
LE BASI BIOCHIMICHE DELLA MEDICINA DI LABORATORIO

I sistemi biologici

Struttura e funzione dei sistemi biologici

Dagli atomi alle molecole della vita

Molecole inorganiche

Acqua ed elettroliti

Ioni idrogeno e pH

Molecole gassose

Molecole organiche

Carboidrati

Lipidi

Aminoacidi e proteine

Basi eterocicliche, nucleosidi, nucleotidi e acidi nucleici

Vitamine

Enzimi

Il motore energetico delle cellule eucariote

Compartimenti e principali funzioni delle cellule eucariote

La membrana cellulare

Il nucleo

Il nucleolo

Il reticolo endoplasmatico

L'apparato di Golgi

I mitocondri

I lisosomi

I perossisomi

Microtubuli e microfilamenti

Il citosol

Il linguaggio biochimico del progetto

L'invarianza dell'informazione

La variabilità necessaria per l'evoluzione della specie

La trascrizione e la traduzione del codice genetico

La regolazione genica

Il linguaggio biochimico dei processi di comunicazione

Le strategie di comunicazione

Acqua, stereospecificità e processi di comunicazione

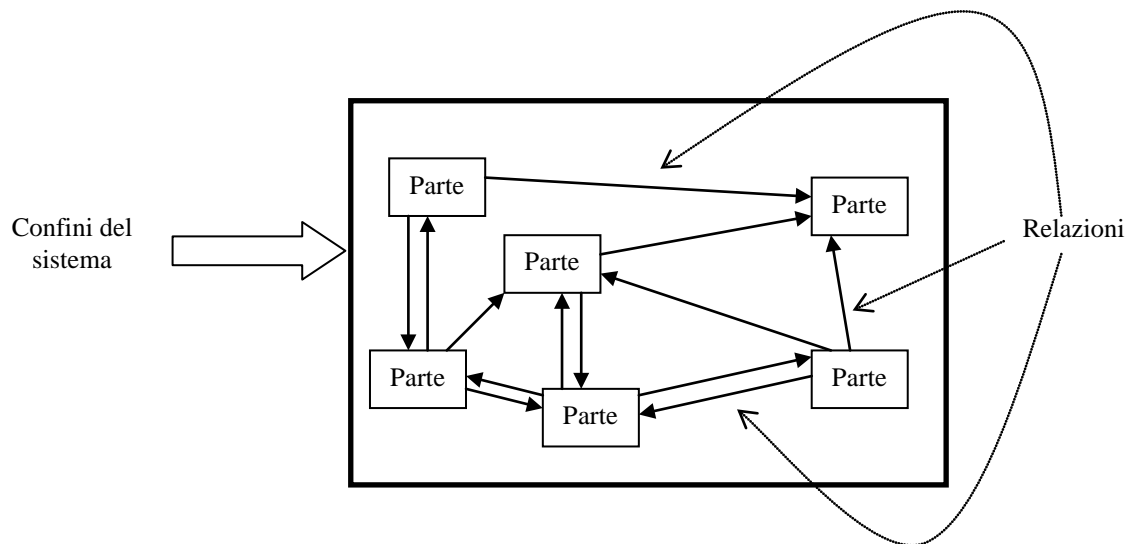
Cablaggi e processi di comunicazione

Studiare gli organismi utilizzando la chimica. L'intuizione fu di Louis Pasteur, sul finire del secolo scorso. E i progressi fatti nel corso degli ultimi decenni indicano chiaramente come lo studio della chimica dei viventi (biochimica) sia la base per comprendere i fenomeni auto-organizzativi che hanno portato la materia ad animarsi. Oggi è a chiaro che senza l'apporto della teoria dei sistemi e della teoria dell'informazione questi fenomeni auto-organizzativi non possono essere spiegati appieno. Ma resta il fatto che la vita è il più grande capolavoro di *miniaturizzazione a livello molecolare* di *sistemi* e di *processi di comunicazione* mai apparso sulla Terra.

I sistemi biologici

Lo scopo della prima parte di questo capitolo è di introdurre il lettore ad una visione sistemica dei processi biologici, e delle loro basi (bio)chimiche.

Il termine *sistema* viene ampiamente utilizzato nel linguaggio quotidiano. Si pensi ad espressioni quali *sistema solare*, *sistema economico*, *sistema di equazioni*, *sistema nervoso*, eccetera. Il concetto di sistema può essere formalizzato in modo rigoroso. La teoria dei sistemi definisce un sistema come un “insieme di *parti* che, connesse da *relazioni*, formano un *tutto* caratterizzato da una specifica *funzione e struttura*”.



In un sistema “*l’insieme rappresenta qualcosa di più della somma delle singole parti*”¹. In altre parole viene riconosciuto che le relazioni che interconnettono le parti sono in grado di fornire valore aggiunto al sistema. E, come afferma *von Bertalanffy*² per comprendere le proprietà del tutto non è tanto importante conoscerne le parti che lo compongono e le proprietà delle singole parti, quanto piuttosto conoscere le relazioni che connettono le singole parti.

Va notato che il concetto di sistema prescinde dal livello di risoluzione al quale si opera. Per cui quello che a un livello di risoluzione maggiore (e a un livello di integrazione minore) può essere considerato un sistema, e come tale può essere studiato, può a sua volta essere visto, a un livello di risoluzione minore (e a un livello di integrazione maggiore), come una delle diverse parti che compongono un sistema più complesso. In questo caso l’ambiente in cui il sistema è incluso, e del quale il sistema, insieme ad altri sistemi, costituisce le parti, diventa il sistema di ordine superiore (andando dal microscopico al macroscopico).

Questo concetto viene qui illustrato a proposito dei sistemi biologici:

¹ Capezuto D, Gianni D. *Sistemi. Modellistica, comunicazione, misura e controllo*. Milano: Hoepli, 1988:367pp.

² Ludwig von Bertalanffy (1901-1972).

<i>Parti</i>	<i>Relazioni</i>	<i>Sistema</i>	<i>Ambiente</i>
Atomi	Legami atomici	Molecola	Organello cellulare
Molecole	Interazioni molecolari	Organello cellulare	Cellula
Organelli cellulari	Coordinamento tra organelli cellulari	Cellula	Tessuto
Cellule	Coordinamento tra cellule	Tessuto	Organo
Tessuti	Coordinamento tra tessuti	Organo	Organismo
Organi	Coordinamento tra organi	Organismo	Ecosistema
Organismi	Coordinamento tra organismi	Ecosistema	Biosfera
Ecosistemi	Coordinamento tra ecosistemi	Biosfera	

Si fa notare che il concetto soggiacente al termine di “coordinamento” introdotto per descrivere l’esigenza di procedere “in modo armonico” richiesto alle varie parti dei sistemi elencati, e quindi il concetto soggiacente al termine “relazioni”, è quello di “scambio di informazioni reciproche”. Senza il quale non sarebbe concepibile l’emergere, dall’ineluttabile progresso del disordine previsto dal secondo principio della termodinamica, l’ordine che caratterizza gli esseri viventi³.

L’osservazione per cui le relazioni che consentono di coordinare tra di loro le varie parti di un sistema biologico⁴ implicano uno scambio di informazioni reciproche, rappresenta il più grande contributo della biochimica moderna alla comprensione della vita.

Infatti nonostante l’intuizione di Pasteur, che il fenomeno “vita” possa essere fatto risalire ad una somma di eventi (bio)chimici, fosse e resti fondamentalmente corretta, è mancato a lungo un elemento determinante. Che è apparso chiaro con il fallimento del programma riduzionistico della (bio)chimica, cioè nell’equivalenza *molecole biologiche = vita*, esemplarmente incarnato dall’esperimento di Miller, del 1935. L’interazione di scariche elettriche e molecole inorganiche (acqua, ammoniaca, metano, ossigeno, idrogeno, CO₂), in un ambiente che ricreava l’ambiente primordiale che doveva esserci sulla terra circa 3 miliardi e mezzo di anni fa, ha portato sì alla sintesi di molecole organiche, ma non alla comparsa dei tratti caratteristici dei biosistemi.

³ *Perché facendo bollire un acquario si ottiene una zuppa di pesce, mentre raffreddando una zuppa di pesce non si ottiene un acquario? Perché un bicchiere va in mille pezzi, mentre mille pezzi non confluiscono un bicchiere? Perché una palla che rimbalza spontaneamente si ferma, mentre una palla ferma non si mette spontaneamente a rimbalzare? Dall’osservazione che i corpi caldi spontaneamente si raffreddano, mentre non accade il contrario, cioè che i corpi freddi spontaneamente si riscaldino (sarebbe bello se i termosifoni si scaldassero spontaneamente), Clausius nel 1750 pose le basi per la comprensione scientifica di una asimmetria che caratterizza la natura del mondo in cui viviamo. Mentre tutto il lavoro può essere trasformato in calore, non accade il contrario: non è cioè possibile trasformare completamente il calore in lavoro. Boltzmann nel 1880 definisce in termini matematici la legge nota come secondo principio della termodinamica, e introduce in concetto di entropia: in un sistema fisico termodinamicamente chiuso, come l’universo, l’entropia, cioè il disordine, può solo aumentare. Se finora tutti i tentativi di contraddire il secondo principio della termodinamica sono inesorabilmente caduti sotto il vaglio della verifica sperimentale, è pure evidente che lo sviluppo di un organismo dalla cellula uovo va in senso opposto all’aumento dell’entropia. La spiegazione risiede nel concetto di “contraddizione su base locale” del principio. In altre parole, il secondo principio della termodinamica vale e continua a valere globalmente per un sistema termodinamicamente chiuso come l’universo, anche se sistemi termodinamicamente aperti come gli esseri viventi lo possono contraddire su base locale. Rimane un mistero: quando da una cellula uovo emerge progressivamente l’ordine di un nuovo essere vivente, visto che l’entropia, cioè il disordine globale dell’universo, può solo aumentare, chi ne paga le conseguenze? Forse nessuno, visto che l’ordine che si crea è solo una bolla temporanea, che più o meno rapidamente ricade nel brodo del disordine primordiale dal quale era emersa. La recente scoperta che sistemi rigorosamente deterministici possono evolvere rapidamente verso uno stato di caos, e che reciprocamente sistemi apparentemente caotici hanno un determinismo soggiacente, riassunta nella teoria dei sistemi caotici, ha aggiunto nuovi strumenti alla comprensione di questi fenomeni.*

⁴ *a qualsiasi livello di risoluzione si consideri il sistema biologico, microscopico, macroscopico, o intermedio.*

Il altre parole, il fatto di conoscere le parti che compongono un sistema biologico, ed addirittura averle ricostruite in laboratorio, e il fatto di conoscere le proprietà delle singole parti, non ha portato a progressi significativi nella comprensione del fenomeno vita (anche se ne ha ovviamente rappresentato un prerequisito essenziale).

Oggi è finalmente chiaro che il carattere distintivo dei sistemi biologici è quelle di essere sistemi costituiti da parti coordinate tramite un flusso enorme, e solo in parte rivelato, di informazioni reciproche a livello molecolare. In altre parole, ogni organismo risulta essere un imponente “ecosistema” di molecole, prodotte sulla base di un progetto descritto in alcuni miliardi di parole, nel quale sono le relazioni tra le parti a fornire al sistema il vero valore aggiunto che lo caratterizza.

Struttura e funzione dei sistemi biologici

Lo scopo della seconda parte di questo capitolo è di mostrare le basi biochimiche attraverso cui, a partire dal progetto, e con l'indispensabile supporto delle strutture, sono realizzate le funzioni dei sistemi biologici.

Dagli atomi alle molecole della vita

Esistono prove convincenti che l'universo in cui viviamo si sia originato a partire da una cataclismatica espansione di quella che i fisici definiscono “una singolarità”, cioè un punto ideale nel quale non esistevano né spazio, né tempo, né le leggi fisiche di natura che oggi conosciamo. La teoria del Big-Bang è oggi supportata da varie osservazioni. Le due principali sono le abbondanze cosmiche osservate per i vari elementi, che sono in accordo con le previsioni teoriche della teoria, e la radiazione di fondo a microonde, corrispondente a quella di un corpo nero alla temperatura di 3 gradi Kelvin, che permea completamente lo spazio dell'universo, e che rappresenta il residuo della radiazione termica dell'esplosione primordiale.

Tralasciamo ora quello che avvenne nei primissimi istanti del Big-Bang. Dopo circa trecento mila anni dall'esplosione primordiale la temperatura dell'universo era scesa ad una temperatura che consentì agli elettroni di accoppiarsi con i nuclei atomici, e quindi si formarono gli atomi, tutti di elementi leggeri (idrogeno, deuterio, elio).

Quali sono stati i processi che hanno portato alla formazione degli elementi più pesanti, che sono presenti sulla Terra, e che sono alla base della vita?

Questi processi sono oggi ben conosciuti, e si sa che hanno avuto origine (e continuano ad originarsi) nelle stelle, e in particolare in una varietà speciale di stelle, di massa molto grande, le supernove, come descritto da *Margherita Hack*⁵: “una stella di massa molto grande, almeno 10 o più masse solari, ha vita ben più breve di quella del sole...una stella del genere si forma per contrazione di una regione dentro una nube, dove la densità è più alta che nelle parti circostanti, sotto l'azione della gravità. Contraendosi il gas si riscalda e diventa opaco, intrappolando così il calore prodotto. Quando la temperatura nel nocciolo centrale è sufficientemente alta da innescare le reazioni nucleari con trasformazione di idrogeno in elio (è la temperatura che avviene alla

⁵ Hack M. *Sette variazioni sul cielo*. Milano: Raffaello Cortina: 1999:248pp.

temperatura più bassa, pochi milioni di gradi) la pressione esercitata dal gas caldo che tenderebbe ad espandere e disperdersi rallenta la contrazione, e quando la temperatura raggiunge valori di una ventina di milioni di gradi si instaura l'equilibrio tra la forza della pressione del gas e la forza di gravità. Nel corso di milioni di anni, tramite una serie di reazioni di fusione nucleare, l'elio prende il posto dell'idrogeno. Là dove c'erano quattro protoni c'è una sola particella, un nucleo di elio, e perciò la pressione del gas è ridotta. Inoltre, alle temperature sufficienti per trasformare l'idrogeno in elio, l'elio è inerte. E poiché la forza di pressione del gas non è più sufficiente a equilibrare la forza di gravità, il nocciolo comincia a raffreddarsi. La stella comincia a comprimersi... la compressione porterà la temperatura del nocciolo a 100 milioni di gradi. Allora l'elio stesso potrà trasformarsi in carbonio e l'equilibrio sarà ristabilito. Tale fase della vita della stella sarà, però, molto più breve della precedente, perché la produzione di energia (e quindi il consumo del combustibile nucleare) cresce rapidamente al crescere della temperatura, che è passata da circa 20 milioni a 100 milioni di gradi. Segue una serie di fasi analoghe: esaurimento del combustibile nucleare, una contrazione, aumento della temperatura centrale, innesco di altro combustibile a temperature via via più elevate. Quando, compressione dopo compressione, la temperatura centrale ha raggiunto i 10 miliardi di gradi, il nocciolo è composto da nuclei di ferro. Ma il ferro a quelle temperatura si trasforma in elio...questa reazione, a differenza di quelle che l'hanno preceduta, invece di produrre energia, la richiede, e assorbe così l'energia termica fornita dalla massa di gas caldo che costituisce la stella. Nel giro di qualche decina di minuti la temperatura al centro scende da 10 miliardi di gradi a 100 milioni. La pressione esercitata dal gas non è più sufficiente a equilibrare la gravità, e la massa della stella precipita verso il centro, comprimendolo a densità spaventose: milioni di miliardi di volte la densità dell'acqua. Ne risulta un oggetto di qualche chilometro di diametro [sic!] di massa eguale o poco superiore a quella del Sole, costituito da un gas di neutroni stabili: la cosiddetta "stella di neutroni". Me negli strati più esterni, ove restano elementi come idrogeno, elio, carbonio, ossigeno...in grado di dare luogo a reazioni nucleari produttrici di energia, la brusca caduta verso il centro provoca un subitaneo aumento delle temperature: nell'inviluppo si scatenano varie reazioni nucleari, con la produzione di tutti gli elementi che noi conosciamo in natura. Per dissipare tutta l'energia prodotta la stella esplose, scaraventando nello spazio interstellare in suo inviluppo a velocità di parecchie migliaia di chilometri al secondo".

In altre parole, nelle fasi finali delle stelle di grande massa, durante l'esplosione che dà luogo a una supernova, si formano gli elementi che noi conosciamo, e che vengono scagliati nello spazio interstellare e che andranno ad arricchire le future stelle e i loro pianeti.

Il carbonio e tutti gli elementi presenti nei nostri organismi sono stati sintetizzati durante le esplosioni delle supernove.

E, quando si sono verificate le condizioni opportune sulla Terra, gli elementi, dotati di una naturale reattività chimica, facilitata dalle condizioni iniziali dell'ambiente terrestre, hanno cominciato a reagire tra di loro, formando le molecole inorganiche e organiche alla base della vita.

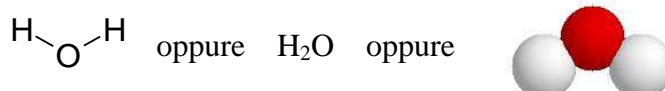
Molecole inorganiche

È certo che, se non nel sistema solare, peraltro nella nostra galassia (che comprende circa cento miliardi di stelle) o in qualcuna degli altri 50 miliardi di galassie che, sulla base di recentissime (primi mesi del 2000) osservazione dello *Hubble Space Telescope*, si è calcolato popolino l'universo, debbano esistere altre forme di vita. Ed è quasi certo che queste differiscano di molto da quelle della Terra qualora siano basate su un mezzo (solvente) diverso dall'acqua.

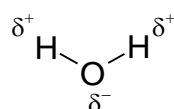
Nel solvente acquoso le molecole possono diffondere, e quindi collidere, realizzando il potenziale di comunicazione necessario a realizzare le funzioni vitali.

