

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

Sessione esame invernali: 18 gennaio-26 febbraio

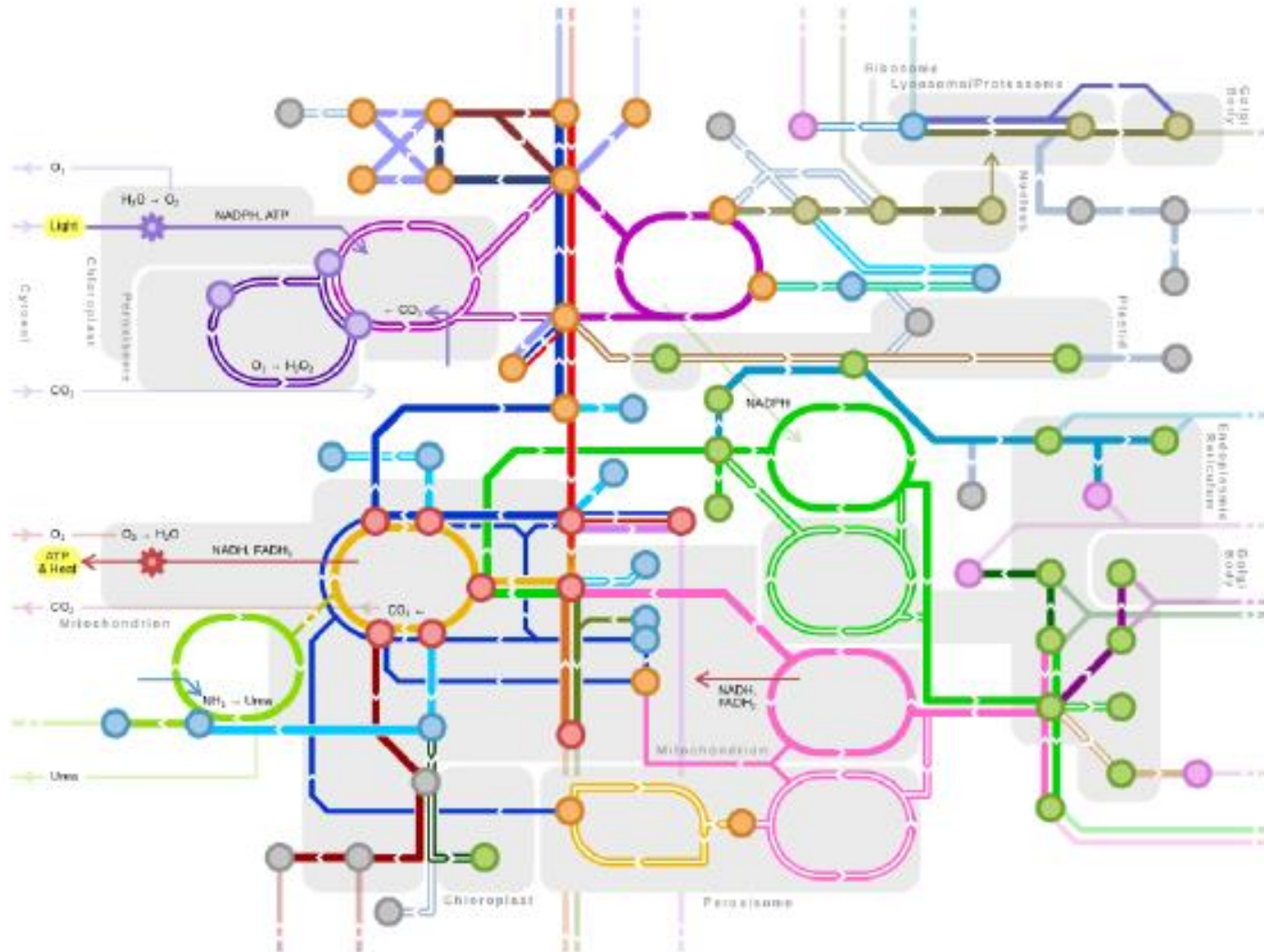
Sessione esami facoltativa: 6-9 aprile

Sessione esami estiva: 14 giugno-30 luglio

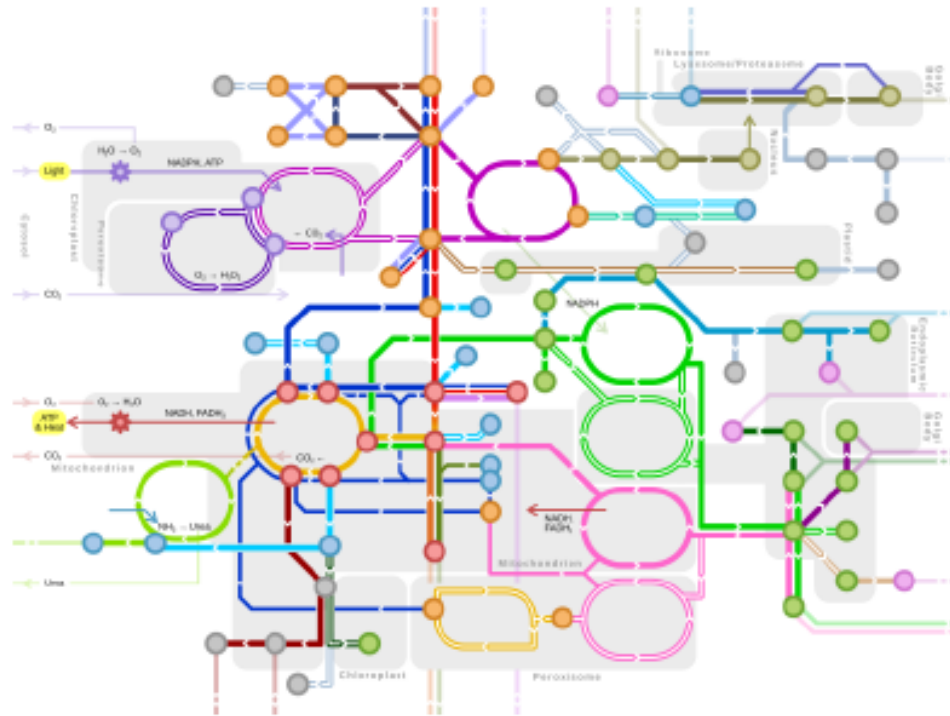
Sessione esami autunnale: 1 settembre- 30 settembre

Sessione esami straordinaria: 17 gennaio- 28 febbraio 2022

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

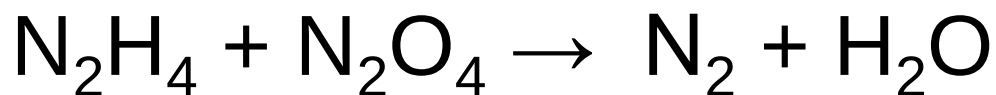
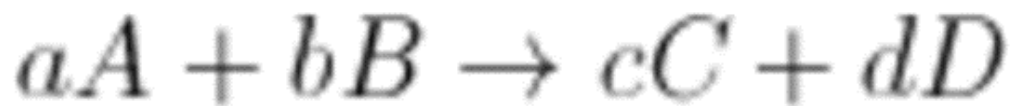
Una reazione chimica è un processo in cui l'energia rilasciata dalla rottura di un legame chimico covalente viene utilizzata per creare nuovi legami tra atomi diversi (gli atomi si riarrangiano in molecole diverse da quelle iniziali)

REAZIONE CHIMICA

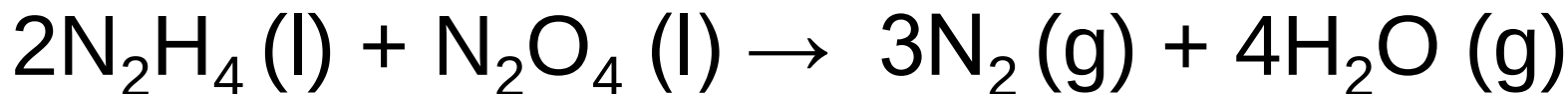
Viene rappresentata da una **EQUAZIONE CHIMICA**

reagenti

prodotti



Coefficiente stechiometrico (indica il rapporto numerico con cui le molecole reagiscono tra loro)



Si definisce velocità della reazione

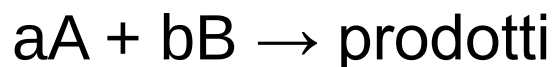


l'aumento della concentrazione dei prodotti o la diminuzione della concentrazione dei reagenti nell'unità di tempo

$$V = - \frac{d[\text{A}]}{d\tau} = - \frac{d[\text{B}]}{d\tau} = \frac{d[\text{C}]}{d\tau} = \frac{d[\text{D}]}{d\tau}$$

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.

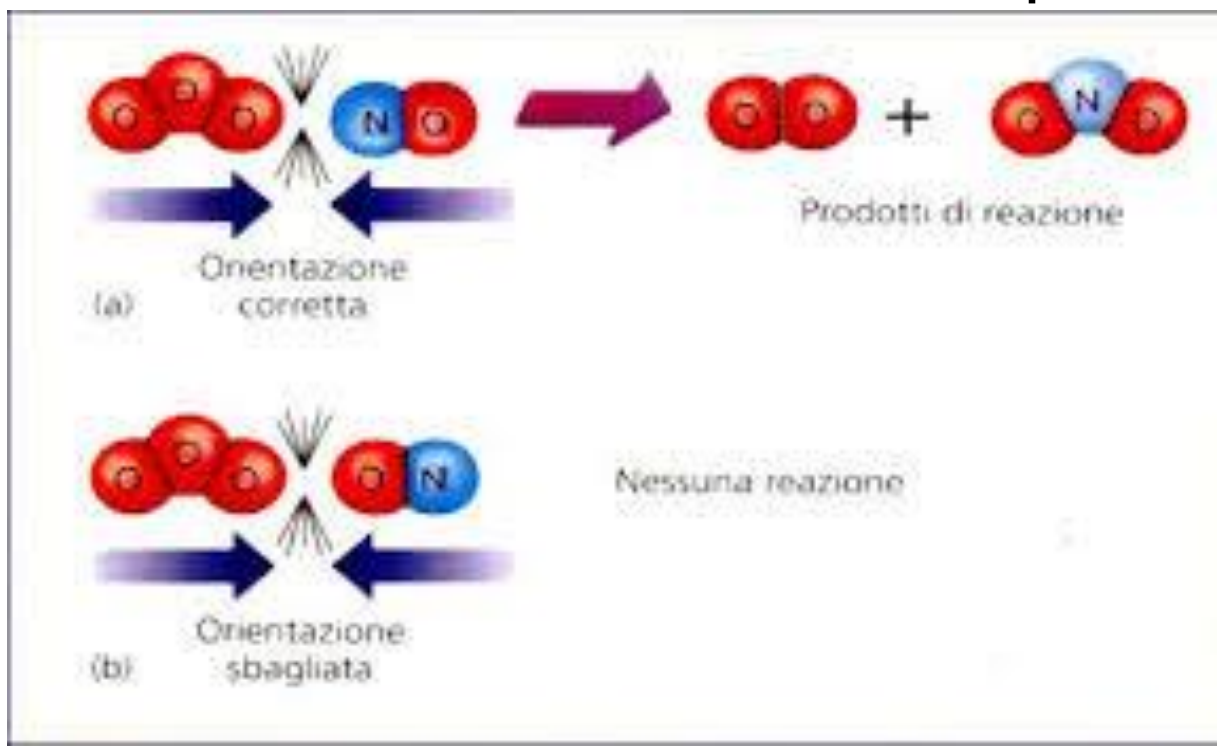


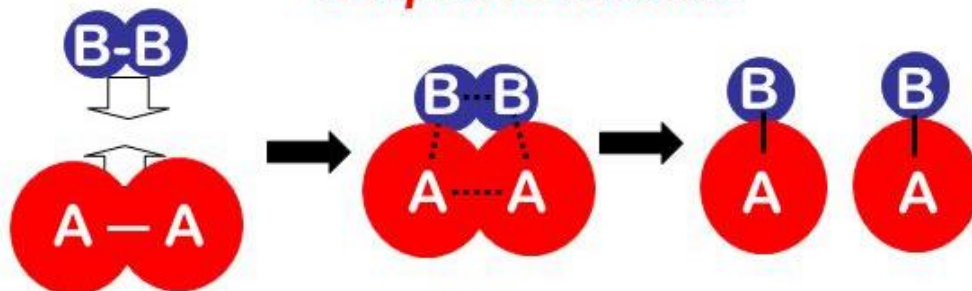
Velocità = $k [\text{A}]^m [\text{B}]^n$ k è la costante cinetica ; m ed n sono ordini di reazione

Da cosa dipende la velocità di una reazione chimica?

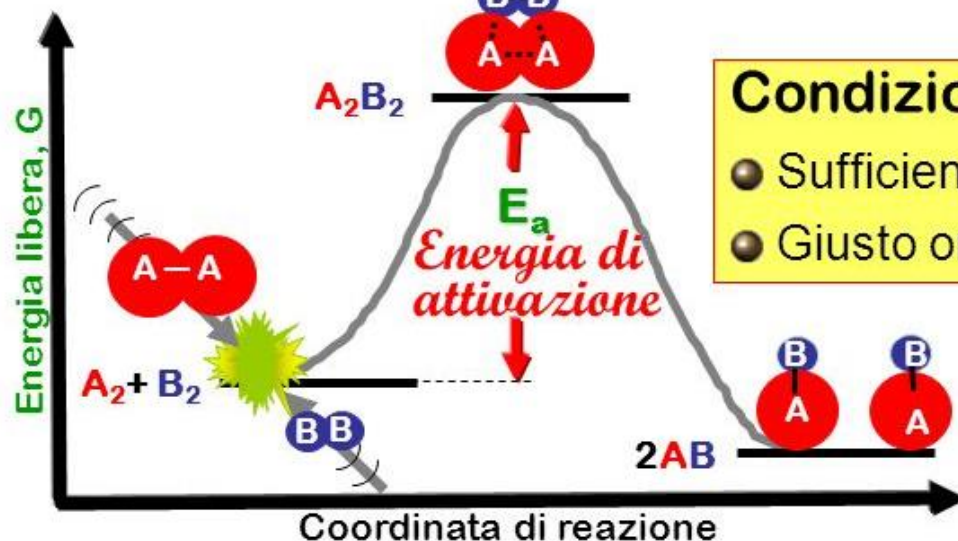
Le molecole di reagente devono **COLLIDERE**, in maniera **ORIENTATA** e liberando nell'**URTO** una sufficiente quantità di **ENERGIA: URTI EFFICACI**

Quindi la velocità di una reazione chimica è funzione del **NUMERO** di urti efficaci nell'unità di tempo





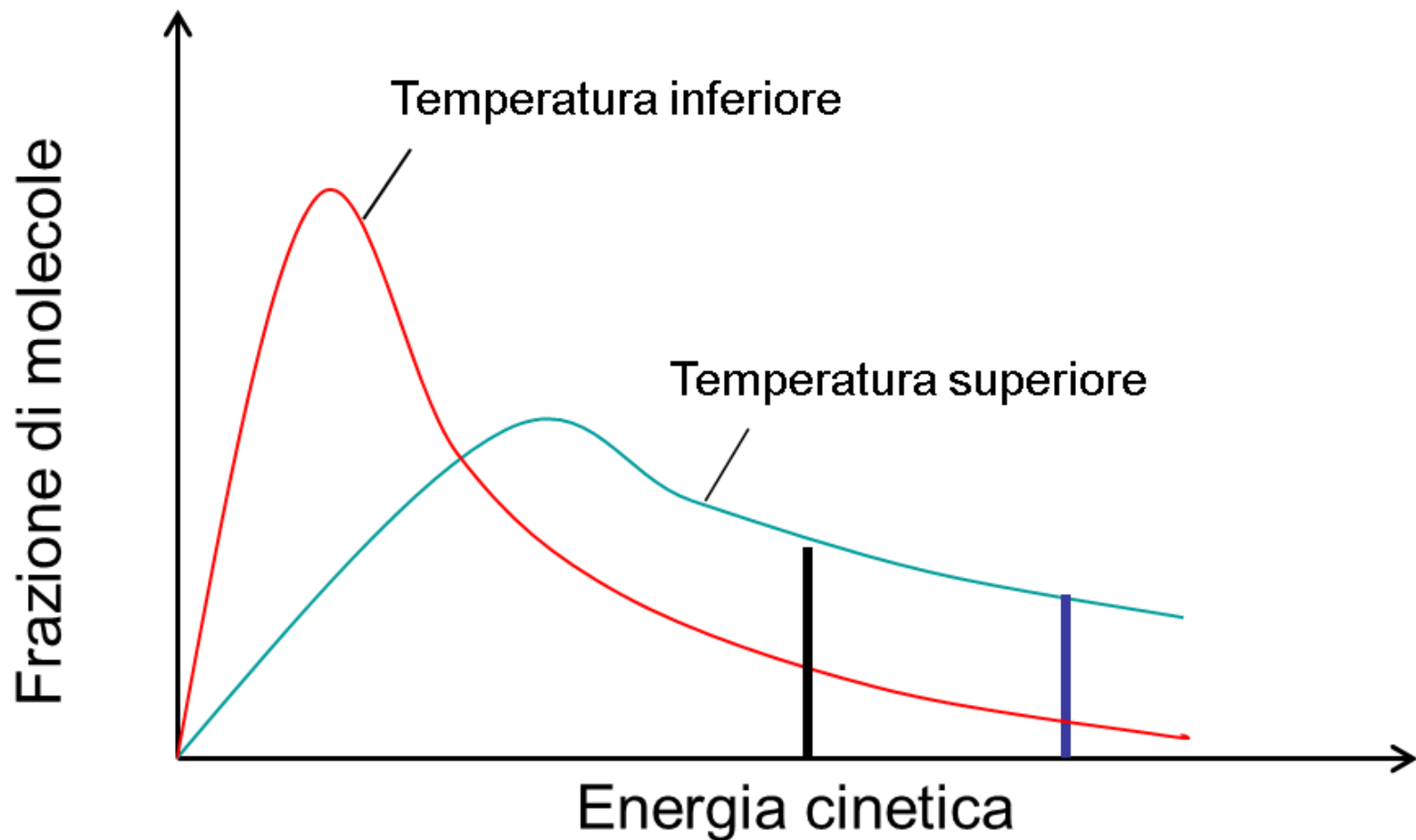
Ogni reazione chimica
 decorre attraverso la
 formazione di un
 “*Complesso attivato*”
 generato da un
 “*urto efficace*”



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

Costante di equilibrio

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

1. La reazione è completa ($\rightarrow$)

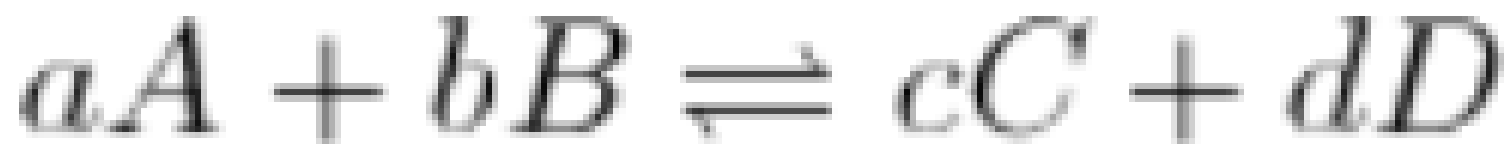
Una reazione chimica tra i reagenti A e B avviene in modo **completo** quando al termine della reazione non vi è più traccia dei reagenti A e B poichè si sono trasformati completamente nei prodotti C e D.

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

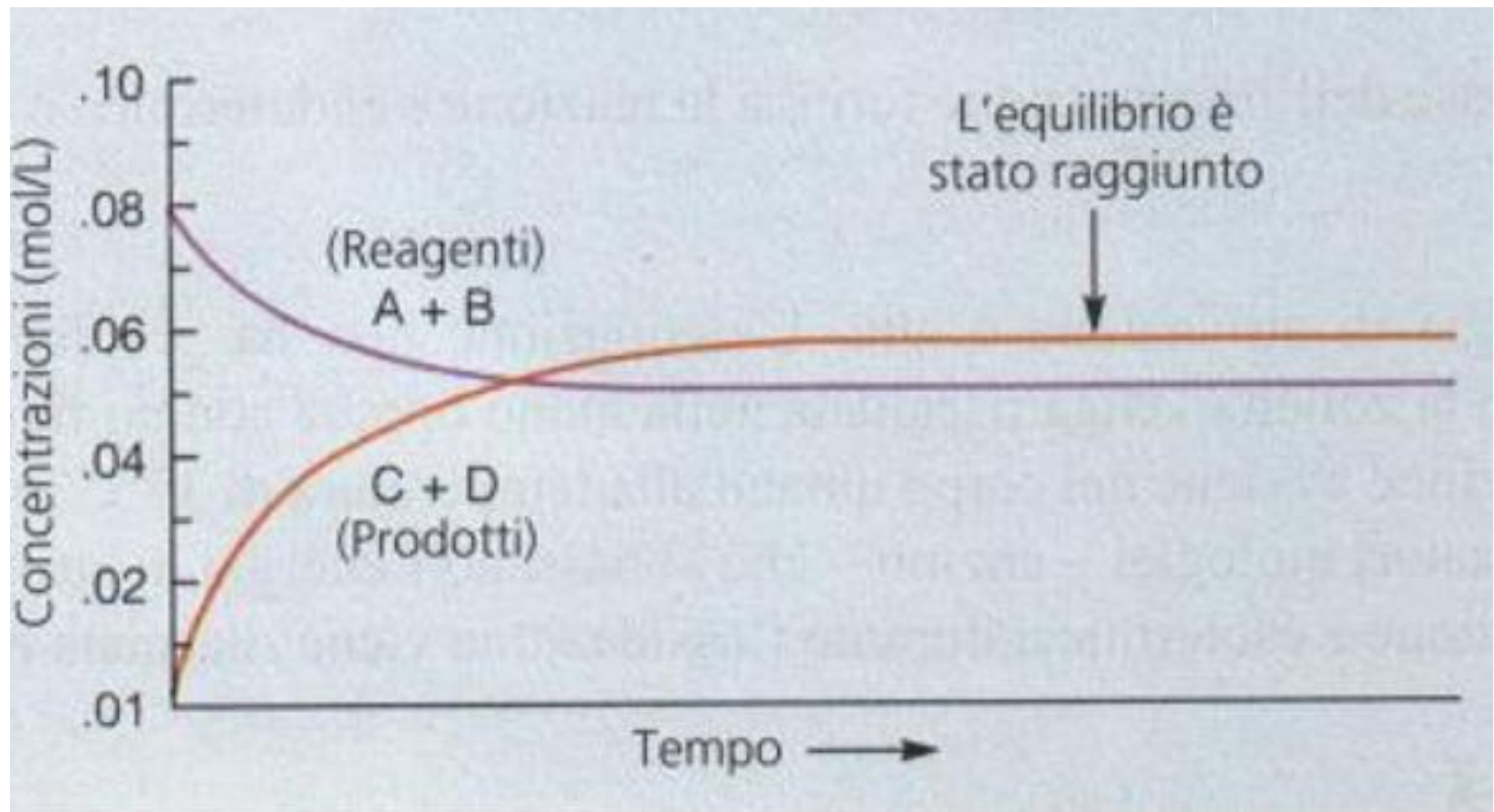


2. La reazione è all'equilibrio

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.



Reazione diretta e reazione inversa



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**



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

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

Quanto è «grande» il valore di K mi fornisce indicazioni **se la reazione favorita è quella diretta o inversa**

NB: Se per una data reazione, alla stessa temperatura, si parte da concentrazioni iniziali diverse di reagenti, all'equilibrio si otterranno composizioni delle miscele di prodotti e reagenti diverse ogni volta, **MA tali da rispettare il valore della K_c** data dall'equazione:

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

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



Reazioni chimiche spontanee e non spontanee

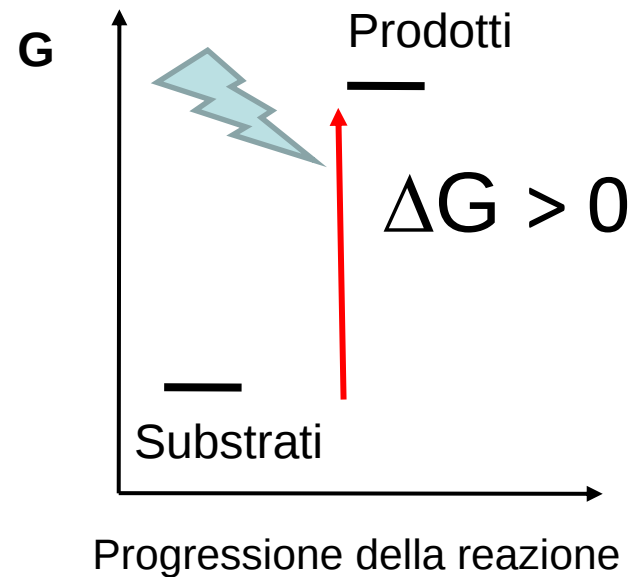
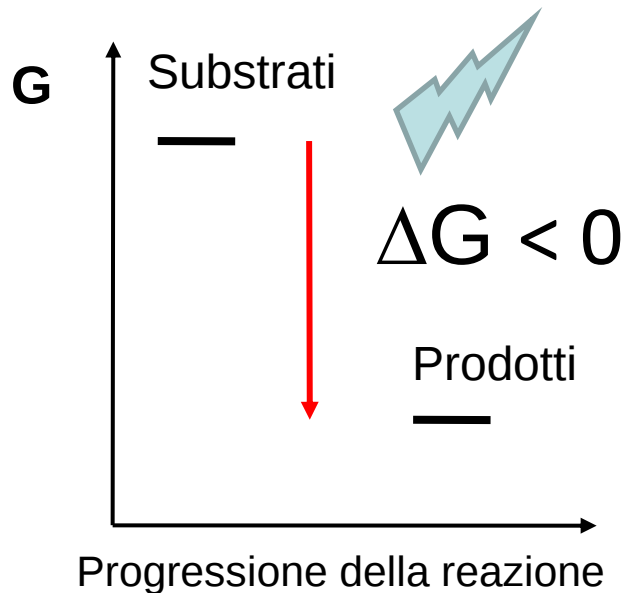
Energia libera di Gibbs (G)

In una reazione chimica spontanea l'energia del sistema diminuisce

l'energia libera dei reagenti è superiore energia libera dei prodotti

Reazione esoergonica :
reazione spontanea

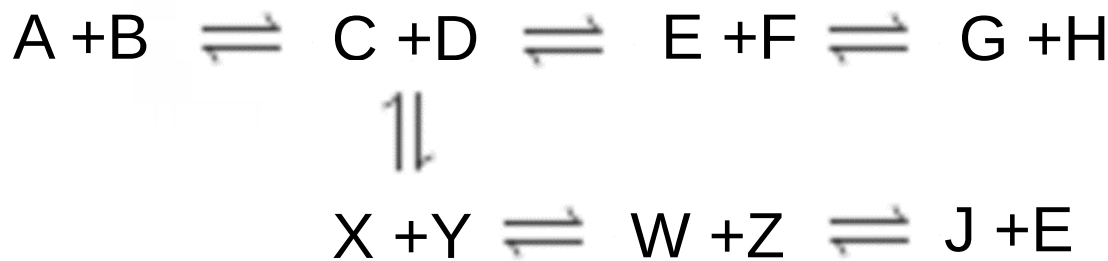
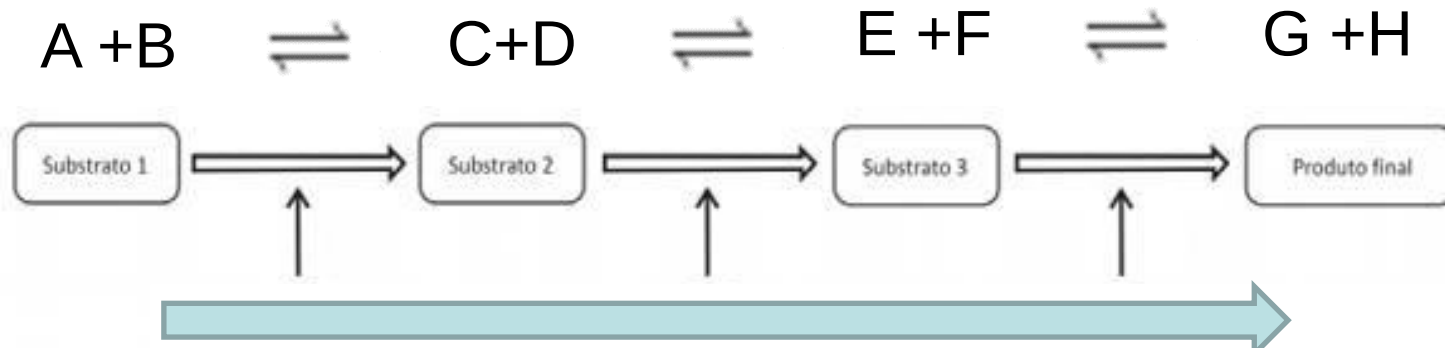
Reazione endoergonica : *reazione non spontanea*



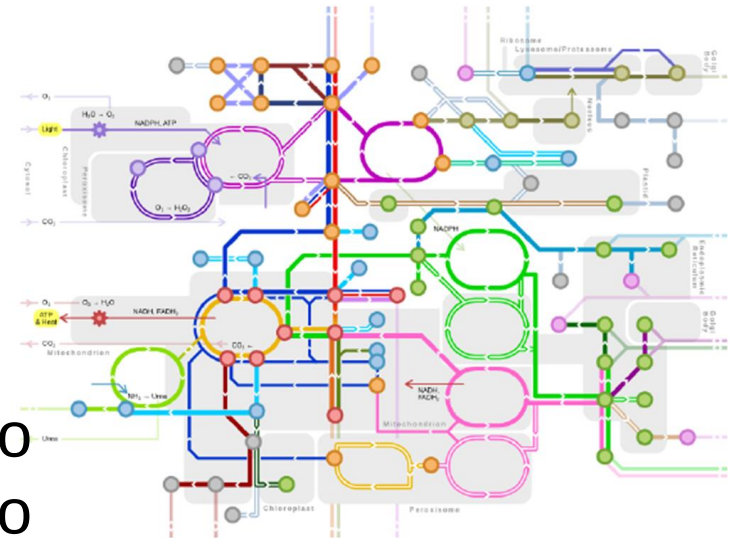
$$\Delta G = G \text{ prodotti} - G \text{ substrati} < 0 \quad \Delta G = G \text{ prodotti} - G \text{ substrati} > 0$$



Via metabolica



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



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

PROTEINE

GLUCIDI (ZUCCHERI, CARBOIDRATI, SACCARIDI)

LIPIDI (GRASSI)

ACIDI NUCLEICI (DNA e RNA)

COENZIMI (*coadiuvano l'attività di altre macromolecole*)

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

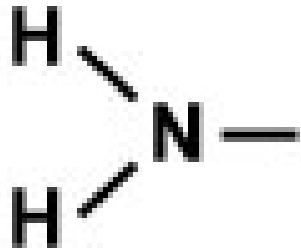
Gruppi funzionali dei composti organici

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

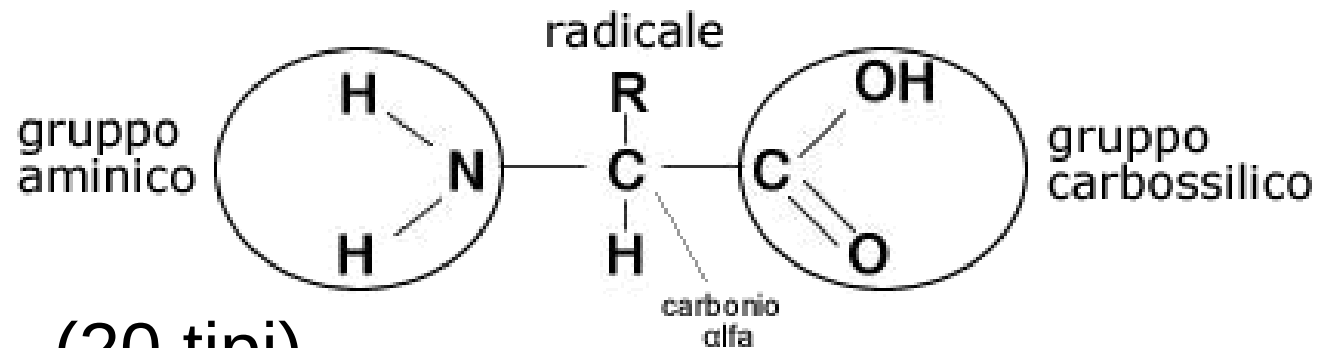


$-\text{SH}$ gruppo sulfidrico

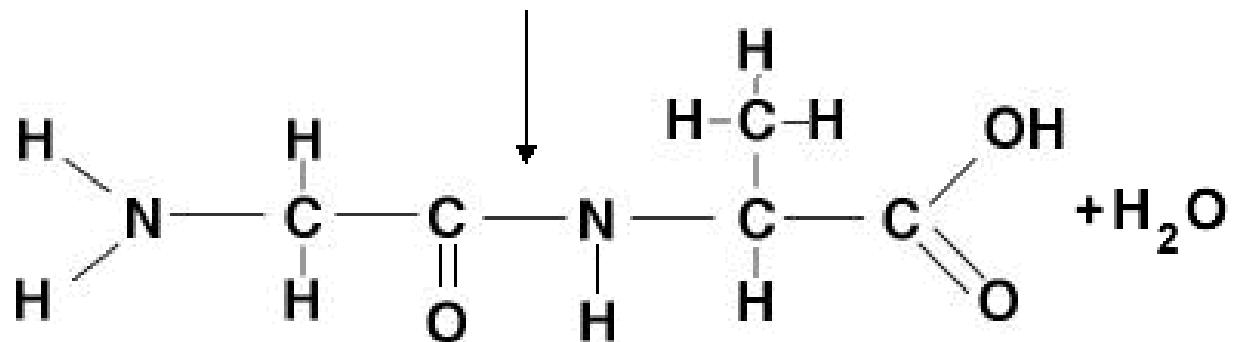
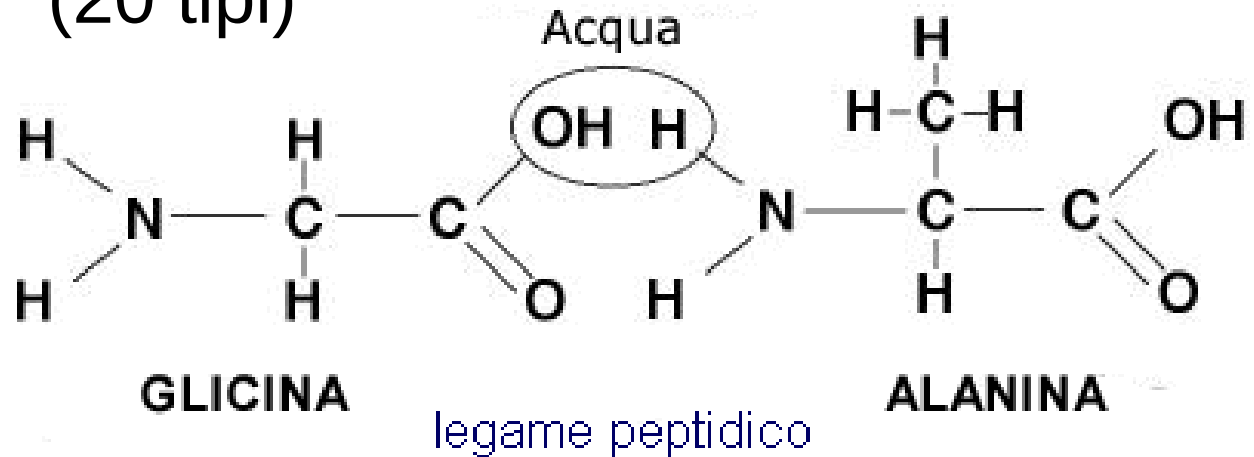
gruppo
amminico

Sono gruppi chimici con definita e
caratteristica reattività chimica

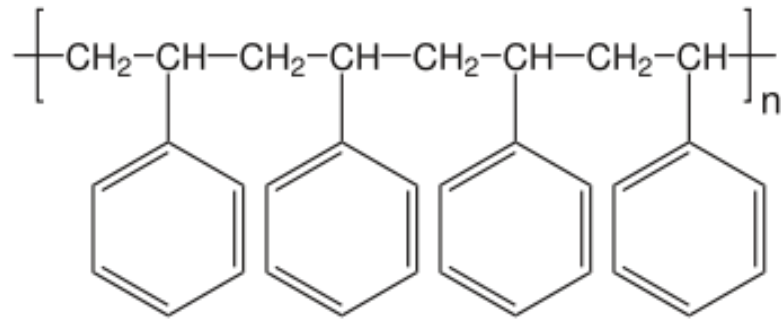
Le proteine: polimeri lineari non ramificati



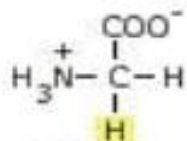
α -aminoacidi (20 tipi)



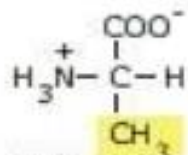
Polimero: Un polimero è una macromolecola, ovvero una molecola dall'elevato peso molecolare, costituita da un gran numero di molecole sottomultiple (dette unità ripetitive o monomeri), uguali o simili tra loro, unite "a catena" mediante la ripetizione dello stesso tipo di legame covalente.



