

Insegnamento **BIOCHIMICA**

Docente: Eleonora Marsich

email: emarsich@units.it

tel: 040 558 8733

Dipartimento Scienze della Vita, via Giorgieri 5, ed.Q

Testo consigliato: APPUNTI di BIOCHIMICA

Autori: Catani, Gasperi, Di Venere, Savini, Guerrieri, Avigliano
Ed. Piccin

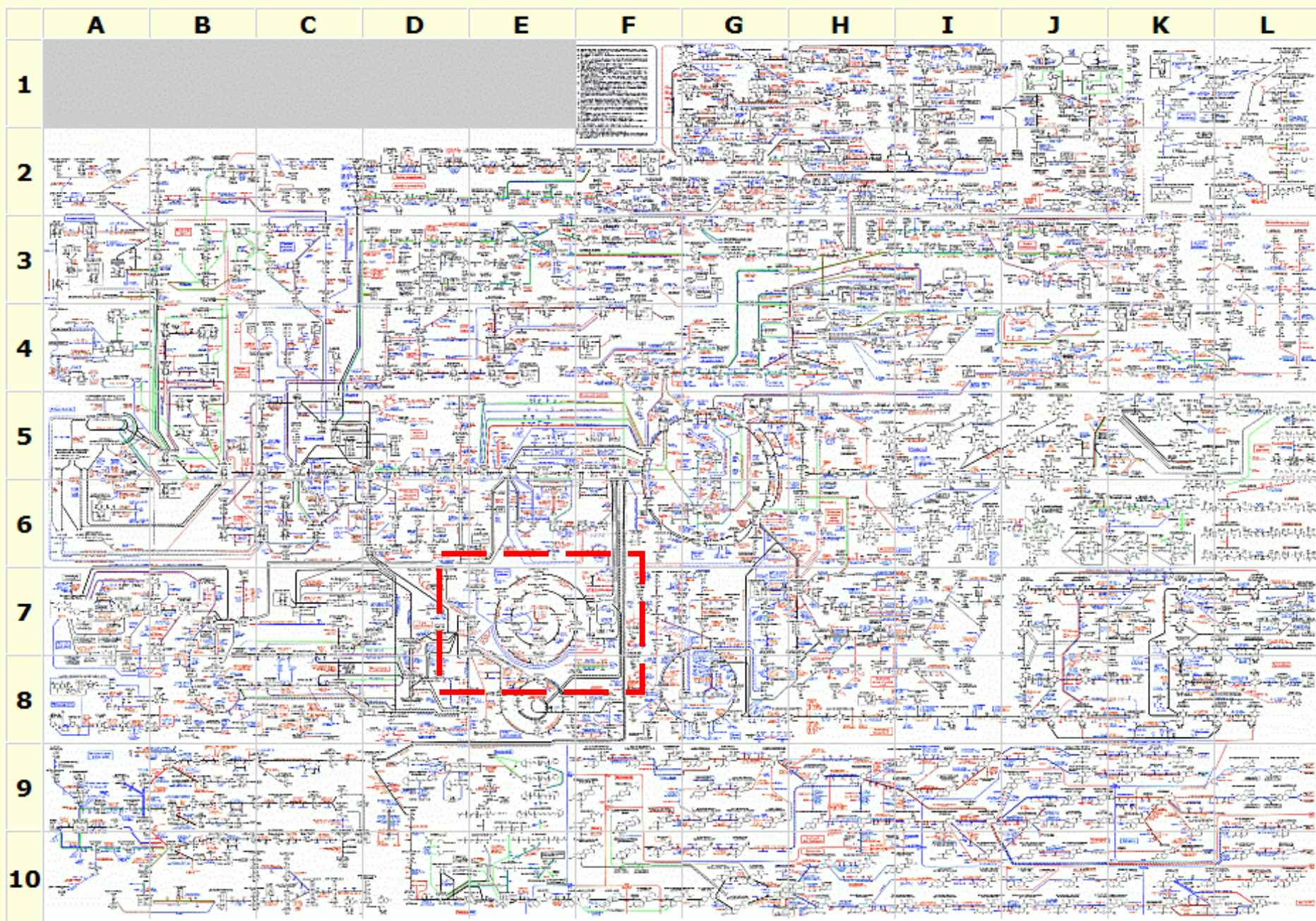
Modalità d'esame: Esame scritto della durata di due ore, con domande aperte
Possibilità di implementare il voto dello scritto con un esame orale
solo se allo scritto si è ricevuto un voto superiore o uguale a 18/30

Il voto del corso integrato verrà calcolato come media del voto ricevuto in ciascun insegnamento

Appelli: 15 gennaio- 28 febbraio

15 giugno- 31 luglio settembre

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



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

PROTEINE

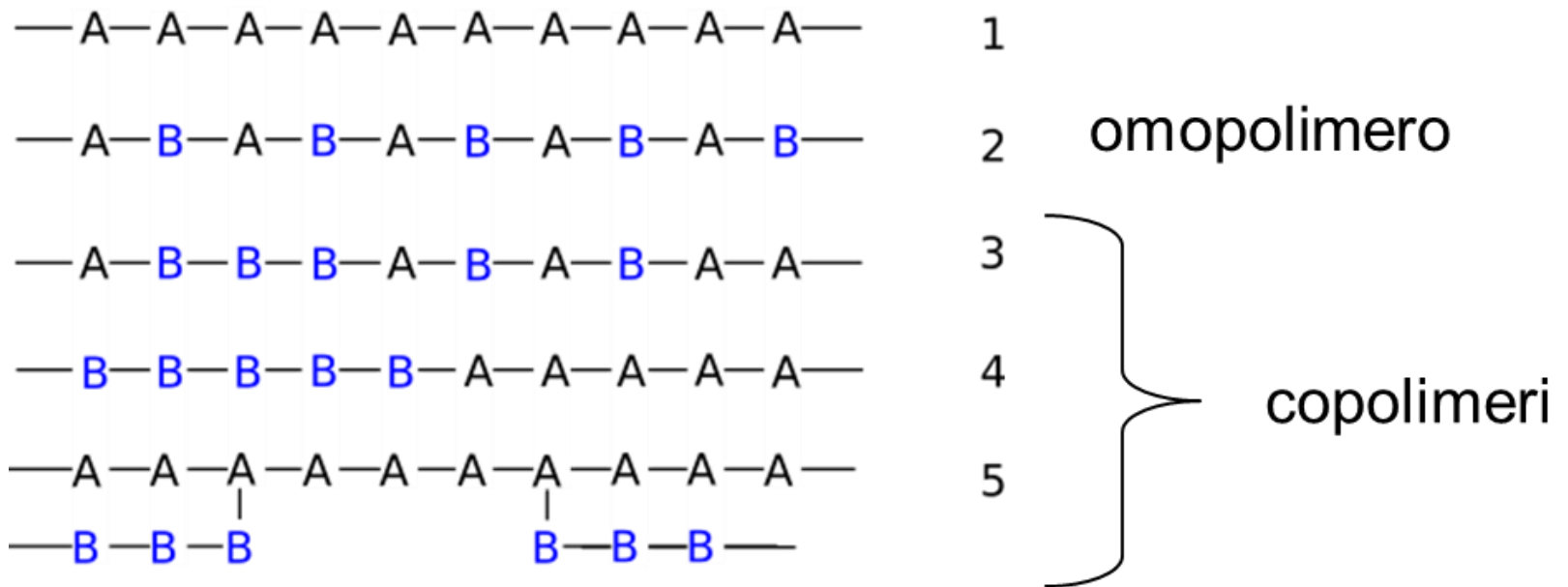
GLUCIDI (ZUCCHERI, CARBOIDRATI, SACCARIDI)

LIPIDI (GRASSI)

ACIDI NUCLEICI (DNA e RNA)

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

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).



***Le proteine:** polimeri lineari non ramificati*

Aminoacidi (20 tipi)

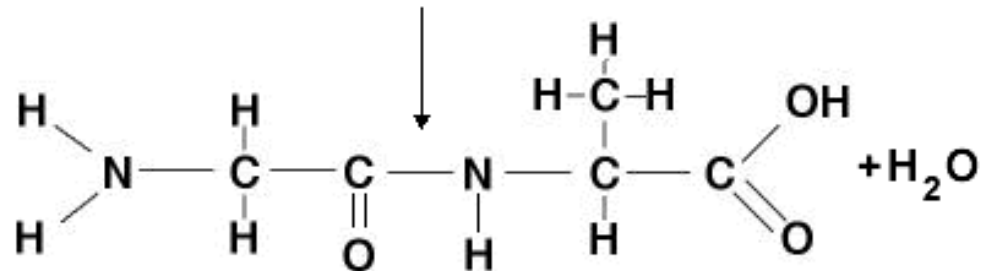
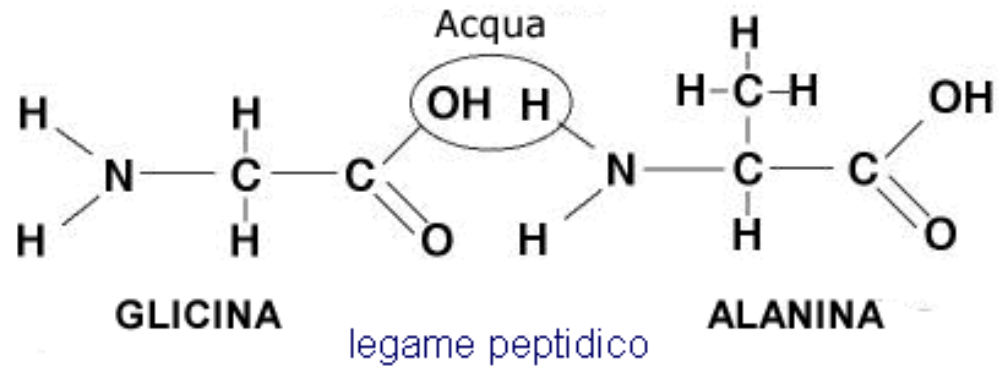
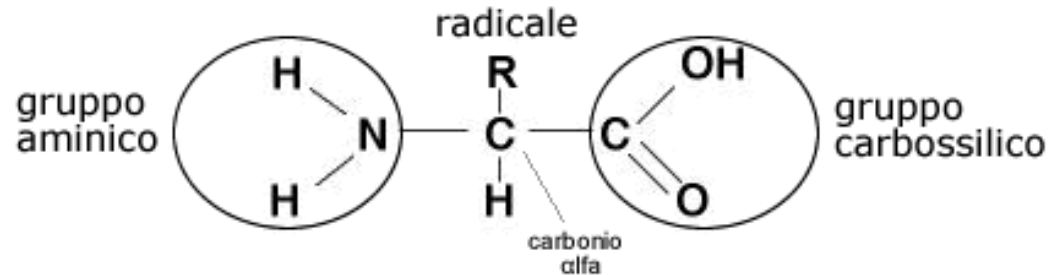


Tabella 3.I
Abbreviazioni degli aminoacidi.

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

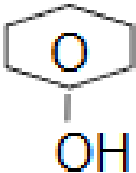
R — = H **glicina**

R — = CH₃ **alanina**

R — = CH₂ **serina**
 |
 OH

R — = CH₂ **cisteina**
 |
 SH

R — = CH₂ **fenilalanina**
 |
 

R — = CH₂ **tirosina**
 |
 

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

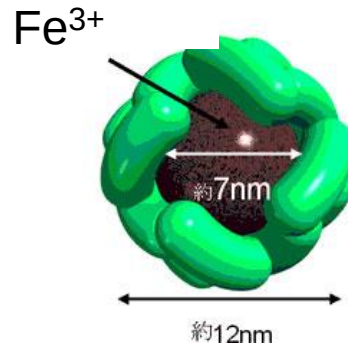
Dentro e fuori una cellula (proteine di membrana)

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

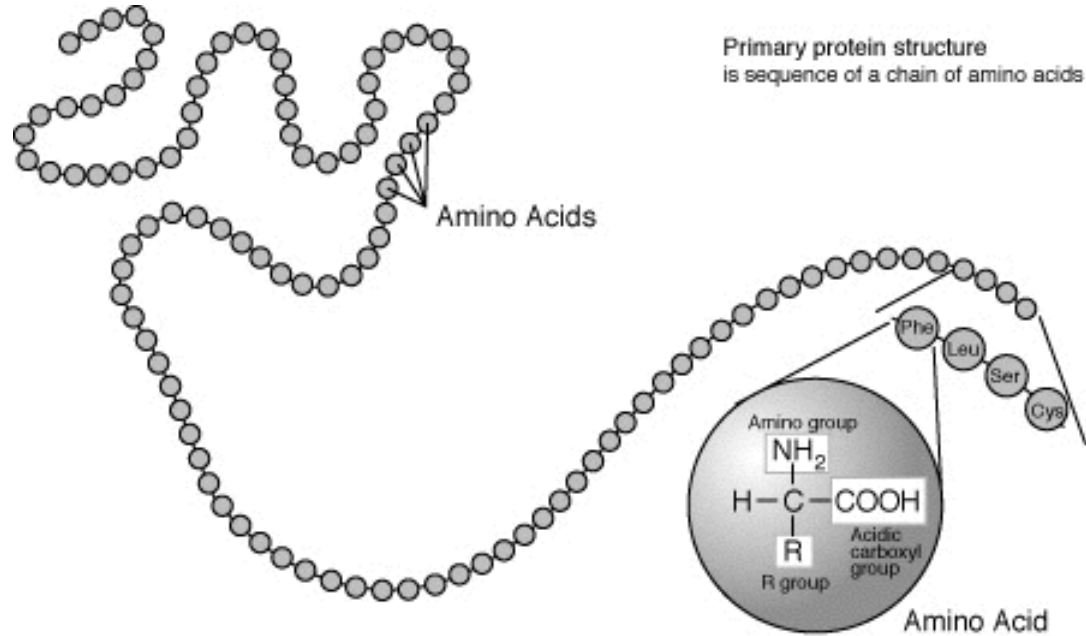
Fattori di trascrizione

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.

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

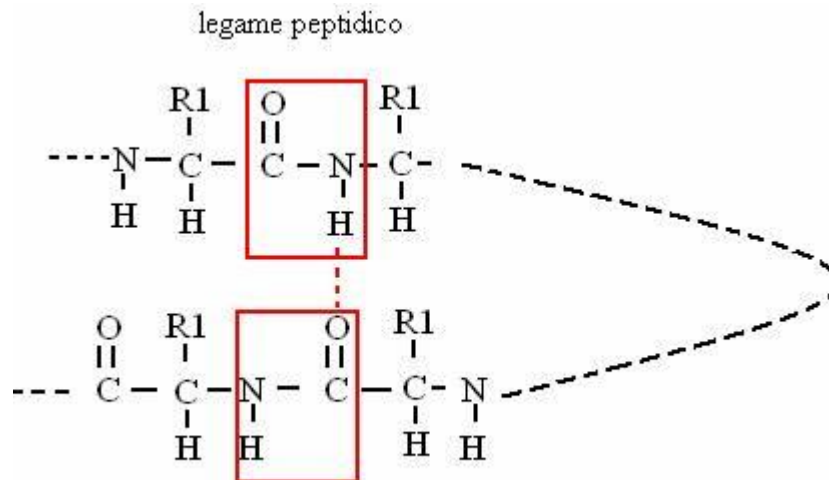
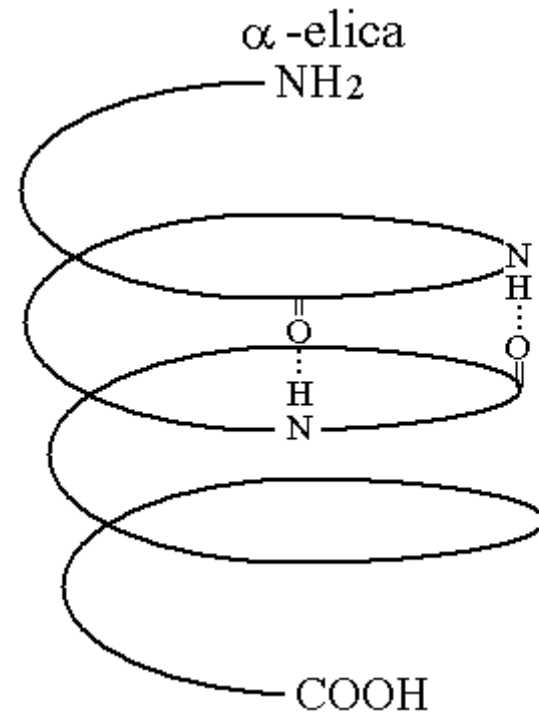
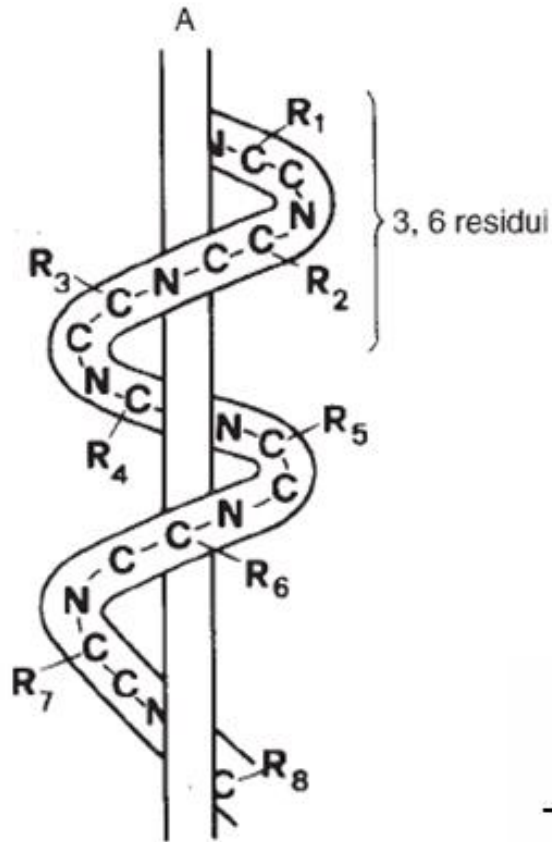
Struttura secondaria

Struttura terziaria

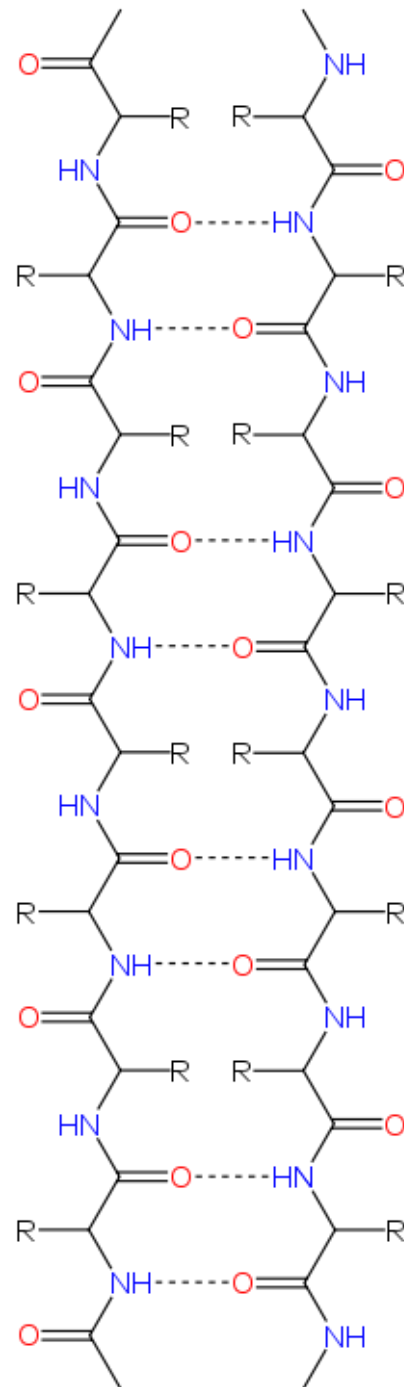
Struttura quaternaria

La struttura secondaria può avere due diverse conformazioni:

α -elica



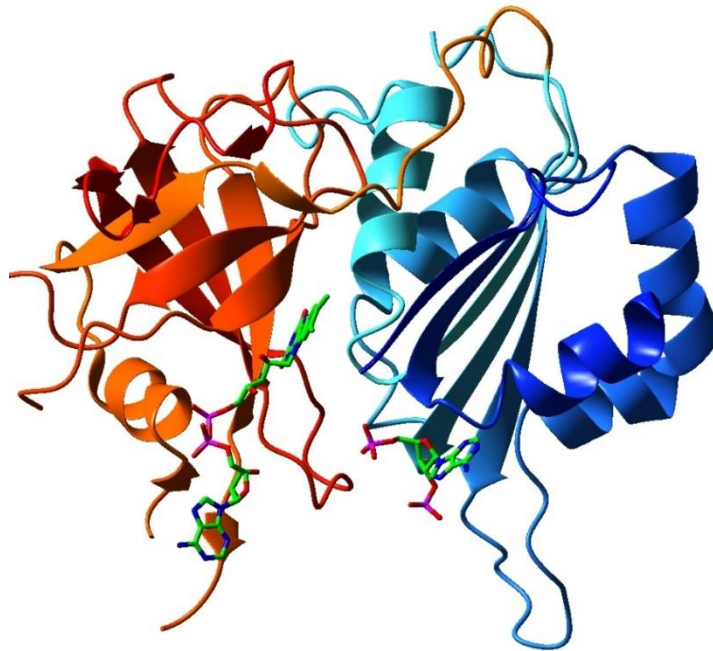
β -foglietto



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

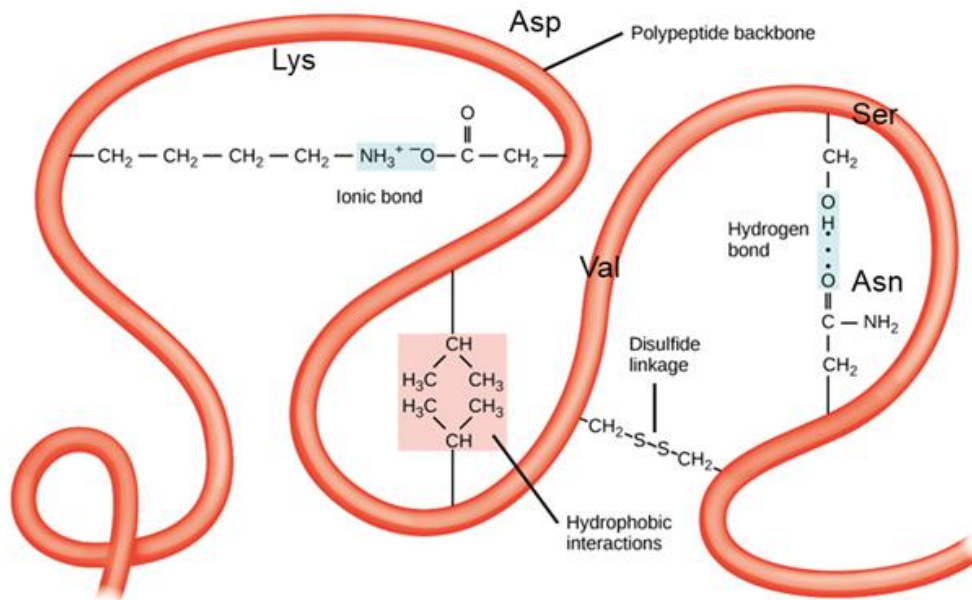
Struttura terziaria

Si combinano regioni della proteine 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

Stabilizzata da interazioni deboli fra i gruppi laterali di a.a. anche distanti tra loro lungo la catena ma vicini a seguito del ripiegamento.

