

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

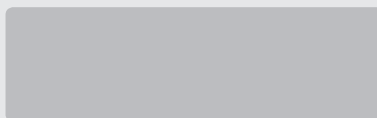
Espandi le tue risorse

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



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 autenticali 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
Petrucci 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
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

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

Lo 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 interdisciplinarietà 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 un 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
Prefazione	V
CAPITOLO 1	
L'acqua e l'ambiente cellulare	1
1.1 Vita	2
1.1.1 Origine della vita	2
1.1.2 Organismi viventi	4
1.1.3 Organizzazione cellulare	4
1.2 Richiami di chimica generale	8
1.2.1 Atomi ed elementi	8
1.2.2 Legami chimici	9
1.3 Acqua e sue proprietà	13
1.3.1 Struttura e proprietà dell'acqua	13
1.3.2 Legame a idrogeno	17
1.4 Soluzioni, ioni, pH	24
1.4.1 Ionizzazione dell'acqua	24
1.4.2 Prodotto ionico dell'acqua	24
1.4.3 Scala del pH	25
1.4.4 Dissociazione degli elettroliti forti e deboli	26
1.4.5 Curve di titolazione	28
1.5 L'acqua è il solvente dei sistemi biologici	29
1.5.1 Soluzioni tampone	29
1.5.2 Sistemi tampone nell'organismo	30
1.6 Osmosi	32
1.6.1 Osmosi e cellule	33
Approfondimento 1.1 Linus Pauling	10
Approfondimento 1.2 Acqua nell'universo e sulla Terra	19
Approfondimento 1.3 Proprietà dell'acqua	20
Approfondimento 1.4 Congelamento del materiale biologico	21
Approfondimento 1.5 Basilisco	23
CAPITOLO 2	
I carboidrati	35
2.1 Struttura e classificazione	36
2.2 Monosaccaridi	37
2.2.1 Stereochimica e convenzioni	38
2.2.2 Emiacetali	40
2.3 Oligosaccaridi	42
2.3.1 Legame glicosidico	42
2.3.2 Zuccheri riducenti e non riducenti	43
2.3.3 Disaccaridi	43
2.4 Derivati dei carboidrati	44
2.4.1 Acidi -onici e -uronici	44
2.4.2 Polialcoli	44
2.4.3 Amminozuccheri	45
2.5 Polisaccaridi	45
2.6 Coniugati carboidrati-proteine	48
2.6.1 Proteoglicani	48
2.6.2 Glicoproteine	52
Approfondimento 2.1 Numero di ossidazione degli atomi di carbonio nei composti organici	36
Approfondimento 2.2 Attenzione alla differenza fra i termini configurazione e conformazione	41
Approfondimento 2.3 Patologie da errori nella glicosilazione (CDG, disturbi congeniti della glicosilazione)	48
Approfondimento 2.4 Parete cellulare batterica	49
Approfondimento 2.5 Dolcificanti sintetici	53
CAPITOLO 3	
Composti organici di interesse biologico: i lipidi	55
3.1 Principali lipidi di interesse biologico	56
3.1.1 Acidi grassi	56
3.1.2 Cere	60
3.1.3 Triacilgliceroli	60
3.1.4 Glicerofosfolipidi	63
3.1.5 Galattolipidi	64
3.1.6 Sfingolipidi	65
3.1.7 Steroidi	67
3.1.8 Terpeni	70
3.2 Altre funzioni dei lipidi	71
3.2.1 Vitamine liposolubili	71
3.2.2 Eicosanoidi	74
Approfondimento 3.1 Acidi grassi nella dieta	61
Approfondimento 3.2 Membrane degli archaea	75
Approfondimento 3.3 Lipoproteine	78
Approfondimento 3.4 Inibizione delle COX	78
CAPITOLO 4	
Composti organici di interesse biologico: gli acidi nucleici	81
4.1 I nucleotidi	82
4.1.1 Struttura generale	82
4.1.2 I nucleotidi come costituenti degli acidi nucleici	85
4.1.3 Altre funzioni dei nucleotidi	87
4.2 Gli acidi nucleici	89
4.2.1 La struttura del DNA	89
4.2.2 La struttura dell'RNA	96
4.2.3 Proprietà chimico-fisiche degli acidi nucleici	98
4.3 L'organizzazione del DNA nel genoma	104
4.3.1 I nucleosomi sono l'unità strutturale di base della cromatina eucariotica	104
4.3.2 La struttura del nucleosoma rivela come il DNA è impacchettato	106
4.3.3 I nucleosomi hanno una struttura dinamica e sono frequentemente soggetti a cambiamenti	109
4.3.4 I nucleosomi sono solitamente condensati a comporre una fibra compatta di cromatina	111

4.3.5 I cromosomi mitotici sono formati da cromatina nello stato più condensato ...	112
Approfondimento 4.1 Southern blot	102
Approfondimento 4.2 DNA microarray	103

CAPITOLO 5

Composti di interesse biologico: amminoacidi e proteine	115
5.1 Amminoacidi	116
5.2 Proprietà chimico-fisiche degli amminoacidi ..	118
5.2.1 Amminoacidi proteinogenici	122
5.2.2 Altri amminoacidi di rilevanza biologica ..	123
5.2.3 Proprietà degli amminoacidi in soluzione	124
5.3 Legame peptidico	127
5.4 Piccoli peptidi fisiologicamente attivi	130
5.5 Struttura primaria delle proteine	131
5.6 Informazioni contenute nella sequenza	135
Approfondimento 5.1 Determinazione della composizione amminoacidica di una proteina	117
Approfondimento 5.2 Come si determina la sequenza di una proteina	131
Approfondimento 5.3 Proteine al computer	136

