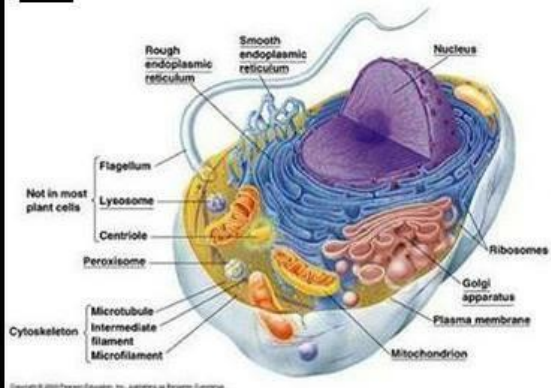
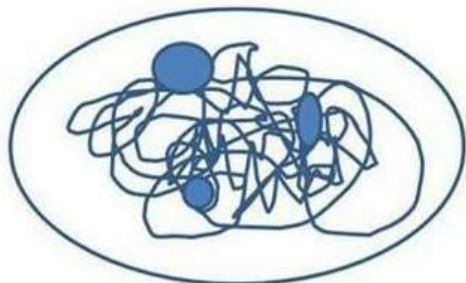




The view of a cell by:



a biologist



a chemist



a physicist

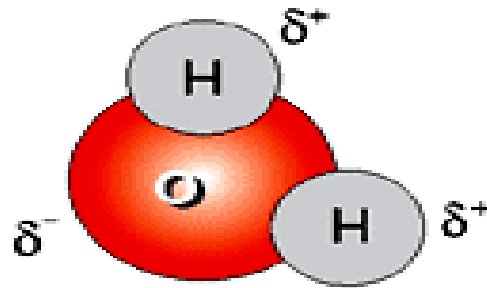
BASI CHIMICHE E ORGANIZZAZIONE MOLECOLARE DELLA CELLULA

La composizione molecolare delle cellule

Composizione chimica approssimativa di un batterio tipico e di una cellula tipica di mammifero

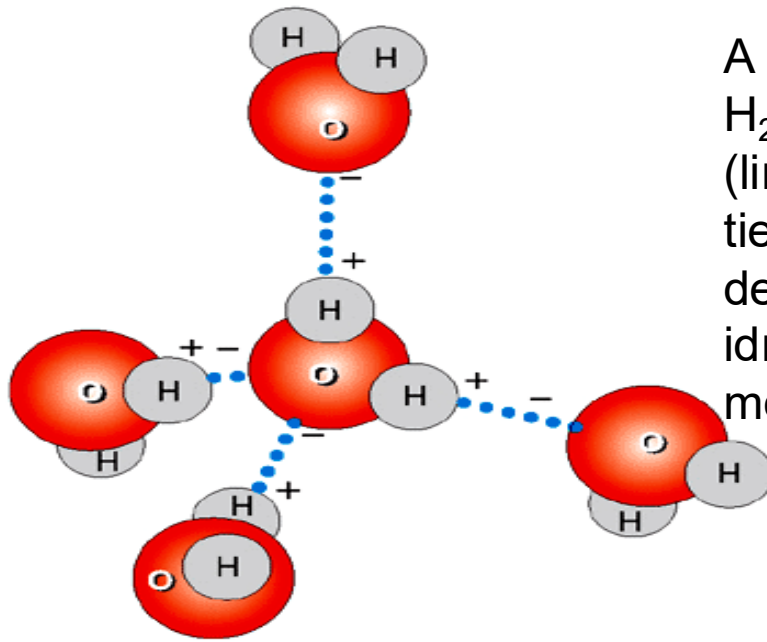
Componente		Percentuale del peso cellulare totale	
		batterio E. coli	cellula di mammifero
H ₂ O		70	70
Ioni inorganici (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , Cl ⁻ , HPO ₄ ²⁻ , HCO ₃ ⁻)		1	1
Zuccheri, a.a., nucleotidi, acidi grassi (e precursori) e altre piccole molecole		3	3
Fosfolipidi		2	3
Altri lipidi		-	2
Polisaccaridi	MACROMOLECOLE <div>80-90% del peso secco</div>	2	2
RNA		6	1,1
DNA		1	0,25
Proteine		15	18
Volume cellulare totale		2 x 10 ⁻¹² cm ³	4 x 10 ⁻⁹ cm ³
Volume cellulare relativo		1	2000

Molecole contenenti carbonio
(molecole organiche)



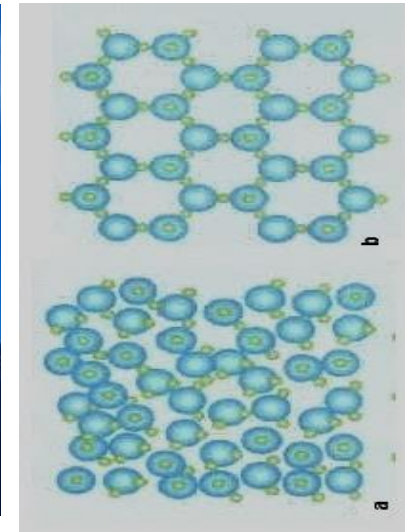
■ **Figura 1.1** La molecola dell'acqua (H_2O).

L' H_2O è una molecola polare con una carica leggermente negativa (δ^-) in corrispondenza dell'atomo di ossigeno e una carica leggermente positiva (δ^+) in corrispondenza dell'atomo di idrogeno.



A causa della loro polarità le molecole di H_2O possono formare **legami idrogeno** (linee tratteggiate). Il **legame idrogeno**, tiene “insieme” le molecole (un trentesimo della forza del legame covalente fra idrogeno e ossigeno all'interno della molecola).

■ **Figura 1.2** I quattro legami idrogeno che possono essere formati da una molecola d'acqua. Lo schema non rispetta la reale disposizione spaziale, tetraedrica, essendo l'ossigeno in ibridazione sp^3 .



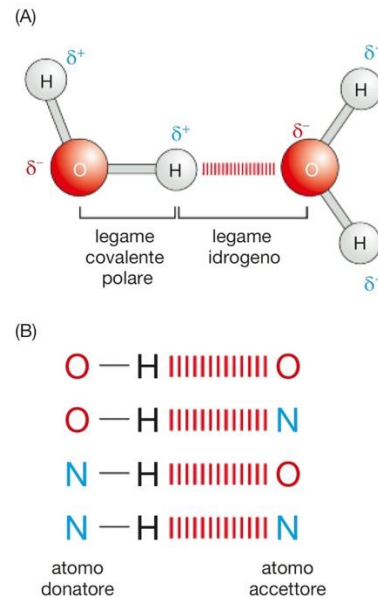
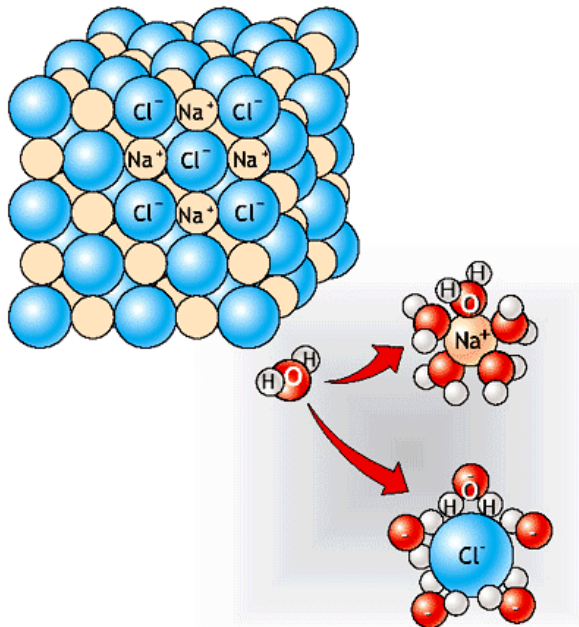


Figura 2.3 Il legame idrogeno, un legame non covalente. (A) Un legame idrogeno tra due molecole d'acqua. La leggera carica positiva associata all'atomo di idrogeno è elettricamente attratta dalla leggera carica negativa dell'atomo di ossigeno. Ciò fa sì che l'acqua esista come una grande rete di legami idrogeno (Quadro 2.2, pp. 96-97). (B) Nelle cellule, i legami idrogeno si formano comunemente tra molecole che contengono ossigeno o azoto. L'atomo legato covalentemente all'idrogeno è considerato il donatore del legame H e l'atomo che interagisce con l'idrogeno è l'accettore del legame H. Questo tipo di interazione dipolo-dipolo è di fondamentale importanza in biologia. Per questo motivo, e dato che è altamente direzionale, il legame idrogeno riceve un'attenzione particolare tra tutti i legami non covalenti che approfondiremo in seguito.

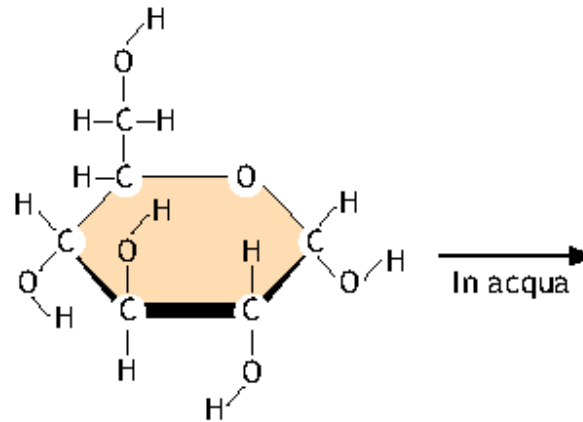
MOLECOLE IDROFILICHE

A causa della loro polarità le molecole di H_2O possono formare legami idrogeno anche con **altre molecole polari** e possono interagire con **ioni carichi positivamente o negativamente**.

