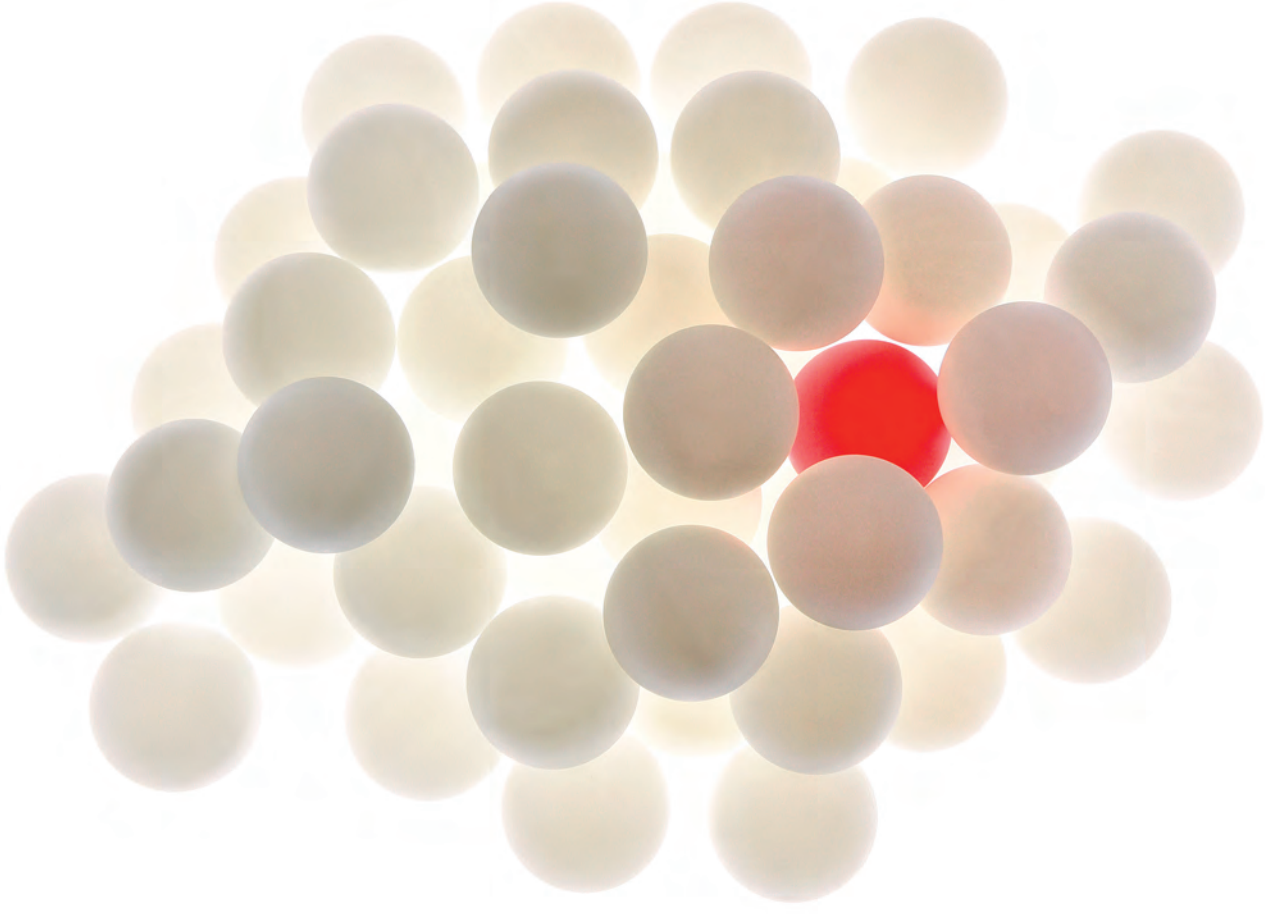
David L. Nelson
Michael M. Cox

I principi di biochimica di Lehninger

Settima edizione italiana a cura di Edon Melloni



BIOCHIMICA

ZANICHELLI

David L. Nelson
Michael M. Cox

I principi di biochimica di Lehninger

Settima 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**

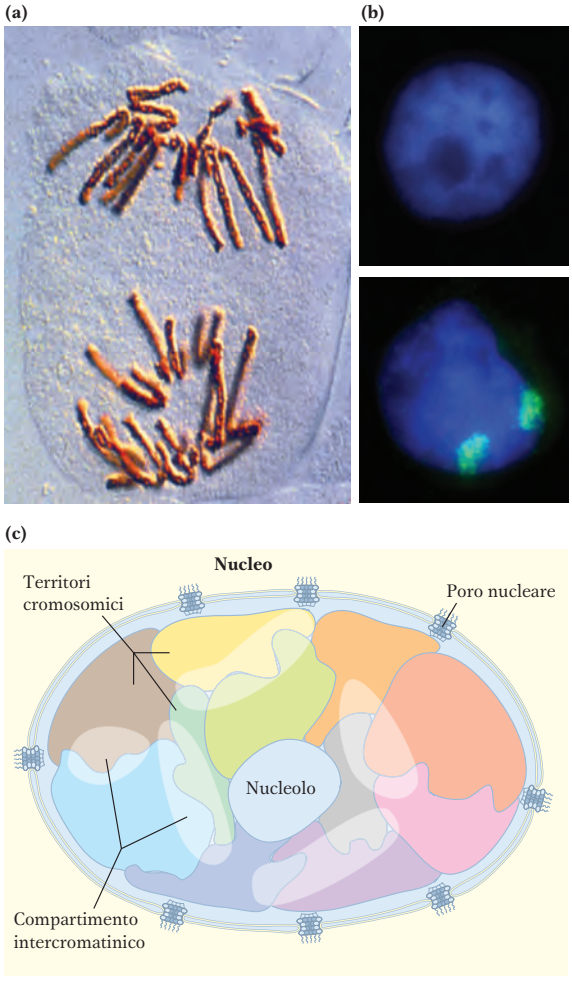
Se sei già registrato, per accedere ai contenuti riservati di altri volumi ti serve solo la relativa chiave di attivazione.

BIOCHIMICA ZANICHELLI

Prefazione

Con l'avvento di tecnologie sempre più precise che forniscono informazioni sui processi molecolari a livello cellulare e dell'organismo, i progressi nel campo della biochimica procedono rapidamente, ponendo sia nuove domande sia nuove sfide. Per esempio uno spliceosoma – uno dei macchinari molecolari più grandi e complessi in una cellula eucariotica, e che solo recentemente è stato sottoposto a una moderna analisi strutturale – è un esempio dei livelli delle nostre conoscenze sulla vita ottenuti attraverso la definizione delle strutture molecolari. Nella cellula tuttavia questo è solo uno dei molti passaggi legati spazialmente e temporalmente a molti altri processi, che devono essere ancora definiti e che forse saranno descritti nelle edizioni future. Il nostro obiettivo in questa settima edizione de *I principi di biochimica di Lehninger*, come sempre, è quello di trovare un equilibrio: inserire le nuove ed entusiasmanti scoperte scientifiche senza rendere il testo sovraccarico per gli studenti. Il criterio principale usato per inserire nel testo una nuova scoperta è che questa aiuti a spiegare un importante principio della biochimica.

In occasione di ogni revisione ci siamo sforzati di mantenere le qualità che hanno reso il testo originale di Lehninger un classico, vale a dire uno stile di scrittura chiaro, spiegazioni dettagliate dei concetti difficili e un'attenta comunicazione agli studenti dei modi in cui la biochimica viene attualmente compresa e praticata. È da circa venticinque anni che lavoriamo insieme a questo testo e abbiamo insegnato insieme la biochimica di base per quasi trenta. Le nostre migliaia di studenti all'Università del Wisconsin a Madison in tutti questi anni sono state una fonte inesauribile di idee su come presentare la biochimica in modi sempre più chiari. Speriamo che questa settima edizione de *I principi di biochimica di Lehninger* sia altrettanto chiara per gli studenti di biochimica in ogni parte del mondo e spinga qualcuno di essi ad amare la biochimica quanto la amiamo noi.



• Organizzazione cromosomica nel nucleo eucariotico

Foto: (a) Pr. G. Giménez-Martín/Science Source. (b) Karen Meaburn e Tom Misteli/National Cancer Institute.

Nuovi orizzonti della scienza

In questa edizione, fra gli argomenti nuovi o notevolmente aggiornati troviamo:

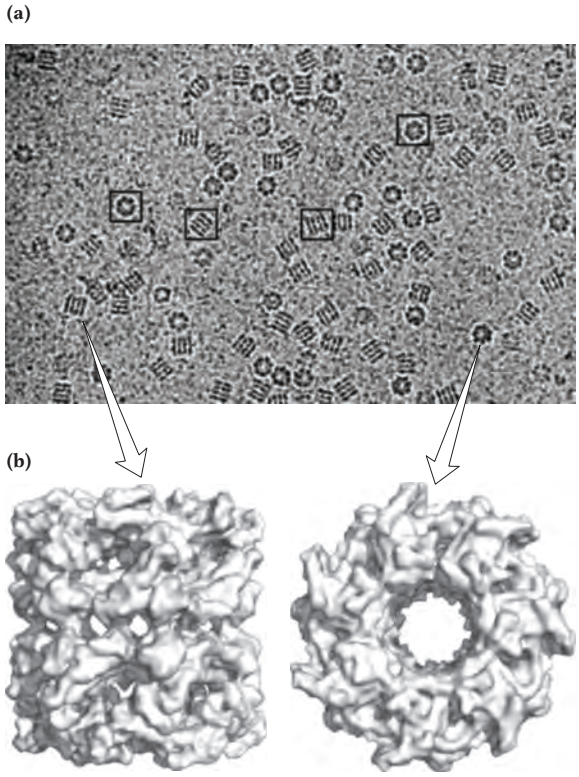
- Le cellule biosintetiche e le malattie genomiche (Capitolo 1)
- I segmenti proteici intrinsecamente disordinati (Capitolo 4) e la loro importanza nella segnalazione (Capitolo 12)
- Lo stato pre-stazionario nella cinetica enzimatica (Capitolo 6)
- L'annotazione genica (Capitolo 9)
- L'editing genico con il sistema CRISPR (Capitolo 9)
- Il trasporto e le dinamiche di membrana (Capitolo 11)
- I molteplici ruoli del NADH (Capitolo 13)
- Il complesso della cellulosa sintasi (Capitolo 20)
- Mediatori specializzati pro-risoluzione (Capitolo 21)
- Ormoni peptidici: incretine e glucosio ematico, irisina ed esercizio fisico (Capitolo 23)
- Territori cromosomici (Capitolo 24)
- Nuovi dettagli sulla replicazione eucariotica del DNA (Capitolo 25)
- "Furto" del cappuccio; struttura dello spliceosoma (Capitolo 26)
- Recupero del ribosoma; aggiornamento sull'editing del DNA (Capitolo 27)
- Nuovi ruoli per gli RNA non codificanti (Capitoli 26, 28)
- Motivi di riconoscimento dell'RNA (Capitolo 28)

Nuovi strumenti e tecnologie

I nuovi strumenti della biologia dei sistemi continuano a trasformare la nostra conoscenza della biochimica. Questi strumenti comprendono nuove tecniche di laboratorio e grandi database pubblici, che sono diventati indispensabili per i ricercatori. Le nuove tecniche che troviamo in questa nuova edizione de *I principi di biochimica di Lehninger* sono:

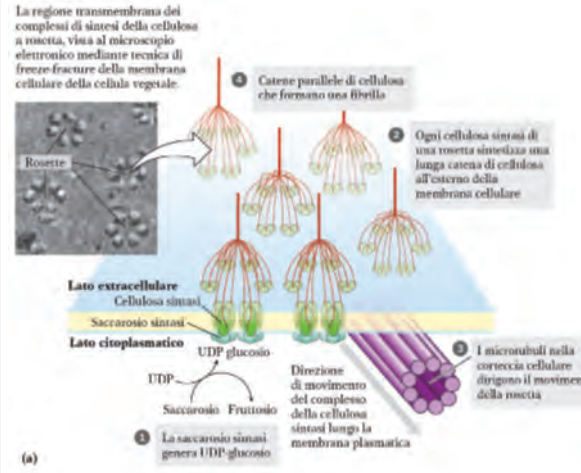
- Il sequenziamento del DNA di nuova generazione ora comprende quello a semiconduttori di ioni (*ion*

© 978-8808-92069-0



• Struttura della proteina chaperone GroEL, determinata mediante crio-EM

Foto: © Alberto Bartesaghi, PhD.



• Modello per la sintesi della cellulosa

Foto: © Dr. Candace H. Haigler, North Carolina State University e Dr. Mark Grimson, Texas Tech University.

torrent) e il sequenziamento real time di singola molecola (SMRT); il testo ora segue la procedura del classico sequenziamento di Sanger (Capitolo 8).

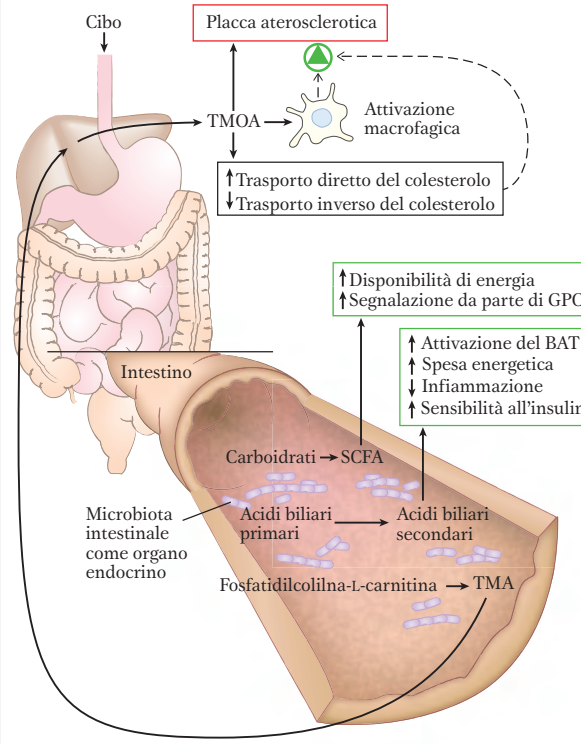
- L'editing genico mediante CRISPR è uno dei molti aggiornamenti nella trattazione della genomica (Capitolo 9).
- Il database LIPID MAPS e il sistema di classificazione dei lipidi sono trattati insieme alla lipidomica (Capitolo 10).
- In un nuovo Box è descritta la microscopia crioelettronica (Capitolo 19).
- Sono descritti il profilo dei ribosomi, usato per determinare quali geni sono tradotti in ciascun momento, e molte tecniche collegate, per illustrare la versatilità e il potere del sequenziamento profondo del DNA (Capitolo 27).
- Le risorse online di dati come NCBI, PDB, SCOP2, KEGG e BLAST, citate nel testo, sono elencate in Appendice per una facile consultazione.

Nuova trattazione del metabolismo delle piante

Tutto ciò che riguarda il metabolismo delle piante è ora unificato in un singolo capitolo, il Capitolo 20, distinto dalla discussione sulla fosforilazione ossidativa nel Capitolo 19. Il Capitolo 20 comprende la sintesi di ATP guidata dalla luce, la fissazione del carbonio, la fotorespirazione, il ciclo del gliossilato, la sintesi di amido e cellulosa, e i meccanismi di regolazione che assicurano l'integrazione di tutte queste attività all'interno della pianta.

Le nuove applicazioni mediche

L'icona che riproduce un caduceo viene usata in tutto il testo per indicare paragrafi che trattano argomenti di interesse medico. In qualità di insegnanti, il nostro obiettivo è di mostrare agli studenti l'importanza della biochimica per quel che riguarda la salute dell'uomo, ma anche del nostro pianeta. Abbiamo così inserito numerosi esempi per meglio definire la relazione tra la biochimica e la medicina e la salute in generale. Ecco alcuni dei nuovi argomenti di carattere medico riportati in questa edizione.



• Effetti sulla salute del metabolismo microbico nell'intestino

- **AGGIORNATO**: lattosio e intolleranza al lattosio (Capitolo 7)
- **NUOVO**: sindrome di Guillain-Barré e gangliosidi (Capitolo 10)
- **NUOVO**: il progetto del riso Golden per prevenire malattie legate a carenza di vitamina A (Capitolo 10)
- **AGGIORNATO**: i trasportatori di resistenza multipla ai farmaci e la loro importanza nella medicina clinica (Capitolo 11)
- **NUOVO**: dettagli sulla fibrosi cistica e sul suo trattamento (Capitolo 11)
- **AGGIORNATO**: il cancro colon-rettale e la sua progressione a più tappe (Capitolo 12)
- **NUOVO**: lo screening dell'acil-carnitina sui neonati per diagnosticare malattie mitocondriali (Capitolo 19)
- **AGGIORNATO**: il metabolismo del colesterolo, la formazione di placche e l'aterosclerosi (Capitolo 21)
- **AGGIORNATO**: la tossicità dell'ammoniaca nel cervello (Capitolo 22)
- **NUOVO**: xenobiotici e interferenti endocrini (Capitolo 23)

Tema speciale: integrazione metabolica, obesità e diabete

L'obesità – con le sue conseguenze mediche, cioè le patologie cardiovascolari e il diabete – sta rapidamente acquistando un carattere epidemico nel mondo industrializzato; per questo motivo abbiamo inserito nel testo nuove informazioni sulle relazioni tra obesità e salute. La trattazione sul diabete è un tema ricorrente nei capitoli sul metabolismo e sul suo controllo; speriamo che questo argomento spinga qualche studente a cercare soluzioni a questa malattia. Alcuni degli argomenti che considerano le relazioni tra metabolismo, obesità e diabete sono:

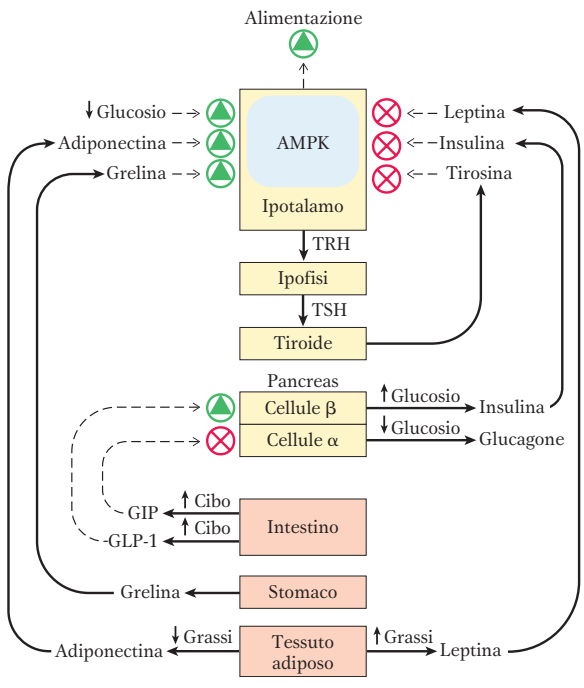
- L'acidosi nel diabete non trattato (Capitolo 2)
- Il ripiegamento proteico non corretto, la deposizione di fibre amiloidi nel pancreas e il diabete (Capitolo 4)
- **AGGIORNATO**: glucosio ematico ed emoglobina glicata nella diagnosi e nel trattamento del diabete (Box 7.1)
- Glicazione avanzata e suoi prodotti (AGE): il loro ruolo nella patologia del diabete avanzato (Box 7.1)
- Trasporto difettoso del glucosio e dell'acqua in due forme di diabete (Box 11.1)
- **NUOVO**: il trasportatore Na^+-glucosio e l'uso di gliflozine nel trattamento del diabete di tipo 2 (Capitolo 11)
- L'assunzione insufficiente di glucosio nel diabete di tipo I (Capitolo 14)
- MODY: una rara forma di diabete (Box 15.3)
- L'iperproduzione di corpi chetonici nel diabete e nel digiuno (Capitolo 17)
- **NUOVO**: la degradazione degli amminoacidi, il metilgliossilato come fattore che contribuisce al diabete di tipo 2 (Capitolo 18)
- Una rara forma di diabete deriva da difetti nei mitocondri delle cellule β-pancreatiche (Capitolo 19)
- La gliceroneogenesi stimolata dal tiazolidinedione nel diabete di tipo 2 (Capitolo 21)
- Il ruolo dell'insulina nel contrastare l'iperglicemia (Capitolo 23)
- La secrezione di insulina da parte delle cellule β-pancreatiche in risposta a variazioni di glicemia (Capitolo 23)
- Scoperta e purificazione dell'insulina (Box 23.1)
- **NUOVO**: la proteina chinasi attivata dall'AMP nell'ipotalamo come integrazione di segnali ormonali prodotti da intestino, muscolo e tessuto adiposo (Capitolo 23)
- **AGGIORNATO**: il ruolo di mTORC1 nella regolazione della crescita cellulare (Capitolo 23)
- **NUOVO**: i tessuti adiposi bruni e beige come tessuti termogenici (Capitolo 23)
- **NUOVO**: l'esercizio fisico, la stimolazione del rilascio di irisina e la perdita di peso (Capitolo 23)
- **NUOVO**: il comportamento alimentare a breve termine influenzato da grelina, $PYY_{3\text{-}36}$ e cannabinoidi (Capitolo 23)
- **NUOVO**: il ruolo dei batteri simbionti nell'intestino e la loro influenza sul metabolismo energetico e l'adipogenesi (Capitolo 23)
- Insensibilità tissutale all'insulina nel diabete di tipo 2
- **AGGIORNATO**: controllo del diabete di tipo 2 con dieta, esercizio fisico, farmaci e chirurgia (Capitolo 23)

