

Insegnamento BIOCHIMICA

(modulo del corso integrato di Basi molecolari della Vita)

Docente: Eleonora Marsich

email: emarsich@units.it

tel: 040 558 8733

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



CHIMICA e BIOCHIMICA per le lauree triennali dell'area biomedica

M.Samaja - R.Paroni

Modalità della prova di esame: Prova scritta con 2 domande a risposta aperta e 18 domande a risposta multipla. Voto in 30

Sessione esami invernale: dal 15 gennaio 2024 al 29 febbraio 2024 (2 prove)

Sessione esami facoltativa: dal 2 al 5 aprile 2024 (1 prova)

Sessione esami estiva: dal 10 giugno 2024 al 2 agosto 2024 (2 prove)

Sessione esami autunnale: dal 2 settembre 2024 al 30 settembre 2024 (1 prova)

Sessione esami straordinaria: dal 13 gennaio 2025 al 28 febbraio 2025 (2 prove)

(721ME)

A.A. 2023/2024

[Torna all'elenco insegnamenti](#)

	TAF*	CFU	ORE	PERIODO
BIOCHIMICA (721ME-1 - [PDS0-2021 - Ord. 2021] comune - Anno Corso [object Object])	Base	2	24	Primo semestre
GENETICA MEDICA (721ME-3 - [PDS0-2021 - Ord. 2021] comune - Anno Corso [object Object])	Base	2	24	Primo semestre
BIOLOGIA APPLICATA (721ME-2 - [PDS0-2021 - Ord. 2021] comune - Anno Corso [object Object])	Base	1	12	Primo semestre

* TAF = Tipo di attività formativa

Modalità di svolgimento dell'esame del CI

Le prove dei 3 moduli sono scritte e vengono calendarizzate tutte e tre lo stesso giorno, hanno la durata di 1 ora ciascuna.

Lo studente può scegliere di sostenere la prova anche di un modulo solo. In tal caso o in caso di esito negativo di una delle prove, si possono sostenere le prove mancanti agli appelli successivi

Per l'iscrizione all'esame si richiede di iscriversi sia su ESSE3 alla data di appello stabilita che su un foglio EXCELL il cui link verrà condiviso via mail con i rappresentanti di anno o su una eventuale mail di gruppo

I risultati delle prove verranno inviati via mail dal coordinatore di insegnamento ai rappresentanti che dovranno occuparsi di comunicarli ai diretti interessati o alla mail di gruppo

Per privacy si indicherà nel documento solo il numero di matricola accanto al voto

Il voto dell'esame verrà registrato sul libretto elettronico al superamento delle tre prove d'esame e calcolato come media pesata

In caso di moduli totalmente o parzialmente riconosciuti da carriere accademiche precedenti, si chiede di comunicarlo al coordinatore di insegnamento che ne terrà conto al momento della registrazione del voto del corso integrato

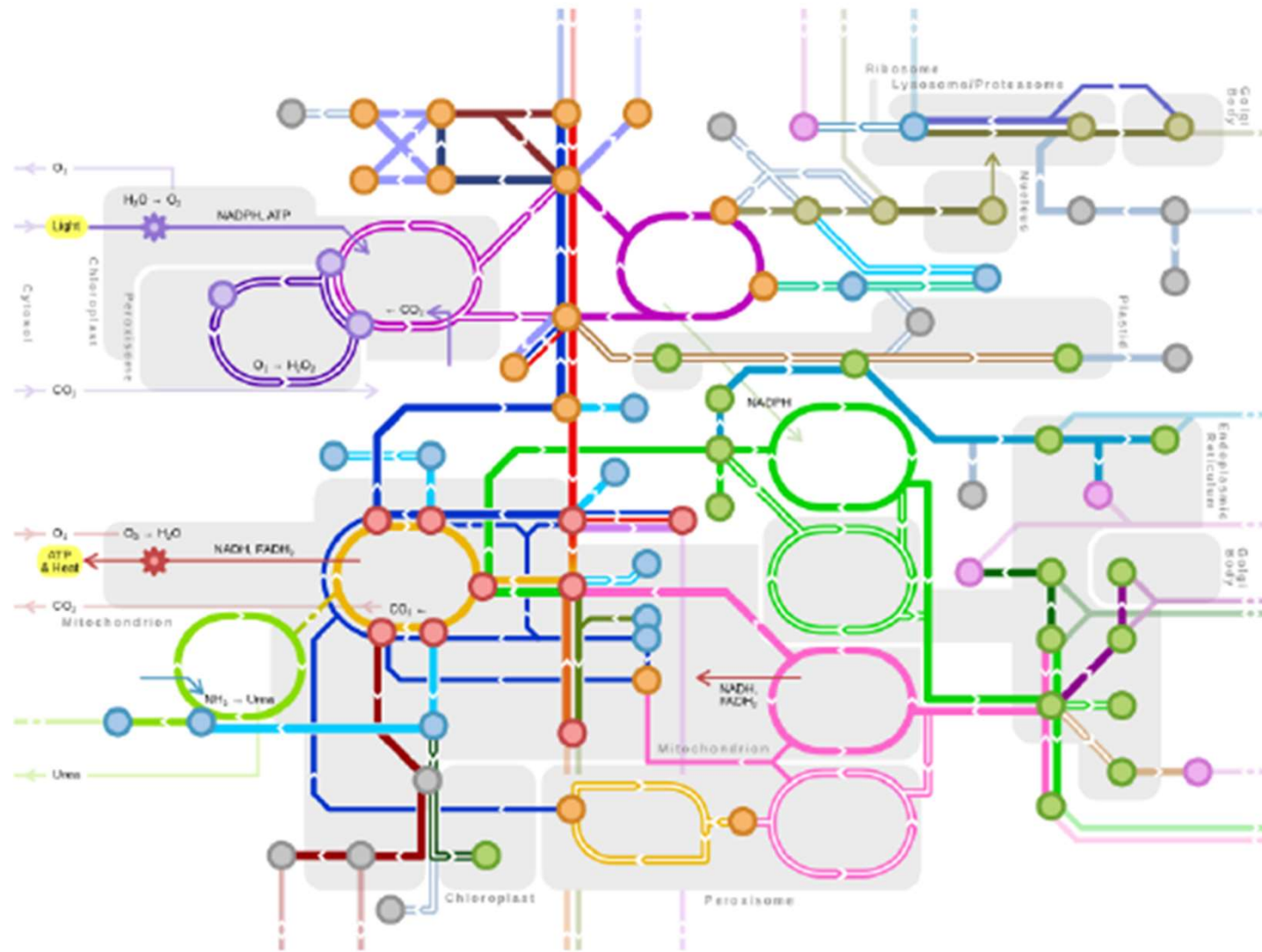
OFA in Chimica

Dispensa con principi base di chimica generale caricata in Teams

In fase di prova scritta del modulo di Biochimica, 2 domande a risposta multipla su argomenti trattati nella dispensa, gli OFA sono stati considerati superati in caso di entrambe risposte corrette.

Se non viene superato la prova del modulo di Biochimica, il superamento degli OFA viene mantenuto

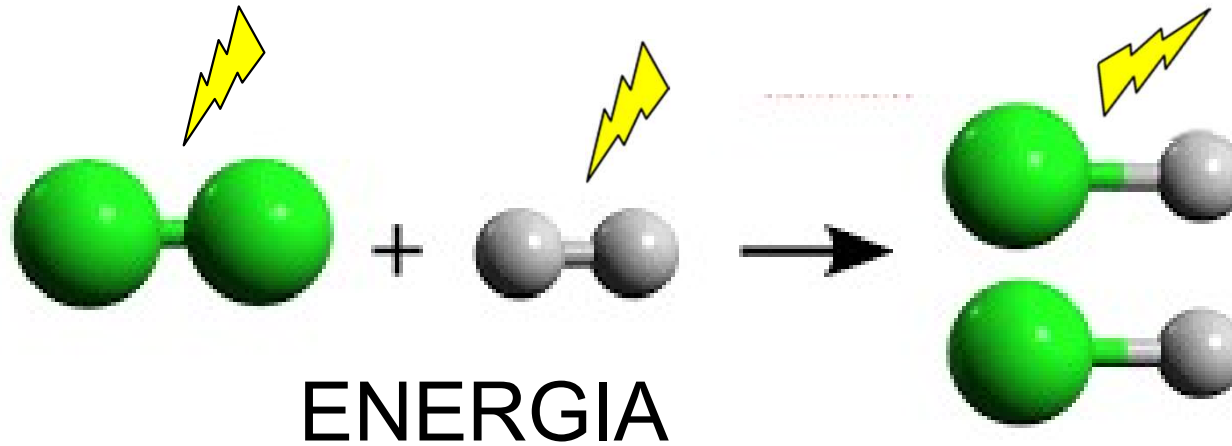
METABOLISMO CELLULARE:



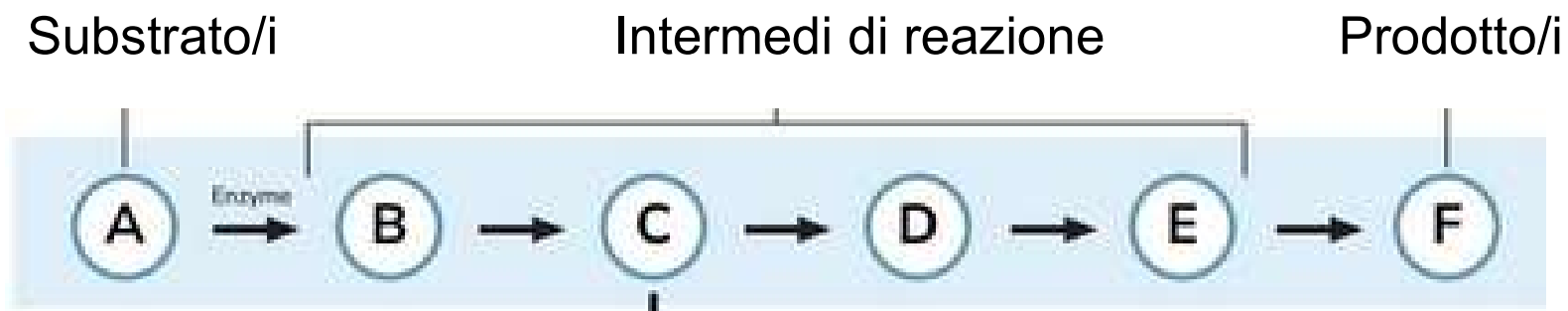
Dal greco "cambiamento" : insieme delle **trasformazioni chimiche** che si dedicano al mantenimento vitale all'interno delle cellule degli organismi viventi. Consentono agli organismi di crescere e riprodursi, mantenere le proprie strutture e rispondere alle sollecitazioni dell'ambiente circostante

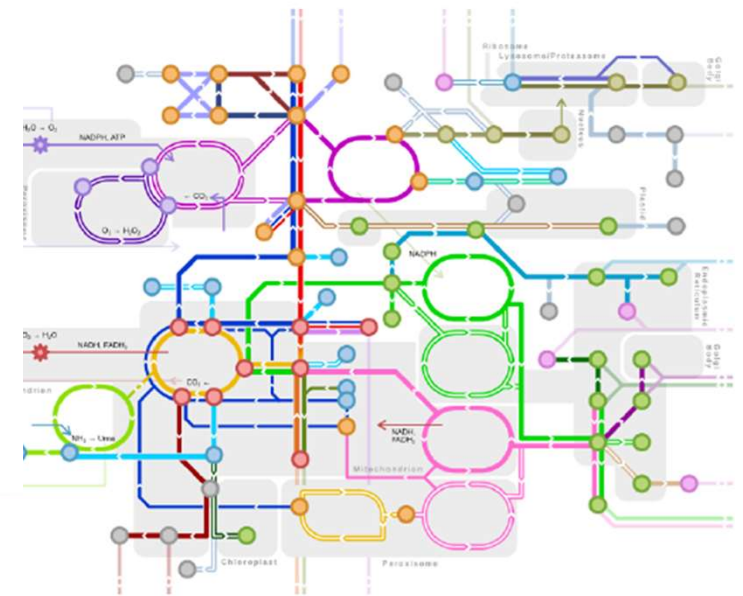
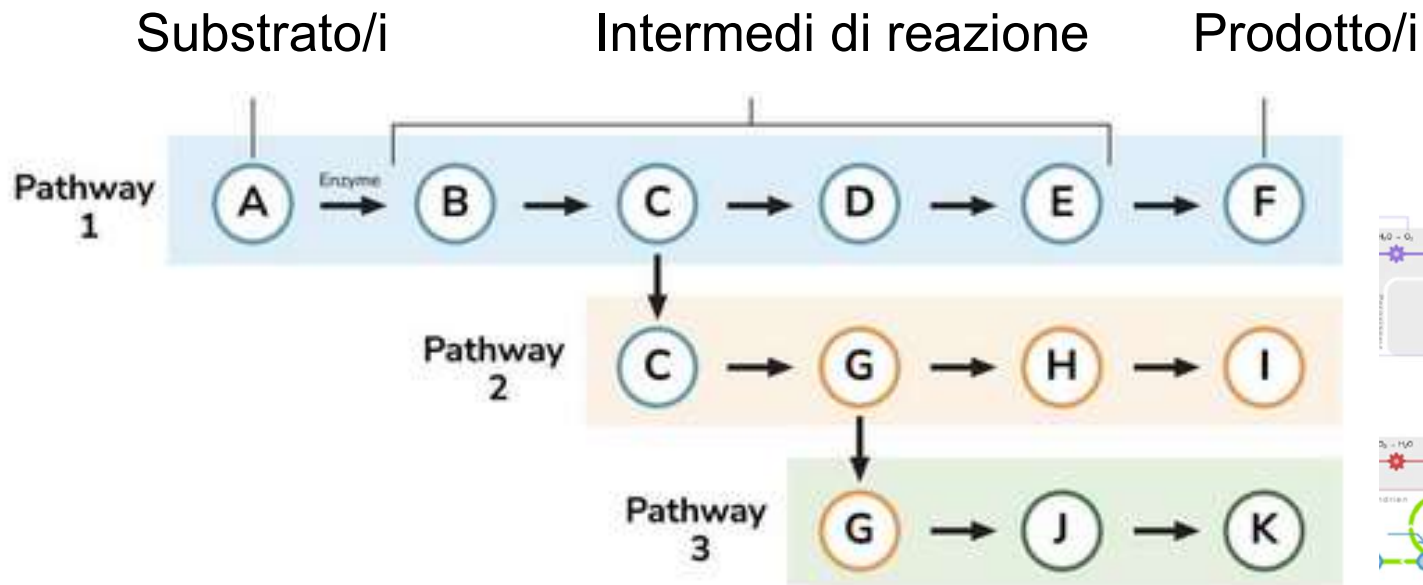
METABOLISMO CELLULARE:

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)



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





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

Perché è utile studiare la biochimica

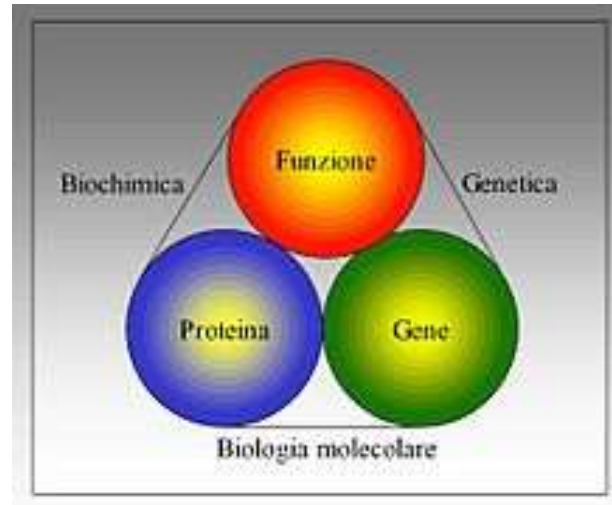
Migliaia di molecole differenti vanno a formare la complessa struttura interna delle cellule.

Le molecole sono senza vita, ma aggregandosi tra loro in vario modo e quantità, costituiscono la materia vivente. Gli esseri viventi si distinguono dalla materia inanimata perché sono dotati di alcune straordinarie proprietà: possono accrescersi, muoversi, rispondere agli stimoli provenienti dell'ambiente esterno, e, cosa ancor più significativa, replicare sé stessi con eccezionale fedeltà.

Sistemi capaci di estrarre e di trasformare e di utilizzare l'energia proveniente dall'ambiente consentono agli organismi viventi di costruire e mantenere le loro complesse strutture svolgendo un lavoro meccanico, chimico ed elettrico. Esattamente il contrario di quanto accade per la materia non vivente, che invece tende a decadere disordinatamente, per raggiungere una condizione di equilibrio con l'ambiente circostante.

La biochimica cerca di spiegare come le eccezionali caratteristiche degli organismi viventi derivino dalle migliaia di differenti biomolecole. Queste molecole, una volta che vengono isolate ed esaminate singolarmente, si adattano a tutte le leggi fisiche e chimiche che regolano il comportamento della materia inanimata. Questo riguarda tutti i processi che avvengono negli organismi viventi. **Lo studio della biochimica mostra, quindi, come tutte le molecole, che sono naturalmente prive di vita, vadano a costituire tutti gli organismi viventi, interagendo tra loro per mantenere e tramandare la vita, utilizzando le leggi fisiche e chimiche che governano l'universo non vivente.**

Descrivono e spiegano la logica della vita, le basi molecolari della vita



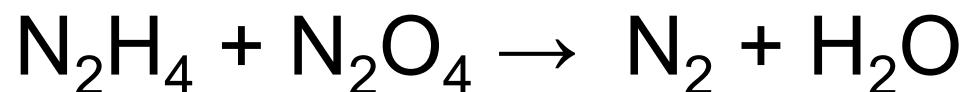
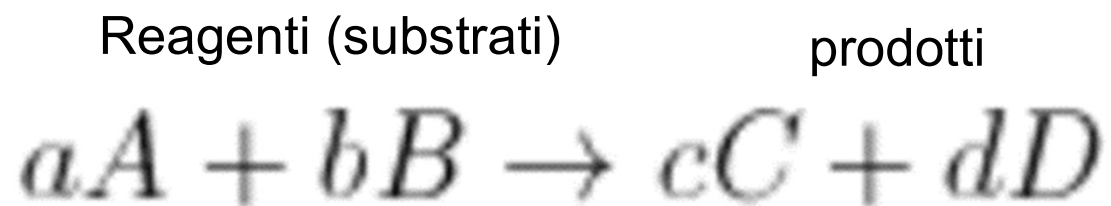
Medicina

Farmacologia

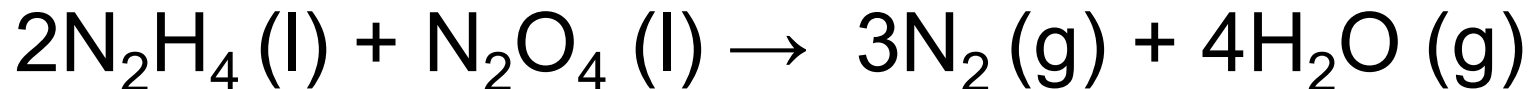
Fisiologia

REAZIONE CHIMICA

Viene rappresentata da una **EQUAZIONE CHIMICA**



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



Si definisce velocità della reazione

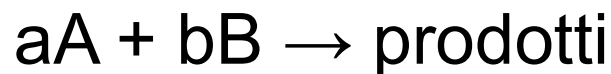


l'aumento della concentrazione dei prodotti o la diminuzione della concentrazione dei reagenti nell'unità di tempo

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

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.

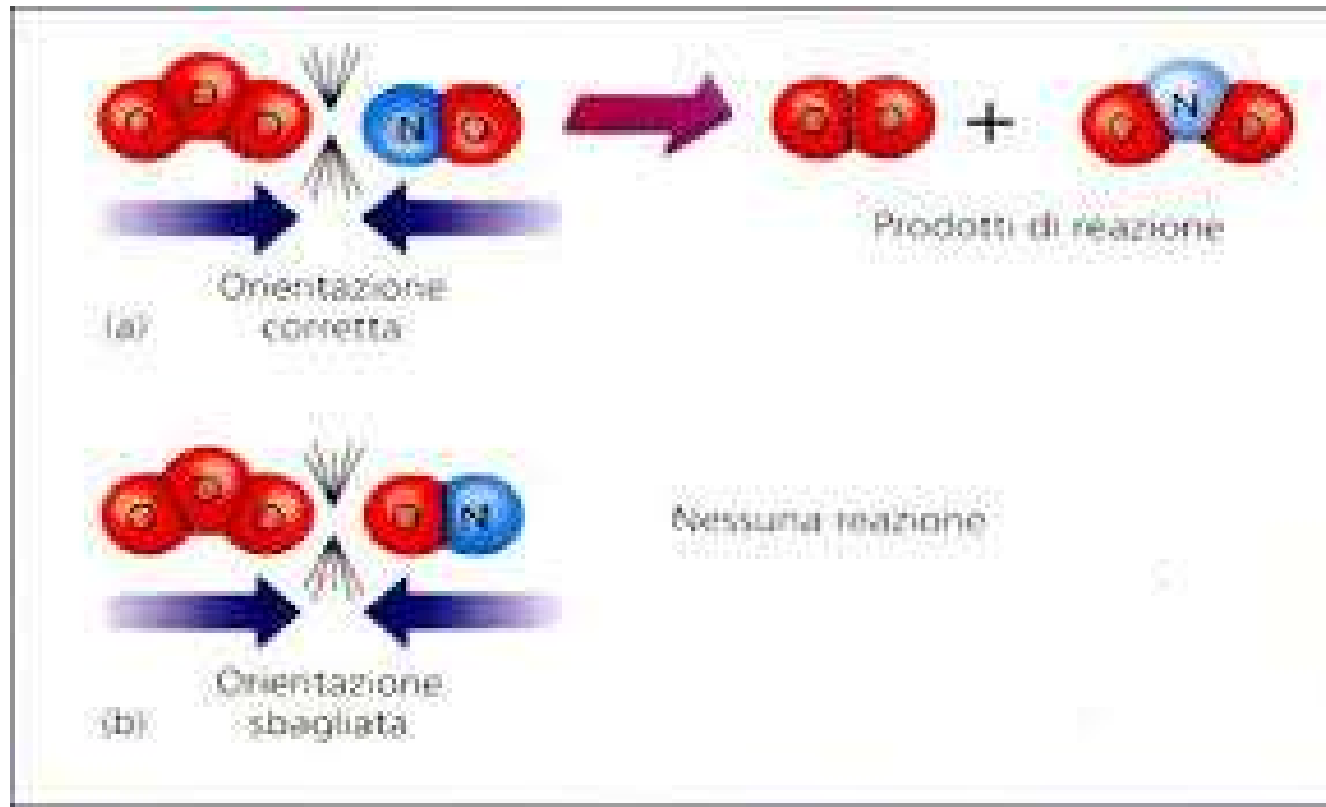


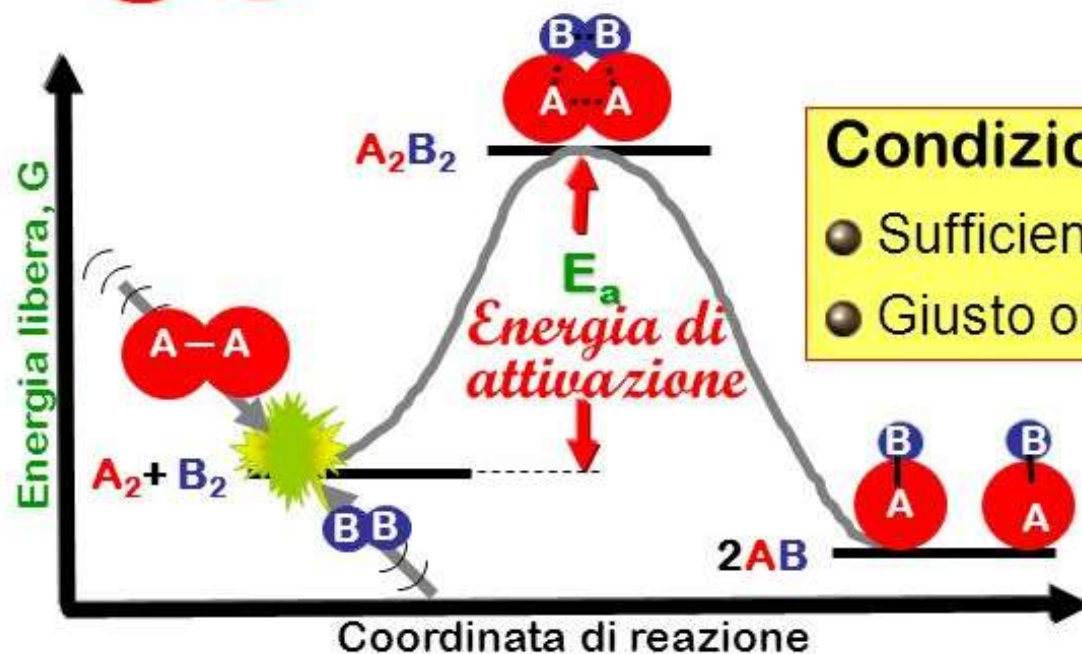
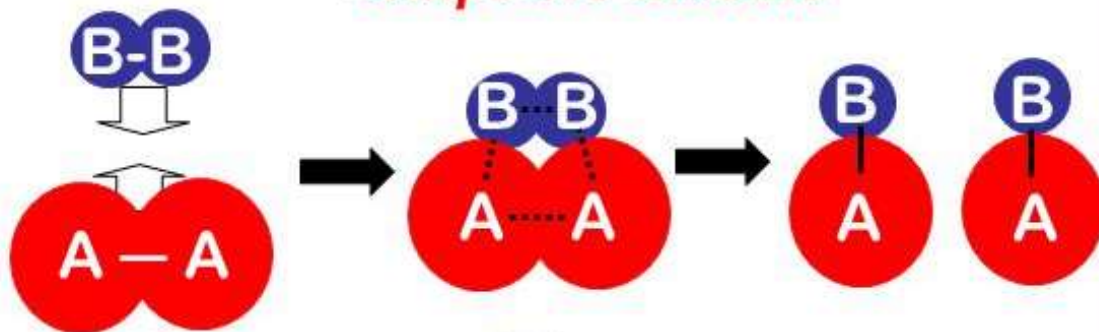
Velocità = $k [\text{A}]^m [\text{B}]^n$ k è la costante cinetica ; m ed n sono ordini di reazione

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



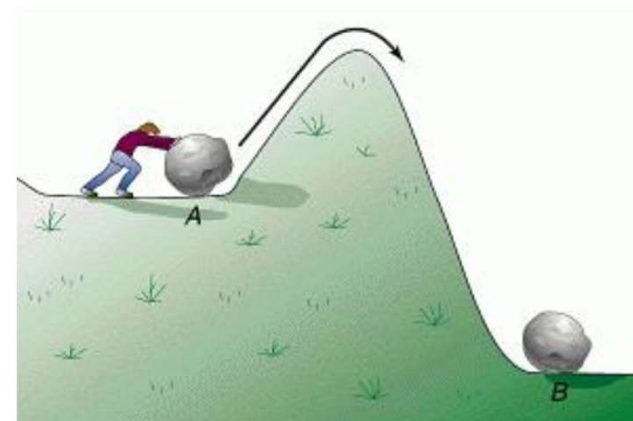


Ogni reazione chimica decorre attraverso la formazione di un “*Complesso attivato*” generato da un “*urto efficace*”

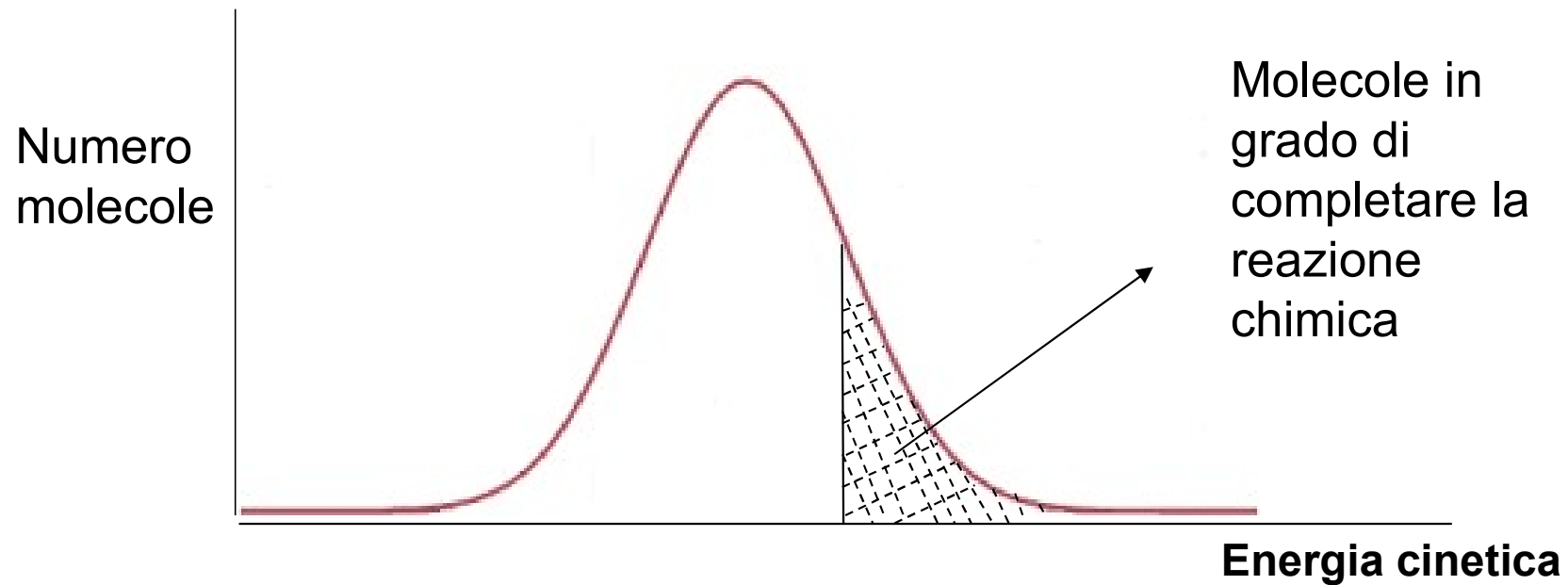
Condizioni per un “*urto efficace*”:

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

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



Solo le particelle che si urtano con energia uguale o superiore alla energia di attivazione formano il complesso attivato e quindi danno origine al prodotto finale della reazione



Energia di attivazione: l'energia minima necessaria ai reagenti per formare il complesso attivato e quindi per dare origine ai prodotti

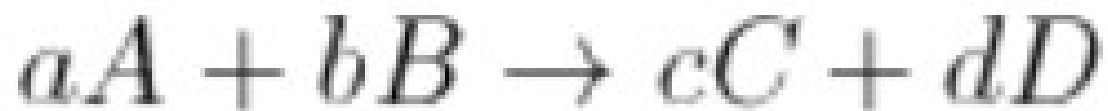
Equilibrio chimico

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



Si caratterizzano per avere una energia di attivazione molto alta

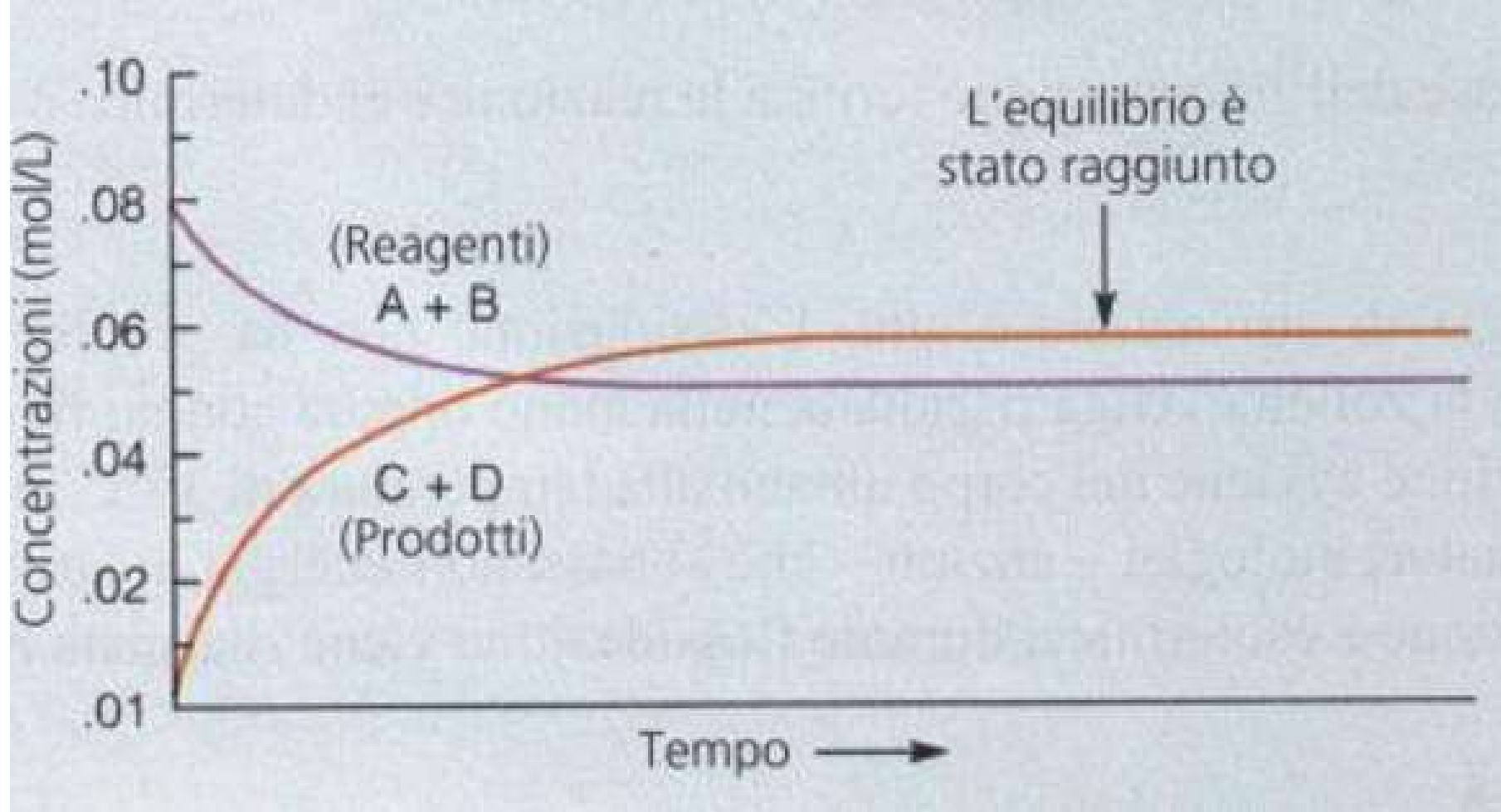
2. La reazione è all'equilibrio

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. Tipicamente la reazione diretta ed inversa hanno E_a comparabili



Al termine della reazione chimica otteniamo una miscela di reagenti e prodotti la cui concentrazione relativa dipende dal tipo di reazione

**Le reazioni all'equilibrio sono dette anche reazioni
REVERSIBILI**



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**

$$\text{Velocità} = k [A]^m [B]^n$$

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

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

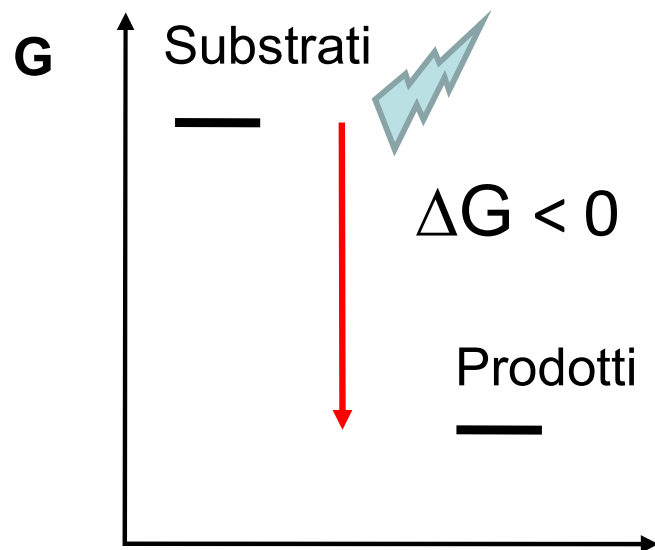
Reazioni chimiche spontanee e non spontanee

Energia libera di Gibbs (G) : capacità di compiere lavoro

L'energia totale di un sistema è data dalla somma di energia libera ed energia vincolata (calore latente)

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

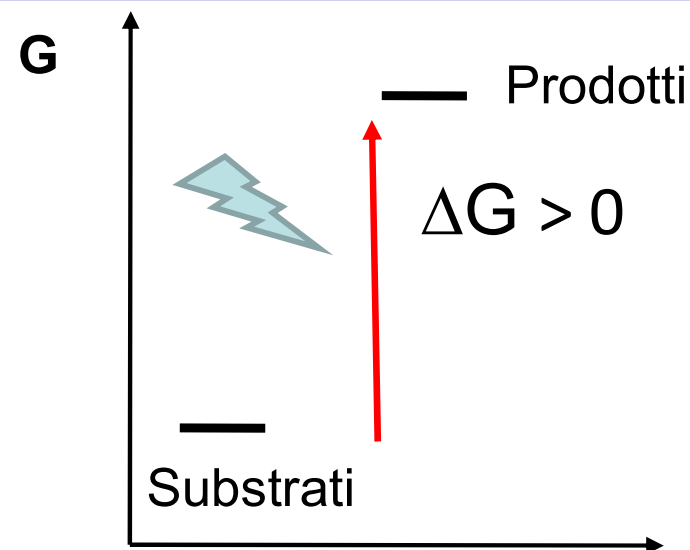
Reazione esoergonica : *reazione spontanea*



Progressione della reazione

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

Reazione endoergonica : *reazione non spontanea*



Progressione della reazione

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

Tutte le pathways metaboliche hanno i seguenti protagonisti:

1.SUBSTRATI le molecole di partenza della pathway metabolica

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

3.ENZIMI catalizzano ognuna delle reazioni chimiche

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

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

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

PROTEINE

GLUCIDI (ZUCCHERI, CARBOIDRATI, SACCARIDI)

LIPIDI (GRASSI)

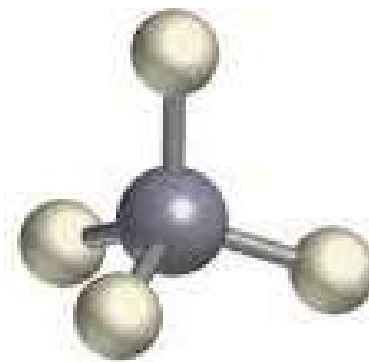
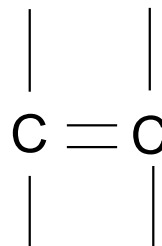
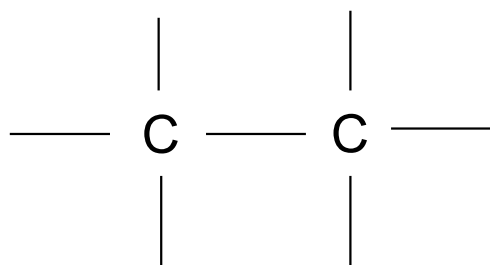
ACIDI NUCLEICI (DNA e RNA)

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

Cosa caratterizza i composti organici ?

Le proprietà chimiche del carbonio

Il Carbonio è capace di formare stabili **catene di varia lunghezza e ramificate** costituite da atomi di C legati fra loro da legami covalenti, queste catene caratterizzano tutte le molecole biologiche



Oltre a se stesso, il C si lega a H, O, e N (P e Cl)

O con legame singolo o doppio, N con legame singolo, doppio e triplo



Diverse possibili combinazioni che rendono ragione della grande versatilità chimica

Gruppi funzionali dei composti organici

Gli atomi come O, N, P e Cl (eteroatomi) legati fra loro formano i **GRUPPI FUNZIONALI** del composto (composti polifunzionali)

Sono gruppi chimici con definita e caratteristica reattività chimica

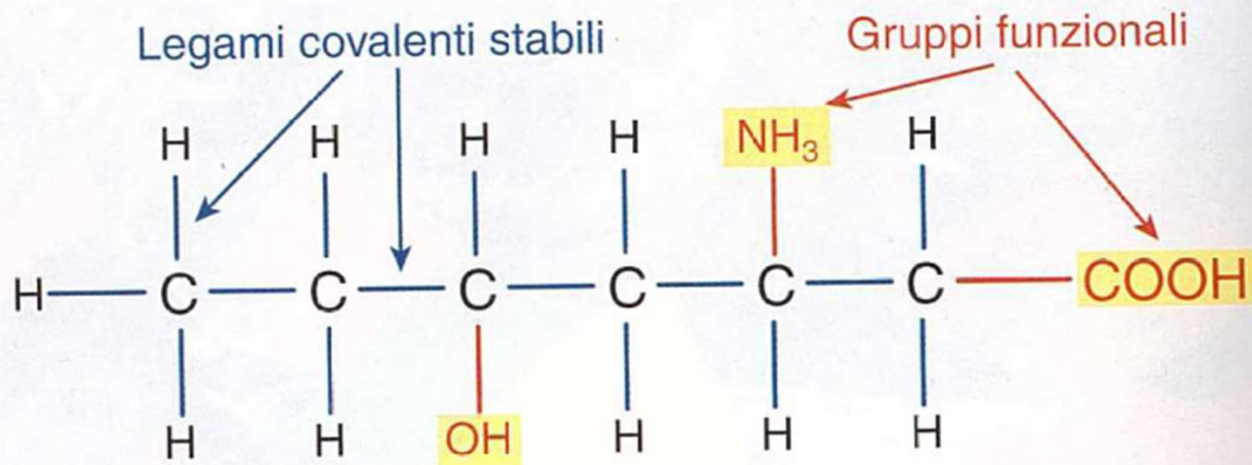
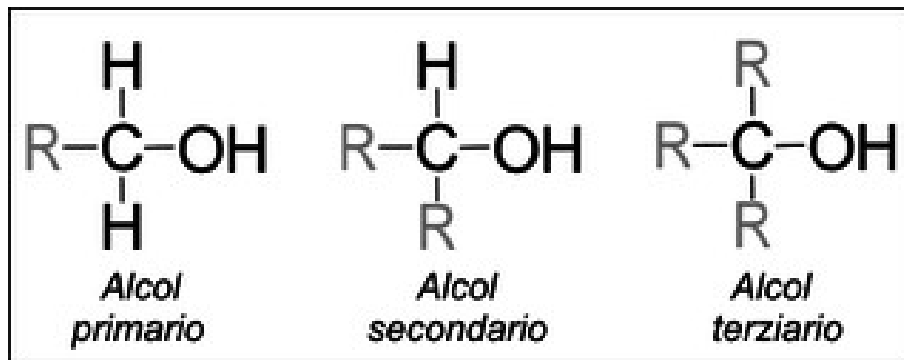


Figura 1. Struttura di un composto del carbonio caratterizzato da legami covalenti (C-H; C-C; C-O; C-N) e da gruppi funzionali (OH; COOH; NH₃).

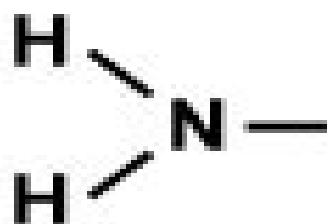
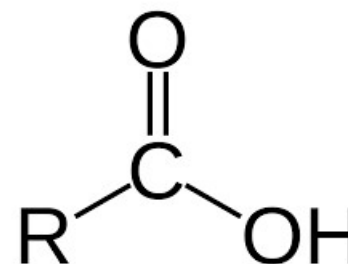
$-\text{CH}_2\text{OH}$ gruppo alcolico

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

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

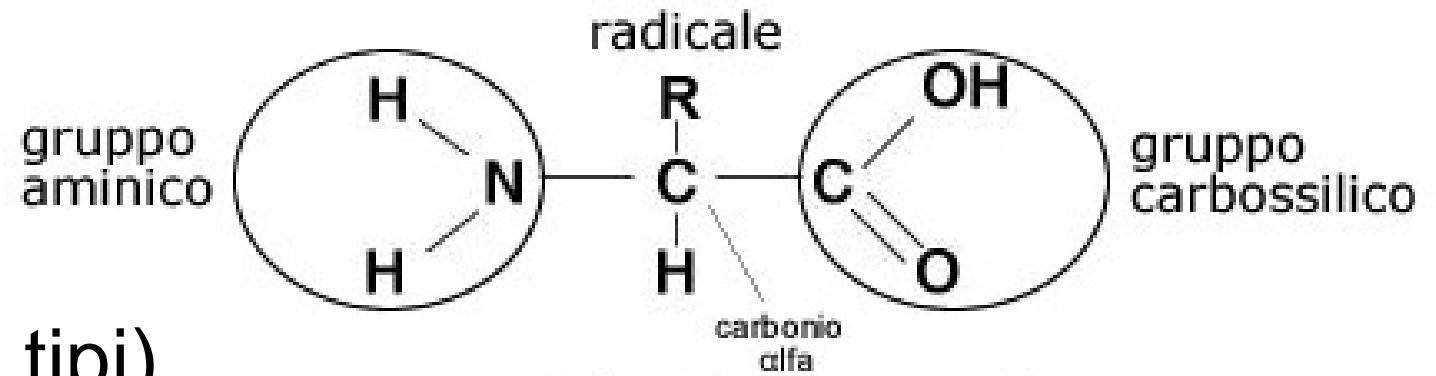


$>\text{C}=\text{O}$ gruppo chetonico

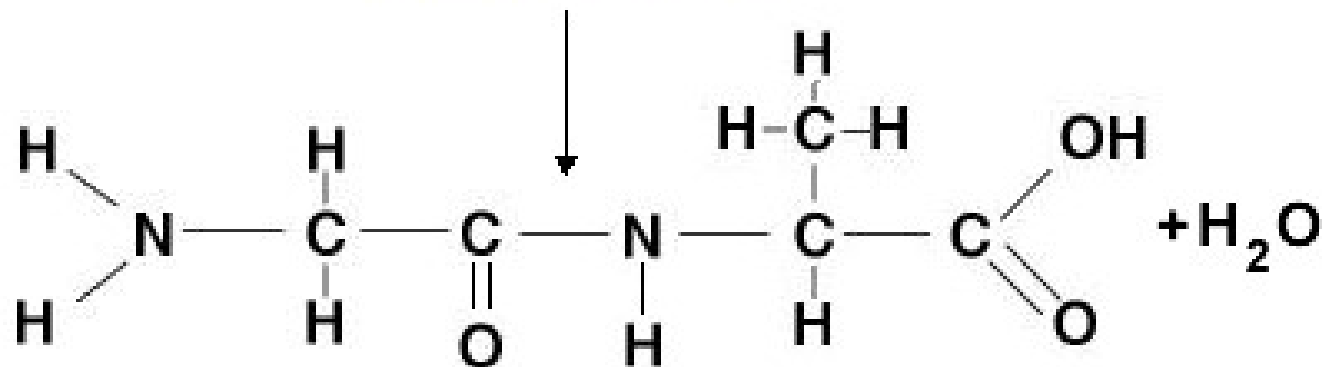
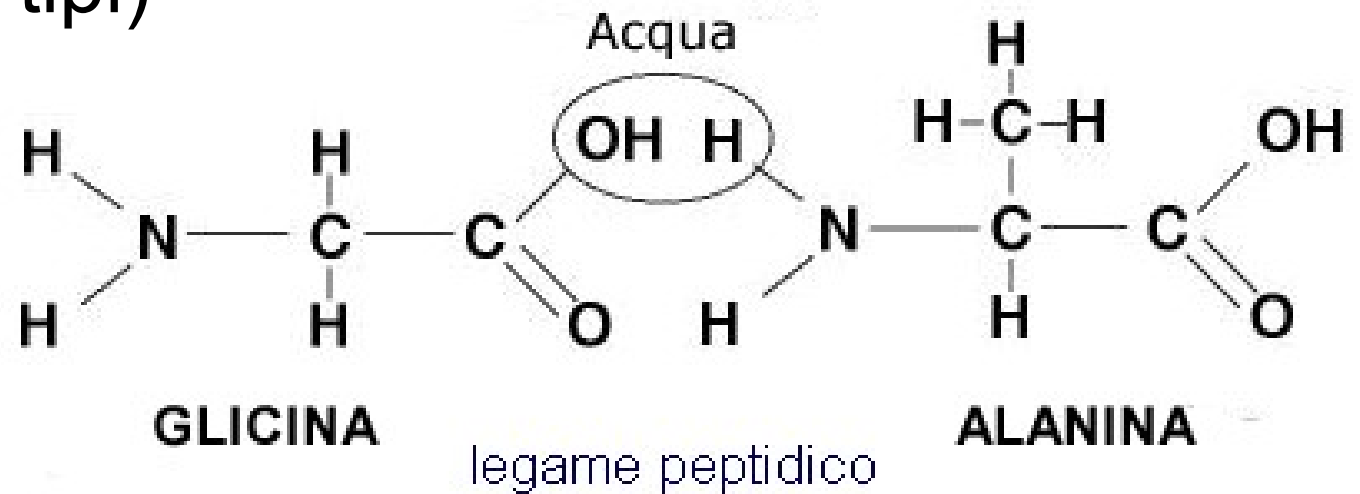


gruppo
amminico

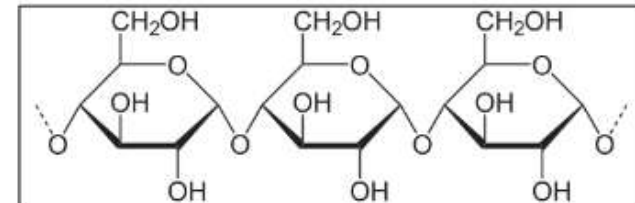
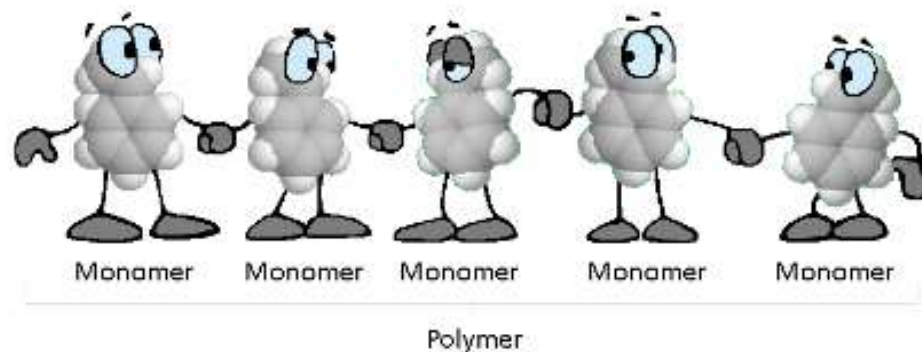
Le proteine: polimeri lineari non ramificati



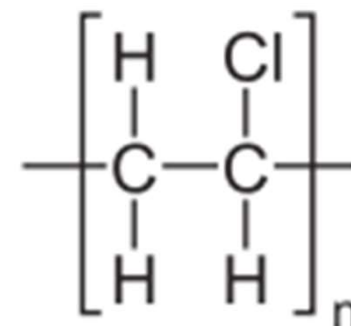
α -aminoacidi (20 tipi)



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.

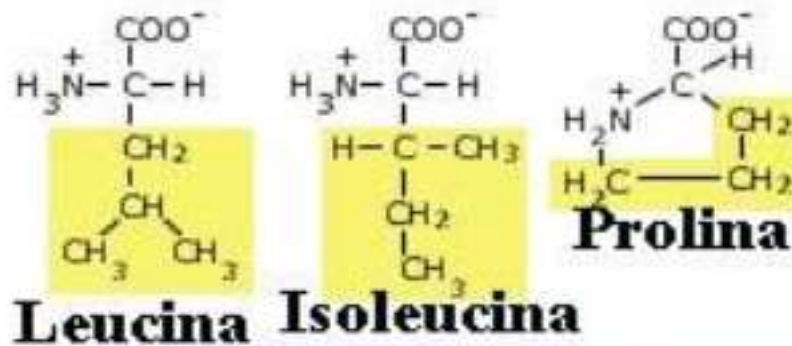
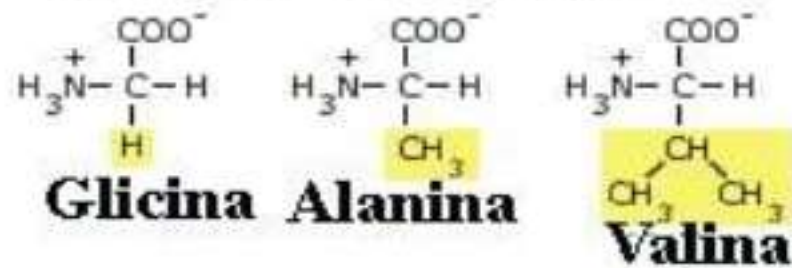


Polysaccharides



PVC

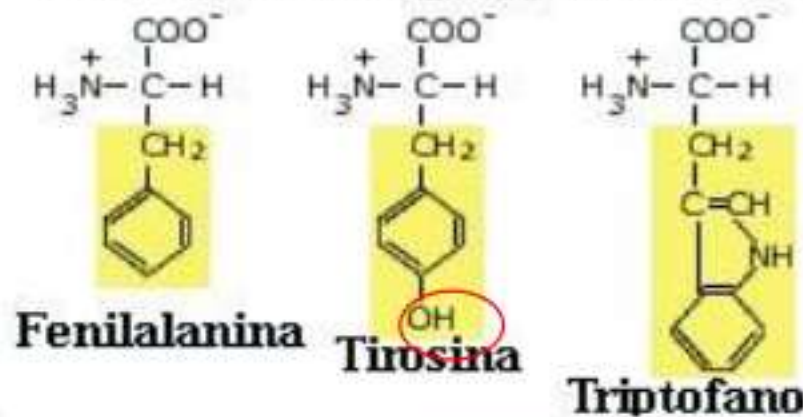
Aminoacidi con R non polare



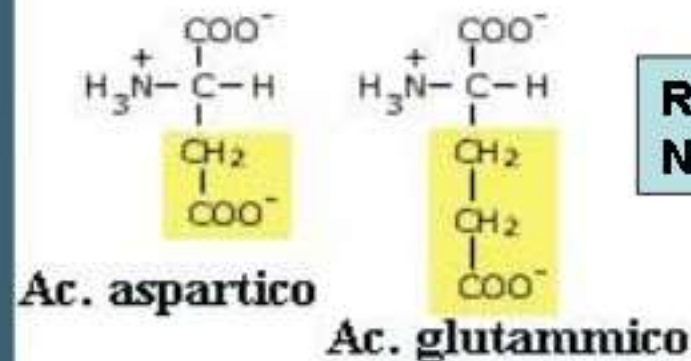
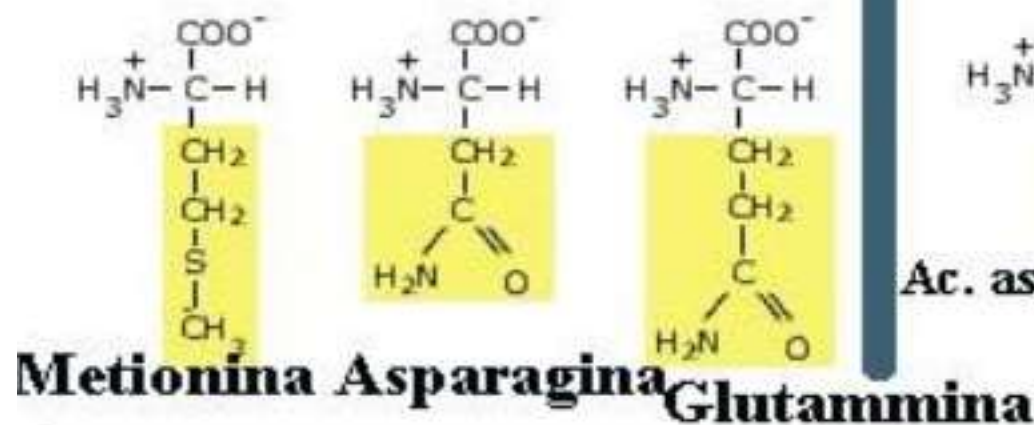
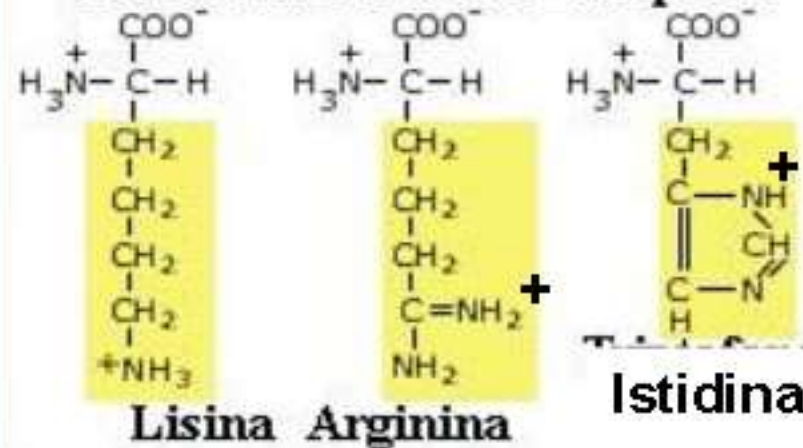
Aminoacidi con R polare



Aminoacidi con gruppi aromatici



Aminoacidi con R carico posit.

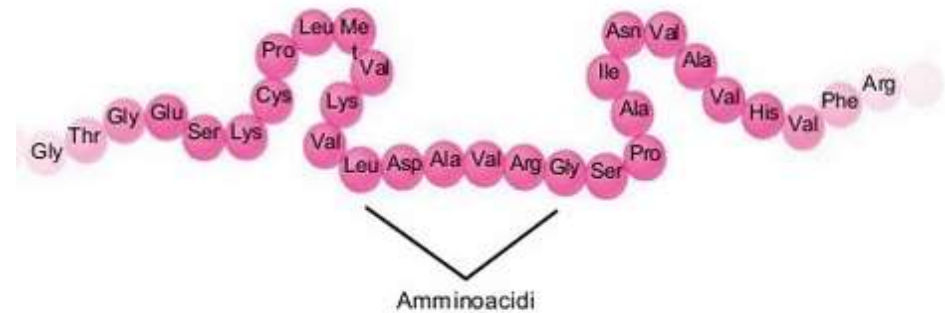


**R carico
Negativ.**

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

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**.

