

# Insegnamento **BIOCHIMICA**

Docente:

Eleonora Marsich

email: emarsich@units.it

tel: 040 558 8733

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

Testo consigliato: **APPUNTI di BIOCHIMICA**



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

Modalità d'esame: Esame scritto della durata di due ore, con domande a risposta multipla

# ANATOMIA UMANA (600ME)

A.A. 2021 / 2022

CONDIVIDI

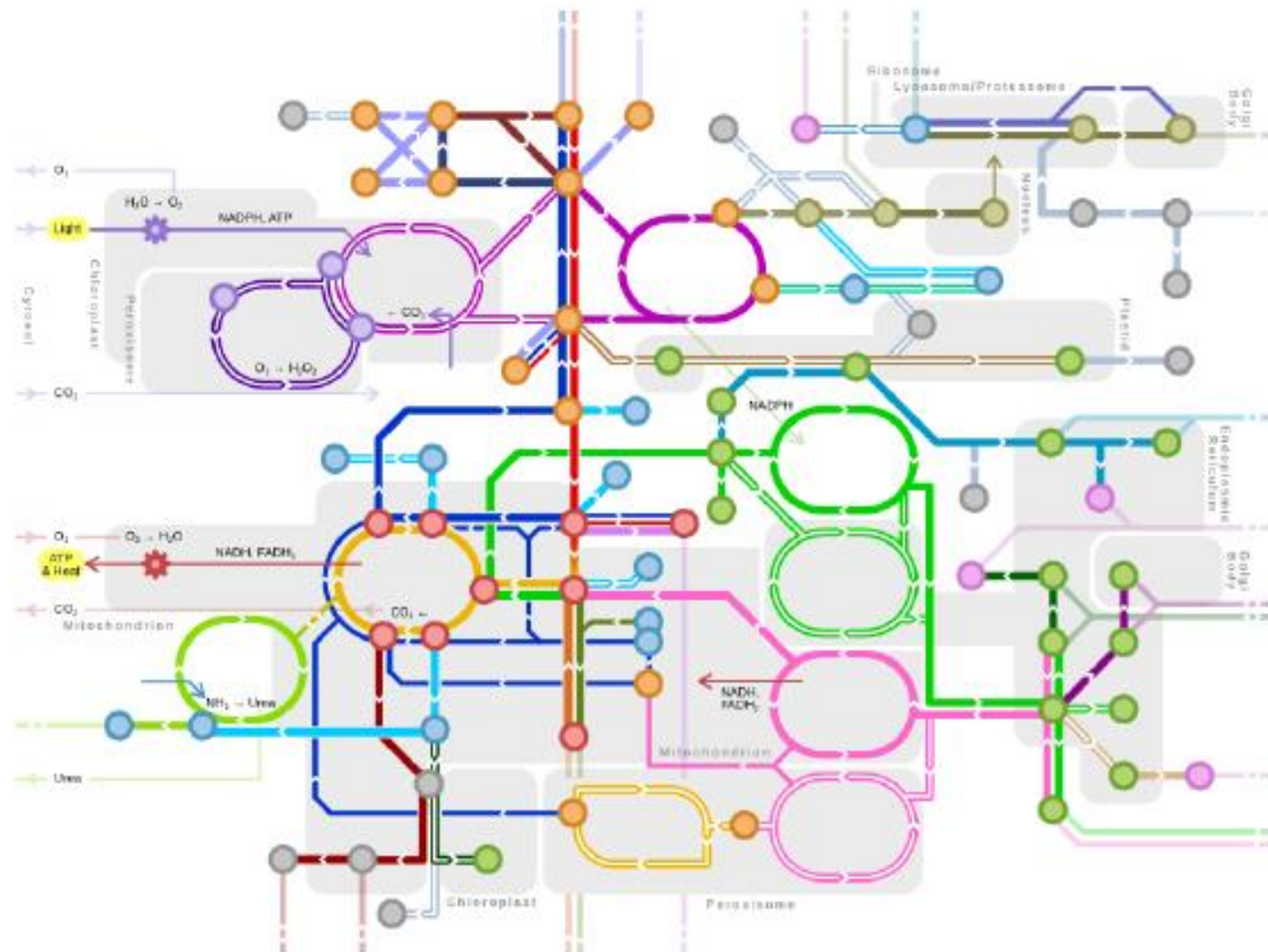


[Torna all'elenco insegnamenti](#)

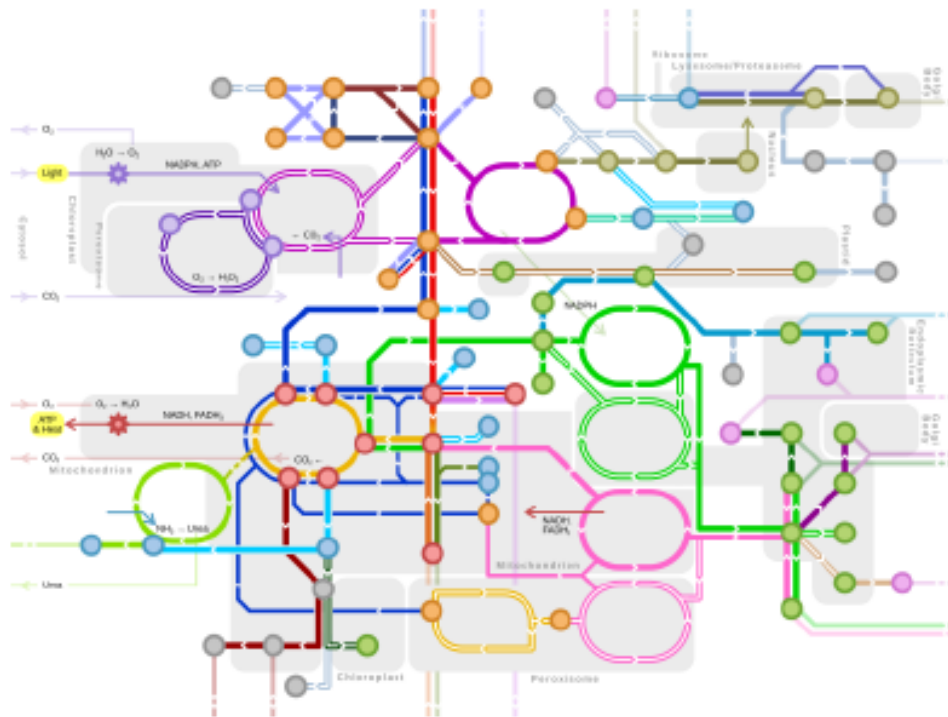
	TAF*	CFU	ORE	PERIODO	PROFESSORS	MATERIALE DIDATTICO
ANATOMIA UMANA, SPLANCNOLOGIA E NEUROANATOMIA (600ME-3)	Base	5	50	Primo semestre	Grill Vittorio	
BIOCHIMICA (600ME-1)	Base	1	10	Primo semestre	Marsich Eleonora	
ISTOLOGIA (600ME-2)	Base	1	10	Primo semestre	Giacomello Emiliana	

\* TAF = Tipo di attività formativa

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



# Il metabolismo



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

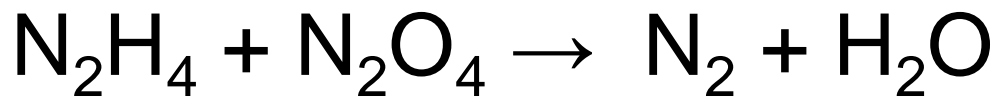
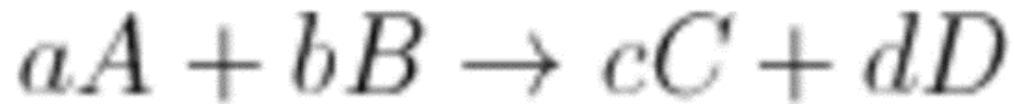
Una reazione chimica è un processo in cui l'energia rilasciata dalla rottura di un legame chimico covalente viene utilizzata per creare nuovi legami tra atomi diversi (gli atomi si riarrangiano in molecole diverse da quelle iniziali)

# REAZIONE CHIMICA

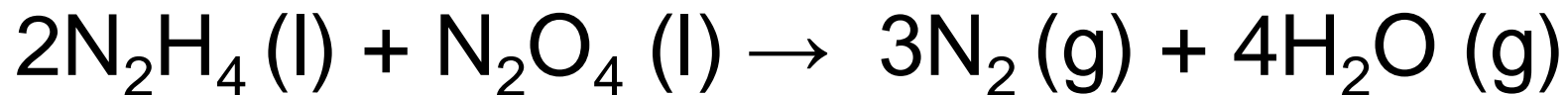
Viene rappresentata da una **EQUAZIONE CHIMICA**

reagenti

prodotti



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



## Si definisce velocità della reazione



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

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

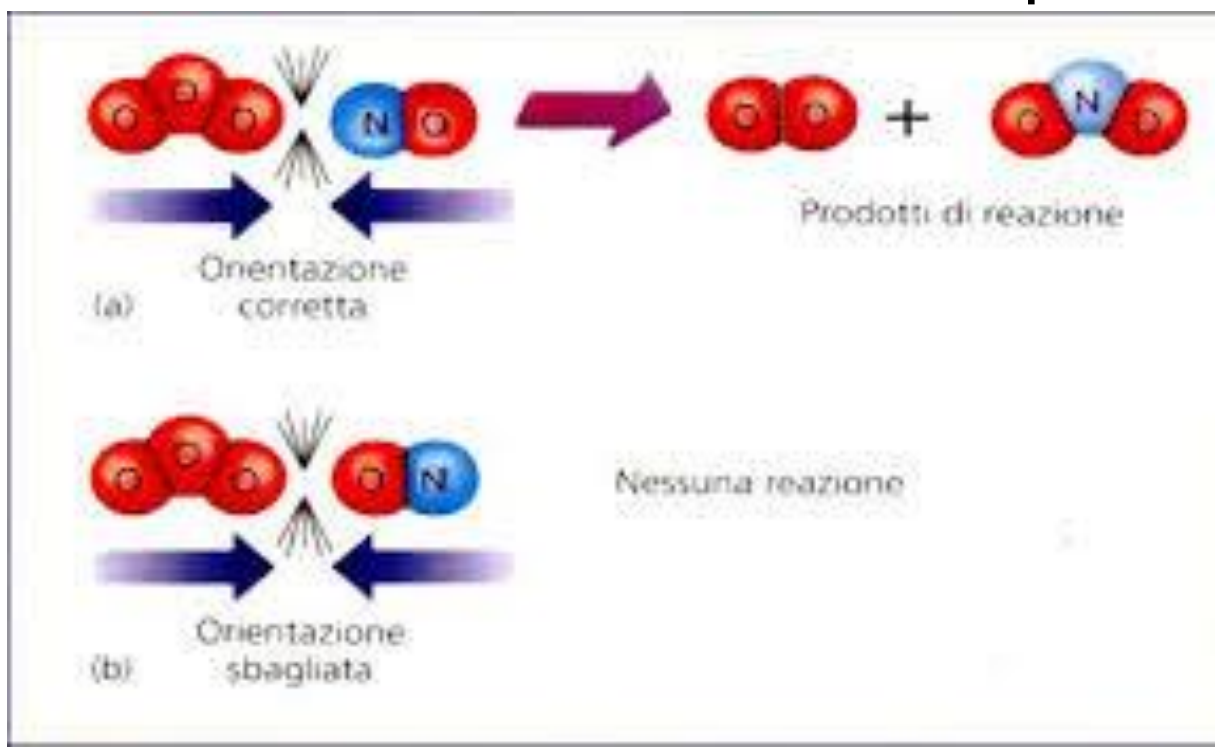
Concentrazione di A si indica con [A]

## Da cosa dipende la velocità di una reazione chimica?

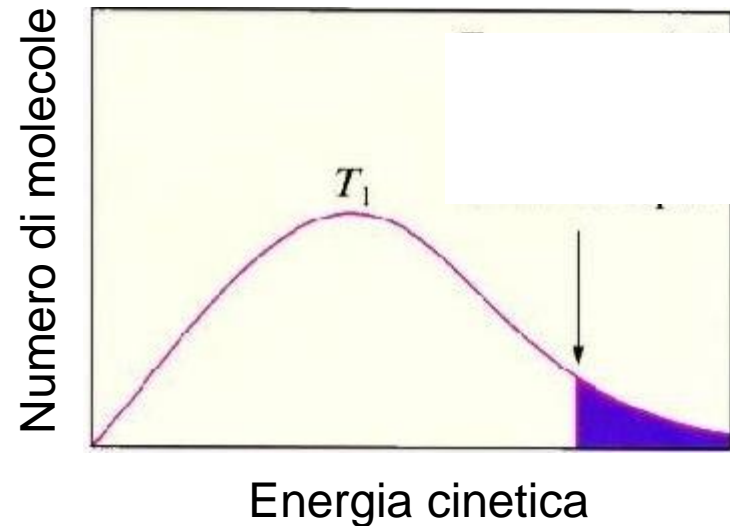
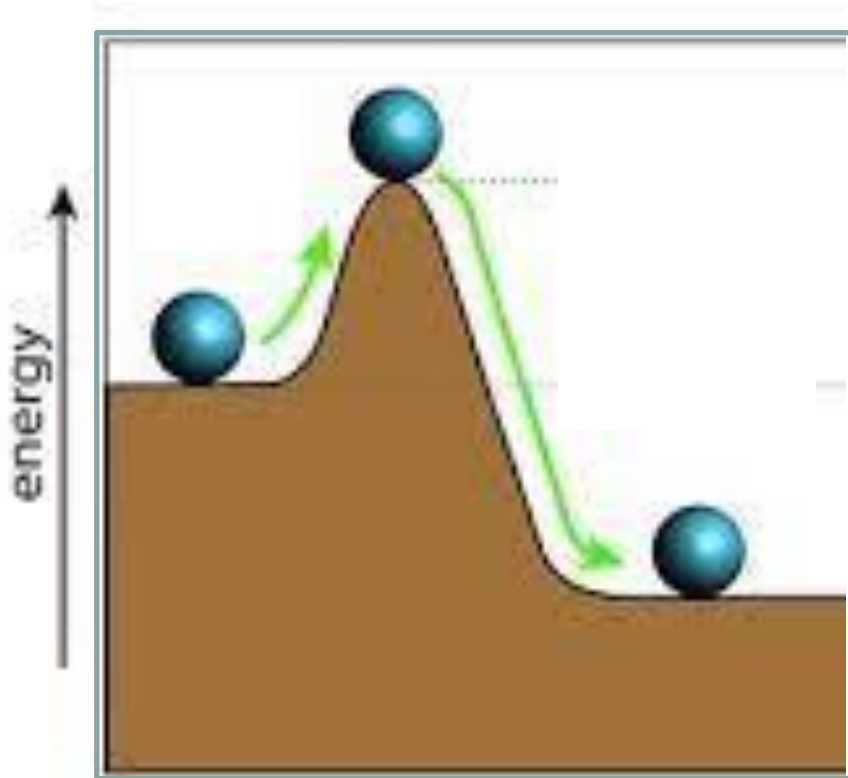
Le molecole di reagente devono **COLLIDERE**, in maniera **ORIENTATA** e liberando nell'**URTO** una sufficiente quantità di **ENERGIA: URTI EFFICACI**

Quindi la velocità di una reazione chimica è funzione del

**NUMERO** di urti efficaci nell'unità di tempo



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





# Costante di equilibrio

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

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

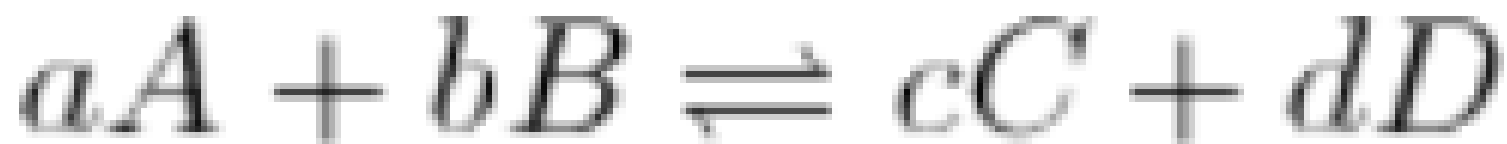
Una reazione chimica tra i reagenti A e B avviene in modo **completo** quando al termine della reazione non vi è più traccia dei reagenti A e B poichè si sono trasformati completamente nei prodotti C e D.

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

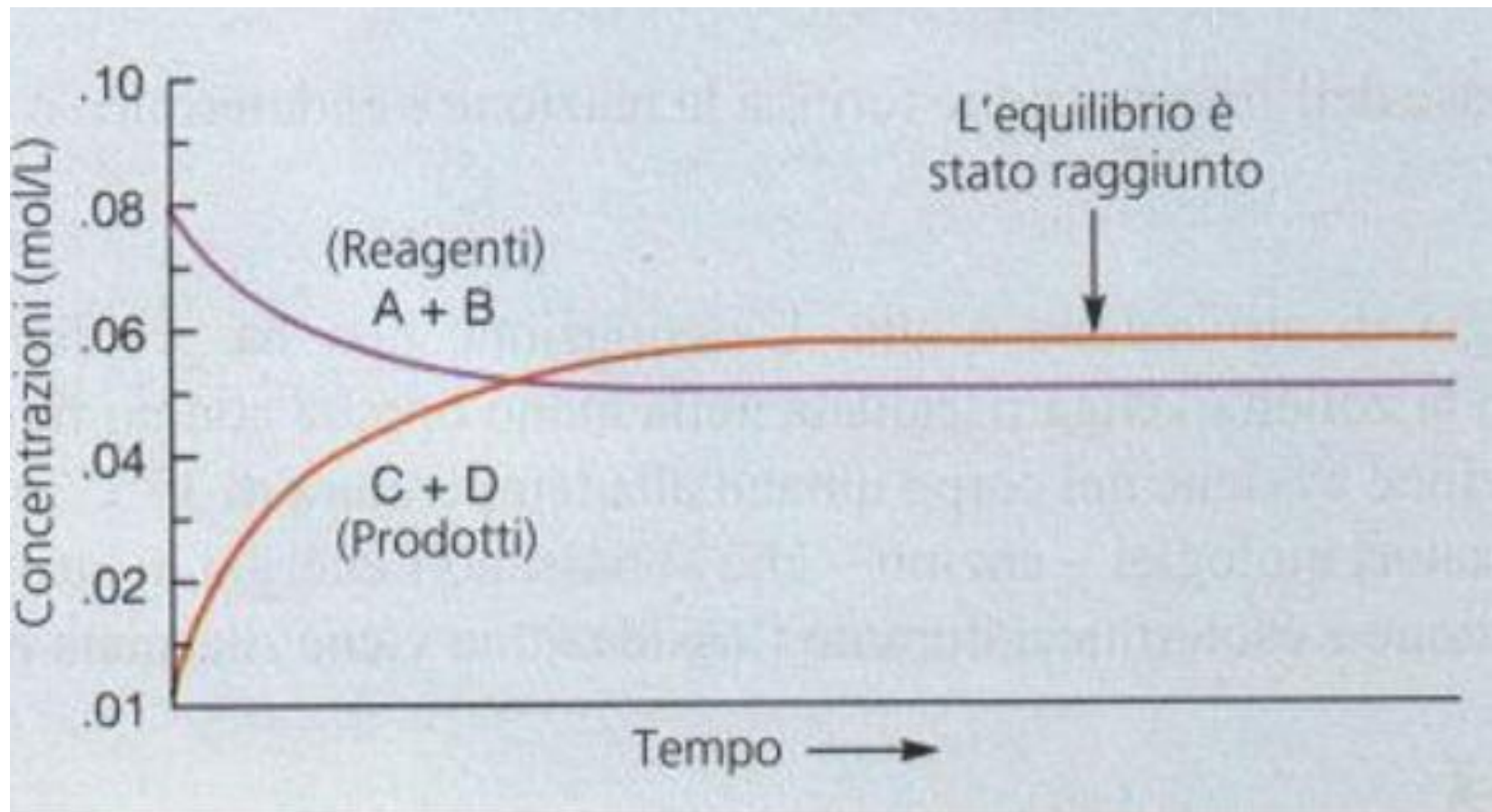


## 2. La reazione è all'equilibrio

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



Reazione diretta e reazione inversa



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

# Costante di equilibrio di una reazione

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

Questo rapporto è chiamato **COSTANTE DI EQUILIBRIO DELLA REAZIONE**



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

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

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

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

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

# Modificazioni di un equilibrio

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



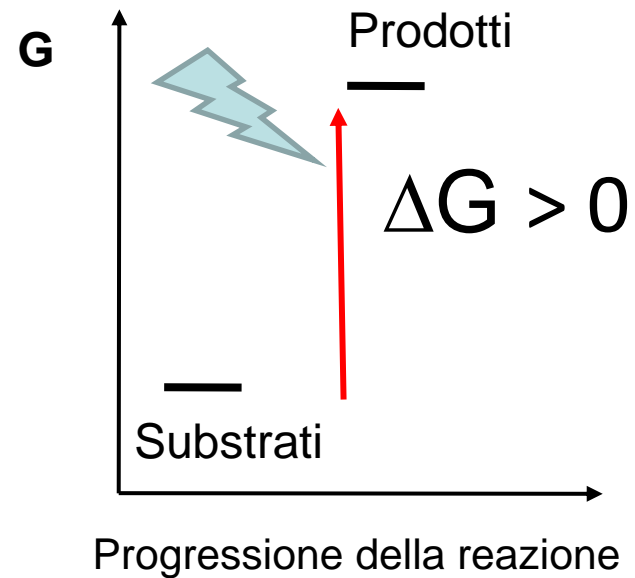
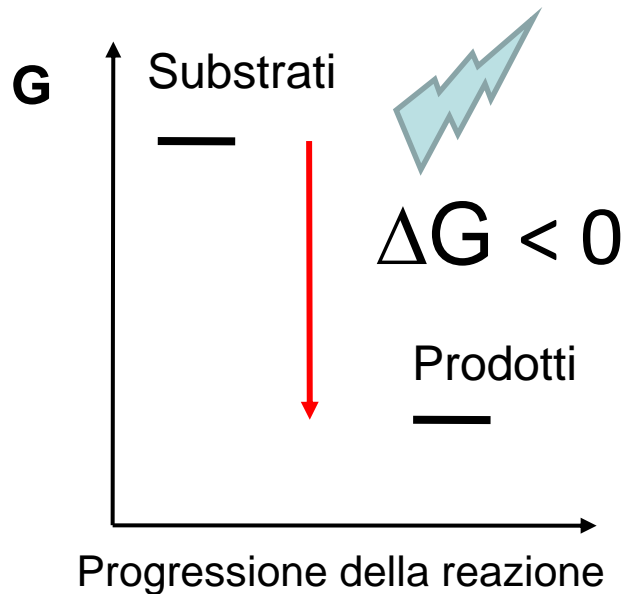
# Reazioni chimiche spontanee e non spontanee

## Energia libera di Gibbs (G)

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

Reazione esoergonica :  
*reazione spontanea*

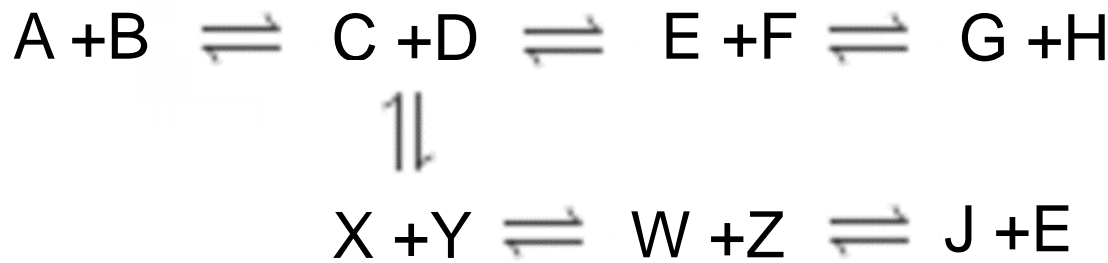
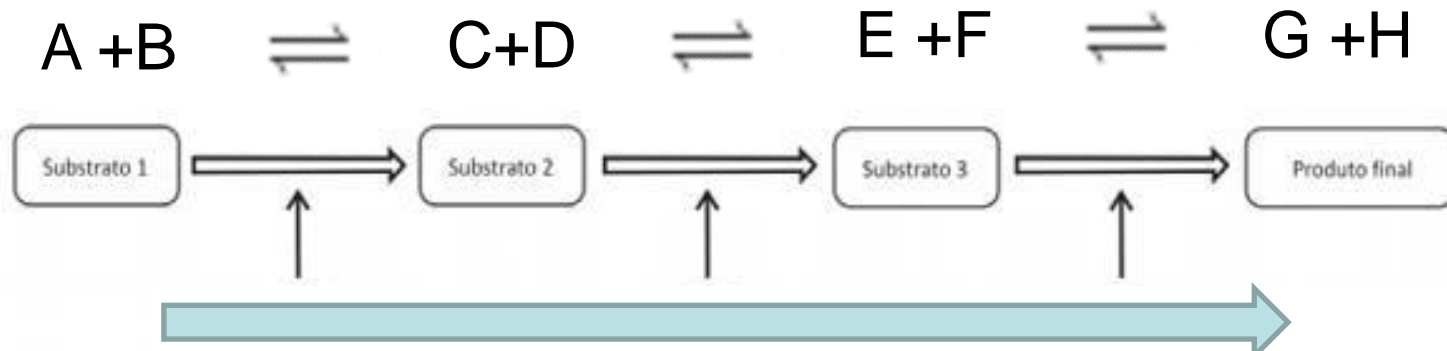
Reazione endoergonica : *reazione non spontanea*



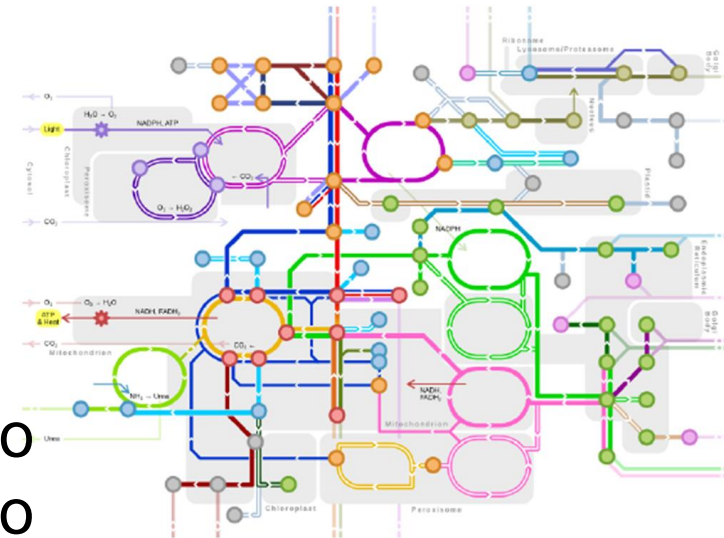
$$\Delta G = G \text{ prodotti} - G \text{ substrati} < 0 \quad \Delta G = G \text{ prodotti} - G \text{ substrati} > 0$$



## Via metabolica



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





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

**PROTEINE**

**GLUCIDI (ZUCCHERI, CARBOIDRATI, SACCARIDI)**

**LIPIDI (GRASSI)**

ACIDI NUCLEICI (DNA e RNA)

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

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

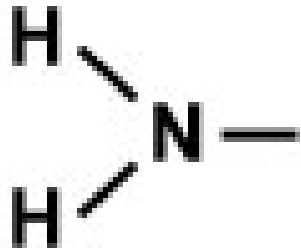
# Gruppi funzionali dei composti organici

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

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

$\begin{array}{c} > \\ < \end{array} \text{C}=\text{O}$  gruppo chetonico

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

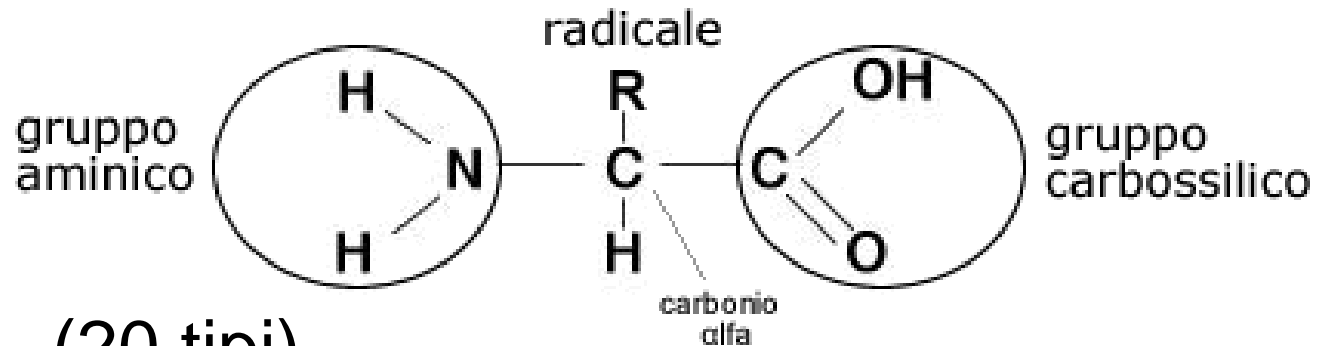


$-\text{SH}$  gruppo sulfidrilico

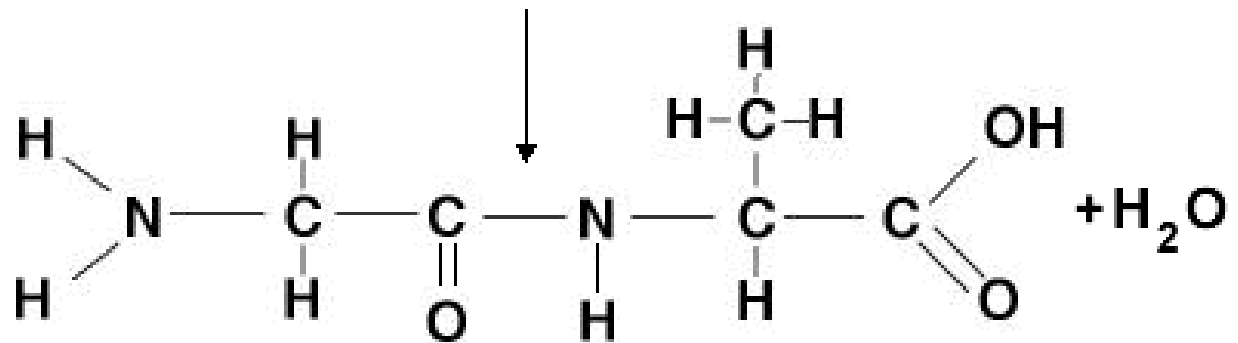
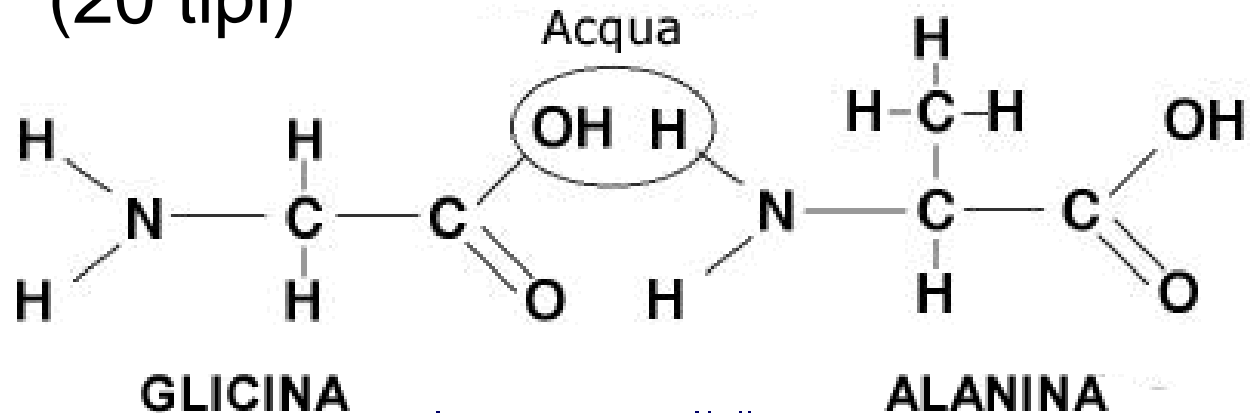
gruppo  
amminico

Sono gruppi chimici con definita e  
caratteristica reattività chimica

# *Le proteine: polimeri lineari non ramificati*

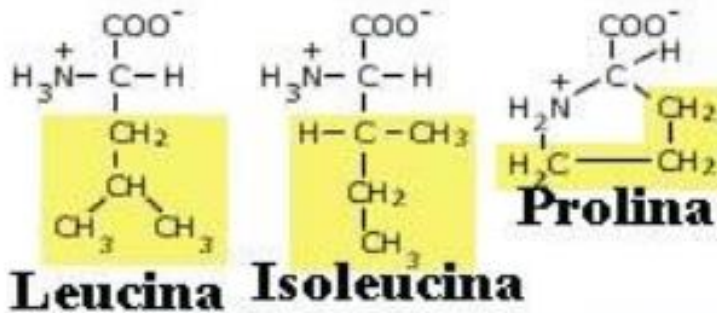
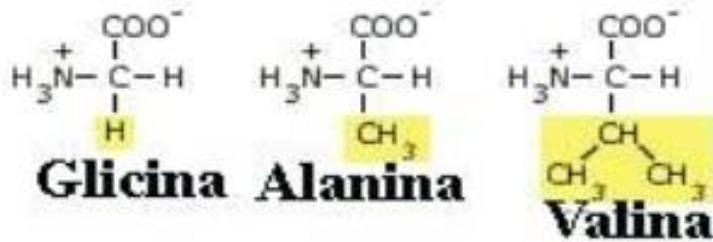


$\alpha$ -aminoacidi (20 tipi)

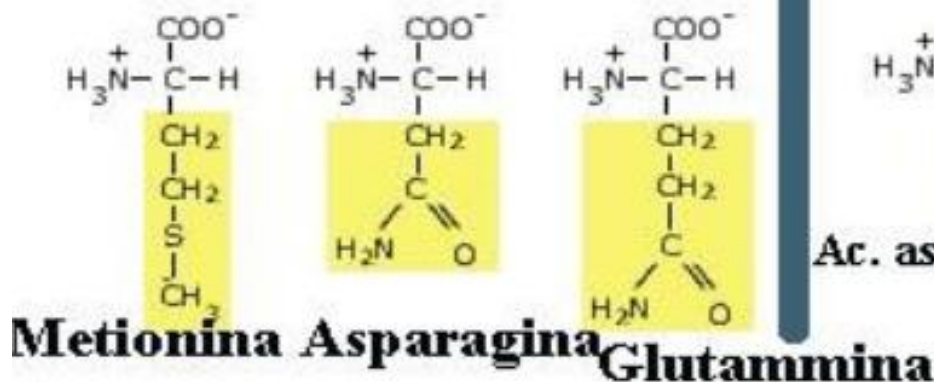
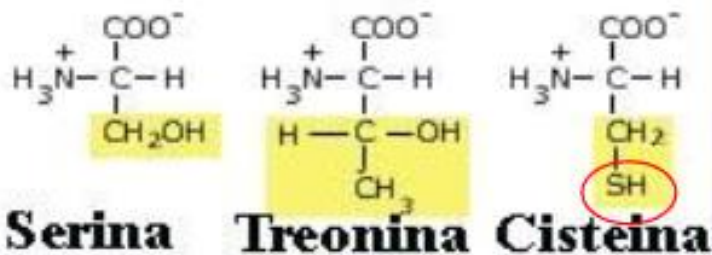


**Polimero:** Un polimero è una macromolecola, ovvero una molecola dall'elevato peso molecolare, costituita da un gran numero di molecole sottomultiple (dette unità ripetitive o monomeri), uguali o simili tra loro, unite "a catena" mediante la ripetizione dello stesso tipo di legame covalente.