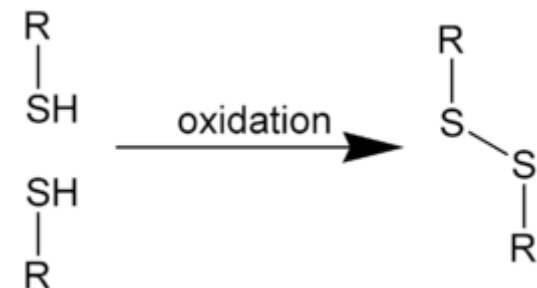


Interazioni elettrostatiche

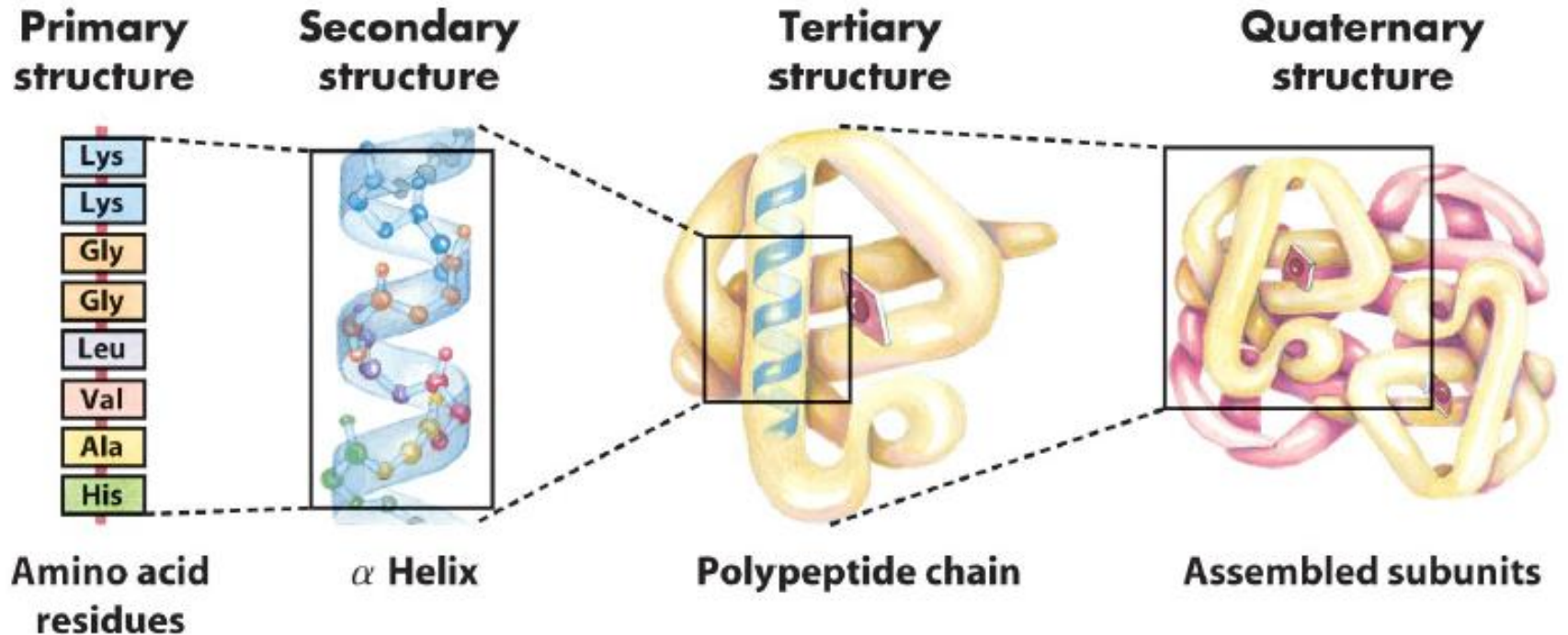
Legami idrogeno

Interazioni di van der Waals

Legami disolfuro o ponte disolfuro (S-S)



Nelle proteine vi sono quattro livelli di organizzazione strutturale

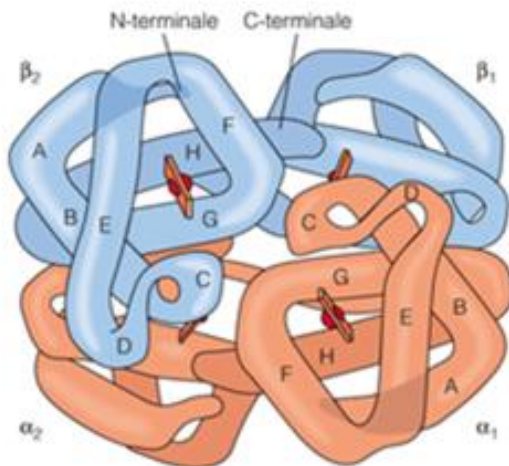


La struttura primaria di una proteina determina sia la forma sia la funzione che essa svolge

Anche una piccola variazione nella sequenza può renderla inattiva se tale variazione interessa aminoacidi i cui gruppi laterali sono coinvolti nella stabilizzazione della sua struttura

L'anemia falciforme, per esempio, è una malattia molto grave del sangue causata da un'alterazione dell'emoglobina che la rende meno capace di trasportare ossigeno. Tale alterazione è dovuta alla sostituzione di un solo amminoacido

EMOGLOBINA (Hb)



Piccole variazioni reversibili della conformazione di una proteina sono sfruttate in condizioni fisiologiche per modularne la funzione

Proteine di trasporto

Enzimi

Interazione actina-miosina

Interazione antigene-anticorpo

Interazioni ormone-recettore

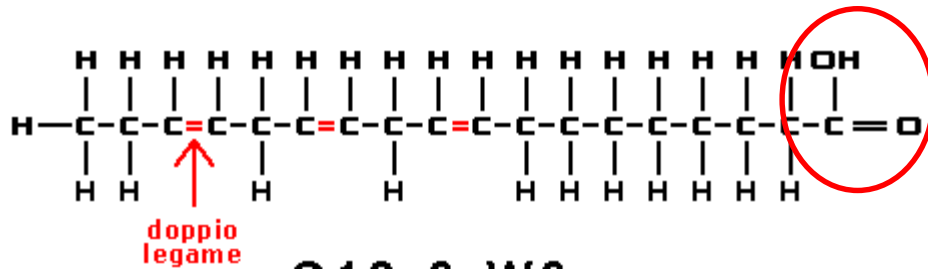
Lipidi: costituiti da carbonio, idrogeno, ossigeno

sono costituiti da un'ampia gamma di classi di composti tutti insolubili in acqua e solubili in solventi apolari

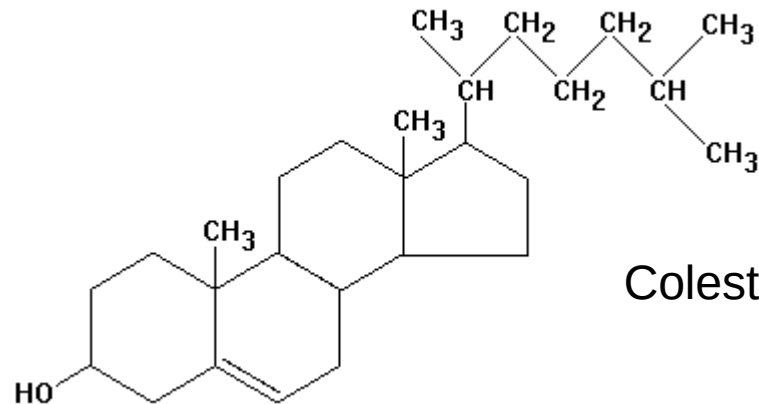


acidi grassi, trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi

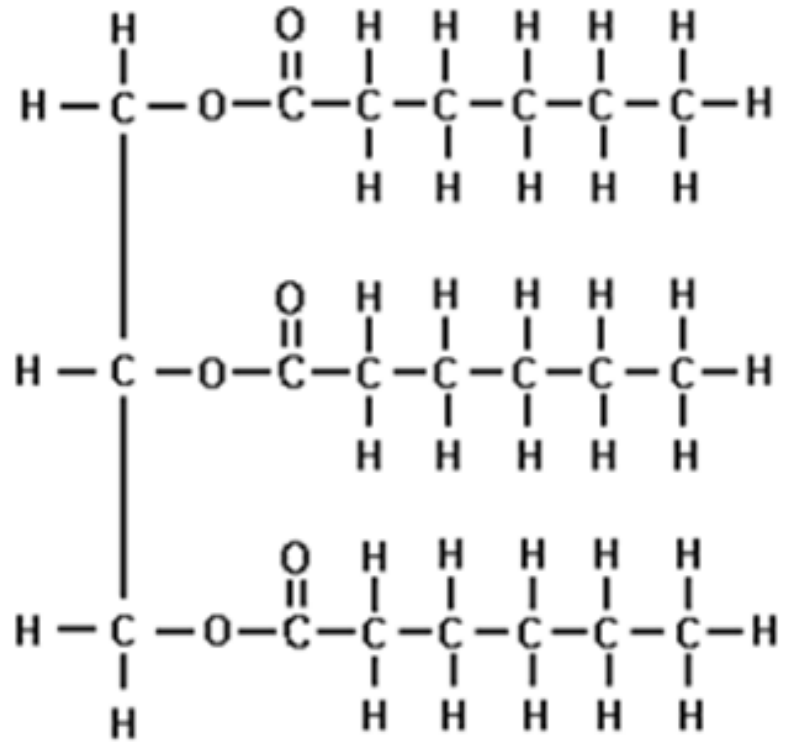
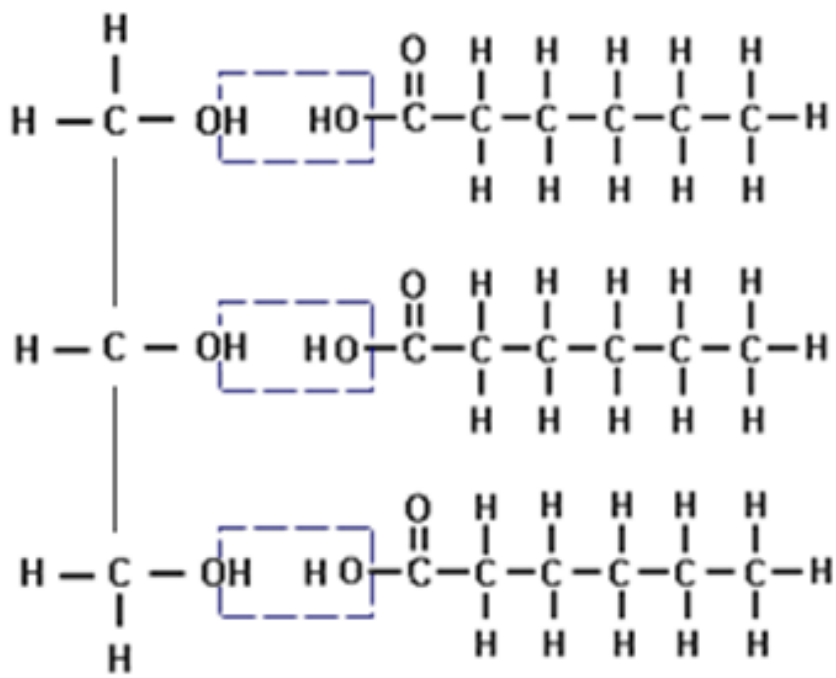
funzione energetica; il loro deposito vicino a organi importanti come cuore, fegato, milza, reni, cervello e midollo spinale rappresenta un'importante protezione meccanica, e inoltre il suo deposito nel sottocute svolge un ruolo isolante contro le basse temperature; membrane biologiche - strutturale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



Acido grasso (saturi, insaturi)



Colesterolo



Glicerolo + Tre acidi grassi - 3H₂O = TRIGLICERIDE

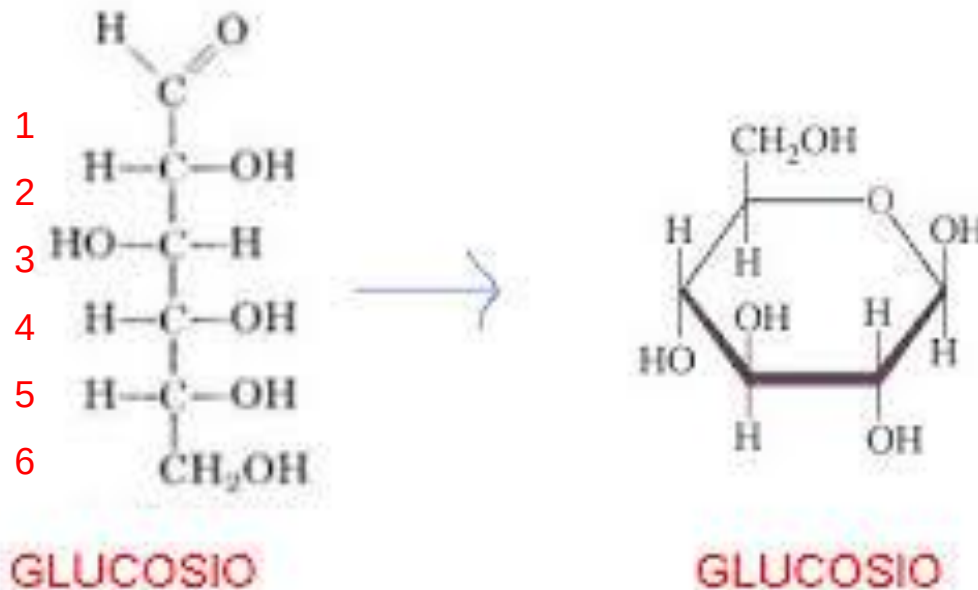
CARBOIDRATI (glucidi)

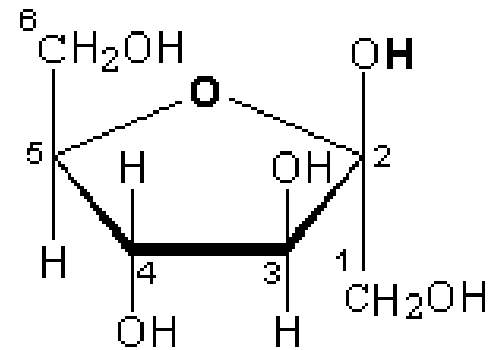
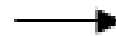
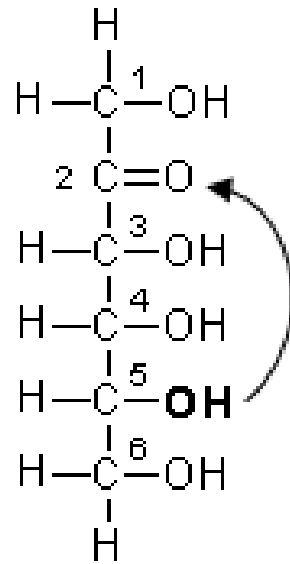
Semplici (monosaccaridi)

Dal punto di vista chimico: derivato aldeidico o chetonico di un alcool polivalente

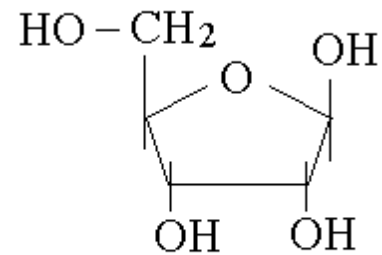
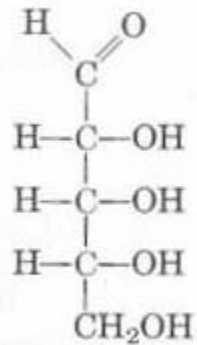
Le loro caratteristiche strutturali e la loro reattività chimica sono determinate dai gruppi funzionali che presentano, e cioè il gruppo alcolico $-\text{CH}_2\text{-OH}$ e il gruppo aldeidico $-\text{CHO}$ o il gruppo chetonico $-\text{C=O}$.

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





Fruttosio



ribosio

RIBOSIO

Monosaccaridi

3 atomi di C - gliceraldeide e diossiacetone: intermedi metabolici

5 atomi di C: ribosio: nei nucleotidi, RNA

6 atomi di C: glucosio, fruttosio, galattosio - importanza alimentare

Disaccaridi (in alimentazione col termine **zucchero** si fa comunemente riferimento a questa classe)

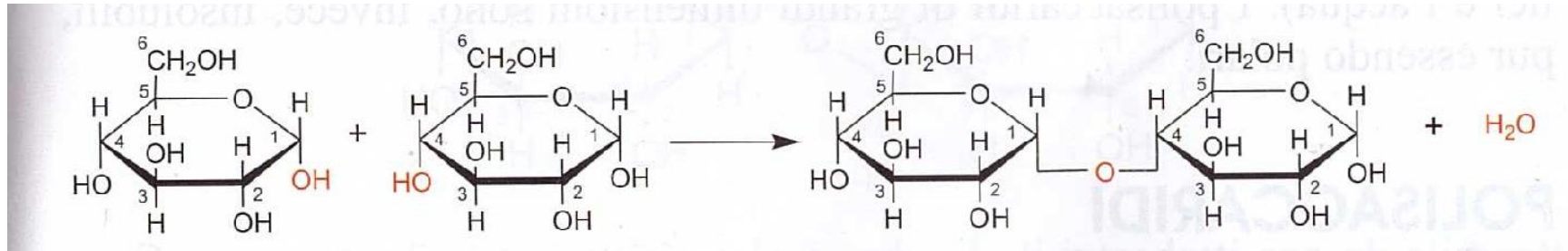
Lattosio - zucchero del latte

Saccarosio - zucchero di canna

Maltosio - scissione dell'amido

Cellobiosio - scissione della cellulosa

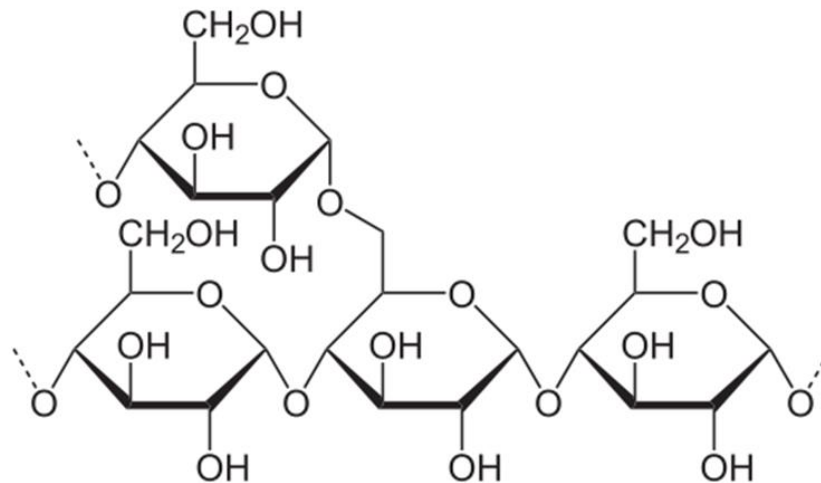
Legame glicosidico



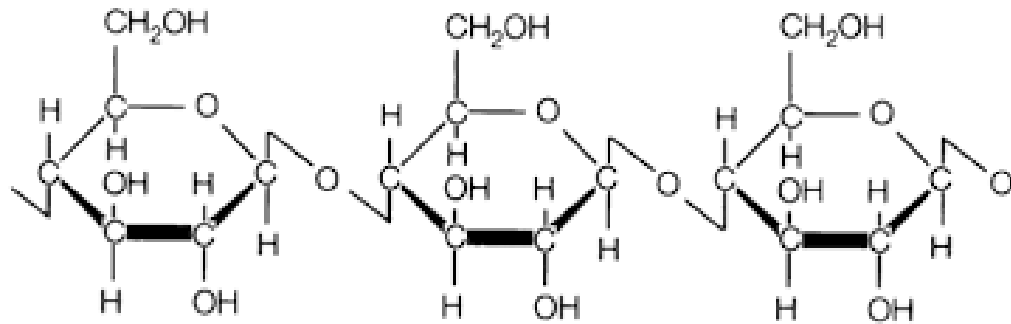
Complessi – più monosaccaridi legati chimicamente insieme (polimeri lineari e ramificati)

Oligosaccaridi (da 3 a 10 monomeri) e **polisaccaridi** (da 10 a migliaia di monomeri)

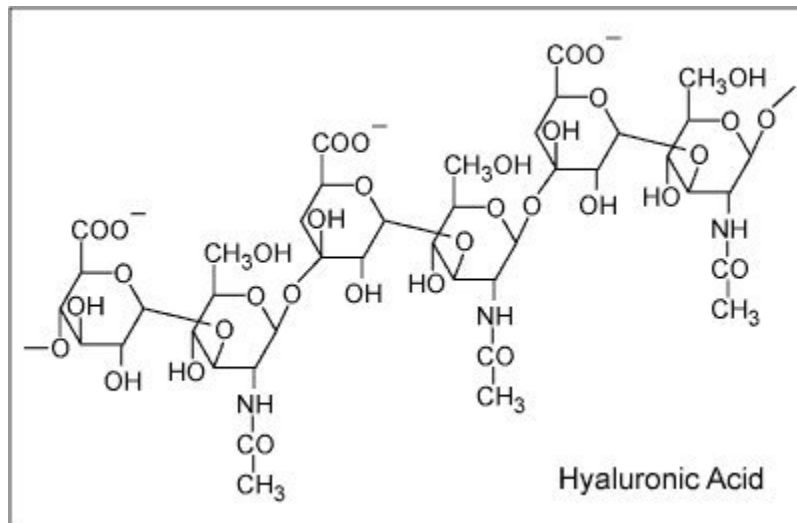
✓ Funzione di riserva energetica: amilopectina (piante); glicogeno (uomo)



Strutturale: cellulosa (piante)



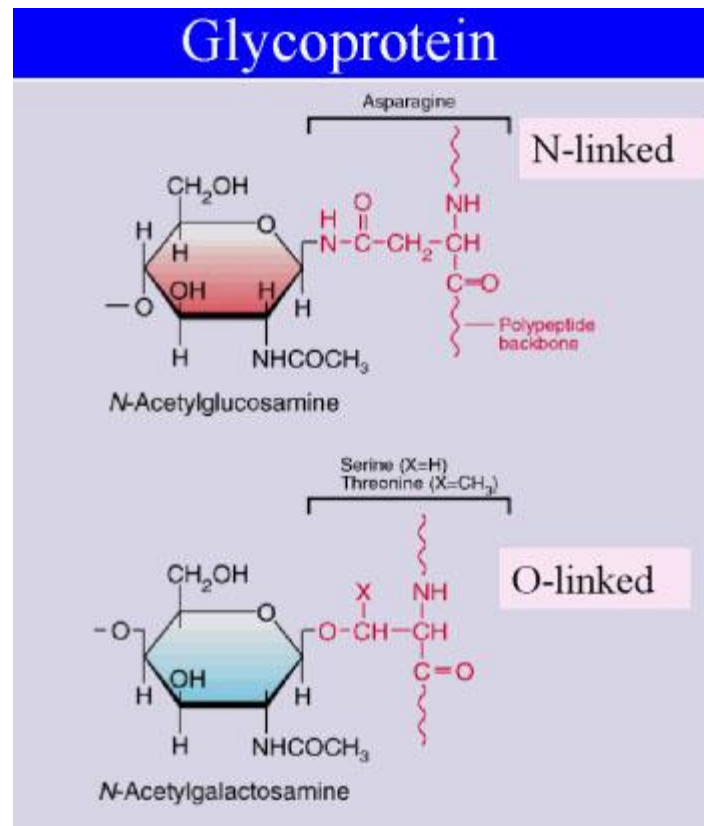
Acido ialuronico (matrice extracellulare)



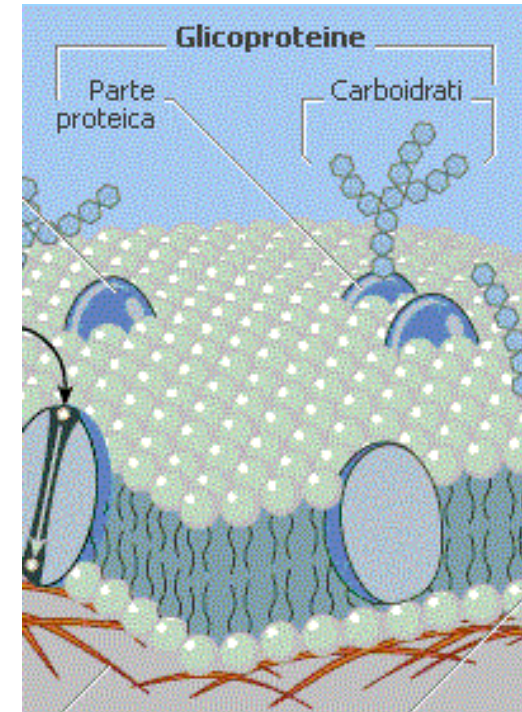
Glicoproteina (Proteina glicosilata)

Proteina è legata mediante legame chimico una catena oligosaccaridica (definita glicano).

