Lezione 1

Bioinformatica

Mauro Ceccanti[‡] e Alberto Paoluzzi[†]

[†]Dip. Informatica e Automazione – Università “Roma Tre”
[‡]Dip. Medicina Clinica – Università “La Sapienza”

Sommario

Introduzione al Corso
- Docenti, obiettivi, orari, testi
- Programma
- Modalità di esame
- Risorse, iscrizione al corso

Lezione 1
- Risorse, iscrizione al corso

Introduzione al Corso
- Docenti, obiettivi, orari, testi
- Programma
- Modalità di esame
- Risorse, iscrizione al corso

Lezione 1
- Risorse, iscrizione al corso

Docenti

- Prof Mauro Ceccanti
  Dipartimento di Medicina Clinica
  Università “La Sapienza”
  email: mauro.ceccanti@uniroma1.it
- Prof Alberto Paoluzzi
  Dipartimento di Informatica e Automazione
  Università “Roma Tre”
  email: paoluzzi@dia.uniroma3.it

Nei messaggi: usare sempre il prefisso [bioinformatica] nel campo “Subject” della email

Bioinformatics

Oxford English Dictionary, 2001

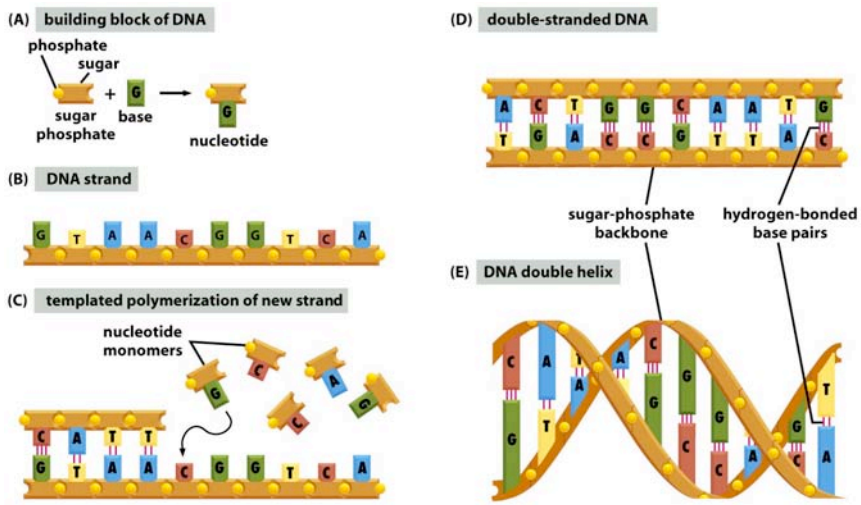
(Molecular) bio – informatics: bioinformatics is conceptualising biology in terms of molecules (in the sense of physical chemistry) and applying informatics techniques (derived from disciplines such as applied maths, computer science and statistics) to understand and organise the information associated with these molecules, on a large scale. In short, bioinformatics is a management information system for molecular biology and has many practical applications.

Bioinformatics Central Dogma

states that DNA is transcribed into RNA, which is then translated into proteins

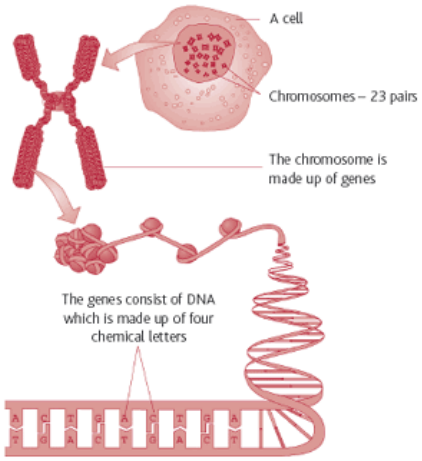
- DNA is composed of 4 nucleotides (guanine, cytosine, adenine, and thymine).
- Sets of 3 nucleotides in a string of DNA are called codons.
- The 20 amino acids are specified by these codons.
- The genetic code is the mapping from codons to amino acids
- A gene is a sequence of codons and non-coding sequences that determine when the gene is active (expressed).
- There are stop and start codons which signal the beginning and end of the protein coding sequence
- Proteins are organic compounds made of amino acids arranged in a linear chain and folded into a globular form.

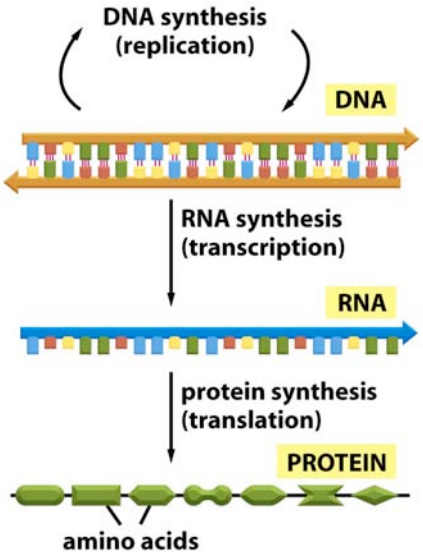
Bioinformatics Central Dogma



Bioinformatics Central Dogma

DNA structure





Molecular Biology of the Cell, Fifth Edition (© Garland Science 2008)

