INDICE

Prefazione xix

PARTE I
IL DISEGNO MOLECOLARE DELLA VITA

CAPITOLO 1 La biochimica: una scienza in evoluzione 1

1.1 L'uniformità biochimica è la base della diversità biologica, 1

1.2 Il DNA illustra la relazione tra forma e funzione delle molecole, 3

IL DNA è formato da quattro unità costitutive, 3; Due filamenti singoli si uniscono per formare una doppia elica, 4; La struttura del DNA spiega come viene immagazzinata e trasmessa l'informazione genetica, 4

1.3 I concetti base della chimica spiegano le proprietà delle molecole biologiche, 5

La doppia elica può formarsi dai filamenti che la compongono, 5; I legami covalenti e non covalenti sono importanti per la struttura e per conferire stabilità alle molecole biologiche, 6; La doppia elica è un'espressione delle regole della chimica, 8; Le leggi della termodinamica governano il comportamento dei sistemi biologici, 9; Durante la formazione della doppia elica si libera calore, 10; Le reazioni acido–base svolgono un ruolo fondamentale in molti processi biochimici, 11; Le reazioni acido–base possono separare le due eliche del DNA, 12; I tamponi regolano il pH negli organismi viventi e nella sperimentazione in laboratorio, 13

1.4 La genomica sta trasformando la biochimica e la medicina, 14

Il sequenziamento del genoma umano è una pietra miliare nella storia dell'umanità, 14; Le sequenze genomiche codificano proteine e meccanismi molecolari di espressione, 15; L'individualità dipende dalla relazione tra i geni e l'ambiente, 16

APPENDICE Come si rappresentano le strutture molecolari. I: Le piccole molecole, 17

Termini chiave, 19 • Problemi, 19

CAPITOLO 2 Composizione e struttura delle proteine 21

2.1 Le proteine sono costituite da un repertorio di 20 amminoacidi, 22

2.2 La struttura primaria: gli amminoacidi sono uniti da legami peptidici e formano lunghe catene polipeptidiche, 29

Le proteine hanno sequenze amminoacidiche uniche, specificate dai geni, 30; Le catene polipeptidiche sono flessibili, ma hanno restrizioni conformazionali, 31

2.3 La struttura secondaria: le catene polipeptidiche si ripiegano formando strutture regolari, come l'α-elica, il foglietto β, i ripiegamenti e le anse, 33

L'α-elica è una struttura avvolta, stabilizzata da legami idrogeno intracatena, 33; I foglietti β sono stabilizzati da legami idrogeno tra le catene polipeptidiche, 35; Le catene polipeptidiche possono invertire la direzione, formando ripiegamenti o anse, 36; Le proteine fibrose forniscono un supporto strutturale alle cellule e ai tessuti, 37

2.4 La struttura terziaria: le proteine solubili in acqua si ripiegano in strutture compatte, con nuclei non polari, 38

2.5 La struttura quaternaria: le catene polipeptidiche si organizzano in strutture multimeriche, 41

2.6 La sequenza degli amminoacidi di una proteina determina la sua struttura tridimensionale, 42

Gli amminoacidi hanno diverse tendenze a formare α-eliche, foglietti β e ripiegamenti β, 43; Il ripiegamento delle proteine è un processo altamente cooperativo, 44; Le proteine si ripiegano per progressiva stabilizzazione degli intermedi e non per scelte casuali, 45; Non è ancora possibile prevedere la struttura tridimensionale di una proteina a partire dalla sua sequenza amminoacidica, 47; Alcune proteine sono costitutivamente prive di struttura e possono esistere in molteplici conformazioni, 47; Ripiegamenti proteici non corretti e aggregazioni fra proteine sono alla base di alcune patologie neurologiche, 48; Modificazioni e rotture conferiscono nuove proprietà alle proteine, 50

APPENDICE Come si rappresentano le strutture molecolari. II: Le proteine, 52

Riepilogo, 51 • Termini chiave, 54 • Problemi, 55

CAPITOLO 3 L'esplorazione delle proteine e dei proteomi 57

Il proteoma è la rappresentazione funzionale del genoma, 58

3.1 La purificazione delle proteine è essenziale per comprendere la loro funzione, 58

© 978-88-08-09873-0

Il dosaggio biologico: come riconoscere la proteina che stiamo cercando?, 58; Per poter essere purificate le proteine devono essere estratte dalle cellule, 59; Le proteine possono essere purificate sfruttando le differenze in solubilità, dimensione, carica e affinità di legame, 60; Le proteine possono essere separate per elettroforesi su gel e in seguito anche visualizzate, 62; La purificazione delle proteine può essere valutata quantitativamente, 66; L'ultracentrifugazione è una tecnica utile per separare le biomolecole e per determinarne la massa, 67; La purificazione delle proteine è più semplice grazie all'uso della tecnologia del DNA ricombinante, 69

3.2 La sequenza degli amminoacidi può essere determinata sperimentalmente, 69

Le sequenze peptidiche possono essere determinate con la degradazione di Edman automatizzata, 70; Le proteine possono essere specificamente spezzate in piccoli peptidi per facilitarne l'analisi, 72; La genomica e la proteomica sono metodi complementari, 73

3.3 L'immunologia è fondamentale per lo studio delle proteine, 74

Si possono generare anticorpi contro specifiche proteine, 74; Si possono preparare anticorpi monoclonali dotati di qualunque specificità, 75; Le proteine possono essere identificate e quantificate utilizzando un dosaggio con immunoassorbenti legati a enzimi, 77; Il Western blot permette di riconoscere le proteine separate per elettroforesi su gel, 77; I marcatori fluorescenti permettono di visualizzare le proteine cellulari, 79

3.4 Con la spettrometria di massa è possibile identificare peptidi e proteine, 80

La massa di una proteina può essere determinata con precisione tramite la spettrometria di massa, 80; I peptidi possono essere sequenziati mediante la spettrometria di massa, 82; La spettrometria di massa permette di identificare singole proteine, 82

3.5 I peptidi possono essere sintetizzati con metodi in fase solida, 83

3.6 La struttura tridimensionale delle proteine può essere determinata con la cristallografia ai raggi X e la spettroscopia NMR, 86

La cristallografia ai raggi X rivela la struttura tridimensionale a livello atomico, 86; La spettroscopia a risonanza magnetica nucleare può rivelare la struttura delle proteine in soluzione, 88

Riepilogo, 91 • Termini chiave, 92 • Problemi, 93

CAPITOLO 4 Il DNA, l'RNA e il flusso dell'informazione genetica 96

4.1 Gli acidi nucleici contengono quattro tipi di basi, legate a uno scheletro di zucchero–fosfato, 97

L'RNA e il DNA differiscono per lo zucchero e per una base, 97; I nucleotidi sono le unità monomeriche degli acidi nucleici, 98; Le molecole di DNA sono molto lunghe, 99

4.2 Due catene di acidi nucleici con sequenze complementari possono formare una struttura a doppia elica, 100

La doppia elica è stabilizzata da legami idrogeno e da interazioni di van der Waals, 100; Il DNA può assumere diverse forme strutturali, 102; Il DNA-Z è una doppia elica sinistrorsa in cui i gruppi fosforici dello scheletro covalente sono disposti a zigzag, 102; Alcune molecole di DNA sono circolari e superavvolte, 103; Gli acidi nucleici a filamento singolo possono assumere strutture complesse, 104

4.3 La doppia elica facilita l'accurata trasmissione dell'informazione genetica, 104

Differenze di densità del DNA confermarono l'ipotesi della replicazione semiconservativa, 105; La doppia elica può essere fusa in modo reversibile, 106

4.4 Il DNA viene replicato dalle polimerasi che prendono istruzioni da stampi, 107

La DNA polimerasi catalizza la formazione del legame fosfodiestere, 107; I geni di alcuni virus sono costituiti da RNA, 107

4.5 L'espressione genica è la trasformazione dell'informazione contenuta nel DNA in molecole funzionali, 108

Molti tipi di RNA svolgono un ruolo nell'espressione genica, 109; Tutto l'RNA cellulare è sintetizzato dalle RNA polimerasi, 110; Le RNA polimerasi ricevono istruzioni dagli stampi di DNA, 111; La trascrizione inizia vicino ai siti promotori e termina sui siti di terminazione, 111; Gli RNA transfer fungono da molecole adattatrici nella sintesi proteica, 112

4.6 Gli amminoacidi sono codificati da gruppi di tre basi, a cominciare da un punto ben definito, 113

Le caratteristiche principali del codice genetico, 113; L'RNA messaggero contiene segnali di inizio e segnali di stop della sintesi proteica, 114; Il codice genetico è praticamente universale, 115

4.7 I geni eucariotici sono per la maggior parte mosaici di introni ed esoni, 116

Gli RNA vanno incontro a un processo di maturazione, 116; Molti esoni codificano i domini proteici, 117

Riepilogo, 118 • Termini chiave, 119 • Problemi, 120

CAPITOLO 5 L'esplorazione dei geni e dei genomi 123

5.1 L'esplorazione dei geni si basa su una serie di tecnologie specifiche, 124

Gli enzimi di restrizione tagliano il DNA in segmenti specifici, 124; I frammenti di restrizione possono essere separati mediante elettroforesi su gel e visualizzati, 125; Il DNA può essere sequenziato con una tecnica basata sull'interruzione controllata della replicazione, 126; Si possono sintetizzare in fase solida sonde di DNA e geni con metodi automatizzati, 127; Con la reazione a catena della polimerasi (PCR), si possono amplificare sequenze selezionate di DNA, 128; La PCR è una tecnica ampiamente utilizzata nella diagnostica medica, in medicina foren-

se e negli studi sull'evoluzione molecolare, 129; La tecnologia del DNA ricombinante è stata usata per identificare le mutazioni associate a patologie, 131

5.2 La tecnica del DNA ricombinante ha rivoluzionato molti aspetti della biologia, 131

Gli enzimi di restrizione e la DNA ligasi sono strumenti fondamentali per formare molecole di DNA ricombinante, 131; I plasmidi e il fago λ sono i vettori più usati per clonare il DNA nei batteri, 132; I cromosomi artificiali dei batteri e del lievito, 134; Geni specifici possono essere clonati partendo da un digerito di DNA genomico, 134; Il DNA complementare preparato dall'mRNA può essere espresso nelle cellule ospiti, 136; Modificando direttamente il DNA possono essere sintetizzate proteine con nuove funzioni, 137; I metodi ricombinanti consentono l'esplorazione degli effetti funzionali delle mutazioni che causano malattie, 138

5.3 Interi genomi sono stati sequenziati e analizzati, 139

Sono stati sequenziati i genomi di organismi diversi, dai batteri agli eucarioti multicellulari, 139; Il sequenziamento del genoma umano è stato completato, 140; I metodi di sequenziamento di nuova generazione permettono una rapida determinazione della sequenza di un intero genoma, 141; La genomica comparata è diventata un importante strumento di ricerca, 141