CAPITOLO 6

Struttura e funzione delle proteine	139
6.1 La struttura primaria definisce l'individualità di una proteina	140
6.2 Interazioni deboli rilevanti per la struttura di una proteina	141
6.2.1 La struttura secondaria: strutture periodiche locali negli scheletri proteici ..	144
6.2.2 Il diagramma di Ramachandran	146
6.2.3 Principali strutture secondarie	146
6.2.4 Alcune proteine presentano solo struttura secondaria: il caso delle proteine fibrose	151
6.3 Struttura terziaria delle proteine globulari	155
6.3.1 Struttura terziaria	155
6.3.2 Strutture supersecondarie (o motivi) ..	156
6.3.3 Domini e loro topologie	159
6.4 Esistono proteine composte da più catene polipeptidiche: la struttura quaternaria	168
6.5 Ponti disolfuro	170
6.6 Cenni sulle modificazioni post-traduzionali e loro importanza per la funzione	171
6.7 Relazioni tra sequenza, struttura e funzione ..	176
6.7.1 Proteasi a serina	176
6.7.2 Emoagglutinina	182
6.7.3 Anticorpi	183
6.7.4 Le proteine respiratorie: mioglobina ed emoglobina	185
6.8 Folding delle proteine	191
6.8.1 La sequenza del polipeptide determina la sua struttura	193
6.8.2 Meccanismi di ripiegamento (folding) ..	195
6.8.3 Ripiegamento delle proteine all'interno di una cellula	196

6.9 Proteine intrinsecamente disordinate	201
6.9.1 Non tutte le proteine funzionali hanno una struttura definita	201
6.9.2 Patologie derivanti dal ripiegamento scorretto	203
Approfondimento 6.1 L'ingegneria proteica	205
Approfondimento 6.2 Determinazione della struttura tridimensionale delle proteine	207
Approfondimento 6.3 Proteomica	211

CAPITOLO 7

Membrane e trasporto attraverso le membrane	215
7.1 Le membrane biologiche	216
7.1.1 La componente lipidica	217
7.1.2 La componente proteica	222
7.2 Trasporto di membrana	229
7.2.1 Trasporto passivo	230
7.2.2 Trasporto attivo	232
7.3 Il trasporto di macromolecole	237
Approfondimento 7.1 Il membranoscheletro dei globuli rossi	224
Approfondimento 7.2 Termodinamica del trasporto ..	230
Approfondimento 7.3 I trasportatori ABC	235
Approfondimento 7.4 Endocitosi ed esocitosi	237

CAPITOLO 8

Gli enzimi	241
8.1 Alcuni concetti e definizioni fondamentali riguardo gli enzimi	242
8.2 Classificazione degli enzimi	243
8.3 Alcune nozioni elementari di termodinamica ..	246
8.4 Come gli enzimi accelerano le reazioni	247
8.4.1 Alcuni concetti base di cinetica chimica ..	248
8.4.2 Teoria dello stato di transizione	254
8.4.3 Stabilizzazione dello stato di transizione: un fattore decisivo per l'efficienza catalitica degli enzimi	259
8.4.4 Altri fattori che concorrono all'efficienza catalitica degli enzimi	263
8.5 Chimotripsina: un esempio significativo di meccanismo catalitico	269
8.5.1 Cosa sono le proteasi	269
8.5.2 Meccanismo di catalisi della chimotripsina	271
8.6 Meccanismo di catalisi della ribonucleasi pancreatica	276
Approfondimento 8.1 Enzimologia applicata: farmaci progettati come analoghi stabili dello stato di transizione	261

CAPITOLO 9

La cinetica enzimatica	279
9.1 Le reazioni enzimatiche con cinetiche semplici ..	280
9.1.1 Analisi cinetica di una reazione a singolo substrato	281
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
Approfondimento 9.1	Isomerasi e liasi: esempi di reazioni ad un substrato	282	11.3.2	Condizione di equilibrio	363
Approfondimento 9.2	I sensori enzimatici.....	287	11.3.3	Potenziali standard di ossido-riduzione	363
Approfondimento 9.3	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
Approfondimento 9.4	I reattori enzimatici	303	11.3.5	Potenziali termodinamici di trasferimento e reazioni accoppiate ..	368
Approfondimento 9.5	Effetto della temperatura sulle reazioni enzimatiche	304	11.4	Fosforilazione di substrati e intermedi ad alta energia	368
CAPITOLO 10			11.4.1	Idrolisi dell'ATP e potenziale di fosforilazione.....	368
La regolazione degli enzimi	309		11.4.2	I processi ossidativi del catabolismo generano energia: il ruolo dei cofattori delle ossido-riduzioni.....	373
10.1	Regolazione allosterica di tipo omotropico ...	310	11.4.3	Altri composti fosforilati e i tioesteri ..	374
10.2	Regolazione allosterica di tipo eterotropico ..	311	Approfondimento 11.1	Il lavoro in fisica e in termodinamica.....	341
10.3	L'inibizione enzimatica.....	312	Approfondimento 11.2	Legge di Hess e calcolo dell'entalpia di reazione standard	353
10.3.1	Inibizione competitiva	314	Approfondimento 11.3	Calcolo del ΔG di una reazione di ossido-riduzione spontanea	367
10.3.2	Inibizione non competitiva	316	Approfondimento 11.4	Esempio di calcolo del ΔG di una reazione che coinvolge il trasferimento di un fosfato	370
10.3.3	Inibizione incompetitiva (o incompetitiva).....	318	Approfondimento 11.5	Variazione di energia libera associata al trasporto di ioni attraverso le membrane	371
10.4	Regolazione enzimatica per modificazione covalente	319	Approfondimento 11.6	Trasduzione energetica nella respirazione mitocondriale	372
10.4.1	Le cascate enzimatiche unidirezionali	321	CAPITOLO 12		
10.4.2	Le cascate enzimatiche cicliche.....	324	Catabolismo dei carboidrati	377	
10.4.3	Proprietà delle cascate enzimatiche ..	325	12.1	La glicolisi: il processo ossidativo del glucosio	378
10.4.4	Quando la regolazione allosterica e quella per modifica covalente s'incontrano	331	12.1.1	Visione di insieme della glicolisi.....	378
10.4.5	Il consumo energetico nelle cascate enzimatiche	332	12.1.2	Le fasi della glicolisi: fase di investimento energetico e fase di recupero energetico	380
10.5	Regolazione da retroinibizione.....	333	12.1.3	Reazioni della glicolisi	380
10.6	Regolazione da compartimentazione cellulare	333	12.1.4	La sintesi di ATP	386
Approfondimento 10.1	Le cascate enzimatiche unidirezionali: la coagulazione del sangue	323	12.2	Il destino metabolico del piruvato.....	386
Approfondimento 10.2	La cascata biciclica che regola la glutammina sintetasi di <i>E. coli</i>	328	12.2.1	Il destino catabolico del piruvato.....	386
CAPITOLO 11			12.2.2	Le fermentazioni lattica e alcolica ...	387
Bioenergetica e metabolismo	337		12.2.3	Bilancio energetico della glicolisi.....	390
11.1	Significato e fasi del metabolismo	338	12.3	Il catabolismo dei monosaccaridi diversi dal glucosio	390
11.2	I principi della termodinamica (e metabolismo).....	339	12.3.1	Altri saccaridi diversi dal glucosio convergono nella glicolisi	391
11.2.1	Introduzione alla termodinamica.....	339			
11.2.2	Il sistema termodinamico.....	340			
11.2.3	Variabili di stato	342			

