = quantità in gr. pari al peso molecolare del composto (in Dalton = Da)

1 Da = 1/12 massa  $^{12}\text{C} \approx m_p$  (massa del protone)

mol /lit = M (molare) = **molarità = misura di concentrazione**

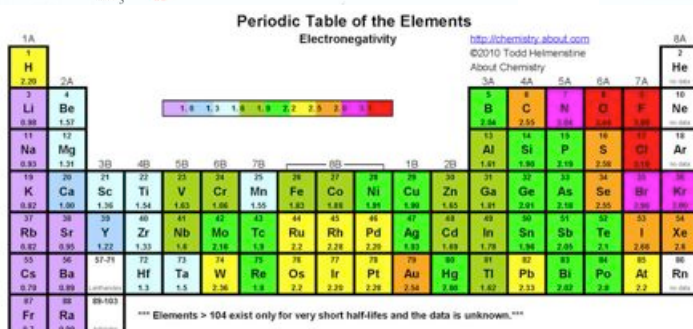
pH acido ad es. = 4  $\Rightarrow$  concentrazione ioni idrogeno =  $10^{-4}$  M  $\Rightarrow$   $[H^+]$  alta

pH basico ad es. = 9  $\Rightarrow$  concentrazione ioni idrogeno =  $10^{-9}$  M  $\Rightarrow$   $[H^+]$  bassa

5

| Name, Three-letter Symbol, and One-letter Symbol | Structural Formula <sup>a</sup> | Residue Mass (D) <sup>b</sup> | Average Occurrence in Proteins (%) <sup>c</sup> |
|--|---------------------------------|-------------------------------|---|
| <i>Amino acids with nonpolar side chains</i>     |                                 |                               |   |
| Glycine<br>Gly<br>G                              |                                 | 57.0                          | 7.2   |
| Alanine<br>Ala<br>A                              |                                 | 71.1                          | 7.8   |
| Valine<br>Val<br>V                               |                                 | 99.1                          | 6.6   |
| Leucine<br>Leu<br>L                              |                                 | 113.2                         | 9.1   |
| Isoleucine<br>Ile<br>I                           |                                 | 113.2                         | 5.3   |

| Name, Three-letter Symbol, and One-letter Symbol | Structural Formula <sup>a</sup> | Residue Mass (D) <sup>b</sup> | Average Occurrence in Proteins (%) <sup>c</sup> |
|--|---------------------------------|-------------------------------|---|
| Methionine<br>Met<br>M                           |                                 | 131.2                         | 2.2   |
| Proline<br>Pro<br>P                              |                                 | 97.1                          | 5.2   |
| Phenylalanine<br>Phe<br>F                        |                                 | 147.2                         | 3.9   |
| Tryptophan<br>Trp<br>W                           |                                 | 186.2                         | 1.4   |



Triptofano: NH polare

Elettronegativita'

6

| Name,<br>Three-letter Symbol,<br>and One-letter Symbol | Structural<br>Formula <sup>a</sup> | Residue<br>Mass<br>(D) <sup>b</sup> | Average<br>Occurrence<br>in Proteins (%) <sup>c</sup> |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|---|
| <i>Amino acids with uncharged polar side chains</i>    |                                    |                                     |   |
| Serine<br>Ser<br>S                                     |                                    | 87.1                                | 6.8   |
| Threonine<br>Thr<br>T                                  |                                    | 101.1                               | 5.9   |
| Asparagine <sup>e</sup><br>Asn<br>N                    |                                    | 114.1                               | 4.3   |
| Glutamine <sup>e</sup><br>Gln<br>Q                     |                                    | 128.1                               | 4.3   |
| Tyrosine<br>Tyr<br>Y                                   |                                    | 163.2                               | 3.2   |
| Cysteine<br>Cys<br>C                                   |                                    | 103.1                               | 1.9   |

Tirosina, O<sup>-</sup> se pH > 10

| Name,<br>Three-letter Symbol,<br>and One-letter Symbol | Structural<br>Formula <sup>a</sup> | Residue<br>Mass<br>(D) <sup>b</sup> | Average<br>Occurrence<br>in Proteins (%) <sup>c</sup> |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|---|
| <i>Amino acids with charged polar side chains</i>      |                                    |                                     |   |
| Lysine<br>Lys<br>K                                     |                                    | 128.2                               | 5.9   |
| Arginine<br>Arg<br>R                                   |                                    | 156.2                               | 5.1   |
| Histidine<br>His<br>H                                  |                                    | 137.1                               | 2.3   |
| Aspartic acid <sup>e</sup><br>Asp<br>D                 |                                    | 115.1                               | 5.3   |
| Glutamic acid <sup>e</sup><br>Glu<br>E                 |                                    | 129.1                               | 6.3   |

## Gruppo R non polare

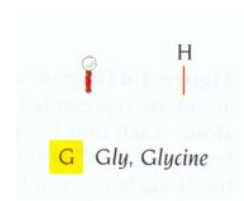
### Glicina

E' stato il primo aminoacido ad essere identificato nelle proteine **idrolizzate**, nel 1820. E' l'aminoacido più semplice, con la catena laterale più piccola, formata soltanto da un atomo **H**.