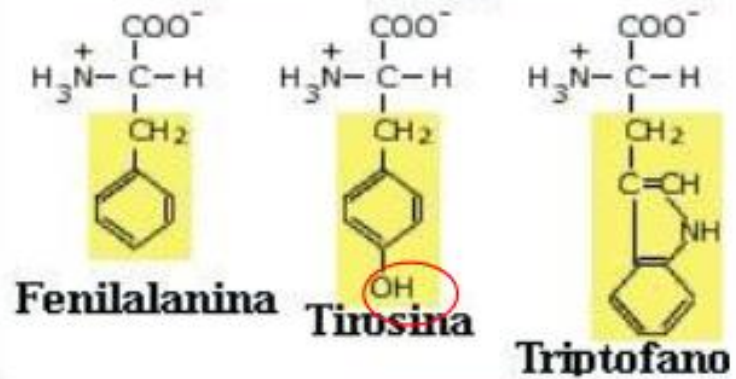
### Aminoacidi con R non polare



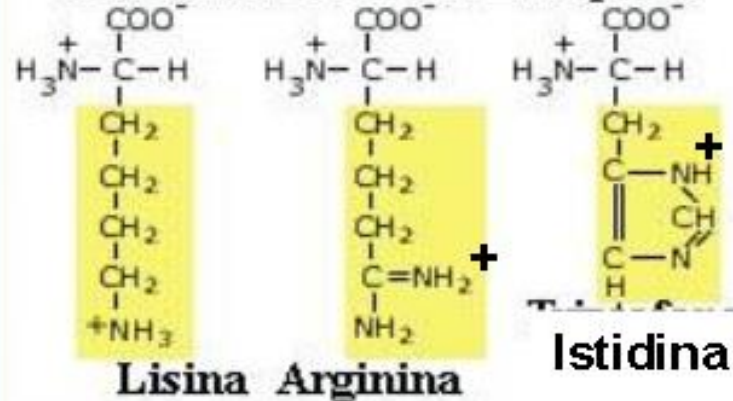
### Aminoacidi con R polare



### Aminoacidi con gruppi aromatici



### Aminoacidi con R carico posit.



R carico Negativ.

Ac. aspartico

Ac. glutammico

**Tabella 3.1**  
*Abbreviazioni degli aminoacidi.*

<b>Amino acidi</b>	<b>tre lettere (*)</b>	<b>una lettera</b>
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

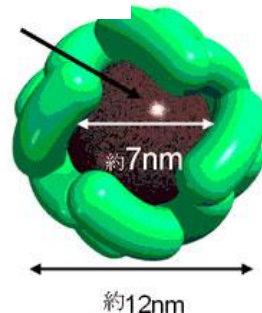
Dentro e fuori una cellula (proteine di membrana)

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.

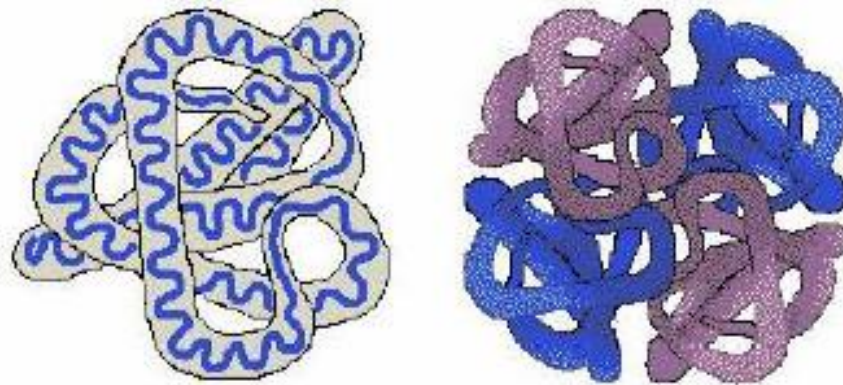
Quante proteine diverse possono essere espresse in una cellula?

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

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

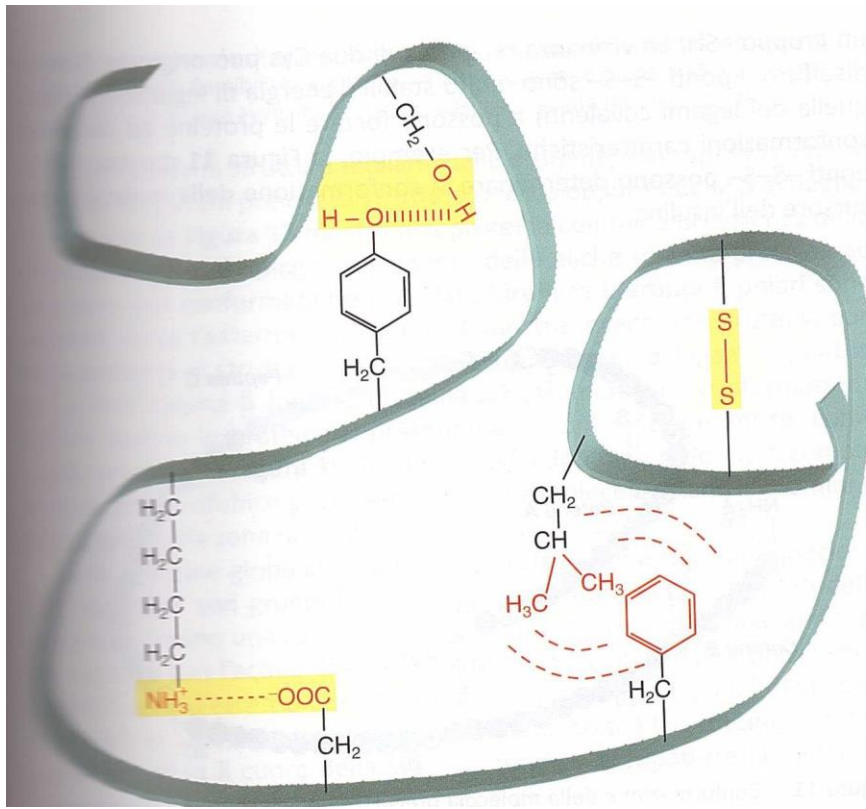
## CONFORMAZIONE

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**

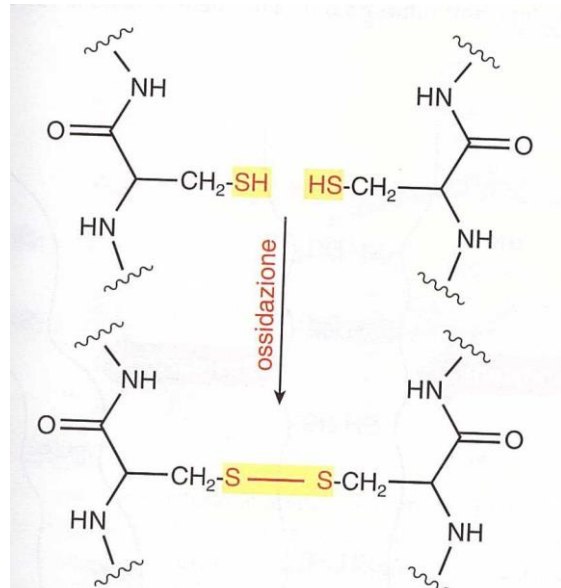


Stabilizzata da interazioni deboli fra i gruppi laterali di a.a. anche distanti tra loro lungo la catena ma vicini a seguito del ripiegamento.

Legami idrogeno

Interazioni elettrostatiche

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



Ponte disolfuro tra due amminoacidi di cisteina

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

Perdita della conformazione di una proteina- 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 proteina 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 energetico più lento (meno immediato)

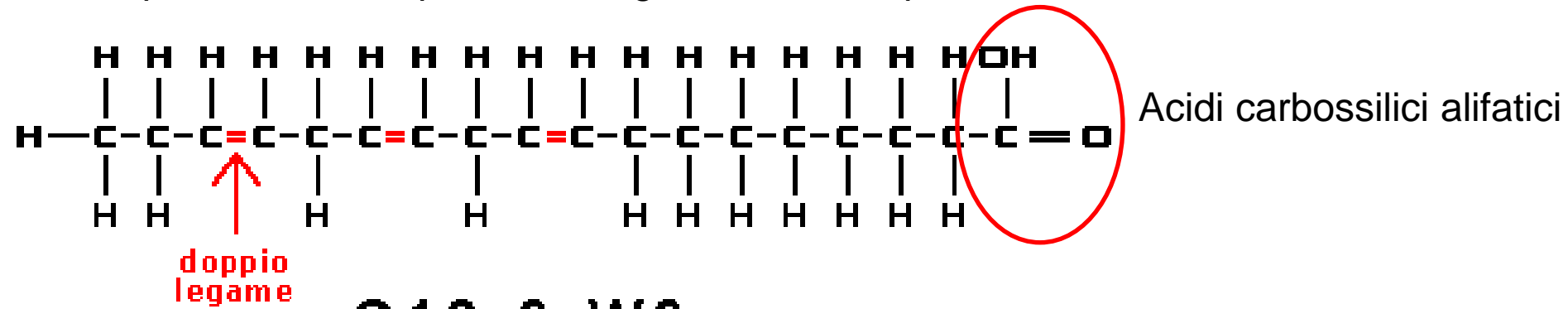
ma più duraturo nel tempo

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

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

### ACIDI GRASSI

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

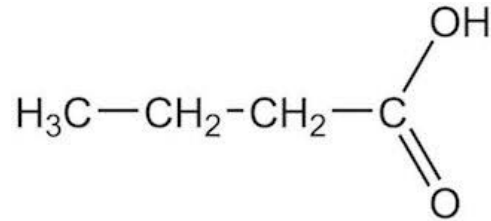


- I più abbondanti numero pari di atomi di C (da 4 a 24 massimo- i più abbondanti più di 14 C)
- **Saturi** e **Insaturi**

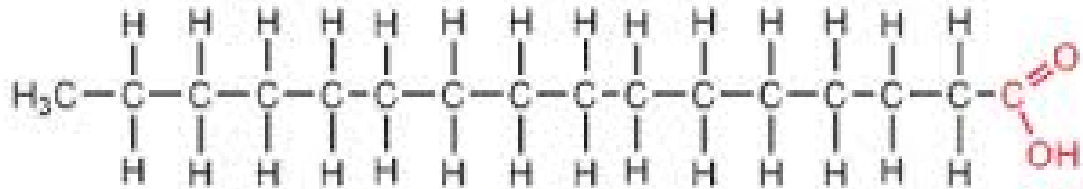
# I principali acidi grassi (**essenziali e non essenziali**)

Saturi

**Acido butirrico**

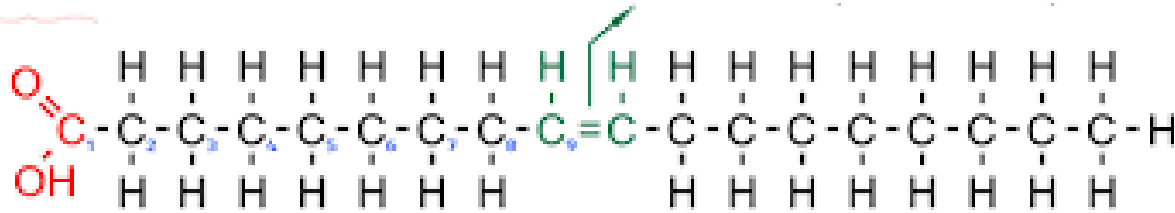


**Acido palmitico**



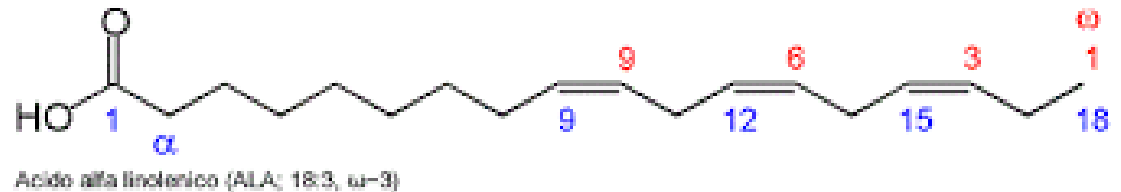
Monoinsaturi

**Acido oleico**

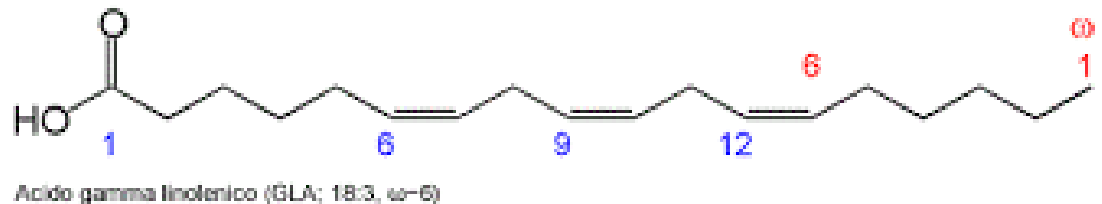


Polinsaturi

**Acido linolenico ( $\omega 3$ )**

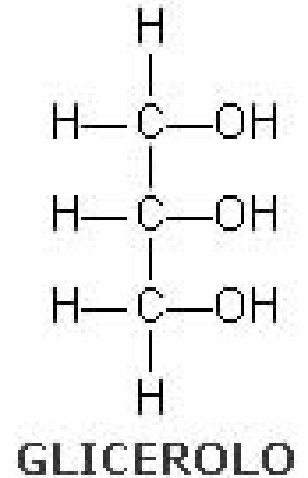
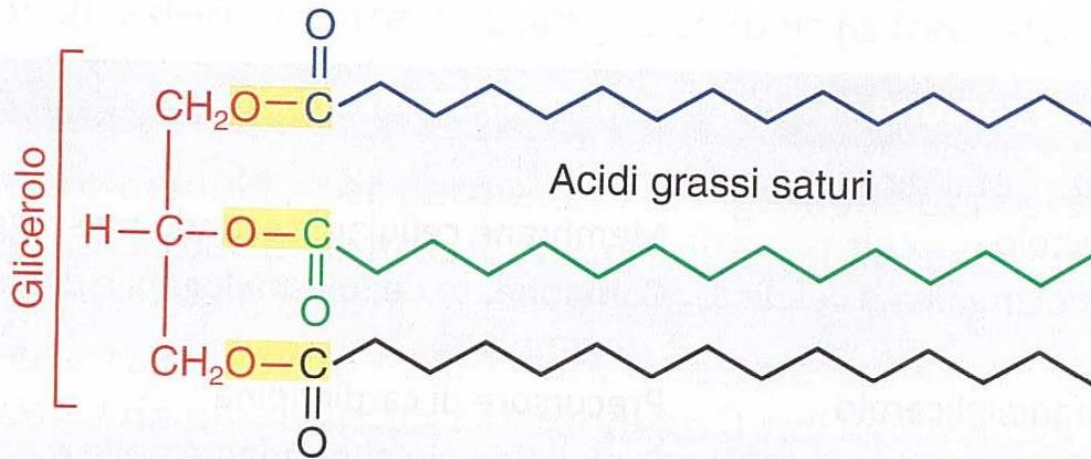


**Acido linoleico ( $\omega 6$ )**





# Trigliceridi o Triacilgliceroli



**Figura 4.** Struttura di un trigliceride, risultato della esterificazione dei gruppi alcolici  $-\text{OH}$  del glicerolo con i gruppi  $-\text{COOH}$  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

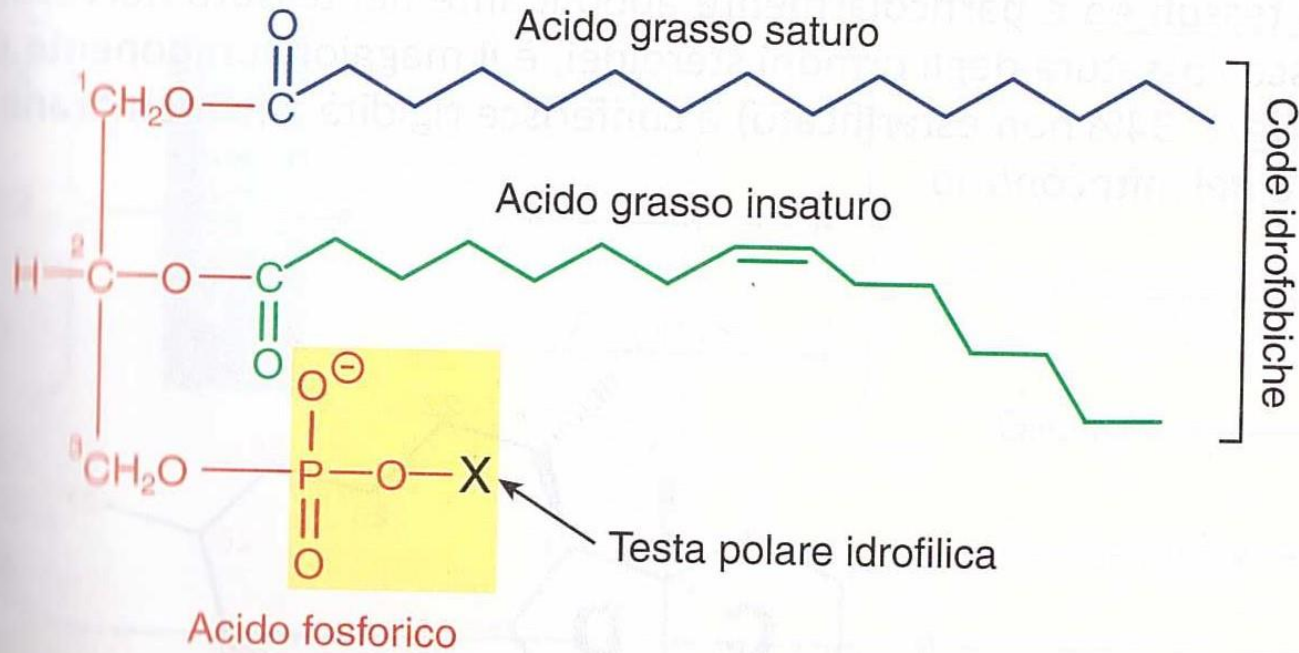
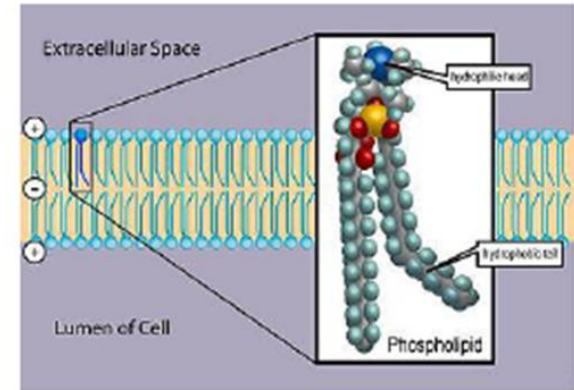


Figura 9. Fosfolipide, risultato della sostituzione dell'acido grasso combinato con  $P$  nei trigliceridi con un gruppo fosfato, che può a sua volta essere legato ad un'altra molecola o base X, dando origine a diversi tipi di fosfolipidi.

- X gruppo carico o polare

## § MOLECOLA ANFIPATICA

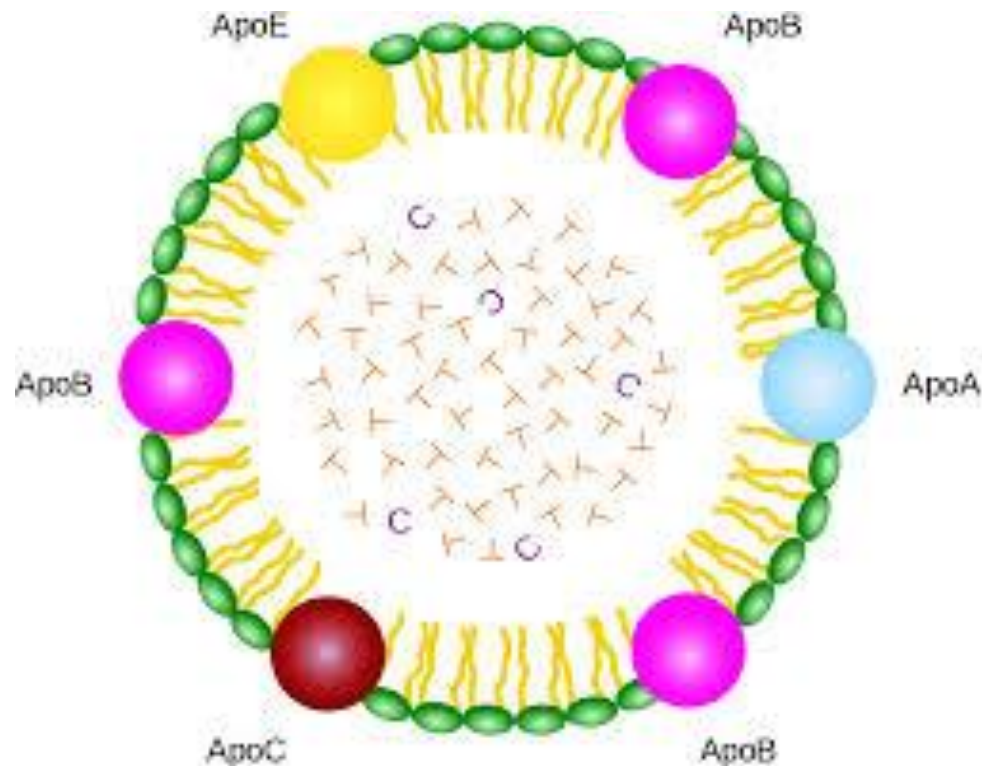
## § Ruolo Strutturale - membrane



## § Precursori della sintesi di regolatori metabolici

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

# LIPOPROTEINE PLASMATICHE – TRASPORTO EMATICO DEI LIPIDI



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

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

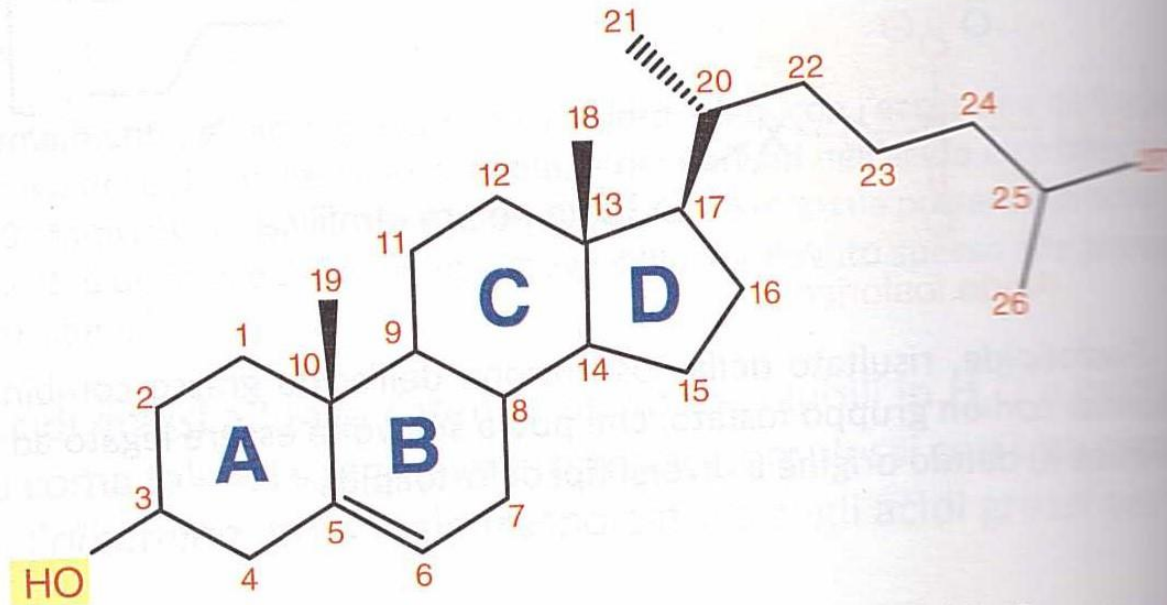
**Funzione delle apoproteine:** riconosciute da recettori presenti sulla membrana delle cellule, modulando il trasferimento dei grassi all'interno delle cellule ed attivano alcuni enzimi coinvolti nel loro metabolismo



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

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

Lipoproteina	densità g/ml	trigliceridi %	fosfolipidi %	colesterolo libero %	colesterolo esterificato %	Proteine %
Chilomicroni	0,90 -0,95	83-88	4-7	1-3	3-5	1-2
VLDL (pre $\beta$ )	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 ( $\beta$ )	1,019-1,063	9-11	22-24	8-13	34-36	20-22
HDL ( $\alpha$ )						
HDL <sub>1</sub>	1,019-1,063	1-2	35-36	7-8	22-23	32
HDL <sub>2</sub>	1,063-1,125	10-11	28-29	6-7	20-21	33
HDL <sub>3</sub>	1,125-1,210	5-6	20-21	2-3	12-13	57



Capostipite della classe degli steroidi

**Ruolo strutturale membrane**

**Sintesi acidi biliari**

**Sintesi ormoni steroidei (cortisolo, aldosterone, ormoni sessuali)**

**Sintesi vitamina D**

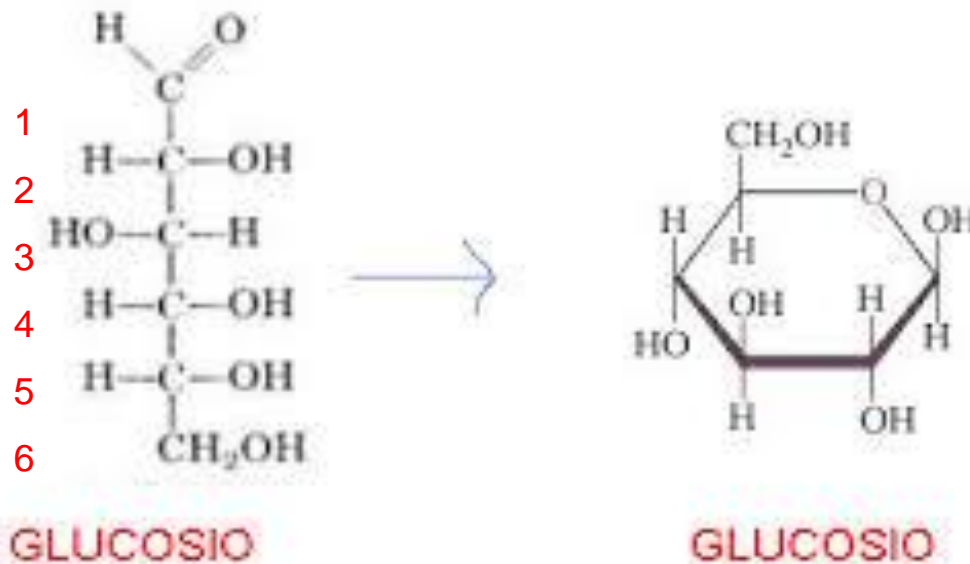
# CARBOIDRATI (zuccheri, glucidi, saccaridi)