X Indice generale

12.4	Il catabolismo dei polisaccaridi amido e glicogeno. Idrolisi e fosforolisi.	394
12.4.1	Le riserve di polisaccaridi e loro significato.	394
12.4.2	Differenza tra scissione idrolitica e fosforolitica.	394
12.4.3	La digestione di amido e glicogeno.	395
12.4.4	La mobilitazione del glicogeno dai depositi cellulari.	395
12.5	La regolazione del catabolismo del glucosio.	397
12.5.1	Regolazione allosterica della PFK-1 ed effetto Pasteur.	398
12.5.2	Controllo della piruvato chinasi.	400
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

CAPITOLO 13

Ciclo di Krebs	411
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' α - chetoglutarato (α -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 glicossilato.	428
Approfondimento 13.1	Le fonti di acetil-CoA.	413
Approfondimento 13.2	Il citrato: una molecola prochirale.	418

CAPITOLO 14

Catena di trasporto degli elettroni e fosforilazione ossidativa.....		431
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 ₂ 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 endoergiche: 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
CAPITOLO 15			16.2.3	Assorbimento degli amminoacidi	516
Catabolismo dei lipidi..... 473			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 β -ossidazione.....	479	16.5	Deaminazione degli amminoacidi	522
15.2.3	La degradazione degli acidi grassi richiede coenzima A	480	16.5.1	Transamminazione, deaminazione 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 β -ossidazione è una sequenza di quattro reazioni che genera acetil-CoA, NADH e FADH ₂	484	16.6	Eliminazione dell'azoto proteico	526
15.2.6	Reazioni della β -ossidazione	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 β -ossidazione	492	16.7	Destino della catena carboniosa degli amminoacidi	531
15.2.9	β -Ossidazione degli acidi grassi insaturi.....	493	16.7.1	Amminoacidi che formano piruvato ..	532
15.2.10	Nell'ultima tappa della β -ossidazione 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 α -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	Approfondimento 16.1	Patologie legate al malfunzionamento del sistema ubiquitina-proteasoma.....	520
15.3.4	Ruolo degli acidi grassi e dei corpi chetonici nell'omeostasi energetica ..	507	Approfondimento 16.2	Transamminasi nella biochimica clinica.....	525
15.4	Regolazione del metabolismo dei grassi: una visione d'insieme	509	Approfondimento 16.3	Diete iperproteiche	530
Approfondimento 15.1	Deficit del carrier della carnitina/acilcarnitine (sindrome di Stanley).....	483	Approfondimento 16.4	Amminoacidi ramificati negli integratori	537
Approfondimento 15.2	Acetilazione e regolazione dell'ossidazione degli acidi grassi	490	CAPITOLO 17		
Approfondimento 15.3	Malattia di Refsum.....	501	Catabolismo degli acidi nucleici e dei nucleotidi..... 541		
Approfondimento 15.4	Sindrome del vomito della Jamaica.....	504	17.1	Idrolisi enzimatica del legame fosfodiesterico degli acidi nucleici	542
CAPITOLO 16			17.1.1	Digestione dell'RNA.....	543
Catabolismo delle proteine e degli amminoacidi..... 513			17.1.2	Digestione del DNA	546
16.1	La degradazione delle proteine.....	514	17.1.3	Gli enzimi di restrizione.....	547
16.2	Digestione delle proteine alimentari e assorbimento degli amminoacidi.....	514	17.2	Catabolismo dei nucleotidi.....	551
16.2.1	Digestione delle proteine a livello gastrico.....	514	17.2.1	Il catabolismo endocellulare dei nucleotidi purinici e pirimidinici e il riciclo dei nucleosidi monofosfato....	552
16.2.2	Digestione delle proteine a livello intestinale.....	515	17.2.2	Le 5'-nucleotidasi endocellulari contribuiscono all'omeostasi dei nucleotidi	555
16.2.3	Assorbimento degli amminoacidi	516	17.2.3	Il catabolismo extracellulare dei nucleotidi purinici e pirimidinici	557
16.3	Degradazione delle proteine intracellulari....	517	Approfondimento 17.1	Utilizzo degli enzimi di restrizione di tipo II	549
16.3.1	Enzimi lisosomali.....	517			
16.3.2	Sistema ubiquitina-proteasoma	517			
16.4	Utilizzo degli amminoacidi.....	521			
16.5	Deaminazione degli amminoacidi	522			
16.5.1	Transamminazione, deaminazione 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 α -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			

Approfondimento 17.2 Tecniche del DNA ricombinante	549
Approfondimento 17.3 Alterazioni del metabolismo purinico nelle sindromi da immunodeficienza: deficit di adenosina deaminasi e di purina nucleoside fosforilasi.	553

CAPITOLO 18

Le principali vie di biosintesi dei carboidrati.... 559

18.1 Gluconeogenesi.....	560
18.1.1 Generalità, scopi e finalità della gluconeogenesi.....	560
18.1.2 Le reazioni della gluconeogenesi.....	561
18.1.3 I substrati alternativi della gluconeogenesi.....	566
18.1.4 Regolazione alternativa e reciproca della glicolisi e della gluconeogenesi .	570
18.2 Generalità, scopi e finalità della glicogenosintesi	574
18.2.1 Le reazioni della glicogenosintesi	575
18.2.2 Regolazione coordinata della glicogenosintesi e della glicogenolisi .	580
18.3 Biosintesi dei carboidrati nelle piante e nei batteri.....	586
18.3.1 Sintesi fotosintetica delle piante.....	586
18.3.2 Le reazioni alla luce della fotosintesi .	587
18.3.3 Sintesi di ATP indotta dal gradiente protonico (fotofosforilazione).....	598
18.3.4 Le reazioni al buio della fotosintesi... ..	599
18.3.5 Regolazione del ciclo di Calvin	607
18.3.6 Fotorespirazione e fotosintesi.....	608
18.3.7 Le vie delle piante C4 e CAM	610
Approfondimento 18.1 La rubisco attivasi	601
Approfondimento 18.2 La regolazione dei triosi fosfati nella biosintesi di amido e saccarosio.	607

