

Indice

Prefazione.....	x	Modulazione allosterica dell'affinità per l'ossigeno dell'emoglobina	49
Presentazione dell'edizione italiana	xi	Argomenti selezionati	52
Autori e collaboratori	xiii	6. Proteine catalitiche: gli enzimi.....59	
Dedica	xvii	<i>J. Fujii</i>	
Ringraziamenti	xix	Introduzione	59
Abbreviazioni	xxi	Reazioni enzimatiche	59
1. Introduzione	1	Cinetica enzimatica	62
<i>J.W. Baynes e M.H. Dominiczak</i>		Meccanismo d'azione dell'enzima	64
Biochimica e medicina clinica	1	Inibizione enzimatica	65
Tutta la biochimica in due pagine.....	1	Regolazione dell'attività enzimatica	68
Conclusioni	3	Misurazione enzimatica della glicemia	70
2. Aminoacidi e proteine	5	7. Emostasi e trombosi	73
<i>N. Taniguchi</i>		<i>G. Lowe</i>	
Introduzione.....	5	Introduzione	73
Aminoacidi.....	5	Emostasi	73
Tamponi	10	Parete vasale	75
Peptidi e proteine	11	Prostaciclina e ossido di azoto	75
Purificazione e caratterizzazione delle proteine.....	14	Piastrine	76
Analisi della struttura delle proteine	17	Coagulazione	78
3. Carboidrati e lipidi	23	Fibrinolisi	83
<i>J.W. Baynes</i>		8. Membrane e trasporto	87
Introduzione.....	23	<i>M. Maeda</i>	
Carboidrati	23	Introduzione.....	87
Lipidi	26	Tipi di trasporto	87
Struttura delle membrane biologiche.....	29	9. Bioenergetica e metabolismo ossidativo	97
4. Sangue: cellule e proteine plasmatiche	33	<i>L.W. Stillway</i>	
<i>W.D. Fraser</i>		Introduzione	97
Introduzione.....	33	I processi ossidativi come fonte energetica	97
Plasma e siero.....	33	Metabolismo basale	97
Elementi figurati del sangue.....	33	Energia libera	98
Proteine del plasma	34	Conservazione dell'energia tramite sintesi di ATP.....	99
Reazione della fase acuta e proteina C-reattiva	40	Sintesi mitocondriale di ATP a partire da coenzimi ridotti	99
5. Trasporto dell'ossigeno	43	Il sistema mitocondriale di trasporto degli elettroni	101
<i>G.M. Helmkamp</i>		Trasferimento di elettroni dal NADH ai mitocondri	104
Introduzione	43		
Caratteristiche delle globine nei mammiferi.....	43		

Sintesi di ATP - L'ipotesi chemiosmotica	107
Inibitori del metabolismo ossidativo	111
Regolazione della fosforilazione ossidativa	113

10. Funzione del tratto gastrointestinale 115

U.V. Kulkarni e I. Broom

Introduzione	115
Tratto gastrointestinale.....	115
Digestione	117
Digestione e assorbimento dei carboidrati.....	118
Digestione e assorbimento dei lipidi	121
Digestione e assorbimento delle proteine	124

11. Micronutrienti: vitamine e minerali 129

M.H. Dominiczak e I. Broom

Introduzione	129
Vitamine liposolubili	129
Vitamine idrosolubili	133
Microelementi	140

12. Metabolismo anaerobio del glucosio negli eritrociti 143

J.W. Baynes

Introduzione	143
Eritrociti	143
Glicolisi	144
Sintesi di 2,3-bisfosfoglicerato	150
Via dei fosfopentosi	150

13. Accumulo e sintesi dei carboidrati nel fegato e nel muscolo 155

J.W. Baynes

Introduzione	155
Struttura del glicogeno.....	156
Via della glicogenesi epatica a partire dal glucosio plasmatico	156
Glicogenolisi epatica.....	157
Regolazione ormonale della glicogenolisi epatica	158
Meccanismo d'azione del glucagone	158
Mobilizzazione del glicogeno epatico a opera dell'adrenalina	161
Glicogenolisi nel muscolo	163
Regolazione della glicogenesi.....	164
Gluconeogenesi	165