Acqua ed elettroliti

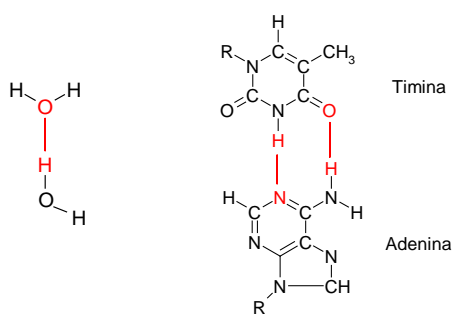
Per sottolineare l'importanza dell'**acqua** nei sistemi biologici basta ricordare che il 60% della massa totale di un individuo adulto è costituito da acqua



Come illustrato, i legami tra idrogeno e ossigeno sono angolati (l'angolo tra i due legami dell'idrogeno è per la precisione di 104,5 gradi). Questo, e il fatto che sugli atomi di idrogeno residua una parziale carica positiva δ^+ , mentre sull'atomo di ossigeno residua una parziale carica negativa δ^- , conferiscono alla molecola dell'acqua il carattere di un *dipolo*



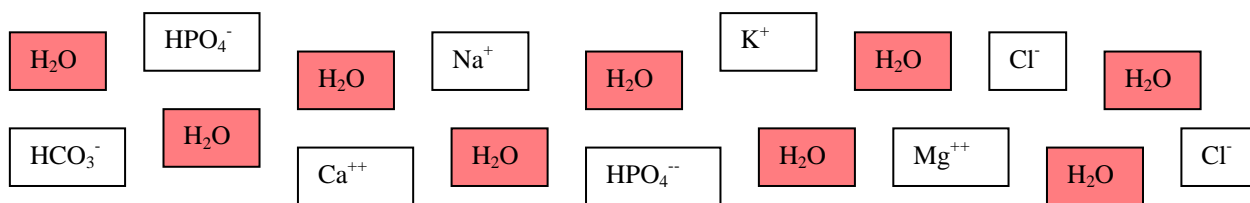
Le molecole interagiscono tra di loro mediante un debole legame, denominato *legame idrogeno*, che viene rappresentato con un tratteggio. Oltre che tra molecole di acqua, il legame idrogeno si stabilisce in generale tutte le volte che un idrogeno, legato covalentemente ad un atomo elettronegativo, e quindi recante una parziale carica positiva, si trova in stretta prossimità di un atomo di ossigeno o di azoto con parziale carica negativa. Questo avviene in moltissime situazioni, di cui viene presentata, come paradigmatica, quella relativa ai legami idrogeno che determinano, nel DNA, l'appaiamento tra basi, come quello tra adenina e timina.



Il *legame idrogeno* svolge un ruolo fondamentale nei meccanismi di interazione molecolare, e quindi nei meccanismi di *riconoscimento* reciproco tra molecole che sono alla base dell'*ordine* che caratterizza la chimica dei sistemi biologici.

Nel solvente acquoso sono presenti innanzitutto **molecole inorganiche** semplici, soprattutto **elettroliti** come il cloruro di sodio (NaCl), che in acqua risulta completamente dissociato nello ione cloruro, con carica elettrica negativa (Cl^-) e nello ione sodio, con carica elettrica positiva (Na^+), e

altri ioni con carica positiva (ione potassio, K^+ , ione calcio, Ca^{++} , ione magnesio, Mg^{++}), e con carica negativa (ione fosfato, $H_2PO_4^-$ e HPO_4^{--})



Gli ioni sodio (Na^+) e potassio (K^+) consentono di mantenere i potenziali transmembrana necessari per la trasmissione degli impulsi nervosi e lo ione calcio (Ca^{++}) svolge un ruolo determinante nella contrazione muscolare.

Ioni idrogeno e pH

L'anidride carbonica (CO_2), si discioglie in acqua producendo acido carbonico H_2CO_3 (secondo la reazione reversibile $H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3$) che a sua volta si dissocia nello ione positivo idrogeno H^+ e nello ione negativo idrogenocarbonato HCO_3^- (secondo la reazione reversibile $H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$), con una reazione che globalmente può essere descritta come



Dalla reazione di equilibrio tra acido carbonico da un lato, e ioni idrogeno e idrogenocarbonato dall'altro

$$k = \frac{[H^+] [HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

può essere facilmente derivata l'equazione di Henderson-Hasselbalch

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

Poiché il pK dell'acido carbonico è 6,1 e il pH ematico è uguale in media a 7,4, il logaritmo del rapporto tra bicarbonati e acido carbonico deve essere uguale a 1,3. L'antilogaritmo di 1,3 è 20: questo significa che a pH 7,4 il rapporto tra le concentrazioni del bicarbonato e dell'acido carbonico è uguale a 20.

Un sistema come quello descritto dall'equazione di Henderson-Hasselbalch viene definito un *sistema tampone*, e ha la proprietà di opporsi al cambiamento del pH (cioè della concentrazione di ioni idrogeno H^+) quando alla soluzione sono aggiunti acidi o basi.

Il sistema idrogenocarbonato/acido carbonico svolge un ruolo essenziale come sistema tampone nel mantenimento del pH del sangue nell'intervallo fisiologico 7,35÷7,45.

Molecole gassose

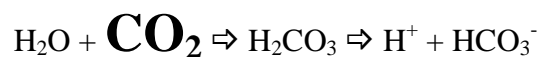
Considerato che la concentrazione dell'acido carbonico è proporzionale alla *pressione parziale*⁶ della CO₂ (pCO₂), e che precisamente

$$\text{H}_2\text{CO}_3 = 0,03 \cdot \text{pCO}_2$$

l'*equazione di Henderson-Hasselbalch* può essere riscritta come

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \cdot \text{pCO}_2}$$

A livello dei tessuti il metabolismo cellulare produce CO₂, per cui l'equilibrio della reazione è fortemente spostato verso destra



mentre a livello dei capillari polmonari, dove il sistema acquoso dell'organismo è in contatto, tramite la membrana degli alveoli polmonari, con l'aria atmosferica, povera in CO₂, l'equilibrio è fortemente spostato verso sinistra



Nei tessuti il *gradiente di pressione* della CO₂ e il *gradiente di concentrazione* dell'acido carbonico H₂CO₃ presenti tra acqua cellulare/liquido interstiziale (alta pCO₂ e alta concentrazione di H₂CO₃) e sangue arterioso in arrivo (bassa pCO₂ e bassa concentrazione di H₂CO₃), determinano lo spostamento della CO₂ dai tessuti al sangue.

Nei capillari degli alveoli polmonari il *gradiente di pressione* della CO₂ e il *gradiente di concentrazione* dell'acido carbonico H₂CO₃ presenti tra sangue venoso in arrivo (alta pCO₂ e alta concentrazione di H₂CO₃) e aria alveolare (bassa pCO₂), determinano lo spostamento della CO₂ dal sangue venoso all'aria alveolare che viene espirata.

Le reazione di idratazione dell'anidride carbonica ad acido carbonico $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ viene accelerata dall'enzima *anidrasi carbonica* presente negli eritrociti del sangue. Una reazione molto accelerata è di fondamentale importanza per consentire al sangue venoso di scaricare tutta la CO₂ nel tempo brevissimo durante il quale in sangue venoso resta in contatto con l'aria alveolare.

Per quanto riguarda l'ossigeno, il processo si realizza in modo inverso.

Nei capillari degli alveoli polmonari il *gradiente di pressione* dell'O₂ presente tra aria alveolare (alta pO₂) e sangue venoso in arrivo (bassa pO₂), determina lo spostamento dell'O₂ dall'aria alveolare che viene inspirata al sangue venoso (che diventa arterioso).

⁶ La *pressione parziale* di un gas è uguale alla *pressione atmosferica* moltiplicata per la *percentuale del gas nell'atmosfera*. Così ad esempio data una *pressione atmosferica* di 760 mmHg (millimetri di mercurio), in una *atmosfera costituita per lo 0,5% da CO₂* la *pressione parziale* di questo gas (pCO₂) sarà uguale a 760 x 0,05 e quindi pari a 15,2 mmHg.

Nei tessuti il *gradiente di pressione* dell'O₂ presente tra sangue arterioso in arrivo (alta pO₂) e liquido interstiziale/acqua cellulare (bassa pO₂), determina lo spostamento dell'O₂ dal sangue arterioso (che diventa sangue venoso) ai tessuti.

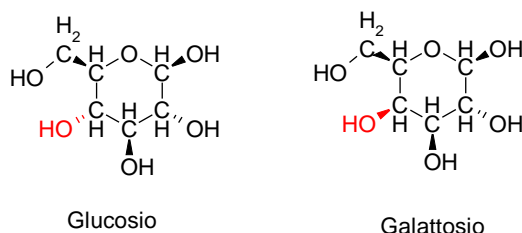
Molecole organiche

I successivi paragrafi trattano le principali classi di molecole organiche, per le quali nella parte riservata ai compartimenti e alle principali funzioni delle cellule eucariote si potranno cogliere meglio gli aspetti metabolici. Si rammenta che la classificazione adottata, pur essendo quella tradizionale, non esclude le presenza di importantissime classi di sostanze che stanno a cavallo tra quelle elencate. Quindi alla voce "carboidrati" si troveranno accenni ai *proteoglicani*, molecole che contengono il 95% o più di carboidrati, ovvero alla voce "proteine" si troveranno accenni alle *glicoproteine*, molecole che contengono in proporzione meno carboidrati che proteine.

Carboidrati

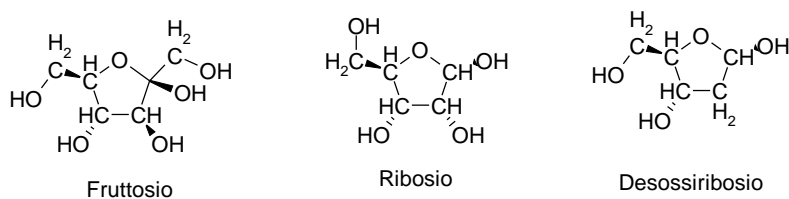
La formula bruta (H₂O)_n che caratterizza questi composti è all'origine della denominazione di *idrati di carbonio* (o carboidrati) che è stata assegnata a questa classe di composti.

Tra i **monosaccaridi**, appartengono alla classi degli *esosi* (carboidrati a sei atomi di carbonio) il *glucosio* e il *galattosio*



Si fa notare che il galattosio è un epimero del glucosio, dal quale differisce solamente per la posizione del gruppo ossidrilico (OH) legato all'atomo di carbonio 4 (gli atomi di carbonio sono numerati in senso orario, a partire dall'atomo di carbonio immediatamente a destra rispetto all'ossigeno che chiude l'anello).

Appartengono alla classe dei *pentosi* (carboidrati a cinque atomi di carbonio) il *fruttosio*, il *ribosio* e il *desossiribosio*



Il ribosio è il carboidrato presente nella catena dell'RNA, il desossiribosio è il carboidrato presente nella catena del DNA.

I monosaccaridi si possono unire a formare dimeri (**disaccaridi**), oligomeri (**oligosaccaridi**) o polimeri (**polisaccaridi**).

Il disaccaride formato dall'unione di due molecole di glucosio è il **maltosio** (che si forma durante la degradazione dei polimeri del glucosio che vedremo tra poco).

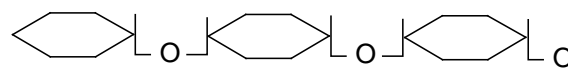
Il disaccaride formato dall'unione di una molecola di glucosio e di una molecola di fruttosio è il **saccarosio** (lo zucchero bianco utilizzato per gli usi alimentari).

Il disaccaride formato dall'unione di una molecola di glucosio e da una di galattosio è il **lattosio** (lo zucchero presente nel latte).

Tra i **trisaccaridi** il più importante è il **raffiniosio**, formato dall'unione di una molecola di fruttosio, una molecola di glucosio e una molecola di galattosio (il raffiniosio è il trisaccaride presente nella barbabietola da zucchero).

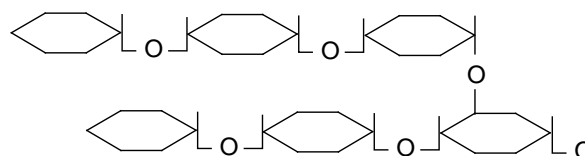
Tra i principali **polisaccaridi** si ricordano l'**amido**, il **glicogeno** e la **cellulosa**. Tutti e tre sono **omoglicani**, termine che viene utilizzato per indicare che sono formati a partire da un unico monosaccaride (per la precisione tutti e tre sono formati esclusivamente da glucosio).

Nella struttura dell'amido si riconoscono **amilosio** e **amilopectina**. Nell'amilosio le molecole di glucosio sono unite tra di loro in una catena lineare, con un legame tra l'atomo di carbonio 1 a l'atomo di carbonio 4 di tipo alfa (legame α 1→4)



Amilosio

mentre nell'amilopectina la catene risultano ramificate per la presenza anche di legami tra l'atomo di carbonio 1 a l'atomo di carbonio 6 (legame α 1→6)



Amilopectina

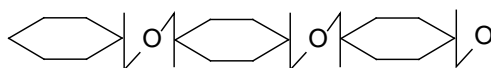
Le α -amilasi (*α -amilasi pancreatica* e *α -amilasi salivare*) provvedono alla degradazione dell'amido contenuto negli alimenti scindendo i legami α 1→4 fino ad ottenere disaccaridi (maltosio) e oligosaccaridi contenenti i legami α 1→6. Il maltosio, il lattosio e il saccarosio, e gli oligosaccaridi residui contenenti i legami α 1→6 vengono quindi scissi ai monosaccaridi che li costituiscono da parte di *oligosaccaridasi* e di *disaccaridasi* presenti nell'orletto a spazzola delle cellule della mucosa dell'intestino tenue.

Il glicogeno è un polisaccaride analogo agli amidi di origine vegetale, contenente sia legami α 1→4 sia legami α 1→6.

L'organismo umano dispone di limitate riserve di glicogeno, che vengono prodotte a partire dal glucosio derivante dall'eccesso calorico alimentare, accumulate nel fegato e nel muscolo, e utilizzate per produrre rapidamente glucosio durante il digiuno.

Per la degradazione completa del glicogeno a glucosio è necessario l'intervento di un apposito enzima, detto *enzima deramificante*, in grado di scindere i legami α 1→6.

Si ricorda infine che la *cellulosa* è anch'essa un polimero lineare del glucosio, simile all'amilosio tranne che per il fatto che i legami tra gli atomi di carbonio 1 e 4 sono di tipo β .



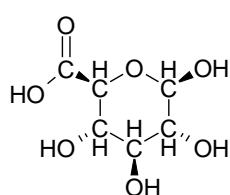
Cellulosa

La cellulosa non viene degradata dagli enzimi intestinali, tanto che essa rappresenta come ben noto la principale fonte di fibre alimentari. Questo avviene a causa del fatto che l'intestino umano non dispone degli enzimi necessari a idrolizzare il legame di tipo beta tra gli atomi di carbonio 1 e 4 (legame β 1→4).

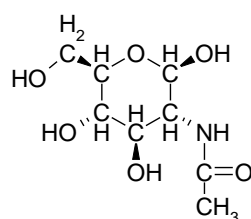
L'impossibilità a parte degli enzimi che scindono i legami α 1→4 di scindere i legami β 1→4 rappresenta un chiaro esempio della *stereospecificità* che caratterizza l'azione degli enzimi.

Tra gli *eteroglicani* (termine che viene utilizzato per indicare polisaccaridi contenenti monosaccaridi differenti) vanno ricordati l'*acido ialuronico* e l'*eparina*. Si fa notare che attualmente in genere si parla di *proteoglicani* per riferirsi a questa classe di sostanze.

L'acido ialuronico è un polimero formato dall'unione alternata di una molecola di *acido glicurónico* e di una molecola di *N-acetilglucosammina*



Acido glicurónico



N-acetilglucosammina

L'acido ialuronico è un costituente fondamentale del connettivo e di altri tessuti, ed è la sostanza che svolge la funzione lubrificante e anti-urto nelle articolazioni.

L'eparina contiene anch'essa N-acetilglucosammina e acido glicurónico, con in aggiunta acido idurónico, e con gruppi solfato sul carbonio 3 e sul carbonio 6 della glucosammina e sul carbonio 2 dell'acido glicurónico.

L'eparina è nota come anticoagulante e come agente chiarificante dei lipidi, anche se il suo naturale ruolo fisiologico non è ancora perfettamente chiaro.

Il *dermatan-solfato*, l'*eparan-solfato* e il *cheratan-solfato* sono altri tipi di eteroglicani (o *mucopolisaccaridi*) presenti nell'organismo. Il termine di mucopolisaccaridi viene ancora oggi utilizzato specialmente in riferimento a una classe dei malattie, le *mucopolisaccaridosi*.

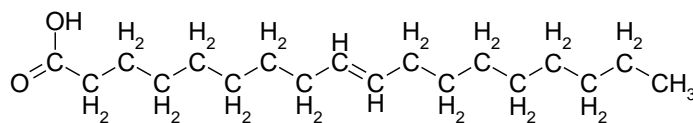
Le mucopolisaccaridosi sono malattie nelle quali si ha l'accumulo nelle cellule di mucopolisaccaridi a causa di specifici difetti enzimatici che ne impediscono la degradazione da parte degli *enzimi lisosomiali*.

Lipidi

Costituiscono una classe eterogenea di sostanze, che hanno in comune la caratteristica di essere *idrofobici*, ovvero scarsamente o per nulla solubili in acqua.

I lipidi sono i principali componenti delle membrane biologiche.

I lipidi più semplici sono gli **acidi grassi**. Un esempio è rappresentato dall'acido oleico, un acido a 18 atomi di carbonio con un legame insaturo (doppio legame) tra gli atomi di carbonio in posizione 9 e in posizione 10 (negli acidi grassi gli atomi di carbonio sono numerati in ordine crescente a partire dal carbonio del gruppo carbossilico), del quale viene qui riportata la formula di struttura

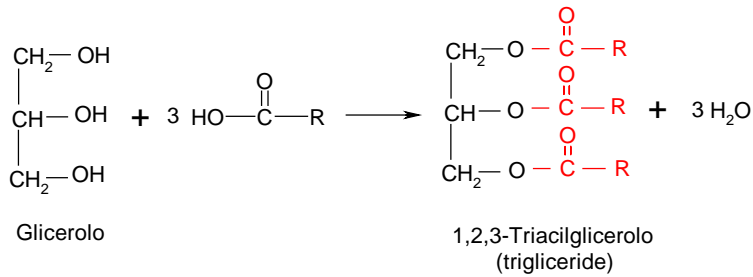


Acido oleico [18:1(9)]

Nella tabella che segue ne sono riportate le formule brute dei principali acidi grassi. Nella prima colonna il simbolo numerico indica, come nel caso sopra riportato, il numero di atomi di carbonio presenti nella molecola, mentre il secondo, quello che segue i due punti (:), indica il numero di doppi legami presenti nella molecola, e il terzo, tra parentesi, indica il primo della coppia di atomi di carbonio tra i quali esiste il doppio legame

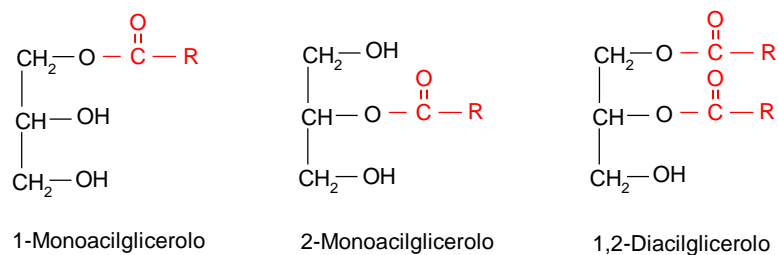
Simbolo	Struttura	Nome comune
16:0	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -COOH	Acido palmitico
16:1(9)	CH ₃ -(CH ₂) ₅ -CH=CH-(CH ₂) ₇ -COOH	Acido palmitoleico
18:0	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -COOH	Acido stearico
18:1(9)	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CH=CH-(CH ₂) ₇ -COOH	Acido oleico
18:2(9,12)	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -(CH ₂ -CH=CH) ₂ -(CH ₂) ₇ -COOH	Acido linoleico
18:3(9,12,15)	CH ₃ -(CH ₂ -CH=CH) ₃ -(CH ₂) ₇ -COOH	Acido linolenico
20:4(5,8,11,14)	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -(CH ₂ -CH=CH) ₄ -(CH ₂) ₃ -COOH	Acido arachidonico

I *triacilgliceroli* (o **trigliceridi**) esterificazione dei gruppi alcolici (gruppi OH) del glicerolo secondo la seguente reazione formale

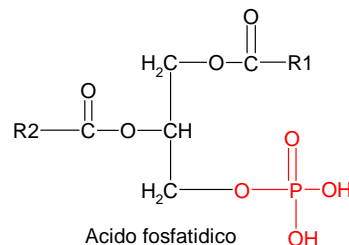


La maggior parte degli acidi grassi è presente nell'organismo sotto forma di *trigliceridi*, che vengono sintetizzati a partire dall'eccesso calorico, trasportati nel sangue e accumulati nelle cellule del tessuto adiposo (*adipociti*).

