David L. Nelson Michael M. Cox

Introduzione alla biochimica di Lehninger

Sesta edizione italiana a cura di Edon Melloni

BIOCHIMICA ZANICHELLI

David L. Nelson Michael M. Cox

Introduzione alla biochimica di Lehninger

Sesta edizione italiana a cura di Edon Melloni

Se vuoi accedere alle risorse online riservate

1. Vai su **my.zanichelli.it**
2. Clicca su *Registrati*.
3. Scegli *Studente*.
4. Segui i passaggi richiesti per la registrazione.
5. Riceverai un'email: clicca sul link per completare la registrazione.
6. Cerca la tua chiave di attivazione stampata in verticale sul bollino argentato in questa pagina.
7. Inseriscila nella tua area personale su **my.zanichelli.it**

Se sei già registrato, per accedere ai contenuti riservati di altri volumi ti serve solo la relativa chiave di attivazione.

BIOCHIMICA ZANICHELLI

Prefazione

Introduzione alla biochimica di Lehninger offre un percorso essenziale per affrontare tutti gli argomenti di base della biochimica, senza tralasciare i più recenti sviluppi della ricerca; risulta pertanto particolarmente adatto ai corsi di studio triennali in cui la disciplina viene approfondita in modo meno esteso che nei corsi di studio magistrali.

Rispetto alla settima edizione de *I principi di biochimica di Lehninger*, da cui questo testo deriva, è stata operata una selezione che ha portato a ridurre il livello di dettaglio di alcuni argomenti giudicati non essenziali per una preparazione di base. Tuttavia, i recenti sviluppi della disciplina hanno chiarito meccanismi fondamentali per comprendere aspetti importanti della nostra vita e delle patologie che ci colpiscono; pertanto questa edizione di *Introduzione alla biochimica* risulta un pò più corposa della precedente per integrare questi aggiornamenti.

In particolare, sono stati ampliati gli argomenti di maggiore interesse per le lauree in ambito biomedico e sanitario, come il metabolismo del diabete e dell'obesità, i meccanismi biochimici dei tumori e la regolazione ormonale. Più in generale, il testo si è arricchito di approfondimenti di biochimica e medicina, inseriti in box dedicati o integrati nel testo e segnalati da un'icona rossa raffigurante un caduceo.

Tra le novità, figurano anche argomenti di particolare attualità scientifica, quali le nuove scoperte sul mondo a RNA, sugli RNA non codificanti, il sequenziamento del DNA di nuova generazione e l'editing genetico con il sistema CRISPR/Cas9. Inoltre, tutti gli argomenti di biochimica vegetale sono stati raccolti in un unico capitolo.

Le informazioni di base e i riferimenti agli aspetti tecnologici, quali le biotecnologie e le tecniche di analisi delle proteine, sono stati conservati, e in qualche caso ampliati, per consentire l'uso del libro anche in corsi di studio preuniversitari. Per comprendere gli aspetti più pratici della disciplina sono disponibili anche diversi esercizi guidati e problemi ambientati nella vita quotidiana e nel contesto biomedico.

In conclusione, questa *Introduzione alla biochimica* continua a rispettare l'impegno di Lehninger nel fornire un quadro chiaro, semplice e completo del mondo biochimico.

Edon Melloni
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Università di Genova

LE RISORSE MULTIMEDIALI

All'indirizzo **online.universita.zanichelli.it/nelson-intro6e** sono disponibili le risorse multimediali di complemento al libro. Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su **my.zanichelli.it** inserendo la chiave di attivazione personale contenuta nel libro.

Libro con ebook

Chi acquista il libro può scaricare gratuitamente l'ebook seguendo le istruzioni presenti nel sito. L'ebook si legge con l'applicazione *Booktab Z*, che si scarica gratis da App Store (sistemi operativi Apple) o da Google Play (sistemi operativi Android).

Indice generale

CAPITOLO 1
Fondamenti di biochimica

1.1 Fondamenti di biologia cellulare 1
Le cellule sono le unità strutturali e funzionali di tutti gli organismi viventi 2
Le dimensioni cellulari sono limitate dalla diffusione 2
Gli organismi viventi derivano da tre domini distinti 2
Gli organismi si differenziano in base alle fonti di energia e ai precursori biosintetici 2
Le cellule eucariotiche possiedono organelli circondati da una membrana che possono essere isolati 2
Il citoplasma viene organizzato dal citoscheletro ed è molto dinamico 3
Le cellule producono strutture sopramolecolari 3

1.2 Fondamenti di chimica 6
Le biomolecole sono composti del carbonio con vari gruppi funzionali 6
Le cellule contengono un assortimento universale di piccole molecole 6
Le macromolecole sono i principali costituenti cellulari 6

BOX 1.1 Il peso molecolare, la massa molecolare e le loro unità di misura corrette 7
La struttura tridimensionale può essere descritta in termini di configurazione e conformazione 8
Le interazioni tra le biomolecole sono stereospecifiche 9

1.3 Fondamenti di fisica 10
Gli organismi viventi si trovano in uno stato stazionario dinamico, mai in equilibrio con l'ambiente circostante 10
Gli organismi trasformano l'energia e la materia ottenuta dall'ambiente 10
Il flusso degli elettroni fornisce energia agli organismi 10

BOX 1.2 Entropia: i vantaggi di essere disorganizzati 11
Per creare e mantenere l'ordine sono necessari lavoro ed energia 11
L'accoppiamento energetico collega le reazioni biologiche 11
Il valore di K_{eq} è una misura della tendenza di una reazione a procedere spontaneamente 12
Gli enzimi promuovono sequenze di reazioni chimiche 12
Il metabolismo è regolato per mantenere bilanciati gli intermedi e ottenere la massima economia 13

1.4 Fondamenti di genetica 14
La continuità genetica dipende da singole molecole di DNA 14
La struttura del DNA consente la sua replicazione e la sua riparazione con fedeltà quasi assoluta 14
La sequenza lineare del DNA codifica proteine con strutture tridimensionali 15

1.5 Fondamenti di biologia dell'evoluzione 15
Le variazioni nelle istruzioni ereditarie sono alla base dell'evoluzione 15
Le biomolecole si sono formate per evoluzione chimica 16
Le molecole di RNA o i loro precursori potrebbero essere stati i primi geni e i primi catalizzatori 16
L'evoluzione biologica è iniziata più di tre miliardi e mezzo di anni fa 17
La prima cellula probabilmente utilizzò combustibili inorganici 17
Le cellule eucariotiche si sono evolute da precursori più semplici in diverse tappe 17
L'anatomia molecolare rivela le relazioni evolutive 18
La genomica funzionale permette di localizzare i geni associati a specifici processi cellulari 18
Il confronto fra i diversi genomi ha un notevole impatto nella biologia umana e nella medicina 19

Termini chiave 19
Problemi 19

PARTE 1
Struttura e catalisi 21

CAPITOLO 2
L'acqua

2.1 Interazioni deboli nei sistemi acquosi 23
I legami idrogeno conferiscono all'acqua proprietà insolite 23
L'acqua forma legami idrogeno con i soluti polari 24
L'acqua interagisce elettrostaticamente con i soluti carichi 24
Quando le sostanze cristalline si sciolgono l'entropia aumenta 25
I gas non polari sono poco solubili in acqua 25
I composti non polari causano variazioni energeticamente non favorevoli nella struttura dell'acqua 26
Le interazioni di van der Waals sono attrazioni interatomiche deboli 26
Le interazioni deboli sono fondamentali per la struttura e la funzione delle macromolecole 27
I soluti influenzano le proprietà colligative delle soluzioni acquose 27

2.2 Ionizzazione dell'acqua, degli acidi deboli e delle basi deboli 29
L'acqua pura è poco ionizzata 29
La ionizzazione dell'acqua è espressa da una costante di equilibrio 30
La scala del pH indica le concentrazioni degli ioni H^+ e OH^- 30
Gli acidi e le basi deboli hanno costanti di dissociazione caratteristiche 31

2.3 Sistemi tampone contro le variazioni di pH nei sistemi biologici 32
I tamponi sono miscele di acidi deboli e delle loro basi coniugate 32
L'equazione di Henderson-Hasselbalch mette in relazione tra loro il pH, il pK_a e la concentrazione della soluzione tampone 32
Gli acidi o le basi deboli si oppongono nelle cellule e nei tessuti alle variazioni di pH 33
Il diabete non trattato provoca una grave acidosi 34

2.4 L'acqua come reagente 35
2.5 L'ambiente acquoso è adatto alla vita 35
BOX 2.1 MEDICINA **Essere cavia di se stessi (non provate questo esperimento a casa!)** 36
Termini chiave 36
Problemi 36

CAPITOLO 3
Amminoacidi, peptidi e proteine

3.1 Gli amminoacidi 37
Gli amminoacidi hanno proprietà strutturali comuni 37
I residui amminoacidici delle proteine sono tutti stereoisomeri L 39
Gli amminoacidi possono essere classificati in base al gruppo R 39
Gli amminoacidi non comuni possono avere delle funzioni importanti 41
Gli amminoacidi possono comportarsi da acidi e da basi 41
3.2 I peptidi e le proteine 41
I peptidi sono catene di amminoacidi 42
I peptidi possono essere distinti in base alla loro capacità di ionizzazione 42
I peptidi biologicamente attivi e i polipeptidi hanno dimensioni e composizioni molto variabili 42
Alcune proteine contengono gruppi chimici diversi dagli amminoacidi 43
3.3 Lavorare con le proteine 43
Le proteine possono essere separate e purificate 43
Le proteine possono essere separate e caratterizzate mediante elettroforesi 44
3.4 Struttura delle proteine: struttura primaria 48
La funzione delle proteine dipende dalla loro struttura primaria 48
Sono state determinate le sequenze amminoacidiche di milioni di proteine 48
La chimica delle proteine sfrutta metodologie che derivano dalle tecniche classiche di sequenziamento dei polipeptidi 48
La spettrometria di massa offre un metodo alternativo per determinare le sequenze amminoacidiche 49
Dalle sequenze amminoacidiche si possono ricavare importanti informazioni biochimiche 51
Le sequenze proteiche possono far luce sulla storia della vita sulla Terra 51
Termini chiave 53
Problemi 54

CAPITOLO 4
Struttura tridimensionale delle proteine

4.1 Uno sguardo alla struttura delle proteine 55
La conformazione delle proteine è stabilizzata da interazioni deboli 55
Il legame peptidico è rigido e planare 57
4.2 Struttura secondaria delle proteine 58
L'α elica è una struttura secondaria comune 58
BOX 4.1 METODI **Come distinguere l'elica destrorsa da quella sinistrorsa** 59
La sequenza amminoacidica influenza la stabilità dell'α elica 59
La conformazione β organizza le catene polipeptidiche in foglietti 59
I ripiegamenti β sono frequenti nelle proteine 60
Le strutture secondarie comuni hanno caratteristici angoli diedrici 60
4.3 Struttura terziaria e quaternaria delle proteine 61
Le proteine fibrose svolgono ruoli strutturali 61
Nelle proteine globulari la diversità strutturale riflette la diversità funzionale 63
La mioglobina ha rappresentato il primo esempio della complessità strutturale delle proteine globulari 63
BOX 4.2 La Banca dati delle proteine 64
Le proteine globulari hanno varie strutture terziarie 64
Alcune proteine o alcuni segmenti di proteine sono intrinsecamente disordinati 66
I motivi proteici vengono usati per classificare le strutture delle proteine 66
La struttura quaternaria comprende strutture proteiche che vanno dai dimeri a complessi molto più grandi 66
4.4 Denaturazione e ripiegamento delle proteine 67
La perdita della struttura provoca la perdita della funzione delle proteine 68
La sequenza degli amminoacidi determina la struttura terziaria 68
I polipeptidi si ripiegano rapidamente secondo un processo a tappe 68
Il ripiegamento di alcune proteine è un processo assistito 69
I difetti nell'avvolgimento delle proteine sono la base molecolare di un vasto numero di malattie genetiche 70
BOX 4.3 MEDICINA **Morte per ripiegamento non corretto: le malattie da prione** 71
Termini chiave 71
Problemi 72

CAPITOLO 5
La funzione delle proteine

5.1 Legame reversibile di una proteina con un ligando: le proteine che legano l'ossigeno 73
L'ossigeno si lega al gruppo prostetico eme 73
Le globine sono una famiglia di proteine che legano l'ossigeno 74
La mioglobina ha un solo sito di legame per l'ossigeno 74
Le interazioni proteina-ligando possono essere descritte quantitativamente 74
Il meccanismo di legame dei ligandi dipende dalla struttura delle proteine 76
L'emoglobina trasporta l'ossigeno nel sangue 77
Le subunità dell'emoglobina sono strutturalmente simili alla mioglobina 77
Il legame dell'ossigeno provoca una variazione strutturale nell'emoglobina 77
L'emoglobina lega l'ossigeno con un meccanismo cooperativo 78

Il legame cooperativo di un ligando può essere descritto quantitativamente 79
L'emoglobina trasporta anche H^+ e CO_2 79
Il legame dell'ossigeno all'emoglobina è regolato dal 2,3-bisfosfoglicerato 80
L'anemia a cellule falciformi è una malattia delle molecole emoglobiniche 81

5.2 Interazioni complementari tra proteine e ligandi: il sistema immunitario e le immunoglobuline 82
La risposta immunitaria utilizza una serie di cellule e proteine specializzate 82
Gli anticorpi hanno due siti identici per il legame dell'antigene 83
Gli anticorpi si legano saldamente e specificamente agli antigeni 83
Molte importanti tecniche analitiche si basano sulle interazioni antigene-anticorpo 83

5.3 Interazioni tra proteine modulate dall'energia chimica: actina, miosina e motori molecolari 85
Le principali proteine del muscolo sono l'actina e la miosina 85
Altre proteine organizzano i filamenti spessi e i filamenti sottili in strutture ordinate 86
I filamenti spessi di miosina scorrono lungo i filamenti sottili di actina 87

BOX 5.1 MEDICINA **Il monossido di carbonio: un assassino furtivo** 89
Termini chiave 89
Problemi 89

CAPITOLO 6
Gli enzimi

6.1 Introduzione agli enzimi 91
La maggior parte degli enzimi è costituita da proteine 91
Gli enzimi sono classificati in base alle reazioni che catalizzano 91

6.2 Come lavorano gli enzimi 92
Gli enzimi modificano la velocità delle reazioni, non gli equilibri 92
La velocità e gli equilibri delle reazioni hanno precise definizioni termodinamiche 94
Il potere catalitico e la specificità degli enzimi dipendono da un limitato numero di principi 94
Le interazioni deboli tra l'enzima e il substrato diventano ottimali nello stato di transizione 94
L'energia di legame contribuisce alla specificità della reazione e alla catalisi 96
Specifici gruppi catalitici contribuiscono alla catalisi 96

6.3 La cinetica enzimatica, un approccio alla comprensione del meccanismo di azione degli enzimi 97
La concentrazione del substrato modifica la velocità delle reazioni catalizzate dagli enzimi 97
La relazione tra concentrazione del substrato e velocità della reazione enzimatica può essere espressa in modo quantitativo 98
I parametri cinetici possono essere utilizzati per confrontare le attività degli enzimi 99

BOX 6.1 Trasformazioni dell'equazione di Michaelis-Menten: il grafico dei doppi reciproci 99
Molti enzimi catalizzano reazioni a due o più substrati 100
L'attività enzimatica dipende dal pH 100
Gli enzimi possono essere soggetti a inibizione reversibile o irreversibile 100

6.4 Esempi di reazioni enzimatiche 102
Il meccanismo d'azione della chimotripsina comporta l'acilazione e la deacilazione di un residuo di serina 102
L'esochinasi va incontro all'adattamento indotto, a seguito del legame del substrato 103
Il meccanismo di reazione dell'enolasi richiede ioni metallici 103
Il lisozima utilizza due reazioni successive di spostamento nucleofilico 105
La comprensione del meccanismo d'azione degli enzimi può avere importanti risvolti in medicina 105

6.5 Enzimi regolatori 105
Gli enzimi allosterici vanno incontro a variazioni conformazionali in risposta al legame dei modulatori 106
Le proprietà cinetiche degli enzimi allosterici non seguono il comportamento descritto dalla cinetica di Michaelis-Menten 106
Alcuni enzimi sono regolati da modificazioni covalenti reversibili 106
I gruppi fosforici modificano la struttura e l'attività catalitica degli enzimi 107
Le fosforilazioni multiple permettono un accurato controllo della regolazione 107
Alcuni enzimi e altre proteine sono regolati per scissione proteolitica di un precursore enzimatico 108
Una cascata di zimogeni attivati per via proteolitica porta alla coagulazione sanguigna 109
Termini chiave 111
Problemi 112

CAPITOLO 7
Carboidrati e glicobiologia

7.1 Monosaccaridi e disaccaridi 113
Le due famiglie dei monosaccaridi: gli aldosi e i chetosi 113
I monosaccaridi hanno centri asimmetrici 113
I comuni monosaccaridi hanno strutture cicliche 115
I monosaccaridi sono agenti riducenti 116
I disaccaridi contengono un legame glicosidico 117

BOX 7.1 MEDICINA **Determinazione della concentrazione di glucosio nel sangue (glicemia) nella diagnosi e trattamento del diabete** 117

7.2 Polisaccaridi 118
Alcuni omopolisaccaridi rappresentano una forma di riserva di combustibile 118
Alcuni polisaccaridi hanno ruoli strutturali 119
Fattori sterici e legami idrogeno influenzano il ripiegamento dei polisaccaridi 119
Le pareti cellulari dei batteri e delle alghe contengono eteropolisaccaridi strutturali 119

I glicosamminoglicani sono eteropolisaccaridi della matrice extracellulare 120

7.3 Glicoconiugati: proteoglicani, glicoproteine e glicosfingolipidi 121

I proteoglicani sono macromolecole della superficie cellulare e della matrice extracellulare contenenti glicosamminoglicani 122

Le glicoproteine hanno oligosaccaridi legati covalentemente 124

I glicolipidi e i lipopolisaccaridi sono componenti delle membrane 124

7.4 I carboidrati come molecole informazionali: il codice saccaridico 125

Le lectine sono proteine che leggono il codice saccaridico e mediano molti processi biologici 125

Le interazioni lectine-carboidrati sono altamente specifiche e spesso polivalenti 125

7.5 Lavorare con i carboidrati 126

Termini chiave 128

Problemi 128

CAPITOLO 8

Nucleotidi e acidi nucleici

8.1 Alcune nozioni di base 129

I nucleotidi e gli acidi nucleici contengono basi azotate e pentosi 129

Nelle catene degli acidi nucleici i nucleotidi sono uniti da legami fosfodiestere 131

Le proprietà delle basi dei nucleotidi determinano la struttura tridimensionale degli acidi nucleici 132

8.2 Struttura degli acidi nucleici 133

Il DNA è una doppia elica in cui viene conservata l'informazione genetica 133

Il DNA può avere forme tridimensionali diverse 134

Alcune sequenze del DNA adottano strutture insolite 135

Gli RNA messaggeri codificano le catene polipeptidiche 136

Molti RNA hanno strutture tridimensionali più complesse 136

8.3 Chimica degli acidi nucleici 138

La doppia elica del DNA e dell'RNA può essere denaturata 138

I nucleotidi e gli acidi nucleici vanno incontro a trasformazioni non enzimatiche 139

Le sequenze dei geni possono essere amplificate utilizzando la reazione a catena della polimerasi 140

È possibile determinare la sequenza di lunghi tratti di DNA 141

Le tecnologie per il sequenziamento del DNA stanno progredendo rapidamente 141

8.4 Altre funzioni dei nucleotidi 143

I nucleotidi trasportano energia chimica nella cellula 143

I nucleotidi adenilici fanno parte di molti cofattori enzimatici 143

Alcuni nucleotidi agiscono da molecole regolatrici 144

Termini chiave 146

Problemi 146

CAPITOLO 9

Tecnologie basate sull'informazione contenuta nel DNA

9.1 Lo studio dei geni e dei loro prodotti 147

I geni possono essere isolati tramite il clonaggio del DNA 147

Le endonucleasi di restrizione e le DNA ligasi permettono di ottenere il DNA ricombinante 148

