

Comprende



versione Ebook  
e Software  
di simulazione

# Fondamenti di Biochimica

L. Pollegioni

M. A. Bevilacqua  
L. Capobianco  
G. Cappugi  
P. Coccetti  
P. Costanzo  
A. Del Corso  
G. Fiermonte  
G. Fiorentino  
P. L. Ipata  
M. Lotti  
A. Lupo  
S. Martinotti  
F. Mavelli  
A. Merli  
G. Molla  
E. Monti  
U. Mura  
M. Nardini  
L. Palmieri  
M. Patrone  
L. Pazzagli  
M. Pinotti  
L. Pollegioni  
E. Ranzato  
C. Seppi  
P. Tortora





# Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

**Espandi le tue risorse**  
un libro che **non pesa**  
e si **adatta** alle dimensioni  
del **tuoi lettore!**

▼  
**COLLEGATI AL SITO  
EDISESUNIVERSITA.IT**

▼  
**ACCESSI AL  
MATERIALE DIDATTICO**

▼  
**SEGUICI LE  
ISTRUZIONI**

Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edisesuniversita.it** e attivare 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 **edisesuniversita.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 o autenticati tramite facebook
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edisesuniversita.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**.

# Fondamenti di Biochimica

revisione a cura di LOREDANO POLLEGIONI

Fondamenti di Biochimica  
Copyright © 2021, Edises Edizioni S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0  
2025 2024 2023 2021 2021

*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 eventuali aventi diritto.*

*Fotocomposizione: doma book di Massimo Di Grazia – Napoli*

*Stampato presso la  
Petruzzi S.r.l. – Via Venturelli 7/B – 06012 Città di Castello (PG)*

*per conto della  
Edises Edizioni S.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli*

[www.edisesuniversita.it](http://www.edisesuniversita.it)  
[assistenza.edises.it](http://assistenza.edises.it)

ISBN 978 88 3623 035 8

---

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

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

# AUTORI

MARIA ASSUNTA BEVILACQUA

Università degli Studi di Napoli, *capitolo* 23

LOREDANA CAPOBIANCO

Università del Salento, *capitolo* 19

GIANNI CAPPUGI

Università degli Studi di Firenze, *capitoli* 16, 20

PAOLA COCCETTI

Università degli Studi di Milano Bicocca, *capitolo* 22

PAOLA COSTANZO

Università degli Studi di Napoli, *capitolo* 23

ANTONELLA DEL CORSO

Università degli Studi di Pisa, *capitoli* 9, 10

GIUSEPPE FIERMONTE

Università degli Studi di Bari, *capitolo* 15

GABRIELLA FIORENTINO

Università degli Studi di Napoli, *capitoli* 4, 24

PIERO LUIGI IPATA

Università degli Studi di Pisa, *capitoli* 17, 21

MARINA LOTTI

Università degli Studi di Milano Bicocca, *capitolo* 5

ANGELO LUPO

Università degli Studi del Sannio, *capitolo* 18

SIMONA MARTINOTTI

Università del Piemonte Orientale, *capitoli* 1, 25

FABIO MAVELLI

Università degli Studi di Bari, *capitolo* 11

ANGELO MERLI

Università degli Studi di Parma, *capitoli* 2, 13

GIANLUCA MOLLA

Università degli Studi dell'Insubria, *capitolo* 14

EUGENIO MONTI

Università degli Studi di Brescia, *capitolo* 12

UMBERTO MURA

Università degli Studi di Pisa, *capitoli* 9, 10

MARCO NARDINI

Università degli Studi di Milano, *capitolo* 6

LUIGI PALMIERI

Università degli Studi di Bari, *capitolo* 11

MAURO PATRONE

Università del Piemonte Orientale, *capitoli* 1, 25

LUIGIA PAZZAGLI  
Università degli Studi di Firenze, *capitoli* 16, 20

MIRKO PINOTTI  
Università degli Studi di Ferrara, *capitoli* 4, 24

LOREDANO POLLEGIONI  
Università degli Studi dell'Insubria, *capitoli* 5, 14

ELIA RANZATO  
Università del Piemonte Orientale, *capitoli* 1, 25

CLAUDIO SEPPI  
Università degli Studi di Pavia, *capitoli* 3, 7

PAOLO TORTORA  
Università degli Studi di Milano Bicocca, *capitolo* 8

Revisione a cura di:  
LOREDANO POLLEGIONI  
Università degli Studi dell'Insubria

# PREFAZIONE

**L**o studio dei processi alla base della vita (la Biologia) è un argomento tanto affascinante quanto complesso, poiché richiede l'acquisizione di numerose conoscenze che sono insegnate in corsi diversi ma che vanno lette nel loro insieme. La Biochimica, ovvero la chimica che descrive le reazioni e i processi che si verificano negli organismi viventi, ha avuto nel ventesimo secolo uno sviluppo eccezionale, permettendoci di comprendere molti processi biochimici che regolano la fisiologia a tutti i livelli e di capire le basi di alcune patologie. La Biochimica ha anche rappresentato una scienza fondamentale per lo sviluppo delle applicazioni biotecnologiche, che rappresentano lo strumento più avanzato per migliorare la qualità della nostra vita.

Numerosi sono i testi di Biochimica disponibili in commercio, caratterizzati da trattazioni approfondite ed aggiornate e, in gran parte, di provenienza anglosassone. La sfida che questo testo ha voluto raccogliere, e che ritengo rappresenti il suo punto di forza, è la presentazione dei diversi argomenti da parte di un insieme di autori italiani che, in quanto ricercatori esperti di specifiche tematiche spesso oggetto di ricerche di avanguardia, sono stati in grado di fornire una presentazione competente ed appassionata. In questo modo si è ottenuta una forte interdisciplinarità che permetterà allo studente un punto di vista estremamente ampio e al docente la possibilità di arricchire la propria visione e modalità di presentazione con il punto di vista di esperti colleghi.

Un ulteriore obiettivo era la stesura di un testo di interesse per gli studenti italiani dei primi anni dei corsi di laurea nel settore delle scienze della vita, che fosse in grado di fornire strumenti conoscitivi e formativi essenziali. Per raggiungere questo scopo sono stati aggiunti in ogni capitolo una serie di "Approfondimenti" che illustrano aspetti specifici, a volte patologici o di tipo sperimentale, correlati alle tematiche trattate. Inoltre è stata estremamente curata la parte iconografica: illustrazioni di alta qualità facilitano la visualizzazione e l'intuizione dei processi molecolari e cellulari diventando un ausilio rilevante nell'apprendimento.

Un avvertimento ai (giovani) lettori: la Biologia è una scienza empirica e come tale non permette di accettare come dimostrato nulla. Oltre agli errori materiali che purtroppo si possono sempre trovare in un testo, va considerato l'avanzamento scientifico che continuamente ci offre nuovi approfondimenti e perciò nuove possibilità di interpretazione. Rimanere sempre critici nella lettura è perciò fondamentale per evitare una approccio passivo. L'ambizione degli autori è infatti quella di stimolare la curiosità e l'interesse dello studente per la disciplina, da vedersi non come un intrigo di reazioni tra molecole tutte troppo uguali tra loro, bensì come un libro con una trama avvincente di cui si voglia partecipare a scrivere un capitolo, che non sarà mai la pagina finale.

Loredano POLLEGIONI  
*Professore Ordinario di Biochimica*



# INDICE GENERALE

Autori .....	III	<b>Approfondimento 2.1</b> Numero di ossidazione degli atomi di carbonio nei composti organici .....	36
Prefazione.....	V	<b>Approfondimento 2.2</b> Attenzione alla differenza fra i termini configurazione e conformazione.....	41
<b>CAPITOLO 1</b>			
<b>L'acqua e l'ambiente cellulare</b> .....	1	<b>Approfondimento 2.3</b> Patologie da errori nella glicosilazione (CDG, disturbi congeniti della glicosilazione).....	48
1.1 Vita.....	2	<b>Approfondimento 2.4</b> Parete cellulare batterica .....	49
1.1.1 Origine della vita .....	2	<b>Approfondimento 2.5</b> Dolcificanti sintetici .....	53
1.1.2 Organismi viventi .....	4		
1.1.3 Organizzazione cellulare.....	4		
1.2 Richiami di chimica generale .....	8	<b>CAPITOLO 3</b>	
1.2.1 Atomi ed elementi.....	8	<b>Composti organici di interesse biologico: i lipidi</b> <b>55</b>	
1.2.2 Legami chimici .....	9	3.1 Principali lipidi di interesse biologico.....	56
1.3 Acqua e sue proprietà .....	13	3.1.1 Acidi grassi.....	56
1.3.1 Struttura e proprietà dell'acqua.....	13	3.1.2 Cere.....	60
1.3.2 Legame a idrogeno .....	17	3.1.3 Triacilgliceroli.....	60
1.4 Soluzioni, ioni, pH.....	24	3.1.4 Glicerofosfolipidi .....	63
1.4.1 Ionizzazione dell'acqua.....	24	3.1.5 Galattolipidi.....	64
1.4.2 Prodotto ionico dell'acqua .....	24	3.1.6 Sfingolipidi .....	65
1.4.3 Scala del pH .....	25	3.1.7 Steroidi .....	67
1.4.4 Dissociazione degli elettroliti forti e deboli.....	25	3.1.8 Terpeni .....	70
1.4.5 Curve di titolazione.....	26	3.2 Altre funzioni dei lipidi.....	71
1.5 L'acqua è il solvente dei sistemi biologici.....	28	3.2.1 Vitamine liposolubili .....	71
1.5.1 Soluzioni tampone .....	28	3.2.2 Eicosanoidi .....	74
1.5.2 Sistemi tampone nell'organismo .....	29	<b>Approfondimento 3.1</b> Acidi grassi nella dieta .....	61
1.6 Osmosi .....	30	<b>Approfondimento 3.2</b> Membrane degli archaea.....	75
1.6.1 Osmosi e cellule .....	32	<b>Approfondimento 3.3</b> Lipoproteine .....	78
<b>Approfondimento 1.1</b> Linus Pauling.....	32	<b>Approfondimento 3.4</b> Inibizione delle COX .....	78
<b>Approfondimento 1.2</b> Acqua nell'universo e sulla Terra .....	19		
<b>Approfondimento 1.3</b> Proprietà dell'acqua .....	20		
<b>Approfondimento 1.4</b> Congelamento del materiale biologico.....	21		
<b>Approfondimento 1.5</b> Basilisco .....	23		
<b>CAPITOLO 2</b>			
<b>I carboidrati</b> .....	35	<b>CAPITOLO 4</b>	
2.1 Struttura e classificazione .....	35	<b>Composti organici di interesse biologico: gli acidi nucleici</b> <b>81</b>	
2.2 Monosaccaridi .....	36	4.1 I nucleotidi .....	82
2.2.1 Stereochemica e convenzioni.....	37	4.1.1 Struttura generale.....	82
2.2.2 Emiacetali.....	38	4.1.2 I nucleotidi come costituenti degli acidi nucleici .....	85
2.3 Oligosaccaridi.....	40	4.1.3 Altre funzioni dei nucleotidi .....	87
2.3.1 Legame glicosidico .....	42	4.2 Gli acidi nucleici .....	89
2.3.2 Zuccheri riducenti e non riducenti .....	42	4.2.1 La struttura del DNA .....	89
2.3.3 Disaccaridi .....	43	4.2.2 La struttura dell'RNA .....	96
2.4 Derivati dei carboidrati.....	44	4.2.3 Proprietà chimico-fisiche degli acidi nucleici .....	98
2.4.1 Acidi -onici e -uronici.....	44	4.3 L'organizzazione del DNA nel genoma .....	104
2.4.2 Polialcoli .....	44	4.3.1 I nucleosomi sono l'unità strutturale di base della cromatina eucariotica.....	104
2.4.3 Amminozuccheri .....	45	4.3.2 La struttura del nucleosoma rivela come il DNA è impacchettato .....	106
2.5 Polisaccaridi .....	45	4.3.3 I nucleosomi hanno una struttura dinamica e sono frequentemente soggetti a cambiamenti.....	109
2.6 Coniugati carboidrati-proteine .....	48	4.3.4 I nucleosomi sono solitamente condensati a comporre una fibra compatta di cromatina.....	111
2.6.1 Proteoglicani .....	48		
2.6.2 Glicoproteine.....	52		