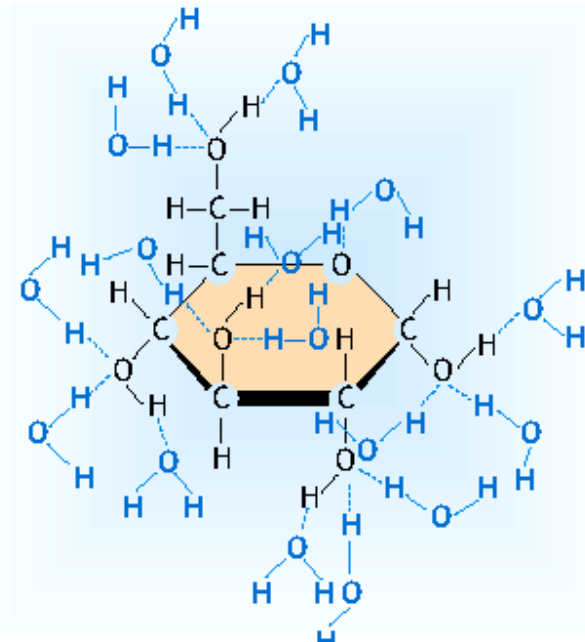
Come risultato di tali interazioni, ioni e molecole polari **sono facilmente solubili in H_2O**



■ **Figura 1.7** Reazione di solvatazione del cloruro di sodio. È stato indicato un numero arbitrario di molecole di acqua intorno a ciascun ione.



In acqua



■ **Figura 1.8** Reazione di solvatazione del glucosio. Sono i gruppi alcolici (OH) che possono formare legami idrogeno con le molecole di acqua.

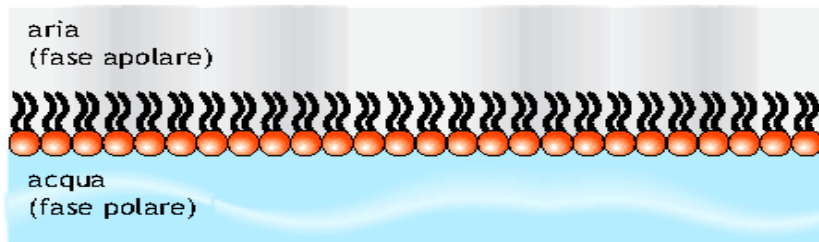
MOLECOLE IDROFOBICHE

Molecole **non polari** (**lipidi**), che non possono interagire con l' H_2O , sono poco solubili in un ambiente acquoso.

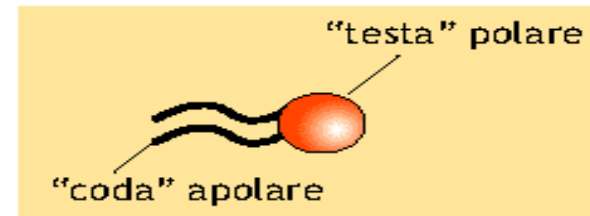
Le molecole non polari tendono a minimizzare il loro contatto con l' H_2O , associandosi, invece, strettamente tra loro.



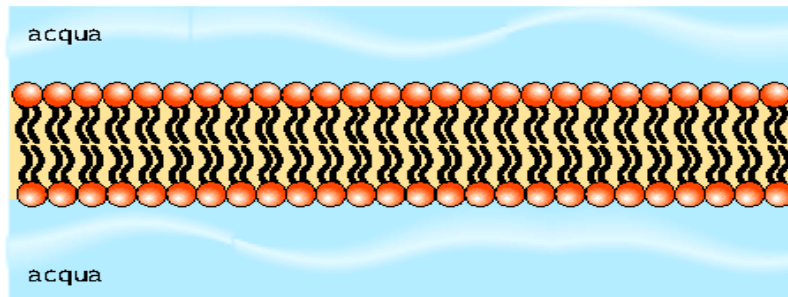
Esistono anche molecole **ANFIPATICHE**, caratterizzate da una “testa” polare e una “coda” apolare.



b)



Molecola
anfipatica



c)



a)

Componente		Percentuale del peso cellulare totale	
		batterio E. coli	cellula di mammifero
H ₂ O		70	70
Ioni inorganici (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , Cl ⁻ , HPO ₄ ²⁻ , HCO ₃ ⁻)		1	1
Zuccheri, a.a., nucleotidi, acidi grassi (e precursori) e altre piccole molecole		3	3
Fosfolipidi		2	3
Altri lipidi		-	2
Polisaccaridi	MACROMOLECOLE <div>80-90% del peso secco</div>	2	2
RNA		6	1,1
DNA		1	0,25
Proteine		15	18
Volume cellulare totale		2 x 10 ⁻¹² cm ³	4 x 10 ⁻⁹ cm ³
Volume cellulare relativo		1	2000

Molecole contenenti carbonio
(molecole organiche)

Macromolecole sono polimeri formati da unità ripetute di sostanze semplici che prendono il nome di monomeri

- 1. Proteine: polimeri di amminoacidi - Legame peptidico**
- 2. Acidi nucleici: polimeri di nucleotidi - Legame fosfodiesterico**
- 3. Polisaccaridi: polimeri di monosaccaridi - Legame glicosidico**

I lipidi sono molecole di grandi dimensioni ma **non sono considerate macromolecole perché non sono divisibili in maniera simmetrica in parti uguali**

PROTEINE

PROTEINE

proteios = di primaria importanza

1. **Enzimi:** catalizzatori che accelerano la velocità delle reazioni chimiche (es. DNA polimerasi, chinasi, fosfatasi).
2. **Proteine strutturali:** proteine del citoscheletro, collagene, elastina, cheratina.
3. **Fattori di trascrizione:** regolano l'attività dei geni.
4. **Proteine canale:** proteine inserite nella membrana citoplasmatica che consentono il passaggio di molecole e ioni.
5. **Proteine contrattili:** assicurano la motilità delle cellule e degli organismi.
6. **Ormoni proteici e fattori di crescita:** insulina, VEGF (Fattore di crescita dell'endotelio vascolare).
7. **Recettori:** proteine coinvolte nella "comunicazione" tra le cellule e l'ambiente circostante.
8. **Proteine di trasporto:** emoglobina del sangue.
9. **Anticorpi:** sistema di difesa degli organismi.
10. **Proteine di deposito:** deposito di materia o di energia (es. ovalbumina, caseina del latte) o di particolari sostanze (la ferritina, deposito di ferro).
11. **Tossine:** Sostanze presenti in organismi viventi che sono tossiche per altri organismi.

Le proteine sono polimeri di **amminoacidi**. Ciascun amminoacido consiste di un atomo di carbonio (detto carbonio α) legato ad un gruppo carbossilico (COO^-), ad un gruppo amminico (NH_3^+), ad un atomo di idrogeno (H) e ad una variabile catena laterale (R). **Le specifiche proprietà chimiche delle differenti catene laterali degli amminoacidi determinano il ruolo di ciascuno di essi nella struttura e funzione della proteina.**

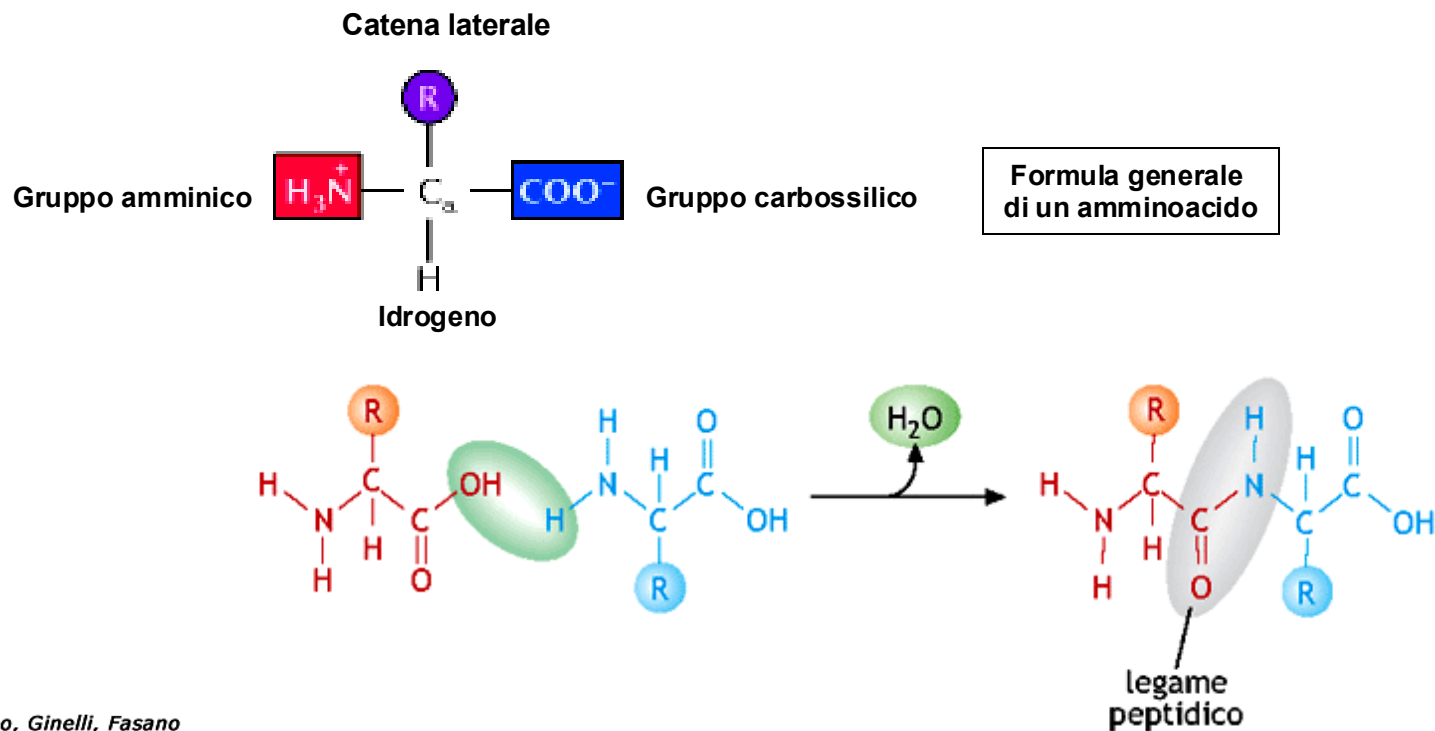


Figura 1.28 Il legame peptidico.