14. Ciclo degli acidi tricarbossilici 173

L.W. Stillway

Introduzione	173
Funzioni del ciclo degli acidi tricarbossilici	173

Piruvato carbossilasi	175
Complesso della piruvato deidrogenasi	175
Enzimi e reazioni del ciclo degli acidi tricarbossilici.	176
Resa energetica del ciclo degli acidi tricarbossilici	182
Regolazione del ciclo degli acidi tricarbossilici	183
Reazioni anaplerotiche ("riempitive")	183

15. Metabolismo ossidativo dei lipidi nel fegato e nel muscolo 185

J.W. Baynes

Introduzione	185
Attivazione degli acidi grassi per il trasporto nel mitocondrio	185
Ossidazione degli acidi grassi	186
Chetogenesi: una via metabolica unica del fegato.....	189

16. Biosintesi e deposito degli acidi grassi 195

U.V. Kulkarni e I. Broom

Introduzione	195
Sintesi degli acidi grassi	195
Allungamento degli acidi grassi	199
Insaturazione degli acidi grassi	199
Acidi grassi essenziali	200
Deposito e trasporto degli acidi grassi: la sintesi dei triacilgliceroli	200
Regolazione del deposito dei grassi totali nell'organismo	201

17. Biosintesi del colesterolo e degli steroidi 205

M.H. Dominiczak e A.M. Wallace

Introduzione	205
Struttura del colesterolo	206
Colesterolo libero ed esterificato	206
Assorbimento intestinale del colesterolo	206
Biosintesi del colesterolo	206
Acidi biliari	211
Ormoni steroidei	214
Vitamina D ₃	216

18. Lipoproteine e trasporto lipidico 219

M.H. Dominiczak

Introduzione.....	219
Lipoproteine	219
Recettori per le lipoproteine.....	221
Enzimi e proteine di trasferimento.....	
che partecipano al metabolismo lipoproteico	222
Vie del metabolismo lipoproteico.....	222
Dislipidemie	225
Aterogenesi	226
Valutazione del rischio cardiovascolare	232

19. Biosintesi e degradazione degli aminoacidi.....237

A.B. Rawitch

Introduzione	237
Metabolismo delle proteine tratte dagli alimenti ed endogene.....	237
Degradazione degli aminoacidi	239
Metabolismo dello scheletro carbonioso degli aminoacidi	245
Biosintesi degli aminoacidi	247
Malattie ereditarie del metabolismo degli aminoacidi	248

20. Muscolo: metabolismo energetico e meccanismi della contrazione.....253

J.A. Carson e J.W. Baynes

Introduzione	253
Struttura del muscolo.....	254
Contrazione	257
Metabolismo energetico del muscolo.....	259
Sviluppo e rigenerazione del muscolo	261

21. Omeostasi del glucosio e metabolismo energetico.....265

M.H. Dominiczak

Omeostasi del glucosio	266
Insulina	267
Ipoglicemia	274
Ciclo nutrizione-digiuno.....	274
Metabolismo da stress	278
Diabete mellito	279
Valutazione clinica del metabolismo energetico e del diabete mellito	284
Trattamento del diabete	287

22. Nutrizione e bilancio energetico.... 291

M.H. Dominiczak

Introduzione.....	291
Regolazione dell'assunzione di cibo	291
Regolazione del bilancio energetico.....	292
Definizioni nella scienza della nutrizione	294
Nutrigenomica	295
Principali classi di nutrienti	296
Nutrienti essenziali (limitanti).....	298
Minerali	298
Valutazione nutrizionale	299
Malnutrizione.....	301
Obesità	302
Dieta, salute e malattie	303
Nutrizione e malattie croniche	305

23. Omeostasi idrica e degli elettroliti...307

M.H. Dominiczak e M. Szczepanska-Konkel

Introduzione.....	307
-------------------	-----

Acqua	307
Osmolalità	310
Reni	312
Urina	314
Valutazione della funzionalità renale	316
Potassio	317
Sistema renina-angiotensina	317
Aldosterone	318
Integrazione tra l'omeostasi dell'acqua e del sodio	322

24. Regolazione della concentrazione di ioni idrogeno (equilibrio acido-base).....325

M.H. Dominiczak e M. Szczepanska-Konkel

Sistemi tampone dell'organismo	325
Polmoni: lo scambio dei gas	328
I reni e il destino del bicarbonato	331
Disturbi dell'equilibrio acido-base	332

