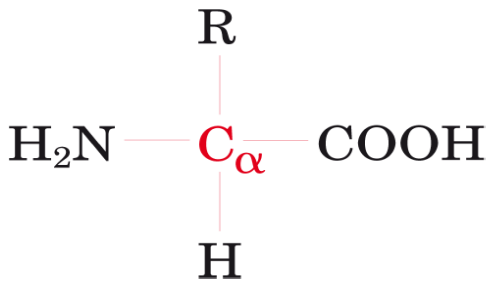


# AMMINOACIDI

Le proteine sono la macromolecola più abbondante nelle cellule e svolgono la maggior parte delle funzioni cellulari.

Le proteine sono polimeri di **amminoacidi** (monomeri), in cui ogni **residuo amminoacidico** è unito a quello vicino da uno specifico tipo di legame covalente (residuo perché sottolinea la perdita di una molecola d'acqua). Le proteine si distinguono dal numero di amminoacidi e dall'ordine in cui sono disposti.



Gli amminoacidi sono solo 20 e ognuno di essi differisce dagli altri per la catena laterale.

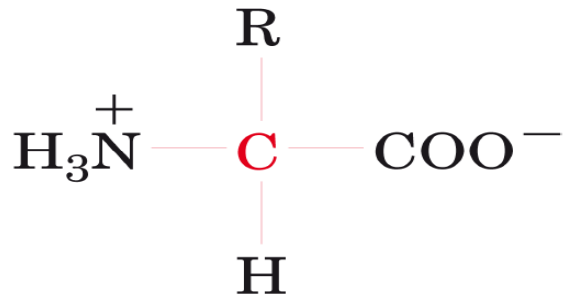
Ogni amminoacido possiede un  $C_\alpha$  centrale con legati:

- Catena laterale (gruppo R)
- Gruppo amminico (protonato)
- Gruppo carbossilico (ionizzato)
- Atomo di H (protone)

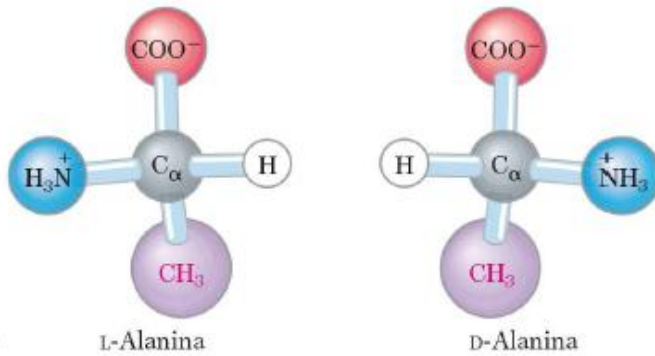
pKa  $-\text{NH}_2$  = circa 9,4

pKa  $-\text{COOH}$  = circa 2,2

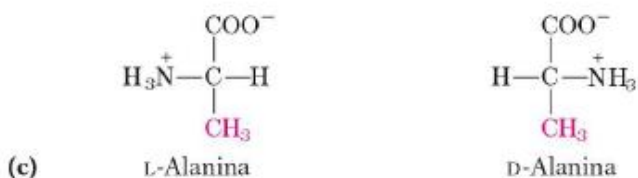
Gli amminoacidi sono **Zwitterioni** a pH fisiologici, quindi sono portatori di carica positiva e negativa sulla stessa molecola. Il gruppo amminico si troverà nella forma  $\text{NH}_3^+$ , mentre il gruppo carbossilico nella forma  $\text{COO}^-$ . Il pKa di un amminoacido è influenzato dall'intorno (R), quindi i pKa sono bassi, ma diversi tra di loro.



## STEREISOMERIA

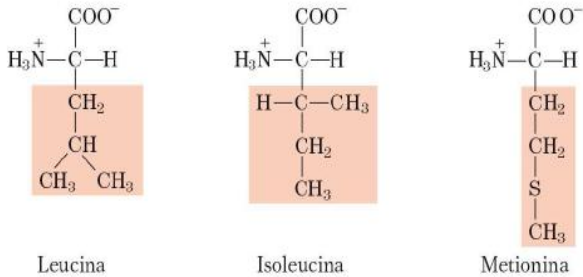
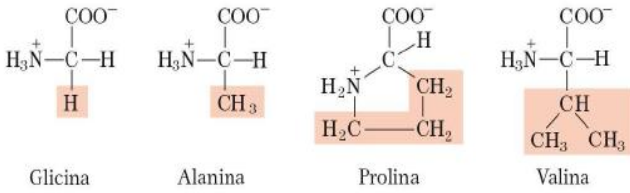


Ogni amminoacido possiede quindi un centro chirale ( $C_\alpha$ ), che consente all'amminoacido di essere otticamente attivo, e due **enantiomeri**: D-amminoacido e L-amminoacido. Le forme D-amminoacido sono meno comuni di quelle L-amminoacido, quindi, di norma, si tende a rappresentare gli amminoacidi con la struttura L-amminoacido.