CAPITOLO 19

Biosintesi dei lipidi..... 613

19.1 Sintesi <i>de novo</i> degli acidi grassi.....	614
19.1.1 Trasporto di unità bicarboniose (acetil-CoA) verso il citosol.....	614
19.1.2 Carbossilazione dall'acetil-CoA a malonil-CoA	615
19.1.3 Acido grasso sintasi.....	617
19.1.4 Meccanismo dell'acido grasso sintasi.	619
19.1.5 Cofattori della sintesi degli acidi grassi.....	624
19.1.6 Regolazione della sintesi degli acidi grassi.....	624
19.2 Sistemi di allungamento e desaturazione	628
19.2.1 Sistema di allungamento	628
19.2.2 Sistema di desaturazione	630
19.2.3 Metabolismo dell'acido arachidonico: prostaglandine, prostaciline, trombassani.....	635
19.3 Sintesi dei triacilgliceroli.....	640
19.3.1 Percorso generale	640
19.3.2 Percorso intestinale.....	642

19.3.3 Metabolismo del tessuto adiposo.....	643
19.4 Sintesi di fosfolipidi di membrana.....	645
19.4.1 Glicerofosfolipidi	645
19.4.2 Plasmalogeni	648
19.4.3 Sfingolipidi	649
19.5 Sintesi del colesterolo.....	654
19.5.1 Regolazione della sintesi del colesterolo: HMG-CoA reduttasi	660
19.5.2 Omeostasi del colesterolo.....	666
Approfondimento 19.1 Sfingolipidosi - malattie da accumulo lipidico.....	653
Approfondimento 19.2 Inibizione da farmaci della HMG-CoA reduttasi	667

CAPITOLO 20

Biosintesi degli amminoacidi..... 669

20.1 Fissazione dell'azoto.....	670
20.2 Ruolo del glutammato e della glutammina....	671
20.3 Biosintesi degli amminoacidi non-essenziali..	673
20.4 Cenni sulla biosintesi degli amminoacidi nelle piante e nei batteri.	676
20.5 Molecole derivate dagli amminoacidi	679
Approfondimento 20.1 Biosintesi delle porfirine.....	679

CAPITOLO 21

Biosintesi dei nucleotidi..... 685

21.1 Biosintesi <i>de novo</i> delle purine.....	686
21.1.1 La sintesi <i>de novo</i> delle purine è preceduta dalla sintesi del 5-fosforibosil-1-pirofosfato (PRPP)... ..	687
21.1.2 Le 10 reazioni della biosintesi purinica <i>de novo</i>	687
21.1.3 Le proteine multifunzionali e il purinosoma rendono più efficiente la sintesi purinica <i>de novo</i>	693
21.1.4 L'IMP è il precursore comune per la sintesi dell'AMP e del GMP	693
21.1.5 Sintesi dei nucleosidi purinici difosfato e trifosfato	694
21.1.6 Regolazione della sintesi <i>de novo</i> delle purine	697
21.1.7 La interconversione dei nucleotidi purinici.....	697
21.2 Biosintesi <i>de novo</i> delle pirimidine	699
21.2.1 Sintesi <i>de novo</i> dell'UMP	699
21.2.2 Conversione dell'UMP negli altri nucleotidi pirimidinici	702
21.2.3 Regolazione della biosintesi <i>de novo</i> delle pirimidine.....	703
21.2.4 L'aspartato transcarbammilasi di <i>E. coli</i>	704
21.3 Biosintesi di recupero dei nucleotidi	705
21.3.1 Biosintesi di recupero dei nucleotidi purinici.....	706
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
21.4.2	Ribonucleotide reductasi e meccanismo radicalico della riduzione dei ribonucleosidi difosfato	709
21.4.3	Sintesi dei nucleotidi timidilici	711
Approfondimento 21.1	Carenza di adenilosuccinato liasi	695
Approfondimento 21.2	I sulfamidici e il folato	695
Approfondimento 21.3	Il ciclo dei nucleotidi purinici e la carenza della AMP deaminasi	698
Approfondimento 21.4	Oroticoaciduria	705
Approfondimento 21.5	La sindrome di Lesch-Nyhan, la superattività della PRPP sintetasi, la gotta e l'allopurinolo	707
Approfondimento 21.6	Il 5-fluoro-deossiUMP (FdUMP) e il metotressato inibiscono la sintesi del dTMP	713

CAPITOLO 22

Biosegnalazione..... 715

22.1	Concetti generali nella biosegnalazione	716
22.1.1	Una panoramica sulle molecole segnale e sui tipi di segnalazione extracellulare.....	721
22.2	Il segnale dei recettori nucleari	722
22.2.1	La segnalazione mediata dagli ormoni	722
22.2.2	I recettori degli ormoni steroidei.....	726
22.2.3	La regolazione della trascrizione mediata dai recettori nucleari.....	727
22.3	Il segnale di recettori associati a proteine G ..	728
22.3.1	Struttura e meccanismo di attivazione di GPCR	728
22.3.2	I recettori accoppiati alle proteine G condividono la stessa struttura.....	729
22.3.3	I recettori GPCR nella via di segnalazione dei fosfoinositidi	741
22.3.4	Il recettore GPCR rodopsina nelle cellule bastoncello della retina	744
22.4	I recettori con attività di proteina tirosina chinasi (RTK).....	746
22.4.1	L'attivazione del recettore di EGF determina la formazione di un dimero con attività chinasi asimmetrica ...	748
22.4.2	Meccanismi di spegnimento della segnalazione dei RTK	750
22.4.3	Il pathway di attivazione di Ras e delle proteine MAP chinasi.....	751
22.5	Il recettore Notch	758
Approfondimento 22.1	Segnalazione nei batteri.....	719
Approfondimento 22.2	Segnalazione nelle piante: proteine G eterotrimeriche	730
Approfondimento 22.3	Esplorando la struttura delle proteine G	733
Approfondimento 22.4	Il significato della dimerizzazione nei recettori	749

