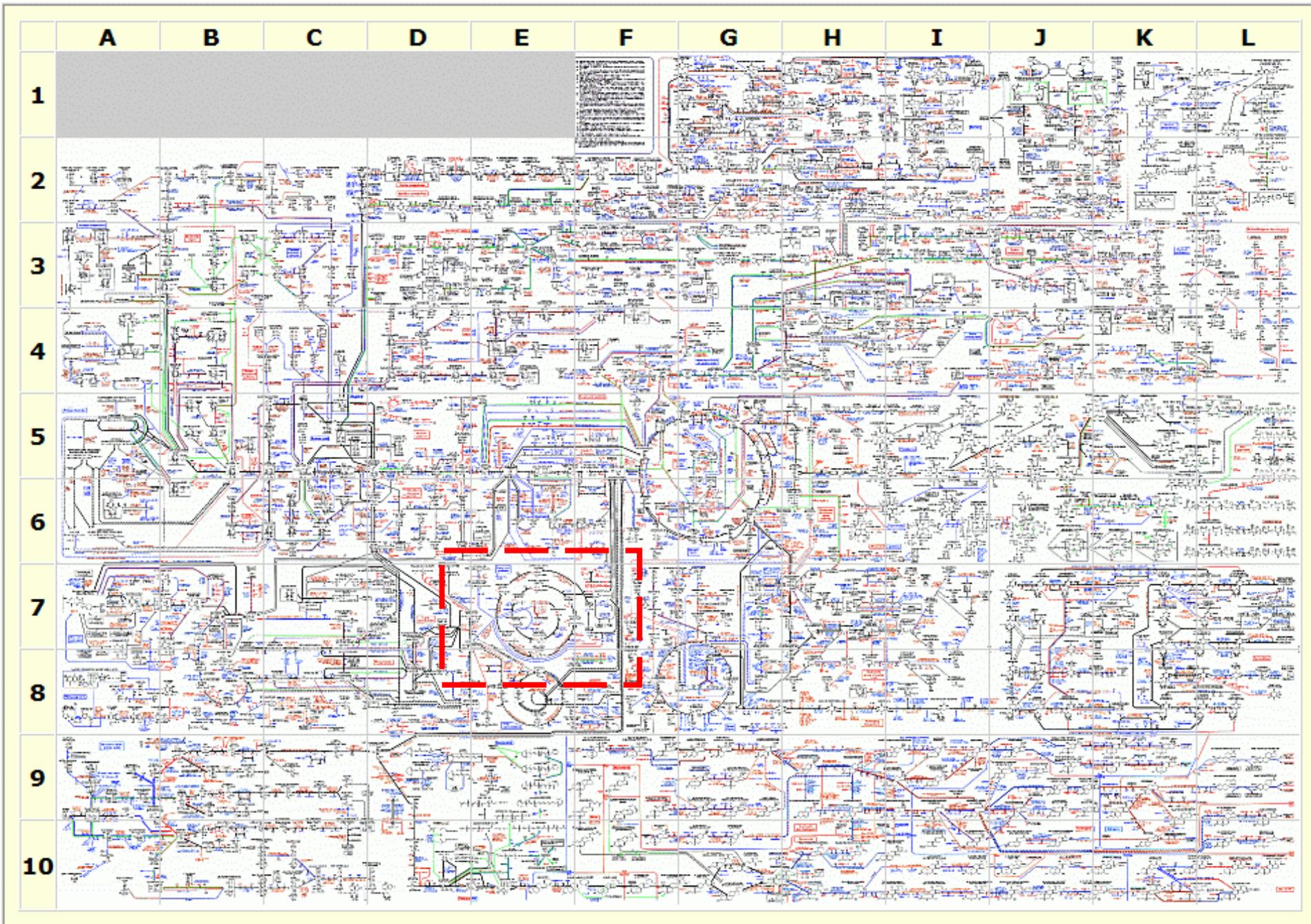


METABOLISMO CELLULARE: insieme tutte reazioni chimiche all'interno di una cellula



Le macromolecole che costituiscono gli esseri viventi (ruolo strutturale e funzionale) :

PROTEINE

GLUCIDI (ZUCCHERI, CARBOIDRATI)

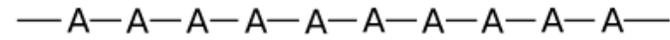
LIPIDI (GRASSI)

ACIDI NUCLEICI (DNA e RNA)

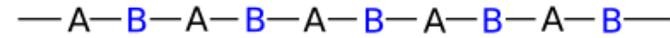
VITAMINE e COENZIMI (coadiuvano l'attività di altre macromolecole)

Le proteine: polimeri lineari non ramificati

Polimero: Un **polimero** è una macromolecola, ovvero una molecola dall'elevato peso molecolare, costituita da un gran numero di gruppi molecolari (detti *unità ripetitive*) uguali o diversi (nei copolimeri), uniti "a catena" mediante la ripetizione dello stesso tipo di legame (covalente).



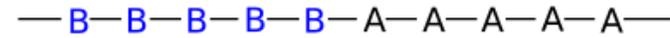
1 omopolimero



2



3



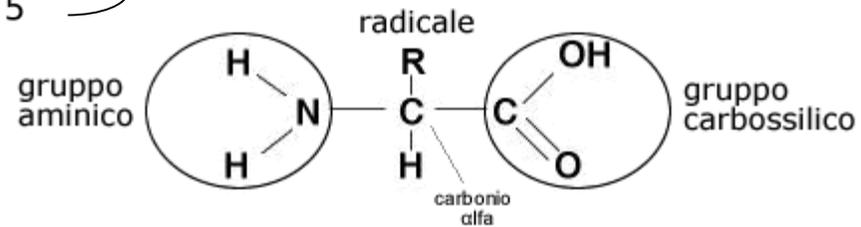
4



5



} copolimeri



Aminoacidi (20 tipi)

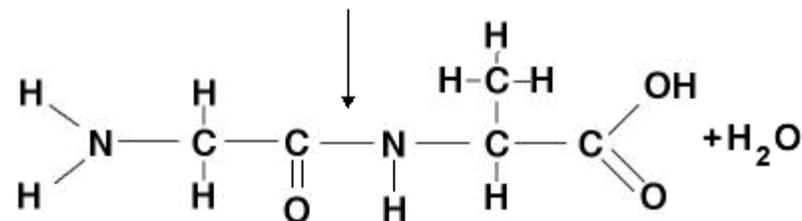
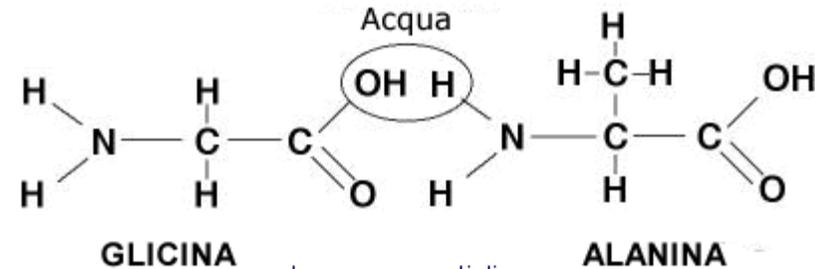
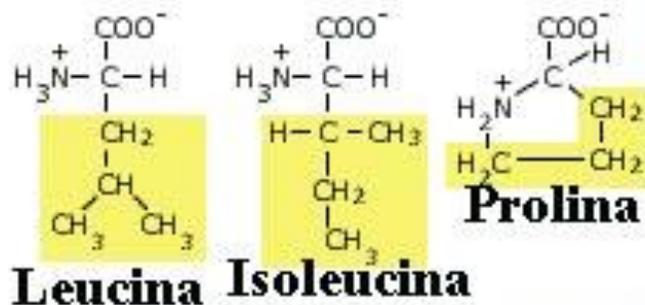
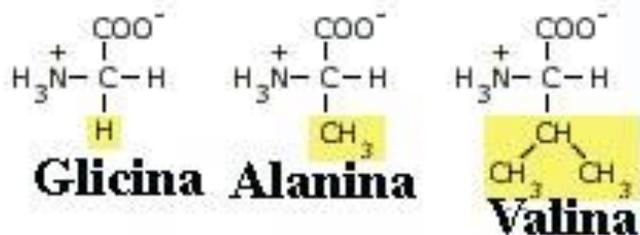


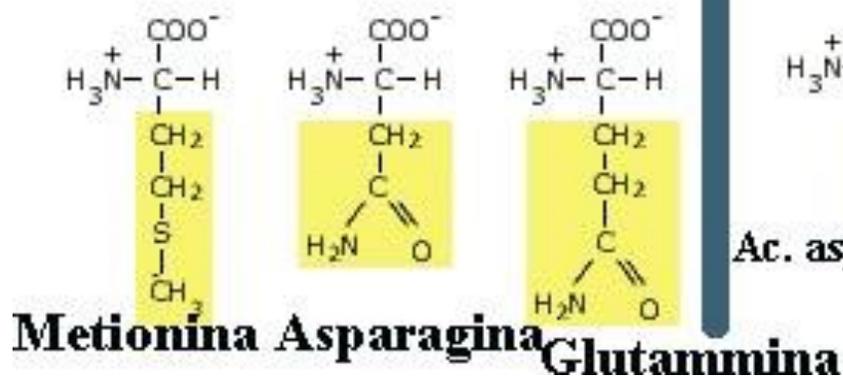
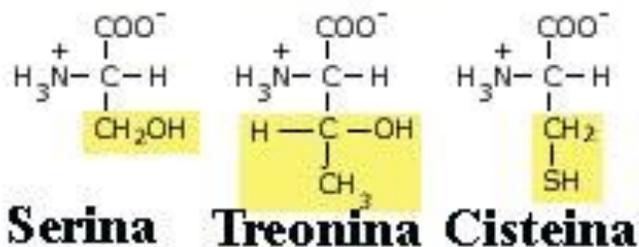
Tabella 3.1
Abbreviazioni degli aminoacidi.

Amino acidi	tre lettere (*)	una lettera
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Asparagina	Asn	N
Aspartato	Asp	D
Cisteina	Cys	C
Glicina	Gly	G
Glutamina	Gln	Q
Glutammato	Glu	E
Istidina	His	H
Isoleucina	Ile	I
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Fenilalanina	Phe	F
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Triptofano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y
Valina	Val	V

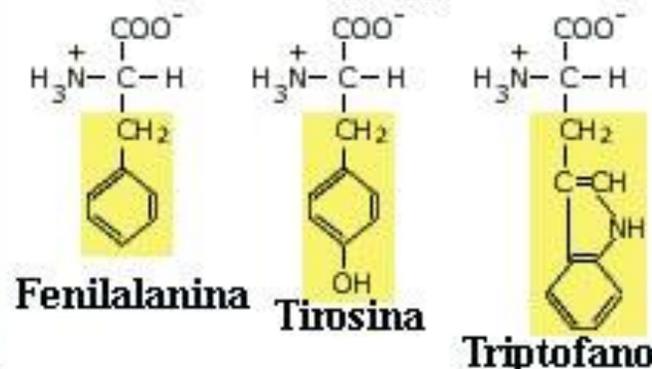
Aminoacidi con R non polare



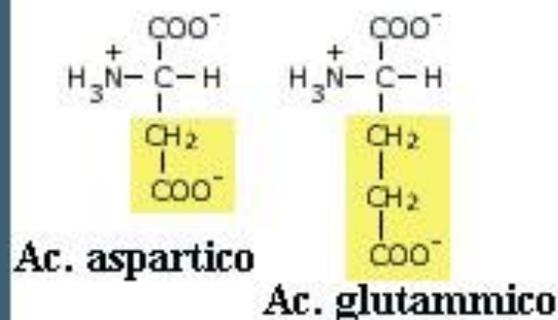
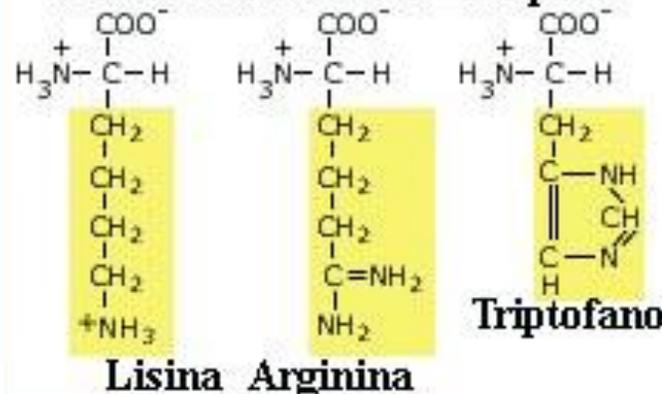
Aminoacidi con R polare



Aminoacidi con gruppi aromatici

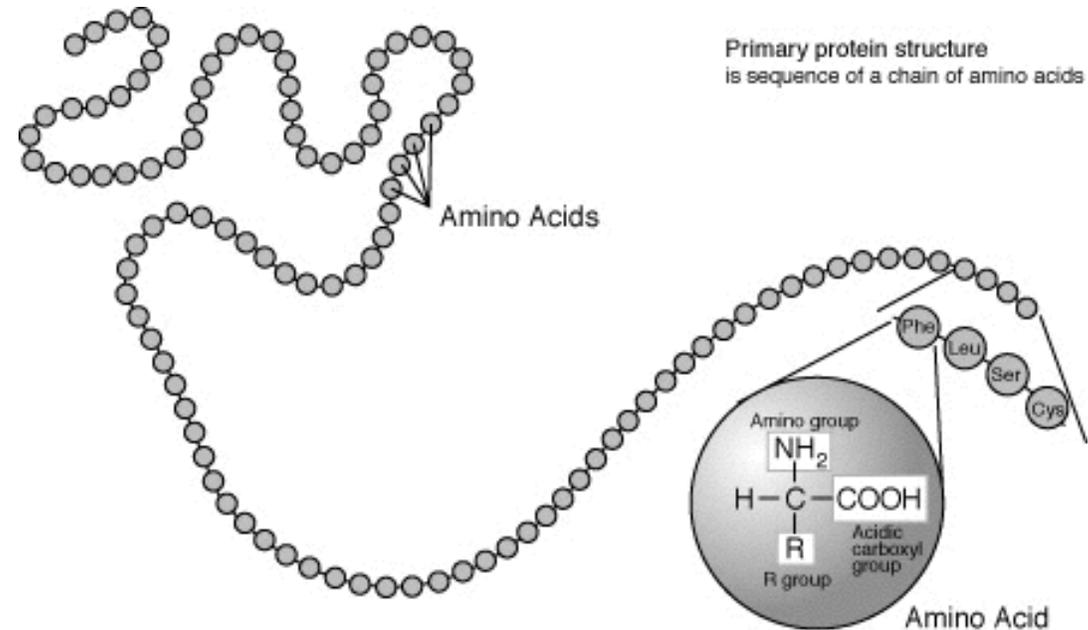


Aminoacidi con R carico posit.



Come sono strutturate le proteine? Una proteina non assume una struttura tridimensionale ripiegata -conformazione caratteristica di ciascun tipo di proteina

Struttura primaria: è una catena di aminoacidi



Nella **conformazione** di una proteina si possono distinguere tre livelli gerarchici di strutturazione

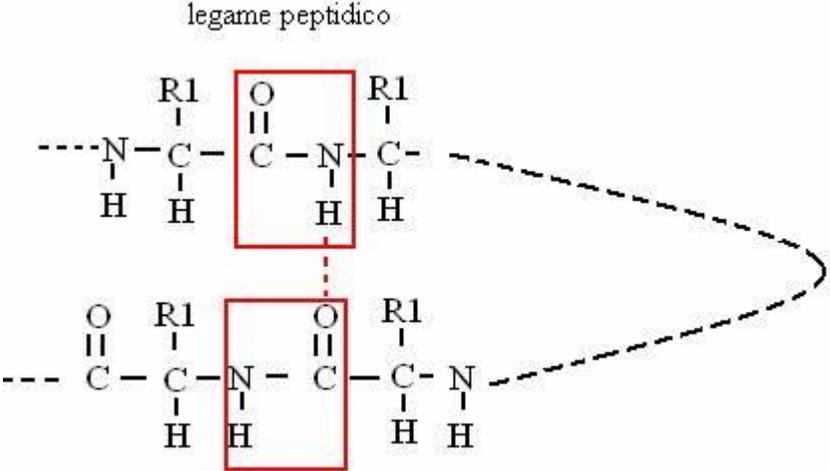
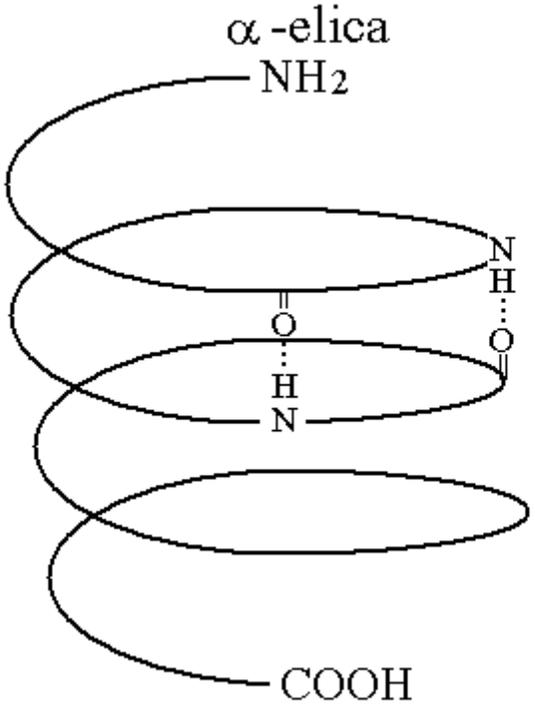
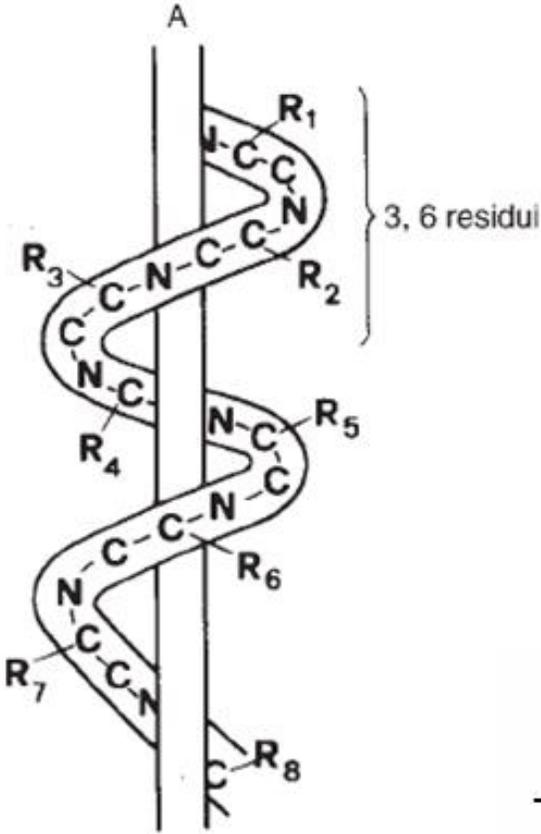
Struttura secondaria

Struttura terziaria

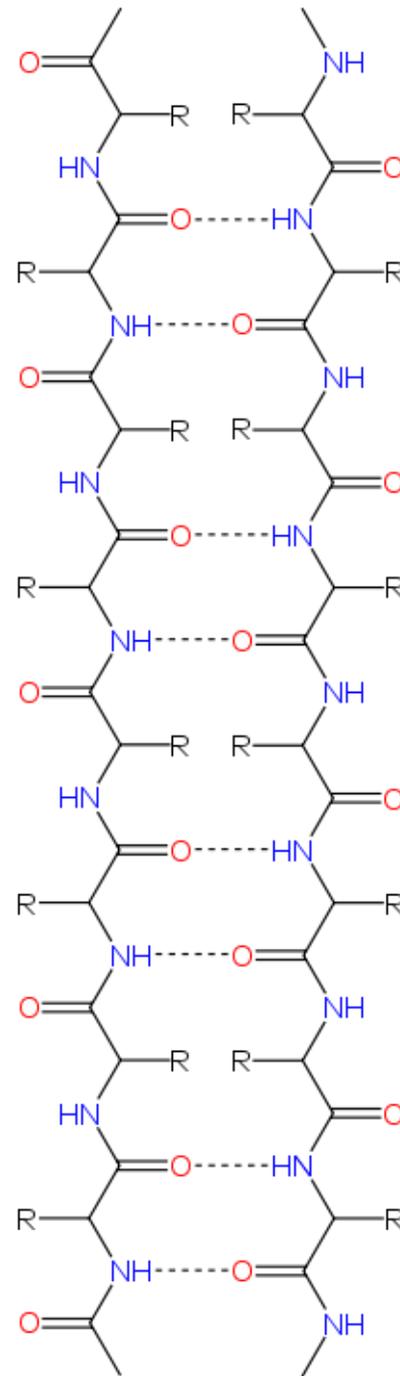
Struttura quaternaria

La struttura secondaria può avere due diverse conformazioni:

α -elica



β -foglietto



Struttura planare da cui i residui R sporgono alternativamente al di sotto ed al di sopra del piano

Struttura terziaria

Si combinano regioni della proteina ad alfa elica, con regioni a beta foglietto collegate da regioni random coil (avvolgimento casuale)



Gruppi prostetici, gruppi molecolari di tipo non proteico che nelle **proteine**, cosiddette **coniugate**, sono uniti alla parte proteica della molecola

Struttura quaternaria

Dall'associazione di due o più catene polipeptidiche, ciascuna delle quali dotata di struttura terziaria.

Catena polipeptidica: subunità

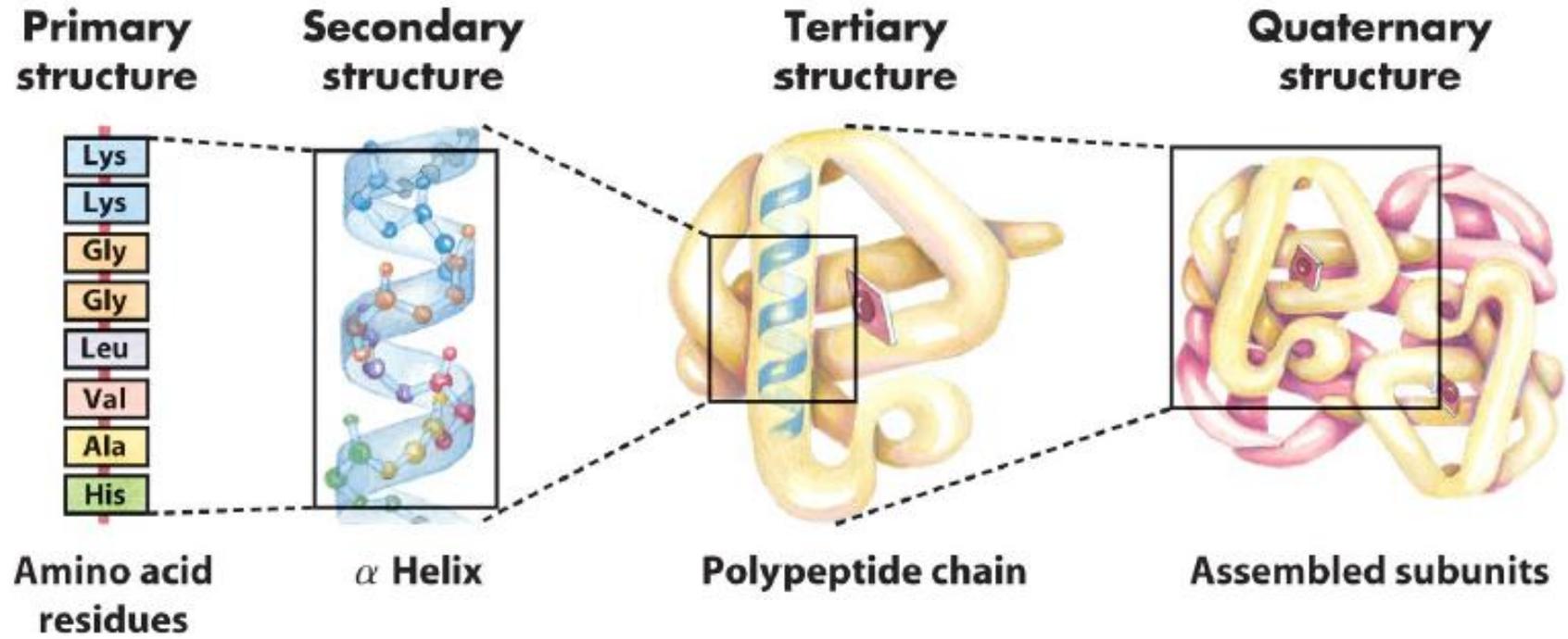
Dimero, trimero, tetramero.....

Le subunità possono essere identiche OMO-

Le subunità possono essere diverse ETERO-



Nelle proteine vi sono quattro livelli di organizzazione strutturale

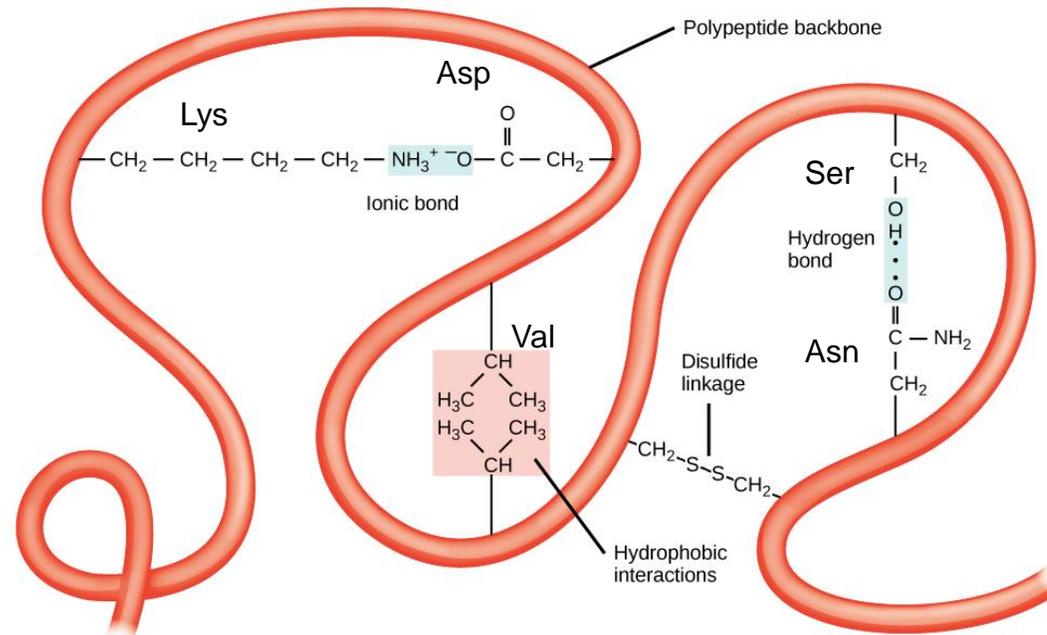


La struttura primaria di una proteina determina la conformazione e quindi la funzione che essa svolge

Anche una piccola variazione nella sequenza può renderla inattiva perché....

a stabilizzare la struttura conformazionale attiva della proteina sono legami deboli tra alcuni a.a. chiave situati in specifiche regione della proteine

Legami idrogeno, interazioni elettrostatiche, interazioni idrofobiche, interazioni di van der Waals, ponti disolfuro



Es. emoglobina in anemia falciforme



RUOLO DELLE PROTEINE IN UN ORGANISMO (estremamente versatili)

Catalizzatori (enzimi)

specie chimica che interviene durante lo svolgimento di reazione chimica aumentandone la velocità, rimanendo comunque inalterato al termine della stessa (a differenza dei reagenti, che si consumano al procedere della reazione)

Funzione strutturale

Sono le principali componenti del tessuto connettivo, cartilagine, ossa, si trovano in tutti i tessuti dell'organismo negli spazi extracellulari (matrice extracellulare-Collagene, elastina), si trovano sulla membrana cellulare e in quella di tutti gli organelli cellulari.

Trasporto

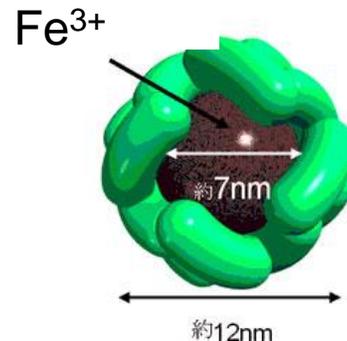
Dentro e fuori una cellula (proteine di membrana)

Da un compartimento cellulare all'altro

Da un tessuto all'altro attraverso il sangue (emoglobina-ossigeno, lipoproteine-grassi)

Deposito

Ferritina: ferro



Funzione contrattile

Muscolo: actina e miosina

Regolazione ormonale

Insulina, glucagone, paratormone (cellule ad attività endocrina, gli ormoni agiscono su cellule bersaglio. Poste anche su tessuti molto distanti dal sito di produzione dell'ormone)

Protezione

Gli anticorpi sono immunoglobuline ovvero proteine che legano il corpo estraneo che deve essere fagocitato dalle cellule del sistema immunitario.

Regolazione dell'espressione genica

Fattori di trascrizione

Trasduzione del segnale

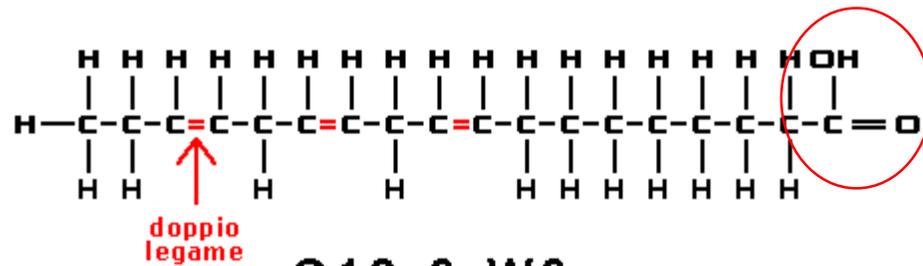
La **trasduzione intracellulare del segnale** è la catena di reazioni che, ricevendo segnali da molecole messaggere (es. [ormoni](#)) tramite [recettori](#) proteici della [superficie cellulare](#), interagisce con bersagli molecolari intracellulari di vario tipo per attivare o disattivare l'[espressione genica](#) di [fattori di trascrizione](#), i quali sono essenziali per la regolazione dell'espressione genica di altri [geni](#).

Lipidi: costituiti da carbonio, idrogeno, ossigeno
sono costituiti da un'ampia gamma di classi di composti tutti insolubili in acqua e solubili
in solventi polari

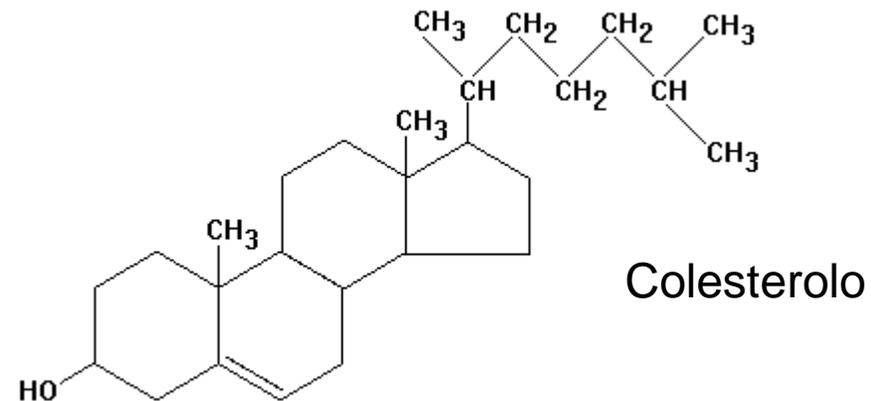


acidi grassi, trigliceridi, colesterolo

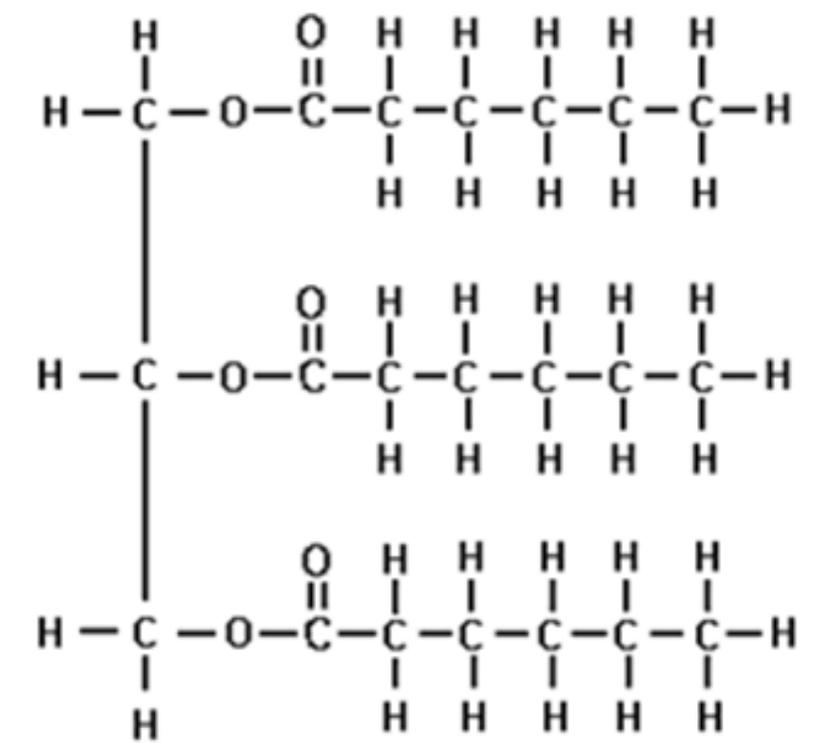
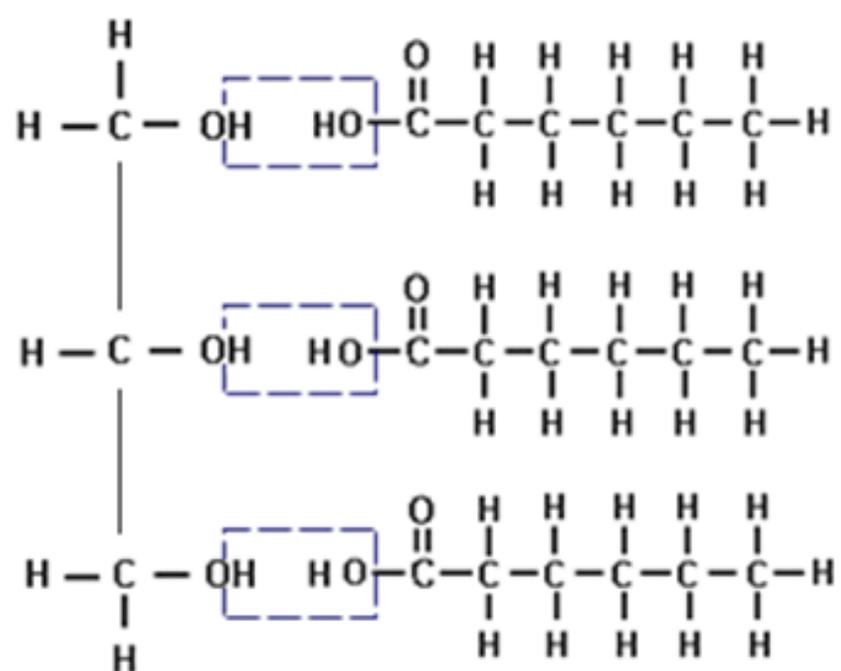
funzione energetica; il loro deposito vicino a organi importanti come cuore, fegato, milza, reni, cervello e midollo spinale rappresenta un importante protezione meccanica, e inoltre il suo deposito nel sottocute svolge un ruolo isolante contro le basse temperature; membrane biologiche - strutturale e funzionale



Acido grasso (saturi, insaturi)



Colesterolo



Glicerolo + Tre acidi grassi - 3H₂O = TRIGLICERIDE

CARBOIDRATI (glucidi)

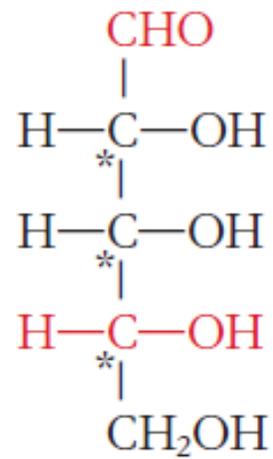
Semplici (monosaccaridi con una sola molecola di zucchero - glucosio, fruttosio, galattosio)

Hanno come compito principale la produzione di energia, indispensabili per i processi vitali dell'organismo. ***Il combustibile primario della macchina umana***

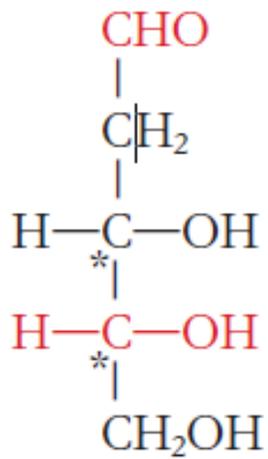
A seconda del numero di atomi di carbonio, si suddividono in triosi, tetrosi, pentosi, esosi

Le loro caratteristiche strutturali e la loro reattività chimica sono determinate dai gruppi funzionali che presentano, e cioè il **gruppo alcolico -OH** e il **gruppo aldeidico -CHO** o il **gruppo chetonico C=O**.

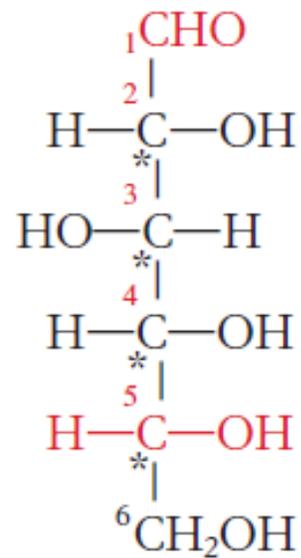
Quando uno zucchero contiene un gruppo aldeidico viene detto aldoso, se ha un gruppo chetonico è un chetoso.



