

La Biochimica

di Thomas M. Devlin

VI Edizione

a cura di
Gabriele D'Andrea

Fabio Altieri
Gianluca Baldanzi
Adriana Borriello
Giovanna Cacciapuoti
Michele Caraglia
Grazia Chiellini
Fulvio Della Ragione
Fabio Di Domenico
Italia Di Liegro
Margherita Eufemi
Sandra Ghelardoni
Alfonso Giovane
Marianna Lauricella
Gabriella Lupo
Giampiero Mei
Vincenzo G. Nicoletti
Paola N. Palestini
Carla Pignatti
Marina Porcelli
Maurizia Valli

Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

Espandi le tue risorse

un libro che **non pesa**
e si **adatta** alle dimensioni
del **tuo lettore!**



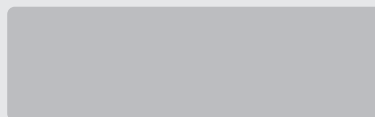
COLLEGATI AL SITO
EDISES.IT

ACCEDI AL
MATERIALE DIDATTICO

SEGUI LE
ISTRUZIONI

Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edises.it** e attiva la tua **area riservata**. Potrai accedere alla **versione digitale** del testo e a ulteriore **materiale didattico**.

Scopri il tuo **codice personale** grattando delicatamente la superficie



Il volume NON può essere venduto, né restituito, se il codice personale risulta visibile.
L'**accesso al materiale didattico** sarà consentito **per 18 mesi**.

Per attivare i **servizi riservati**, collegati al sito **edises.it** e segui queste semplici istruzioni

Se sei registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- inserisci email e password
- inserisci le ultime 4 cifre del codice ISBN, riportato in basso a destra sul retro di copertina
- inserisci il tuo **codice personale** per essere reindirizzato automaticamente all'area riservata

Se non sei già registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- registrati al sito **edises.it**
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edises.it** e segui la procedura già descritta per *utenti registrati*



Ulteriori materiali e strumenti didattici sono accessibili dalla propria **area riservata** secondo la procedura indicata nel frontespizio.

Dalla sezione **materiali e servizi** della tua area riservata potrai accedere a:

- **Ebook:** versione digitale del testo in formato epub, standard dinamico che organizza il flusso di testo in base al dispositivo sul quale viene visualizzato. Fruibile mediante l'applicazione gratuita BookShelf, consente una visualizzazione ottimale su lettori e-reader, tablet, smartphone, iphone, desktop, Android, Apple e Kindle Fire.

- **Software di simulazione:** un vastissimo database di quesiti a risposta multipla per effettuare esercitazioni sull'**intero programma** o su **argomenti specifici**.

L'accesso ai contenuti digitali sarà consentito per **18 mesi**.

La Biochimica

di Thomas M. Devlin

Sesta Edizione

Adattamento di

Gabriele D'Andrea

Fabio Altieri

Gianluca Baldanzi

Adriana Borriello

Giovanna Cacciapuoti

Michele Caraglia

Grazia Chiellini

Fulvio Della Ragione

Fabio Di Domenico

Italia Di Liegro

Margherita Eufemi

Sandra Ghelardoni

Alfonso Giovane

Marianna Lauricella

Gabriella Lupo

Giampiero Mei

Vincenzo Giuseppe Nicoletti

Paola Noverina Palestini

Carla Pignatti

Marina Porcelli

Maurizia Valli



Titolo originale:

Thomas M. Devlin

TEXTBOOK OF BIOCHEMISTRY WITH CLINICAL CORRELATIONS

Copyright © 2011

7^a ed., John Wiley & Sons

Copyright © 2016, EdiSES s.r.l. - Napoli

La Biochimica di Thomas M. Devlin – 6^a Edizione

Copyright © 2023, EdiSES Edizioni S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
2027 2026 2025 2024 2023

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata

A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.

L'Editore

L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli aventi diritto.

Fotocomposizione:

domabook di Massimo Di Grazia – Napoli

Stampato presso:

Petruzzi S.r.l. – Via Venturelli, 7/B – 06012 – Città di Castello (PG)

per conto della

EdiSES Edizioni S.r.l. – Piazza Dante Alighieri, 89 – Napoli

www.edises.it

assistenza.edises.it

ISBN 978 88 3623 130 0

I curatori, l'editore e tutti coloro in qualche modo coinvolti nella preparazione o pubblicazione di quest'opera hanno posto il massimo impegno per garantire che le informazioni ivi contenute siano corrette, compatibilmente con le conoscenze disponibili al momento della stampa; essi, tuttavia, non possono essere ritenuti responsabili dei risultati dell'utilizzo di tali informazioni e restano a disposizione per integrare la citazione delle fonti, qualora incompleta o imprecisa.

Realizzare un libro è un'operazione complessa e, nonostante la cura e l'attenzione poste dagli autori e da tutti gli addetti coinvolti nella lavorazione dei testi, l'esperienza ci insegna che è praticamente impossibile pubblicare un volume privo di imprecisioni. Saremo grati ai lettori che vorranno inviarci le loro segnalazioni e/o suggerimenti migliorativi sulla piattaforma assistenza.edises.it

Autori

Fabio Altieri

Università degli Studi di Roma Sapienza

Gianluca Baldanzi

Università degli Studi del Piemonte Orientale

Adriana Borriello

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Giovanna Cacciapuoti

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Michele Caraglia

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Grazia Chiellini

Università degli Studi di Pisa

Gabriele D'Andrea

Università degli Studi dell'Aquila

Fulvio Della Ragione

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Fabio Di Domenico

Università degli Studi di Roma Sapienza

Italia Di Liegro

Università degli Studi di Palermo

Margherita Eufemi

Università degli Studi di Roma Sapienza

Sandra Ghelardoni

Università degli Studi di Pisa

Alfonso Giovane

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Marianna Lauricella

Università degli Studi di Palermo

Gabriella Lupo

Università degli Studi di Catania

Giampiero Mei

Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Vincenzo Giuseppe Nicoletti

Università degli Studi di Catania

Paola Noverina Palestini

Università degli Studi di Milano Bicocca

Carla Pignatti

Università degli Studi di Bologna

Marina Porcelli

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Maurizia Valli

Università degli Studi di Pavia

***Coordinamento editoriale
e revisione a cura di:***

Gabriele D'Andrea *Università degli Studi dell'Aquila*

*Si ringrazia Gianluca Baldanzi, Università
degli Studi del Piemonte Orientale, per il prezioso
e costante supporto fornito alla redazione
nella realizzazione dell'opera.*

Prefazione

Dopo 12 anni dall'ultima edizione internazionale, la settima, pubblicata dalla John Wiley & Sons, e dopo 11 anni dall'ultima corrispondente edizione italiana, la quinta, pubblicata dall'EdiSES, nasce, sempre per caparbio e convinto volere della Edises, questa nuova edizione italiana, la sesta, profondamente rielaborata e ristrutturata, tenendo in debito conto un semplice e sostanziale obiettivo: pubblicare un testo che meglio, e in maniera più attinente, rispondesse alle esigenze didattiche e ai saperi che la materia Biochimica attualmente richiede principalmente nell'ambito dei Corsi di Laurea Magistrale (CLM) in Medicina e Chirurgia.

A tale scopo, dopo aver analizzato i Piani di Studio, ovvero i correnti Sillabi, pubblicati dagli svariati atenei e redatti per i succitati corsi di laurea, sono stati presi in considerazione e studiati, nei loro contenuti, i Corsi Integrati dove è previsto l'insegnamento della Biochimica, spesso suddiviso sotto forma di più Moduli Didattici. Infatti, i titoli e, di conseguenza, i contenuti relativi alle PARTI II-VI del presente testo, si rifanno in maniera molto rispondente proprio ai titoli oppure ai contenuti che più frequentemente ricorrono, in parte o nel loro insieme, nei Moduli Didattici attinenti all'insegnamento della Biochimica svolto nei CLM in Medicina e Chirurgia.

Per raggiungere tale obiettivo, come fondamentale e indispensabile punto di partenza, è stato utilizzato il testo base del Devlin, un testo che a livello internazionale viene ampiamente utilizzato dagli studenti di medicina, apportando allo stesso una serie di riarrangiamenti, decurtazioni, aggiunte e modifiche che lo potessero rendere maggiormente e più pienamente utilizzabile da parte, soprattutto, dei futuri medici/chirurghi e quindi dei docenti del nostro Paese Italia, ma ovviamente utilizzabile anche da parte di medici/chirurghi già impegnati nella propria professione e pure da parte di ricercatori e di chiunque fosse interessato a estendere la proprie conoscenze nell'affascinante mondo della Biochimica.

Tra le principali modifiche apportate, rispetto alle ultime edizioni appunto del Devlin, vanno segnalate le seguenti:

- l'aggiunta, *ex novo*, di una PARTE, la V: *Fondamenti di Biochimica Sistemica Umana*, costituita da 7 capitoli (dal 24° al 30°), dedicata al metabolismo

dei principali organi e tessuti del corpo umano. In pratica, uno sguardo d'insieme alle specifiche vie metaboliche attraverso le quali vengono supportate le funzioni fisiologiche di tali organi e tessuti. Inoltre, viene mostrato come i vari organi e tessuti cooperino tra di loro per soddisfare le esigenze dell'organismo nella sua interezza, accennando, di tanto in tanto, alle alterazioni che gli stessi organi e tessuti subiscono con il cambio della dieta, oppure il manifestarsi di un trauma, di una malattia, come pure, ad esempio, durante l'esercizio fisico;

- per rimarcare lo stretto nesso tra la Biochimica e la Medicina – purtroppo spesso non opportunamente o pienamente considerato né da una moltitudine di studenti né da una cospicua parte anche di medici affermati –, il testo inizia con le rilevanti correlazioni e integrazioni tra la Biochimica e la Medicina, trattate appunto nel Capitolo 1, con la nutrita speranza che ciò possa aiutare veramente gli studenti a diventare in futuro i migliori medici possibili in grado “di perseguire la difesa della vita, la tutela della salute fisica e psichica dell'uomo e il sollievo della sofferenza”;
- data l'enorme importanza in campo medico, all'argomento *Mioglobina ed Emoglobina* più che dedicargli un paragrafo, gli è stato riservato un intero Capitolo, il 6°. Oltre all'interessante aspetto storico legato al fatto che con il lavoro di Pauling e Itano (Sickle cell anemia, a molecular disease, *Science*, 110, 543-548, 1949) per la prima volta si ottennero prove inconfutabili sul fatto che l'espressione di una proteina anomala, in questo caso l'emoglobina S (HbS), potesse essere collegata alla manifestazione di una malattia – e per la prima volta si cominciò a parlare di Biochimica delle Malattie Molecolari –, basti pensare che, con oltre 700 varianti note di emoglobine, le emoglobinopatie sono le malattie geneticamente ereditarie più frequenti nella specie umana;
- analogamente a quanto riportato nel precedente punto, considerando la notevole rilevanza che assume la Bioenergetica nell'ambito della Biochimica, più che dedicargli un paragrafo, anche a questo argomento è stato riservato un intero Capitolo, il 7° (*Bioenergetica*). Infatti, è risaputo che per assolvere a tutti i compiti che la Vita richiede, le cellule viven-

ti necessitano continuamente di catturare e convertire l'energia, un compito affidato a una serie di reazioni che producono energia e a un'altra serie di reazioni che utilizzano energia, processi che nel loro insieme possiamo tranquillamente condensare in quello che si definisce **metabolismo**. Pertanto, lo studio della Bioenergetica ci permette di capire meglio il perché delle molteplici trasformazioni (bio)chimiche che avvengono negli esseri viventi, dando corpo a quel meraviglioso e caratteristico fenomeno dai tratti noumenici che noi chiamiamo Vita;

- a proposito di target molecolari di natura proteica, osservando l'esteso interesse e la grande importanza che negli ultimi anni si sono visti crescere in maniera veramente impressionante intorno ai fattori di trascrizione, è stato aggiunto un apposito Capitolo, il 17° (*Il controllo trascrizionale del metabolismo energetico*) a essi dedicato e suddivisi, principalmente, in base al loro modo di agire o meno sul metabolismo: a) glucidico; b) lipidico; c) degli amminoacidi;
- dell'ex Capitolo 25: *Digestione e assorbimento dei principali nutrienti*, sono stati ripresi, utilizzati, aggiornati, riarrangiati e riposizionati solo i 3 paragrafi riguardanti la digestione e l'assorbimento: a) delle proteine; b) dei carboidrati; c) dei lipidi. In particolare, ogni specifico paragrafo è stato inserito all'inizio di ogni singolo capitolo che tratta, separatamente, il metabolismo di questi principali nutrienti. Con tale riposizionamento si offre una visione allargata, più ampia, più completa, soprattutto più attinente per quanto concerne la serie di aspetti metabolici considerati nella loro quasi totalità, di volta in volta, per ogni nutriente principale;
- gli argomenti riguardanti sostanzialmente DNA, RNA e traduzione, che nelle precedenti edizioni erano distribuiti in vari capitoli, sono stati riuniti, condensandone abbondantemente i contenuti, nei 3 attuali capitoli posti alla fine del testo (31-33) e che costituiscono la PARTE VI: *Il flusso dell'informazione genetica*. Questa scelta di ridurne i contenuti e porli alla fine del testo è dettata dalla constatazione che tali argomenti, pur essendo di estrema importanza nell'ambito dei saperi generali della Biochimica – e quindi è giustissimo trattarli in un qualsiasi testo di Biochimica –, risultano ad oggi, e lecitamente, maggiormente e più dettagliatamente trattati in altri contesti disciplinari, come ad esempio la Biologia Molecolare o la Biologia Cellulare. Inoltre, e comunque, si è constatato che in alcuni casi, tra quelli da noi analizzati, sono previsti Moduli Didattici dai contenuti strettamente riconducibili a detti argomenti;
- pur avvenendo tutti in contemporanea – compresi quelli reciproci come ad esempio glicolisi-gliconeogenesi, glicogenolisi-glicogenesi, ma, a seconda delle circostanze, chi in maniera più veloce chi

in maniera più lenta –, i metabolismi trattati nei formati cartacei purtroppo presentano la pecca di doverli affrontare uno per volta, pagina dopo pagina. Così, per renderli di più facile comprensione, e seguendo una certa logica linearità, nonché una moderna visione dei metabolismi, sono stati trattati dapprima i metabolismi che costituiscono l'ossatura portante delle cosiddette “**vie di conversione dell'energia**”, cioè, sostanzialmente: glicolisi, ciclo dell'acido citrico, catena di trasporto degli elettroni e fosforilazione ossidativa. A seguire sono stati trattati i restanti metabolismi che rientrano nelle classiche “**vie anaboliche e cataboliche**”, suddividendoli, sequenzialmente, e in base ai principali nutrienti, in metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e degli amminoacidi;

- rispetto alle precedenti edizioni, gli Aspetti Clinici (AC) sono stati raggruppati alla fine di ogni capitolo. Ciò rende lo studio della parte testuale molto meno distraente e nello stesso tempo si ritiene più proficuo affrontare detti AC come approfondimenti dopo aver studiato, e magari ripassato a fondo, l'intero capitolo. Ad ogni modo, molti degli AC delle precedenti edizioni ripresi e inseriti nel testo, sono stati rivisti e aggiornati, mentre, tanti altri e diversi, un po' più attuali (per es. sul COVID-19), sono stati aggiunti;
- a parte una serie di paragrafi e sotto-paragrafi, sono stati eliminati, nella loro interezza, anche i capitoli di seguito elencati, in quanto i rispettivi contenuti, quando presenti, sono trattati in maniera molto ridotta, quasi puntiforme, negli attuali Sillabi stilati per l'insegnamento della Biochimica nell'ambito dei CLM in Medicina e Chirurgia.