CAPITOLO 23

Integrazione del metabolismo 761

23.1	Relazioni metaboliche tra i principali organi e tessuti.....	762
23.2	Il fegato: funzioni e metabolismo.....	763
23.2.1	Funzioni degli epatociti e delle cellule non parenchimatose	765
23.2.2	Il fegato: suo ruolo e funzione nel ciclo digiuno-alimentazione.....	766
23.2.3	Il metabolismo dei carboidrati e dei lipidi nella fase di assorbimento epatico	766
23.2.4	Il metabolismo degli amminoacidi nella fase di assorbimento epatico. ...	769
23.2.5	La glicogenolisi epatica nella fase di post-assorbimento. La gluconeogenesi epatica	771
23.2.6	Il metabolismo dei lipidi e la formazione dei corpi chetonici nel digiuno prolungato	772
23.2.7	Meccanismi biochimici coinvolti nell'attivazione dei cambiamenti metabolici del fegato tra stato di alimentazione e di digiuno prolungato	775
23.2.8	Il pancreas come organo endocrino: effetti metabolici di insulina e glucagone	776
23.2.9	Adrenalina e cortisolo nella risposta allo stress	779
23.2.10	Omeostasi del glucosio.....	780
23.3	Visione d'insieme delle relazioni metaboliche fra gli organi in diversi stati metabolici, nutrizionali e patologici.....	782
23.3.1	Il fegato ed il muscolo durante l'esercizio aerobio ed anaerobio.....	782
23.3.2	Dieta: iperalimentazione e obesità ...	783
23.3.3	Diabete di tipo 1 e di tipo 2.....	787
23.3.4	Il metabolismo dell'etanolo nel fegato	790
Approfondimento 23.1	Il turnover proteico	769
Approfondimento 23.2	Correlazioni metaboliche tra tessuti durante lo stress e lesioni	785
Approfondimento 23.3	Effetti tossici del metabolismo dell'etanolo	792
Approfondimento 23.4	Le malattie epatiche quale causa di gravi squilibri metabolici. Il paziente affetto da cirrosi.....	793
Approfondimento 23.5	Il paracetamolo: suo metabolismo e tossicità	794

CAPITOLO 24

Biosintesi degli acidi nucleici 797

24.1	La replicazione del DNA: aspetti generali.....	798
24.1.1	Enzimi, proteine e complessi proteici coinvolti nella biosintesi del DNA ...	800
24.1.2	La replicazione del DNA: inizio, allungamento, terminazione	806
24.2	La riparazione del DNA: enzimi e meccanismi	809

24.3	La ricombinazione: enzimi e meccanismi	813
24.4	La sintesi dell'RNA: aspetti generali	814
24.4.1	Enzimi, proteine e complessi proteici coinvolti nella biosintesi dell'RNA . . .	815
24.4.2	La trascrizione del DNA: riconoscimento del promotore, inizio, allungamento, terminazione	816
24.5	Regolazione della trascrizione	819
24.5.1	Cenni sulla regolazione della trascrizione nei procarioti	819
24.5.2	Cenni sulla regolazione della trascrizione negli eucarioti	821
24.6	Le modificazioni post-trascrizionali dell'RNA .	823
24.6.1	La maturazione dell'mRNA	823
24.6.2	La maturazione dell'rRNA	834
24.6.3	La maturazione del tRNA	835
Approfondimento 24.1	L'esperimento di Meselson e Stahl	799
Approfondimento 24.2	Telomeri e telomerasi	811
Approfondimento 24.3	Il trascrittoma	822
Approfondimento 24.4	Editing delle molecole di RNA .	836

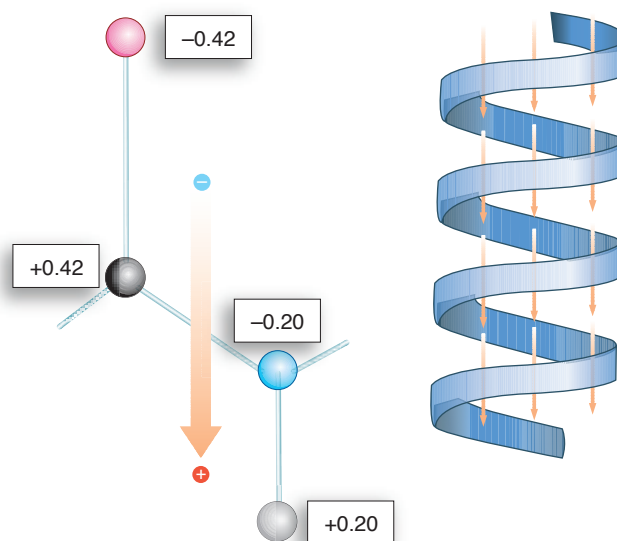
CAPITOLO 25

La sintesi proteica	839
25.1 Componenti dell'apparato per la sintesi proteica	843
25.1.1 RNA transfer	843
25.1.2 L'attivazione degli amminoacidi	844
25.1.3 Il ribosoma: una macchina molecolare	847
25.2 Meccanismo della sintesi proteica	849
25.2.1 L'inizio della sintesi proteica	849
25.2.2 L'allungamento della catena polipeptidica	854
25.2.3 La terminazione della sintesi proteica .	856
25.2.4 Considerazioni energetiche	857
25.3 Regolazione della sintesi proteica	858
Approfondimento 25.1 Decifrazione del codice genetico (significato delle triplette)	841
Approfondimento 25.2 Come gli antibiotici inibiscono la sintesi proteica	859
Approfondimento 25.3 Modificazioni post-traduzionali delle proteine	861
Approfondimento 25.4 L'attivazione dell'UPR, Unfolded Protein Response	862

Indice analitico	863
-----------------------------------	------------

► **FIGURA 6.12**

Macrodiolo associato all' α -elica. A sinistra è illustrato schematicamente il diolo 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 macrodiolo elettrico.