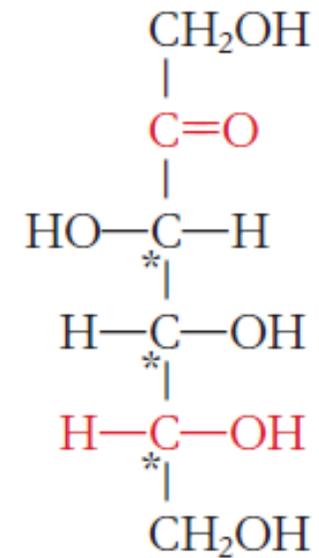
D-ribosio
(aldopentoso)



D-desossiribosio
(aldopentoso)



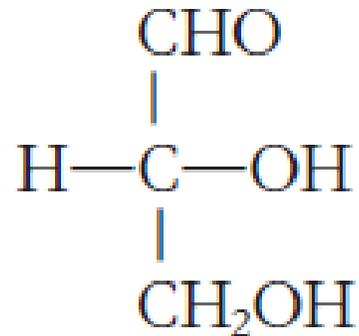
D-glucosio
(aldoesoso)



D-fruttosio
(chetoesoso)

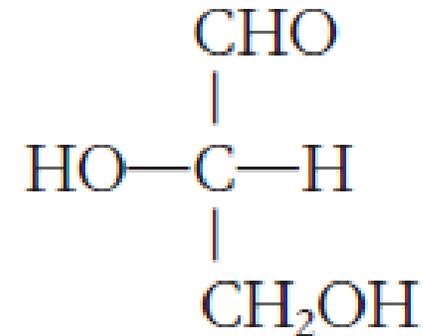
La lettera D o L che precede il nome dello zucchero si riferisce alla configurazione assoluta a cui appartiene lo zucchero in esame

Per stabilire la configurazione assoluta di uno zucchero, confrontiamo la disposizione dei gruppi legati all'atomo di carbonio asimmetrico asteriscato (quello più lontano dai gruppi aldeidico e chetonico) con quella della gliceraldeide:



D-gliceraldeide

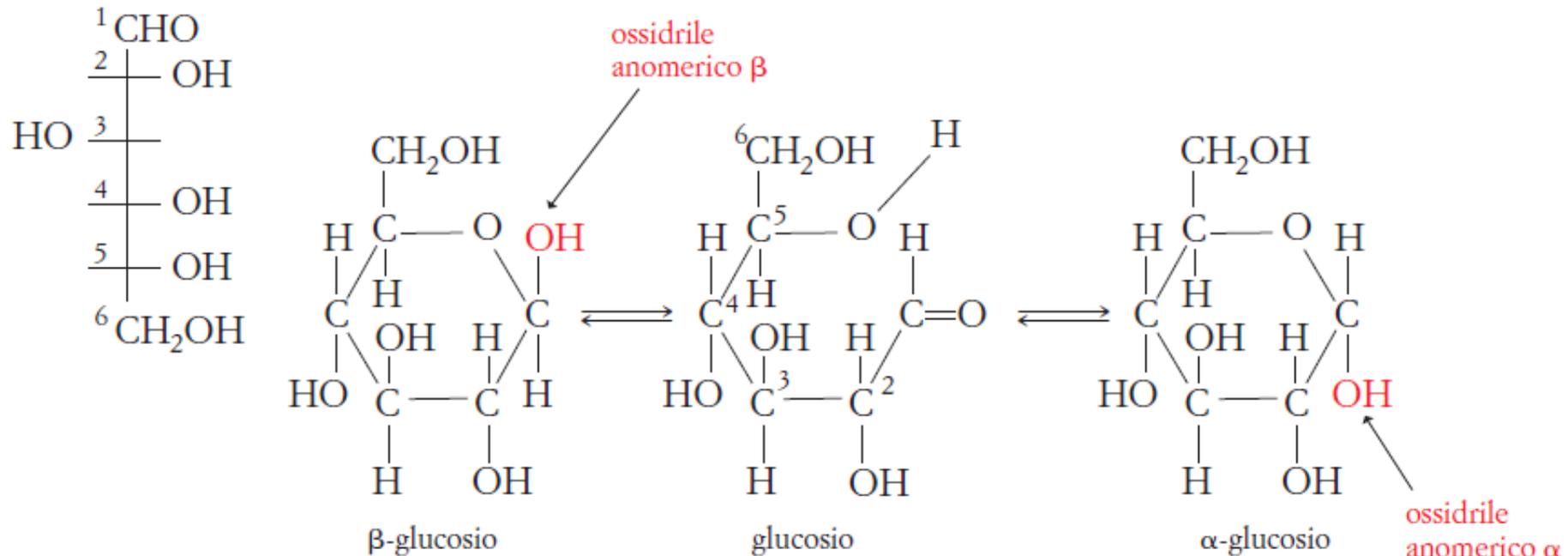
(ha l'ossidrile a destra)



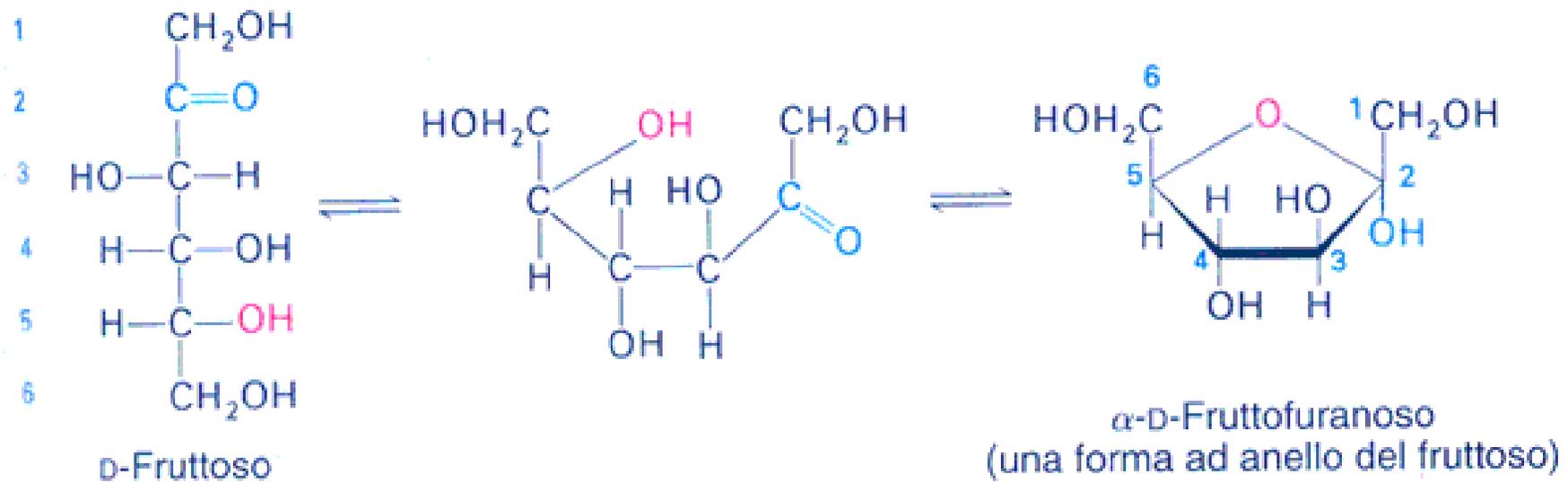
L-gliceraldeide

(ha l'ossidrile a sinistra)

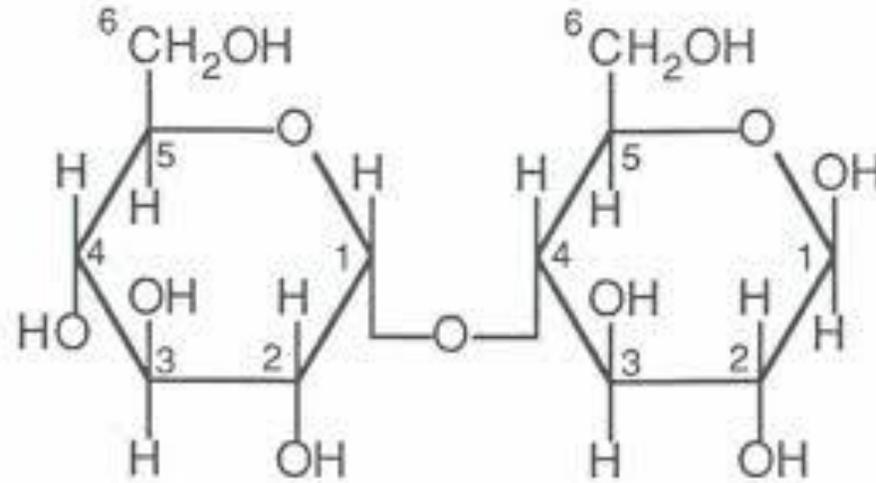
In soluzione acquosa si presentano in **strutture chiuse**, in equilibrio con quelle aperte riportate sopra. Per esempio, la forma aperta del D-glucosio in soluzione è in equilibrio con altre due **forme cicliche** (α e β) distinguibili solo per la disposizione **dell'atomo di carbonio 1 (anomeri)**



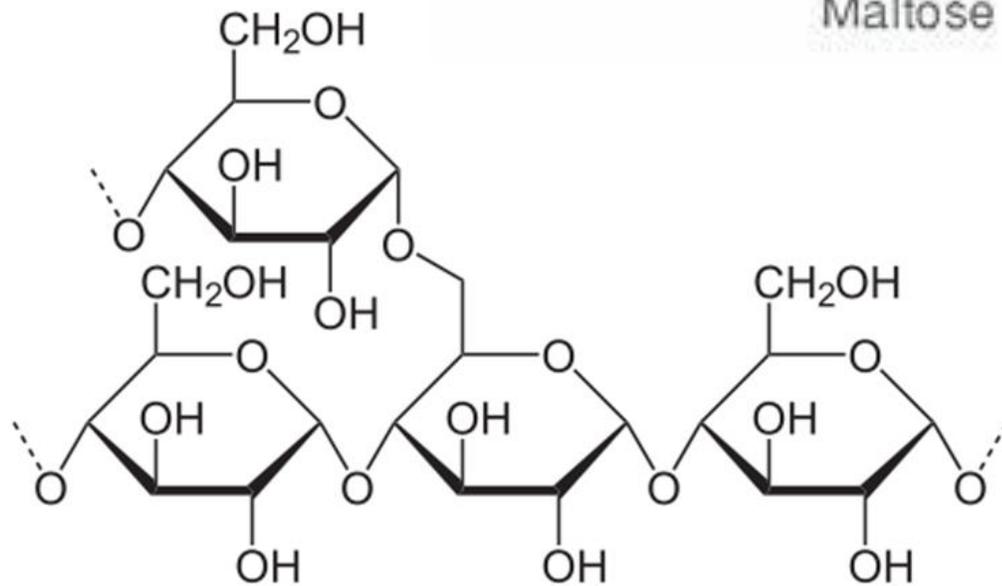
Le strutture cicliche preferite dai saccaridi sono a cinque termini (furanosi) o a sei termini (piranosi), come il glucosio.



Complessi (polisaccaridi con 3 o più molecole di zucchero). Funzione di riserva energetica, ruolo funzionale quando coniugati a proteine



Maltose



PROTEINE CHE LEGANO L'OSSIGENO

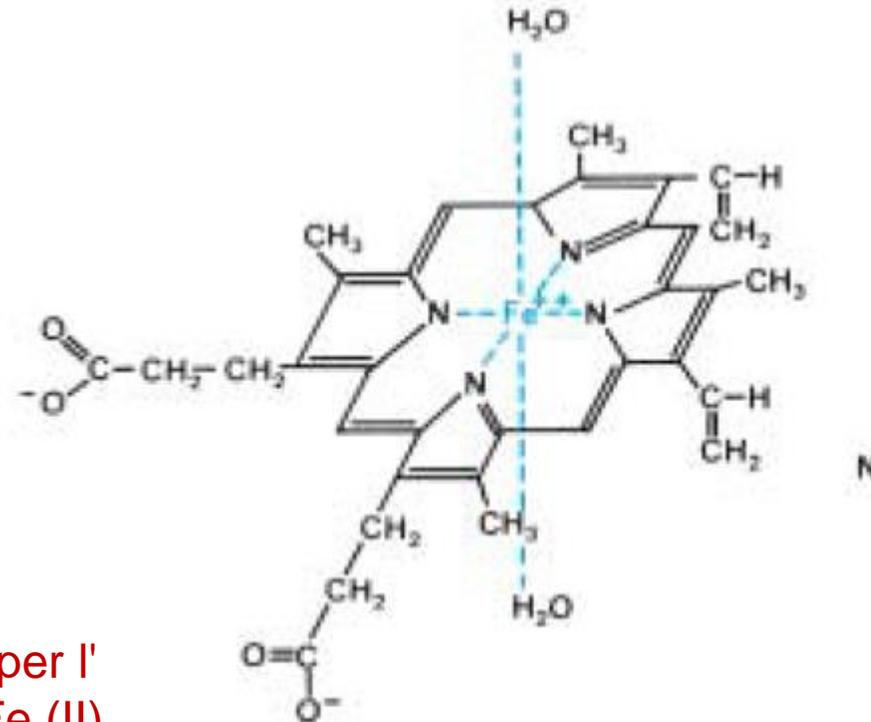
EMOGLOBINA

MIOGLOBINA

PROTEINE CONIUGATE AD UN GRUPPO PROSTETICO

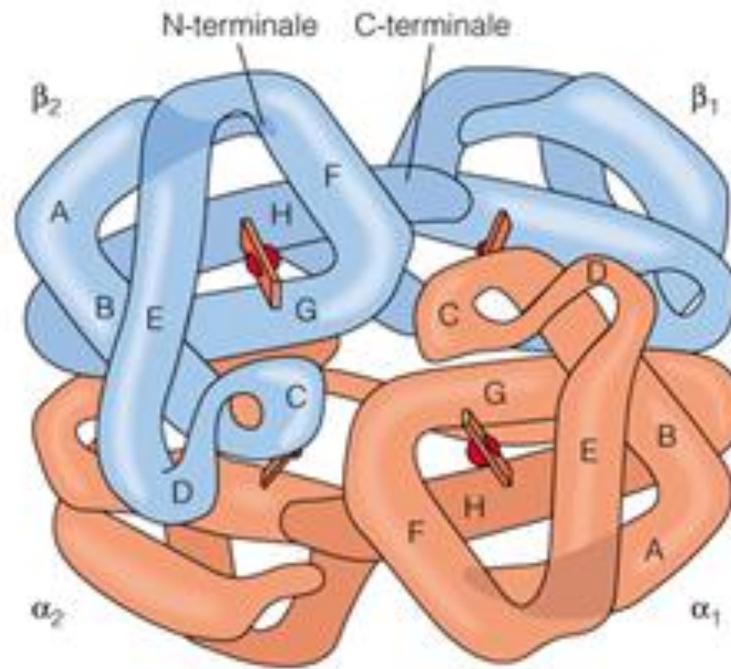
EME

Ferroporfirina IX

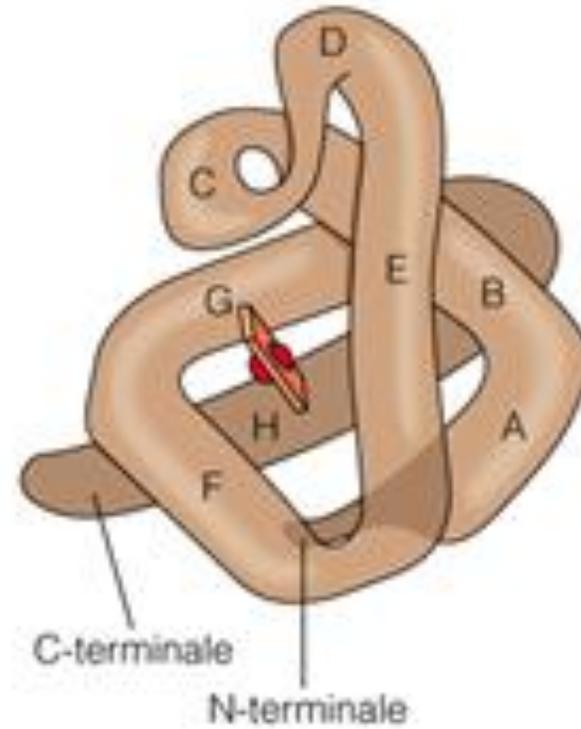


Sia nella Hb che Mb il sito di legame per l'ossigeno è rappresentato dallo ione Fe (II)

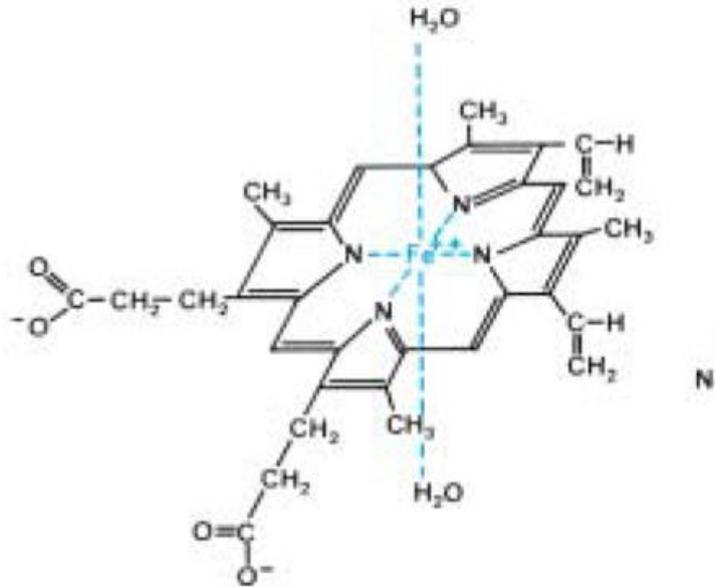
EMOGLOBINA (Hb)



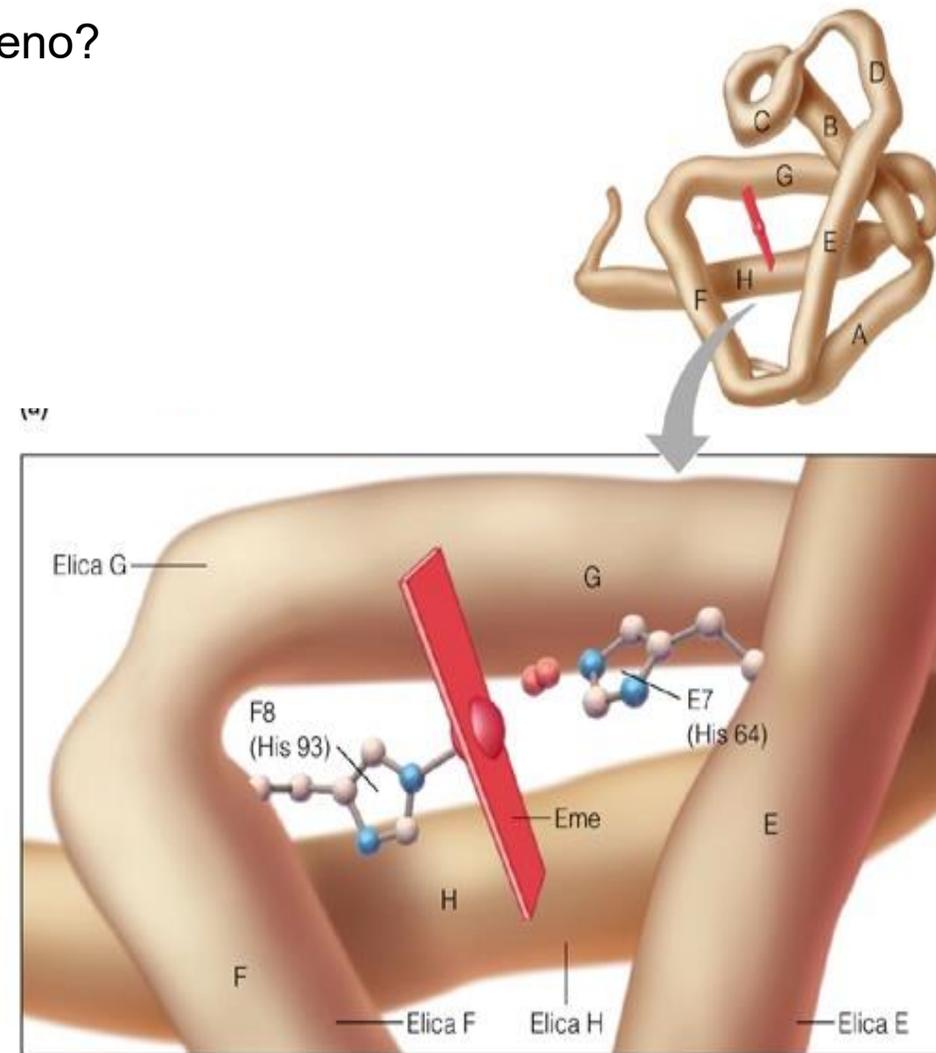
MIOGLOBINA (Mb)



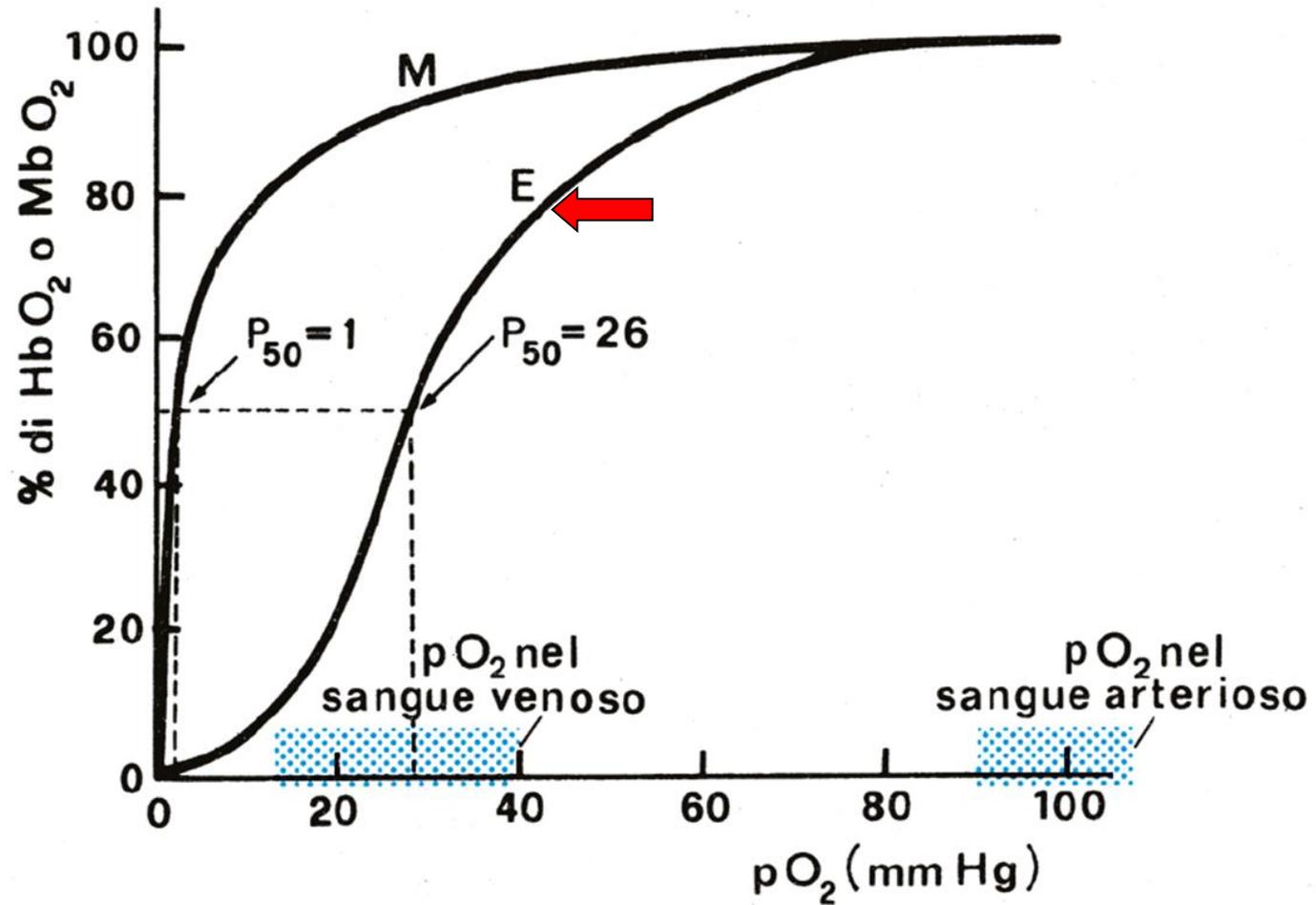
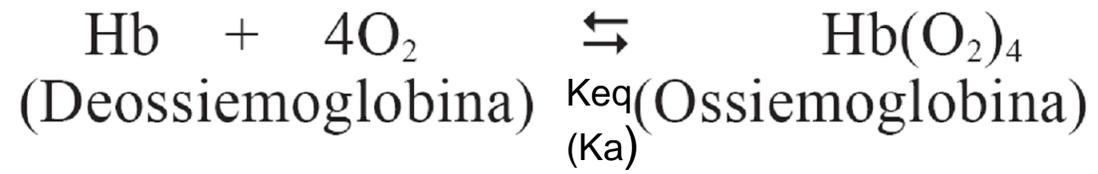
Come fa il Fe dell'eme a legare l'ossigeno?



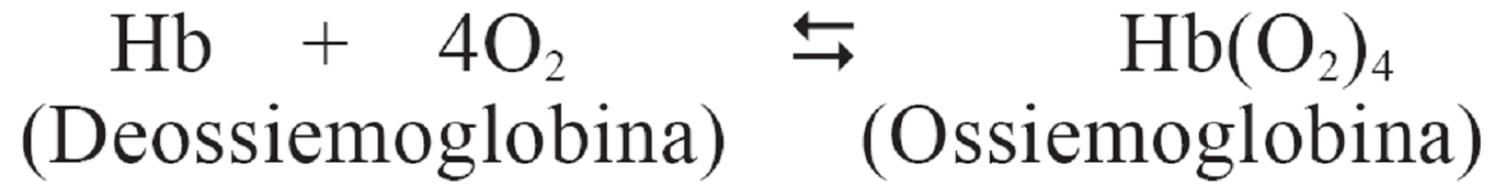
Lo ione ferroso Fe (II) deve avere sei ligandi. 4 ligandi sono forniti dagli azoti dell' anello porfirinico e restano disponibili altri due siti di legame (legami di coordinazione): uno è rappresentato dall' N di una istidina (prossimale); il **sesto legame di coordinazione** è realizzato nella deossimioglobina con una molecola di acqua e nella ossimioglobina con **una molecola di ossigeno**



(b)



$$K_{eq} = \frac{[\text{Hb} (\text{O}_2)_4]}{[\text{Hb}] * [\text{O}_2]^4}$$



Hb è una proteina allosterica

quando una molecola di O₂ si è legata ad una subunità, l'affinità delle altre subunità aumenta e quindi aumenta la pendenza della curva (cooperatività tra siti di legame)

Proteine allosteriche: 2 o più siti di legame topologicamente distinti (in grado di legare substrati, inibitori, attivatori) che interagiscono in modo funzionale fra loro

⇒ la formazione del legame di un ligando ad un sito altera le proprietà dell'altro sito, in particolare la sua affinità per il secondo ligando ⇒ cooperatività:

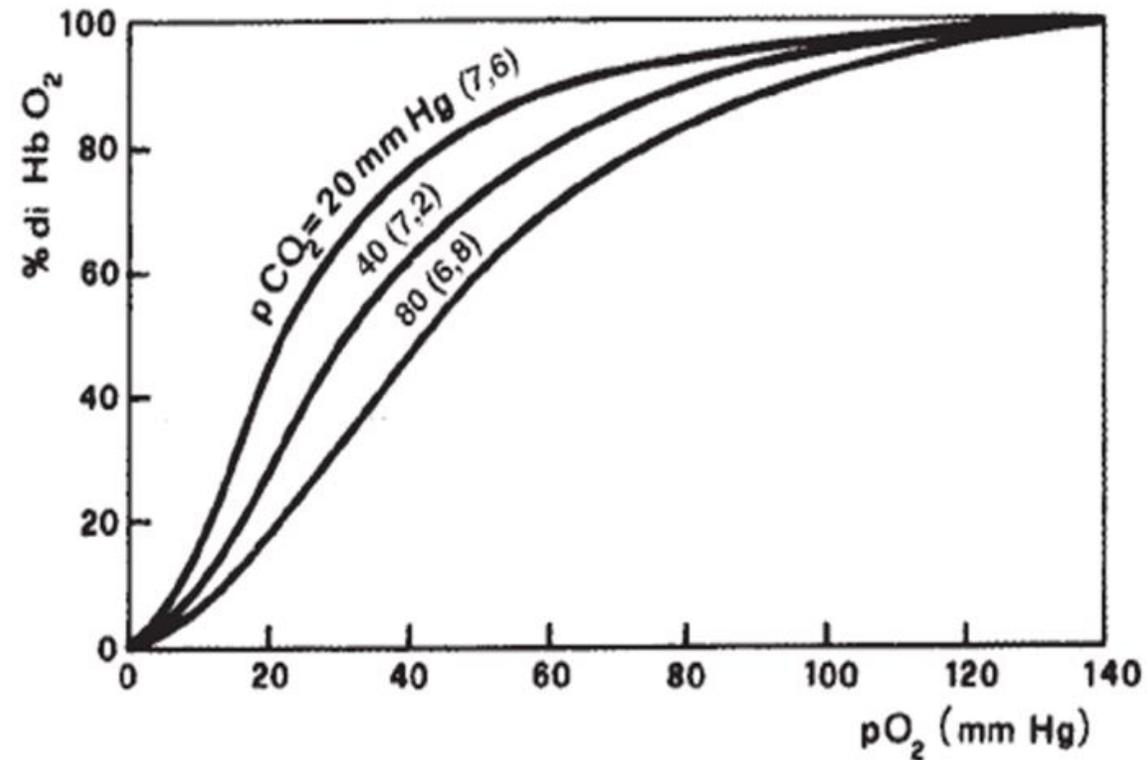
-**positiva:** la modificazione aumenta la capacità di legame

-**negativa:** la modificazione diminuisce la capacità di legame

Fattori che influenzano l'affinità dell'Hb per l'ossigeno

Pressione parziale della CO₂ e pH

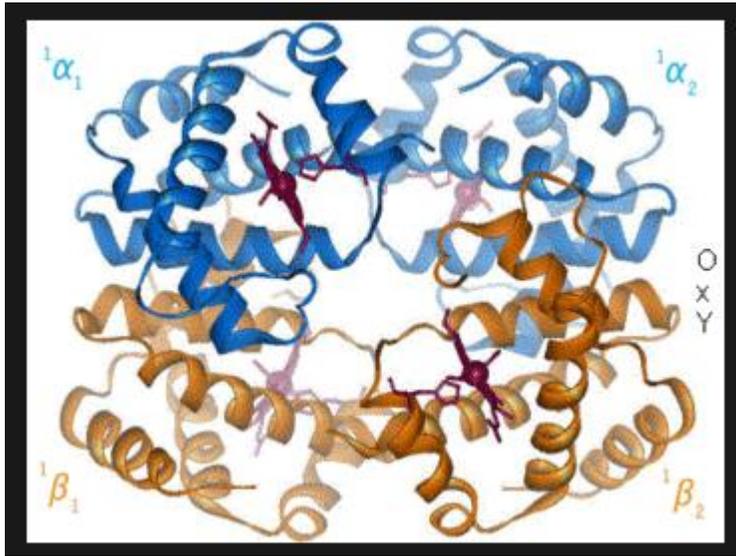
Aumento della pCO₂ determina una diminuzione della affinità per l'ossigeno



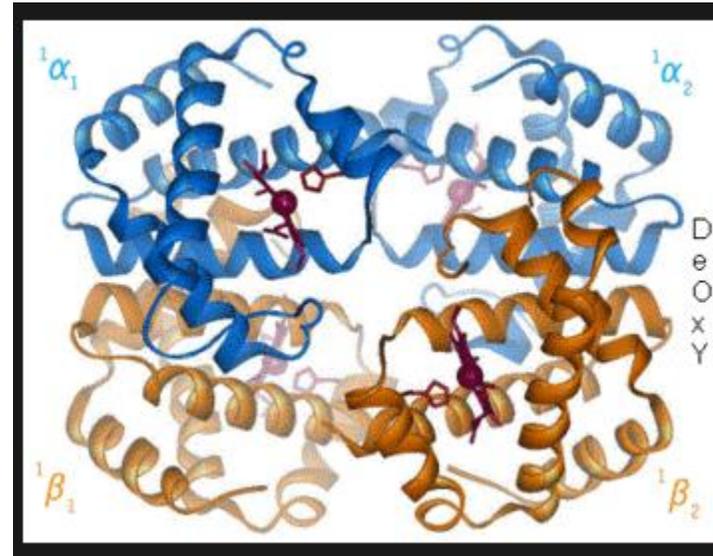
Aumento del pH determina un aumento della affinità per l'ossigeno—effetto Bohr



TESA



RILASSATA



La protonazione di alcuni a.a a pH bassi favorisce la conformazione tesa che ha minore affinità per l'ossigeno

In ambiente acido l'emoglobina rilascia più facilmente l'ossigeno perchè ha una costante K di affinità (costante di equilibrio) più bassa

Gli enzimi: catalisi enzimatica

Biocatalizzatori specifici di natura proteica

- Innalzano enormemente la velocità di reazioni chimiche **spontanee**, **senza alterare** la costante di equilibrio.

Meccanismo della catalisi enzimatica



$$G^{\circ}S > G^{\circ}P$$

condizione di spontaneità $\Delta G^{\circ} < 0$ reazione esoergonica, termodinamicamente spontanea

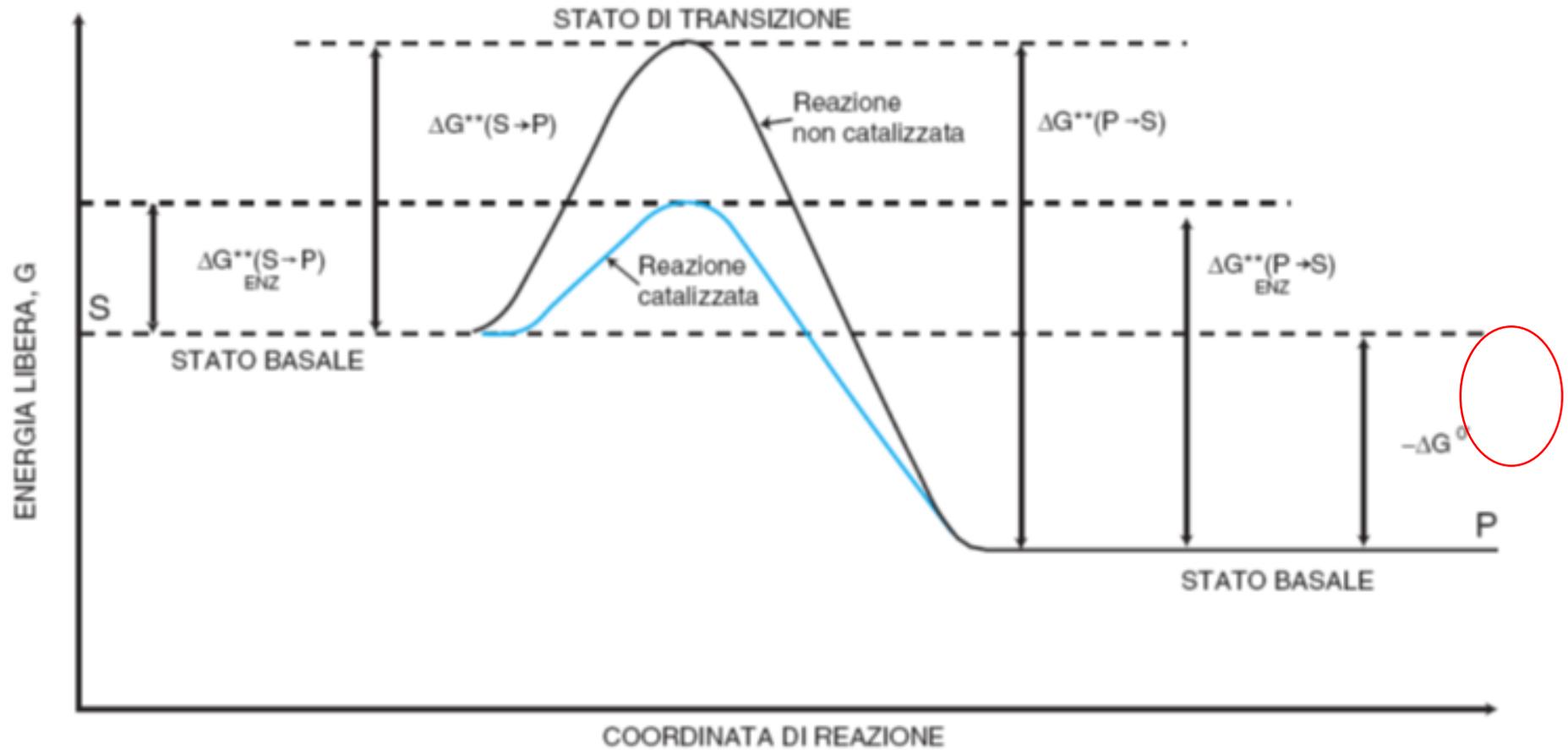
$$K'_{eq} = \frac{[P]}{[S]}$$

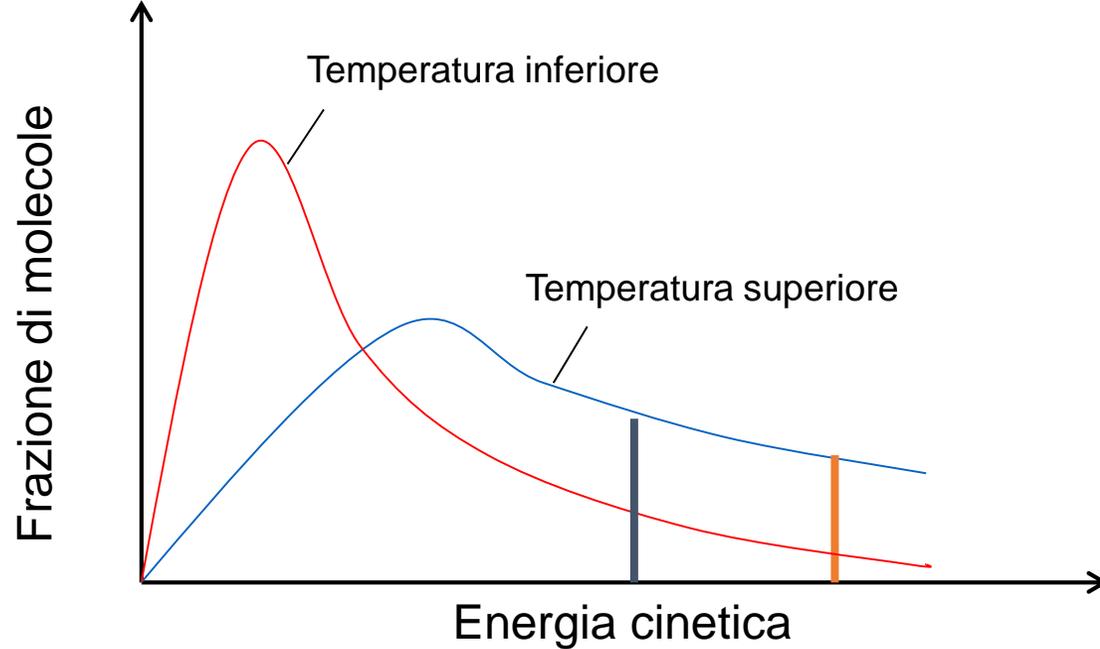
$$\Delta G^{\circ} = - RT \ln K'_{eq}$$

R=costante dei gas (8.315 J/mol.K)
T=temperatura assoluta

↑
Costante di equilibrio

CINETICA ENZIMATICA



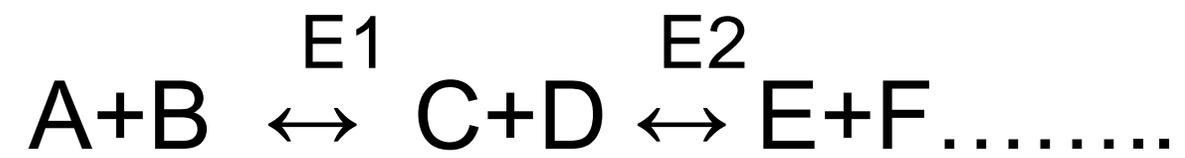


Gli enzimi, come tutti i catalizzatori, accelerano la velocità di reazione abbassando l'energia di attivazione.