Reazione di condensazione: rimozione dell'
 H_2O

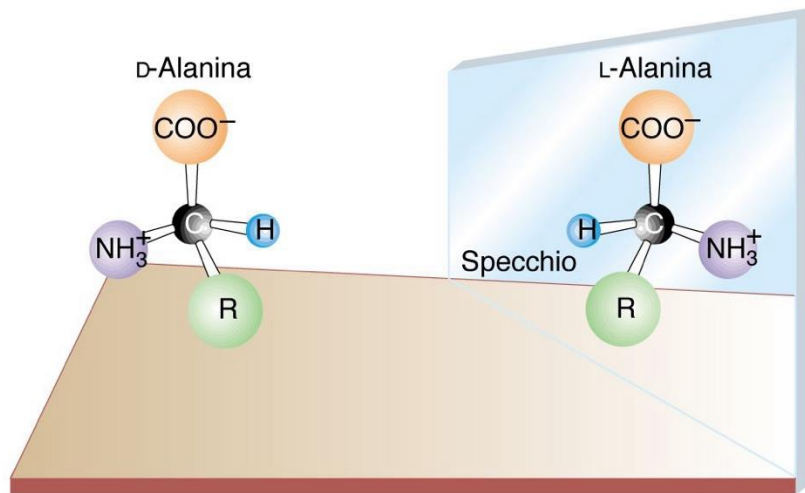


FIGURA 1.30 Stereochimica degli amminoacidi.



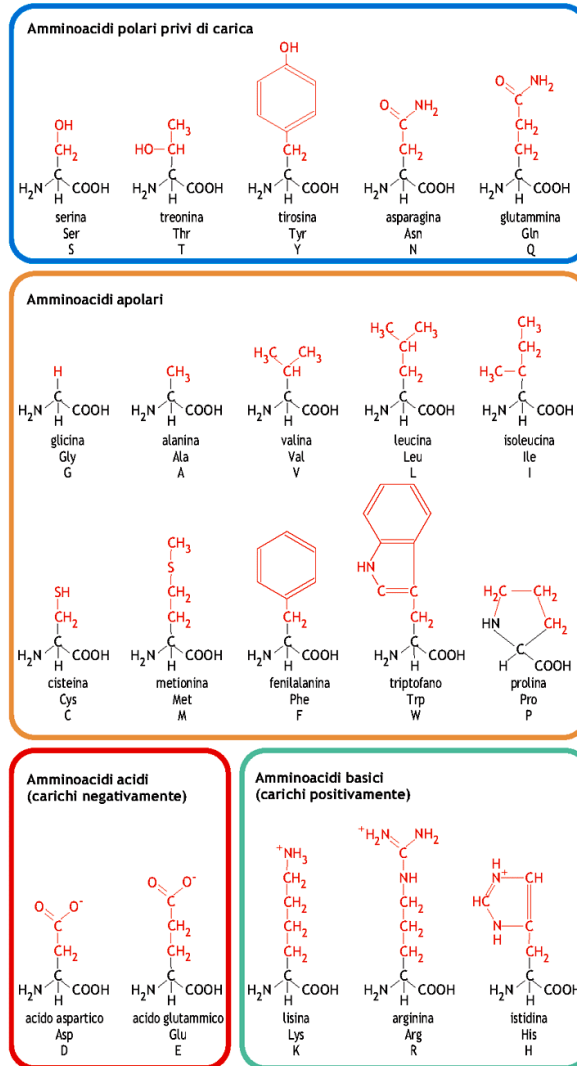
G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica, IV ed.
EdiSES Università

- Tutti gli amminoacidi (tranne la glicina) presentano un atomo di carbonio asimmetrico e pertanto per ciascun amminoacido esistono due forme isomeriche (**stereoisomeri**) la forma D e la forma L.
- Fino agli anni '70 si riteneva che nelle proteine fossero presenti solo amminoacidi della serie L.
- Negli ultimi anni si è scoperto che i D-amminoacidi svolgono svariate funzioni di regolazione di processi biologiche sono presenti in notevole quantità anche nell'uomo.
- La loro presenza è dovuta a inversione di configurazione da L a D associata all'invecchiamento, stati patologici o attività enzimatica.

I 22 aminoacidi

Selenocisteina:
presente in batteri e in eucarioti, incluso l'uomo.

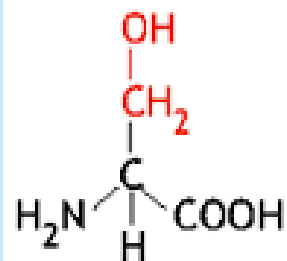
Pirrolisina:
nel sito attivo di enzimi presenti solo nei batteri



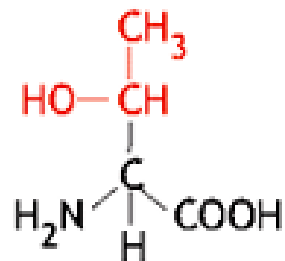
Suddivisi in base alle caratteristiche del gruppo R in:

- **Polari**
- **Apolari**
- **Carichi negativamente**
- **Carichi positivamente**

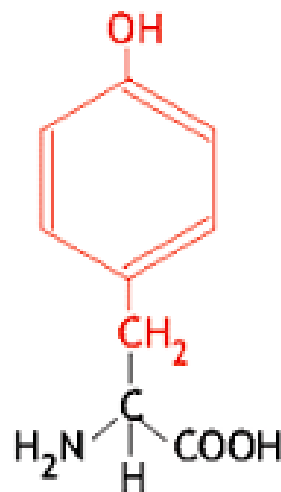
Amminoacidi polari privi di carica



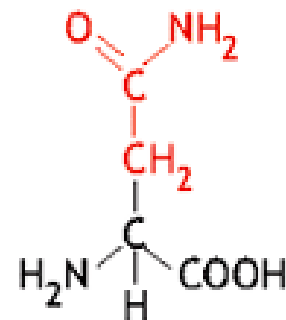
serina
Ser
S



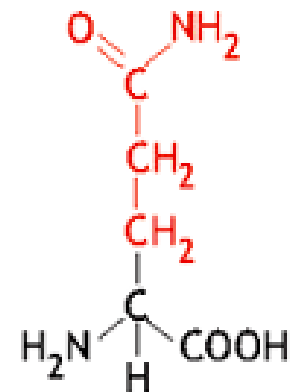
treonina
Thr
T



tirosina
Tyr
Y

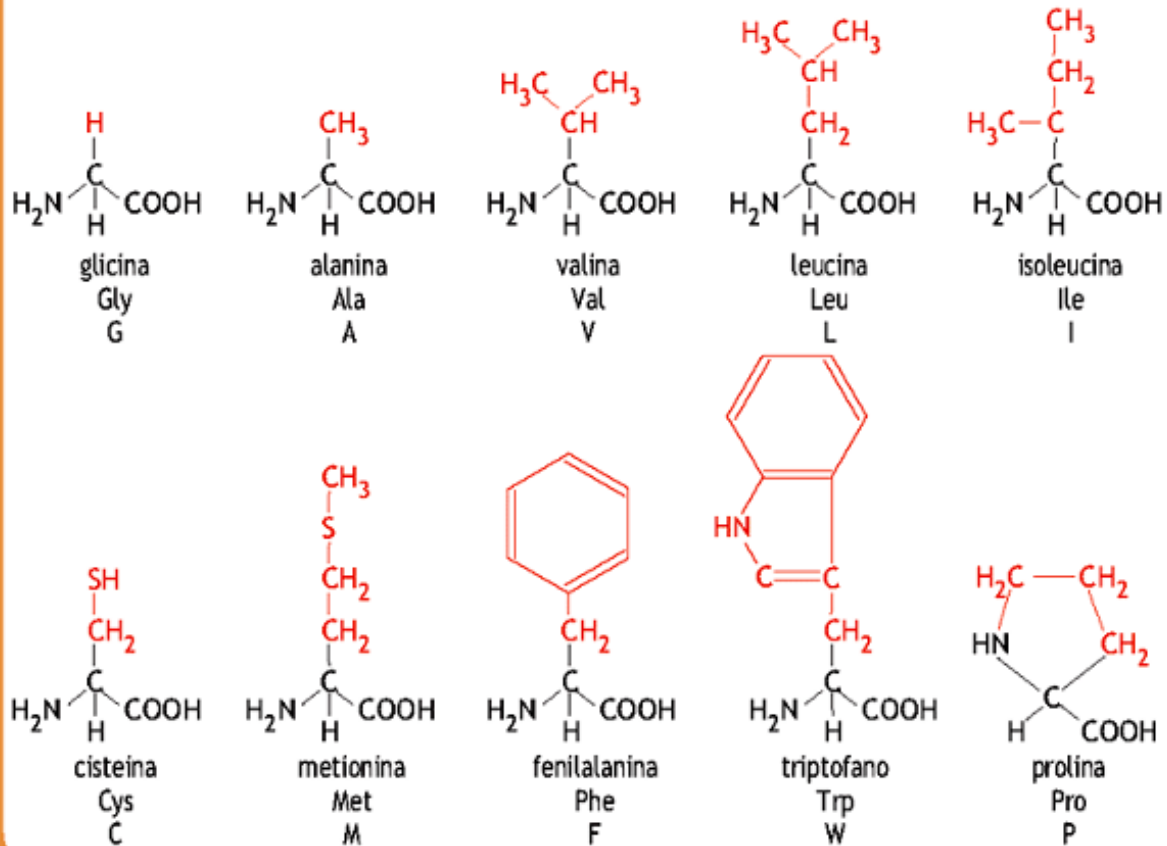


asparagina
Asn
N

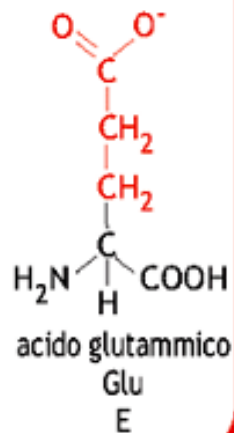
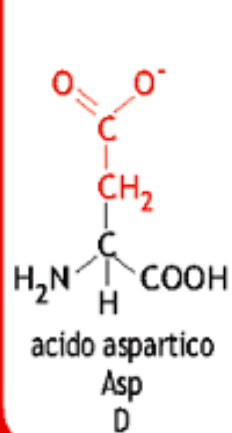