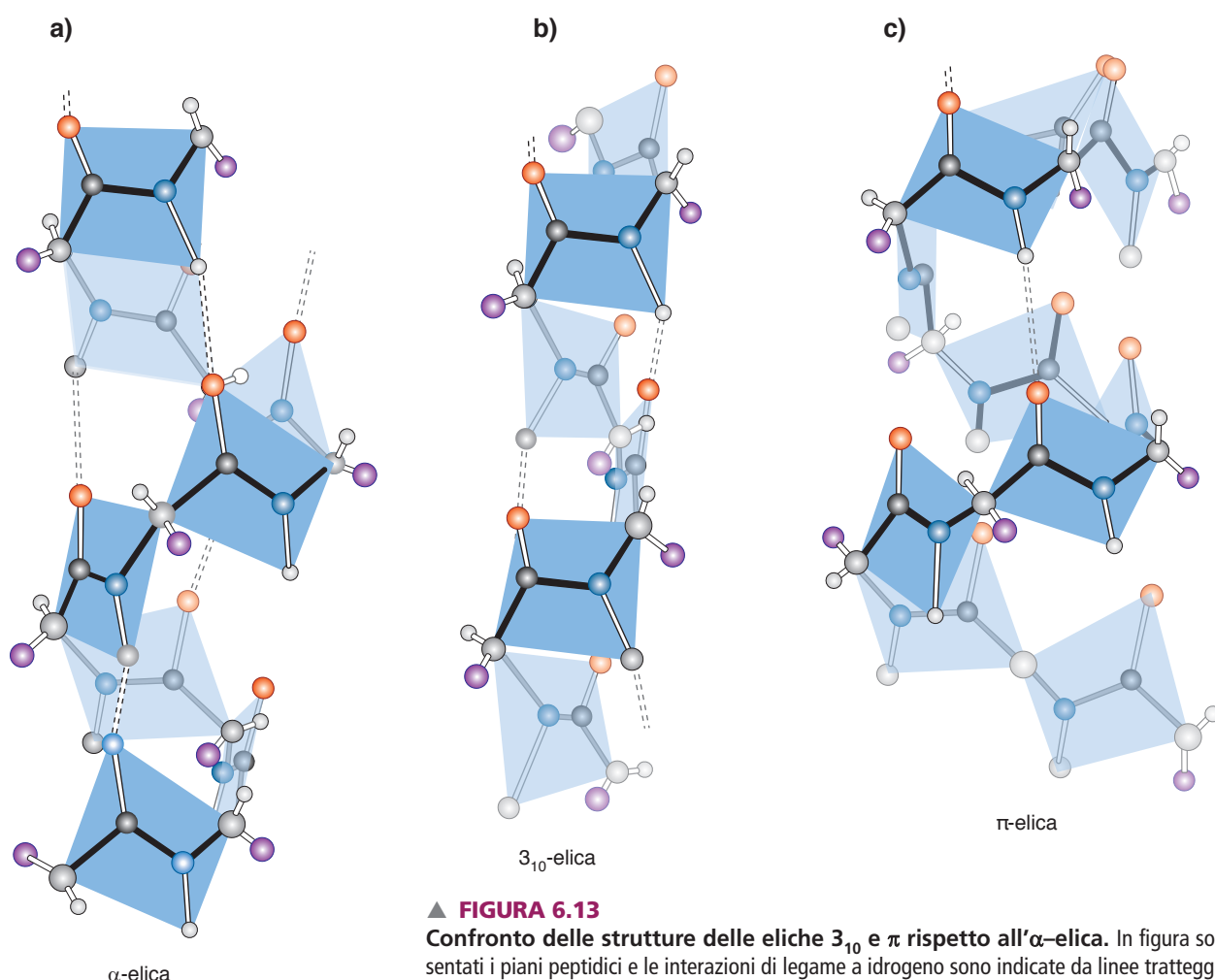
per esempio nel caso delle fibre di cheratina presenti nei capelli dell'uomo. Tuttavia lunghezza e conseguente numero di amminoacidi coinvolti nelle α -eliche varia da proteina a proteina, con una media di circa 10 residui per elica. Non tutti gli amminoacidi hanno invece la stessa probabilità di far 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 π . 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 impaccati 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.

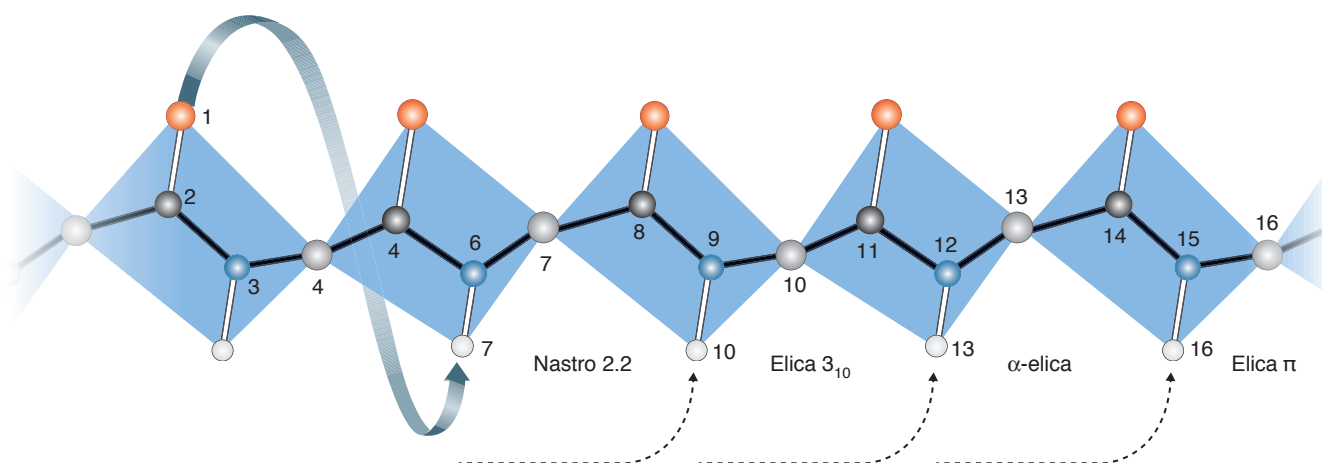
L'elica π è invece caratterizzata da 4.4 residui per giro d'elica, da un passo di 5.28 Å e da valori di $\Phi = -57^\circ$ e $\Psi = -70^\circ$ (Figura 6.9). In queste eliche si forma un legame a idrogeno fra il gruppo carbonilico dell'amminoacido i e il gruppo ammidico dell'amminoacido $i+5$ (Figura 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.