Nell'organismo sono anche presenti minori quantità di *monogliceridi* (1-monoacilglicerolo e 2-monoacilglicerolo) e di *digliceridi* (1,2-diacilglicerolo)

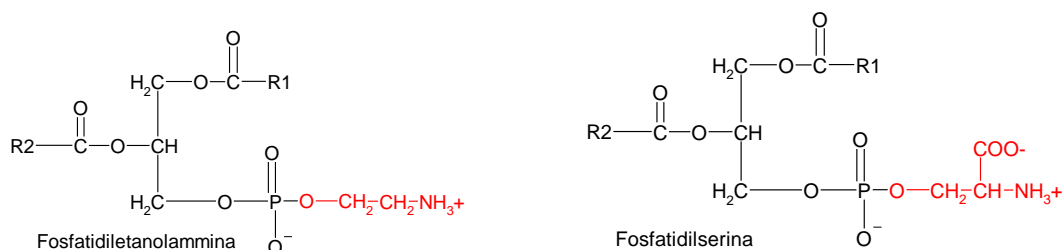


Dalla molecola del glicerolo, in questo caso esterificata mediante una molecola di acido *orto-fosforico*, origina un'alta importante classe di lipidi, i **fosfolipidi** (o *fosfogliceridi*) che sono derivati dall'*acido fosfatidico*

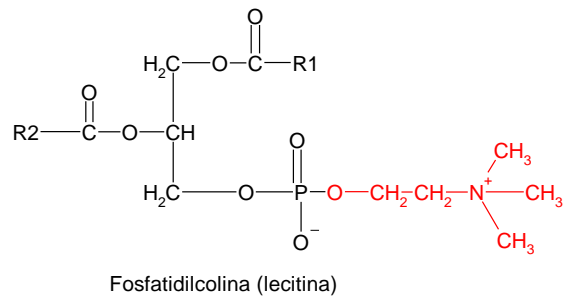


I fosfolipidi sono i lipidi più abbondanti nelle membrane cellulari.

Tra i fosfolipidi importanti vanno ricordati la *fosfatidiletanolamina* e la *fosfatidilserina*

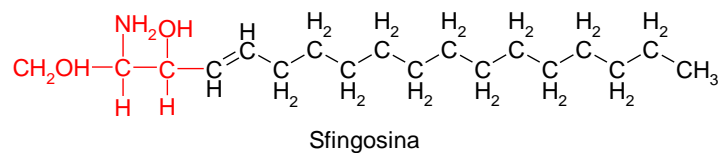


e ancora la *fosfatidilcolina* (o *lecitina*)

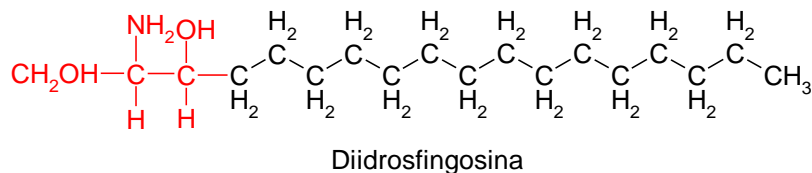


La *cardiolipina*, un fosfolipide composto da due molecole di acido fosfatidico unite covalentemente mediante una molecola di glicerolo, è un importante marcatore delle malattie autoimmuni.

Un'altra importante classe di lipidi è rappresentata dagli *sfigolipidi*. Alla base di questa classe di sostanze vi sono due amminolcololi, la *sfigosina*



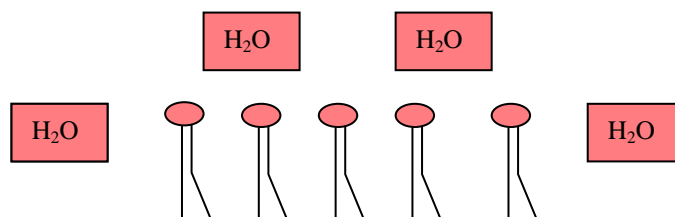
e il suo derivato *diidrosfigosina*



a partire dai quali sono sintetizzate le strutture definitive, quella dei *ceramidi* e quella della *sfigomieline*.

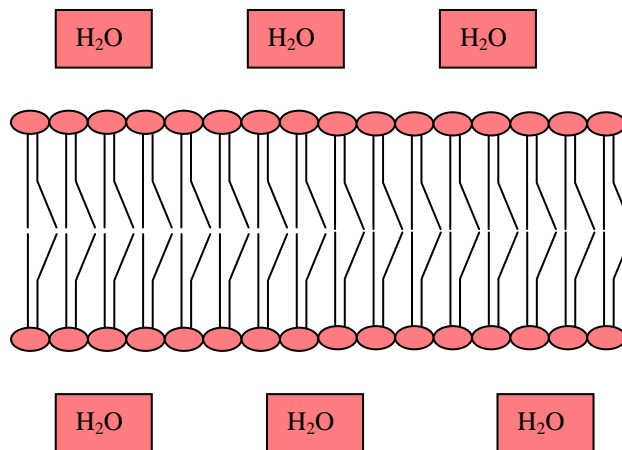
La sfigomieline forma lo strato isolante delle fibre nervose (guaina mielinica).

La proprietà fondamentale degli sfigolipidi, come di quelle dei fosfolipidi, è in definitiva quella di contenere una testa polare e una o più catene idrofobiche (struttura detta *anfipatica*).



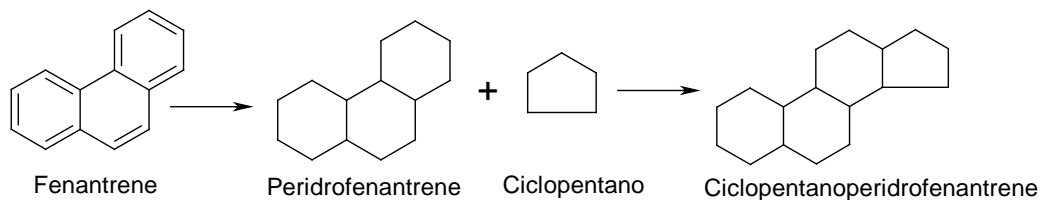
A causa della struttura anfipatica delle molecole, in ambiente acquoso le teste polari tendono a restare in contatto con l'ambiente, mentre le code idrofobiche, insolubili in acqua, tendono a sfuggire. Spontaneamente, e inevitabilmente, le molecole tendono a ruotare ponendo le parti idrofobiche in contatto reciproco tra di loro.

La struttura che ne risulta è la seguente

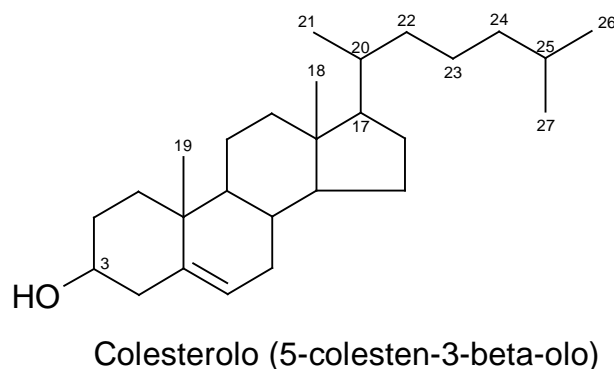


La *struttura anfipatica* dei glicerofosfolipidi e degli sfingolipidi porta spontaneamente alla formazione del doppio strato lipidico che sta alla base delle *membrane biologiche*.

Formalmente dall'unione di una molecola di *fenantrene* completamente saturata (*peridrofenantrene*) e di una molecola di *ciclopentano* origina il *ciclopentanoperidrofenantrene*



che rappresenta il nucleo organico (*nucleo steroideo*) della molecola del *5-colesten-3-beta-olo* più comunemente noto come *colesterolo* (che in realtà viene prodotto attraverso un processo di biosintesi molto complesso)

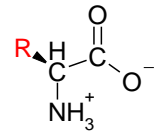


Il colesterolo a causa della sua struttura è una molecola altamente idrofobica (insolubile in acqua) è la base di una classe di lipidi nota con il nome di **steroidi**.

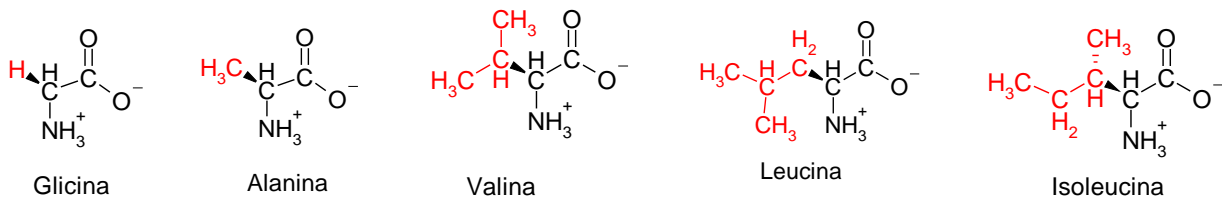
Il colesterolo è tra l'altro il precursore degli *ormoni steroidei* e, dopo i glicerofosfolipidi e gli sfingolipidi, rappresenta la terza maggiore classe dei lipidi delle membrane cellulari.

Amminoacidi e proteine

Gli **amminoacidi**, come suggerisce il nome, sono molecole caratterizzate dalla contemporanea presenza di un gruppo basico (il gruppo amminico NH_2 che in soluzione associa un protone trasformandosi nel gruppo NH_3^+) e di un gruppo acido (il gruppo carbossilico COOH che in soluzione libera un protone H^+ trasformandosi nel gruppo COO^-). A pH 7,0 entrambi i gruppi sono ionizzati e gli amminoacidi si comportano come molecole sia acide che basiche, ovvero, secondo la nomenclatura chimica, come molecole *anfotere*.



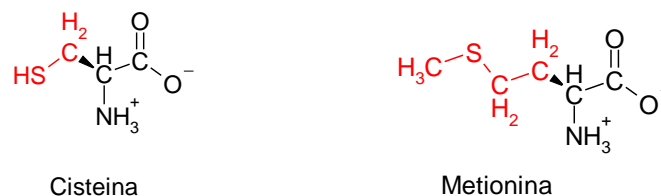
Dal punto di vista formale (la loro biosintesi procede ovviamente in modo assai più complesso) gli amminoacidi possono essere fatti derivare sostituendo il radicale R riportato nelle formula precedente con diversi gruppi chimici. Quelli più semplici (*glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina*) hanno una catena laterale contenente solamente carbonio e idrogeno, e sono denominati *amminoacidi non sostituiti*



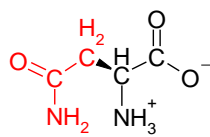
Serina e *treonina* sono *idrossiamminoacidi*, nei quali un atomo di idrogeno è sostituito da un gruppo idrossilico OH



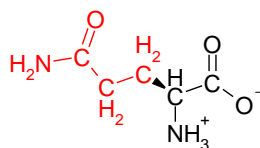
Amminoacidi solforati, cioè contenenti un atomo di zolfo, sono la *cisteina* e la *metionina*



Asparagina e glutammina sono aminoacidi carbossiammidici

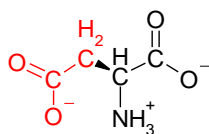


Asparagina

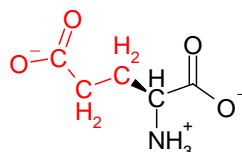


Glutammina

Sono aminoacidi monoammino-dicarbossilici (cioè contenenti un gruppo amminico e due gruppi carbossilici) l'acido aspartico e il l'acido glutammico

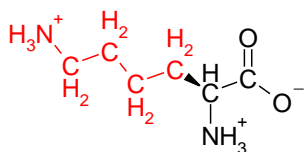


Acido aspartico

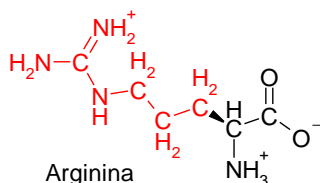


Acido glutammico

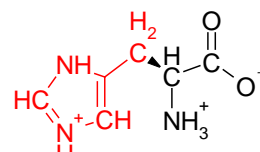
Sono aminoacidi diammino-monocarbossilici (cioè contenenti due gruppi amminici e un gruppo carbossilico) la lisina, l'arginina e l'istidina



Lisina



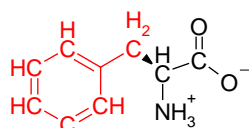
Arginina



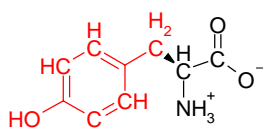
Istidina

La decarbossilazione (perdita del gruppo carbossilico -COOH) dell'istidina porta alla formazione dell'istamina, uno dei mediatori dell'infiammazione.

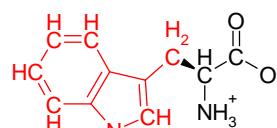
Fenilalanina, tirosina e triptofano sono aminoacidi aromatici. La tirosina differisce dalla fenilalanina solamente per un gruppo ossidrilico in più legato all'anello aromatico.



Fenilalanina



Tirosina

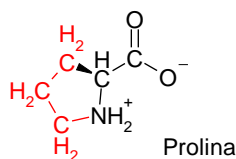


Triptofano

La tirosina è il precursore degli ormoni tiroidei.

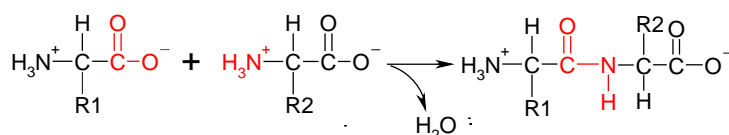
Il triptofano ha una struttura complessa, non può essere sintetizzata in vivo, e per questo è un aminoacido essenziale, che deve essere introdotto con la dieta.

Infine un caso a sé stante è rappresentato dalla *prolina*, un *amminoacido eterociclico* che possiede un anello formato per ciclizzazione interna

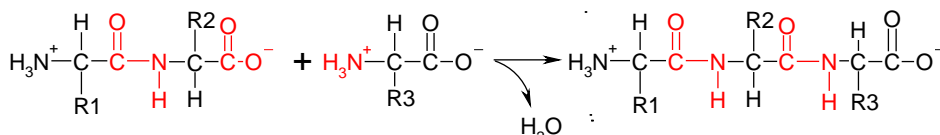


Quando la catena di carbonio di alcuni amminoacidi viene utilizzata per sintetizzare il glucosio (mediante il processo noto come *gluconeogenesi*), il gruppo amminico (-NH₂) viene eliminato sotto forma di *urea*.

In seguito all'azione di opportuni enzimi, e all'intervento dell'RNA, che specifica la successione (o *sequenza*) degli amminoacidi, due più amminoacidi possono unirsi tra loro mediante un *legame peptidico*, formando dei polimeri. I *dipeptidi* sono formati da due amminoacidi legati mediante un singolo legame peptidico, la cui formazione, come evidenziato, porta all'eliminazione di una molecola di acqua



I *tripeptidi* sono formati da tre amminoacidi legati mediante due legami peptidici



L'unione di più amminoacidi porta ad una *catena polipeptidica*, come ad esempio quella del *glucagone umano*, del quale viene qui riportata la sequenza amminoacidica

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr

Le abbreviazioni utilizzate sono riportate nella seguente tabella

Sigla	Amminoacido	Sigla	Amminoacido	Sigla	Amminoacido	Sigla	Amminoacido
<i>Ala</i>	Alanina	<i>Gln</i>	Glutammina	<i>Leu</i>	Leucina	<i>Ser</i>	Serina
<i>Arg</i>	Arginina	<i>Glu</i>	Acido glutammico	<i>Lys</i>	Lisina	<i>Thr</i>	Treonina
<i>Asn</i>	Asparagina	<i>Gly</i>	Glicina	<i>Met</i>	Metionina	<i>Trp</i>	Triptofano
<i>Asp</i>	Acido aspartico	<i>His</i>	Istidina	<i>Phe</i>	Fenilalanina	<i>Tyr</i>	Tirosina
<i>Cys</i>	Cisteina	<i>Ile</i>	Isoleucina	<i>Pro</i>	Prolina	<i>Val</i>	Valina

Viene riportata qui di seguito a titolo di esempio anche la sequenza di amminoacidi dell'albumina del siero, che è formata da 609 amminoacidi, con una massa della mole di 69.294.