I vettori di clonaggio permettono l'amplificazione dei segmenti di DNA inseriti 149

I geni clonati possono essere espressi per amplificare la produzione delle proteine 150

Per esprimere le proteine ricombinanti si utilizzano molti sistemi diversi 150

Alterazioni nei geni clonati producono proteine modificate 152

Le etichette terminali forniscono i siti di legame nella purificazione per affinità 152

La reazione a catena della polimerasi può essere adattata per un opportuno clonaggio 152

9.2 Utilizzo dei metodi basati sul DNA per comprendere la funzione delle proteine 154

Le librerie di DNA sono raccolte specializzate di informazioni genetiche 154

Le relazioni tra le sequenze o le strutture forniscono informazioni sulla funzione delle proteine 154

Le proteine di fusione e l'immunofluorescenza possono far localizzare le proteine all'interno delle cellule 155

L'identificazione delle interazioni proteina-proteina può contribuire a definire la funzione delle proteine 155

I DNA microarray rivelano pattern di espressione dell'RNA e forniscono anche altre informazioni 156

L'inattivazione o la modificazione di un gene con CRISPR può rivelare la funzione di un gene 156

9.3 La genomica e la storia degli esseri umani 157

L'annotazione fornisce una descrizione del genoma 157

Il genoma umano contiene molti tipi di sequenze 158

Il sequenziamento del genoma ci informa sulla natura umana 159

La comparazione dei genomi aiuta a localizzare i geni coinvolti in una patologia 159

Il sequenziamento del genoma ci dà informazioni sul nostro passato e ci fornisce delle opportunità per il nostro futuro 160

BOX 9.1 Riuscire a conoscere un parente prossimo dell'umanità 161

Termini chiave 161

Problemi 162

CAPITOLO 10

I lipidi

10.1 I lipidi di riserva 163

Gli acidi grassi sono derivati degli idrocarburi 163

I triacilgliceroli sono esteri degli acidi grassi del glicerolo 165

I triacilgliceroli sono una riserva energetica e fungono da isolamento termico 165

L'idrogenazione parziale degli oli con la cottura migliora la loro stabilità ma produce acidi grassi con effetti dannosi per la salute 166
Le cere fungono da riserve energetiche e da idrorepellenti 166
10.2 I lipidi strutturali delle membrane 166
I glicerofosfolipidi sono derivati dell'acido fosfatidico 167
I cloroplasti contengono galattolipidi e solfolipidi 167
Gli sfingolipidi sono derivati della sfingosina 167
Gli sfingolipidi sulla superficie cellulare servono come siti per il riconoscimento biologico 169
I fosfolipidi e gli sfingolipidi vengono degradati nei lisosomi 170
Gli steroli sono formati da quattro anelli carboniosi fusi 170
BOX 10.1 MEDICINA **Alcune malattie ereditarie umane derivano da un accumulo anormale di lipidi di membrana nei tessuti** 171
10.3 I lipidi come segnali, cofattori e pigmenti 171
Il fosfatidilinositolo e i derivati della sfingosina agiscono da segnali intracellulari 171
Gli eicosanoidi trasferiscono il messaggio alle cellule vicine 172
Gli ormoni steroidei trasmettono messaggi da un tessuto all'altro 172
Le vitamine A e D sono precursori ormonali 172
Le vitamine E e K e i chinoni lipidici sono cofattori delle reazioni di ossidoriduzione 172
10.4 Lavorare con i lipidi 173
L'estrazione dei lipidi richiede solventi organici 173
La cromatografia per assorbimento separa i lipidi in base alla loro polarità 173
La lipidomica cerca di classificare tutti i lipidi e di identificare le loro funzioni 174
Termini chiave 176
Problemi 176

CAPITOLO 11
Membrane biologiche e trasporto

11.1 La composizione e l'architettura delle membrane 177
Ogni tipo di membrana ha una composizione in lipidi e proteine caratteristica 177
Tutte le membrane biologiche hanno alcune proprietà fondamentali in comune 178
Il doppio strato lipidico è l'elemento strutturale di base delle membrane 178
Si possono distinguere tre tipi di proteine di membrana, che differiscono tra loro per il modo in cui sono associate alla membrana 180
Le regioni idrofobiche delle proteine integrali di membrana si associano ai lipidi di membrana 180
La topologia delle proteine integrali di membrana spesso può essere prevista in base alla sequenza amminoacidica 180
I lipidi legati covalentemente funzionano da ancore idrofobiche per le proteine di membrana 182
Le proteine anfipatiche si associano reversibilmente alla membrana 182
11.2 Dinamica delle membrane 183
I gruppi acilici dell'interno del doppio strato possono essere disposti in vari gradi di ordine 183
Il movimento dei lipidi attraverso il doppio strato deve essere catalizzato 184
I lipidi e le proteine si spostano lateralmente nel doppio strato 184
Gli sfingolipidi e il colesterolo si associano per formare degli agglomerati detti zattere lipidiche 184
Le curvature e la fusione della membrana sono fondamentali per molti processi biologici 186
11.3 Trasporto di soluti attraverso le membrane 186
Il trasporto può essere passivo o attivo 186
I trasportatori e i canali ionici hanno proprietà strutturali simili ma meccanismi diversi 186
Il trasportatore del glucosio degli eritrociti media un trasporto passivo 188
Lo scambiatore cloruro-bicarbonato catalizza il cotrasporto elettroneutrale degli anioni attraverso la membrana plasmatica 189
Il trasporto attivo trasferisce un soluto contro gradiente di concentrazione o contro gradiente elettrochimico 189
Le ATPasi di tipo P vengono fosforilate durante i loro cicli catalitici 191
Le ATPasi di tipo V ed F sono pompe protoniche guidate dall'ATP 192
I trasportatori ABC usano l'ATP per il trasporto attivo di una grande varietà di substrati 192
I gradienti ionici forniscono l'energia per il trasporto attivo secondario 193
Le acquaporine formano canali transmembrana idrofilici per il passaggio dell'acqua 193
I canali ionici selettivi permettono il movimento veloce degli ioni attraverso la membrana 194
La struttura del canale per il K^+ spiega le basi molecolari della sua specificità 194
I canali ionici controllati dal voltaggio sono essenziali per le funzioni neuronali 194
Termini chiave 195
Problemi 195

CAPITOLO 12
Biosegnalazione

12.1 Caratteristiche generali della trasduzione del segnale 197
12.2 I recettori accoppiati alle proteine G e i secondi messaggeri 199
Il sistema recettoriale β-adrenergico agisce tramite un secondo messaggero, il cAMP 199
BOX 12.1 MEDICINA **Le proteine G: interruttori binari in condizioni normali e patologiche** 201
Il recettore β-adrenergico viene desensibilizzato mediante fosforilazione e associazione all'arrestina 202
L'AMP ciclico agisce da secondo messaggero per molte molecole regolatrici 203
Il diacilglicerolo, l'inositolo trisfosfato e il Ca^{2+} svolgono funzioni correlate come secondi messaggeri 203

Il calcio è un secondo messaggero che può essere localizzato nello spazio e nel tempo 204

12.3 I recettori GPCR nei processi di vista, olfatto e gusto 206

L'occhio dei vertebrati utilizza i classici meccanismi GPCR 206

Nei vertebrati la percezione di odori e sapori utilizza meccanismi simili a quelli della vista 207

Tutti i sistemi GPCR hanno caratteristiche universali 208

12.4 I recettori con attività tirosina chinasica 209

La stimolazione del recettore dell'insulina dà inizio a una cascata di reazioni di fosforilazione di proteine 209

Il fosfolipide di membrana PIP_3 agisce a livello di una biforcazione della via di segnalazione dell'insulina 209

Lo scambio di informazioni tra i sistemi di segnalazione è frequente e complesso 210

12.5 I recettori con attività guanilil ciclasica, il cGMP e la proteina chinasi G 212

12.6 Proteine adattatrici polivalenti e zattere delle membrane 213

Moduli proteici legano residui fosforilati di Tyr, Ser o Thr nelle proteine partner 213

Le zattere di membrana e le caveole segregano le proteine di segnalazione 213

12.7 Canali ionici controllati 213

I canali ionici delle cellule eccitabili producono un segnale elettrico 213

I canali ionici controllati dal voltaggio producono potenziali d'azione nei neuroni 214

I neuroni hanno canali recettoriali che rispondono a diversi neurotrasmettitori 215

12.8 Regolazione della trascrizione da parte dei recettori nucleari degli ormoni 216

12.9 Segnalazione nei microrganismi e nelle piante 217

La segnalazione batterica comporta la fosforilazione in un sistema a due componenti 217

I sistemi di segnalazione delle piante hanno alcuni dei componenti utilizzati dai microbi e dai mammiferi 217

12.10 Regolazione del ciclo cellulare da parte delle proteina chinasi 217

Il ciclo cellulare si svolge in quattro fasi 217

Nella cellula i livelli di proteina chinasi dipendenti dalla ciclina oscillano 218

Le CDK regolano la divisione cellulare mediante la fosforilazione di specifiche proteine 218

12.11 Oncogeni, geni soppressori dei tumori e morte cellulare programmata 219

Gli oncogeni sono forme mutanti di geni per le proteine che regolano il ciclo cellulare 220

I difetti in alcuni geni rimuovono le normali limitazioni esercitate sulla divisione cellulare 220

L'apoptosi è un suicidio cellulare programmato 220

Termini chiave 221

Problemi 222

PARTE 2

Bioenergetica e metabolismo 223

CAPITOLO 13

Bioenergetica e tipi di reazioni biochimiche

13.1 Bioenergetica e termodinamica 225

Le trasformazioni biologiche dell'energia seguono le leggi della termodinamica 225

Le cellule hanno bisogno di fonti di energia libera 226

La variazione di energia libera standard è direttamente correlata alla costante di equilibrio 226

La variazione di energia libera reale dipende dalle concentrazioni dei reagenti e dei prodotti 226

Le variazioni di energia libera si possono sommare 227

13.2 Logica chimica e reazioni biochimiche più comuni 228

13.3 Trasferimenti di gruppi fosforici e ATP 231

La variazione di energia libera dell'idrolisi dell'ATP ha un valore molto negativo 231

Altri composti fosforilati e i tioesteri hanno un'energia libera di idrolisi molto elevata 232

L'ATP fornisce energia mediante trasferimenti di gruppi, non per semplice idrolisi 232

L'ATP dona gruppi fosforici, pirofosforici e adenililici 234

L'ATP fornisce l'energia per il trasporto attivo e per la contrazione muscolare 234

BOX 13.1 I lampeggiamenti delle lucciole: messaggi luminosi di ATP 235

In tutti i tipi di cellule avvengono transfosforilazioni tra nucleotidi 236

13.4 Le reazioni biologiche di ossidoriduzione 236

Il flusso di elettroni può produrre un lavoro biologico 236

Le ossidoriduzioni possono essere descritte come semireazioni 237

Le ossidazioni biologiche avvengono spesso attraverso deidrogenazioni 237

I potenziali di riduzione sono una misura dell'affinità per gli elettroni 238

I potenziali di riduzione standard consentono di calcolare la variazione di energia libera 239

L'ossidazione del glucosio ad anidride carbonica nelle cellule richiede trasportatori specializzati di elettroni 239

Coenzimi e proteine in numero molto limitato agiscono da trasportatori universali di elettroni 239

Il NADH e il NADPH agiscono con le deidrogenasi come trasportatori solubili di elettroni 239

Il NADH ha altre funzioni importanti oltre al trasferimento di elettroni 240

La carenza nella dieta di niacina, la vitamina presente nel NAD e nel NADP, causa la pellagra 241

Le flavoproteine contengono nucleotidi flavinici saldamente legati 242

Termini chiave 242

Problemi 243

CAPITOLO 14

Glicolisi, gluconeogenesi e via del pentosio fosfato

14.1 La glicolisi 245

Uno sguardo d'insieme: la glicolisi può essere divisa in due fasi 245
La fase preparatoria della glicolisi richiede ATP 248
La fase di recupero energetico della glicolisi genera ATP e NADH 249
Il bilancio complessivo comporta un guadagno netto di ATP 251
La glicolisi è strettamente regolata 251
L'assorbimento del glucosio è insufficiente nel diabete mellito di tipo 1 251

14.2 Vie di alimentazione della glicolisi 253
I polisaccaridi e i disaccaridi della dieta vengono idrolizzati a monosaccaridi 253
Il glicogeno e l'amido endogeni vengono degradati per fosforolisi 253
Altri monosaccaridi entrano nella glicolisi in diversi punti 254

14.3 Il destino del piruvato in condizioni anaerobiche: la fermentazione 256
Il piruvato è l'accettore terminale di elettroni nella fermentazione lattica 256

BOX 14.1 Glicolisi in condizioni di limitate quantità di ossigeno 256
L'etanolo è il prodotto ridotto della fermentazione alcolica 257
La tiamina pirofosfato trasporta gruppi "acetaldeidici attivati" 257

14.4 La gluconeogenesi 257
La conversione del piruvato in fosfoenolpiruvato richiede due reazioni esoergoniche 258
La seconda deviazione è la conversione del fruttosio 1,6-bisfosfato in fruttosio 6-fosfato 259
La terza deviazione è la conversione del glucosio 6-fosfato in glucosio 259
La gluconeogenesi è energeticamente dispendiosa, ma essenziale 260
Gli intermedi del ciclo dell'acido citrico e molti amminoacidi sono glucogenici 260
I mammiferi non possono convertire gli acidi grassi in glucosio 260
La glicolisi e la gluconeogenesi sono reciprocamente regolate 260

14.5 L'ossidazione del glucosio attraverso la via del pentosio fosfato 261
La fase ossidativa produce pentosio fosfato e NADPH 261

BOX 14.2 MEDICINA **Perché Pitagora non avrebbe mangiato le fave: deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi** 261
La fase non ossidativa ricicla i pentosi fosfato in glucosio 6 fosfato 262
Il glucosio 6-fosfato è ripartito tra la glicolisi e la via del pentosio fosfato 263

Termini chiave 264
Problemi 264

CAPITOLO **15**
Principi di regolazione metabolica

15.1 Regolazione delle vie metaboliche 265
Le cellule e gli organismi mantengono una condizione di stato stazionario dinamico 265
È possibile regolare la quantità e l'attività catalitica di un enzima 265
I più comuni punti di regolazione nella cellula sono le reazioni lontane dall'equilibrio 268
I nucleotidi adeninici hanno un ruolo speciale nella regolazione metabolica 268

15.2 Analisi del controllo metabolico 270
Si può determinare sperimentalmente l'effetto di ciascun enzima sul flusso attraverso una via metabolica 270
Il coefficiente di controllo del flusso è una misura degli effetti di variazioni dell'attività enzimatica sul flusso dei metaboliti attraverso una via metabolica 270
Il coefficiente di elasticità è correlato alla risposta dell'enzima alle variazioni della concentrazione dei metaboliti o dei composti regolatori 271
Il coefficiente della risposta esprime l'effetto di un fattore esterno sul flusso di una via metabolica 271
L'analisi del controllo metabolico è stata applicata al metabolismo dei carboidrati con risultati sorprendenti 271

15.3 Regolazione coordinata della glicolisi e della gluconeogenesi 271
Gli isozimi dell'esochinasi del muscolo e del fegato sono regolati differentemente dal loro prodotto, il glucosio 6-fosfato 272

BOX 15.1 Isozimi: proteine differenti che catalizzano la stessa reazione 273
L'esochinasi IV (glucochinasi) e la glucosio 6-fosfatasi sono regolate a livello trascrizionale 273
La fosfofruttochinasi-1 e la fruttosio 1,6-bisfosfatasi si regolano reciprocamente 273
Il fruttosio 2,6-bisfosfato è un potente regolatore allosterico della PFK-1 e della FBPasi-1 274
Lo xilulosio 5-fosfato è un importante regolatore del metabolismo dei carboidrati e dei grassi 276
L'enzima glicolitico piruvato chinasi è inibito allostericamente dall'ATP 276
La conversione del piruvato in fosfoenolpiruvato nella gluconeogenesi è sottoposta a molti tipi di regolazione 276
La regolazione a livello trascrizionale della glicolisi e della gluconeogenesi modifica il numero delle proteine enzimatiche 276

15.4 Il metabolismo del glicogeno negli animali 277
La demolizione del glicogeno è catalizzata dalla glicogeno fosforilasi 277
Il glucosio 1-fosfato può entrare nella glicolisi oppure essere rilasciato nel sangue sotto forma di glucosio dal fegato 278
L'UDP-glucosio, uno zucchero legato a un nucleotide, dona il glucosio per la sintesi del glicogeno 278
La glicogenina serve a iniziare la sintesi del glicogeno 279

15.5 Regolazione coordinata della sintesi e della demolizione del glicogeno 280
La glicogeno fosforilasi è regolata allostericamente e ormonalmente 280
Anche la glicogeno sintasi è regolata mediante fosforilazione e defosforilazione 282
La glicogeno sintasi chinasi 3 media alcune delle azioni dell'insulina 282

La fosfoproteina fosfatasi 1 ha un ruolo centrale nel metabolismo del glicogeno 282
Segnali allosterici e ormonali coordinano il metabolismo dei carboidrati 283
Termini chiave 283
Problemi 283

CAPITOLO 16
Il ciclo dell'acido citrico

16.1 Produzione di acetil-CoA (acetato attivato) 285
Il piruvato viene ossidato ad acetil-CoA e CO_2 286
Il complesso della piruvato deidrogenasi richiede cinque coenzimi distinti 286
Il complesso della piruvato deidrogenasi è costituito da tre enzimi 286
Gli intermedi non abbandonano mai la superficie dell'enzima attraverso l'incanalamento dei substrati 286
16.2 Reazioni del ciclo dell'acido citrico 288
Nel ciclo dell'acido citrico la sequenza delle reazioni ha una logica chimica 288
Il ciclo dell'acido citrico ha otto tappe 290
BOX 16.1 Sintasi e sintetasi; ligasi e liasi; chinasi, fosfatasi e fosforilasi. Questi nomi possono creare confusione 291
L'energia delle ossidazioni che avvengono nel ciclo viene efficacemente conservata 292
I componenti del ciclo dell'acido citrico sono importanti intermedi biosintetici 293
Le vie anaplerotiche riforniscono di intermedi il ciclo dell'acido citrico 294
16.3 Regolazione del ciclo dell'acido citrico 294
La produzione di acetil-CoA da parte del complesso della piruvato deidrogenasi è regolata da meccanismi sia allosterici sia covalenti 294
Il ciclo dell'acido citrico è regolato a livello delle sue tre tappe esoergoniche 294
Alcune mutazioni negli enzimi del ciclo dell'acido citrico possono causare il cancro 295
Termini chiave 296
Problemi 296

CAPITOLO 17
Catabolismo degli acidi grassi

17.1 Digestione, mobilizzazione e trasporto degli acidi grassi 297
I grassi della dieta vengono assorbiti nell'intestino tenue 297
Gli ormoni mobilizzano le riserve di triacilgliceroli 297
Gli acidi grassi sono attivati e trasportati nei mitocondri 298
17.2 Ossidazione degli acidi grassi 301
La β ossidazione degli acidi grassi saturi avviene in quattro reazioni 302
Le quattro reazioni della β ossidazione si ripetono formando acetil-CoA e ATP 302
L'acetil-CoA può essere ossidato ulteriormente nel ciclo dell'acido citrico 303
L'ossidazione degli acidi grassi insaturi richiede altre due reazioni 303
L'ossidazione completa degli acidi grassi con numero dispari di atomi di carbonio richiede altre tre reazioni 304
L'ossidazione degli acidi grassi è regolata rigidamente 304
I fattori di trascrizione attivano la sintesi delle proteine deputate al catabolismo dei lipidi 305
La β ossidazione avviene anche nei perossisomi 305
La ω ossidazione degli acidi grassi avviene nel reticolo endoplasmatico 305
L'acido fitanico subisce un'α ossidazione nei perossisomi 305
17.3 I corpi chetonici 306
I corpi chetonici formati nel fegato sono esportati in altri organi come fonte di energia 306
Il diabete e il digiuno prolungato provocano una sovrapproduzione di corpi chetonici 307
Termini chiave 307
Problemi 308

