

BIOCHIMICA

Introduzione: La biochimica è lo studio della composizione molecolare delle cellule viventi, ovviamente vedremo la struttura e le caratteristiche di quelle che sono le molecole che noi consideriamo le molecole biologiche, che caratterizzano il sistema vivente, ma non faremo solo una descrizione delle caratteristiche strutturali perché vedremo anche le reazioni chimiche che portano alla costruzione di queste molecole biologiche o all'uso di queste molecole biologiche quindi descriveremo le reazioni chimiche che subiscono questi composti. Non solo le reazioni chimiche che subiscono questi composti ma in risposta a un'esigenza che è quella della vita, ogni cellula deve portare avanti delle funzioni quindi l'obiettivo di una cellula o di un organismo vivente non è solo quello di sintetizzare o di degradare sostanze che abbiano poi un ruolo di tipo strutturale ma anche di portare avanti quelle che sono le funzioni della cellula o dell'organismo, funzioni che possono essere di tipo estremamente vario. Funzioni che possono essere portate avanti da una cellula sono moltissime quindi studieremo le modalità attraverso cui questi composti vengono usati affinché la cellula possa portare avanti queste funzioni e come tutti questi eventi vengono regolati all'interno della cellula stessa. Quindi quello che otterremo con lo studio della biochimica è una conoscenza ampia e approfondita sulle modalità e la chimica che caratterizza il sistema biologico. Quali sono i composti biologici che noi ritroviamo nei sistemi viventi? Ogni cellula è un'unità funzionale importante che può essere di per sé un organismo vivente, ci sono molti organismi unicellulari ma nell'organismo pluricellulare più cellule si organizzano fra loro però sostanzialmente al di là di quella che può essere la diversità delle cellule, nell'organismo pluricellulare ogni cellula ha una struttura ben riconducibile a delle caratteristiche generali che riguardano tutte le cellule di tutti gli organismi viventi.

In tutte le cellule e in tutti gli organismi viventi si riscontrano delle compartimentazioni che riguardano sia la cellula nella sua totalità che strutture particolari che si ritrovano all'interno della cellula stessa che vengono definiti organuli. Questi organuli, questa cellula, il materiale in cui si trovano gli organuli all'interno della cellula sono caratterizzati da complessi sopramolecolari e questi complessi sopramolecolari sono definiti dall'associazione di più macromolecole biologiche e ognuna di queste macromolecole biologiche appartiene sostanzialmente a 4 classi. In questa figura ne vediamo tre, manca la classe dei lipidi ma manca la classe dei lipidi perché i lipidi non sono sostanze che polimerizzano quindi da unità monomeriche si formano delle associazioni e delle macromolecole polimeriche come invece può avvenire per i carboidrati o per gli amminoacidi che si polimerizzano a formare proteine e può avvenire per i nucleotidi che polimerizzano nella formazione degli acidi nucleici. I lipidi non polimerizzano ma però abbiamo lipidi semplici e lipidi complessi e tutte queste classi di sostanze possono assemblarsi l'un l'altra a generare delle tipologie di complessi sopramolecolari particolari e specifici. Per esempio le macromolecole, gli acidi nucleici si assemblano assieme alle proteine a formare la cromatina che è il materiale genetico che nella cellula eucariotica ritroviamo racchiuso all'interno del nucleo. Quindi proteine e acidi nucleici. Le membrane biologiche, le membrane sia della cellula che le membrane dei vari organuli che ritroviamo nella cellula sono costituiti principalmente da proteine e da lipidi. Qui vediamo un'immagine di una membrana biologica in cui si distingue un doppio strato fosfolipidico con le teste polari che si espongono su due piani definiti dalla membrana biologica e tra questi fosfolipidi troviamo anche gli altri lipidi che vediamo schematizzati come bastoncini arancioni che è il colesterolo (altro lipide molto importante) però nelle membrane riscontriamo anche la presenza di proteine quindi le membrane sono dei complessi sopramolecolari principalmente costituiti da lipidi e proteine. Questa è una cellula vegetale e lo vediamo dal fatto che questa ha una parete e che all'interno ci sono cloroplasti. La parete cellulare è determinata dalla formazione di polimeri di carboidrati, di zuccheri e la cellulosa che è un polisaccaride strutturale estremamente importante che riscontriamo nelle piante è appunto un polimero del glucosio. Esistono anche altri polisaccaridi polimeri del glucosio come il glicogeno, l'amido. La loro funzione non è strutturale, è una funzione più energetica diciamo però sono sempre complessi sopramolecolari che noi ritroviamo all'interno della cellula e poi vedremo come e perché complessi sopramolecolari. Questa è una schematizzazione semplificata ma ci dà l'idea delle varie molecole che noi dobbiamo andare a studiare, a descrivere e a studiare. Prima di passare all'analisi di queste molecole dobbiamo dare altri input che ci permettano di inquadrare la biochimica. Ogni cellula è una struttura estremamente organizzata e ogni cellula può essere considerato un sistema ordinato. Il raggiungimento e il mantenimento del sistema ordinato prevede che vi sia una continua richiesta energetica quindi deve esserci nella cellula sempre

disponibile energia libera e questa energia libera da cosa viene ricavata nella cellula? Viene ricavata o dalla degradazione delle sostanze nutrienti (molte molecole che noi possiamo introdurre con l'alimentazione, o molecole che possiamo immagazzinare in strutture specializzate del nostro organismo, possono nel momento opportuno venir degradate per produrre energia).

Alcuni organismi ricavano energia dalle radiazioni luminose (organismi autotrofi, le piante per esempio sono in grado di ricavare energia dalle radiazioni luminose) quindi il sistema vivente che sia vegetale, animale o microorganismo è sì un sistema ordinato ma è anche un sistema aperto in cui vi è sempre uno scambio di materia e di energia con l'ambiente esterno.

