

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:

domobook 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. Saranno 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 Sistematica 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 conspicua 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 aminoacidi;
- 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-gluconeogenesi, 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 aminoacidi;

- 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

INCIPIT BIOCHIMICA E MEDICINA

Capitolo 1

Correlazioni e integrazioni tra Biochimica e Medicina

III Acidi grassi ramificati 33

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

V 3.2 Le cere 33

1.2 Biochimica e Medicina Molecolare 3

IX 3.3 Glicerolipidi 33

1.3 Anomalie biochimiche e malattie 4

Mono-, di- e tri-acilgliceroli 33

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

3.4 Glicerofosfolipidi 35

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

3.5 Sfingolipidi 36

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

3.6 Sfingofosfolipidi 37

PARTE I STRUTTURA E FUNZIONE DELLE BIOMOLECOLE

Capitolo 2

Carboidrati: struttura, funzione, importanza biomedica

1

3.7 Glicolipidi (o sfingoglicolipidi) 38

2.1 I monosaccaridi 12

Acido sialico 40

Strutture cicliche e forme anomeriche dei monosaccaridi 13

3.8 Eicosanoidi 40

2.2 I disaccaridi 18

Prostaglandine 41

2.3 I polisaccaridi 19

Prostacicline 41

Polisaccaridi di immagazzinamento 19

Trombossani 41

ASPETTI CLINICI

Leucotrieni 41

Leparina è un anticoagulante 25

3.9 Colesterolo 41

Condrodistrofie causate da difetti della solfatazione 25

3.10 Ormoni steroidei 43

Mucopolisaccaridosi 25

Androgeni 44

Capitolo 3

Estrogeni 44

Lipidi: struttura, funzione, importanza biomedica

Progesterinici 44

11

Glucocorticoidi 44

3.1 Acidi grassi 30

Mineralcorticoidi 44

Acidi grassi insaturi, monoinsaturi e polinsaturi 30

3.11 Sali biliari 44

Isomerizzazione *cis-trans* 31

ASPECTI 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 aminoacidi 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 collageno 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 dolicolo fosfato 98
 Importanza biologica delle glicoproteine 101
 Gli antigeni dei gruppi sanguigni 102
 Lectine 102

5.5 I proteoglicani 103

- La biosintesi del condroitin sulfato è tipica della formazione dei glicosamminoglicani 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' O_2 121
 L'emoglobina e il pH: l'effetto Bohr 123
 Il trasporto di CO_2 124
 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 la 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 modifica 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	La membrana mitocondriale interna e quella esterna hanno differenti composizione e funzione	242
8.8 Cofattori, coenzimi e co-substrati	179	10.2 I componenti della catena di trasporto degli elettroni	244
Gli ioni metallici	179	I trasportatori di elettroni	249
I coenzimi e le vitamine idrosolubili	180	L'organizzazione della catena di trasporto degli elettroni	256
8.9 Ribozimi	187	Gli inibitori della catena di trasporto degli elettroni	258
Appendice A: derivazione della legge di Michaelis-Menten	187	10.3 La fosforilazione ossidativa	258
ASPETTI CLINICI		I meccanismi della fosforilazione ossidativa	259
Attività idrolitica dell'asparaginasi e leucemia	189	La sintesi dell'ATP	261
Una mutazione nel sito di legame per un coenzima provoca una condizione patologica	189	Regolazione della fosforilazione ossidativa	264
Un caso di gotta dimostra che il meccanismo d'azione degli enzimi comprende due fasi	189	10.4 Sistemi di trasporto dal citosol al mitocondrio e altre funzioni mitocondriali	268
Effetto fisiologico della variazione dei valori della K_m di un enzima	190	Trasporto del calcio	269
Isoenzimi dell'alcol deidrogenasi con valori differenti di pH ottimale	191	I mitocondri nella termogenesi, nella sintesi degli steroidi e nell'apoptosi	269
Funghi e metabolismo dell'alcol	191	10.5 Altri sistemi che consumano ossigeno e meccanismi di protezione verso la tossicità dell'ossigeno	273
Prodotti naturali come inibitori enzimatici	191	Xantina ossidasi	273
Inibitori per il SARS-CoV-2	192	L-/D-amminoacido ossidasi	274
Capitolo 9		NADPH ossidasi e fiammata respiratoria	274
Metabolismo dei carboidrati (I): digestione e assorbimento, glicolisi e ciclo dell'acido citrico	193	Meccanismi di protezione verso la tossicità dell'ossigeno	275
9.1 Digestione e assorbimento dei carboidrati	194	ASPETTI CLINICI	
Sistemi di trasporto dei monosaccaridi	197	Avvelenamento da cianuro	277
9.2 La glicolisi	198	Miopatie mitocondriali da mutazioni nei geni mitocondriali per i tRNA	277
Fonti e ingresso del glucosio nelle cellule	200	Intolleranza all'esercizio fisico in pazienti con mutazioni nel citocromo b	278
Le reazioni della glicolisi	203	NADPH ossidasi (NOX) nello stato di salute e in malattia	278
Il bilancio energetico della glicolisi	208	Danno miocardico da riparazione	279
Regolazione della glicolisi	210	Complesso I mitocondriale e malattie cardiovascolari	280
La piruvato chinasi	217	Capitolo 11	
9.3 Fonti metaboliche e destini del piruvato	219	Metabolismo dei carboidrati (II): gluconeogenesi, sintesi e catabolismo del glicogeno, vie metaboliche alternative	281
Ossidazione del piruvato: il complesso della piruvato deidrogenasi	220	11.1 La gluconeogenesi	282
9.4 Il ciclo dell'acido citrico	223	Il ruolo metabolico	283
Le reazioni del ciclo	226	I precursori della gluconeogenesi e le reazioni	284
Gli aspetti energetici e stechiometrici	229	La regolazione della gluconeogenesi	288
Il ciclo dell'acido citrico è una via anfibolica	230	11.2 Metabolismo del glicogeno	291
Le reazioni anaplerotiche	231	Il catabolismo del glicogeno (glicogenolisi)	294
La regolazione del ciclo	232	La sintesi del glicogeno (glucogenesi)	296
ASPETTI CLINICI		La regolazione del metabolismo del glicogeno	300
Deficit di disaccaridasi	234	Il metabolismo del glicogeno è controllato da effettori	304
Esochinasi II e cancro	234	La sintesi e la degradazione del glicogeno sono controllate da un sistema ormonale e nervoso	305
Gliceraleide 3-fosfato deidrogenasi (GAPDH) e iperglicemia	235	11.3 La via dei pentosi fosfato	308
Avvelenamento da arsenico	235	Fasi e reazioni della via dei pentosi fosfato	308
6-Fosfofrutto-2-chinasi/fruttosio-2,6-bisfosfatasi e cancro	236	La regolazione della via dei pentosi fosfato	312
TIGAR e cancro	236	I possibili utilizzi del NADPH	314
Acidosi lattica	237	Fagocitosi e via dei pentosi fosfato	314
Anemia emolitica da deficit di piruvato chinasi	237	11.4 Vie alternative del metabolismo del glucosio e interconversione degli esosi	315
Piruvato chinasi M2 e cancro	238	Il metabolismo del fruttosio e del sorbitolo	317
Deficit di piruvato deidrogenasi	239	Il metabolismo del galattosio	318
Capitolo 10		Il metabolismo del mannosio	319
Catena di trasporto degli elettroni, fosforilazione ossidativa e altri sistemi che consumano ossigeno	241	La via dell'acido glucuronico	319
10.1 Struttura e proprietà dei mitocondri	241		