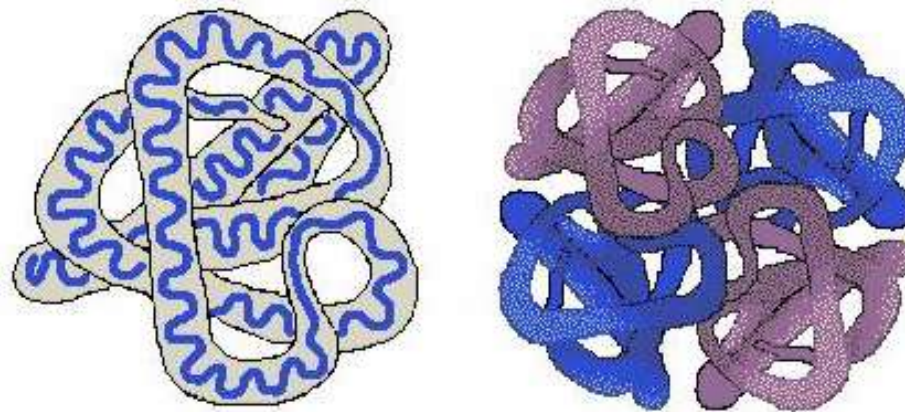


Per proteina si intende la molecola FUNZIONALE: formata cioè da una singola catena polipeptidica o da più catene polipeptidiche (subunità) e da eventuali gruppi prostetici legati ad essa

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

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

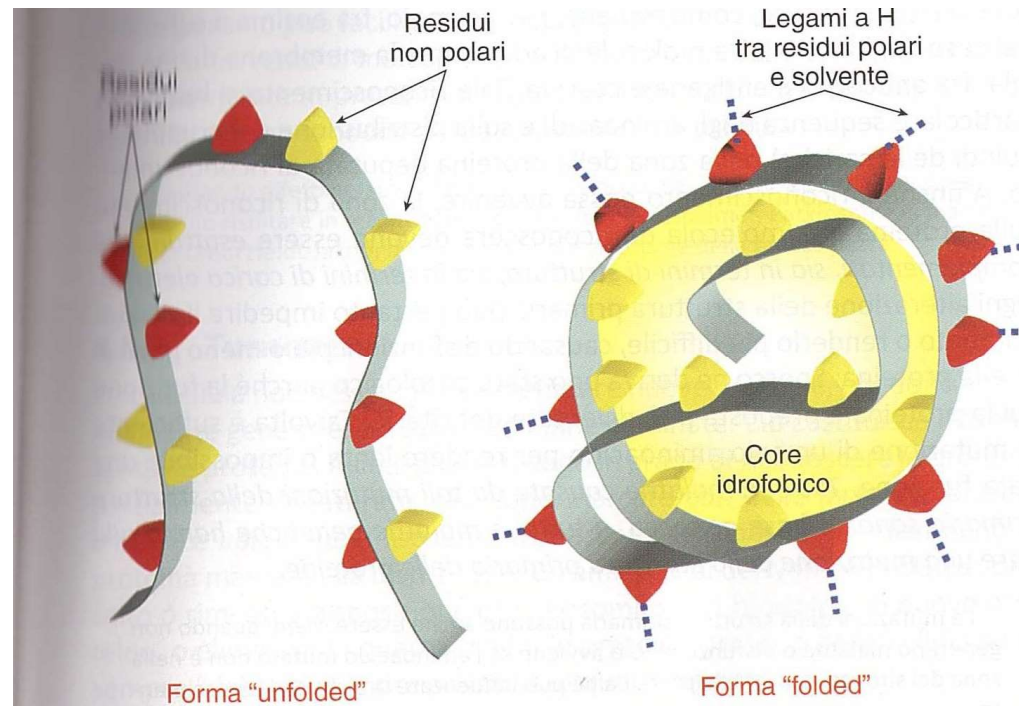
struttura tridimensionale data dal ripiegamento nello spazio della catena
polipeptidica

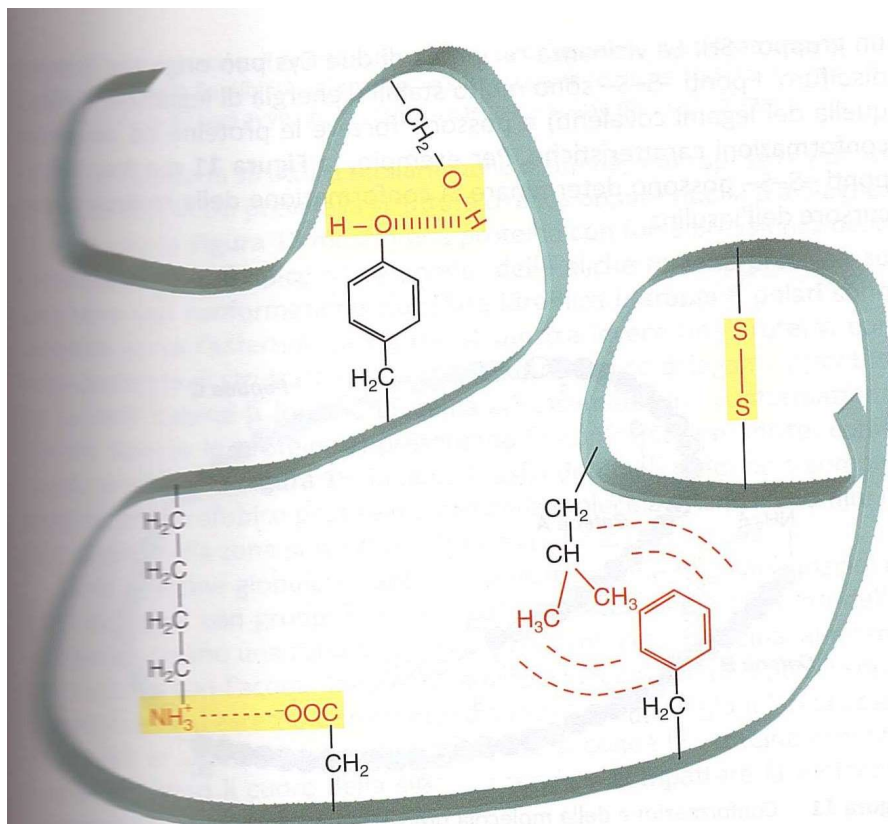


La **conformazione** di una proteina è in stretta relazione con la sua **funzione**....

Il cambiamento o perdita della conformazione comporta perdita o cambiamento della sua funzionalità

- Ogni proteina, data la sua sequenza di amminoacidi, può assumere **UNA SOLA** conformazione finale, funzionale
- 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**
- Stabilità energetica: massimo numero di interazioni deboli tra a.a. + distribuzione degli a.a. polari ed apolari rispetto all'ambiente acquoso



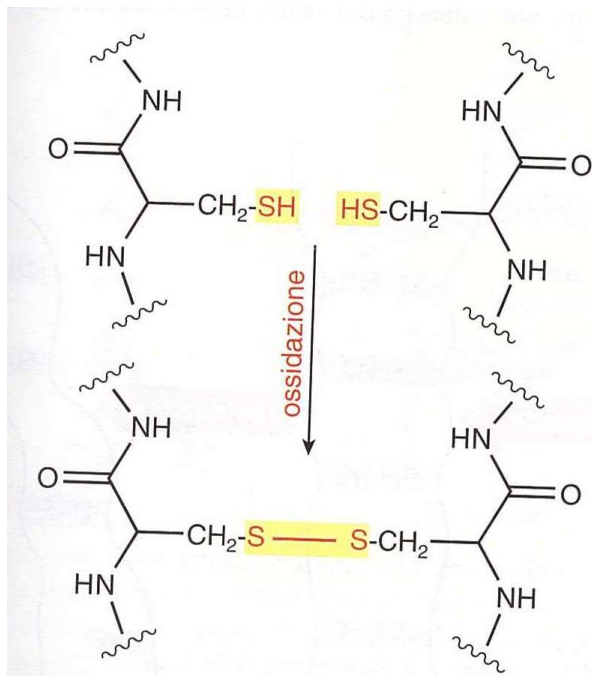


Interazioni deboli fra i gruppi laterali di a.a. anche distanti tra loro lungo la catena ma vicini a seguito del ripiegamento

Legami idrogeno

Interazioni elettrostatiche (tra cariche opposte)

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

Cambiamento della conformazione di una proteina- i legami deboli che mantengono la conformazione della proteina possono essere rotti

Reversibile (se la proteina può tornare alla conformazione iniziale)

Irreversibile - DENATURAZIONE

1. 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

Cambiamento della conformazione di una proteina

2. Legame alla proteine di altre piccole molecole mediante legami deboli

Piccole variazioni reversibili della conformazione di una proteina a seguito del suo legame con un'altra molecole ha conseguenze sulla sua funzionalità con effetti fisiologici e biologici specifici

Proteine di trasporto

Enzimi

Interazione actina-miosina- contrazione muscolare

Interazione antigene-anticorpo- risposta immunitaria

Interazioni ormone-recettore – trasferimento di segnali alle cellule

Modulazione del metabolismo attraverso gli enzimi

1. Modifica della conformazione delle proteine che hanno il ruolo di enzimi

Le vie metaboliche non sono sempre attive, ma possono essere bloccate/rallentate agendo solo sulla conformazione degli enzimi

2. Modulazione della concentrazione dell'enzima

a livello dei meccanismi di sintesi e degradazione dell'enzima

(turnover delle proteine)

3. Modulazione dell'espressione genica

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

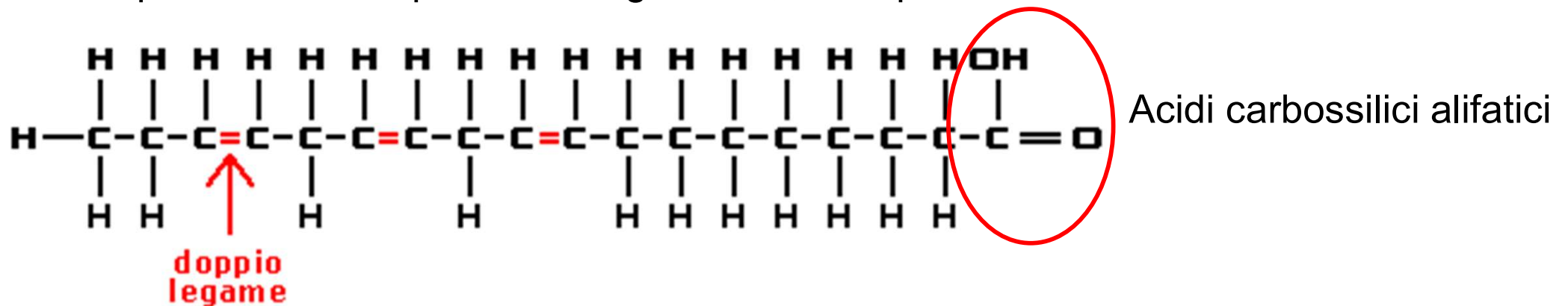
ma più duraturo nel tempo

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

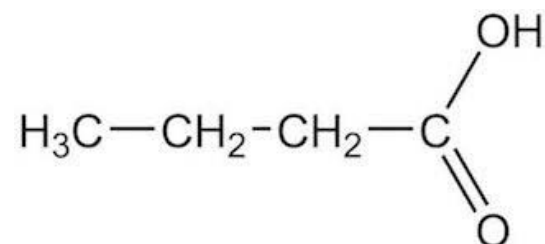


- I più abbondanti numero pari di atomi di C (da 4 a 24 massimo- i più abbondanti più di 14 C)
- **Saturi** e **Insaturi** (monoinsaturi e polinsaturi)

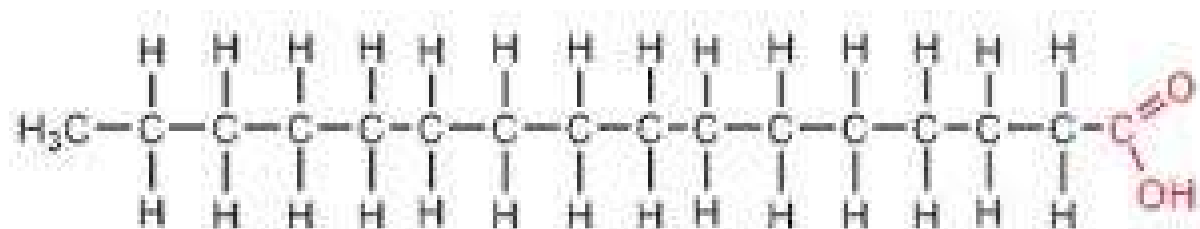
Alcuni acidi grassi (essenziali e non essenziali)

Saturi

Acido butirrico

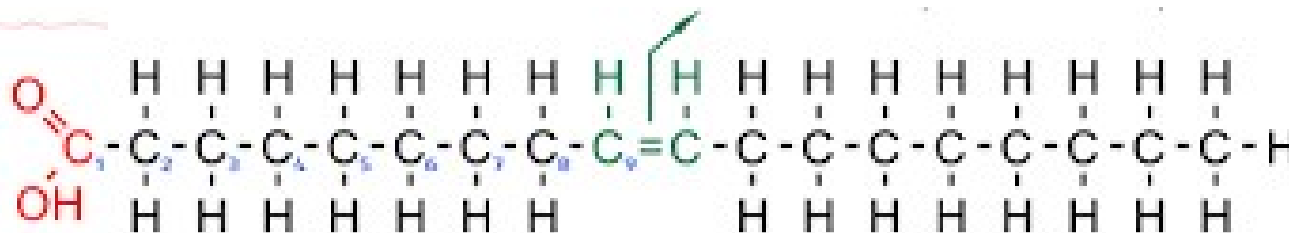


Acido palmitico



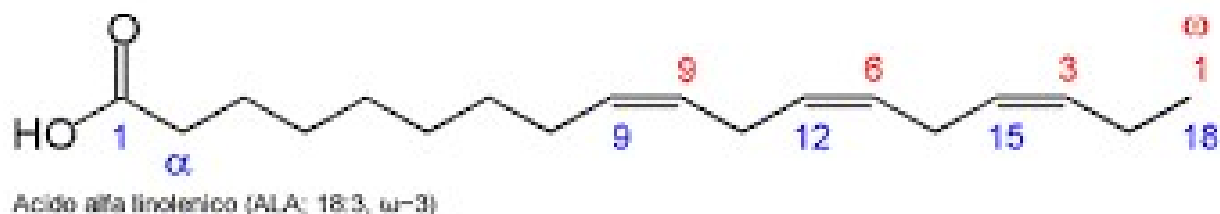
Monoinsaturi

Acido oleico

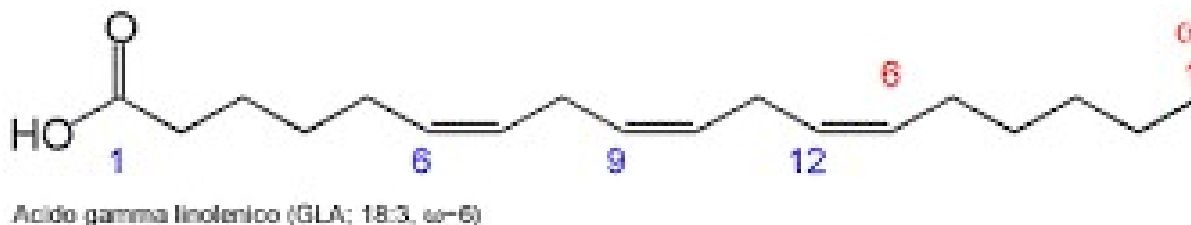


Polinsaturi

Acido linolenico (ω3)



Acido linoleico (ω6)



Trigliceridi o Triacilgliceroli

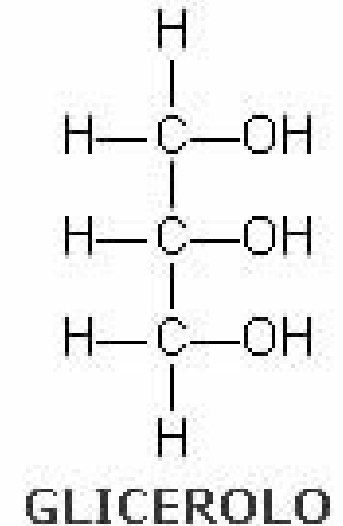
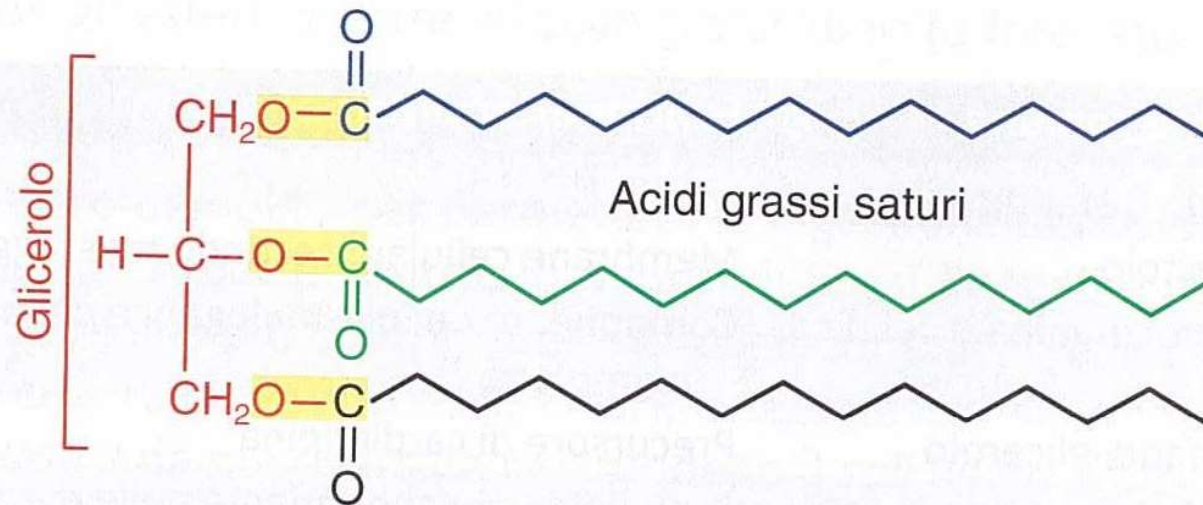


Figura 4. Struttura di un trigliceride, risultato della esterificazione dei gruppi alcolici OH del glicerolo con i gruppi COOH degli acidi grassi (il legame estereo è evidenziato dal riquadro giallo). Gli acidi grassi sono rappresentati in colori diversi ad indicare che ogni molecola di trigliceride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

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

Funzione di protezione termica

Funzione di protezione meccanica di alcuni organi

FOSFOLIPIDI

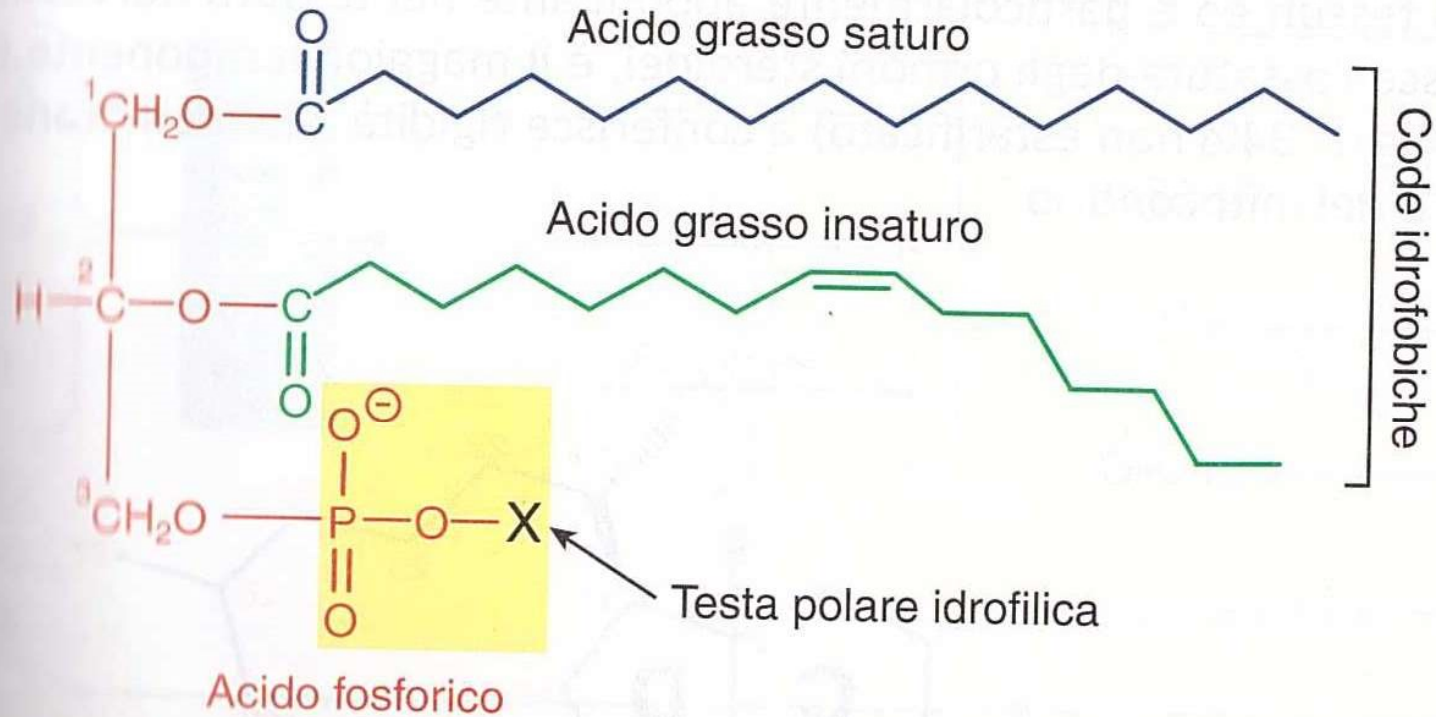


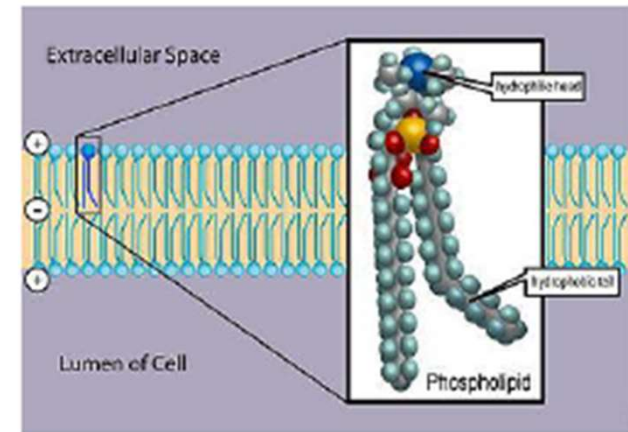
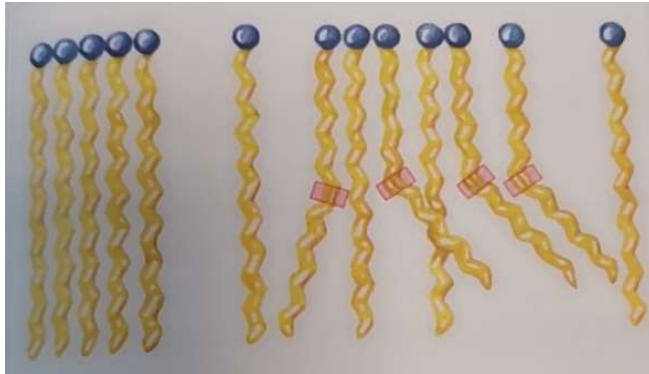
Figura 8. Fosfolipide, risultato della sostituzione dell'acido grasso combinato con il glicerolo nel trigliceridi con un gruppo fosfato, che può a sua volta essere legato ad un'altra molecola o base X, dando origine a diversi tipi di fosfolipidi.

- X gruppo carico o polare

§ MOLECOLA ANFIPATICA

§ Ruolo Strutturale - membrane

Insaturazione e proprietà fisiche



Le catene idrocarburiche hanno massima stabilità energetica quando si associano tra loro completamente distese per massimizzare il numero di interazioni catena-catena : **solo fosfolipidi saturi genererebbero una membrana «rigida» e cristallina** (T di fusione superiore a quella fisiologica)

La presenza di un doppio legame ripiega « a gomito » la catena e quindi impedisce allineamento compatto e la formazione di meno interazioni – membrana meno «rigida», nella tipica fase «liquido-cristallina»
(temperatura di fusione più bassa)

Effetto dei doppi legami nei grassi alimentari:

Grassi animali – a T ambiente solidi (burro, strutti) – rilevante parte di grassi saturi

Grassi vegetali - a T ambiente allo stato liquido OLII – abbondanza acidi grassi insaturi

§Precursori della sintesi di regolatori metabolici

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

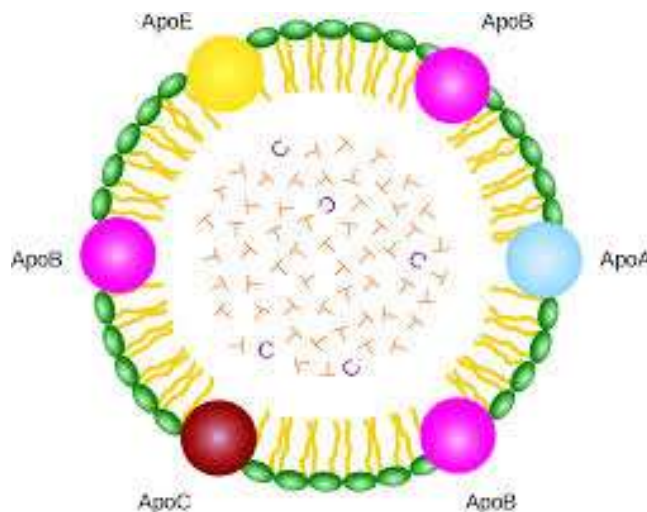
§ Trasporto plasmatico dei lipidi

I lipidi trasportati nel sangue in forma di aggregati
sovramolecolari chiamati

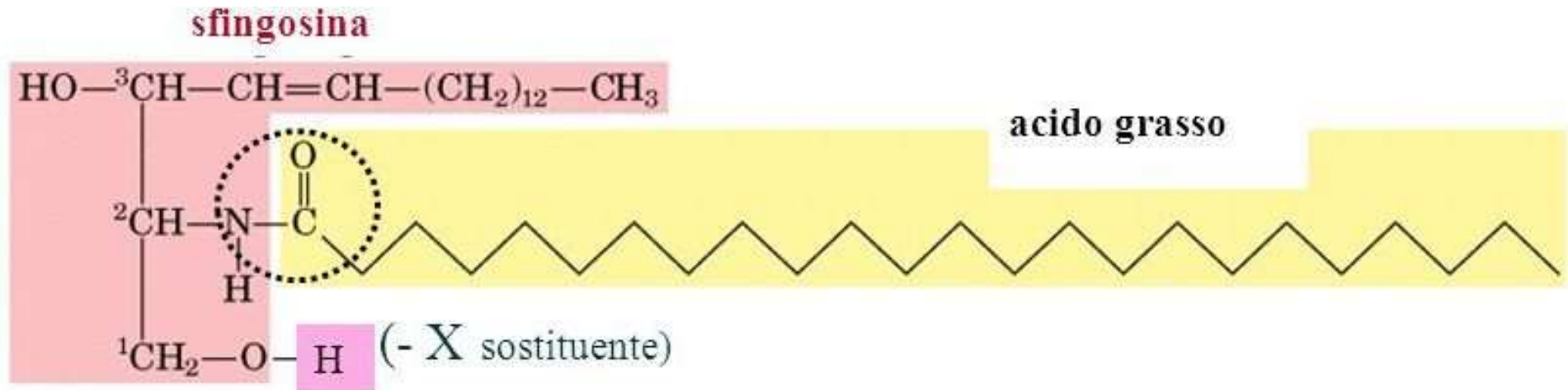
LIPOPROTEINE

- 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)

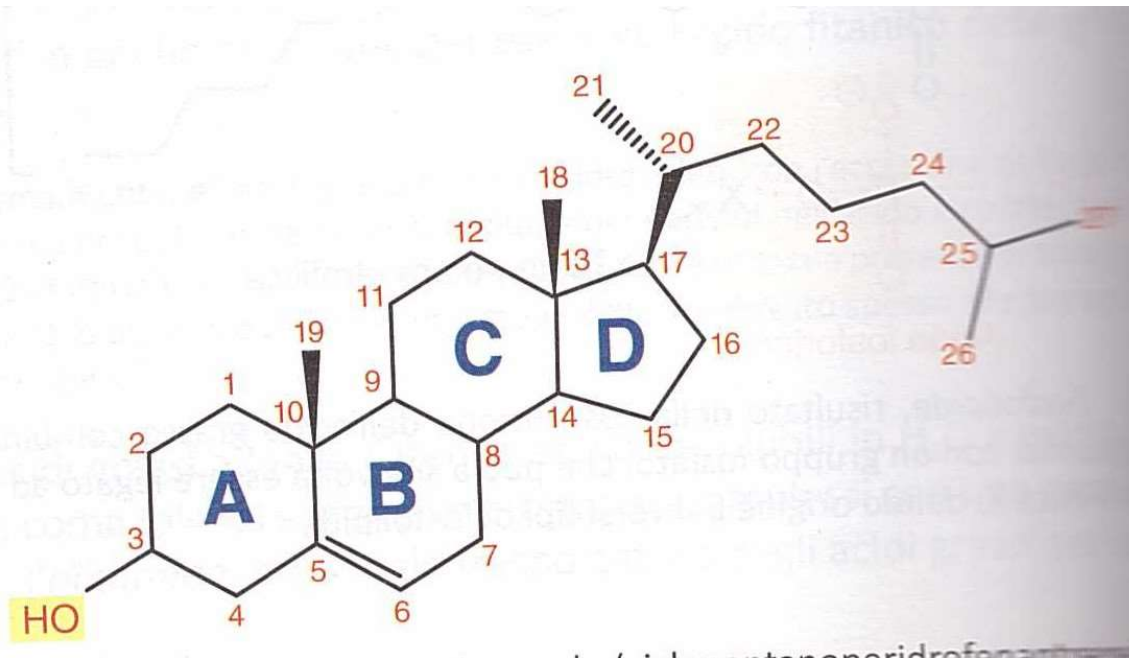
Costituenti delle membrane dove la parte polare sporge e svolge funzione di riconoscimento per altre sostanze (recettore)