Capitolo 1 – Struttura della cellula eucariotica (argomento oggetto di saperi che dovrebbero essere già stati trattati abbondantemente, e acquisiti, prima di affrontare lo studio della Biochimica);

Capitolo 7 – DNA ricombinante e biotecnologie (argomento di quasi esclusiva pertinenza dell'attuale Biologia Molecolare);

Capitolo 8 – Regolazione dell'espressione genica (argomento a braccetto più con la Biologia Cellulare e la Biologia Molecolare che non con l'attuale Biochimica per medici);

Capitolo 11 – I citocromi P450 e le ossido nitrico sintasi (fermo restando la loro importanza, seppure siano argomenti trattati e affrontati di tanto in tanto, sommariamente, nel presente testo, si è ritenuto opportuno non dedicare agli stessi un intero, specifico, capitolo);

Capitolo 24 – Ciclo cellulare, morte cellulare programmata e cancro (come per il Capitolo 11, fermo restando la loro importanza, sono argomenti che seppure trattati e affrontati di tanto in tanto nel presente testo (in particolare il cancro), e per certi versi alquanto al di fuori del contesto inerente alla Biochimica, si

è ritenuto opportuno non dedicare agli stessi un intero, specifico, capitolo);

- tutte le domande con le relative risposte, presenti nelle precedenti edizioni alla fine di ogni capitolo, sono state eliminate dal testo in formato cartaceo, ma una buona parte delle stesse la si può consultare accedendo direttamente all'apposito software dedicato della EdiSES. Il motivo principale per il quale si è optato per tale soluzione va ricercato nell'aver voluto ridurre il prezzo finale di copertina, riducendo il numero di pagine del formato cartaceo. Secondariamente, con lo spostamento dal formato cartaceo alla piattaforma *online*, si ritiene che lo studente venga maggiormente stimolato (il/la docente lo dovrebbe consigliare!) a verificare, seppure sommariamente, la propria preparazione;
- tutte le referenze bibliografiche associabili ai rispettivi capitoli si possono consultare e recuperare *online* nella versione elettronica dell'opera, gratu-

itamente disponibile per chi acquista la versione cartacea. Analogamente al precedente punto, una parte dei motivi per i quali si è optato per tale soluzione va ricercata nell'aver voluto ridurre il prezzo finale di copertina, riducendo il numero di pagine del formato cartaceo. In aggiunta, nel formato cartaceo del testo non è stato inserito alcun riferimento bibliografico in quanto è ampiamente risaputo che tali riferimenti, posti di norma a fine capitolo, sono scarsamente utilizzati, se non ignorati, dagli studenti. Gli stessi riferimenti possono invece benissimo essere richiamati o esposti, commentati, raccomandati, di volta in volta dal/la docente durante la lezione o alla fine della stessa.

L'Aquila, settembre 2023

Gabriele D'Andrea

Ringraziamenti

Desidero ringraziare tutto il personale EdiSES, *in primis*, l'Ing. Fabrizio Crisafulli che ha tanto creduto in questo progetto editoriale e tanto si è indefessamente prodigato, con contagioso entusiasmo, per la realizzazione di questa sua "idea", andando di persona, e più volte, a contattare tutti gli Autori, tutte le Autrici che hanno fornito il loro contributo in maniera encomiabile e con profonda passione affinché questa "idea" si potesse concretizzare.

Una sentita serie di profondi sensi di gratitudine li riservo: al Dr. Giuseppe Crisafulli, *factotum* della prestigiosa e autorevole Casa Editrice EdiSES; alla Dr.ssa Lucia Cavestri – Responsabile Scientifica, che instancabilmente e con perseverante costanza mi ha aiutato nelle varie complicate revisioni di cui il testo ha avuto più volte bisogno; al Dr. Diego Solenne – Responsabile Editoriale, che con la sua gentilezza e genuina disponibilità ha contribuito a rendere più leggero il faticoso lavoro che l'opera ha richiesto. Rimanendo sempre in

ambito EdiSES, aggiungo, con tanta riconoscenza, ringraziamenti destinati a tutto lo staff del settore grafico per aver realizzato figure veramente attraenti, suggestive, spesso partendo da bozzetti realizzati a matita, o assemblate alla meno peggio, dagli stessi Autori (io compreso!) o dalle stesse Autrici.

Di certo, un finale e globale ringraziamento lo dispenso con tutto il cuore agli Autori/Collaboratori e alle Autrici/Collaboratrici, senza il cui promesso – e poi risultato fattivo e indispensabile – contributo non sarebbe stato possibile concepire e portare a termine questo progetto editoriale; soprattutto, li ringrazio perché credo che loro non si rendano sufficientemente conto dell'immenso regalo che mi hanno elargito nell'accompagnarmi in quella che per me è risultata essere una indimenticabile e incredibilmente affascinante avventura.

Gabriele D'Andrea

Indice generale

Autori

Prefazione

Ringraziamenti

INCIPIIT BIOCHIMICA E MEDICINA

Capitolo 1

Correlazioni e integrazioni tra Biochimica e Medicina 1

1.1 La nascita della Biochimica e della Biochimica Medica: cenni storici 2

1.2 Biochimica e Medicina Molecolare 3

1.3 Anomalie biochimiche e malattie 4

1.4 Il ruolo e il valore della Biochimica nella formazione medica 5

1.5 Biochimica (e Biologia Molecolare), Medicina e Premi Nobel 7

1.6 Uno sprone per studiare (con piacere!) la Biochimica 8

PARTE I STRUTTURA E FUNZIONE DELLE BIOMOLECOLE

Capitolo 2

Carboidrati: struttura, funzione, importanza biomedica 11

2.1 I monosaccaridi 12
Strutture cicliche e forme anomeriche dei monosaccaridi 13

2.2 I disaccaridi 18

2.3 I polisaccaridi 19
Polisaccaridi di immagazzinamento 19

ASPETTI CLINICI

L'eparina è un anticoagulante 25

Condrodistrofie causate da difetti della solfatazione 25

Mucopolisaccaridosi 25

Capitolo 3

Lipidi: struttura, funzione, importanza biomedica 27

3.1 Acidi grassi 30
Acidi grassi insaturi, monoinsaturi e polinsaturi 30
Isomerizzazione *cis-trans* 31

III Acidi grassi ramificati 33

V 3.2 Le cere 33

IX 3.3 Glicerolipidi 33
Mono-, di- e tri-acilgliceroli 33

3.4 Glicerofosfolipidi 35

3.5 Sfingolipidi 36

3.6 Sfingofosfolipidi 37

3.7 Glicolipidi (o sfingoglicolipidi) 38
Acido sialico 40

3.8 Eicosanoidi 40
Prostaglandine 41
Prostaciline 41
Trombossani 41
Leucotrieni 41

3.9 Colesterolo 41

3.10 Ormoni steroidei 43
Androgeni 44
Estrogeni 44
Progestinici 44
Glucocorticoidi 44
Mineralcorticoidi 44

3.11 Sali biliari 44

ASPETTI CLINICI

Disordini glicolipidici 47

Malattia di Tay-Sachs 47

Ossidazione di fosfolipidi e malattie 48

Le ceramidi, e derivati, come marker di malattie 48

Capitolo 4

Amminoacidi e peptidi: struttura, funzione, importanza biomedica 51

4.1 Gli amminoacidi nelle proteine 52
Classificazione degli α -amminoacidi 52
Proprietà degli α -amminoacidi 57
Gli amminoacidi nella diagnosi 65
Gli amminoacidi come neurotrasmettitori 65

4.2 Il legame peptidico 66
Gli amminoacidi si uniscono per formare peptidi e proteine 66

4.3 Peptidi naturali biologicamente attivi 69
I peptidi hanno attività biologiche rilevanti nonostante le loro piccole dimensioni 69

ASPETTI CLINICI

- Derivati di amminoacidi associati a tumori* 72
Iperglicinemia non chetotica: encefalopatia da glicina 72
Malattie coinvolgenti la cistina 72
Enteropatia associata al glutine (celiachia) 73

Capitolo 5

Proteine: strutture, funzioni, importanza biomedica 75

5.1 Importanza biomedica 76

5.2 Organizzazione strutturale 76

- Struttura primaria 77
 Struttura secondaria 78
 Struttura terziaria 84
 Struttura quaternaria 86
 Misfolding 86

5.3 Proteine globulari e fibrose 88

- Il collagene 89
 L'elastina è una proteina fibrosa con legami crociati generati dall'allisina 93
 Fibrillina-1 94
 Cheratina 95

5.4 Le glicoproteine 95

- Le glicoproteine contengono quantità variabili di carboidrati 96
 I carboidrati sono legati alle glicoproteine principalmente mediante legami *N*- oppure *O*-glicosidici 97
 La sintesi delle *N*-glicoproteine coinvolge il dolico fosfato 98
 Importanza biologica delle glicoproteine 101
 Gli antigeni dei gruppi sanguigni 102
 Lectine 102

5.5 I proteoglicani 103

- La biosintesi del condroitin solfato è tipica della formazione dei glicosaminoglicani 105

ASPETTI CLINICI

- La sindrome di Marfan* 108
Disordini congeniti della glicosilazione (CDG) 108
Difetti nel catabolismo delle glicoproteine 109

Capitolo 6

Mioglobina ed emoglobina 111

6.1 Forme e ruoli della mioglobina e dell'emoglobina 112

- La struttura dell'eme e la sua collocazione nella struttura terziaria delle globine 114

6.2 Il legame dell'ossigeno nella mioglobina 115

6.3 Il legame dell'ossigeno nell'emoglobina e le conseguenze fisiologiche 116

- L'effetto allosterico: il ruolo della struttura quaternaria dell'emoglobina 119
 Il meccanismo molecolare della cooperatività del legame con l'O₂ 121
 L'emoglobina e il pH: l'effetto Bohr 123
 Il trasporto di CO₂ 124
 Il 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG) e il rilascio di ossigeno 125
 Il trasporto dell'ossido di azoto 126
 Le emoglobine anomale e l'anemia falciforme 127

ASPETTI CLINICI

- Mioglobina, emoglobina e loro attività perossidasiche* 129
Emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e diabete 129
Induzione di emoglobina fetale e anemia falciforme 130
Trasportatori di ossigeno a base di emoglobina 130
Aptoglobina: aspetti biochimici e clinici 130

PARTE II

BIOENERGETICA E METABOLISMI

Capitolo 7

Bioenergetica 133

7.1 Relazioni termodinamiche e flussi energetici da sistemi ricchi di energia a sistemi che la consumano 133

7.2 Energia libera: energia disponibile per compiere lavoro utile 136

7.3 I fattori che influenzano le variazioni di energia libera 138

7.4 Valore calorico 140

7.5 Legami ad alta energia 141

7.6 Accoppiamenti energetici 142

7.7 NAD(P)⁺ e NAD(P)H: dal catabolismo all'anabolismo 146

7.8 Le flavine: altre molecole capaci di trasportare equivalenti di riduzione 148

7.9 Reazioni vicine all'equilibrio, reazioni lontane dall'equilibrio e ΔG 149

ASPETTI CLINICI

- Termodinamica e malattia di Alzheimer* 151
Bioenergetica e malattie neurodegenerative 151
Bioenergetica e Covid-19 152

Capitolo 8

Enzimi e regolazione enzimatica 153

8.1 Gli enzimi e la loro classificazione 153

8.2 La catalisi enzimatica 155

- Il complesso enzima-substrato e lo stato di transizione 155
 Introduzione ai diversi meccanismi catalitici 157
 La dipendenza dal pH e dalla temperatura 159
 Il sito attivo di un enzima: la correlazione tra struttura e funzione 161

8.3 La cinetica enzimatica 162

- La cinetica enzimatica e il modello di Michaelis-Menten 162
 Il numero di turnover e l'efficienza catalitica di un enzima 165

8.4 La cinetica delle reazioni a due substrati 167

8.5 L'inibizione enzimatica 169

- L'inibizione reversibile 169
 L'inibizione irreversibile 172
 Gli inibitori enzimatici impiegati come farmaci 172

8.6 La regolazione dell'attività enzimatica 174

- La modificazione covalente 174
 Cooperatività e allosterismo 174
 Altri tipi di regolazione enzimatica per il controllo delle vie metaboliche 175

8.7 Applicazioni cliniche degli enzimi 177

8.8 Cofattori, coenzimi e co-substrati 179

Gli ioni metallici 179

I coenzimi e le vitamine idrosolubili 180

8.9 Ribozimi 187

Appendice A: derivazione della legge di Michaelis-Menten 187

ASPETTI CLINICI

Attività idrolitica dell'asparaginasi e leucemia 189

Una mutazione nel sito di legame per un coenzima provoca una condizione patologica 189

Un caso di gotta dimostra che il meccanismo d'azione degli enzimi comprende due fasi 189

Effetto fisiologico della variazione dei valori della K_M di un enzima 190

Isoenzimi dell'alcol deidrogenasi con valori differenti di pH ottimale 191

Funghi e metabolismo dell'alcol 191

Prodotti naturali come inibitori enzimatici 191

Inibitori per il SARS-CoV-2 192

Capitolo 9

Metabolismo dei carboidrati (I): digestione e assorbimento, glicolisi e ciclo dell'acido citrico 193

9.1 Digestione e assorbimento dei carboidrati 194

Sistemi di trasporto dei monosaccaridi 197

9.2 La glicolisi 198

Fonti e ingresso del glucosio nelle cellule 200

Le reazioni della glicolisi 203

Il bilancio energetico della glicolisi 208

Regolazione della glicolisi 210

La piruvato chinasi 217

9.3 Fonti metaboliche e destini del piruvato 219

Ossidazione del piruvato: il complesso della piruvato deidrogenasi 220

9.4 Il ciclo dell'acido citrico 223

Le reazioni del ciclo 226

Gli aspetti energetici e stechiometrici 229

Il ciclo dell'acido citrico è una via anfibolica 230

Le reazioni anaplerotiche 231

La regolazione del ciclo 232

ASPETTI CLINICI

Deficit di disaccaridasi 234

Esochinasi II e cancro 234

Gliceraleide 3-fosfato deidrogenasi (GAPDH) e iperglicemia 235

Avvelenamento da arsenico 235

6-Fosfofrutto-2-chinasi/fruttosio-2,6-bisfosfatasi e cancro 236

TIGAR e cancro 236

Acidosi lattica 237

Anemia emolitica da deficit di piruvato chinasi 237

Piruvato chinasi M2 e cancro 238

Deficit di piruvato deidrogenasi 239

Capitolo 10

Catena di trasporto degli elettroni, fosforilazione ossidativa e altri sistemi che consumano ossigeno 241

10.1 Struttura e proprietà dei mitocondri 241

La membrana mitocondriale interna e quella esterna hanno differenti composizione e funzione 242