<p>La formazione degli amminozuccheri 321</p> <p>ASPETTI CLINICI</p> <p><i>Ipoglicemia e neonati prematuri</i> 323 <i>Ipoglicemia e intossicazione da alcol</i> 323 <i>Patologie da accumulo di glicogeno</i> 324 <i>Il deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi</i> 325 <i>Sindrome di Wernicke-Korsakoff (OMIM 277730): anomalie associate all'attività della transchetolasi</i> 326 <i>Fruttosuria essenziale (OMIM 229800) e intolleranza al fruttosio (OMIM 229600): carenza di fruttochinasi e di fruttosio 1-fosfato aldolasi</i> 326 <i>Galattosemia: incapacità di trasformare il galattosio in glucosio</i> 327 <i>Pentosuria (OMIM 260800): deficit di xilitolo deidrogenasi; L-xilulosio reduttasi</i> 327 <i>L'acido glucuronico: significato fisiologico</i> 327</p>	<p>12.6 Metabolismo dei corpi chetonici 357 La biosintesi dei corpi chetonici 357 L'utilizzazione dei corpi chetonici 358</p> <p>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</p> <p>ASPETTI CLINICI</p> <p><i>Ruolo chiave del metabolismo degli acidi grassi nel diabete di Tipo 2: un tributo a J. Denis McGarry</i> 361 <i>Ciclo acidi grassi/triacigliceroli</i> 362 <i>Deficit genetici del trasporto della carnitina (OMIM 212140) e della carnitina palmitoiltransferasi (OMIM 600650)</i> 363 <i>Deficit genetici delle acil-CoA deidrogenasi</i> 364 <i>Malattia di Refsum (OMIM 266500)</i> 364 <i>I corpi chetonici come carburante: la dieta di Atkins</i> 365 <i>Gli acidi grassi come molecole di regolazione</i> 366</p>
<p>Capitolo 12</p> <p>Metabolismo dei lipidi (I): digestione e assorbimento, sintesi, deposito e utilizzazione degli acidi grassi e dei triacigliceroli 329</p> <p>12.1 Digestione e assorbimento dei lipidi 329</p> <p>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</p> <p>12.2 Metabolismo degli acidi biliari 334</p> <p>12.3 Biosintesi degli acidi grassi 336</p> <p>Le fonti di acetil-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 microsomali e mitocondriali 342 Reazioni di desaturazione 344 Formazione e modificaione degli acidi grassi polinsaturi 344 Reazioni di idrossilazione 345 Reazioni di riduzione degli acil-CoA ad alcoli grassi 345</p> <p>12.4 Deposito di acidi grassi sotto forma di triacigliceroli 346</p> <p>Vie di sintesi dei triacigliceroli 346 La gliceroneogenesi 347 La mobilizzazione dei triacigliceroli 347</p> <p>12.5 Catabolismo degli acidi grassi 349</p> <p>L'attivazione degli acidi grassi 349 La funzione della carnitina 350 La β-ossalidazione 351 La resa energetica della β-ossalidazione 352 Confronto tra la biosintesi e la β-ossalidazione del palmitato 352 La β-ossalidazione perossisomiale 353 La β-ossalidazione degli acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio 353 L'ossalidazione degli acidi grassi mono- e polinsaturi 354 L'α-ossalidazione 354 L'ω-ossalidazione 356</p>	
<p>Capitolo 13</p> <p>Metabolismo dei lipidi (II): vie metaboliche di lipidi particolari 367</p> <p>13.1 Biosintesi dei glicerofosfolipidi 367</p> <p>La distribuzione asimmetrica degli acidi grassi nei fosfolipidi è dovuta a reazioni di rimodellamento 370 Il diidrossiacetone fosfato è il precursore dei plasmalogeni 371</p> <p>13.2 Sfingolipidi 372</p> <p>Biosintesi degli sfingolipidi 372 La sfingomielina 374 I glicosfingolipidi 374 Le sfingolipidosi sono malattie da accumulo lisosomiale 376</p> <p>13.3 Colesterolo 378</p> <p>Il colesterolo è sintetizzato in 4 grandi tappe a partire dall'acetil-CoA 378 Destini metabolici delle unità isopreniche e del colesterolo 381 Regolazione della sintesi di colesterolo 383</p> <p>13.4 Prostaglandine e trombossani 384</p> <p>La sintesi delle prostaglandine e dei trombossani coinvolge una ciclossigenasi 384 Le prostaglandine mostrano molti effetti fisiologici 387</p> <p>13.5 Leucotrieni 388</p> <p>Gli acidi monoidroperossieicosatetraenoici sono prodotti della lipossigenasi 388</p> <p>ASPETTI CLINICI</p> <p><i>Sindrome da stress respiratorio (RDS)</i> 392 <i>Trattamento dell'ipercolesterolemia</i> 392 <i>Diagnosi della malattia di Gaucher in un adulto</i> 393</p>	
<p>Capitolo 14</p> <p>Metabolismo dei lipidi (III): lipoproteine plasmatiche 395</p> <p>14.1 Struttura e composizione delle lipoproteine 395</p> <p>14.2 Principali enzimi e proteine coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine 397</p> <p>La lipoprotein lipasi (LpL) 397 La lipasi epatica (HL) 399</p>	

La lipasi endoteliale (EL) 399	<i>Malattia di Parkinson</i> 466
La lecitina-colesterolo aciltransferasi (LCAT) 399	<i>Tetraidrobiopterina</i> 467
L'acil-CoA: colesterolo aciltransferasi (ACAT) 399	<i>Albinismo (OMIM 203100)</i> 467
La proteina di trasferimento dell'estere del colesterolo (CETP) 399	<i>Ruolo citoprotettivo dell'eme ossigenasi</i> 468
14.3 Chilomicroni 400	Capitolo 16
14.4 VLDL e trasformazione in LDL 402	Metabolismo dei nucleotidi purinici e pirimidinici 469
14.5 Uptake delle LDL: i recettori delle lipoproteine 402	16.1 Funzioni metaboliche dei nucleotidi 470
14.6 HDL 405	La distribuzione dei nucleotidi varia a seconda del tipo di cellula 470
14.7 Mantenimento dell'omeostasi del colesterolo 407	16.2 5-Fosforibosil-1-pirofosfato e glutammmina nella sintesi ex novo dei nucleotidi 471
ASPECTI CLINICI	5-Fosforibosil-1-pirofosfato 471 Glutammmina 471
<i>Iperlipoproteinemie o iperlipidemie</i> 409	16.3 Sintesi dei nucleotidi purinici 472
<i>Ipercolesterolemia</i> 410	Formazione di IMP 472 IMP è il precursore comune di AMP e GMP 474
<i>Ipolipoproteinemie</i> 411	La sintesi dei nucleotidi purinici è finemente regolata 474 Salvataggio delle basi puriniche e dei relativi nucleosidi per riformare i nucleotidi 477
<i>Aterosclerosi</i> 411	I nucleotidi purinici sono interconvertiti per bilanciare i livelli cellulari dei nucleotidi adenilici e guanilici 478
<i>Ruolo dell'apoliproteina E nella salute e nelle malattie</i> 413	16.4 Il GTP è il precursore della tetraidrobiopterina 478
Capitolo 15	16.5 L'acido urico è il prodotto finale del catabolismo delle purine nell'uomo 479
Metabolismo degli amminoacidi e dell'eme 415	16.6 Il ciclo dei nucleotidi purinici 481
15.1 Digestione e assorbimento delle proteine 417	16.7 Sintesi dei nucleotidi pirimidinici 482
Enzimi coinvolti 417	La sintesi dei nucleotidi pirimidinici è regolata a livello della carbamil fosfato sintetasi II 485
Trasportatori degli amminoacidi liberi, dei dipeptidi e dei tripeptidi 420	Recupero delle basi pirimidiniche per riformare i nucleotidi 485
15.2 Trasporto dell'azoto al fegato e rene 421	Interconversioni delle pirimidine: deossiribonucleosidi e deossiribonucleotidi pirimidinici 485
15.3 Le reazioni generali a carico degli amminoacidi 423	16.8 Catabolismo dei nucleotidi pirimidinici 486
La deamminazione ossidativa e non-ossidativa 423	16.9 Formazione dei deossiribonucleotidi 488
La deidrogenazione del glutammato (glutammato deidrogenasi) 424	La sintesi del deossitimidilato richiede N^5,N^{10} -metilen-H ₄ folato 489
La transaminazione 424	16.10 Nucleoside e nucleotide chinasi 491
15.4 Il ciclo dell'urea 428	16.11 Enzimi che metabolizzano i nucleotidi in funzione del ciclo cellulare 491
Le reazioni e gli enzimi 429	16.12 Agenti chemioterapici che interferiscono con il metabolismo dei nucleotidi purinici e pirimidinici 492
La regolazione 430	Inibitori del metabolismo dei nucleotidi purinici e pirimidinici 492
Disordini metabolici a carico della sintesi di urea 430	Basi biochimiche delle risposte agli agenti chemioterapici 496
15.5 Sintesi degli amminoacidi non essenziali 431	ASPECTI CLINICI
15.6 Degradazione degli amminoacidi 433	<i>Mutazioni che comportano la perdita di funzione della fosforibosilpirofosfato sintetasi 1 (PRPS1): sindrome di Arts (OMIM 301835)</i> 497
Amminoacidi non essenziali 433	<i>Gotta</i> 497
Amminoacidi essenziali 434	<i>Sindrome di Lesch-Nyhan</i> 499
Amminoacidi a catena ramificata 441	<i>Malattie da immunodeficienza associate a difetti della degradazione dei nucleosidi purinici</i> 500
15.7 Importanti metaboliti derivati dagli amminoacidi 443	<i>Aciduria orotica ereditaria</i> 501
Metaboliti costituiti da più di un amminoacido 450	<i>Nuovi derivati piridinici e pirimidinici contro le malattie</i> 501
Il glutatione 451	<i>L'acido urico nelle malattie cardiovascolari</i> 502
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	
ASPECTI CLINICI	
<i>Selenoproteine</i> 463	
<i>Fenilchetonuria</i> 463	
<i>Alcaptonuria (OMIM 203500)</i> 464	
<i>Omocisteinemia e omocisteinuria</i> 464	
<i>Malattia delle urine a sciroppo d'acero (OMIM 248600) e altre malattie delle vie degradative degli amminoacidi a catena ramificata</i> 465	