Gene expression process

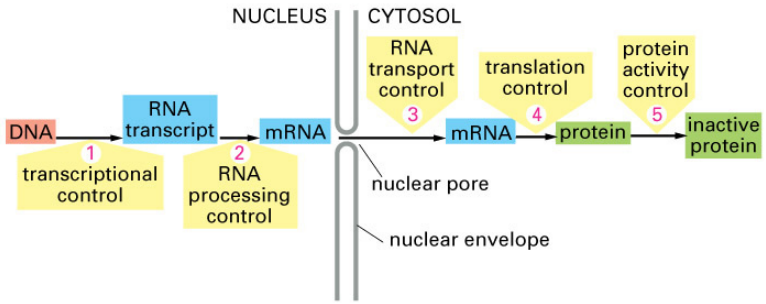
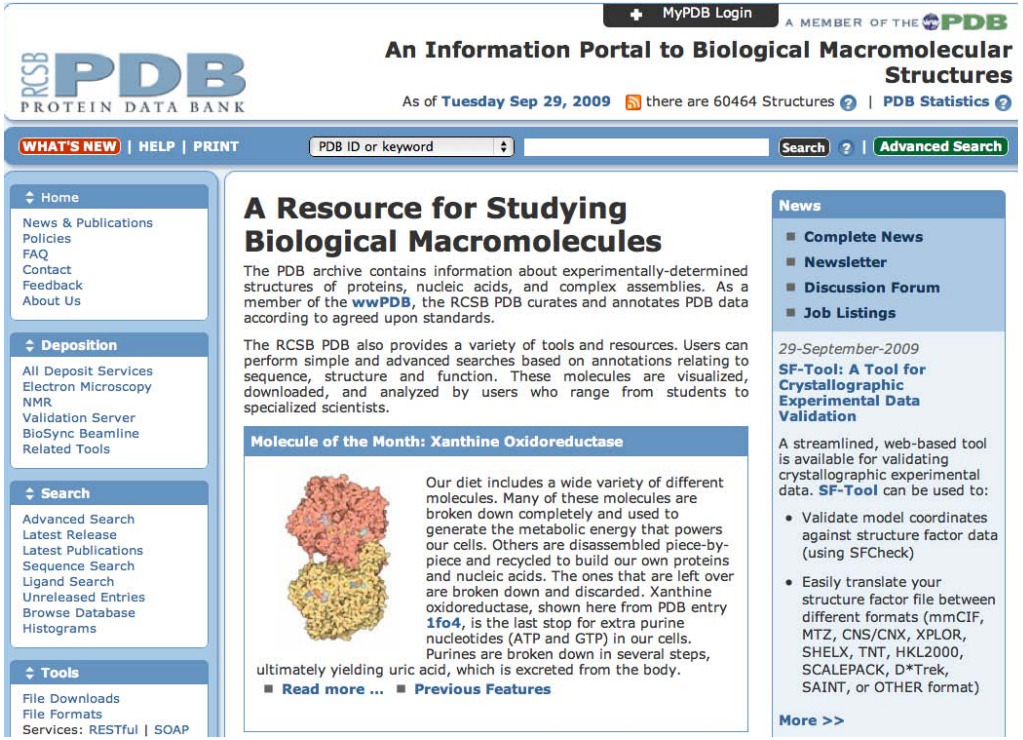
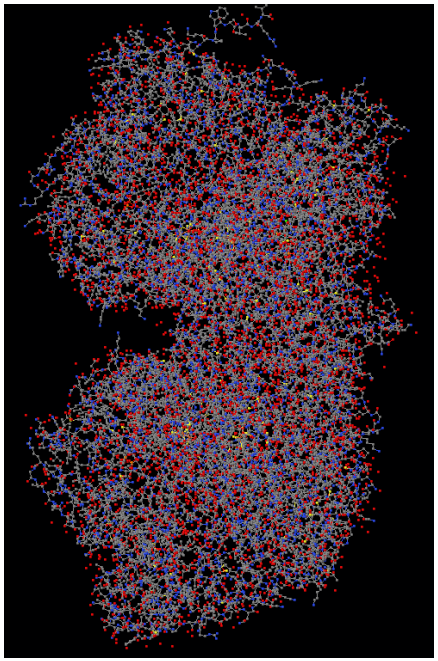


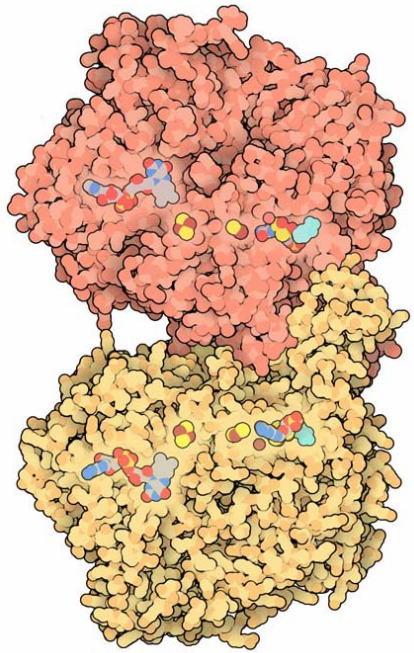
Figure 8-3 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)