5.4 I geni eucariotici possono essere quantificati e manipolati con notevole precisione, 141

È possibile determinare i livelli di espressione genica, 142; È possibile esprimere nuovi geni inseriti in cellule eucariotiche, 143; Gli animali transgenici ospitano ed esprimono geni che sono stati introdotti nella loro linea germinale, 144; La soppressione dei geni fornisce indicazioni sulla loro funzione, 144; L'espressione genica può essere soppressa anche con la tecnica dell'interferenza da RNA, 146; I plasmidi che inducono tumori possono essere usati per introdurre nuovi geni nelle piante, 146; La terapia genica ha aperto nuove prospettive alla medicina, 148

Riepilogo, 148 • Termini chiave, 149 • Problemi, 149

CAPITOLO 6 L'esplorazione dell'evoluzione e la bioinformatica 152

6.1 Le proteine omologhe discendono da un antenato comune, 153

6.2 L'analisi statistica degli allineamenti di sequenze permette di individuare le omologie, 153

La significatività statistica può essere valutata con il metodo del rimescolamento, 156; Le matrici di sostituzione possono essere usate per rivelare lontane relazioni evolutive, 156; Le sequenze omologhe sono identificate usando le banche dati, 159

6.3 L'esame della struttura tridimensionale contribuisce alla comprensione dei rapporti evolutivi tra le proteine, 159

La struttura terziaria è più conservata della struttura primaria, 160; La conoscenza delle strutture tridimensionali può aiutare a valutare gli allineamenti di sequenze, 161; I motivi ripetuti possono essere riconosciuti allineando le loro stesse sequenze, 162; L'evoluzione convergente: una soluzione comune di problemi biochimici, 162; Il confronto tra le sequenze dei nucleotidi aiuta a ricostruire le strutture secondarie dell'RNA, 163

6.4 Le informazioni sulle sequenze consentono di costruire alberi evolutivi, 164

6.5 La tecnologia moderna rende possibile l'esplorazione dell'evoluzione in laboratorio, 164

Talvolta il DNA «antico» può essere amplificato e sequenziato, 165; L'evoluzione molecolare può essere esaminata sperimentalmente, 165

Riepilogo, 167 • Termini chiave, 167 • Problemi, 168

CAPITOLO 7 Una proteina in azione: l'emoglobina 169

7.1 La mioglobina e l'emoglobina legano l'ossigeno a livello dello ione ferroso dell'eme, 170

Gli studi funzionali per immagini si basano sui cambiamenti della struttura elettronica dell'eme dopo aver legato l'ossigeno, 171; La struttura della mioglobina previene il rilascio di specie reattive dell'ossigeno, 171; L'emoglobina umana è formata da quattro subunità simili alla mioglobina, 172

7.2 L'emoglobina lega l'ossigeno con un meccanismo cooperativo, 173

L'ossigenazione provoca una sensibile variazione nella struttura quaternaria dell'emoglobina, 174; La cooperatività dell'emoglobina può essere spiegata mediante alcuni modelli, 175; Le modificazioni strutturali a livello dei gruppi eme vengono trasmesse all'interfaccia $\alpha_1\beta_1$–$\alpha_2\beta_2$, 176; Il 2,3-bisfosfoglicerato ha un ruolo fondamentale nel determinare l'affinità dell'ossigeno per l'emoglobina negli eritrociti, 176; Il monossido di carbonio può alterare il trasporto dell'ossigeno da parte dell'emoglobina, 178

7.3 Gli ioni idrogeno e il biossido di carbonio promuovono il rilascio dell'ossigeno: l'effetto Bohr, 178

7.4 Le mutazioni nei geni che codificano le subunità dell'emoglobina sono responsabili di alcune malattie, 181

L'anemia falciforme risulta dall'aggregazione di molecole mutate di deossiemoglobina, 181; La talassemia è causata da una sintesi sbilanciata delle catene emoglobiniche, 182; Le catene α dell'emoglobina non si accumulano, 183; Il genoma umano codifica anche altre globine, 183

APPENDICE Si possono proporre modelli di legame di tipo cooperativo in termini quantitativi: il grafico di Hill e il modello concertato, 185

Riepilogo, 184 • Termini chiave, 187 • Problemi, 188

CAPITOLO 8 Gli enzimi: concetti di base e cinetica 190

8.1 Gli enzimi sono efficienti catalizzatori altamente specifici, 190

© 978-88-08-09873-0

Molti enzimi richiedono l'intervento di cofattori per la loro attività, 192; Gli enzimi possono trasformare una forma di energia in un'altra, 192

8.2 L'energia libera è una funzione termodinamica utile per comprendere il funzionamento degli enzimi, 192

La variazione di energia libera fornisce informazioni sulla spontaneità di una reazione, ma non sulla sua velocità, 193; La variazione di energia libera standard è correlata alla costante di equilibrio di una reazione, 193; Gli enzimi alterano solo la velocità delle reazioni, non l'equilibrio, 194

8.3 Gli enzimi accelerano le reazioni, facilitando la formazione dello stato di transizione, 195

La formazione del complesso enzima–substrato è la prima tappa nella catalisi enzimatica, 196; I siti attivi degli enzimi hanno alcune caratteristiche in comune, 196; L'energia di legame tra enzima e substrato è importante per la catalisi, 198

8.4 L'equazione di Michaelis–Menten descrive le proprietà cinetiche di molti enzimi, 199

La cinetica studia la velocità delle reazioni, 199; L'ipotesi dello stato stazionario facilita la descrizione della cinetica enzimatica, 199; Variazioni nei valori di K_M possono avere implicazioni fisiologiche, 201; K_M e V_{max} possono essere determinati in vari modi, 201; I valori di K_M e V_{max} sono importanti caratteristiche degli enzimi, 202; Il rapporto k_{cat}/K_M è una misura dell'efficienza catalitica, 203; La maggior parte delle reazioni biochimiche hanno più substrati, 204; Gli enzimi allosterici non obbediscono alla cinetica di Michaelis–Menten, 205

8.5 Gli enzimi possono essere inibiti da molecole specifiche, 206

I vari tipi di inibitori reversibile sono cineticamente distinguibili, 207; Gli inibitori irreversibili possono essere usati per individuare il sito attivo, 209; Gli analoghi dello stato di transizione sono potenti inibitori degli enzimi, 211; Gli anticorpi catalitici dimostrano l'importanza del legame selettivo dello stato di transizione per il meccanismo di catalisi, 212; La penicillina inattiva irreversibilmente un enzima chiave della sintesi della parete batterica, 212

8.6 Gli enzimi possono essere studiati una molecola alla volta, 214

APPENDICE Gli enzimi vengono classificati sulla base dei tipi di reazione che catalizzano, 216

Riepilogo, 215 • Termini chiave, 217 • Problemi, 217

CAPITOLO 9 Le strategie catalitiche 221

Pochi principi catalitici di base sono utilizzati da molti enzimi, 222

9.1 Le proteasi facilitano una reazione che avviene con difficoltà, 222

La chimotripsina possiede un residuo di serina altamente reattivo, 223; L'azione della chimotripsina procede in due fasi, connesse da un intermedio legato covalentemente, 223; La serina è parte di una triade catalitica composta anche da istidina e acido aspartico, 224; La triade catalitica si trova anche in altri enzimi idrolitici, 227; L'importanza della triade catalitica è stata confermata per mezzo della mutagenesi sito-specifica, 228; Cisteina proteasi, aspartil proteasi e metalloproteasi sono altre importanti classi di enzimi che idrolizzano i peptidi, 229; Gli inibitori delle proteasi sono importanti farmaci, 231

9.2 L'anidrasi carbonica rende una reazione veloce ancora più veloce, 232

L'anidrasi carbonica contiene uno ione zinco essenziale per l'attività catalitica, 232; La catalisi comporta l'attivazione di una molecola di acqua da parte dello zinco, 233; Una navetta protonica facilita la rapida rigenerazione della forma attiva dell'enzima, 235; L'evoluzione convergente ha generato siti attivi basati sullo ione zinco in diverse forme di anidrasi carbonica, 236

9.3 Gli enzimi di restrizione catalizzano reazioni altamente specifiche di taglio del DNA, 237

La scissione avviene mediante il distacco dell'ossigeno in 3′ dall'atomo di fosforo, ad opera di una molecola di acqua legata al magnesio, 237; Gli enzimi di restrizione richiedono magnesio per l'attività catalitica, 239; L'apparato catalitico completo si organizza solo in complessi con molecole di DNA coniugato assicurando così la specificità, 239; Il DNA della cellula ospite è protetto dall'aggiunta di gruppi metilici su basi specifiche, 242; Gli enzimi di restrizione di tipo II hanno un centro catalitico comune e sono probabilmente correlati da un trasferimento genico orizzontale, 242

9.4 Le miosine sfruttano i cambiamenti conformazionali enzimatici per accoppiare l'idrolisi di ATP al lavoro meccanico, 243

L'idrolisi dell'ATP procede con l'attacco di una molecola d'acqua sul gruppo fosforico gamma, 244; La formazione dello stato di transizione per l'idrolisi dell'ATP è associato a un sostanziale cambiamento conformazionale, 244; La conformazione alterata della miosina persiste per un lungo periodo di tempo, 245; Le miosine sono una famiglia di enzimi caratterizzati dalla presenza di anse P, 247

Riepilogo, 248 • Termini chiave, 249 • Problemi, 249

CAPITOLO 10 Le strategie di regolazione 251

10.1 L'aspartato transcarbamilasi è inibita allostericamente dal prodotto finale della sua via metabolica, 252

Gli enzimi regolati allostericamente non seguono la cinetica di Michaelis–Menten, 253; L'ATCasi è costituita da subunità catalitiche e regolatorie, 253; Le interazioni allosteriche dell'ATCasi sono mediate da modificazioni nella struttura quaternaria, 254; I regolatori allosterici modulano l'equilibrio tra la forma T e la forma R, 256

10.2 Gli isozimi forniscono un sistema di regolazione specifica in diversi tessuti e durante lo sviluppo, 258

10.3 La modificazione covalente è un meccanismo di regolazione dell'attività enzimatica, 258

Le chinasi e le fosfatasi controllano il livello di fosforilazione proteica, 259; La fosforilazione è un sistema molto efficiente per controllare l'attività delle proteine bersaglio, 261; L'AMP ciclico

attiva la proteina chinasi A, alterandone la struttura quaternaria, 261; L'ATP e la proteina bersaglio si legano in una profonda tasca nella subunità catalitica della proteina chinasi A, 262

10.4 Molti enzimi vengono attivati da specifici tagli proteolitici, 263

Il chimotripsinogeno viene attivato dall'idrolisi di un singolo legame peptidico, 264; L'attivazione proteolitica del chimotripsinogeno porta alla formazione del sito di legame del substrato, 264; La formazione della tripsina dal tripsinogeno determina l'attivazione di altri zimogeni, 265; Alcuni enzimi proteolitici hanno inibitori specifici, 266; La coagulazione del sangue si realizza tramite una cascata di attivazione di zimogeni, 267; Il fibrinogeno viene convertito dalla trombina in coaguli di fibrina, 268; La protrombina viene preparata all'attivazione da una modificazione che richiede la vitamina K, 269; L'emofilia ha permesso di identificare una tappa iniziale della coagulazione, 270; La coagulazione deve essere regolata con grande precisione, 271