Capitolo 17

Il controllo trascrizionale del metabolismo 503

17.1 HIF, il Fattore Inducibile dall'Iporessia (*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 sirtuinina-dipendente 526
La metionina e la regolazione della metilazione del DNA e delle proteine 526
 $\text{L}\alpha$ -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 KFL14 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
Iperglycemia 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 elettrico 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
Fosfatidilinositol 3-chinasi e protein chinasi B	647
20.10 Recettori con attività enzimatica	647
Ruoli fisiologici e ligandi extracellulari	647
Recettori con attività tirosin chinasiche (RTK)	648
Recettori con attività serina/treonina chinasiche	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	
<i>Recettori tirosin chinasici ErbB/HER come bersagli della chemioterapia antitumorale</i>	655
<i>Antagonisti endogeni dei recettori dell'interleuchina-1 come terapia contro le patologie di natura infiammatoria</i>	655
<i>Effetti delle tossine batteriche sulle proteine G eterotrimeriche</i>	656
<i>Mutazioni delle proteine G nei tumori della ghiandola pituitaria e nelle patologie endocrine</i>	657
<i>La via NO/cGMP come bersaglio terapeutico nelle patologie cardiovascolari e nella disfunzione erettile</i>	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 catecolammime	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	
<i>Pubertà precoce</i>	709

XVIII INDICE GENERALE

- Contracezione 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 Nutrimenti 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 triacigliceroli 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

<p>Metabolismo non ossidativo dell'etanolo 839 Effetti tossici del metabolismo dell'etanolo 839 Tossicità dell'acetaldeide 839 Stress ossidativo nella patologia epatica alcolica 840</p> <p>24.9 Relazioni metaboliche tra fegato e altri tessuti 841</p> <p>ASPECTI CLINICI</p> <p><i>Steatosi epatica e adipochine</i> 842 <i>Vitamina A e fegato</i> 843 <i>Le interazioni tra farmaci mediate da CYP2B6</i> 844 <i>Ruolo della mitofagia e dei livelli di colesterolo nella epatotoxicità indotta da acetaminofene</i> 844 <i>Interazione tra alcol e farmaci</i> 845 <i>Binge drinking e alcolismo tra i giovani</i> 845</p> <p>Capitolo 25</p> <p>Metabolismo del tessuto adiposo 847</p> <p>25.1 Funzioni e organizzazione cellulare del tessuto adiposo bianco e del tessuto adiposo bruno 847</p> <p>Composizione biochimica dell'adipocita 847</p> <p>25.2 Metabolismo lipidico 848</p> <p>Lipogenesi 849 Lipolisi 851</p> <p>25.3 Termogenesi 854</p> <p>25.4 Il tessuto adiposo come organo secréteur 856</p> <p>Leptina 857 Adiponectina 858 Resistina 860 Visfatinina 860 Inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) 860 Citochine pro-infiammatorie ruolo infiammatorio del tessuto adiposo 860</p> <p>25.5 Relazioni metaboliche tra adipociti e altri tessuti 861</p> <p>ASPECTI CLINICI</p> <p><i>COVID-19 e tessuto adiposo</i> 864 <i>Il ruolo del tessuto adiposo nelle malattie cardiovascolari</i> 865 <i>Tessuto adiposo: autofagia e implicazioni sulla salute</i> 865</p> <p>Capitolo 26</p> <p>Metabolismo del tessuto muscolare 867</p> <p>26.1 Funzioni e organizzazione strutturale del tessuto muscolare scheletrico 868</p> <p>Organizzazione del sistema contrattile 869 Basi molecolari della contrazione muscolare 869 Meccanismo della contrazione del muscolo scheletrico 877 Metabolismo del muscolo scheletrico 883</p> <p>26.2 Il muscolo cardiaco (miocardio) 892</p> <p>Organizzazione del sistema contrattile e del sarcomero 892 Innesco 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</p> <p>26.3 Il muscolo liscio 899</p> <p>Cellula muscolare liscia 900 Accoppiamento eccitazione-contrazione 901</p>	<p>26.4 Relazioni metaboliche tra muscolo scheletrico e altri tessuti 902</p> <p>ASPECTI CLINICI</p> <p><i>Le distrofie muscolari</i> 904 <i>"Miastenia gravis": una malattia neuromuscolare</i> 905 <i>Alterazioni dei canali ionici voltaggio-dipendenti (canalopatie cardiache)</i> 905 <i>Diagnostica enzimatica dell'ischemia cardiaca</i> 906 <i>Utilizzo clinico del dosaggio dei peptidi natriuretici cardiaci</i> 907</p> <p>Capitolo 27</p> <p>Metabolismo del tessuto nervoso 909</p> <p>27.1 Funzioni e componenti cellulari del sistema nervoso 909</p> <p>27.2 Metabolismo del tessuto nervoso 911</p> <p>Molecole fondamentali 911 Metabolismo glucidico 911 Metabolismo lipidico 912 Metabolismo degli amminoacidi 913 Encefalopatie metaboliche 913</p> <p>27.3 La trasmissione dell'impulso nervoso 914</p> <p>Potenziale di riposo e potenziale d'azione 914 La sinapsi 916 Le 5 fasi della neurotrasmissione 917</p> <p>27.4 Il tessuto nervoso e la percezione visiva: le basi biochimiche della visione 932</p> <p>La cornea 933 Il cristallino e la retina 933 La trasduzione dello stimolo visivo 935 La visione dei colori 942</p> <p>27.5 Relazioni metaboliche tra sistema nervoso centrale e altri tessuti 943</p> <p>ASPECTI CLINICI</p> <p><i>Deficit del trasportatore del glucosio, GLUT1 o malattia di De Vito</i> 945 <i>La malattia di Niemann-Pick</i> 945 <i>Dieta chetogenica e patologie neurologiche</i> 946 <i>Misfolding proteico e patologie neurodegenerative</i> 946 <i>L'N-acetilaspartato, l'N-acetilaspartilglutammato e la malattia di Canavan</i> 948</p> <p>Capitolo 28</p> <p>Metabolismo del tessuto osseo e ruolo del calcio 951</p> <p>28.1 Organizzazione strutturale e funzione del tessuto osseo 951</p> <p>La componente inorganica 952 La componente cellulare 953 Il rimodellamento osseo 954</p> <p>28.2 Caratteristiche biologiche e funzionali del calcio 959</p> <p>Trasporto degli ioni calcio nella cellula 961</p> <p>28.3 Caratteristiche e proprietà generali dei tessuti dentali 963</p> <p>28.4 Relazioni metaboliche fra tessuto osseo e altri organi 964</p> <p>ASPECTI CLINICI</p> <p><i>Morbo di Paget</i> 966 <i>Osteoporosi</i> 966 <i>La carie</i> 967</p>
--	---