10.2 I componenti della catena di trasporto degli elettroni 244

I trasportatori di elettroni 249

L'organizzazione della catena di trasporto degli elettroni 256

Gli inibitori della catena di trasporto degli elettroni 258

10.3 La fosforilazione ossidativa 258

I meccanismi della fosforilazione ossidativa 259

La sintesi dell'ATP 261

Regolazione della fosforilazione ossidativa 264

10.4 Sistemi di trasporto dal citosol al mitocondrio e altre funzioni mitocondriali 268

Trasporto del calcio 269

I mitocondri nella termogenesi, nella sintesi degli steroidi e nell'apoptosi 269

10.5 Altri sistemi che consumano ossigeno e meccanismi di protezione verso la tossicità dell'ossigeno 273

Xantina ossidasi 273

L-/D-amminoacido ossidasi 274

NADPH ossidasi e infiammazione respiratoria 274

Meccanismi di protezione verso la tossicità dell'ossigeno 275

ASPETTI CLINICI

Avvelenamento da cianuro 277

Miopatie mitocondriali da mutazioni nei geni mitocondriali per i tRNA 277

Intolleranza all'esercizio fisico in pazienti con mutazioni nel citocromo b 278

NADPH ossidasi (NOX) nello stato di salute e in malattia 278

Danno miocardico da ripercussione 279

Complesso I mitocondriale e malattie cardiovascolari 280

Capitolo 11

Metabolismo dei carboidrati (II): gluconeogenesi, sintesi e catabolismo del glicogeno, vie metaboliche alternative 281

11.1 La gluconeogenesi 282

Il ruolo metabolico 283

I precursori della gluconeogenesi e le reazioni 284

La regolazione della gluconeogenesi 288

11.2 Metabolismo del glicogeno 291

Il catabolismo del glicogeno (glicogenolisi) 294

La sintesi del glicogeno (glicogenesi) 296

La regolazione del metabolismo del glicogeno 300

Il metabolismo del glicogeno è controllato da effettori 304

La sintesi e la degradazione del glicogeno sono controllate da un sistema ormonale e nervoso 305

11.3 La via dei pentosi fosfato 308

Fasi e reazioni della via dei pentosi fosfato 308

La regolazione della via dei pentosi fosfato 312

I possibili utilizzi del NADPH 314

Fagocitosi e via dei pentosi fosfato 314

11.4 Vie alternative del metabolismo del glucosio e interconversione degli esosi 315

Il metabolismo del fruttosio e del sorbitolo 317

Il metabolismo del galattosio 318

Il metabolismo del mannosio 319

La via dell'acido glucuronico 319

La formazione degli amminozuccheri 321

ASPETTI CLINICI

Ipoglicemia e neonati prematuri 323

Ipoglicemia e intossicazione da alcol 323

Patologie da accumulo di glicogeno 324

Il deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi 325

Sindrome di Wernicke-Korsakoff (OMIM 277730): anomalie associate all'attività della transchetolasi 326

Fruttosuria essenziale (OMIM 229800) e intolleranza al fruttosio (OMIM 229600): carenza di fruttochinasi e di fruttosio 1-fosfato aldolasi 326

Galattosemia: incapacità di trasformare il galattosio in glucosio 327

Pentosuria (OMIM 260800): deficit di xilitolo deidrogenasi; L-xilulosio reductasi 327

L'acido glucuronico: significato fisiologico 327

Capitolo 12

Metabolismo dei lipidi (I): digestione e assorbimento, sintesi, deposito e utilizzazione degli acidi grassi e dei triacilgliceroli 329

12.1 Digestione e assorbimento dei lipidi 329

I lipidi vengono digeriti dalle lipasi gastriche e pancreatiche 330

Formazione di micelle 332

Assorbimento dei lipidi a livello della mucosa intestinale e formazione dei chilomicroni 334

12.2 Metabolismo degli acidi biliari 334

12.3 Biosintesi degli acidi grassi 336

Le fonti di acetyl-CoA e NADPH per la sintesi degli acidi grassi 336

La formazione di malonil-CoA 338

L'acido grasso sintasi e sue attività 338

Stechiometria della sintesi del palmitato 340

L'acido grasso sintasi può produrre acidi grassi diversi dal palmitato 340

La regolazione della sintesi degli acidi grassi 341

Reazioni di allungamento microsomiali e mitocondriali 342

Reazioni di desaturazione 344

Formazione e modificazione degli acidi grassi polinsaturi 344

Reazioni di idrossilazione 345

Reazioni di riduzione degli acil-CoA ad alcoli grassi 345

12.4 Deposito di acidi grassi sotto forma di triacilgliceroli 346

Vie di sintesi dei triacilgliceroli 346

La gliceroneogenesi 347

La mobilitazione dei triacilgliceroli 347

12.5 Catabolismo degli acidi grassi 349

L'attivazione degli acidi grassi 349

La funzione della carnitina 350

La β -ossidazione 351

La resa energetica della β -ossidazione 352

Confronto tra la biosintesi e la β -ossidazione del palmitato 352

La β -ossidazione perossisomiale 353

La β -ossidazione degli acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio 353

L'ossidazione degli acidi grassi mono- e polinsaturi 354

L' α -ossidazione 354

L' ω -ossidazione 356

12.6 Metabolismo dei corpi chetonici 357

La biosintesi dei corpi chetonici 357

L'utilizzazione dei corpi chetonici 358

12.7 La regolazione del metabolismo dei lipidi 358

La regolazione nello stato di alimentazione 358

La regolazione nello stato di digiuno 359

La regolazione dell'ossidazione degli acidi grassi 360

Gli acidi grassi come molecole di regolazione 360

ASPETTI CLINICI

Ruolo chiave del metabolismo degli acidi grassi nel diabete di Tipo 2: un tributo a J. Denis McGarry 361

Ciclo acidi grassi/triacilgliceroli 362

Deficit genetici del trasporto della carnitina (OMIM 212140) e della carnitina palmitoiltransferasi (OMIM 600650) 363

Deficit genetici delle acil-CoA deidrogenasi 364

Malattia di Refsum (OMIM 266500) 364

I corpi chetonici come carburante: la dieta di Atkins 365

Gli acidi grassi come molecole di regolazione 366

Capitolo 13

Metabolismo dei lipidi (II): vie metaboliche di lipidi particolari 367

13.1 Biosintesi dei glicerofosfolipidi 367

La distribuzione asimmetrica degli acidi grassi nei fosfolipidi è dovuta a reazioni di rimodellamento 370

Il diidrossiacetone fosfato è il precursore dei plasmalogeni 371

13.2 Sfingolipidi 372

Biosintesi degli sfingolipidi 372

La sfingomielina 374

I glicosfingolipidi 374

Le sfingolipidosi sono malattie da accumulo lisosomiale 376

13.3 Colesterolo 378

Il colesterolo è sintetizzato in 4 grandi tappe a partire dall'acetyl-CoA 378

Destini metabolici delle unità isopreniche e del colesterolo 381

Regolazione della sintesi di colesterolo 383

13.4 Prostaglandine e trombossani 384

La sintesi delle prostaglandine e dei trombossani coinvolge una ciclossigenasi 384

Le prostaglandine mostrano molti effetti fisiologici 387

13.5 Leucotrieni 388

Gli acidi monoidroperossieicosatetraenoici sono prodotti della lipossigenasi 388

ASPETTI CLINICI

Sindrome da stress respiratorio (RDS) 392

Trattamento dell'ipercolesterolemia 392

Diagnosi della malattia di Gaucher in un adulto 393

Capitolo 14

Metabolismo dei lipidi (III): lipoproteine plasmatiche 395

14.1 Struttura e composizione delle lipoproteine 395

14.2 Principali enzimi e proteine coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine 397

La lipoprotein lipasi (LpL) 397

La lipasi epatica (HL) 399

- La lipasi endoteliale (EL) 399
- La lecitina-colesterolo aciltransferasi (LCAT) 399
- L'acil-CoA: colesterolo aciltransferasi (ACAT) 399
- La proteina di trasferimento dell'estere del colesterolo (CETP) 399

14.3 Chilomicroni 400

14.4 VLDL e trasformazione in LDL 402

14.5 Uptake delle LDL: i recettori delle lipoproteine 402

14.6 HDL 405

14.7 Mantenimento dell'omeostasi del colesterolo 407

ASPETTI CLINICI

- Iperlipoproteinemie o iperlipidemie 409
- Ipercolesterolemia 410
- Ipolipoproteinemie 411
- Aterosclerosi 411
- Ruolo dell'apolipoproteina E nella salute e nelle malattie 413

Capitolo 15

Metabolismo degli amminoacidi e dell'eme 415

15.1 Digestione e assorbimento delle proteine 417

- Enzimi coinvolti 417
- Trasportatori degli amminoacidi liberi, dei dipeptidi e dei tripeptidi 420

15.2 Trasporto dell'azoto al fegato e rene 421

15.3 Le reazioni generali a carico degli amminoacidi 423

- La deaminazione ossidativa e non-ossidativa 423
- La deidrogenazione del glutammato (glutammato deidrogenasi) 424
- La transamminazione 424

15.4 Il ciclo dell'urea 428

- Le reazioni e gli enzimi 429
- La regolazione 430
- Disordini metabolici a carico della sintesi di urea 430

15.5 Sintesi degli amminoacidi non essenziali 431

15.6 Degradazione degli amminoacidi 433

- Amminoacidi non essenziali 433
- Amminoacidi essenziali 434
- Amminoacidi a catena ramificata 441

15.7 Importanti metaboliti derivati dagli amminoacidi 443

- Metaboliti costituiti da più di un amminoacido 450
- Il glutatione 451

15.8 Biosintesi dell'eme 453

- Le reazioni e gli enzimi 453
- La regolazione 458

15.9 Il catabolismo dell'eme 459

- Le reazioni, gli enzimi e la regolazione 459
- Bilirubina non coniugata e bilirubina coniugata 460

ASPETTI CLINICI

- Selenoproteine 463
- Fenilchetonuria 463
- Alcaptonuria (OMIM 203500) 464
- Omocisteinemia e omocisteinuria 464
- Malattia delle urine a sciroppo d'acero (OMIM 248600) e altre malattie delle vie degradative degli amminoacidi a catena ramificata 465

- Malattia di Parkinson 466
- Tetraidrobiopterina 467
- Albinismo (OMIM 203100) 467
- Ruolo citoprotettivo dell'eme ossigenasi 468

Capitolo 16

Metabolismo dei nucleotidi purinici e pirimidinici 469

16.1 Funzioni metaboliche dei nucleotidi 470

- La distribuzione dei nucleotidi varia a seconda del tipo di cellula 470

16.2 5-Fosforibosil-1-pirofosfato e glutammina nella sintesi *ex novo* dei nucleotidi 471

- 5-Fosforibosil-1-pirofosfato 471
- Glutammina 471

16.3 Sintesi dei nucleotidi purinici 472

- Formazione di IMP 472
- IMP è il precursore comune di AMP e GMP 474
- La sintesi dei nucleotidi purinici è finemente regolata 474
- Salvataggio delle basi puriniche e dei relativi nucleosidi per riformare i nucleotidi 477
- I nucleotidi purinici sono interconvertiti per bilanciare i livelli cellulari dei nucleotidi adenilici e guanilici 478

16.4 Il GTP è il precursore della tetraidrobiopterina 478

16.5 L'acido urico è il prodotto finale del catabolismo delle purine nell'uomo 479

16.6 Il ciclo dei nucleotidi purinici 481

16.7 Sintesi dei nucleotidi pirimidinici 482

- La sintesi dei nucleotidi pirimidinici è regolata a livello della carbamil fosfato sintetasi II 485
- Recupero delle basi pirimidiniche per riformare i nucleotidi 485
- Interconversioni delle pirimidine: deossiribonucleosidi e deossiribonucleotidi pirimidinici 485

16.8 Catabolismo dei nucleotidi pirimidinici 486

16.9 Formazione dei deossiribonucleotidi 488

- La sintesi del deossitimidilato richiede N^5, N^{10} -metilen- H_4 folato 489

16.10 Nucleoside e nucleotide chinasi 491

16.11 Enzimi che metabolizzano i nucleotidi in funzione del ciclo cellulare 491

16.12 Agenti chemioterapici che interferiscono con il metabolismo dei nucleotidi purinici e pirimidinici 492

- Inibitori del metabolismo dei nucleotidi purinici e pirimidinici 492
- Basi biochimiche delle risposte agli agenti chemioterapici 496

ASPETTI CLINICI

- Mutazioni che comportano la perdita di funzione della fosforibosilpirofosfato sintetasi 1 (PRPS1): sindrome di Arts (OMIM 301835) 497
- Gotta 497
- Sindrome di Lesch-Nyhan 499
- Malattie da immunodeficienza associate a difetti della degradazione dei nucleosidi purinici 500
- Aciduria orotica ereditaria 501
- Nuovi derivati piridinici e pirimidinici contro le malattie 501
- L'acido urico nelle malattie cardiovascolari 502

Capitolo 17

Il controllo trascrizionale del metabolismo 503**17.1 HIF, il Fattore Inducibile dall'Ipossia (*hypoxia inducible factor*): struttura, funzione e ruolo nel metabolismo 503**

- La famiglia HIF dei fattori trascrizionali 504
- Modifiche post-sintetiche di HIF α 505
- Geni bersaglio di HIF 507

17.2 Il controllo trascrizionale del metabolismo glucidico 509

- Regolazione trascrizionale del metabolismo glucidico 509
- Metaboliti del glucosio come importanti regolatori dell'espressione genica 515

17.3 Il controllo trascrizionale del metabolismo lipidico 515

- Il controllo trascrizionale del metabolismo degli acidi grassi e del colesterolo 515

17.4 Il controllo trascrizionale del metabolismo degli amminoacidi 519

- La risposta trascrizionale a una carenza di amminoacidi 519
- La risposta trascrizionale alla disponibilità di amminoacidi 521
- Regolazione trascrizionale del ciclo dell'urea 522

17.5 Intermedi metabolici, modifiche della cromatina e controllo epigenetico della trascrizione 523

- L'acetil-CoA e la regolazione dell'acetilazione delle proteine 524
- Il NAD⁺ e la regolazione da deacetilazione sirtuina-dipendente 526
- La metionina e la regolazione della metilazione del DNA e delle proteine 526
- L' α -chetoglutarato e la regolazione della demetilazione 527

ASPETTI CLINICI

- Belzutifan, HIF e malattia di Von Hippel-Lindau (VHL)* 528
- ChREBP: un possibile biomarker tumorale* 528
- Il potenziale terapeutico dell'FGF21* 529
- Il fattore trascrizionale KLF14 e la sindrome metabolica* 529
- Il fattore di trascrizione NRF3 e l'omeostasi lipidica* 530

Capitolo 18

Correlazioni metaboliche 533**18.1 Il ciclo digiuno-alimentazione 534**

- Fase di buona alimentazione 534
- Fase iniziale del digiuno 536
- Fase di digiuno prolungato 536
- Fase iniziale di rialimentazione 539
- Importanti interazioni metaboliche tra organi 539
- Richieste, riserve energetiche e omeostasi calorica 542
- Le cinque fasi dell'omeostasi del glucosio 543

18.2 Cambiamenti metabolici epatici nel passaggio da buona alimentazione a digiuno prolungato 544

- La disponibilità di substrati controlla molti processi metabolici 544
- Effettori allosterici regolano l'attività di enzimi chiave 545
- Modificazioni covalenti regolano enzimi chiave 547
- I cambiamenti nei livelli degli enzimi chiave sono un meccanismo di adattamento a lungo termine 552

