

Insegnamento **BIOCHIMICA** (modulo del corso integrato di **Basi Molecolari della Vita**)

Docente: Eleonora Marsich

email: emarsich@units.it

tel: 040 558 8733

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



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 sostenere anche una prova ora solo se allo scritto si è ricevuto un voto superiore o uguale a 18/30

mercoledì 22 gennaio e mercoledì 12 febbraio

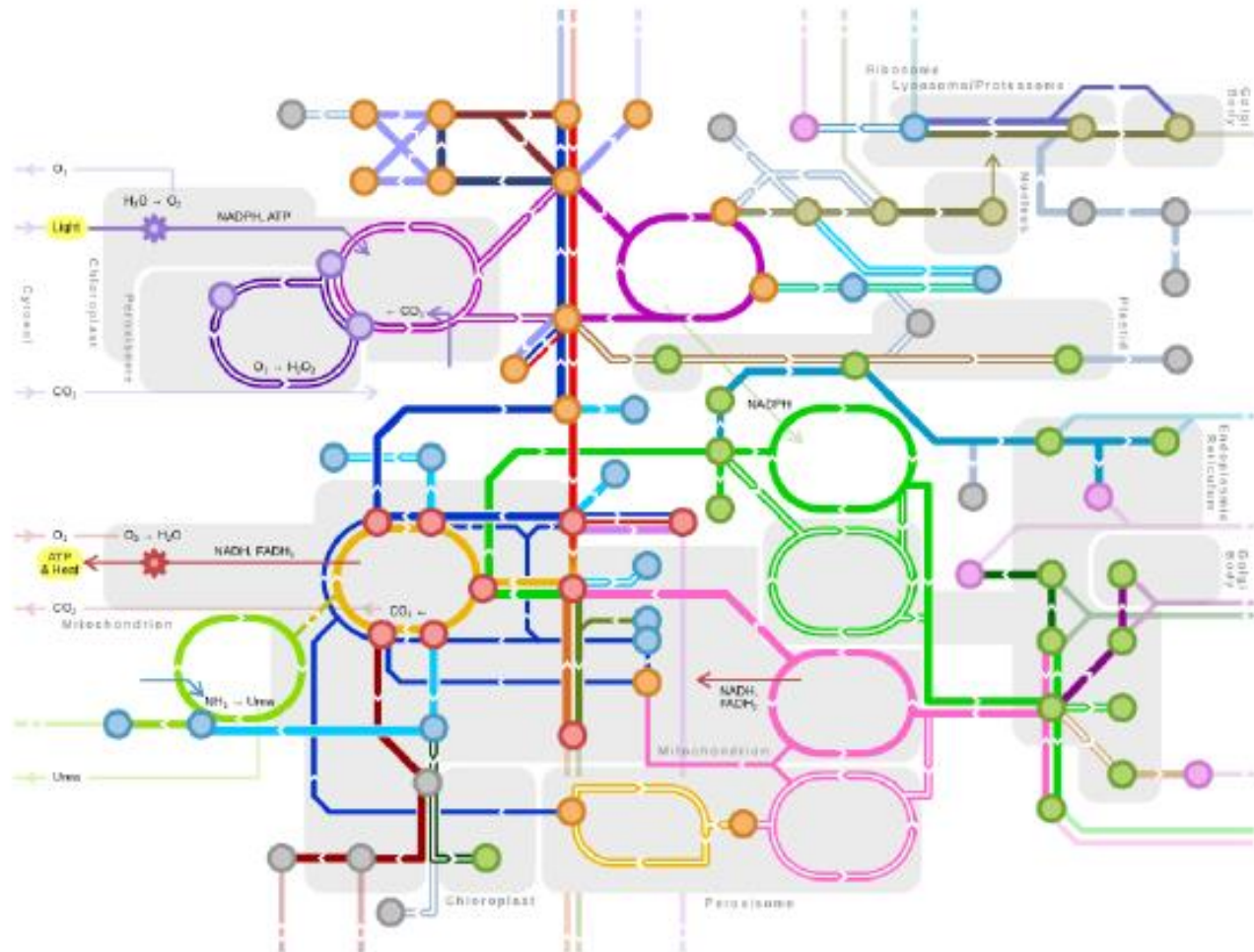
mercoledì 15 aprile

mercoledì 17 giugno e martedì 14 luglio

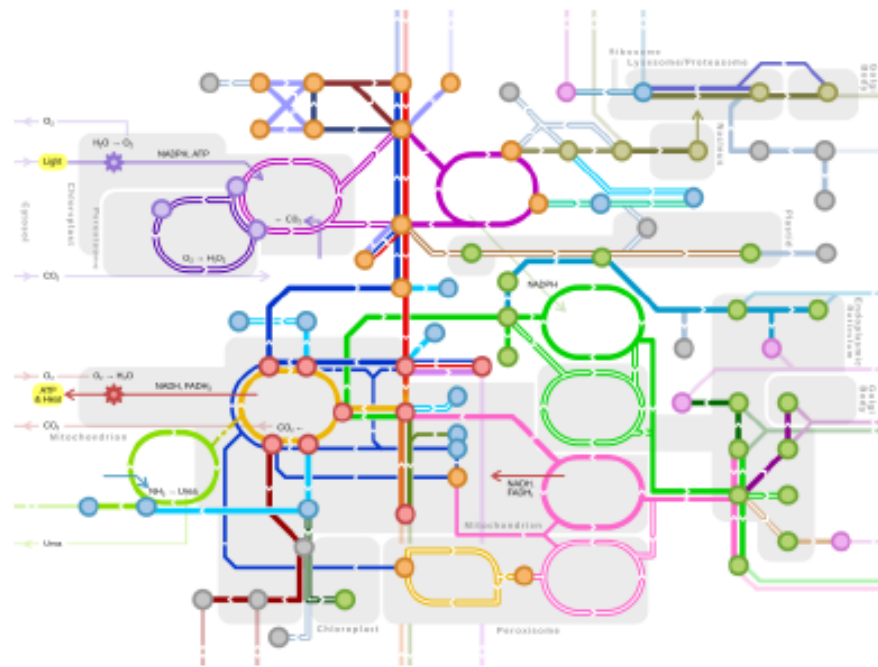
martedì 8 settembre

martedì 26 gennaio e martedì 16 febbraio 2021

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



Il metabolismo



Una **pathway metabolica (via metabolica)** è una sequenza di reazioni chimiche in cui i prodotti di una reazione diventano i substrati della reazione successiva fino alla formazione di un metabolita finale

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)

Costante di equilibrio

La trasformazione delle specie chimiche reagenti nelle specie chimiche prodotti può essere parziale o totale

1. La reazione è completa (\rightarrow)

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.

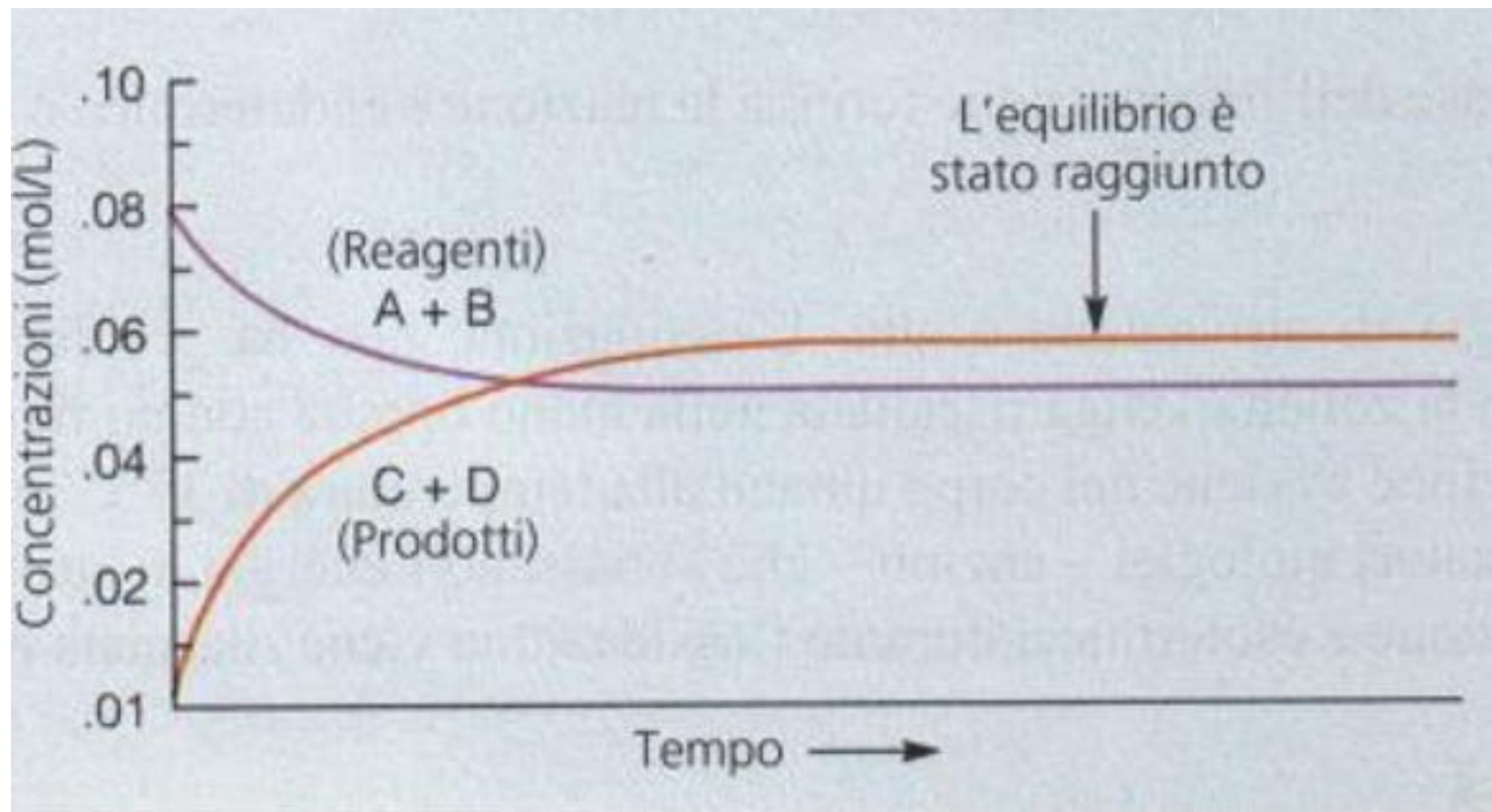
Tali reazioni si scrivono con un'unica freccia che va dai reagenti verso i prodotti



2. La reazione è all'equilibrio

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.



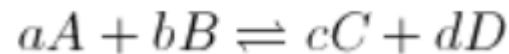


Macroscopicamente non si nota nessun cambiamento (le concentrazioni rimangono costanti) ma da un punto di vista microscopico le due reazioni continuano ad avere luogo ma con la stessa velocità

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**



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

Tale relazione è nota come **legge di azione di massa** .

Il suo valore numerico è caratteristico per ogni reazione chimica e dipende solo ed unicamente dalla temperatura

K_c (K_{eq}) non dà alcuna informazione sul tempo con cui verrà raggiunto l'equilibrio e quindi sulla velocità di reazione

Modificazioni di un equilibrio

L'aggiunta o la rimozione di un reagente o di un prodotto perturba temporaneamente l'equilibrio, favorendo un verso o l'altro della reazione fino al raggiungimento di un nuovo equilibrio; ci sarà un cambiamento delle concentrazioni dei reagenti e prodotti per mantenere invariato il valore della costante di equilibrio



Velocità di reazione

Si definisce velocità della reazione

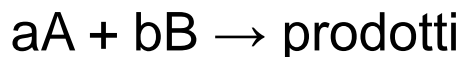


l'aumento della concentrazione dei prodotti o la diminuzione della concentrazione dei reagenti nell'unità di tempo

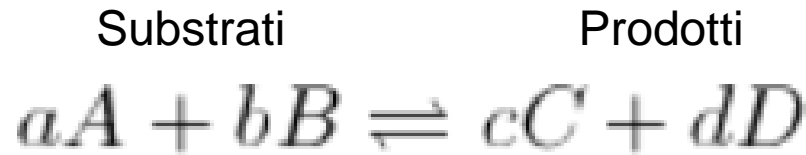
$$v = - \frac{d[A]}{dt} = - \frac{d[B]}{dt} = \frac{d[C]}{dt} = \frac{d[D]}{dt}$$

Concentrazione di A si indica con [A]

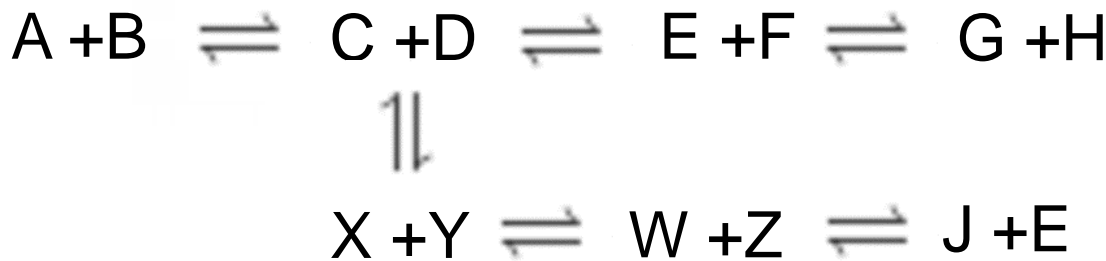
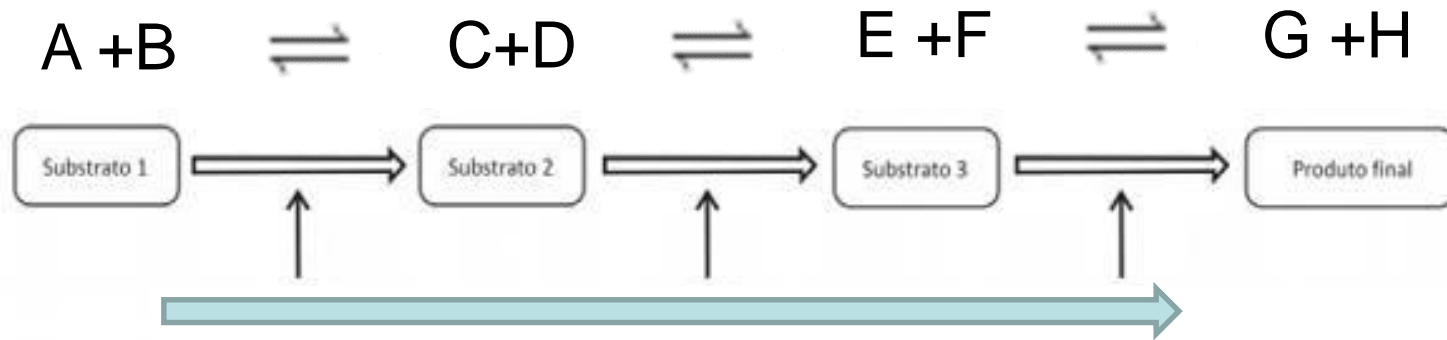
Viene quantitativamente espressa da una “espressione” di velocità, una equazione che viene determinata sperimentalmente per ciascuna reazione chimica.



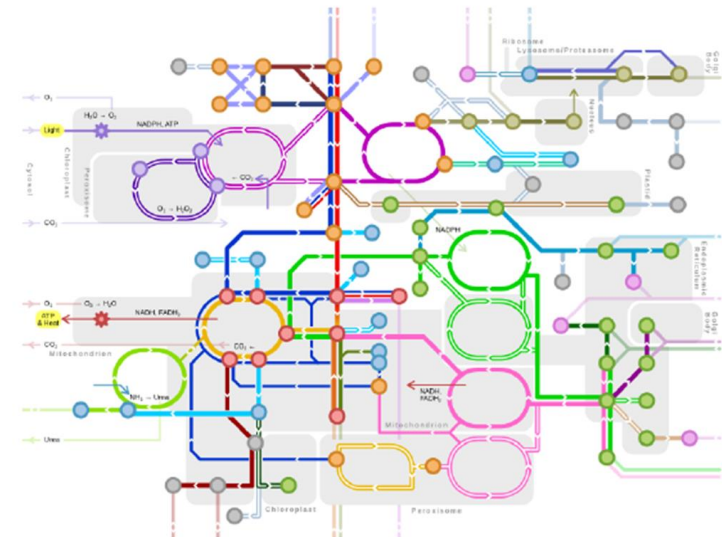
$$\text{Velocità} = k [A]^m [B]^n$$



Via metabolica



Le vie metaboliche sono tra loro integrate:
 gli intermedi di una possono diventare i
 substrati di un'altra

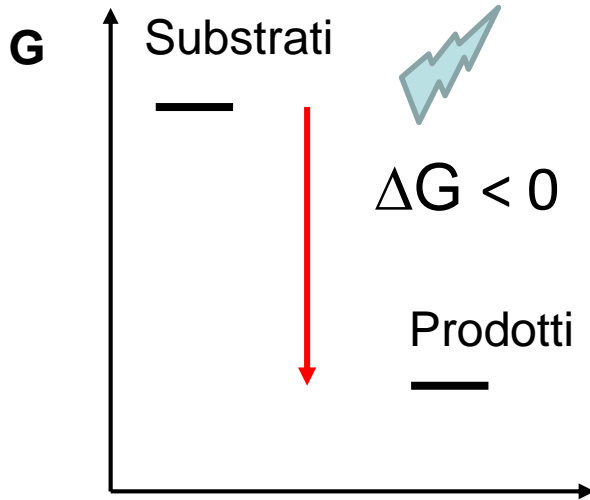


Reazioni chimiche spontanee e non spontanee

Energia libera di Gibbs (G)

In una reazione chimica spontanea l'energia del sistema diminuisce; l'energia libera dei reagenti è superiore all'energia libera dei prodotti

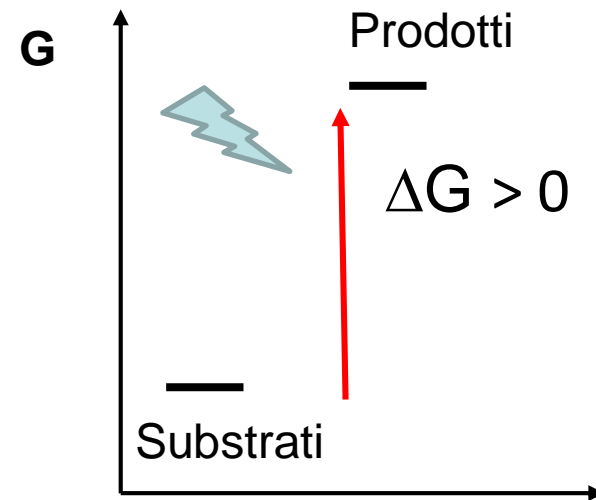
Reazione esoergonica :
reazione spontanea



Progressione della reazione

$$\Delta G = G \text{ prodotti} - G \text{ substrati} < 0$$

Reazione endoergonica : *reazione non spontanea*



Progressione della reazione

$$\Delta G = G \text{ prodotti} - G \text{ substrati} > 0$$

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

Le biomolecole sono ordinate in una GERARCHIA CRESCENTE
nella complessità molecolare



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*)

Alcoli, acidi carbossilici, aldeide, chetoni.....

Composti organici (composti del carbonio): a base di carbonio legato ad ossigeno, idrogeno ed azoto

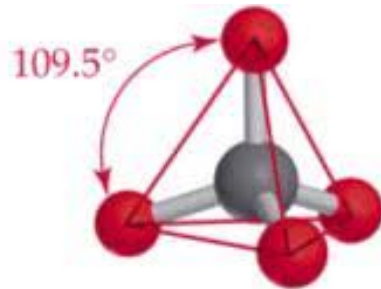
La chimica dei viventi si basa sulla chimica dell'atomo di carbonio

Le proprietà chimiche e strutturali delle molecole organiche sono in gran parte conferite dalle proprietà chimiche dell'atomo di carbonio

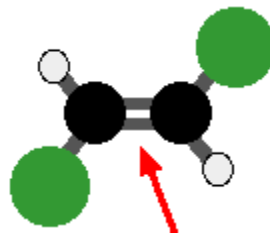
§ Forma sempre quattro legami covalenti (può legare covalentemente fino a quattro atomi, anche con altri atomi di carbonio)

§ E' il solo elemento che ha la capacità di formare stabili catene di atomi di C legati tra loro

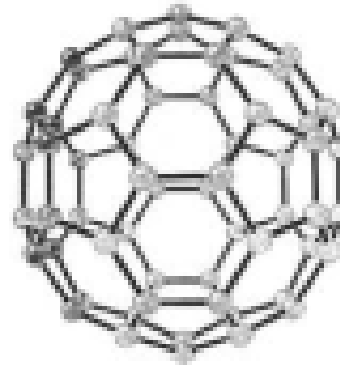
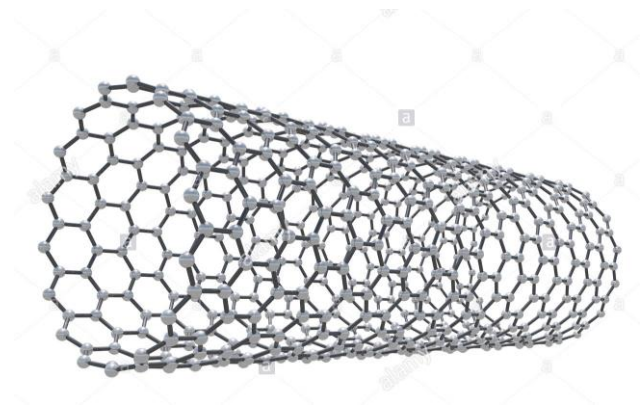
§ Un atomo di C legato ad altri quattro atomi genera una struttura tridimensionale tetraedrica



§ Un atomo di carbonio legato con doppio legame ad un altro atomo forma invece una struttura planare



La diversa forma, tetraedrica o planare, che i diversi atomi di carbonio assumono in un composto organico permette di generare strutture molecolari tridimensionali anche molto complesse



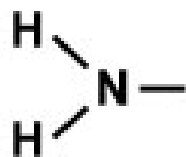
Gruppi funzionali dei composti organici

$-\text{CH}_2\text{OH}$ gruppo alcolico

$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{C}=\text{O} \end{array}$ gruppo aldeidico

$\text{>C}=\text{O}$ gruppo chetonico

$-\text{COOH}$ gruppo carbossilico o carbossile



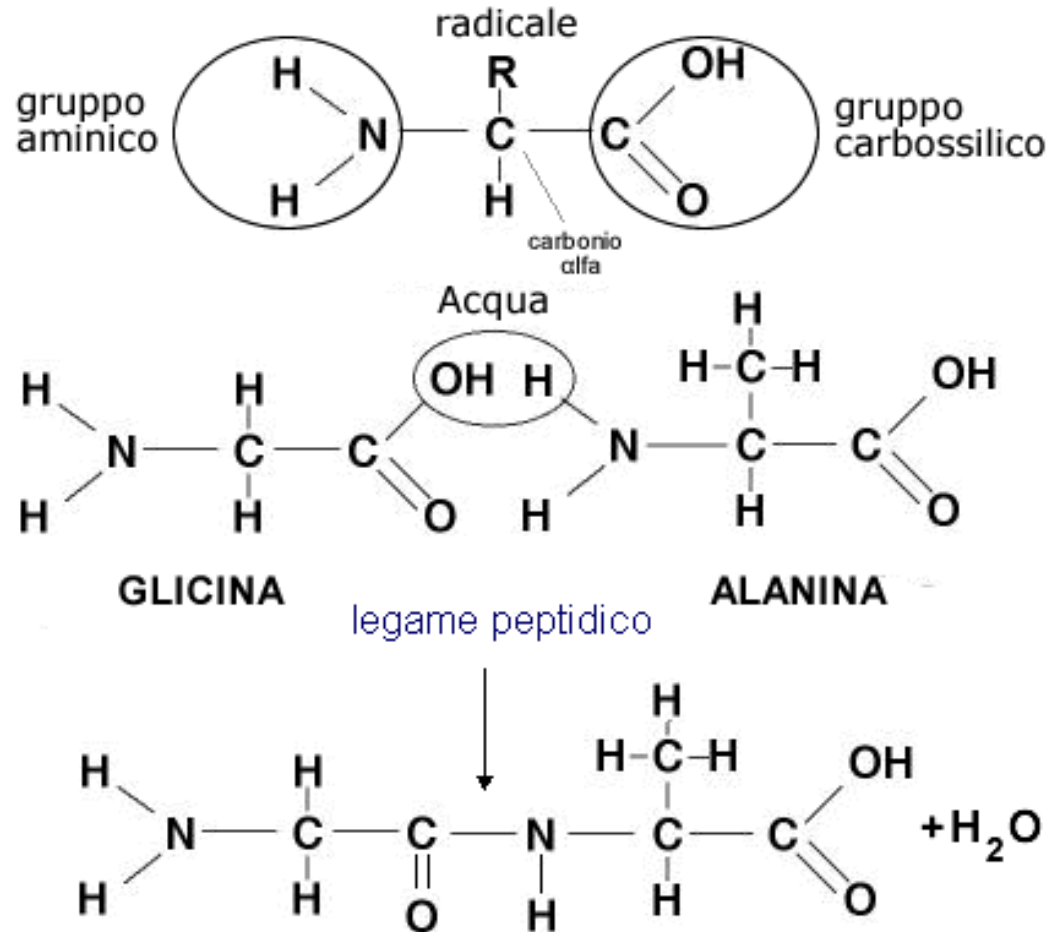
gruppo
amminico

$-\text{SH}$ gruppo sulfidrilico

Sono gruppi chimici con definita e
caratteristica reattività chimica

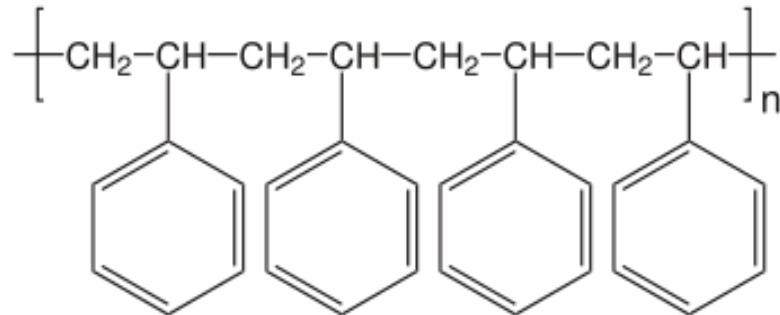
Le proteine: polimeri lineari non ramificati

α -aminoacidi (20 tipi)

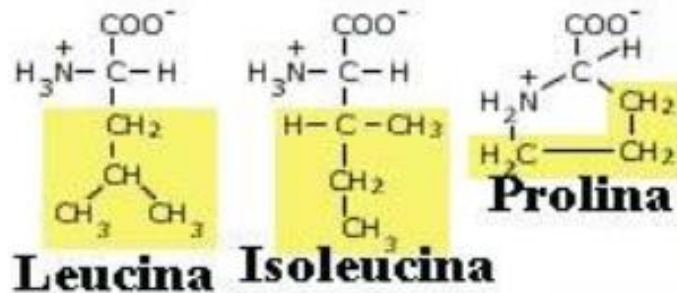
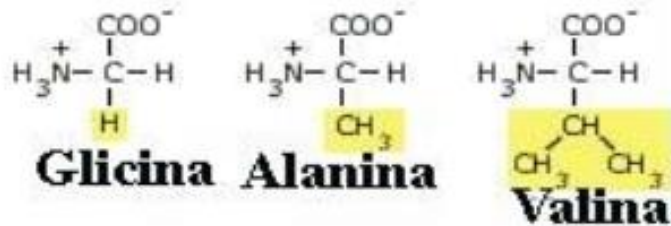


Essenziali e non essenziali, semi-essenziali

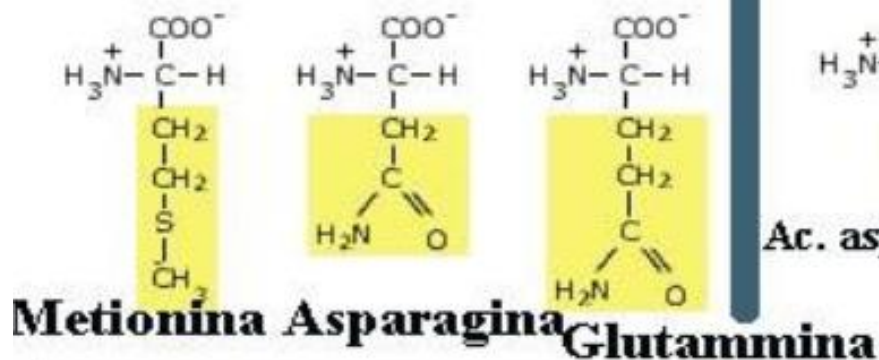
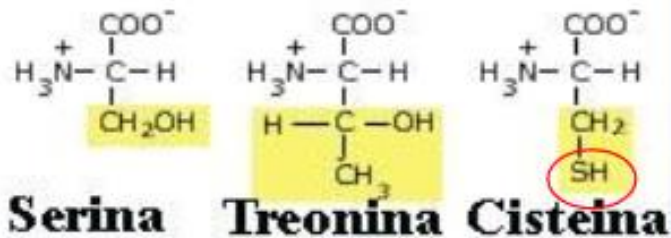
Polimero: Un polimero è una macromolecola, ovvero una molecola dall'elevato peso molecolare, costituita da un gran numero di molecole sottomultiple (dette unità ripetitive o monomeri), uguali o simili tra loro, unite "a catena" mediante la ripetizione dello stesso tipo di legame covalente.



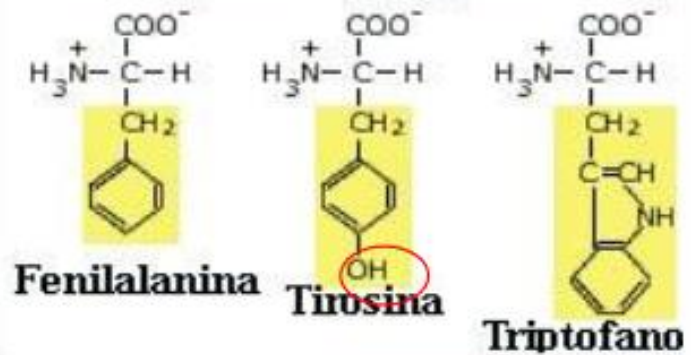
Aminoacidi con R non polare



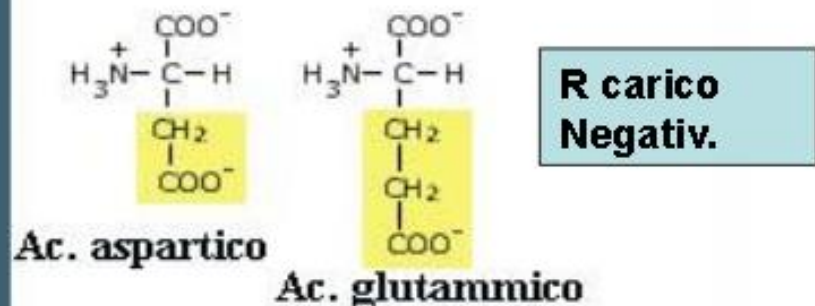
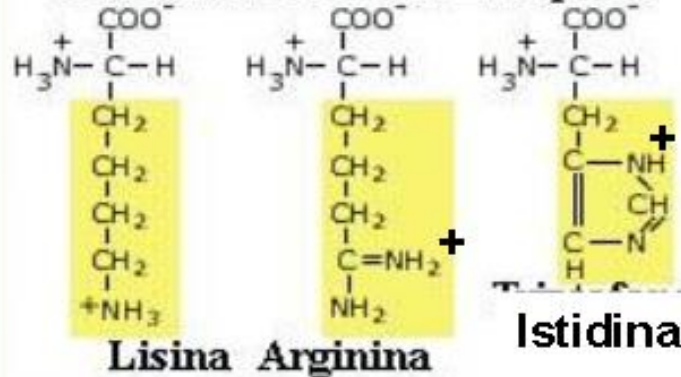
Aminoacidi con R polare



Aminoacidi con gruppi aromatici



Aminoacidi con R carico posit.



R carico Negativ.

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

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

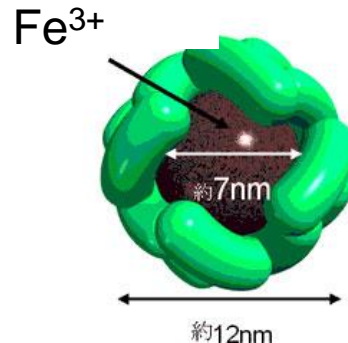
Dentro e fuori una cellula (proteine di membrana)

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.

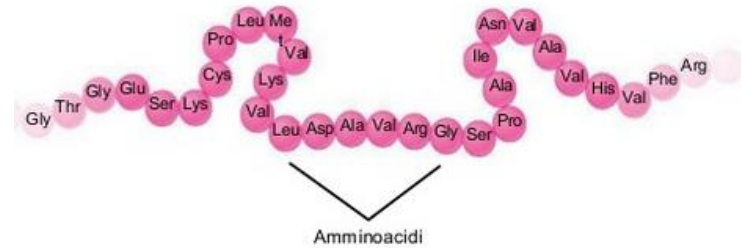
Regolazione dell'espressione genica

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.

Una catena lineare di amminoacidici è chiamata "**polipeptide**" (ovvero una catena di più amminoacidi legati da legami peptidici). Polipeptidi brevi, contenenti meno di circa 20-30 amminoacidi, sono comunemente chiamati **peptidi** o talvolta **oligopeptidi**.



Per proteina si intende il polimero FUNZIONALE: o da singola catena polipeptidica o da più catene polipeptidiche.

Quanto può essere lunga la catena polipeptidica di una proteina? Da qualche centinaio a qualche migliaio di a.a.

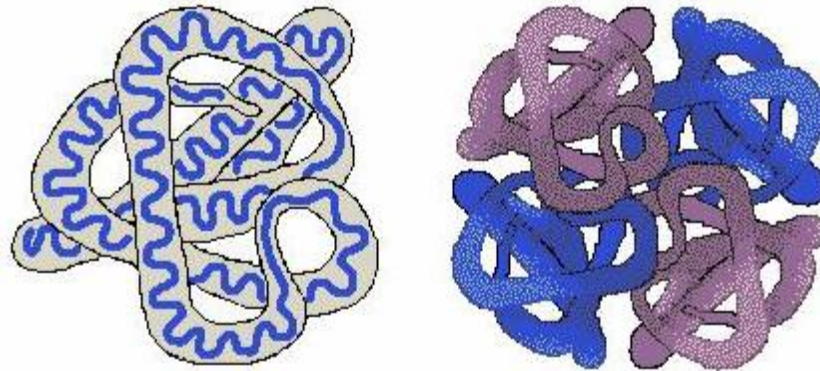
Quante proteine diverse possono essere espresse in una cellula?

19000-20000 geni ciascuno codifica per una (o più) catene polipeptidiche.

Cosa rende una proteina «funzionale»: l'assunzione di una specifica e caratteristica

CONFORMAZIONE

struttura tridimensionale data dal ripiegamento nello spazio della catena polipeptidica e, per alcune proteine, dall'associazione di due o più catene polipeptidiche ripiegate



La **conformazione** di una proteina è in stretta relazione con la sua **funzione**....