CAPITOLO 18
Ossidazione degli amminoacidi e produzione dell'urea

18.1 Destino metabolico dei gruppi amminici 309
Le proteine della dieta vengono degradate enzimaticamente ad amminoacidi 309
Il piridossal fosfato partecipa al trasferimento dei gruppi α-amminici all'α-chetoglutarato 310
Il glutammato rilascia il suo gruppo amminico sotto forma di ammoniaca nel fegato 312
La glutammina trasporta l'ammoniaca nel torrente circolatorio 312
L'alanina trasporta lo ione ammonio dal muscolo scheletrico al fegato 312
L'ammoniaca è tossica per gli animali 313
18.2 Escrezione dell'azoto e ciclo dell'urea 314
L'urea viene prodotta dall'ammoniaca in cinque tappe enzimatiche 314
I cicli dell'acido citrico e dell'urea possono essere collegati 314
L'attività del ciclo dell'urea è regolata a due livelli 316
I collegamenti tra le vie metaboliche riducono i costi energetici della sintesi dell'urea 316
I difetti genetici del ciclo dell'urea possono essere letali 316
18.3 Vie di degradazione degli amminoacidi 317
Alcuni amminoacidi sono convertiti in glucosio, altri in corpi chetonici 317
Alcuni cofattori enzimatici hanno funzioni importanti nel catabolismo degli amminoacidi 318
Sei amminoacidi vengono degradati a piruvato 318
Sette amminoacidi vengono degradati ad acetil-CoA 319
In alcuni soggetti il catabolismo della fenilalanina è geneticamente difettoso 320
Cinque amminoacidi sono convertiti in α-chetoglutarato 321
Quattro amminoacidi sono convertiti in succinil-CoA 322
Gli amminoacidi a catena ramificata non vengono degradati nel fegato 322

L'asparagina e l'aspartato vengono degradati a ossalacetato 323

BOX 18.1 MEDICINA **Indagini scientifiche risolvono il mistero di un assassinio** 325

Termini chiave 326

Problemi 326

CAPITOLO 19
Fosforilazione ossidativa

19.1 La catena respiratoria mitocondriale 327

Gli elettroni sono incanalati verso accettori universali 328

Gli elettroni passano attraverso una serie di trasportatori legati alla membrana 328

I trasportatori di elettroni funzionano sotto forma di complessi multienzimatici 330

I complessi mitocondriali si associano in respirosomi 333

Altre vie cedono elettroni alla catena respiratoria tramite l'ubichinone 333

L'energia associata al trasporto degli elettroni viene efficientemente conservata sotto forma di gradiente protonico 333

Durante la fosforilazione ossidativa si generano specie reattive dell'ossigeno 334

19.2 La sintesi dell'ATP 335

Nel modello chemiosmotico, l'ossidazione e la fosforilazione sono necessariamente accoppiate 335

L'ATP sintasi ha due domini funzionali: F_o ed F_1 336

L'ATP viene stabilizzato più dell'ADP sulla superficie dell'enzima F_1 336

Il gradiente di protoni favorisce il rilascio di ATP dalla superficie dell'enzima 337

Ogni subunità β dell'ATP sintasi può assumere tre diverse conformazioni 337

La catalisi rotazionale è alla base del meccanismo di sintesi dell'ATP mediato dall'alterazione del legame 337

In che modo il flusso protonico attraverso il complesso F_o produce un movimento rotatorio? 339

L'accoppiamento chemiosmotico permette stechiometrie espresse da numeri non interi tra il consumo di ossigeno e la sintesi di ATP 340

La forza motrice protonica fornisce energia al trasporto attivo 340

Sistemi navetta (*shuttle*) trasferiscono reversibilmente gli equivalenti riducenti del NADH citosolico nei mitocondri per l'ossidazione 341

19.3 Regolazione della fosforilazione ossidativa 342

La fosforilazione ossidativa è regolata dal fabbisogno energetico cellulare 342

Una proteina inibitrice impedisce l'idrolisi dell'ATP durante l'ipossia 342

L'ipossia provoca la produzione delle ROS e diverse risposte adattative 343

Le vie di produzione dell'ATP sono regolate in modo coordinato 343

19.4 I mitocondri nella termogenesi, nella sintesi degli steroidi e nell'apoptosi 344

Nel tessuto adiposo bruno i mitocondri disaccoppiati producono calore 344

Le P-450 monoossigenasi mitocondriale catalizzano l'ossidrilazione degli steroidi 344

I mitocondri hanno un ruolo primario nella fase iniziale dell'apoptosi 344

19.5 I geni mitocondriali: la loro origine e gli effetti delle mutazioni 345

I mitocondri si sono evoluti da batteri endosimbiotici 345

Le mutazioni del DNA mitocondriale si accumulano durante l'intera vita degli organismi 345

Alcune mutazioni nei genomi mitocondriali causano malattie 345

Una rara forma di diabete può essere causata da difetti nei mitocondri delle cellule pancreatiche β 345

Termini chiave 346

Problemi 346

CAPITOLO 20
Fotosintesi e sintesi dei carboidrati nelle piante

20.1 L'assorbimento della luce 347

Il flusso di elettroni guidato dalla luce e la fotosintesi nelle piante avvengono all'interno dei cloroplasti 348

Le clorofille assorbono l'energia della luce per la fotosintesi 349

Pigmenti accessori allargano lo spettro di assorbimento della luce 350

La clorofilla incanala l'energia assorbita verso i centri di reazione tramite il trasferimento di eccitoni 350

20.2 Centri di reazione fotochimica 351

I batteri fotosintetici hanno due tipi di centri di reazione 351

Nelle piante due centri di reazione agiscono in sequenza 352

Il complesso del citocromo b_6f unisce i fotosistemi II e I 354

Il flusso ciclico degli elettroni tra PSI e complesso del citocromo b_6f aumenta la produzione di ATP rispetto a quella di NADPH 355

Le transizioni di stato cambiano la distribuzione dell'LHCII tra i due fotosistemi 355

L'acqua viene scissa dal complesso che libera ossigeno 355

20.3 Sintesi di ATP da parte della fotofosforilazione 356

Il flusso degli elettroni e la fosforilazione sono accoppiati da un gradiente protonico 356

È stata determinata una stechiometria approssimativa della fotofosforilazione 356

L'ATP sintasi nei cloroplasti è simile a quella nei mitocondri 357

20.4 Evoluzione della fotosintesi ossigenica 357

I cloroplasti si sono evoluti da antichi batteri fotosintetici 357

20.5 Le reazioni di fissazione del carbonio 357

L'organicazione dell'anidride carbonica avviene in tre fasi 359

La sintesi di ogni triosio fosfato dalla CO_2 richiede sei NADPH e nove ATP 361

Un sistema di trasporto esporta triosi fosfato dai cloroplasti e importa fosfato 361

Quattro enzimi del ciclo di Calvin sono indirettamente attivati dalla luce 362

20.6 La fotorespirazione e le vie C_4 e CAM 362

La fotorespirazione dipende dall'attività ossigenasica della rubisco 363

Il recupero del fosfoglicolato è costoso 363

Nelle piante C_4 la fissazione della CO_2 e l'attività della rubisco sono fisicamente separate 363

Nelle piante CAM la cattura di CO_2 e l'azione della rubisco sono separate nel tempo 365

20.7 Biosintesi dell'amido, del saccarosio e della cellulosa 365

L'ADP-glucosio è il substrato per la sintesi dell'amido nei plastidi delle piante e per la sintesi del glicogeno nei batteri 365

L'UDP-glucosio è il substrato per la sintesi del saccarosio nel citosol delle cellule delle foglie 365

La conversione dei triosi fosfato in saccarosio e amido è strettamente regolata 366

Il ciclo del gliossilato e la gluconeogenesi producono glucosio nei semi in germinazione 367

La cellulosa viene sintetizzata da strutture sopramolecolari nella membrana plasmatica 367

20.8 Integrazione del metabolismo dei carboidrati nelle piante 368

Intermedi comuni collegano le vie metaboliche nei diversi organelli 368

Termini chiave 369

Problemi 370

CAPITOLO 21
Biosintesi dei lipidi

21.1 Biosintesi degli acidi grassi e degli eicosanoidi 371

Il malonil-CoA si forma da acetil-CoA e bicarbonato 371

Gli acidi grassi vengono sintetizzati mediante una sequenza di reazioni ripetute 371

L'acido grasso sintasi dei mammiferi ha molteplici siti attivi 371

L'acido grasso sintasi lega gruppi acetilici e malonilici 372

Le reazioni dell'acido grasso sintasi si ripetono fino alla formazione del palmitato 375

In molti organismi la sintesi degli acidi grassi avviene nel citosol, mentre nelle piante avviene nei cloroplasti 375

L'acetato viene trasportato fuori dai mitocondri sotto forma di citrato 376

La biosintesi degli acidi grassi è strettamente regolata 376

Gli acidi grassi saturi a catena lunga sono sintetizzati dal palmitato 376

La desaturazione degli acidi grassi richiede un'ossidasi a funzione mista 376

Gli eicosanoidi si formano da acidi grassi poliinsaturi a venti e ventidue atomi di carbonio 377

21.2 Biosintesi dei triacilgliceroli 378

I triacilgliceroli e i glicerofosfolipidi sono sintetizzati a partire da precursori comuni 379

Negli animali la biosintesi dei triacilgliceroli è regolata dagli ormoni 379

Il tessuto adiposo genera il glicerolo 3-fosfato mediante la gliceroneogenesi 380

I tiazolidinedioni sono farmaci efficaci contro il diabete di tipo 2 perché aumentano la gliceroneogenesi 381

21.3 Biosintesi dei fosfolipidi di membrana 381

Le cellule utilizzano due strategie per legare le teste polari ai fosfolipidi 381

Gli eucarioti sintetizzano fosfolipidi anionici dal CDP-diacilglicerolo 382

Negli eucarioti le vie di sintesi della fosfatidilserina, della fosfatidiletanolammina e della fosfatidilcolina sono collegate 382

La sintesi dei plasmalogeni richiede la formazione di legami etere con alcoli a catena lunga 382

Le vie di sintesi degli sfingolipidi e dei glicerofosfolipidi hanno precursori e alcuni meccanismi in comune 382

I lipidi polari vengono trasferiti a specifiche membrane cellulari 383

21.4 Colesterolo, steroidi e isoprenoidi: biosintesi, regolazione e trasporto 384

Il colesterolo è sintetizzato a partire dall'acetil-CoA in quattro tappe 384

Il colesterolo ha diversi destini metabolici 385

Il colesterolo e altri lipidi vengono trasportati dalle lipoproteine plasmatiche 386

L'HDL effettua il trasporto inverso del colesterolo 388

La sintesi e il trasporto del colesterolo sono regolati a diversi livelli 389

Alterazioni nella regolazione del metabolismo del colesterolo possono generare patologie cardiovascolari 390

Il trasporto inverso del colesterolo operato dalle HDL contrasta la formazione delle placche e l'insorgenza dell'aterosclerosi 390

Gli ormoni steroidei si formano per rottura della catena laterale e ossidazione del colesterolo 391

Gli intermedi della sintesi del colesterolo possono avere molti destini metabolici alternativi 391

Termini chiave 392

Problemi 392

CAPITOLO 22
Biosintesi degli amminoacidi, dei nucleotidi e delle molecole correlate

22.1 Uno sguardo al metabolismo dell'azoto 393

Il ciclo dell'azoto rende l'azoto disponibile per i processi biologici 393

L'azoto viene fissato dagli enzimi del complesso della nitrogenasi 394

L'ammoniaca viene incorporata nelle biomolecole tramite il glutammato e la glutammina 395

La glutammina sintetasi è il principale sito di regolazione del metabolismo dell'azoto 395

Diverse classi di reazioni hanno funzioni speciali nella biosintesi degli amminoacidi e dei nucleotidi 396

22.2 Biosintesi degli amminoacidi 397

L'α-chetoglutarato è il precursore del glutammato, della glutammina, della prolina e dell'arginina 397

La serina, la glicina e la cisteina derivano dal 3-fosfoglicerato 398
Tre amminoacidi non essenziali e sei amminoacidi essenziali vengono sintetizzati a partire dall'ossalacetato e dal piruvato 398
Il corismato è un intermedio chiave nella sintesi del triptofano, della fenilalanina e della tirosina 398
La biosintesi dell'istidina utilizza precursori della biosintesi della purina 399
La biosintesi degli amminoacidi è regolata allostericamente 399
22.3 Molecole derivate dagli amminoacidi 400
La glicina è il precursore delle porfirine 400
La degradazione dell'eme ha diverse funzioni 400
BOX 22.1 MEDICINA **Re e vampiri** 401
Gli amminoacidi sono i precursori della creatina e del glutatione 401
I D-amminoacidi si trovano soprattutto nei batteri 401
Gli amminoacidi aromatici sono precursori di molte sostanze prodotte dalle piante 402
Le ammine biologiche sono prodotti della decarbossilazione ossidativa degli amminoacidi 402
L'arginina è il precursore della sintesi biologica dell'ossido di azoto 402
22.4 Biosintesi e degradazione dei nucleotidi 402
La sintesi *de novo* delle purine inizia dal PRPP 403
La biosintesi dei nucleotidi purinici è regolata per inibizione retroattiva 403
I nucleotidi pirimidinici sono prodotti a partire da aspartato, PRPP e carbamil fosfato 405
La biosintesi dei nucleotidi pirimidinici è regolata tramite inibizione retroattiva 405
I nucleosidi monofosfato sono convertiti in nucleosidi trifosfato 406
I ribonucleotidi sono i precursori dei deossiribonucleotidi 406
Il timidilato deriva dal dCDP e dal dUMP 407
La degradazione delle purine e delle pirimidine produce rispettivamente acido urico e urea 407
Le basi puriniche e pirimidiniche sono riciclate mediante le vie di salvataggio 408
La sovrapproduzione di acido urico causa la gotta 409
Molti agenti chemioterapici colpiscono enzimi delle vie biosintetiche dei nucleotidi 409
Termini chiave 412
Problemi 412

CAPITOLO 23
Regolazione ormonale e integrazione del metabolismo nei mammiferi

23.1 Gli ormoni: strutture diverse per funzioni diverse 413
La scoperta e la purificazione di un ormone richiedono la messa a punto di un dosaggio biologico 413
Gli ormoni agiscono attraverso specifici recettori cellulari ad alta affinità 413
Gli ormoni sono chimicamente diversi 414
Il rilascio degli ormoni è regolato da una cascata di segnali ormonali e nervosi 417
La cascata ormonale invia segnali al cervello e ad altri tessuti 418
23.2 Metabolismi tessuto-specifici: la divisione del lavoro 419
Il fegato modifica e distribuisce le sostanze nutrienti 419
Il tessuto adiposo immagazzina e distribuisce gli acidi grassi 421
I tessuti adiposi bruno e beige sono termogenici 422
I muscoli utilizzano l'ATP per compiere un lavoro meccanico 422
Il cervello utilizza energia per trasmettere impulsi elettrici 423
Il sangue trasporta ossigeno, metaboliti e ormoni 424
23.3 Regolazione ormonale del metabolismo energetico 424
L'insulina segnala alti livelli di glucosio nel sangue 425
Le cellule β del pancreas secernono insulina in risposta a un aumento della concentrazione di glucosio nel sangue 426
Il glucagone risponde a bassi livelli di glucosio nel sangue 426
Durante il digiuno il metabolismo si modifica per rifornire il cervello di sostanze nutrienti 427
L'adrenalina segnala un'attività imminente 429
Il cortisolo segnala condizioni di stress, compresa una bassa concentrazione di glucosio 429
Il diabete mellito è provocato da un difetto nella produzione di insulina o nella sua azione 429
23.4 Obesità e regolazione della massa corporea 430
Il tessuto adiposo svolge importanti funzioni endocrine 430
La leptina stimola la produzione dell'ormone peptidico anoressigenico 430
Il sistema della leptina potrebbe essersi evoluto per regolare la risposta al digiuno 431
L'insulina agisce anche sul nucleo arcuato dell'ipotalamo, regolando l'assunzione di cibo e il processo di conservazione dell'energia 431
L'adiponectina agisce tramite l'AMPK e coordina anabolismo e catabolismo 431
La via di segnalazione di mTORC1 coordina la crescita cellulare con il rifornimento di sostanze nutrienti e di energia 432
La dieta regola l'espressione di geni fondamentali per il mantenimento della massa corporea 433
Il comportamento alimentare a breve termine è influenzato dalla grelina, dal PYY_{3-36} e dai cannabinoidi 433
I simbionti microbici dell'intestino influenzano il metabolismo energetico e l'adipogenesi 433
23.5 Obesità, sindrome metabolica e diabete di tipo 2 434
Nel diabete di tipo 2 i tessuti diventano insensibili all'insulina 434
Il diabete di tipo 2 viene trattato con la dieta, con l'esercizio fisico, ma anche farmacologicamente 434
Termini chiave 435
Problemi 436

PARTE 3
Le vie dell'informazione 437

CAPITOLO 24
Geni e cromosomi

24.1 Elementi cromosomici 439
I geni sono segmenti di DNA che codificano catene polipeptidiche e RNA 439
Le molecole di DNA sono molto più lunghe degli involucri che le contengono 440
I geni e i cromosomi degli eucarioti sono molto complessi 442
24.2 Superavvolgimento del DNA 443
La maggior parte del DNA cellulare è disavvolto 444
Il DNA disavvolto è definito topologicamente dal numero di legame 444
Le topoisomerasi catalizzano le variazioni del numero di legame del DNA 445
La compattazione del DNA richiede una speciale forma di superavvolgimento 445
24.3 Struttura dei cromosomi 446
La cromatina è costituita da DNA e proteine 446
Gli istoni sono piccole proteine basiche 446
I nucleosomi sono le unità organizzative fondamentali della cromatina 446
I nucleosomi sono compattati in strutture cromosomiche altamente condensate 448
BOX 24.1 METODI **Epigenetica, struttura dei nucleosomi e varianti istoniche** 448
Le strutture condensate dei cromosomi sono mantenute dalle proteine SMC 450
Anche il DNA batterico è altamente organizzato 450
Termini chiave 451
Problemi 451

CAPITOLO 25
Metabolismo del DNA

25.1 Replicazione del DNA 453
La replicazione del DNA è governata da un insieme di regole fondamentali 453
Il DNA è degradato dalle nucleasi 455
Il DNA viene sintetizzato dalle DNA polimerasi 455
Il processo di replicazione è molto accurato 456
E. coli possiede almeno cinque DNA polimerasi 456
La replicazione del DNA richiede numerosi enzimi e fattori proteici 458
La replicazione del cromosoma di *E. coli* procede in fasi successive 458
La replicazione nelle cellule eucariotiche è simile ma più complessa 460
Le DNA polimerasi virali fungono da bersagli per la terapia antivirale 461
25.2 Riparazione del DNA 462
Le mutazioni sono correlate al cancro 462
Tutte le cellule possiedono sistemi multipli di riparazione del DNA 462
L'interazione di una forcella di replicazione con DNA danneggiato può portare alla sintesi di DNA a livello della lesione 465
BOX 25.1 MEDICINA **Riparazione del DNA e cancro** 466
25.3 Ricombinazione del DNA 467
La ricombinazione omologa dei batteri ha la funzione di riparare il DNA 467
La ricombinazione omologa negli eucarioti è necessaria per la corretta segregazione dei cromosomi durante la meiosi 467
La ricombinazione durante la meiosi inizia con la rottura della doppia elica 468
Alcune rotture a doppio filamento vengono riparate mediante giunzione delle estremità non omologhe 469
La ricombinazione sito-specifica determina riarrangiamenti del DNA in punti precisi 469
Gli elementi genetici trasponibili si spostano da una posizione all'altra 470
I geni delle immunoglobuline si assemblano per ricombinazione 471
Termini chiave 473
Problemi 474