Pur prendendo parte alla reazione chimica, alla fine di essa un enzima rimane inalterato ed è pronto per prendere parte ad una nuova reazione

Specificità: ogni enzima catalizza generalmente una ben determinata reazione a carico di un substrato specifico per generare uno specifico prodotto

Regolabilità: possibilità di variare il suo stato da bassa a nulla attività, con meccanismo di regolazione modulato in vivo da ormoni, specifici effettori, variazioni chimico-fisiche del mezzo.



REGOLAZIONE ATTIVITA' ENZIMI

enzimi a regolazione allosterica;
enzimi regolati mediante modificazioni covalenti reversibili.

Gli enzimi allosterici hanno **struttura quaternaria** (più subunità polipeptidiche).

Le subunità possono essere uguali o diverse.

Gli enzimi allosterici possiedono:

un **sito catalitico** al quale si lega il substrato/i;

un **sito regolatore** o **allosterico** al quale si lega il modulatore/i (effettore/i).

Il legame dell'effettore presso tali siti è in grado di modificare leggermente la **struttura terziaria** dell'**enzima** e quindi di variare la sua capacità di legare il substrato, consentendo di incrementare o di ridurre l'attività catalitica a seconda delle esigenze della cellula.

La **modificazione covalente** reversibile consiste nell'aggiunta o rimozione di alcuni gruppi chimici su determinati residui amminoacidici della molecola di enzima.

I gruppi chimici sono il fosfato, l'adenosina monofosfato, l'uridina monofosfato e i gruppi metilici.

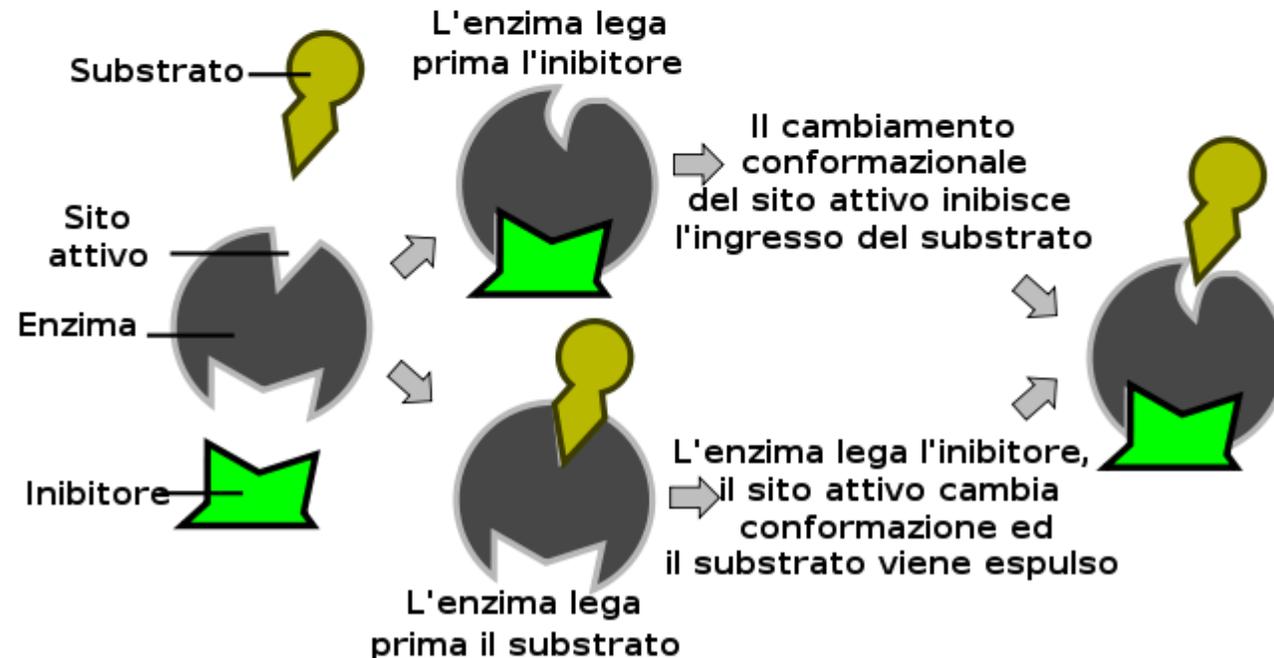
Questi gruppi possono legarsi all'enzima ed essere rimossi mediante l'azione di specifici enzimi

Enzimi allosterici

Inibizione allosterica- noncompetitiva



Inibizione non competitiva



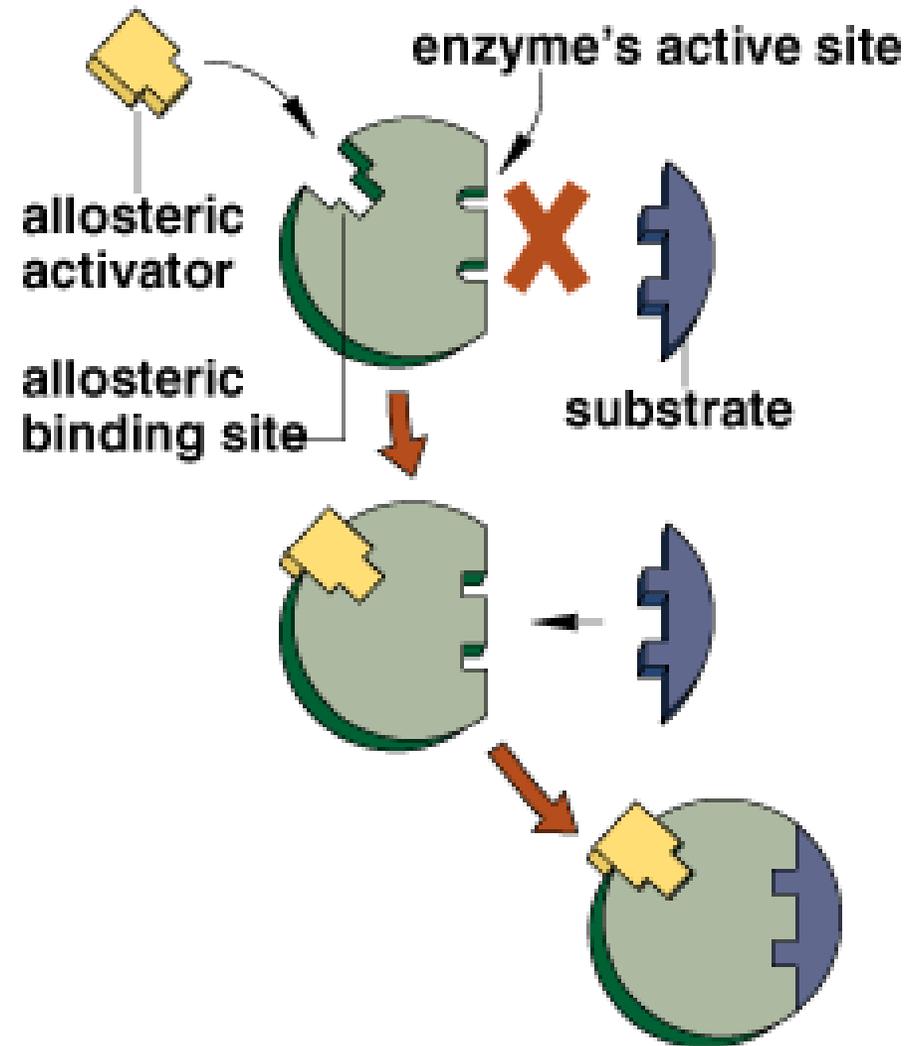
Inibizione allosterica competitiva

Inibizione competitiva

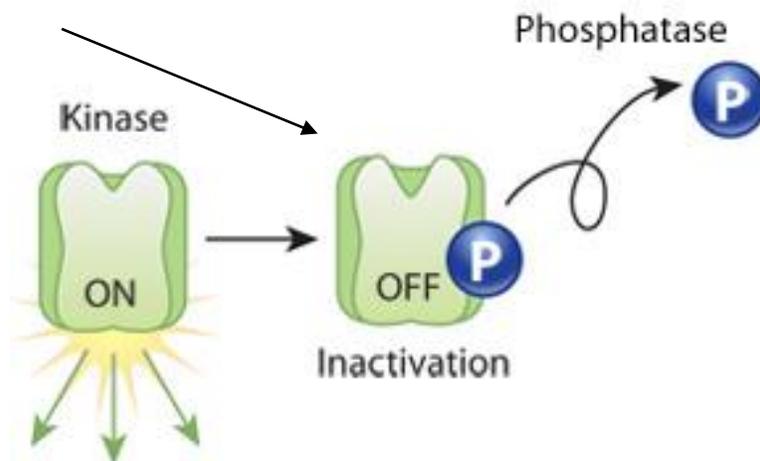
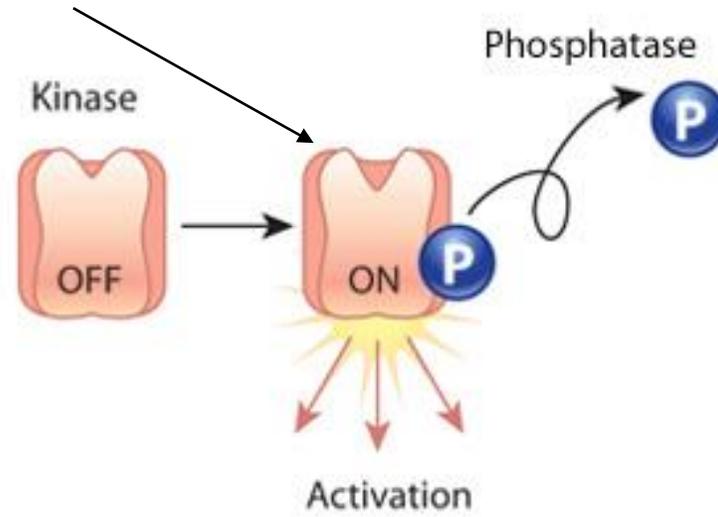


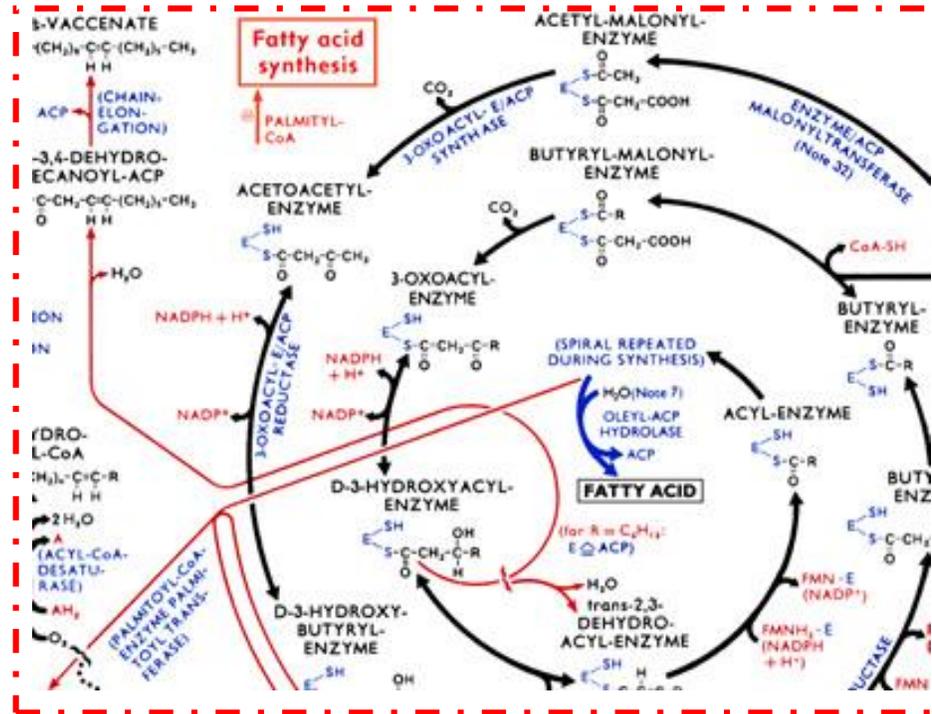
Enzimi allosterici

Attivazione allosterica



Enzimi regolati mediante modificazioni covalenti reversibili





Una **pathway metabolica** è una sequenza di reazioni chimiche in cui i prodotti di una reazione diventano i substrati della reazione successiva

Una reazione chimica è un processo in cui l'energia rilasciata dalla rottura di un legame chimico covalente viene utilizzata per creare nuovi legami tra atomi diversi (gli atomi si riarrangiano in molecole diverse da quelle iniziali)

Tutte le pathways metaboliche hanno i seguenti protagonisti:

1.SUBSTRATI le molecole di partenza della pathway metabolica

2.INTERMEDI DI REAZIONE che si formano tra l'inizio e la fine della catena

3.ENZIMI catalizzano ognuna delle reazioni chimiche

4.TRASPORTATORI di ENERGIA (ATP - NADH o NADPH) donano energia a reazioni che ne hanno bisogno (per formare legami chimici) o accumulano energia (chimica) quando viene prodotta (rilasciata) durante una reazione chimica (per rottura di legami chimici)

5.PRODOTTI: composti chimici generati al termine della catena metabolica

“SETTORI”

ANABOLISMO (montaggio)

SINTESI delle molecole biologiche che costituiscono una cellula e servono al suo funzionamento (proteine, lipidi, glucidi) come componenti strutturali, riserva di energia, molecole segnale

Le reazioni anaboliche **RICHIEDONO** energia (endoergoniche)

Da dove deriva questa energia?

CATABOLISMO (Respirazione cellulare - richiede ossigeno)

Insieme delle reazioni chimiche in cui vengono scissi i legami chimici dei composti organici ingeriti e l'energia immagazzinata per sostenere le reazioni dell'anabolismo

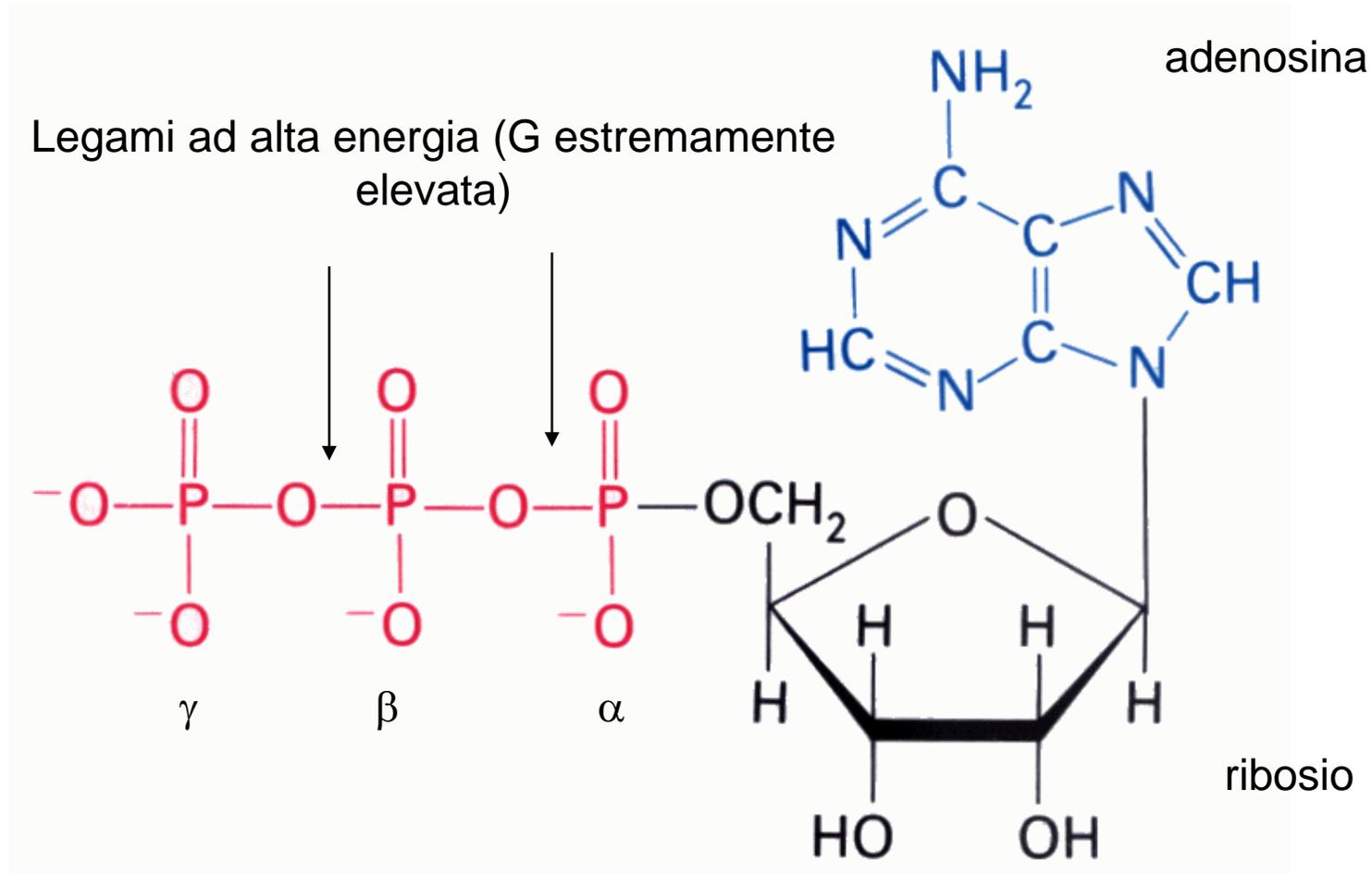
L'energia liberata è accumulata sotto forma di **ENERGIA DI LEGAME IN ATP.**

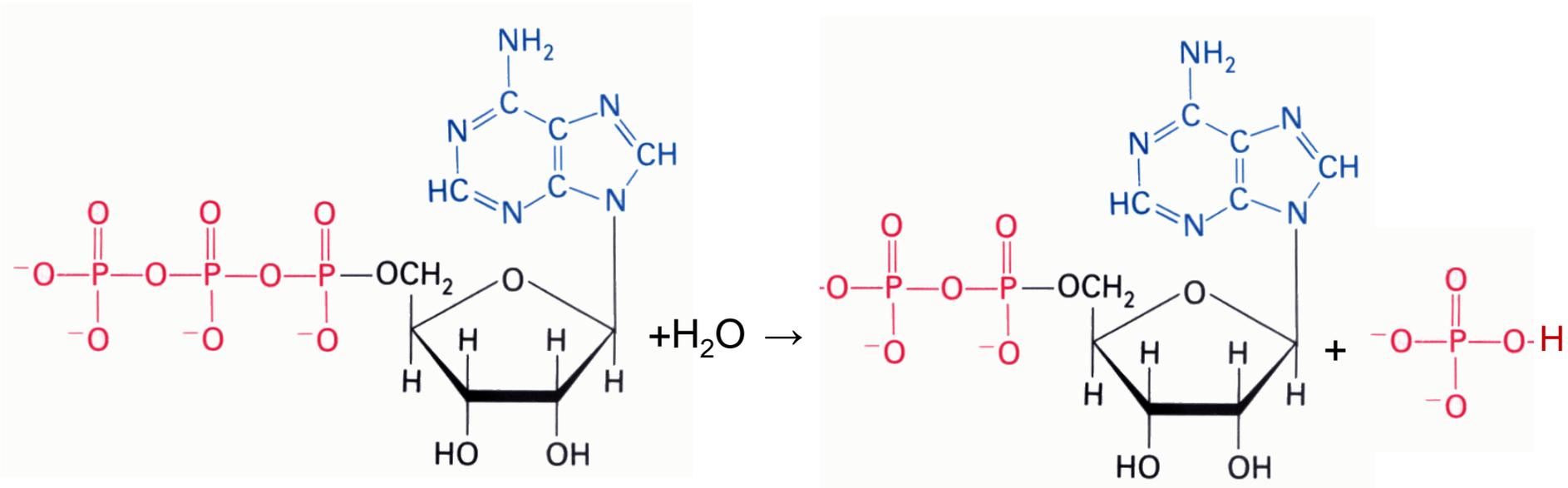
ATP libera questa energia per sostenere le reazioni anaboliche

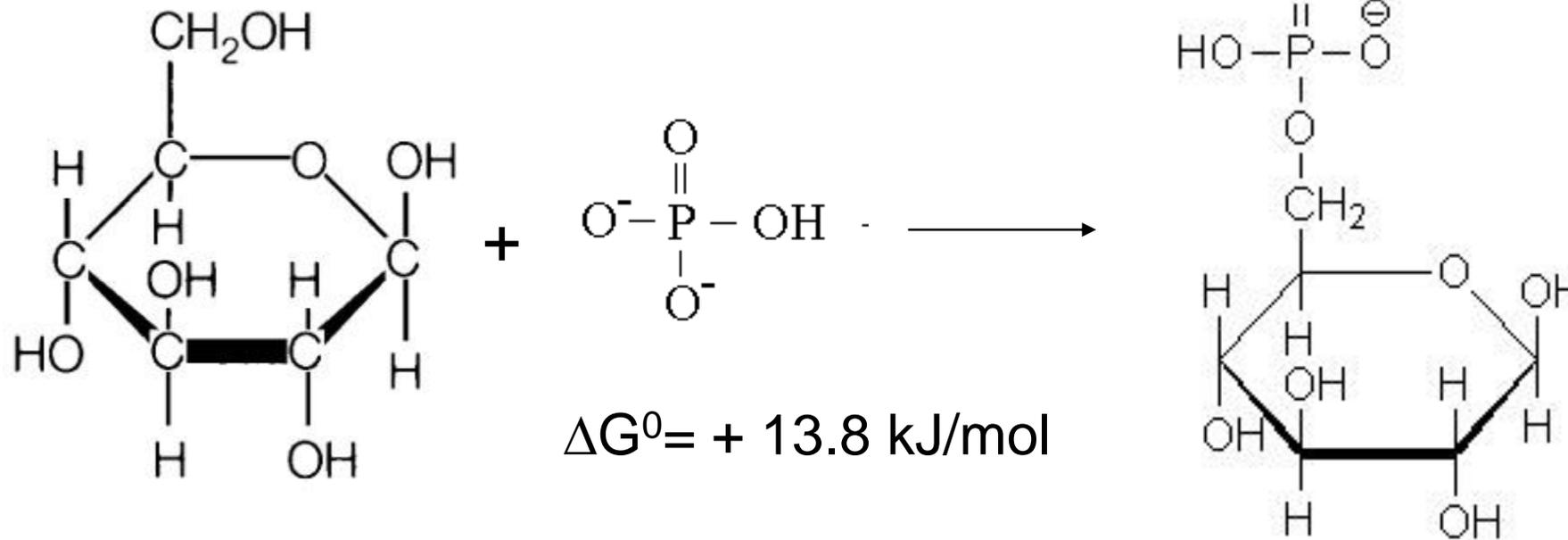
E' un processo che richiede ossigeno e che trasforma i prodotti iniziali (nutrienti- proteine, grassi, zuccheri) in molecole molto semplici come **CO₂**, **H₂O**

Come fa l'ATP ad essere usato come moneta energetica?

Struttura dell'ATP (adenosina trifosfato)







Le due reazioni vengono fatte avvenire contemporaneamente (**accoppiate**) per cui la reazione netta avrà un $\Delta G^0 = - 30.5 \text{ kJ/mol} + 13.8 \text{ kJ/mol} = - 16.7 \text{ kJ/mol}$ (**esoergonica**)



Come viene prodotto l'ATP?

L'ATP VIENE PRODOTTO A PARTIRE DA ADP E FOSFATO ACCOPPIANDO QUESTA REAZIONE ENDOERGONICA A **REAZIONI BIOCHIMICHE ESOERGONICHE**----- REAZIONI DI DEGRADAZIONE OSSIDATIVA DEI NUTRIENTI (CATABOLISMO)

Fosforilazione legata al substrato: i nutrienti vengono parzialmente degradati per ossidazione e l'energia rilasciata dalle reazioni esoergoniche è accoppiata alla sintesi dell'ATP a partire da ADP e fosfato (**GLICOLISI e CICLO DI KREBS**)

Fosforilazione ossidativa: ha luogo nei mitocondri, quantitativamente è il processo più rilevante nella formazione dell'ATP

GLICOLISI

E' il processo attraverso il quale vengono degradati tutti gli zuccheri (monosaccaridi) dopo essere stati convertiti in glucosio o intermedi della glicolisi.

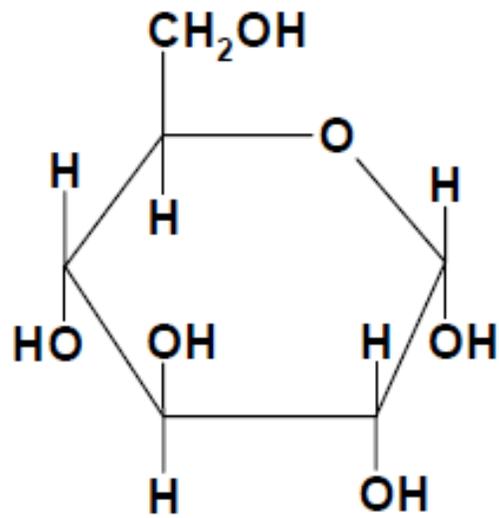
Produce:

1.ATP

2.NADH

3.Intermedi metabolici utilizzabili per la biosintesi di composti non glucidici come aminoacidi e lipidi

Si svolge nel citoplasma e si compone di 10 reazioni metaboliche che si svolgono sequenzialmente



glucosio

10 reazioni



2



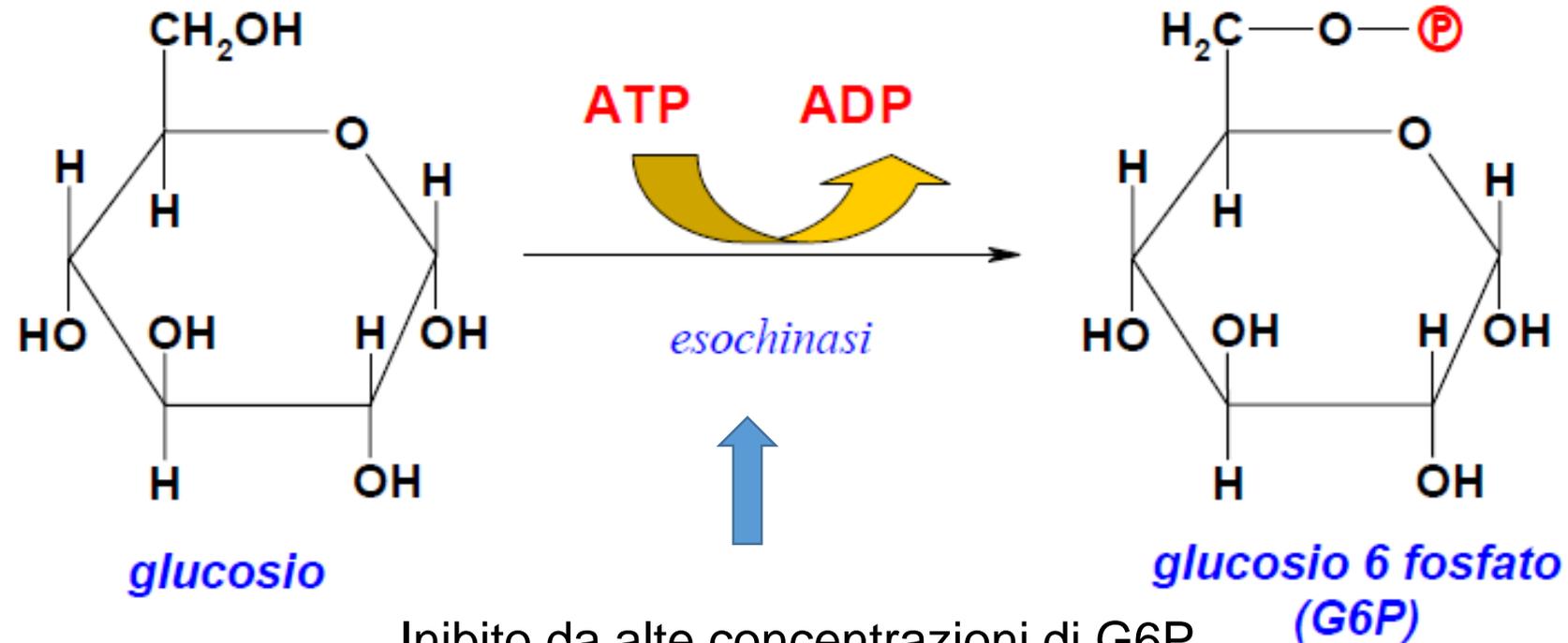
acido piruvico

La degradazione del glucosio in **acido piruvico** avviene nel *citoplasma* attraverso **10 reazioni** biochimiche scandite in 3 fasi:

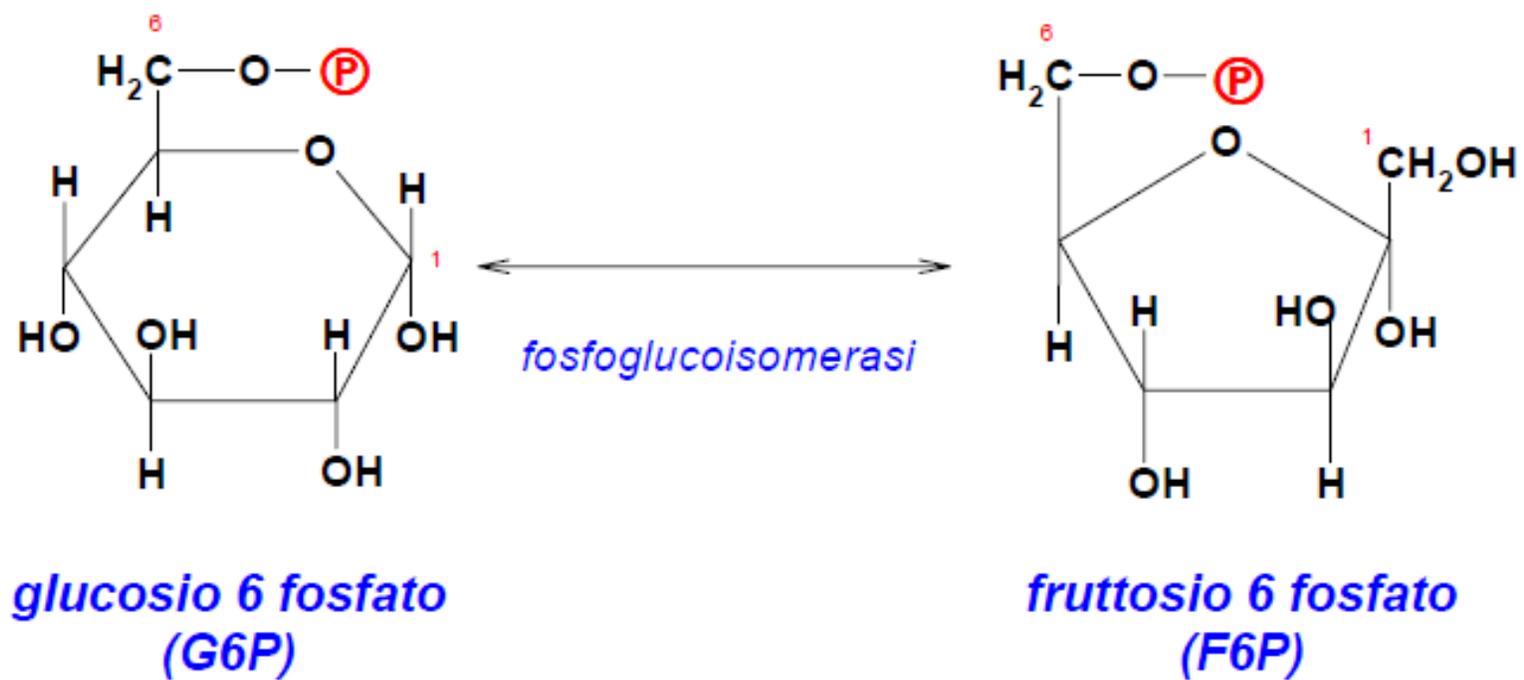
- **Fase endoergonica** :dalla 1^a alla 3^a reazione
- **Fase intermedia**: 4^a e 5^a reazione
- **Fase esoergonica**: dalla 6^a alla 10^a reazione

Fase Endoergonica

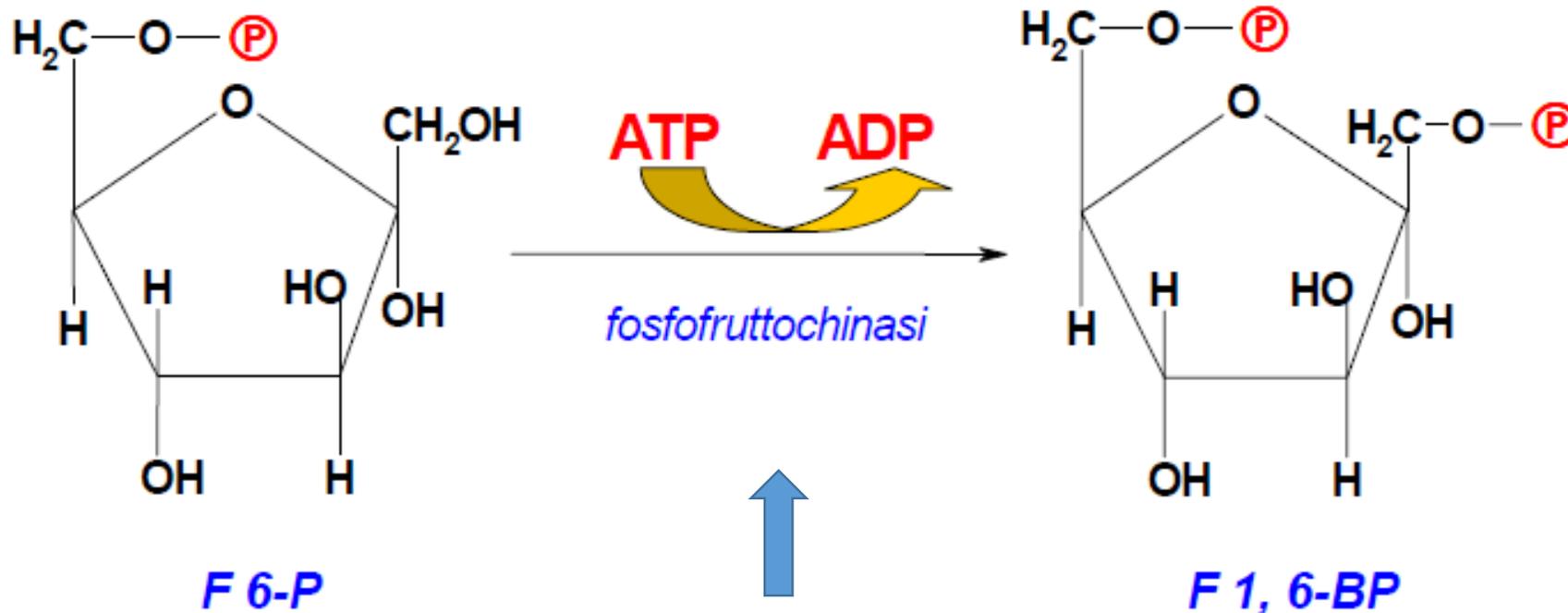
- **Prima reazione: fosforilazione del glucosio**



- **Seconda reazione: Isomerizzazione del glucosio 6-P a fruttosio 6-P**



- **Terza reazione:** fosforilazione del F 6-P in fruttosio 1,6 bisfosfato (F1,6BP)



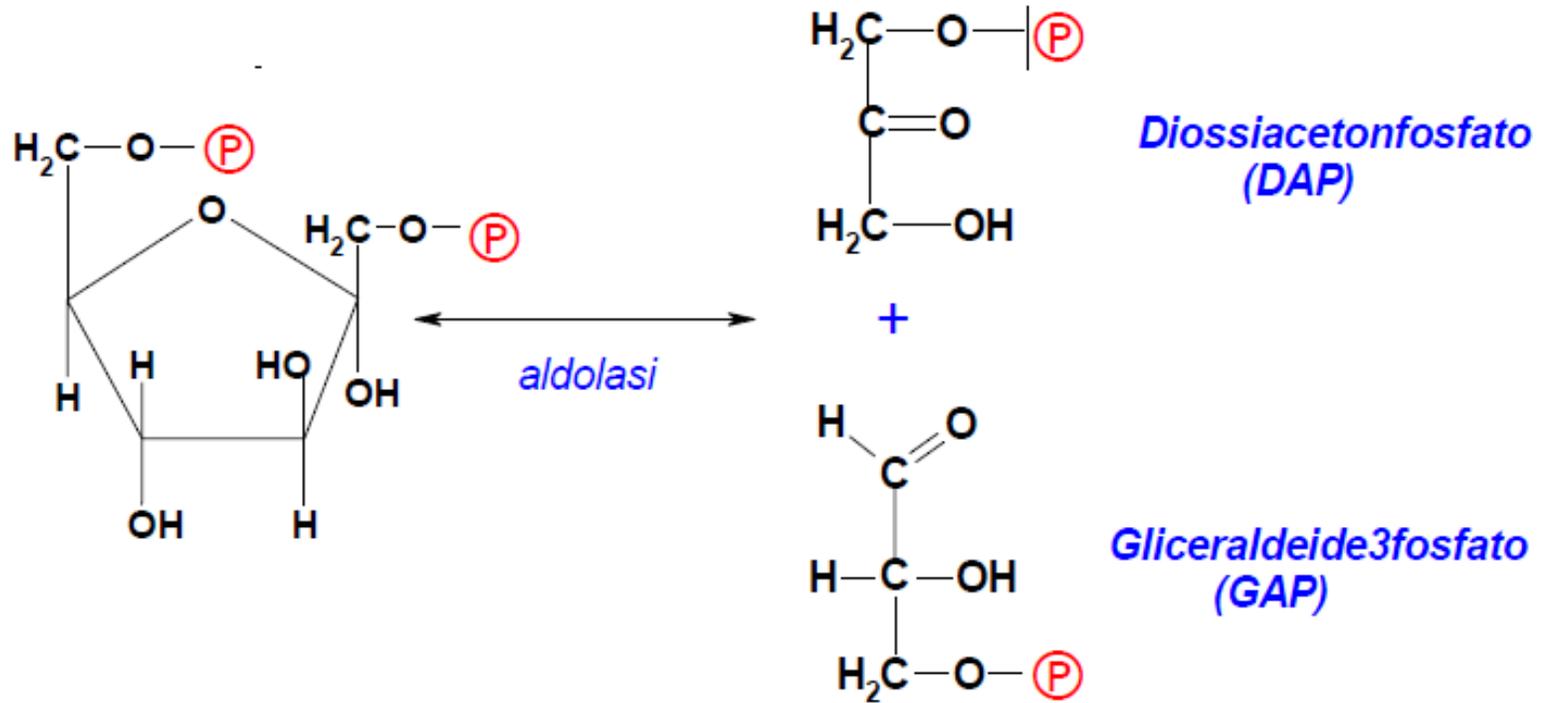
Inibita da alte concentrazioni di ATP e citrato ed attivata da AMP e fosfato

Ciò significa che se i livelli energetici intracellulari sono elevati, la glicolisi rallenta, mentre se sono bassi la glicolisi accelera.