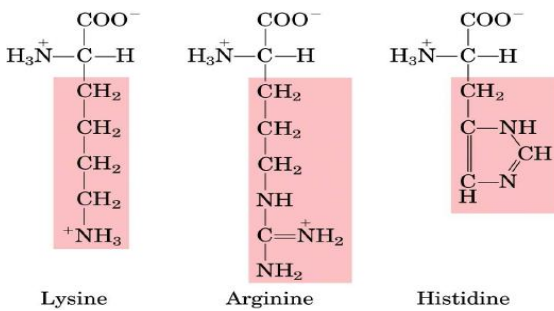
## CLASSIFICAZIONE

### Gruppi R alifatici, non polari



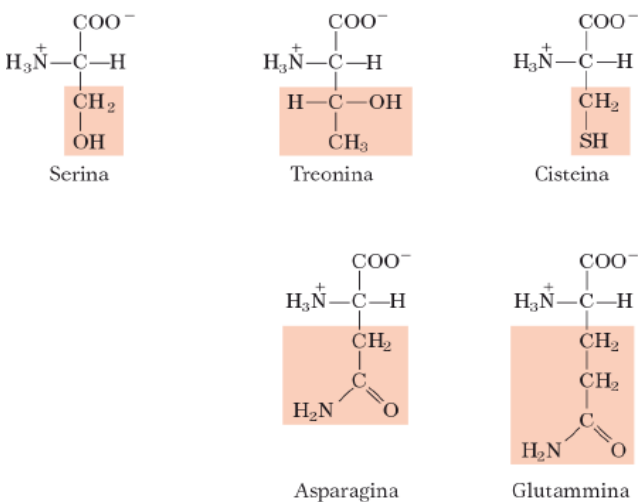
- Gruppo R carico negativamente: aspartato (Asp/D) e glutammato (Glu/E).

### Positively charged R groups



atomo di zolfo.

### Gruppi R polari, non carichi



Gli amminoacidi possono essere raggruppati in cinque classi principali a seconda delle proprietà delle catene laterali:

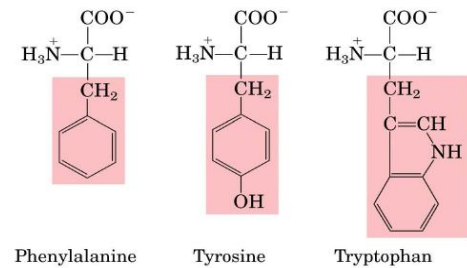
- Gruppo R alifatico, non polare: glicina (Gly/G), alanina (Ala/A), prolina (Pro/P), valina (Val/V), leucina (Leu/L), isoleucina (Ile/I) e metionina (Met/M).

- Gruppo R aromatico: fenilalanina (Phe/F), tirosina (Tyr/Y) e triptofano (Trp/W).

- Gruppo R polare, non carico: serina (Ser/S), treonina (Thr/T), cisteina (Cys/C), asparagina (Asn/N) e glutammina (Gln/Q).

- Gruppo R carico positivamente: lisina (Lys/K), arginina (Arg/R) e istidina (His/H).

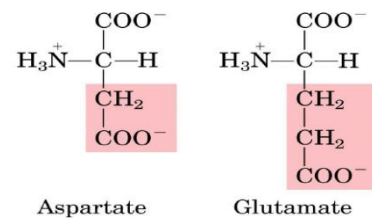
### Aromatic R groups



La prolina e l'istidina sono gli unici amminoacidi a possedere degli anelli a cinque non aromatici.

La metionina e la cisteina sono gli unici amminoacidi a possedere un

### Negatively charged R groups



La valina, la leucina, l'isoleucina, l'asparagina, la glutammina e l'arginina sono gli unici amminoacidi a possedere della catene laterali ramificate.

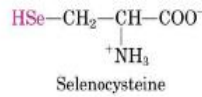
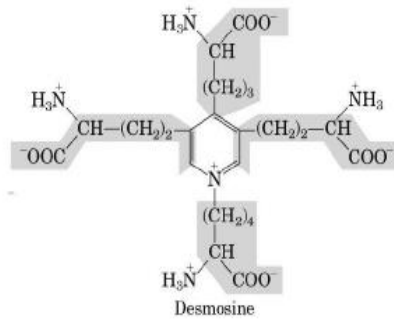
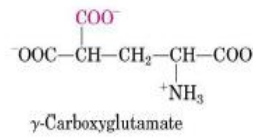
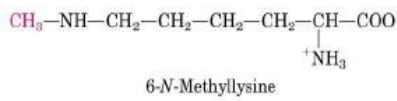
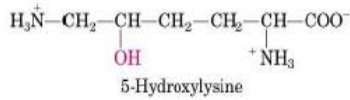
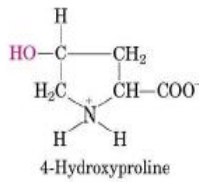
La serina e la treonina sono gli unici amminoacidi a possedere dei gruppi ossidrilici.

Il triptofano e la tirosina sono gli unici amminoacidi in grado di assorbire la **luce violetta** a 280nm di lunghezza d'onda. La quantità di luce assorbita è direttamente proporzionale alla quantità di triptofano presente in una proteina.

La cisteina è l'unico amminoacido che può formare **ponti disolfuro** (SH) con altre

cisteine presenti in altre catene peptidiche. I ponti disolfuro sono legame covalenti molto forti.