## Semplici (monosaccaridi)

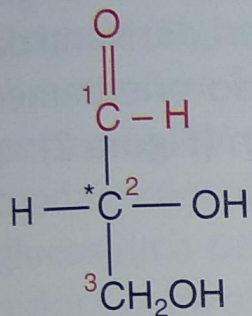
Dal punto di vista chimico: derivato aldeidico o chetonico di un alcool polivalente

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

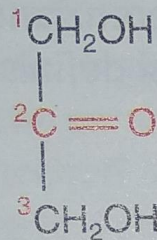
A seconda del numero di atomi di carbonio, si suddividono in triosi, tetrosi, pentosi, esosi



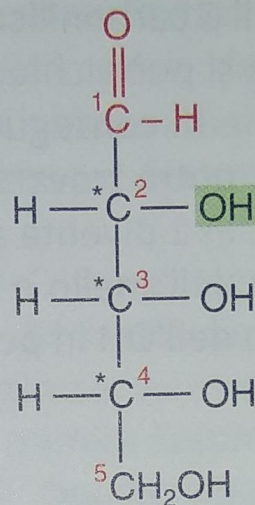




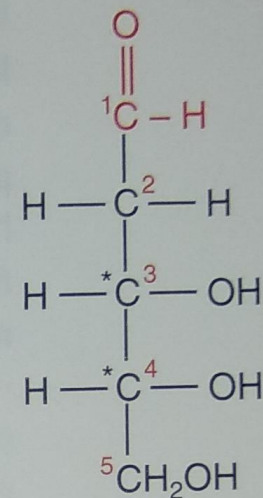
Aldeide D-glicerica



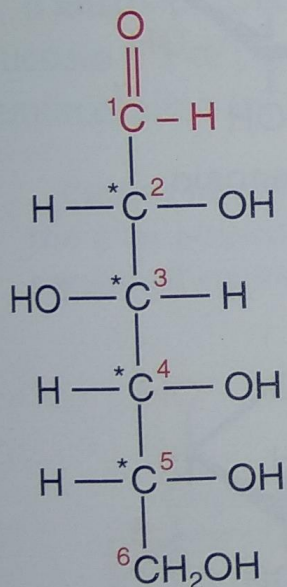
Diidrossiacetone



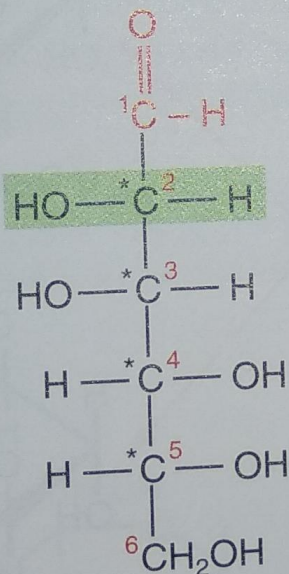
D-ribosio



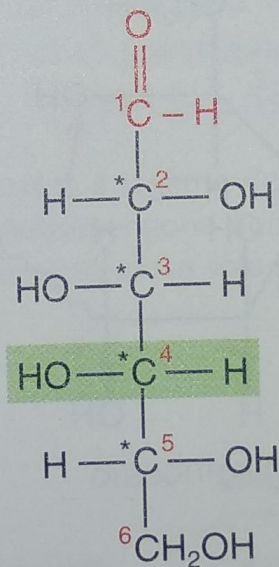
D-2-desossiribosio



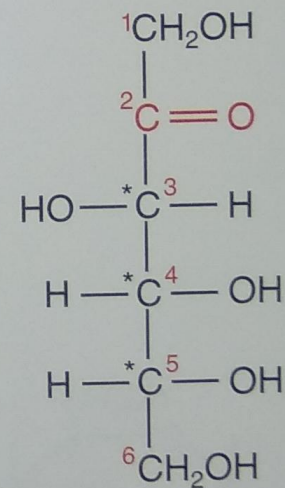
D-glucosio



D-mannosio

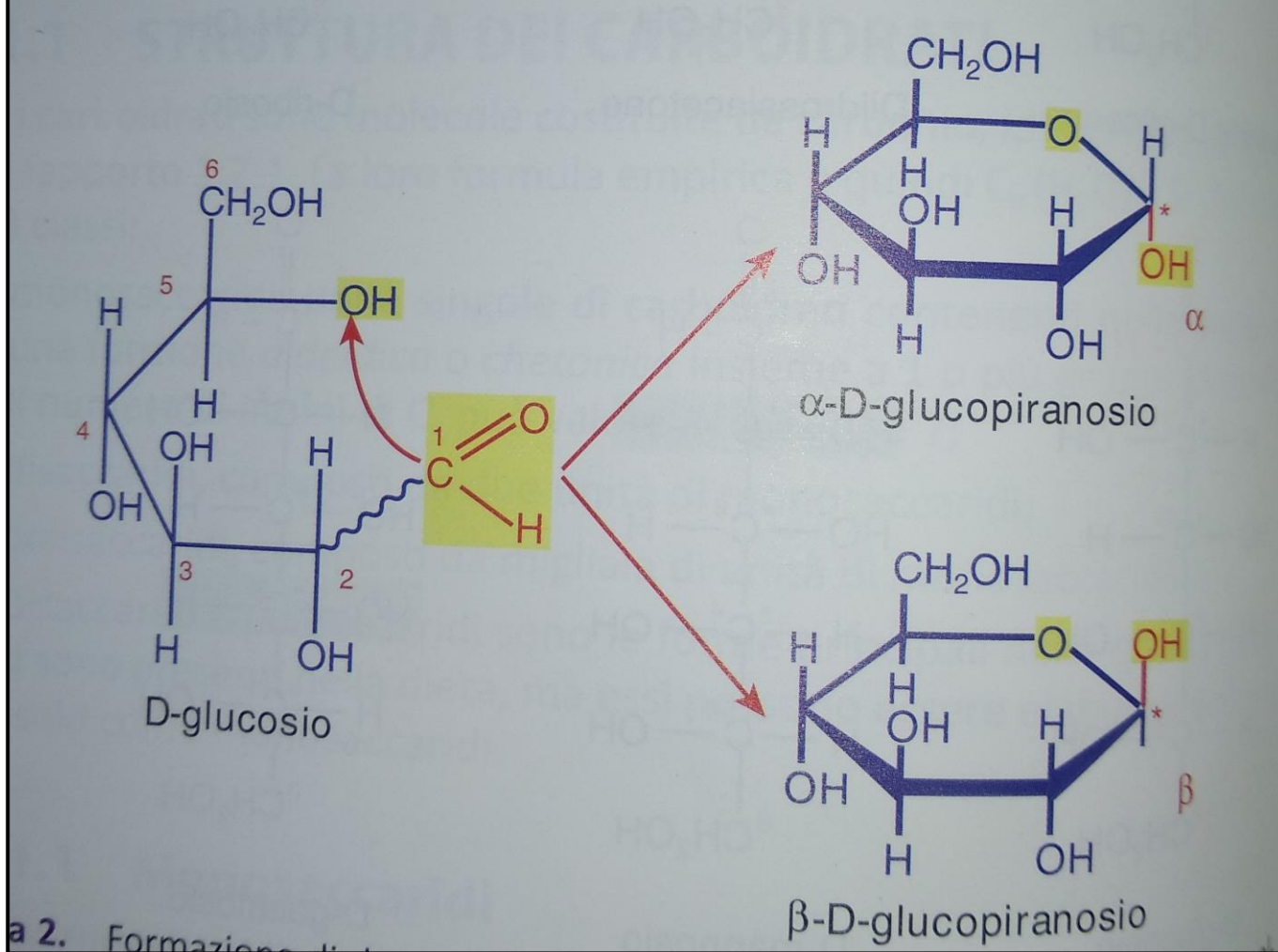


D-galattosio



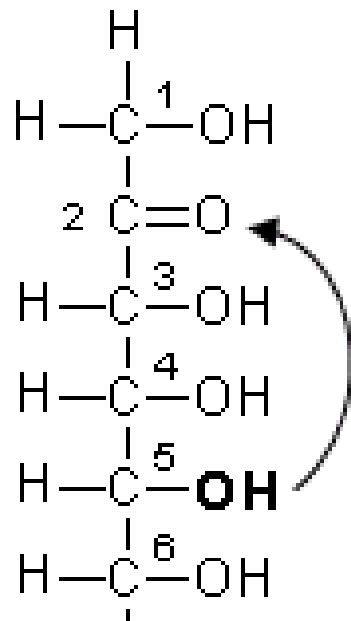
D-fruttosio

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

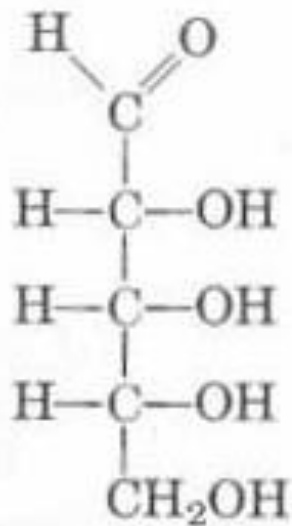
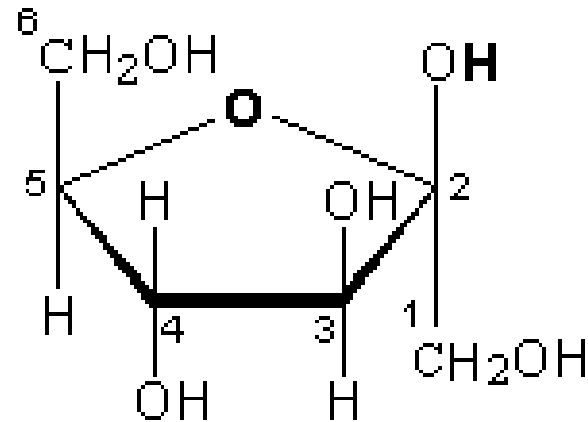
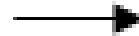


Ciclizzazione degli zuccheri e formazione di **anomeri (  $\alpha$  e  $\beta$  )**

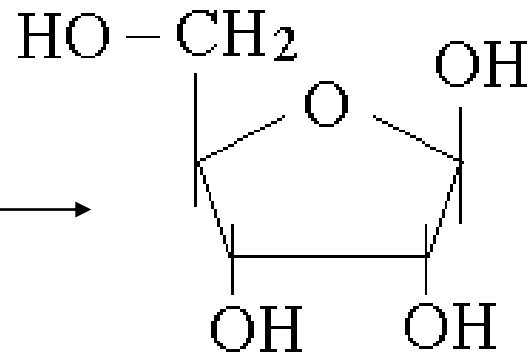
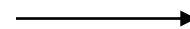
In soluzione acquosa le tre forme in equilibrio, nettamente spostato verso le due forme anomeriche che sono prevalenti



Fruttosio

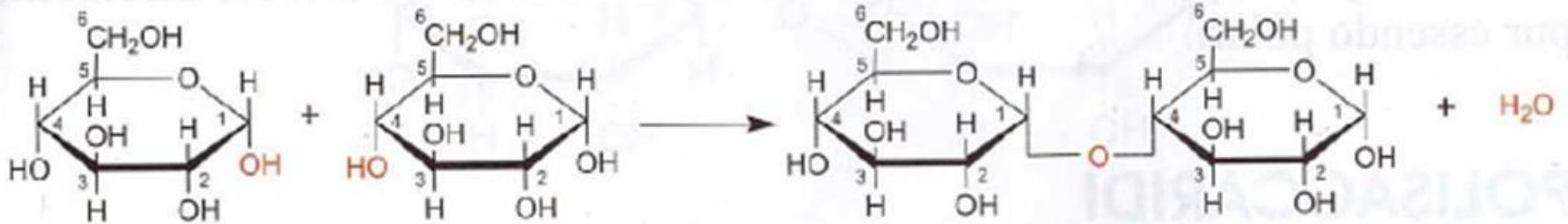


**RIBOSIO**



ribosio

# Legame glicosidico



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

Lattosio - zucchero del latte

Saccarosio - zucchero di canna

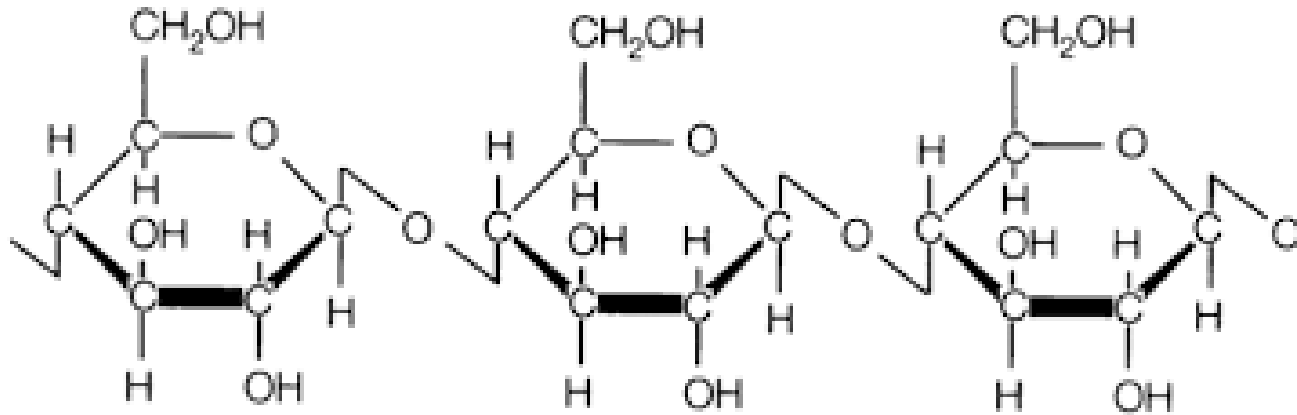
Maltosio - scissione dell'amido

Cellobiosio - scissione della cellulosa

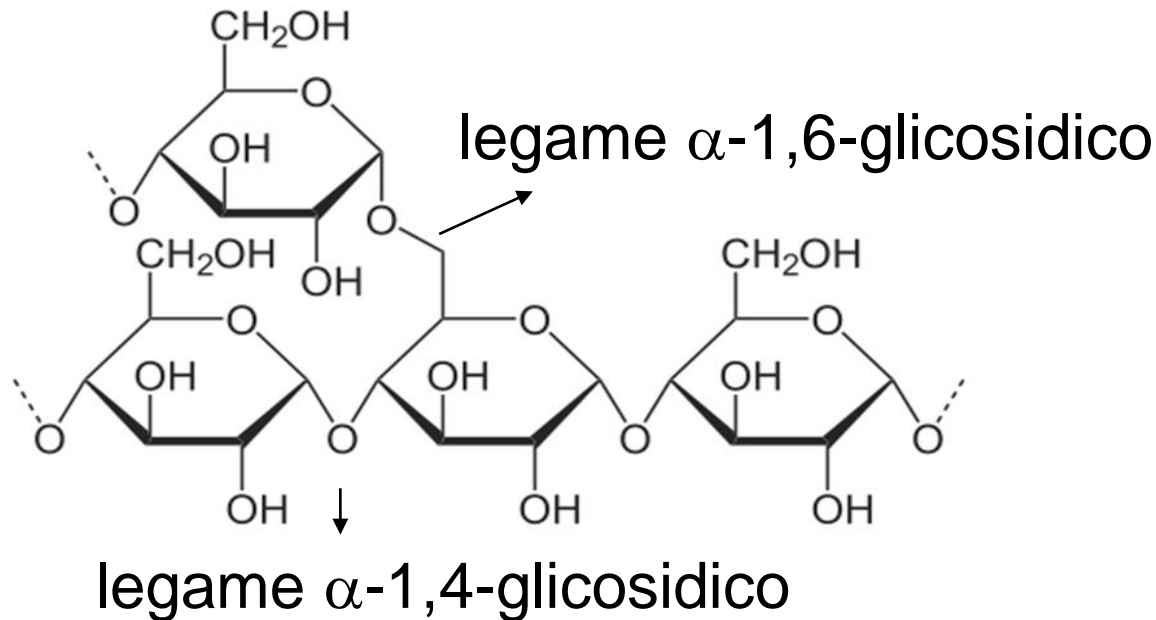
**Complessi** – più monosaccaridi legati chimicamente insieme (polimeri lineari e ramificati)

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

## Cellulosa ( legame $\beta$ -1,4-glicosidico)



## Amilopectina e glicogeno (**RAMIFICATI**)



# FUNZIONI DEI CARBOIDRATI

**Ruolo energetico:** glucosio è la fonte energetica preferenziale per tutti le cellule  
tutti i disaccaridi e polisaccaridi digeribili scissi in unità  
monomeriche che vengono utilizzate per produrre energia (80%  
glucosio, fruttosio e galattosio)

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

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

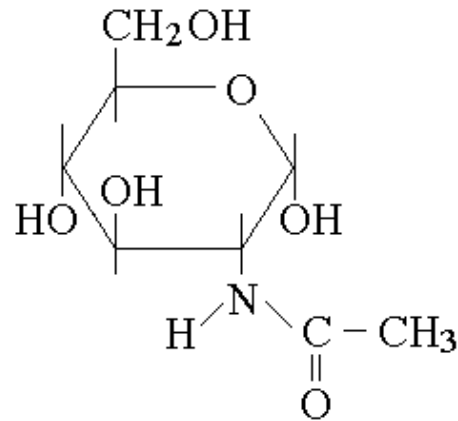
**Ruolo di riconoscimento :** sono legati covalentemente alle proteine di membrana,  
agli anticorpi, a proteine secrete (matrice extracellulare e seriche) e ai lipidi  
(glicolipidi)



# GLICOSAMMINOGLICANI

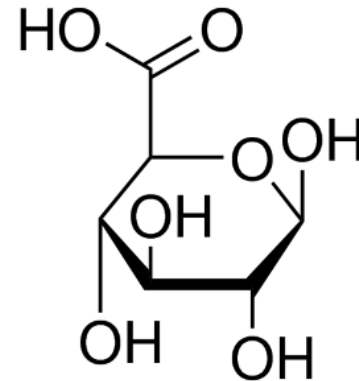
Contengono **amminozuccheri** e **acidi uronici** (acidi glucuronici) e **gruppi solfato**

un ossidrile (solitamente C<sub>2</sub>) è  
sostituito da un gruppo aminico

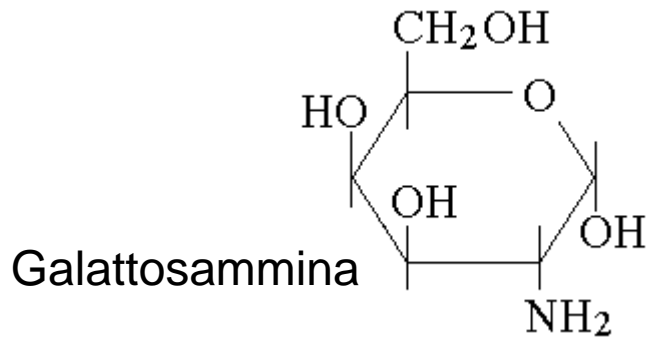


N acetil-glucosammina

derivati dall'ossidazione a gruppo  
carbossilico del gruppo terminale -CH<sub>2</sub>OH  
(in posizione C6) degli aldosi

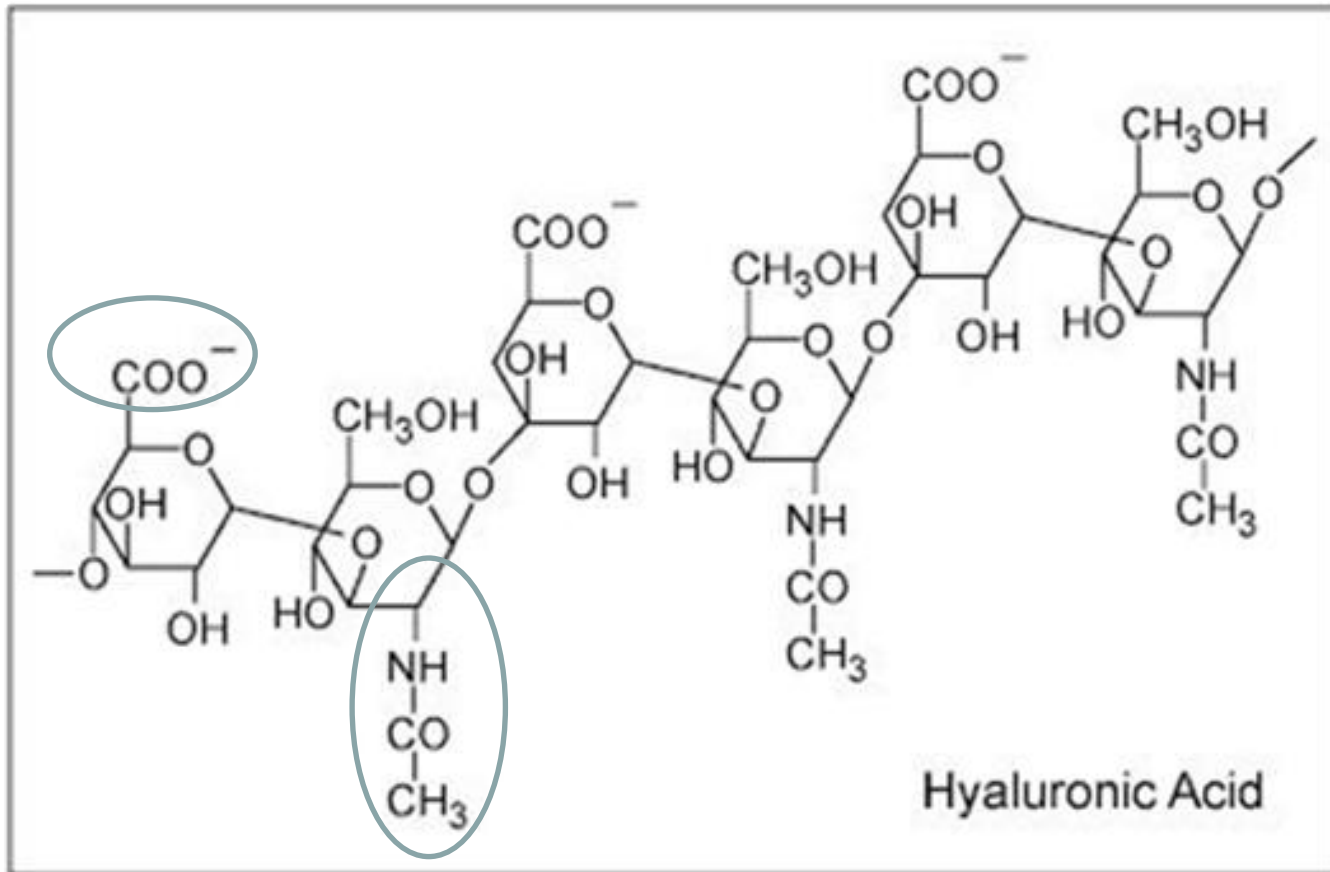


Acido glucuronico



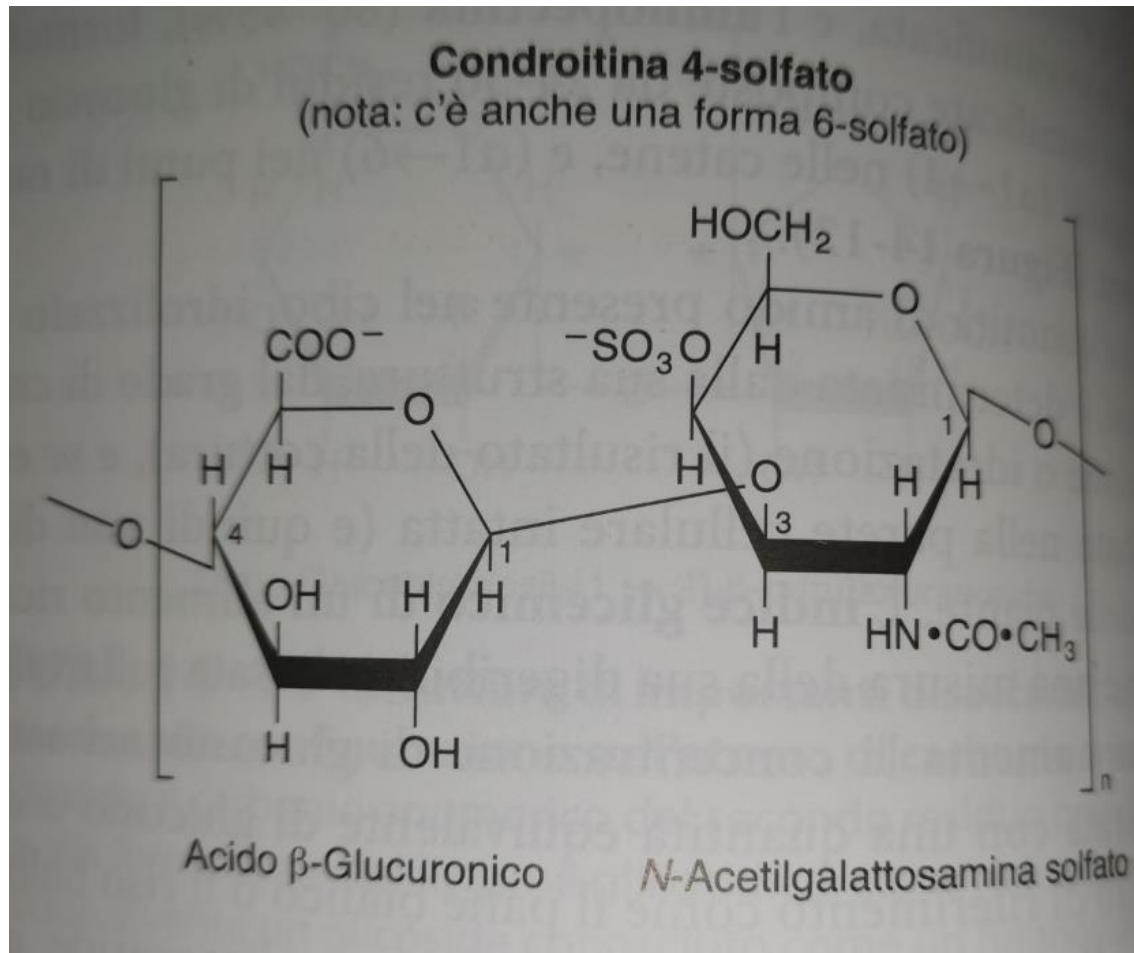
Galattosammina

# Acido ialuronico (matrice extracellulare)



Formato da acido glucuronico e N-acetilglucosammina



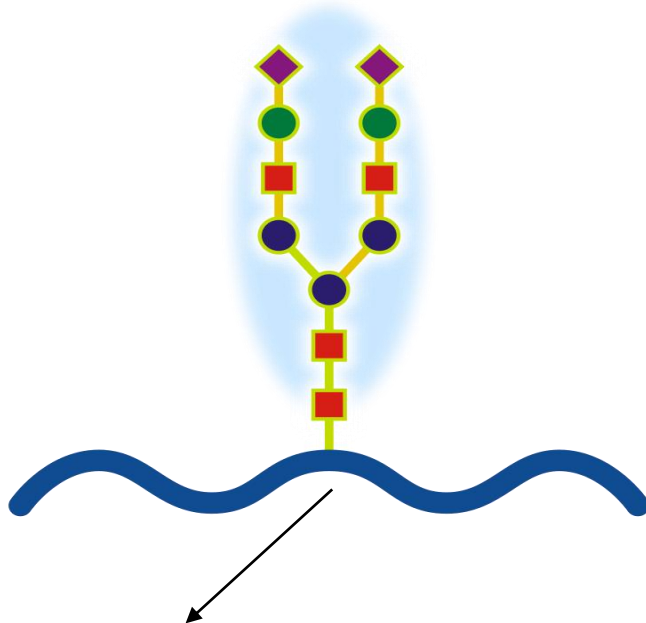


Si associano a proteine per formare i proteoglicani

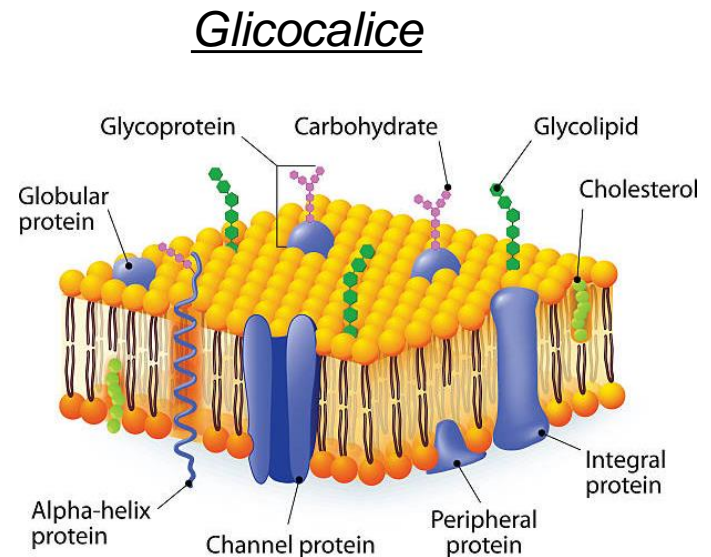
# Glicoproteina (Proteina glicosilata)

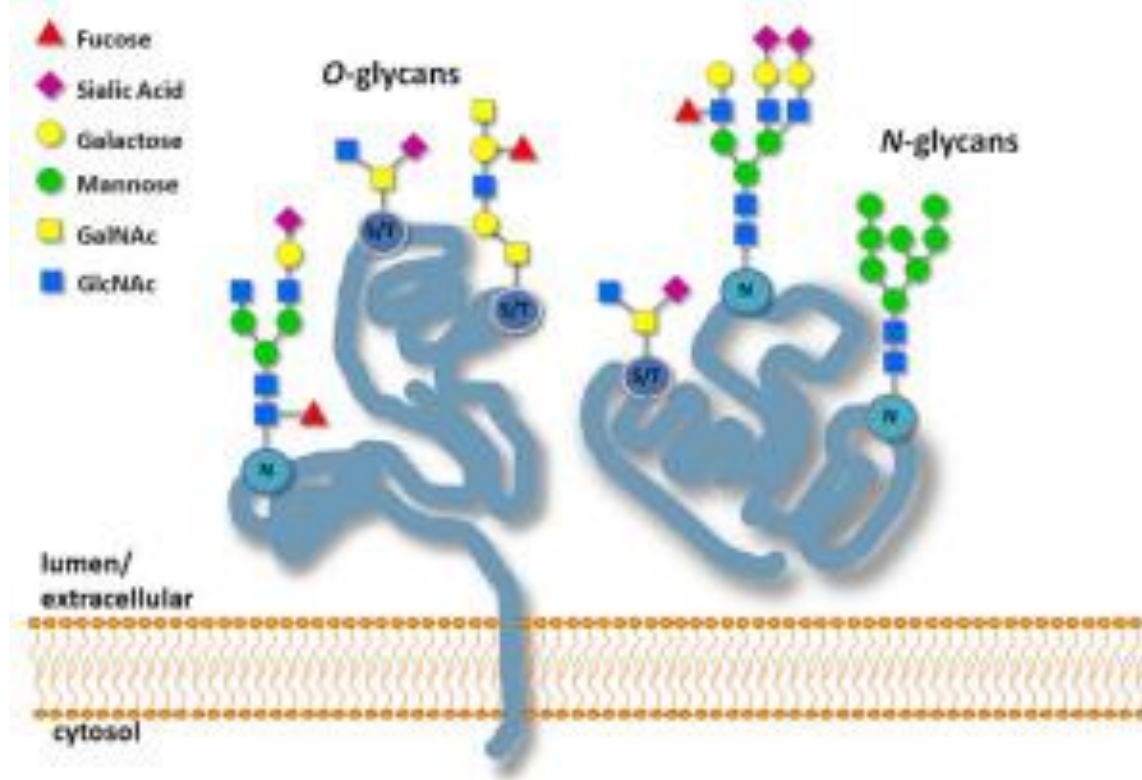
Proteina è legata mediante legame chimico una catena oligosaccaridica (definita glicano).