Il cambiamento o perdita della conformazione comporta perdita della funzionalità

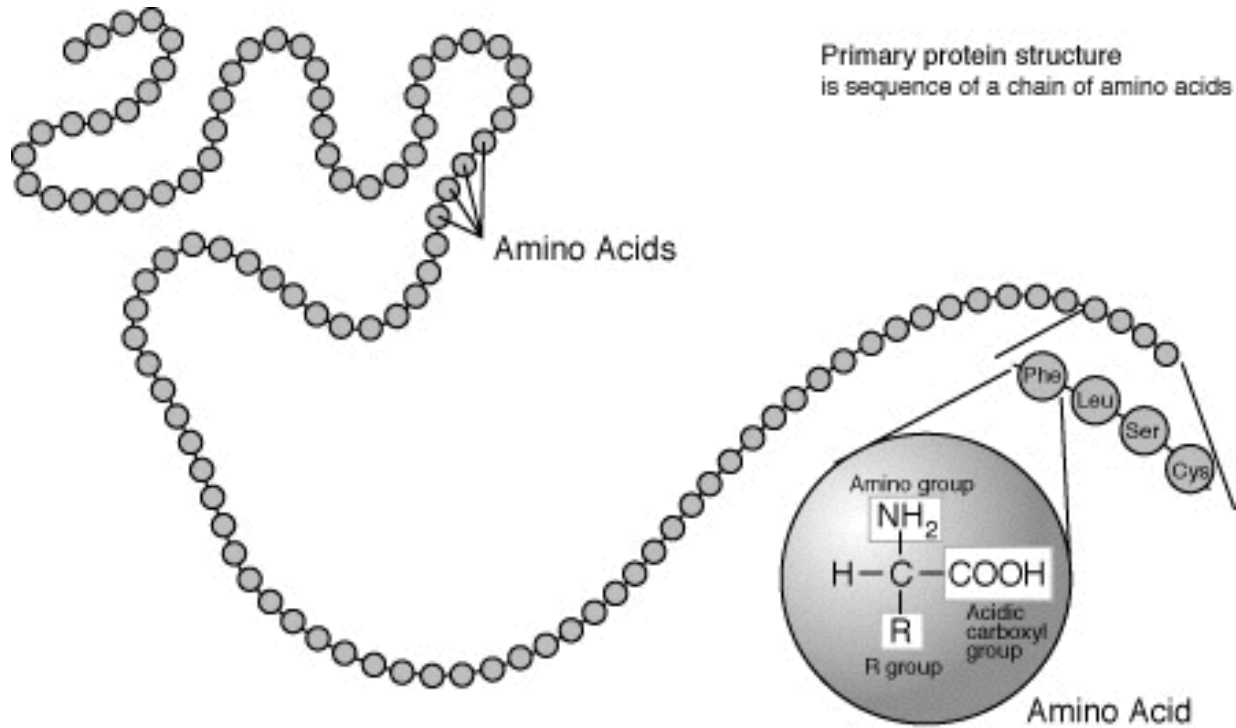
Nella **conformazione** di una proteina si possono distinguere quattro livelli gerarchici di strutturazione

Struttura primaria

Struttura secondaria

Struttura terziaria

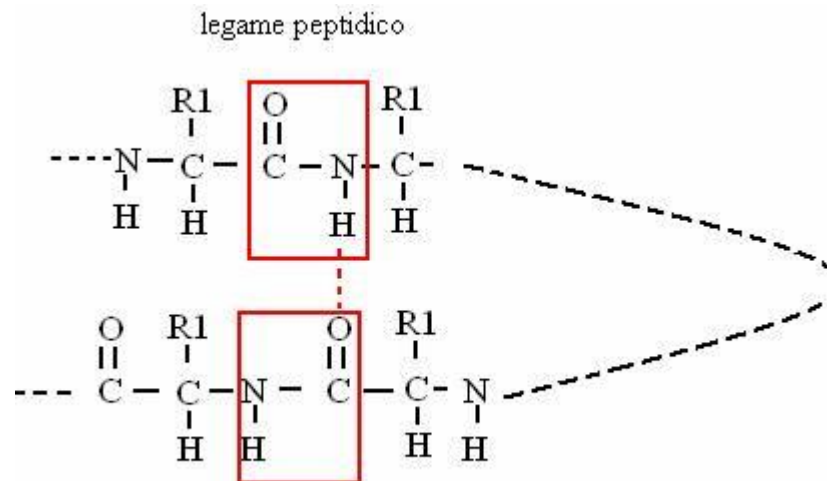
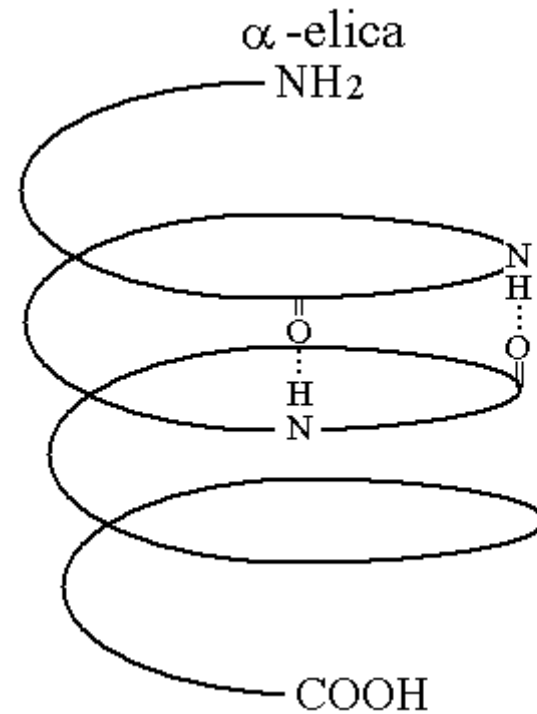
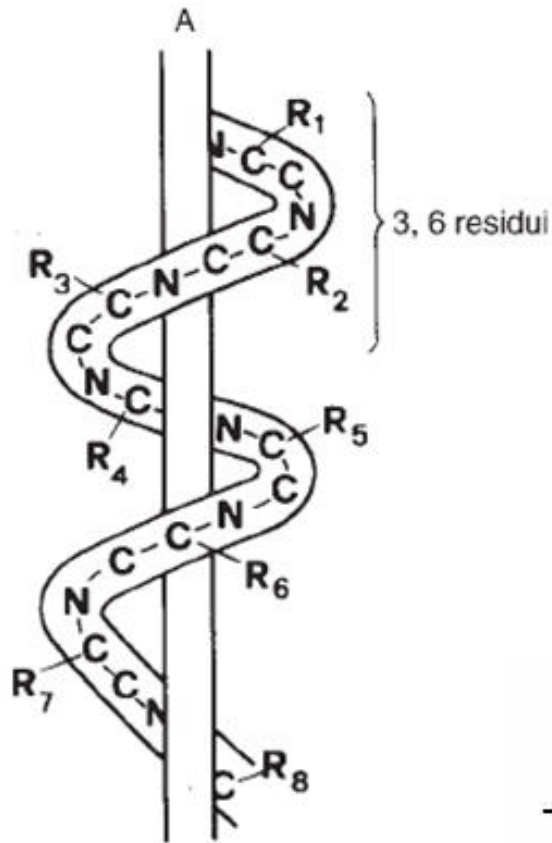
Struttura quaternaria



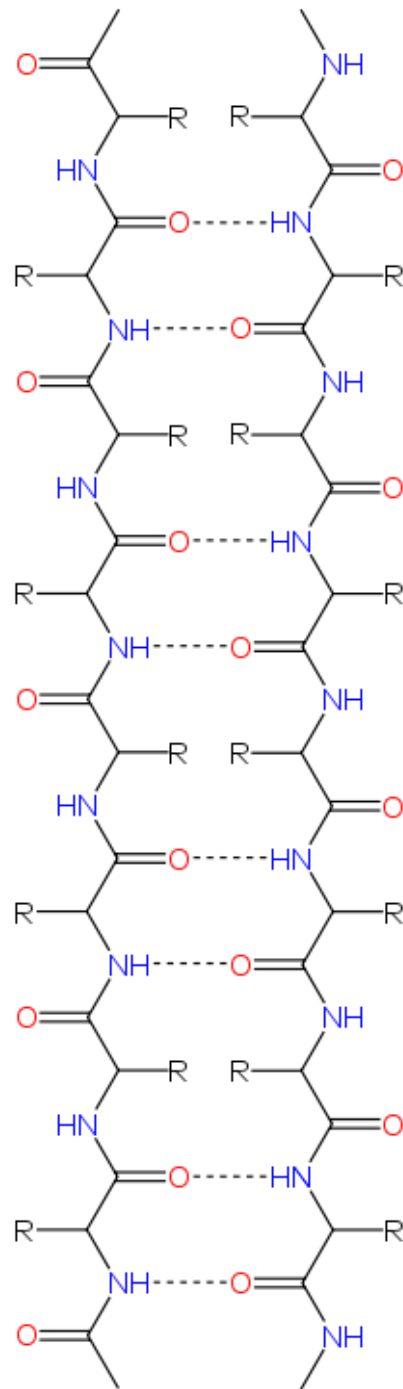
Struttura primaria: è una catena di aminoacidi

La struttura secondaria può avere due diverse conformazioni:

α -elica



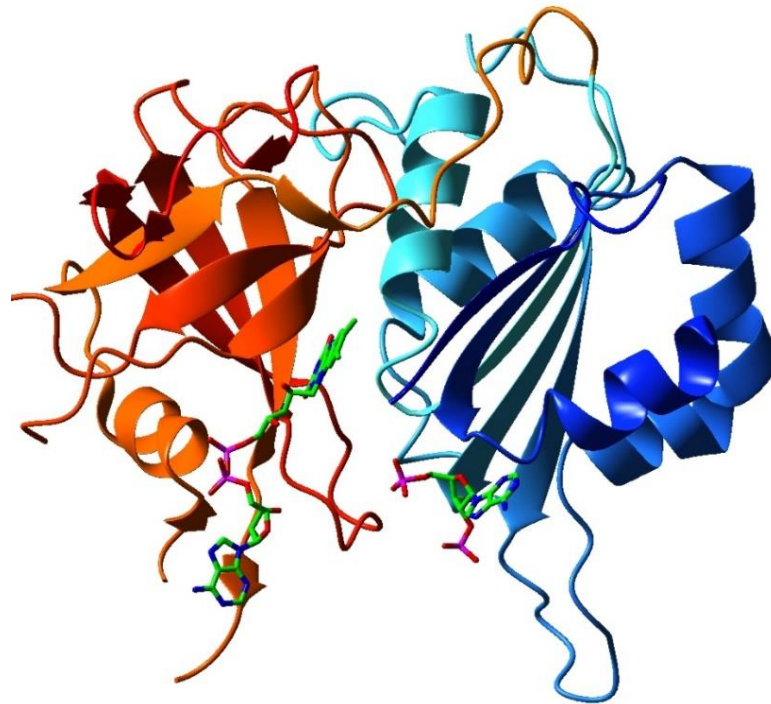
β -foglietto



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

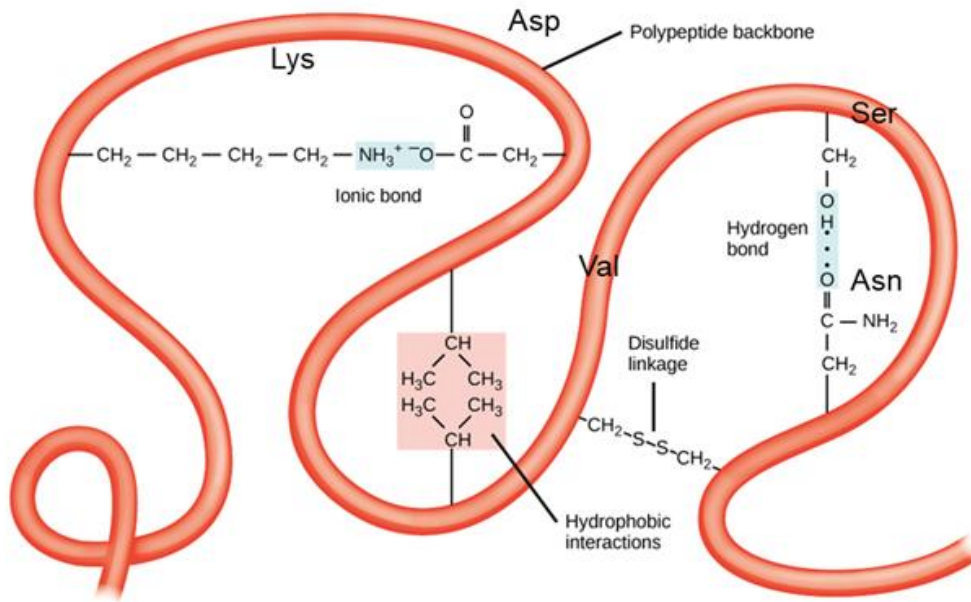
Dimero, trimero, tetramero.....

Le subunità possono essere identiche OMO-

Le subunità possono essere diverse ETERO-



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

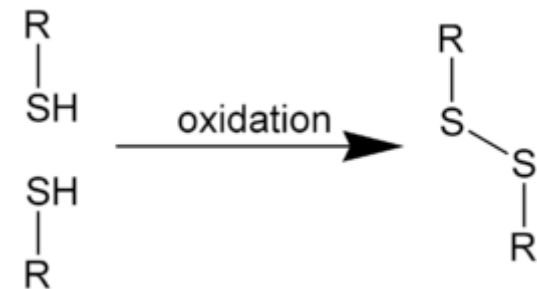


Interazioni elettrostatiche

Legami idrogeno

Interazioni di van der Waals

Legami disolfuro o ponte disolfuro (S-S)

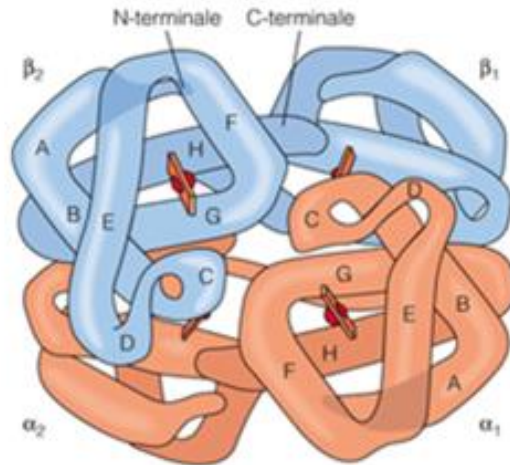


La struttura primaria di una proteina determina sia la conformazione sia, quindi, la funzione che essa svolge

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

I legami deboli che mantengono la conformazione della proteina possono essere rotti e riformati al variare di condizioni fisiologiche come pH, concentrazioni di ioni come Ca^{2+} , legame alla proteina di altre piccole molecole, con conseguenze sulla sua conformazione e quindi sulla sua funzione

Modulazione del metabolismo

1. La cellula è in grado di regolare il proprio metabolismo modificando la conformazione delle proteine

2. Modulazione della concentrazione:

§ a livello dei meccanismi di sintesi e degradazione delle proteine

Più dispendioso dal punto di vista energetico più lento (meno immediato)

ma più duraturo nel tempo

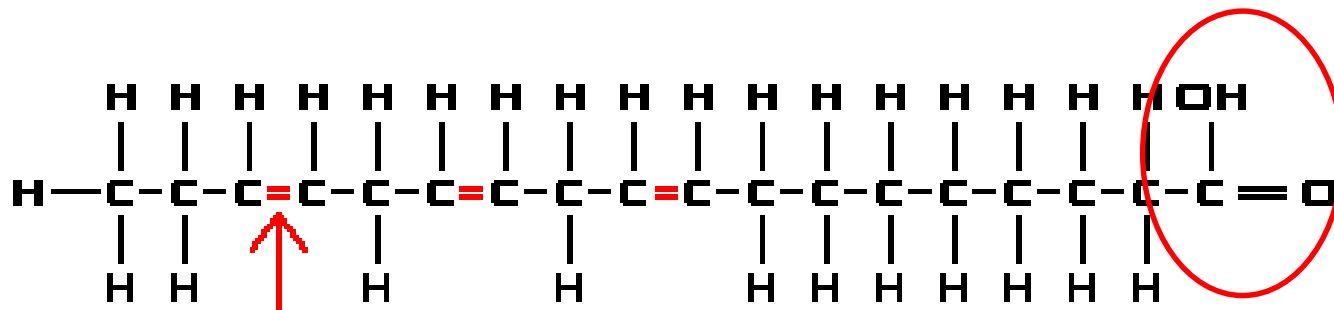
Lipidi: costituiti da carbonio, idrogeno, ossigeno

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

acidi grassi, trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi, vitamine liposolubili (A, E,D,K)

ACIDI GRASSI

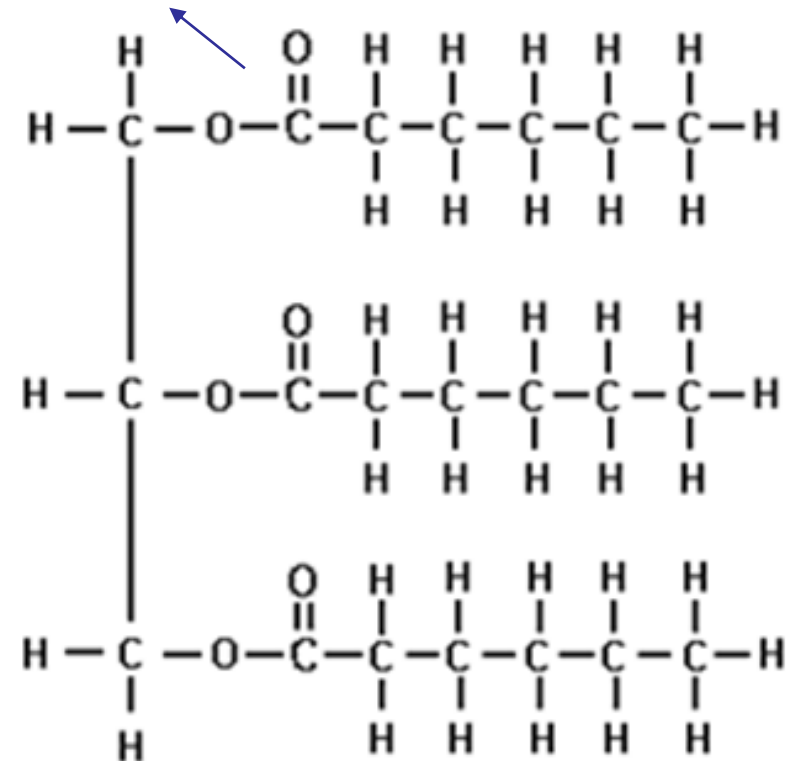
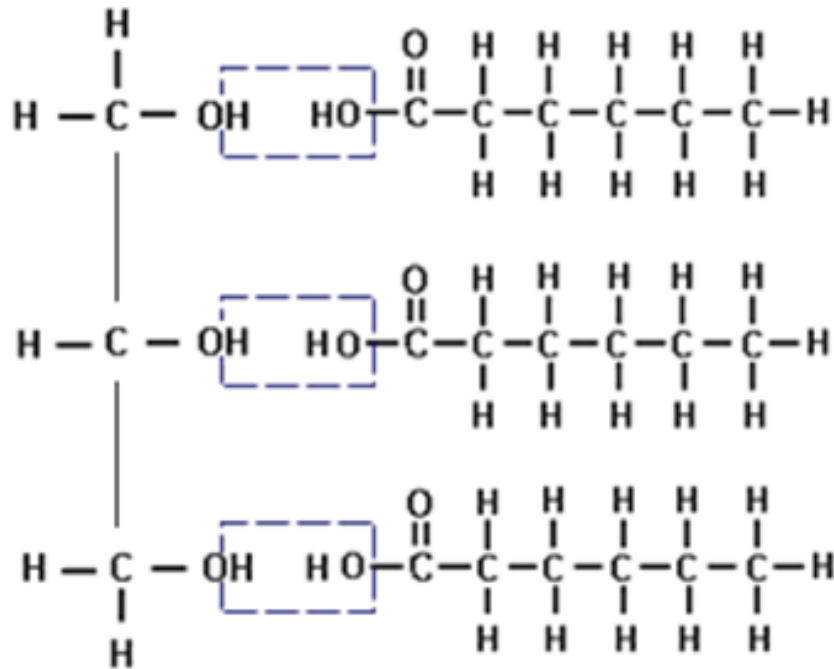
- funzione energetica:
- il loro deposito vicino a organi importanti come cuore, fegato, milza, reni, cervello e midollo spinale rappresenta un importante protezione meccanica,
- deposito nel sottocute svolge un ruolo isolante contro le basse temperature;
- nelle membrane biologiche - strutturale e funzionale



doppio
legame

Acido grasso (saturi, insaturi)

Legame estere



Glicerolo + Tre acidi grassi - $3\text{H}_2\text{O}$ = TRIGLICERIDE

o
Triacilglicerolo

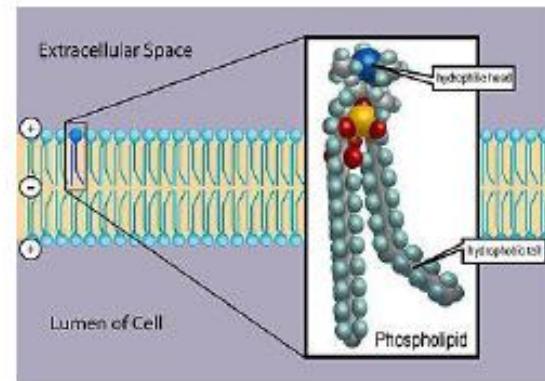
Forma in cui acidi grassi immagazzinati e trasportati nel sangue

FOSFOLIPIDI (glicerofosfolipidi)



- R gruppo carico o polare

§ MOLECOLA ANFIPATICA



Ruolo dei fosfolipidi

§ Strutturale - membrane

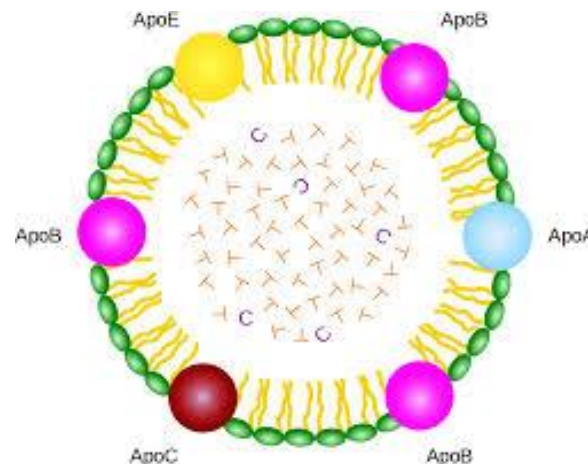
§ Trasporto plasmatico dei lipidi

I lipidi trasportati nel sangue in forma di aggregati sovramolecolari chiamati

LIPOPROTEINE

- 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

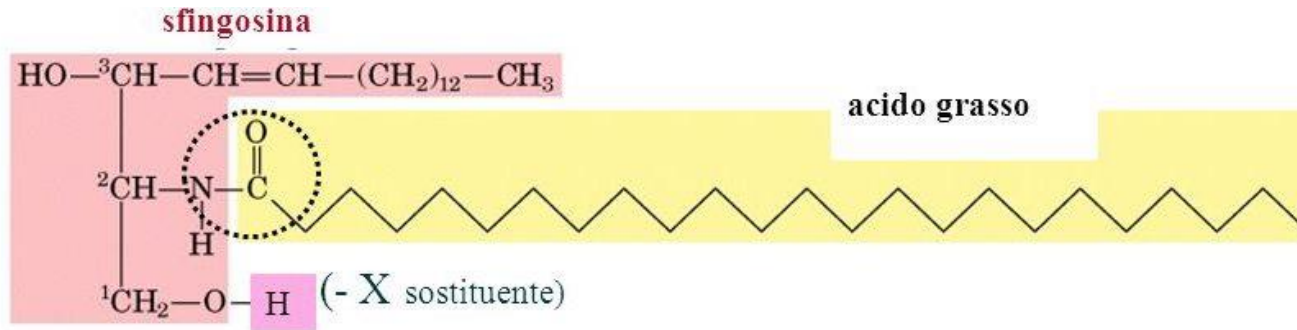
Formate da trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi e proteine



§ Precursori della sintesi di regolatori metabolici

Quelli della serie ω 3 e ω 6 precursori della sintesi per esempio degli eicosanoidi quali prostaglandine, trombossani, leucotrieni che mediano importanti funzioni biologiche come pressione sanguigna, processi infiammatori, aggregazione piastrinica

Sfingolipidi

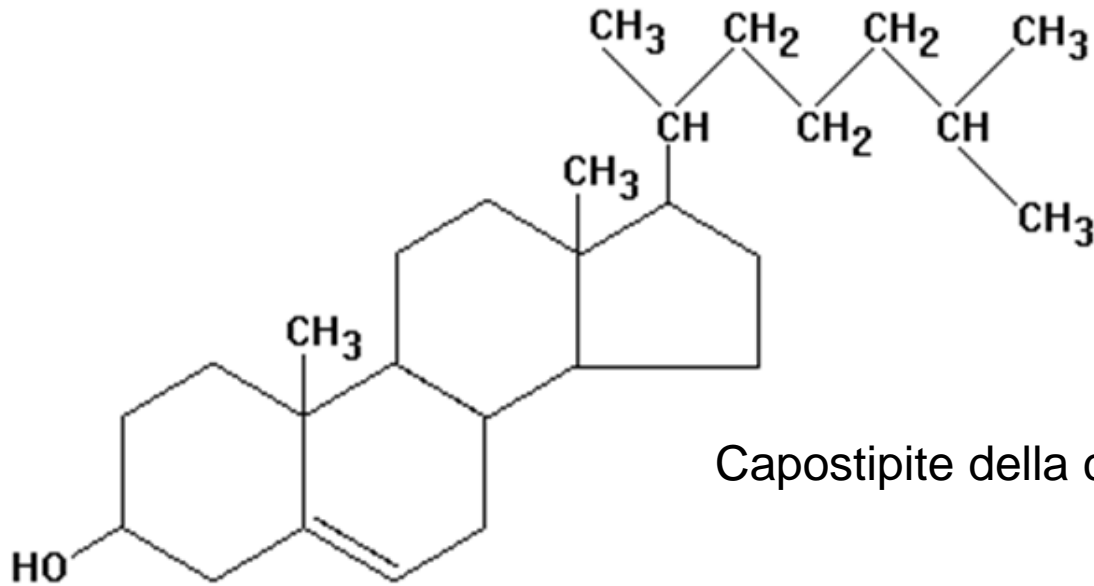


SFINGOMIELINE, CEREBROSIDI, GANGLIOSIDI

Costituenti delle membrane dove la parte polare sporge e svolge funzione di riconoscimento per altre sostanze (recettore)

Alcuni gangliosidi definiscono i gruppi sanguigni

Colesterolo



Capostipite della classe degli steroidi

Ruolo strutturale membrane

Sintesi acidi biliari

Sintesi ormoni steroidei (cortisolo, aldosterone, ormoni sessuali)

Sintesi vitamina D

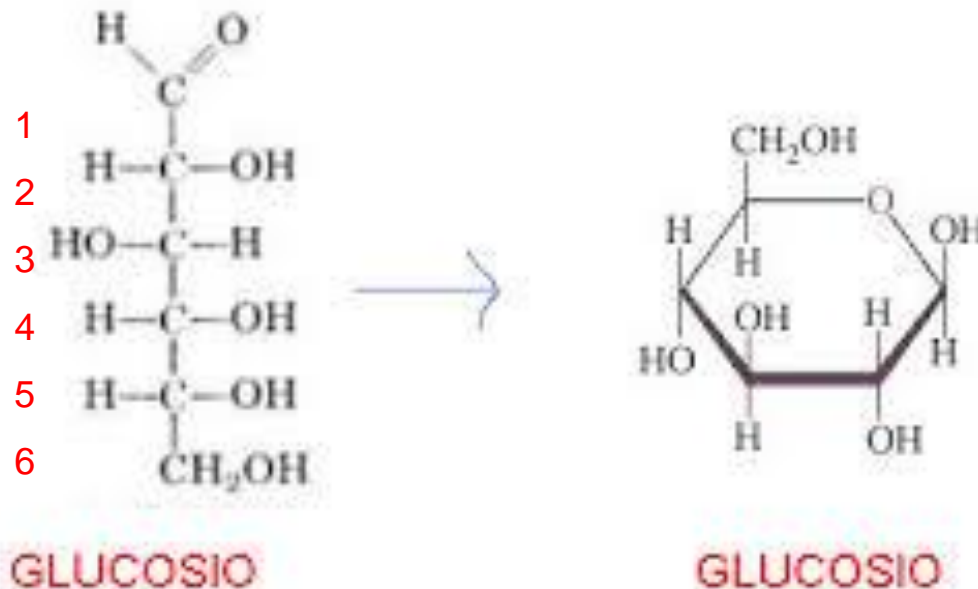
CARBOIDRATI (zuccheri, glucidi, saccaridi)

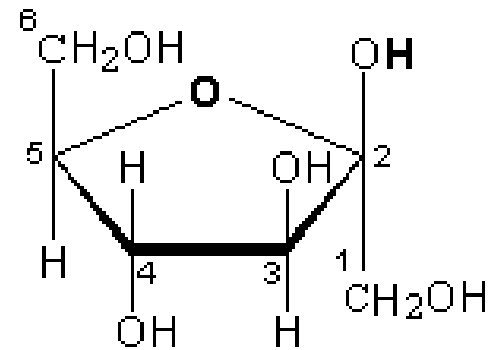
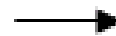
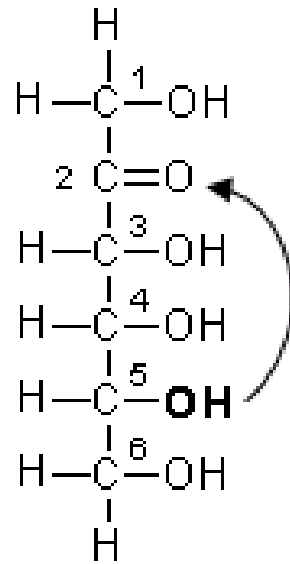
Semplici (monosaccaridi)

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

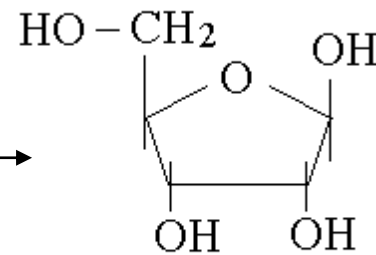
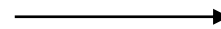
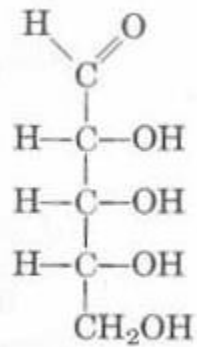
Le loro caratteristiche strutturali e la loro reattività chimica sono determinate dai gruppi funzionali che presentano, e cioè il gruppo alcolico $-\text{CH}_2\text{-OH}$ e il gruppo aldeidico $-\text{CHO}$ o il gruppo chetonico $-\text{C}=\text{O}$.

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





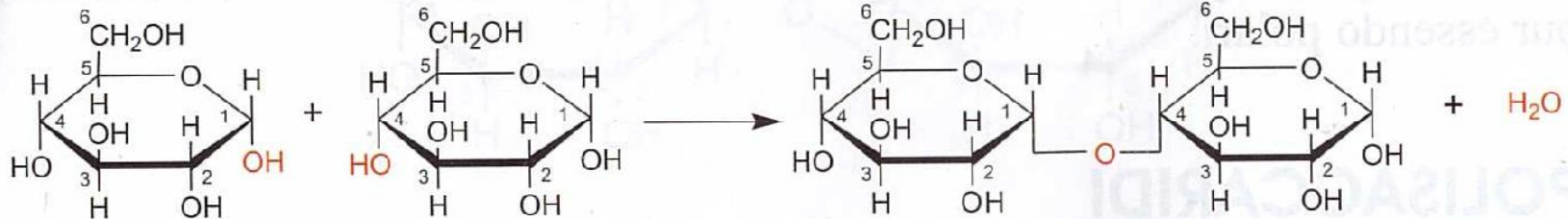
Fruttosio



ribosio

RIBOSIO

Legame glicosidico



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

Lattosio - zucchero del latte

Saccarosio - zucchero di canna

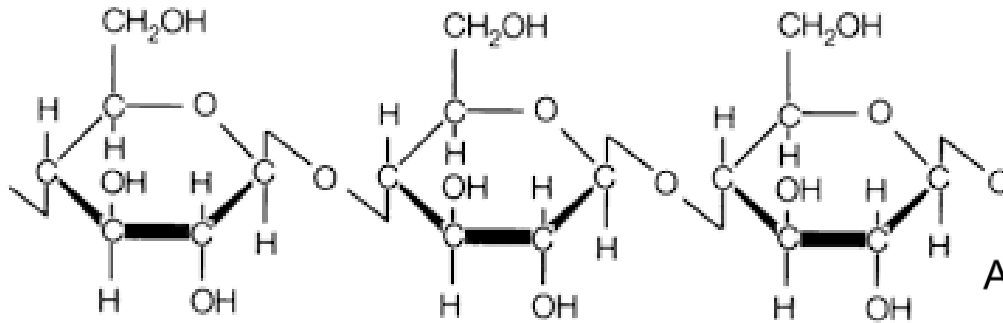
Maltosio - scissione dell'amido

Cellobiosio - scissione della cellulosa

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

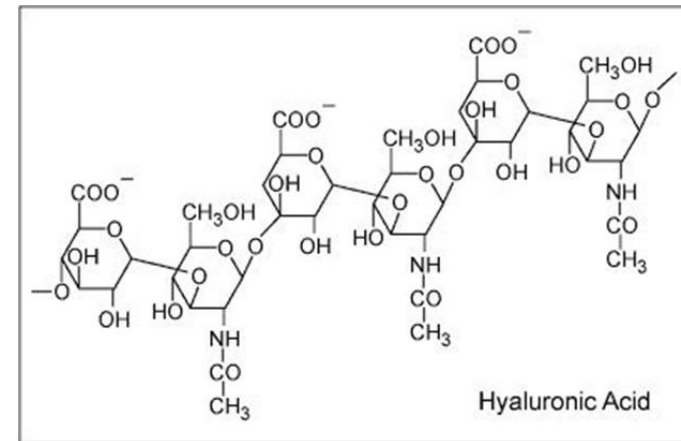
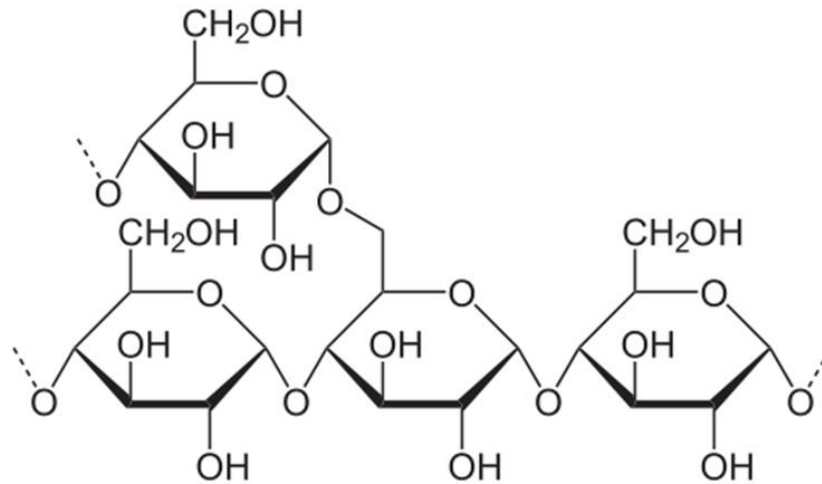
Oligosaccaridi (da 3 a 10 monomeri) e **polisaccaridi** (da 10 a migliaia di monomeri)

Strutturale: cellulosa (piante)



Acido ialuronico (matrice extracellulare)

Riserva: amilopectina e glicogeno



FUNZIONI DEI CARBOIDRATI

Ruolo energetico: glucosio è la fonte energetica preferenziale per tutti le cellule
tutti i disaccaridi e polisaccaridi digeribili scissi in unità
monomeriche che vengono utilizzate per produrre energia

Polisaccaridi non digeribili: fibre (per esempio cellulosa)

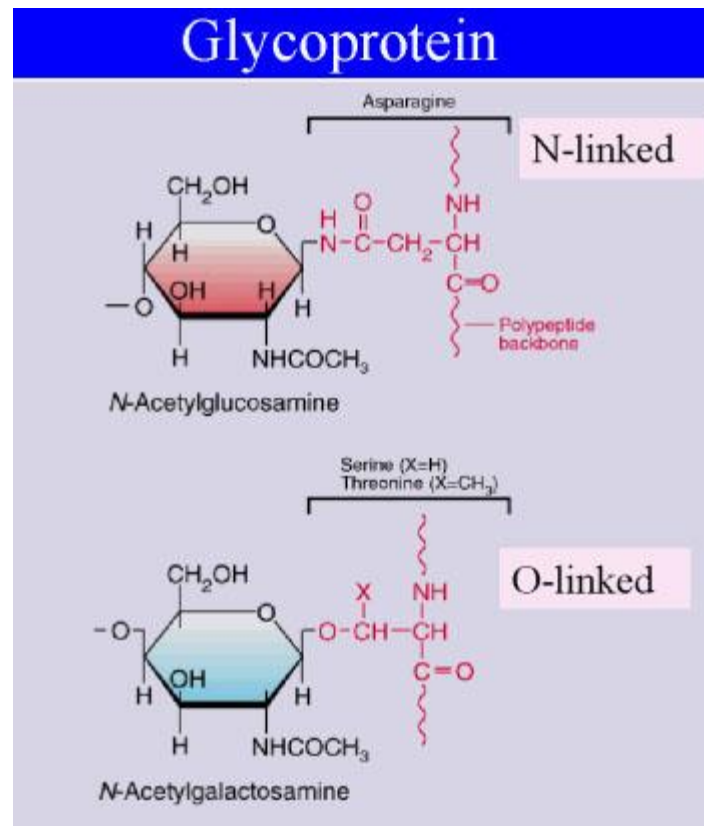
Ruolo strutturale: sono componenti della matrice extracellulare (proteoglicani per
es.acido ialuronico, condroitin solfato..)

