Università degli Studi di Ferrara
Corso di laurea in Infermieristica – Ostetricia
A.A. 2017/18

Corso integrato di *Basi molecolari e funzionali della vita*

- Modulo di Biologia applicata (Prof. Paola Rizzo)

- Testo di riferimento:

Stefani, Taddei: Chimica, Biochimica e Biologia Applicata. Seconda Edizione. Zanichelli

BIOLOGIA

Bios logos = studio della **vita**

Riproduzione = capacità di dare origine ad esseri simili a sé stessi

Crescita e sviluppo: Aumento delle dimensioni. Cambiamento (da uovo ad organismo adulto).

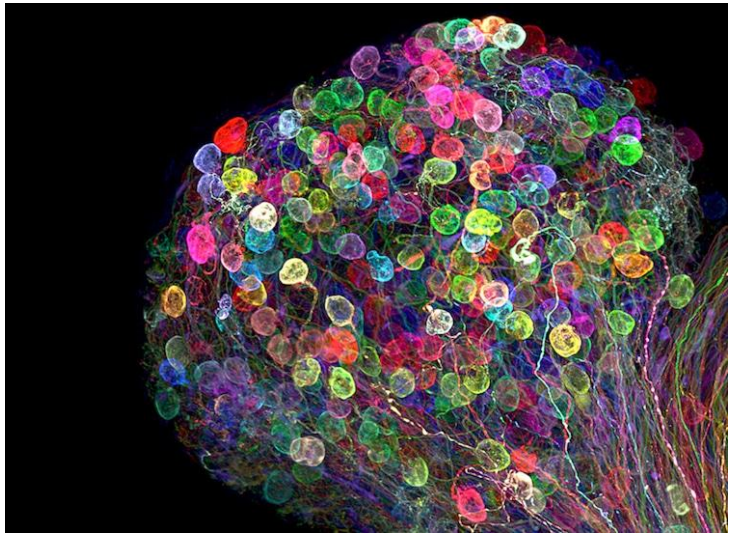
Regolazione dei processi metabolici: Per metabolismo si intende l'insieme delle reazioni che avvengono all'interno di un organismo

1) Produrre energia per lo svolgimento delle funzioni vitali .
2) In grado di mantenere omeostasi (esempio i livelli di glucosio circolanti devono essere mantenuti costanti)

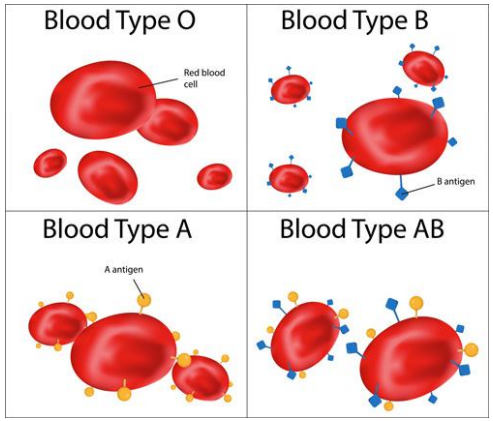
Risposta a stimoli/movimento

Le popolazioni si adattano all'ambiente: evoluzione

Composti da cellule: La maggior parte degli organismi viventi è costituita da singole cellule; altri come noi sono multicellulari Ma in tutti i casi l'intero organismo è stato generato da divisioni cellulari di una singola cellula. Cellula = unità fondamentale della vita

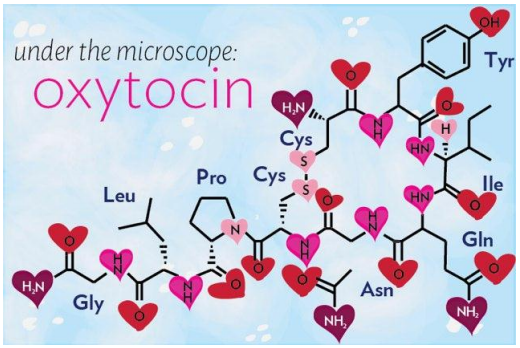


Perché studiare la biologia

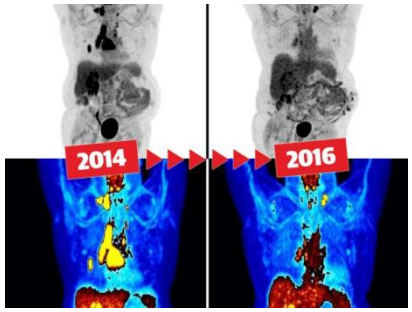


malattie genetiche

Patologie causate da virus

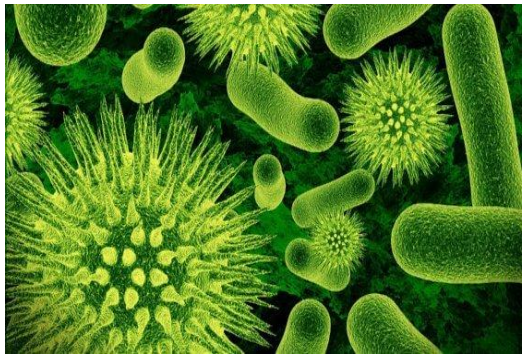


….alla base dell'amore

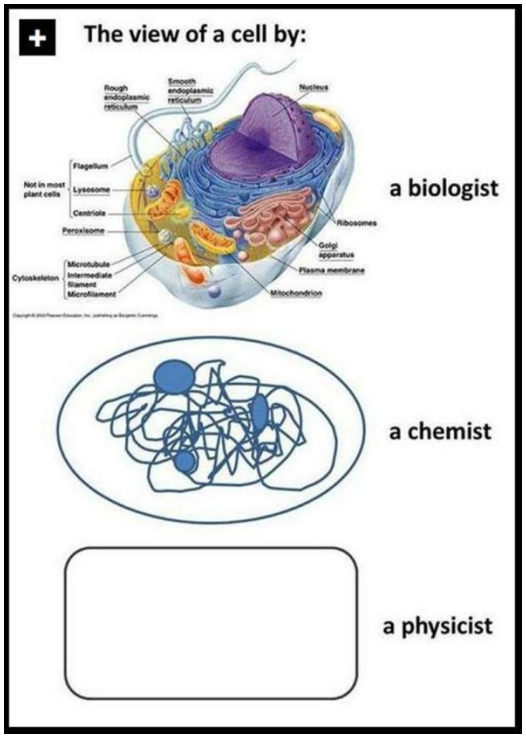


…e contro il cancro

nuovi farmaci contro il diabete



I batteri amici e nemici



BASI CHIMICHE
E
ORGANIZZAZIONE MOLECOLARE DELLA “VITA”

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_2O	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	2	2
RNA	6	1,1
DNA	1	0,25
Proteine	15	18
Volume cellulare totale	2×10^{-12} cm^3	4×10^{-9} cm^3
Volume cellulare relativo	1	2000

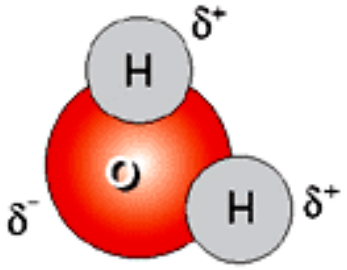
MACROMOLECOLE

80-90% del peso secco

Molecole contenenti carbonio (molecole organiche)

Proteine, polisaccaridi, DNA e RNA sono macromolecole. I lipidi non sono generalmente classificati come macromolecole.

H_2O



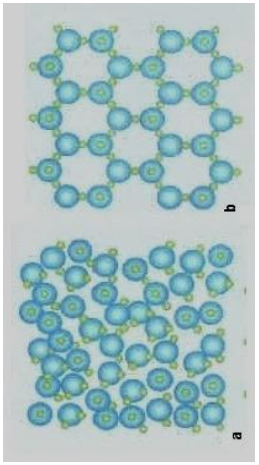


Figura 1.1 La molecola dell'acqua (H_2O).

Caratteristiche dell'H_2O

(A) 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).

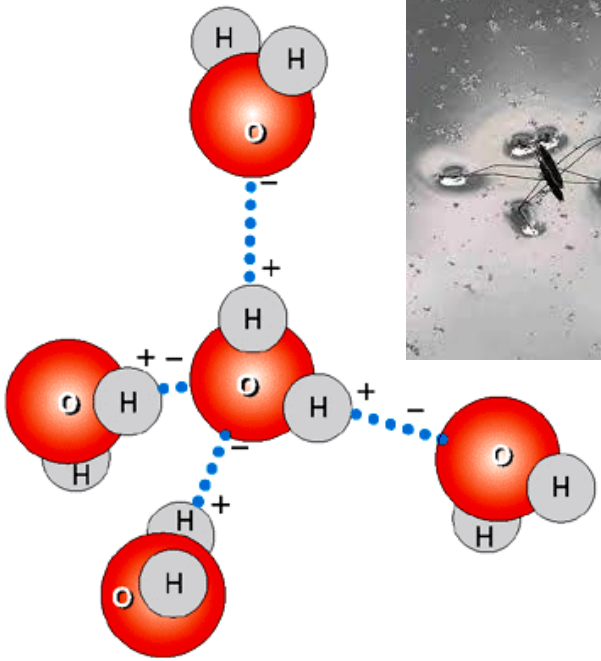


Figura 1.2 **I quattro legami idrogeno che possono essere formati da una molecola d'acqua.** Lo schema non rispetta la reale disposizione spaziale, tetraedrica, essendo l'ossigeno in ibridazione sp^3.

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.

H_2O

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

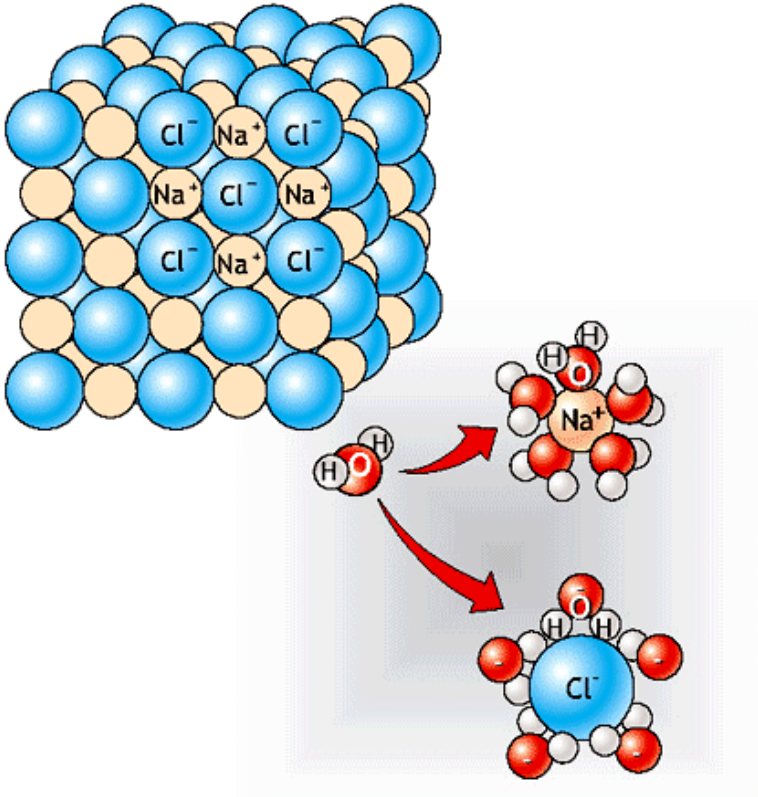


Figura 1.7 Reazione di solvatazione del cloruro di sodio. È stato indicato un numero arbitrario di molecole di acqua intorno a ciascun ione.

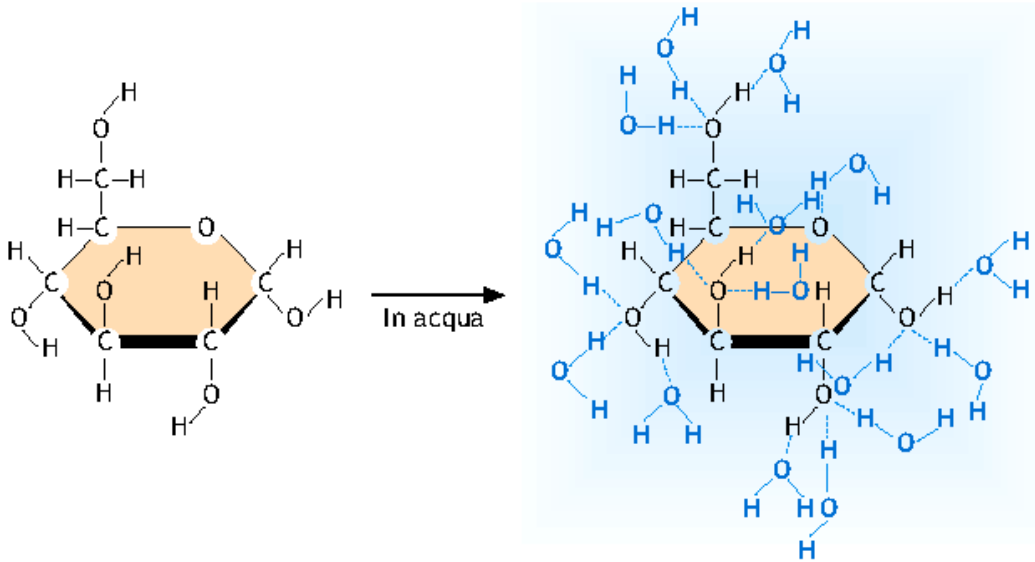
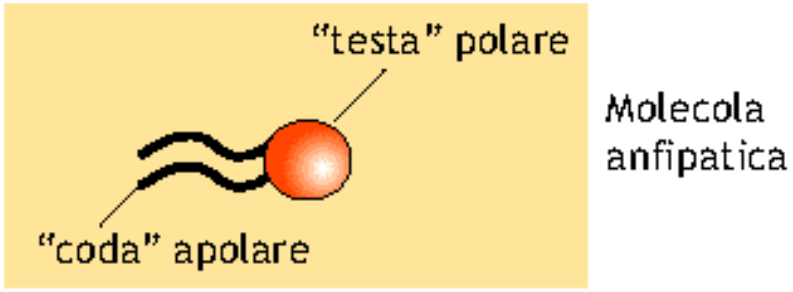


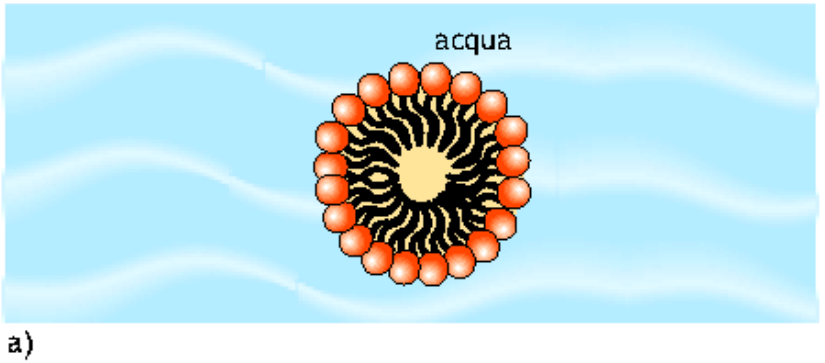
Figura 1.8 Reazione di solvatazione del glucosio. Sono i gruppi alcolici (OH) che possono formare legami idrogeno con le molecole di acqua.

De Leo, Ginelli, Fasano
Biologia e Genetica
EdiSES

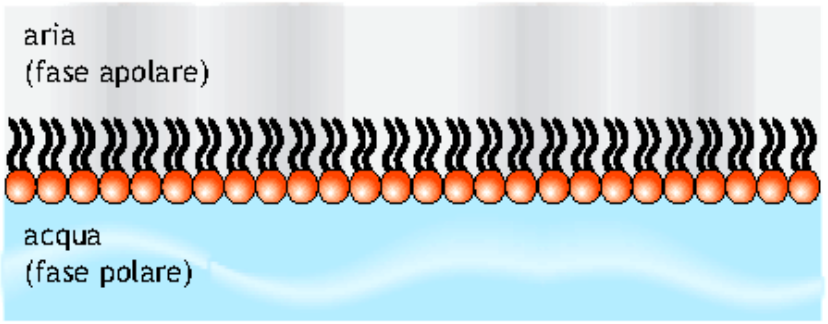
Al contrario, molecole non polari, che non possono interagire con l'H_2O, sono poco solubili in un ambiente acquoso: **IDROFOBICHE**. Conseguentemente, le molecole non polari tendono a minimizzare il loro contatto con l'H_2O, associandosi, invece, strettamente tra loro.



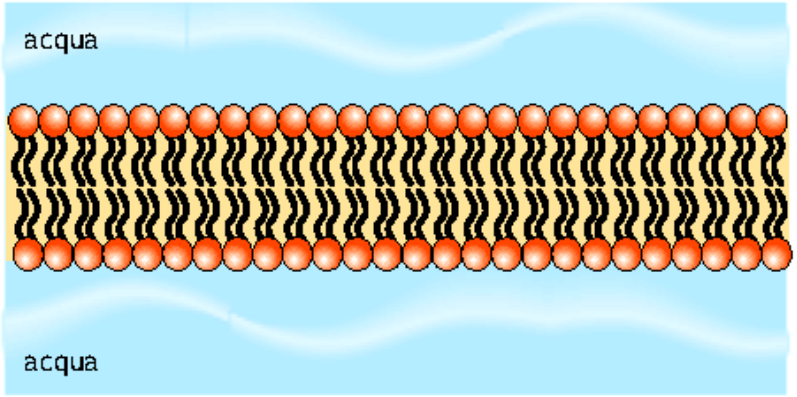
Molecola anfipatica



a)



b)



De Leo, Ginelli, Fasano
Biologia e Genetica
EdiSES

Figura 1.9 **Possibili organizzazioni di molecole anfipatiche in solvente acquoso.** **(a)** Micelle, **(b)** monostrato molecolare, **(c)** liposoma.