Alcuni gangliosidi definiscono i gruppi sanguigni

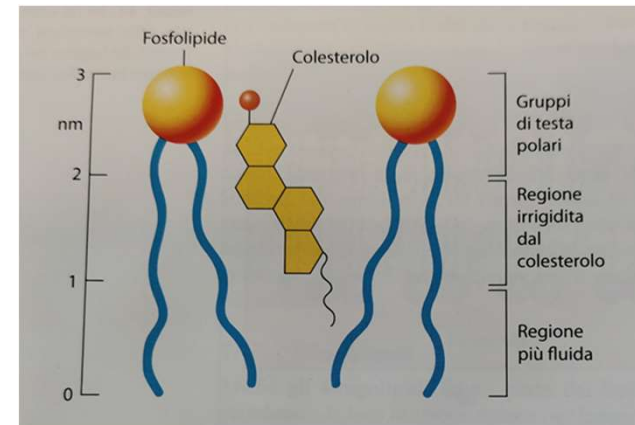
COLESTEROLO

Capostipite della classe degli steroidi

Sintetizzato nel fegato ma utilizzato anche quello di origine endogena (alimenti di origine animale)



Ruolo strutturale nelle membrane

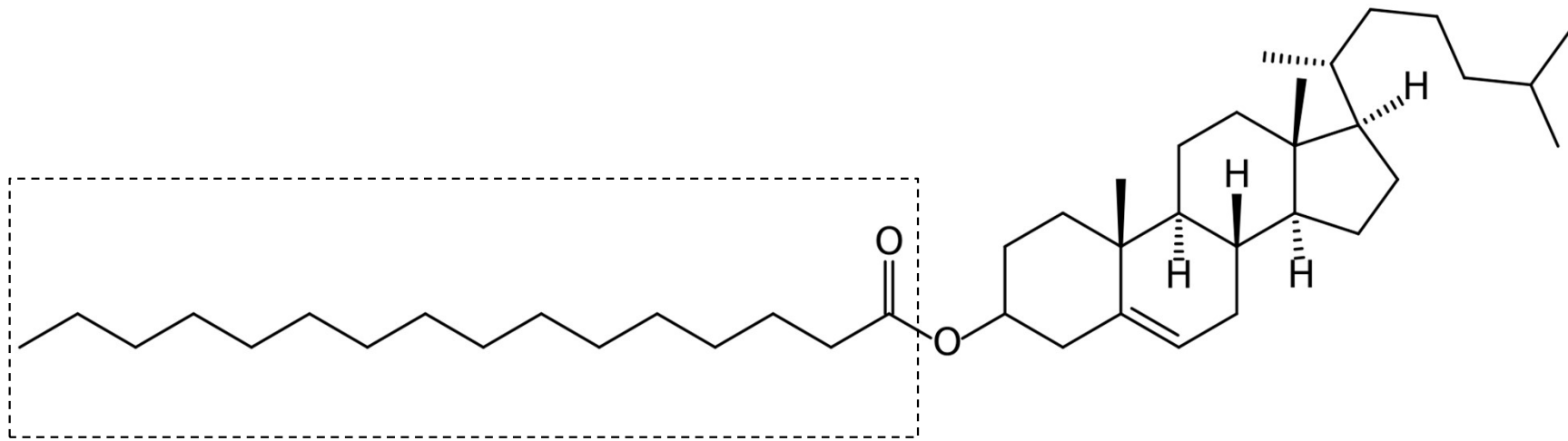


Sintesi acidi biliari

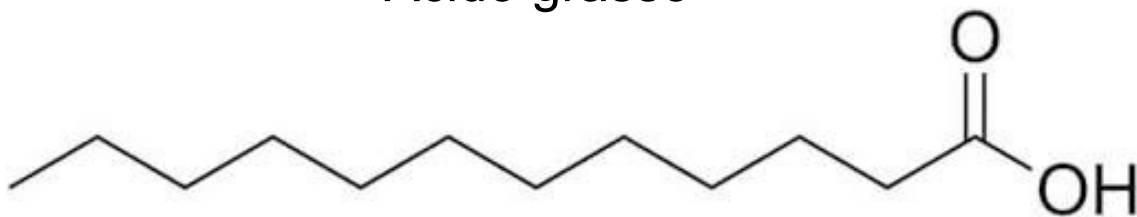
Sintesi ormoni steroidei (cortisolo, ormoni sessuali- testosterone e progesterone)

Sintesi vitamina D

Colesterolo esterificato – è la forma chimica con cui il colesterolo viene trasportato nel sangue ed internalizzato nelle cellule



Acido grasso



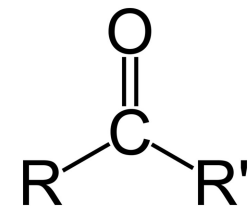
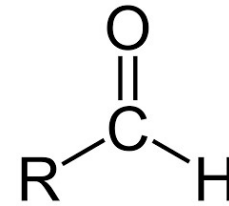
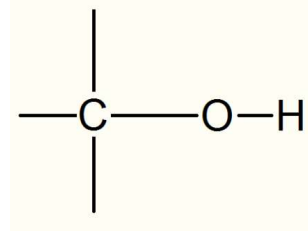
CARBOIDRATI (zuccheri, glucidi, saccaridi)

Semplici (monosaccaridi)

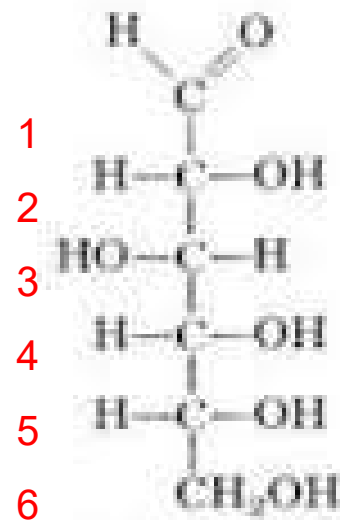
Dal punto di vista chimico: derivato aldeidico o chetonico di un alcool polivalente

Le loro caratteristiche strutturali e la loro reattività chimica sono determinate dai gruppi funzionali che presentano, e cioè il gruppo alcolico e il gruppo aldeidico o il gruppo chetonico.

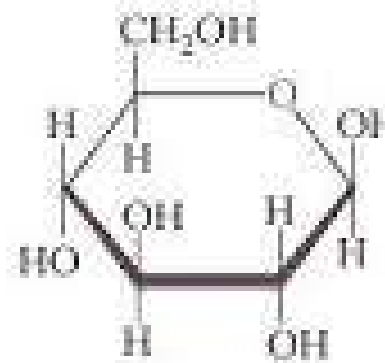
Aldosi e chetosi



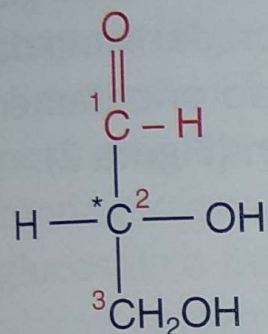
A seconda del numero di atomi di carbonio, si suddividono in **triosi, tetrosi, pentosi, esosi, eptosi**



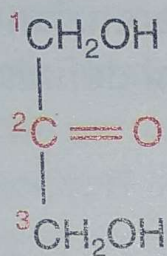
GLUCOSIO



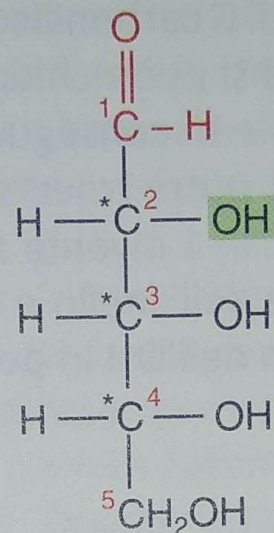
GLUCOSIO



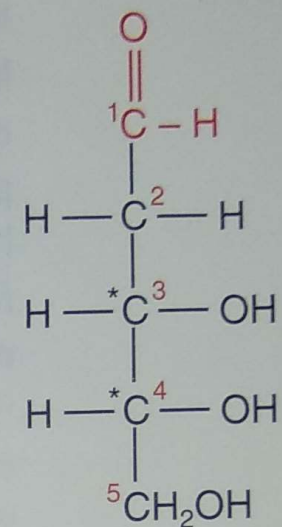
Aldeide D-glicerica



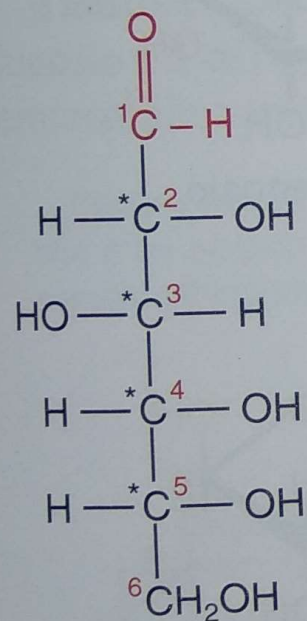
Diidrossiacetone



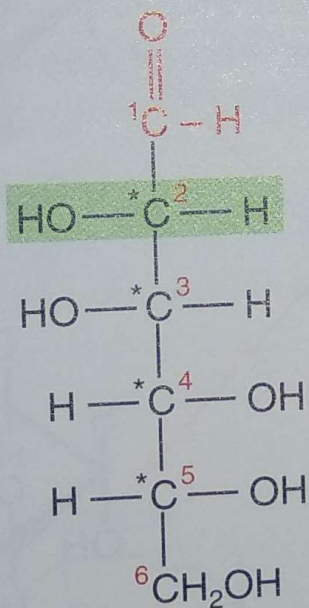
D-ribosio



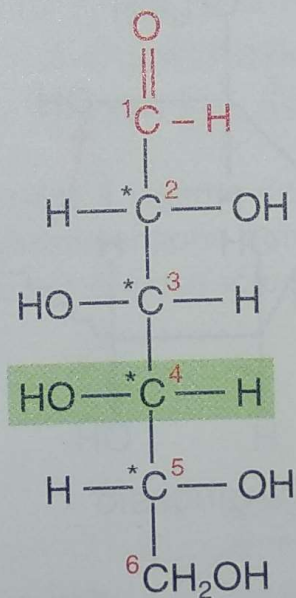
D-2-desossiribosio



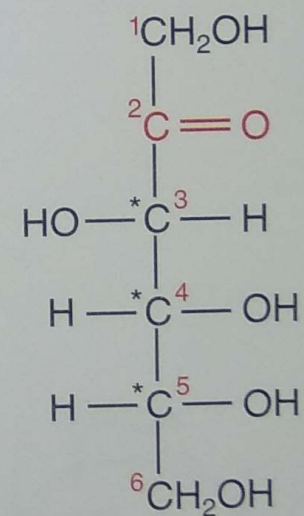
D-glucosio



D-mannosio

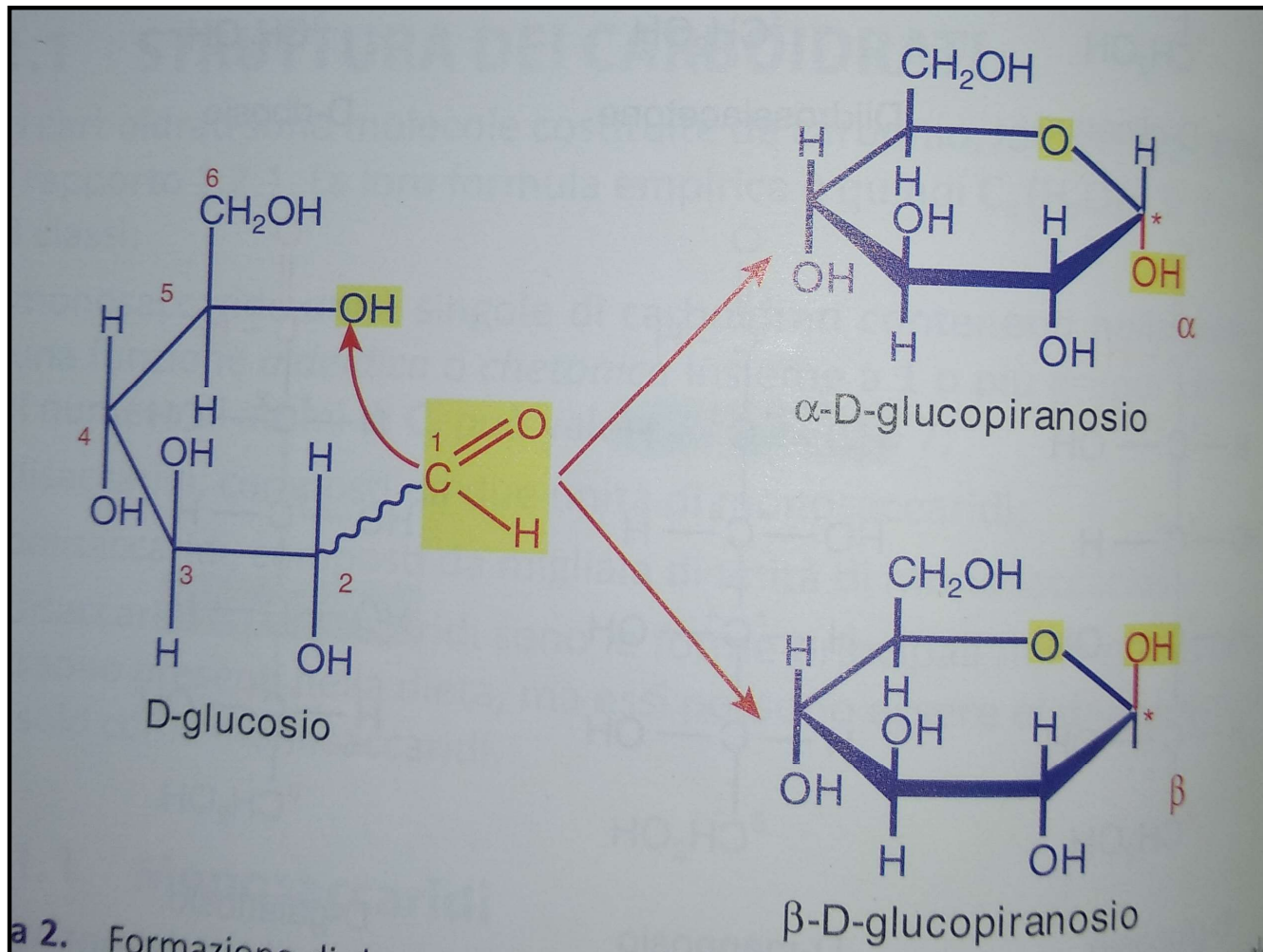


D-galattosio



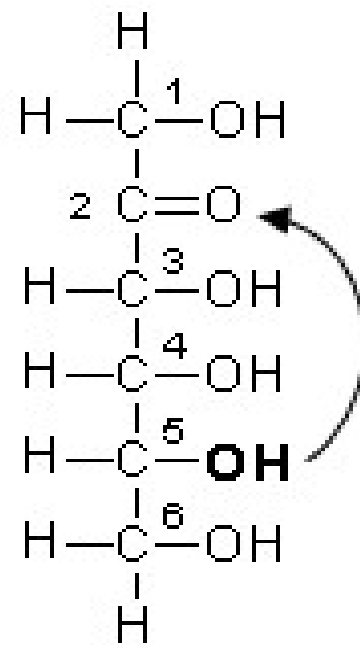
D-fruttosio

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

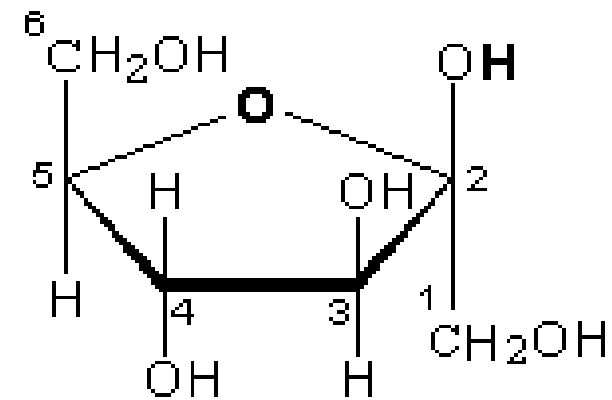


Ciclizzazione degli zuccheri e formazione di **anomeri** (α e β)

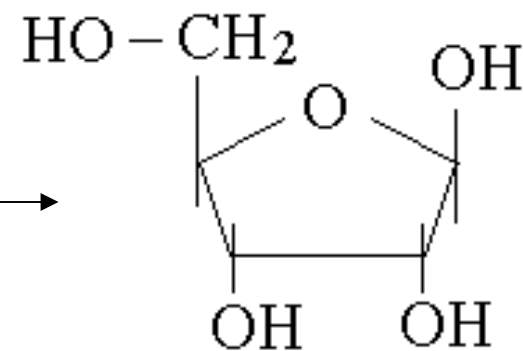
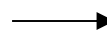
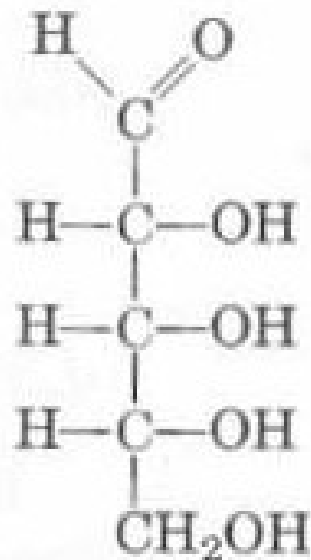
In soluzione acquosa le tre forme in equilibrio, nettamente spostato verso le due forme anomeriche che sono prevalenti



Fruttosio

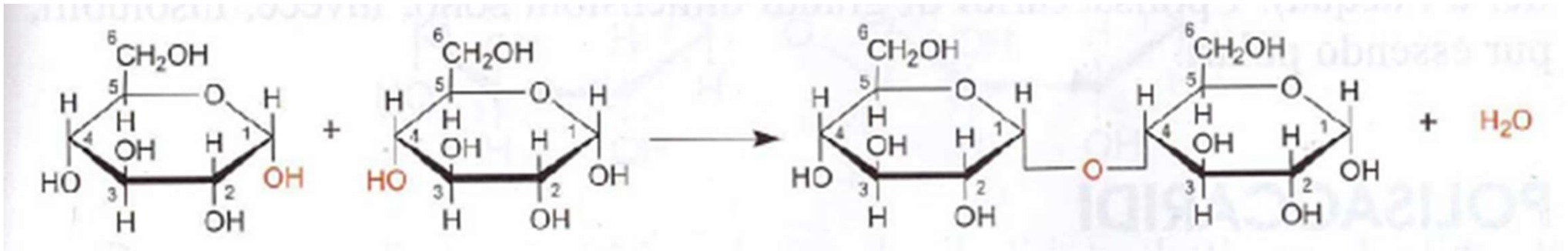


Fruttofuranosio



ribosio

Legame glicosidico



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

Lattosio - zucchero del latte

Saccarosio - zucchero di canna

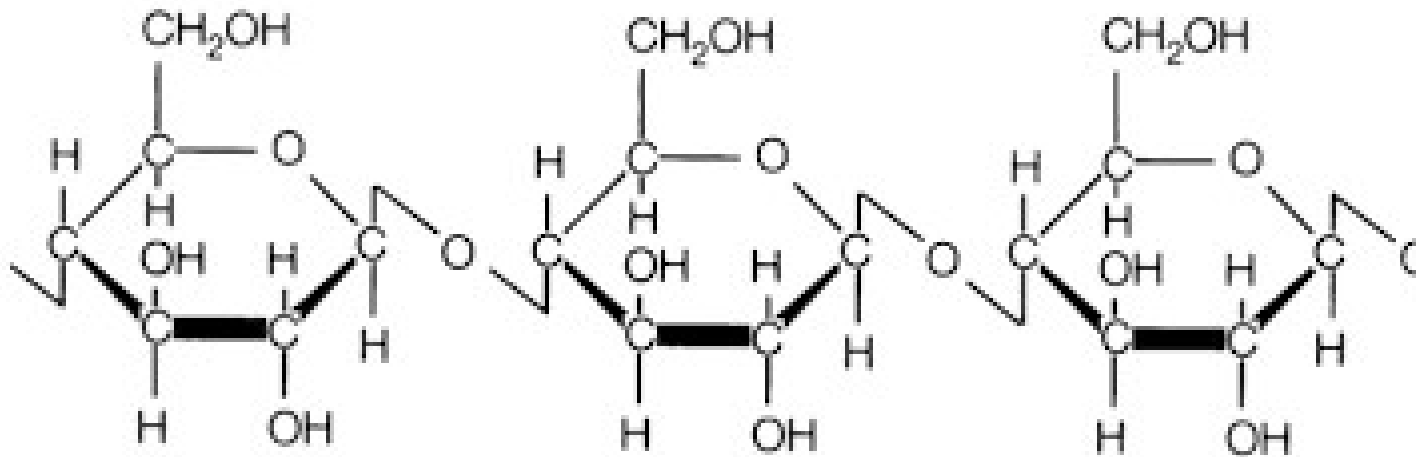
Maltosio - scissione dell'amido

Cellobiosio - scissione della cellulosa

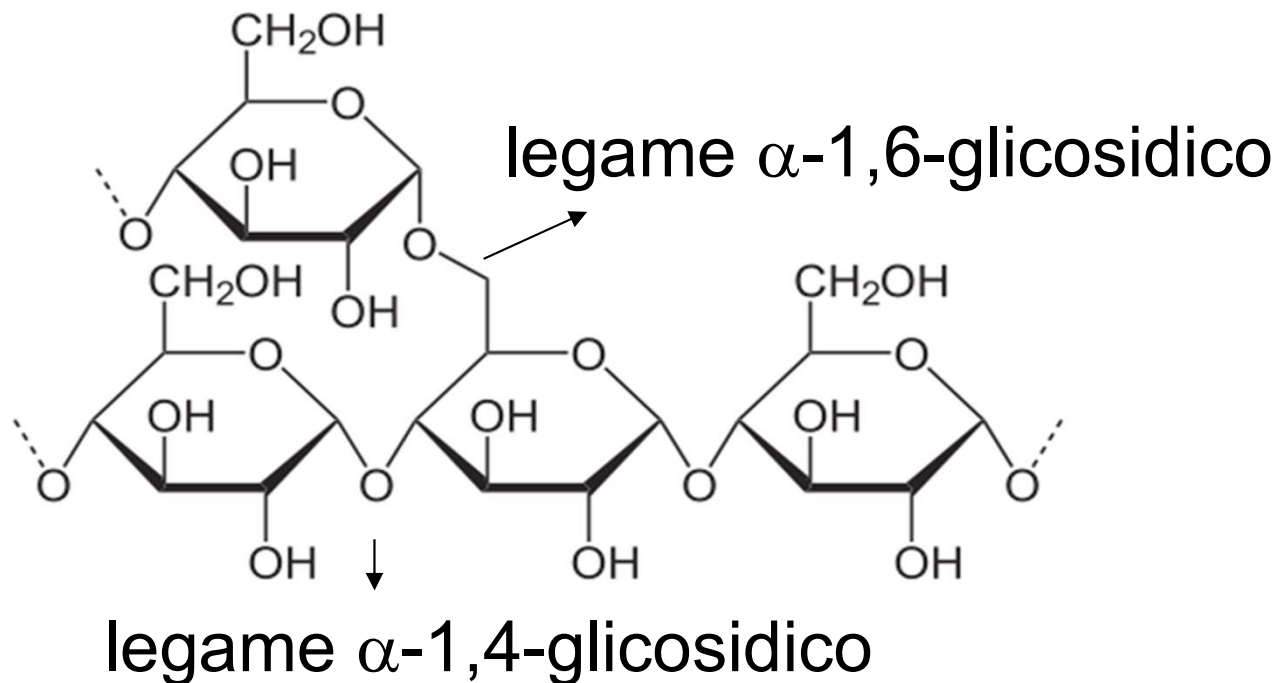
Complessi – più monosaccaridi legati chimicamente insieme (polimeri lineari e ramificati)

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

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, eparansolfato, chiamati anche mucopolisaccaridi)

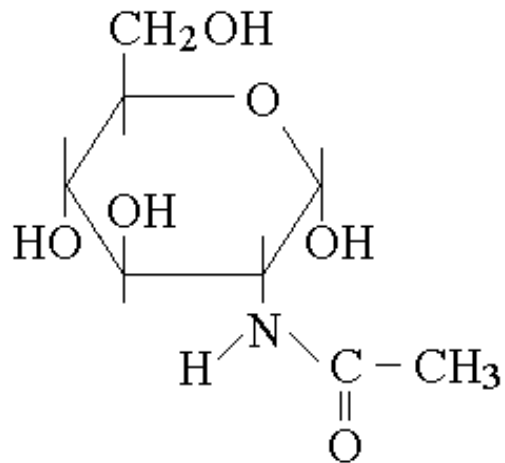
Ruolo di riconoscimento : sono legati covalentemente alle proteine di membrana,
agli anticorpi, a proteine secrete (matrice extracellulare e seriche) e ai lipidi
(glicolipidi)

GLICOSAMMINOGLICANI

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

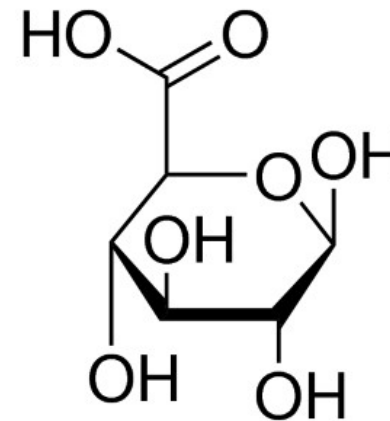


un ossidrile (solitamente C₂) è
sostituito da un gruppo aminico

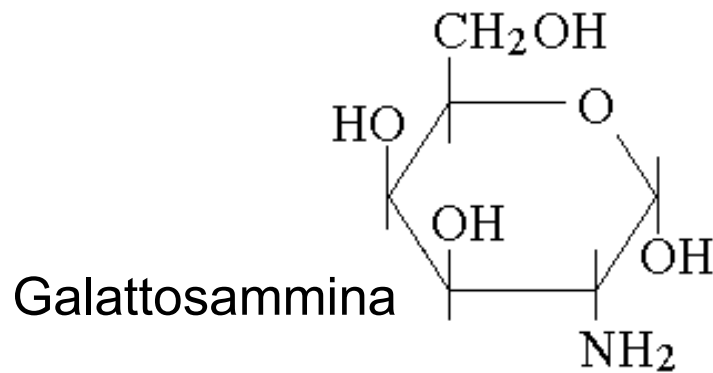


N acetil-glucosammina

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

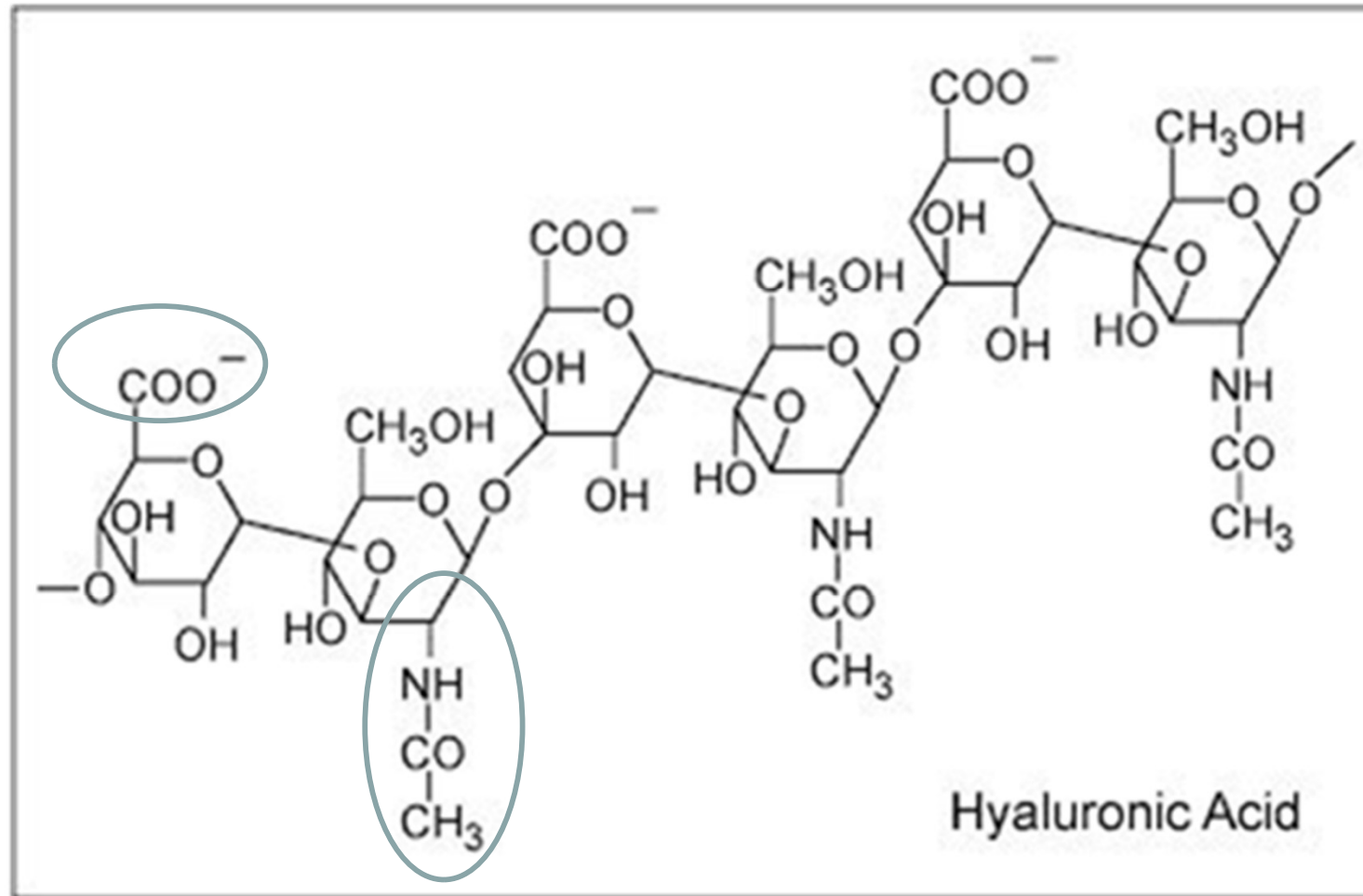


Acido glucuronico



Galattosammina

Acido ialuronico (matrice extracellulare)

