

Insegnamento BIOCHIMICA

(modulo del corso integrato di BIOCHIMICA, BIOLOGIA E GENETICA)

Docente: Eleonora Marsich

email: emarsich@units.it

tel: 040 558 8733

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



CHIMICA e BIOCHIMICA per le lauree triennali dell'area biomedica

M.Samaja- R.Paroni

Modalità d'esame: Esame scritto con 2 domande a risposta aperta e domande a risposta multipla

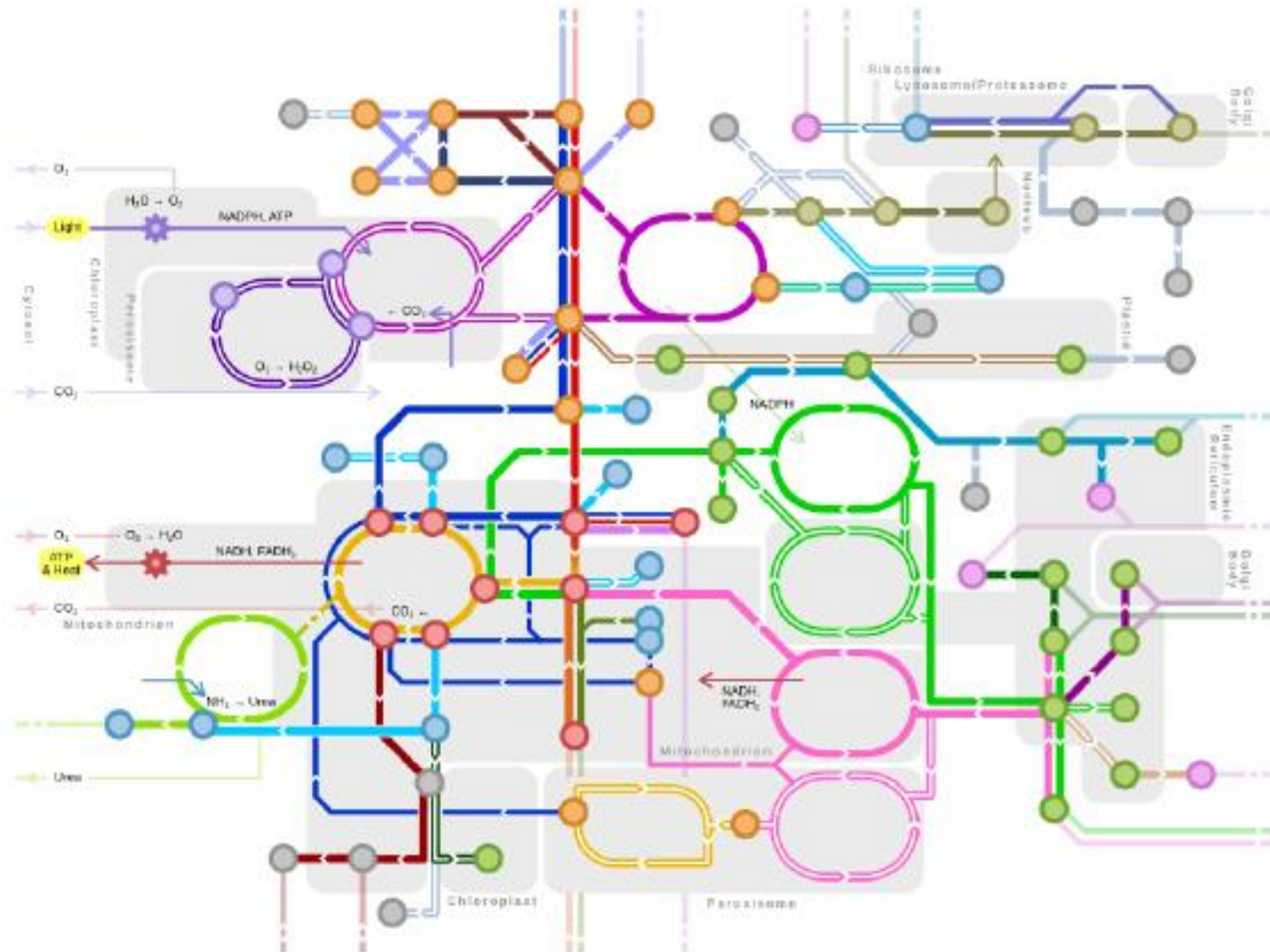
[Torna all'elenco insegnamenti](#)

	TAF*	CFU	ORE	PERIODO	PROFESSORS
BIOCHIMICA (367ME-1)	Base	2	20	Primo semestre	Marsich Eleonora
BIOLOGIA GENERALE (367ME-2)	Base	2	20	Primo semestre	Napoletano Francesco
GENETICA MEDICA (367ME-3)	Affine/Integrativa	2	20	Primo semestre	Giroto Giorgia

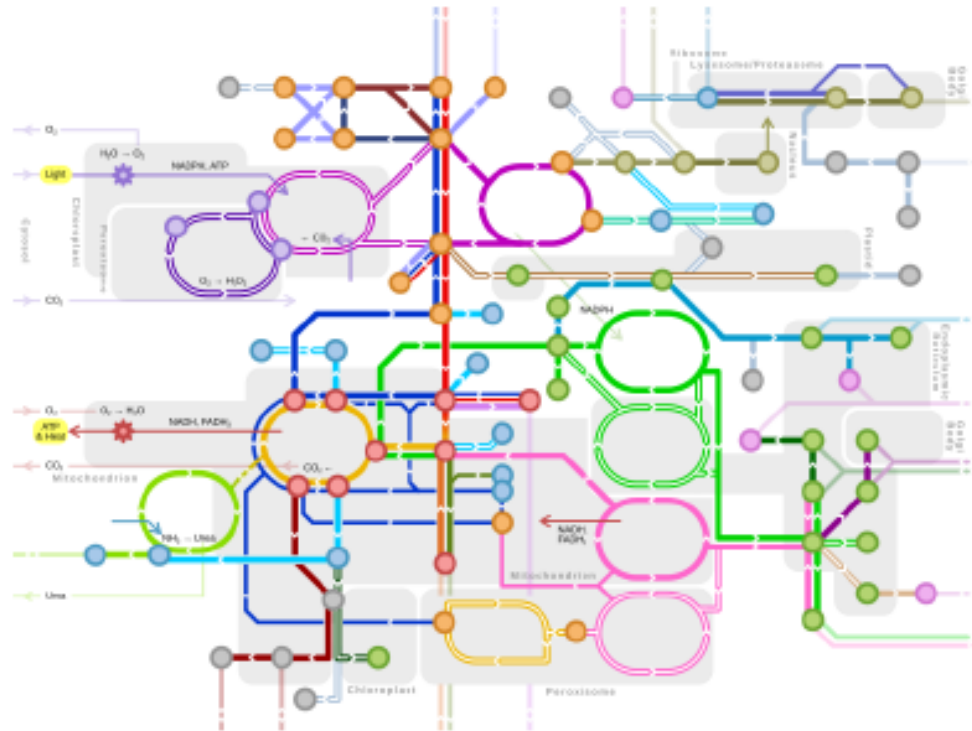
* TAF = Tipo di attività formativa

CODICE TEAMS: n582cve

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

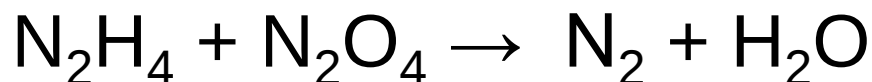
Una reazione chimica è un processo in cui l'energia rilasciata dalla rottura di un legame chimico covalente viene utilizzata per creare nuovi legami tra atomi diversi (gli atomi si riarrangiano in molecole diverse da quelle iniziali)

REAZIONE CHIMICA

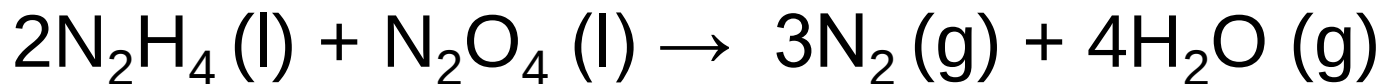
Viene rappresentata da una **EQUAZIONE CHIMICA**

reagenti

prodotti



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



Velocità di reazione

Si definisce velocità della reazione

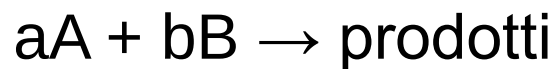


l'aumento della concentrazione dei prodotti o la diminuzione della concentrazione dei reagenti nell'unità di tempo

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

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.

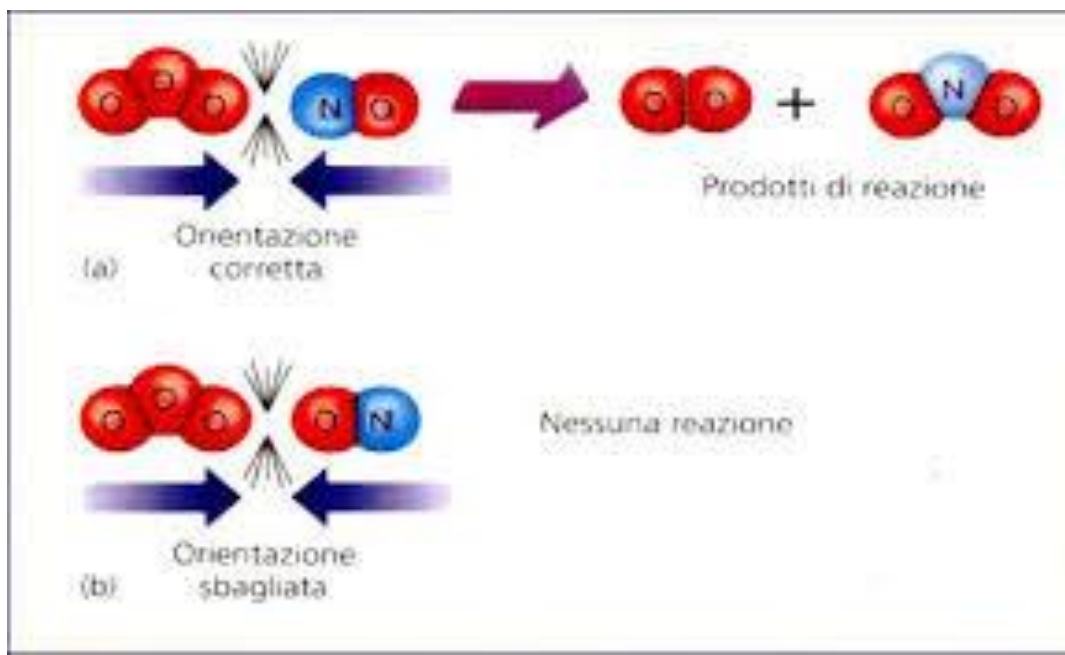


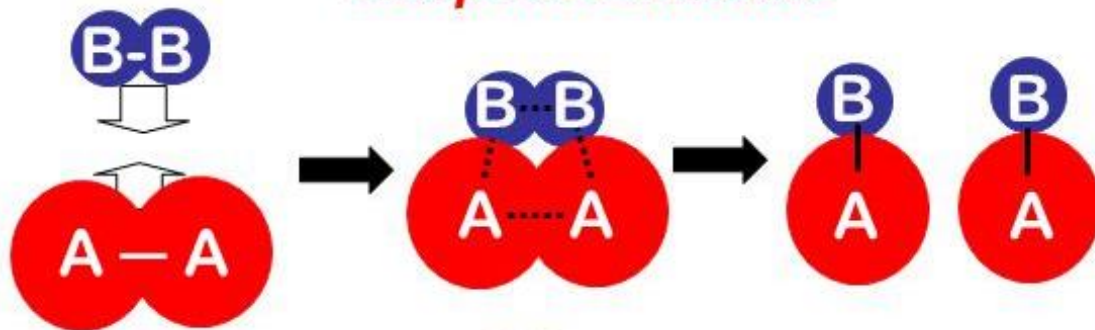
Velocità = $k [\text{A}]^m [\text{B}]^n$ k è la costante cinetica ; m ed n sono ordini di reazione

Da cosa dipende la velocità di una reazione chimica?

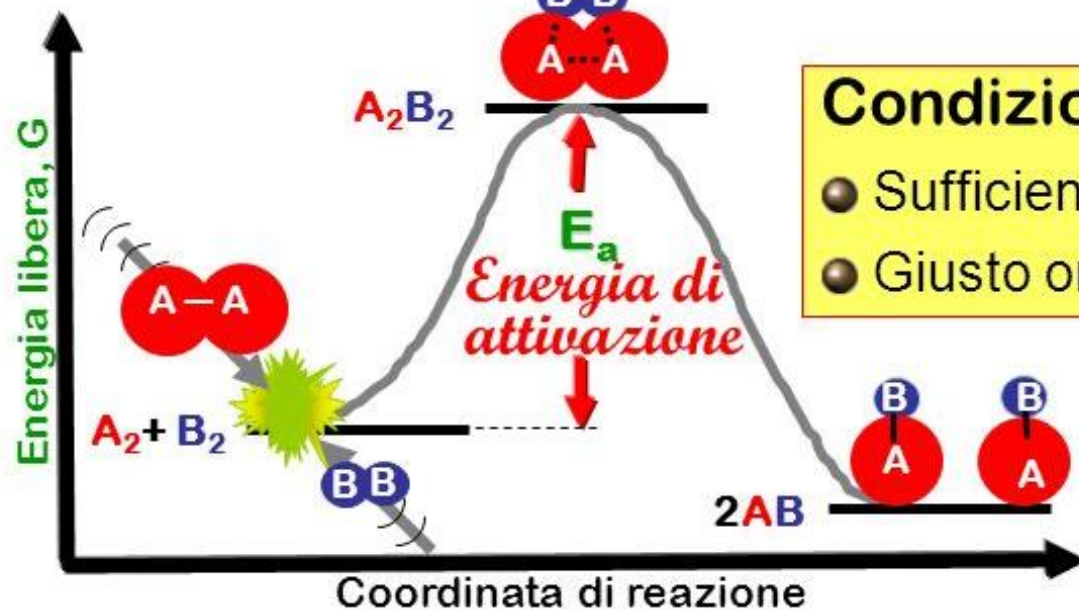
Le molecole di reagente devono **COLLIDERE**, in maniera **ORIENTATA** e liberando nell'**URTO** una sufficiente quantità di **ENERGIA: URTI EFFICACI**

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





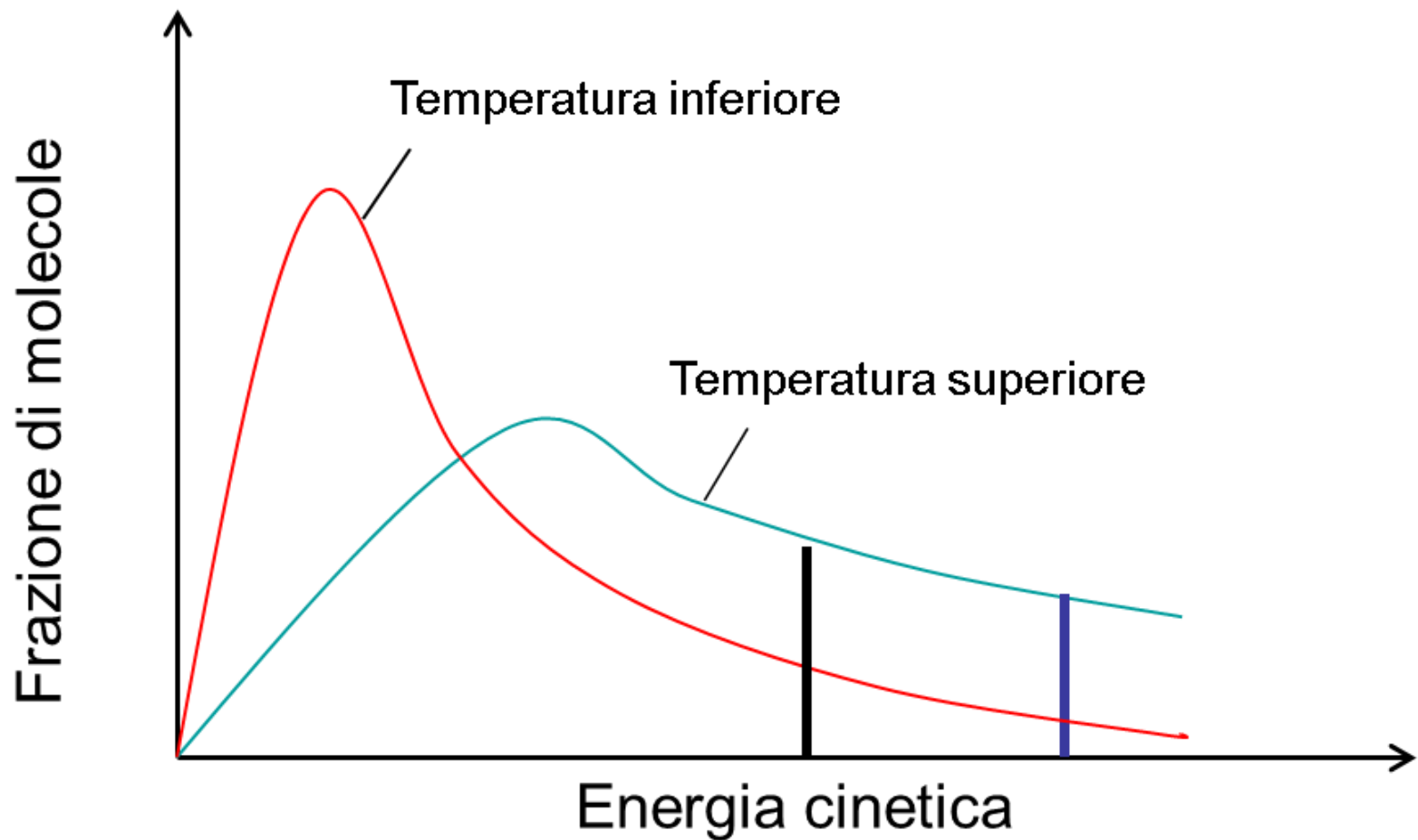
Ogni reazione chimica
decorre attraverso la
formazione di un
“*Complesso attivato*”
generato da un
“*urto efficace*”



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

Equilibrio chimico

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.

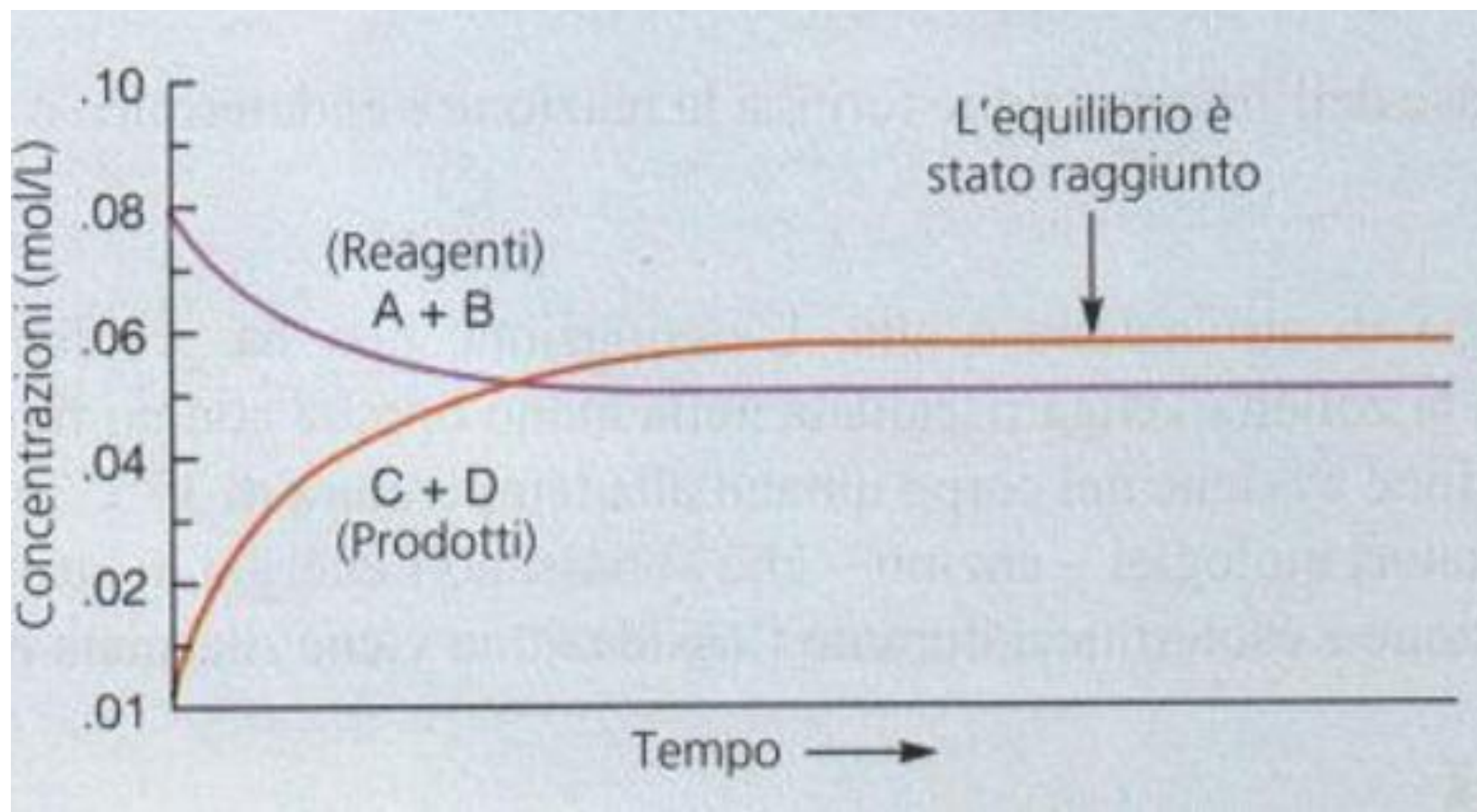
Tali reazioni si scrivono con un'unica freccia che va dai reagenti verso i prodotti



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 sulla velocità di reazione

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:

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

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

Se $K > 10^3$ la reazione diretta è favorita rispetto l'inversa, e si dice che la reazione all'equilibrio è spostata verso la formazione dei prodotti o anche **verso destra**

Se $K < 10^{-3}$ la reazione inversa è favorita rispetto la diretta, e si dice che la reazione all'equilibrio è spostata verso la formazione dei reagenti o anche **verso sinistra**

Modificazioni di un equilibrio (Principio di Le Châtelier)

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



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

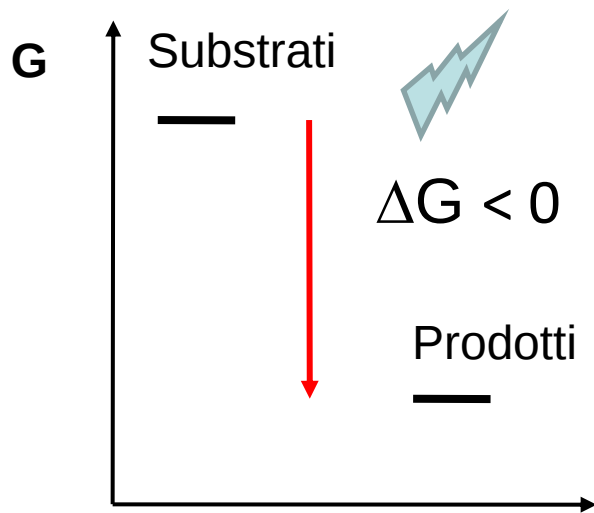
Se aggiungo reagenti, sposto la reazione verso destra, se aggiungo prodotti sposto la reazione verso sinistra

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

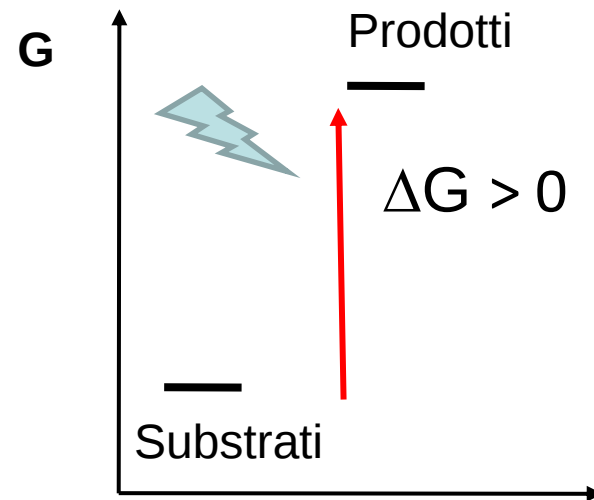
**Reazione esoergonica :
reazione spontanea**



Progressione della reazione

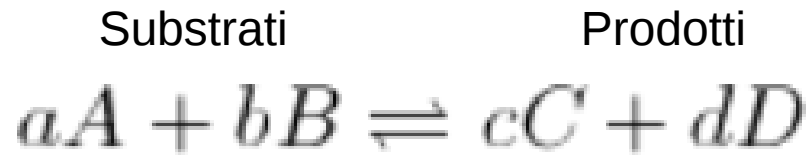
$$\Delta G = G \text{ prodotti} - G \text{ substrati} < 0$$

**Reazione endoergonica : reazione non
spontanea**

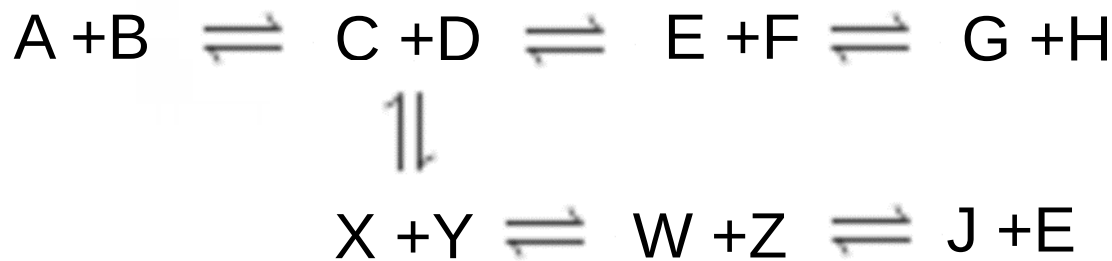
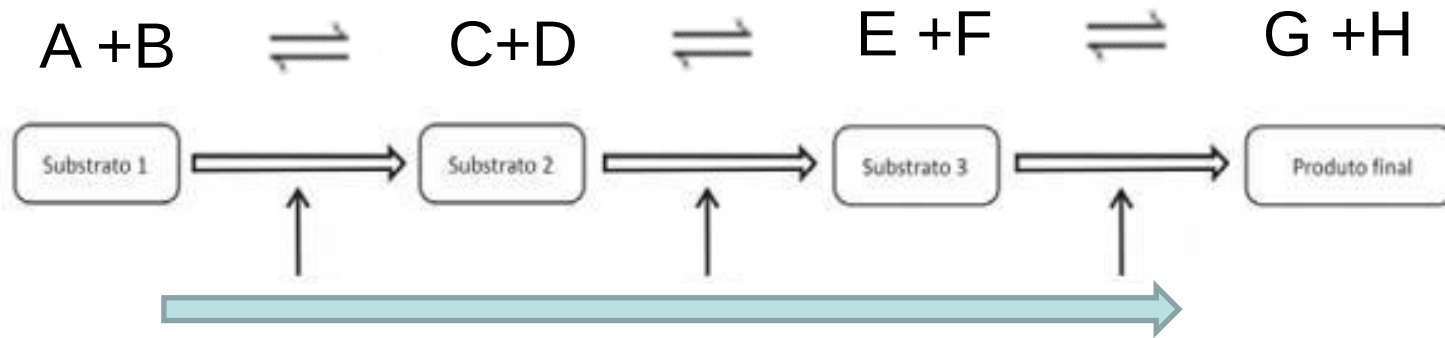


Progressione della reazione

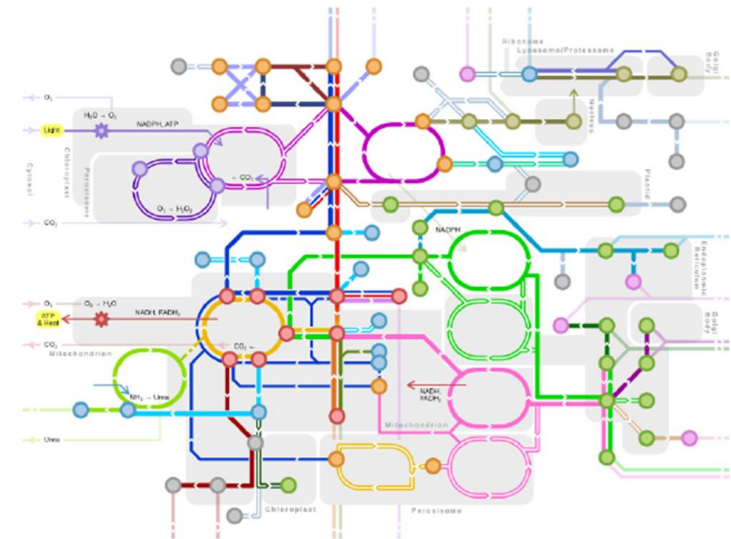
$$\Delta G = G \text{ prodotti} - G \text{ substrati} > 0$$



Via metabolica



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



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 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)

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

Gruppi funzionali dei composti organici

I composti organici formati da catene più o meno lunghe di atomi di C legati all'idrogeno. Possono essere presenti anche altri atomi come O, N, P e Cl (eteroatomi) che da soli o in raggruppamenti fra loro formano i **GRUPPI FUNZIONALI** del composto (polifunzionali)

Sono gruppi chimici con definita e caratteristica reattività chimica

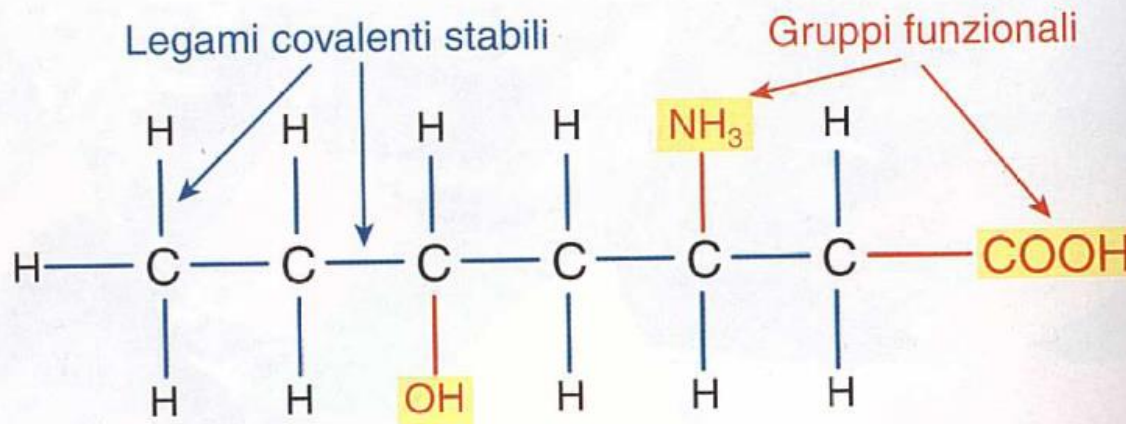
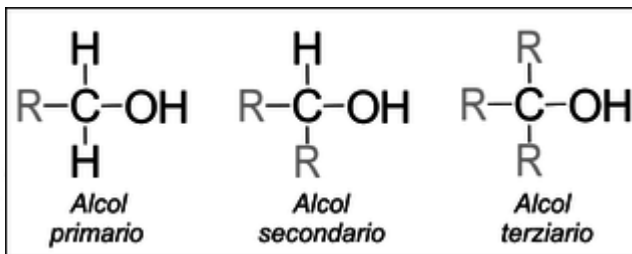


Figura 1. Struttura di un composto del carbonio caratterizzato da legami covalenti (C-H; C-C; C-O; C-N) e da gruppi funzionali (OH; COOH; NH₃).

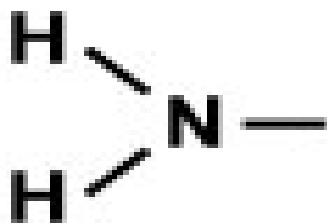
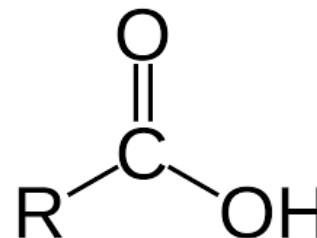
$-\text{CH}_2\text{OH}$ gruppo alcolico



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

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

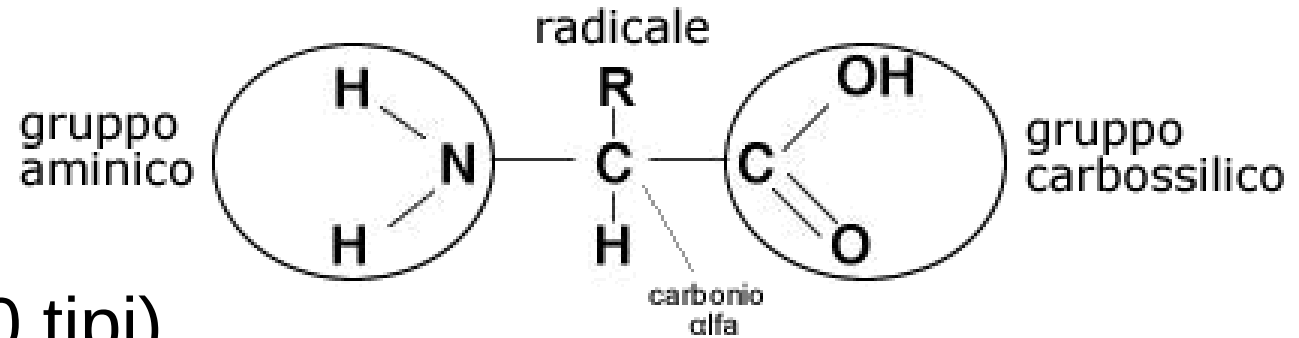
$-\text{COOH}$ gruppo carbossilico o carbossile



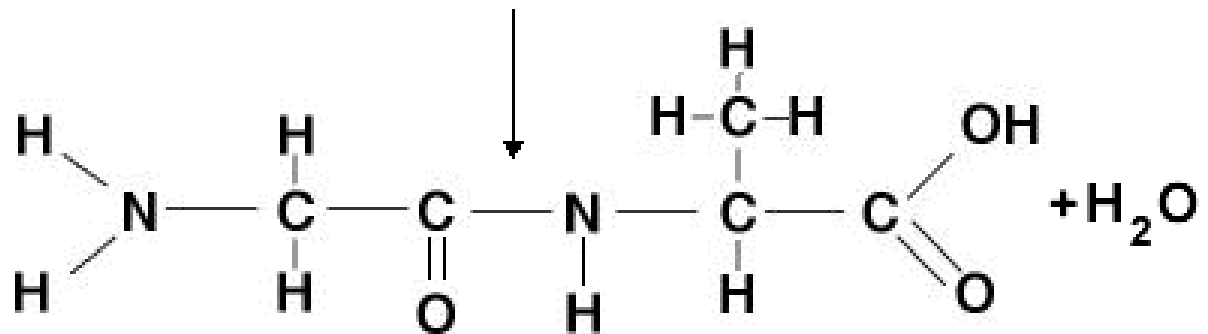
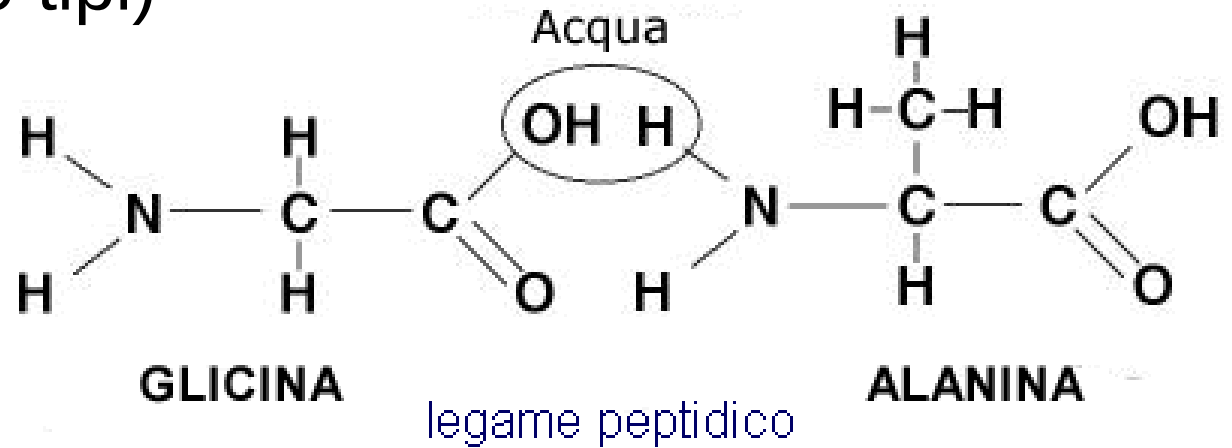
gruppo
amminico

$-\text{SH}$ gruppo sulfidrilico

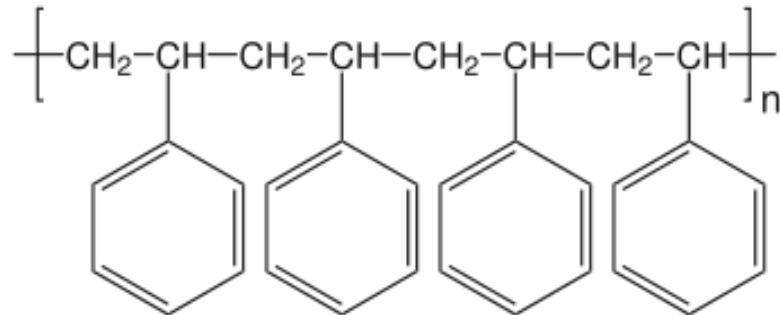
Le proteine: polimeri lineari non ramificati



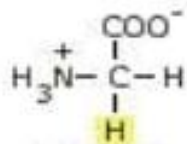
α -aminoacidi (20 tipi)



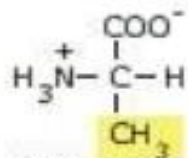
Polimero: Un polimero è una macromolecola, ovvero una molecola dall'elevato peso molecolare, costituita da un gran numero di molecole sottomultiple (dette unità ripetitive o monomeri), uguali o simili tra loro, unite "a catena" mediante la ripetizione dello stesso tipo di legame covalente.



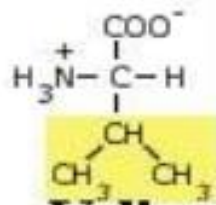
Aminoacidi con R non polare



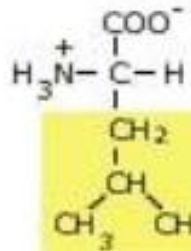
Glicina



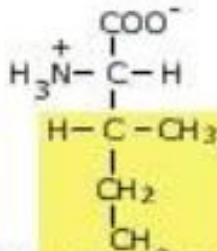
Alanina



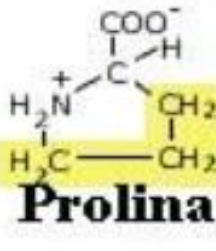
Valina



Leucina

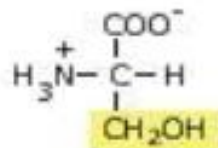


Isoleucina

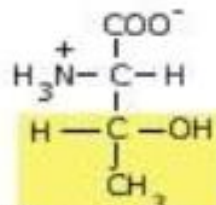


Prolina

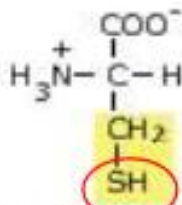
Aminoacidi con R polare



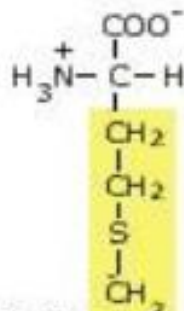
Serina



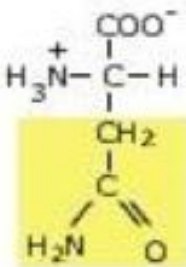
Treonina



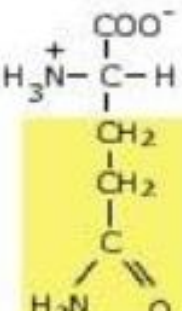
Cisteina



Metionina

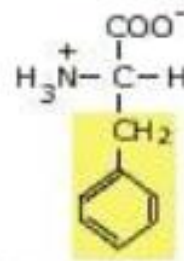


Asparagina

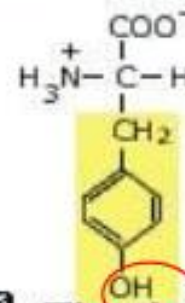


Glutammina

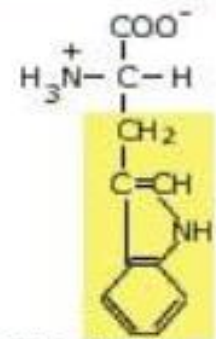
Aminoacidi con gruppi aromatici



Fenilalanina

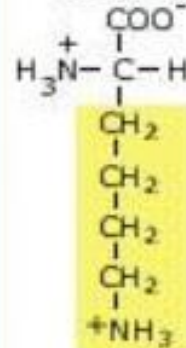


Tirosina

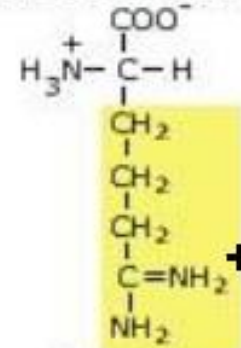


Triptofano

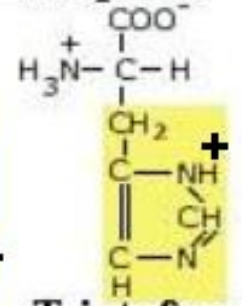
Aminoacidi con R carico posit.



Lisina

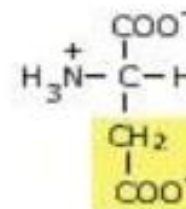


Arginina

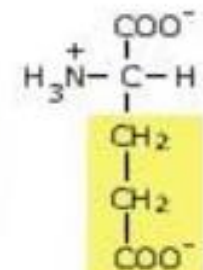


Istidina

**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

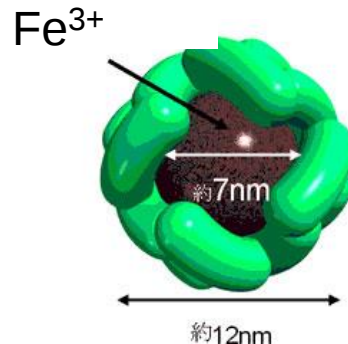
Dentro e fuori una cellula (proteine di membrana)

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.

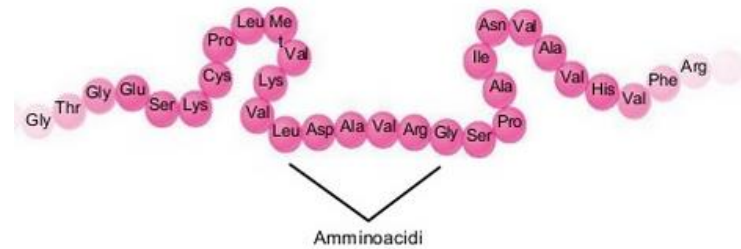
Regolazione dell'espressione genica

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 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.

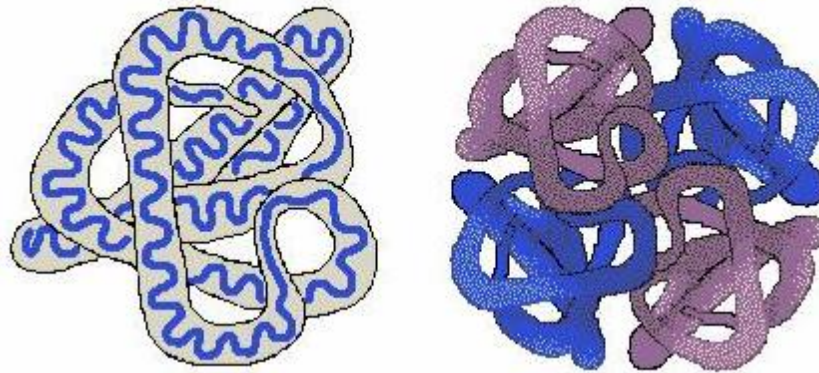
Quanto può essere lunga la catena polipeptidica di una proteina? Da qualche centinaio a qualche migliaio di a.a.

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

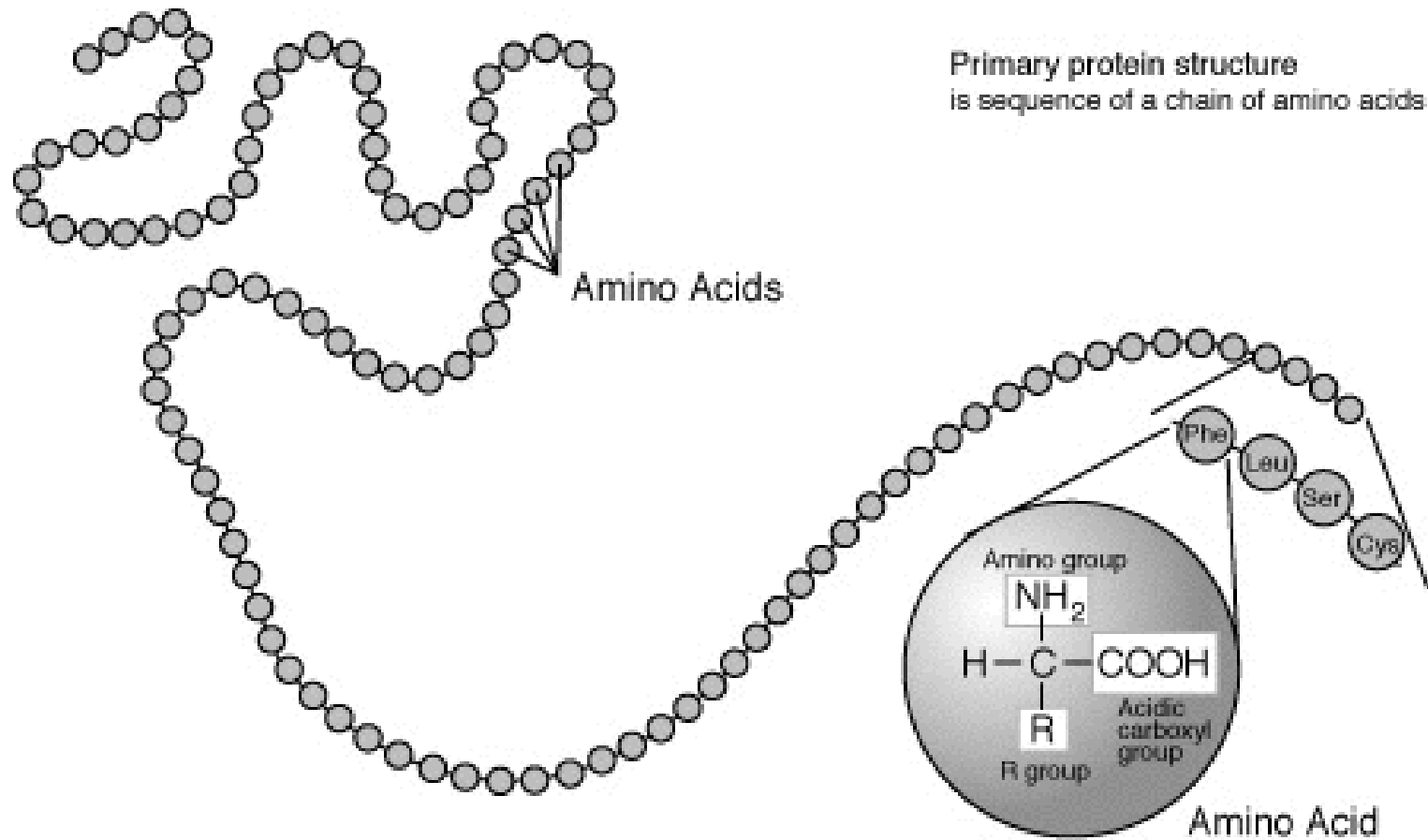
Nella **conformazione** di una proteina si possono distinguere quattro livelli gerarchici di strutturazione

Struttura primaria

Struttura secondaria

Struttura terziaria

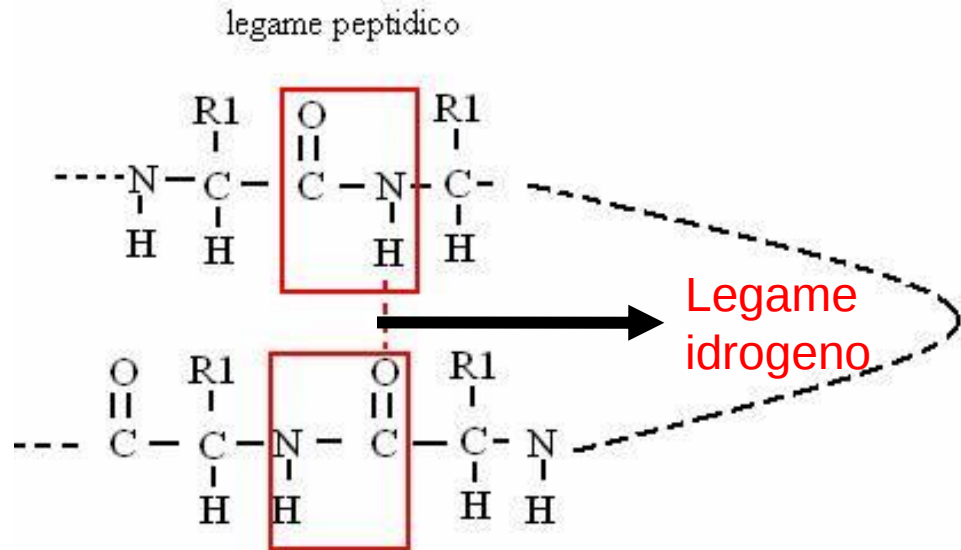
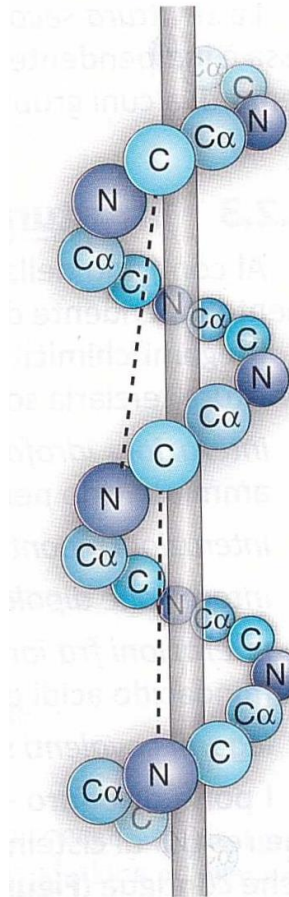
Struttura quaternaria



Struttura primaria: è definita dalla semplice catena lineare di aminoacidi

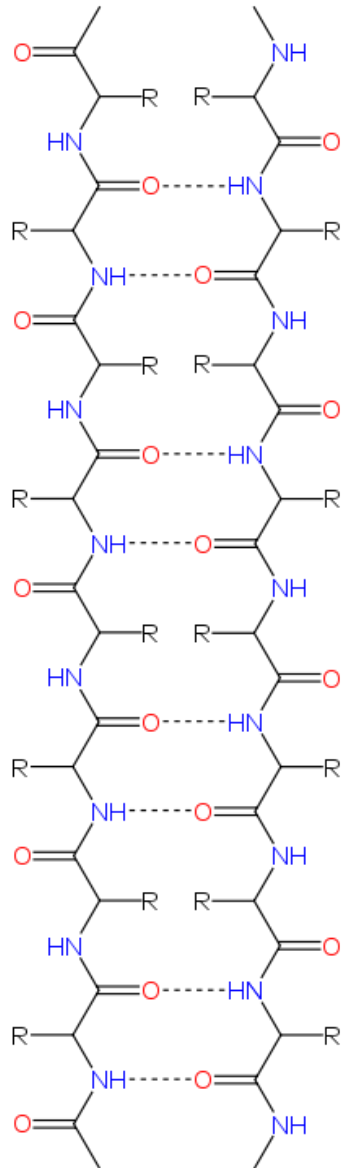
struttura secondaria: può avere due diverse conformazioni:

α -elica

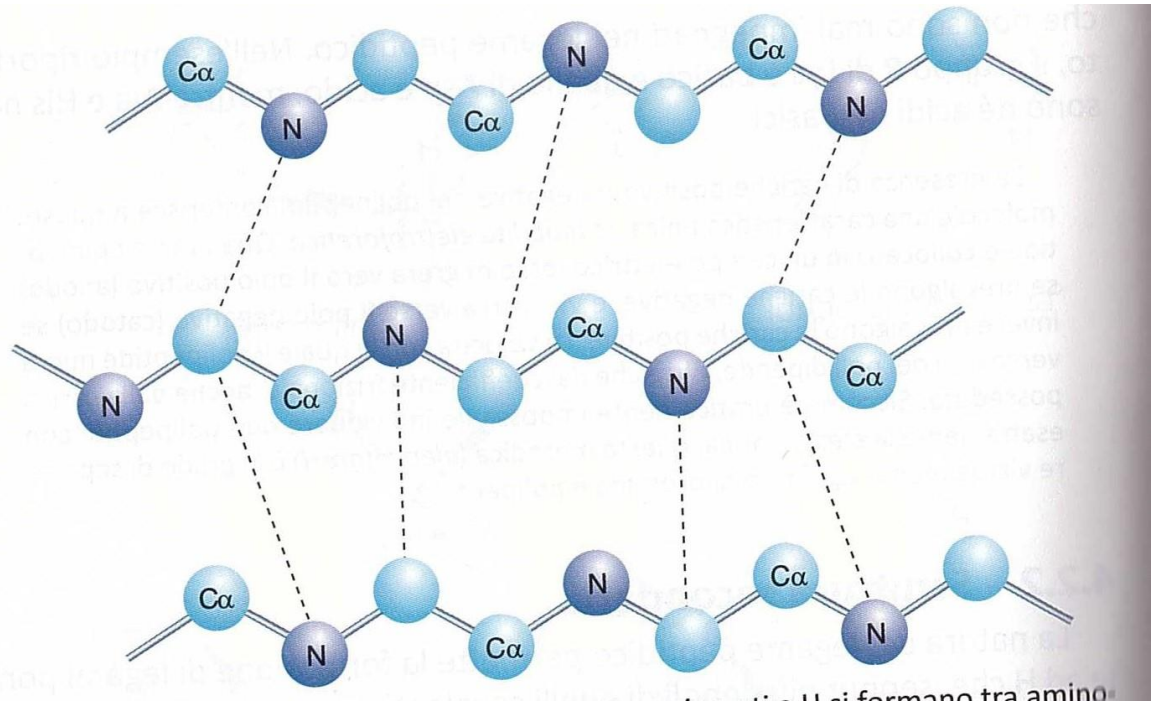


Il legame idrogeno si forma tra l'idrogeno del N del gruppo amminico di un a.a e l'O del gruppo carbonilico del quarto più avanti nella stessa catena a.a.