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_2O	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	2	2
RNA	6	1,1
DNA	1	0,25
Proteine	15	18
Volume cellulare totale	2×10^{-12} cm^3	4×10^{-9} cm^3
Volume cellulare relativo	1	2000

MACROMOLECOLE

80-90% del peso secco

Molecole contenenti carbonio (molecole organiche)

Proteine, polisaccaridi, DNA e RNA sono macromolecole. I lipidi non sono generalmente classificati come macromolecole.

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

1. **Proteine: polimeri di aminoacidi - Legame peptidico**
2. **Acidi nucleici: polimeri di nucleotidi - Legame fosfodiesterico**
3. **Polisaccaridi: polimeri di monosaccaridi - Legame glicosidico**
4. **I lipidi non sono macromolecole perché non sono divisibili in maniera simmetrica in parti uguali**

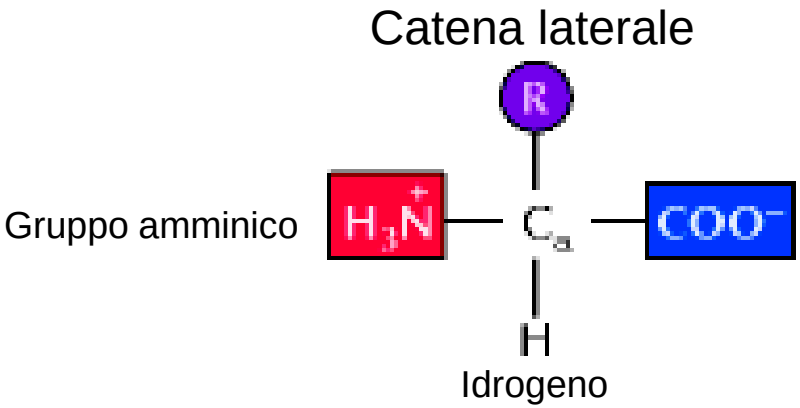
PROTEINE *proteios* = di primaria importanza

1. Enzimi: catalizzatori che accelerano la velocità delle reazioni chimiche (es. DNA polimerasi)
2. Proteine strutturali: proteine del citoscheletro, collagene, elastina, cheratina ecc.
3. Proteine canale: proteine inserite nella membrana citoplasmatica che consentono il passaggio di molecole e ioni.
4. Proteine contrattili: assicurano la motilità delle cellule e degli organismi.
5. Ormoni proteici (es. insulina)
6. Proteine di trasporto: es emoglobina del sangue.
7. Anticorpi: principale sistema di difesa degli organismi.
8. Proteine di deposito: deposito di materia o di energia (es., ovalbumina, caseina del latte) o di particolari sostanze (la ferritina, deposito di ferro).
9. Tossine.

La composizione proteica varia nei vari tipi di cellula!

PROTEINE

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 H e ad una variabile catena laterale (R). Le specifiche proprietà chimiche delle differenti catene laterali degli a.a. determinano il ruolo di ciascuno di essi nella struttura e funzione della proteina.



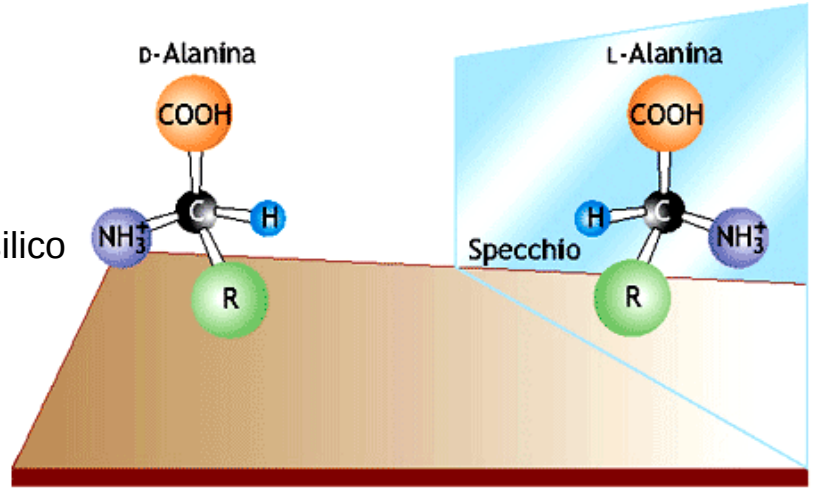


Figura 1.30 Stereochimica degli amminoacidi.

L-aminoacidi nelle proteine

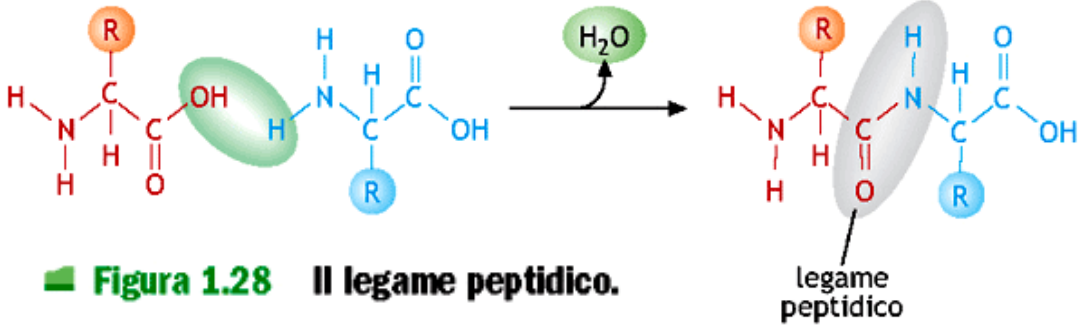
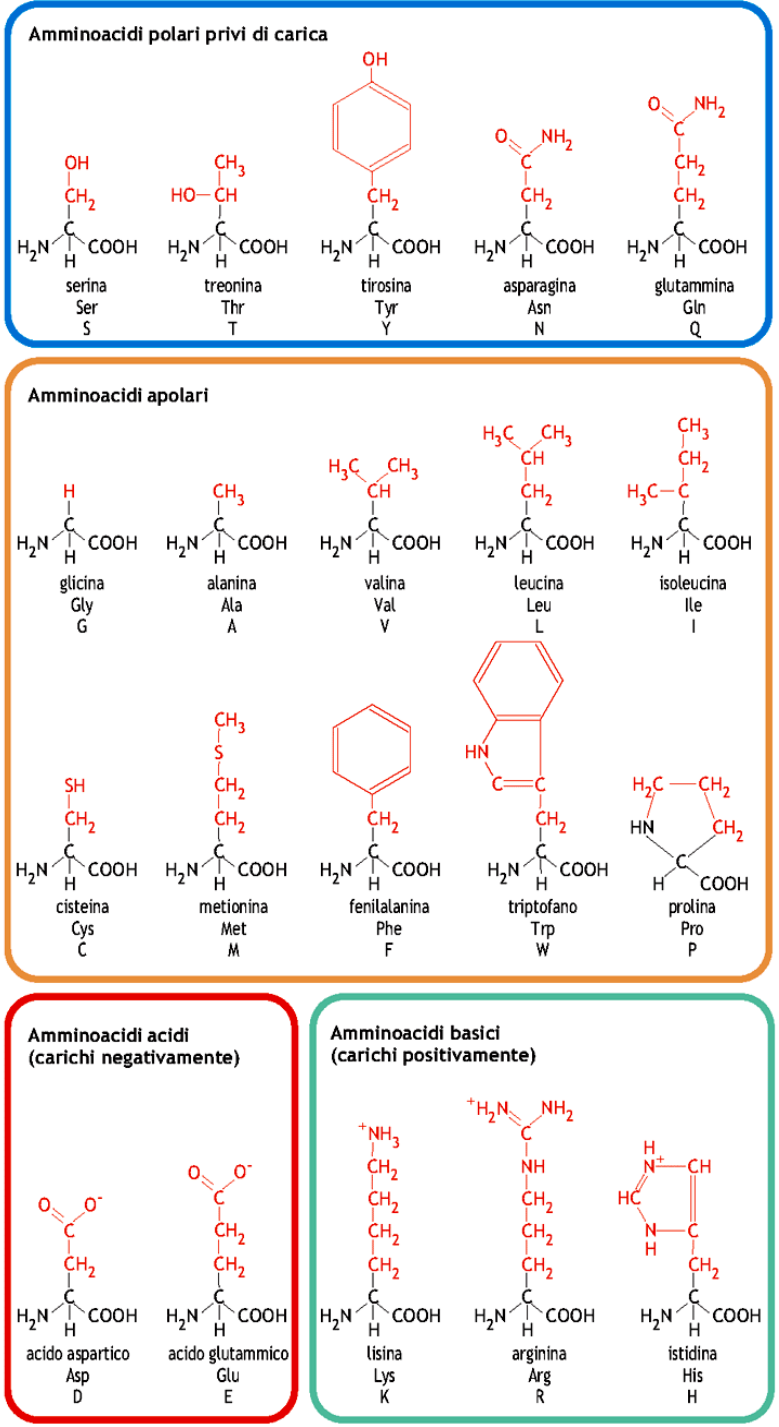


Figura 1.28 Il legame peptidico.

A pH fisiologico, sia il gruppo carbossilico che quello amminico sono ionizzati

I 20 aminoacidi



Scoperti di recente!

Selenocisteina, Pirrolisina

PROTEINE

TABELLA: fabbisogno alimentare in a.a. nell'uomo

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

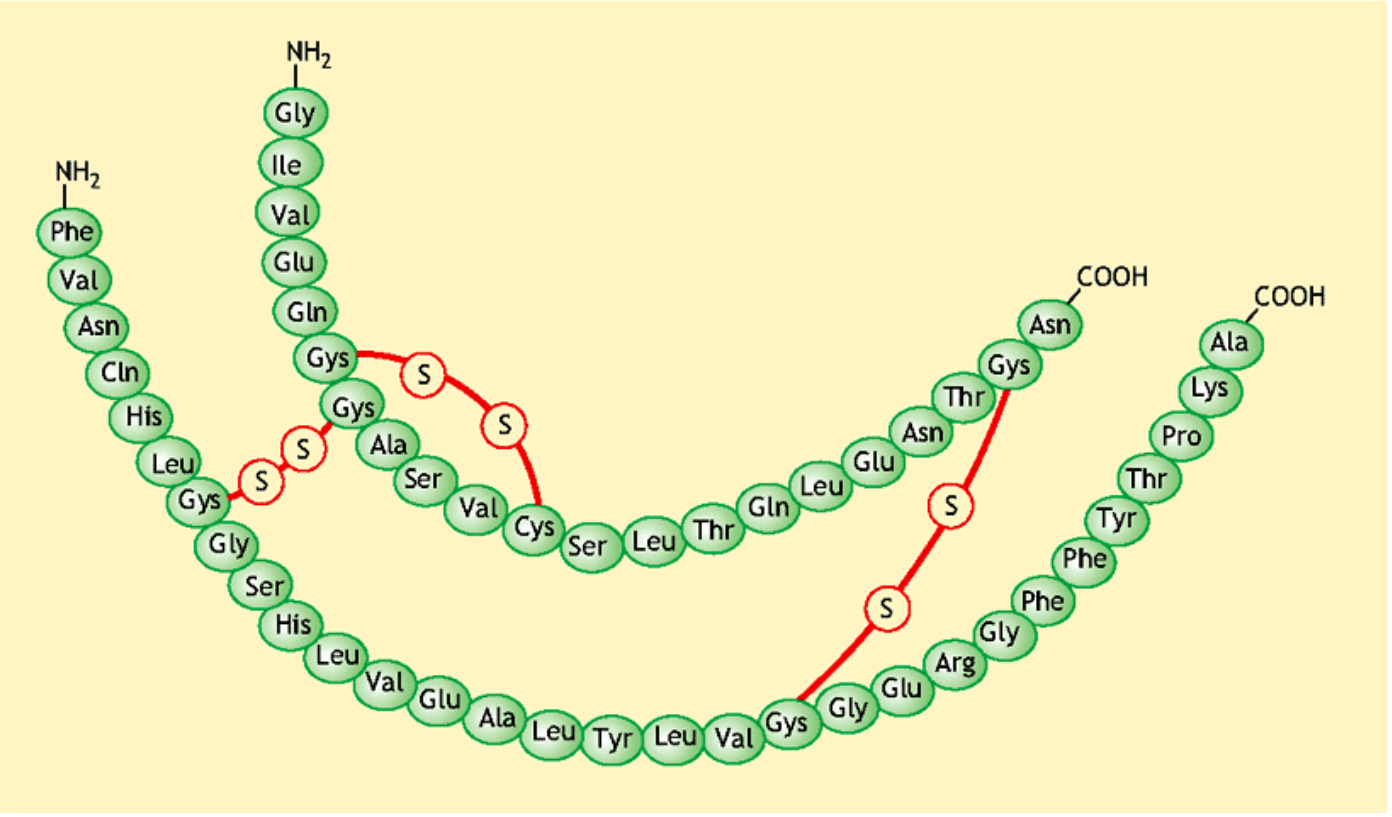
Gli a.a. essenziali devono essere introdotti con la dieta, gli a.a. non essenziali possono essere sintetizzati dalle cellule umane.

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

PROTEINE

La caratteristica che definisce le proteine è che esse sono polipeptidi con una specifica sequenza di a.a. Fredrick Sanger è stato il primo a determinare, nel 1953, la sequenza completa di una proteina, l'ormone insulina. La sequenza a.a. di una proteina rappresenta solo il primo elemento della sua struttura e viene definita **STRUTTURA PRIMARIA**.

L'insulina è costituita da 2 catene polipetidiche, 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.



Struttura secondaria α elica

PROTEINE

STRUTTURA SECONDARIA.

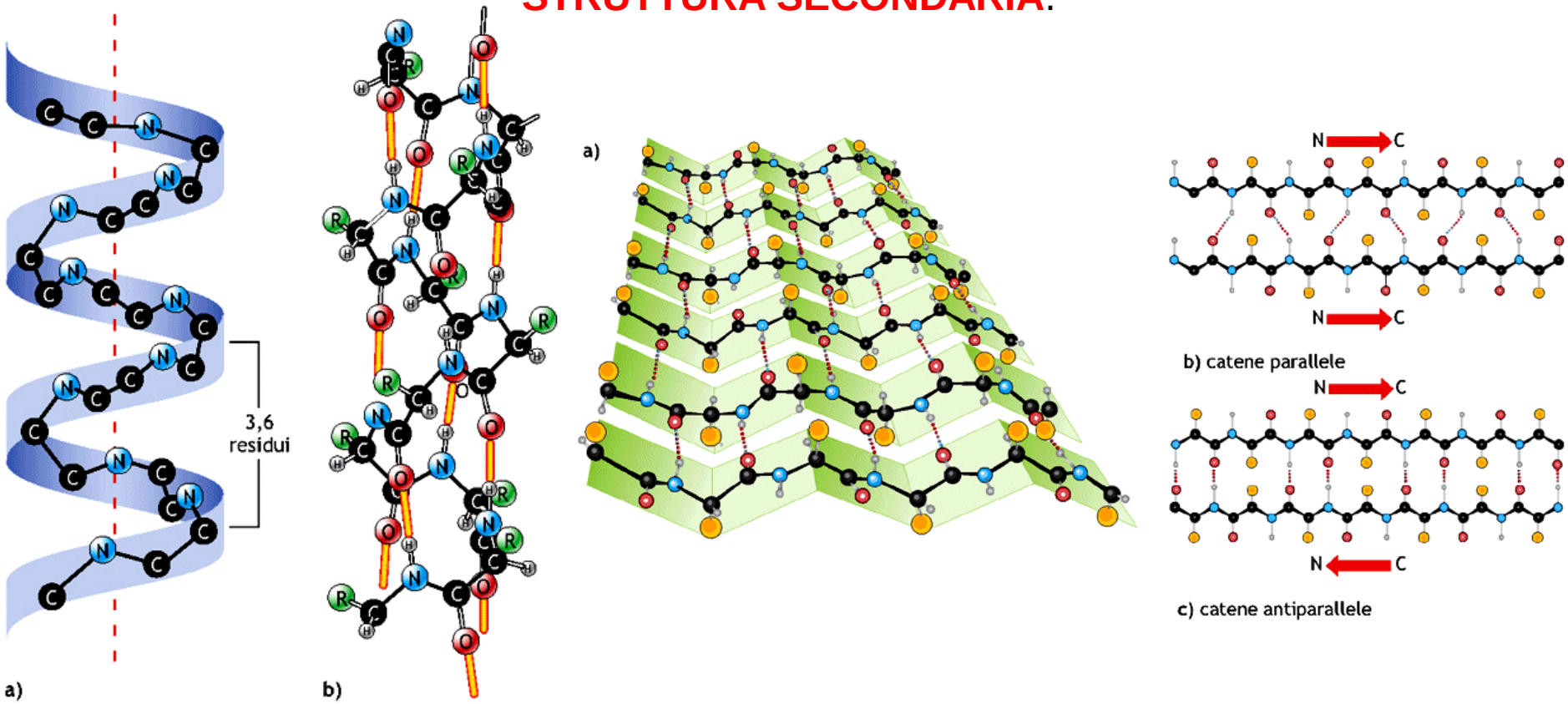


Figura 1.34 **Struttura secondaria β di una proteina.** **(a)** Gli atomi adiacenti di ciascuna catena sono localizzati sui ripiegamenti ed i gruppi R sporgono alternativamente al di sopra e al di sotto del piano delle molecole. Legami idrogeno stabilizzano la struttura. Le due catene possono essere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

PROTEINE

STRUTTURA TERZIARIA.