Example of PDB (Protein Data Bank) file

Example of PDB (Protein Data Bank) file





Example of PDB (Protein Data Bank) file

```
HEADER    OXIDOREDUCTASE                          24-AUG-00   1FO4
TITLE     CRYSTAL STRUCTURE OF XANTHINE DEHYDROGENASE ISOLATED FROM
TITLE    2 BOVINE MILK
COMPND    MOL_ID: 1;
COMPND   2 MOLECULE: XANTHINE DEHYDROGENASE;
COMPND   3 CHAIN: A, B;
COMPND   4 SYNONYM: XD;
COMPND   5 EC: 1.1.1.204
SOURCE    MOL_ID: 1;
SOURCE   2 ORGANISM_SCIENTIFIC: BOS TAURUS;
SOURCE   3 ORGANISM_COMMON: CATTLE;
SOURCE   4 ORGANISM_TAXID: 9913;
SOURCE   5 SECRETION: MILK
KEYWDS    XANTHINE DEHYDROGENASE, FAD, MOLYBDOPTERIN, 2FE-2S IRON
KEYWDS   2 SULFUR CENTERS, SALICYLATE, OXIDOREDUCTASE
EXPDTA    X-RAY DIFFRACTION
AUTHOR    C.ENROTH,B.T.EGER,K.OKAMOTO,T.NISHINO,T.NISHINO,E.F.PAI
REVDAT   1  24-FEB-09 1FO4    1       VERSN
REVDAT   2  01-APR-03 1FO4    1       JRNL
REVDAT   1  25-OCT-00 1FO4    0
JRNL        AUTH   C.ENROTH,B.T.EGER,K.OKAMOTO,T.NISHINO,T.NISHINO,
JRNL        AUTH 2 E.F.PAI
JRNL        TITL   CRYSTAL STRUCTURES OF BOVINE MILK XANTHINE
JRNL        TITL 2 DEHYDROGENASE AND XANTHINE OXIDASE:
JRNL        TITL 3 STRUCTURE-BASED MECHANISM OF CONVERSION.
JRNL        REF    PROC.NATL.ACAD.SCI.USA        V.  97 10723 2000
JRNL        REFN                   ISSN 0027-8424
JRNL        PMID   11005854
JRNL        DOI    10.1073/PNAS.97.20.10723
REMARK   1
REMARK   2
REMARK   2 RESOLUTION.    2.10 ANGSTROMS.
REMARK   3
REMARK   3 REFINEMENT.
REMARK   3   PROGRAM     : CNS
REMARK   3   AUTHORS     : BRUNGER,ADAMS,CLORE,DELANO,GROS,GROSSE-
REMARK   3               : KUNSTLEVE,JIANG,KUSZEWSKI,NILGES, PANNU,
REMARK   3               : READ,RICE,SIMONSON,WARREN
REMARK   3
REMARK   3  REFINEMENT TARGET : ENGH & HUBER
REMARK   3
REMARK   3  DATA USED IN REFINEMENT.
REMARK   3   RESOLUTION RANGE HIGH (ANGSTROMS) : 2.10
REMARK   3   RESOLUTION RANGE LOW  (ANGSTROMS) : 25.00
REMARK   3   DATA CUTOFF            (SIGMA(F)) : 0.000
REMARK   3   DATA CUTOFF HIGH         (ABS(F)) : NULL
REMARK   3   DATA CUTOFF LOW          (ABS(F)) : NULL
REMARK   3   COMPLETENESS (WORKING+TEST)   (%) : 86.9
REMARK   3   NUMBER OF REFLECTIONS             : 154198
REMARK   3
REMARK   3  FIT TO DATA USED IN REFINEMENT.
REMARK   3   CROSS-VALIDATION METHOD           : NULL
REMARK   3   FREE R VALUE TEST SET SELECTION   : RANDOM
```

```
ATOM      1  N   ALA A   3      14.631  27.952  21.732  1.00 44.39          N
ATOM      2  CA  ALA A   3      15.694  28.727  22.432  1.00 43.95          C
ATOM      3  C   ALA A   3      16.446  27.796  23.355  1.00 44.12          C
ATOM      4  O   ALA A   3      16.545  26.597  23.096  1.00 45.86          O
ATOM      5  CB  ALA A   3      15.875  29.844  23.234  1.00 43.15          C
ATOM      6  N   ASP A   4      16.986  28.351  24.432  1.00 43.50          N
ATOM      7  CA  ASP A   4      17.698  27.542  25.402  1.00 42.49          C
ATOM      8  C   ASP A   4      19.046  27.005  24.915  1.00 40.66          C
ATOM      9  O   ASP A   4      20.028  27.073  25.645  1.00 41.20          O
ATOM     10  CB  ASP A   4      16.775  26.399  25.857  1.00 43.83          C
ATOM     11  CG  ASP A   4      17.522  25.244  26.483  1.00 45.72          C
ATOM     12  OD1 ASP A   4      18.194  24.486  25.743  1.00 47.22          O
ATOM     13  OD2 ASP A   4      17.434  25.098  27.719  1.00 47.21          O
ATOM     14  N   GLU A   5      19.111  26.488  23.693  1.00 38.21          N
ATOM     15  CA  GLU A   5      20.372  25.944  23.186  1.00 35.72          C
ATOM     16  C   GLU A   5      21.136  26.883  22.246  1.00 33.85          C
ATOM     17  O   GLU A   5      20.572  27.426  21.300  1.00 33.09          O
ATOM     18  CB  GLU A   5      20.116  24.615  22.472  1.00 36.37          C
ATOM     19  CG  GLU A   5      21.048  23.495  22.893  1.00 36.60          C
ATOM     20  CD  GLU A   5      20.708  22.163  22.240  1.00 37.03          C
ATOM     21  OE1 GLU A   5      20.777  22.065  20.997  1.00 37.11          O
ATOM     22  OE2 GLU A   5      20.376  21.208  22.974  1.00 37.32          O
ATOM     23  N   LEU A   6      22.425  27.068  22.522  1.00 31.97          N
ATOM     24  CA  LEU A   6      23.287  27.919  21.704  1.00 30.36          C
ATOM     25  C   LEU A   6      24.194  27.015  20.878  1.00 29.42          C
ATOM     26  O   LEU A   6      24.911  26.176  21.424  1.00 29.15          O
ATOM     27  CB  LEU A   6      24.141  28.837  22.586  1.00 29.72          C
ATOM     28  CG  LEU A   6      25.255  29.634  21.892  1.00 29.44          C
ATOM     29  CD1 LEU A   6      24.659  30.626  20.896  1.00 28.91          C
ATOM     30  CD2 LEU A   6      26.082  30.366  22.937  1.00 29.35          C
ATOM     31  N   VAL A   7      24.164  27.187  19.563  1.00 28.43          N
ATOM     32  CA  VAL A   7      24.979  26.356  18.681  1.00 27.74          C
ATOM     33  C   VAL A   7      25.872  27.163  17.753  1.00 27.10          C
ATOM     34  O   VAL A   7      25.392  27.988  16.978  1.00 27.03          O
ATOM     35  CB  VAL A   7      24.091  25.417  17.807  1.00 28.10          C
ATOM     36  CG1 VAL A   7      24.958  24.616  16.865  1.00 28.34          C
ATOM     37  CG2 VAL A   7      23.257  24.519  18.692  1.00 27.28          C
ATOM     38  N   PHE A   8      27.178  26.938  17.842  1.00 26.13          N
ATOM     39  CA  PHE A   8      28.112  27.629  16.965  1.00 25.66          C
ATOM     40  C   PHE A   8      29.304  26.731  16.663  1.00 25.33          C
ATOM     41  O   PHE A   8      29.341  25.576  17.093  1.00 24.51          O
ATOM     42  CB  PHE A   8      28.546  28.977  17.570  1.00 25.38          C
ATOM     43  CG  PHE A   8      29.321  28.870  18.850  1.00 25.54          C
ATOM     44  CD1 PHE A   8      30.712  28.900  18.839  1.00 26.21          C
ATOM     45  CD2 PHE A   8      28.666  28.804  20.074  1.00 25.64          C
ATOM     46  CE1 PHE A   8      31.441  28.875  20.032  1.00 25.96          C
ATOM     47  CE2 PHE A   8      29.385  28.777  21.269  1.00 26.36          C
ATOM     48  CZ  PHE A   8      30.779  28.815  21.245  1.00 25.99          C
ATOM     49  N   PHE A   9      30.261  27.240  15.900  1.00 24.87          N
ATOM     50  CA  PHE A   9      31.429  26.441  15.552  1.00 24.62          C
ATOM     51  C   PHE A   9      32.740  27.148  15.868  1.00 23.85          C
ATOM     52  O   PHE A   9      32.836  28.368  15.700  1.00 23.17          O
ATOM     53  CB  PHE A   9      31.408  26.074  14.062  1.00 24.82          C
```

Obiettivi

concetti, metodi e tecniche della bioinformatica strutturale

- introduzione alla biologia strutturale computazionale
- analisi e predizione della struttura tridimensionale delle macromolecole biologiche: proteine e acidi nucleici
- struttura secondaria e terziaria
- dipendenza delle funzioni dalla struttura
- dipendenza della struttura dalla forma 3D

- linguaggio di programmazione: Python
- packages: biopython, numpy, scipy, bioplasm

1° PERIODO DIDATTICO

orari e aule

5 ottobre 2009 – 29 gennaio 2010

interruzione: dal 21 dicembre 2009 al 6 gennaio 2010 compresi;

- martedì: 11:30 – 13:00
- venerdì: 11:30 – 13:00

Aule:

- Aula N6
- Laboratorio Campus (Laboratorio CAD – DIA)

Materiale didattico

Testi

- Trasparenze delle lezioni
- Arthur M. Lesk, Introduction to Bioinformatics, Oxford Univ. Press, 2009, 2nd ed.
- Philip E. Bourne, Helge Weissig, Structural Bioinformatics, John Wiley & Sons, 2009, 3rd ed.