CAPITOLO 26
Metabolismo dell'RNA

26.1 Sintesi dell'RNA dipendente dal DNA 475
L'RNA viene sintetizzato dalle RNA polimerasi 475
La sintesi dell'RNA inizia a livello dei promotori 477
La trascrizione è regolata a diversi livelli 478
Sequenze specifiche segnalano la terminazione della sintesi dell'RNA 479
Le cellule eucariotiche hanno tre tipi di RNA polimerasi nel nucleo 479
L'RNA polimerasi II richiede molti altri fattori proteici per la sua attività 479
L'RNA polimerasi DNA-dipendente può essere inibita selettivamente 480
26.2 Maturazione dell'RNA 481
Gli mRNA degli eucarioti vengono "incappucciati" all'estremità 5′ 482
Gli introni e gli esoni vengono trascritti da DNA a RNA 482
L'RNA catalizza la rimozione (splicing) degli introni 482
Gli mRNA degli eucarioti hanno strutture particolari all'estremità 3′ 484
Un gene può dare origine a prodotti diversi a seguito di modificazioni differenti dell'RNA 485
Anche gli RNA ribosomiali e i tRNA subiscono modificazioni post-trascrizionali 485
Gli RNA con funzioni speciali vanno incontro a diversi tipi di modificazioni 486
Gli RNA con proprietà enzimatiche catalizzano alcune reazioni del metabolismo dell'RNA 486
Gli mRNA cellulari vengono degradati a velocità diverse 487
La polinucleotide fosforilasi sintetizza polimeri simili all'RNA a sequenza casuale 487
26.3 Sintesi dell'RNA e del DNA dipendente dall'RNA 488
La trascrittasi inversa produce DNA a partire da RNA virale 488
Alcuni retrovirus causano il cancro e l'AIDS 488
Molti trasposoni, retrovirus e introni potrebbero aver avuto una comune origine durante l'evoluzione 488

La telomerasi è una trascrittasi inversa specializzata 489
Alcuni RNA vengono replicati da RNA polimerasi dipendenti dall'RNA 490
La sintesi dell'RNA offre importanti spunti sull'origine della vita in un mondo a RNA 490
Termini chiave 491
Problemi 492

CAPITOLO 27
Metabolismo delle proteine

27.1 Il codice genetico 493
Il codice genetico è stato decifrato utilizzando stampi di mRNA artificiali 493
L'"oscillazione" permette ad alcuni tRNA di riconoscere più di un codone 494
Il codice genetico è resistente alle mutazioni 495
Lo slittamento del quadro di lettura e l'editing dell'RNA influenzano la lettura del codice 495
27.2 La sintesi proteica 496
La sintesi proteica avviene in cinque fasi 496
Il ribosoma è una complessa macchina sopramolecolare 496
Gli RNA transfer hanno caratteristiche strutturali peculiari 497
Fase 1: le amminoacil-tRNA sintetasi legano il corretto amminoacido ai tRNA corrispondenti 498
Fase 2: uno specifico amminoacido dà inizio alla sintesi proteica 501
Fase 3: i legami peptidici si formano durante la fase di allungamento 503
Fase 4: la terminazione della sintesi proteica necessita di uno specifico segnale 505
Fase 5: le catene polipeptidiche neosintetizzate vanno incontro a ripiegamenti e modificazioni 506
Il *profiling* dei ribosomi fornisce un'istantanea della traduzione cellulare 507
La sintesi proteica è inibita da molti antibiotici e tossine 507
27.3 Trasporto alla destinazione finale (targeting) e degradazione delle proteine 508
Le modificazioni post-traduzionali di molte proteine eucariotiche cominciano nel reticolo endoplasmatico 508
La glicosilazione svolge un ruolo chiave nel trasporto alla destinazione finale delle proteine 509
Le sequenze di segnale per il trasporto delle proteine nel nucleo non vengono eliminate 510
Le cellule importano le proteine per endocitosi mediata da recettori 510
In tutte le cellule la degradazione delle proteine è mediata da sistemi specializzati 510
Termini chiave 512
Problemi 512

CAPITOLO 28
Regolazione dell'espressione genica

28.1 Principi di regolazione genica 513
L'RNA polimerasi si lega al DNA in corrispondenza dei promotori 514
L'inizio della trascrizione è regolato da proteine e dall'RNA 514
Molti geni batterici sono raggruppati e regolati in operoni 514
L'operone *lac* è soggetto a regolazione negativa 514
Le proteine regolatrici hanno domini distinti che legano il DNA 516
Le proteine regolatrici hanno anche domini di interazione proteina-proteina 517
28.2 Regolazione dell'espressione genica nei batteri 518
L'operone *lac* è soggetto a regolazione positiva 519
Molti geni per gli enzimi della biosintesi degli amminoacidi sono regolati mediante attenuazione della trascrizione 519
L'induzione della risposta SOS comporta la distruzione di repressori proteici 520
La sintesi delle proteine ribosomiali è coordinata con la sintesi degli rRNA 520
La funzione di alcuni mRNA è regolata in *cis* o in *trans* da piccoli RNA (sRNA) 520
Alcuni geni sono regolati per ricombinazione genetica 521
28.3 Regolazione dell'espressione genica negli eucarioti 521
La cromatina trascrizionalmente attiva è strutturalmente diversa dalla cromatina inattiva 521
La maggior parte dei promotori eucariotici è regolata positivamente 522
Gli attivatori e i coattivatori che si legano al DNA facilitano l'organizzazione dei fattori generali di trascrizione 522
Nel lievito i geni del metabolismo del galattosio sono soggetti a regolazione positiva e negativa 524
Gli attivatori della trascrizione hanno strutture modulari 524
L'espressione dei geni eucariotici può essere regolata da segnali intercellulari e intracellulari 525
La regolazione può essere il risultato della fosforilazione di fattori di trascrizione nucleari 526
Molti mRNA eucariotici sono sottoposti a repressione della traduzione 526
Il silenziamento genico post-trascrizionale è mediato dall'interferenza da RNA 526
Le cellule staminali hanno potenzialità di sviluppo che possono essere controllate 527
Termini chiave 528
Problemi 528

Appendice 529
Abbreviazioni comuni usate nella letteratura scientifica 529
Come leggere i meccanismi di reazione: un ripasso 532
Abbreviazioni degli amminoacidi 534
Il codice genetico standard 534
Tavola periodica 535
Risorse bioinformatiche internazionali 535
Abbreviazioni delle unità 536
Alcuni prefissi usati nel Sistema Internazionale delle unità 536
Alcune costanti fisiche con simboli e valori 536
Alcune fattori di conversione 536
Indice analitico 537

CAPITOLO 1

Fondamenti di biochimica

1.1	Fondamenti di biologia cellulare	1
1.2	Fondamenti di chimica	6
1.3	Fondamenti di fisica	10
1.4	Fondamenti di genetica	14
1.5	Fondamenti di biologia dell'evoluzione	15

Circa quattordici miliardi di anni fa l'Universo ebbe origine con un'emissione inimmaginabile di calore e di particelle subatomiche ricche di energia. Ma solo circa quattro miliardi di anni fa comparve la vita sulla Terra: piccoli microrganismi con la capacità di estrarre energia dai composti organici o dalla luce solare; questa energia fu poi usata per produrre una serie di **biomolecole** più complesse a partire dagli elementi semplici e dai composti presenti sulla superficie terrestre. Tutti gli organismi viventi, compresi gli esseri umani, derivano da quelle cellule primordiali.

La biochimica cerca di spiegare come le proprietà degli organismi viventi dipendano da migliaia di differenti biomolecole che, se esaminate singolarmente, seguono tutte le leggi fisiche e chimiche che regolano il comportamento della materia inanimata. Infatti, lo studio della biochimica mostra come tutte le molecole che costituiscono gli organismi viventi interagiscano tra loro per mantenere e perpetuare la vita utilizzando soltanto quelle leggi fisiche e chimiche che governano l'universo non vivente.

Gli organismi viventi possiedono però caratteristiche straordinarie, cioè proprietà che li distinguono da altri tipi di materia, elencate di seguito.

Un alto grado di complessità chimica e di organizzazione a livello microscopico. Migliaia di molecole diverse interagiscono formando l'intricata struttura interna delle cellule.

Sistemi capaci di estrarre, trasformare e utilizzare l'energia dall'ambiente, che consentono agli organismi viventi di costruire e mantenere le loro strutture complesse, e di svolgere un lavoro meccanico, chimico, osmotico ed elettrico.

Componenti cellulari con funzioni specifiche e in grado di interagire in modo controllato. Tutto l'insieme delle molecole segue un programma finalizzato a riprodurre il programma stesso e ad autoperpetuare quello specifico insieme di molecole, cioè la vita.

Meccanismi per percepire e rispondere ad alterazioni nell'ambiente circostante. Gli organismi si adattano continuamente alle variazioni ambientali cambiando la chimica delle loro cellule o la propria posizione nell'ambiente circostante.

Capacità di autoriprodursi e di autorganizzarsi. Una singola cellula batterica, posta in un mezzo nutriente sterile, può dare origine a circa un miliardo di cellule "figlie" identiche nel giro di 24 ore.

Capacità di cambiare nel tempo attraverso un'evoluzione graduale. Gli organismi viventi sono in grado di cambiare lentamente le strategie vitali ereditate al fine di sopravvivere al mutare delle condizioni ambientali.

La biodiversità nel nostro pianeta è enorme. Al gran numero di habitat, dalle sorgenti calde alla tundra artica, corrisponde un numero altrettanto elevato di adattamenti biochimici, che si realizzano per mezzo di strategie chimiche comuni.

La biochimica descrive in termini molecolari le strutture, i meccanismi, e i processi chimici comuni a tutti gli organismi, insieme a una serie di principi organizzativi, validi per tutte le forme di vita. Quindi, il suo fine ultimo rimane quello di scoprire le leggi che regolano la materia vivente.

In questo capitolo introduttivo daremo uno sguardo d'insieme ai concetti biologici, cellulari, fisici, chimici e genetici di base, propedeutici allo studio della biochimica.

1.1 Fondamenti di biologia cellulare

L'uniformità e l'eterogeneità degli organismi viventi risultano evidenti anche a livello cellulare. Gli organismi più piccoli consistono di una singola cellula e non sono visibili a occhio nudo. Gli organismi più grandi sono costituiti da più tipi di cellule, diverse per dimensioni, forme e funzioni svolte. Ma, anche se così diverse, tutte le cellule, da quelle degli organismi più semplici a quelle degli organismi più complessi, hanno in comune alcune proprietà fondamentali, che possono essere apprezzate soprattutto a livello biochimico.

Le cellule sono le unità strutturali e funzionali di tutti gli organismi viventi

Tutti i tipi di cellule hanno alcune caratteristiche strutturali comuni (Figura 1.1). La **membrana plasmatica** definisce i contorni della cellula e separa il contenuto della cellula dal mezzo esterno. Essa è composta da molecole lipidiche e proteiche, che formano intorno alla cellula una barriera sottile, resistente, flessibile e idrofobica. La membrana impedisce il passaggio degli ioni inorganici e della maggior parte delle molecole cariche o polari. L'intera struttura è notevolmente flessibile, e permette variazioni della forma e delle dimensioni della cellula. La divisione cellulare produce due cellule, ognuna con la sua membrana cellulare. La crescita e la divisione cellulare (fissione) avvengono senza che venga persa l'integrità della membrana.

Il contenuto cellulare interno, racchiuso dalla membrana plasmatica, il **citoplasma** (Figura 1.1), è composto da una soluzione acquosa, il **citosol**, e da varie particelle in sospensione, che svolgono funzioni diverse e specifiche. La cellula contiene anche centinaia di piccole molecole organiche dette **metaboliti**, composti essenziali per molte reazioni, e molti ioni inorganici (per esempio, K^+, Na^+, Mg^{2+} e Ca^{2+}) .

Tutte le cellule possiedono, almeno per una parte del loro ciclo vitale, un **nucleoide** o **nucleo**, in cui viene replicato e conservato il **genoma** completo (il corredo dei geni, costituiti da DNA) insieme a tutte le proteine associate. Il nucleoide dei batteri e degli archea non è separato dal citoplasma da una membrana, mentre il nucleo degli **eucarioti** è racchiuso da una doppia membrana, l'involucro nucleare.

Le dimensioni cellulari sono limitate dalla diffusione

La maggior parte delle cellule è microscopica, invisibile a occhio nudo. Le cellule animali e vegetali hanno di norma un diametro compreso tra 5 e 100 μm e molti batteri sono lunghi solo 1 o 2 μm. Che cosa limita le dimensioni di una cellula? Il limite inferiore è probabilmente dovuto al numero minimo di ciascun tipo di biomolecola necessaria alla cellula.

Il limite superiore della dimensione della cellula è probabilmente legato alla velocità di diffusione delle molecole di soluto nei sistemi acquosi. In una cellula piccola il rapporto tra l'area superficiale e il volume è grande e ogni parte del citoplasma è facilmente raggiungibile dall'O_2. All'aumentare della dimensione di una cellula il rapporto superficie-volume diminuisce, riducendo la quota di O_2 a disposizione del metabolismo.

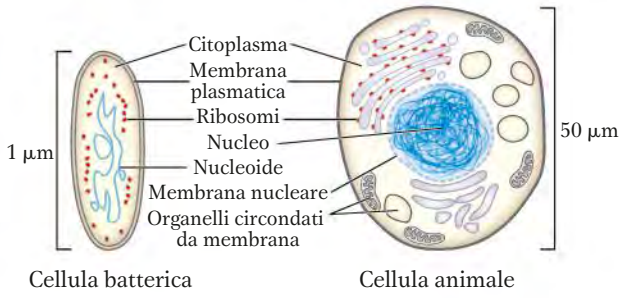


Figura 1.1 Le caratteristiche universali delle cellule viventi. Tutte le cellule possiedono un nucleo o un nucleoide contenente il loro DNA, una membrana plasmatica e un citoplasma. Il citosol è la porzione del citoplasma che resta nel sopranatante dopo una blanda rottura della membrana plasmatica seguita da centrifugazione dell'estratto cellulare a 150 000 *g* per un'ora, dove *g* è la forza gravitazionale terrestre. Le cellule eucariotiche contengono diversi organelli circondati da membrana (mitocondri, cloroplasti) e particelle molto grandi (per esempio i ribosomi), che sedimentano con la centrifugazione e che quindi possono essere recuperati facilmente nel sedimento.

Gli organismi viventi derivano da tre domini distinti

Le somiglianze tra le sequenze geniche di vari organismi forniscono una miglior conoscenza del corso dell'evoluzione. In base a queste somiglianze, tutti gli organismi viventi ricadono in uno di tre grandi gruppi (domini). Due di questi gruppi sono costituiti da organismi unicellulari, distinguibili sulla base delle loro caratteristiche biochimiche e genetiche: i **batteri** e gli **archea** (**archeobatteri**). Le conoscenze attuali suggeriscono che gli archea e i batteri si siano separati abbastanza presto nel corso del processo evolutivo. Tutti gli organismi **eucariotici** sono raggruppati nel terzo dominio e si sono evoluti dallo stesso ramo da cui derivano gli archea. Quindi gli eucarioti sono evolutivamente più vicini agli archea che ai batteri.

All'interno dei domini degli archea e dei batteri vi sono sottogruppi distinguibili sulla base dei loro habitat. Negli habitat **aerobici**, ricchi di ossigeno, l'energia viene ricavata dal trasferimento degli elettroni dalle molecole combustibili all'ossigeno all'interno della cellula. Negli habitat **anaerobici**, privi di ossigeno, i microrganismi ottengono energia dal trasferimento degli elettroni al nitrato (con formazione di N_2), al solfato (formando H_2S), o alla CO_2 (formando CH_4).

Gli organismi si differenziano in base alle fonti di energia e ai precursori biosintetici

Si possono classificare gli organismi anche in base all'energia e agli atomi di carbonio utilizzati per sintetizzare il materiale cellulare (Figura 1.2). I **fototrofi** (dal greco *trophé*, "nutrimento") assorbono e usano la luce solare, e i **chemiotrofi** ottengono energia dall'ossidazione dei composti chimici. Possiamo così descrivere la modalità di nutrizione di un organismo dalla combinazione dei meccanismi di recupero energetico utilizzati.

Le cellule eucariotiche possiedono organelli circondati da una membrana che possono essere isolati

Le cellule eucariotiche sono molto più grandi delle cellule batteriche (Figura 1.3). Il loro diametro è generalmente compreso tra i 5 e i 100 μm, possiedono un **nucleo** e altri organelli circondati da membrana, con funzioni specializzate. Questi organelli comprendono i **mitocondri**, che costituiscono il sito in cui avviene la maggior parte delle reazioni che ricavano energia all'interno della cellula;

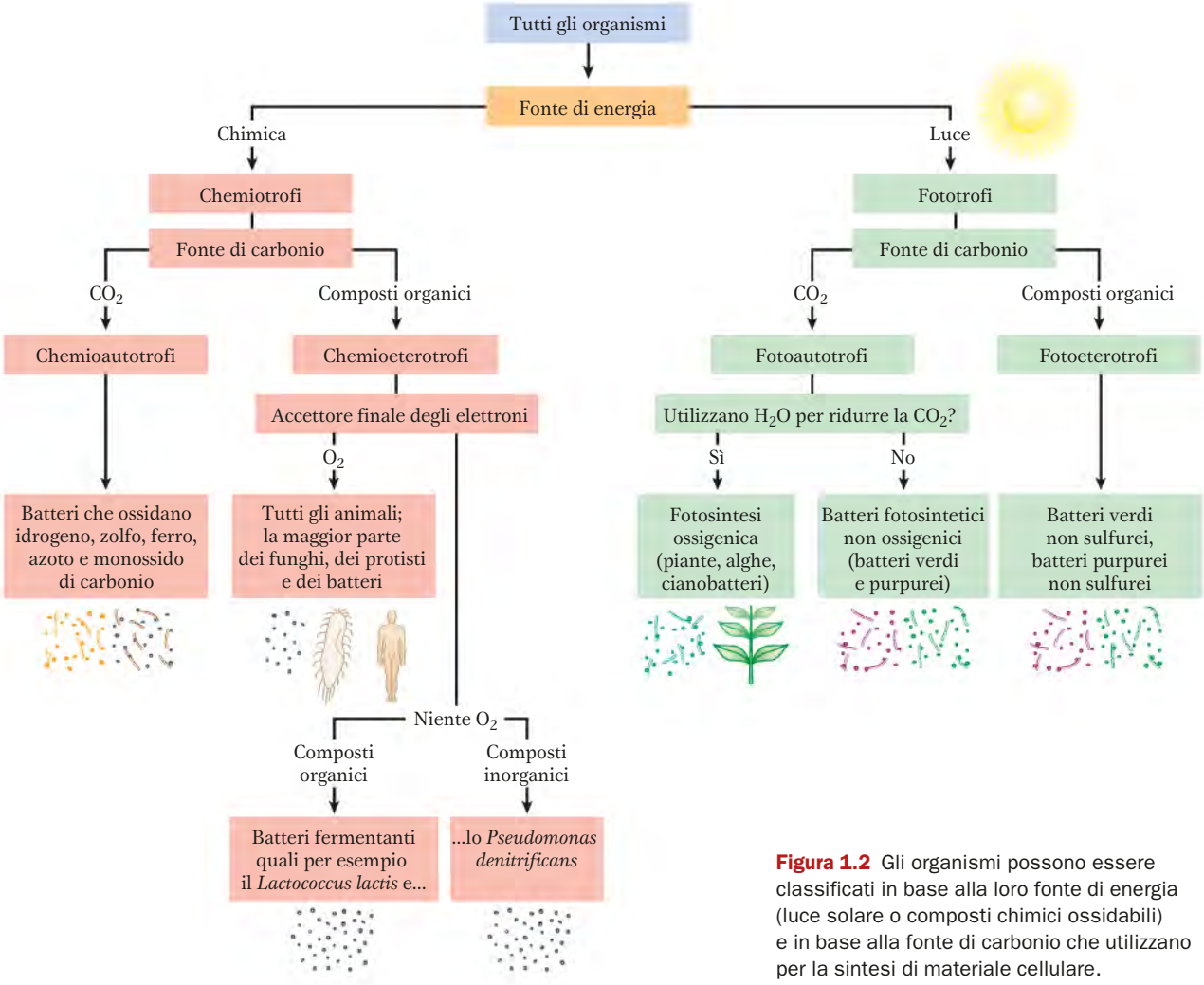


Figura 1.2 Gli organismi possono essere classificati in base alla loro fonte di energia (luce solare o composti chimici ossidabili) e in base alla fonte di carbonio che utilizzano per la sintesi di materiale cellulare.

il **reticolo endoplasmatico** e il **complesso di Golgi**, che svolgono un ruolo centrale nella sintesi e nel processo di maturazione dei lipidi e delle proteine di membrana; i **perossisomi**, in cui vengono ossidati gli acidi grassi a catena molto lunga e i **lisosomi**, contenenti enzimi digestivi necessari per la degradazione delle cellule non più necessarie. Oltre a questi organelli, le cellule vegetali contengono anche i **vacuoli** (al cui interno vengono conservate elevate quantità di acidi organici) e i **cloroplasti** (in cui la luce del sole viene usata per alimentare le reazioni di sintesi dell'ATP tramite il processo noto con il nome di fotosintesi) (Figura 1.3).