Quindi la vita è caratterizzata sicuramente da grande diversità biologica ma anche unità chimica cioè i processi chimici, biochimici che avvengono nei sistemi viventi sono sempre "gli stessi". Quindi non è che una cellula sviluppa processi differenziali per portare avanti quelle che sono le sue funzioni principali, poi esiste una sorta di specializzazione per ogni tipologia di cellula però sostanzialmente quello che può avvenire all'interno di una cellula è legato da un'unità chimica nel senso che le reazioni che possono avvenire sono sempre le stesse, sempre riconducibili alla stessa tipologia di reazione.

Quindi la cellula, l'organismo vivente ha bisogno di ricavare energia o dai nutrienti o dalle radiazioni luminose in modo tale da poter portare avanti quelle che sono le sue funzioni, se una cellula riesce a svolgere del lavoro osmotico ((pensiamo al mantenimento di un potenziale di membrana), sappiamo che a livello delle membrane biologiche deve essere mantenuto un determinato potenziale di membrana che è un potenziale che richiede un apporto energetico enorme perché noi bisogna mantenere una concentrazione di ioni e un potenziale diverso da un versante rispetto all'altro e questo richiede un impegno energetico notevole per la cellula quindi il lavoro osmotico è qualcosa che la cellula deve poter svolgere e per poterlo svolgere ha bisogno di energia. Anche funzioni più specializzate: il muscolo che si contrae, da dove la ricava questa energia? Ha bisogno di energia. Il lavoro meccanico richiede un apporto energetico. Moltissime altre funzioni cellulari richiedono energia ma la sintesi stessa delle molecole richiede energia e allora come si ottiene questa energia? Gli organismi viventi ricavano energia dalla degradazione dei nutrienti o dalle molecole di riserva energetica o dalle radiazioni luminose.

Quando questa energia viene ricavata dalla degradazione dei nutrienti, dalla degradazione delle molecole si parla di CATABOLISMO: quindi il catabolismo è rappresentato da quelle reazioni esoergoniche attraverso cui le sostanze possono essere degradate e sono normalmente processi di tipo ossidativo. Che tipo di energia è spendibile da un punto di vista biochimico? Sono molecole che riescono in qualche modo ad accumulare su di sé (detto male) questa energia spendibile da un punto di vista biochimico. Queste molecole sono l'ATP, moneta di scambio energetico che principalmente troviamo in tutti i sistemi biologici. Per sintetizzare ATP ovviamente è necessaria energia e l'energia necessaria a sintetizzare ATP viene ricavata appunto attraverso reazioni esoergoniche che sono reazioni delle vie cataboliche oppure attraverso la radiazione luminosa. Quando le varie molecole vengono degradate, ossidate, non si arriva solo alla sintesi di ATP ma ovviamente come sempre succede in tutti i processi di ossido-riduzione quando una sostanza si ossida c'è sempre un'altra sostanza che si riduce. Nei principali processi di tipo biochimico, le sostanze che si riducono sono dei COENZIMI, NAD⁺ o NADP⁺ o FAD. Questi sono coenzimi che riducono quindi che accettano gli elettroni che derivano dall'ossidazione dei nutrienti, delle macromolecole biochimiche e anche questi coenzimi ridotti sono trasportatori di energia quindi anche i coenzimi ridotti hanno un ruolo negli scambi energetici estremamente importante.

Cosa si produce oltre all'ATP, oltre ai coenzimi ridotti quando le sostanze vengono catabolizzate? Quando vengono degradate? Ovviamente si produrranno dei prodotti semplici tipo glucosio viene degradato e può essere degradato a piruvato, quindi un aldoso a 6 atomi di C, e da esso si può determinare la formazione di due chetoacidi a tre atomi di C che sono due molecole di piruvato.

Questo piruvato quindi rappresenta un prodotto semplice che deriva dal glucosio ma questo piruvato può ulteriormente essere degradato fino a rilasciare CO₂. Nel caso del piruvato non ma negli amminoacidi quando vengono degradati si può rilasciare anche NH₃ o meglio NH₄⁺ nei sistemi biologici, acqua.. quindi tutti questi sono prodotti delle vie cataboliche e questi prodotti delle vie cataboliche possono essere impegnati in processi biosintetici quindi sono prodotti ma possono anche essere precursori di molecole che devono essere sintetizzate attraverso le reazioni delle vie anaboliche. Quindi la biochimica studia tutte quelle reazioni che caratterizzano il metabolismo di una cellula quindi sia le reazioni di tipo catabolico, che le reazioni di tipo anabolico con un inquadramento sia di tipo energetico quindi valuteremo come è

possibile ricavare energia, quanta energia ricaviamo dalla degradazione delle specifiche sostanze nutrienti ma vedremo anche come possono essere sintetizzate le molecole sfruttando questa energia ma anche come questa energia possa essere sfruttata per lo svolgimento di altre funzioni quindi non prettamente metaboliche. Ovviamente non tutto in senso assoluto, solo su quelli che sono gli aspetti più importanti per ogni classe di molecole di cui abbiamo parlato: lipidi, carboidrati, nucleotidi e acidi nucleici, amminoacidi e proteine.

Cosa è importante sottolineare a questo punto? Abbiamo visto che sono possibili molti tipi di reazioni nella cellula. Ma queste moltissimi tipi di reazioni perché possano essere sfruttate per la vita della cellula, per la vita dell'organismo devono poter avvenire a una velocità adeguata. Anche quelli che sono i processi esoergonici che accompagnano quindi con una variazione di energia libera molto negativa quindi che hanno da un punto di vista termodinamico, le possiamo definire spontanee, in realtà di questa spontaneità il sistema vivente se ne fa poco. Perché la spontaneità non tiene conto dei tempi invece la vita ha bisogno che molti processi, che i processi biochimici si realizzino in tempi molto rapidi. Affinché questi processi biochimici quindi si realizzino in tempi molto rapidi abbiamo bisogno di catalisi biologica e la catalisi biologica è portata avanti dagli enzimi quindi la vita di una cellula è possibile perché nella cellula si possono realizzare tutta una serie di eventi chimici, di eventi biochimici utilizzabili e sfruttabili da un punto di vista sia strutturale che funzionale per quello che riguarda la cellula ma fondamentale è che tutti questi eventi si realizzino in tempi adeguati e il tempo adeguato è garantito dalla presenza di catalizzatori biologici.