Tema speciale: l'evoluzione

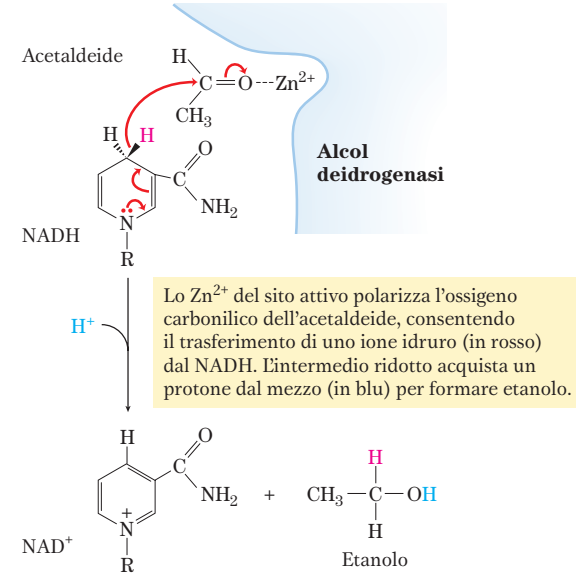
Ogniqualvolta un biochimico studia una via di sviluppo nei nematodi, egli identifica le parti chiave di un sito attivo di un enzima determinando quali regioni sono conservate nelle varie specie, attraverso la ricerca del gene che si trova alla base di una patologia genetica umana. Questo ricercatore, o ricercatrice, sta in effetti sfruttando la teoria evoluzionistica. Gli enti che finanziano la ricerca sostengono il lavoro che viene svolto sui nematodi poiché sono ben consapevoli del fatto che gli approfondimenti e le nuove scoperte in tale campo di investigazione saranno molto importanti e pertinenti anche per gli esseri umani. La conservazione dei residui amminoacidici all'interno del sito attivo di un enzima permette di ricostruire la storia condivisa di ciascun organismo presente sul pianeta. Molto spesso la ricerca di un gene che provoca una patologia è un esercizio filogenetico molto sofisticato. L'evoluzione è quindi fondamentale per la nostra disciplina. Alcune delle sezioni che trattano la biochimica da punto di vista evolutivo sono:

- Variazioni nelle informazioni ereditarie che permettono l'evoluzione (Capitolo 1)
- Origini delle biomolecole nell'evoluzione chimica (Capitolo 1)
- L'RNA e i precursori dell'RNA come primi geni e catalizzatori (Capitoli 1 e 26)
- Tappe dell'evoluzione biologica (Capitolo 1)
- Utilizzo di fonti energetiche inorganiche da parte delle prime cellule (Capitolo 1)
- Evoluzione degli eucarioti dalle cellule più semplici (teoria dell'endosimbiosi) (Capitoli 1, 19, 20)
- Sequenze proteiche e alberi evolutivi (Capitolo 3)
- Ruolo della teoria evolutiva nei confronti fra le strutture proteiche (Capitolo 4)
- Evoluzione della resistenza agli antibiotici nei batteri (Capitolo 6)

© 978-8808-92069-0



• Regolazione del comportamento alimentare



• Meccanismi di reazione dell'alcol deidrogenasi

- Spiegazione evolutiva del perché i nucleotidi adeninici siano componenti di vari coenzimi (Capitolo 8)
- Genomica comparativa ed evoluzione umana (Capitolo 9)
- Uso della genomica per comprendere l'antenato dell'uomo di Neanderthal (Box 9.3)
- Relazioni evolutive tra le ATPasi di tipo V e di tipo F (Capitolo 11)
- Caratteristiche universali dei sistemi GPCR (Capitolo 12)
- Divergenze evolutive degli enzimi della β ossidazione (Capitolo 17)
- Evoluzione della fotosintesi ossigenica (Capitolo 20)
- NUOVO: presenza di organuli, incluso il nucleo, nei batteri planctomiceti (Box 22.1)
- Ruolo dei trasposoni nell'evoluzione del sistema immunitario (Capitolo 25)
- Origini evolutive comuni di trasposoni, retrovirus e introni (Capitolo 26)
- Una solida argomentazione dell'ipotesi del mondo a RNA (Capitolo 26)
- Variazioni naturali nel codice genetico: eccezioni che confermano la regola (Box 27.1)
- Espansione naturale e sperimentale del codice genetico (Box 27.2)
- Geni regolatori nello sviluppo e nella speciazione (Box 28.1)

Le caratteristiche didattiche de *I principi di biochimica di Lehninger*

Gli studenti che incontrano la biochimica per la prima volta hanno spesso difficoltà con i due aspetti chiave del corso: affrontare i problemi quantitativi e applicare ciò che hanno imparato nel corso di chimica organica per comprendere la biochimica. Quegli stessi studenti devono imparare anche un linguaggio nuovo e complesso, basato su convenzioni che spesso non sono state esplicitate. Per aiutare gli studenti ad affrontare in modo positivo questi problemi abbiamo fornito i seguenti aiuti allo studio.

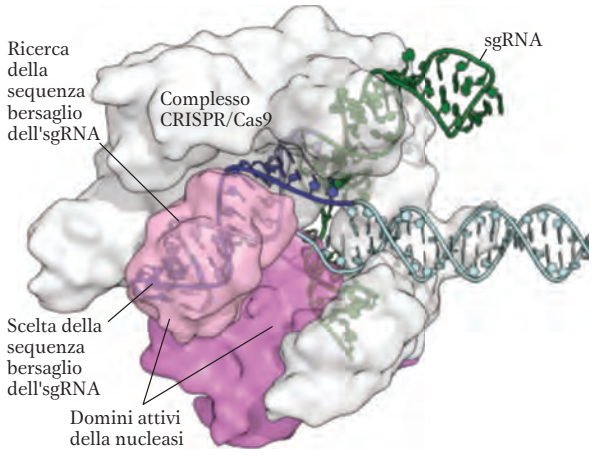
Focalizzazione sulla logica chimica

- La Sezione 13.2, ***Logica chimica e reazioni biochimiche comuni***, analizza i tipi più comuni di reazioni biochimiche alla base delle reazioni metaboliche, aiutando gli studenti a collegare la chimica organica alla biochimica.
- Le **figure di logica chimica** mettono in evidenza la conservazione del meccanismo e illustrano gli aspetti che rendono più semplice la comprensione delle vie metaboliche. Le figure della logica chimica vengono fornite per ognuna delle vie metaboliche centrali, comprese la glicolisi (Figura 14.3), il ciclo dell'acido citrico (Figura 16.7) e l'ossidazione degli acidi grassi (Figura 17.9).
- Le **figure dei meccanismi d'azione** mettono in risalto le sequenze di tappe al fine di aiutare gli studenti a comprendere i processi delle reazioni. Queste figure utilizzano un insieme omogeneo di convenzioni introdotte e spiegate in dettaglio a livello del primo meccanismo enzimatico incontrato (la chimotripsina, Figura 6.23).

Immagini chiare

- **Versioni più chiare delle figure classiche**, più facili da interpretare e da memorizzare.
- Sono state create delle **strutture molecolari** specifiche per questo libro, usando forme e schemi di colori che abbiano una coerenza interna.

- Le figure con **tappe numerate** aiutano a spiegare processi complessi.
- Le **figure riassuntive** aiutano lo studente a tenere a mente il quadro generale mentre impara i dettagli.



• Struttura di CRISPR/Cas9

Strumenti per la risoluzione dei problemi

- Gli **esercizi svolti** presenti all'interno del testo aiutano gli studenti a migliorare le loro capacità nel risolvere problemi quantitativi guidandoli nell'utilizzo di alcune equazioni piuttosto complicate.
- Gli oltre **600 problemi alla fine dei capitoli** danno agli studenti l'opportunità di mettere in pratica ciò che hanno appena studiato.
- I **problemi sull'analisi dei dati** (uno alla fine di ogni capitolo), forniti da Brian White dell'Università del Massachusetts a Boston, stimolano gli studenti a sintetizzare ciò che hanno imparato e ad applicare le loro conoscenze all'interpretazione dei risultati presenti in letteratura scientifica.

Convenzioni importanti

Molte delle convenzioni necessarie alla comprensione degli argomenti e della letteratura in biochimica sono state distribuite nel testo e poste maggiormente in evidenza. Queste **convenzioni importanti** comprendono esposizioni chiare di ipotesi e convenzioni che spesso si dà per scontato che gli studenti possano intuire anche senza una spiegazione diretta (per esempio, le sequenze dei peptidi sono scritte dall'estremità amminica verso quella carbossilica, da sinistra a destra; le sequenze nucleotidiche sono scritte dall'estremità 5′ a quella 3′, da sinistra a destra).

Le risorse multimediali

All'indirizzo **online.universita.zanichelli.it/nelson-7e** 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

CAPITOLO 1
Fondamenti di biochimica

1.1 Fondamenti di biologia cellulare 2
Le cellule sono le unità strutturali e funzionali di tutti gli organismi viventi 3
Le dimensioni cellulari sono limitate dalla diffusione 3
Gli organismi viventi derivano da tre distinti domini 4
Gli organismi si differenziano in base alle fonti di energia e ai precursori biosintetici 5
Le cellule dei batteri e degli archea presentano alcune caratteristiche comuni e si differenziano per altre 6
Le cellule eucariotiche possiedono organelli circondati da una membrana che possono essere isolati 7
Il citoplasma viene organizzato dal citoscheletro ed è molto dinamico 7
Le cellule producono strutture sopramolecolari 10
Gli studi *in vitro* possono non rilevare le interazioni tra le molecole 11

1.2 Fondamenti di chimica 12
Le biomolecole sono composti del carbonio con vari gruppi funzionali 12
Le cellule contengono un assortimento universale di piccole molecole 13
Le macromolecole sono i principali costituenti cellulari 14

BOX 1.1 Il peso molecolare, la massa molecolare e le loro unità di misura corrette 15
La struttura tridimensionale può essere descritta in termini di configurazione e conformazione 16
Le interazioni tra le biomolecole sono stereospecifiche 18

BOX 1.2 Louis Pasteur e l'attività ottica: *in vino, veritas* 19

1.3 Fondamenti di fisica 21
Gli organismi viventi si trovano in uno stato stazionario dinamico, mai in equilibrio con l'ambiente circostante 21
Gli organismi trasformano l'energia e la materia ottenuta dall'ambiente 21

BOX 1.3 Entropia: i vantaggi di essere disorganizzati 22
Il flusso degli elettroni fornisce energia agli organismi 23
Per creare e mantenere l'ordine sono necessari lavoro ed energia 23
L'accoppiamento energetico collega le reazioni biologiche 24
I valori di K_{eq} e il $\Delta G°$ sono una misura della tendenza di una reazione a procedere spontaneamente 25
Gli enzimi promuovono sequenze di reazioni chimiche 27
Il metabolismo è regolato per mantenere bilanciati gli intermedi e ottenere la massima economia 28

1.4 Fondamenti di genetica 30
La continuità genetica dipende da singole molecole di DNA 30
La struttura del DNA consente la sua replicazione e la sua riparazione con fedeltà quasi assoluta 31
La sequenza lineare del DNA codifica proteine con strutture tridimensionali 31

1.5 Fondamenti di biologia dell'evoluzione 32
Le variazioni nelle istruzioni ereditarie sono alla base dell'evoluzione 32
Le biomolecole si sono formate per evoluzione chimica 33
Le molecole di RNA o i loro precursori potrebbero essere stati i primi geni e i primi catalizzatori 34
L'evoluzione biologica è iniziata più di tre miliardi e mezzo di anni fa 35
La prima cellula probabilmente utilizzò combustibili inorganici 36
Le cellule eucariotiche si sono evolute da precursori più semplici in diverse tappe 36
L'anatomia molecolare rivela le relazioni evolutive 37
La genomica funzionale permette di localizzare i geni associati a specifici processi cellulari 39
Il confronto fra i diversi genomi ha un notevole impatto nella biologia umana e nella medicina 39

Termini chiave 40

Problemi 40

PARTE 1
Struttura e catalisi 45

CAPITOLO 2
L'acqua

2.1 Interazioni deboli nei sistemi acquosi 47
I legami idrogeno conferiscono all'acqua proprietà insolite 47
L'acqua forma legami idrogeno con i soluti polari 49
L'acqua interagisce elettrostaticamente con i soluti carichi 50
Quando le sostanze cristalline si sciolgono l'entropia aumenta 50
I gas non polari sono poco solubili in acqua 51
I composti non polari causano variazioni energeticamente non favorevoli nella struttura dell'acqua 51
Le interazioni di van der Waals sono attrazioni interatomiche deboli 53
Le interazioni deboli sono fondamentali per la struttura e la funzione delle macromolecole 53
I soluti influenzano le proprietà colligative delle soluzioni acquose 55

2.2 Ionizzazione dell'acqua, degli acidi deboli e delle basi deboli 58
L'acqua pura è poco ionizzata 58
La ionizzazione dell'acqua è espressa da una costante di equilibrio 59
La scala del pH indica le concentrazioni degli ioni H^+ e OH^- 60
Gli acidi e le basi deboli hanno costanti di dissociazione caratteristiche 61
Dalle curve di titolazione degli acidi deboli si può risalire al valore dei pK_a 62

2.3 Sistemi tampone contro le variazioni di pH nei sistemi biologici 63
I tamponi sono miscele di acidi deboli e delle loro basi coniugate 63
L'equazione di Henderson-Hasselbalch mette in relazione tra loro il pH, il pK_a e la concentrazione della soluzione tampone 64
Gli acidi o le basi deboli si oppongono nelle cellule e nei tessuti alle variazioni di pH 65
Il diabete non trattato provoca una grave acidosi 67
BOX 2.1 MEDICINA **Essere cavia di se stessi (non provate questo esperimento a casa!)** 68
2.4 L'acqua come reagente 69
2.5 L'ambiente acquoso è adatto alla vita 69
Termini chiave 70
Problemi 70

CAPITOLO 3
Amminoacidi, peptidi e proteine

3.1 Gli amminoacidi 76
Gli amminoacidi hanno proprietà strutturali comuni 76
I residui amminoacidici delle proteine sono tutti stereoisomeri L 78
Gli amminoacidi possono essere classificati in base al loro gruppo R 78
BOX 3.1 METODI **Assorbimento della luce da parte delle molecole: la legge di Lambert-Beer** 80
Gli amminoacidi non comuni possono avere delle funzioni importanti 81
Gli amminoacidi possono comportarsi da acidi e da basi 81
Gli amminoacidi hanno curve di titolazione caratteristiche 82
Dalle curve di titolazione è possibile prevedere la carica elettrica degli amminoacidi 84
Gli amminoacidi differiscono per le loro proprietà acido-base 84
3.2 I peptidi e le proteine 85
I peptidi sono catene di amminoacidi 85
I peptidi possono essere distinti in base alla loro capacità di ionizzazione 86
I peptidi biologicamente attivi e i polipeptidi hanno dimensioni e composizioni molto variabili 87
Alcune proteine contengono gruppi chimici diversi dagli amminoacidi 88
3.3 Lavorare con le proteine 89
Le proteine possono essere separate e purificate 89
Le proteine possono essere separate e caratterizzate mediante elettroforesi 92
Anche le proteine non separate possono essere quantificate 95
3.4 Struttura delle proteine: struttura primaria 96
La funzione delle proteine dipende dalla loro struttura primaria 96
Sono state determinate le sequenze amminoacidiche di milioni di proteine 97
La chimica delle proteine sfrutta metodologie che derivano dalle tecniche classiche di sequenziamento dei polipeptidi 98
La spettrometria di massa offre un metodo alternativo per determinare le sequenze amminoacidiche 101
Piccoli peptidi e proteine possono essere sintetizzati con metodi chimici 103
Dalle sequenze amminoacidiche si possono ricavare importanti informazioni biochimiche 103
Le sequenze proteiche possono far luce sulla storia della vita sulla Terra 105
BOX 3.2 Sequenze consenso e sequenze logo 105
Termini chiave 109
Problemi 109

CAPITOLO 4
Struttura tridimensionale delle proteine

4.1 Uno sguardo alla struttura delle proteine 115
La conformazione delle proteine è stabilizzata da interazioni deboli 116
Il legame peptidico è rigido e planare 117
4.2 Struttura secondaria delle proteine 120
L'α elica è una struttura secondaria comune 120
BOX 4.1 METODI **Come distinguere l'elica destrorsa da quella sinistrorsa** 121
La sequenza amminoacidica influenza la stabilità dell'α elica 121
La conformazione β organizza le catene polipeptidiche in foglietti 123
I ripiegamenti β sono frequenti nelle proteine 123
Le strutture secondarie comuni hanno caratteristici angoli diedrici 123
Le strutture secondarie comuni possono essere evidenziate mediante la tecnica del dicroismo circolare 125
4.3 Struttura terziaria e quaternaria delle proteine 125
Le proteine fibrose sono adattate a ruoli strutturali 125
BOX 4.2 La permanente è un'operazione di ingegneria biochimica 127
BOX 4.3 MEDICINA **La ragione per cui marinai, esploratori e studenti dovrebbero nutrirsi con frutta e verdura fresche** 128
Nelle proteine globulari la diversità strutturale riflette la diversità funzionale 130
La mioglobina ha rappresentato il primo esempio della complessità strutturale delle proteine globulari 131
BOX 4.4 La Banca dati delle proteine 132
BOX 4.5 METODI **Come determinare la struttura tridimensionale di una proteina** 133
Le proteine globulari hanno varie strutture terziarie 136
Alcune proteine o alcuni segmenti di proteine sono intrinsecamente disordinati 138
I motivi proteici vengono usati per classificare le strutture delle proteine 139
La struttura quaternaria comprende strutture proteiche che vanno dai dimeri a complessi molto più grandi 140
4.4 Denaturazione e ripiegamento delle proteine 142
La perdita della struttura provoca la perdita della funzione delle proteine 143

© 978-8808-92069-0

La sequenza degli amminoacidi determina la struttura terziaria 144
I polipeptidi si ripiegano rapidamente secondo un processo a tappe 145
Il ripiegamento di alcune proteine è un processo assistito 147
I difetti nell'avvolgimento delle proteine sono la base molecolare di un vasto numero di malattie genetiche 149
BOX 4.6 MEDICINA **Morte per ripiegamento non corretto: le malattie da prione** 151
Termini chiave 152
Problemi 153