β -foglietto

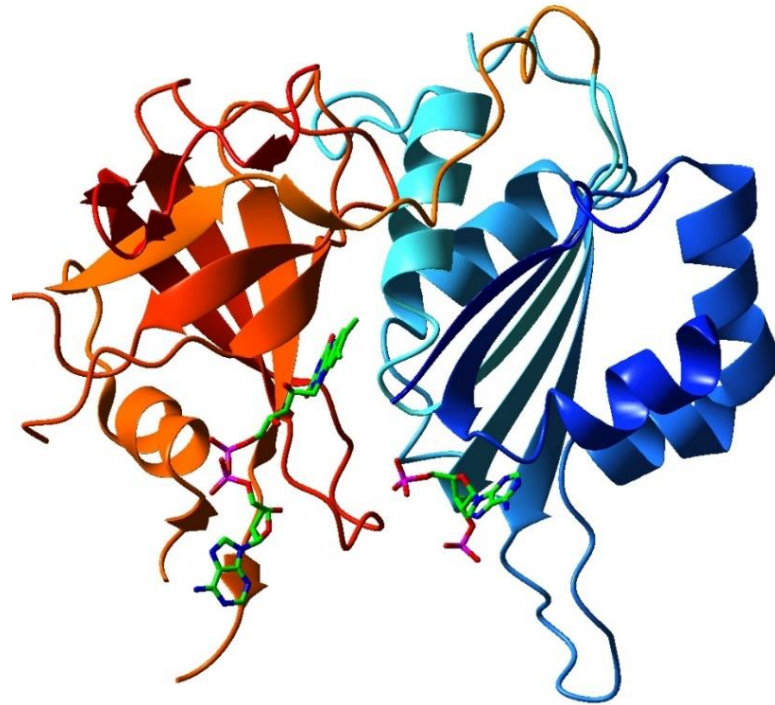


Struttura planare da cui
i residui R
sporgono
alternativamente al di
sotto ed al di sopra del
piano

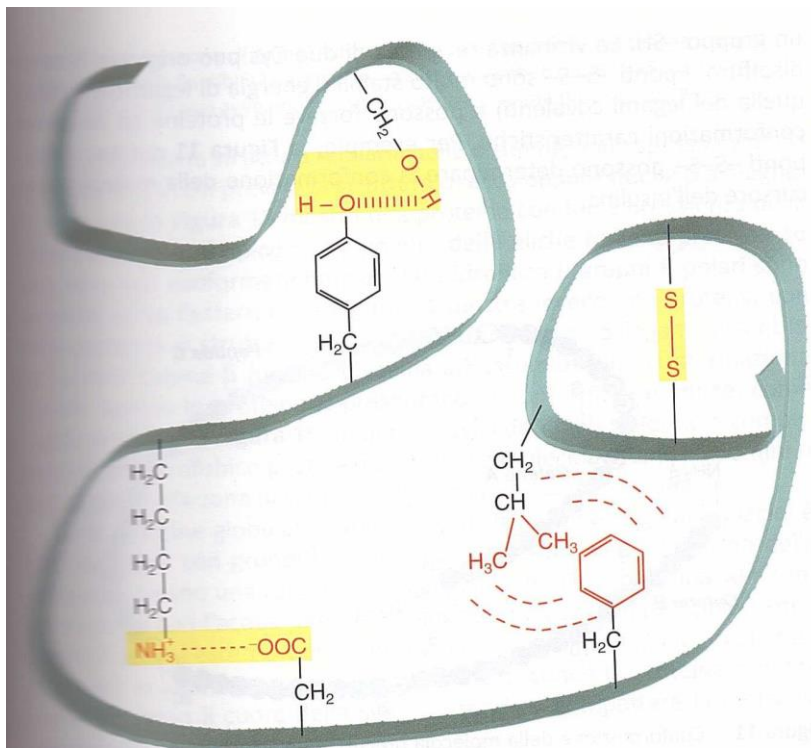


Struttura terziaria

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



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

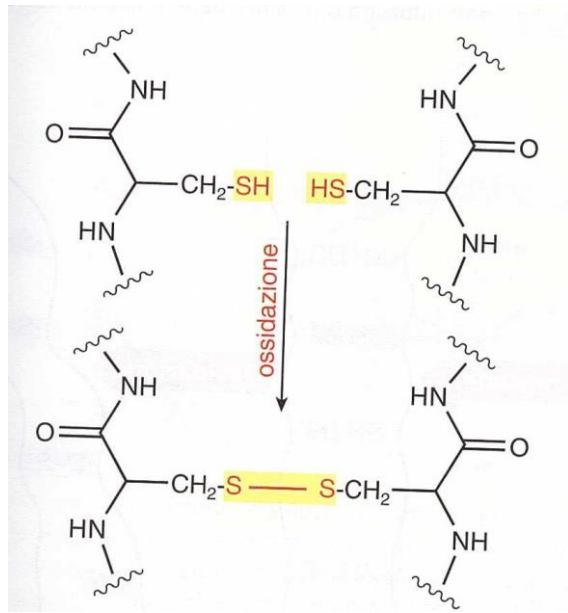


Stabilizzata da interazioni deboli fra i gruppi laterali di a.a. anche distanti tra loro lungo la catena ma vicini a seguito del ripiegamento.

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

Struttura quaternaria

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

Catena polipeptidica: subunità

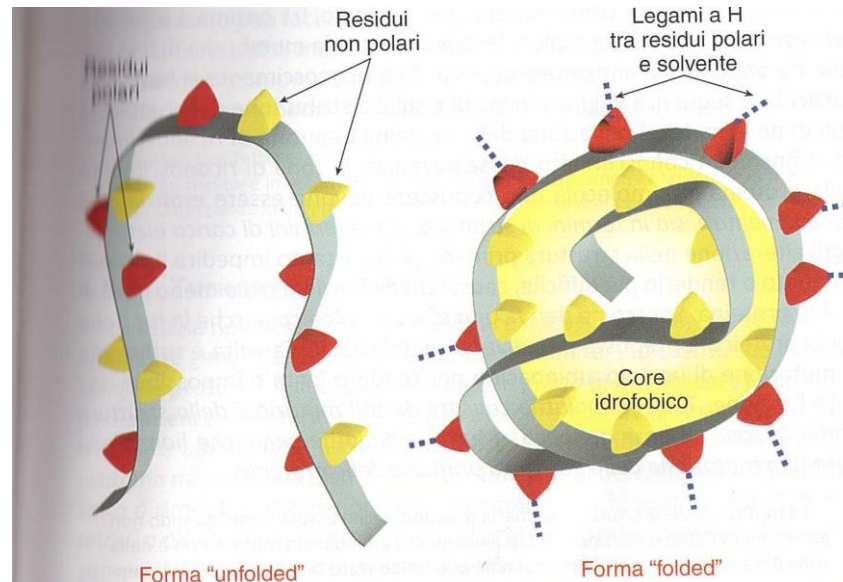
Dimero, trimero, tetramero.....

Le subunità possono essere identiche OMO-

Le subunità possono essere diverse ETERO-



- Il ripiegamento della proteina dopo la sua traduzione (**folding**) **processo spontaneo**, che porta la proteina ad assumere la conformazione dal punto di vista **ENERGETICO** più stabile
- ogni proteina, data la sua sequenza di amminoacidi, può assumere **UNA SOLA** conformazione finale, funzionale
- stabilità energetica: massimizzare il numero di interazioni deboli tra a.a. + distribuzione degli a.a. polari ed apolari



Perdita della conformazione di una proteina- i legami deboli che mantengono la conformazione della proteina possono essere rotti – DENATURAZIONE

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

Irreversibile

Processi fisici o chimici:

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

Legame alla proteine di altre piccole molecole

Piccole variazioni reversibili della conformazione di una proteina con conseguenze sulla sua conformazione e quindi sulla sua funzione sono sfruttate in condizioni fisiologiche per modularne la funzione

Proteine di trasporto

Enzimi

Interazione actina-miosina

Interazione antigene-anticorpo

Interazioni ormone-recettore

Modulazione del metabolismo

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

2. Modulazione della concentrazione di proteina:

a livello dei meccanismi di sintesi e degradazione delle proteine

(turnover delle proteine)

3. Modulazione dell'espressione genica

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

ma più duraturo nel tempo

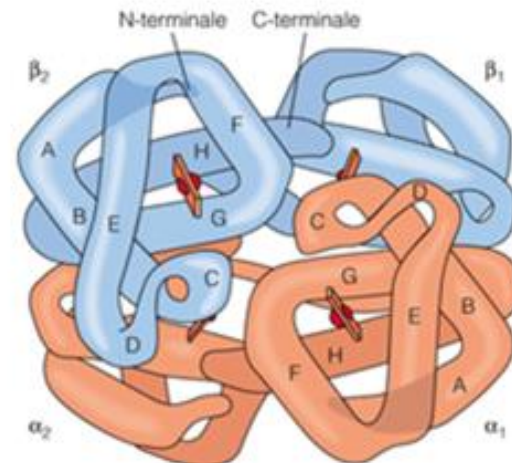
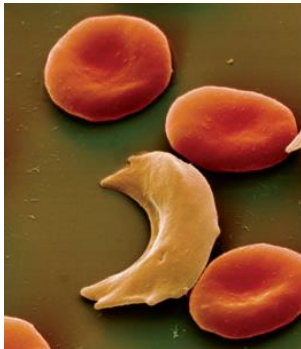
Perdita della conformazione: mutazioni genetiche

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)

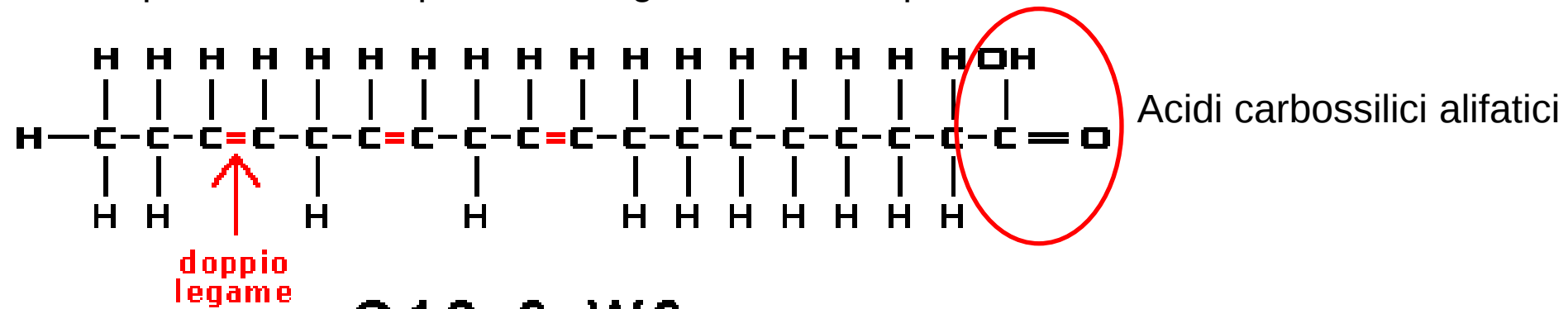


Lipidi: costituiti da carbonio, idrogeno, ossigeno, sono costituiti da un'ampia gamma di classi di composti tutti insolubili in acqua e solubili in solventi apolari

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

ACIDI GRASSI

- Funzione energetica
- Componenti di altri lipidi come trigliceridi , fosfolipidi etc

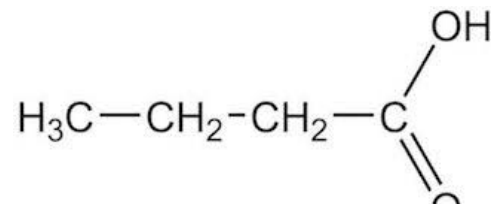


- I più abbondanti numero pari di atomi di C (da 4 a 24 massimo- i più abbondanti più di 14 C)
- **Saturi** e **Insaturi**

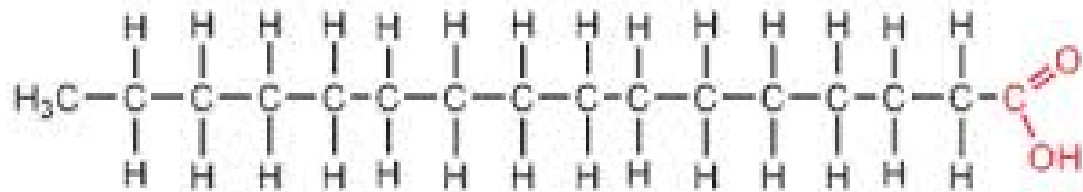
I principali acidi grassi (essenziali e non essenziali)

Saturi

Acido butirrico

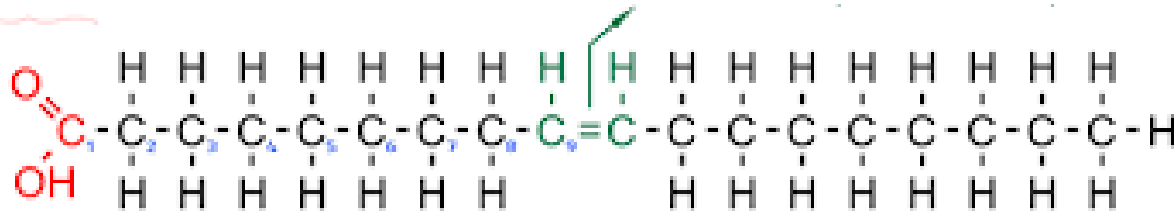


Acido palmitico



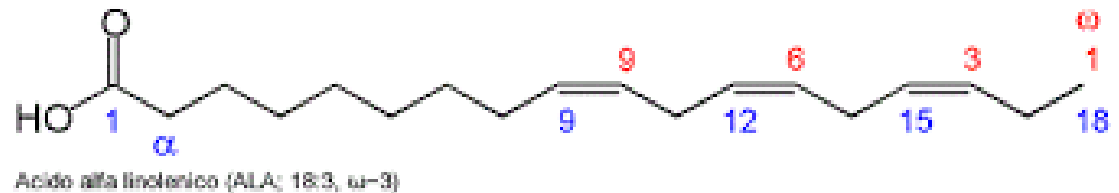
Monoinsaturi

Acido oleico

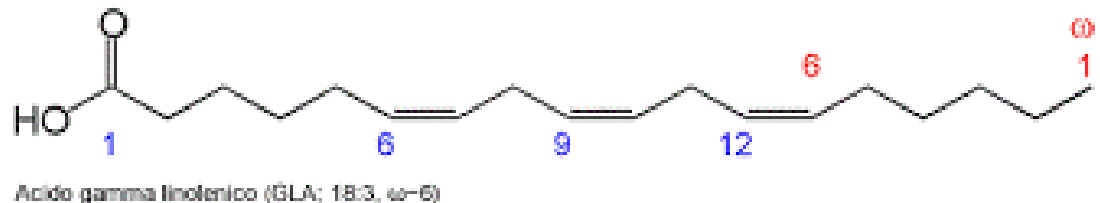


Polinsaturi

Acido linolenico ($\omega 3$)



Acido linoleico ($\omega 6$)



Trigliceridi o Triacilgliceroli

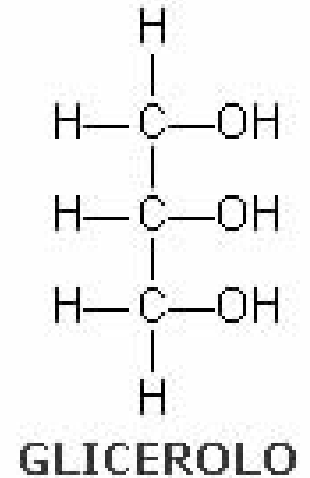
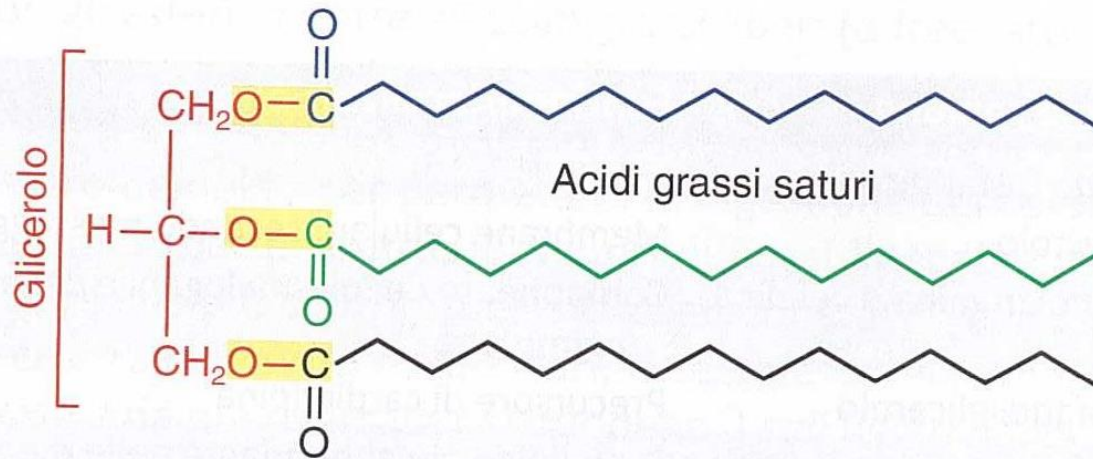


Figura 4. Struttura di un trigliceride, risultato della esterificazione dei gruppi alcolici -OH del glicerolo con i gruppi -COOH degli acidi grassi (il legame estereo è evidenziato dal riquadro giallo). Gli acidi grassi sono rappresentati in colori diversi ad indicare che ogni molecola di trigliceride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

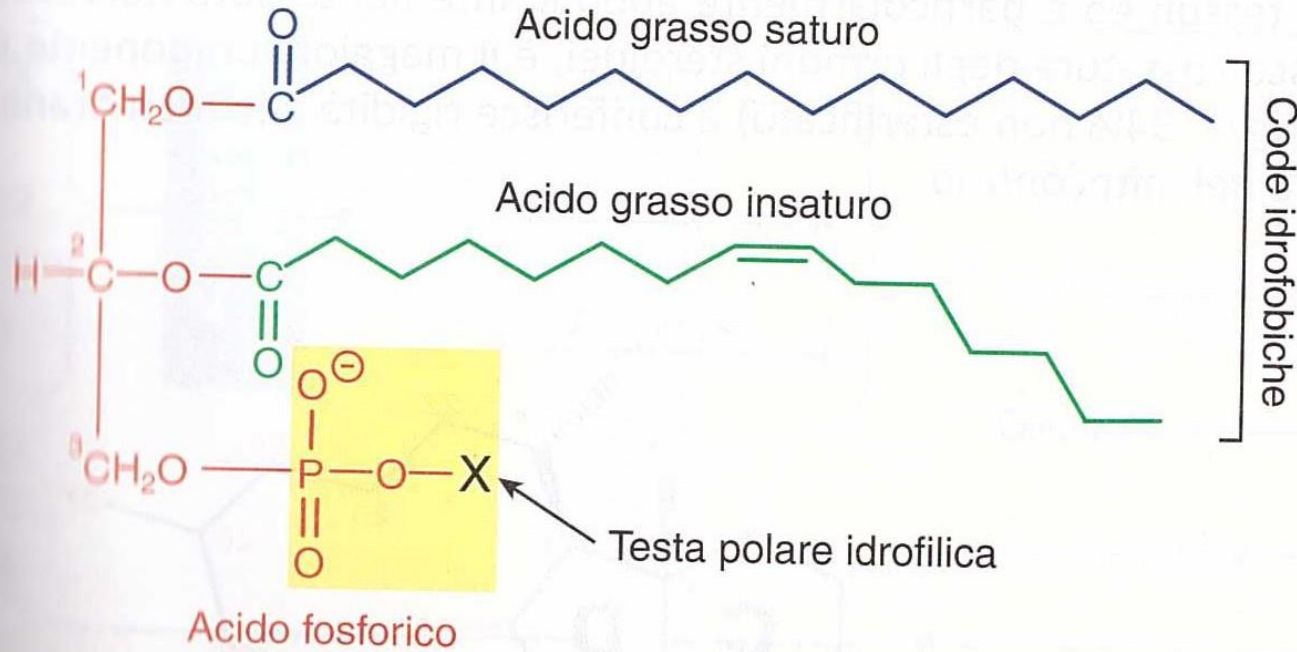
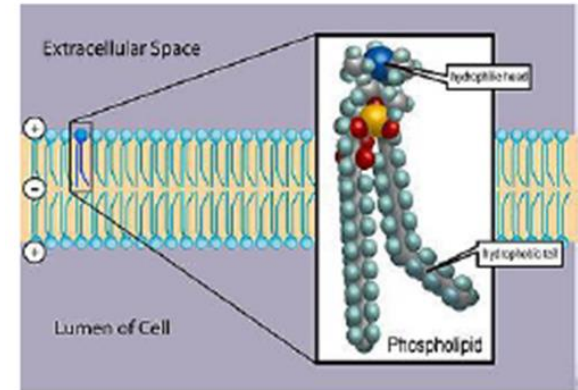


Figura 5. Fosfolipide, risultato della sostituzione dell'acido grasso combinato con P nei trigliceridi con un gruppo fosfato, che può a sua volta essere legato ad un'altra molecola o base X, dando origine a diversi tipi di fosfolipidi.

- 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

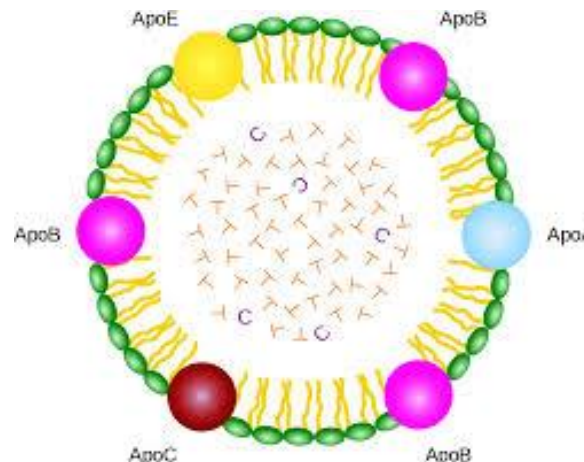
§ Trasporto plasmatico dei lipidi

I lipidi trasportati nel sangue in forma di aggregati
sovramolecolari chiamati

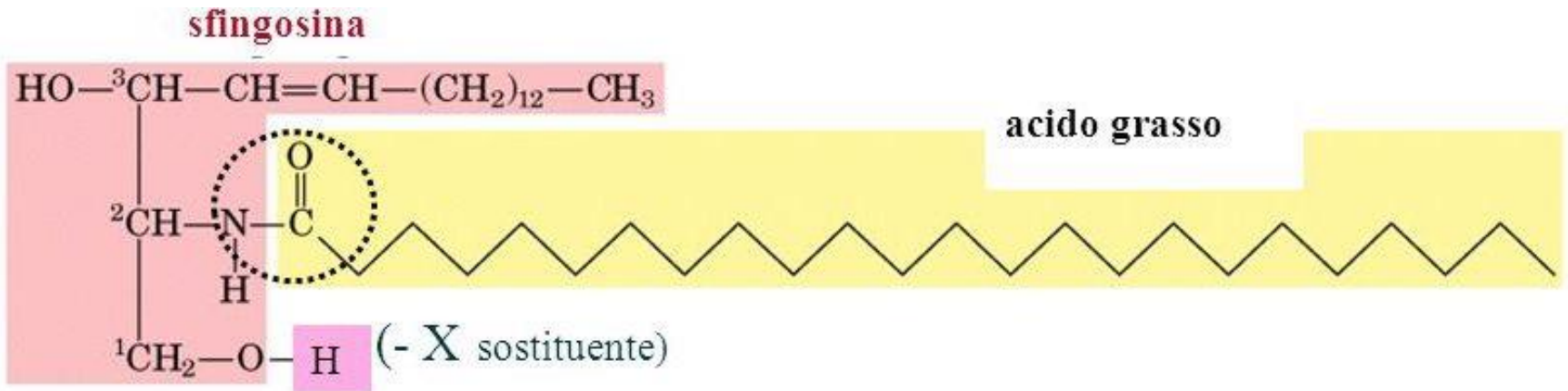
LIPOPROTEINE

- 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



Sfingolipidi



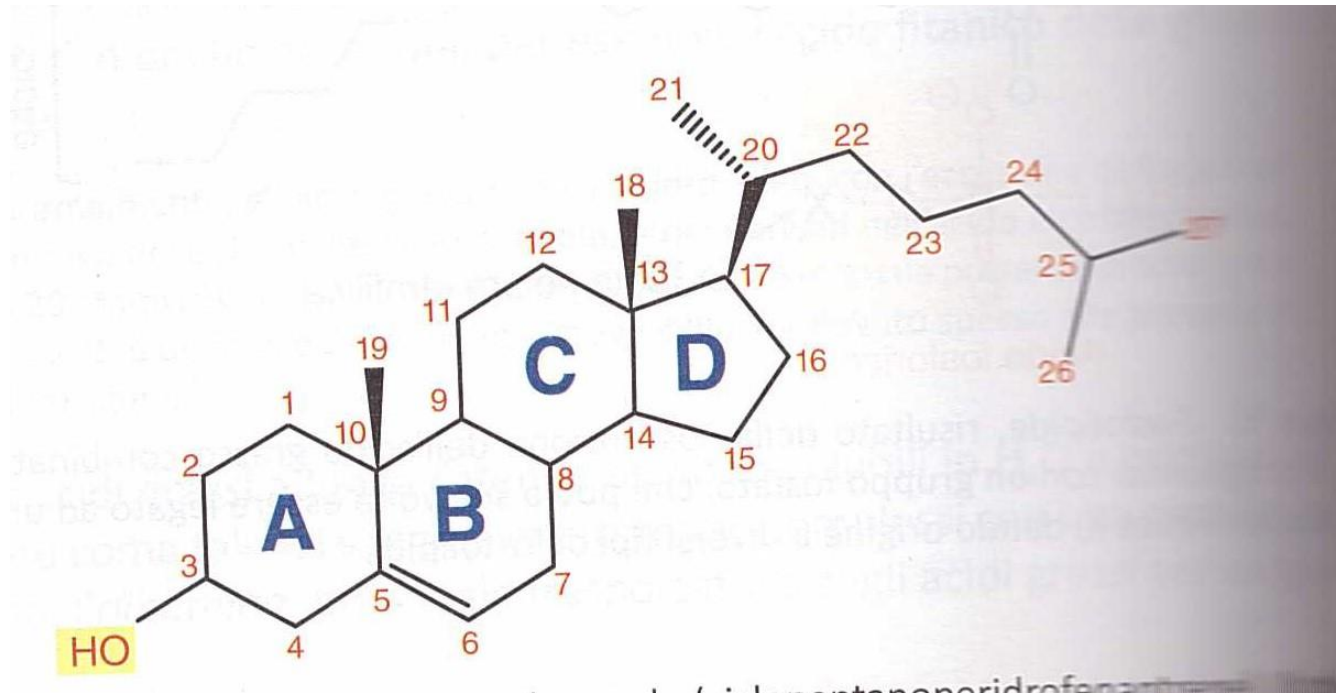
SFINGOMIELINE (gruppo polare: fosfocolina o fosfoetanolamina)

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

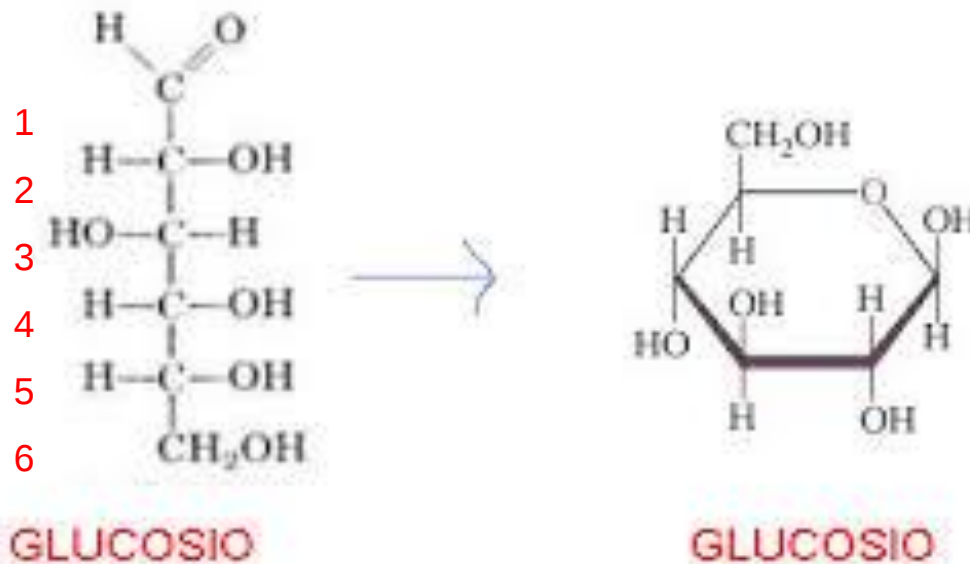
CARBOIDRATI (zuccheri, glucidi, saccaridi)

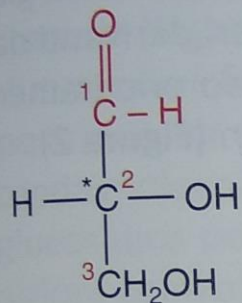
Semplici (monosaccaridi)

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

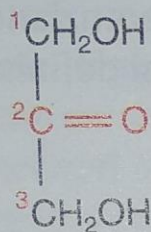
Le loro caratteristiche strutturali e la loro reattività chimica sono determinate dai gruppi funzionali che presentano, e cioè il gruppo alcolico $-\text{CH}_2\text{-OH}$ e il gruppo aldeidico $-\text{CHO}$ o il gruppo chetonico $-\text{C=O}$.

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

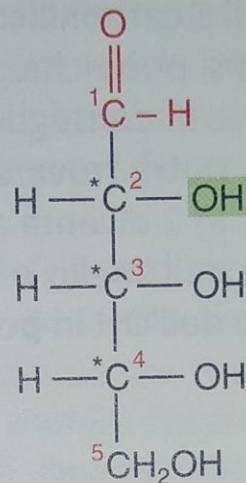




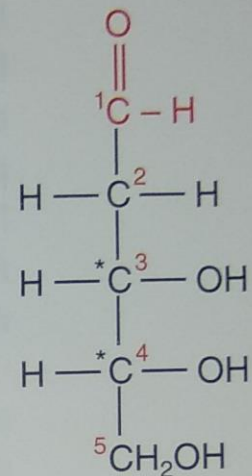
Aldeide D-glicerica



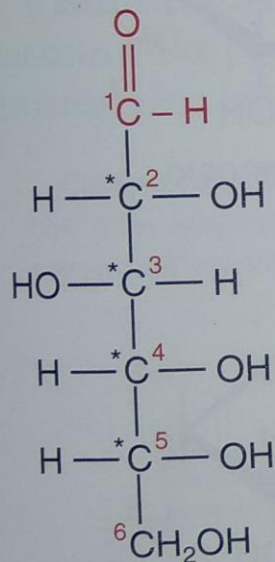
Diidrossiacetone



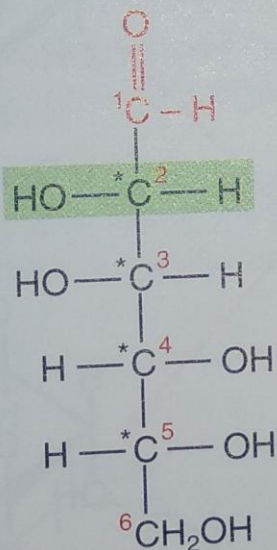
D-ribosio



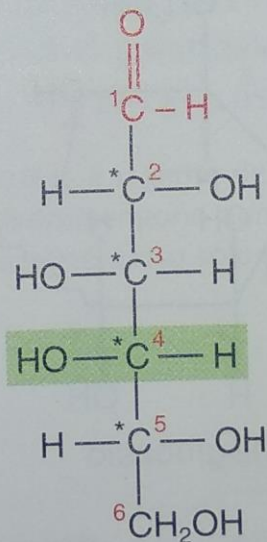
D-2-desossiribosio



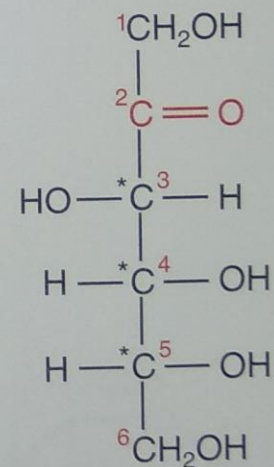
D-glucosio



D-mannosio

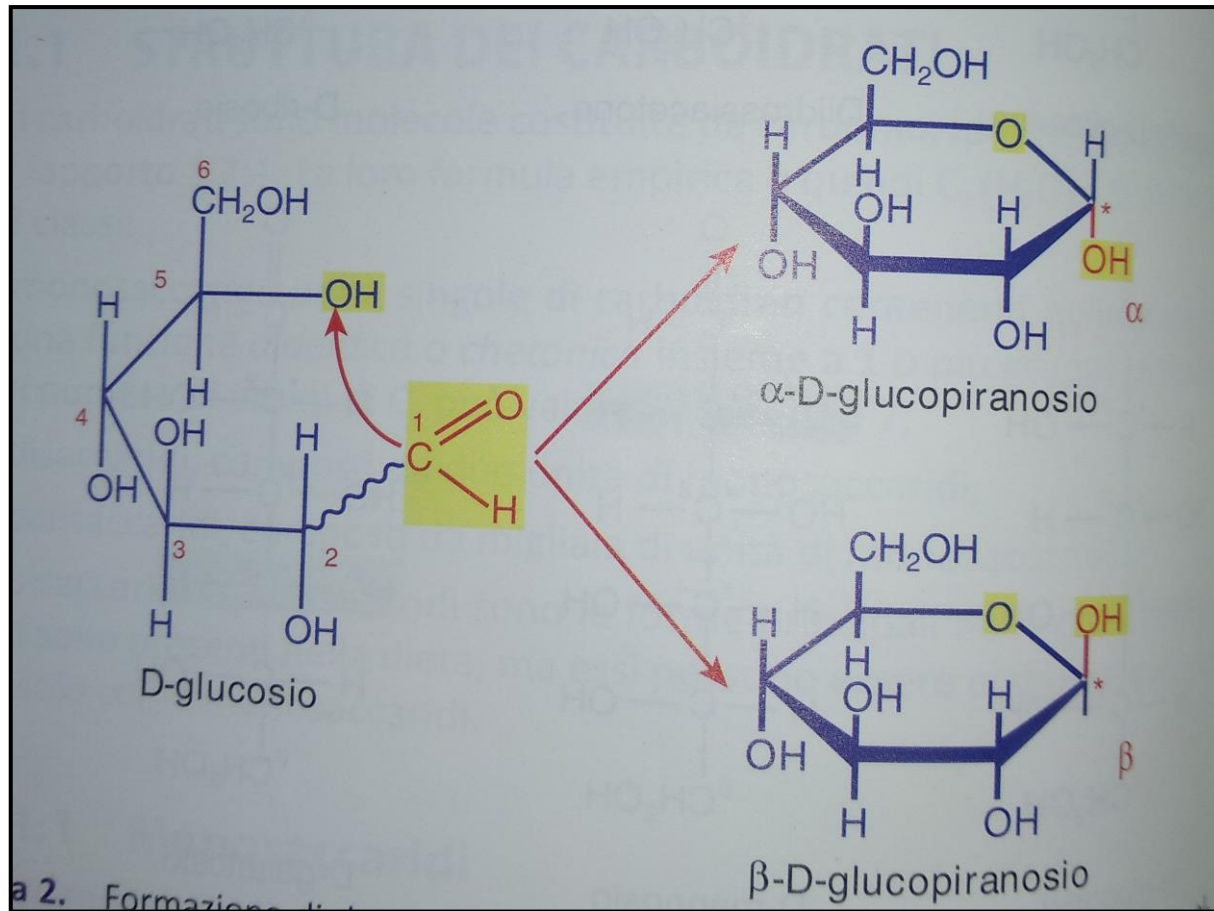


D-galattosio



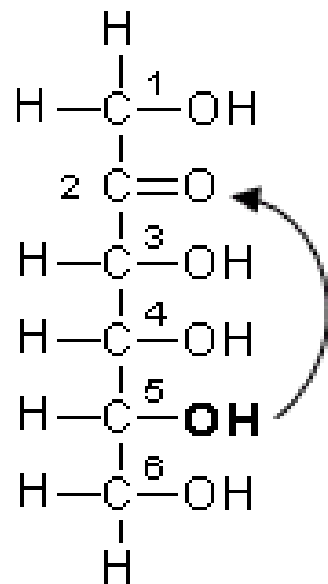
D-fruttosio

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

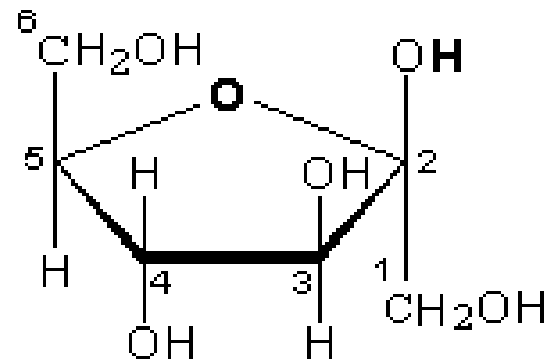
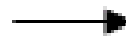


Ciclizzazione degli zuccheri e formazione di **anomeri** (α e β)

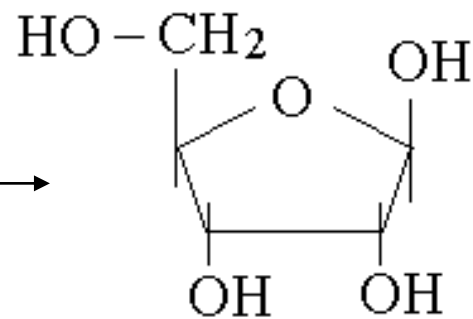
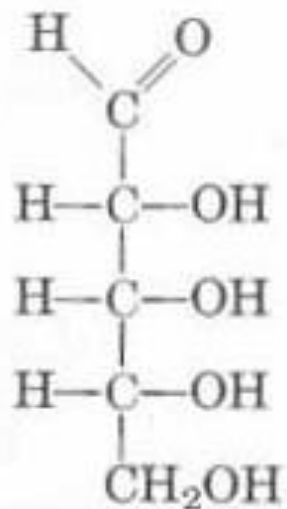
In soluzione acquosa le tre forme in equilibrio, nettamente spostato verso le due forme anomeriche che sono prevalenti



Fruttosio

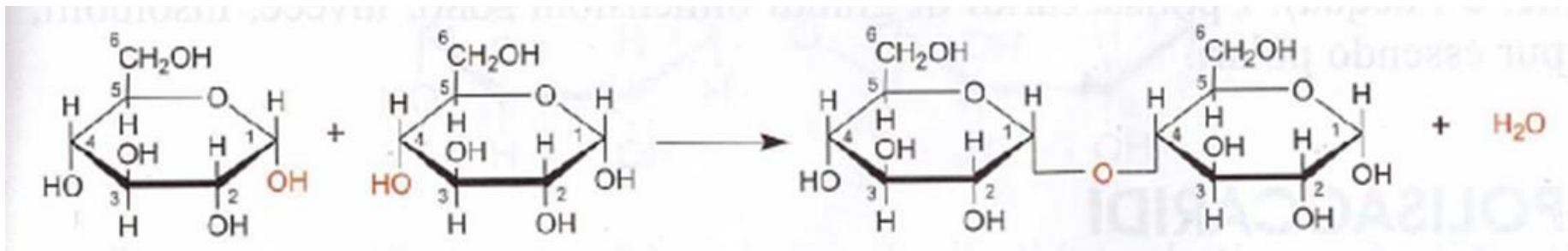


Fruttofuranosio



ribosio

Legame glicosidico



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

Lattosio - zucchero del latte

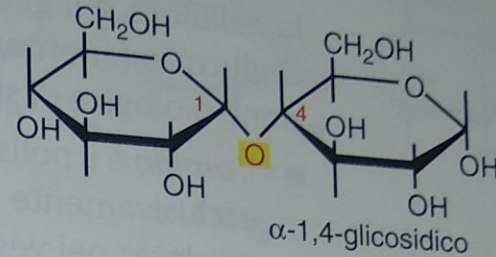
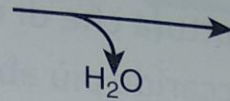
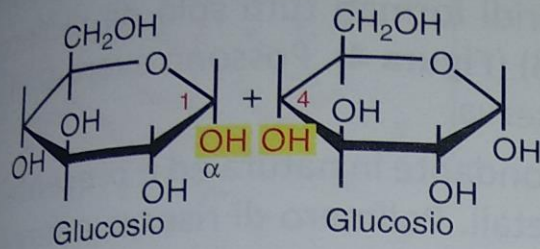
Saccarosio - zucchero di canna

Maltosio - scissione dell'amido

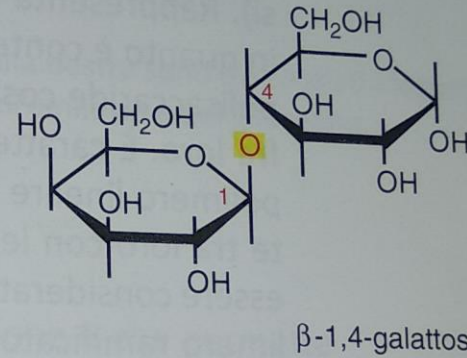
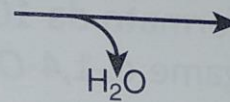
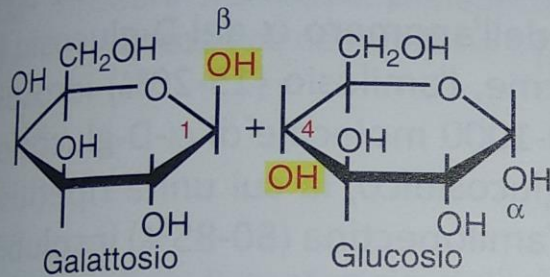
Cellobiosio - scissione della cellulosa

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

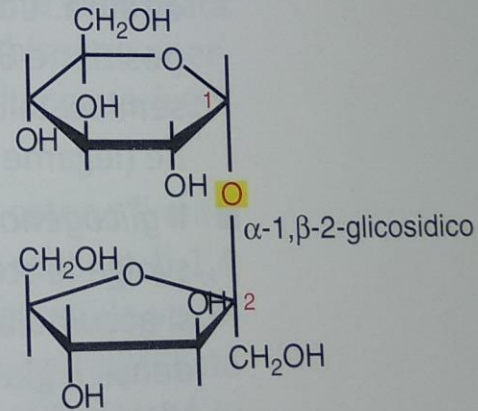
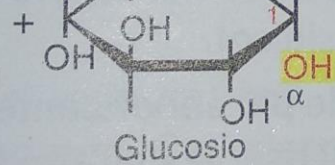
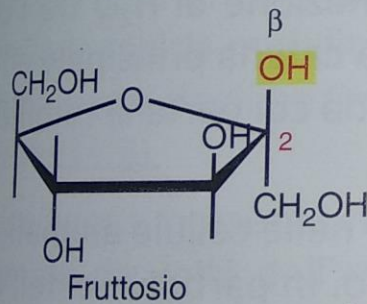
Oligosaccaridi (da 3 a 10 monomeri) e **polisaccaridi** (da 10 a migliaia di monomeri)



MALTOSIO



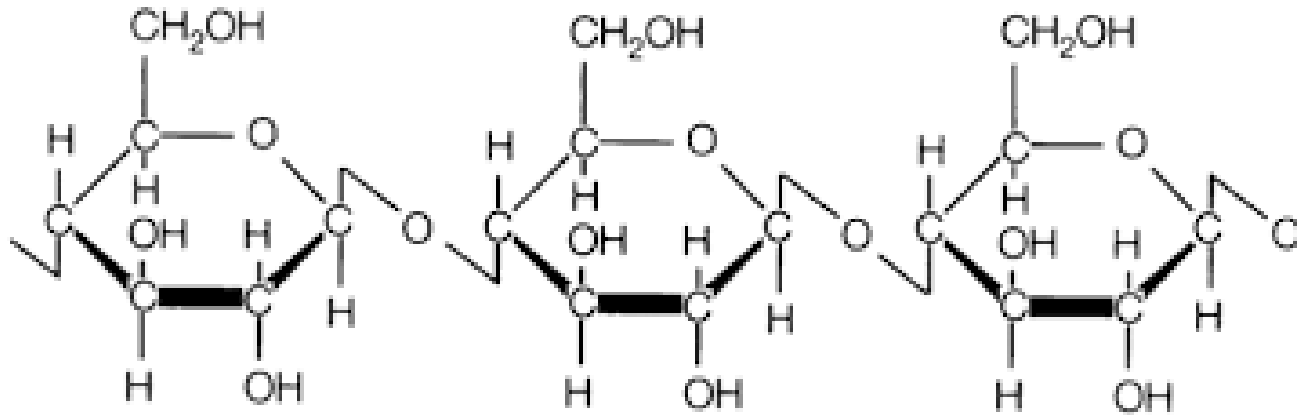
LATTOSIO



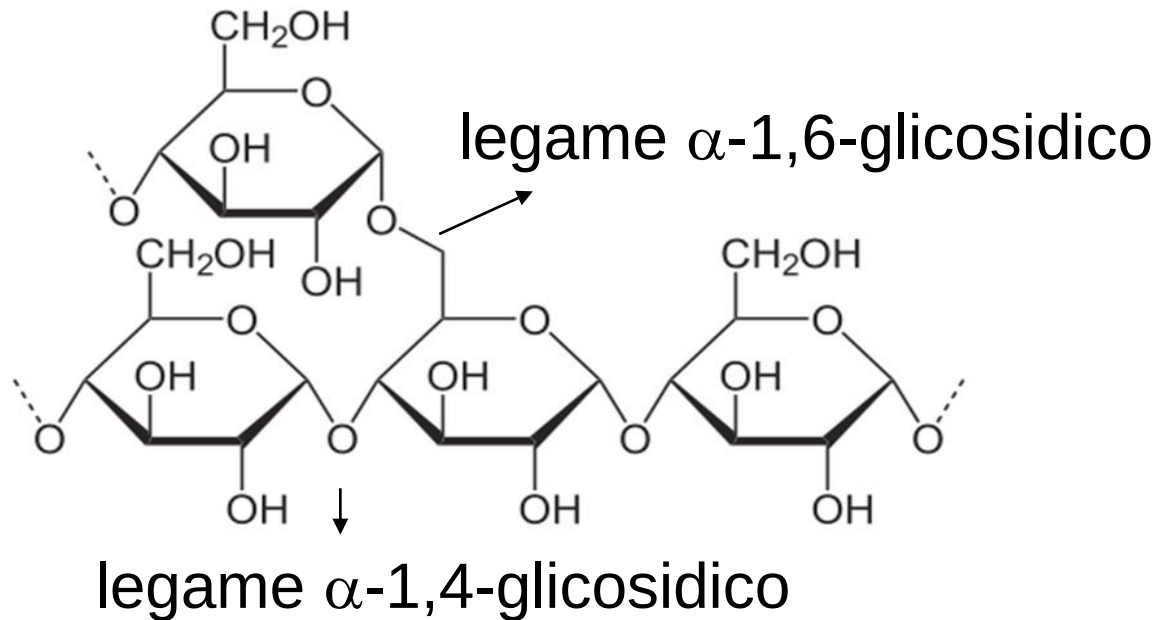
SACCAROSIO

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

Cellulosa (legame β -1,4-glicosidico)



Amilopectina e glicogeno (**RAMIFICATI**)



FUNZIONI DEI CARBOIDRATI

Ruolo energetico: glucosio è la fonte energetica preferenziale per tutte 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)

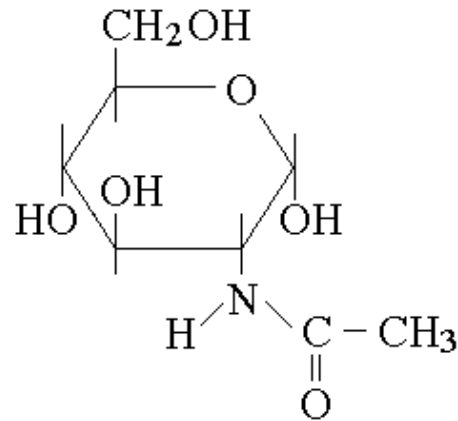
Ruolo strutturale: sono componenti della matrice extracellulare
(GLICOSAMMINOGLICANI per es. acido ialuronico, condroitin solfato,
cheratansolfato, eparsolfato, chiamati anche mucopolisaccaridi)

Ruolo di riconoscimento : sono legati covalentemente alle proteine di membrana,
agli anticorpi, a proteine secrete (matrice extracellulare e seriche) e ai lipidi
(glicolipidi)

GLICOSAMMINOGLICANI

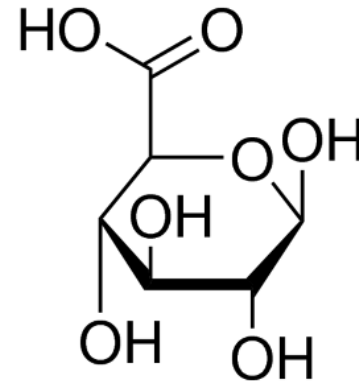
Contengono **amminozuccheri** e **acidi uronici** (acidi glucuronici) e **gruppi solfato**

un ossidril (solitamente C₂) è
sostituito da un gruppo aminico

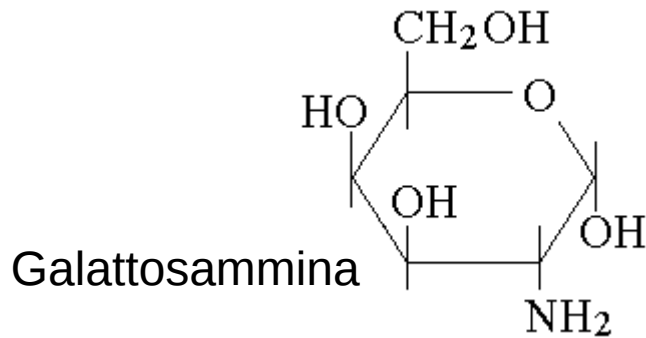


N acetil-glucosammina

derivati dall'ossidazione a gruppo
carbossilico del gruppo terminale -CH₂OH
(in posizione C6) degli aldosi