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Gly Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

Nella tabella che segue per la composizione in dell'albumina viene riportato il numero di molecole di ciascun amminoacido, e la percentuale che esso rappresenta in percentuale della massa totale della molecola

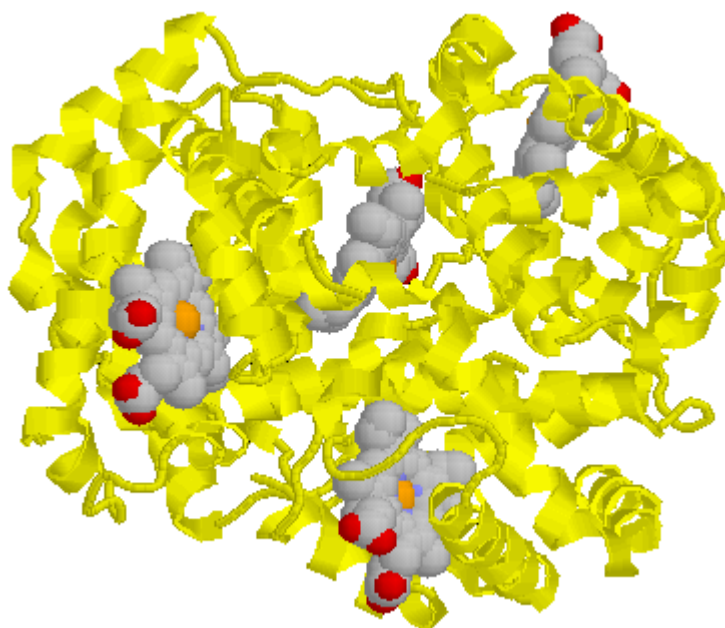
<i>Amminoacido</i>	<i>Molecole</i>	<i>Percentuale</i>	<i>Amminoacido</i>	<i>Molecole</i>	<i>Percentuale</i>
Ala	63	10.3%	Gln	20	3.3%
Leu	64	10.5%	Ser	28	4.6%
Arg	27	4.4%	Glu	61	10.0%
Lys	60	9.9%	Thr	29	4.8%
Asn	17	2.8%	Gly	14	2.3%
Met	7	1.1%	Trp	2	0.3%
Asp	36	5.9%	His	16	2.6%
Phe	35	5.7%	Tyr	19	3.1%
Cys	35	5.7%	Ile	9	1.5%
Pro	24	3.9%	Val	43	7.1%

Le *proteine* sono costituite da una o più catene polipeptidiche, con l'eventuale aggiunta di gruppi attivi (come ad esempio il gruppo *eme* dell'*emoglobina*).

Nelle proteine la catena polipeptidica (o le catene polipeptidiche qualora una proteina sia formata da più catene) sono organizzate in modo da assumere in definitiva una struttura tridimensionale, nel seguente ordine gerarchico

<i>Struttura</i>	<i>Fattore determinante la struttura</i>
Primaria	Legami covalenti che determinano la sequenza amminoacidica di ciascuna catena polipeptidica
Secondaria	Interazioni non-covalenti che determinano la formazione di tratti avvolti a elica
Terziaria	Legami covalenti e non-covalenti tra i residui presenti nelle catene laterali degli amminoacidi che formano la catena polipeptidica, che determinano la struttura tridimensionale della proteina
Quaternaria	Legami non-covalenti che determinano l'associazione di più catene polipeptidiche (subunità) nella proteina finale

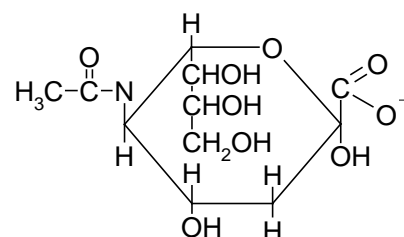
Un esempio di struttura quaternaria di una proteina è quella dell'emoglobina, che come noto è un tetramero, formato dall'unione di quattro catene polipeptidiche (quattro subunità a due a due uguali).



L'emoglobina A_1 qui illustrata, che con il 95% circa rappresenta la quota preponderante di emoglobina nell'adulto, è formata da due catene denominate alfa (α) e da due catene denominate beta (β), ciascuna delle quali contiene un gruppo eme, unite a formare il tetramero $\alpha_2\beta_2$.

Infine non vanno dimenticate le *glicoproteine*, proteine coniugate che contengono come *gruppo prostetico* (gruppo non proteico) uno o più saccaridi legati covalentemente.

Il più importante componente delle glicoproteine è l'acido N-acetilneuramminico (o acido sialico).



Acido N-acetilneuramminico
(acido sialico)

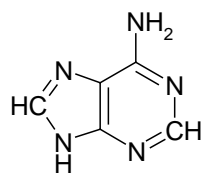
Contrariamente a quanto si può esser indotti a ritenere, le glicoproteine non sono affatto un'eccezione, ma sono molto diffuse, e l'unione di saccaridi alla catene proteiche sembra essere determinante per le funzione biologica di molte proteine. In effetti sono glicoproteine: molte proteine delle membrane cellulari, inclusi i *recettori virali* e i *recettori ormonali* siti sulle membrane cellulari:

- ↪ gli antigeni del *sistema antigenico gruppoematico ABO*;
- ↪ gli antigeni del *sistema di istocompatibilità*;
- ↪ i siti antigenici delle *immunoglobuline*;
- ↪ la maggior parte delle plasmaproteine, inclusi i *fattori della coagulazione* e molte delle *proteine del complemento* (l'albumina, che non è una glicoproteina, è la principale eccezione);
- ↪ alcuni ormoni proteici, come la *follitropina* (FSH), la *tireotropina* (TSH);
- ↪ proteine strutturali come il *collagene*, la *laminina* e la *fibronectina*;
- ↪ la proteina antivirale nota come *interferone*;
- ↪ le *proteine delle secrezioni*, che svolgono il ruolo di lubrificante e di protezione delle cellule epiteliali.

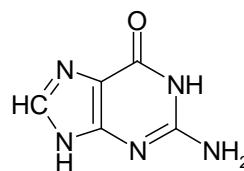
Basi eterocicliche, nucleosidi, nucleotidi e acidi nucleici

Le ***basi eterocicliche*** entrano a far parte delle molecole di DNA e di RNA. Rappresentano le lettere mediante le quali viene scritto il codice genetico (nel DNA) e viene assicurata la trascrizione del codice genetico in forma di proteine (mediante l'RNA).

Adenina e *guanina* sono *basi puriniche* (da *purum uricum*, la molecola che rappresenta l'anello contenente azoto dell'acido urico che le caratterizza)



Adenina

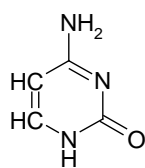


Guanina

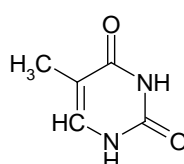
Adenina (A) e guanina (G) sono presenti sia nel DNA sia nell'RNA.

Il catabolismo dell'adenina e della guanina porta alla formazione dell'*acido urico*.

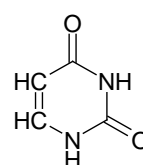
Citosina, *timina* e *uracile* sono *basi pirimidiniche* (da *pirimidina*, la molecola che rappresenta l'anello contenente azoto che le caratterizza)



Citosina



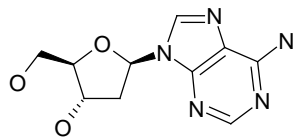
Timina



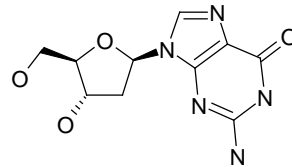
Uracile

Nel DNA sono presenti citosina (C) e timina (T), nell'RNA sono presenti citosina e uracile (U).

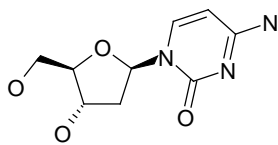
L'unione delle basi eterocicliche con una molecola di desossiribosio porta alla formazione dei corrispondenti *nucleosidi (desossiribonucleosidi)* che entrano nella formazione della molecola di DNA (acido desossiribonucleico, dalla presenza del desossiribosio)



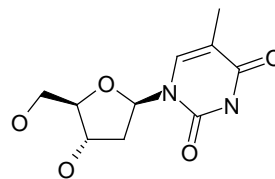
Desossiadenosina



Desossiguanosina

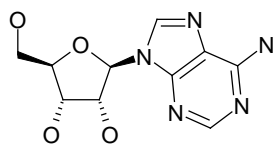


Desossicitidina

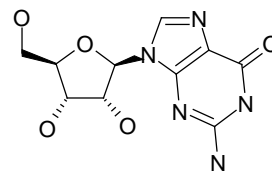


Timidina

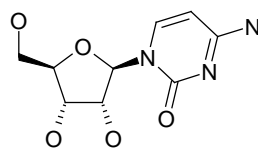
L'unione delle basi eterocicliche con una molecola di ribosio porta alla formazione dei corrispondenti *nucleosidi (ribonucleosidi)* che entrano nella formazione della molecola di RNA (acido ribonucleico, dalla presenza del ribosio)



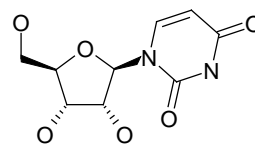
Adenosina



Guanosina

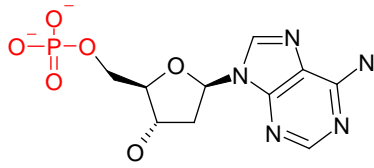


Citidina

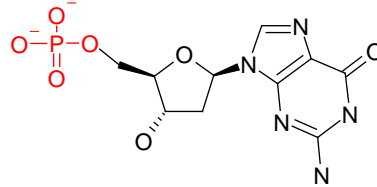


Uridina

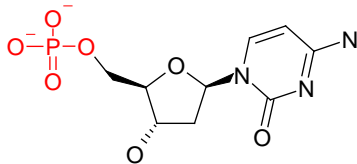
Finalmente l'unione di una nucleoside con una molecola di acido fosforico a livello dell'atomo di carbonio 5 del desossiribosio conduce alla formazione dei corrispondenti *nucleotidi (desossinucleotidi)* del DNA



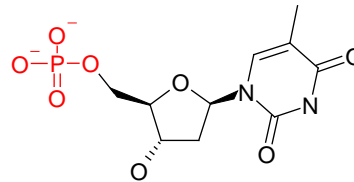
Desossiadensina 5' monofosfato
(acido desossiadencilico)



Desossiguanosina 5'-monofosfato
(acido desossiguanilico)

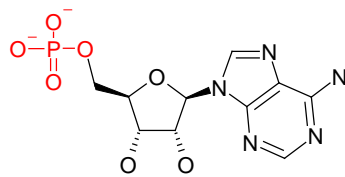


Desossicitidina 5' monofosfato
(acido desossicitidilico)

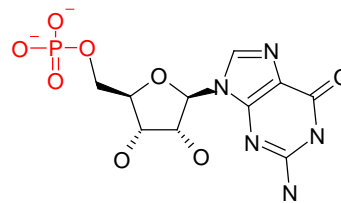


Timidina 5'-monofosfato
(acido desossitimidilico)

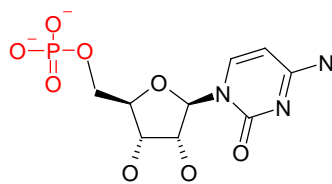
mentre l'unione di una nucleoside con una molecola di acido fosforico a livello dell'atomo di carbonio 5 del ribosio conduce alla formazione dei corrispondenti *nucleotidi (ribonucleotidi)* dell'RNA



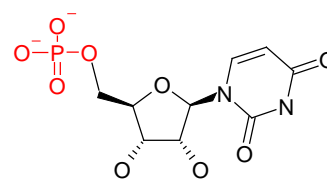
Adenosina 5'-monofosfato
(acido adenilico)



Guanosina 5'-monofosfato
(acido guanilico)

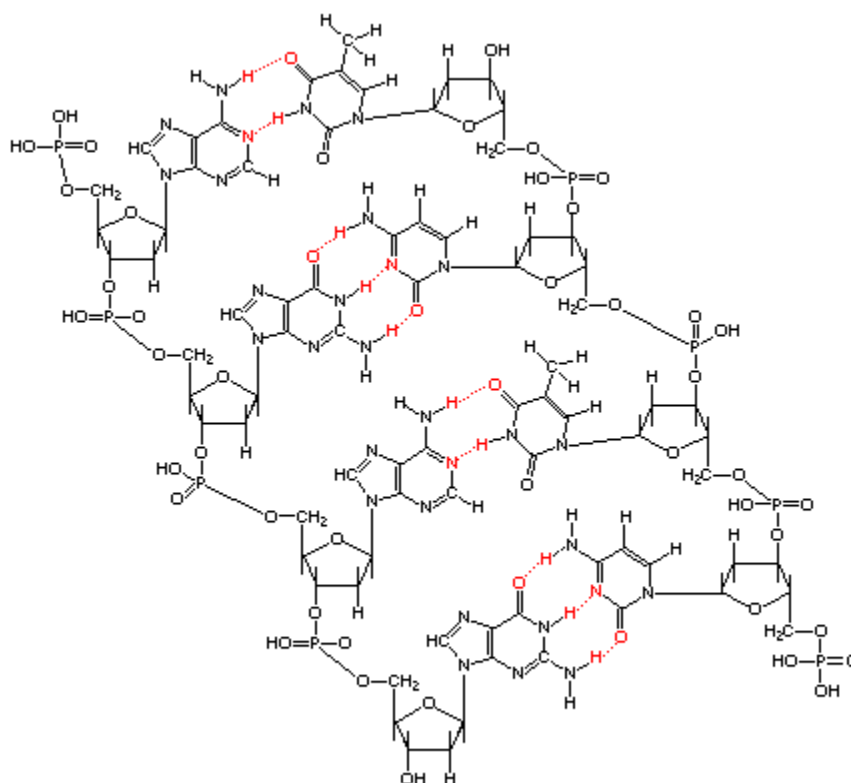


Citidina 5'-monofosfato
(acido citidilico)



Uridina 5'-monofosfato
(acido uridilico)

I nucleotidi sono polimerizzati tra di loro a formare le lunghe catene degli *acidi nucleici*. Nella figura seguente è riportata la formula di struttura di un frammento *acido desossiribonucleico* (DNA), costituito da una sequenza di quattro basi puriniche e quattro basi pirimidiniche accoppiate tra loro. Sull'estrema sinistra e sull'estrema destra compaiono le catene di desossiribosio e fosfato. Dall'alto verso il basso le basi accoppiate tra loro sono rispettivamente (da sinistra a destra) adenina e timina, guanina e citosina, adenina e timina, guanina e citosina. La sequenza del filamento di DNA di sinistra è pertanto AGAG, quella del filamento complementare di destra è TCTC. Si notino i legami idrogeno che consentono l'appaiamento tra le *basi complementari*.



I legami idrogeno sono di fondamentale importanza nel determinare la struttura tridimensionale ad elica del DNA.

Vitamine

Le vitamine sono sostanze di natura organica, contenute negli alimenti, e richieste solamente in piccola quantità. Si distinguono in **vitamine liposolubili** e **vitamine idrosolubili**.

Le vitamine idrosolubili sono i **coenzimi** di varie reazioni metaboliche. Il meccanismo di azione delle vitamine liposolubili a livello molecolare è invece ancora parzialmente sconosciuto.

Nella seguente tabella sono riportate separatamente le richieste giornaliere delle vitamine liposolubili e delle vitamine idrosolubili, accanto ai sintomi che conseguono ad un loro insufficiente apporto.

Vitamine liposolubili	Nome chimico	Richiesta giornaliera	Sintomi da carenza
A	Retinolo	1,0 mg	Cecità notturna (emeralopia), xeroftalmia
D	Calciferolo	5 µg (sintetizzata nella pelle per esposizione ai raggi UV)	Rachitismo
E	Tocoferolo	10 mg	Debolezza muscolare, emolisi
K	Menachinone	1,4 mg (sintetizzata dai batteri intestinali)	Ritardata coagulazione del sangue

Vitamine idrosolubili	Nome chimico	Richiesta giornaliera	Sintomi da carenza
B ₁	Tiamina	1,4 mg	Sindrome di Wernicke-Korsakoff (negli alcolisti), polineurite (beriberi)
B ₂	Riboflavina	1,7 mg	Dermatite
	Acido nicotinico (niacina)	18 mg (sintetizzata nell'organismo a partire dal triptofano)	Pellagra
	Acido pantotenico	7 mg	Parestesie a crampi alle estremità
B ₆	Piridossina	2,2 mg	Dermatite, disturbi psichici
B ₁₂	Cobalammina	3,0 mg	Anemia perniciosa, neuropatie
C	Acido ascorbico	60 mg	Scorbuto
H	Biotina	0,15 mg (sintetizzata dai batteri intestinali)	Dermatite

Dalla niacina derivano i coenzimi NAD (*nicotinammide-adenin-dinucleotide*) e NADP (*nicotinammide-adenin-dinucleotide fosfato*), dalla riboflavina derivano i coenzimi FMN (*flavin-mononucleotide*) e FAD (*flavin-adenin-dinucleotide*), dalla piridossina deriva il coenzima *piridossal-fosfato*, dalla tiamina deriva il coenzima TPP (*tiamina-pirofosfato*).

Enzimi

Gli enzimi sono proteine in grado di catalizzare le reazioni chimiche che avvengono nelle cellule. Gli enzimi aumentano la velocità alla quale le reazioni raggiungono l'equilibrio.

Viene denominata **apoenzima** la parte proteica dell'enzima. Sono denominati **cofattori** tutte le molecole inorganiche e organiche che l'enzima richiede per realizzare la sua *funzione catalitica*. Viene denominato **gruppo prostetico** qualsiasi cofattore legato in modo covalente all'apoenzima. L'aggiunta di cofattori e del gruppo prostetico all'apoproteina porta alla formazione dell'**oloenzima**, cioè dell'enzima funzionante.

Una caratteristica fondamentale degli enzimi è la specificità: così ad esempio la glucosio ossidasi ossida il glucosio ma non ossida il galattosio che, come visto in precedenza, è identico al glucosio tranne che per la posizione del gruppo ossidrilico (OH) legato all'atomo di carbonio 4. La specificità è legata ad un **sito di legame**, che corrisponde alla particolare disposizione di gruppi chimici che consente di legare specificamente il **substrato**, cioè la/e molecola/e sulle quali l'enzima esplica la propria azione. Il **sito attivo** è infine il sito che contiene "il macchinario", sotto forma di particolari gruppi chimici, necessario per portare ad effettivo compimento l'azione catalitica.

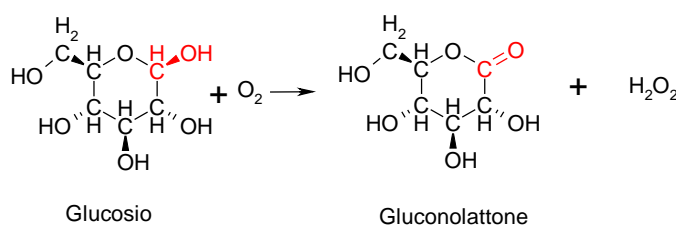
Infine in molte molecole di enzimi esiste un sito denominato **sito allosterico**. Piccole molecole, legandosi al sito allosterico, possono determinare un cambiamento nella configurazione del sito di legame, aumentando o diminuendo l'affinità per il substrato, o nel sito attivo, rendendolo più o meno attivo.

La presenza del **sito allosterico** consente di regolare la funzione enzimatica.

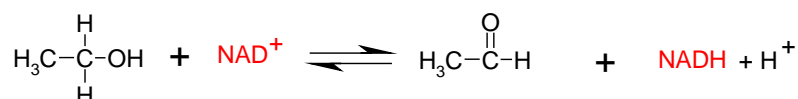
Le principali classi e sottoclassi nelle quali gli enzimi sono classificati sono riportate nella tabella che segue, che da un'idea della complessità e dell'ubiquità dell'intervento degli enzimi nelle reazioni metaboliche degli organismi viventi.