Riepilogo, 272 • Termini chiave, 273 • Problemi, 273

CAPITOLO 11 I carboidrati 276

11.1 I monosaccaridi sono i carboidrati più semplici, 277

Molti zuccheri comuni esistono in forma ciclica, 277; Gli anelli furanosici e piranosici possono assumere differenti conformazioni, 280; Il glucosio è uno zucchero riducente, 281; I monosaccaridi si legano ad alcoli e ammine mediante legami glicosidici, 281; Gli zuccheri fosforilati sono intermedi chiave nei processi di produzione di energia e nelle biosintesi, 282

11.2 I monosaccaridi si associano per formare carboidrati più complessi, 282

Il saccarosio, il lattosio e il maltosio sono i disaccaridi più comuni, 283; Il glicogeno e l'amido sono riserve di glucosio, 283; La cellulosa, il più importante polimero delle piante, è costituito da catene di glucosio, 283

11.3 I carboidrati possono legarsi alle proteine per formare le glicoproteine, 284

I carboidrati possono legarsi alle proteine attraverso residui di asparagina (legami *N*-glicosidici) o di serina e treonina (legami *O*-glicosidici), 285; La glicoproteina eritropoietina è un ormone di vitale importanza, 285; I proteoglicani sono composti da polisaccaridi e proteine e hanno importanti ruoli strutturali, 286; I proteoglicani sono importanti componenti della cartilagine, 287; Le mucine sono glicoproteine che fanno parte del muco, 287; La glicosilazione delle proteine avviene nel lume del reticolo endoplasmatico e nel complesso di Golgi, 288; Enzimi specifici catalizzano la sintesi degli oligosaccaridi, 289; I gruppi sanguigni si definiscono sulla base dei diversi tipi di glicosilazione proteica, 290; Gli errori nella glicosilazione possono provocare condizioni patologiche, 290; Gli oligosaccaridi possono essere «sequenziati», 291

11.4 Le lectine sono proteine che legano specificamente i carboidrati, 292

Le lectine promuovono le interazioni tra le cellule, 292; Le lectine sono organizzate in classi differenti, 293; Il virus dell'influenza si lega a residui di acido sialico, 294

Riepilogo, 295 • Termini chiave, 295 • Problemi, 296

CAPITOLO 12 Lipidi e membrane cellulari 299

Membrane biologiche diverse hanno molte caratteristiche comuni, 300

12.1 Gli acidi grassi sono i costituenti principali dei lipidi, 300

La nomenclatura degli acidi grassi è basata su quella degli idrocarburi da cui derivano, 300; Gli acidi grassi differiscono per la lunghezza della loro catena idrocarburica e per il grado di insaturazione, 301

12.2 Esistono tre tipi principali di lipidi di membrana, 302

I fosfolipidi sono la classe principale dei lipidi di membrana, 302; I lipidi di membrana possono essere legati a carboidrati, 303; Il colesterolo è un lipide contenente un nucleo steroideo, 304; Le membrane degli archaea sono costituite da catene ramificate di lipidi con legami etere, 304; I lipidi di membrana sono molecole anfipatiche, contenenti una porzione idrofilica e una idrofobica, 304

12.3 I glicolipidi e i fosfolipidi formano facilmente foglietti bimolecolari in mezzo acquoso, 305

I fosfolipidi possono formare vescicole lipidiche, 306; I doppi strati lipidici sono totalmente impermeabili agli ioni e alla maggior parte delle molecole polari, 307

12.4 Le proteine sono responsabili dei principali processi biologici di membrana, 308

Le proteine si associano al doppio strato lipidico in vari modi, 309; Le proteine interagiscono con le membrane in vari modi, 309; Alcune proteine si associano alle membrane mediante gruppi idrofobici legati covalentemente, 312; Le eliche transmembrana possono essere previste dalle sequenze amminoacidiche, 313

12.5 I lipidi e molte proteine di membrana diffondono velocemente nel piano della membrana, 313

Il modello a mosaico fluido permette il movimento laterale, ma non il trasferimento da uno strato all'altro della membrana, 315; La fluidità di membrana è controllata dalla composizione in acidi grassi e dal contenuto in colesterolo, 316; Le zattere lipidiche sono complessi molto dinamici che si formano tra colesterolo e lipidi specifici, 316; Tutte le membrane biologiche sono asimmetriche, 317

12.6 Le cellule eucariotiche contengono compartimenti endocellulari circondati da membrane, 318

Riepilogo, 320 • Termini chiave, 321 • Problemi, 321

CAPITOLO 13 Canali e pompe di membrana 324

L'espressione dei trasportatori determina l'attività metabolica cellulare, 325

13.1 Il trasporto di molecole attraverso una membrana può essere attivo o passivo, 325

Molte molecole richiedono trasportatori proteici per attraversare le membrane, 325; L'energia libera immagazzinata nei gradienti di concentrazione può essere quantificata, 326

© 978-88-08-09873-0

13.2 Due famiglie di proteine di membrana utilizzano l'idrolisi dell'ATP per pompare ioni e molecole attraverso le membrane, 326

Le ATPasi di tipo P accoppiano la fosforilazione con una modificazione conformazionale e pompano gli ioni calcio attraverso la membrana, 327; La digitale inibisce specificamente la pompa Na^+–K^+ bloccandone la defosforilazione, 330; Le ATPasi di tipo P sono evoluzionisticamente conservate e svolgono numerose funzioni, 330; La multiresistenza ai farmaci ha messo in evidenza una famiglia di proteine di membrana con domini che legano ATP, 330

13.3 La lattosio permeasi è un esempio di trasporto secondario, che utilizza l'energia derivante da un gradiente di concentrazione per permettere la realizzazione di un altro, 332

13.4 Alcuni tipi di canale trasportano velocemente gli ioni attraverso le membrane, 334

I potenziali d'azione sono mediati da variazioni transitorie della permeabilità a Na^+ e K^+, 334; Misure della conduttanza con la tecnica del patch-clamp rivelano l'attività dei singoli canali, 335; La struttura del canale del potassio è un archetipo di altre strutture di canali ionici, 336; La struttura del canale del potassio spiega la specificità ionica, 337; La struttura del canale del potassio spiega la sua elevata velocità di trasporto, 339; Il controllo da voltaggio comporta notevoli variazioni strutturali a livello di specifici domini del canale ionico, 340; Un canale può essere inattivato dall'occlusione del poro: il modello a palla e catena, 340; Il recettore dell'acetilcolina è un esempio di canale ionico attivato dal potenziale, 341; I potenziali d'azione integrano le attività di alcuni canali ionici che lavorano di concerto, 343; La modificazione dei canali ionici dovuta a mutazioni o a composti chimici può essere pericolosa per la vita, 345

13.5 Le giunzioni comunicanti permettono agli ioni e alle piccole molecole di passare da una cellula all'altra, 345

13.6 Specifici canali aumentano la permeabilità all'acqua di alcune membrane, 346

Riepilogo, 347 • Termini chiave, 348 • Problemi, 348

CAPITOLO 14 Le vie di trasduzione del segnale 352

La trasduzione del segnale dipende dai circuiti molecolari, 352

14.1 Le proteine G eterotrimeriche trasmettono un segnale e riassumono lo stato inattivo, 354

Il legame del ligando ai recettori 7TM determina l'attivazione delle proteine G eterotrimeriche, 355; Le proteine G attivate trasmettono i segnali legandosi ad altre proteine, 356; L'AMP ciclico stimola la fosforilazione di molte proteine bersaglio, attivando la proteina chinasi A, 357; Le proteine G ritornano spontaneamente allo stato inattivo iniziale, idrolizzando il GTP, 358; Alcuni recettori 7TM attivano la cascata del fosfoinositolo, 358; Lo ione calcio è un secondo messaggero ampiamente utilizzato, 359; Gli ioni calcio attivano la calmodulina, una proteina regolatoria, 360

14.2 La via di segnalazione dell'insulina: i sistemi di fosforilazione a cascata sono fondamentali in molti processi di trasduzione del segnale, 362

Il recettore dell'insulina è un dimero che si chiude intorno a una molecola di insulina, 362; Il legame dell'insulina provoca la fosforilazione incrociata e l'attivazione del recettore dell'insulina, 363; La tirosina chinasi recettoriale attivata dà inizio alla trasduzione del segnale, 363; Il segnale dell'insulina viene spento dall'azione delle fosfatasi, 365

14.3 La via di segnalazione dell'EGF: le vie di trasduzione del segnale sono predisposte a rispondere, 366

Il legame dell'EGF porta alla dimerizzazione del suo recettore, 366; Il recettore dell'EGF va incontro a un processo di fosforilazione della sua coda carbossiterminale, 367; Il segnale EGF attiva la proteina Ras, una piccola proteina G, 368; La proteina Ras attivata innesca una cascata di proteina chinasi, 368; Il segnale EGF viene spento dalle proteina fosfatasi e dall'attività GTPasica intrinseca della proteina Ras, 369

14.4 Molti elementi ricorrono, con alcune variazioni, nelle differenti vie di trasduzione del segnale, 369

14.5 Difetti nelle vie di trasduzione del segnale possono provocare il cancro o altre malattie, 370

Gli anticorpi monoclonali possono essere usati per inibire le vie di trasduzione del segnale che rimangono attivate nei tumori, 371; Gli inibitori delle proteina chinasi possono essere efficaci agenti antitumorali, 371; Colera e pertosse sono causati da un'alterazione dell'attività delle proteine G, 372

Riepilogo, 372 • Termini chiave, 373 • Problemi, 374

PARTE II
TRASDUZIONE E CONSERVAZIONE DELL'ENERGIA

CAPITOLO 15 Il metabolismo: concetti di base e scopi 376

15.1 Il metabolismo è composto da molte reazioni accoppiate e tra loro correlate, 377

Il metabolismo consiste di reazioni che liberano o richiedono energia, 377; Una reazione termodinamicamente sfavorita può essere resa possibile da una reazione favorita, 378

15.2 L'ATP è la moneta di scambio energetico universale in tutti i sistemi biologici, 378

L'idrolisi dell'ATP è esoergonica, 378; L'idrolisi dell'ATP favorisce il metabolismo, spostando l'equilibrio delle reazioni accoppiate, 379; Le basi strutturali dell'elevato potenziale di trasferimento del gruppo fosforico dell'ATP, 380; L'elevato potenziale di trasferimento del gruppo fosforico è un'importante forma di trasformazione dell'energia, 381

15.3 L'ossidazione delle sostanze nutrienti è una importante fonte di energia cellulare, 382

I composti con un alto potenziale di trasferimento del gruppo fosforico possono accoppiare l'ossidazione del carbonio alla

sintesi dell'ATP, 382; I gradienti ionici attraverso le membrane rappresentano una forma di energia cellulare che può essere accoppiata alla sintesi di ATP, 383; L'energia viene estratta dalle sostanze nutrienti in tre fasi, 384