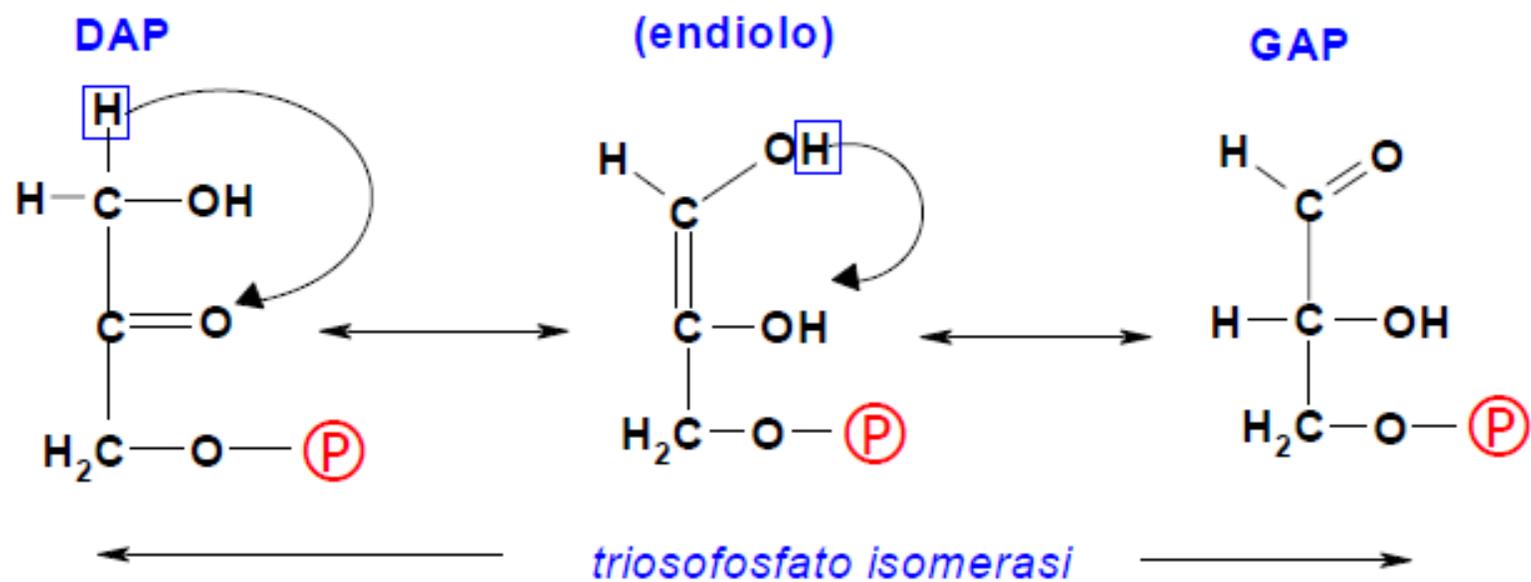
Fase Intermedia

- **Quarta reazione** :degradazione del fruttosio 1, 6 BP (F1,6 BP).

Demolizione di uno zucchero a 6 carboni in 2 composti a 3 carboni

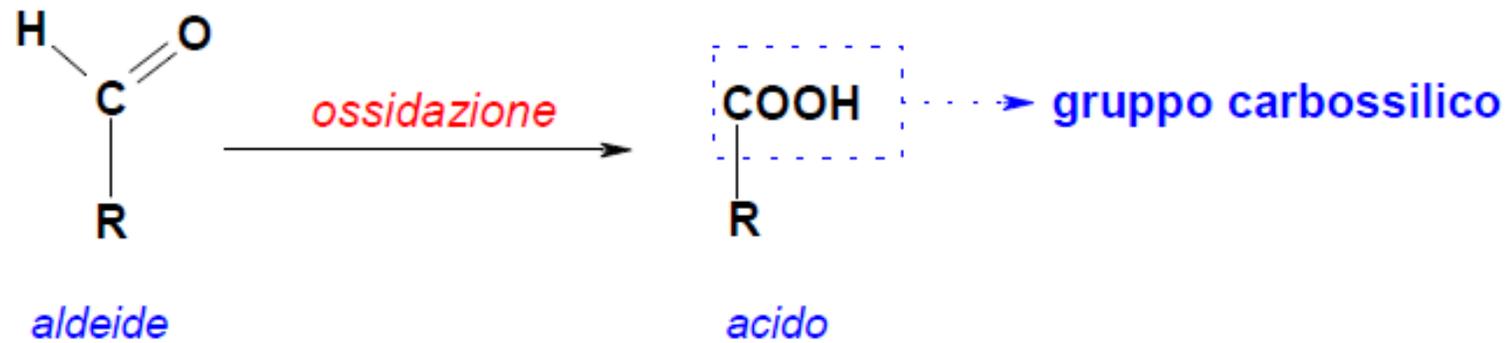
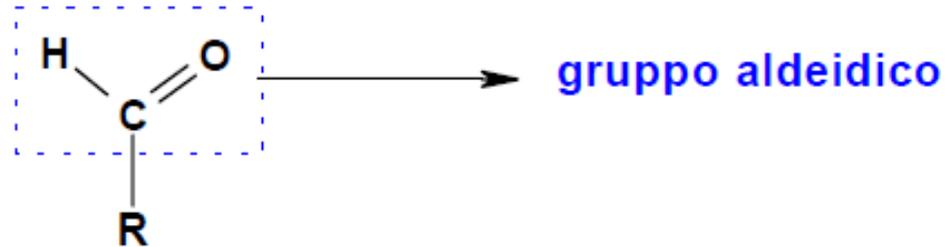


● **Quinta reazione: isomerizzazione del DAP in GAP**



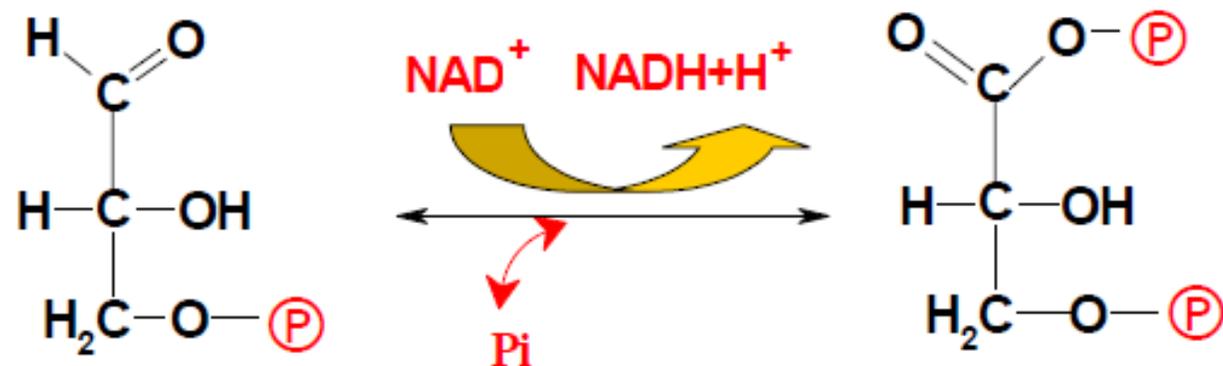
Premessa alla fase esoegonica

La GAP è un Aldeide:



Fase Esoergonica

- **Sesta reazione** : deidrogenazione e fosforilazione del GAP



GAP
gliceraldeide-3-fosfato

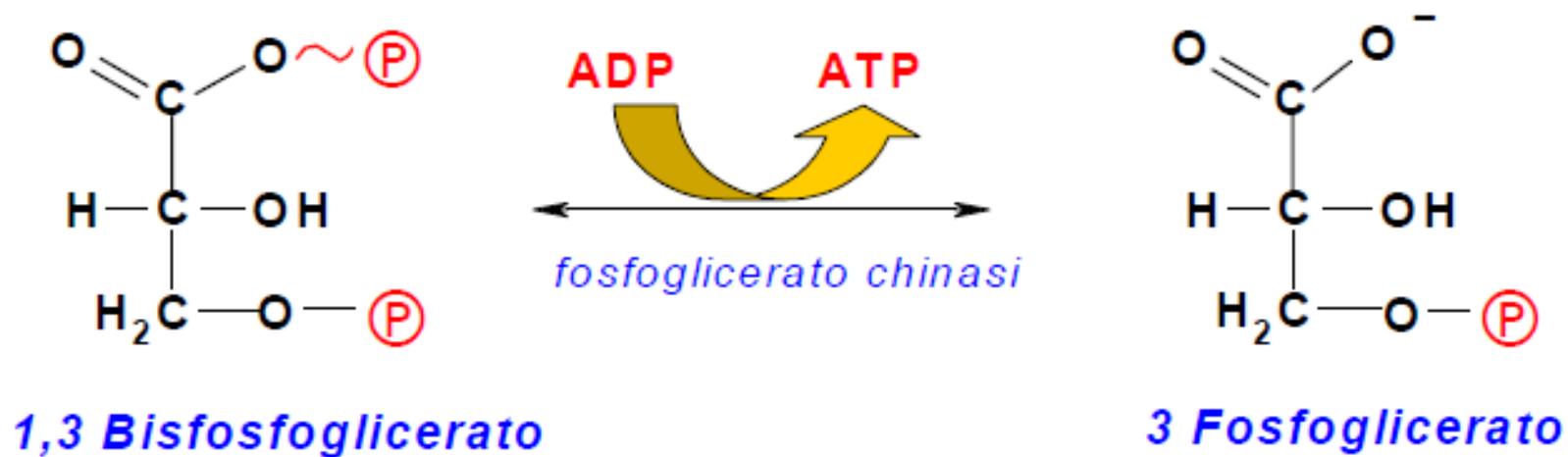
1,3BPG
acido bifosfoglicerico

L'Acido 1,3 Bisfosfoglicerico è un composto ad alta energia. La variazione di energia libera nella reazione di distacco idrolitico del fosfato in posizione 1 è pari a 12 kcal/mole. $\Delta G^\circ = -12 \text{ kcal/mole}$ (notare il simbolo ~ di legame ad alta energia utilizzato per indicare il legame fosfoanidridico del 1,3 BPG). L'energia derivante dall'ossidazione dell'aldeide è stata utilizzata per la formazione del composto ad alta energia.

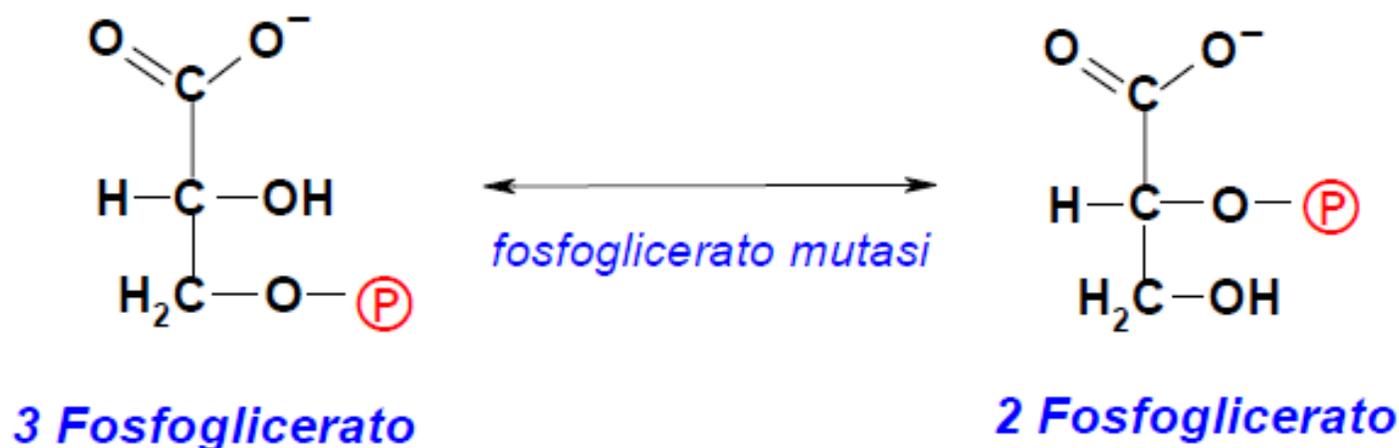
Sesta reazione della glicolisi

- I. Formazione di un composto ad alta energia (1,3 BPG) che nella reazione successiva sarà utilizzato per la sintesi di una molecola di ATP (fosforilazione a livello del substrato);
- II. Formazione di NAD ridotto che nel processo della fosforilazione ossidativa potrà consentire la sintesi di 3 molecole di ATP.

● **Settima Reazione : 1^a fosforilazione a livello del substrato**

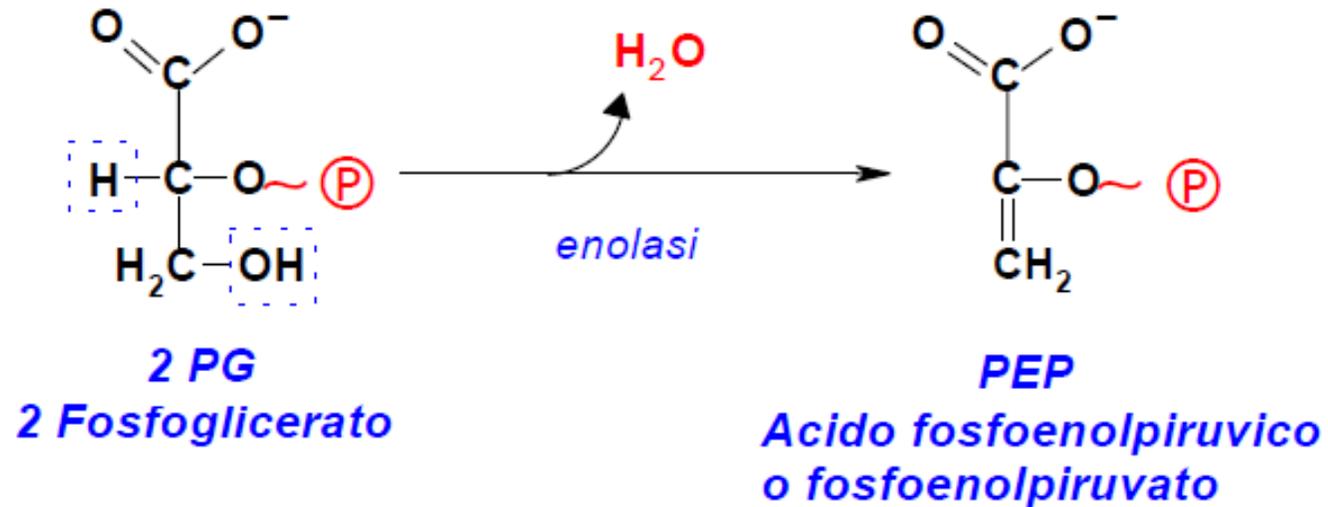


● **Ottava reazione: isomerizzazione del 3PG**



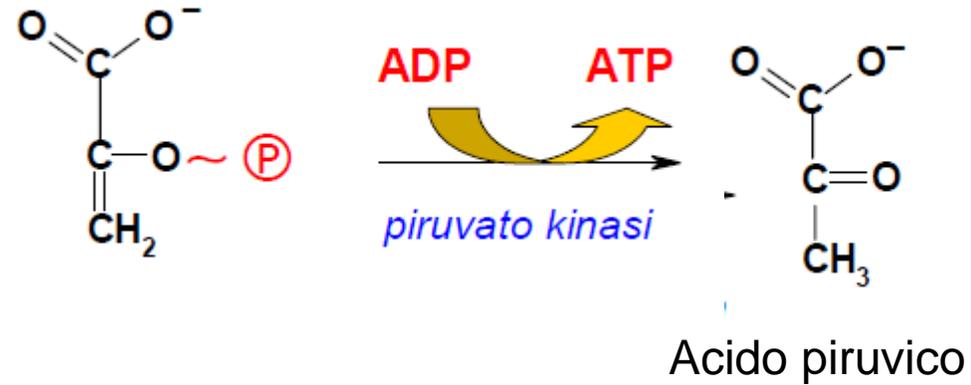
Si realizza lo spostamento del fosfato da C3 a C2 catalizzato dall'enzima *fosfoglicerato mutasi*. Si ricorda che il termine mutasi indica enzimi che catalizzano il trasferimento di un raggruppamento da una posizione ad un'altra posizione della stessa molecola.

- **Nona reazione:** rimozione di una molecola di acqua e formazione del fosfoenolpiruvato

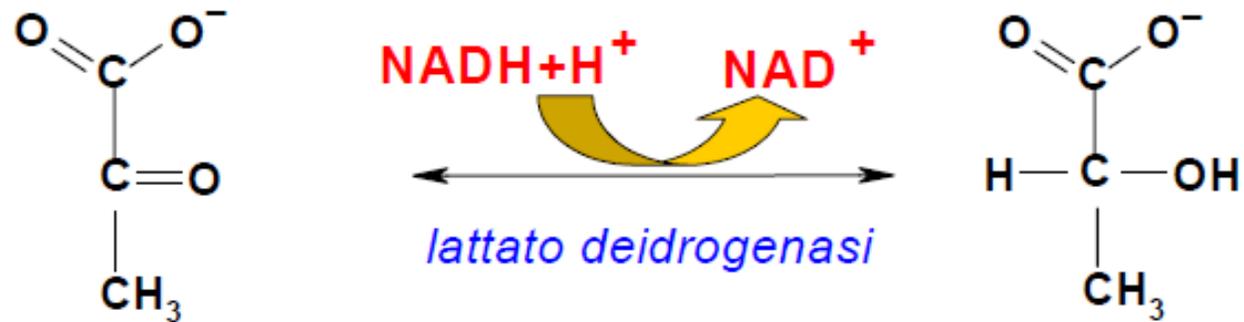


La reazione catalizzata dall'enolasi trasforma un composto in cui il legame con il gruppo fosfato è a bassa energia **in un composto in cui il legame diventa ad alta energia**

● **Decima reazione:** seconda fosforilazione a livello del substrato



La glicolisi anaerobica e la riduzione del piruvato a lattato



Piruvato

Lattato

Eritrociti, cellule muscolari, cellule embrionali e tumorali

Fuori dalla cellula
da trasportatori
specifici

Gluconeogenesi

Processo endoergonico a partire da
acido lattico e alcuni aminoacidi



Captato da altri tessuti o
per la *sintesi di glucosio*
(fegato) o per entrare nel
ciclo aerobico
riconvertendolo in
piruvato

Bilancio energetico della glicolisi

Quanto ATP prodotto per molecola di glucosio

Tappa	ATP
1) glucosio → G-6-P	-1
2) F-6-P → F-1,6-dP	-1
3) 1,3-bifosfoglicerato → 3-fosfoglicerato	+2
3) PEP → piruvato	+2
	Netto +2
- = ATP consumato	
+ = ATP prodotto	

Efficienza: quanta energia libera rilasciata dalla via metabolica è accumulata in forma di energia libera di idrolisi dell' ATP

Resa energetica è del 28%

DESTINO del PIRUVATO in condizioni aerobiche

In condizioni aerobiche il piruvato che si forma direttamente dalla glicolisi o indirettamente dall'ossidazione del lattato passa all'interno dei mitocondri (matrice mitocondriale) dove viene trasformato in *acetil-CoA* mediante decarbossilazione ossidativa, catalizzata dal *complesso multienzimatico della piruvato deidrogenasi*.

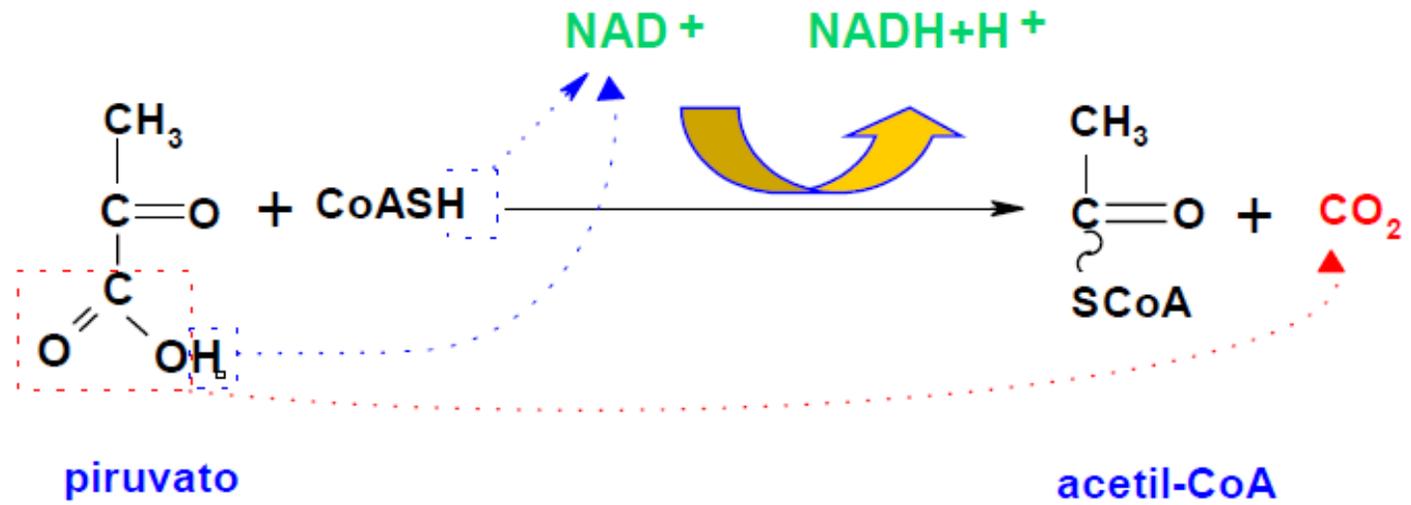


3 enzimi e loro cofattori (5) tra cui la vitamina B1 (tiamina) e l'acido folico

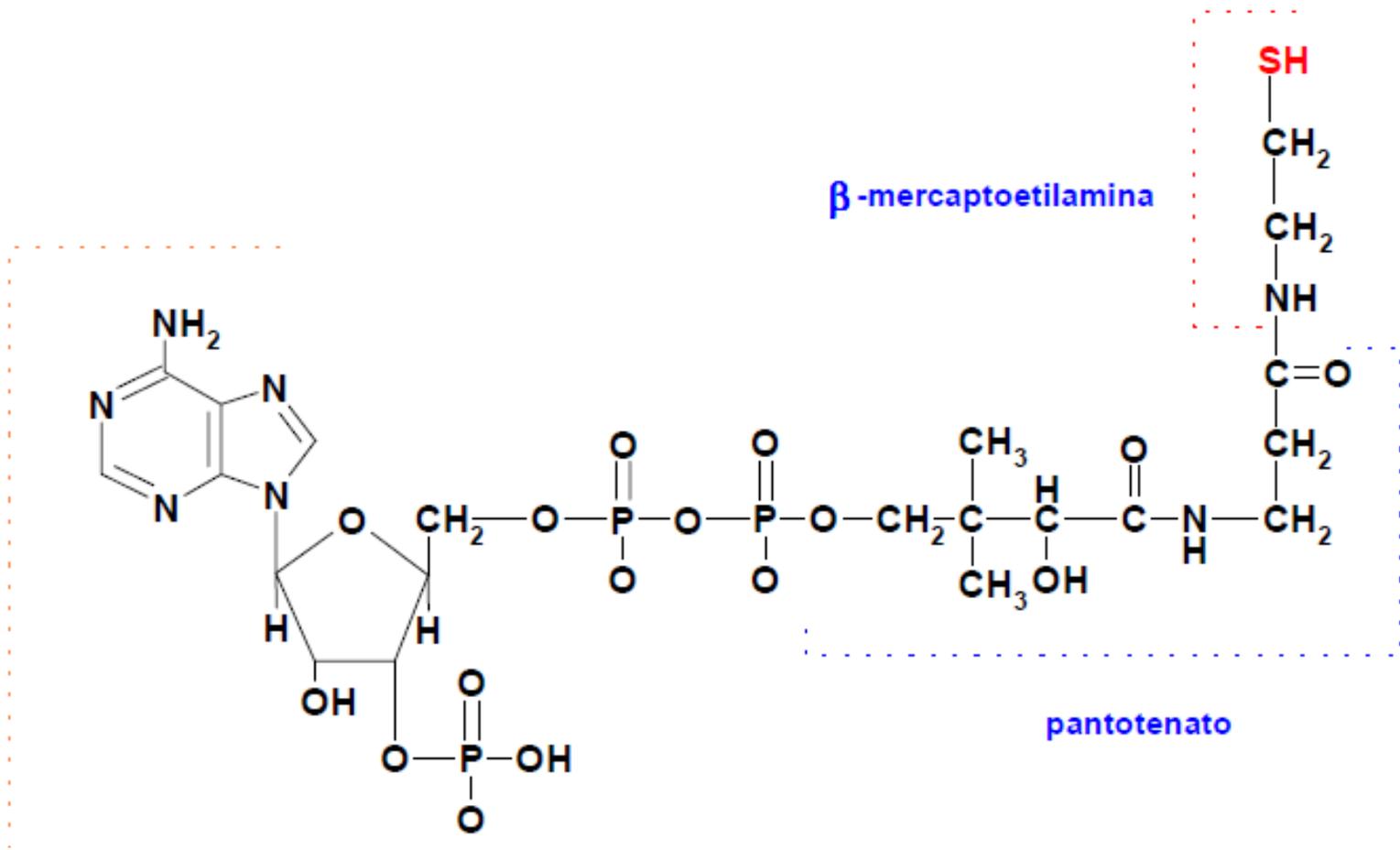
Le reazioni di ossidoriduzione sono quelle reazioni in cui si ha uno scambio di elettroni tra due specie chimiche; una specie subisce una reazione di ossidazione, l'altra subisce una reazione di riduzione.

E' chiaro che se in una reazione chimica un elemento si ossida perdendo elettroni, dovrà esistere un altro elemento che, acquistando gli elettroni, si riduce. Pertanto le reazioni di ossidazione e di riduzione devono avvenire contemporaneamente. Si parla quindi di reazioni di ossidoriduzione o di reazioni redox.

decarbossilazione ossidativa:



COENZIMA A



In conclusione la decarbossilazione ossidativa del piruvato consiste nella trasformazione del **piruvato** in **acetil-CoA**, con la produzione di una molecola di **NAD ridotto** e la liberazione di una molecola di **CO₂**.



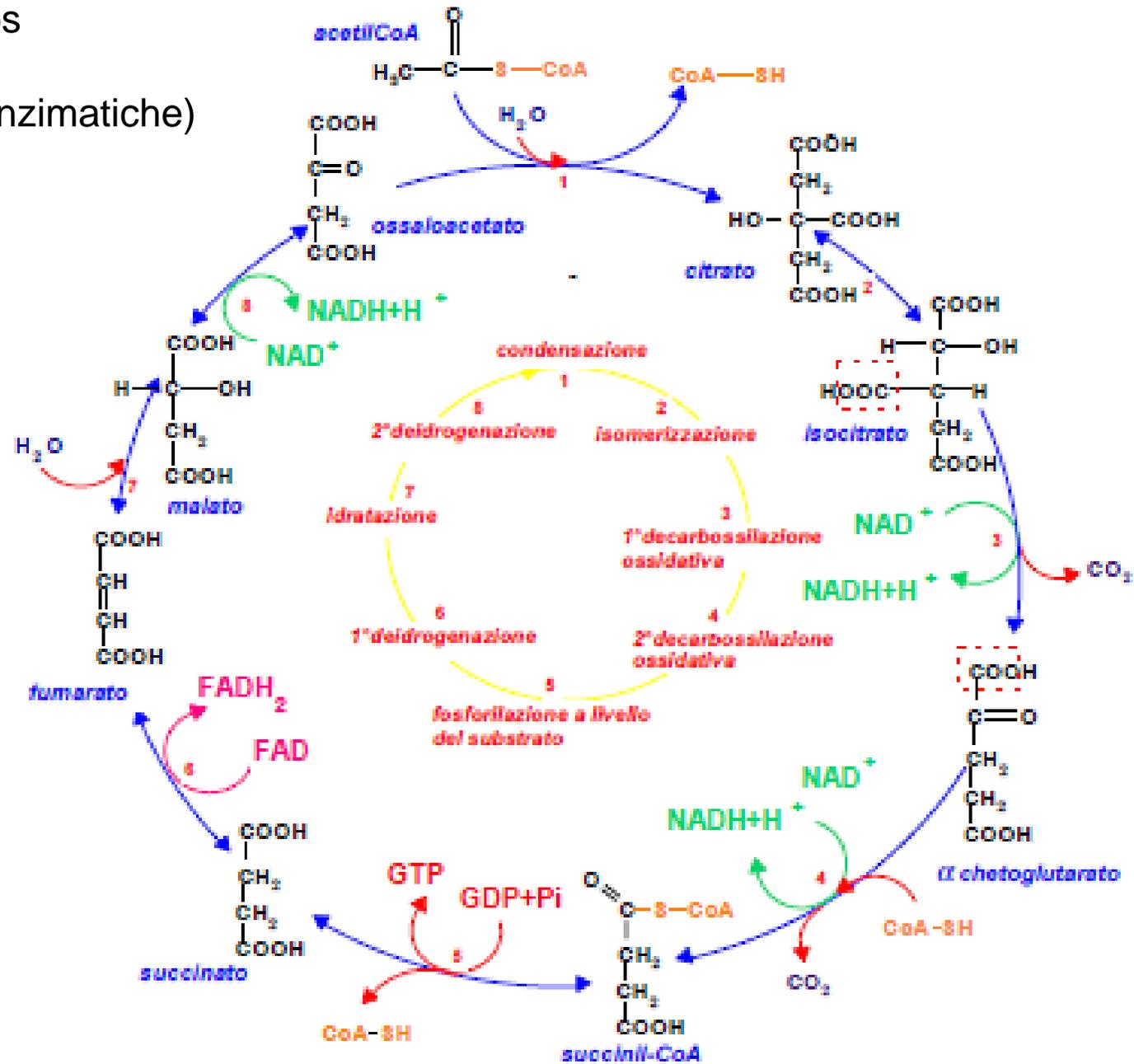
Fosforilazione ossidativa

Acetil-CoA , prodotto anche dalla β -ossidazione degli acidi grassi e dal catabolismo di alcuni aminoacidi, passa al **ciclo di Krebs** (detto anche **ciclo degli acidi tricarbossilici** o **ciclo dell'acido citrico**) dove viene ossidato fino a CO₂

Questo ciclo deve considerarsi come un processo integrato da cui possono entrare o uscire composti diversi in base alle necessità della cellula

Ciclo di Krebs

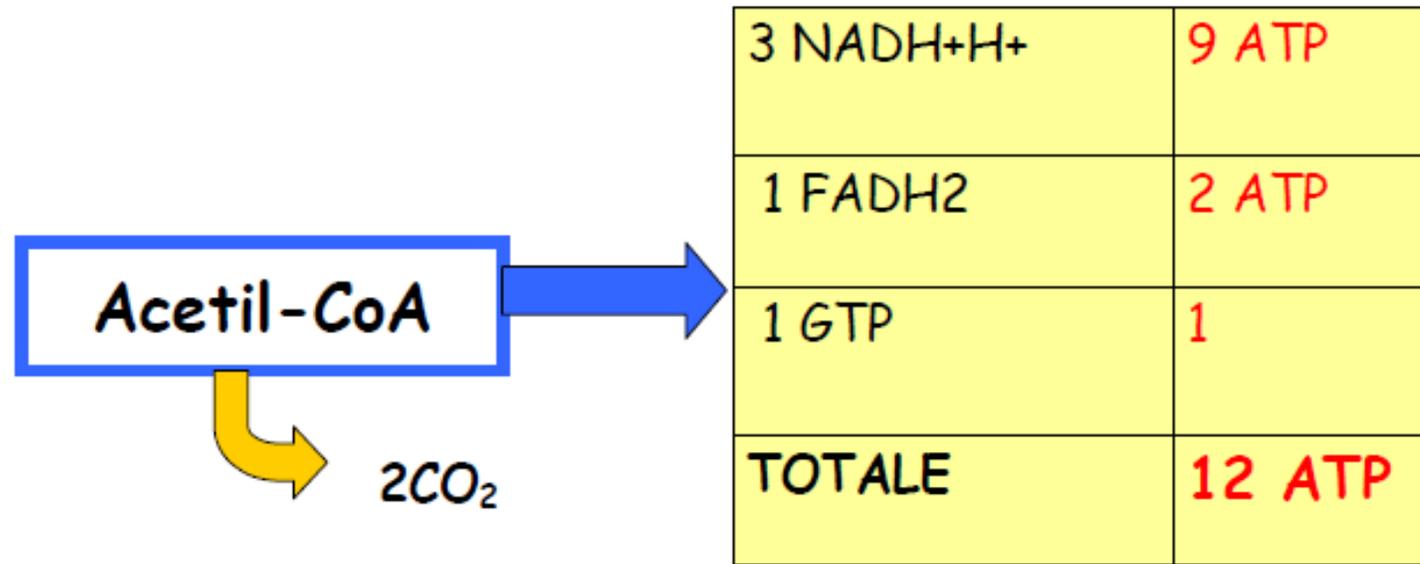
(8 reazioni enzimatiche)



Durante il ciclo si ha:

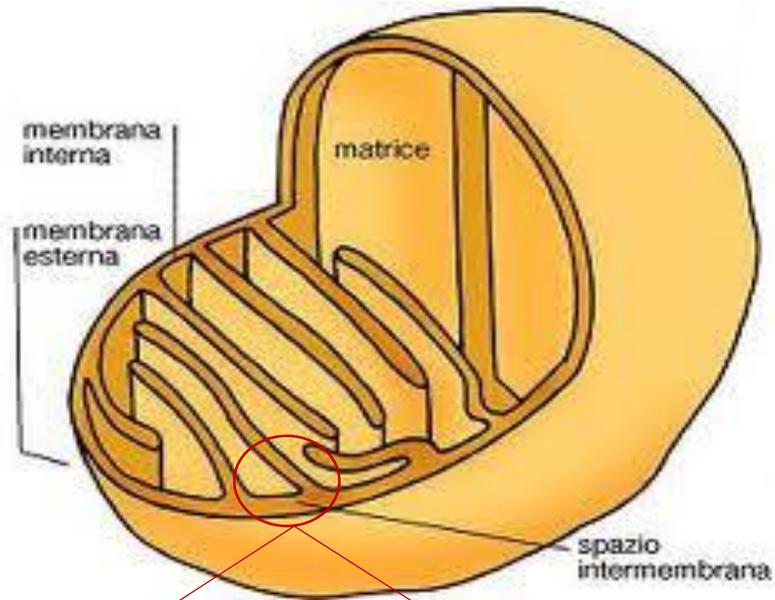
- 1) liberazione di due atomi di carbonio sotto forma di CO_2 , catabolita terminale che sarà eliminato con la respirazione polmonare;
- 2) formazione di coenzimi NAD e FAD ridotti;
- 3) sintesi di una molecola di GTP.

Per ogni molecola di Acetil-CoA che entra nel ciclo di Krebs si producono 12 molecole di ATP.