CAPITOLO 5
La funzione delle proteine

5.1 Legame reversibile di una proteina con un ligando: le proteine che legano l'ossigeno 158
L'ossigeno si lega al gruppo prostetico eme 158
Le globine sono una famiglia di proteine che legano l'ossigeno 159
La mioglobina ha un solo sito di legame per l'ossigeno 159
Le interazioni proteina-ligando possono essere descritte quantitativamente 160
Il meccanismo di legame dei ligandi dipende dalla struttura delle proteine 162
L'emoglobina trasporta l'ossigeno nel sangue 163
Le subunità dell'emoglobina sono strutturalmente simili alla mioglobina 163
Il legame dell'ossigeno provoca una variazione strutturale nell'emoglobina 164
L'emoglobina lega l'ossigeno con un meccanismo cooperativo 165
Il legame cooperativo di un ligando può essere descritto quantitativamente 166
BOX 5.1 MEDICINA **Il monossido di carbonio: un assassino furtivo** 168
Il legame cooperativo può essere descritto da due modelli 169
L'emoglobina trasporta anche H^+ e CO_2 169
Il legame dell'ossigeno all'emoglobina è regolato dal 2,3-bisfosfoglicerato 171
L'anemia a cellule falciformi è una malattia delle molecole emoglobiniche 172
5.2 Interazioni complementari tra proteine e ligandi: il sistema immunitario e le immunoglobuline 174
La risposta immunitaria utilizza una serie di cellule e proteine specializzate 174
Gli anticorpi hanno due siti identici per il legame dell'antigene 175
Gli anticorpi si legano saldamente e specificamente agli antigeni 177
Molte importanti tecniche analitiche si basano sulle interazioni antigene-anticorpo 178
5.3 Interazioni tra proteine modulate dall'energia chimica: actina, miosina e motori molecolari 179
Le principali proteine del muscolo sono l'actina e la miosina 179
Altre proteine organizzano i filamenti spessi e i filamenti sottili in strutture ordinate 180
I filamenti spessi di miosina scorrono lungo i filamenti sottili di actina 182
Termini chiave 184
Problemi 184

CAPITOLO 6
Gli enzimi

6.1 Introduzione agli enzimi 189
La maggior parte degli enzimi è costituita da proteine 190
Gli enzimi sono classificati in base alle reazioni che catalizzano 190
6.2 Come lavorano gli enzimi 191
Gli enzimi modificano la velocità delle reazioni, non gli equilibri 192
La velocità e gli equilibri delle reazioni hanno precise definizioni termodinamiche 194
Il potere catalitico e la specificità degli enzimi dipendono da un limitato numero di principi 194
Le interazioni deboli tra l'enzima e il substrato diventano ottimali nello stato di transizione 195
L'energia di legame contribuisce alla specificità della reazione e alla catalisi 197
Specifici gruppi catalitici contribuiscono alla catalisi 199
6.3 La cinetica enzimatica, un approccio alla comprensione del meccanismo di azione degli enzimi 200
La concentrazione del substrato modifica la velocità delle reazioni catalizzate dagli enzimi 201
La relazione tra concentrazione del substrato e velocità della reazione enzimatica può essere espressa in modo quantitativo 202
I parametri cinetici possono essere utilizzati per confrontare le attività degli enzimi 203
BOX 6.1 Trasformazioni dell'equazione di Michaelis-Menten: il grafico dei doppi reciproci 204
Molti enzimi catalizzano reazioni a due o più substrati 206
L'attività enzimatica dipende dal pH 207
La cinetica dello stato pre-stazionario può fornire informazioni sulle specifiche tappe della reazione 208
Gli enzimi possono essere soggetti a inibizione reversibile o irreversibile 209
BOX 6.2 Indagini cinetiche per identificare i meccanismi di inibizione 211
BOX 6.3 MEDICINA **Cura della malattia del sonno africana basata sul principio del "cavallo di Troia" biochimico** 213
6.4 Esempi di reazioni enzimatiche 215
Il meccanismo d'azione della chimotripsina comporta l'acilazione e la deacilazione di un residuo di serina 216
La comprensione dei meccanismi d'azione delle proteasi porta allo sviluppo di nuovi trattamenti delle infezioni da HIV 220
L'esochinasi va incontro all'adattamento indotto, a seguito del legame del substrato 221

Il meccanismo di reazione dell'enolasi richiede ioni metallici 222
Il lisozima utilizza due reazioni successive di spostamento nucleofilico 222
La comprensione del meccanismo d'azione degli enzimi può avere importanti risvolti in medicina 226
6.5 Enzimi regolatori 228
Gli enzimi allosterici vanno incontro a variazioni conformazionali in risposta al legame dei modulatori 228
Le proprietà cinetiche degli enzimi allosterici non seguono il comportamento descritto dalla cinetica di Michaelis-Menten 229
Alcuni enzimi sono regolati da modificazioni covalenti reversibili 230
I gruppi fosforici modificano la struttura e l'attività catalitica degli enzimi 231
Le fosforilazioni multiple permettono un accurato controllo della regolazione 232
Alcuni enzimi e altre proteine sono regolati per scissione proteolitica di un precursore enzimatico 234
Una cascata di zimogeni attivati per via proteolitica porta alla coagulazione sanguigna 234
Alcuni enzimi regolatori utilizzano meccanismi di regolazione diversi 237
Termini chiave 238
Problemi 239

CAPITOLO 7
Carboidrati e glicobiologia

7.1 Monosaccaridi e disaccaridi 245
Le due famiglie dei monosaccaridi: gli aldosi e i chetosi 246
I monosaccaridi hanno centri asimmetrici 246
I comuni monosaccaridi hanno strutture cicliche 247
Gli organismi contengono una grande varietà di derivati degli esosi 251
I monosaccaridi sono agenti riducenti 251
BOX 7.1 MEDICINA **Determinazione della concentrazione di glucosio nel sangue (glicemia) nella diagnosi e trattamento del diabete** 252
I disaccaridi contengono un legame glicosidico 254
BOX 7.2 Lo zucchero è dolce, e lo sono anche... poche altre cose 256
7.2 Polisaccaridi 257
Alcuni omopolisaccaridi rappresentano una forma di riserva di combustibile 258
Alcuni polisaccaridi hanno ruoli strutturali 259
Fattori sterici e legami idrogeno influenzano il ripiegamento dei polisaccaridi 261
Le pareti cellulari dei batteri e delle alghe contengono eteropolisaccaridi strutturali 262
I glicosamminoglicani sono eteropolisaccaridi della matrice extracellulare 263
7.3 Glicoconiugati: proteoglicani, glicoproteine e glicosfingolipidi 265
I proteoglicani sono macromolecole della superficie cellulare e della matrice extracellulare contenenti glicosamminoglicani 266
BOX 7.3 MEDICINA **Difetti nella sintesi o nella degradazione dei glicosamminoglicani solfati possono causare gravi malattie nell'uomo** 269
Le glicoproteine hanno oligosaccaridi legati covalentemente 269
I glicolipidi e i lipopolisaccaridi sono componenti delle membrane 271
7.4 I carboidrati come molecole informazionali: il codice saccaridico 272
Le lectine sono proteine che leggono il codice saccaridico e mediano molti processi biologici 272
Le interazioni lectine-carboidrati sono altamente specifiche e spesso polivalenti 275
7.5 Lavorare con i carboidrati 277
Termini chiave 279
Problemi 280

CAPITOLO 8
Nucleotidi e acidi nucleici

8.1 Alcune nozioni di base 285
I nucleotidi e gli acidi nucleici contengono basi azotate e pentosi 285
Nelle catene degli acidi nucleici i nucleotidi sono uniti da legami fosfodiestere 288
Le proprietà delle basi dei nucleotidi determinano la struttura tridimensionale degli acidi nucleici 290
8.2 Struttura degli acidi nucleici 291
Il DNA è una doppia elica in cui viene conservata l'informazione genetica 291
Il DNA può avere forme tridimensionali diverse 294
Alcune sequenze del DNA adottano strutture insolite 295
Gli RNA messaggeri codificano le catene polipeptidiche 296
Molti RNA hanno strutture tridimensionali più complesse 298
8.3 Chimica degli acidi nucleici 301
La doppia elica del DNA e dell'RNA può essere denaturata 301
I nucleotidi e gli acidi nucleici vanno incontro a trasformazioni non enzimatiche 303
Alcune basi del DNA vengono metilate 305
La sintesi chimica del DNA è stata automatizzata 306
Le sequenze dei geni possono essere amplificate utilizzando la reazione a catena della polimerasi 306
È possibile determinare la sequenza di lunghi tratti di DNA 308
BOX 8.1 Un'arma potente per la medicina forense 310
Le tecnologie per il sequenziamento del DNA stanno progredendo rapidamente 312
8.4 Altre funzioni dei nucleotidi 317
I nucleotidi trasportano energia chimica nella cellula 317
I nucleotidi adenilici fanno parte di molti cofattori enzimatici 318
Alcuni nucleotidi agiscono da molecole regolatrici 318
I nucleotidi adeninici agiscono anche come molecole di segnale 319
Termini chiave 320
Problemi 320

© 978-8808-92069-0

CAPITOLO 9
Tecnologie basate sull'informazione contenuta nel DNA

9.1 Lo studio dei geni e dei loro prodotti 326
I geni possono essere isolati tramite il clonaggio del DNA 326
Le endonucleasi di restrizione e le DNA ligasi permettono di ottenere il DNA ricombinante 327
I vettori di clonaggio permettono l'amplificazione dei segmenti di DNA inseriti 330
I geni clonati possono essere espressi per amplificare la produzione delle proteine 333
Per esprimere le proteine ricombinanti si utilizzano molti sistemi diversi 334
Alterazioni nei geni clonati producono proteine modificate 337
Le etichette terminali forniscono i siti di legame nella purificazione per affinità 338
La reazione a catena della polimerasi può essere adattata per un opportuno clonaggio 340
9.2 Utilizzo dei metodi basati sul DNA per comprendere la funzione delle proteine 341
Le librerie di DNA sono raccolte specializzate di informazioni genetiche 341
Le relazioni tra le sequenze o le strutture forniscono informazioni sulla funzione delle proteine 342
Le proteine di fusione e l'immunofluorescenza possono far localizzare le proteine all'interno delle cellule 343
L'identificazione delle interazioni proteina-proteina può contribuire a definire la funzione delle proteine 344
I DNA microarray rivelano partner di espressione dell'RNA e forniscono anche altre informazioni 347
L'inattivazione o la modificazione di un gene con CRISPR può rivelare la funzione di un gene 348
9.3 La genomica e la storia degli esseri umani 351
L'annotazione fornisce una descrizione del genoma 351
BOX 9.1 MEDICINA **Medicina genomica personalizzata** 352
Il genoma umano contiene molti tipi di sequenze 353
Il sequenziamento del genoma ci informa sulla natura umana 355
La comparazione dei genomi aiuta a localizzare i geni coinvolti in una patologia 357
Il sequenziamento del genoma ci dà informazioni sul nostro passato e ci fornisce delle opportunità per il nostro futuro 360
BOX 9.2 Riuscire a conoscere un parente prossimo dell'umanità 361
Termini chiave 363
Problemi 363

CAPITOLO 10
I lipidi

10.1 I lipidi di riserva 367
Gli acidi grassi sono derivati degli idrocarburi 367
I triacilgliceroli sono esteri degli acidi grassi del glicerolo 369
I triacilgliceroli sono una riserva energetica e fungono da isolamento termico 370
L'idrogenazione parziale degli oli con la cottura migliora la loro stabilità ma produce acidi grassi con effetti dannosi per la salute 371
Le cere fungono da riserve energetiche e da idrorepellenti 371
10.2 I lipidi strutturali delle membrane 372
I glicerofosfolipidi sono derivati dell'acido fosfatidico 373
Alcuni glicerofosfolipidi hanno acidi grassi legati tramite legami etere 374
I cloroplasti contengono galattolipidi e solfolipidi 375
Gli archea contengono lipidi di membrana peculiari 375
Gli sfingolipidi sono derivati della sfingosina 376
Gli sfingolipidi sulla superficie cellulare servono come siti per il riconoscimento biologico 377
I fosfolipidi e gli sfingolipidi vengono degradati nei lisosomi 378
Gli steroli sono formati da quattro anelli carboniosi fusi 378
BOX 10.1 MEDICINA **Alcune malattie ereditarie dell'uomo derivano da un accumulo anormale di lipidi di membrana nei tessuti** 379
10.3 I lipidi come segnali, cofattori e pigmenti 380
Il fosfatidilinositolo e i derivati della sfingosina agiscono da segnali intracellulari 380
Gli eicosanoidi trasferiscono il messaggio alle cellule vicine 381
Gli ormoni steroidei trasmettono messaggi da un tessuto all'altro 382
Le piante vascolari producono migliaia di segnali volatili 382
Le vitamine A e D sono precursori ormonali 383
Le vitamine E e K e i chinoni lipidici sono cofattori delle reazioni di ossidoriduzione 385
I dolicoli attivano i precursori degli zuccheri per le biosintesi 386
Molti pigmenti naturali sono dieni lipidici coniugati 386
I polichetidi sono prodotti naturali che hanno attività biologiche 386
10.4 Lavorare con i lipidi 387
L'estrazione dei lipidi richiede solventi organici 388
La cromatografia per assorbimento separa i lipidi in base alla loro polarità 388
La gas cromatografia separa miscele di derivati lipidici volatili 389
L'idrolisi specifica aiuta a determinare la struttura dei lipidi 389
La spettrometria di massa rivela la struttura completa dei lipidi 389
La lipidomica cerca di classificare tutti i lipidi e di identificare le loro funzioni 389
Termini chiave 391
Problemi 391

CAPITOLO 11
Membrane biologiche e trasporto

11.1 La composizione e l'architettura delle membrane 396
Ogni tipo di membrana ha una composizione in lipidi e proteine caratteristica 396

Tutte le membrane biologiche hanno alcune proprietà fondamentali in comune 397
Il doppio strato lipidico è l'elemento strutturale di base delle membrane 397
Si possono distinguere tre tipi di proteine di membrana, che differiscono tra loro per il modo in cui sono associate alla membrana 399
Molte proteine integrali di membrana attraversano completamente il doppio strato lipidico 400
Le regioni idrofobiche delle proteine integrali di membrana si associano ai lipidi di membrana 401
La topologia delle proteine integrali di membrana spesso può essere prevista in base alla sequenza amminoacidica 402
I lipidi legati covalentemente funzionano da ancore idrofobiche per le proteine di membrana 404
Le proteine anfipatiche si associano reversibilmente alla membrana 404

11.2 Dinamica delle membrane 406
I gruppi acilici dell'interno del doppio strato possono essere disposti in vari gradi di ordine 406
Il movimento dei lipidi attraverso il doppio strato deve essere catalizzato 407
I lipidi e le proteine si spostano lateralmente nel doppio strato 408
Gli sfingolipidi e il colesterolo si associano per formare degli agglomerati detti zattere lipidiche 409
Le curvature e la fusione della membrana sono fondamentali per molti processi biologici 410
Le proteine integrali della membrana plasmatica intervengono nei processi di adesione superficiale, di segnalazione e in altri processi cellulari 413

11.3 Trasporto di soluti attraverso le membrane 414
Il trasporto può essere passivo o attivo 414
I trasportatori e i canali ionici hanno proprietà strutturali simili ma meccanismi diversi 415
Il trasportatore del glucosio degli eritrociti media un trasporto passivo 416

BOX 11.1 MEDICINA **In due forme di diabete vi è un trasporto difettoso di glucosio e di acqua** 419
Lo scambiatore cloruro-bicarbonato catalizza il cotrasporto elettroneutrale degli anioni attraverso la membrana plasmatica 420
Il trasporto attivo trasferisce un soluto contro gradiente di concentrazione o contro gradiente elettrochimico 421
Le ATPasi di tipo P vengono fosforilate durante i loro cicli catalitici 422
Le ATPasi di tipo V ed F sono pompe protoniche guidate dall'ATP 425
I trasportatori ABC usano l'ATP per il trasporto attivo di una grande varietà di substrati 426

BOX 11.2 MEDICINA **Un canale ionico difettoso causa la fibrosi cistica** 427
I gradienti ionici forniscono l'energia per il trasporto attivo secondario 429
Le acquaporine formano canali transmembrana idrofilici per il passaggio dell'acqua 432
I canali ionici selettivi permettono il movimento veloce degli ioni attraverso la membrana 434
La funzione dei canali ionici può essere misurata elettricamente 434
La struttura del canale per il K^+ spiega le basi molecolari della sua specificità 434
I canali ionici controllati dal voltaggio sono essenziali per le funzioni neuronali 437
Canali ionici difettosi possono avere gravi conseguenze fisiologiche 438

Termini chiave 440
Problemi 440

CAPITOLO 12
Biosegnalazione

12.1 Caratteristiche generali della trasduzione del segnale 445

12.2 I recettori accoppiati alle proteine G e i secondi messaggeri 448
Il sistema recettoriale β-adrenergico agisce tramite un secondo messaggero, il cAMP 448

BOX 12.1 MEDICINA **Le proteine G: interruttori binari in condizioni normali e patologiche** 452
Diversi meccanismi provocano la terminazione della risposta del recettore β-adrenergico 455
Il recettore β-adrenergico viene desensibilizzato mediante fosforilazione e associazione all'arrestina 456
L'AMP ciclico agisce da secondo messaggero per molte molecole regolatrici 457

BOX 12.2 METODI **FRET: visualizzazione biochimica di una cellula vivente** 459
Il diacilglicerolo, l'inositolo trisfosfato e il Ca^{2+} svolgono funzioni correlate come secondi messaggeri 460
Il calcio è un secondo messaggero che può essere localizzato nello spazio e nel tempo 462

12.3 I recettori GPCR nei processi di vista, olfatto e gusto 464
L'occhio dei vertebrati utilizza i classici meccanismi GPCR 464

BOX 12.3 MEDICINA **Cecità ai colori: l'esperimento di John Dalton dalla tomba** 466
Nei vertebrati la percezione di odori e sapori utilizza meccanismi simili a quelli della vista 466
Tutti i sistemi GPCR hanno caratteristiche universali 466

12.4 I recettori con attività tirosina chinasica 469
La stimolazione del recettore dell'insulina dà inizio a una cascata di reazioni di fosforilazione di proteine 469
Il fosfolipide di membrana PIP_3 agisce a livello di una biforcazione della via di segnalazione dell'insulina 471
Lo scambio di informazioni tra i sistemi di segnalazione è frequente e complesso 473

12.5 I recettori con attività guanilil ciclasica, il cGMP e la proteina chinasi G 474

12.6 Proteine adattatrici polivalenti e zattere delle membrane 475
Moduli proteici legano residui fosforilati di Tyr, Ser o Thr nelle proteine partner 475
Le zattere di membrana e le caveole segregano le proteine di segnalazione 478

© 978-8808-92069-0

12.7 Canali ionici controllati 479
I canali ionici delle cellule eccitabili producono un segnale elettrico 479
I canali ionici controllati dal voltaggio producono potenziali d'azione nei neuroni 480
I neuroni hanno canali recettoriali che rispondono a diversi neurotrasmettitori 481
I canali ionici sono il bersaglio di molte tossine 481
12.8 Regolazione della trascrizione da parte dei recettori nucleari degli ormoni 482
12.9 Segnalazione nei microrganismi e nelle piante 483
La segnalazione batterica comporta la fosforilazione in un sistema a due componenti 483
I sistemi di segnalazione delle piante hanno alcuni dei componenti utilizzati dai microbi e dai mammiferi 484
12.10 Regolazione del ciclo cellulare da parte delle proteina chinasi 484
Il ciclo cellulare si svolge in quattro fasi 485
Nella cellula i livelli di proteina chinasi dipendenti dalla ciclina oscillano 485
Le CDK regolano la divisione cellulare mediante la fosforilazione di specifiche proteine 488
12.11 Oncogeni, geni soppressori dei tumori e morte cellulare programmata 489
Gli oncogeni sono forme mutanti di geni per le proteine che regolano il ciclo cellulare 489
I difetti in alcuni geni rimuovono le normali limitazioni esercitate sulla divisione cellulare 490
BOX 12.4 MEDICINA **Sviluppo di inibitori della proteina chinasi per il trattamento del cancro** 491
L'apoptosi è un suicidio cellulare programmato 494
Termini chiave 495
Problemi 496