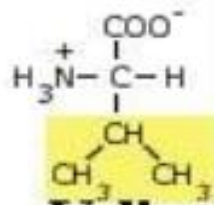
Aminoacidi con R non polare



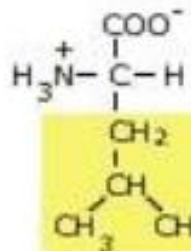
Glicina



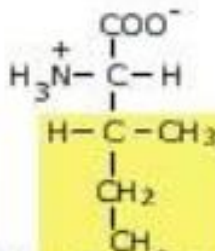
Alanina



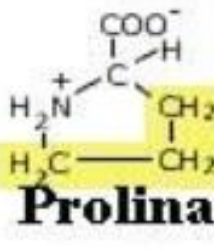
Valina



Leucina

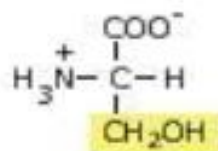


Isoleucina

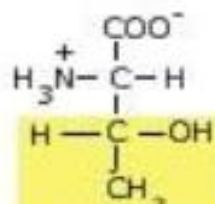


Prolina

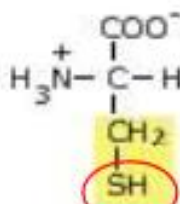
Aminoacidi con R polare



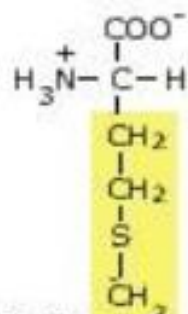
Serina



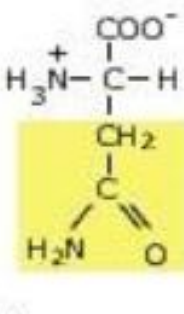
Treonina



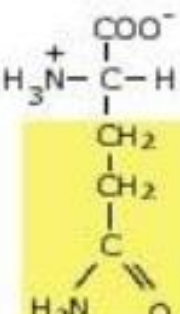
Cisteina



Metionina

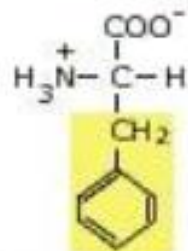


Asparagina

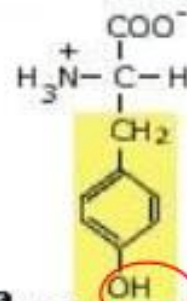


Glutammina

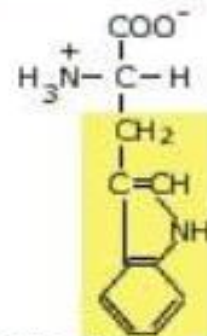
Aminoacidi con gruppi aromatici



Fenilalanina

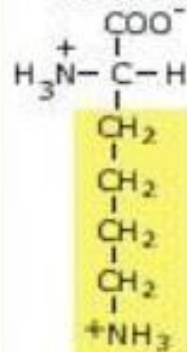


Tirosina

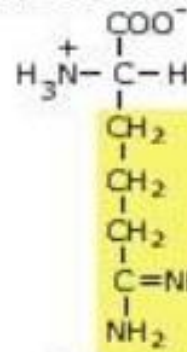


Triptofano

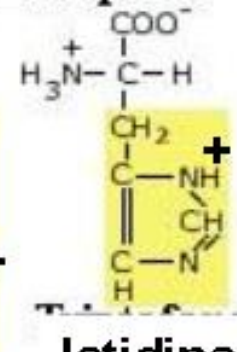
Aminoacidi con R carico posit.



Lisina

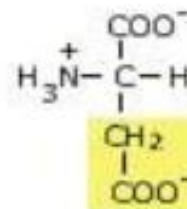


Arginina

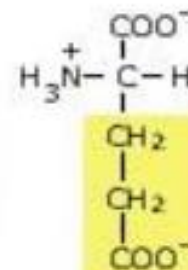


Istidina

**R carico
Negativ.**



Ac. aspartico



Ac. glutammico

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

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

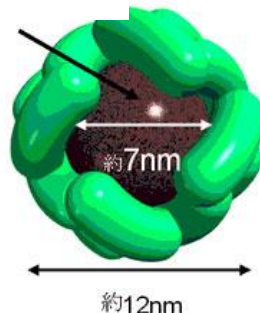
Dentro e fuori una cellula (proteine di membrana)

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.

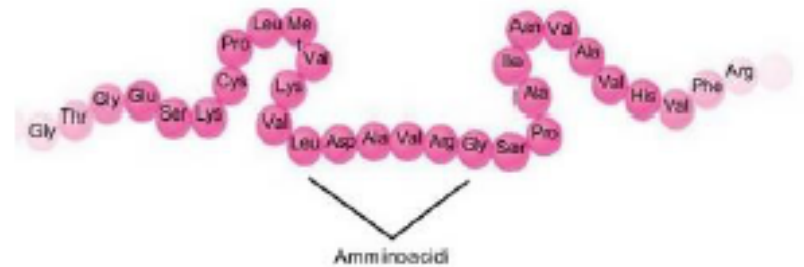
Regolazione dell'espressione genica

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 amminoacidi 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?

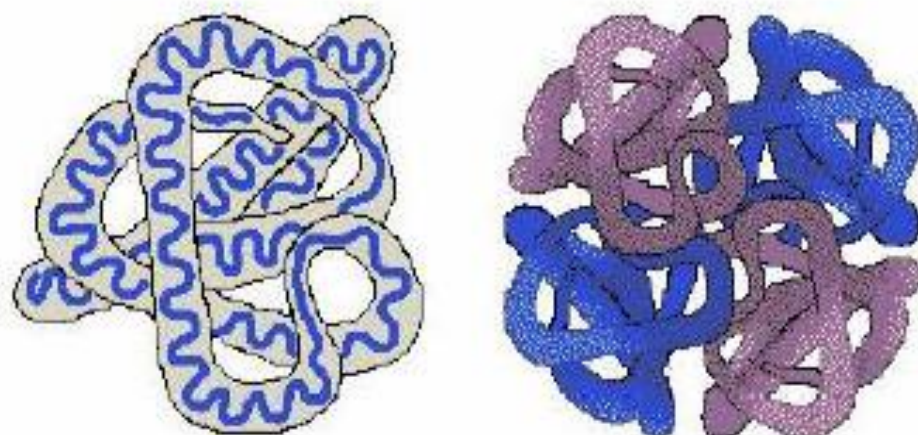
19000-20000 geni ciascuno codifica per una (o più) catene polipeptidiche.

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

CONFORMAZIONE

struttura tridimensionale data dal ripiegamento nello spazio della catena polipeptidica

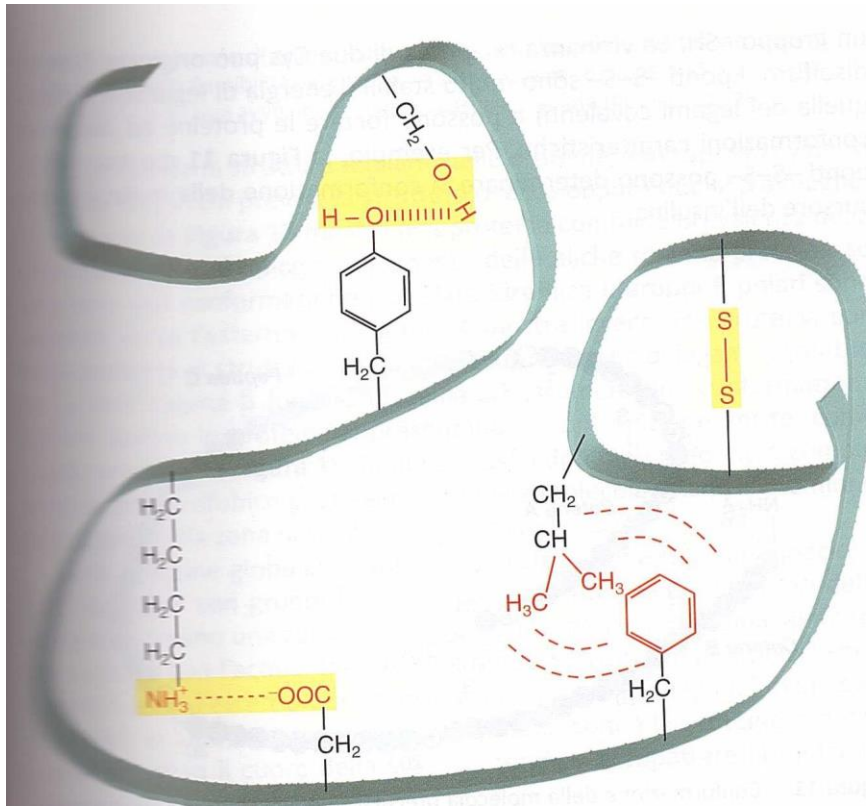
per alcune proteine, dall'associazione di due o più catene polipeptidiche ripiegate



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

cambiamento o perdita della conformazione comporta perdita della

zionalità

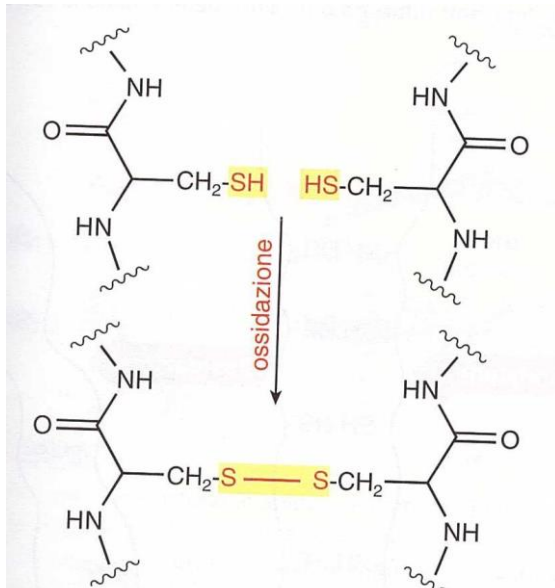


Stabilizzata da interazioni deboli fra i gruppi laterali di a.a. anche distanti tra loro lungo la catena ma vicini a seguito del ripiegamento.

Legami idrogeno

Interazioni elettrostatiche

Interazioni di van der Waals (dipolo-dipolo o interazioni idrofobiche)



Ponte disolfuro tra due amminoacidi di cisteina

I gruppi $-SH$ dei 2 a.a. si condensano con un processo di ossidazione ed eliminazione di 2 atomi di H

Perdita della conformazione di una proteina- DENATURAZIONE

Processi fisici o chimici (agenti denaturanti) :

Temperatura: energia termica rompe i legami deboli che stabilizzano la conformazione

Agenti riducenti : rompono i legami disolfuro

Variazioni di pH (acidi o basi) : rottura legami elettrostatici

Concentrazione di sali: rottura legami elettrostatici

Reversibile (se tolto l'effetto denaturante la proteina torna alla conformazione iniziale)

Irreversibile

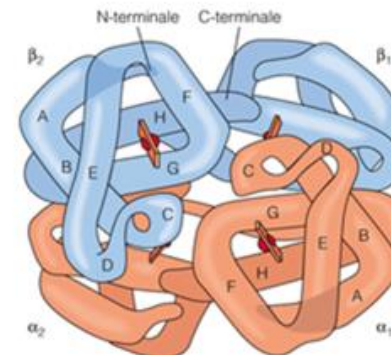
Perdita della conformazione: mutazioni genetiche

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

Anche una piccola variazione nella sequenza a causa di una mutazione genetica può renderla inattiva perché la proteina potrebbe assumere una nuova conformazione non funzionale – stato patologico

L'anemia falciforme 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 proteine 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)

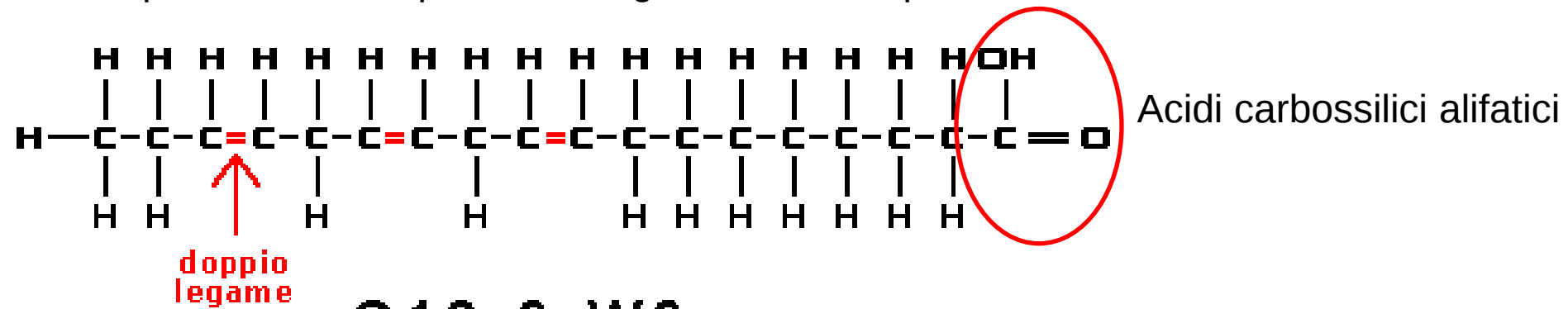
ma più duraturo nel tempo

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
- Componenti di altri lipidi come trigliceridi, fosfolipidi etc

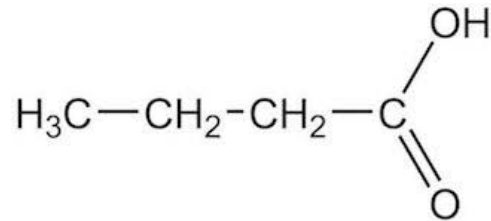


- I più abbondanti numero pari di atomi di C (da 4 a 24 massimo- i più abbondanti più di 14 C)
- **Saturi** e **Insaturi**

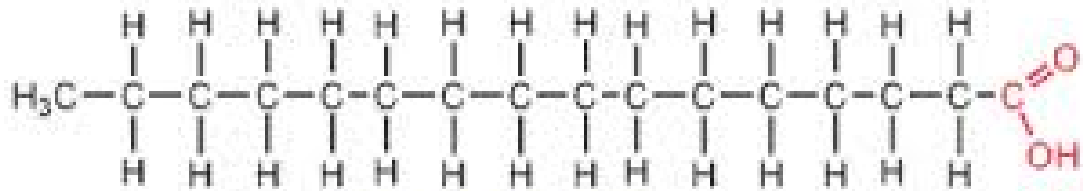
I principali acidi grassi (essenziali e non essenziali)

Saturi

Acido butirrico

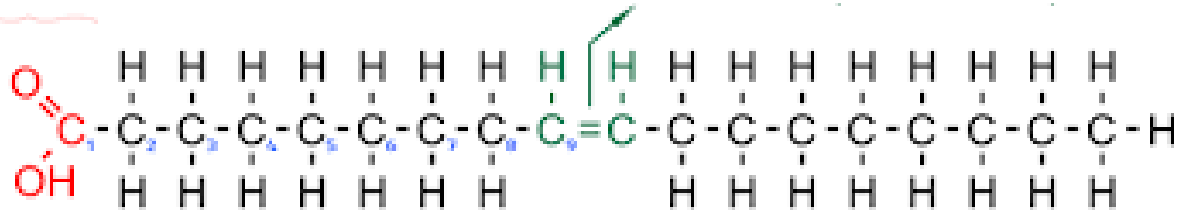


Acido palmitico



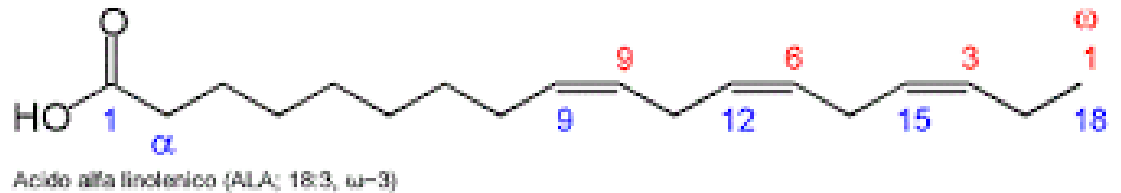
Monoinsaturi

Acido oleico

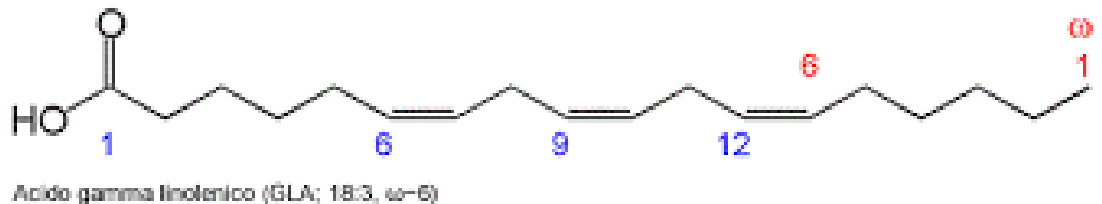


Polinsaturi

Acido linolenico ($\omega 3$)



Acido linoleico (ω6)



Trigliceridi o Triacilgliceroli

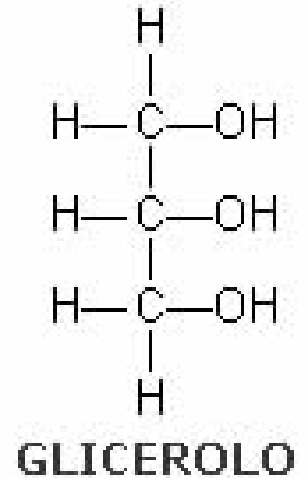
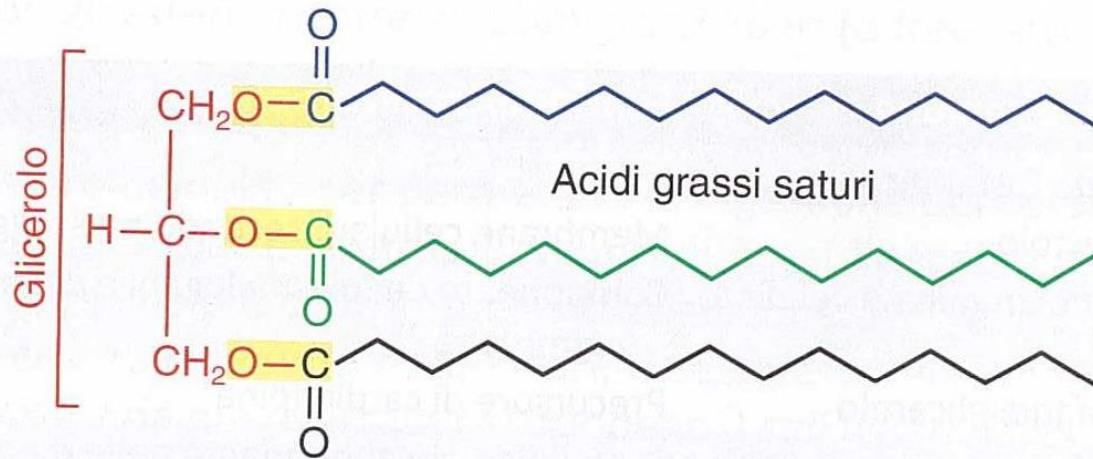


Figura 4. Struttura di un trigliceride, risultato della esterificazione dei gruppi alcolici -OH del glicerolo con i gruppi -COOH degli acidi grassi (il legame estereo è evidenziato dal riquadro giallo). Gli acidi grassi sono rappresentati in colori diversi ad indicare che ogni molecola di trigliceride può essere formata da 3 acidi grassi diversi in varie composizioni, anche insaturi.

Forma in cui acidi grassi immagazzinati nel tessuto adiposo e trasportati nel sangue

Funzione di protezione termica

Funzione di protezione meccanica di alcuni organi

FOSFOLIPIDI

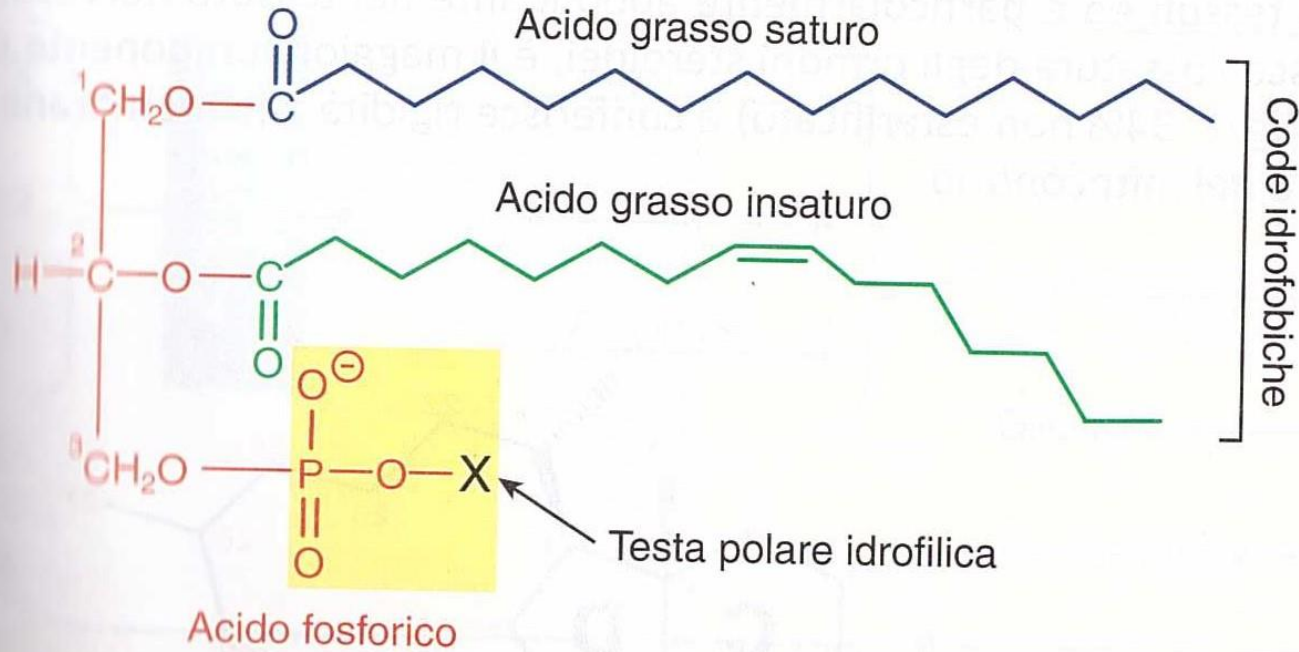
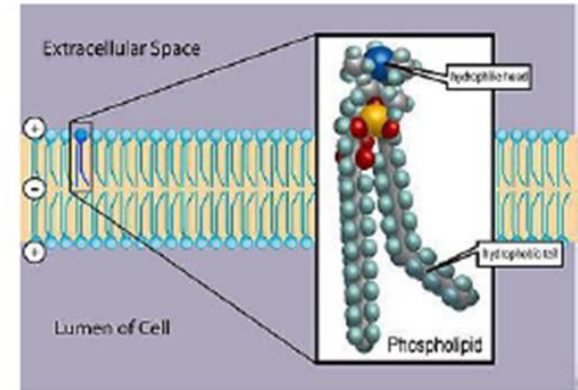


Figura 5. Fosfolipide, risultato della sostituzione dell'acido grasso combinato con P nei trigliceridi con un gruppo fosfato, che può a sua volta essere legato ad un'altra molecola o base X, dando origine a diversi tipi di fosfolipidi.