25. Metabolismo del calcio e dell'osso ...337

W.D. Fraser e M.H. Dominiczak

Struttura e rimodellamento ossei	337
Metabolismo del calcio	339
Iterazioni del metabolismo del calcio e dell'osso	343
Patologie del metabolismo osseo	347

26. Carboidrati complessi: le glicoproteine351

A.D. Elbein

Introduzione.....	351
Strutture e legami	351
Interconversioni dei glucidi della dieta.....	355
Altre vie del metabolismo degli zuccheri attivati	358
Biosintesi degli oligosaccaridi	360
Funzioni delle catene oligosaccaridiche delle glicoproteine.....	363

27. Lipidi complessi367

A.D. Elbein

Introduzione.....	367
Sintesi e ricambio dei glicerofosfolipidi (fosfolipidi)	367
Sfingolipidi	370
Malattie da accumulo lisosomiale derivanti da difetti nella degradazione dei glicolipidi	372
Antigeni dei gruppi sanguigni ABO	374
Altre sostanze dei gruppi sanguigni	374

28. La matrice extracellulare377

G.P. Kaushal, A.D. Elbein e W.M. Carver

Introduzione.....	377
Collagene	377
Proteine non collageniche della matrice extracellulare ..	381
Proteoglicani	384

29. Ruolo del fegato nel metabolismo ..389*A.F. Jones*

Introduzione	389
Struttura del fegato	389
Fegato e metabolismo dei carboidrati	391
Fegato e metabolismo proteico	391
Sintesi dell'eme	393
Metabolismo della bilirubina.....	393
Metabolismo dei farmaci	395
Farmacogenomica	398
Genomica delle malattie epatiche.....	399
Test biochimici di funzionalità epatica	399
Classificazione dei disturbi epatici	400

30. Biosintesi e degradazione dei nucleotidi403*A. Gugliucci e R. Thornburg*

Introduzione	403
Metabolismo delle purine	403
Metabolismo delle pirimidine	408
Sintesi dei deossinucleotidi.....	409

31. Acido deossiribonucleico.....413*R. Thornburg e A. Gugliucci*

Introduzione	413
Struttura del DNA	416
Ciclo cellulare degli eucarioti	416
Riparazione del DNA	419

32. Acido ribonucleico423*G.A. Bannon e R. Thornburg*

Anatomia molecolare dell'acido ribonucleico.....	424
RNA polimerasi	426
RNA messaggero: trascrizione	426
Modifiche post-trascrizionali degli acidi ribonucleici	428
Degradazione o inattivazione dell'acido ribonucleico	432

33. Sintesi proteica e turnover.435*J.R. Patton e G.A. Bannon*

Introduzione	435
Il codice genetico	435
Il sistema della sintesi proteica	436
Il processo della sintesi proteica	439
Avvolgimento (folding) delle proteine	441
Targeting delle proteine e modificazioni post-traduzionali ..	442

34. Regolazione dell'espressione genica447*J.R. Patton, D.M. Hunt e A. Jamieson*

Introduzione	447
Meccanismi di base dell'espressione genica	447

Recettori per ormoni steroidei	452
Approcci alternativi alla regolazione genica nell'uomo ..	454
Il progetto Genoma Umano	458

35. Tecnologia del DNA ricombinante461*W.S. Kistler, R.G. Best e A. Jamieson*

Introduzione	461
Ibridazione.....	461
Amplificazione e clonaggio dell'acido deossiribonucleico	467
Metodi specifici impiegati nell'analisi del DNA.....	472
Sequenziamento dell'acido deossiribonucleico	477

36. Genomica, proteomica e metabolomica.....481*A. Pitt e W. Kolch*

Introduzione.....	481
Genomica	482
Proteomica	490
Metabolomica	494

37. Ossigeno e vita499*J.W. Baynes*

Introduzione	499
Inerzia dell'ossigeno	499
Specie reattive dell'ossigeno e stress ossidativo	500
Specie reattive dell'azoto	502
Natura del danno causato dai radicali dell'ossigeno	502
Difese antiossidanti	503
Effetti delle specie reattive dell'ossigeno	505

38. Risposta immunitaria.....509*J.A. Gracie e A. Farrell*

Introduzione	509
Risposta immunitaria innata	509
Risposta immunitaria adattativa.....	512
Linfociti	513
Molecole coinvolte nel riconoscimento dell'antigene	513
Complesso maggiore di istocompatibilità	514
Tessuti linfoidei	515
Cellule che presentano l'antigene	516
Reazione con l'antigene, risposta indotta ed eliminazione dell'antigene	517
Risposta dei linfociti T.....	518
Risposta immunitaria specifica umorale.....	519
Vaccinazioni	520