PARTE **2**
Bioenergetica e metabolismo 501

CAPITOLO **13**
Bioenergetica e tipi di reazioni biochimiche

13.1 Bioenergetica e termodinamica 505
Le trasformazioni biologiche dell'energia seguono le leggi della termodinamica 505
Le cellule hanno bisogno di fonti di energia libera 507
La variazione di energia libera standard è direttamente correlata alla costante di equilibrio 507
La variazione di energia libera reale dipende dalle concentrazioni dei reagenti e dei prodotti 509
Le variazioni di energia libera si possono sommare 510
13.2 Logica chimica e reazioni biochimiche più comuni 511
Le equazioni chimiche e quelle biochimiche non sono identiche 516
13.3 Trasferimenti di gruppi fosforici e ATP 517
La variazione di energia libera dell'idrolisi dell'ATP ha un valore molto negativo 517
Altri composti fosforilati e i tioesteri hanno un'energia libera di idrolisi molto elevata 519
L'ATP fornisce energia mediante trasferimenti di gruppi, non per semplice idrolisi 520
L'ATP dona gruppi fosforici, pirofosforici e adenililici 522
L'organizzazione delle macromolecole informazionali richiede energia 523
BOX 13.1 I lampeggiamenti delle lucciole: messaggi luminosi di ATP 524
L'ATP fornisce l'energia per il trasporto attivo e per la contrazione muscolare 524
In tutti i tipi di cellule avvengono transfosforilazioni tra nucleotidi 525
Il polifosfato inorganico è un potenziale donatore di gruppi fosforici 526
13.4 Le reazioni biologiche di ossidoriduzione 526
Il flusso di elettroni può produrre un lavoro biologico 527
Le ossidoriduzioni possono essere descritte come semireazioni 527
Le ossidazioni biologiche avvengono spesso attraverso deidrogenazioni 528
I potenziali di riduzione sono una misura dell'affinità per gli elettroni 529
I potenziali di riduzione standard consentono di calcolare la variazione di energia libera 530
L'ossidazione del glucosio ad anidride carbonica nelle cellule richiede trasportatori specializzati di elettroni 531
Coenzimi e proteine in numero molto limitato agiscono da trasportatori universali di elettroni 531
Il NADH e il NADPH agiscono con le deidrogenasi come trasportatori solubili di elettroni 531
Il NADH ha altre funzioni importanti oltre al trasferimento di elettroni 533
La carenza nella dieta di niacina, la vitamina presente nel NAD e nel NADP, causa la pellagra 533
Le flavoproteine contengono nucleotidi flavinici saldamente legati 534
Termini chiave 536
Problemi 536

CAPITOLO **14**
Glicolisi, gluconeogenesi e via del pentosio fosfato

14.1 La glicolisi 544
Uno sguardo d'insieme: la glicolisi può essere divisa in due fasi 544
La fase preparatoria della glicolisi richiede ATP 548
La fase di recupero energetico della glicolisi genera ATP e NADH 550
Il bilancio complessivo comporta un guadagno netto di ATP 554
La glicolisi è strettamente regolata 555
L'assorbimento del glucosio è insufficiente nel diabete mellito di tipo 1 555
BOX 14.1 MEDICINA **L'elevata velocità della glicolisi nei tumori suggerisce alcuni bersagli per la chemioterapia e facilita la diagnosi** 556

14.2 Vie di alimentazione della glicolisi 559
I polisaccaridi e i disaccaridi della dieta vengono idrolizzati a monosaccaridi 559
Il glicogeno e l'amido endogeni vengono degradati per fosforolisi 559
Altri monosaccaridi entrano nella glicolisi in diversi punti 561
14.3 Il destino del piruvato in condizioni anaerobiche: la fermentazione 563
Il piruvato è l'accettore terminale di elettroni nella fermentazione lattica 563
BOX 14.2 Glicolisi in condizioni di limitate quantità di ossigeno in atleti, alligatori e celacantidi 563
L'etanolo è il prodotto ridotto della fermentazione alcolica 564
BOX 14.3 La fermentazione alcolica: preparazione della birra e di biocombustibili 565
La tiamina pirofosfato trasporta gruppi "acetaldeidici attivati" 566
Le fermentazioni vengono usate per produrre sostanze alimentari di interesse industriale 566
14.4 La gluconeogenesi 568
La conversione del piruvato in fosfoenolpiruvato richiede due reazioni esoergoniche 569
La seconda deviazione è la conversione del fruttosio 1,6-bisfosfato in fruttosio 6-fosfato 572
La terza deviazione è la conversione del glucosio 6-fosfato in glucosio 572
La gluconeogenesi è energeticamente dispendiosa, ma essenziale 572
Gli intermedi del ciclo dell'acido citrico e molti amminoacidi sono glucogenici 573
I mammiferi non possono convertire gli acidi grassi in glucosio 573
La glicolisi e la gluconeogenesi sono reciprocamente regolate 574
14.5 L'ossidazione del glucosio attraverso la via del pentosio fosfato 574
BOX 14.4 MEDICINA **Perché Pitagora non avrebbe mangiato le fave: deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi** 575
La fase ossidativa produce pentosio fosfato e NADPH 576
La fase non ossidativa ricicla i pentosi fosfato in glucosio 6 fosfato 576
Un difetto nella transchetolasi causa un peggioramento della sindrome di Wernicke-Korsakoff 579
Il glucosio 6-fosfato è ripartito tra la glicolisi e la via del pentosio fosfato 579
Termini chiave 579
Problemi 580

CAPITOLO 15
Principi di regolazione metabolica

15.1 Regolazione delle vie metaboliche 585
Le cellule e gli organismi mantengono una condizione di stato stazionario dinamico 586
È possibile regolare la quantità e l'attività catalitica di un enzima 587
I più comuni punti di regolazione nella cellula sono le reazioni lontane dall'equilibrio 590
I nucleotidi adeninici hanno un ruolo speciale nella regolazione metabolica 591
15.2 Analisi del controllo metabolico 594
Si può determinare sperimentalmente l'effetto di ciascun enzima sul flusso attraverso una via metabolica 594
BOX 15.1 METODI **Il controllo metabolico: aspetti quantitativi** 595
Il coefficiente di controllo del flusso è una misura degli effetti di variazioni dell'attività enzimatica sul flusso dei metaboliti attraverso una via metabolica 596
Il coefficiente di elasticità è correlato alla risposta dell'enzima alle variazioni della concentrazione dei metaboliti o dei composti regolatori 597
Il coefficiente della risposta esprime l'effetto di un fattore esterno sul flusso di una via metabolica 597
L'analisi del controllo metabolico è stata applicata al metabolismo dei carboidrati con risultati sorprendenti 597
L'analisi del controllo metabolico suggerisce un metodo generale per aumentare il flusso attraverso una via metabolica 598
15.3 Regolazione coordinata della glicolisi e della gluconeogenesi 599
Gli isozimi dell'esochinasi del muscolo e del fegato sono regolati differentemente dal loro prodotto, il glucosio 6-fosfato 599
BOX 15.2 Isozimi: proteine differenti che catalizzano la stessa reazione 600
L'esochinasi IV (glucochinasi) e la glucosio 6-fosfatasi sono regolate a livello trascrizionale 601
La fosfofruttochinasi-1 e la fruttosio 1,6-bisfosfatasi si regolano reciprocamente 601
Il fruttosio 2,6-bisfosfato è un potente regolatore allosterico della PFK-1 e della FBPasi-1 603
Lo xilulosio 5-fosfato è un importante regolatore del metabolismo dei carboidrati e dei grassi 604
L'enzima glicolitico piruvato chinasi è inibito allostericamente dall'ATP 604
La conversione del piruvato in fosfoenolpiruvato nella gluconeogenesi è sottoposta a molti tipi di regolazione 606
La regolazione a livello trascrizionale della glicolisi e della gluconeogenesi modifica il numero delle proteine enzimatiche 606
BOX 15.3 MEDICINA **Mutazioni genetiche che portano a rare forme di diabete** 609
15.4 Il metabolismo del glicogeno negli animali 610
La demolizione del glicogeno è catalizzata dalla glicogeno fosforilasi 611
Il glucosio 1-fosfato può entrare nella glicolisi oppure essere rilasciato nel sangue sotto forma di glucosio dal fegato 611
BOX 15.4 MEDICINA **Carl e Gerty Cori: i pionieri del metabolismo del glicogeno e delle disfunzioni associate** 613
L'UDP-glucosio, uno zucchero legato a un nucleotide, dona il glucosio per la sintesi del glicogeno 614

© 978-8808-92069-0

La glicogenina serve a iniziare la sintesi del glicogeno 616

15.5 Regolazione coordinata della sintesi e della demolizione del glicogeno 618

La glicogeno fosforilasi è regolata allostericamente e ormonalmente 618

Anche la glicogeno sintasi è regolata mediante fosforilazione e defosforilazione 620

La glicogeno sintasi chinasi 3 media alcune delle azioni dell'insulina 621

La fosfoproteina fosfatasi 1 ha un ruolo centrale nel metabolismo del glicogeno 622

Segnali allosterici e ormonali coordinano il metabolismo dei carboidrati 622

Il metabolismo dei carboidrati e quello dei lipidi sono integrati da meccanismi ormonali e allosterici 624

Termini chiave 624

Problemi 624

CAPITOLO 16
Il ciclo dell'acido citrico

16.1 Produzione di acetil-CoA (acetato attivato) 629

Il piruvato viene ossidato ad acetil-CoA e CO_2 630

Il complesso della piruvato deidrogenasi richiede cinque coenzimi distinti 631

Il complesso della piruvato deidrogenasi è costituito da tre enzimi 631

Gli intermedi non abbandonano mai la superficie dell'enzima attraverso l'incanalamento dei substrati 632

16.2 Reazioni del ciclo dell'acido citrico 634

Nel ciclo dell'acido citrico la sequenza delle reazioni ha una logica chimica 634

Il ciclo dell'acido citrico ha otto tappe 636

BOX 16.1 Proteine enzimatiche che fanno più di un lavoro: le proteine "moonlighting" 638

BOX 16.2 Sintasi e sintetasi; ligasi e liasi; chinasi, fosfatasi e fosforilasi. Questi nomi possono creare confusione 641

BOX 16.3 Il citrato: una molecola simmetrica che reagisce in modo asimmetrico 644

L'energia delle ossidazioni che avvengono nel ciclo viene efficacemente conservata 645

Perché l'ossidazione dell'acetato è così complicata? 645

I componenti del ciclo dell'acido citrico sono importanti intermedi biosintetici 646

Le vie anaplerotiche riforniscono di intermedi il ciclo dell'acido citrico 647

La biotina nella piruvato carbossilasi trasporta CO_2 648

16.3 Regolazione del ciclo dell'acido citrico 650

La produzione di acetil-CoA da parte del complesso della piruvato deidrogenasi è regolata da meccanismi sia allosterici che covalenti 650

Il ciclo dell'acido citrico è regolato a livello delle sue tre tappe esoergoniche 651

Nel ciclo dell'acido citrico vi può essere l'incanalamento dei substrati attraverso complessi multienzimatici 652

Alcune mutazioni negli enzimi del ciclo dell'acido citrico possono causare il cancro 652

Termini chiave 653

Problemi 653

CAPITOLO 17
Catabolismo degli acidi grassi

17.1 Digestione, mobilizzazione e trasporto degli acidi grassi 660

I grassi della dieta vengono assorbiti nell'intestino tenue 660

Gli ormoni mobilizzano le riserve di triacilgliceroli 661

Gli acidi grassi sono attivati e trasportati nei mitocondri 662

17.2 Ossidazione degli acidi grassi 664

La β ossidazione degli acidi grassi saturi avviene in quattro reazioni 665

Le quattro reazioni della β ossidazione si ripetono formando acetil-CoA e ATP 666

L'acetil-CoA può essere ossidato ulteriormente nel ciclo dell'acido citrico 667

BOX 17.1 Una lunga dormita invernale: l'ossidazione dei grassi durante il letargo 668

L'ossidazione degli acidi grassi insaturi richiede altre due reazioni 669

L'ossidazione completa degli acidi grassi con numero dispari di atomi di carbonio richiede altre tre reazioni 670

L'ossidazione degli acidi grassi è regolata rigidamente 671

BOX 17.2 Il coenzima B_{12}: una soluzione radicale a un problema complesso 671

I fattori di trascrizione attivano la sintesi delle proteine deputate al catabolismo dei lipidi 673

Difetti genetici negli enzimi acil-CoA deidrogenasi provocano gravi patologie 674

La β ossidazione avviene anche nei perossisomi 675

Gli enzimi della β ossidazione dei differenti organelli hanno seguito un'evoluzione divergente 676

La ω ossidazione degli acidi grassi avviene nel reticolo endoplasmatico 677

L'acido fitanico subisce un'α ossidazione nei perossisomi 677

17.3 I corpi chetonici 678

I corpi chetonici formati nel fegato sono esportati in altri organi come fonte di energia 679

Il diabete e il digiuno prolungato provocano una sovrapproduzione di corpi chetonici 680

Termini chiave 681

Problemi 681

CAPITOLO 18
Ossidazione degli amminoacidi e produzione dell'urea

18.1 Destino metabolico dei gruppi amminici 685

Le proteine della dieta vengono degradate enzimaticamente ad amminoacidi 686

Il piridossal fosfato partecipa al trasferimento dei gruppi α-amminici all'α-chetoglutarato 689
Il glutammato rilascia il suo gruppo amminico sotto forma di ammoniaca nel fegato 690
La glutammina trasporta l'ammoniaca nel torrente circolatorio 691
L'alanina trasporta lo ione ammonio dal muscolo scheletrico al fegato 692
L'ammoniaca è tossica per gli animali 693
18.2 Escrezione dell'azoto e ciclo dell'urea 694
L'urea viene prodotta dall'ammoniaca in cinque tappe enzimatiche 694
I cicli dell'acido citrico e dell'urea possono essere collegati 696
BOX 18.1 MEDICINA **Valutazione di un danno tissutale** 698
L'attività del ciclo dell'urea è regolata a due livelli 698
I collegamenti tra le vie metaboliche riducono i costi energetici della sintesi dell'urea 698
I difetti genetici del ciclo dell'urea possono essere letali 699
18.3 Vie di degradazione degli amminoacidi 700
Alcuni amminoacidi sono convertiti in glucosio, altri in corpi chetonici 700
Alcuni cofattori enzimatici hanno funzioni importanti nel catabolismo degli amminoacidi 700
Sei amminoacidi vengono degradati a piruvato 704
Sette amminoacidi vengono degradati ad acetil-CoA 707
In alcuni soggetti il catabolismo della fenilalanina è geneticamente difettoso 708
Cinque amminoacidi sono convertiti in α-chetoglutarato 711
Quattro amminoacidi sono convertiti in succinil-CoA 712
BOX 18.2 MEDICINA **Indagini scientifiche risolvono il mistero di un assassinio** 713
Gli amminoacidi a catena ramificata non vengono degradati nel fegato 714
L'asparagina e l'aspartato vengono degradati a ossalacetato 715
Termini chiave 716
Problemi 716

CAPITOLO 19
Fosforilazione ossidativa

19.1 La catena respiratoria mitocondriale 722
Gli elettroni sono incanalati verso accettori universali 722
Gli elettroni passano attraverso una serie di trasportatori legati alla membrana 724
I trasportatori di elettroni funzionano sotto forma di complessi multienzimatici 727
I complessi mitocondriali si associano in respirosomi 733
BOX 15.1 METODI **Determinazione di strutture tridimensionali di grandi complessi macromolecolari mediante microscopia crio-elettronica a singola particella** 733
Altre vie cedono elettroni alla catena respiratoria tramite l'ubichinone 735
L'energia associata al trasporto degli elettroni viene efficientemente conservata sotto forma di gradiente protonico 735
Durante la fosforilazione ossidativa si generano specie reattive dell'ossigeno 737
I mitocondri delle piante hanno meccanismi alternativi per ossidare il NADH 737
BOX 19.2 Vie respiratorie alternative e piante maleodoranti che producono calore 738
19.2 La sintesi dell'ATP 739
Nel modello chemiosmotico, l'ossidazione e la fosforilazione sono necessariamente accoppiate 739
L'ATP sintasi ha due domini funzionali: F_o ed F_1 741
L'ATP viene stabilizzato più dell'ADP sulla superficie dell'enzima F_1 742
Il gradiente di protoni favorisce il rilascio di ATP dalla superficie dell'enzima 742
Ogni subunità β dell'ATP sintasi può assumere tre diverse conformazioni 743
La catalisi rotazionale è alla base del meccanismo di sintesi dell'ATP mediato dall'alterazione del legame 745
In che modo il flusso protonico attraverso il complesso F_o produce un movimento rotatorio? 746
L'accoppiamento chemiosmotico permette stechiometrie espresse da numeri non interi tra il consumo di ossigeno e la sintesi di ATP 747
BOX 19.3 METODI **Il microscopio a forza atomica serve a visualizzare le proteine di membrana** 748
La forza motrice protonica fornisce energia al trasporto attivo 749
Sistemi navetta (*shuttle*) trasferiscono reversibilmente gli equivalenti riducenti del NADH citosolico nei mitocondri per l'ossidazione 750
19.3 Regolazione della fosforilazione ossidativa 751
La fosforilazione ossidativa è regolata dal fabbisogno energetico cellulare 752
Una proteina inibitrice impedisce l'idrolisi dell'ATP durante l'ipossia 752
L'ipossia provoca la produzione delle ROS e diverse risposte adattative 753
Le vie di produzione dell'ATP sono regolate in modo coordinato 754
19.4 I mitocondri nella termogenesi, nella sintesi degli steroidi e nell'apoptosi 755
Nel tessuto adiposo bruno i mitocondri disaccoppiati producono calore 755
Le P-450 monoossigenasi mitocondriale catalizzano l'ossidrilazione degli steroidi 755
I mitocondri hanno un ruolo primario nella fase iniziale dell'apoptosi 756
19.5 I geni mitocondriali: la loro origine e gli effetti delle mutazioni 757
I mitocondri si sono evoluti da batteri endosimbiotici 757
Le mutazioni del DNA mitocondriale si accumulano durante l'intera vita degli organismi 758
Alcune mutazioni nei genomi mitocondriali causano malattie 760
Una rara forma di diabete può essere causata da difetti nei mitocondri delle cellule pancreatiche β 761
Termini chiave 761
Problemi 762