18.3 Correlazioni metaboliche di tessuti in diversi stati nutrizionali e ormonali 556

- Obesità 557
- Dieta e peso corporeo 558

- Diabete mellito di Tipo 1 560
- Diabete mellito di Tipo 2 561
- Cancro 562
- Esercizio aerobico e anaerobico 563
- Gravidanza 564
- Allattamento 565
- Stress e lesioni 566
- Malattie epatiche 567
- Malattie renali 568
- Alcol 569
- Equilibrio acido-base 570

ASPETTI CLINICI

- Colon* 572
- Coma iperglicemico e iperosmolare* 573
- Iperglicemia e glicazione delle proteine* 573
- Diabete mellito di Tipo 1* 574
- Diabete mellito di Tipo 2* 575
- Ipoglicemia e diabete* 576
- Cachessia neoplastica* 577

PARTE III

FONDAMENTI DELLA BIOSEGNALAZIONE E ORMONI

Capitolo 19

Membrane biologiche: struttura, funzione e trasporto dei soluti 579**19.1 Composizione chimica e struttura delle membrane 579**

- I componenti lipidici 579
- I componenti proteici 587
- I componenti glucidici 591

19.2 Micelle, doppi strati lipidici e liposomi 592

- Doppi strati lipidici artificiali e liposomi 592
- Modello a mosaico fluido delle membrane biologiche 593
- I lipidi e le proteine diffondono nella membrana 593
- Nelle membrane sono presenti microdomini formati da complessi di lipidi e proteine 595

19.3 Trasporto di soluti 596

- Diffusione semplice 596
- Diffusione facilitata e trasporto attivo 597

19.4 Canali e pori di membrana 599

- Porine 599
- Canali selettivi e regolati 600
- Termodinamica dei sistemi di trasporto di membrana 604

19.5 Trasporto con vettori nei mammiferi 605

- Trasportatori dipendenti dal potenziale elettrochimico 606
- Trasporto attivo primario 609

19.6 Tossine che formano pori e ionofori 613**ASPETTI CLINICI**

- Liposomi come vettori di farmaci, proteine e acidi nucleici* 615
- Anomalie della fluidità della membrana cellulare in stati patologici* 615
- Il rene dei mammiferi e le acquaporine* 616
- Patologie correlate alla mancanza di sistemi di trasporto* 617
- La fibrosi cistica e il canale dei cloruri* 617
- Patologie che coinvolgono la superfamiglia dei trasportatori ABC* 618

Capitolo 20

Biosegnalazione 619

20.1 Modalità di segnalazione tra cellule 619

- I due meccanismi fondamentali di segnalazione tra cellule 619
- Natura chimica delle molecole segnale secrete 622
- Ligandi, recettori e interazioni recettore-ligando 623
- Interazione ligando-recettore ed eventi di segnalazione a valle 624

20.2 Recettori delle molecole secrete 625

- Classi di recettori 625

20.3 I recettori intracellulari per molecole lipofile 626

- Down-regolazione del recettore degli steroidi a opera del ligando 629
- Effetti non genomici degli steroidi 629

20.4 Trasduzione intracellulare del segnale mediata da recettori di superficie 630

- Aspetti comuni nella segnalazione dei recettori di superficie 630
- La fosforilazione delle proteine nella trasduzione del segnale 631
- Proteine regolatrici leganti il GTP nella trasduzione del segnale 632
- Interazioni nelle cascate di segnalazione mediate dai recettori 632
- Terminazione della trasduzione del segnale mediata da recettori di superficie 632

20.5 Recettori costituiti da canali ionici controllati da ligando 634

- Recettori che funzionano da canali ionici 635
- Terminazione della segnalazione mediata da recettori costituiti da canali ionici 635
- Canali ionici controllati da ligandi intracellulari 636

20.6 Trasduzione del segnale mediata dal calcio 636

- Regolazione della concentrazione citosolica di Ca^{2+} 636
- Calcio come secondo messaggero 638

20.7 Recettori accoppiati a proteine G 639

- Ruoli fisiologici e ligandi extracellulari 639
- Struttura dei recettori accoppiati a proteine G 639
- Le proteine G eterotrimeriche 641
- Il ciclo delle proteine G 641
- Terminazione della segnalazione mediata dai recettori accoppiati a proteine G 642

20.8 Trasduzione del segnale mediata dal cAMP 643

- Regolazione della sintesi e della degradazione del cAMP 643
- Meccanismi di segnalazione intracellulare mediati dal cAMP 644

20.9 Trasduzione del segnale mediata da fosfolipidi 646

- Regolazione del metabolismo fosfolipidico come componente delle vie di segnalazione intracellulari 646
- Regolazione della fosfolipasi C e della fosfolipasi D 646
- Protein chinasi C 646
- Fosfatidilinositolo 3-chinasi e protein chinasi B 647

20.10 Recettori con attività enzimatica 647

- Ruoli fisiologici e ligandi extracellulari 647
- Recettori con attività tirosin chinasi (RTK) 648
- Recettori con attività serina/treonina chinasi 650

20.11 Recettori per le citochine 651

- Recettori per le citochine: struttura e funzione 651

20.12 Trasduzione del segnale mediata dal cGMP 653

- Regolazione della sintesi e della degradazione del cGMP 653
- Meccanismi di segnalazione intracellulare mediati dal cGMP 653

20.13 Reti di trasduzione del segnale 653

ASPETTI CLINICI

- Recettori tirosin chinasi ErbB/HER come bersagli della chemioterapia antitumorale 655*
- Antagonisti endogeni dei recettori dell'interleuchina-1 come terapia contro le patologie di natura infiammatoria 655*
- Effetti delle tossine batteriche sulle proteine G eterotrimeriche 656*
- Mutazioni delle proteine G nei tumori della ghiandola pituitaria e nelle patologie endocrine 657*
- La via NO/cGMP come bersaglio terapeutico nelle patologie cardiovascolari e nella disfunzione erettile 657*

Capitolo 21

Biochimica degli ormoni 659

21.1 Gli ormoni e il sistema di cascata ormonale 660

- I sistemi di cascate ormonali amplificano specifici segnali 660

21.2 Ormoni polipeptidici, sintesi e meccanismo di azione 662

- Principali ormoni polipeptidici e loro azione 662
- Biosintesi degli ormoni polipeptidici 665
- Segnalazione mediata da ormoni proteici 666
- Internalizzazione dei recettori 667
- Inattivazione e degradazione di ormoni proteici 669

21.3 Ormoni polipeptidici del sistema ipotalamico-ipofisario 671

- Ormoni dell'ipofisi anteriore 672
- Ormoni dell'ipofisi posteriore: ossitocina e vasopressina 674

21.4 Il pancreas endocrino: insulina e glucagone 675

- Insulina: trasduzione del segnale ed effetti fisiologici 675
- Glucagone: sintesi ed effetti biologici 678

21.5 Ormoni derivati da amminoacidi 679

- Le catecolammine 679
- Ormoni tiroidei 682
- Melatonina 684

21.6 Ormoni steroidei 685

- Strutture e funzioni degli ormoni steroidei 685
- Biosintesi degli ormoni steroidei 687
- Regolazione della sintesi degli ormoni steroidei 691
- Trasporto degli ormoni steroidei: proteine plasmatiche di legame 691
- Metabolismo degli ormoni steroidei 693
- Recettori degli ormoni steroidei 694
- Cortisolo, un esempio di glucocorticoide 694
- Aldosterone, un mineralcorticoide 696
- Il ciclo ovarico è controllato dalla secrezione pulsatile e ciclica dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) 698
- Controllo ormonale della fertilità nel maschio 702

21.7 Eicosanoidi 702

- Principali azioni biologiche e tessuti bersaglio 702
- Prostaglandine e percezione del dolore 705
- Prostaglandine nella riproduzione 706

21.8 Ormoni e omeostasi energetica 706

ASPETTI CLINICI

- Pubertà precoce 709*

Contraccezione orale 709
Sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi 710
La mutazione del recettore dei mineralcorticoidi genera ipertensione e tossiemia in gravidanza 710

PARTE IV

FONDAMENTI DI BIOCHIMICA DELLA NUTRIZIONE

Capitolo 22

Macronutrienti e vie biochimiche dei sensori nutrizionali: effetti metabolici e implicazioni sulla salute 713

- 22.1 Alimentazione e nutrizione** 713
- 22.2 Nutrienti e loro funzioni** 714
 - Energia dei macronutrienti 715
- 22.3 Fabbisogni di nutrienti (LARN)** 715
 - Precisazioni qualitative dei LARN 716
- 22.4 Classi di macronutrienti** 717
 - Glucidi 717
 - Lipidi 720
 - Proteine 723
- 22.5 Stato di nutrizione** 728
 - La composizione corporea 729
 - L'indice di massa corporea 731
 - Il bilancio energetico (omeostasi energetica) 732
- 22.6 Regolazione del bilancio energetico** 734
 - Bilancio energetico e controllo dell'appetito 735
 - Adipocitochine, sensori dello stato degli adipociti 735
- 22.7 Regolazione nutrizionale del metabolismo** 736
 - Ruolo di sensori nutrizionali 736
- 22.8 Il bilancio dei macronutrienti regola il metabolismo e lo stato di salute dell'uomo** 737
 - Bilancio dei carboidrati 737
 - Bilancio dei lipidi 739
 - Bilancio delle proteine 741
- 22.9 Vie dei sensori nutrizionali e stato di salute** 743
 - Funzioni principali dei sensori nutrizionali 744
 - Modulazione delle vie dei sensori nutrizionali 744
- 22.10 Restrizione calorica, restrizione proteica e invecchiamento: modulazione delle vie dei sensori nutrizionali** 745

ASPETTI CLINICI

Diete vegane/vegetariane e fabbisogno proteico-calorico nei bambini 748
Assunzione di proteine con la dieta e malattie renali 748
Come fornire un adeguato apporto di proteine e calorie ai pazienti ospedalizzati 749
Nutrizione per l'allenamento: meccanismi di adattamento 750
Confronto tra alimentazione ipercalorica e iperlipidica nei diabetici 752
Acidi grassi polinsaturi e fattori di rischio per le malattie cardiache 752
Adattamento metabolico: relazione tra assunzione di carboidrati e livelli plasmatici di triacilgliceroli 753

Capitolo 23

Micronutrienti: vitamine, minerali e aspetti biochimico-nutrizionali

755

23.1 Vitamine 755

Metabolismo 758
 Carenza 760
 Vitamine liposolubili 761
 Vitamine idrosolubili 772
 Vitamine idrosolubili coinvolte nel sistema emopoietico 783
 Altre vitamine idrosolubili 789

23.2 Sali minerali 794

Macrominerali 794
 Minerali in traccia 797

ASPETTI CLINICI

Considerazioni sulle necessità di vitamine nell'atleta 803
Osteodistrofia renale 805
Considerazioni nutrizionali nel neonato 806
Farmaci anticonvulsivanti e fabbisogno vitaminico 806
Considerazioni nutrizionali negli alcolisti 807
Polimorfismi genetici e fabbisogno di acido folico 808
Fabbisogni nutrizionali nell'anziano 808
Dieta e osteoporosi 809

PARTE V

FONDAMENTI DI BIOCHIMICA SISTEMATICA UMANA

Capitolo 24

Metabolismo del fegato

811

24.1 Funzioni del fegato e organizzazione cellulare 811

Funzioni del fegato 811
 Organizzazione cellulare 812

24.2 Regolazione dei livelli ematici dei metaboliti 815

24.3 Metabolismo glucidico 816

Glicolisi e sintesi del glicogeno 816
 Glicogenolisi e gluconeogenesi 819

24.4 Metabolismo lipidico 819

Ossidazione degli acidi grassi 820
 Chetogenesi 821
 Lipogenesi 822
 La lipofagia nel metabolismo lipidico epatico 822
 Sintesi delle lipoproteine 823
 Steatosi 823
 Sintesi e funzioni degli acidi biliari 824

24.5 Pigmenti biliari e circolo entero-epatico 825

24.6 Metabolismo proteico 826

Sintesi delle proteine plasmatiche 828

24.7 Reazioni di detossificazione 829

Proprietà e funzioni dei citocromi P450 830
 Nomenclatura e isoforme dei citocromi P450 830
 Substrati e funzioni fisiologiche 831
 Ossidazione dei composti esogeni lipofili 832

24.8 Metabolismo dell'etanolo 834

Assorbimento 834
 Metabolismo 834
 Fattori che influenzano il metabolismo dell'etanolo 835
 Gli enzimi del metabolismo dell'etanolo 836

Metabolismo non ossidativo dell'etanolo 839
 Effetti tossici del metabolismo dell'etanolo 839
 Tossicità dell'acetaldeide 839
 Stress ossidativo nella patologia epatica alcolica 840

24.9 Relazioni metaboliche tra fegato e altri tessuti 841

ASPETTI CLINICI

Steatosi epatica e adipochine 842
Vitamina A e fegato 843
Le interazioni tra farmaci mediate da CYP2B6 844
Ruolo della mitofagia e dei livelli di colesterolo nella epatotossicità indotta da acetaminofene 844
Interazione tra alcol e farmaci 845
Binge drinking e alcolismo tra i giovani 845

Capitolo 25

Metabolismo del tessuto adiposo 847

25.1 Funzioni e organizzazione cellulare del tessuto adiposo bianco e del tessuto adiposo bruno 847

Composizione biochimica dell'adipocita 847

25.2 Metabolismo lipidico 848

Lipogenesi 849
 Lipolisi 851

25.3 Termogenesi 854

25.4 Il tessuto adiposo come organo secretore 856

Leptina 857
 Adiponectina 858
 Resistina 860
 Visfatina 860
 Inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) 860
 Citochine pro-infiammatorie ruolo infiammatorio del tessuto adiposo 860

25.5 Relazioni metaboliche tra adipociti e altri tessuti 861

ASPETTI CLINICI

COVID-19 e tessuto adiposo 864
Il ruolo del tessuto adiposo nelle malattie cardiovascolari 865
Tessuto adiposo: autofagia e implicazioni sulla salute 865

Capitolo 26

Metabolismo del tessuto muscolare 867

26.1 Funzioni e organizzazione strutturale del tessuto muscolare scheletrico 868

Organizzazione del sistema contrattile 869
 Basi molecolari della contrazione muscolare 869
 Meccanismo della contrazione del muscolo scheletrico 877
 Metabolismo del muscolo scheletrico 883

26.2 Il muscolo cardiaco (miocardio) 892

Organizzazione del sistema contrattile e del sarcomero 892
 Innescamento del processo contrattile 894
 Substrati energetici utilizzati dal muscolo cardiaco 895
 Effetti delle catecolamine sul muscolo cardiaco 896
 Modificazioni metaboliche nell'anossia e nella ischemia 897
 Il cuore come organo endocrino 897

26.3 Il muscolo liscio 899

Cellula muscolare liscia 900
 Accoppiamento eccitazione-contrazione 901

26.4 Relazioni metaboliche tra muscolo scheletrico e altri tessuti 902

ASPETTI CLINICI

Le distrofie muscolari 904
"Miastenia gravis": una malattia neuromuscolare 905
Alterazioni dei canali ionici voltaggio-dipendenti (canalopatie cardiache) 905
Diagnostica enzimatica dell'ischemia cardiaca 906
Utilizzo clinico del dosaggio dei peptidi natriuretici cardiaci 907