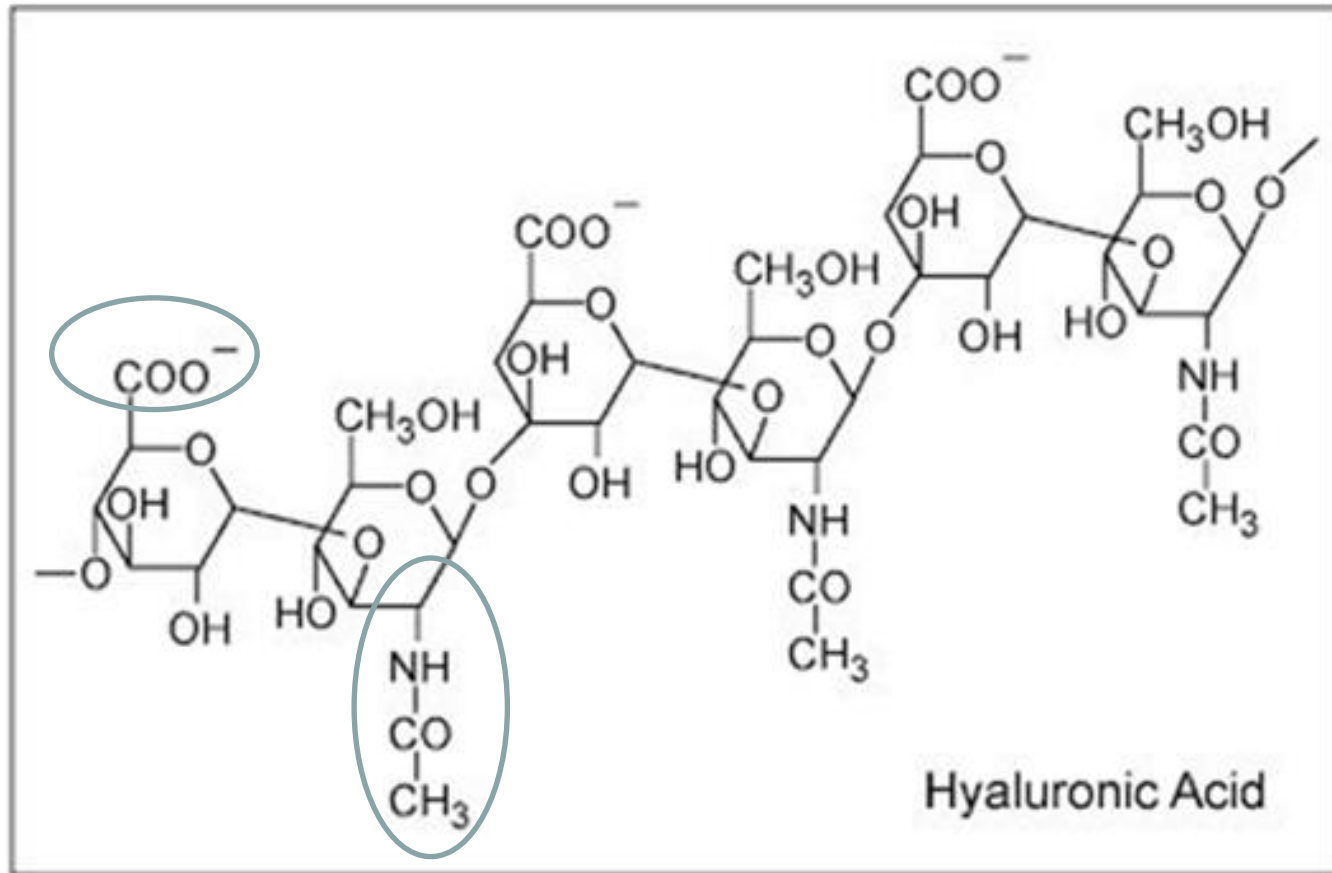


Acido glucuronico

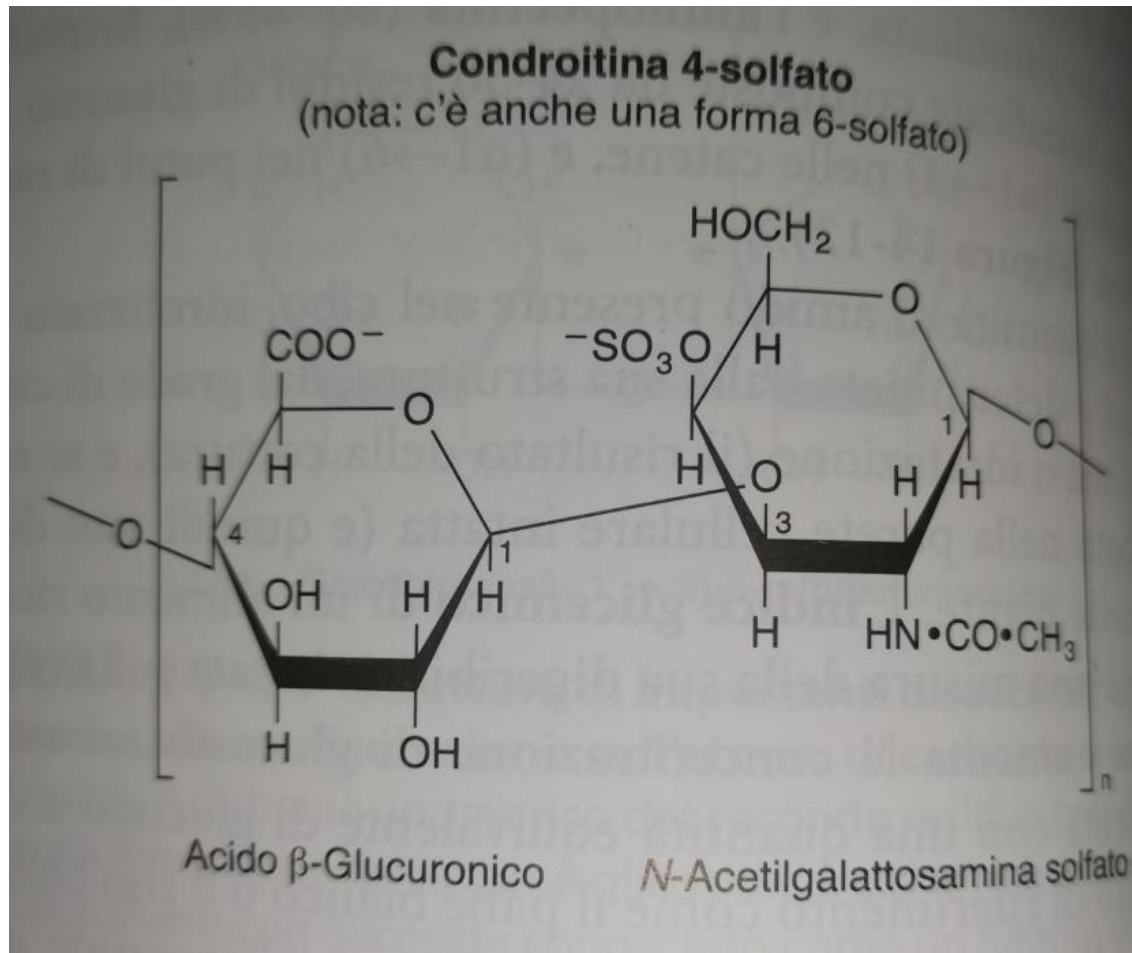


Galattosammina

Acido ialuronico (matrice extracellulare)



Formato da acido glucuronico e N-acetilglucosammina

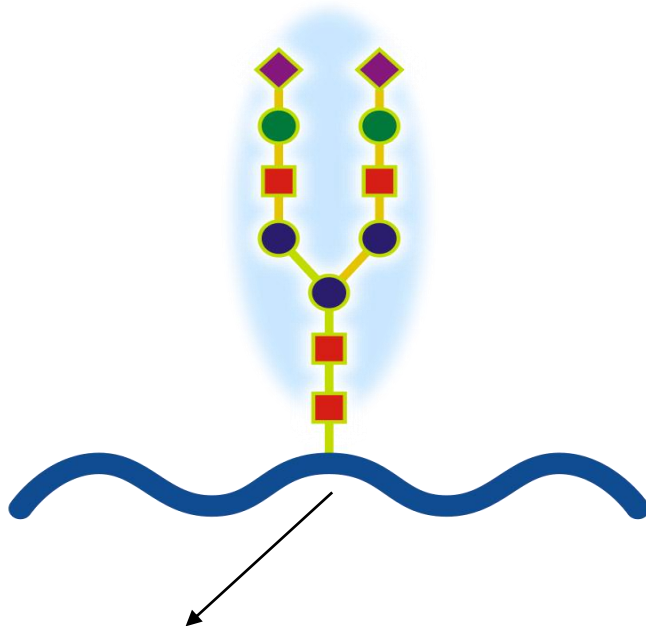


Si associano a proteine per formare i proteoglicani

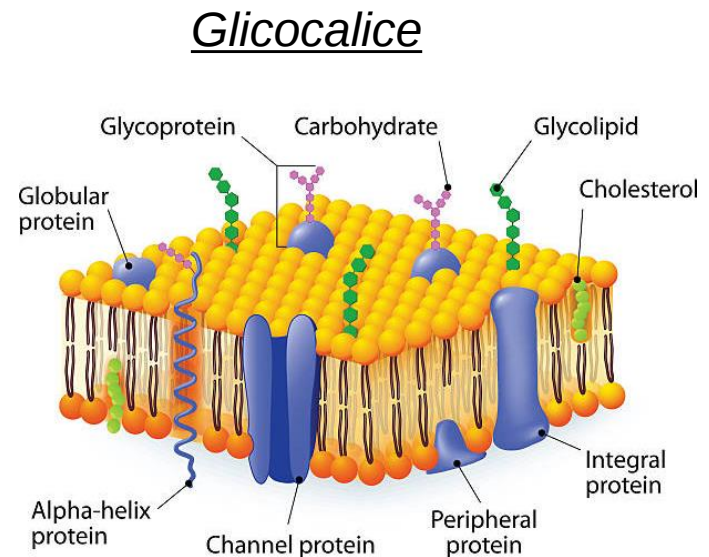
Glicoproteina (Proteina glicosilata)

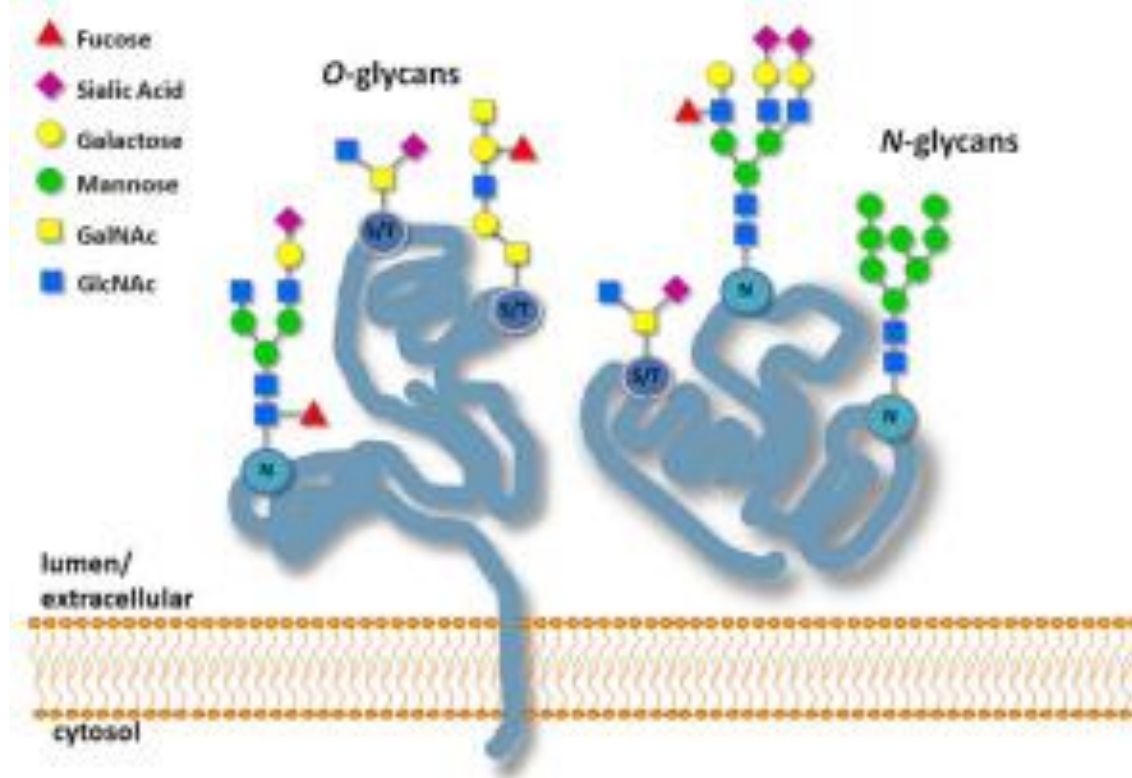
Proteina è legata mediante legame chimico una catena oligosaccaridica (definita glicano).

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



Sito di glicosilazione (una proteina può avere più di un sito di glicosilazione)





N-glicosilazione : aggiunta di una catena glucidica a livello dell'atomo di azoto di una catena laterale di asparagina. La N-glicosilazione ha inizio nel reticolo endoplasmatico rugoso a carico di una catena peptidica ancora in corso di traduzione e termina nell'apparato di Golgi

O-glicosilazione: si svolge nell'apparato di Golgi dove zuccheri vengono legati al peptide a livello dell'atomo di ossigeno delle catene laterali di serina, treonina o idrossilisina

- **Riconoscimento** (recettore): indirizza e lega specifiche molecole verso la sede bersaglio
- **Folding**: L'assenza dei residui di zuccheri impedisce il corretto ripiegamento della proteina.
- Partecipare all'**attività** della proteina: La glicosilazione (ad esempio in alcuni trasportatori di membrana) potrebbe essere cruciale per l'attività stessa della proteina
- **Stabilità**: La presenza di un certo numero di residui di zuccheri può prevenire la degradazione della proteina e diminuirne la velocità di turnover. Ciò è particolarmente utile per proteine destinate a permanere per un certo tempo in cellula, anche dopo aver esplicato la loro funzione.
- **Interazioni cellula-cellula**: Alcune glicoproteine hanno un ruolo nella comunicazione cellulare.
- **Interazione cellula-matrice**

Alcune malattie sono causate da anomalie nella sintesi del glicano di una glicoproteina che comporta sintesi di glicani anomali, in struttura o sequenza

Trasporto dei gas respiratori: **PROTEINE CHE LEGANO L'OSSIGENO**

EMOGLOBINA

MIOGLOBINA

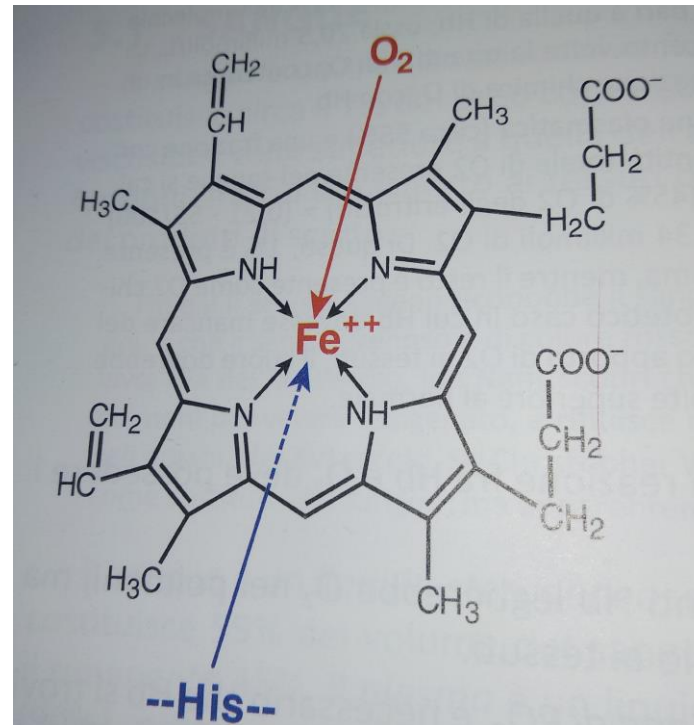
PROTEINE CONIUGATE AD UN GRUPPO PROSTETICO

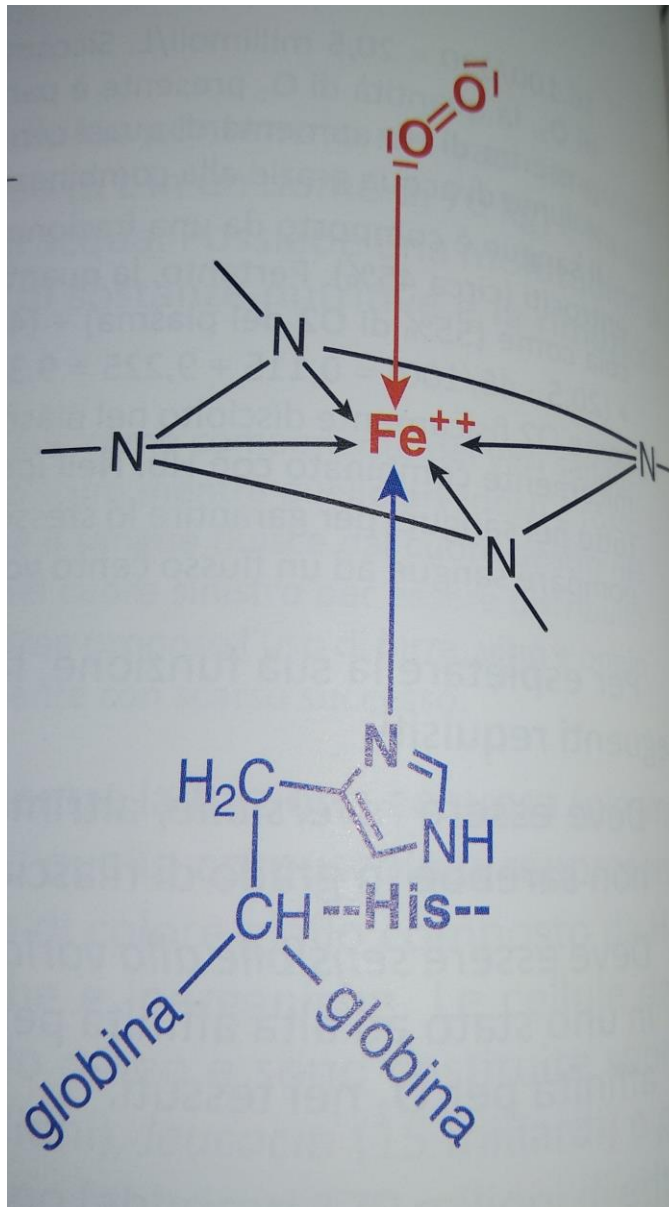
Per esercitare la loro funzione il legame con l'ossigeno deve essere **REVERSIBILE**

EME

Ferroprotoporfirina IX

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

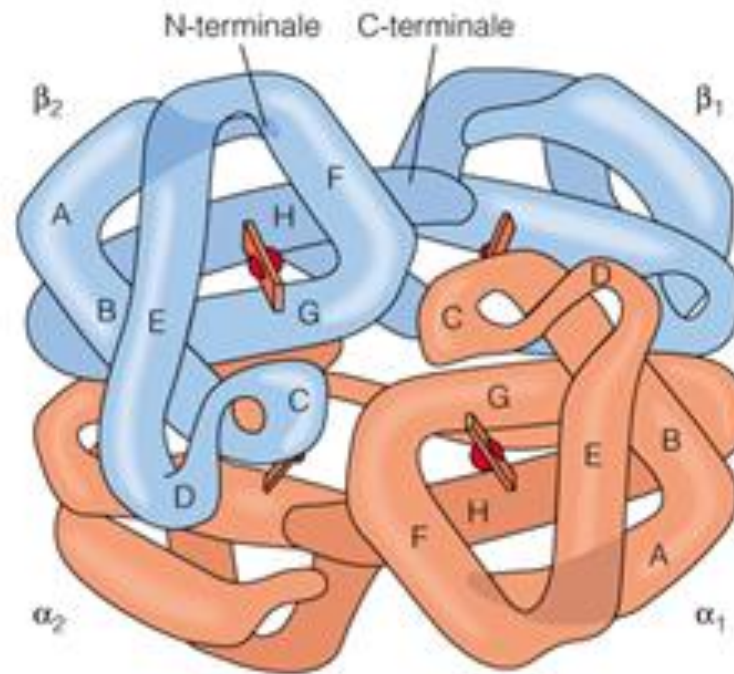




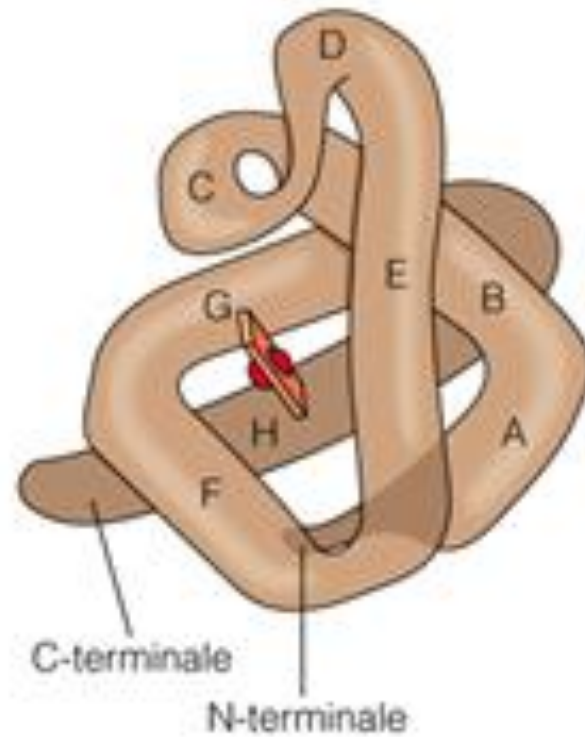
Lo ione ferroso $\text{Fe} (\text{II})$ deve avere sei ligandi. 4 ligandi sono forniti dagli azoti dell'anello porfirinico e restano disponibili altri due siti di legame (legami di coordinazione): uno è rappresentato dall' N di una istidina del Hb; il **sesto legame di coordinazione** è realizzato con **una molecola di ossigeno (OSSIEMOGLOBINA)**

Nella **deossiemoglobina** con una molecola di acqua

EMOGLOBINA (Hb)



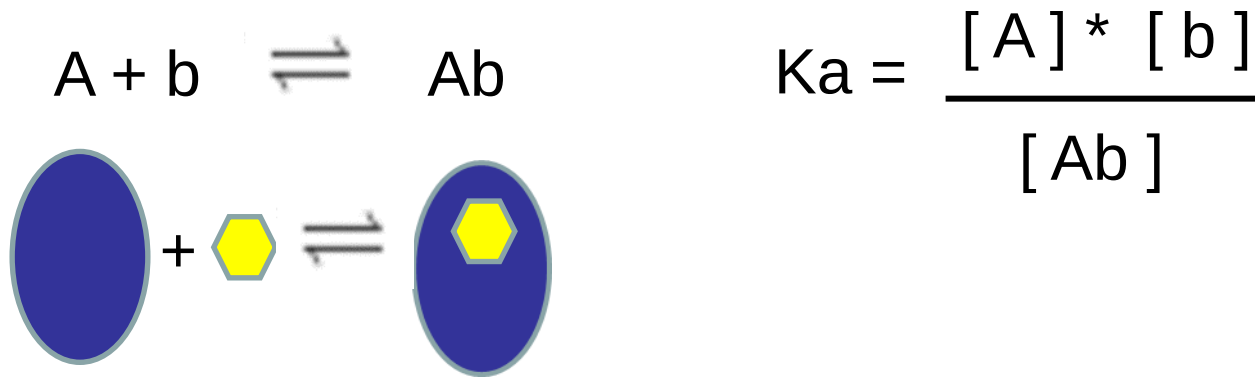
MIOGLOBINA (Mb)



Le funzioni di molte proteine richiedono il legame con altre molecole: il **ligando**

- è una molecola che si lega **reversibilmente** ad una proteina
- può essere qualsiasi tipo di molecola, anche una proteina
- modificazioni conformazionali influenzano l'affinità e la specificità

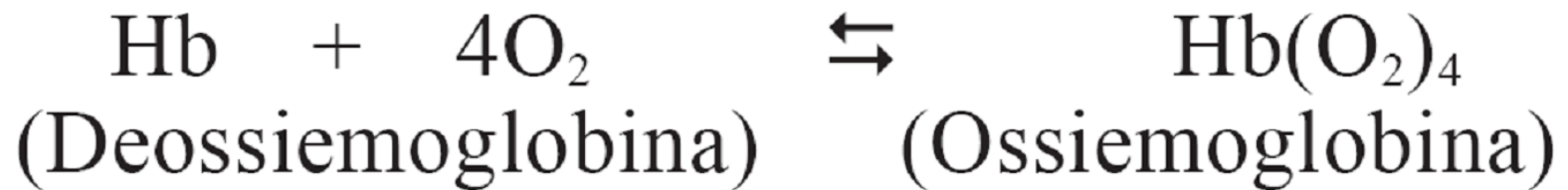
La costante di associazione è una costante che **esprime la tendenza dei due composto ad associarsi**

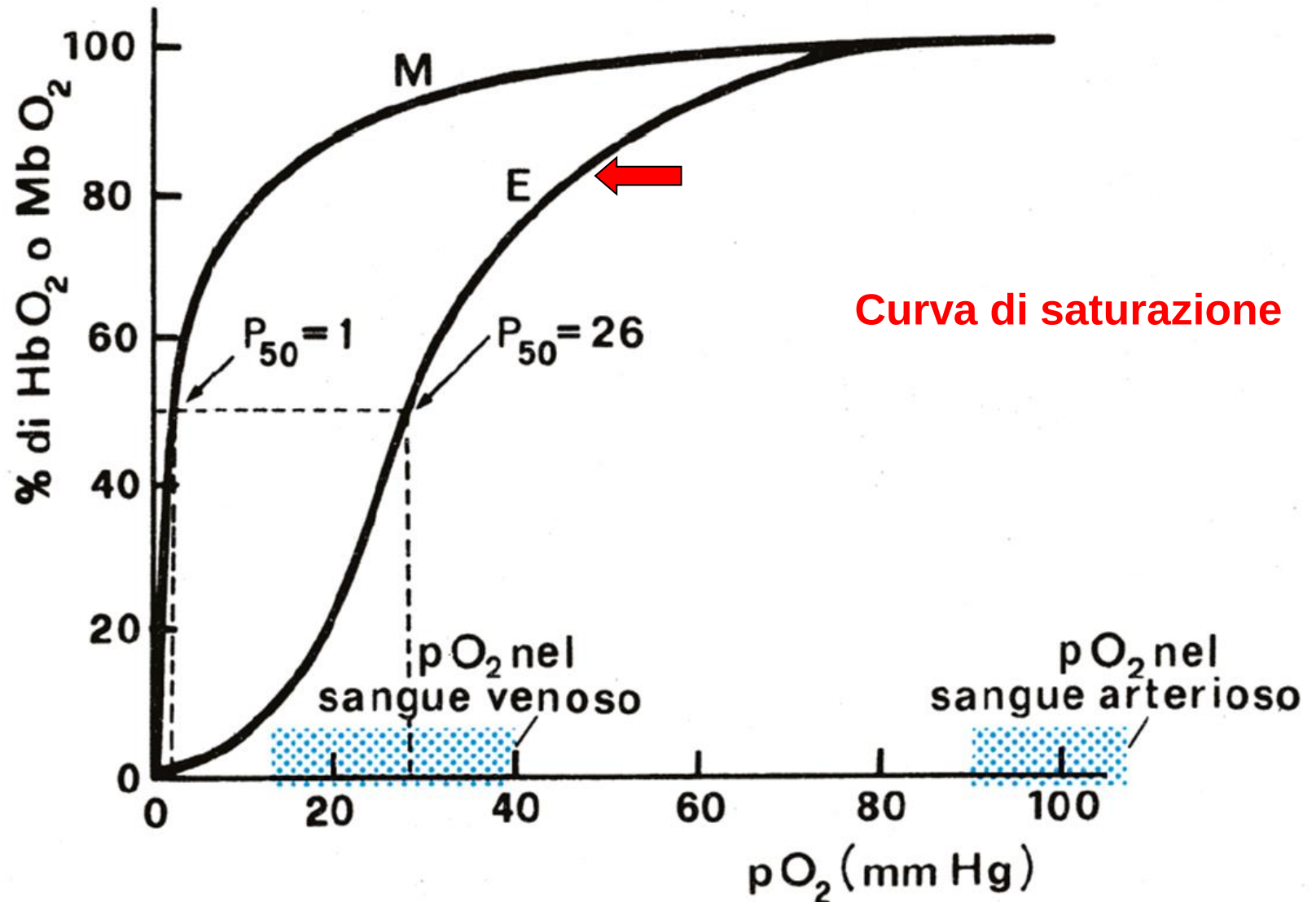
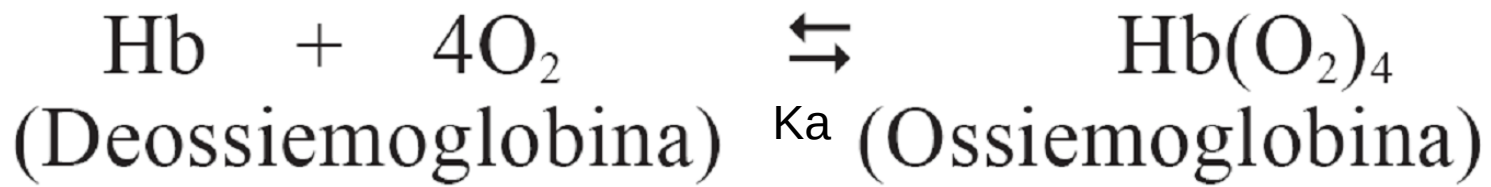


$1/K_a = K_d$ costante di dissociazione. K_d = esprime l'affinità di una proteina per il suo substrato. Valore basso di K_d corrisponde a una elevata affinità della proteina per il Ligando e viceversa

Meccanismo di legame con l'ossigeno

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

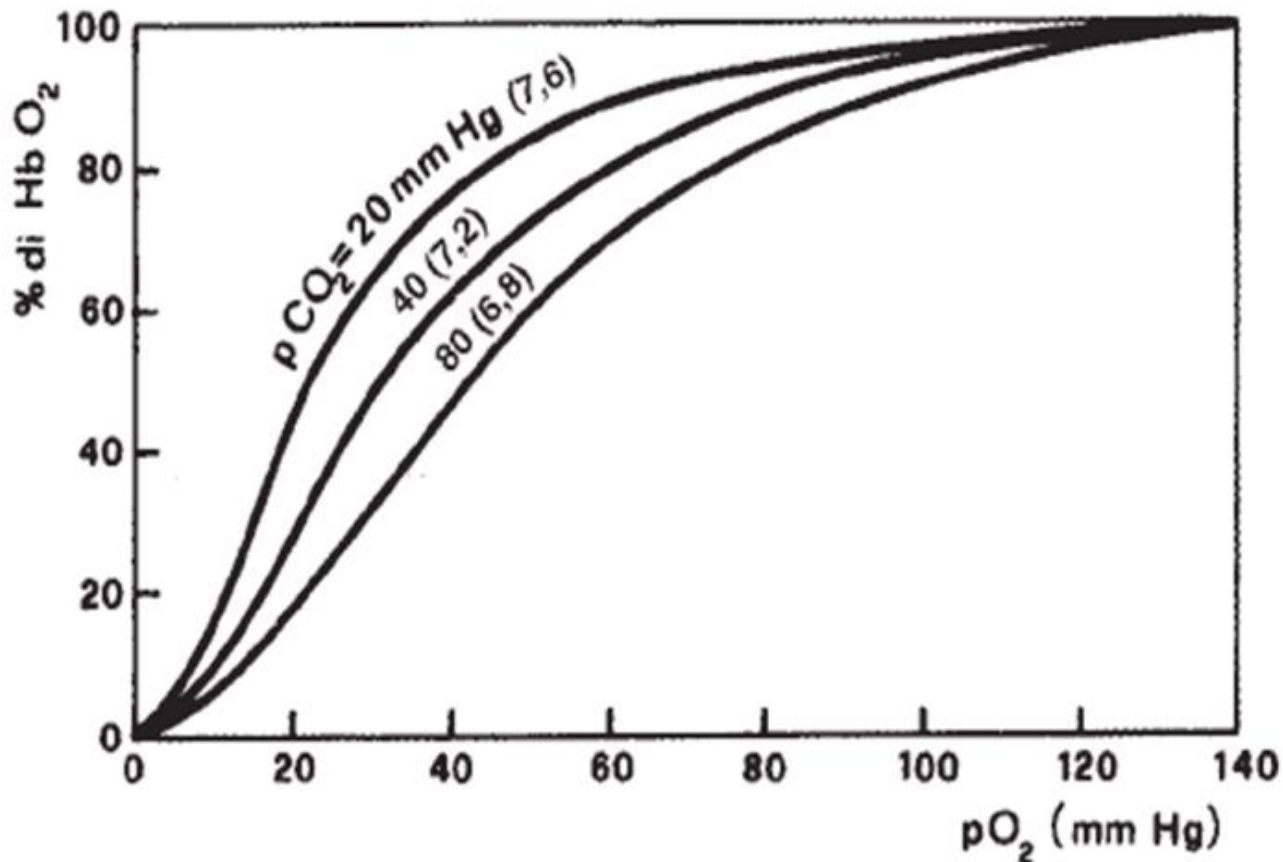




Fattori che diminuiscono l'affinità dell'Hb per l'ossigeno

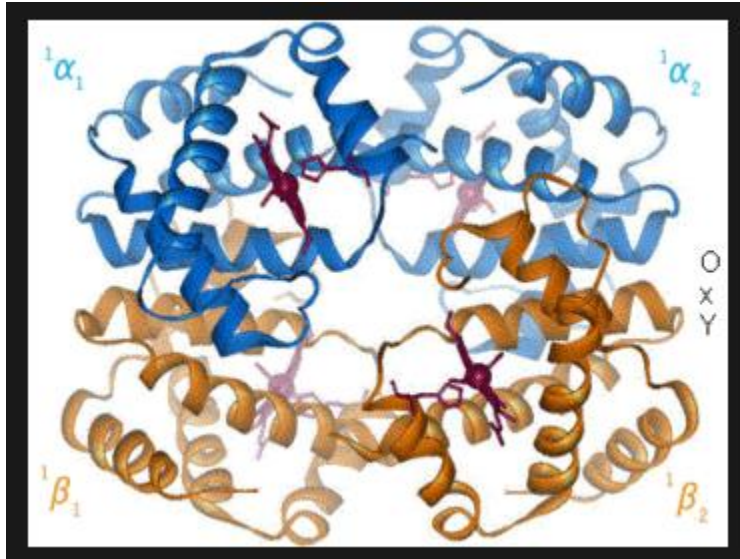
Pressione parziale della CO₂ e pH

Aumento della **pCO₂** determina una diminuzione della affinità per l'ossigeno- perché la CO₂ va a determinare una **diminuzione del pH**

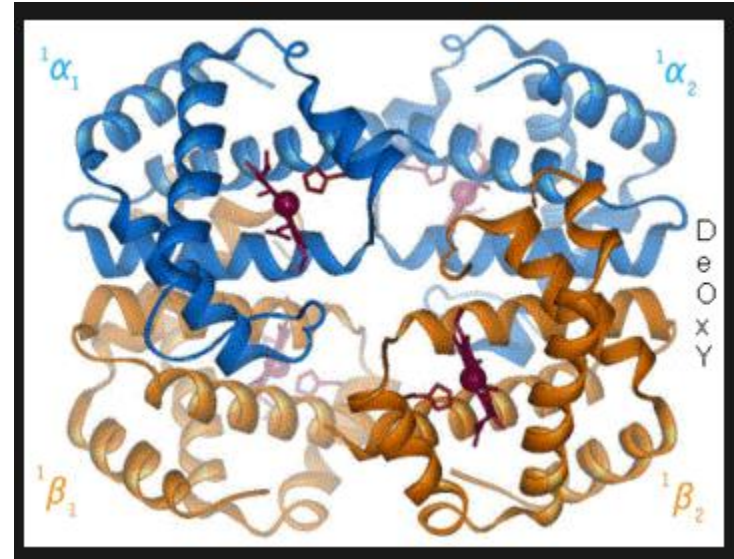




TESA



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 più bassa

Fattori che **diminuiscono** l'affinità dell'Hb per l'ossigeno

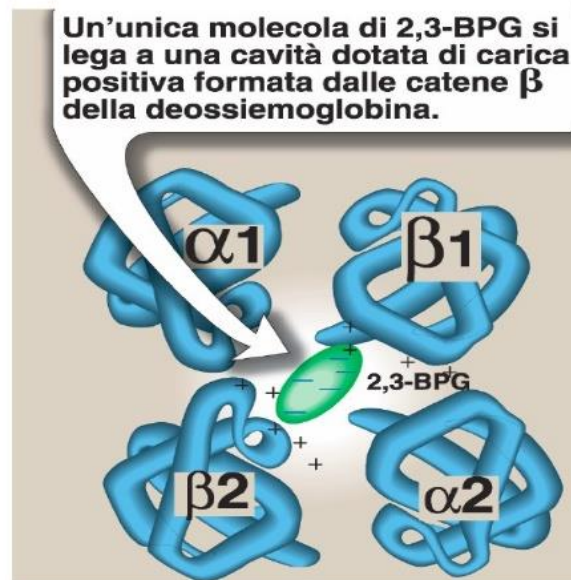
Il 2,3-bisfosfoglicerato (o 2,3-BPG o 2,3-DPG)

Presente nei globuli rossi in concentrazione simile a quella dell' emoglobina

Quando l'Hb è legata a tutti e quattro le molecole di ossigeno, non può legare il 2,3-BPG

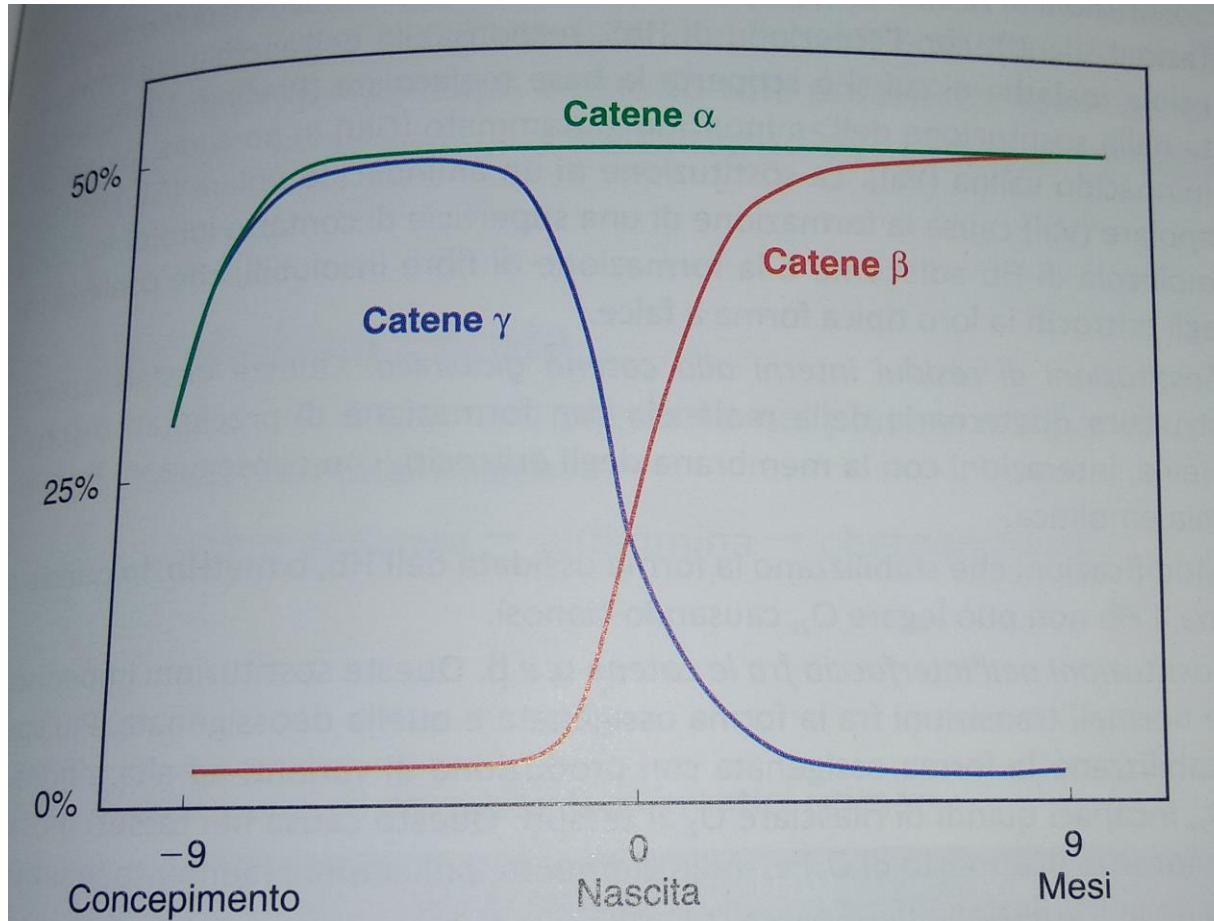
Quando l'**emoglobina** raggiunge i tessuti le catene β sono le prime a cedere l'**ossigeno** e tale perdita comporta uno spostamento dei monomeri. Si forma il sito di legame per il BPG che si lega al tetramero. La struttura così stabilizzata può rilasciare anche l'ossigeno delle due catene α .

Ad **alta pressione di ossigeno** le catene α sono le prime a legarlo ed il BPG viene "spremuta" ed espulso dal tetramero, consentendo un più facile legame dell'ossigeno alla catena β .



EMOGLOBINA FETALE

L'emoglobina fetale ricava lega l'ossigeno «ceduto» dalla emoglobina materna a livello della placenta



L'emoglobina fetale ha una affinità per l'ossigeno **molto più alta** dell'Hb materna

Metabolismo

Tutte le pathways metaboliche hanno i seguenti protagonisti:

1.SUBSTRATI le molecole di partenza della pathway metabolica

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

1.ENZIMI catalizzano ognuna delle reazioni chimiche

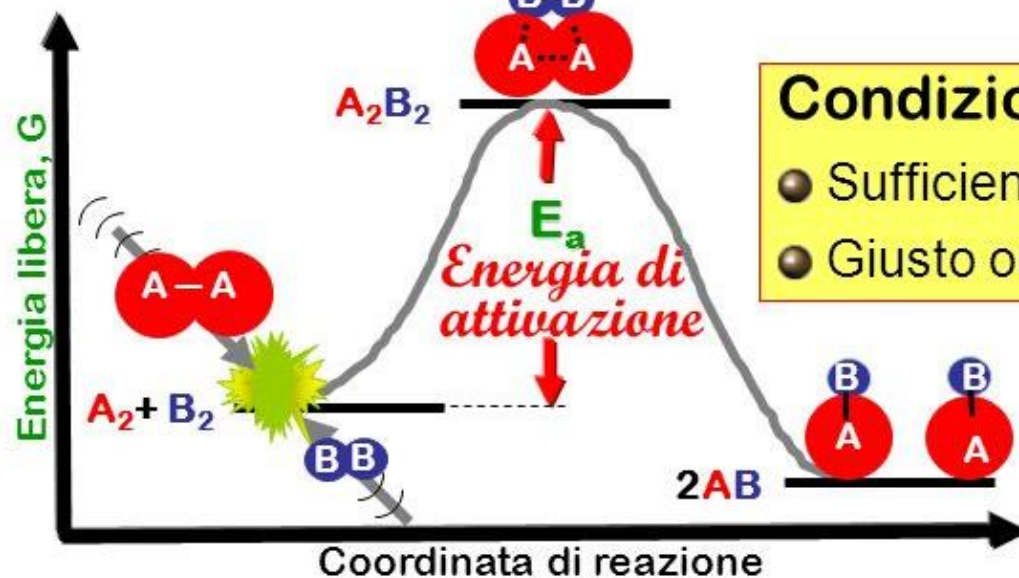
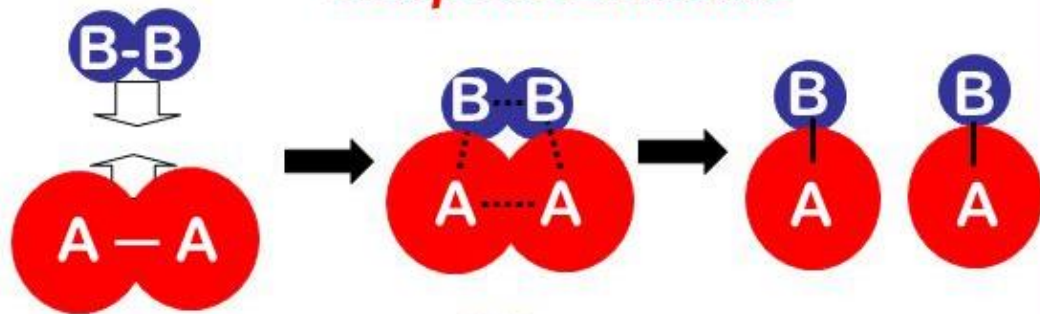
1.TRASPORTATORI di ENERGIA (ATP) donano energia a reazioni che ne hanno bisogno (per formare legami chimici) o accumulano energia (chimica) quando viene prodotta (rilasciata) durante una reazione chimica (per rottura di legami chimici)

1.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, senza alterare la costante di equilibrio o la spontaneità della reazione.

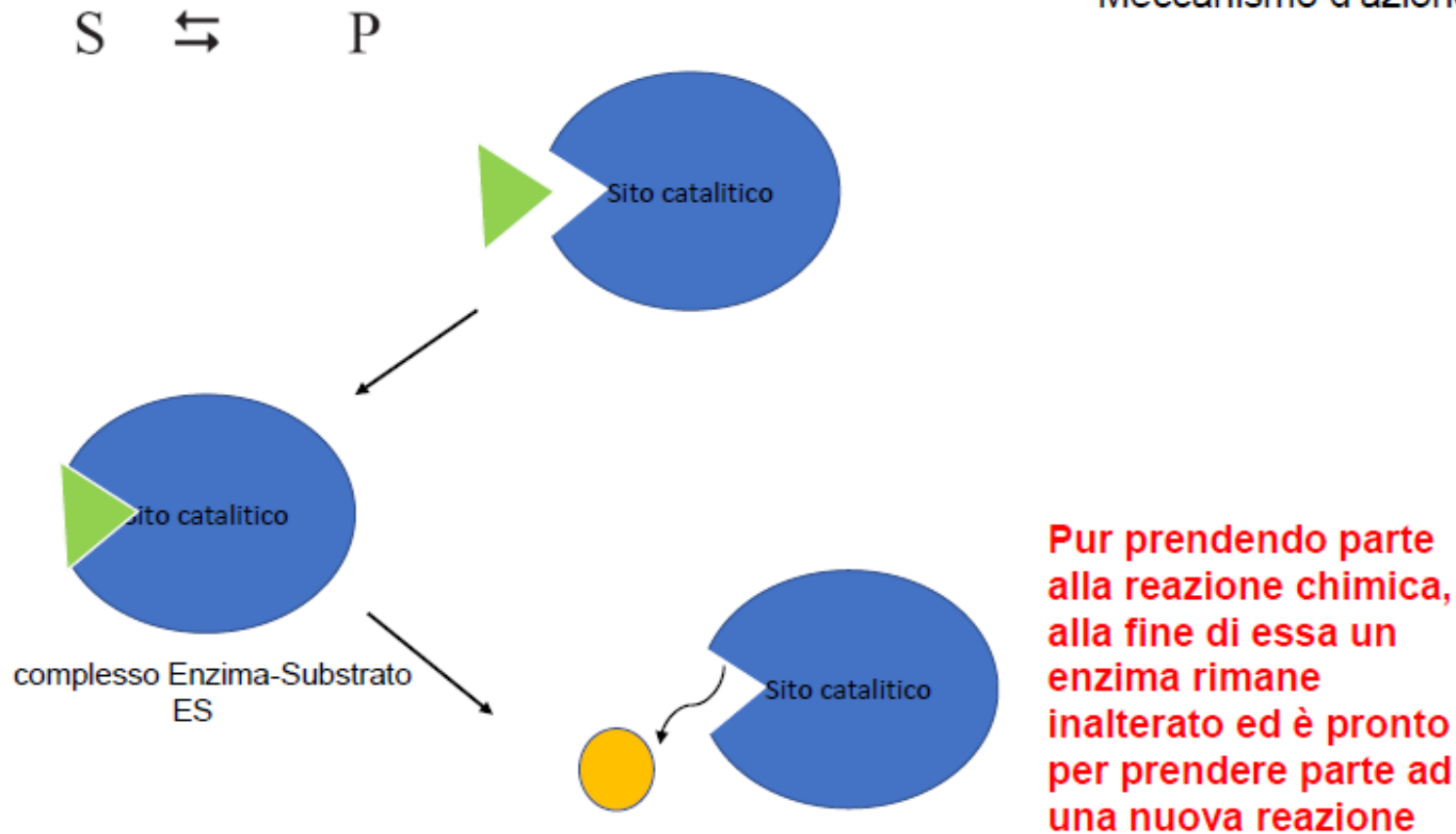


Ogni reazione chimica
decorre attraverso la
formazione di un
“*Complesso attivato*”
generato da un
“*urto efficace*”

Condizioni per un “*urto efficace*”:

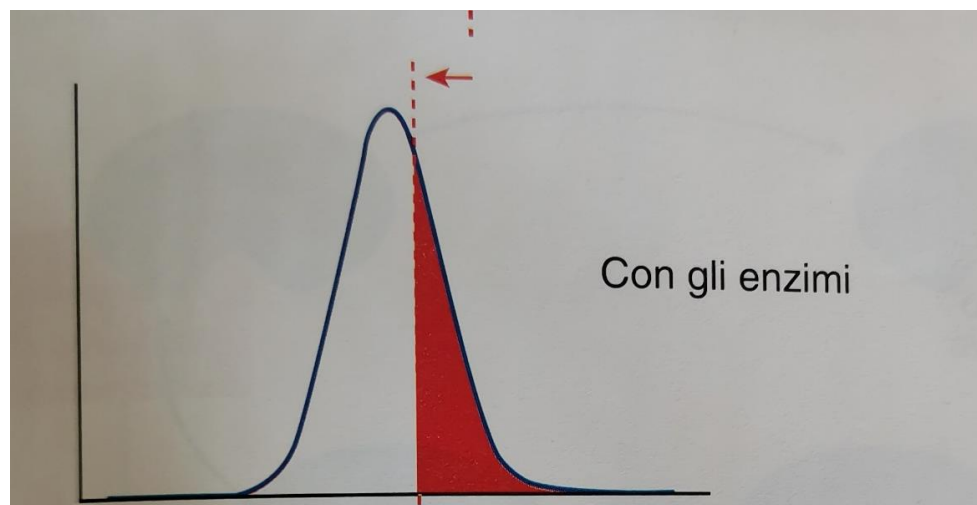
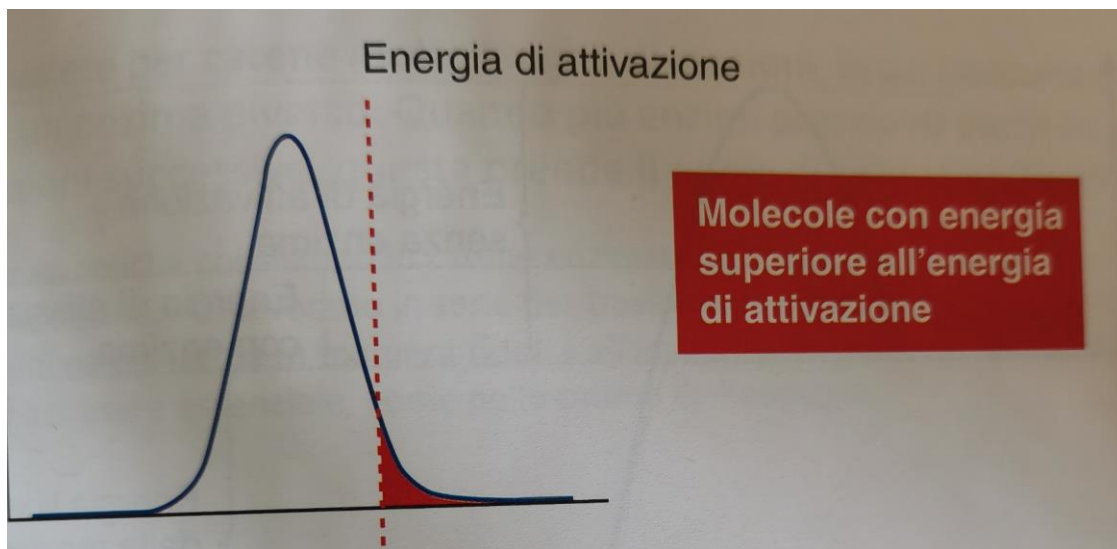
- Sufficiente energia (almeno pari a E_a)
- Giusto orientamento (Effetto sterico)





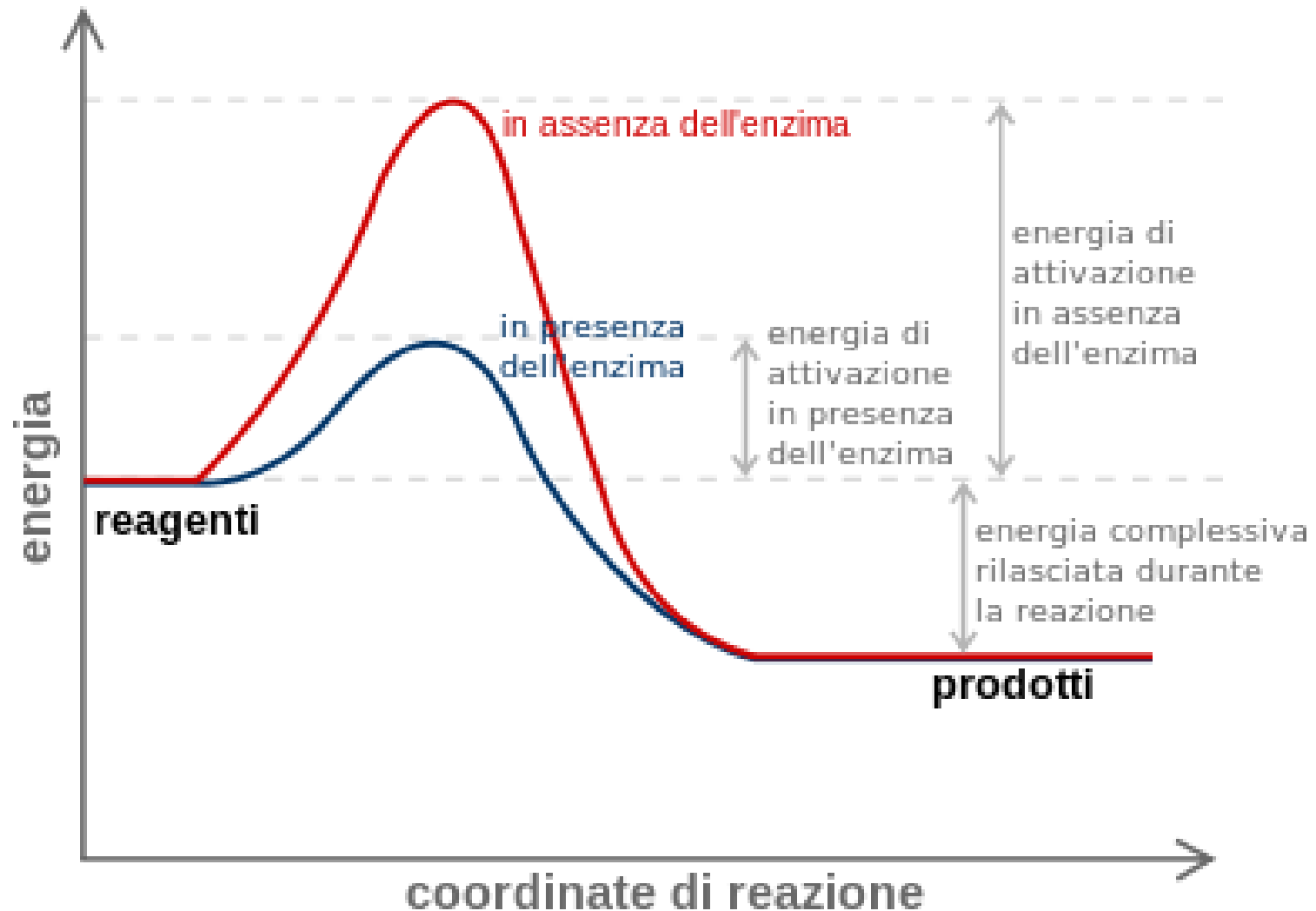
Gli enzimi aumentano la velocità di una reazione attraverso 3 meccanismi:

- 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

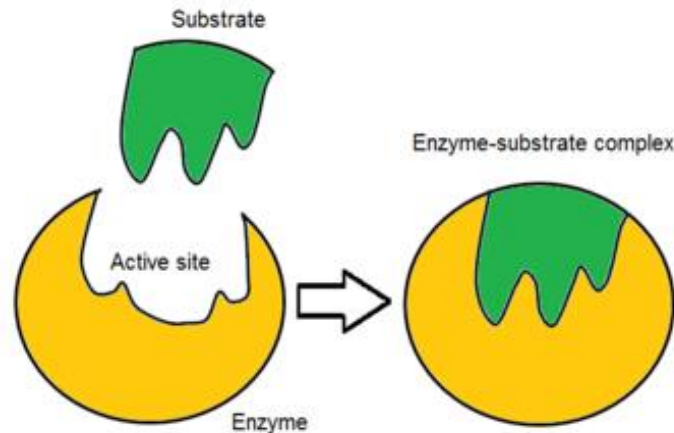
Gli enzimi, come tutti i catalizzatori, accelerano la velocità di reazione *abbassando l'energia di attivazione*.