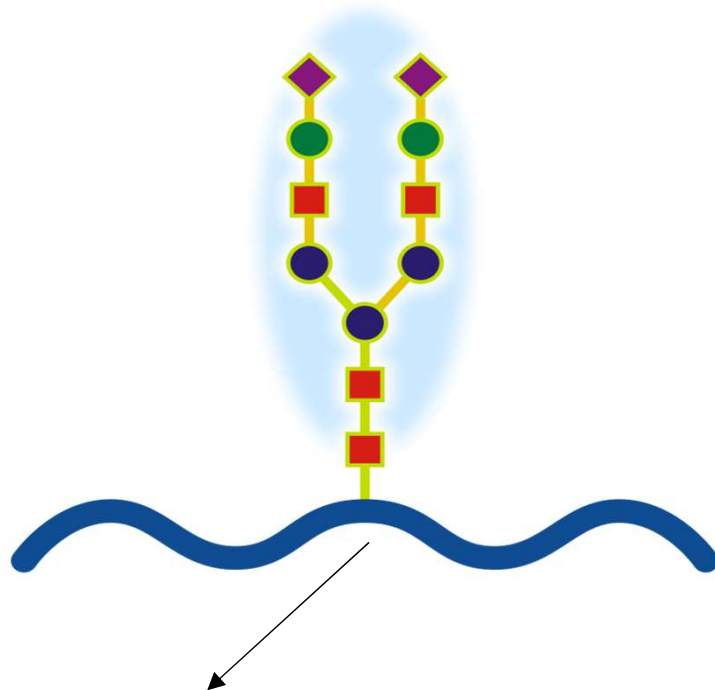


Formato da acido glucuronico e N-acetilglucosammina

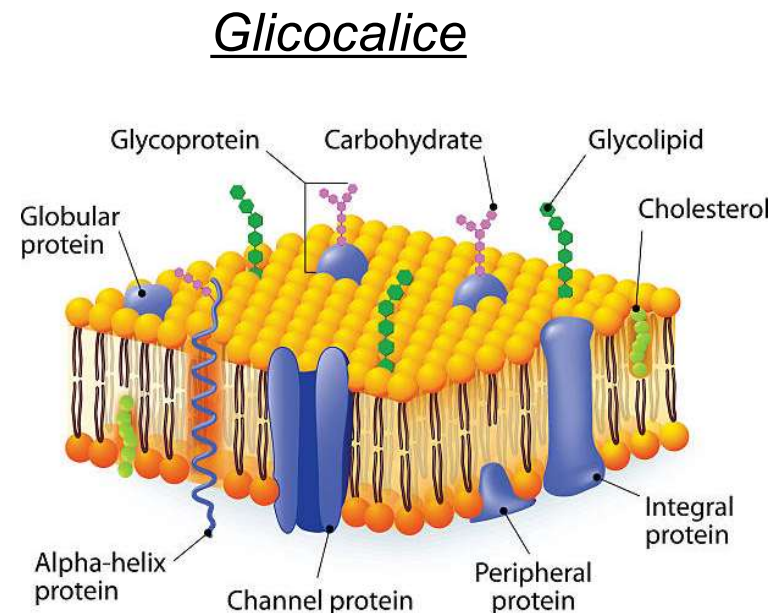
Glicoproteina (Proteina glicosilata)

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)



- **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**

Trasporto dei gas respiratori: PROTEINE CHE LEGANO L'OSSIGENO

EMOGLOBINA

MIOGLOBINA

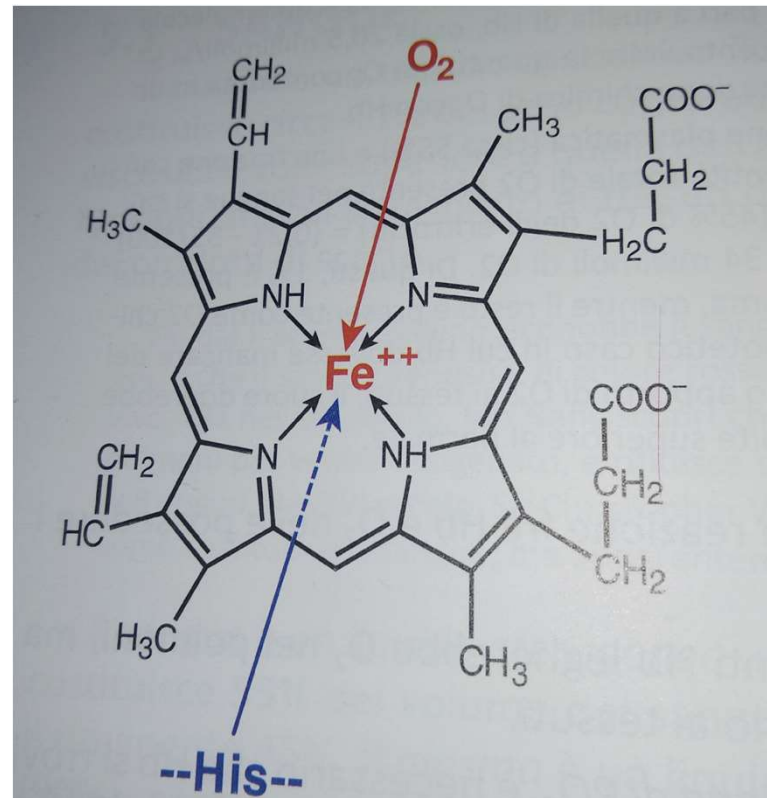
PROTEINE CONIUGATE AD UN GRUPPO PROSTETICO

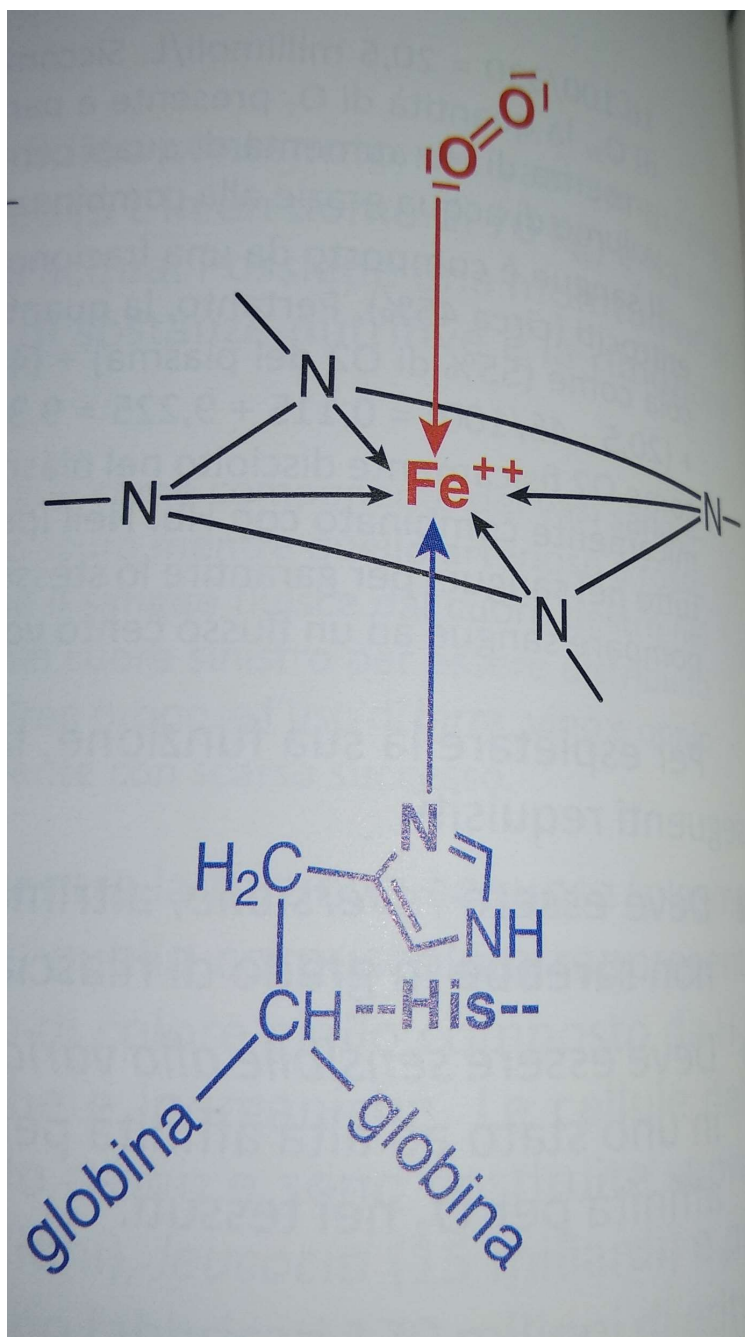
Per esercitare la loro funzione il legame con l'ossigeno deve essere **REVERSIBILE**

EME

Ferroprotoporfirina IX

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

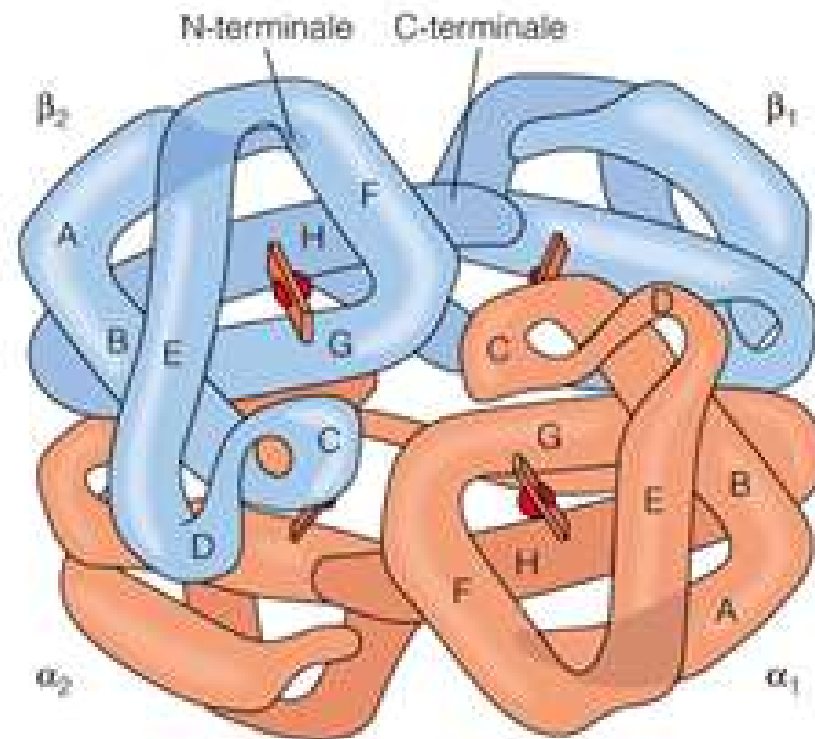




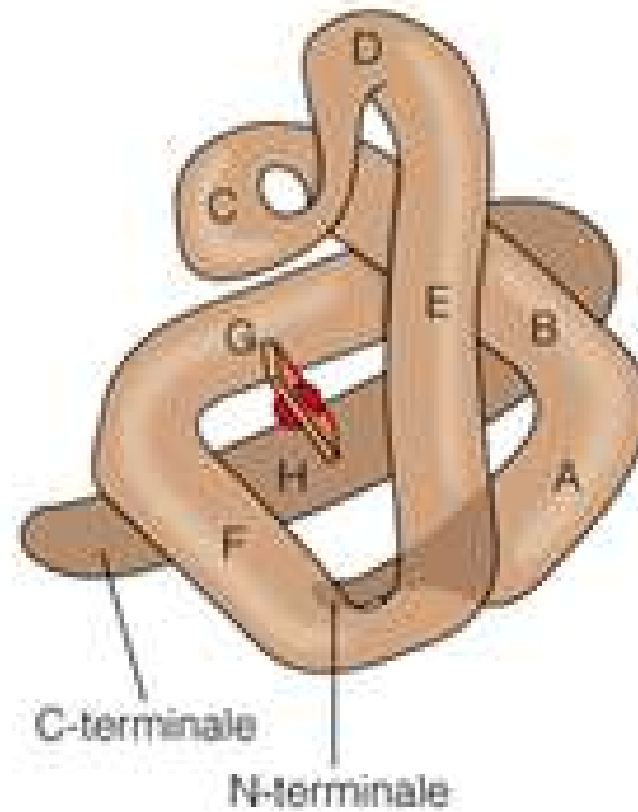
Lo ione ferroso $\text{Fe} (\text{II})$ deve formare sei legami di coordinazione. 4 legami sono con gli azoti dell' anello porfirinico e restano disponibili altri due siti di legame : uno si forma con N di una istidina del Hb; il **sesto legame di coordinazione** è realizzato con una molecola di ossigeno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

Nella **deossiemo globina** con una molecola di acqua

EMOGLOBINA (Hb)



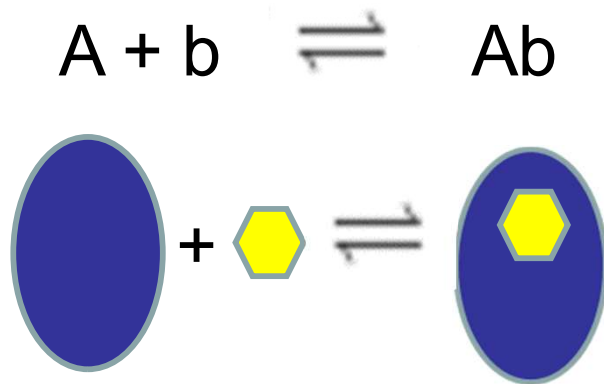
MIOGLOBINA (Mb)



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

- è una molecola che si lega **reversibilmente** ad una proteina, perché interagisce con legami deboli
- può essere qualsiasi tipo di molecola, anche un'altra proteina
- può indurre **modificazioni conformazionali**

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

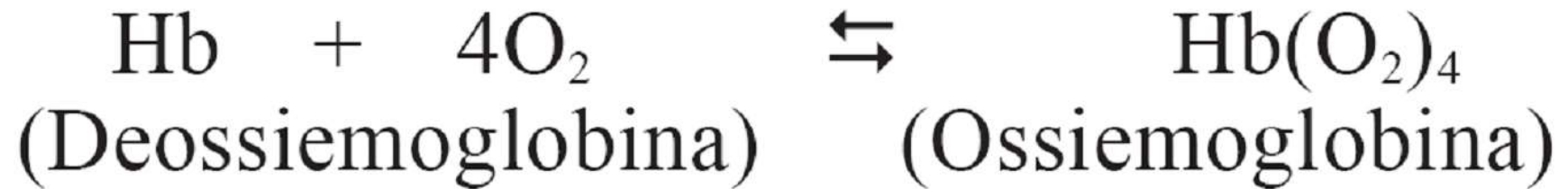


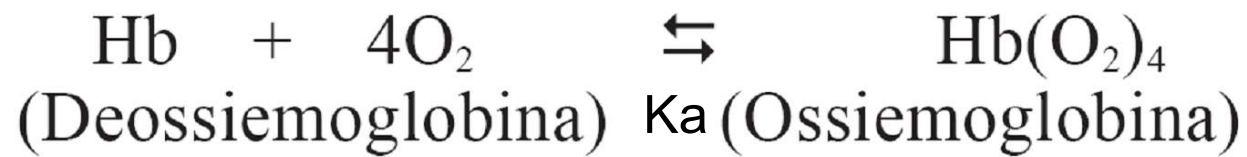
$$K_a = \frac{[Ab]}{[A] * [b]}$$

Ka costante di associazione o di affinità. Esprime l'affinità di una proteina per il suo substrato. Valore alto di Ka corrisponde a una elevata affinità della proteina per il Ligando e viceversa

Meccanismo di legame con l'ossigeno

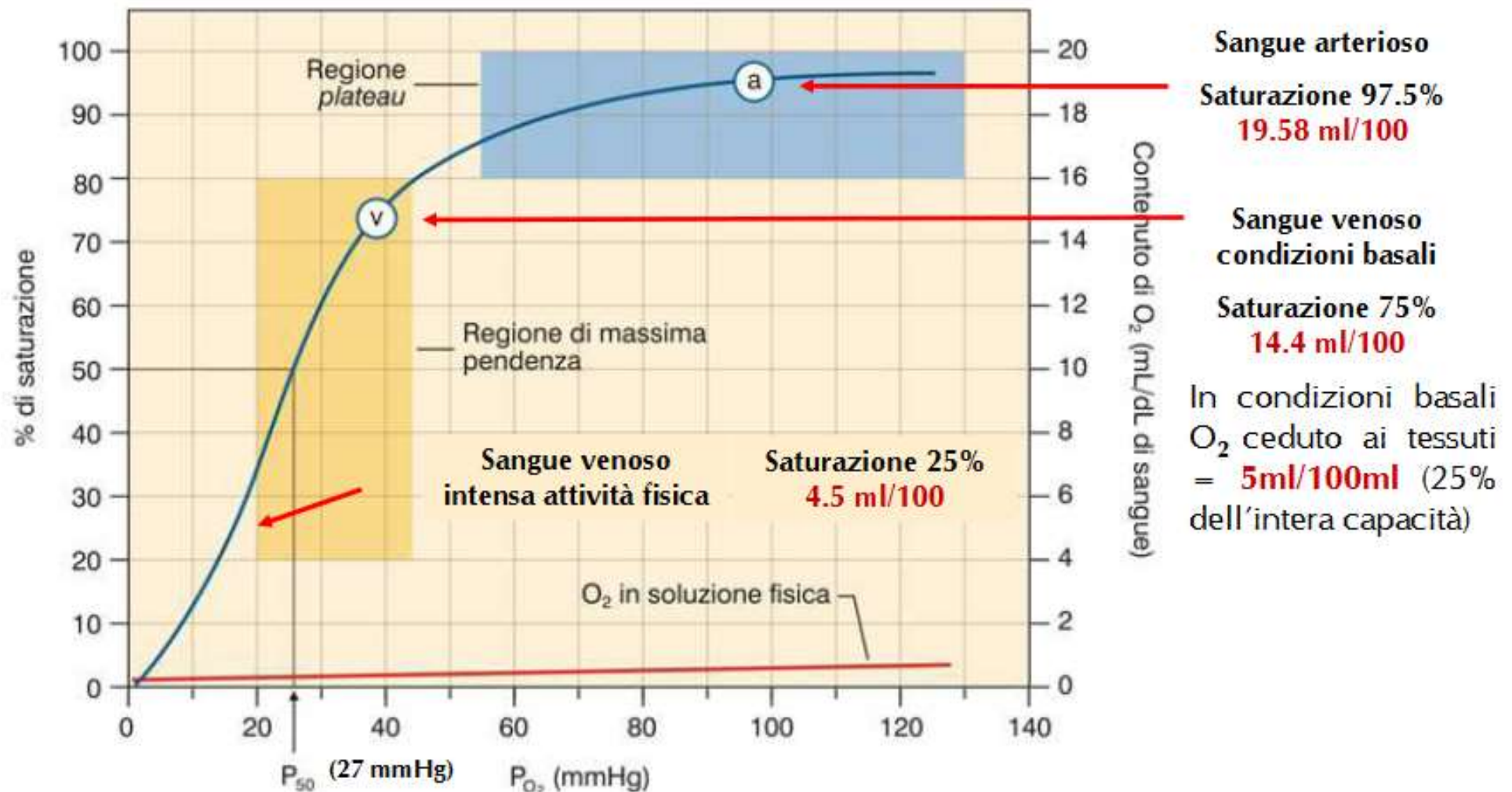
$$K_a = \frac{[\text{Hb} (\text{O}_2)_4]}{[\text{Hb}] * [\text{O}_2]^4}$$





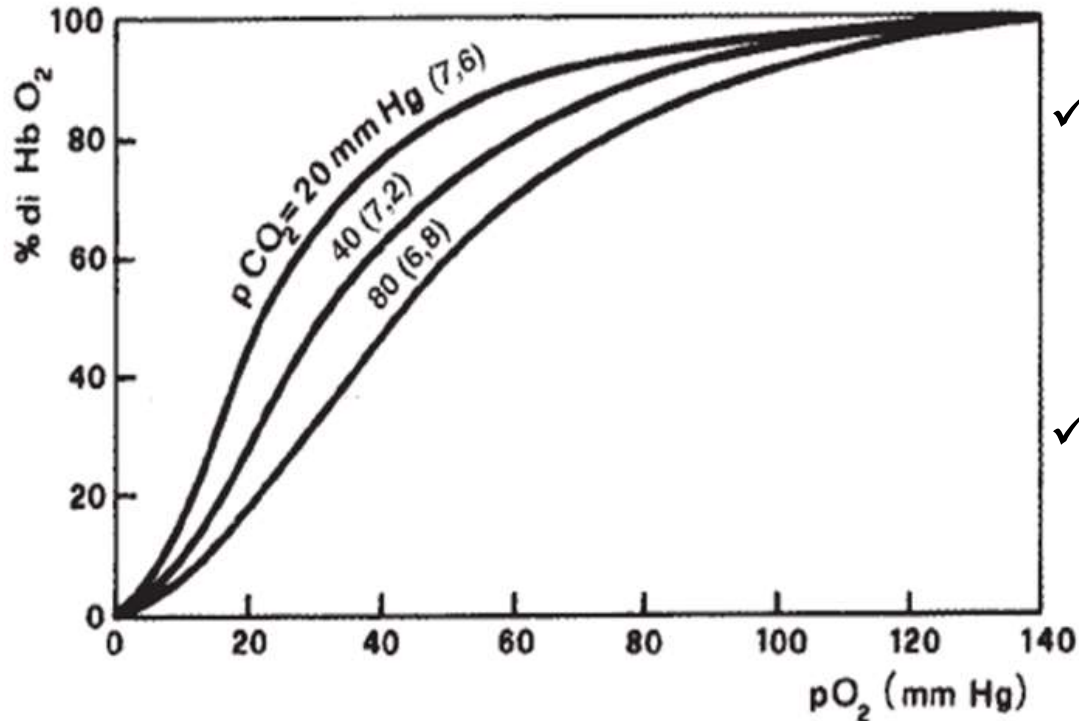
$$\% \text{ saturazione} = [\text{Hb}(\text{O}_2)_4] / [\text{Hb}_{\text{tot}}] \times 100$$

Curva di saturazione dell'emoglobina



L'affinità della Hb per l'ossigeno può variare - **fattori fisici/chimici diminuiscono l'affinità dell'Hb per l'ossigeno e ne favoriscono la cessione a livello periferico**

Pressione parziale della CO₂ e pH (effetto Bohr)



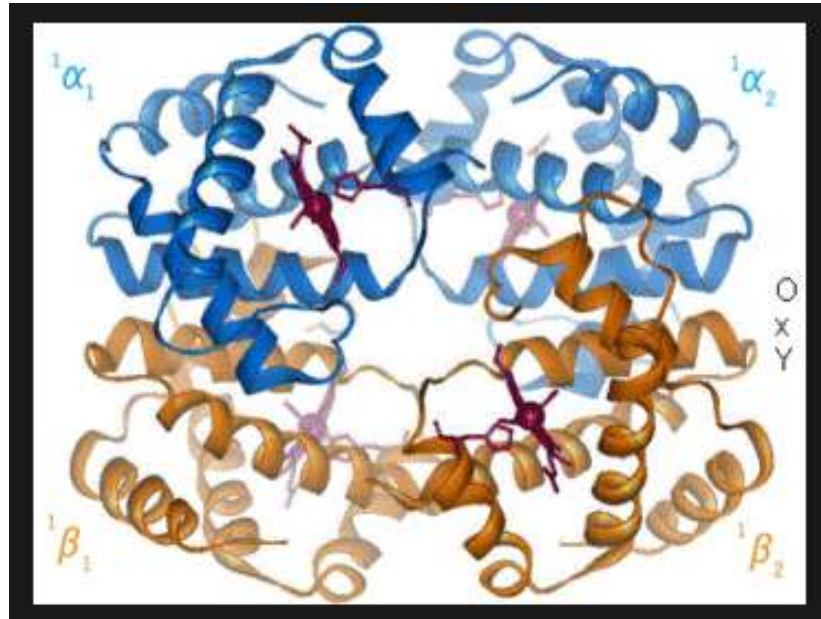
- ✓ A livello polmonare, la riduzione di pCO₂ e l'aumento di pH conseguente favoriscono l'assunzione di O₂ (curva a Sn)
- ✓ A livello tissutale l'aumento di pCO₂ e la riduzione di pH conseguente favoriscono la cessione di O₂ (curva a Ds).

La curva è maggiormente influenzata nella sua parte iniziale (basse pressioni), quindi è più influenzato il rilascio di O₂ ai tessuti che il legame di O₂ a livello polmonare

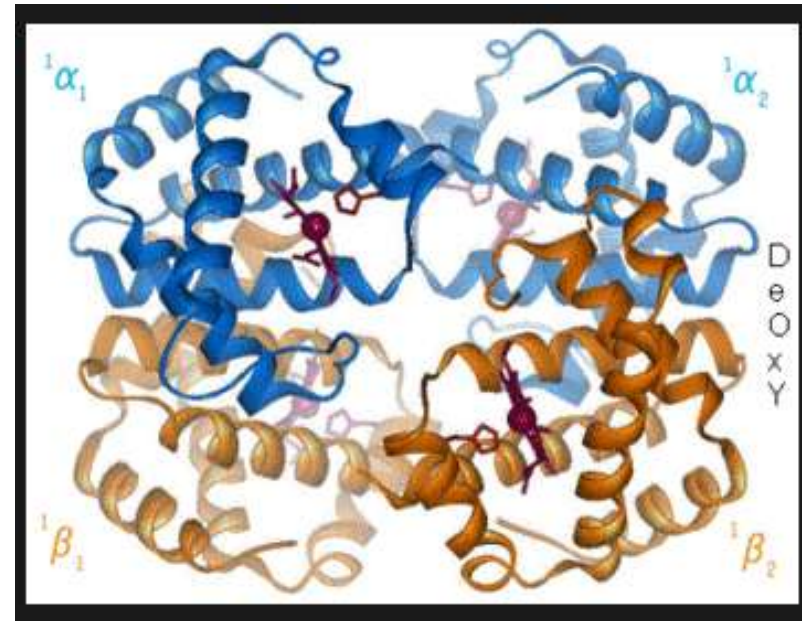
Vantaggio cessione di 1.2 ml/100 ml di O₂ in più (circa 20% del trasporto)



TESA



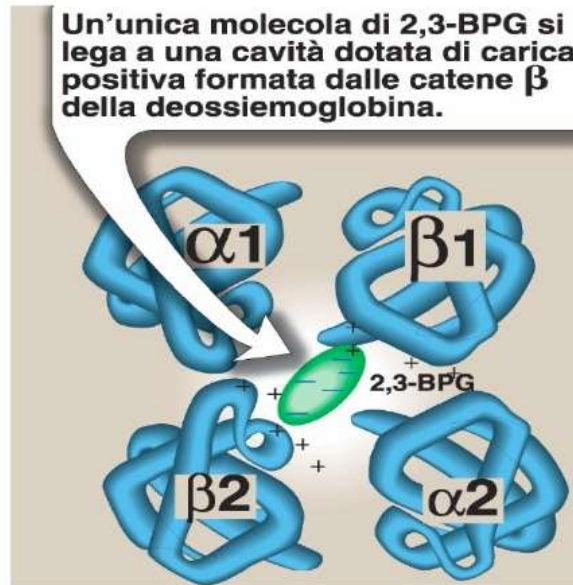
RILASSATA



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

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



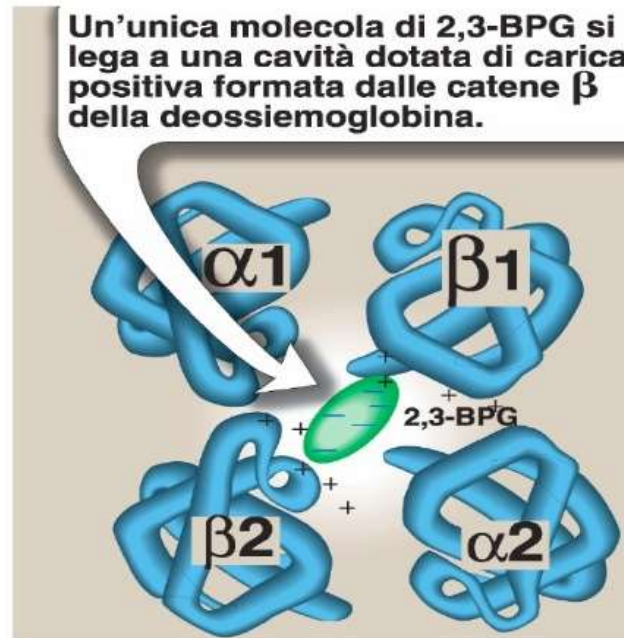
Il legame del 2,3 DPG all'emoglobina si verifica quando questa proteina ematica si nella forma deossigenata.

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

Ai tessuti le catene β sono le prime a rilasciare l'O₂ perché hanno una Ka più bassa
Ciò determina una modifica conformazionale che libera il sito di legame per il 2,3-BPG

In questa nuova conformazione diminuisce anche l'affinità delle catene α , che quindi rilasciano più facilmente l'O₂

Complessivamente il 2,3 –BPG diminuisce l'affinità dell'Hb per l'ossigeno



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 .