## VIII Indice generale

4.3.5 I cromosomi mitotici sono formati da cromatina nello stato più condensato ...	112	6.9 Proteine intrinsecamente disordinate .....	201		
Approfondimento 4.1 Southern blot .....	102	6.9.1 Non tutte le proteine funzionali hanno una struttura definita.....	201		
Approfondimento 4.2 DNA microarray .....	103	6.9.2 Patologie derivanti dal ripiegamento scorretto .....	203		
<b>CAPITOLO 5</b>					
<b>Composti di interesse biologico: amminoacidi e proteine .....</b>	<b>115</b>	Approfondimento 6.1 L'ingegneria proteica .....	205		
5.1 Amminoacidi .....	116	Approfondimento 6.2 Determinazione della struttura tridimensionale delle proteine.....	207		
5.2 Proprietà chimico-fisiche degli amminoacidi ..	118	Approfondimento 6.3 Proteomica .....	211		
5.2.1 Amminoacidi proteinogenici.....	122	<b>CAPITOLO 7</b>			
5.2.2 Altri amminoacidi di rilevanza biologica	123	<b>Membrane e trasporto attraverso le membrane .....</b>	<b>215</b>		
5.2.3 Proprietà degli amminoacidi in soluzione.....	124	7.1 Le membrane biologiche .....	216		
5.3 Legame peptidico .....	127	7.1.1 La componente lipidica.....	217		
5.4 Piccoli peptidi fisiologicamente attivi.....	130	7.1.2 La componente proteica.....	222		
5.5 Struttura primaria delle proteine .....	131	7.2 Trasporto di membrana .....	229		
5.6 Informazioni contenute nella sequenza .....	135	7.2.1 Trasporto passivo .....	230		
Approfondimento 5.1 Determinazione della composizione amminoacidica di una proteina .....	117	7.2.2 Trasporto attivo .....	232		
Approfondimento 5.2 Come si determina la sequenza di una proteina .....	131	7.3 Il trasporto di macromolecole .....	237		
Approfondimento 5.3 Proteine al computer.....	136	Approfondimento 7.1 Il membranoscheletro dei globuli rossi .....	224		
<b>CAPITOLO 6</b>					
<b>Struttura e funzione delle proteine .....</b>	<b>139</b>	Approfondimento 7.2 Termodinamica del trasporto...	230		
6.1 La struttura primaria definisce l'individualità di una proteina.....	140	Approfondimento 7.3 I trasportatori ABC .....	235		
6.2 Interazioni deboli rilevanti per la struttura di una proteina .....	141	Approfondimento 7.4 Endocitosi ed esocitosi .....	237		
6.2.1 La struttura secondaria: strutture periodiche locali negli scheletri proteici.	144	<b>CAPITOLO 8</b>			
6.2.2 Il diagramma di Ramachandran.....	146	<b>Gli enzimi.....</b>	<b>241</b>		
6.2.3 Principali strutture secondarie .....	146	8.1 Alcuni concetti e definizioni fondamentali riguardo gli enzimi.....	242		
6.2.4 Alcune proteine presentano solo struttura secondaria: il caso delle proteine fibrose .....	151	8.2 Classificazione degli enzimi .....	243		
6.3 Struttura terziaria delle proteine globulari....	155	8.3 Alcune nozioni elementari di termodinamica ..	246		
6.3.1 Struttura terziaria .....	155	8.4 Come gli enzimi accelerano le reazioni.....	247		
6.3.2 Strutture supersecondarie (o motivi) ...	156	8.4.1 Alcuni concetti base di cinetica chimica .	248		
6.3.3 Domini e loro topologie.....	159	8.4.2 Teoria dello stato di transizione.....	254		
6.4 Esistono proteine composte da più catene polipeptidiche: la struttura quaternaria .....	168	8.4.3 Stabilizzazione dello stato di transizione: un fattore decisivo per l'efficienza catalitica degli enzimi .....	259		
6.5 Ponti disolfuro .....	170	8.4.4 Altri fattori che concorrono all'efficienza catalitica degli enzimi .....	263		
6.6 Cenni sulle modificazioni post-traduzionali e loro importanza per la funzione .....	171	8.5 Chymotripsina: un esempio significativo di meccanismo catalitico.....	269		
6.7 Relazioni tra sequenza, struttura e funzione ...	176	8.5.1 Cosa sono le proteasi .....	269		
6.7.1 Proteasi a serina.....	176	8.5.2 Meccanismo di catalisi della chymotripsina .....	271		
6.7.2 Emoagglutinina .....	182	8.6 Meccanismo di catalisi della ribonucleasi pancreatici .....	276		
6.7.3 Anticorpi.....	183	Approfondimento 8.1 Enzimologia applicata: farmaci progettati come analoghi stabili dello stato di transizione.....	261		
6.7.4 Le proteine respiratorie: mioglobina ed emoglobina .....	185	<b>CAPITOLO 9</b>			
6.8 Folding delle proteine .....	191	<b>La cinetica enzimatica .....</b>	<b>279</b>		
6.8.1 La sequenza del polipeptide determina la sua struttura.....	193	9.1 Le reazioni enzimatiche con cinetiche semplici	280		
6.8.2 Meccanismi di ripiegamento (folding)...	195	9.1.1 Analisi cinetica di una reazione a singolo substrato.....	281		
6.8.3 Ripiegamento delle proteine all'interno di una cellula.....	196	9.1.2 La costante di specificità.....	287		

9.1.3 Analisi cinetica di reazioni con due substrati .....	289	11.2.4 Stato di equilibrio .....	344		
9.2 Le reazioni enzimatiche con cinetiche complesse .....	291	11.2.5 Funzioni di stato .....	347		
9.2.1 Gli enzimi allosterici .....	293	11.2.6 Scambi di energia fra sistema e ambiente .....	348		
9.2.2 Modelli enzimatici di cooperatività .....	294	11.2.7 Il principio zero della termodinamica: equilibrio termico e temperatura .....	348		
9.2.3 Applicazione dei modelli di cooperatività: il caso dell'emoglobina .....	298	11.2.8 L'energia interna U .....	349		
9.2.4 Il grafico di Hill per valutare il grado di cooperatività .....	300	11.2.9 L'entalpia H .....	350		
9.3 Fattori che influenzano le reazioni enzimatiche .....	302	11.2.10 L'entropia S .....	352		
9.3.1 La temperatura .....	302	11.2.11 L'energia libera G .....	356		
9.3.2 Il pH .....	305	11.3 L'energia metabolica è energia chimica .....	360		
9.3.3 I livelli dell'enzima .....	306	11.3.1 Il potenziale chimico .....	360		
<b>Approfondimento 9.1</b> Isomerasi e liasi: esempi di reazioni ad un substrato .....	282	11.3.2 Condizione di equilibrio .....	363		
<b>Approfondimento 9.2</b> I sensori enzimatici .....	287	11.3.3 Potenziali standard di ossido-riduzione .....	363		
<b>Approfondimento 9.3</b> Il grado di protonazione di un acido bicarbossilico in funzione della $[H^+]$ non è descritto da una iperbole .....	292	11.3.4 I nucleosidi trifosfati (NTP) sono trasportatori di energia .....	366		
<b>Approfondimento 9.4</b> I reattori enzimatici .....	303	11.3.5 Potenziali termodinamici di trasferimento e reazioni accoppiate .....	368		
<b>Approfondimento 9.5</b> Effetto della temperatura sulle reazioni enzimatiche .....	304	11.4 Fosforilazione di substrati e intermedi ad alta energia .....	368		
<b>CAPITOLO 10</b>					
<b>La regolazione degli enzimi .....</b>	<b>309</b>	11.4.1 Idrolisi dell'ATP e potenziale di fosforilazione .....	368		
10.1 Regolazione allosterica di tipo omotropico .....	310	11.4.2 I processi ossidativi del catabolismo generano energia: il ruolo dei cofattori delle ossido-riduzioni .....	373		
10.2 Regolazione allosterica di tipo eterotropico .....	311	11.4.3 Altri composti fosforilati e i tioesteri .....	374		
10.3 L'inibizione enzimatica .....	312	<b>Approfondimento 11.1</b> Il lavoro in fisica e in termodinamica .....	341		
10.3.1 Inibizione competitiva .....	314	<b>Approfondimento 11.2</b> Legge di Hess e calcolo dell'entalpia di reazione standard .....	353		
10.3.2 Inibizione non competitiva .....	316	<b>Approfondimento 11.3</b> Calcolo del $\Delta G$ di una reazione di ossido-riduzione spontanea .....	367		
10.3.3 Inibizione incompetitiva (o acompetitiva) .....	318	<b>Approfondimento 11.4</b> Esempio di calcolo del $\Delta G$ di una reazione che coinvolge il trasferimento di un fosfato .....	370		
10.4 Regolazione enzimatica per modificazione covalente .....	319	<b>Approfondimento 11.5</b> Variazione di energia libera associata al trasporto di ioni attraverso le membrane .....	371		
10.4.1 Le cascate enzimatiche unidirezionali .....	321	<b>Approfondimento 11.6</b> Trasduzione energetica nella respirazione mitocondriale .....	372		
10.4.2 Le cascate enzimatiche cicliche .....	324	<b>CAPITOLO 12</b>			
10.4.3 Proprietà delle cascate enzimatiche .....	325	<b>Catabolismo dei carboidrati .....</b> <b>377</b>			
10.4.4 Quando la regolazione allosterica e quella per modifica covalente s'incontrano .....	331	12.1 La glicolisi: il processo ossidativo del glucosio .....	378		
10.4.5 Il consumo energetico nelle cascate enzimatiche .....	332	12.1.1 Visione di insieme della glicolisi .....	378		
10.5 Regolazione da retroinibizione .....	333	12.1.2 Le fasi della glicolisi: fase di investimento energetico e fase di recupero energetico .....	380		
10.6 Regolazione da compartmentazione cellulare .....	333	12.1.3 Reazioni della glicolisi .....	380		
<b>Approfondimento 10.1</b> Le cascate enzimatiche unidirezionali: la coagulazione del sangue .....	323	12.1.4 La sintesi di ATP .....	386		
<b>Approfondimento 10.2</b> La cascata biciclica che regola la glutammmina sintetasi di <i>E. coli</i> .....	328	12.2 Il destino metabolico del piruvato .....	386		
<b>CAPITOLO 11</b>					
<b>Bioenergetica e metabolismo .....</b>	<b>337</b>	12.2.1 Il destino catabolico del piruvato .....	386		
11.1 Significato e fasi del metabolismo .....	338	12.2.2 Le fermentazioni lattica e alcolica .....	387		
11.2 I principi della termodinamica (e metabolismo) .....	339	12.2.3 Bilancio energetico della glicolisi .....	390		
11.2.1 Introduzione alla termodinamica .....	339	12.3 Il catabolismo dei monosaccaridi diversi dal glucosio .....	390		
11.2.2 Il sistema termodinamico .....	340	12.3.1 Altri saccaridi diversi dal glucosio convergono nella glicolisi .....	391		
11.2.3 Variabili di stato .....	342				