Consiste nel ripiegamento della catena polipeptidica quale risultato delle interazioni tra le catene laterali degli a.a. localizzati nelle differenti regioni della sequenza primaria. In moltissime proteine la combinazione α-elica e β-foglietto, connessi da regioni ad ansa della catena polipeptidica, si ripiega in strutture compatte globulari dette domini, che rappresentano le unità di base della struttura terziaria.

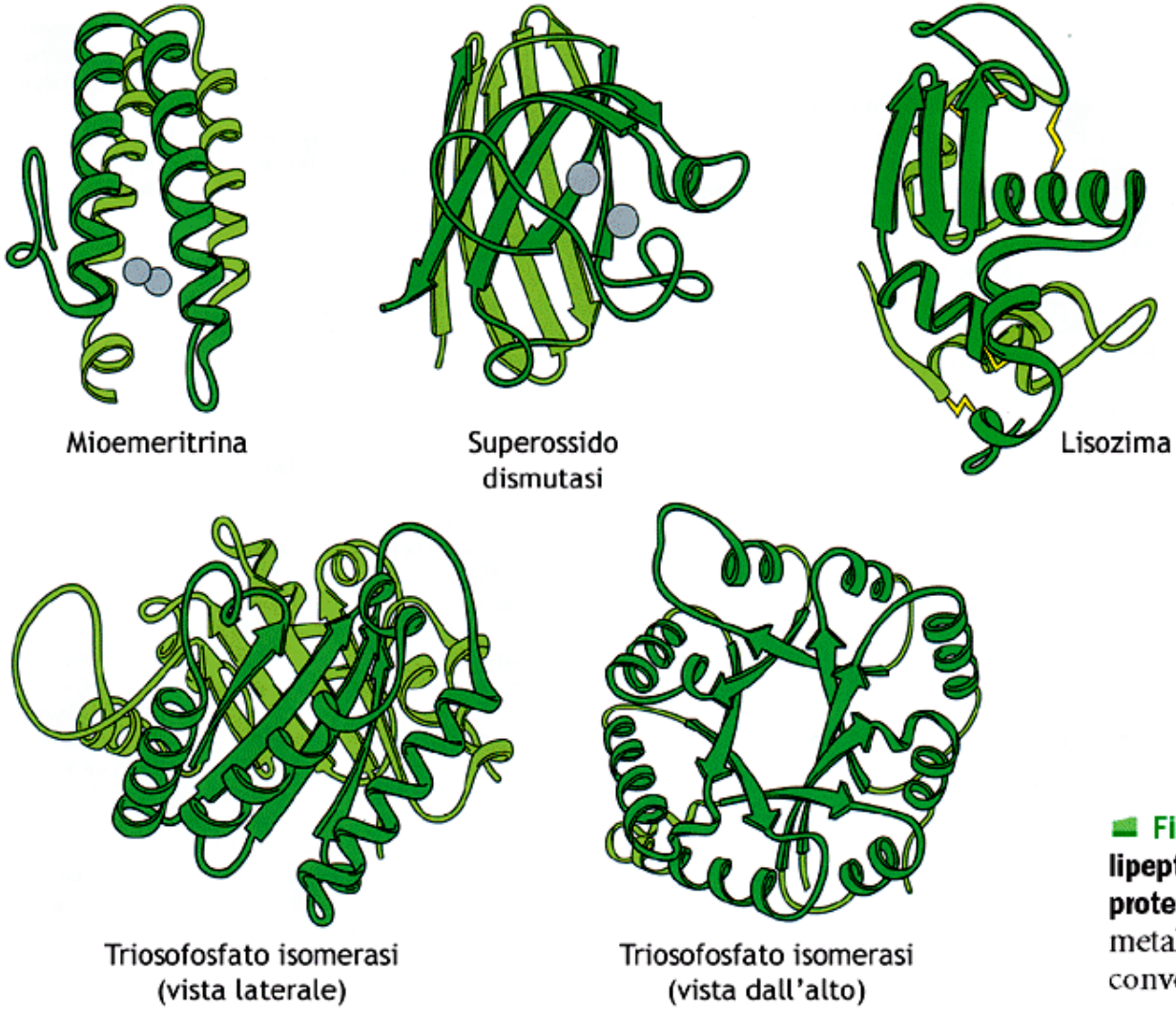


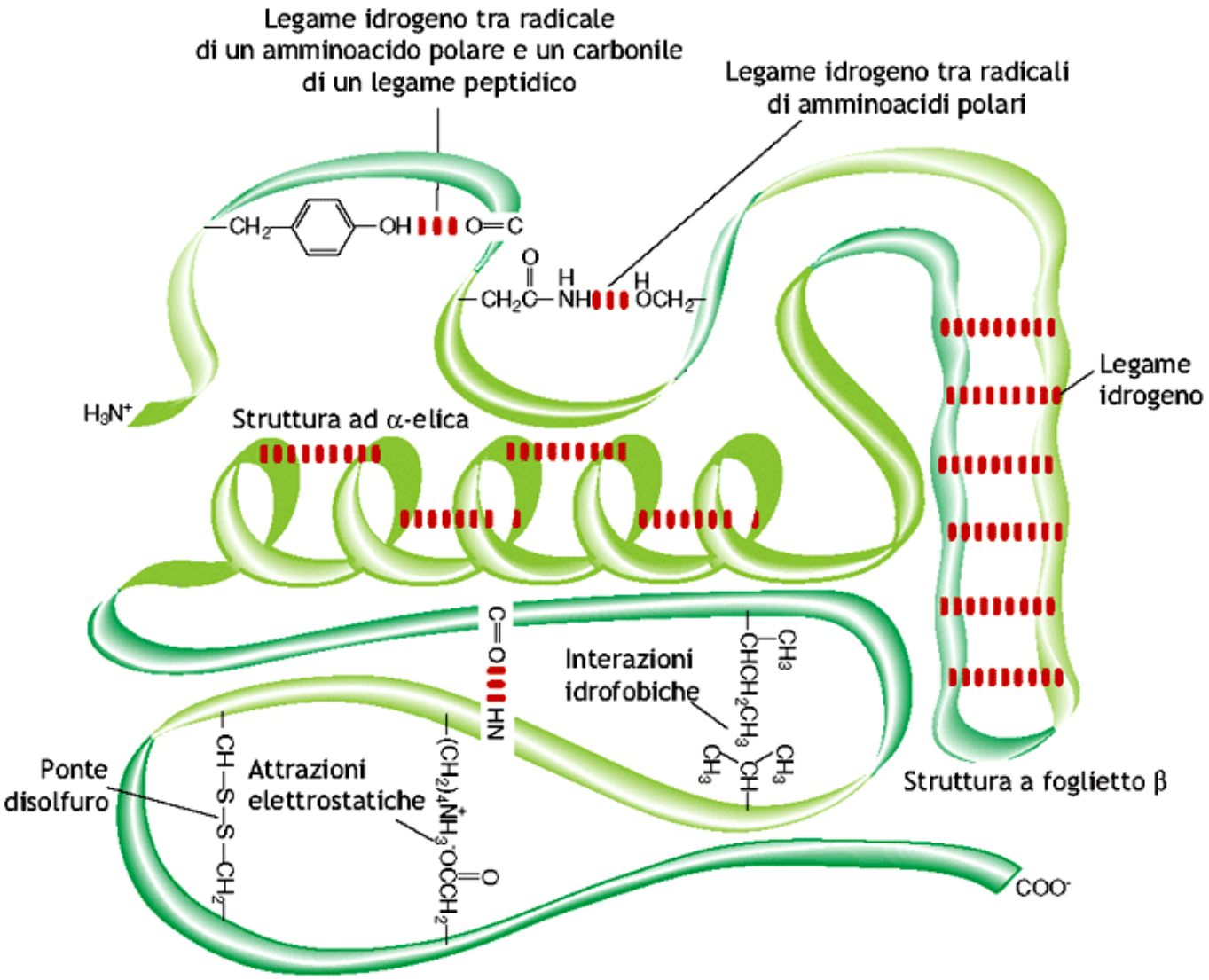
Figura 1.35 Andamento della catena polipeptidica nella struttura terziaria di alcune proteine. Le sfere grigie rappresentano ioni metallici presenti in alcune proteine. Per convenzione le regioni ad α-elica sono rappresentate da una spirale, mentre quelle a struttura β da una freccia.

EdiSES
De Leo, Ginelli, Fasano
Biologia e Genetica
EdiSES

PROTEINE

STRUTTURA TERZIARIA.

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

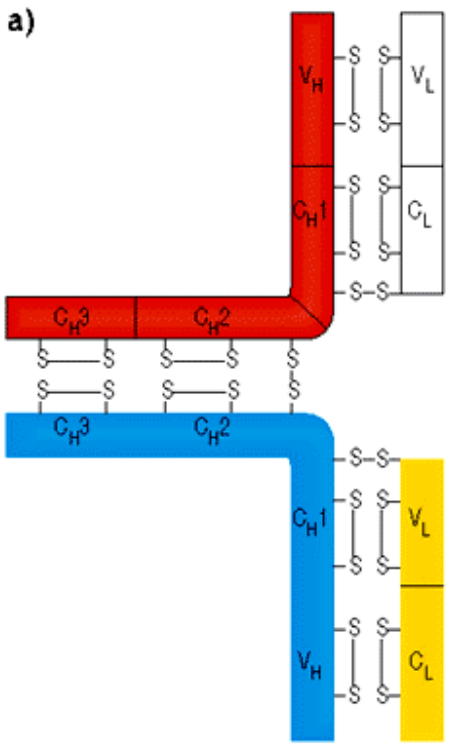


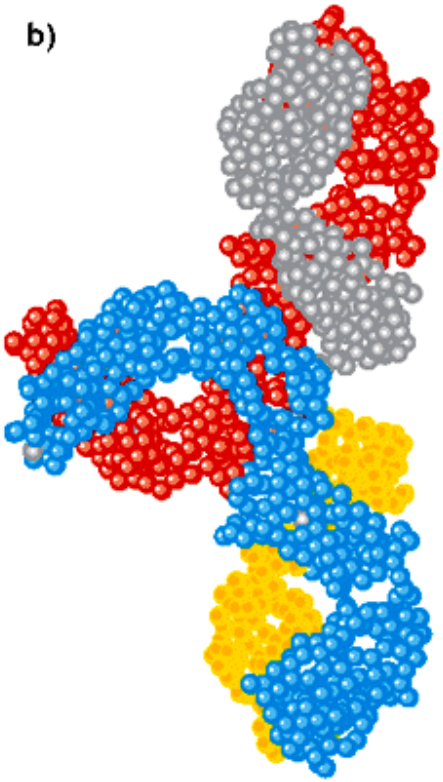
De Leo, Ginelli, Fasano
Biologia e Genetica
EdiSES

PROTEINE

STRUTTURA QUATERNARIA.

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





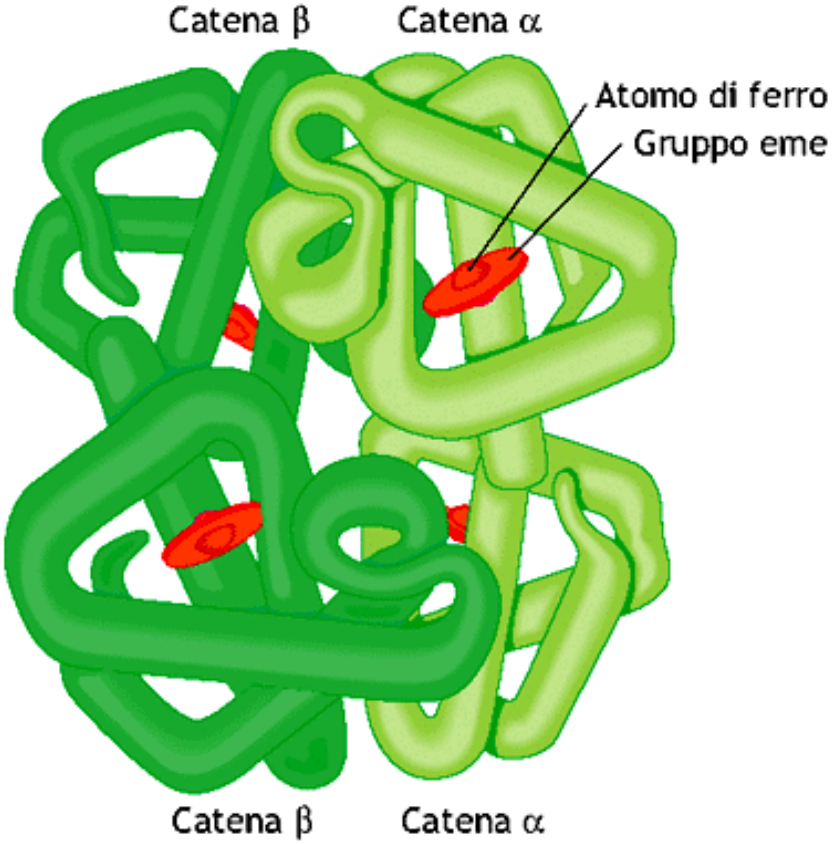


Figura 1.39 **Struttura quaternaria dell'emoglobina.**

PROTEINE

Denaturazione e Rinaturazione

Tali conformazioni tridimensionali delle proteine rappresentano il risultato delle interazioni tra i loro a.a. costitutivi, **cosicché la forma delle proteine viene determinata dalla loro sequenza a.a**. Ciò fu dimostrato per la prima volta dagli esperimenti di **Christian Anfinsen** nel corso dei quali distrusse la struttura tridimensionale delle proteine mediante trattamenti, quali il riscaldamento, che rompono i legami non covalenti – un processo noto come denaturazione. A seguito di incubazione in condizioni più blande, le proteine così denaturate spesso ritornano spontaneamente alla loro conformazione nativa, indicando che tali conformazioni sono determinate direttamente dalla sequenza degli a.a.

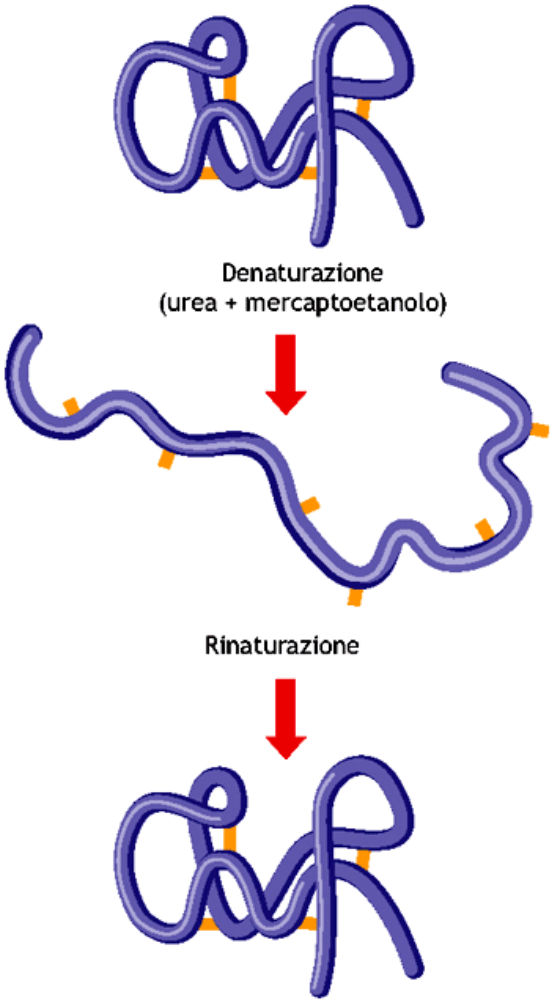


Figura 1.40 Denaturazione e rinaturazione di una proteina.

La perdita di struttura porta alla perdita della funzione della proteina e quindi a stati patologici!!!!!!

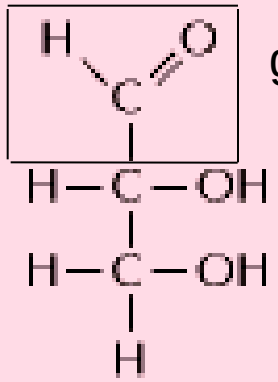
Anemia Falciforme ***Malattia di Alzheimer*** ***Malattia di Creutzfeldt-Jakob (accumulo di prioni)***

I polisaccaridi (zuccheri,amidi,cellulosa) sono carboidrati: C = "carbo" e H2O = "idrato"). La formula di base di queste molecole è $(CH_2O)n$

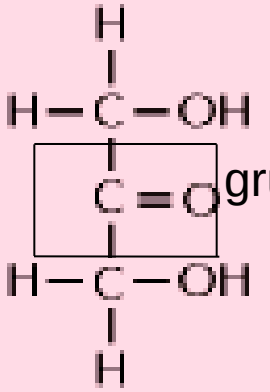
I MONOSACCARIDI SONO LE UNITA' BASE DI OLIGOSACCARIDI (OLIGO-POCHI) E POLISACCARIDI (POLI-MOLTI)

I **monosaccaridi** più rappresentativi contengono tre, cinque o sei atomi di carbonio (triosi, pentosi ed esosi, rispettivamente).