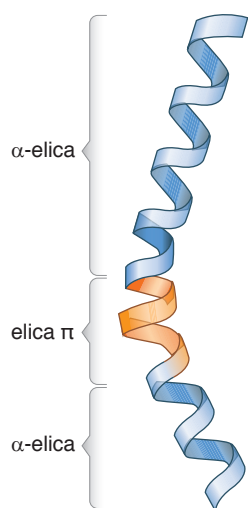
Nonostante ciò, la presenza di brevi tratti di struttura a elica π è meno rara di quanto si pensasse in origine e può ritenersi un adattamento evolutivo derivato dall'inserimento di un singolo amminoacido nell'ambito di un' α -elica (Figura 6.15). Poiché tale inserimento è altamente destabilizzante,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



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 β a foglietto pieghettato** o, semplicemente, **foglietto β** (Figura 6.9). Tale struttura secondaria è costituita da due o più zone di catena polipeptidica estesa (fila-

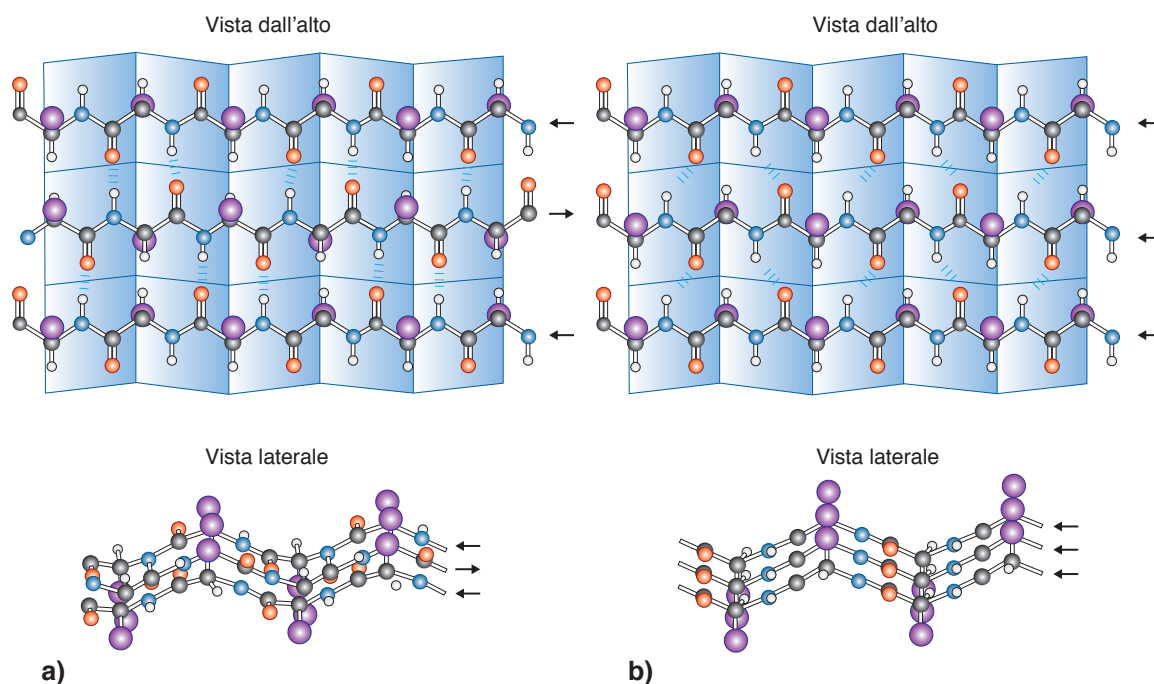


◀ **FIGURA 6.15**

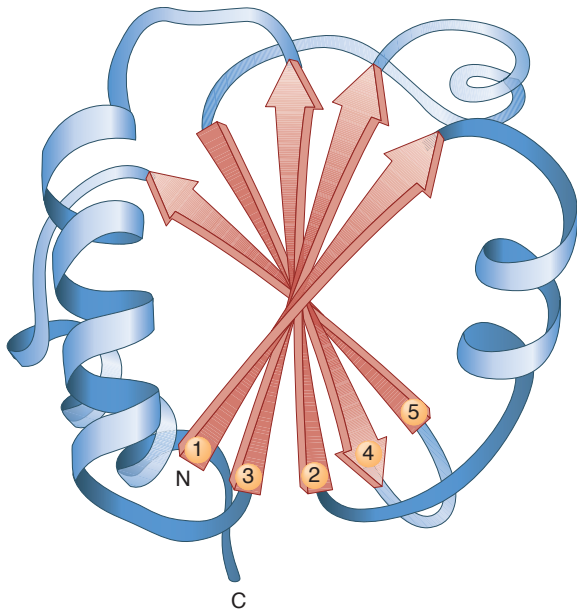
Esempio di inserzione di un amminoacido in un'α-elica che porta alla formazione di un tratto di catena polipeptidica con geometria tipica di un'elica π.

menti β) 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 Cα (**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 β parallelo**) o in direzioni opposte (**foglietto β antiparallelo**) (**Figura 6.16**). Sono possibili anche foglietti misti qualora i filamenti β che formano il foglietto siano sia paralleli che antiparalleli. Indipendentemente dal tipo di foglietto β, 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 β antiparalleli sia più lineare e che quindi tali foglietti siano particolarmente stabili. La distanza fra residui consecutivi è in media di 3.47 Å con angoli diedri $\Phi = -139^\circ$ e $\Psi = 135^\circ$ per il foglietto antiparallelo e 3.25 Å 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 β 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 β presentano filamenti con una torsione destrorsa di circa 30° . Questo fa sì che i foglietti β tendano ad adottare una struttura che si avvolge su se stessa (**Figura 6.17**).