Risorse didattiche

- Sito web del corso: www.dia.uniroma3.it/~paoluzzi/did/bioinf/

Sommario

Introduzione al Corso
Docenti, obiettivi, orari, testi
Programma
Modalità di esame
Risorse, iscrizione al corso

Lezione 1
Risorse, iscrizione al corso

Programma Lezioni

- **Introduzione**
  struttura delle proteine, del DNA e dello RNA
- **Tecniche di indagine a scala atomica**
  (cristallografia, NMR, spettroscopia laser, crio-microscopia elettronica (cryo-EM)); tecniche e strumenti di modellazione e visualizzazione molecolare computerizzata
- **Rappresentazioni e Database**
  Formato PDB; database degli acidi nucleici; altri database; confronti strutturali e allineamenti; validazioni strutturali; database strutturali; strumenti web per proteomica e genomica
- **Struttura e funzione**
  La sintesi delle proteine e dei principali componenti dell'uomo. La cellula normale e quelle specializzate (organi di senso, neuroni, cellule immunitarie, ecc.). Recettori e neurotrasmettitori cerebrali
- **Struttura secondaria e terziaria**
  identificazione dei domini strutturali nelle proteine; inferenza delle funzioni dalla struttura delle proteine. Interazioni proteiche, predizione delle funzioni da informazioni evoluzionarie; interazioni elettrostatiche
- **Predizioni strutturali e progetto di farmaci**
  Modellazione omologica; riconoscimento dei folding; metodi ab-inizio. Docking e progetto dei ligandi; struttura delle proteine e progetto di farmaci; CADD: computer-aided drug design

Programma Esercitazioni

in laboratorio:

- Linguaggio python

  Python is a general-purpose high-level programming language. Its design philosophy emphasizes code readability. Python supports multiple programming paradigms (primarily object oriented, imperative, and functional) and features a fully dynamic type system and automatic memory management (wikipedia)
- Introduzione a numpy, scipy, biopython
- Introduzione a bioplasm

progetti individuali:

- asciidoc (scrittura documenti e pagine web)
- Recettori e neurotrasmettitori cerebrali

Sommario

Introduzione al Corso
Docenti, obiettivi, orari, testi
Programma
Modalità di esame
Risorse, iscrizione al corso

Lezione 1
Risorse, iscrizione al corso

Modalità di esame

6 crediti

- I Prova di esonero (prima dell'interruzione didattica) (10 p)
- II Prova di esonero (Fine corso) (10 p)
- Progetto sui neurotrasmettitori (10 p)
- Pagina web relativa al progetto

In alternativa ad esonero + progetto:

- Esame in laboratorio nelle sessioni standard (30 p)

Sommario

Introduzione al Corso
- Docenti, obiettivi, orari, testi
- Programma
- Modalità di esame
- Risorse, iscrizione al corso

Lezione 1
- Risorse, iscrizione al corso

Iscrizione al corso

Specifiche

- riempire in linea il modulo di autorizzazione all'uso dei laboratori: http://web.dia.uniroma3.it/servizi/ModDiaCella.pdf
- stampare e firmare in originale
- consegnare al docente entro martedì prossimo.
- inviare una email così organizzata:

  To: paoluzzi@dia.uniroma3.it
  From: vostro indirizzo email
  Subject: [bioinformatica] Iscrizione
  Contents:

  Nome:
  Cognome:
  Corso di studi:
  Email:
  a.a. prima immatricolazione:
  a.a. immatricolazione Laurea specialistica:
  Corsi di informatica seguiti:

Sommario

Introduzione al Corso
- Docenti, obiettivi, orari, testi
- Programma
- Modalità di esame
- Risorse, iscrizione al corso

Lezione 1
- Risorse, iscrizione al corso

La chimica offre la spiegazione dei fenomeni biologici

....qualunque cosa gli organismi viventi possano fare può essere spiegata in termini di vibrazioni e movimenti di atomi. R. P. Pemmen, 1963

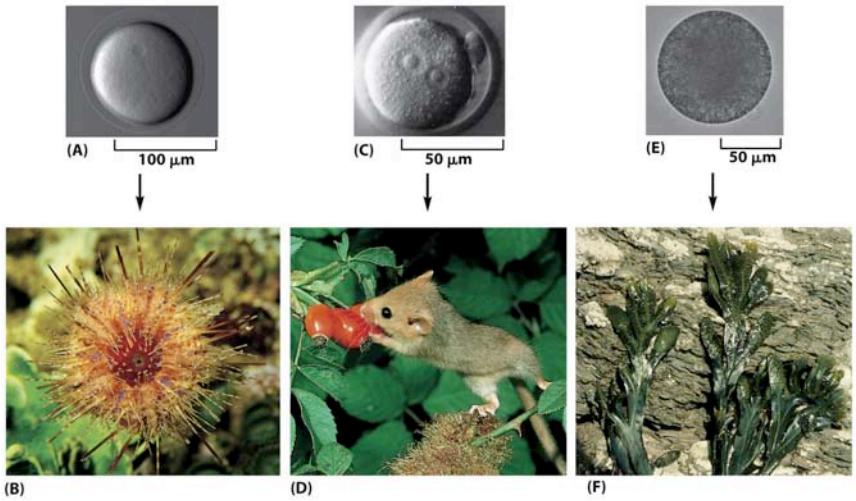
Le molecole sono prive di vita.
Eppure, in numero e complessità appropriati, le molecole compongono gli organismi viventi:
questi si distinguono dal mondo degli oggetti inanimati per alcune proprietà straordinarie, tra cui la capacità di:

- accrescersi,
- muoversi,
- far avvenire un incredibile numero di reazioni chimiche del metabolismo,
- rispondere a stimoli provenienti dall'ambiente,
- riprodursi generando nuovi organismi simili agli originali.

La chimica costituisce la logica dei fenomeni biologici

- La complessità della costruzione molecolare della struttura e del comportamento degli organismi viventi può essere compresa e descritta.
- I costituenti chimici delle cellule, o biomolecole, devono obbedire ai principi generali della chimica e della fisica.
- Nonostante la varietà dei viventi, la complicata architettura delle strutture biologiche, e la complessità dei meccanismi vitali, le funzioni biologiche possono essere ricondotte alle loro basi chimiche.