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

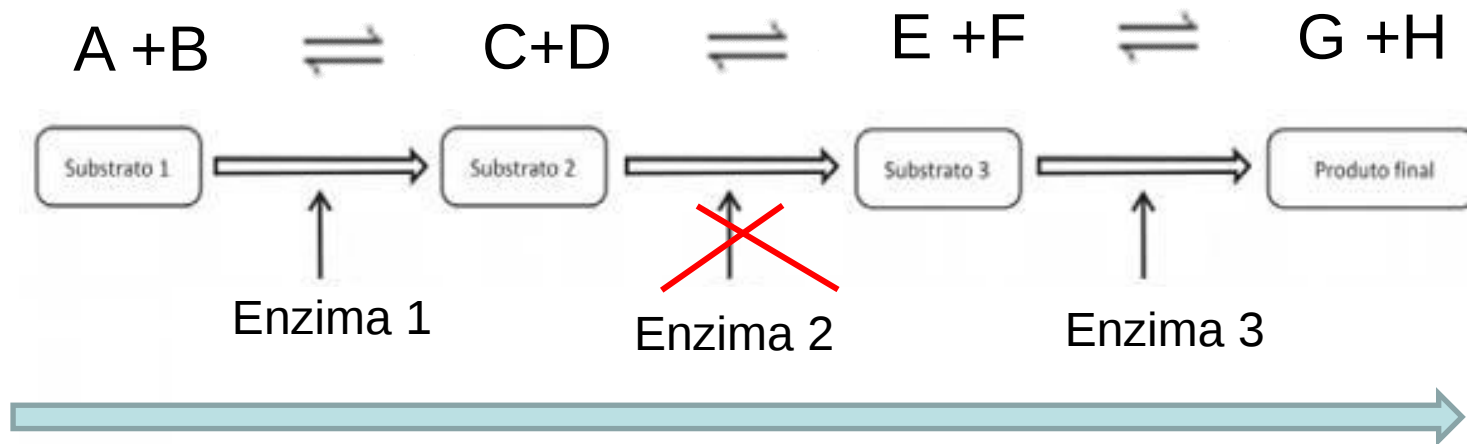


La regolazione si basa su modificazioni conformazionali reversibili



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

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).

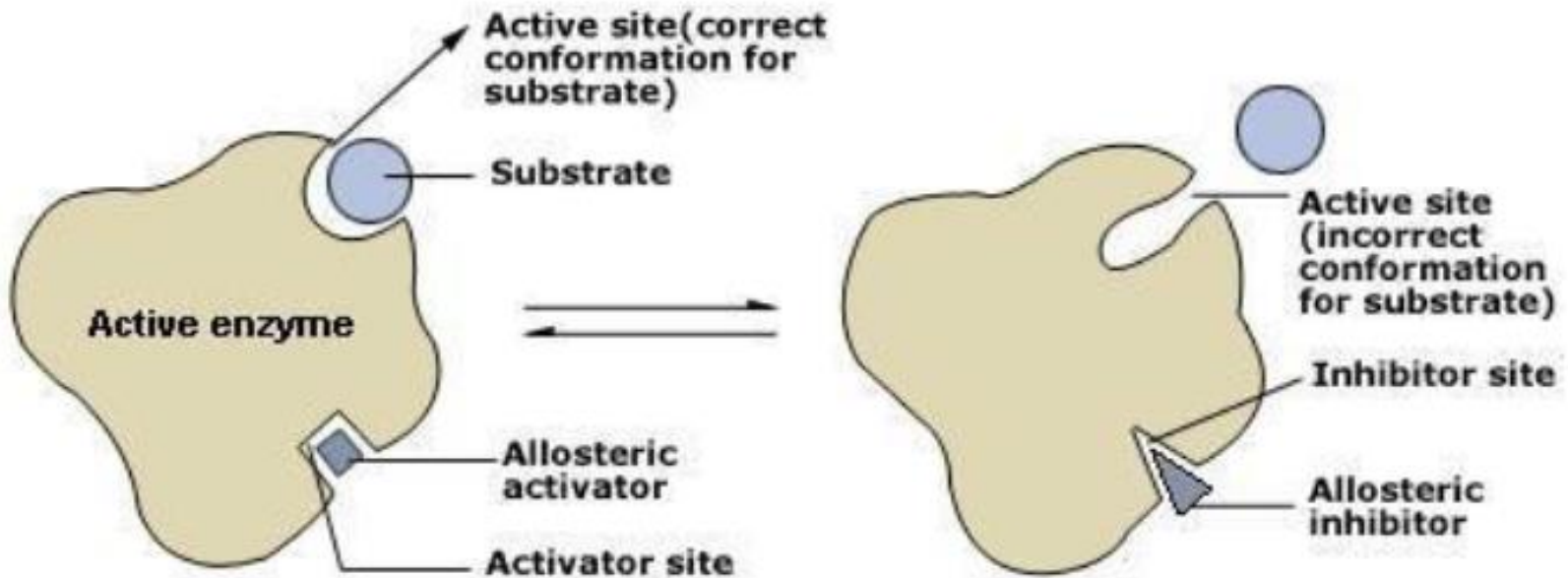
Il legame dell'effettore presso tali siti è in grado di modificare leggermente la

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

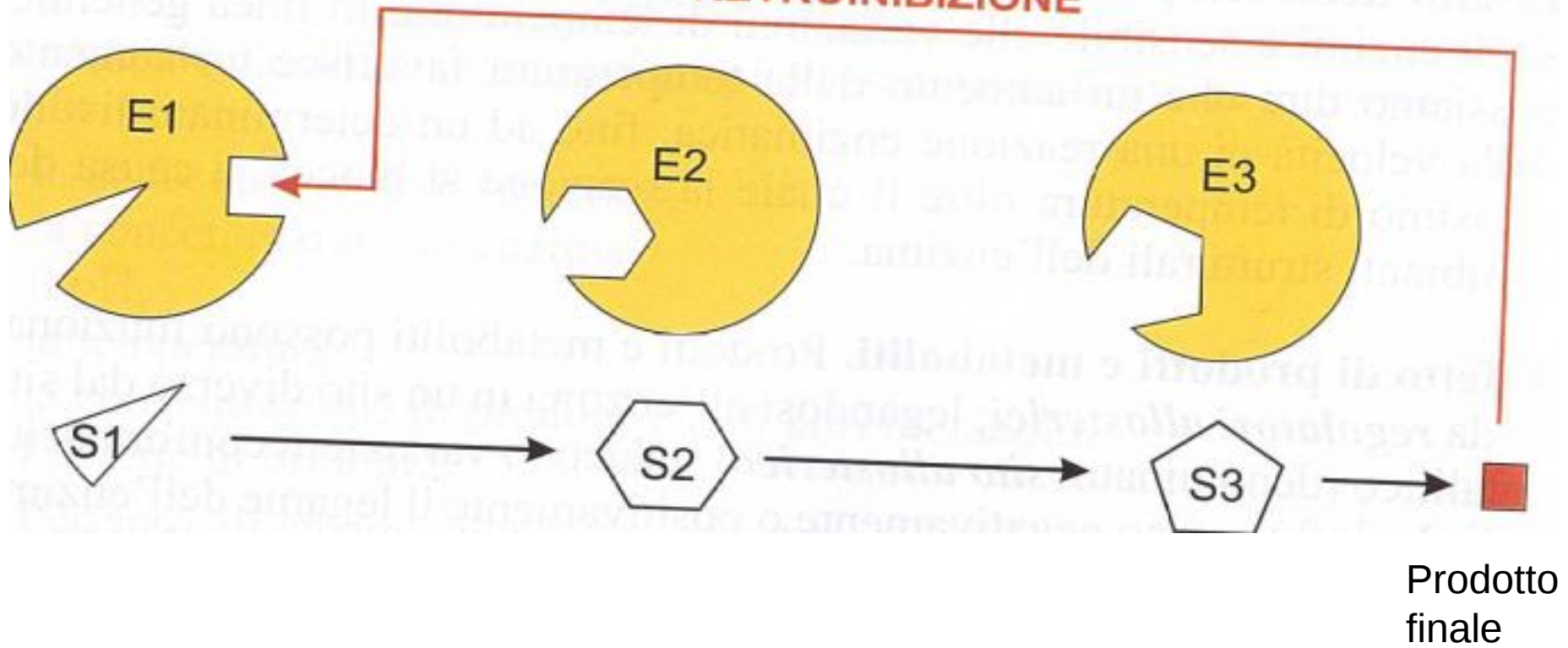


Schematic representation of allosteric enzyme activity

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

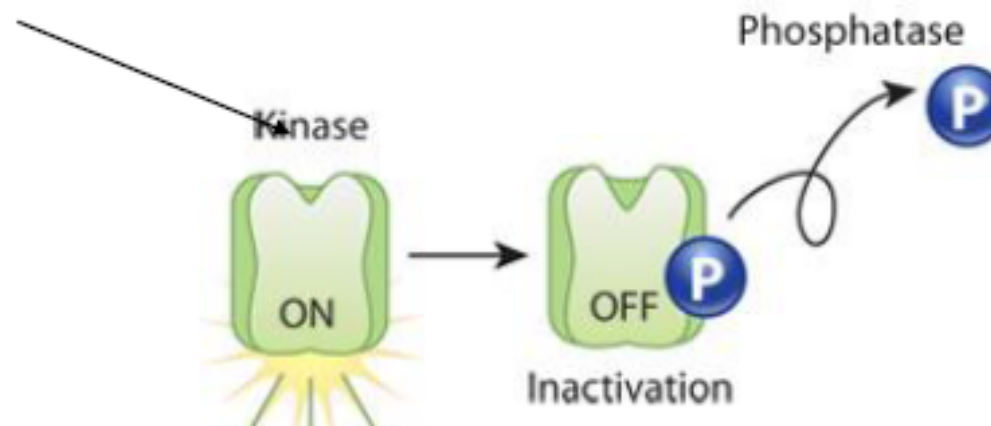
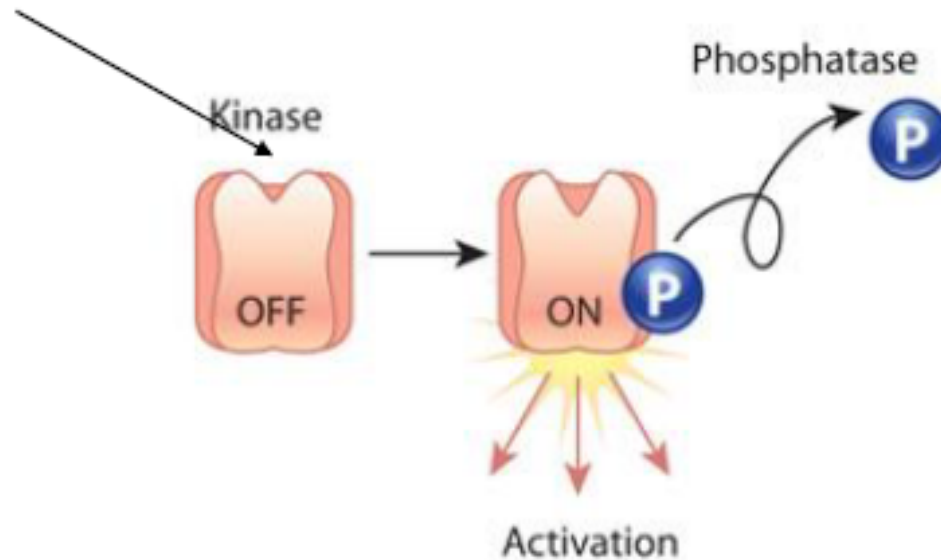


Enzimi regolati mediante modificazioni covalenti reversibili- processo di solito controllato dagli ormoni

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

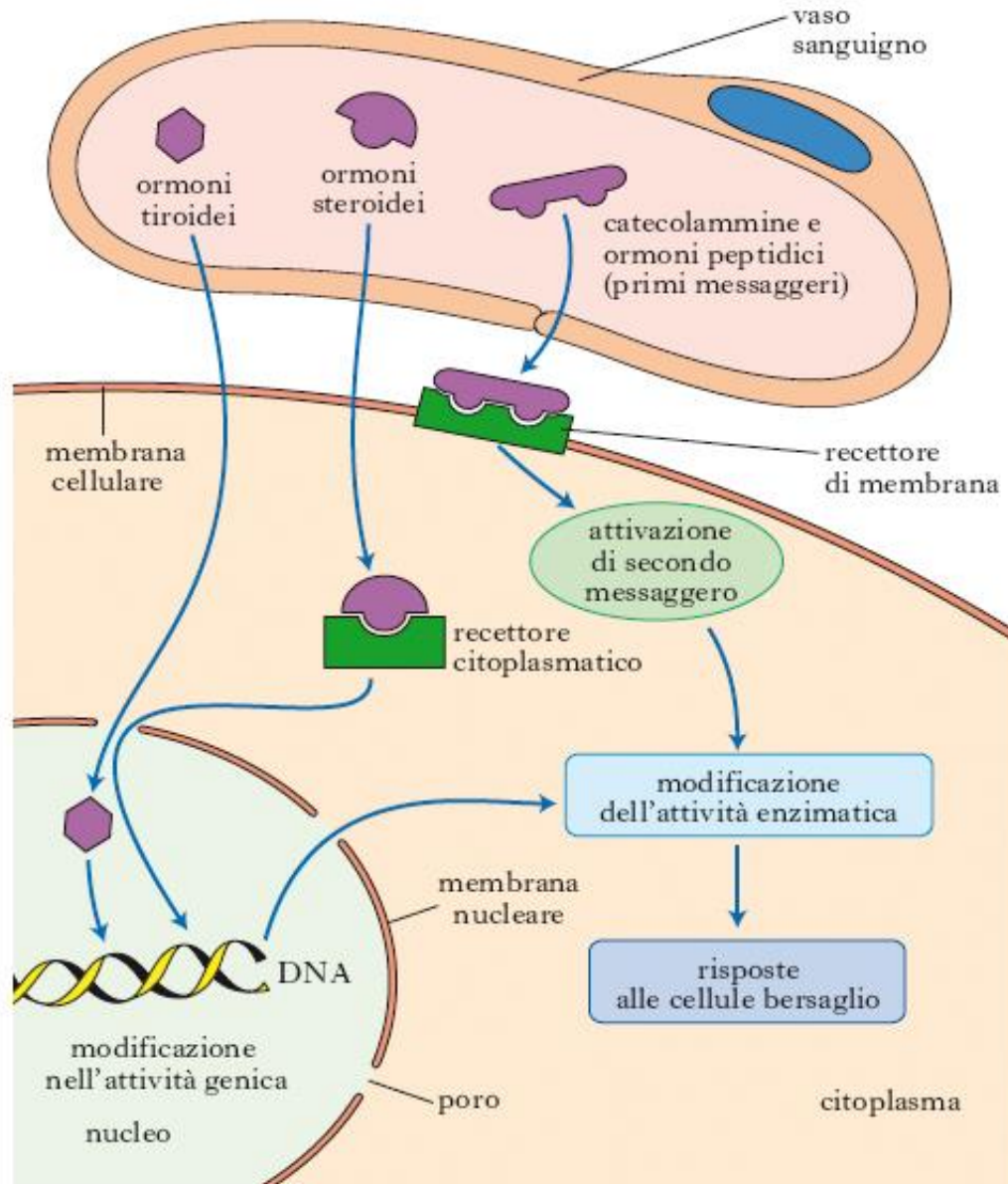
ORMONI

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

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

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

Nomenclatura degli enzimi

Decine di migliaia enzimi diversi, uno diverso per ogni reazione chimica nella cellula

Per «nominarli» esiste un sistema di denominazione comunemente utilizzato:

1. Nome del substrato
2. Nome del Coenzima
3. Nome del tipo di reazione catalizzata

- ✓ Deidrogenasi o ossidoriduttasi: reazioni di ossido-riduzione
- ✓ Transferasi: trasferimento di gruppi chimici da una molecola all'altra
- ✓ Idrolasi: rottura di un legame covalente con aggiunta di una molecola d'acqua
- ✓ Liasi: reazione di addizione a doppi legami di una molecola d'acqua, ammoniaca o anidride carbonica o di loro rimozione

“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 di vie metaboliche che si compongono di reazioni chimiche in cui vengono scissi i legami chimici dei composti organici ingeriti (zuccheri, lipidi e proteine)

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 in cui i nutrienti vengono
ossidati

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)

Quando 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 a NAD^+ che si riduce a NADH
o
al FAD^+ che si riduce a FADH_2

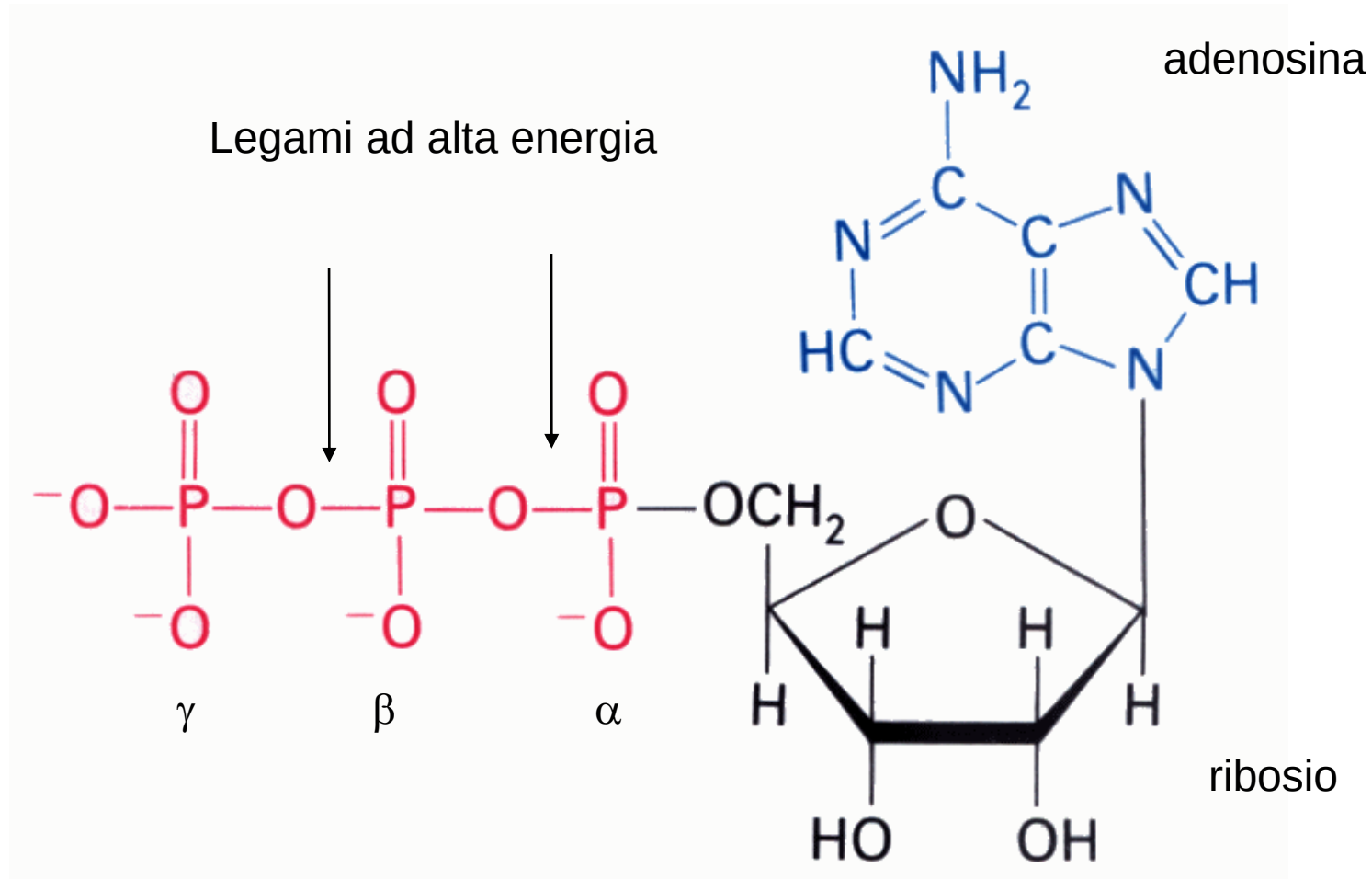
Molte delle reazioni del catabolismo sono **reazioni esoergoniche** che libera energia immagazzinata ed utilizzata per sostenere le reazioni dell'anabolismo

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

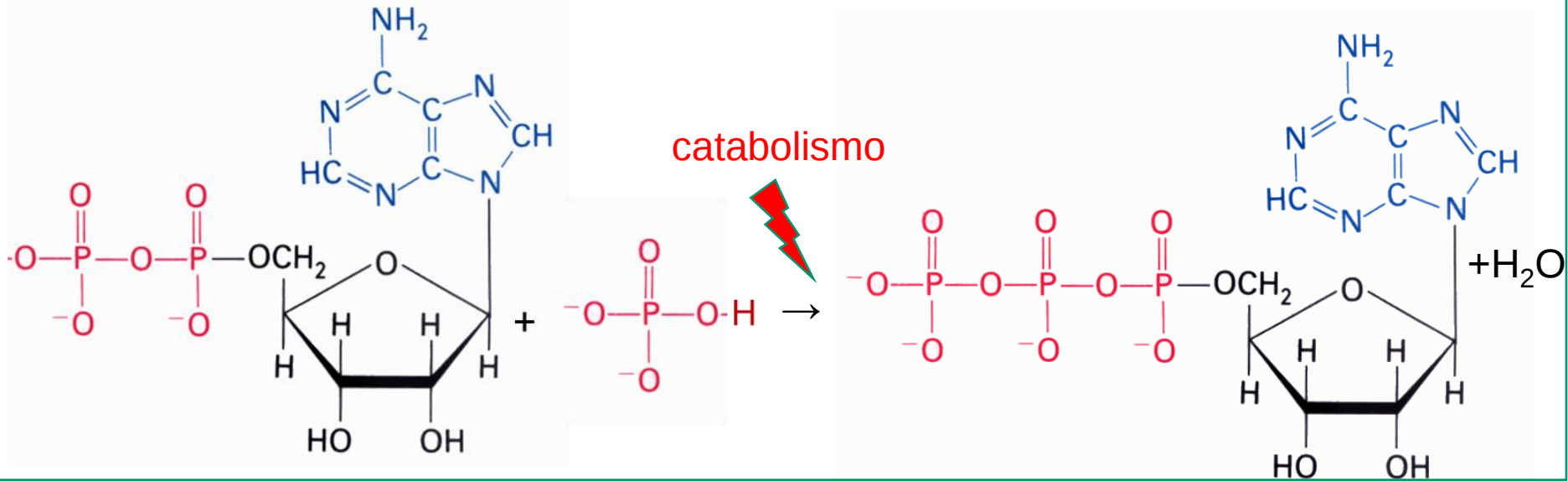
ATP libera questa energia per sostenere le reazioni anaboliche

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

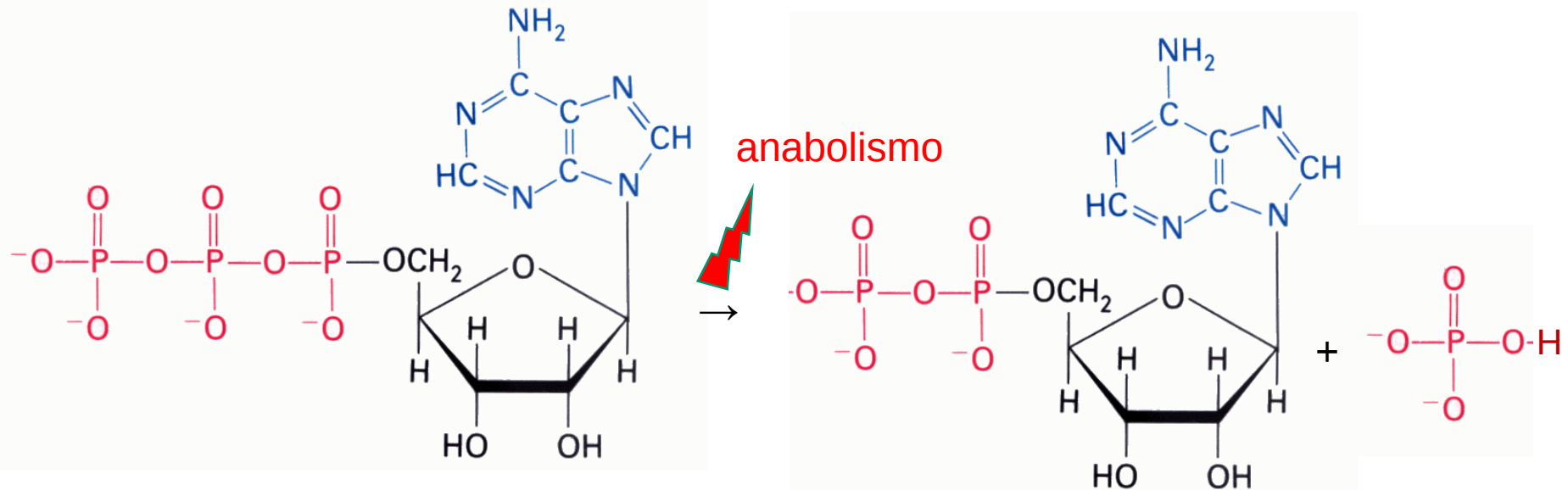
Struttura dell'**ATP** (adenosina trifosfato)

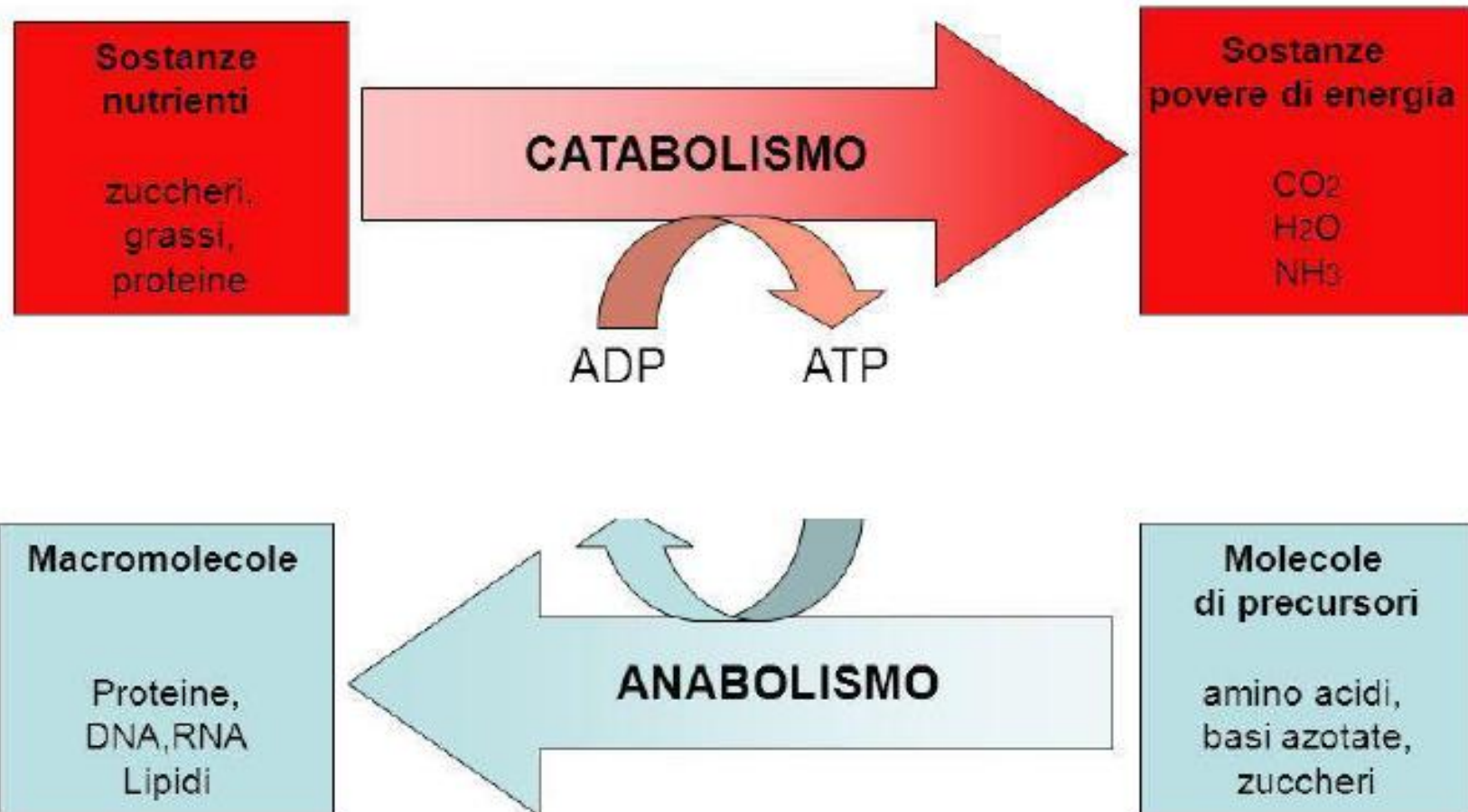


Richiede energia (reazione endoergonica) fornita da una reazione esoergonica del catabolismo – **reazioni accoppiate**

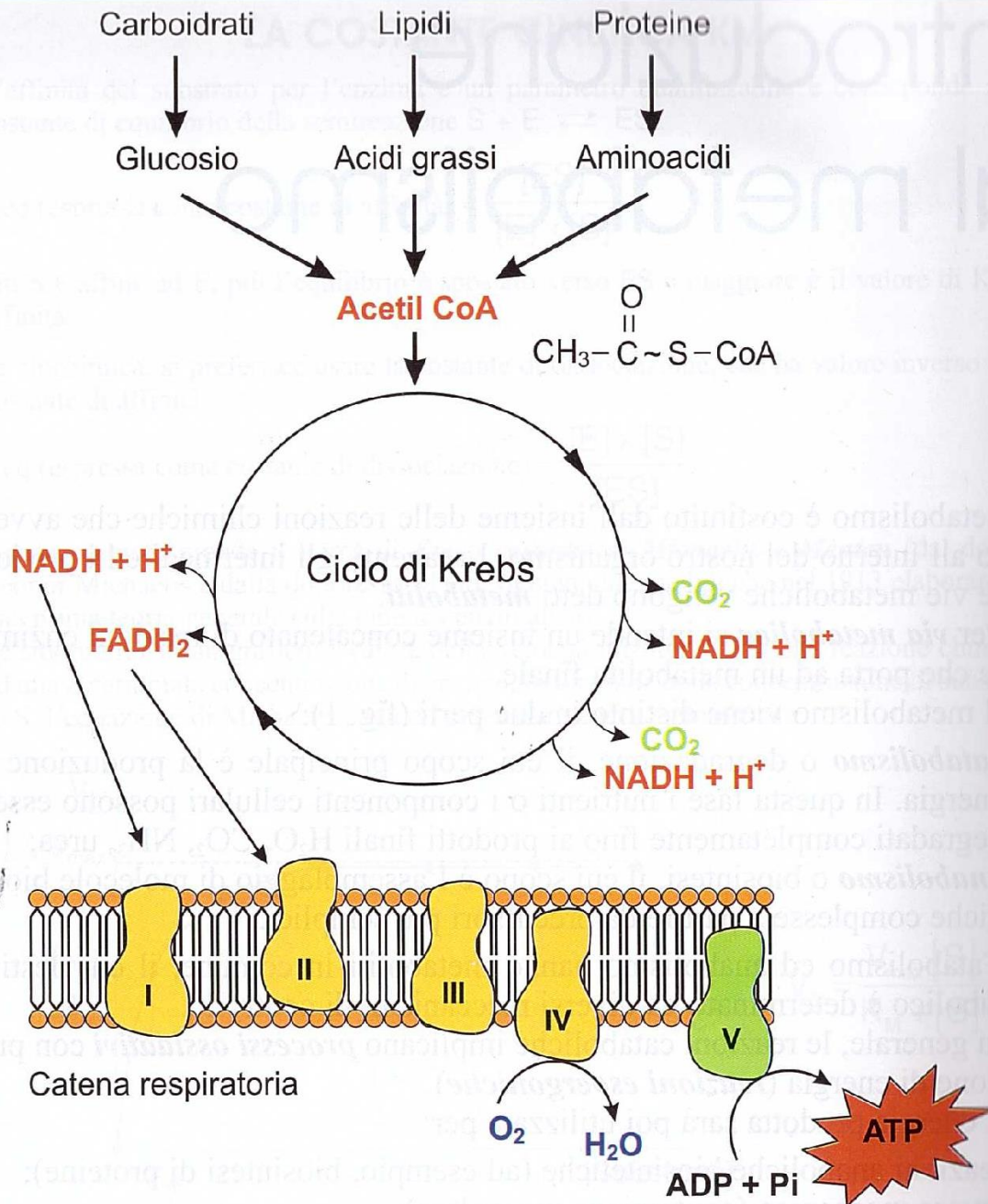


Libera energia (reazione esoergonica) utilizzata da una reazione endoergonica dell'anabolismo – **reazioni accoppiate**





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
1. Energia per il trasporto attivo di molecole attraverso le membrane plasmatiche
1. Energia per la contrazione muscolare
1. Fornisce il gruppo fosfato per la fosforilazione degli enzimi
1. 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

Per l'organismo è importante mantenere costante la **glicemia** (concentrazione di glucosio nel sangue -1000-1200 mg/mL)

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

- **GLUCONEOGENESI**: via metabolica di sintesi del glucosio a partire da acetil-CoA derivante dagli acidi grassi e dagli amminoacidi
- E' in grado di accumulare glucosio sotto forma di **GLICOGENO**

GLICOGENOSINTESI

GLICOGENOLISI

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

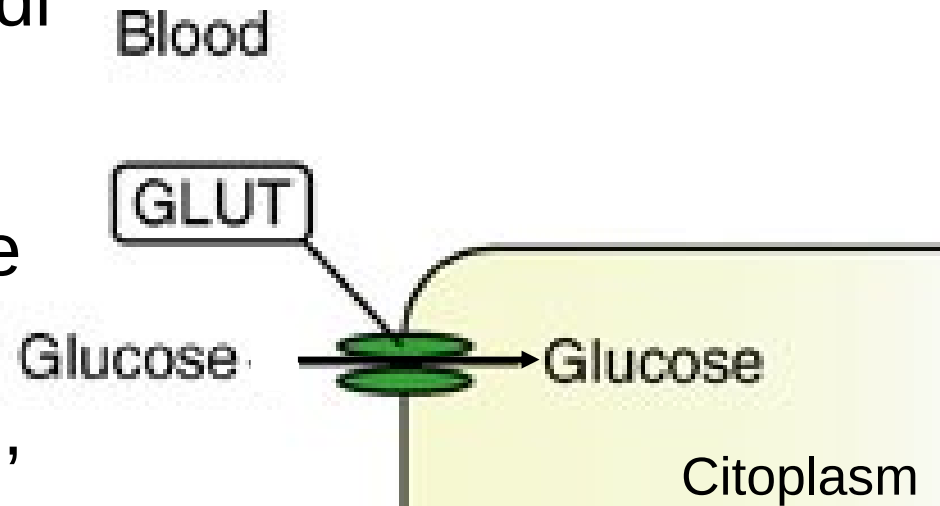
Ingresso del glucosio nella cellula

Diffusione facilitata: attraverso canali secondo gradiente di concentrazione

GLUT 1 e 3 : in tutte le cellule

GLUT 4: muscolo scheletrico, cardiaco, adiposo e fegato.

GLUT4 depositate nel citoplasma quando insulina assente, in risposta all'**insulina** trasferiti sulla membrana cellulare per aumentare la capacità di captazione del glucosio.



GLICOLISI

E' il processo attraverso il quale vengono degradati tutti gli zuccheri (monosaccaridi)

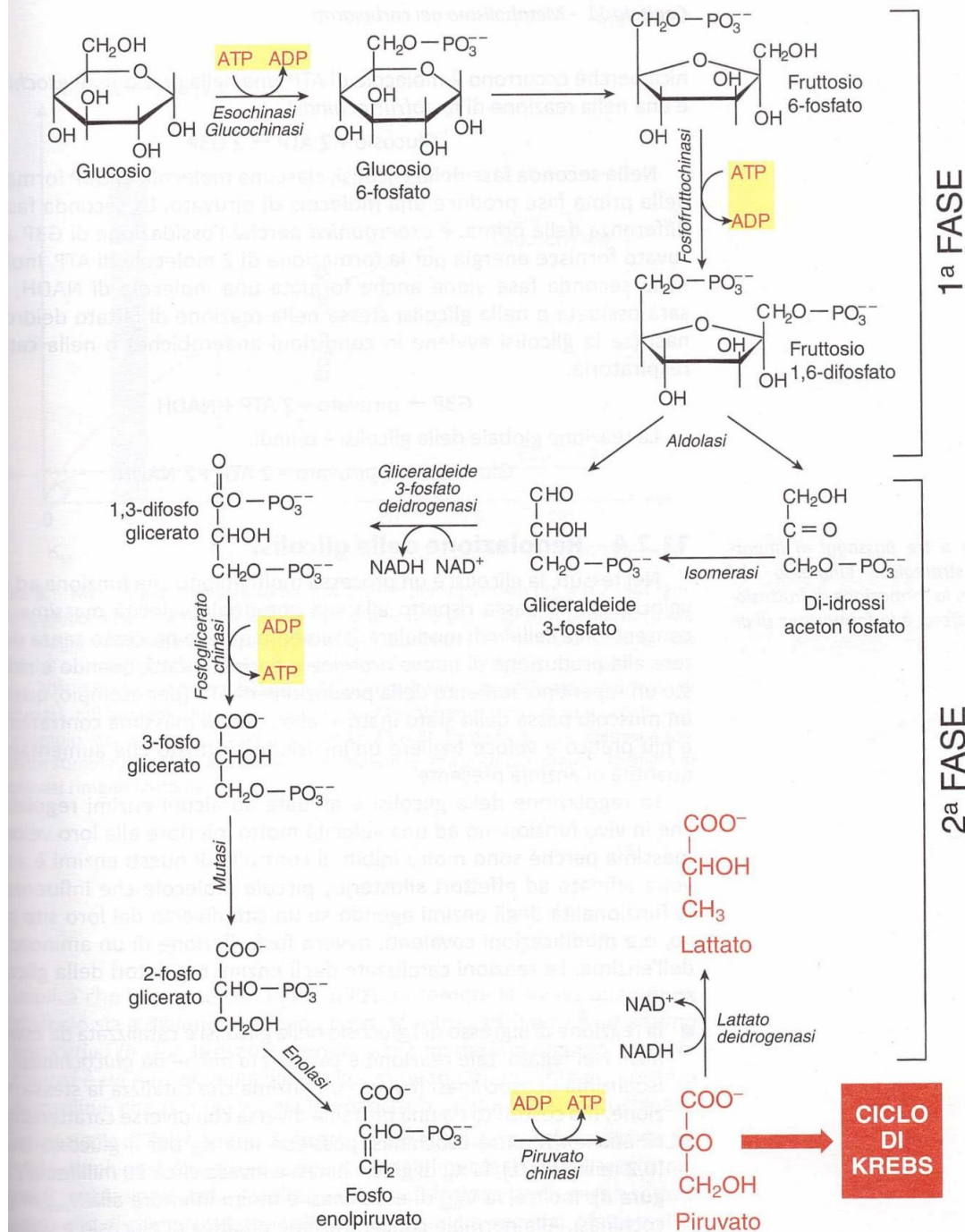
Produce:

1.ATP

2.NADH

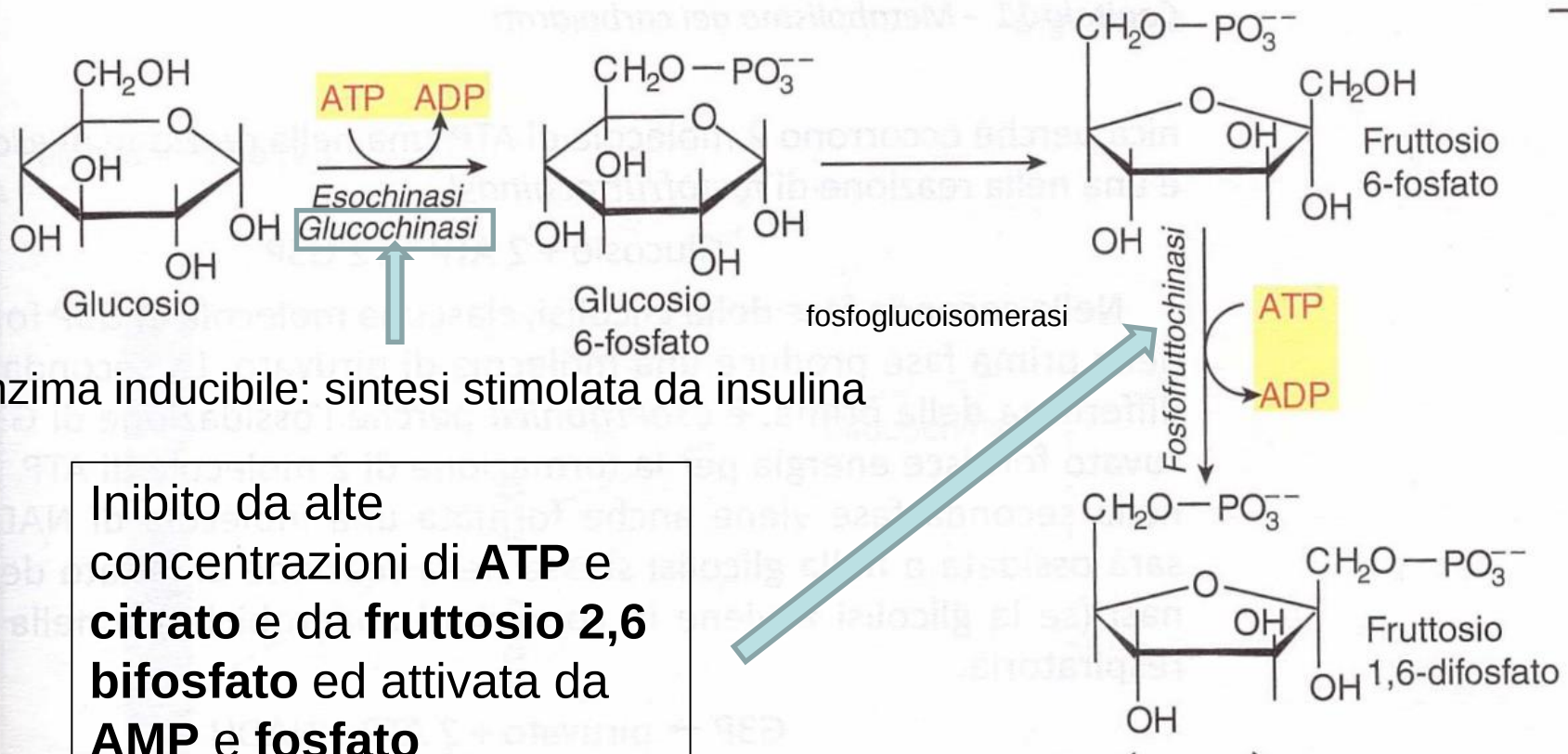
3. Intermedi metabolici utilizzabili per la biosintesi di composti non glucidici come aminoacidi e lipidi

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



Preparatoria
o
endoergonica

Esoergonica



Enzima inducibile: sintesi stimolata da insulina

Inibito da alte
concentrazioni di **ATP** e
citrato e da **fruttosio 2,6
bifosfato** ed attivata da
AMP e **fosfato**
Insulina –stimola
Glucagone - inibisce

Livelli energetici intracellulari sono elevati- glicolisi rallenta
Livelli energetici intracellulari bassi- glicolisi accelera

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	

2 ATP

Fruttosio e galattosio nella glicolisi

FRUTTOSIO

Esochinasi bassa specificità : $\text{Fruttosio} + \text{ATP} \rightarrow \text{fruttosio-6-P} + \text{ADP}$

Fegato: $\text{Fruttosio} + \text{ATP} \rightarrow \text{fruttosio-1-P} + \text{ADP} \rightarrow \text{gliceraldeide} + \text{diidrossi aceton fosfato}$