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

# Metabolismo

Tutte le pathways metaboliche hanno i seguenti protagonisti:

**1.SUBSTRATI** le molecole di partenza della pathway metabolica

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

**3.ENZIMI** catalizzano ognuna delle reazioni chimiche

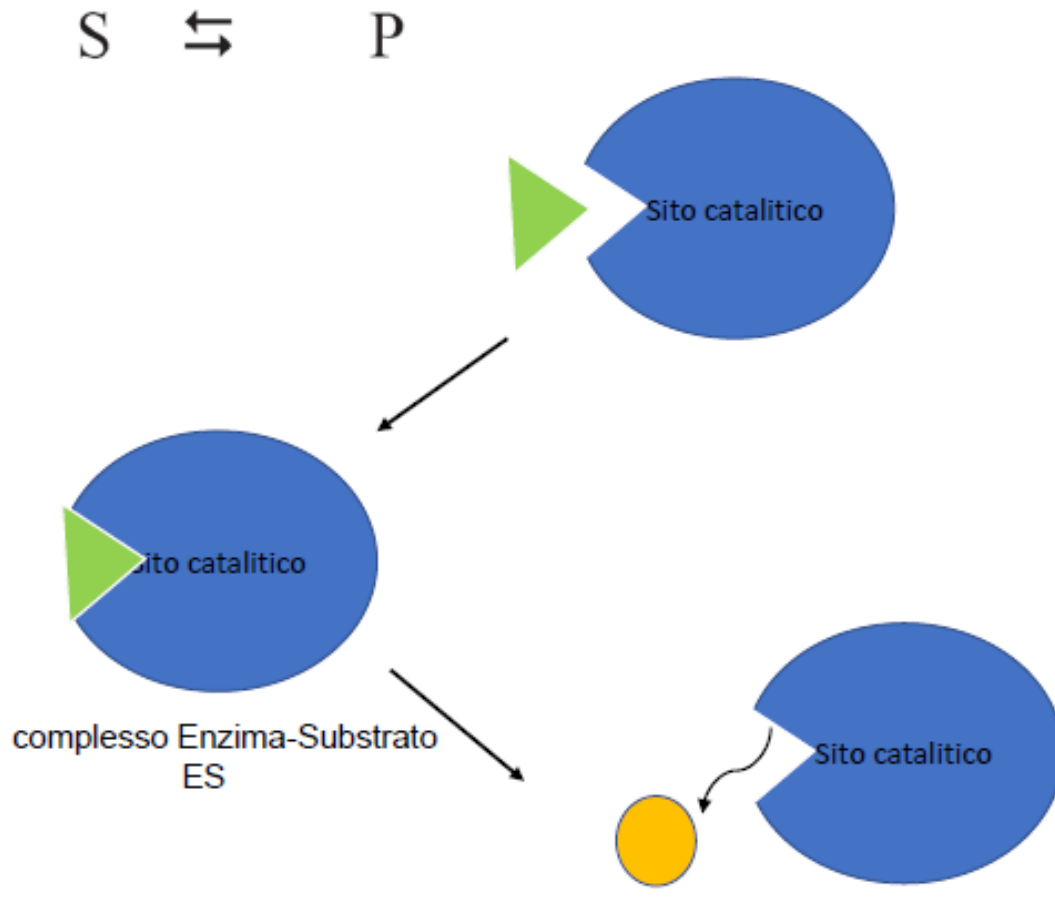
**4.TRASPORTATORI di ENERGIA (ATP)** donano energia a reazioni che ne hanno bisogno (per formare legami chimici) o accumulano energia (chimica) quando viene prodotta (rilasciata) durante una reazione chimica (per rottura di legami chimici)

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

# Gli enzimi: catalisi enzimatica

## Biocatalizzatori specifici di natura proteica

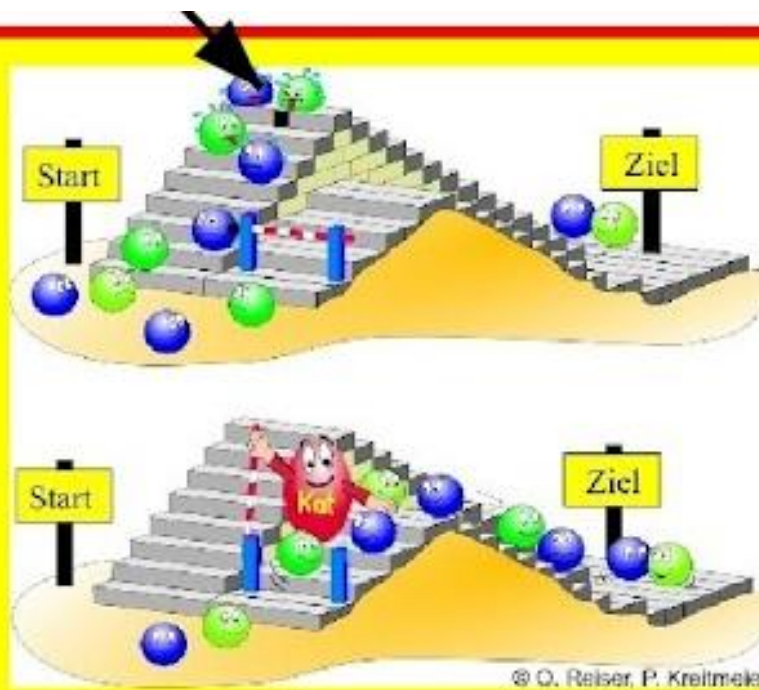
- Innalzano enormemente **la velocità** di reazioni chimiche **spontanee, senza alterare** la costante di equilibrio.



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

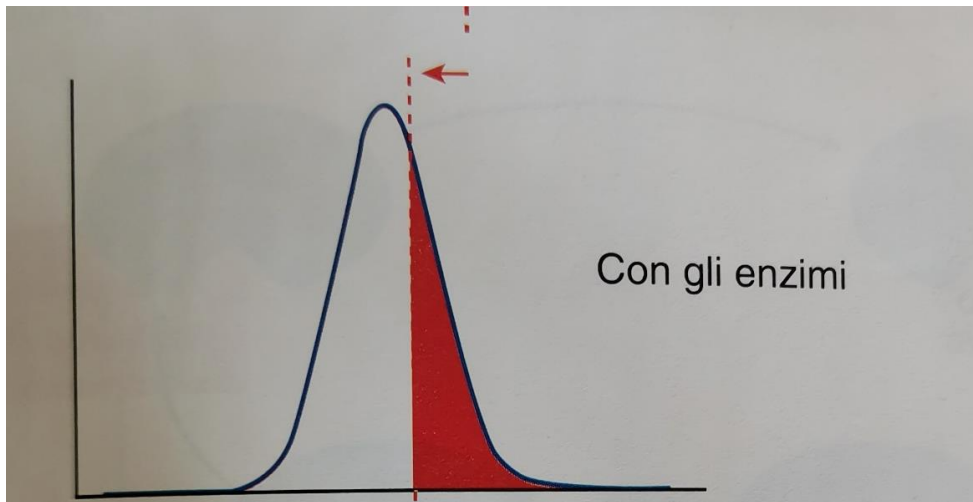
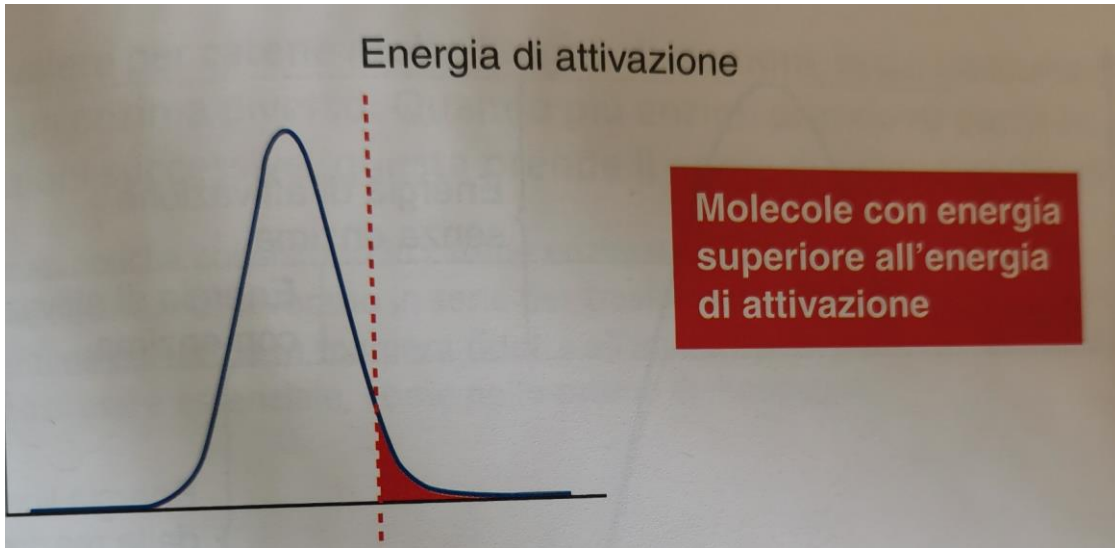
Gli enzimi abbassano  $E_a$  attraverso diversi meccanismi:

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



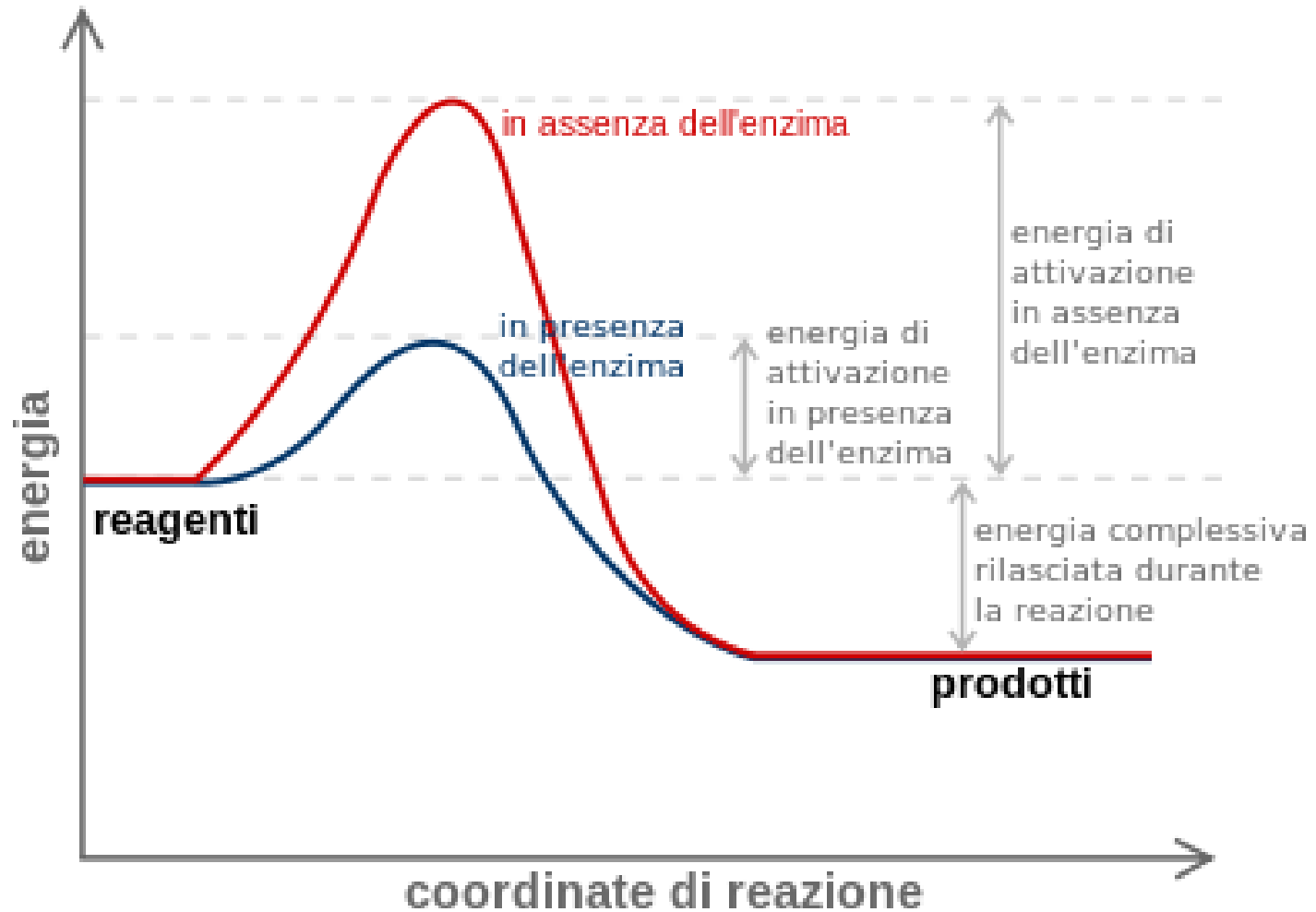
**LE SOSTANZE DEVONO  
SUPERARE UNA BARRIERA  
ENERGETICA**





Una reazione chimica catalizzata **procede attraverso una energia di attivazione inferiore** a quella che si osserva 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

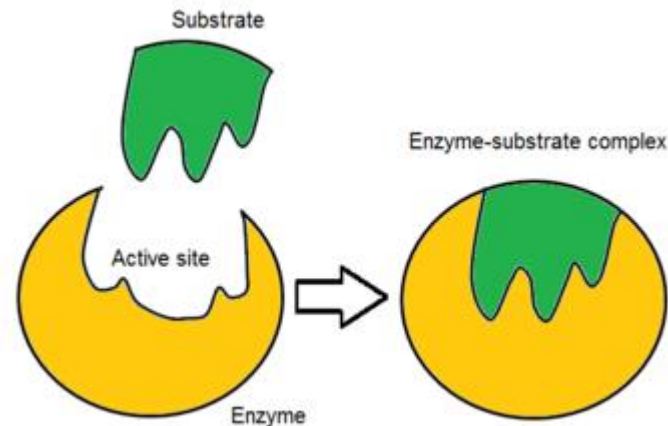
a carico di un substrato specifico per generare uno specifico prodotto

## 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

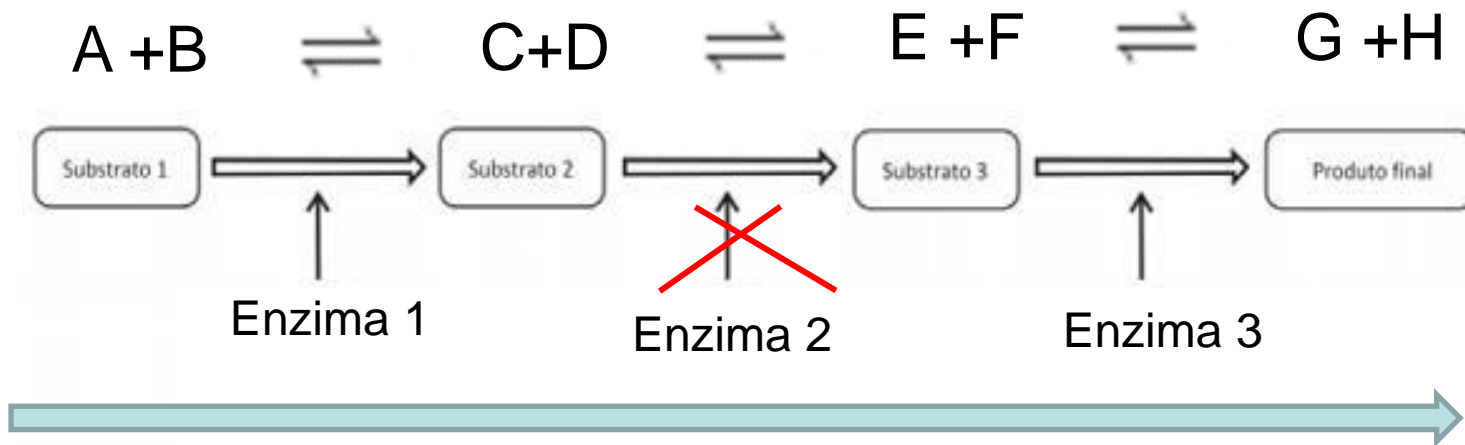


La regolazione si basa su modificazioni conformazionali reversibili



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).

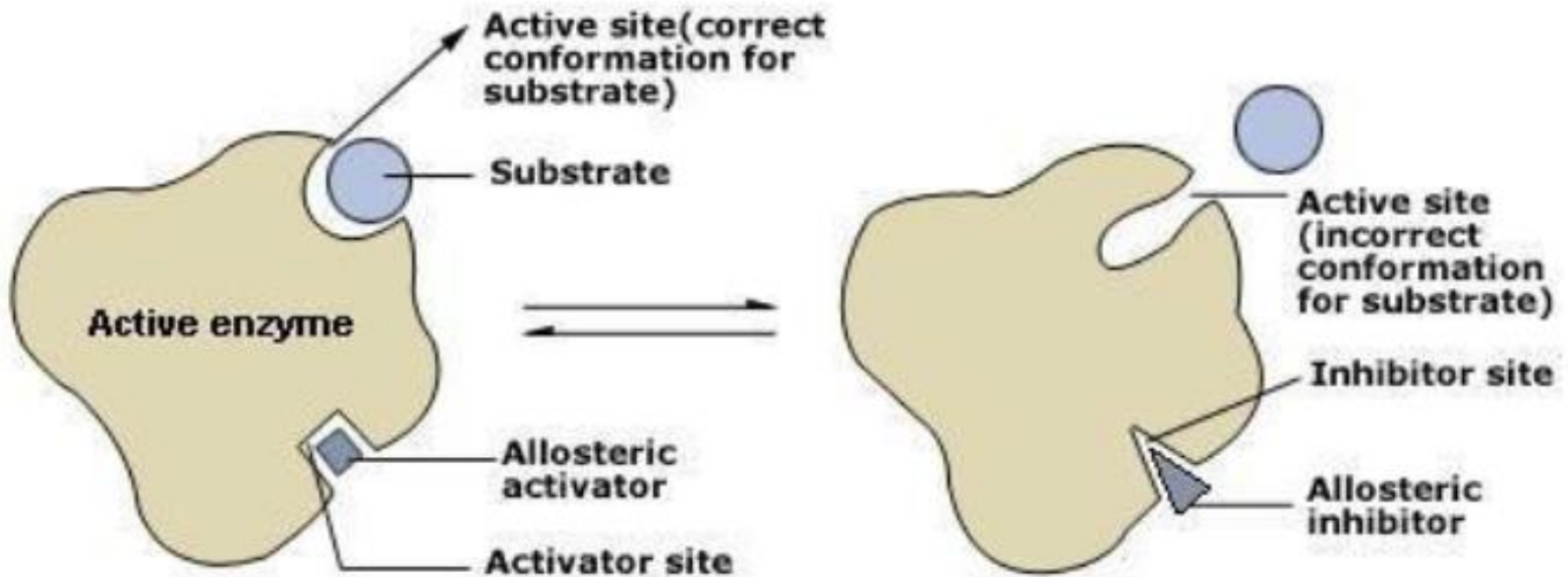
Il legame dell'effettore presso tali siti è in grado di modificare leggermente la

**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

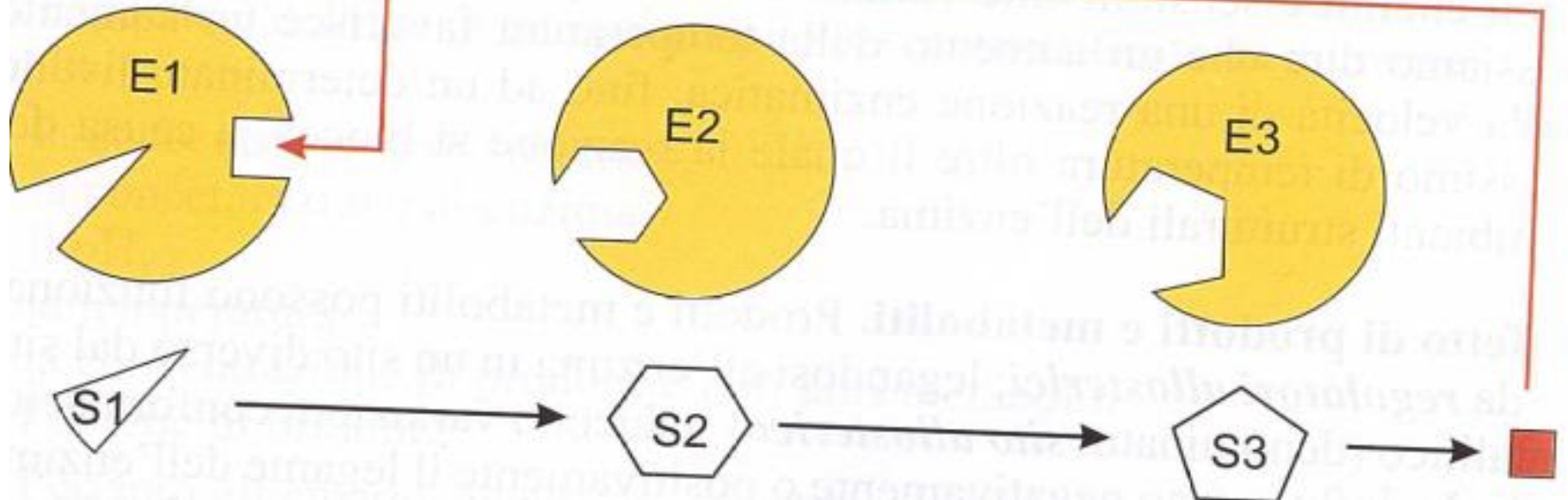


Schematic representation of allosteric enzyme activity

**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



Prodotto  
finale

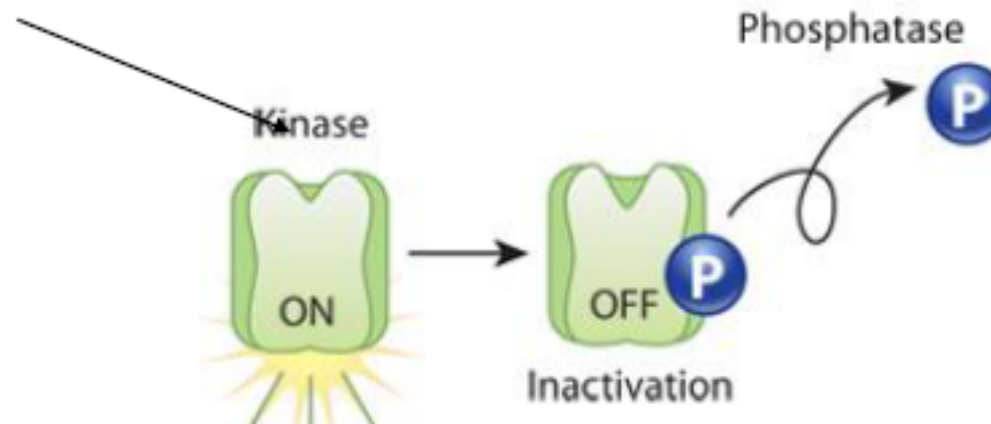
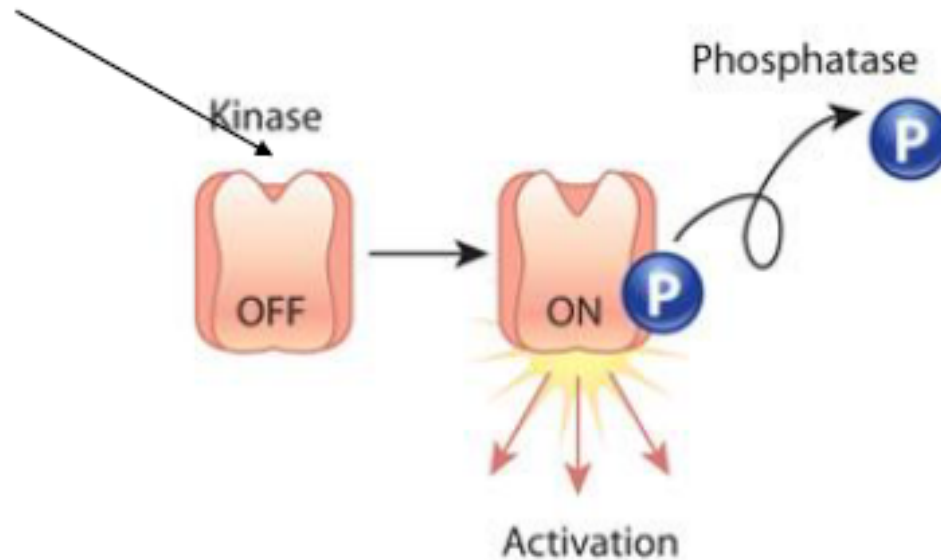


## Enzimi regolati mediante modificazioni covalenti reversibili- processo di solito controllato dagli ormoni

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

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

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



**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**

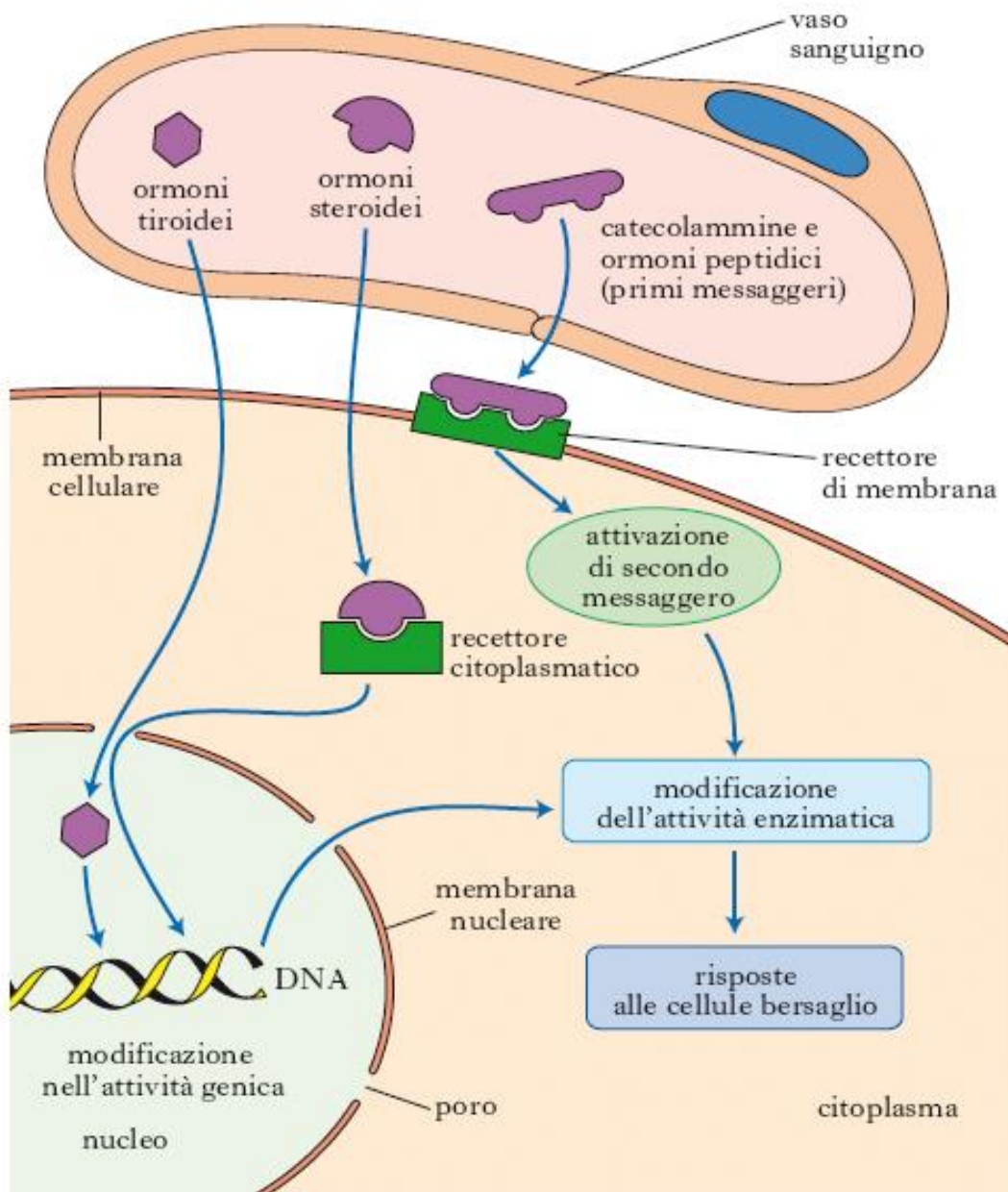
# ORMONI

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 femminili) 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 <sup>+</sup> , Nicotinammide dinucleotide fosfato
FAD <sup>+</sup> Flavina adenina dinucleotide
CoA Coenzima A

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

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

# “SETTORI”

## **ANABOLISMO** (montaggio)

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

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

*Da dove deriva questa energia?*

# **CATABOLISMO (metabolismo di tipo ossidativo)**

Insieme 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 **CO<sub>2</sub>**, **H<sub>2</sub>O** e **NH<sub>3</sub>**.