Il citoplasma viene organizzato dal citoscheletro ed è molto dinamico

Gli eucarioti hanno tre tipi principali di filamenti citoplasmatici che formano una rete tridimensionale detta **citoscheletro**: i filamenti di actina, i microtubuli e i filamenti intermedi. Essi differiscono per spessore (da 6 a 22 nm), composizione e funzione specifica e nel loro insieme determinano la struttura e l'organizzazione del citoplasma e quindi la forma della cellula.

I filamenti non sono strutture permanenti, ma si disassemblano e si riorganizzano continuamente.

Il quadro che emerge da questa breve rassegna sulla struttura della cellula eucariotica descrive la cellula come una rete di fibre e un complesso sistema di compartimenti delimitati da membrane. Il **sistema di endomembrane** separa specifici processi metabolici e genera le superfici su cui avvengono alcune reazioni catalizzate da enzimi. L'**esocitosi** e l'**endocitosi**, meccanismi di trasporto (rispettivamente verso l'esterno o verso l'interno della cellula) che comportano la fusione e la fissione della membrana, costituiscono delle vie di comunicazione tra il citoplasma e il mezzo circostante, e inoltre permettono la secrezione all'esterno di sostanze prodotte dalla cellula e l'assorbimento di materiale extracellulare.

Le cellule producono strutture sopramolecolari

Le macromolecole e le loro unità costitutive hanno dimensioni molto diverse. Una molecola di alanina (un amminoacido) è lunga meno di 0,5 nm. Una molecola di emoglobina, la proteina eritrocitaria che trasporta l'ossigeno, è costituita da circa 600 amminoacidi suddivisi in quattro lunghe catene, avvolte in strutture globulari del diametro di 5,5 nm. Le proteine sono molto più piccole dei ribosomi (diametro di circa 20 nm), e a loro volta essi sono molto più piccoli di organelli come i mitocondri, che hanno un

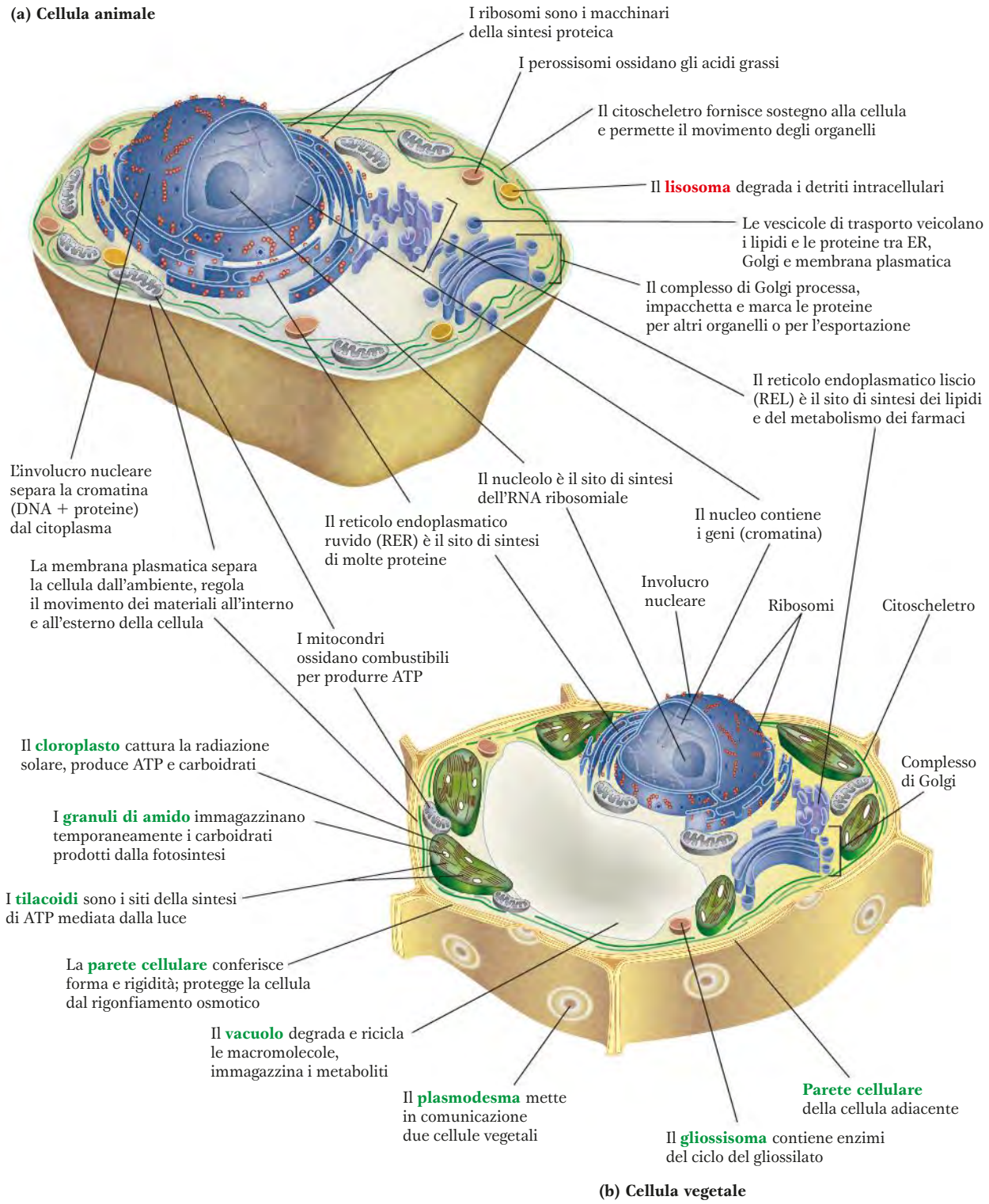


Figura 1.3 Struttura della cellula eucariotica. Illustrazione schematica dei due principali tipi di cellule eucariotiche: (**a**) una cellula animale e (**b**) una cellula vegetale. Le cellule vegetali hanno generalmente un diametro che varia dai 10 ai 100 μm, maggiore di quello delle cellule animali che varia da 5 a 30 μm. Le strutture scritte in rosso sono quelle specifiche delle cellule animali, quelle scritte in verde sono specifiche delle cellule vegetali. I microrganismi eucariotici (come i protisti e i funghi) hanno strutture simili a quelle delle cellule vegetali e animali, ma molti contengono anche organelli specializzati, qui non riportati.

diametro di circa 1000 nm. La differenza tra le biomolecole semplici e le strutture cellulari visibili al microscopio ottico è molto grande. La Figura 1.4 illustra la gerarchia strutturale dell'organizzazione cellulare.

Le subunità monomeriche delle proteine, degli acidi nucleici e dei polisaccaridi sono unite da legami covalenti, mentre nelle strutture sopramolecolari le macromolecole sono tenute insieme da interazioni deboli e non covalenti. Queste interazioni comprendono i legami idrogeno (tra gruppi polari), le interazioni ioniche (tra gruppi

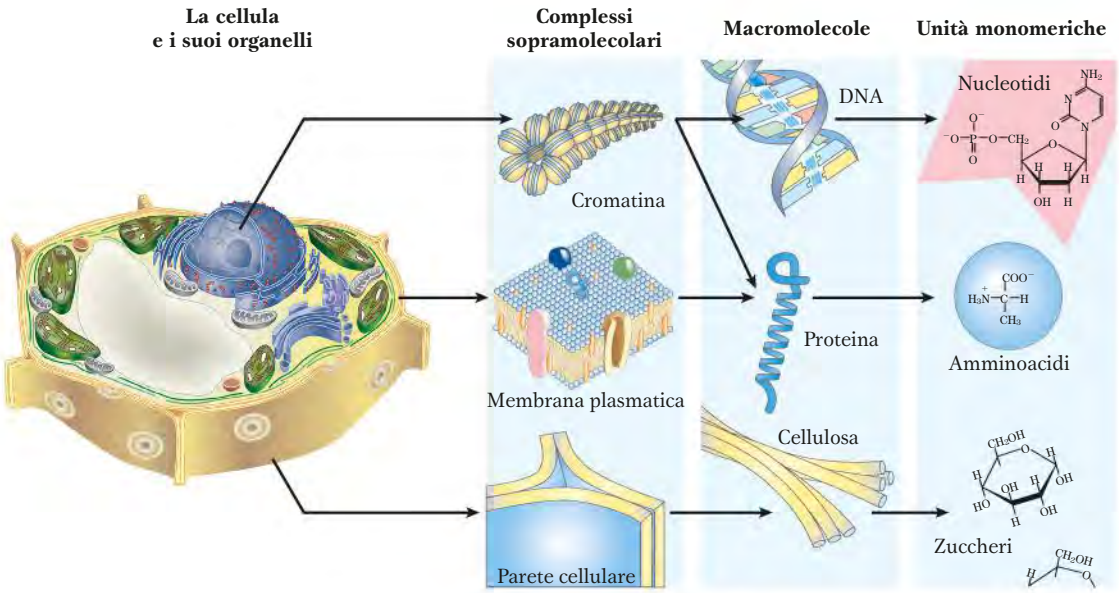


Figura 1.4 La gerarchia strutturale nell'organizzazione molecolare della cellula. Gli organelli e gli altri componenti di dimensioni relativamente grandi delle cellule sono costituiti da complessi sopramolecolari che, a loro volta, sono composti da macromolecole più piccole e anche da subunità molecolari più piccole. Per esempio, il nucleo di questa cellula vegetale contiene la cromatina, un complesso sopramolecolare che consiste di DNA e proteine basiche (gli istoni). Il DNA è composto da subunità monomeriche semplici (i nucleotidi) e da proteine (composte da amminoacidi). [Fonte: tratta da W. M. Becker e D. W. Deamer, *The World of the Cell*, 2ª ed., Benjamin/Cummings Publishing Company, 1991, Fig. 2.15.]

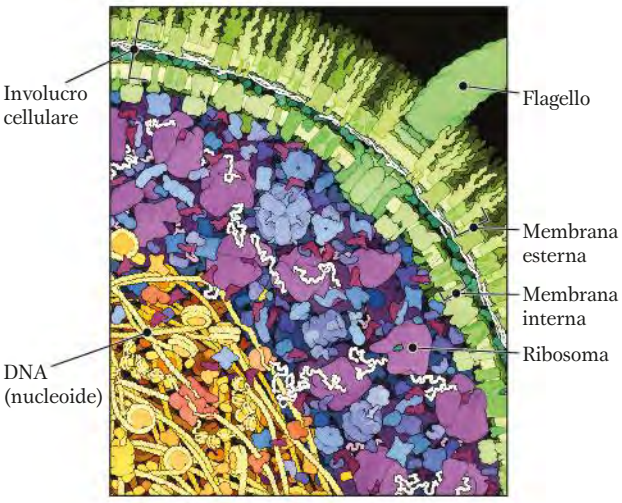


Figura 1.5 Una cellula "affollata". Questo disegno di David Goodsell è un'accurata rappresentazione delle dimensioni relative e della quantità di macromolecole presenti in una piccola regione di una cellula di *E. coli*. Il citosol è molto affollato di proteine e di acidi nucleici. [Fonte: © David S. Goodsell 1999.]

carichi), le interazioni idrofobiche (tra gruppi non polari in soluzione acquosa) e le forze di van der Waals (forze di London).

Quando tutte le macromolecole conosciute in una cellula vengono considerate nelle appropriate dimensioni e concentrazioni (Figura 1.5), appare evidente che il citosol è in realtà molto affollato e che la diffusione delle macromolecole all'interno del citosol è rallentata dalle collisioni delle macromolecole con altre strutture di grandi dimensioni.

SOMMARIO 1.1

Fondamenti di biologia cellulare

- Tutte le cellule sono circondate da una membrana plasmatica. Esse hanno un citosol, che contiene metaboliti, ioni inorganici e proteine. Hanno anche un corredo di geni, localizzati in un nucleoide (batteri e archea) o nel nucleo (eucarioti).
- Tutti gli organismi necessitano di una fonte di energia per poter svolgere il lavoro cellulare. I fototrofi ottengono l'energia dalla luce solare. I chemiotrofi ossidano combustibili chimici.
- Le cellule eucariotiche possiedono un nucleo e molti compartimenti. Alcuni processi avvengono in organelli specializzati.
- I filamenti del citoscheletro conferiscono alla cellula forma e rigidità e controllano il movimento degli organelli cellulari.
- I complessi sopramolecolari sono tenuti insieme da interazioni non covalenti e formano una gerarchia di strutture.

1.2 Fondamenti di chimica

La biochimica si propone di spiegare le forme biologiche e le loro funzioni in termini chimici.

Degli oltre 90 elementi chimici che si trovano in natura, solo 30 sono essenziali per gli organismi viventi. La maggior parte degli elementi che compongono la materia vivente ha numeri atomici relativamente bassi. I quattro elementi più abbondanti negli organismi viventi, espressi come percentuale del numero totale di atomi, sono l'idrogeno, l'ossigeno, l'azoto e il carbonio, che nell'insieme formano più del 99% della massa della maggior parte delle cellule. Essi sono tra gli elementi più leggeri, in grado di formare rispettivamente uno, due, tre e quattro legami.

Le biomolecole sono composti del carbonio con vari gruppi funzionali

La chimica degli organismi viventi è organizzata intorno al carbonio, che corrisponde a più della metà del peso secco della cellula. Il carbonio può formare legami singoli con gli atomi di idrogeno, e un legame singolo o un legame doppio con l'ossigeno e con l'azoto (Figura 1.6). La capacità del carbonio di legare in modo stabile fino a quattro altri atomi di carbonio è fondamentale nella formazione delle biomolecole. Due atomi di carbonio possono anche mettere in comune due (o tre) coppie di elettroni, formando legami doppi (o tripli). Nessun altro elemento chimico può formare una varietà così ampia di tipi di legami e di molecole diverse per grandezza, forma e composizione.

Le biomolecole in gran parte possono essere considerate come derivati degli idrocarburi, in cui gli atomi di idrogeno sono sostituiti da una serie di gruppi funzionali che conferiscono proprietà caratteristiche alle molecole, formando le diverse famiglie di composti organici. Tra esse figurano le ammine, le aldeidi e i chetoni, gli acidi (Figura 1.7).

La "personalità" chimica di un composto deriva dalla chimica dei suoi gruppi funzionali e dalla loro disposizione nello spazio.

Le cellule contengono un assortimento universale di piccole molecole

La fase acquosa (il citosol) di tutte le cellule contiene un migliaio di piccole molecole organiche diverse (M_r da ~100 a ~500), presenti in concentrazioni da micromolari a millimolari (vedi il Box 1.1 per una definizione del peso molecolare). Queste molecole costituiscono i **metaboliti** che partecipano alla maggior parte dei processi che avvengono in quasi tutte le cellule; esse sono polari o cariche, sono quindi solubili in acqua e restano intrappolate all'interno della cellula. La ricorrenza dello stesso gruppo di composti organici in tutte le cellule viventi riflette la conservazione evolutiva dei meccanismi metabolici che si svilupparono nelle prime cellule.

I metaboliti secondari sono biomolecole con funzioni specifiche in particolari cellule, come quelle vegetali. Essi comprendono i profumi emessi dalle piante emolecole come morfina, caffeina e nicotina, che hanno effetti psicologici sugli esseri umani.

L'insieme delle piccole molecole presenti in una data cellula in condizioni specifiche è definito **metaboloma** cellulare, in analogia con il termine "genoma". La **metabolomica** è la caratterizzazione sistematica del metaboloma in condizioni altamente specifiche.

Le macromolecole sono i principali costituenti cellulari

Molte biomolecole sono **macromolecole**, cioè polimeri con peso molecolare superiore a 5000 che si formano a partire da precursori relativamente semplici. I polimeri più corti sono detti **oligomeri** (dal greco *oligos*, "poco"). Le proteine, gli acidi nucleici e i polisaccaridi sono macromolecole composte da monomeri con un peso molecolare pari o inferiore a 500. Le macromolecole possono raggrupparsi, formando complessi sopramolecolari funzionali, come i ribosomi.

Le **proteine**, lunghi polimeri di amminoacidi, costituiscono la parte più rilevante (oltre all'acqua) di una cellula. Alcune proteine, come gli enzimi, possiedono attività catalitiche, mentre altre fungono da elementi strutturali, recettori di segnali, o trasportatori di sostanze specifiche dentro e fuori la cellula. Le proteine sono forse le biomolecole più versatili. L'insieme di tutte le proteine in una cellula è detto **proteoma** e la **proteomica** è la caratterizzazione sistematica delle proteine presenti in determinate condizioni.

Gli **acidi nucleici**, DNA e RNA, sono polimeri di nucleotidi. Essi conservano e trasmettono l'informazione genetica. Inoltre alcune molecole di RNA hanno ruoli strutturali e catalitici in complessi sopramolecolari. Il **genoma** è la sequenza di tutto il DNA di una cellula (o dell'RNA nel caso di virus a RNA), mentre la **genomica** è la carat-

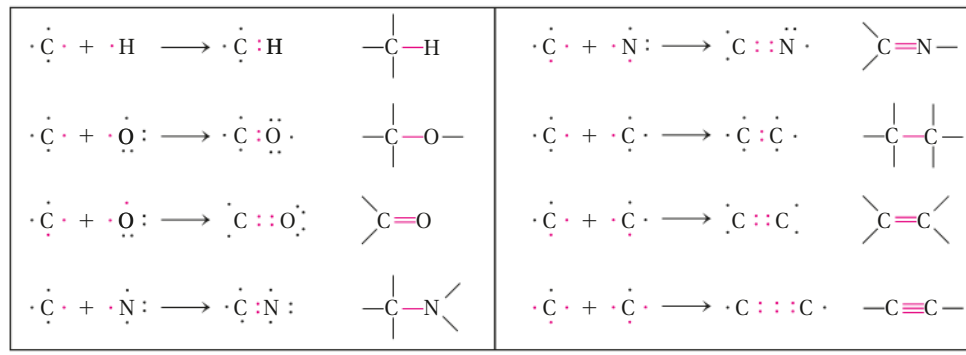


Figura 1.6 Versatilità del carbonio nel formare legami. L'atomo di carbonio può formare legami singoli, doppi e tripli (tutti evidenziati in rosso), in particolare con altri atomi di carbonio. I legami tripli sono rari nelle biomolecole.