La presenza del solo atomo H come catena laterale fa sì che:

- *il C<sub>α</sub> non e' asimmetrico*, per cui non si può distinguere tra forma L e D. La glicina, quindi, è l'unico aminoacido a non essere **chirale**.

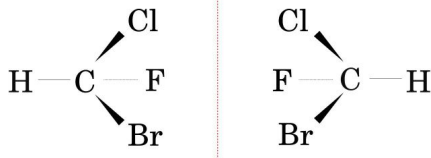
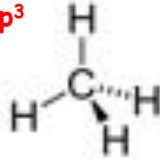
- la catena principale della glicina ha la **massima flessibilità conformazionale**.



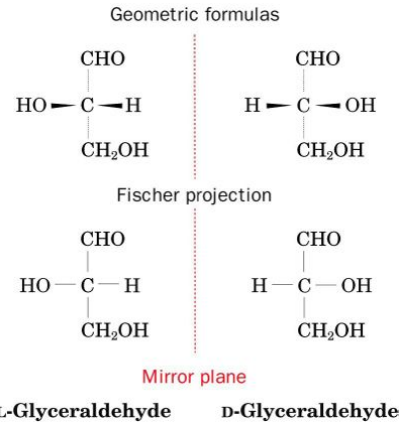
# Chiralità



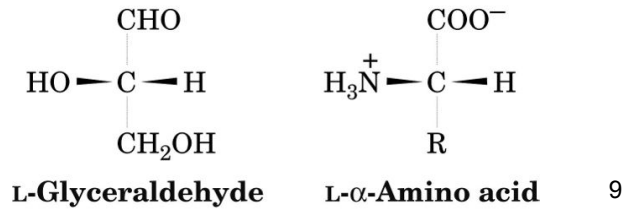
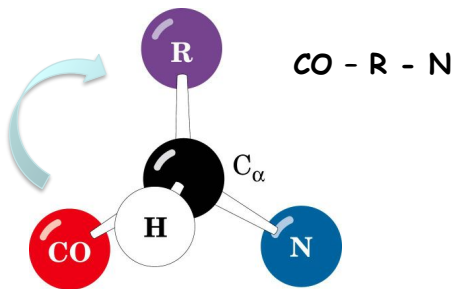
tetraedro,  $sp^3$



Mirror plane

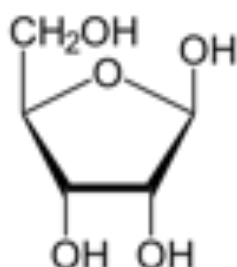
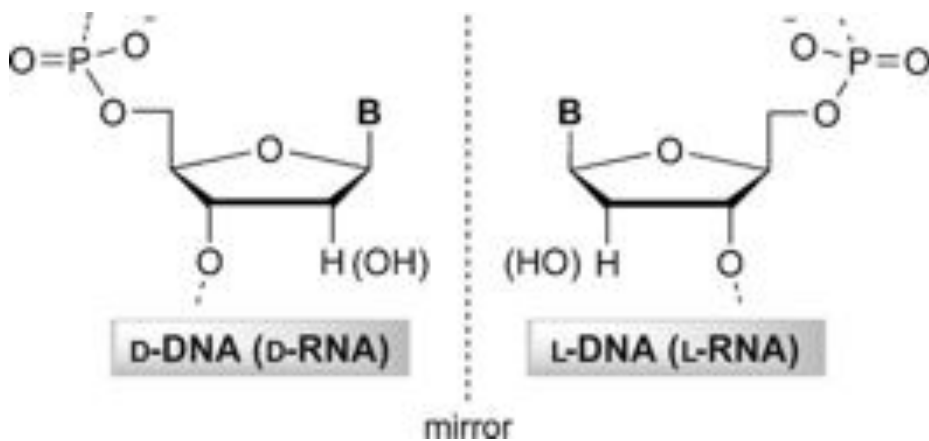


**L (D)** ruota il piano di polarizzazione della luce verso sinistra (destra)



9

## Chiralità negli acidi nucleici



D-ribosio

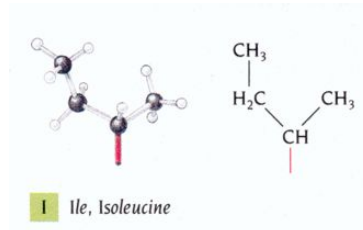
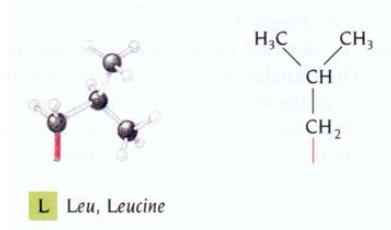
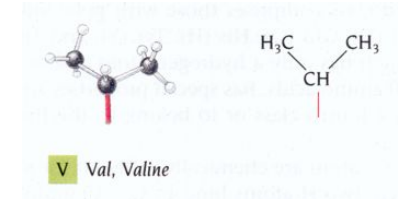
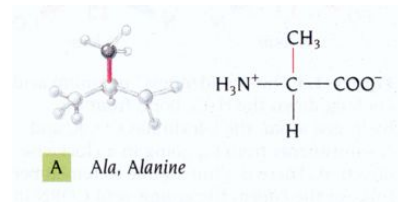
10

## Gruppo R non polare

### Alanina, Valina, Leucina e Isoleucina

Presentano catene laterali **alifatiche** (catene di carbonio legate tra loro) di diverse dimensioni, costituite da gruppi metilene ( $-\text{CH}_2-$ ) e metile ( $-\text{CH}_3$ ).