## AMMINOACIDI PARTICOLARI



Gli amminoacidi particolari sono degli amminoacidi tradizionali, ma modificati. I più importanti sono quattro:

- Idrossiprolina
- 6-N-metillisina (presente nella miosina)
- $\gamma$ -carbossilglutammato (presente nel sangue)
- Selenocisteina (antiossidante)

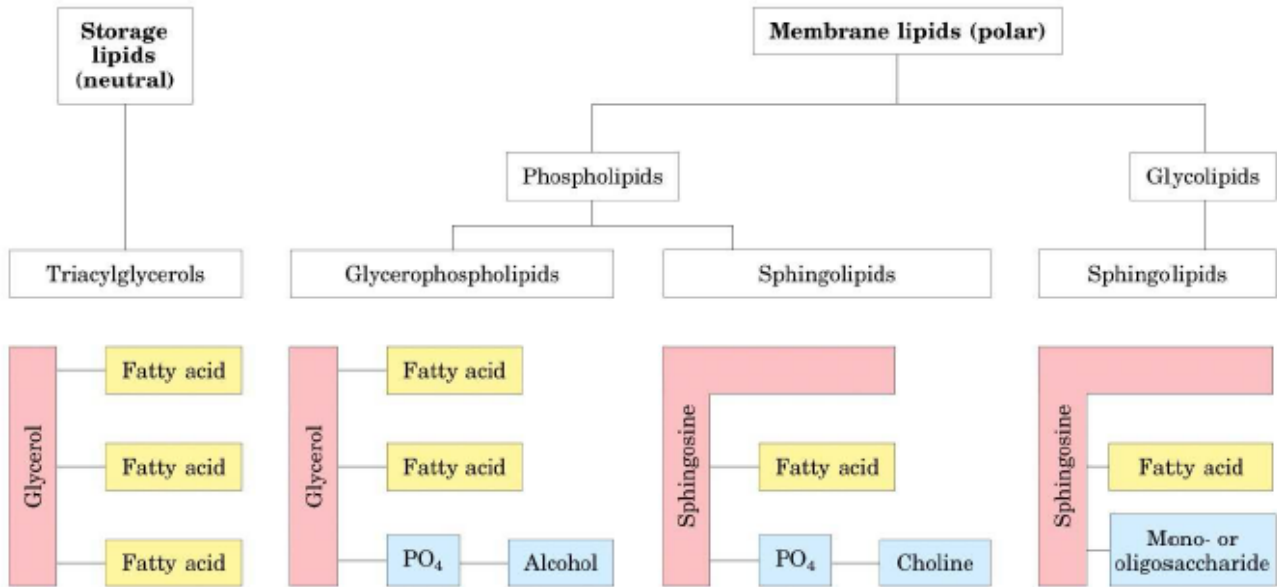
## PUNTO ISOELETTRICO

Il punto isoelettrico è il punto in cui un amminoacido assume la conformazione di Zwitterione e solo in questo punto la somma delle cariche di un amminoacido (a meno che non abbia le catene laterali cariche) è nulla. Il punto isoelettrico varia da amminoacido ad amminoacido.

# LIPIDI

I lipidi sono macromolecole che hanno diverse funzioni:

- Funzioni di riserva energetica: grassi e olii
- Funzioni specializzate: eicosanoidi, ormoni e vitamine.
- Funzione strutturale: fosfolipidi e steroli



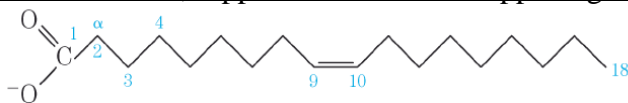
## ACIDI GRASSI

I lipidi di riferimento sono gli **acidi grassi** e sono i componenti per lo studio di tutti i lipidi. Sono catene alifatiche (corte o lunghe) con un carbossile iniziale. Gli acidi grassi più importanti hanno un numero variabile tra 14-16-18 atomi di carbonio.

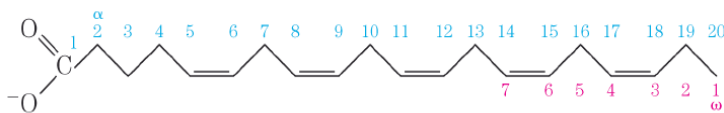
Gli acidi grassi si suddividono in saturi e insaturi in base al tipo di legame presente nella catena:

- Gli **acidi grassi saturi** hanno una catena con tutti i legami semplici.
- Gli **acidi grassi insaturi** hanno una catena con uno o più doppi legami. La conformazione della catena a livello del doppio legame è *cis*.

### Nomenclatura, rappresentazione del doppio legame e numerazione degli atomi di carbonio



(a) 18:1( $\Delta^9$ ) Acido *cis*-9-ottadecanoico



(b) 20:5( $\Delta^{5,8,11,14,17}$ ) Acido eicosapentaenoico (EPA),  
un acido grasso omega-3

Il modo più corretto per indicare un acido grasso è segnare un numero (es. 16), che indica il numero di atomi di carbonio dell'acido grasso e un altro numero (es. 0), che indica il numero di insaturazioni (doppi legami), quindi si ha 16:0. Per esempio:

- 16:0 è un acido grasso che ha 16 atomi di carbonio e 0 insaturazioni.

- 16:1 $\Delta^9$  è un acido grasso che ha 16

atomi di carbonio e 1 insaturazione tra gli atomi di carbonio 9-10.

- 16:2 $\Delta^{9,12}$  è un acido grasso che ha 16 atomi di carbonio e 2 insaturazioni tra gli atomi di carbonio 9-10 e 12-13.

$\Delta^n$  (dove n è un numero) sta a significare il punto della catena in cui è presente l'insaturazione.

Quindi gli acidi grassi sono definibili tramite il **numero**, ma anche tramite il **nome specifico** e il **nome comune**.