Ruolo di riconoscimento : sono legati covalentemente alle proteine di membrana,
agli anticorpi, a proteine secrete (matrice extracellulare e
seriche) dove codificano un segnale

Glicoproteina (Proteina glicosilata)

Proteina è legata mediante legame chimico a 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 CHE LEGANO L'OSSIGENO

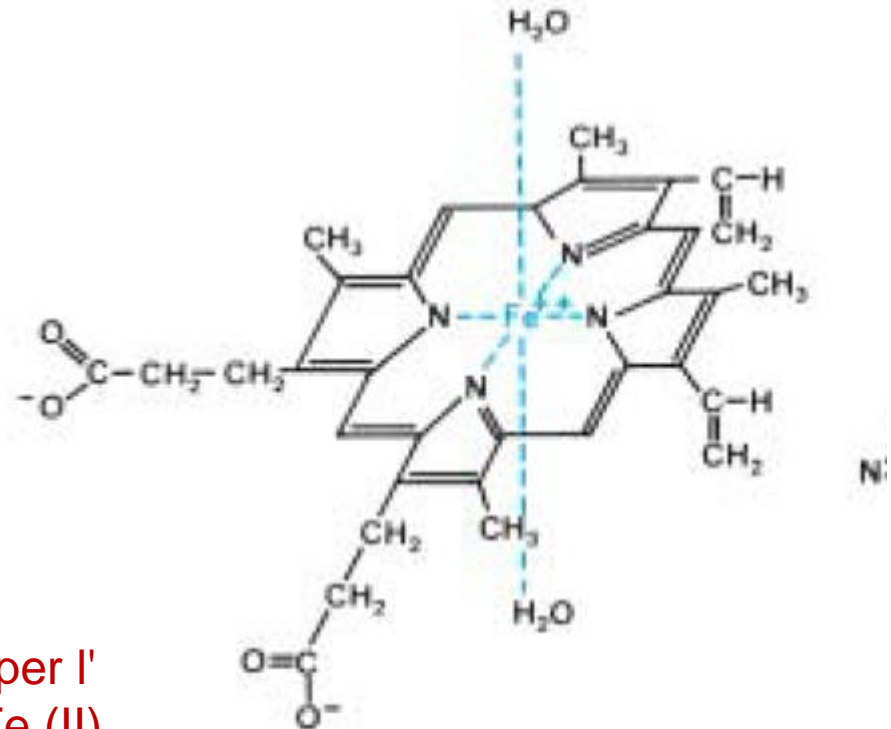
EMOGLOBINA

MIOGLOBINA

PROTEINE CONIUGATE AD UN GRUPPO PROSTETICO

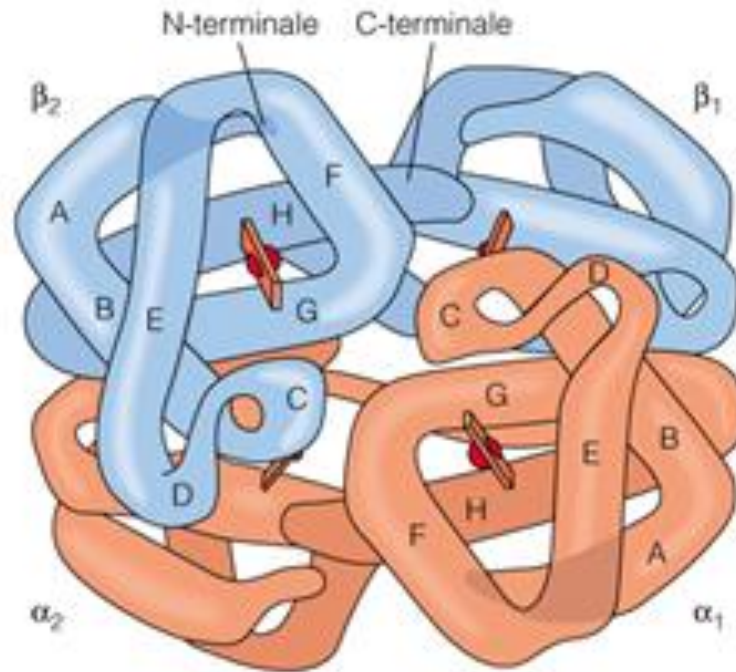
EME

Ferroprotoporfirina IX

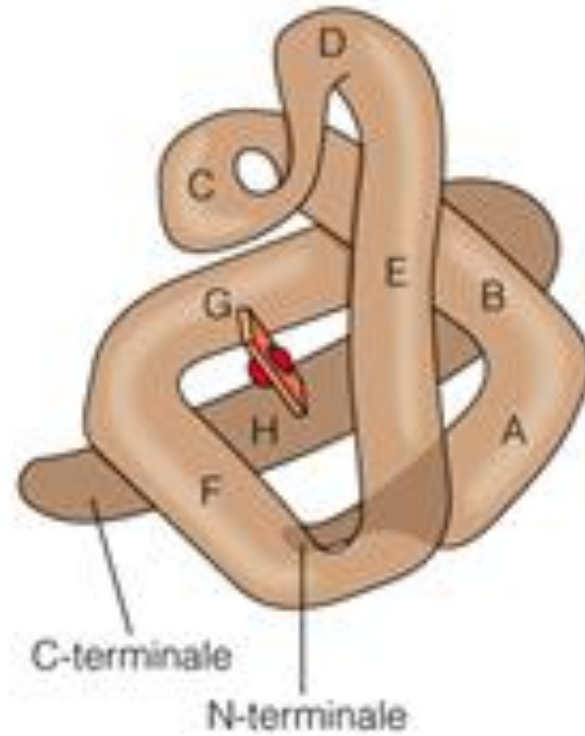


Sia nella Hb che Mb il sito di legame per l'ossigeno è rappresentato dallo ione Fe (II)

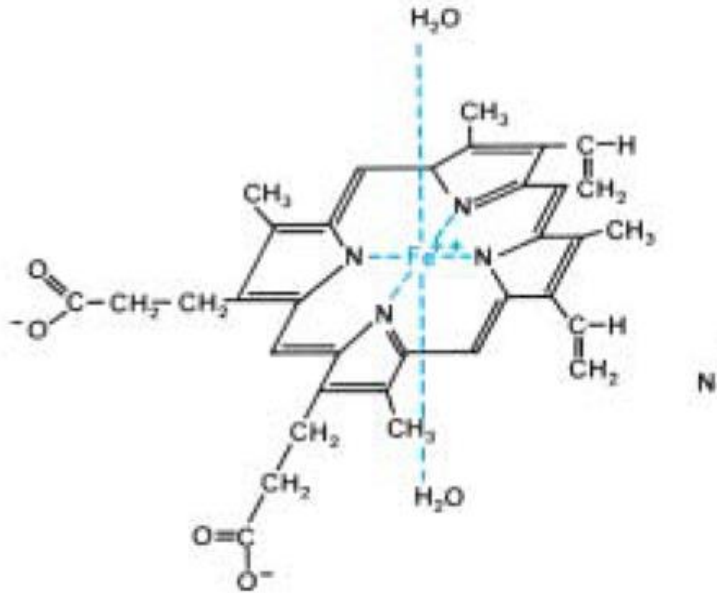
EMOGLOBINA (Hb)



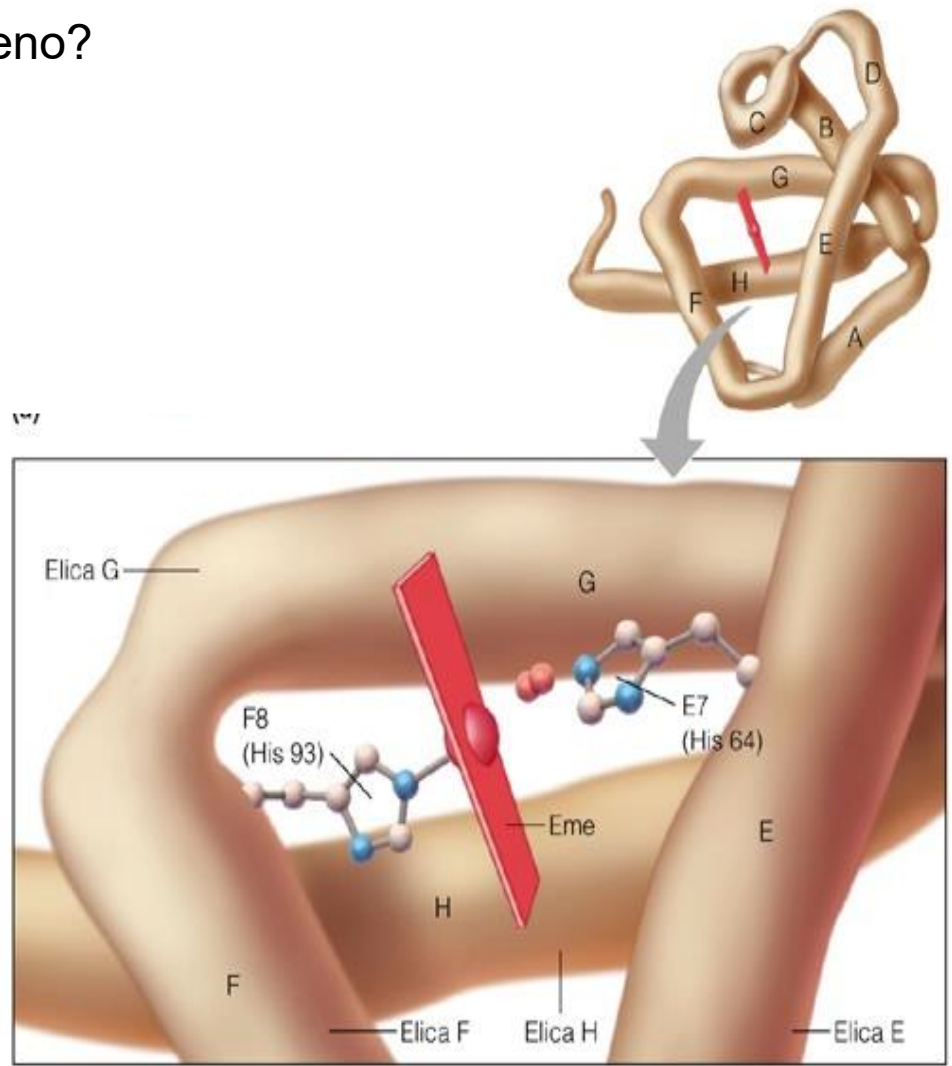
MIOGLOBINA (Mb)



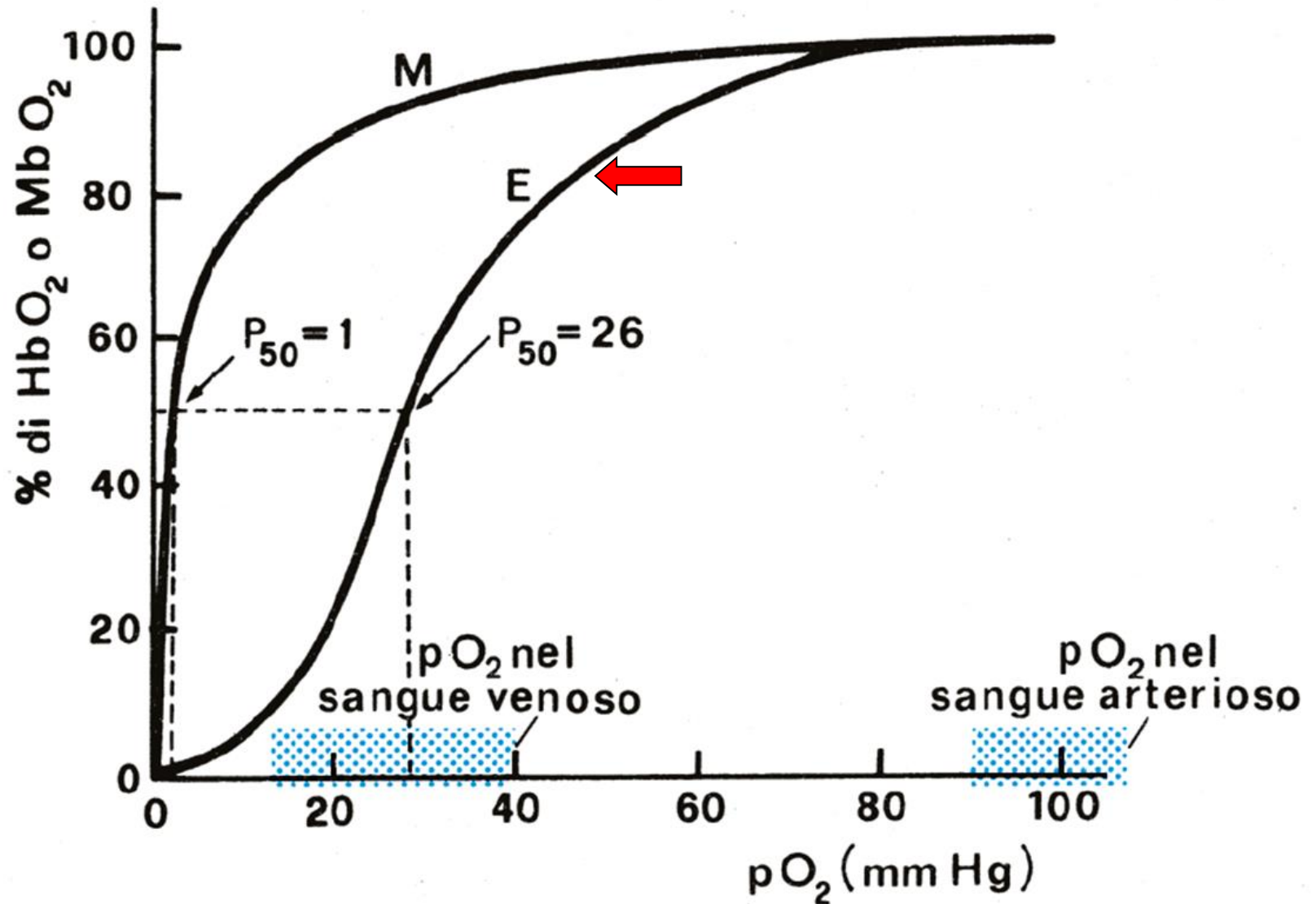
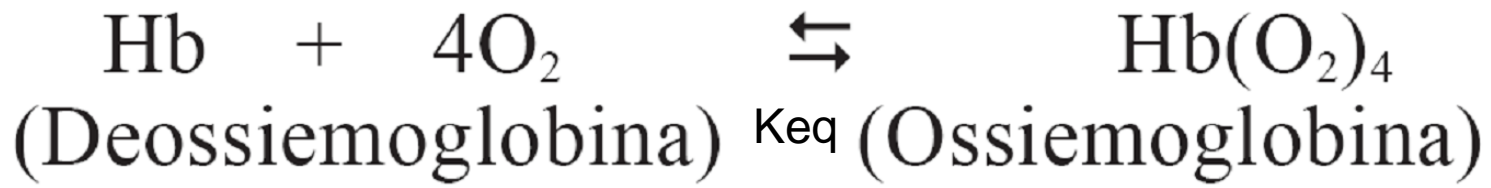
Come fa il Fe dell'eme a legare l'ossigeno?



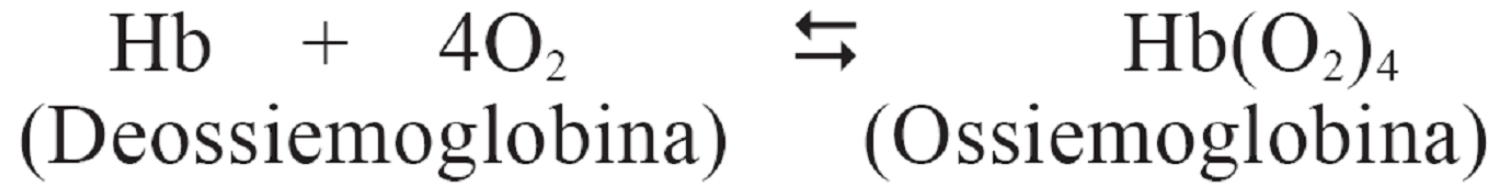
Lo ione ferroso Fe (II) deve avere sei ligandi. 4 ligandi sono forniti dagli azoti dell' anello porfirinico e restano disponibili altri due siti di legame (legami di coordinazione): uno è rappresentato dall' N di una istidina (prossimale); il **sesto legame di coordinazione** è realizzato nella deossimioglobina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



(b)



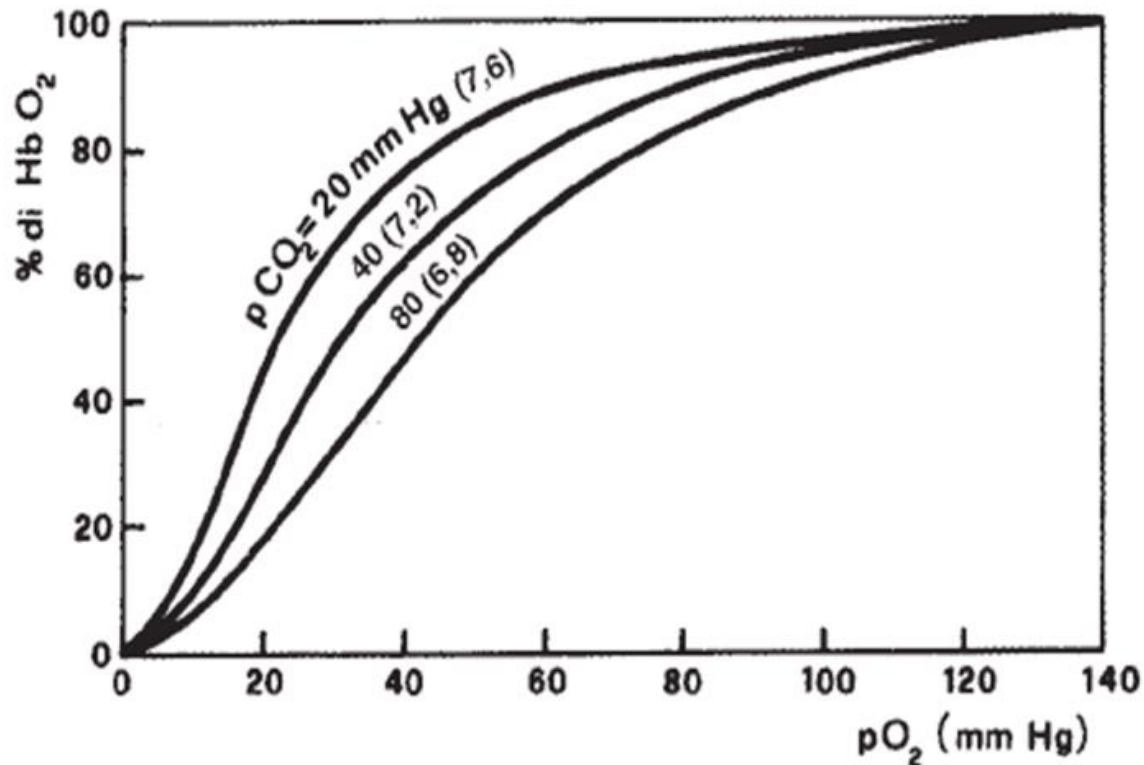
$$K_{eq} = \frac{[\text{Hb} (\text{O}_2)_4]}{[\text{Hb}] * [\text{O}_2]^4}$$



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

Pressione parziale della CO₂ e pH

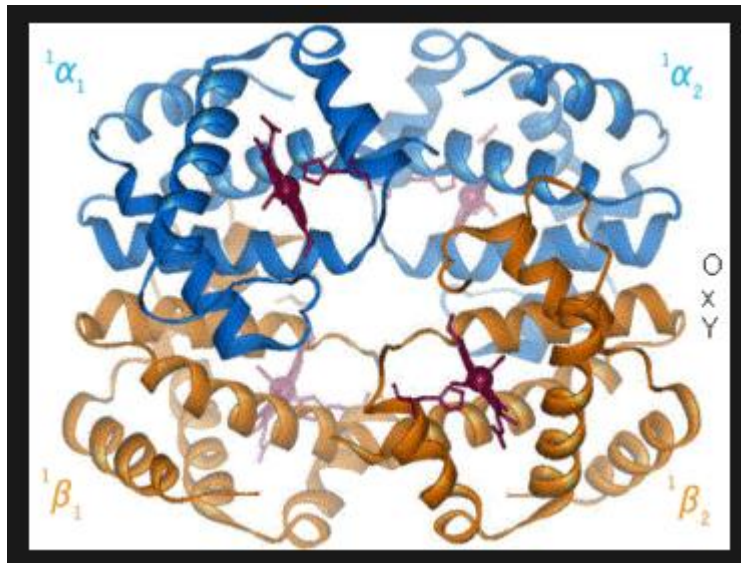
Aumento della pCO₂ determina una diminuzione della affinità per l'ossigeno



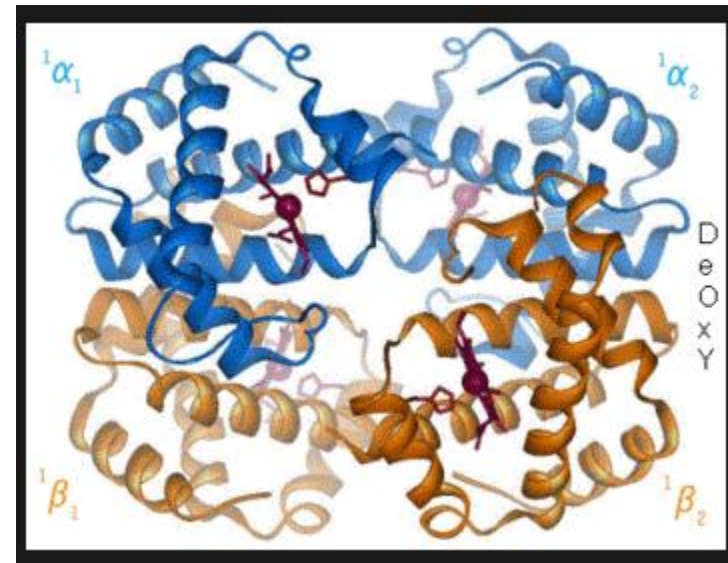
Aumento del pH determina un aumento della affinità per l'ossigeno—effetto Bohr



TESA



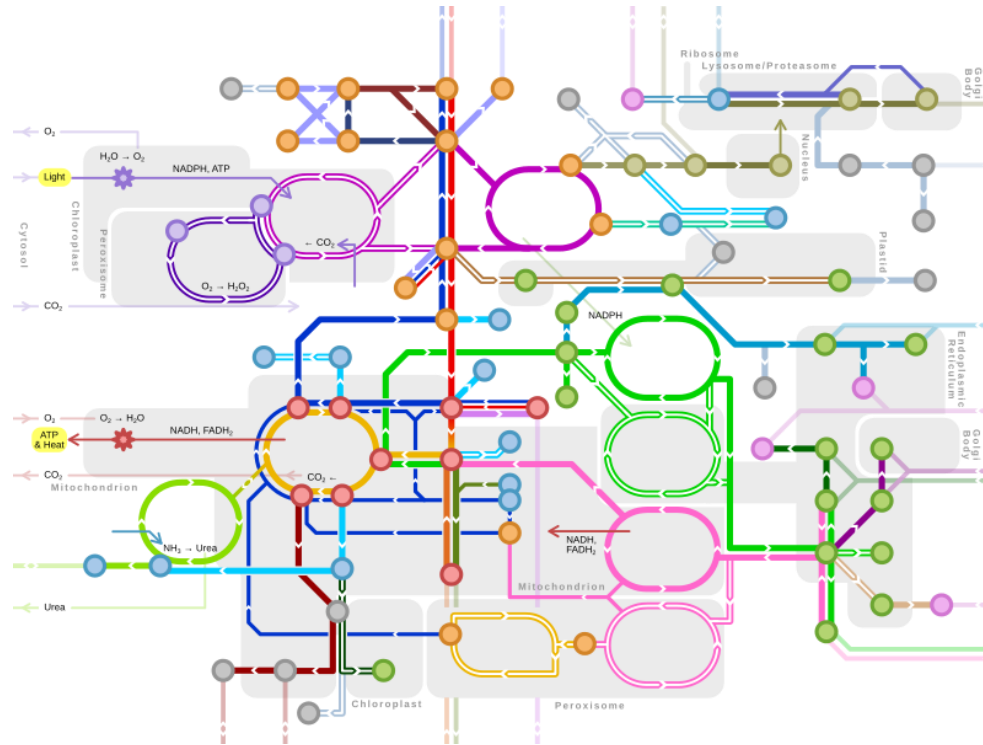
RILASSATA



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

Il metabolismo



Una **pathway metabolica (via metabolica)** è una sequenza di reazioni chimiche in cui i prodotti di una reazione diventano i substrati della reazione successiva fino alla formazione di un metabolita finale

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)

Metabolismo

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

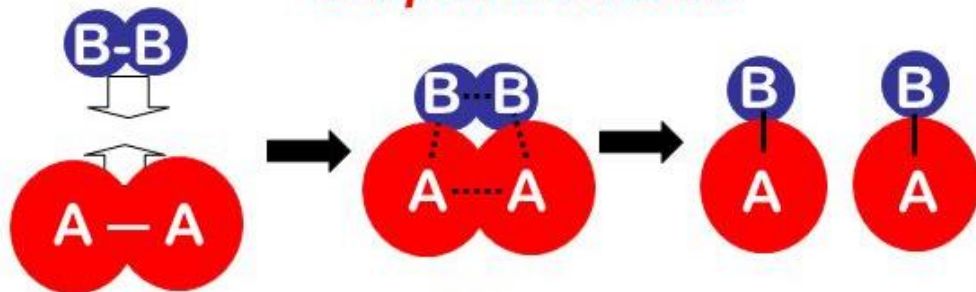
Gli enzimi: catalisi enzimatica

Biocatalizzatori specifici di natura proteica

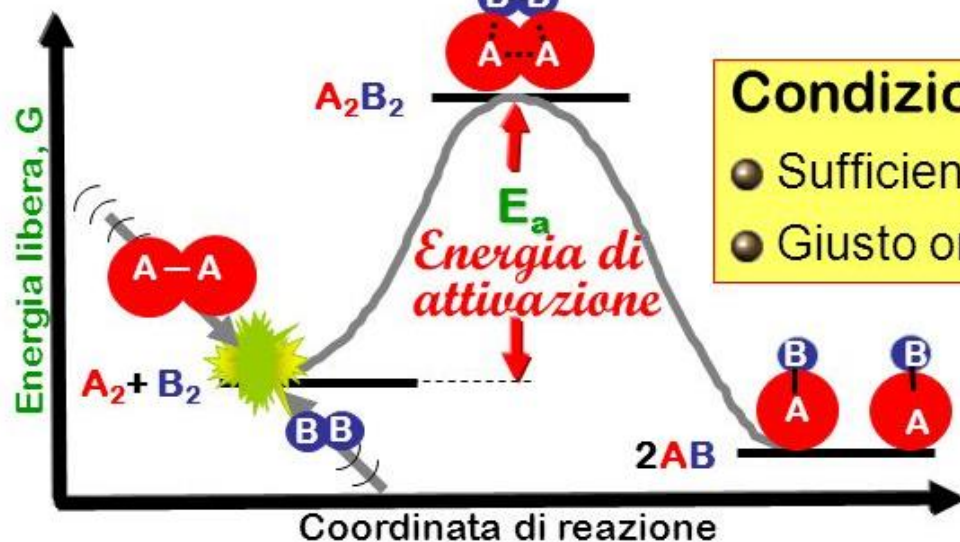
- Innalzano enormemente **la velocità** di reazioni chimiche **spontanee, senza alterare** la costante di equilibrio.



Complesso attivato



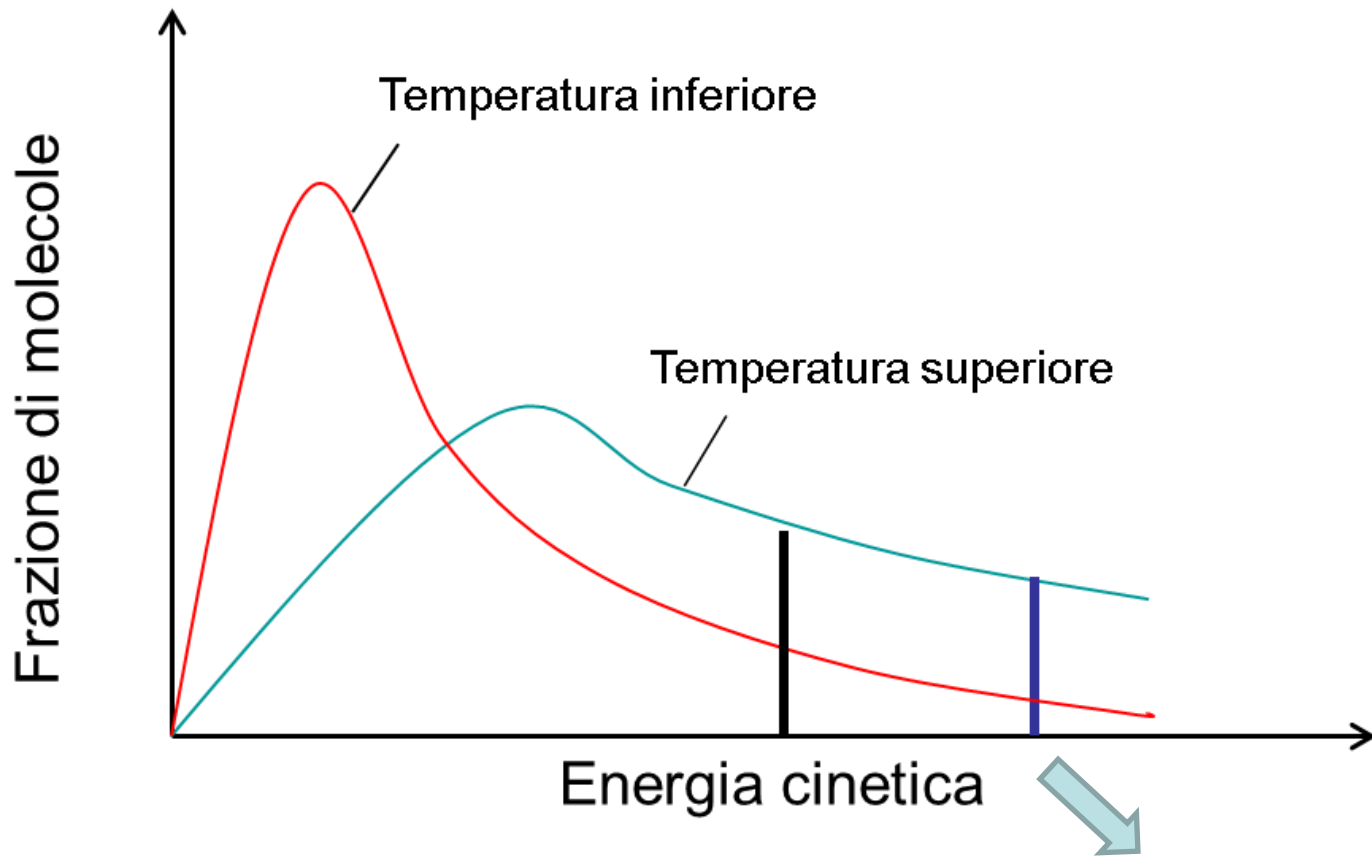
Ogni reazione chimica
decorre attraverso la
formazione di un
“*Complesso attivato*”
generato da un
“*urto efficace*”



Condizioni per un “*urto efficace*”:

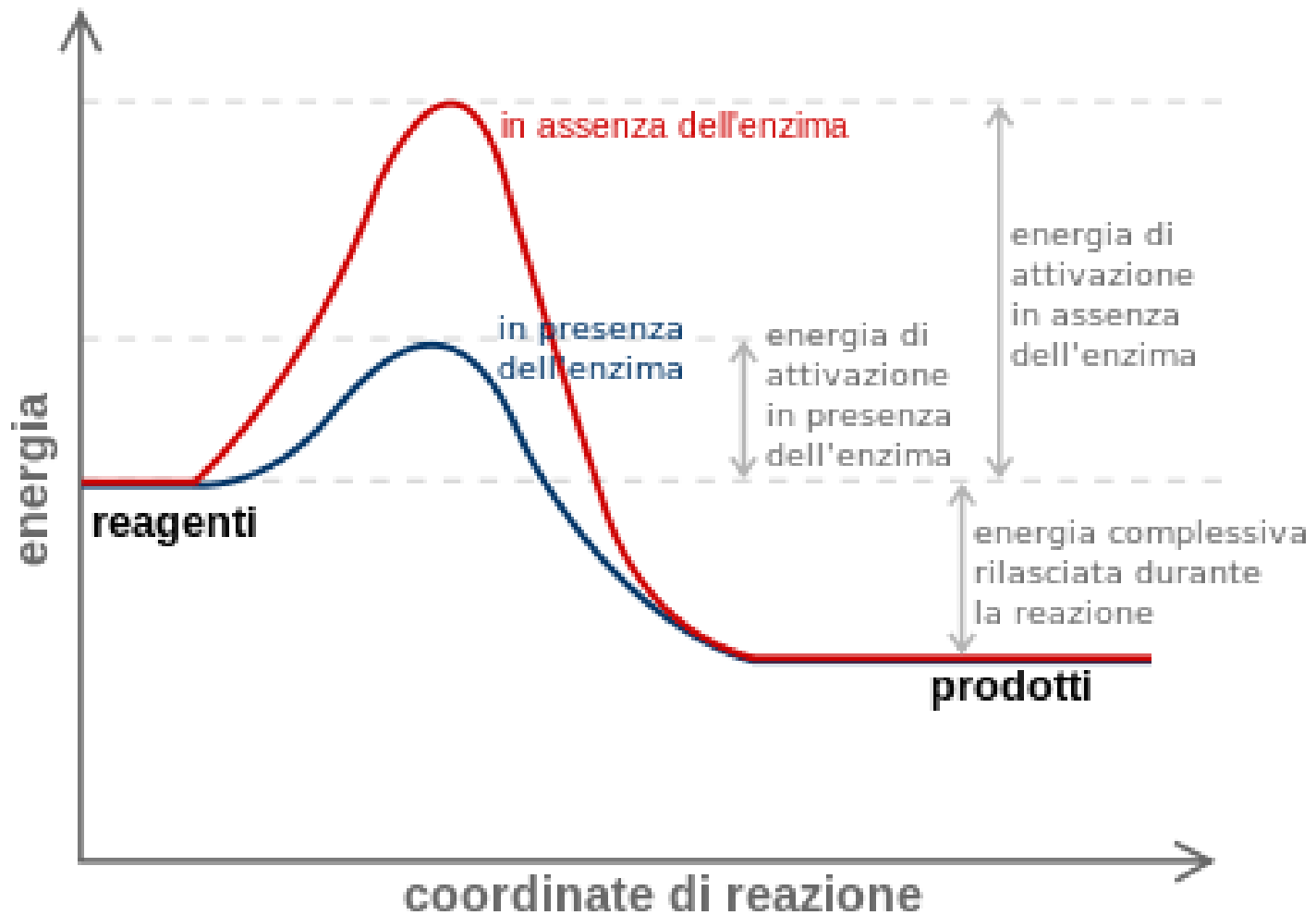
- Sufficiente energia (almeno pari a E_a)
- Giusto orientamento (Effetto sterico)



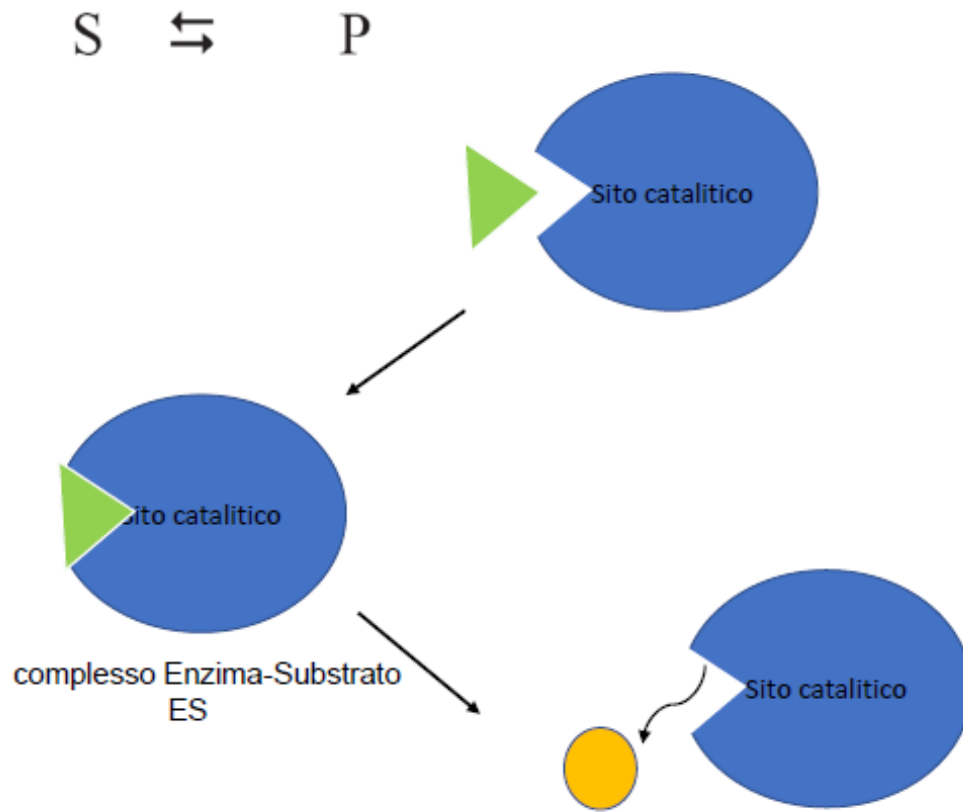


Energia di attivazione: solo le particelle che si urtano con energia uguale o superiore alla energia di attivazione formano il complesso attivato

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



Meccanismo d'azione



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

Gli enzimi abbassano E_a attraverso diversi meccanismi:

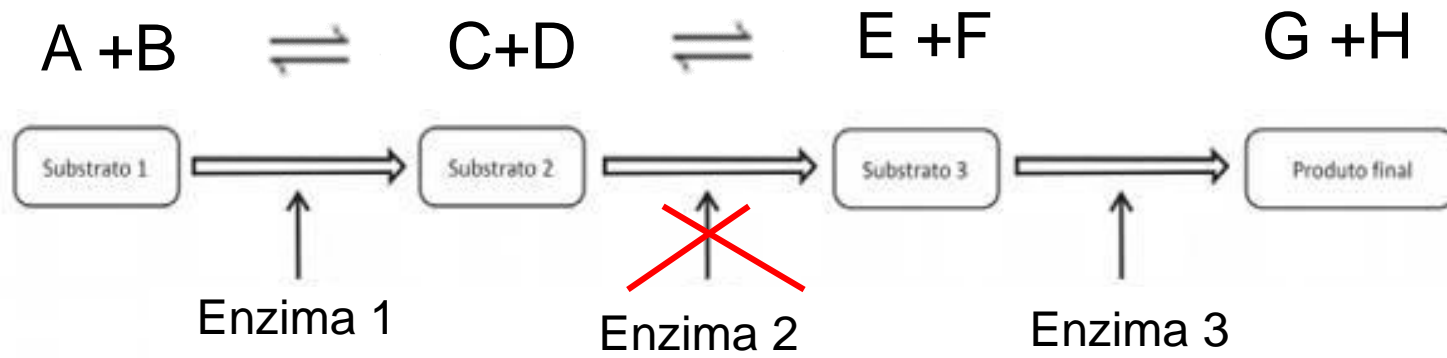
1. Favoriscono l'incontro dei substrati
2. Favoriscono il loro corretto orientamento
3. Partecipando essi stessi alla reazione chimica, questa si caratterizza dalla formazione di un complesso attivato a più bassa energia

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 normale a nulla attività, con meccanismo di regolazione modulato in vivo da specifici effettori intracellulari (prodotti e metaboliti finali), ormoni, variazioni chimico-fisiche del mezzo



La regolazione degli enzimi sta alla base della regolazione delle vie metaboliche



REGOLAZIONE ATTIVITA' ENZIMI

Enzimi a regolazione allosterica

Gli enzimi allosterici hanno **struttura quaternaria** (più subunità polipeptidiche).
Le subunità possono essere uguali o diverse.