Classe	Sottoclassi
Ossidoreduttasi	Deidrogenasi, Ossidasi, Reduttasi, Perossidasi, Catalasi, Ossigenasi, Idrossilasi
Transferasi	Transaldolasi, Transchetolasi, Aciltransferasi, Metiltransferasi, Glucosiltransferasi, Fosforiltransferasi, Chinasi, Posfomutasi
Idrolasi	Esterasi, Glicosidasi, Peptidasi, Fosfatasi, Tiolasi, Fosfolipasi, Amidasi, Deaminasi, Ribonucleasi
Liasi	Decarbossilasi, Aldolasi, Idratasi, Deidrasi, Sintetasi, Liasi
Isomerasi	Racemasi, Epimerasi, Isomerasi, Mutasi
Ligasi	Sintetasi, Carbossilasi

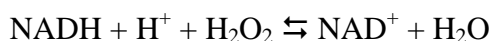
Le **ossidoreduttasi** catalizzano le reazioni di ossidoriduzione. Come ad esempio l'ossidazione del β -D-glucosio a δ -gluconolattone da parte di una *ossidasi* (la *glucosio-ossidasi*)



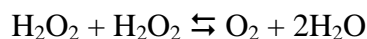
o ancora la reazione di ossidazione dell'etanolo da parte di una *deidrogenasi* (*alcool-deidrogenasi*), nella quale interviene come coenzima il NAD che funge da accettore per i due atomi di idrogeno che vengono tolti all'etanolo, e che quindi dalla forma ossidata NAD⁺ si trasforma nella forma ridotta NADH + H⁺



Le *perossidasi* utilizzano H₂O₂ (perossido di idrogeno) come ossidante in luogo dell'ossigeno. Così la *NADH perossidasi* catalizza la reazione

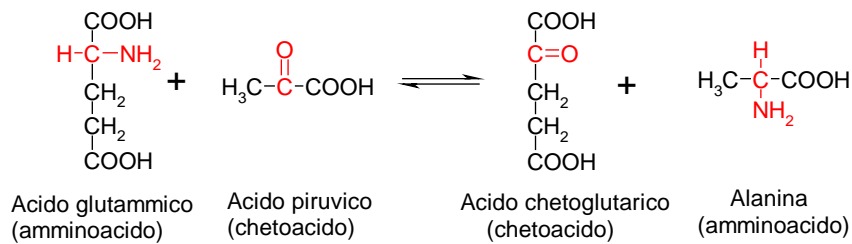


La *catalasi* è unica nel suo genere, in quanto utilizza l'H₂O₂ sia come donatore che come accettore



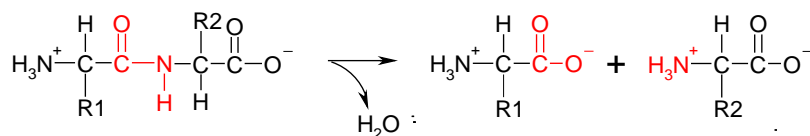
Nelle cellule la *catalasi* presiede all'azione di detossificazione eliminando l'H₂O₂.

Le **transferasi** sono coinvolte nel trasferimento di gruppi funzionali tra donatori e accettori. Così le *amminotransferasi* (o *transaminasi*) trasferiscono un gruppo amminico da un amminoacido a un chetoacido accettore, con la formazione di un nuovo amminoacido e di un nuovo chetoacido

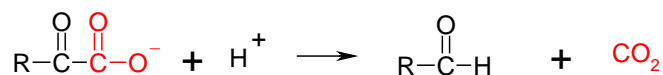


L'*alanina amminotransferasi* (ALT), ancora nota con la vecchia denominazione di *transaminasi glutammico-piruvica* (GPT), è un enzima particolarmente abbondante negli epatociti, dai quali viene liberato nel sangue in caso di danno cellulare conseguente ad infezione virale o a lesioni tossiche.

Le *idrolasi* sono una speciale classe di transferasi, in grado di trasferire il gruppo donatore all'acqua. Tra esse vale la pena di ricordare le *peptidasi*, una speciale classe di idrolasi in grado di scindere il legame peptidico (*enzimi proteolitici*), formando amminoacidi a partire dalle proteine e dai peptidi

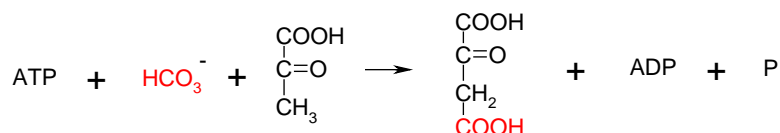


Le *liasi* aggiungono o rimuovono, da molecole più grandi, molecole di acqua, di ammonio o di anidride carbonica (CO₂). Le *decarbossilasi* rimuovono quest'ultima, come nella reazione di decarbossilazione di un chetoacido qui riportata



Le *isomerasi* catalizzano vari tipi di isomerizzazione.

Le *ligasi* catalizzano la formazione di nuovi legami, un fatto per il quale viene consumata energia sotto forma di ATP



Il motore energetico delle cellule eucariote

A partire da Lavoisier, si è compreso che il motore energetico degli esseri viventi è in prima istanza analogo al motore a combustione: dall'*ossidazione* degli alimenti (che negli esseri viventi sostituiscono il carbone), si ricavano anidride carbonica (CO₂), acqua (H₂O), ed *energia*, che può

essere trasformata in lavoro (vedere la contrazione muscolare, come pure la sintesi di nuove molecole).

Dato per scontato che risulta evidente che i processi di combustione in un nell'organismo procedono in modo meno brutale dei processi di una caldaia a combustione, o di un motore a scoppio, le differenze sostanziali che intercorrono tra i due processi sono state chiarite da generazioni di biochimici, e possono essere riassunte nel concetto dell'utilizzo da parte delle cellule di una *tecnologia di combustione sofisticatissima*.

Innanzitutto bisogna definire che cosa si intende per *reazione di ossidazione*. E la definizione è che una reazione di ossidazione consiste nella *sottrazione a un atomo di uno o più elettroni* da parte di un altro atomo, che acquista quindi uno o più elettroni. L'*acquisto di uno o più elettroni da parte di un atomo* viene denominato *reazione di riduzione*. Da questo la reazione di ossidazione di un atomo è necessariamente accoppiata alla reazione di riduzione di un altro atomo, è più appropriato parlare di *reazione di ossidoriduzione*.

Il termine ossidazione non è stato coniato per caso, ma deriva dall'osservazione che l'ossigeno contenuto nell'atmosfera terrestre in forma di molecola biatomica (O₂) presenta per l'appunto spiccate proprietà di acquistare elettroni, sottraendoli ad altri atomi⁷, e che la combustione/ossidazione può avvenire solamente in presenza di ossigeno.

L'atomo che fa più le spese di questa proprietà dell'ossigeno è l'atomo di idrogeno, che presenta per la propria natura (contiene come noto un solo elettrone) una spiccata proprietà a perdere elettroni. Le cellule ricavano l'energia necessaria al loro funzionamento non dall'ossidazione del carbone, come in una caldaia a combustione, bensì dall'ossidazione dell'idrogeno, che non esiste allo stato libero, ma che viene sottratto ad un opportuno substrato (per esempio acido grassi o glucosio) nel quale è legato al carbonio, con produzione di acqua (H₂O).

Poiché l'idrogeno che viene ossidato risulta legato ad atomi di carbonio, che devono a loro volta essere eliminati, si ha come risultato anche la produzione di CO₂, che deve quindi esser vista semplicemente come un sottoprodotto della reazione di ossidazione che porta alla produzione di energia. Per questo motivo il famoso biochimico Szent-Gyorgyi ha affermato, ovviamente in modo figurato, ma a ragione, che "*la nostra alimentazione è costituita solamente da idrogeno*"⁸.

Il risultato dell'ossidazione dell'idrogeno è rappresentato dall'energia liberata durante la reazione di ossidazione. Ed ecco un'altra differenza sostanziale rispetto all'ossidazione del carbone in una caldaia a combustione. In questa l'energia viene liberata sotto forma di calore, che a sua volta viene trasformato in lavoro mediante un opportuno dispositivo. Nell'ossidazione dell'idrogeno l'energia liberata viene immagazzinata sotto forma di legami chimici detti **legami ricchi di energia**, che hanno da un lato la possibilità di conservarla, dall'altro la capacità di liberarla in condizioni opportune. Le principali molecole a questo deputate sono dei nucleotidi. Prevalentemente l'ATP, l'estere trifosforico dell'adenina (P rappresenta il fosforo mentre il simbolo ~ rappresenta il legame chimico che immagazzina l'energia liberata dall'ossidazione, cioè il legame ricco di energia)

Adenina - ribosio - P ~ P ~ P

⁷ Le proprietà ossidanti dell'ossigeno sono notevoli, tanto che, se non esistesse la flora a rimpiazzarlo continuamente con la fotosintesi clorofilliana, nel giro di un tempo relativamente breve (dal punto di vista delle ere geologiche) l'atmosfera lo perderebbe progressivamente e completamente a causa del suo spontaneo combinarsi con i costituenti di superficie della crosta terrestre.

⁸ Boulenger P, Polonowski J, Biestre G, Dautrevaux M. *Biochimica. Introduzione allo studio del metabolismo e della sua regolazione*. Milano, Masson, 1895;354 pp.

ma anche gli esteri trifosforici denominati CTP, GTP, e UTP, cioè rispettivamente

Citosina - ribosio - P ~ P ~ P

Guanina - ribosio - P ~ P ~ P

Uracile - ribosio - P ~ P ~ P

Sono inoltre in grado di formare legami ricchi di energia il *coenzima A* (*CoA*, che viene sintetizzata a partire dall'acido pantotenico di origine esogena, che abbiamo visto nel capitolo delle vitamine) sotto forma di acil-coenzima A, cioè del coenzima A legato al residuo di un acido organico

R - CO ~ S - CoA

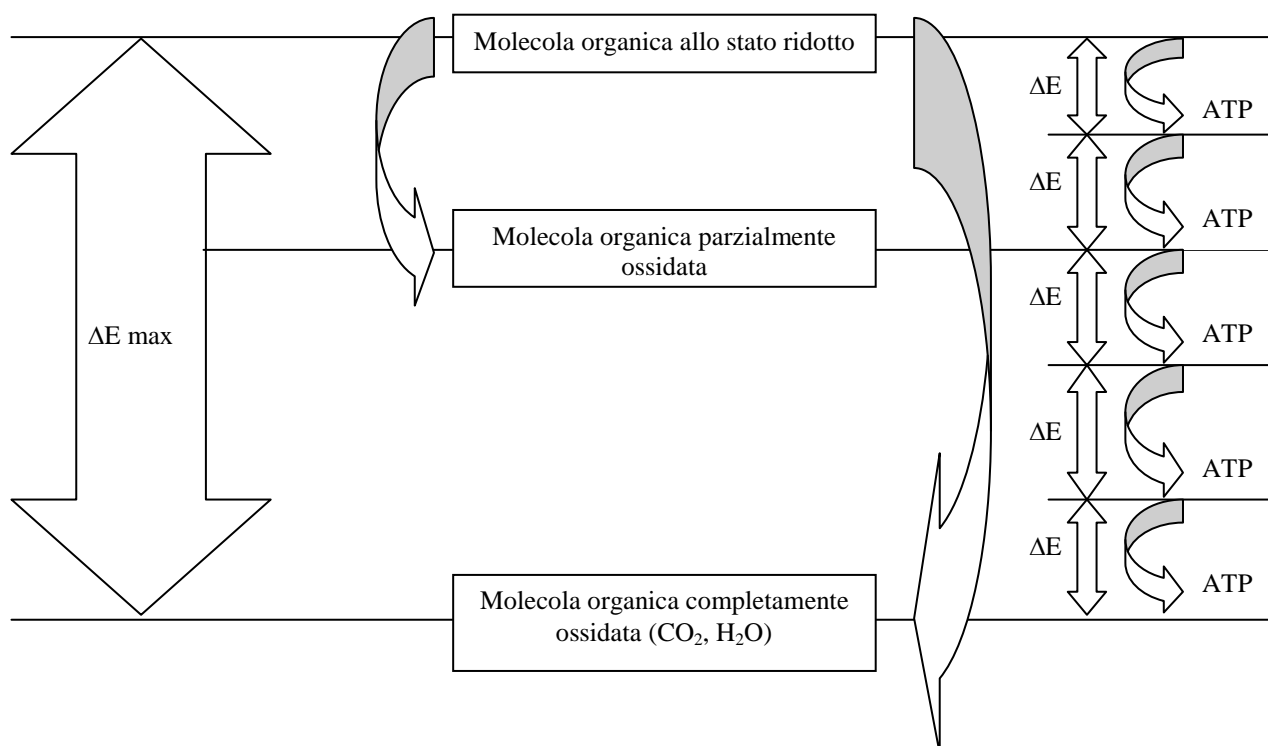
il *fosfoenolpiruvato*, l'acido *1,3-difosfoglicerico*.

La caratteristica fondamentale di tutte queste molecole è che il legame ricco di energia è il legame covalente (~) di un residuo di acido fosforico con il resto della molecola.

L'ultima differenza sostanziale rispetto all'ossidazione del carbone in una caldaia a combustione è rappresentata dal fatto che l'ossidazione dell'idrogeno viene effettuata per gradi, anziché in un solo passaggio brutale. Questo è possibile in quanto l'energia di ossidazione viene liberata per gradini, ciascuno dei quali rappresenta una frazione dell'energia totale liberata, e in corrispondenza di ciascuno dei quali l'energia liberata viene accoppiata alla formazione di un legame ricco di energia. Ciò è reso possibile dal fatto che l'idrogeno (ovvero l'elettrone che gli corrisponde) viene trasportato al suo destino finale (l'atomo di ossigeno, a formare acqua) da una catena di coenzimi, il NAD, il NADP, il FMN, il FAD, il TPP. Si ricorda che, come abbiamo visto sopra, tutti questi coenzimi derivano da vitamine.

In definitiva da tutto questo deriva il fatto che l'energia di ossidazione può essere immagazzinata, quindi utilizzata con parsimonia, in modo mirato, per realizzare le reazioni di biosintesi necessarie al funzionamento delle cellule.

Resta da chiarire la differenza tra *fermentazione* e *respirazione*, denominazioni che in chiave moderna sono state trasformate rispettivamente in *metabolismo anaerobio* e *metabolismo aerobio*. Tale differenza è limitata al fatto che nella fermentazione, che avviene in assenza di ossigeno, le molecole organiche sono ossidate solo parzialmente, mentre nella respirazione, che avviene in presenza di ossigeno, l'ossidazione procede fino alla completa trasformazione delle molecole organiche a CO₂ e H₂O. Più progredisce l'ossidazione, più energia viene liberata, e quindi più energia può essere immagazzinata sotto forma di legami ricchi di energia. Quindi il metabolismo aerobio risulta più efficiente del metabolismo anaerobio, avendo una resa energetica maggiore. Questo concetto è illustrato nel seguente schema, nel quale risulta evidente che l'energia massima ΔE_{max} derivabile dall'ossidazione del substrato (molecola organica allo stato ridotto) viene ricavata solo parzialmente dalla fermentazione/metabolismo anaerobio (che si ferma quando la molecola è solo parzialmente ossidata) mentre la respirazione/metabolismo aerobio riesce a ricavarla per intero. Durante il processo di ossidazione, ogniqualvolta il salto energetico raggiunge un *valore soglia*, la differenza di energia tra i due stati di ossidazione viene immagazzinata sotto forma di un legame ricco di energia (legame fosfato ~ P), qui rappresentato dalla formazione di una molecola di ATP.



Compartimenti e principali funzioni delle cellule eucariote

L'obiettivo di questo paragrafo è di mostrare come le molecole e il motore energetico sopra illustrati portino alla realizzazione delle strutture e delle funzioni delle cellule eucariote.

La cellula eucariota può essere vista come composto da una serie di *compartimenti* (le parti del sistema cellula) ciascuno dei quali realizza una specifica struttura nella quale di realizzano una o più funzioni, riassunte in questa tabella

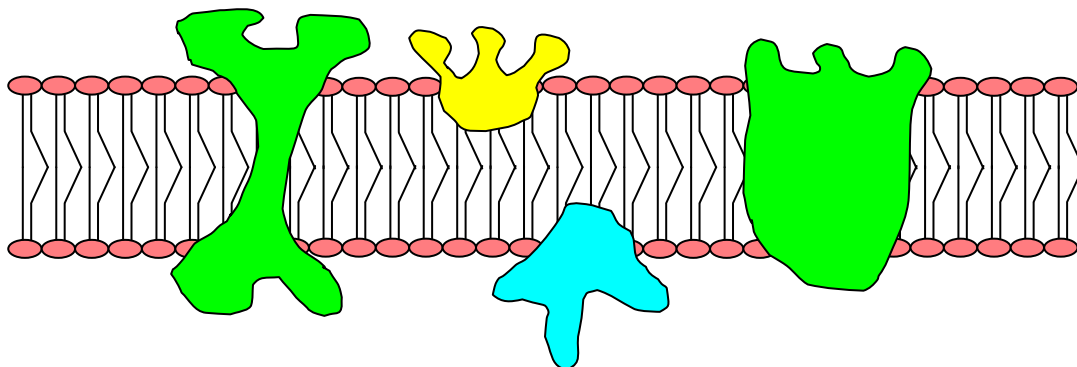
<i>Compartimento</i>	<i>Principali funzioni</i>
Membrana citoplasmatica	Trasporto di ioni e molecole Recettori per molecole di vario genere Definizione della morfologia cellulare Partecipazione al movimento cellulare
Nucleo	Sintesi del DNA Riparazione del DNA Sintesi dell'RNA
Nucleolo	Elaborazione dell'RNA e sintesi dei ribosomi
Reticolo endoplasmatico	Sintesi delle membrane Sintesi di proteine e lipidi destinati alla formazione degli organelli cellulari Sintesi di proteine e lipidi destinati ad essere emessi all'esterno
Apparato di Golgi	Modifica delle proteine destinate alla formazione degli organelli cellulari Modifica delle proteine destinate ad essere emesse all'esterno

Mitocondri	Conservazione dell'energia sotto forma di legami ricchi di energia (legami fosfato ~ P) Respirazione cellulare Ossidazione di carboidrati e lipidi Sintesi dell'urea e dell'eme
Lisosomi	Digestione cellulare (idrolisi di proteine, carboidrati, lipidi e acidi nucleici)
Perossisomi	Eliminazione dell'H ₂ O ₂
Microtubuli e microfilamenti	Formazione del citoscheletro cellulare Definizione della morfologia cellulare Partecipazione al movimento cellulare
Citosol	Metabolismo di carboidrati, lipidi, amminoacidi e nucleotidi Sintesi proteica

Alcune funzioni di queste fondamentali strutture sono qui brevemente illustrate.