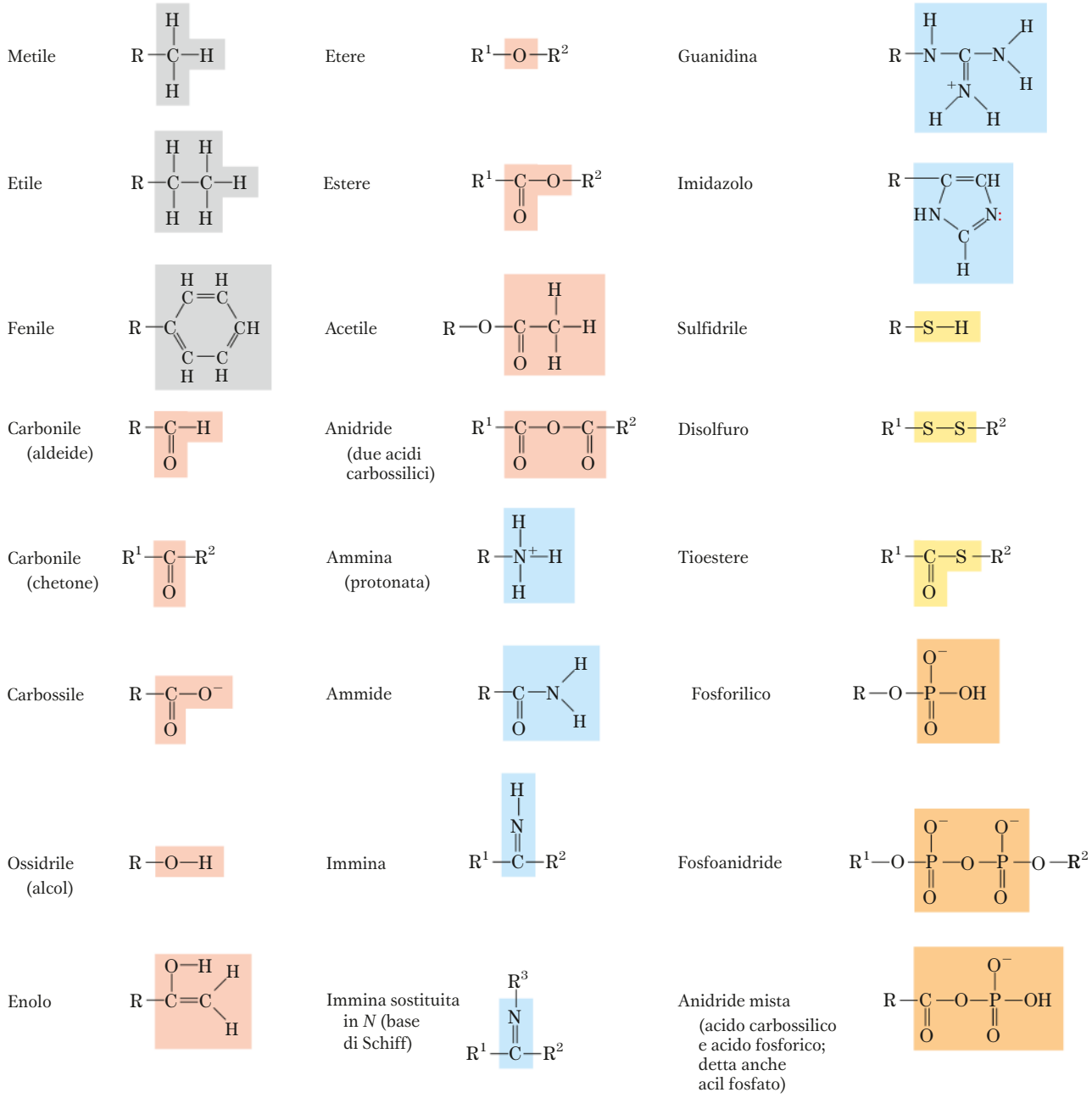


Figura 1.7 Alcuni gruppi funzionali delle biomolecole. I gruppi funzionali sono evidenziati con un colore che viene solitamente utilizzato per rappresentare l'elemento che caratterizza il gruppo: grigio per il C, rosso per l'O, blu per l'N, giallo per l'S e arancione per il P. In questa figura, e poi in seguito nel testo, la lettera R è usata per rappresentare "qualsiasi sostituente". Esso può essere semplice come un atomo di idrogeno, ma può essere anche un gruppo contenente molti atomi di carbonio. Quando una molecola possiede due o più sostituenti, essi vengono indicati con R^1, R^2 e così via.

BOX 1.1

Il peso molecolare, la massa molecolare e le loro unità di misura corrette

Ci sono due modi comuni ed equivalenti per descrivere la massa molecolare; entrambi vengono usati in questo testo. Il primo è il *peso molecolare*, o la *massa molecolare relativa*, indicata con M_r. Il peso molecolare di una sostanza è definito come il rapporto tra la massa della molecola di quella determinata sostanza e un dodicesimo della massa del carbonio-12 (^{12}C). Quindi M_r, essendo un rapporto, è una quantità adimensionale, ovvero non è espressa da nessuna unità. Il secondo modo è la massa molecolare, indicata con m. Questa è semplicemente la massa di una molecola, o la massa molare divisa per il numero di Avogadro. La massa molecolare m è espressa in dalton (Da), che corrisponde a un dodicesimo della massa del carbonio-12; un kilodalton (kDa) è 1000 dalton; un megadalton (MDa) corrisponde a un milione di dalton.

terizzazione comparativa della struttura, della funzione, dell'evoluzione e della mappatura dei genomi.

I **polisaccaridi**, polimeri di zuccheri semplici come il glucosio, hanno tre funzioni principali: riserve di energia, componenti strutturali delle pareti cellulari (nelle piante e nei batteri) oppure elementi extracellulari che si legano a proteine su altre cellule. Polimeri più corti di zuccheri (oligosaccaridi) legati alle proteine o ai lipidi sulla superficie cellulare fungono da segnali specifici. Il **glicoma** di una cellula è costituito da tutto l'insieme delle sue molecole che contengono carboidrati.

I **lipidi**, derivati idrocarburici insolubili, sono componenti strutturali delle membrane, riserve di energia, pigmenti e segnali intracellulari. L'insieme delle molecole che contengono lipidi all'interno di una cellula costituisce il **lipidoma** di una cellula. La biologia dei sistemi costituisce un tipo di approccio che cerca di integrare le informazioni provenienti dalla genomica, dalla proteomica, dalla glicomica e dalla lipidomica, per fornire un quadro molecolare di tutte le attività di una cellula in determinate condizioni, e di rivelare anche i cambiamenti che avvengono quando il sistema viene perturbato.

Poiché le sequenze di elementi costitutivi sono ricche di informazioni, le proteine e gli acidi nucleici spesso sono detti anche **macromolecole informazionali**.

La struttura tridimensionale può essere descritta in termini di configurazione e conformazione

Anche se i legami covalenti e i gruppi funzionali caratterizzano una biomolecola, la disposizione dei suoi atomi nello spazio tridimensionale, cioè la sua stereochimica, è altrettanto importante. Un composto contenente carbonio si trova comunemente sotto forma di **stereoisomeri**, molecole con gli stessi legami chimici ma diversa stereochimica, cioè una diversa **configurazione** corrispondente a una diversa disposizione degli atomi nello spazio. Le interazioni fra le biomolecole sono invariabilmente **stereospecifiche** poiché sfruttano la stereochimica specifica delle molecole.

La Figura 1.8 illustra tre sistemi che si possono utilizzare per descrivere le strutture stereochimiche delle molecole semplici. La rappresentazione in prospettiva mostra in modo non ambiguo la stereochimica, ma gli angoli e la lunghezza di legame tra un centro e l'altro sono meglio rappresentati con i modelli a palle e bastoncini. Nei modelli a spazio pieno, il raggio di ogni "atomo" è proporzionale al suo raggio di van der Waals e i contorni del modello definiscono lo spazio occupato dalla molecola (il volume precluso agli atomi di altre molecole).

La configurazione è definita dalla presenza di (1) doppi legami, attorno ai quali non vi è libertà di rotazione; (2) centri chirali, intorno ai quali i gruppi sostituenti sono disposti in modo specifico. Infatti gli stereoisomeri non possono convertirsi l'uno nell'altro senza rompere temporaneamente uno o più legami covalenti. Gli **isomeri geometrici**, o **isomeri *cis-trans***, differiscono per la disposizione dei gruppi sostituenti rispetto al doppio legame intorno al quale non è possibile alcuna rotazione (dal latino *cis*, "dalla stessa parte": i gruppi sono dalla stessa parte rispetto al doppio legame; *trans*, "al di là, oltre": i gruppi sono dalla parte opposta rispetto al doppio legame). Un sito di legame (di una proteina, per esempio) complementare a uno di questi composti non può legare l'altro.

Quando un atomo di carbonio è legato a quattro sostituenti diversi, questi possono essere disposti nello spazio secondo due configurazioni. Si generano così due composti molto simili, ma con caratteristiche fisiche e biologiche diverse. Questo atomo di carbonio è detto asimmetrico o **centro chirale** (dal greco *chiros*, "mano"; alcuni stereoisomeri sono strutturalmente correlati, come la mano destra lo è con la sinistra). Una molecola con due o più centri chirali (n) può avere 2^n stereoisomeri. Alcuni stereoisomeri sono immagini speculari l'uno dell'altro; essi sono chiamati **enantiomeri**. Le coppie di stereoisomeri che non sono immagini speculari l'una dell'altra sono chiamate **diastereoisomeri** (Figura 1.9).

Gli enantiomeri hanno reattività chimiche molto simili, mentre differiscono per alcune proprietà fisiche caratteristiche, come la loro interazione con la luce polarizzata. Due enantiomeri posti in soluzioni separate ruotano il piano della luce polarizzata in direzioni opposte, mentre soluzioni equimolari dei due enantiomeri (una **miscela racemica**) non mostrano alcuna rotazione ottica. I composti senza centri chirali non hanno effetto sulla luce polarizzata.

● CONVENZIONE IMPORTANTE

● Data l'importanza della stereochimica nelle reazioni tra le biomolecole (vedi più avanti), i biochimici devono utilizzare nomenclature e rappresentazioni della struttu-

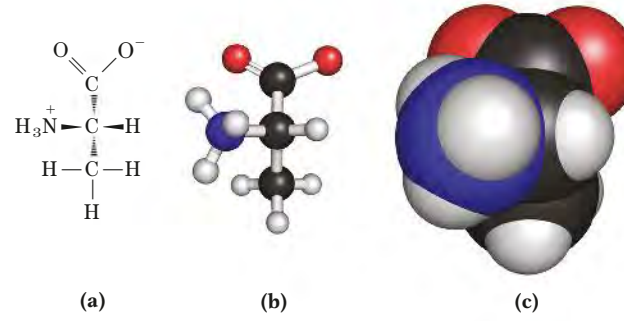


Figura 1.8 Rappresentazione delle molecole. Tre modi per rappresentare la struttura dell'amminoacido alanina (qui mostrata nella forma ionica a pH neutro). **(a)** Formula di struttura in prospettiva. Il simbolo (▬) indica un legame in cui l'atomo all'estremità più larga del simbolo si proietta al di fuori del piano del foglio, verso il lettore; lo stesso simbolo tratteggiato (┅) rappresenta un legame che si proietta sotto il piano del foglio. **(b)** Modello a palle e bastoncini che mostra le lunghezze relative dei legami e gli angoli che essi formano. **(c)** Modello a spazio pieno, in cui ogni atomo è riportato con un raggio di van der Waals proporzionale alle sue dimensioni reali.

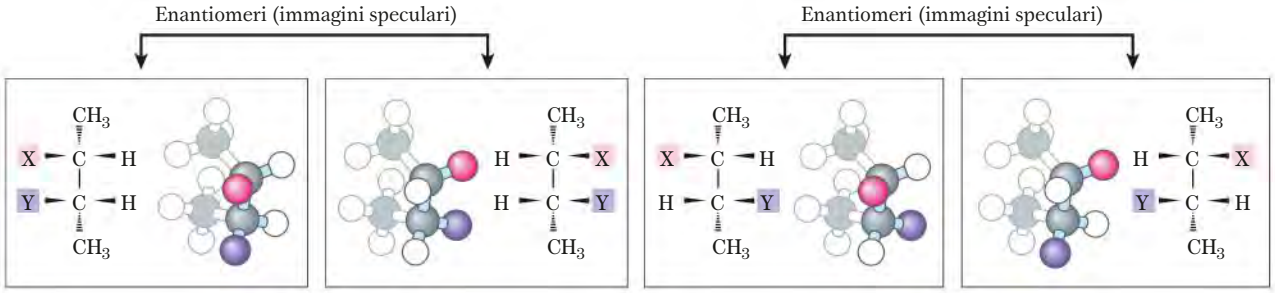
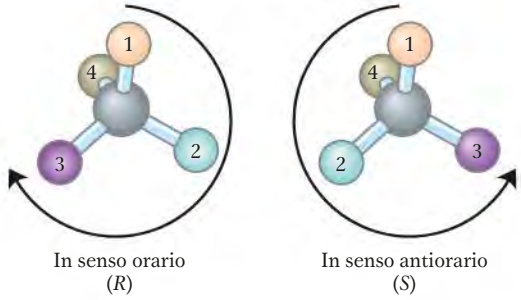


Figura 1.9 **Due tipi di stereoisomeri.** Vi sono quattro differenti forme di 2,3-butano disostituito (n = 2 atomi di carbonio asimmetrici, da cui 2^n = 4 stereoisomeri). Ogni stereoisomero è mostrato in un riquadro come formula prospettica e come modello a palle e bastoncini, leggermente ruotato, per permettere al lettore di vedere tutti i gruppi. Due coppie di stereoisomeri sono l'una l'immagine speculare dell'altra, o enantiomeri. Le altre coppie non sono immagini speculari e sono diastereoisomeri.
[Fonte: informazioni da F. Carroll, *Perspectives on Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Brooks/Cole Publishing Co., 1998, p. 63.]

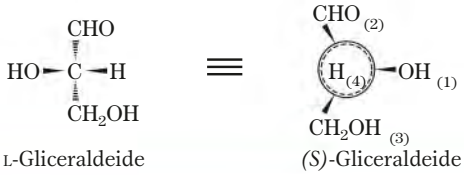
ra di ogni biomolecola tali da rispettare la loro stereochimica. Per composti con più centri chirali, il sistema di nomenclatura più utilizzato è il sistema RS. In questo sistema a ogni gruppo legato a un carbonio chirale è assegnata una *priorità*. Le priorità di alcuni sostituenti comuni sono:

$$-OCH_3 > -OH > -NH_2 > -COOH > -CHO > -CH_2OH > -CH_3 > -H$$

Nella nomenclatura del sistema RS, il gruppo con la priorità più bassa (la posizione 4 nel modello in basso) viene posto nella posizione più lontana dall'osservatore. Se la priorità degli altri tre gruppi (da 1 a 3) diminuisce andando in senso orario, la configurazione è (*R*) (dal latino *rectus*, "destra"); se la direzione della diminuzione è in senso antiorario la configurazione è (*S*) (dal latino *sinister*, "sinistra").



Un altro sistema di nomenclatura per gli stereoisomeri, il sistema D ed L, è descritto nel Capitolo 3. La configurazione di una molecola con un singolo centro chirale (per esempio la gliceraldeide) può essere descritta in maniera non ambigua utilizzando entrambi i sistemi.



La **conformazione** molecolare, a differenza della configurazione, rappresenta la disposizione spaziale che i gruppi funzionali possono assumere senza rompere alcun legame ma sfruttando la libertà di rotazione dei legami singoli. In un idrocarburo semplice come l'etano vi è una completa libertà di rotazione attorno al legame C—C; quindi, sono possibili conformazioni molto diverse, ma interconvertibili.

Tuttavia, quando uno o più atomi di idrogeno su ciascun atomo di carbonio sono sostituiti da un gruppo funzionale molto grande o elettricamente carico, la libertà di rotazione attorno al legame C—C viene ridotta. Ciò limita il numero delle conformazioni stabili.

Le interazioni tra le biomolecole sono stereospecifiche

La struttura tridimensionale delle biomolecole, piccole o grandi che siano, cioè la combinazione della conformazione e della configurazione, è della massima importanza per le loro interazioni biologiche: così è per esempio per l'interazione del substrato con il suo enzima, dell'ormone con il suo recettore sulla superficie cellulare, dell'antigene con il suo anticorpo.

Negli organismi viventi generalmente è presente una sola forma chirale. Per esempio, gli amminoacidi presenti nelle proteine sono tutti isomeri L; il glucosio è presente nella cellula come isomero D.

Invece, quando un composto con un carbonio asimmetrico viene sintetizzato in laboratorio, le reazioni generalmente producono tutte le possibili forme chirali. Nella cellula si produce solo una delle forme chirali di una data molecola, perché anche l'enzima che la sintetizza è altrettanto chirale.

La stereospecificità, cioè la capacità di distinguere tra gli stereoisomeri, è una proprietà degli enzimi e di altre proteine e una caratteristica peculiare delle interazioni biochimiche.

Le classi più comuni delle reazioni chimiche che si incontrano in un corso di biochimica sono descritte nel Capitolo 13, come introduzione allo studio del metabolismo.

SOMMARIO 1.2
Fondamenti di chimica

- Per la sua versatilità nel formare legami, il carbonio può dare origine a un'ampia gamma di scheletri carboniosi; questi gruppi funzionali conferiscono alle biomolecole non solo le proprietà chimiche, ma anche quelle biologiche.
- Nelle cellule viventi sono presenti circa un migliaio di piccole molecole, pressoché ubiquitarie.
- Le proteine e gli acidi nucleici sono polimeri lineari costituiti da semplici unità monomeriche; le loro sequenze contengono l'informazione che conferisce a ciascun polimero la sua struttura tridimensionale e la sua funzione biologica.
- La configurazione molecolare può essere cambiata solo rompendo i legami covalenti. Un atomo di carbonio con quattro gruppi sostituenti diversi (carbonio chirale) può assumere due configurazioni diverse, generando stereoisomeri con proprietà distinte. Solo uno di essi è biologicamente attivo. La conformazione molecolare, invece, si riferisce alla posizione degli atomi nello spazio e può essere cambiata semplicemente ruotando i legami intorno ai loro assi, senza rottura di legami covalenti.
- Le interazioni tra le molecole di interesse biologico sono quasi sempre stereospecifiche.

1.3 Fondamenti di fisica

Le cellule e gli organismi viventi devono compiere un lavoro per rimanere vivi e per riprodursi. Le reazioni di sintesi che si svolgono nelle cellule, come i processi di sintesi in una fabbrica, richiedono un apporto di energia.

Nel corso dell'evoluzione le cellule hanno sviluppato meccanismi altamente efficienti per accoppiare l'energia ottenuta dalla luce solare o da combustibili chimici con i molti processi che consumano energia che devono effettuare. Uno degli obiettivi della biochimica è comprendere, in termini quantitativi e chimici, i meccanismi deputati all'estrazione, all'incanalamento e al consumo di energia nelle cellule viventi. Le conversioni energetiche cellulari, come le altre conversioni di energia, seguono le leggi della termodinamica.

Gli organismi viventi si trovano in uno stato stazionario dinamico, mai in equilibrio con l'ambiente circostante

Le molecole e gli ioni che compongono un organismo vivente sono differenti dal punto vista qualitativo e quantitativo da quelli dell'ambiente circostante. Tutti gli organismi hanno una composizione che rimane costante nel tempo ed è differente da quella dell'ambiente che li circonda, che cambia continuamente.