Nella quasi totalità dei casi il catalizzatore biologico è una proteina ed è una proteina che viene chiamata enzima quindi gli enzimi sono proteine che svolgono una funzione di catalisi e quindi fondamentali affinché possano avvenire tutte quelle che sono le reazioni che caratterizzano il sistema vivente quindi tutte le reazioni biochimiche sono catalizzate e raramente le reazioni biochimiche raggiungono l'equilibrio, cioè una reazione non è mai fine a se stessa. Ma cosa succede in biochimica ed è un concetto intuitivo? Quando viene prodotta una determinata sostanza molto spesso questa è utilizzata in un'altra reazione quindi le reazioni biochimiche si susseguono l'una rispetto all'altra quindi il prodotto di una reazione viene immediatamente, rapidamente impegnato in un altro processo.

Quindi quello che succede in biochimica è che le reazioni si allineano in sequenze per cui partendo da una determinata sostanza A attraverso una serie di reazioni in cui il prodotto di una reazione viene usato in una successiva reazione per portare alla formazione di un secondo prodotto quindi di un terzo, di un quarto fino a che non si arriva al prodotto finale. Quindi abbiamo dei flussi di reazione. Questi flussi di reazione: nei testi si cerca normalmente di descrivere delle sequenze lineari, per esempio abbiamo il glucosio e attraverso delle reazioni che vengono definite via glicolitica, la glicolisi è una serie di reazioni che comporta l'ossidazione del glucosio a piruvato. Questo non vuol dire che il glucosio in maniera lineare va sempre verso la formazione del piruvato, dipende. Il glucosio può anche essere usato in altri processi biochimici. Ugualmente gli intermedi che troveremo, che via via si formano quando il glucosio viene ossidato a piruvato possono essere sottratti e indirizzati verso altre vie biochimiche quindi la biochimica e la descrizione delle vie biochimiche la faremo in maniera liverare per semplicità di comprensione e di memorizzazione ma dobbiamo tener conto che c'è un'intersecazione dei vari processi estremamente varia a livello della biochimica cellulare. Quindi ogni flusso di reazioni è un flusso che può essere caratterizzato, è caratterizzato e compreso. Normalmente ognuna di queste reazioni è una reazione catalizzata da un enzima, in linea di massima diciamo che così come è possibile da una sostanza di partenza A formare un prodotto finale Z, diciamo che è possibile praticamente, quasi sempre dalla sostanza Z riformare la sostanza A. Non è vero in senso assoluto, questo dipende poi dalle cellule ma in linea di massima questo è un concetto estremamente importante.

Un concetto estremamente importante che prevede di fare un'osservazione in questo senso. Abbiamo detto che quando una sostanza viene trasformata questa trasformazione può avvenire attraverso un numero imprecisato di reazioni. Tutte reazioni catalizzate da enzimi. Normalmente le vie inverse quindi la ri-sintesi di A a partire da Z non segue mai esattamente lo stesso percorso e perché? Se lo facesse si creerebbero dei cicli futili. Quindi nella cellula cosa succederebbe? Una sostanza A in un determinato momento presente in abbondanza comincia ad essere trasformata, fino a formare Z. Via via che Z si accumula cosa succederebbe? Questo riporta alla formazione di A fino ad arrivare a una situazione di equilibrio. Però perché questo non può avvenire in un sistema biologico? Perché il sistema biologico modifica quelle che sono le sue esigenze e se in un determinato momento io ho bisogno di trasformare A in

Z non è detto che nel momento successivo questa esigenza si mantenga ma magari in un momento successivo non ho più bisogno di Z ma ho bisogno di B o di A.

Questo ne porta a dire due cose importanti. Prima di tutto che le vie biochimiche devono essere regolate quindi ci deve essere sempre un enzima coinvolto in una determinata trasformazione che la cellula possa in qualche modo controllare relativamente alla sua azione. Cioè ci devono essere dei fattori che possono comportare o un aumento di attività di un enzima o la diminuzione dell'attività dell'enzima stesso in modo tale che la cellula possa rispondere alle esigenze del momento. Quindi necessità di regolare i processi biochimici. Come avviene questa regolazione? Attraverso vari sistemi anche questi poi li affronteremo e li valuteremo al momento opportuno però le reazioni biochimiche e le vie metaboliche all'interno di una cellula sono molto spesso compartimentalizzate. Cioè non è che ogni processo può avvenire ovunque. Normalmente i vari processi avvengono in strutture o in ambiti che hanno una certa specializzazione, qui la figura ne riporta moltissimi. Sono riportate cellula animale e cellula vegetale e ci dice che per esempio nel reticolo endoplasmatico rugoso vengono sintetizzate le proteine, nei mitocondri vengono generati gli acidi grassi, nel citoplasma vengono sintetizzati i lipidi, ogni struttura ogni comparto ha una sua specializzazione e questa comparimentazione delle vie metaboliche è una cosa importante anche da un punto di vista regolatorio e in più come abbiamo detto prima le reazioni biochimiche che sono necessariamente, che si sviluppano necessariamente in maniera assoluta grazie alla presenza di enzimi vengono regolate attraverso la regolazione di specifici enzimi che si ritrovano in questi percorsi biochimici. Queste considerazioni sono generali che servono ad introdurre quelli che saranno gli argomenti che affronteremo.