## X Indice generale

12.4 Il catabolismo dei polisaccaridi amido e glicogeno. Idrolisi e fosforolisi.....	394	13.2.7 Idratazione del fumarato (fumarasi) .	423
12.4.1 Le riserve di polisaccaridi e loro significato .....	394	13.2.8 Ossidazione del malato (malato deidrogenasi).....	424
12.4.2 Differenza tra scissione idrolitica e fosforolitica.....	394	13.3 Il bilancio energetico complessivo.....	425
12.4.3 La digestione di amido e glicogeno ..	395	13.4 Le reazioni irreversibili e i punti di controllo .	425
12.4.4 La mobilizzazione del glicogeno dai depositi cellulari.....	395	13.5 Collegamento con altre vie metaboliche .....	425
12.5 La regolazione del catabolismo del glucosio ..	397	13.6 Ciclo del gliossilato .....	428
12.5.1 Regolazione allosterica della PFK-1 ed effetto Pasteur.....	398	Approfondimento 13.1 Le fonti di acetil-CoA.....	413
12.5.2 Controllo della piruvato chinasi .....	400	Approfondimento 13.2 Il citrato: una molecola prochirale .....	418
12.5.3 Regolazione dell'esochinasi: isoenzimi diversi nel muscolo e nel fegato .....	400		
12.5.4 La glicolisi come fonte di precursori per le biosintesi.....	401		
12.5.5 Regolazione allosterica e ormonale della glicogenolisi.....	402		
12.6 La via dei pentosi fosfato e suo significato ..	403		
12.6.1 Significato della via dei pentosi fosfato.....	403		
12.6.2 La fase ossidativa: produzione di potere riducente sotto forma di NADPH.....	404		
12.6.3 Sintesi del ribosio 5-fosfato .....	405		
12.6.4 La fase non ossidativa: i destini dei pentosi fosfato a seconda delle necessità metaboliche .....	405		
12.6.5 La reazione totale.....	407		
Approfondimento 12.1 Significato evolutivo e applicazioni biotecnologiche delle fermentazioni ..	387		
Approfondimento 12.2 La glicogenina.....	408		
Approfondimento 12.3 L'intolleranza al lattosio ..	409		
<b>CAPITOLO 13</b>			
<b>Ciclo di Kreb.....</b>	<b>411</b>		
13.1 Le fonti dell'acetil-CoA.....	414		
13.1.1 Il coenzima A .....	414		
13.1.2 Decarbossilazione ossidativa del piruvato: il complesso della piruvato deidrogenasi .....	414		
13.1.3 Regolazione della piruvato deidrogenasi .....	417		
13.2 Le reazioni del ciclo di Krebs.....	417		
13.2.1 Sintesi del citrato (citrato sintasi) .....	417		
13.2.2 Isomerizzazione del citrato (aconitasi).....	419		
13.2.3 Decarbossilazione ossidativa dell'isocitrato (isocitrato deidrogenasi).....	420		
13.2.4 Decarbossilazione ossidativa dell' $\alpha$ -chetoglutarato ( $\alpha$ -chetoglutarato deidrogenasi).....	421		
13.2.5 Formazione del succinato (succinil-CoA sintetasi).....	421		
13.2.6 Ossidazione del succinato (succinato deidrogenasi).....	422		
13.2.7 Idratazione del fumarato (fumarasi) .	423		
13.2.8 Ossidazione del malato (malato deidrogenasi).....	424		
13.3 Il bilancio energetico complessivo.....	425		
13.4 Le reazioni irreversibili e i punti di controllo .	425		
13.5 Collegamento con altre vie metaboliche .....	425		
13.6 Ciclo del gliossilato .....	428		
Approfondimento 13.1 Le fonti di acetil-CoA.....	413		
Approfondimento 13.2 Il citrato: una molecola prochirale .....	418		
<b>CAPITOLO 14</b>			
<b>Catena di trasporto degli elettroni e fosforilazione ossidativa.....</b>	<b>431</b>		
14.1 I complessi della catena respiratoria e i loro componenti.....	433		
14.1.1 Compartimentazione mitocondriale della catena respiratoria .....	433		
14.1.2 Architettura molecolare e funzione dei complessi della catena respiratoria.....	434		
14.2 Energia e potenziali di ossido-riduzione.....	446		
14.2.1 Aspetti bioenergetici delle reazioni di ossido-riduzione.....	447		
14.2.2 Il trasporto di elettroni dai cofattori NADH e FADH <sub>2</sub> all'ossigeno molecolare .....	449		
14.3 Fosforilazione ossidativa: la biosintesi di ATP	451		
14.3.1 L'ipotesi chemiosmotica .....	452		
14.3.2 Architettura del complesso della ATP sintasi.....	453		
14.3.3 Il potenziale elettrochimico transmembrana è utilizzato per svolgere una varietà di reazioni endoergoniche: una visione d'insieme	460		
14.4 Aspetti fisiopatologici della fosforilazione ossidativa mitocondriale.....	461		
14.4.1 Dipendenza della fosforilazione ossidativa dalla tensione di ossigeno .	461		
14.4.2 Il disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa e la termogenesi .....	464		
14.5 Il trasporto nei mitocondri.....	467		
14.5.1 La traslocasi ADP/ATP .....	467		
14.5.2 La traslocasi del fosfato .....	468		
14.5.3 Il trasporto degli elettroni del NADH citosolico .....	468		
14.6 Effetto Warburg nelle cellule tumorali.....	470		
Approfondimento 14.1 Visualizzazione delle strutture molecolari dei complessi respiratori attraverso l'uso di grafica molecolare e banche dati disponibili sul Web .....	445		
Approfondimento 14.2 La misurazione del consumo di ossigeno in cellule o mitocondri isolati .....	459		
Approfondimento 14.3 La catena respiratoria può generare specie reattive dell'ossigeno.....	463		
Approfondimento 14.4 La fosforilazione ossidativa è inibita da numerosi veleni .....	465		