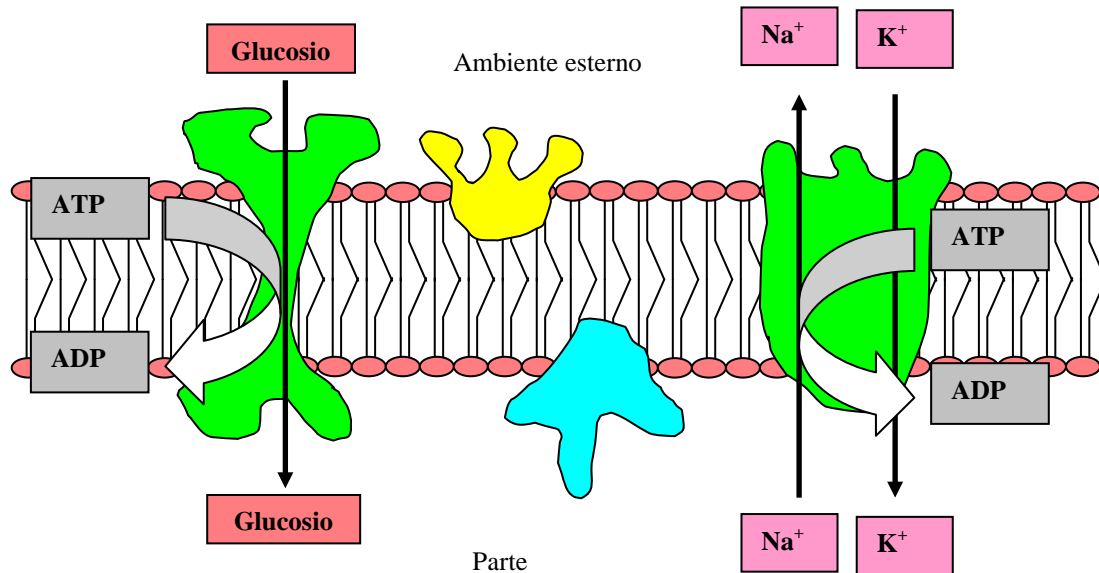
La membrana cellulare

Abbiamo visto in precedenza come la struttura anfipatica dei glicerofosfolipidi e degli sfingolipidi porti spontaneamente alla formazione del doppio strato lipidico che sta alla base delle membrane biologiche. Ad essi va aggiunto il colesterolo, ma soprattutto vanno aggiunte numerose proteine (molte delle quali glicoproteine). Alcune attraversano completamente la membrana, altre risultano ancorate in modo più o meno robusto all'esterno o all'interno della membrana



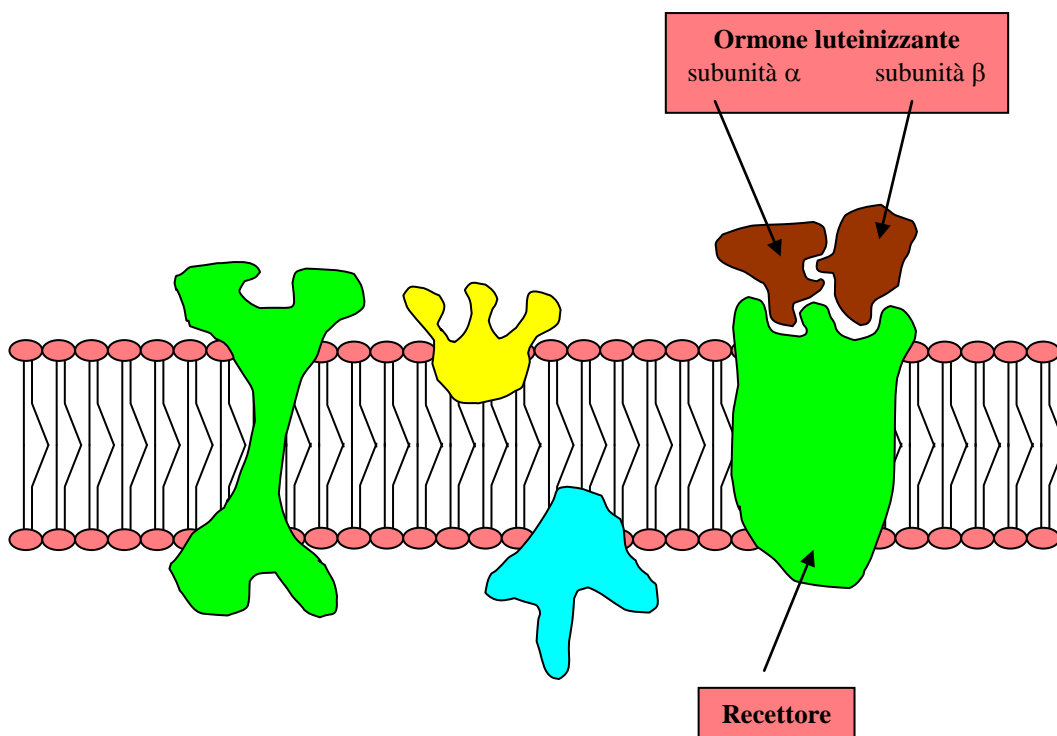
Questa struttura realizza quello che è stato definito come il *mosaico fluido* caratteristico della membrana cellulare.

La natura lipidica delle membrane restringe fortemente il tipo di molecole che possono attraversarla con un meccanismo di *trasporto passivo* (semplice *diffusione*). Mentre le molecole liposolubili diffondono spontaneamente, riescono a diffondere solo molto lentamente attraverso la membrana cellulare tutte le molecole (sia organiche sia inorganiche, come gli ioni Na⁺, K⁺ eccetera) dotate di carica, e le molecole non liposolubili. Per queste molecole (che oltre agli elettroliti includono i carboidrati e gli amminoacidi) sono invece disponibili dei meccanismi di *trasporto attivo*. Il trasporto, che comporta consumo di energia, viene realizzato a livello di specifiche *proteine di trasporto* che attraversano la membrana, affacciandosi contemporaneamente sull'ambiente esterno e nell'ambiente interno della cellula (citosol).



L'energia necessaria per il trasporto attivo, per esempio del glucosio, o dello ione sodio che viene pompato all'esterno della cellula e scambiato con uno ione potassio, viene ottenuta dalla degradazione di molecole ricche di energia, come l'ATP, che viene trasformato in ADP. Questo a sua volta viene ritrasformato in ATP, e quindi rigenerato, dal motore energetico cellulare.

Altre proteine svolgono il ruolo di **recettori**. Questo avviene nel caso di molecole proteiche di grandi dimensioni, che non possono attraversare la membrana, come nell'esempio qui illustrato dell'ormone luteinizzante (luteotropina o LH), ma che legandosi al recettore possono attivare, sul versante interno della membrana, le azioni specifiche di regolazione dell'attività cellulare



Il nucleo

Data l'importanza fondamentale che il nucleo riveste, in quanto portatore dell'informazione necessaria a realizzare il progetto di esistenza della cellula, gli aspetti biochimici specifici meritano di essere trattati più compiutamente. Ciò verrà fatto a parte, nel paragrafo riservato ad illustrare *il linguaggio biochimico del progetto*.

Il nucleolo

Il nucleolo è la sede di ***produzione dei ribosomi***, che quindi sono immessi nel citoplasma, ove in piccola parte sono liberi, e in gran parte legati alle membrane del *reticolo endoplasmatico rugoso* (così detto a causa per l'appunto della rugosità delle membrane determinata dalla presenza dei ribosomi).

Il reticolo endoplasmatico

Nel *reticolo endoplasmatico rugoso* i ribosomi provvedono alla ***biosintesi delle proteine*** destinate ad essere emesse all'esterno della cellula (come per esempio gli ormoni proteici) e delle proteine e degli enzimi cellulari. Anche in questo caso, gli aspetti biochimici specifici meritano di essere trattati più compiutamente, ed essendo strettamente correlati al discorso riguardante *il linguaggio biochimico del progetto*, saranno trattati con esso.

Sempre il reticolo endoplasmatico è implicato nella ***sintesi dei lipidi*** e nella ***sintesi delle membrane***, e contiene una importante classe di enzimi, denominati ***citocromi P450***, che catalizzano reazioni di idrossilazione nella ***sintesi degli steroidi***.

Infine il reticolo endoplasmatico, in cooperazione con l'apparato di Golgi, partecipa alla ***formazione di organelli cellulari*** quali i *lisosomi* e i *perossisomi*.

L'apparato di Golgi

L'apparato di Golgi è un insieme di membrane lisce a livello delle quali avviene il legame di glicidi e lipidi con le proteine, con conseguente ***biosintesi delle glicoproteine*** e ***biosintesi delle lipoproteine***. Inoltre è responsabile della ***secrezione delle proteine*** destinate all'ambiente esterno.

I mitocondri

Nei mitocondri avviene la ***produzione di ATP*** (la maggior parte di quello necessario alla cellula). Ciò è reso possibile dalle reazioni di ***ossidazione dei glicidi***, di ***ossidazione dei lipidi*** e di ***ossidazione degli amminoacidi*** che si svolgono al loro interno.

Nei mitocondri sono presenti anche speciali vie metaboliche, e particolarmente quella che porta alla ***biosintesi dell'urea*** e quella che porta alla ***biosintesi dell'eme***, l'anello ferroporfirinic contenuto nell'emoglobina ma anche nel citocromi P450.

I lisosomi

La membrana citoplasmatica è in grado di formare introflessioni che inglobano liquidi e macromolecole in soluzione (*pinocitosi*) o materiali corpuscolati come i batteri (*fagocitosi*). Queste introflessioni vengono quindi interiorizzate sotto forma di vescicole (*vacuoli*). In alcuni casi i vacuoli possono contenere anche *parti usurate della cellula stessa*, come mitocondri danneggiati che devono essere sostituiti. In questo caso si parla di *vacuoli autofagici*.

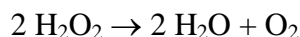
I lisosomi consistono in una *vescicola* formata da una membrana che contiene enzimi. Quando la membrana dei lisosomi si fonde con quella di un vacuolo si forma un vacuolo digestivo. All'interno del vacuolo digestivo gli enzimi lisosomiali, che hanno la proprietà di manifestare il massimo di attività a pH 5 (cioè a pH acido), provvedono alla ***idrolisi delle proteine***, alla ***idrolisi dei lipidi***, alla ***idrolisi dei carboidrati*** e alla ***idrolisi degli acidi nucleici***, liberando da essi le molecole elementari che possono quindi essere riutilizzate dalla cellula per i propri processi di biosintesi.

Difetti genetici specifici dei geni che controllano la sintesi degli enzimi lisosomiali possono portare alla loro assenza o mancanza di attività. Ne conseguono malattie (le mucopolisaccaridosi) nelle quali si ha l'accumulo nelle cellule dei mucopolisaccaridi che non possono essere idrolizzati, come indicato nella seguente tabella

<i>Malattia</i>	<i>Prodotto accumulato</i>	<i>Enzima carente</i>
Hunter	Eparan-solfato Dermatan-solfato	Iduronato solfatasi
Hurler e Scheie	Eparan-solfato Dermatan-solfato	α -L-iduronidasi
Moroteaux-Lamy	Dermatan-solfato	N-acetilgalattosammina solfatasi
Mucopolipidosi VII	Eparan-solfato Dermatan-solfato	β -glicuronidasi
Sanfilippo A	Eparan-solfato	Eparan-sulfamidasi
Sanfilippo B	Eparan-solfato	N-acetilglucosamminidasi
Sanfilippo C	Eparan-solfato	N-acetilglucosammina-6-solfatasi

I perossisomi

Contengono enzimi in grado di ossidare amminoacidi, acido urico e vari acidi organici utilizzando ossigeno (O₂) e producendo perossido di idrogeno (H₂O₂). L'enzima catalasi, presente nei perossisomi, catalizza quindi la conversione dell'H₂O₂ a acqua e ossigeno secondo la seguente reazione



Microtubuli e microfilamenti

Microtubuli e microfilamenti hanno un ruolo determinante nella ***formazione del citoscheletro***, che dà forma alla cellula, che favorisce il trasporto intracellulare di sostanze, che garantisce la motilità cellulare, ed è coinvolto nella mitosi e nella meiosi.

I microtubuli sono formati dalla proteina ***tubulina***, i microfilamenti dalla proteina ***actina***.

Tre proteine, la *miosina*, la *dinesina* e la *chinesina*, sono in grado, mediante un meccanismo non ancora completamente chiarito, di convertire l'energia chimica del legame ricco di energia (legame fosfato ~ P) dell'ATP in energia meccanica.

Il citosol

Nella matrice acquosa senza apparente struttura denominata citosol, sono presenti ribosomi liberi, in grado di effettuare la *biosintesi delle proteine*, ed enzimi solubili, in grado di catalizzare reazioni di vario genere.

Il linguaggio biochimico del progetto

Lo scopo della terza parte di questo capitolo è di illustrare come il progetto che sta alla base dei sistemi viventi sia impostato su un linguaggio biochimico miniaturizzato a livello molecolare.

Nel nucleo cellulare risiede come noto *il progetto* della cellula, sotto forma di *codice genetico*. Negli organismi pluricellulari, questo progetto contiene l'*informazione* necessaria per realizzare la *struttura* e le *funzioni* di tutte le singole cellule che si dovranno differenziare dalla cellula uovo, e contiene l'informazione necessaria per realizzare il *coordinamento* delle cellule necessario prima alla costruzione e poi al funzionamento dell'organismo.

In termini di teoria dei sistemi, si può dire più sinteticamente che il progetto contiene la descrizione della parti che compongono il sistema, e delle relazioni che le interconnettono.

Il codice genetico è scritto nel DNA utilizzando un linguaggio biochimico miniaturizzato a livello molecolare, composto di sole *quattro lettere*: rispettivamente **A**, **G**, **C** e **T**. Ciascuna lettera è *realizzata fisicamente* con una molecola: la lettera A corrisponde alla molecola dell'adenina (base purinica), la lettera G corrisponde alla molecola della guanina (base purinica), la lettera C corrisponde alla molecola della citosina (base pirimidinica), la lettera T corrisponde alla molecola della timina (base pirimidinica).

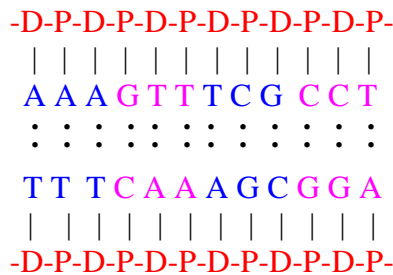
Le lettere sono organizzate in *parole* tutte della stessa lunghezza. Ogni parola è formata da tre lettere. Con quattro lettere combinate in parole della lunghezza di tre lettere si possono combinare 4^3 quindi **64 parole diverse**.⁹

⁹ Vale forse la pena di mettere in evidenza le differenze tra il linguaggio comune e il linguaggio del codice genetico. Nel linguaggio comune le lettere sono 26 (incluso le lettere j, k, w, x e y), e la lunghezza delle parole varia da una (e) a 26 lettere (precipitevolissimevolmente). Considerando una lunghezza media delle parole di 5 lettere, sono possibili 26^5 , ovvero 11.881.376 parole diverse. Il codice genetico è molto simile al codice dai calcolatori, nel quale le lettere impiegate (dette byte) sono solamente 2 (0 e 1, che corrispondono ai due stati possibili di un interruttore: perché è questo in definitiva il substrato fisico che rappresenta le lettere), e le parole sono tutte della stessa lunghezza (8 lettere). In questo modo sono possibili 28 ovvero 256 parole diverse, che rappresentano il vocabolario del linguaggio informatico. In altre parole, a 3 miliardi e mezzo di anni dalla comparsa della vita sulla terra, gli informatici hanno costruito un linguaggio che utilizza gli stessi principi del linguaggio del codice genetico.