Il glicano è attaccato mediante una modificazione post-traduzionale della proteina, attraverso un processo genericamente definito glicosilazione (R.E. e Apparato Golgi).



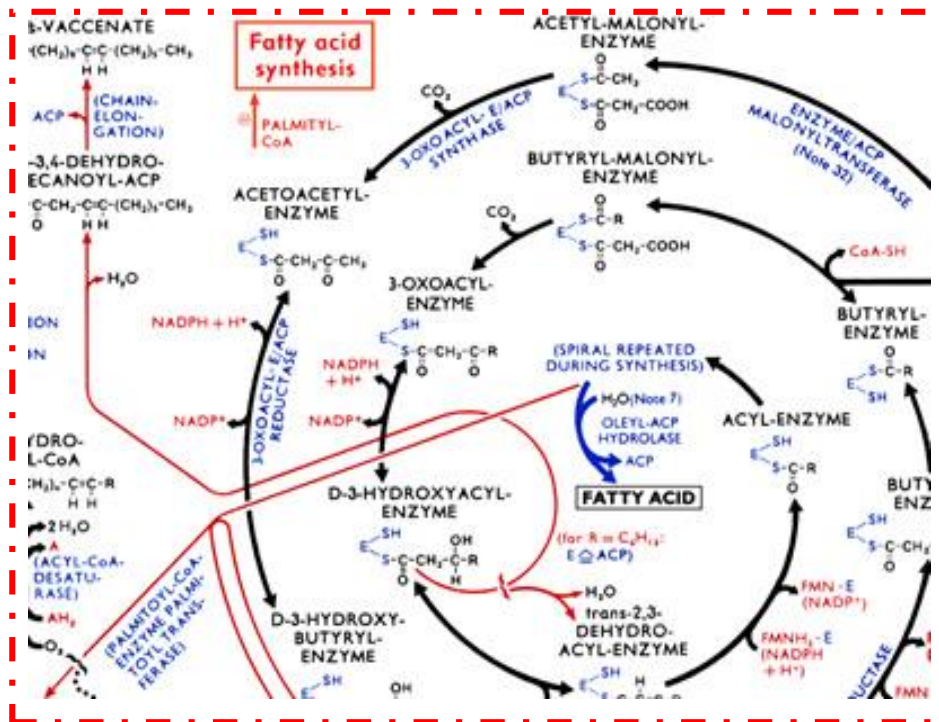
Proteine integrali di membrana, responsabili della comunicazione
cellula-cellula (recettori di membrana)



Anticorpi

Proteine della matrice extracellulare come il collagene

Il metabolismo



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) 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

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 $\Delta G^0 < 0$ reazione esoergonica, termodinamicamente spontanea

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

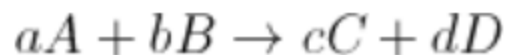
↑
Costante di equilibrio

Equilibrio chimico

Che cosa si intende per equilibrio chimico?

Una reazione chimica tra i reagenti A e B avviene **in modo completo** quando al termine della reazione non vi è più traccia dei reagenti A e B poichè si sono trasformati completamente nei prodotti C e D.

Tali reazioni si scrivono con un'unica freccia che va dai reagenti verso i prodotti:



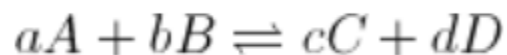
Alcune reazioni chimiche non comportano la completa trasformazione dei reagenti in prodotti ma, man mano che i prodotti si formano, questi reagiscono tra loro per formare nuovamente i reagenti.



Costante di equilibrio di una reazione

Per un sistema chimico all'equilibrio, il rapporto fra il prodotto delle concentrazioni molari dei prodotti di reazione e il prodotto delle concentrazioni molari dei reagenti, ciascuna concentrazione essendo elevata a una potenza pari al coefficiente stechiometrico con cui la specie compare nella reazione, è costante a T costante

Questo rapporto è chiamato COSTANTE DI EQUILIBRIO DELLA REAZIONE



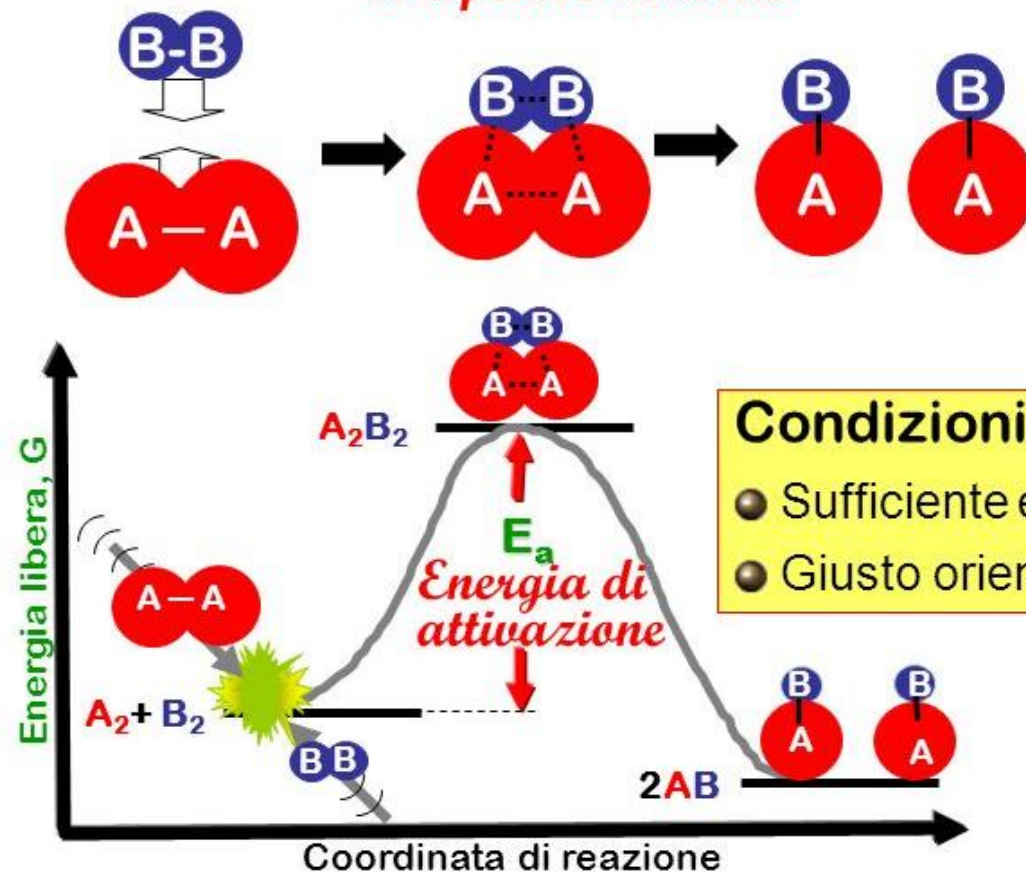
$$K_c = \frac{[C]^c \cdot [D]^d}{[A]^a \cdot [B]^b}$$

Modello dello stato di transizione

Diagramma dell'energia di attivazione



Complesso attivato



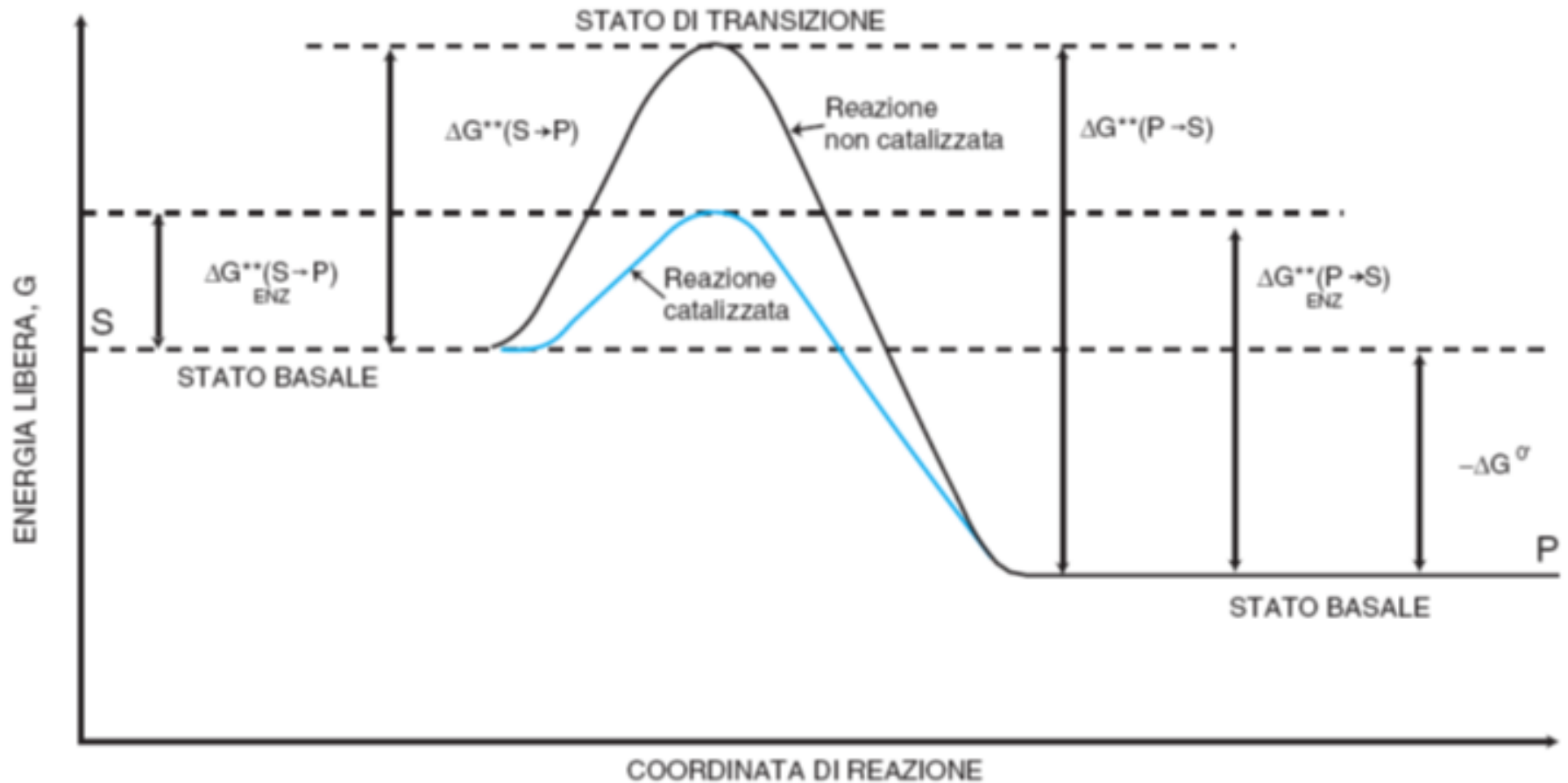
Ogni reazione chimica
decorre attraverso la
formazione di un

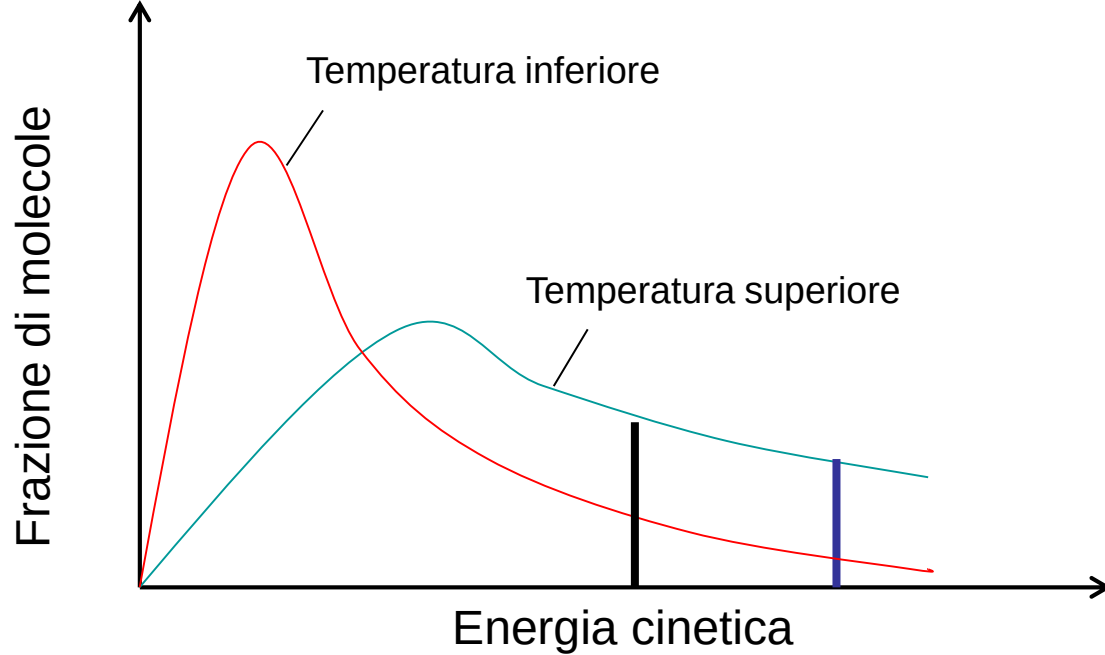
“Complesso attivato”
generato da un
“urto efficace”

Condizioni per un “urto efficace”:

- Sufficiente energia (almeno pari a E_a)
- Giusto orientamento (Effetto sterico)

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 specifici effettori intracellulari, ormoni, 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

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.

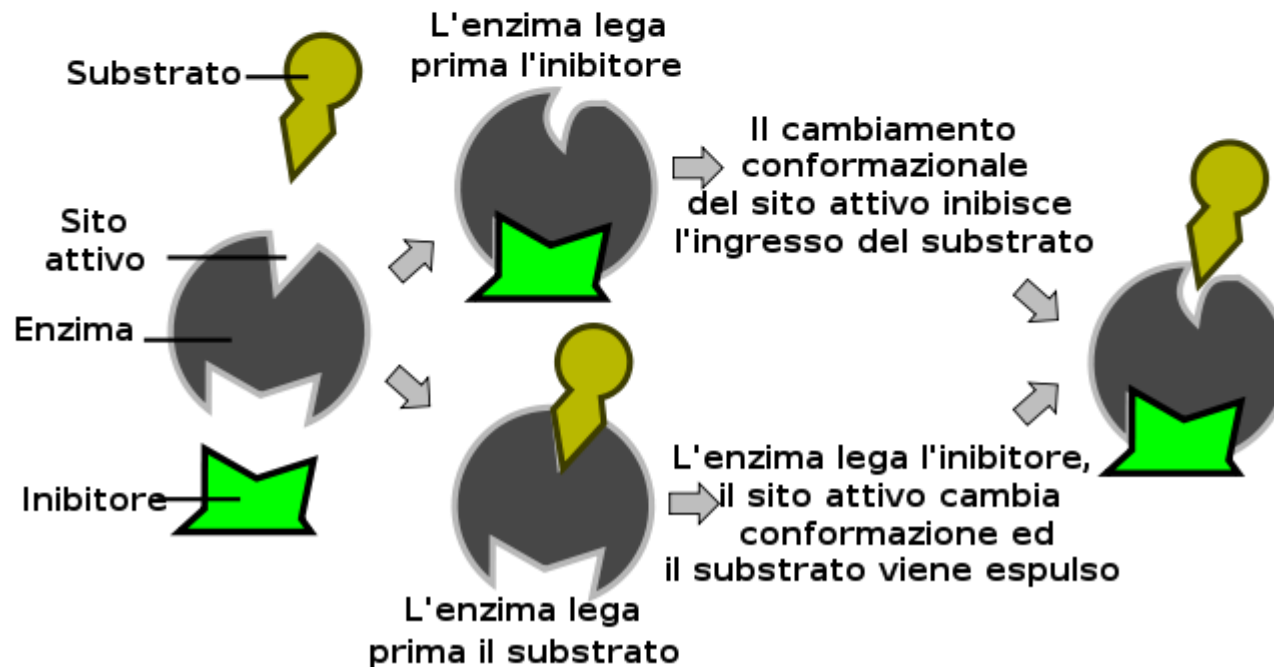
Questi gruppi possono legarsi all'enzima ed essere rimossi mediante l'azione di specifici enzimi

Enzimi allosterici

Inibizione allosterica- noncompetitiva o competitiva



Inibizione non competitiva



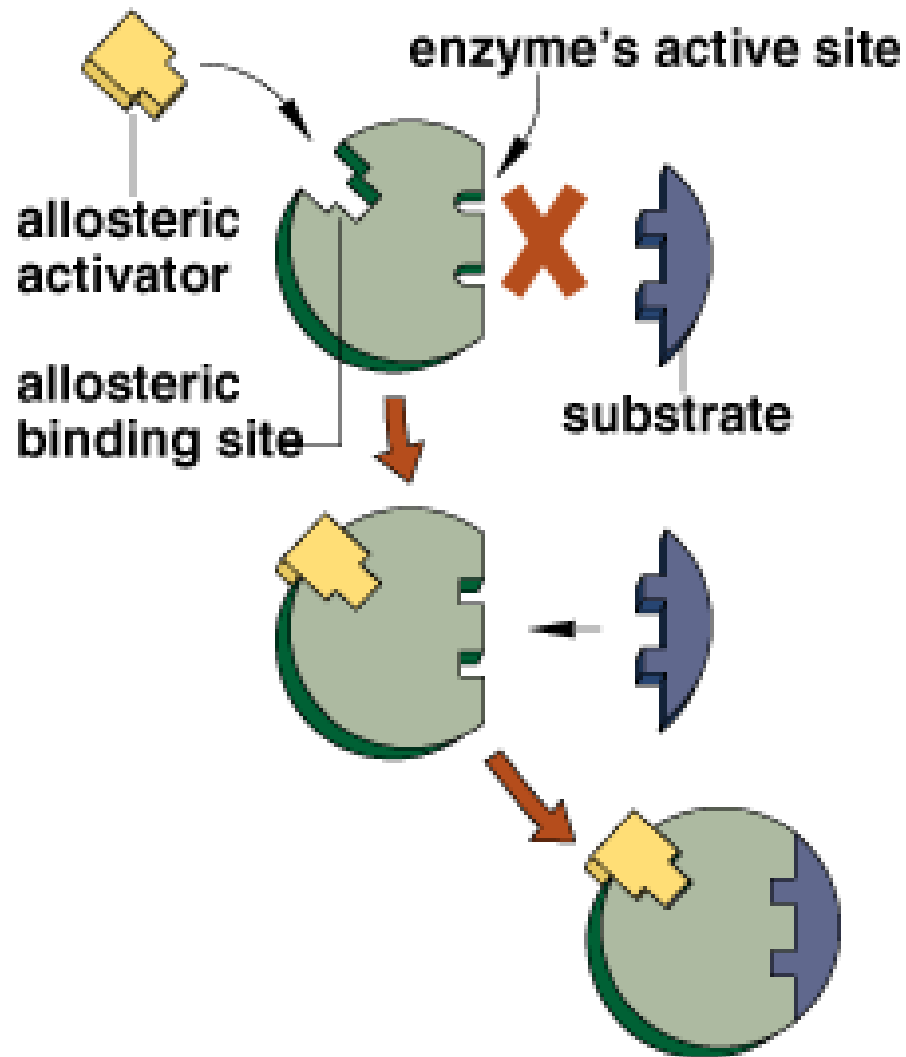
Enzimi allosterici Inibizione allosterica competitiva

Inibizione competitiva

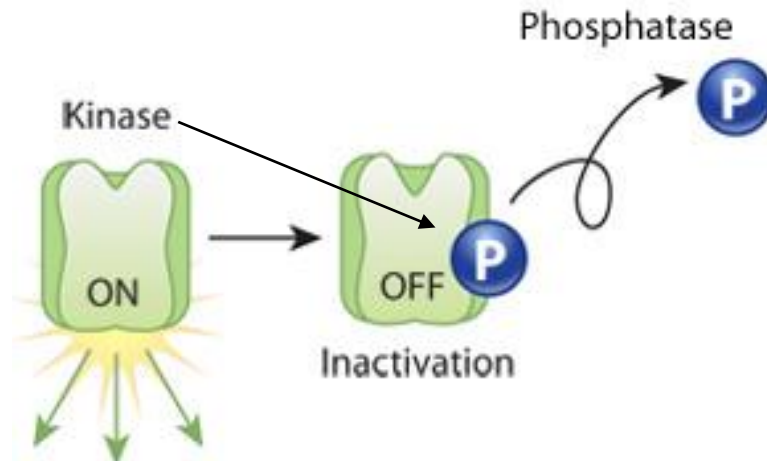
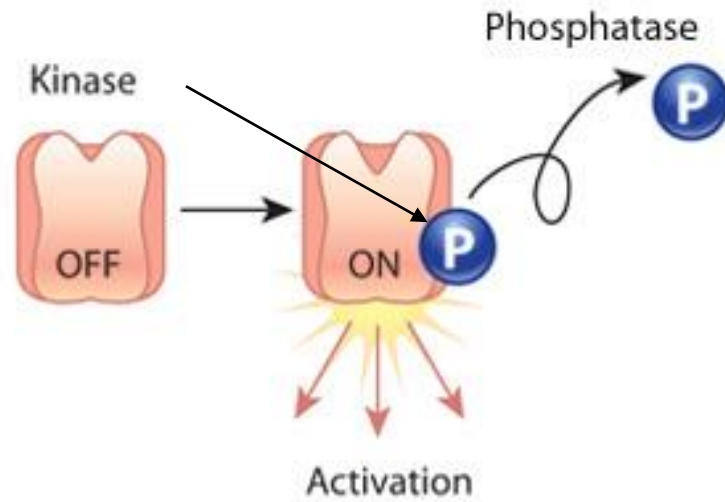


Enzimi allosterici

Attivazione allosterica



Enzimi regolati mediante modificazioni covalenti reversibili



“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 (zuccheri, lipidi e proteine) e l'energia immagazzinata per sostenere le reazioni dell'anabolismo