A scopo «compensativo» nei grandi fumatori e in chi vive in alta montagna concentrazioni più alte di 2,3-BPG nel sangue

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)

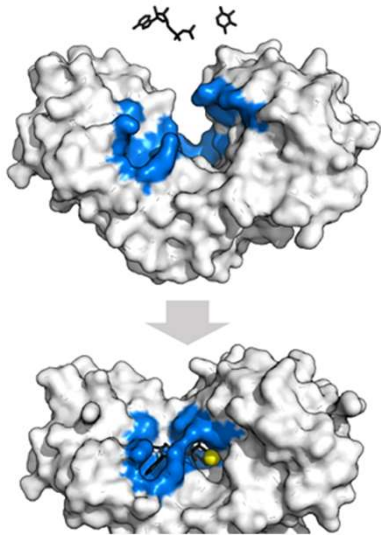
1.PRODOTTI: composti chimici generati al termine della catena metabolica

Gli enzimi: catalisi enzimatica

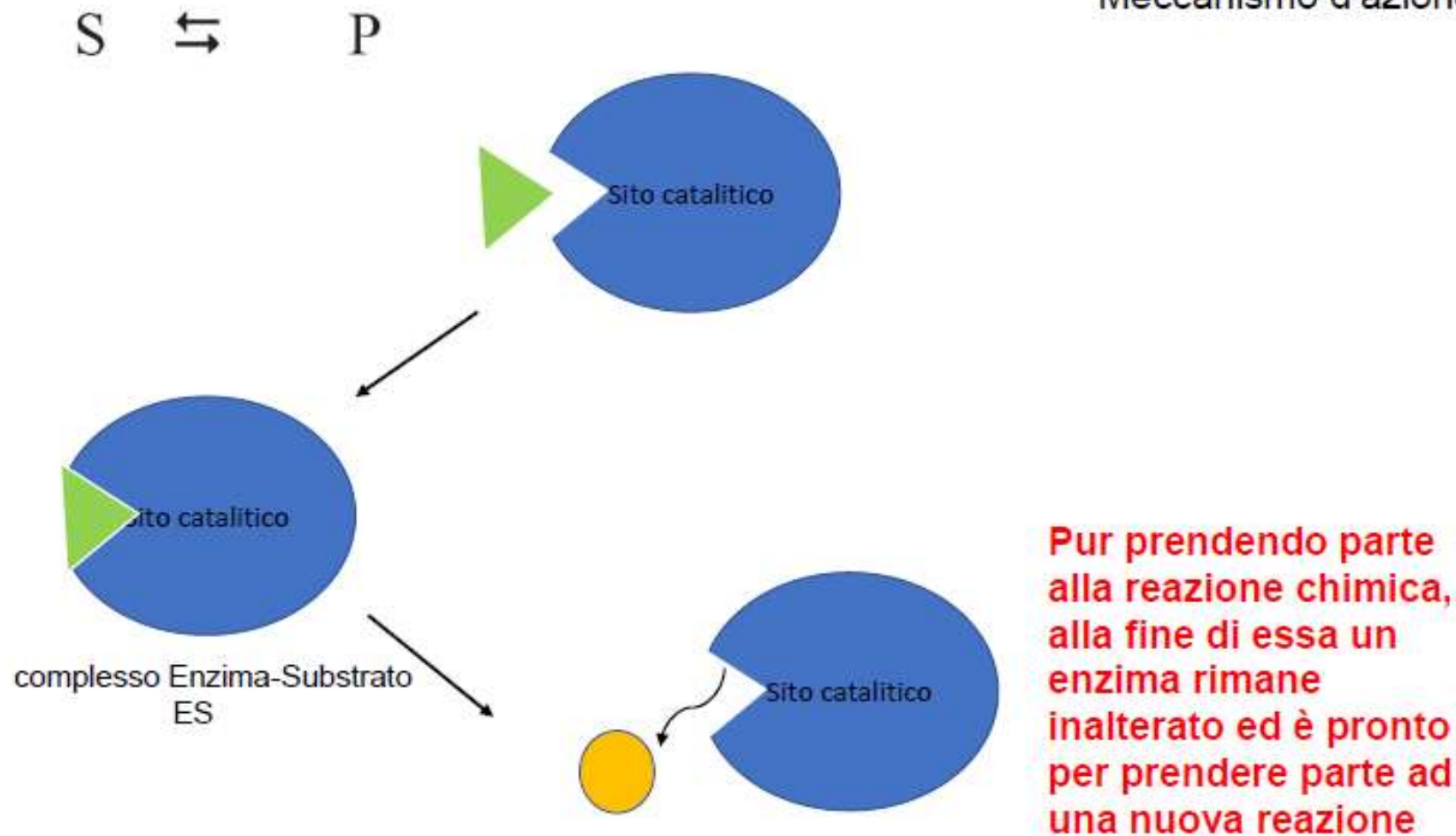
Innalzano enormemente **la velocità** di reazioni chimiche, **senza alterare** la costante di equilibrio o la spontaneità della reazione.

Sono **sempre di natura proteica**, spesso formati da più di una subunità e con gruppi prostetici

Funzionalmente ciò che li caratterizza è il **sito catalitico**



Regione dell'enzima in cui si trovano i gruppi chimici (catene laterali di alcuni aminoacidi ed eventuali gruppi prostetici) che legano i reagenti (con legami chimici deboli) e che prendono parte alla reazione chimica



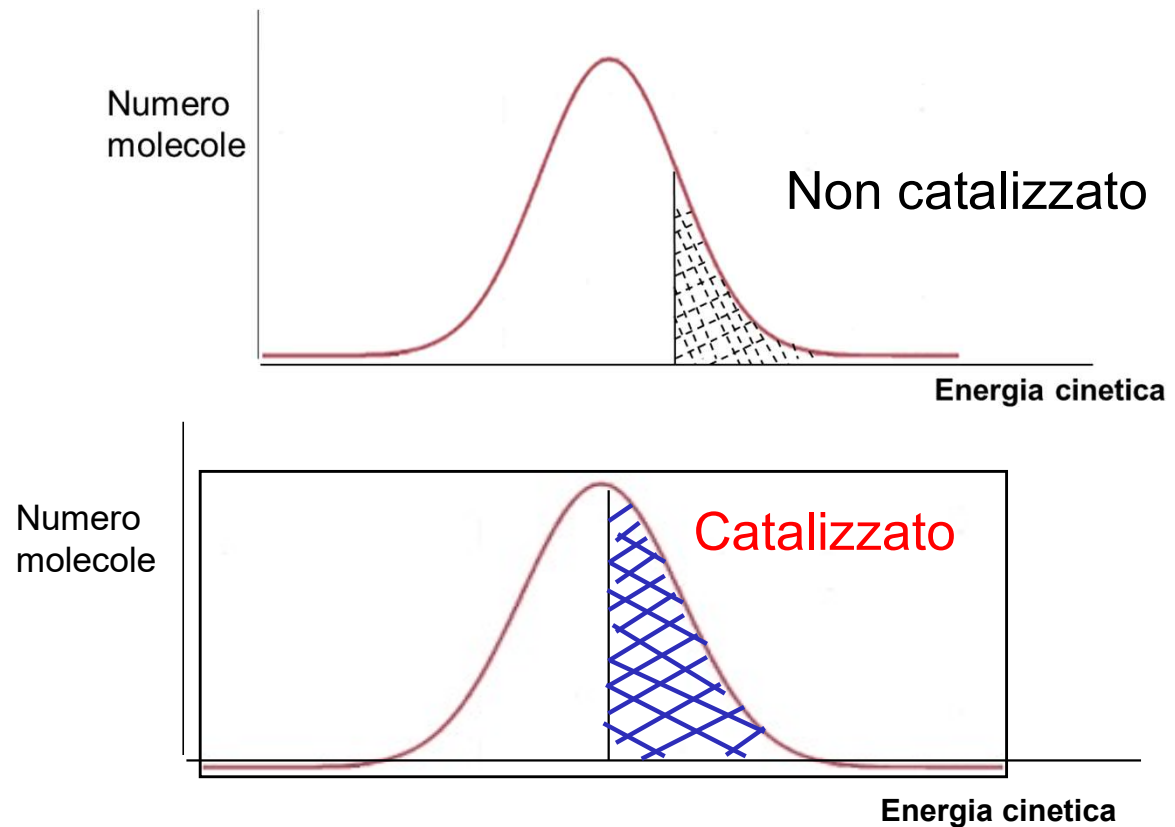
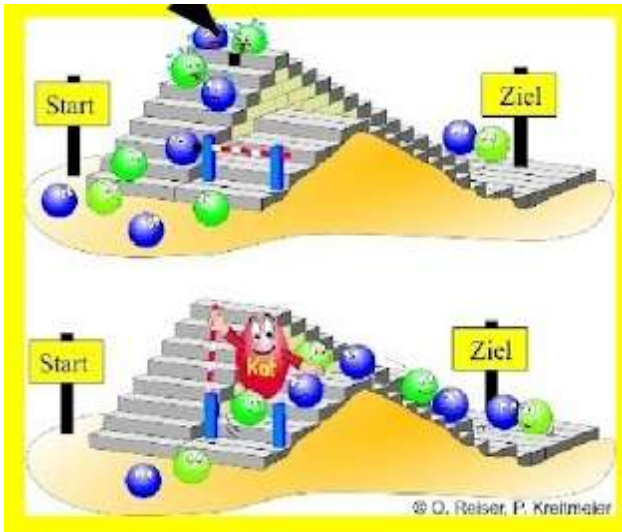
Gli enzimi aumentano la velocità di una reazione attraverso 3 meccanismi:

1. Favoriscono l'incontro dei substrati

2. Favoriscono il loro corretto orientamento

3. ABBASSANO L'ENERGIA di ATTIVAZIONE della reazione catalizzata

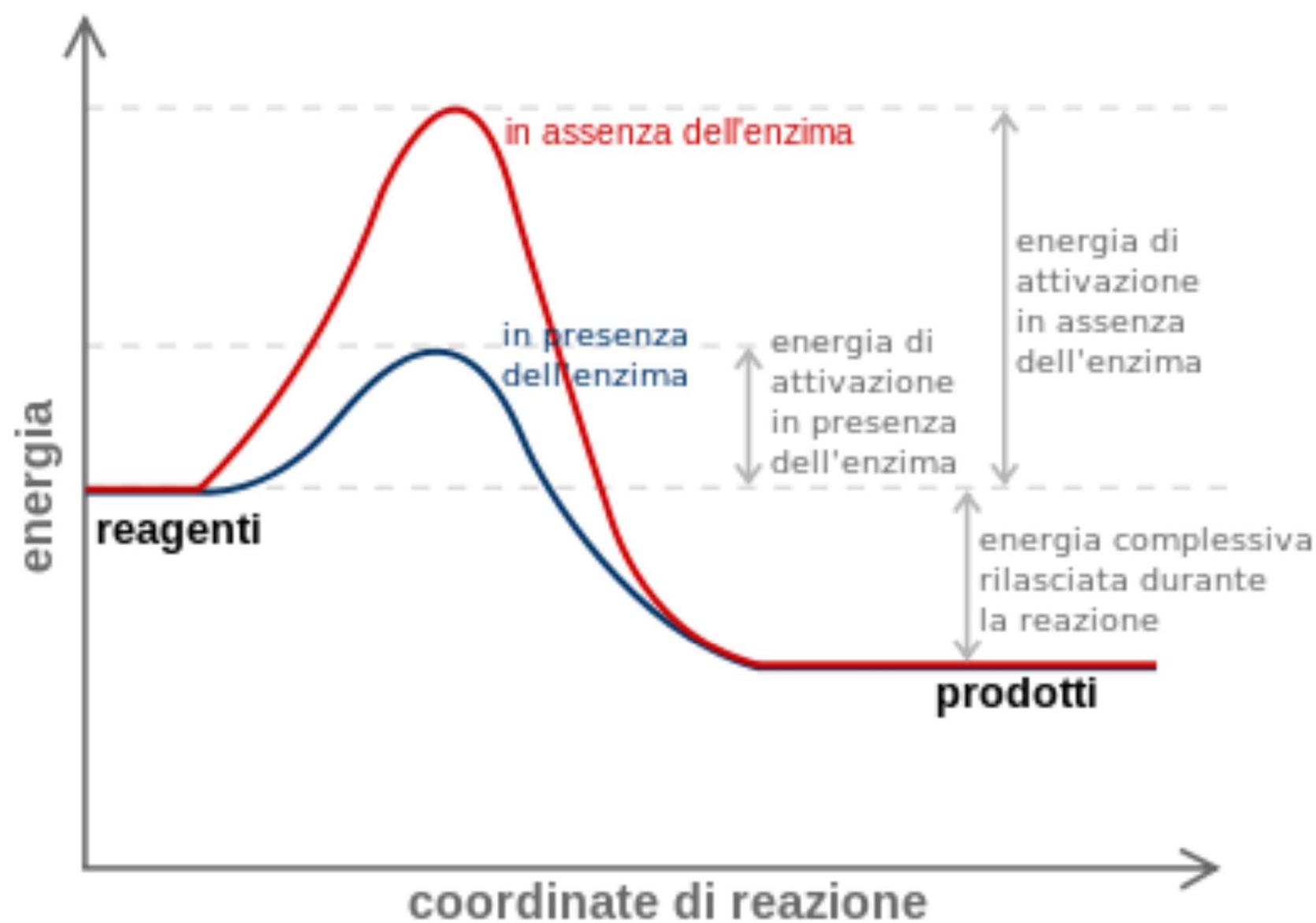
Perché abbassando l'energia di attivazione aumenta la velocità della reazione?:



Come fa l'enzima ad abbassare l' E di attivazione?

I gruppi funzionali del sito catalitico PARTECIPANO alla reazione chimica, per cui essa 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**

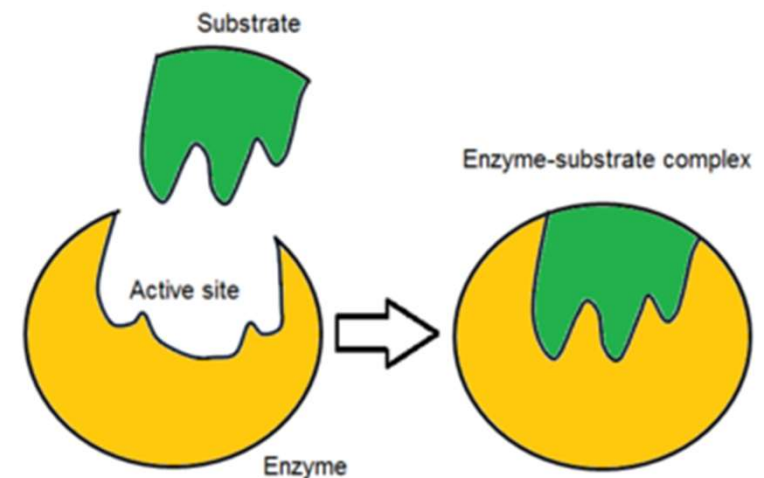
Aumenta la frazione di molecole che hanno energia cinetica superiore all'energia di attivazione



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 gruppi chimici del sito attivo dell'enzima e i substrati per consentire la formazione dei legami chimici deboli (non covalenti) tra di essi 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

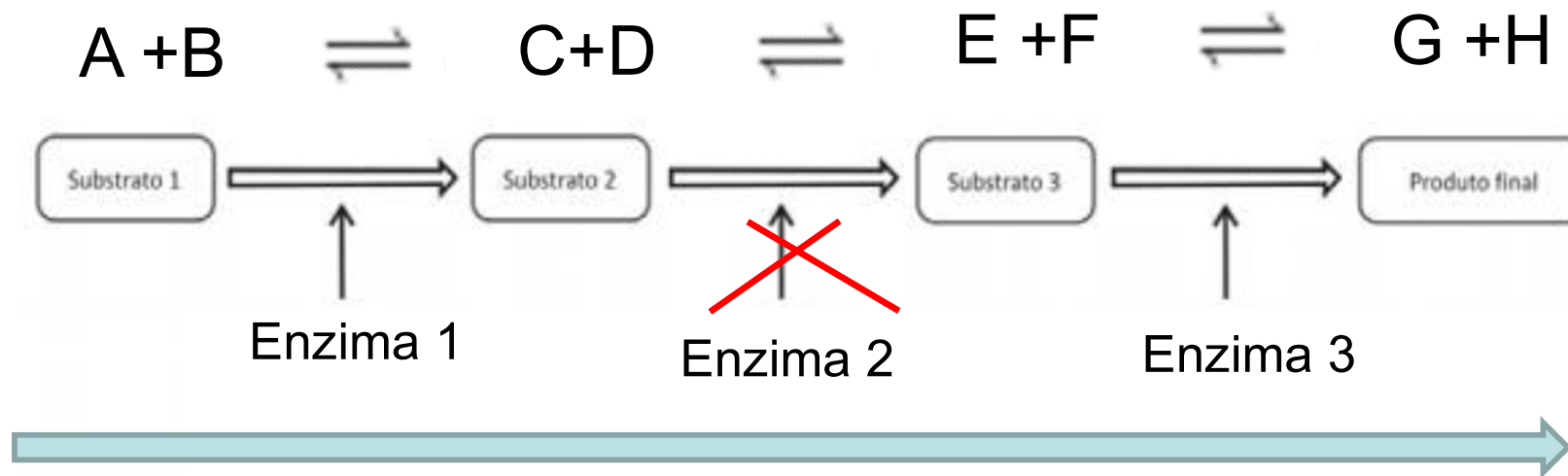


La regolazione si basa su modificazioni conformazionali reversibili



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 cellula. Processo molto rapido basato sulla regolazione degli enzimi

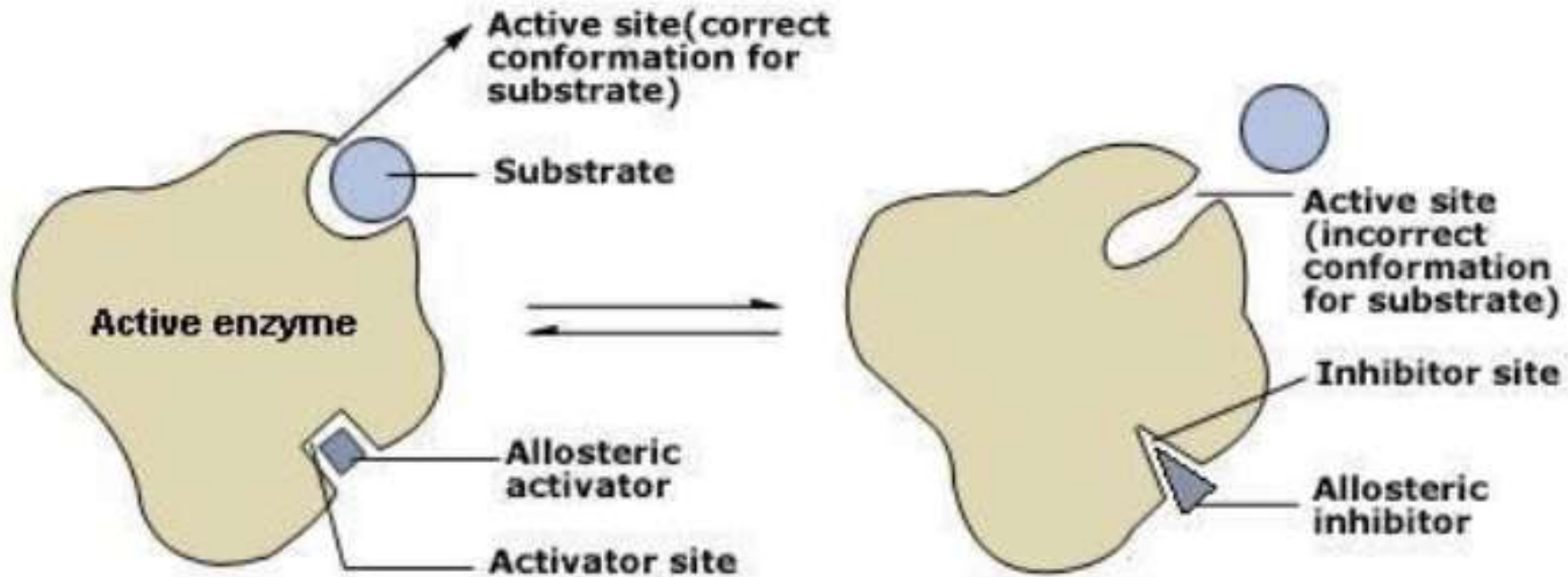
Regolazione attività degli enzimi: si basa sulla modificazione conformazionale dell'enzima e quindi del suo sito catalitico che passa reversibilmente da una condizione in cui può legare i substrati a una in cui non può

Enzimi a regolazione allosterica

Possiedo: un sito catalitico : lega i substrati

uno o più **siti regolatori o allosterici**: ad essi si legano con legami deboli delle molecole chiamate **modulatori** o **effettori** a formare un complesso enzima-modulatore. Il legame all'effettore modifica la conformazione dell'enzima

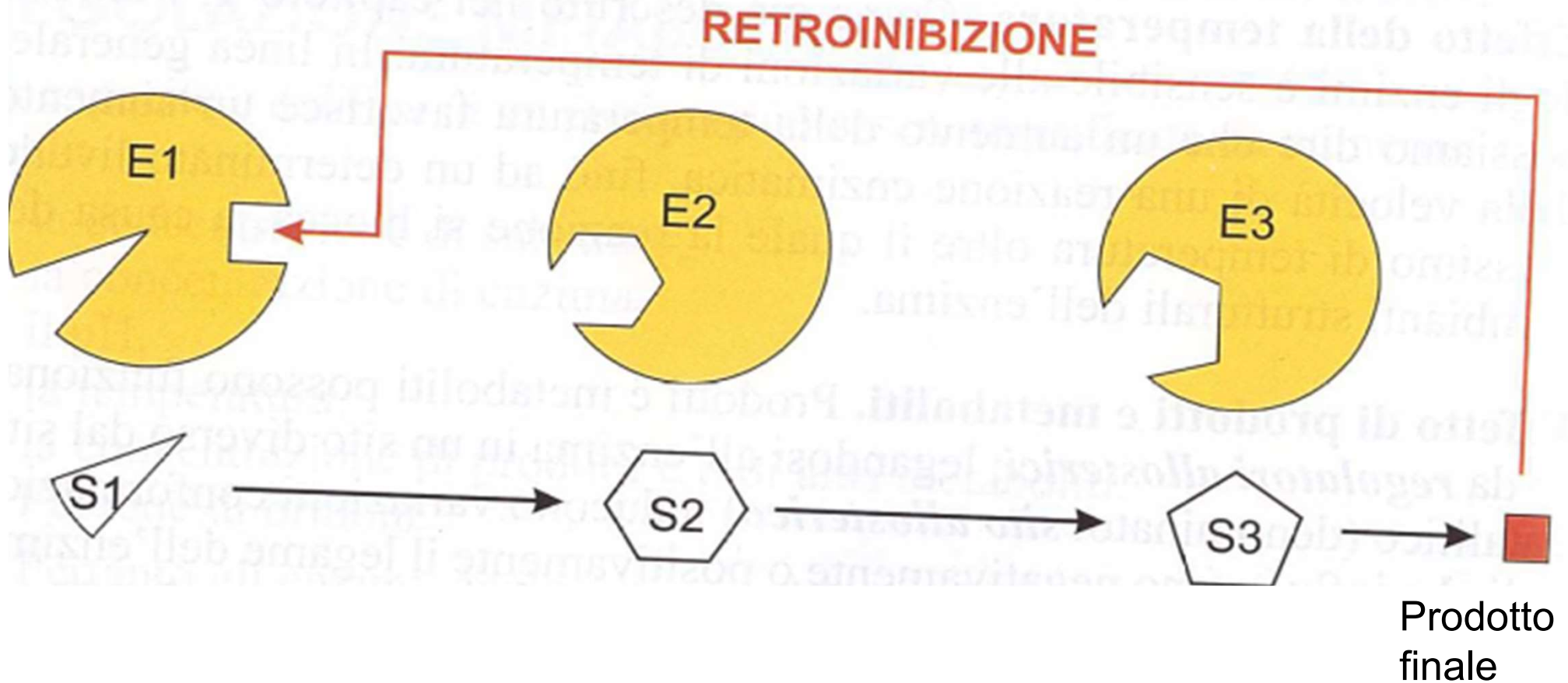
Regolazione allosterica è una regolazione da metaboliti: molecole intracellulari che sono i substrati, i reagenti o intermedi della stessa via metabolica catalizzata o di altre vie metaboliche



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 NON può legare il substrato



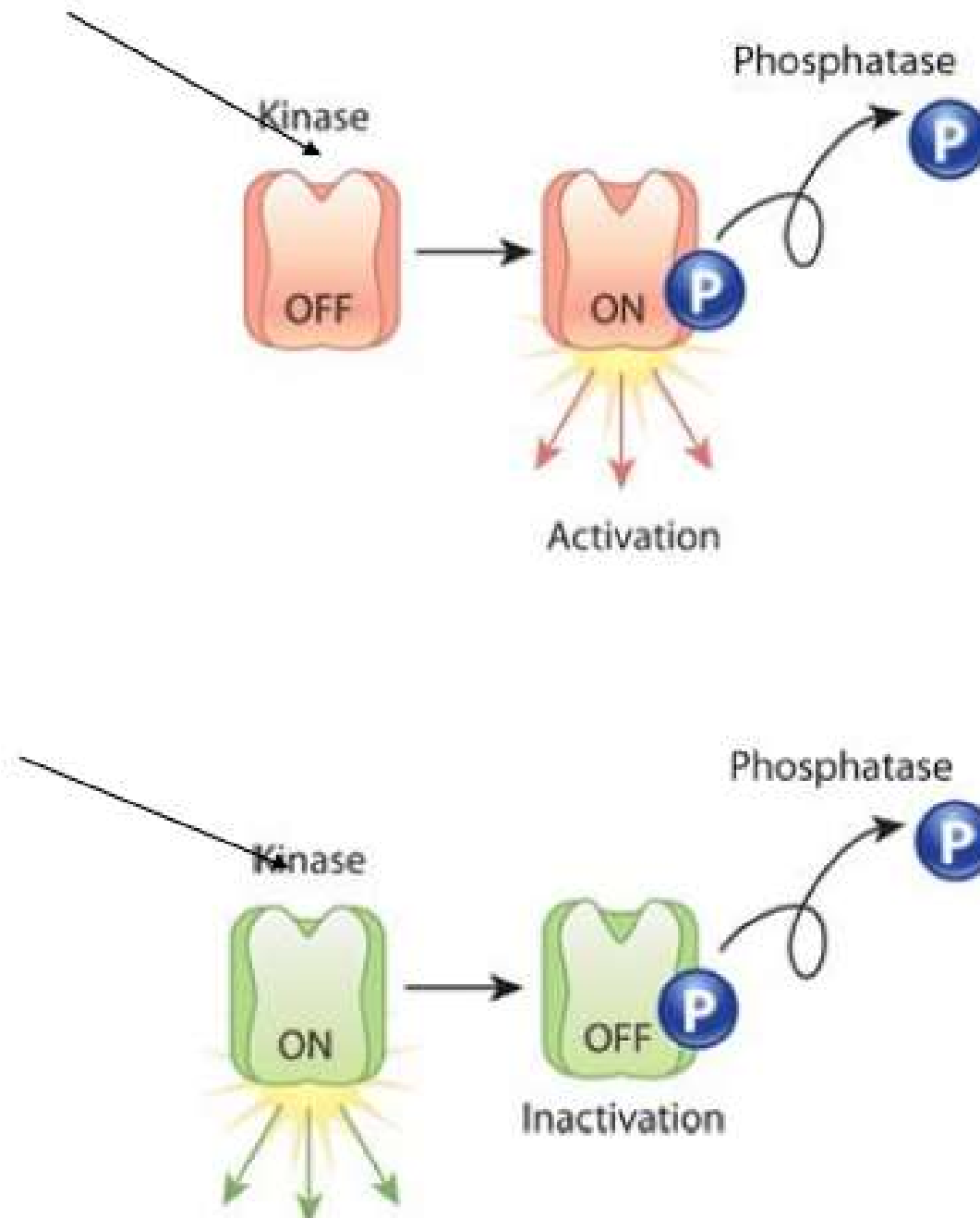
La formazione del complesso enzima-modulatore è regolato da una costante di associazione (K_a) quindi tanta più alta è la concentrazione del modulatore, tanto più complesso si forma, se la concentrazione di modulatore diminuisce il complesso si dissocia

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 è la

modulazione dei livelli enzimatici (della quantità di enzima) - 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**

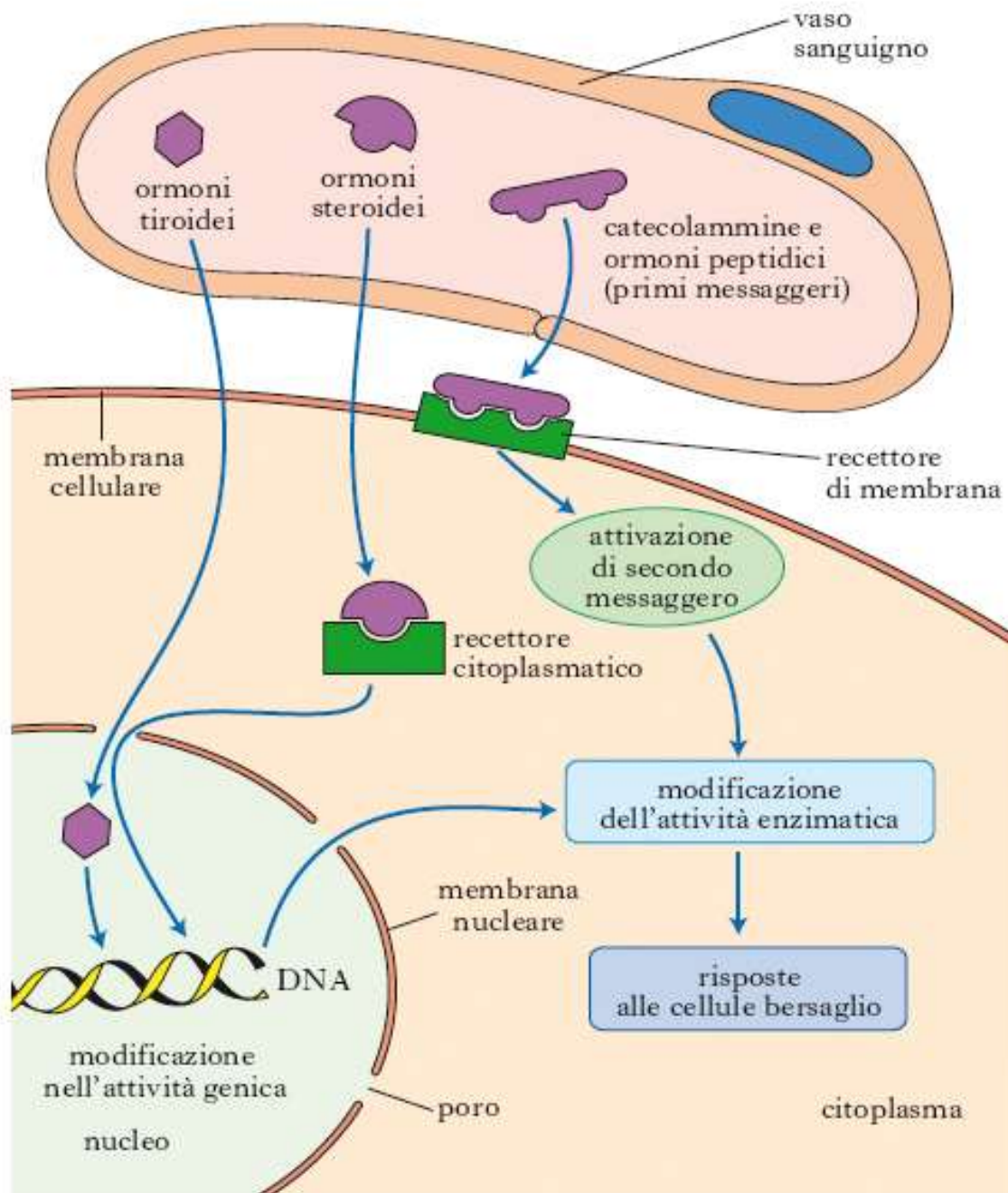
Sistema nervoso ed umorale sono coordinati dall'ipotalamo

Sintetizzati dalle cellule endocrine (ormoni paracrini ed autocrini)

Paracrino: lasciato diffondere, bersaglio cellule circostanti

Autocrino: effetto sulle cellule che lo producono

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 (molte appartengono alla categoria delle vitamine), spesso legate covalentemente all'enzima, per il quale costituiscono un gruppo prostetico. Mediante il legame tra enzima e substrato, partecipano alla reazione chimica, determinano la specificità della reazione chimica catalizzata

ATP/ADP	Adenosin trifosfato/difosfato
NAD ⁺ /NADH	Nicotinammide dinucleotide fosfato
FAD ⁺ /FADH ₂	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 (carboidrati, lipidi e proteine)

E' un processo che richiede ossigeno e che trasforma i prodotti iniziali in molecole molto semplici ed a bassissimo contenuto di energia come **CO₂**, **H₂O** e **NH₃**.