39. Aspetti biochimici dell'endocrinologia525*R.K. Semple e F.F. Bolander Jr*

Introduzione	525
Ormoni	525

Principi dell'azione degli ormoni	526
Valutazione biochimica dell'azione degli ormoni	529
Principali tipi di patologie endocrine	529
Sistema di regolazione ipotalamo-ipofisi	531
Asse ipotalamo-ipofisi-tiroide	532
Asse ipotalamo-ipofisi-surrene	536
Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi	540
Asse dell'ormone della crescita (GH)	545
Asse della prolattina	547

40. Recettori di membrana e trasduzione del segnale551

M.M. Harnett e H.S. Goodridge

Introduzione.....	551
I recettori per gli ormoni	551
Recettori accoppiati a una via di trasduzione intracellulare del segnale	553
I secondi messaggeri	554

41. Neurochimica569

E.J. Thompson

Introduzione.....	569
Cervello e nervi periferici	569
Cellule del sistema nervoso	570
Trasmissione sinaptica	572
Meccanismo della visione	575

42. Neurotrasmettitori.....579

S. Heales

Introduzione	579
Definizione di neurotrasmettitore.....	579
Classificazione dei neurotrasmettitori	579
Trasmissione nervosa.....	580
Classi di neurotrasmettitori	583

43. Omeostasi cellulare: crescita cellulare, differenziamento e tumori593

M.M. Harnett e H.S. Goodridge

Introduzione.....	593
Ciclo cellulare	593
Fattori di crescita	594
Regolazione del ciclo cellulare	597
Apoptosi	600
Tumore	603

44. Invecchiamento.....609

J.W. Baynes

Introduzione.....	609
Teorie di invecchiamento	611
Modelli genetici con aumentata durata della vita.....	615
Interventi contro l'invecchiamento: cosa fare e cosa non fare.....	617

Appendice..... 621

Yee Ping Teoh e M.H. Dominiczak

Indice analitico..... 629

Presentazione dell'edizione italiana

La terza edizione di questo testo, pur rinnovata nei contenuti, conserva inalterata la caratteristica di base delle precedenti edizioni, quella cioè di essere un testo pratico, chiaro e conciso, costruito "ad hoc" per gli studenti del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia e dei Corsi di Laurea nell'ambito delle Scienze Biologiche e delle Biotecnologie.

Il suo obiettivo rimane quello di fornire allo studente le informazioni necessarie a sviluppare la capacità di applicare la scienza di base in ambito clinico, trattando in modo integrato gli aspetti molecolari e fisiopatologici della biochimica umana.

Il testo supera la concezione puramente nozionistica e indirizza lo studente ad un approccio sistematico, consentendogli l'approfondimento dei principi generali in un contesto orientato verso la clinica.

Numerose le novità di questa edizione: sono stati riscritti i capitoli sui lipidi, sull'omeostasi del glucosio e sull'endocrinologia, mentre sono stati aggiornati quelli sul controllo dell'espressione genica e della tecnologia del DNA ricombinante, considerando le più recenti acquisizioni in questi campi.

Gli autori hanno inoltre aggiunto in un unico nuovo capitolo tre argomenti di grande attualità: la genomica, la proteomica e la metabolomica che, pur rappresentando un aspetto prettamente metodologico, aprono grandi prospettive in campo diagnostico e terapeutico.

Infine, l'accesso tramite pin code al sito dedicato, che contiene anche tutte le immagini del libro, consente allo stu-

Prefazione

Siamo lieti di presentare la terza edizione di *Medical Biochemistry*. L'adozione di questo testo da parte di un numero sempre crescente di istituti universitari in tutto il mondo è stata estremamente gratificante. La filosofia di questa terza edizione è sempre la stessa: fornire basi biochimiche per lo studio della medicina clinica con la massima rilevanza pratica, con il fine ultimo di offrire un contributo alla formazione di medici in grado di applicare la scienza di base in ambito clinico.