© 978-8808-92069-0

CAPITOLO 20
Fotosintesi e sintesi dei carboidrati nelle piante

20.1 L'assorbimento della luce 768
Il flusso di elettroni guidato dalla luce e la fotosintesi nelle piante avvengono all'interno dei cloroplasti 768
Le clorofille assorbono l'energia della luce per la fotosintesi 771
Pigmenti accessori allargano lo spettro di assorbimento della luce 771
La clorofilla incanala l'energia assorbita verso i centri di reazione tramite il trasferimento di eccitoni 772
20.2 Centri di reazione fotochimica 775
I batteri fotosintetici hanno due tipi di centri di reazione 775
Fattori cinetici e termodinamici impediscono la dissipazione dell'energia per conversione interna 778
Nelle piante due centri di reazione agiscono in sequenza 778
Il complesso del citocromo b_6f unisce i fotosistemi II e I 782
Il flusso ciclico degli elettroni tra PSI e complesso del citocromo b_6f aumenta la produzione di ATP rispetto a quella di NADPH 782
Le transizioni di stato cambiano la distribuzione dell'LHCII tra i due fotosistemi 782
L'acqua viene scissa dal complesso che libera ossigeno 785
20.3 Sintesi di ATP da parte della fotofosforilazione 786
Il flusso degli elettroni e la fosforilazione sono accoppiati da un gradiente protonico 787
È stata determinata una stechiometria approssimativa della fotofosforilazione 787
L'ATP sintasi nei cloroplasti è simile a quella nei mitocondri 788
20.4 Evoluzione della fotosintesi ossigenica 788
I cloroplasti si sono evoluti da antichi batteri fotosintetici 788
Nel batterio alofilo *Halobacterium* una singola proteina assorbe la luce e pompa i protoni per produrre ATP 790
20.5 Le reazioni di fissazione del carbonio 792
L'organicazione dell'anidride carbonica avviene in tre fasi 792
La sintesi di ogni triosio fosfato dalla CO_2 richiede sei NADPH e nove ATP 798
Un sistema di trasporto esporta triosi fosfato dai cloroplasti e importa fosfato 799
Quattro enzimi del ciclo di Calvin sono indirettamente attivati dalla luce 801
20.6 La fotorespirazione e le vie C_4 e CAM 803
La fotorespirazione dipende dall'attività ossigenasica della rubisco 804
Il recupero del fosfoglicolato è costoso 804
Nelle piante C_4 la fissazione della CO_2 e l'attività della rubisco sono fisicamente separate 806
BOX 20.1 L'ingegnerizzazione genetica degli organismi fotosintetici aumenterà la loro efficienza? 808
Nelle piante CAM la cattura di CO_2 e l'azione della rubisco sono separate nel tempo 810
20.7 Biosintesi dell'amido, del saccarosio e della cellulosa 810
L'ADP-glucosio è il substrato per la sintesi dell'amido nei plastidi delle piante e per la sintesi del glicogeno nei batteri 810
L'UDP-glucosio è il substrato per la sintesi del saccarosio nel citosol delle cellule delle foglie 811
La conversione dei triosi fosfato in saccarosio e amido è strettamente regolata 811
Il ciclo del gliossilato e la gluconeogenesi producono glucosio nei semi in germinazione 813
La cellulosa viene sintetizzata da strutture sopramolecolari nella membrana plasmatica 814
20.8 Integrazione del metabolismo dei carboidrati nelle piante 816
Intermedi comuni collegano le vie metaboliche nei diversi organelli 817
Termini chiave 818
Problemi 819

CAPITOLO 21
Biosintesi dei lipidi

21.1 Biosintesi degli acidi grassi e degli eicosanoidi 825
Il malonil-CoA si forma da acetil-CoA e bicarbonato 825
Gli acidi grassi vengono sintetizzati mediante una sequenza di reazioni ripetute 825
L'acido grasso sintasi dei mammiferi ha molteplici siti attivi 826
L'acido grasso sintasi lega gruppi acetilici e malonilici 828
Le reazioni dell'acido grasso sintasi si ripetono fino alla formazione del palmitato 830
In molti organismi la sintesi degli acidi grassi avviene nel citosol, mentre nelle piante avviene nei cloroplasti 831
L'acetato viene trasportato fuori dai mitocondri sotto forma di citrato 832
La biosintesi degli acidi grassi è strettamente regolata 833
Gli acidi grassi saturi a catena lunga sono sintetizzati dal palmitato 834
La desaturazione degli acidi grassi richiede una ossidasi a funzione mista 834
BOX 21.1 MEDICINA **Ossidasi, ossigenasi, gli enzimi citocromo P-450 e le overdosi da farmaci** 836
Gli eicosanoidi si formano da acidi grassi poliinsaturi a venti e ventidue atomi di carbonio 838
21.2 Biosintesi dei triacilgliceroli 840
I triacilgliceroli e i glicerofosfolipidi sono sintetizzati a partire da precursori comuni 841
Negli animali la biosintesi dei triacilgliceroli è regolata dagli ormoni 841
Il tessuto adiposo genera il glicerolo 3-fosfato mediante la gliceroneogenesi 843
I tiazolidinedioni sono farmaci efficaci contro il diabete di tipo 2 perché aumentano la gliceroneogenesi 844
21.3 Biosintesi dei fosfolipidi di membrana 845
Le cellule utilizzano due strategie per legare le teste polari ai fosfolipidi 845

La sintesi dei fosfolipidi in *E. coli* utilizza il CDP-diacilglicerolo 846
Gli eucarioti sintetizzano fosfolipidi anionici dal CDP-diacilglicerolo 846
Negli eucarioti le vie di sintesi della fosfatidilserina, della fosfatidiletanolammina e della fosfatidilcolina sono collegate 846
La sintesi dei plasmalogeni richiede la formazione di legami etere con alcoli a catena lunga 848
Le vie di sintesi degli sfingolipidi e dei glicerofosfolipidi hanno precursori e alcuni meccanismi in comune 848
I lipidi polari vengono trasferiti a specifiche membrane cellulari 849

21.4 Colesterolo, steroidi e isoprenoidi: biosintesi, regolazione e trasporto 852
Il colesterolo è sintetizzato a partire dall'acetil-CoA in quattro tappe 853
Il colesterolo ha diversi destini metabolici 857
Il colesterolo e altri lipidi vengono trasportati dalle lipoproteine plasmatiche 857

BOX 21.2 MEDICINA **Dagli alleli dell'apolipoproteina E si può prevedere l'incidenza del morbo di Alzheimer** 859
Gli esteri del colesterolo entrano nella cellula per endocitosi mediata da un recettore 861
L'HDL effettua il trasporto inverso del colesterolo 862
La sintesi e il trasporto del colesterolo sono regolati a diversi livelli 862
Alterazioni nella regolazione del metabolismo del colesterolo possono generare patologie cardiovascolari 864

BOX 21.3 MEDICINA **L'ipotesi dei lipidi e lo sviluppo delle statine** 866
Il trasporto inverso del colesterolo operato dalle HDL contrasta la formazione delle placche e l'insorgenza dell'aterosclerosi 867
Gli ormoni steroidei si formano per rottura della catena laterale e ossidazione del colesterolo 867
Gli intermedi della sintesi del colesterolo possono avere molti destini metabolici alternativi 868

Termini chiave 869
Problemi 870

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

22.1 Uno sguardo al metabolismo dell'azoto 875
Il ciclo dell'azoto mantiene una quantità di azoto disponibile per i processi biologici 875

BOX 22.1 Gli insoliti stili di vita di organismi poco noti ma molto diffusi 876
L'azoto viene fissato dagli enzimi del complesso della nitrogenasi 878
L'ammoniaca viene incorporata nelle biomolecole tramite il glutammato e la glutammina 882
La glutammina sintetasi è il principale sito di regolazione del metabolismo dell'azoto 883
Diverse classi di reazioni hanno funzioni speciali nella biosintesi degli amminoacidi e dei nucleotidi 884

22.2 Biosintesi degli amminoacidi 886
L'α-chetoglutarato è il precursore del glutammato, della glutammina, della prolina e dell'arginina 886
La serina, la glicina e la cisteina derivano dal 3-fosfoglicerato 888
Tre amminoacidi non essenziali e sei amminoacidi essenziali vengono sintetizzati a partire dall'ossalacetato e dal piruvato 892
Il corismato è un intermedio chiave nella sintesi del triptofano, della fenilalanina e della tirosina 892
La biosintesi dell'istidina utilizza precursori della biosintesi della purina 894
La biosintesi degli amminoacidi è regolata allostericamente 894

22.3 Molecole derivate dagli amminoacidi 898
La glicina è il precursore delle porfirine 898
La degradazione dell'eme ha diverse funzioni 898

BOX 22.2 MEDICINA **Re e vampiri** 900
Gli amminoacidi sono i precursori della creatina e del glutatione 901
I D-amminoacidi si trovano soprattutto nei batteri 902
Gli amminoacidi aromatici sono precursori di molte sostanze prodotte dalle piante 902
Le ammine biologiche sono prodotti della decarbossilazione ossidativa degli amminoacidi 903
L'arginina è il precursore della sintesi biologica dell'ossido di azoto 903

22.4 Biosintesi e degradazione dei nucleotidi 904
La sintesi *de novo* delle purine inizia dal PRPP 906
La biosintesi dei nucleotidi purinici è regolata per inibizione retroattiva 908
I nucleotidi pirimidinici sono prodotti a partire da aspartato, PRPP e carbamil fosfato 909
La biosintesi dei nucleotidi pirimidinici è regolata tramite inibizione retroattiva 910
I nucleosidi monofosfato sono convertiti in nucleosidi trifosfato 910
I ribonucleotidi sono i precursori dei deossiribonucleotidi 911
Il timidilato deriva dal dCDP e dal dUMP 913
La degradazione delle purine e delle pirimidine produce rispettivamente acido urico e urea 915
Le basi puriniche e pirimidiniche sono riciclate mediante le vie di salvataggio 915
La sovrapproduzione di acido urico causa la gotta 917
Molti agenti chemioterapici colpiscono enzimi delle vie biosintetiche dei nucleotidi 917

Termini chiave 920
Problemi 920

CAPITOLO 23
Regolazione ormonale e integrazione del metabolismo nei mammiferi

23.1 Gli ormoni: strutture diverse per funzioni diverse 923
La scoperta e la purificazione di un ormone richiedono la messa a punto di un dosaggio biologico 924

BOX 23.1 MEDICINA **Come si può scoprire un ormone? La difficile via di purificazione dell'insulina** 925

© 978-8808-92069-0

Gli ormoni agiscono attraverso specifici recettori cellulari ad alta affinità 926
Gli ormoni sono chimicamente diversi 927
Il rilascio degli ormoni è regolato da una gerarchia "dall'alto verso il basso" di segnali ormonali e nervosi 931
Il sistema ormonale "dal basso verso l'alto" invia segnali al cervello e ad altri tessuti 934
23.2 Metabolismi tessuto-specifici: la divisione del lavoro 935
Il fegato modifica e distribuisce le sostanze nutrienti 936
Il tessuto adiposo immagazzina e distribuisce gli acidi grassi 939
I tessuti adiposi bruno e beige sono termogenici 940
I muscoli utilizzano l'ATP per compiere un lavoro meccanico 940
BOX 23.2 MEDICINA **Creatina e creatina chinasi: preziosi aiuti diagnostici e amici dei culturisti** 943
Il cervello utilizza energia per trasmettere impulsi elettrici 945
Il sangue trasporta ossigeno, metaboliti e ormoni 945
23.3 Regolazione ormonale del metabolismo energetico 947
L'insulina segnala alti livelli di glucosio nel sangue 947
Le cellule β del pancreas secernono insulina in risposta a un aumento della concentrazione di glucosio nel sangue 949
Il glucagone risponde a bassi livelli di glucosio nel sangue 951
Durante il digiuno il metabolismo si modifica per rifornire il cervello di sostanze nutrienti 952
L'adrenalina segnala un'attività imminente 954
Il cortisolo segnala condizioni di stress, compresa una bassa concentrazione di glucosio 954
Il diabete mellito è provocato da un difetto nella produzione di insulina o nella sua azione 955
23.4 Obesità e regolazione della massa corporea 956
Il tessuto adiposo svolge importanti funzioni endocrine 956
La leptina stimola la produzione dell'ormone peptidico anoressigenico 957
La leptina innesca una cascata di segnali che regola l'espressione genica 958
Il sistema della leptina potrebbe essersi evoluto per regolare la risposta al digiuno 959
L'insulina agisce anche sul nucleo arcuato dell'ipotalamo, regolando l'assunzione di cibo e il processo di conservazione dell'energia 959
L'adiponectina agisce tramite l'AMPK e aumenta la sensibilità all'insulina 959
L'AMPK coordina il catabolismo e l'anabolismo in risposta allo stress metabolico 960
La via di segnalazione di mTORC1 coordina la crescita cellulare con il rifornimento di sostanze nutrienti e di energia 960
La dieta regola l'espressione di geni fondamentali per il mantenimento della massa corporea 962
Il comportamento alimentare a breve termine è influenzato dalla grelina, dal PYY_{3-36} e dai cannabinoidi 963
I simbionti microbici dell'intestino influenzano il metabolismo energetico e l'adipogenesi 964
23.5 Obesità, sindrome metabolica e diabete di tipo 2 966
Nel diabete di tipo 2 i tessuti diventano insensibili all'insulina 966
Il diabete di tipo 2 viene trattato con la dieta, con l'esercizio fisico, ma anche farmacologicamente 967
Termini chiave 969
Problemi 969

PARTE 3
Le vie dell'informazione 973

CAPITOLO 24
Geni e cromosomi

24.1 Elementi cromosomici 975
I geni sono segmenti di DNA che codificano catene polipeptidiche e RNA 975
Le molecole di DNA sono molto più lunghe degli involucri che le contengono 976
I geni e i cromosomi degli eucarioti sono molto complessi 979
24.2 Superavvolgimento del DNA 981
La maggior parte del DNA cellulare è disavvolto 982
Il DNA disavvolto è definito topologicamente dal numero di legame 983
Le topoisomerasi catalizzano le variazioni del numero di legame del DNA 985
La compattazione del DNA richiede una speciale forma di superavvolgimento 987
BOX 24.1 MEDICINA **Alcune malattie vengono curate inibendo le topoisomerasi** 988
24.3 Struttura dei cromosomi 990
La cromatina è costituita da DNA e proteine 990
Gli istoni sono piccole proteine basiche 991
I nucleosomi sono le unità organizzative fondamentali della cromatina 992
BOX 24.2 METODI **Epigenetica, struttura dei nucleosomi e varianti istoniche** 994
I nucleosomi sono compattati in strutture cromosomiche altamente condensate 996
Le strutture condensate dei cromosomi sono mantenute dalle proteine SMC 998
Anche il DNA batterico è altamente organizzato 998
Termini chiave 1000
Problemi 1001

CAPITOLO 25
Metabolismo del DNA

25.1 Replicazione del DNA 1007
La replicazione del DNA è governata da un insieme di regole fondamentali 1007
Il DNA è degradato dalle nucleasi 1009
Il DNA viene sintetizzato dalle DNA polimerasi 1009
Il processo di replicazione è molto accurato 1011

E. coli possiede almeno cinque DNA polimerasi 1012
La replicazione del DNA richiede numerosi enzimi e fattori proteici 1014
La replicazione del cromosoma di *E. coli* procede in fasi successive 1014
La replicazione nelle cellule eucariotiche è simile ma più complessa 1020
Le DNA polimerasi virali fungono da bersagli per la terapia antivirale 1022
25.2 Riparazione del DNA 1023
Le mutazioni sono correlate al cancro 1023
Tutte le cellule possiedono sistemi multipli di riparazione del DNA 1024
L'interazione di una forcella di replicazione con DNA danneggiato può portare alla sintesi di DNA a livello della lesione 1030
BOX 25.1 MEDICINA **Riparazione del DNA e cancro** 1032
25.3 Ricombinazione del DNA 1034
La ricombinazione omologa dei batteri ha la funzione di riparare il DNA 1034
La ricombinazione omologa negli eucarioti è necessaria per la corretta segregazione dei cromosomi durante la meiosi 1038
La ricombinazione durante la meiosi inizia con la rottura della doppia elica 1040
BOX 25.2 MEDICINA **Perché è importante un'adeguata segregazione cromosomica** 1041
Alcune rotture a doppio filamento vengono riparate mediante giunzione delle estremità non omologhe 1042
La ricombinazione sito-specifica determina riarrangiamenti del DNA in punti precisi 1043
Gli elementi genetici trasponibili si spostano da una posizione all'altra 1044
I geni delle immunoglobuline si assemblano per ricombinazione 1046
Termini chiave 1048
Problemi 1048

CAPITOLO **26**

Metabolismo dell'RNA

26.1 Sintesi dell'RNA dipendente dal DNA 1054
L'RNA viene sintetizzato dalle RNA polimerasi 1054
La sintesi dell'RNA inizia a livello dei promotori 1056
BOX 26.1 METODI **L'RNA polimerasi lascia la sua impronta sul promotore** 1058
La trascrizione è regolata a diversi livelli 1059
Sequenze specifiche segnalano la terminazione della sintesi dell'RNA 1060
Le cellule eucariotiche hanno tre tipi di RNA polimerasi nel nucleo 1060
L'RNA polimerasi II richiede molti altri fattori proteici per la sua attività 1060
L'RNA polimerasi DNA-dipendente può essere inibita selettivamente 1064
26.2 Maturazione dell'RNA 1065
Gli mRNA degli eucarioti vengono "incappucciati" all'estremità 5′ 1066
Gli introni e gli esoni vengono trascritti da DNA a RNA 1067
L'RNA catalizza la rimozione (splicing) degli introni 1067
Gli mRNA degli eucarioti hanno strutture particolari all'estremità 3′ 1071
Un gene può dare origine a prodotti diversi a seguito di modificazioni differenti dell'RNA 1071
Anche gli RNA ribosomiali e i tRNA subiscono modificazioni post-trascrizionali 1072
Gli RNA con funzioni speciali vanno incontro a diversi tipi di modificazioni 1076
Gli RNA con proprietà enzimatiche catalizzano alcune reazioni del metabolismo dell'RNA 1077
Gli mRNA cellulari vengono degradati a velocità diverse 1080
La polinucleotide fosforilasi sintetizza polimeri simili all'RNA a sequenza casuale 1081
26.3 Sintesi dell'RNA e del DNA dipendente dall'RNA 1082
La trascrittasi inversa produce DNA a partire da RNA virale 1082
Alcuni retrovirus causano il cancro e l'AIDS 1084
Molti trasposoni, retrovirus e introni potrebbero aver avuto una comune origine durante l'evoluzione 1085
BOX 26.2 MEDICINA **La lotta contro l'AIDS con gli inibitori della trascrittasi inversa dell'HIV** 1085
La telomerasi è una trascrittasi inversa specializzata 1086
Alcuni RNA vengono replicati da RNA polimerasi dipendenti dall'RNA 1087
La sintesi dell'RNA offre importanti spunti sull'origine della vita in un mondo a RNA 1089
BOX 26.3 METODI **Il metodo SELEX per generare polimeri di RNA con nuove funzioni** 1090
Termini chiave 1092
Problemi 1093

CAPITOLO **27**

Metabolismo delle proteine

27.1 Il codice genetico 1097
Il codice genetico è stato decifrato utilizzando stampi di mRNA artificiali 1098
BOX 27.1 Le eccezioni che confermano la regola: le variazioni naturali del codice genetico 1102
L'"oscillazione" permette ad alcuni tRNA di riconoscere più di un codone 1102
Il codice genetico è resistente alle mutazioni 1104
Lo slittamento del quadro di lettura e l'editing dell'RNA influenzano la lettura del codice 1105
27.2 La sintesi proteica 1108
La sintesi proteica avviene in cinque fasi 1108
Il ribosoma è una complessa macchina sopramolecolare 1109
Gli RNA transfer hanno caratteristiche strutturali peculiari 1111
Fase 1: le amminoacil-tRNA sintetasi legano il corretto amminoacido ai tRNA corrispondenti 1113
Fase 2: uno specifico amminoacido dà inizio alla sintesi proteica 1116
BOX 27.2 Espansione naturale e artificiale del codice genetico 1118

© 978-8808-92069-0

Fase 3: i legami peptidici si formano durante la fase di allungamento 1123
Fase 4: la terminazione della sintesi proteica necessita di uno specifico segnale 1127
BOX 27.3 Variazioni indotte del codice genetico: la soppressione delle mutazioni non senso 1127
Fase 5: le catene polipeptidiche neosintetizzate vanno incontro a ripiegamenti e modificazioni 1130
Il *profiling* dei ribosomi fornisce un'istantanea della traduzione cellulare 1131
La sintesi proteica è inibita da molti antibiotici e tossine 1132
27.3 Trasporto alla destinazione finale (targeting) e degradazione delle proteine 1134
Le modificazioni post-traduzionali di molte proteine eucariotiche cominciano nel reticolo endoplasmatico 1134
La glicosilazione svolge un ruolo chiave nel trasporto alla destinazione finale delle proteine 1135
Le sequenze di segnale per il trasporto delle proteine nel nucleo non vengono eliminate 1137
Anche i batteri utilizzano sequenze di segnale per trasportare le proteine alla destinazione finale 1138
Le cellule importano le proteine per endocitosi mediata da recettori 1140
In tutte le cellule la degradazione delle proteine è mediata da sistemi specializzati 1141
Termini chiave 1143
Problemi 1144