In particolare, la catena laterale dell'isoleucina presenta un secondo centro chirale (atomo di  $\text{C}_\beta$  asimmetrico), per cui in teoria sono possibili  $2^2 = 4$  stereoisomeri per l'**isoleucina**. In realtà, anche la catena laterale dell'isoleucina isolata nelle proteine è sempre di tipo L.

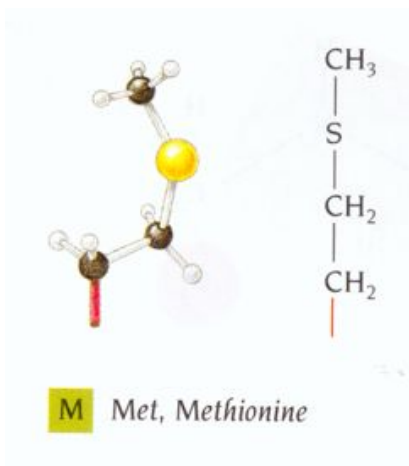


11

## Gruppo R non polare

### Metionina

La sua catena laterale presenta un gruppo **tioetere** (R-S-R; **etere -O-**) che ricorda un gruppo *n*-butile in molte delle sue proprietà fisiche quali volume, conformazione, polarità (gli atomi C e S hanno **elettronegatività** quasi uguale ed S è circa delle dimensioni di un gruppo metilene  $-\text{CH}_2$ ). **S è nucleofilo** (forma legami donando elettroni) **può essere ossidato a solfossido ( $-\text{SO}-$ ) o sulfone ( $-\text{SO}_2-$ )**



S, 16 el.  $3s^23p^4$



12

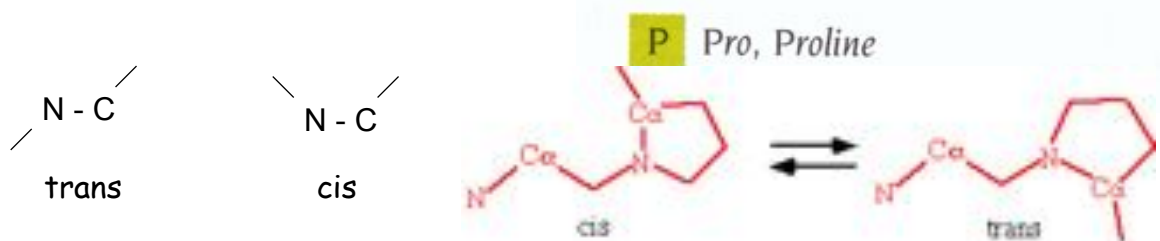
## Gruppo R non polare

### Prolina

Il gruppo alifatico che costituisce la catena laterale della prolina è legato covalentemente all'atomo N della catena principale, a formare un anello **pirrolidinico** (caratteristica unica fra i 20 aminoacidi).

La struttura ciclica della catena laterale della prolina impone rigidi vincoli conformazionali sulla catena principale (la rotazione intorno al legame N-C<sub>α</sub> è bloccata a circa -60°). Il 10 % delle proline nelle proteine adotta un legame peptidico in conformazione *cis*.

Il  $\Delta G$  tra le forme *cis* e *trans* della Pro è 2 kcal/mol. L'energia di attivazione per l'isomerizzazione *cis/trans* di Pro è di 13 kcal/mol, contro 20 kcal/mol degli altri aminoacidi.

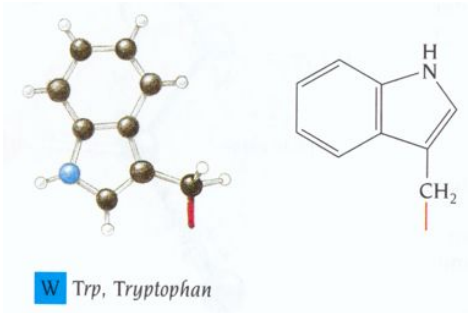
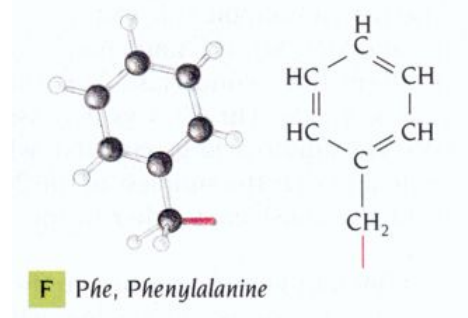


### Fenilalanina e Triptofano

La fenilalanina (**anello fenilico**) e il triptofano sono aminoacidi **aromatici**, in quanto la loro catena laterale contiene un anello aromatico chimicamente paragonabile a quello del benzene.

In particolare, la catena laterale del triptofano, costituita da un **anello indolico**, è la più grande e voluminosa di tutti i 20 aminoacidi.

