

Prefazione

Il mondo delle proteine è infinitamente affascinante. Esse provvedono a quasi tutte le funzioni catalitiche della cellula, coordinano e sono parte integrante dell'impalcatura cellulare. A parità di condizioni, catalizzano reazioni a una velocità di diversi ordini di grandezza più elevata rispetto a qualsiasi sistema che l'uomo possa escogitare. Le proteine presentano anche dimensioni maggiori rispetto alla maggior parte dei catalizzatori progettati dall'uomo. Partecipano a diverse interazioni che variano ampiamente in termini di intensità e durata. L'elemento chiave per comprendere il funzionamento delle proteine è la loro struttura. Sebbene molti dei principi che ne regolano il funzionamento siano stati svelati molti anni fa, i ruoli svolti dalle proteine si possono realmente comprendere solo conoscendone i dettagli strutturali. Proprio per questa ragione non abbiamo una conoscenza approfondita delle proteine di membrana, in confronto alle proteine globulari. In ogni caso, la struttura è soltanto uno degli elementi che permettono di avvicinarci alle leggi che regolano il funzionamento delle proteine. Mi sono quindi sforzato di guardare al di là del dettaglio strutturale per capire i principi che vi sottendono.

Questo libro è emerso dai corsi di livello intermedio e avanzato preparati per i laureandi, e si ispira all'idea che le proteine rappresentano la componente funzionale dei sistemi viventi in evoluzione. Esse possiedono determinate forme e funzioni che non sono necessariamente la soluzione perfetta al problema biologico, ma sicuramente una delle soluzioni percorribili e di successo. Questo libro vuole indirizzarsi ai laureandi di livello avanzato, ai laureati e ai praticanti interessati al mondo delle proteine. Le nozioni di base di carattere chimico e biologico, come quelle impartite ai laureandi durante corsi introduttivi di biochimica, dovrebbero essere sufficienti per una sua consultazione. Gli studenti potranno già avere conoscenze di base in chimica, biologia o fisica, ma questo testo si propone di essere accessibile a tutti.

Il libro è scritto in uno stile che trovo sia di piacevole lettura. Con questo intendo dire che il testo è discorsivo, anche se a volte si dilunga; sparsi qua e là riporta analogie ed esempi; sistemi complessi vengono semplificati il più possibile, nel tentativo di fornire un'immagine d'insieme senza perdersi nei particolari; infine, viene posta una maggior enfasi sui principi piuttosto che sugli esperimenti svolti per comprendere i principi stessi.

Una parte consistente del testo riguarda il ruolo dell'evoluzione che, armeggiando con le proteine, ha creato oggetti con le funzionalità desiderate. In particolare, mi sono interessato al modo in cui le proteine risolvono problemi biologici "difficili", come la catalisi, il movimento e le cascate di traduzione del segnale. Nello stesso modo in cui non si può veramente capire una nazione straniera senza avere una qualche idea sulla sua storia, credo che non si possa comprendere le proteine senza sapere come queste siano giunte alla loro forma attuale. L'uso di analogie molto comuni e l'enfasi sull'ambiente fisico che circonda le proteine fanno sì che il lettore comprenda le proteine semplicemente conoscendo i fatti che le riguardano.

Per capire come funzionano le proteine si usano calcoli di tipo quantitativo. Credo fermamente che la biochimica in generale, e la proteomica in particolare, man mano che cresceranno dovranno dare maggior considerazione alle misure quantitative. Una visione olistica (che integri dati di tipo strutturale, chimico e biologico, in modo da capire come le proteine aiutino la cellula a funzionare in modo appropriato) è la chiave di questo testo. Ci stiamo avvicinando a una nuova era della biologia: conosciamo bene molti tasselli, ma dobbiamo iniziare a vedere come incastrarli in modo da ottenere

Per qualche tempo mi sono occupato dello studio delle principali sostanze che sono essenziali nel mondo animale: la fibrina, l'albumina e la gelatina. Posso concludere che la sostanza organica presente in tutti i componenti del corpo animale, come potremo presto osservare anche per il regno delle piante, si può chiamare proteina da πρωτεϊος [proteios], primario, la cui composizione è $C_{400}H_{620}N_{100}O_{120}$...