Gli organismi viventi sono complessi ed estremamente organizzati



Proprietà caratteristiche dei sistemi biologici

1. Gli organismi viventi sono complessi ed estremamente organizzati

- Organismi grandi abbastanza per essere visibili ad occhio nudo sono composti da tante cellule, tipicamente classificabili in molte classi distinte. A loro volta, le cellule possiedono strutture subcellulari che sono aggregati complessi di grandi molecole polimeriche (macromolecole).
- Le macromolecole mostrano uno squisito grado di organizzazione nella loro elaborata architettura tridimensionale, sebbene siano composte da costituenti chimici molto semplici ed appartenenti a poche classi di composti organici (zuccheri, amminoacidi, grassi,. . .).
- La struttura tridimensionale (conformazione) delle macromolecole è conseguente alle interazioni tra i loro costituenti elementari, sulla base delle loro proprietà chimiche.

Proprietà caratteristiche dei sistemi biologici

2. Le strutture biologiche hanno funzioni e conseguono obiettivi

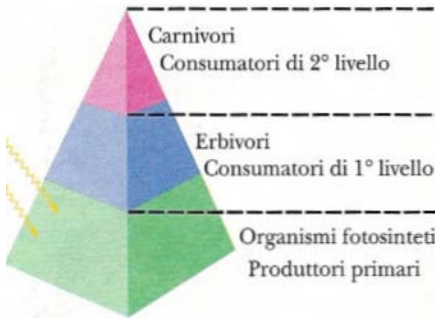
- Le strutture biologiche svolgono un ruolo che è in relazione all'esistenza dell'organismo.
- A ciascun componente di un organismo (arti, organi, molecole del metabolismo, enzimi, composti intermedi) è possibile assegnare una funzione.
- Questa è la caratteristica funzionale delle strutture biologiche che separa la biologia dalla chimica, la fisica e la geologia.
- In biologia è sempre appropriato il chiedersi perché esistano le strutture, le organizzazioni o le disposizioni osservate.

Proprietà caratteristiche dei sistemi biologici

3. I sistemi viventi sono attivamente impegnati in trasformazioni energetiche

- Il mantenimento della struttura e dell'attività degli organismi viventi, dipende dall'abilità degli organismi stessi di estrarre energia dall'ambiente circostante.

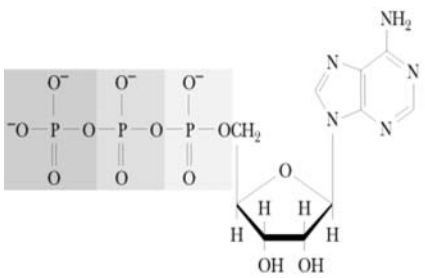
L'energia del sole, attraverso la catena alimentare, fluisce dagli organismi fotosintetici (processo della fotosintesi) agli organismi erbivori ed infine ai carnivori predatori, che si trovano all'apice della piramide alimentare



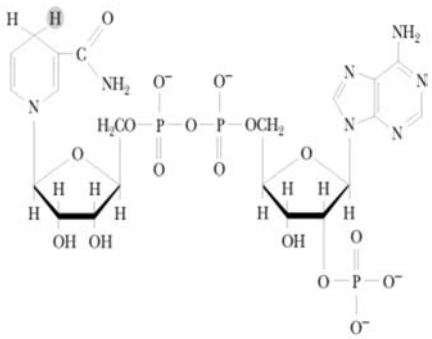
Proprietà caratteristiche dei sistemi biologici

4. La biosfera è un complesso attraverso il quale fluisce energia

- Gli organismi catturano parte di questa energia, grazie alla fotosintesi o al metabolismo del cibo,
- e la conservano mediante la sintesi di molecole biologiche ad alto contenuto energetico



ATP



NADPH

Proprietà caratteristiche dei sistemi biologici

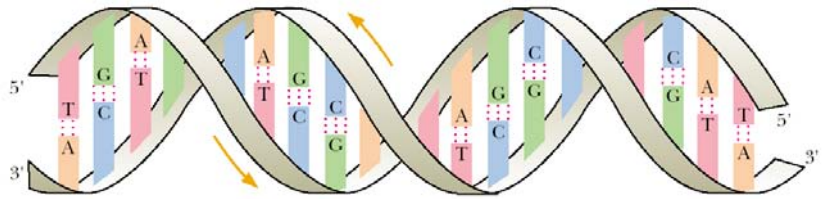
5. I sistemi viventi possiedono la notevole capacità di riprodursi

- Generazione dopo generazione, gli organismi riproducono copie virtualmente identiche a sé stessi
- L'autoriproduzione procede attraverso una varietà di meccanismi, dalla divisione cellulare nei batteri fino alla riproduzione sessuata negli animali e nelle piante,
- ma in ogni caso è caratterizzata da un grado stupefacente di fedeltà all'originale
- Questa fedeltà non è assoluta: se lo fosse l'evoluzione degli organismi ne sarebbe impedita
- Infatti l'evoluzione dipende dalla selezione naturale, che agisce sui singoli organismi leggermente diversi tra loro nel grado di adattamento all'ambiente

Proprietà caratteristiche dei sistemi biologici

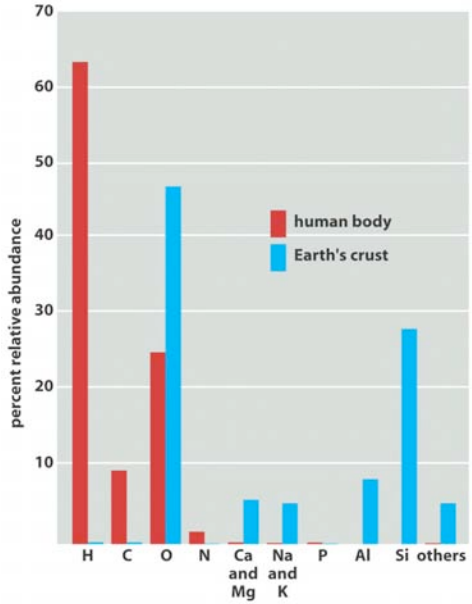
5. I sistemi viventi possiedono la notevole capacità di riprodursi

- La fedeltà dell'autoreplicazione dipende dalla natura chimica del materiale genetico;
- questo è costituito da polimeri lineari (detti anche catene o filamenti) di acido deossiribonucleìco (DNA), disposte in coppie strutturalmente complementari



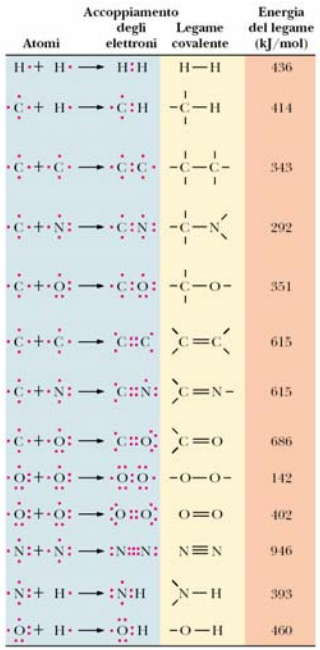
Biomolecole: le molecole della vita

- La composizione della materia vivente in termini di elementi chimici differisce da quella della crosta terrestre
- H, O, C e N costituiscono più del 99% degli atomi del corpo umano; gran parte di H ed O sono presenti come H_2O
- Ossigeno, Silicio, Alluminio e Ferro sono gli elementi più abbondanti nella crosta terrestre, mentre H, C e N sono relativamente rari (<0,2%)
- L'azoto (N_2) è il gas predominante nell'atmosfera; l'anidride carbonica (CO_2) è lo 0,05%, una quantità piccola, ma di importanza fondamentale.