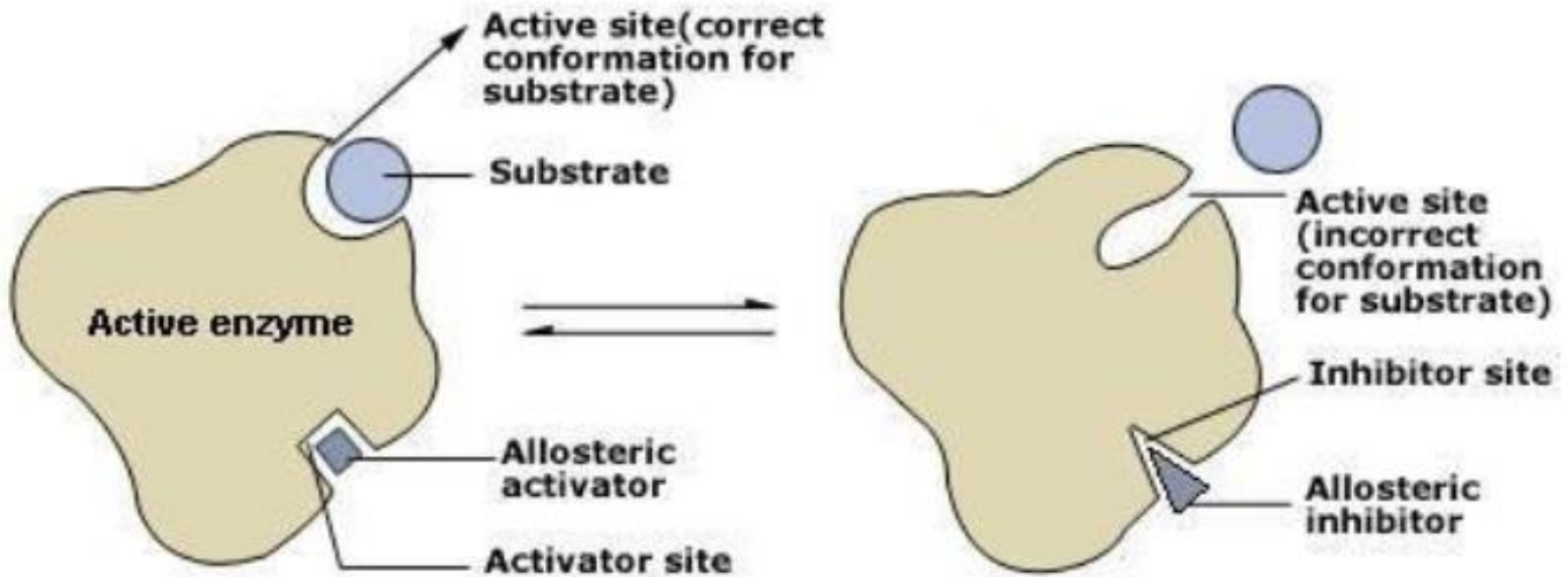
Gli enzimi allosterici possiedono:

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

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

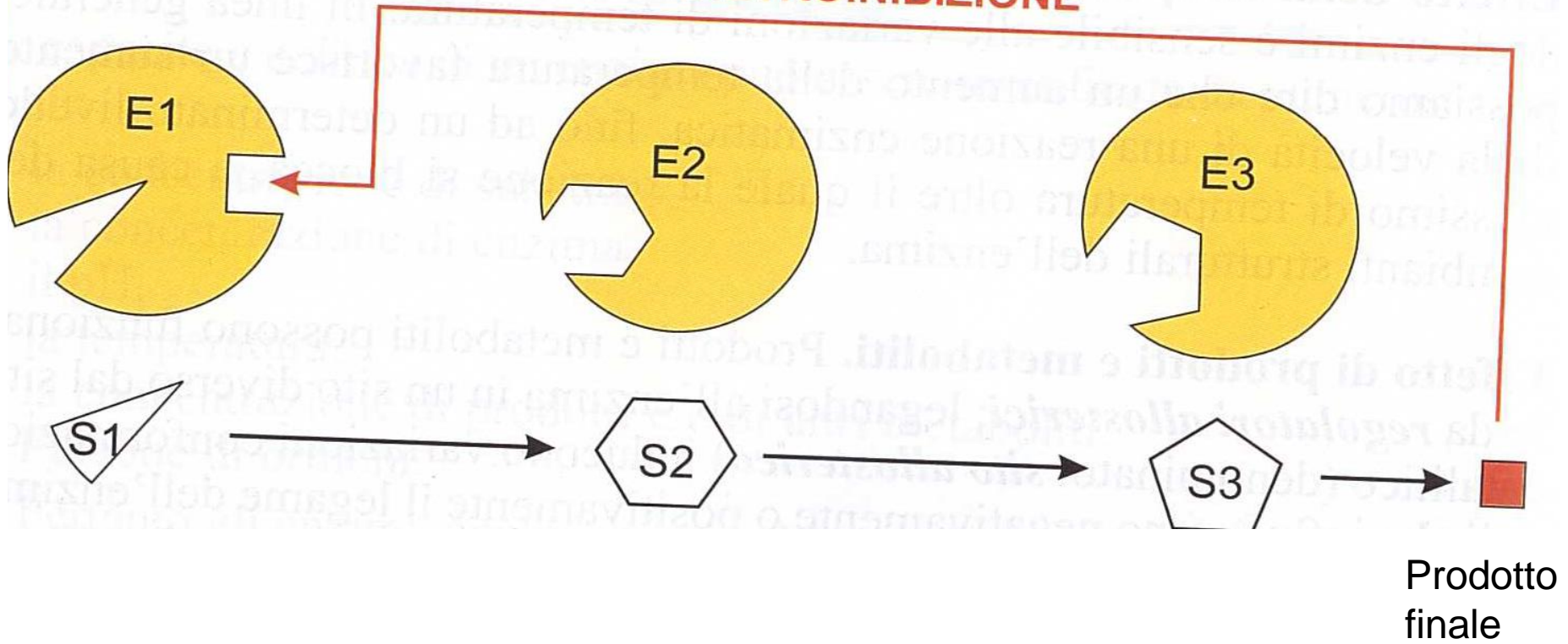
Il legame dell'effettore presso tali siti è in grado di modificare leggermente la **struttura terziaria** dell'**enzima** e quindi di variare la sua capacità di legare il substrato, consentendo cambiarne l'attività catalitica a seconda delle esigenze della cellula.

Regolazione allosterica è una regolazione da metaboliti



Schematic representation of allosteric enzyme activity

RETROINIBIZIONE

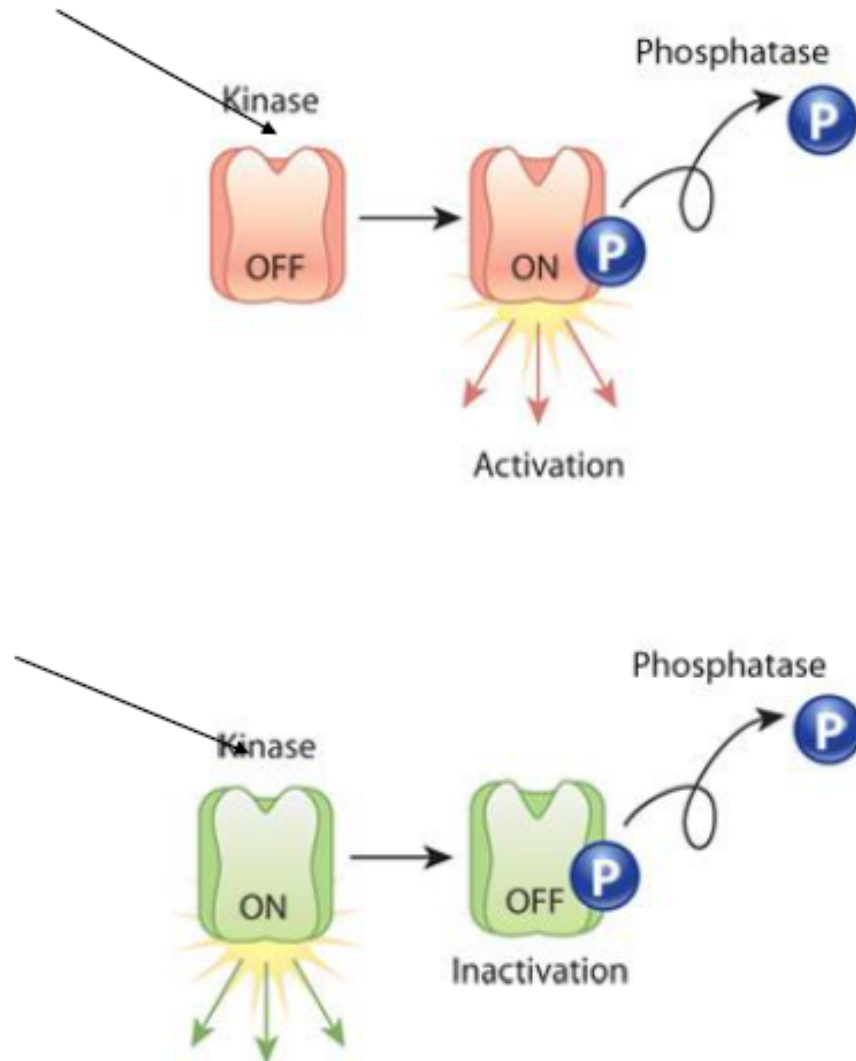


Enzimi regolati mediante modificazioni covalenti reversibili- processo di solito controllato dagli ormoni

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



Oltre che attraverso la modificazione conformazionale di un enzima ci sono altri meccanismi con cui una cellula regola il suo metabolismo:

- Concentrazione del substrato



- Concentrazione di prodotto

- Modulazione dei livelli enzimatici (la cellula regola la velocità di degradazione e sintesi dell'enzima)

In una stessa via metabolica sono molto spesso operativi **CONTEMPORANEAMENTE**
vari meccanismi di regolazione

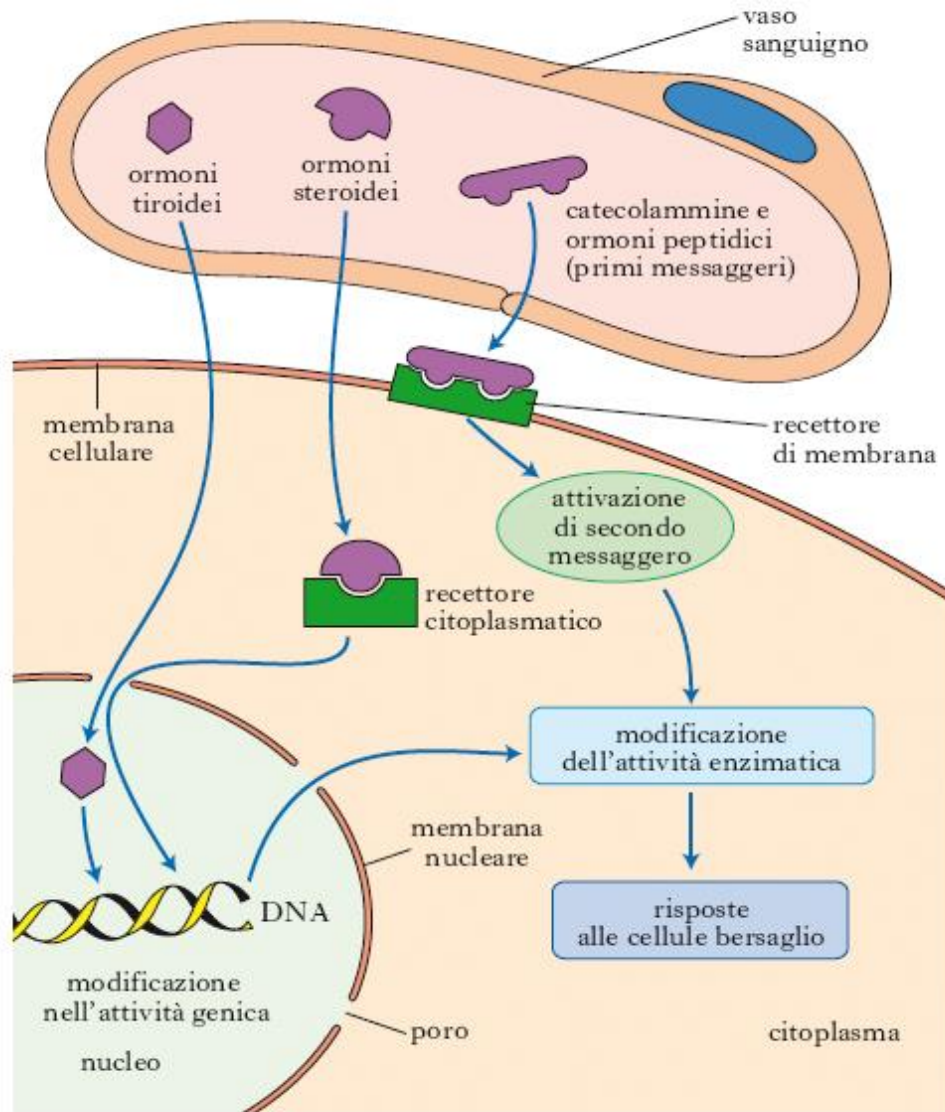
ORMONI

Negli organismi superiori **integrano funzionalmente** i vari organi in modo che agiscano in concerto (in associazione al sistema nervoso) agendo come **trasportatori di informazione**

Sistema nervoso ed umorale sono coordinati dall'ipotalamo

Sintetizzati dalle cellule endocrine (ormoni paracrini ed autocroni)

Nessun ormone viene escreto in maniera costante ma secondo cicli (ormoni sessuali femminile) o a seguito di stimoli (metabolici o neuronali)



Sono messaggeri chimici che agiscono solo su cellule bersaglio che hanno i **RECETTORI** per quell'ormone.

I recettori sono quasi sempre proteine che fanno parte di un complesso molecolare che traduce lo stimolo ormonale in modificazioni metaboliche e funzionali – **TRASDUZIONE** del segnale

“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

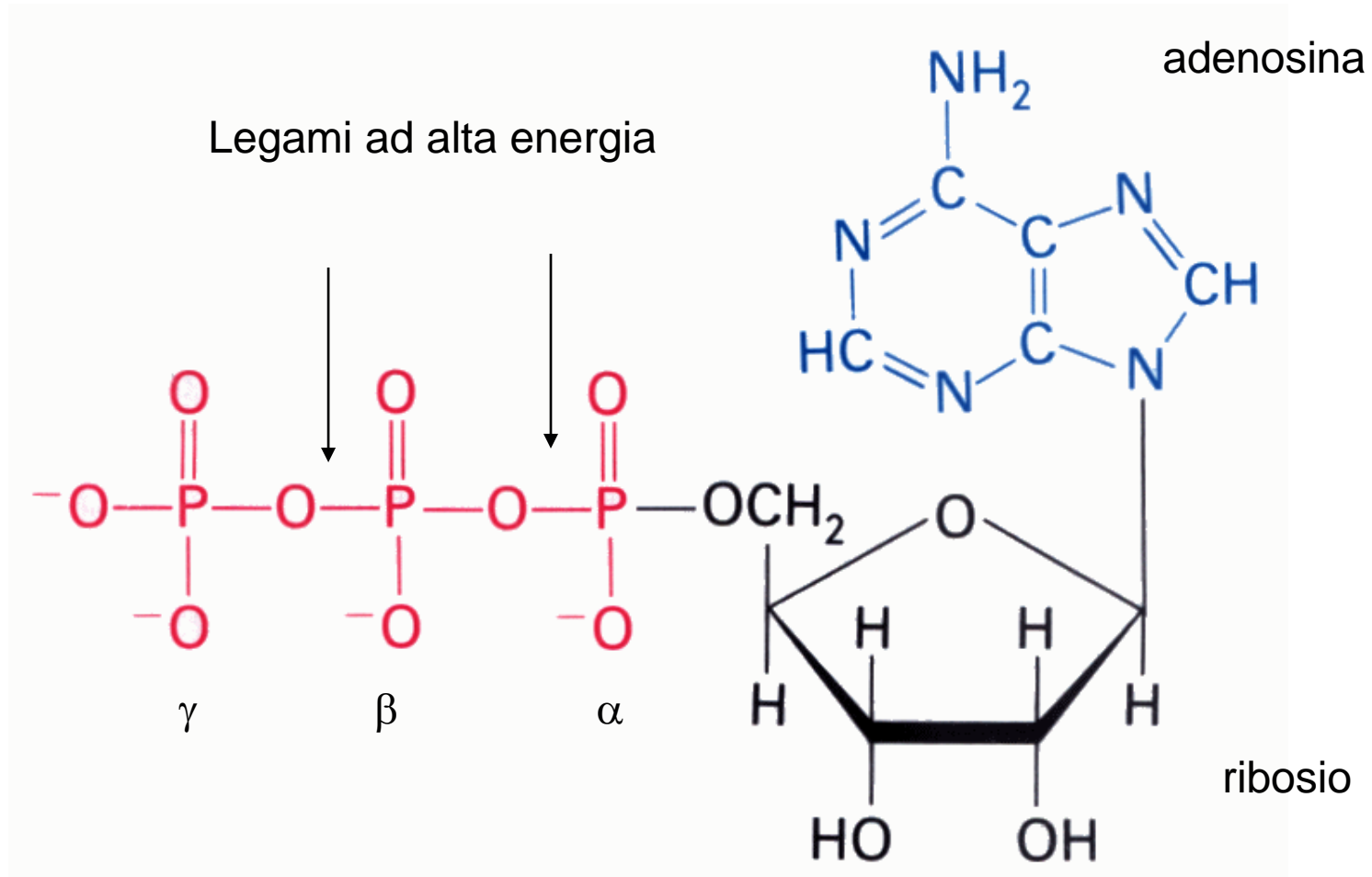
L'energia liberata è accumulata sotto forma di **ENERGIA DI LEGAME IN ATP**

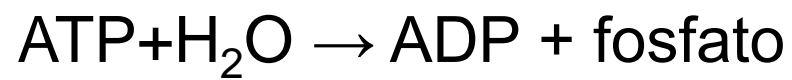
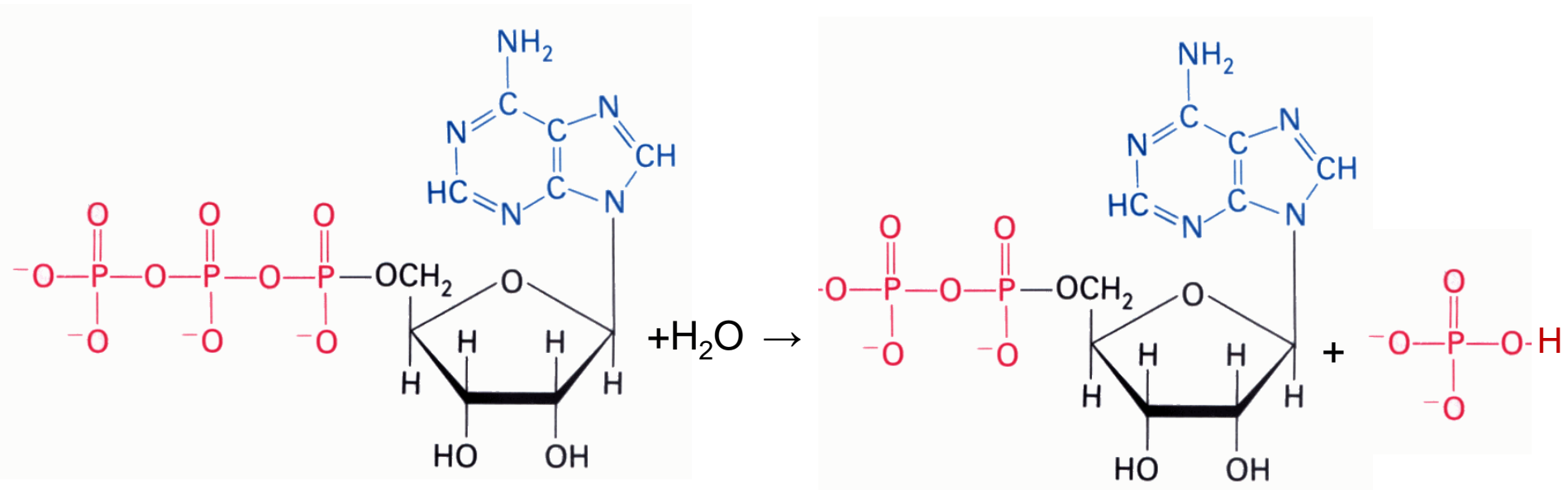
ATP libera questa energia per sostenere le reazioni anaboliche

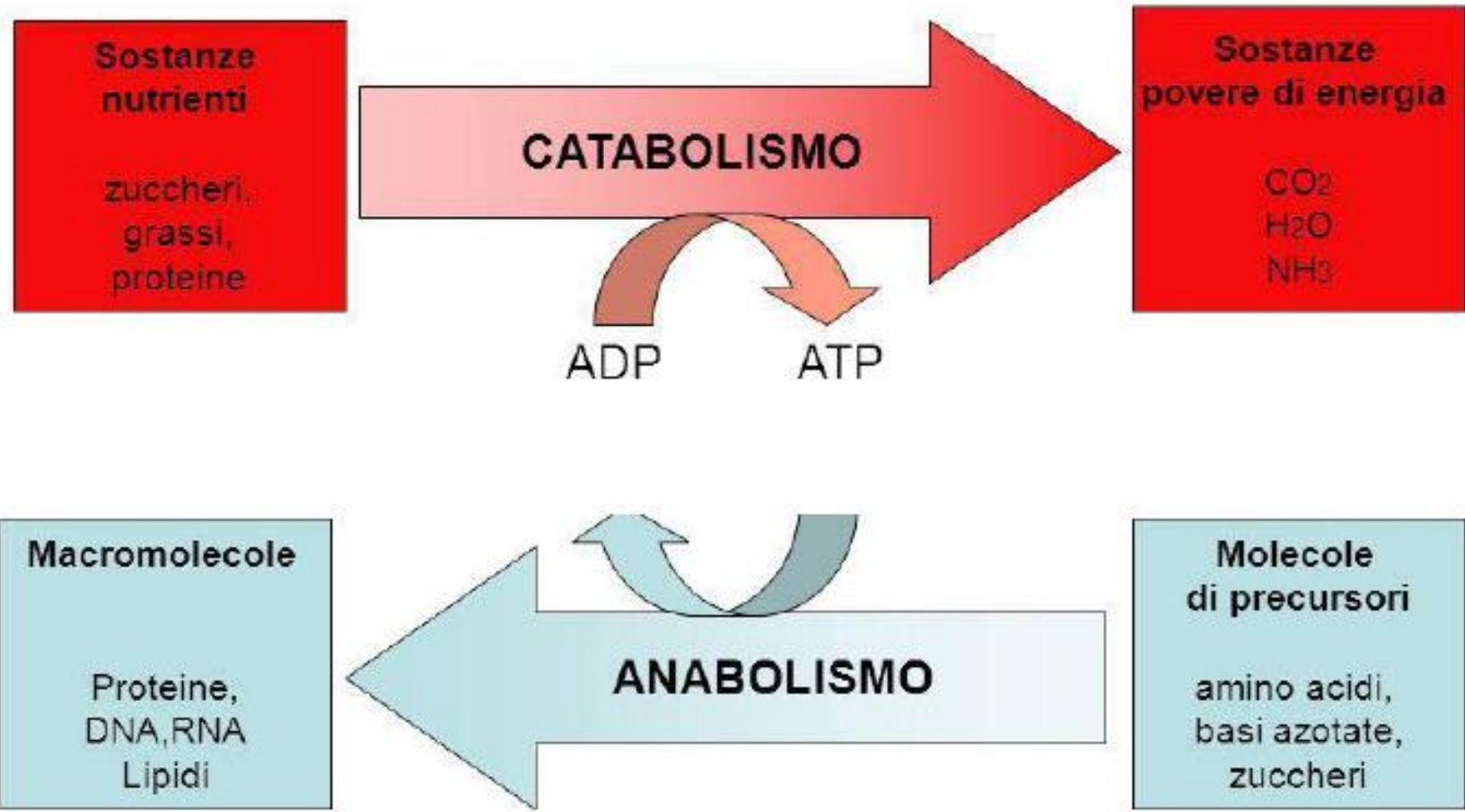
E' un processo che richiede ossigeno e che trasforma i prodotti iniziali (nutrienti- proteine, grassi, zuccheri) in molecole molto semplici come **CO₂**, **H₂O** e **NH₃**

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

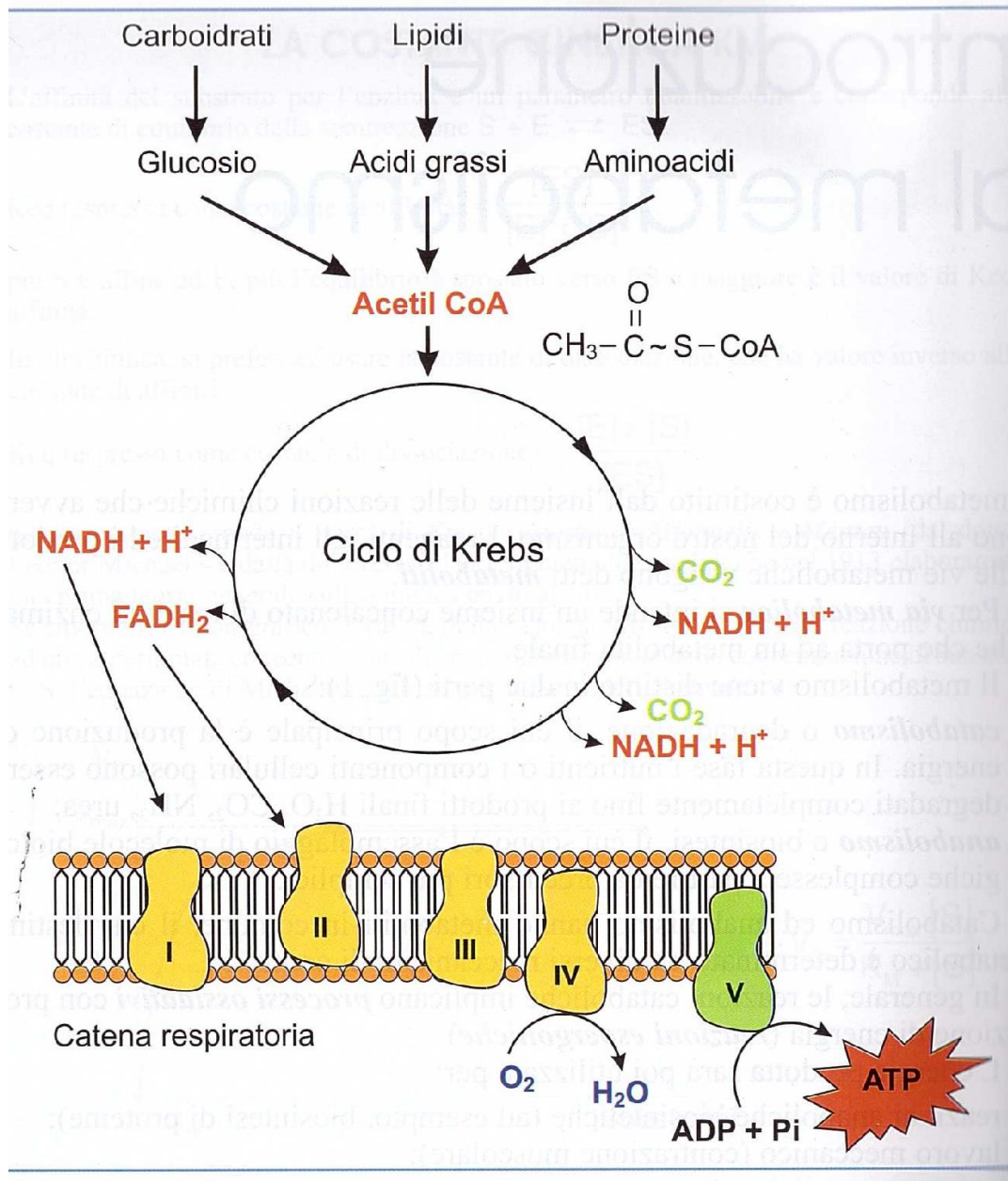
Struttura dell'ATP (adenosina trifosfato)







Come viene prodotto l'ATP?



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

Utilizzo dell'ATP

1. Energia per la biosintesi
2. Energia per il trasporto attivo di molecole attraverso le membrane plasmatiche
3. Energia per la contrazione muscolare
4. Fornisce il gruppo fosfato per la fosforilazione degli enzimi
5. Prende parte alla trasduzione dei segnali (attraverso fosforilazione di proteine di membrana che traslocano il segnale)

Il glucosio è la più importante fonte energetica per tutte le cellule

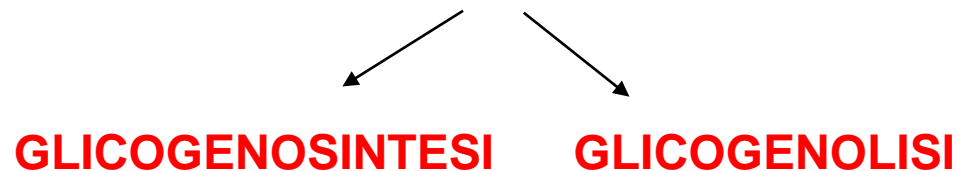
Assunto dalla dieta principalmente in forma di amido

In tutti gli organismi esiste anche una **via metabolica di sintesi del glucosio** a partire da acetil-CoA derivante dagli acidi grassi e dagli amminoacidi **GLUCONEOGENESI** (**fegato**)

Per l'organismo è importante mantenere costante la glicemia

Il fegato è l'organo principale deputato al mantenimento della glicemia

- Gluconeogenesi
- E' in grado di accumulare glucosio sotto forma di GLICOGENO



INSULINA: prodotta da cellule beta del pancreas – azione ipoglicemizzante, stimola la captazione di glucosio da parte delle cellule, stimola la glicogenosintesi nel fegato e nel muscolo, inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi

GLUCAGONE : prodotto dalle alfa del pancreas - azione iperglicemizzante- attiva la glicogenolisi, inibisce la glicogenosintesi

CORTISOLO: dalle ghiandole surrenali- azione ipoglicemizzante – attiva la gluconeogenesi

GLICOLISI

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

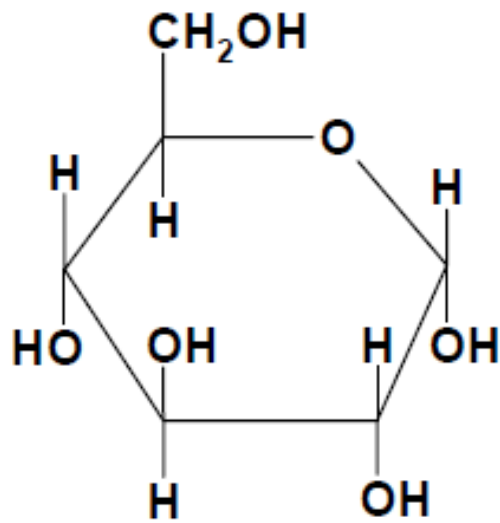
Produce:

1.ATP

2.NADH e NADPH

3.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

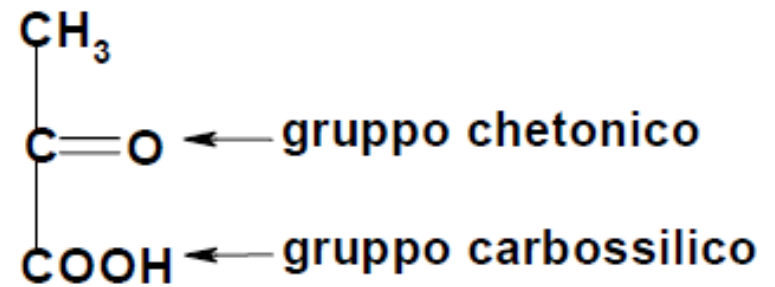


glucosio

11 reazioni



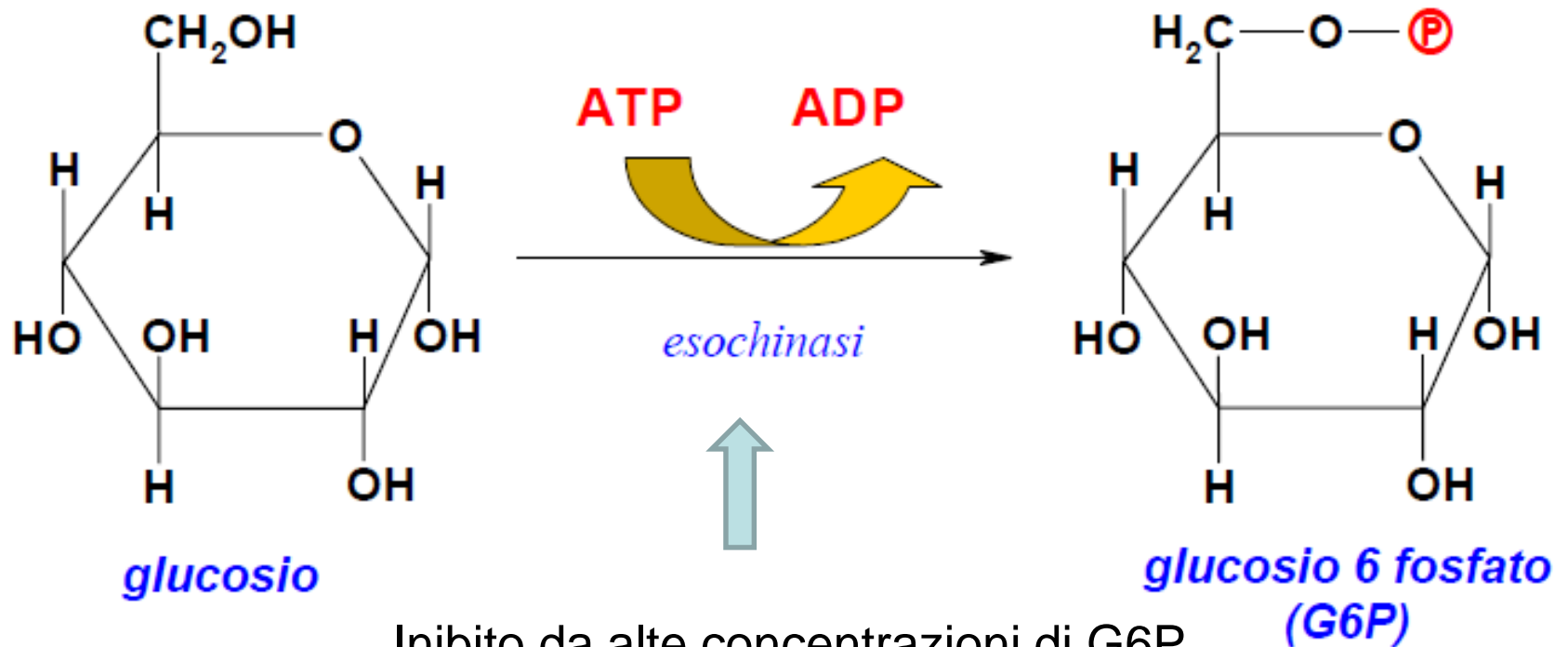
2



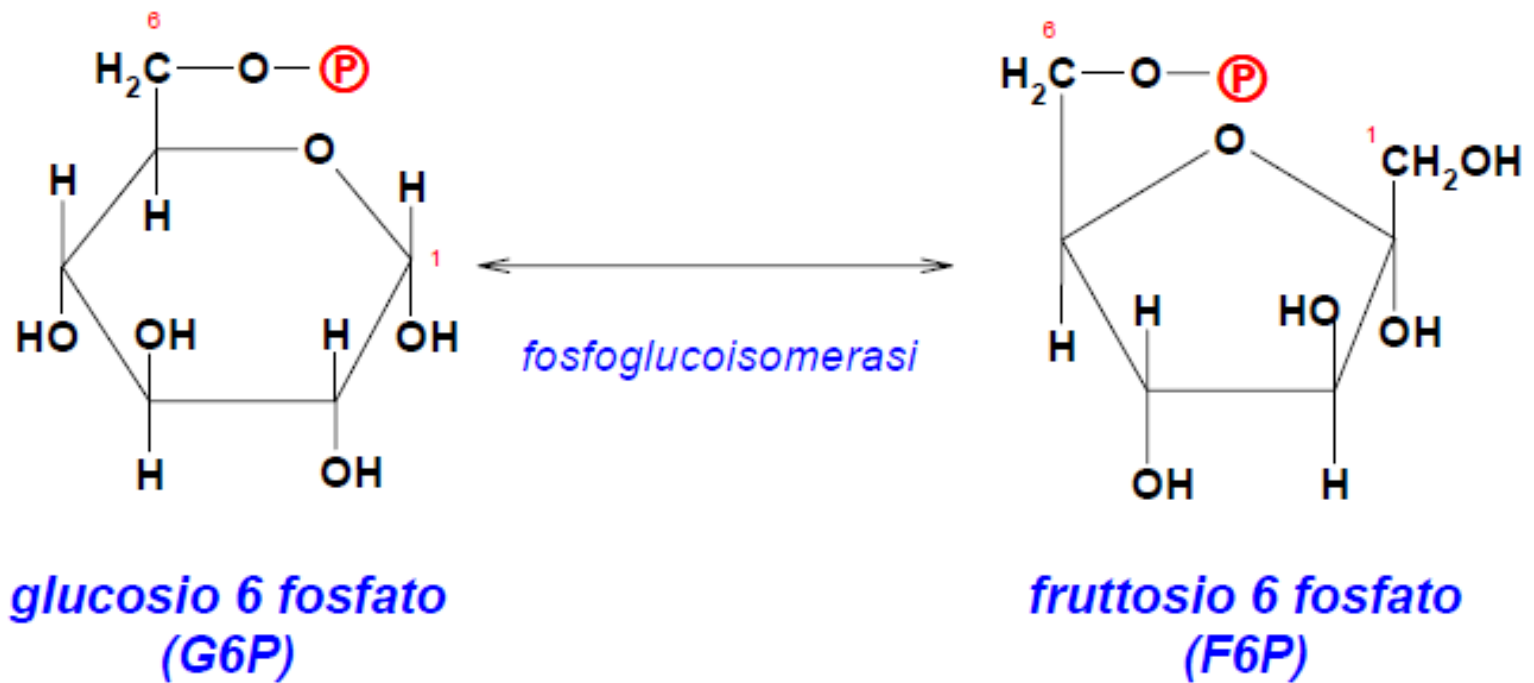
acido piruvico

Fase Endoergonica

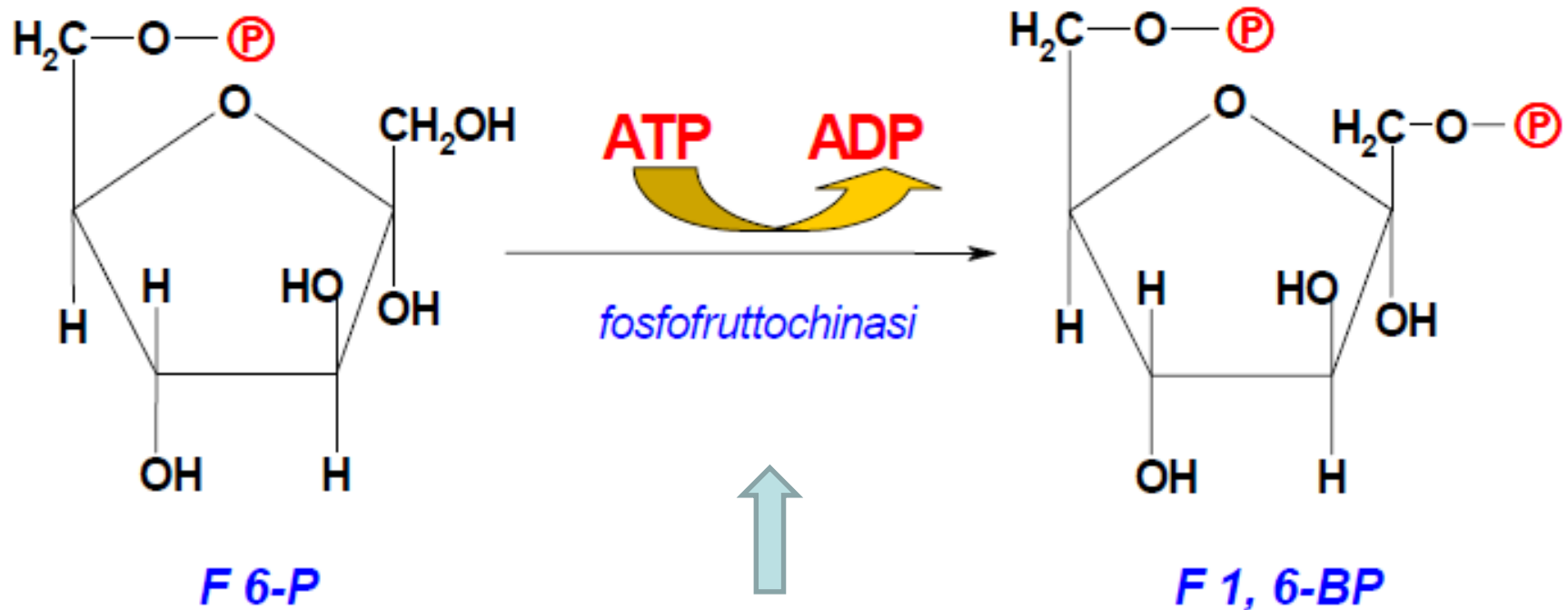
- **Prima reazione:** fosforilazione del glucosio