GALATTOSIO

$\text{Galattosio} + \text{ATP} \rightarrow \text{glucosio-1-P} + \text{ADP}$

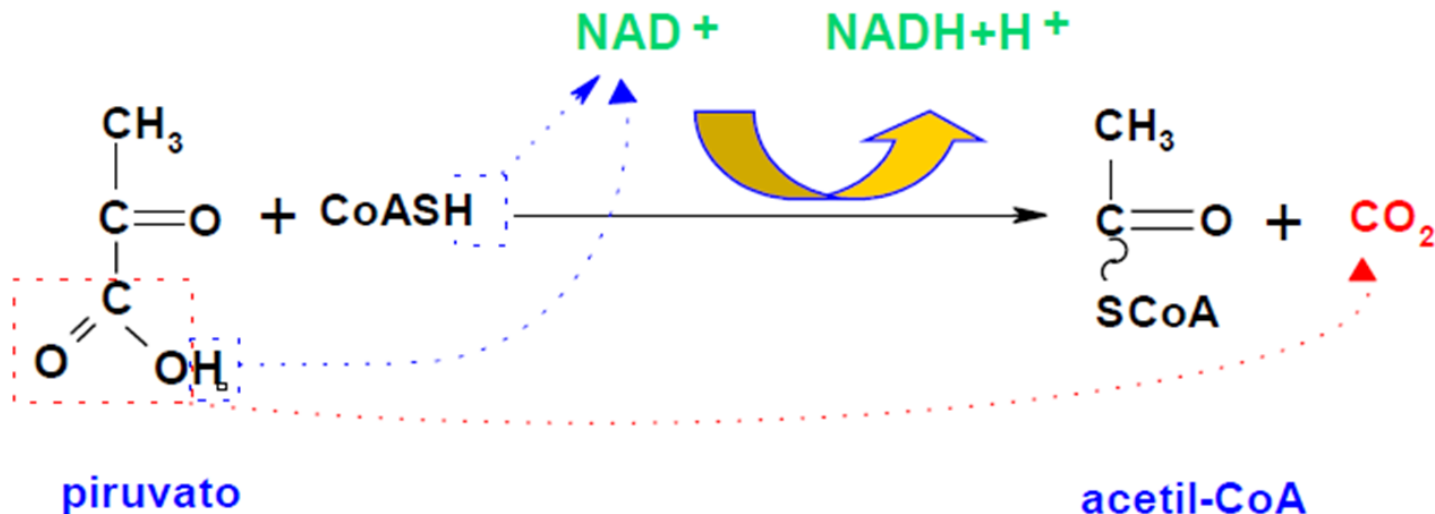
DESTINO del PIRUVATO

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

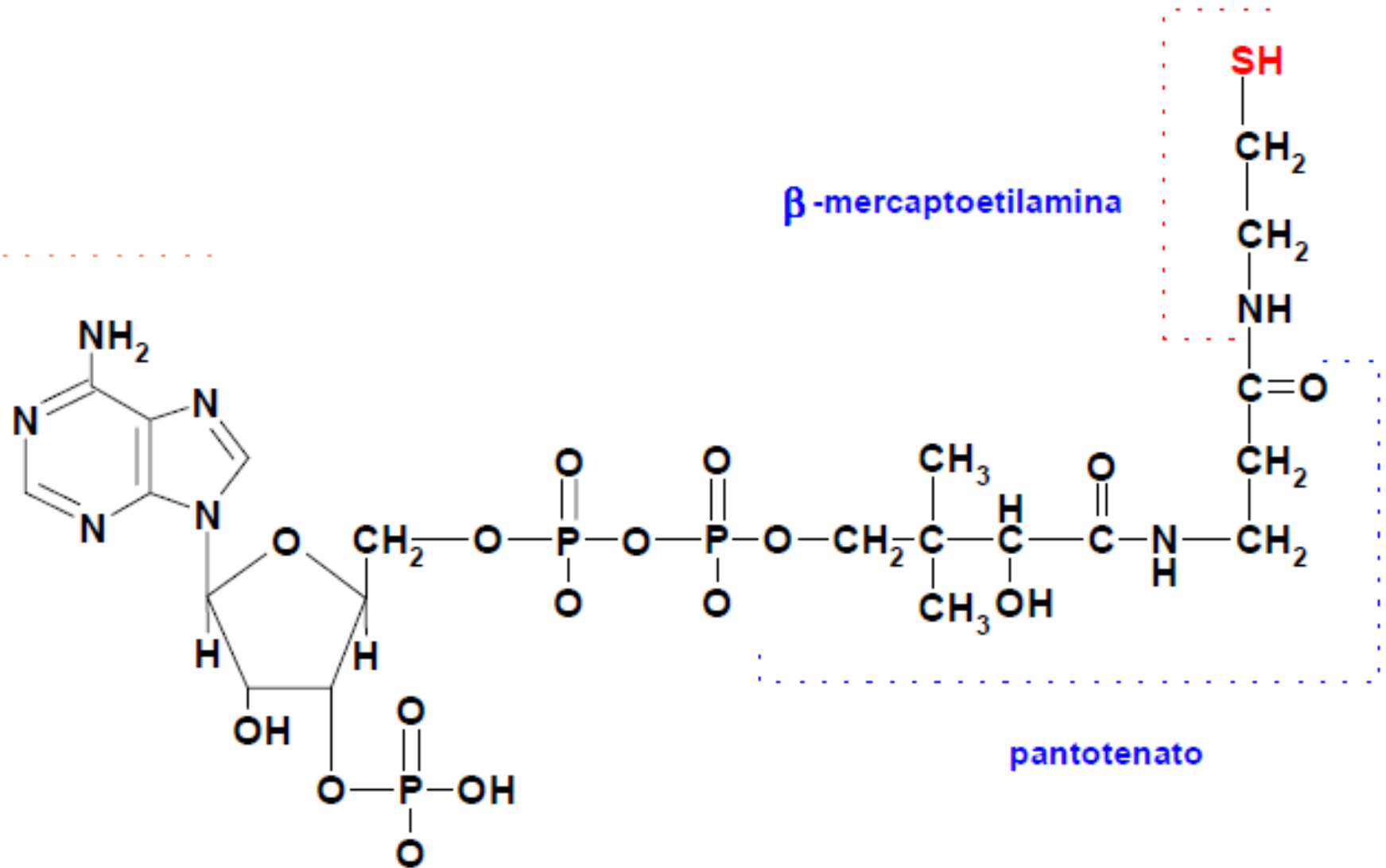
da **complesso multienzimatico della piruvato deidrogenasi**
3 enzimi e loro cofattori (5) tra cui la vitamina B1 (tiamina) e l'acido folico



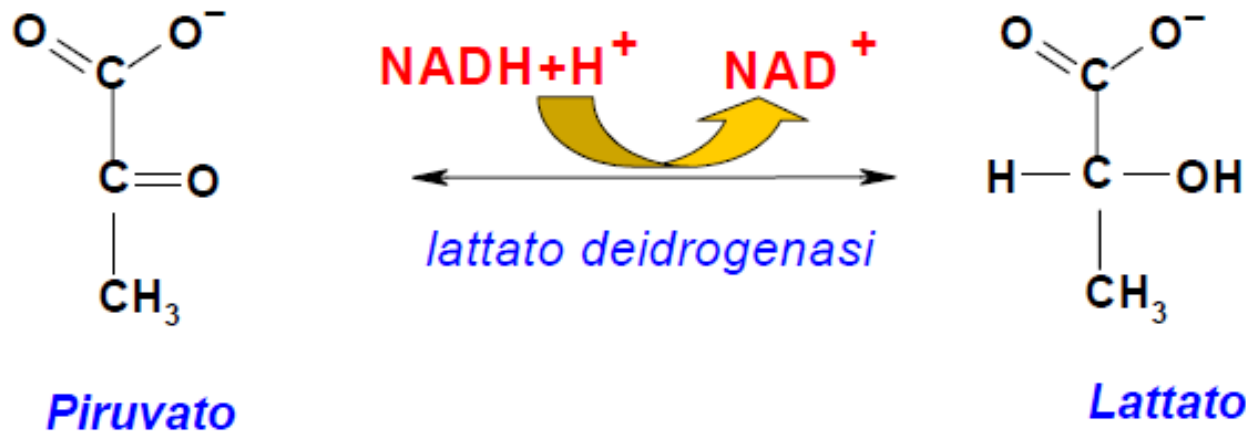
ciclo di Krebs



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 dal catabolismo degli acidi grassi e dal catabolismo di alcuni aminoacidi

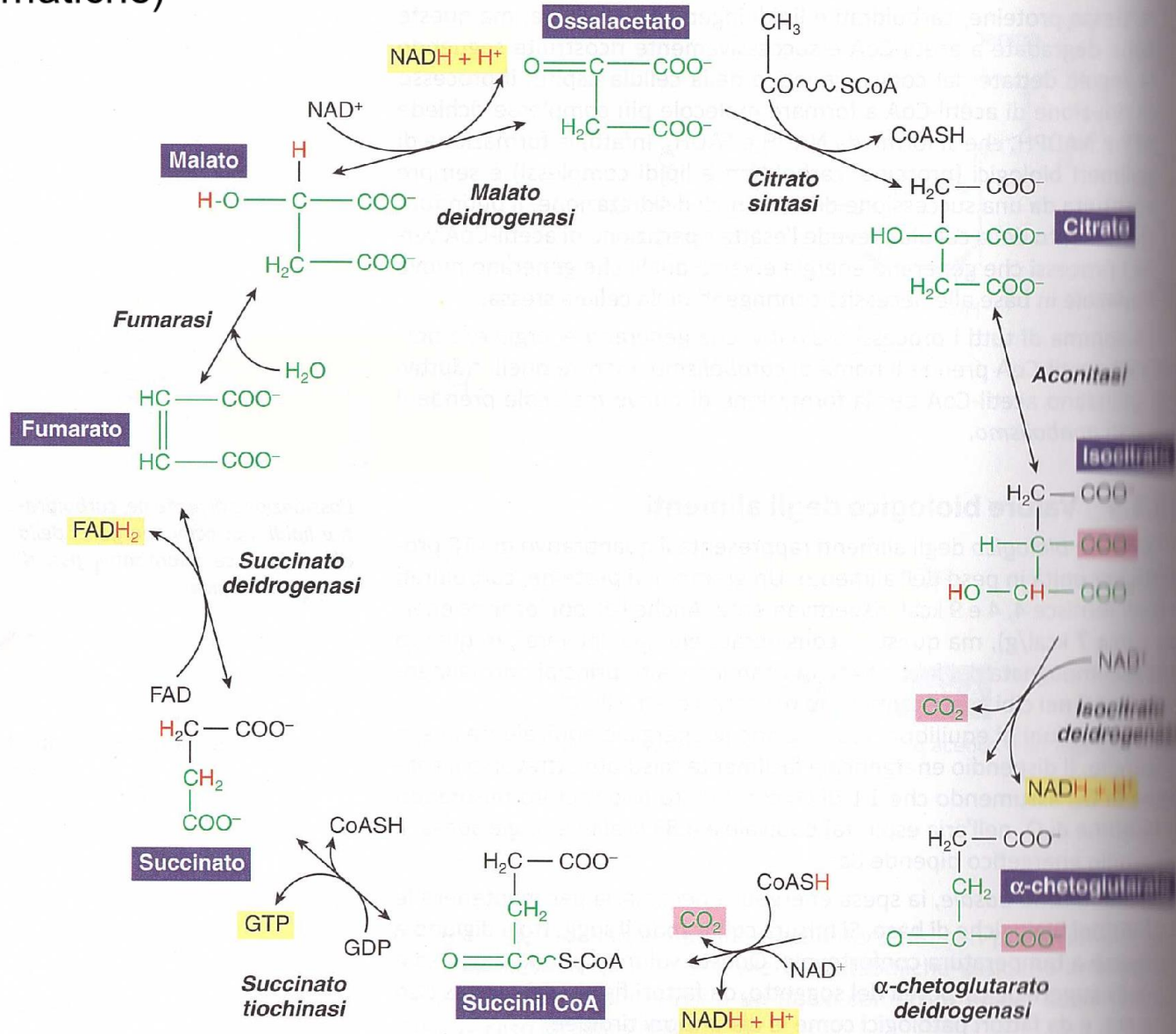
Passa al **ciclo di Krebs** (detto anche **ciclo degli acidi tricarbossilici** o **ciclo dell'acido citrico**) dove viene ossidato e degradato fino a CO_2

Ciclo di Krebs

200

Capitolo 10 – Bioenergetica

(8 reazioni enzimatiche)



Catena di trasporto degli elettroni e Fosforilazione ossidativa

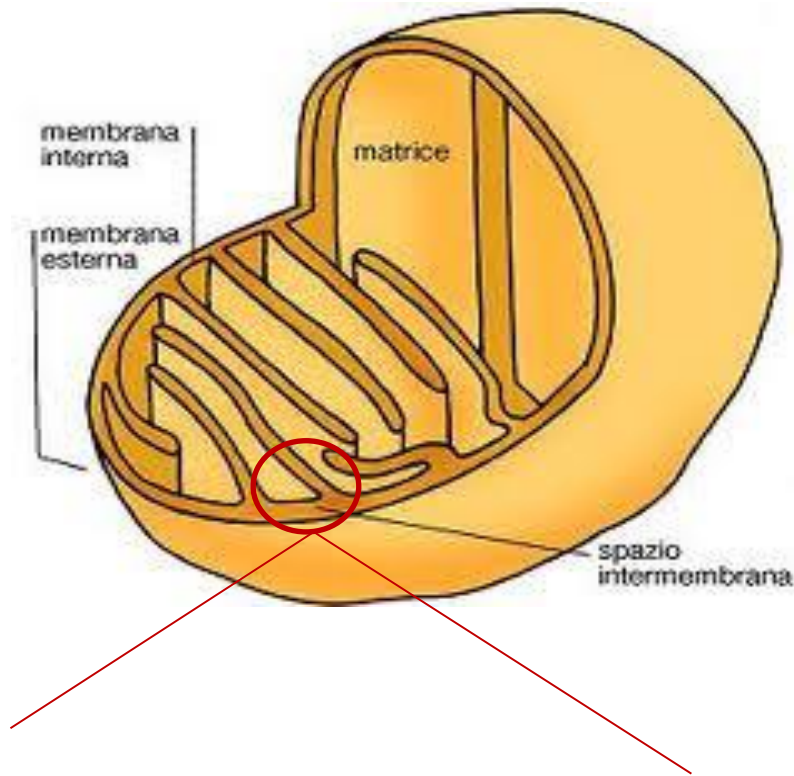
La catena di trasporto degli elettroni è costituita da una serie (catena) di reazioni di ossidoriduzione in sequenza in cui gli **elettroni vengono trasferiti da una molecola all'altra fino ad arrivare all'ossigeno che si riduce ad acqua**. Le molecole che acquistano e cedono elettroni sono dei gruppi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

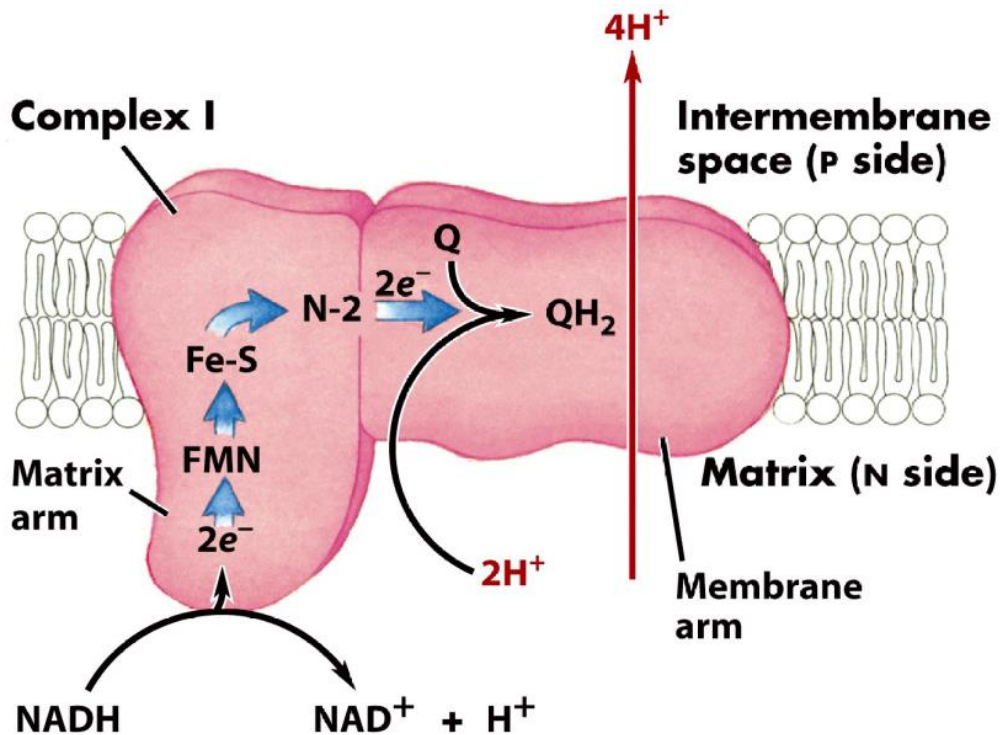


5 complessi multienzimatici (complesso I,II,III,IV e V)

I Complessi sono collegati da due tipi di trasportatori liberi di elettroni:

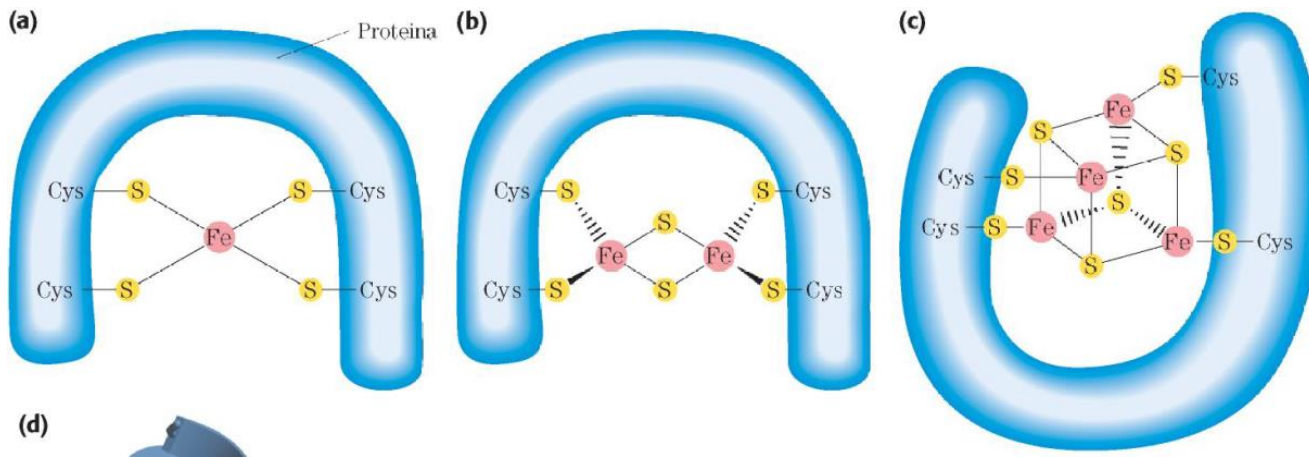
- il coenzima Q (ubichinone), è liposolubile e si muove nello strato lipidico della membrana
- il citocromo c, è una proteina solubile che si muove nello spazio intermembrana

Complesso I



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**

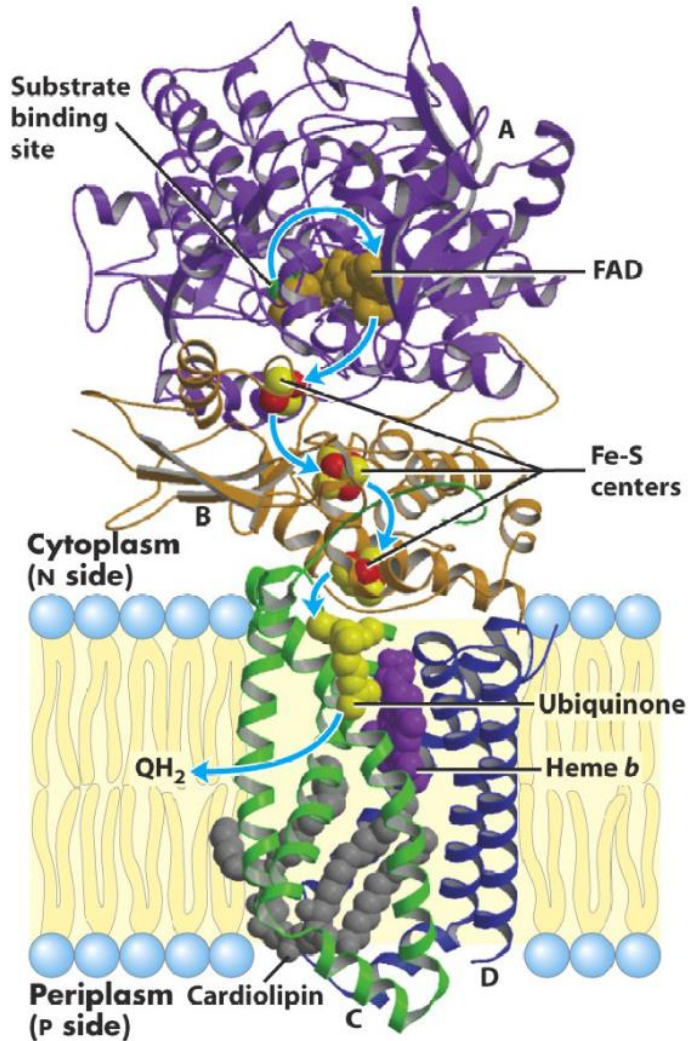


Complesso II

Gli elettroni si muovono dal succinato a FAD, quindi attraversano tre centri Fe-S fino al coenzima Q

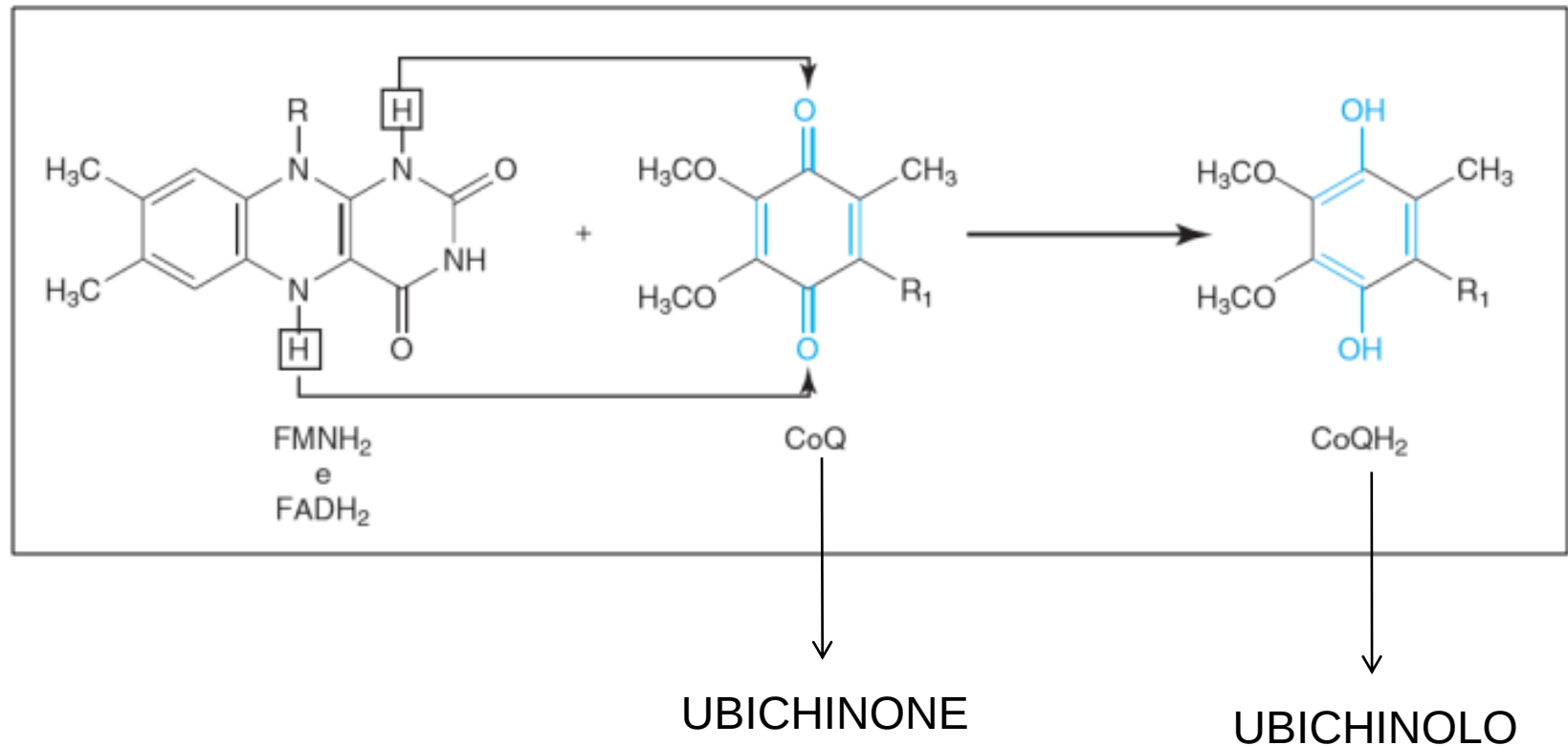
Il percorso degli elettroni è:

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**



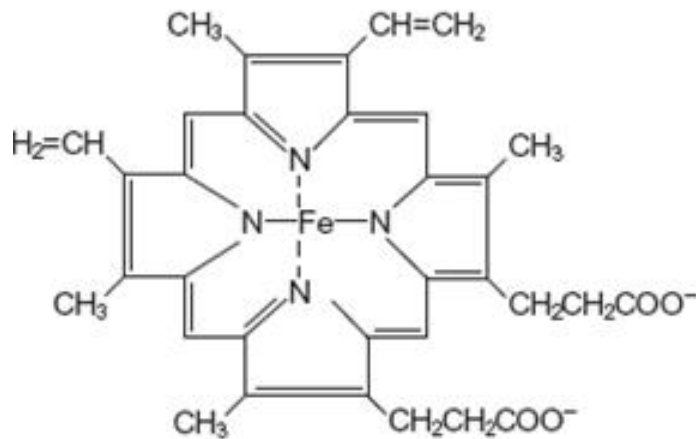
Complesso III (citocromo c riduttasi)

3 citocromi : sono proteine legate ad un gruppo eme che lega un atomo di ferro.

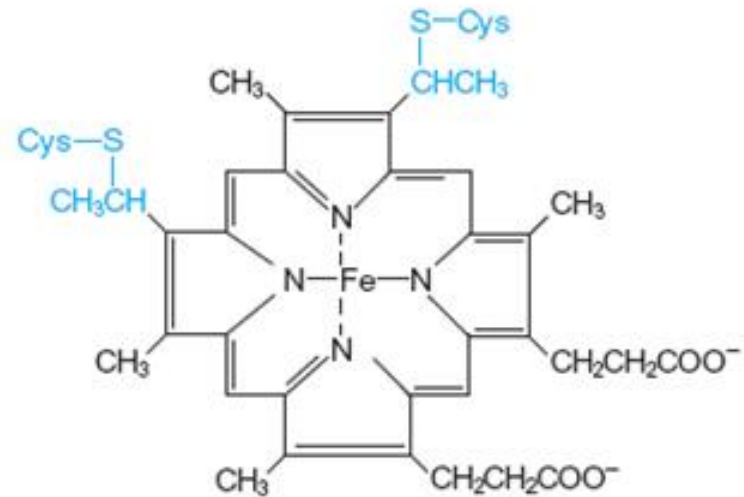
Il complesso III riceve gli elettroni dal coenzima Q e li trasferisce al citocromo c.
Il percorso degli elettroni è:

coenzima Q → **proteine FeS** → **cit b e c1** → **cit c**

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

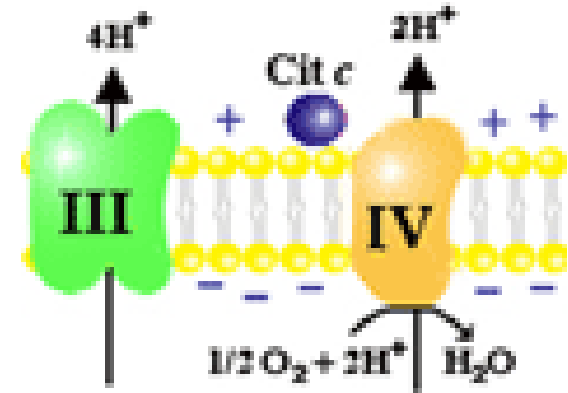
Nei citocromi gli elettroni vengono acquisiti e ceduti dal Fe dell'eme, passando da Fe³⁺ a Fe²⁺ e viceversa

cit c



Carrier mobile

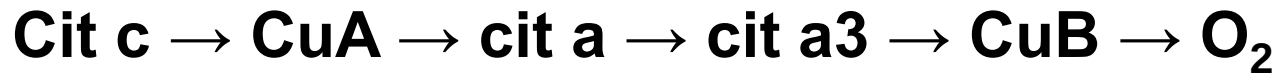
Complesso IV



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:

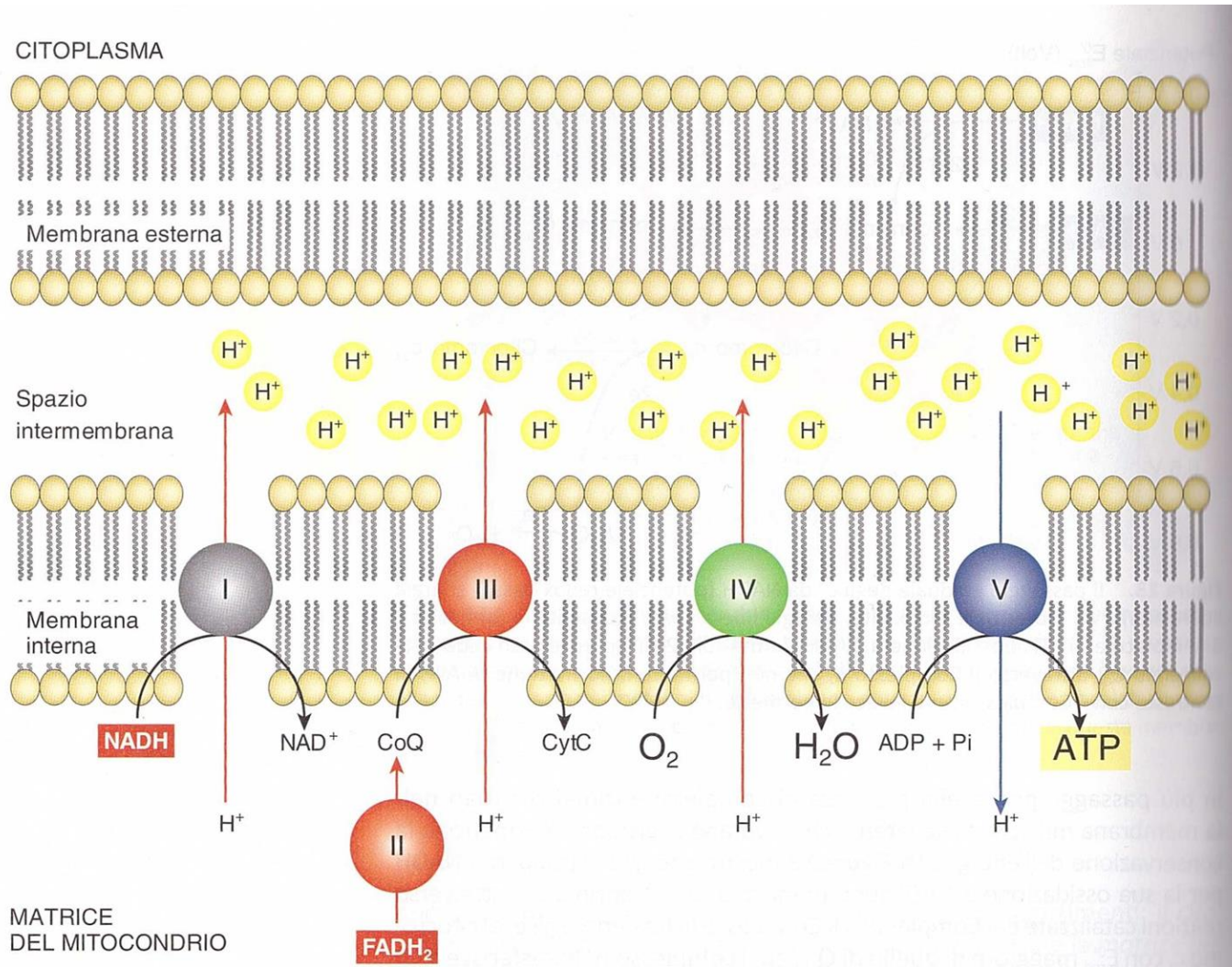


Al trasferimento degli elettroni si associa la fuoriuscita di protoni (H⁺) dalla matrice verso lo spazio intermembrana

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

GRADIENTE ELETTROCHIMICO PROTONICO (forza motrice protonica)

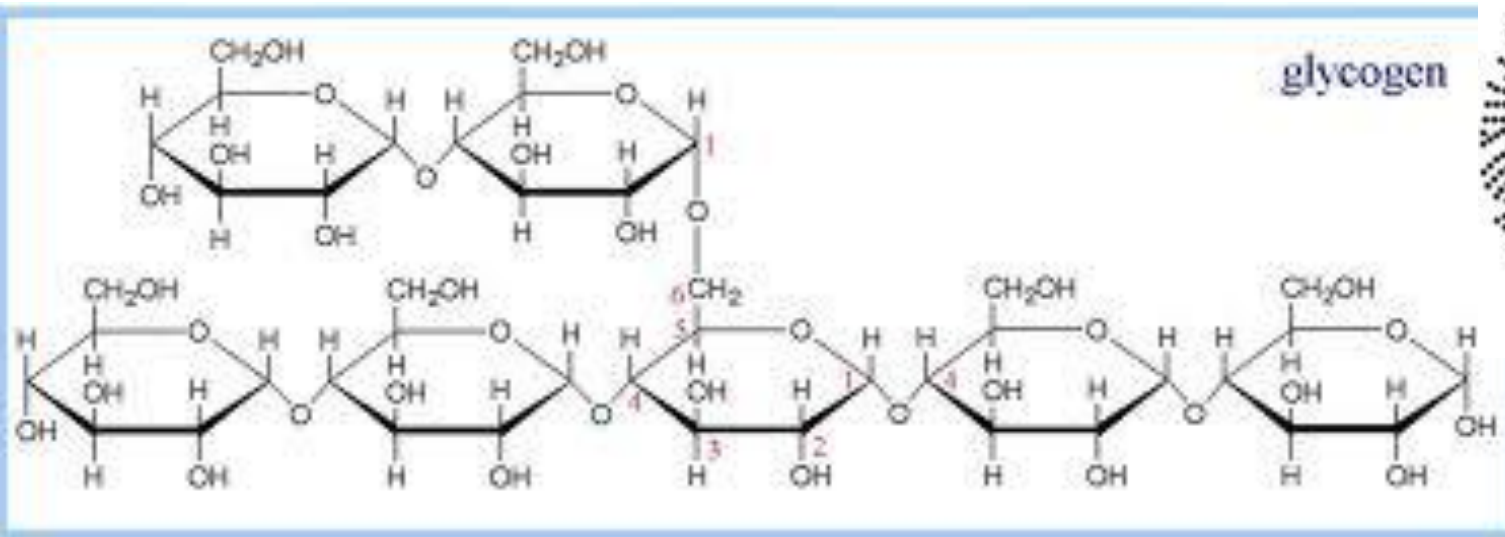
ATPasi (complesso V, ATP sintasi F_0F_1)



Resa energetica dall'ossidazione completa del glucosio in condizioni aerobie

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



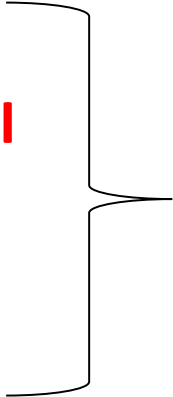
Nei muscoli e nel fegato

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

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



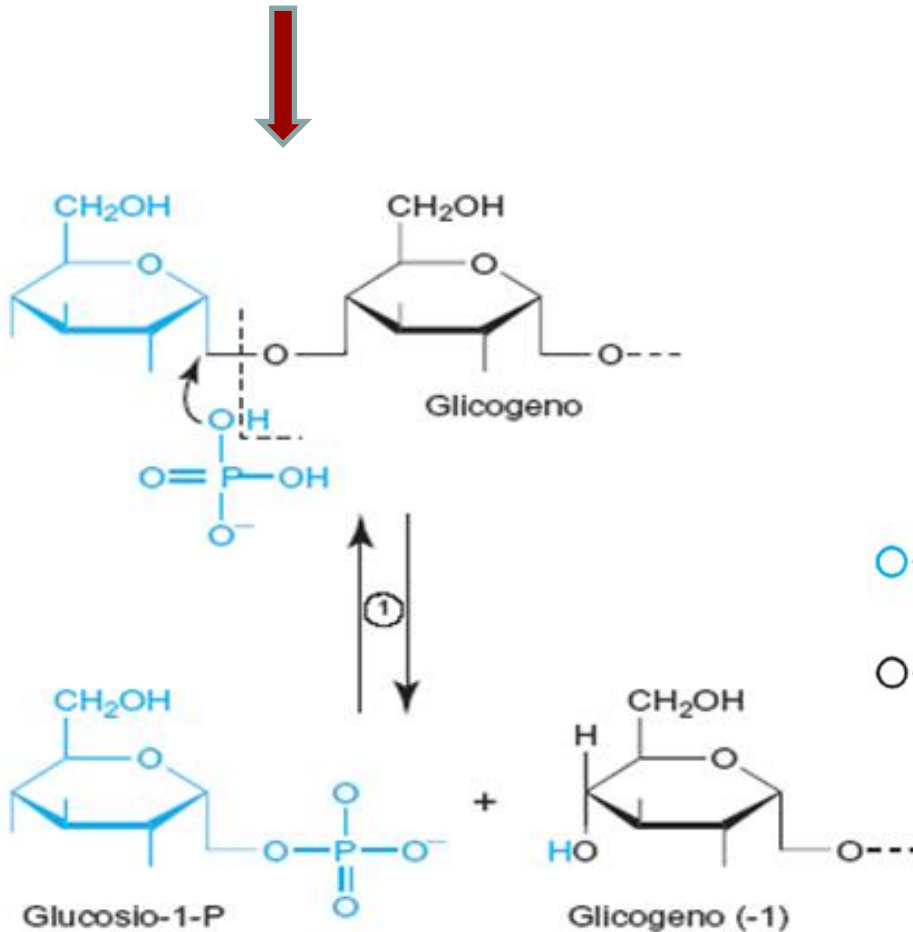
Finemente regolate e sensibili alle
variazioni metaboliche

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

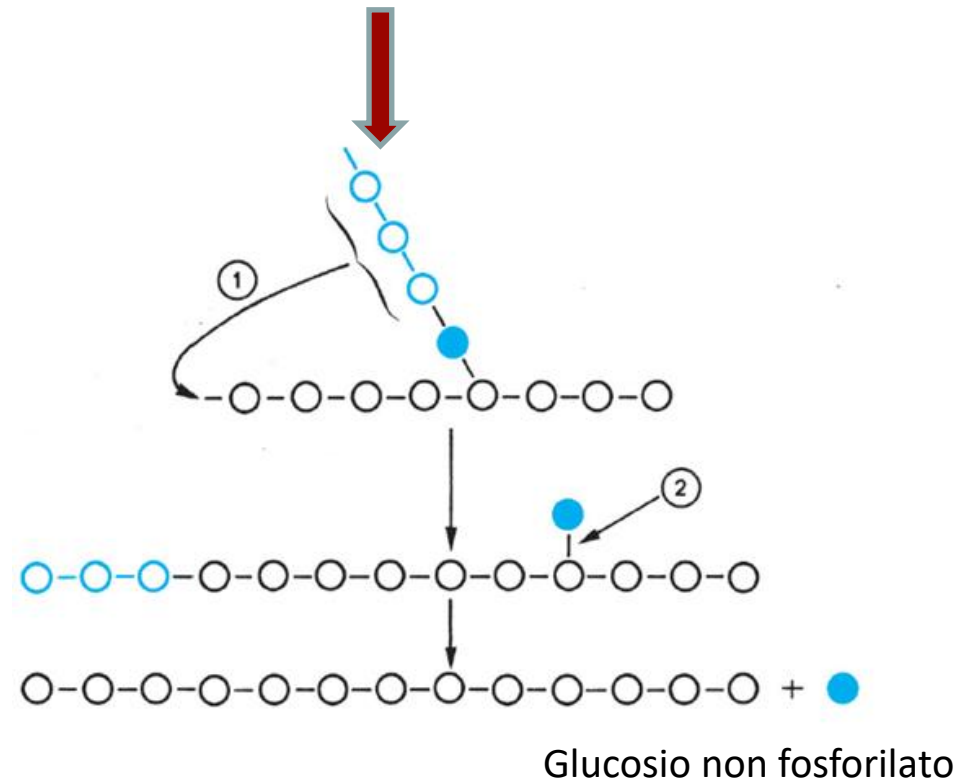
Il glicogeno muscolare serve come deposito di glucosio per la fibrocellula muscolare in cui è contenuto. Il glicogeno epatico è invece una riserva di glucosio per il mantenimento dei livelli glicemici e, quindi, a disposizione degli altri tessuti dell'organismo.

Glicogenolisi

Glicogeno fosforilasi

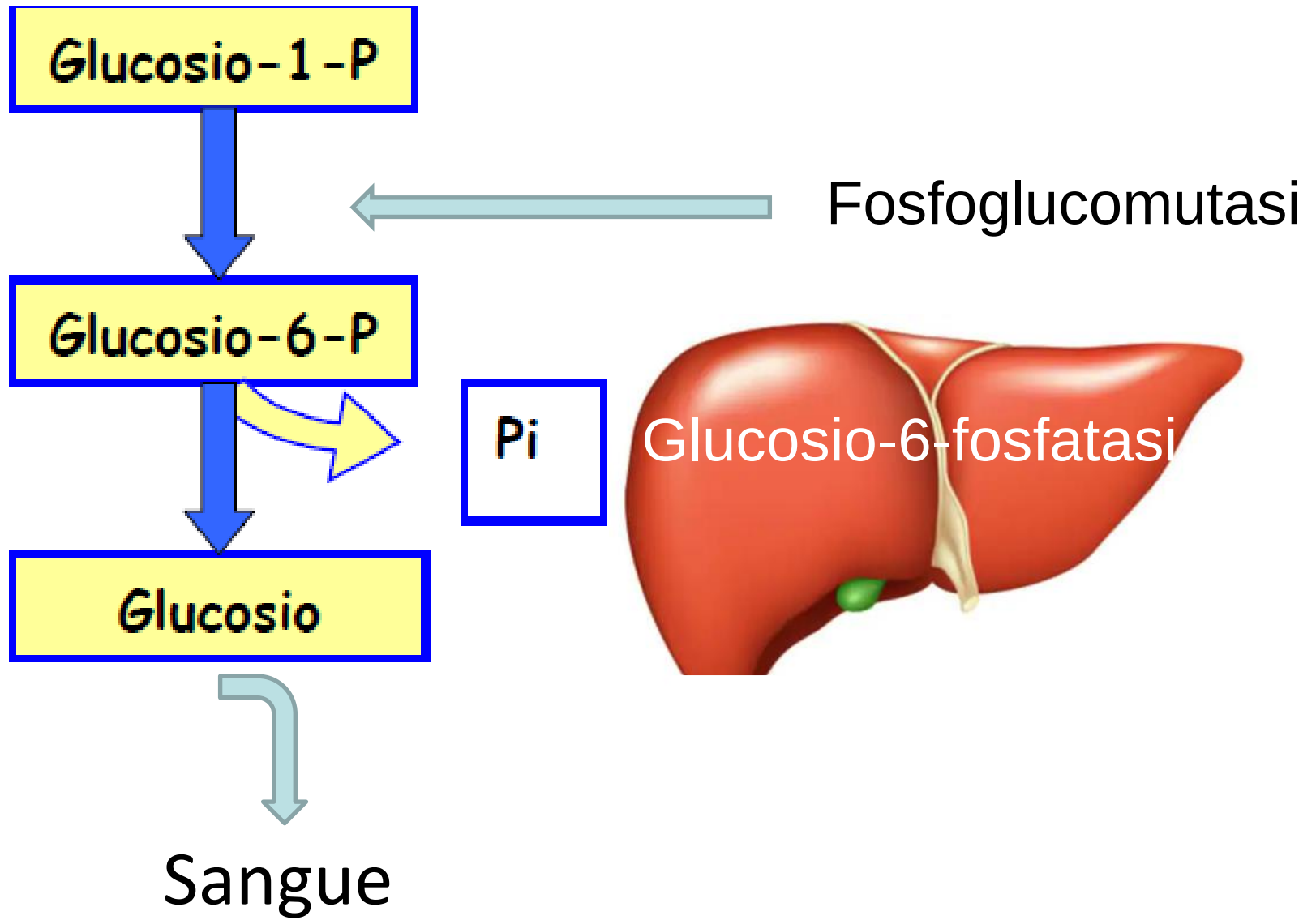


Enzima deramificante



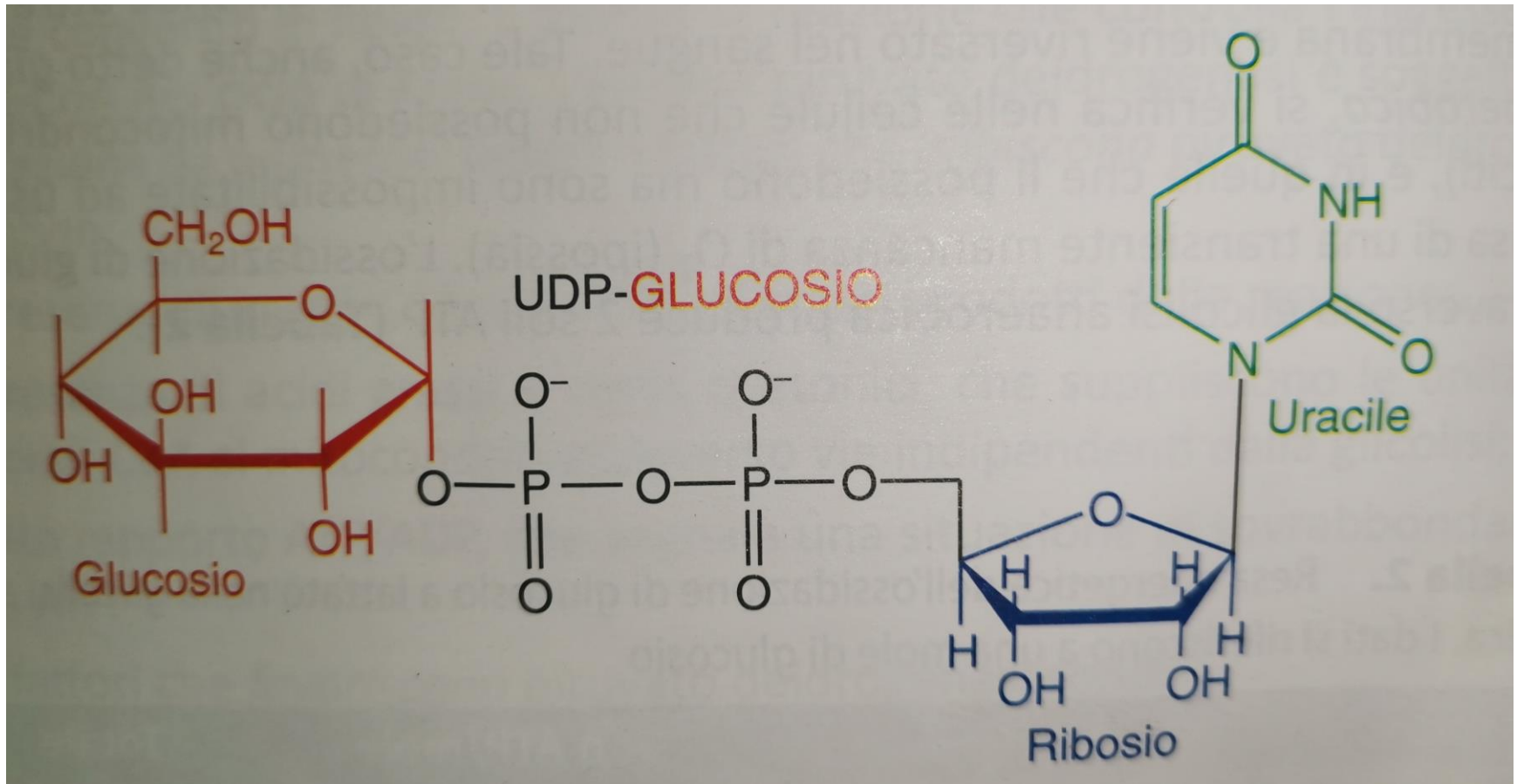
1. Transglicosilazione (trasferimento frammento triglicosidico sull'estremità di una catena)

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

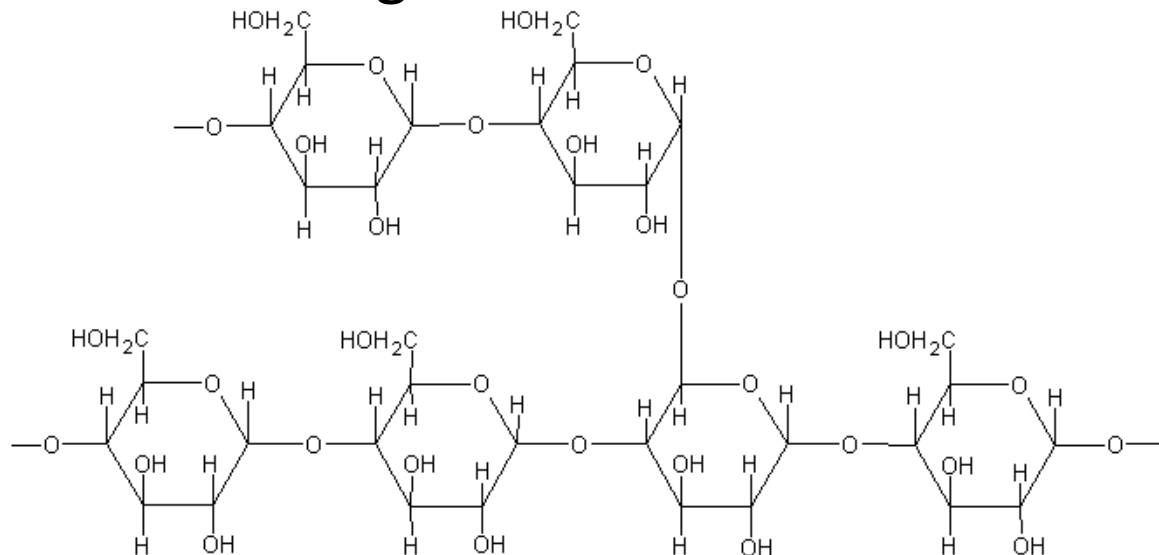


La **glicogeno sintasi** - preposta alla formazione della catena lineare di glicogeno

La **glicosil-(4 → 6)-transferasi** - preposta alla formazione delle ramificazioni

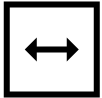
La glicogeno sintasi, affinché possa iniziare la formazione di una nuova catena di glicogeno, necessita che sia presente un primer, cioè un punto specifico dal quale iniziare la sintesi.

Questo primer è chiamato **glicogenina**, una proteina a cui viene legata la prima molecola di glucosio.