15.4 Le vie metaboliche contengono molti motivi ricorrenti, 384

I trasportatori attivati sono un esempio del disegno modulare e dell'economia del metabolismo, 385; Molti trasportatori attivati sono derivati delle vitamine, 387; Alcune reazioni chiave si ripetono durante il metabolismo, 389; I processi metabolici sono regolati in tre modi principali, 391; Alcuni aspetti del metabolismo possono essersi evoluti da un mondo a RNA, 392

Riepilogo, 393 • *Termini chiave, 394* • *Problemi, 394*

CAPITOLO 16 Glicolisi e gluconeogenesi 397

Il glucosio deriva dai carboidrati della dieta, 398; Il glucosio è un importante combustibile per la maggioranza degli organismi, 398

16.1 La glicolisi è una via metabolica presente in molti organismi, deputata alla conversione dell'energia, 399

L'esochinasi intrappola il glucosio all'interno della cellula e dà inizio alla glicolisi, 399; Il fruttosio 1,6-bisfosfato si genera dal glucosio 6-fosfato, 401; Lo zucchero a sei atomi di carbonio viene scisso dall'aldolasi in due frammenti a tre atomi di carbonio, 401; Meccanismo d'azione: la triosio fosfato isomerasi recupera un frammento a tre atomi di carbonio, 402; L'ossidazione di un'aldeide ad acido favorisce la formazione di un composto a elevato potenziale di trasferimento del gruppo fosforico, 403; La fosforilazione è accoppiata all'ossidazione della gliceraldeide 3-fosfato tramite l'intermedio tioestere, 405; Durante il trasferimento del gruppo fosforico dall'1,3-bisfosfoglicerato si forma ATP, 405; La formazione del piruvato comporta una ulteriore sintesi di ATP, 407; Due molecole di ATP si formano nella conversione del glucosio in piruvato, 408; Il NAD^+ viene rigenerato dal metabolismo del piruvato, 408; La fermentazione fornisce energia utilizzabile in assenza di ossigeno, 410; I siti di legame per il NAD^+ sono simili in molte deidrogenasi, 411; Il fruttosio e il galattosio vengono convertiti in intermedi glicolitici, 411; Molti adulti sono intolleranti al latte per una carenza di lattasi, 413; Il galattosio è molto tossico, se manca l'uridil trasferasi, 413

16.2 La via glicolitica è strettamente regolata, 414

Nel muscolo la glicolisi è regolata per soddisfare le richieste di ATP, 414; La regolazione della glicolisi epatica riflette la versatilità funzionale del fegato, 416; Una famiglia di trasportatori permette al glucosio di entrare e uscire dalle cellule animali, 418; Il cancro e l'esercizio fisico hanno lo stesso effetto sulla glicolisi, 419

16.3 Il glucosio può essere sintetizzato da precursori non glucidici, 421

La gluconeogenesi non è l'inverso della glicolisi, 421; La conversione del piruvato in fosfoenolpiruvato inizia con la formazione dell'ossalacetato, 423; L'ossalacetato viene trasferito nel citosol e convertito in fosfoenolpiruvato, 424; La defosforilazione del fruttosio 1,6-bisfosfato in fruttosio 6-fosfato e ortofosfato è una tappa irreversibile, 425; La produzione di glucosio libero è un punto di controllo importante, 425; La sintesi del glucosio dal piruvato comporta la spesa di sei gruppi fosforici ad alto potenziale di trasferimento, 425

16.4 La gluconeogenesi e la glicolisi sono regolate reciprocamente, 426

La carica energetica determina se sarà più attiva la glicolisi o la gluconeogenesi, 426; Il bilancio tra glicolisi e gluconeogenesi nel fegato dipende dalla concentrazione di glucosio nel sangue, 427; I cicli del substrato amplificano i segnali metabolici e producono calore, 429; Il lattato e l'alanina che si formano nel muscolo durante la contrazione vengono utilizzati da altri organi, 429; La glicolisi e la gluconeogenesi sono correlate evoluzionisticamente, 431

Riepilogo, 431 • *Termini chiave, 432* • *Problemi, 432*

CAPITOLO 17 Il ciclo dell'acido citrico 436

Il ciclo dell'acido citrico raccoglie gli elettroni ad alta energia, 437

17.1 La piruvato deidrogenasi collega la glicolisi al ciclo dell'acido citrico, 438

Meccanismi d'azione: la sintesi dell'acetil CoA dal piruvato richiede tre enzimi e cinque coenzimi, 438; Bracci flessibili permettono alla lipoamide di spostarsi tra diversi siti attivi, 440

17.2 Il ciclo dell'acido citrico ossida unità bicarboniose, 442

La citrato sintasi catalizza la sintesi del citrato da ossalacetato e acetil CoA, 442; Meccanismo d'azione: il meccanismo della citrato sintasi previene reazioni indesiderate, 443; Il citrato viene isomerizzato a isocitrato, 444; L'isocitrato viene ossidato e decarbossilato ad α-chetoglutarato, 444; Il succinil coenzima A si forma dalla decarbossilazione ossidativa dell'α-chetoglutarato, 445; Dal succinil CoA si produce un composto ad alto potenziale di trasferimento del gruppo fosforico, 445; Meccanismo d'azione: la succinil coenzima A sintetasi interconverte due tipi di energia biochimica, 446; L'ossalacetato si rigenera per ossidazione del succinato, 446; Il ciclo dell'acido citrico produce elettroni ad alto potenziale di trasferimento, ATP e CO_2, 448

17.3 L'ingresso e le reazioni del ciclo dell'acido citrico sono controllati, 449

Il complesso della piruvato deidrogenasi è regolato allostericamente e per fosforilazione reversibile, 449; Il ciclo dell'acido citrico è controllato a livello di più punti, 451; I difetti del ciclo dell'acido citrico contribuiscono allo sviluppo del cancro, 451

17.4 Il ciclo dell'acido citrico è una fonte di precursori per le biosintesi, 452

Il ciclo dell'acido citrico deve essere prontamente rifornito di intermedi, 453; Il beriberi e l'avvelenamento da mercurio e arsenico provocano un'alterazione del metabolismo del piruvato, 453; Il ciclo dell'acido citrico può essersi evoluto da vie metaboliche preesistenti, 454

17.5 Il ciclo del gliossilato permette ai batteri e alle piante di crescere in acetato, 455

Riepilogo, 456 • *Termini chiave, 457* • *Problemi, 457*

© 978-88-08-09873-0

CAPITOLO 18 La fosforilazione ossidativa 460

18.1 La fosforilazione ossidativa eucariotica avviene nei mitocondri, 461

I mitocondri sono delimitati da una doppia membrana, 461; I mitocondri sono il risultato di un evento di endosimbiosi, 462

18.2 La fosforilazione ossidativa dipende dal trasferimento degli elettroni, 463

Il potenziale redox è una misura del potenziale di trasferimento degli elettroni, 463; Una differenza di potenziale di 1,14 V tra NADH e ossigeno molecolare favorisce il trasporto degli elettroni lungo la catena respiratoria e la formazione di un gradiente protonico, 465

18.3 La catena respiratoria è costituita da quattro complessi: tre pompe protoniche e un collegamento diretto con il ciclo dell'acido citrico, 465

Gli elettroni ad alto potenziale di NADH entrano nella catena respiratoria a livello della NADH-Q ossidoriduttasi, 467; L'ubichinolo è il punto di entrata degli elettroni dal $FADH_2$ delle flavoproteine, 468; Gli elettroni fluiscono dall'ubichinolo al citocromo *c* attraverso la Q-citocromo *c* ossidoriduttasi, 469; Il ciclo Q incanala gli elettroni da un trasportatore a due elettroni a un trasportatore a un solo elettrone e pompa protoni, 469; La citocromo *c* ossidasi catalizza la riduzione dell'ossigeno molecolare ad acqua, 470; I derivati tossici dell'ossigeno molecolare vengono trasformati in composti non tossici da enzimi protettivi, 473; Gli elettroni possono essere trasferiti tra gruppi che non sono in contatto, 475; La conformazione del citocromo *c* è rimasta sostanzialmente invariata per più di un miliardo di anni, 475

18.4 Un gradiente protonico promuove la sintesi di ATP, 476

L'ATP sintasi è composta da una unità di conduzione protonica e da una unità catalitica, 477; Il flusso dei protoni attraverso l'ATP sintasi provoca il rilascio dell'ATP legato: il meccanismo di modificazione del legame, 478; La catalisi rotazionale è il più piccolo motore molecolare esistente, 480; Il flusso dei protoni intorno all'anello **c** favorisce la sintesi di ATP, 480; L'ATP sintasi e le proteine G hanno alcune caratteristiche comuni, 482

18.5 Molti sistemi navetta permettono il movimento attraverso le membrane mitocondriali, 482

Gli elettroni del NADH citoplasmatico entrano nei mitocondri mediante sistemi navetta, 482; L'ATP-ADP traslocasi accoppia l'entrata dell'ADP nei mitocondri con l'uscita dell'ATP, 484; I trasportatori mitocondriali dei metaboliti hanno una struttura tripartita comune, 484

18.6 La regolazione della respirazione cellulare è governata principalmente dal fabbisogno di ATP, 485

La completa ossidazione del glucosio rende circa 30 molecole di ATP, 485; La velocità della fosforilazione ossidativa è determinata dal fabbisogno di ATP, 486; Il disaccoppiamento regolato genera calore, 487; La fosforilazione ossidativa può essere inibita in molti punti, 488; Il numero delle malattie dovute ai mitocondri è in aumento, 489; I mitocondri hanno un ruolo fondamentale nell'apoptosi, 490; La trasmissione di energia mediante gradienti protonici è un motivo centrale della bioenergetica, 490

Riepilogo, 491 • Termini chiave, 492 • Problemi, 492

CAPITOLO 19 Le reazioni alla luce della fotosintesi 495

La fotosintesi converte l'energia luminosa in energia chimica, 496

19.1 La fotosintesi ha luogo nei cloroplasti, 496

Gli eventi primari della fotosintesi avvengono sulle membrane tilacoidali, 497; I cloroplasti derivano da un unico evento simbiotico, 497

19.2 L'assorbimento della luce da parte della clorofilla induce il trasferimento degli elettroni, 498

Una speciale coppia di clorofille dà inizio alla separazione di carica, 499; Un flusso ciclico di elettroni riduce il citocromo del centro di reazione, 500

19.3 Nella fotosintesi che produce ossigeno due fotosistemi generano un gradiente protonico e NADPH, 501

Il fotosistema II trasferisce gli elettroni dall'acqua al plastochinone e genera un gradiente protonico, 502; Il citocromo *bf* unisce il fotosistema II al fotosistema I, 504; Il fotosistema I utilizza l'energia della luce per generare ferredossina ridotta, un potente riducente, 505; La ferredossina–$NADP^+$ riduttasi converte il $NADP^+$ in NADPH, 505