Anche se la composizione caratteristica di ogni organismo cambia poco nel tempo, le piccole molecole, le macromolecole e i complessi sopramolecolari vengono continuamente sintetizzati e demoliti in reazioni che richiedono un flusso costante di massa e di energia. Il mantenimento di una concentrazione è il risultato di uno *stato stazionario dinamico*, ben lontano dalla condizione di equilibrio, e richiede un continuo apporto di energia. Vediamo ora cosa si intende esattamente per "stato stazionario" ed "equilibrio".

Gli organismi trasformano l'energia e la materia ottenuta dall'ambiente

Per una reazione chimica che avviene in soluzione possiamo definire come **sistema** l'insieme di tutti i reagenti e i prodotti, compreso il solvente che li contiene e l'atmosfera circostante; cioè tutto quello che è compreso in una data regione dello spazio. Il sistema e il suo ambiente circostante costituiscono l'**universo**. Se il sistema non scambia né energia, né materia con il suo ambiente circostante, è definito **isolato**. Se il sistema scambia energia, ma non materia, è **chiuso**. Se scambia energia e materia è detto **aperto**.

Gli organismi viventi sono sistemi aperti, poiché scambiano energia e materia con l'ambiente circostante in due modi: (1) assumono combustibili chimici (come il glucosio) dall'ambiente esterno e li ossidano liberando energia (vedi il **Box 1.2**, caso 2) oppure (2) assorbono energia dalla luce solare.

Il primo principio della termodinamica, la legge di conservazione dell'energia, stabilisce che: *in ogni processo chimico o fisico la quantità totale di energia dell'universo rimane costante, anche se le forme in cui si presenta l'energia possono cambiare*. Ciò significa che, mentre l'energia viene "utilizzata" da un sistema, essa non viene "consumata", ma convertita in un'altra forma, per esempio l'energia potenziale di un legame chimico può essere trasformata in un'energia cinetica come il calore o il movimento.

Il flusso degli elettroni fornisce energia agli organismi

Quasi tutti gli organismi viventi traggono la loro energia, direttamente o indirettamente, dalla luce solare. Nei fotoautotrofi, la scissione dell'acqua mediata dalla luce nella fotosintesi rilascia gli elettroni necessari per la riduzione della CO_2 e per il rilascio dell'O_2 nell'atmosfera:

$$6\,CO_2 + 6\,H_2O \xrightarrow{\text{luce}} C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2$$

(riduzione della CO_2 mediata dalla luce)

Le cellule e gli organismi non fotosintetici (chemiotrofi) ricavano l'energia di cui hanno bisogno ossidando i prodotti della fotosintesi ricchi di energia e trasferendo poi gli elettroni all'O_2 atmosferico per formare acqua, CO_2 e altri prodotti terminali che saranno poi riciclati nell'ambiente:

$$C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2 \longrightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O + \text{energia}$$

(ossidazione del glucosio che produce energia)

Praticamente tutte le trasduzioni energetiche cellulari dipendono da un flusso di elettroni "in discesa" da una molecola all'altra, passando da un potenziale elettrochimico maggiore a un potenziale minore. Tutte le reazioni che comportano un flusso di elettroni sono **reazioni di ossidoriduzione**: un reagente si ossida (perde elettroni), mentre un altro si riduce (acquista elettroni).

BOX 1.2

Entropia: i vantaggi di essere disorganizzati

Il termine "entropia", che letteralmente significa "cambiamento all'interno", fu utilizzato per la prima volta nel 1851 da Rudolf Clausius, uno degli studiosi che hanno formulato la seconda legge della termodinamica. Essa si riferisce alla casualità o disordine dei componenti di un sistema chimico. Quello di entropia è un concetto centrale in biochimica. La vita necessita infatti del continuo mantenimento dell'ordine in opposizione alla forte tendenza della natura ad accrescere la casualità e il disordine. I concetti chiave dell'entropia sono la *casualità* e il *disordine,* che si manifestano in modi differenti.

Caso 1: il bollitore e l'irregolarità del calore

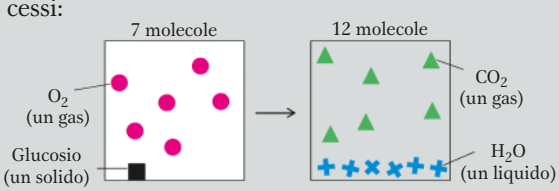
Sappiamo che il vapore prodotto dalla bollitura dell'acqua può compiere un lavoro utile. Ma supponiamo di spegnere il fornello sotto un bollitore pieno di acqua a 100 °C (il "sistema") in cucina (l'"ambiente circostante") e lasciarlo raffreddare. Durante il raffreddamento le parti del bollitore e la cucina sono alla stessa temperatura. L'energia libera, che una volta era concentrata nel bollitore pieno di acqua a 100 °C, *potenzialmente* capace di compiere un lavoro, è diventata energia termica, si è dispersa nell'universo e non è più in grado di compiere lavoro.

Caso 2: l'ossidazione del glucosio

L'entropia non è solo uno stato di energia ma anche di materia. Gli organismi aerobici (eterotrofi) estraggono energia libera dal glucosio che ottengono dall'ambiente circostante, ossidandolo con l'O_2, anch'esso ricevuto dall'ambiente. I prodotti finali di questo metabolismo ossidativo, CO_2 e H_2O, vengono restituiti all'ambiente. In questo processo l'ambiente subisce un aumento di entropia, mentre l'organismo in se stesso rimane in uno stato stazionario e non va incontro a cambiamenti nell'ordine interno. Un aumento dell'entropia può anche derivare da un altro tipo di disordine, esemplificato dalla reazione di ossidazione del glucosio:

$$C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2 \longrightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O$$

Possiamo rappresentare schematicamente questi processi:



Gli atomi contenuti in una molecola di glucosio più 6 molecole di ossigeno, un totale di 7 molecole, sono dispersi in maniera più disordinata dalla reazione di ossidazione e sono ora presenti sotto forma di 12 molecole (6 CO_2 + 6 H_2O).

Quando una reazione chimica determina un aumento del numero di molecole, o quando una sostanza solida è convertita in prodotti liquidi o gassosi, che mostrano una maggiore libertà di movimento molecolare rispetto ai solidi, il disordine molecolare, e quindi l'entropia, aumenta.

Per creare e mantenere l'ordine sono necessari lavoro ed energia

La sequenza delle unità costitutive monomeriche di DNA, RNA e proteine contiene l'informazione, proprio come l'ordine delle lettere che compongono questa frase. Oltre a usare l'energia chimica per formare i legami covalenti che legano tra loro le singole unità, la cellula deve spendere energia per ordinarle nella giusta sequenza. Questo comporterebbe un aumento di ordine in una popolazione di molecole, mentre sappiamo, dal secondo principio della termodinamica, che se il disordine tende ad aumentare, *l'entropia totale dell'universo tende continuamente ad aumentare*.

● CONVENZIONE IMPORTANTE

● La casualità, o disordine, dei componenti di un sistema chimico viene espressa come **entropia**, ***S*** (Box 1.2). (Una definizione più rigorosa di entropia è riportata nel Capitolo 13). Qualunque variazione del disordine del sistema viene espressa come variazione di entropia, ΔS, che per convenzione ha un valore positivo quando il disordine aumenta. Il **contenuto di energia libera**, ***G***, di un sistema chiuso può essere definito in base a: **entalpia**, ***H***, che riflette il numero e il tipo di legami; entropia (S), e temperatura assoluta, T (in kelvin). La definizione dell'energia libera è $G = H - TS$.

Quando una reazione avviene a temperatura costante, la **variazione di energia libera**, $\boldsymbol{\Delta G}$, è determinata dalla variazione di entalpia, ΔH, e dalla variazione di entropia, ΔS, che descrive la variazione del disordine del sistema:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

dove, per definizione, ΔH ha un valore negativo per una reazione che libera calore.

Per favorire lo svolgimento delle reazioni di sintesi termodinamicamente sfavorite, che cioè richiedono energia (reazioni **endoergoniche**), come la sintesi di polimeri, la cellula deve accoppiarle ad altre reazioni che liberano energia (reazioni **esoergoniche**), in modo che l'intero processo sia esoergonico, cioè che la *somma* delle variazioni di energia libera sia negativa.

L'accoppiamento energetico collega le reazioni biologiche

La *bioenergetica* (lo studio delle trasformazioni dell'energia nei sistemi viventi) si occupa principalmente dell'accoppiamento tra le reazioni che liberano energia e quelle che la richiedono. Per meglio comprendere l'accoppiamento energetico considereremo un semplice esempio meccanico, come mostrato nella **Figura 1.10a**. Un ogget-

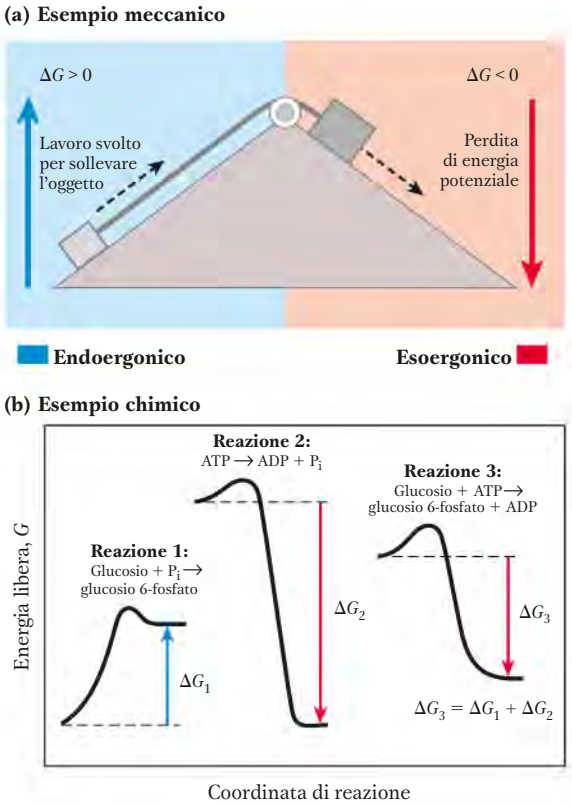


Figura 1.10 Accoppiamento energetico tra processi chimici e meccanici. **(a)** L'energia potenziale resa disponibile dal moto spontaneo verso il basso, un processo esoergonico (parte in rosso chiaro), può essere accoppiata al movimento verso l'alto di un altro oggetto, un processo endoergonico (parte in azzurro). **(b)** La reazione chimica 1, la formazione di glucosio 6-fosfato da glucosio e fosfato inorganico (P_i), genera un prodotto la cui energia è più elevata di quella dei due reagenti. In questa reazione endoergonica il valore di ΔG è positivo. Nella reazione 2, la scissione esoergonica dell'adenosina trifosfato (ATP) ha una variazione di energia libera (ΔG_2) fortemente negativa. La terza reazione è la somma delle reazioni 1 e 2, e la variazione di energia libera, ΔG_3, è la somma aritmetica di ΔG_1 e ΔG_2. Essendo ΔG_3 negativo, la reazione complessiva è esoergonica e procede spontaneamente.

to posto alla sommità di un piano inclinato possiede una certa quantità di energia potenziale che dipende dall'altezza della sua posizione. Esso tende a scivolare verso il basso lungo il piano, perdendo l'energia potenziale che derivava dalla sua posizione man mano che si avvicina al pavimento. Quando un appropriato dispositivo munito di spago e puleggia accoppia l'oggetto che scende a un altro più piccolo, il moto spontaneo verso il basso può spingere verso l'alto l'oggetto più piccolo, svolgendo una certa quantità di lavoro. La quantità di energia disponibile per produrre un lavoro è la **variazione di energia libera, ΔG**. Più elevata è la posizione iniziale dell'oggetto, maggiore sarà l'energia rilasciata (ΔG) durante la discesa e maggiore sarà anche il lavoro che si potrà svolgere.

Come si può applicare questo esempio alle reazioni chimiche? Le reazioni chimiche nei sistemi chiusi procedono spontaneamente fino a che non raggiungono l'**equilibrio**. Quando un sistema è all'equilibrio, la velocità di formazione dei prodotti diventa uguale a quella con cui i prodotti stessi si riconvertono nei reagenti. Non vi è quindi una variazione netta nella concentrazione di reagenti e prodotti. La variazione di energia che si ha quando il sistema passa dallo stato iniziale a quello di equilibrio, in condizioni di pressione e temperatura costanti, è data dalla variazione di energia libera, ΔG. Il valore di ΔG dipende dalla natura della reazione chimica *e da quanto il sistema allo stato iniziale si trova lontano dalla condizione di equilibrio* (Figura 1.10b). Nelle reazioni che avvengono spontaneamente, i prodotti possiedono meno energia libera rispetto ai reagenti e quindi la reazione rilascia energia libera, che diventa disponibile e utile per compiere lavoro. Le reazioni di questo tipo (dette esoergoniche) hanno valori negativi di ΔG. Le reazioni endoergoniche richiedono un apporto di energia e i loro valori di ΔG sono positivi.

Il valore di K_{eq} è una misura della tendenza di una reazione a procedere spontaneamente

La tendenza di una reazione chimica ad andare a compimento può essere espressa dalla sua costante di equilibrio. Per la reazione di trasformazione di *a* moli di A e *b* moli di B in *c* moli di C e *d* moli di D,

$$aA + bB \longrightarrow cC + dD$$

la costante di equilibrio, K_{eq}, è data da

$$K_{eq} = \frac{[C]^c_{eq}\ [D]^d_{eq}}{[A]^a_{eq}\ [B]^b_{eq}}$$

dove $[A]_{eq}$ è la concentrazione di A, $[B]_{eq}$ è la concentrazione di B, e così via, *quando il sistema ha raggiunto l'equilibrio. La costante* K_{eq} è adimensionale (cioè, non ha unità di misura). Un valore elevato della K_{eq} indica che la reazione tende a procedere fino a che i reagenti sono quasi completamente trasformati in prodotti.

Gli enzimi promuovono sequenze di reazioni chimiche

Tutte le macromolecole sono termodinamicamente molto meno stabili rispetto alle subunità monomeriche, ma sono comunque *cineticamente stabili*; la loro demolizione spontanea avviene molto lentamente (nel corso di anni), e pertanto, in una scala temporale valida per l'organismo, queste molecole risultano stabili. Praticamente ogni reazione chimica in una cellula avviene a una velocità significativa solo in presenza di **enzimi**, biocatalizzatori che, come tutti gli altri catalizzatori, aumentano la velocità di specifiche reazioni chimiche senza essere consumati nel processo.

La via di conversione del reagente (o dei reagenti) in prodotto (o prodotti) richiede il superamento di una barriera energetica, chiamata energia di attivazione (Figura 1.11), affinché la reazione possa procedere. La prima fase della reazione è la creazione di uno **stato di transizione** con un'energia libera più elevata rispetto ai reagenti o ai prodotti. Il punto più alto nel grafico della coordinata di reazione rappresenta lo stato di transizione, e la diffe-

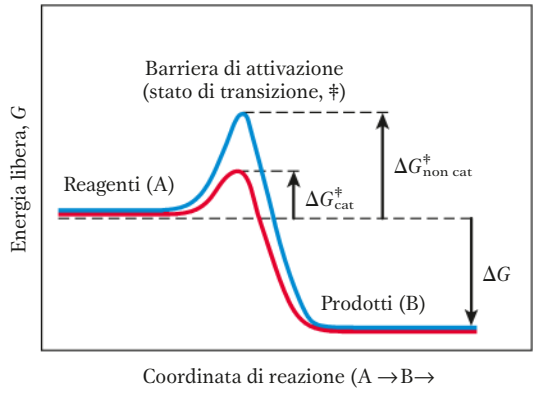


Figura 1.11 Variazioni energetiche di una reazione chimica. L'elevata barriera di attivazione, che rappresenta lo stato di transizione (vedi il Capitolo 6), deve essere superata per la conversione dei reagenti A nei prodotti B, anche se i prodotti sono più stabili dei reagenti, come indica l'alto valore negativo della variazione di energia libera (ΔG). L'energia necessaria per superare la barriera di attivazione viene detta energia di attivazione ($\Delta G^{\ddagger}$). Gli enzimi catalizzano le reazioni abbassando la barriera di attivazione. Essi legano saldamente gli intermedi dello stato di transizione, e l'energia di legame di questa interazione riduce l'energia di attivazione da $\Delta G^{\ddagger}_{\text{non cat}}$ (curva blu) a $\Delta G^{\ddagger}_{\text{cat}}$ (curva rossa). (Si noti che l'energia di attivazione *non* è correlata alla variazione di energia libera della reazione, ΔG.)

renza tra l'energia del reagente nel suo stato basale e nel suo stato di transizione è l'**energia di attivazione $\Delta G^{\ddagger}$**. Un enzima catalizza una reazione favorendo la formazione e la stabilizzazione dello stato di transizione; il legame che si forma è esoergonico. L'energia rilasciata da questo legame riduce l'energia di attivazione della reazione e aumenta fortemente la velocità della reazione.

Come risultato di questi fattori e di molti altri (vedi il Capitolo 6), le reazioni catalizzate dagli enzimi procedono anche a una velocità 10^{12} volte superiore rispetto alle reazioni non catalizzate (cioè a una velocità un *milione di milioni* di volte superiore).

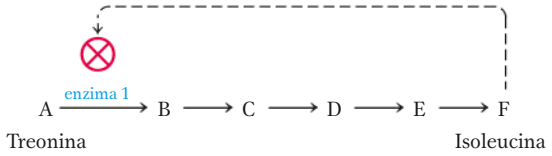
Le migliaia di reazioni catalizzate da enzimi nelle cellule sono organizzate funzionalmente in molte sequenze di reazioni consecutive, dette **vie metaboliche**, in cui il prodotto di una reazione diventa il reagente di quella successiva. Alcune vie degradano i nutrienti organici in prodotti finali semplici al fine di estrarre energia chimica e convertirla in una forma utilizzabile dalla cellula. Nel loro insieme queste reazioni degradative che liberano energia sono definite **catabolismo**.

Altre vie iniziano con piccole molecole precursori che sono convertite in molecole progressivamente più grandi e complesse, tra cui le proteine e gli acidi nucleici. Tali vie sintetiche richiedono un apporto di energia e sono globalmente definite **anabolismo**. L'insieme complessivo delle vie catalizzate da enzimi costituisce il **metabolismo** cellulare. Le vie costituite da reazioni catalizzate da enzimi coinvolgono molti componenti cellulari, come proteine, grassi, zuccheri e acidi nucleici, e sono praticamente identiche in tutti gli organismi viventi.

Il metabolismo è regolato per mantenere bilanciati gli intermedi e ottenere la massima economia

Le cellule non solo sintetizzano simultaneamente migliaia di tipi diversi di carboidrati, grassi, proteine e acidi nucleici, insieme alle loro unità costitutive, ma lo fanno anche nelle quantità corrispondenti alle necessità della cellula in ogni circostanza. Gli enzimi chiave di ogni via metabolica sono regolati in modo che ciascun tipo di molecola precursore sia prodotto nella giusta quantità, capace di soddisfare le richieste della cellula.

Consideriamo la via anabolica che in *E. coli* porta alla sintesi dell'amminoacido isoleucina, un costituente delle proteine. La via comprende cinque tappe, catalizzate da cinque enzimi diversi (le lettere da A a F rappresentano gli intermedi della via).



Se la cellula comincia a produrre più isoleucina di quanto è necessario per la sintesi delle proteine, la parte non utilizzata si accumula e l'aumento della concentrazione dell'amminoacido inibisce l'attività catalitica del primo enzima della via, riducendo così la produzione di isoleucina. Questo tipo di inibizione (**inibizione retroattiva** o a feedback) mantiene in equilibrio la produzione e l'utilizzo di ciascun metabolita intermedio. (Nel testo verrà usato il segno ⊗ per indicare l'inibizione di una reazione enzimatica.)