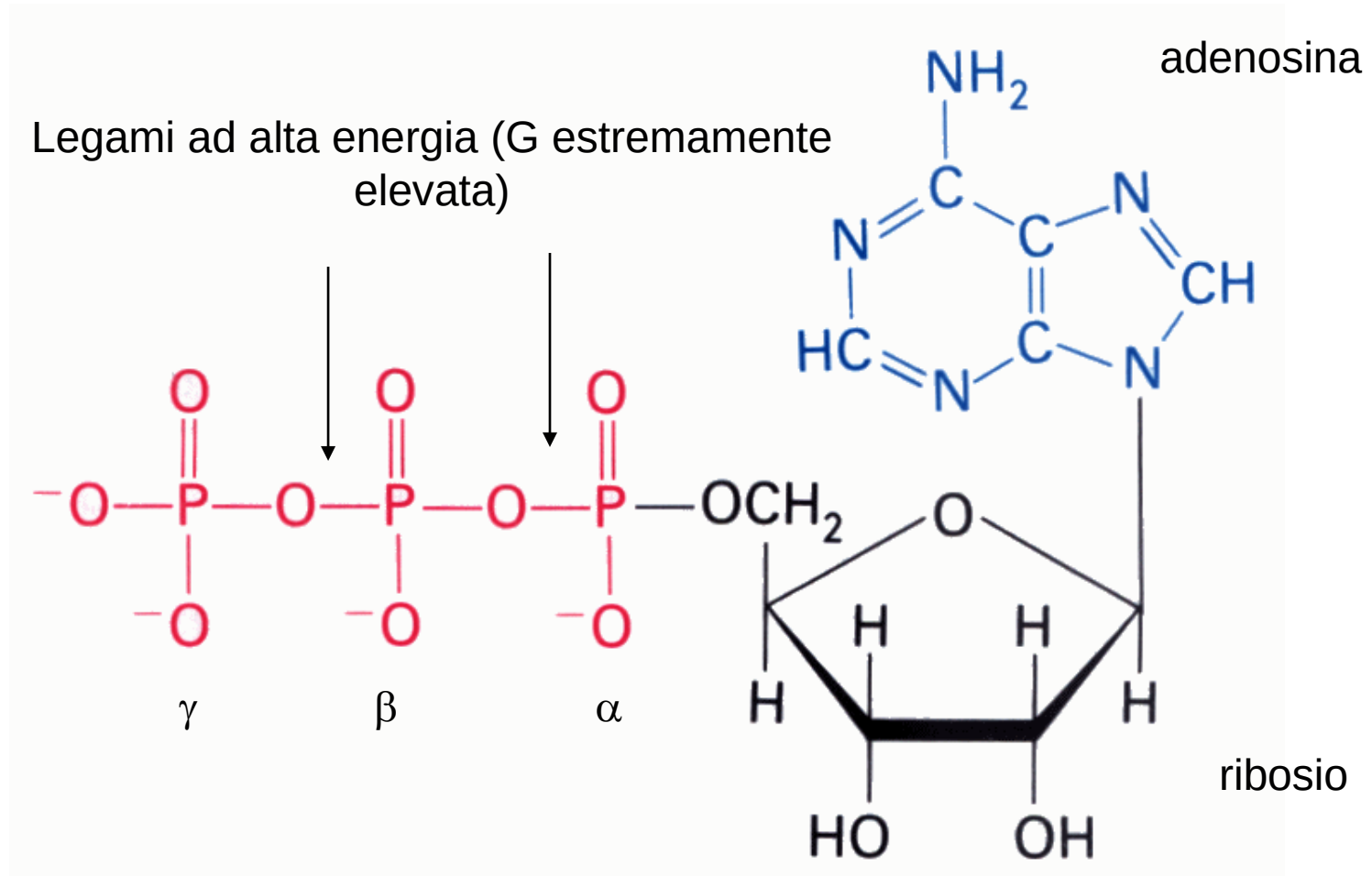
L'energia liberata è accumulata sotto forma di **ENERGIA DI LEGAME IN ATP**

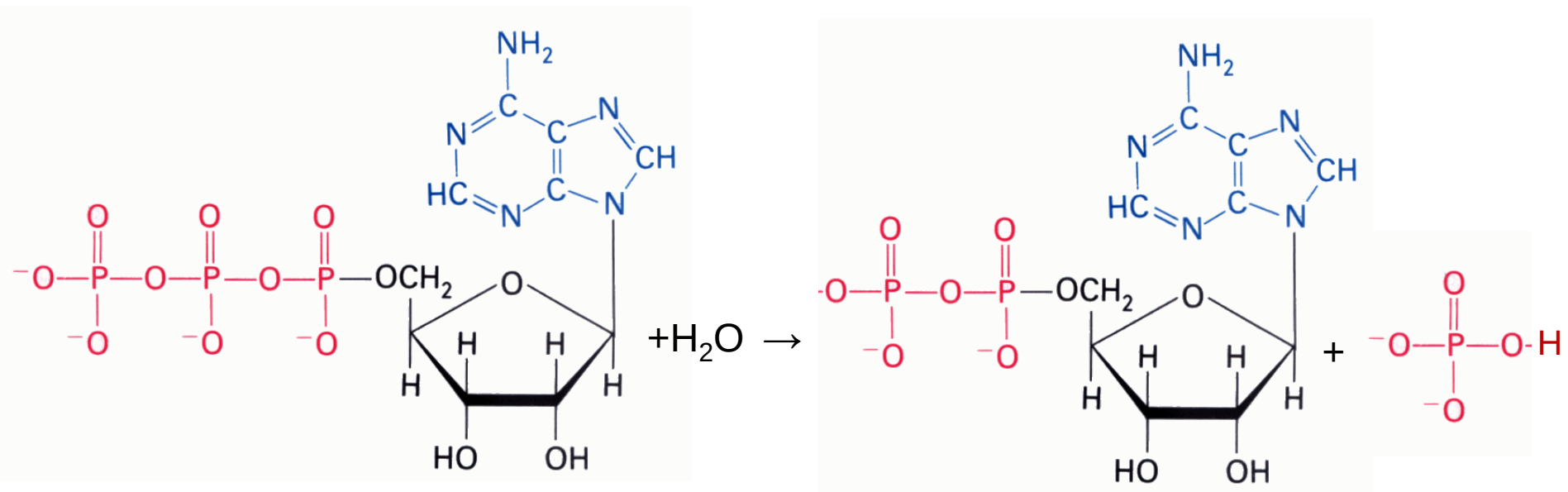
ATP libera questa energia per sostenere le reazioni anaboliche

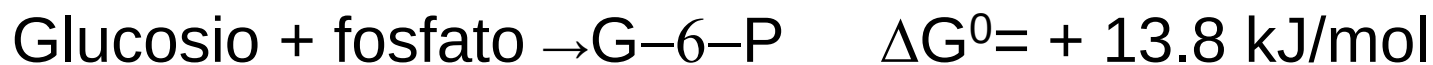
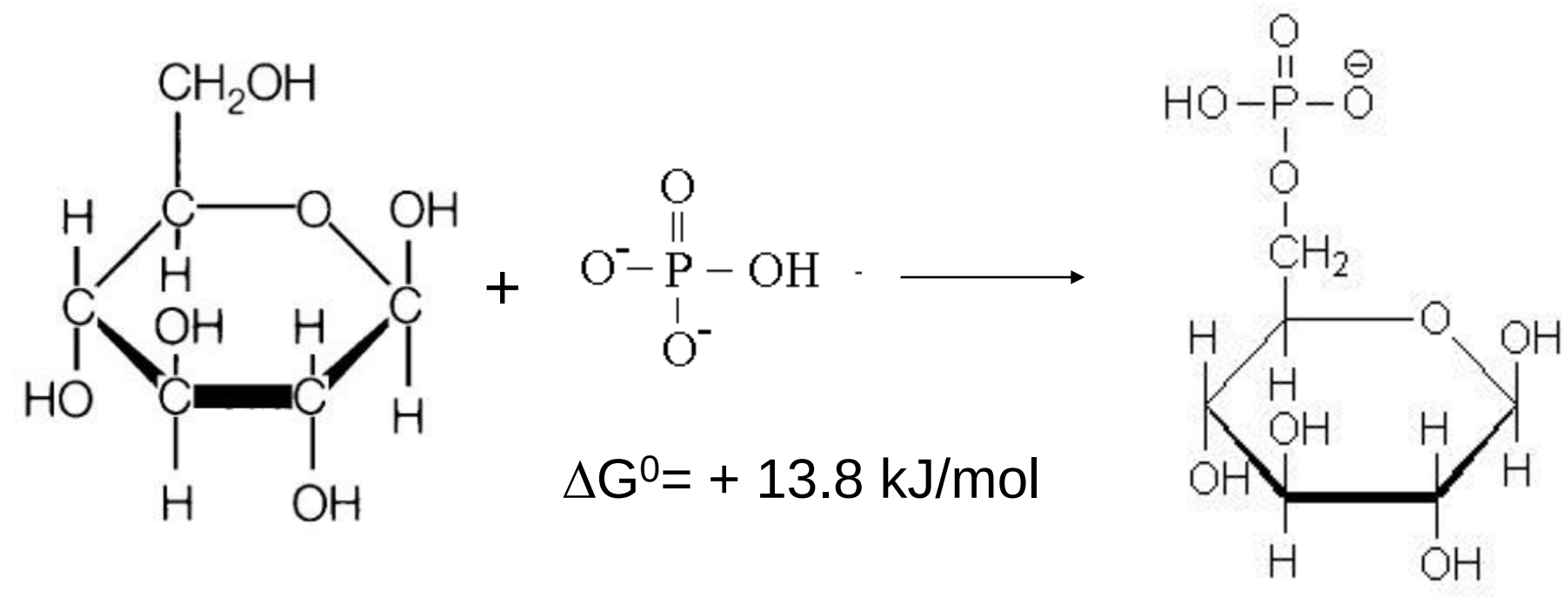
E' un processo che richiede ossigeno e che trasforma i prodotti iniziali (nutrienti- proteine, grassi, zuccheri) in molecole molto semplici come **CO₂**, **H₂O**

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**)



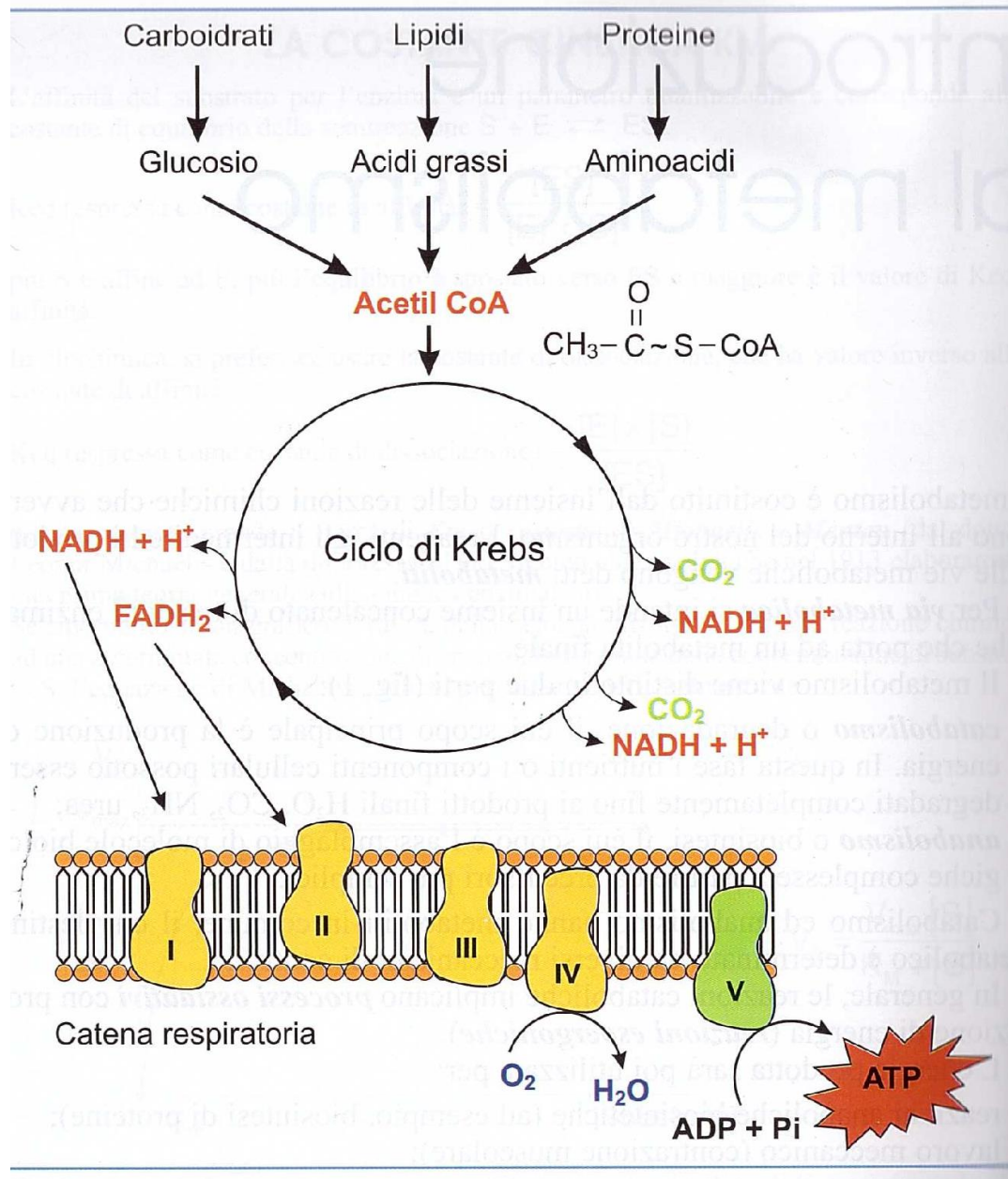
Come viene prodotto l'ATP?

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

Fonti di energia



GLICOLISI

E' il processo attraverso il quale vengono degradati tutti gli zuccheri (monosaccaridi)- GLUCOSIO, fruttosio e galattosio

Produce:

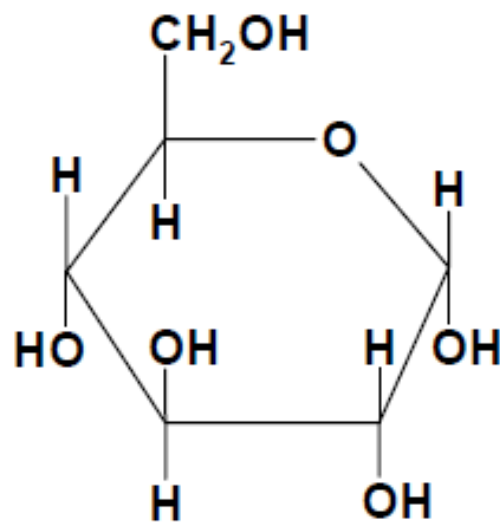
1.ATP

2.NADH

3.Piruvato

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

Si svolge nel citoplasma e si compone di 11 reazioni metaboliche che si svolgono sequenzialmente

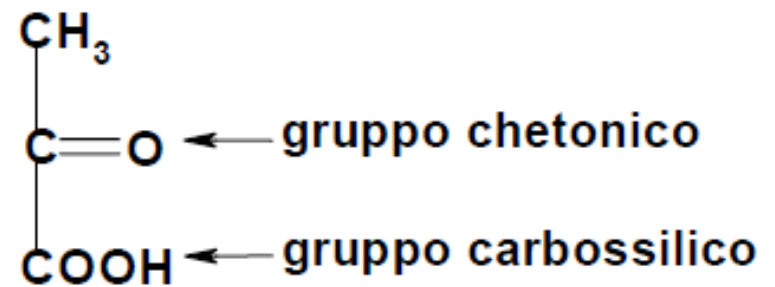


glucosio

11 reazioni



2



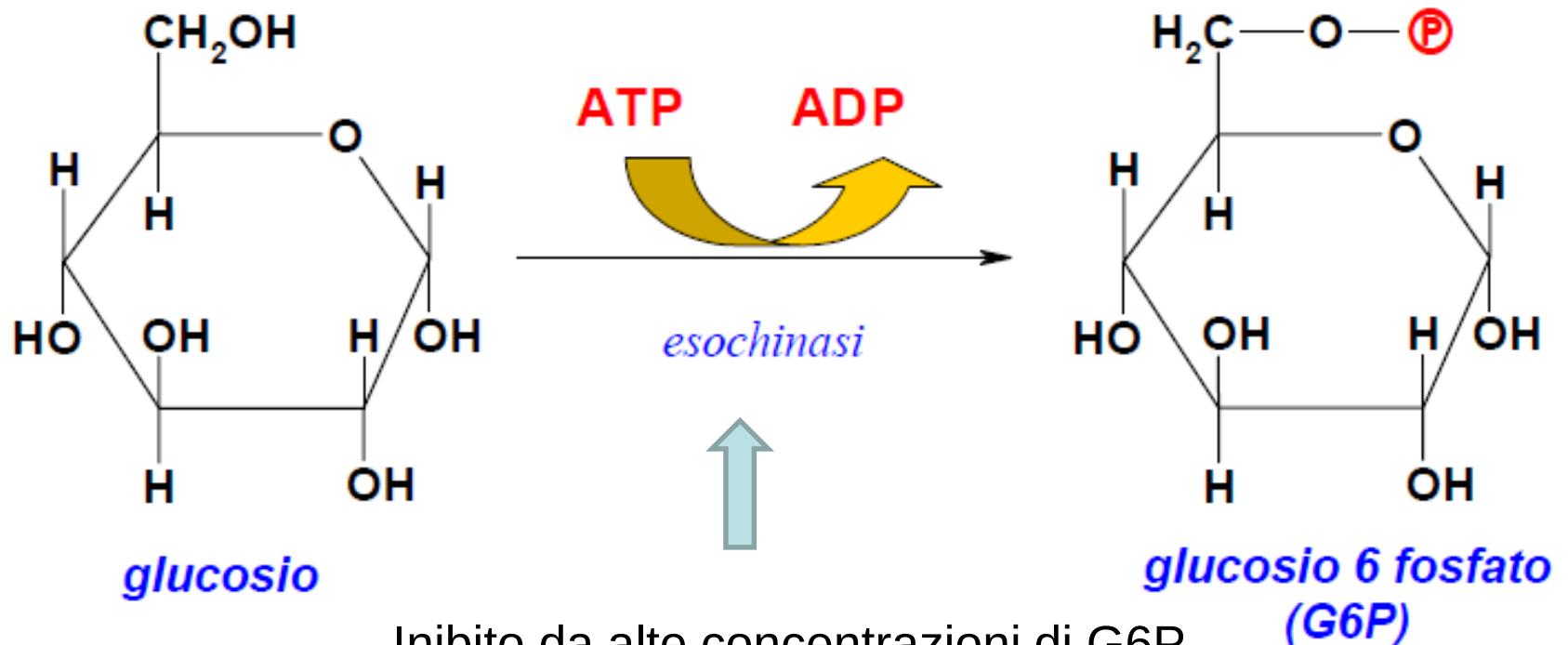
acido piruvico

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

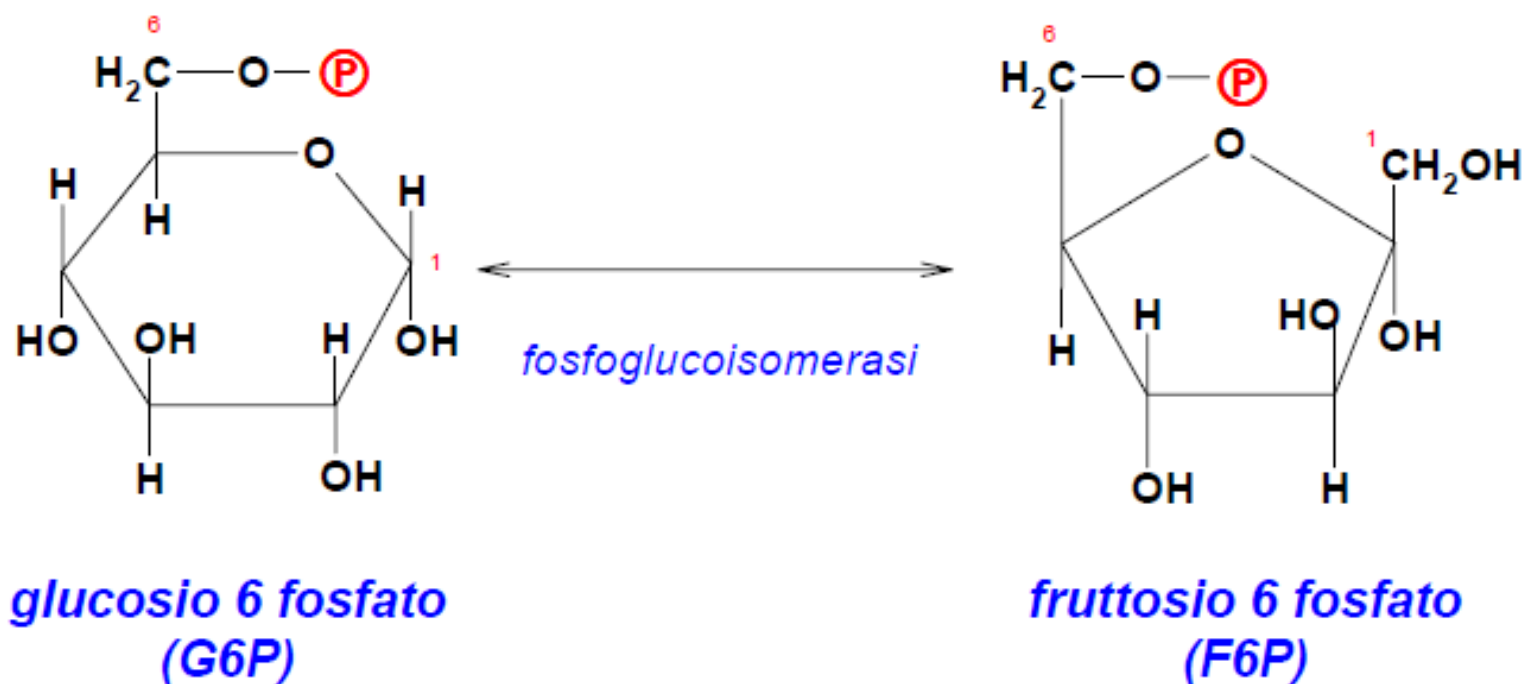
- **Fase endoergonica** :dalla 1^a alla 3^a reazione
- **Fase intermedia**: 4^a e 5^a reazione
- **Fase esoergonica**: dalla 6^a alla 10^a reazione

Fase Endoergonica

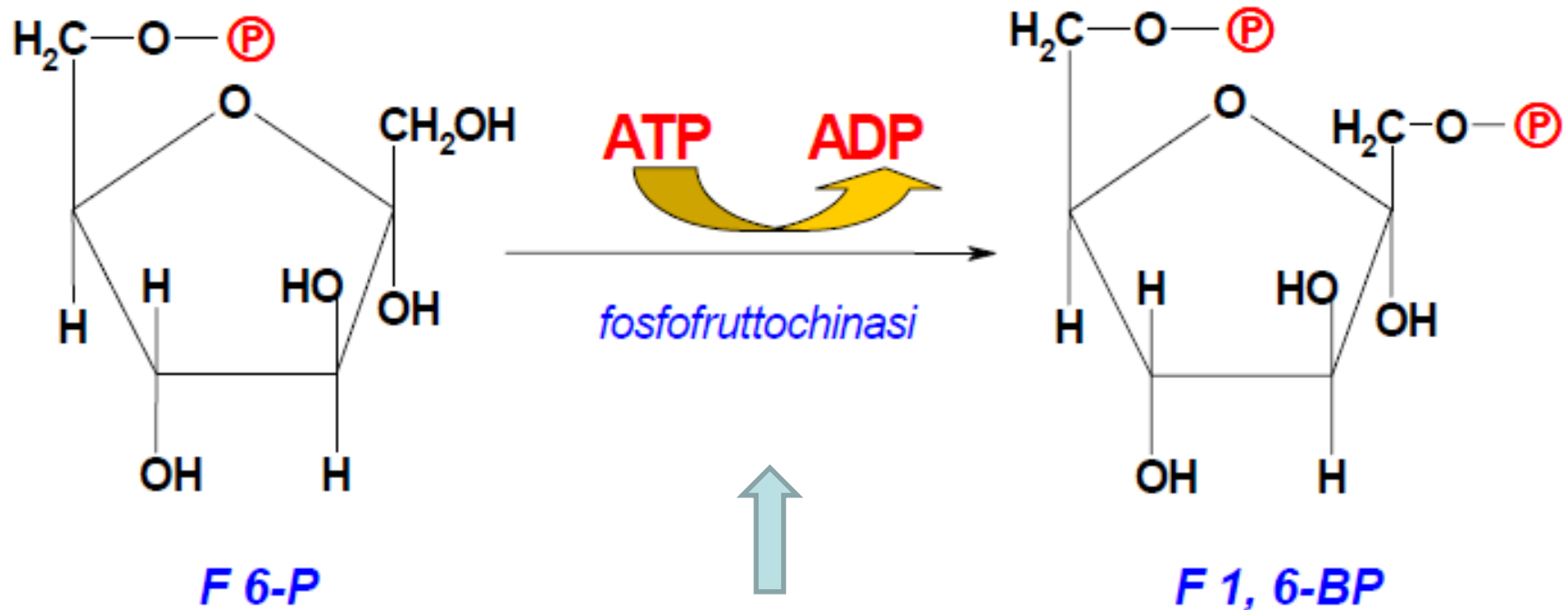
- **Prima reazione:** fosforilazione del glucosio