1. Triosi ($C_3H_6O_3$)



gruppo aldeidico
Aldosi



gruppo chetonico
Chetosi

Gliceraldeide

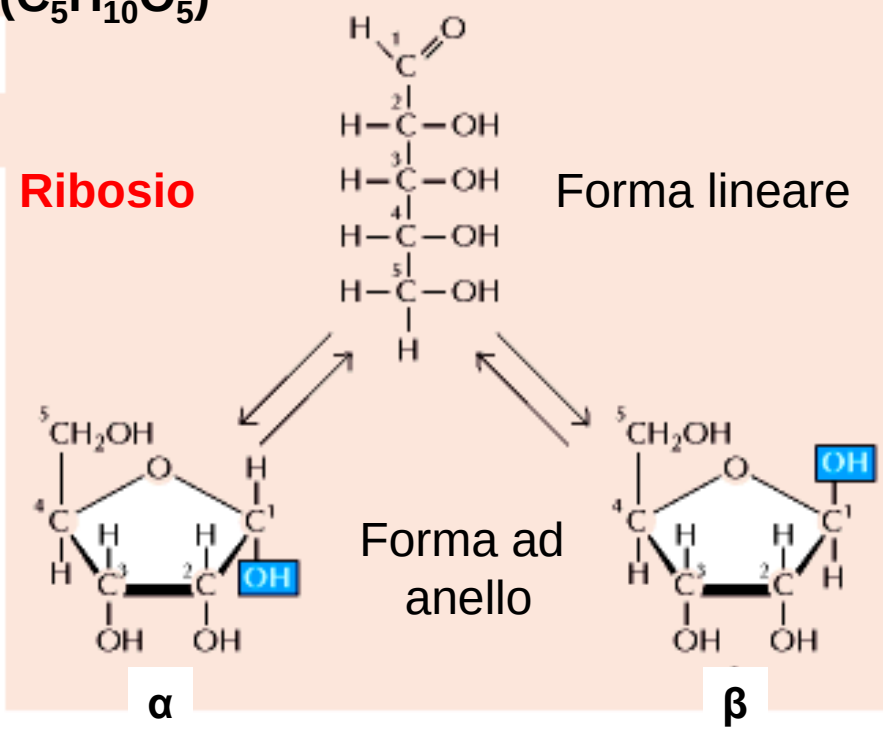
Diidrossiacetone

Figura 1.10 **Alcuni monosaccaridi di importanza biologica.** D-gliceraldeide, il più semplice degli aldosi (aldotrioso); Diidrossiacetone, il più semplice dei chetosi.

MONOSACCARIDI

2. Pentosi
($C_5H_{10}O_5$)

Ribosio



Forma lineare

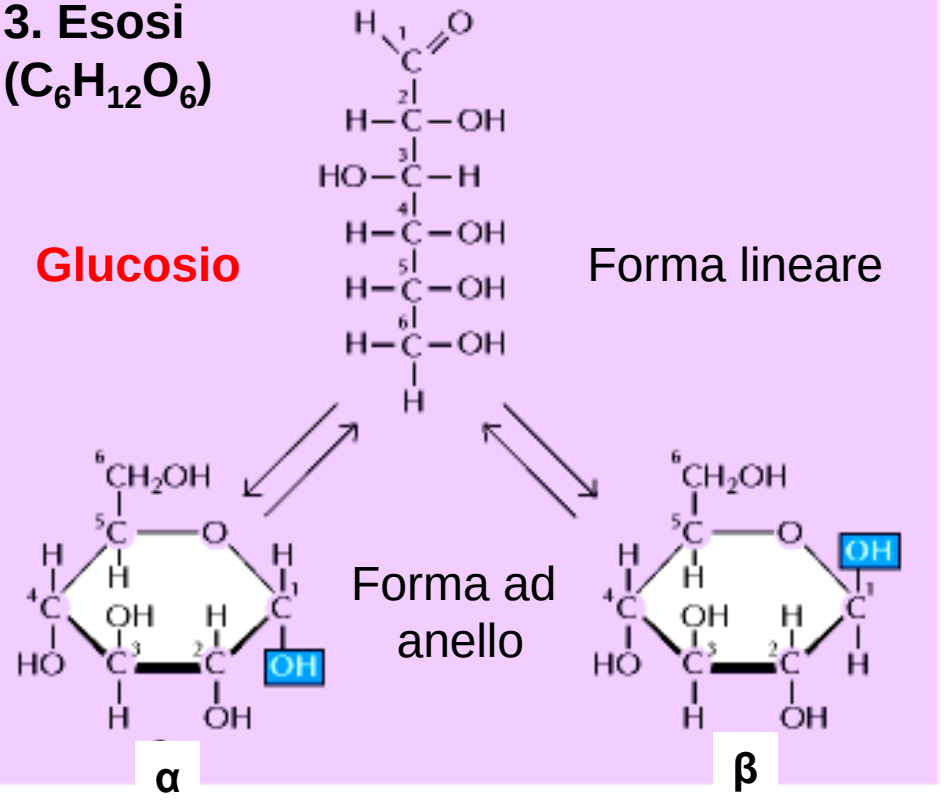
Forma ad anello

α

β

3. Esosi
($C_6H_{12}O_6$)

Glucosio



Forma lineare

Forma ad anello

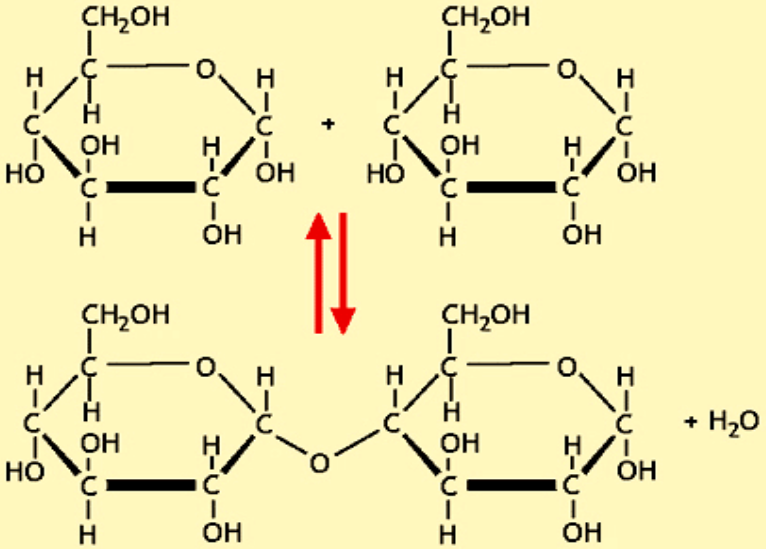
α

β

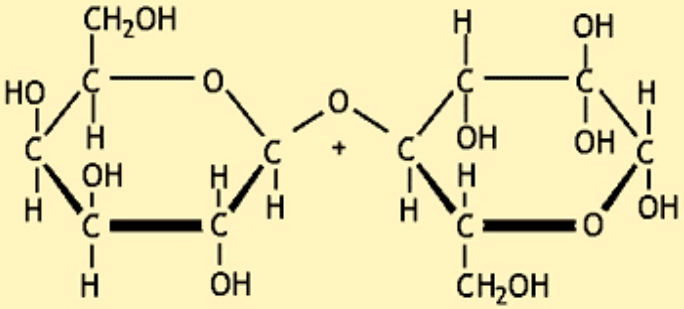
Il glucosio rappresenta la fonte principale di energia nelle cellule. Altri zuccheri semplici hanno da tre a sette atomi di carbonio; quelli a tre o cinque atomi di carbonio sono i più comuni. Gli zuccheri che presentano cinque o più atomi di carbonio possono assumere una struttura ciclica acquistando una forma ad anello che rappresenta la forma predominante di queste molecole nella cellula. Gli zuccheri ciclici esistono i due forme alternative (dette α e β) che dipendono dalla configurazione del carbonio 1.

DISACCARIDI

Figura 1.16 Un monoso, in questo caso D-glucosio, può reagire tramite il suo gruppo glicosidico (che nella figura è in forma α) con un gruppo alcolico di un altro monoso (in questo caso con l'ossidrile in posizione 4 di una seconda molecola di D-glucosio) formando un legame glicosidico (nella figura un legame α-1 → 4-glicosidico): il composto che si forma è un disaccaride (nella figura, il maltosio).



MALTOSIO (disaccaride)



LATTOSIO (disaccaride)

Figura 1.17 Il lattosio è costituito da una unità di galattosio, unita mediante un legame β-1 → 4-glicosidico al carbonio in posizione 4 di una unità di glucosio.

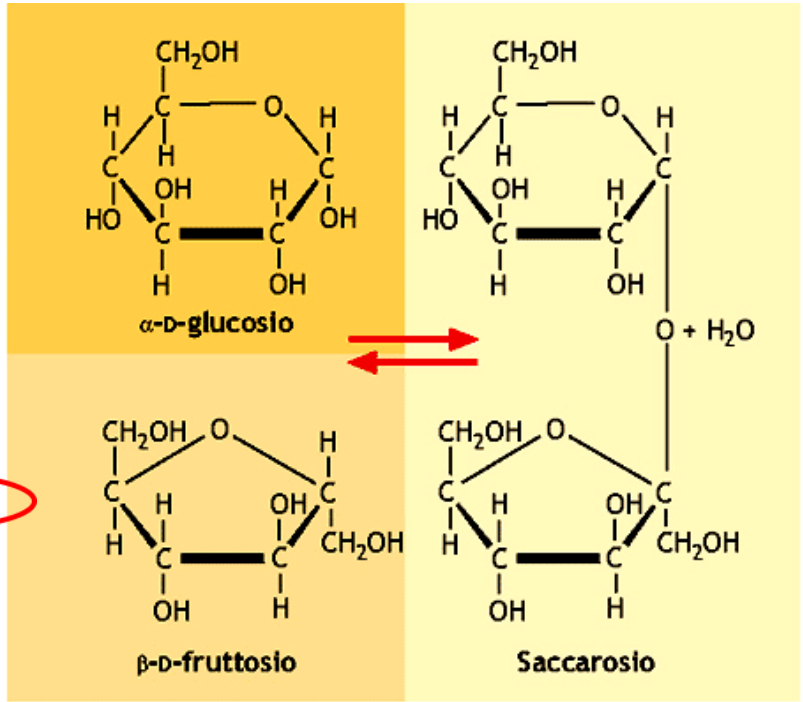


Figura 1.18 Una molecola di saccarosio è formata da glucosio e fruttosio legati tramite i rispettivi gruppi glicosidici (legame di-glicosidico).

Legame glicosidico!!

De Leo, Ginelli, Fasano
Biologia e Genetica
EdiSES

OLIGOSACCARIDI: Se il numero di monosaccaridi che si legano è ridotto.

POLISACCARIDI: Se il numero di monosaccaridi che si legano è superiore a100.

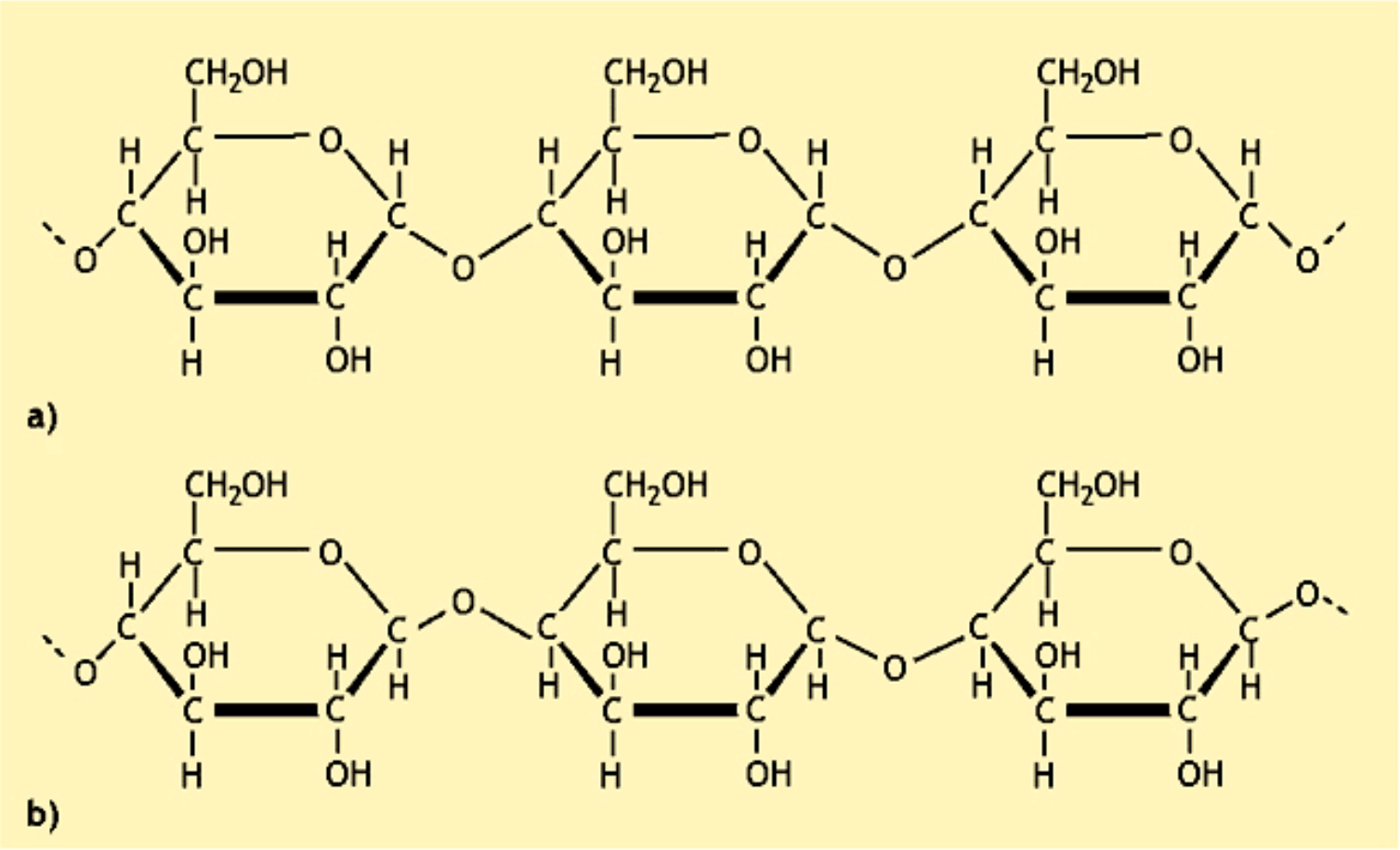


Figura 1.20 Amilosio (a) e cellulosa (b) differiscono solo per la conformazione α o β del legame glicosidico.