Questa terza edizione è stata ulteriormente aggiornata: i capitoli sui lipidi, sugli aspetti biochimici dell'endocrinologia e sull'omeostasi del glucosio sono stati riscritti e quelli sulla regolazione dell'espressione genica e sulla tecnologia del DNA ricombinante sono stati aggiornati alla luce dei recenti sviluppi in questi campi in rapida evoluzione. Molti nuovi autori hanno contribuito alla realizzazione del volume, fornendo un nuovo punto di vista sulla trattazione di alcuni argomenti complessi come la biosintesi delle proteine e dei nucleotidi, il DNA e l'RNA. È stato aggiunto un capitolo sulla biochimica dei sistemi, concernente le scienze "omiche" (genomica, proteomica e metabolomica), per integrare i precedenti capitoli relativi alle biotecnologie e all'espressione genica. Tutti i capitoli sono stati accuratamente rivisti affinché risultino più chiari e comprensibili, sono stati rimossi gli aspetti ridondanti o antiquati e l'apparato bibliografico è stato interamente aggiornato e integrato con molti altri riferimenti a siti web rilevanti. In questa edizione è stata eliminata la sezione "Esercizi e problemi" in quanto le risorse ivi fornite sono ora disponibili sul sito web di Elsevier.

Sono stati introdotti molti nuovi riferimenti incrociati che indirizzano il lettore ad argomenti attinenti e ai vari casi clinici dei capitoli del libro. I box clinici, diagnostici o di approfondimento integrano in molti casi il testo. Tuttavia, è importante ricordare che l'utilizzo di questi riferimenti incrociati è puramente facoltativo, in quanto ogni capitolo è a sé stante.

In questa edizione, il lettore potrà notare una maggiore enfasi posta sui sistemi e sulle cascate di segnalazione delle reazioni regolatorie. Questi complessi processi sono stati approfonditi poiché la regolazione della trasduzione del segnale rappresenta un enorme potenziale per lo sviluppo di nuove terapie. Durante la lettura emerge presto con chiarezza che la terminologia relativa all'espressione genica e

alla segnalazione può risultare difficile per i lettori non specialisti (e anche per gli specialisti!). Molti nomi di geni e fattori di trascrizione risultano, nel migliore dei casi, oscuri. In questo caso, tali termini non sono stati inseriti perché vengano memorizzati, bensì per fornire un quadro coerente e un modello concreto per gli altri sistemi coinvolti nella biochimica della regolazione cellulare.

Il punto di forza di questo libro è l'unione, si spera riuscita, di alcuni aspetti della biochimica tradizionale con una parte consistente della biologia molecolare. La scelta su quale disciplina fosse necessario approfondire maggiormente è stata di tipo pragmatico, ovvero determinata dalla rilevanza rispetto all'attuale applicazione in ambito medico.

In questo testo vi è una forte interdisciplinarietà, soprattutto tra biochimica e biologia molecolare, ma non solo: i capitoli sul metabolismo dell'acqua e degli elettroliti e sull'equilibrio acido-base appartengono, per tradizione, al campo della fisiologia. Riteniamo, tuttavia, che siano essenziali per la comprensione della biochimica in ambito medico. Abbiamo inoltre aggiunto una forte componente di biochimica "diagnostica" (clinica), che permette di chiarire l'interpretazione dei test comunemente eseguiti nella pratica clinica. Il libro è, pertanto, prezioso non solo per gli studenti di medicina, bensì anche per chi ha alle spalle una formazione medica o scientifica e intende intraprendere una carriera nel campo della medicina di laboratorio.

La nostra speranza è che *Medical Biochemistry* offra al lettore un punto di vista estremamente ampio sulla biochimica e sui suoi potenziali sviluppi. Se il volume è in grado di raggiungere tale scopo è per merito del contributo dei nostri collaboratori, un'ampia gamma di specialisti, composta da ricercatori coinvolti nelle ricerche più all'avanguardia e da medici esperti che trascorrono la maggior parte del loro tempo in reparto o in ambulatorio. Riteniamo, pertanto, che le comuni critiche rivolte ai testi di biochimica medica in questo caso non possano essere valide: non si tratta di un manuale in cui i medici formulano delle teorie scientifiche o in cui i ricercatori cercano di teorizzare la pratica clinica, bensì di un lavoro ben integrato che fonde ricerca e pratica.

Ci auguriamo che la lettura sia piacevole e siamo ansiosi di conoscere l'opinione e i suggerimenti dei lettori.