glutammina
Gln
Q

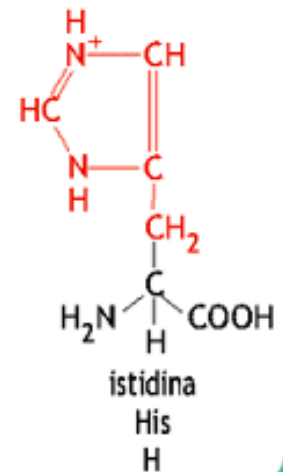
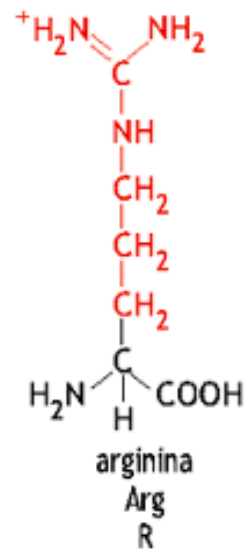
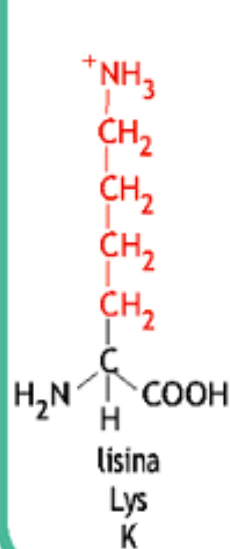
Amminoacidi apolari



**Aminoacidi acidi
(carichi negativamente)**



**Aminoacidi basici
(carichi positivamente)**



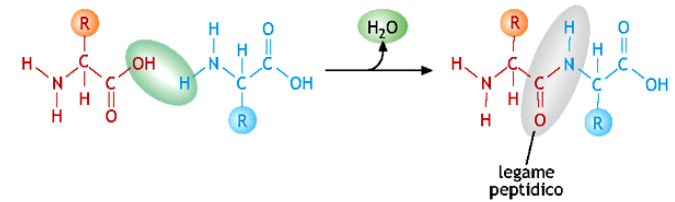
Classificazione degli amminoacidi in base alla capacità di sintesi delle cellule umane

Essenziali	Non essenziali
Istidina	Alanina
Isoleucina	Arginina ^a
Leucina	Asparagina
Lisina	Aspartato
Metionina	Cisteina
Fenilalanina	Glutammato
Treonina	Glutamina
Triptofano	Glicina
Valina	Prolina
	Serina
	Tirosina

Gli a.a. essenziali devono essere introdotti con la dieta, gli a.a. non essenziali possono essere sintetizzati dalle cellule umane.

^aSebbene l'arginina sia classificata come a.a. non essenziale, i bambini in crescita devono assumere ulteriore arginina con la dieta.

Peptidi



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


Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂

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

Enkefalina

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

Peptidi cerebrali con attività oppiacea

Le catene formate dagli aminoacidi presentano un gruppo amminico terminale ed un gruppo carbossilico terminale.

Sono quindi dotate di **polarità** e nel descrivere la sequenza della proteina si inizia sempre con l'N – terminale.

Proteina	Peso molecolare (dalton)	Numero di amminoacidi	Numero di catene polipeptidiche
Insulina bovina	5733	51	2
Citocromo c	13.000	104	1
Lisozima dall'albume dell'uovo di pollo	13.930	129	1
Mioglobina da cuore di cavallo	16.890	153	1
Chimotripsinogeno bovino	22.000	245	1
Emoglobina umana	64.500	574	4
Sieroalbumina umana	68.500	585	1
DNA polimerasi I di <i>E. coli</i>	109.000	975	1
Immunoglobulina umana (IgG)	149.900	1320	4
Prodotto del gene della fibrosi cistica	170.000	1480	1
Fibrinogeno umano	340.000	2994	6
Apolipoproteina B umana	513.000	4536	1

Tabella 1.3 Struttura di alcune proteine.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES

I polipeptidi presentano un numero di amminoacidi maggiore o uguale a 50.

Le proteine possono essere costituite da una o più catene polipeptidiche.

Il peso molecolare (o massa molecolare) è la somma delle masse atomiche degli atomi che compongono una proteina ed è misurato in unità di massa atomica (u) o Dalton (Da). Una proteina con peso molecolare (PM) = 100.000 ha una massa atomica di 100.000 Dalton o 100 kDalton

Definizione di proteina e polipeptide

Una proteina è una catena polipeptidica o un complesso costituito da più catene polipeptidiche che ha raggiunto una **forma tridimensionale unica e stabile** ed è **biologicamente attiva**.

Proteine monomeriche: una catena polipeptidica

Proteine multimeriche: più catene- dimeriche- trimeriche- tetrameriche (emoglobina).

Alcune proteine sono legate a molecole non amminoacidiche (gruppo prostetico) necessarie per lo svolgimento della loro funzione.

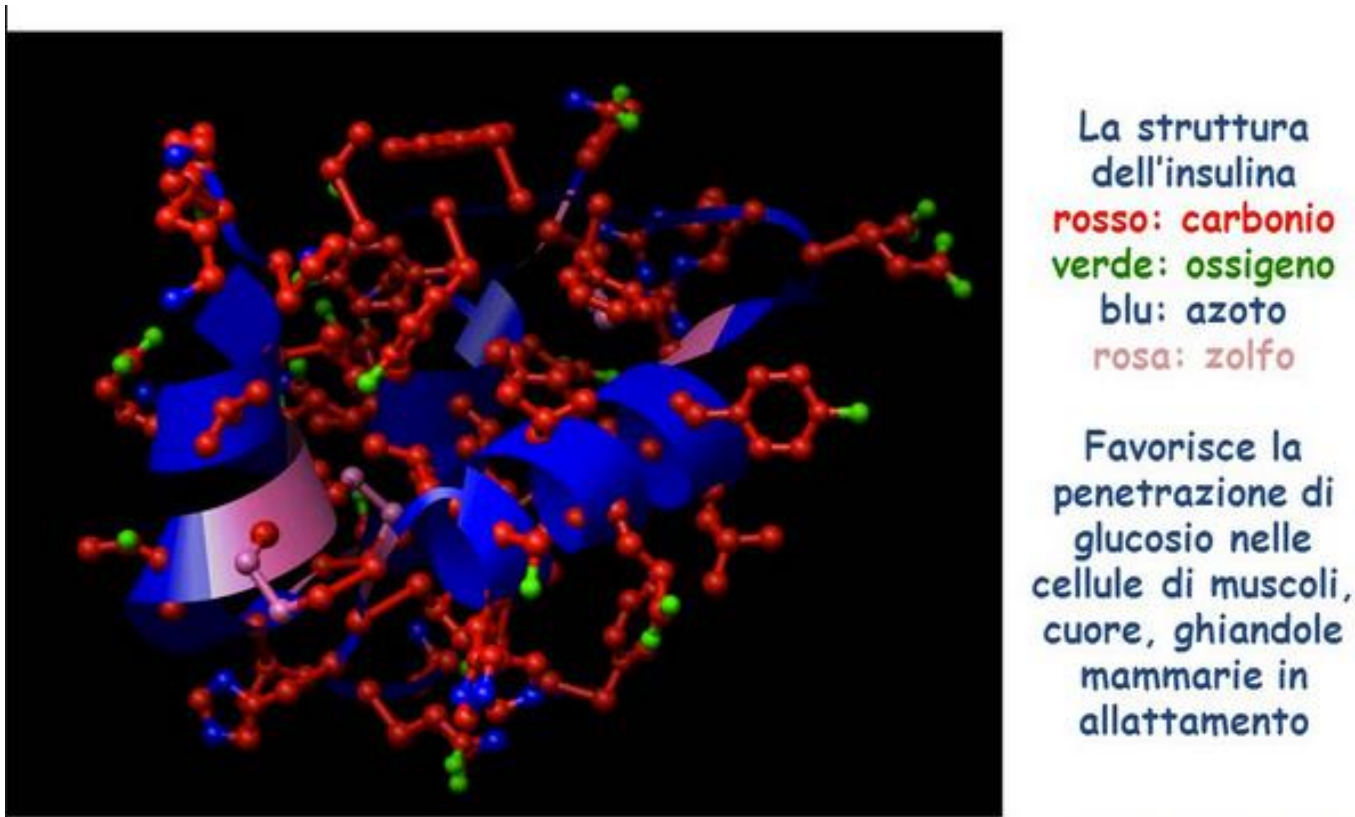
Classe	Natura chimica del gruppo prostetico
Glicoproteine	Carboidrati
Lipoproteine	Lipidi
Nucleoproteine	Acidi nucleici
Emoproteine	Gruppo eme
Metalloproteine	Ioni metallici
Fosfoproteine	Acido fosforico
Flavoproteine	Nucleotidi flavinici

Tabella 1.2 Classificazione delle proteine coniugate.