POLISACCARIDI

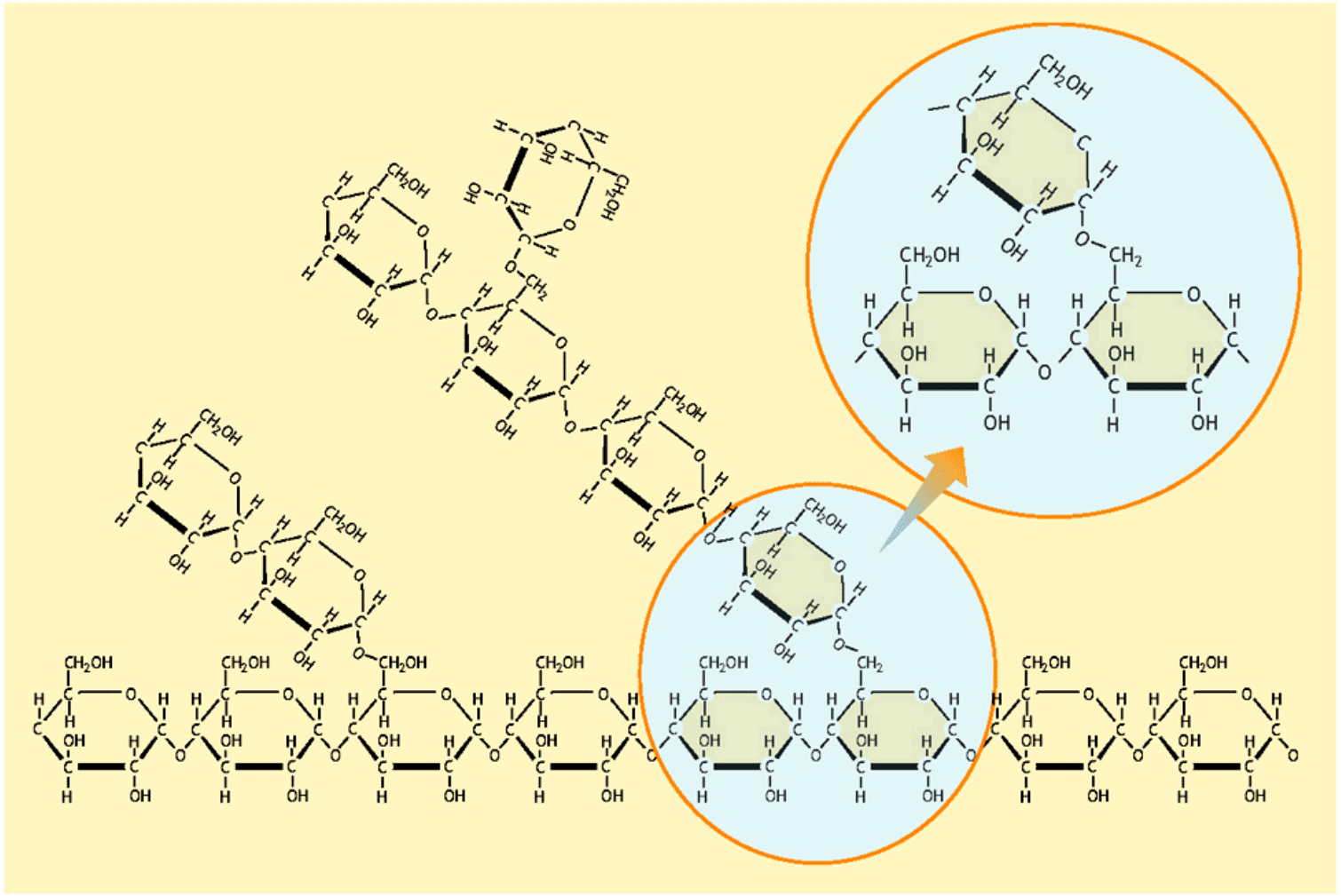
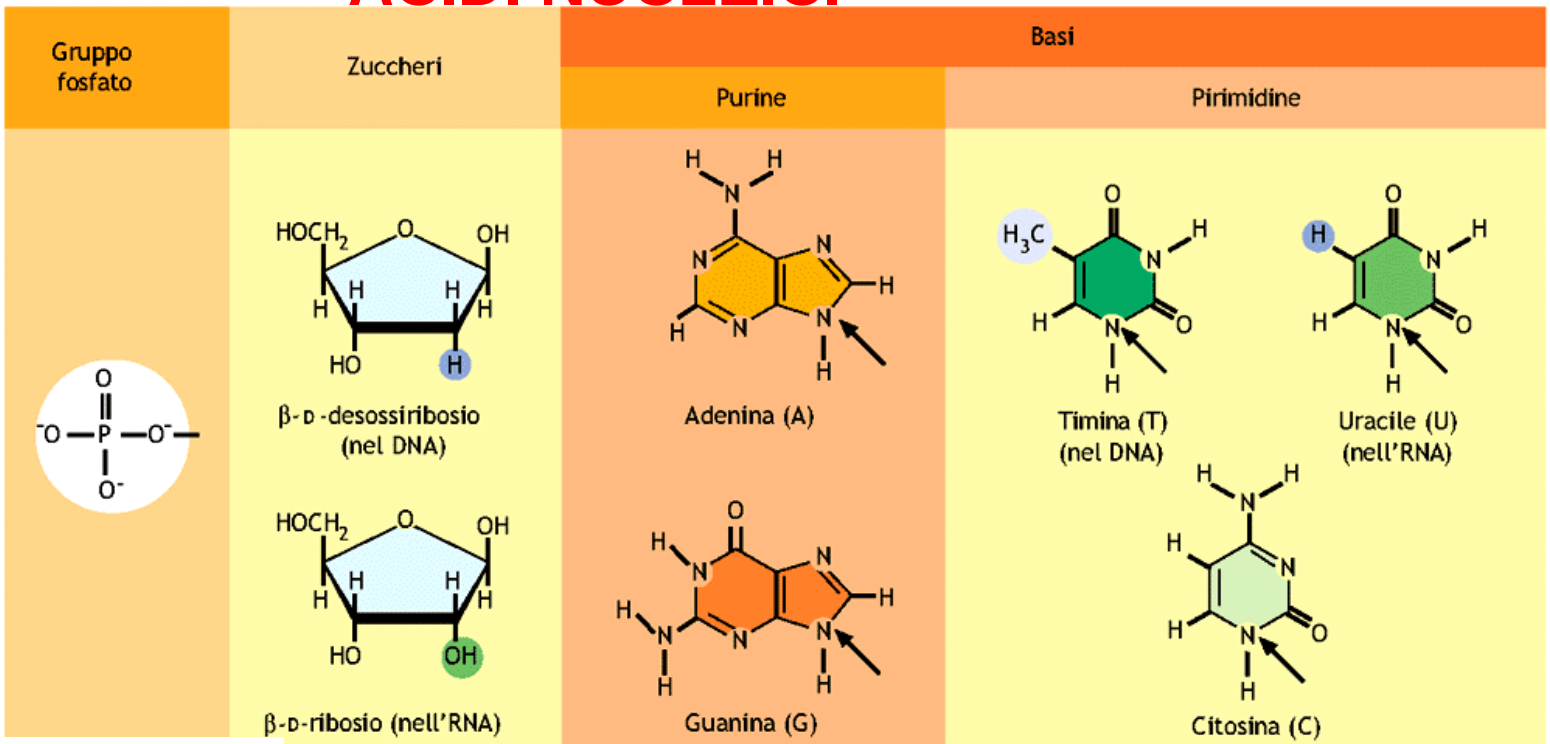


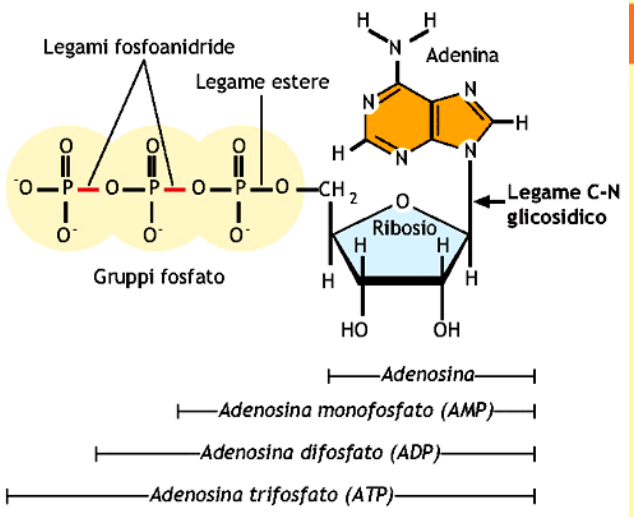
Figura 1.21 **Frammento di una molecola di glicogeno:** le catene sono costituite da unità di glucosio unite da legami α-1 → 4-glicosidici. Le ramificazioni si inseriscono sulle catene principali mediante legami α-1 → 6-glicosidici.

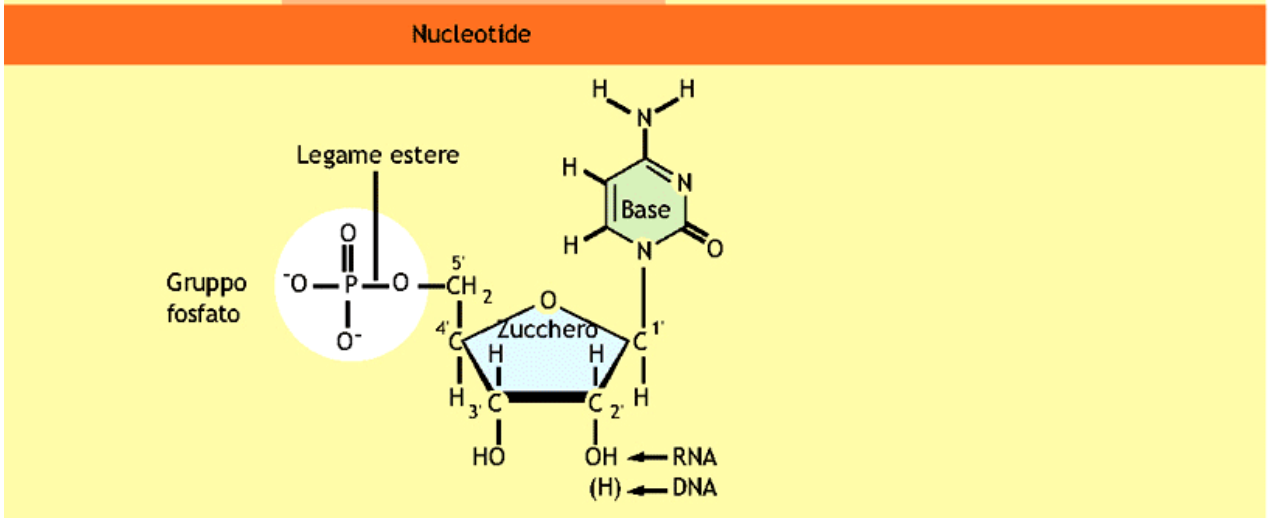
ACIDI NUCLEICI

DNA ed RNA

DNA ed RNA sono polimeri di **nucleotidi** che sono costituiti da **basi puriniche** e **pirimidiniche** legate a **zuccheri fosforilati**.







De Leo, Ginelli, Fasano
Biologia e Genetica
EdiSES

Figura 1.48 **Elementi che costituiscono un nucleotide:** gruppo fosfato; zucchero a 5 atomi di carbonio: D-ribosio (nell'RNA) o D-desossiribosio (nel DNA); basi azotate (le frecce indicano gli atomi di azoto impegnati nel legame con lo zucchero).

ACIDI NUCLEICI

DNA ed RNA

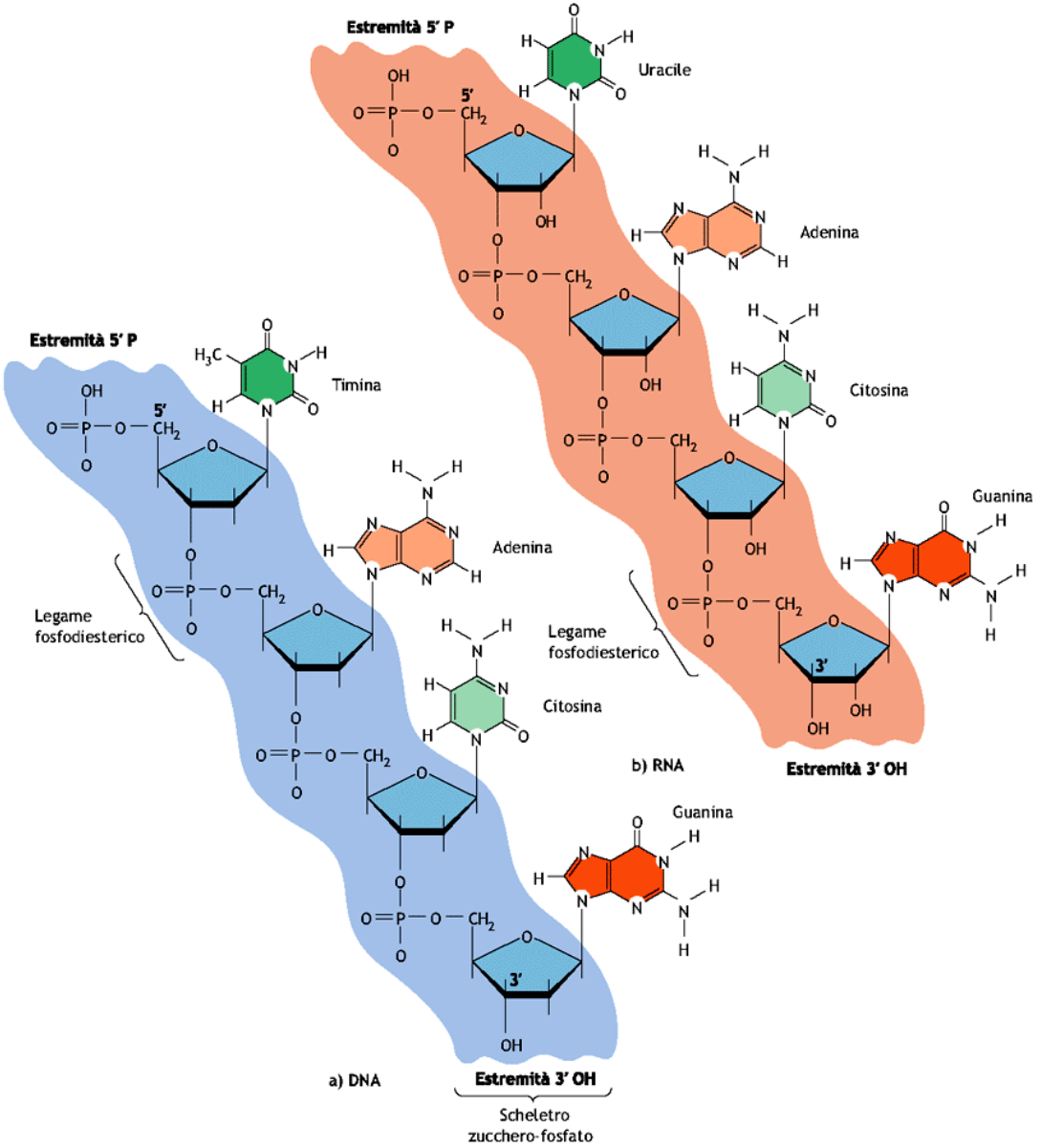


Figura 1.50 **Costruzione di una singola elica.** Gli acidi nucleici sono costituiti da catene lineari di nucleotidi uniti fra loro grazie ad un ponte fosfodiesterico che si instaura tra l'estremità 3′OH del primo nucleotide e l'estremità 5′P del secondo. Un polinucleotide così costituito ha, per convenzione, una polarità 5′P → 3′OH. Sia nel DNA che nell'RNA, lo scheletro è rappresentato dal regolare alternarsi di molecole di zucchero e di acido fosforico, da cui sporgono le basi azotate.

DNA contiene le istruzioni per lo sviluppo di un organismo

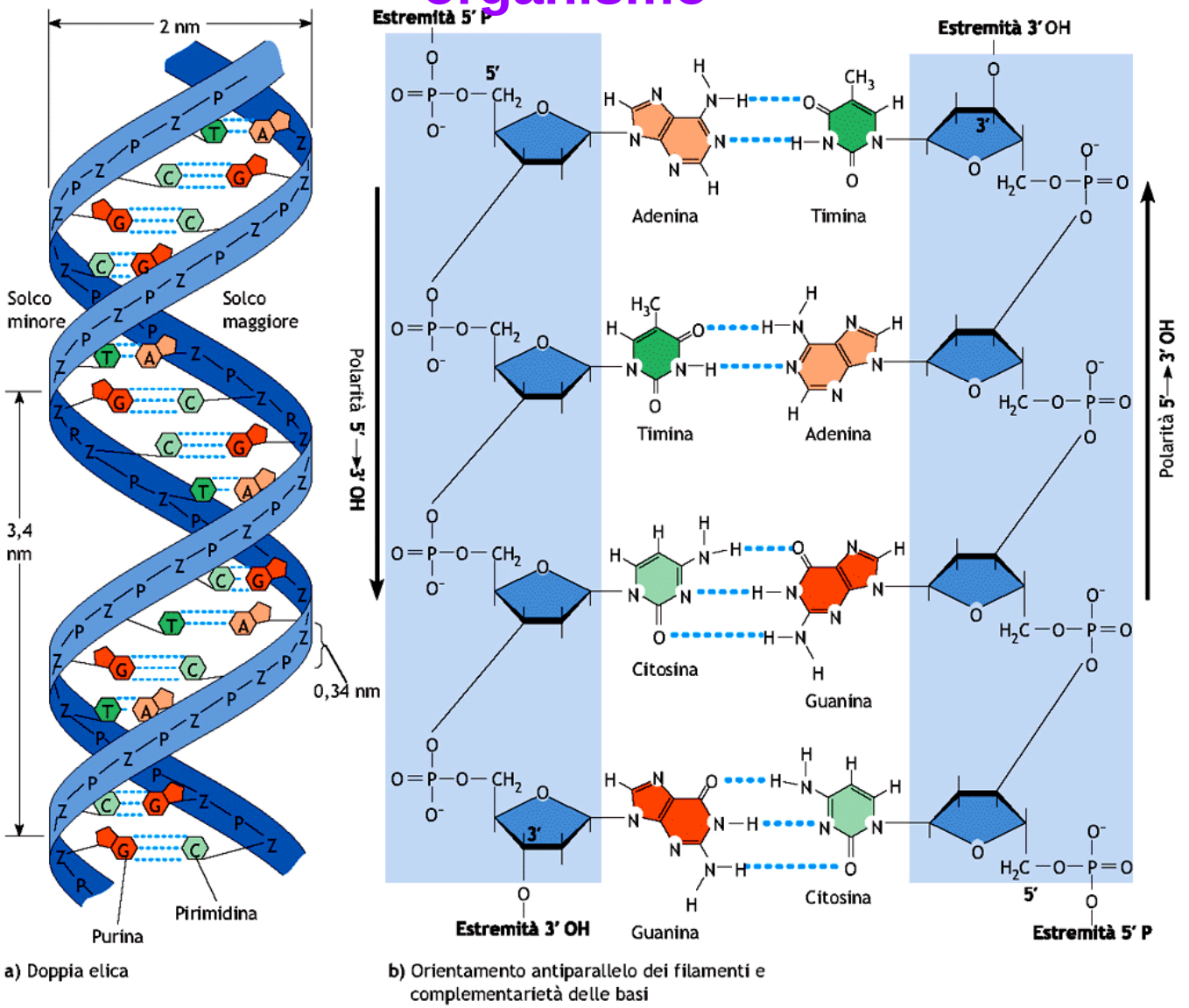
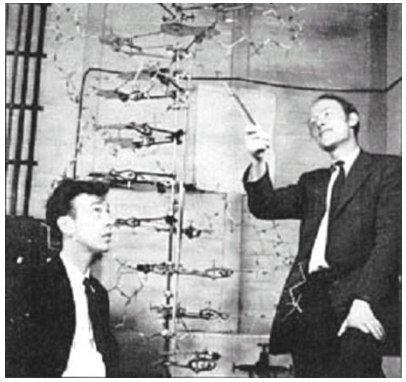
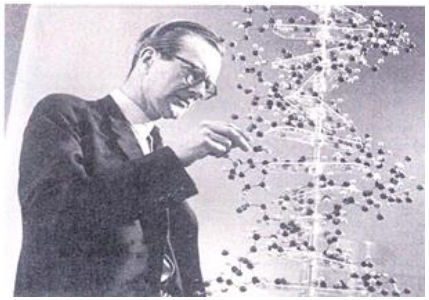