MOLECOLE BIOLOGICHE

Le proteine: Le proteine sono molecole, sono macromolecole che si ritrovano in tutti i sistemi biologici e in tutti i sistemi biologici hanno un fondamentale e forse è la classe di molecole sicuramente più abbondanti e sicuramente è la classe di molecole la cui funzione è estremamente eterogenea. Le proteine sono polimeri di amminoacidi. Gli amminoacidi vengono legati in un processo biochimico controllato che va sotto il nome di sintesi proteica in tutte le cellule e questi amminoacidi vengono legati tra loro in sequenze lineari. Quindi le proteine non sono polimeri ramificati ma sono polimeri lineari. Non esiste un numero predefinito di amminoacidi che vanno a costituire le proteine così come non esiste una sequenza prestabilita generica quindi esistono 20 amminoacidi codificati dal codice genetico e questi 20 amminoacidi vengono legati l'uno all'altro in sequenze lineari che hanno una composizione e una sequenza caratteristica per ogni proteina. Ci sono proteine costituite da 100 amminoacidi e ci sono proteine costituite da 1000 amminoacidi. Quelle che sono le sequenze con cui si susseguono questi amminoacidi l'uno rispetto all'altro, sono caratteristiche di ogni specifica e singola proteina. Non esistono due proteine non correlate funzionalmente che abbiano sequenze analoghe superiore ai 6-7 amminoacidi. Quindi se io prendo in considerazione una sequenza di 6 amminoacidi questa sequenza la posso ritrovare solo in una proteina, non troverò mai in più proteine sempre la stessa sequenza quindi c'è una variabilità strutturale enorme nella classe delle proteine e questa variabilità strutturale corrisponde a una variabilità funzionale enorme. Quindi in questo schema sono riportate alcune delle principali funzioni delle proteine ma ce ne sono sicuramente molte altre. Queste funzioni sono di svariato tipo: abbiamo proteine che hanno una funzione strutturale, abbiamo proteine che hanno una funzione enzimatica (enzimi sono un sottogruppo di proteine che hanno la capacità di funzionare da catalizzatori biologici quindi sicuramente da un punto di vista biochimico la classe proteica degli enzimi è una classe importante a cui daremo molta attenzione), ci sono proteine deputate al trasporto per esempio al trasporto dell'ossigeno (ossigeno che garantisce la vita degli organismi aerobici è una molecola che deve essere disponibile sempre per questi organismi). L'uomo è un esempio che ci riguarda: l'uomo da dove prende l'ossigeno necessario a portare avanti le funzioni biochimiche? Lo prende attraverso la respirazione, gli alveoli polmonari sono in grado di assorbire questo ossigeno, cellule presenti in queste strutture ma questo ossigeno una volta assorbito e inglobato deve essere trasferito, veicolato ai tessuti periferici e come ci arriva? Attraverso il sangue sì ma non può circolare libero nel sangue per tutta una serie di problemi e allora serve un trasportatore e il trasportatore per l'ossigeno è una proteina: emoglobina. L'emoglobina è una proteina che trasporta l'ossigeno ma esistono moltissime altre proteine che hanno funzione di trasporto, il trasporto per esempio attraverso le membrane, sia le membrane cellulari che le

membrane di organuli interni, il trasporto di lipidi. Il lipide come può essere trasportato attraverso la circolazione sanguigna? Quando noi mangiamo e ci alimentiamo e assumiamo lipidi questi lipidi devono diffondersi nell'organismo ed essere portati dove c'è bisogno di lipide al di là di quella che è la sua funzione specifica. Un lipide non può circolare in un ambiente acquoso come è il sangue così liberamente. È insolubile, è idrofobo e quindi ha bisogno di un trasportatore. E le proteine hanno un ruolo determinante nel trasporto dei lipidi così come di tantissime altre molecole che siano idrofobiche o meno.

Gli anticorpi, le difese immunitarie di un individuo sono determinate dalla possibilità che questo individuo ha di produrre delle sostanze in grado di riconoscere l'agente estraneo e in qualche modo di eliminare tutte quelle che possono essere le conseguenze anche patologiche legate alla presenza dell'agente estraneo. Per fare questo alcune nostre cellule specializzate che sono i linfociti producono anticorpi, gli anticorpi sono proteine in grado di riconoscere in maniera specifica quelli che si definiscono antigeni e che sono molto spesso proteine presenti su organismi estranei all'individuo, un patogeno per esempio.

Quindi anticorpi sono proteine, le proteine del muscolo l'actina e la miosina sono deputate al lavoro meccanico che questo tessuto deve portare avanti, alcune sostanze devono essere depositate e accumulate in alcuni tessuti proprio con lo scopo di avere una riserva utilizzabile in un determinato momento e quindi c'è bisogno magari di accumulare alcuni oligoelementi, ferro rame ed esistono proteine proprio deputate al deposito di questi elementi, alcune proteine hanno un ruolo strutturale perché non hanno solo ruolo di tipo funzionale, per esempio i capelli sono fatti da proteine, le unghie, le corna di un animale, sono strutture di protezione resistenti da un punto di vista meccanico e sono fatti da proteine.

Quindi c'è un'enorme molteplicità di ruoli definita dall'enorme varietà strutturale che queste proteine hanno perché come si diceva un attimo fa le proteine sono costituite e sono polimeri di amminoacidi, questi amminoacidi sono 20 e questi amminoacidi possono essere posti in sequenza fra loro in combinazioni le più variabili possibili e non c'è un limite numerico alla formazione della catena polipeptidica quindi variabilità strutturale enorme. Normalmente gli amminoacidi si legano a formare con un legame caratteristico e poi vedremo come è a formare polimeri e normalmente cominciamo già a introdurre terminologia, si parla di OLIGOPEPTIDI quando abbiamo dei polimeri costituiti da un numero abbastanza limitato di amminoacidi (3-4-5.. fino a una decina di amminoacidi) possiamo parlare di oligopeptidi. Molti ormoni sono oligopeptidi o molecole che garantiscono alla cellula protezione dagli stress ossidativi. Quindi anche un oligopeptide ha una funzione ben definita. Molti veleni o tossine presenti nei funghi possono essere oligopeptidi quindi l'oligopeptide costituito da pochi amminoacidi può avere un effetto biologico anche molto importante. Via via che aumenta il numero dei residui amminoacidici che noi troviamo a far parte di una catena polipeptidica si passa dall'oligopeptide si passa a parlare di polipeptide e il polipeptide è anche una proteina però normalmente si considera polipeptide fino a poche decine di residui amminoacidici legati l'uno all'altro. Oltre i 70 80 90 residui amminoacidici si inizia a parlare di proteine.