● **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)



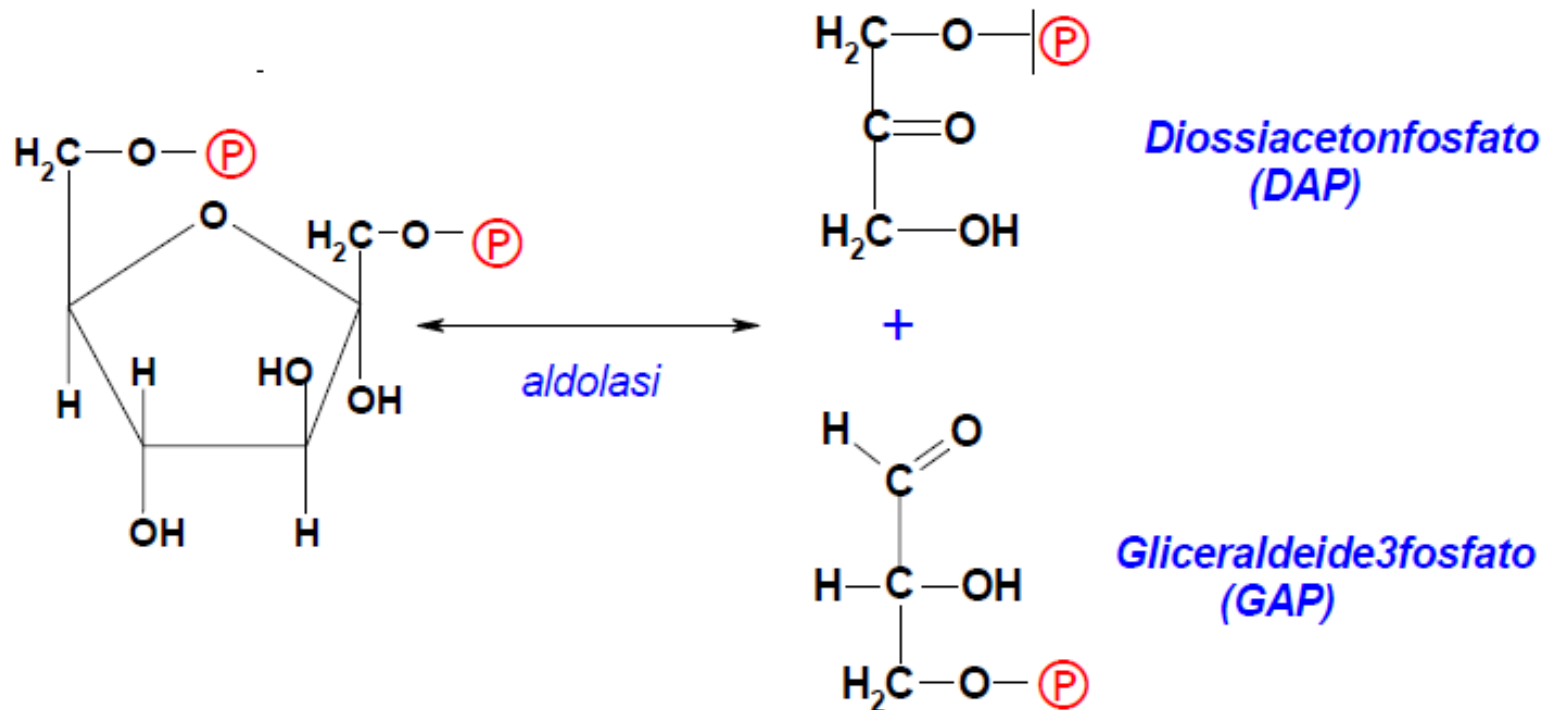
Inibita da alte concentrazioni di ATP e citrato ed attivata da AMP e fosfato

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

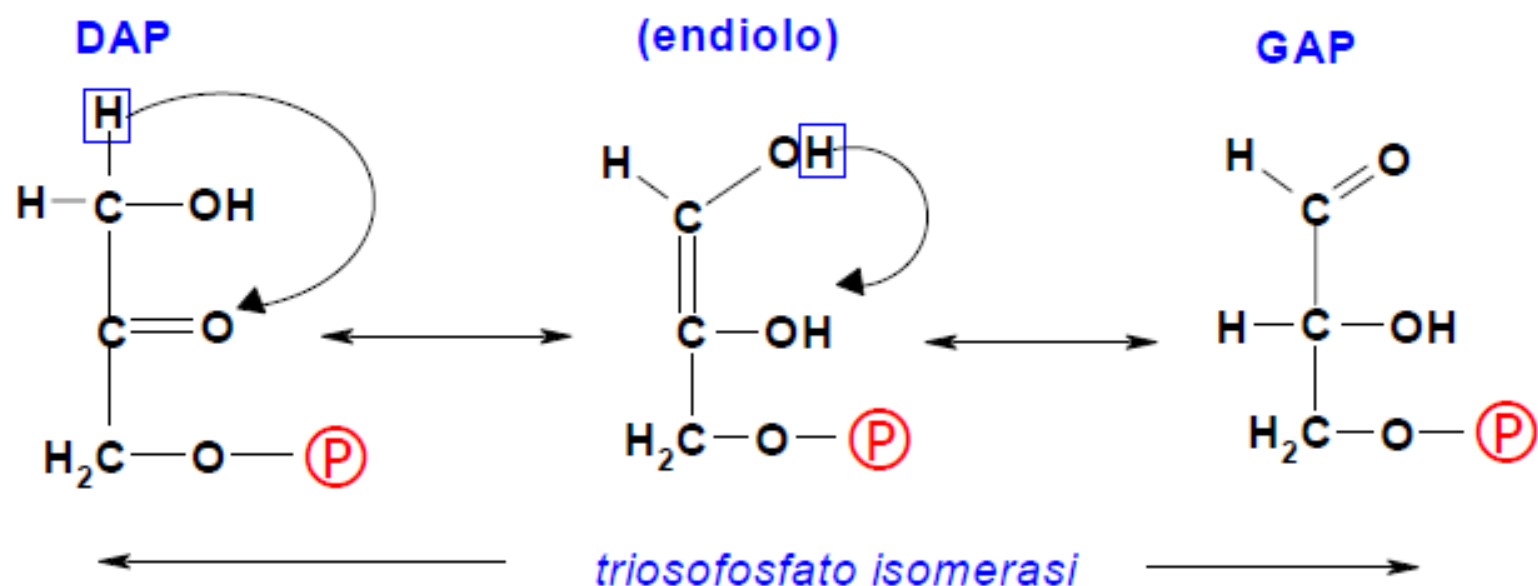
Fase Intermedia

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

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

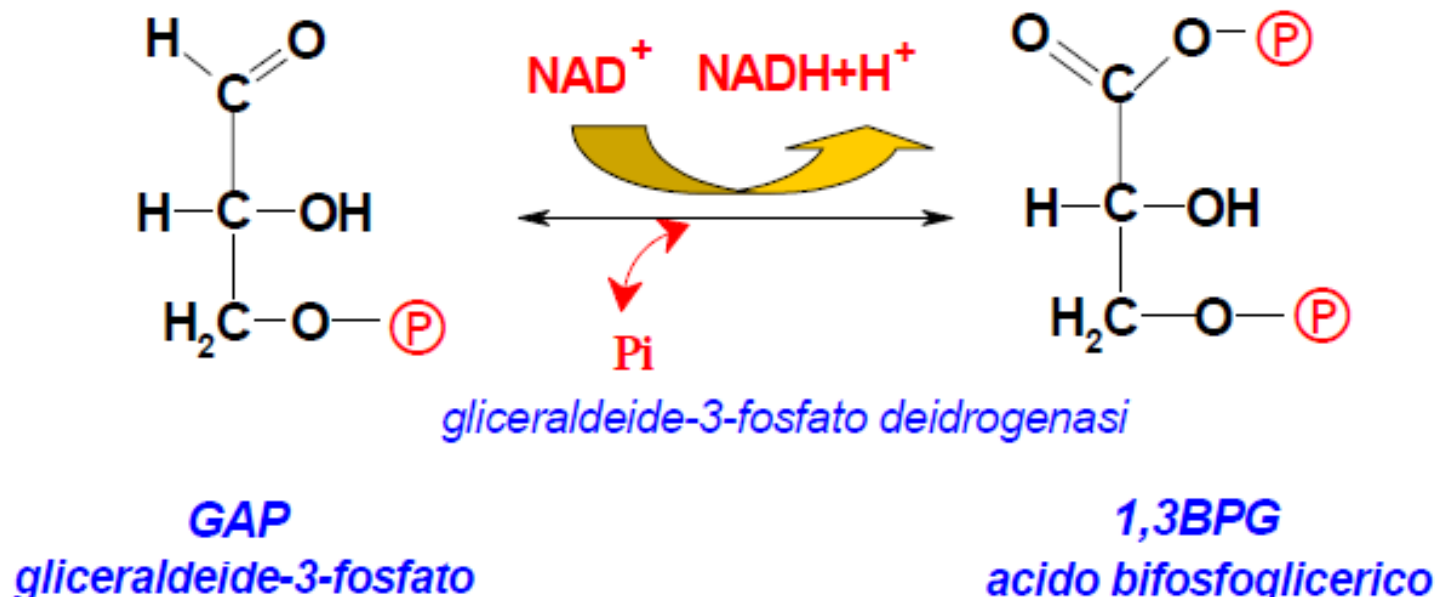


● Quinta reazione: isomerizzazione del DAP in GAP



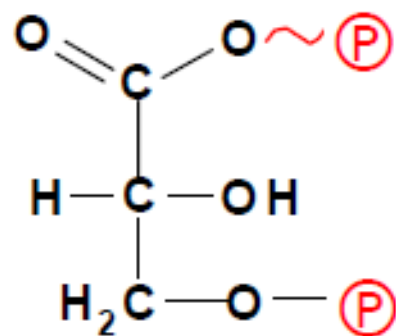
Fase Esoergonica

● Sesta reazione : deidrogenazione e fosforilazione del GAP

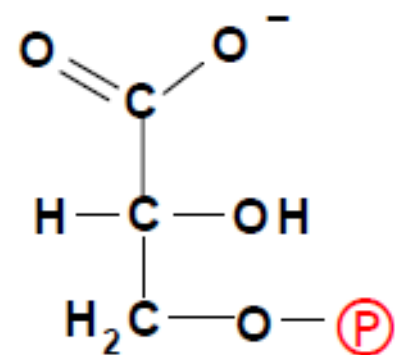
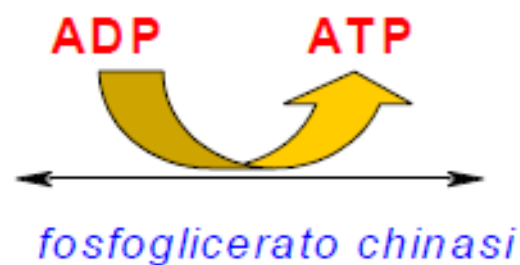


L'Acido 1,3 Bisfosfoglicerico è un composto ad alta energia. La variazione di energia libera nella reazione di distacco idrolitico del fosfato in posizione 1 è pari a 12 kcal/mole. $\Delta G^\circ = -12 \text{ kcal/mole}$ (notare il simbolo ~ di legame ad alta energia utilizzato per indicare il legame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

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

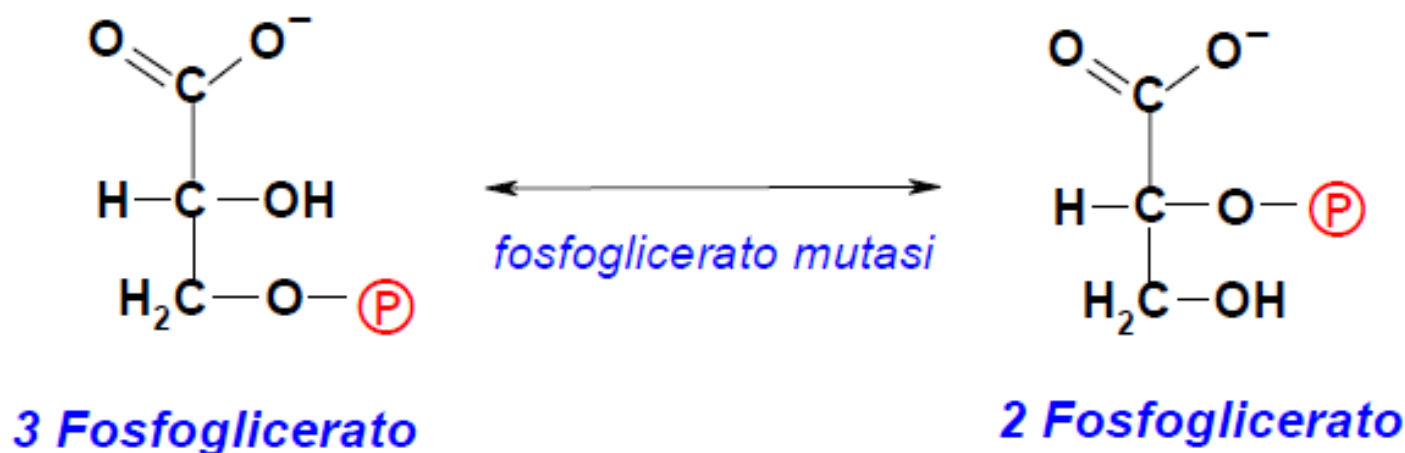


1,3 Bisfosfoglicerato



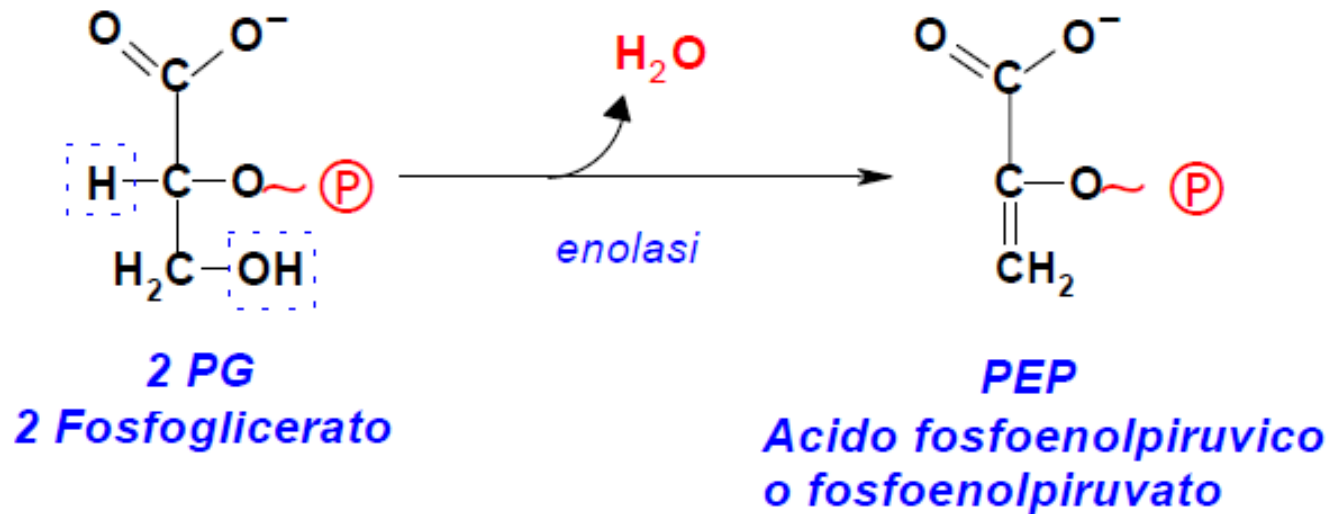
3 Fosfoglicerato

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



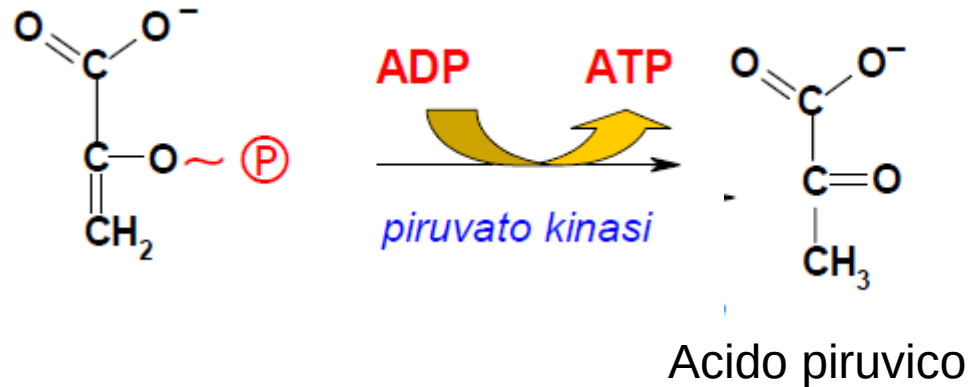
Si realizza lo spostamento del fosfato da C3 a C2 catalizzato dall'enzima *fosfoglicerato mutasi*. Si ricorda che il termine mutasi indica enzimi che catalizzano il trasferimento di un raggruppamento da una posizione ad un'altra posizione della stessa molecola.

- **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**

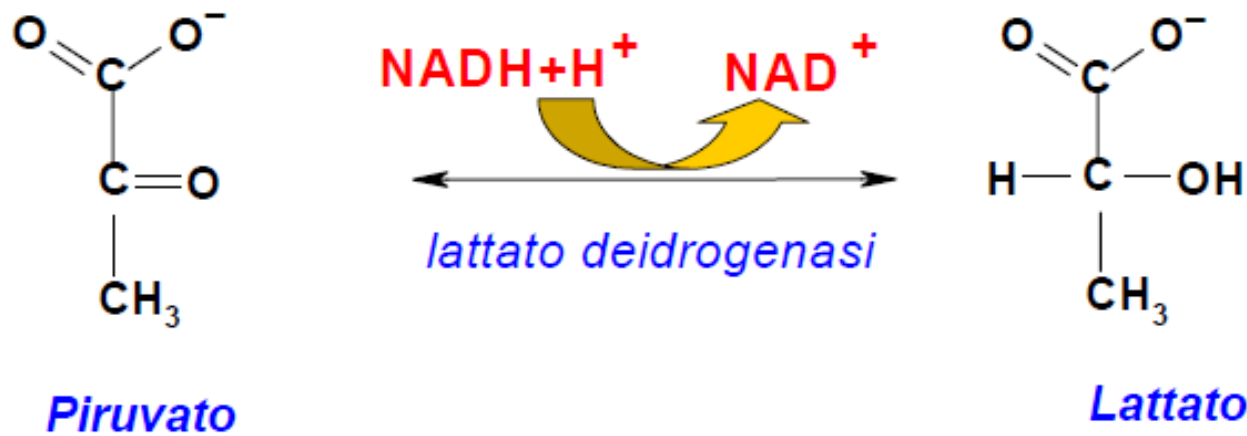
● **Decima reazione:** seconda fosforilazione a livello del substrato



Fruttosio: muscoli e rene in fruttosio-6-fosfato; nel fegato in gliceraldeide-3-fosfato diidrossiacetonfosfato

Galattosio: trasformato in glucosio

La glicolisi anaerobica e la riduzione del piruvato a lattato



Eritrociti, cellule muscolari, cellule embrionali e tumorali

Fuori dalla cellula
da trasportatori
specifici

Gluconeogenesi

Processo endoergonico a partire da
acido lattico e dal piruvato prodotto
dal catabolismo di alcuni aminoacidi

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

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

Reazione netta $\Delta G^0 = 52,6$ Kcal

2 ATP = 15 Kcal

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*.

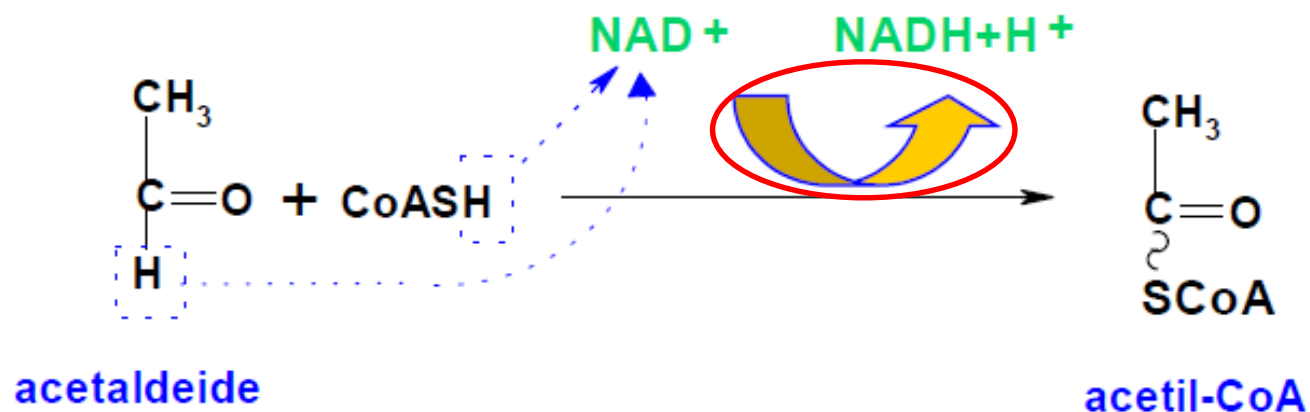


3 enzimi e loro cofattori (5) tra cui la vitamina B1 (tiamina) e l'acido folico

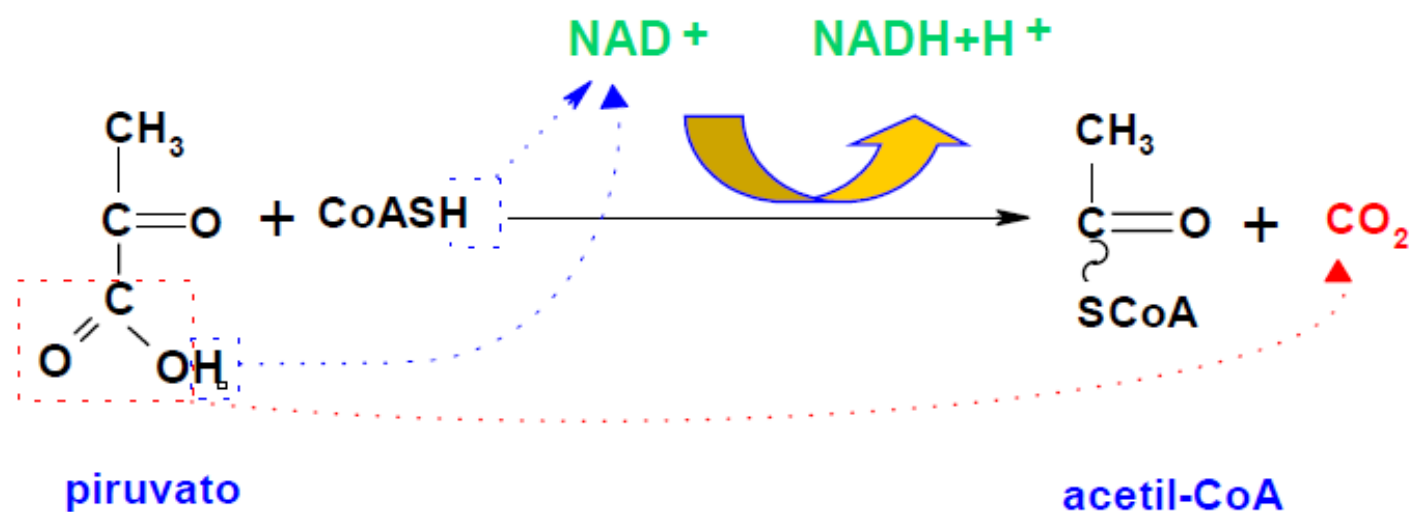
Le reazioni di ossidoriduzione sono quelle reazioni in cui si ha uno scambio di elettroni tra due specie chimiche; una specie subisce una reazione di ossidazione, l'altra subisce una reazione di riduzione.