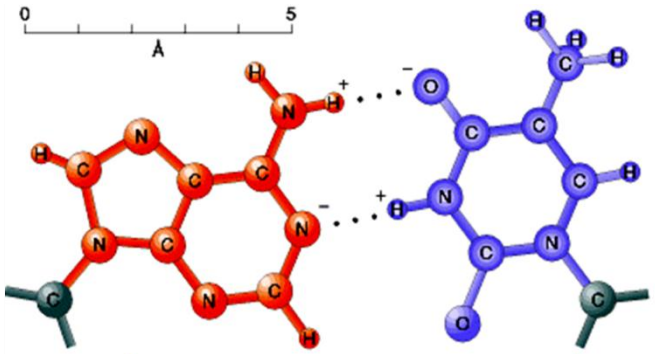
Figura 1.51 **Le due eliche del DNA sono complementari e antiparallele.** I legami idrogeno che si instaurano fra le basi complementari sono indicati dalle linee tratteggiate in blu. Gli accoppiamenti canonici nel DNA prevedono le coppie A═T e C═G. Nei tratti a doppia elica dell'RNA, la coppia A═T è sostituita dalla coppia A═U. Inoltre, le due eliche (che hanno polarità 5′P → 3′OH) decorrono in direzione opposta (antiparallelismo).

STRUTTURA DNA

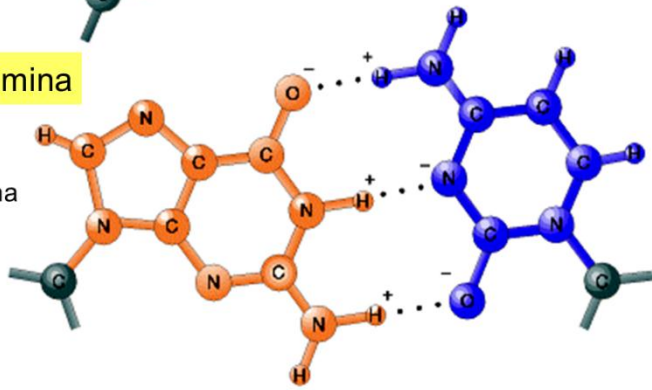
Premio Nobel 1953, James D. Watson, Francis H. Crick.
Il loro modello per la struttura del DNA era principalmente basato su studi di diffrazione dei raggi X, ottenuti da Maurice Wilkins e Rosalind Franklin.



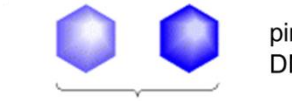




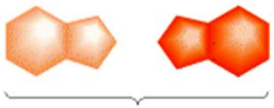
adenina timina



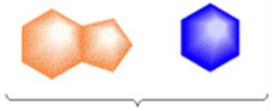
guanina citosina



pirimidina + pirimidina
DNA troppo sottile



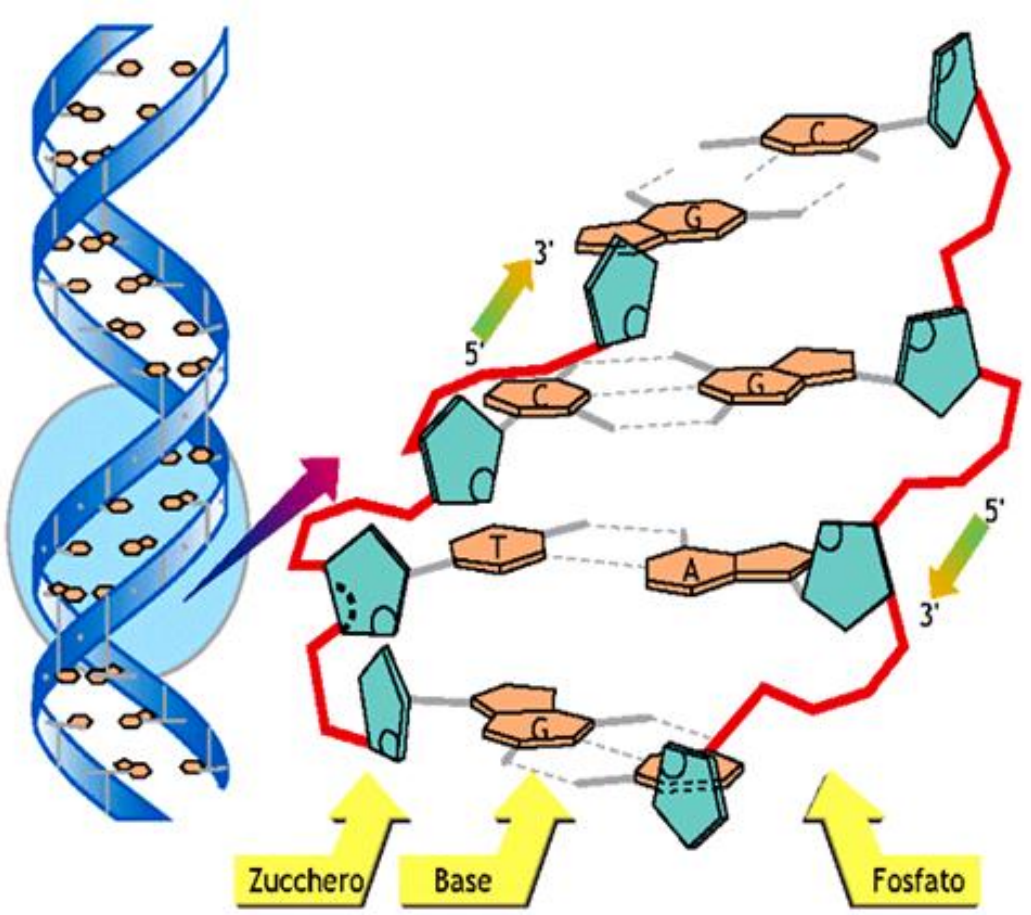
purina + purina
DNA troppo grosso



purina + pirimidina
spessore del DNA compatibile con l'analisi ai raggi X

ANTIPARALLELISMO DELLA DOPPIA ELICA

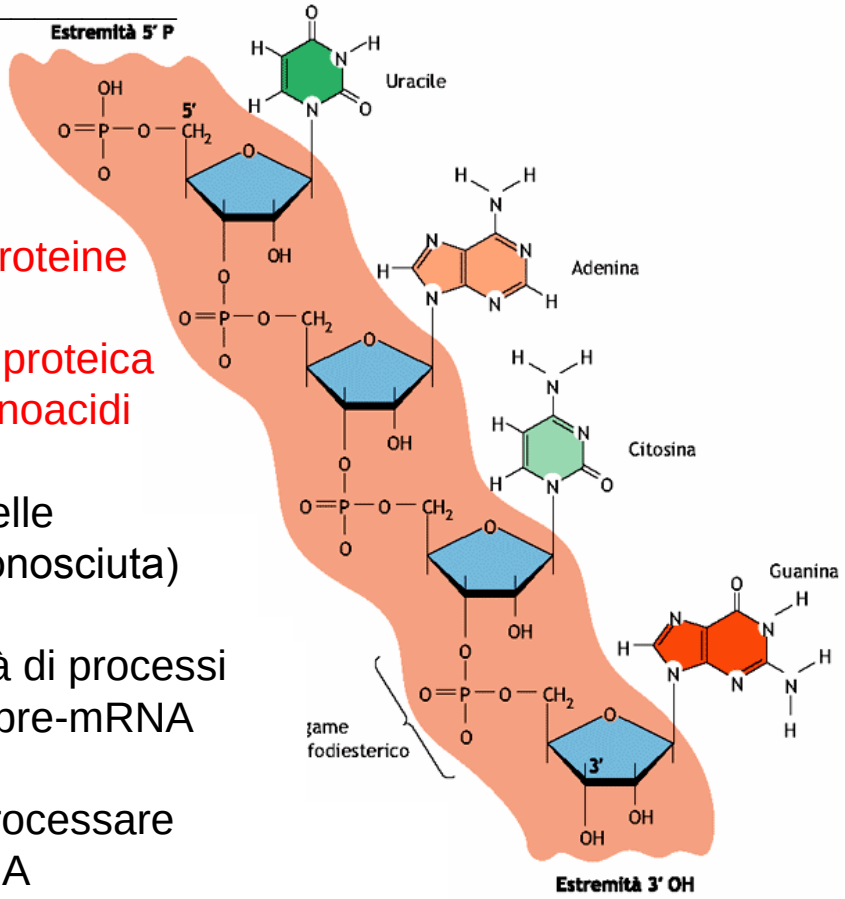
Figura 1.52 L'antiparallelismo consente la formazione di legami idrogeno fra le basi complementari. Grazie all'orientamento antiparallelo delle due eliche, le basi azotate si trovano nella giusta posizione per formare legami idrogeno corretti (notare la posizione del legame C-N glicosidico rispetto al piano del foglio).



ACIDI NUCLEICI RNA

Tabella: i tipi principali di RNA prodotti nelle cellule

RNA	Funzione
rRNA	RNA ribosomali, formano la struttura base dei ribosomi e catalizzano la sintesi proteica
mRNA	RNA messaggeri, codificano per proteine
tRNA	RNA transfer, centrali nella sintesi proteica come adattatori fra mRNA e amminoacidi
scRNA	RNA citoplasmatici, componenti delle ribonucleoproteine (SRP l'unica conosciuta)
snRNA	piccoli RNA nucleari, in una varietà di processi nucleari, compreso lo splicing dei pre-mRNA
snoRNA	piccoli RNA nucleolari, usati per processare e modificare chimicamente gli rRNA
microRNA	**circa 21-22 nt, coinvolti nell'espressione genica in piante e animali**



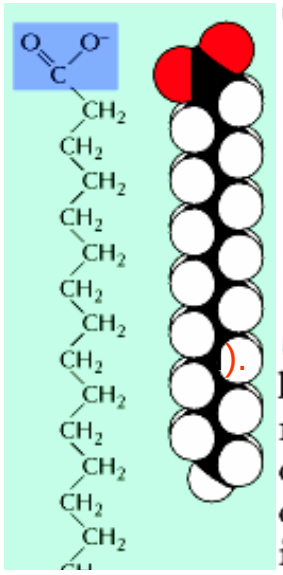
LIPIDI

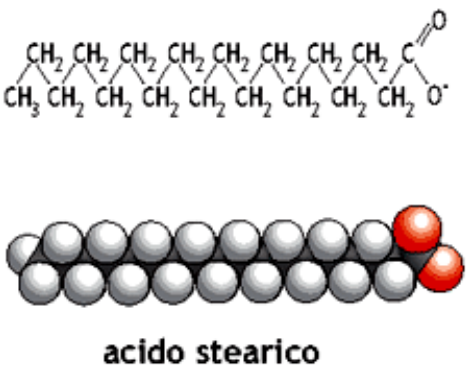
Tre importanti ruoli: (1) accumulo di energia; (2) il maggiore componente delle membrane cellulari; (3) segnalazione cellulare

I lipidi più semplici sono gli **acidi grassi**, costituiti da lunghe catene idrocarburiche (a 16 o 18 atomi di C) che terminano con un gruppo carbossilico (COO^-). Gli acidi grassi insaturi contengono uno o più doppi legami tra gli atomi di C (oleato); negli acidi grassi saturi (palmitato, stearato), tutti gli atomi di C sono legati al numero massimo di atomi di H.

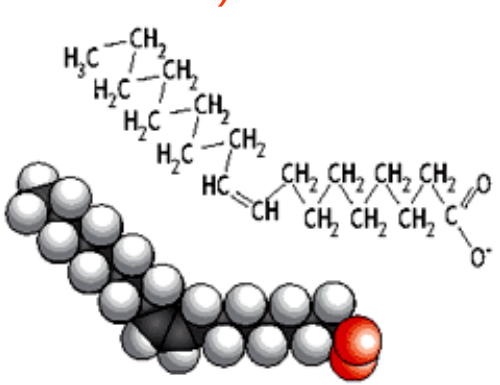
Le lunghe catene idrocarburiche degli a.g. contengono solo legami non polari C-H, che sono incapaci di interagire con l'H_2O (molecole idrofobiche)

Palmitato (C16)

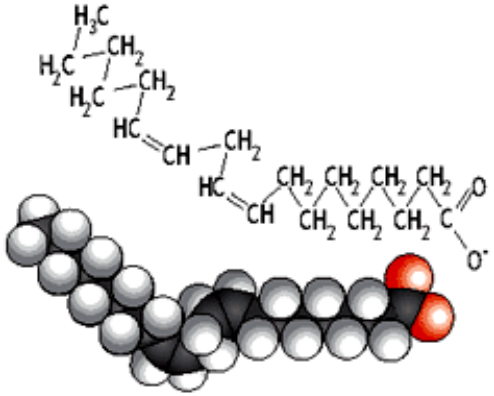




acido stearico



acido oleico

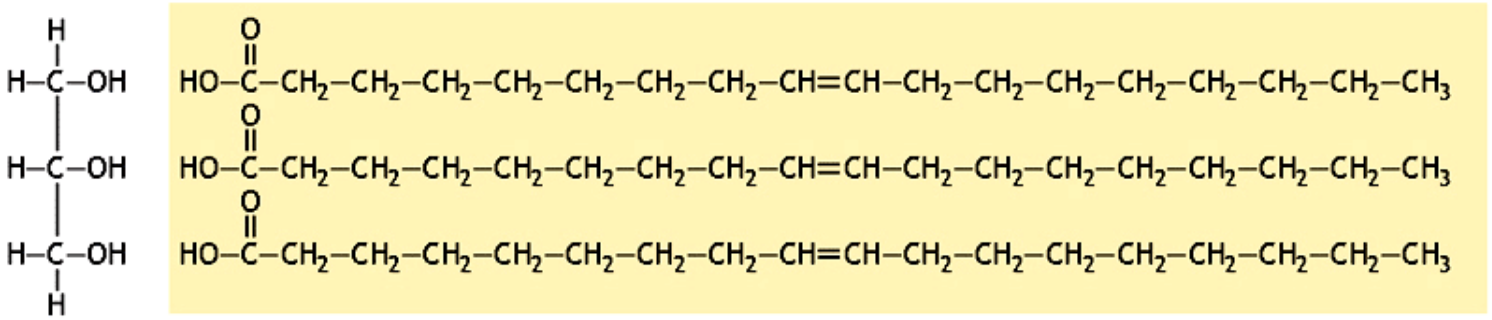


acido linoleico

Figura 1.22 **Tre acidi grassi a 18 atomi di carbonio:** *stearico* (saturo), *oleico* (insaturo con un doppio legame in conformazione *cis*) e *linoleico* (insaturo con due doppi legami, entrambi in conformazione *cis*). I modelli molecolari sono disposti in modo da ottenere la massima distensione possibile in ciascuna molecola: è chiaro che la presenza dei doppi legami rende più irregolari le "forme" delle molecole, rendendo quindi più difficile l'instaurarsi di interazioni tra molecole diverse. I gruppi carbossilici sono rappresentati in forma dissociata (—COO^-).

LIPIDI

(1) accumulo di energia.



Gli acidi grassi vengono conservati sotto forma di **triacilgliceroli**, o grassi (insolubili in H_2O; **accumulo nel citoplasma sotto forma di goccioline di grasso**).