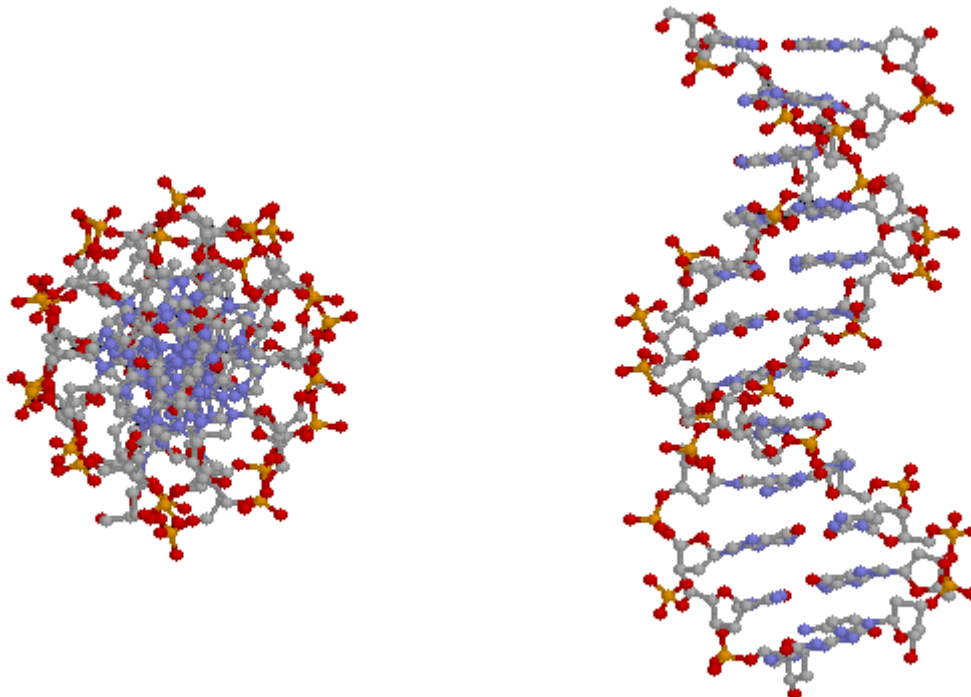
Il supporto fisico delle lettere, quello che consente di mantenere la loro sequenza spaziale, è rappresentato dal polimero di desossiribosio (D) e fosfato (P) della catena laterale del DNA, mentre le lettere sono rappresentate dalle basi puriniche e pirimidiniche legate covalentemente alla catena laterale



Nel DNA a doppia elica due catene si appaiano secondo le seguenti regole: A si appaia con T, e C si appaia con G. Le basi che si appaiano tra loro sono dette *basi complementari*. L'appaiamento avviene, come già illustrato, mediante legami idrogeno



Ne risulta una struttura ad elica, qui rappresentata in sezione trasversale (a sinistra) e in proiezione laterale (a destra)



Il codice genetico umano comprende circa *tre miliardi di lettere* e quindi circa *un miliardo di parole*. Troppo per esser conservate in un'unica macromolecola. In effetti il codice genetico risulta spezzato in segmenti, analogamente a quanto avviene in una ponderosa enciclopedia, che viene spezzata in volumi. Il codice genetico include 46 volumi, che corrispondono ai **46 cromosomi**

umani. All'interno di ogni volume il testo è suddiviso in *capitoli* di senso compiuto. I capitoli sono circa 100.000, e corrispondono ai circa **100.000 geni** del genoma umano. Le analogie e le differenze tra elementi del linguaggio umano, elementi del linguaggio dei calcolatori ed elementi del linguaggio del genoma sono qui illustrate

<i>Elementi</i>	<i>Linguaggio umano (alfabeto anglosassone)</i>	<i>Linguaggio dei calcolatori</i>	<i>Linguaggio del genoma</i>
Lettere	26	2 (0, 1)	4 (A, G, C, T)
Lunghezza parole	Variabile	Fissa (8 lettere)	Fissa (tre lettere)
Numero parole (combinazioni possibili di lettere)	Almeno 11 milioni	2 ⁸ (256)	4 ³ (64)
Lunghezza del testo	Illimitata	Illimitata	Un miliardo di parole
Unità di testo	Volume (tomo)	Disco (hard-disk, CD, DVD, nastro magnetico)	Cromosoma
Subunità di testo	Capitolo	File	Gene
Unità di senso compiuto	Parola	Byte	Codone
Unità espressiva	Lettera	Bit	Base

Nella tabella che segue è riportata la sequenza completa di DNA che codifica per l'enzima LDH1 (lattato-deidrogenasi, l'isoenzima 1 presente nel sangue, nota anche come LDH A)

```

atggcaactctaaaggatcagctgatttataatcttctaaaggaagaacagacccccag
aataagattacagttgttgggggttggtgctgttggcatggcctgtgccatcagtatctta
atgaaggacttggcagatgaacttgctcttggatgcatcgaagacaaattgaagggga
gagatgatggatctccaacatggcagccttttcttagaacaccaaagattgtctctggc
aaagactataatgtaactgcaaactccaagctgggtcattatcacggctggggcacgtcag
caagagggagaaaagccgtcttaatttgggtccagcgtaacgtgaacatattaaattcatc
attcctaattgttgtaaaatacagcccgaactgcaagttgcttattgtttcaaatccagtg
gatacttgacctacgtggcttggagataagtggttttccccaaaaccgtggtattgga
agtggttgcaatctggattcagcccgattccgttacctgatgggggaaaggctgggagtt
caccattaagctgtcatgggtgggtccttggggaacatggagattccagtgtgcctgta
tggagtggaatgaatgttggctgggtgtctctctgaagactctgcaccagatattaggact
gataaagataaggaacagtggaaagaggttcacaagcaggtgggtgagagtgtctatgag
gtgatcaaactcaaaggctacacatcctgggctattggactctctgtagcagatttggca
gagagtataatgaagaatcttaggcgggtgcaccagtttccaccatgattaagggctctt
tacggaataaaggatgatgtcttcttagtggttcttgcattttgggacagaatggaatc
tcagacctgtgaaaggctgactctgacttctgaggaagaggccccgtttgaaagaagagtgca
gatacacttgggggatccaaaaggagctgcaattttaa

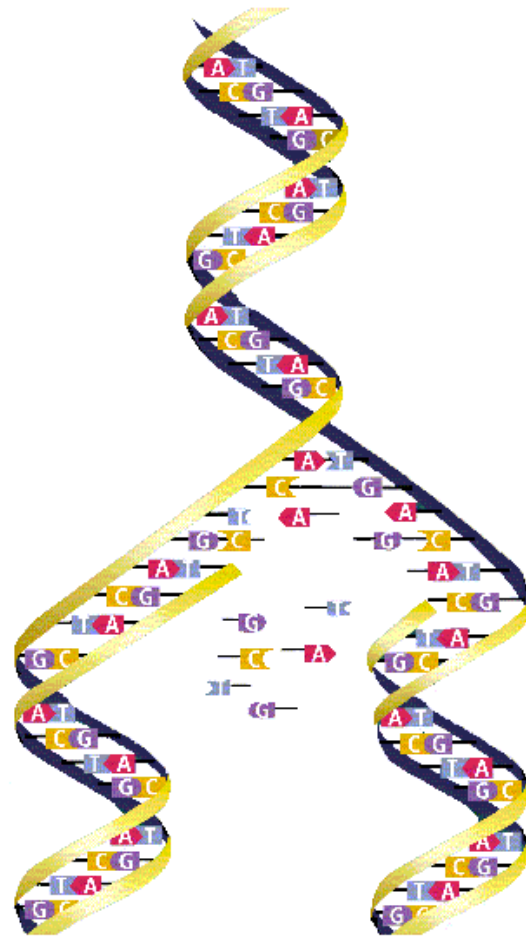
```

L'organizzazione del codice genetico risponde a due esigenze, entrambe fondamentali ma antitetiche. Da un lato l'esigenza di garantire *l'invarianza dell'informazione* contenuta nel progetto, dall'altra l'esigenza di garantire la *variabilità necessaria per l'evoluzione delle specie*.

L'invarianza dell'informazione

Uno dei meccanismi alla base dei sistemi informativi "fault-tolerant", cioè dei sistemi informativi in grado di assicurare il servizio anche nel caso di crash del sistema (come la rottura improvvisa di un hard-disk) è rappresentato dal mirroring. Questa tecnica provvede ad assicurare in tempo reale una doppia copia dei dati su due diversi supporti (hard-disk). Nel caso di rottura di uno dei due, il sistema è in grado di continuare a funzionare senza interruzione, utilizzando l'hard-disk rimasto funzionante. Il sistema funziona talmente bene che l'aneddotica dei centri informativi è ormai ricca di casi nei quali ci si è accorti della rottura di uno dei due hard-disk a distanza di giorni o addirittura di settimane dalla rottura dell'altro.

Il principio del mirroring è utilizzato da tempo immemorabile nei sistemi biologici: il primo meccanismo mediante il quale viene garantita l'invarianza dell'informazione del codice genetico è basato sulla **ridondanza dell'informazione** a livello del doppio filamento del DNA, e risulta evidente dal fatto che i due filamenti sono complementari. Ciò significa che conoscendo il codice genetico di uno dei due, il codice genetico dell'altro risulta univocamente determinato. Quindi a tutti gli effetti l'informazione risulta scritta due volte.



Il secondo meccanismo mediante il quale viene garantita l'invarianza dell'informazione è basato sulla fatto che **il DNA si replica in modo semiconservativo**. In pratica, cioè, un filamento rimane immodificato, e fa da stampo per la biosintesi del filamento complementare, come sopra illustrato

Data perciò una molecola "madre" a doppio filamento di DNA, le due molecole figlie risulteranno costituite ciascuna da un filamento di DNA della molecola madre e da un filamento sintetizzato ex-novo, a questo complementare.

Risulta intuitivo che, se il DNA si replicasse linearmente per intero, si avrebbe una probabilità ben più alta di degrado dell'informazione contenuta nel codice genetico di quella che si ha in effetti.

Il terzo meccanismo mediante il quale viene garantita innanzitutto l'invarianza dell'informazione è fornito dagli **enzimi di riparazione del DNA**, che intervengono ogniqualvolta la molecola venga danneggiata. Gli enzimi di riparazione del DNA continuano febbrilmente, e ininterrottamente, a riparare una della due catene (danneggiata per esempio dall'attacco dei raggi UV o dei radicali liberi che alterano fisicamente o chimicamente l'informazione codificata) utilizzando come stampo l'altra catena, rimasta integra. Senza questa continua attività di riparazione le cellule accumulerebbero ben presto tali a tante alterazioni degenerative del codice genetico dall'essere irrimediabilmente distrutte

Lo *Xeroderma pigmentoso* è un'affezione caratterizzata dalla precoce formazione di tumori cutanei, e morte in giovane età. In seguito alla presenza di un difetto genetico che colpisce gli enzimi di riparazione del DNA, i danni provocati al DNA delle cellule della cute da parte dei raggi ultravioletti non possono essere riparati. I soggetti affetti devono vivere a buio.

La variabilità necessaria per l'evoluzione delle specie

Se il DNA fosse trasmesso perfettamente immutato di generazione in generazione, le specie sarebbero costituite tutte da *cloni* di individui perfettamente identici, fatto che sappiamo non accadere.

La variabilità necessaria per esprimere le differenze tra individui, e che a loro volta consentono l'evoluzione delle specie, è determinata da diversi meccanismi.

Il primo meccanismo è rappresentato dalle *mutazioni*. Per fenomeni di diverso genere, può accadere che il DNA non venga replicato in modo perfetto, ma che qualche base sia alterata. Se l'alterazione è incompatibile con la vita, la mutazione viene automaticamente eliminata dal genoma, e quindi dal *pool genico*, cioè dall'insieme di geni della popolazione umana. Altrimenti la mutazione verrà trasmessa, e se l'individuo che la presenta, ha un vantaggio di qualche genere nei confronti della *pressione selettiva dell'ambiente*, tenderà a diffondersi nella popolazione.

Le *emoglobinopatie* sono affezioni genetiche nelle quali si ha la produzione di una emoglobina anomala, che spesso differisce da quella normale per un solo amminoacido, a causa di mutazioni puntiformi del DNA, cioè di mutazioni che coinvolgono una sola base, con cambiamento conseguente di una sola parola (codone). In molti casi l'emoglobina modificata risulta perfettamente funzionante, e l'emoglobina rappresenta quindi semplicemente una *variante* presente nella popolazione.

Nell'anemia a cellule falciformi, l'emoglobina S anomala presente nei globuli rossi fornisce loro la capacità di resistere molto più di quelli normali all'attacco dei plasmodi della malaria. Il vantaggio selettivo che ne è derivato ha determinato una deriva genica con aumento della frequenza di questo gene nelle popolazioni di razza nera che abitano in luoghi dove la malaria è endemica.

Tra le popolazioni di razza bianca lo stesso identico fenomeno si è verificato per i geni della talassemia, particolarmente diffusi in Sardegna e nel delta del Po, ove a causa della presenza di paludi era endemica la malaria.

Per illustrare gli altri meccanismi, bisogna ricordare che nelle *cellule somatiche* dell'individuo adulto sono presenti **46 cromosomi**: 44 *autosomi* (22 di origine materna e 22 di origine paterna) e i *due cromosomi del sesso* (X e X nella donna, X e Y nell'uomo). Il cromosoma X può quindi essere indifferentemente di origine materna o di origine paterna, mentre il cromosoma Y è per definizione di origine paterna.

Il secondo meccanismo che assicura la variabilità necessaria al genoma è basato sul fatto che nelle *cellule germinali* (uovo e spermatozoo) sono presenti solamente **23 cromosomi**, cioè la metà di quelli presenti nelle cellule somatiche. Poiché ciascuno di questi 23 cromosomi può essere indifferentemente, e casualmente, di origine materna o di origine paterna, ecco che due cellule germinali sono difficilmente uguali tra di loro.

Il terzo meccanismo è basato sul particolare tipo di replicazione cellulare, la **meiosi**, che porta alla formazione delle cellule germinali a 23 cromosomi. Durante la meiosi i cromosomi omologhi (quello di origine materna e quello di origine paterna di ciascuna coppia di autosomi) si scambiano mediante un meccanismo noto come crossing-over parti di DNA. Il risultato è che la variabilità del genoma contenuto nelle cellule germinali aumenta ulteriormente.

Il quarto meccanismo parte dal fatto che nello **zigote** (la cellula uovo fecondata dallo spermatozoo), e nelle cellule che ne derivano, di nuovo 23 cromosomi saranno di origine materna e 23 di origine paterna. I 44 autosomi della cellula somatica (a due a due omologhi, ma non uguali), garantiscono a questo punto in ogni nuovo individuo la presenza di due copie dello stesso gene (**alleli**). Gli individui **omozigoti** possiedono due copie uguali di alleli, mentre gli individui **eterozigoti** possiedono due copie di alleli differenti. Il fatto che uno dei due alleli possa essere **dominante** rispetto all'altro (che a sua volta è **recessivo** nei suoi confronti), ovvero **codominante**, aumenta ulteriormente la variabilità individuale, aggiungendo alla variabilità del genotipo la **variabilità del fenotipo** (cioè delle modalità con le quali il genotipo si esprime nel singolo individuo).

Ma a questo punto le differenze nel corredo genetico avranno condotto ad un individuo unico nella sua originalità, completamente diverso dai genitori, e completamente nuovo nell'ambito della specie.

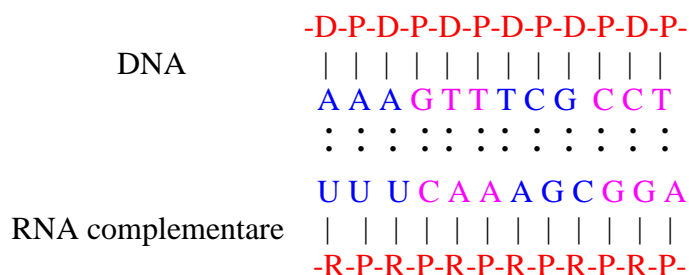
Resta da ultima una considerazione riguardante la ridondanza dell'informazione derivante dal fatto che i 44 autosomi della cellula somatica (a due a due omologhi, ma non uguali), garantiscono in ogni soggetto la presenza di due copie dello stesso gene (**alleli**). Questa ridondanza, potrebbe parere eccessiva nei soggetti che hanno due copie perfettamente conservate dello stesso allele (soggetti **omozigoti**). Ha invece un'estrema importanza come meccanismo conservativo, in quanto in caso di mancanza o danno di una delle due copie di alleli (soggetti **eterozigoti**), la copia integra è molte volte in grado di svolgere lo stesso la funzione richiesta.

L'abilità del fenomeno vita di muoversi all'interno del dualismo tra conservazione (invarianza) e innovazione (evoluzione) è un evento unico nel suo genere.

La trascrizione e la traduzione del codice genetico

L'esistenza del codice genetico presuppone l'esistenza di meccanismi che consentano di realizzare il progetto in esso contenuto. La prima fase della realizzazione del progetto consiste nella **trascrizione** del DNA in RNA.

Innanzitutto viene sintetizzato l'**RNA messaggero** (o **mRNA**) a partire dal DNA, come illustrato (ricordando che la timina nell'RNA è sostituita dall'uracile: -R-P-R-P- indica la catena lineare di ribosio e fosfato alla quale sono legate le basi)



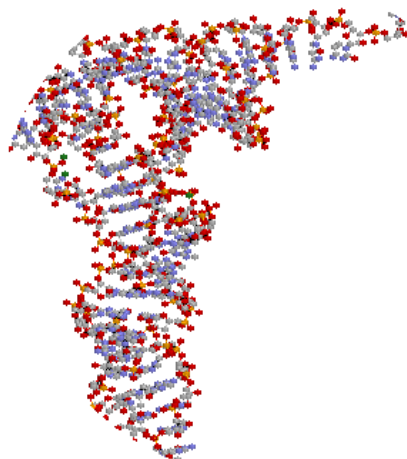
L'RNA messaggero contiene a questo punto la sequenza di lettere che codifica la sequenza di amminoacidi nella proteina che deve essere prodotta. Il codice è qui riassunto

Codone	Significato	Codone	Significato	Codone	Significato	Codone	Significato
UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys
UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	STOP	UGA	STOP
UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	STOP	UGG	Trp
CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg
CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg
CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg
CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg
AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser
AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser
AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg
AUG	Met/ START	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg
GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly
GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly
GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly
GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly

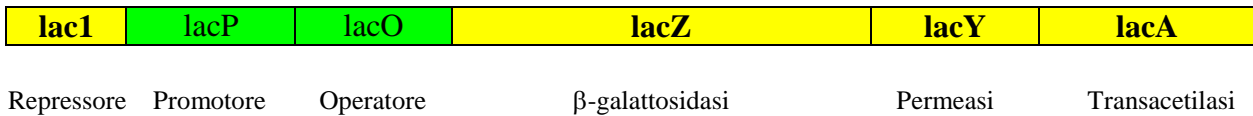
Il codice è **degenerato**, nel senso che a parte la metionina (AUG) e il triptofano (UGG), ciascun amminoacido è rappresentato da un numero di codoni che va da 2 a 6, ma risulta comunque **univoco**, nel senso che a un dato codone corrisponde un solo amminoacido.

Il codone AUG, che codifica per la metionina, è anche il codone che codifica l'inizio della catena da sintetizzare. I codoni UAG, UAA e UGA sono detti **codoni nonsense**, e danno il segnale di interruzione della sintesi della catena (**STOP**). Il codone AUG specifica la metionina e il segnale di **START**.

La successiva fase di **traduzione** del codice nella proteina corrispondente prevede l'intervento di un secondo tipo di RNA, l'**RNA di trasporto** (o **tRNA**) qui rappresentato



L'operone del lattosio include 4 geni, tre *geni strutturali lacZ, lacY, lacA*, e il *gene di controllo lacI*, organizzati nel seguente modo

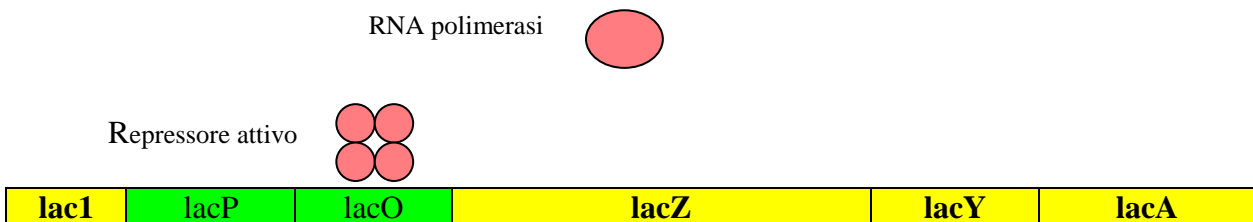


Il *gene lacZ* codifica per la *β -galattosidasi*, un enzima composto di 4 subunità identiche di 1021 amminoacidi ciascuna.