- X gruppo carico o polare

§ MOLECOLA ANFIPATICA

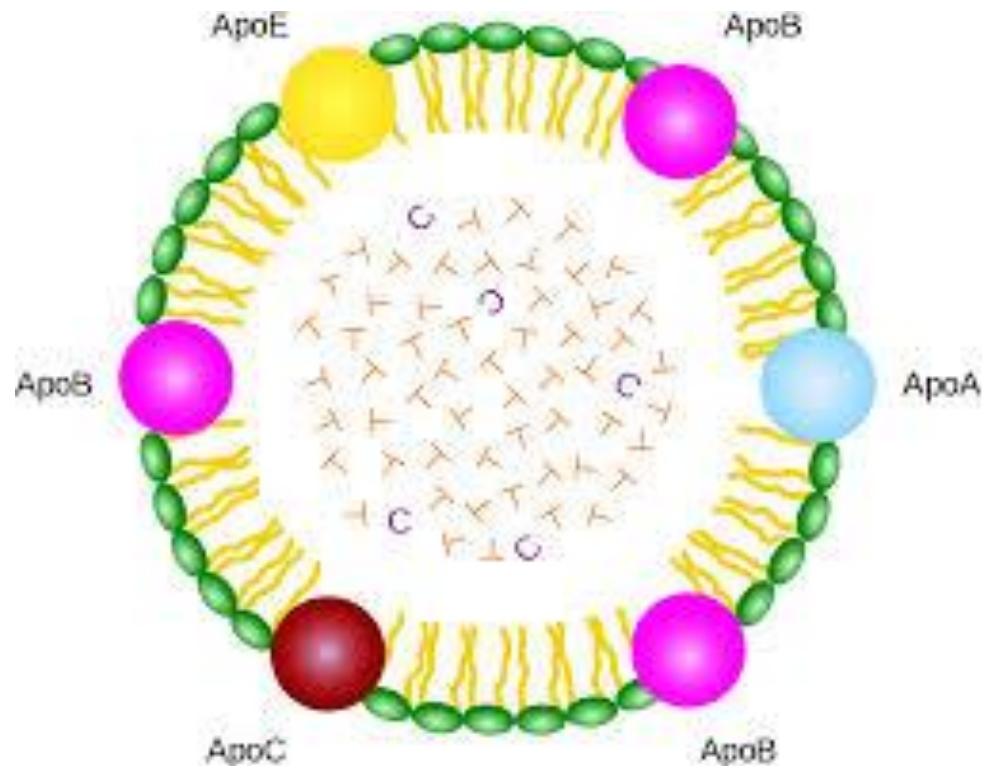
§ Ruolo Strutturale - membrane



§ Precursori della sintesi di regolatori metabolici

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

LIPOPROTEINE PLASMATICHE – TRASPORTO EMATICO DEI LIPIDI



Guscio di **fosfolipidi** in cui inserite proteine chiamate **APOPROTEINE** o **APOLIPOIPROTEINE** O **PROTEINE APO** – nucleo idrofobico: **colesterolo libero** ed **esterificato** e i **trigliceridi**

Le Apoproteine così come gli altri costituenti lipidici sono associati **non covalentemente** ai fosfolipidi, ciò consente lo **scambio dei lipidi e delle apoproteine** sia tra le stesse lipoproteine sia tra lipoproteine e membrane cellulari

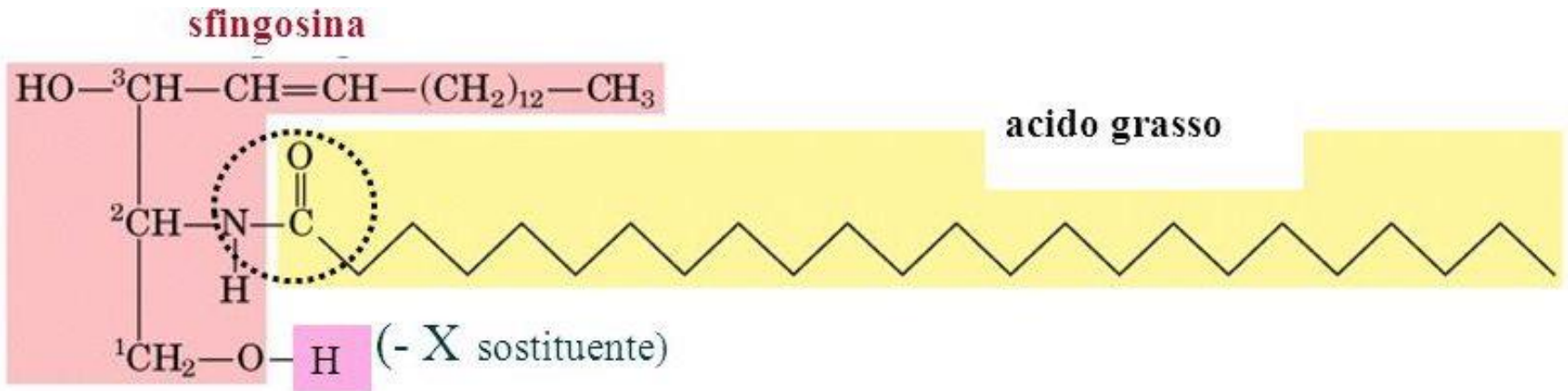
Funzione delle apoproteine: riconosciute da recettori presenti sulla membrana delle cellule, modulando il trasferimento dei grassi all'interno delle cellule ed attivano alcuni enzimi coinvolti nel loro metabolismo

Differiscono per il tipo di proteine APO proteine e per la composizione quantitativa in grassi

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

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

Sfingolipidi

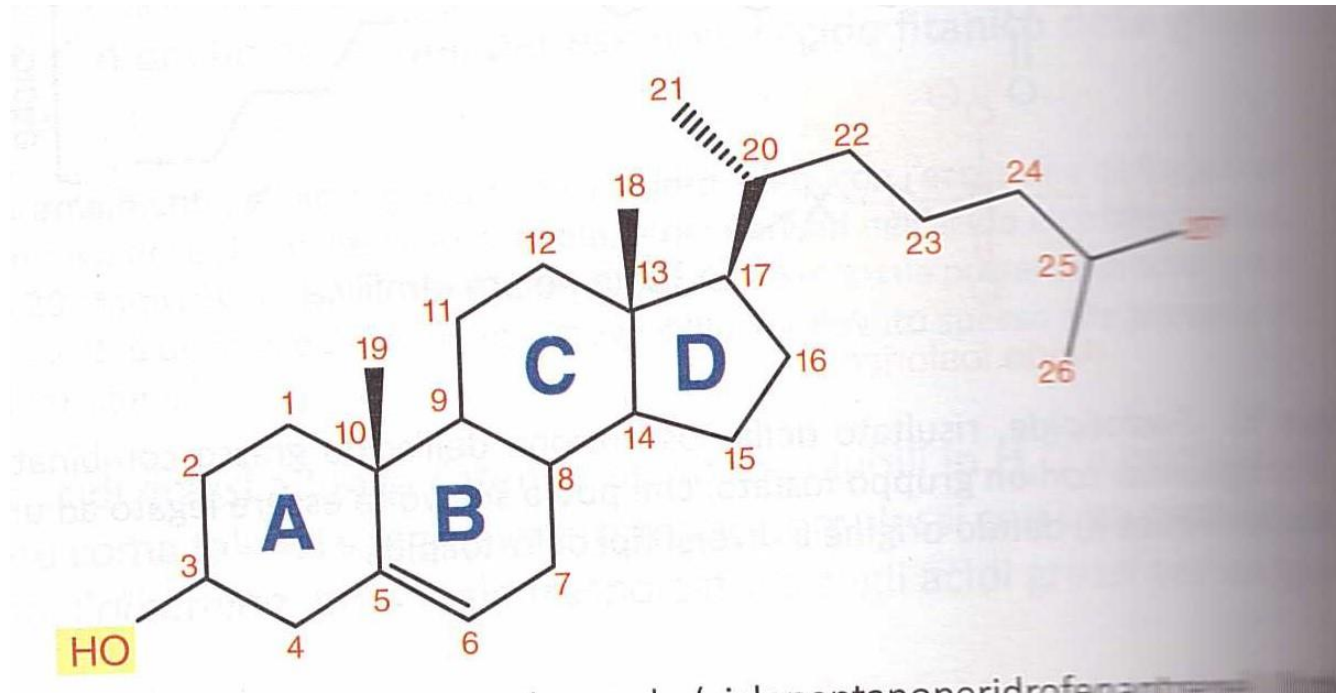


SFINGOMIELINE (gruppo polare: fosfocolina o fosfoetanolamina)

CEREBROSIDI (gruppo polare: monosaccaride),
GANGLIOSIDI (gruppo polare: oligosaccaridi)

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

Alcuni gangliosidi definiscono i gruppi sanguigni



Capostipite della classe degli steroidi

Ruolo strutturale membrane

Sintesi acidi biliari

Sintesi ormoni steroidei (cortisolo, aldosterone, ormoni sessuali)

Sintesi vitamina D

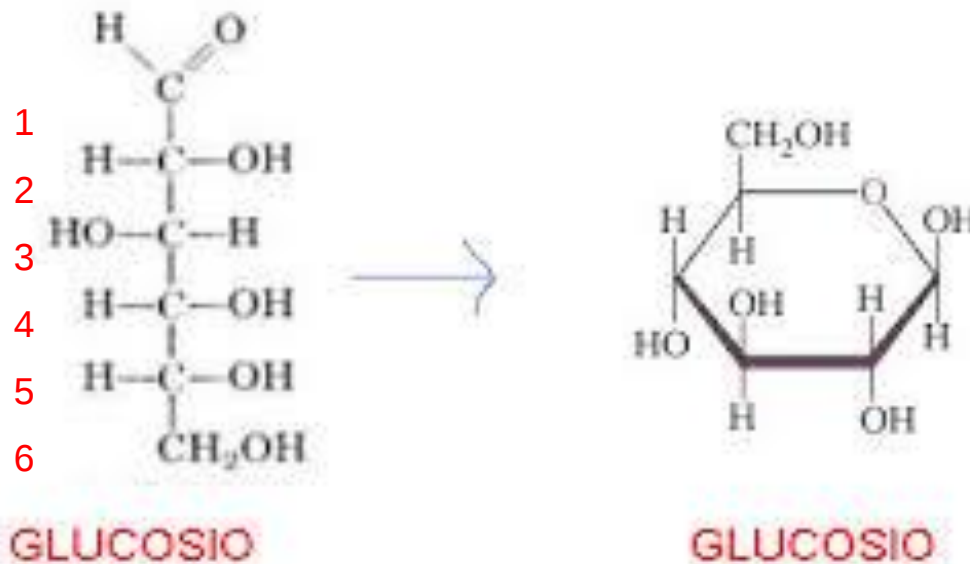
CARBOIDRATI (zuccheri, glucidi, saccaridi)

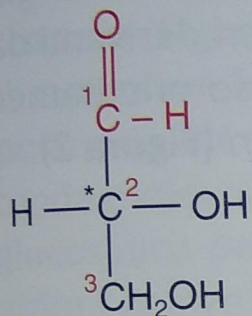
Semplici (monosaccaridi)

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

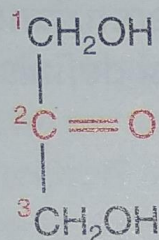
Le loro caratteristiche strutturali e la loro reattività chimica sono determinate dai gruppi funzionali che presentano, e cioè il gruppo alcolico $-\text{CH}_2\text{-OH}$ e il gruppo aldeidico $-\text{CHO}$ o il gruppo chetonico $-\text{C=O}$.

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

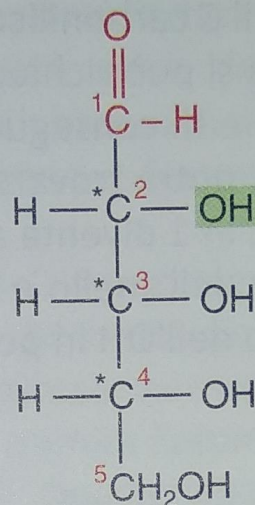




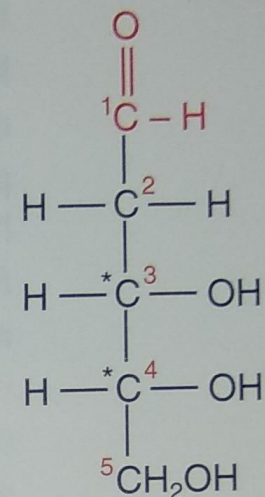
Aldeide D-glicerica



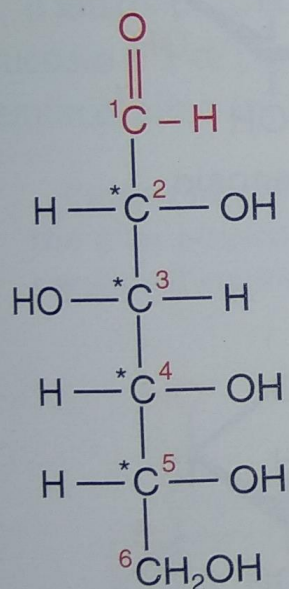
Diidrossiacetone



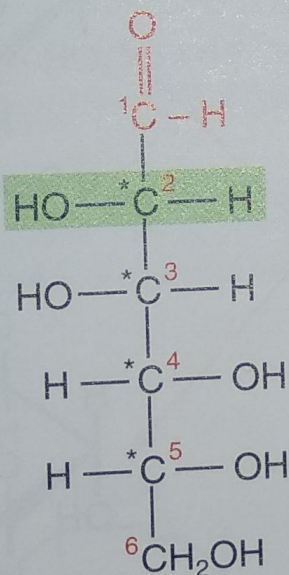
D-ribosio



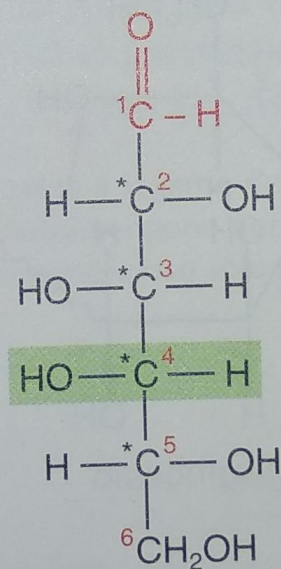
D-2-desossiribosio



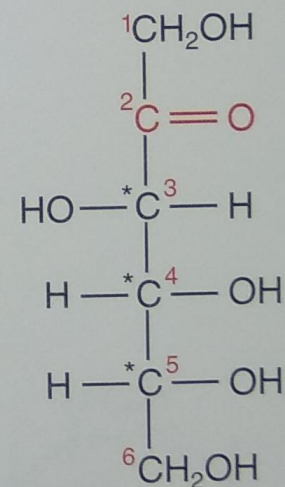
D-glucosio



D-mannosio

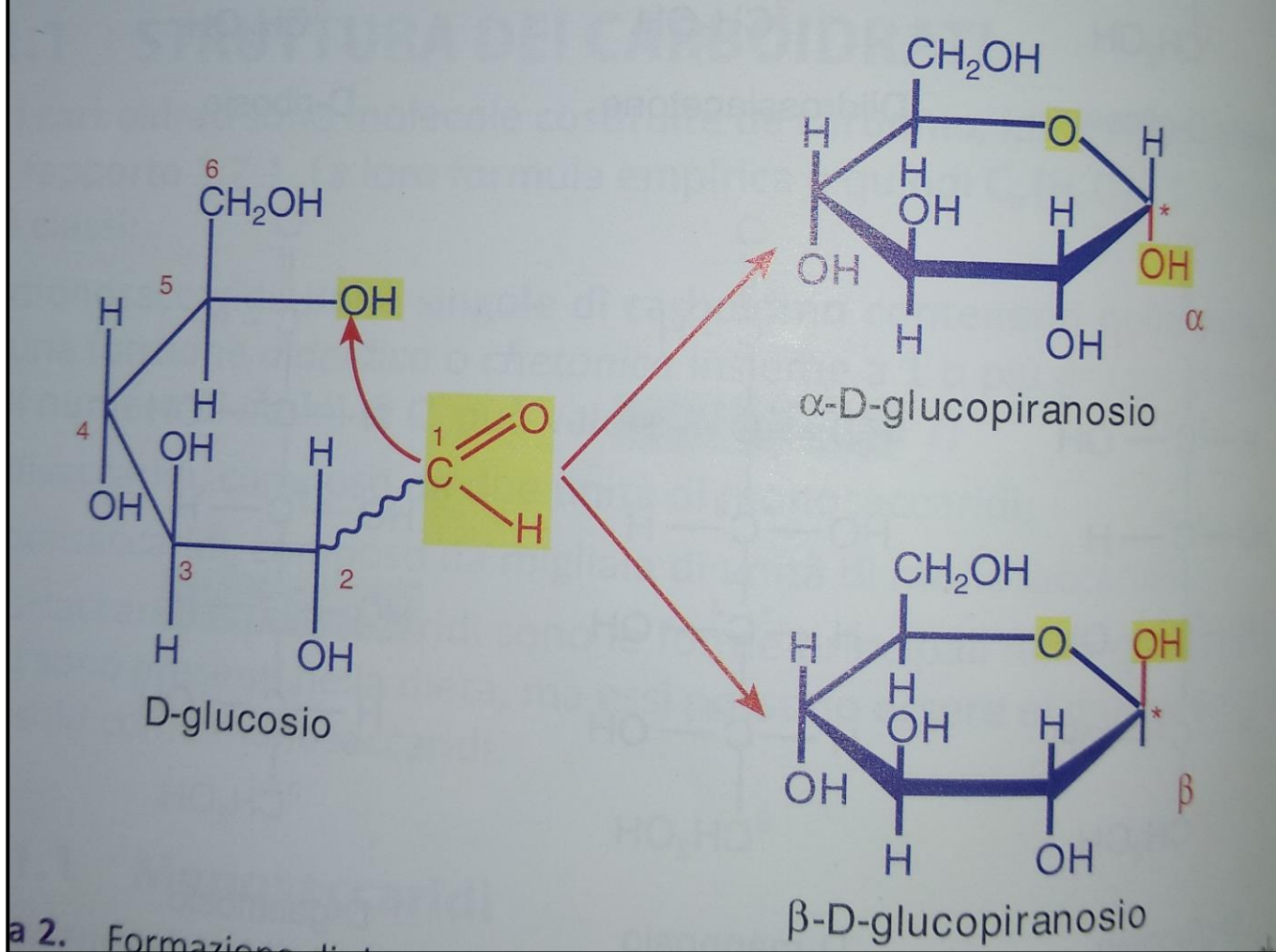


D-galattosio



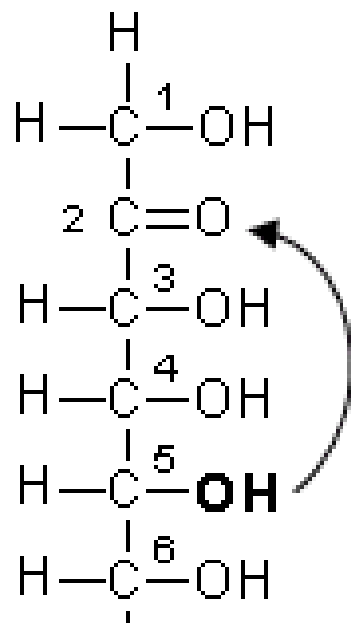
D-fruttosio

... importanti monosaccaridi: aldeide glicerica a 3 atomi di C con un

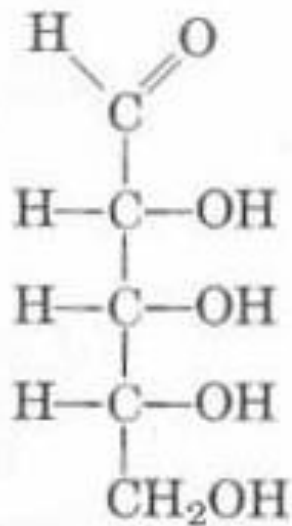
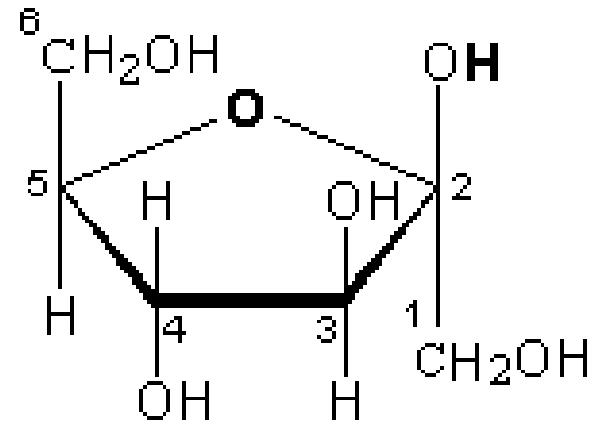
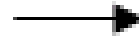


Ciclizzazione degli zuccheri e formazione di **anomeri** (α e β)

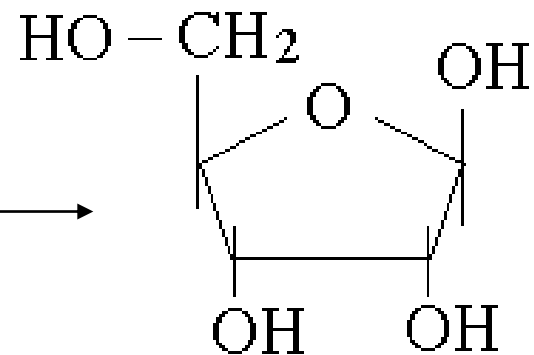
In soluzione acquosa le tre forme in equilibrio, nettamente spostato verso le due forme anomeriche che sono prevalenti



Fruttosio

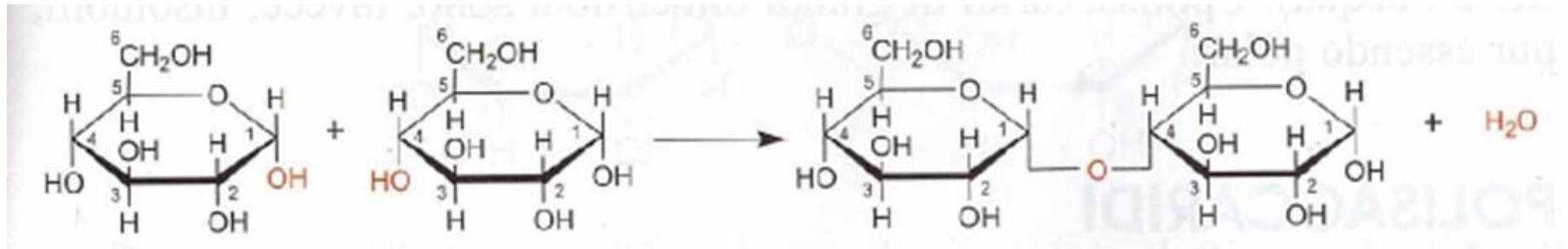


RIBOSIO



ribosio

Legame glicosidico



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

Lattosio - zucchero del latte

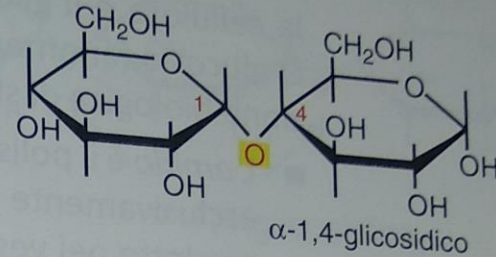
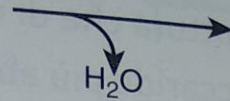
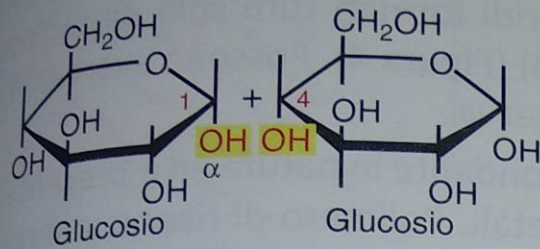
Saccarosio - zucchero di canna

Maltosio - scissione dell'amido

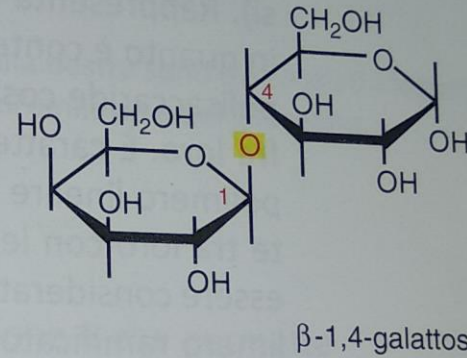
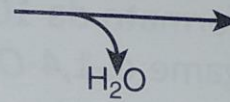
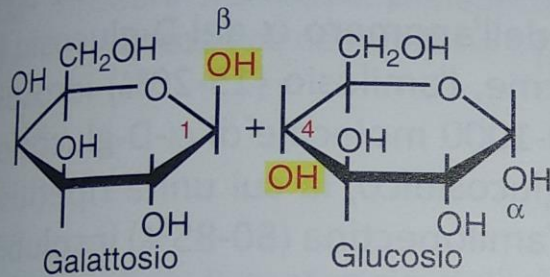
Cellobiosio - scissione della cellulosa

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

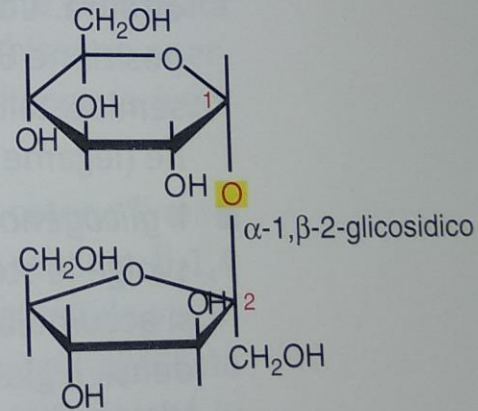
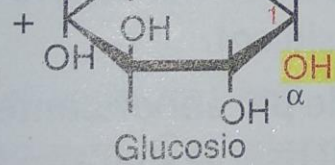
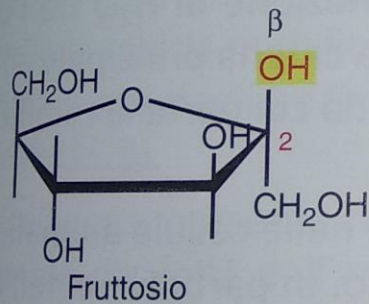
Oligosaccaridi (da 3 a 10 monomeri) e **polisaccaridi** (da 10 a migliaia di monomeri)



MALTOSIO



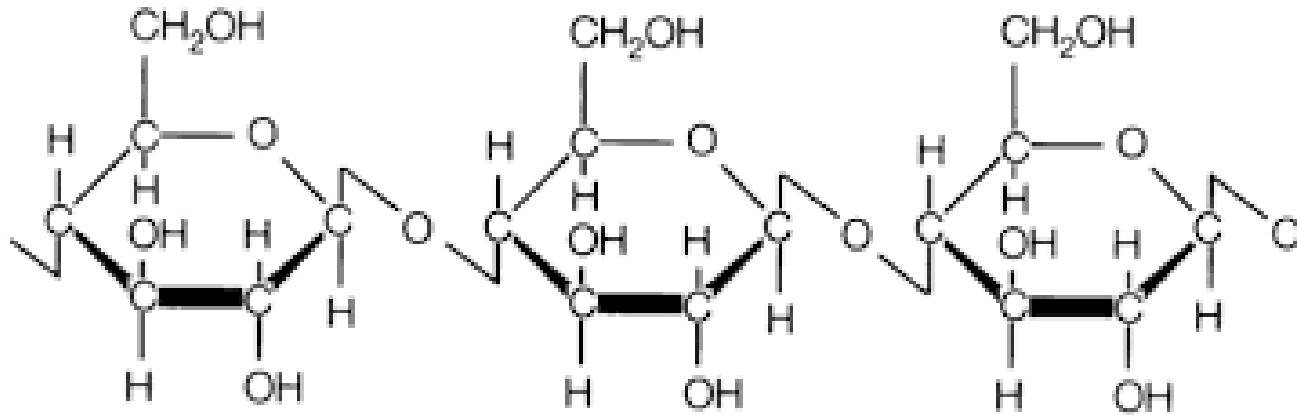
LATTOSIO



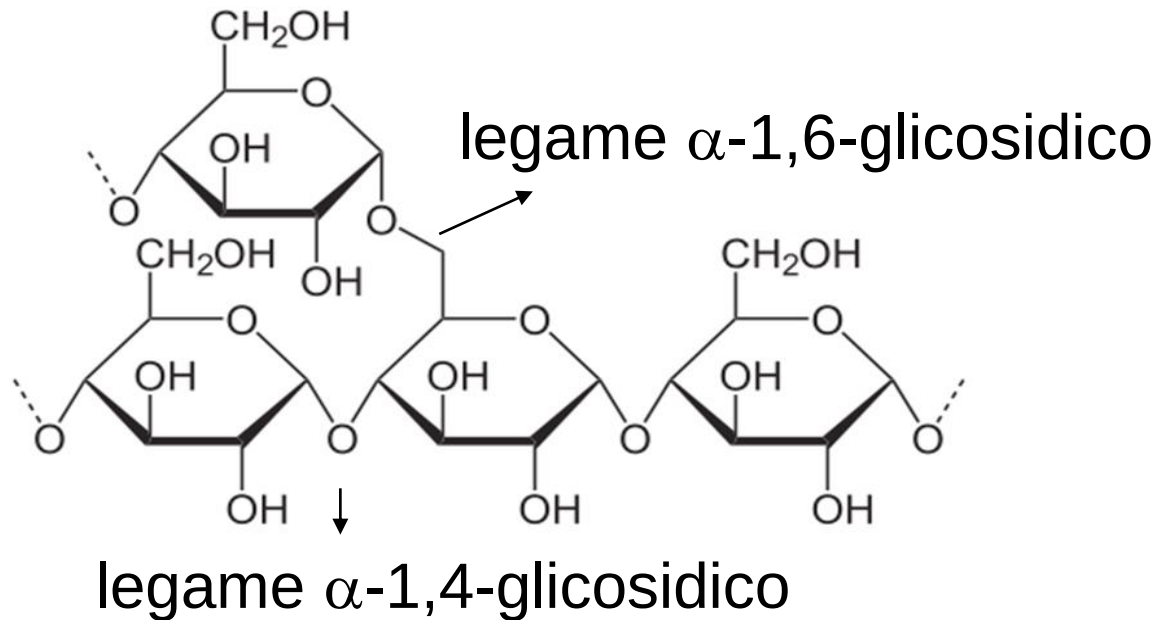
SACCAROSIO

... composto da due unità di glucosio legate con legame o

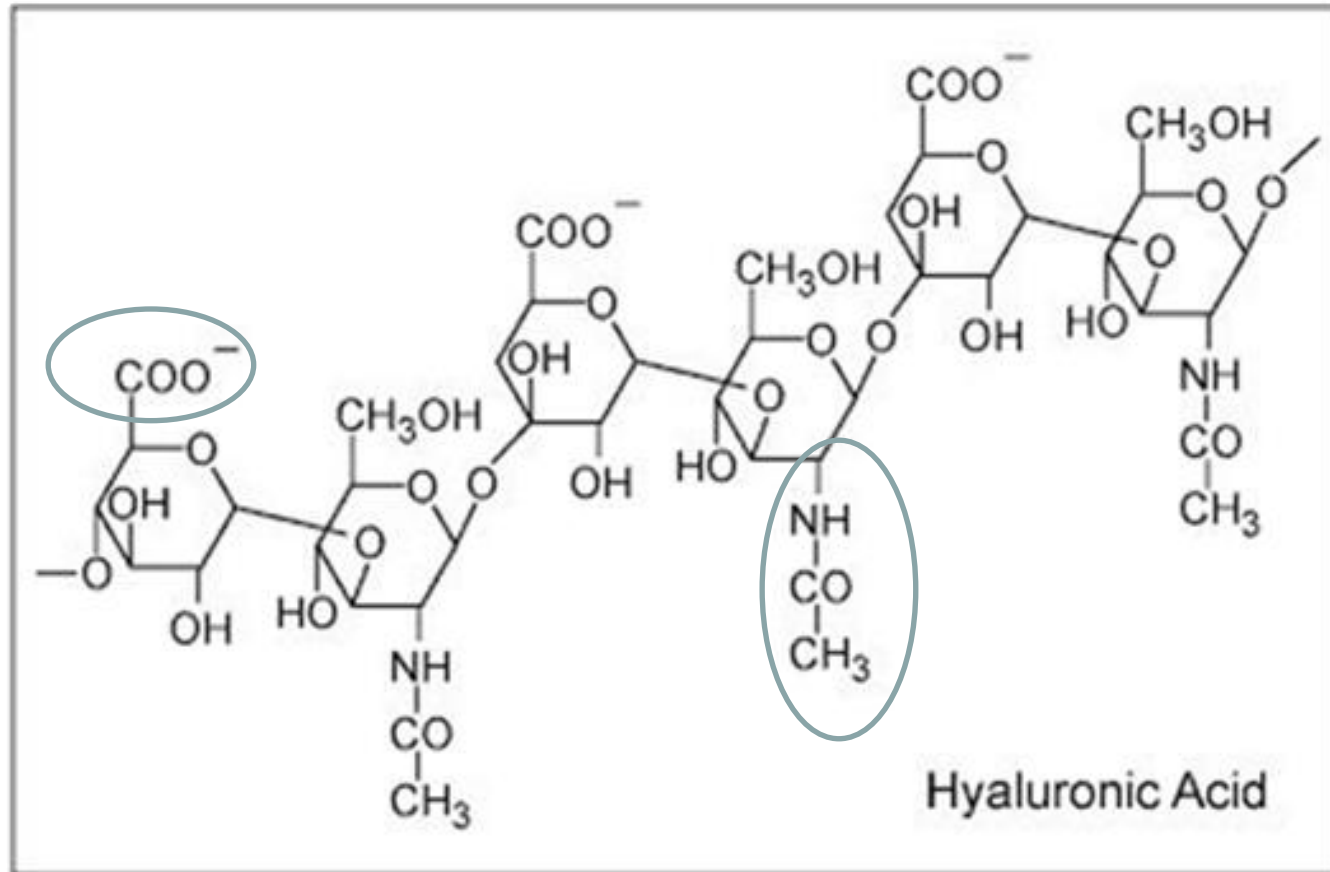
Cellulosa (legame β -1,4-glicosidico)



Amilopectina e glicogeno (**RAMIFICATI**)



Acido ialuronico (matrice extracellulare)



Formato da acido glucuronico e N-acetilglucosammina

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 (80%
glucosio, fruttosio e galattosio)

Polisaccaridi non digeribili: fibre (per esempio cellulosa, inulina, FOS, GOS)

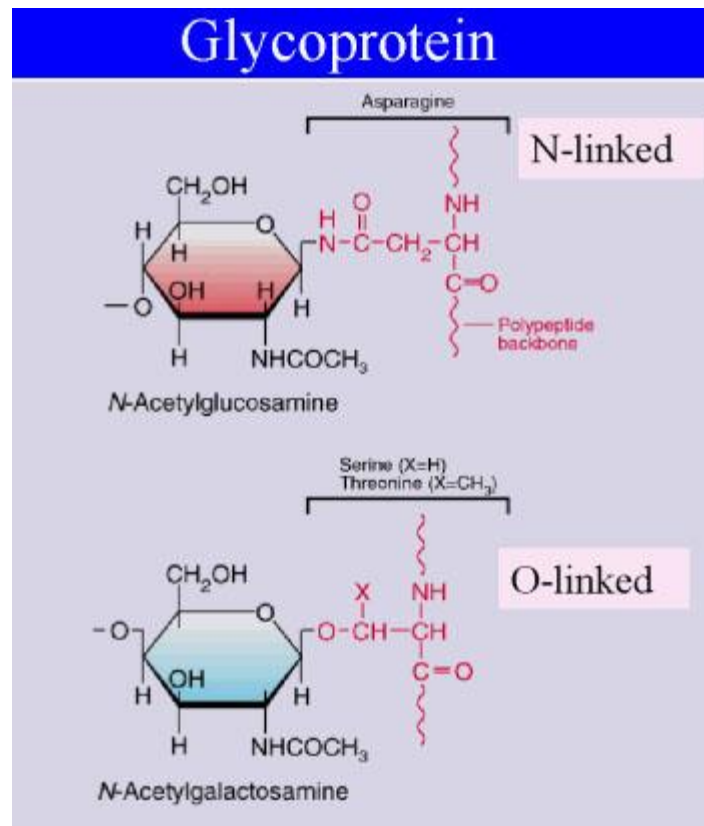
Ruolo strutturale: sono componenti della matrice extracellulare
(GLICOSAMMINOGLICANI per es. acido ialuronico, condroitin solfato,
cheratansolfato, eparansolfato)

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 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).