**Gerhardus Johannes Mulder
(1802-1880)**

una visione funzionale di insieme (è l'idea alla base della Biologia dei Sistemi). Questo libro si propone di estendersi esattamente in questa direzione.

Non cercherò di esaurire tutte le nozioni associate alle proteine; infatti, non ho riportato molte informazioni in merito agli aspetti medici, che a ogni modo vengono descritte negli ambiti in cui sono rilevanti, come ad esempio nelle cascate di trasduzione del segnale. Spesso ho sorvolato sulle evidenze sperimentali associate a molti dei fatti presentati, per non oscurare i principi su cui si basa il funzionamento delle proteine, includendo troppi dettagli sperimentali. I Capitoli 1-4 e 6 presentano i vincoli fisici da cui derivano l'aspetto e il funzionamento delle proteine: la struttura e le proprietà degli aminoacidi, e le forze che tengono insieme le proteine, discusse nel Capitolo 1, insieme a una discussione dettagliata sull'evoluzione della forma delle proteine. Il Capitolo 2 descrive il dominio, l'elemento strutturale fondamentale delle proteine che ne costituisce il mattone evolutivo, mentre il Capitolo 3 prende in considerazione come i domini si associno a formare strutture proteiche oligomeriche; vengono discusse inoltre le conseguenze dell'oligomerizzazione, come l'effetto allosterico e la cooperatività. Il Capitolo 4 tratta un argomento importante spesso non considerato nei libri di testo, ovvero l'ambiente cellulare e come questo influenzi le proteine. Vengono descritti, infatti, l'ambiente della cellula, come le proteine legano velocemente eppure specificamente i loro bersagli e le proteine nativamente non strutturate, così come le modificazioni post-traduzionali e il ripiegamento delle proteine. Infine, il Capitolo 6 parla di un argomento di interesse crescente, ovvero la mobilità interna delle proteine.

La seconda metà del libro, nei Capitoli 5 e 7-10, descrive come le proteine svolgano le loro funzioni biologiche e come la struttura permetta loro di farlo. Le funzioni sopra citate sono la catalisi enzimatica nel Capitolo 5, il movimento e la traslocazione nel Capitolo 7, le cascate di trasduzione del segnale nel Capitolo 8, la regolazione (mediata dalla formazione di complessi) nel Capitolo 9 e il coordinamento di reazioni sequenziali da parte di complessi poli-enzimatici nel Capitolo 10. Il Capitolo 9, inoltre, volge uno sguardo alle tecnologie *high-throughput*. Infine, il Capitolo 11 descrive le tecniche utilizzate per lo studio delle proteine, dal punto di vista sia teorico sia pratico.

Il corpo del testo è integrato da box numerati (richiamati nel testo da una B seguita da un numero), che forniscono maggiori dettagli sugli argomenti selezionati, brevi biografie di importanti scienziati e analogie pedagogiche per ulteriori delucidazioni su aspetti teorici. Vi è anche un glossario contenente le definizioni delle parole che compaiono in grassetto nel testo.

Sito web

All'indirizzo <http://online.universita.zanichelli.it/williamson> sono disponibili alcune risorse supplementari in lingua inglese: *animazioni* corredate dalla trascrizione dell'audio, i *suggerimenti* per risolvere alcuni degli esercizi più difficili, le *soluzioni* dei problemi con numerazione dispari.

Ringraziamenti

Devo ringraziare molte delle persone che hanno contribuito in un modo o nell'altro alla stesura del libro. Queste includono i miei supervisori e mentori Dudley Williams e Kurt Wüthrich, così come i colleghi che hanno fornito idee molto utili. Per consigli e correzioni: Pete Artymiuk e Per Bullough. Per suggerimenti, in particolare sui problemi: Abaigael Keegan, Hugh Dannatt, Rebecca Hill, Vicki Kent, Tacita Nye e Muhammed Qureshi. E, ovviamente, la squadra di produzione della Garland Science, in particolar modo Summers Scholl che ha seguito il libro attraverso tutta la sua gestazione, Emma Jeffcock, che ha abilmente gestito il processo di produzione, Matt McClements, che ha trasformato i miei schizzi in fantastiche immagini, e Bruce Goatly, i cui commenti azzeccati e le correzioni sono stati molto apprezzati.

Mike Williamson