- **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)



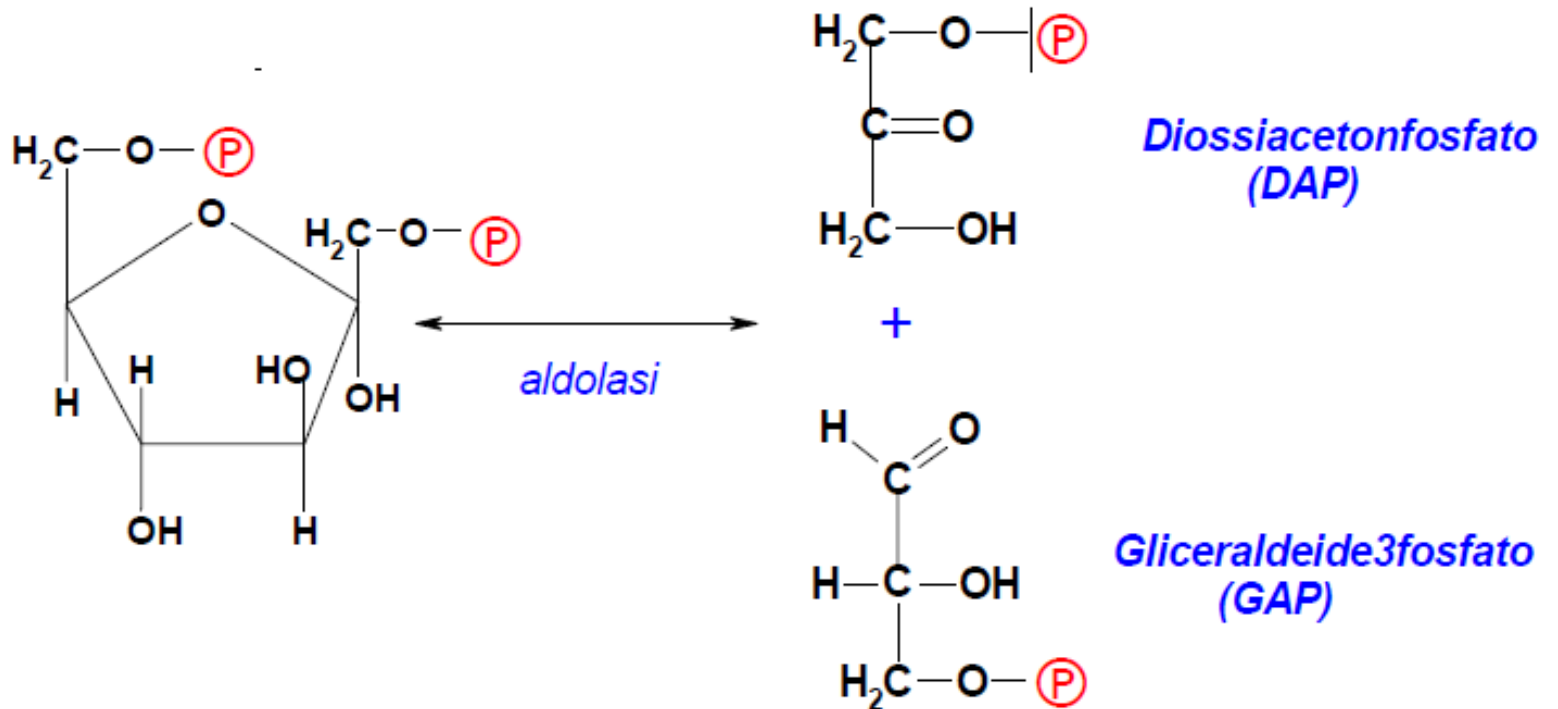
Inibita da alte concentrazioni di ATP e citrato ed attivata da AMP e fosfato

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

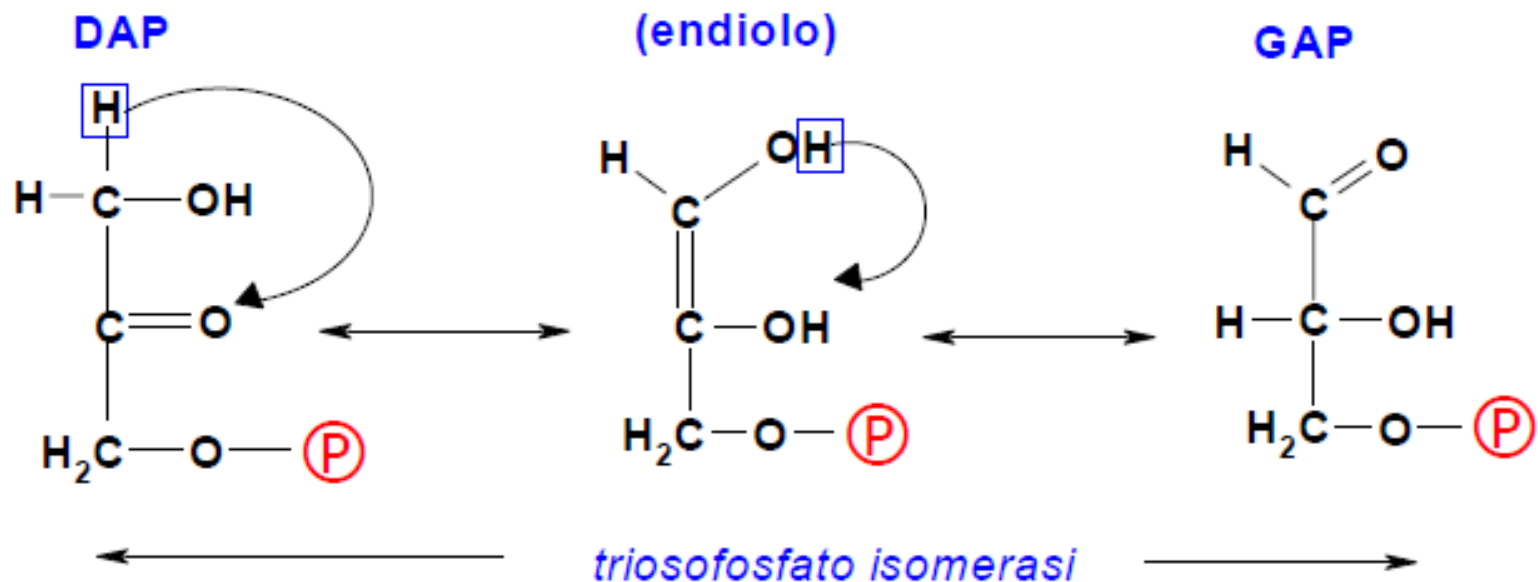
Fase Intermedia

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

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

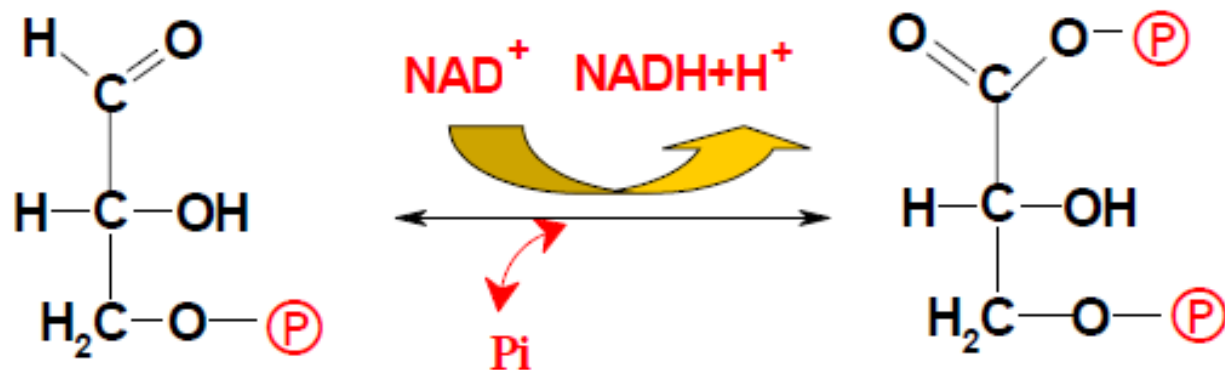


● Quinta reazione: isomerizzazione del DAP in GAP



Fase Esoergonica

● Sesta reazione : deidrogenazione e fosforilazione del GAP



gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi

GAP

gliceraldeide-3-fosfato

1,3BPG

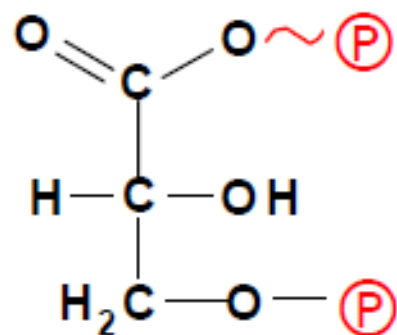
acido bifosfoglicerico

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.

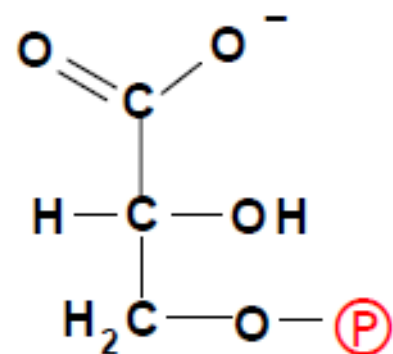
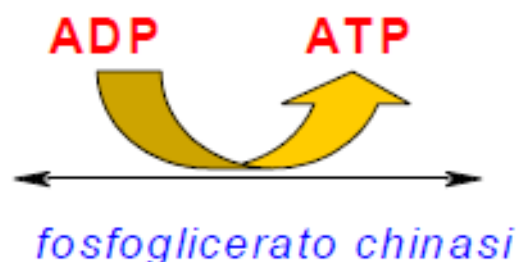
Sesta reazione della glicolisi

- 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

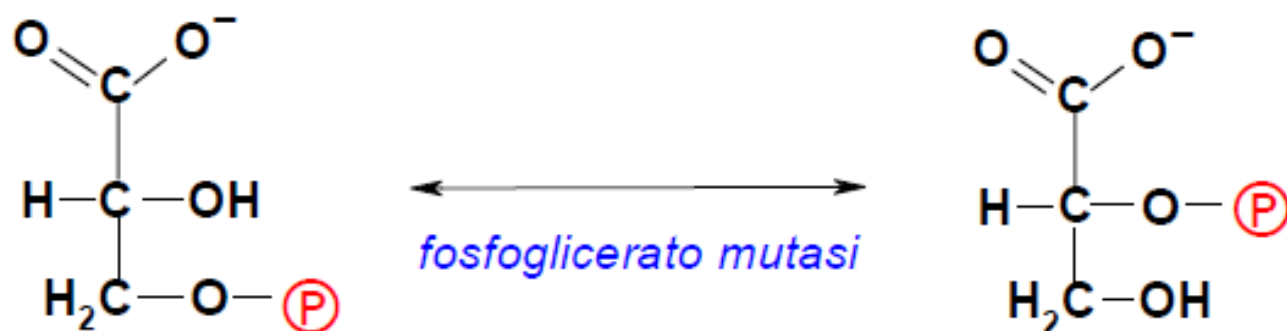


1,3 Bisfosfoglicerato



3 Fosfoglicerato

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

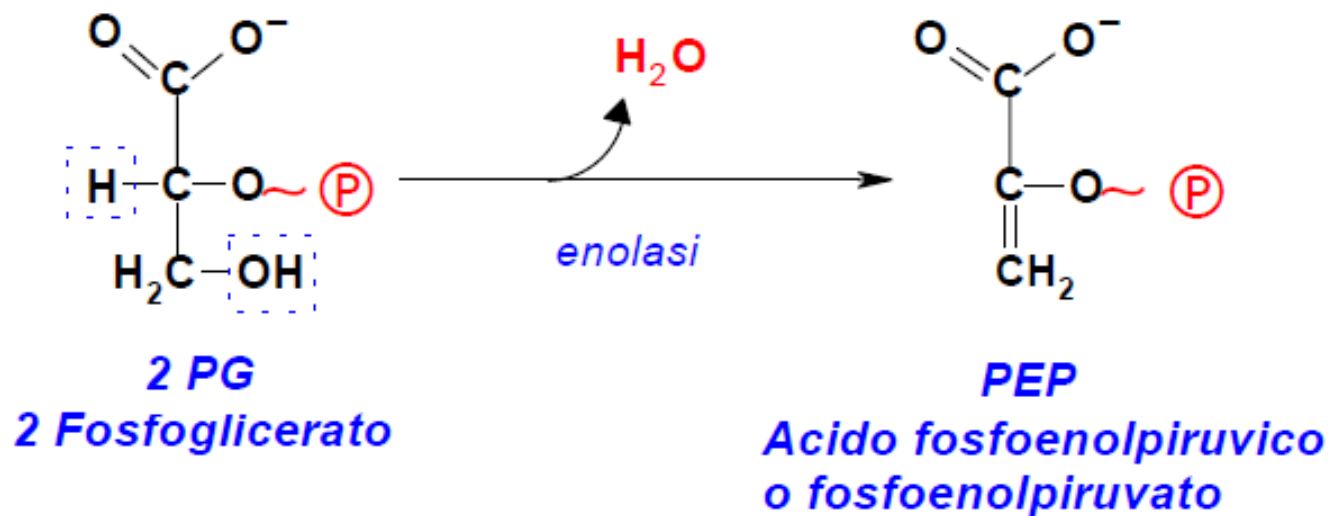


3 Fosfoglicerato

2 Fosfoglicerato

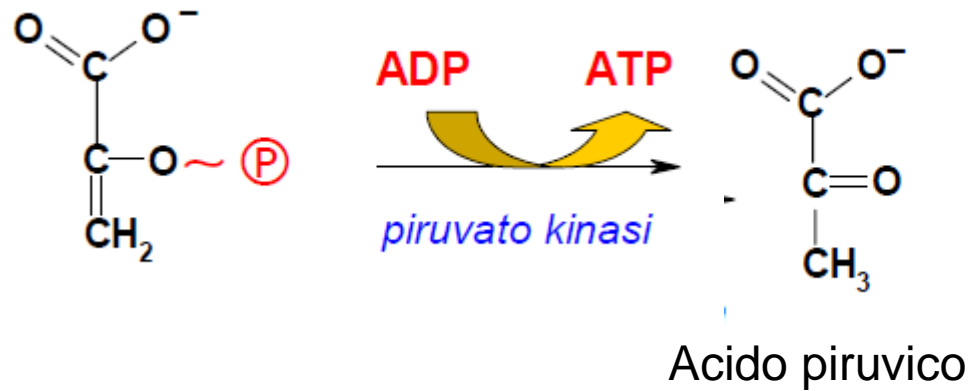
Si realizza lo spostamento del fosfato da C3 a C2 catalizzato dall'enzima *fosfoglicerato mutasi*. Si ricorda che il termine mutasi indica enzimi che catalizzano il trasferimento di un raggruppamento da una posizione ad un'altra posizione della stessa molecola.

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



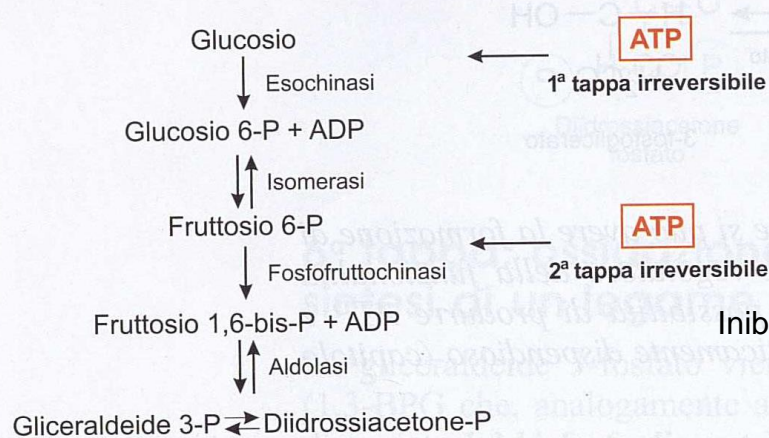
La reazione catalizzata dall'enolasi trasforma un composto in cui il legame con il gruppo fosfato è a bassa energia **in un composto in cui il legame diventa ad alta energia**

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



SCHEMA RIASSUNTIVO DELLA GLICOLISI

Fase di investimento di energia



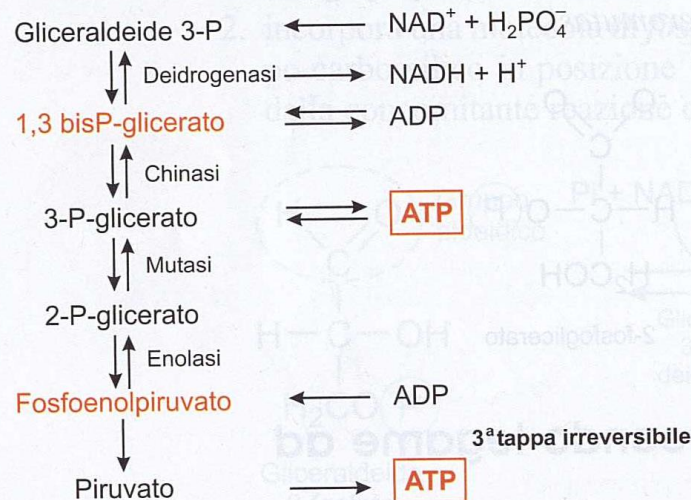
Inibito da alte concentrazioni di G6P

La fosfofruttochinasi è un *enzima allosterico* ed è il principale punto di controllo della glicolisi.

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

La gliceraldeide 3-P ed il diidrossiacetone-P sono interconvertibili ma solo la gliceraldeide 3-P prosegue lungo la via glicolitica; pertanto è come se da 1 molecola di glucosio si formassero 2 molecole di gliceraldeide 3-P: quindi le reazioni successive vanno considerate moltiplicate per 2.

Fase di produzione di energia



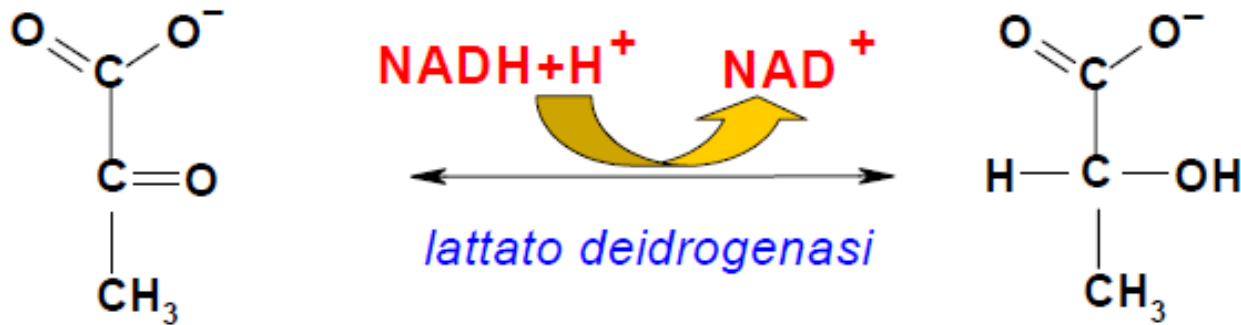
N.B. Le reazioni della glicolisi sono per la maggior parte reversibili; *soltanto tre tappe sono irreversibili* e sono quelle da superare nella gluconeogenesi.

In *rosso* sono evidenziati i substrati ad alta energia, che possono trasferire il loro gruppo fosfato all'ADP per la sintesi dell'ATP (fosforilazione a livello del substrato).

L'energia dell'1,3 bisfosfoglicerato è circa uguale a quella dell'ATP, per cui il processo è reversibile.

Il fosfoenolpiruvato ha molta più energia dell'ATP per cui la reazione non può andare in senso contrario.

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



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

2 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*.

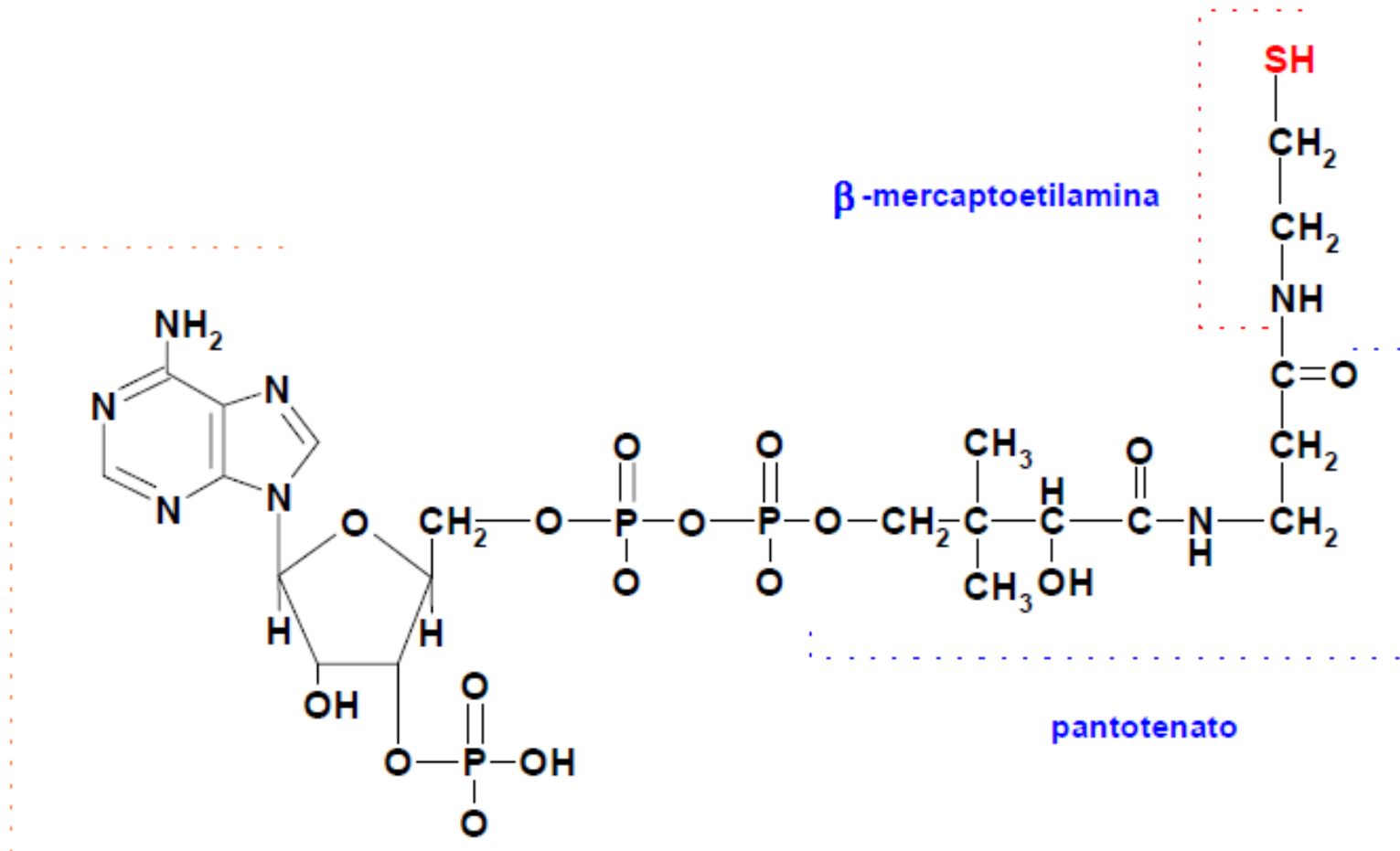


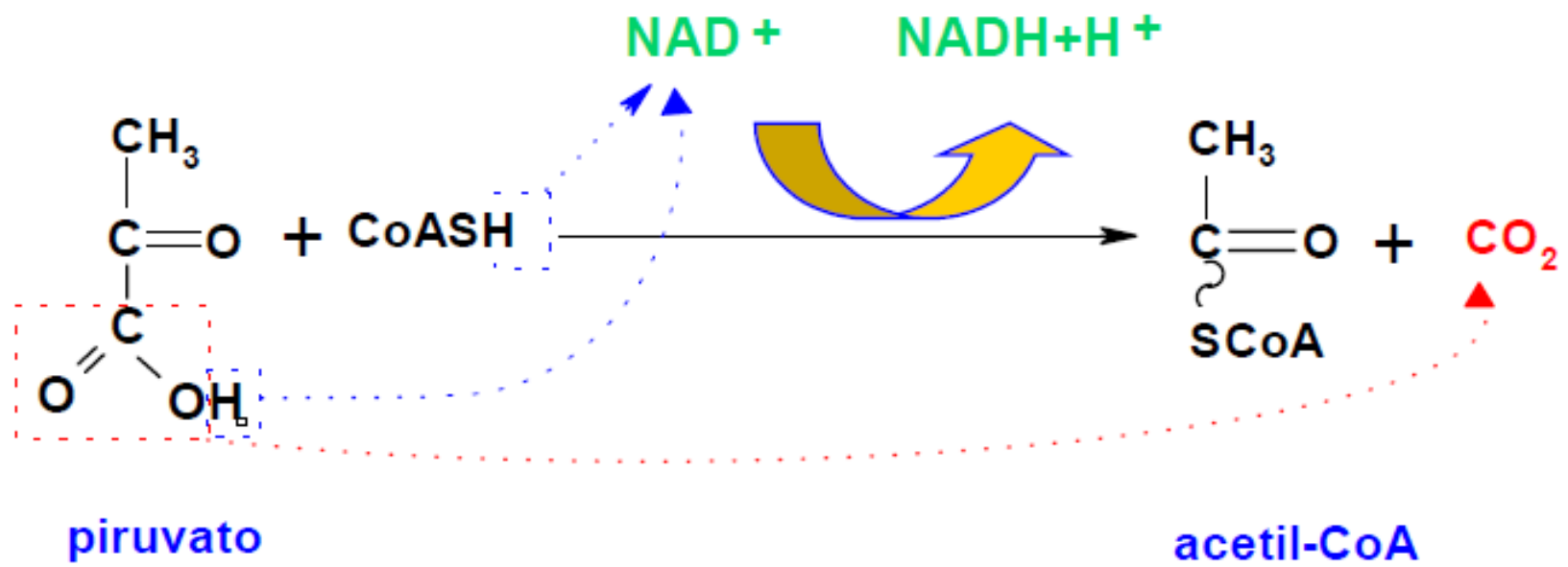
3 enzimi e loro cofattori (5) tra cui la vitamina B1 (tiamina) e l'acido folico

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.

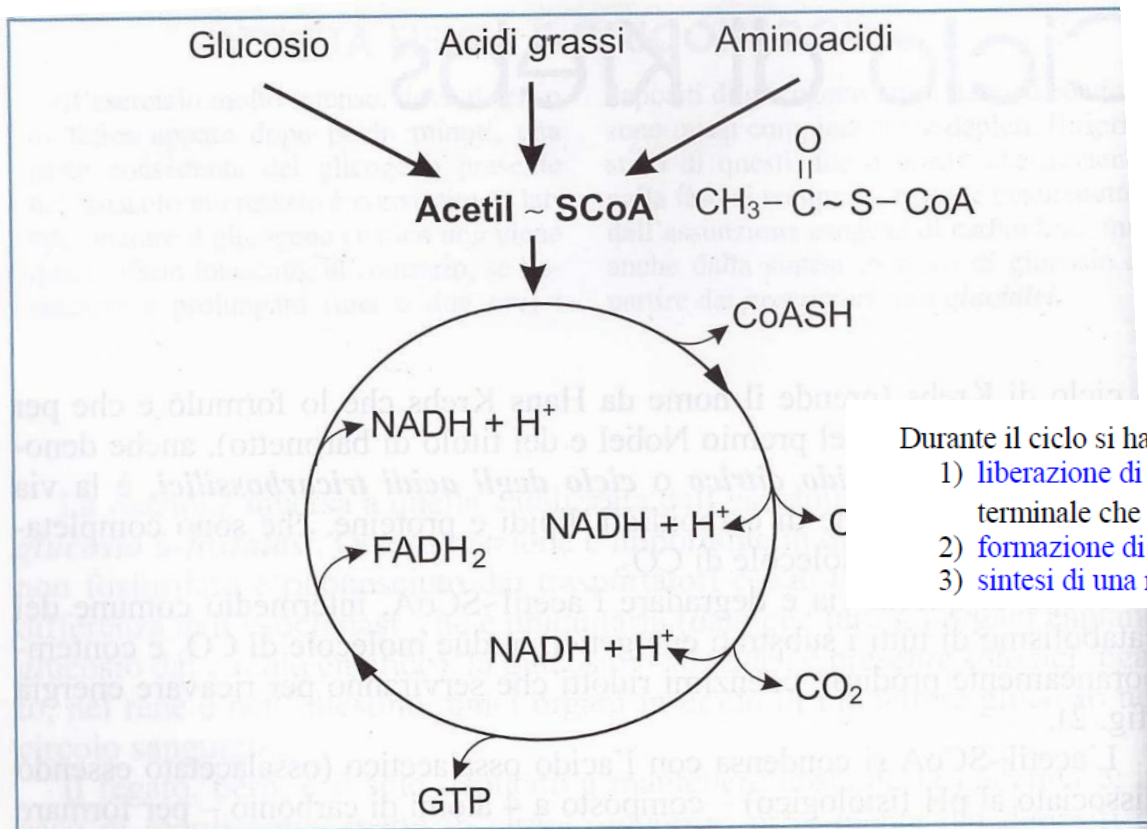
E' chiaro che se in una reazione chimica un elemento si ossida perdendo elettroni, dovrà esistere un altro elemento che, acquistando gli elettroni, si riduce. Pertanto le reazioni di ossidazione e di riduzione devono avvenire contemporaneamente. Si parla quindi di reazioni di ossidoriduzione o di reazioni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

COENZIMA A





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 CO_2



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.

Figura 2. Rappresentazione schematica del ciclo di Krebs.

Ciclo di Krebs

(8 reazioni enzimatiche)

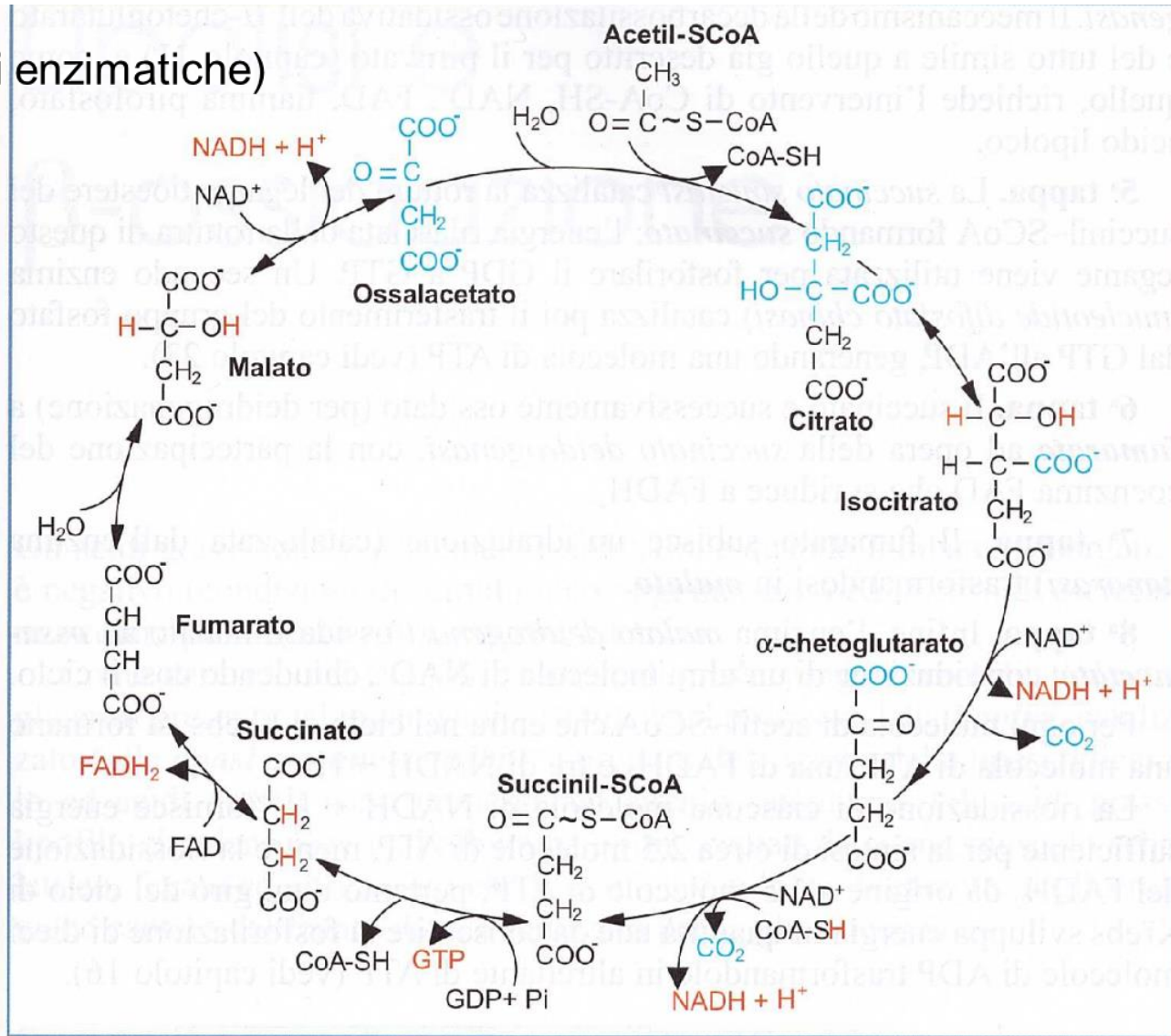


Figura 3. Nella figura sono rappresentate in dettaglio le diverse tappe del ciclo di Krebs.

Nel ciclo di Krebs degli intermedi metabolici servono da precursori di vie biosintetiche

Ossalacetato-----aspartato

Ossalacetato-----gluconeogenesi (glucosio)

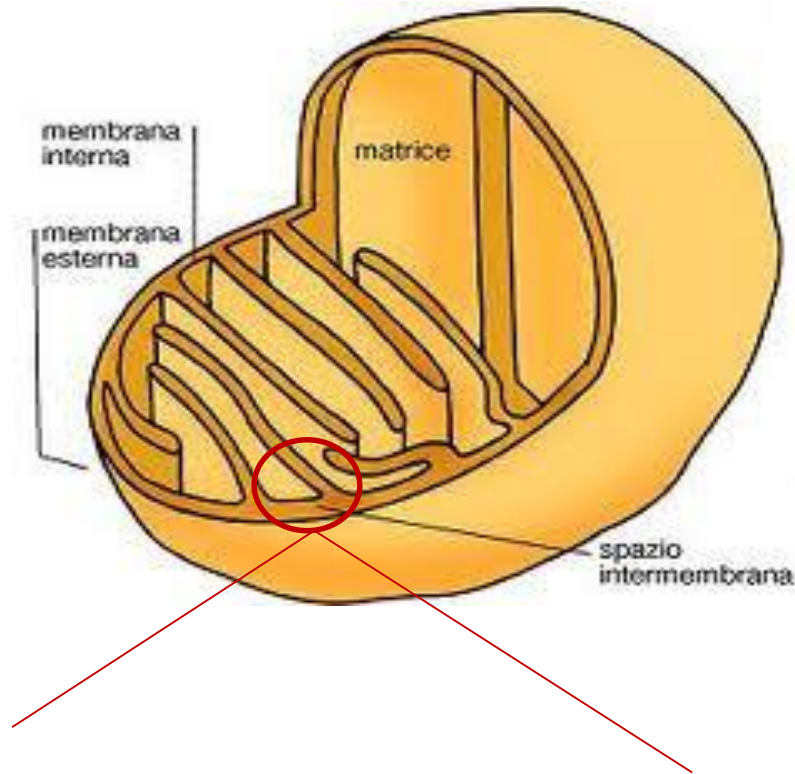
Citrato -----acidi grassi

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.