Approfondimento 14.5 L'apoptosi.....	471	16.2.1 Digestione delle proteine a livello gastrico.....	514
Approfondimento 14.6 Le mutazioni nei geni mitocondriali causano diverse patologie nell'uomo	471	16.2.2 Digestione delle proteine a livello intestinale.....	515
<b>CAPITOLO 15</b>		16.2.3 Assorbimento degli amminoacidi .....	516
<b>Catabolismo dei lipidi.....</b>	<b>473</b>	16.3 Degradazione delle proteine intracellulari....	517
15.1 Digestione, assorbimento e trasporto dei lipidi .....	475	16.3.1 Enzimi lisosomali.....	517
15.2 Ossidazione degli acidi grassi .....	479	16.3.2 Sistema ubiquitina-proteasoma .....	517
15.2.1 Considerazioni generali.....	479	16.4 Utilizzo degli amminoacidi .....	521
15.2.2 Localizzazione subcellulare della $\beta$ -ossalidazione.....	479	16.5 Deamminazione degli amminoacidi .....	522
15.2.3 La degradazione degli acidi grassi richiede coenzima A .....	480	16.5.1 Transamminazione, deamminazione ossidativa e non-ossidativa.....	522
15.2.4 I gruppi acilici attraversano la membrana mitocondriale interna legati alla carnitina .....	482	16.5.2 Ruolo del piridossalfosfato.....	524
15.2.5 La $\beta$ -ossalidazione è una sequenza di quattro reazioni che genera acetil-CoA, NADH e $\text{FADH}_2$ .....	484	16.6 Eliminazione dell'azoto proteico .....	526
15.2.6 Reazioni della $\beta$ -ossalidazione .....	487	16.6.1 Trasporto degli ioni ammonio dai tessuti periferici al fegato .....	526
15.2.7 La completa ossidazione di una molecola di acido palmitico produce 106 molecole di ATP .....	491	16.6.2 Ciclo dell'urea .....	528
15.2.8 La sintesi di ATP non è sempre il fine ultimo della $\beta$ -ossalidazione .....	492	16.7 Destino della catena carboniosa degli amminoacidi .....	531
15.2.9 $\beta$ -Ossidazione degli acidi grassi insaturi.....	493	16.7.1 Amminoacidi che formano piruvato ..	532
15.2.10 Nell'ultima tappa della $\beta$ -ossalidazione degli acidi grassi a catena dispari si produce propionil-CoA.....	495	16.7.2 Amminoacidi che formano ossalacetato .....	533
15.2.11 Destino metabolico del succinil-CoA ..	498	16.7.3 Amminoacidi che formano $\alpha$ -chetoglutarato.....	533
15.2.12 Altre vie di ossidazione degli acidi grassi.....	498	16.7.4 Amminoacidi che formano succinil-CoA .....	535
15.3 Metabolismo dei corpi chetonici .....	504	16.7.5 Amminoacidi che formano fumarato ..	537
15.3.1 Biosintesi dei corpi chetonici.....	504	16.7.6 Amminoacidi che formano acetil-CoA ..	538
15.3.2 Utilizzo dei corpi chetonici.....	505	16.7.7 Amminoacidi che formano acetoacetato .....	539
15.3.3 Corpi chetonici: vie metaboliche alternative.....	507	<b>Approfondimento 16.1</b> Patologie legate al malfunzionamento del sistema ubiquitina-proteasoma.....	520
15.3.4 Ruolo degli acidi grassi e dei corpi chetonici nell'omeostasi energetica ..	507	<b>Approfondimento 16.2</b> Transamminasi nella biochimica clinica.....	525
15.4 Regolazione del metabolismo dei grassi: una visione d'insieme .....	509	<b>Approfondimento 16.3</b> Diete iperproteiche .....	530
<b>Approfondimento 15.1</b> Deficit del carrier della carnitina/acylcarnitine (sindrome di Stanley).....	483	<b>Approfondimento 16.4</b> Amminoacidi ramificati negli integratori .....	537
<b>Approfondimento 15.2</b> Acetilazione e regolazione dell'ossalidazione degli acidi grassi .....	490		
<b>Approfondimento 15.3</b> Malattia di Refsum.....	501		
<b>Approfondimento 15.4</b> Sindrome del vomito della Jamaica .....	504		
<b>CAPITOLO 16</b>			
<b>Catabolismo delle proteine e degli amminoacidi .....</b>	<b>513</b>		
16.1 La degradazione delle proteine.....	514		
16.2 Digestione delle proteine alimentari e assorbimento degli amminoacidi .....	514		
16.2.1 Digestione delle proteine a livello gastrico.....	514		
16.2.2 Digestione delle proteine a livello intestinale.....	515		
16.2.3 Assorbimento degli amminoacidi .....	516		
16.3 Degradazione delle proteine intracellulari....	517		
16.3.1 Enzimi lisosomali.....	517		
16.3.2 Sistema ubiquitina-proteasoma .....	517		
16.4 Utilizzo degli amminoacidi .....	521		
16.5 Deamminazione degli amminoacidi .....	522		
16.5.1 Transamminazione, deamminazione ossidativa e non-ossidativa.....	522		
16.5.2 Ruolo del piridossalfosfato.....	524		
16.6 Eliminazione dell'azoto proteico .....	526		
16.6.1 Trasporto degli ioni ammonio dai tessuti periferici al fegato .....	526		
16.6.2 Ciclo dell'urea .....	528		
16.7 Destino della catena carboniosa degli amminoacidi .....	531		
16.7.1 Amminoacidi che formano piruvato ..	532		
16.7.2 Amminoacidi che formano ossalacetato .....	533		
16.7.3 Amminoacidi che formano $\alpha$ -chetoglutarato.....	533		
16.7.4 Amminoacidi che formano succinil-CoA .....	535		
16.7.5 Amminoacidi che formano fumarato ..	537		
16.7.6 Amminoacidi che formano acetil-CoA ..	538		
16.7.7 Amminoacidi che formano acetoacetato .....	539		
<b>Approfondimento 16.1</b> Patologie legate al malfunzionamento del sistema ubiquitina-proteasoma.....	520		
<b>Approfondimento 16.2</b> Transamminasi nella biochimica clinica.....	525		
<b>Approfondimento 16.3</b> Diete iperproteiche .....	530		
<b>Approfondimento 16.4</b> Amminoacidi ramificati negli integratori .....	537		
<b>CAPITOLO 17</b>			
<b>Catabolismo degli acidi nucleici e dei nucleotidi .....</b>	<b>541</b>		
17.1 Idrolisi enzimatica del legame fosfodiesterico degli acidi nucleici .....	542		
17.1.1 Digestione dell'RNA.....	543		
17.1.2 Digestione del DNA .....	546		
17.1.3 Gli enzimi di restrizione .....	547		
17.2 Catabolismo dei nucleotidi .....	551		
17.2.1 Il catabolismo endocellulare dei nucleotidi purinici e pirimidinici e il riciclo dei nucleosidi monofosfato....	552		
17.2.2 Le 5'-nucleotidasi endocellulari contribuiscono all'omeostasi dei nucleotidi .....	555		
17.2.3 Il catabolismo extracellulare dei nucleotidi purinici e pirimidinici .....	557		
<b>Approfondimento 17.1</b> Utilizzo degli enzimi di restrizione di tipo II .....	549		

## XII Indice generale

Approfondimento 17.2 Tecniche del DNA ricombinante .....	549	19.3.3 Metabolismo del tessuto adiposo.....	643		
Approfondimento 17.3 Alterazioni del metabolismo purinico nelle sindromi da immunodeficienza: deficit di adenosina deamminasi e di purina nucleoside fosforilasi. ....	553	19.4 Sintesi di fosfolipidi di membrana.....	645		
<b>CAPITOLO 18</b>					
<b>Le principali vie di biosintesi dei carboidrati....</b>	<b>559</b>	19.4.1 Glicerofosfolipidi .....	645		
18.1 Gluconeogenesi.....	560	19.4.2 Plasmalogeni .....	648		
18.1.1 Generalità, scopi e finalità della gluconeogenesi .....	560	19.4.3 Sfingolipidi .....	649		
18.1.2 Le reazioni della gluconeogenesi ....	561	19.5 Sintesi del colesterolo.....	654		
18.1.3 I substrati alternativi della gluconeogenesi .....	566	19.5.1 Regolazione della sintesi del colesterolo: HMG-CoA reduttasi .....	660		
18.1.4 Regolazione alternativa e reciproca della glicolisi e della gluconeogenesi .	570	19.5.2 Omeostasi del colesterolo.....	666		
18.2 Generalità, scopi e finalità della glicogenosintesi .....	574	<b>Approfondimento 19.1</b> Sfingolipidosi - malattie da accumulo lipidico.....	653		
18.2.1 Le reazioni della glicogenosintesi ....	575	<b>Approfondimento 19.2</b> Inibizione da farmaci della HMG-CoA reduttasi .....	667		
18.2.2 Regolazione coordinata della glicogenosintesi e della glicogenolisi .	580	<b>CAPITOLO 20</b>			
18.3 Biosintesi dei carboidrati nelle piante e nei batteri.....	586	<b>Biosintesi degli amminoacidi.....</b>	<b>669</b>		
18.3.1 Sintesi fotosintetica delle piante.....	586	20.1 Fissazione dell'azoto.....	670		
18.3.2 Le reazioni alla luce della fotosintesi .	587	20.2 Ruolo del glutammato e della glutamina....	671		
18.3.3 Sintesi di ATP indotta dal gradiente protonico (fotofosforilazione).....	598	20.3 Biosintesi degli amminoacidi non-essenziali..	673		
18.3.4 Le reazioni al buio della fotosintesi...	599	20.4 Cenni sulla biosintesi degli amminoacidi nelle piante e nei batteri.....	676		
18.3.5 Regolazione del ciclo di Calvin .....	607	20.5 Molecole derivate dagli amminoacidi.....	679		
18.3.6 Fotorespirazione e fotosintesi.....	608	<b>Approfondimento 20.1</b> Biosintesi delle porfirine.....	679		
18.3.7 Le vie delle piante C4 e CAM .....	610	<b>CAPITOLO 21</b>			
<b>Approfondimento 18.1</b> La rubisco attivasi .....	601	<b>Biosintesi dei nucleotidi .....</b>	<b>685</b>		
<b>Approfondimento 18.2</b> La regolazione dei triosi fosfati nella biosintesi di amido e saccarosio. ....	607	21.1 Biosintesi <i>de novo</i> delle purine .....	686		
<b>CAPITOLO 19</b>					
<b>Biosintesi dei lipidi.....</b>	<b>613</b>	21.1.1 La sintesi <i>de novo</i> delle purine è preceduta dalla sintesi del 5-fosforibosil-1-pirofosfato (PRPP)...	687		
19.1 Sintesi <i>de novo</i> degli acidi grassi.....	614	21.1.2 Le 10 reazioni della biosintesi purinica <i>de novo</i> .....	687		
19.1.1 Trasporto di unità bicarboniose (acetil-CoA) verso il citosol.....	614	21.1.3 Le proteine multifunzionali e il purinosoma rendono più efficiente la sintesi purinica <i>de novo</i> .....	693		
19.1.2 Carbossilazione dall'acetil-CoA a malonil-CoA .....	615	21.1.4 L'IMP è il precursore comune per la sintesi dell'AMP e del GMP .....	693		
19.1.3 Acido grasso sintasi.....	617	21.1.5 Sintesi dei nucleosidi purinici difosfato e trifosfato .....	694		
19.1.4 Meccanismo dell'acido grasso sintasi. 619		21.1.6 Regolazione della sintesi <i>de novo</i> delle purine .....	697		
19.1.5 Cofattori della sintesi degli acidi grassi.....	624	21.1.7 La interconversione dei nucleotidi purinici.....	697		
19.1.6 Regolazione della sintesi degli acidi grassi.....	624	21.2 Biosintesi <i>de novo</i> delle pirimidine .....	699		
19.2 Sistemi di allungamento e desaturazione .....	628	21.2.1 Sintesi <i>de novo</i> dell'UMP .....	699		
19.2.1 Sistema di allungamento.....	628	21.2.2 Conversione dell'UMP negli altri nucleotidi pirimidinici .....	702		
19.2.2 Sistema di desaturazione .....	630	21.2.3 Regolazione della biosintesi <i>de novo</i> delle pirimidine.....	703		
19.2.3 Metabolismo dell'acido arachidonico: prostaglandine, prostacicline, trombossani.....	635	21.2.4 L'aspartato transcarbamilasi di <i>E. coli</i> .....	704		
19.3 Sintesi dei triacilgliceroli.....	640	21.3 Biosintesi di recupero dei nucleotidi .....	705		
19.3.1 Percorso generale .....	640	21.3.1 Biosintesi di recupero dei nucleotidi purinici.....	706		
19.3.2 Percorso intestinale.....	642	21.3.2 Biosintesi di recupero dei nucleotidi pirimidinici.....	708		
21.4 Biosintesi dei deossiribonucleotidi.....	708				