Ci sono vari modi per identificare gli atomi di carbonio di un acido grasso:

- Numerazione numerica partendo dal carbonio carbossilico.
- Numerazione con lettere greche partendo dal carbonio legato al carbonio carbossilico.
- Numerazione numerica con  $\omega$  come ultimo carbonio della catena (carbonio metilico), partendo dall'ultimo carbonio (numerazione utilizzata dai nutrizionisti).

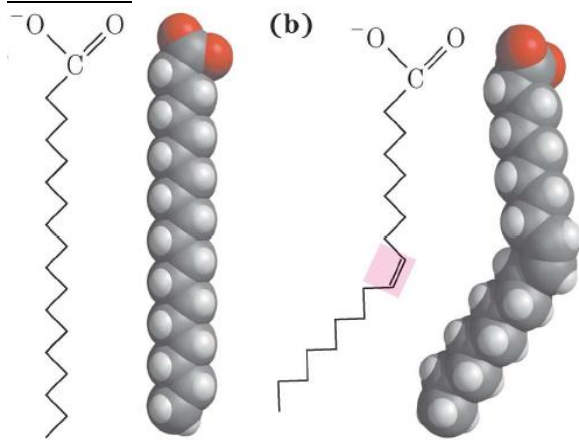
Molto spesso si indica il carbonio metilico terminale con omega, quindi omega-3 significa che l'acido grasso ha un'insaturazione nel carbonio 3 iniziando a contare i carboni da omega.

### Acidi grassi comuni nella cellula

L'acido grasso 16:0 (acido palmitico) ed è l'acido grasso saturo più presente nella cellula.

Gli acidi grassi 16:1 (acido palmitoleico), 18:1 (acido oleico) e 18:2 (acido linoleico) sono gli acidi grassi insaturi più presenti nella cellula.

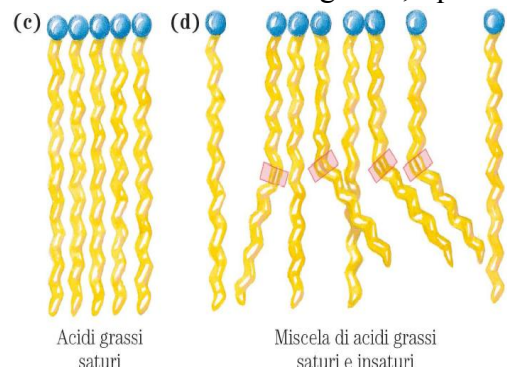
### Solubilità



Gli acidi grassi sono più solubili in composti organici (es. benzene) rispetto che in acqua. Questo comportamento è dato dal fatto che sono **composti anfipatici**, non completamente idrofobici. Poiché hanno una testa polare (gruppo carbossilico), quindi idrofilica, e una coda apolare (il resto della catena senza il gruppo carbossilico), quindi idrofobica. Più è lunga la coda, più è prevalente la componente idrofobica.

La conformazione cis del doppio legame impone un ripiegamento alla catena dell'acido grasso, quindi prende la

conformazione di un bastoncino piegato. La coda, essendo apolare, quindi idrofobica, tenderà ad unirsi con altre porzioni idrofobiche di altri acidi grassi per minimizzare l'interazione con l'acqua. Le molecole di acidi grassi saturi si potranno allineare molto bene tra di loro e instaurare il massimo di interazioni idrofobiche. Gli acidi grassi insaturi tenderanno ad impacchettarsi, ma potranno farlo meno efficientemente per i pacchetti e potranno generare meno interazioni idrofobiche.

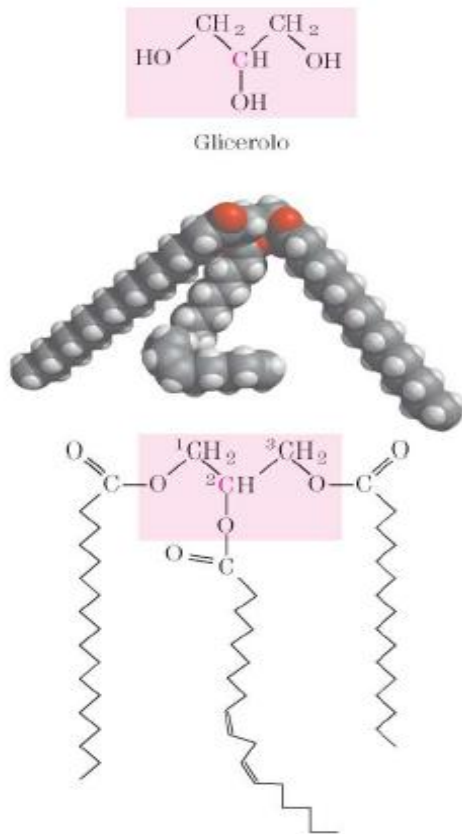


### Temperatura di fusione

La temperatura di fusione aumenta all'aumentare della lunghezza degli acidi grassi, fintanto che questi sono saturi, la temperatura di fusione è piuttosto alta e superiore della temperatura ambiente, quando però gli acidi grassi sono insaturi, la temperatura di fusione crolla incredibilmente. Quindi, più aumenta l'insaturazione, più la temperatura di fusione si abbassa. In genere, gli acidi grassi saturi, a temperatura ambiente, si trovano sotto il loro punto di fusione, quindi sono in **composizione solida**, al contrario di quelli insaturi, che sono di **composizione liquida**.