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  $\text{NAD}^+$  che si riduce a  $\text{NADH}$**   
**o**  
**al  $\text{FAD}^+$  che si riduce a  $\text{FADH}_2$**



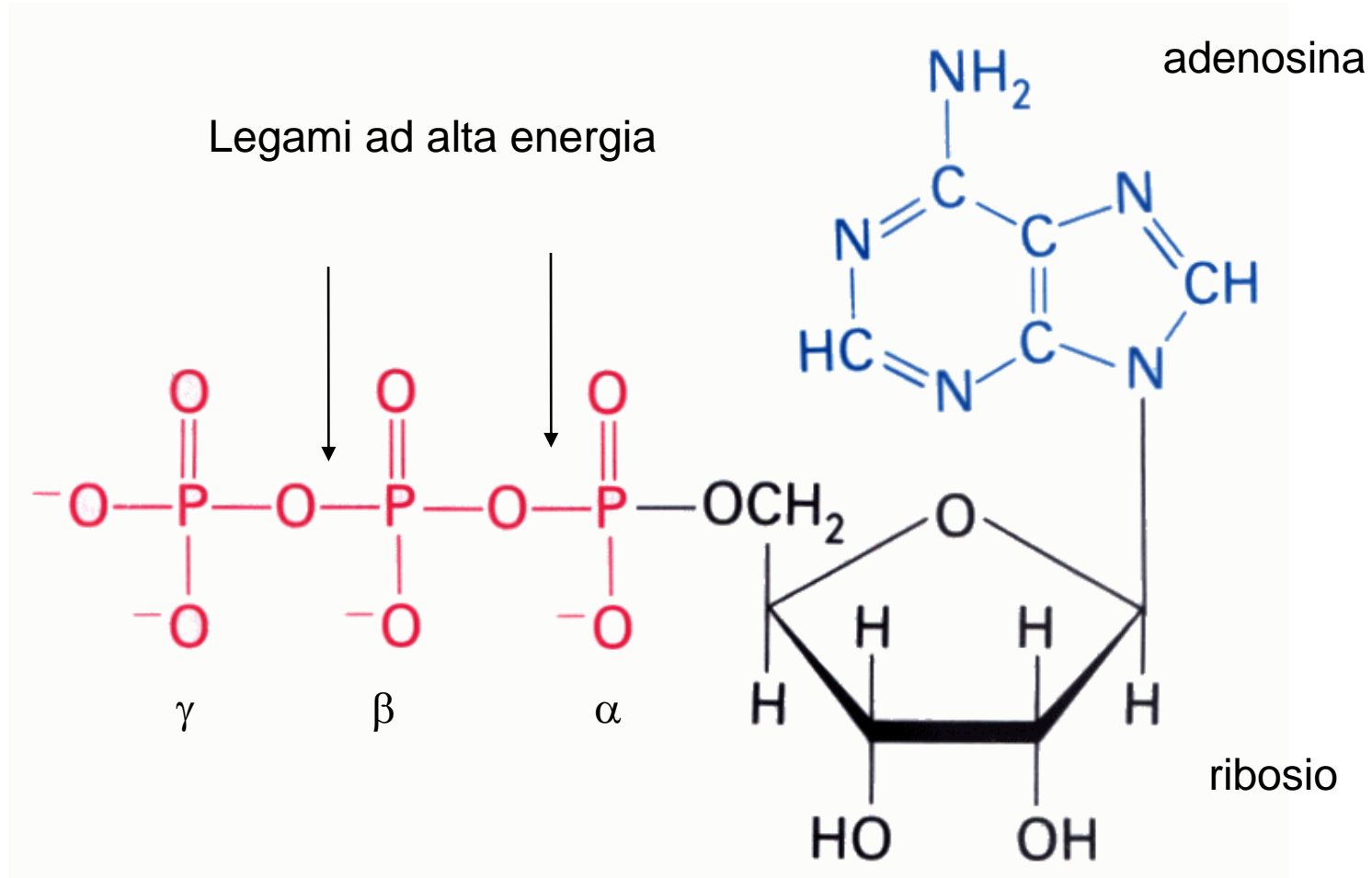
Molte delle reazioni del catabolismo sono **reazioni esoergoniche** che liberano energia immagazzinata ed utilizzata per sostenere le reazioni dell'anabolismo

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

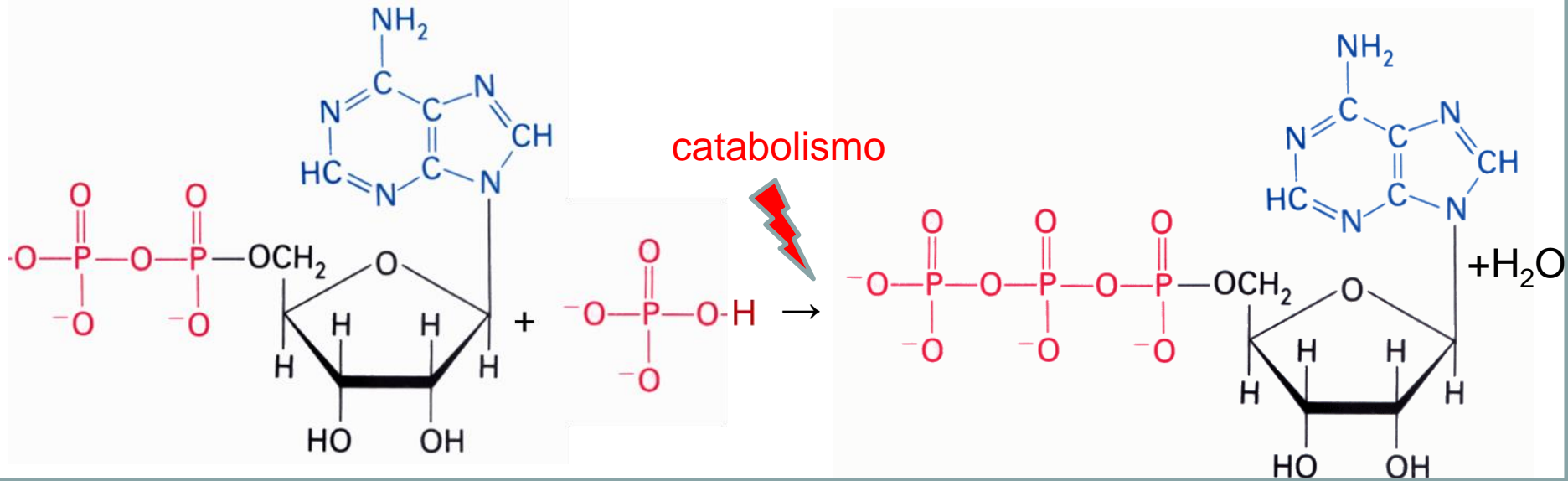
**ATP libera questa energia per sostenere le reazioni anaboliche**

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

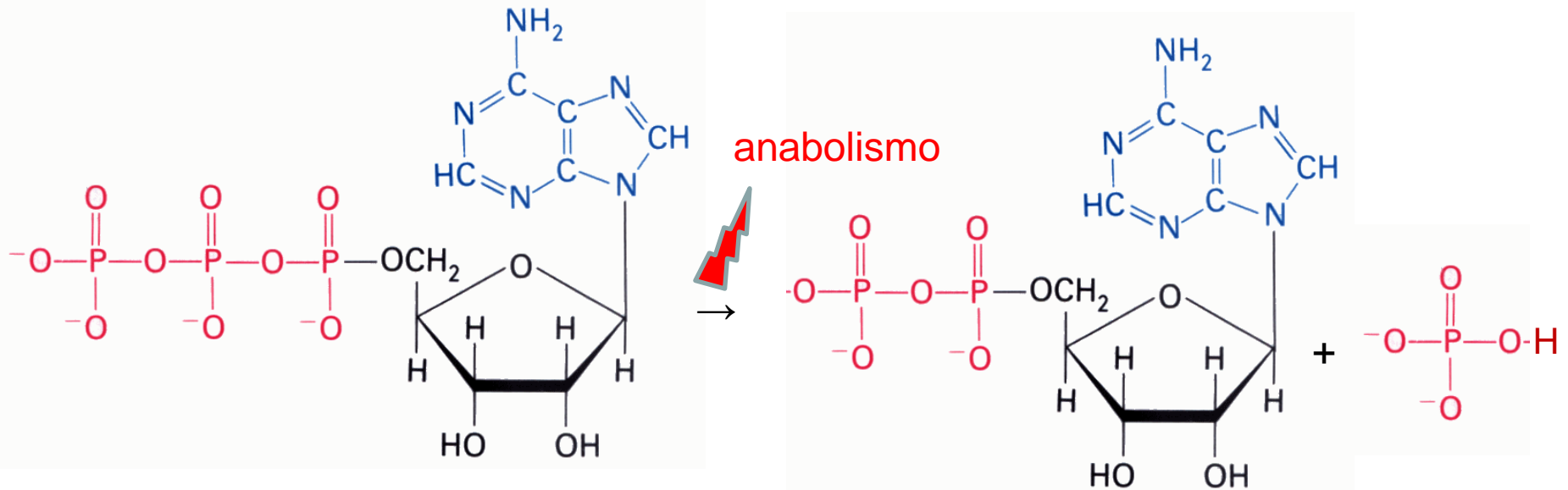
## Struttura dell'ATP (adenosina trifosfato)

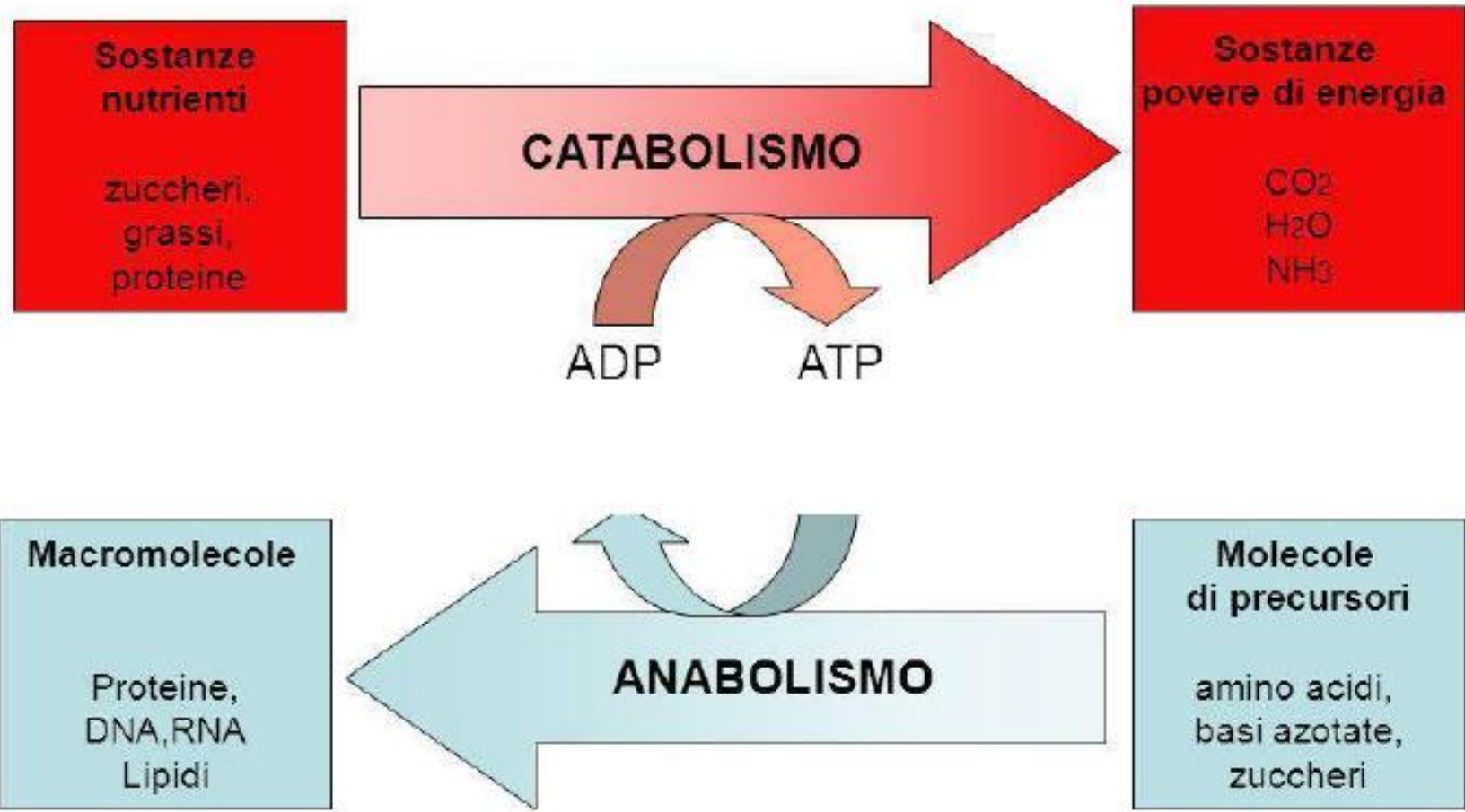


Richiede energia ( reazione endoergonica) fornita da una reazione esoergonica del catabolismo – **reazioni accoppiate**

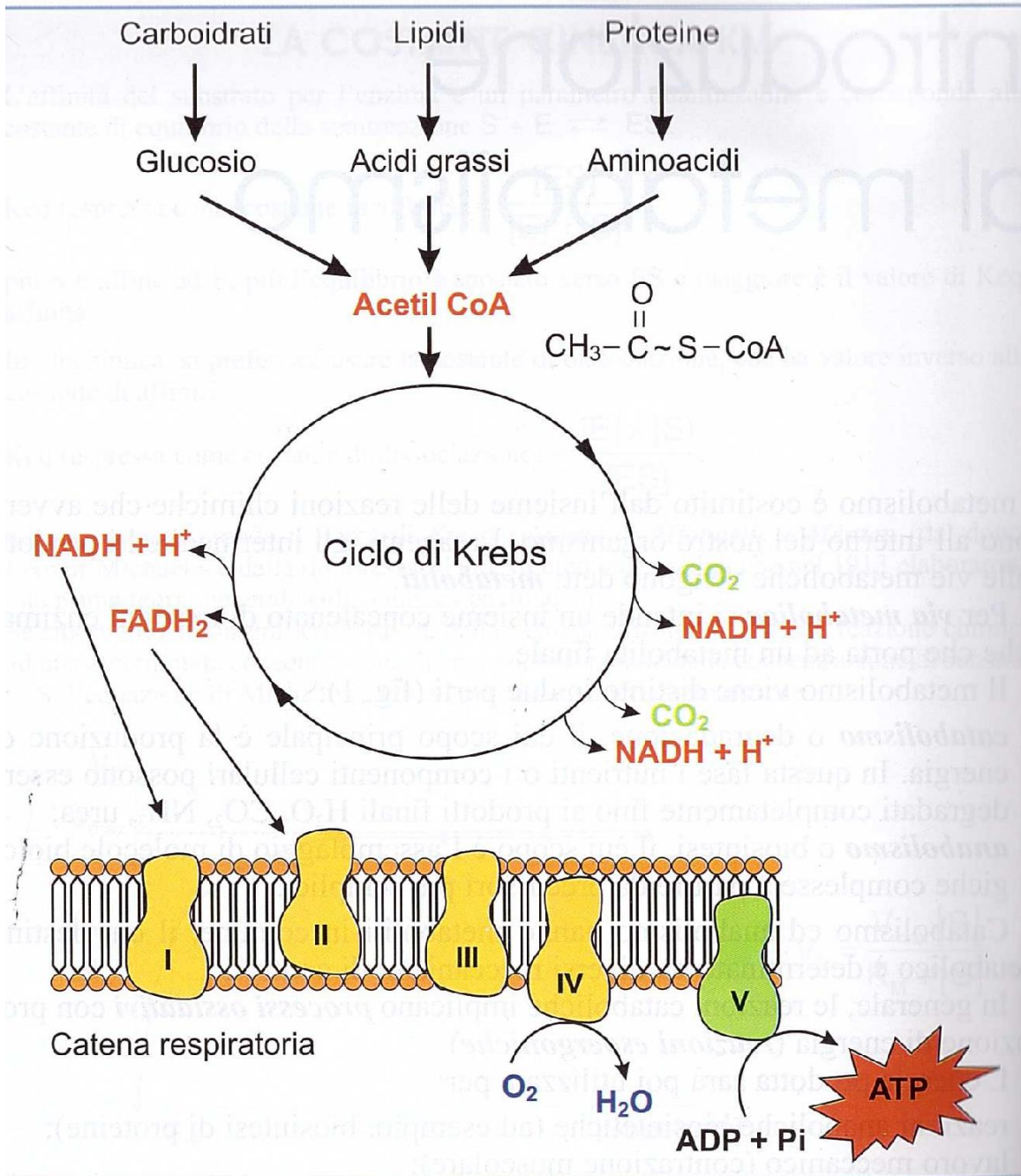


Libera energia ( reazione esoergonica) utilizzata da una reazione endoergonica dell'anabolismo – **reazioni accoppiate**





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

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

Assunto dalla dieta principalmente in forma di amido

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**



**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



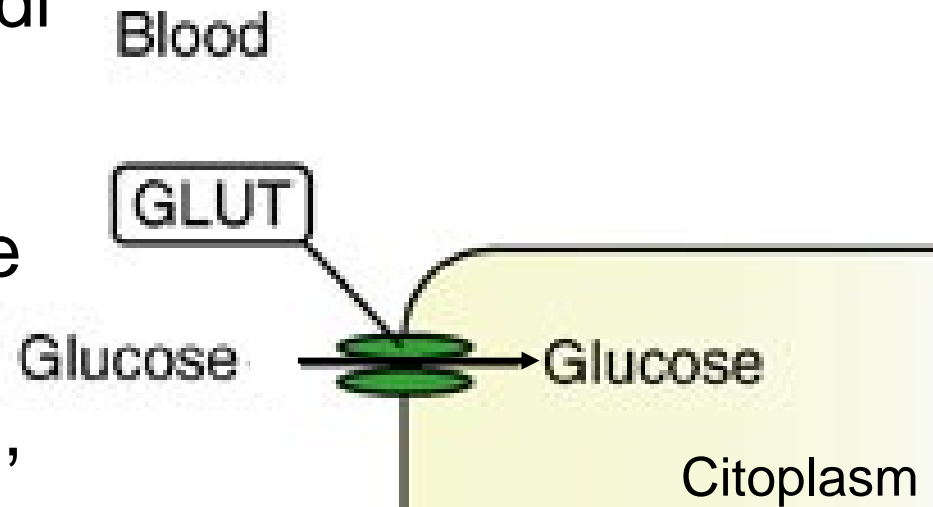
# Ingresso del glucosio nella cellula

**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 depositati 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)

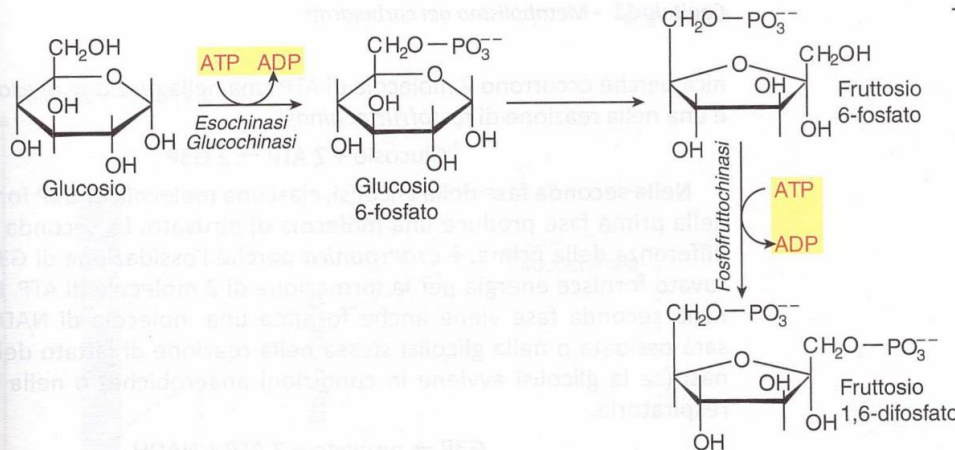
Produce:

1.ATP

2.NADH

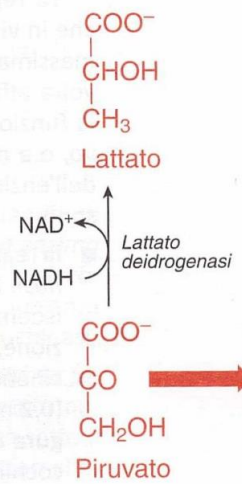
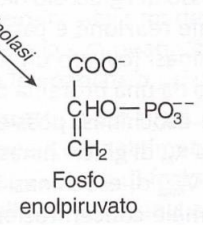
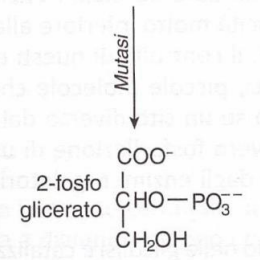
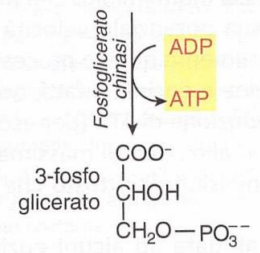
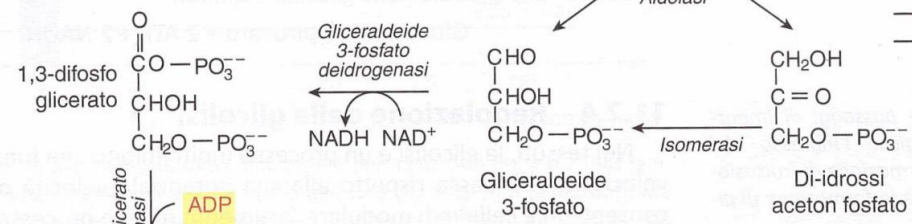
3. Intermedi metabolici utilizzabili per la biosintesi di composti non glucidici come aminoacidi e lipidi

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



1a FASE

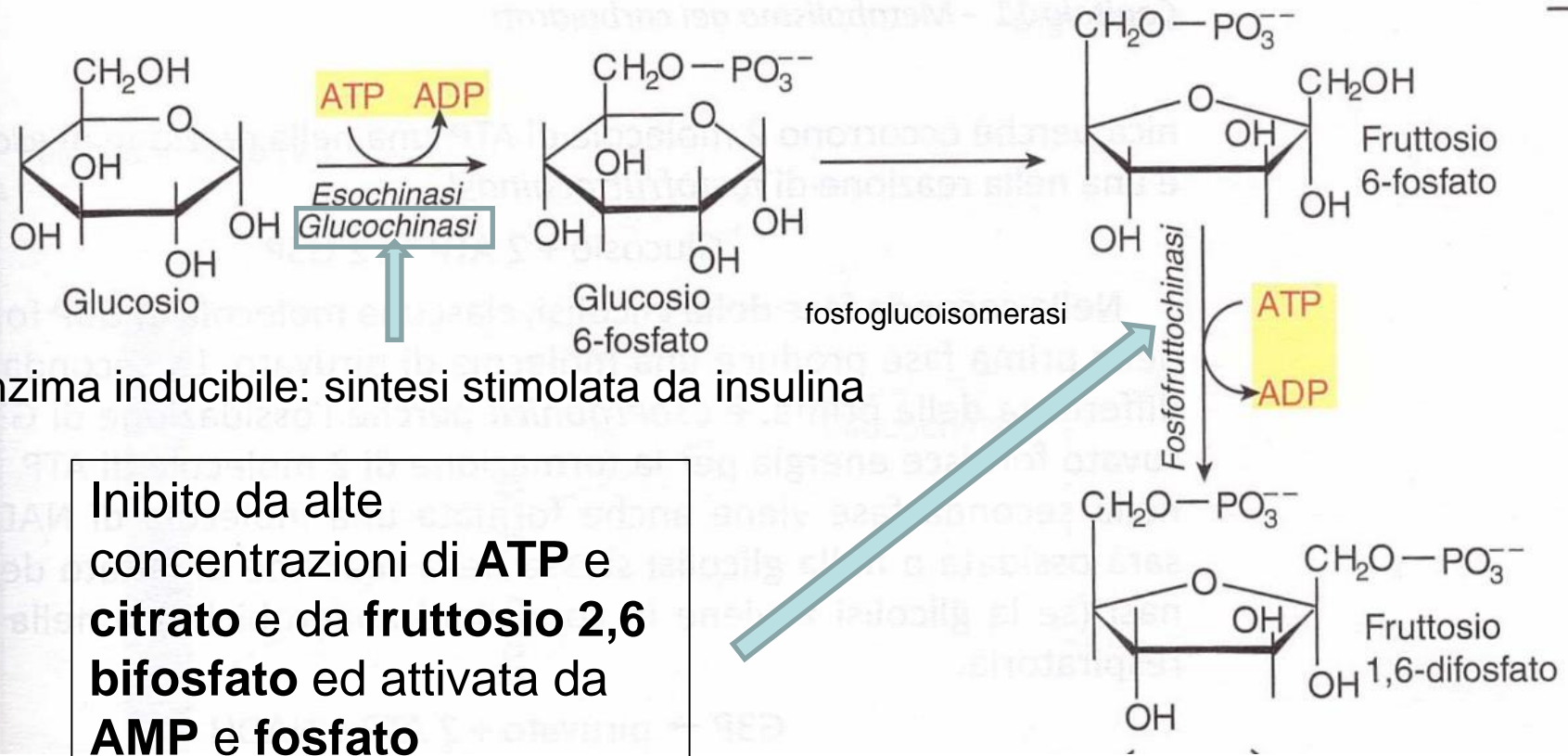
Preparatoria  
o  
endoergonica



**CICLO DI KREBS**

2a FASE

Esoergonica



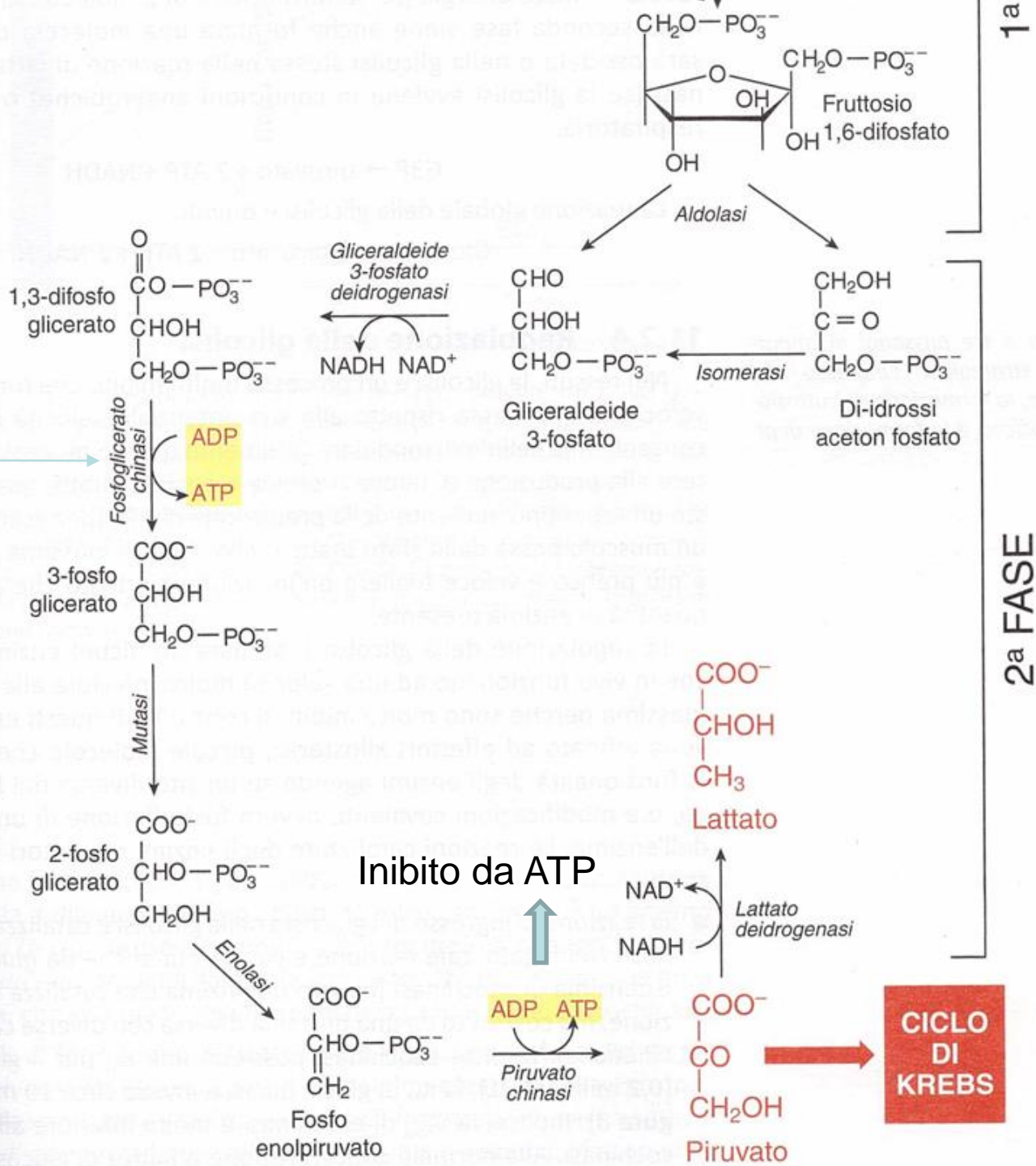
1a FASE

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

Fosforilazione  
a livello del  
substrato



# DESTINO del PIRUVATO

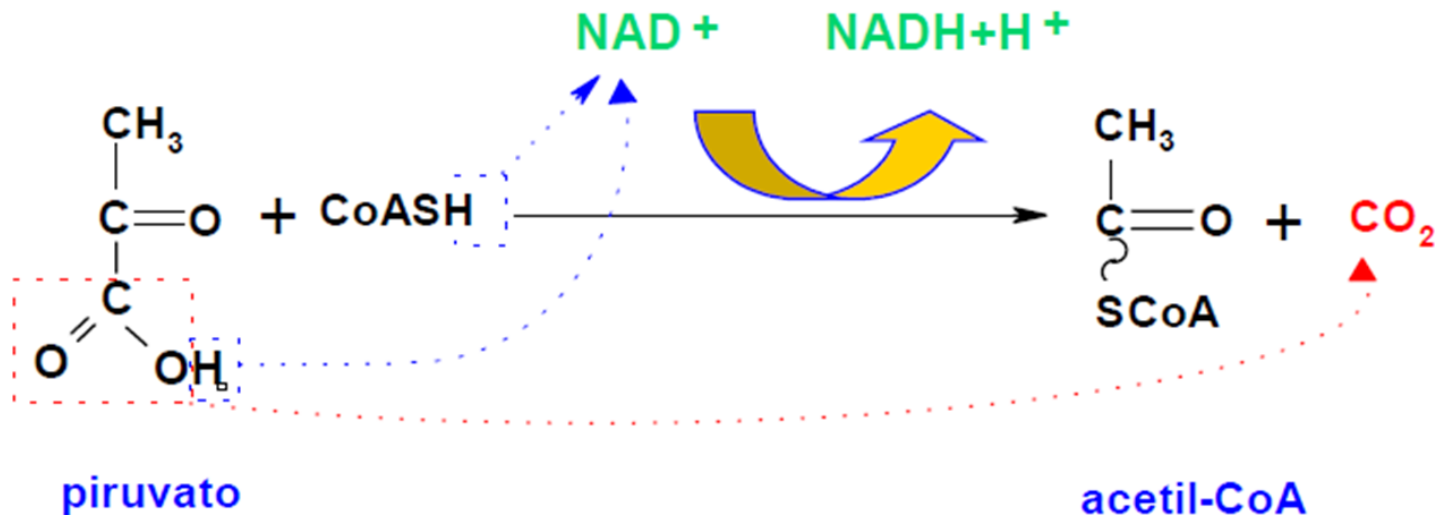
Il piruvato passa nella matrice mitocondriale dove viene trasformato in **acetil-CoA**

da **complesso multienzimatico della piruvato deidrogenasi**

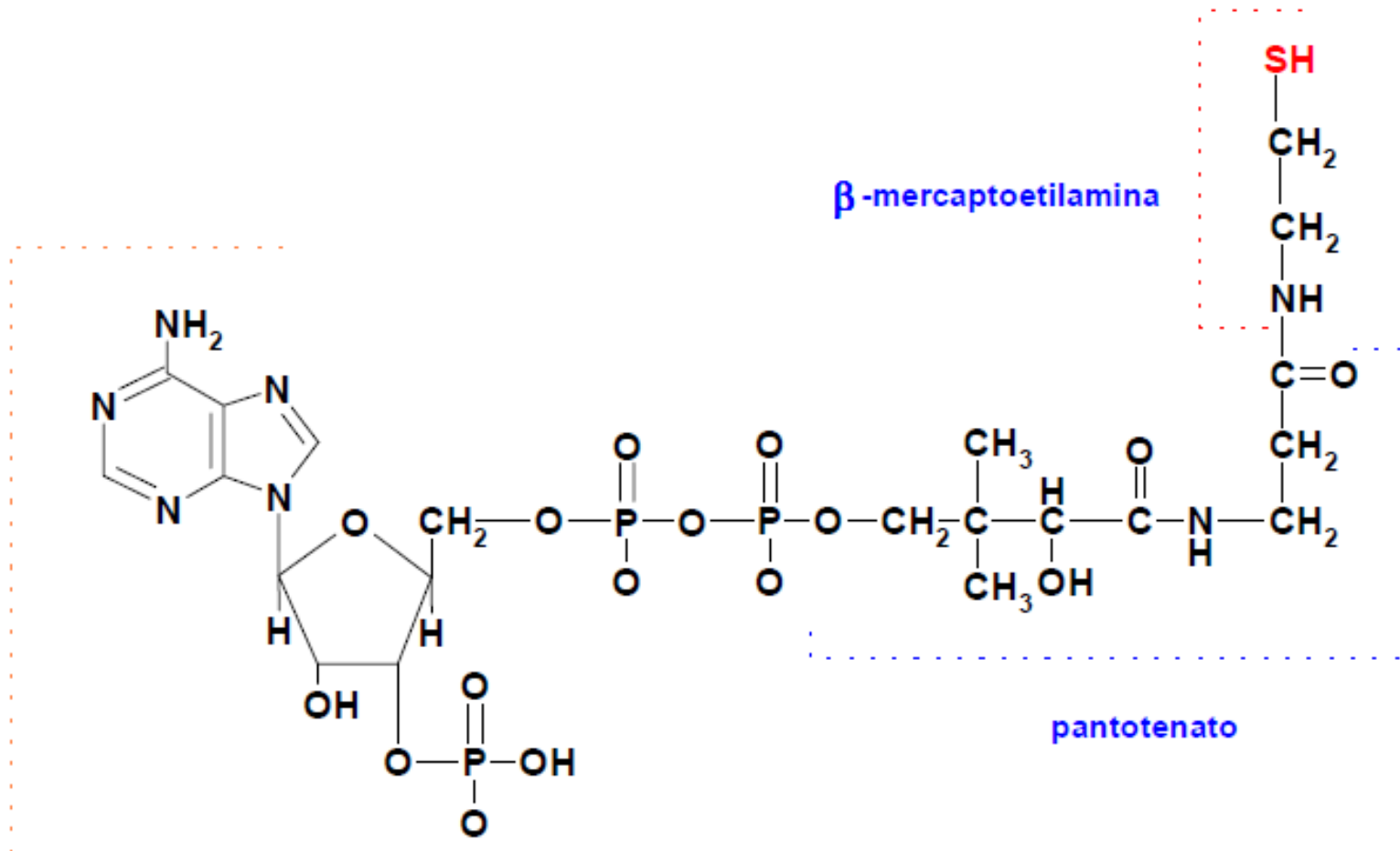
3 enzimi e loro cofattori (5) tra cui la vitamina B1 (tiamina) e l'acido folico