*Capitolo 29***Il sangue****29.1 Il plasma 971**

Gli elettroliti plasmatici 971
Le proteine plasmatiche 972

29.2 Le cellule del sangue 976

Eritrociti 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 vasoconstrizione 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 emofiliae 994

*Capitolo 30***I reni****969****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'acalosi 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 bloccarne la replicazione 1076**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 1005

Riassorbimento controllato di ioni Ca²⁺ 1005
Riassorbimento controllato dei fosfati 1007

30.4 Riassorbimento del glucosio 1009**30.5 Riassorbimento degli aminoacidi 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 acalosi 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**

Riparazione degli spazi vuoti nel filamento figlio	1076	Coinvolgimento di fattori trascrizionali nella cancerogenesi	1114																						
Riparazione delle interruzioni	1076	Talassemia dovuta a difetti nella sintesi dell'RNA																							
ASPETTI CLINICI		messaggero	1115																						
<i>Antibiotici antitumorali che modificano la forma del DNA</i>	1078	Autoimmunità nelle malattie del tessuto connettivo	1116																						
<i>Le topoisomerasi nel trattamento delle malattie</i>	1079	Enzimi di editing degli acidi nucleici: due esempi	1116																						
<i>Analoghi dei nucleosidi e resistenza ai farmaci nella terapia dell'HIV</i>	1080	Coinvolgimento dei microRNA nell'oncogenesi	1117																						
<i>Analoghi delle basi tiopurinici come farmaci</i>	1081																								
<i>La medicina personalizzata</i>	1081																								
Capitolo 32																									
RNA: strutture, trascrizione, mutazione	1083	Capitolo 33																							
32.1 Le strutture dell'RNA	1083	Proteine: traduzione, modificazioni post-traduzionali, degradazione	1119																						
La struttura primaria dell'RNA	1083	33.1 Il codice genetico (II)	1120																						
La struttura secondaria dell'RNA	1085	Proprietà del codice genetico	1122																						
La struttura terziaria dell'RNA	1085																								
32.2 Tipi di RNA	1086	33.2 Il macchinario biosintetico	1123																						
RNA transfer (tRNA)	1086	L'RNA messaggero	1123																						
RNA ribosomiale (rRNA)	1087	L'RNA transfer	1124																						
RNA messaggero (mRNA)	1087	L'RNA ribosomale e i ribosomi	1124																						
32.3 Il meccanismo della trascrizione	1089	33.3 La sintesi proteica (traduzione)	1126																						
La trascrizione è il processo di sintesi dell'RNA	1089	Le amminoacil-tRNA sintetasi e la reazione di attivazione degli amminoacidi	1127																						
La sequenza deossiribonucleotidica del DNA guida la sintesi di RNA	1090	Inizio della traduzione	1128																						
L'RNA polimerasi catalizza il processo di trascrizione	1091	Processo di allungamento	1131																						
32.4 La trascrizione nei procarioti	1092	Completamento della traduzione (terminazione)	1135																						
Riconoscimento del promotore	1092	Spesa energetica della biosintesi proteica	1137																						
Inizio della sintesi	1094	La biosintesi proteica nei mitocondri	1137																						
Allungamento	1094	Regolazione della traduzione	1137																						
Terminazione	1095	Inibitori della traduzione	1140																						
32.5 La trascrizione negli eucarioti	1095	33.4 Modificazioni post-traduzionali delle proteine	1142																						
Natura della cromatina attiva	1096	Il processo di "folding" nelle cellule	1142																						
Trascrizione ad opera dell'RNA polimerasi II	1097	Maturazione delle proteine destinate all'esportazione o alle membrane della via secretoria	1143																						
Trascrizione ad opera dell'RNA polimerasi I	1098	La glicosilazione delle proteine	1145																						
Trascrizione ad opera dell'RNA polimerasi III	1099	La selezione delle proteine nella via secretoria	1149																						
32.6 La maturazione degli RNA	1101	Proprietà delle proteine che possono entrare nel nucleo e uscirne	1152																						
Modifiche dell'RNA transfer	1101	Proteine con più di una localizzazione cellulare	1152																						
La maturazione dell'RNA ribosomiale	1102	Maturazione proteolitica delle proteine secretorie	1153																						
La maturazione dell'RNA messaggero	1102	Altre modificazioni post-traduzionali delle proteine	1153																						
<i>Capping</i>	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	33.5 Degradazione delle proteine	1157																						
32.8 Nucleasi e turnover dell'RNA	1109	Degradazione intracellulare: il proteasoma	1157																						
32.9 L'RNA catalitico: i ribozimi	1110	Proteolisi lisosomiale e autofagia	1159																						
Gli RNA possono legare altre molecole	1112	Caspasi e calpaine	1160																						
ASPETTI CLINICI																									
<i>Resistenza stafilococcica all'eritromicina</i>	1112	ASPETTI CLINICI																							
<i>Antibiotici e tossine che hanno come bersaglio l'RNA polimerasi</i>	1113	<i>Le mutazioni che colpiscono rRNA e tRNA mitocondriali causano sordità indotta da antibiotici</i>	1161	<i>Sindrome dell'X fragile: metilazione del DNA e granuli di RNA</i>	1113	<i>Terapia enzimatica sostitutiva nelle malattie da accumulo lisosomiale</i>	1161			<i>Anomalie del sistema di importazione proteica mitocondriale e patologie correlate</i>	1162			<i>Assenza di modificazioni post-traduzionali: il deficit multiplo di sulfatasi</i>	1163			<i>Le alterazioni del sistema ubiquitina-proteasoma</i>	1163			Indice analitico	I-1	Bibliografia	
<i>Le mutazioni che colpiscono rRNA e tRNA mitocondriali causano sordità indotta da antibiotici</i>	1161																								
<i>Sindrome dell'X fragile: metilazione del DNA e granuli di RNA</i>	1113	<i>Terapia enzimatica sostitutiva nelle malattie da accumulo lisosomiale</i>	1161			<i>Anomalie del sistema di importazione proteica mitocondriale e patologie correlate</i>	1162			<i>Assenza di modificazioni post-traduzionali: il deficit multiplo di sulfatasi</i>	1163			<i>Le alterazioni del sistema ubiquitina-proteasoma</i>	1163			Indice analitico	I-1	Bibliografia					
<i>Terapia enzimatica sostitutiva nelle malattie da accumulo lisosomiale</i>	1161																								
		<i>Anomalie del sistema di importazione proteica mitocondriale e patologie correlate</i>	1162			<i>Assenza di modificazioni post-traduzionali: il deficit multiplo di sulfatasi</i>	1163			<i>Le alterazioni del sistema ubiquitina-proteasoma</i>	1163			Indice analitico	I-1	Bibliografia									
<i>Anomalie del sistema di importazione proteica mitocondriale e patologie correlate</i>	1162																								
		<i>Assenza di modificazioni post-traduzionali: il deficit multiplo di sulfatasi</i>	1163			<i>Le alterazioni del sistema ubiquitina-proteasoma</i>	1163			Indice analitico	I-1	Bibliografia													
<i>Assenza di modificazioni post-traduzionali: il deficit multiplo di sulfatasi</i>	1163																								
		<i>Le alterazioni del sistema ubiquitina-proteasoma</i>	1163			Indice analitico	I-1	Bibliografia																	
<i>Le alterazioni del sistema ubiquitina-proteasoma</i>	1163																								
Indice analitico	I-1																								
Bibliografia																									

PROTEINE: STRUTTURE, FUNZIONI, IMPORTANZA BIOMEDICA

Le proteine (dal greco πρωτεΐνες, 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, carbossammidi 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 (collageno 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 multimero) 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, albumi 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 tiroシン-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