Per far passare nella forma liquida un acido grasso saturo c'è bisogno di più energia e quindi di una temperatura più alta. C'è bisogno di meno energia per rompere i legami degli acidi grassi insaturi. L'energia richiesta per rompere i legami degli acidi insaturi è minore rispetto a quella ambiente, quindi sono quasi sempre liquidi.

## TRIGLICERIDI (funzione di riserva energetica)



Nei sistemi biologici, gli acidi grassi sono sempre utilizzati per legarsi a creare macromolecole più grosse alle quali attribuiscono queste proprietà viste precedentemente (solubilità e temperatura di fusione). Vengono formate macromolecole lipidiche più complesse con le stesse caratteristiche. Una delle macromolecole lipidiche che si trovano nelle cellule, che rappresentano il modo migliore per racchiudere gli acidi grassi, sono i **trigliceridi**. I trigliceridi sono triesteri del glicerolo, quindi l'acido grasso è esterificato al glicerolo.

Con tre acidi grassi legati a una molecola di glicerolo si crea un **triacilglicerolo** o **trigliceride**. Questi tre acidi grassi, in un trigliceride, possono essere uguali oppure essere diversi tra di loro. Il trigliceride che si forma è una molecola totalmente idrofobica: nel momento in cui il glicerolo (estremamente idrofilico) si lega agli acidi grassi, il trigliceride diventa idrofobico.

Una delle funzioni dei lipidi era quella di riserva energetica e gli acidi grassi sono depositati e conservati nell'organismo come trigliceridi e questo perché esiste un tessuto apposito, il tessuto adiposo, le cui cellule, gli adipociti, possono inglobare enormi quantità di trigliceridi, anche perché questi trigliceridi sono totalmente idrofobici. I trigliceridi, nel

citosol, tendono ad associarsi tra di loro eliminando l'acqua e quindi, di fatto, si possono accumulare all'interno della cellula enormi quantità di trigliceridi senza accumulare acqua di solvatazione. Se si dovesse inglobare zucchero, significherebbe inglobare anche acqua perché lo zucchero si circonda di acqua (è polare), mentre il trigliceride, quando entra, non fa passare l'acqua. Il citosol è confinato in uno strato membranale, mentre l'intera cellula è occupata da trigliceridi.

Le caratteristiche dei trigliceridi, dipendono dalle caratteristiche degli acidi grassi che lo compongono, quindi ogni trigliceride avrà la sua temperatura di fusione dovuta alla temperatura di fusione degli acidi grassi che lo compongono. Un trigliceride con acidi grassi saturi ha una temperatura di fusione alta, mentre un trigliceride con acidi grassi insaturi ha una temperatura di fusione bassa. Questa è la motivazione per cui l'olio è liquido e il burro è solido.

Circa l'80% degli acidi grassi legati al trigliceride dell'olio sono grassi saturi. Nel burro solo il 40% degli acidi grassi è saturo, mentre un altro 40% è saturo.

## FOSFOLIPIDI E GLICOLIPIDI (funzione strutturale)

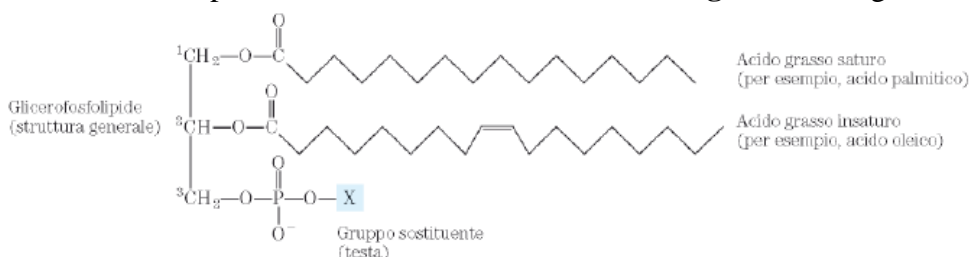
Gli acidi grassi sono alla base delle macromolecole lipidiche con funzione strutturale e sono componenti delle membrane cellulari. In questo caso, i lipidi con funzione strutturale possono essere di due tipi:

- Fosfolipidi
- Glicolipidi

### Fosfolipidi

La classe più abbondante è quella dei **glicerofosfolipidi**, ma esiste anche una classe composta da **sfnolipidi**.

- Glicerofosfolipidi: hanno come base strutturale il **glicerolo**. I glicerofosfolipidi sono simili ai trigliceridi, poiché

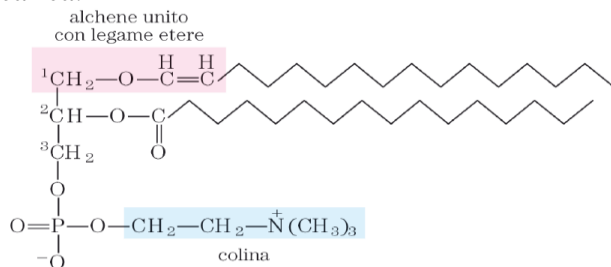


hanno come base il glicerolo, in cui il

primo e il secondo ossidrile sono esterificati con due molecole di acido grasso, ma al terzo carbonio è legato un gruppo fosfato e non un acido grasso. Inoltre, al gruppo fosfato può essere legato anche un alcool. I glicerofosfolipidi sono i maggiori costituenti delle membrane, ma non gli unici. I glicerofosfolipidi si differenziano per due cose: la natura degli acidi grassi legati al carbonio 1 e al carbonio 2 oppure la natura della molecola legata al gruppo fosfato. Sulla base di cosa è legato al fosfato sul carbonio-3, i glicerofosfolipidi prendono un nome diverso:

- X = H: acido fosfatidico
- X = etanolamina: fosfatidiletanolamina
- X = colina (etanolamina trimetilata): fosfatidilcolina
- X = serina: fosfatidilserina
- X = inositolo (polialcool ciclico a 6 atomi di carbonio): fosfatidilinositolo
- X = cardiolipina (due glicerofosfolipidi legati insieme): fosfatidilglicerolo

La presenza di un gruppo fosfato, e degli altri sostituenti legati al gruppo fosfato, danno al glicerofosfolipide una carica elettrica concentrata nella porzione del gruppo fosfato: l'acido fosfatidico e la fosfatidilserina sono carichi negativamente, mentre la fosfatidiletanolamina non è carica.

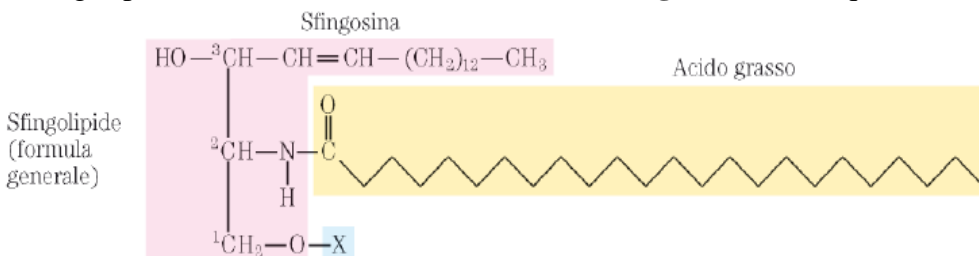


C'è una classe di glicerofosfolipidi, che prende il nome di **plasmalogeni**, in cui l'acido grasso sul carbonio-1 è legato tramite un legame etere.

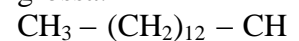
Dal punto di vista chimico fisico le molecole di glicerofosfolipidi sono altamente anfipatiche, mentre i trigliceridi sono totalmente idrofobici. Si trova, oltre a una porzione idrofobica importante

rappresentata dalle catene degli acidi grassi, anche una componente idrofila importante che è quella del carbonio del glicerolo a cui possono essere legati composti polari.

- Sfingolipidi: hanno come base strutturale la **sfingosina**. Tutta questa serie di lipidi deriva da un



precursore che è la sfingosina, non più il glicerolo. La sfingosina è una molecola molto grossa:

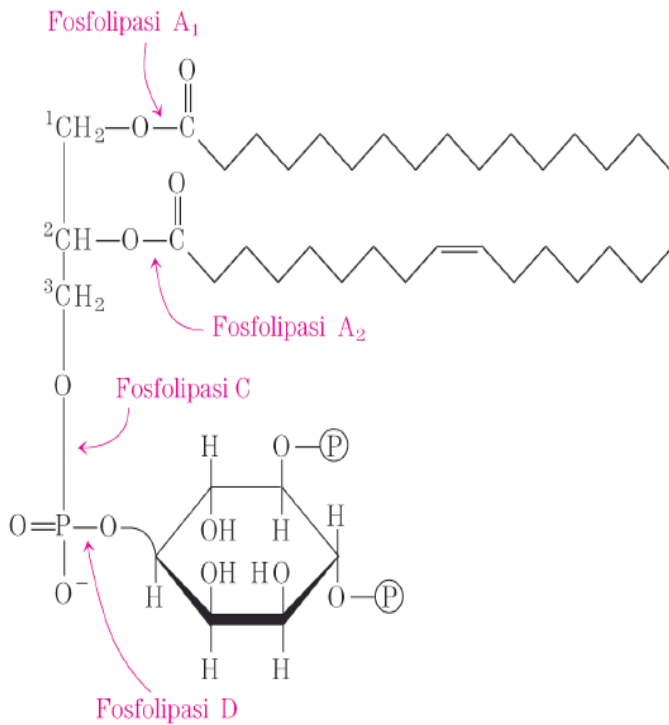


= CH - CHOH - CHNH - CH<sub>2</sub>OH. Questa molecola è fatta da due componenti: una prima parte fatta da una catena idrocarburica e una seconda parte fatta da alcool e ammina. Nel carbonio con l'ossidrile si possono legare dei sostituenti polari. Sulla base di cosa è legato al fosfato sul carbonio-3, i glicerofosfolipidi prendono un nome diverso:

- X = H: ceramide
- X = fosfocolina (gruppo fosfato con legata una colina): sfingomieline. E' lungo ed è il rappresentate fosfolipidico degli sfingolipidi.

In tutte le altre molecole di sfingolipidi, alla X sono legati degli zuccheri (una sola unità che forma **cerebrosidi**), dando origine a dei **glicolipidi**. Alternativamente, ci possono essere due o più zuccheri legati al primo zucchero e prendono il nome di **globosidi**. Uno zucchero con ramificazioni, fa prendere il nome al glicolipide di **ganglioside**.