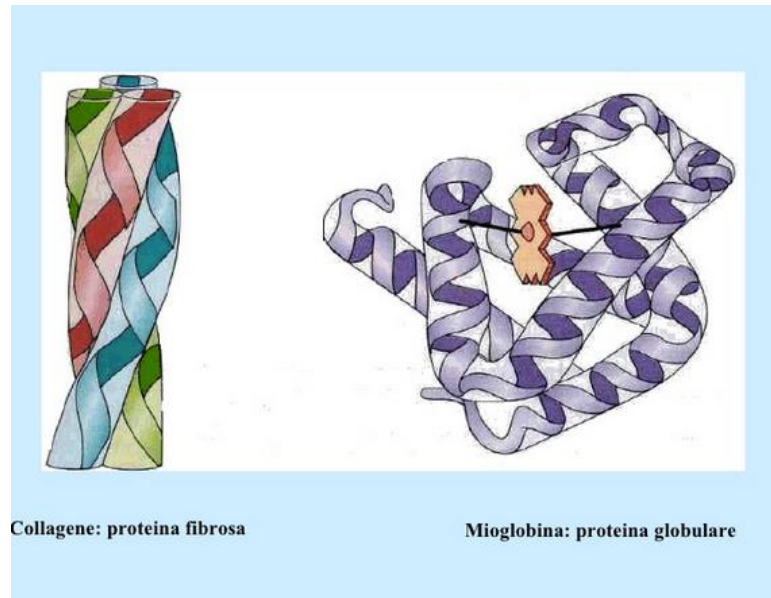
G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES

In soluzione acquosa e nella cellula la proteina presenta una struttura **tridimensionale necessaria per lo svolgimento della sua funzione**



Rappresentazione a *nastro* dell'insulina

Proteine fibrose e globulari



Le proteine **fibrose** sono proteine lunghe (con un rapporto lunghezza: larghezza superiore a 10) dalla struttura semplice a forma di barra o filamento (**funzione strutturale: collagene, cheratina, fibroina**).

Nelle proteine **globulari** le catene polipeptidiche tendono ad avvolgersi su se stesse (**es. enzimi**).

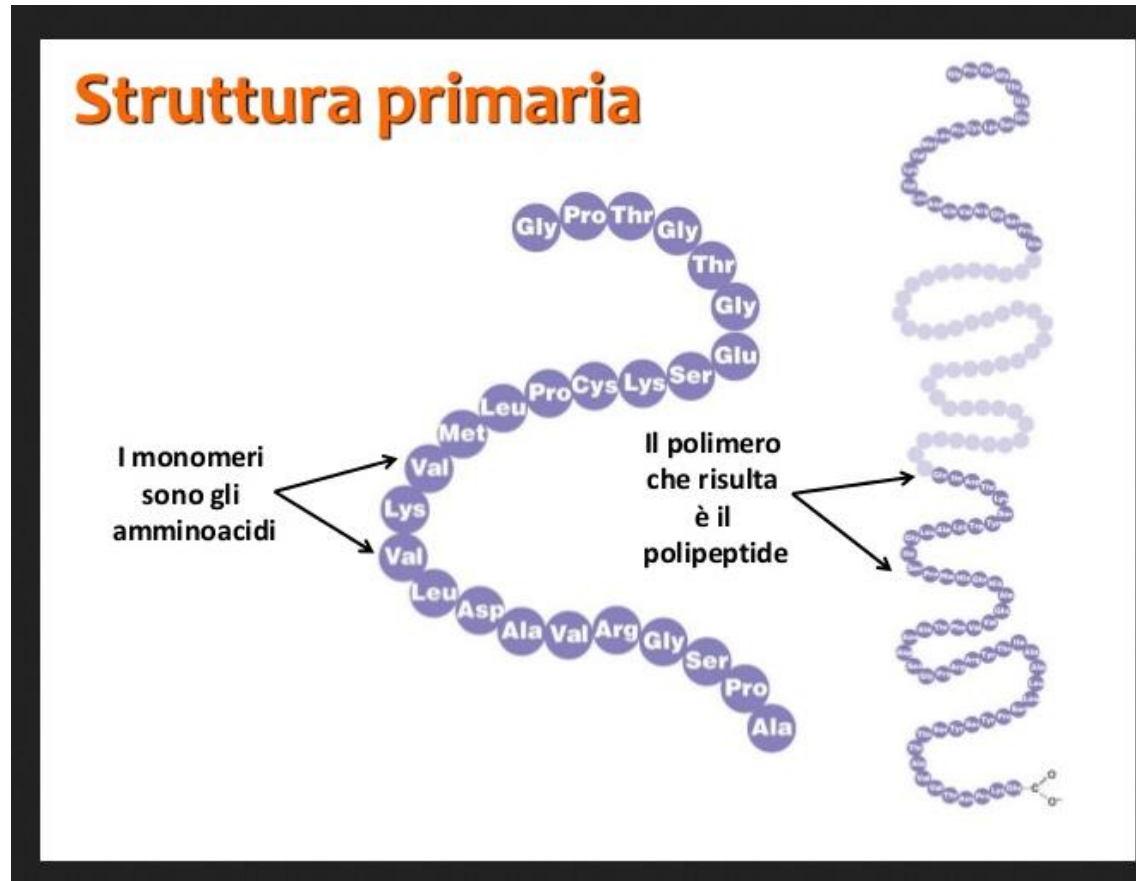
Organizzazione tridimensionale delle proteine

La forma generale e la struttura di una proteina vengono descritte in termini di quattro livelli gerarchici di organizzazione, ciascuno dei quali richiede la presenza del livello di organizzazione precedente:

- 1) struttura primaria (sequenza degli amminoacidi)
- 2) struttura secondaria (interazione tra i residui amminoacidici)
- 3) struttura terziaria (interazione tra i residui amminoacidici)
- 4) struttura quaternaria (interazione tra i residui amminoacidici)

STRUTTURA PRIMARIA

E' un modo formale per indicare la sequenza di aminoacidi- per convenzione sempre scritta dall'estremità N-terminale a quella C-terminale

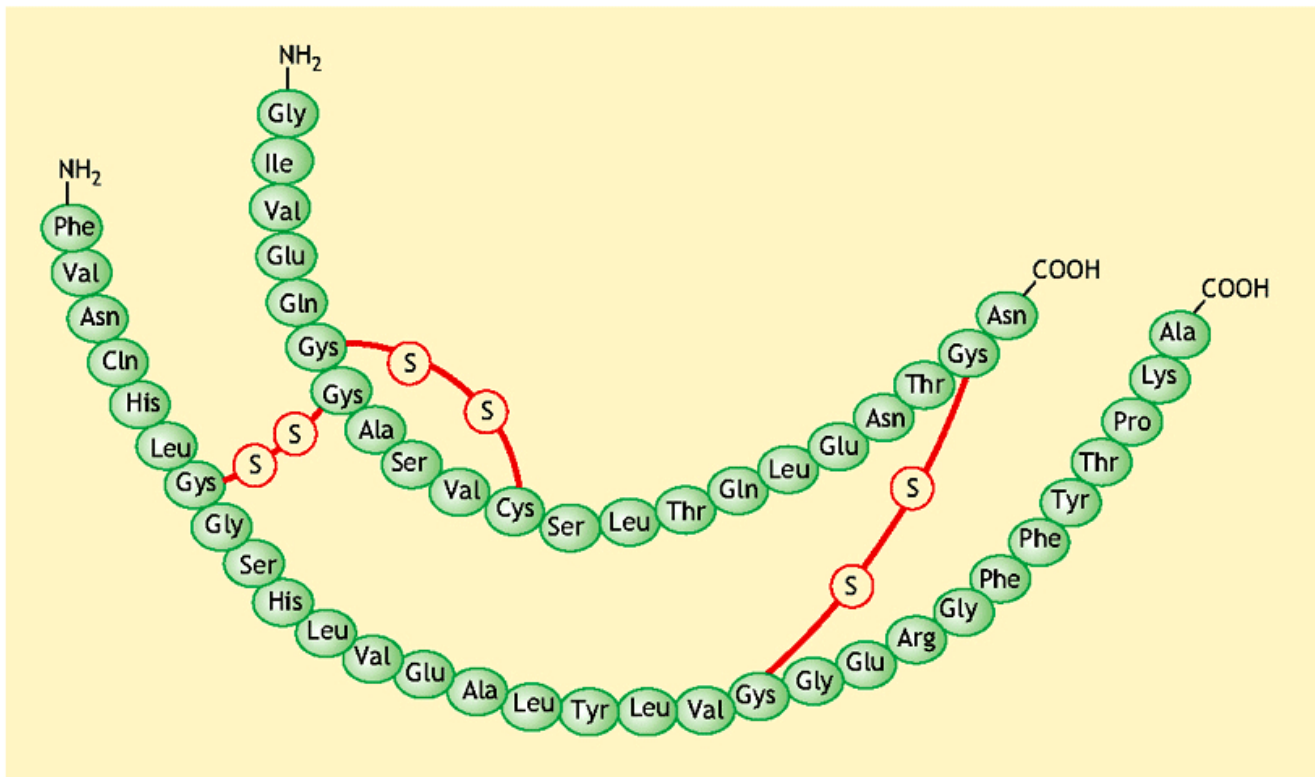


Ala-Ala-Ala-Gly-Gly-Gly
Gly-Gly-Gly-Ala-Ala-Ala
Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly

NH_2 - Ala-Ala-Ala-Gly-Gly-Gly - COOH
 NH_2 - Gly-Gly-Gly-Ala-Ala-Ala - COOH
 NH_2 - Ala-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly - COOH

Fredrick Sanger è stato il primo a determinare, nel 1953, la sequenza completa di una proteina, l'ormone **insulina**.

L'insulina è costituita da 2 catene polipeptidiche, una di 21 e l'altra di 30 a.a. Le catene laterali delle **tre coppie di residui di cisteina sono legate da ponti disolfuro**, due dei quali connettono le due catene polipeptidiche.