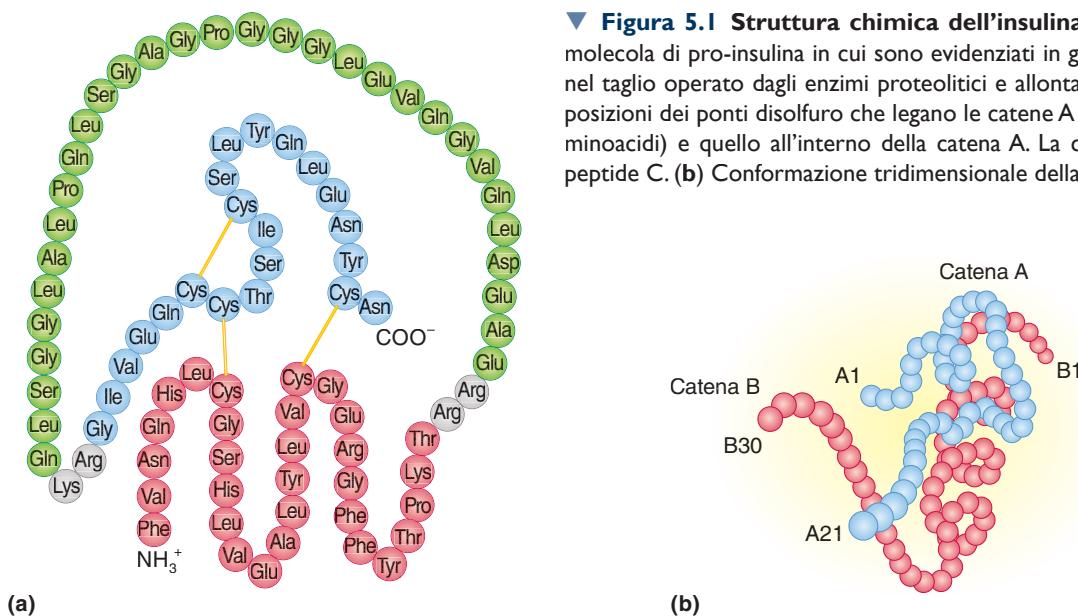
Alla pleiotropicità funzionale delle proteine corrisponde una grande varietà di strutture tridimensionali, poiché la funzione di una proteina è strettamente correlata alla sua conformazione tridimensionale (struttura): da cui il **paradigma struttura-funzione delle proteine** cioè la struttura di una 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 aminoacidi (struttura primaria) contiene l'informazione necessaria che determina i suc-

cessivi livelli strutturali, quindi le strutture secondaria, terziaria e, a volte, quella quaternaria sono subordinate alla struttura primaria. In ogni proteina i diversi livelli di organizzazione strutturale si integrano originando la sua conformazione tridimensionale specifica (proteina allo stato nativo) o conformazione biologicamente attiva.

La **struttura primaria** di una proteina si riferisce alla sua struttura covalente fornita dai legami peptidici e include la sequenza degli amminoacidi e la localizzazione di eventuali legami (o ponti) disolfuro (cistine). La **struttura secondaria** si riferisce all'organizzazione strutturale relativa a porzioni locali della catena polipeptidica in una conformazione spesso elicoidale ad α -elica oppure estesa a foglietti β . La **struttura terziaria** si riferisce alla struttura tridimensionale composta da una singola subunità (o catena polipeptidica); essa include i rapporti conformationali esistenti nello spazio tra catene laterali e i rapporti spaziali geometrici tra regioni distanti del polipeptide. La **struttura quaternaria** si riferisce all'associazione non covalente di subunità polipeptidiche fisicamente diverse in un complesso proteico oligomerico o multimerico; quindi, come già accennato in precedenza, non tutte le proteine presentano una struttura quaternaria.

Struttura primaria

La struttura primaria di una proteina è la peculiare sequenza lineare dei residui amminoacidici che la costituiscono. Per convenzione, la sequenza viene riportata e indicata partendo dall'estremità amminica terminale libera della catena peptidica (estremità *N*) e si scrive a sinistra, mentre quella carbossilica libera (estremità *C*-terminale) si scrive a destra. Le sequenze di amminoacidi si leggono, quindi, sempre dall'estremità *N*-all'estremità *C* del peptide (Figura 5.1). La struttura primaria cioè la sequenza amminoacidica, è dettata dalla sequenza del gene codificante, di conseguenza rappresenta la diretta connessione tra il messaggio genetico sul DNA e la struttura proteica tridimensionale, ossia quella direttamente correlata a una funzione biologica. Infatti, la sequenza amminoacidica di una proteina contiene l'informazione necessaria e sufficiente a determinare gli ordini di struttura superiore (struttura secondaria, struttura terziaria ed eventualmente quaternaria) e quindi della sua funzione biologica.



▼ **Figura 5.1 Struttura chimica dell'insulina.** (a) Struttura primaria della molecola di pro-insulina in cui sono evidenziati in grigio gli amminoacidi coinvolti nel taglio operato dagli enzimi proteolitici e allontanati. Sono riportate inoltre le posizioni dei ponti disolfuro che legano le catene A (21 amminoacidi) e B (30 amminoacidi) e quello all'interno della catena A. La catena in verde rappresenta il peptide C. (b) Conformazione tridimensionale della molecola di insulina.

Piccole differenze nella struttura primaria possono implicare funzioni biologiche diverse. Per esempio, ossitocina e vasopressina sono due oligopeptidi con struttura molto simile che differiscono per due amminoacidi, ma le funzioni biologiche e gli usi sono molto differenti. L'os-sitocina (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂) causa la contrazione dell'utero, è responsabile della produzione del latte dalle ghiandole mammarie e viene somministrata per indurre il parto. La vasopressina (Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂) regola il riassorbimento

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).

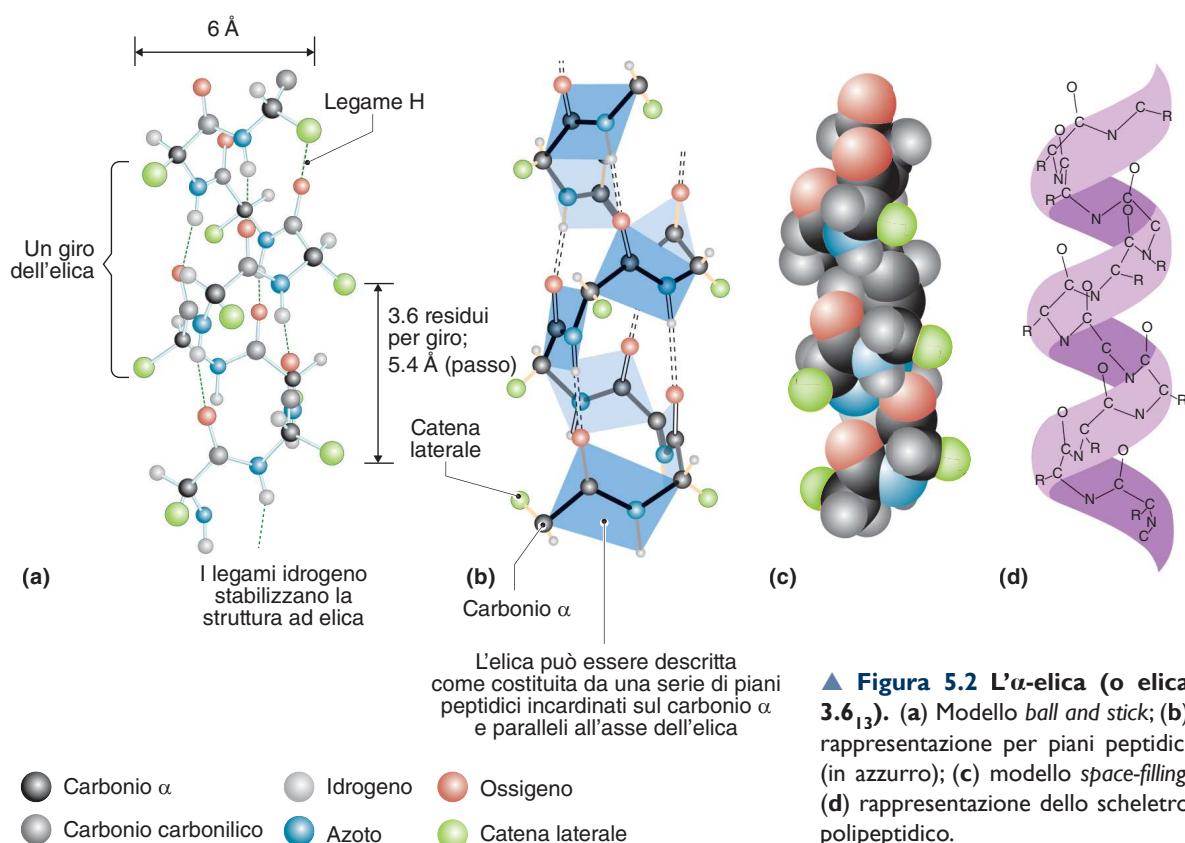
Struttura secondaria

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 spira. Per queste due peculiarità l' α -elica è nota anche come elica 3.6₁₃. 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 **Tavola 5.1**. Nei legami a idrogeno tra i gruppi peptidici, la distanza tra l'atomo donatore di idro-