21.4.1	Meccanismo di sintesi dei deossiribonucleosidi.....	709	<b>CAPITOLO 23</b> <b>Integrazione del metabolismo</b> .....	761		
21.4.2	Ribonucleotide reduttasi e meccanismo radicalico della riduzione dei ribonucleosidi difosfato	709		23.1	Relazioni metaboliche tra i principali organi e tessuti.....	762
21.4.3	Sintesi dei nucleotidi timidilici .....	711		23.2	Il fegato: funzioni e metabolismo.....	763
<b>Approfondimento 21.1</b>	Carenza di adenilosuccinato liasi .....	695		23.2.1	Funzioni degli epatociti e delle cellule non parenchimatose .....	765
<b>Approfondimento 21.2</b>	I sulfamidici e il folato .....	695		23.2.2	Il fegato: suo ruolo e funzione nel ciclo digiuno-alimentazione.....	766
<b>Approfondimento 21.3</b>	Il ciclo dei nucleotidi purinici e la carenza della AMP deamminasi .....	698		23.2.3	Il metabolismo dei carboidrati e dei lipidi nella fase di assorbimento epatico .....	766
<b>Approfondimento 21.4</b>	Oroticoaciduria .....	705		23.2.4	Il metabolismo degli aminoacidi nella fase di assorbimento epatico....	769
<b>Approfondimento 21.5</b>	La sindrome di Lesch-Nyhan, la superattività della PRPP sintetasi, la gotta e l'allopurinolo .....	707		23.2.5	La glicogenolisi epatica nella fase di post-assorbimento. La gluconeogenesi epatica .....	771
<b>Approfondimento 21.6</b>	Il 5-fluoro-deossiUMP (FdUMP) e il metotressato inibiscono la sintesi del dTMP .....	713		23.2.6	Il metabolismo dei lipidi e la formazione dei corpi chetonici nel digiuno prolungato .....	772
<b>CAPITOLO 22</b>				23.2.7	Meccanismi biochimici coinvolti nell'attivazione dei cambiamenti metabolici del fegato tra stato di alimentazione e di digiuno prolungato .....	775
<b>Biosegnalazione</b> .....		715		23.2.8	Il pancreas come organo endocrino: effetti metabolici di insulina e glucagone .....	776
22.1	Concetti generali nella biosegnalazione .....	716		23.2.9	Adrenalina e cortisolo nella risposta allo stress .....	779
22.1.1	Una panoramica sulle molecole segnale e sui tipi di segnalazione extracellulare.....	721		23.2.10	Omeostasi del glucosio.....	780
22.2	Il segnale dei recettori nucleari .....	722		23.3	Visione d'insieme delle relazioni metaboliche fra gli organi in diversi stati metabolici, nutrizionali e patologici.....	782
22.2.1	La segnalazione mediata dagli ormoni .....	722		23.3.1	Il fegato ed il muscolo durante l'esercizio aerobio ed anaerobio.....	782
22.2.2	I recettori degli ormoni steroidei.....	726		23.3.2	Dieta: iperalimentazione e obesità ...	783
22.2.3	La regolazione della trascrizione mediata dai recettori nucleari.....	727	23.3.3	Diabete di tipo 1 e di tipo 2.....	787	
22.3	Il segnale di recettori associati a proteine G ..	728	23.3.4	Il metabolismo dell'etanolo nel fegato	790	
22.3.1	Struttura e meccanismo di attivazione di GPCR .....	728	<b>Approfondimento 23.1</b>	Il turnover proteico .....	769	
22.3.2	I recettori accoppiati alle proteine G condividono la stessa struttura.....	729	<b>Approfondimento 23.2</b>	Correlazioni metaboliche tra tessuti durante lo stress e lesioni .....	785	
22.3.3	I recettori GPCR nella via di segnalazione dei fosfoinositidi .....	741	<b>Approfondimento 23.3</b>	Effetti tossici del metabolismo dell'etanolo .....	792	
22.3.4	Il recettore GPCR rodopsina nelle cellule bastoncello della retina .....	744	<b>Approfondimento 23.4</b>	Le malattie epatiche quale causa di gravi squilibri metabolici. Il paziente affetto da cirrosi.....	793	
22.4	I recettori con attività di proteina tirosina chinasi (RTK).....	746	<b>Approfondimento 23.5</b>	Il paracetamolo: suo metabolismo e tossicità .....	794	
22.4.1	L'attivazione del recettore di EGF determina la formazione di un dimero con attività chinasica asimmetrica ...	748	<b>CAPITOLO 24</b>			
22.4.2	Meccanismi di spegnimento della segnalazione dei RTK .....	750	<b>Biosintesi degli acidi nucleici</b> .....	797		
22.4.3	Il pathway di attivazione di Ras e delle proteine MAP chinasi.....	751	24.1	La replicazione del DNA: aspetti generali.....	798	
22.5	Il recettore Notch .....	758	24.1.1	Enzimi, proteine e complessi proteici coinvolti nella biosintesi del DNA ....	800	
<b>Approfondimento 22.1</b>	Segnalazione nei batteri.....	719	24.1.2	La replicazione del DNA: inizio, allungamento, terminazione .....	806	
<b>Approfondimento 22.2</b>	Segnalazione nelle piante: proteine G eterotrimeriche .....	730	24.2	La riparazione del DNA: enzimi e meccanismi	809	
<b>Approfondimento 22.3</b>	Esplorando la struttura delle proteine G .....	733				
<b>Approfondimento 22.4</b>	Il significato della dimerizzazione nei recettori .....	749				

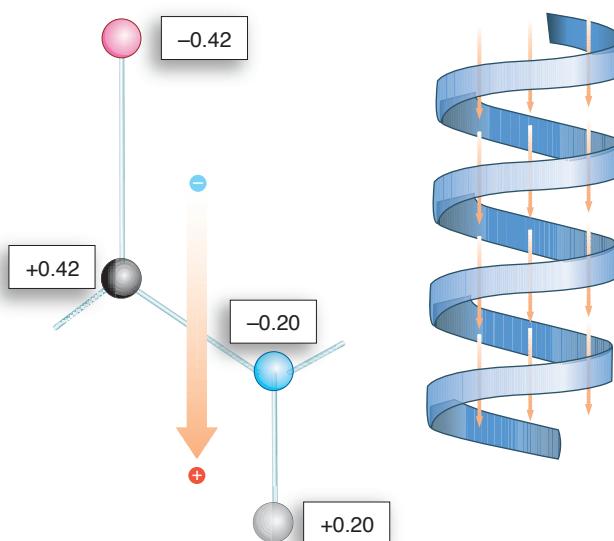
## XIV Indice generale

24.3 La ricombinazione: enzimi e meccanismi.....	813	<b>CAPITOLO 25</b>	<b>839</b>
24.4 La sintesi dell'RNA: aspetti generali .....	814		
24.4.1 Enzimi, proteine e complessi proteici coinvolti nella biosintesi dell'RNA.....	815	25.1 Componenti dell'apparato per la sintesi proteica .....	843
24.4.2 La trascrizione del DNA: riconoscimento del promotore, inizio, allungamento, terminazione .....	816	25.1.1 RNA transfer.....	843
24.5 Regolazione della trascrizione .....	819	25.1.2 L'attivazione degli aminoacidi.....	844
24.5.1 Cenni sulla regolazione della trascrizione nei procarioti .....	819	25.1.3 Il ribosoma: una macchina molecolare .....	847
24.5.2 Cenni sulla regolazione della trascrizione negli eucarioti.....	821	25.2 Meccanismo della sintesi proteica.....	849
24.6 Le modificazioni post-trascrizionali dell'RNA.	823	25.2.1 L'inizio della sintesi proteica .....	849
24.6.1 La maturazione dell'mRNA.....	823	25.2.2 L'allungamento della catena polipeptidica .....	854
24.6.2 La maturazione dell'rRNA.....	834	25.2.3 La terminazione della sintesi proteica	856
24.6.3 La maturazione del tRNA .....	835	25.2.4 Considerazioni energetiche .....	857
<b>Approfondimento 24.1</b> L'esperimento di Meselson e Stahl.....	799	25.3 Regolazione della sintesi proteica .....	858
<b>Approfondimento 24.2</b> Telomeri e telomerasi .....	811	<b>Approfondimento 25.1</b> Decifrazione del codice genetico (significato delle triplette) .....	841
<b>Approfondimento 24.3</b> Il trascrittoma.....	822	<b>Approfondimento 25.2</b> Come gli antibiotici inibiscono la sintesi proteica.....	859
<b>Approfondimento 24.4</b> Editing delle molecole di RNA ..	836	<b>Approfondimento 25.3</b> Modificazioni post-traduzionali delle proteine .....	861
		<b>Approfondimento 25.4</b> L'attivazione dell'UPR, Unfolded Protein Response .....	862
		<b>Indice analitico.....</b>	<b>863</b>



## ► FIGURA 6.12

**Macrodipolo associato all'α-elica.** A sinistra è illustrato schematicamente il dipolo relativo a una singola unità peptidica, mentre a destra è visualizzata la loro distribuzione lungo la direzione dell'asse dell'α-elica che genera un macrodipolo elettrico.



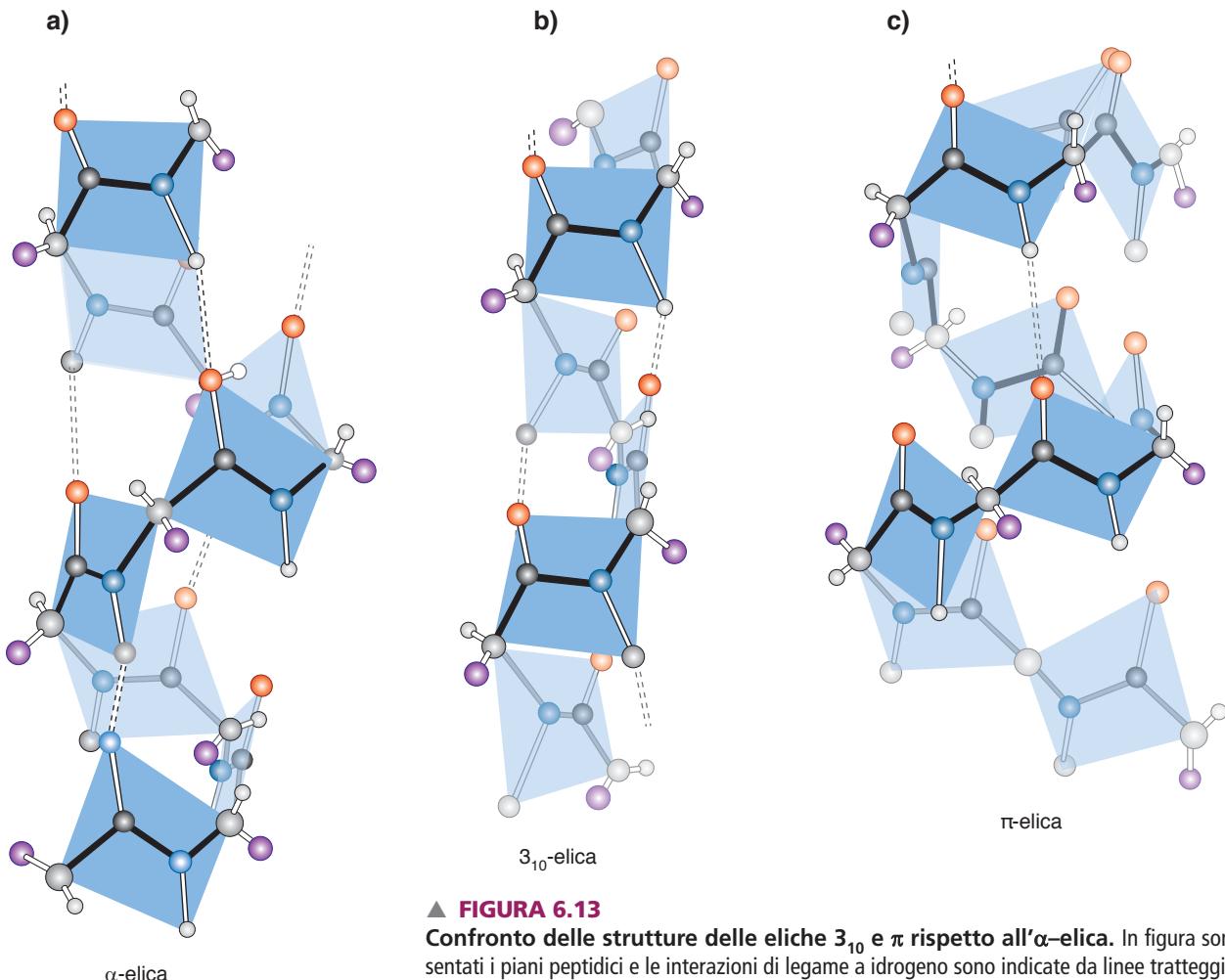
per esempio nel caso delle fibre di cheratina presenti nei capelli dell'uomo. Tuttavia lunghezza e conseguente numero di amminoacidi coinvolti nelle α-eliche varia da proteina a proteina, con una media di circa 10 residui per elica. Non tutti gli amminoacidi hanno invece la stessa probabilità di far parte di un'α-elica. Per esempio le ramificazioni a livello dell'atomo di carbonio β presenti nelle catene laterali degli amminoacidi valina, treonina e isoleucina, possono destabilizzare l'α-elica a causa del loro ingombro sterico. Anche serina, aspartato e asparagina tendono a destabilizzare l'α-elica poiché le loro catene laterali contengono gruppi donatori e accettori di legami a idrogeno che competono con i gruppi ammidici e carbonilici della catena principale. La prolina, infine, destabilizza l'α-elica in quanto la sua struttura ciclica la priva di un gruppo NH disponibile per la stabilizzazione dell'elica. Conseguentemente la prolina risulta un residuo che interrompe lo sviluppo dell'α-elica e, se si trova a metà di un'elica, ne permette il piegamento rispetto all'asse originario. La presenza di una prolina all'estremità N-terminale di un'α-elica non ha invece effetti negativi, in quanto i primi quattro amminoacidi dell'elica non hanno il gruppo ammidico impegnato in legami a idrogeno con gruppi carbonilici di amminoacidi successivi (Figura 6.10b).