Quale proprietà unisce H, O, C, N rendendoli così adatti alla chimica della vita?

- Capacità di formare legami covalenti con condivisione di coppie di elettroni.
- H, C, N ed O (in ordine di peso atomico) sono tra gli elementi più leggeri della tavola periodica in grado di formare questo tipo di legami chimici.
- La forza dei legami covalenti è inversamente proporzionale ai pesi atomici degli atomi coinvolti: H, C, N ed O formano i legami covalenti più forti.
- Due altri elementi che formano legami covalenti, il fosforo (nella forma di derivati dello ione fosfato (PO_4^{2-}) e lo zolfo, svolgono anch'essi ruoli importanti nelle biomolecole.



Atomi	Accoppiamento degli elettroni	Legame covalente	Energia del legame (kJ/mol)
H· + H· →	H:H	H—H	436
·C· + H· →	·C:H	–C—H	414
·C· + ·C· →	·C:C·	–C—C–	343
·C· + ·N: →	·C:N:	–C—N<	292
·C· + ·O: →	·C:O:	–C—O–	351
·C· + ·C· →	:C::C:	>C=C<	615
·C· + ·N: →	:C::N:	>C=N–	615
·C· + ·O: →	:C::O:	>C=O	686
·O: + ·O: →	·O:O·	–O—O–	142
·O: + ·O: →	:O::O:	O=O	402
·N: + ·N: →	:N:::N:	N≡N	946
·N: + H· →	:N:H	>N—H	393
·O: + H· →	·O:H	–O—H	460

Legami covalenti e ionici

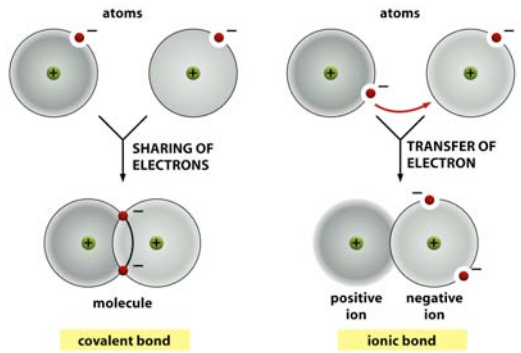


Table 2–1 Covalent and Noncovalent Chemical Bonds

BOND TYPE	LENGTH (nm)	STRENGTH (kcal/mole) IN VACUUM	IN WATER
Covalent	0.15	90	90
Noncovalent: ionic*	0.25	80	3
hydrogen	0.30	4	1
van der Waals attraction (per atom)	0.35	0.1	0.1

*An ionic bond is an electrostatic attraction between two fully charged atoms.

Elettroni nel guscio esterno

atomic number ↓ — electron shell

	element	I	II	III	IV
1	Hydrogen	●			
2	Helium	●●			
6	Carbon	●●	●●●●		
7	Nitrogen	●●	●●●●●		
8	Oxygen	●●	●●●●●●		
10	Neon	●●	●●●●●●●●		
11	Sodium	●●	●●●●●●●●	●	
12	Magnesium	●●	●●●●●●●●	●●	
15	Phosphorus	●●	●●●●●●●●	●●●●●	
16	Sulfur	●●	●●●●●●●●	●●●●●●	
17	Chlorine	●●	●●●●●●●●	●●●●●●●	
18	Argon	●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	
19	Potassium	●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●
20	Calcium	●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●

Le biomolecole sono composti del carbonio

Tutte le biomolecole contengono carbonio

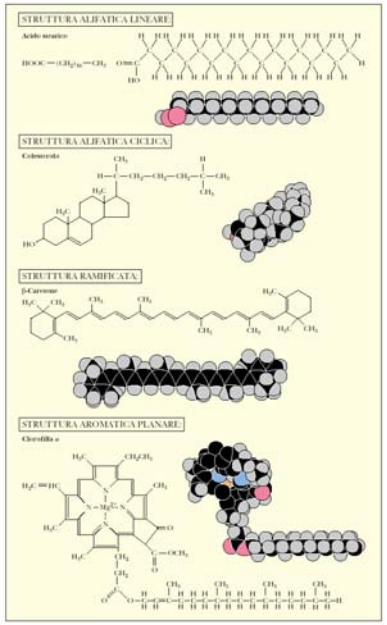
- La prevalenza del C è dovuta alla sua versatilità nel formare legami covalenti stabili.
- C può formare fino a 4 di questi legami, condividendo ciascuno dei 4 elettroni del suo guscio elettronico esterno con quelli di altri atomi.
- Gli atomi più frequentemente combinati con C sono: C, H, O e N.
- H può formare un solo legame offrendo il suo unico elettrone.
- O, con 2 elettroni spaiati nel guscio esterno, può partecipare a due legami covalenti.
- N, con 3 elettroni spaiati, può formarne tre.
- C, N ed O possono condividere 2 coppie di elettroni per formare tra loro legami doppi all'interno delle biomolecole, una proprietà che aumenta la loro versatilità chimica. C e N possono persino condividere 3 coppie di elettroni per formare un legame triplo .

Proprietà dei legami covalenti del carbonio

- Capacità degli atomi di carbonio di formare legami stabili tra loro (fatto eccezionale: le catene di atomi uguali sono in genere molto instabili)
- Geometria tetraedrica dei 4 legami covalenti di un atomo C, che forma legami singoli, ma anche doppi o tripli

Queste proprietà rendono possibile una incredibile varietà di composti del carbonio lineari, ramificati e ciclici. La possibilità di includere N, O e H all'interno dei composti del carbonio aumenta questa varietà.

Ciò spiega la capacità del carbonio di generare strutture 3D complesse che, grazie agli atomi di N, O ed H inseriti in posizioni opportune, mostrano proprietà chimiche uniche, idonee alle necessità della vita.