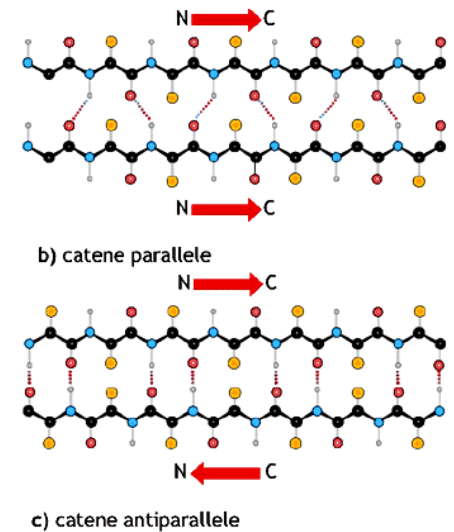
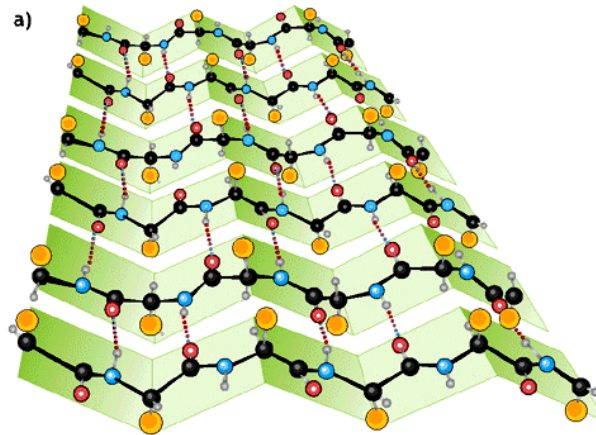
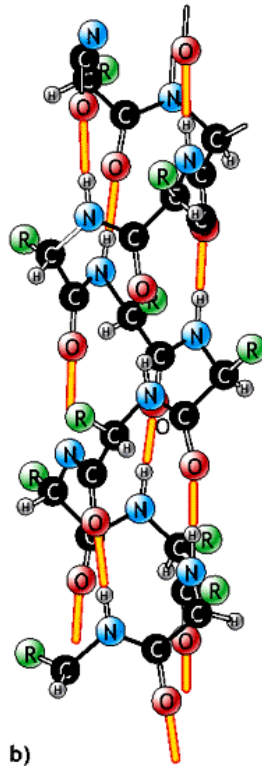
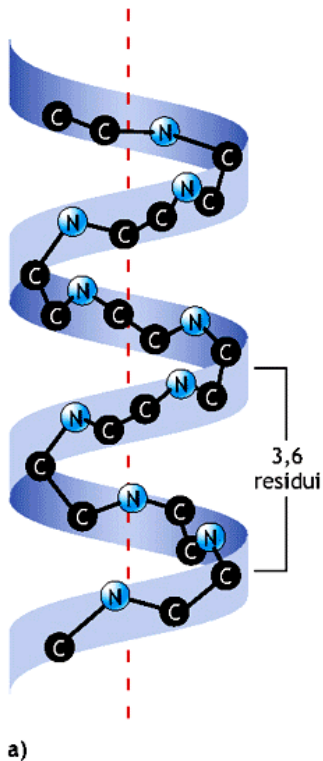
***Driving force* in protein folding**

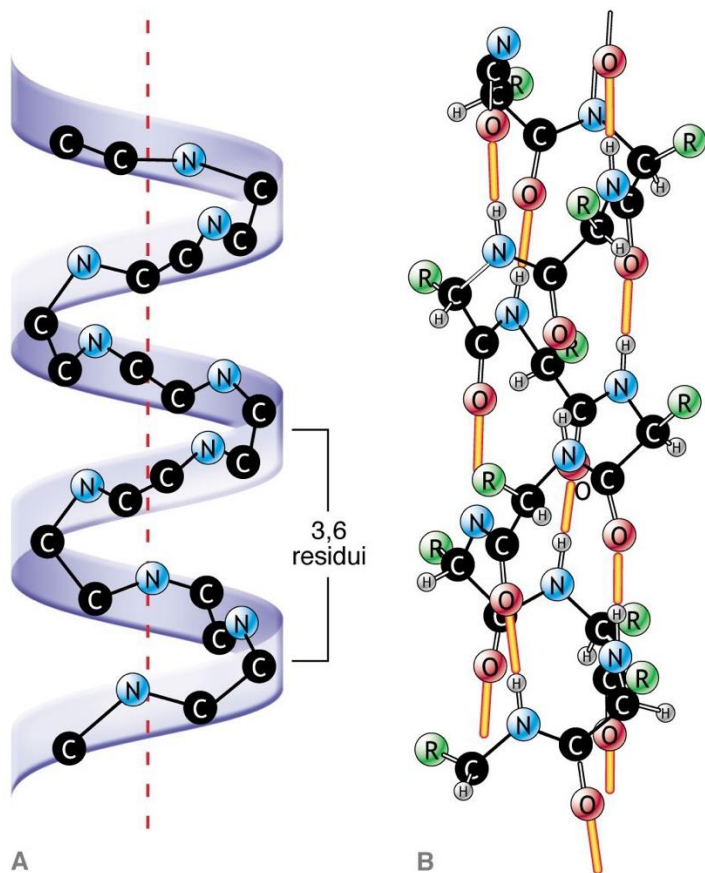
Ridurre al minimo il numero di catene laterali idrofobiche esposte all'acqua è la forza che guida il processo di *“protein folding”*

STRUTTURA SECONDARIA

La struttura secondaria di una proteina è la sua **struttura tridimensionale locale**.

Si riferisce a interazioni locali tra residui amminoacidici che **si trovano ravvicinati lungo la catena** che danno luogo a una conformazione ad **alfa elica** o a **foglietto beta**.



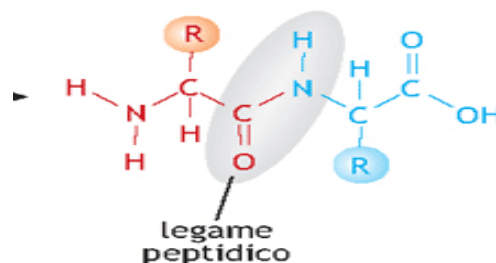


L'alfa elica ha una forma a spirale costituita da uno scheletro di amminoacidi legati da legami peptidici da cui sporgono i gruppi R. È stabilizzata da **legami idrogeno** tra il gruppo CO di un amminoacido e il gruppo NH del quarto amminoacido successivo.

FIGURA 1.33 Struttura secondaria (A e B) di una proteina: α -elica.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica, IV ed.
EdiSES Università



Nella **struttura beta** la catena polipeptidica segue un andamento a zig-zag in cui gli atomi sono in “picchi” o “avvallamenti”. Segmenti di diverse regioni della catena polipeptidica interagiranno fra di loro portando alla formazione del **foglietto beta** in cui si formano legami idrogeno (che coinvolgono atomi del **legame peptidico**) tra catene parallele o antiparallele. I gruppi R (in giallo) sono sopra o sotto al foglietto che, a causa dell'andamento a zig-zag della catena sarà caratterizzato dalla presenza di “**pieghe**”.

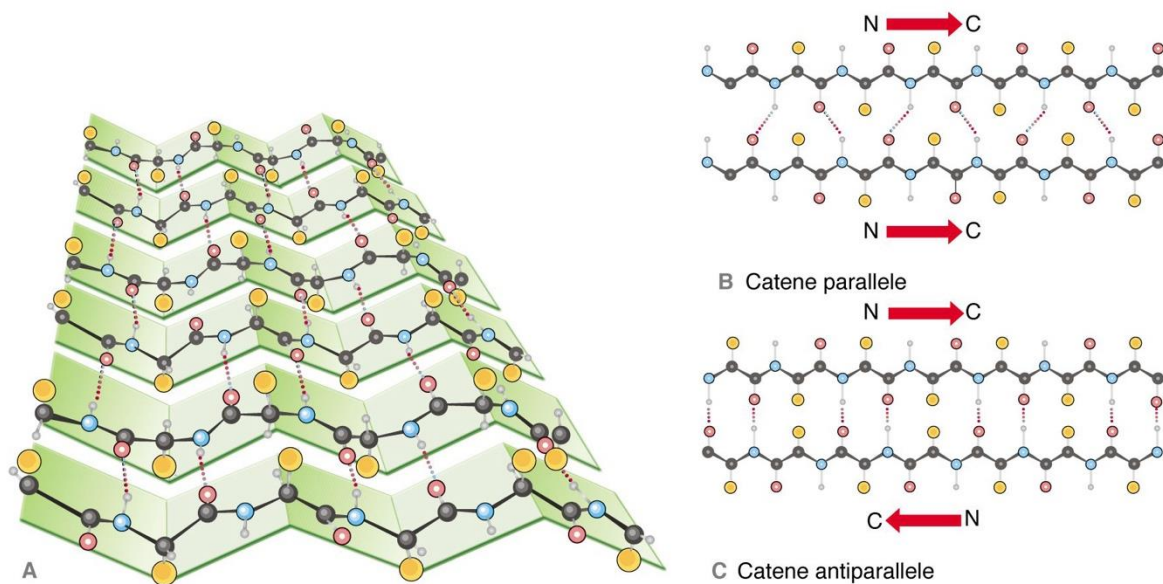
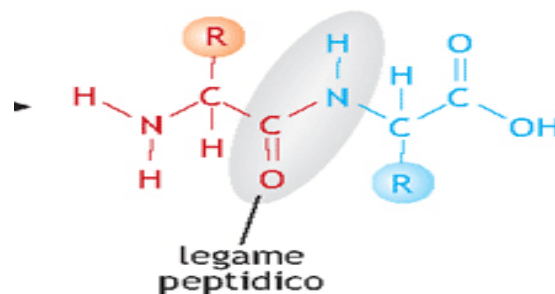