Fosforilazione ossidativa

La fosforilazione ossidativa è costituita da una serie (catena) di reazioni in sequenza in cui gli elettroni vengono trasferiti da una molecola all'altra fino ad arrivare all'ossigeno che si riduce ad acqua: **CATENA DI TRASPORTO DEGLI ELETTRONI**

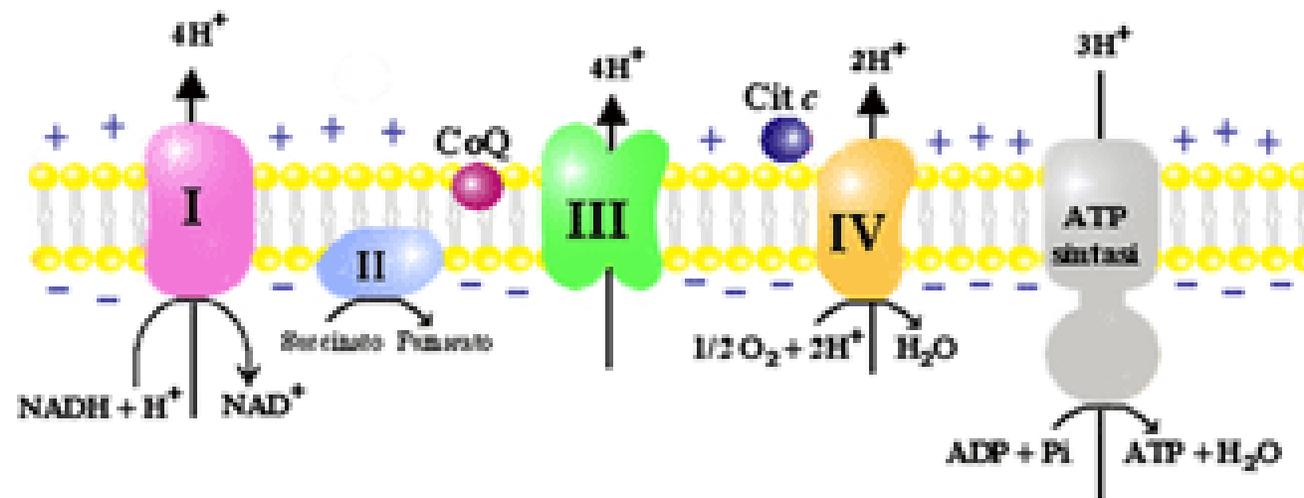


Trasportatori di elettroni

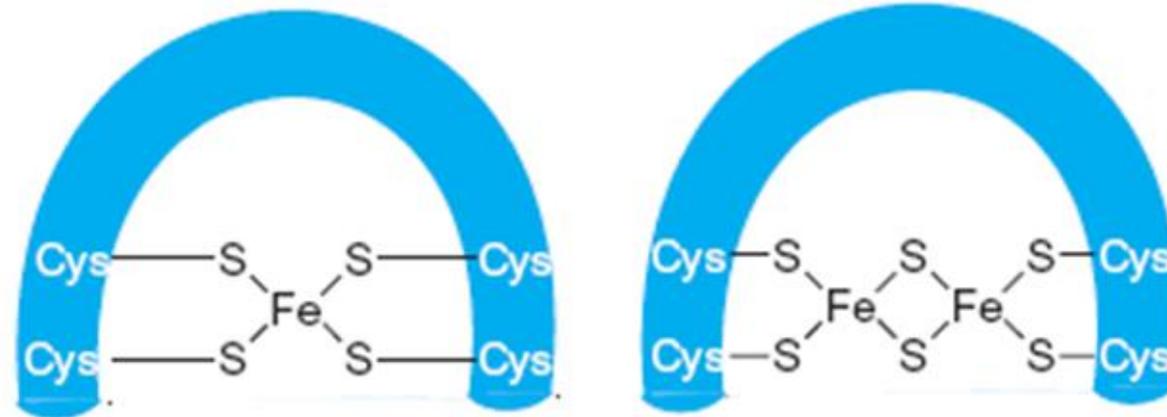
5 complessi multienzimatici (complesso I,II,III,IV e V)

Coenzima Q

Citocromo c

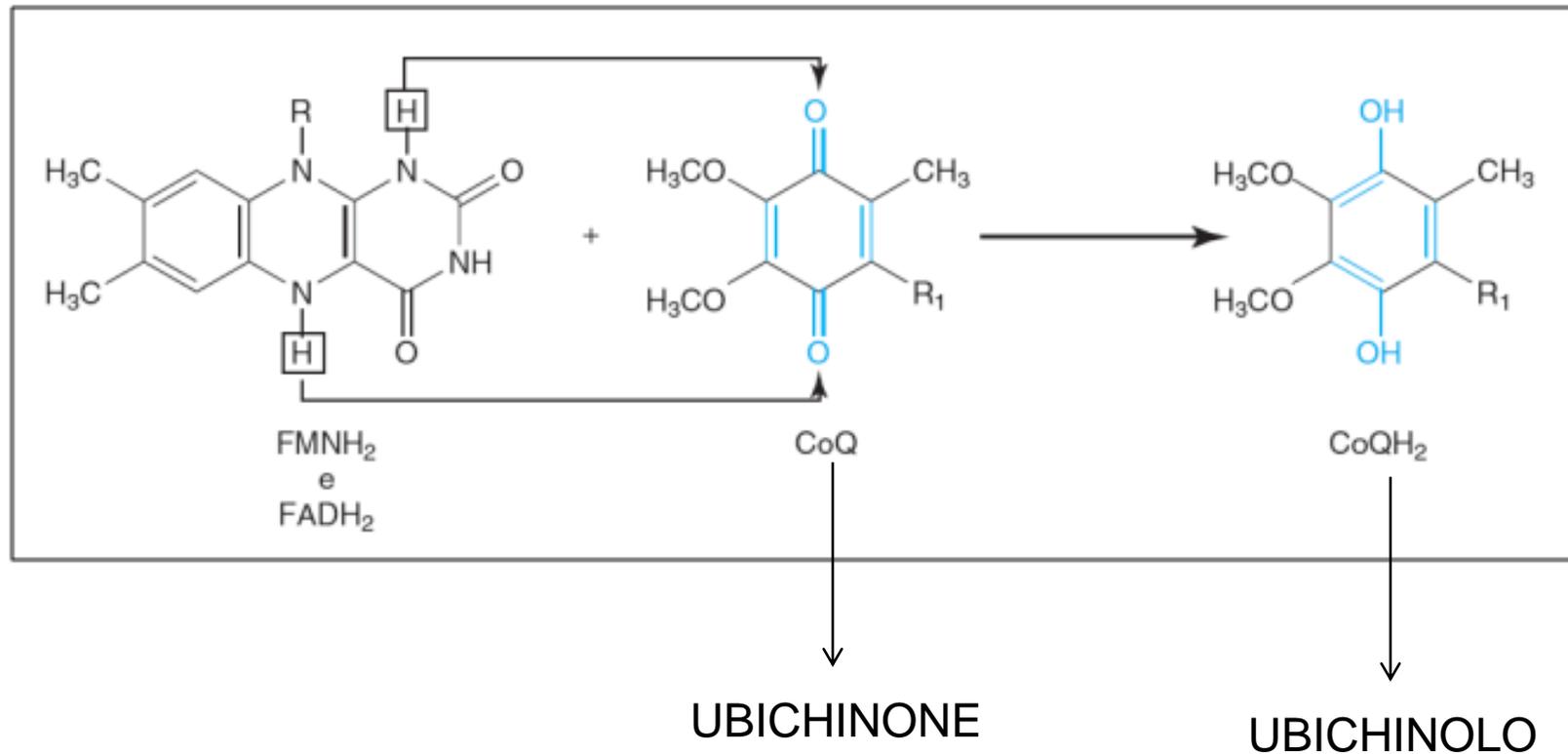


NADH - elettroni **al complesso I** (NADH DEIDROGENASI o NADH:ubiquinone ossidoreduttasi): gruppo prostetico **FMN** si riduce a **FMNH₂** → **6 centri ferro-zolfo**



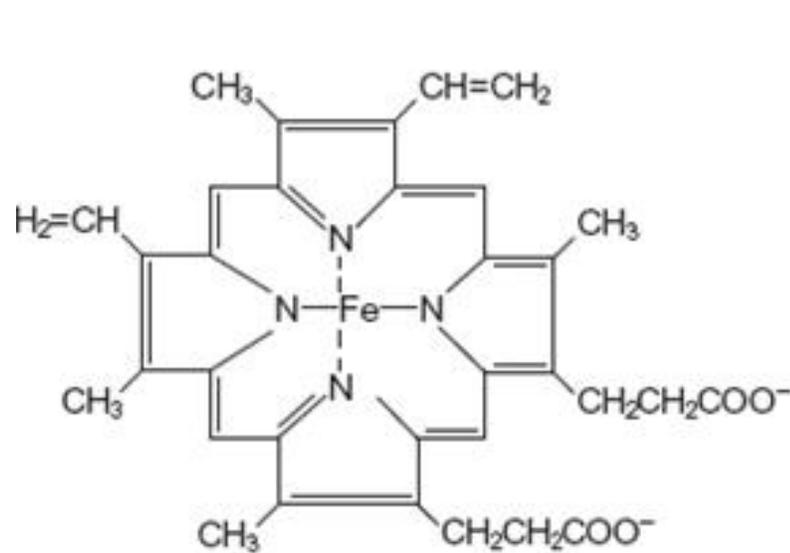
Complesso II (succinato deidrogenasi- 4 subunità proteiche) **FADH₂** → succinato → fumarato (**3 centri ferro-zolfo**)

Entrambi questi complessi consegneranno gli elettroni al **Coenzima Q**, una molecola liposolubile della membrana interna mitocondriale (carrier mobile), che si ossiderà consegnando **gli elettroni al complesso III**

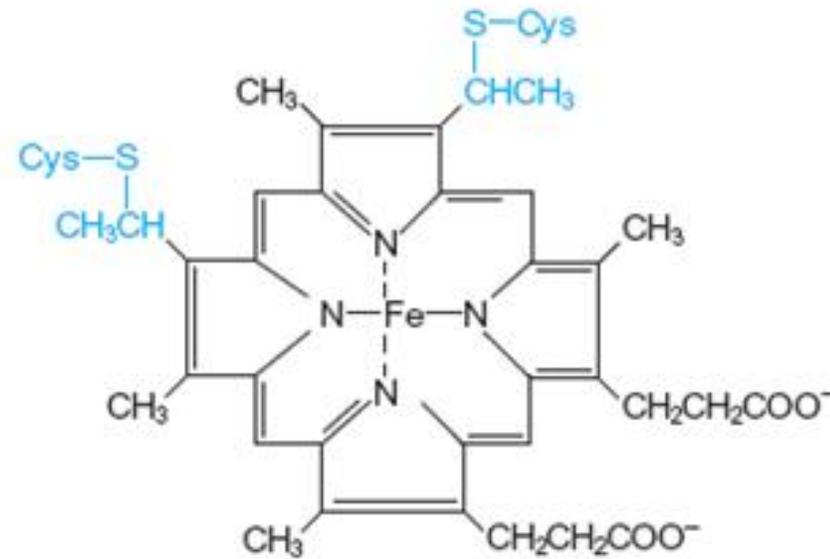


Complesso III (citocromo c riduttasi) : 3 cromoproteine

(emoproteine) : sono proteine legate ad un gruppo eme che lega un atomo di ferro. Cit.b, Cit.c1, Cit.c



Eme (Fe- protoporfirina IX)
presente nei citocromi b

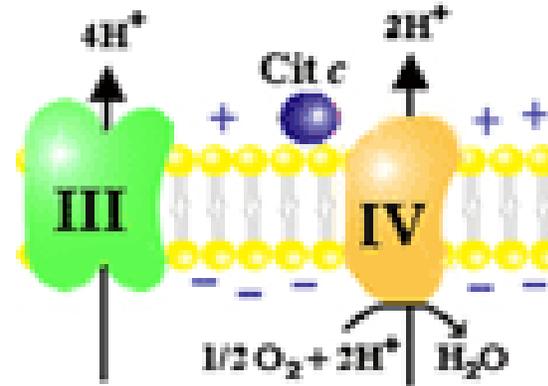


Eme C
presente nel citocromo c

Nei citocromi gli elettroni vengono acquisiti e ceduti dal Fe dell'eme, passando da Fe³⁺ a Fe²⁺ e viceversa

Cit.b → Cit.c1 → Cit.c

Carrier mobile



Cit a-a3 (**Complesso IV**) trasferisce gli elettroni all'ossigeno che verrà ridotto ad acqua

Citocromo ossidasi : costituita da una unica proteina legata a due gruppi EME legati a due regioni differenti della proteina e due atomi di rame, tutti coinvolti nel trasporto degli elettroni

Ma come fa questo trasferimento di elettroni ad essere associato alla produzione di ATP?

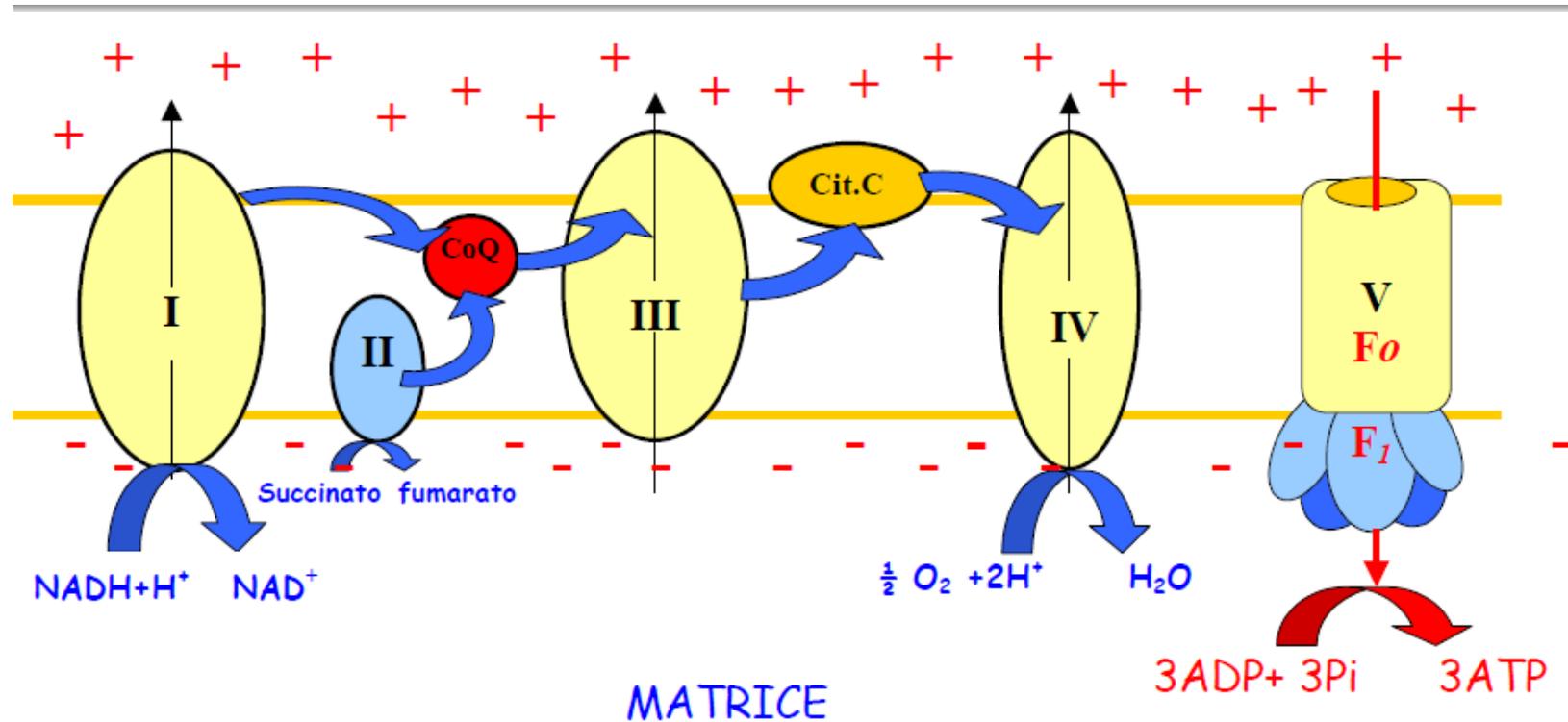
Il **potenziale di riduzione** (anche conosciuto come **potenziale redox** - indicato con E_h) è una misura della tendenza di una specie chimica ad acquisire elettroni, cioè a essere ridotta.

Il trasferimento di elettroni da una specie a potenziale più basso ad una con potenziale più alto (**caduta del potenziale redox**) è associato ad **un ΔG negativo**

Nella fosforilazione ossidativa il trasferimento di elettroni avviene secondo un potenziale redox crescente dal componente a potenziale più negativo (NADH) a quello più positivo (ossigeno)

ATPasi (complesso V, ATP sintasi F_0F_1)

Negli eucarioti, l'enzima è costituito da almeno 16 subunità diverse

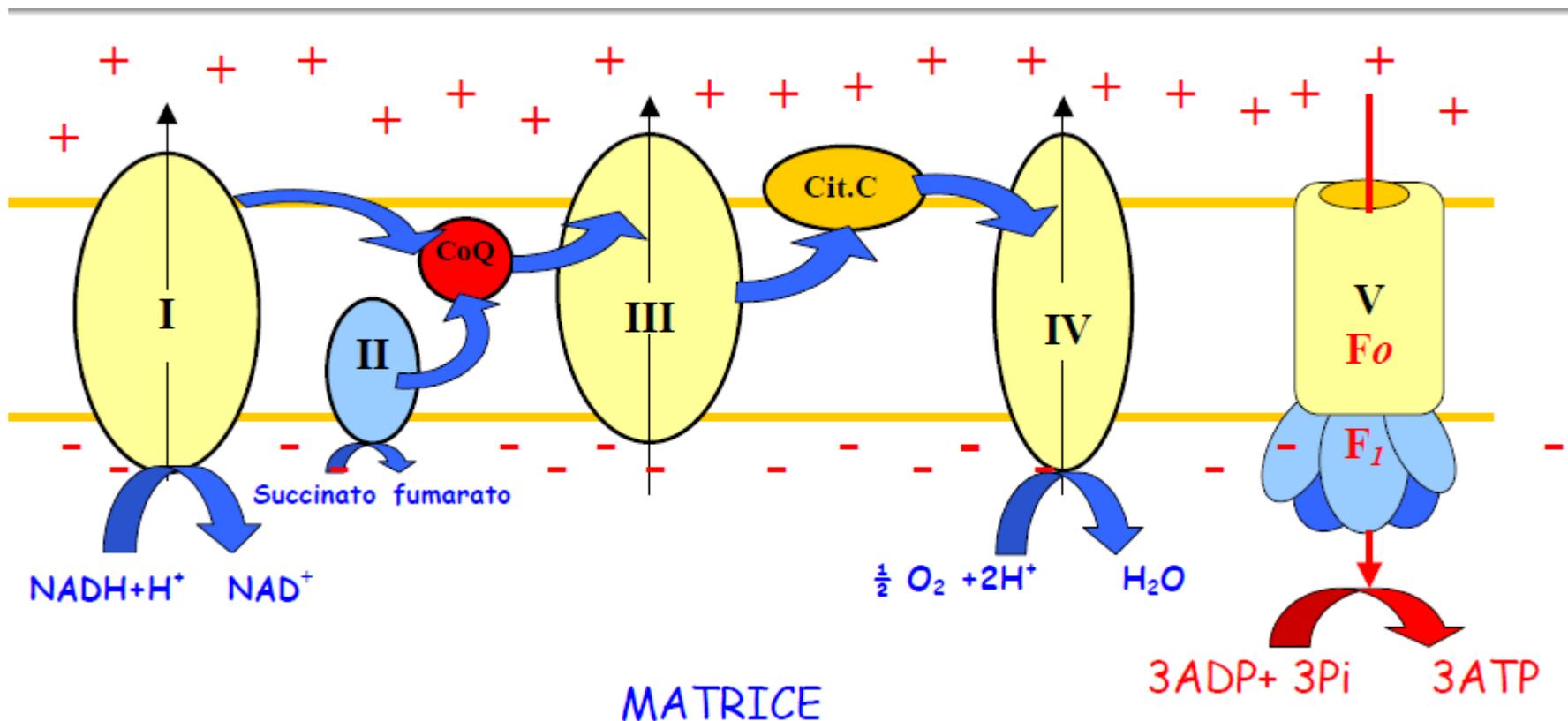


2 unità funzionali : **F₀** canale protonico transmembrana
F₁ sporge sul lato della matrice

Teoria chemiosmotica

L'energia liberata durante il trasporto degli elettroni viene utilizzata per pompare ioni idrogeno dalla matrice mitocondriale allo spazio intermembrana

GRADIENTE ELETTROCHIMICO PROTONICO (forza motrice protonica)



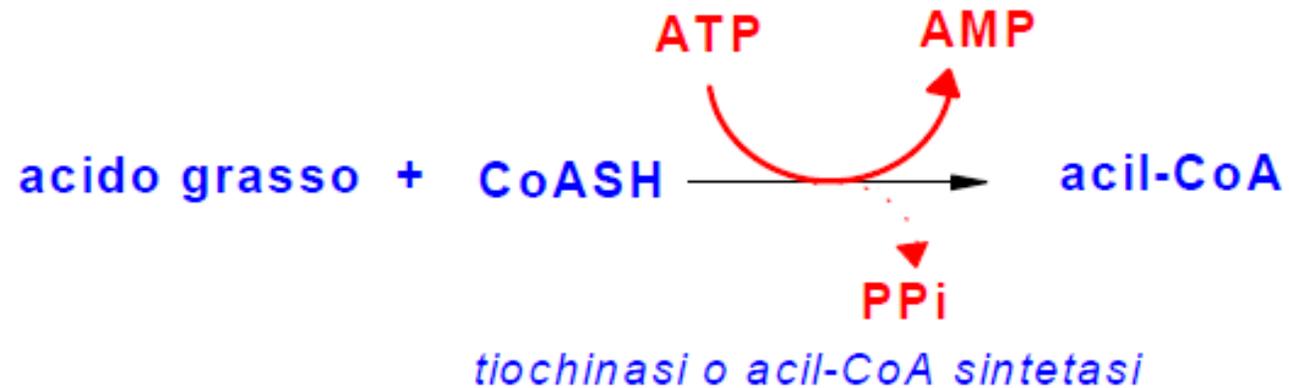
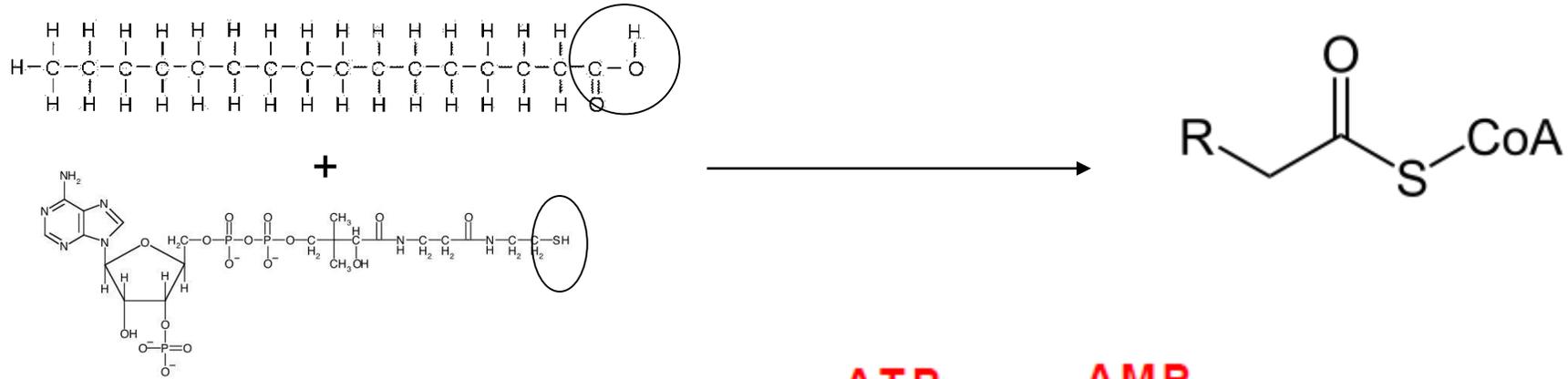
Si ottiene complessivamente il seguente rendimento di ATP e produzione di CO₂

Via metabolica	Substrato	Fosforilazione a livello del substrato	Fosforilazione ossidativa	ATP prodotto	Co ₂ prodotta
Glicolisi aerobica	1 glucosio	2	6 (2 NADH+H ⁺)	8	no
Decarbossilazione ossidativa del piruvato	2 piruvato	no	6 (2 NADH+H ⁺)	6	2 CO ₂
Ciclo di Krebs	2 acetil-CoA	2	22 (6 NADH+H ⁺ 2 FADH ₂)	24	4 CO ₂
TOTALE		4	34	38	6 CO ₂

Catabolismo Lipidico: β-Ossidazione degli acidi grassi

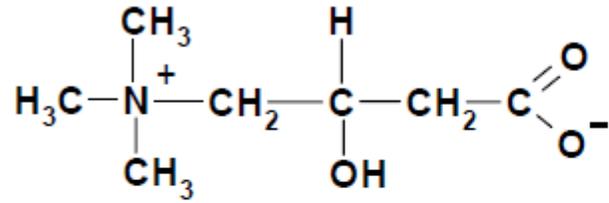
Devono essere attivati da condensazione con CoA-SH

Gli acidi grassi a catena corta entrano per diffusione nel mitocondrio
Quelli a catena lunga attivati già nel citosol

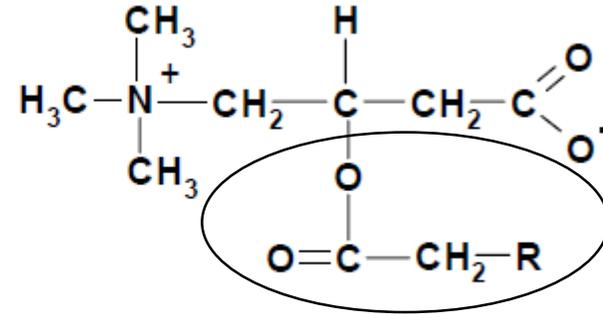


mitocondrio

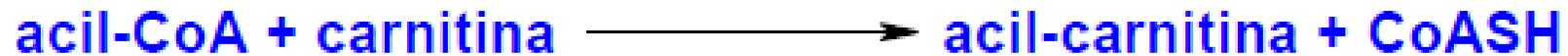
↓
Beta-ossidazione



carnitina

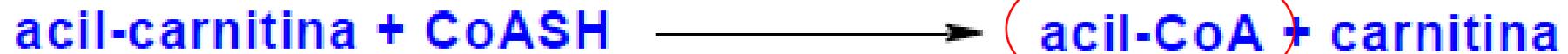


acil-carnitina

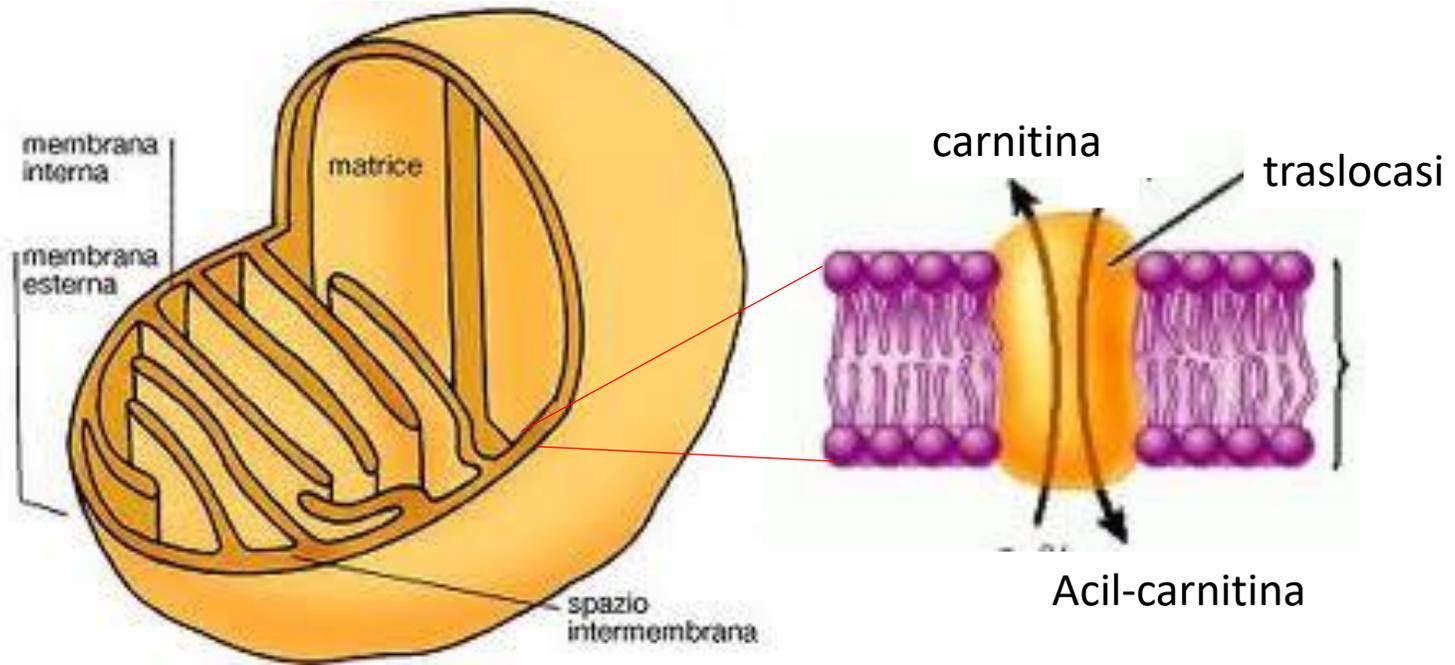


carnitina acil transferasi I

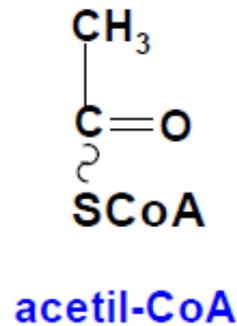
Una proteina chiamata **traslocasi** la porta all'interno del **mitocondrio**



carnitina acil transferasi II



Le molecole di acil-CoA giunte nella matrice mitocondriale vanno incontro al processo catabolico della beta-ossidazione: attraverso tale via le molecole dell'acido grasso vengono accorciate di due molecole di carbonio per volta dando come prodotti delle unità di acetil-CoA.



Ogni acetil-CoA rimosso da **4 reazioni enzimatiche in sequenza**

L'acil-CoA viene così accorciato di due carboni e può diventare substrato per un nuovo ciclo di 4 reazioni e liberare un altro acetil-CoA. E così via.....

Alla fine un acido grasso con un numero pari n di atomi di C genera $n/2$ molecole di acetil-CoA

Se l'acido grasso a numero dispari di atomi di C si libera acetil-CoA e una molecola di propionil-CoA a 3 atomi di carbonio



Delle 4 reazioni che si ripetono ciclicamente nella beta-ossidazione due sono reazioni redox che generano una molecola di **NADH** e una di **FADH₂**

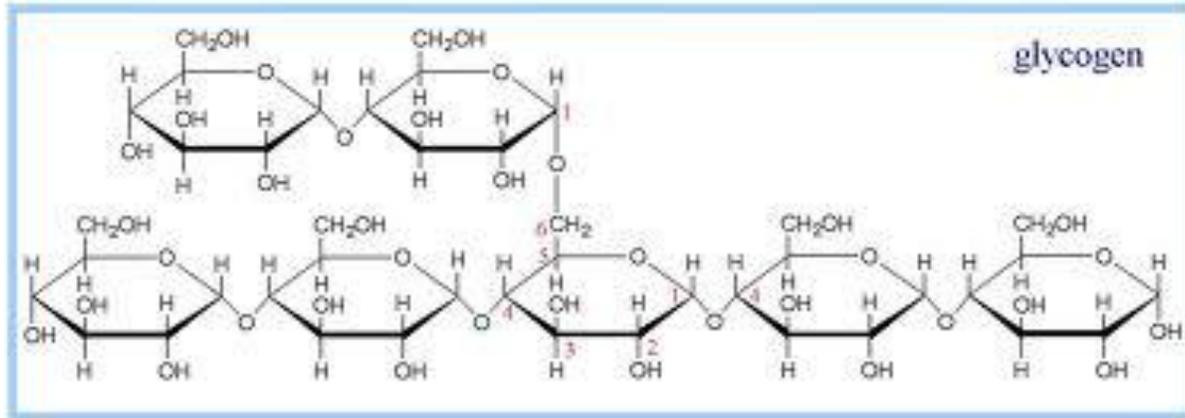


Esempio: Acido palmitico a 16 atomi carbonio

Bilancio energetico della beta-ossidazione dell'acido palmitico		
7 ripetizioni di beta ossidazione	7 FADH ₂ (x 2 ATP) 7 NADH+H ⁺ (x 3 ATP)	+35 ATP
8 Acetil-CoA	8 x 12 ATP (Krebs)	+96 ATP
attivazione acido palmitico		-2 ATP
TOTALE		129 ATP

Quindi l'ossidazione completa di una mole di acido palmitico a CO₂ ed acqua (ricordiamo che l'acetil-CoA che si forma nella beta-ossidazione viene trasformato in CO₂ ed acqua nel ciclo di Krebs e nella catena respiratoria) fornisce 129 moli di ATP.

IL GLICOGENO



Nei muscoli e nel fegato

Fino a 30.000 unità di glucosio possono partecipare alla formazione di un molecola di glicogeno (peso molecolare 5×10^6).

Perché non viene accumulato direttamente glucosio: **A CAUSA DELLA PRESSIONE OSMOTICA**

Un quantità di glucosio libero pari a quella contenuta nel glicogeno porterebbe la concentrazione di glucosio all'interno della cellula epatica ad un valore di 400 mM. La pressione osmotica dipende dalla concentrazione delle molecole (concentrazione espressa in molarità). Una concentrazione intracellulare di glucosio pari a 400 mM causerebbe l'ingresso di acqua nella cellula ed il suo rigonfiamento fino alla rottura della membrana plasmatica (lisi osmotica). 400 mM di glucosio possono essere invece conservati con una concentrazione intracellulare di glicogeno di circa 0,01 mM. Possiamo quindi conservare un gran numero di molecole di glucosio all'interno delle cellule senza provocare drastici incrementi della pressione osmotica. Inoltre la concentrazione intracellulare di glucosio varia

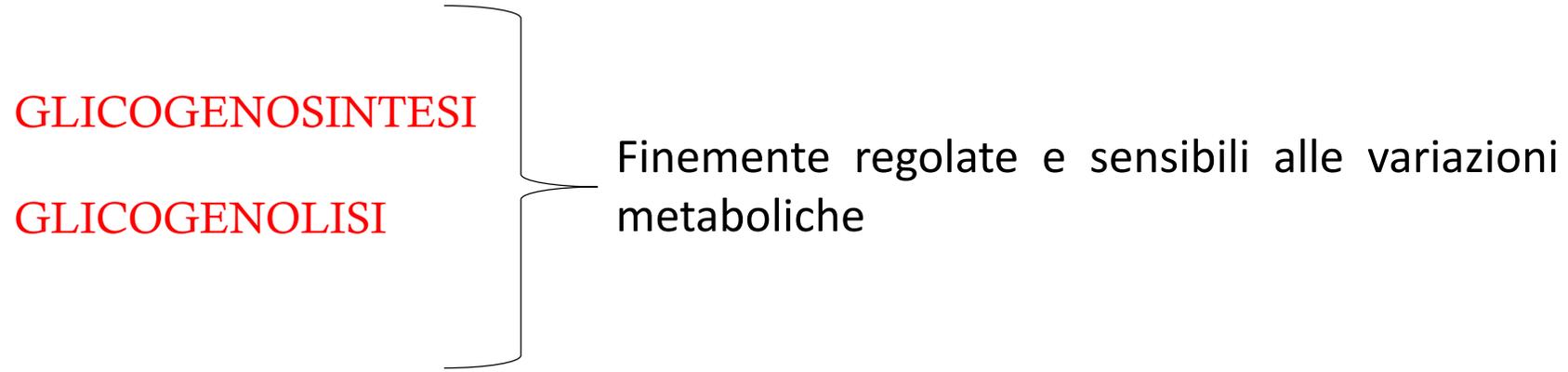
Il fegato ha una straordinaria capacità di immagazzinare glicogeno. In un uomo ben nutrito il contenuto di glicogeno epatico può ammontare a più del 10% del peso totale dell'organo. Il muscolo ha una concentrazione di glicogeno inferiore (al massimo 1-2%). Tuttavia, poiché la massa complessiva del tessuto muscolare (35 kg) è nettamente superiore a quella del fegato (1,8 Kg), in totale il glicogeno muscolare è circa il doppio di quello epatico.

I depositi di glicogeno muscolare ed epatico hanno ruoli funzionali differenti.

Il glicogeno muscolare serve come deposito di glucosio per la fibrocellula muscolare in cui è contenuto. Il glicogeno epatico è invece una riserva di glucosio per il mantenimento dei livelli glicemici e, quindi, a disposizione degli altri tessuti dell'organismo.