Regolazione della glicogenolisi

Nel muscolo

Fosforilasi a (attiva)  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**

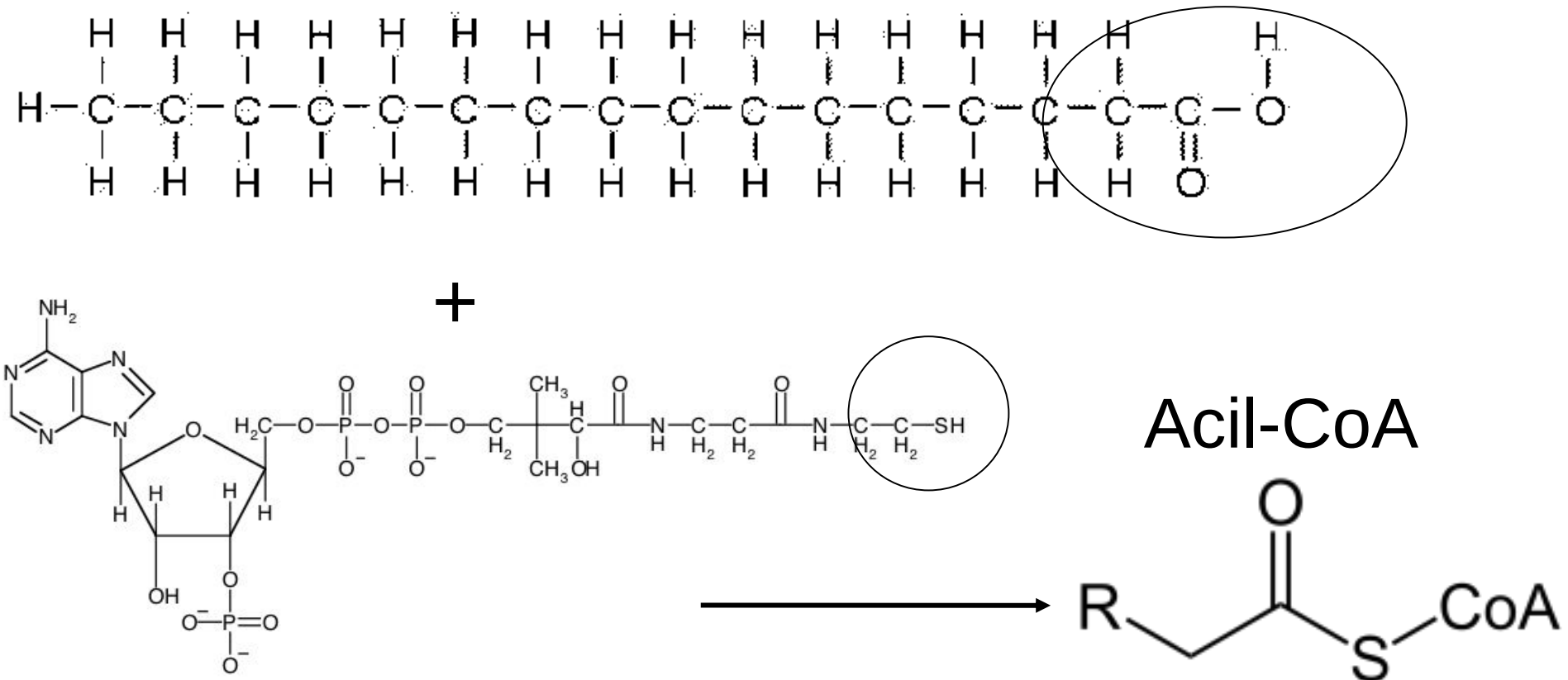
Insulina  Fosfatasi  **De-fosforilazione** della glicogeno sintetasi che viene **attivata**

Beta-ossidazione : catabolismo degli acidi grassi

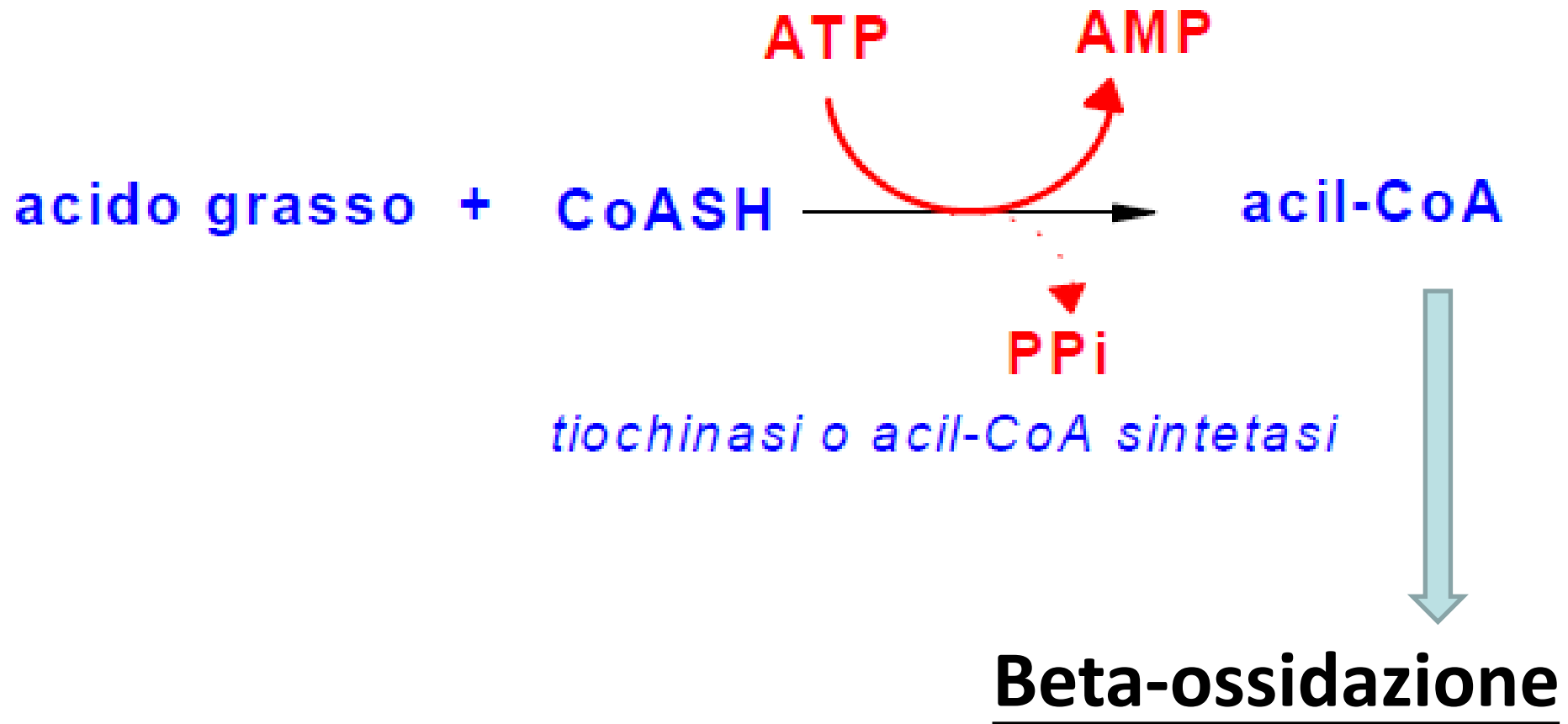
Usati come combustibile quando il bilancio energetico è negativo e in caso di esercizio

muscolare prolungato e di moderata intensità

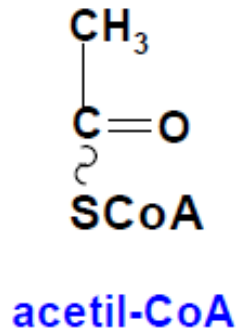
Devono essere **attivati** da condensazione con CoA-SH



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

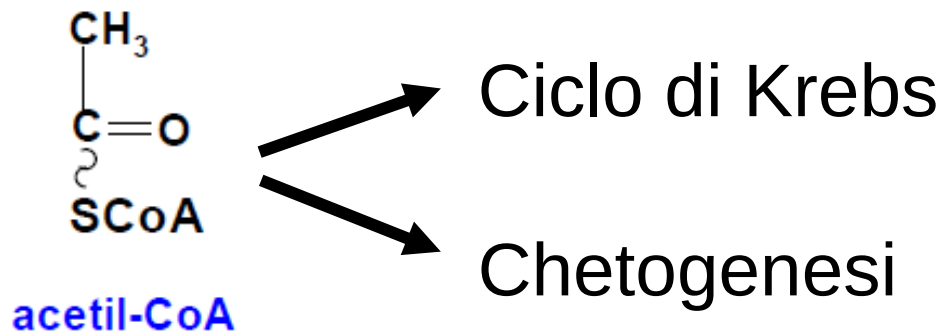


Ogni acetil-CoA rimosso da **4 reazioni enzimatiche in sequenza**

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

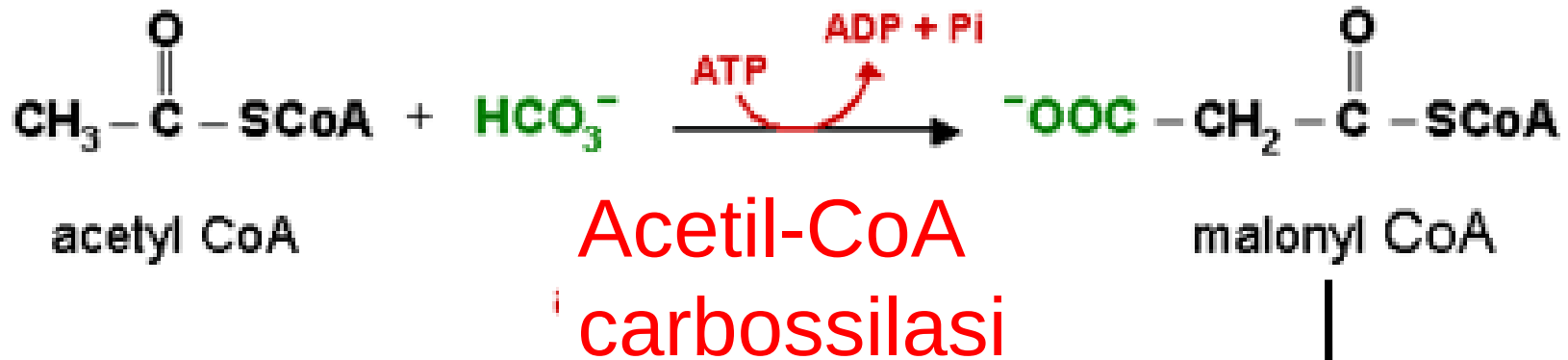
↓
2 ATP

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

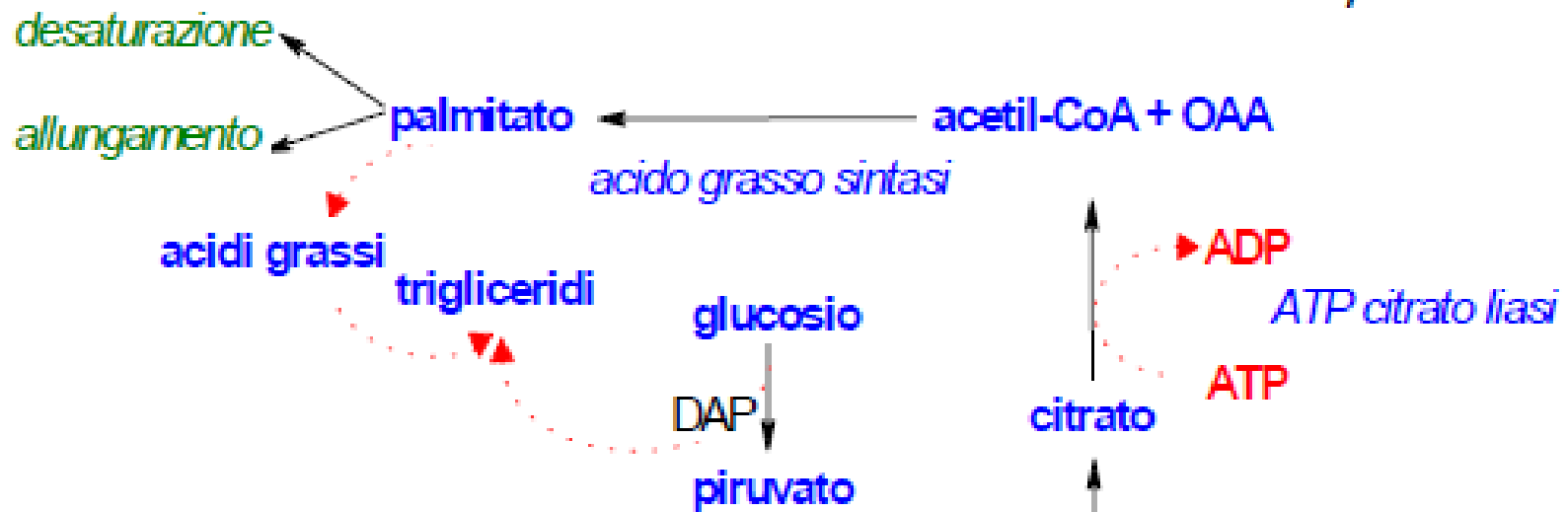
↓
Nel RE

Allungamento (**acido grasso elongasi**)

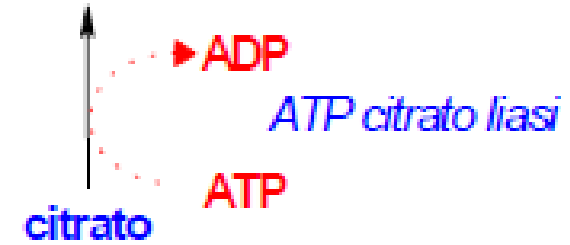
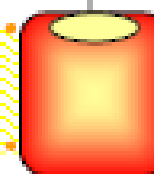
Desaturazione (**desaturasi** - richiede ossigeno e NADH)

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



α chetoglutarato

isocitrato

*rallentamento del ciclo di Krebs
per elevati livelli energetico*

Elevati livelli energetici:
ATP e NADH ad alta
concentrazione

Inibizione allosterica
della **isocitrato
deidrogenasi**

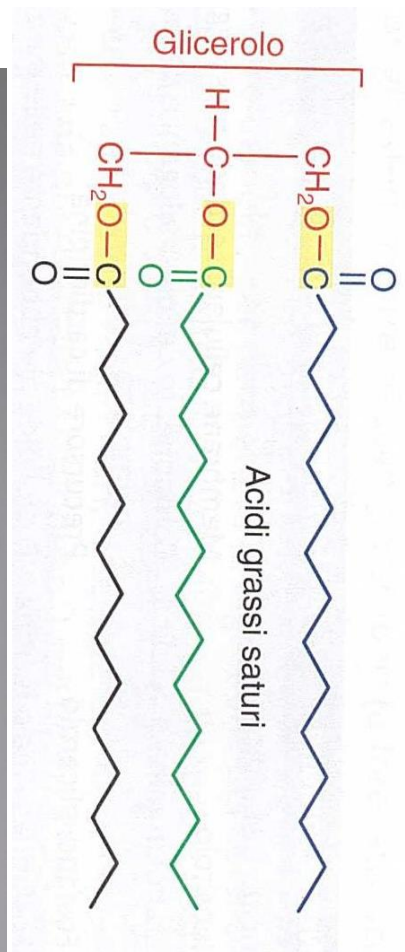
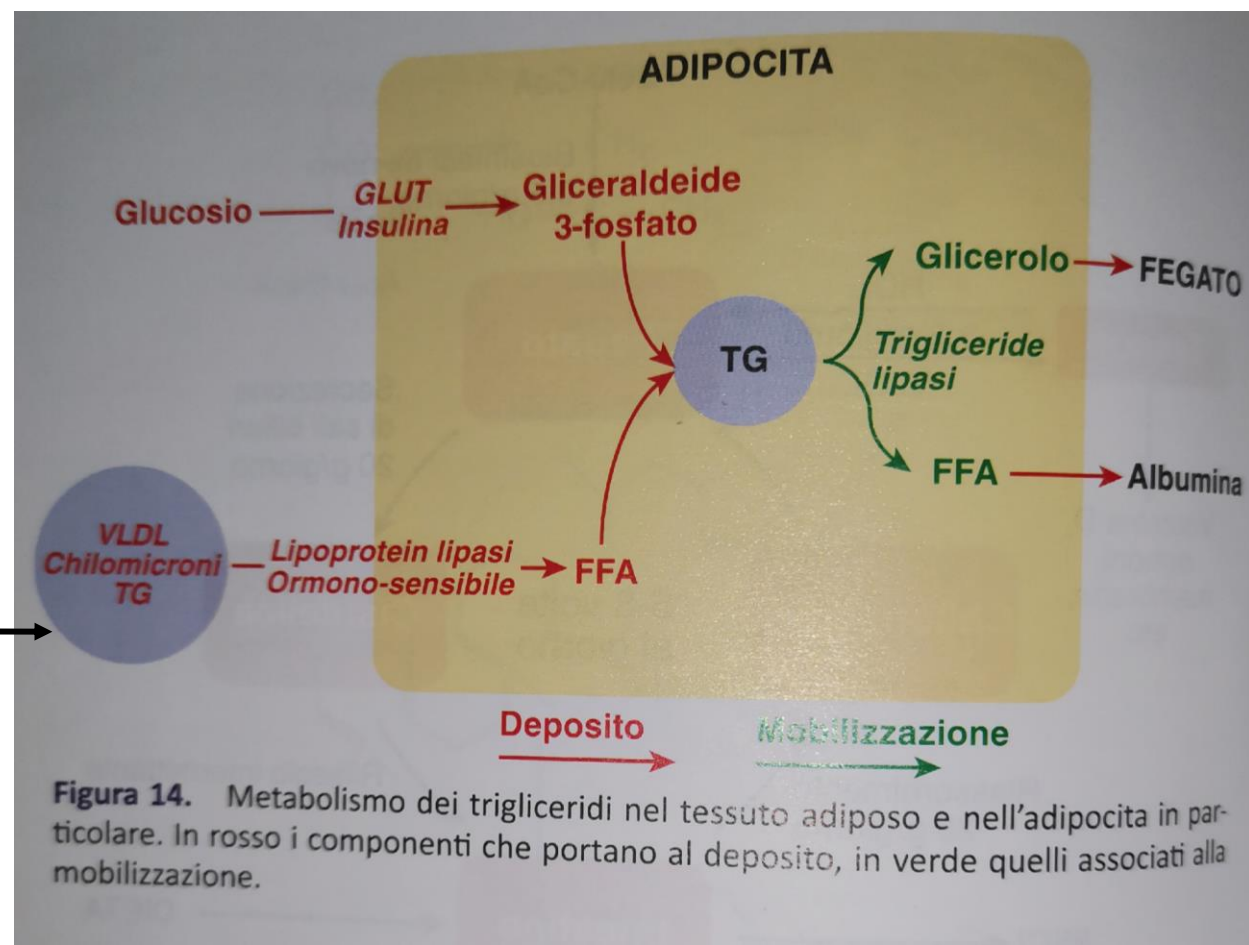
L'Acetil CoA carbossilasi è l'enzima chiave a livello del quale avviene la regolazione della lipogenesi – la regolazione è affidata allo stato nutrizionale

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

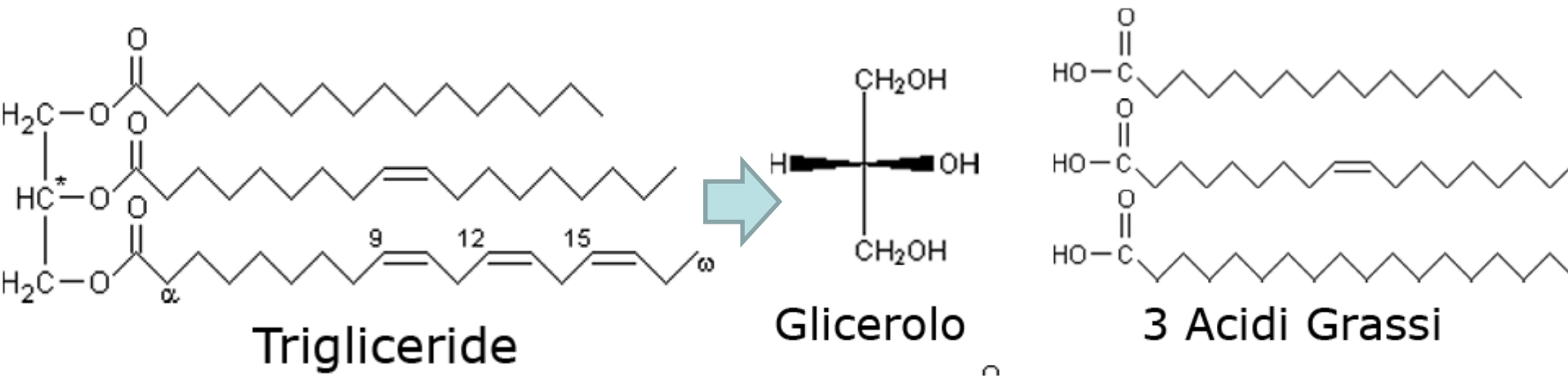
Dieta ad alto contenuto di zuccheri e basso di grassi- alto livello di espressione
Dieta a basso contenuto di zuccheri ed alto di grassi- basso livello di espressione

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.

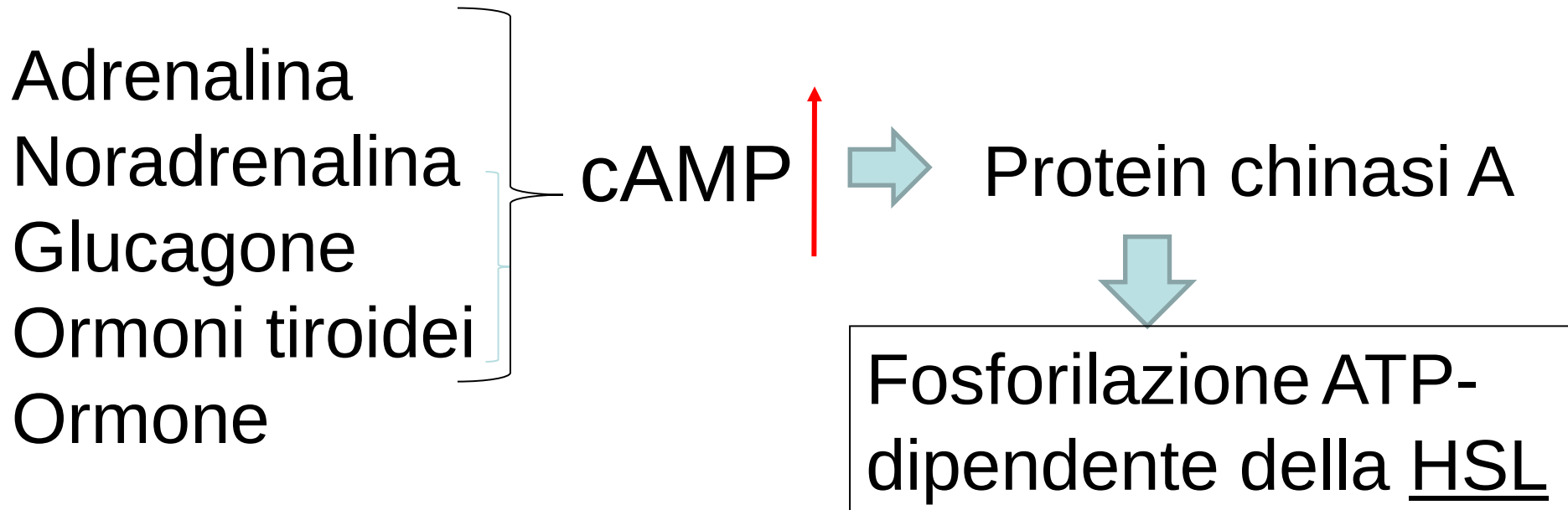
poproteine
asmatiche



Mobilizzazione dagli adipociti: **LIPOLISI**

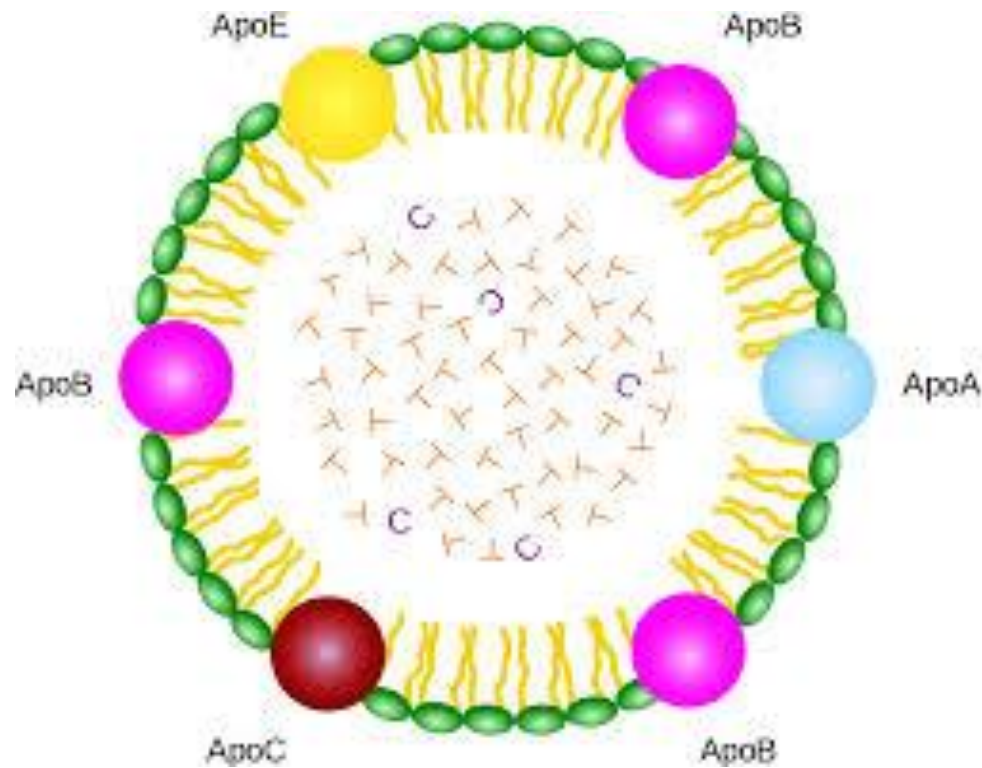


*Lipasi lipolitica o Lipasi ormone sensibile-**HSL***



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

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

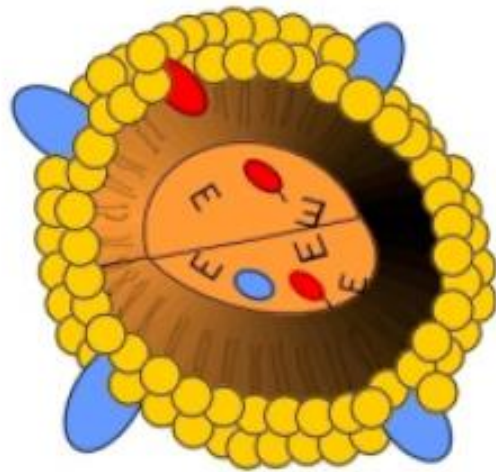
Differiscono per il tipo di proteine APO proteine e per la composizione quantitativa in grassi

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

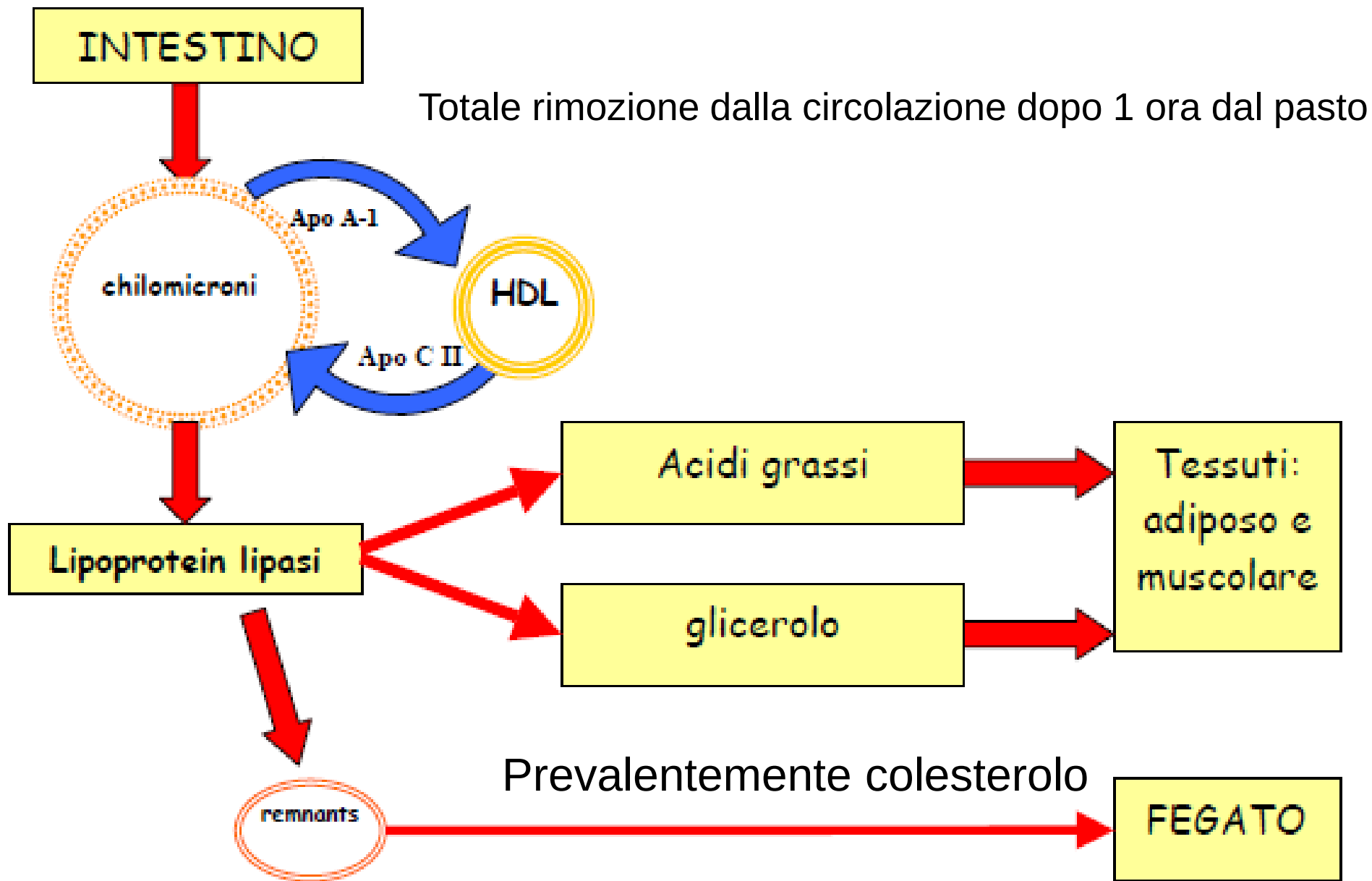
Lipoproteina	densità g/ml	trigliceridi %	fosfolipidi %	colesterolo libero %	colesterolo esterificato %	Proteine %
Chilomicroni	0,90 -0,95	83-88	4-7	1-3	3-5	1-2
VLDL (pre β)	0,95 -1,006	50-60	18-20	10-12	4-6	8-15
IDL	1,006-1,019	18-20	24-25	8-12	25-28	20-22
LDL (β)	1,019-1,063	9-11	22-24	8-13	34-36	20-22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

CHILOMICRONI

Trasporto dei **grassi esogeni**, acquisiti con la dieta (colesterolo, acidi grassi con più di 10 atomi C esterificati a trigliceridi e fosfolipidi).



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



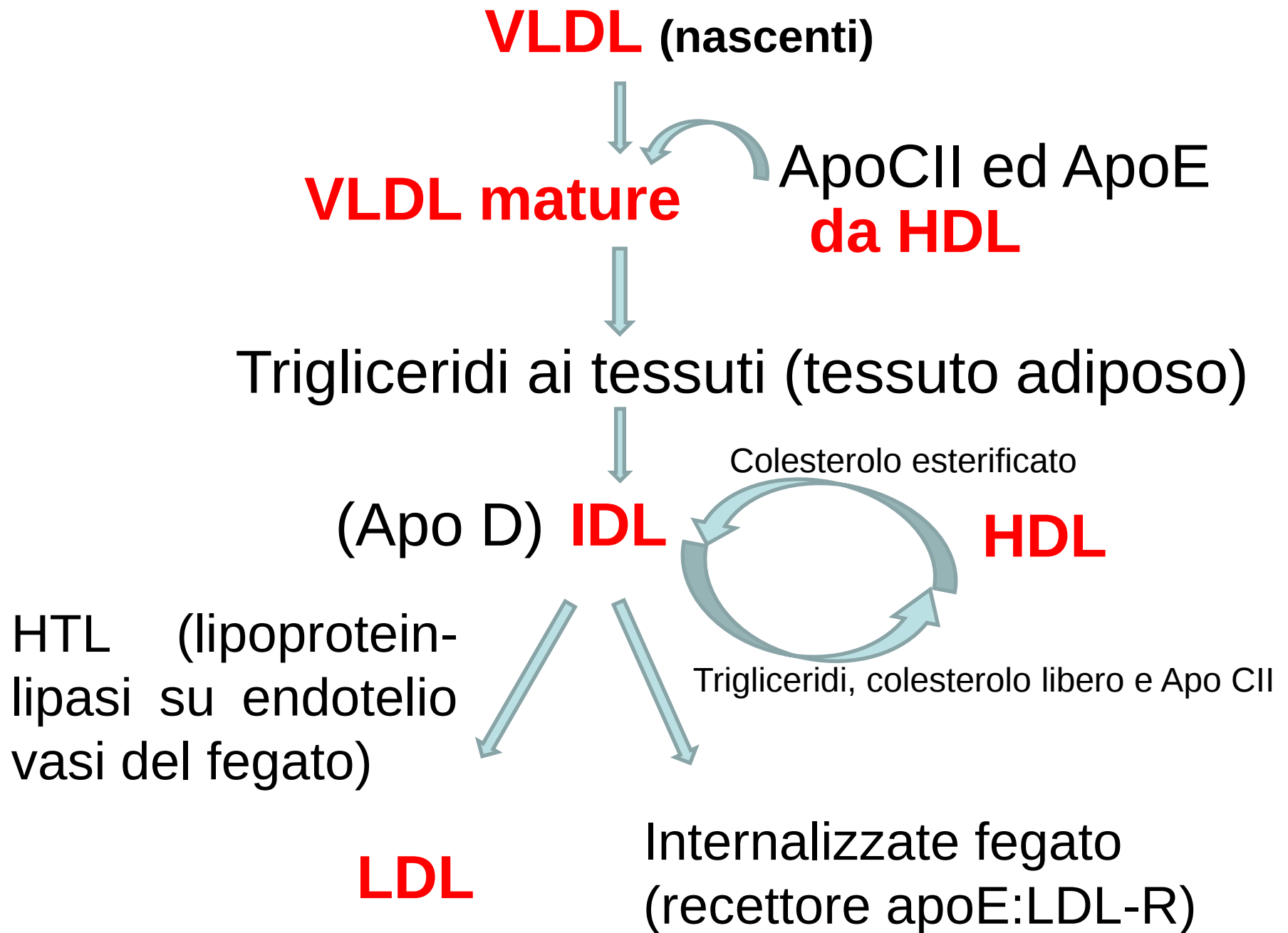
I livelli intracellulari di colesterolo epatico regolano la sua sintesi endogena

VLDL

Trasporto degli acidi grassi in forma di trigliceridi di origine esogena (da lipogenesi da zuccheri)

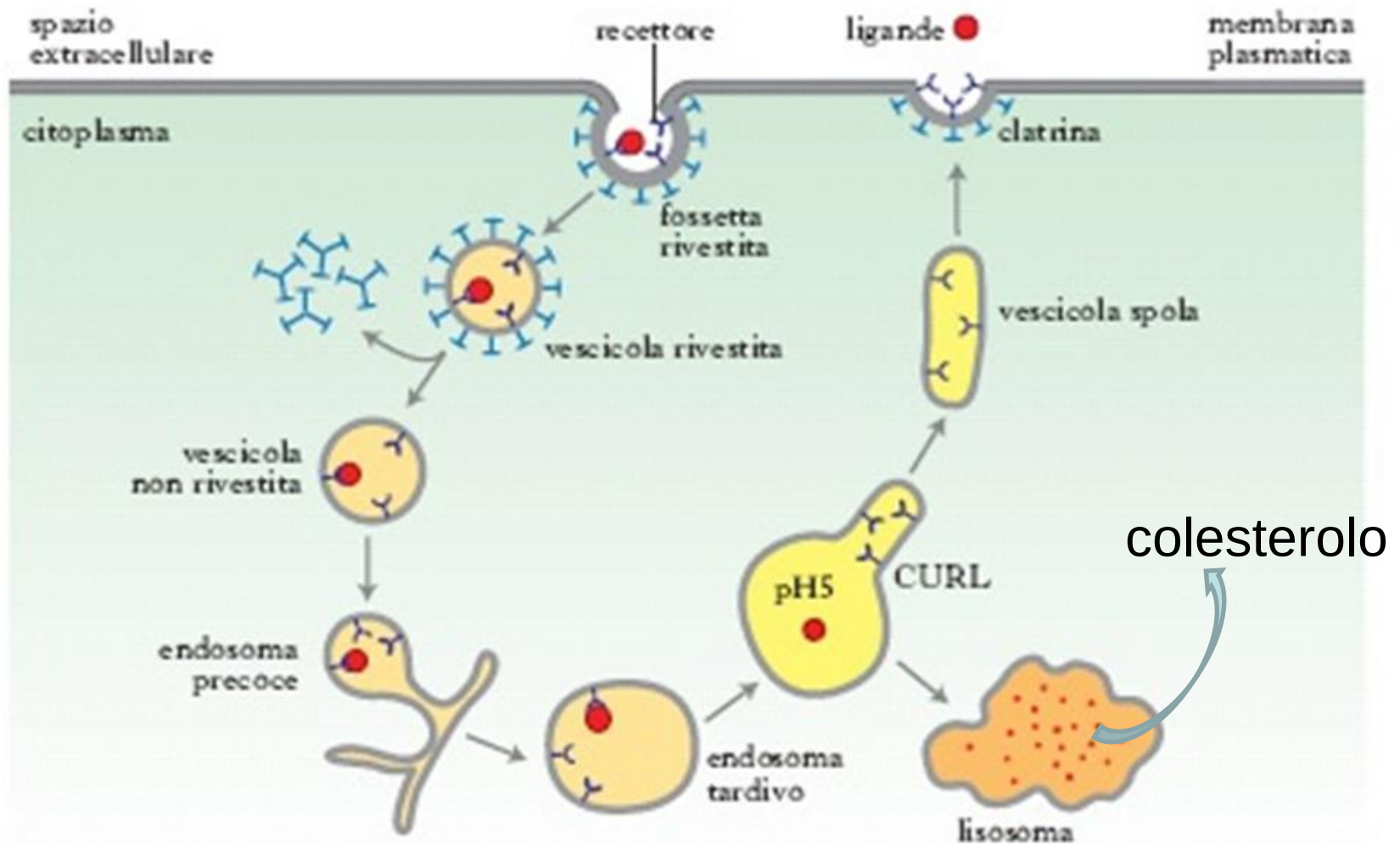
Circa il 90% sintetizzati nel **fegato**, il rimanente 10% sintetizzati nelle **cellule epitelio intestinale**

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



LDL

Trasporto colesterolo esterificato ai tessuti (corteccia surrenale e tessuti che producono ormoni steroidei)
endocitosi mediata da ApoB100



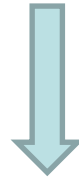
Il colesterolo internalizzato attraverso le LDL esercita 3 **effetti regolatori**:

1. **Inibisce sintesi endogena** del colesterolo inibendo la HMG-CoA riduttasi, sopprimendo la trascrizione del gene, accelerando la degradazione dell'enzima
2. Attiva **l'enzima ACAT**, intracellulare, sintetizza esteri del colesterolo
3. Abbassa la **sintesi del recettore** per le LDL a livello trascrizionale

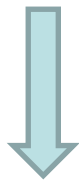
In un organismo sano la sintesi endogena del colesterolo e quindi il livello di colesterolo sono controllati dal colesterolo stesso e dalle LDL circolanti

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

malattia ereditaria in cui alterazione genetica provoca mancata espressione dei recettori delle LDL o espressione di recettori non funzionali



Manca il controllo della sintesi endogena di colesterolo per inibizione della HMG-CoA



IPERCOLESTEROLEMIA

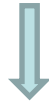
Dieta

Farmaci inibitori della HMG-CoA (statine)

HDL

In forma nascente dal fegato e da intestino e formate da fosfolipidi e colesterolo libero

funzione di “**recuperare**” **colesterolo dai tessuti periferici**, come ad esempio dai vasi arteriosi – *trasporto inverso* del colesterolo



Il meccanismo di recupero è favorito dalla presenza dell'enzima LCAT che aggiunge un gruppo acido grasso al carbonio 3 del colesterolo, rendendo il colesterolo ancor più liposolubile, e favorendo quindi il suo ingresso nel core della HDL

ApoA1 attiva

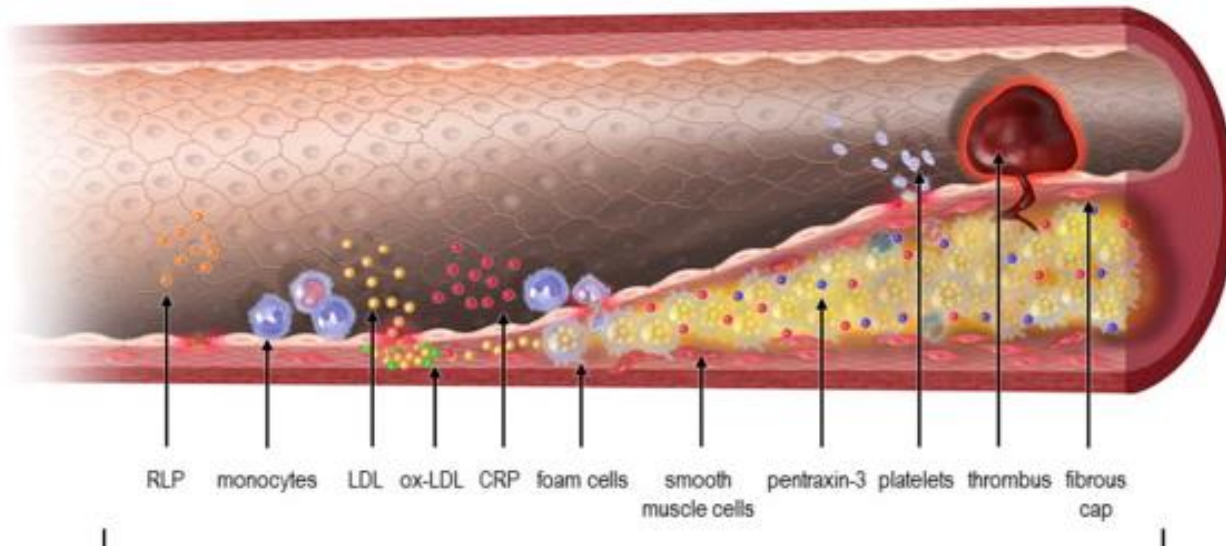
LCAT (LECITINA COLESTEROLO ACIL TRANSFERASI serica)



Da colesterolo libero a esterificato

LDL – colesterolo «cattivo»

Concorre alla formazione della placche aterosclerotiche



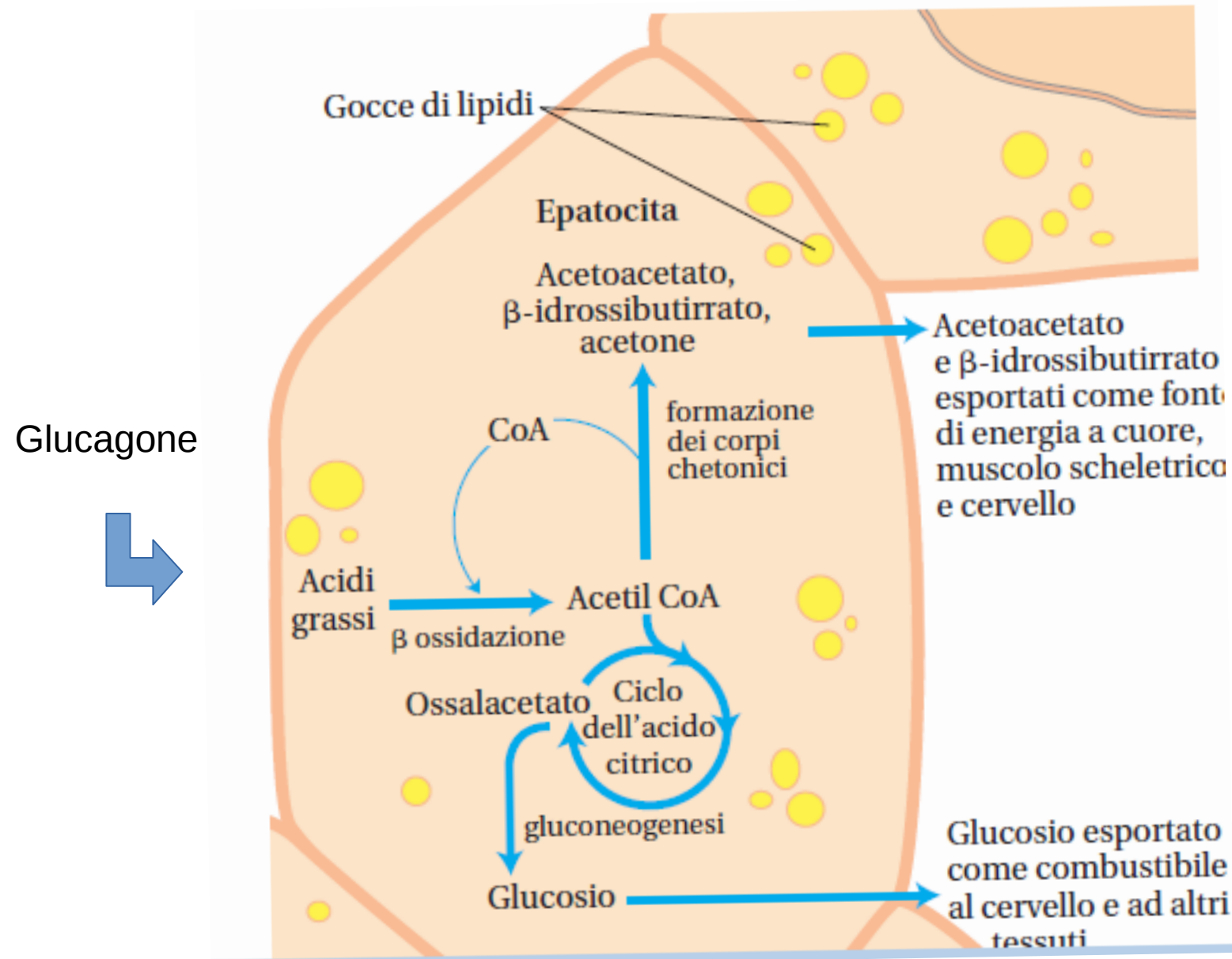
HDL – colesterolo «buono»

Riporta al fegato il colesterolo in eccesso e
inibisce l'ossidazione delle LDL



Metabolismo dei CORPI CHETONICI

In condizioni fisiologiche (**digiuno prolungato e attività fisica intensa e prolungata**):



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.

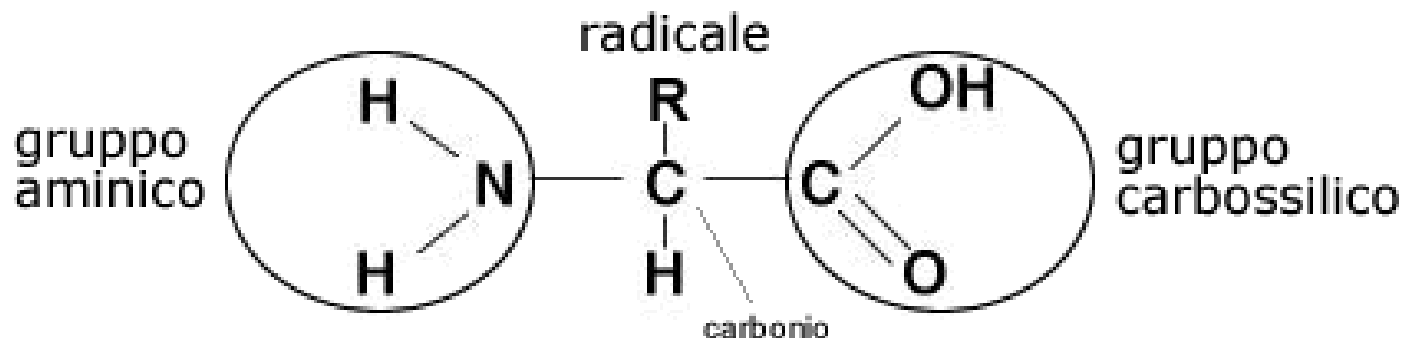
Dieta particolarmente povera di carboidrati o rimaste a digiuno per lungo tempo: **chetosi**

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)

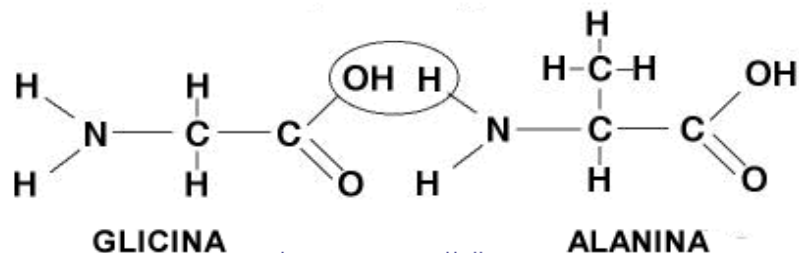
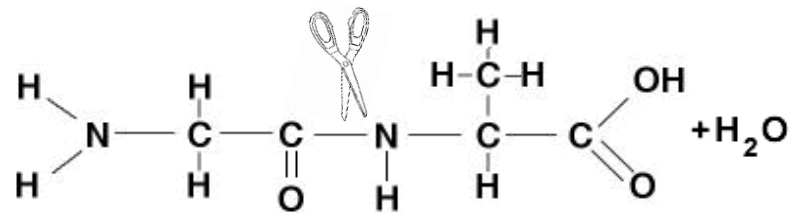
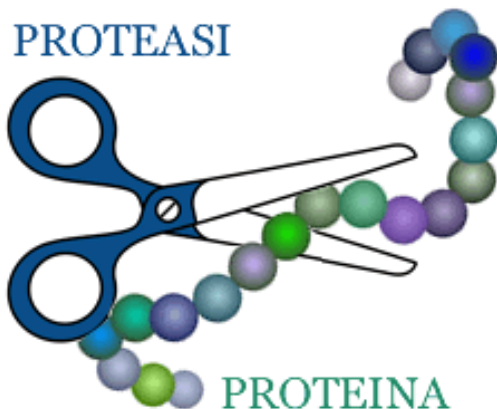
In caso di ridotto apporto: organismo ricava a.a da demolizione di proprie proteine

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

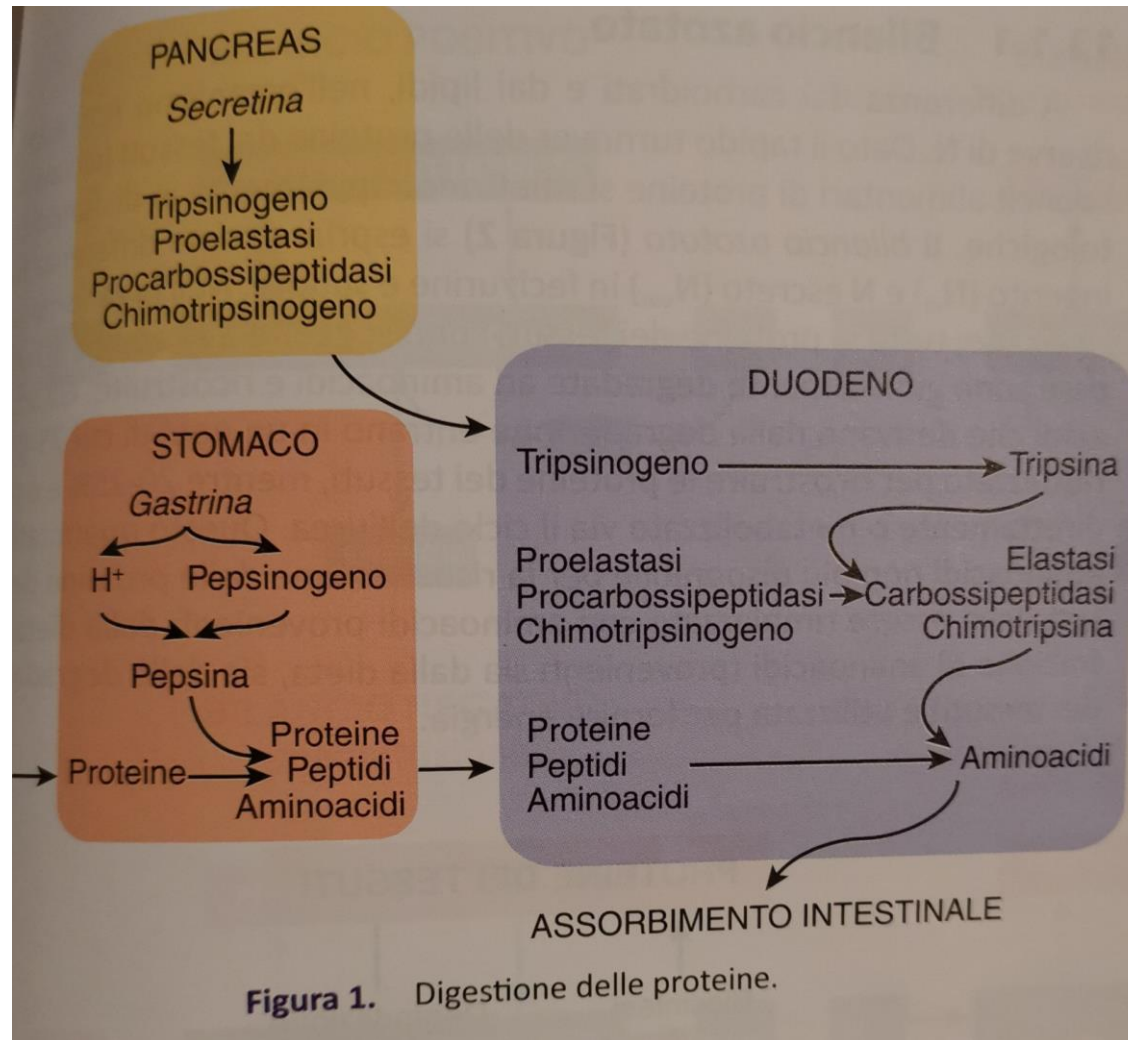
Gli altri degradati con produzione ed escrezione di prodotti azotati

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

Sintesi nucleotidi

Sintesi di aa

NH_4^+

urea

Piruvato
Intermedi ciclo di Krebs

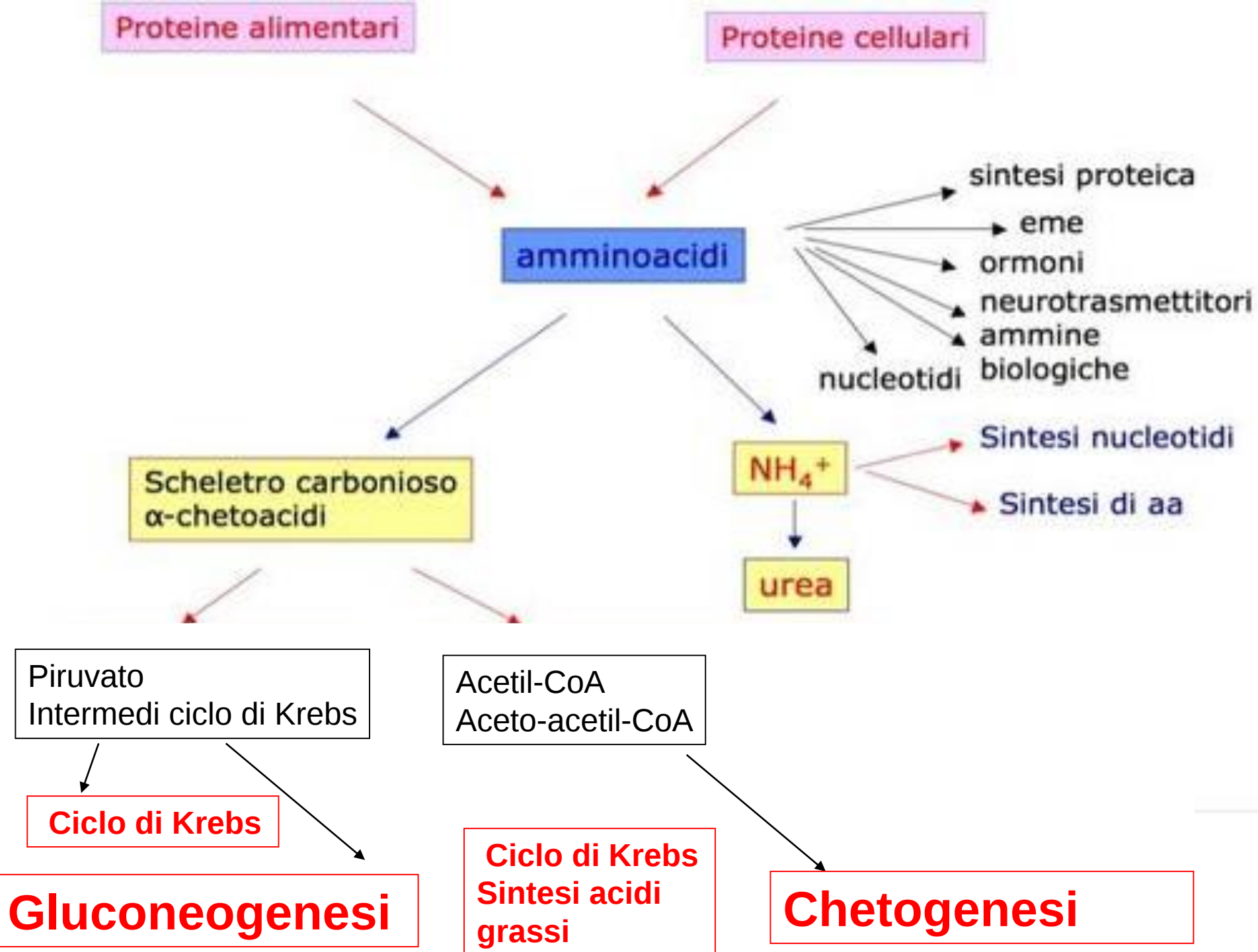
Acetil-CoA
Aceto-acetil-CoA

Ciclo di Krebs

Gluconeogenesi

Ciclo di Krebs
Sintesi acidi
grassi

Chetogenesi



Degradazione degli a.a.