La presenza di un anello aromatico conferisce a tali aminoacidi la proprietà di assorbire fortemente la radiazione elettromagnetica nella regione dell'ultravioletto (280 nm) e quindi di essere un'utile sonda fluorescente per studiare la struttura delle proteine nelle zone ad essi circostanti.



## Gruppo R non polare

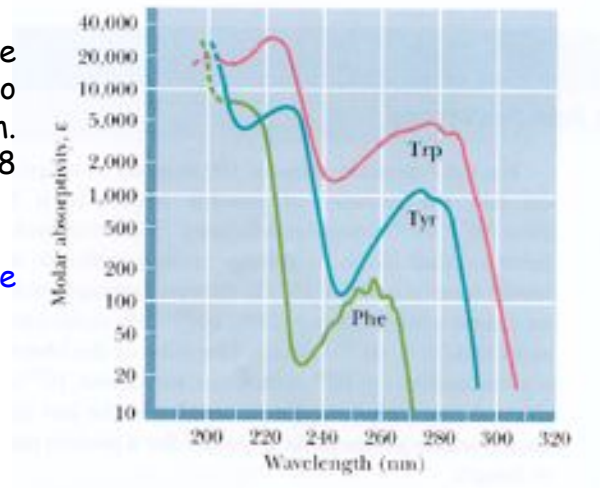
### Fenilalanina e Triptofano

Nessuno degli aminoacidi assorbe la luce nella banda del visibile, alcuni aminoacidi assorbono la radiazione nella banda dell'ultravioletto e tutti assorbono nella banda dell'infrarosso.

Solo gli **aminoacidi aromatici** Phe, Tyr e Trp hanno un significativo assorbimento nell'ultravioletto al di sopra di  $\lambda = 250$  nm. Emettono in fluorescenza tra 282 e 348 nm.

I **coefficienti di estinzione molare** misurati a 280 nm sono ( $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ):

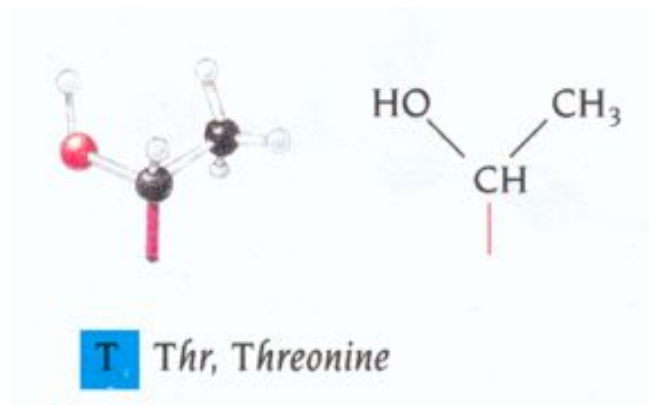
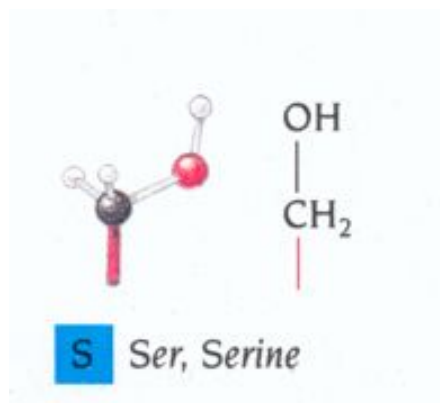
|     |      |
|-----|------|
| Phe | 195  |
| Tyr | 1420 |
| Trp | 5600 |



## Gruppo R polare non carico

### Serina e Treonina

Le catene laterali di serina e treonina presentano un gruppo **idrossilico** (R-OH). In particolare, anche la catena laterale della treonina presenta un secondo centro chirale (atomo di  $C_{\beta}$  asimmetrico). Discorso analogo alla catena laterale dell'isoleucina.

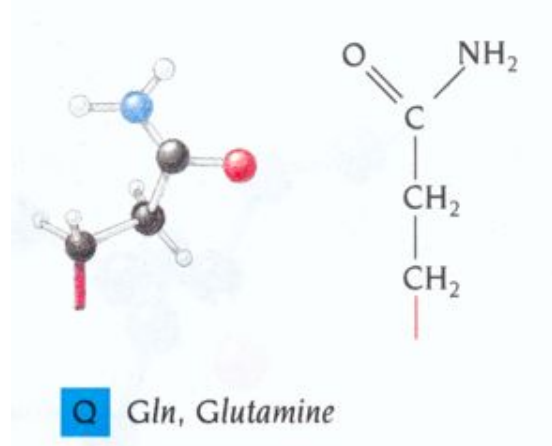
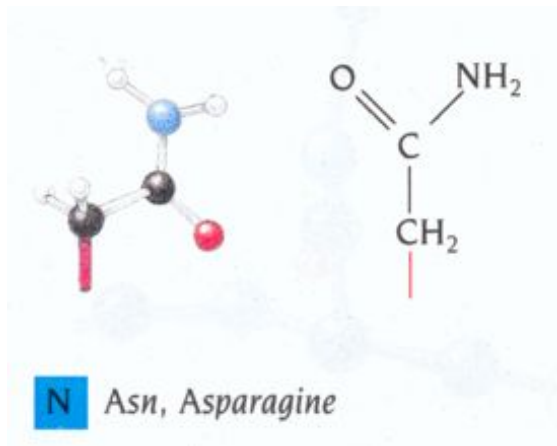




## Gruppo R polare non carico

### Asparagina e Glutamina

Asparagina e glutamina sono la **forma ammidica** rispettivamente di acido aspartico e acido glutammico. Non sono, però, il prodotto dell'amidazione dei due acidi, ma ricorrono in natura e sono incorporati direttamente nelle proteine.