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.

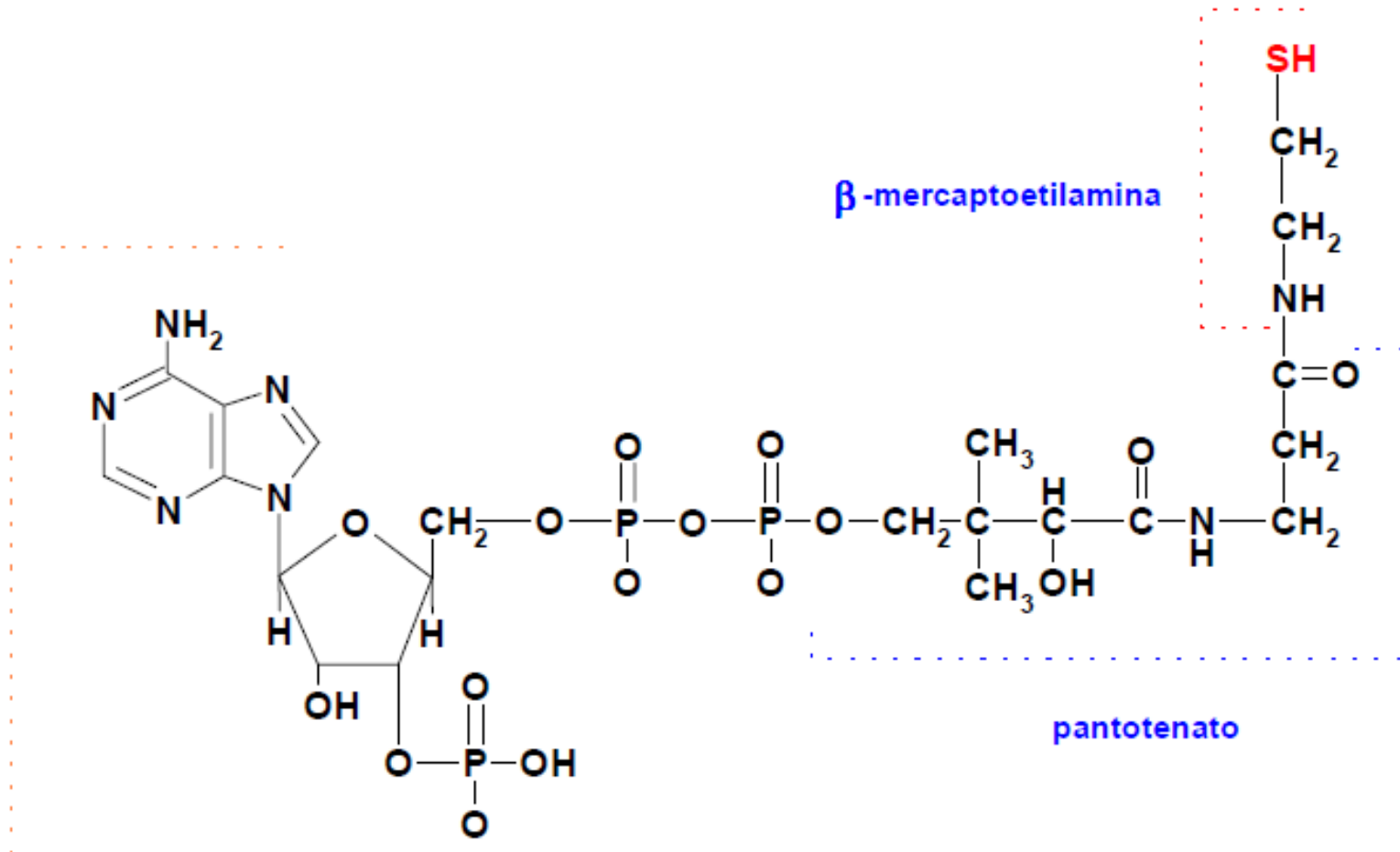
• ossidazione e trasferimento al CoA:



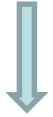
La reazione complessiva è, dunque, una **decarbossilazione ossidativa**:



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**.



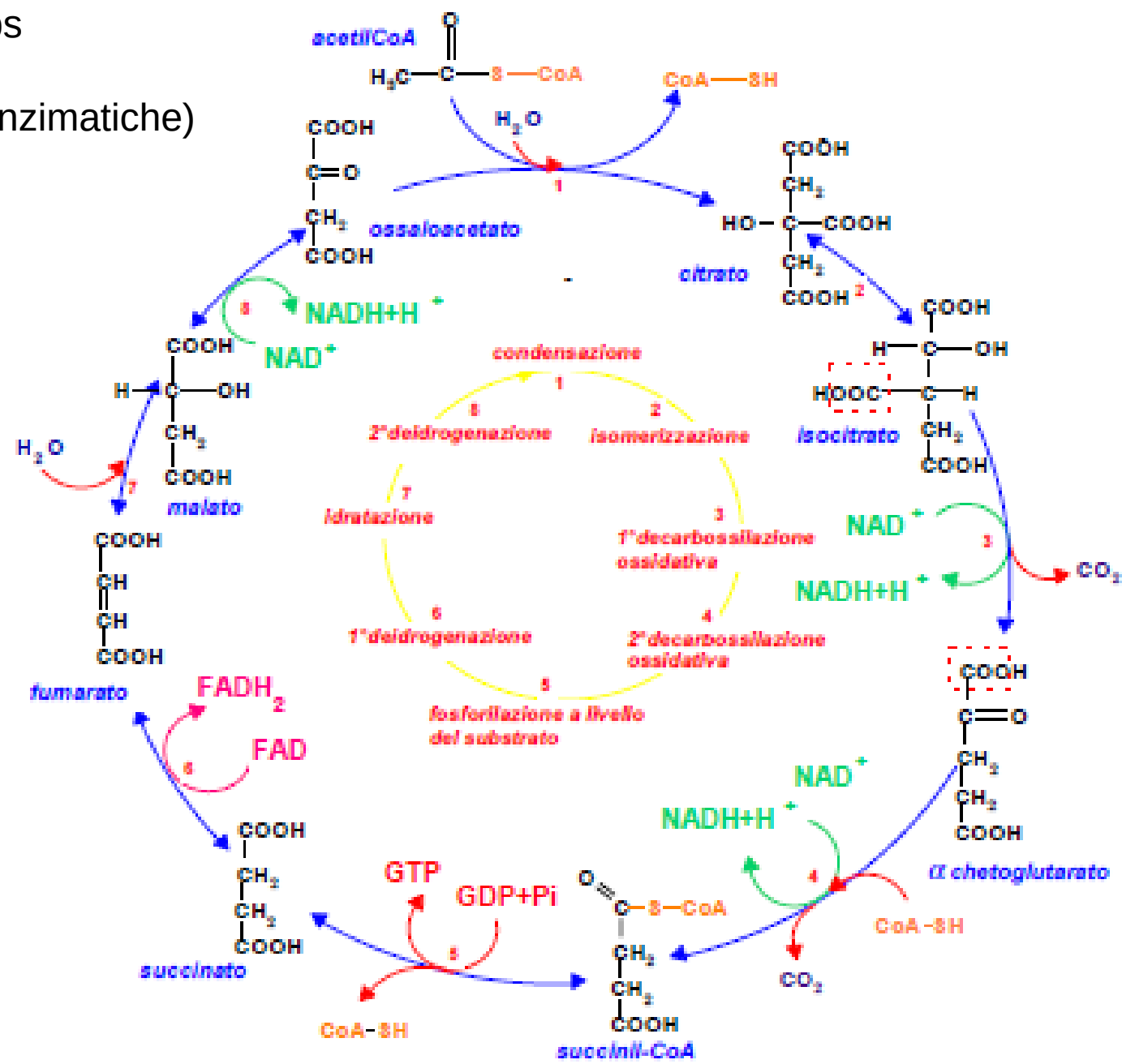
Fosforilazione ossidativa

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

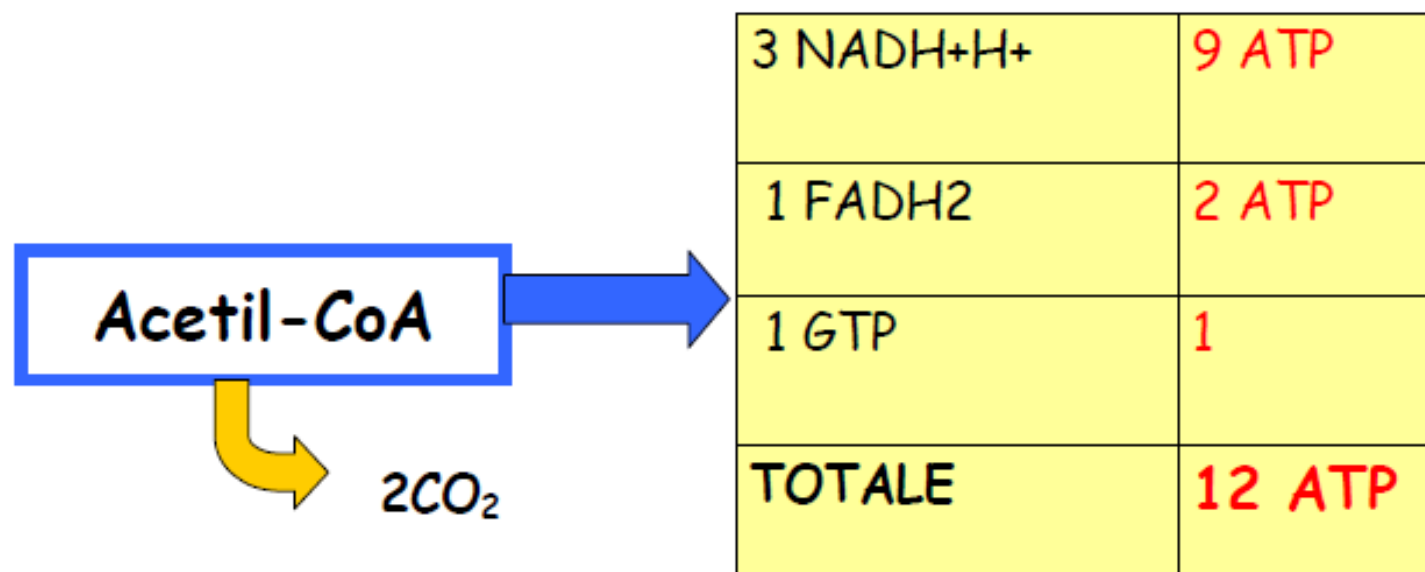
(8 reazioni enzimatiche)



Durante il ciclo si ha:

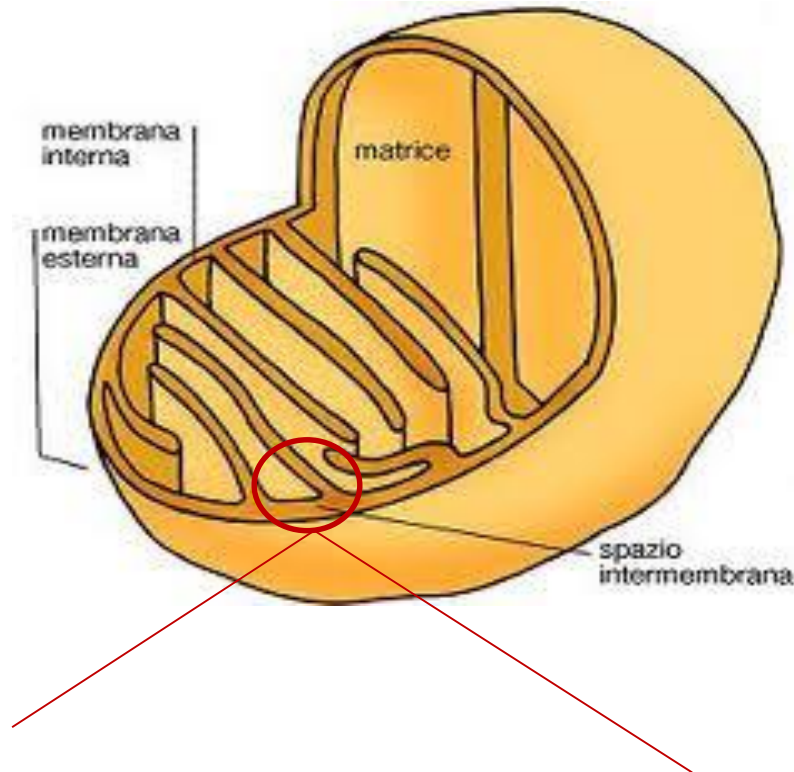
- 1) liberazione di due atomi di carbonio sotto forma di CO_2 , catabolita terminale che sarà eliminato con la respirazione polmonare;
- 2) formazione di coenzimi NAD e FAD ridotti;
- 3) sintesi di una molecola di GTP.

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** o **catena respiratoria**

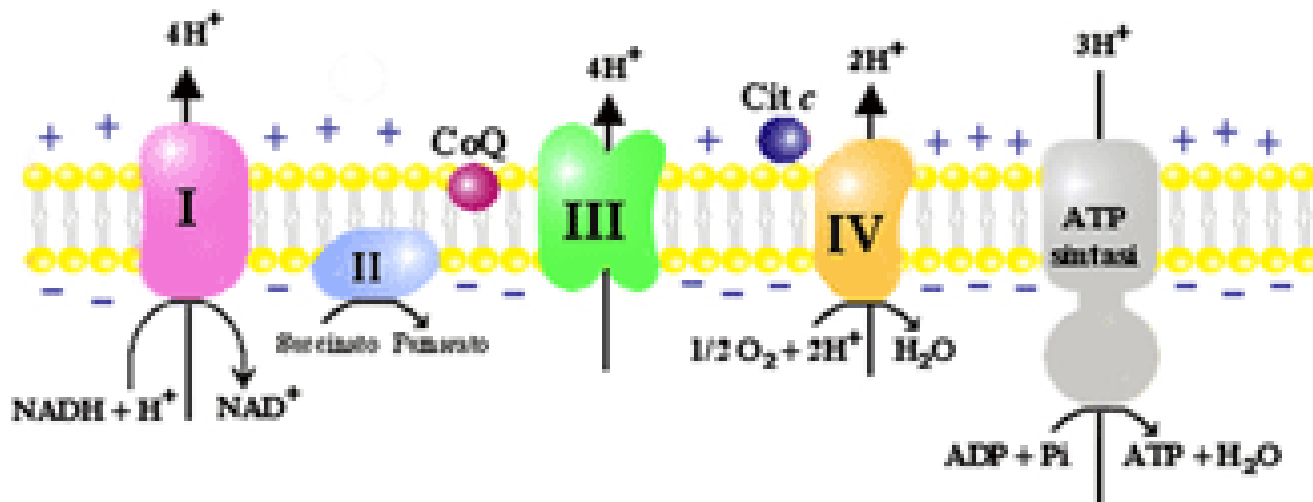


Trasportatori di elettroni

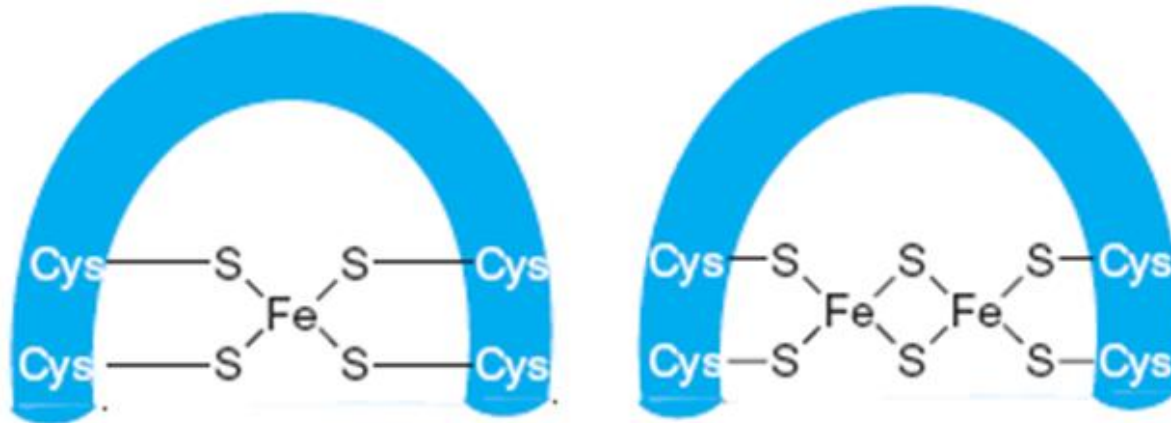
5 complessi multienzimatici (complesso I, II, III, IV e V)

Coenzima Q

Citocromo c

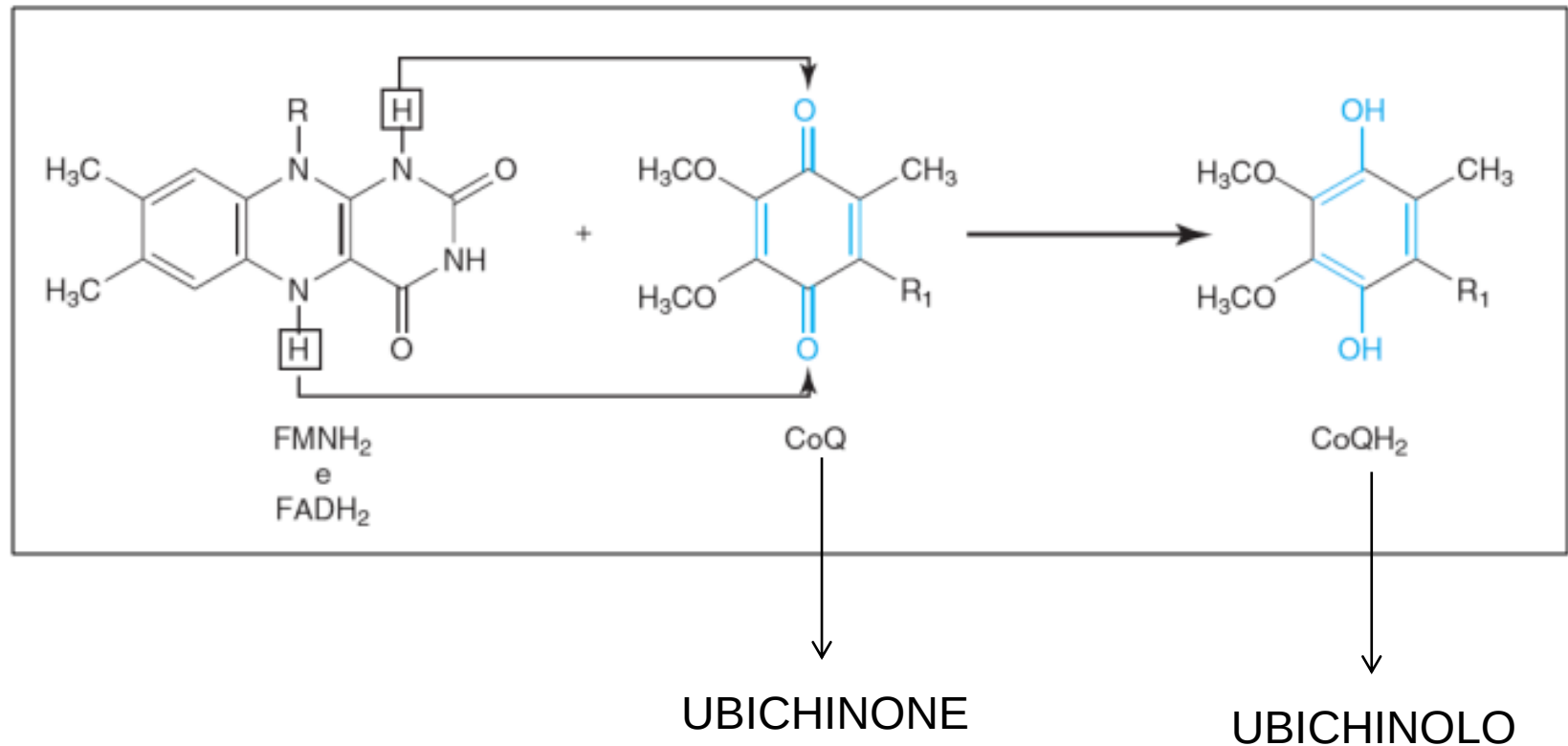


NADH - elettroni **al complesso I** (NADH DEIDROGENASI o NADH:ubiquinone ossidoreduttasi): gruppo prostetico **FMN si riduce a FMNH₂** → **6 centri ferro-zolfo**

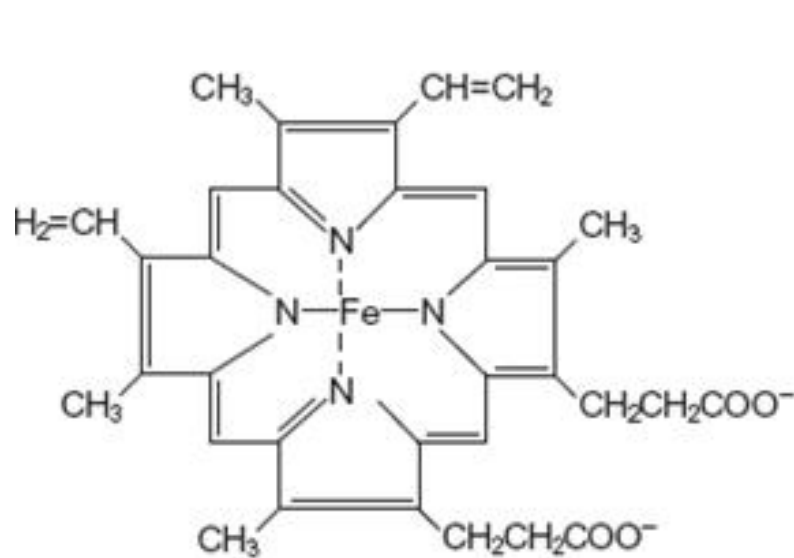


Complesso II (succinato deidrogenasi- 4 subunità proteiche) **FADH₂** → **succinato → fumarato** (**3 centri ferro-zolfo**)