L'elica può essere descritta come costituita da una serie di piani peptidici incardinati sul carbonio α e paralleli all'asse dell'elica

▲ **Figura 5.2 L' α -elica (o elica 3.6₁₃).** (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(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

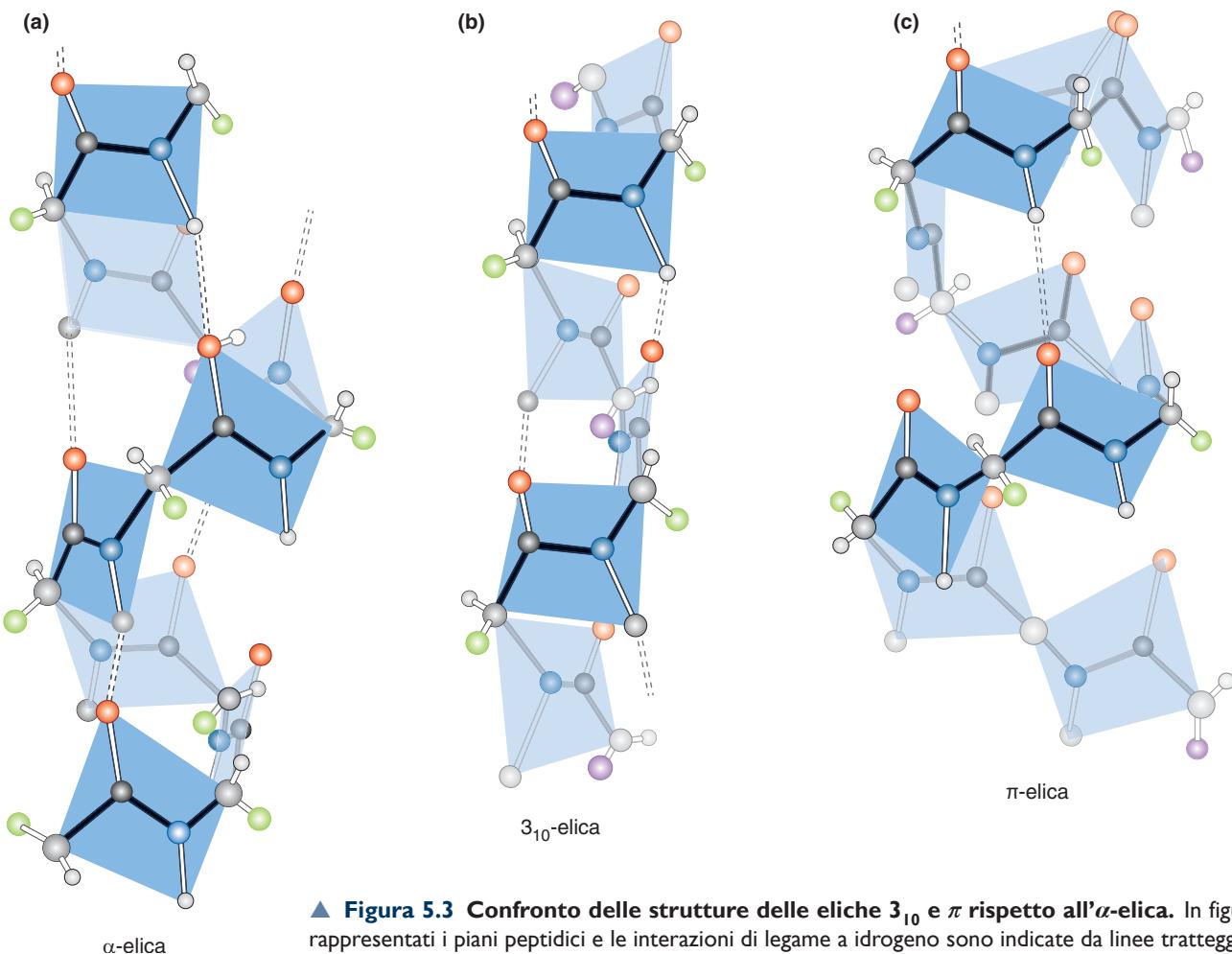
^a Distanza tra spire che si ripetono calcolata su una linea disegnata parallela all'asse dell'elica.

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

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 aminoacidi 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.

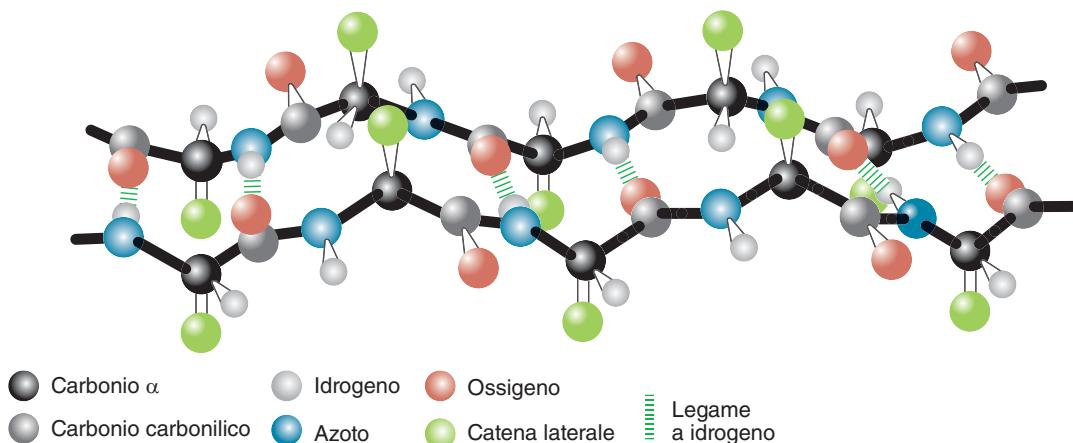


▲ **Figura 5.3 Confronto delle strutture delle eliche 3₁₀ e π rispetto all' α -elica.** In figura sono rappresentati i piani peptidici e le interazioni di legame a idrogeno sono indicate da linee tratteggiate.

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 3₁₀**, la catena è più avvolta infatti il legame a idrogeno avviene ogni residuo $n + 3$; tuttavia, ambedue le eliche sono presenti in strutture solvatate 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**).