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

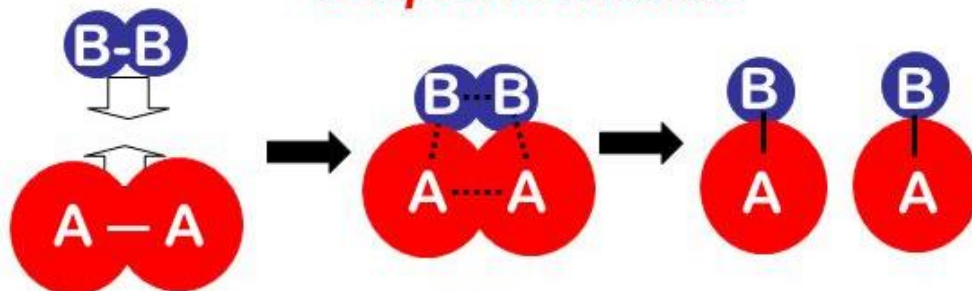
4.TRASPORTATORI di ENERGIA (ATP) donano energia a reazioni che ne hanno bisogno (per formare legami chimici) o accumulano energia (chimica) quando viene prodotta (rilasciata) durante una reazione chimica (per rottura di legami chimici)

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

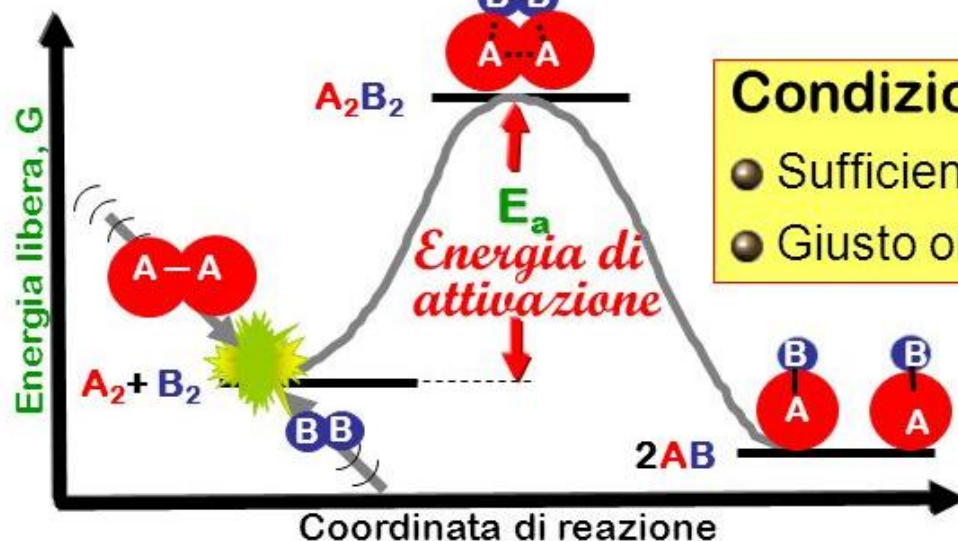
Gli enzimi: catalisi enzimatica

Biocatalizzatori specifici di natura proteica

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



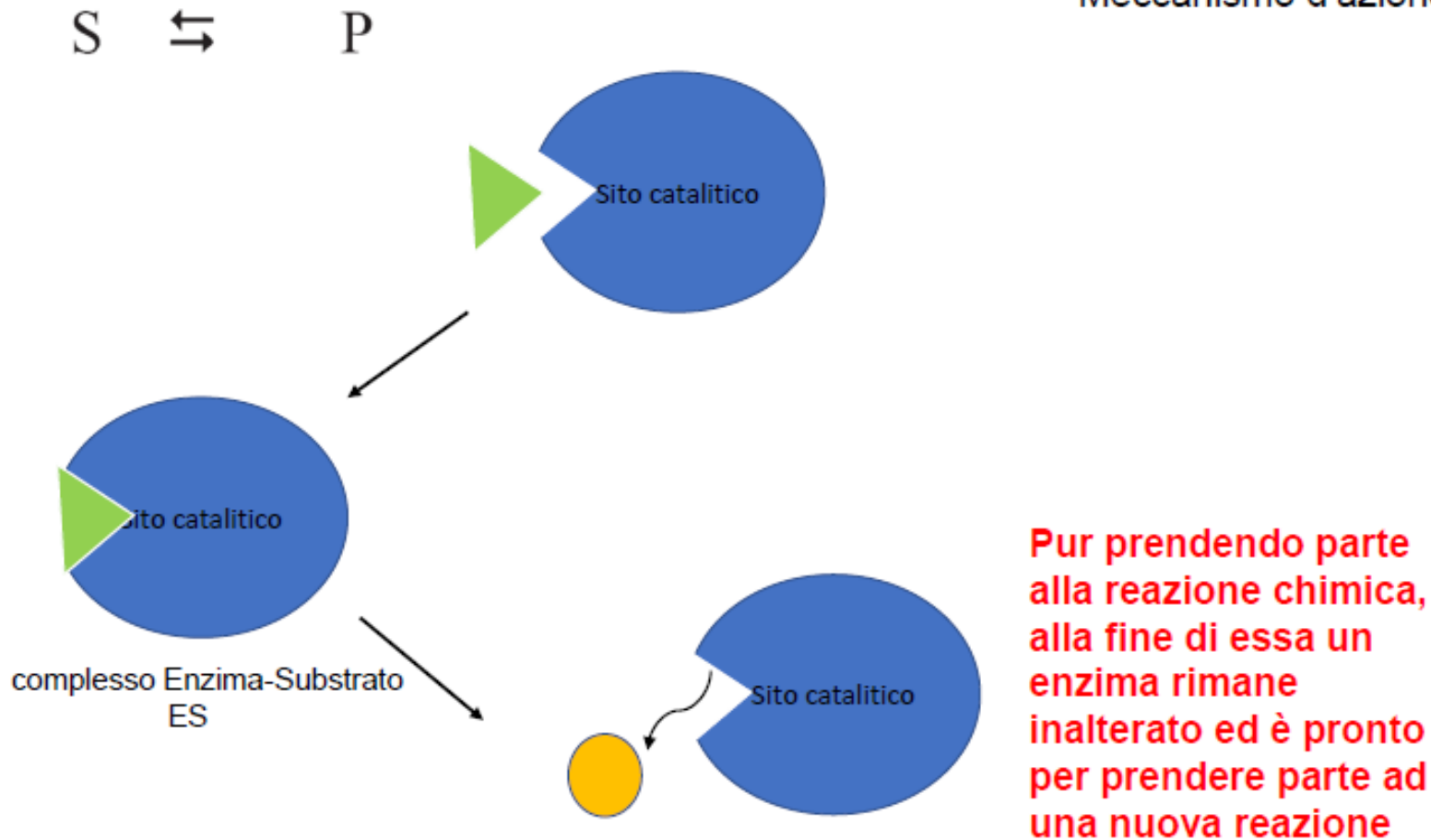
Ogni reazione chimica
 decorre attraverso la
 formazione di un
 “*Complesso attivato*”
 generato da un
 “*urto efficace*”



Condizioni per un “*urto efficace*”:

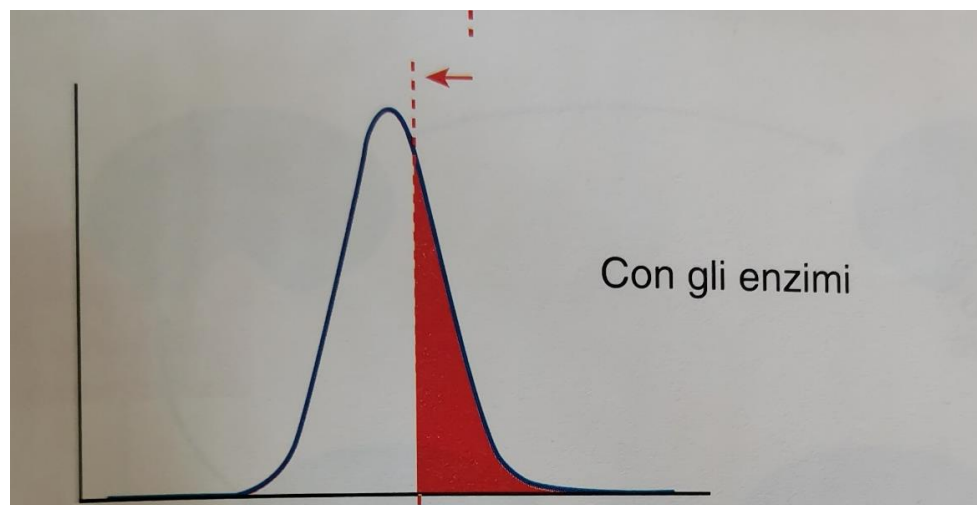
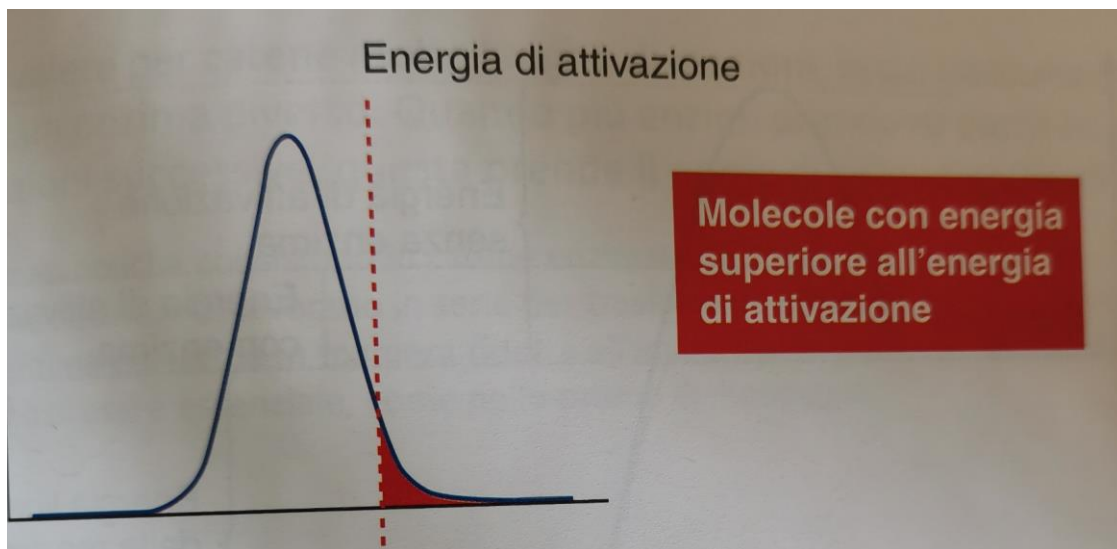
- Sufficiente energia (almeno pari a E_a)
- Giusto orientamento (Effetto sterico)





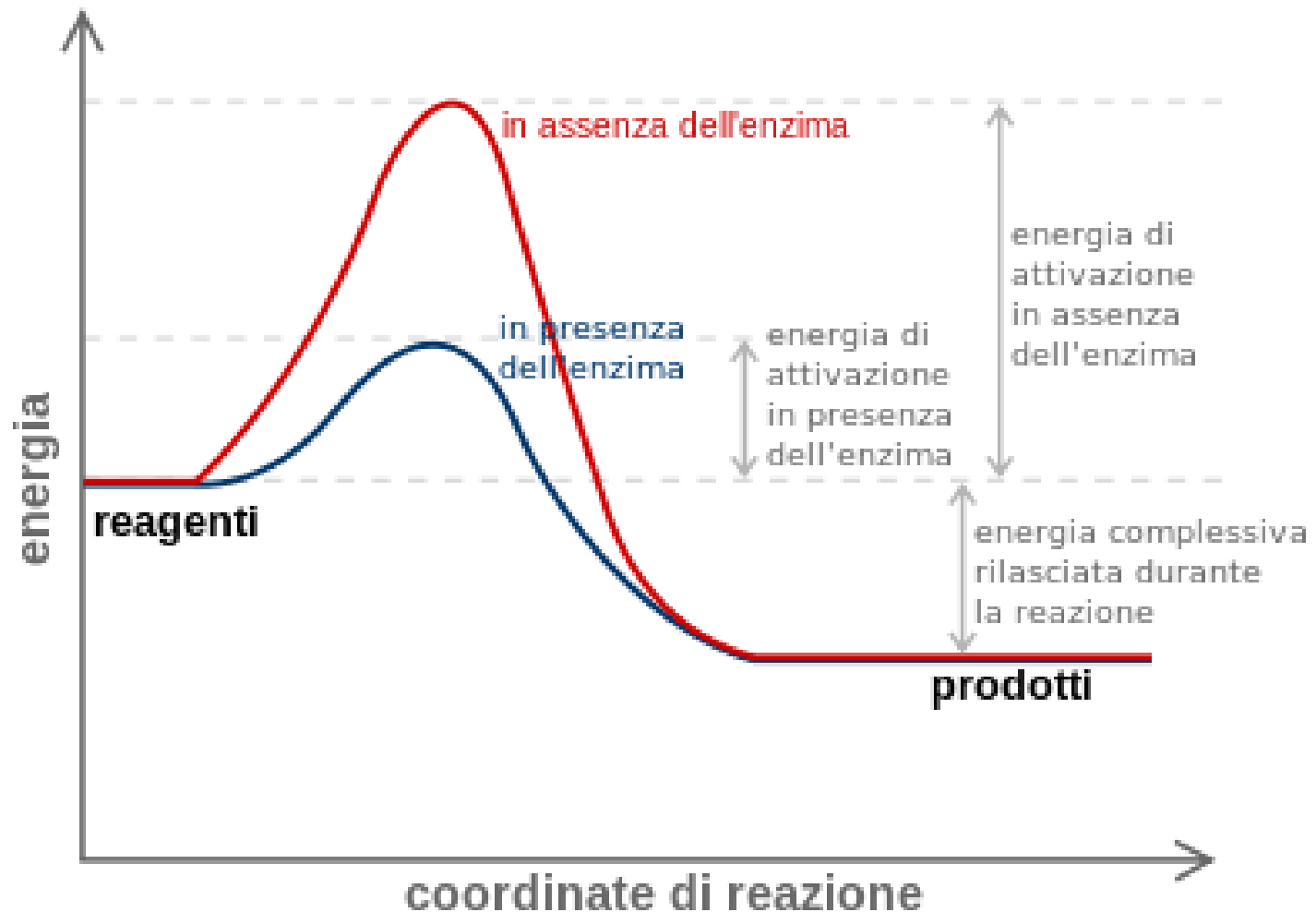
Gli enzimi abbassano E_a attraverso diversi meccanismi:

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**



Una reazione chimica catalizzata **procede attraverso la formazione di un complesso attivato che ha una energia di attivazione inferiore** a quella del complesso attivato che si forma in assenza di enzima

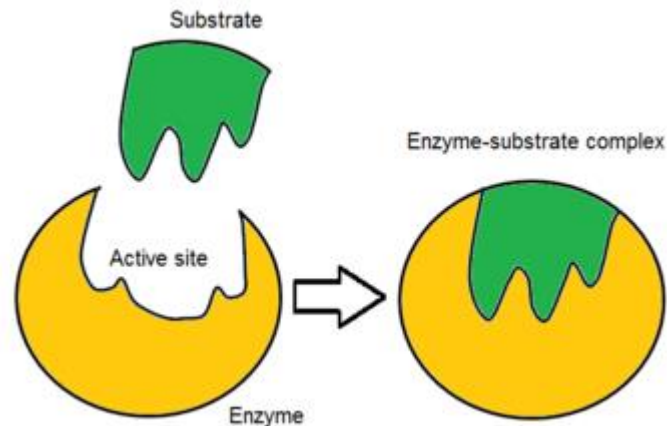
Gli enzimi, come tutti i catalizzatori, accelerano la velocità di reazione *abbassando l'energia di attivazione*.



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

MODELLO CHIAVE-SERRATURA

Il riconoscimento deve soddisfare criteri rigorosi di **complementarietà** di **struttura chimica e carica** tra sito attivo dell'enzima e substrato per consentire la formazione dei legami chimici non covalenti tra i due e l'avvio della reazione



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

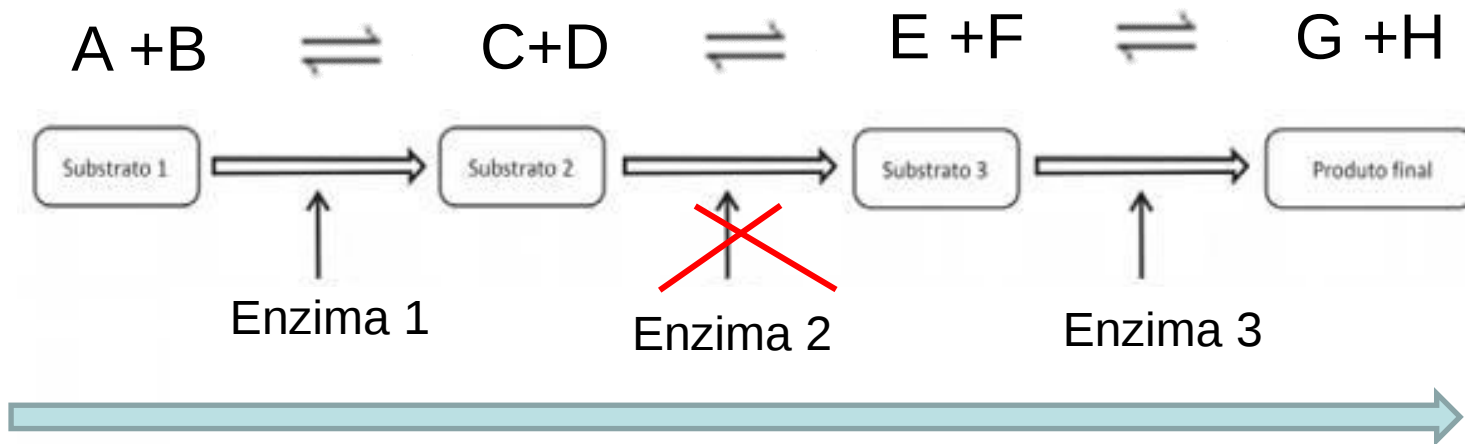


La regolazione degli enzimi sta alla base della regolazione delle vie metaboliche



La regolazione si basa su modificazioni conformazionali reversibili

Regolazione dell'attività enzimatica



Flusso unidirezionale della via metabolica
perché il prodotto di ogni reazione funge da
substrato per la reazione successiva

Le vie metaboliche non sono sempre attive, ma possono essere bloccate reversibilmente sulla base delle esigenze della cellule. Processo molto rapido – basato sulla regolazione degli enzimi

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).

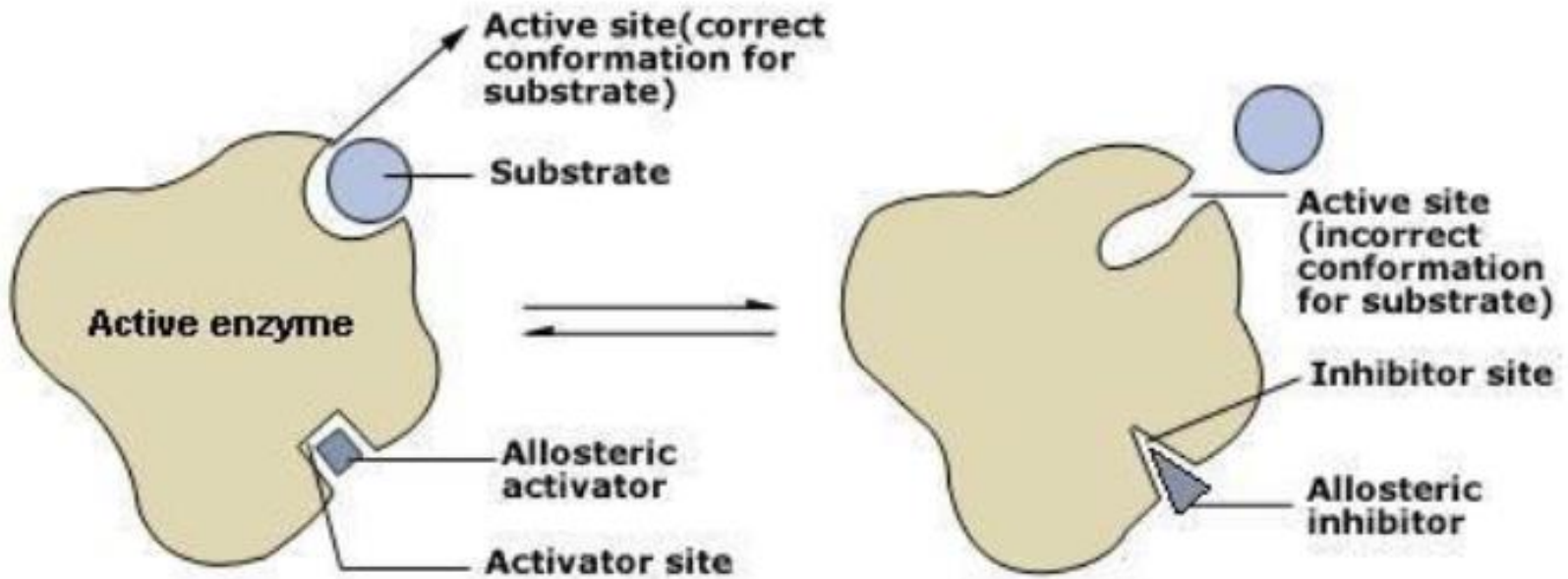
Il legame dell'effettore presso tali siti è in grado di modificare leggermente la

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

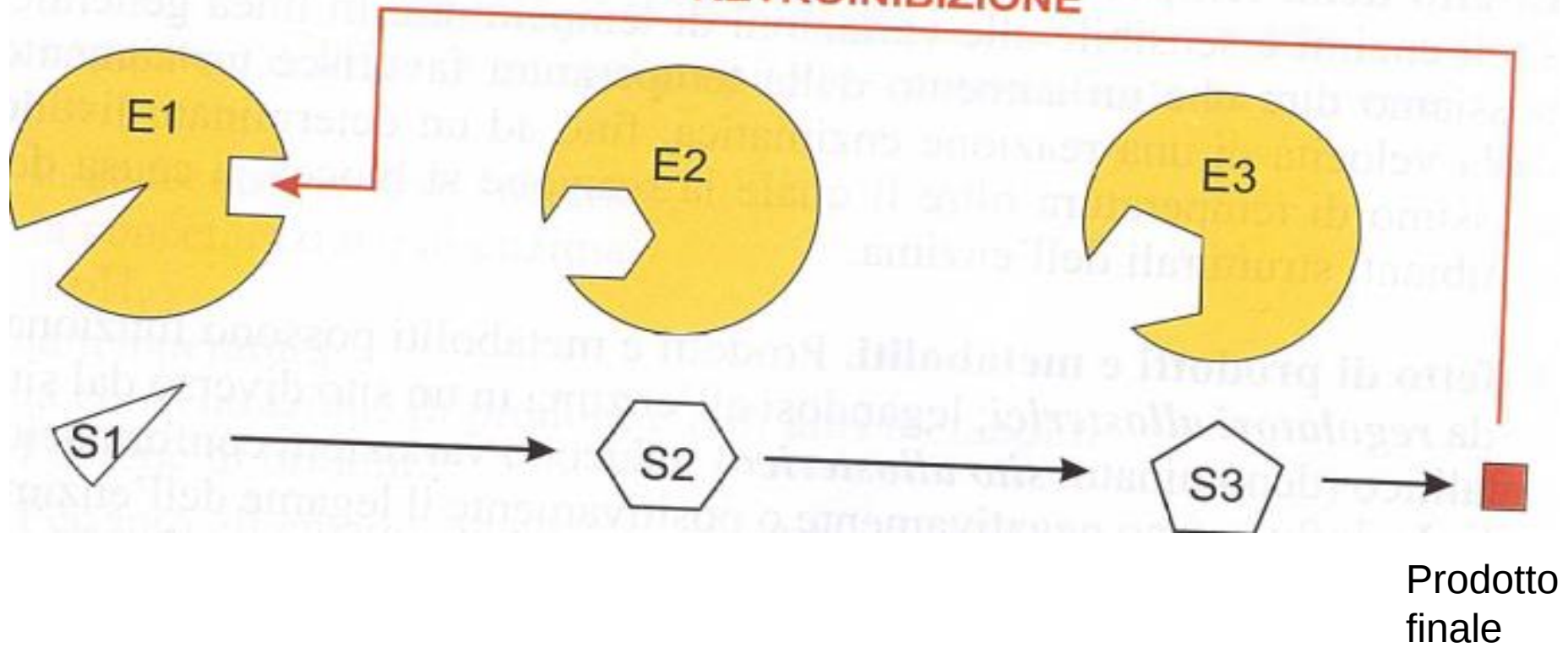


Schematic representation of allosteric enzyme activity

Attivatori: fanno assumere una conformazione in cui sito attivo può legare il substrato

Inibitori: fanno assumere una conformazione in cui sito attivo può legare il substrato

RETROINIBIZIONE

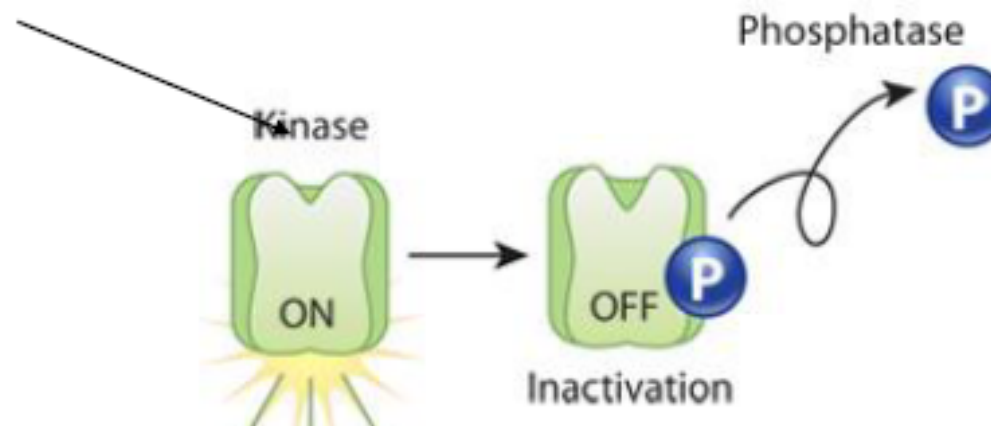
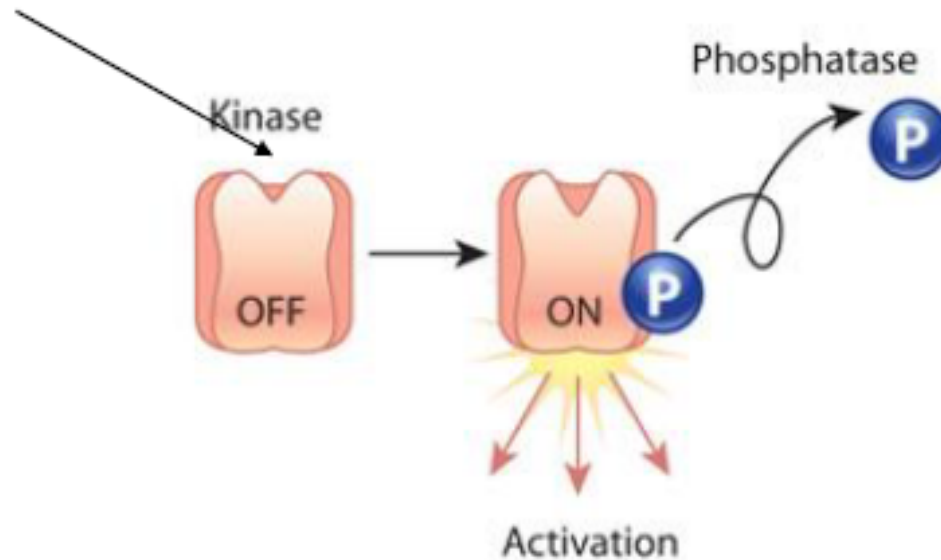


Enzimi regolati mediante modificazioni covalenti reversibili- processo di solito controllato dagli ormoni

La modificazione covalente reversibile consiste nell'aggiunta o rimozione di alcuni gruppi chimici su determinati residui amminiacidici 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



NB: uno stesso enzima ha di solito più modulatori e siti di modificazione covalente - Diversi stimoli metabolici lo possono regolare

Oltre che attraverso la modificazione conformazionale di un enzima un meccanismo con cui una cellula regola il suo metabolismo:

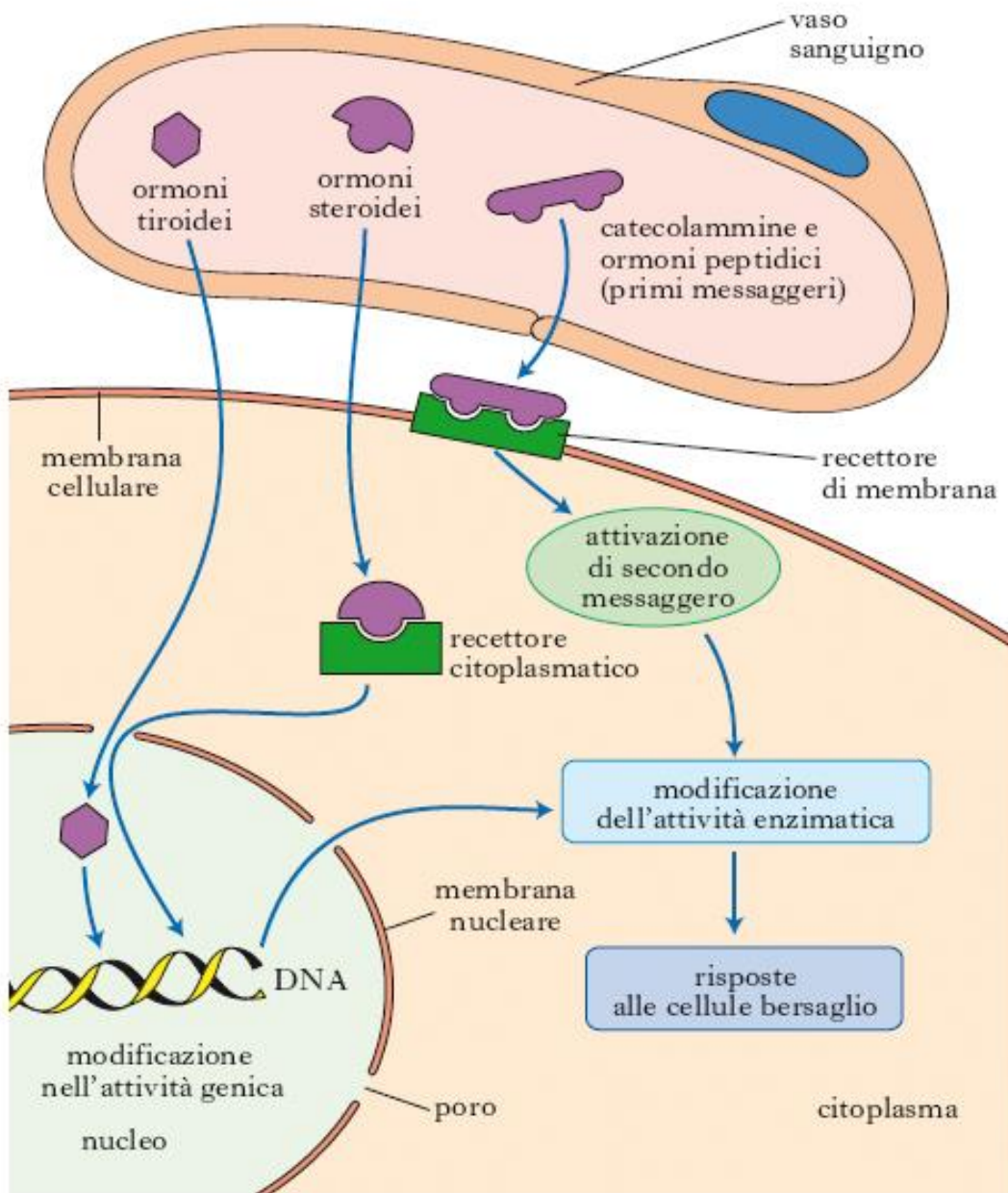
Modulazione dei livelli enzimatici (la cellula regola la velocità di degradazione e sintesi dell'enzima)

**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



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

Cofattori: coenzimi e metalli

Cofattori: molecole non proteiche (coenzimi) o ioni metallici associati agli enzimi, sono essenziali alla loro attività

Coenzimi: molecole organiche (vitamine), spesso legate covalentemente all'enzima.

Mediano il legame tra enzima e substrato, e possono partecipare alla reazione chimica, determinano la **specificità** della reazione chimica catalizzata

ATP Adenosin trifosfato
NAD ⁺ , Nicotinammide dinucleotide fosfato
FAD ⁺ Flavina adenina dinucleotide
CoA Coenzima A

Metalli di transizione (ioni di Fe, Zn, Cu, Mn)

Stabilizzano l'enzima, donano e accettano gli elettroni nelle reazioni di ossidoriduzione

“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 (metabolismo di tipo ossidativo)

Insieme delle reazioni chimiche in cui vengono scissi i legami chimici dei composti organici ingeriti (zuccheri, lipidi e proteine) e l'energia liberata (reazioni esoergoniche) immagazzinata ed utilizzata 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**. Molte reazioni del catabolismo sono reazioni di ossidoriduzione. I nutrienti vengono **ossidati** per liberare energia ed accumularla nell'ATP.