Capitolo 27

Metabolismo del tessuto nervoso 909

27.1 Funzioni e componenti cellulari del sistema nervoso 909

27.2 Metabolismo del tessuto nervoso 911

Molecole fondamentali 911
 Metabolismo glucidico 911
 Metabolismo lipidico 912
 Metabolismo degli amminoacidi 913
 Encefalopatie metaboliche 913

27.3 La trasmissione dell'impulso nervoso 914

Potenziale di riposo e potenziale d'azione 914
 La sinapsi 916
 Le 5 fasi della neurotrasmissione 917

27.4 Il tessuto nervoso e la percezione visiva: le basi biochimiche della visione 932

La cornea 933
 Il cristallino e la retina 933
 La trasduzione dello stimolo visivo 935
 La visione dei colori 942

27.5 Relazioni metaboliche tra sistema nervoso centrale e altri tessuti 943

ASPETTI CLINICI

Deficit del trasportatore del glucosio, GLUT1 o malattia di De Vito 945
La malattia di Niemann-Pick 945
Dieta chetogenica e patologie neurologiche 946
Misfolding proteico e patologie neurodegenerative 946
L'N-acetilspartato, l'N-acetilspartilglutammato e la malattia di Canavan 948

Capitolo 28

Metabolismo del tessuto osseo e ruolo del calcio 951

28.1 Organizzazione strutturale e funzione del tessuto osseo 951

La componente inorganica 952
 La componente cellulare 953
 Il rimodellamento osseo 954

28.2 Caratteristiche biologiche e funzionali del calcio 959

Trasporto degli ioni calcio nella cellula 961

28.3 Caratteristiche e proprietà generali dei tessuti dentali 963

28.4 Relazioni metaboliche fra tessuto osseo e altri organi 964

ASPETTI CLINICI

Morbo di Paget 966
Osteoporosi 966
La carie 967

Capitolo 29

Il sangue**29.1 Il plasma 971**

Gli elettroliti plasmatici 971

Le proteine plasmatiche 972

29.2 Le cellule del sangue 976Eritrociti e trasporto dell'O₂ 976

Le piastrine 980

I leucociti e la difesa da agenti estranei 984

29.3 Il controllo della pressione arteriosa sistemica 988

Meccanismi responsabili delle variazioni di volume ematico 988

Meccanismi di controllo della vasocostrizione e della vasodilatazione 989

29.4 Altre funzioni del sangue 990

Nutrizione 990

Escrezione 991

29.5 La linfa 991**ASPETTI CLINICI***Le leucemie* 993*La policitemia vera* 993*I linfomi* 993*Il mieloma multiplo* 994*Le emofilie* 994

Capitolo 30

I reni**30.1 Struttura e funzioni delle varie regioni del nefrone 996**

Il glomerulo 997

Tubulo contorto prossimale 998

Ansa di Henle 1000

Tubulo contorto distale 1000

Dotto collettore 1001

30.2 Riassorbimento dell'acqua e velocità di filtrazione glomerulare (VFG) 1002

Meccanismi di riassorbimento dell'acqua in porzioni diverse del nefrone e nel dotto collettore 1002

Velocità di filtrazione glomerulare (VFG) 1003

30.3 Riassorbimento di elettroliti: riassorbimento controllato di ioni calcio e fosfato 1005Riassorbimento controllato di ioni Ca²⁺ 1005

Riassorbimento controllato dei fosfati 1007

30.4 Riassorbimento del glucosio 1009**30.5 Riassorbimento degli amminoacidi 1010****30.6 Secrezione di protoni e regolazione del pH ematico 1011**

Sistema tampone del bicarbonato e reni 1012

Ruolo della glutammina 1014

Stati di acidosi ed alcalosi e loro compensazione 1015

30.7 Funzioni endocrine 1015

Renina 1015

Calcitriolo 1016

Eritropoietina 1016

30.8 Sistema renina-angiotensina: ruolo dei reni 1017**30.9 Interrelazioni metaboliche tra reni e altri organi 1019****ASPETTI CLINICI***Malattia renale cronica (CKD) e valutazione della funzionalità renale* 1022*Relazioni tra malattia renale cronica (CKD) e alterazioni in altri sistemi ed organi* 1022*L'alcalosi metabolica induce una diminuzione degli ioni calcio liberi nel sangue* 1023*I diuretici* 1023

PARTE VI

IL FLUSSO DELL'INFORMAZIONE GENETICA

Capitolo 31

DNA: struttura, replicazione, riparazione 1025**31.1 Acidi nucleici e informazione biologica 1025**

Il dogma centrale della biologia molecolare 1025

Il DNA può trasformare le cellule 1026

31.2 Componenti strutturali degli acidi nucleici: basi azotate, nucleosidi e nucleotidi 1026

Proprietà fisiche e chimiche di nucleosidi e nucleotidi 1027

Struttura e proprietà dei polinucleotidi 1029

Stabilità dello scheletro polinucleotidico 1030

31.3 Il codice genetico (I) 1030

Il DNA ha un'enorme capacità di immagazzinare informazioni 1030

Il codice genetico si basa su un alfabeto nucleotidico a quattro lettere 1030

I codoni dell'mRNA sono parole di tre lettere 1031

Punteggiatura 1032

31.4 Struttura del DNA 1032

DNA a doppia elica 1032

Denaturazione e rinaturazione 1035

Ibridazione 1037

31.5 Conformazioni del DNA a doppia elica 1038**31.6 Strutture non canoniche del DNA 1040**

DNA cruciforme 1041

DNA a tripla elica 1042

DNA a quattro filamenti 1043

31.7 Strutture di ordine superiore del DNA 1043

Il DNA genomico può essere lineare o circolare 1044

Il DNA ha una struttura a superelica 1044

Topoisomerasi 1046

Impacchettamento del DNA procariotico 1048

Organizzazione della cromatina negli eucarioti 1048

Nucleosomi e polinucleosomi 1048

Impacchettamento dei polinucleosomi in strutture di ordine superiore 1050

31.8 Replicazione del DNA 1051

I meccanismi fondamentali 1051

La replicazione nei procarioti 1055

La replicazione negli eucarioti 1062

31.9 Danni e mutazioni del DNA 1067

Mutazioni 1068

31.10 Riparazione del DNA 1069

Riparazione per escissione 1070

Riparazione diretta 1074

31.11 Le lesioni del DNA possono bloccare la replicazione 1076

Riparazione degli spazi vuoti nel filamento figlio 1076
Riparazione delle interruzioni 1076

ASPETTI CLINICI

Antibiotici antitumorali che modificano la forma del DNA 1078
Le topoisomerasi nel trattamento delle malattie 1079
Analoghi dei nucleosidi e resistenza ai farmaci nella terapia dell'HIV 1080
Analoghi delle basi tiopurinici come farmaci 1081
La medicina personalizzata 1081

Capitolo 32

RNA: strutture, trascrizione, mutazione **1083**

32.1 Le strutture dell'RNA 1083

La struttura primaria dell'RNA 1083
La struttura secondaria dell'RNA 1085
La struttura terziaria dell'RNA 1085

32.2 Tipi di RNA 1086

RNA transfer (tRNA) 1086
RNA ribosomiale (rRNA) 1087
RNA messaggero (mRNA) 1087

32.3 Il meccanismo della trascrizione 1089

La trascrizione è il processo di sintesi dell'RNA 1089
La sequenza deossiribonucleotidica del DNA guida la sintesi di RNA 1090
L'RNA polimerasi catalizza il processo di trascrizione 1091

32.4 La trascrizione nei procarioti 1092

Riconoscimento del promotore 1092
Inizio della sintesi 1094
Allungamento 1094
Terminazione 1095

32.5 La trascrizione negli eucarioti 1095

Natura della cromatina attiva 1096
Trascrizione ad opera dell'RNA polimerasi II 1097
Trascrizione ad opera dell'RNA polimerasi I 1098
Trascrizione ad opera dell'RNA polimerasi III 1099

32.6 La maturazione degli RNA 1101

Modifiche dell'RNA transfer 1101
La maturazione dell'RNA ribosomiale 1102
La maturazione dell'RNA messaggero 1102
Capping 1104
Rimozione degli introni dal pre-mRNA 1104
Poliadenilazione 1105
Lo splicing alternativo del pre-mRNA 1106

32.7 Interferenza dell'RNA (RNA interference) 1107

32.8 Nucleasi e turnover dell'RNA 1109

32.9 L'RNA catalitico: i ribozimi 1110

Gli RNA possono legare altre molecole 1112

ASPETTI CLINICI

Resistenza stafilococcica all'eritromicina 1112
Antibiotici e tossine che hanno come bersaglio l'RNA polimerasi 1113
Sindrome dell'X fragile: metilazione del DNA e granuli di RNA 1113

Coinvolgimento di fattori trascrizionali nella cancerogenesi 1114
Talassemia dovuta a difetti nella sintesi dell'RNA messaggero 1115

Autoimmunità nelle malattie del tessuto connettivo 1116
Enzimi di editing degli acidi nucleici: due esempi 1116
Coinvolgimento dei microRNA nell'oncogenesi 1117

Capitolo 33

Proteine: traduzione, modificazioni post-traduzionali, degradazione **1119**

33.1 Il codice genetico (II) 1120

Proprietà del codice genetico 1122

33.2 Il macchinario biosintetico 1123

L'RNA messaggero 1123
L'RNA transfer 1124
L'RNA ribosomiale e i ribosomi 1124

33.3 La sintesi proteica (traduzione) 1126

Le aminoacil-tRNA sintetasi e la reazione di attivazione degli aminoacidi 1127
Inizio della traduzione 1128
Processo di allungamento 1131
Completamento della traduzione (terminazione) 1135
Spesa energetica della biosintesi proteica 1137
La biosintesi proteica nei mitocondri 1137
Regolazione della traduzione 1137
Inibitori della traduzione 1140

33.4 Modificazioni post-traduzionali delle proteine 1142

Il processo di "folding" nelle cellule 1142
Maturazione delle proteine destinate all'esportazione o alle membrane della via secretoria 1143
La glicosilazione delle proteine 1145
La selezione delle proteine nella via secretoria 1149
Proprietà delle proteine che possono entrare nel nucleo e uscirne 1152
Proteine con più di una localizzazione cellulare 1152
Maturazione proteolitica delle proteine secretorie 1153
Altre modificazioni post-traduzionali delle proteine 1153

33.5 Degradazione delle proteine 1157

Degradazione intracellulare: il proteasoma 1157
Proteolisi lisosomiale e autofagia 1159
Caspasi e calpaine 1160

ASPETTI CLINICI

Le mutazioni che colpiscono rRNA e tRNA mitocondriali causano sordità indotta da antibiotici 1161
Terapia enzimatica sostitutiva nelle malattie da accumulo lisosomiale 1161
Anomalie del sistema di importazione proteica mitocondriale e patologie correlate 1162
Assenza di modificazioni post-traduzionali: il deficit multiplo di solfatasi 1163
Le alterazioni del sistema ubiquitina-proteasoma 1163

Indice analitico

Bibliografia

PROTEINE: STRUTTURE, FUNZIONI, IMPORTANZA BIOMEDICA

Le proteine (dal greco πρωτεῖνες, primario) sono le macromolecole più versatili dei sistemi viventi e svolgono funzioni cruciali in tutti i processi biologici. Dal punto di vista chimico le proteine sono polimeri lineari costituiti dalla combinazione di 20 unità monomeriche chiamate amminoacidi, le cui catene laterali rappresentano una vasta gamma di gruppi chimici funzionali come alcoli, tioli, tioeteri, acidi carbossilici, carbossamidi e una varietà di gruppi basici come gruppi amminici, imidazolici e guanidinici. L'ordine con cui gli amminoacidi si dispongono nel formare il polipeptide è definito dalla sequenza dei codoni del gene codificante. La successione, o sequenza, degli amminoacidi, rappresenta la struttura primaria della proteina e ne determina in maniera univoca la transizione in una specifica struttura secondaria ovvero terziaria o anche quaternaria (solo per le proteine multimeriche), nonché la funzione biologica. Infatti, grazie alle diverse proprietà chimico fisiche degli amminoacidi che le compongono, esse possono svolgere molteplici funzioni biologiche. *In vivo* le proteine possono funzionare come catalizzatori di reazioni chimiche (enzimi), trasportare e immagazzinare altre molecole (emoglobina, albumina, ferritina), fornire supporto meccanico (collagene ed elastina), fornire protezione immunitaria (anticorpi), generare movimento (actina/miosina), trasmettere messaggi (ormoni), regolare la crescita e la differenziazione (fattori di crescita), controllare e regolare l'espressione genica (istoni e fattori di trascrizione). Inoltre, le proteine possono interagire in modo estremamente selettivo con altre proteine o con altre macromolecole biologiche regolandone la funzionalità (complessi proteici macromolecolari che interagiscono con il DNA, come per esempio gli enhanceosomi) oppure indirizzarle verso vie metaboliche in risposta a segnali chimici (proteine G associate a recettori di membrana). La strategia delle proteine di associarsi per formare un oligomero (o multimer) rispetto a un unico grande monomero proteico ha diversi vantaggi: 1) ampliare le attività cellulari delle stesse proteine in seguito a combinazioni diverse tra di loro; 2) ridurre gli errori di trascrizione e traduzione; 3) favorire la compartimentalizzazione della funzione; 4) controllare in maniera coordinata le attività dei monomeri, garantendo una maggiore efficienza.

SOMMARIO

- 5.1 ► **Importanza biomedica**
- 5.2 ► **Organizzazione strutturale**
- 5.3 ► **Proteine globulari e fibrose**
- 5.4 ► **Le glicoproteine**
- 5.5 ► **I proteoglicani**

5.1 | Importanza biomedica

Il corredo proteico determina la struttura e la funzione di una cellula. Infatti, poiché le proteine sono responsabili della maggior parte delle attività cellulari, è essenziale il loro corretto funzionamento per assicurare l'omeostasi cellulare, tissutale e fisiologica in un organismo. Invece, mutazioni su sequenze di DNA codificanti per proteine sono la causa di svariate malattie genetiche poiché la proteina risultante è alterata sia dal punto di vista strutturale sia funzionale. Di seguito alcuni esempi:

- La **fibrosi cistica** è causata da mutazioni sul gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) codificante la proteina canale per il passaggio di ioni cloruro. La mutazione più comune è la delezione di fenilalanina in posizione 508, evento che si riscontra in circa il 70% dei pazienti con fibrosi cistica. La proteina CFTR è espressa in molte cellule e la sua funzione primaria è quella di canale ionico che regola il volume del liquido sulle superfici epiteliali attraverso la secrezione di cloruro e l'inibizione dell'assorbimento di sodio. La disfunzione di questa proteina compromette la funzionalità di molti organi come polmoni, pancreas, fegato, intestino e gli organi riproduttivi (vedi Capitolo 13, Approfondimenti clinici).
- L'**anemia falciforme** è causata da una mutazione puntiforme a carico del gene che codifica per la subunità β dell'emoglobina, in cui un residuo di acido glutammico (polare/carico) in posizione 6 è sostituito da un residuo di valina (apolare) a causa di un errore genetico. Ne deriva una variazione della solubilità della proteina che polimerizza formando dei filamenti insolubili con conseguente formazione di globuli rossi a forma di falce. Tutto ciò determina un'alterazione del trasporto dell'ossigeno a livello dei tessuti, una precoce distruzione dei globuli rossi, che a sua volta genera anemia (ridotto quantitativo di emoglobina circolante), nonché ulteriori problematiche dovute al fatto che i globuli rossi così conformati tendono a ostruire i vasi sanguigni, con connessi problemi della circolazione (vedi Capitolo 6).
- La **fenilchetonuria**, una malattia metabolica genetica dovuta a un difetto nel gene *PAH* (*phenylalanine hydroxylase*) codificante per la proteina fenilalanina idrossilasi (fenilalanina mono-ossigenasi), un enzima che catalizza la conversione della fenilalanina in tirosina. La tirosina, a sua volta, è il precursore di importanti neurotrasmettitori e ormoni come le catecolamine. Considerando l'importanza di queste molecole per il corretto funzionamento del sistema nervoso, la fenilchetonuria non curata può portare a disabilità intellettive, convulsioni, problemi comportamentali e disturbi mentali. Una dieta tesa a limitare o eliminare cibi ricchi di fenilalanina, come soia, albume d'uovo, gamberetti, petto di pollo, spirulina, crescione, pesce, noci, gamberi, aragosta, tonno, tacchino, legumi e fiocchi di latte, può migliorare i sintomi di questa patologia (vedi Capitolo 15).
- L'**acondroplasia** (o **nanismo**) è causata da una mutazione puntiforme nel gene del recettore FGFR3 (*recettore del fattore di crescita dei fibroblasti di tipo 3*). Questo recettore transmembrana appartenente alla famiglia dei recettori ad attività tirosin-chinasica è maggiormente espresso nello scheletro osseo, nel polmone, nel cervello e nel cordone spinale. Il recettore FGFR3 media la risposta del FGF o fattore di crescita dei fibroblasti, nella regolazione negativa della crescita ossea. La mutazione G380R (Gly380Arg) ne causa una sua attivazione costitutiva anche senza il ligando FGF prevenendo così uno sviluppo armonico della cartilagine di accrescimento delle ossa lunghe degli arti e provocando così la sindrome dell'acondroplasia o nanismo.