Esistono anche varianti dell'α-elica con parametri d'elica leggermente diversi. Tali eliche sono energeticamente meno stabili dell'α-elica e, pertanto, ricorrono più raramente nelle proteine. Fra esse distinguiamo le eliche  $3_{10}$  e le eliche  $\pi$ . Le eliche  $3_{10}$  contengono 3 residui per giro d'elica e sono caratterizzate da un passo di 6 Å e da valori di  $\Phi = -49^\circ$  e  $\Psi = -26^\circ$  (Figura 6.9). In queste eliche si forma un legame a idrogeno fra il gruppo carbonilico dell'amminoacido  $i$  e il gruppo ammidico dell'amminoacido  $i+3$  (Figura 6.13).

L'elica  $3_{10}$  deve il suo nome al numero di residui per giro e al fatto che il legame a idrogeno fra l'ossigeno carbonilico dell'amminoacido  $i$  e il protone ammidico dell'amminoacido  $i+3$  chiude un'ansa formata da 10 atomi (Figura 6.14). Con lo stesso principio l'α-elica si può indicare come  $3.6_{13}$ . Nelle eliche  $3_{10}$  gli atomi appartenenti alla catena principale della proteina sono impacciati molto strettamente tra loro nella parte interna dell'elica, con interazioni di van der Waals non ottimali. Conseguentemente l'elica  $3_{10}$  risulta energeticamente meno stabile dell'α-elica e si riscontra tipicamente come breve tratto di elica isolata o, più frequentemente, come inizio o termine di una α-elica.

L'elica  $\pi$  è invece caratterizzata da 4.4 residui per giro d'elica, da un passo di 5.28 Å e da valori di  $\Phi = -57^\circ$  e  $\Psi = -70^\circ$  (Figura 6.9). In queste eliche si forma un legame a idrogeno fra il gruppo carbonilico dell'amminoacido  $i$  e il gruppo ammidico dell'amminoacido  $i+5$  (Figura 6.13). Questo rende l'elica energeticamente più instabile dell'α-elica poiché gli atomi della catena principale che si affacciano all'interno dell'elica risultano più lontani fra loro e quindi le interazioni di van der Waals fra di essi sono più deboli.

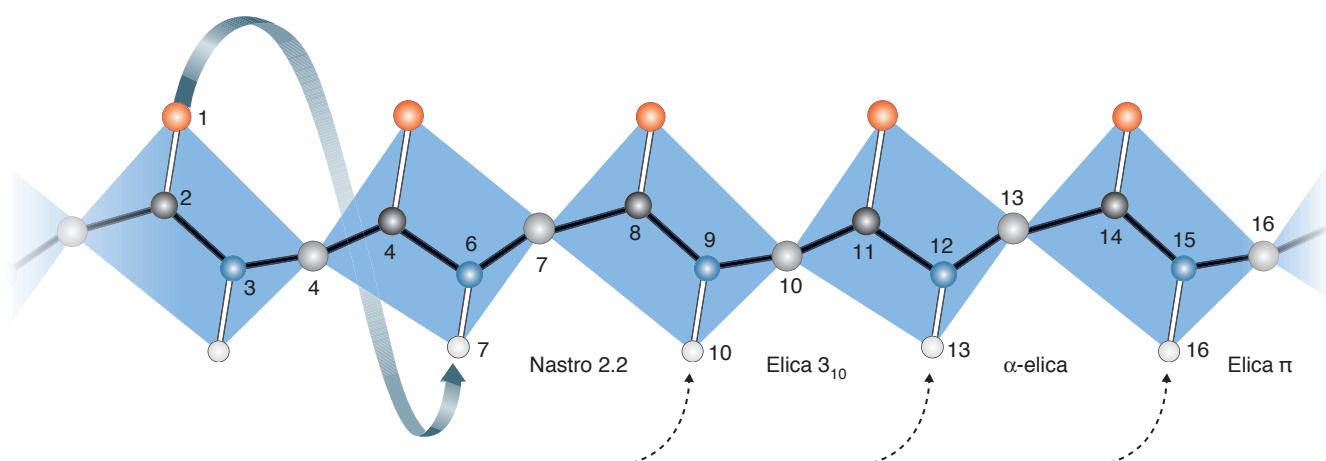
Nonostante ciò, la presenza di brevi tratti di struttura a elica  $\pi$  è meno rara di quanto si pensasse in origine e può ritenersi un adattamento evolutivo derivato dall'inserimento di un singolo amminoacido nell'ambito di un'α-elica (Figura 6.15). Poiché tale inserimento è altamente destabilizzante, la formazione di zone a elica  $\pi$  tende a essere sfavorito evolutivamente a meno che non fornisca



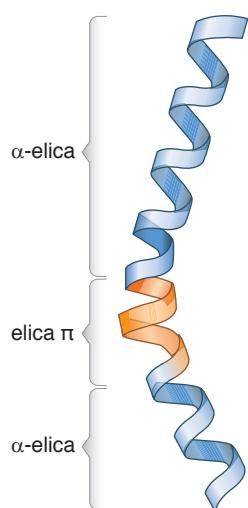
▲ **FIGURA 6.13**  
**Confronto delle strutture delle eliche  $3_{10}$  e  $\pi$  rispetto all' $\alpha$ -elica.** In figura sono rappresentati i piani peptidici e le interazioni di legame a idrogeno sono indicate da linee tratteggiate.

qualche vantaggio funzionale alla proteina. Infatti, tali zone si trovano solitamente nei pressi di siti funzionali delle proteine.

Oltre alle strutture elicoidali, le proteine contengono frequentemente anche un altro tipo di struttura secondaria: la **struttura  $\beta$  a foglietto pieghettato** o, semplicemente, **foglietto  $\beta$**  (Figura 6.9). Tale struttura secondaria è costituita da due o più zone di catena polipeptidica estesa (fila-



▲ **FIGURA 6.14**  
**Formazione dei legami a idrogeno all'interno di certe strutture secondarie.** Il nastro (freccia tratteggiata) definisce con quali gruppi N–H il primo gruppo C=O a sinistra forma un legame a idrogeno. Al fine di facilitare la individuazione dei partner molecolari che formano legami a idrogeno, la catena polipeptidica è stata artificiosamente distesa su un piano, con l'estremità N-terminale a sinistra.

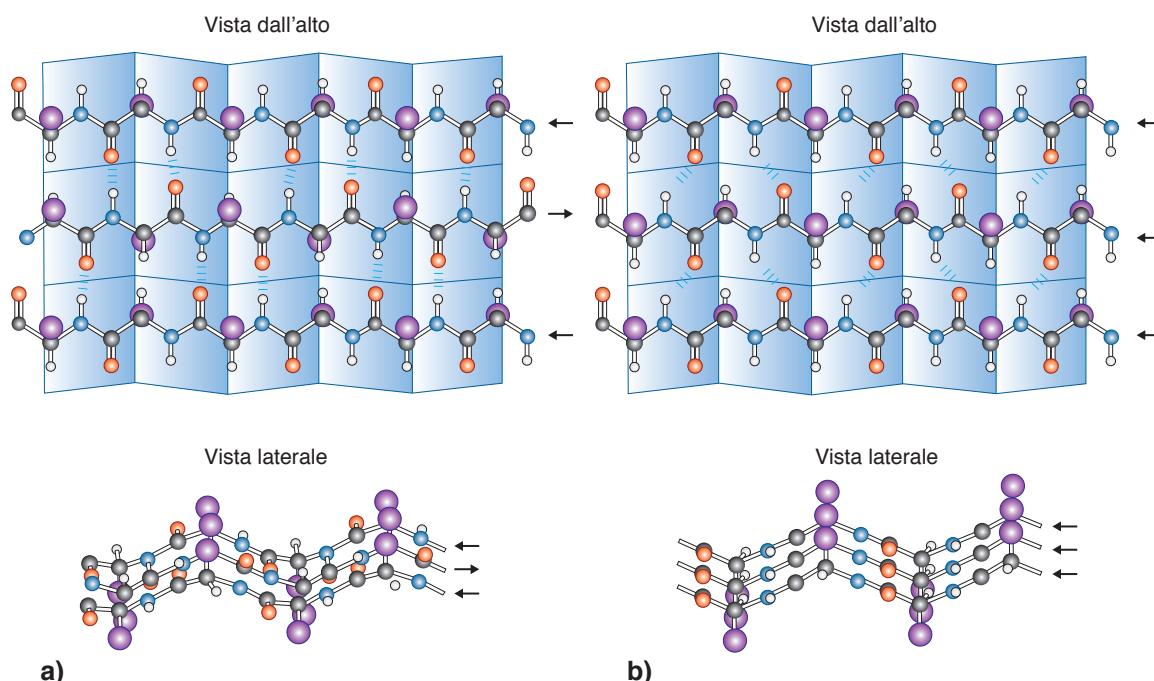


◀ FIGURA 6.15

Esempio di inserzione di un amminoacido in un'α-elica che porta alla formazione di un tratto di catena polipeptidica con geometria tipica di un'elica  $\pi$ .