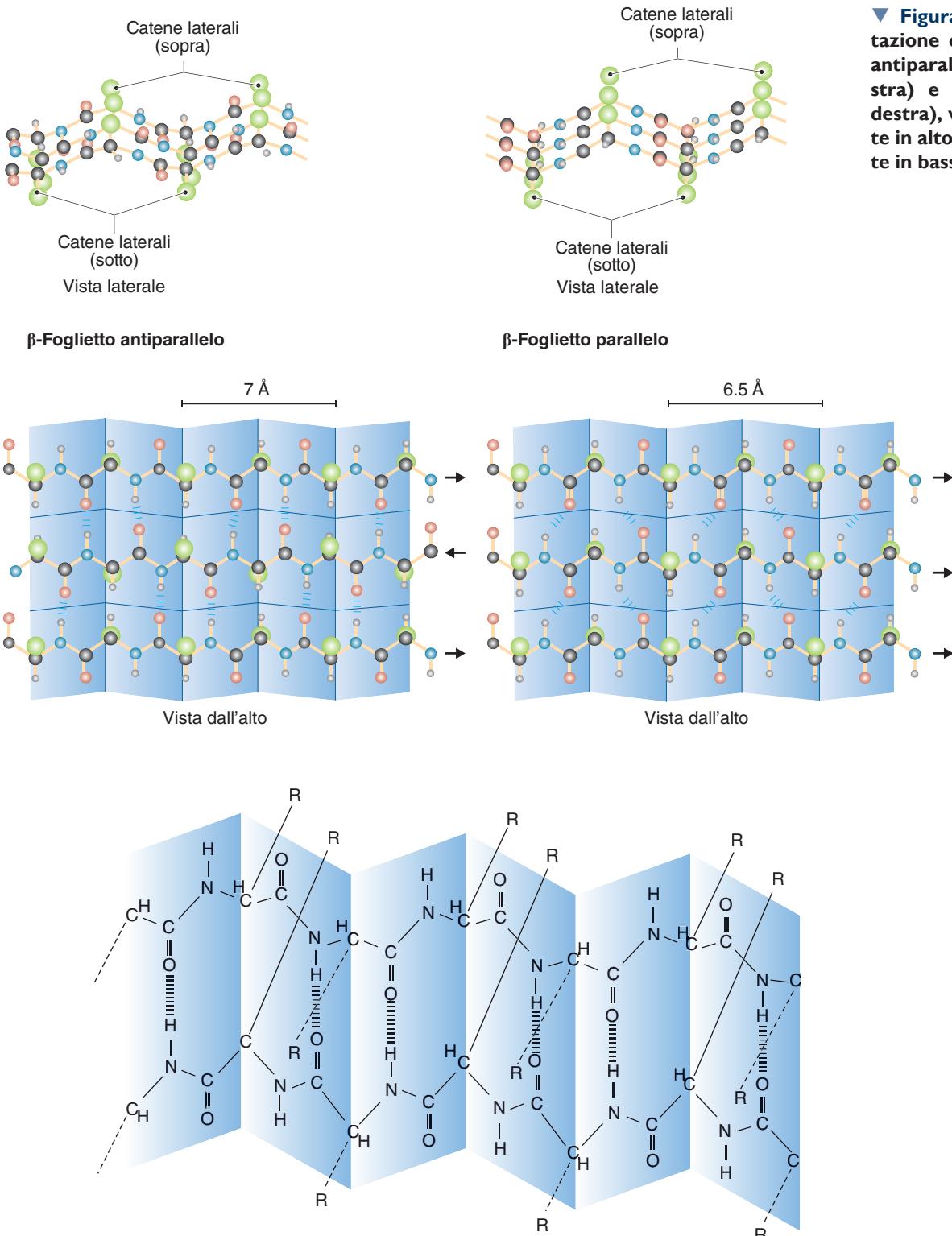


▲ Figura 5.4 Due catene polipeptidiche nella conformazione a foglietto β . Altre catene polipeptidiche possono essere allineate a uno dei due filamenti per dar luogo a una struttura più estesa.

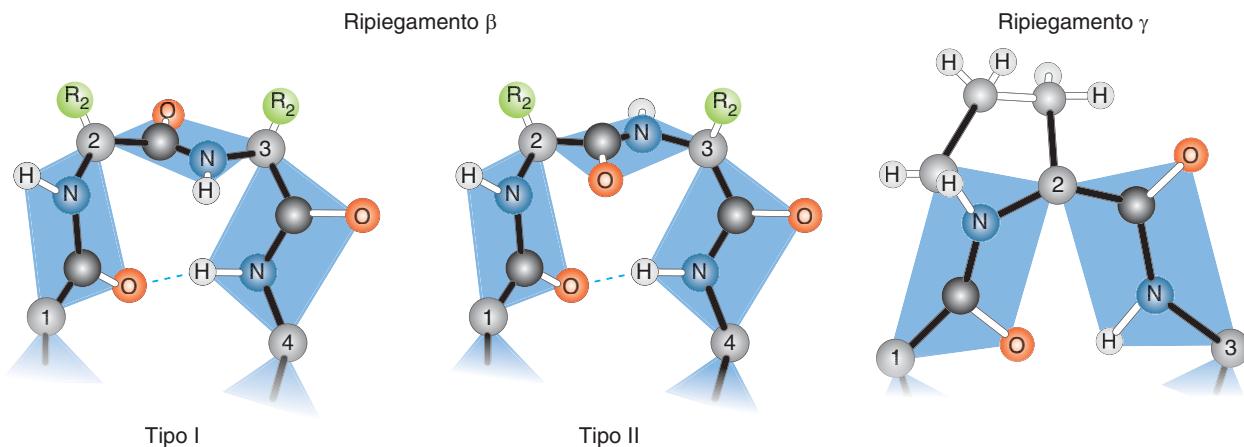
Turns (o ripiegamenti)

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



1 e il gruppo NH dell'amminoacido 4; inoltre l'amminoacido in posizione 2 spesso è Pro per la sua flessibilità conformativa. 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.



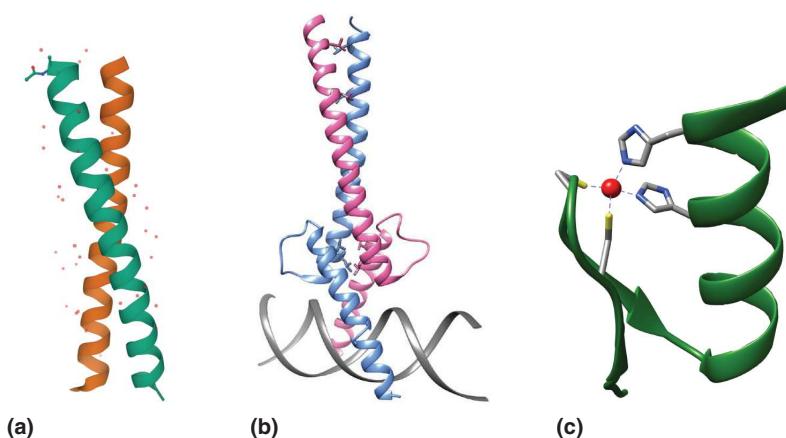
▲ Figura 5.7 Ripiegamento β (tipo I e II) e ripiegamento γ .

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 anfipatiche avvolte una attorno all’altra (spesso le subunità in alcune proteine multimeriche o in fibre a bastoncello 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.

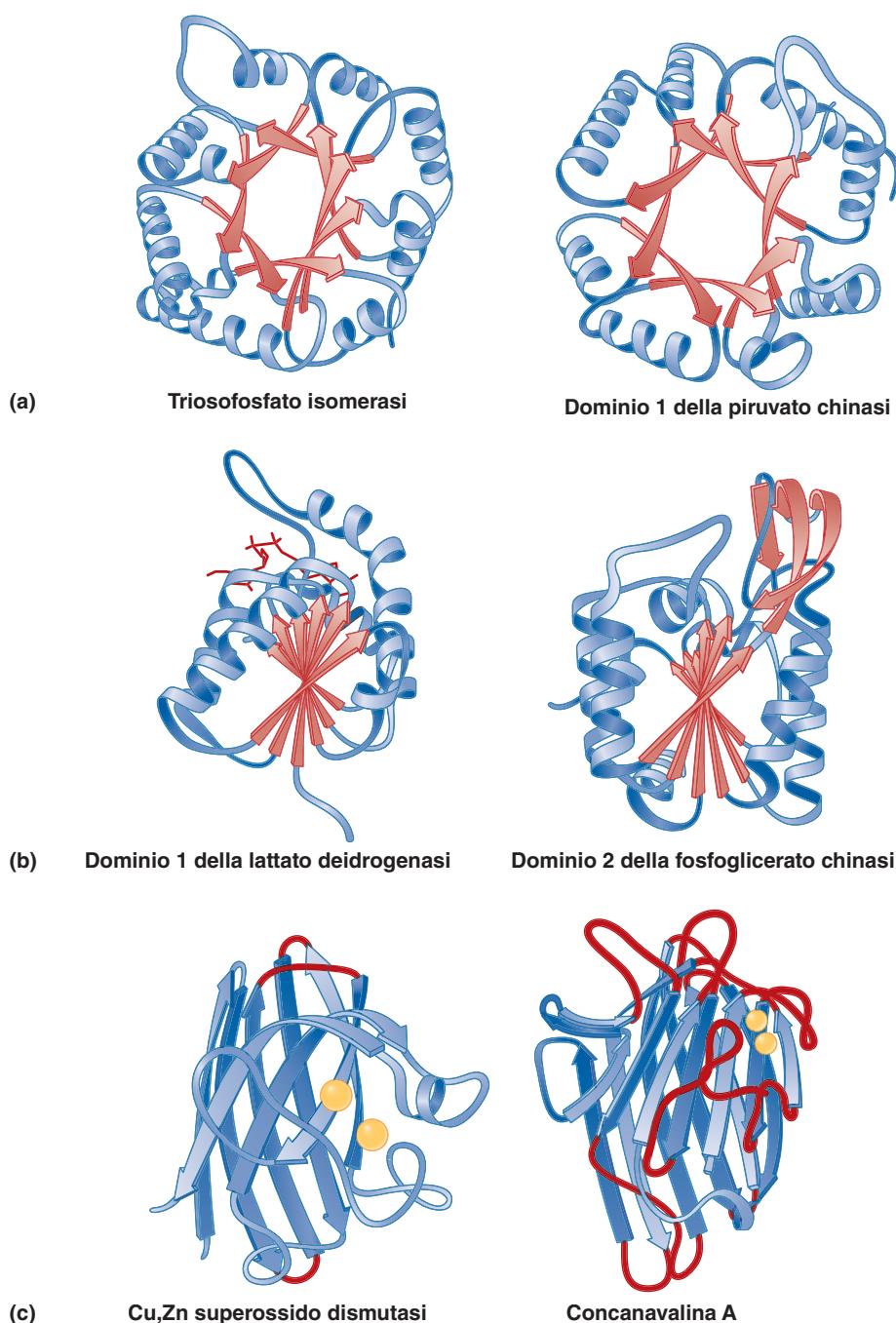
► Figura 5.8 Struttura di alcuni motivi proteici. (a) coiled-coil; (b) cerniera di leucine; (c) a dita di zinco. Le frecce rappresentano i filamenti β .