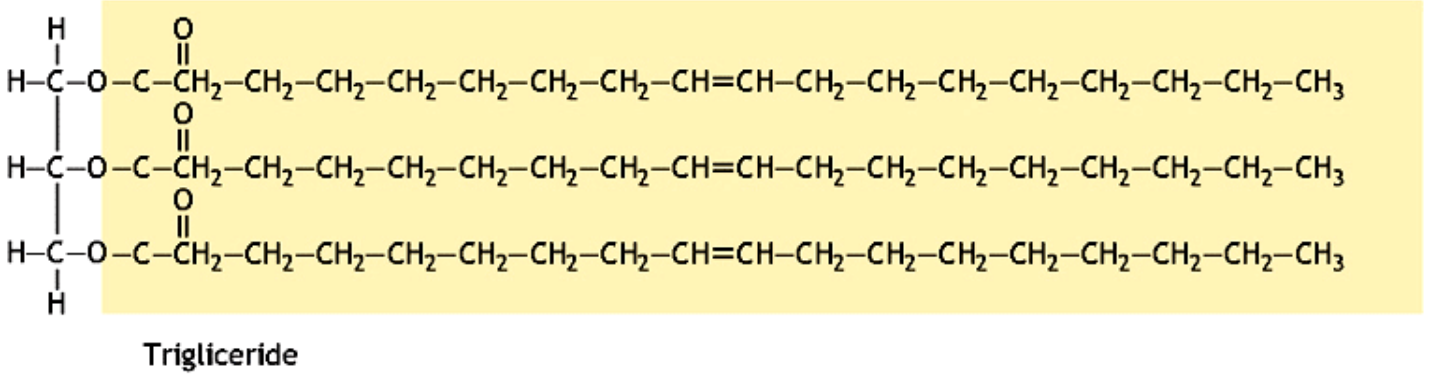


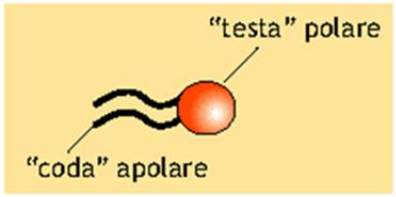
Figura 1.23 L'esterificazione dei tre gruppi alcolici del glicerolo con altrettanti acidi grassi porta alla formazione di un trigliceride, la triolielina, principale costituente dell'olio di oliva.

Quando necessario, sono demoliti ed utilizzati nelle reazioni per produzione di energia. I grassi rappresentano una forma di accumulo di energia più efficiente rispetto ai carboidrati, dando luogo a più del doppio di energia per unità di peso di materiale demolito.

LIPIDI

(2) il maggiore componente delle membrane cellulari;

I fosfolipidi, i principali costituenti delle membrane cellulari, consistono di due acidi grassi legati ad una testa polare. Questa proprietà dei fosfolipidi sta alla base delle formazione delle membrane biologiche.



Molecola anfipatica

Fosfogliceridi:
2 acidi grassi + 1 glicerolo + 1 gruppo fosfato + piccola molecola polare (colina, serina, inositolo, etanolamina).

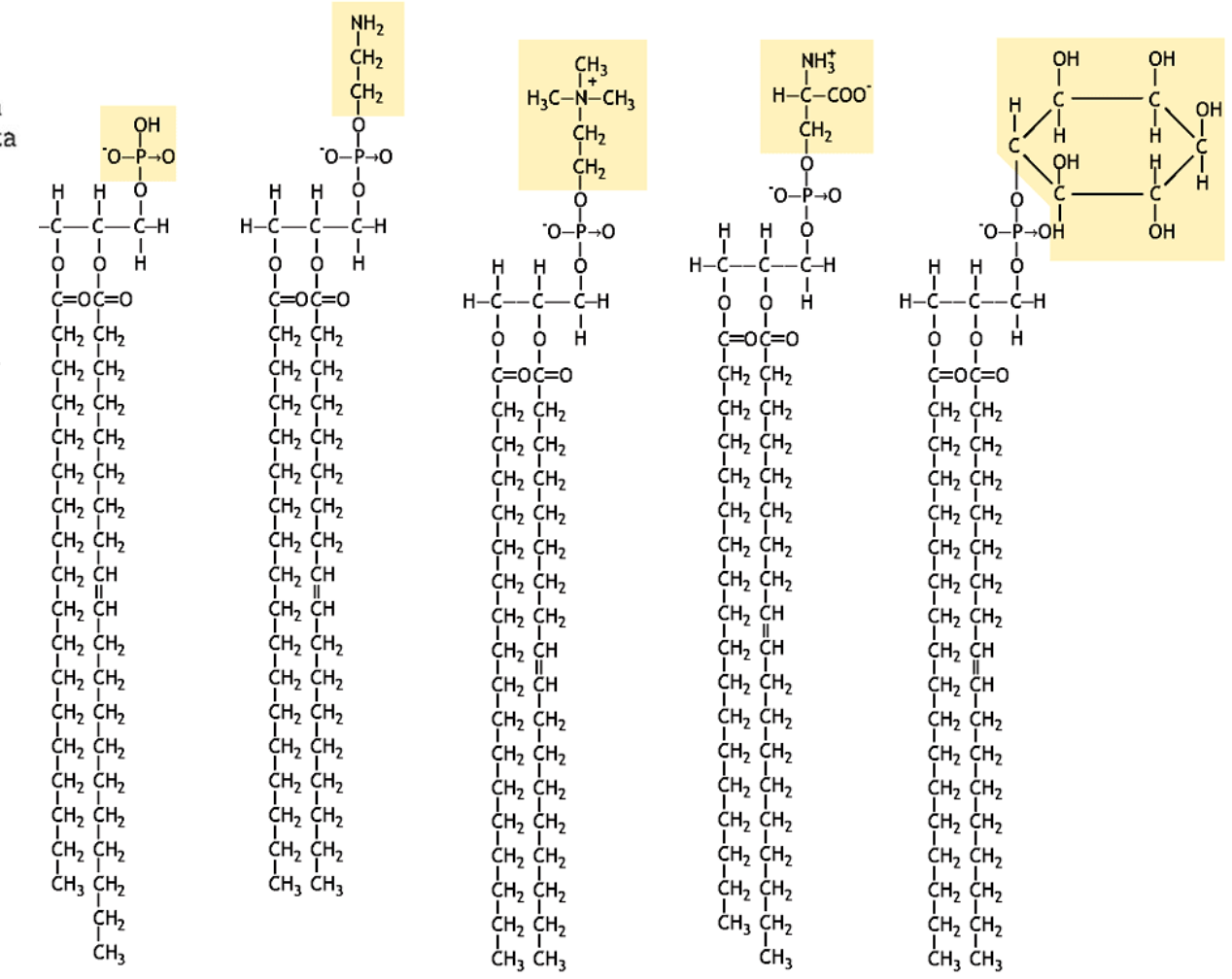
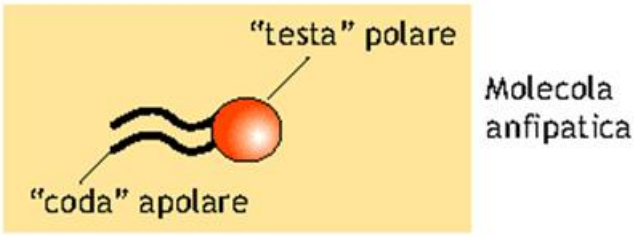


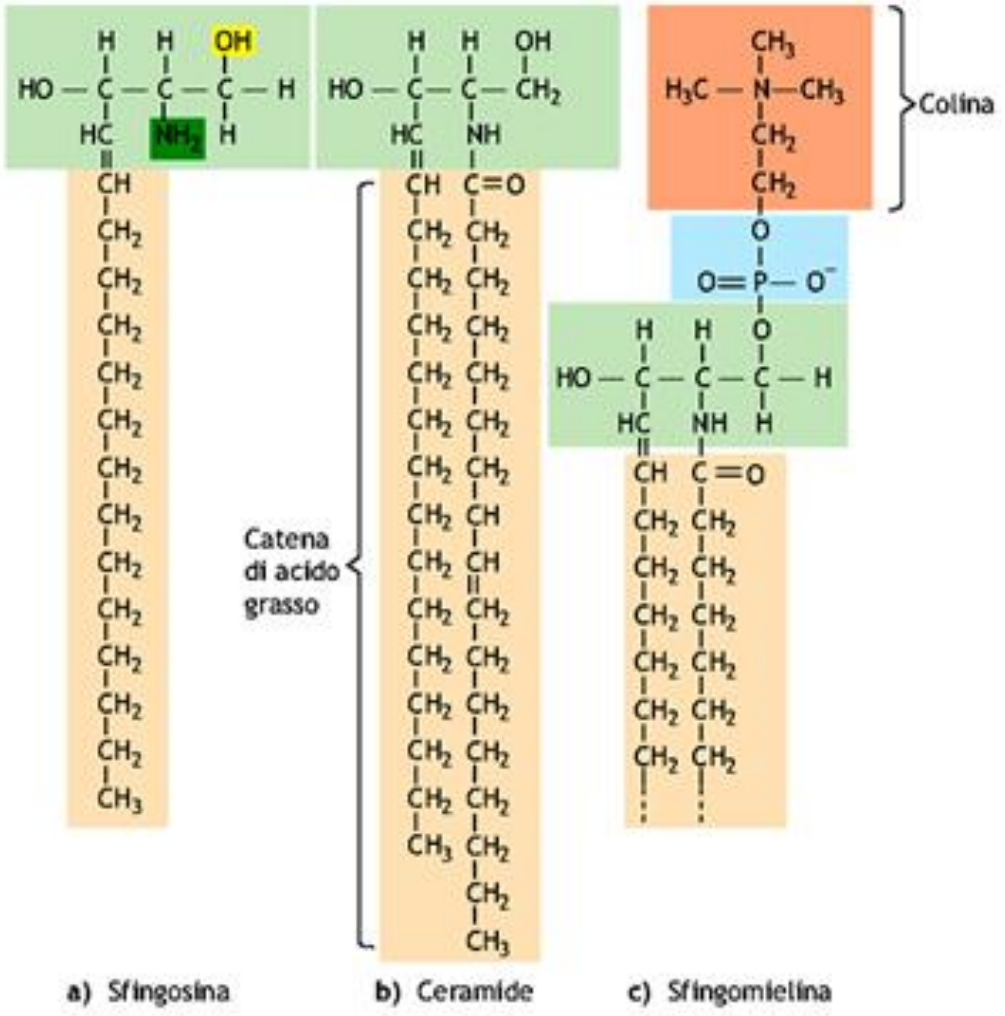
Figura 1.24 I più comuni fosfogliceridi.

De Leo, Ginelli, Fasano
Biologia e Genetica
EdiSES

La sfingomilelina è un fosfolipide



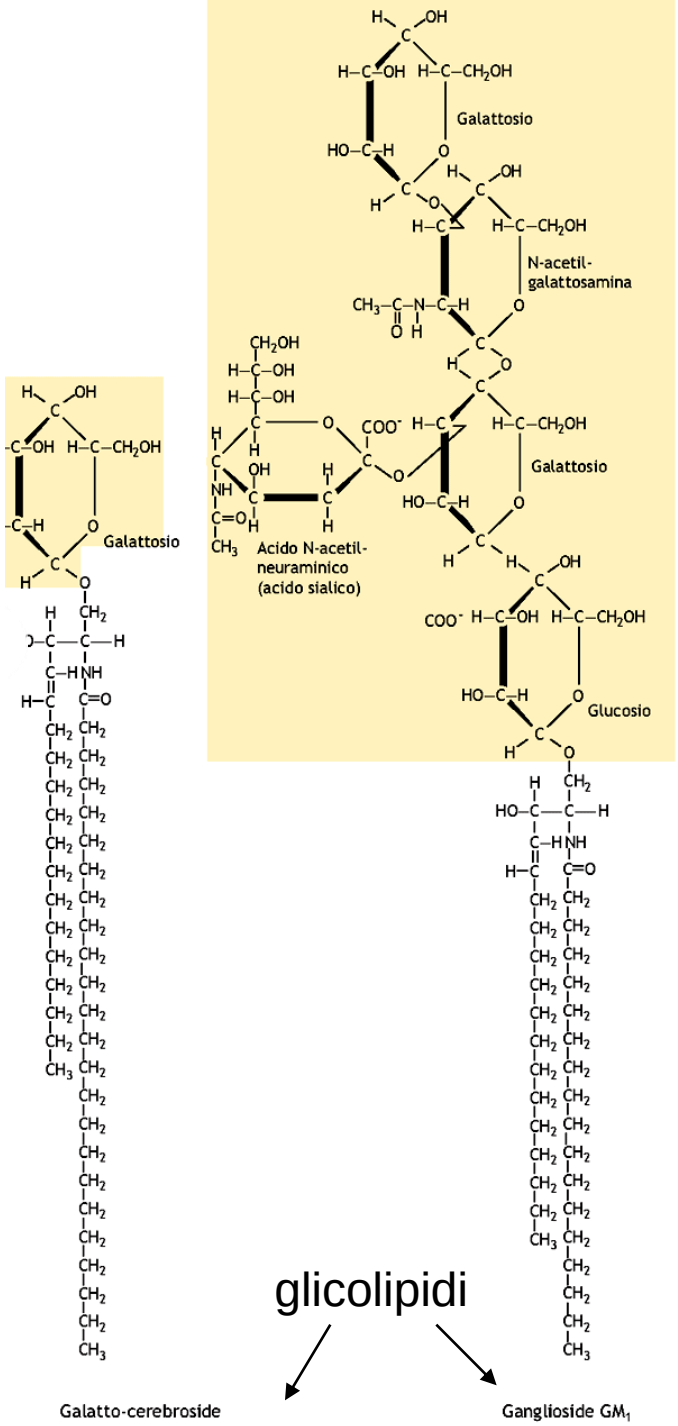
Molecola anfipatica



La ceramide e la sfingomielina sono derivati dalla sfingosina e pertanto sono sfingolipidi

GLICOLIPIDI

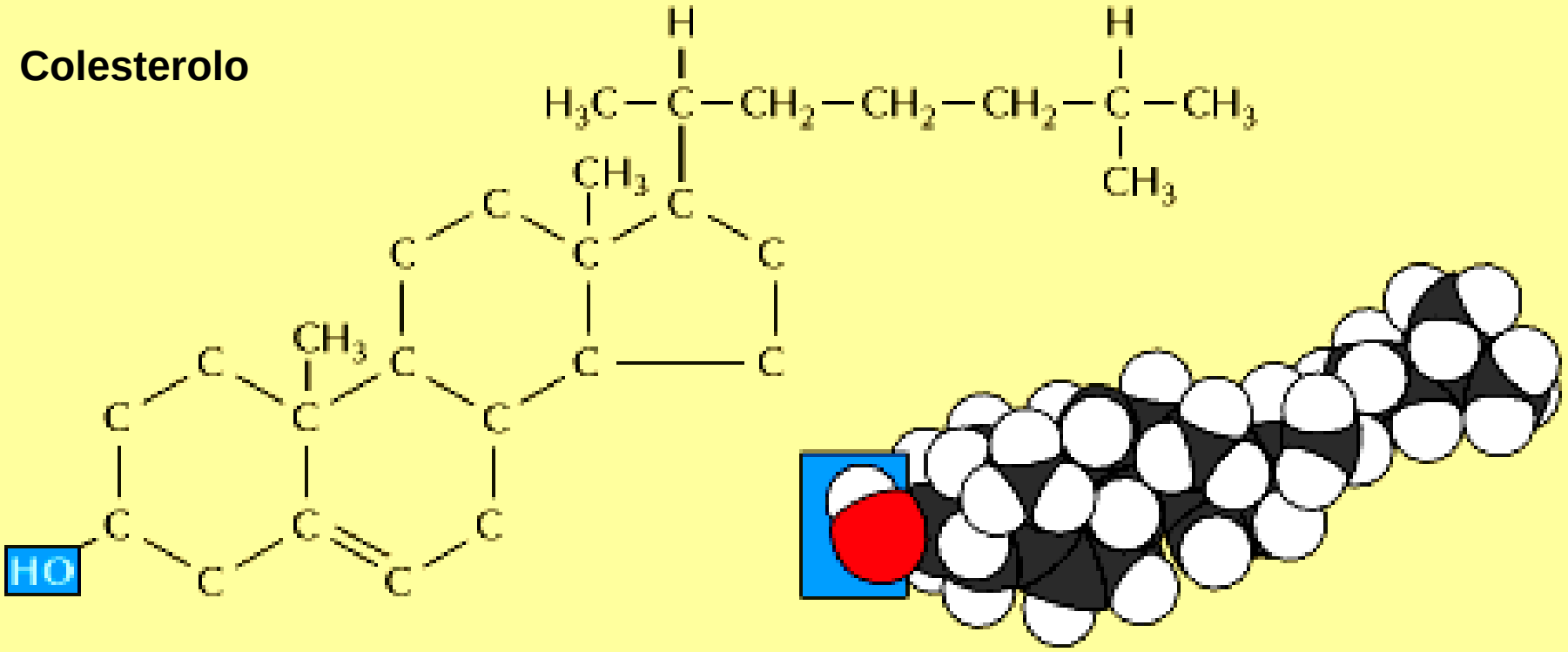
(contengono zuccheri) .
I più abbondanti
sono glicosfingolipidi
(derivati dalla ceramide
e presenti nella
membrana plasmatica
delle cellule nervose)