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**

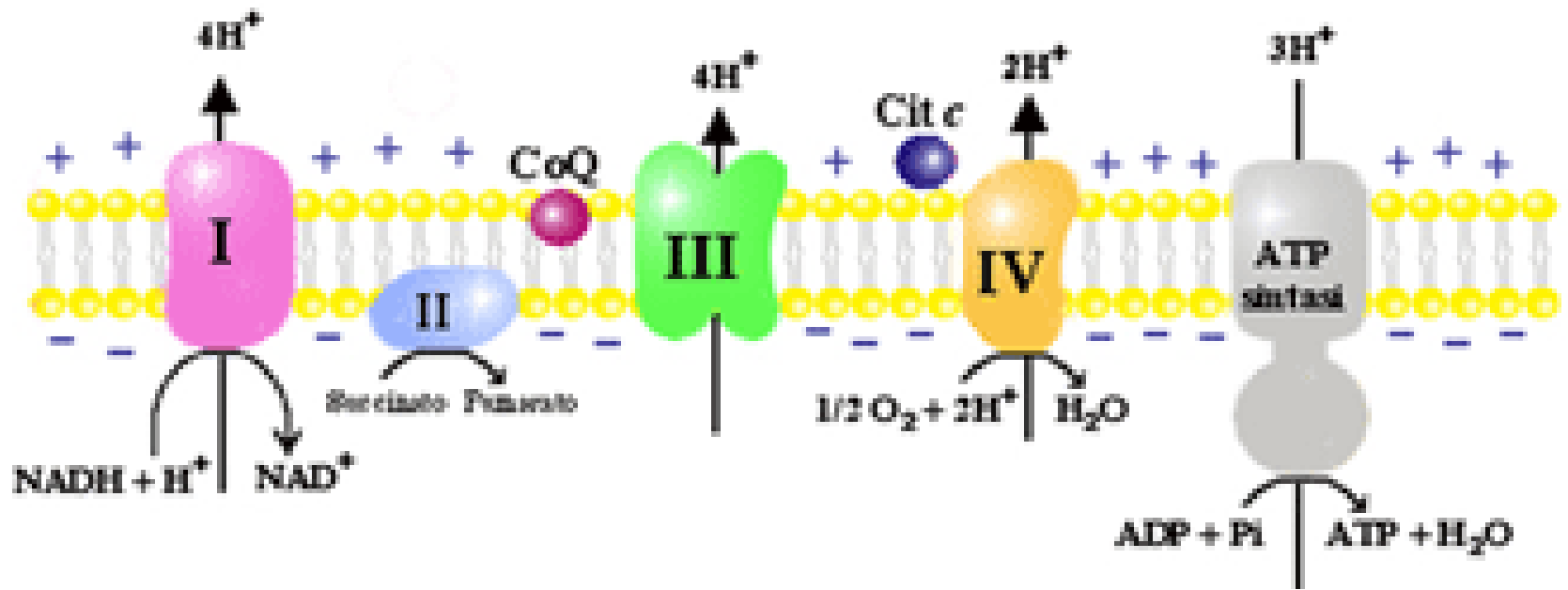


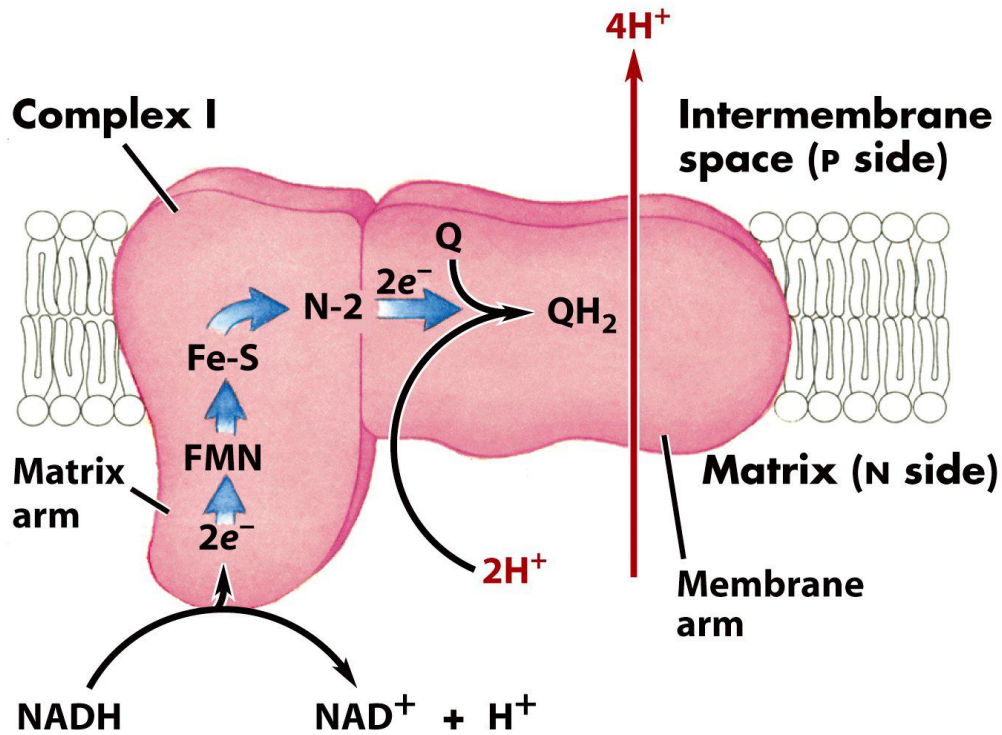
Trasportatori di elettroni

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

Coenzima Q

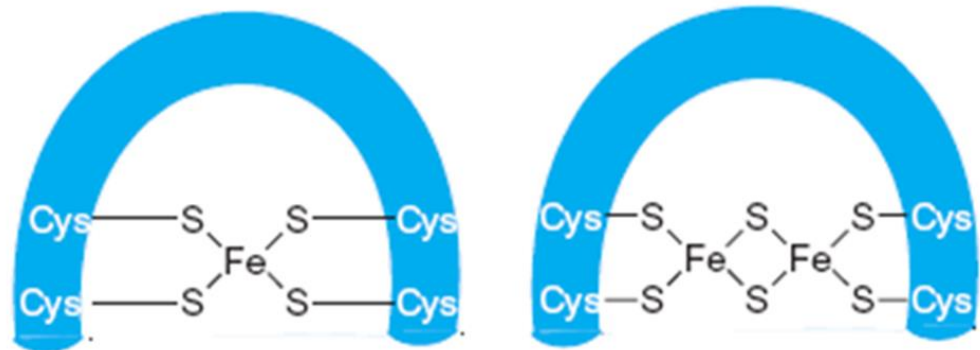
Citocromo c

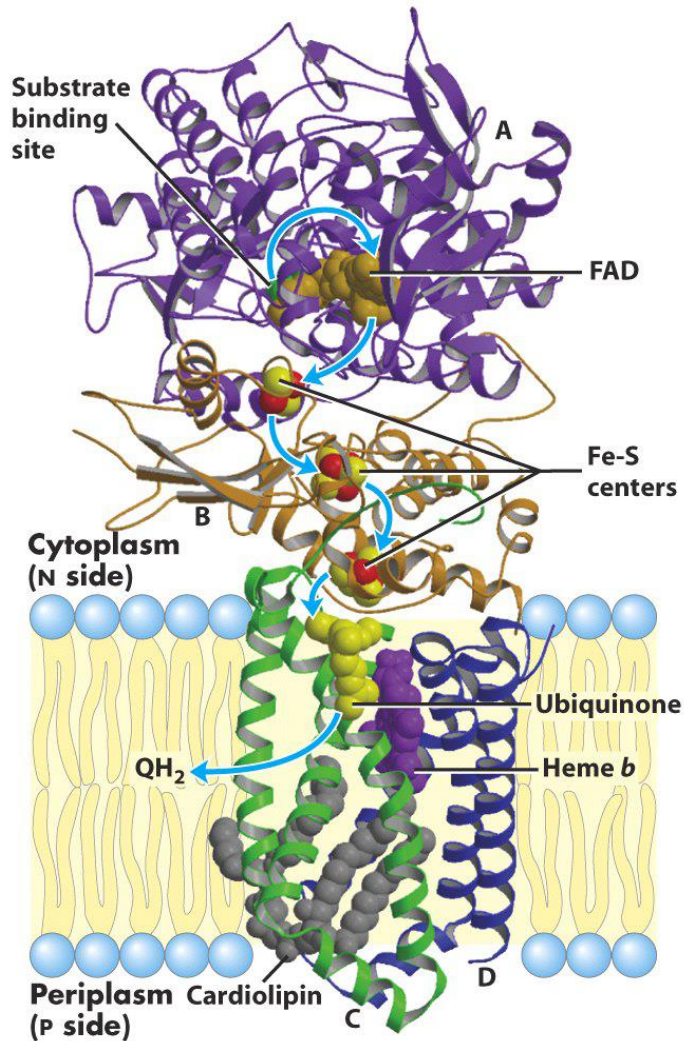




Il trasferimento di elettroni porta anche all'espulsione dalla matrice di protoni (4H⁺ per ogni coppia di e⁻)

NADH - elettroni al complesso I: gruppo prostetico **FMN** si riduce a **FMNH₂**
 → **6 centri ferro-zolfo**





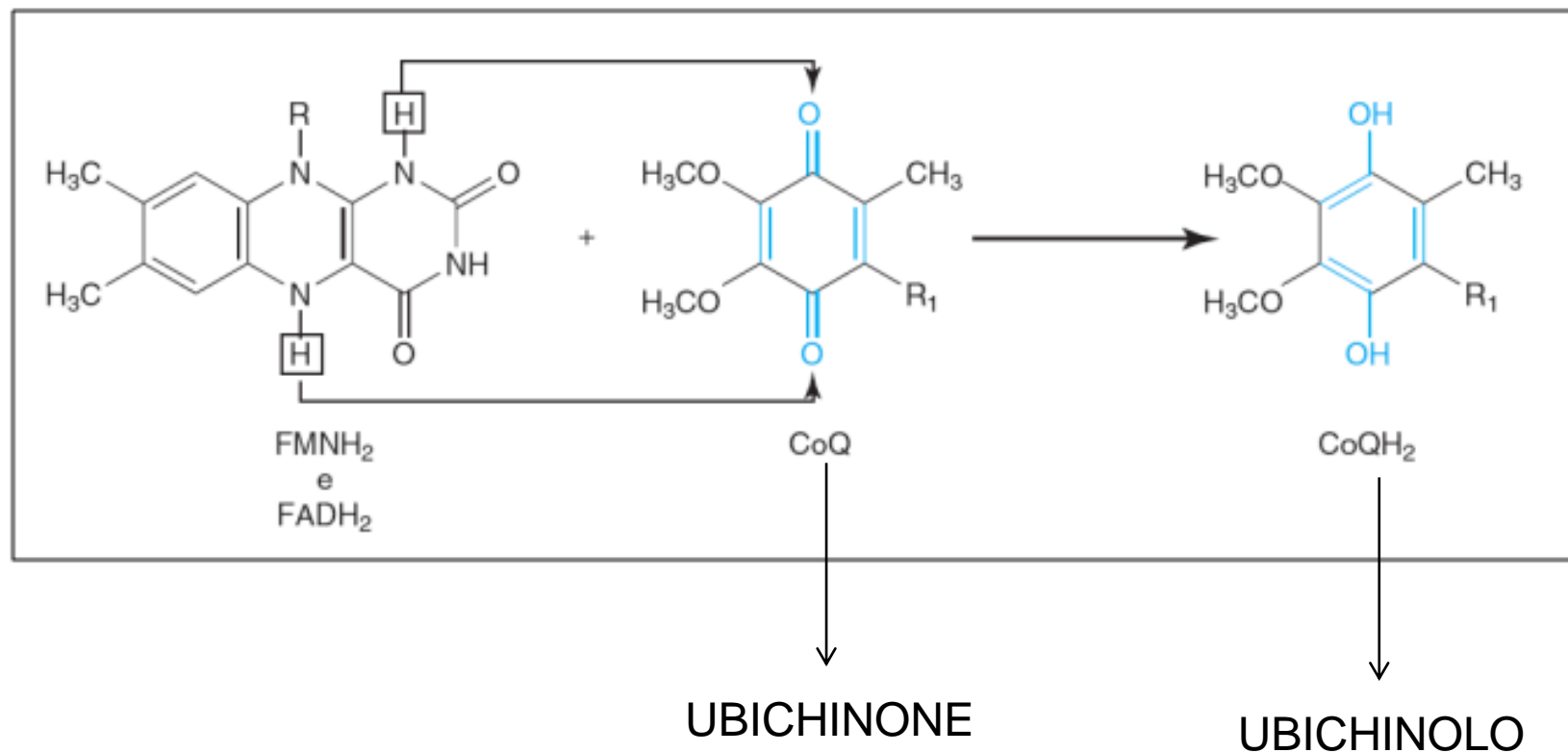
Gli elettroni si muovono dal succinato a FAD, quindi attraversano tre centri Fe-S fino all'ubichinone

Il percorso degli elettroni è:

Succinato → FAD → proteine Fe-S → coenzima Q

Struttura del complesso II di E.coli

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**



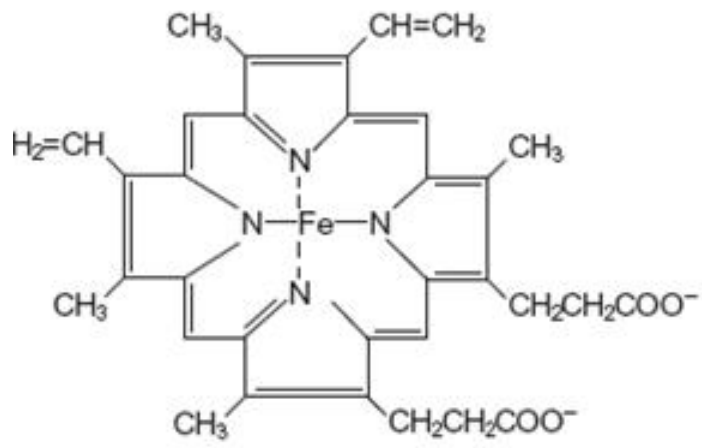
Complesso III (citocromo c riduttasi) : 3 cromoproteine

(emoproteine) : sono proteine legate ad un gruppo eme che lega un atomo di ferro.

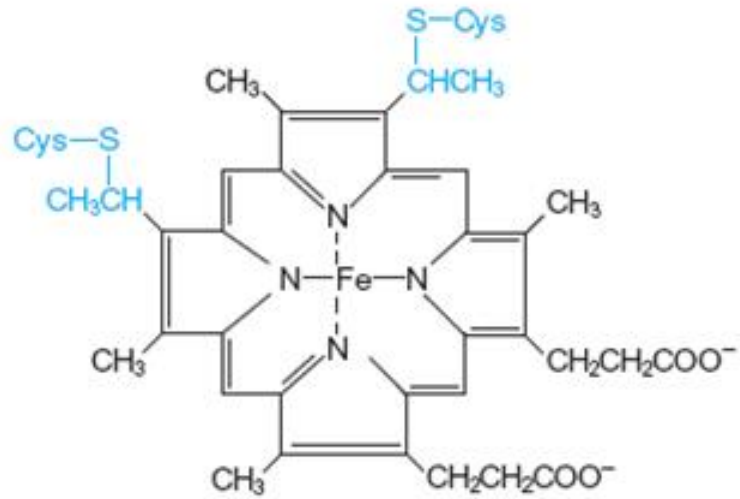
Il complesso III riceve gli elettroni dal coenzima Q e li trasferisce al citocromo c.
Il percorso degli elettroni è:



Il complesso III è un altro sito dove i protoni fuoriescono dalla matrice.



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

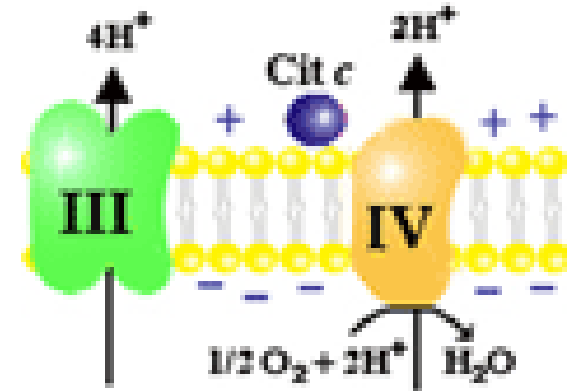
coenzima Q → proteine FeS → cit c1 →

cit c



Carrier mobile

Complesso IV



Il **complesso IV (citocromo c ossidasi)** è costituito da proteine rame-zolfo (CuA, CuB), citocromo a, citocromo a3.

Il complesso IV riceve gli elettroni dal citocromo c e li trasferisce all'ossigeno che si riduce ad H₂O.

Il percorso degli elettroni è:

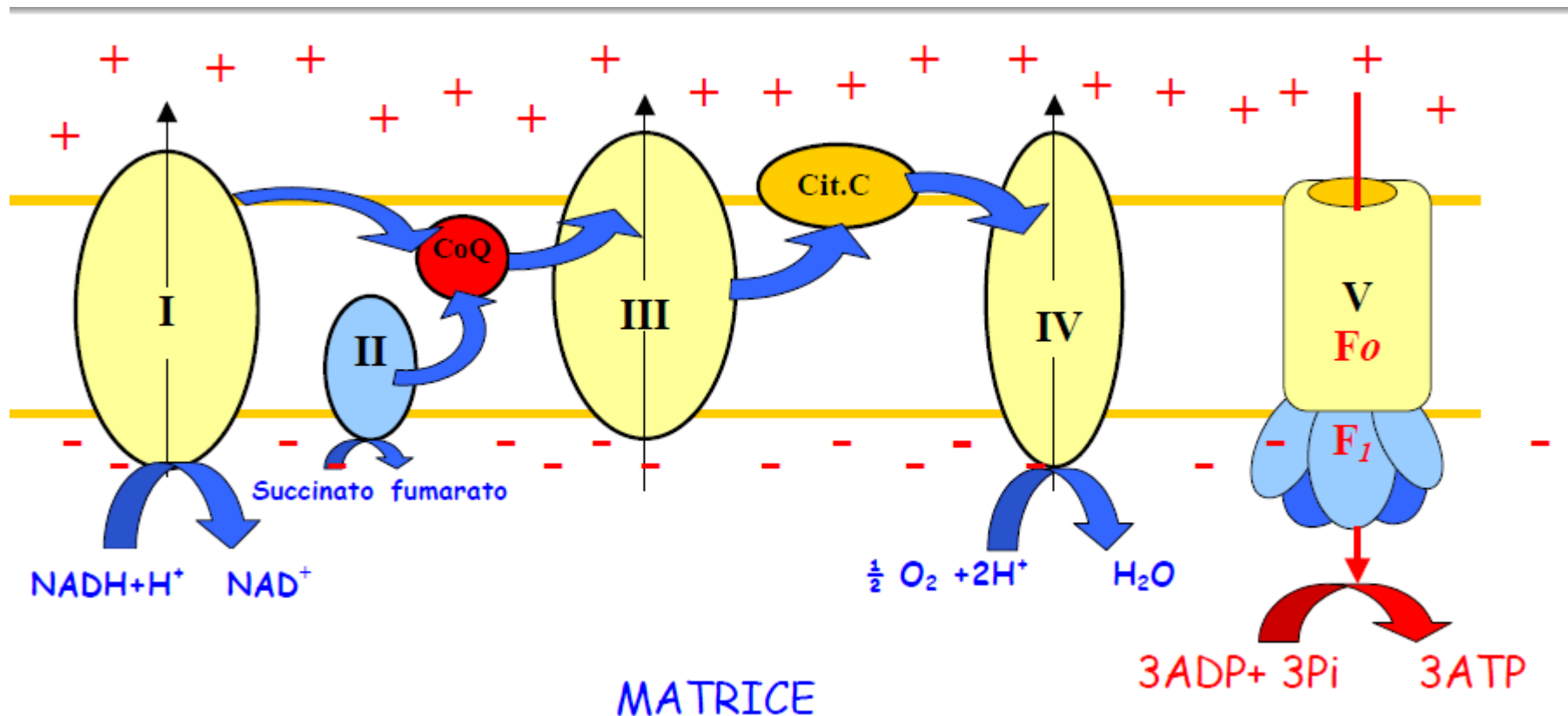
Cit c → CuA → cit a → cit a3 → CuB → O₂

Al trasferimento degli elettroni si associa la fuoriuscita di protoni (H⁺) dalla matrice verso lo spazio intermembrana

ATPasi (complesso V, ATP sintasi F_0F_1)

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

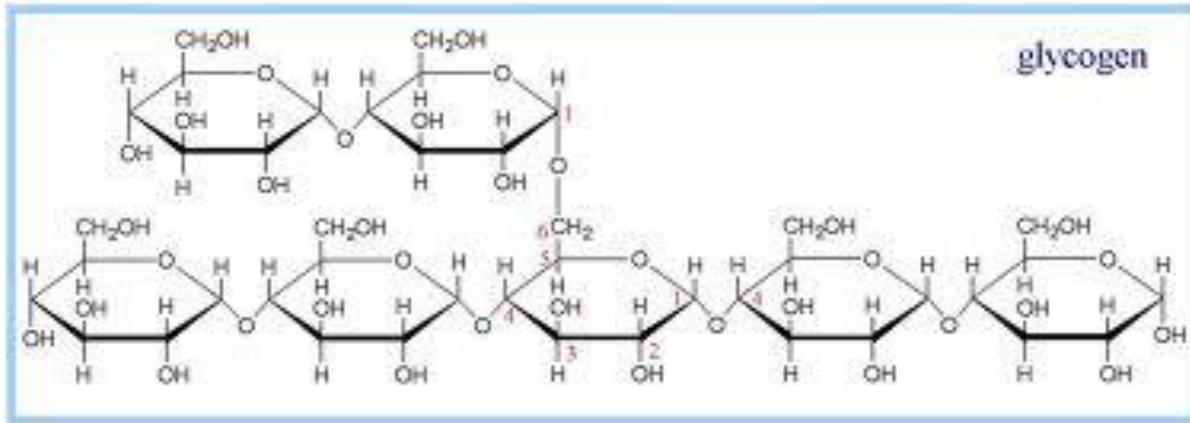
GRADIENTE ELETTROCHIMICO PROTONICO (forza motrice protonica)



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

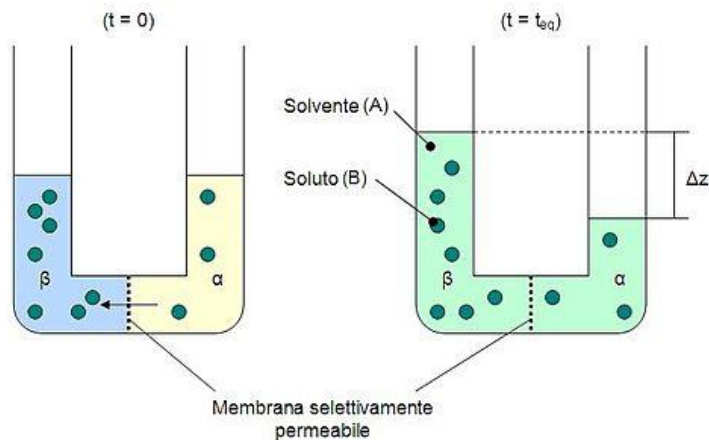
Via metabolica	Substrato	Fosforilazione a livello del substrato	Fosforilazione ossidativa	ATP prodotto	Co ₂ prodotta
Glicolisi aerobica	1 glucosio	2	6 (2 NADH+H ⁺)	8	no
Decarbossilazione ossidativa del piruvato	2 piruvato	no	6 (2 NADH+H ⁺)	6	2 CO ₂
Ciclo di Krebs	2 acetil-CoA	2	22 (6 NADH+H ⁺ 2 FADH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

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

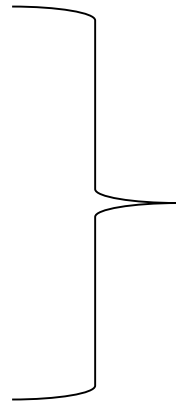
Il fegato ha una straordinaria capacità di immagazzinare glicogeno. In un uomo ben nutrito il contenuto di glicogeno epatico può ammontare a più del 10% del peso totale dell'organo. Il muscolo ha una concentrazione di glicogeno inferiore (al massimo 1-2%). Tuttavia, poiché la massa complessiva del tessuto 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



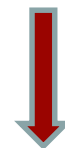
Fosforolisi

e

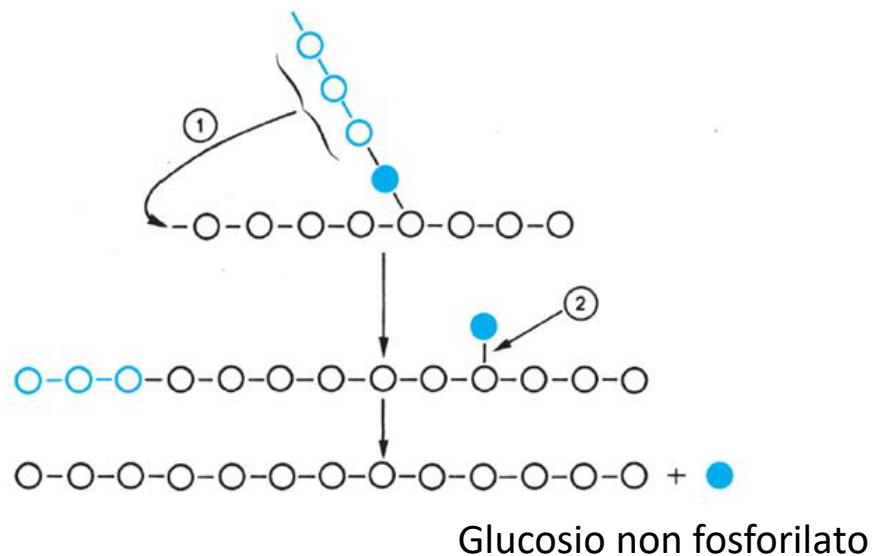
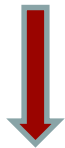
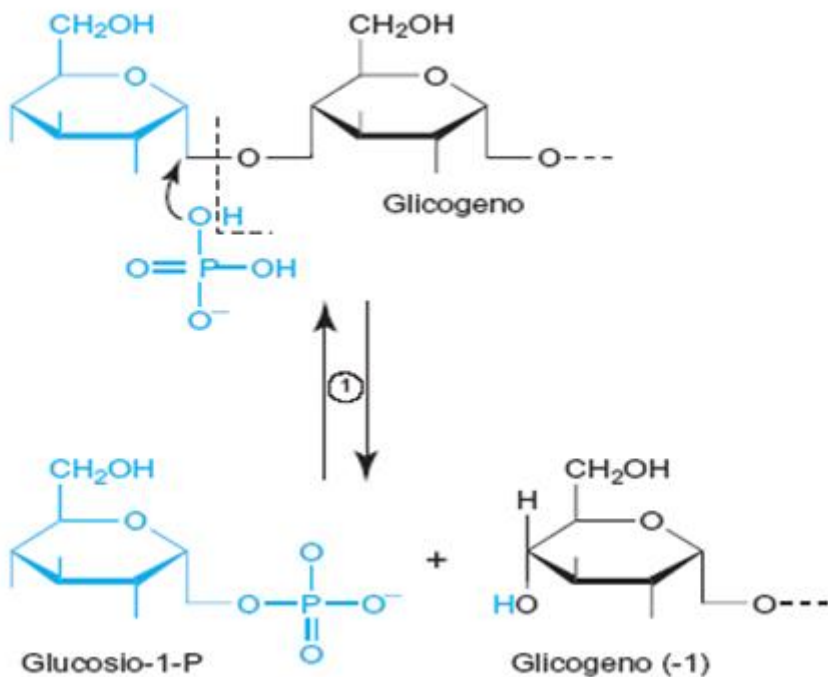
deramificazione



Glicogeno fosforilasi

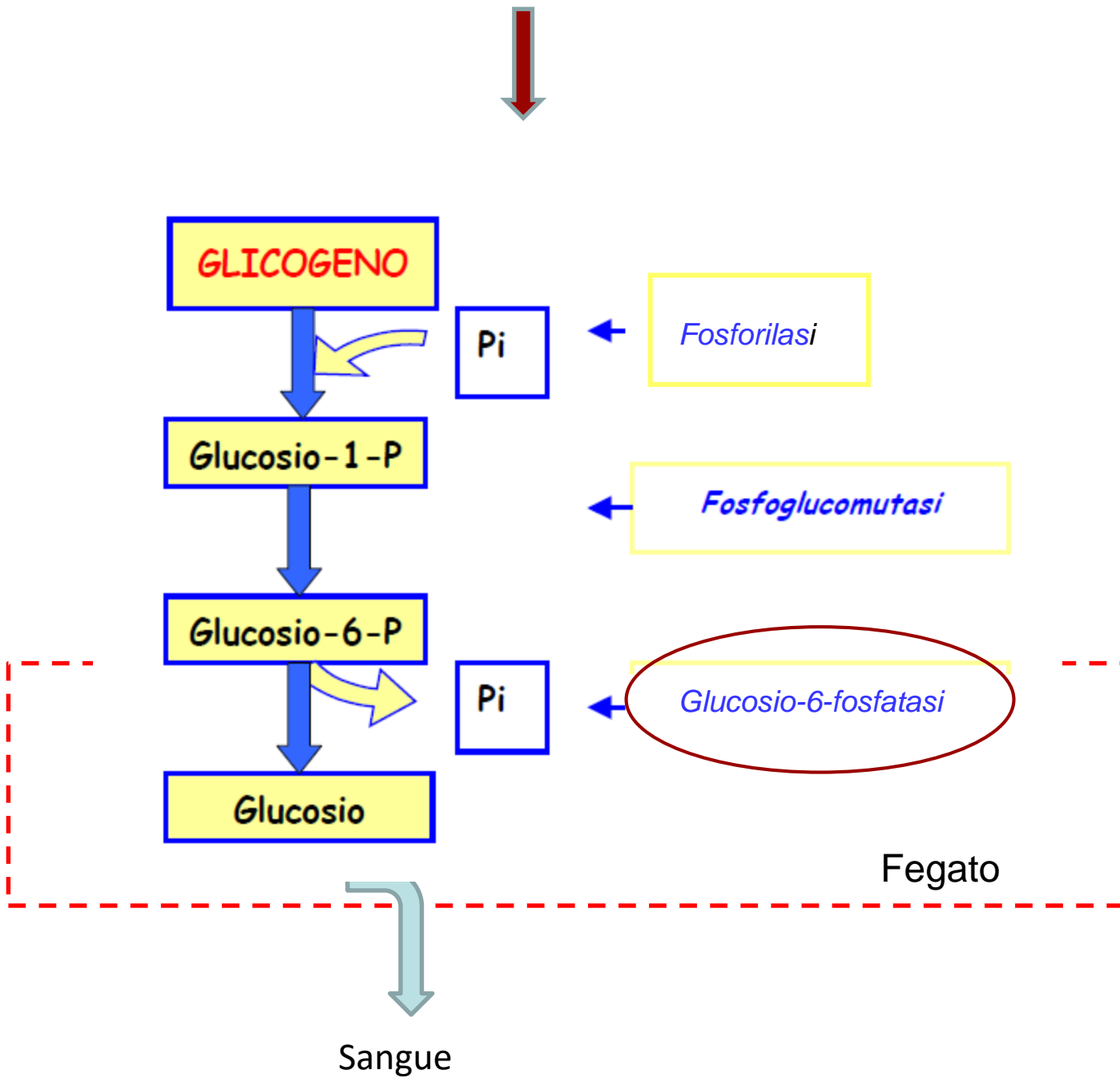


Enzima deramificante
(2 attività catalitiche)



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

2. Idrolisi (liberazione 1 glucosio)



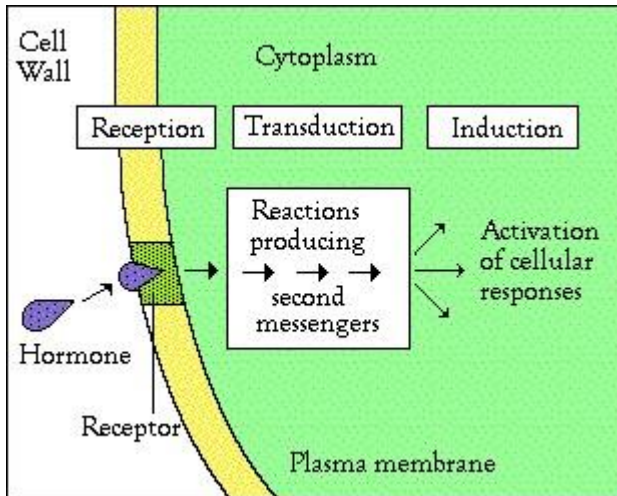
Regolazione della glicogenolisi.

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

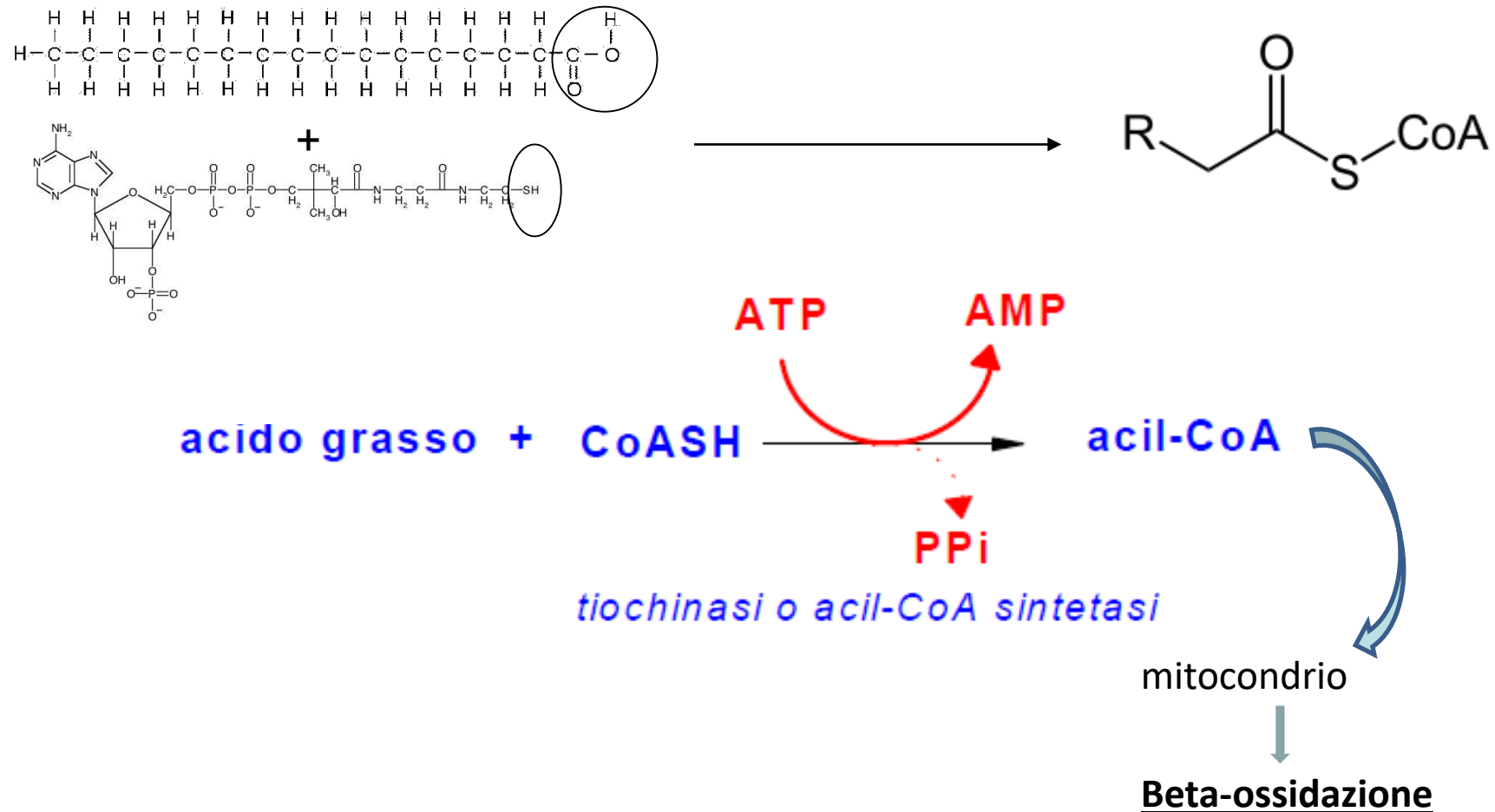
	Muscolo	Fegato
Regolazione da metaboliti	AMP (+)	Glucosio (-)
Regolazione ormonale	Adrenalina (+) Insulina (-)	Adrenalina (+) Glucagone (+) Insulina (-)
Regolazione dai livelli di calcio citosolico	(+) $\uparrow(\text{Ca}^{++})_i \rightarrow$ fosforilasi chinasi \rightarrow glicogeno fosforilasi	

Beta-ossidazione- catabolismo degli acidi grassi

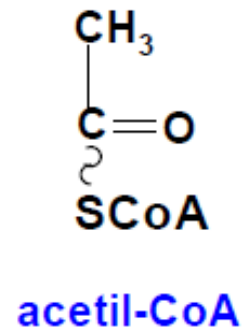
Usati come combustibile quando il bilancio energetico è negativo e in caso di esercizio
Muscolare prolungato e di moderata intensità

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

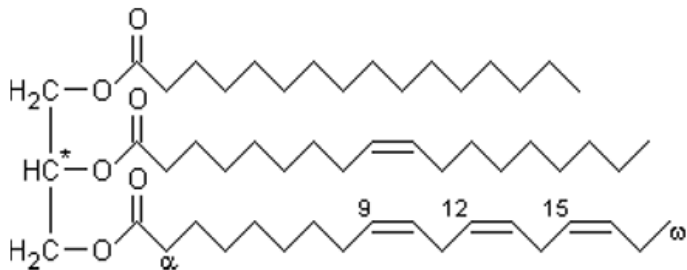
Bilancio energetico della beta-ossidazione dell'acido palmitico		
7 ripetizioni di beta ossidazione	7 FADH ₂ (x 2 ATP) 7 NADH+H ⁺ (x 3 ATP)	+35 ATP
8 Acetil-CoA	8 x 12 ATP (Krebs)	+96 ATP
attivazione acido palmitico		-2 ATP
TOTALE		129 ATP

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.

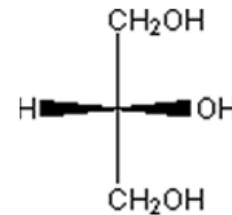
Catabolismo dei trigliceridi nel tessuto adiposo: la lipolisi

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.