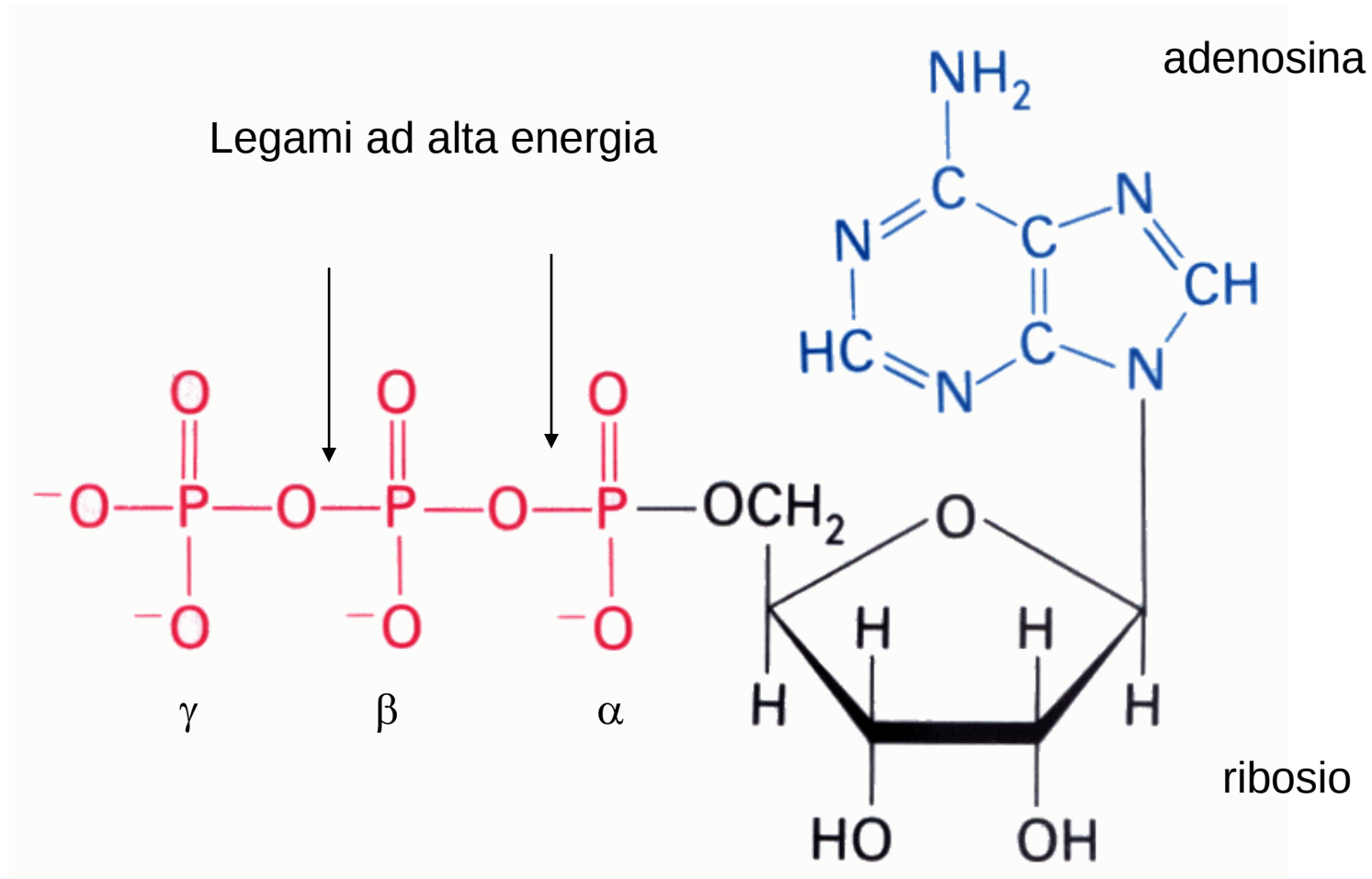
Le reazioni di ossidoriduzione sono quelle reazioni in cui si ha uno scambio di elettroni tra due specie chimiche; una specie cede elettroni (si ossida), l'altra acquista gli elettroni (si riduce)

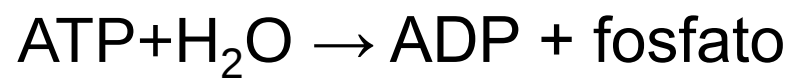
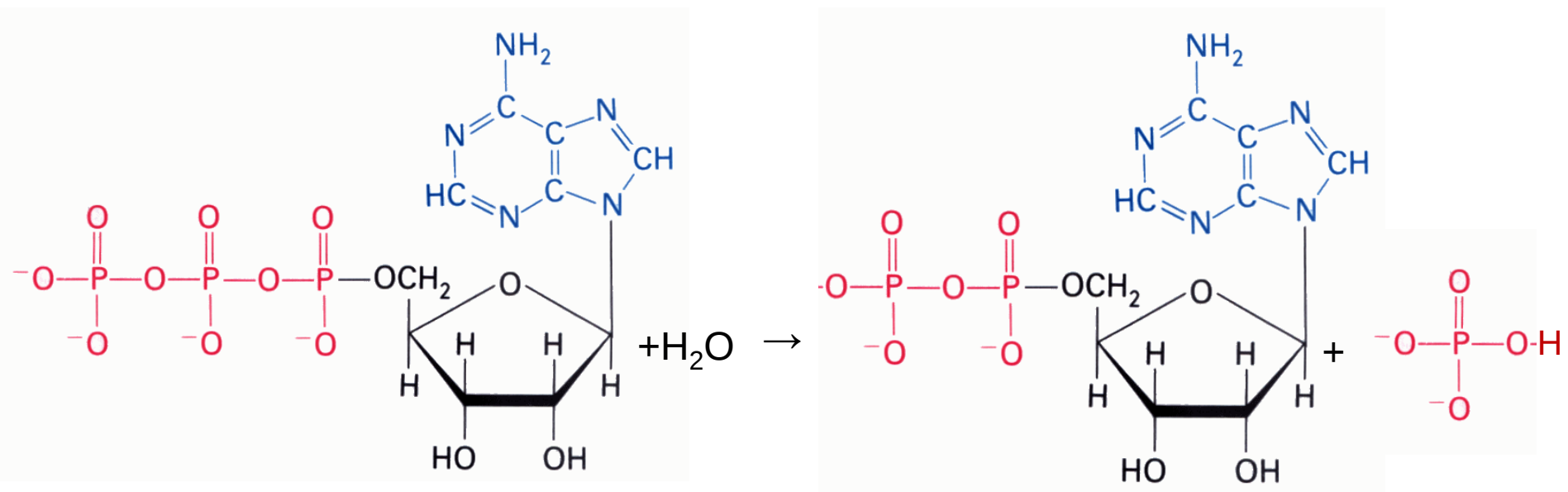
E' chiaro che se in una reazione chimica un elemento si ossida perdendo elettroni, dovrà esistere un altro elemento che, acquistando gli elettroni, si riduce. Pertanto le reazioni di ossidazione e di riduzione devono avvenire contemporaneamente. Si parla quindi di reazioni di ossidoriduzione o di reazioni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

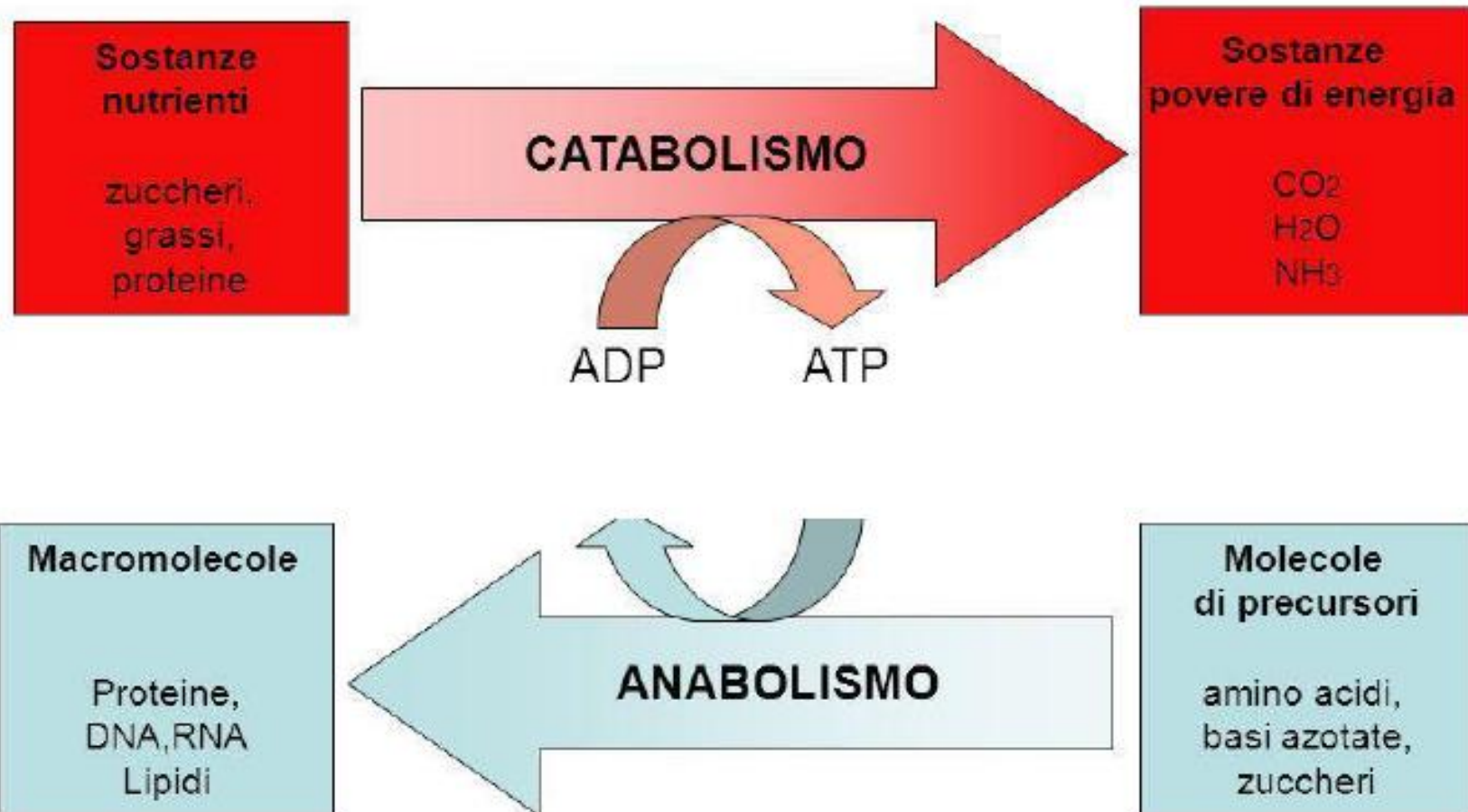
Nel catabolismo il substrato cede i suoi elettroni o la NAD^+ che si riduce a NADH o al FAD^+ che si riduce a FADH_2

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

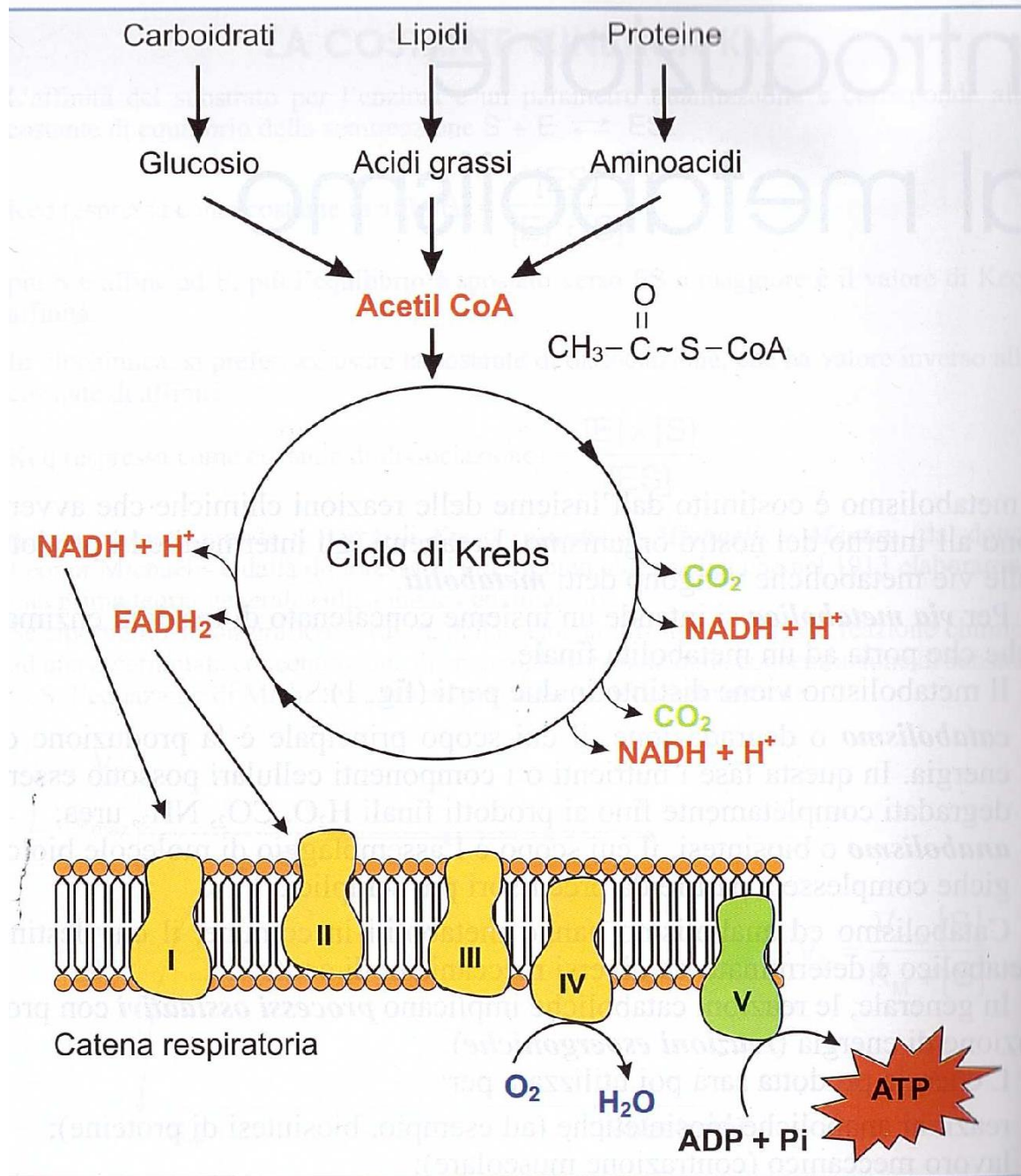
Struttura dell'ATP (adenosina trifosfato)







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)

Le reazioni di ossidoriduzione sono quelle reazioni in cui si ha uno scambio di elettroni tra due specie chimiche; una specie cede elettroni (si ossida), l'altra acquista gli elettroni (si riduce)

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.

Nel catabolismo il substrato cede i suoi elettroni o la NAD^+ che si riduce a NADH o al FAD^+ che si riduce a FADH_2

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 e la gluconeogenesi , inibisce la glicogenosintesi

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

GLICOLISI

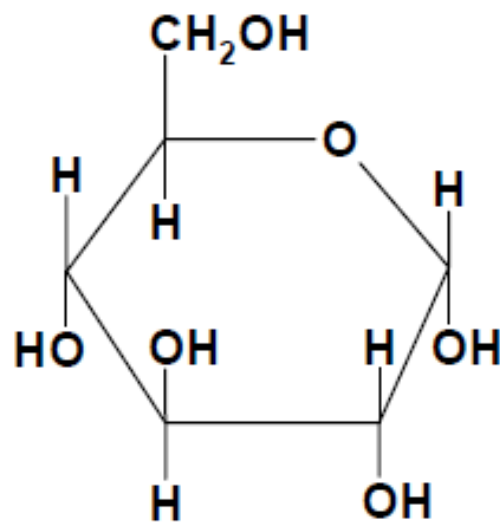
E' il processo attraverso il quale vengono degradati tutti gli zuccheri (monosaccaridi)- GLUCOSIO, fruttosio e galattosio ma anche il glicerolo

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

10 reazioni



2



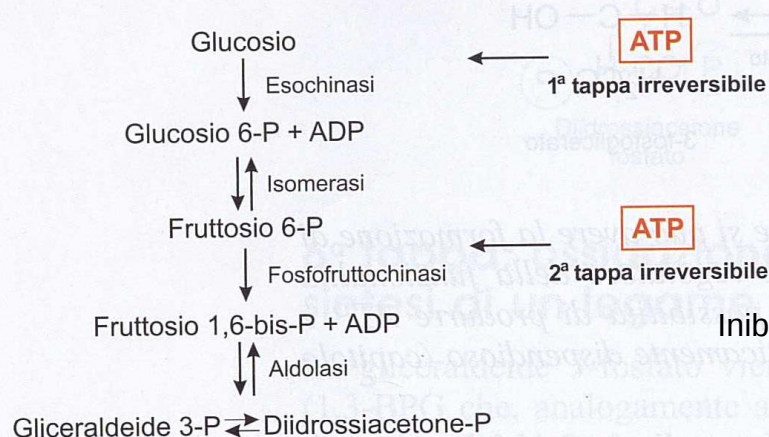
← gruppo chetonico

← gruppo carbossilico

acido piruvico

SCHEMA RIASSUNTIVO DELLA GLICOLISI

Fase di investimento di energia



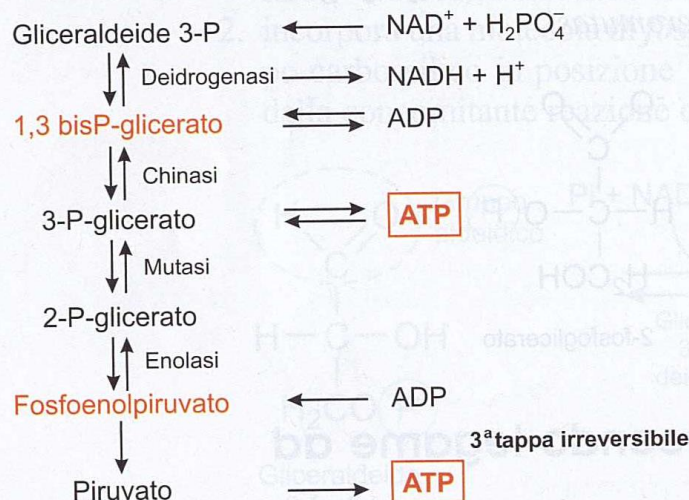
Inibito da alte concentrazioni di G6P

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.

Bilancio energetico della glicolisi

Quanto ATP prodotto per molecola di glucosio

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

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

Resa energetica è del 28%

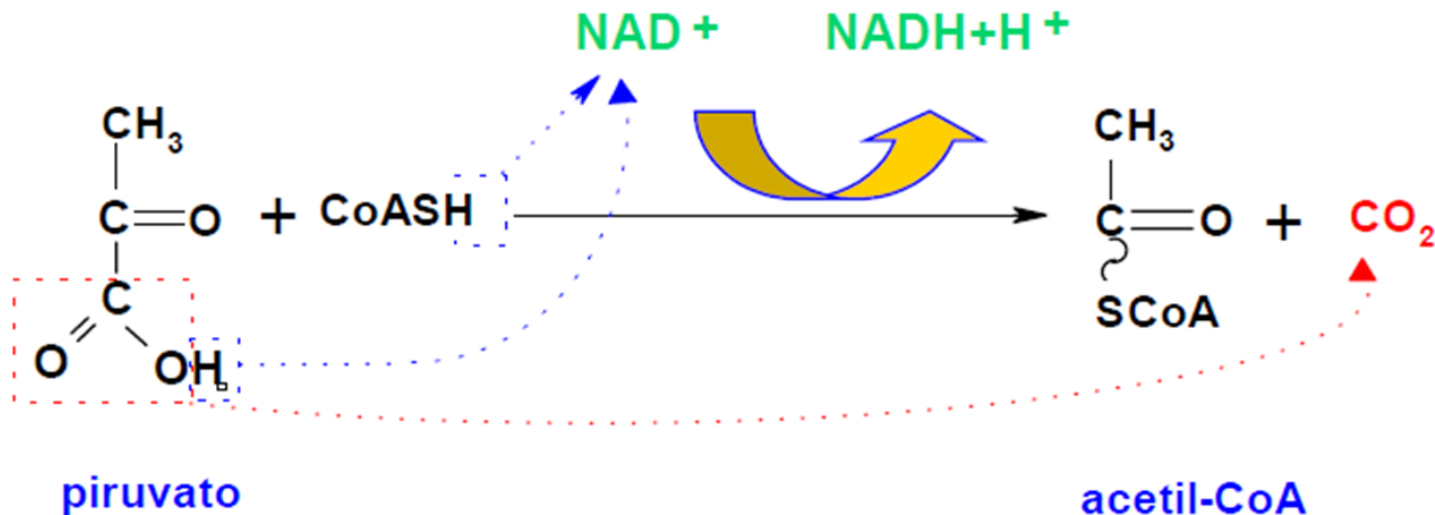
DESTINO del PIRUVATO

Il piruvato passa nella matrice mitocondriale dove viene trasformato in **acetil-CoA**

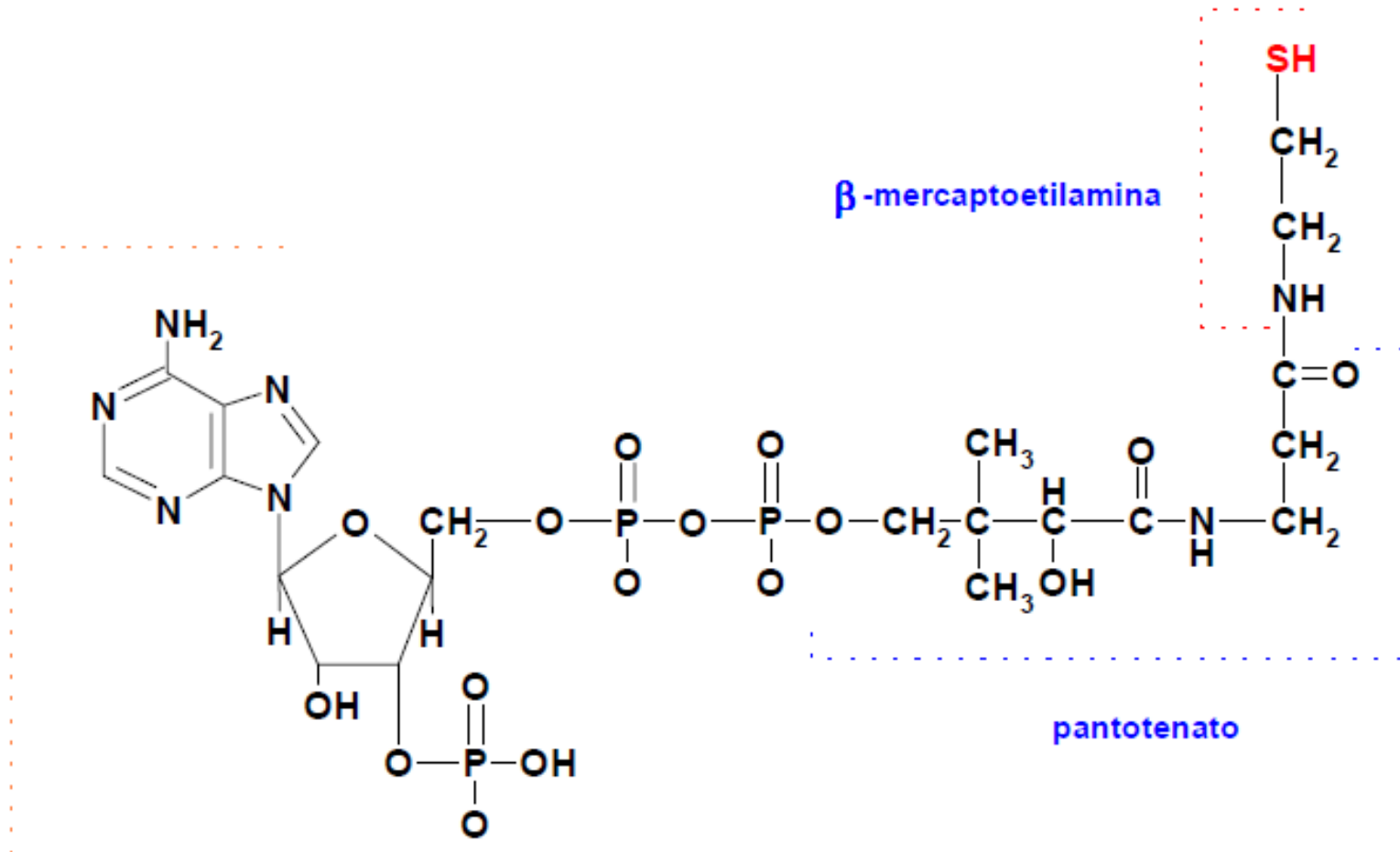
da **complesso multienzimatico della piruvato deidrogenasi**
3 enzimi e loro cofattori (5) tra cui la vitamina B1 (tiamina) e l'acido folico



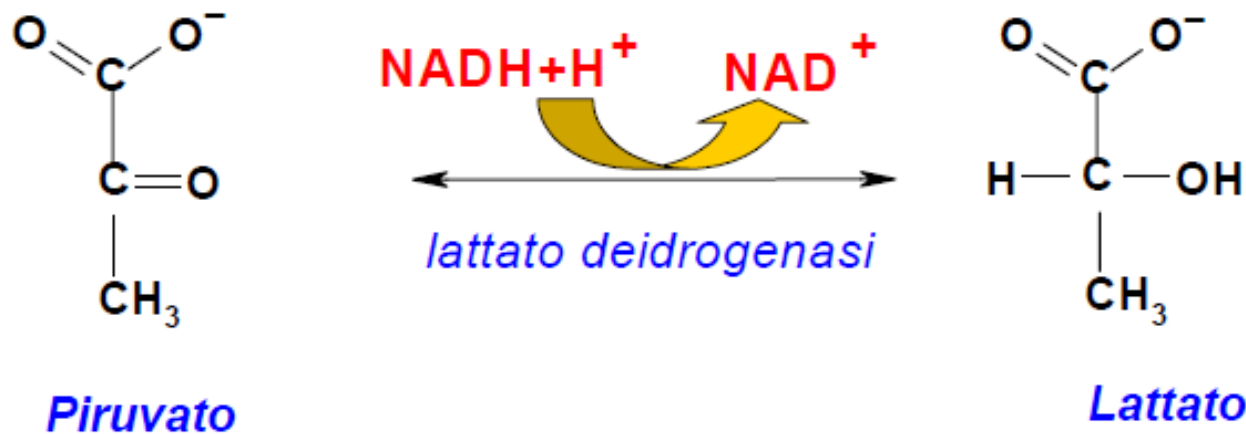
ciclo di Krebs



COENZIMA A



La glicolisi anaerobica e la riduzione del piruvato a lattato



Eritrociti, cellule muscolari

↓
Fuori dalla cellula
da trasportatori
specifici

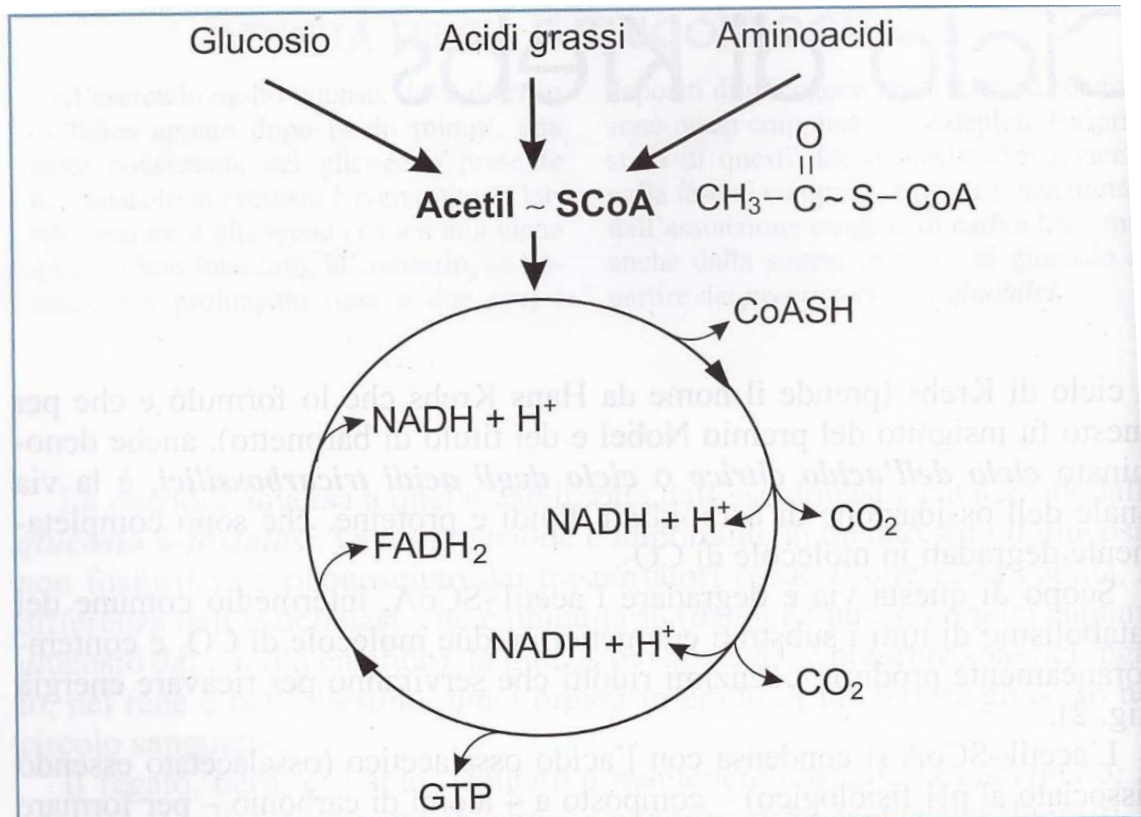
Gluconeogenesi

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

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.



Ciclo di Krebs

(8 reazioni enzimatiche)

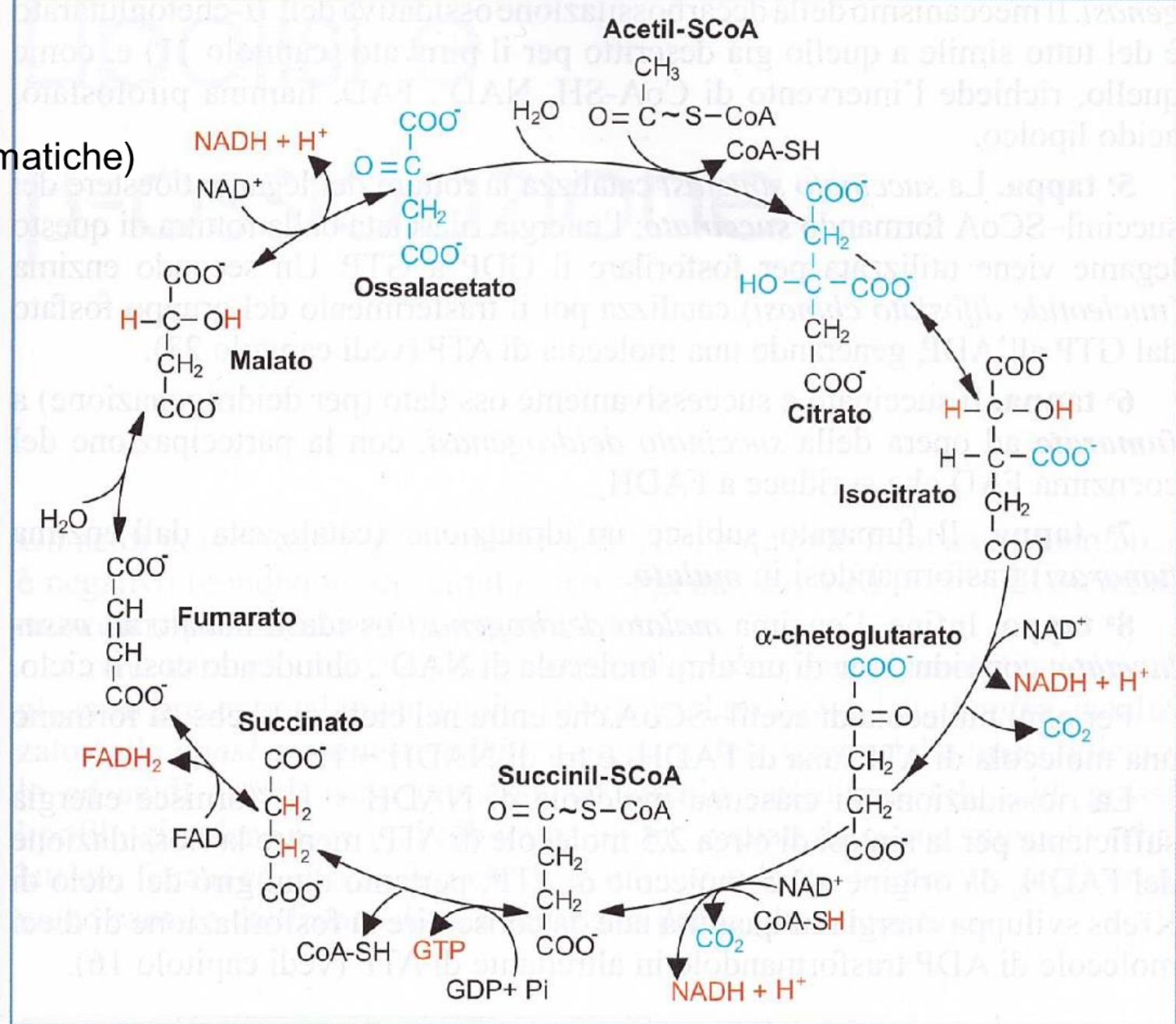


Figura 3. Nella figura sono rappresentate in dettaglio le diverse tappe del ciclo di Krebs.