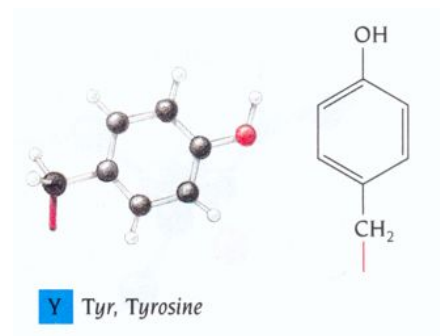


17

## Gruppo R polare non carico

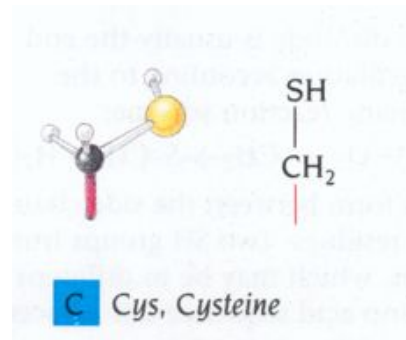
### Tirosina

La catena laterale della tirosina presenta un **gruppo fenolico** (**anello aromatico-OH**), responsabile, insieme agli anelli aromatici di Phe e Trp, dell'assorbimento nell'ultravioletto e della fluorescenza delle proteine che contengono questi aminoacidi.



### Cisteina

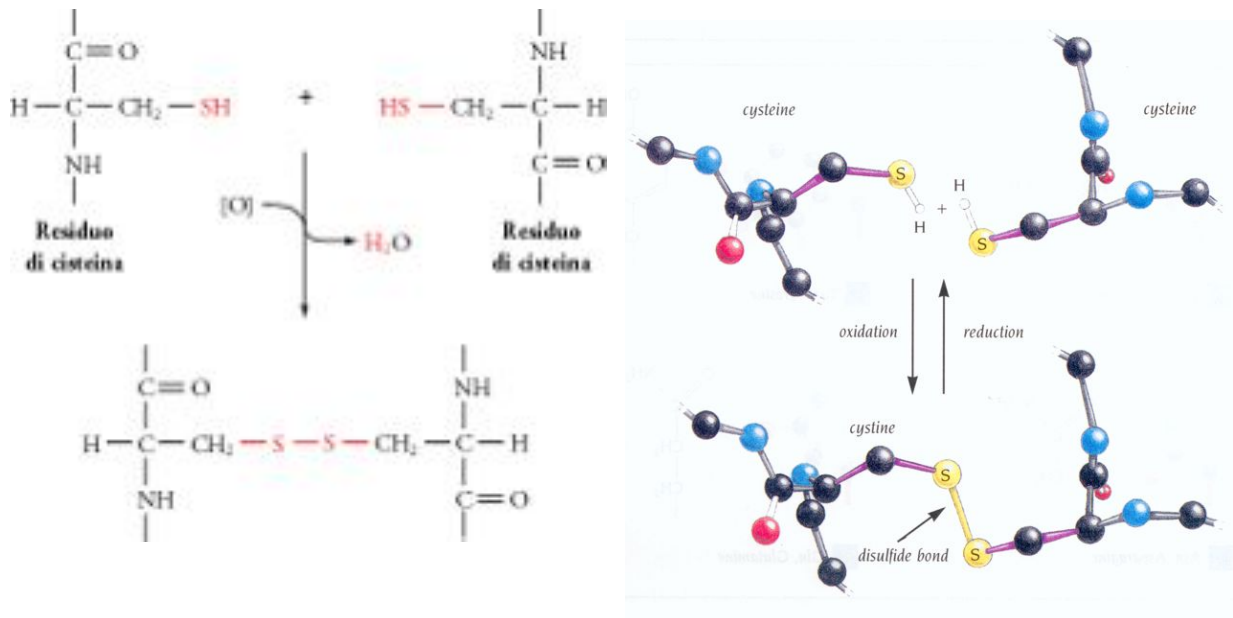
La catena laterale della cisteina contiene un **gruppo tiolo** (R-SH), estremamente reattivo. Due cisteine che si trovano in posizioni diverse della catena polipeptidica, ma adiacenti nella struttura tridimensionale di una proteina possono essere **ossidate** e formare un **ponte disolfuro**.