Una gerarchia nelle biomolecole

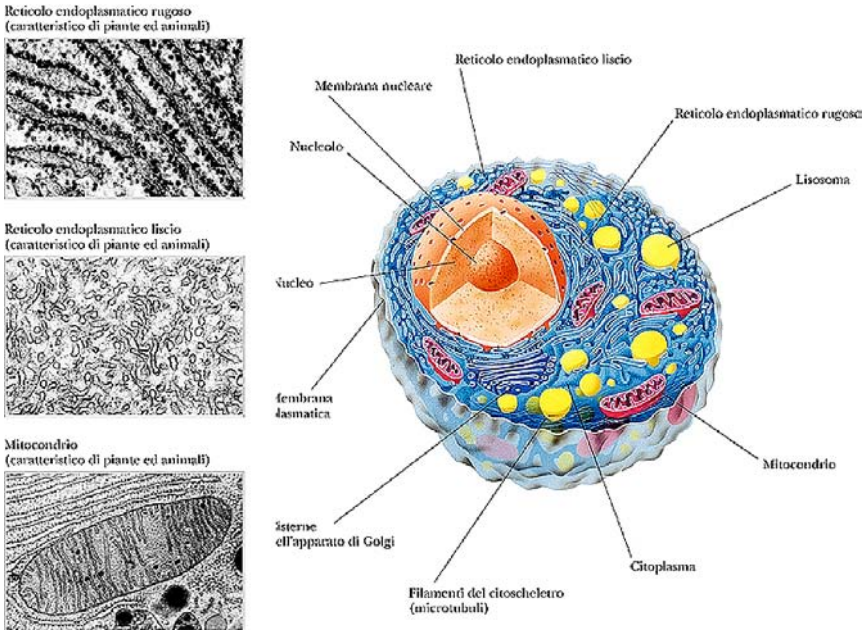
le unità necessarie per costruire strutture complesse sono molecole semplici

- L'esame della composizione chimica delle molecole rivela che vi è una sorprendente varietà di composti organici che si estende in un ampio intervallo di dimensioni.
- Tuttavia una volta catalogate in relazione alla somiglianza delle dimensioni e delle proprietà chimiche, emerge una regolarità nella loro costituzione.
- Nelle cellule è presente un piccolo insieme delle molecole possibili, che condividono alcune proprietà essenziali per stabilire e mantenere lo stato vitale.

Metaboliti e macromolecole

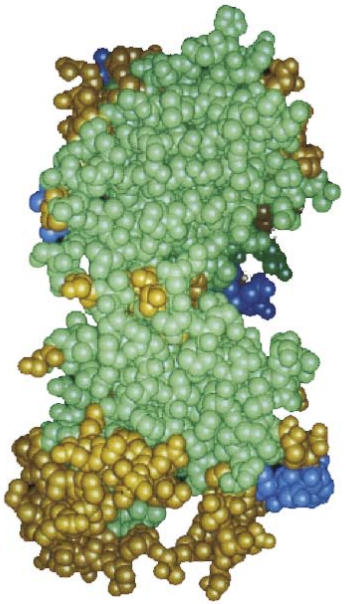
- I principali precursori per la formazione delle molecole biologiche sono:
  - l'acqua,
  - anidride carbonica,
  - e tre composti inorganici dell'azoto:
    - lo ione ammonio (NH_4^+),
    - lo ione nitrato (NO_3^-), e
    - l'azoto molecolare (N_2).
- I processi metabolici assimilano e trasformano questi precursori inorganici passando attraverso biomolecole di crescente ordine e complessità.
- Nel primo passaggio, i precursori vengono trasformati in metaboliti, composti organici semplici che costituiscono gli intermedi nelle reazioni chimiche cellulari produttrici di energia e possono essere utilizzati nella biosintesi degli elementi costitutivi delle macromolecole: amminoacidi, zuccheri, acidi grassi.

Strutture caratteristiche delle cellule animali



Architettura 3D caratteristica delle biomolecole

- La struttura di ogni molecola ha un'identità unica e specifica.
- Sebbene le proteine non siano che sequenze lineari di amminoacidi legati covalentemente tra loro,
- la catena polipeptidica può curvarsi, piegarsi e attorcigliarsi su sé stessa nelle tre dimensioni dello spazio per stabilire una architettura specifica ed altamente ordinata
- Questa conferisce una identità caratteristica alla proteina considerata.



Interazioni deboli

formano la struttura biologica e determinano le interazioni tra biomolecole

- I legami covalenti legano gli atomi tra loro e rendono possibile la formazione delle molecole.
- Le interazioni chimiche deboli sono:
  - legami idrogeno,
  - forze di van der Waals,
  - legami ionici e
  - interazioni idrofobiche
- Possono istaurarsi tra atomi della stessa molecola (intramolecolari) o di molecole diverse (intermolecolari)
- non sono abbastanza forti per legare tra loro atomi isolati
- hanno energia superiore di un solo ordine di grandezza alla tendenza alla dissociazione per agitazione termica
- danno legami non covalenti che si formano e si rompono in continuazione alla temperatura fisiologica dell'organismo, cumulandosi in grande numero, danno stabilità alle strutture da loro stesse generate.

Complementarità strutturale

determina le interazioni tra le biomolecole

- La complementarità strutturale è alla base del meccanismo di riconoscimento nelle interazioni tra biomolecole.
- I fenomeni vitali dipendono dalla capacità delle biomolecole di riconoscersi reciprocamente e di interagire tra loro in maniera specifica.
- Queste interazioni sono essenziali per il metabolismo, l'accrescimento, la replicazione ed altri fenomeni vitali.
- L'interazione può essere molto precisa se le strutture sono complementari, come in pezzi contigui di un puzzle, o come una serratura e la sua chiave.

Complementarità strutturale: i pezzi di un *puzzle*, la serratura di un lucchetto e la sua chiave, la macromolecola biologica ed il suo ligando – un complesso antigene-anticorpo. **(a)** L'antigene, sulla destra (in verde) è una piccola proteina, il lisozima estratto dal bianco d'uovo di pollo. La porzione della molecola di anticorpo (IgG) illustrata a sinistra nella Figura, in blu e giallo, comprende il dominio capace di combinarsi con l'antigene. **(b)** Questo dominio presenta una cavità che è strutturalmente complementare ad una proiezione superficiale dell'antigene (il residuo amminoacidico Gln^{121}, in rosso, tra l'antigene ed il dominio legante l'antigene; si veda anche la Figura 1.12). (*Le figure sono state cortesemente fornite dal Prof. S.E.V. Phillips*)

Riconoscimento tra biomolecole

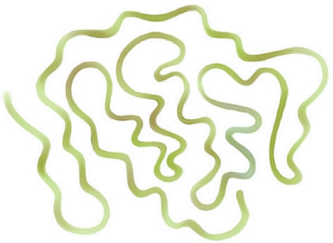
È Mediato da interazioni chimiche deboli

- Il riconoscimento molecolare che avviene grazie alla complementarità strutturale è mediato dalle interazioni chimiche deboli, che, in condizioni fisiologiche, sono facilmente reversibili e tendono ad essere transitorie.
- In genere non si formano aggregati di biomolecole rigidi e statici, che potrebbero paralizzare le attività della cellula.
- Tra metaboliti e macromolecole, ormoni e recettori, e tutti gli altri fattori necessari ai processi vitali c'è una interazione dinamica che inizia con il riconoscimento specifico tra molecole complementari e raggiunge il suo apice con attività fisiologiche ben definite.
- la funzione biologica è ottenuta mediante meccanismi basati sulla complementarità strutturale e sulle interazioni chimiche deboli.