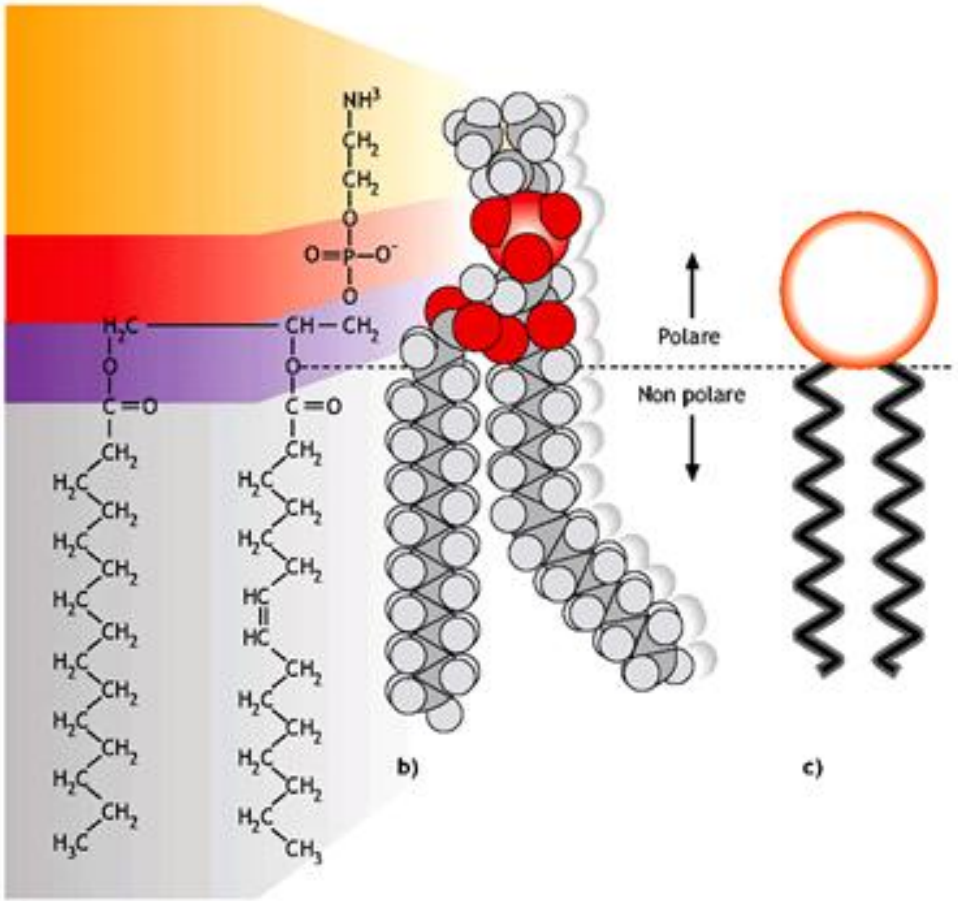
(2) il maggiore componente delle membrane cellulari;

Oltre ai fosfolipidi, la maggior parte delle membrane cellulari contiene **glicolipidi** e **colesterolo**. Il colesterolo è costituito da 4 anelli idrocarburici e non da catene idrocarburiche. Gli anelli idrocarburici sono fortemente idrofobici ma il gruppo ossidrilico (OH) legato ad una estremità del colesterolo è debolmente idrofilico cosicché anche il colesterolo è anfipatico.

Colesterolo



Acidi grassi saturi si impacchettano meglio di quelli non saturi



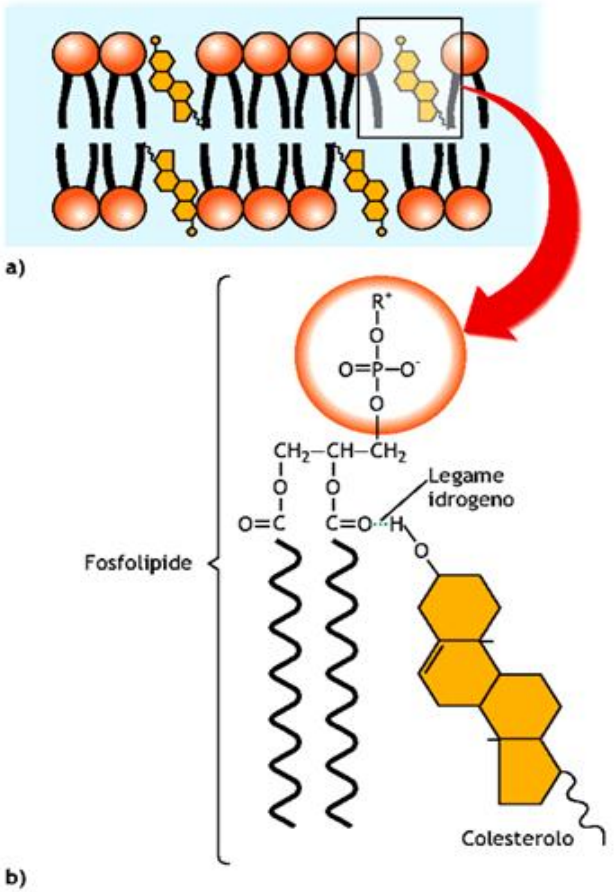
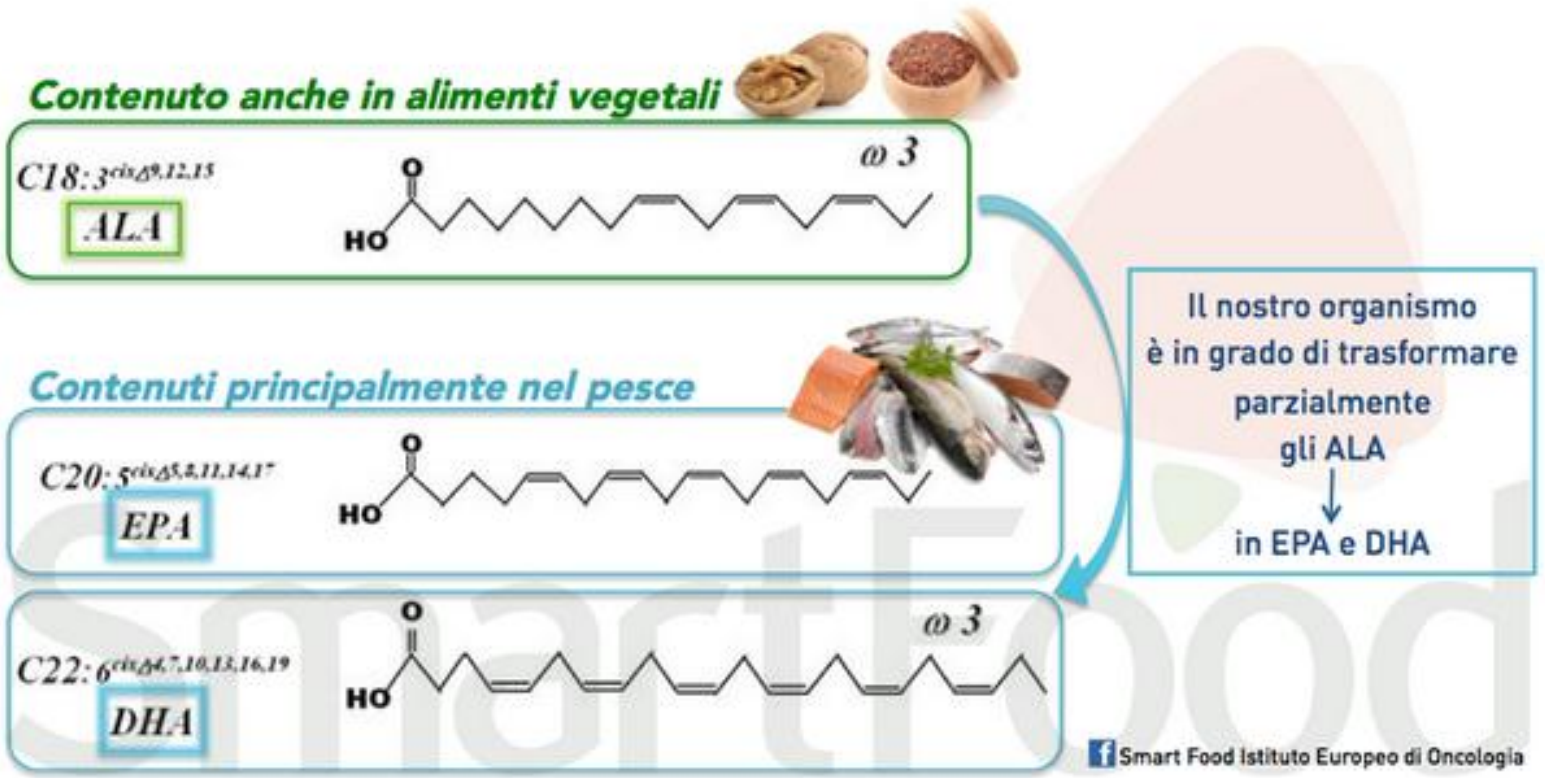


Figura 2.33 Orientamento del colesterolo nel doppio strato lipidico. (a) Le membrane delle cellule animali sono ricche, in entrambi gli strati lipidici, di molecole di colesterolo. **(b)** Nel doppio strato lipidico il colesterolo si orienta in modo tale che l'estremità polare (rappresentata dal gruppo –OH) sia in prossimità della testa polare dei fosfolipidi adiacenti, con la quale stabilisce dei legami idrogeno. La porzione apolare del colesterolo (rappresentata dagli anelli carboniosi e dalla lunga catena idrocarburica laterale) interagisce, invece, con le code idrofobe dei fosfolipidi adiacenti.

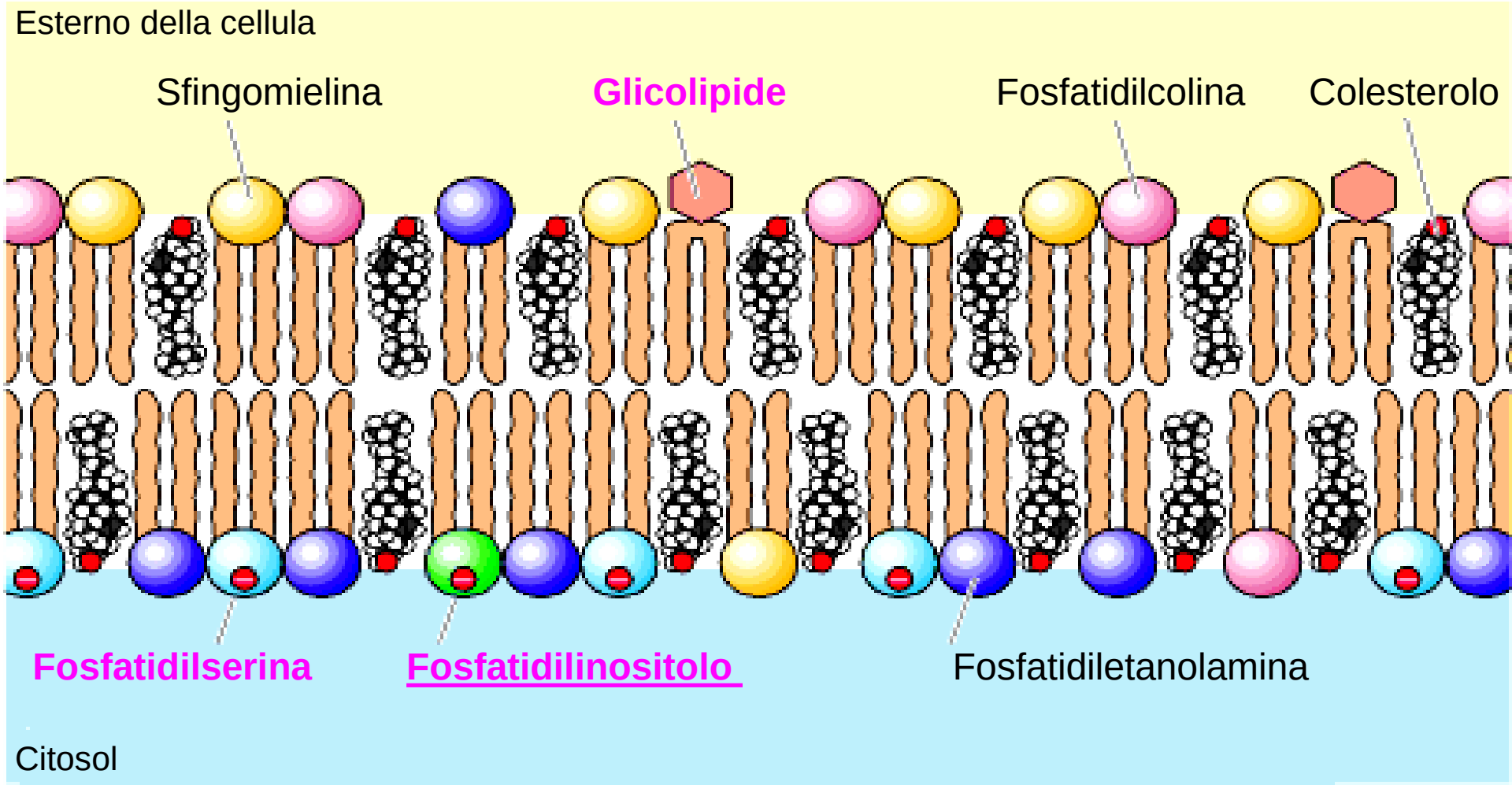
A basse temperature il colesterolo fluidifica la membrana (perché interferisce con le interazioni tra le catene di acidi grassi) mentre ad alte temperature la stabilzza

ACIDI GRASSI ESSENZIALI OMEGA-3



ALA -acido α-linolenico
EPA - acido eicosapentaenoico
DHA- acido docosaesaenoico

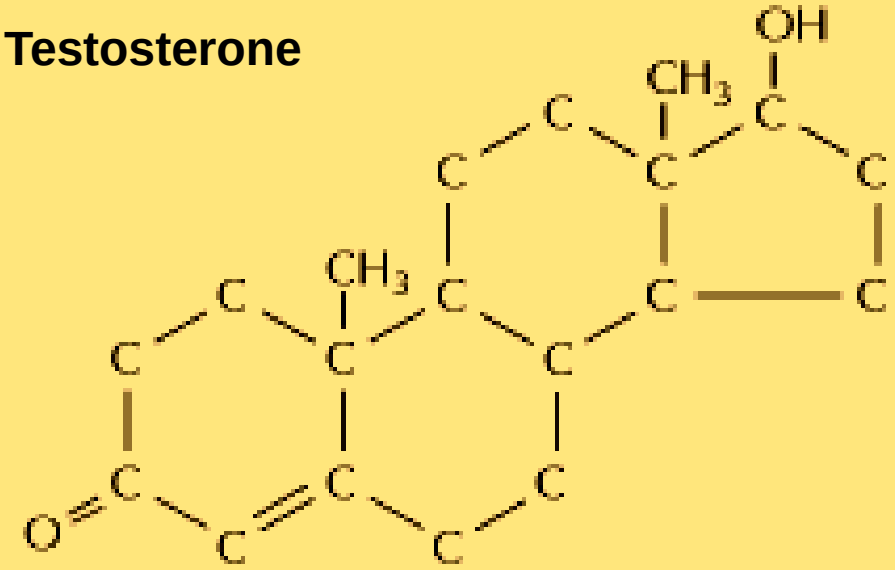
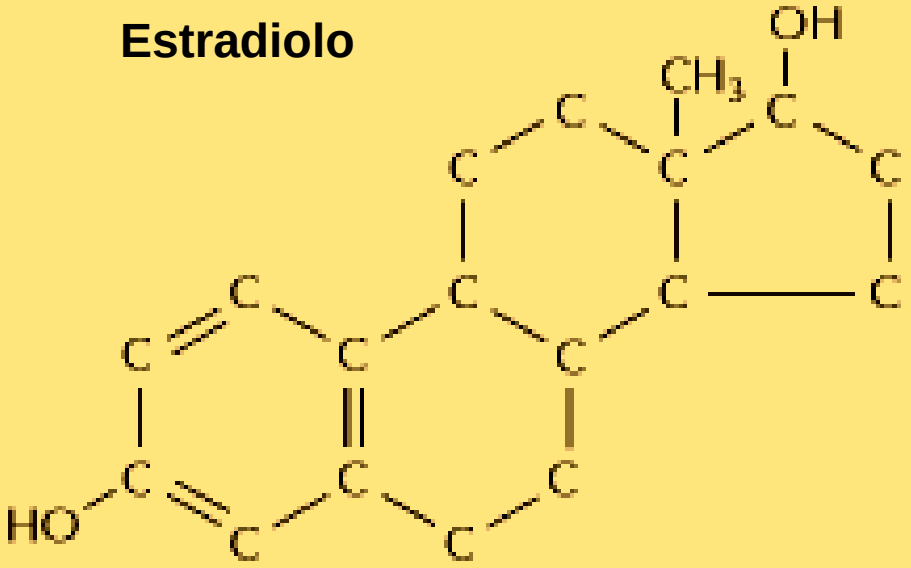
(3) segnalazione cellulare come molecole messaggere
(convogliano segnali dai recettori della superficie cellulare ai bersagli endocellulari). Anche alcuni derivati dei fosfolipidi (es. fosfatidilinositolo) funzionano come messaggeri molecolari entro le cellule, convogliando segnali dai recettori della superficie cellulare a bersagli intracellulari e regolando così una vasta gamma di processi cellulari tra cui la proliferazione cellulare, il movimento, la sopravvivenza ed il differenziamento.



(3) **segnalazione cellulare, sia sotto forma di ormoni steroidei** (ad es. estrogeno e testosterone)

Gli **ormoni steroidei** sono derivati del colesterolo. Questi ormoni rappresentano un peculiare gruppo di messaggeri chimici, tutti costituiti da 4 anelli idrocarburici a cui sono legati differenti gruppi funzionali.

Testosterone



Estradiolo