AMMINOACIDI: Quindi le proteine sono catene polipeptidiche e normalmente si considera di avere a che fare con una proteina quando la catena polipeptidica è costituita da 70 80 residui amminoacidici in poi. Perché si parla di residui amminoacidici? Consideriamo come è fatto un amminoacido, un amminoacido è chiaramente un composto organico in cui riconosciamo un gruppo amminico e un gruppo carbossilico, gli amminoacidi che noi troviamo a far parte delle proteine non sono amminoacidi generici ma sono sempre amminoacidi di un certo tipo. Prima abbiamo detto che sono gli amminoacidi codificati dal codice genetico, sono per ora 20 e questi 20 amminoacidi hanno tutti caratteristiche analoghe. Per esempio sono tutti alfa-amminoacidi. Cosa vuol dire? Vuol dire che secondo la nomenclatura i carboni in un composto organico vengono numerati da quello più ossidato quindi in un amminoacido in cui abbiamo un gruppo carbossilico il C1 è sempre il carbonio carbossilico. Il primo carbonio legato al carbonio più ossidato che sarebbe il C2 prende il nome il carbonio alfa e così a seguire secondo le lettere dell'alfabeto greco i vari carboni che seguono: beta, gamma... che si susseguono nella catena del composto organico in questione. Al carbonio alfa negli amminoacidi che noi ritroviamo presenti nelle proteine è sempre legato anche il gruppo amminico quindi il carbonio alfa lega sia il C carbossilico che l'N del gruppo amminico. In realtà Sono 19 gli alfa amminoacidi in cui gruppo amminico primario e gruppo carbossilico sono legati al C alfa e uno non è un amminoacido ma è un imminiacido perché è un gruppo amminico secondario quindi un gruppo imminico perché è legato sia al C alfa che al C presente nella catena laterale (PROLINA).

Quindi 20 amminoacidi standard entrano a far parte delle proteine e tutti questi 20 amminoacidi sono codificati dal codice genetico. Di questi 20 1 è la prolina, 19 sono alfa amminoacidi e uno è un immino acido che è la prolina appunto.

Gli amminoacidi che costituiscono le proteine sono tutti appartenenti alla serie L quindi sono tutti stereoisomeri perché ogni amminoacido è legato a 4 sostituenti diversi, il C alfa è quasi sempre (unica eccezione) è un C asimmetrico) e quindi dobbiamo parlare di stereoisomeri. L'eccezione è quella di un amminoacido che si chiama glicina in cui R è uguale a H.

Quindi questo non è un C asimmetrico e quindi la glicina è l'unico amminoacido che non appartiene a nessuna serie perché non ha C asimmetrici. L'appartenenza alla serie L di un amminoacido fa riferimento alla configurazione della gliceraldeide quindi così come nella gliceraldeide il C1 è il C aldeidico, il C2 è quello successivo e l'isomero L è distinto dall'isomero D in funzione di dove vado a posizionare il gruppo ossidrilico (a sinistra L gliceraldeide, a destra D gliceraldeide) per gli amminoacidi faremo una cosa molto simile.

Quindi tutti i C si allineano in senso verticale e il gruppo Carbossilico è il C1 e il C alfa è il 2.

Qui è riportato l'esempio dell'alanina che ha come gruppo laterale un gruppo metilico però a seconda di dove scriviamo il gruppo amminico primario io ho un isomero L quando questo è a sinistra rispetto al C alfa e l'isomero D quando questo è a destra rispetto al C alfa. Questo non vuol dire ruotare la luce polarizzata in un senso o nell'altro ma è solo un problema di assegnazione a una determinata conformazione.

E tutti gli amminoacidi che troviamo presenti nelle proteine appartengono alla serie L.

Questo è fondamentale perché gli enzimi che catalizzano i vari processi biochimici anche a carico degli amminoacidi molto spesso possono avere una specificità assoluta e quindi sono in grado di riconoscere un isomero e non un altro quindi l'enzima ha una specificità perché si comparta (introduciamo un concetto complesso che svilupperemo) come una struttura di tipo asimmetrico. Quindi l'enzima molto spesso è in grado di discriminare un isomero rispetto all'altro ed è in grado di trasformare e di utilizzare un isomero ma non l'altro. Questo in moltissime situazioni.

Veniamo alla descrizione di questi amminoacidi. Alla fine sono 20 ed è importante conoscere bene la loro struttura. Perché è importante conoscere bene la loro struttura? Perché questa catena laterale che noi troviamo in ogni amminoacido prende parte alla formazione della proteina condizionandone sia quella che è la struttura che la proteina andrà ad assumere quindi hanno un ruolo fondamentale sia da un punto di vista strutturale che da un punto di vista funzionale. Perché se un enzima riesce a portare avanti un processo di catalisi è perché questo enzima è in grado di riconoscere un reattivo, un reagente che nel caso degli enzimi si chiama substrato. E di interagire con questo substrato. Ma come fa ad interagire? Si sta parlando di sostanze biochimiche, di sostanze chimiche quindi la modalità di interazione, la capacità di condizionare la tempistica di una reazione è dovuta al fatto che alcuni gruppi partecipano a queste reazioni, partecipano alle trasformazioni e interagiscono fra loro, stabiliscono legami deboli normalmente ma importanti affinché la proteina possa assumere una determinata struttura e possa portare avanti una determinata funzione.

Quindi è importante che sappiate e che vi ricordiate le strutture degli amminoacidi. Per semplicità queste strutture che sono 20 (la glicina la sappiamo già) le caratteristiche della catena laterale hanno fatto sì che questi amminoacidi vengano raggruppati in categorie che ne definiscono alcune delle loro caratteristiche. Questa categorizzazione non è assoluta, il fatto di poter includere un amminoacido in una categoria, in una classe non esclude che questo poi possa appartenere anche ad un'altra classe.