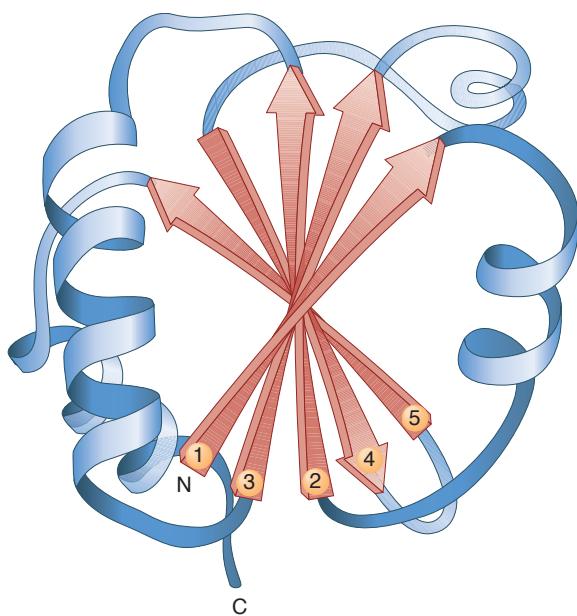
menti  $\beta$ ) disposti l'uno a fianco dell'altro. La disposizione dei piani ammidici successivi presenti nei filamenti produce un andamento pieghettato a causa della natura tetraedrica dell'atomo  $C\alpha$  (Figura 6.16). Questi filamenti peptidici, che possono anche essere lontani nella sequenza amminoacidica, interagiscono fra loro formando legami a idrogeno fra gruppi  $NH$  e  $CO$  di filamenti adiacenti, che possono essere disposti nella stessa direzione (**foglietto  $\beta$  parallelo**) o in direzioni opposte (**foglietto  $\beta$  antiparallelo**) (Figura 6.16). Sono possibili anche foglietti misti qualora i filamenti  $\beta$  che formano il foglietto siano sia paralleli che antiparalleli. Indipendentemente dal tipo di foglietto  $\beta$ , le catene laterali degli amminoacidi dei filamenti che lo compongono sporgono alternativamente da un lato e dall'altro del foglietto (Figura 6.16).

Nella struttura antiparallela il gruppo  $NH$  e il gruppo  $CO$  di ciascun amminoacido formano legami a idrogeno rispettivamente con il gruppo  $CO$  e il gruppo  $NH$  dell'amminoacido corrispondente della catena adiacente. Nella struttura parallela invece, il gruppo  $NH$  di ogni amminoacido forma un legame a idrogeno con il gruppo  $CO$  dell'amminoacido corrispondente della catena adiacente, mentre il gruppo  $CO$  forma un legame a idrogeno con il gruppo  $NH$  dell'amminoacido posto due residui più avanti nella catena adiacente (Figura 6.16). Ciò fa sì che la distribuzione dei legami a idrogeno nei foglietti  $\beta$  antiparalleli sia più lineare e che quindi tali foglietti siano particolarmente stabili. La distanza fra residui consecutivi è in media di  $3.47 \text{ \AA}$  con angoli diedri  $\Phi = -139^\circ$  e  $\Psi = 135^\circ$  per il foglietto antiparallelo e  $3.25 \text{ \AA}$  con angoli diedri  $\Phi = -119^\circ$  e  $\Psi = 113^\circ$  per il foglietto parallelo. Questo pone la zona permessa del diagramma di Ramachandran associata alla struttura secondaria  $\beta$  nel quadrante in alto a sinistra (Figura 6.9). I foglietti paralleli sono strutture tipicamente grandi, formati solitamente da più di cinque filamenti. Quelli antiparalleli, invece, possono essere composti anche da due soli filamenti. Siano essi paralleli, antiparalleli o misti, tutti i foglietti  $\beta$  presentano filamenti con una torsione destrorsa di circa  $30^\circ$ . Questo fa sì che i foglietti  $\beta$  tendano ad adottare una struttura che si avvolge su se stessa (Figura 6.17).



◀ FIGURA 6.16

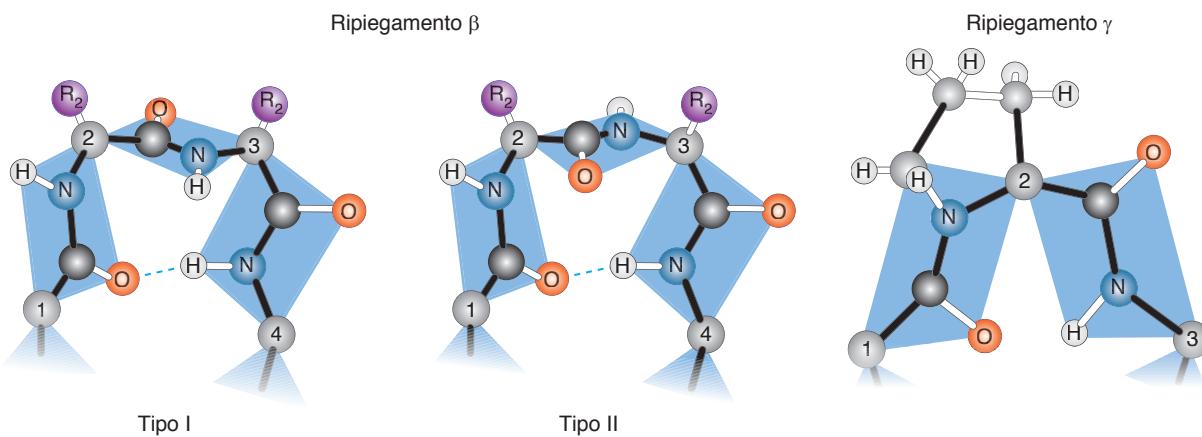
Rappresentazione di un foglietto  $\beta$  pieghettato antiparallelo (a) e parallelo (b), visti dall'alto e di lato. I tratteggi rappresentano i legami a idrogeno tra filamenti adiacenti. Le catene laterali degli amminoacidi sono rappresentate genericamente da sfere viola.



▲ FIGURA 6.17

Rappresentazione schematica di un foglietto  $\beta$  mixto all'interno di una proteina, in cui risulta evidente la torsione presente in ciascun filamento componente.

Oltre alle strutture elicoidali e a foglietto, si osservano altre strutture regolari nelle proteine, associate al modo con cui la catena polipeptidica può cambiare direzione passando da un filamento  $\beta$  o da un'  $\alpha$ -elica al segmento successivo. Queste zone di connessione si trovano generalmente sulla superficie delle proteine. Un tipo di ripiegamento compatto e regolare spesso utilizzato per connettere due filamenti  $\beta$  antiparalleli è il  $\beta$ -turn o ripiegamento  $\beta$  (Figura 6.18). Tale ripiegamento è formato da quattro amminoacidi che si dispongono in modo da far compiere una completa inversione di direzione alla catena polipeptidica. La struttura da essi formata è caratterizzata dalla presenza di un legame a idrogeno fra il gruppo carbonilico del residuo  $i$  e il gruppo ammidico del residuo  $i+3$ . Esistono 2 diverse tipologie principali di ripiegamento  $\beta$  (tipo I e tipo II) che si differenziano principalmente in base ai valori degli angoli diedri ( $\Phi, \Psi$ ) degli amminoacidi  $i+2$  e  $i+3$ . È comune trovare un residuo di Pro in posizione  $i+2$  in entrambi i casi e un residuo di Gly in posizione  $i+3$  nel ripiegamento di tipo II. Esiste anche un ripiegamento più stretto detto ripiegamento  $\gamma$ , caratterizzato dalla presenza di soli tre amminoacidi, in cui il legame a idrogeno si forma tra il gruppo carbonilico del residuo  $i$  e il gruppo ammidico del residuo  $i+2$ . In questo caso è comune trovare una Pro in posizione  $i+1$  (Figura 6.18).



▲ FIGURA 6.18

Ripiegamento  $\beta$  (tipo I e II) e ripiegamento  $\gamma$ .

Non tutti gli amminoacidi di una proteina globulare possono essere classificati come parte di un'elica, di un foglietto  $\beta$  o di un ripiegamento ( $\beta$  o  $\gamma$ ) sulla base dei valori assunti dagli angoli diedri ( $\Phi, \Psi$ ). Le proteine globulari presentano spesso anche regioni di connessione lunghe e irregolari. In alcuni casi i cambiamenti di direzione della catena principale richiedono la presenza di strutture elaborate chiamate "anse  $\Omega$ " (anse omega), in riferimento alla forma che assumono. Tali anse non hanno una struttura periodica regolare, tuttavia hanno una struttura ben definita e caratteristica della particolare proteina in cui si trovano. In altri casi, i ripiegamenti vengono definiti semplicemente "avvolgimenti casuali" ("random coil" o "loop") che possono presentarsi come regioni irregolarmente strutturate ma ben definite, oppure come regioni flessibili a struttura variabile.

## 6.2.4 Alcune proteine presentano solo struttura secondaria: il caso delle proteine fibrose

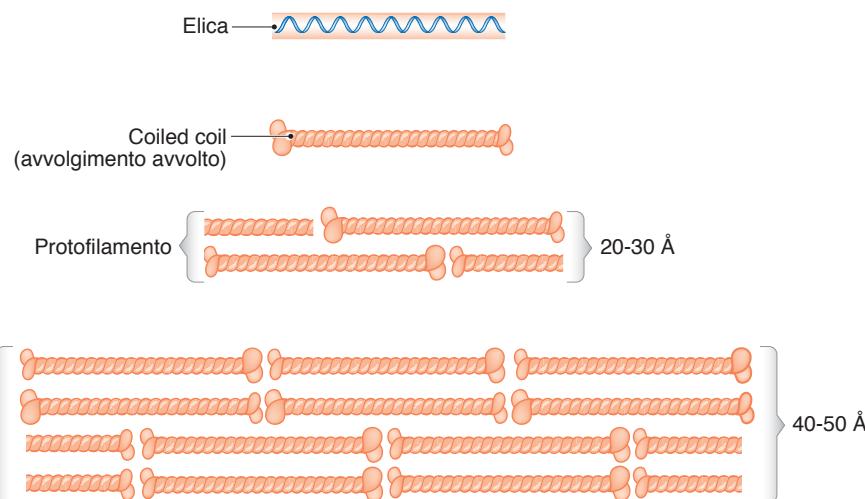
Le **proteine fibrose** si distinguono rispetto a quelle globulari per la loro propensione a formare strutture filamentose sia di tipo  $\alpha$ -elicoidale che a foglietto  $\beta$ . Tali proteine tendono a essere me-

canicamente resistenti e poco solubili in solventi acquosi. La maggior parte di esse svolge ruoli strutturali in natura: per esempio sono fibrose le più importanti proteine della pelle e del tessuto connettivo, e quelle di fibre animali come peli, lana e seta. La sequenza amminoacidica di queste proteine favorisce la formazione di un particolare tipo di struttura secondaria che, a sua volta, conferisce alla proteina particolari proprietà meccaniche.