CAPITOLO 28
Regolazione dell'espressione genica

28.1 Principi di regolazione genica 1150
L'RNA polimerasi si lega al DNA in corrispondenza dei promotori 1150
L'inizio della trascrizione è regolato da proteine e dall'RNA 1151
Molti geni batterici sono raggruppati e regolati in operoni 1152
L'operone *lac* è soggetto a regolazione negativa 1153
Le proteine regolatrici hanno domini distinti che legano il DNA 1155
Le proteine regolatrici hanno anche domini di interazione proteina-proteina 1158
28.2 Regolazione dell'espressione genica nei batteri 1160
L'operone *lac* è soggetto a regolazione positiva 1160
Molti geni per gli enzimi della biosintesi degli amminoacidi sono regolati mediante attenuazione della trascrizione 1161
L'induzione della risposta SOS comporta la distruzione di repressori proteici 1164
La sintesi delle proteine ribosomiali è coordinata con la sintesi degli rRNA 1165
La funzione di alcuni mRNA è regolata in *cis* o in *trans* da piccoli RNA (sRNA) 1166
Alcuni geni sono regolati per ricombinazione genetica 1168
28.3 Regolazione dell'espressione genica negli eucarioti 1169
La cromatina trascrizionalmente attiva è strutturalmente diversa dalla cromatina inattiva 1170
La maggior parte dei promotori eucariotici è regolata positivamente 1171
Gli attivatori e i coattivatori che si legano al DNA facilitano l'organizzazione dei fattori generali di trascrizione 1172
Nel lievito i geni del metabolismo del galattosio sono soggetti a regolazione positiva e negativa 1175
Gli attivatori della trascrizione hanno strutture modulari 1176
L'espressione dei geni eucariotici può essere regolata da segnali intercellulari e intracellulari 1177
La regolazione può essere il risultato della fosforilazione di fattori di trascrizione nucleari 1179
Molti mRNA eucariotici sono sottoposti a repressione della traduzione 1179
Il silenziamento genico post-trascrizionale è mediato dall'interferenza da RNA 1180
Negli eucarioti la regolazione dell'espressione genica mediata dall'RNA avviene in molte forme 1181
Lo sviluppo è controllato da una cascata di proteine regolatrici 1181
Le cellule staminali hanno potenzialità di sviluppo che possono essere controllate 1186
BOX 28.1 Pinne, ali, becchi e altre strutture 1189
Termini chiave 1191
Problemi 1191

Appendice 1195
Indice analitico 1201

CAPITOLO 1

Fondamenti di biochimica

1.1	Fondamenti di biologia cellulare	2
1.2	Fondamenti di chimica	12
1.3	Fondamenti di fisica	21
1.4	Fondamenti di genetica	30
1.5	Fondamenti di biologia dell'evoluzione	32

Circa quattordici miliardi di anni fa l'universo ebbe origine con un'emissione inimmaginabile di calore e di particelle subatomiche ricche di energia. In pochi secondi si formarono gli elementi più semplici (idrogeno ed elio). Man mano che l'universo si espandeva e si raffreddava i materiali si condensarono per la forza di gravità, generando le stelle. Alcune di queste diventarono enormi ed esplosero come supernove, rilasciando l'energia necessaria a condensare i nuclei degli elementi semplici in elementi complessi. Gli atomi e le molecole formarono masse turbinose di particelle di polvere e il loro accumulo portò, alla fine, alla formazione delle rocce, degli asteroidi e dei pianeti. In miliardi di anni si formarono la Terra e gli elementi chimici attualmente presenti. Circa quattro miliardi di anni fa comparve la vita: 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 quindi da quella polvere di stelle.

La biochimica cerca di spiegare come le eccezionali caratteristiche degli organismi viventi derivino da migliaia di differenti biomolecole. Queste molecole, isolate ed esaminate singolarmente, seguono tutte le leggi fisiche e chimiche che regolano il comportamento della materia inanimata; ciò vale per tutti i processi che avvengono negli organismi viventi. Lo studio della biochimica mostra come tutte le molecole, di per sé prive di vita, 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. Quali sono queste caratteristiche che distinguono gli organismi viventi?

Un alto grado di complessità chimica e di organizzazione a livello microscopico. Migliaia di molecole diverse formano l'intricata struttura interna delle cellule (Figura 1.1a). Si tratta di lunghi polimeri, ciascuno con una caratteristica sequenza di subunità, una specifica struttura tridimensionale e una spiccata capacità di selezionare le altre molecole con cui interagisce nella cellula.

Sistemi capaci di estrarre, trasformare e utilizzare l'energia dall'ambiente (Figura 1.1b), che consentono agli organismi viventi di costruire e mantenere le loro complesse strutture, e di svolgere un lavoro mec-

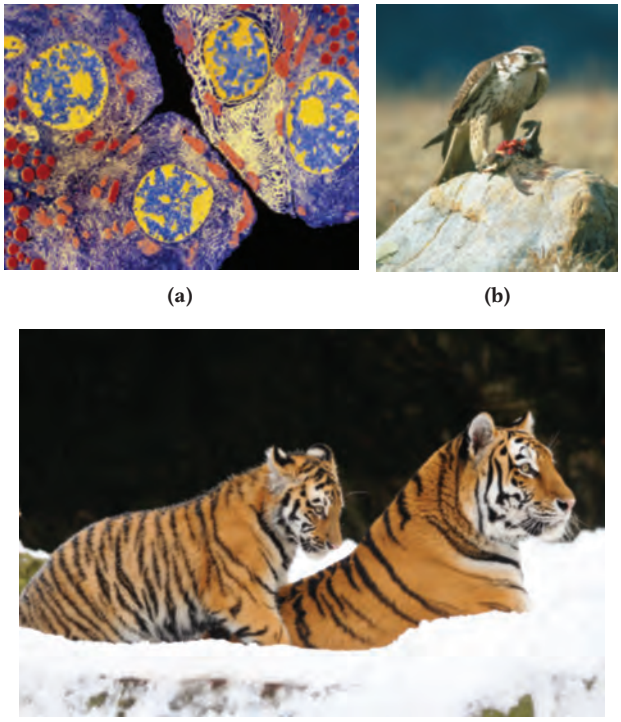


Figura 1.1 **Alcune caratteristiche della materia vivente.** **(a)** La complessità microscopica e quella organizzativa sono evidenti in questa sezione colorata di una cellula secretoria del pancreas, vista al microscopio elettronico. **(b)** Un falco delle praterie si procura i nutrienti e l'energia mangiando un uccello più piccolo. **(c)** La riproduzione biologica avviene con fedeltà pressoché perfetta. [Fonti: (a) SPL/Science Source. (b) W. Perry Conway/Corbis. (c) F1online digitale Bildagentur GmbH/Alamy.]

 © 978-8808-92069-0

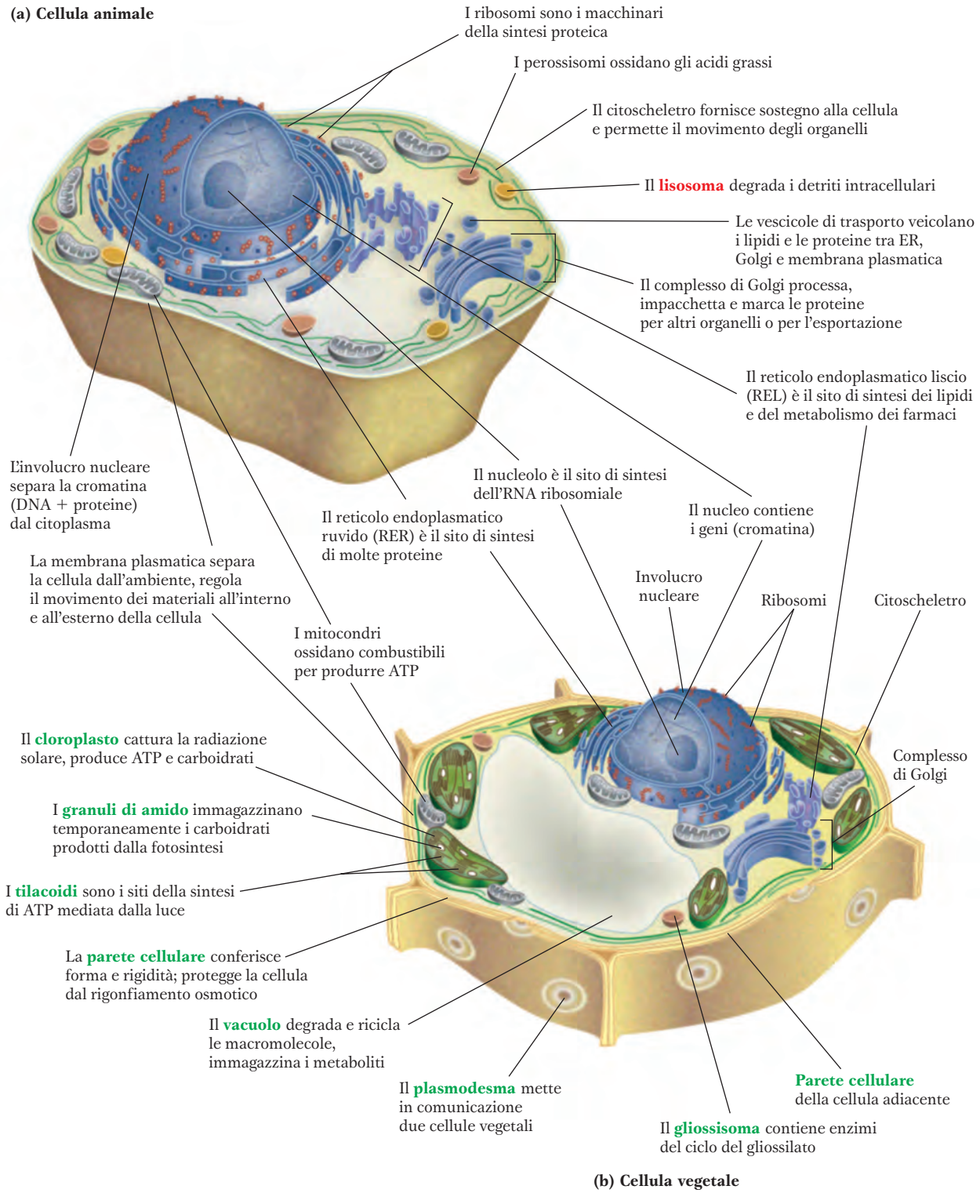


Figura 1.8 Struttura della cellula eucariotica. Illustrazione schematica dei due principali tipi di cellule eucariotiche: (**a**) una cellula animale e (**b**) una cellula vegetale. Le cellule vegetali hanno generalmente un diametro che varia dai 10 ai 100 μm, maggiore di quello delle cellule animali 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.

gia fornita da proteine con funzione motoria. 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.

 © 978-8808-92069-0

BOX 1.3

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. Una definizione quantitativa rigorosa di entropia comporta considerazioni statistiche e probabilistiche. Tuttavia, la sua natura può essere dimostrata qualitativamente da tre semplici esempi, ognuno dei quali dimostra un solo aspetto dell'entropia. 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

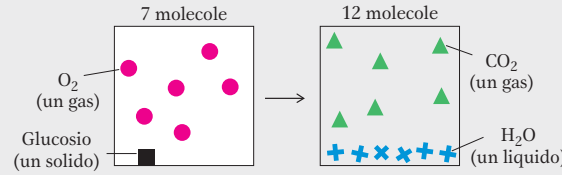
Sappiamo che il vapore prodotto dalla bollitura dell'acqua può compiere un lavoro utile. Ma supponiamo di spegnere il fornello sotto un bollitore pieno di acqua a 100 °C (il "sistema") in cucina (l'"ambiente circostante") e lasciarlo raffreddare. Durante il raffreddamento non viene prodotto lavoro, ma il calore passa dal bollitore all'ambiente circostante aumentando la temperatura dell'ambiente (la cucina) di un valore piccolissimo, fino a che viene raggiunto il completo equilibrio. A questo punto tutte 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 scomparsa. Il suo equivalente in energia termica è ora presente nel sistema bollitore + cucina (l'"universo") ma è completamente disperso in ogni parte dell'universo. Questa energia non è più utilizzabile per compiere un lavoro poiché non vi è differenza di temperatura all'interno della cucina. Inoltre l'aumento di entropia della cucina (l'ambiente circostante) è irreversibile. Noi sappiamo dall'esperienza quotidiana che il calore non ritorna mai spontaneamente dalla cucina al bollitore per riportare la temperatura dell'acqua nuovamente a 100 °C.

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. Anche se un aumento dell'entropia si origina spesso dalla dissipazione del calore, esso può anche derivare da un altro tipo di disordine, rappresentato dalla reazione di ossidazione del glucosio:

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

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 ($6CO_2 + 6H_2O$).
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.

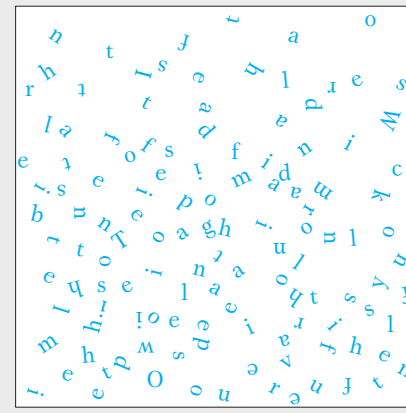
Caso 3: informazione ed entropia

In questa breve citazione tratta dal *Giulio Cesare*, Atto IV, Scena 3, Bruto, quando capisce che deve fronteggiare l'esercito di Marco Antonio, dice:

> There is a tide in the affairs of men,
> Which, taken at the flood, leads on to fortune;
> Omitted, all the voyage of their life
> Is bound in shallows and in miseries.

[*C'è una specie di marea nella vita degli uomini, con i suoi alti e bassi. Se si approfitta dell'alta marea, la fortuna ci arride. Se non se ne approfitta, il viaggio della vita umana si arena su bassi fondali e miseria.*]

Oltre a ciò che questa citazione dice esplicitamente, vi sono molti significati nascosti. Essa non solo riflette una complessa sequenza di eventi nel *Giulio Cesare*, ma riecheggia anche le idee di Shakespeare sul conflitto, l'ambizione e le pretese del potere. Questo brano, proprio per la comprensione della natura umana da parte di Shakespeare, è molto ricco di informazioni.
Nonostante ciò, se le 125 lettere ordinate in questa citazione fossero lasciate cadere in una completa casualità, in un modello caotico, come mostrato nella figura riportata sotto, esse non avrebbero alcun significato.



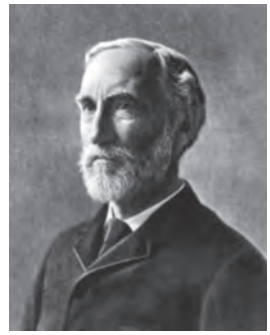
→ (segue)

 © 978-8808-92069-0

prio come le 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. È estremamente improbabile che gli amminoacidi presenti in una miscela si leghino l'uno all'altro spontaneamente, formando una proteina con una sequenza specifica. Questo comporterebbe un aumento di ordine in una popolazione di molecole, mentre sappiamo che, per il secondo principio della termodinamica, in natura il disordine tende ad aumentare: *l'entropia totale dell'universo tende continuamente ad aumentare*. Quindi, per la sintesi delle macromolecole a partire dalle loro unità costitutive occorre fornire energia libera al sistema (in questo caso la cellula). L'energia quantitativa delle reazioni di ossidoriduzione è discussa nel Capitolo 13.

● CONVENZIONE IMPORTANTE

● La casualità, o disordine, dei componenti di un sistema chimico viene espressa come **entropia**, ***S*** (Box 1.3). (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. J. Willard Gibbs ha sviluppato la teoria sulle variazioni energetiche che avvengono durante le reazioni chimiche, dimostrando che il **contenuto di energia libera**, ***G***, di un sistema chiuso può essere definito in termini di tre quantità: l'**entalpia**, ***H***, che riflette il numero e il tipo di legami; l'entropia (S), e la 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**, ΔG, è determinata dalla variazione di entalpia, ΔH, che riguarda il tipo e il numero di legami chimici e di interazioni non covalenti che si formano e che si rompono, e dalla variazione di entropia, ΔS, che descrive la variazione del disordine del sistema:



J. Willard Gibbs, 1839-1903
[Fonte: Science Source.]

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

dove, per definizione, ΔH ha un valore negativo per una reazione che libera calore, e ΔS ha un valore positivo per un reazione che provoca un aumento del disordine del sistema.

Un processo tende ad avvenire spontaneamente solo se il ΔG è negativo (cioè se viene *rilasciata* energia libera durante il processo). Eppure la funzione della cellula dipende in larga misura da molecole, come le proteine e gli acidi nucleici, per le quali l'energia libera di formazione è positiva: le molecole sintetizzate sono meno stabili e più ordinate dell'insieme delle loro unità costitutive. Per favorire lo svolgimento delle reazioni di sintesi delle proteine e degli acidi nucleici termodinamicamente sfavorite, che cioè richiedono energia (reazioni **endoergoniche**), 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.

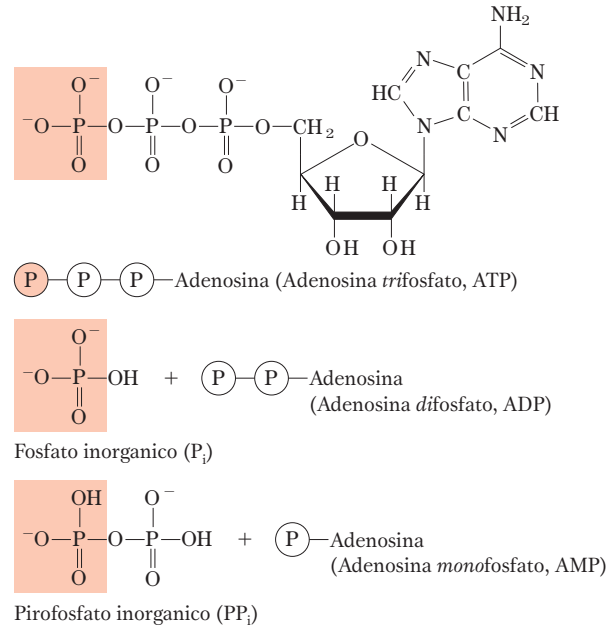


Figura 1.27 L'adenosina trifosfato (ATP) fornisce energia. In questa figura ciascun (P) rappresenta un gruppo fosforico. La rimozione del gruppo fosforico terminale (in rosa) dell'ATP, mediante la rottura del legame fosfoanidridico con formazione di adenosina difosfato (ADP) e fosfato inorganico (HPO_4^{2-}), è fortemente esoergonica; perciò nella cellula la reazione viene accoppiata a molte altre endoergoniche (come nell'esempio della Figura 1.28b). L'ATP fornisce energia per molti processi cellulari rilasciando anche i due fosfati terminali sotto forma di pirofosfato ($H_2P_2O_7^{2-}$), spesso abbreviato PP_i.

La fonte di energia libera prevalentemente utilizzata dalla cellula nelle reazioni accoppiate è l'energia rilasciata dalla rottura del legame fosfoanidridico dell'adenosina trifosfato (ATP; **Figura 1.27**) e della guanosina trifosfato (GTP). Nelle reazioni accoppiate mostrate sotto, ogni (P) rappresenta un gruppo fosforico:

Amminoacidi ⟶ proteina	ΔG_1 positivo (endoergonica)
ATP ⟶ AMP + —(P)—(P)	ΔG_2 negativo (esoergonica)
[o ATP ⟶ ADP + (P)]	

Quando queste due reazioni sono accoppiate, la somma di ΔG_1 e ΔG_2 è negativa, e l'intero processo è esoergonico. Grazie a questa strategia di accoppiamento, le cellule possono sintetizzare e mantenere stabili i composti ricchi di informazioni, indispensabili per la vita.