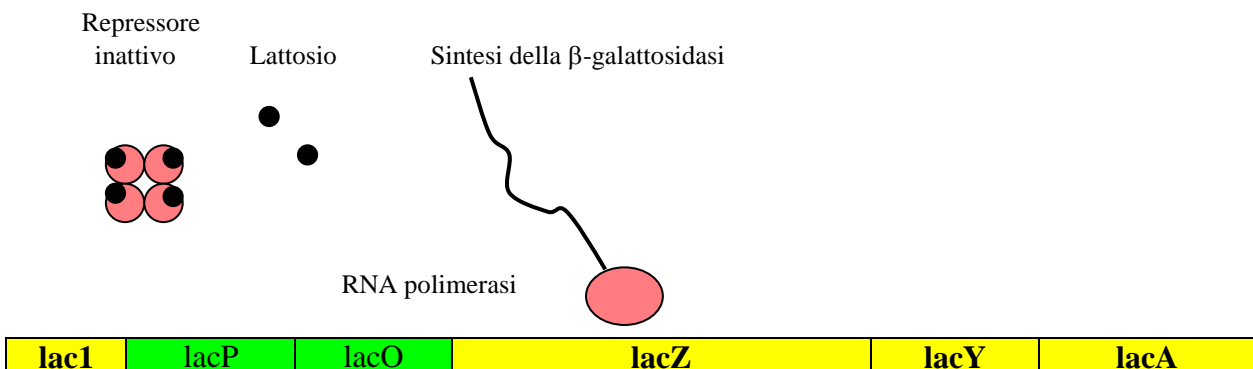
Il *gene lacY* codifica per una *permeasi*, una proteina di 275 amminoacidi che partecipa al trasporto di numerosi zuccheri, incluso il lattosio, attraverso la membrana.

Il *gene lacA* codifica per la *β -galattoside transacetilasi*, un enzima di 275 amminoacidi, che svolge la funzione di eliminazione degli analoghi dei β -galattosidi non metabolizzati.

Il *gene lacI*, codifica per una proteina che controlla l'inizio della trascrizione dei tre geni strutturali adiacenti. Viene sintetizzato sotto forma di un monomero di 360 amminoacidi, che polimerizzano a formare un tetramero che rappresenta la forma attiva del *repressore*. Questo ha una spiccata affinità per una specifica sequenza del DNA, denominata *operatore* e sopra indicata come *lacO*. Il legame del repressore con questo segmento di DNA impedisce alla *RNA polimerasi* di legarsi alla sequenza di DNA denominata *promotore (lacP)* e di iniziare la trascrizione. Operatore e promotore sono quindi gli *elementi di controllo*.



Quando viene aggiunto lattosio (cerchio nero pieno nelle figura che segue) al terreno di coltura, le piccole quantità di lattosio che penetrano nella cellula per diffusione e/o pinocitosi, si legano al repressore, e lo inattivano. Il repressore inattivo non è più in grado di rimanere legato all'operatore, l'RNA polimerasi si può legare al promotore, e inizia la produzione di β -galattosidasi.



Il linguaggio biochimico dei processi di comunicazione

Lo scopo della quarta parte di questo capitolo è di illustrare come, oltre al progetto, anche i processi di comunicazione tra i sottosistemi necessari per realizzare le funzioni integrate dell'organismo siano basati su strategie che fanno ricorso a un linguaggio biochimico miniaturizzato a livello molecolare.

Per realizzare un aereo un ingegnere deve operare seguendo una metodologia rigorosa:

- ↪ avere a disposizione il **codice del progetto**, cioè disegni e testi che forniscono le istruzioni operative sul modo in cui si deve procedere, incluse le priorità da dare alla singole fasi della realizzazione. Il codice con cui è scritto il progetto prevede ovviamente l'utilizzo di un linguaggio di cui siano chiare le regole di codifica e di decodifica;
- ↪ avere a disposizione i **materiali di base** con cui fare realizzare le singole parti (duralluminio per le ali, rame per i conduttori elettrici, gomma per lo strato isolante che circonda i conduttori elettrici, eccetera);
- ↪ avere a disposizione le **fonti di energia** necessarie per realizzare le lavorazioni previste;
- ↪ costruire con i materiali di base le singole le **parti** necessarie, *sensori* (per esempio un sensore di pressione), *trasduttori* (per esempio un trasduttore che trasformi il segnale proveniente dal sensore di pressione in una corrente elettrica), *effettori* (per esempio i flaps che consentono di variare la portanza delle ali al variare delle esigenze di volo), *dispositivi meccanici* (per esempio le leve per alzare e abbassare il carrello), *connettori meccanici* (i tiranti che collegano la cloche ai piani di coda dell'aereo), *dispositivi elettrici* (per esempio il radar di bordo), *connettori elettrici* (cavi elettrici), un *calcolatore centrale*, in grado di effettuare delle elaborazioni dei segnali che riceve, e di controllare le funzioni fondamentali dell'aereo;
- ↪ definire e realizzare le **relazioni fisiche tra le parti** necessarie perché queste possano svolgere le funzioni che risultano dall'integrazione dei singoli eventi ad esse collegati (per esempio la cloche deve essere collegata mediante tiranti ai piani di coda, in modo che spostando la cloche i piani di coda si muovano in modo coerente).
- ↪ definire e realizzare le **relazioni logiche tra le parti**, cioè gli *algoritmi (regole)* che definiscono il comportamento reciproco delle singole parti (per esempio l'algoritmo che regola il rapporto di proporzionalità tra la direzione in cui viene mossa la cloche e l'entità dello spostamento, con la direzione e lo spostamento dei piani di coda);
- ↪ garantire i **processi di comunicazione** tra le singole parti, mediante lo scambio di informazioni reciproche, (per esempio l'altimetro comunica al sistema di pilotaggio automatico l'altezza ogni 3 secondi, il pilota automatico confronta l'altezza con quella prevista, elabora e invia ogni 3 secondi agli alettoni gli impulsi necessari per correggere l'altezza, l'altimetro comunica al sistema di pilotaggio automatico l'altezza, eccetera);
- ↪ garantire i **processi di comunicazione** del progetto agli assemblatori, in modo che disegni e testi che forniscono le istruzioni operative sul modo in cui si deve procedere, siano tradotti in azioni coerenti;
- ↪ garantire i **processi di comunicazione** tra gli assemblatori, in modo che questi, mentre lavorano ciascuno sulla propria parte di progetto, risultino anche coordinati tra di loro.

Questa metodologia, dovuta agli ingegneri a partire dalla rivoluzione industriale, cioè due secoli fa, risulta identica a quella che gli esseri viventi hanno "inventato" circa tre miliardi e mezzo di anni fa.

Per realizzare un organismo, una cellula deve operare seguendo una metodologia rigorosa...

Si lascia come esercizio al lettore la possibilità, semplicemente con questo cambiamento nella frase iniziale, e sostituendo opportunamente gli esempi, di utilizzare la stessa identica terminologia utilizzata per la realizzazione dell'aereo per descrivere la realizzazione di un organismo.

Nella cellula il **codice del progetto** per la costruzione dell'organismo ha un preciso substrato fisico, ha precise regole di codifica (codoni) e di decodifica (trascrizione e traduzione), e l'informazione relativa risiede nella molecola del DNA.

I **materiali di base** sono molecole ormai note: acqua, ioni inorganici, glicidi, lipidi, amminoacidi, basi puriniche e pirimidiniche, vitamine. Mediante essi sono costruite le macromolecole biologiche necessarie (DNA, RNA, enzimi, ormoni, fattori della coagulazione, eccetera).

Le **fonti di energia** sono costituite dalle molecole che, in seguito ad ossidazione, liberano energia, che può essere immagazzinata sotto forma di legami ricchi di energia (per esempio nella molecola dell'ATP).

I **sensori** sono formati da cellule specializzate, come per esempio i coni e i bastoncelli della retina, nei quali sono presenti molecole fotosensibili, che vengono modificate dall'impatto dei fotoni che costituiscono la radiazione elettromagnetica nello spettro del visibile.

I **trasduttori** sono formati anch'essi da cellule specializzate, come le cellule collegate agli otoliti nell'orecchio interno (coclea), che trasformano in un segnale elettrico, poi trasmesso al cervello, gli stiramenti conseguenti all'inerzia meccanica degli otoliti in presenza di movimenti del capo.

Gli **effettori**, sotto il controllo di opportuni sistemi, sono in grado di ritrasformare l'energia chimica in energia meccanica (vedere la fibra muscolare).

I **dispositivi meccanici** (le leve fornite dagli arti) e i **connettori meccanici** (tendini) consentono di tradurre in lavoro l'energia meccanica.

I **dispositivi elettrici** (per esempio il nodo seno-atriale) consentono di realizzare funzioni come la contrazione del cuore.

I **connettori elettrici** (le fibre nervose) consentono di condurre a destinazione i potenziali elettrici (per esempio quelli necessari alla contrazione volontaria della muscolatura striata).

Il **calcolatore centrale** (il cervello) integra vari tipi di segnali provenienti dai sensori periferici (occhio, orecchio, naso, sensori del gusto e del tatto), li elabora, e controlla le funzioni fondamentali dell'organismo.

Le **relazioni fisiche tra le parti** sono regolate da opportuni geni regolatori, come quelli che, durante l'embriogenesi, dirigono la crescita cellulare in modo che le cellule che evolveranno nei vari organi lo faccia rispettando i rapporti spaziali necessari per dare la forma desiderata all'organismo.

Le **relazioni logiche tra le parti** possono essere esemplificate con gli algoritmi che stanno alla base della regolazione della concentrazione del glucosio nel sangue, che mediante una serie di delicati

equilibri, legati a continuo scambio di informazioni tra organi ed apparati, consente di mantenerla mediamente compresa tra 60 e 100 milligrammi per decilitro di sangue (mg/dL). Questo ci riconduce all'aspetto di *processi di comunicazione*.

Le strategie di comunicazione

Per realizzare i processi di comunicazione, il progetto ha seguito fondamentalmente due strategie. La prima strategia, quella più diffusa e più capillare, prevede di utilizzare la *mobilità che le molecole manifestano nell'acqua*, sia essa legata al processo fisico di *diffusione passiva* ovvero legata a processi di *trasporto attivo*. L'acqua permea tutti i compartimenti, può essere movimentata (pompa cardiaca e circolazione corporea), ed è in grado di raggiungere qualsiasi punto dell'organismo.

La seconda strategia è quella di seguire una logica di *cablaggio*, cioè di collegamento mediante fili. In questo caso il limite più evidente è rappresentato dal fatto che non è possibile raggiungere una per una tutte le cellule dell'organismo. Ma data la coesistenza di questa seconda strategia con la prima, la cosa non risulta necessaria. Anche perché certe funzioni in un organismo sono ampiamente delegate (vedere le funzioni del sangue ad esempio), al sistema di governo cablato non si richiede di intervenire nelle funzioni di dettaglio (le cellule emopoietiche del midollo sanno cosa fare). Per questo il sistema di governo cablato si limita ad intervenire sugli aspetti macroscopici dei processi (così, data una riduzione del trasporto dell'ossigeno dovuta per esempio a una anemia rilevante, come alla permanenza ad alta quota, il sistema cablato si limita ad intervenire sulla frequenza respiratoria, aumentandola).

Acqua, stereospecificità e processi di comunicazione

Nel solvente acquoso le molecole possono muoversi e collidere, realizzando il potenziale di comunicazione necessario a realizzare le funzioni vitali.

La realizzazione dei processi di comunicazione necessari per mantenere il controllo di un organismo passa attraverso la molecola dell'acqua.

Si pensi solo all'esempio dell'operone del lattosio di E. coli, che richiede la possibilità al lattosio di diffondere nell'ambiente acquoso intracellulare fino a raggiungere i siti specifici presenti sul repressore attivo, trasformandolo nella forma inattiva. In questo modo viene comunicato alla cellula di iniziare a produrre la β -galattosidasi.

In assenza invece di lattosio, il repressore, combinandosi con il sito lacO del DNA, comunica di fatto alla cellula che non è necessario produrre la β -galattosidasi.

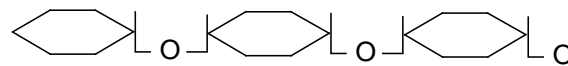
Sia nel caso del repressore attivo che si combina con il sito specifico del DNA, sia nel caso del lattosio che si combina con un sito specifico del repressore attivo, inattivandolo, entra in gioco il secondo grande interprete dei processi di comunicazione, la *stereospecificità*. Questo termine viene impiegato per indicare l'esistenza di un *rapporto chiave-serratura* tra due molecole.

La stereospecificità è il fondamento dei processi di comunicazione, sia intracellulari che tra cellule.

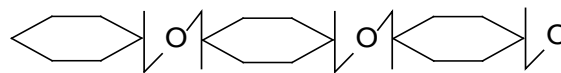
Abbiamo già visto un esempio di stereospecificità a proposito del sito allosterico degli enzimi. Piccole molecole, legandosi al sito allosterico, possono determinare un cambiamento nella

configurazione del sito di legame, aumentando o diminuendo l'affinità per il substrato, o nel sito attivo, rendendolo più o meno attivo.

Abbiamo già visto anche che l'impossibilità a parte degli enzimi che scindono i legami α 1→4 tra molecole di glucosio presenti nell'amilosio di scindere i legami β 1→4 tra molecole di glucosio presenti nella cellulosa rappresenta un chiaro esempio della estrema stereospecificità che caratterizza l'azione di certi enzimi.



Amilosio



Cellulosa

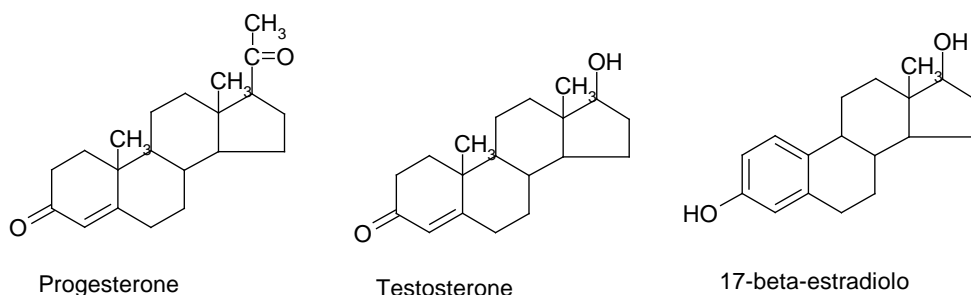
La porzione carboidratica delle glicoproteine delle membrane cellulari, che rappresenta il codice che consente la identificazione delle cellule da parte di altre cellule e l'inibizione da contatto che regola la crescita cellulare, è in grado di interagire stereospecificamente con le molecole che la riconoscono, e quindi comunicare.

Un altro esempio di stereospecificità è quello delle immunoglobuline, che riconoscono l'antigene grazie al fatto di possedere un tratto di molecola che si combina con l'antigene in modo estremamente specifico.

La specificità delle immunoglobuline viene utilizzata in laboratorio nei metodi immunometrici, che consentono di determinare la concentrazione di numerosissime molecole. Gli anticorpi, marcati con opportuni rivelatori, si legano specificamente all'antigene, e il segnale che si ricava è proporzionale alla concentrazione di questo.

Come illustrato in precedenza per l'ormone luteinizzante (luteotropina o LH), gli ormoni proteici si legano in modo specifico a recettori che si trovano sulla superficie delle membrane cellulari, nelle quali non possono penetrare a causa delle loro elevate dimensioni. In seguito al legame dell'ormone con il recettore, quest'ultimo, che attraversa per intero la membrana, attiva sul lato interno di questa una serie di reazioni che comunicano alla cellula il da farsi.

Gli ormoni steroidei, una volta penetrati nella cellula, si legano a recettori specifici. Il legame innesca una serie di reazioni che portano al manifestarsi dell'effetto previsto per lo specifico ormone.



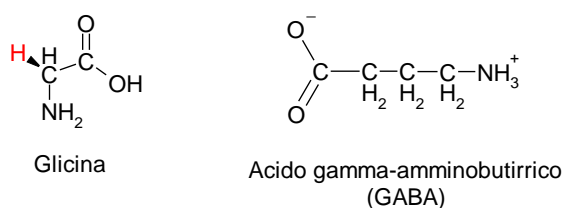
Le piccole differenze tra le molecole del progesterone, del testosterone e del 17 β -estradiolo sono riconosciute in modo molto specifico, tanto che le azioni di questi ormoni risultano essere molto diverse tra loro.

Cablaggi e processi di comunicazione

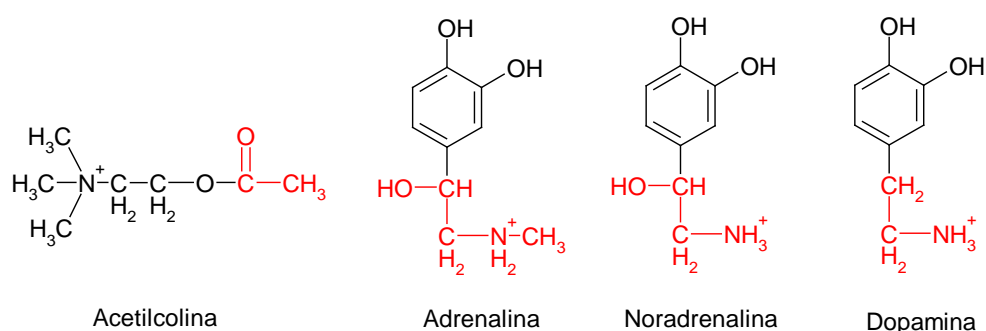
Il cablaggio è fornito come noto dai collegamenti tra i neuroni nel cervello e negli altri organi del sistema nervoso, e dalle loro diramazioni periferiche (fibre nervose).

In condizioni normali il glucosio è l'unica fonte energetica per il cervello, che ne utilizza circa 100 grammi al giorno. L'ATP prodotto dall'ossidazione del glucosio viene utilizzato per mantenere una differenza di potenziale di -70 millivolt tra l'interno e l'esterno della cellula (l'interno è negativo rispetto all'esterno). Questo potenziale viene mantenuto da una pompa che, consumando ATP, pompa il sodio (Na⁺) al di fuori della cellula, e pompa il potassio (K⁺) all'interno. Quando il potenziale cade al di sotto di un valore soglia (come in seguito ad uno stimolo) i canali del sodio si aprono per circa un millisecondo, e la membrana si depolarizza. La reazione si estende alla zona immediatamente adiacente, che raggiunge il valore soglia per la depolarizzazione, e così via. E l'impulso nervoso può trasmettersi lungo le fibre nervose (assoni). Questo è il principio del cablaggio utilizzato a livello della trasmissione nervosa.

I neurotrasmettitori, sia quelli ad azione inibitoria (glicina e acido gamma-amminobutirrico o GABA),



sia quelli ad azione eccitatoria (tra gli altri adrenalina, noradrenalina, acetilcolina, dopamina, 5-idrossitriptamina, istamina, glutammato)



sono rilasciati quando il potenziale d'azione raggiunge la membrana presinaptica, e si legano a proteine specifiche site sulla membrana postsinaptica, consentendo la trasmissione dell'impulso tra un neurone e l'altro.

Nonostante quindi il sistema sia cablato, viene rispettata la premessa di questo paragrafo, e cioè che le funzioni si manifestano per il ricorso a un linguaggio (linguaggio biochimico) miniaturizzato a livello molecolare