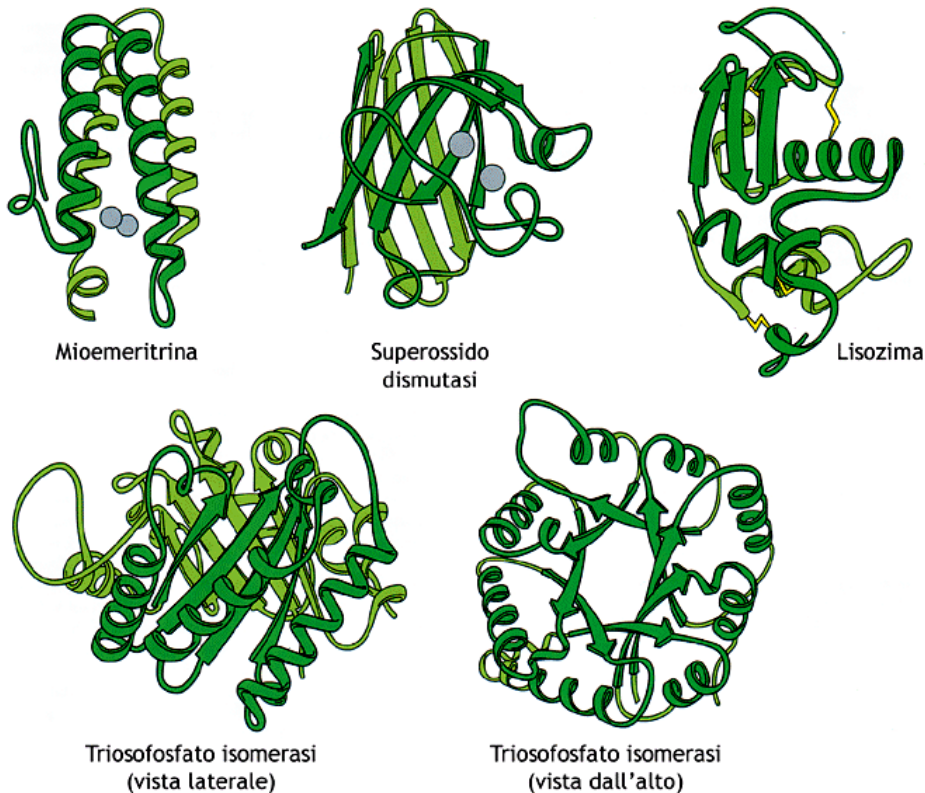
FIGURA 1.34 Struttura secondaria β di una proteina. (A) Gli atomi adiacenti di ciascuna catena sono localizzati sui ripiegamenti ed i gruppi R sporgono alternativamente al di sopra e al di sotto del piano delle molecole. Legami idrogeno stabilizzano la struttura. Le due catene possono essere parallele (B) o antiparallele (C).



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica, IV ed.
EdiSES Università

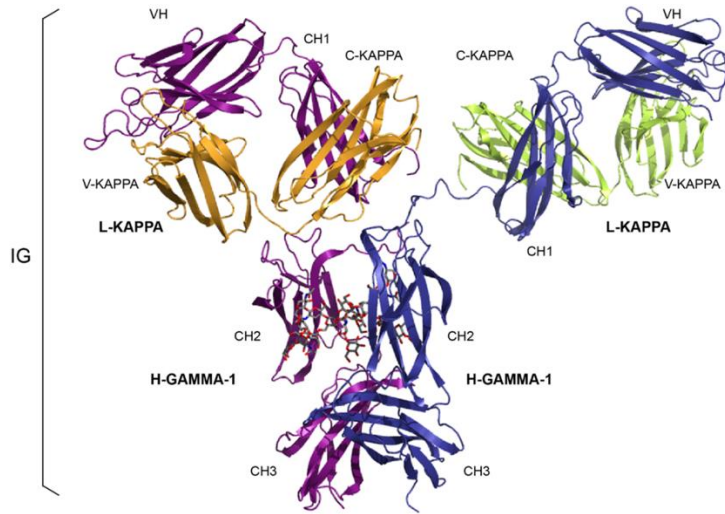


STRUTTURA TERZIARIA

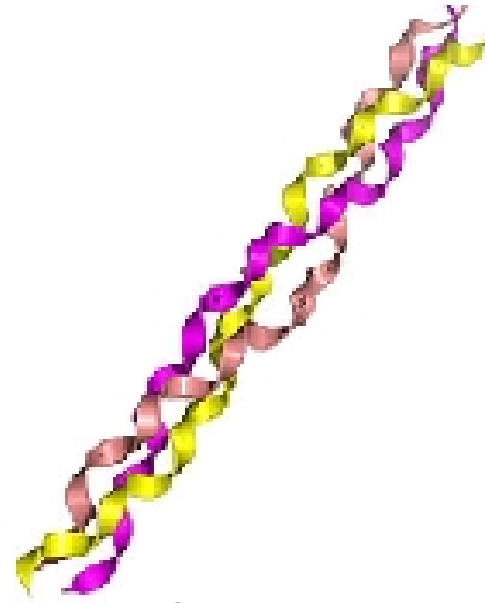


Nella struttura terziaria le regioni ad α -elica e β -foglietto, connesse da regioni ad ansa della catena polipeptidica, **si ripiegano a formare una struttura compatta globulare.**

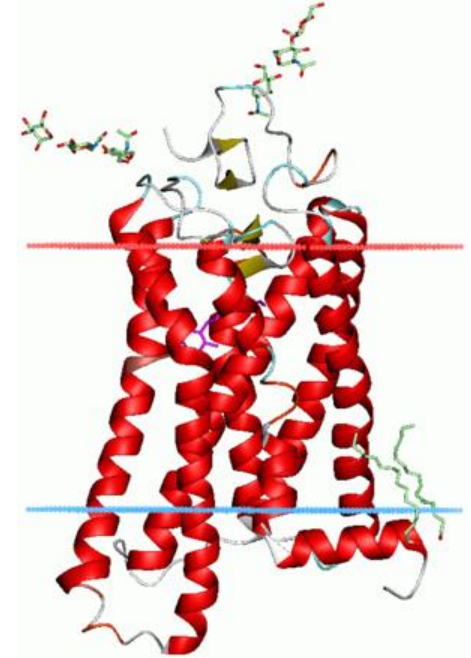
La struttura terziaria quindi consiste nel ripiegamento della catena polipeptidica quale risultato delle interazioni tra le **catene laterali** degli amminoacidi localizzati **in regioni della sequenza primaria anche molto distanti tra di loro.**



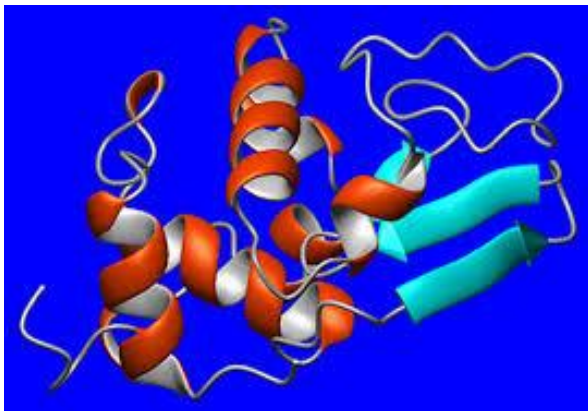
Immunoglobulina



Collagene



Rodopsina: si trova nelle cellule a bastoncello della retina

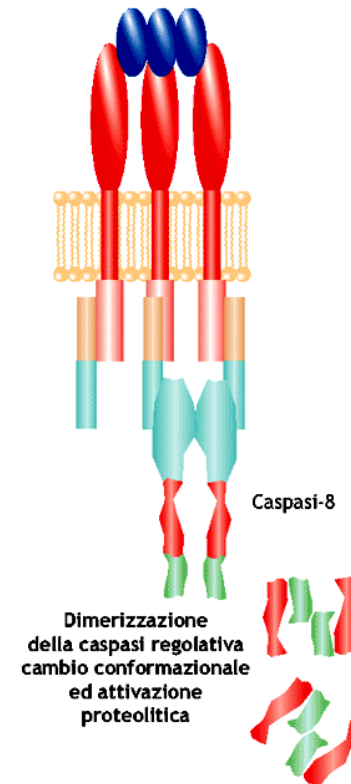
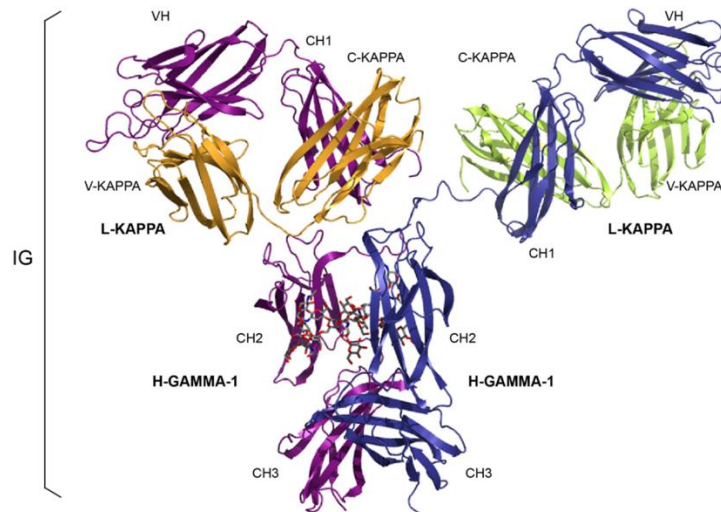


Lisozima: enzima battericida

Definizione di dominio

Sono unità discrete di circa 50-350 aa con funzioni specifiche e presenti in numero variabile in molte proteine globulari. I domini rappresentano le unità di base della struttura terziaria.