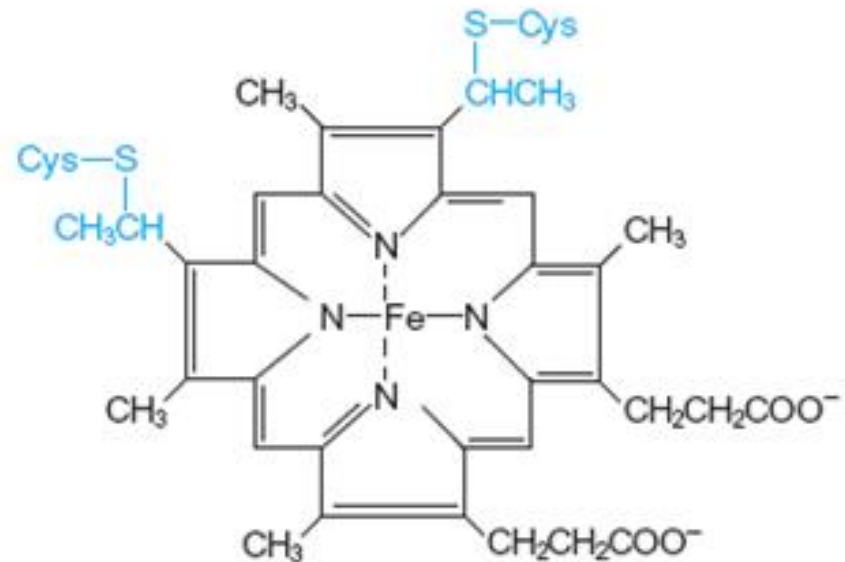
Entrambi questi complessi consegneranno gli elettroni al **Coenzima Q**, una molecola liposolubile della membrana interna mitocondriale (carrier mobile), che si ossiderà consegnando **gli elettroni al complesso III**



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

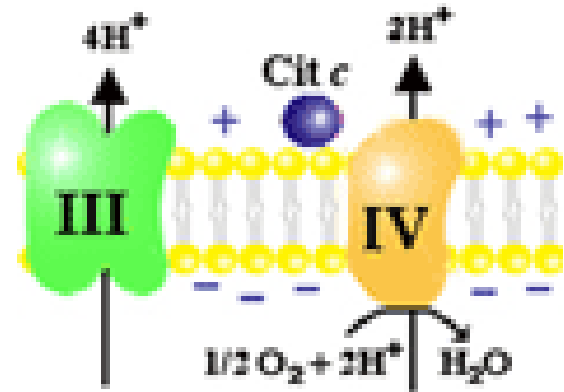


Eme C
presente nel citocromo c

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



Carrier mobile



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



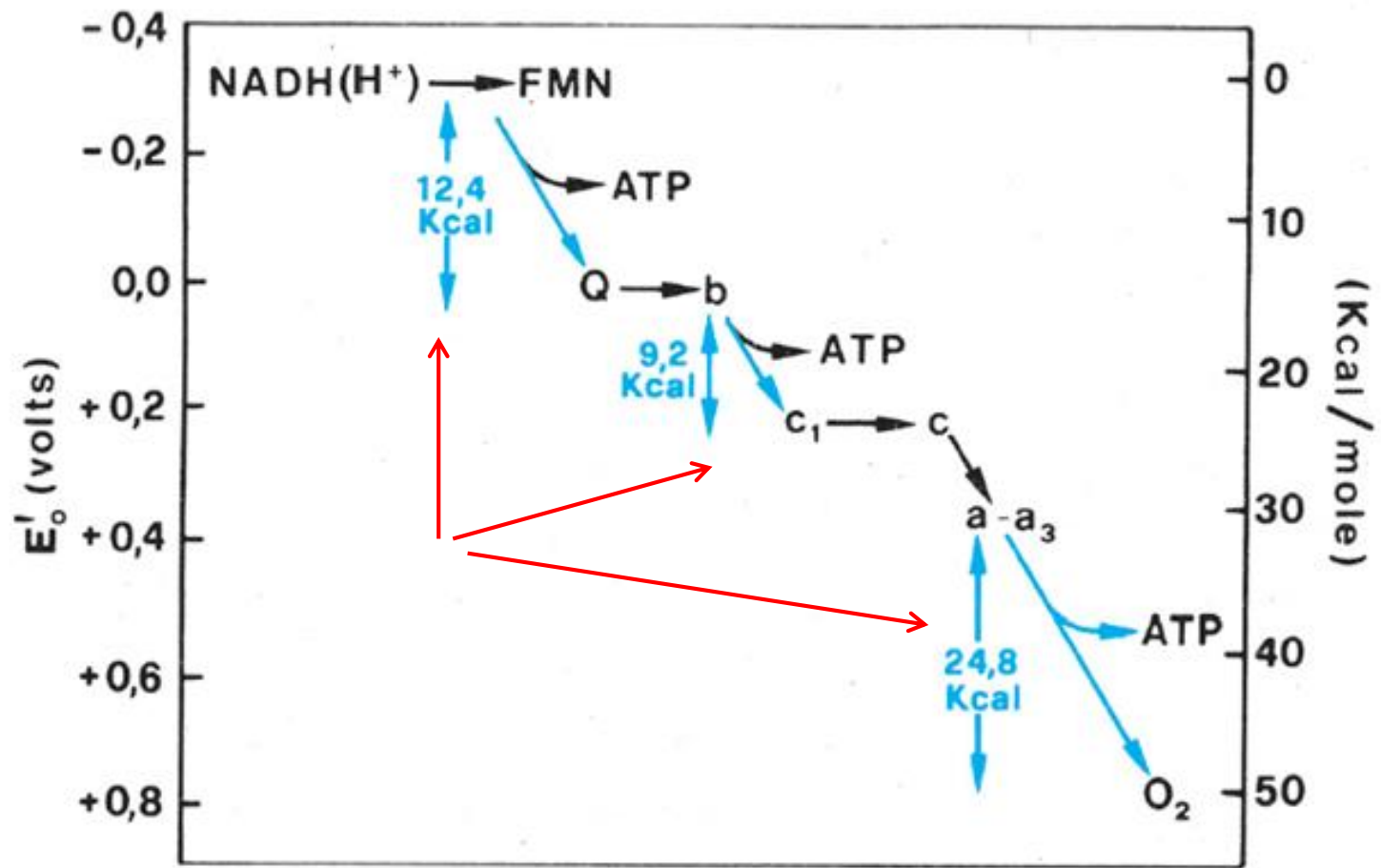
Citocromo ossidasi : costituita da una unica proteina legata a due gruppi EME legati a due regioni differenti della proteina e due atomi di rame, tutti coinvolti nel trasporto degli elettroni

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)



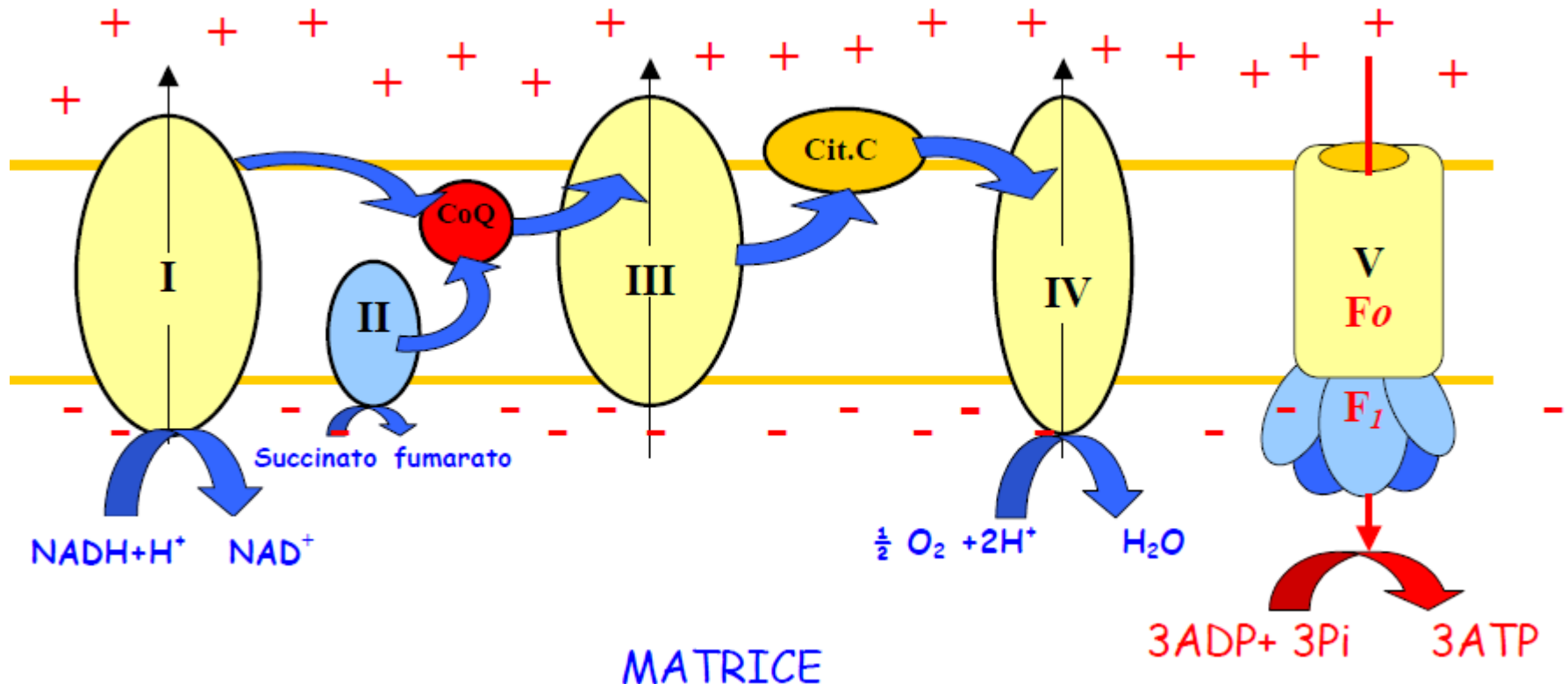
$$\Delta G^0 = -52,11 \text{ Kcal}$$

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)

ATPasi (complesso V, ATP sintasi F_0F_1)



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

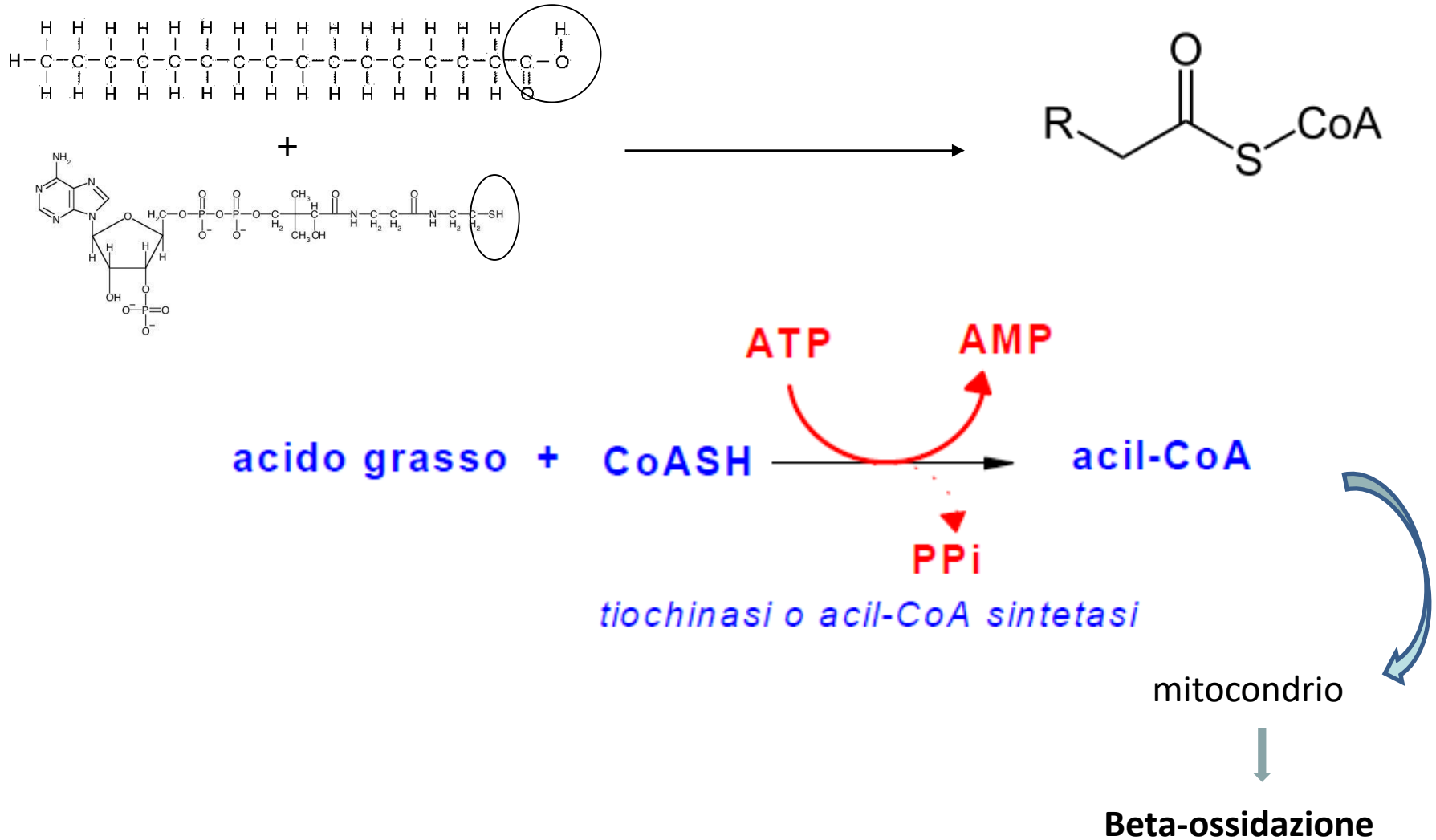
Catabolismo Lipidico:

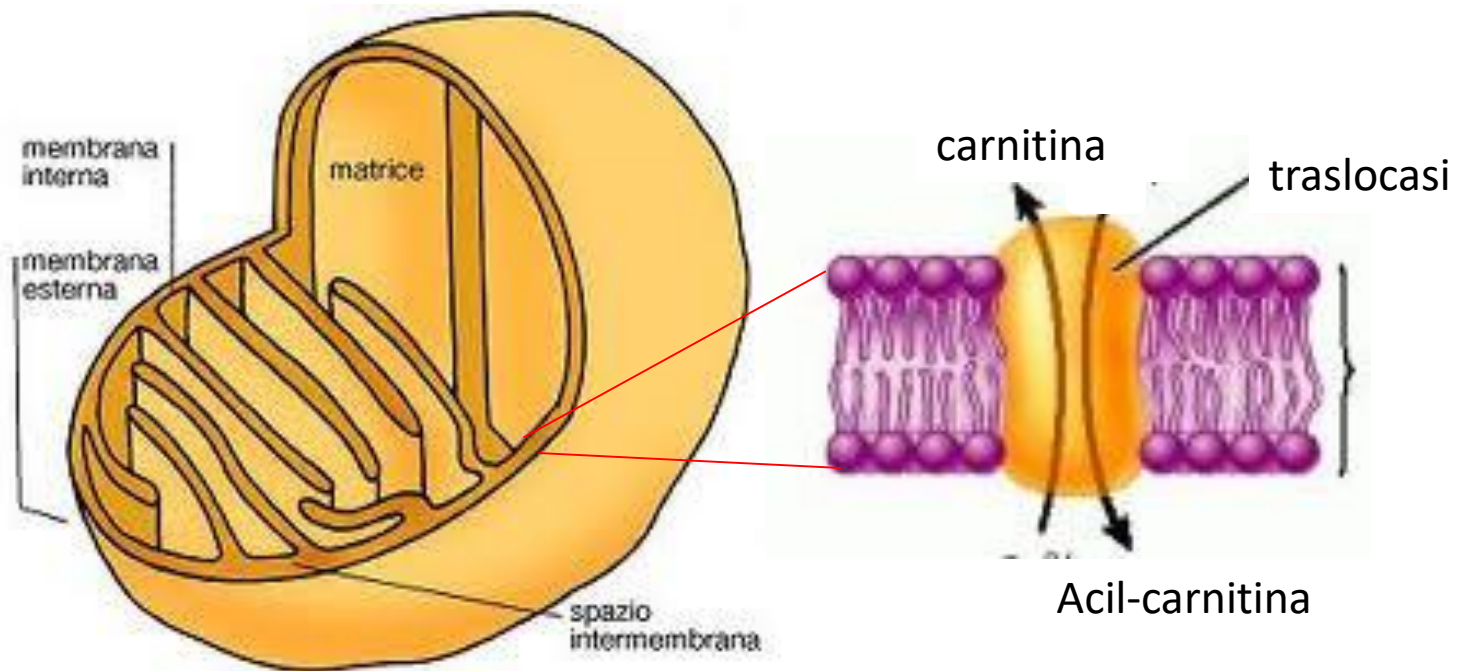
β -Ossidazione degli acidi grassi

Devono essere attivati da condensazione con CoA-SH

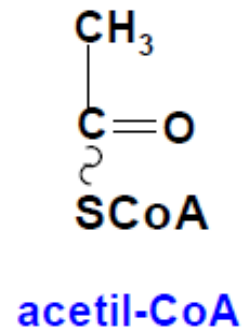
Gli acidi grassi a catena corta entrano per diffusione nel mitocondrio

Quelli a catena lunga attivati già nel citosol





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**

↓
3 ATP

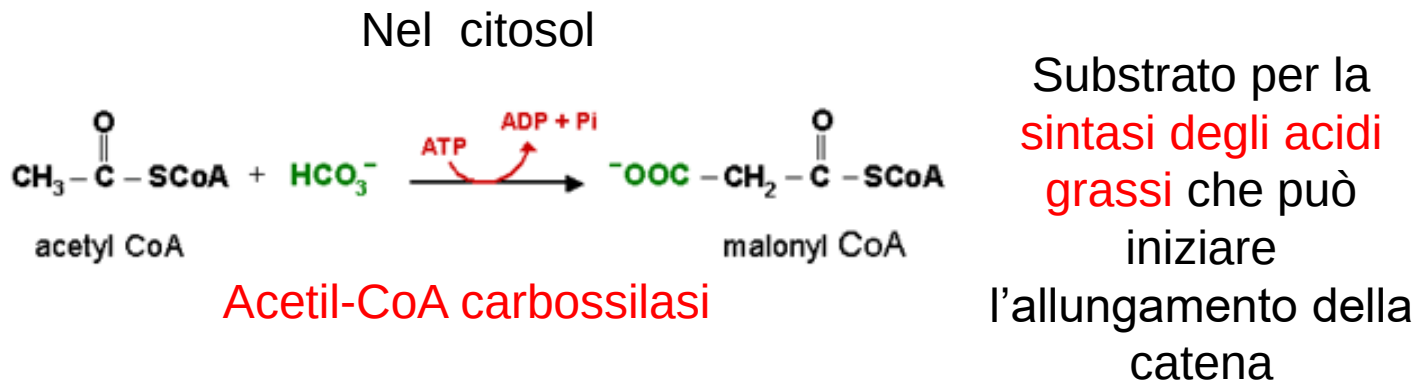
↓
2 ATP

Esempio: Acido palmitico a 16 atomi carbonio

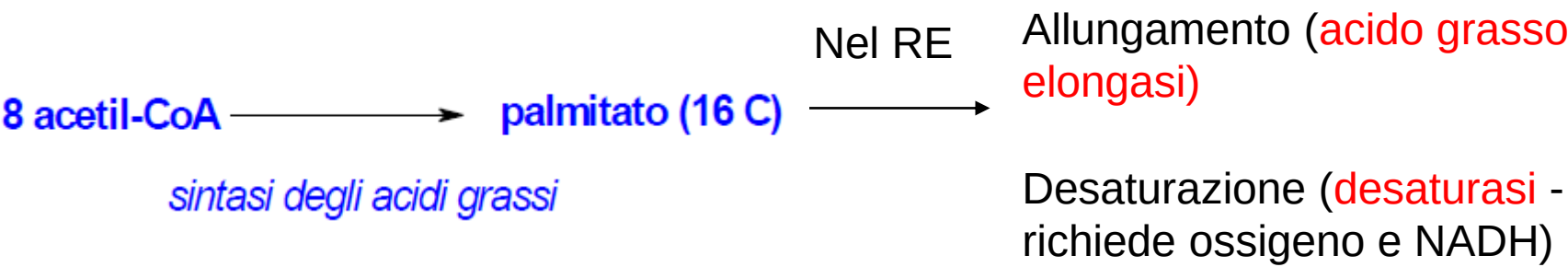
Bilancio energetico della beta-ossidazione dell'acido palmitico		
7 ripetizioni di beta ossidazione	7 FADH ₂ (× 2 ATP) 7 NADH+H ⁺ (× 3 ATP)	+35 ATP
8 Acetil-CoA	8 × 12 ATP (Krebs)	+96 ATP
attivazione acido palmitico		-2 ATP
TOTALE		129 ATP

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.