Invece, per convenzione, i **domini proteici** sono caratterizzati da sequenze amminoacidiche ben definite, conservative 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 triosofosfato 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**).

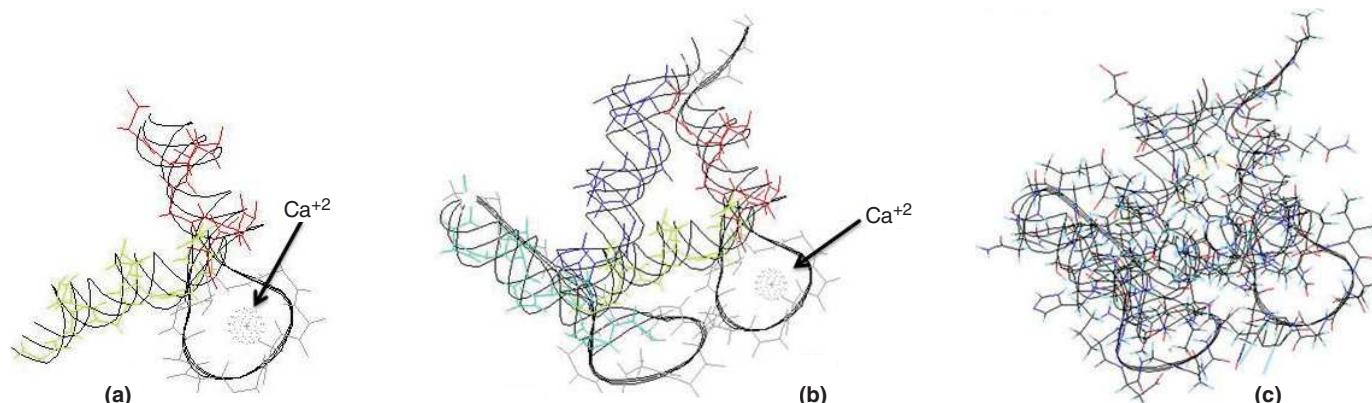
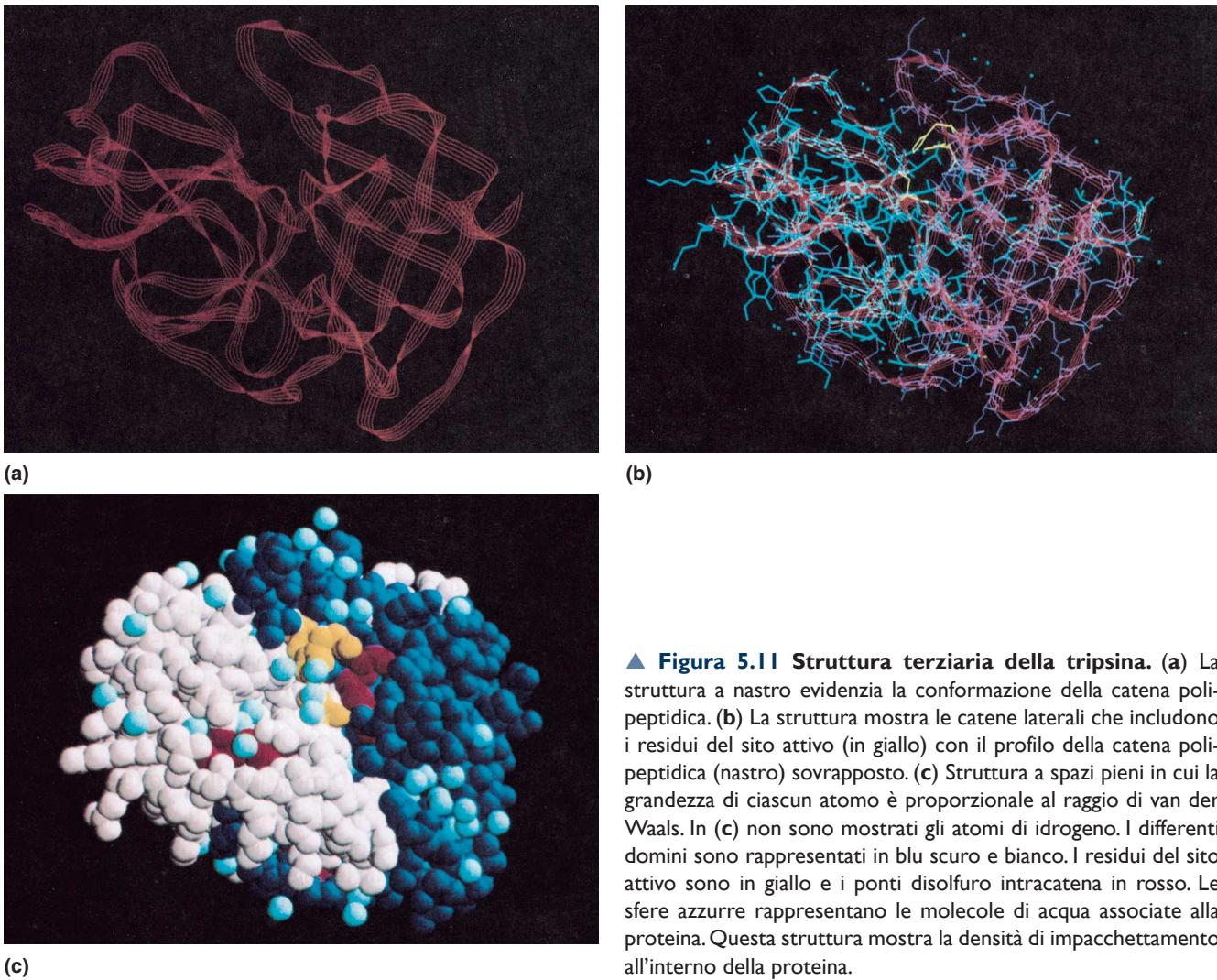


Figura 5.10 Motivi strutturali e ripiegamenti nel dominio della calmodulina. (a) Motivo elica-giro-elica EF-hand con il Ca^{2+} legato. (b) Due motivi EF-hand si combinano nel ripiegamento del dominio C-terminale della calmodulina. (c) I gruppi delle catene laterali sono stati aggiunti per creare la struttura terziaria del dominio. Ciascuna α -elica è colorata differentemente, 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-



▲ **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**.