GLICOGENOSINTESI

GLICOGENOLISI



Finemente regolate e sensibili alle variazioni metaboliche

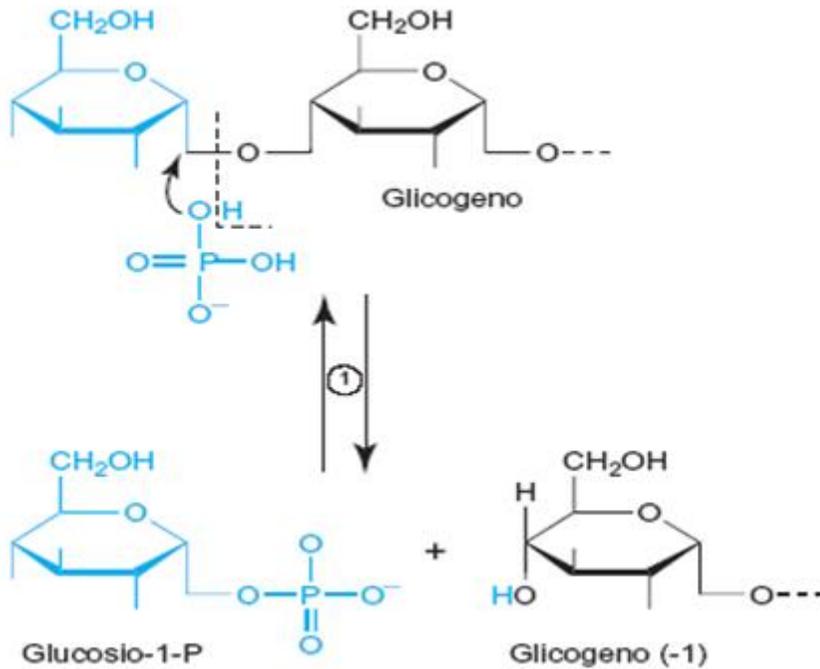
Glicogenolisi



e

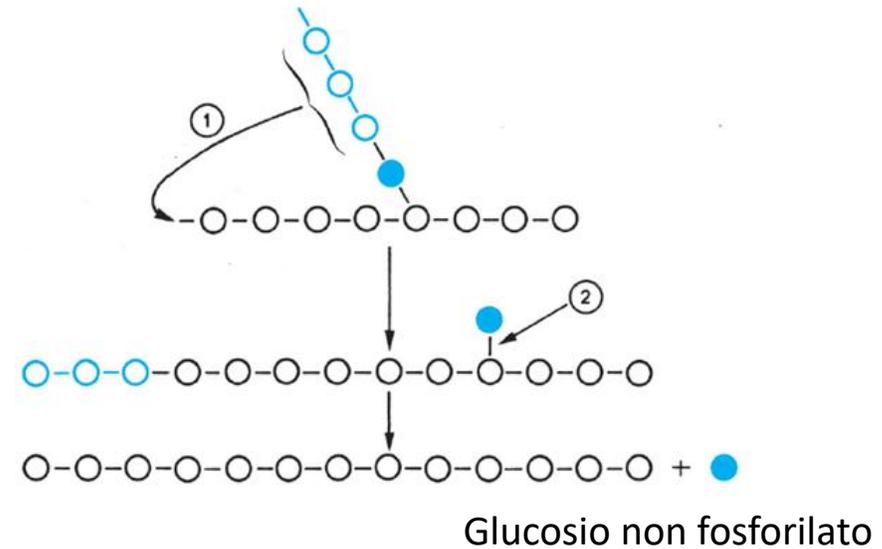
Fosforolisi

Glicogeno fosforilasi



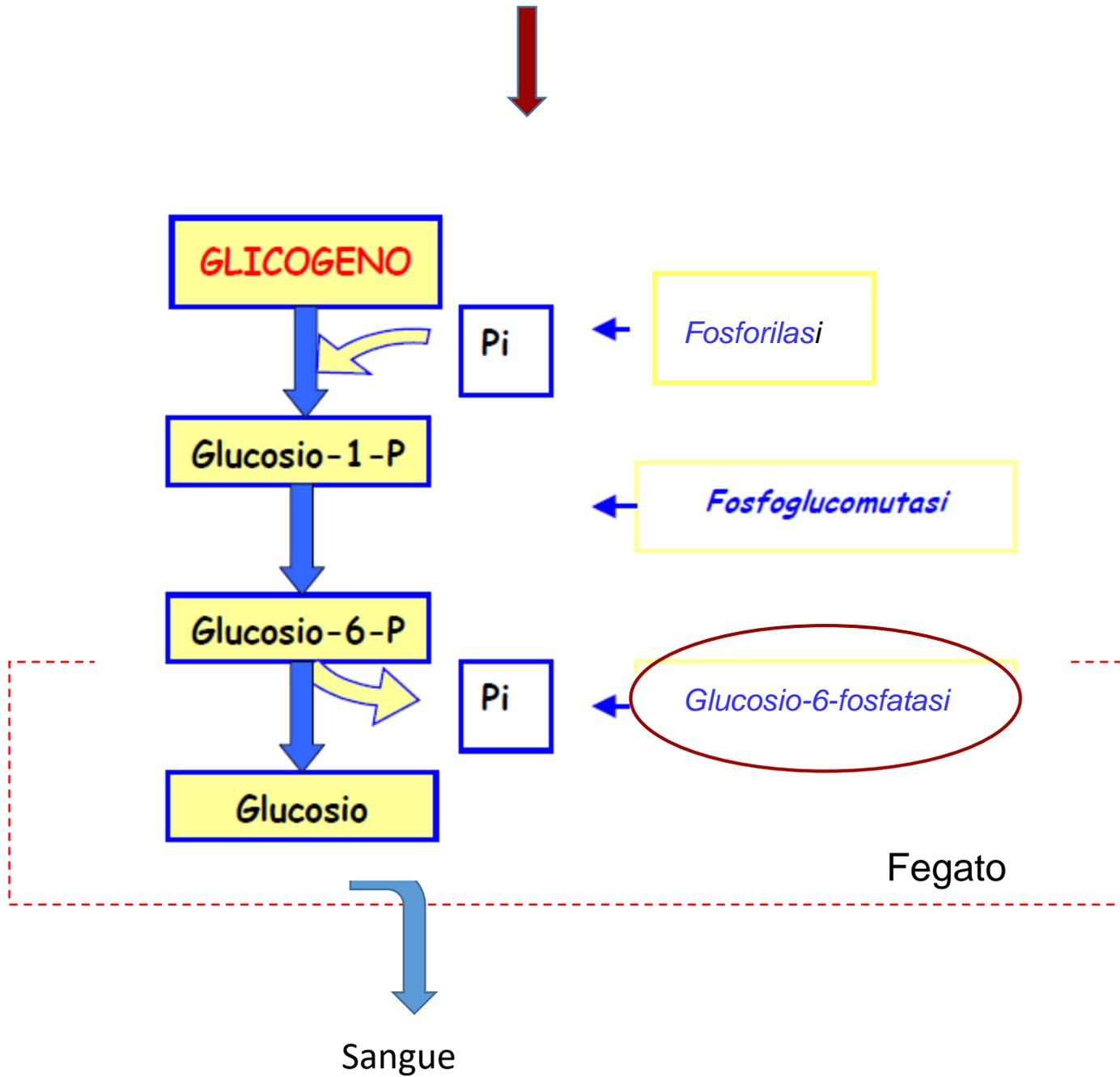
deramificazione

Enzima deramificante
(2 attività catalitiche)



1. Transglucosilazione (trasferimento frammento triglicosidico sull'estremità di una catena)

2. Idrolisi (liberazione 1 glucosio)



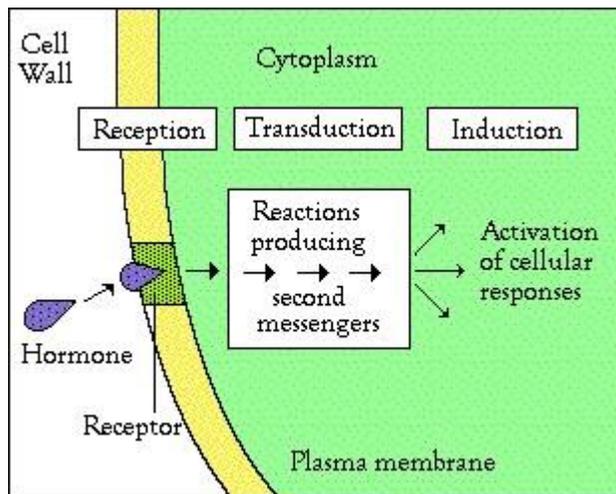
Regolazione della glicogenolisi.

Esistono due isoenzimi della *glicogeno fosforilasi* (l'enzima responsabile della glicogenolisi) espressi nel fegato e nel muscolo. La loro regolazione è diversa in accordo con le differenti funzioni del glicogeno epatico e muscolare.

Nel muscolo

Fosforilasi a (attiva-fosforilata) \leftrightarrow Fosforilasi b (inattiva-defosforilata)

Concentrazione di **AMP** (attivatore allosterico), **adrenalina**, concentrazione di **calcio citosolico**



cAMP

Attivatori allosterici

Fosforilasi chinasi

Fosforilazione della glicogeno fosforilasi b che viene attivata prendendo la conformazione di fosforilasi a

Nel fegato

Fosforilasi a \leftrightarrow Fosforilasi b

Concentrazione di **glucosio intracellulare** (inibitore allosterico, si lega alla fosforilasi nella conformazione a)

Adrenalina e glucagone



cAMP



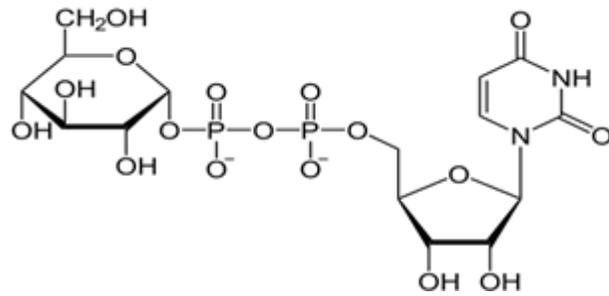
Fosforilasi chinasi

Fosforilazione della glicogeno fosforilasi b che viene attivata a fosforilasi a

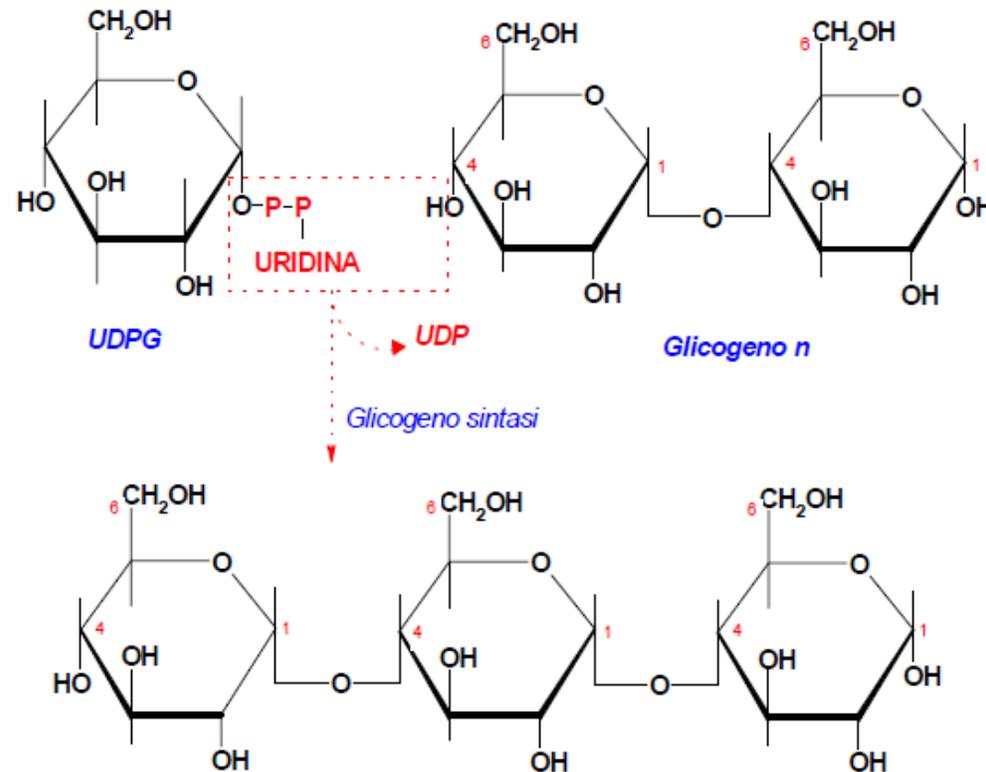
Regolazione della glicogenolisi

	Muscolo	Fegato
Regolazione da metaboliti	AMP (+)	Glucosio (-)
Regolazione ormonale	Adrenalina (+) Insulina (-)	Adrenalina (+) Glucagone (+) Insulina (-)
Regolazione dai livelli di calcio citosolico	(+) $\uparrow(\text{Ca}^{++})_i \rightarrow$ fosforilasi chinasi \rightarrow glicogeno fosforilasi	

GLICOGENOSINTESI



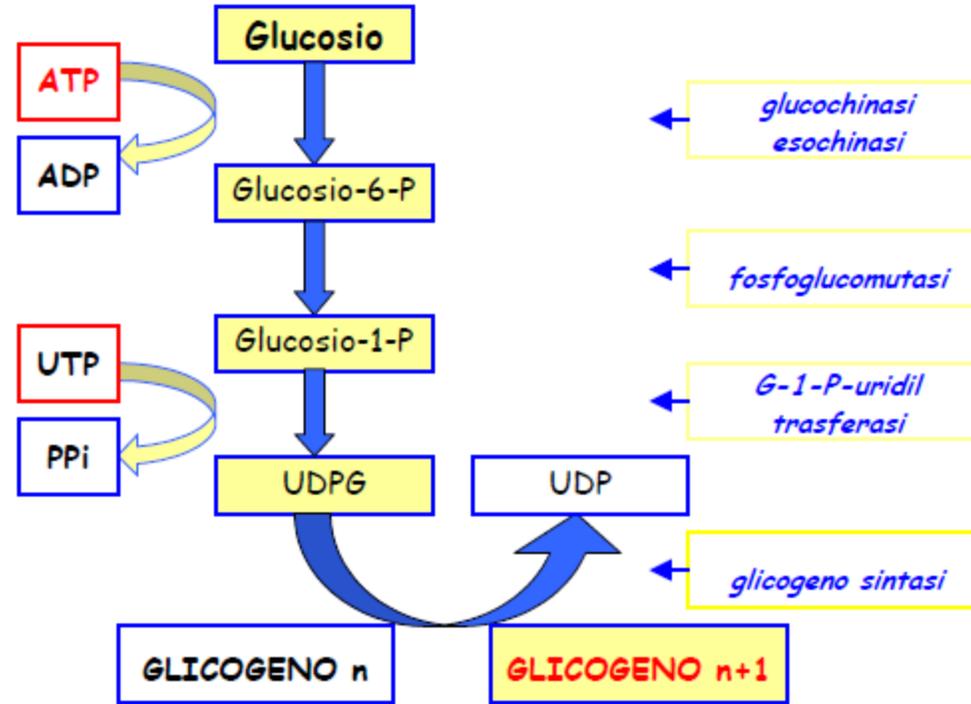
UDP-glucosio



La sintesi del glicogeno fin qui descritta, non è un processo *ex-novo*, ma un'apposizione di molecole di glucosio su preesistenti molecole di glicogeno. Difatti la sintesi *ex-novo* di glicogeno avviene a partire da glicoproteine, dette *iniziatrici o primer* (le glicogenine).

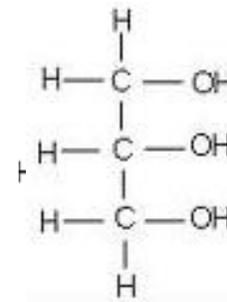
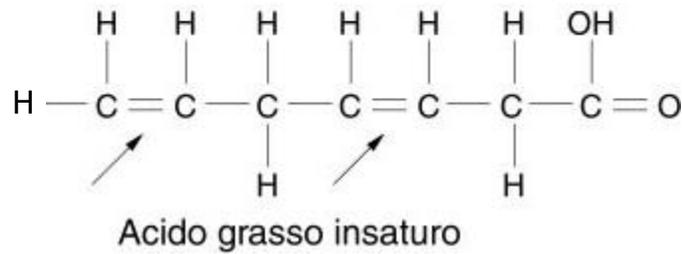
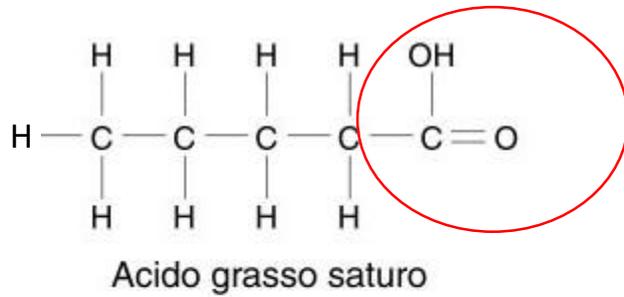
GLICOGENOSINTESI

La glicogenosintesi è la via catabolica che provvede alla sintesi del glicogeno; tale via anabolica richiede consumo di energia, difatti per ogni molecola di glucosio che viene aggiunta al glicogeno verranno utilizzate 2 molecole di ATP.

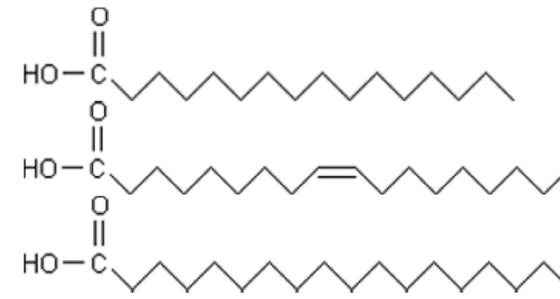


Il metabolismo dei lipidi

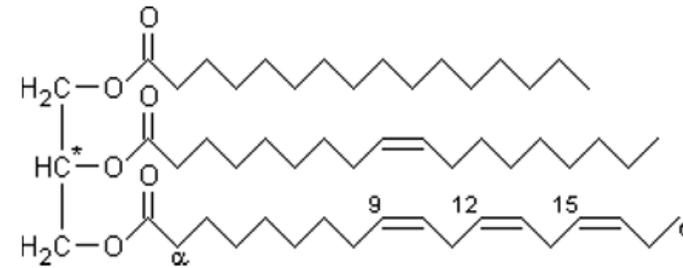
Acidi grassi, trigliceridi, e colesterolo



Glicerolo



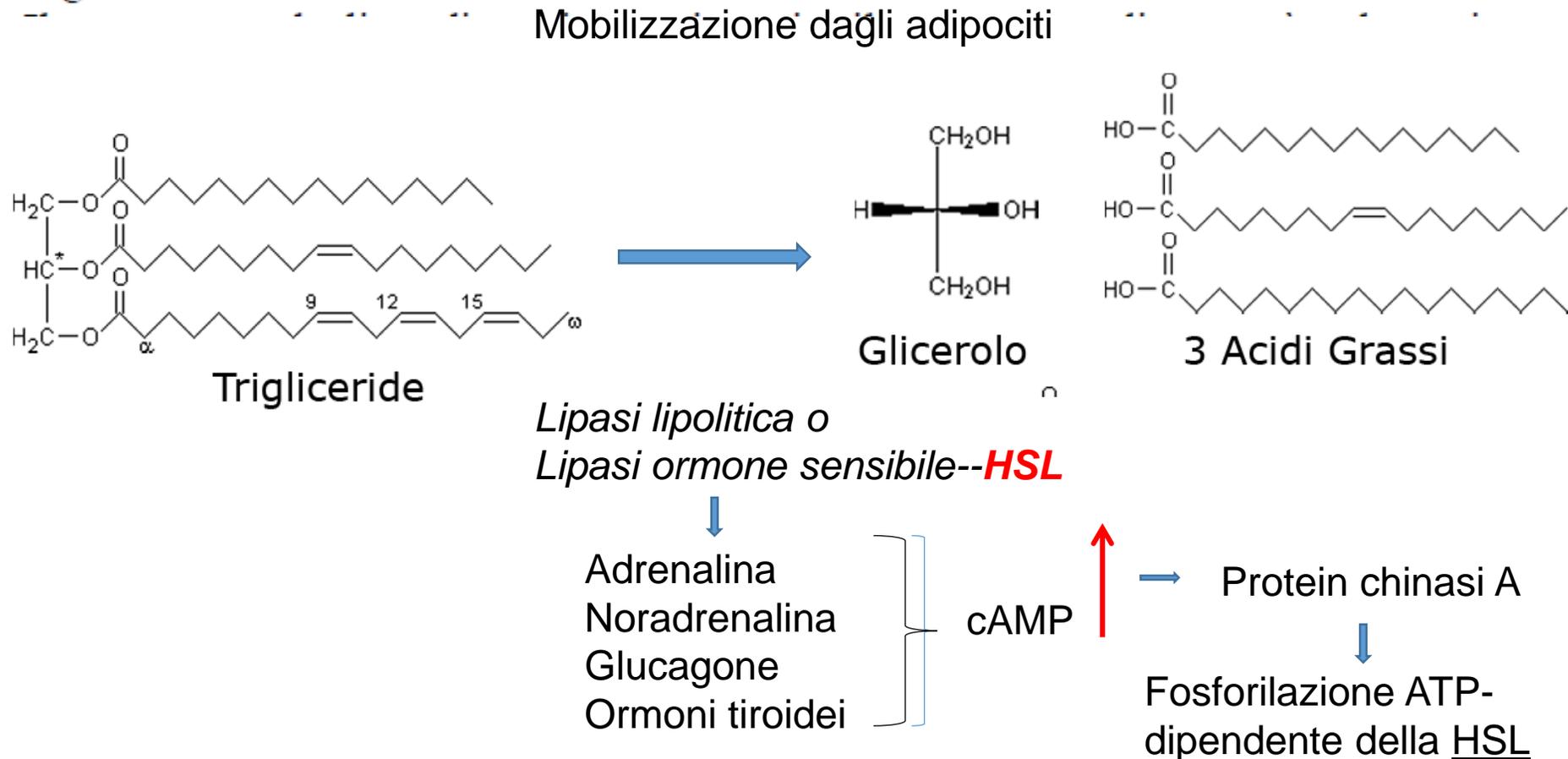
3 Acidi Grassi



Trigliceride

Catabolismo dei trigliceridi nel tessuto adiposo: la lipolisi

I trigliceridi accumulati all'interno degli adipociti vengono costantemente mobilizzati e ridepositati grazie al processo di idrolisi (*lipolisi*) e di sintesi (*lipogenesi*). L'adipocita, la cellula costituente il tessuto adiposo, contiene tutti gli organelli presenti nelle cellule eucariotiche ma il 95-99% del volume citoplasmatico è occupato dai trigliceridi.

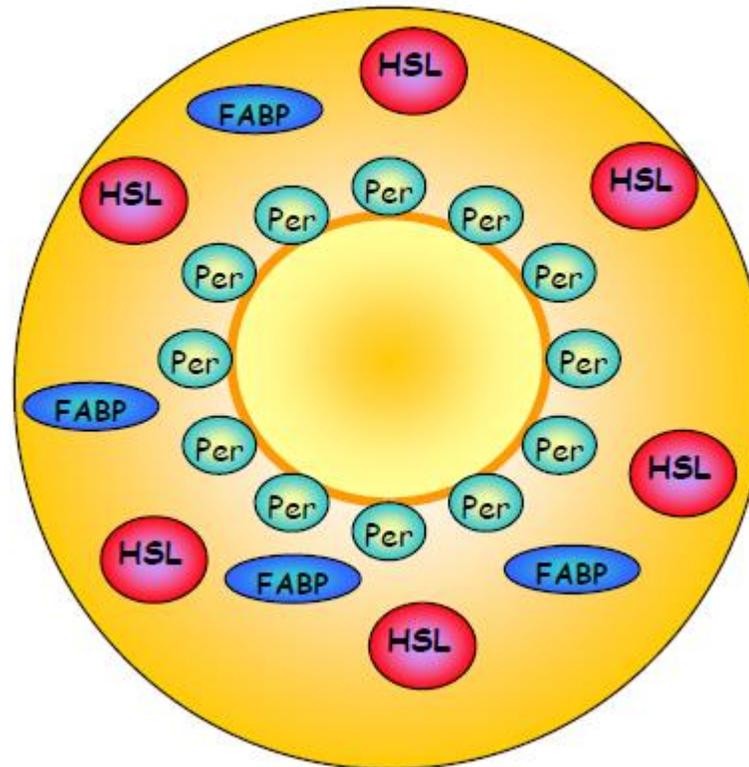


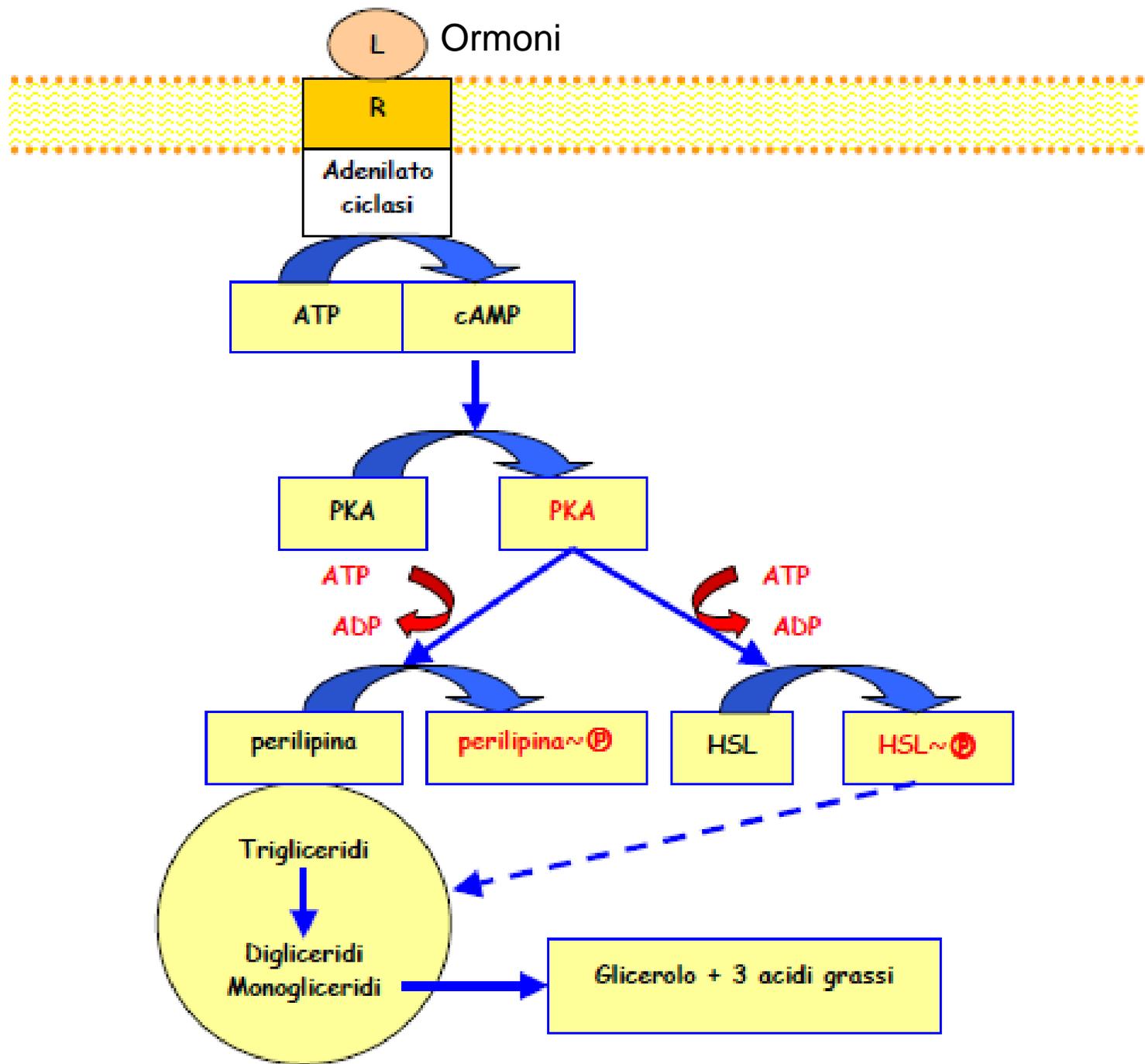
INSULINA- EFFETTO INIBITORIO = attiva una fosfatasi che defosforila HSL e lo inattiva

Gli acidi grassi rilasciati dalla LIPOLISI, lasciano adipocita e raggiungono i vari tessuti legati all'ALBUMINA

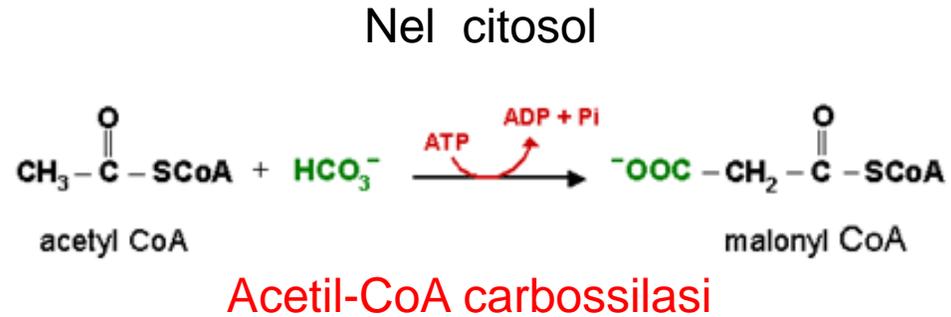
PERILIPINA: regola l'accesso della HSL ai lipidi

Condizioni basali



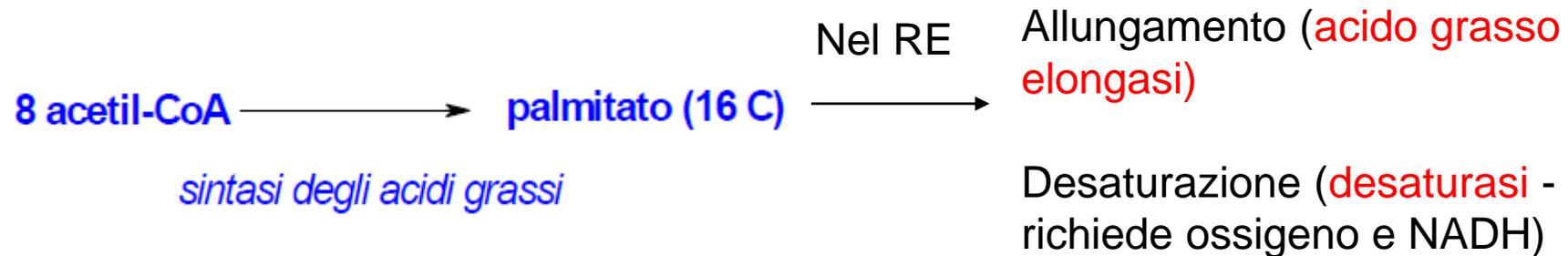


LIPOGENESI (nel citosol) - consente immagazzinare energia chimica quando livelli energetici alti

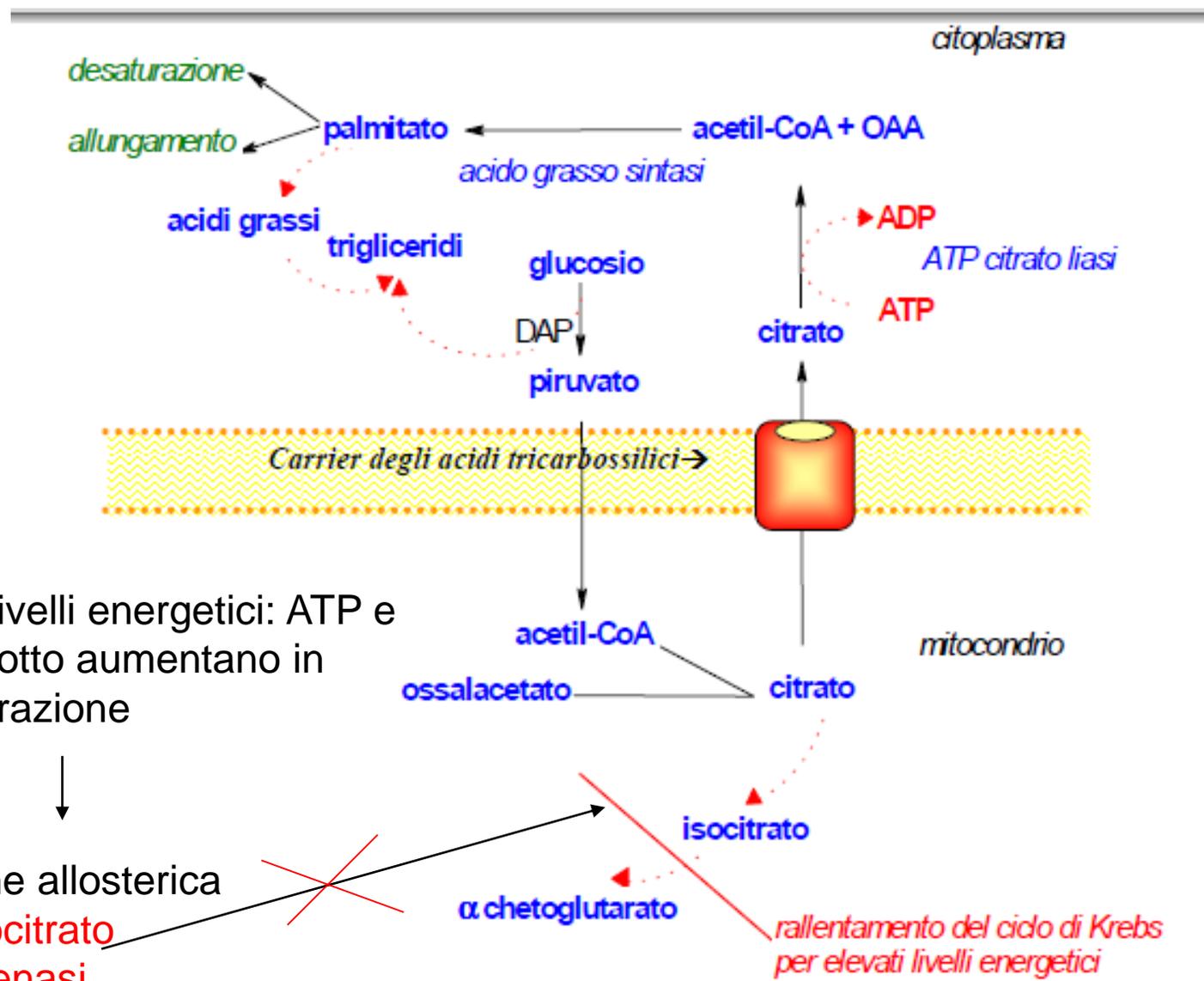


Substrato per la **sintasi degli acidi grassi** che può iniziare l'allungamento della catena

Nella sintesi di acidi grassi a numero dispari di atomi di c il substrato iniziale è il propionil-CoA



La sintesi di una molecola di palmitato richiede complessivamente 7 ATP e 14 NADH convertiti in ADP e NADP+



Elevati livelli energetici: ATP e NAD ridotto aumentano in concentrazione

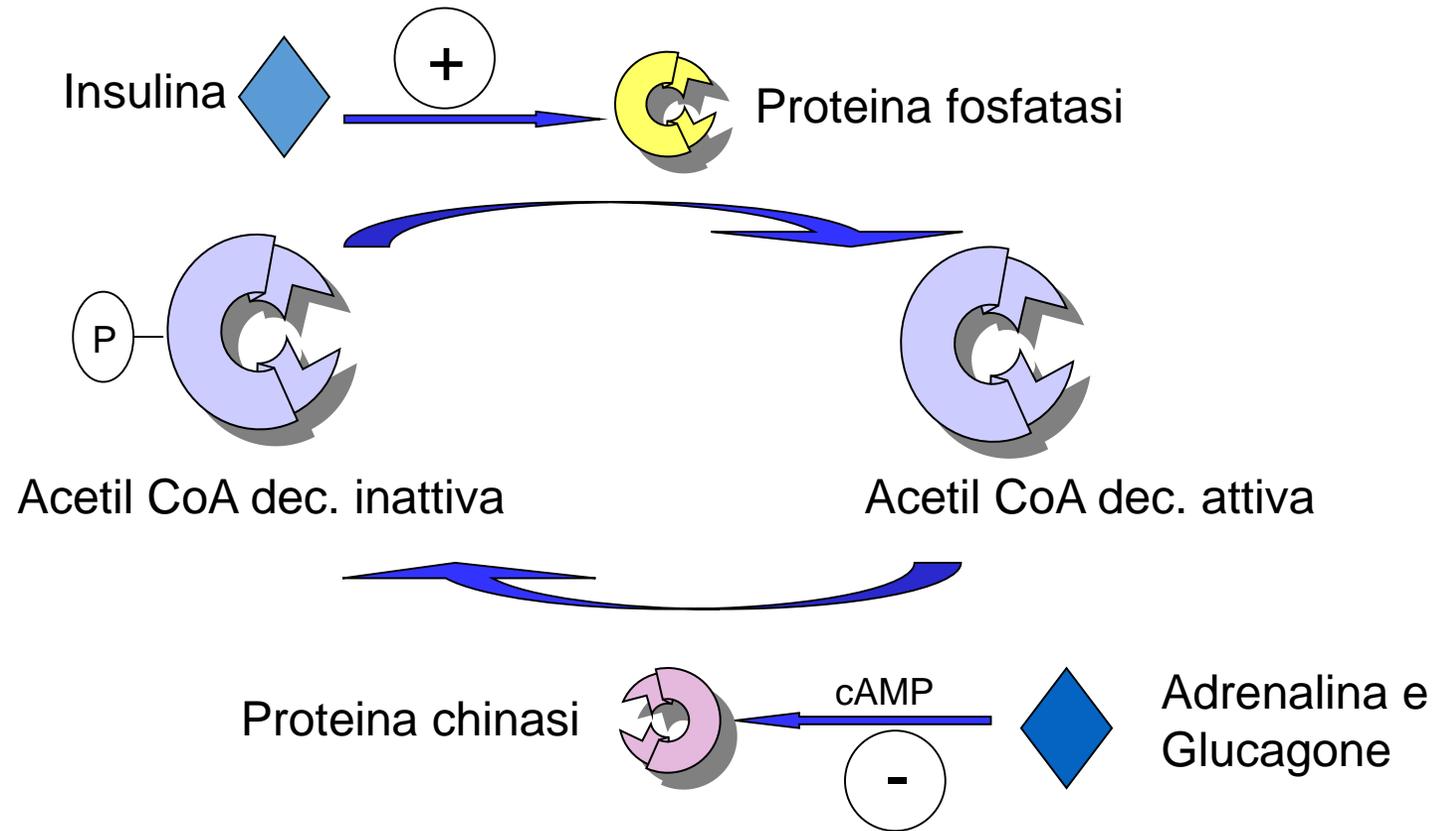
Inibizione allosterica della **isocitrato deidrogenasi**

rallentamento del ciclo di Krebs per elevati livelli energetici

L'Acetil CoA carbossilasi è l'enzima chiave a livello del quale avviene la regolazione della lipogenesi

	+	-
A breve termine { Metaboliti	Citrato (attivatore allosterico)	Palmitoil-CoA (inibitore allosterico)
Ormonale	Insulina	Glucagone Adrenalina
A lungo termine Genetica	Dieta	Dieta

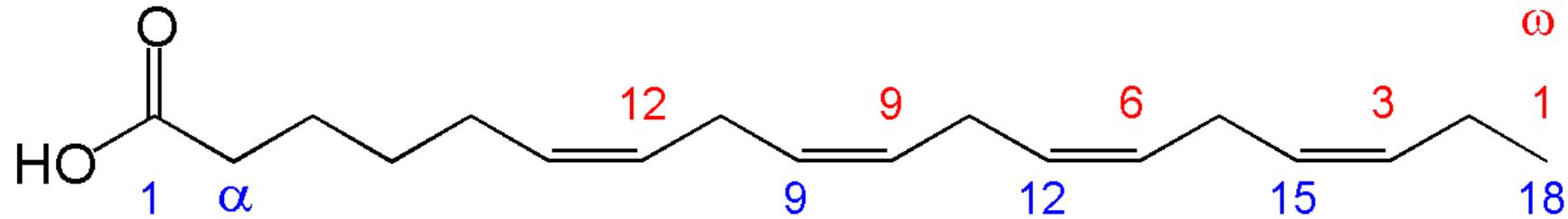
Regolazione dell'attività dell'acetil CoA carbossilasi da insulina, glucagone e adrenalina



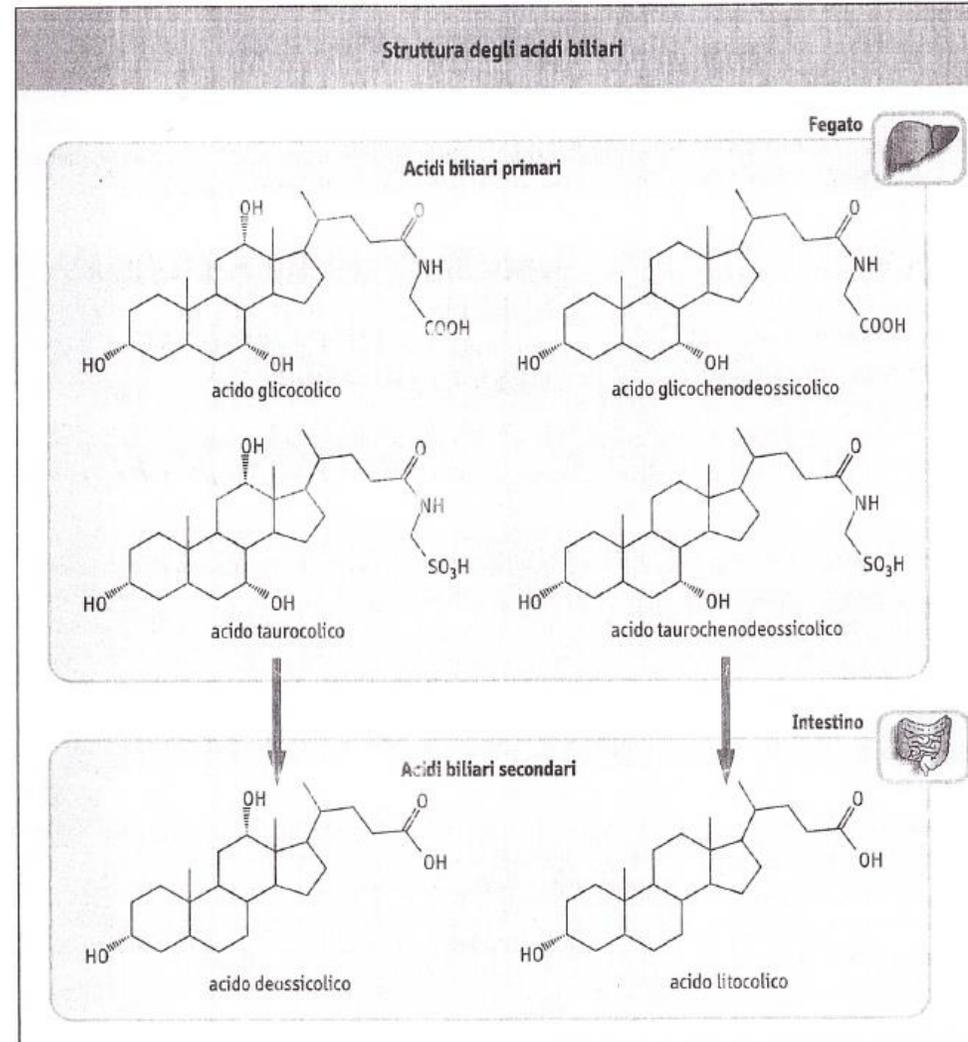
ACIDI GRASSI ESSENZIALI

I principali acidi grassi essenziali sono: l'acido linoleico, l'acido linolenico e l'acido arachidonico.