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

Ossalacetato-----aspartato

Ossalacetato-----gluconeogenesi (glucosio)

Citrato -----acidi grassi

Catena di trasporto degli elettroni e Fosforilazione ossidativa

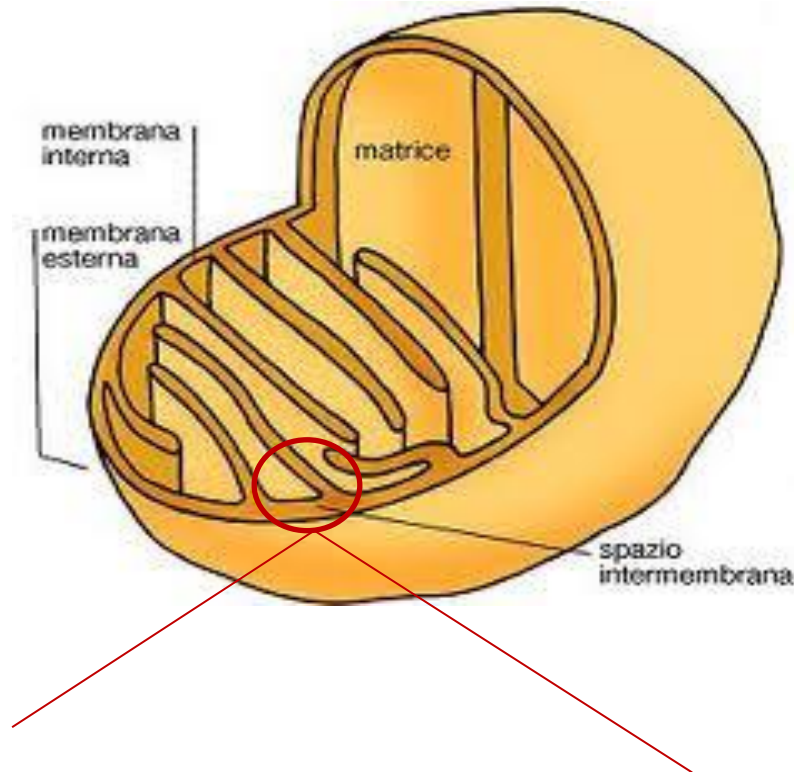
La catena di trasporto degli elettroni è costituita da una serie (catena) di reazioni di ossidoriduzione in sequenza in cui gli **elettroni vengono trasferiti da una molecola all'altra fino ad arrivare all'ossigeno che si riduce ad acqua**. Le molecole che acquistano e cedono elettroni sono dei gruppi prostetici di enzimi.



5 Complessi multienzimatici

- (a) Flavin Mono Nucleotide (FMN) in flavoproteine
- (b) Ione Fe in gruppi Fe-S di proteine ferro/zolfo (il ferro oscilla tra Fe^{3+} e Fe^{2+})
- (c) Fe nell'Eme di citocromi (il ferro oscilla tra Fe^{3+} e Fe^{2+})
- (d) Cu in proteine che legano il rame

La mancanza di energia caratteristica delle anemie (carenza Ferro) è dovuta a una minor presenza di citocromi e proteine ferro/zolfo



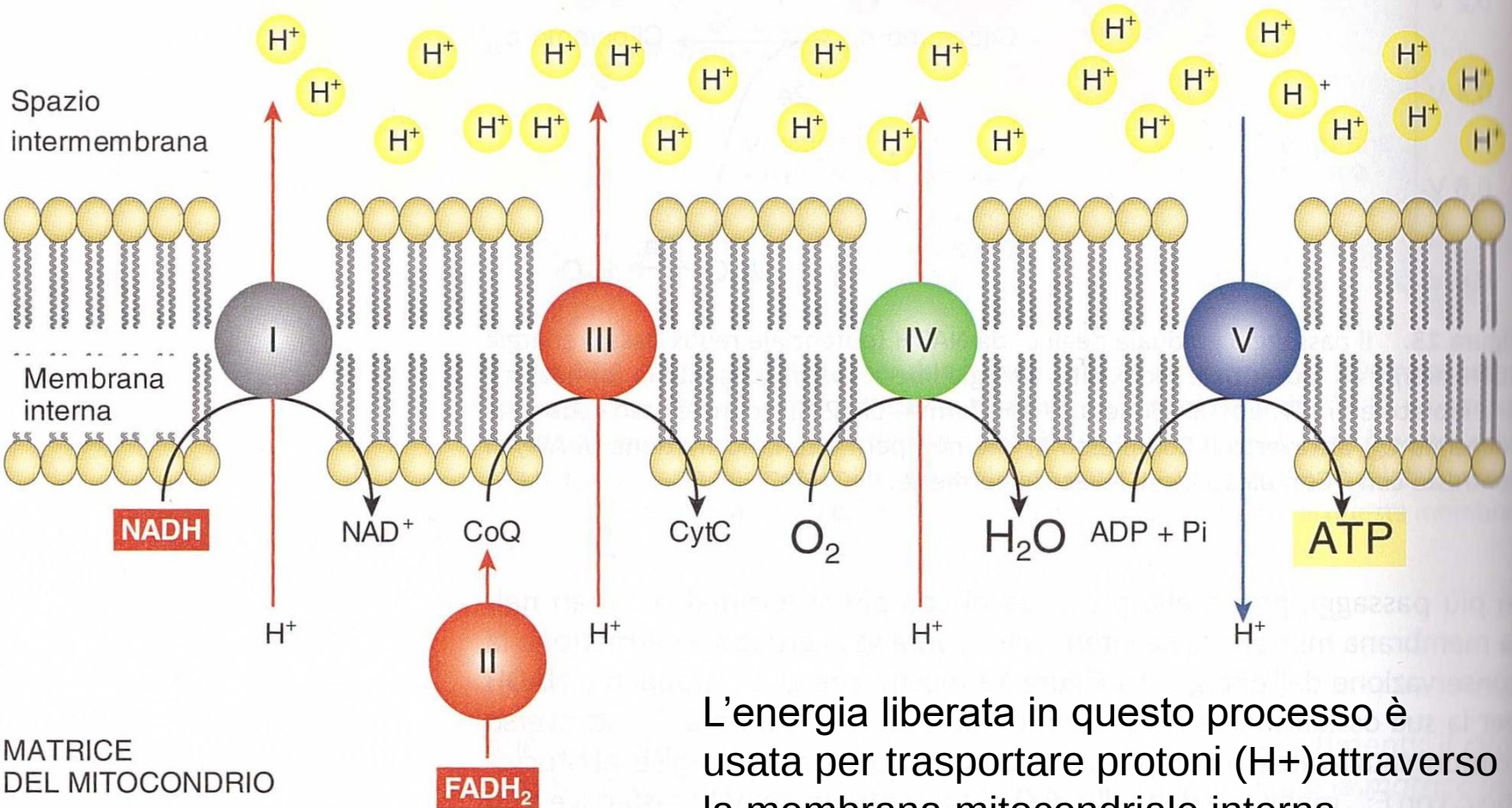
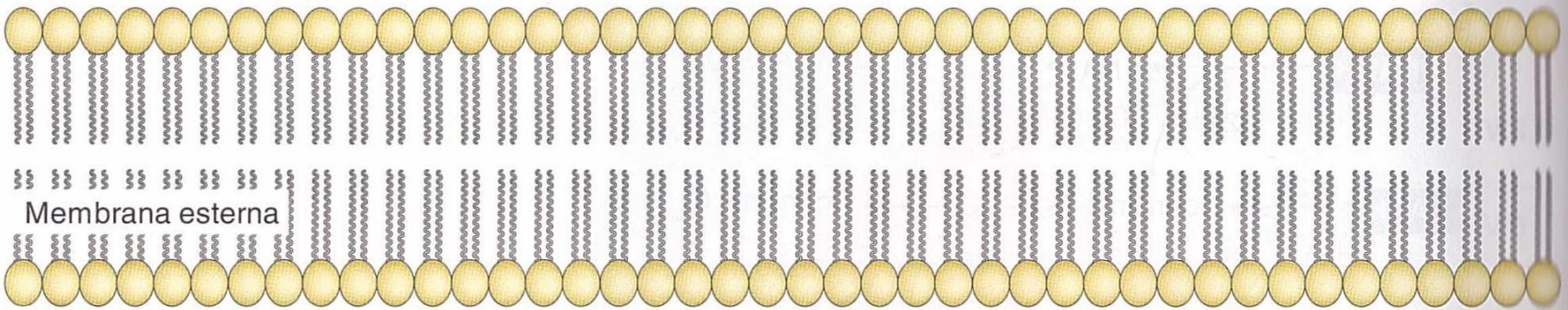
Trasportatori di elettroni

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

Coenzima Q

Citocromo c

CITOPLASMA

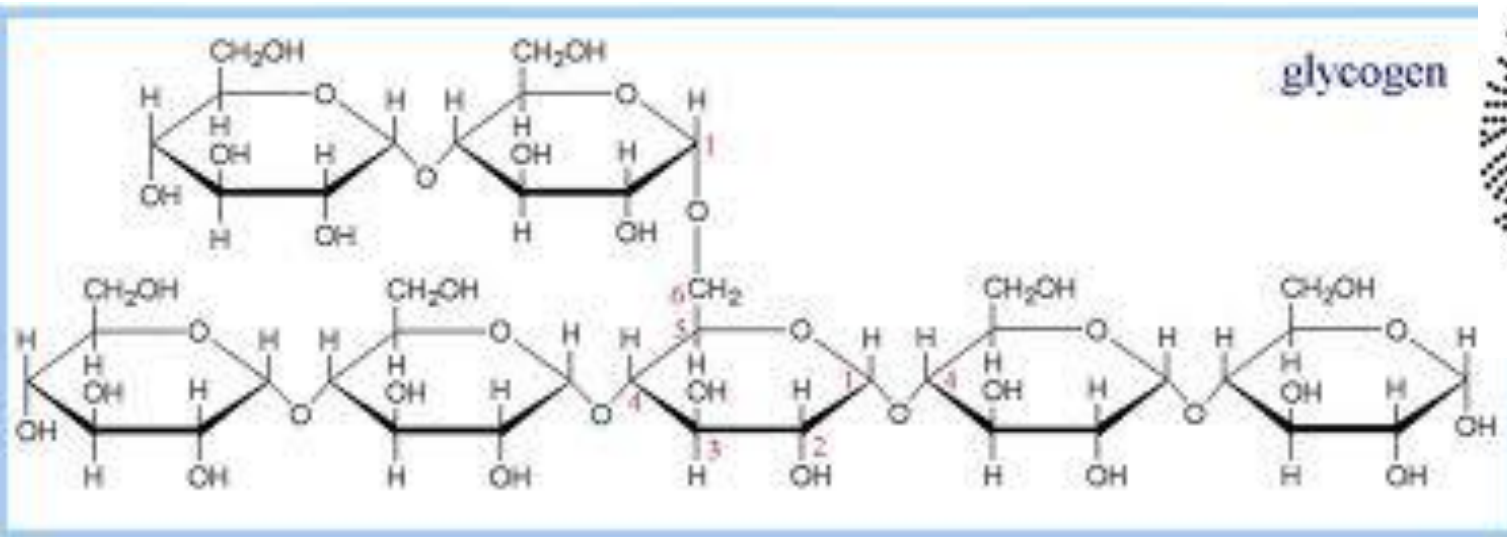


L'energia liberata in questo processo è usata per trasportare protoni (H^+) attraverso la membrana mitocondriale interna

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 GLICGENO



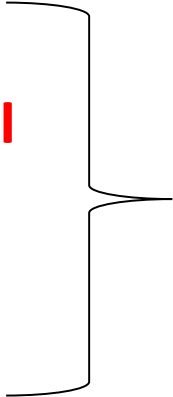
Nei muscoli e nel fegato

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

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.

GLICOGENOSINTESI

GLICOGENOLISI



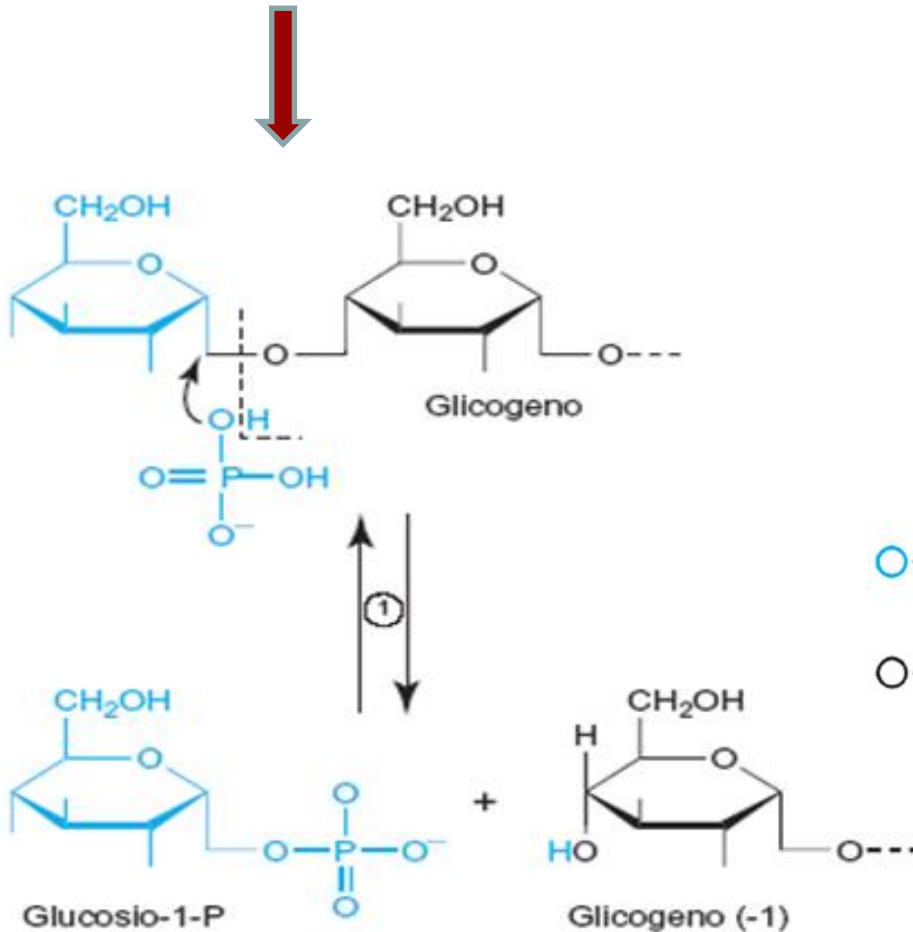
Finemente regolate e sensibili alle
variazioni metaboliche

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

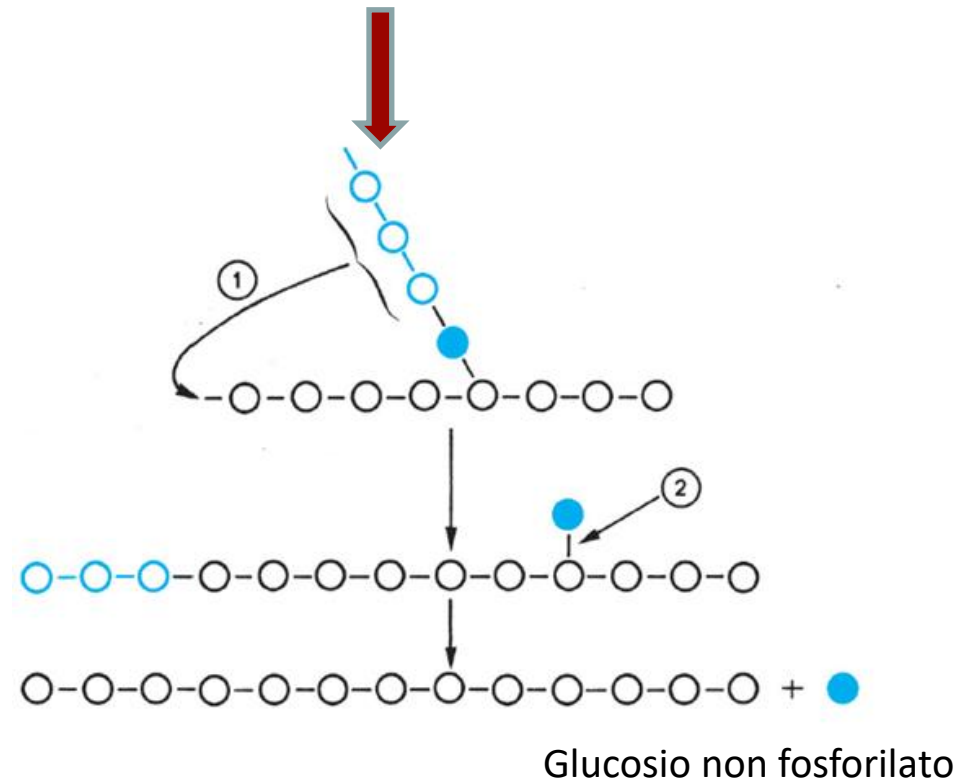
Il glicogeno muscolare serve come deposito di glucosio per la fibrocellula muscolare in cui è contenuto. Il glicogeno epatico è invece una riserva di glucosio per il mantenimento dei livelli glicemici e, quindi, a disposizione degli altri tessuti dell'organismo.

Glicogenolisi

Glicogeno fosforilasi

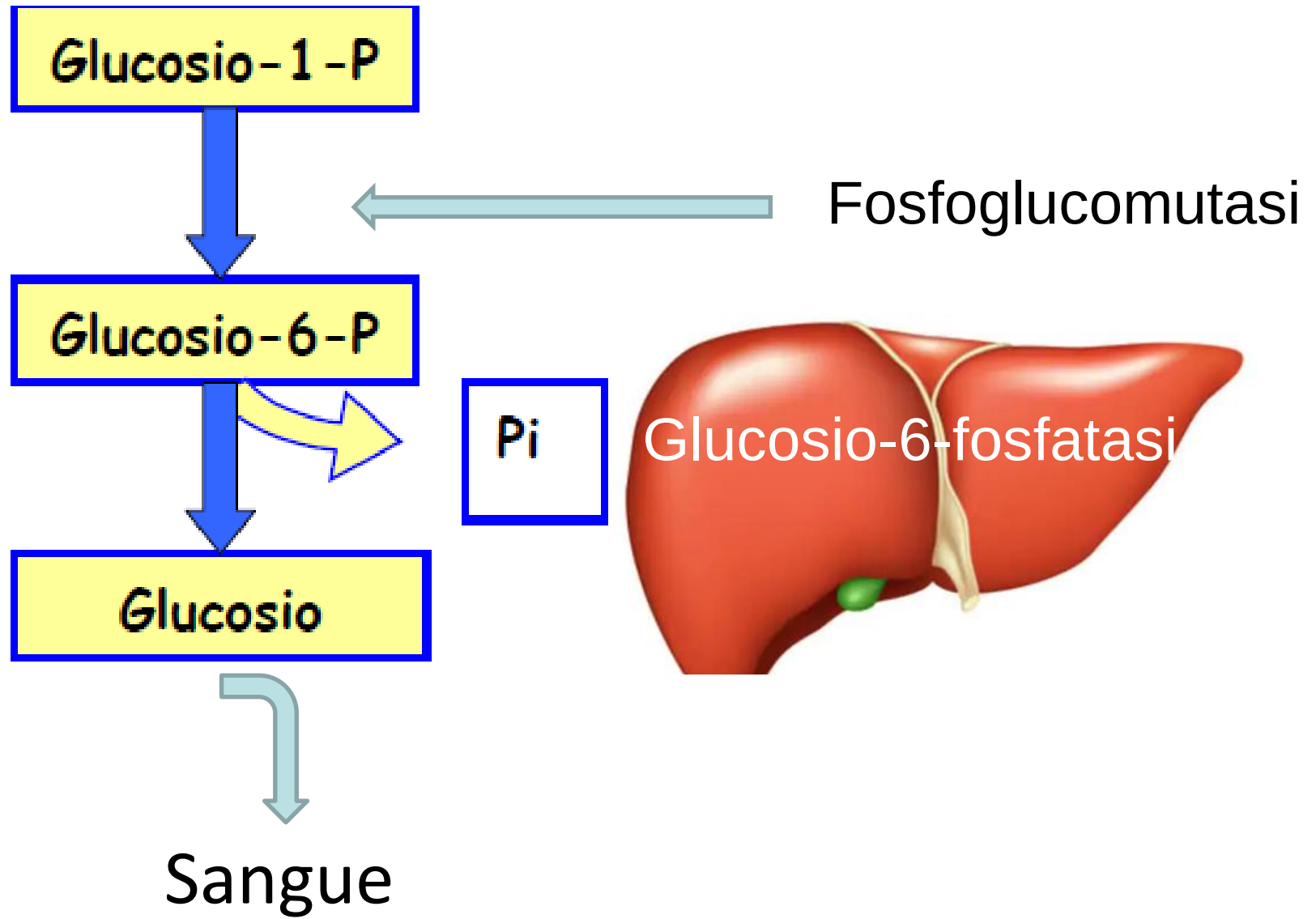


Enzima deramificante



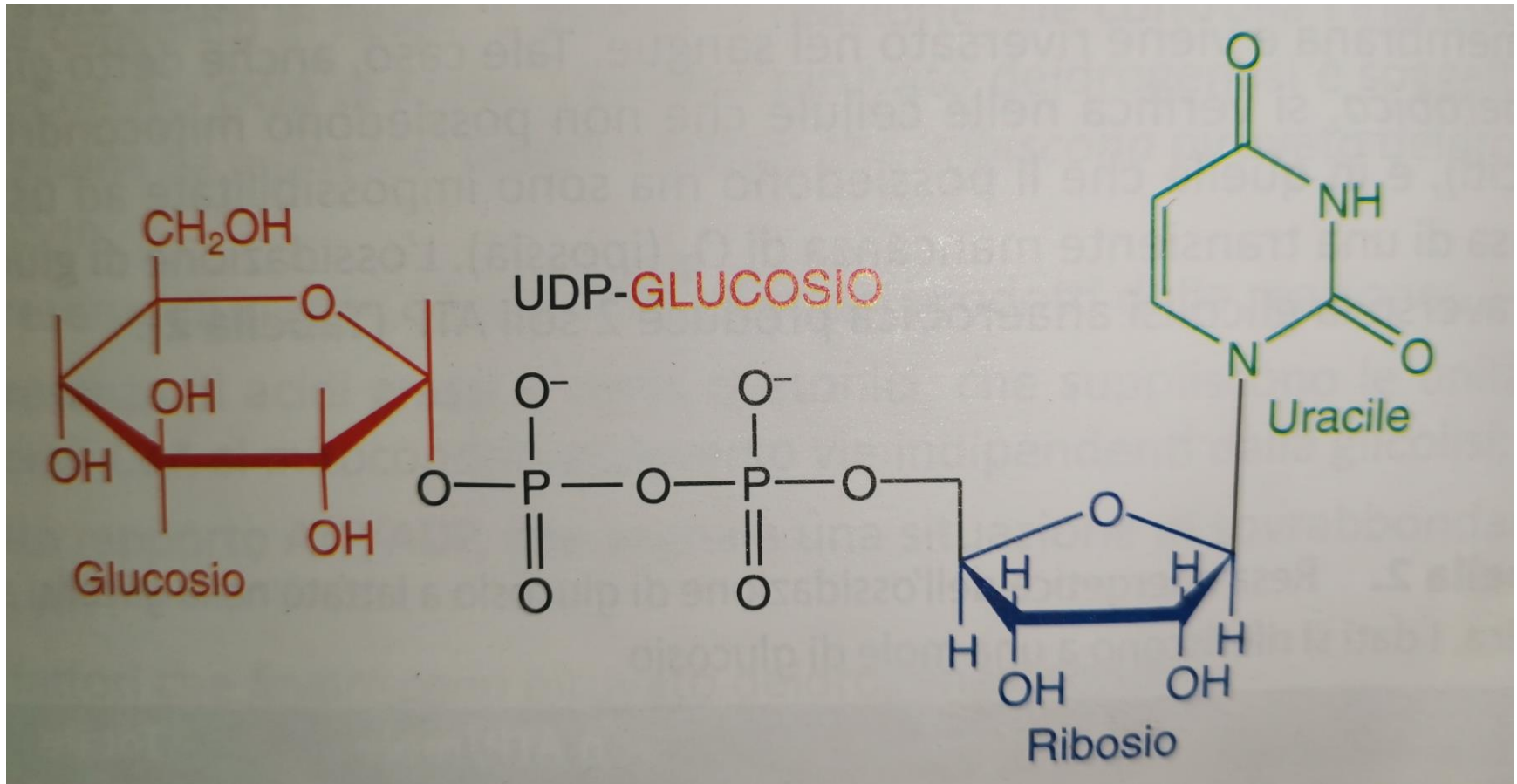
1. Transglicosilazione (trasferimento frammento triglicosidico sull'estremità di una catena)

2. Idrolisi (liberazione 1 glucosio)



SINTESI del GLICOGENO

Sono utilizzate unità di glucosio sotto forma di **GLUCOSIO-URININ-DIFOSFATO (UDP-glucosio)**- si forma a partire da glucosio-6-P



Regolazione della glicogenolisi

Nel muscolo

Fosforilasi a (attiva) $\leftrightarrow$ Fosforilasi b (inattiva)

Regolazione allosterica:

Concentrazione di **AMP** (attivatore allosterico)

Regolazione covalente:

Adrenalina



Fosforilasi chinasi



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

Insulina



Fosfatasi



De-fosforilazione della glicogeno fosforilasi che viene inattivata prendendo la conformazione di fosforilasi b

Regolazione della glicogenolisi

Nel fegato

Regolazione allosterica:

Concentrazione di **glucosio** intracellulare (inibitore allosterico)

Regolazione covalente:

Adrenalina e glucagone  **Fosforilasi chinasi**



Fosforilazione della glicogeno fosforilasi che viene **attivata**

Insulina  **Fosfatasi**  **De-fosforilazione** della glicogeno fosforilasi che viene **inattivata**

Regolazione della glicogenosintesi

Regolazione covalente:

Adrenalina e glucagone  Fosforilasi chinasi



Fosforilazione della glicogeno sintetasi che viene **inattivata**

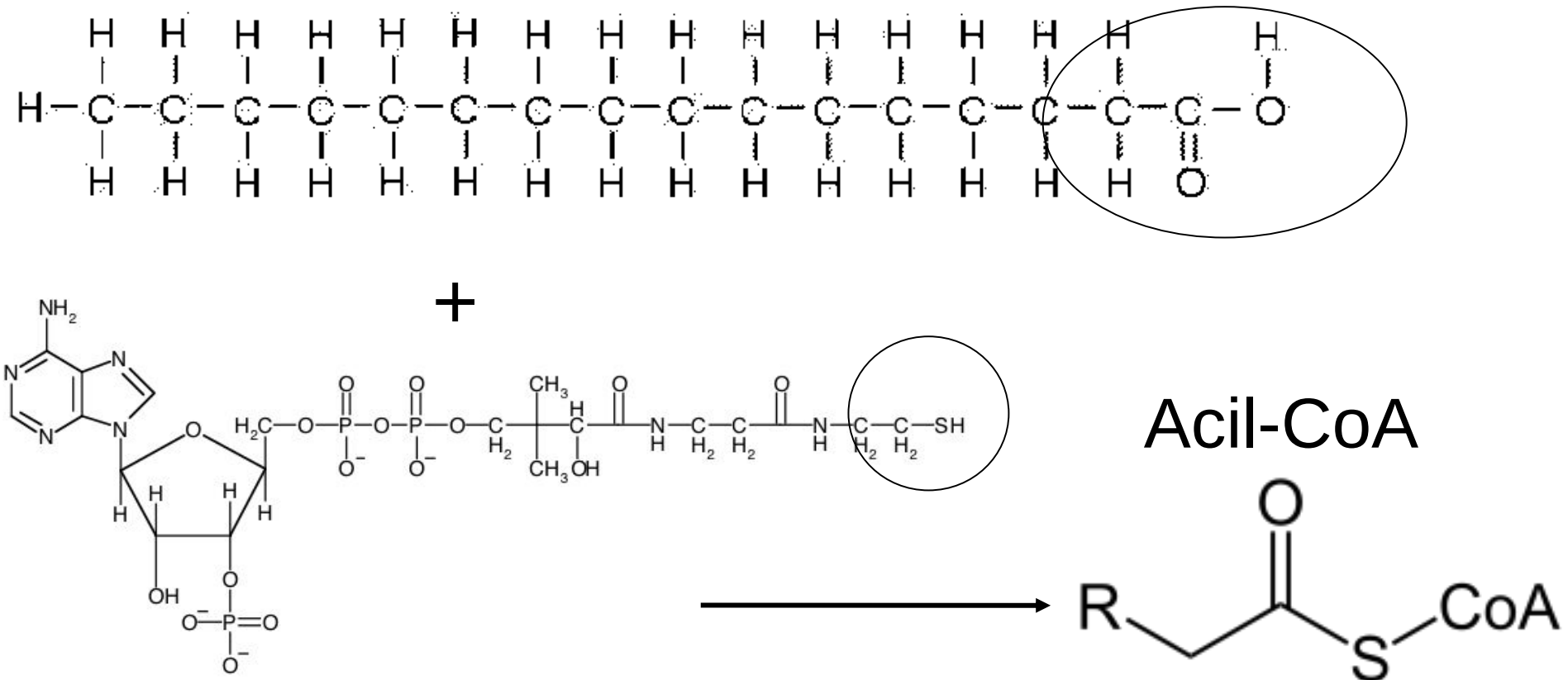
Insulina  Fosfatasi  **De-fosforilazione** della glicogeno sintetasi che viene **attivata**