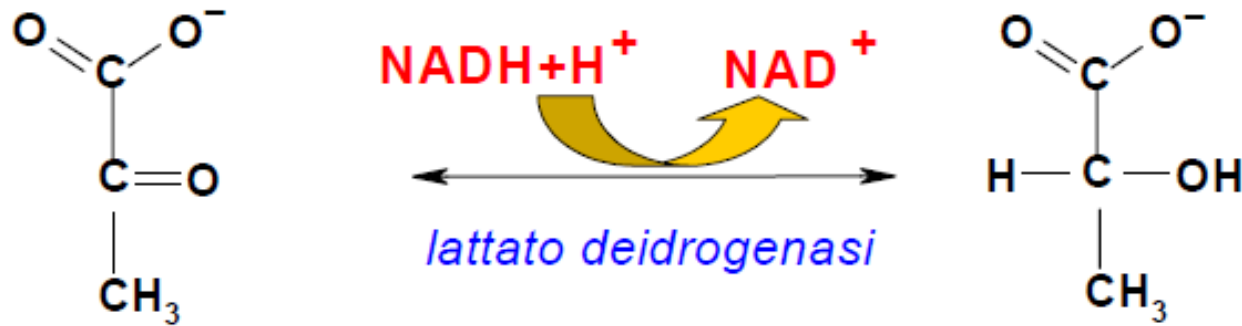
**ciclo di Krebs**



# COENZIMA A



# La glicolisi anaerobica e la riduzione del piruvato a lattato



*Piruvato*

*Lattato*

Eritrociti, cellule muscolari

↓ Fuori dalla cellula da trasportatori specifici

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

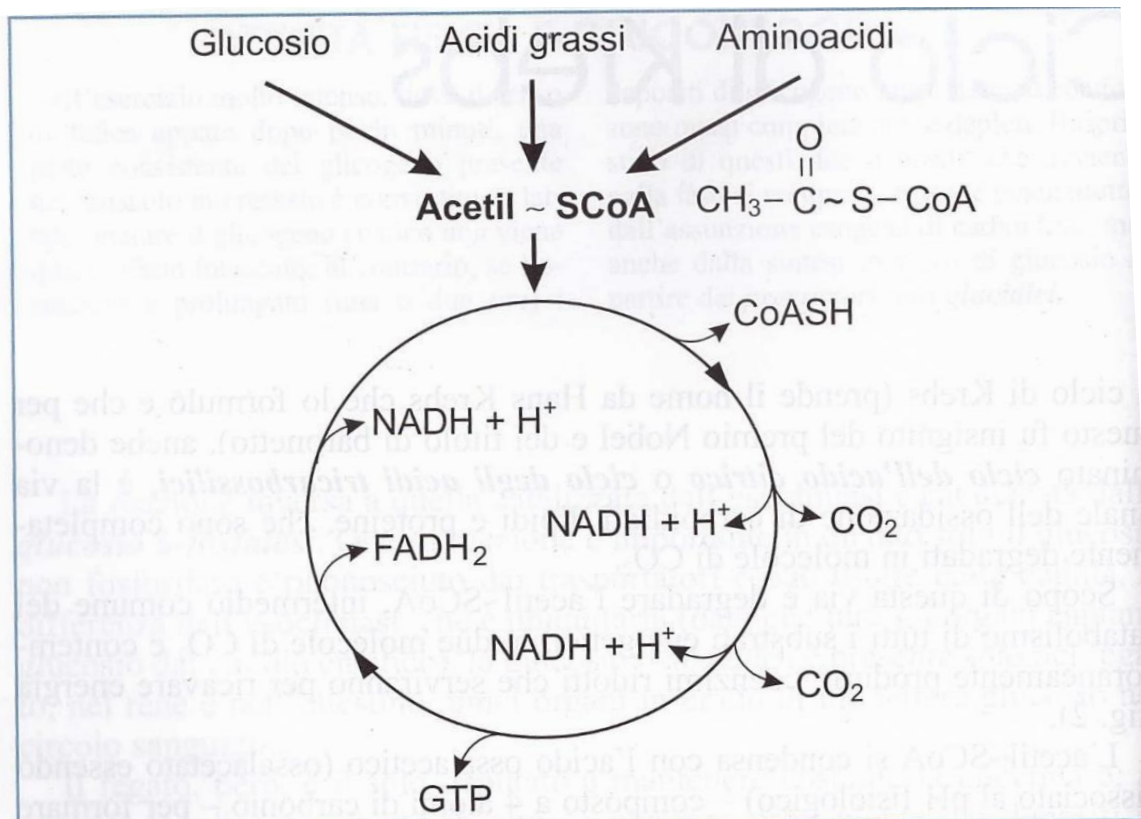
**Gluconeogenesi** ←



**Acetil-CoA** , prodotto anche dalla  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi e dal catabolismo di alcuni aminoacidi, passa al **ciclo di Krebs** (detto anche **ciclo degli acidi tricarbossilici o ciclo dell'acido citrico**) dove viene ossidato fino a **CO<sub>2</sub>**

Durante il ciclo si ha:

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



# Ciclo di Krebs

(8 reazioni enzimatiche)

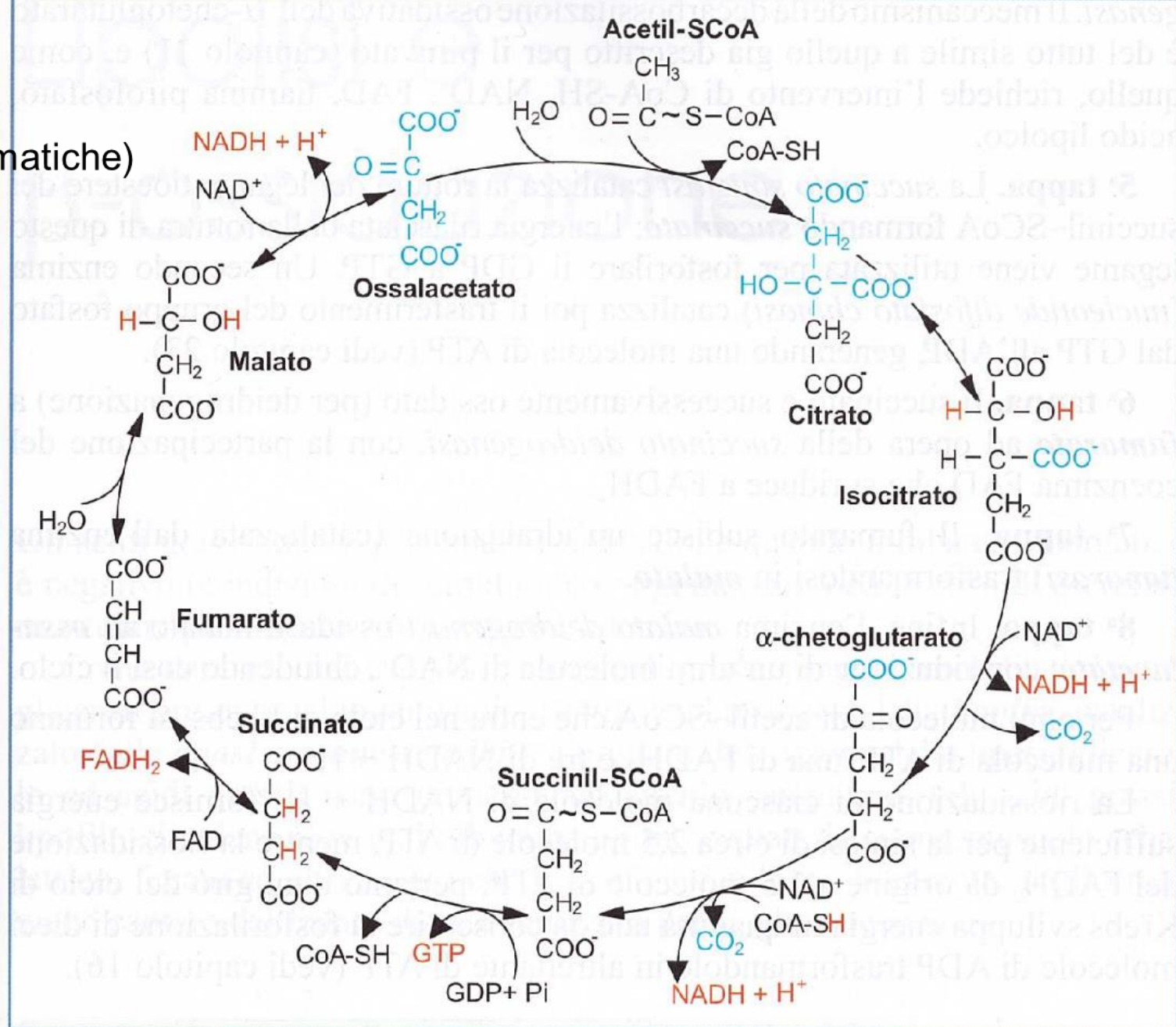


Figura 3. Nella figura sono rappresentate in dettaglio le diverse tappe del ciclo di Krebs.

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

Ossalacetato-----aspartato

Ossalacetato-----gluconeogenesi (glucosio)

Citrato -----acidi grassi

# Catena di trasporto degli elettroni e Fosforilazione ossidativa

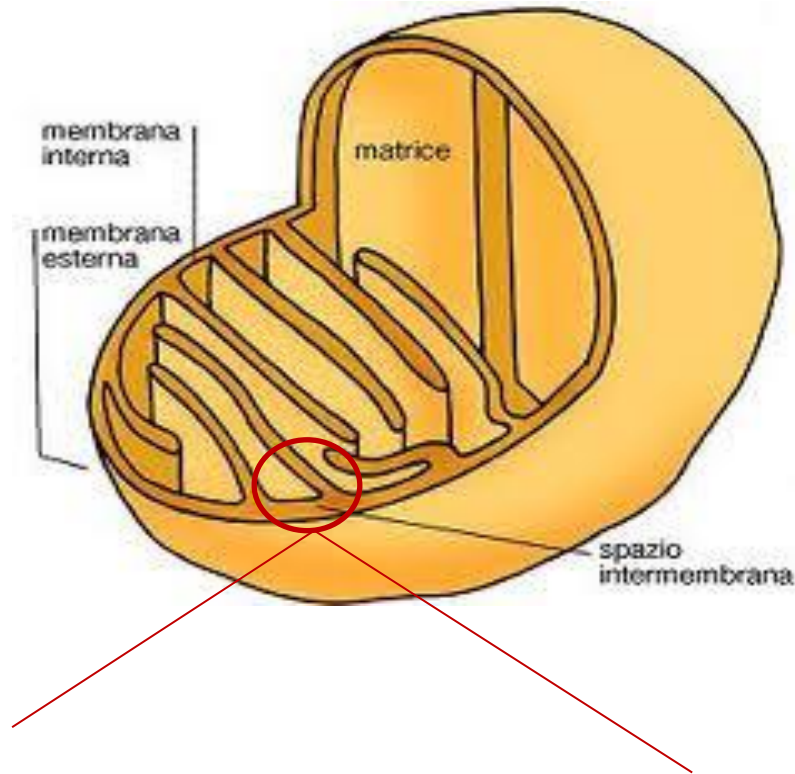
La catena di trasporto degli elettroni è costituita da una serie (catena) di reazioni di ossidoriduzione in sequenza in cui gli **elettroni vengono trasferiti da una molecola all'altra fino ad arrivare all'ossigeno che si riduce ad acqua**. Le molecole che acquistano e cedono elettroni sono dei gruppi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



5 Complessi multienzimatici

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

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

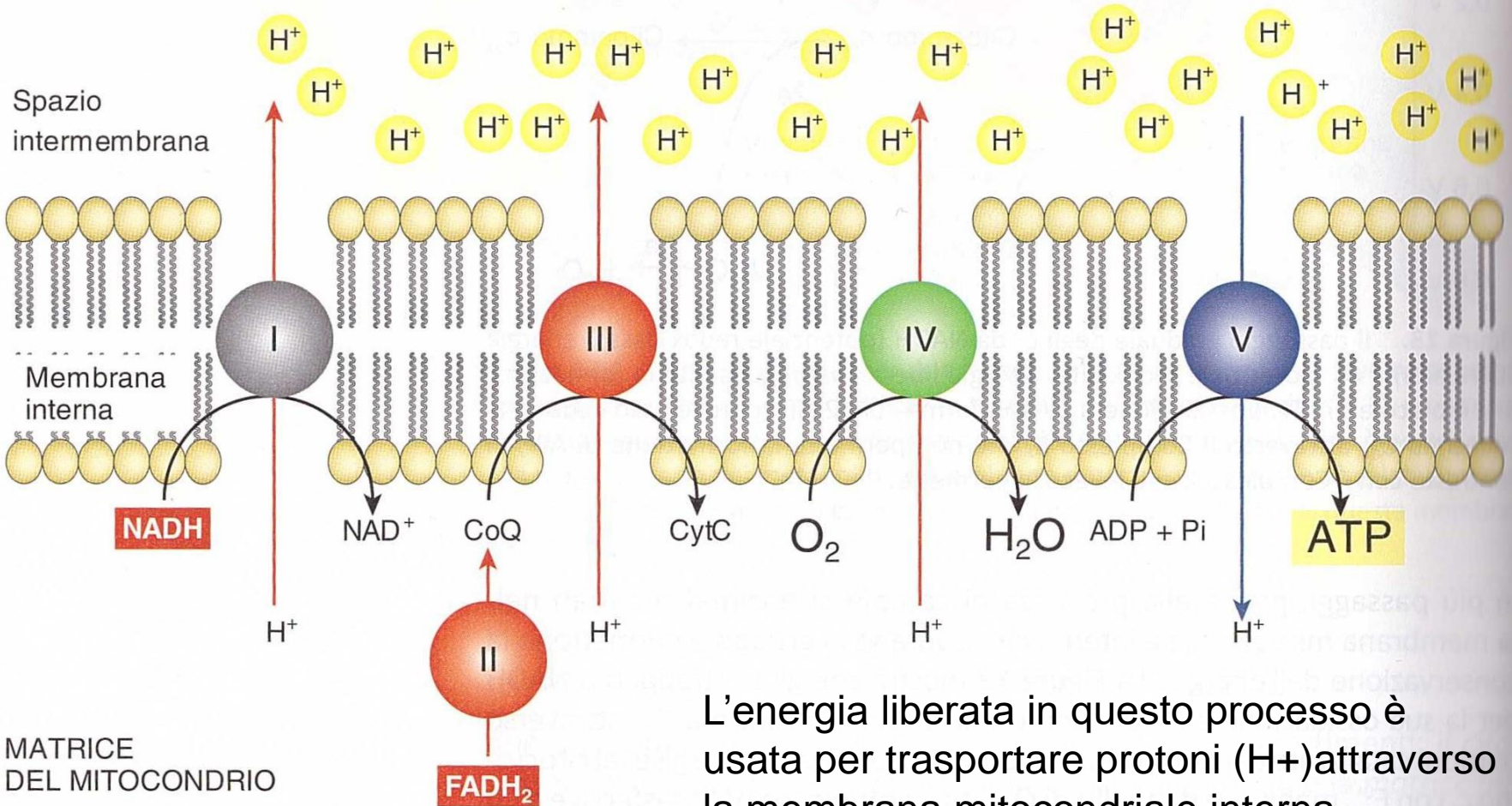
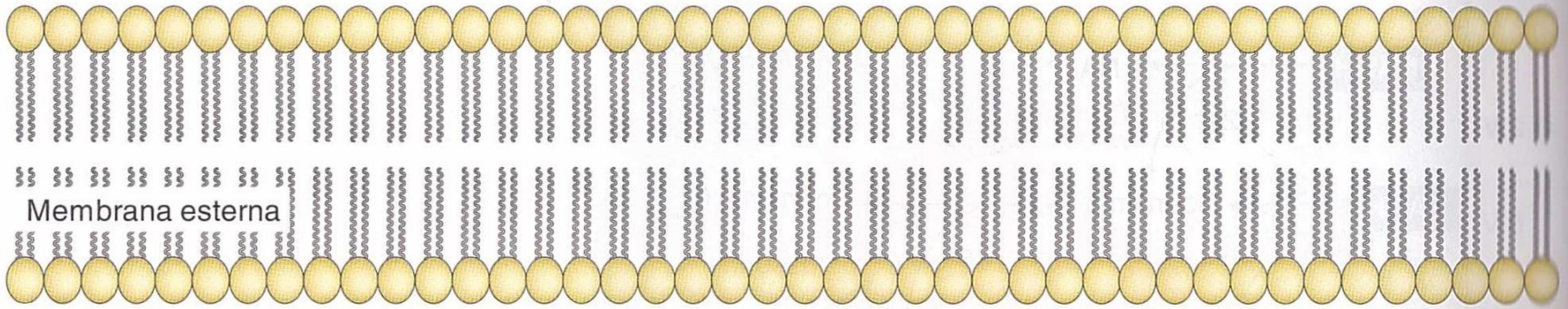


Trasportatori di elettroni

5 complessi multiproteici (complesso I,II,III,IV e V)  
Coenzima Q  
Citocromo c

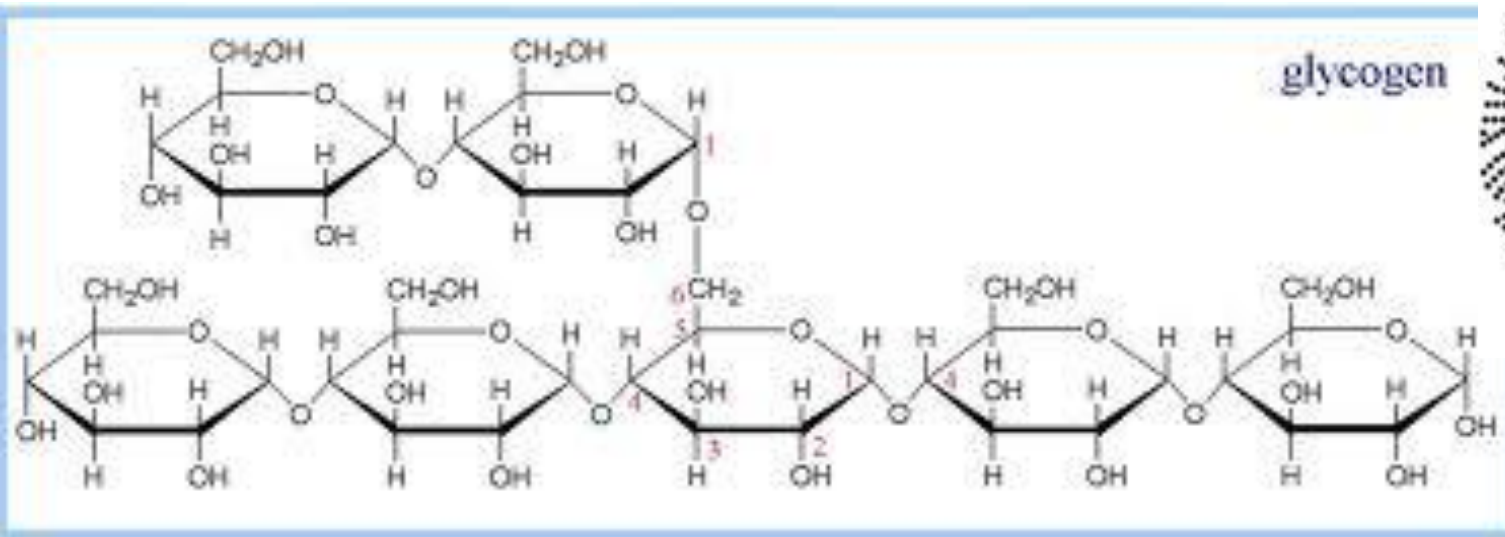


CITOPLASMA



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

## 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  $5 \times 10^6$ ).

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

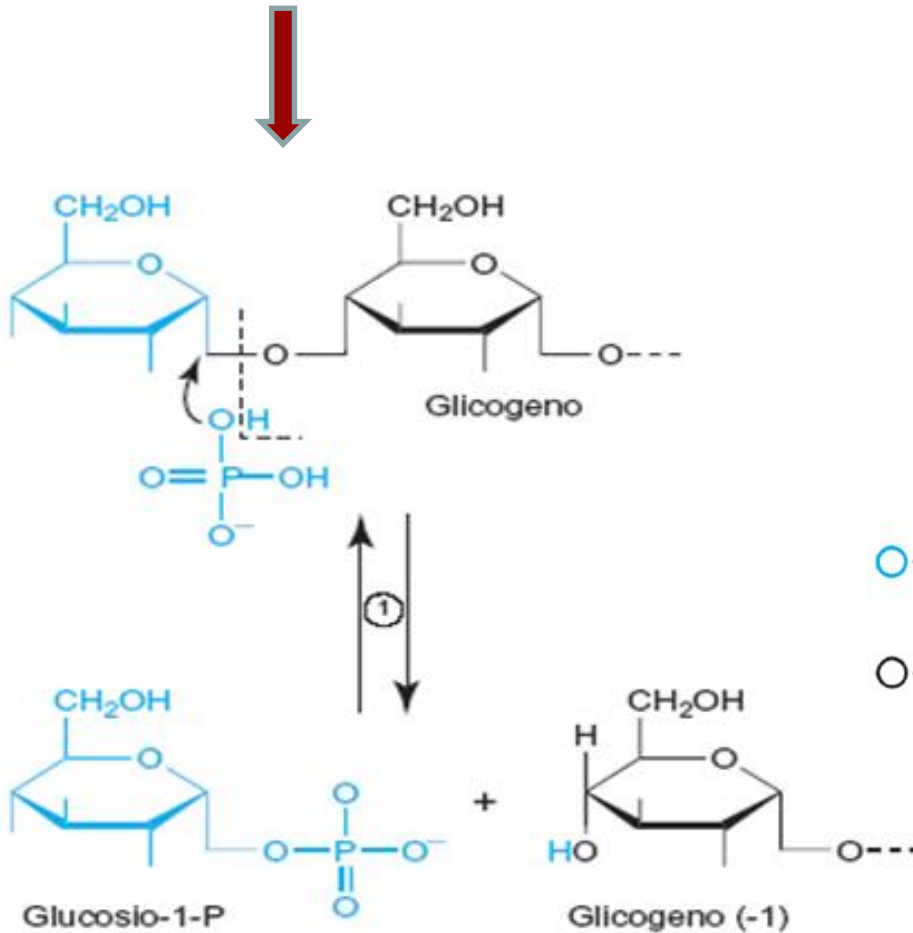
*I depositi di glicogeno muscolare ed epatico hanno ruoli funzionali differenti.*

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.

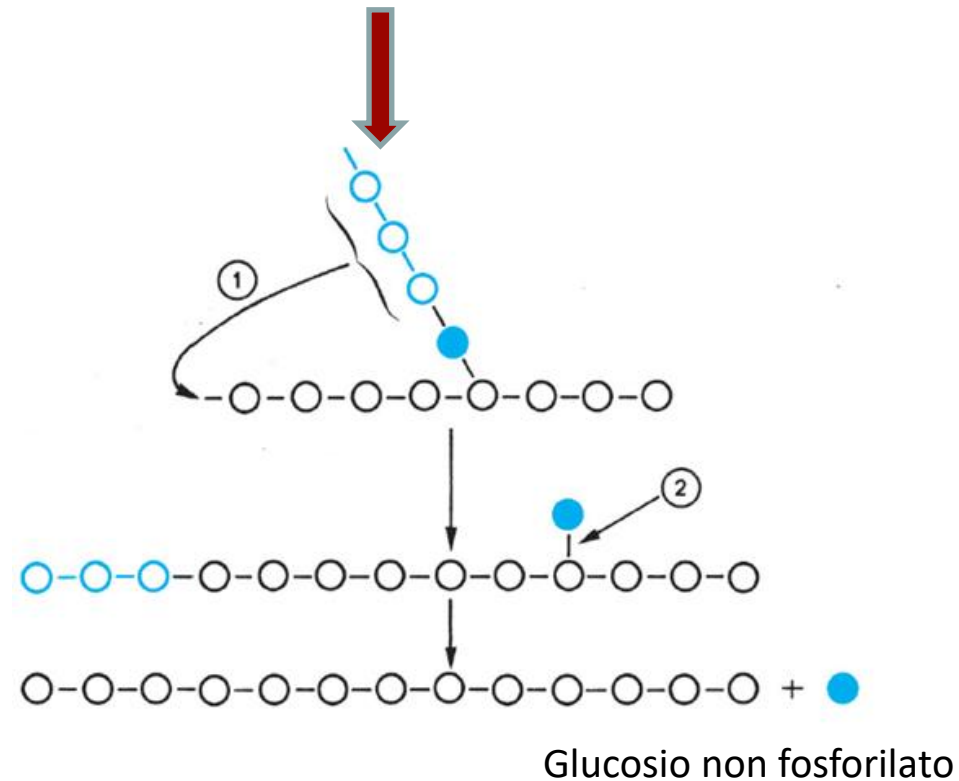


# Glicogenolisi

## Glicogeno fosforilasi



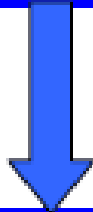
## Enzima deramificante



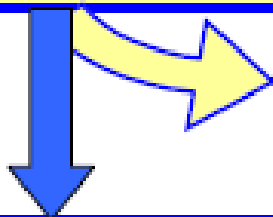
1. Transglicosilazione (trasferimento frammento triglicosidico sull'estremità di una catena)