L'accoppiamento energetico collega le reazioni biologiche

Il punto centrale della *bioenergetica* (lo studio delle trasformazioni dell'energia nei sistemi viventi) è capire come l'energia ottenuta dai combustibili metabolici o dalla cattura della luce solare venga accoppiata alle reazioni che richiedono energia. Per meglio comprendere l'accoppiamento di energia potenziale considereremo un semplice esempio meccanico, come mostrato nella **Figura 1.28a**.

to nella reazione 2. Le due reazioni possono essere accoppiate (sommate) per dare origine a una terza reazione, che possiamo scrivere come la somma delle reazioni 1 e 2, in cui l'intermedio comune, P_i, viene eliminato da entrambi i lati dell'equazione:

Reazione 3: Glucosio + ATP ⟶ glucosio 6-fosfato + ADP

Poiché nella reazione 2 viene rilasciata più energia di quanta non sia utilizzata dalla reazione 1, la variazione di energia libera nella reazione 3, ΔG_3, è negativa, e la sintesi di glucosio 6-fosfato diventa quindi possibile mediante la reazione 3.

ESERCIZIO SVOLTO 1.3

Le variazioni di energia libera standard sono addizionabili

Dato che la variazione di energia libera standard per la reazione glucosio + P_i ⟶ glucosio 6-fosfato è pari a 13,8 kJ/mole e che la variazione di energia libera standard per la reazione ATP ⟶ ADP + P_i è pari a −30,5 kJ/mole, qual è la variazione di energia libera standard per la reazione glucosio + ATP ⟶ glucosio 6-fosfato + ADP?

Soluzione Possiamo scrivere l'equazione di questa reazione come somma delle altre due reazioni:

(1) glucosio + P_i ⟶ glucosio 6-fosfato $\Delta G°_1 = 13{,}8$ kJ/mole

(2) ATP ⟶ ADP + P_i $\Delta G°_2 = -30{,}5$ kJ/mole

Somma: glucosio + ATP ⟶ glucosio 6-fosfato + ADP $\Delta G°_{Somma} = -16{,}7$ kJ/mole

La variazione di energia libera standard di due reazioni che si sommano in una terza è semplicemente la somma delle variazioni di energia libera standard delle due reazioni singole. Un valore negativo di $\Delta G°$ (−16,7 kJ/mole) indica che la reazione tenderà ad avvenire spontaneamente.

L'accoppiamento di reazioni esoergoniche ed endoergoniche tramite un intermedio comune è di fondamentale importanza per gli scambi energetici nei sistemi viventi. Come vedremo, le reazioni di demolizione dell'ATP (come la reazione 2 della Figura 1.28b) rilasciano energia, che serve per i processi endoergonici cellulari. La demolizione dell'ATP nella cellula è esoergonica, perché *tutti gli organismi viventi mantengono una concentrazione di ATP ben lontana dalla concentrazione all'equilibrio*. Ed è proprio questa condizione di non equilibrio che fa dell'ATP il più importante trasportatore di energia chimica della cellula. Come vedremo più in dettaglio nel Capitolo 13, non è la demolizione dell'ATP in ADP e P_i che fornisce l'energia per alimentare le reazioni endoergoniche, ma è il *trasferimento di un gruppo fosforico* dall'ATP a un'altra molecola (il glucosio, se consideriamo l'esempio visto in precedenza) che conserva parte del potenziale chimico originariamente presente nell'ATP.

ESERCIZIO SVOLTO 1.4

Il costo energetico della sintesi dell'ATP

Se la costante di equilibrio, K_{eq}, della reazione

$$ATP \longrightarrow ADP + P_i$$

è $2{,}22 \times 10^5$ M, calcolate la variazione di energia libera standard, $\Delta G°$, per la sintesi dell'ATP a partire da ADP e P_i a 25 °C.

Soluzione Prima di tutto calcolate il $\Delta G°$ della reazione riportata.

$$\begin{aligned}\Delta G° &= -RT \ln K_{eq} \\ &= -(8{,}315 \text{ J/mole} \cdot \text{K})\,(298 \text{ K})\,(\ln 2{,}22 \times 10^5) \\ &= -30{,}5 \text{ kJ/mole}\end{aligned}$$

Questa è la variazione di energia libera standard della *scissione* o *demolizione* dell'ATP in ADP e P_i. La variazione di energia libera standard per la reazione *inversa* di una data reazione ha lo stesso valore assoluto ma segno opposto. La variazione di energia libera standard per la reazione inversa in questione è quindi 30,5 kJ/mole. Quindi, per sintetizzare 1 mole di ATP in condizioni standard (25 °C, e con concentrazioni di ATP, ADP e P_i tutte pari a 1 M), deve necessariamente essere fornita energia pari ad almeno 30,5 kJ. La variazione di energia libera reale, all'interno delle cellule, pari a circa 50 kJ/mole, è maggiore del valore minimo richiesto poiché le concentrazioni di ATP, ADP e P_i nelle cellule non sono quelle standard pari a 1 M (vedi l'Esercizio svolto 13.2 a pagina 518).

ESERCIZIO SVOLTO 1.5

Variazione di energia libera standard per la sintesi del glucosio 6-fosfato

Qual è la variazione di energia libera standard, $\Delta G°$, in condizioni fisiologiche (*E. coli* cresce nell'intestino umano a 37 °C), per la reazione seguente?

$$\text{glucosio} + ATP \longrightarrow \text{glucosio 6-fosfato} + ADP$$

Soluzione Per questa reazione abbiamo a disposizione la correlazione $\Delta G° = -RT \ln K_{eq}$ e il valore di $K_{eq} = 7{,}8 \times 10^2$. Sostituendo i valori di R, T e di K_{eq} nell'equazione si ha:

$$\begin{aligned}\Delta G° &= -(8{,}315 \text{ J/mole} \cdot \text{K})(310 \text{ K})(\ln 7{,}8 \times 10^2) \\ &= -17 \text{ kJ//mole}\end{aligned}$$

Si noti che questo valore è leggermente differente da quello riportato nell'esercizio svolto 1.3. In quei calcoli abbiamo assunto che la temperatura fosse pari a 25 °C (298 K), mentre in questo caso i calcoli sono stati effettuati utilizzando la temperatura fisiologica di 37 °C (310 K).

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 *in assenza di catalisi* avviene così lentamente (nel corso di anni più che di secondi) che, 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, aumen-

 © 978-8808-92069-0

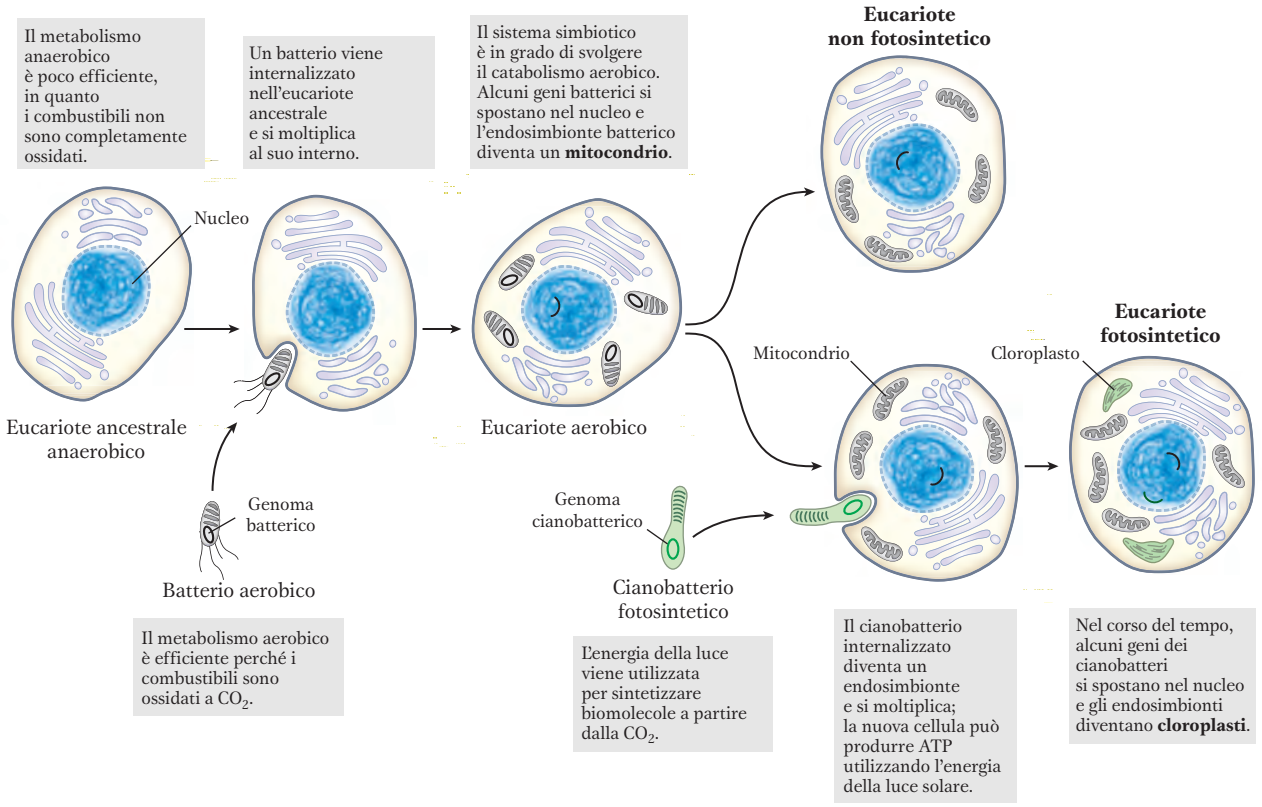


Figura 1.40 Evoluzione degli eucarioti attraverso l'endosimbiosi. Il primo eucariote, un anaerobio, acquisì batteri purpurei endosimbiotici, che gli fornirono la capacità di utilizzare il catabolismo aerobico. Nel tempo, questi batteri diventarono mitocondri. Quando i cianobatteri fotosintetici divennero successivamente endosimbionti di alcuni eucarioti aerobici, queste cellule si trasformarono nei precursori fotosintetici delle alghe verdi e delle piante attuali.

chiarire i processi evolutivi mediante un confronto dettagliato e quantitativo tra specie diverse. Finora la filogenesi molecolare è in accordo con la filogenesi classica, basata sullo studio di strutture macroscopiche, e in alcuni casi è più precisa. Anche se gli organismi si sono continuamente diversificati a livello dell'anatomia macroscopica, a livello molecolare rimane evidente una certa unitarietà. Le strutture e i meccanismi molecolari sono gli stessi, dagli organismi più semplici ai più complessi. È molto più facile vedere queste somiglianze a livello delle sequenze, sia sequenze di DNA che codificano proteine, sia sequenze delle proteine stesse.

TABELLA 1.2 Alcuni organismi i cui genomi sono stati completamente sequenziati

Organismo	Dimensione del genoma (coppie di nucleotidi)	Interesse biologico
Nanoarchaeum equitans	$4{,}9 \times 10^5$	Archea marino simbiotico
Mycoplasma genitalium	$5{,}8 \times 10^5$	Batterio parassita
Helicobacter pylori	$1{,}6 \times 10^6$	Causa ulcere gastriche
Methanocaldococcus jannaschii	$1{,}7 \times 10^6$	Archea; cresce a 85 °C!
Haemophilus influenzae	$1{,}9 \times 10^6$	Causa l'influenza batterica
Synechocystis sp.	$3{,}9 \times 10^6$	Cianobatterio
Bacillus subtilis	$4{,}2 \times 10^6$	Un comune batterio del suolo
Escherichia coli	$4{,}6 \times 10^6$	Alcuni ceppi sono patogeni per l'uomo
Saccharomyces cerevisiae	$1{,}2 \times 10^7$	Eucariote unicellulare
Caenorhabditis elegans	$1{,}0 \times 10^8$	Verme cilindrico pluricellulare
Arabidopsis thaliana	$1{,}2 \times 10^8$	Pianta modello
Drosophila melanogaster	$1{,}8 \times 10^8$	Moscerino della frutta (moscerino da laboratorio)
Mus musculus	$2{,}7 \times 10^9$	Topo
Homo sapiens	$3{,}0 \times 10^9$	Uomo
Paris japonica	$1{,}5 \times 10^{11}$	Pianta arborea giapponese

Fonte: www.ncbi.nlm.nih.gov/genome; J. Pellicer et al., *Bot. J. Linn. Soc.* 164:10, 2010.

 © 978-8808-92069-0

cologici. 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. Ciascuno di questi geni codifica una proteina, che, in linea di principio, può diventare il bersaglio dei farmaci per il trattamento di quella patologia. Possiamo aspettarci che per alcune malattie genetiche i trattamenti palliativi saranno sostituiti da terapie efficaci, e che per la suscettibilità a malattie associate a particolari marcatori genetici si intensificheranno, e forse prevarranno, le misure preventive. L'attuale "storia medica" (anamnesi) forse potrà essere sostituita dalla "previsione medica".

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. Questi processi di mutazione e selezione costituiscono la base dell'evoluzione darwiniana e hanno condotto dalla prima cellula agli organismi attuali. Il gran numero di geni condivisi da tutti gli organismi viventi fornisce 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. Negli organismi pluricellulari si sono sviluppati tipi di cellule specializzate in una o più funzioni essenziali per la sopravvivenza degli organismi.
- Le sequenze nucleotidiche dei genomi di organismi appartenenti a rami diversi dell'albero filogenetico, oggi a nostra disposizione, consentono di approfondire le nostre conoscenze sui meccanismi evolutivi, e offrono grandi opportunità alla medicina umana.

Termini chiave

I termini in grassetto sono definiti nel glossario, disponibile all'indirizzo **online.universita.zanichelli.it/nelson-7e**.

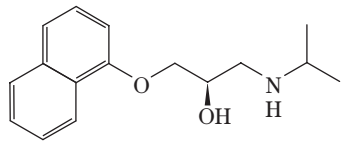
anabolismo 28
archea 5
batteri 5
biologia dei sistemi 29
catabolismo 28
centro chirale 17
citoscheletro 7
configurazione 16
conformazione 18
energia di attivazione, $\Delta G^{\ddagger}$ 28
entalpia, H 24
entropia, S 24
equilibrio 25
eucariote 3
geni costitutivi (housekeeping) 39
genoma 3
metabolismo 28
metabolita 3
mutazione 32
nucleo 3
reazione endoergonica 24
reazione esoergonica 24
stereoisomeri 16
variazione di energia libera, ΔG 24
variazione di energia libera standard, ΔG° 26

Problemi

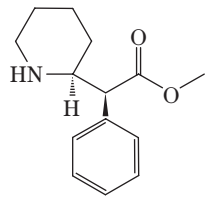
Vengono proposti alcuni problemi correlati con gli argomenti trattati nel capitolo. Ciascun problema ha un titolo per facilitare l'identificazione dell'argomento e la discussione. Per i problemi che esigono una risposta numerica, si tenga presente che nelle risposte i decimali devono sempre avere il numero corretto di cifre significative. Le soluzione abbreviate dei problemi sono disponibili all'indirizzo **online.universita.zanichelli.it/nelson-7e**.

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 mmole/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 $6{,}02 \times 10^{23}$.)

14. Identificazione degli stereoisomeri con un atomo di carbonio chirale mediante il sistema *RS*. Il propanololo è un composto chirale. L'(*R*)-propanololo viene usato come contraccettivo; l'(*S*)-propanololo viene impiegato per trattare l'ipertensione. Identificate il carbonio chirale nella struttura della molecola mostrata di seguito. Nella figura è mostrato l'isomero (*R*) o (*S*)? Disegnate l'altro isomero.



15. Identificazione degli stereoisomeri con due atomi di carbonio chirali mediante il sistema *RS*. L'isomero (*R*,*R*) del metilfenidato (Ritalin) viene impiegato per il trattamento della sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD). L'isomero (*S*,*S*) è un antidepressivo. Identificate i due carboni chirali nella struttura della molecola mostrata di seguito. Nella figura è mostrato l'isomero (*R*,*R*) o (*S*,*S*)? Disegnate l'altro isomero.



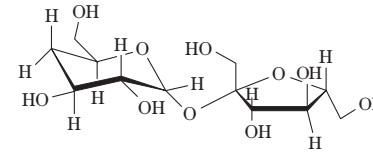
Problema di analisi dei dati

16. L'interazione delle molecole dal sapore dolce con i recettori del gusto. Molti composti hanno un sapore dolce per l'uomo. Il sapore dolce viene avvertito quando una molecola si lega al recettore per il sapore dolce, uno dei recettori gustativi presenti sulla superficie di alcune cellule specializzate della lingua. Più forte è il legame, minore è la concentrazione necessaria per saturare il recettore, e più dolce è la sensazione avvertita. La variazione di energia libera standard, $\Delta G°$, della reazione di legame tra la molecola dolce e il recettore per il sapore dolce può essere misurata in kilojoule o chilocalorie per mole.

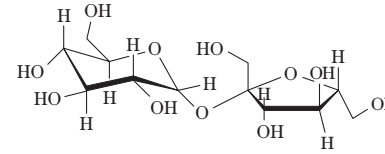
Il sapore dolce può essere quantificato in unità di "dolcezza molare relativa" (MRS, *molar relative sweetness*), una misura che mette a confronto la dolcezza di una sostanza con quella del saccarosio. Per esempio, la saccarina ha un MRS di 161, cioè la saccarina è 161 volte più dolce del saccarosio. In pratica, si effettua la misurazione chiedendo a diverse persone di confrontare la dolcezza di soluzioni contenenti differenti concentrazioni di ciascun composto. Il saccarosio e la saccarina danno la stessa sensazione di dolce quando il saccarosio ha una concentrazione 161 volte più elevata di quella della saccarina.

(a) Qual è la relazione tra l'MRS e il $\Delta G°$ della reazione di legame? Specificamente, un valore di $\Delta G°$ più negativo corrisponde a un MRS più elevato, o meno elevato? Commentate la risposta.

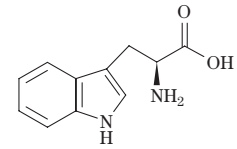
Qui in basso vengono riportate le strutture di 10 composti, tutti dal sapore dolce per l'uomo. Per ciascuna sostanza, vengono riportati i valori di MRS e di $\Delta G°$ per il legame al recettore del sapore dolce.



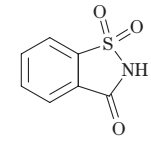
Deossisaccarosio
MRS = 0,95
$\Delta G° = -6{,}67$ kcal/mole



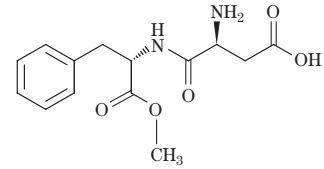
Saccarosio
MRS = 1
$\Delta G° = -6{,}71$ kcal/mole



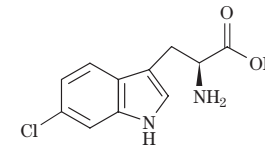
D-Triptofano
MRS = 21
$\Delta G° = -8{,}5$ kcal/mole



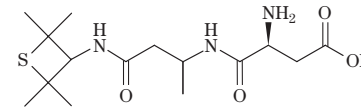
Saccarina
MRS = 161
$\Delta G° = -9{,}7$ kcal/mole



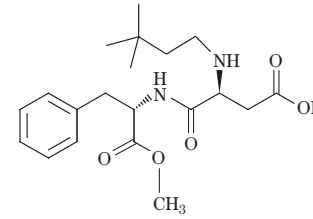
Aspartame
MRS = 172
$\Delta G° = -9{,}7$ kcal/mole



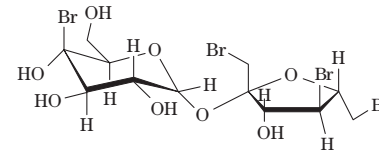
6-Cloro-D-triptofano
MRS = 906
$\Delta G° = -10{,}7$ kcal/mole



Alitame
MRS = 1937
$\Delta G° = -11{,}1$ kcal/mole



Neotame
MRS = 11 057
$\Delta G° = -12{,}1$ kcal/mole



Tetrabromosaccarosio
MRS = 13 012
$\Delta G° = -12{,}2$ kcal/mole

 © 978-8808-92069-0

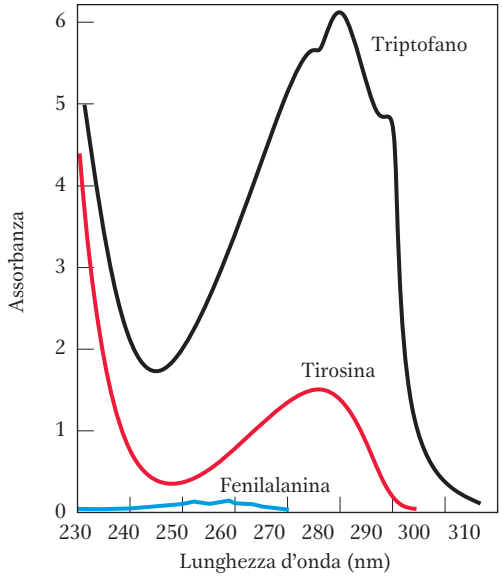


Figura 3.6 Assorbimento della luce ultravioletta da parte degli amminoacidi aromatici. Confronto tra gli spettri di assorbimento della luce degli amminoacidi aromatici triptofano, tirosina e fenilalanina a pH 6,0. Gli amminoacidi si trovano alla stessa concentrazione (10^{-3} M) e nelle stesse condizioni. L'assorbanza della luce da parte del triptofano è circa quattro volte più elevata di quella della tirosina a una lunghezza d'onda di 280 nm. Notate che il massimo di assorbimento della luce del triptofano e della tirosina è circa a 280 nm. L'assorbimento della luce da parte della fenilalanina contribuisce in minor misura alle proprietà spettroscopiche delle proteine.

na, la **treonina**, la **cisteina**, l'**asparagina** e la **glutammina**. La polarità della serina e della treonina è dovuta al loro gruppo ossidrilico, mentre quella dell'asparagina e della glutammina ai loro gruppi ammidici. La cisteina è un caso particolare poiché la sua polarità, a cui contribuisce il suo gruppo sulfidrilico, è abbastanza modesta. La cisteina è un acido debole, per cui può formare legami idrogeno deboli con l'ossigeno e con l'azoto.