Molte reazioni del catabolismo sono reazioni di ossidoriduzione in cui i nutrienti vengono **ossidati** da cui metabolismo ossidativo

Reazione di ossidoriduzione: **reazioni chimiche che avvengono per scambio di elettroni tra gli atomi dei reagenti**

Un elemento di una molecola **si ossida perdendo elettroni**, mentre un altro elemento **acquista gli elettroni**, e **si riduce**. Pertanto le reazioni di ossidazione e di riduzione devono avvenire contemporaneamente. Si parla quindi di reazioni di ossidoriduzione o di reazioni redox.

Nelle reazioni del catabolismo il substrato si ossida cedendo di solito i suoi elettroni al NAD^+ che si riduce a NADH
o
al FAD^+ che si riduce a FADH_2



Queste reazioni sono catalizzate da enzimi chiamati di solito deidrogenasi od ossidoriduttasi in cui NAD^+ o FAD^+ sono cofattori

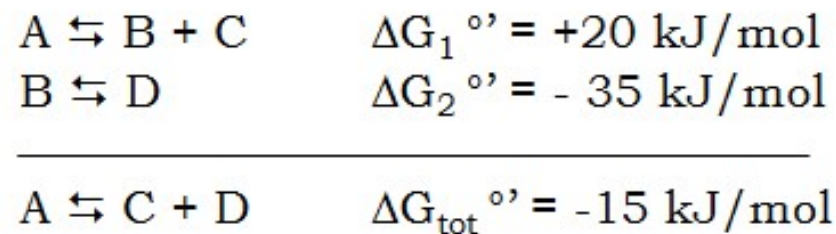
Molte delle reazioni del catabolismo sono **reazioni esoergoniche** che liberano energia

Ma come fa il catabolismo a fornire questa energia all'anabolismo?



Reazioni accoppiate

Prodotto di una reazione costituisce il reagente della successiva



I cambiamenti di energia libera delle reazioni accoppiate **sono additivi**
I valori di ΔG di una serie di reazioni è uguale alla **somma aritmetica** delle variazioni delle energie libere delle singole reazioni

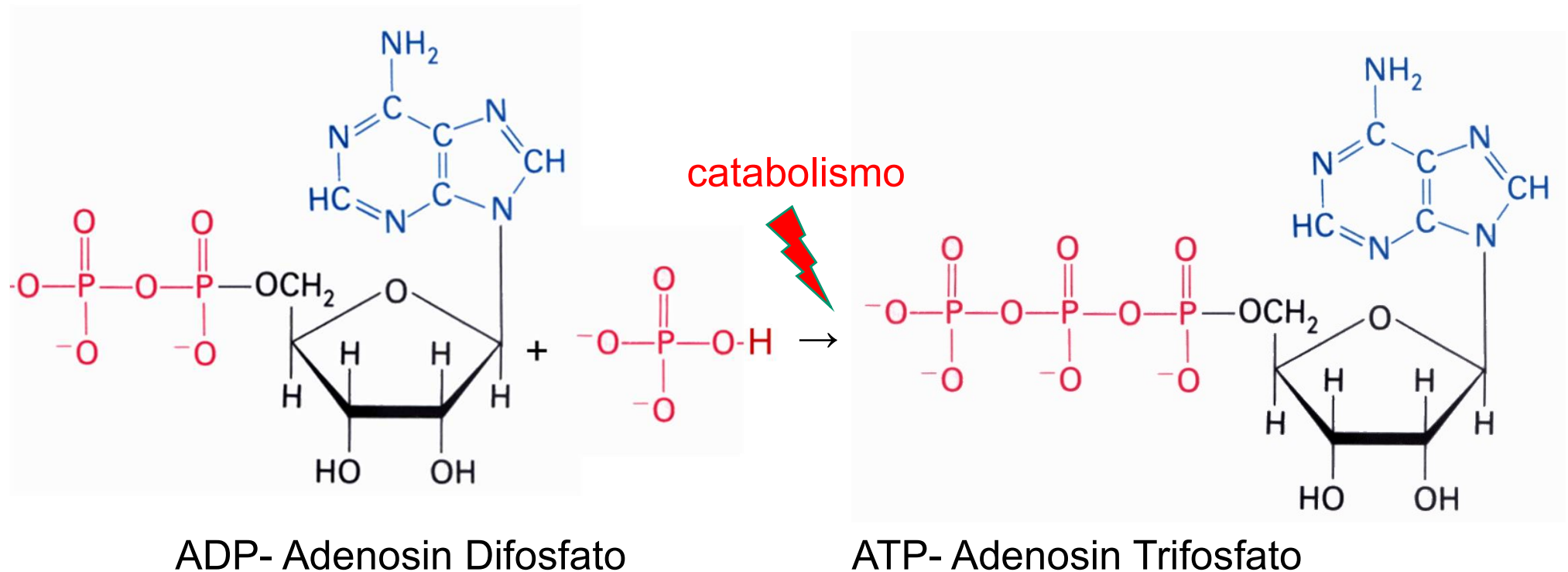
In condizioni standard A non può convertirsi in B + C ma la sua conversione in C + D ha un valore di energia complessivamente negativo

Una reazione termodinamicamente sfavorita può procedere se accoppiata ad una seconda reazione termodinamicamente favorita

quando $\Delta G_1^{\circ} + \Delta G_2^{\circ} < 0$

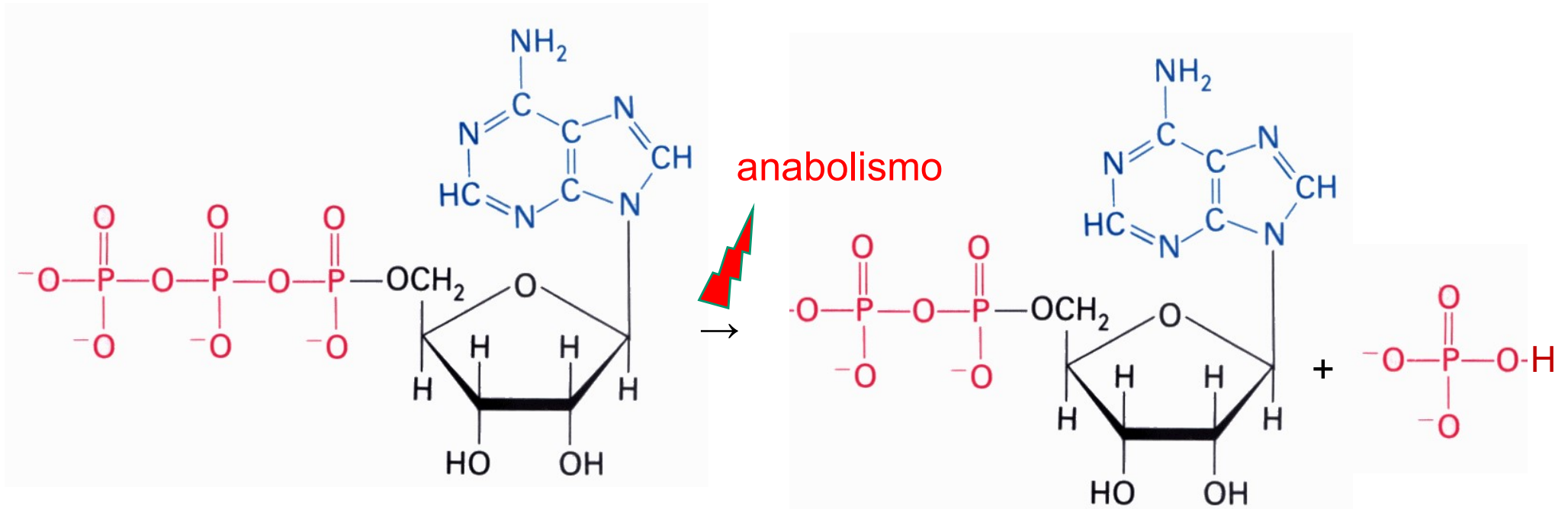
Ma come fa il catabolismo a fornire questa energia all'anabolismo?

Molte reazioni esoergoniche del catabolismo sono accoppiate alla **reazione endoergonica** di sintesi di **molecole di ATP** a partire da **ADP e fosfato (Pi)**



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

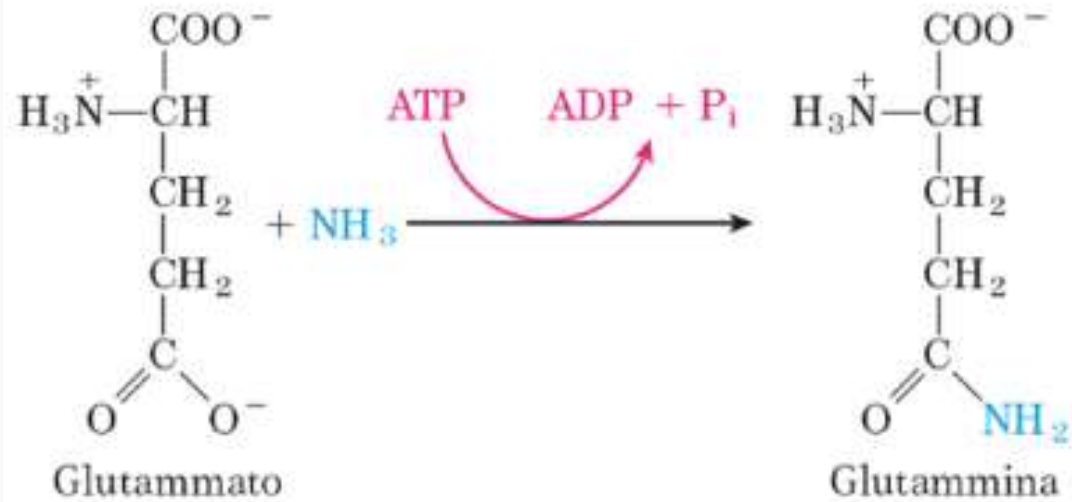
ATP libera questa energia per sostenere le reazioni anaboliche



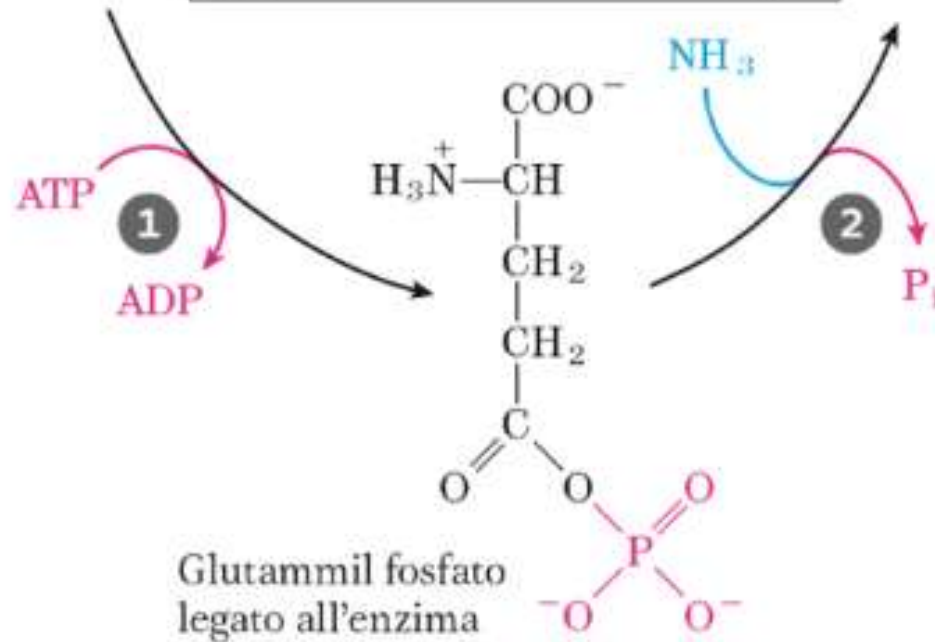
Le reazioni endoergoniche dell'anabolismo sono accoppiate alla **reazione esoergonica** di **idrolisi di molecole di ATP in ADP e fosfato (Pi)**

Esempio:

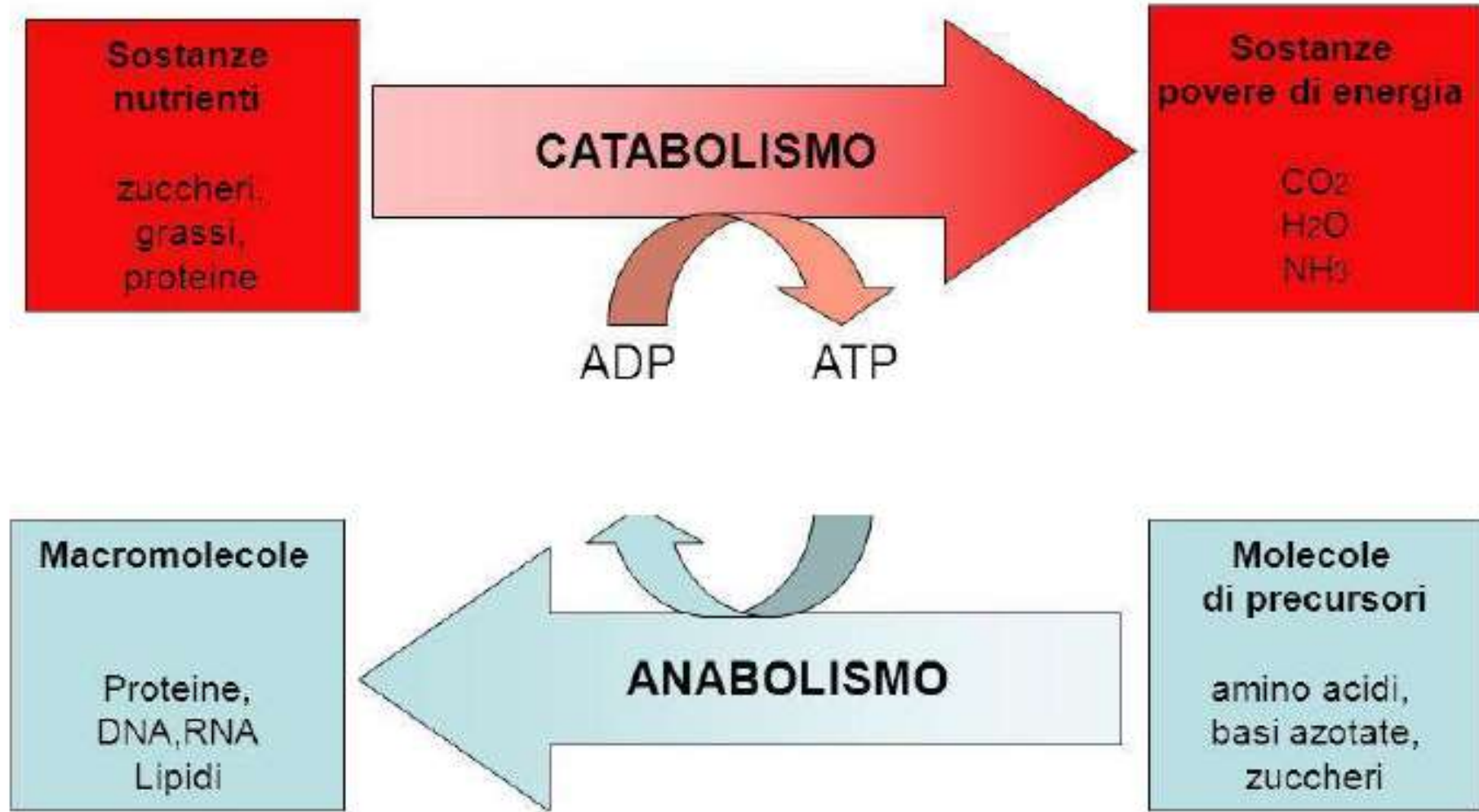
(a) Scritta come una reazione a una tappa



(b) Reazione reale a due tappe

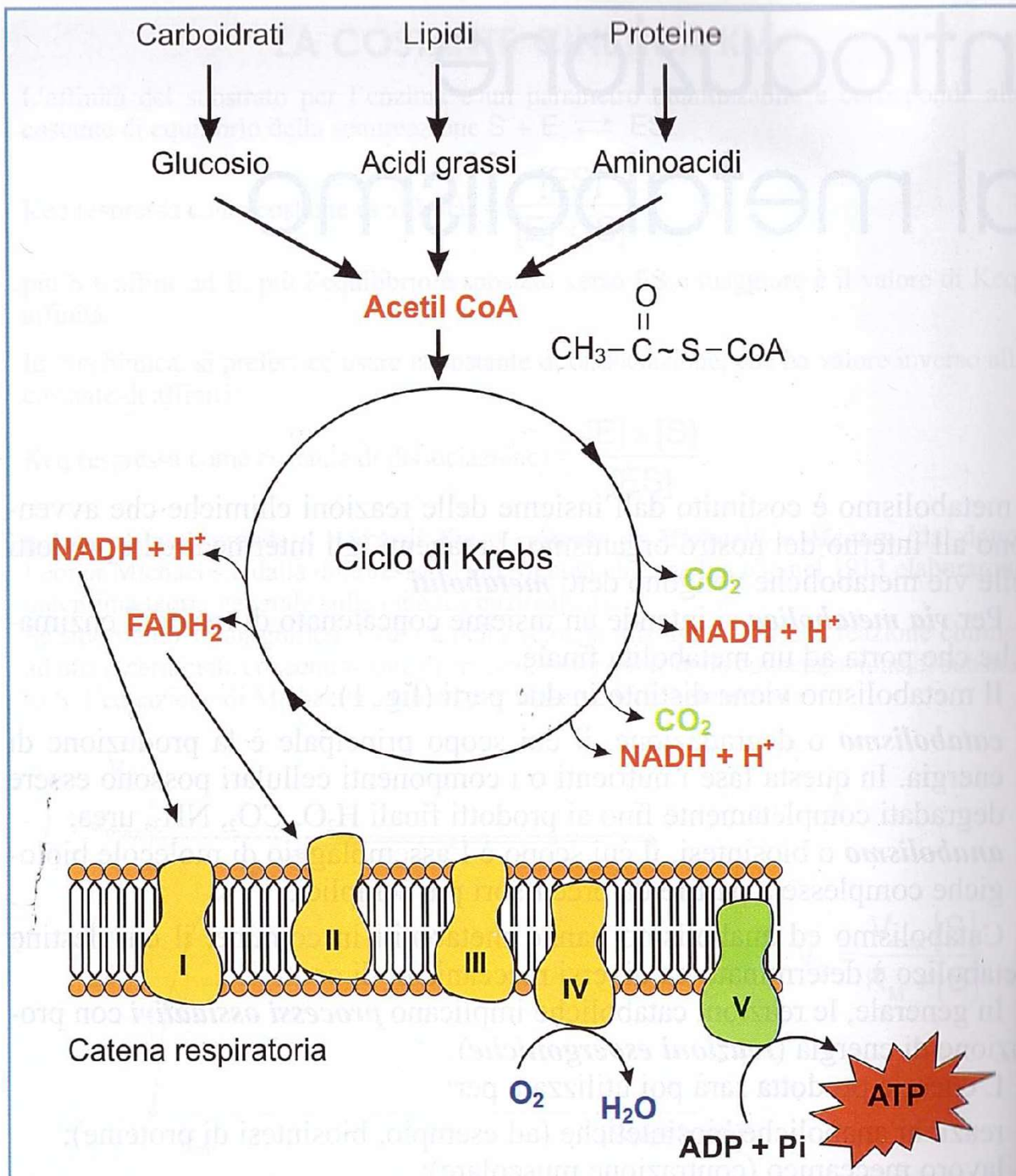


L'ATP è il trasportatore universale di energia in tutti i sistemi biologici



NB: Anabolismo e catabolismo NON sono nettamente separati e distinti: gli intermedi dell'uno possono diventare substrati dell'altra, in virtù dell'elevato grado di integrazione tra le vie metaboliche

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 (anabolismo)
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 la membrana (attraverso fosforilazione di proteine di membrana che traslocano il segnale)

Metabolismo energetico

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) – la glicemia regola tutto il metabolismo energetico

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

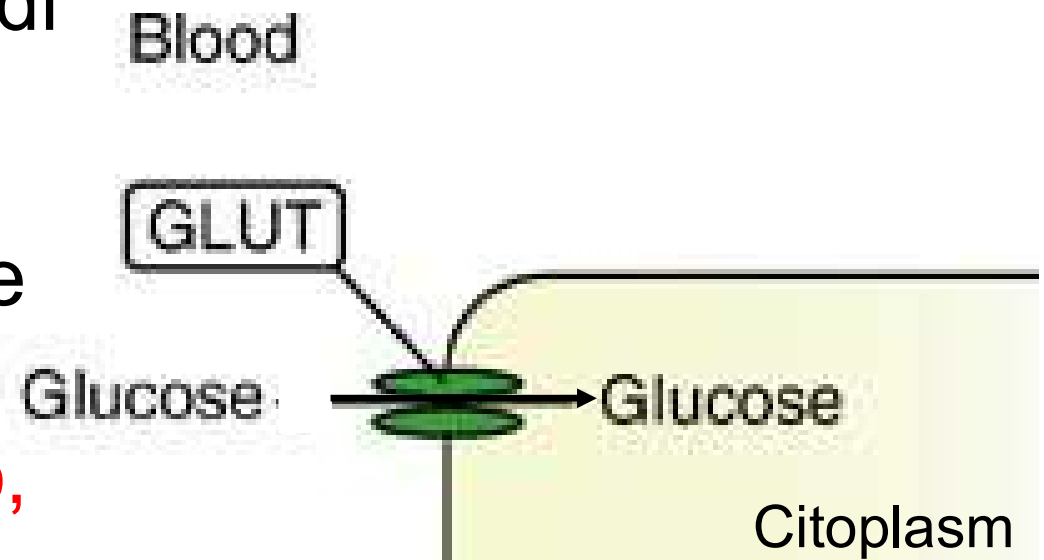
CORTISOLO: dalle ghiandole surrenali- azione iperglicemizzante – attiva la gluconeogenesi

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)

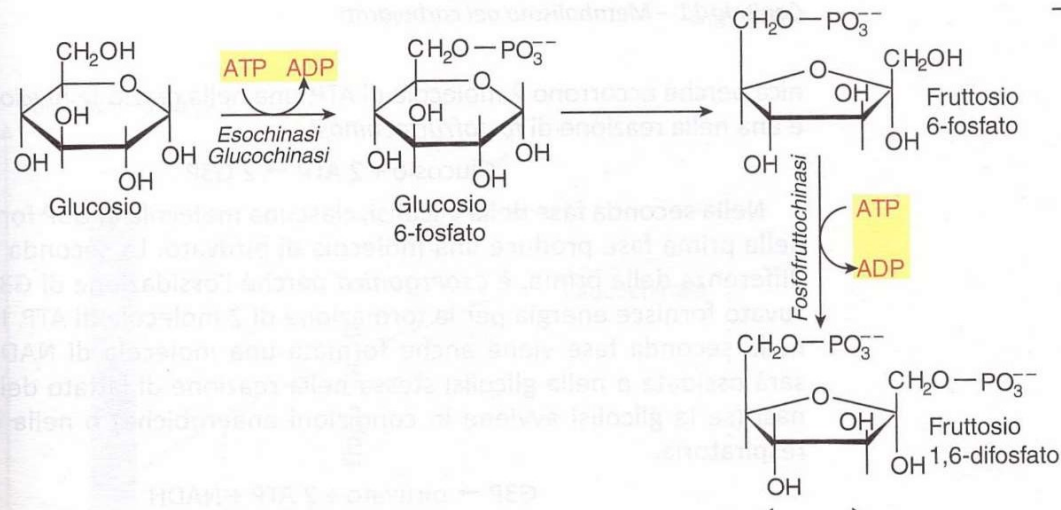
Produce:

1.ATP

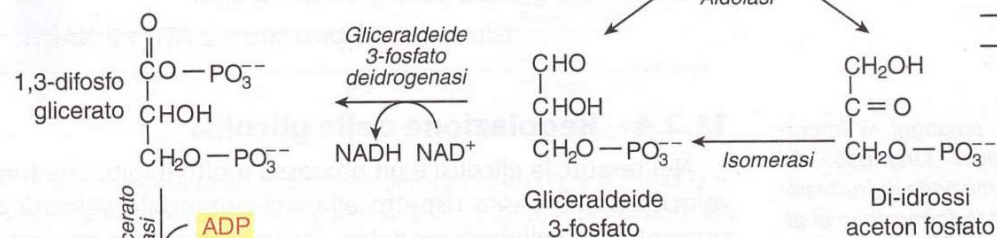
2.NADH

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

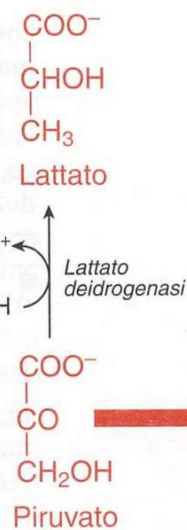
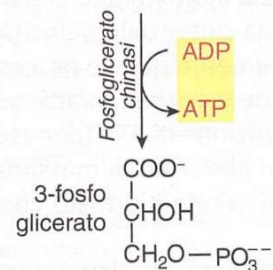
Si svolge **nel citoplasma** e si compone di 10 reazioni metaboliche che si svolgono sequenzialmente