19.4 Un gradiente protonico attraverso la membrana tilacoidale favorisce la sintesi di ATP, 506

L'ATP sintasi dei cloroplasti è molto simile a quella dei mitocondri e dei procarioti, 507; Il flusso ciclico degli elettroni attraverso il fotosistema I porta alla produzione di ATP anziché di NADPH, 508; L'assorbimento di otto fotoni genera una molecola di O_2, due molecole di NADPH e tre molecole di ATP, 508

19.5 Pigmenti accessori convogliano l'energia nei centri di reazione, 509

Il trasferimento di energia per risonanza fa sì che l'energia possa trasferirsi dal sito di assorbimento iniziale al centro di reazione, 509; I complessi che catturano la luce contengono clorofille addizionali e carotenoidi, 510; I componenti della fotosintesi hanno un alto grado di organizzazione, 511; Molti erbicidi inibiscono le reazioni alla luce della fotosintesi, 512

19.6 La capacità di convertire l'energia luminosa in energia chimica è antica, 512

Riepilogo, 513 • Termini chiave, 514 • Problemi, 514

CAPITOLO 20 Il ciclo di Calvin e la via del pentosio fosfato 516

20.1 Il ciclo di Calvin sintetizza esosi a partire da biossido di carbonio e acqua, 517

Il biossido di carbonio reagisce con il ribulosio 1,5-bisfosfato per formare due molecole di 3-fosfoglicerato, 517; L'attività della

rubisco dipende dal magnesio e dal carbammato, 518; La rubisco catalizza anche una reazione ossigenasica energeticamente dispendiosa, una imperfezione catalitica, 518; Il fosfoglicerato è il precursore per la sintesi dell'esosio fosfato e per la rigenerazione del ribulosio 1,5-bisfosfato, 520; Per ogni molecola di biossido di carbonio incorporata in un esosio sono necessarie tre molecole di ATP e due di NADPH, 523; L'amido e il saccarosio sono le principali riserve di carboidrati nelle piante, 523

20.2 L'attività del ciclo di Calvin dipende dalle condizioni ambientali, 524

La rubisco è attivata da variazioni fotoindotte della concentrazione dei protoni e degli ioni magnesio, 524; La tioredossina svolge un ruolo essenziale nella regolazione del ciclo di Calvin, 525; La via del C_4 delle piante tropicali accelera la fotosintesi, concentrando il biossido di carbonio, 525; Il metabolismo acido delle crassulacee permette la crescita in ecosistemi aridi, 527

20.3 La via del pentosio fosfato genera NADPH e sintetizza zuccheri a cinque atomi di carbonio, 527

Durante la conversione del glucosio 6-fosfato in ribulosio 5-fosfato si generano due molecole di NADPH, 527; La via del pentosio fosfato e la glicolisi sono collegate dalla transchetolasi e dalla transaldolasi, 528; Meccanismo d'azione: la transchetolasi e la transaldolasi stabilizzano gli intermedi carbanionici con meccanismi diversi, 530

20.4 Il metabolismo del glucosio 6-fosfato attraverso la via del pentosio fosfato è coordinato con la glicolisi, 531

Le velocità della via del pentosio fosfato è controllata dal livello del $NADP^+$, 531; Il flusso del glucosio 6-fosfato dipende dal fabbisogno di NADPH, ribosio 5-fosfato e ATP, 532; La via del pentosio fosfato e il ciclo di Calvin sono immagini speculari, 534

20.5 La glucosio 6-fosfato deidrogenasi svolge un ruolo chiave nella protezione contro le specie reattive dell'ossigeno, 534

La carenza di glucosio 6-fosfato deidrogenasi causa un'anemia emolitica indotta da farmaci, 535; In alcune circostanze la carenza di glucosio 6-fosfato deidrogenasi conferisce un vantaggio evolutivo, 536

Riepilogo, 536 • *Termini chiave, 537* • *Problemi, 537*

CAPITOLO 21 Il metabolismo del glicogeno 540

Il metabolismo del glicogeno consiste nel rilascio e nell'immagazzinamento del glucosio, reciprocamente regolati, 541

21.1 La demolizione del glicogeno richiede l'intervento di numerosi enzimi, 542

La fosforilasi catalizza la scissione fosforolitica del glicogeno e rilascia glucosio 1-fosfato, 542; Meccanismo d'azione: il piridossal fosfato partecipa alla scissione fosforolitica del glicogeno, 542; Per la degradazione del glicogeno è necessario anche un enzima deramificante, 544; La fosfoglucomutasi converte il glucosio 1-fosfato in glucosio 6-fosfato, 545; Il fegato contiene la glucosio 6-fosfatasi, un enzima idrolitico assente nel muscolo, 545

21.2 La fosforilasi è regolata dall'interazione allosterica e dalla fosforilazione reversibile, 546

La glicogeno fosforilasi muscolare è regolata dalla carica energetica intracellulare, 546; La fosforilasi epatica produce glucosio, che sarà utilizzato da altri tessuti, 547; La fosforilasi chinasi è attivata dalla fosforilazione e dagli ioni calcio, 548

21.3 L'adrenalina e il glucagone segnalano che il glicogeno deve essere demolito, 548

Le proteine G trasmettono il segnale che dà inizio alla via di degradazione del glicogeno, 548; Quando è necessario, la degradazione del glicogeno deve cessare rapidamente, 550; La regolazione della glicogeno fosforilasi è diventata sempre più sofisticata, man mano che l'enzima si è evoluto, 550

21.4 Il glicogeno viene sintetizzato e degradato da due diverse vie metaboliche, 551

L'UDP-glucosio è una forma attivata di glucosio, 551; La glicogeno sintasi catalizza il trasferimento del glucosio dall'UDP-glucosio a una catena in crescita, 551; Un enzima ramificante forma legami α-1,6, 552; La glicogeno sintasi è l'enzima regolatore più importante nel processo di sintesi del glicogeno, 553; Il glicogeno è una forma efficiente di riserva di glucosio, 553

21.5 La degradazione e la sintesi del glicogeno sono reciprocamente regolate, 553

La proteina fosfatasi 1 inverte gli effetti regolatori delle chinasi sul metabolismo del glicogeno, 554; L'insulina stimola la sintesi del glicogeno, attivando la glicogeno sintasi chinasi, 555; Il metabolismo del glicogeno nel fegato regola il livello del glucosio ematico, 556; Le malattie da accumulo del glicogeno possono essere comprese a livello biochimico, 557

Riepilogo, 559 • *Termini chiave, 559* • *Problemi, 560*

CAPITOLO 22 Il metabolismo degli acidi grassi 562

La sintesi e la degradazione degli acidi grassi sono due vie metaboliche speculari, 563

22.1 I triacilgliceroli sono abbondanti riserve di energia in forma altamente concentrata, 564

I lipidi della dieta vengono digeriti dalle lipasi pancreatiche, 564; I lipidi della dieta vengono trasportati nei chilomicroni, 565

22.2 L'utilizzo degli acidi grassi come combustibili si svolge in tre stadi, 565

I triacilgliceroli vengono idrolizzati da lipasi stimolate da ormoni, 566; Gli acidi grassi si legano al coenzima A prima di essere ossidati, 567; La carnitina trasporta nella matrice mitocondriale gli acidi grassi attivati a catena lunga, 568; In ogni ciclo di ossidazione degli acidi grassi vengono generati acetil CoA, NADH e $FADH_2$, 569; L'ossidazione completa del palmitato produce 106 molecole di ATP, 570

22.3 La degradazione degli acidi grassi insaturi con un numero dispari di atomi di carbonio richiede ulteriori passaggi, 571

L'ossidazione degli acidi grassi insaturi richiede l'intervento di una isomerasi e di una riduttasi, 571; Gli acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio producono propionil CoA nell'ultima tappa di tiolisi, 572; La vitamina B_{12} contiene un anello corrinico e un atomo di cobalto, 573; Meccanismo d'azione: la metilmalonil CoA mutasi catalizza un riordinamento intramolecolare

© 978-88-08-09873-0

per formare il succinil CoA, 573; Gli acidi grassi vengono ossidati anche nei perossisomi, 574; I corpi chetonici si formano dall'acetil CoA quando predomina la degradazione degli acidi grassi, 575; I corpi chetonici sono un importante combustibile per alcuni tessuti, 577; Gli animali non possono convertire gli acidi grassi in glucosio, 578

22.4 Gli acidi grassi vengono sintetizzati dall'acido grasso sintasi, 579

Gli acidi grassi vengono sintetizzati e degradati da vie metaboliche differenti, 579; La formazione del malonil CoA è la tappa di comando nella sintesi degli acidi grassi, 579; Gli intermedi nella sintesi degli acidi grassi sono legati a una proteina trasportatrice di acili, 580; La sintesi degli acidi grassi consiste in una serie reazioni di condensazione, riduzione, deidratazione e riduzione, 580; Negli animali gli acidi grassi vengono sintetizzati da un complesso enzimatico multifunzionale, 582; La sintesi del palmitato richiede 8 molecole di acetil CoA, 14 molecole di NADPH e 7 molecole di ATP, 584; Il citrato trasporta gruppi acetilici dai mitocondri al citoplasma per la sintesi degli acidi grassi, 584; Le fonti di NADPH per la sintesi degli acidi grassi, 584; Gli inibitori dell'acido grasso sintasi possono essere farmaci utili, 585

22.5 L'allungamento e l'insaturazione degli acidi grassi vengono catalizzati da sistemi enzimatici accessori, 585

Enzimi legati alla membrana generano acidi grassi insaturi, 585; Gli ormoni eicosanoidi derivano da acidi grassi poliinsaturi, 586

22.6 L'acetil CoA carbossilasi svolge un ruolo chiave nel controllo del metabolismo degli acidi grassi, 587

L'acetil CoA carbossilasi è modulata dalle condizioni metaboliche cellulari, 587; L'acetil CoA carbossilasi è sottoposta a controllo ormonale, 588

Riepilogo, 589 • *Termini chiave, 590* • *Problemi, 590*

CAPITOLO 23 Il turnover delle proteine e il catabolismo degli amminoacidi **594**

23.1 Le proteine vengono degradate ad amminoacidi, 595

La digestione delle proteine della dieta inizia nello stomaco e viene completata nell'intestino, 595; Le proteine cellulari vengono degradate a velocità diverse, 595

23.2 Il turnover delle proteine è regolato, 596

L'ubiquitina identifica le proteine destinate alla distruzione, 596; Il proteasoma digerisce le proteine ubiquitinate, 598; La via dell'ubiquitina e il proteasoma hanno una loro controparte nei procarioti, 598; La degradazione delle proteine può essere utilizzata per regolare le funzioni biologiche, 600

23.3 La prima tappa della degradazione degli amminoacidi è la rimozione dell'azoto, 601

I gruppi α-amminici vengono convertiti in ioni ammonio tramite la deamminazione ossidativa del glutammato, 601; Meccanismo d'azione: il piridossal fosfato forma basi di Schiff nelle amminotrasferasi, 602; L'aspartato amminotrasferasi è una delle amminotrasferasi meglio conosciute, 603; Gli enzimi che utilizzano il piridossal fosfato catalizzano diversi tipi di reazione, 603; La serina e la treonina possono essere deamminate direttamente, 604; I tessuti periferici trasportano l'azoto al fegato, 605