1° passaggio: rimozione dell' α -ammino gruppo

Transaminazione

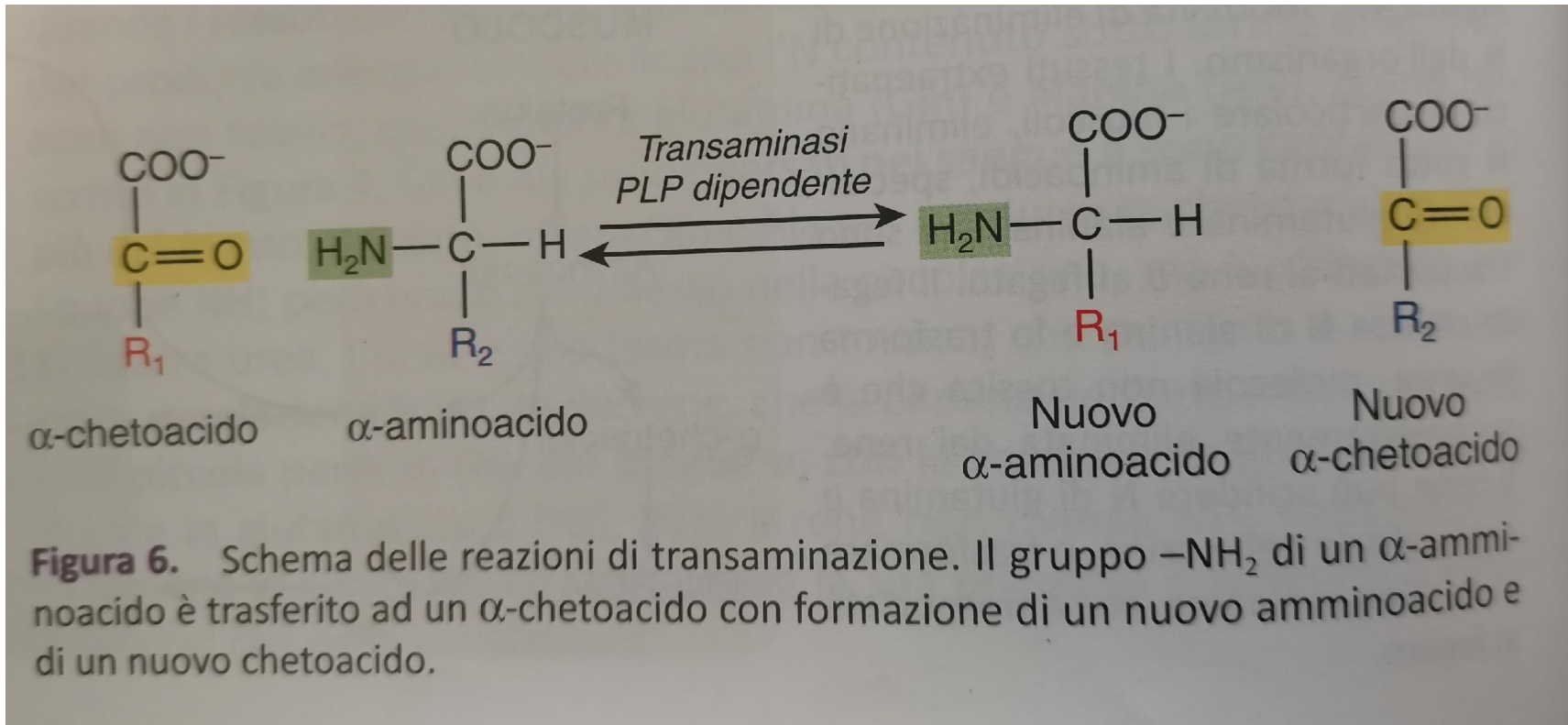
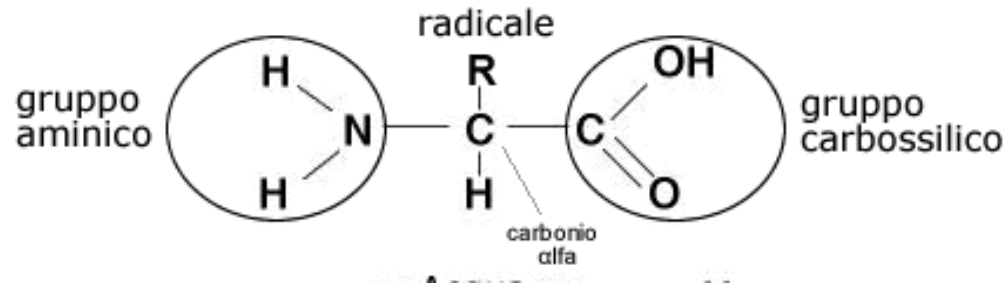


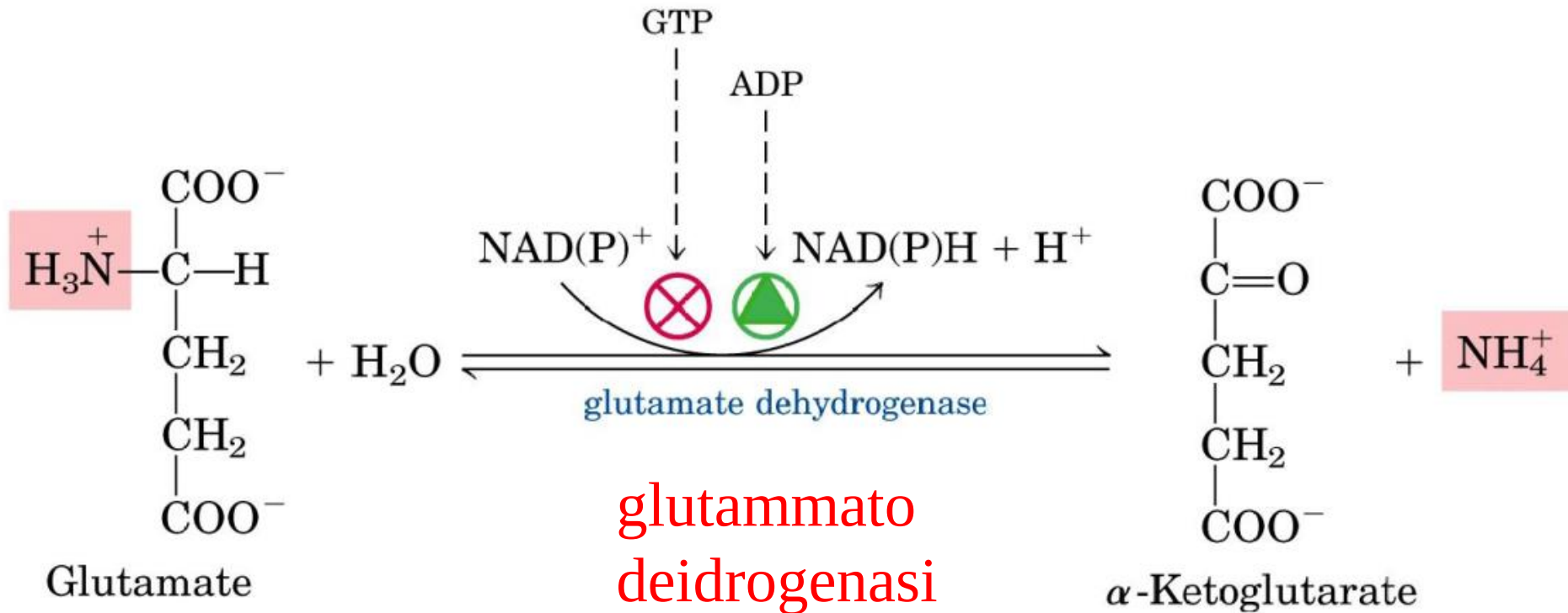
Figura 6. Schema delle reazioni di transaminazione. Il gruppo -NH₂ di un α -amminoacido è trasferito ad un α -chetoacido con formazione di un nuovo amminoacido e di un nuovo chetoacido.



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

Deaminazione ossidativa

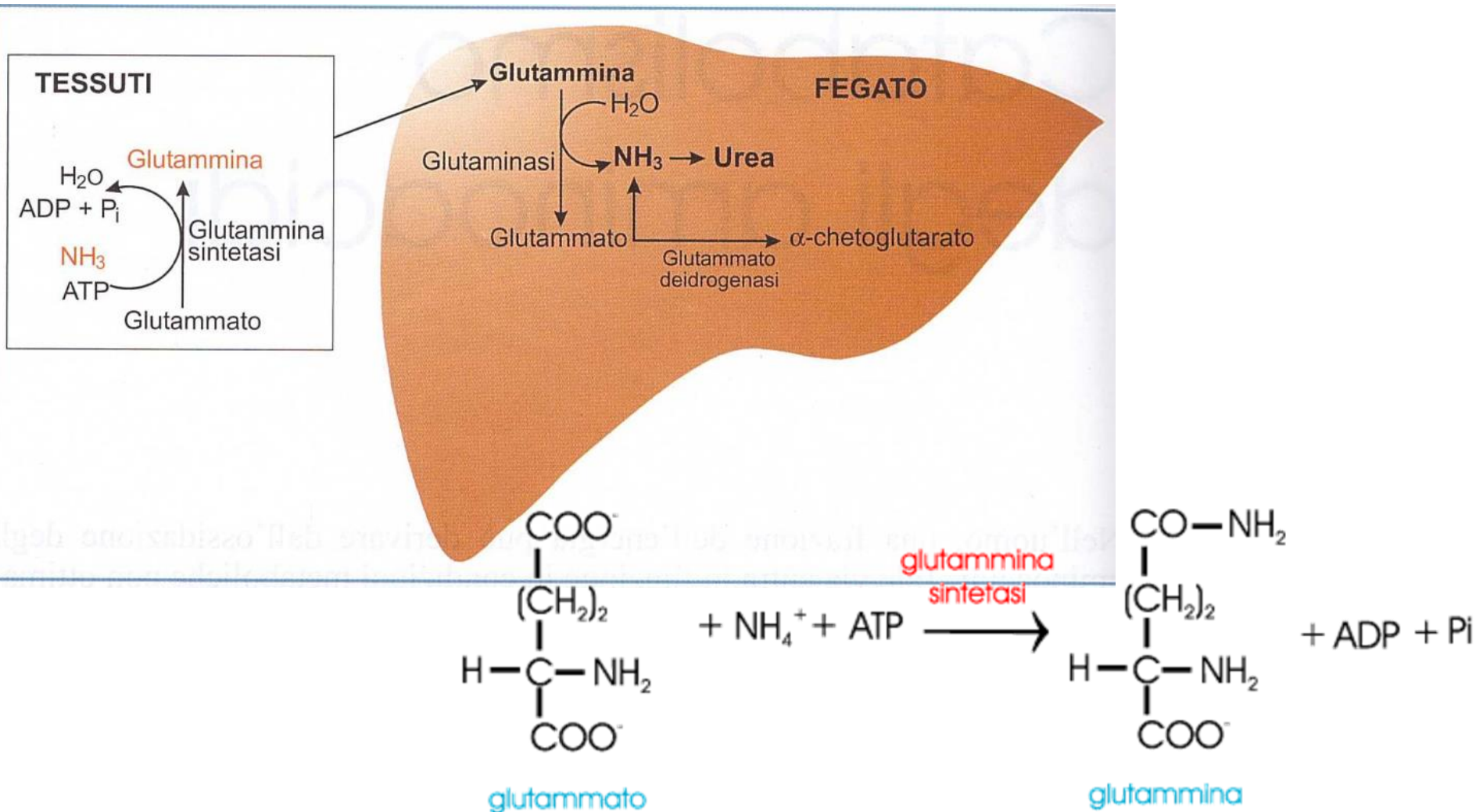
Rimuove NH_2 dal glutammato liberando NH_4^+ e α -chetoglutarato



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

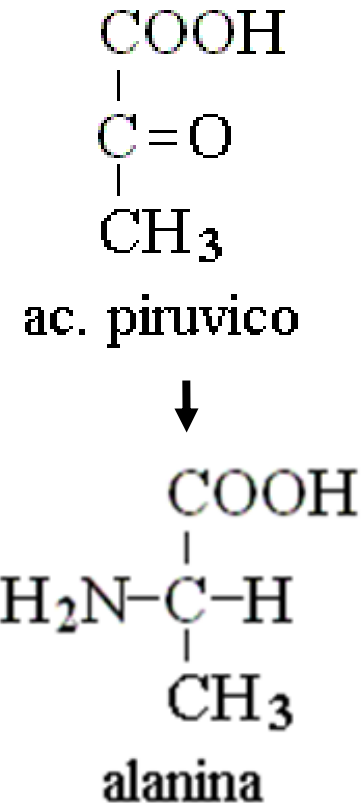
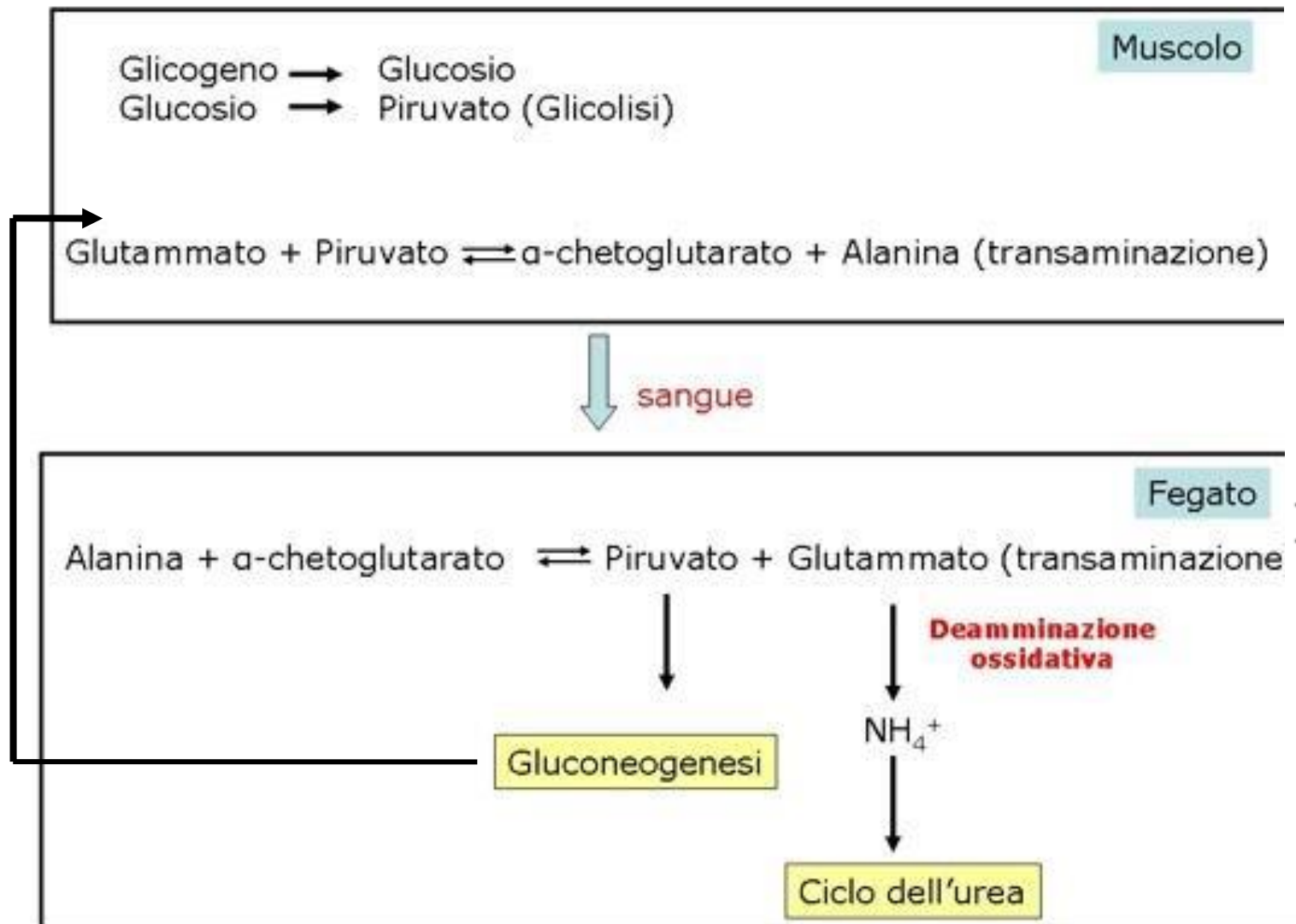
Come l'ammoniaca dai tessuti periferici al fegato?

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



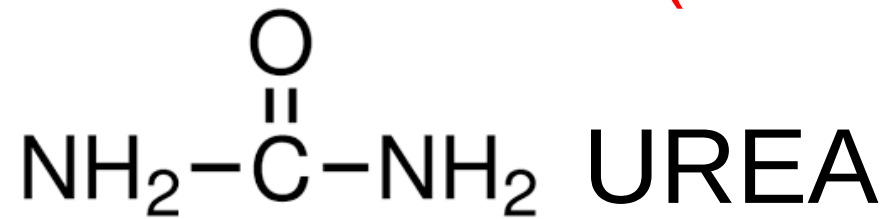
Dal muscolo

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

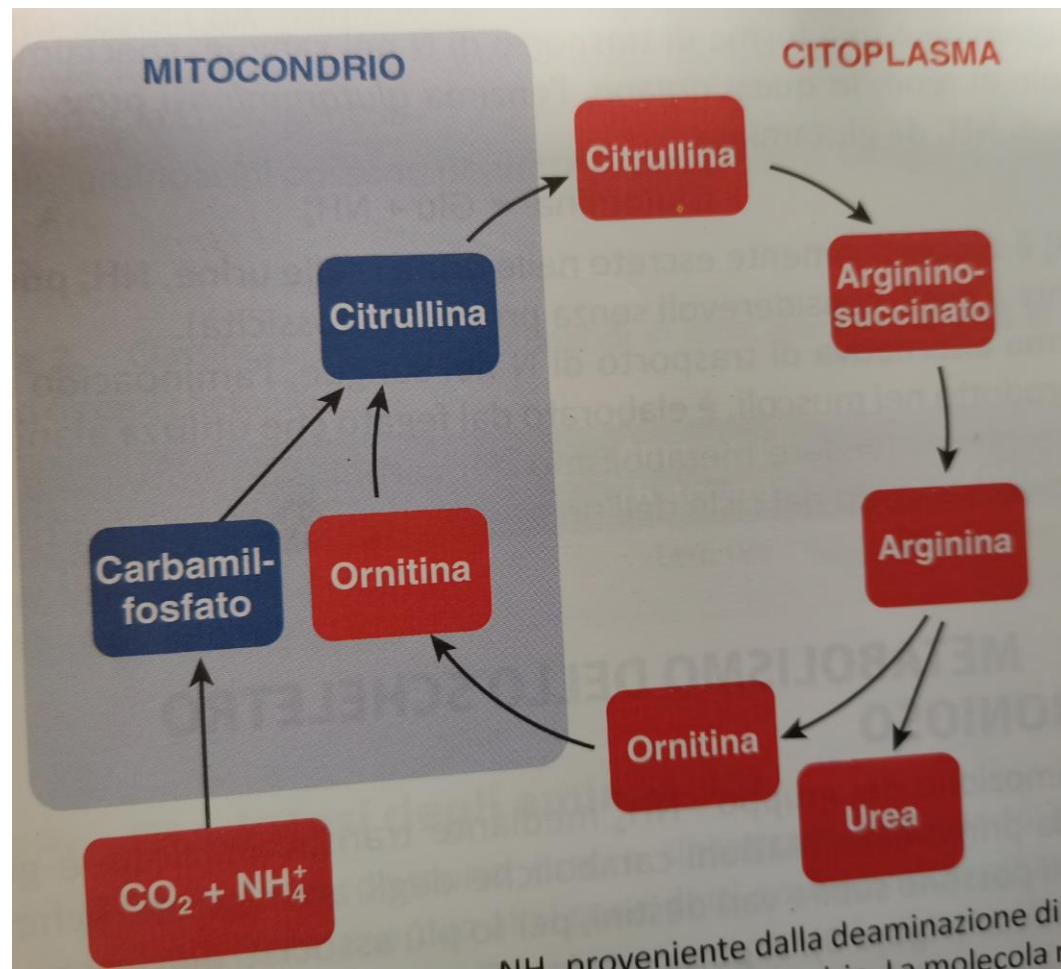


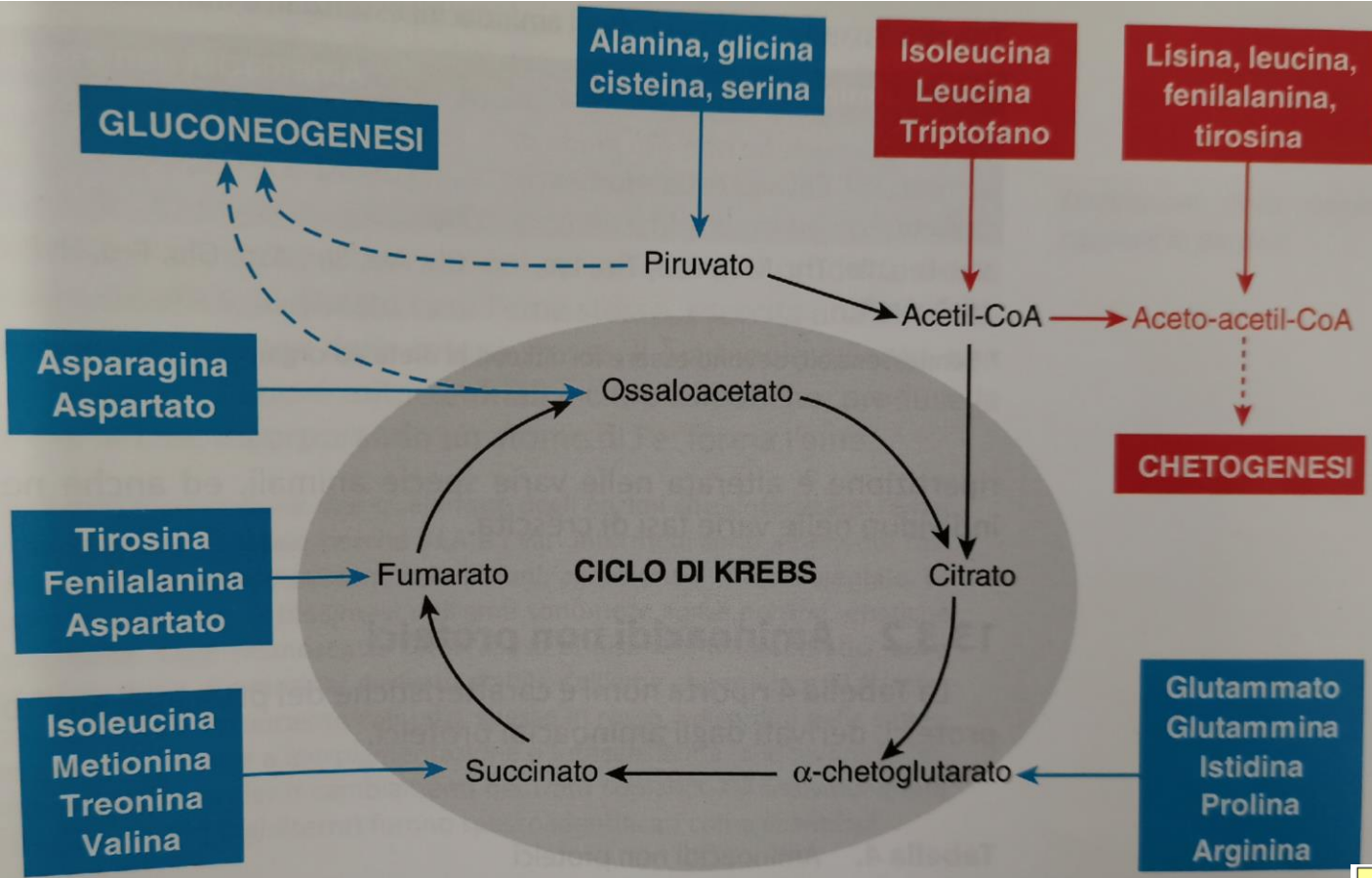
Questo trasferimento muscolo/fegato genera il cosiddetto **CICLO GLUCOSIO-ALANINA**

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

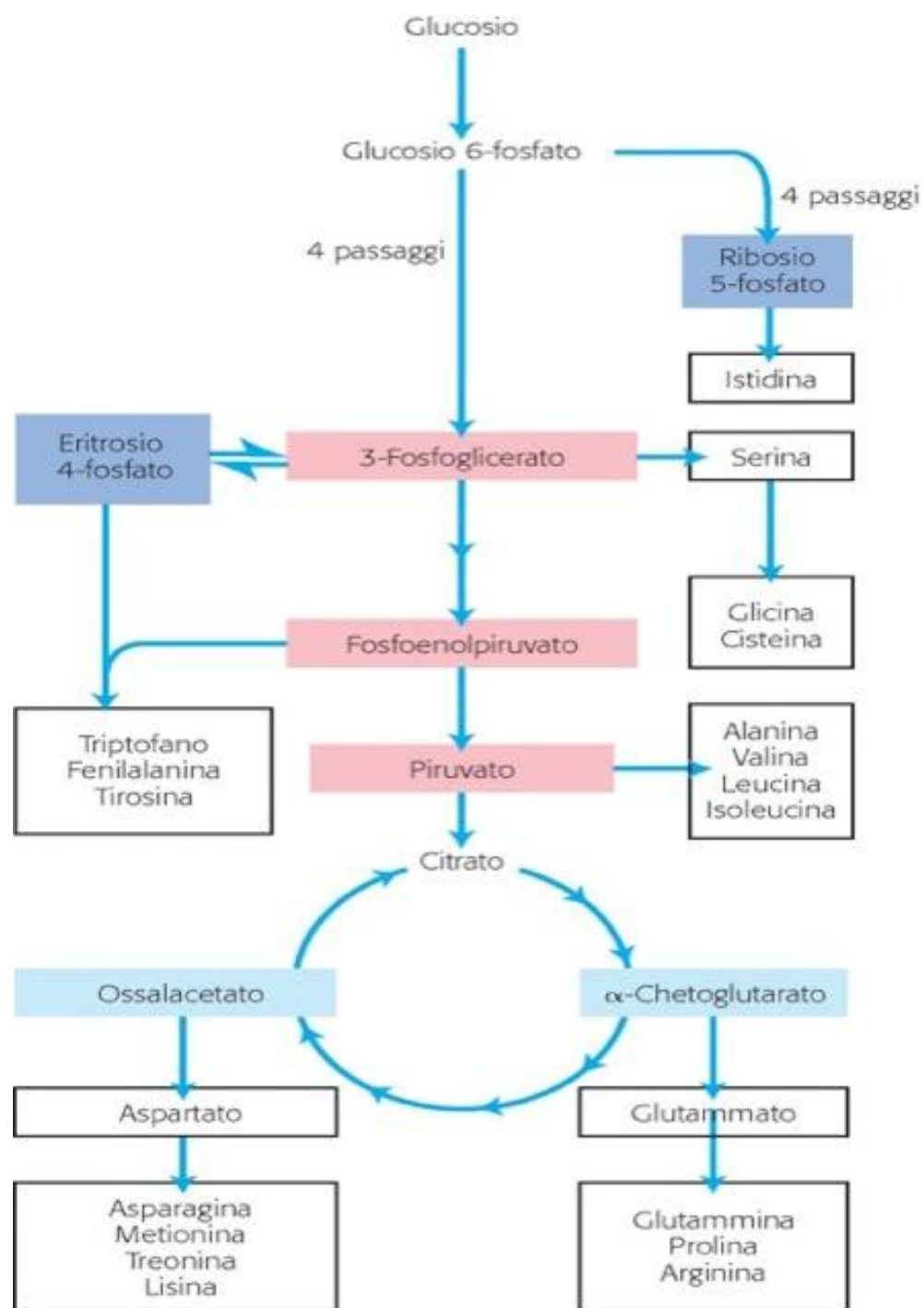
Aminoacidi glucogenici e chetogenici		
Glucogenici	Chetogenici	Glucogenici e chetogenici
glicina serina valina istidina arginina cisterna prolina idrossiprolina alanina glutammato glutamina aspartato asparagina metionina	leucina lisina	treonina isoleucina fenilalanina tirosina triptofano

BIOSINTESI degli a.a.

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

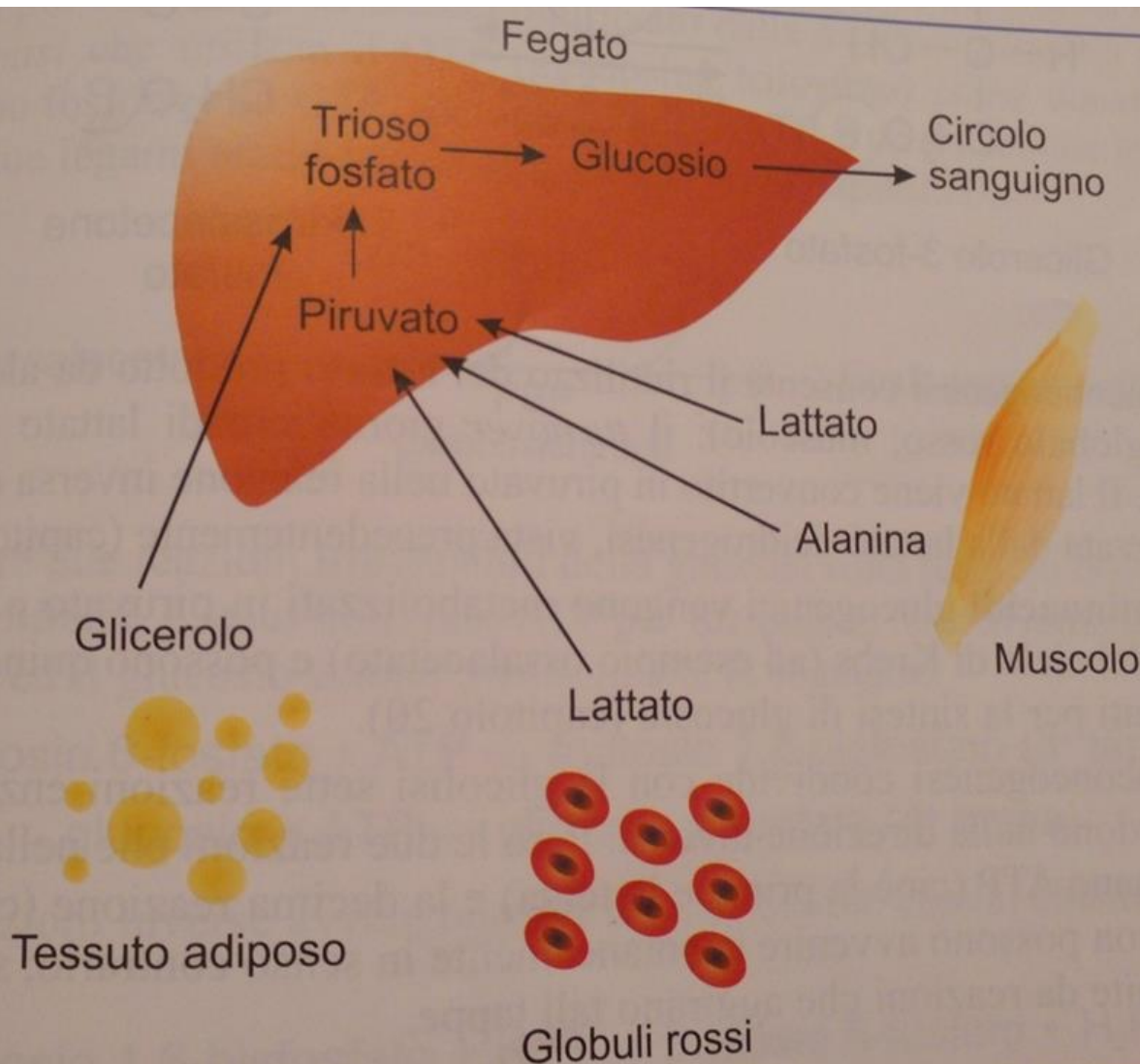
Aminoacidi essenziali	Aminoacidi non essenziali
L'organismo umano non è in grado di sintetizzarli, devono essere forniti con la dieta	Possono essere sintetizzati in quantità adeguata a soddisfare le esigenze metaboliche
Val, Leu, Ile, Thr, Met, Phe, Trp, Lys, His*, Arg*	Gly, Ala, Ser, Asp, Glu, Pro,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

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



GLUCONEOGENESI

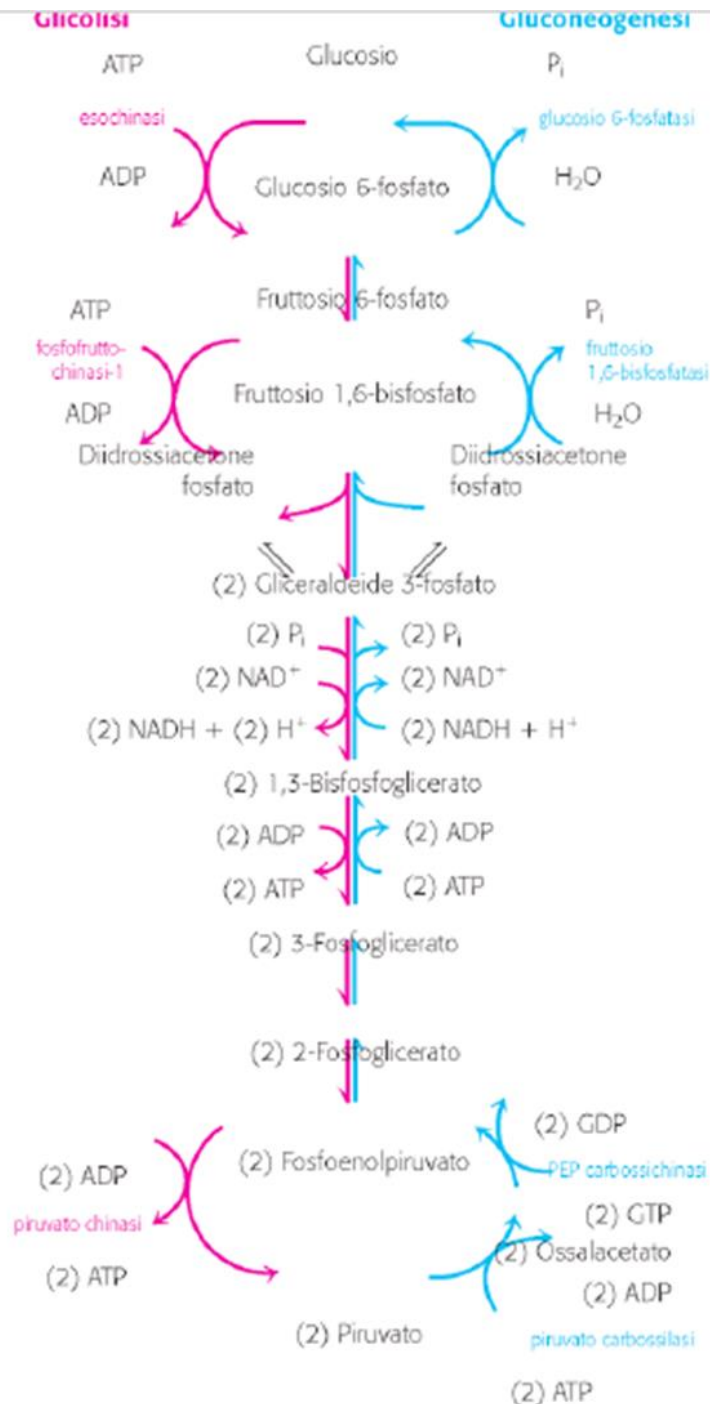
SINTESI DI NUOVO GLUCOSIO A PARTIRE
DA FONTI NON GLUCIDICHE
AVVIENE PRINCIPALMENTE IN FEGATO E RENI



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

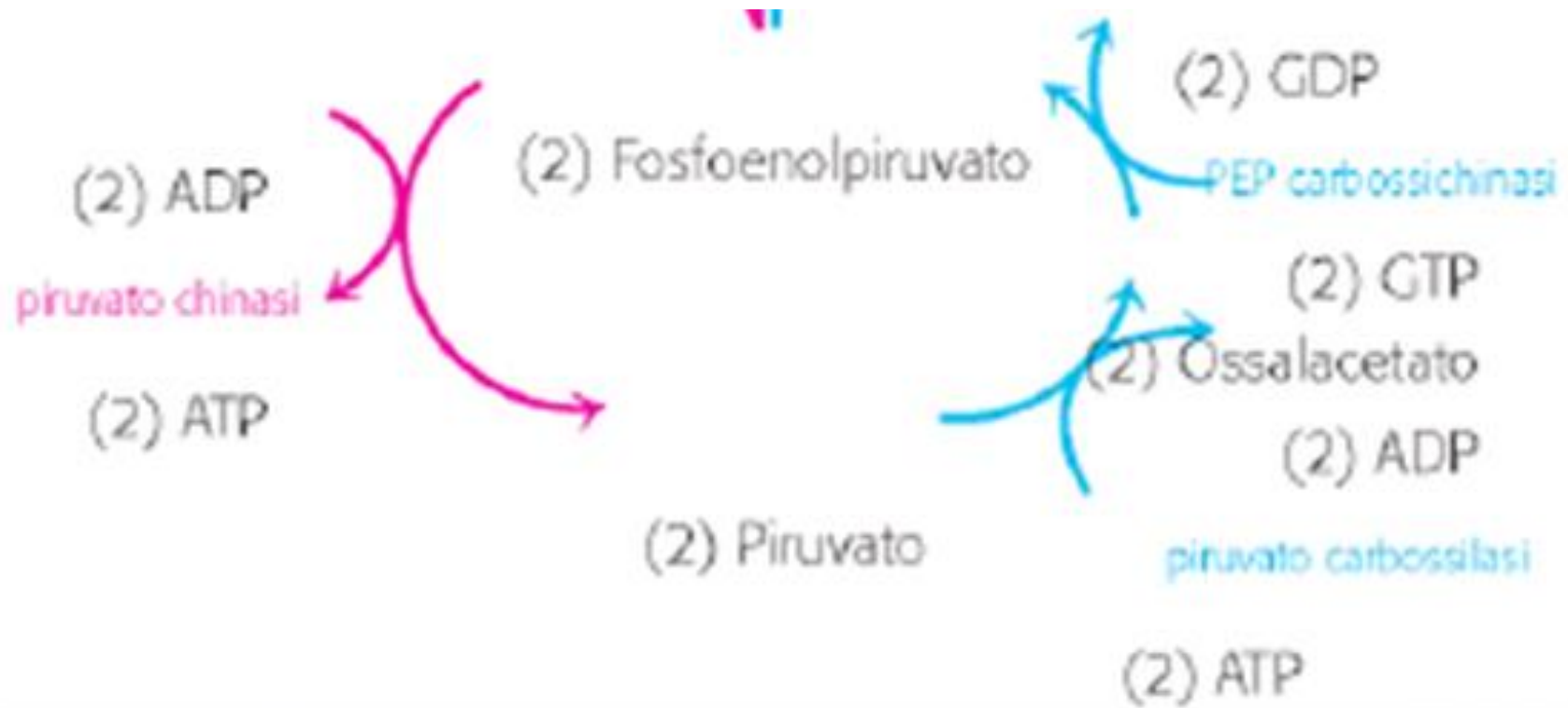


7 ENZIMI COMUNI ALLA GLICOLISI

3 reazioni enzimatiche nella glicolisi sono irreversibili



4 ENZIMI DIVERSI che catalizzano 3 reazioni enzimatiche



- • **Piruvato carbossilasi**
- (piruvato ---ossalacetato)
- • **Fosfoenolpiruvato carbossichinasi**
- (ossalacetato---- fosfoenolpiruvato)

1. PIRUVATO CARBOSSILASI

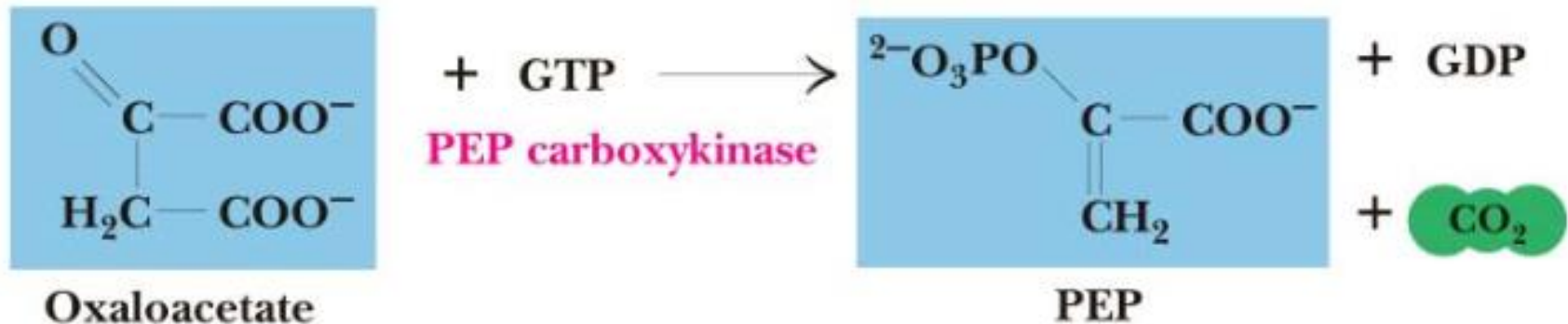
DA PIRUVATO A OSSALACETATO

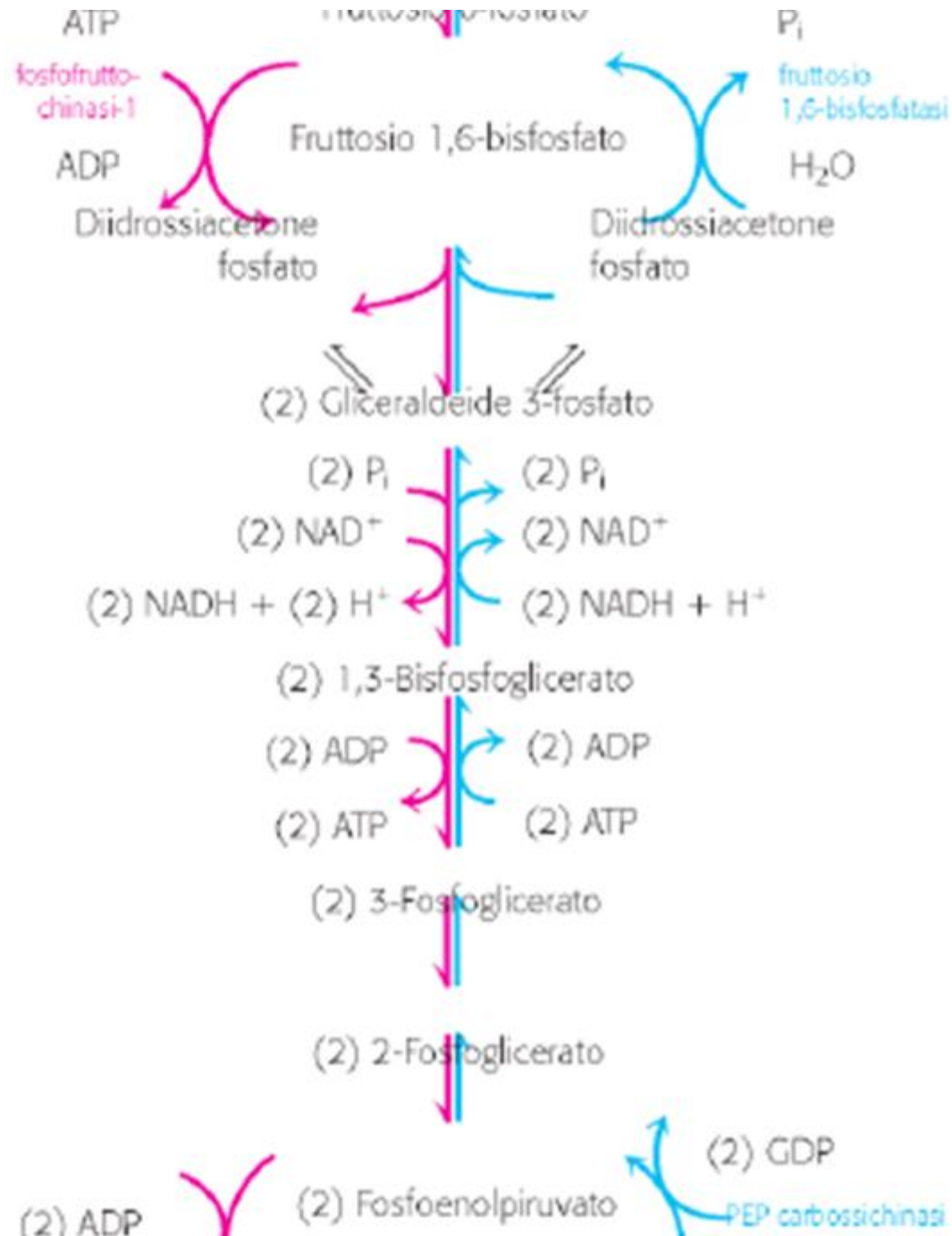
- RICHIESTI ATP E BICARBONATO
- BIOTINA: COENZIMA ESSENZIALE COVALENTEMENTE LEGATA AL SITO ATTIVO DELL'ENZIMA
- ACETIL-CoA e ATP: EFFETTORI ALLOSTERICI POSITIVI
- SE I LIVELLI DI ATP O ACETIL-CoA SONO ELEVATI, IL PIRUVATO ENTRA NELLA GLUCONEOGENESI



1. PEP CARBOSSICHINASI- FOSFOENOLPIRUVATO CARBOSSICHINASI

DA OSSALACETATO A PEP





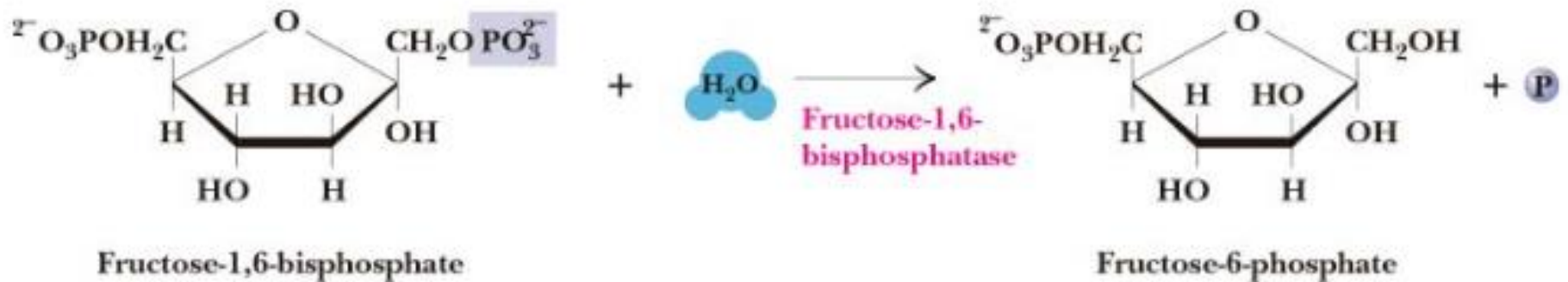
3. FRUTTOSIO-1,6-BIFOSFATASI

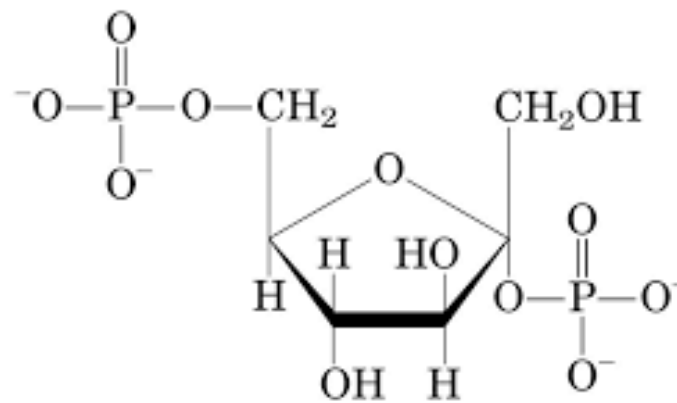
DA FRUTTOSIO-1,6-P A FRUTTOSIO-6-P

SITI DI REGOLAZIONE ALLOSTERICA:

EFFETTORE ALLOSTERICO POSITIVO: CITRATO

EFFETTORI ALLOSTERICI NEGATIVI:
FRUTTOSIO-2,6-P E AMP





Fructose 2,6-bisphosphate

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**

Attivatore della fosfofruttochinasi PFK (enzima glicolitico)

Inibitore della fruttosio bisfosfatasi FBPasi (enzima gluconeogenico)

Due siti catalici: **FBPasi-2** (converte in F2,6BP in F6P) e **PFK-2** (sintesi)

Enzima bifunzionale regolato da un processo di **fosforilazione/defosforilazione** catalizzato da protein-chinasi A (PKA) e dalla fosfoproteina fosfatasi (PP1) rispettivamente.