18

## Ponte disolfuro

Il **ponte disolfuro** è di solito il prodotto finale dell'**ossidazione** da parte di  $O_2$  atmosferico, secondo il seguente schema di reazione:



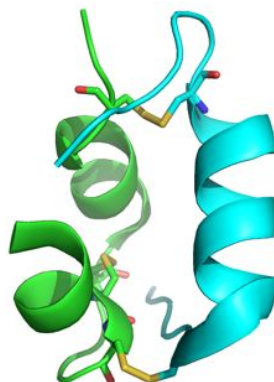
## Ponte disolfuro

Questa reazione richiede un ambiente ossidante e quindi i ponti disolfuro non ricorrono spesso in proteine intracellulari, che si trovano in un **ambiente riducente**. I ponti disolfuro sono invece frequenti nelle proteine extracellulari secrete dalle cellule e negli eucarioti.

**I ponti disolfuro stabilizzano la struttura tridimensionale delle proteine:** possono formarsi fra cisteine appartenenti a due catene polipeptidiche diverse (come per esempio tra la **catena A** e la **catena B dell'insulina**), oppure possono essere intramolecolari, rendendo così la proteina meno soggetta a degradazione.

I ponti disolfuro sono legami covalenti, che possono essere rotti introducendo un **agente riducente**, come per esempio  $\beta$ -mercaptoetanolo o ditioneitrilo (DTT).

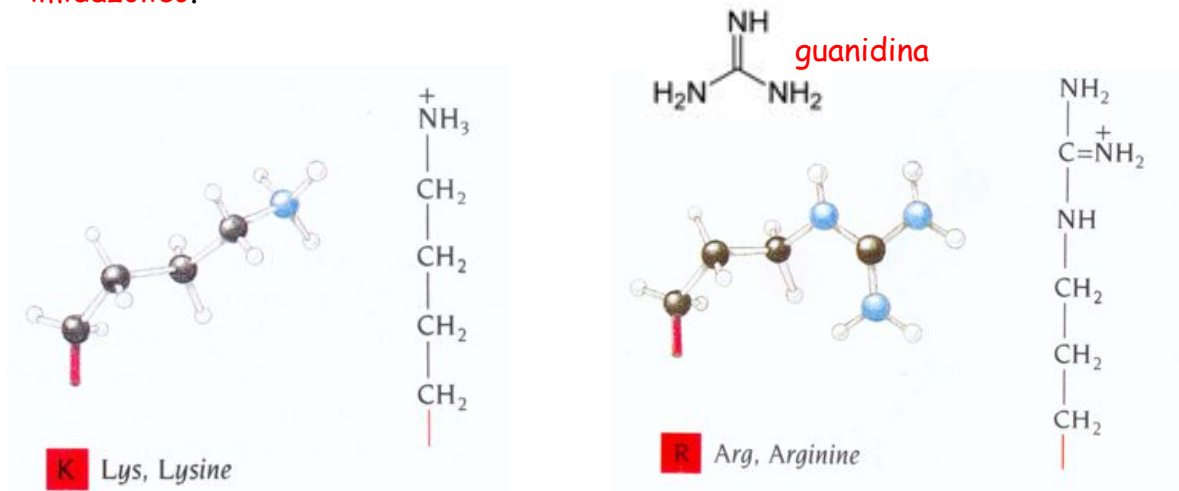
insulina



## Gruppo R polare carico positivamente

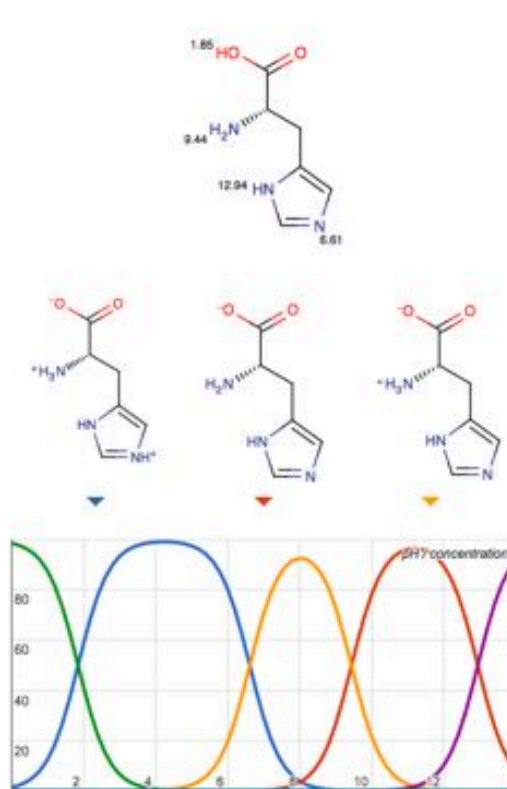
### Lisina, Arginina e Istidina

Sono tre **aminoacidi basici**, carichi positivamente a pH fisiologico (pH=7). La catena laterale della lisina presenta un gruppo **butilammonio**, quella dell'arginina un gruppo **propilguanidinico** e quella dell'istidina un gruppo **imidazolico**.