- 1) Amminoacidi che hanno gruppi R alifatici non polari. Anche idrofobico li possiamo definire anche se in realtà la glicina non è che sia particolarmente idrofobica però non ha caratteristiche di polarità e quindi la inquadrano in questa classe. In questa classe troviamo anche l'alanina che abbiamo appena visto che ha una catena laterale costituita da un gruppo metilico. Troviamo anche la prolina che abbiamo nominato prima, la prolina è un alfa imminoacido perché il gruppo imminico della prolina è legato sia al C alfa che al C della catena laterale. Ancora non lo abbiamo visto ma quando gli amminoacidi si allineano in sequenza per formare la proteina cosa succede? Succede che e il gruppo carbossilico di un amminoacido va a reagire con il gruppo amminico dell'amminoacido successivo. Quindi formalmente si perde una molecola di acqua e si forma un legame ammidico. Disegno alla lavagna: legame ammidico.

Qui abbiamo il C alfa di un amminoacido e qui abbiamo il C alfa di un amminoacido successivo. Questo succede quando gli amminoacidi si legano l'uno all'altro. Quindi cosa vuol dire? Perdendo una molecola d'acqua non si parla più di amminoacidi ma si parla di residui amminoacidici, quando sono inclusi nella sequenza proteica. Il fatto che a formare il legame peptidico non sia un qualsiasi alfa amminoacido ma sia un alfa imminoacido come la prolina vuol dire avere localmente una situazione di minor flessibilità. Perché? Teoricamente se vediamo un composto di questo tipo pensiamo che ci possa essere una tranquilla rotazione quantomeno su questi legami, però la rotazione dipende da cosa è presente sicuramente sulla catena laterale perché c'è un ingombro di cui dobbiamo tenere conto ma localmente può dipendere anche dal tipo di residuo amminoacidico che noi abbiamo qui perché se questo è una prolina qui non abbiamo una struttura con una libera rotazione su questo legame perché abbiamo una struttura rigida come abbiamo visto prima. C'è un anello indolico che caratterizza la prolina quindi dove è presente la prolina io ho una scarsa flessibilità locale della catena polipeptidica quindi è importante ricordarsi questa struttura per capire poi quello che succede in alcune proteine, per ora ci lancia questa informazione che richiede dei dettagli in più solo per anticipare quello che poi vedremo meglio.

Quindi la prolina è un amminoacido (immino) molto particolare. Altri residui amminoacidici che troviamo nelle proteine con caratteristiche non polari della loro catena laterale sono la valina, leucina e isoleucina e metionina. La valina ha una struttura di quel tipo (non sceglie nei dettagli di tutti), vanno solo imparate le strutture. Leucina e isoleucina hanno la stessa formula bruta, sono isomeri. Cambia però la disposizione dei gruppi nella catena laterale. Sono gli unici due amminoacidi che hanno identico PM. Il PM medio di un amminoacido è intorno a 130 ma considerando quella che è mediamente la composizione di una proteina si considera un peso medio di 110 per ogni residuo amminoacidico nel definire, nel capire quale potrebbe essere approssimativamente il PM di una proteina. La metionina è un amminoacido particolare perché è uno dei due amminoacidi che oltre al C H N e O contiene un altro elemento che è lo zolfo. Quindi la metionina, amminoacido idrofobico non polare, contiene uno zolfo. Come ingombro lo zolfo ha quello grossomodo di un metile, quindi è una catena laterale piuttosto importante e fa parte degli idrofobici di più grandi dimensioni (metionina).

L'altro amminoacido che contiene zolfo è la cisteina e lo vedremo fra gli amminoacidi polari. Fra gli amminoacidi idrofobici non polari noi potremmo introdurre anche altri due amminoacidi che vediamo bene qui sono le fenilalanina e il triptofano. Più che altro la fenilalanina potrebbe essere considerata un idrofobico, il triptofano ha una leggera polarità. Però si preferisce raggrupparli insieme alla tirosina nel gruppo degli amminoacidi aromatici.

- 2) Quindi gli amminoacidi aromatici sono 3. Fenilalanina, tirosina e triptofano. Però questi tre amminoacidi potrebbero essere considerati la tirosina e il triptofano anche amminoacidi polari, e la fenilalanina un amminoacido non polare, idrofobico. Però si preferisce considerarli come amminoacidi aromatici perché loro conferiscono alle proteine una caratteristica abbastanza importante per chi lavora con le proteine che è la capacità di assorbire la radiazione UV in maniera specifica e questo è dovuto soprattutto al triptofano e alla tirosina. Quindi triptofano e tirosina ma anche in parte la fenilalanina garantiscono le caratteristiche spettroscopiche delle proteine ovvero la capacità di assorbire la luce UV. Quindi a 280 nm abbiamo dei picchi di assorbimento sia per il triptofano che per la tirosina e in misura molto minore anche la fenilalanina contribuisce alle proprietà spettroscopiche delle proteine. Quindi abbiamo detto quelli non polari e quelli aromatici con le estensioni opportune da fare per ognuno di questi due gruppi.
- 3) Ora vediamo gli amminoacidi polari ma non carichi. Questi amminoacidi sono tutti caratterizzati e qui potremmo introdurre anche la tirosina, hanno caratteristiche di polarità dovute alla presenza di gruppi ossidrilici come nella serina, nella treonina, nella tirosina. Oppure la presenza di un gruppo sulfidrilico, ecco l'altro amminoacido che contiene zolfo. È la cisteina caratterizzata dalla catena laterale in cui è presente un gruppo sulfidrilico terminale. Uno zolfo, prima lo zolfo era inserito all'interno della catena alifatica e invece nella cisteina è terminale e questo garantisce una certa anche se scarsa polarità. La cisteina a meno che non siamo a pH molto molto elevati così come la tirosina e così come la serina e anche la treonina sono semplicemente polari però a pH molto elevati possono perdere questo protone e quindi diventare anche amminoacidi ionici con quindi

gruppi carichi. Però questo in condizioni estreme. Parlare di condizioni estreme può sembrare strano per un sistema biologico perché come poi avremo modo di vedere abbondantemente normalmente la cellula ha un pH standard intorno a 7. Quando si parla di un pH fisiologico è un pH diciamo che si trova intorno alla neutralità, 7,4 7,2 e questo dipende un po' dalle condizioni e dalle specializzazioni delle cellule, dagli ambienti.