23.4 La maggior parte dei vertebrati terrestri converte lo ione ammonio in urea, 605

Il ciclo dell'urea inizia con la formazione del carbamil fosfato, 606; Il ciclo dell'urea è collegato alla gluconeogenesi, 607; Gli enzimi del ciclo dell'urea sono evolutivamente correlati a enzimi di altre vie metaboliche, 607; I difetti genetici del ciclo dell'urea causano iperammoniemia e possono provocare danni cerebrali, 608; La formazione dell'urea non è il solo modo per eliminare l'eccesso di azoto, 609

23.5 Gli atomi di carbonio degli amminoacidi catabolizzati vengono utilizzati come intermedi metabolici, 610

Il piruvato è il punto di ingresso nel metabolismo di molti amminoacidi, 610; L'ossalacetato è il punto di ingresso nel metabolismo dell'aspartato e dell'asparagina, 611; L'α-chetoglutarato è il punto di ingresso nel metabolismo degli amminoacidi a cinque atomi di carbonio, 611; Il succinil coenzima A è il punto di ingresso di alcuni amminoacidi non polari, 612; La degradazione della metionina richiede la formazione di un importante donatore di gruppi metilici, l'*S*-adenosilmetionina, 612; Gli amminoacidi ramificati formano acetil CoA, acetoacetato o propionil CoA, 612; La degradazione degli amminoacidi aromatici richiede l'intervento delle ossigenasi, 614

23.6 Alcuni errori congeniti del metabolismo possono alterare le vie di degradazione degli amminoacidi, 615

Riepilogo, 617 • *Termini chiave, 618* • *Problemi, 618*

PARTE III
LA SINTESI DELLE MOLECOLE DELLA VITA

CAPITOLO 24 La biosintesi degli amminoacidi **622**

La sintesi degli amminoacidi richiede la risoluzione di tre problemi biochimici fondamentali, 623

24.1 La fissazione dell'azoto: alcuni microrganismi utilizzano l'ATP e un potente riducente per ridurre l'azoto atmosferico ad ammoniaca, 623

Il cofattore ferro–molibdeno della nitrogenasi lega e riduce l'azoto atmosferico, 624; Lo ione ammonio viene incorporato negli amminoacidi tramite il glutammato e la glutammina, 625

24.2 Gli amminoacidi vengono sintetizzati dagli intermedi del ciclo dell'acido citrico e da altre importanti vie metaboliche, 626

L'uomo è in grado di sintetizzare alcuni amminoacidi, ma deve assumerne altri dalla dieta, 626; L'aspartato, l'alanina e il glutammato si formano per aggiunta di un gruppo amminico a un α-chetoacido, 628; Una tappa comune determina la chiralità degli amminoacidi, 628; La formazione dell'asparagina dall'aspartato richiede un intermedio adenilato, 629; Il glutammato è il precursore della glutammina, della prolina e dell'arginina, 629; Il 3-fosfoglicerato è il precursore della serina, della cisteina e della glicina, 630; Il tetraidrofolato trasporta unità monocarboniose attivate a diversi stati di ossidazione, 630; L'*S*-adenosilmetionina è il principale donatore di gruppi metilici, 632; La cisteina viene sintetizzata dalla serina e dall'omocisteina, 634; Elevati

livelli di omocisteina sono associati a malattie vascolari, 634; Lo scichimato e il corismato sono intermedi nella biosintesi degli amminoacidi aromatici, 634; La triptofano sintasi è un esempio di incanalamento del substrato nella catalisi enzimatica, 637

24.3 La biosintesi degli amminoacidi è regolata per inibizione retroattiva, 637

Le vie metaboliche ramificate richiedono modalità di regolazione più sofisticate, 638; Una cascata enzimatica modula l'attività della glutammina sintetasi, 640

24.4 Gli amminoacidi sono precursori di molte biomolecole, 641

Il glutatione, un γ-glutammil peptide, funge da tampone solfidrilico e da antiossidante, 641; L'ossido di azoto, una molecola segnale a vita breve, si forma dall'arginina, 642; Le porfirine vengono sintetizzate dalla glicina e dal succinil CoA, 642; Le porfirine si accumulano in alcuni disordini ereditari del metabolismo, 644

Riepilogo, 645 • Termini chiave, 646 • Problemi, 646

CAPITOLO 25 La biosintesi dei nucleotidi 649

I nucleotidi possono essere sintetizzati de novo o da vie di recupero, 650

25.1 L'anello pirimidinico è sintetizzato de novo o riciclato attraverso le vie di recupero, 650

Il bicarbonato e altri composti organici ossigenati vengono attivati per fosforilazione, 651; La catena laterale della glutammina può essere idrolizzata, generando ammoniaca, 651; Gli intermedi possono spostarsi da un sito all'altro per incanalamento, 651; L'orotato acquista un'unità di ribosio dal PRPP, formando un nucleotide pirimidinico, ed è convertito in uridilato, 652; I nucleotidi mono-, di- e trifosfato sono intercovertibili, 653; Il CTP si forma per amminazione dell'UTP, 653; Le vie di recupero riciclano le basi pirimidiniche, 653

25.2 Le basi puriniche sono sintetizzate de novo o riciclate da vie di recupero, 654

L'anello purinico viene sintetizzato sul ribosio fosfato, 654; L'anello purinico si costruisce in reazioni successive di attivazione mediante fosforilazione seguita da spiazzamento, 654; L'AMP e il GMP si formano a partire dall'IMP, 656; Gli enzimi della via di sintesi delle purine si associano tra loro in vivo, 656; Le vie di recupero risparmiano l'energia intracellulare, 657

25.3 I deossiribonucleotidi vengono sintetizzati per riduzione dei ribonucleotidi tramite un meccanismo radicale, 658

Meccanismo d'azione: un radicale tirosilico è cruciale per l'azione della riduttasi, 658; Altre ribonucleotide riduttasi utilizzano radicali stabili diversi dal radicale tirosilico, 660; Il timidilato si forma per metilazione del deossiuridilato, 660; La diidrofolato riduttasi catalizza la rigenerazione del tetraidrofolato, un trasportatore di unità monocarboniose, 661; Molti farmaci anticancro inibiscono la sintesi del timidilato, 662

25.4 Le tappe fondamentali della biosintesi dei nucleotidi sono regolate per inibizione retroattiva, 663

La biosintesi delle pirimidine è regolata dall'aspartato transcarbamilasi, 663; La sintesi dei nucleotidi purinici è controllata dall'inibizione retroattiva in diversi punti strategici, 663; La sintesi dei deossiribonucleotidi è controllata dalla regolazione della ribonucleotide riduttasi, 664

25.5 Le alterazioni del metabolismo nucleotidico possono causare situazioni patologiche, 664

La mancanza di adenosina deamminasi provoca la sindrome da immunodeficienza grave combinata, 664; La gotta è indotta da elevati livelli di urato nel siero, 665; La sindrome di Lesch–Nyhan è una drammatica conseguenza delle mutazioni in un enzima delle vie di recupero, 666; La carenza di acido folico provoca patologie come la spina bifida, 666

Riepilogo, 667 • Termini chiave, 667 • Problemi, 668

CAPITOLO 26 La biosintesi dei lipidi di membrana e degli steroidi 670

26.1 Il fosfatidato è un intermedio comune nella sintesi dei fosfolipidi e dei triacilgliceroli, 671

La sintesi dei fosfolipidi richiede un intermedio attivato, 672; Gli sfingolipidi vengono sintetizzati dal ceramide, 674; I gangliosidi sono sfingolipidi ricchi di carboidrati, che contengono zuccheri acidi, 674; Gli sfingolipidi conferiscono diversità alla struttura e alla funzione dei lipidi, 675; La sindrome da sofferenza respiratoria e la malattia di Tay–Sachs sono causate da alterazioni del metabolismo dei lipidi, 676; L'acido fosfatidico fosfatasi è un enzima fondamentale nella regolazione del metabolismo dei lipidi, 676

26.2 Il colesterolo viene sintetizzato in tre fasi a partire dall'acetil coenzima A, 677

La sintesi del mevalonato, che viene attivato a isopentenil pirofosfato, dà inizio alla sintesi del colesterolo, 677; Lo squalene (C_{30}) viene sintetizzato a partire da sei molecole di isopentenil pirofosfato (C_5), 678; Lo squalene ciclizza e si forma il colesterolo, 679

26.3 La complessa regolazione della biosintesi del colesterolo avviene a diversi livelli, 679

Le lipoproteine trasportano il colesterolo e i triacilgliceroli nei diversi distretti dell'organismo, 682; Le concentrazioni nel sangue di alcune lipoproteine possono avere un valore diagnostico, 684; Le lipoproteine a bassa densità hanno un ruolo centrale nel metabolismo del colesterolo, 684; L'assenza del recettore delle LDL causa ipercolesterolemia e aterosclerosi, 685; Le mutazioni a carico del recettore delle LDL impediscono il rilascio di LDL e provocano la distruzione del recettore, 686; Le HDL hanno un potenziale ruolo protettivo contro l'aterosclerosi, 687; Il trattamento clinico dell'ipercolesterolemia può essere spiegato a livello biochimico, 688

26.4 I sali biliari e gli ormoni steroidei sono importanti derivati del colesterolo, 688

Gli anelli dei composti steroidei vengono contrassegnati da lettere, gli atomi di carbonio da numeri, 689; I composti steroidei vengono idrossilati dalle citocromo P450 monoossigenasi che utilizzano il NADPH e l'O_2, 690; Il sistema del citocromo P450 è diffuso e svolge una funzione protettiva, 691; Il pregnenolone, il precursore di molti steroidi, si genera dal taglio della catena laterale del colesterolo, 691; Il progesterone e i corticosteroidi

© 978-88-08-09873-0

vengono sintetizzati a partire dal pregnenolone, 691; Gli androgeni e gli estrogeni sono sintetizzati a partire dal pregnenolone, 691; La vitamina D deriva dal colesterolo, per apertura dell'anello da parte della luce, 693

Riepilogo, 694 • Termini chiave, 695 • Problemi, 695

CAPITOLO 27 L'integrazione del metabolismo 698

27.1 L'omeostasi calorica è un mezzo per controllare il peso corporeo, 699

27.2 Il cervello ha un ruolo fondamentale nell'omeostasi calorica, 700

I segnali prodotti dal tratto gastrointestinale inducono il senso di sazietà, 701; La leptina e l'insulina regolano a lungo termine l'omeostasi calorica, 702; La leptina è uno dei tanti ormoni secreti dal tessuto adiposo, 702; La resistenza alla leptina può contribuire all'obesità, 703; La dieta è usata per combattere l'obesità, 704