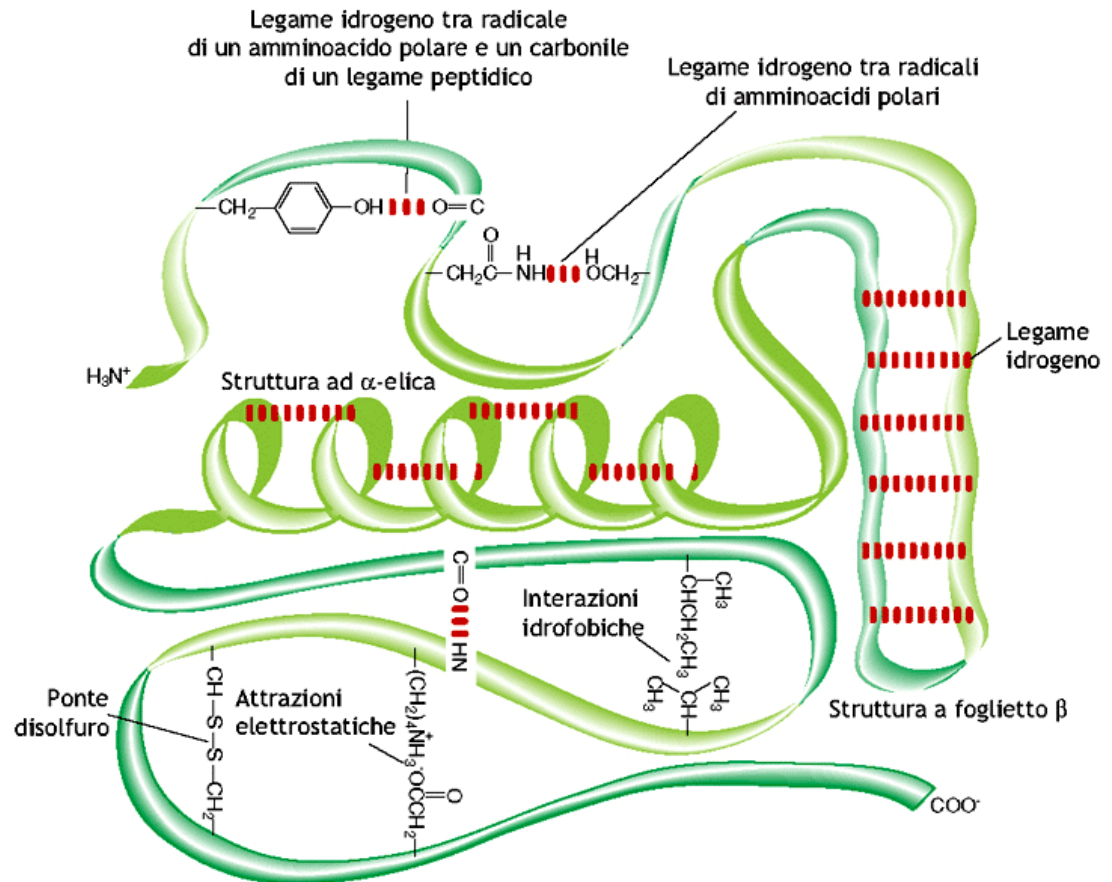
In un enzima, ad esempio, possiamo trovare un dominio regolatorio (che interagisce con molecole che attivano o inibiscono l'enzima) e un dominio catalitico.



LE INTERAZIONI CHE STABILIZZANO LA STRUTTURA TERZIARIA.

Figura 1.36 Le interazioni che stabilizzano la struttura terziaria delle proteine.

- Interazioni idrofobiche (stabilizzate da forze di van der Waals)
- Legami idrogeno
- Interazioni elettrostatiche
- Legami disolfuro (covalenti)

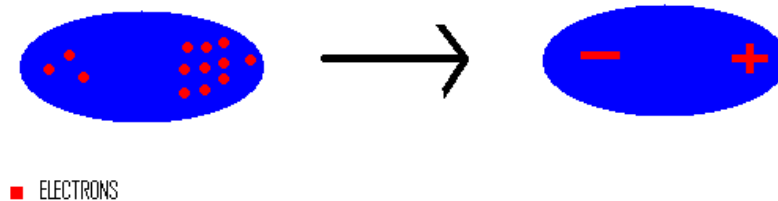


Causes of Van der Waals Forces

Quantum Mechanics strongly emphasizes the constant movement of electrons in an atom through the [Schrödinger Equation](#) and the Heisenberg's Uncertainty Principle. The Heisenberg's Uncertainty Principle proposes that the energy of the electron is never zero; therefore, it is constantly moving around its orbital. The square of the Schrödinger Equation for a particle in a box suggests that it is probable of finding the electron (particle) anywhere in the orbital of the atom (box).

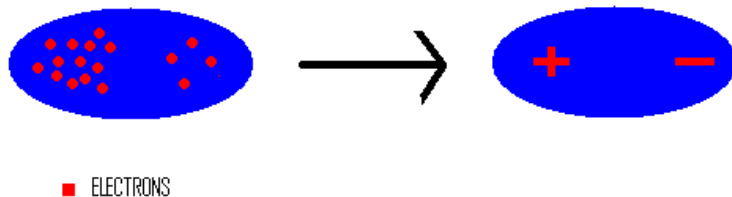
These two important aspects of Quantum Mechanics strongly suggest that the electrons are constantly are moving in an atom, so dipoles are probable of occurring. A dipole is defined as molecules or atoms with equal and opposite electrical charges separated by a small distance.

It is probable to find the electrons in this state:



This is how **instantaneous dipoles** occur. When groups of electrons move to one end of the atom, it creates a dipole. These groups of electrons are constantly moving so they move from one end of the atom to the other and back again continuously. Therefore, the opposite state is as probable of occurring.

Opposite state due to fluctuation of dipoles:



Nelle molecole apolari la distribuzione media delle cariche è simmetrica e quindi non esiste alcun momento dipolare totale. Ma, nella casualità del moto può succedere che in un certo istante, solo per un istante, si possa verificare una asimmetria di cariche.

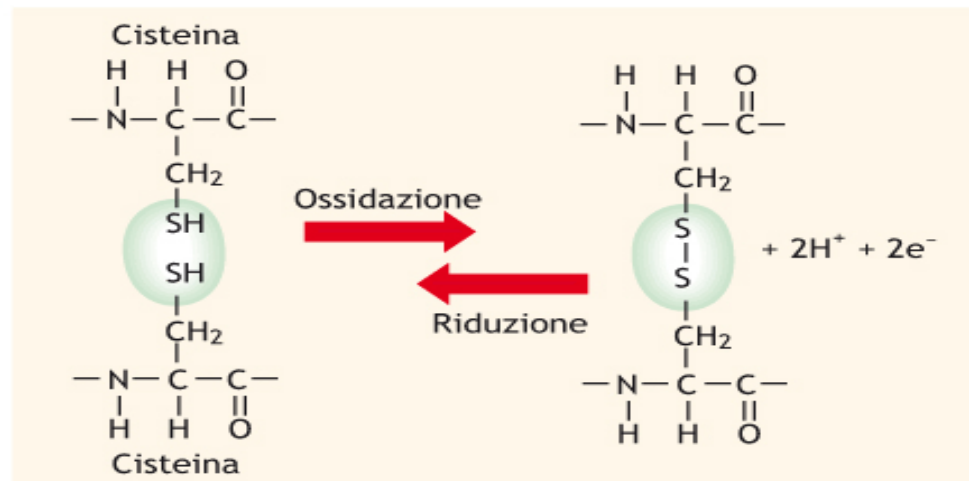
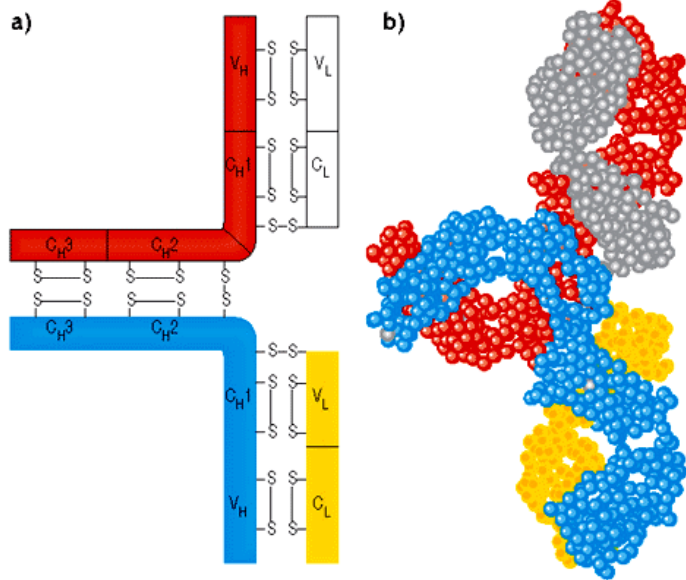


Figura I.37 Formazione di un ponte disolfuro tra due cisteine.

STRUTTURA QUATERNARIA

È il livello di organizzazione presente solo in proteine multimeriche.
Il tipo di interazione tra le catene polipeptidiche è lo stesso che stabilizza la struttura terziaria.

Figura 1.38 Struttura quaternaria e domini nella molecola di un anticorpo (IgG).



De Leo, Ginelli, Fasano
Biologia e Genetica
Edises

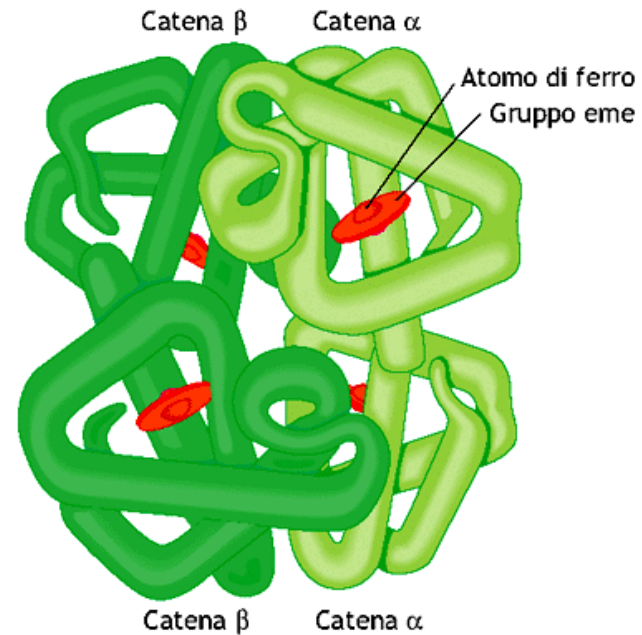


Figura 1.39 Struttura quaternaria dell'emoglobina.