Quindi teoricamente uno non può pensare che un residuo amminoacidico come la serina, la treonina o la cisteina possano essere in forma ionica deprotonati nelle condizioni fisiologiche, in realtà vedremo che questo può succedere perché localmente nel microambiente che si trova all'interno anche di una proteina le condizioni possono anche essere molto diverse rispetto all'esterno quindi possono esserci situazioni fisiologiche in cui localmente anche all'interno di una struttura proteica si hanno condizioni tali per cui questi gruppi possano effettivamente essere dissociati. Fra gli amminoacidi polari non carichi troviamo anche l'asparagina e la glutammina. I nomi degli amminoacidi derivano dalla prima fonte da cui sono stati ricavati, purificati. L'asparagina dall'asparago, la glutammina dal glutine, la tirosina dal formaggio e così via per moltissimi altri amminoacidi.

Comunque al di là di questo l'asparagina e la glutammina cosa hanno in comune l'una rispetto all'altra? Se le vediamo sono molto simili, hanno il gruppo ammidico terminale e hanno una catena, l'asparagina più corta e la glutammina più lunga, c'è un CH₂ in più nella glutammina, di questi due amminoacidi esistono le corrispondenti forme acide che appartengono all'altra classe di amminoacidi che è l'ultima e che è quella degli amminoacidi ionici, carichi a pH fisiologico. Questi amminoacidi sono l'aspartato e il glutammato. Quindi asparagina e glutammina sono le ammidi corrispondenti ad aspartato che ha un OH al posto nell'NH₂ e glutammato o acido glutammico che ha un OH al posto dell'NH₂. Normalmente asparagina e glutammina si idrolizzano spontaneamente generando le forme acide. Non sono composti molto stabili in soluzione di per sé. Tendono ad idrolizzarsi.

Prima di vedere le strutture degli amminoacidi carichi, un piccolo dettaglio relativo all'amminoacido cisteina. Come vediamo la cisteina ha un gruppo sulfidrilico sulla catena laterale. Questo gruppo sulfidrilico sulla catena laterale molto spesso anche se non sempre, può reagire con il gruppo sulfidrilico di un'altra cisteina appartenente ad una stessa proteina o appartenente a proteine, a catene polipeptidiche diverse. Generando cosa? Generando un legame covalente ed è l'unico legame covalente eccettuato il legame peptidico che caratterizza, che può caratterizzare alcune proteine. Quindi è un ponte DISOLFURO quello che si può generare quando due residui di cisteina reagiscono fra di loro. Tanto che si parla di cistina quando si parla dei due residui di cisteina uniti dal ponte disolfuro. Questi ponti disolfuro caratterizzano in maniera molto spesso stabile alcune proteine per esempio l'insulina, l'insulina è un ormone polipeptidico caratterizzato da ponti disolfuro inter catena, quindi sono più catene polipeptidiche legate insieme da ponti disolfuro. A volte questi ponti disolfuro si possono generare in maniera transitoria in una determinata proteina ma generare in maniera transitoria un ponte disolfuro può comportare una modifica della funzione e della struttura della proteina quindi è possibile che i residui amminoacidici che prendono parte alla costituzione di una proteina possano durante la vita della proteina essere anche modificati rispetto alla loro struttura originaria. A volte queste modifiche sono fisse, a volte sono transienti però sono sempre eventi di estrema importanza e che ci aiutano a capire meglio quella che è la funzione delle proteine. L'ultima classe di amminoacidi è quella degli amminoacidi carichi: due li abbiamo detti e sono aspartato e glutammato. Parliamo di aspartato e glutammato perché normalmente a pH fisiologico il gruppo carbossilico presente sulla catena laterale è dissociato quindi sono queste le forme, non la forma acida ma la forma dissociata, quelle che io riscontro principalmente nelle proteine, quindi aspartato (ricordiamoci come era la struttura dell'asparagina) e glutammato, gruppo carbossilico presente sulla catena laterale. Oltre questi due residui definiti acidi abbiamo tre residui definiti basici. Questi tre residui basici che sono residui carichi a pH fisiologico sono questi qui riportati, lisina arginina e istidina. La lisina ha un gruppo epsilon amminico primario presente sulla catena laterale, l'arginina ha un gruppo ureidico (??) se vediamo nella parte terminale della molecola. E infatti dall'arginina può essere prodotta l'urea. L'istidina è invece un amminoacido importante, quando andremo ad analizzare le caratteristiche delle catene laterali vedremo che l'istidina può ricoprire un ruolo importante, funzionale in molti processi perché la sua catena laterale ha una pKa molto vicina alla neutralità, poco sopra il 6, questo vuol dire che può assumere una forma carica positivamente o carica negativamente in funzione dell'intorno in cui si trova e questo cambio dello stato di

ionizzazione può essere funzionale all'espletamento di molte azioni. Da parte dell'istidina e poi ci torniamo sopra a questo concetto.

Finita questa carrellata dei 20 amminoacidi che prendono parte alla totalità delle proteine aggiungiamo qualcosa relativamente al fatto gli amminoacidi da un punto di vista biologico non hanno solo un ruolo come costituenti delle proteine, ci sono amminoacidi che hanno un ruolo più ampio quindi che si ritrovano a svolgere funzioni specifiche. Questi amminoacidi che in senso generale possiamo definire non standard possono essere amminoacidi derivati da modifiche di questi stessi amminoacidi che abbiamo appena descritto oppure possono proprio essere amminoacidi che non hanno mai un ruolo associato alle proteine. Qui per esempio sono riportati alcuni amminoacidi modificati che si trovano nelle proteine e queste modifiche che il residuo amminoacidico subisce lo subisce dopo che la proteina è già stata sintetizzata e strutturata quindi queste vengono definite modifiche post sintesi o modifiche post traduzionali.

Alcuni esempi: la prolina può essere idrossilata su un C della catena laterale formando idrossi prolina. L'idrossilazione della prolina è un evento estremamente importante per quello che riguarda una proteina che è presente in tutti i nostri tessuti connettivi che ha un ruolo di sostegno fondamentale per il nostro organismo che è il collagene.