2. Idrolisi (liberazione 1 glucosio)

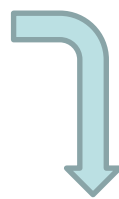
Glucosio-1-P



Glucosio-6-P



Glucosio



Sangue



Fosfoglucomutasi

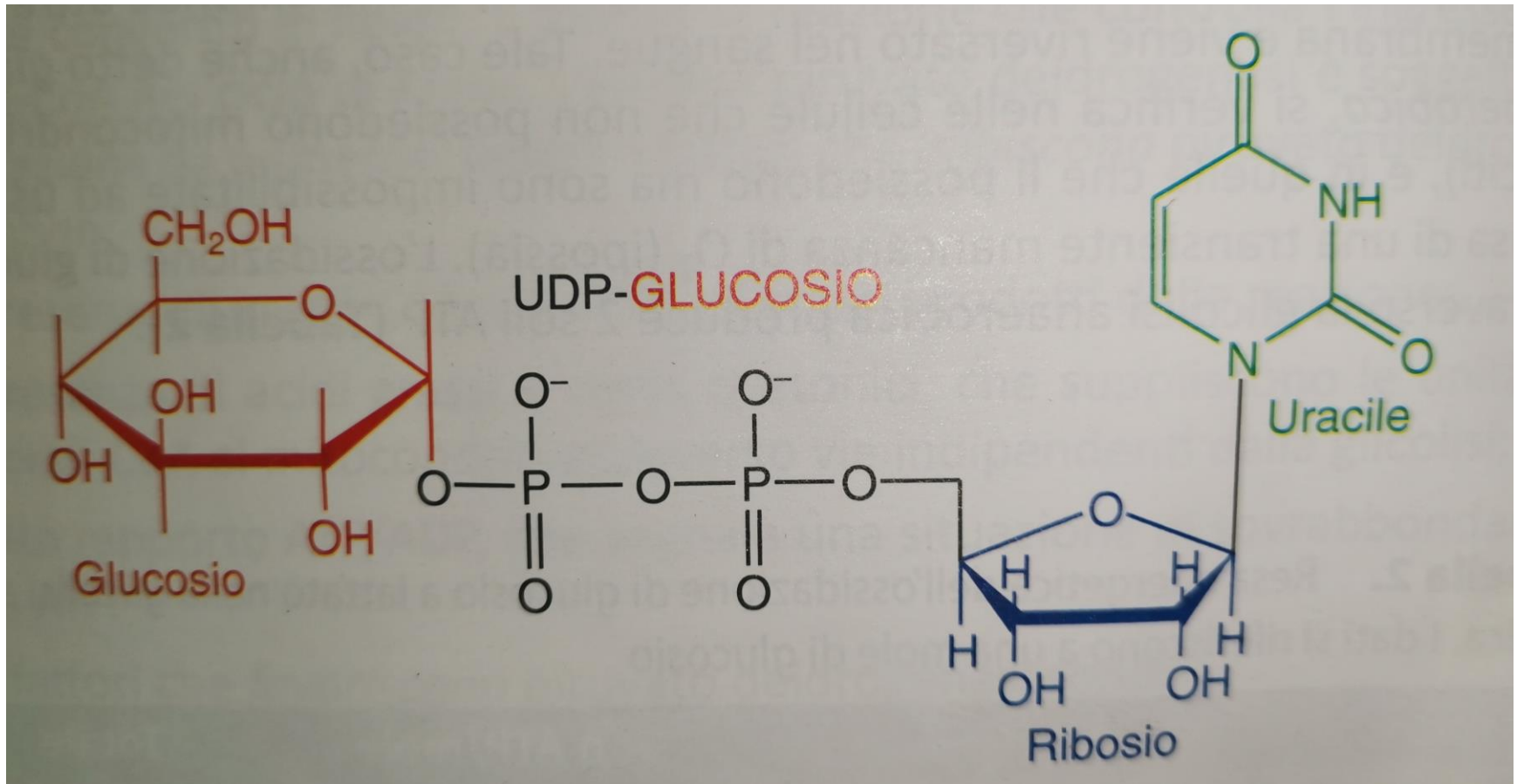
Pi



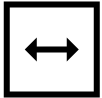
Glucosio-6-fosfatasi

## SINTESI del GLICOGENO

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



# 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**

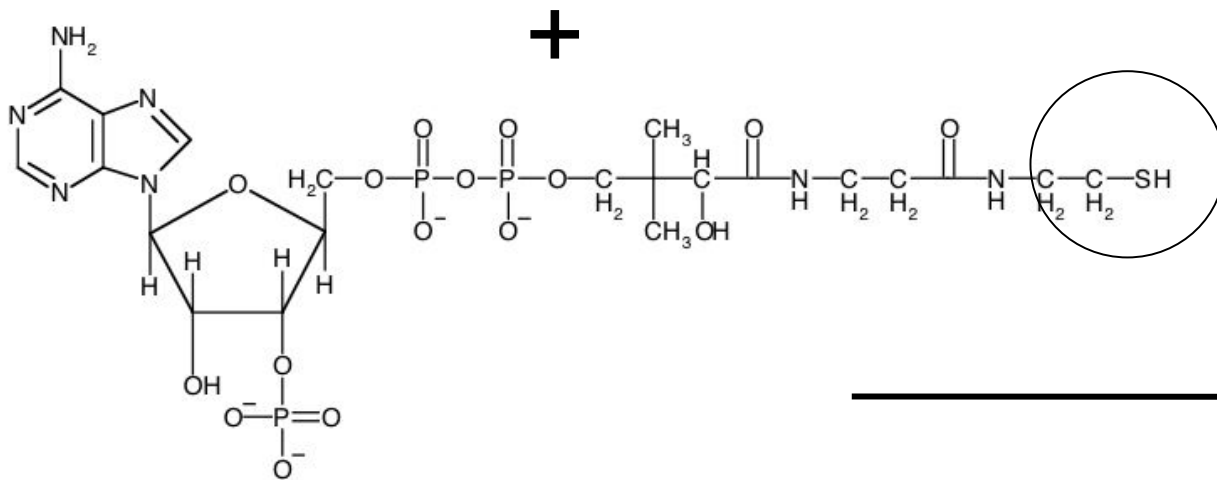
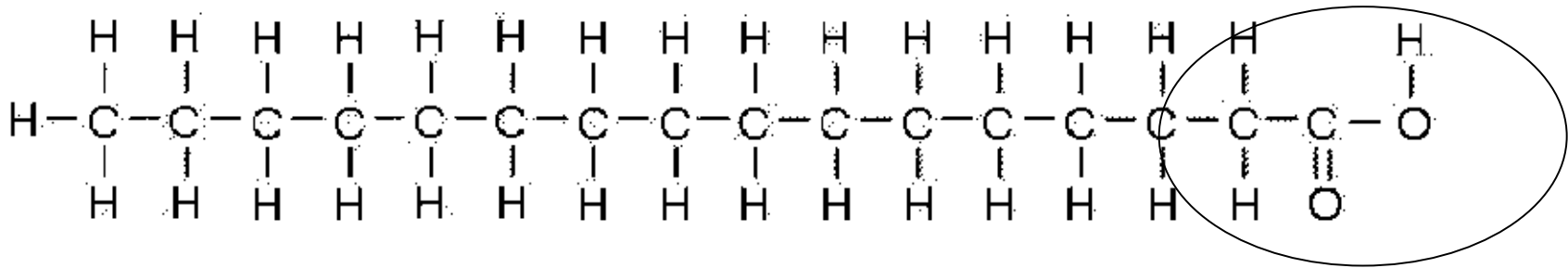
Insulina  Fosfatasi  **De-fosforilazione** della glicogeno sintetasi che viene **attivata**

# Beta-ossidazione : catabolismo degli acidi grassi

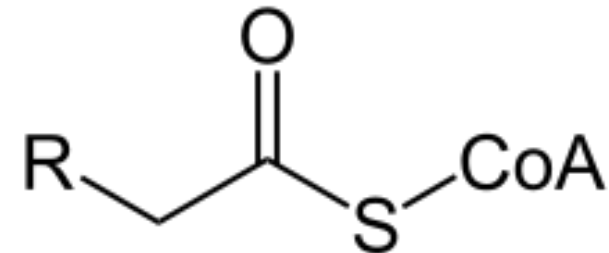
Usati come combustibile quando il bilancio energetico è negativo e in caso di esercizio

muscolare prolungato e di moderata intensità

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

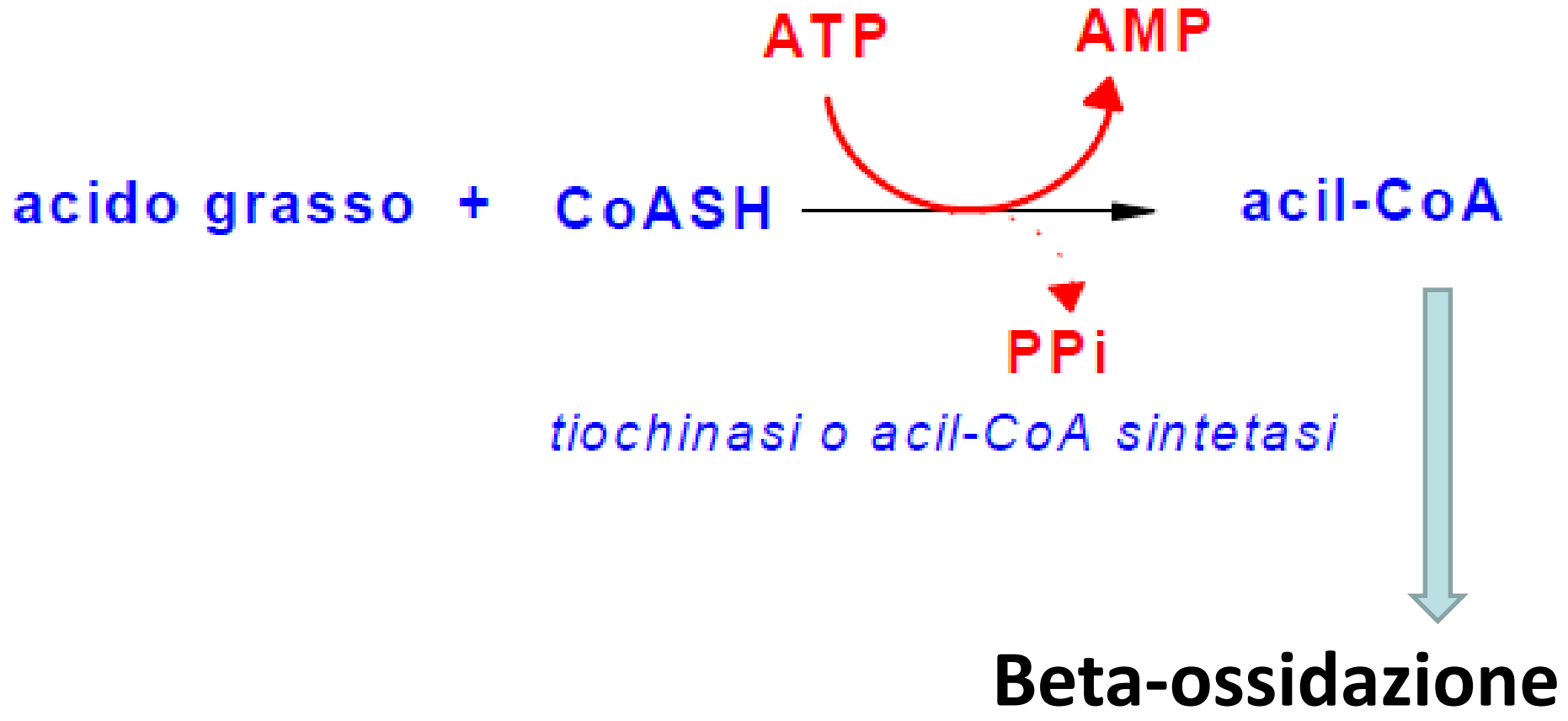


Acil-CoA



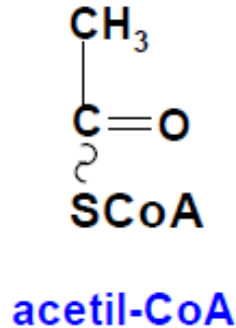
Gli acidi grassi a catena corta entrano per diffusione nel mitocondrio e qui vengono attivati ad Acil-CoA

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

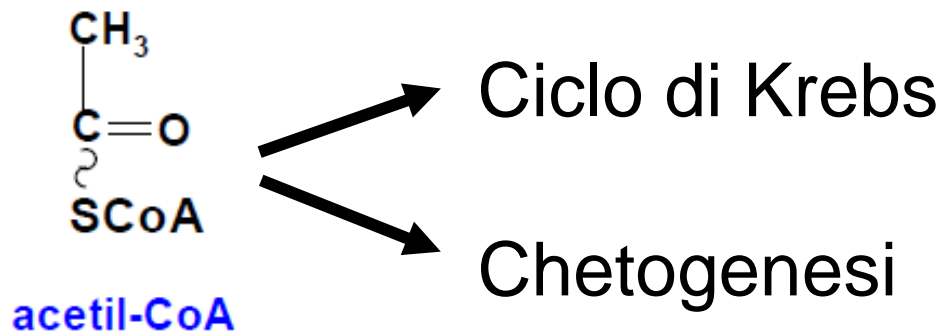


Ogni acetil-CoA rimosso da **4 reazioni enzimatiche in sequenza**

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 **FADH<sub>2</sub>**

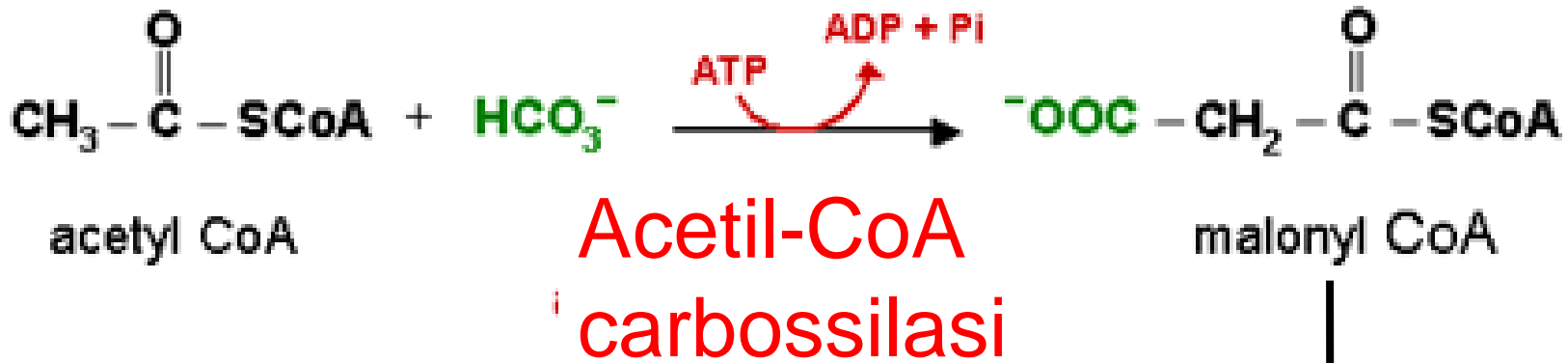
**3 ATP**                      **2 ATP**

Esempio: Acido palmitico a 16 atomi carbonio

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

# 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

desaturazione

allungamento

palmitato

acetil-CoA + OAA

acido grasso sintasi

acidi grassi

trigliceridi

glucosio

DAP

piruvato

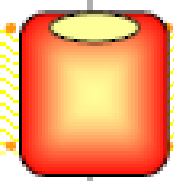
citrato

ADP

ATP citrato liasi

ATP

Carrier degli acidi tricarbossilici



Elevati livelli energetici:  
ATP e NADH ad alta  
concentrazione

acetil-CoA

mitocondrio

ossalacetato

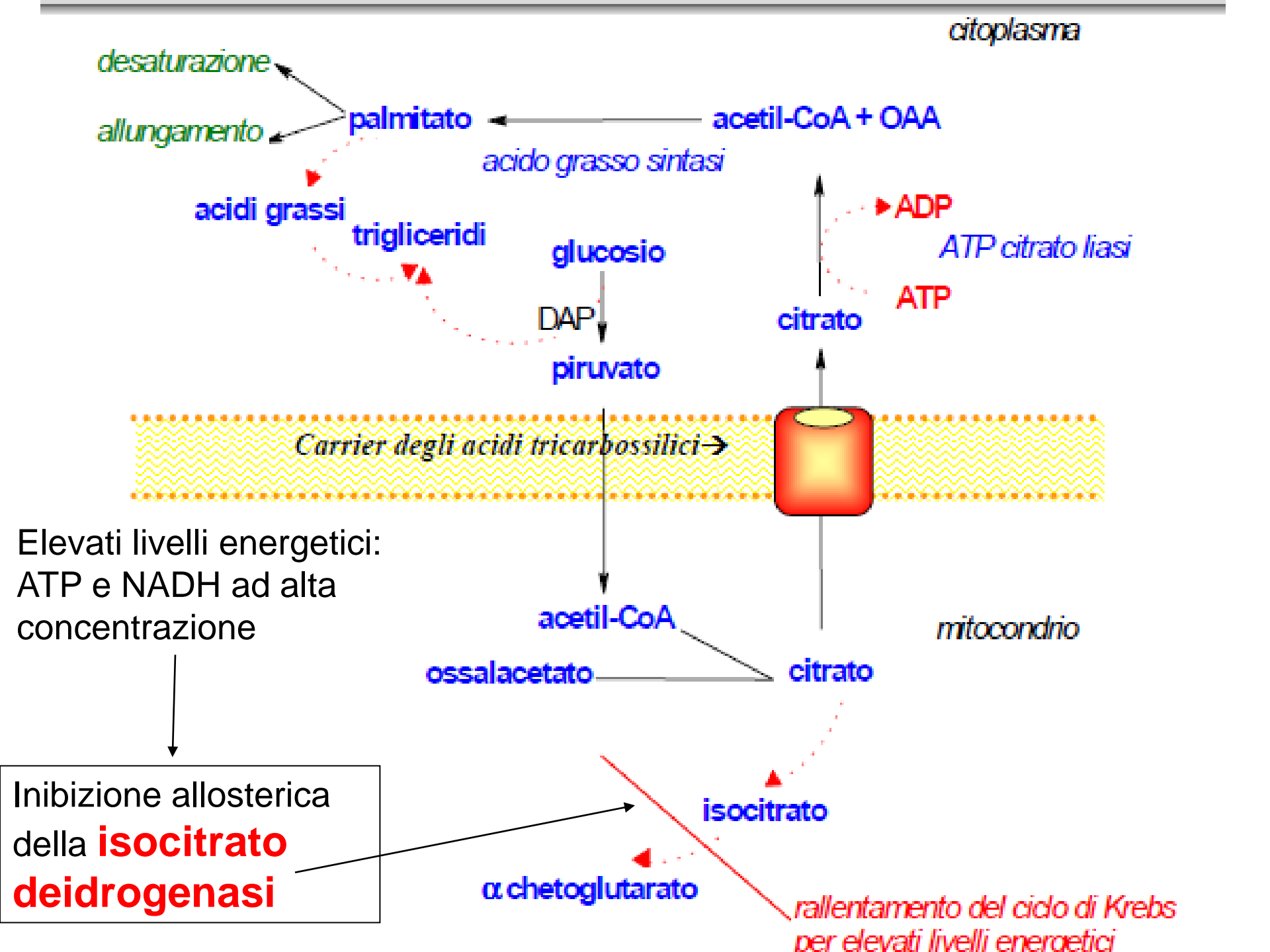
citrato

Inibizione allosterica  
della **isocitrato**  
**deidrogenasi**

isocitrato

$\alpha$  chetoglutarato

rallentamento del ciclo di Krebs  
per elevati livelli energetici

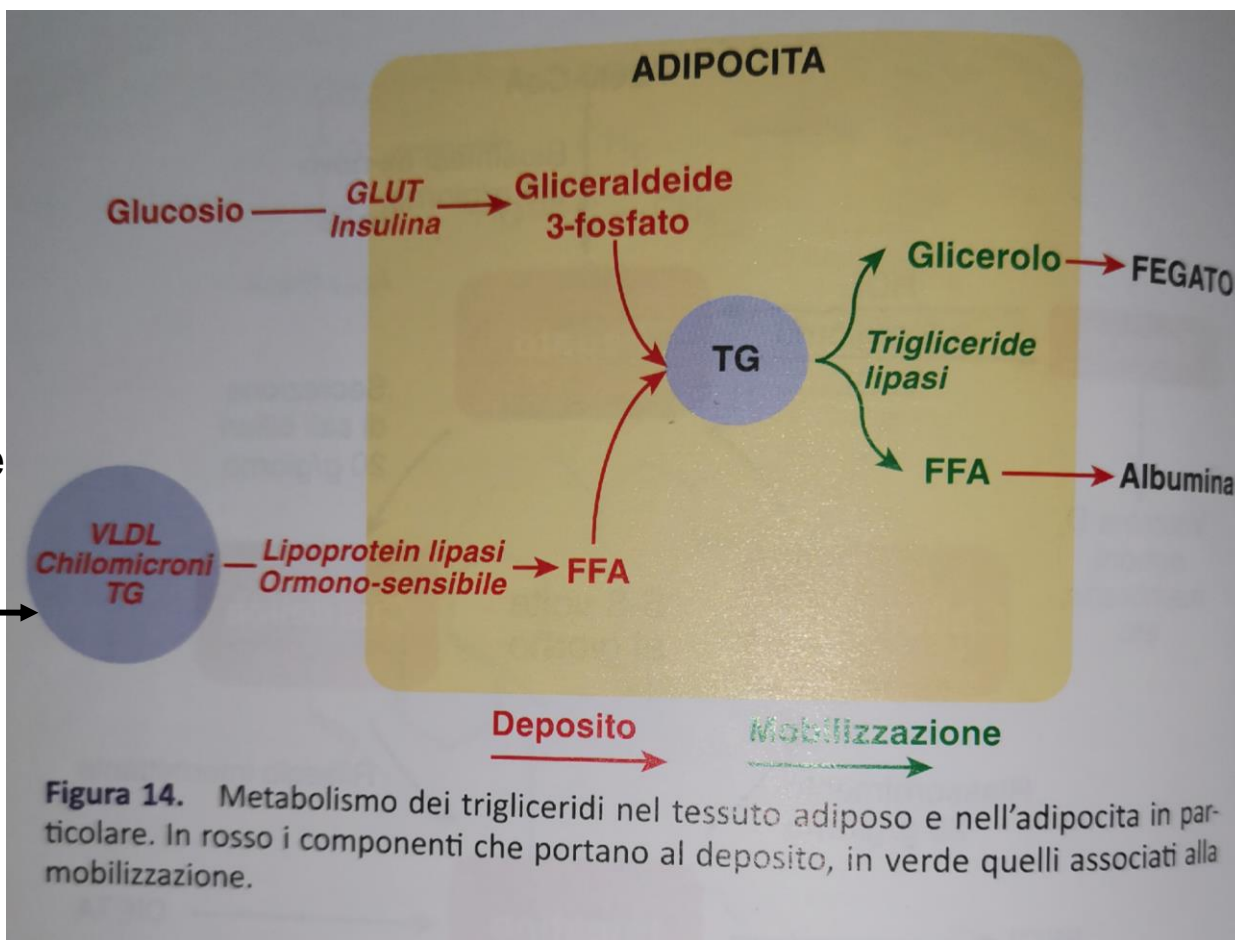


L'Acetil CoA carbossilasi è l'enzima chiave a livello del quale avviene la regolazione della lipogenesi – la regolazione è affidata allo stato nutrizionale

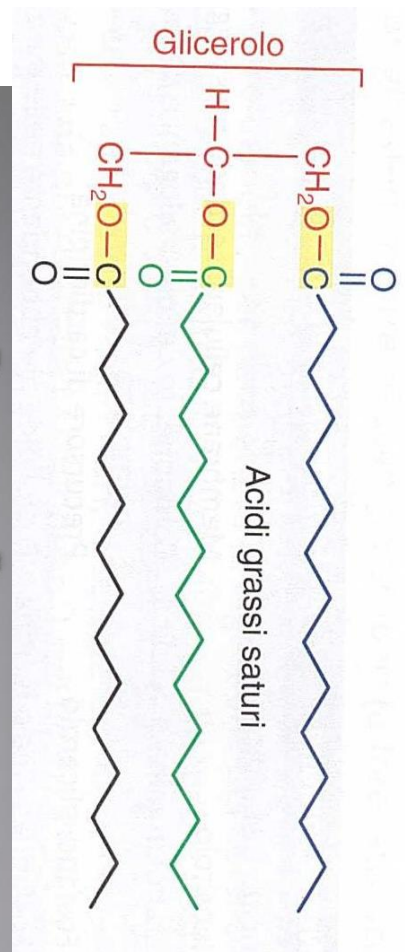
	+	-	
A breve termine {	Metaboliti	Citrato (attivatore allosterico)	Palmitoil-CoA (inibitore allosterico)
	Ormonale	Insulina	Glucagone Adrenalina
A lungo termine	Genetica	Dieta	Dieta

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

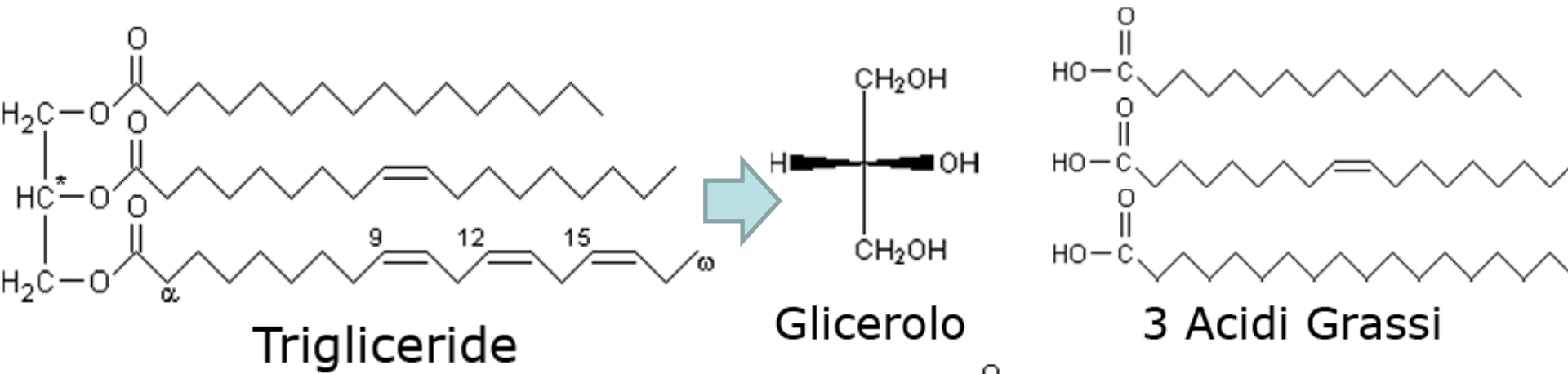
L'adipocita, la cellula costituente il tessuto adiposo, contiene tutti gli organelli presenti nelle cellule eucariotiche ma il 95-99% del volume citoplasmatico è occupato dai trigliceridi.



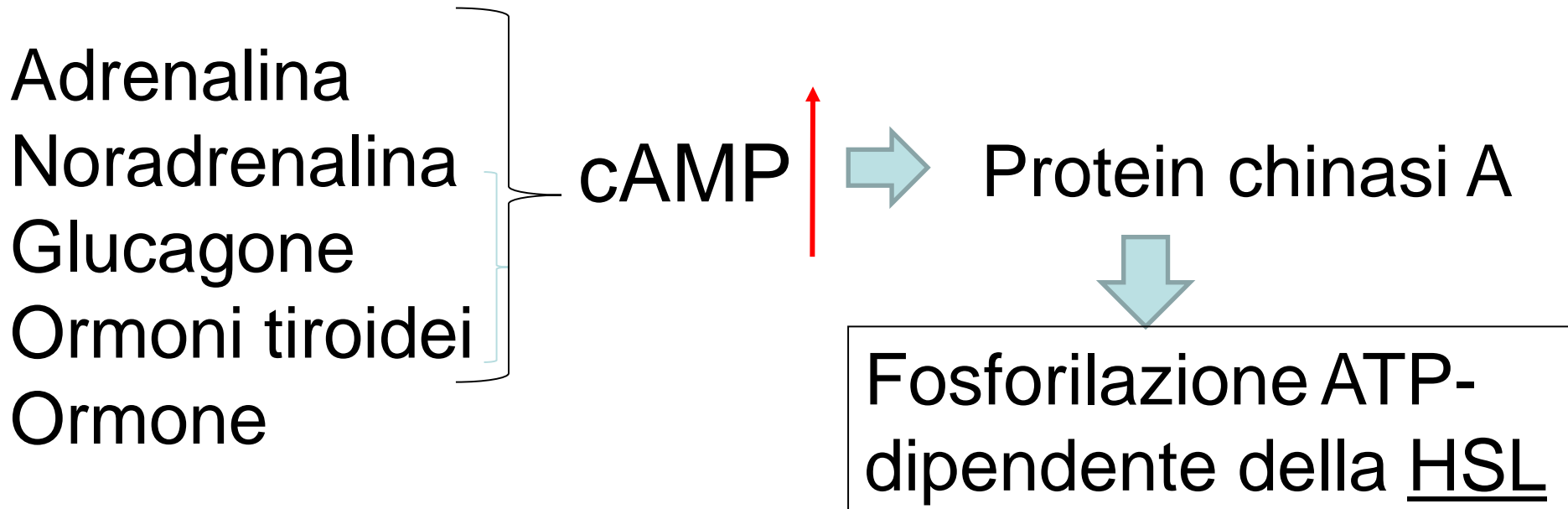
Lipoproteine plasmatiche



# Mobilizzazione dagli adipociti: **LIPOLISI**



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

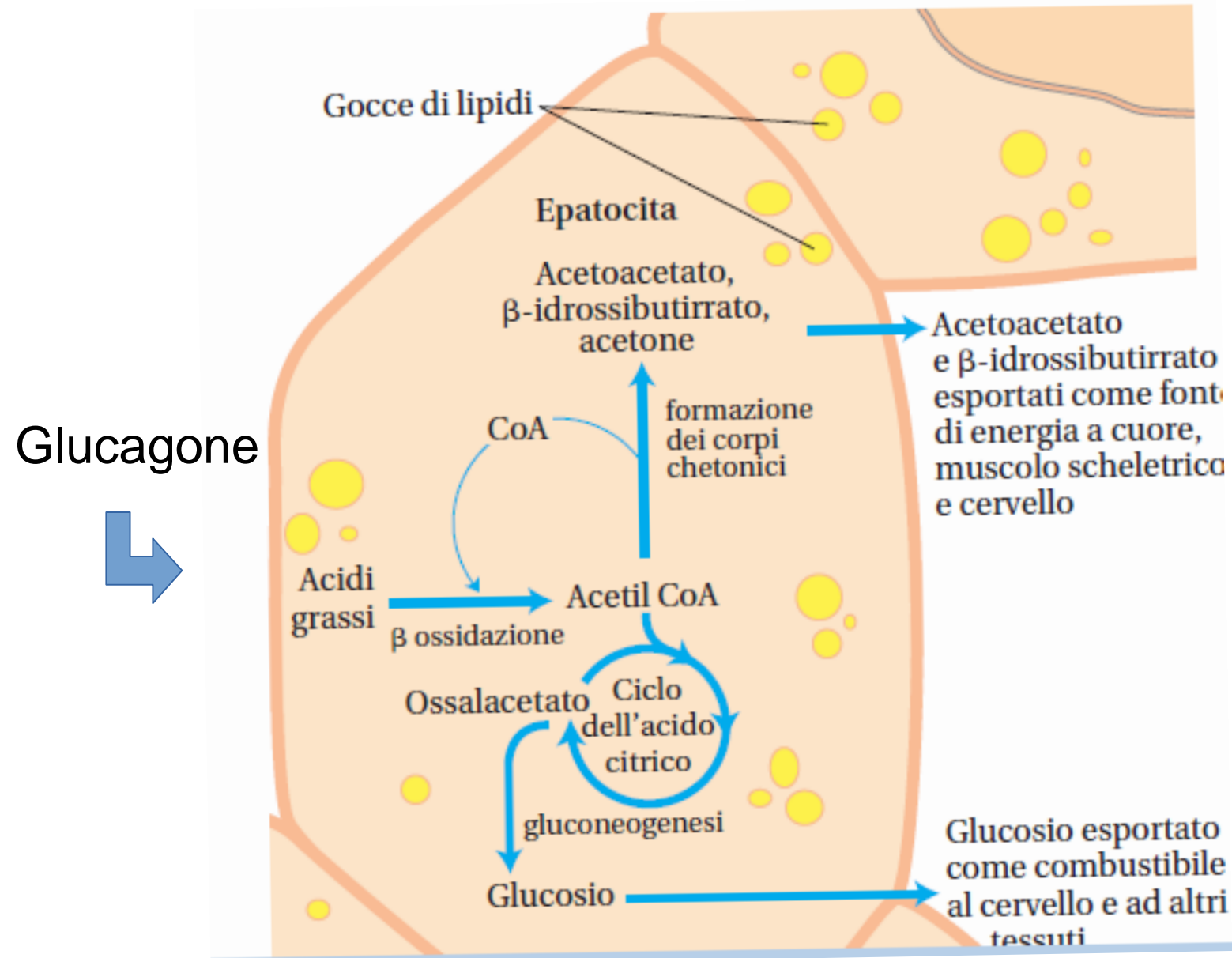




INSULINA- EFFETTO INIBITORIO = attiva una  
fosfatasi che defosforila HSL e lo inattiva

# Metabolismo dei CORPI CHETONICI

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



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.