Le interazioni tra i metaboliti e le vie metaboliche a cui appartengono sono così complesse da rendere difficile lo studio della regolazione in termini quantitativi. Tuttavia, i nuovi approcci teorici e sperimentali, che vanno sotto il nome di **biologia dei sistemi** e che saranno trattati nel Capitolo 15, hanno già dato interessanti informazioni sulla regolazione dell'intero metabolismo.

SOMMARIO 1.3

Fondamenti di fisica

- Le cellule sono sistemi aperti, che scambiano materia ed energia con l'ambiente circostante, estraendo e incanalando l'energia per mantenere uno stato stazionario dinamico, lontano dall'equilibrio.
- La tendenza di una reazione chimica a procedere verso l'equilibrio può essere espressa dalla variazione di energia libera, ΔG, che ha due componenti: la variazione di entalpia, ΔH, e la variazione di entropia, ΔS. Queste variabili sono correlate dall'equazione $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$.
- Quando il ΔG di una reazione è negativo, la reazione è esoergonica e tende ad andare a compimento; quando il ΔG è positivo, la reazione è endoergonica e tende ad andare nella direzione opposta. Quando due reazioni sono accoppiate e generano una terza reazione complessiva, il ΔG della reazione globale è dato dalla somma dei ΔG delle due reazioni separate.
- La maggior parte delle reazioni cellulari procede a velocità consone alle necessità della cellula, grazie agli en-

zimi che le catalizzano. L'attività catalitica degli enzimi nella cellula è a sua volta regolata.

■ Il metabolismo è la somma di molte reazioni, che interconvertono i metaboliti cellulari. Ogni sequenza di reazioni è regolata in modo da fornire alla cellula ciò di cui ha bisogno nel momento giusto.

1.4 Fondamenti di genetica

Forse la proprietà più rilevante delle cellule viventi e degli organismi è la loro capacità di riprodursi all'infinito con una fedeltà quasi perfetta. Questa continuità dei caratteri ereditari implica una costanza, per milioni di anni, della struttura delle molecole che contengono l'informazione genetica.

Tra le scoperte fondamentali in campo biologico nel XX secolo vi è sicuramente la definizione della natura chimica e della struttura tridimensionale del materiale genetico, l'**acido deossiribonucleico** o **DNA**. La sequenza delle subunità monomeriche, i nucleotidi (più precisamente i deossiribonucleotidi, come vedremo più avanti), di questo polimero lineare contiene le istruzioni per formare tutti gli altri componenti cellulari e fornisce uno stampo per la produzione di altre molecole di DNA identiche da distribuire alla progenie quando la cellula si divide.

La continuità genetica dipende da singole molecole di DNA

Il DNA è un polimero lungo e sottile, il cui diametro ha dimensioni atomiche e una lunghezza che può essere di molti centimetri. Lo spermatozoo umano o la cellula uovo, che contengono le informazioni ereditarie elaborate in miliardi di anni di evoluzione, trasmettono questa eredità sotto forma di molecole di DNA, in cui la sequenza lineare delle subunità nucleotidiche legate covalentemente codifica il messaggio genetico.

Il DNA di *E. coli* è una *singola molecola* di 4,64 milioni di coppie di nucleotidi. Questa singola molecola deve essere perfettamente replicata in ogni dettaglio perché una cellula di *E. coli* possa dare origine a una progenie identica mediante la divisione cellulare. Ciò è vero per tutte le cellule. Uno spermatozoo umano fornisce all'uovo che feconda una sola molecola di DNA per ognuno dei 23 cromosomi diversi, che si combina con una sola molecola di DNA di ogni cromosoma corrispondente dell'uovo.

ESERCIZIO SVOLTO 1.1
Fedeltà della replicazione del DNA

Calcolate il numero di volte che il DNA di una cellula di *E. coli* attuale è stato copiato accuratamente a partire dal batterio precursore, circa 3,5 miliardi di anni fa. Si consideri, per semplicità, che ogni cellula si divida, in media, ogni 12 ore (un valore sovrastimato per i batteri attuali, ma probabilmente sottostimato per i batteri antichi).

Soluzione

$$(1 \text{ generazione}/12 \text{ ore})\ (24 \text{ ore/giorno})\ (3{,}5 \times 10^9 \text{ anni}) = 2{,}6 \times 10^{12} \text{ generazioni}$$

La struttura del DNA consente la sua replicazione e la sua riparazione con fedeltà quasi assoluta

La capacità delle cellule viventi di preservare il proprio materiale genetico e di duplicarlo per generazioni successive è il risultato della complementarità strutturale tra le due metà della molecola di DNA (**Figura 1.12**). L'unità di

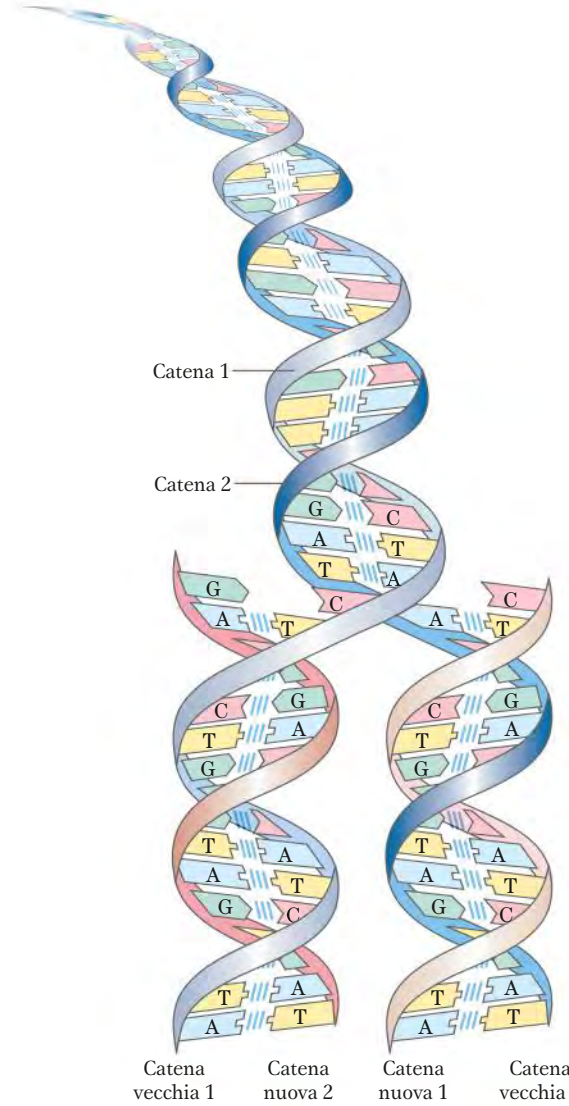


Figura 1.12 Complementarità delle due catene del DNA. Il DNA è un polimero lineare costituito da quattro tipi di deossiribonucleotidi diversi: deossiadenilato (A); deossiguanilato (G); deossicitidilato (C) e deossitimidilato (T), uniti tra loro da legami covalenti. Ogni nucleotide, con la sua peculiare struttura tridimensionale, può associarsi specificamente, ma in modo non covalente, con un altro nucleotide della catena complementare: A si associa sempre con T, e G con C. Quindi, nella molecola a doppia elica del DNA, la sequenza dei nucleotidi in una catena è *complementare* alla sequenza dell'altra catena. Le due catene del DNA, tenute insieme da un gran numero di legami idrogeno (rappresentati dalle linee verticali blu) tra le coppie di nucleotidi complementari, si avvolgono l'una sull'altra, formando la doppia elica tipica del DNA. Nella replicazione del DNA le due catene (in blu) si separano e vengono sintetizzate due nuove catene, ciascuna con una sequenza complementare a una delle catene del filamento originario. Il risultato è la formazione di due molecole a doppia elica esattamente uguali fra loro e al DNA originario.

e l'RNA necessario per la sintesi proteica ammontano a circa il 3-4% del genoma di *E. coli*. In generale, più complesso è l'organismo, maggiore è la proporzione del suo genoma contenente geni coinvolti nella *regolazione* delle risposte cellulari e minore è quella coinvolta nei processi basilari, o funzioni costituitive, come la produzione dell'ATP e la sintesi delle proteine. I cosiddetti geni **costitutivi** (o **housekeeping**) generalmente sono espressi in qualsiasi condizione e non sono molto soggetti a regolazione.

Il confronto fra i diversi genomi ha un notevole impatto nella biologia umana e nella medicina

I genomi dello scimpanzé e dell'essere umano sono identici per il 99,9%, eppure le differenze tra le due specie sono notevoli. Le poche differenze del corredo genetico devono spiegare il possesso del linguaggio umano, la straordinaria atleticità dello scimpanzé e molte altre differenze. Dal confronto tra i genomi i ricercatori cominciano oggi a stabilire quali geni siano associati alle divergenze nei programmi di sviluppo degli uomini e degli altri primati e all'emergere di funzioni complesse come il linguaggio. Il quadro apparirà sempre più chiaro solo quando sarà disponibile un maggior numero di genomi dei primati per il confronto con il genoma umano.

Analogamente, le differenze nel corredo genetico tra esseri umani diversi sono ancora più piccole di quelle tra esseri umani e scimpanzé. Eppure esse sono responsabili della variabilità tra i diversi individui, come nel caso della maggiore o minore suscettibilità alle malattie croniche. Numerosi studi fondamentali in cui è stata determinata la sequenza dell'intero genoma di centinaia di migliaia di persone affette da cancro, diabete di tipo II, schizofrenia e altre malattie o condizioni patologiche, hanno permesso di identificare molti geni in cui le mutazioni sono correlate con le situazioni cliniche.

SOMMARIO 1.5

Fondamenti di biologia dell'evoluzione

- Mutazioni occasionali ereditabili generano organismi che sono più adatti a sopravvivere e a riprodursi in una nicchia ecologica e le loro discendenze diventano dominanti sull'intera popolazione di quella nicchia. I geni condivisi tra gli organismi viventi forniscono una spiegazione logica delle somiglianze di alcuni processi biologici fondamentali dei viventi.
- La vita ha avuto origine circa 3,5 miliardi di anni fa, probabilmente con la formazione di un compartimento chiuso da una membrana contenente una molecola di RNA in grado di autoreplicarsi. I componenti della cellula primordiale potrebbero essersi formati nei pressi dei camini termali nel fondo degli oceani, o per azione dei fulmini e delle elevate temperature su semplici molecole presenti nell'atmosfera, come la CO_2 e l'NH_3.
- I ruoli catalitici e genetici del genoma primordiale a RNA col tempo vennero assunti rispettivamente dalle proteine e dal DNA.
- Le cellule eucariotiche hanno acquisito la capacità di compiere la fotosintesi e la fosforilazione ossidativa dai batteri endosimbiotici.
- Le sequenze nucleotidiche dei genomi di organismi appartenenti a rami diversi dell'albero filogenetico consentono di identificare i meccanismi evolutivi.

Termini chiave

I termini in grassetto sono definiti nel glossario, disponibile all'indirizzo:
online.universita.zanichelli.it/nelson-intro6e

anabolismo 13
archea 2
batteri 2
biologia dei sistemi 13
catabolismo 13
centro chirale 8
citoscheletro 3
configurazione 8
conformazione 9
energia di attivazione, $\Delta G^{\ddagger}$ 13
entalpia, *H* 11
entropia, *S* 11
equilibrio 12
eucariote 2
geni costitutivi (housekeeping) 19
genoma 2
metabolismo 13
metabolita 6
mutazione 15
nucleo 2
reazione endoergonica 11
reazione esoergonica 11
stereoisomeri 8
variazione di energia libera, ΔG 11

Problemi

Vengono proposti alcuni problemi correlati con gli argomenti trattati nel capitolo. Ciascun problema ha un titolo per facilitare l'identificazione dell'argomento e la discussione. Per i problemi che esigono una risposta numerica, si tenga presente che nelle risposte i decimali devono sempre avere il numero corretto di cifre significative. Le soluzione abbreviate dei problemi sono disponibili all'indirizzo:
online.universita.zanichelli.it/nelson-intro6e

1. **La dimensione della cellula e dei suoi componenti.**
   (a) Se si potesse ingrandire una cellula di 10 000 volte (il tipico ingrandimento che si ha con un microscopio elettronico), quanto sembrerebbe grande? Supponete di osservare una "tipica" cellula eucariotica con un diametro di 50 μm.
   (b) Se questa fosse una cellula di muscolo (miocita), quante molecole di actina potrebbe contenere, supponendo che sia sferica e non vi siano altri componenti cellulari? (Le molecole di actina sono sferiche con un diametro di 3,6 nm. Il volume di una sfera è $4/3\ \pi r^3$).
   (c) Se fosse una cellula di fegato (epatocita) delle stesse dimensioni, quanti mitocondri potrebbe contenere, supponendo che non vi siano altri componenti cellulari? Supponete che la cellula sia sferica, che non siano presenti altri componenti cellulari e che i mitocondri siano sferici, con un diametro di 1,5 μm.
   (d) Il glucosio è la principale sostanza nutriente della maggior parte delle cellule. Supponendo che sia presente a una concentrazione di 1 mM (1 mmol/L), calcolate quante molecole di glucosio sarebbero presenti in un'ipotetica cellula eucariotica (sferica). (Il numero di Avogadro, il numero di molecole in 1 mole di una sostanza non ionizzata, è $6{,}02 \times 10^{23}$.)

(e) L'esochinasi è un importante enzima del metabolismo del glucosio. Se la concentrazione di esochinasi nella nostra cellula è 20 μM, quante molecole di glucosio sono disponibili per ogni molecola di esochinasi?

2. L'informazione genetica nel DNA di *E. coli*. L'informazione genetica contenuta nel DNA è costituita da una sequenza lineare di unità codificanti, chiamate codoni. Ogni codone è una sequenza specifica di tre nucleotidi (tre coppie di nucleotidi in una molecola di DNA a doppio filamento), e ogni codone codifica un singolo amminoacido in una proteina. Il peso molecolare della molecola del DNA di *E. coli* è circa $3{,}1 \times 10^9$ g/mol. Il peso molecolare medio di una coppia di nucleotidi è 660 g/mol, e ogni coppia di nucleotidi contribuisce alla lunghezza del DNA per 0,34 nm.

(a) Calcolate la lunghezza di una molecola di DNA di *E. coli*. Confrontate le dimensioni della molecola di DNA con quelle della cellula (lunghezza = 2 μm; diametro = 0,8 μm). Come può una cellula contenere tutto il DNA?

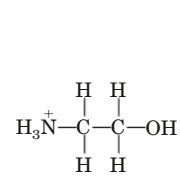
(b) Supponete che la proteina media di *E. coli* sia costituita da una catena di 400 amminoacidi. Qual è il numero massimo di proteine che possono essere codificate da una molecola di DNA di *E. coli*?

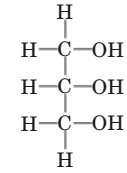
3. L'elevata velocità del metabolismo dei batteri. Le cellule batteriche hanno una velocità di metabolismo più elevata di quella delle cellule animali. In condizioni ideali, alcuni batteri raddoppiano di dimensioni e si dividono in 20 minuti, mentre la maggior parte delle cellule animali richiede 24 ore. Per un'elevata velocità del metabolismo è necessario che sia elevato anche il rapporto area della superficie/volume della cellula.

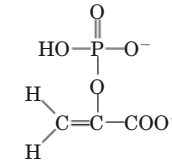
(a) Perché il rapporto superficie/volume influenza la velocità del metabolismo?

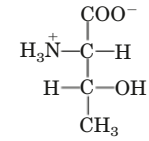
(b) Calcolate il rapporto superficie/volume per il batterio sferico *Neisseria gonorrhoeae* (diametro di 0,5 μm), responsabile della gonorrea. Confrontate questo valore con il rapporto superficie/volume di un'ameba globulare, una grande cellula eucariotica con un diametro di 150 μm. Ricordate che l'area della superficie di una sfera è $4\pi r^2$.

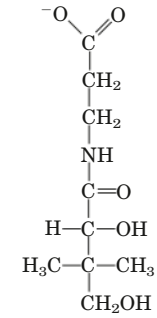
4. Identificazione dei gruppi funzionali. Nelle Figure 1.17 e 1.18 sono indicati i gruppi funzionali più comuni presenti nelle biomolecole. Poiché le proprietà e le attività biologiche delle biomolecole dipendono dai loro gruppi funzionali, diventa particolarmente rilevante poterli identificare. In ogni molecola riportata qui sotto, indicate i gruppi funzionali presenti.

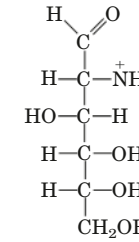

Etanolammina
(a)


Glicerolo
(b)

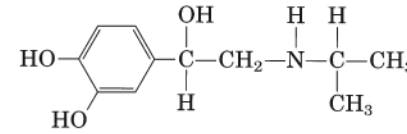

Fosfoenolpiruvato, un intermedio del metabolismo del glucosio
(c)


Treonina, un amminoacido
(d)


Pantotenato, una vitamina
(e)


D-Glucosammina
(f)

5. Attività e stereochimica dei farmaci. Le differenze quantitative nelle attività biologiche mostrate da due enantiomeri di un composto sono talvolta molto grandi. Per esempio, l'isomero D del farmaco isoproterenolo, usato nel trattamento dell'asma, è 50-80 volte più efficace come broncodilatatore dell'isomero L. Identificate il centro chirale dell'isoproterenolo. Perché i due enantiomeri hanno attività così radicalmente diverse?


Isoproterenolo

David L. Nelson, Michael M. Cox

Introduzione alla biochimica di Lehninger

Sesta edizione italiana a cura di Edon Melloni

Introduzione alla biochimica di Lehninger presenta una trattazione essenziale di tutti gli argomenti di biochimica utili per comprendere i meccanismi molecolari alla base del funzionamento delle cellule e del corpo umano. Ampio spazio è dato ai temi della salute e alle prospettive di sviluppo futuro in ambito scientifico e medico, per rendere la disciplina più comprensibile e più vicina alla realtà degli studenti.

Questa sesta edizione è una riduzione dalla settima edizione di *Principi di biochimica di Lehninger* (Zanichelli, 2018) e ne conserva le principali novità:

- una trattazione ampia del metabolismo e di altri temi di rilievo in ambito medico, tra cui i meccanismi biochimici alla base di obesità e diabete, il ruolo del microbiota, la biochimica dei tumori;
- l'aggiornamento scientifico con le ultime scoperte su mondo a RNA, RNA non codificante, cinetica enzimatica, sintesi proteica, ruolo delle proteine intrinsecamente disordinate e molto altro;
- la trattazione di sviluppi tecnologici di grande impatto per la ricerca biochimica, quali il sequenziamento del DNA di nuova generazione, l'editing genico con il sistema CRISPR/Cas9, i nuovi database per lo studio del lipidoma;
- esercizi guidati, problemi ambientati nella vita quotidiana ed esercizi contestualizzati in ambito biomedico che favoriscono la comprensione dei risvolti pratici della disciplina.

Inoltre, sono stati raccolti in un nuovo capitolo gli argomenti di biochimica vegetale.

David L. Nelson è professore emerito di Biochimica presso la University of Wisconsin-Madison.
Michael M. Cox è Evelyn M. Mercer Professor di Biochimica presso la University of Wisconsin-Madison.

Le risorse multimediali

online.universita.zanichelli.it/nelson-intro6e
A questo indirizzo sono disponibili le risorse multimediali di complemento al libro. Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su **my.zanichelli.it** inserendo la chiave di attivazione personale contenuta nel libro.

Libro con ebook

Chi acquista il libro può scaricare gratuitamente l'**ebook**, seguendo le istruzioni presenti nel sito. L'ebook si legge con l'applicazione *Booktab Z*, che si scarica gratis da App Store (sistemi operativi Apple) o da Google Play (sistemi operativi Android).

NELSON"COX*INTR BIOC LEHNING 6E LUM
ISBN 978-88-08-72328-4
9 788808 723284
9 0 1 2 3 4 5 6 7 (60F)

www.zanichelli.it