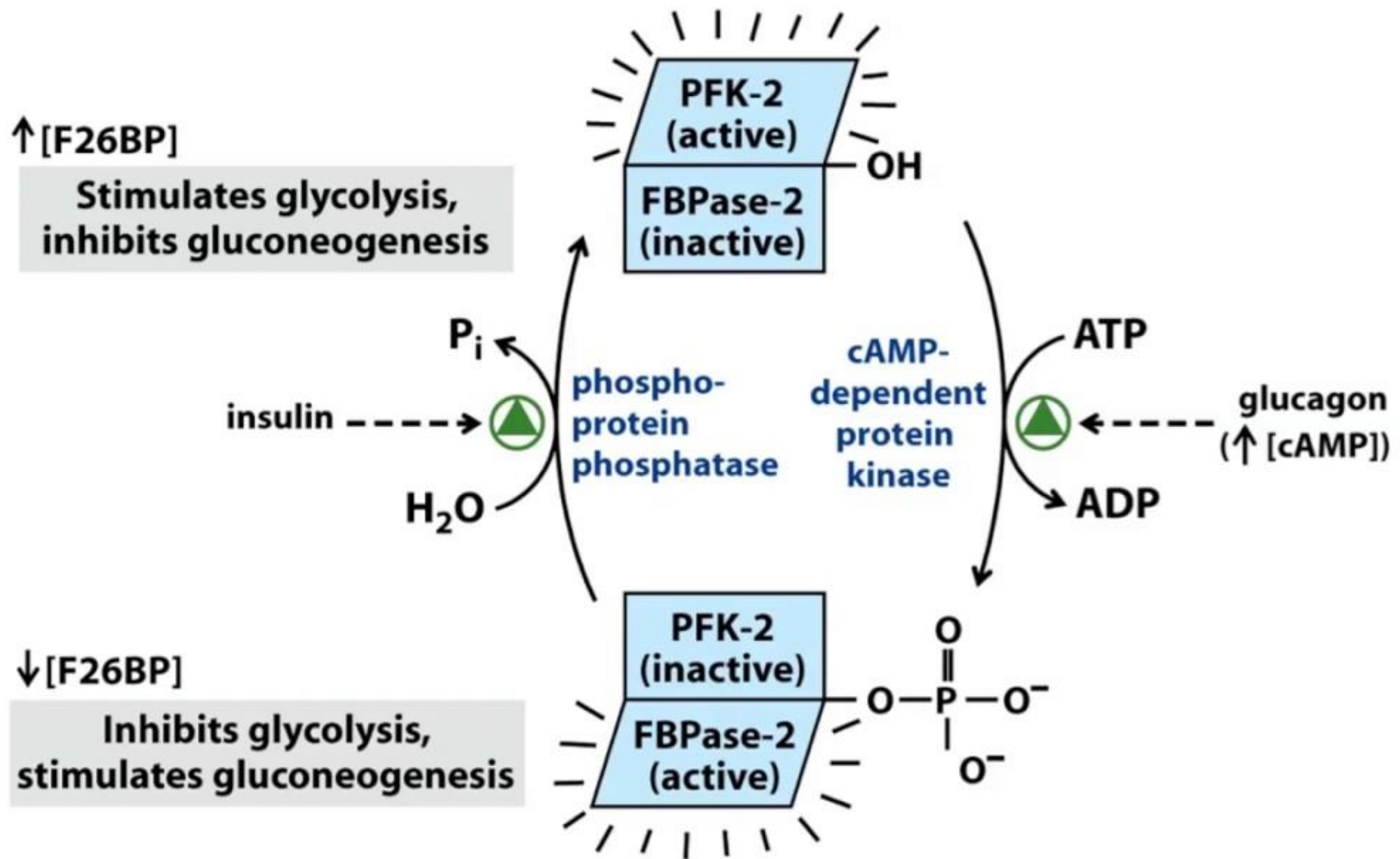


Figure 15-17b

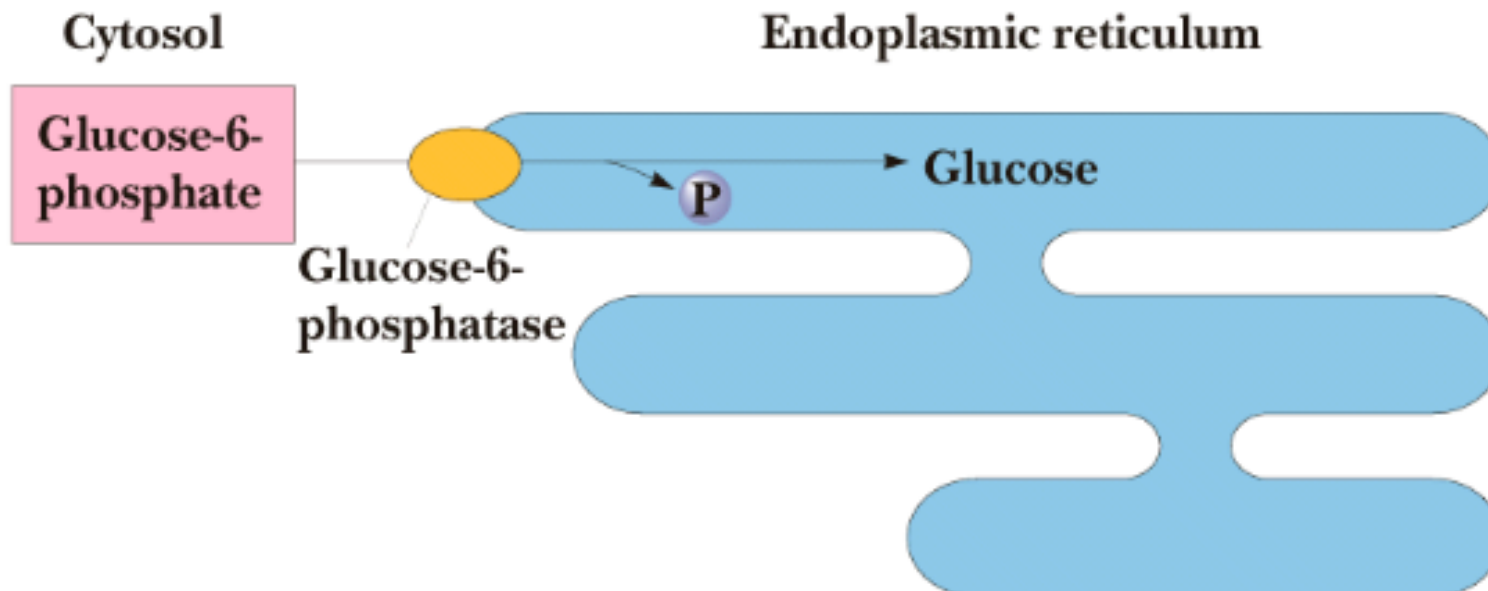
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

4. GLUCOSIO-6-FOSFATASI

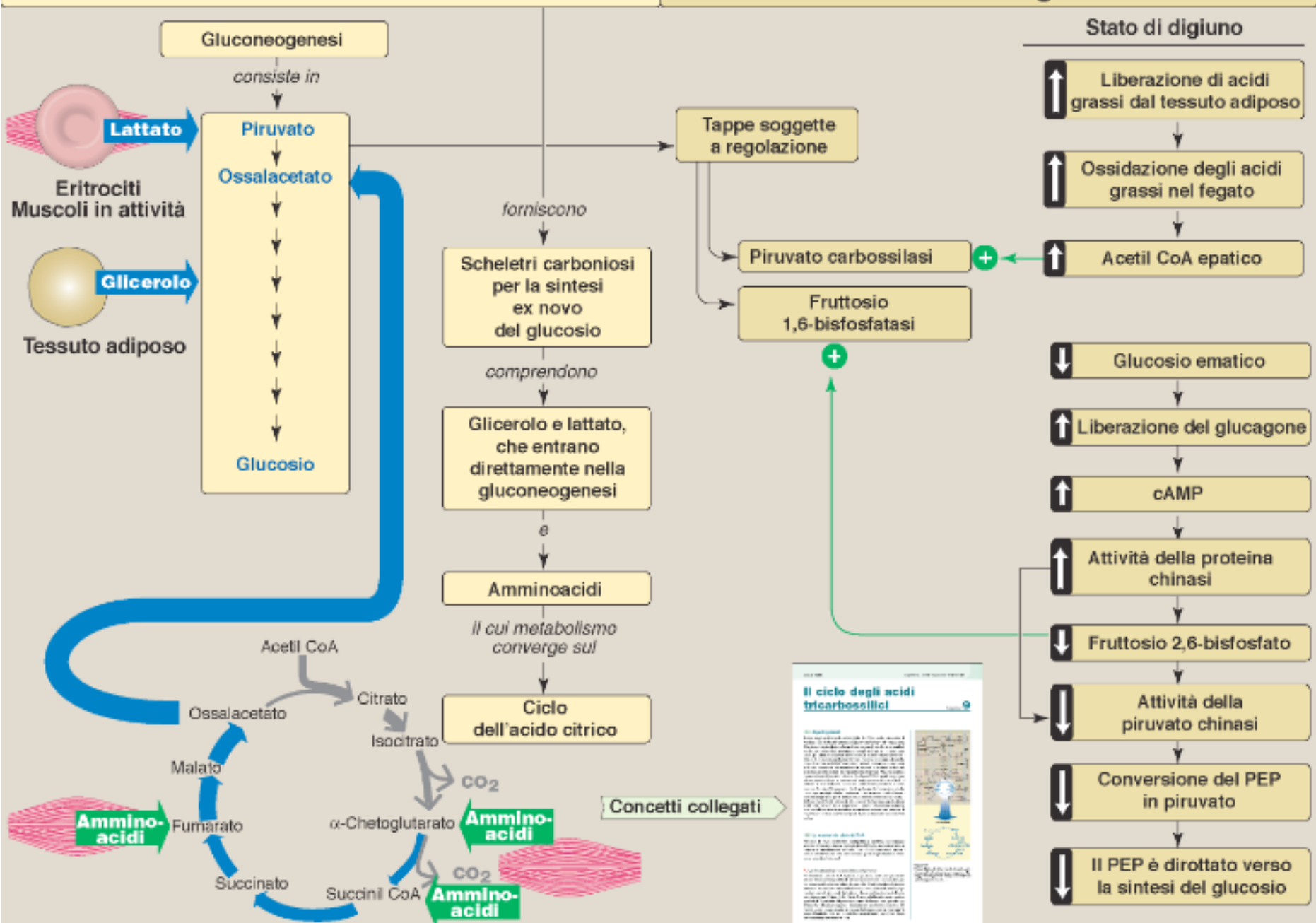
DA GLUCOSIO-6-P A GLUCOSIO

- 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



I substrati della gluconeogenesi

La regolazione della gluconeogenesi durante il digiuno



Via del pentoso fosfato (ossidazione extra-mitochondriale del glucosio)

Via di ossidazione del glucosio **alternativa** alla glicolisi e indispensabile per la produzione di molecole essenziali per la cellula.

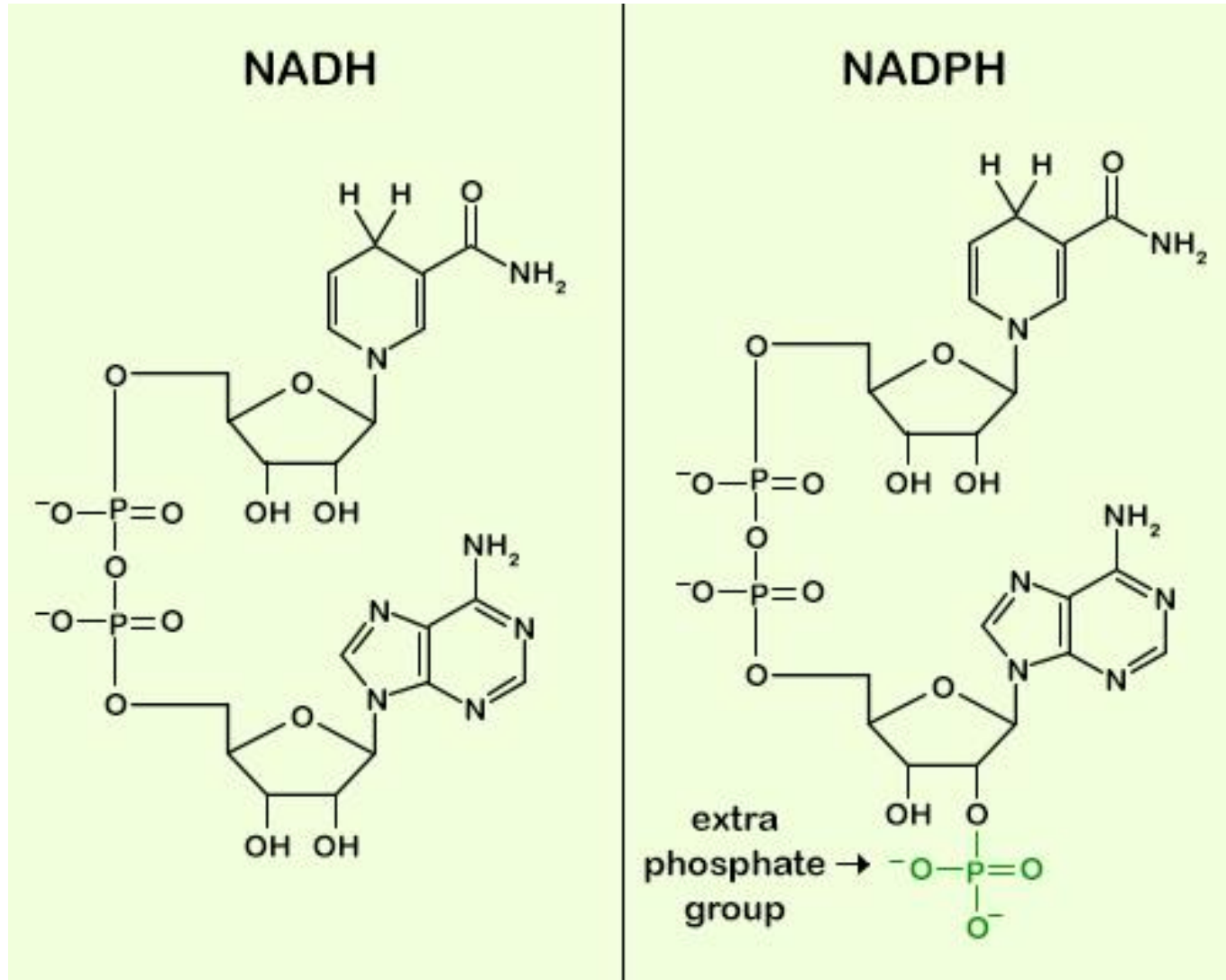
Le finalità di questa via sono:

- **Produrre NADPH**
- **Produrre zuccheri a tre, cinque atomi di carbonio (pentosi), tra cui il ribosio 5-fosfato e a 7 atomi di carbonio.**

Il NADPH è l'agente riducente richiesto in molte reazioni anaboliche, potente antiossidante.

Il ribosio 5-fosfato è un precursore per la sintesi dei nucleotidi e degli acidi nucleici.

Il **NADPH** (forma ridotta del nicotinammide adenina dinucleotide fosfato) differisce strutturalmente dal **NADH** (forma ridotta del nicotinammide adenina dinucleotide) per il fatto di avere un gruppo fosfato extra



Differenza funzionale

NADH cede gli elettroni alla **catena di trasporto degli elettroni**, consentendo la **sintesi di ATP**.

NADPH è la **molecola riducente** per molte reazioni di **biosintesi**

Sintesi degli acidi grassi

Sintesi del colesterolo ed ormoni

Sintesi dei deossinucleotidi

NADPH sostanza **antiossidante**

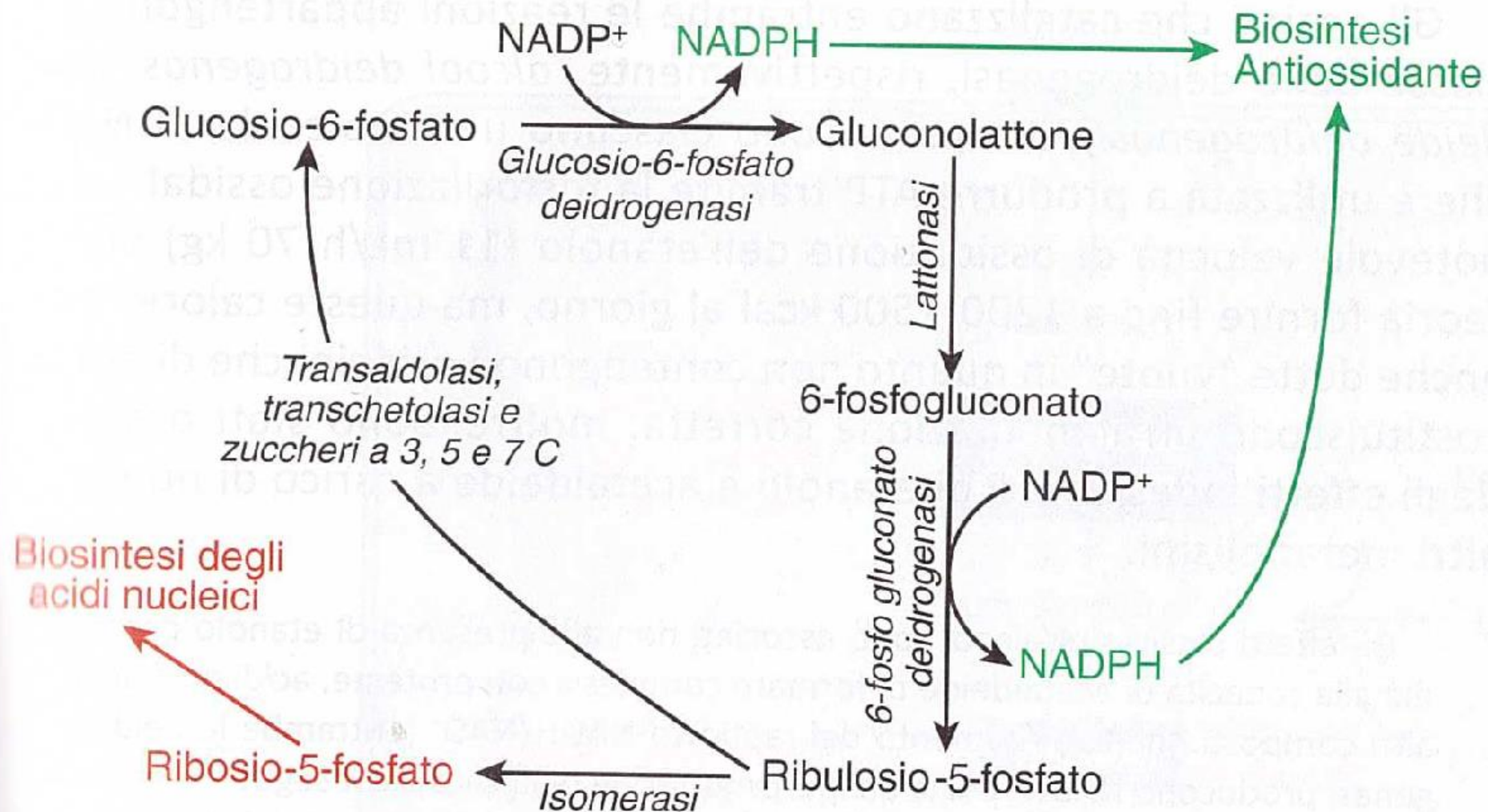


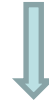
Figura 12. Shunt dei pentosi, o via dei pentoso fosfati, o shunt degli esoso mono-fosfati, o ossidazione extra-mitocondriale del glucosio (tutti sinonimi), via metabolica che ossida glucosio senza intervento dei mitocondri. I prodotti più importanti sono il ribosio-5-fosfato (utilizzabile per la sintesi degli acidi nucleici), il NADPH (utilizzabile per le biosintesi metaboliche e come agente antiossidante) e la capacità di elaborare carboidrati a 3, 5 e 7 atomi di C.

Fase non ossidativa



Ribosio-5-fosfato

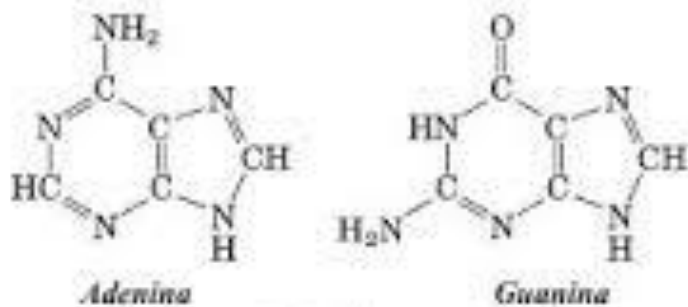
La fase ossidativa serve in primis a soddisfare le esigenze biosintetiche di ribosio-5-fosfato



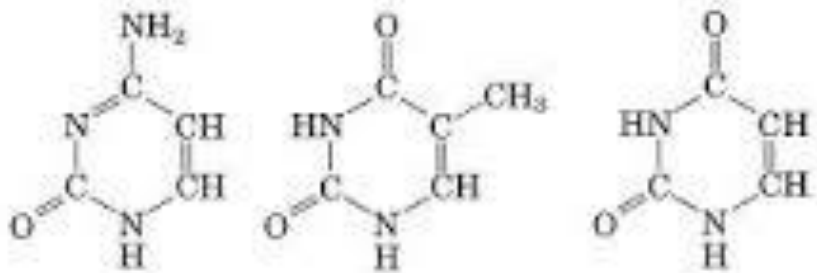
Solo quanto i pentosi non sono necessari per le reazioni biosintetiche i metaboliti vengono convertiti in intermedi metabolici

Intermedi glicolitici F6P e G3P
(degradati per produrre energia o per processi biosintetici)

Metabolismo delle basi azotate



Purine



Citosina

Timina (DNA)

Uracile (RNA)

Pyrimidine

- Unità costitutive DNA e RNA
- Formazione molecole energetiche ATP e GTP
- Formazione cofattori enzimatici (CoA-SH, NAD(P) FAD)
- Formazione intermedi metabolici (UDP-glucosio)
- Formazione secondi messaggeri (c-AMP; c-GMP)

Fonti di basi azotate

Sintesi *de novo* (da precursori semplici)

Vie di recupero (da demolizione endogena RNA e DNA, dieta)

Sintesi de novo

Molto complessa e dispendiosa

Necessita di:

Amminoacidi (glicina, aspartico e glutammina per le purine, aspartico e glutammina per le piridine)

Cofattori enzimatici (vitamine B)

NAD(P)H e NAD(P)⁺

Ribosio-5-fosfato

ATP

SINTESI de novo delle PURINE

Fegato

Cervello

Cellule sistema immunitario

11 reazioni enzimatiche per la sintesi INOSINA MONOFOSTATO

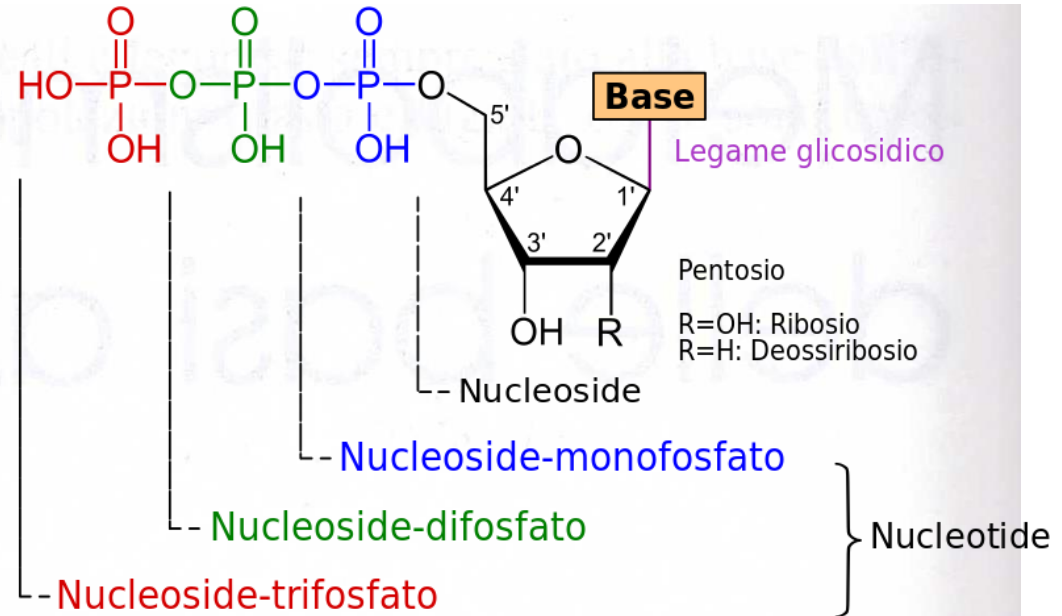
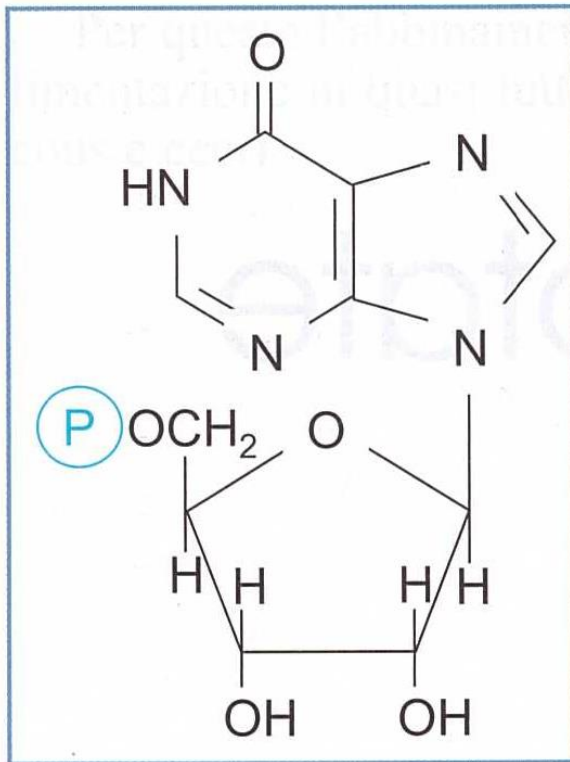


Figura 1. Struttura dell'inosina monofosfato. La base azotata è l'ipoxantina

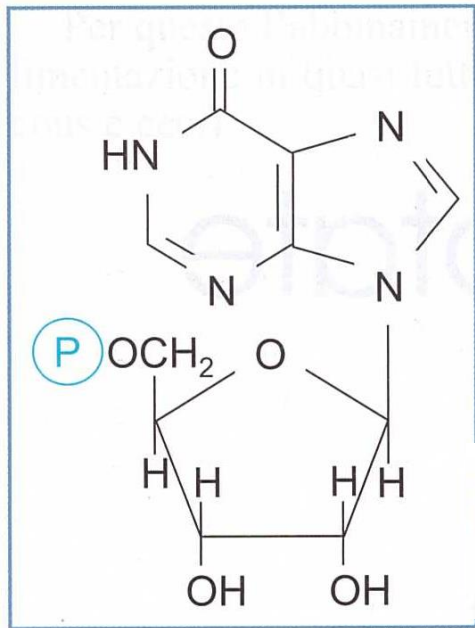
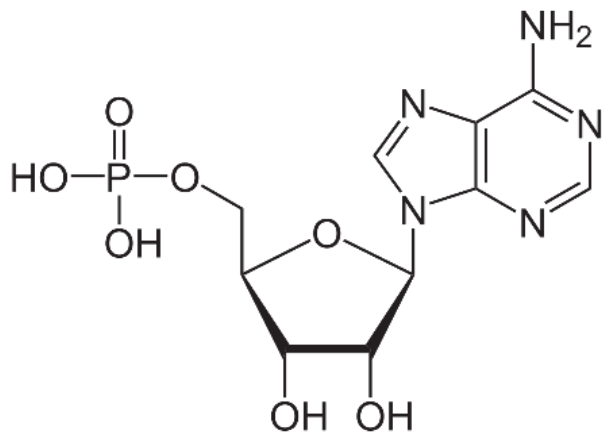


Figura 1. Struttura dell'inosina monofosfato. La base azotata è l'ipoxantina

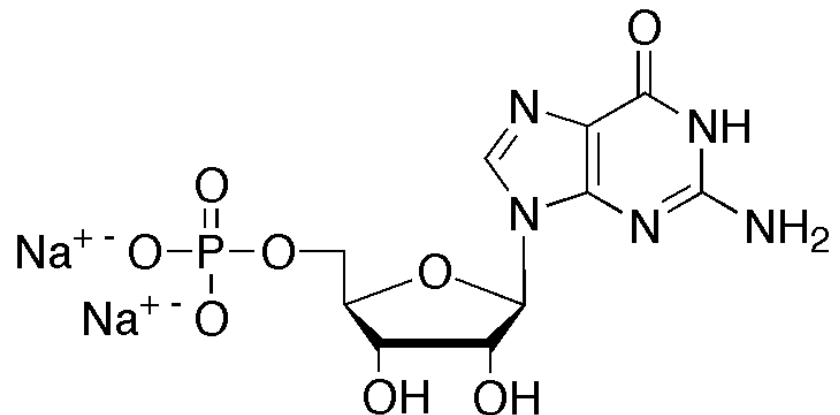
Aspartato
GTP

Adenosina monofosfato (AMP)



NAD⁺
Glutammmina
ATP

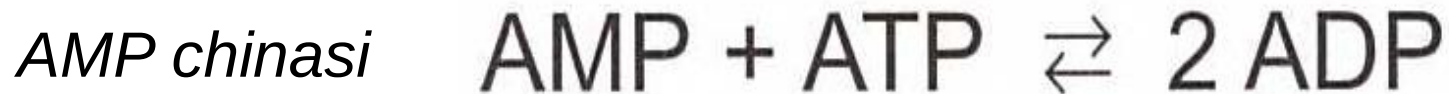
Guanosina monofosfato (GMP)



Interconversion dei nucleotidi

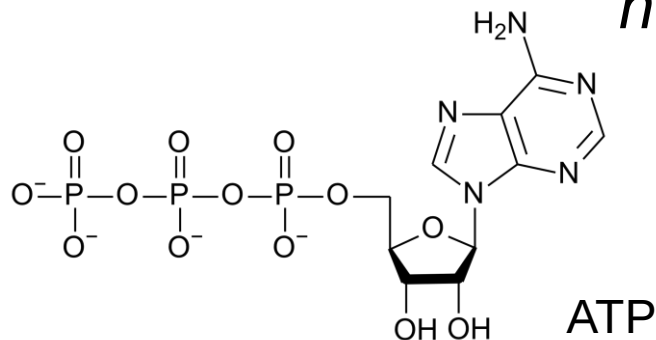
Nucleotidi trifosfato per la biosintesi degli acidi nucleici

ATP donatore dei gruppi fosfato

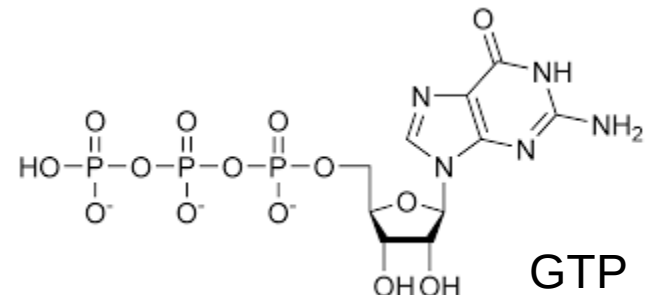


I nucleotidi difosfato convertiti poi in nucleotidi trifosfato dalla

nucleoside difosfato

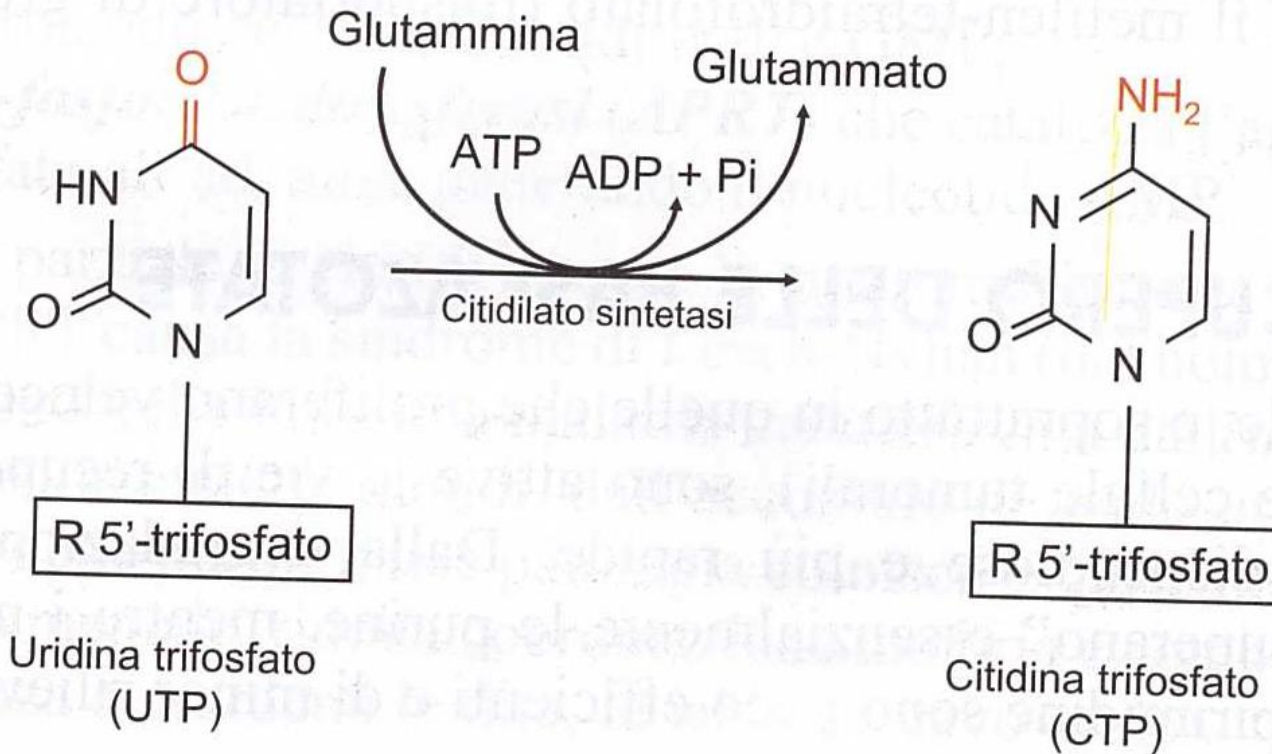
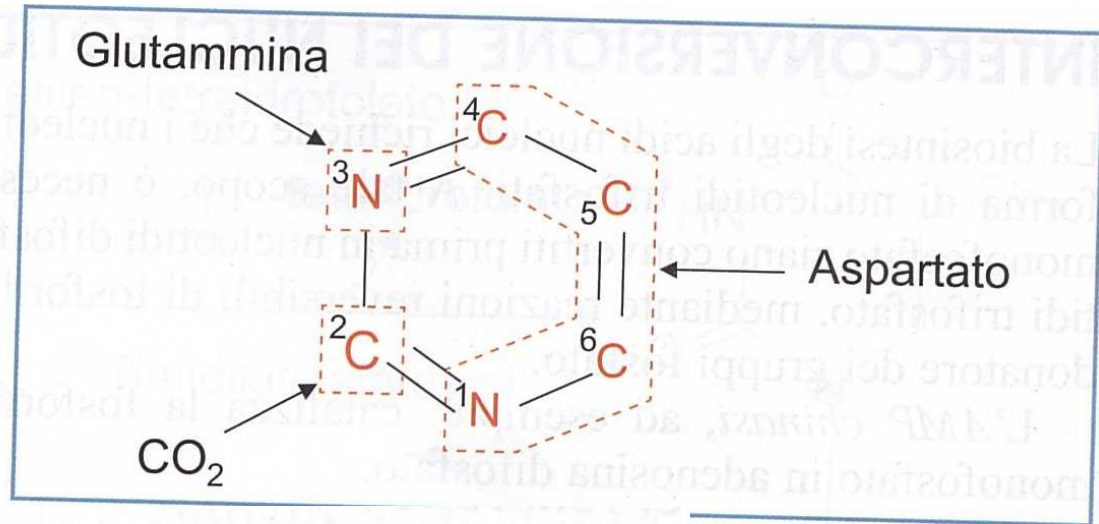


chinasi



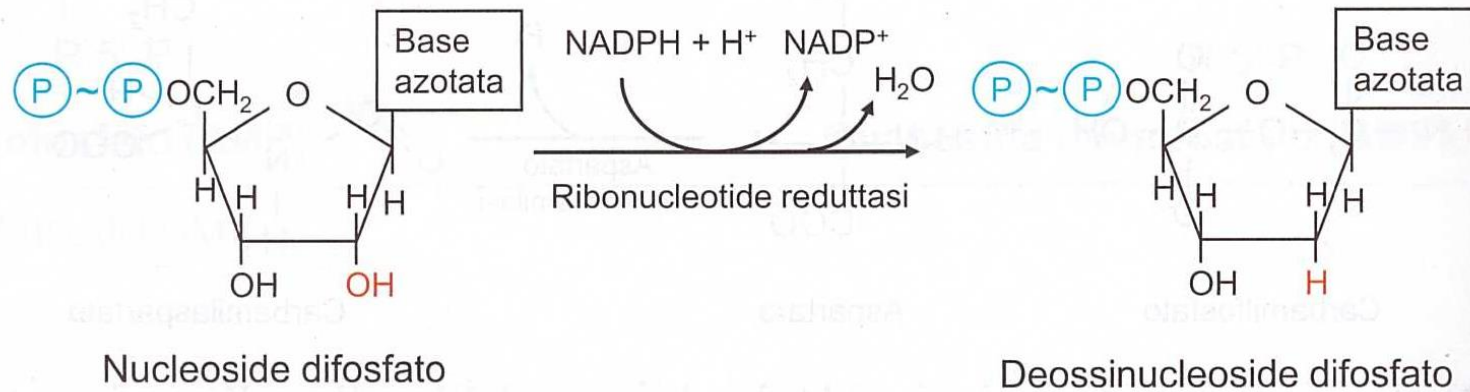
SINTESI de novo delle PIRIMIDINE

Figura 4. Substrati che forniscono i diversi atomi dell'anello pirimidinico.



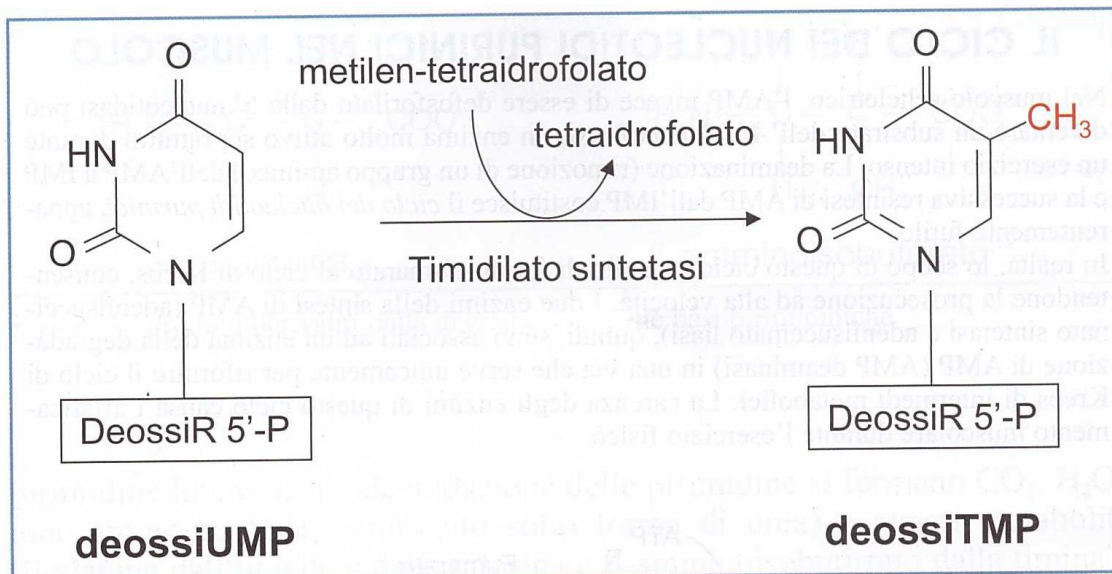
UTP da CTP
per trasferimento di
un gruppo amminico
dalla glutammina

Produzione dei deossiribonucleotidi (per la sintesi del DNA)



Riduzione del -OH al C2 e successivamente convertiti in desossiribonucleotidi trifosfato

Sintesi dTMP



Da dUMP per trasferimento di un metile all'uridina

Vie di recupero delle basi azotate

Si «recuperano» essenzialmente le purine, poco efficienti meccanismi per le pirimidine

Nucleotide + H₂O → nucleoside *purina nucleotide*
fosforilasi

Nucleoside + H₂O → purina + ribosio *5' nucleosidasi*

Le basi libere utilizzate per la sintesi di nuovi nucleotidi

Ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HGPRT) –legame tra guanina e ribosio 5' fosfato

Adenina-fosforibosiltransferasi (APRT) - legame tra adenina e ribosio 5' fosfato

Degradazione delle basi azotate

Processi catabolici estremamente **poco energetici**

Pirimidine: defosforilazione a nucleosidi, poi distacco del ribosio della base. Dalla degradazione della base azotata si forma CO_2 , H_2O , ione ammonio, alanina dall'U e beta-amminoisobutirrato

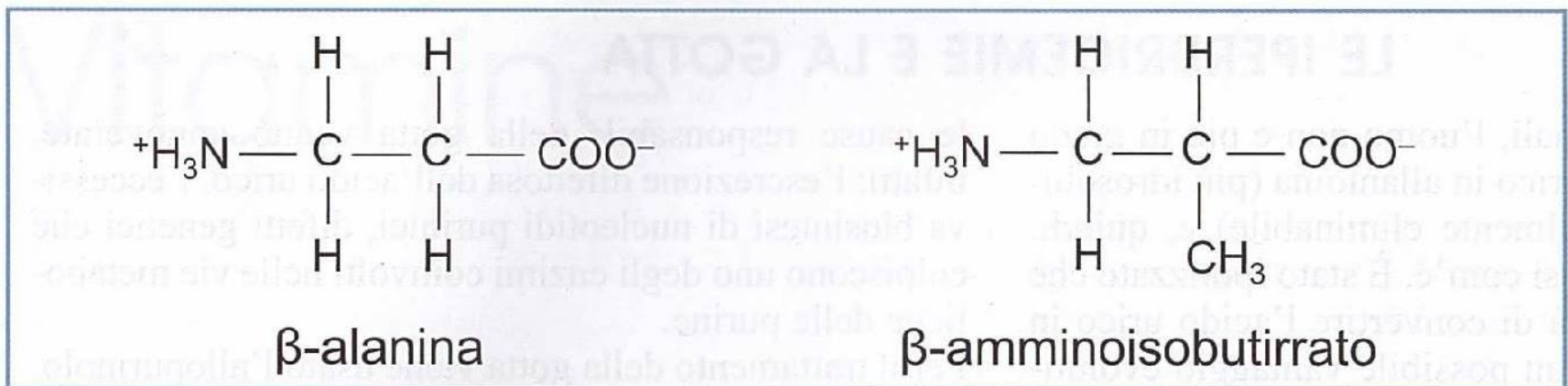


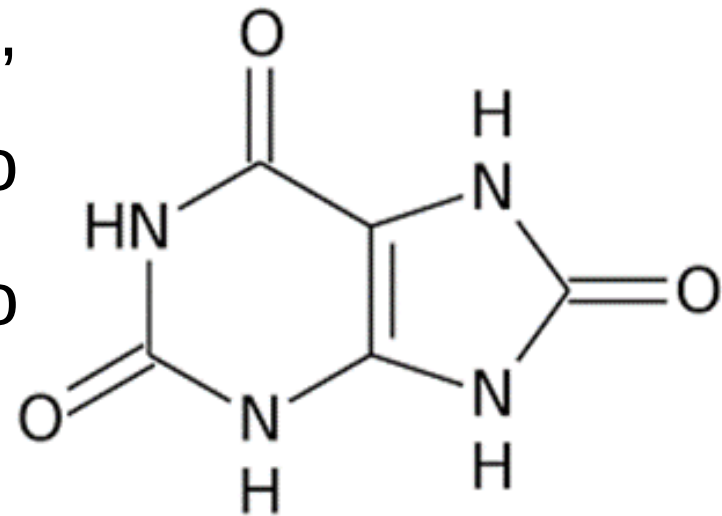
Figura 6. Prodotti derivanti dalla degradazione delle basi pirimidiniche.

Purine : degradazione principalmente nel fegato,

A e G in xantina che degradata produce **acido urico**,
molto poco solubile

Gotta - alti livelli di acido urico nel sangue, accumulo
di sali nelle articolazioni e nei reni

Patogenesi – esteso danno renale,
perdita dei meccanismi di controllo
del processo di sintesi o
degradazione delle purine



**TESSUTO
ADIPOSO**

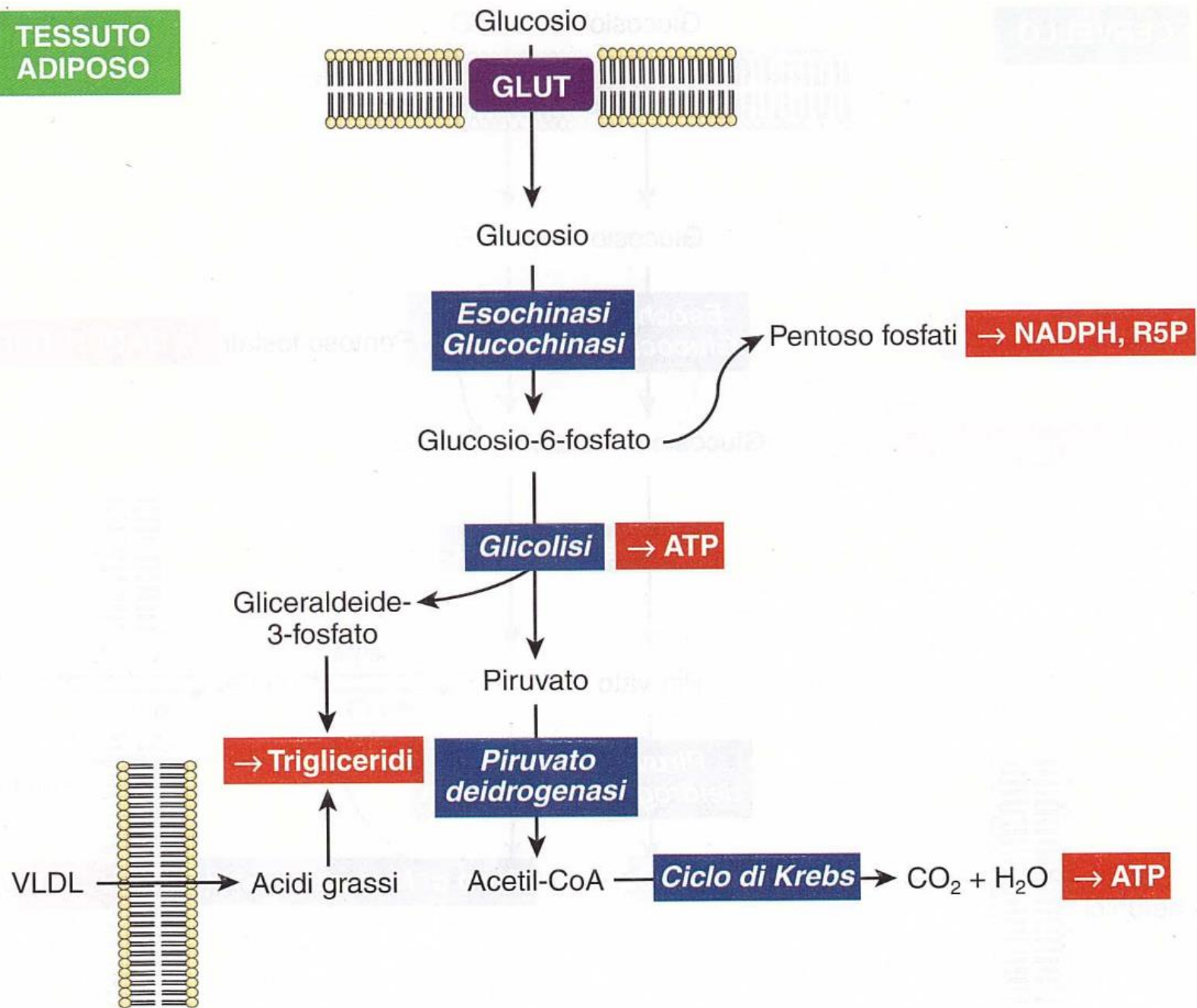


Figura 10. Situazione specifica delle cellule del tessuto adiposo nei confronti del metabolismo dei carboidrati e dei lipidi

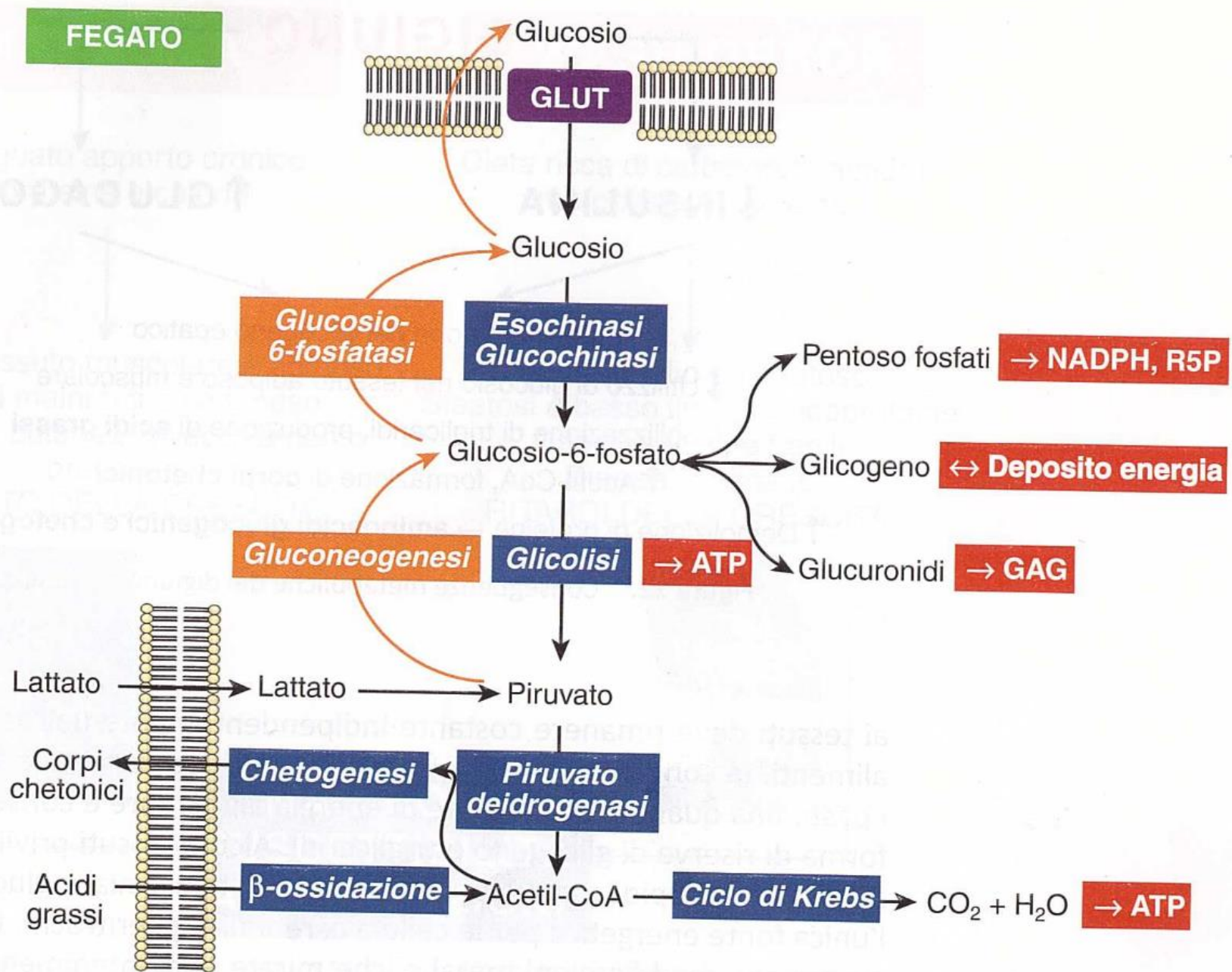


Figura 11. Situazione specifica delle cellule epatiche nei confronti del metabolismo dei carboidrati e dei lip

MUSCOLO E CUORE