Questi acidi grassi polinsaturi non possono essere sintetizzati nel nostro organismo poiché l'enzima desaturasi non riesce ad inserire un doppio legame in posizioni vicine all'estremità omega (posizione 3 e 6); da ciò deriva la necessità di ingerire gli omega 3 e 6 con l'alimentazione.

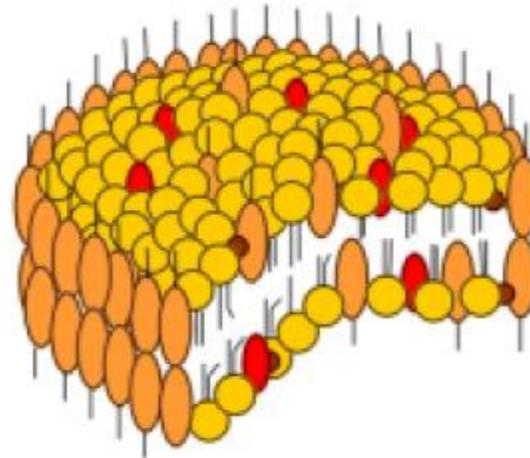


Per la digestione e l'assorbimento del colesterolo e dei trigliceridi è essenziale l'azione dei **sali biliari: prodotti dal fegato a partire dal colesterolo**



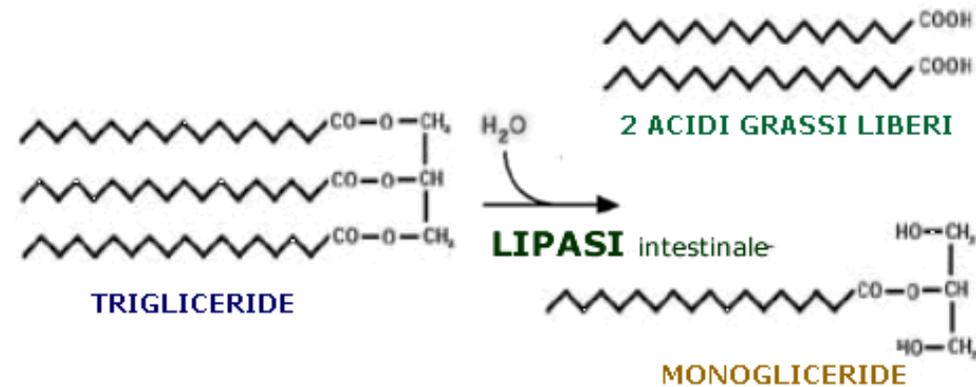
Si chiama *tensione superficiale* quella forza che agisce sulla superficie libera di un liquido e tende a ridurne la dimensione. La tensione superficiale di un liquido esprime quindi l'energia richiesta per far aumentare la sua superficie. Nel caso di due liquidi immiscibili (ad es. acqua ed olio) posti nello stesso recipiente si realizzerà una tensione interfacciale tra i due liquidi: essi si dispongono nel recipiente uno al di sopra dell'altro in base alla loro densità. Se mescoliamo rapidamente il sistema il liquido con maggior tensione superficiale si disperde nell'altro sotto forma di goccioline (la sfera è quel solido che a parità di volume ha la minor superficie). Le goccioline tenderanno a riunirsi (poiché due goccioline hanno una superficie maggiore di una unica goccia avente come volume la somma delle due goccioline e la tensione superficiale tende a ridurre la superficie interfacciale) finché i due liquidi saranno di nuovo separati in due fasi distinte. Per ottenere una emulsione stabile (*emulsione*: dispersione di un liquido in gocce minutissime in un altro nel quale non è miscibile) è necessario aggiungere alla sospensione qualcosa che diminuisca la tensione superficiale. Si chiamano *emulsionanti o tensioattivi* quelle sostanze chimiche che provocano una diminuzione della tensione superficiale.

Micelle miste in cui trovano posto i trigliceridi e nel cuore della micella, isolati dall'ambiente acquoso i lipidi altamente idrofobici come il colesterolo; i grassi vengono emulsionati



Nelle micelle i grassi sono attaccabili dagli enzimi digerenti

Lipasi pancreatiche: agiscono su trigliceridi liberando acidi grassi e monogliceridi



Colesterol esterasi pancreatici: scinde gli esteri del colesterolo in acidi grassi e colesterolo libero



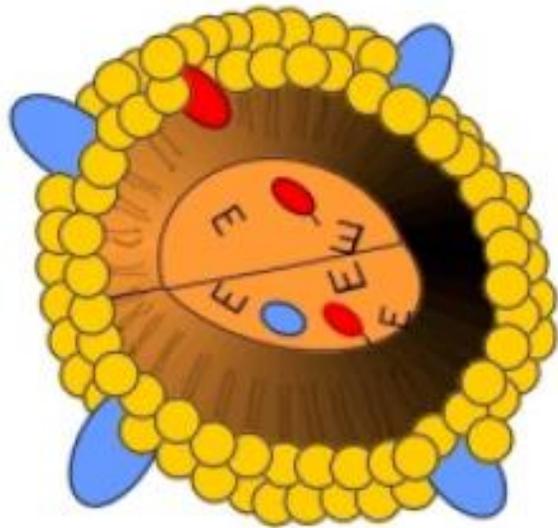
Assorbimento : gli acidi grassi legati ad una proteina (*fatty acid binding protein, FABP*)



All'interno della cellula intestinale nuovamente trasformati in trigliceridi

Trigliceridi a lunga catena (> 10 C) e fosfolipidi neosintetizzati, insieme al colesterolo libero e esterificato formano nella cellula intestinale degli aggregati micellari nelle quali i fosfolipidi e il colesterolo libero, insieme a proteine idrofiliche sintetizzate a livello delle stesse cellule intestinali, formano un involucro esterno che racchiude i componenti fortemente idrofobici (trigliceridi e colesterolo esterificato) al suo interno, formando i *chilomicroni*.

Struttura dei chilomicroni



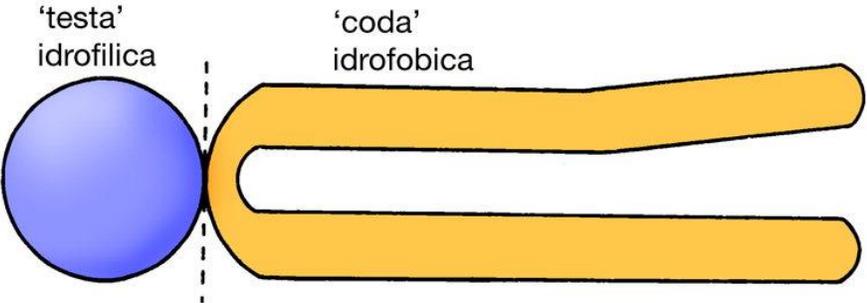
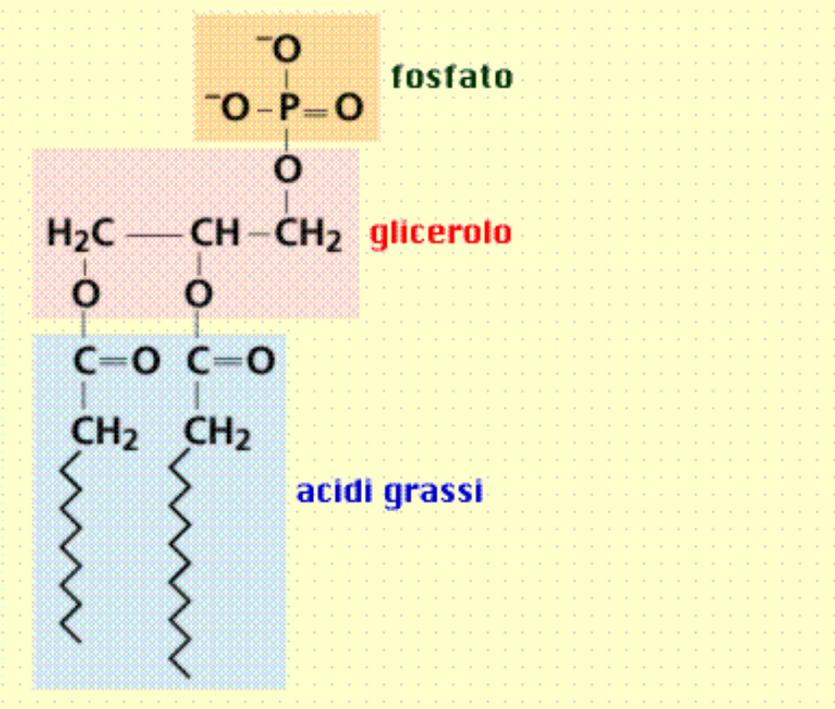
Linfa



Vena succlavia

- E trigliceridi
- proteine
- fosfolipidi
- colesterolo libero
- colesterolo esterificato

Fosfolipide



I trigliceridi a media catena (8-10 C) vengono assorbiti dalle cellule intestinali e quindi idrolizzati. Gli acidi grassi che si formano non vengono esterificati in nuovi trigliceridi ma vengono riversati direttamente nei vasi sanguigni e trasportati legati all'albumina direttamente al fegato.

LIPOPROTEINE PLASMATICHE

Oltre che come chilomicromi, i grassi nel sangue trasportati anche sotto forma di **lipoproteine plasmatiche**: differiscono per la composizione in proteine e per la composizione in grassi

Le proteine idrofile che rientrano nella costituzione delle lipoproteine plasmatiche sono chiamate *apoproteine, apolipoproteine* o semplicemente *apo*.

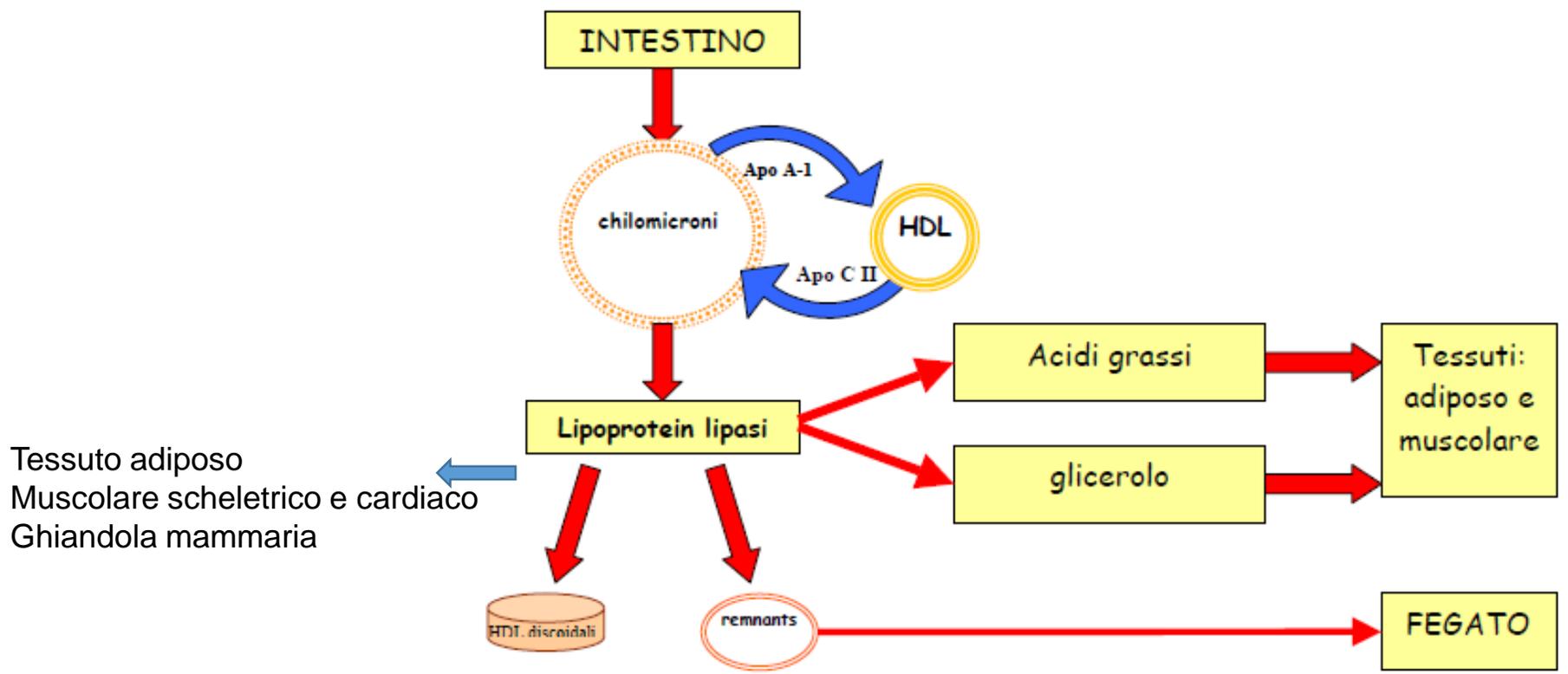
Le apoproteine sono riconosciuti da recettori presenti sulla membrana delle cellule, legano in maniera non covalente i grassi, permettendo il trasferimento dei grassi all'interno delle cellule ed attivano alcuni enzimi coinvolti nel loro metabolismo

I lipidi sono legati alla apoproteine mediante legami non covalenti: ciò consente lo scambio dei costituenti lipidici e proteici sia tra le stesse lipoproteine sia tra lipoproteine e membrane cellulari.

- Le *Very Low Density Lipoproteins* (**VLDL**), lipoproteine a bassissima densità;
- Le *Intermediate Density Lipoproteins* (**IDL**), lipoproteine a densità intermedia;
- Le *Low Density Lipoproteins* (**LDL**), lipoproteine a bassa densità
- Le *High Density Lipoproteins* (**HDL**), lipoproteine ad elevata densità

Composizione delle lipoproteine plasmatiche.

Lipoproteina	densità g/ml	trigliceridi %	fosfolipidi %	colesterolo libero %	colesterolo esterificato %	Proteine %
Chilomicroni	0,90 -0,95	83-88	4-7	1-3	3-5	1-2
VLDL (pre β)	0,95 -1,006	50-60	18-20	10-12	4-6	8-15
IDL	1,006-1,019	18-20	24-25	8-12	25-28	20-22
LDL (β)	1,019-1,063	9-11	22-24	8-13	34-36	20-22
HDL (α)						
HDL ₁	1,019-1,063	1-2	35-36	7-8	22-23	32
HDL ₂	1,063-1,125	10-11	28-29	6-7	20-21	33
HDL ₃	1,125-1,210	5-6	20-21	2-3	12-13	57



VLDL

Circa il 90% sintetizzati nel **fegato**, trasportano i trigliceridi sintetizzati a partire dagli zuccheri, il rimanente 10% sintetizzati nelle **cellule intestinali**

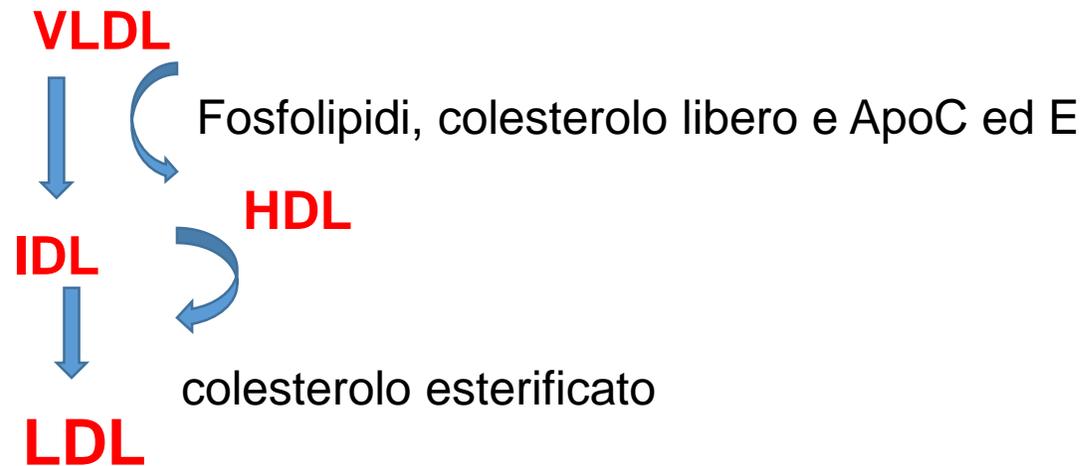


Trigliceridi da lipogenesi (liposintesi)

via metabolica della cellula che, a partire da molecole di **acetil-CoA** genera **acidi grassi** (fegato, tessuto adiposo e cellule intestinali)

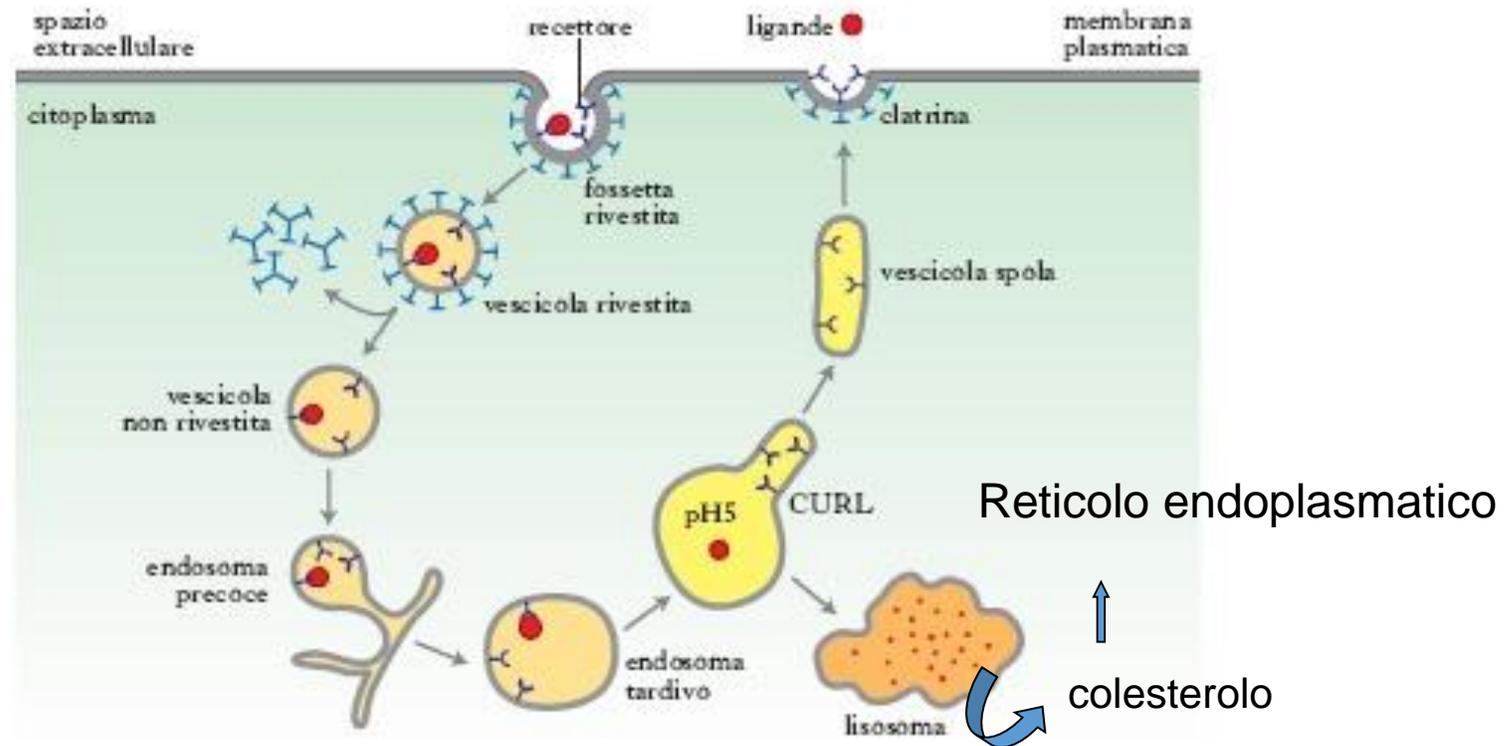
Raggiunto il circolo sanguigno le VLDL acquisiscono l'Apo C-II dalle HDL e così come avviene per i chilomicroni, anche le VLDL hanno in tal modo la possibilità di attivare le lipoprotein lipasi. Le VLDL interagiscono in prevalenza con le lipoprotein lipasi del tessuto adiposo che quindi assume gli acidi grassi provenienti dall'idrolisi dei trigliceridi in esse contenuti.

In condizioni di elevato apporto energetico i lipidi provenienti dalla lipogenesi (conversione zuccheri-grassi) vengono trasferiti dal fegato prevalentemente al tessuto adiposo dove vengono immagazzinati negli adipociti.



**adibite al trasporto colesterolo esterificato ai tessuti
(corteccia surrenale
e tessuti che producono ormoni steroidei)**

Internalizzazione colesterolo- endocitosi mediata da recettore della LDL (ApoB-110)



Il colesterolo internalizzato esercita 3 effetti regolatori

1. Inibisce sintesi endogene del colesterolo inibendo la HMG-CoA riduttasi, sopprimendo la trascrizione del gene, accelera la degradazione della proteina
2. Attiva l'enzima ACAT, intracellulare, sintetizza esteri del colesterolo
3. Abbassa la sintesi del recettore a livello trascrizionale

HDL (in forma nascente dal fegato e formate da fosfolipidi e colesterolo libero)



Apo A1



LCAT (LECITINA COLESTEROLO ACIL TRANSFERASI)

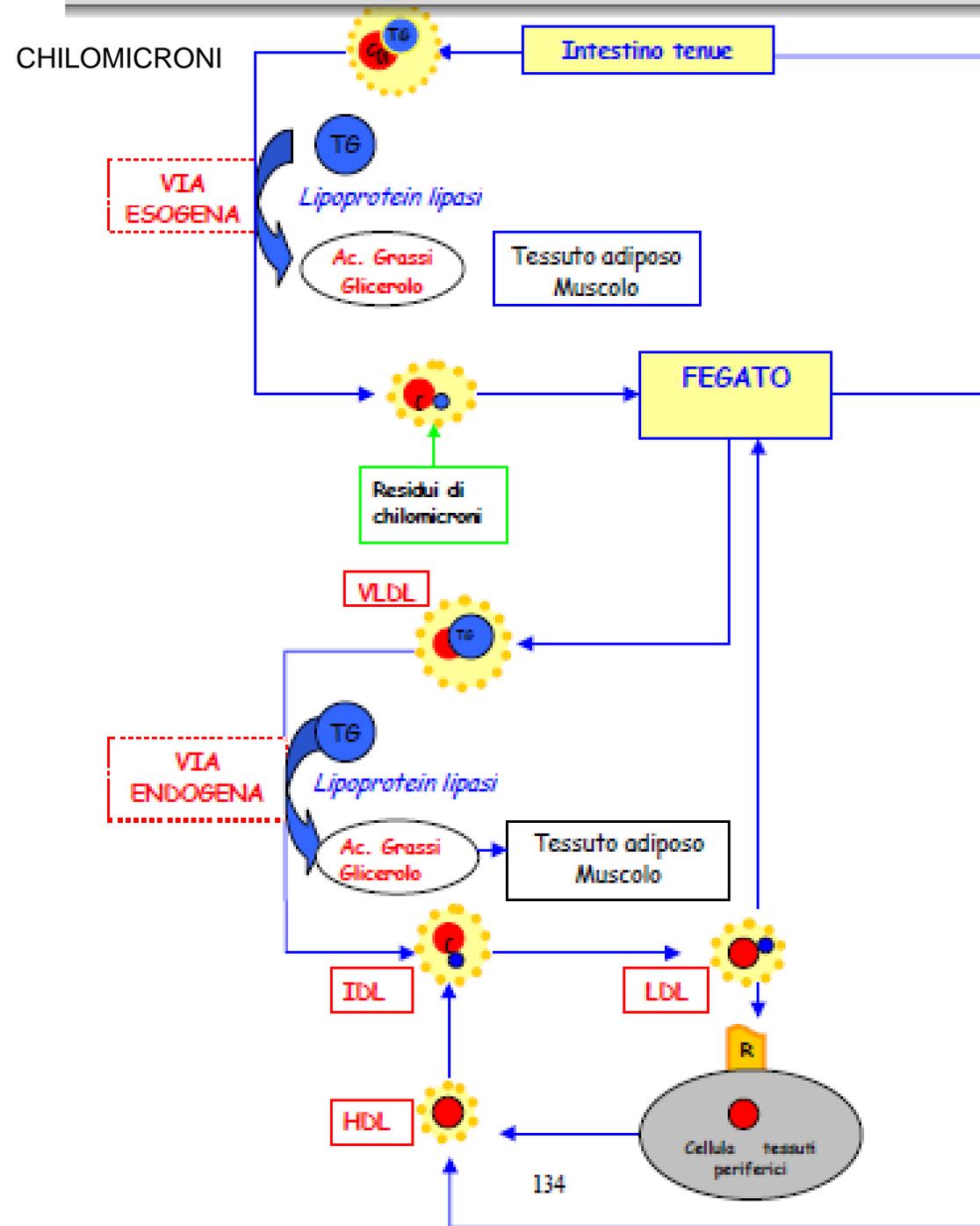


Da **colesterolo** libero a **esterificato**

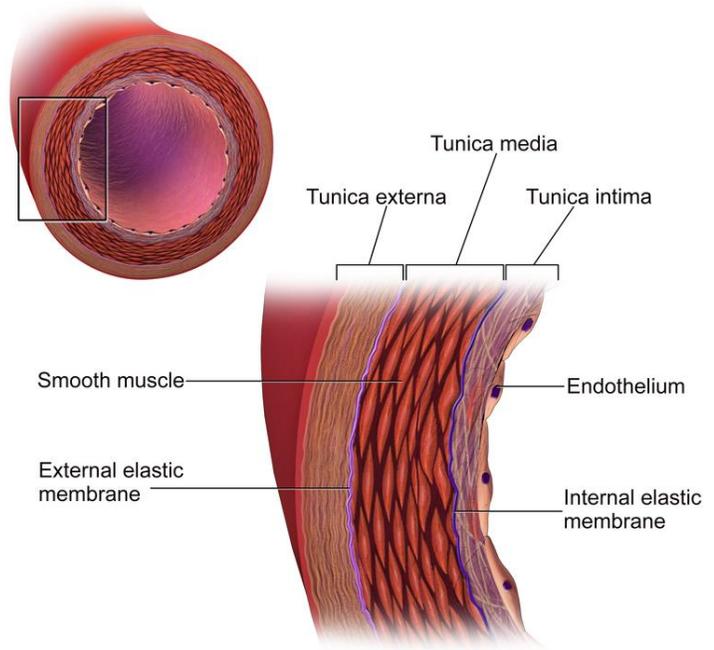
VLDL e LDL



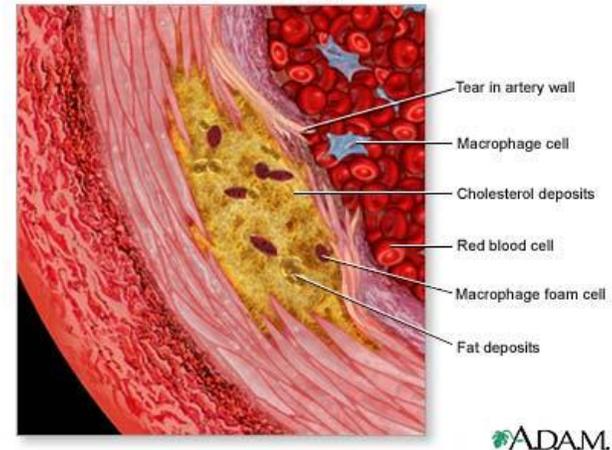
fegato



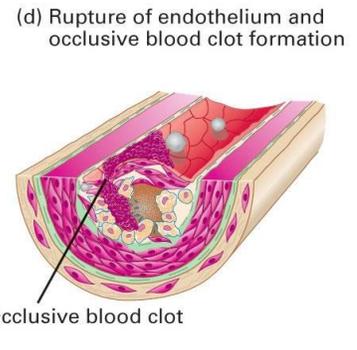
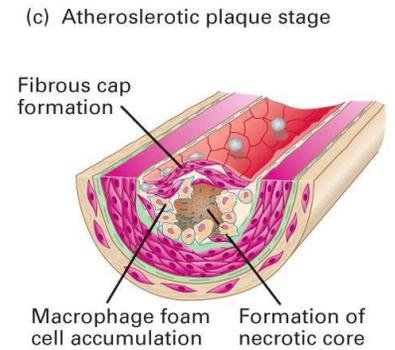
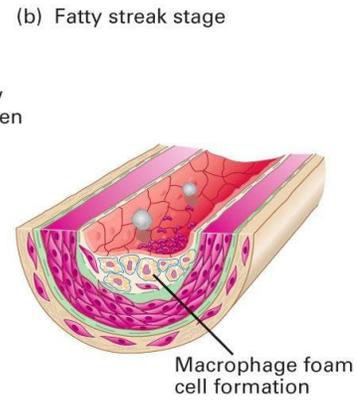
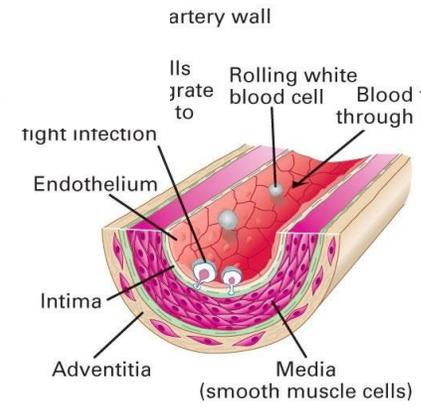
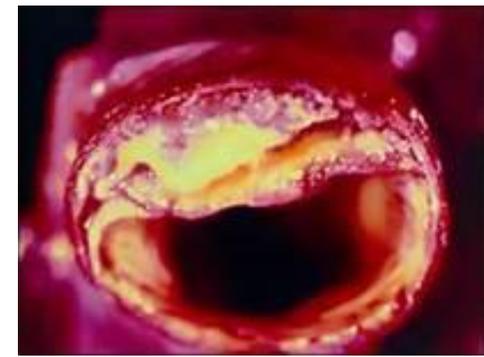
The Structure of an Artery Wall



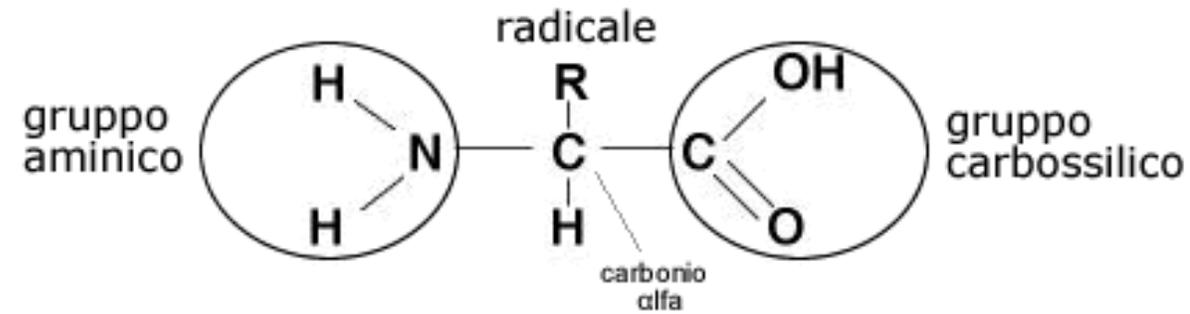
Cut-section of artery



ADAM.



Metabolismo degli amminoacidi



AMMINOACIDI ESSENZIALI:

devono necessariamente essere introdotti preformati con la dieta

valina

leucina

isoleucina

metionina

fenilalanina

triptofano

istidina

lisina

treonina

Valore nutritivo delle proteine

LE **PROTEASI** SONO INTRACELLULARI :

Libere nel citosol - Calpaine (calcio dipendenti)
Proteosoma (ATP-dipendente)

Nei lisosomi - Catepsine

SEGNALI CHIMICI PER LA DEGRADAZIONE DELLE PROTEINE

Ubiquitinazione: alla proteina da degradare viene legata l'UBIQUITINA
proteina di 76 a.a. in tutte le cellule

L'ubiquitina riconosciuta dal proteosoma e la proteina "marcata"
viene degradata

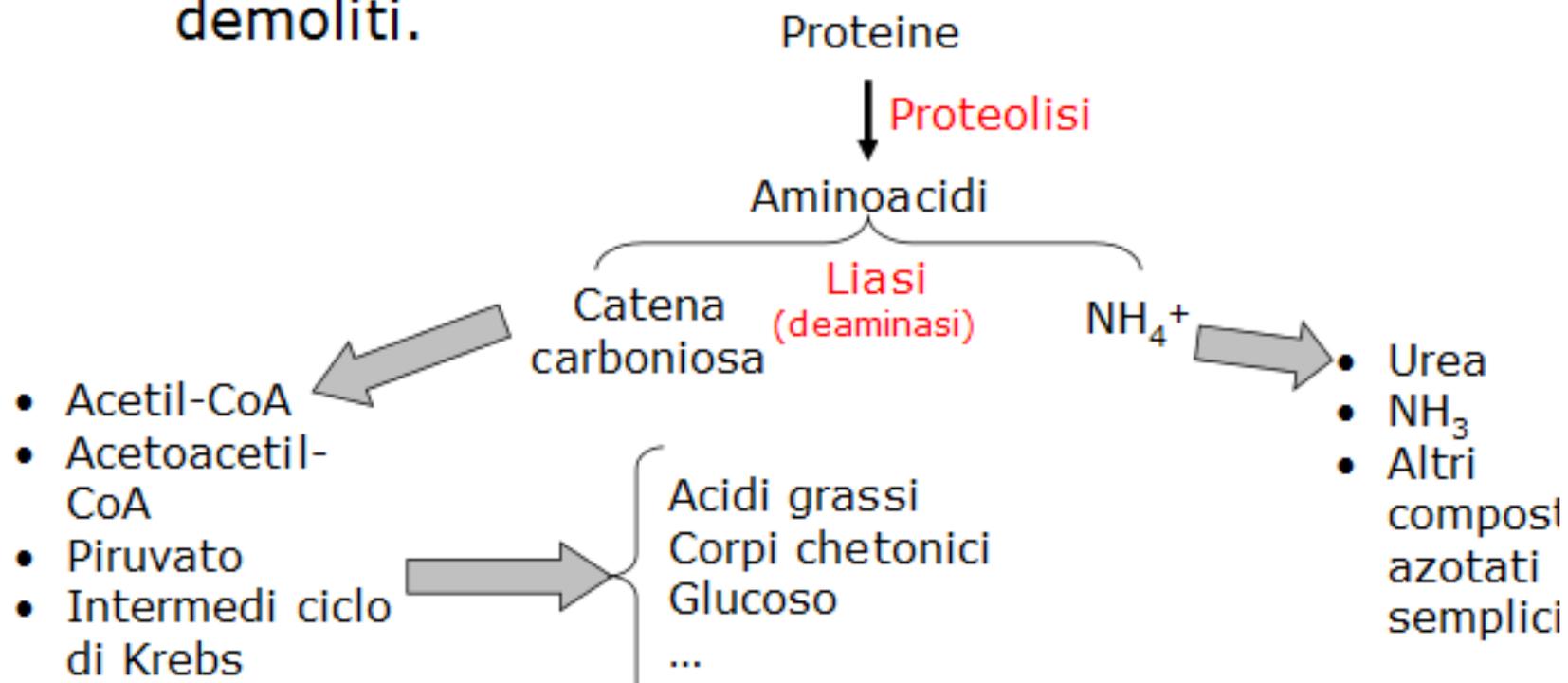
Ossidazione dei residui amminoacidici: in presenza di Ferro e radicali liberi alcuni
a.a. ossidati. L'accumulo di proteine danneggiate ed ossidate per superamento
della capacità di degradazione e risintesi è un fattore che porta all'invecchiamento
cellulare.