5.2 | Organizzazione strutturale

Alla pleiotropicità funzionale delle proteine corrisponde una grande varietà di strutture tridimensionali, poiché la funzione di una proteina è strettamente correlata alla sua conformazione tridimensionale (struttura): da cui il **paradigma struttura-funzione delle proteine** cioè la struttura di una proteina ne determina la funzione. La struttura proteica ha un'organizzazione gerarchica basata su tre livelli per tutte le proteine (struttura primaria, secondaria, terziaria) più un quarto livello (struttura quaternaria) per le proteine oligomeriche (o multimeriche), cioè costituite da più di una subunità. L'organizzazione gerarchica è una struttura organizzativa in cui ogni entità, tranne una, è subordinata a un'altra entità. Nelle proteine la sequenza lineare degli amminoacidi (struttura primaria) contiene l'informazione necessaria che determina i suc-

di acqua dalle urine e viene somministrata nel trattamento del diabete insipido (eccesso di produzione dell'urina). (Nota: in entrambi i casi, i gruppi terminali $-\text{NH}_2$ stanno a indicare che l'amminoacido glicina non presenta il classico gruppo carbossilico terminale libero, bensì un gruppo carboammidico).

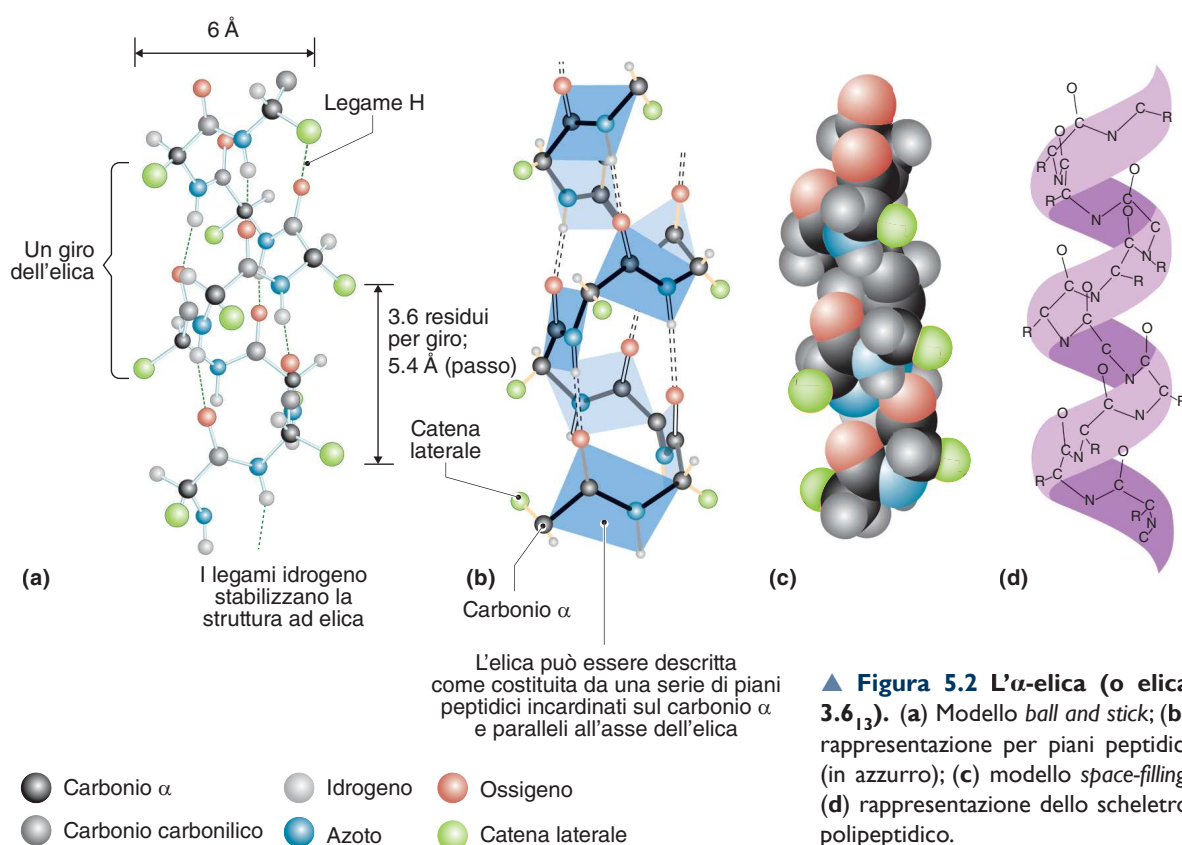
Struttura secondaria

La struttura secondaria di una proteina corrisponde a un "folding" o ripiegamento locale della catena polipeptidica che può assumere conformazioni regolari e ripetitive oppure casuali (*random coil*, avvolgimento casuale).

La scoperta della struttura secondaria delle proteine si deve al lavoro di Linus Pauling e Robert Corey nel 1951, i quali considerando le caratteristiche chimico-fisiche del legame peptidico ossia il legame chimico che unisce il gruppo carbossilico e quello amminico di due o più amminoacidi, nonché la configurazione L- degli stessi amminoacidi, proposero l'esistenza di due strutture ordinate dette α -elica e foglietto β o struttura β a foglietto pieghettato. La struttura secondaria è determinata da interazioni di tipo legame a idrogeno fra l'ossigeno del gruppo carbonilico di un legame peptidico e l'idrogeno del gruppo ammidico di un altro legame peptidico. Dunque descrive la disposizione nello spazio di residui amminoacidici adiacenti lungo la struttura primaria. Oltre alle strutture sopra citate ne sono state individuate altre, definite *turns* (o ripiegamenti) e *loop* (o giro), spesso presenti nei punti dove la catena polipeptidica inverte la propria direzione, strutture che in genere sono disposte sulla superficie della molecola.

Struttura ad α -elica

Si tratta di una struttura secondaria in cui la catena polipeptidica è avvolta a spirale destrorsa. Una sequenza di amminoacidi in una conformazione ad α -elica destrorsa è mostrata nella **Figura 5.2**. Caratteristici sono i 3.6 residui amminoacidici per un giro (o spirale) di 360° ($n = 3.6$) e i tredici atomi che costituiscono una spirale. Per queste due peculiarità l' α -elica è nota anche come elica 3.6_{13} . Da notare che i piani dei legami peptidici sono paralleli all'asse dell'elica e in questa geometria ciascun gruppo peptidico forma due legami a idrogeno: uno con il legame peptidico del quarto residuo amminoacidico al di sopra e l'altro con il legame peptidico del quarto residuo amminoacidico al di sotto. Altri parametri, quali il passo p , sono riportati nella **Tabella 5.1**. Nei legami a idrogeno tra i gruppi peptidici, la distanza tra l'atomo donatore di idro-



▲ **Figura 5.2 L' α -elica (o elica 3.6_{13}).** (a) Modello *ball and stick*; (b) rappresentazione per piani peptidici (in azzurro); (c) modello *space-filling*; (d) rappresentazione dello scheletro polipeptidico.

Tabella 5.1 Parametri elicoidali di strutture secondarie regolari

Struttura	Angoli di legame approssimativi (°)		Residui per giro, n	Passo dell'elica, ^a $p(\text{Å})$
	ϕ	ψ		
α -Elica destrorsa [elica 3.6 ₁₃]	-57	-47	3.6	5.4
Elica 3 ₁₀	+49	-26	3.0	6.0
Foglietto β parallelo	-119	+113	2.0	6.4
Foglietto β antiparallelo	-139	+135	2.0	6.8
Poliprolina di tipo II ^b	-78	+149	3.0	9.4

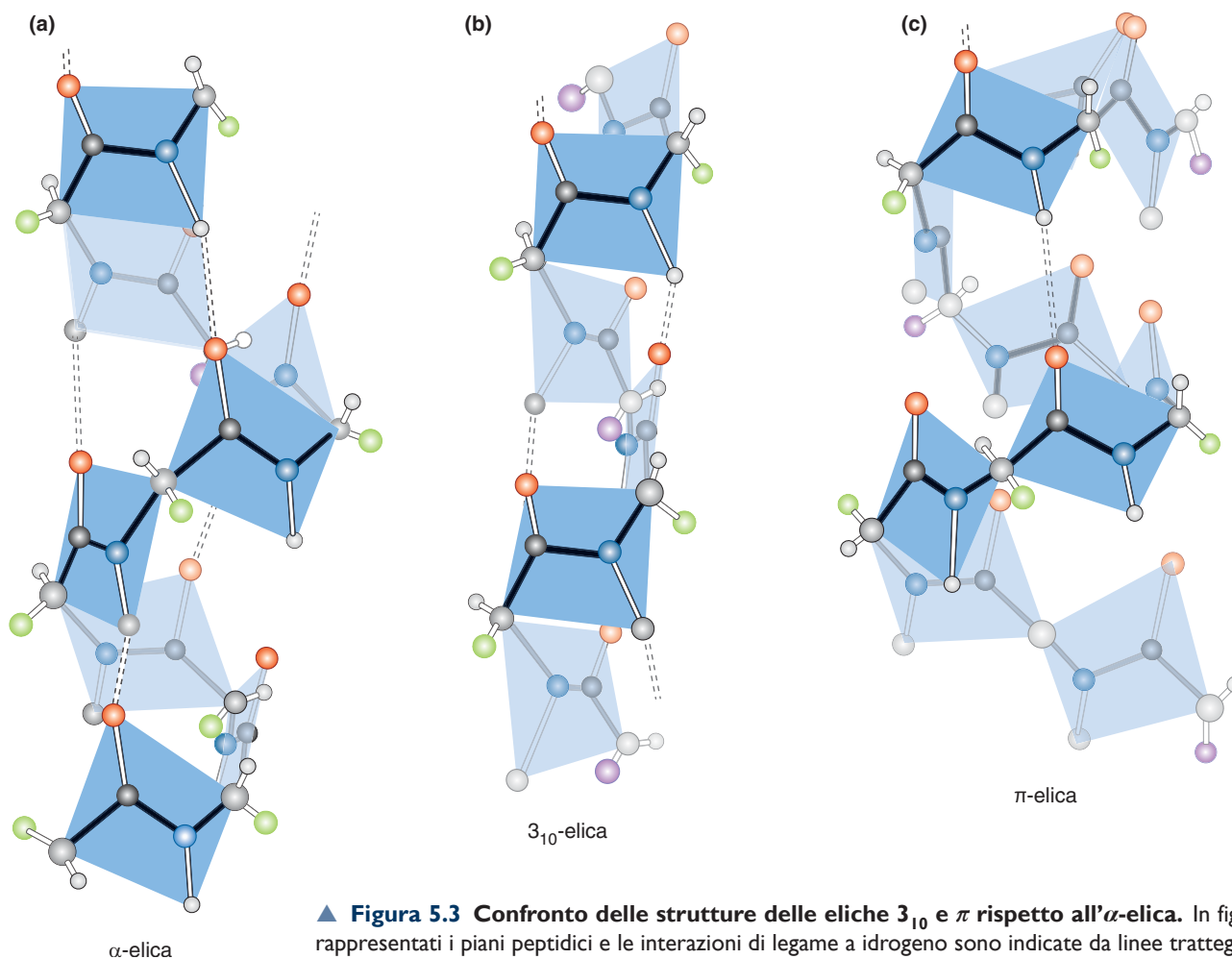
^a Distanza tra spire che si ripetono calcolata su una linea disegnata parallela all'asse dell'elica.

^b Tipo di elica ritrovato nelle catene polipeptidiche del collagene.

Nota: per i parametri ϕ e ψ vedi Capitolo 4.

geno e l'atomo accettore di idrogeno è di 2.9 Å. Inoltre, il donatore, l'accettore e gli atomi di idrogeno giacciono approssimativamente lungo una linea retta. Questa è una situazione ottimale di geometria e di distanza per la massima forza del legame a idrogeno.

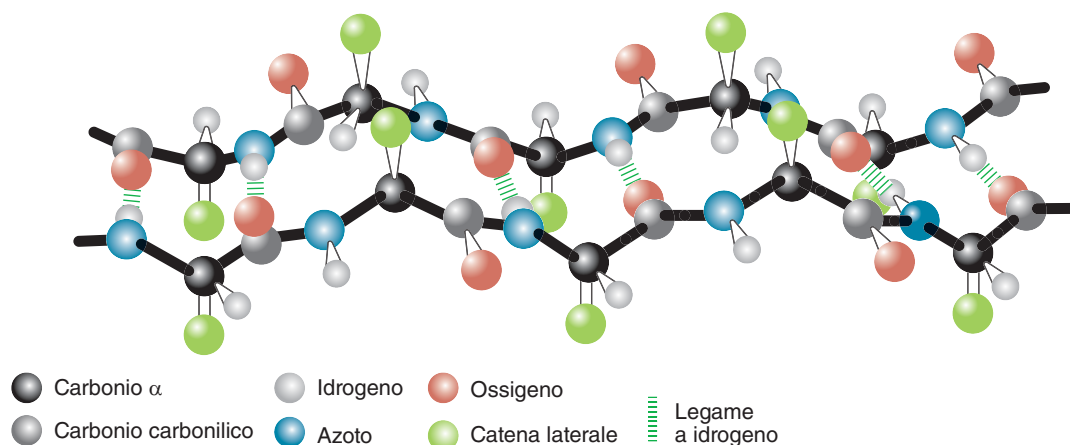
Le catene laterali degli amminoacidi si dispongono all'esterno della struttura a spirale. A causa dei caratteristici 3.6 residui per giro, nell' α -elica il primo e ogni terzo e quarto gruppo R della sequenza amminoacidica si avvicinano l'uno all'altro. Le eliche spesso presentano facce polari e non polari, se le loro sequenze amminoacidiche presentano i gruppi R polari e non polari distanziati di tre o quattro residui, conferendo all'elica caratteristiche funzionali uniche. Comunque, se ogni terza o quarta catena laterale che si trova vicino a un'altra possiede una carica dello stesso segno o è ramificata sul suo carbonio β (valina e isoleucina), le sue interazioni ioniche o steriche sfavorevoli destabilizzano la struttura dell'elica. L' α -elica in teoria può essere sinistrorsa o destrorsa, cosa che le conferisce proprietà asimmetriche e una specifica attività ottica.