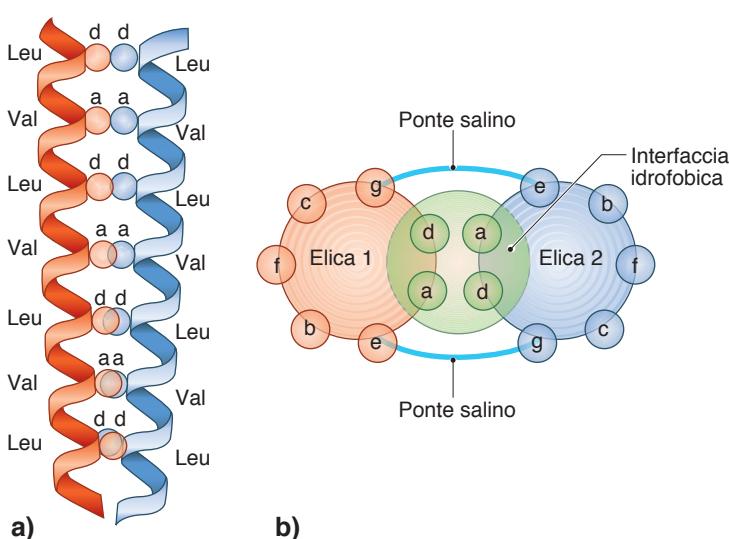
Una delle più importanti classi di proteine fibrose a struttura  $\alpha$ -elicoidale è rappresentata dalle  **$\alpha$ -cheratine**. Tali proteine sono le principali costituenti di capelli e unghie, di una frazione sostanziale della pelle animale e della lana. La struttura delle  $\alpha$ -cheratine è costituita dall'accoppiamento di  $\alpha$ -eliche destrorse, di circa 300 amminoacidi ciascuna, che si avvolgono fra loro a formare una superelica sinistrorsa, detta *avvolgimento avvolto (coiled coil)*. Ai lati della zona elicoidale sono presenti regioni globulari N- e C-terminali di dimensione e composizione variabile che facilitano l'impaccamento dei coiled coil (dimeri) in protofilamenti, due dei quali costituiscono una protofibrilla. Quattro protofibrille formano una microfibrilla che si associa con altre microfibrille a formare una macrofibrilla (Figura 6.19).

► FIGURA 6.19

Struttura della cheratina con indicati i livelli di strutturazione crescente: monomero, dimero, protofilamento e protofibrilla.



La regione elicoidale responsabile della formazione del coiled coil è caratterizzata dalla ripetizione di un motivo di sequenza formato da sette amminoacidi  $(a-b-c-d-e-f-g)_n$  detto "epitapeptide" in cui il primo e il quarto amminoacido (*a* e *d*, rispettivamente) sono idrofobici (Figura 6.20).



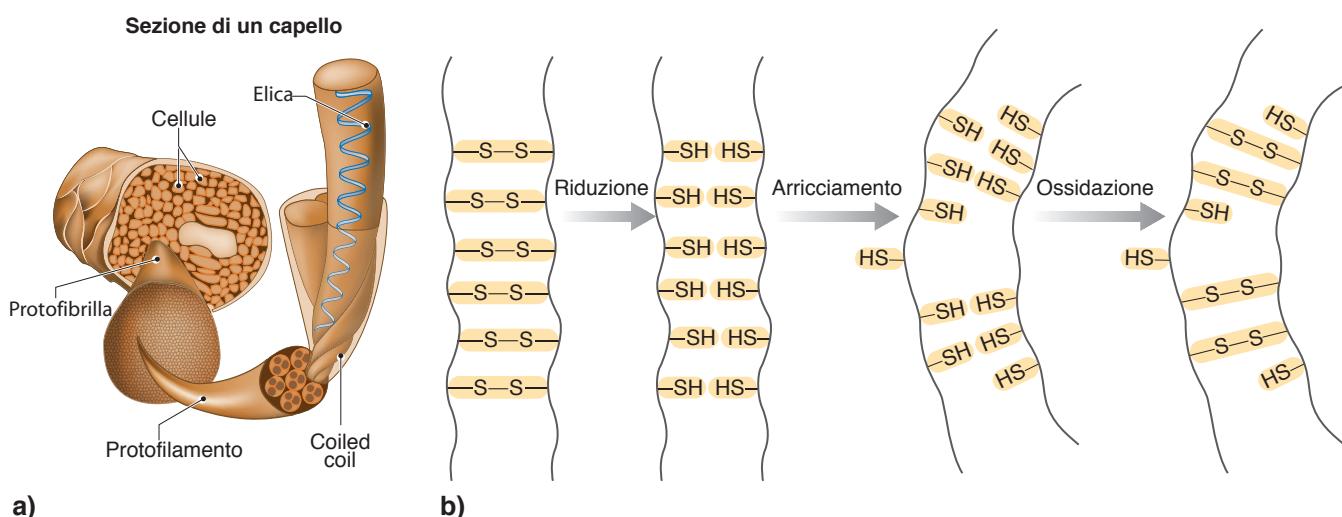
► FIGURA 6.20

Rappresentazione schematica dell'impaccamento dei residui idrofobici all'interfaccia delle  $\alpha$ -eliche in una struttura coiled coil. (a) Visione laterale che evidenzia l'interfaccia idrofobica che si genera ogni due giri d'elica. (b) Sezione del coiled coil, con indicata la posizione degli amminoacidi facenti parte dell'epitapeptide e le loro interazioni.

Nell' $\alpha$ -cheratina tali amminoacidi idrofobici vengono a trovarsi all'interfaccia delle due eliche favorendo la stabilizzazione della superelica mediante la formazione di numerose interazioni di van der Waals. Tali interazioni sono facilitate dal fatto che il superavvolgimento sinistrorso altera leggermente la struttura delle due  $\alpha$ -eliche in modo tale che in un giro d'elica vengono a trovarsi 3.5 amminoacidi invece dei canonici 3.6. Questo fa sì che esattamente ogni due giri d'elica il residuo idrofobico *a* di una elica si trovi appaiato con l'equivalente dell'altra elica e così per l'amminoacido *d* (Figura 6.20). Inoltre, qualora gli amminoacidi *e* e *g* siano polari carichi (Glu, Asp, Arg, Lys), essi possono formare ponti salini intercatena che contribuiscono a stabilizzare l'orientazione relativa e l'allineamento delle eliche (Figura 6.20).

Oltre a queste interazioni si formano dei ponti disolfuro covalenti tra residui di cisteina di fibre adiacenti. Le proprietà delle fibre dipen-

dono anche dal numero di tali interazioni. Per esempio, le proteine dei capelli e della lana hanno pochi ponti disolfuro e sono quindi molto flessibili, mentre le proteine delle corna, delle unghie e degli zoccoli hanno ponti disolfuro più numerosi e sono molto più compatte e dure. Lana e capelli sono anche estensibili in lunghezza in quanto è possibile allungare per stiramento le  $\alpha$ -eliche rompendo le interazioni non covalenti fra le eliche vicine. Poiché i ponti disolfuro sono covalenti e resistono allo stiramento, essi inducono le fibre a riassumere la struttura originaria una volta che la forza che ha causato l'estensione è cessata. Nel caso dei capelli la cosiddetta pettinatura "permanente" deriva dall'uso di sostanze riducenti in grado di rompere i ponti disolfuro dei capelli che sono poi arricciati e trattati con prodotti ossidanti in grado di ristabilire la formazione dei ponti disolfuro nella nuova conformazione arricciata. Con un processo analogo è possibile anche rendere lisci i capelli ricci (Figura 6.21).



▲ FIGURA 6.21

**Struttura dei capelli.** (a) Sezione trasversale di un capello dove si osservano le eliche superavvolte. (b) Procedimento di arricciatura dei capelli mediante "permanente".

Un altro esempio di proteina fibrosa elicoidale è rappresentata dal **collagene**, la proteina più abbondante nei vertebrati, componente essenziale delle ossa e del tessuto connettivo. Il collagene è una proteina fibrosa rigida e inestensibile, che presenta una elevata resistenza alle tensioni, necessaria per consentire a scheletro e articolazioni di sopportare le forti sollecitazioni cui vanno incontro in attività comuni come salto, corsa, ecc. Fratture ossee e lesioni alle cartilagini e ai tendini dipendono da lacerazioni della matrice di collagene di questi tessuti. Da un punto di vista strutturale, il collagene è costituito da una tripla elica destrorsa derivante dall'intreccio di tre catene polipeptidiche distinte, chiamata "tropocollagene", lunga 3000 Å e di diametro pari a 15 Å (Figura 6.22a-b). Ognuna di queste tre catene si struttura come un'elica sinistrorsa con tre amminoacidi per giro e presenta, entro certi limiti, una sequenza formata da un motivo Gly-X-Y che si ripete su segmenti lunghi circa 1000 amminoacidi, in cui X è spesso una Pro e Y una Hyp (4-idrossiprolina) o, più raramente, una 3-idrossiprolina e una Hyl (3-idrossilisina) (Figura 6.23). Questi ultimi tre "insoliti" amminoacidi vengono formati a partire da prolina e lisina a opera di due enzimi, la prolil idrossilasi e la lisil idrossilasi, dopo la sintesi del precursore non idrossilato del collagene.

Nella tripla elica del collagene, un residuo ogni tre si affaccia o entra in contatto con il centro densamente impaccato della struttura. Questa è la ragione per cui in sequenza si riscontra una glicina ogni tre amminoacidi: solo il residuo di glicina, privo della catena laterale, si può adattare al centro della tripla elica. Inoltre, a causa della struttura sfalsata della tripla elica, i residui glicina di un filamento si trovano adiacenti a un residuo X del secondo filamento e a un residuo Y del terzo. Ciò consente la formazione di un forte legame a idrogeno fra il gruppo NH della glicina e il gruppo CO del residuo X adiacente. La struttura a tripla elica è ulteriormente stabilizzata dalla formazione di legami a idrogeno intercatena a carico dell'idrossiprolina. Poiché l'enzima che catalizza l'idrossilazione della prolina necessita come cofattore dell'acido ascorbico (vitamina C), una tipica patologia associata alla carenza di vitamina C è l'indebolimento delle fibre di collagene, con conse-



# Fondamenti di Biochimica

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**.



€ 60,00