Sequenze PEST: caratterizzano proteine a vita breve con regioni ricche di prolina,
glutammato, serina e treonina. E' un sistema di marcatura di riconoscimento di sistemi
di proteasi (spesso coinvolta anche l'ubiquitina)

Residui all'N-terminale: Alcuni a.a. all'N terminale rendono più breve la vita media di
una proteina rispetto ad altri. Prove di mutagenesi a conferma

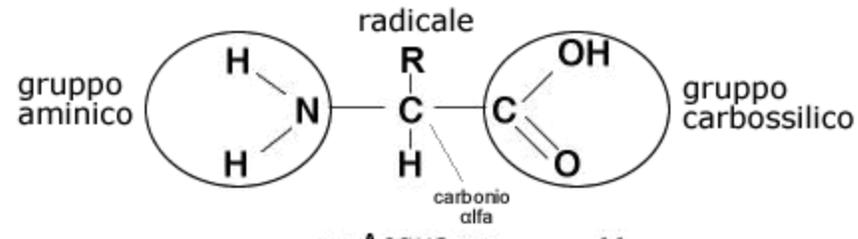
Degradazione degli aminoacidi

- A differenza degli acidi e grassi e dei glucidi gli aminoacidi in eccesso non possono né essere immagazzinati in macromolecole di deposito né essere escreti come tali, vengono quindi demoliti.



Degradazione degli a.a. e metabolismo dei prodotti finali azotati

1° passaggio: rimozione dell' α -ammino gruppo

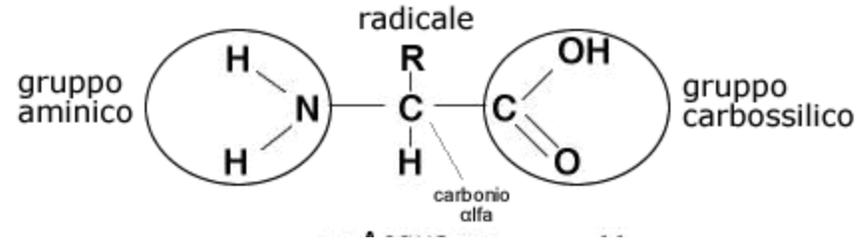


transaminazione



Degradazione degli a.a. e metabolismo dei prodotti finali azotati

1° passaggio: rimozione dell' α -ammino gruppo

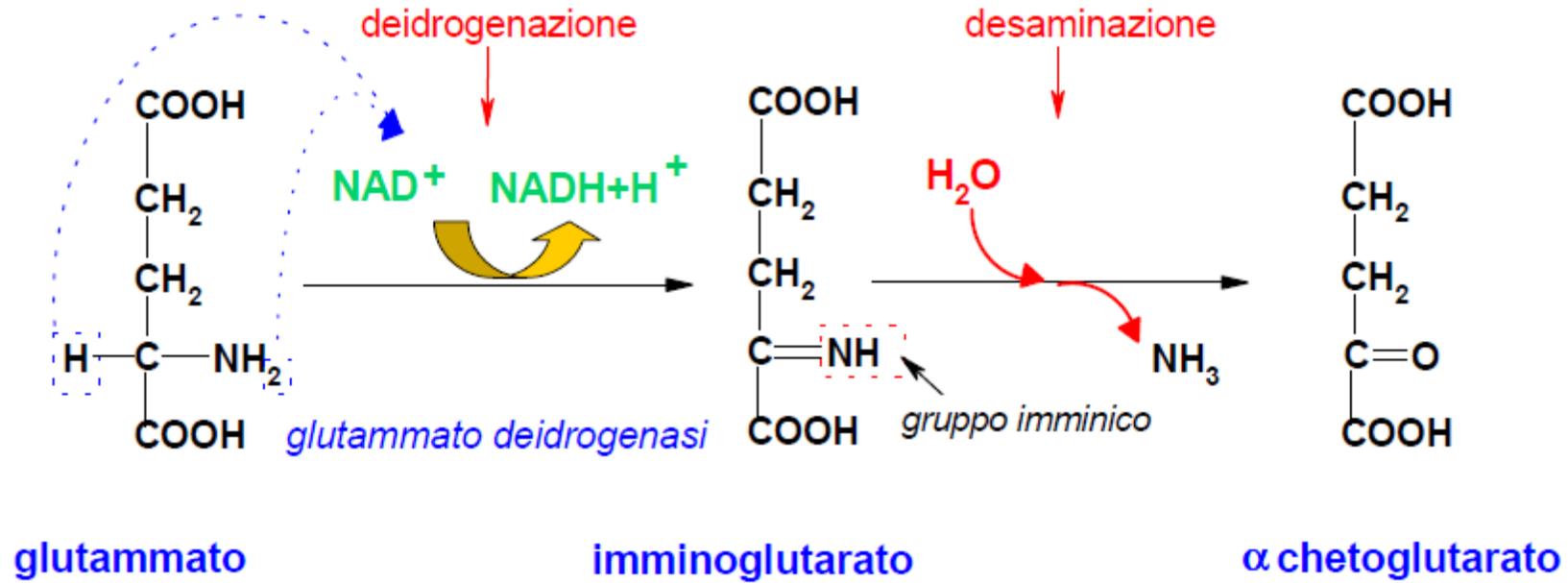


transaminazione

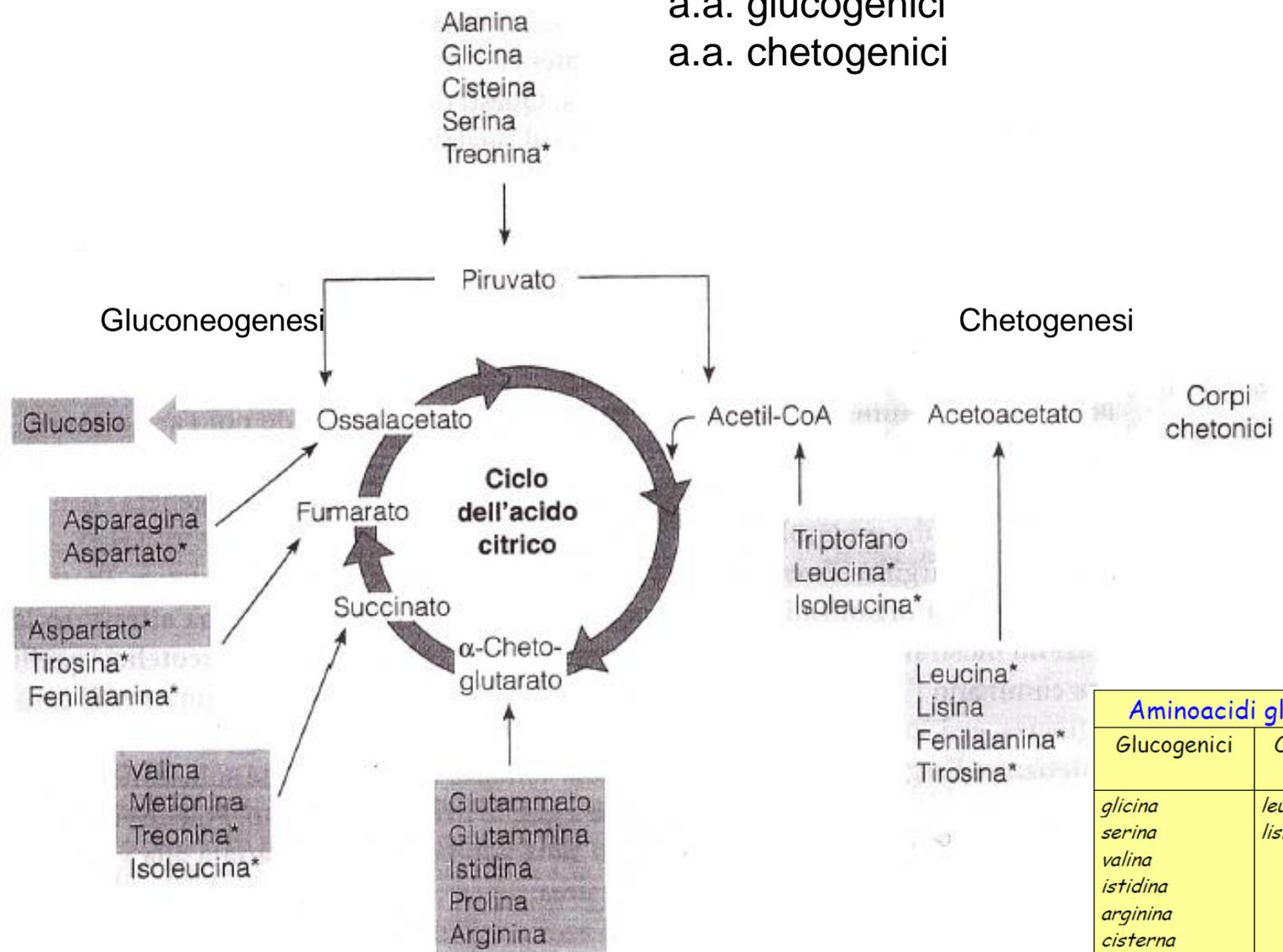


Ciclo di Krebs o gluconeogenesi

Degradazione degli a.a. e metabolismo dei prodotti finali azotati



a.a. glucogenici
a.a. chetogenici



Aminoacidi glucogenici e chetogenici

Glucogenici	Chetogenici	Glucogenici e chetogenici
<i>glicina</i>	<i>leucina</i>	<i>treonina</i>
<i>serina</i>	<i>lisina</i>	<i>isoleucina</i>
<i>valina</i>		<i>fenilalanina</i>
<i>istidina</i>		<i>tirosina</i>
<i>arginina</i>		<i>triptofano</i>
<i>cisterna</i>		
<i>prolina</i>		
<i>idrossiprolina</i>		
<i>alanina</i>		
<i>glutammato</i>		
<i>glutammina</i>		
<i>aspartato</i>		
<i>asparagina</i>		
<i>metionina</i>		

Escrezione dell' ammoniaca (detossificazione)

Pesci – ammoniaca

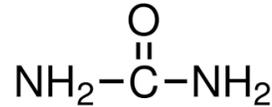
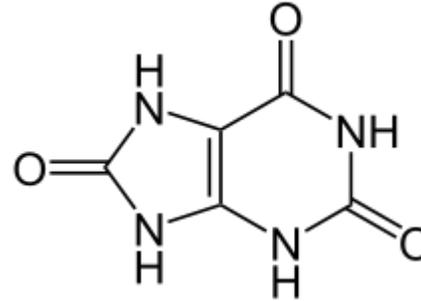
Uccelli, rettili terrestri e insetti – acido urico

Mammiferi - Urea

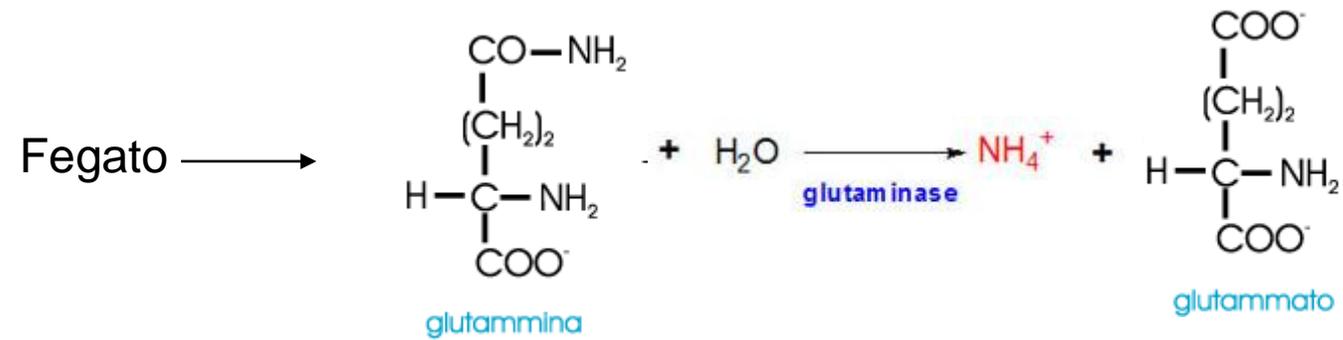
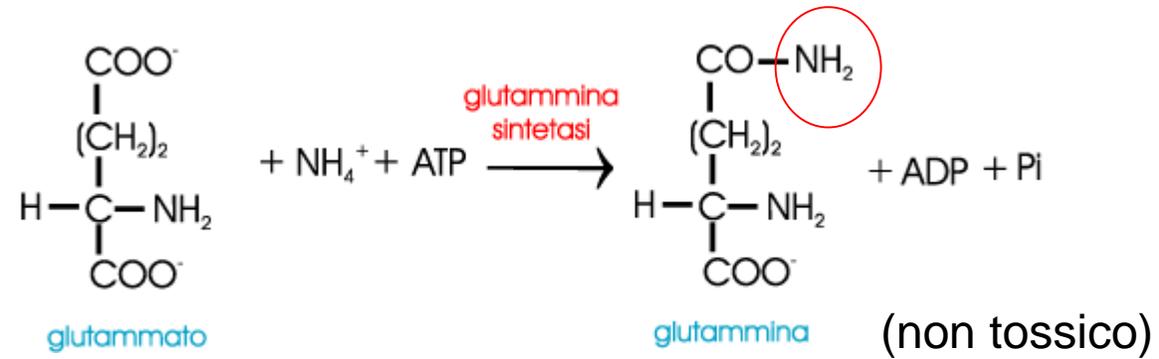


Sintetizzata nel fegato (ciclo dell'urea) e quindi ai reni dove filtrata ed escreta con l'urina

Ciclo dell'urea- richiede energia



Come l'ammoniaca raggiunge il fegato?

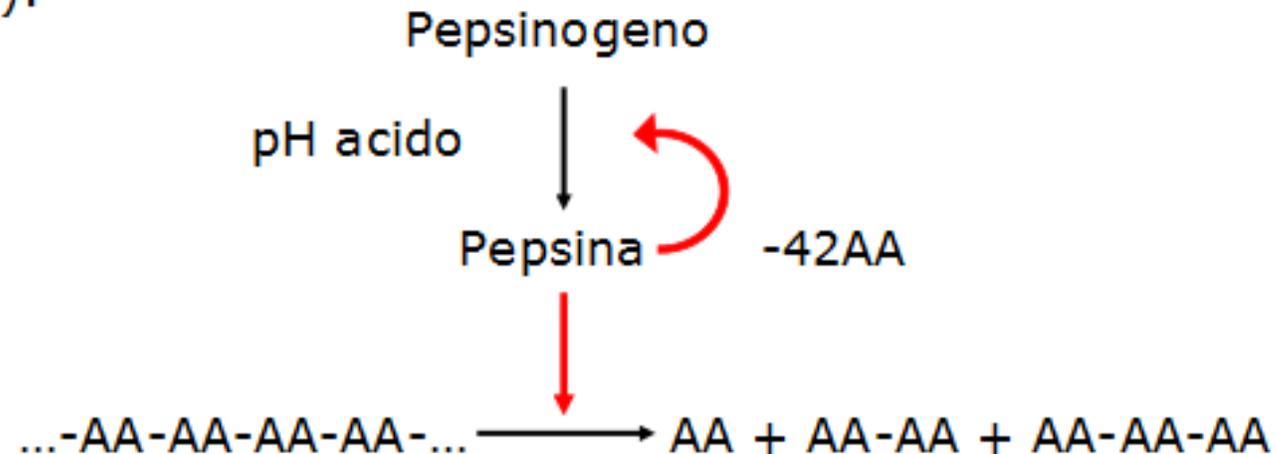


Digestione delle proteine

Durante il processo digestivo la maggior parte delle proteine è ridotta completamente nei singoli aminoacidi. La digestione di queste macromolecole inizia nello stomaco dove l'azione combinata di pepsinogeno ed acido cloridrico porta alla formazione di oligopeptidi (corte catene di aminoacidi formate da meno di dieci unità).

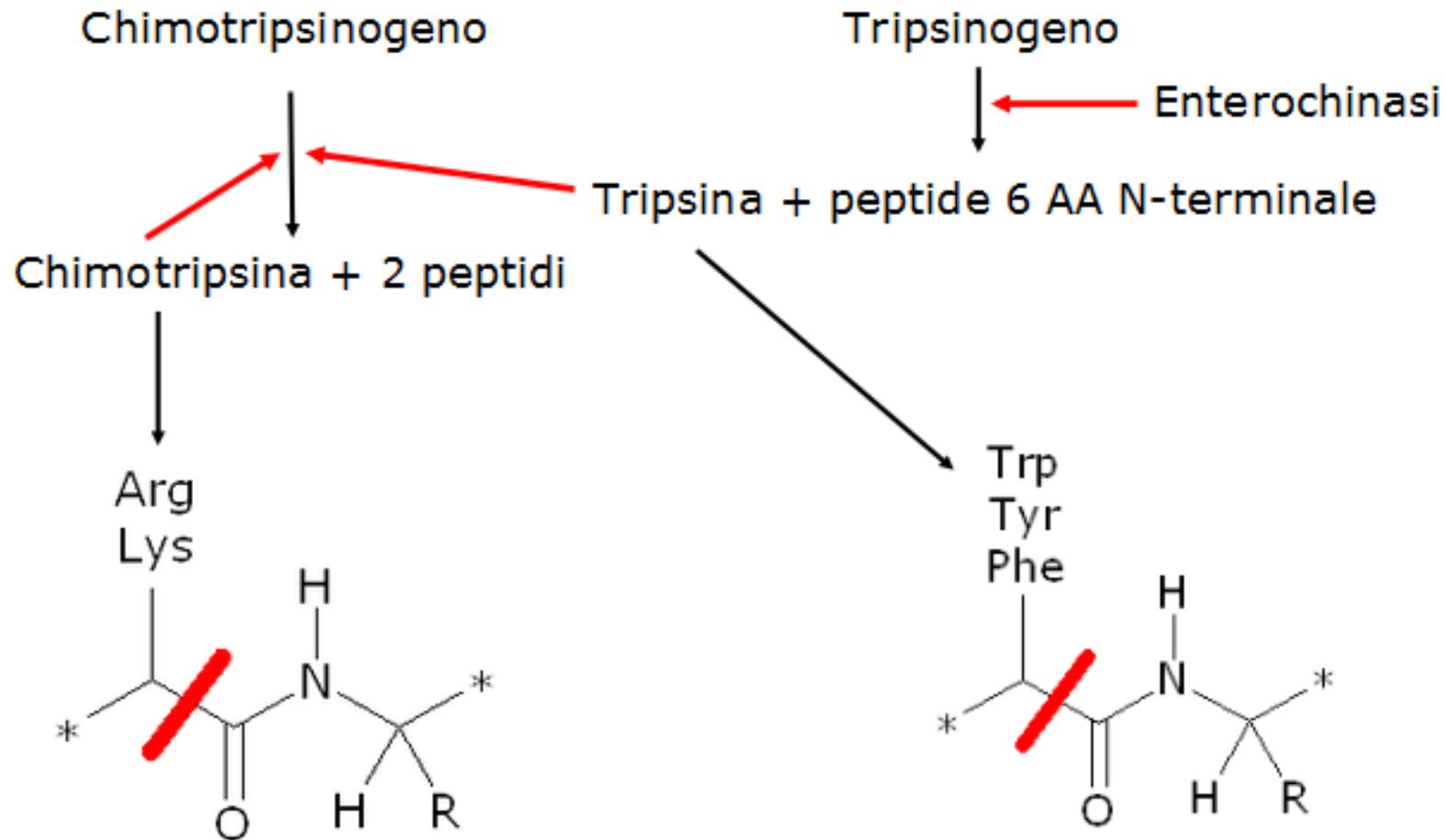
Pepsina

- Secreta dalle cellule della mucosa gastrica (che secernono anche HCl) come pepsinogeno inattivo (40 kD):



- Taglia con maggior frequenza legami tra aminoacidi aromatici, Met, Leu e produce peptidi e pochi aminoacidi liberi.

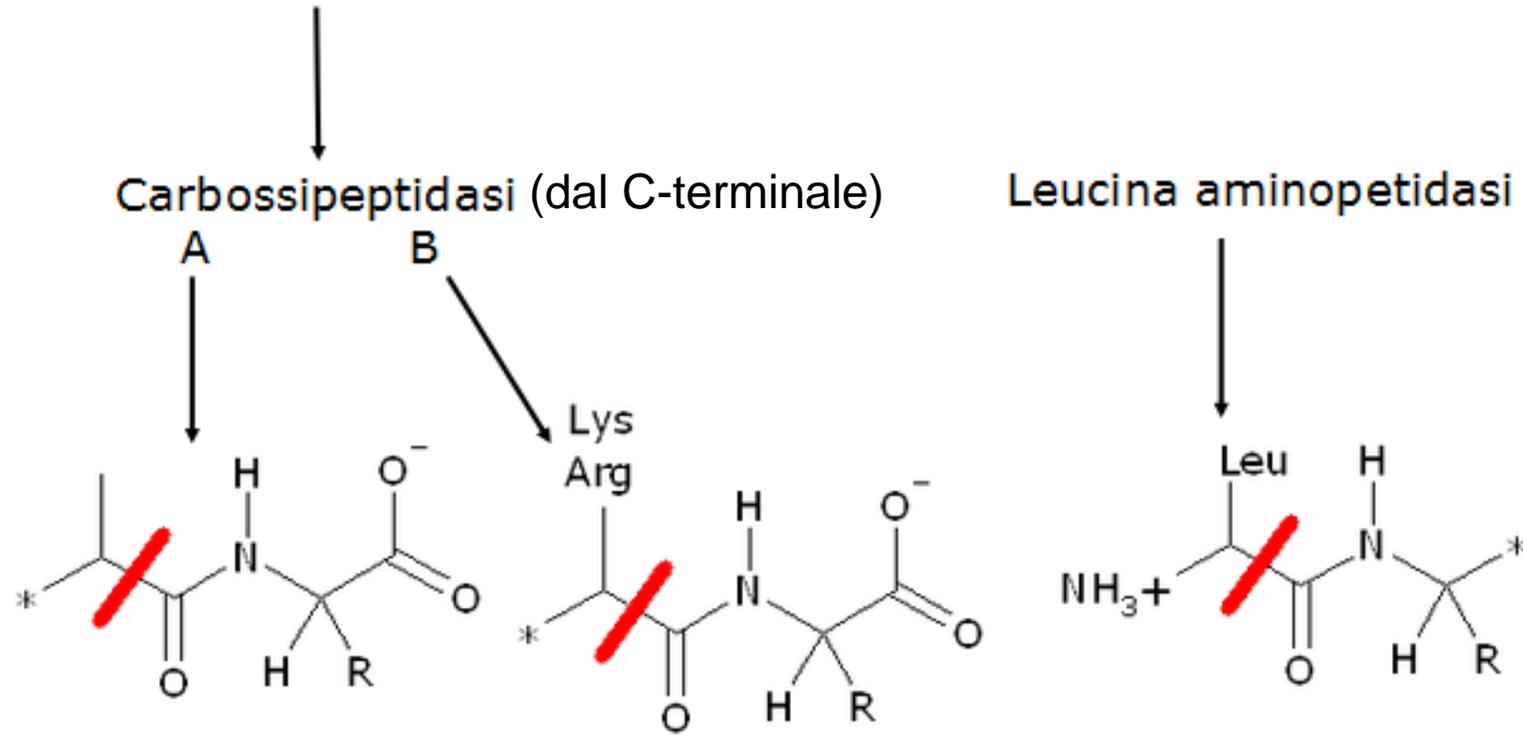
Chimotripsina e tripsina



Viene sintetizzata in forma inattiva dal pancreas, mentre è presente in forma attiva nell'intestino tenue grazie all'azione delle enteropeptidasi intestinali.

Peptidasi intestinali

Procarbossipeptidasi A e B



Secrete dagli enterociti dell'intestino tenue

A livello intestinale la digestione delle proteine è completata ed i singoli aminoacidi, dipeptidi e tripeptidi, possono essere assorbiti e trasportati al fegato da carriers specifici attraverso la vena porta

- Essere distribuiti ai vari organi
- Partecipare alla sintesi proteica
- Se presenti in eccesso vengono utilizzati a scopi energetici o convertiti in grasso di deposito e glucosio.

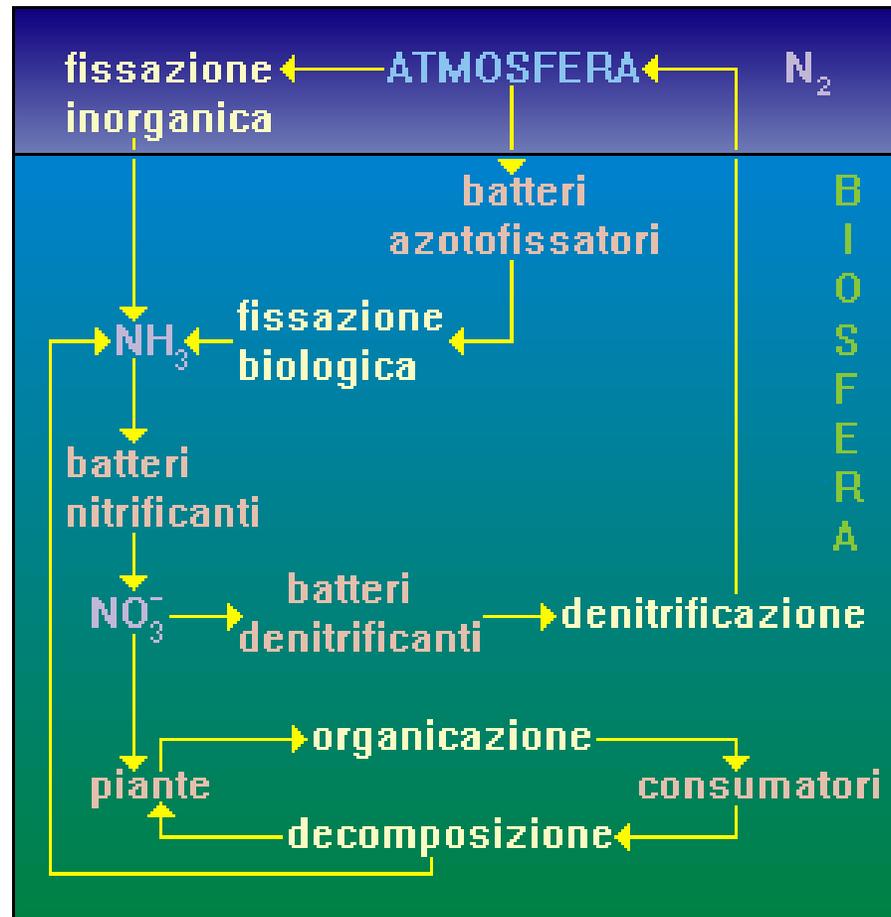
Una piccola quota di proteine presenti negli alimenti non viene assorbita ed è eliminata come tale con le feci (5%).

Solo nel neonato è possibile l'assorbimento di proteine intere, non digerite. Tale fenomeno è fondamentale per l'assorbimento degli anticorpi trasmessi attraverso il latte materno.

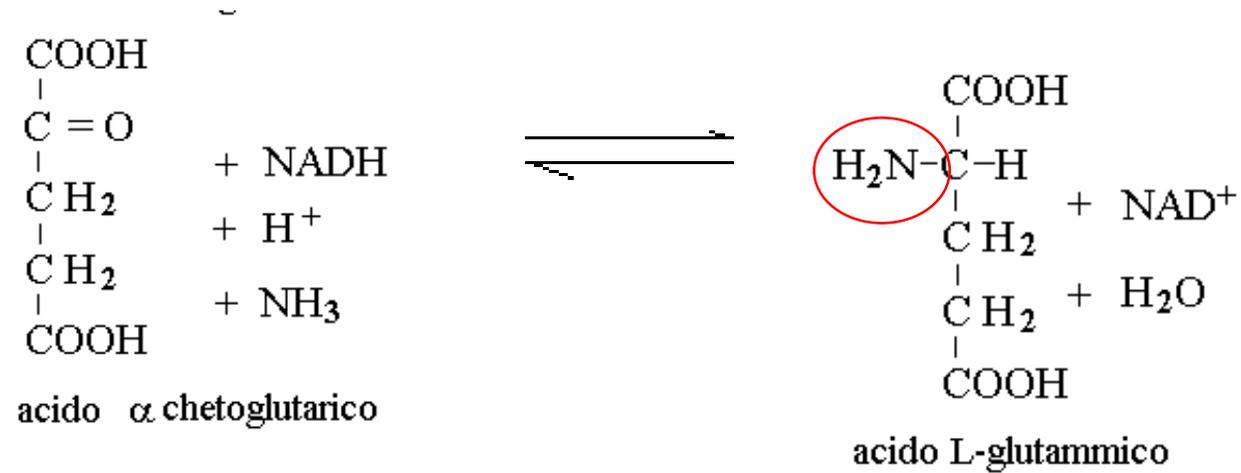
Sintesi degli amminoacidi.

Necessario una fonte d'azoto - piante ed animali in forma di NH_4^+

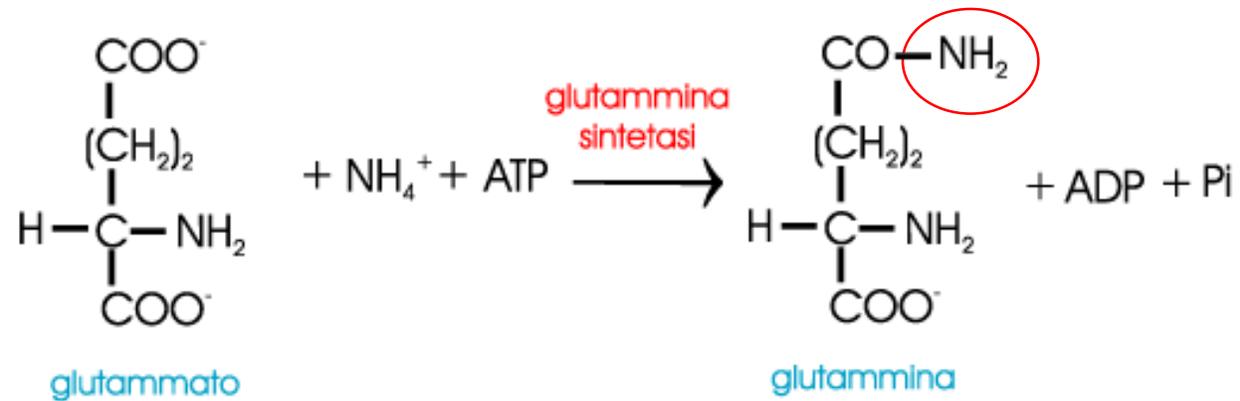
Ciclo dell'azoto



L'ammoniaca è incorporata negli a.a. attraverso l'a. glutammico e la glutammina



Glutammicodeidrogenasi NADH-dipendente



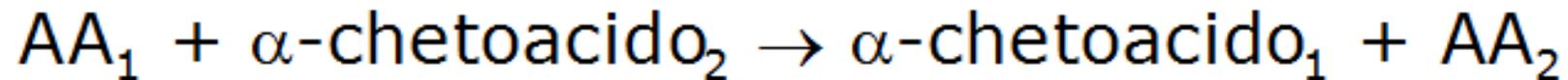
I 20 a.a si possono raggruppare in 6 famiglie biosintetiche in base agli intermedi da cui provengono

Biosintesi degli aminoacidi

- Gli aminoacidi possono essere raggruppati in base agli intermedi dai quali provengono:
 - Famiglia dell' α -chetoglutarato:
 - Glu, Gln, Pro, **Arg, Lys**.
 - Famiglia dell'aspartato:
 - Asp, Asn, **Met, Thr, Ile, Lys**.
 - Famiglia del fosfoenolpiruvato e dell'eritrosio-4-fosfato:
 - Phe, **Tyr, Trp**
 - Famiglia del piruvato:
 - Ala, **Val, Leu**
 - Famiglia del 3-fosfoglicerato:
 - Ser, Gly, Cys
 - Dal fosforibosilpirofosfato:
 - **His**

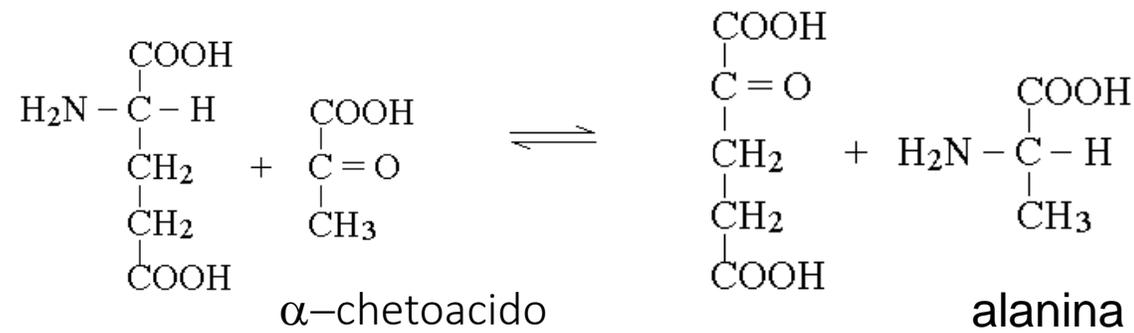
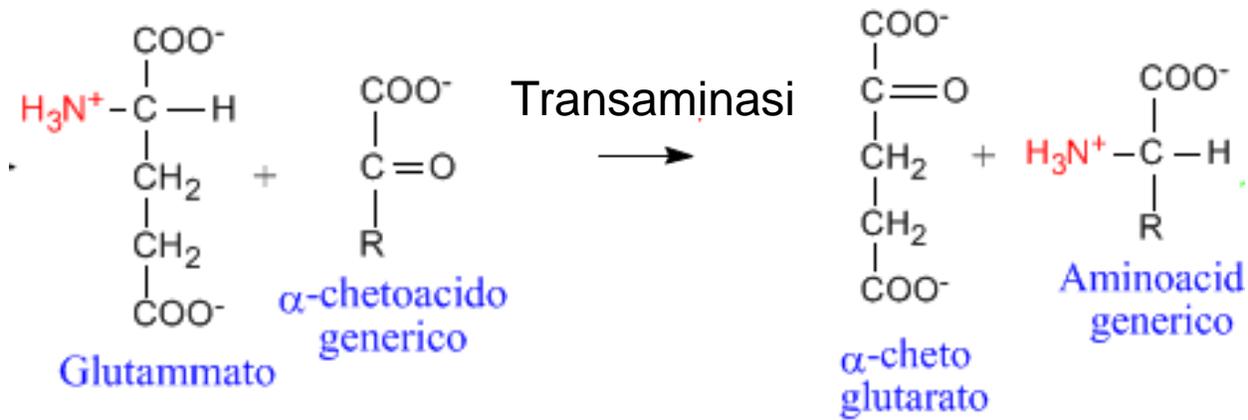
Biosintesi degli aminoacidi

- Gli aminoacidi vengono, nella maggior parte dei casi, sintetizzati a partire dall' α -chetoacido corrispondente attraverso una specifica aminotransferasi (transaminasi):



- Le transaminasi trasferiscono un gruppo aminico da un AA ad un α -chetoacido

Reazione di transamminazione

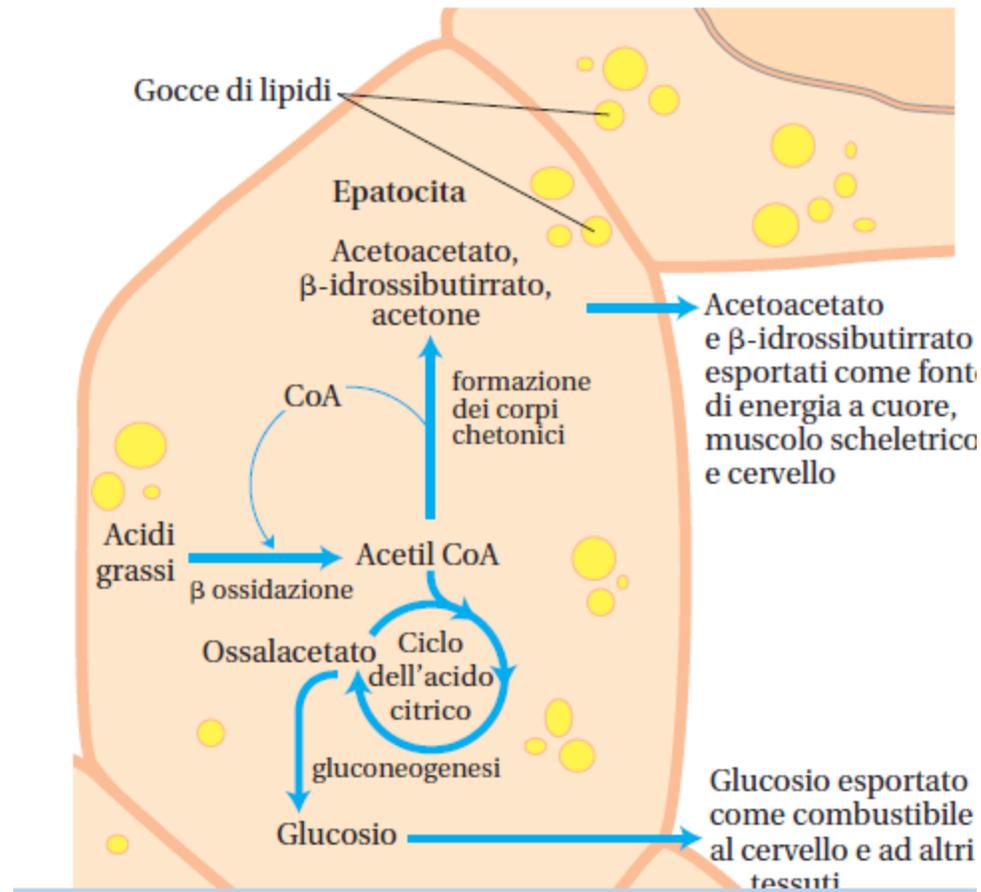


CORPI CHETONICI

I **corpi chetonici** sono tre composti che sono normalmente presenti nel sangue in piccole quantità. Sono l'acetone, l'acido acetoacetico e l'acido beta-idrossibutirrico

L'acetone è un prodotto di scarto, che si produce casualmente nella via dei corpi chetonici e viene espulso per espirazione e traspirazione.

Sintetizzati dalla cellula epatica da acetil-CoA durante il digiuno- **chetogenesi**



Lo squilibrio nella presenza ematica di corpi chetonici è di notevole rilevanza in eventi fisiologici e patologici

La **chetoacidosi diabetica** è una grave complicanza del diabete mellito (soprattutto di tipo II)

Il glucosio non riesce ad entrare nelle cellule, infatti, queste si adattano ad utilizzare prevalentemente acidi grassi, il fegato sintetizza grandi quantità di corpi chetonici.

Una situazione simile, ma molto meno grave (si parla semplicemente di chetosi e non di chetoacidosi), si verifica nelle persone che seguono una dieta particolarmente povera di carboidrati o rimaste a digiuno per lungo tempo.