Interazioni deboli

confinano gli organismi in un ristretto intervallo di condizioni ambientali

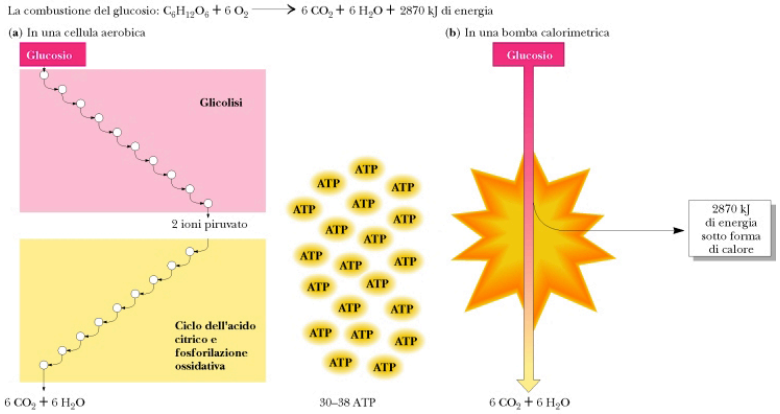
- Le interazioni chimiche deboli costringono gli organismi viventi in un ristretto intervallo di condizioni ambientali quali la temperatura, la forza ionica e l'acidità.
- Condizioni più estreme causano la rottura delle interazioni deboli essenziali al mantenimento della struttura delle macromolecole.
- La perdita dell'ordine strutturale nelle macromolecole complesse (denaturazione), si accompagna alla perdita della funzione fisiologica



Interazioni deboli

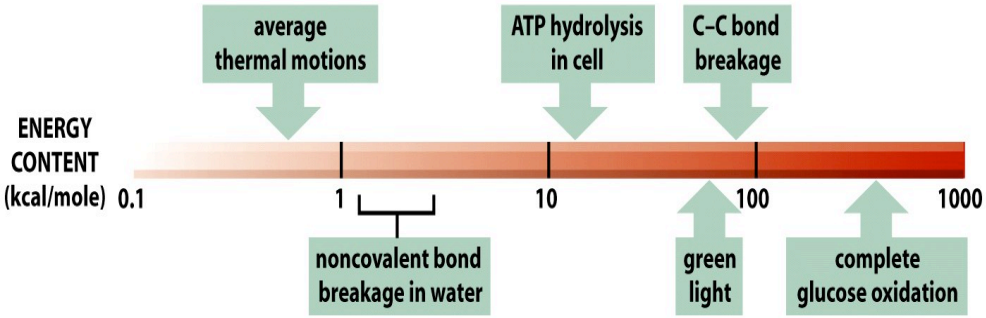
confinano gli organismi in un ristretto intervallo di condizioni ambientali

- Come conseguenza, le cellule non possono sopportare reazioni chimiche nelle quali vengano rilasciate grandi quantità di energia, né possono generarne esplosivamente grandi quantità per far avvenire le reazioni endoergoniche.
- Queste trasformazioni avvengono attraverso una serie di reazioni intermedie il cui effetto complessivo produce assorbimento o emissione di grandi quantità di energia, anche se queste sono modeste in ogni reazione considerata singolarmente.

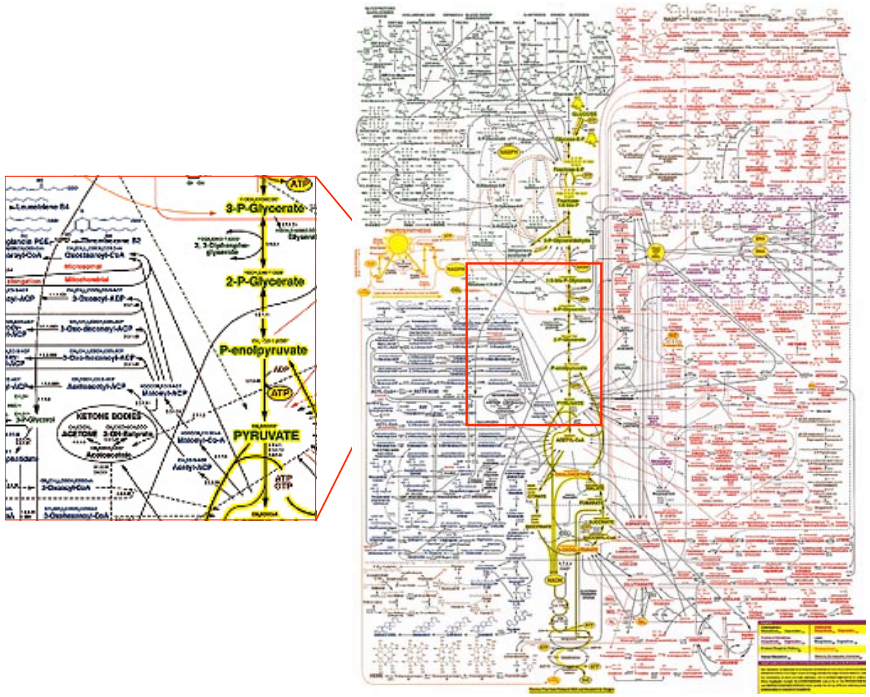


Interazioni deboli

confinano gli organismi in un ristretto intervallo di condizioni ambientali



Enzimi

- La sensibilità dei componenti delle cellule agli ambienti estremi pone un altro limite alle reazioni del metabolismo.
- La velocità alla quale procedono le reazioni cellulari è un fattore molto importante per il mantenimento dello stato vitale;
- i metodi usuali per accelerare le reazioni (temperatura, acidi o basi, pressione, concentrazioni) non sono applicabili al metabolismo degli esseri viventi.
- In natura esistono catalizzatori (Enzimi) che aumentano la velocità delle reazioni cellulari di molti ordini di grandezza e garantiscono la selettività o la specificità delle sostanze da trasformare.
- Ogni reazione metabolica è catalizzata da un enzima; per converso, l'unica ragione dell'esistenza di un enzima è quella di catalizzare una specifica reazione chimica.

MAPPA METABOLICA