Beta-ossidazione : catabolismo degli acidi grassi

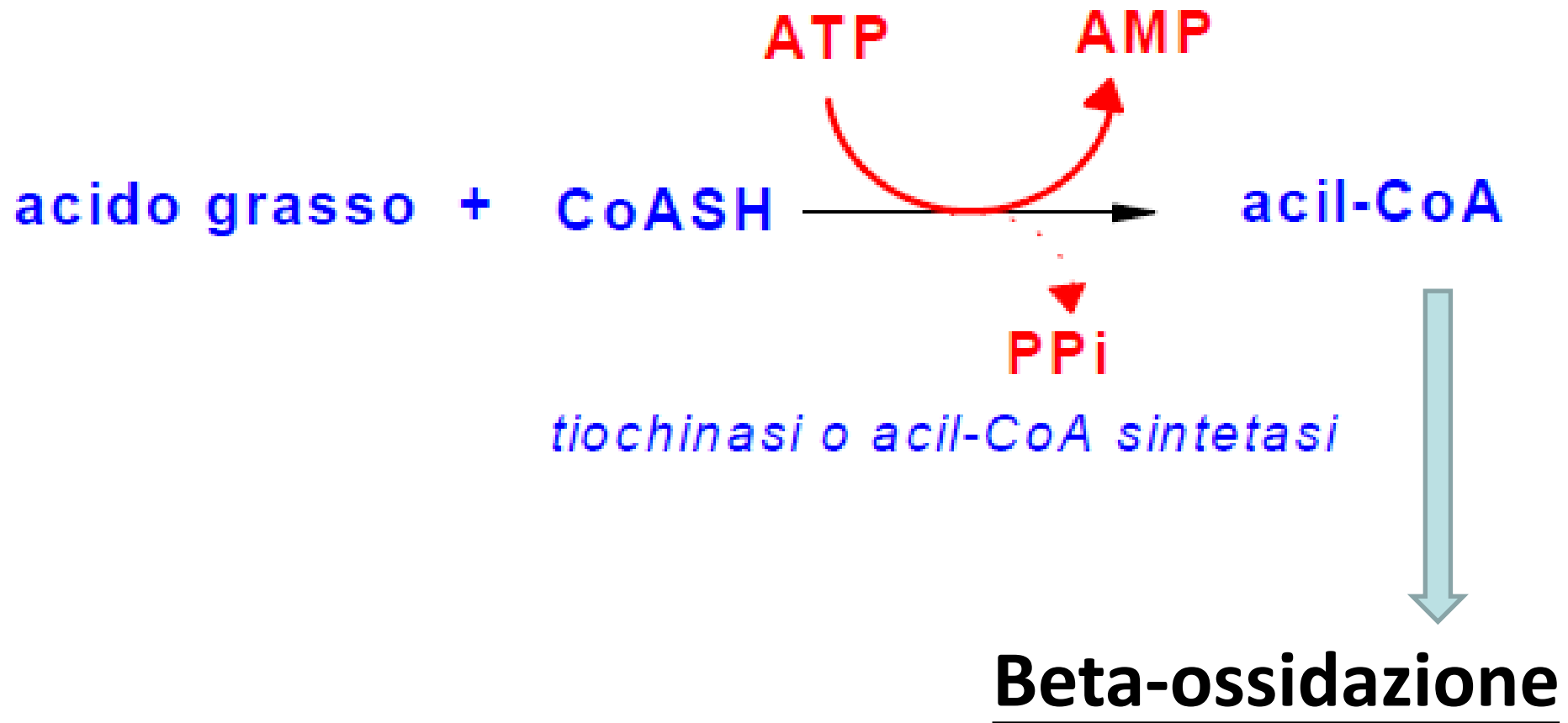
Usati come combustibile quando il bilancio energetico è negativo e in caso di esercizio

muscolare prolungato e di moderata intensità

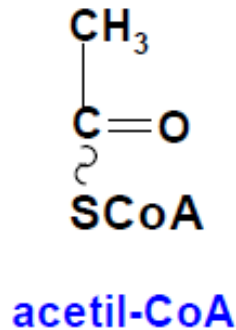
Devono essere **attivati** da condensazione con CoA-SH



Gli acidi grassi a catena corta entrano per diffusione nel mitocondrio e qui vengono attivati ad Acil-CoA
Quelli a catena lunga attivati già nel citosol e trasportati nel mitocondrio da una proteina di trasporto



Le molecole dell'acido grasso vengono accorciate sequenzialmente di due molecole di carbonio per volta liberando acetil-CoA

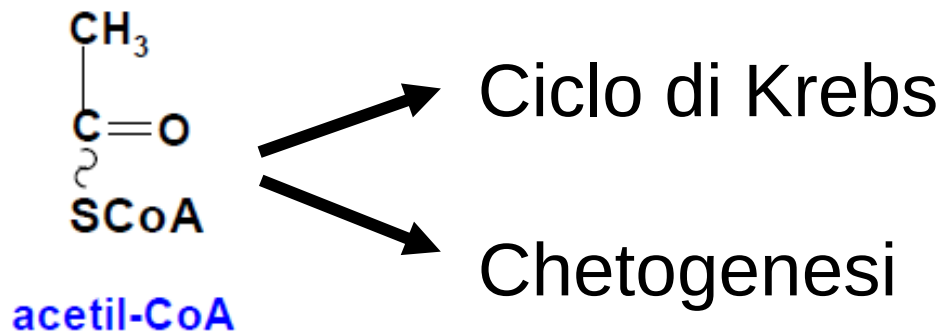


Ogni acetil-CoA rimosso da **4 reazioni enzimatiche in sequenza**

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

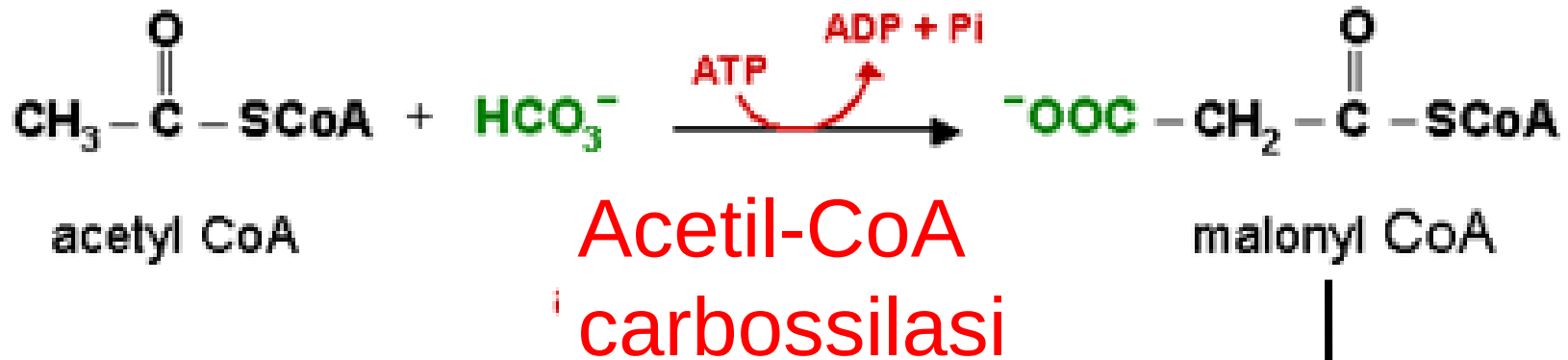
↓
2 ATP

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

LIPOGENESI

Nel citosol cellule 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 acetil-CoA all'estremità carbossilica del malonyl-CoA)

8 acetil-CoA $\longrightarrow$ palmitato (16 C)

sintasi degli acidi grassi

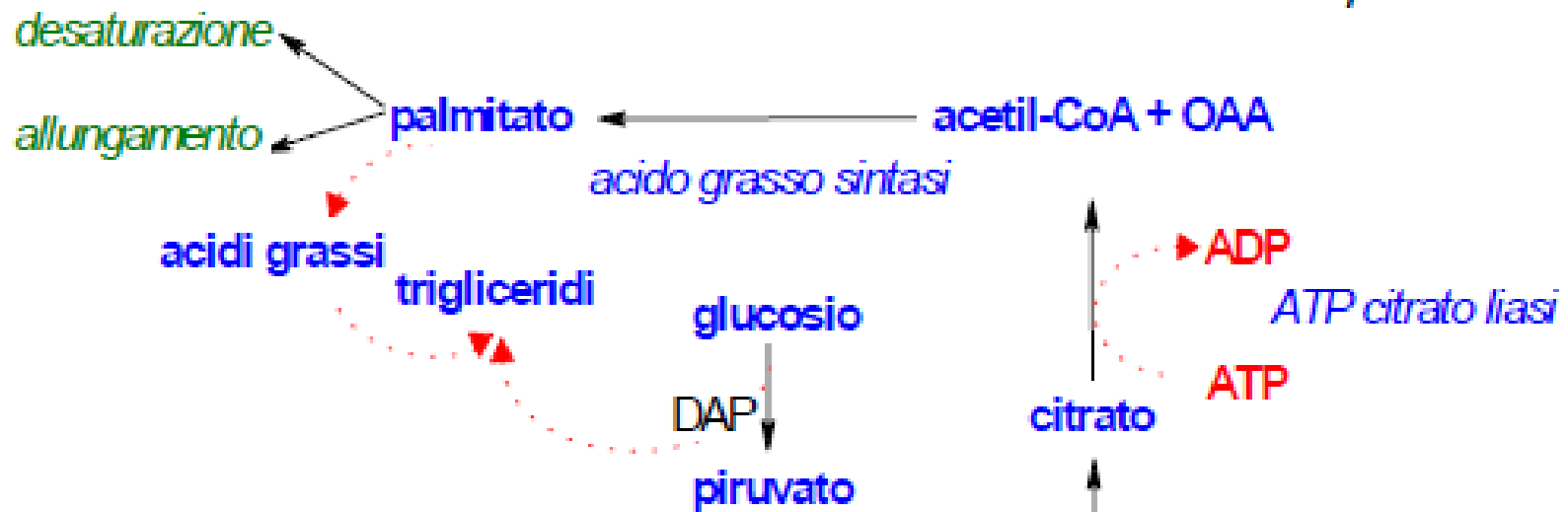
↓
Nel RE

Allungamento (**acido grasso elongasi**)

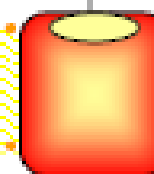
Desaturazione (**desaturasi** - richiede ossigeno e NADH)

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

citoplasma



Carrier degli acidi tricarbossilici →



mitocondrio

acetyl-CoA
ossalacetato → **citrato**

isocitrato

α chetoglutarato

rallentamento del ciclo di Krebs per elevati livelli energetici

Elevati livelli energetici:
ATP e NADH ad alta
concentrazione

Inibizione allosterica
della **isocitrato
deidrogenasi**

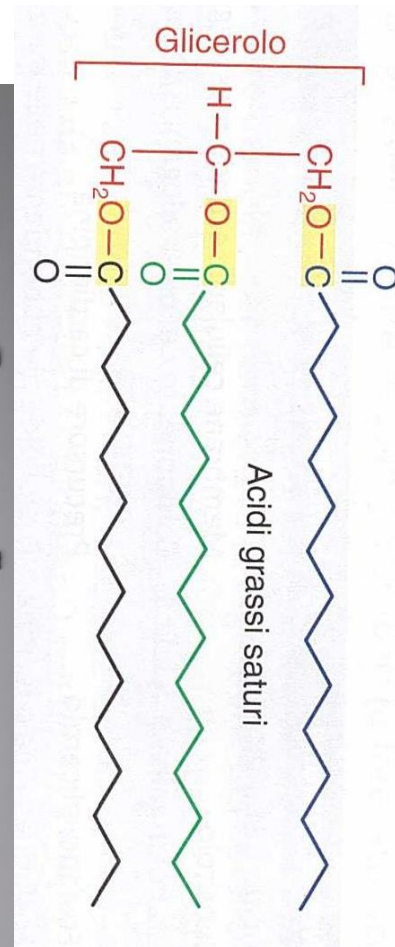
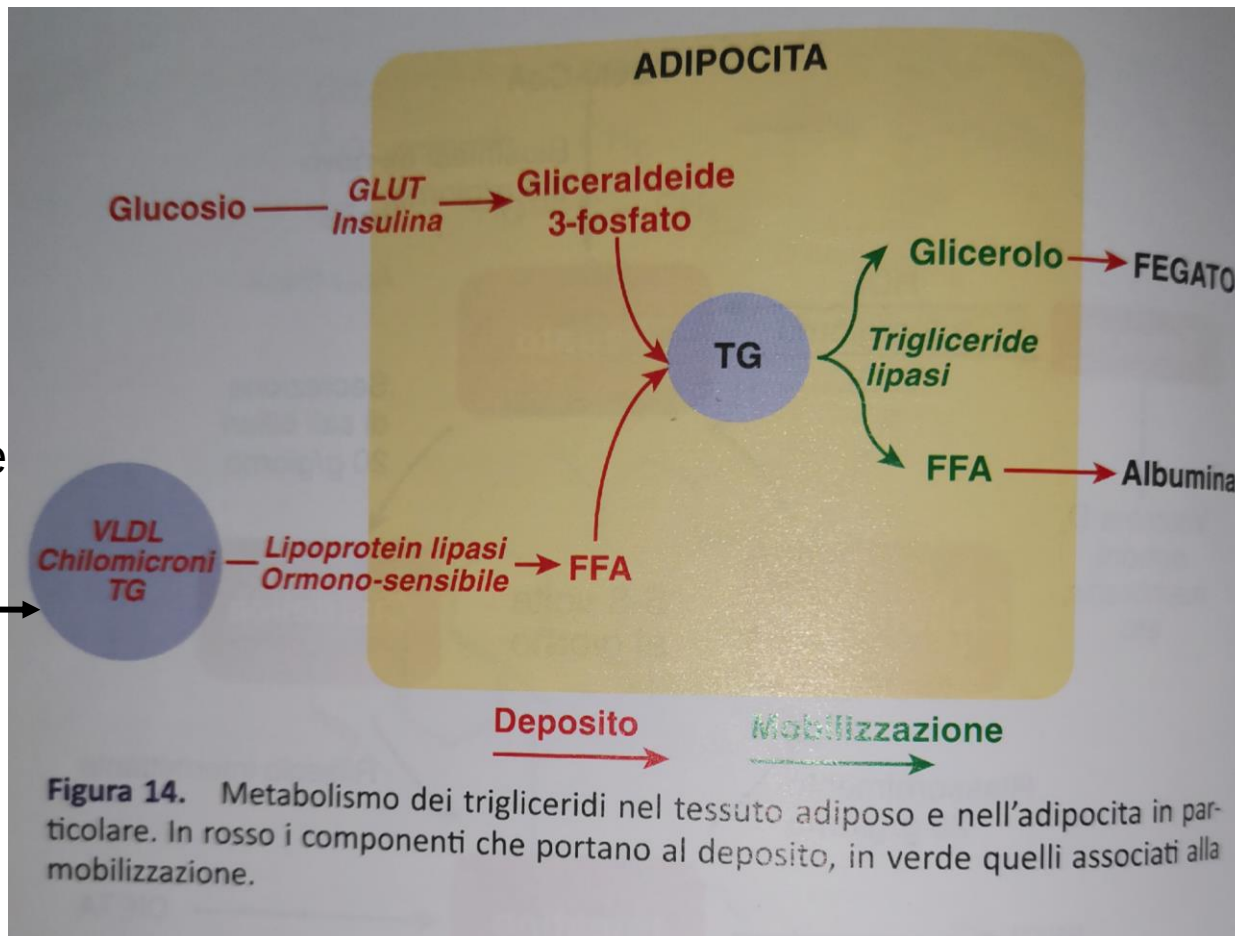
L'Acetil CoA carbossilasi è l'enzima chiave a livello del quale avviene la regolazione della lipogenesi – la regolazione è affidata allo stato nutrizionale

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

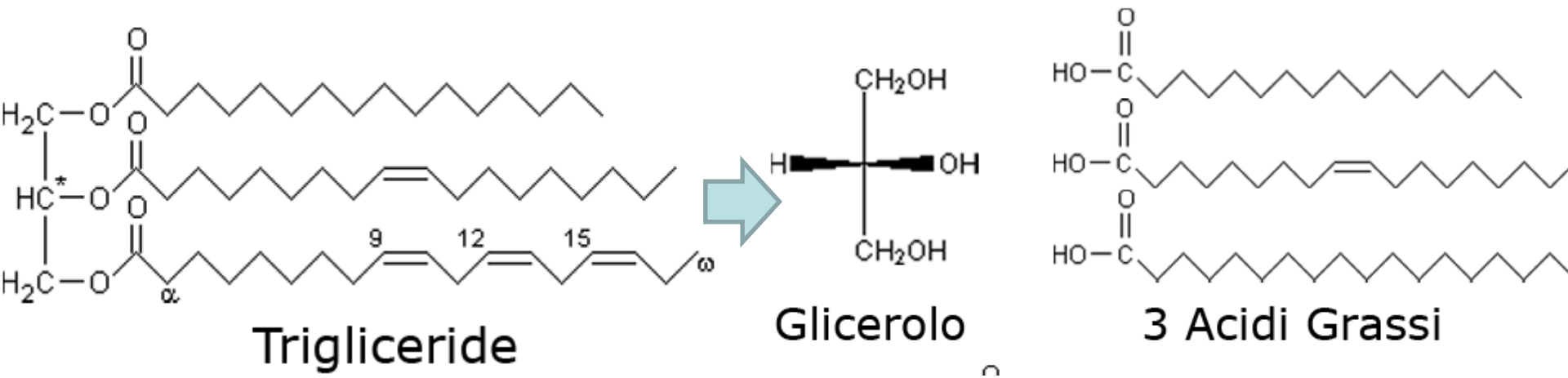
Dieta ad alto contenuto di zuccheri e basso di grassi- alto livello di espressione
Dieta a basso contenuto di zuccheri ed alto di grassi- basso livello di espressione

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.

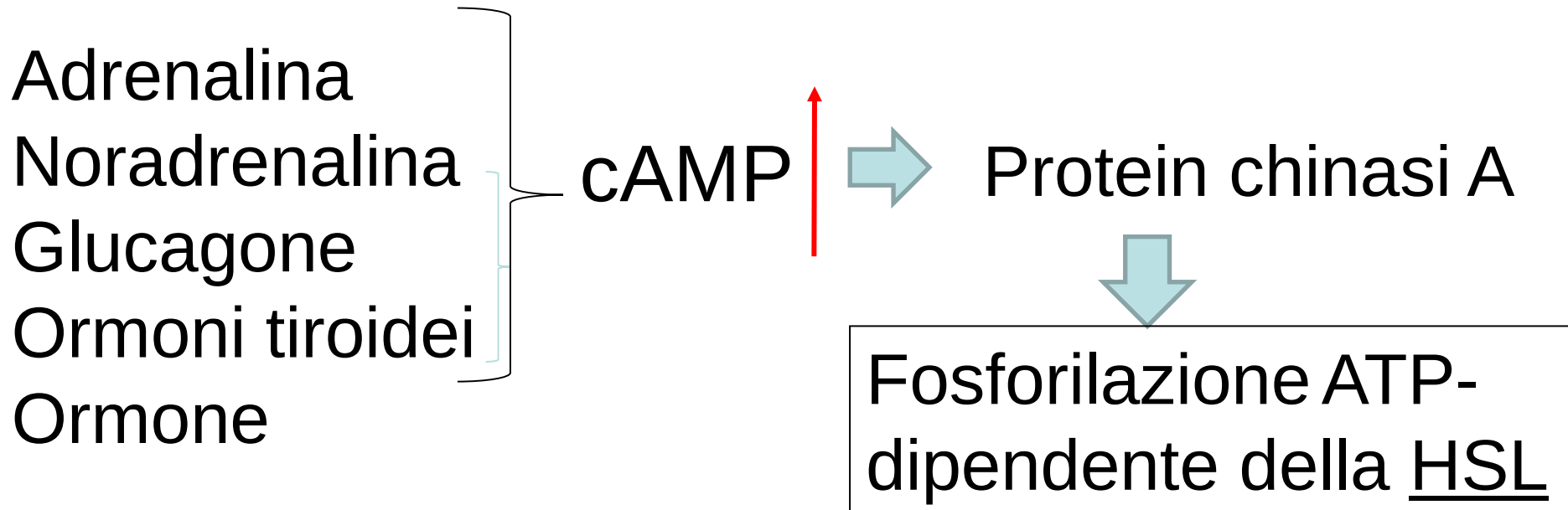
Lipoproteine
plasmatiche



Mobilizzazione dagli adipociti: **LIPOLISI**



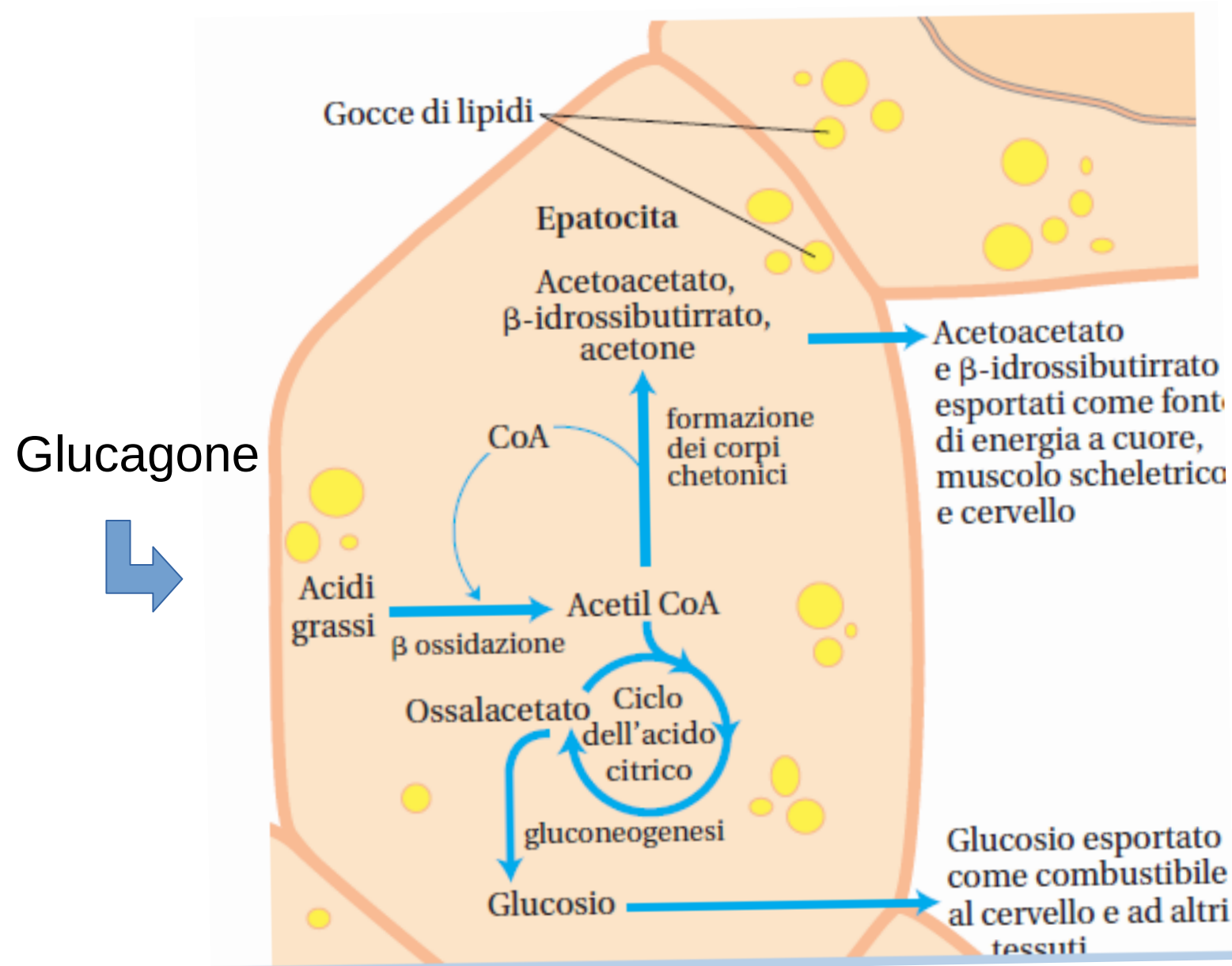
*Lipasi lipolitica o Lipasi ormone sensibile-**HSL***



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

Metabolismo dei CORPI CHETONICI

In condizioni fisiologiche (**digiuno prolungato**):



I corpi chetonici sono **composti acidi** la cui presenza nel sangue può provocare abbassamento del pH del sangue

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 e per la gluconeogenesi.

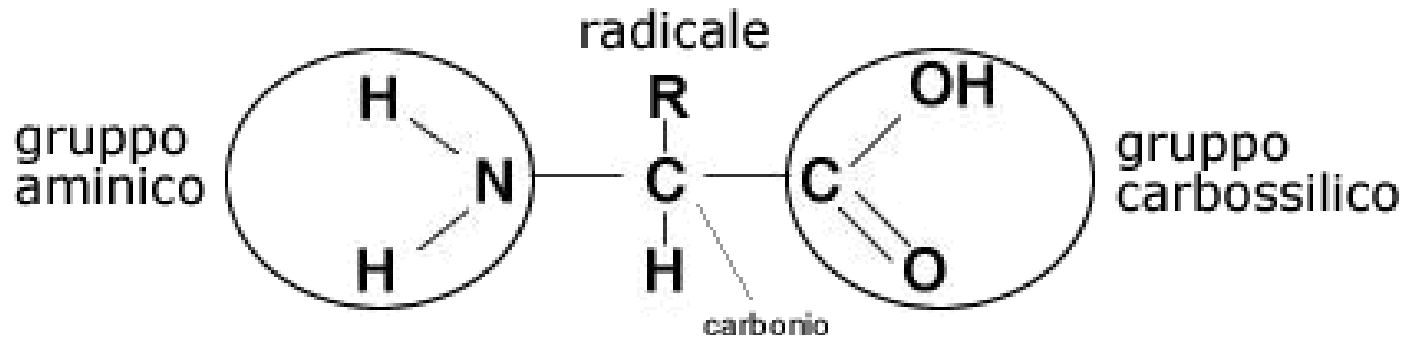
Dieta particolarmente povera di carboidrati o rimaste a digiuno per lungo tempo: **chetosi**

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

Chetoacidosi diabetica è una grave complicanza del diabete mellito

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

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)

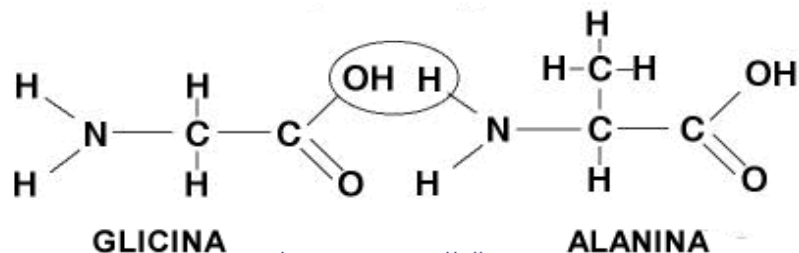
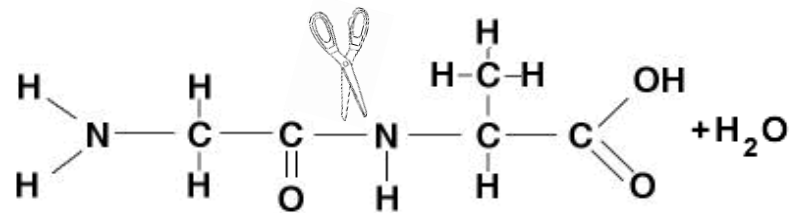
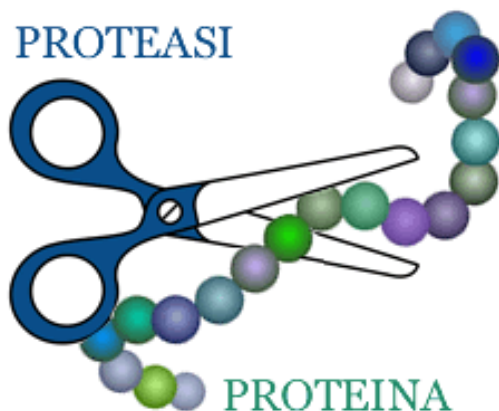
In caso di ridotto apporto: organismo ricava a.a da demolizione di proprie proteine

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

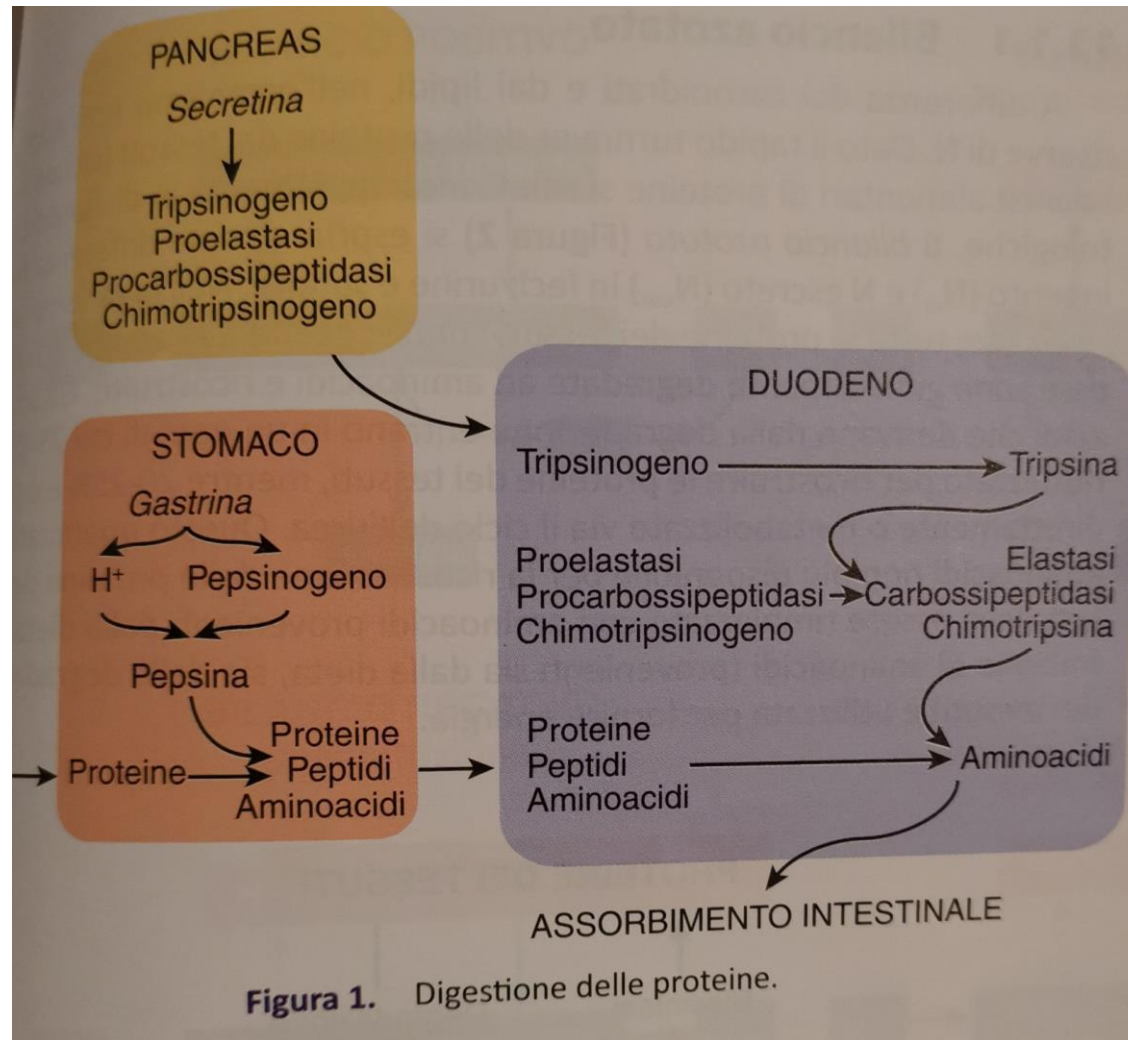
Gli altri degradati con produzione ed escrezione di prodotti azotati

PROTEASI (eso- e endo-peptidasi, non specifiche o specifiche)



Digestione delle proteine

Processo digestivo: proteine scisse completamente nei singoli aminoacidi



A livello intestinale la digestione delle proteine è completata ed i singoli **aminoacidi**, **dipeptidi** e **tripeptidi** : assorbiti da **proteine di trasporto attivo** dell'orletto a spazzola, possono essere assorbiti e per diffusione nella vena porta

- Distribuiti ai vari organi
- Partecipano alla sintesi proteica o ad altri processi biosintetici
- 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) - nel colostro inibitori delle proteasi

Proteine alimentari

Proteine cellulari

amminoacidi

sintesi proteica

eme

ormoni

neurotrasmettitori

ammine

biologiche

nucleotidi

Scheletro carbonioso
 α -chetoacidi

NH_4^+

Sintesi nucleotidi

Sintesi di aa

urea

Piruvato
Intermedi ciclo di Krebs

Acetil-CoA
Aceto-acetil-CoA

Ciclo di Krebs

Gluconeogenesi

Ciclo di Krebs
Sintesi acidi
grassi

Chetogenesi

Degradazione degli a.a.