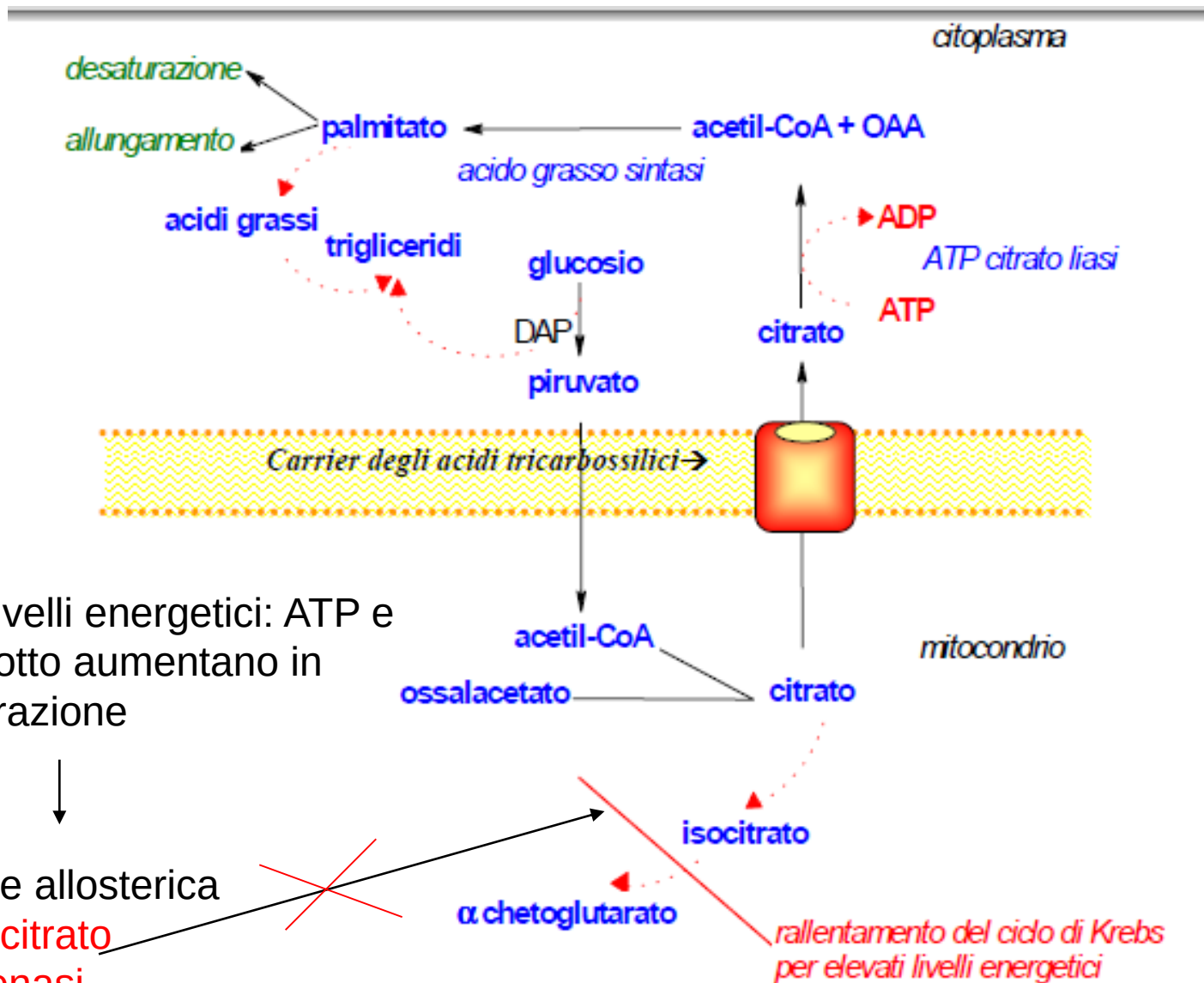
LIPOGENESI (nel citosol) - consente immagazzinare energia chimica quando livelli energetici alti



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+



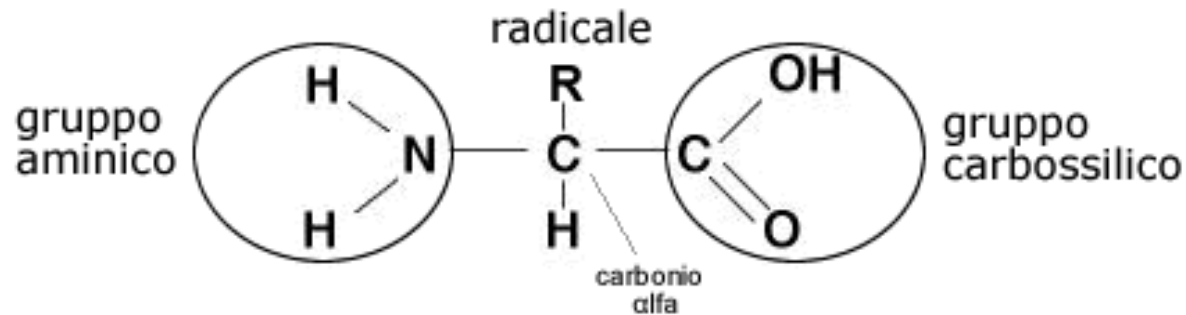
L'Acetil CoA carbossilasi è l'enzima chiave a livello del quale avviene la regolazione della lipogenesi

A breve termine {

	+	-
Metaboliti	Citrato (attivatore allosterico)	Palmitoil-CoA (inibitore allosterico)
Ormonale	Insulina	Glucagone Adrenalina
Genetica	Dieta	Dieta

A lungo
termine

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

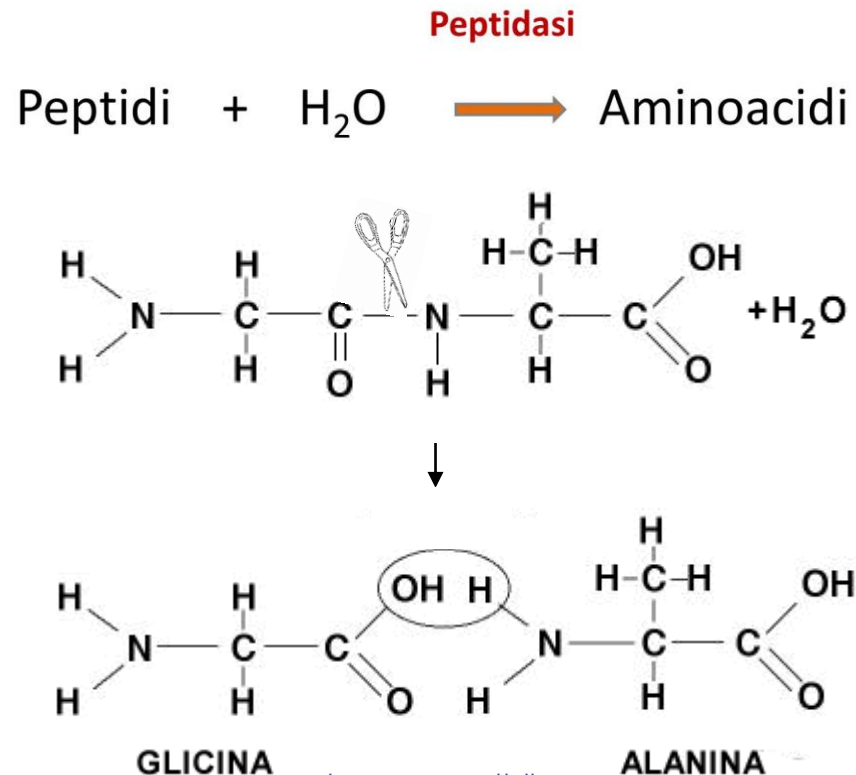
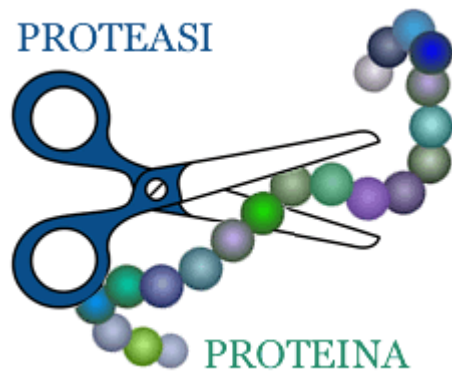
(alcuni importanti per la sintesi di componenti non proteici: fenilalanina e tirosina-adrenalina e ormoni tiroidei)

In caso di ridotto apporto: organismo ricava a.a da demolizione di proprie proteine

Ricambio (turnover) delle proteine: cicli di biosintesi e degradazione delle proteine (ogni proteina ha una sua emivita o tempo di dimezzamento- da minuti a mesi, anni)

Circa tre quarti degli amminoacidi rilasciati riutilizzati nella sintesi proteica
Gli altri degradati con produzione ed escrezione di prodotti azotati

Il ricambio delle proteine come sistema di controllo qualità- una modificazione chimica può marcare la proteina stabilendone la vita media e rendendola bersaglio di proteasi (eso-e endo-peptidasi, non specifiche o specifiche)



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 pepsina ed acido cloridrico porta alla formazione di oligopeptidi (corte catene di aminoacidi formate da meno di dieci unità). Tutti enzimi rilasciati nel lume in forma di proenzimi o zimogeni

Si completa con le Proteasi pancreatiche nel tenue

A livello intestinale la digestione delle proteine è completata ed i singoli **aminoacidi**, **dipeptidi e tripeptidi**, possono essere assorbiti. Assorbiti da **proteine di trasporto attivo** dell'orletto a spazzola-**sinporto con Na⁺** (4 tipi con specificità di gruppo: neutri, basici, aspartico e glutammico, glicina e prolina) Per diffusione nella vena porta.

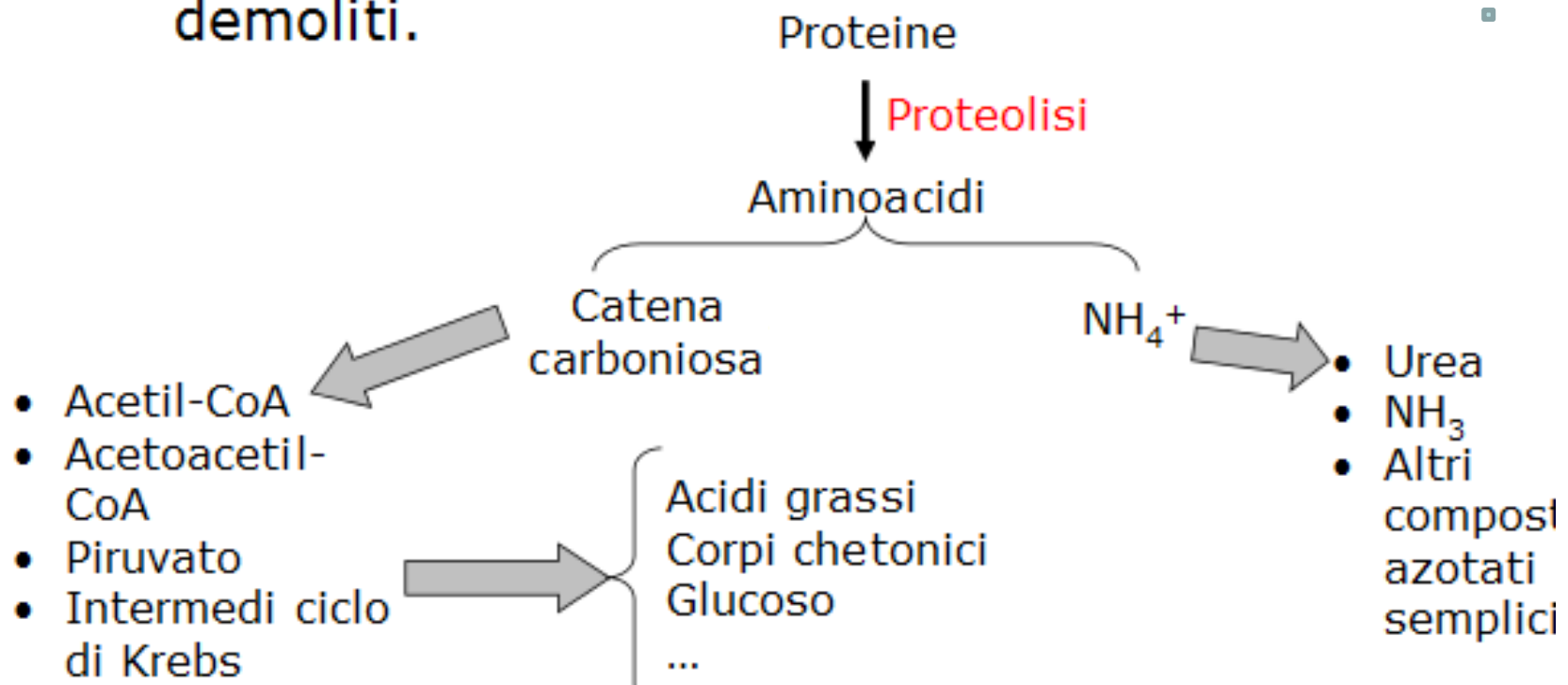
- Essere distribuiti ai vari organi
- Partecipare alla sintesi proteica
- Se presenti in eccesso vengono utilizzati a scopi energetici o convertiti in grasso di deposito e glucosio.

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 (pinocitosi non selettiva)-nel colostro inibitori delle proteasi.

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.

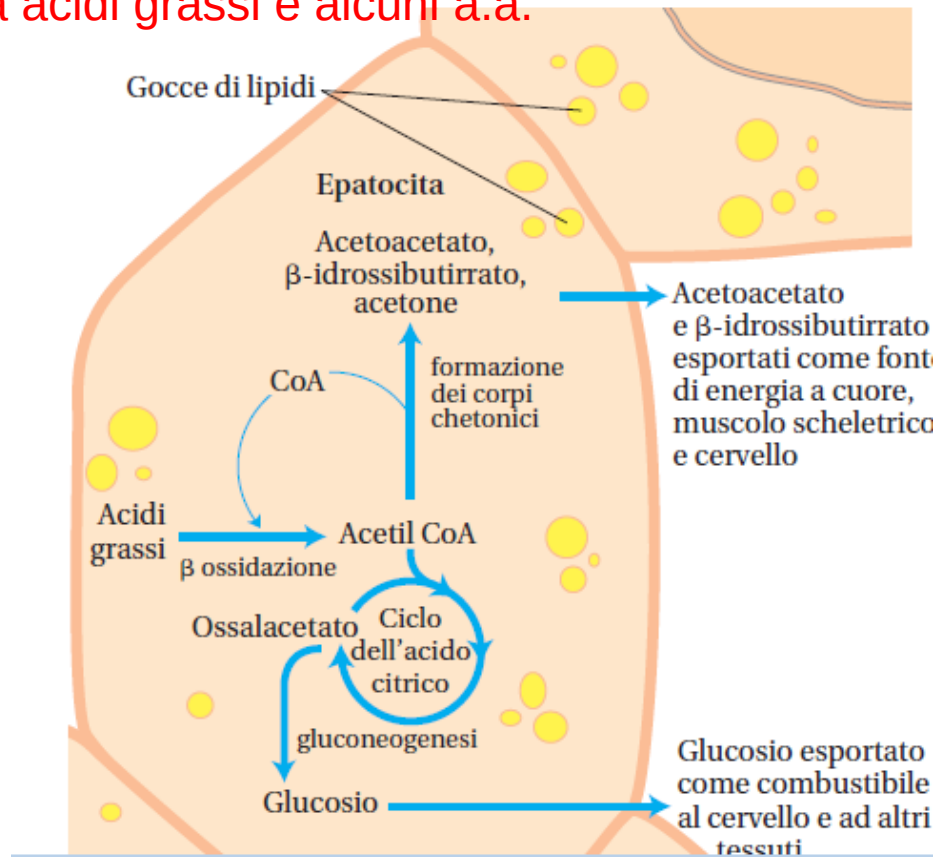


CORPI CHETONICI

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** prevalentemente da acidi grassi e alcuni a.a.



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 I)

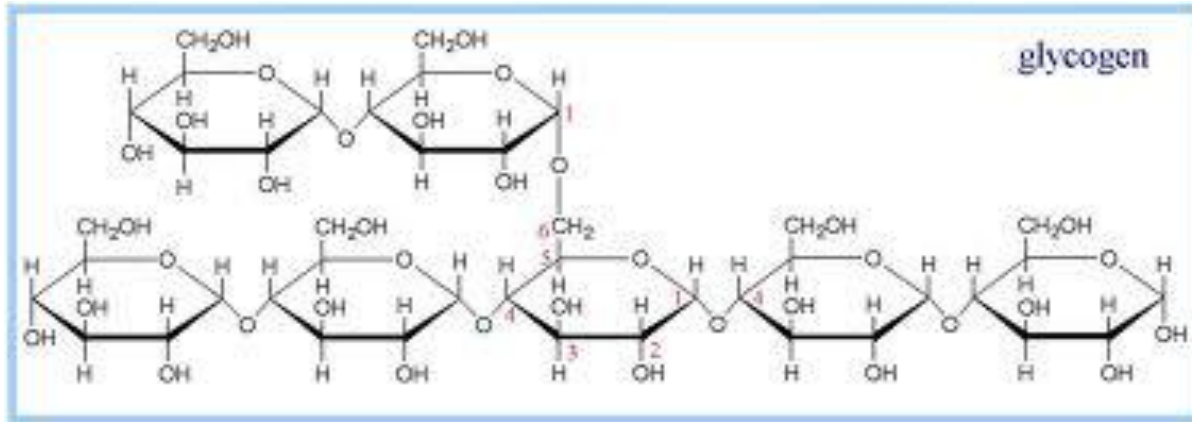
Il glucosio non riesce ad entrare nelle cellule, infatti, queste si adattano ad utilizzare prevalentemente acidi grassi, il fegato sintetizza grandi quantità di corpi chetonici.

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.

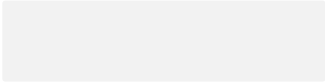
Aminoacidi glucogenici e chetogenici

Glucogenici	Chetogenici	Glucogenici e chetogenici
<i>glicina</i> <i>serina</i> <i>valina</i> <i>istidina</i> <i>arginina</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>	<i>leucina</i> <i>lisina</i>	<i>treonina</i> <i>isoleucina</i> <i>fenilalanina</i> <i>tirosina</i> <i>triptofano</i>

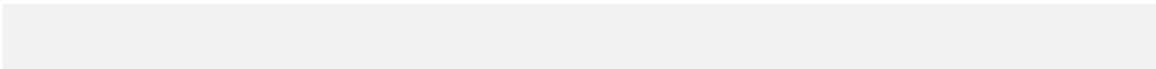
IL GLICOGENO



Nei muscoli e nel fegato



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

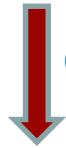
Glicogenolisi



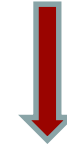
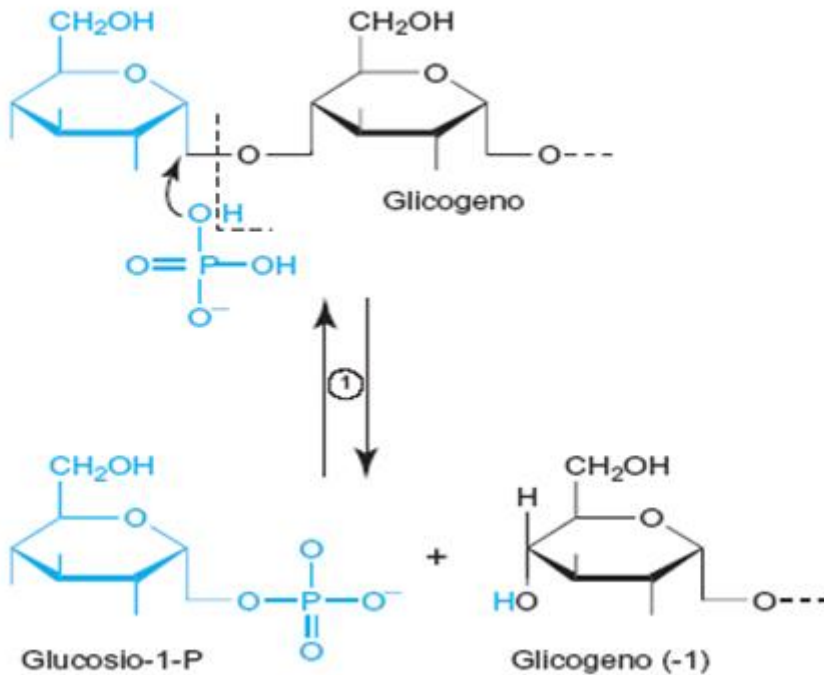
Fosforolisi

e

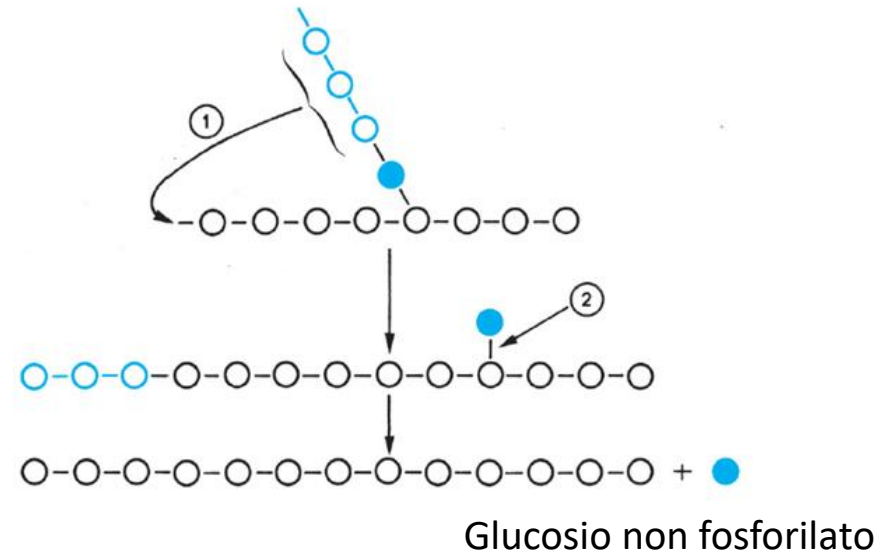
deramificazione



Glicogeno fosforilasi

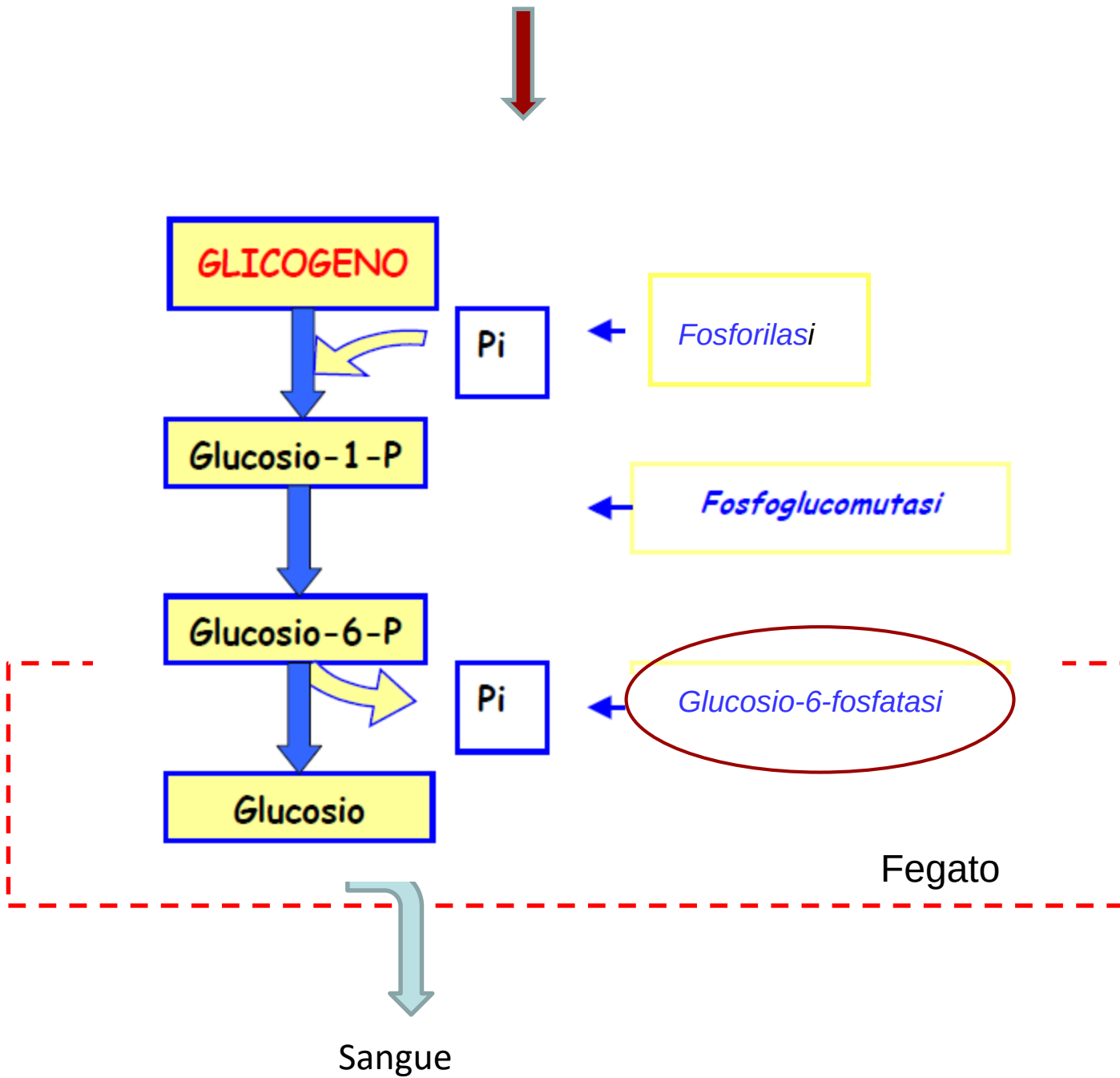


Enzima deramificante
(2 attività catalitiche)



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

2. Idrolisi (liberazione 1 glucosio)



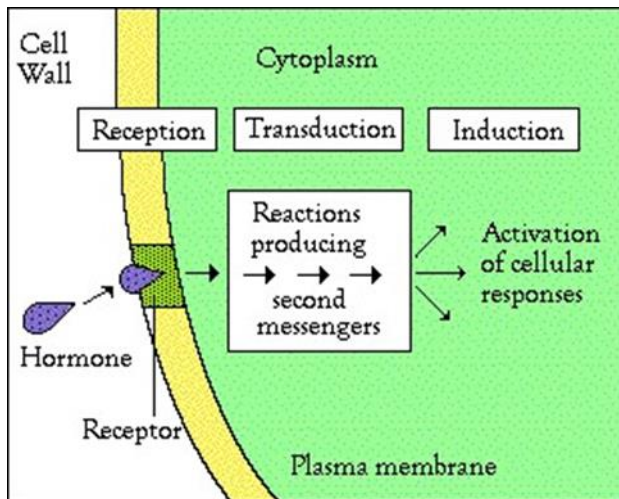
Regolazione della glicogenolisi.

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	