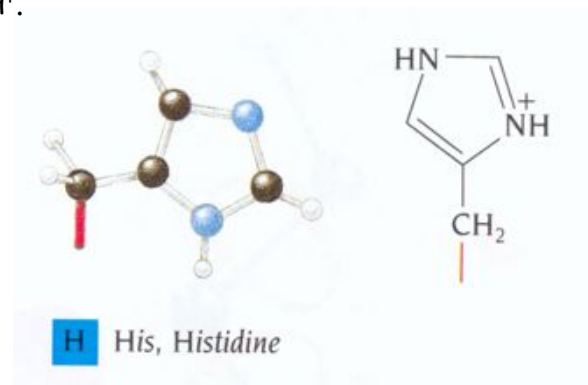


21

## Gruppo R polare carico positivamente



L'istidina, in particolare, ha un  $pK_a = 6.3-6.8$  e si ionizza entro l'intervallo di pH fisiologico (pH=7.2). A pH = 6.4, il suo gruppo imidazolico è carico positivamente solo al 50%; a pH = 7.4 la catena laterale dell'istidina è carica solo al 10%. Conseguenza di tale proprietà è che le catene laterali dell'istidina spesso sono coinvolte nelle reazioni catalitiche degli enzimi che richiedono scambio di ioni  $\text{H}^+$ .



22

## $pK_a$



$$pK_a \equiv -\log K_a$$

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[AH]} \xrightarrow{\text{se } [AH] = [A^-]} K_a = [H^+] \downarrow pK_a = -\log[H^+] = pH$$

Per valori di  $pH = pK_a$  il 50% del composto sarà dissociato (Se  $pH > (<) pK_a$  la percentuale di prodotto dissociata sarà maggiore (minore) del 50%)

23

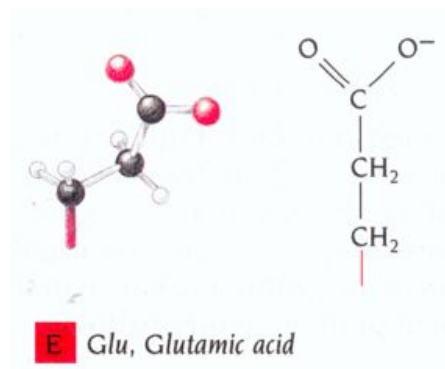
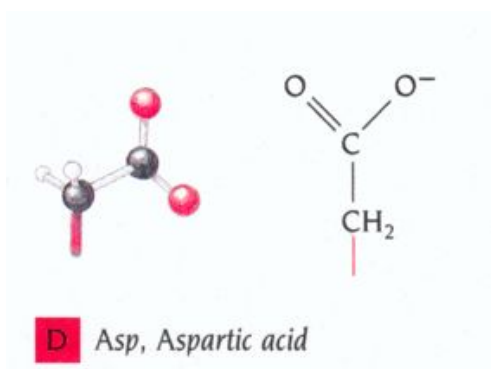
## Gruppo R polare carico negativamente

### Acido aspartico e Acido glutammico

Sono due aminoacidi *acidi*, carichi negativamente sopra  $pH = 4$  (gruppo carbossile:  $COO^-$ ). Essi differiscono uno dall'altro solo nell'averne rispettivamente uno o due gruppi *metilene*.

La piccola differenza in lunghezza della loro catena laterale fa sì che abbiano una reattività chimica sensibilmente diversa.

Quando si trovano nel loro stato ionizzato, ci si riferisce ad essi come **aspartato** e **glutammato**.



24

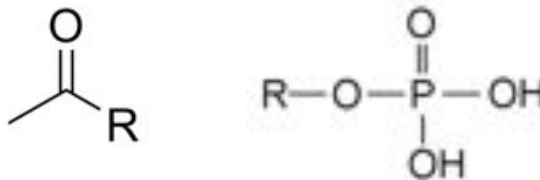
## Aminoacidi 'non standard'

I 20 aminoacidi 'standard' non sono gli unici aminoacidi che si trovano nei sistemi biologici. Esistono anche gli **aminoacidi 'non standard'**, che talvolta sono importanti costituenti delle proteine.

Gli aminoacidi 'non standard' risultano da specifiche modificazioni degli aminoacidi 'standard' dopo la sintesi della catena polipeptidica (modificazioni **post-traslazionali**).

In molti casi queste modificazioni sono importanti, se non essenziali, per la funzione della proteina.

Spesso sono modificati anche aminoacidi di proteine che formano complessi con acidi nucleici: per esempio proteine ribosomali e cromosomiali (istoni) possono essere **metilate, acetilate, e/o fosforilate**.



25

## Gli aminoacidi di tipo D

Gli **aminoacidi di tipo D** sono pochissimo rappresentati in natura. Essi sono componenti specifici di **peptidi batterici** (lunghi meno di 20 residui) **sintetizzati enzimaticamente** (non con i ribosomi).

Questi polipeptidi sono importanti **costituenti** che conferiscono resistenza alle pareti cellulari batteriche, perché gli aminoacidi di tipo D subiscono meno facilmente l'attacco di **proteasi** che comunemente degradano le strutture polipeptidiche costituite da aminoacidi di tipo L.

Inoltre, gli aminoacidi di tipo D sono i componenti di alcuni **antibiotici** prodotti dai batteri, come valinomicina, gramicidina A e actinomicina D.