La corretta funzionalità del collagene è garantita anche grazie a questo processo di idrossilazione che avviene dopo che la proteina è già stata sintetizzata e strutturata. Incontro a idrossilazione può andare anche la lisina e si forma l'idrossilisina e vediamo sulla catena laterale della lisina questo gruppo ossidrilico. La lisina può anche essere metilata e la metilazione della lisina, i processi di metilazione sono importanti a livello di formazione della cromatina, di controllo della funzione degli acidi nucleici quindi è un processo un evento estremamente importante.

Qui poi abbiamo la desmosina, sono quattro lisine che vanno a formare questa struttura abbastanza particolare presente in una proteina chiamata elastina che è una proteina di sostegno molto importante in realtà tre residui di lisina vengono modificati quindi il gruppo amminico diventa un gruppo aldeidico e poi questi tre residui vanno a reagire con un quarto residuo di lisina, con il gruppo amminico del quarto residuo di lisina formano questa struttura che è abbastanza caratteristica e specifica di questa proteina accennata prima. Ci sono amminoacidi non standard che in realtà sono codificati dal codice genetico, quando diciamo che il codice genetico codifica per 20 amminoacidi in linea di massima è vero ed è una definizione centrata ed azzeccata ma in realtà esiste un fenomeno che è chiamato espansione altamente specializzata del codice genetico che in pochissimi casi (ci sono pochissime proteine che contengono questi residui amminoacidici che sono appunto la selenocisteina che rispetto alla cisteina non ha lo S sulla catena laterale ma ha un selenio e la pirrolisina sono residui amminoacidici che non vengono modificati successivamente alla sintesi proteica ma sono proprio codificati dal CG. Quindi se si vuole proprio essere dettagliati e precisi il CG può codificare per 22 amminoacidi ma sono pochissime le proteine che contengono selenocisteina o pirrolisina. Un enzima che si chiama glucatione-perossidasi è un enzima dell'uomo che contiene selenocisteina per esempio.

Nei batteri sicuramente ci sono proteine che contengono questi residui ma sono casi limite. Poi ci sono amminoacidi che hanno una funzione specifica che non si trovano nelle proteine. Quelli visti ora sono amminoacidi non standard ma molto spesso derivano da modifiche di amminoacidi standard e queste modifiche possono avvenire direttamente sulla proteina. Amminoacidi che non si trovano mai nelle proteine, ci sono per esempio la citrullina e l'oromitina. Sono degli amminoacidi metabolici molto importanti e li troveremo nella descrizione di una via metabolica specifica ma sono amminoacidi metabolici. Quindi li ritroviamo solubili nella cellula ma non li ritroviamo mai all'interno delle proteine quindi non sono codificati, non corrispondono a una codifica del CG. Ugualmente la cianoalanina, l'azaserina, l'omocisteina sono tutti amminoacidi non standard e che non si trovano nelle proteine. Sempre in relazione agli amminoacidi c'è da dire che dagli amminoacidi possono derivare anche molecole con un ruolo biologico estremamente importante e molti neurotrasmettitori, alcuni ormoni possono derivare dagli amminoacidi: la dopamina, l'adrenallina, la noradrenalina, la tiroxina (T4, ormone tiroideo), il GABA.

L'istamina che è un'ammina biogena (????) importante nello sviluppo della reazione immunitaria, dei fenomeni allergici per esempio. Sono derivati da amminoacidi. L'istamina dall'istidina, la dopamina, l'adrenalina, la noradrenalina dalla tirosina, la tiroxina sempre dalla tirosina, il GABA dall'acido glutammico. Quindi alcuni amminoacidi possono essere modificati e molto spesso è un processo di decarbossilazione generando questa ammine che hanno un ruolo biologico estremamente importante.

Un altro derivato di un amminoacido che è sempre un amminoacido però complessato, forma una struttura complessa insieme a un nucleotide è l'S-adenosin-metionina. Quindi è un alfa amminoacido perché il C alfa porta legato il gruppo carbossilico e il gruppo amminico ma la catena laterale è molto particolare, qui si riconosce la metionina con il suo S inserito nella catena ma a questo S è legato un nucleotide.

Questa S-adenosin-metionina è un trasportatore di frammenti mono carboniosi che hanno un ruolo estremamente importante nei processi metabolici a carico dei nucleotidi, degli amminoacidi.. sono cose che svilupperemo meglio in seguito.

Tutti questi 20 amminoacidi che sono codificati dal CG quindi quello che abbiamo detto finora, devono essere soprattutto per quello che riguarda l'uomo anche categorizzati rispetto al fatto di essere essenziali o non essenziali. In biochimica essenziale cosa vuol dire per un organismo? Essenziale vuol dire che deve essere introdotto dall'esterno perché l'organismo non è in grado di sintetizzarlo. Per esempio l'uomo non riesce a sintetizzare 9 di questi amminoacidi quindi vanno necessariamente introdotti con l'alimentazione quindi alimentandoci con le proteine di varia origine. In questo modo introduciamo amminoacidi che non siamo in grado di sintetizzare. Amminoacidi essenziali per l'uomo sono la valina, la metionina, l'isoleucina, la leucina, la fenilalanina e il triptofano, (la tirosina no perché si sintetizza dalla fenilalanina), la treonina, la lisina e l'istidina. Poi ci sono degli amminoacidi che sono essenziali solo a volte dipende dal fatto che l'individuo sia giovane quindi ancora in fase di sviluppo e questo amminoacido è per esempio l'arginina, l'arginina diventa essenziale per esempio nel bambino.

Altri amminoacidi possono essere essenziali in determinate patologie. Ci sono delle patologie che hanno delle problematiche a livello della sintesi di alcuni amminoacidi e allora in questi casi diventano essenziali anche amminoacidi in più oltre a quelli appena definiti (non i 9, 10 appena detti ma anche altri possono diventare essenziali).

Quindi di tutti questi 20 amminoacidi una decina sono sempre essenziali, invece gli altri 10 l'individuo umano è in grado di sintetizzarsi attraverso processi specifici.