1° passaggio: rimozione dell' α -ammino gruppo

Transaminazione

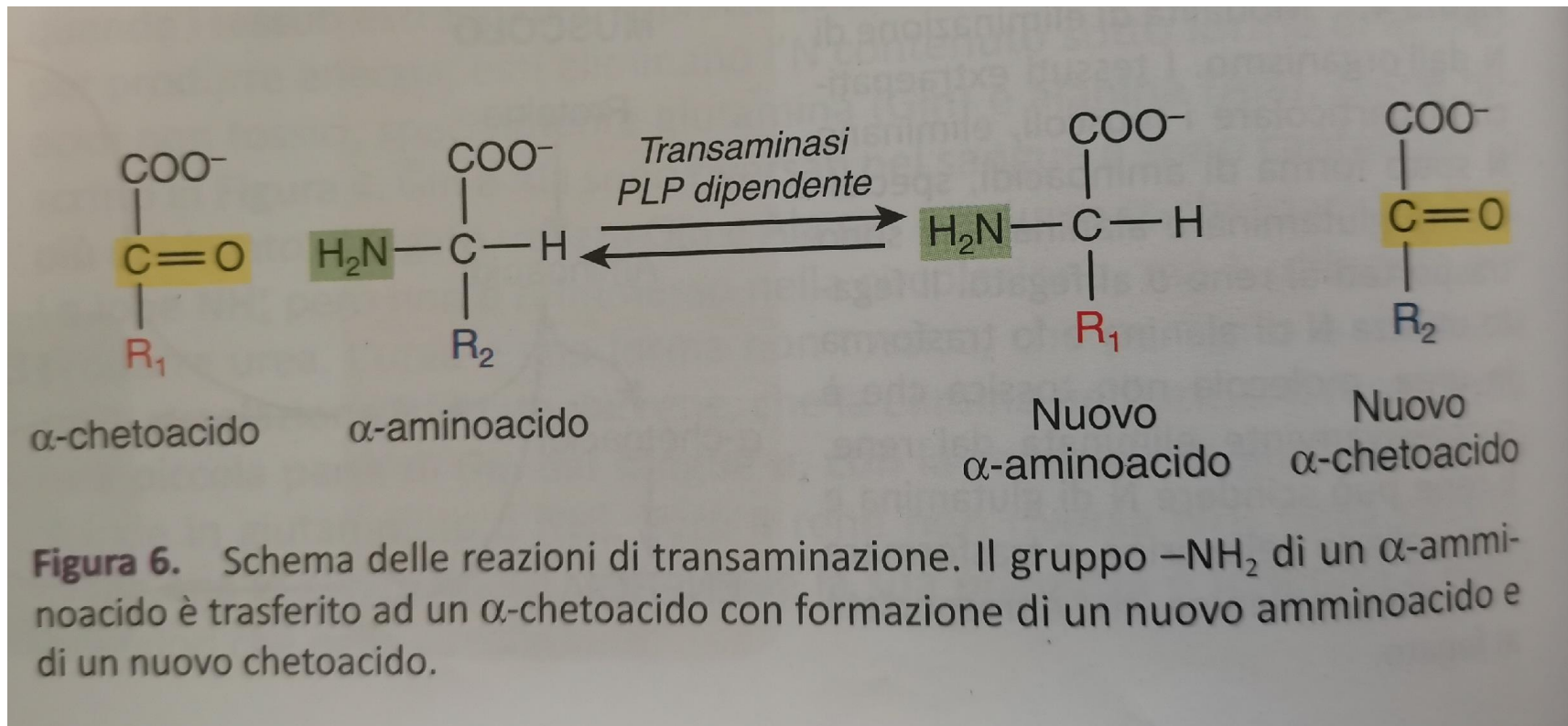
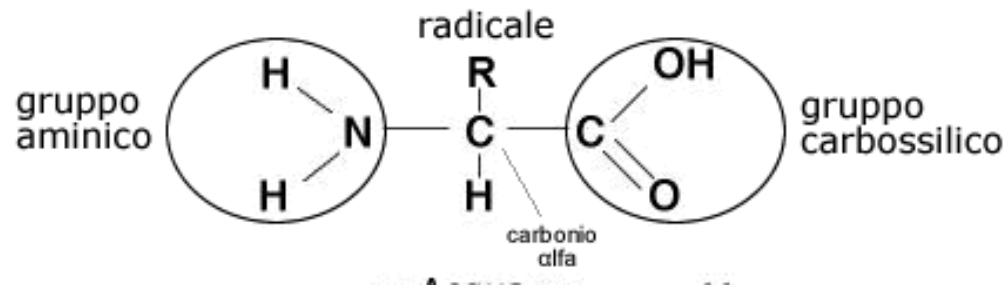


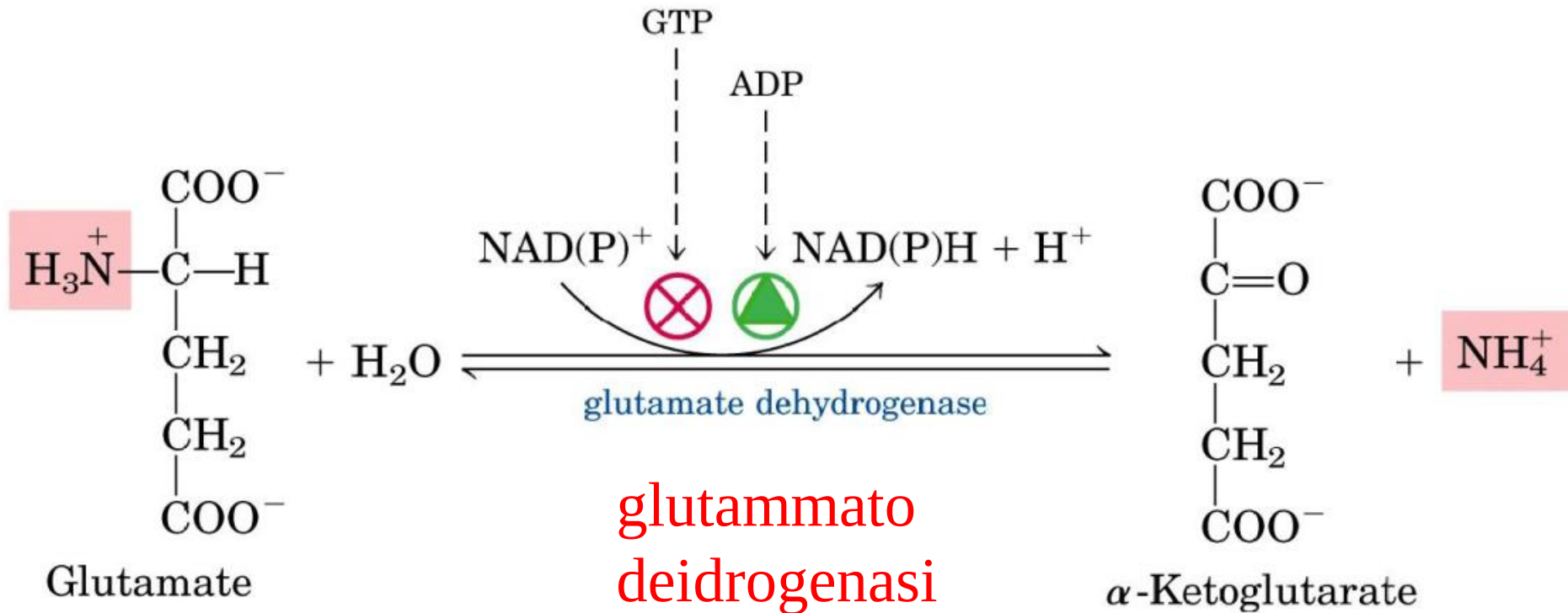
Figura 6. Schema delle reazioni di transaminazione. Il gruppo -NH₂ di un α -amminoacido è trasferito ad un α -chetoacido con formazione di un nuovo amminoacido e di un nuovo chetoacido.



Le transaminasi sono specifiche per ogni coppia di aminoacidi e di chetoacidi

Deaminazione ossidativa

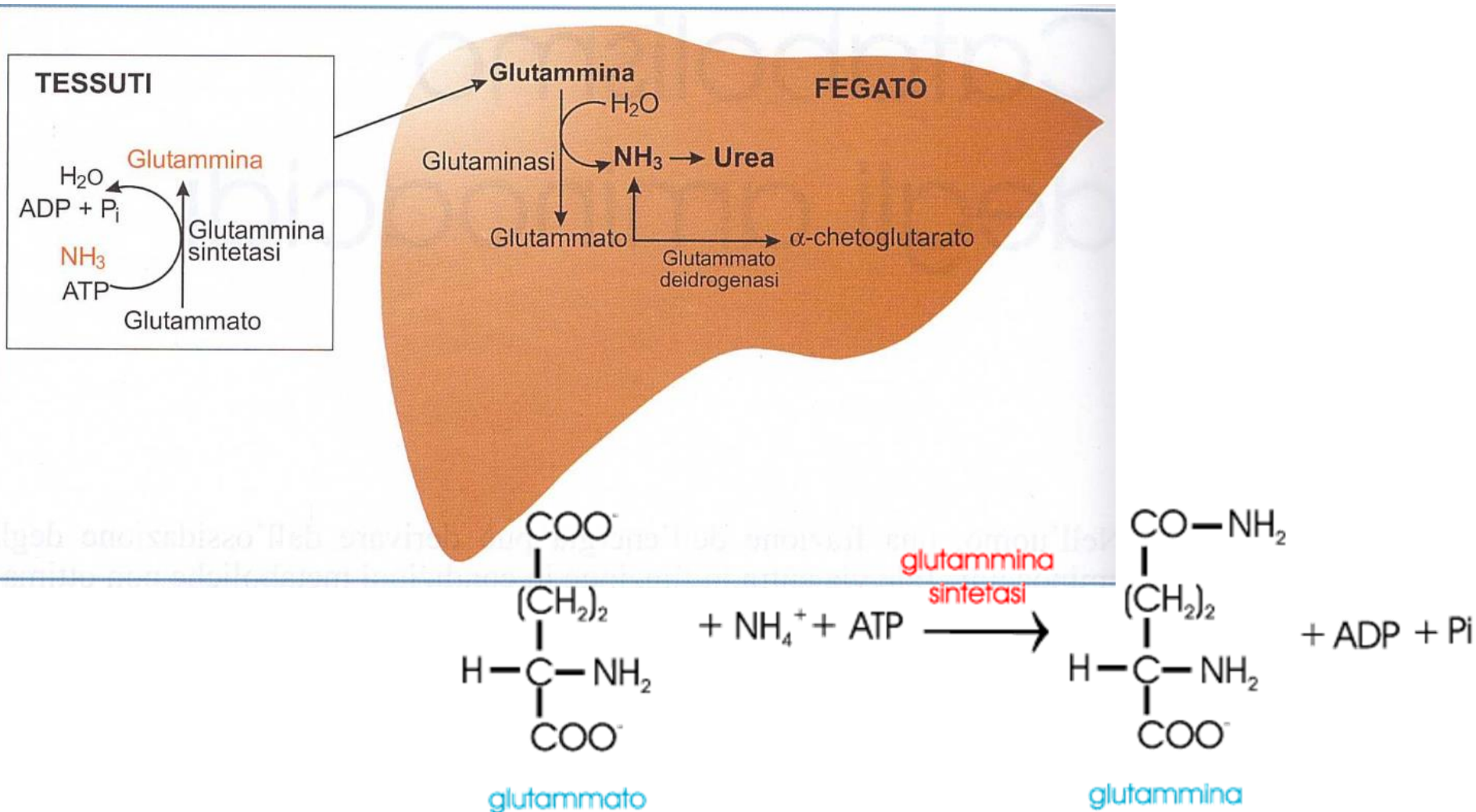
Rimuove NH_2 dal glutammato liberando NH_4^+ e α -chetoglutarato



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

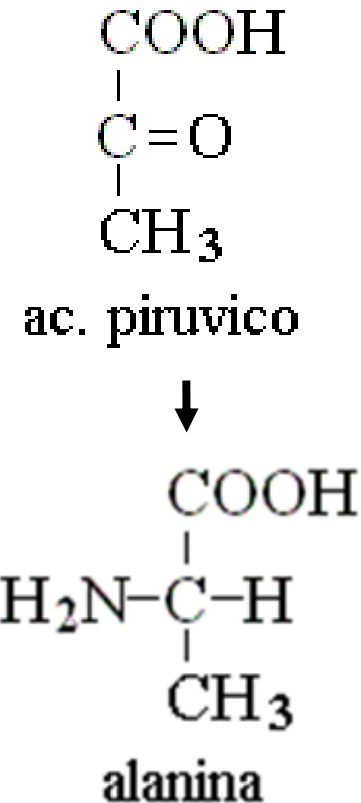
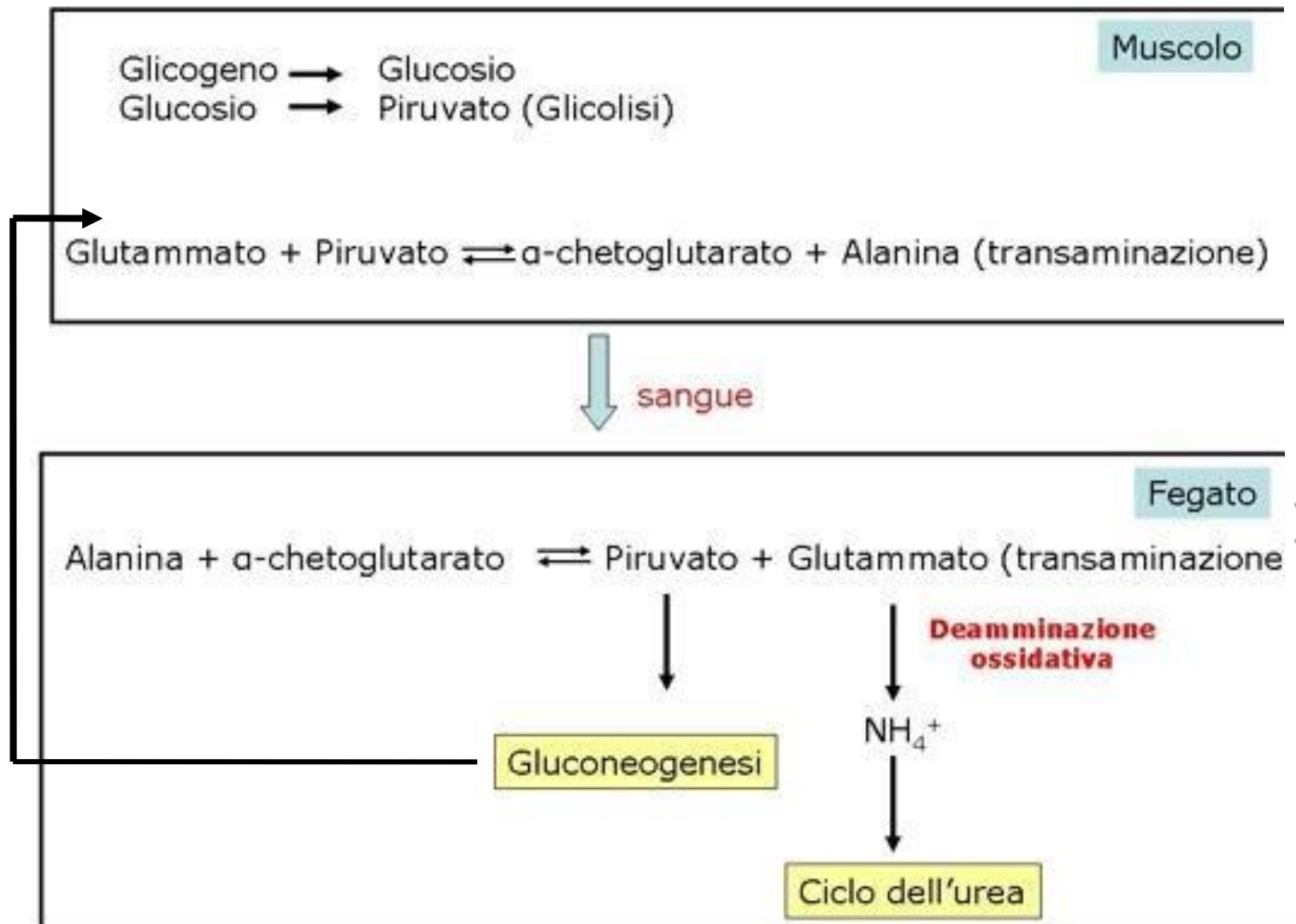
Come l'ammoniaca dai tessuti periferici al fegato?

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



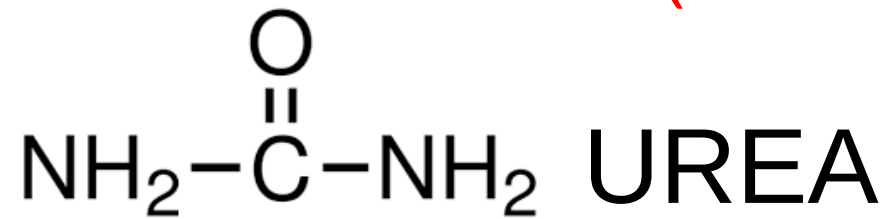
Dal muscolo

Trasportatore di gruppi amminici è l'**alanina**

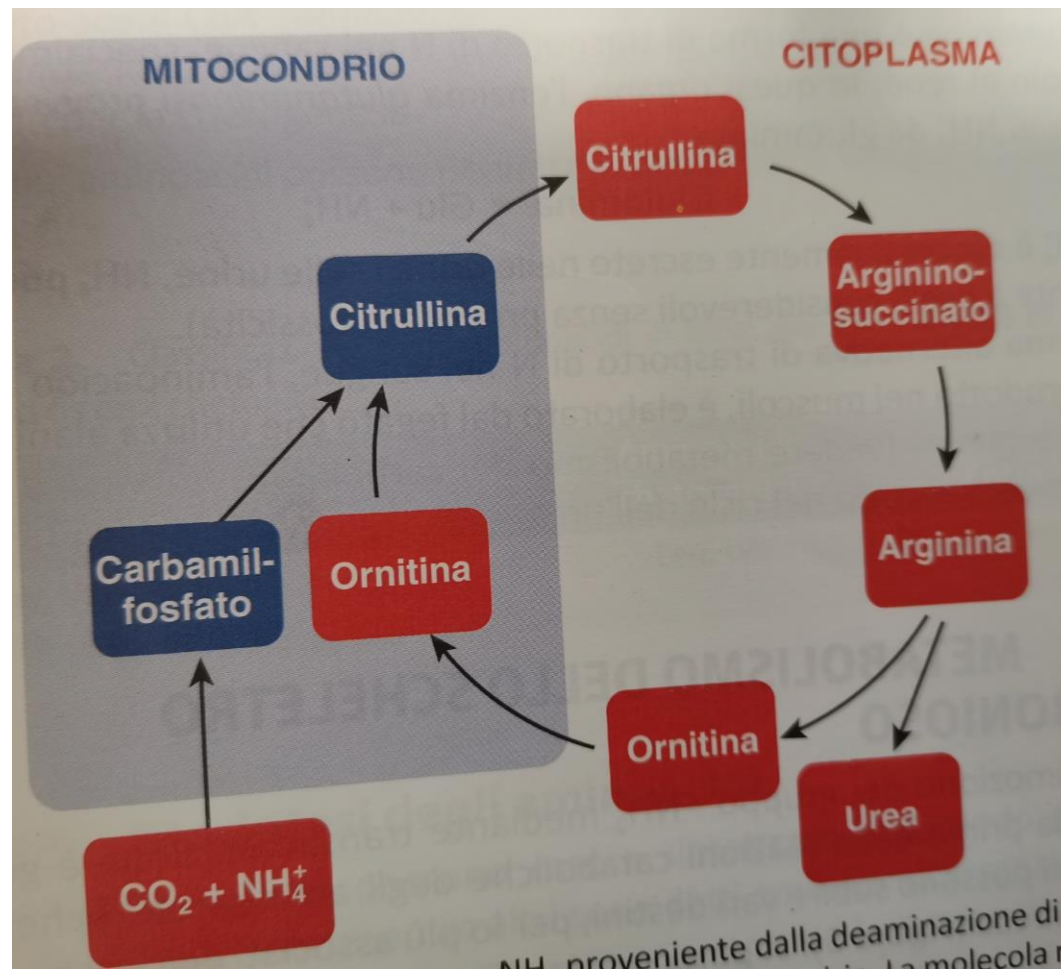


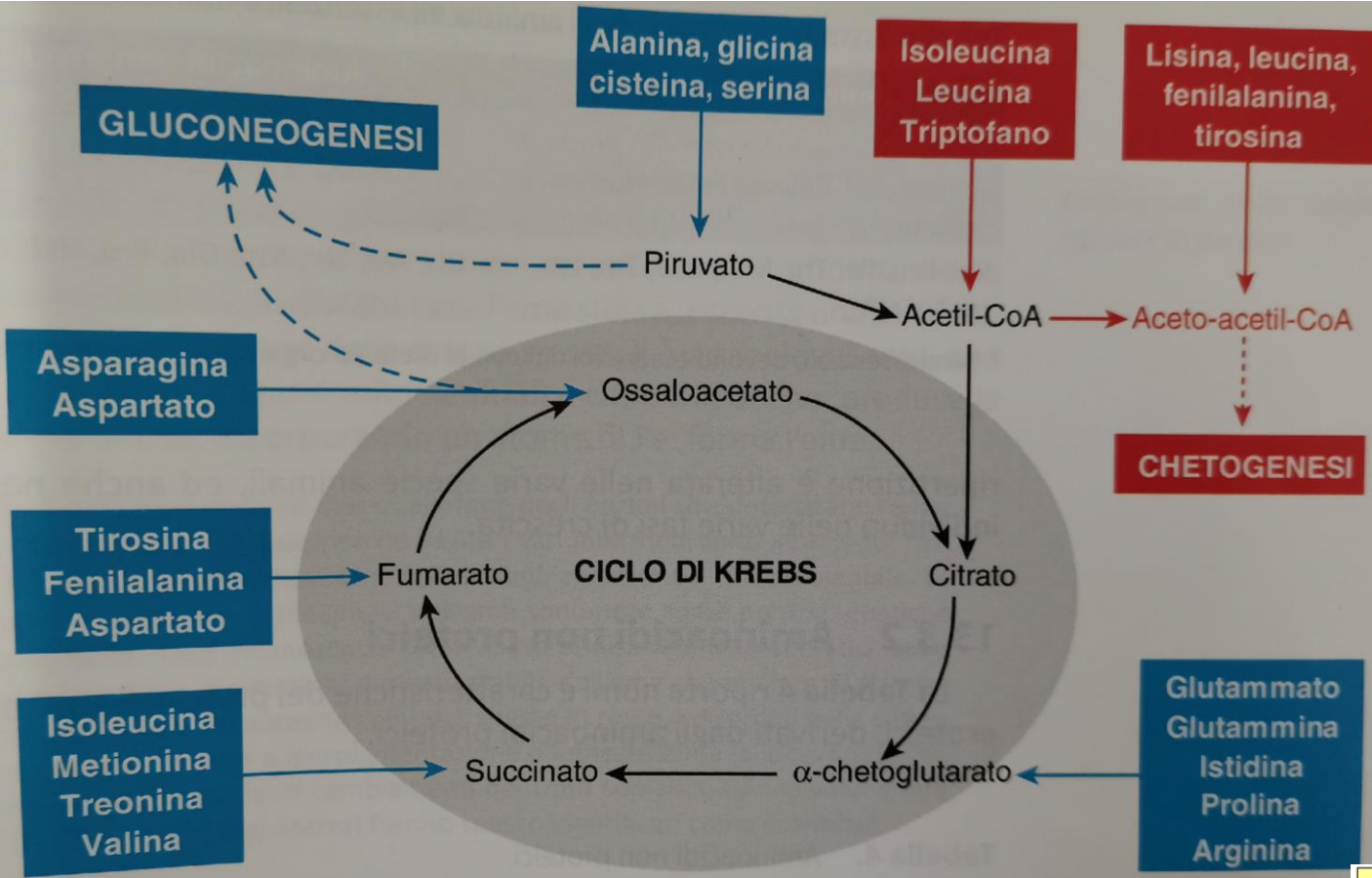
Questo trasferimento muscolo/fegato genera il cosiddetto **CICLO GLUCOSIO-ALANINA**

Escrezione dell' ammoniaca (detossificazione)



Ciclo dell'urea





In base ai prodotti del loro catabolismo, gli a.a. classificati in due categorie:

GLUCOGENICI: catabolismo può generare glucosio

CHETOGENICI: catabolismo può generare corpi chetonici

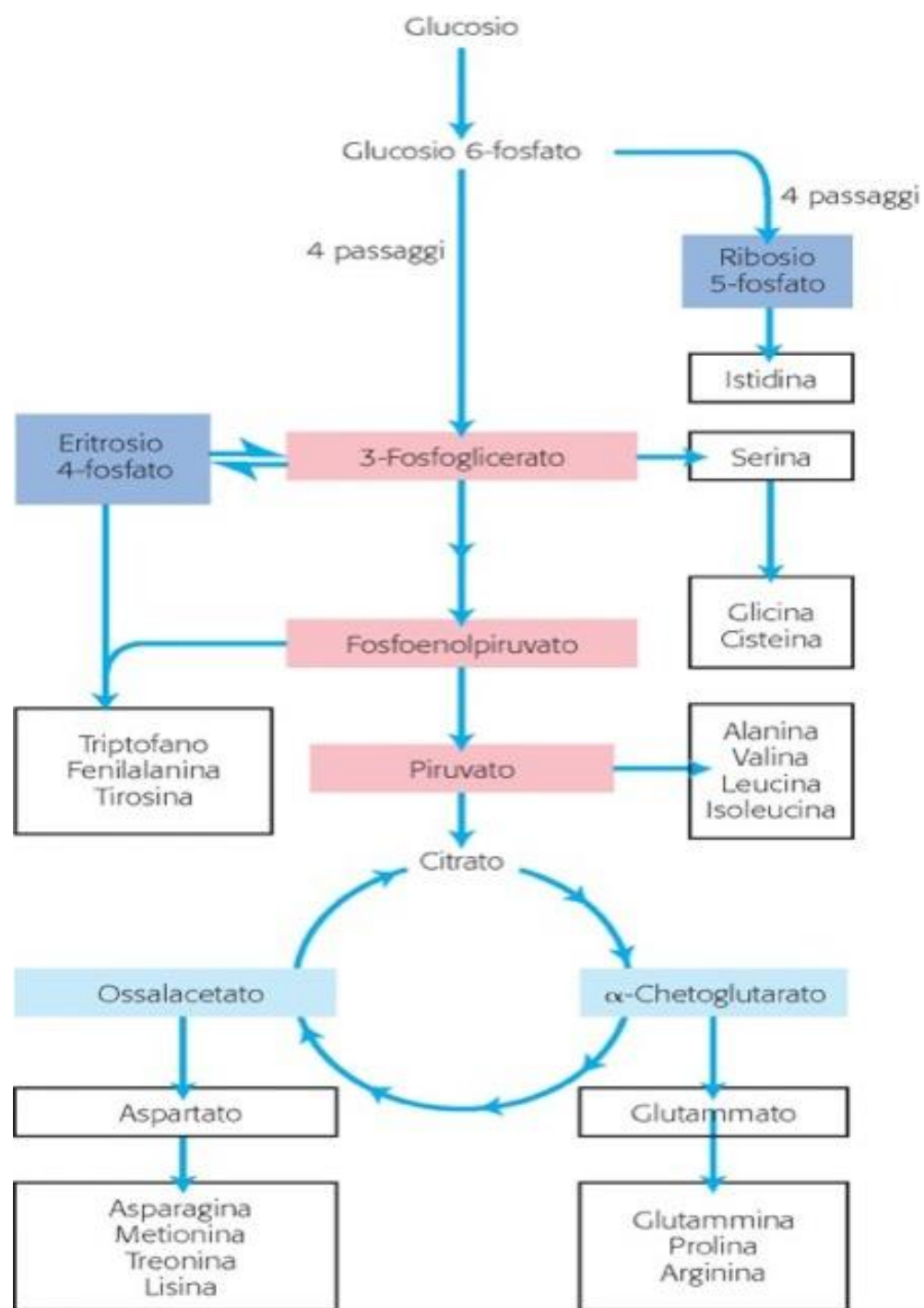
Aminoacidi glucogenici e chetogenici		
Glucogenici	Chetogenici	Glucogenici e chetogenici
glicina serina valina istidina arginina cisterna prolina idrossiprolina alanina glutammato glutamina aspartato asparagina metionina	leucina lisina	treonina isoleucina fenilalanina tirosina triptofano

BIOSINTESI degli a.a.

Tabella 3. Classificazione degli aminoacidi essenziali e non essenziali per l'uomo

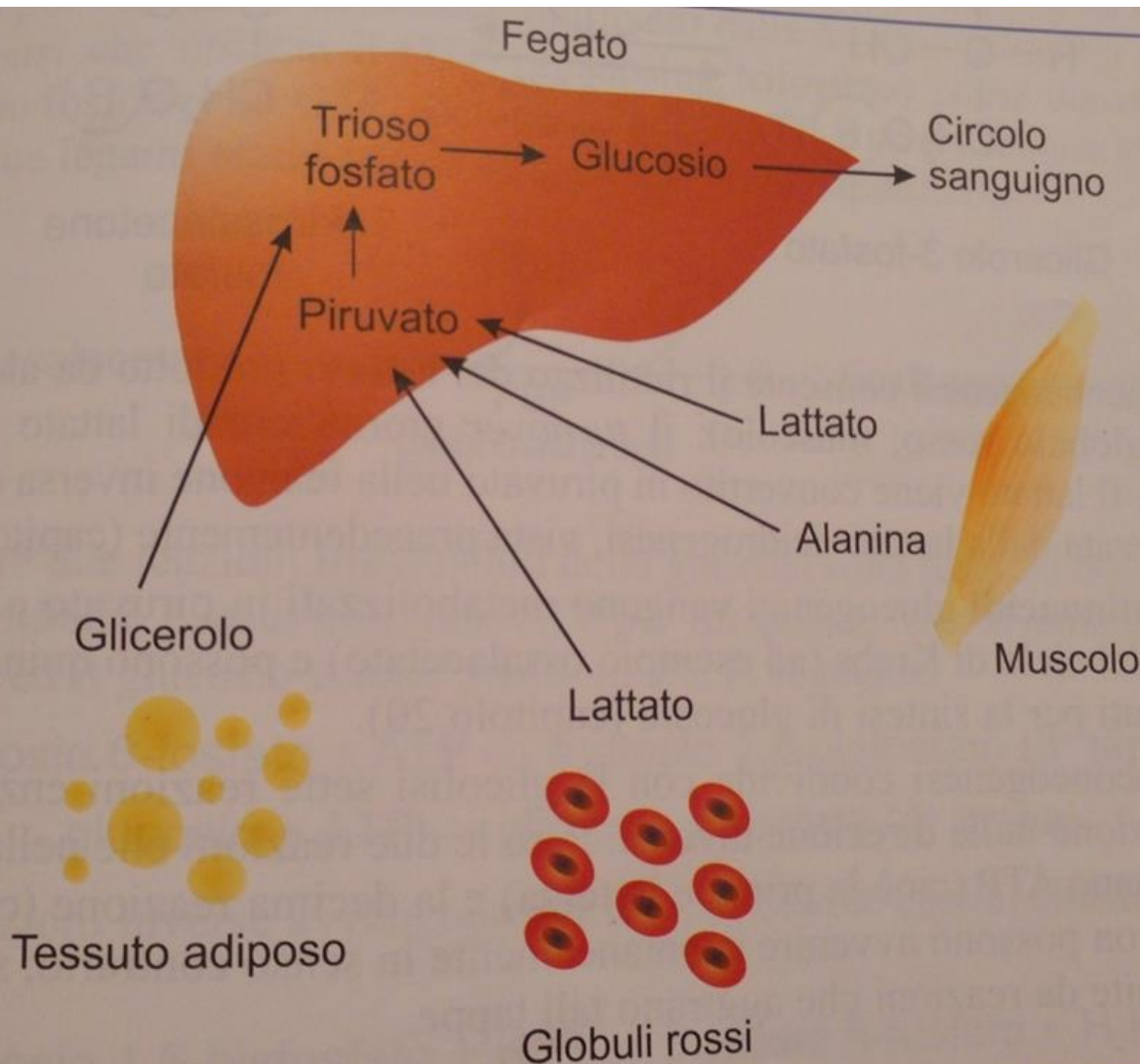
Aminoacidi essenziali	Aminoacidi non essenziali
L'organismo umano non è in grado di sintetizzarli, devono essere forniti con la dieta	Possono essere sintetizzati in quantità adeguata a soddisfare le esigenze metaboliche
Val, Leu, Ile, Thr, Met, Phe, Trp, Lys, His*, Arg*	Gly, Ala, Ser, Asp, Glu, Pro, HyPro, Cys, Tyr

* Semiessenziali, devono essere forniti con la dieta ad organismi in via di accrescimento



GLUCONEOGENESI

**SINTESI DI NUOVO GLUCOSIO A PARTIRE
DA FONTI NON GLUCIDICHE
AVVIENE PRINCIPALMENTE IN FEGATO E RENI**



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

↓

Amminoacidi glucogenici