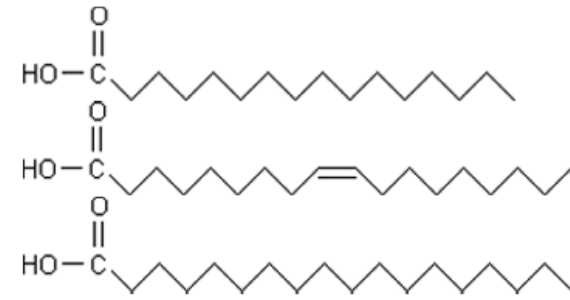
Mobilizzazione dagli adipociti



Trigliceride



Glicerolo



3 Acidi Grassi

*Lipasi lipolitica o
Lipasi ormone sensibile--HSL*

Adrenalina
Noradrenalina
Glucagone
Ormoni tiroidei

cAMP

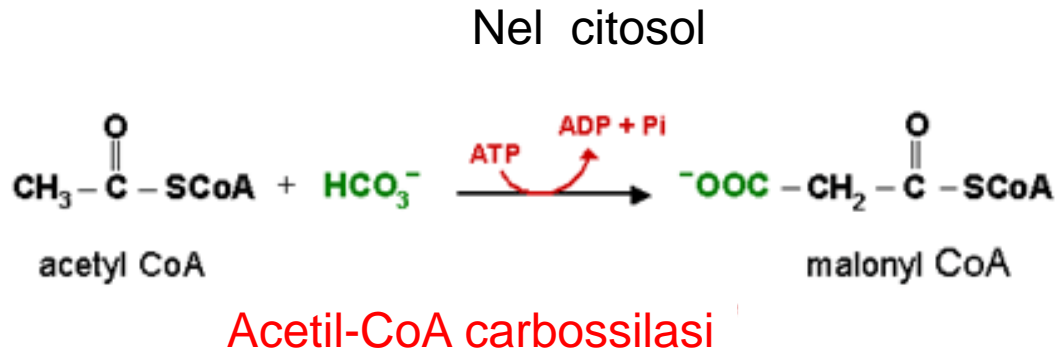
Protein chinasi A

Fosforilazione ATP-
dipendente della HSL

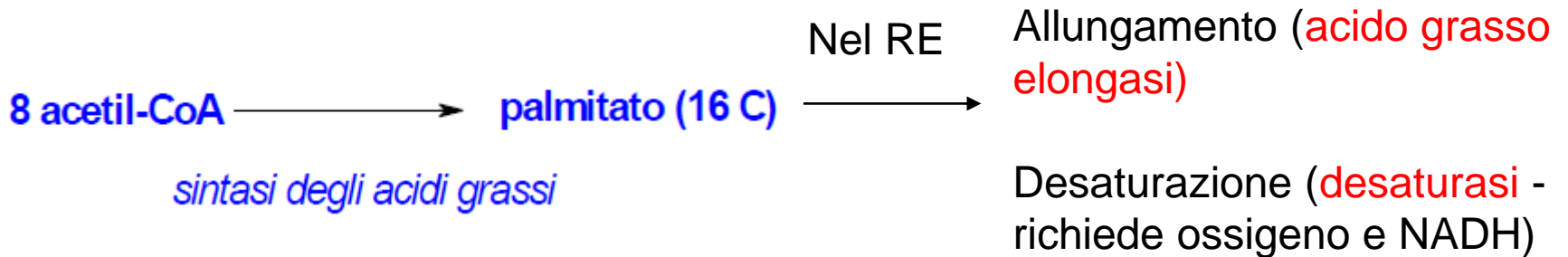
INSULINA- EFFETTO INIBITORIO = attiva una fosfatasi che defosforila HSL e lo inattiva

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

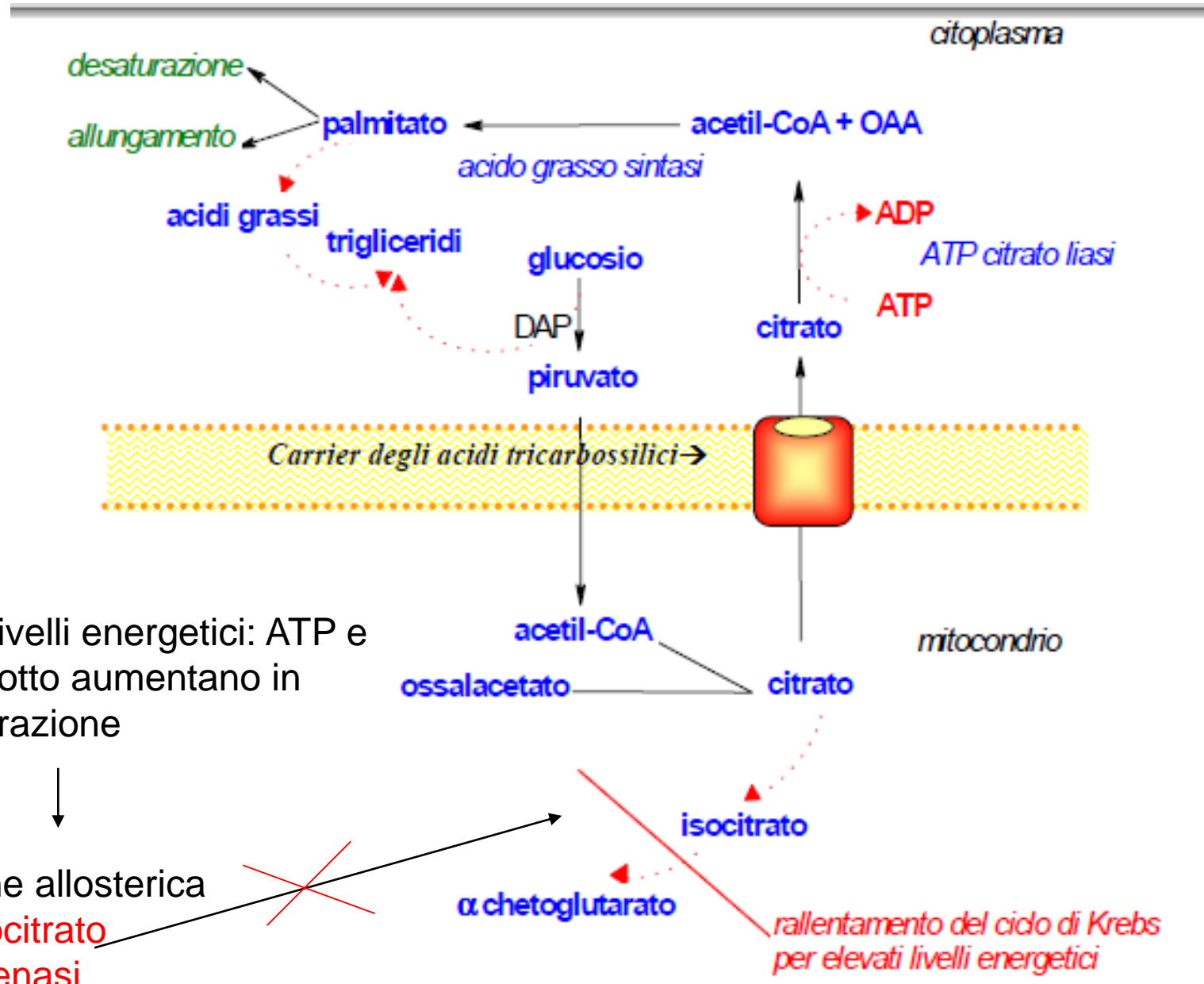
LIPOGENESI (nel citosol cell. fegato e tessuto adiposo, cellule intestinali, ghiandola mammaria) - consente immagazzinare energia chimica quando livelli energetici alti



Substrato per la **sintasi degli acidi grassi** che può iniziare l'allungamento della catena (aggiunta di molecole di malonil-CoA all'estremità carbossilica della catena nascente)



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



Elevati livelli energetici: ATP e NAD ridotto aumentano in concentrazione

Inibizione allosterica della **isocitrato deidrogenasi**

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

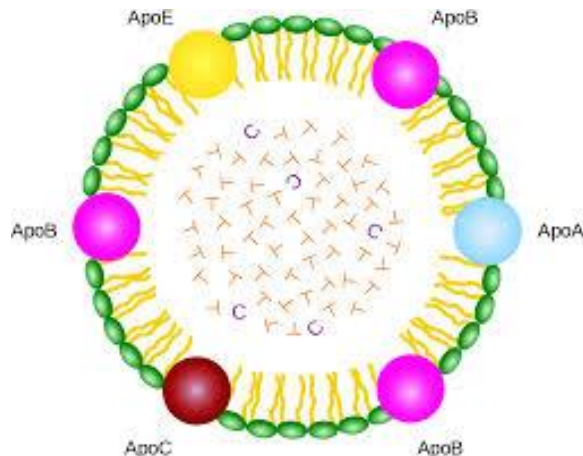
A breve termine

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

A lungo termine

LIPOPROTEINE PLASMATICHE

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.

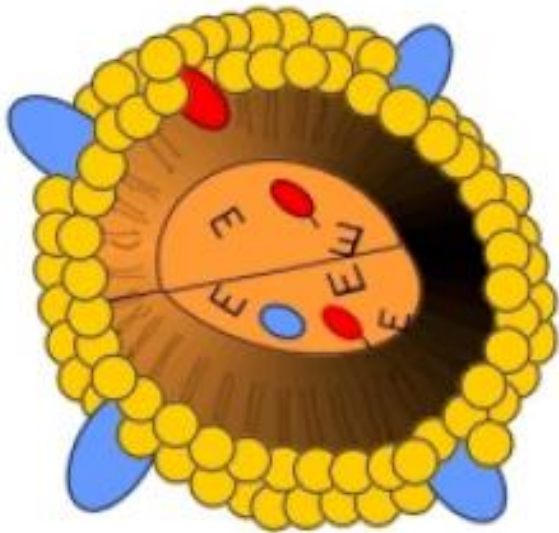
- Le *Very Low Density Lipoproteins* (**VLDL**), lipoproteine a bassissima densità;
- Le *Intermediate Density Lipoproteins* (**IDL**), lipoproteine a densità intermedia;
- Le *Low Density Lipoproteins* (**LDL**), lipoproteine a bassa densità
- Le *High Density Lipoproteins* (**HDL**), lipoproteine ad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

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

Struttura dei chilomicroni



Linfa



Vena succlavia

W trigliceridi

● proteine

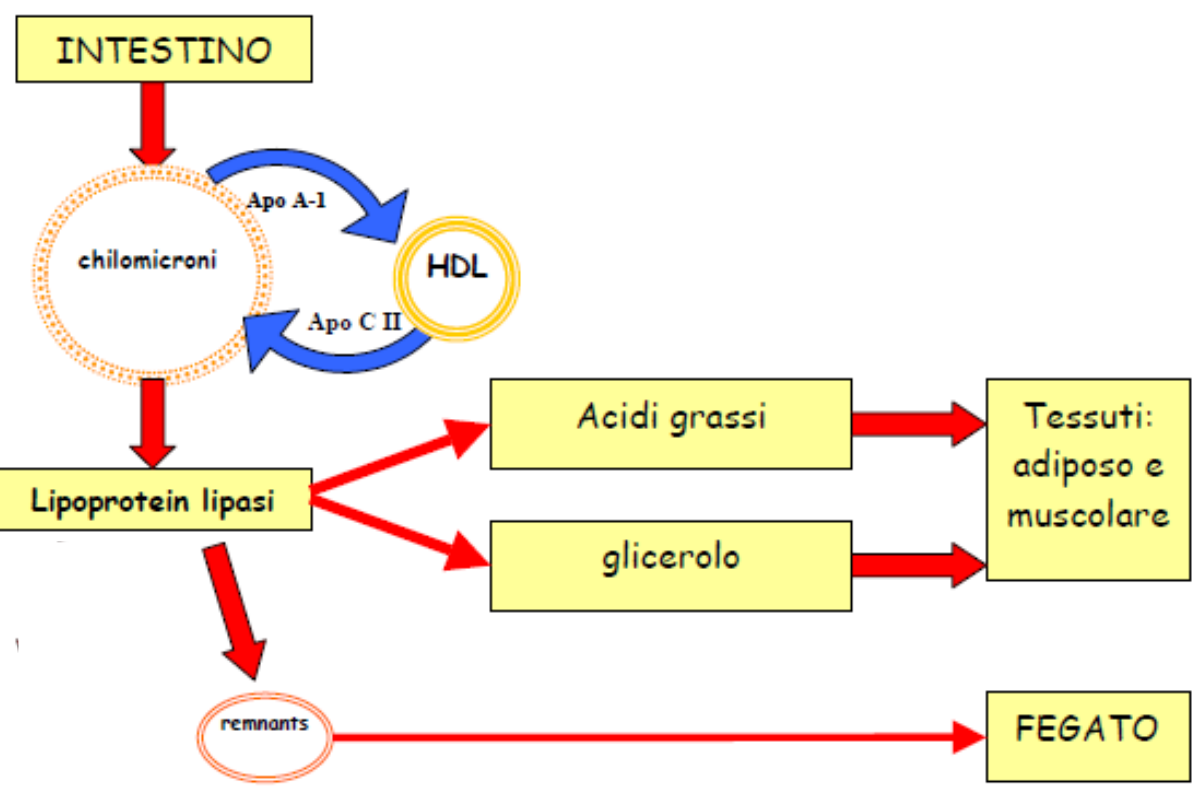
● colesterolo libero

● fosfolipidi

● colesterolo esterificato

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.

Tessuto adiposo
Muscolare scheletrico e cardiaco
Ghiandola mammaria



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)

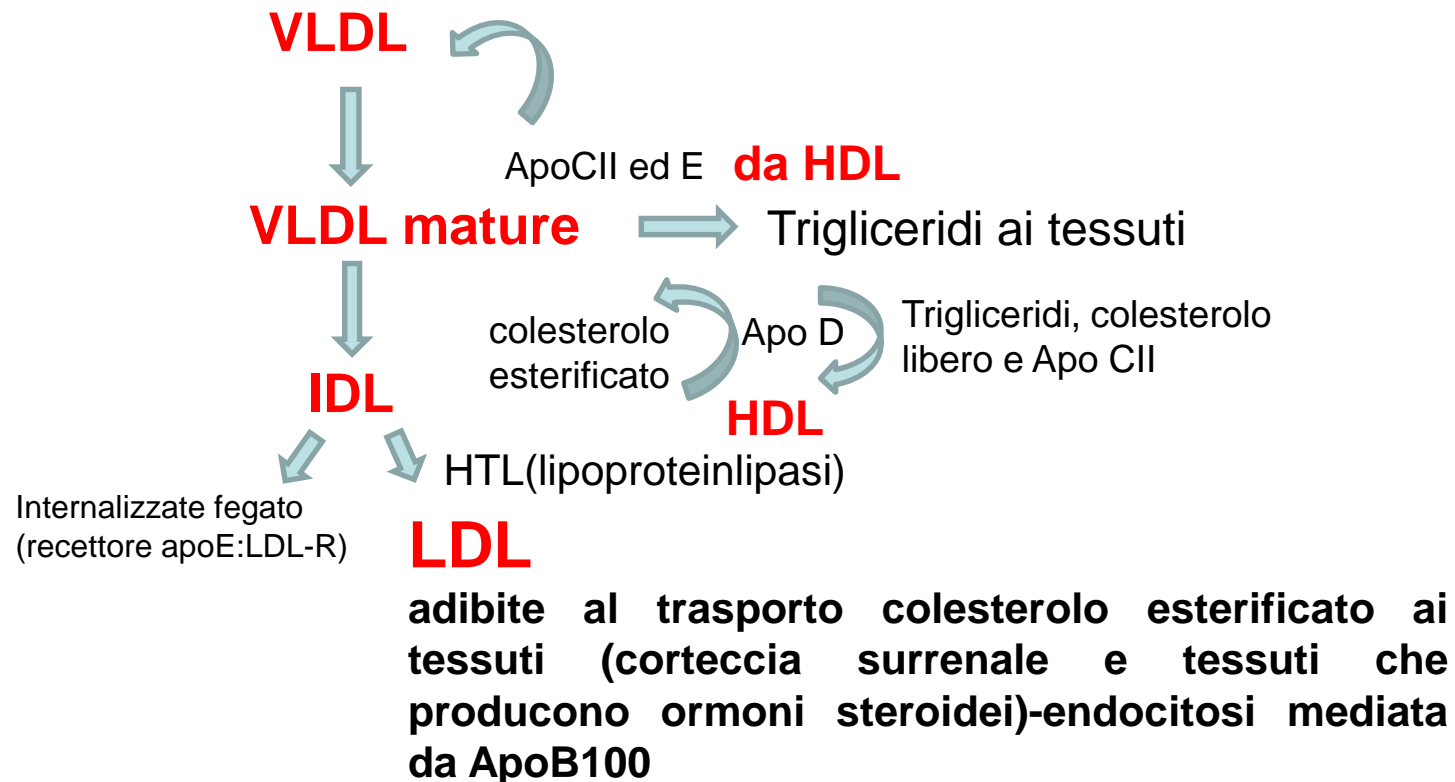
Appena immesse in circolo un alto contenuto di trigliceridi e una quantità ridotta di colesterolo libero e esterificato (apoB100 e apo D)

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

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.



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

La funzione delle HDL è quella di “recuperare” colesterolo dai tessuti, come ad esempio dai vasi arteriosi. Per questo motivo vengono considerate lipoproteine “buone” poiché proteggono dallo sviluppo di aterosclerosi. Lo portano al fegato o ai tessuti steroidogenici, come le ghiandole surrenali o le gonadi.

Il meccanismo di recupero è favorito dalla presenza dell’enzima LCAT (L-colesterolo aciltrasferasi), che aggiunge un gruppo acile al carbonio 3 del colesterolo, rendendo il colesterolo ancor più liposolubile, e favorendo quindi il suo ingresso nel core della HDL



Apo A1 → LCAT (LECITINA COLESTEROLO ACIL TRANSFERASI serica)



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

IDL e LDL

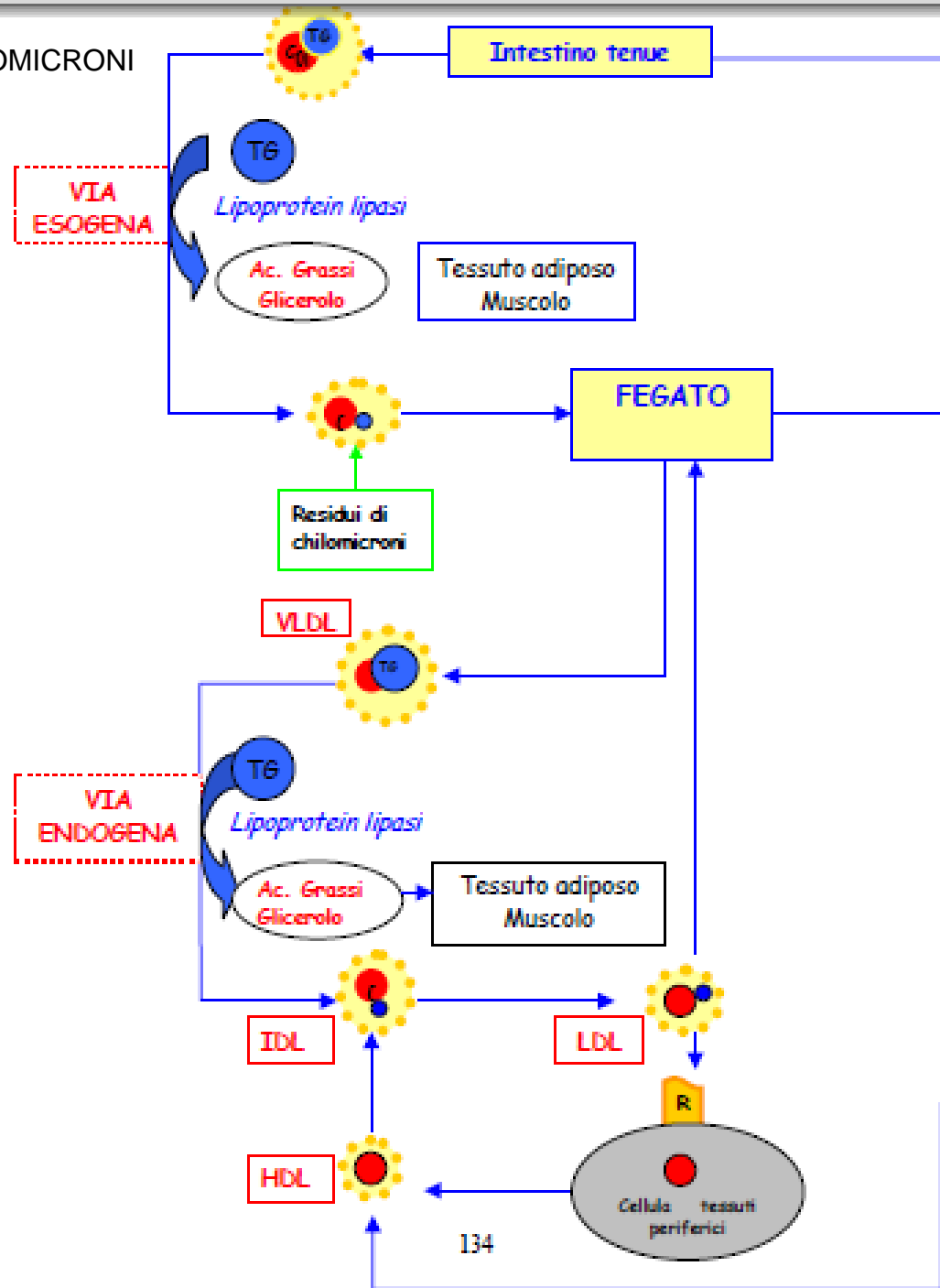


Fegato e tessuti steroidogenici

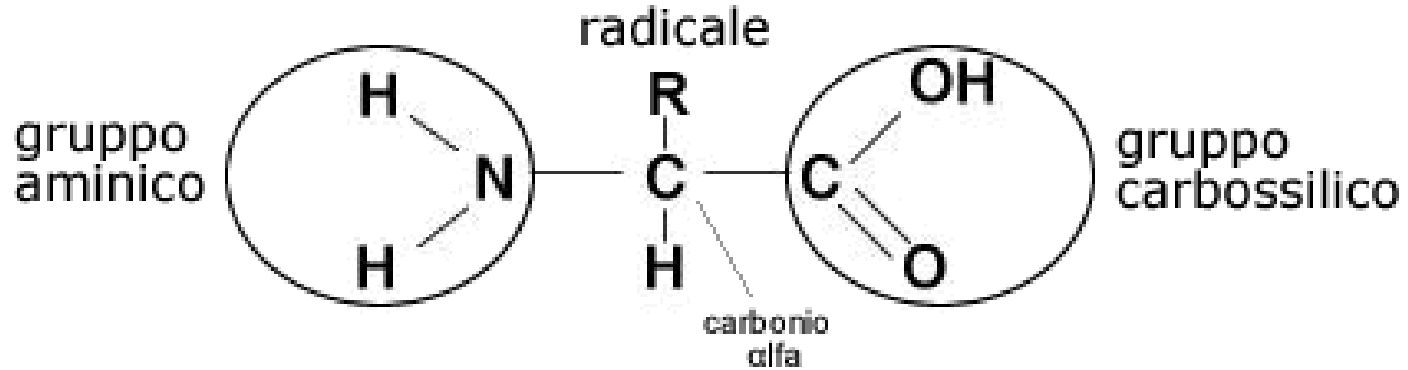
Composizione delle lipoproteine plasmatiche.

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

CHILOMICRONI



Metabolismo degli amminoacidi



AMMINOACIDI ESSENZIALI:

devono necessariamente essere introdotti preformati con la dieta

valina
leucina
isoleucina
metionina
fenilalanina
triptofano
istidina
lisina
treonina

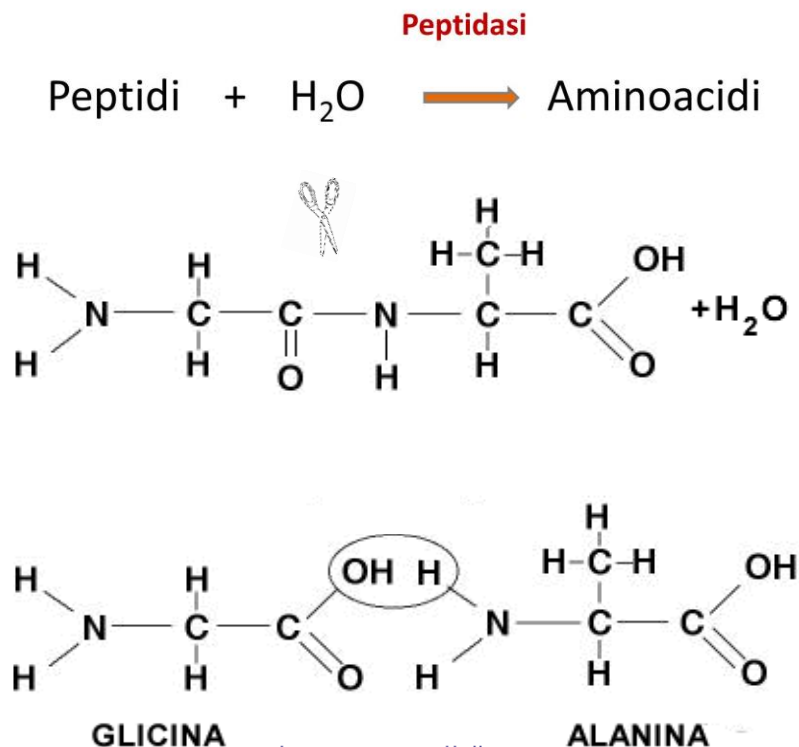
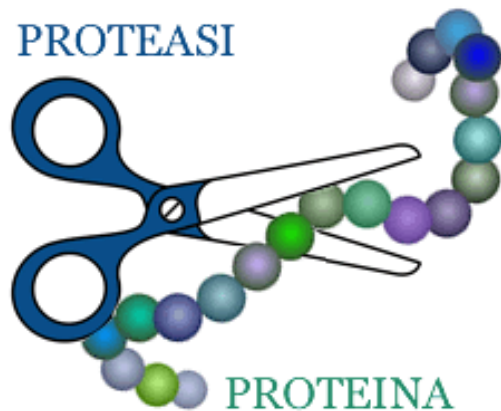
(alcuni importanti per la sintesi di componenti non proteici: fenilalanina e tirosina-adrenalina e ormoni tiroidei)

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)



LE **PROTEASI** SONO prevalentemente INTRACELLULARI :

Libere nel citosol - Calpaine (calcio dipendenti)

Proteosoma (ATP-dipendente, proteasi multimerica)

Nei lisosomi – Catepsine (attive a pH acido, in concerto con altri enzimi)

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

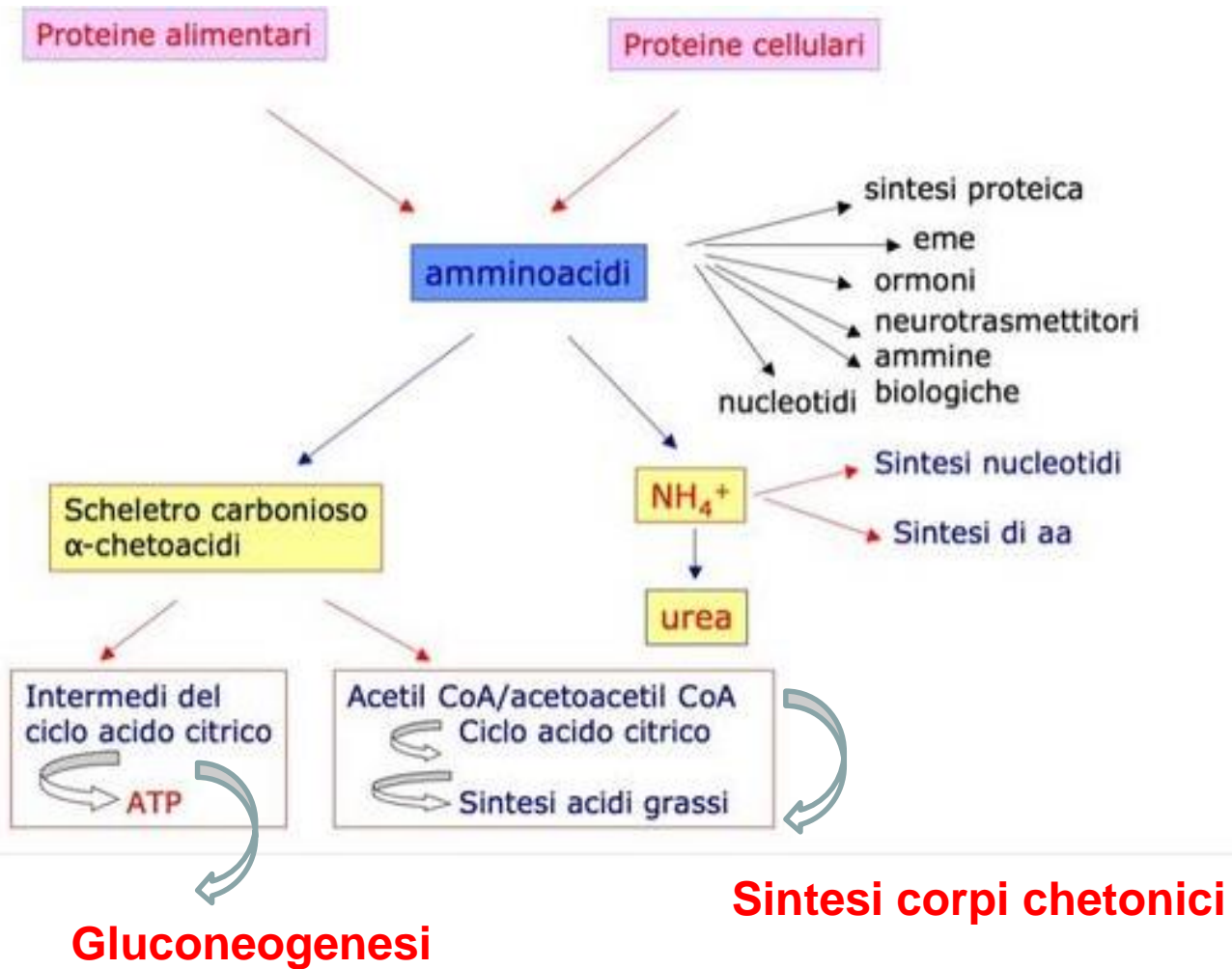
Digestione delle proteine

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). Tutti enzimi rilasciati nel lume in forma di proenzimi o zimogeni

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. 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.

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.



Scheletro carbonioso



Piruvato	Alanina, cisteina, glicina serina, treonina, triptofano
α-chetoglutarato	glutammato, arginina, glutammina, istidina, prolina
Succinil CoA	isoleucina, metionina treonina, valina
Fumarato	fenilalanina, tirosina
Ossalacetato	asparagina, aspartato



Amminoacidi glucogenici

acetil CoA	isoleucina, leucina treonina, triptofano
acetoacetil CoA	leucina, lisina, fenilalanina triptofano, tirosina

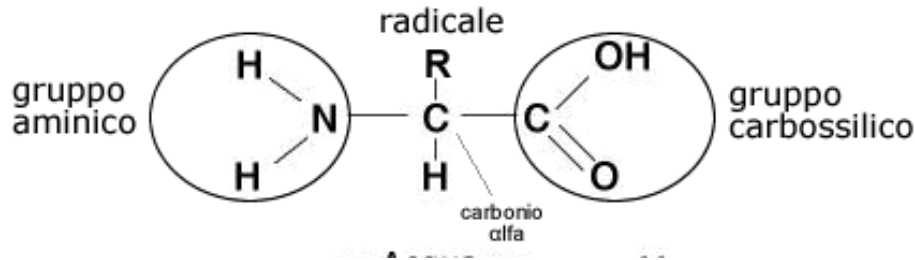


Amminoacidi chetogenici

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>		

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

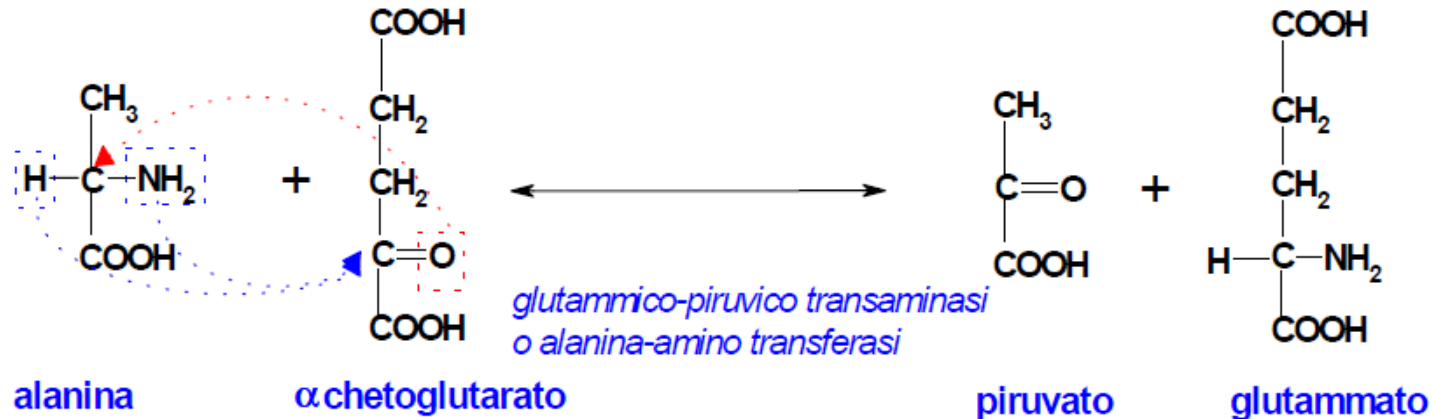
1° passaggio: rimozione dell' α -ammino gruppo



Per transaminazione si intende staccare il gruppo amminico dall'aminoacido che dovrà avere un accettore

Queste reazioni sono catalizzate da enzimi citoplasmatici o mitocondriali chiamati **transaminasi o aminotransferasi**

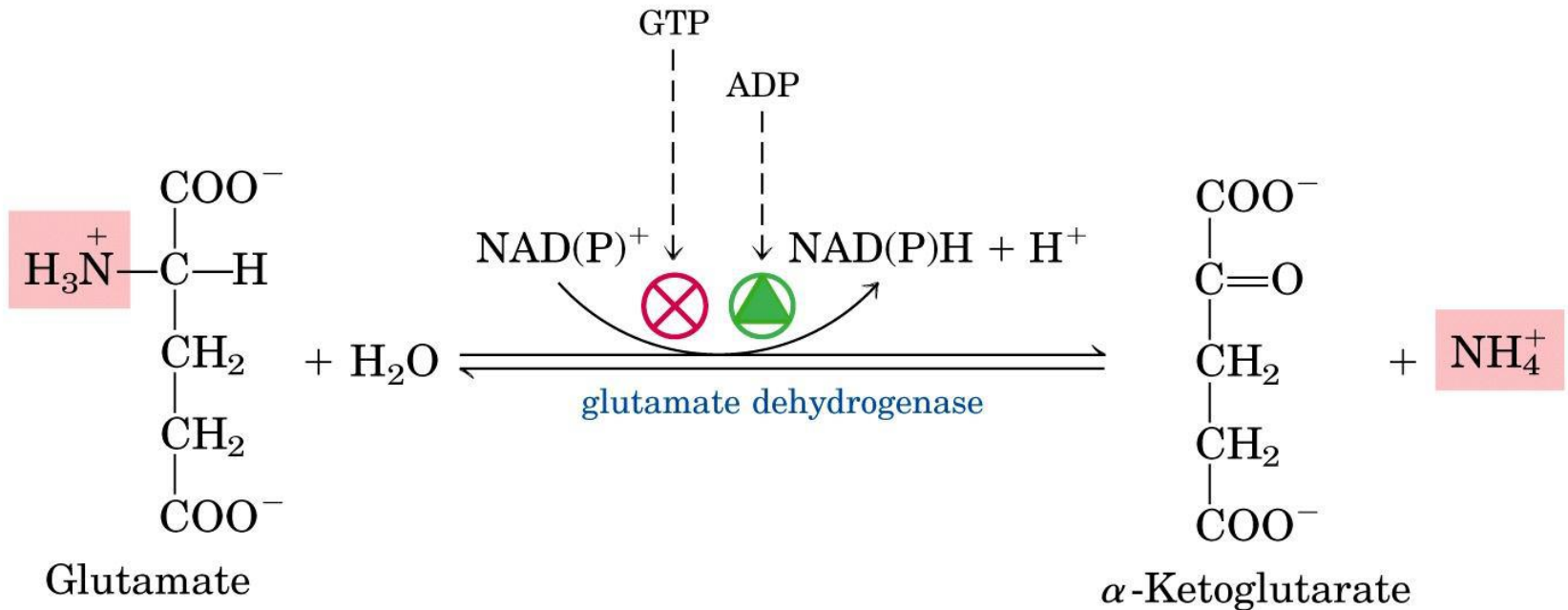
Transaminazione (deaminazione)



Come accettore anche l'ossalacetato per dare aspartato

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

La reazione che permette di riottenere alfa-chetoglutarato dal glutammato è catalizzata dall'enzima **glutammato deidrogenasi** (deaminazione ossidativa)



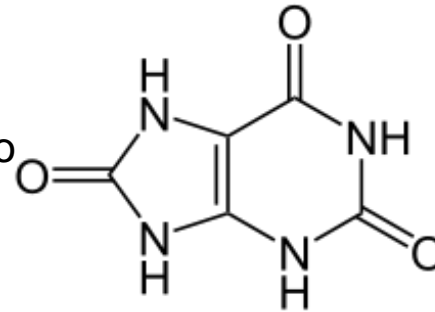
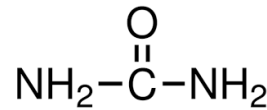
La glutammato deidrogenasi è inibito dal GTP ed attivato dall'ADP e Ammoniaca.