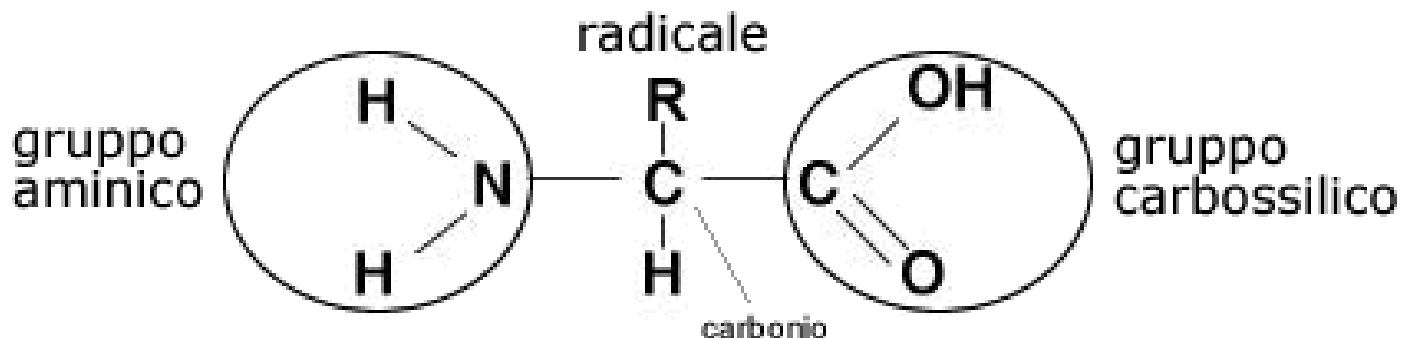
Dieta particolarmente povera di carboidrati o rimaste a digiuno per lungo tempo: **chetosi**

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)

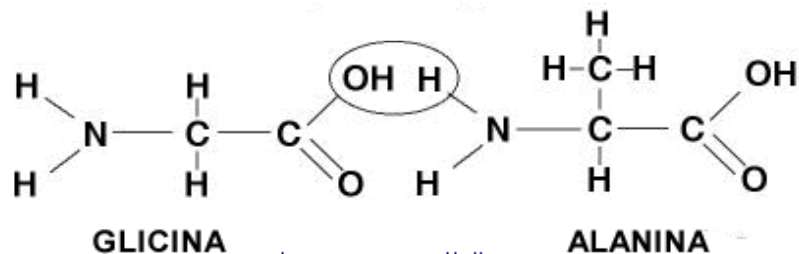
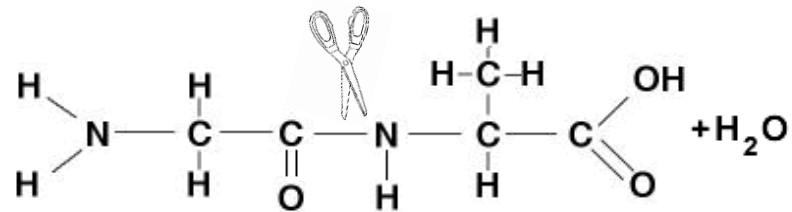
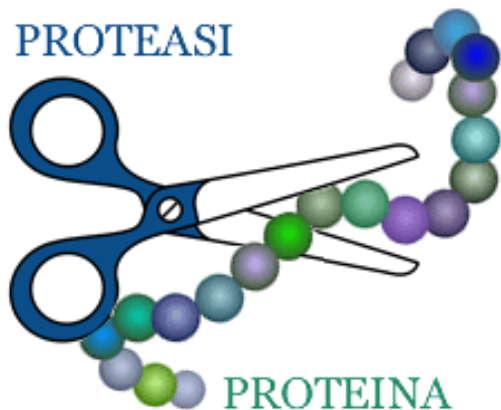
In caso di ridotto apporto: organismo ricava a.a da demolizione di proprie proteine

**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**

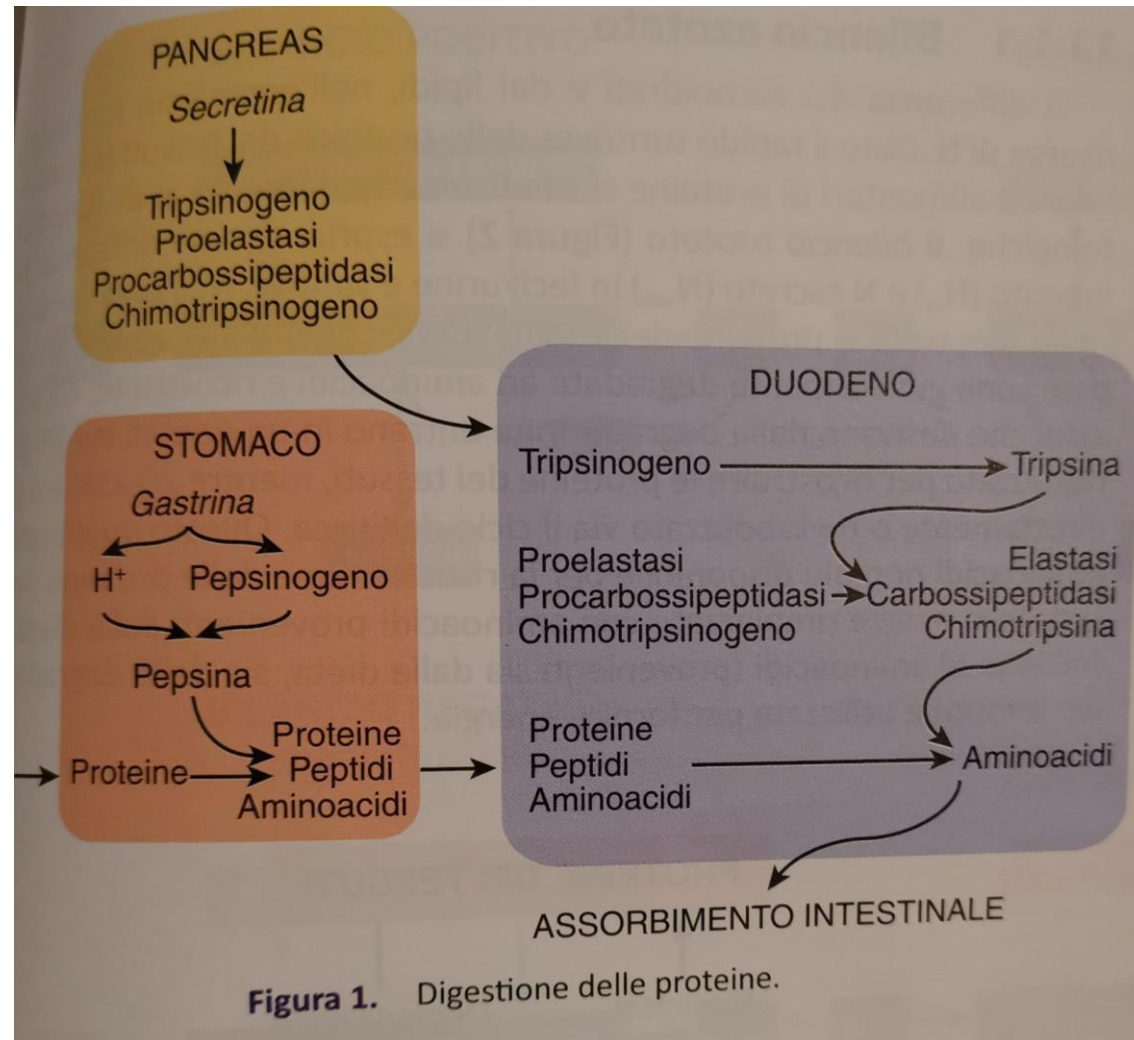
Gli altri degradati con produzione ed escrezione di prodotti azotati

**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  
 $\alpha$ -chetoacidi

$NH_4^+$

Sintesi nucleotidi

Sintesi di aa

urea

Piruvato  
Intermedi ciclo di Krebs

Acetil-CoA  
Aceto-acetil-CoA

Ciclo di Krebs

Ciclo di Krebs  
Sintesi acidi grassi

Chetogenesi

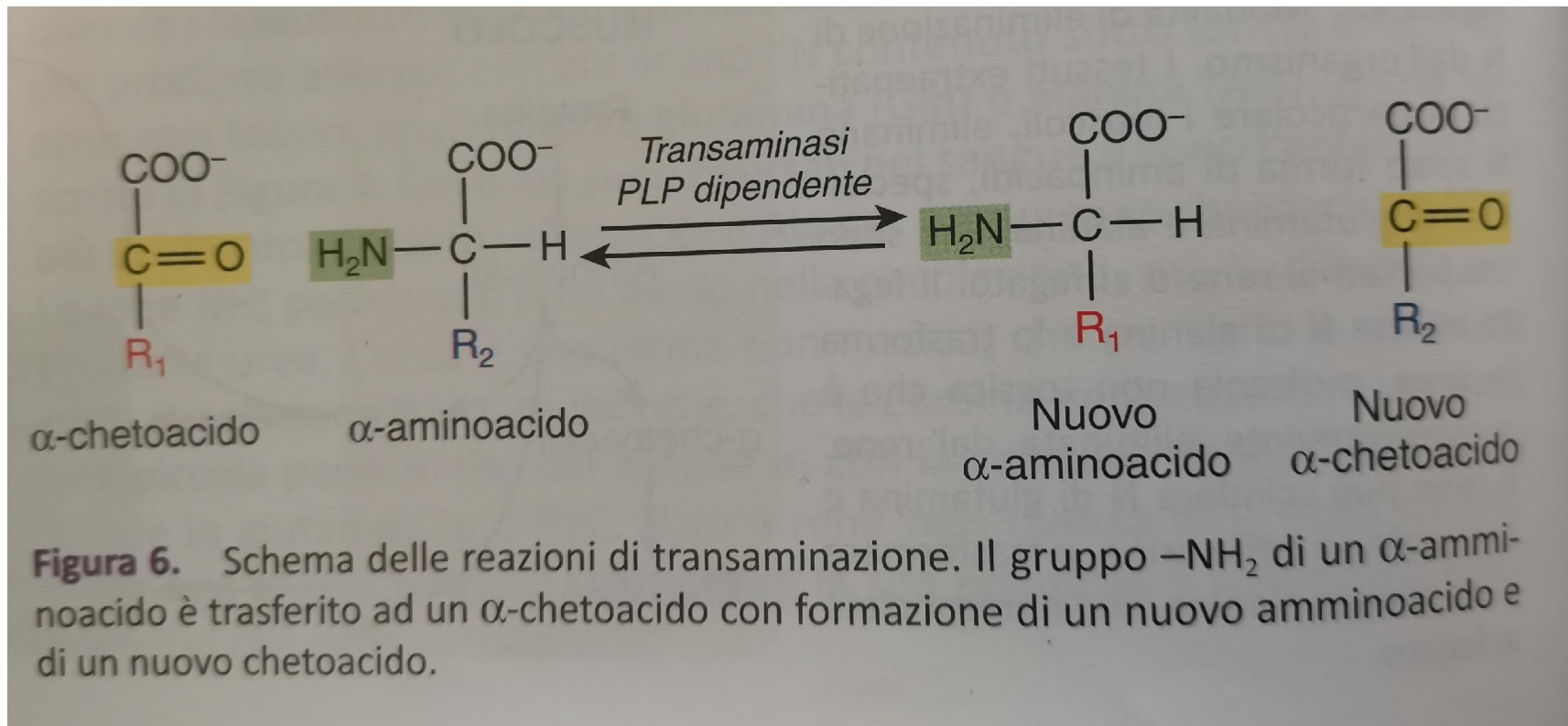
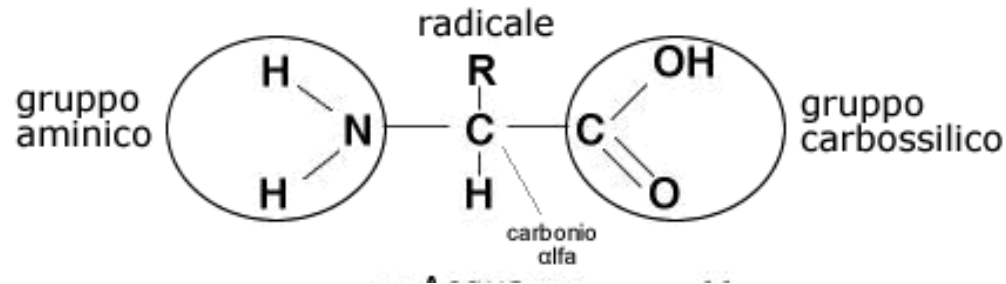
Gluconeogenesi



# Degradazione degli a.a.

1° passaggio: rimozione dell' $\alpha$ -ammino gruppo

## Transaminazione



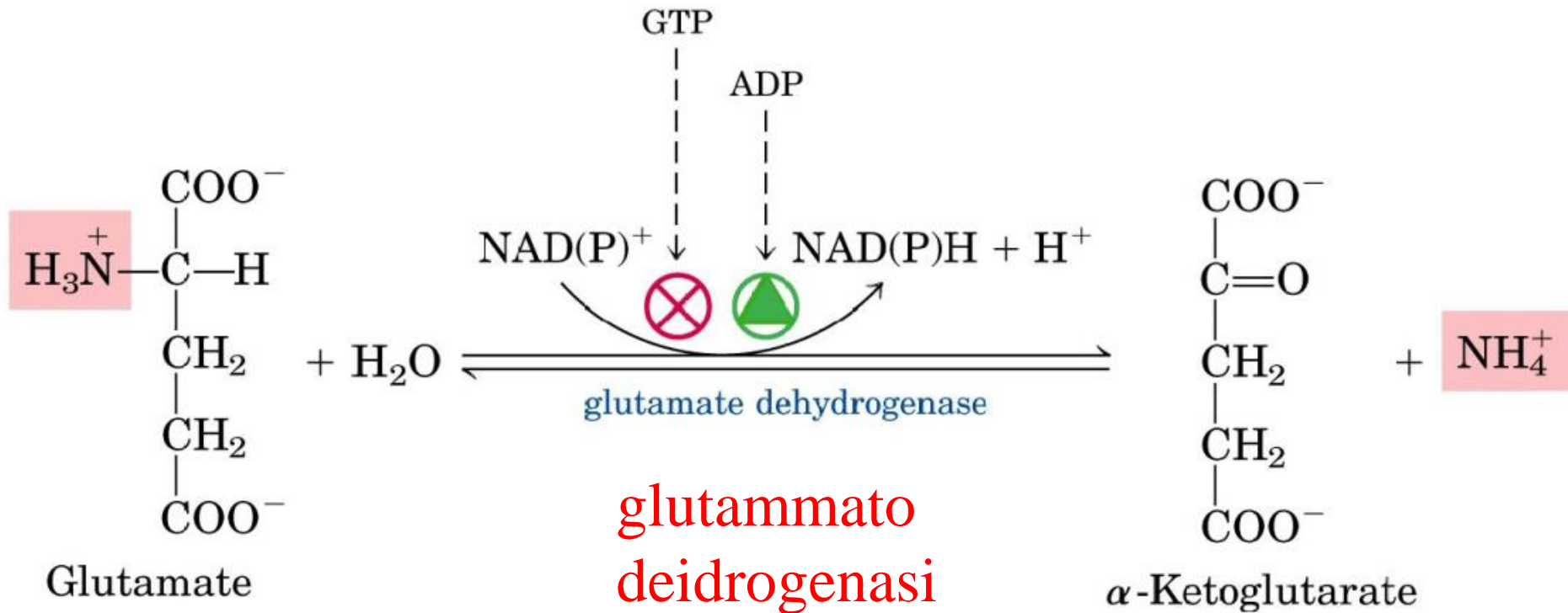
**Figura 6.** Schema delle reazioni di transaminazione. Il gruppo  $-\text{NH}_2$  di un  $\alpha$ -amminoacido è trasferito ad un  $\alpha$ -chetoacido con formazione di un nuovo amminoacido e di un nuovo chetoacido.



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

# Deaminazione ossidativa

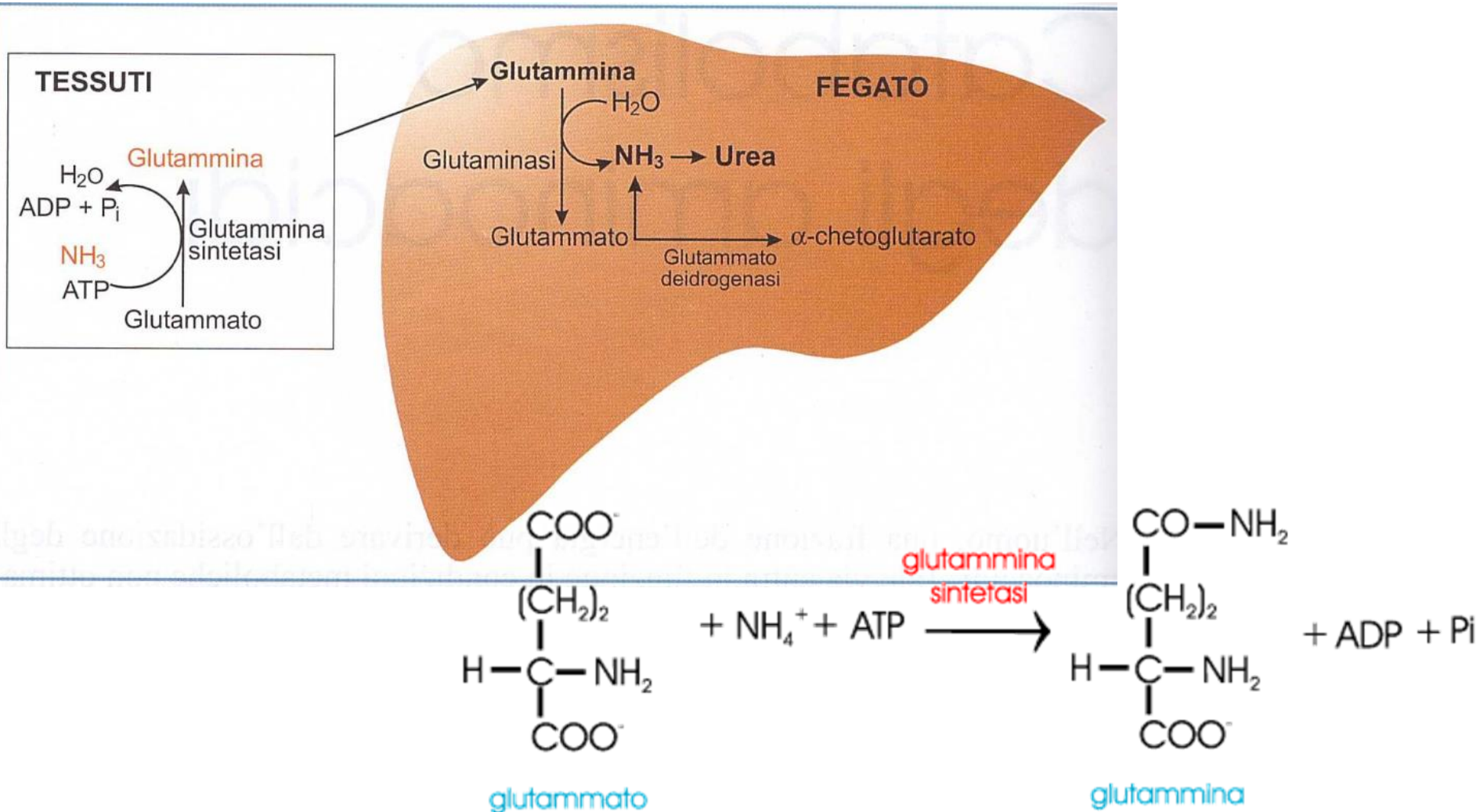
Rimuove  $-NH_2$  dal glutammato liberando  $NH_4^+$  e  $\alpha$ -chetoglutarato



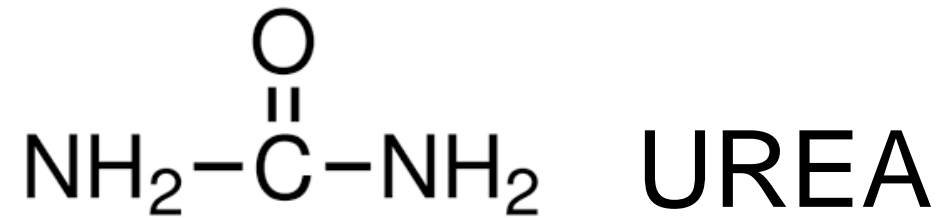
La glutammato deidrogenasi è inibito dal GTP ed attivato dall'ADP e Ammoniaca

# Come l'ammoniaca dai tessuti periferici al fegato?

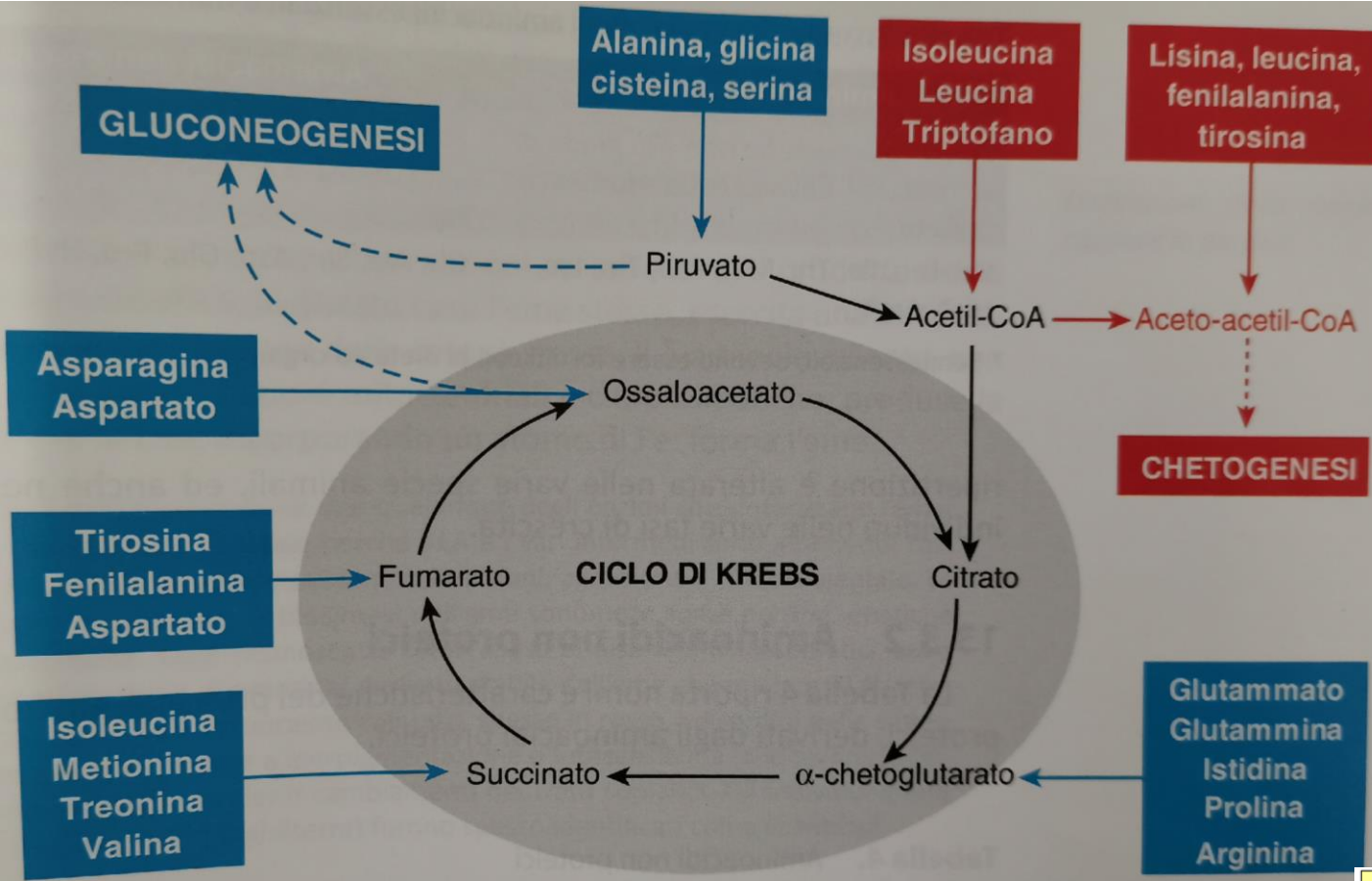
Come **glutamina** - trasportatore non tossico di gruppi amminici che può attraversare le membrane cellulari.



# 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

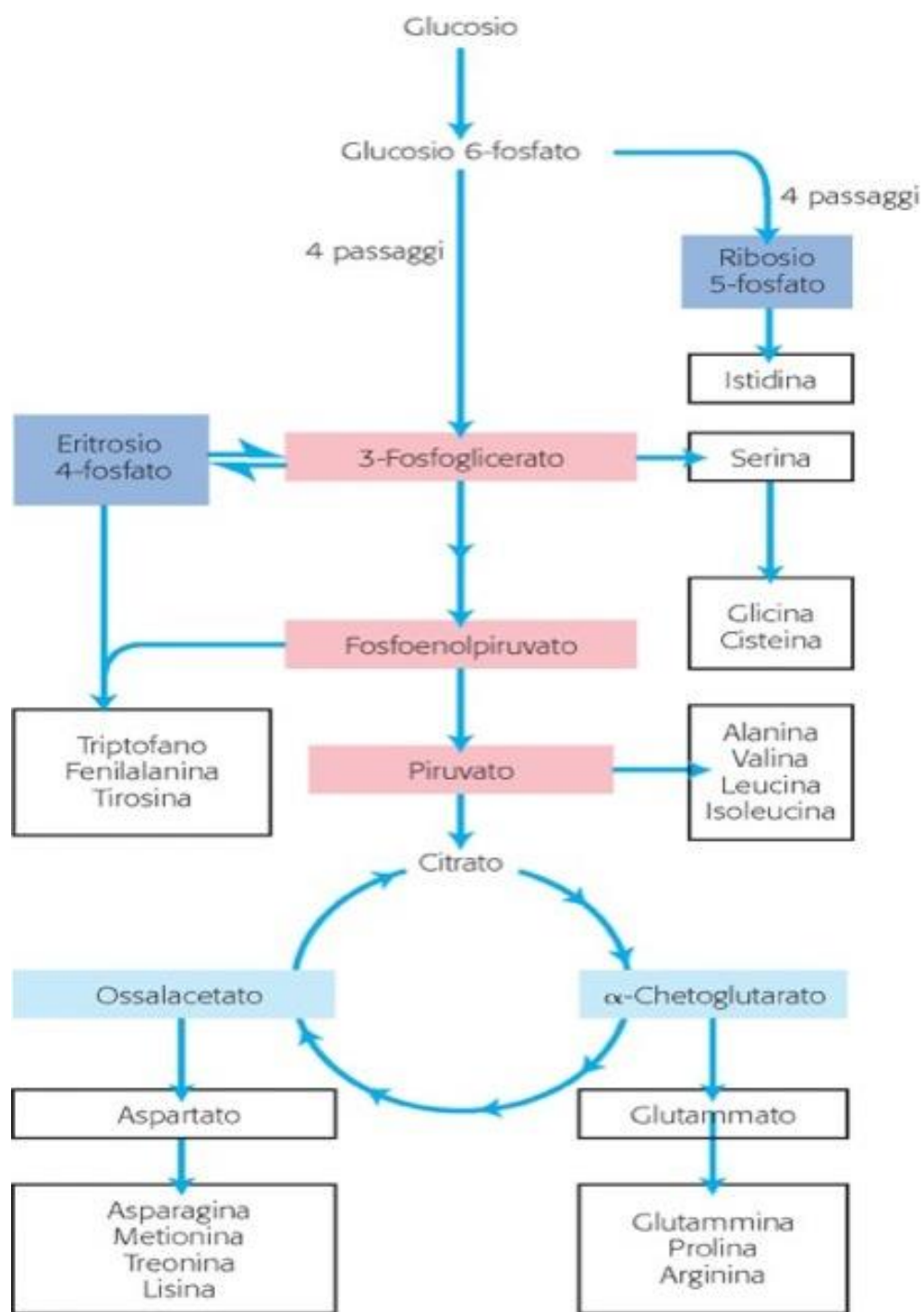


# BIOSINTESI degli a.a.

**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

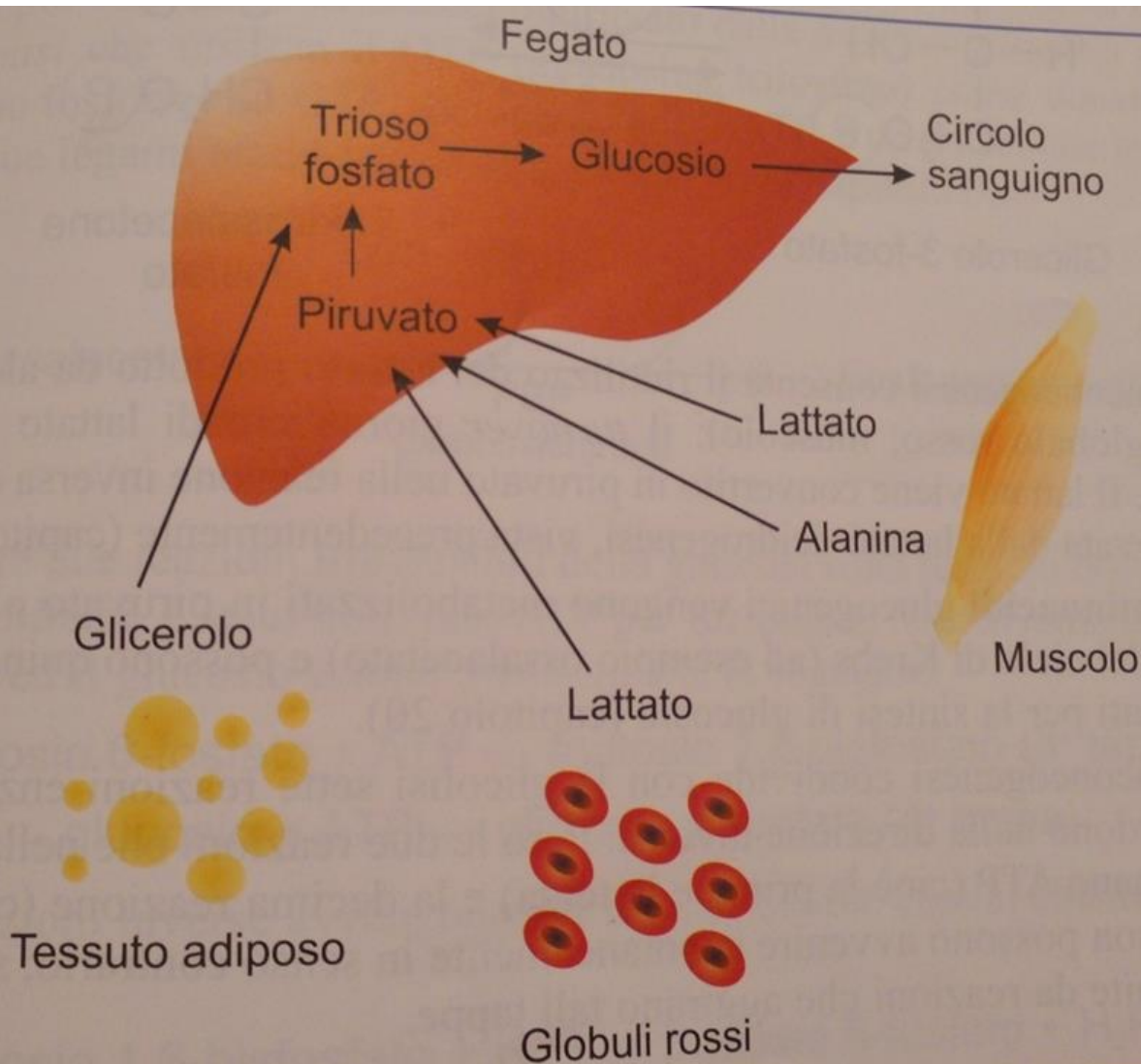
\* Semiessenziali, devono essere forniti con la dieta ad organismi in via di accrescimento





# GLUCONEOGENESI

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



<b>Piruvato</b>	Alanina, cisteina, glicina serina, treonina, triptofano
<b><math>\alpha</math>-chetoglutarato</b>	glutammato, arginina, glutammina, istidina, prolina
<b>Succinil CoA</b>	isoleucina, metionina treonina, valina
<b>Fumarato</b>	fenilalanina, tirosina
<b>Ossalacetato</b>	asparagina, aspartato



**Amminoacidi glucogenici**