27.3 Il diabete è una malattia metabolica spesso determinata dall'obesità, 704

L'insulina inizia una via di trasduzione del segnale complessa nel muscolo, 704; La sindrome metabolica spesso precede il diabete di tipo 2, 706; Gli acidi grassi in eccesso modificano il metabolismo nel muscolo, 706; L'insulino-resistenza nel muscolo può causare il malfunzionamento del pancreas, 706; Le alterazioni metaboliche nel diabete di tipo 1 sono dovute a un'insufficienza di insulina e a un eccesso di glucagone, 708

27.4 L'esercizio fisico altera in modo benefico la biochimica cellulare, 709

La biogenesi mitocondriale è stimolata dall'attività muscolare, 709; La scelta del combustibile metabolico durante l'esercizio fisico è determinata dall'intensità e dalla durata dello sforzo, 709

27.5 L'assunzione di cibo e il digiuno inducono cambiamenti nel metabolismo, 711

Il ciclo fame–sazietà è la risposta fisiologica al digiuno, 711; Gli adattamenti metabolici che si verificano in condizioni di digiuno prolungato riducono la degradazione delle proteine, 712

27.6 L'etanolo altera il metabolismo energetico del fegato, 715

Il metabolismo dell'etanolo porta a un eccesso di NADH, 715; L'eccesso del consumo di alcol interferisce col metabolismo delle vitamine, 715

Riepilogo, 717 • Termini chiave, 718 • Problemi, 718

CAPITOLO 28 Replicazione, riparazione e ricombinazione del DNA 720

28.1 Nella replicazione del DNA i deossiribonucleosidi trifosfato polimerizzano in base a uno stampo, 721

La DNA polimerasi richiede uno stampo e un primer, 721; Tutte le DNA polimerasi hanno caratteristiche strutturali comuni, 722; Due ioni metallici legati all'enzima partecipano alla reazione polimerasica, 722; La specificità della reazione è dettata dalla complementarità di forma delle le basi, 722; Un primer di RNA sintetizzato dalla primasi rende possibile l'inizio della sintesi del DNA, 724; Un filamento di DNA è sintetizzato in maniera continua, l'altro in frammenti, 724; La DNA ligasi unisce le estremità del DNA nelle regioni a doppia elica, 724; La separazione dei due filamenti di DNA richiede elicasi specifiche e l'idrolisi di ATP, 725

28.2 Le topoisomerasi controllano lo svolgimento e i superavvolgimenti del DNA, 726

Il numero di legame del DNA è una proprietà topologica che determina il grado di superavvolgimento, 727; Le topoisomerasi permettono alla doppia elica del DNA di srotolarsi, 728; Le topoisomerasi di tipo I rilassano le strutture superavvolte, 728; Le topoisomerasi di tipo II possono introdurre superavvolgimenti negativi utilizzando l'idrolisi di ATP, 729

28.3 La replicazione del DNA è altamente coordinata, 731

La replicazione del DNA richiede polimerasi altamente processive, 731; Il filamento guida e quello ritardato sono sintetizzati in modo coordinato, 732; La replicazione del DNA nell'*Escherichia coli* inizia da un sito unico, 733; Negli eucarioti la sintesi del DNA comincia da siti multipli, 734; I telomeri sono strutture uniche che si trovano alla fine dei cromosomi lineari, 736; I telomeri vengono replicati dalla telomerasi, una polimerasi specializzata dotata del proprio stampo di RNA, 736

28.4 Il DNA danneggiato può essere riparato, 737

Durante la replicazione del DNA si possono verificare errori, 737; Le basi possono essere danneggiate da agenti ossidanti, alchilanti e dalla luce, 737; I danni del DNA possono essere individuati e riparati, 738; La presenza della timina al posto dell'uracile permette di riparare la citosina deamminata, 740; Alcune malattie genetiche sono causate dall'espansione di ripetizioni di tre nucleotidi, 741; Molti tumori sono causati da difetti nella riparazione del DNA, 742; Molti cancerogeni potenziali possono essere identificati per mezzo della loro azione mutagena sui batteri, 742

28.5 La ricombinazione del DNA svolge un ruolo importante nella replicazione, nella riparazione e in altri processi, 743

La proteina RecA dà inizio alla ricombinazione, promuovendo l'invasione di un filamento, 744; Alcune reazioni di ricombinazione formano intermedi detti giunzioni di Holliday, 744

Riepilogo, 745 • Termini chiave, 746 • Problemi, 747

CAPITOLO 29 Sintesi e maturazione dell'RNA 749

La sintesi dell'RNA avviene in tre fasi: inizio, allungamento e terminazione, 750

29.1 La trascrizione è catalizzata dalle RNA polimerasi, 751

La sintesi de novo delle catene di RNA procede nella direzione 5′ → 3′, 752; Le RNA polimerasi possono tornare indietro e correggere i propri errori, 753; L'RNA polimerasi si lega ai siti promotori del DNA stampo per dare inizio alla trascrizione, 753; Le subunità sigma dell'RNA polimerasi riconoscono i siti promotori, 754; Perché la trascrizione possa avere inizio, l'RNA polimerasi deve svolgere la doppia elica che funge da

stampo, 755; L'allungamento avviene in corrispondenza delle bolle di trascrizione che si spostano lungo il DNA stampo, 755; Sequenze all'interno degli RNA appena trascritti segnalano la terminazione, 756; Alcuni RNA messaggeri sono direttamente sensibili alle concentrazioni dei metaboliti, 756; In alcuni geni la terminazione della trascrizione richiede l'intervento della proteina rho, 757; Alcuni antibiotici inibiscono la trascrizione, 758; Nei procarioti i precursori dell'RNA transfer e ribosomiale sono tagliati e modificati chimicamente dopo la trascrizione, 759

29.2 Negli eucarioti la trascrizione è altamente regolata, 760

Tre tipi di RNA polimerasi sintetizzano l'RNA nelle cellule eucariotiche, 761; Nella regione del promotore dell'RNA polimerasi II si possono trovare tre elementi comuni, 762; Il complesso proteico TFIID inizia l'organizzazione del complesso di trascrizione attivo, 763; Molti fattori di trascrizione interagiscono con i promotori eucariotici, 764; Le sequenze enhancer possono stimolare la trascrizione in siti d'inizio lontani migliaia di basi, 764

29.3 I prodotti della trascrizione delle polimerasi degli eucarioti subiscono un processo di maturazione, 764

L'RNA polimerasi I produce tre tipi di RNA ribosomiale, 765; L'RNA polimerasi III produce i tRNA, 766; Il pre-mRNA trascritto dall'RNA polimerasi II acquista un cappuccio all'estremità 5′ e una coda di poli(A) all'estremità 3′, 766; I piccoli RNA regolatori sono prodotti per taglio di precursori più grandi, 767; L'editing dell'RNA modifica le proteine codificate dall'mRNA, 768; Sequenze situate alle estremità degli introni indicano i siti di splicing nei precursori degli mRNA, 768; Il meccanismo di splicing consiste di due reazioni sequenziali di transesterificazione, 769; I piccoli RNA nucleari catalizzano lo splicing dei precursori dell'mRNA, 770; La trascrizione e la maturazione dell'mRNA sono processi accoppiati, 772; Le mutazioni che interessano il meccanismo di splicing possono causare malattie, 772; La maggior parte dei pre-mRNA dell'uomo può subire splicing alternativi per generare proteine diverse, 773

29.4 La scoperta dell'RNA catalitico ha chiarito molti aspetti funzionali ed evoluzionistici, 774

Riepilogo, 777 • Termini chiave, 778 • Problemi, 779

CAPITOLO 30 La sintesi proteica 781

30.1 La sintesi delle proteine consiste nella traduzione di sequenze nucleotidiche in sequenze amminoacidiche, 782

La sintesi di proteine di grandi dimensioni richiede una bassa frequenza d'errore, 782; Le molecole di RNA transfer hanno un disegno strutturale comune, 783; Alcune molecole di RNA transfer riconoscono più di un codone a causa di oscillazioni nell'appaiamento delle basi, 785

30.2 Le amminoacil-tRNA sintetasi leggono il codice genetico, 786

Gli amminoacidi sono attivati per adenilazione, 787; Le amminoacil-tRNA sintetasi hanno siti di attivazione degli amminoacidi altamente specifici, 787; La correzione di bozze da parte delle amminoacil-tRNA sintetasi aumenta la fedeltà della sintesi proteica, 788; Le sintetasi riconoscono molte caratteristiche strutturali degli RNA transfer, 789; Le amminoacil-tRNA sintetasi si dividono in due classi, 790

30.3 La sintesi proteica avviene sui ribosomi, 791

Gli RNA ribosomiali (rRNA 5S, 16S e 23S) hanno un ruolo chiave nella sintesi proteica, 791; I ribosomi hanno tre siti di legame per i tRNA che mettono in comunicazione le subunità 30S e 50S, 793; Il segnale d'inizio è AUG preceduto da alcune basi che si appaiano con l'rRNA 16S, 794; La sintesi proteica nei batteri è iniziata dal formilmetionil-tRNA, 794; Durante la formazione del complesso d'inizio 70S il formilmetionil-$tRNA_f$ si posiziona nel sito P del ribosoma, 795; I fattori di allungamento trasportano l'amminoacil-tRNA al ribosoma, 796; La peptidil trasferasi catalizza la formazione del legame peptidico, 796; La formazione del legame peptidico è seguita dalla traslocazione dei tRNA e dell'mRNA mediata dal GTP, 797; La sintesi proteica termina con l'intervento dei fattori di rilascio che leggono i codoni di stop, 798

30.4 La sintesi delle proteine negli eucarioti differisce da quella dei procarioti principalmente nella fase d'inizio della traduzione, 799

Le mutazioni del fattore d'inizio 2 causano una singolare condizione patologica, 801

30.5 La sintesi proteica può essere inibita da molti antibiotici e tossine, 801

Alcuni antibiotici inibiscono la sintesi proteica, 801; La tossina difterica blocca la sintesi proteica negli eucarioti inibendo la traslocazione, 802; La ricina modifica l'RNA ribosomiale 28S con esiti fatali, 803

30.6 I ribosomi legati al reticolo endoplasmatico sintetizzano le proteine secretorie e le proteine di membrana, 803

Sequenze di segnale contraddistinguono le proteine che devono attraversare la membrana del reticolo endoplasmatico, 804; Le vescicole di trasporto trasferiscono le proteine alle loro destinazioni finali, 805

Riepilogo, 807 • Termini chiave, 808 • Problemi, 809

CAPITOLO 31 Il controllo dell'espressione genica nei procarioti 812

31.1 Molte proteine che legano il DNA riconoscono sequenze specifiche, 813

Il motivo elica-ripiegamento-elica è comune a molte proteine che legano il DNA nei procarioti, 813

31.2 Le proteine che legano il DNA nei procarioti interagiscono specificamente con i siti regolatori degli operoni, 814

Un operone è costituito da elementi di regolazione e da geni che codificano proteine, 815; In assenza di lattosio il repressore *lac* si lega all'operatore e blocca la trascrizione, 816; Il legame del ligando induce variazioni strutturali nelle proteine regolatorie, 816; L'operone è un'unità di regolazione comune nei pro-