Escrezione dell' ammoniaca (detossificazione)

Pesci – ammoniaca

Uccelli, rettili terrestri e insetti – acido urico

Mammiferi (urotelici) - Urea



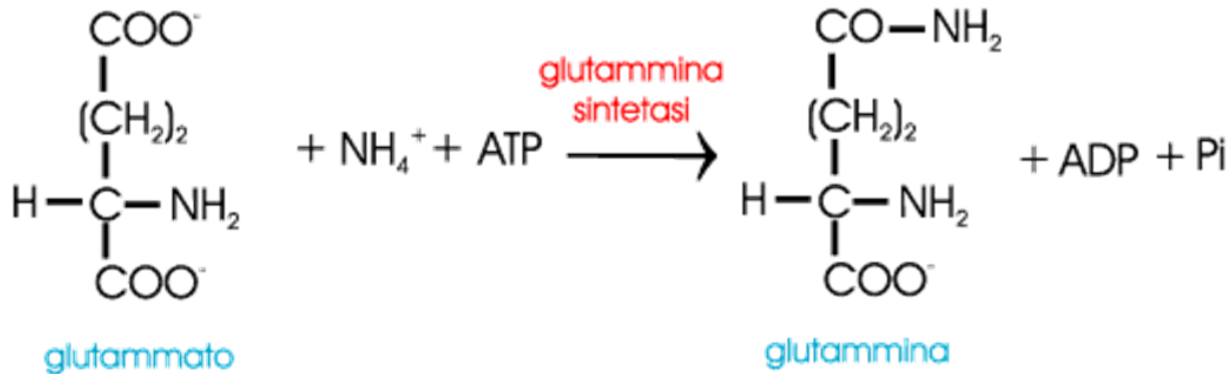
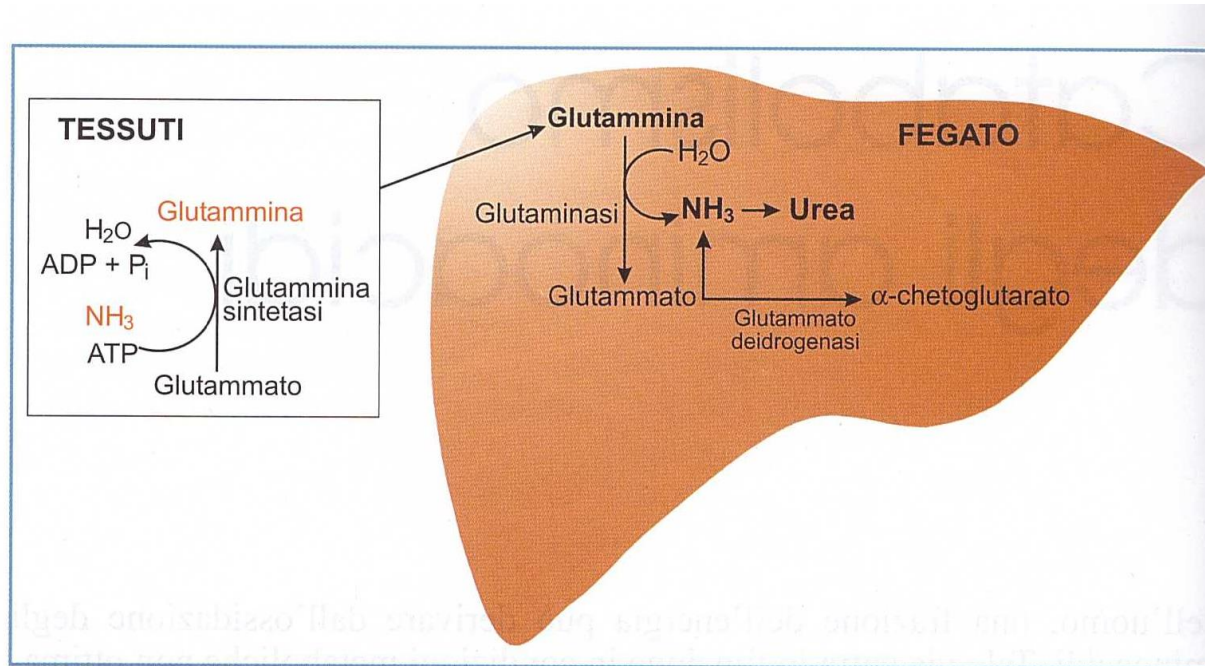
Sintetizzata nel fegato (**ciclo dell'urea** nei mitocondri e citoplasma) e quindi ai reni dove filtrata ed escreta con l'urina

Fegato: capacità urogenetica – 5 micromoli/l(2.5 e 6 micromoli/l)

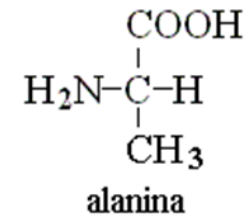
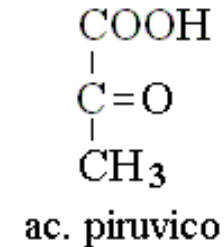
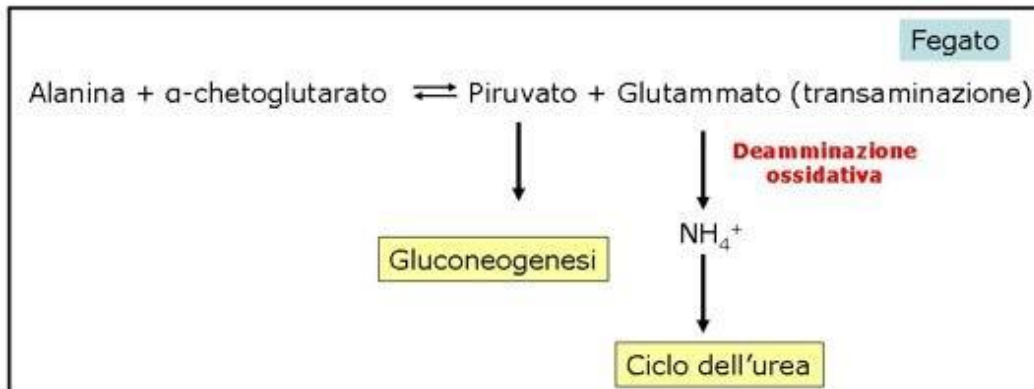
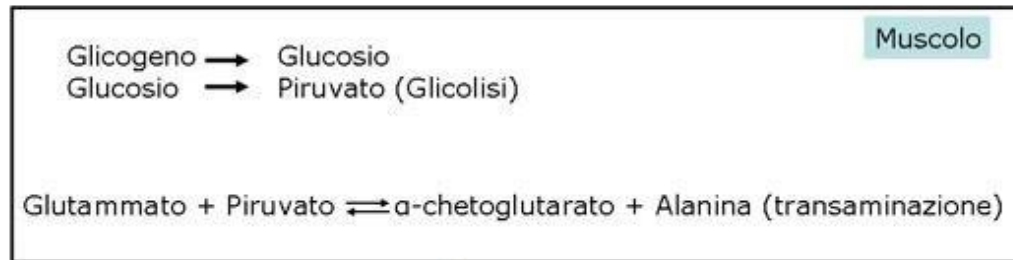
Valori elevati in caso di insufficienza epatica e renale (encefalopatia epatica)

Come l'ammoniaca dai tessuti periferici al fegato?

Come glutammina - trasportatore non tossico di gruppi amminici che può attraversare le membrane cellulari.



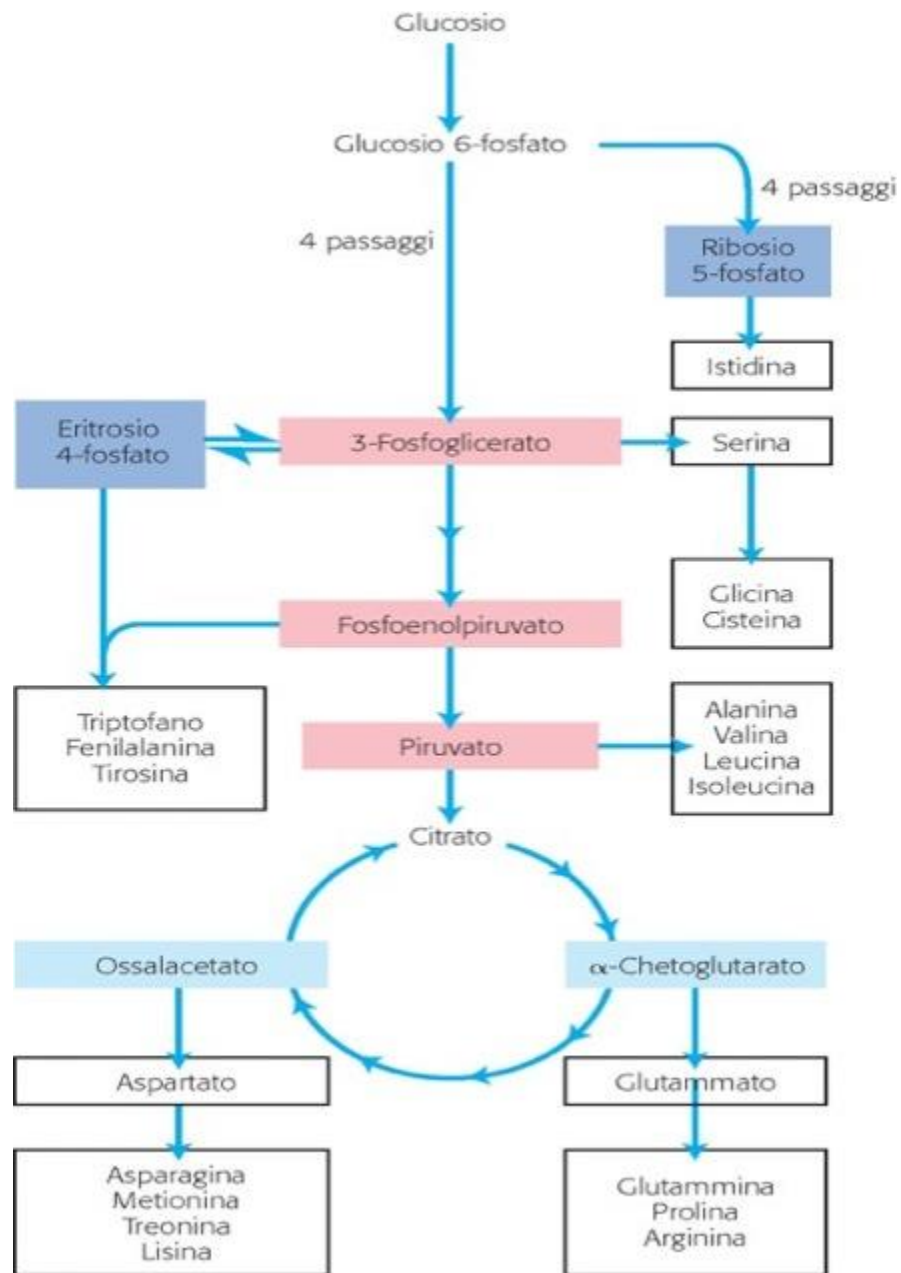
Il secondo meccanismo, attivo soprattutto nel muscolo, prevede l'incorporazione dei gruppi aminici nel piruvato; pertanto il trasportatore ematico dei gruppi aminici derivanti dal catabolismo muscolare è l'*alanina*. Nel fegato, l'alanina, per azione di una transaminasi, si trasforma in piruvato. Il piruvato può essere trasformato in glucosio nella gluconeogenesi e ritornare così al muscolo; questo trasferimento muscolo/fegato genera il cosiddetto *ciclo glucosio-alanina* (fig. 2).



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

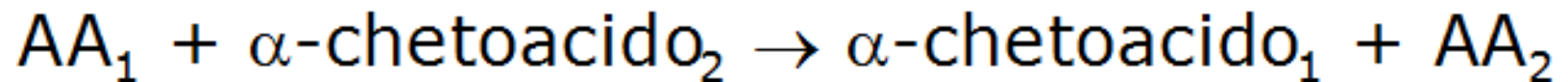
Biosintesi degli aminoacidi

- 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

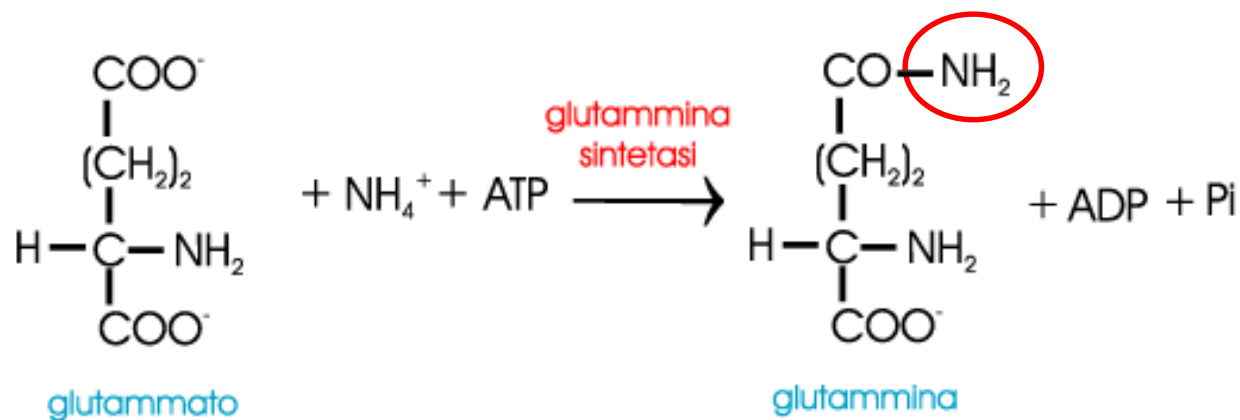
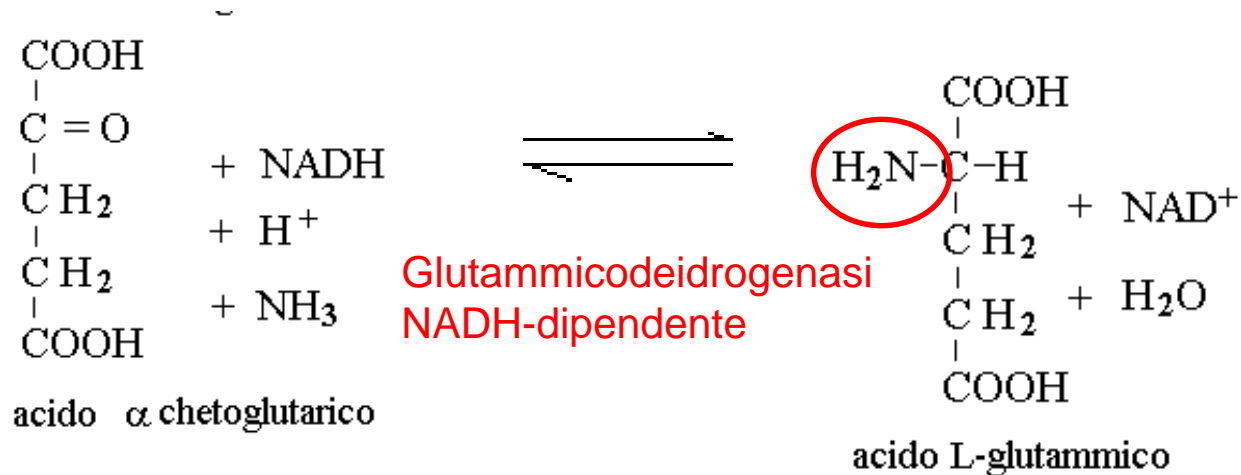
- Gli aminoacidi vengono, nella maggior parte dei casi, sintetizzati a partire dall' α -chetoacido corrispondente attraverso una specifica aminotransferasi (transaminasi):

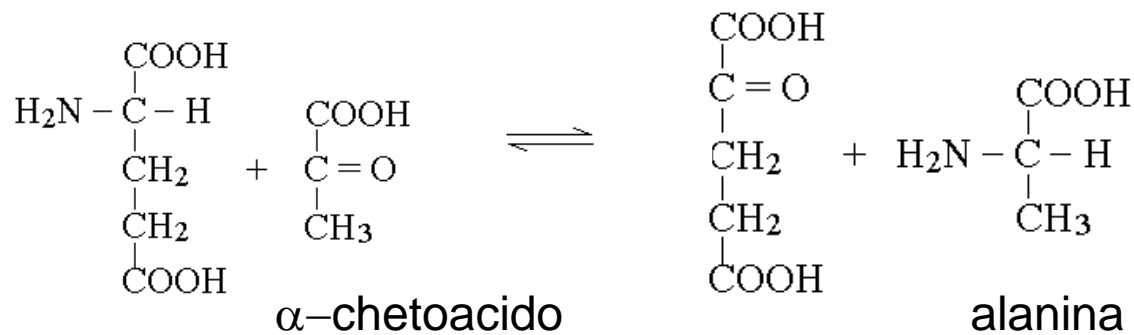
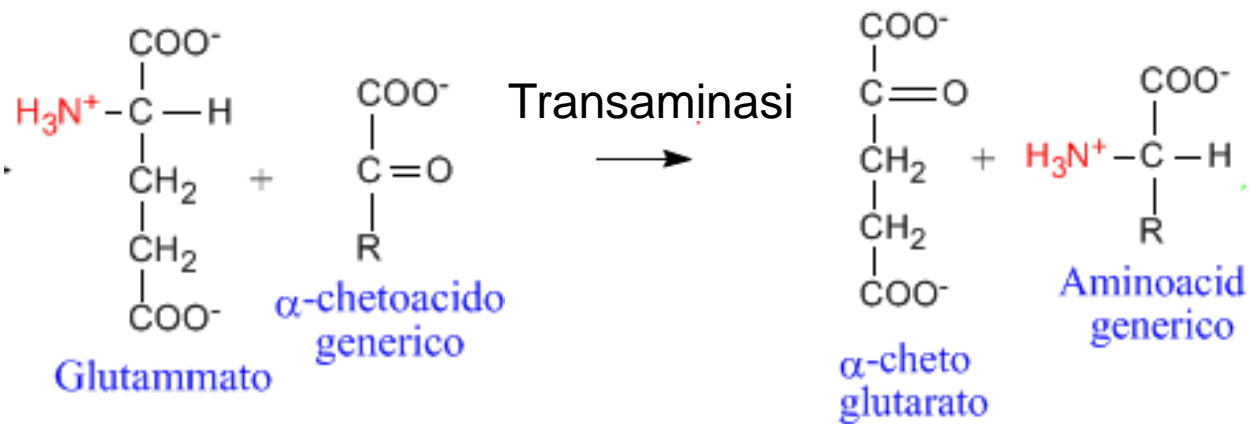


- Le transaminasi trasferiscono un gruppo aminico da un AA ad un α -chetoacido

Reazione di transaminazione

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





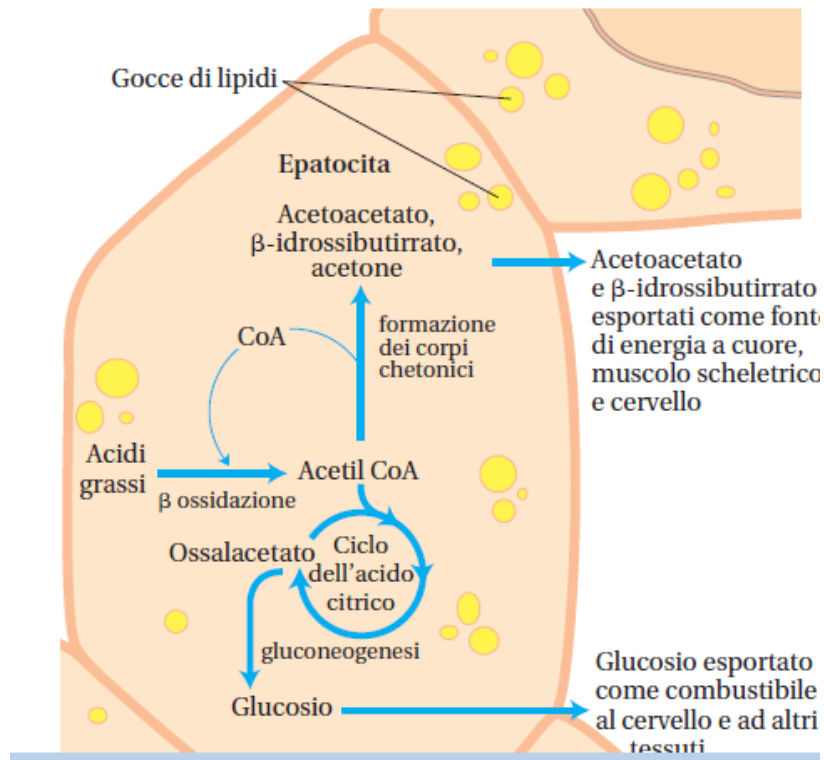
CORPI CHETONICI

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**

In condizioni normali e con una dieta equilibrata i corpi chetonici vengono prodotti in piccole quantità perché acetilCoA viene utilizzato principalmente nel ciclo dell'acido citrico

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** o **di compromessa utilizzazione metabolica glucosio- chetogenesi** prevalentemente da acidi grassi ma anche 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.

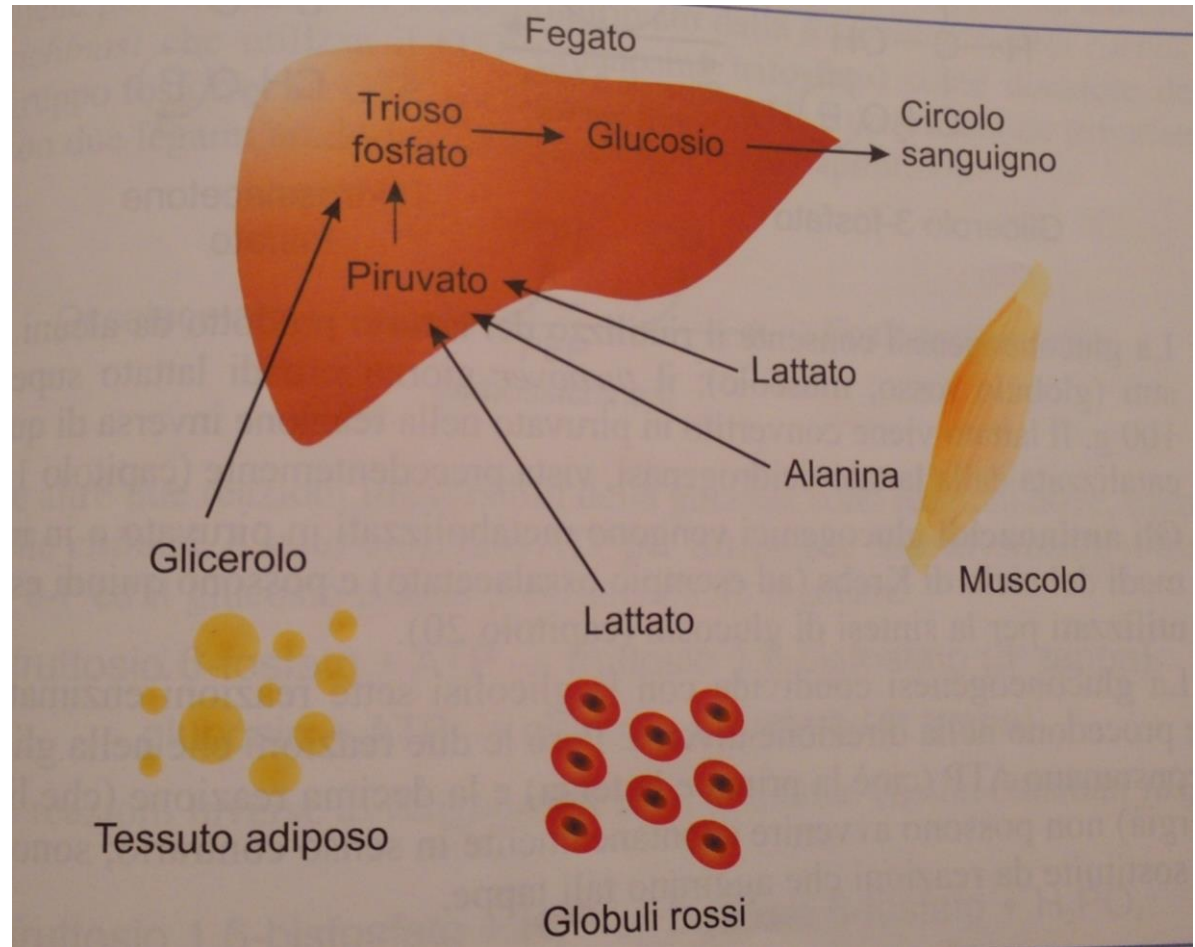
Una situazione simile, ma molto meno grave (si parla semplicemente di chetosi e non di chetoacidosi), si verifica nelle persone che seguono una dieta particolarmente povera di carboidrati o rimaste a digiuno per lungo tempo.

GLUCONEOGENESI

SINTESI DI NUOVO GLUCOSIO A PARTIRE DA FONTI NON GLUCIDICHE

- AVVIENE PRINCIPALMENTE IN FEGATO E RENI
- NON RAPPRESENTA IL PROCESSO INVERSO ALLA GLICOLISI PER DUE RAGIONI:
 - ASPETTO ENERGETICO
DEVE CAMBIARE PER RENDERE TERMODINAMICAMENTE FAVORITA LA GLUCONEOGENESI (LA GLICOLISI HA UN $\Delta G = -74$ kJ/mol)
 - ALCUNE REAZIONE DELLA GLICOLISI SONO IRREVERSIBILI
 - REGOLAZIONE RECIPROCA
ATTIVO UN PROCESSO QUANDO L'ALTRO E' SPENTO ALCUNE REAZIONI SONO PECULIARI DELLA GLUCONEOGENESI

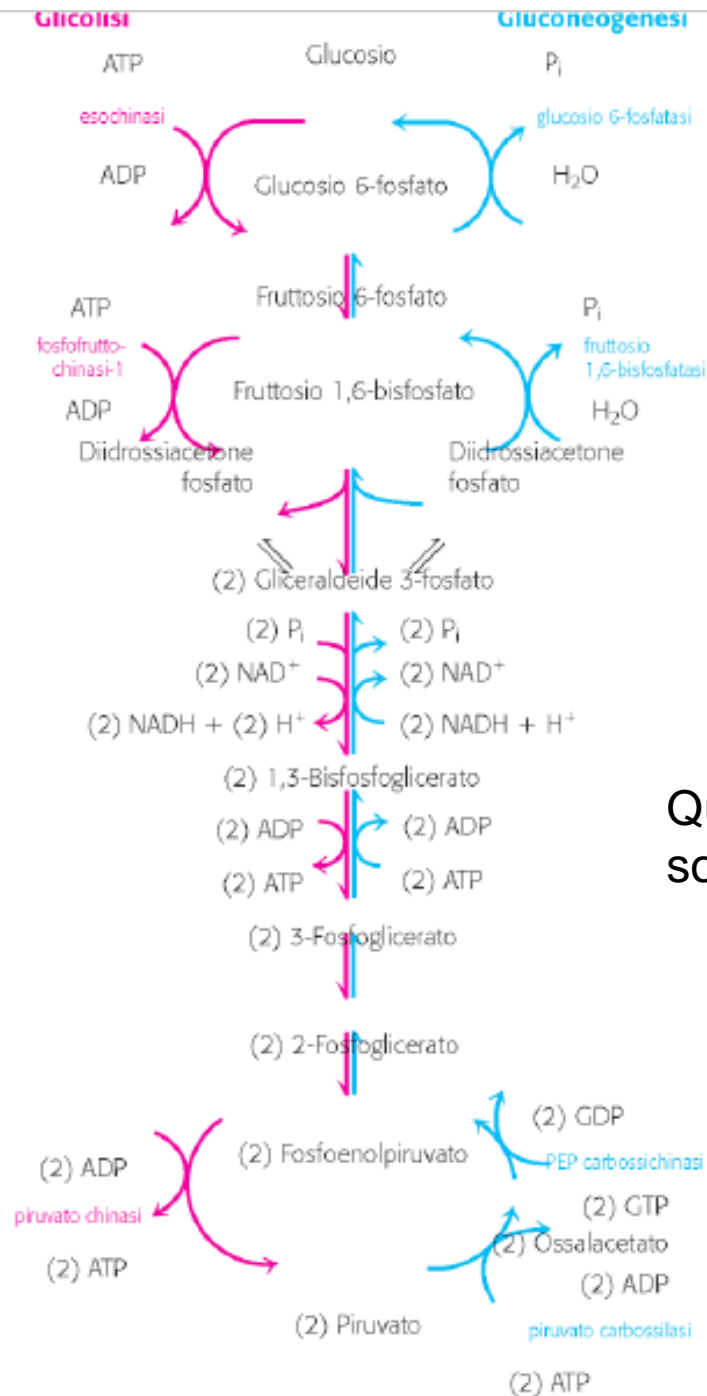
GLUCONEOGENESI



Piruvato	Alanina, cisteina, glicina, serina, treonina, triptofano
α-chetoglutarato	glutammato, arginina, glutammina, istidina, prolina
Succinil CoA	isoleucina, metionina, treonina, valina
Fumarato	fenilalanina, tirosina
Ossalacetato	asparagina, aspartato



Amminoacidi glucogenici



7 ENZIMI COMUNI ALLA GLICOLISI

4 ENZIMI DIVERSI che catalizzano 3 reazioni enzimatiche

SPINTA TERMODINAMICA (ΔG NEGATIVO) e hanno siti di regolazione

Queste 3 reazioni enzimatiche nella glicolisi sono irreversibili

Enzimi necessari per la gluconeogenesi

- • **Piruvato carbossilasi**
- (piruvato ---ossalacetato)
- • **Fosfoenolpiruvato carbossichinasi**
- (ossalacetato---- fosfoenolpiruvato)
- • **Fruttosio 1,6 bifosfatasi**
- (fruttosio 1,6P ---- fruttosio 6P)
- • **Glucosio 6 fosfatasi**
- (glucosio 6P --- glucosio)

1. PIRUVATO CARBOSSILASI

DA PIRUVATO A OSSALACETATO

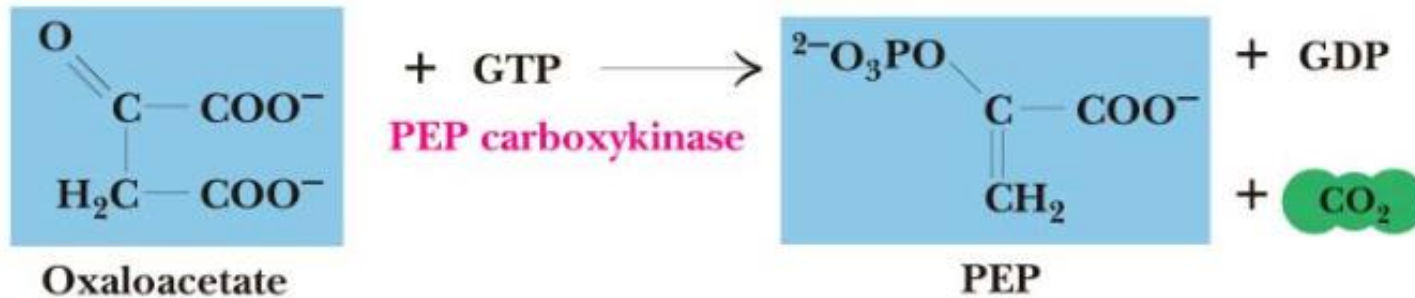
- RICHIESTI ATP E BICARBONATO
- BIOTINA: COENZIMA ESSENZIALE COVALENTEMENTE LEGATA AL SITO ATTIVO DELL'ENZIMA
- ACETIL-CoA e ATP: EFFETTORI ALLOSTERICI POSITIVI
- SE I LIVELLI DI ATP O ACETIL-CoA SONO ELEVATI, IL PIRUVATO ENTRA NELLA GLUCONEOGENESI



2. PEP CARBOSSICHINASI- FOSFOENOLPIRUVATO CARBOSSICHINASI

DA OSSALACETATO A PEP

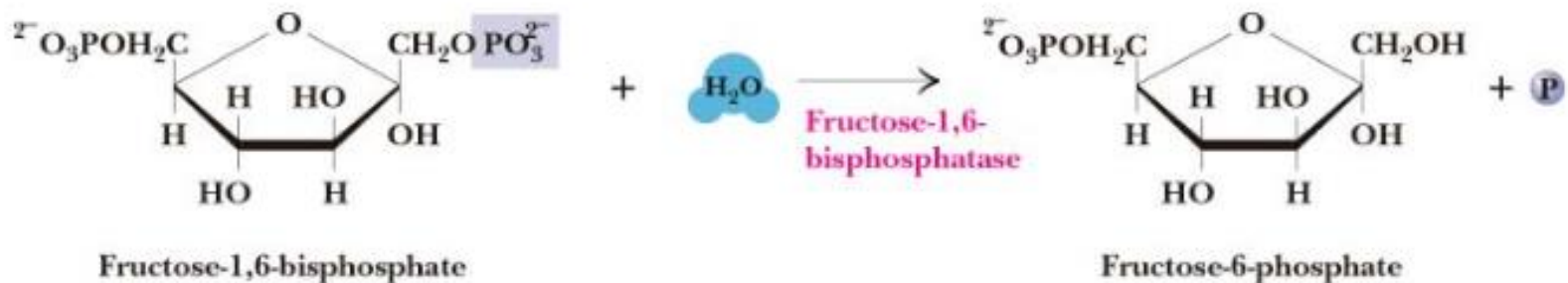
REAZIONE AD ALTA RICHIESTA ENERGETICA



3. FRUTTOSIO-1,6-BIFOSFATASI

DA FRUTTOSIO-1,6-P A FRUTTOSIO-6-P

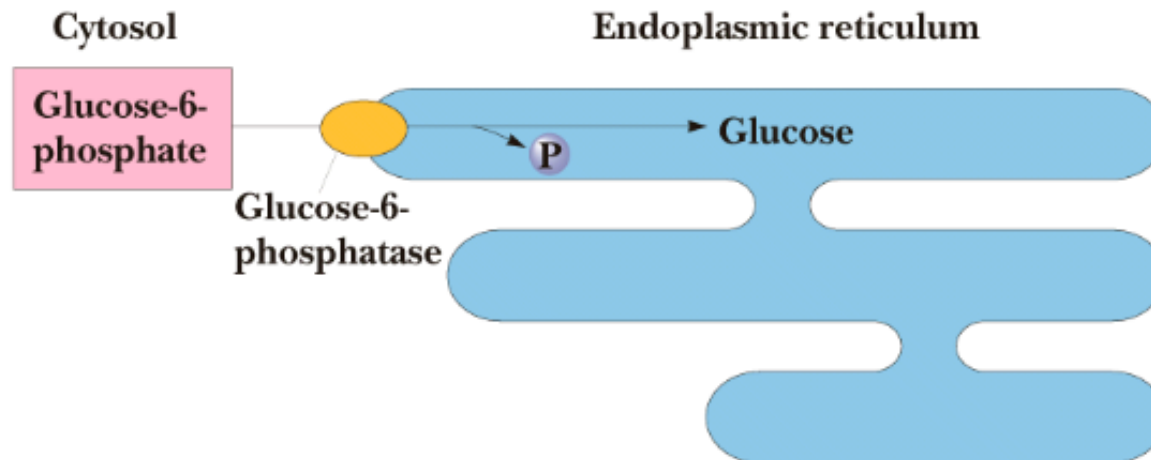
- REAZIONE CON ΔG NEGATIVO
- SITI DI REGOLAZIONE ALLOSTERICA:
 - EFFETTORE ALLOSTERICICO POSITIVO: CITRATO
 - EFFETTORI ALLOSTERICI NEGATIVI: FRUTTOSIO-2,6-P E AMP

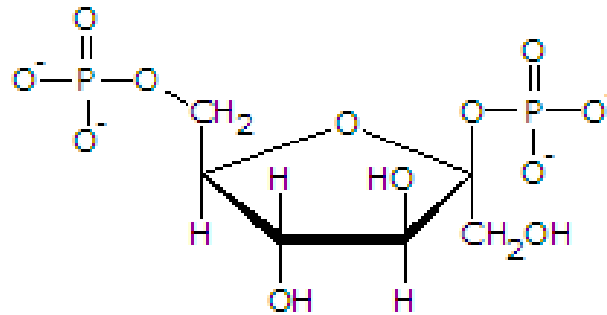


4. GLUCOSIO-6-FOSFATASI

DA GLUCOSIO-6-P A GLUCOSIO

- LOCALIZZAZIONE: RETICOLO ENDOPLASMATICO DI FEGATO E RENI
- RILASCIO DI GLUCOSIO LIBERO NEL RETICOLO E SUCCESSIVO TRASPORTO VERSO LA MEMBRANA PLASMATICA
- LE VESCICOLE SI FONDONO CON LA MEMBRANA PLASMATICA E RILASCIANO IL GLUCOSIO NELLA CIRCOLAZIONE EMATICA





Il fruttosio 2,6-bisfosfato è un derivato del fruttosio che pur non essendo un composto intermedio del metabolismo dei carboidrati ne regola le dinamiche.

Il fruttosio 2,6-bisfosfato si forma da una piccola parte di fruttosio 6-fosfato prodotto nella glicolisi e sottratto grazie all'azione di un enzima bifunzionale

La concentrazione del F2,6P dipende dalla sua velocità di sintesi e degradazione da parte degli enzimi PFK-2 (sintesi) e FBPasi-2(degradazione), che si trovano in domini differenti sulla stessa proteina. Enzima bifunzionale regolato da un processo di fosforilazione/defosforilazione catalizzato da protein-chinasi A (PKA) e dalla fosfoproteina fosfatasi (PP1) rispettivamente.

Il fruttosio 2,6-bisfosfato oltre ad essere un attivatore della fosfofruttochinasi PFK (enzima glicolitico) è un potente inibitore della fruttosio bisfosfatasi FBPasi (enzima gluconeogenico).

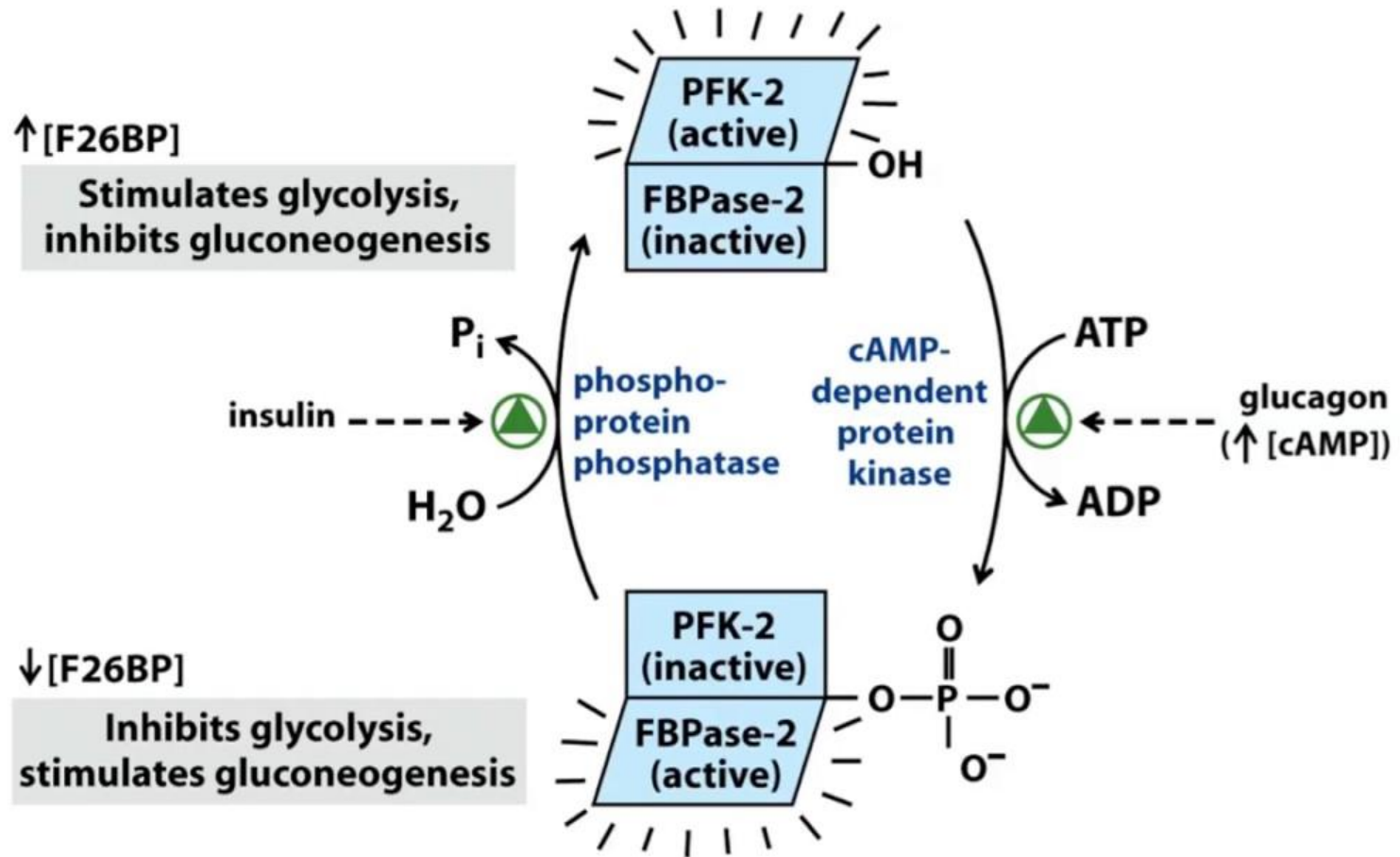


Figure 15-17b
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