Tranne rarissime eccezioni, l' α -elica presente nelle proteine – comprese tutte le proteine umane –, è destrorsa in quanto più stabile rispetto alla corrispondente forma sinistrorsa. Infatti, in quest'ultima i gruppi R laterali degli amminoacidi risulterebbero troppo vicini ai gruppi C=O, destabilizzando l'elica. Inoltre, gli amminoacidi prolina e glicina interrompono l' α -elica. La prolina presenta una catena laterale ciclica che limita fortemente formazioni elicoidali e risulta essere l'amminoacido con maggiori restrizioni conformazionali. In aggiunta, l'azoto è legato al carbonio α e non ha la capacità di formare legami a idrogeno con il gruppo carbonilico vicinale. Dall'altra parte, la glicina è l'unico amminoacido a non possedere un carbonio asimmetrico (o chirale) ed è privo di catena laterale, quindi presenta un'elevata flessibilità conformazionale non compatibile con le caratteristiche dell' α -elica. La lunghezza media di un α -elica, compatibile con le conformazioni biologicamente attive, è di circa 10 amminoacidi (3 giri) o 16 Å, ma può variare da 5 a 40 amminoacidi. La struttura elicoidale si può presentare anche con altre caratteristiche strutturali come l'**elica π** , che presenta una catena meno avvolta, infatti il legame a idrogeno avviene ogni residuo $n + 5$; al contrario, nell'**elica 3_{10}** , la catena è più avvolta infatti il legame a idrogeno avviene ogni residuo $n + 3$; tuttavia, ambedue le eliche sono presenti in strutture solvate e sono rare (**Figura 5.3**).

Struttura β

Una catena polipeptidica con struttura β (**Figura 5.4**) è una struttura ripiegata, formata da 2 o più catene polipeptidiche (*filamenti*) quasi completamente distese che presenta l'aspetto di un foglietto pieghettato. Questa struttura è stabilizzata da legami a idrogeno intercatena. Tutti i componenti di un legame peptidico partecipano alla formazione di legami a idrogeno. Tali legami si realizzano tra l'ossigeno di un gruppo carbonilico di un legame peptidico e l'idrogeno del gruppo ammidico di un altro legame peptidico appartenente a un filamento diverso allineato in direzione parallela o antiparallela (**Figura 5.5**). Dando uno sguardo ai piani dei legami peptidici associati, le catene laterali degli amminoacidi risultano proiettate al di sopra e al di sotto del foglietto (**Figura 5.6**).

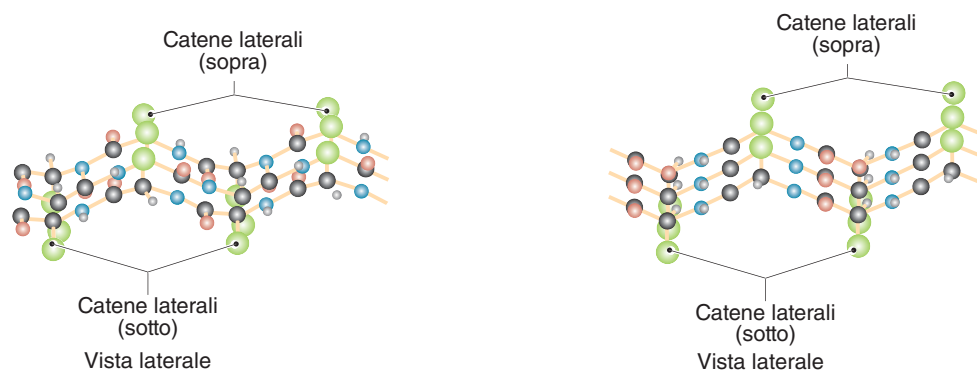


▲ **Figura 5.4** Due catene polipeptidiche nella conformazione a foglietto β . Altre catene polipeptidiche possono essere allineate a uno dei due filamenti per dar luogo a una struttura più estesa.

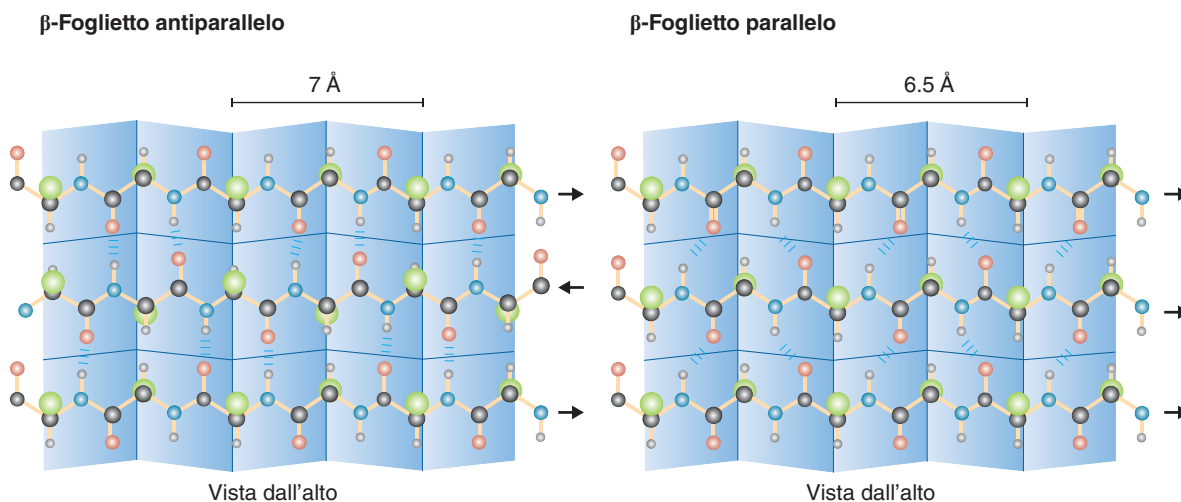
Turns (o ripiegamenti)

I *turns* in una proteina globulare rappresentano la struttura geometrica più economica che può collegare due segmenti di strutture secondarie creando anche un'inversione di direzione. Inoltre, grazie alla loro plasticità strutturale, dovuta alla sequenza amminoacidica ricca in amminoacidi con catene laterali potenzialmente reattive (per es. Asn, Ser, Pro o Gly, Asp e Lys), i *turns* sono anche i siti di riconoscimento superficiale delle proteine necessari per attivare reazioni immunologiche, metaboliche, ematologiche ed endocrinologiche; inoltre, sono strutture tipiche dei loro siti attivi (**Figura 5.7**).

I β -turns sono costituiti da quattro amminoacidi e le strutture più comuni sono il tipo I e tipo II. Il β -turn di tipo I è stabilizzato da un legame a idrogeno fra il gruppo C=O dell'amminoacido

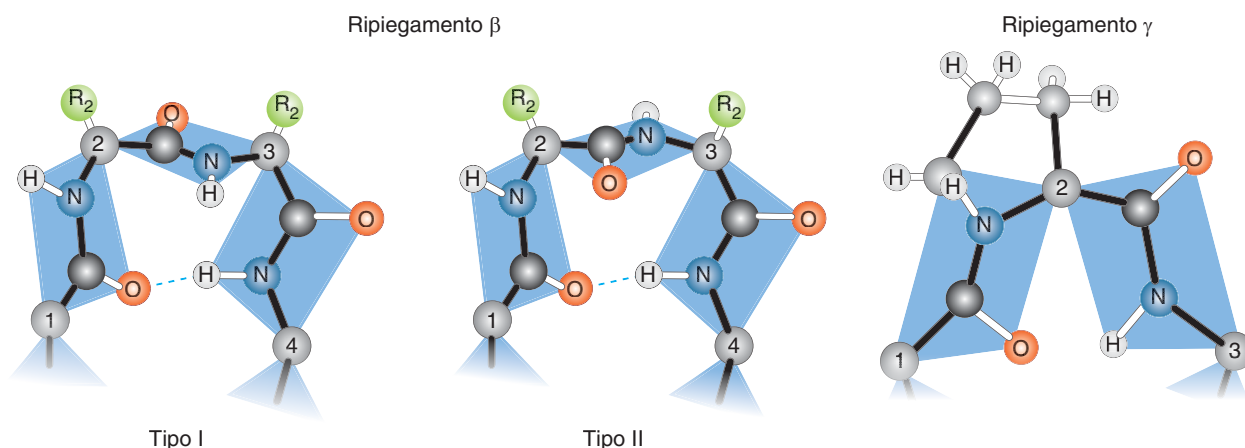


▼ **Figura 5.5** Rappresentazione di un foglietto β antiparallelo (parte sinistra) e parallelo (parte destra), visti di lato (parte in alto) e dall'alto (parte in basso).



The diagram illustrates the chemical structure of a polyimide, a common type of thermoplastic polymer. The backbone consists of a ladder-like structure formed by alternating benzene and imide rings. The repeating unit is shown with side chains labeled 'R'. The structure is drawn in a perspective view, with blue shaded planes representing the benzene rings. The imide rings are formed by the condensation of carboxylic acid groups and amine groups, resulting in a five-membered ring containing two carbonyl groups and one nitrogen atom. The overall structure is highly rigid and stable, characteristic of polyimides.

1 e il gruppo NH dell'amminoacido 4; inoltre l'amminoacido in posizione 2 spesso è Pro per la sua flessibilità conformazionale. I β -turns di tipo II invece differiscono da quelli di tipo I per l'orientamento invertito di 180° del legame peptidico tra gli amminoacidi in posizione 2 e 3, e anche in questo tipo di β -turn l'amminoacido in posizione 2 spesso è Pro, mentre quello in posizione 3 spesso è una Gly.



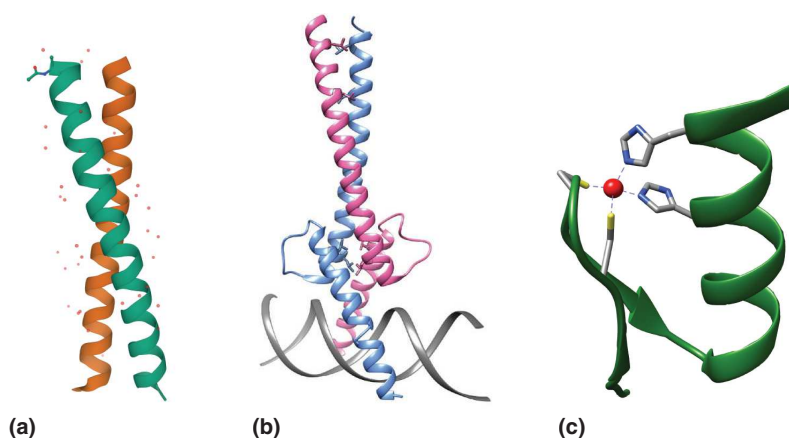
▲ **Figura 5.7** Ripiegamento β (tipo I e II) e ripiegamento γ .

Il γ -turn è costituito da 3 amminoacidi ed è caratterizzato alcune volte da un legame a idrogeno fra il gruppo CO dell'amminoacido i e il gruppo NH dell'amminoacido $i+2$. Questo tipo di turn presenta una geometria poco favorevole per il legame a idrogeno e inusuali valori degli angoli diedri per l'amminoacido $i+1$ ($\Phi = 70^\circ$, $\Psi = -60^\circ$) che gli conferisce una struttura quasi angolare.

Motivi strutturali e domini

I **motivi proteici** o **strutture supersecondarie** sono il risultato di combinazioni regolari di strutture secondarie (α -eliche o β -foglietti) che hanno una particolare topologia e sono organizzati in una tipica struttura tridimensionale (**Figura 5.8**). Alcuni esempi di motivi proteici sono: il motivo a "coiled-coil" che comprende due, tre o quattro α eliche anfrattiche avvolte una attorno all'altra (spesso le subunità in alcune proteine multimeriche o in fibre a bastoncino sono tenute insieme da interazioni a "coiled-coil" come nella miosina); il motivo a cerniera di leucine, una struttura proteica in grado di legare il DNA, ricca di residui di leucina e costituita da 60-80 amminoacidi; il motivo "a dita di zinco" che è costituito da tre strutture secondarie – una α -elica e due foglietti- β con orientamento antiparallelo che formano un fascio a forma di dito, tenuto insieme da un ione zinco. Quest'ultimo motivo si trova frequentemente nelle proteine che legano il RNA o il DNA, in particolare è un motivo presente nei recettori degli ormoni steroidei. Lo stesso motivo con funzioni simili può essere presente in più proteine, stando a indicare che queste combinazioni di strutture secondarie hanno un'utilità nell'architettura proteica e sono state conservate durante l'evoluzione.

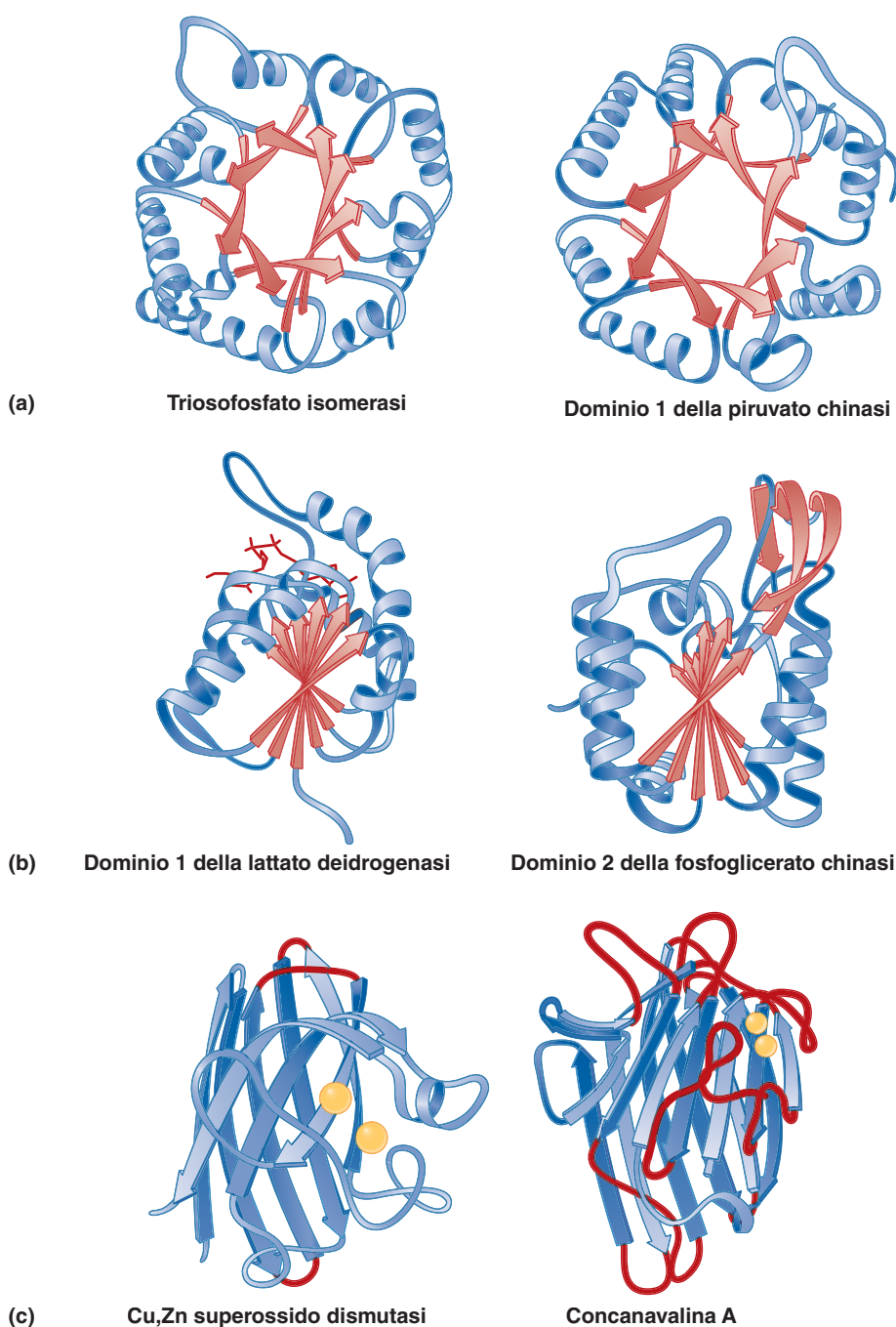
► **Figura 5.8** Struttura di alcuni motivi proteici. (a) *coiled-coil*; (b) cerniera di leucine; (c) a dita di zinco. Le frecce rappresentano i filamenti β .