BOX 3.1 METODI

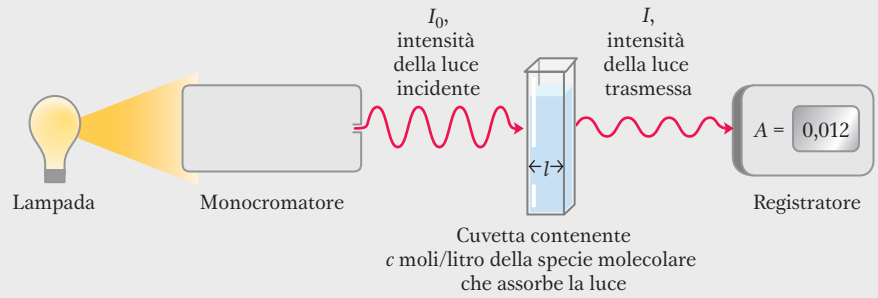
Assorbimento della luce da parte delle molecole: la legge di Lambert-Beer

Un gran numero di biomolecole assorbe la luce a una lunghezza d'onda caratteristica, come il triptofano che assorbe la luce a 280 nm (Figura 3.6). La misura dell'assorbimento della luce con uno spettrofotometro è utilizzata per identificare le molecole e per valutare la loro concentrazione in soluzione. La frazione della luce incidente a una data lunghezza d'onda che viene assorbita da una soluzione è proporzionale allo spessore della soluzione (cammino ottico) e alla concentrazione della specie chimica che assorbe la luce (**Figura 1**). Queste due relazioni sono combinate nella legge di Lambert-Beer

$$\log \frac{I_0}{I} = \varepsilon c l$$

dove I_0 è l'intensità della luce incidente, I è l'intensità della luce trasmessa, il rapporto I/I_0 (l'inverso del rapporto nell'equazione) è la trasmittanza, ε è il coefficiente di estinzione molare (misurato in litri per mole-centimetro), c è la concentrazione delle specie che assorbono la luce (in moli per litro), ed l è la lunghezza del cammino ottico (in centimetri) del campione che assorbe la luce. La legge di Lambert-Beer assume che la luce incidente sia parallela e monocromatica (di una sola lunghezza d'onda) e che le molecole di soluto e di solvente siano orientate in modo casuale. L'espressione $\log (I_0/I)$ viene detta **assorbanza** (o **assorbimento**) e indicata con A. È importante notare che ogni millimetro successivo di cammino ottico della soluzione assorbente, in una cella di 1 cm, non assorbe una quantità di luce costante, ma una frazione costante della luce incidente. A ogni modo, con un cammino ottico di una data lunghezza, *l'assorbanza, A, è direttamente proporzionale alla concentrazione del soluto*. Il coefficiente di estinzione molare varia con la natura chimica del composto, con il solvente, con la lunghezza d'onda e anche con il pH, se la specie che assorbe la luce è in equilibrio con uno stato di ionizzazione che ha differenti proprietà di assorbimento della luce.

Figura 1 I principali componenti di uno spettrofotometro. Una fonte luminosa emette luce con una vasta gamma di lunghezze d'onda; il monocromatore sceglie e trasmette una luce di una particolare lunghezza d'onda. La luce monocromatica passa attraverso il campione, posto in una vaschetta (cuvetta) con un cammino ottico definito l. L'assorbanza del campione, pari a $\log (I_0/I)$, è proporzionale alla concentrazione di una specifica specie molecolare. La luce trasmessa viene misurata da un registratore.



© 978-8808-92069-0

BOX 5.1 MEDICINA

Il monossido di carbonio: un assassino furtivo

Lago Powell, Arizona, agosto 2000. Una famiglia era in vacanza in una casa galleggiante in affitto. Accesero il generatore elettrico per alimentare un condizionatore d'aria e la televisione. Circa 15 minuti dopo, due fratelli di 8 e 11 anni si tuffarono dal trampolino a poppa. Posizionata proprio sotto al ponte c'era l'uscita dello scappamento del generatore. Nel giro di due minuti entrambi i ragazzi erano stati sopraffatti dal monossido di carbonio dello scappamento, che aveva cominciato a concentrarsi nello spazio sotto al ponte, e sono entrambi affogati. Questi decessi, insieme a una serie di morti negli anni '90 collegata a case galleggianti analogamente progettate, portarono alla fine al ritiro e alla riprogettazione degli scarichi dei generatori.

Il monossido di carbonio (CO), un gas inodore e incolore, è responsabile di più della metà delle morti per avvelenamento nel mondo. Il CO ha un'affinità per l'emoglobina circa 250 volte più elevata rispetto all'ossigeno. Di conseguenza, concentrazioni relativamente basse di CO possono causare effetti notevoli e tragici. Quando il CO lega l'emoglobina il complesso viene detto carbossiemoglobina, o COHb.

Alcuni processi naturali producono piccole quantità di CO, ma alti livelli concentrati sono il frutto in genere di attività dell'uomo. Gli scappamenti dei motori a scoppio e le ciminiere delle fornaci sono fonti importanti di CO come sottoprodotto della combustione incompleta dei combustibili fossili. Solo negli Stati Uniti circa 4000 persone all'anno muoiono per avvelenamento da CO, sia accidentalmente che intenzionalmente. Molte delle morti accidentali sono causate da un accumulo del gas in spazi chiusi, come accade quando una caldaia domestica non funziona bene o presenta delle perdite, rilasciando CO all'interno dell'abitazione. L'avvelenamento da CO può tuttavia avvenire anche all'aperto; è il caso di coloro che, senza saperlo, lavorano o giocano vicino a generatori e motori di vario tipo, inalandone gli scarichi.

I livelli di monossido di carbonio nell'atmosfera sono raramente pericolosi: oscillano tra meno di 0,05 parti per milione (ppm) nelle zone isolate e disabitate e 3-4 ppm in alcune città dell'emisfero nord. Negli Stati Uniti il limite per il CO nei luoghi di lavoro stabilito dal governo (Occupational Safety and Health Administration, OSHA) è di 50 ppm per il personale che svolge turni di otto ore. Dato il forte legame del CO all'emoglobina, la COHb si può accumulare nel tempo in persone esposte a sorgenti di CO costanti, anche se di basso livello. In media in un individuo in buona salute poco meno dell'1% dell'emoglobina totale è presente sotto forma di COHb. Considerando che il CO è un prodotto del fumo del tabacco, molti fumatori hanno livelli di COHb tra il 3 e l'8% dell'emoglobina totale, e il livello può aumentare fino al 15% nei fumatori incalliti. Il livello di COHb si assesta al 50% in persone che respirano aria con 570 ppm di CO per parecchie ore. Sono stati sviluppati metodi affidabili per correlare il contenuto di CO dell'atmosfera con il livello di COHb nel sangue (**Figura 1**). Con i rilevamenti eseguiti in case galleggianti provviste di uno scappamento del generatore analogo a quello che

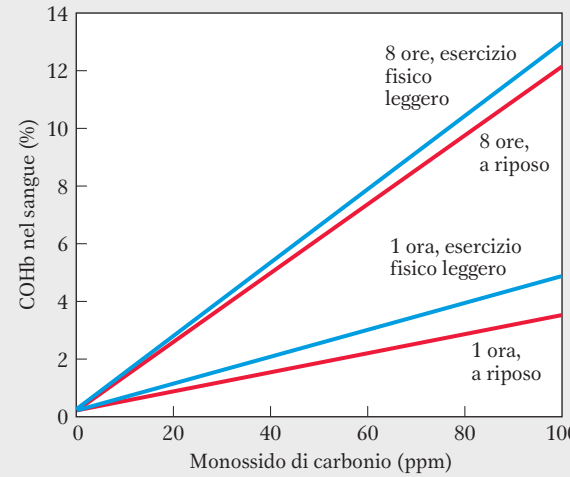


Figura 1 Relazione tra il livello di COHb nel sangue e la concentrazione di CO nell'aria circostante. Sono mostrate quattro diverse condizioni di esposizione, confrontando gli effetti causati da brevi e prolungate esposizioni con gli effetti in individui a riposo e durante un esercizio fisico leggero. [Fonte: dati da R. F. Coburn et al., *J. Clin. Invest.* 44:1899, 1965.]

ha causato i decessi al lago Powell, i livelli di CO raggiungevano nell'ambiente sotto il trampolino valori che andavano da 6000 a 30 000 ppm, e il livello di O_2 atmosferico diminuiva dal 21% al 12%. Sotto al trampolino il livello di CO registrato raggiungeva valori di 7200 ppm, quantità sufficiente a causare la morte in pochi minuti.

In che modo la COHb influisce sull'uomo? Quando è presente a livelli minori del 10% rispetto all'emoglobina totale i sintomi sono raramente osservabili. Con il 15% di COHb gli individui accusano un leggero mal di testa. Tra il 20 e il 30% si ha un forte mal di testa, di solito accompagnato da nausea, capogiri, confusione, disorientamento e alcuni disturbi visivi; questi sintomi sono generalmente reversibili se viene somministrato ossigeno. Se i livelli di COHb sono compresi tra il 30 e il 50% i sintomi neurologici diventano più marcati, e a livelli vicini al 50% l'individuo perde conoscenza e può cadere in coma. Possono seguire disfunzioni respiratorie, e in seguito a esposizioni prolungate, alcuni danni diventano irreversibili. Il decesso normalmente avviene quando il livello di COHb aumenta fino al 60%. L'autopsia eseguita sui ragazzi deceduti al lago Powell ha rilevato livelli di COHb del 59 e 52%.

Il legame del CO all'emoglobina è influenzato da numerosi fattori, tra cui anche l'esercizio fisico (Figura 1) e la variazione della pressione dell'aria in relazione all'altitudine. A causa del livello basale più elevato di COHb, nei fumatori l'esposizione a una fonte di CO spesso causa la manifestazione dei sintomi più velocemente rispetto ai non fumatori. Individui con patologie cardiache o polmonari o con malattie del sangue che possono ridurre la disponibilità di ossigeno nei tessuti presentano sintomi a livelli più bassi di esposizione al CO. I feti sono a particolare rischio di avvelenamento da CO, perché l'emoglobina fetale ha un'affinità

→ *(segue)*

© 978-8808-92069-0

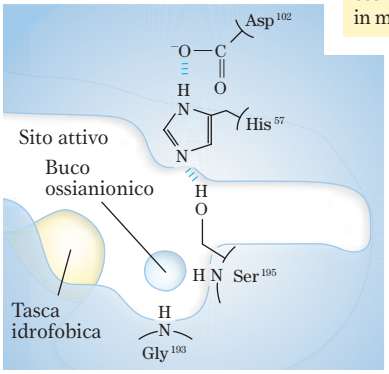
Come leggere i meccanismi di reazione: un ripasso

I meccanismi delle reazioni chimiche coinvolti nella formazione e nella rottura dei legami covalenti vengono rappresentati da punti e frecce ricurve, una convenzione conosciuta in modo informale come *electron pushing* (spinta elettronica). Un legame covalente consiste in una coppia di elettroni condivisi. Gli elettroni non legati ma importanti per il meccanismo di reazione sono indicati da due punti (—ÖH). Le frecce ricurve (⌒) indicano il movimento della coppia di elettroni. Per il movimento di un solo elettrone (come nel caso di una reazione con un radicale libero) viene usata una freccia con mezza punta, tipo amo da pesca (⌒). Nella maggior parte delle tappe di una reazione è coinvolta una coppia elettronica non condivisa (come nel caso del meccanismo della chimotripsina).

Alcuni atomi sono più elettronegativi di altri, e di conseguenza attraggono più fortemente gli elettroni. Le elettronegatività relative degli atomi considerati nel testo sono F > O > N > C ≈ S > P ≈ H. Per esempio, le due coppie elettroniche che formano il legame C═O (carbonilico) non sono ugualmente condivise; il carbonio diventa relativamente povero di elettroni per il fatto che l'ossigeno attira gli elettroni verso di sé. Molte reazioni coinvolgono un atomo ricco di elettroni (nucleofilo) che reagisce con un atomo povero di elettroni (elettrofilo). A destra sono indicati alcuni nucleofili ed elettrofili comuni in biochimica.

In generale, il meccanismo di reazione ha inizio a livello di una coppia di elettroni non condivisi di un nucleofilo. Nelle raffigurazioni dei meccanismi, la freccia che indica la spinta elettronica origina vicino ai due punti, che rappresentano la coppia elettronica utilizzata nella reazione, mentre la direzione della freccia punta verso l'elettrofilo che viene attaccato. Quando una coppia di elettroni non condivisi conferisce al nucleofilo una carica negativa, il simbolo stesso della carica negativa rappresenta la coppia di elettroni e costituisce il punto di inizio della freccia. Nel meccanismo della chimotripsina, la coppia di elettroni nucleofilica interessata nella formazione del complesso ES nelle tappe ❶ e ❷ è fornita dall'ossigeno del gruppo ossidrilico della Ser^{195}. Questa coppia elettronica (2 degli 8 elettroni di valenza dell'ossigeno ossidrilico) è il punto di partenza della freccia ricurva. Il nucleo elettrofilico che viene attaccato è il carbonio carbonilico del legame peptidico che deve essere rotto. Gli atomi di C, O ed N hanno un massimo di 8 elettroni di valenza, mentre H ne ha al massimo 2. Questi atomi possono trovarsi occasionalmente in stati instabili con un numero inferiore di elettroni rispetto a quello ottimale, ma C, N e O non possono averne più di 8. Quindi, quando la coppia di elettroni della Ser^{195} della chimotripsina attacca il carbonio carbonilico del substrato, una coppia di elettroni deve uscire dallo strato esterno del carbonio (non si possono avere 5 legami su un carbonio!). Questo movimento di elettroni avviene verso l'ossigeno carbonilico più elettronegativo. L'ossigeno ha anch'esso 8 elettroni di valenza prima e dopo il processo chimico, ma il numero di elettroni condivisi con il carbonio scende da 4 a 2, e l'ossigeno carbonilico acquisisce una carica negativa. Nella tappa successiva, la coppia di elettroni che conferisce la carica negativa all'ossigeno ritorna a formare il legame con il carbonio, ristabilendo il gruppo carbonilico. Una coppia di elettroni deve essere nuovamente allontanata dal carbonio, e questa volta si tratta della coppia elettronica condivisa con il gruppo amminico del legame peptidico. Questo provoca la rottura del legame peptidico. Le altre tappe procedono in modo analogo.

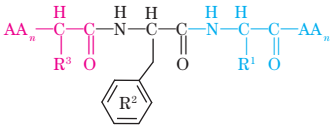
Chimotripsina (enzima libero)



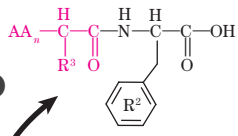
Quando il substrato si lega, la catena laterale del residuo adiacente al legame peptidico che verrà tagliato si inserisce in una tasca idrofobica dell'enzima, così da posizionare il legame in maniera corretta per l'attacco.

❶

Substrato (un polipeptide)

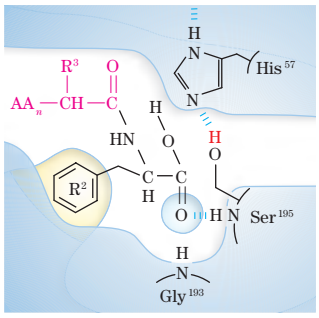


Prodotto 2



❼

Complesso enzima-prodotto 2



L'allontanamento del secondo prodotto dal sito attivo ripristina l'enzima libero.

Nucleofili	Elettrofili
—O⁻ Ossigeno carico negativamente (come in un gruppo ossidrilico non protonato o un acido carbossilico ionizzato)	:R —C— O Atomo di carbonio del gruppo carbonilico (l'ossigeno del gruppo carbonilico più elettronegativo allontana gli elettroni dal carbonio)
—S⁻ Sulfidrile carico negativamente	:R C═N⁺ H Gruppo imminico protonato (attivato per attacco nucleofilico al carbonio mediante protonazione dell'immina)
Carbanione —C⁻	Fosforo di un gruppo fosfato O —P═O :R O
—N— Gruppo amminico senza carica	Protone H⁺ :R
Imidazolo HN N:	
H—O⁻ Ione ossidrilico	

David L. Nelson, Michael M. Cox

I principi di biochimica di Lehninger

Settima edizione italiana a cura di Edon Melloni

Il Lehninger è da oltre 35 anni il manuale di biochimica per antonomasia e su di esso si sono formate generazioni di studenti – e di futuri professori – in tutto il mondo.

La settima edizione è stata rinnovata in ogni capitolo, introducendo nuove scoperte e approfondimenti su tecnologie di recente sviluppo. In particolare, è stata ampliata la trattazione del metabolismo, approfondendo i meccanismi biochimici alla base di obesità e diabete, il ruolo del microbiota, il traffico di membrana e altri temi di rilievo in ambito medico. Gli autori presentano anche le ultime scoperte su: mondo a RNA, RNA non codificante, motivi di riconoscimento dell'RNA, annotazione genica, cinetica enzimatica, sintesi proteica, ruolo delle proteine intrinsecamente disordinate e molto altro. Il testo integra nella trattazione alcuni sviluppi tecnologici recenti di grande impatto per la ricerca biochimica, quali lo studio della struttura delle proteine mediante la criomicroscopia elettronica, il sequenziamento del DNA di nuova generazione, l'editing genico con il sistema CRISPR/Cas9, le cellule biosintetiche, i nuovi database per lo studio del lipidoma, lo studio profili dei ribosomi. Inoltre, è stato introdotto un nuovo capitolo che raccoglie gli argomenti di biochimica vegetale.

Particolare attenzione è dedicata anche in questa edizione alla quantificazione matematica, con numerosi esercizi di calcolo guidati e attività per l'interpretazione dei dati tratti dalla letteratura scientifica.

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-7e
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*PR BIOCH LEHNING 7ED LUM
ISBN 978-88-08-92069-0
9 788808 920690
9 0 1 2 3 4 5 6 7 (60F)

Al pubblico € 159,00 • • •
In caso di variazione Iva o cambiamento prezzo consultare il sito o il catalogo dell'editore
www.zanichelli.it