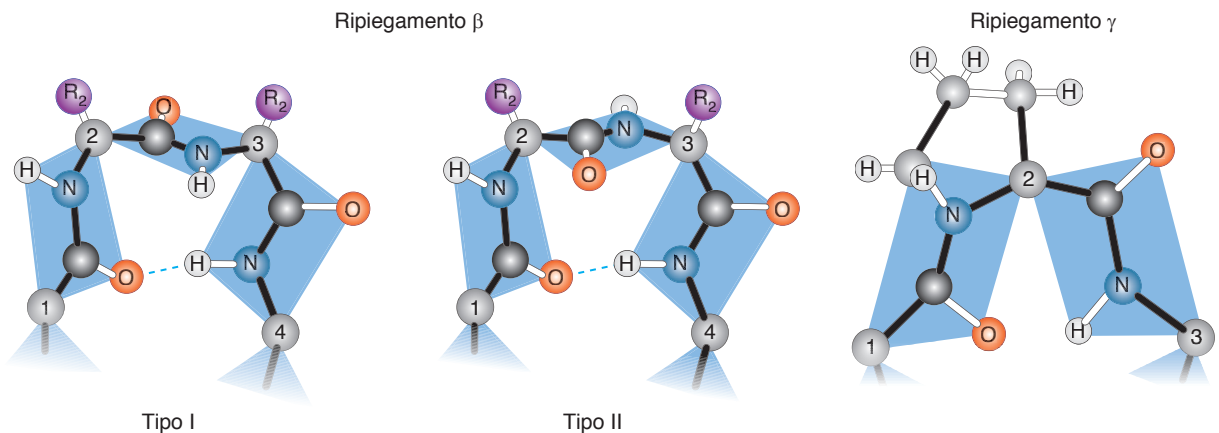
▲ **FIGURA 6.16**

Rappresentazione di un foglietto β 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 β misto 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 β o da un' α -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 β antiparalleli è il **β -turn** o **ripiegamento β** (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 β (tipo I e tipo II) che si differenziano principalmente in base ai valori degli angoli diedri (Φ , Ψ) 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 γ , 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 β (tipo I e II) e ripiegamento γ .

Non tutti gli amminoacidi di una proteina globulare possono essere classificati come parte di un'elica, di un foglietto β o di un ripiegamento (β o γ) sulla base dei valori assunti dagli angoli diedri (Φ , Ψ). 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 Ω " (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.

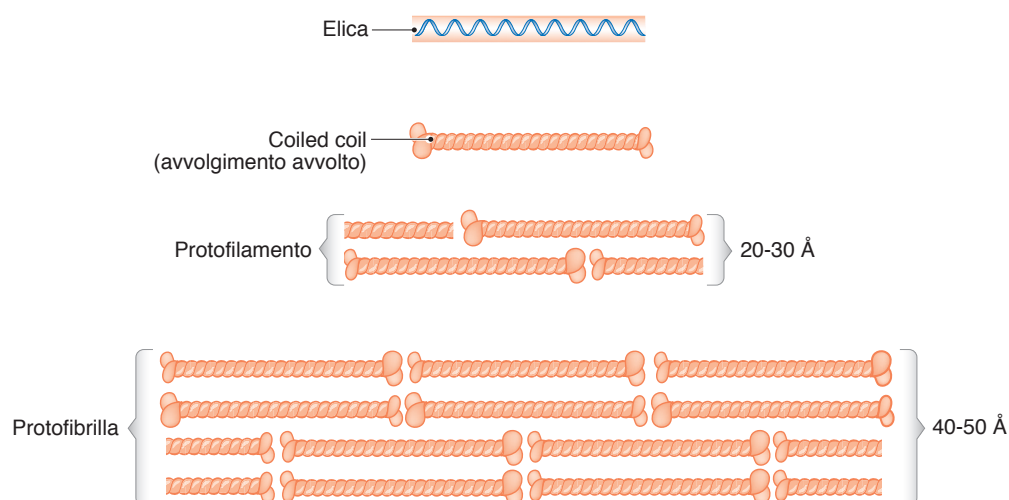
6.2.4 Alcune proteine presentano solo struttura secondaria: il caso delle proteine fibrose

Le **proteine fibrose** si distinguono rispetto a quelle globulari per la loro propensione a formare strutture filamentose sia di tipo α -elicoidale che a foglietto β . Tali proteine tendono a essere mec-

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 α -elicoidale è rappresentata dalle **α -cheratine**. Tali proteine sono le principali costituenti di capelli e unghie, di una frazione sostanziale della pelle animale e della lana. La struttura delle α -cheratine è costituita dall'accoppiamento di α -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.

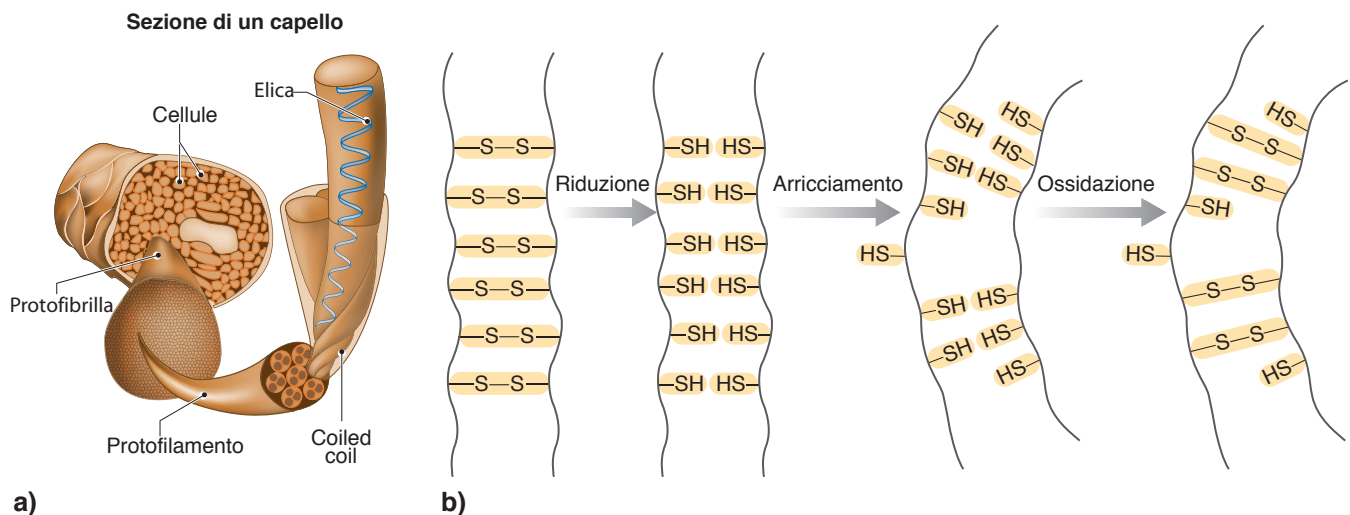


La regione elicoidale responsabile della formazione del coiled coil è caratterizzata dalla ripetizione di un motivo di sequenza formato da sette amminoacidi ($a-b-c-d-e-f-g$)_n detto “eptapeptide” in cui il primo e il quarto amminoacido (a e d , rispettivamente) sono idrofobici (Figura 6.20). Nell’ α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

▲ **FIGURA 6.20**
Rappresentazione schematica dell'impaccamento dei residui idrofobici all'interfaccia delle α -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'eptapeptide e le loro interazioni.

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 α -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**.