Invece, per convenzione, i **domini proteici** sono caratterizzati da sequenze amminoacidiche ben definite, conservate e funzionalmente indipendenti. I domini proteici, a volte indicati anche come moduli proteici, sono considerati i mattoni fondamentali della struttura, della funzione e dell'evoluzione delle proteine. Un dominio è generalmente definito come quella parte della struttura di una proteina che può piegarsi indipendentemente dal resto della proteina. Di nor-

ma, la struttura terziaria della catena polipeptidica di una proteina è assemblata in uno o più domini proteici dove ogni dominio, di solito, incorpora tra i 50 e i 150 residui amminoacidici. Le proteine con meno di 100 residui nelle loro catene polipeptidiche sono in genere proteine a dominio singolo. Le proteine multidominio, che contengono quindi più di un dominio nella loro struttura, hanno lunghe catene polipeptidiche. Generalmente, i singoli domini di una proteina multidominio sono formati da tratti consecutivi di sequenze amminoacidiche, intervallati da un breve tratto di catena polipeptidica. Queste regioni di collegamento possono essere la fonte di flessibilità conformazionale nella struttura terziaria della proteina e i collegamenti possono essere facilmente suscettibili alla scissione da parte di proteinasi (producendo così frammenti di domini proteici stabili).

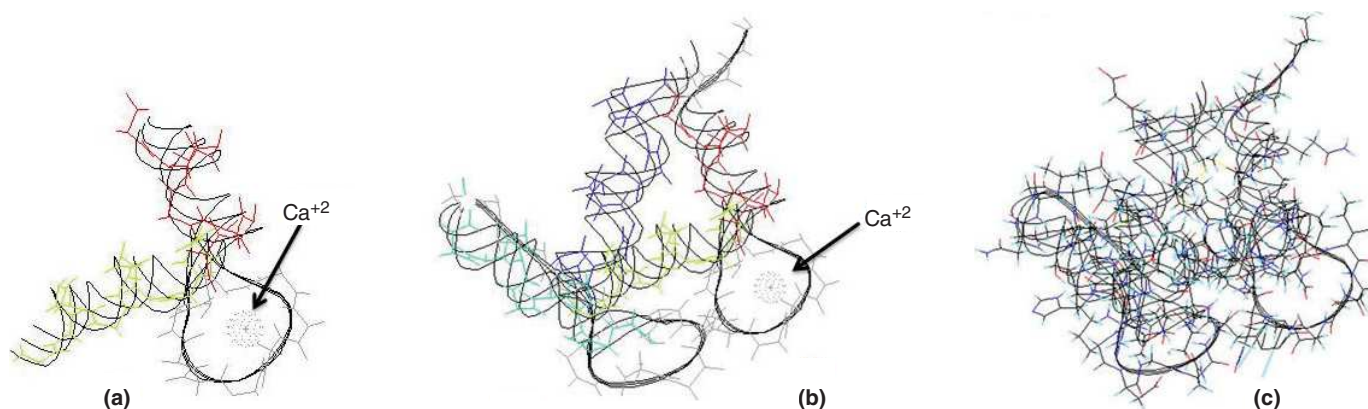
I domini individuali all'interno di una struttura proteica hanno spesso ruoli distinti, tra cui funzioni catalitiche, regolatorie, di legame, di riconoscimento o di oligomerizzazione. I domini proteici sono classificati in diverse classi in base alla loro struttura secondaria tra cui: **(a)** quelli contenenti principalmente α -eliche (*all- α*); **(b)** quelli contenenti principalmente strutture di tipo β disposti in β -foglietto antiparallelo (*all- β*); **(c)** quelli che contengono per lo più elementi alternati di α -elica e β -filamenti (α/β); **(d)** quelli che contengono elementi α -elica e β -filamenti separati anziché alternati nella catena polipeptidica ($\alpha + \beta$) (**Figura 5.9**). Nelle piccole proteine



◀ **Figura 5.9** (a) Esempio di ripiegamento a dominio α/β nella triosofofosfato isomerasi e nel dominio I della piruvato chinasi. In questo comune superavvolgimento, i filamenti β formano un barile β nel centro del dominio, mentre i segmenti ad α -elica sono all'esterno del dominio. I filamenti β sono paralleli. Le regioni ad α -elica sono alternate a filamenti β nella catena polipeptidica. (b) Esempio di organizzazione tridimensionale a dominio α/β della lattato deidrogenasi e della fosfoglicerato chinasi, in cui i filamenti β formano un classico foglietto β ritorto. Come nella precedente struttura a dominio α/β , le regioni ad α -elica si alternano alle regioni a filamenti β nella catena polipeptidica. La struttura a foglietto β è all'interno, mentre i segmenti ad α -elica sono all'esterno. I filamenti β sono paralleli nell'ambito della struttura β . (c) Esempi di superavvolgimenti a dominio tutto β : il barile a chiave greca e il "jelly roll" della superossido dismutasi e della concanavalina A. I filamenti β sono principalmente antiparalleli in tutte le organizzazioni a dominio tutto β .

(<10 kDa) che sono stabilizzate da legami disolfuro o interazioni di ioni metallici, il dominio può corrispondere all'intera proteina. Recentemente è stata identificata una nuova classe di dominio delle proteine, chiamata β -*helix* parallela, che contiene solo β -foglietti paralleli.

Il dominio della calmodulina può servire da esempio per definire i termini motivo strutturale, ripiegamento e dominio (**Figura 5.10**). La calmodulina si lega a specifiche proteine bersaglio, dove essa agisce come sensore dei livelli di calcio nella cellula. All'aumentare dei livelli di calcio cellulari, il calcio attiva la calmodulina, inducendola a trasmettere un segnale alla proteina bersaglio legata che modifica la sua funzione (Capitolo 20). Nella calmodulina, l'atomo di calcio si lega nell'ansa di un motivo elica-giro-elica chiamato "*EF-hand*" (il motivo è strutturalmente simile all'incavo che si forma nella mano tra l'indice e il pollice; in questo incavo, cioè nell'ansa, si lega il Ca^{2+}) (**Figura 5.10a**). Il motivo prende il nome dalle eliche E e F (le eliche 5 e 6 dal lato dell'*N*-terminale) della proteina muscolare chiamata parvalbumina, nella quale questo motivo strutturale che lega il calcio fu osservato per la prima volta. Il motivo *EF-hand* è largamente distribuito nelle proteine che legano il calcio ed è stato ritrovato in oltre 70 differenti proteine la cui struttura è rappresentata nella banca dati delle proteine (*Protein Data Bank*). Il ripiegamento del dominio della calmodulina contiene due motivi *EF-hand* interconnessi mediante un segmento ad α -elica (**Figura 5.10b**). La struttura terziaria completa del dominio (**Figura 5.10c**) si ottiene con l'aggiunta di gruppi di catene laterali alla struttura secondaria tracciata dalla catena polipeptidica (**Figura 5.10b**).



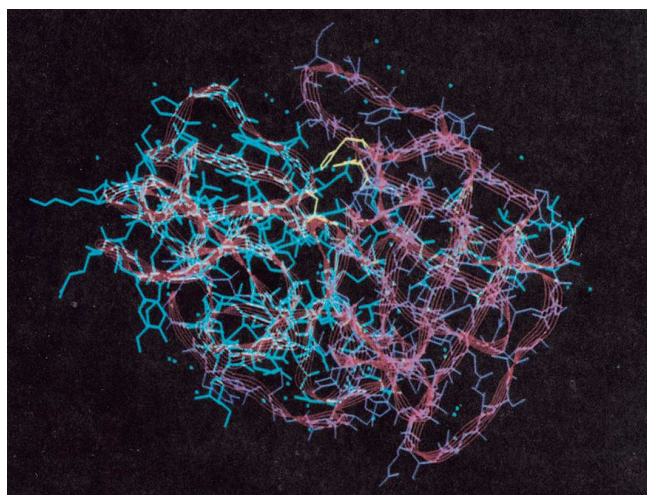
▲ **Figura 5.10** Motivi strutturali e ripiegamenti nel dominio della calmodulina. (a) Motivo elica-giro-elica *EF-hand* con il Ca^{2+} legato. (b) Due motivi *EF-hand* si combinano nel ripiegamento del dominio C-terminale della calmodulina. (c) I gruppi delle catene laterali sono stati aggiunti per creare la struttura terziaria del dominio. Ciascuna α -elica è colorata diversamente, con la catena polipeptidica disegnata come un nastro nero per mostrare con maggiore chiarezza la struttura secondaria della catena polipeptidica.

Struttura terziaria

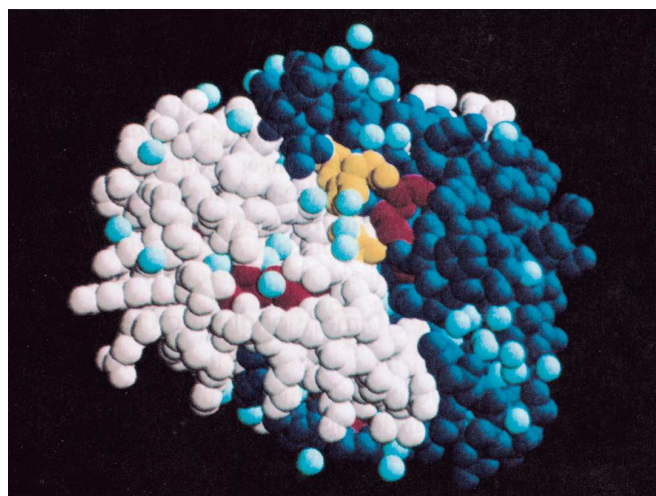
La struttura terziaria può essere definita come la disposizione spaziale di tutti i residui amminoacidici facenti parte di un intero polipeptide (o catena polipeptidica o subunità). Essa è stabilizzata da legami non covalenti come ponti idrogeno, interazioni idrofobiche tra amminoacidi non polari, legami ionici e ponti disolfuro; quest'ultimo è l'unico legame covalente spesso presente nelle strutture secondarie e terziarie delle proteine. Inoltre, la struttura terziaria è la conformazione che corrisponde a quella biologicamente attiva della proteina. Ricordiamo che la struttura proteica ha un ordine gerarchico, quindi le informazioni progettuali per la formazione della struttura terziaria sono contenute nella sequenza degli amminoacidi cioè nella struttura primaria. Come esempio della struttura terziaria nella **Figura 5.11** è mostrata quella della tripsina. La struttura a nastro (**Figura 5.11a**) mostra la conformazione della singola catena polipeptidica e la forma generale della catena ripiegata (struttura tridimensionale). La **Figura 5.11b** mostra la posizione delle catene laterali. Le catene laterali dei residui amminoacidici catalitici del sito attivo sono mostrate in giallo e includono il gruppo idrossimetilico della serina (residuo 177), l'imidazolo dell'istidina (residuo 40) e il gruppo carbossilato della catena laterale dell'a-



(a)



(b)



(c)

▲ **Figura 5.11 Struttura terziaria della tripsina.** (a) La struttura a nastro evidenzia la conformazione della catena polipeptidica. (b) La struttura mostra le catene laterali che includono i residui del sito attivo (in giallo) con il profilo della catena polipeptidica (nastro) sovrapposto. (c) Struttura a spazi pieni in cui la grandezza di ciascun atomo è proporzionale al raggio di van der Waals. In (c) non sono mostrati gli atomi di idrogeno. I differenti domini sono rappresentati in blu scuro e bianco. I residui del sito attivo sono in giallo e i ponti disolfuro intracatena in rosso. Le sfere azzurre rappresentano le molecole di acqua associate alla proteina. Questa struttura mostra la densità di impacchettamento all'interno della proteina.

spartato (residuo 85). Sebbene questi residui amminoacidici siano spazialmente distanti nella struttura primaria, la struttura terziaria li avvicina per formare il sito catalitico. Nella **Figura 5.11c** è mostrato un modello a spazi pieni (*space-filling*) in cui gli atomi C, N e O sono rappresentati da sfere con raggio proporzionale al loro raggio di van der Waals. Le catene laterali idrofobiche sono generalmente all'interno, lontane dall'acqua. Un grande numero di molecole di acqua forma un guscio di solvatazione sulla superficie esterna della proteina e le catene laterali ionizzate sono disposte all'esterno, dove sono stabilizzate dall'acqua di solvatazione.

I polipeptidi lunghi spesso si presentano come una **proteina multidominio**, dove i singoli domini possono essere connessi da un segmento privo di una struttura secondaria regolare ovvero, in alternativa, le regioni con ripiegamento globulare compatto possono essere separate da una fessura o da una regione meno strutturata (**Figura 5.12**). L'esochinasi è un esempio di proteina multidominio, infatti la sua struttura terziaria contiene due domini separati da una fessura che contiene il sito catalitico a cui si lega il substrato. Un sito attivo posto all'interfaccia tra domini è caratteristico di molti enzimi. Nello specifico, l'esochinasi che catalizza la fosforilazione del glucosio mediante l'adenosina trifosfato (ATP), ha un sito di legame per il glucosio localizzato in una regione tra due domini (**Figura 5.12a**). Quando il glucosio si lega al sito attivo, i domini che lo circondano si muovono per includere il substrato per la fosforilazione (**Figura 5.12b**), escludendo l'acqua dal sito ed evitando così che l'ATP venga semplicemente idrolizzato. Negli enzimi con più di un substrato o con più siti per effettori allosterici, i diversi siti possono essere localizzati in domini differenti. Nelle proteine multifunzionali, ciascun dominio può svolgere un differente compito.

La Biochimica

di Thomas M. Devlin

Accedi all'ebook e ai
contenuti digitali

➤ Espandi le tue risorse

➤ con un libro che **non pesa** e si **adatta**
alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi.
L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.