26

## Derivati degli aminoacidi

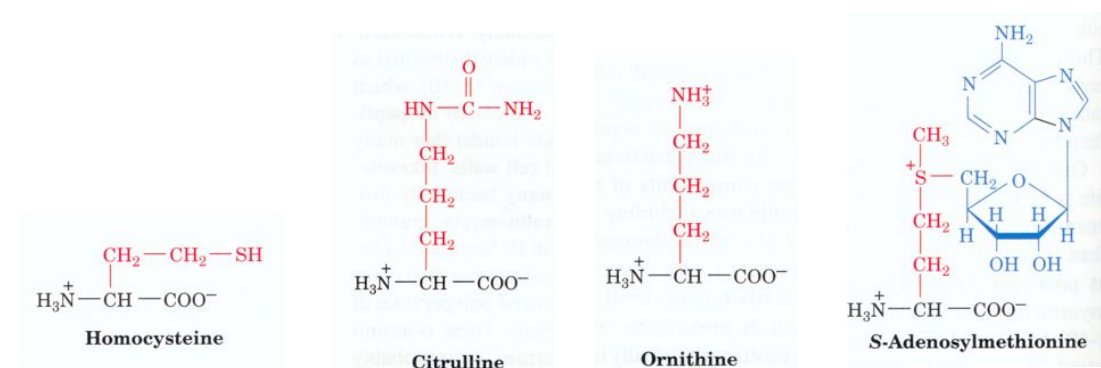
Gli aminoacidi e i loro derivati svolgono funzioni biologiche molto importanti, oltre ad essere i costituenti delle proteine:

- intermedi in vari processi metabolici:

**citrullina** e **ornitina** sono intermedi nel ciclo dell'urea;

**omocisteina** è un intermedio nel metabolismo degli aminoacidi;

**S-adenosilmethionina** è una molecola in grado di trasferire gruppi metilici.



**Table 1-1.** Notations and Properties of the 20 Standard Amino Acid Residues of Proteins<sup>a</sup>

| Amino acid or residue thereof | Three-letter symbol | One letter symbol | Mnemonic help for one-letter symbol | Relative abundance in <i>E. coli</i> proteins (19) (%) | M.W. of residue at pH7.0 (daltons) | pK value of side chain (19) | $\Delta G$ values for transfer of side chain from water to ethanol at 25°C (16) (kcal/mol) |
|-------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------------------|--|------------------------------------|-----------------------------|--|
| Alanine                       | Ala                 | A                 | <u>A</u> lanine                     | 13.0   | 71                                 |                             | -0.5   |
| Glutamate                     | Glu                 | E                 | <u>glu</u> Etamic acid              |  | 128                                | 4.3                         |  |
| Glutamine                     | Gln                 | Q                 | <u>Q</u> -tamine                    | 10.8   | 128                                |                             |  |
| Aspartate                     | Asp                 | D                 | <u>asp</u> arDic acid               |  | 114                                | 3.9                         |  |
| Asparagine                    | Asn                 | N                 | <u>asp</u> aragi <u>Ne</u>          | 9.9  | 114                                |                             |  |
| Leucine                       | Leu                 | L                 | <u>L</u> eucine                     | 7.8  | 113                                |                             | -1.8   |
| Glycine                       | Gly                 | G                 | <u>G</u> lycine                     | 7.8  | 57                                 |                             |  |
| Lysine                        | Lys                 | K                 | before <u>L</u>                     | 7.0  | 129                                | 10.5                        |  |
| Serine                        | Ser                 | S                 | <u>S</u> erine                      | 6.0  | 87                                 |                             | +0.3   |
| Valine                        | Val                 | V                 | <u>V</u> aline                      | 6.0  | 99                                 |                             | -1.5   |
| Arginine                      | Arg                 | R                 | <u>a</u> rginine                    | 5.3  | 157                                | 12.5                        |  |
| Threonine                     | Thr                 | T                 | <u>T</u> hreonine                   | 4.6  | 101                                |                             | -0.4   |
| Proline                       | Pro                 | P                 | <u>P</u> roline                     | 4.6  | 97                                 |                             |  |
| Isoleucine                    | Ile                 | I                 | <u>I</u> soleucine                  | 4.4  | 113                                |                             |  |
| Methionine                    | Met                 | M                 | <u>M</u> ethionine                  | 3.8  | 131                                |                             | -1.3   |
| Phenylalanine                 | Phe                 | F                 | <u>F</u> enylalanine                | 3.3  | 147                                |                             | -2.5   |
| Tyrosine                      | Tyr                 | Y                 | <u>t</u> Yrosine                    | 2.2  | 163                                | 10.1                        | -2.3   |
| Cysteine                      | Cys                 | C                 | <u>C</u> ysteine                    | 1.8  | 103                                |                             |  |
| Tryptophan                    | Trp                 | W                 | <u>t</u> Wo rings                   | 1.0  | 186                                |                             | -3.4   |
| Histidine                     | His                 | H                 | <u>H</u> istidine                   | 0.7  | 137                                | 6.0                         | -0.5   |

Weighted mean 108.7

<sup>a</sup>Further three-letter symbol: Asx, Glx = either acid or amide.

An amino acid residue, -HN-CHR-CO-, is the part of an amino acid (Figure 1-2a) occurring within a peptide chain; R denotes the side chain (Figure 1-1). Further one-letter symbol: B = Asx, Z = Glx, X = undetermined or nonstandard amino acid residue.