Glicolipidi



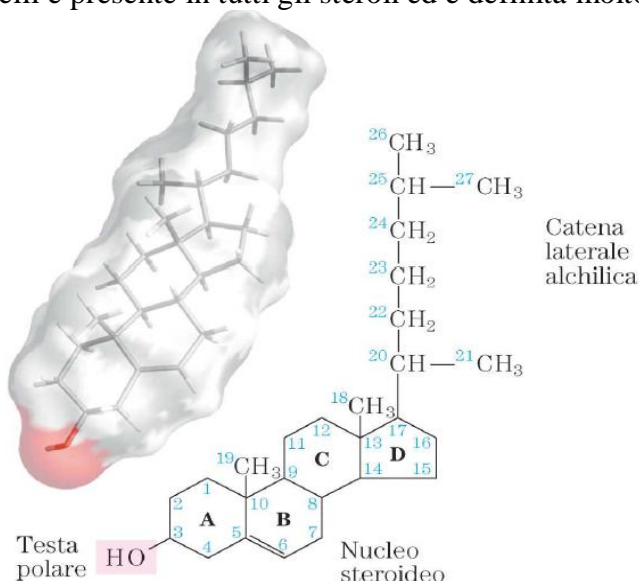
Sono tutti sfingolipidi. Dal punto di vista strutturale, gli sfingolipidi sono molecole anfipatiche come i glicerofosfolipidi. La molecole idrofobica è rappresentata dall'acido grasso, mentre la molecola idrofilica è rappresentata dallo sfingoside. Quindi, i glicerofosfolipidi e gli sfingolipidi hanno una struttura analoga. Dei glicerolipidi complessi rappresentano, oltre che dei componenti strutturali, anche dei precursori dai quali le singole componenti possono venire rilasciate. Questi glicerofosfolipidi sono idrolizzati da diversi enzimi che eliminano il legame del fosfolipide e liberano le unità. Gli enzimi che attuano quest'azione sono le **fosfolipasi** e, in base a quale legame vanno a idrolizzare, le fosfolipasi assumono dei nomi diversi. La fosfolipasi A<sub>1</sub> idrolizza il legame tra il carbonio-1 del glicerolo e il primo acido grasso; la fosfolipasi A<sub>2</sub> idrolizza il legame carbonio-2 del glicerolo e il secondo acido grasso; la fosfolipasi C idrolizza il legame tra il carbonio-3 del glicerolo e il gruppo fosfato; la fosfolipasi D idrolizza il legame tra il gruppo fosfato e l'alcool a cui è legato.

## STEROLI (funzione strutturale)

La componente lipidica cellulare, oltre ad avere quei lipidi che si costruiscono dagli acidi grassi, contengono un'altra classe di lipidi importanti che sono gli **steroli**.

### Colesterolo

Il rappresentate più importante degli steroli cellulari è il **colesterolo**. E' una molecola con 27 atomi di carbonio, ma, a differenza degli acidi grassi, non è una catena idrocarburica lunga, poiché ha un nucleo composto da 4 anelli fusi tra loro (3 anelli a 6 atomi di carbonio e 1 anello a 5 atomi di carbonio). Questi anelli creano una struttura piana: se l'acido grasso si rappresentava come un bastoncino, il colesterolo si rappresenta come una struttura planare più larga. La struttura di questi 4 anelli è presente in tutti gli steroli ed è definita molto spesso come **nucleo steroideo**. I diversi tipi di steroli cambiano in funzione dei vari sostituenti legati al nucleo steroideo. Nel colesterolo si hanno due metili, un ossidril e una catena alchilica di 8 atomi di carbonio legati al nucleo.



Tecnicamente il colesterolo è una molecola anfipatica, ma molto debolmente, perché c'è una grossa porzione idrofobica, rappresentata dal nucleo steroideo e dalla catena alchilica, e contiene come componente polare solamente il gruppo OH legato al carbonio del primo anello. Il colesterolo è una molecola tipica ed esclusiva del regno animale, perché solo nel regno animale ci sono gli enzimi in grado di idrolizzarlo. Il colesterolo ha diverse funzioni importanti:

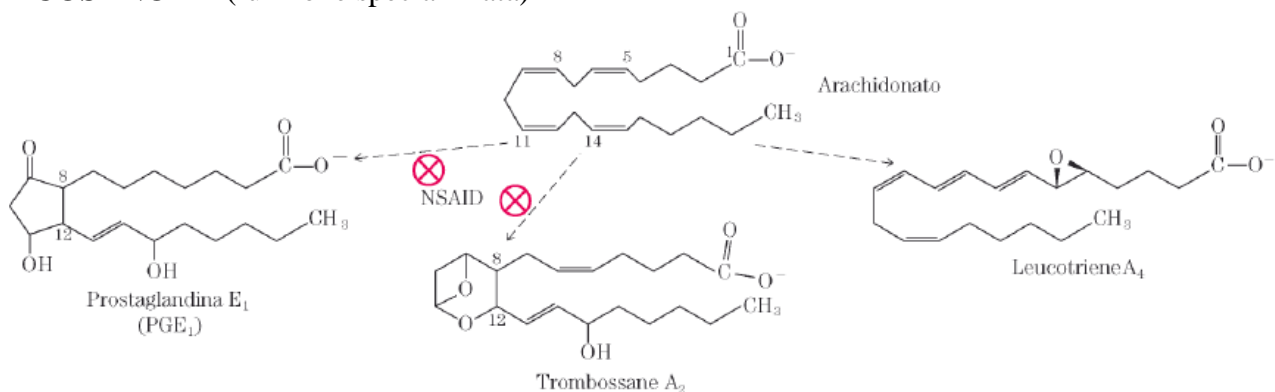


- Funzioni strutturali: è essenziale per le membrane come i fosfolipidi e i glicolipidi.
- Funzioni specializzate: è essenziale per sintetizzare nuove molecole, come gli steroidi. E' essenziale anche per la sintesi degli acidi biliari con la funzione di digerire i grassi a livello dell'intestino.