© 978-88-08-09873-0

carioti, 817; La trascrizione può essere stimolata da proteine che interagiscono con l'RNA polimerasi, 818

31.3 I circuiti regolatori possono determinare cambiamenti nei profili di espressione genica, 819

Il repressore lambda regola la propria espressione, 819; Un circuito basato su repressore lambda e proteina Cro costituisce un interruttore genico, 820; Molte cellule procariotiche rilasciano segnali chimici che regolano l'espressione genica nelle altre cellule, 820; I biofilm sono comunità complesse di procarioti, 821

31.4 L'espressione genica può essere controllata a livelli post-trascrizionali, 821

L'attenuazione è un meccanismo usato dai procarioti per regolare la trascrizione tramite la modulazione della struttura secondaria dell'mRNA nascente, 822

Riepilogo, 823 • Termini chiave, 824 • Problemi, 824

CAPITOLO 32 Il controllo dell'espressione genica negli eucarioti 826

32.1 Il DNA eucariotico è organizzato nella cromatina, 828

I nucleosomi sono complessi di DNA e istoni, 828; Il DNA eucariotico si avvolge intorno all'ottamero istonico per formare i nucleosomi, 828

32.2 I fattori di trascrizione si legano al DNA e regolano l'inizio della trascrizione, 830

Le proteine eucariotiche che legano il DNA utilizzano diverse strutture in grado di legare il DNA, 830; I domini di attivazione interagiscono con altre proteine, 831; Molti fattori di trascrizione interagiscono con le regioni regolatorie eucariotiche, 831; Gli enhancer possono stimolare la trascrizione in specifici tipi cellulari, 832; Le cellule staminali pluripotenti indotte possono essere generate introducendo quattro fattori di trascrizione nelle cellule differenziate, 832

32.3 Il rimodellamento della cromatina può essere necessario per il controllo dell'espressione genica, 833

La metilazione del DNA può modificare i profili di espressione dei geni, 834; Gli steroidi e le molecole idrofobiche strutturalmente correlate attraversano le membrane e si legano ai recettori che legano il DNA, 834; I recettori nucleari degli ormoni regolano la trascrizione reclutando i coattivatori sul complesso di trascrizione, 835; I recettori degli ormoni steroidei sono un bersaglio farmacologico, 836; La struttura della cromatina è regolata da modificazioni covalenti delle code degli istoni, 837; Le istone deacetilasi contribuiscono alla repressione della trascrizione, 839

32.4 L'espressione genica negli eucarioti può essere controllata a livelli post-trascrizionali, 839

Negli animali i geni del metabolismo del ferro sono regolati a livello della traduzione, 839; I microRNA regolano l'espressione di molti geni eucariotici, 841

Riepilogo, 842 • Termini chiave, 843 • Problemi, 843

PARTE IV
LE RISPOSTE AI CAMBIAMENTI AMBIENTALI

CAPITOLO 33 I sistemi sensoriali 845

33.1 Tramite l'olfatto si può percepire una gran varietà di composti organici, 846

Il senso dell'olfatto dipende da una grande famiglia di recettori a sette eliche transmembrana, 847; Gli odori sono decodificati da un meccanismo combinatorio, 848

33.2 Il gusto è una combinazione di sensi che funzionano tramite meccanismi diversi, 850

Il sequenziamento del genoma umano ha portato alla scoperta di una vasta famiglia di recettori 7TM dell'amaro, 851; Un recettore 7TM eterodimerico risponde ai composti dolci, 852; L'umami, il sapore del glutammato e dell'aspartato, è mediato da un recettore eterodimerico correlato con il recettore del sapore dolce, 853; I sapori salati sono identificati soprattutto tramite il passaggio di ioni sodio attraverso canali, 853; I sapori acidi sono prodotti dagli effetti degli ioni idrogeno (acidi) sui canali, 854

33.3 I fotorecettori presenti nell'apparato visivo percepiscono la luce visibile, 854

La rodopsina, un recettore 7TM specializzato, assorbe la luce visibile, 854; L'assorbimento della luce induce un'isomerizzazione specifica dell'11-*cis*-retinale, 855; La diminuzione del livello del calcio indotta dalla luce coordina il processo di ritorno allo stato iniziale, 857; La visione dei colori è mediata da tre recettori dei coni, omologhi alla rodopsina, 857; Un riordinamento dei geni per i pigmenti verde e rosso provoca la «cecità ai colori» (o daltonismo), 858

33.4 L'udito dipende dalla rapida percezione di stimoli meccanici, 859

Le cellule capellute utilizzano un fascio di stereociglia per individuare piccolissimi movimenti, 859; I canali meccanosensoriali sono stati identificati nella *Drosophila* e nei vertebrati, 860

33.5 Il tatto comprende la sensibilità alla pressione, alla temperatura e ad altri fattori, 861

Studi sulla capsaicina hanno rivelato l'esistenza di un recettore per la percezione delle temperature elevate e di altri stimoli dolorosi, 861; Altri sistemi sensoriali devono ancora essere studiati, 862

Riepilogo, 862 • Termini chiave, 863 • Problemi, 863

CAPITOLO 34 Il sistema immunitario 865

L'immunità innata è un sistema di difesa molto antico, 866; Il sistema immunitario specifico risponde utilizzando i principi dell'evoluzione, 867

34.1 Negli anticorpi le unità che legano l'antigene sono distinte dalle unità effettrici, 868

34.2 Gli anticorpi legano molecole specifiche attraverso anse ipervariabili, 871

Il ripiegamento immunoglobulinico è costituito da un'intelaia-

tura di strutture secondarie β-sandwich con anse ipervariabili, 871; L'analisi ai raggi X ha chiarito come gli anticorpi legano gli antigeni, 872; Gli antigeni di grandi dimensioni legano gli anticorpi tramite numerose interazioni, 873

34.3 La diversità è generata dal riordinamento genico, 874

I geni J e D aumentano la diversità anticorpale, 874; Si possono formare più di 10^8 tipi diversi di anticorpi per associazione combinatoria e mutazione somatica, 876; L'oligomerizzazione degli anticorpi espressi sulla superficie delle cellule B immature determina la secrezione degli anticorpi, 876; Si formano classi diverse di anticorpi per traslocazione dei geni V_H, 877

34.4 Le proteine del complesso maggiore di istocompatibilità presentano gli antigeni di natura peptidica sulla superficie cellulare per il riconoscimento da parte dei recettori delle cellule T, 878

I peptidi presentati dalle proteine MHC occupano una scanalatura profonda, fiancheggiata da alfa-eliche, 879; I recettori delle cellule T sono proteine simili agli anticorpi, in quanto contengono regioni variabili e regioni costanti, 880; La proteina CD8 localizzata sulla superficie delle cellule T citotossiche agisce di concerto con i recettori delle cellule T, 881; Le cellule T helper stimolano le cellule che presentano peptidi estranei legati alle proteine MHC di classe II, 882; Le cellule T helper utilizzano il recettore delle cellule T e la proteina CD4 per riconoscere i peptidi estranei sulle cellule che presentano l'antigene, 883; Esistono molti tipi di proteine MHC, 885; I virus dell'immunodeficienza umana sovvertono il sistema immunitario distruggendo le cellule T helper, 886

34.5 Il sistema immunitario contribuisce alla prevenzione, ma anche allo sviluppo, delle malattie umane, 886

Le cellule T sono soggette a un meccanismo di selezione positiva e negativa nel timo, 886; Le malattie autoimmuni sono dovute all'insorgenza di risposte immunitarie contro gli antigeni self, 887; Il sistema immunitario ha un ruolo importante nella prevenzione del cancro, 888; I vaccini sono strumenti potenti per prevenire ed eradicare una malattia, 888

Riepilogo, 889 • Termini chiave, 890 • Problemi, 891

CAPITOLO 35 I motori molecolari 893

35.1 La maggior parte dei motori molecolari proteici fa parte della superfamiglia delle NTPasi contenenti anse P, 894

I motori molecolari sono generalmente proteine oligomeriche con un nucleo ad attività ATPasica e una struttura estesa, 894; Il legame dell'ATP e la sua idrolisi inducono cambiamenti conformazionali e di affinità di legame delle proteine motorie, 896

35.2 La miosina si sposta lungo i filamenti di actina, 898

I monomeri di actina si associano spontaneamente, formando un polimero polare e dinamico, 898; I domini delle teste di miosina si legano ai filamenti di actina, 900; È possibile osservare direttamente i movimenti delle singole proteine motorie, 900; Il rilascio del fosfato provoca la forza contrattile della miosina, 900; Il muscolo è un complesso di miosina e actina, 902; La lunghezza del braccio della leva determina la velocità di movimento, 903

35.3 La chinesina e la dineina si muovono lungo i microtubuli, 904

I microtubuli sono polimeri cilindrici cavi, 904; Il movimento della chinesina è altamente processivo, 906

35.4 Un motore rotante determina il movimento dei batteri, 907

I batteri nuotano facendo ruotare i loro flagelli, 908; Il flusso protonico determina la rotazione di flagelli batterici, 908; La chemiotassi batterica dipende dall'inversione della direzione di rotazione dei flagelli, 909

Riepilogo, 911 • Termini chiave, 911 • Problemi, 912

CAPITOLO 36 Lo sviluppo di nuovi farmaci 914

36.1 Lo sviluppo di nuovi farmaci comporta la risoluzione di problemi assai complessi, 915

I potenziali farmaci devono essere potenti modulatori dei loro bersagli molecolari, 915; I farmaci devono possedere proprietà adatte al raggiungimento dei bersagli, 916; La tossicità può limitare l'efficacia di un farmaco, 921

36.2 Si possono scoprire potenziali farmaci per serendipità, screening o progettazione, 922

Le osservazioni casuali possono indirizzare lo sviluppo dei farmaci, 922; Lo screening di librerie di composti può condurre alla scoperta di nuovi farmaci, 924; Si possono progettare i farmaci sulla base delle informazioni disponibili sulla struttura tridimensionale dei loro bersagli molecolari, 927

36.3 L'analisi dei genomi è un approccio molto promettente per lo sviluppo di nuovi farmaci, 929

È possibile identificare i potenziali bersagli dei farmaci nel proteoma umano, 929; Per verificare la validità dei potenziali bersagli molecolari dei farmaci si possono utilizzare modelli animali, 930; Nei genomi degli organismi patogeni si possono identificare i potenziali bersagli di un farmaco, 930; Le differenze genetiche influenzano le risposte individuali ai farmaci, 931

36.4 Lo sviluppo di nuovi farmaci procede attraverso diverse fasi, 932

La sperimentazione clinica richiede tempi lunghi e ha costi elevati, 932; Lo sviluppo della resistenza ai farmaci può limitarne l'utilità contro le malattie infettive e il cancro, 933

Riepilogo, 934 • Termini chiave, 935 • Problemi, 935

Soluzioni dei problemi 937

Letture consigliate 981

Indice analitico 1020