### Steroidi

Una categoria di lipidi che svolgono funzioni specializzate, che sono dei derivati del colesterolo, sono gli steroidi perché mantengono il nucleo steroideo, anche la catena alchilica è differente. La categoria più comune di questi lipidi con funzione specializzata, che deriva dal colesterolo, sono gli ormoni steroidei. I più noti ormoni steroidei sono gli ormoni sessuali (androgeni ed estrogeni) e gli ormoni prodotti dalla cortex del surrene (mineralcorticoidi, come il cortisolo, e glucocorticoidi, come l'aldosterone).

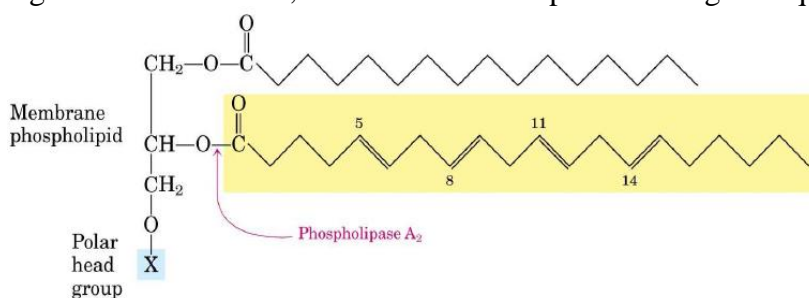
### EICOSANOIDI (funzione specializzata)



Non tutti i lipidi con funzione specializzata derivano dal colesterolo, c'è una categoria molto importante che sono gli **eicosanoidi**. Essi derivano da un acido grasso che è l'**acido arachidonico**, il quale è un acido particolare che ha 20 atomi di carbonio con 4 insaturazioni (5, 8, 11, 14), quindi è un acido grasso 20:4 $\Delta^{5,8,11,14}$ . L'acido grasso omega-6 rientra in questa categoria di lipidi.

Gli eicosanoidi sono precursori di altri lipidi: l'acido arachidonico è il precursore della **prostaglandina** dei **trombossani** e dei **leucotrieni** (prodotti dai leucociti e intervengono in tanti processi infiammatori della difesa).

L'acido arachidonico è un acido grasso che è tipicamente contenuto nei fosfolipidi della membrana legato al carbonio-2, molti dei fosfolipidi contengono questo acido grasso. Quindi la sua



biodisponibilità per la sintesi di eicosanoidi deriva dall'azione dell'enzima **fosfolipasi A<sub>2</sub>**, che idrolizza il legame e libera l'acido arachidonico, da cui potranno originarsi degli eicosanoidi.

Nella trasformazione dell'acido arachidonico verso prostaglandine

o trombossani, il primo enzima che entra in gioco è l'enzima **ciclossigenasi**. Questo enzima è il bersaglio dell'inibizione irreversibile da parte dell'aspirina. Tutti gli effetti farmacologici dell'aspirina derivano quindi dall'inibizione di questo enzima e quindi inibisce la sintesi di prostaglandine e trombossani. E' irreversibile, perché l'aspirina provoca un'acetilazione di una serina dell'enzima. L'OH viene acetilato con un legame covalentemente, quindi un legame che non può più essere rimosso. Viene poi introdotta una nuova molecola di ciclossigenasi che costituisce questa vecchia. Gli antinfiammatori vanno ad inibire in modo covalente la ciclossigenasi. L'aspirina ha un effetto antidolorifico e antinfiammatorio, perché ormai, alla base dello sviluppo della maggior parte delle malattie, si mette in moto un processo infiammatorio. Dall'infiammazione possono poi prodursi malattie più o meno gravi. Curando con l'aspirina il mal di testa si

curano i tumori, una base infiammatoria esiste in tutte le patologie più gravi (es. tumore). La terapia deve tenere conto anche di questo aspetto infiammatorio che accompagna e favorisce lo sviluppo della patologia stessa. Ci sono sperimentazioni fatte con l'aspirina che mostrano il ruolo importante che ha in questi meccanismi.

### **VITAMINE LIPOSOLUBILI** (funzione specializzata)

Le vitamine idrosolubili funzionano da cofattori, quindi queste servono per la sintesi di coenzimi. Queste vitamine derivano dalla dieta, dato che l'organismo non è in grado di sintetizzarle.

Le vitamine liposolubili, come quelle idrosolubili, si introducono con la dieta, ma servono perché hanno delle funzioni specializzate, o direttamente compiute da loro o rappresentano predecessori per la produzione di altre molecole lipidiche con funzioni specializzate:

- Vitamina D (calcitriolo): serve come precursore per la sintesi del **calcitriolo**, che a sua volta è utile per regolare la deposizione del calcio nelle ossa. Quindi, questa vitamina svolge una funzione specializzata. La vitamina D si può anche sintetizzare a partire dal colesterolo.
- Vitamina A (retinolo): deriva dal **betacarotene** e si utilizza per produrre una molecola che si chiama **retinale** e che consente la visione a livello dei bastoncelli della retina.
- Vitamina E (tocoferolo): ha attività antiossidanti.
- Vitamina K: è importante per il meccanismo della coagulazione del sangue.