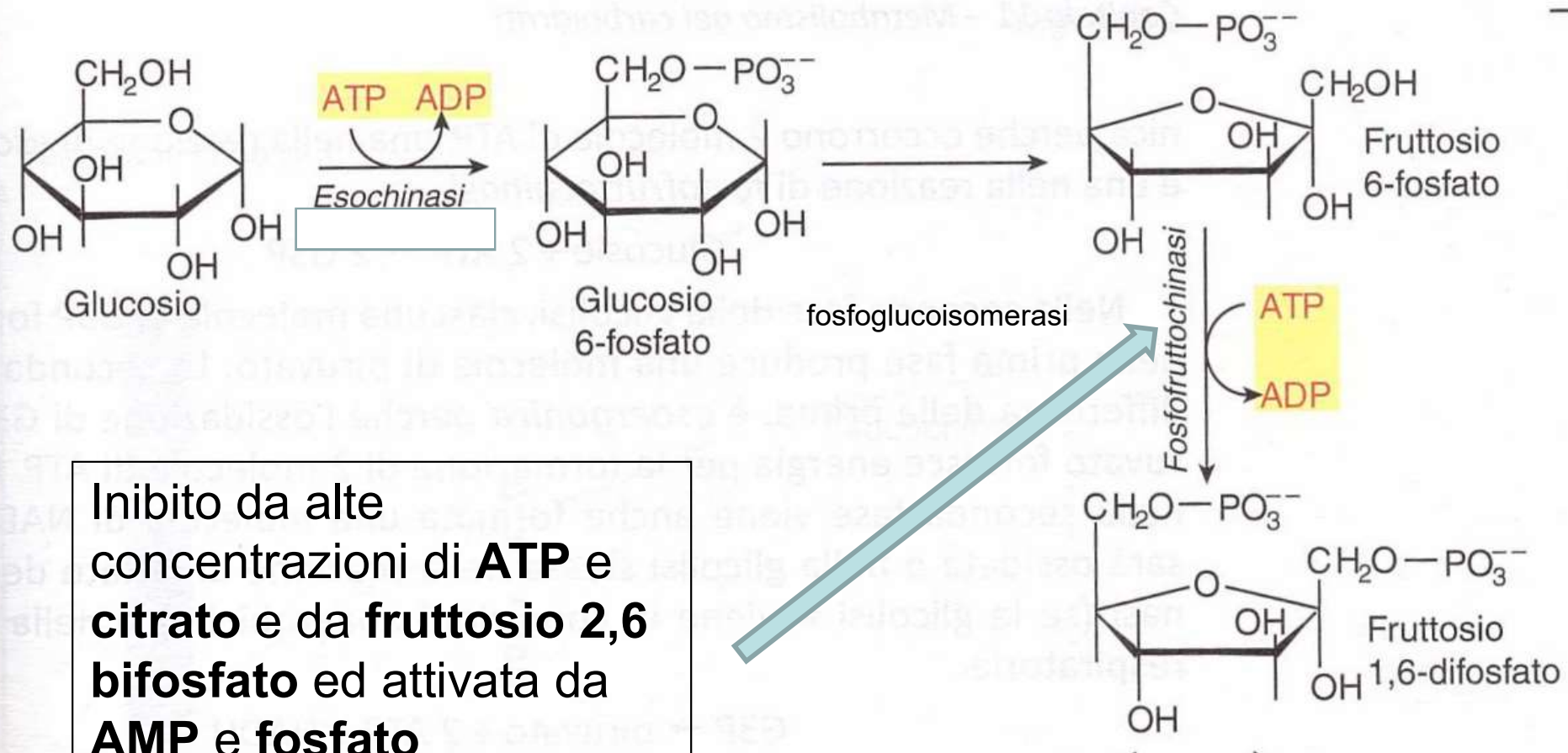


Preparatoria
o
endoergonica



Esoergonica

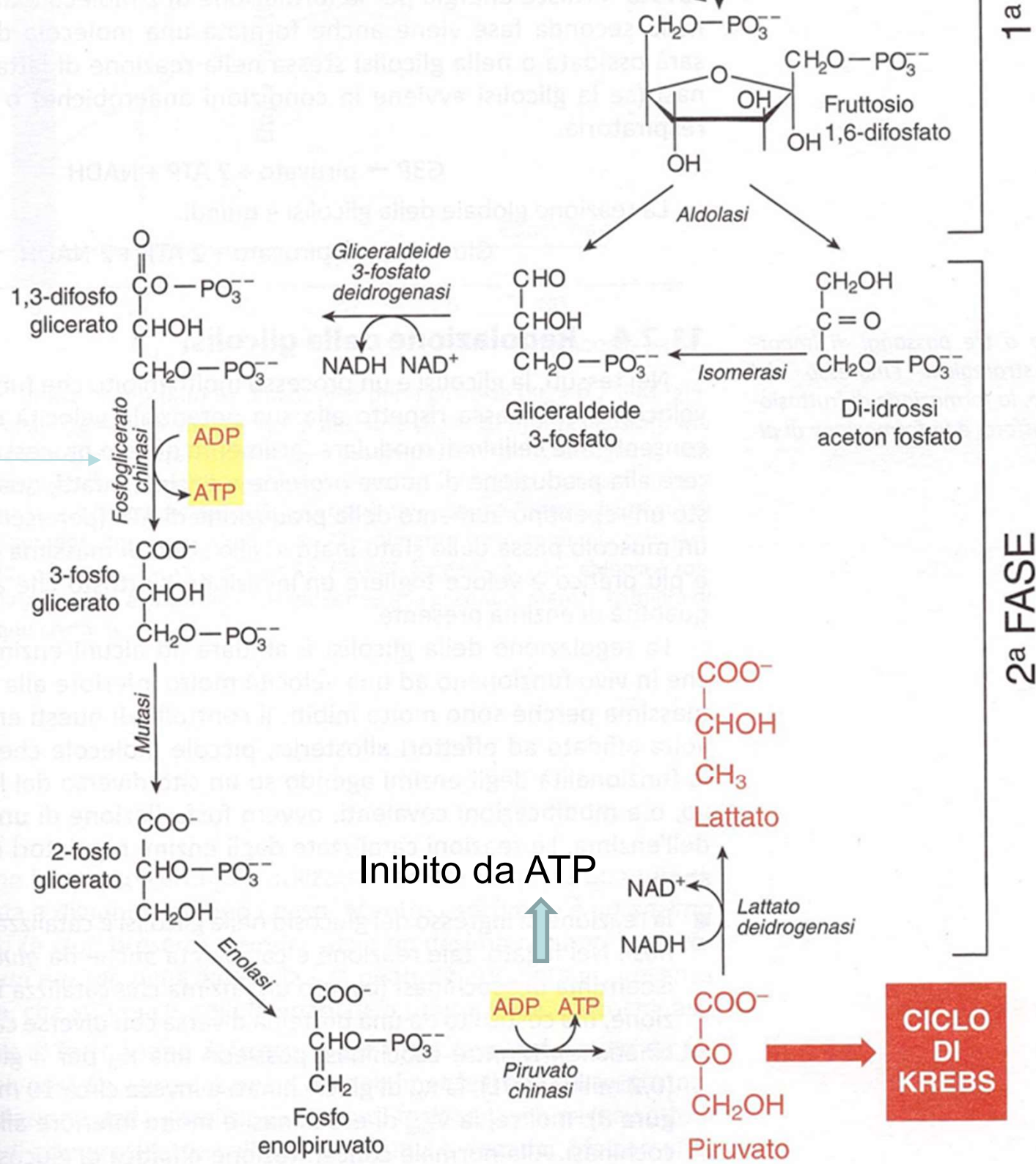




Inibito da alte
concentrazioni di **ATP** e
citrato e da **fruttosio 2,6
bifosfato** ed attivata da
AMP e **fosfato**
Insulina –stimola
Glucagone - inibisce

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

Fosforilazione
a livello del
substrato

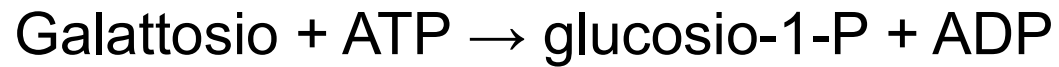


Fruttosio e galattosio nella glicolisi

FRUTTOSIO



GALATTOSIO



DESTINO del PIRUVATO

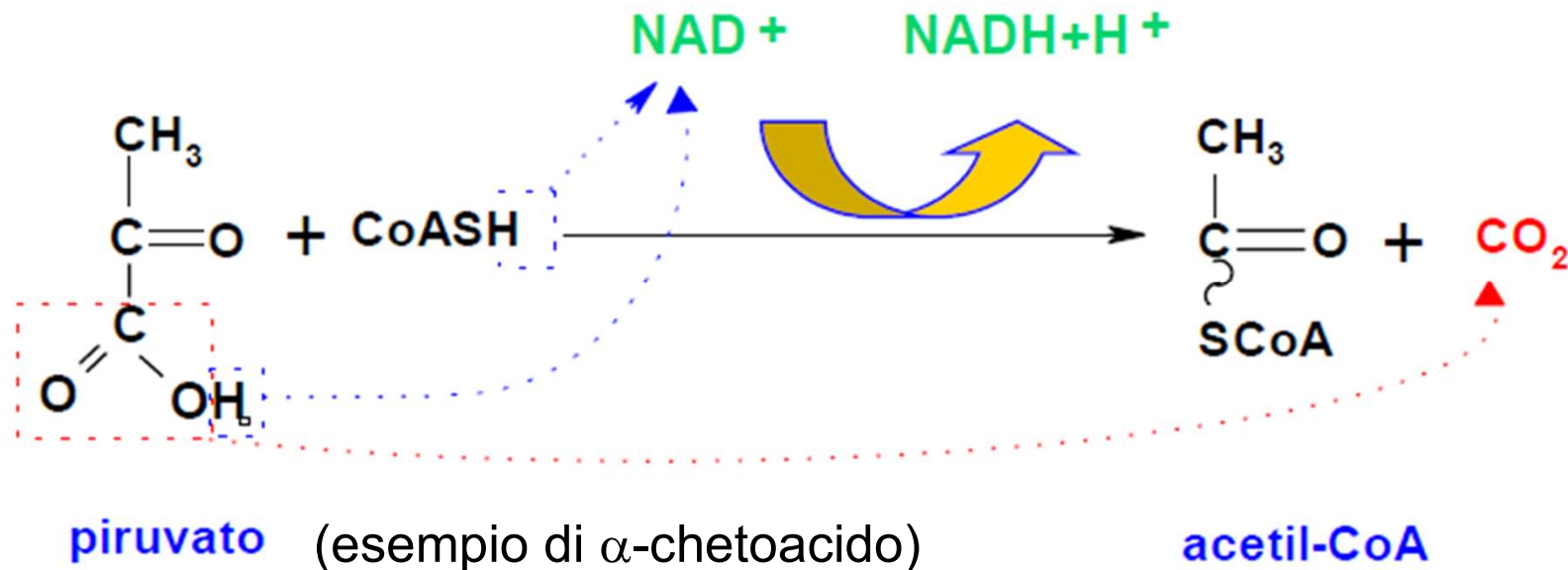
Il piruvato passa nella matrice mitocondriale dove viene trasformato in **acetil-CoA**

da **complesso multienzimatico della piruvato deidrogenasi**

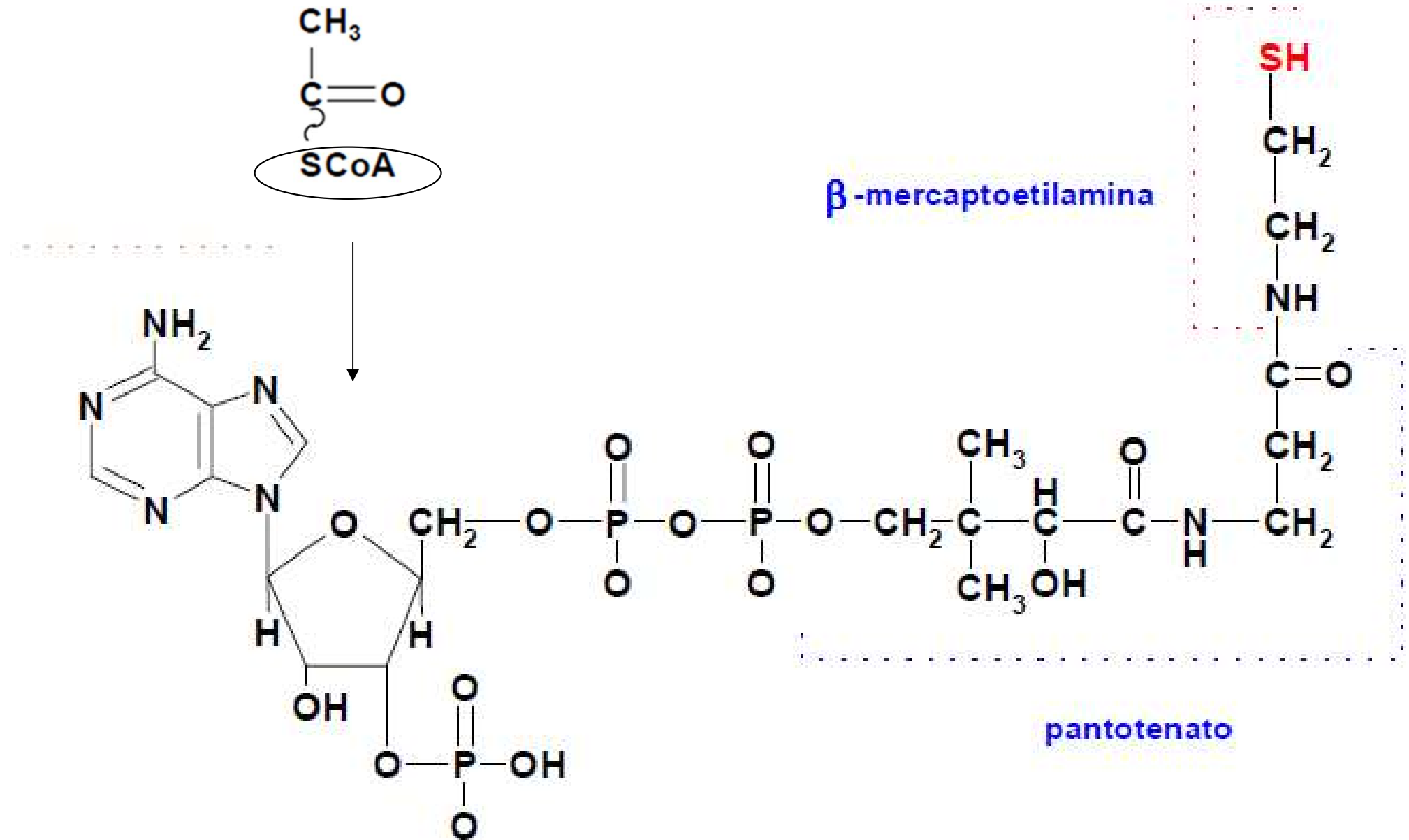
3 enzimi e 5 cofattori tra cui la tiamina (vitamina B1) e l'acido folico (vitamina B9)



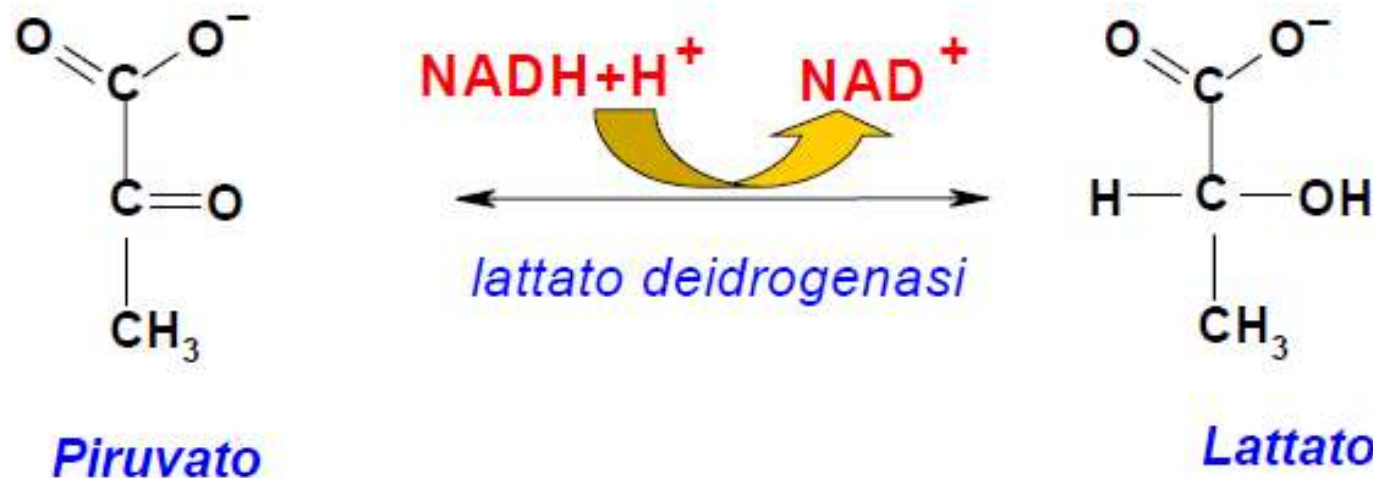
ciclo di Krebs



COENZIMA A



La glicolisi anaerobica e la riduzione del piruvato a lattato



Eritrociti, cellule muscolari

Fuori dalla cellula
da trasportatori
specifici

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

Gluconeogenesi



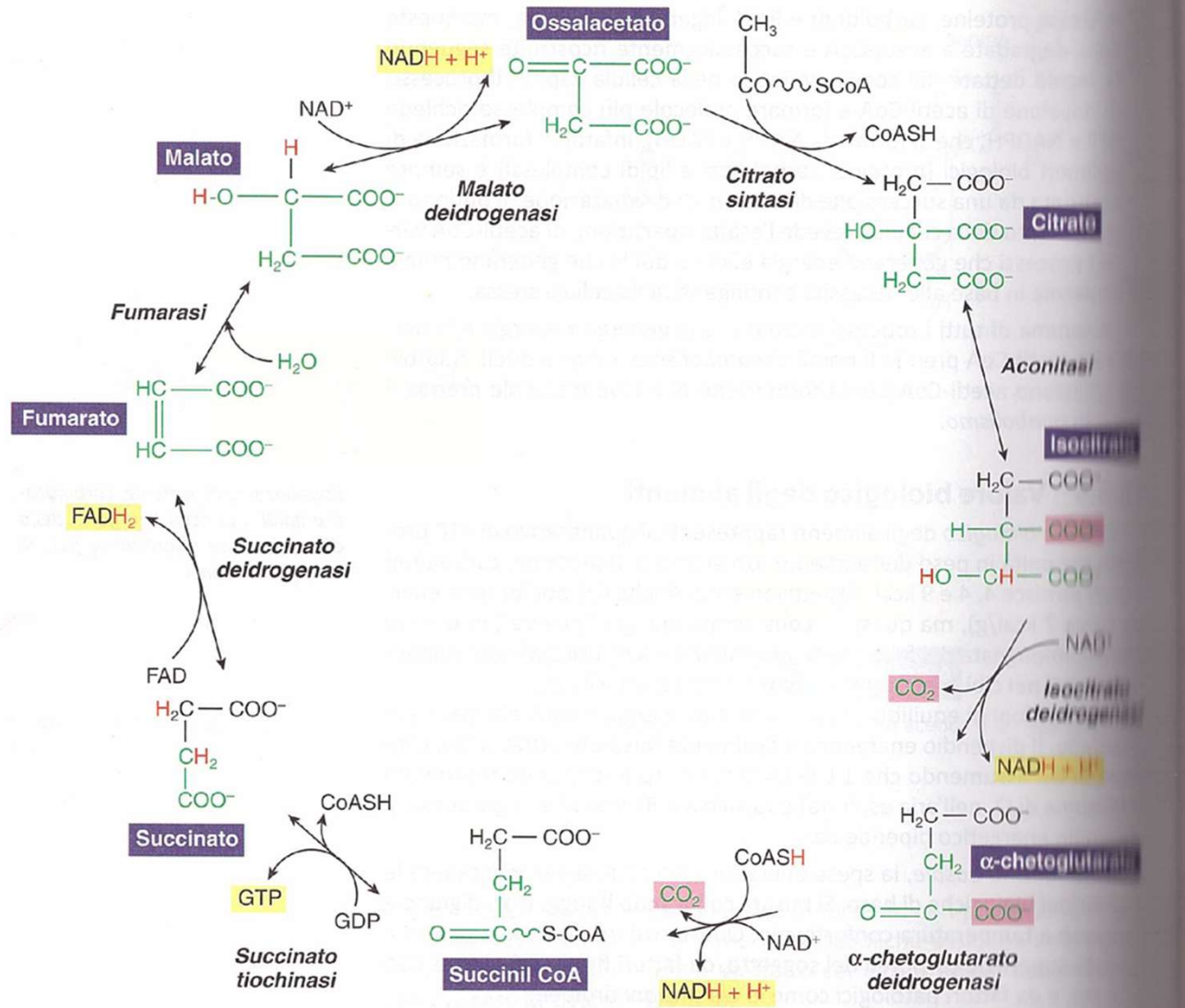
Acetil-CoA, prodotto anche dal catabolismo degli acidi grassi e dal catabolismo di alcuni aminoacidi Passa al **ciclo di Krebs** (detto anche **ciclo degli acidi tricarbossilici** o **ciclo dell'acido citrico**) dove viene ossidato e degradato fino a CO_2

Ciclo di Krebs

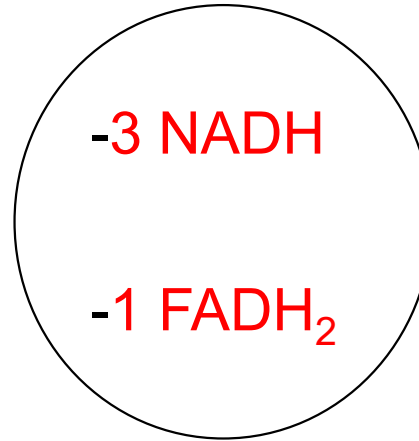
(8 reazioni enzimatiche)

200

Capitolo 10 – Bioenergetica



Alla fine del ciclo di Krebs otteniamo -1 molecola di GTP



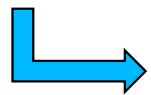
per ogni
molecola di
acetil-CoA
che entra

sono responsabili della produzione di ATP
dalla catena di trasporto e fosforilazione
ossidativa

I due carboni presenti nell' acetilCoA sono stati eliminati come CO₂

Catena di trasporto degli elettroni e Fosforilazione ossidativa

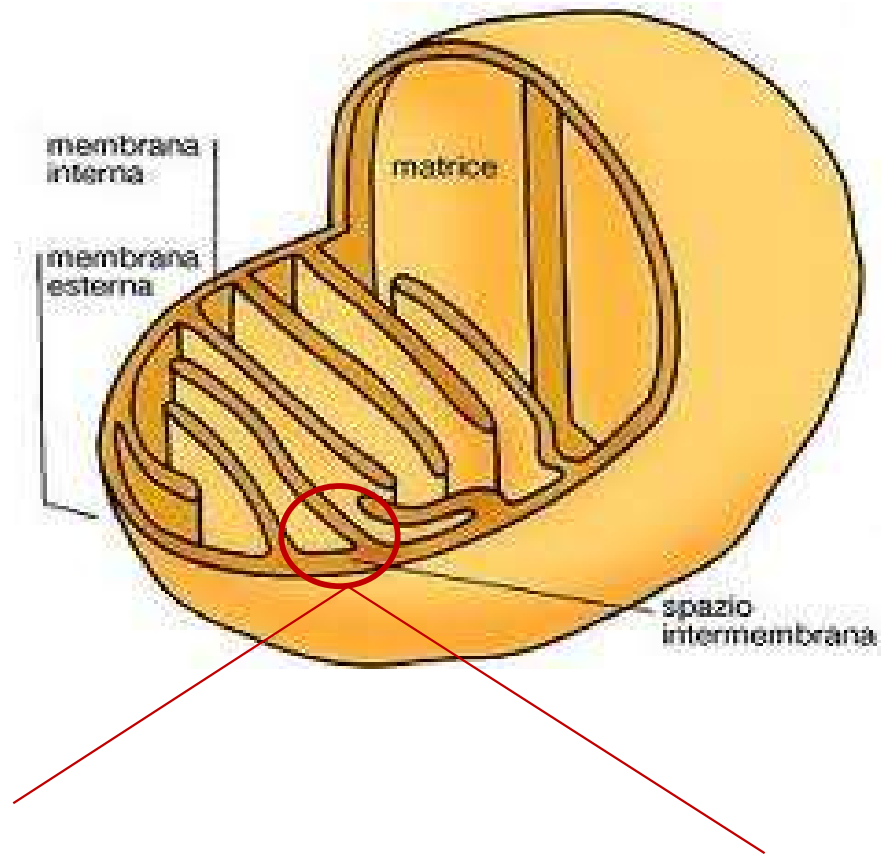
La catena di trasporto degli elettroni è costituita da una serie (catena) di reazioni di ossidoriduzione in sequenza in cui gli **elettroni vengono trasferiti da una molecola all'altra fino ad arrivare all'ossigeno che si riduce ad acqua**. Gli atomi delle molecole che acquistano e cedono elettroni sono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



4 Complessi multienzimatici

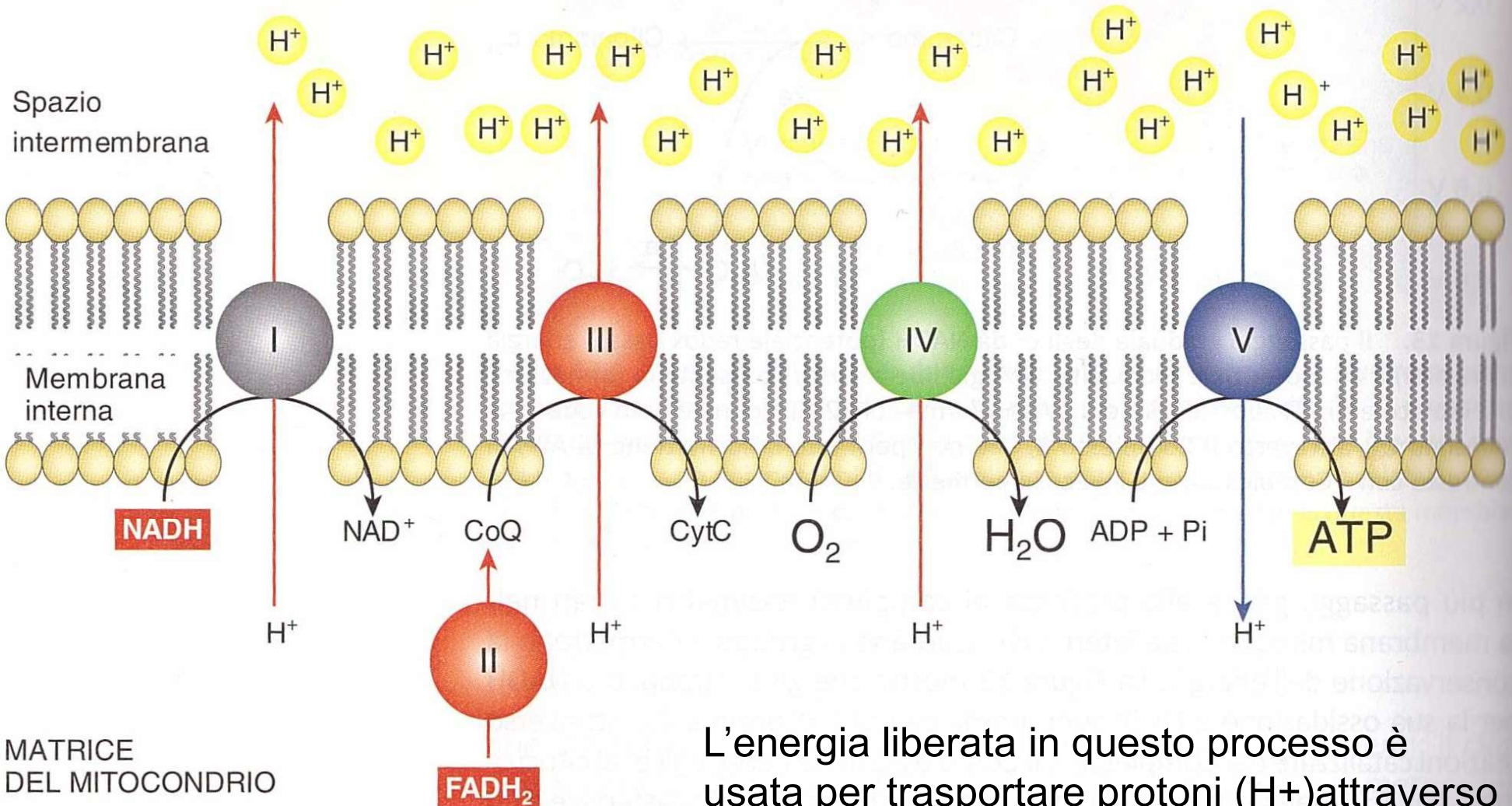
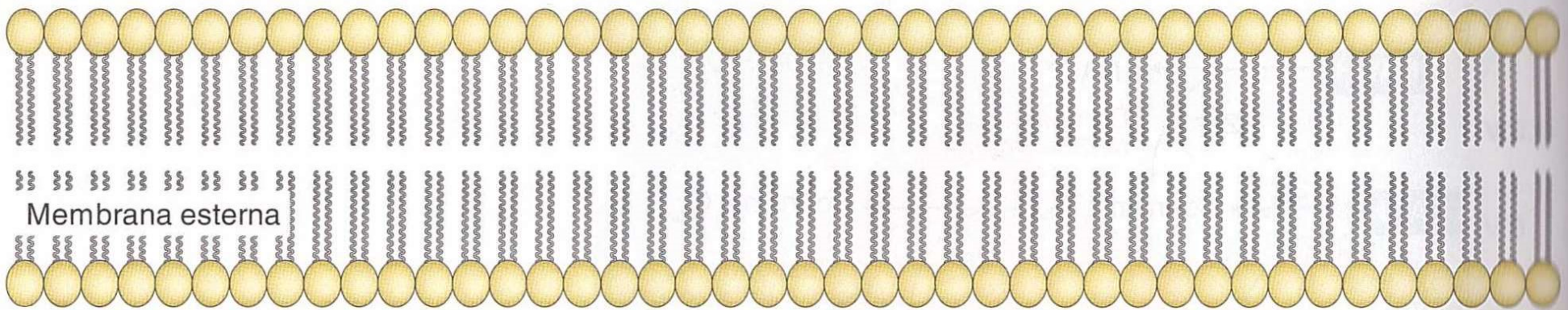
I gruppi prostetici possono essere di diverso tipo e sono:

- (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



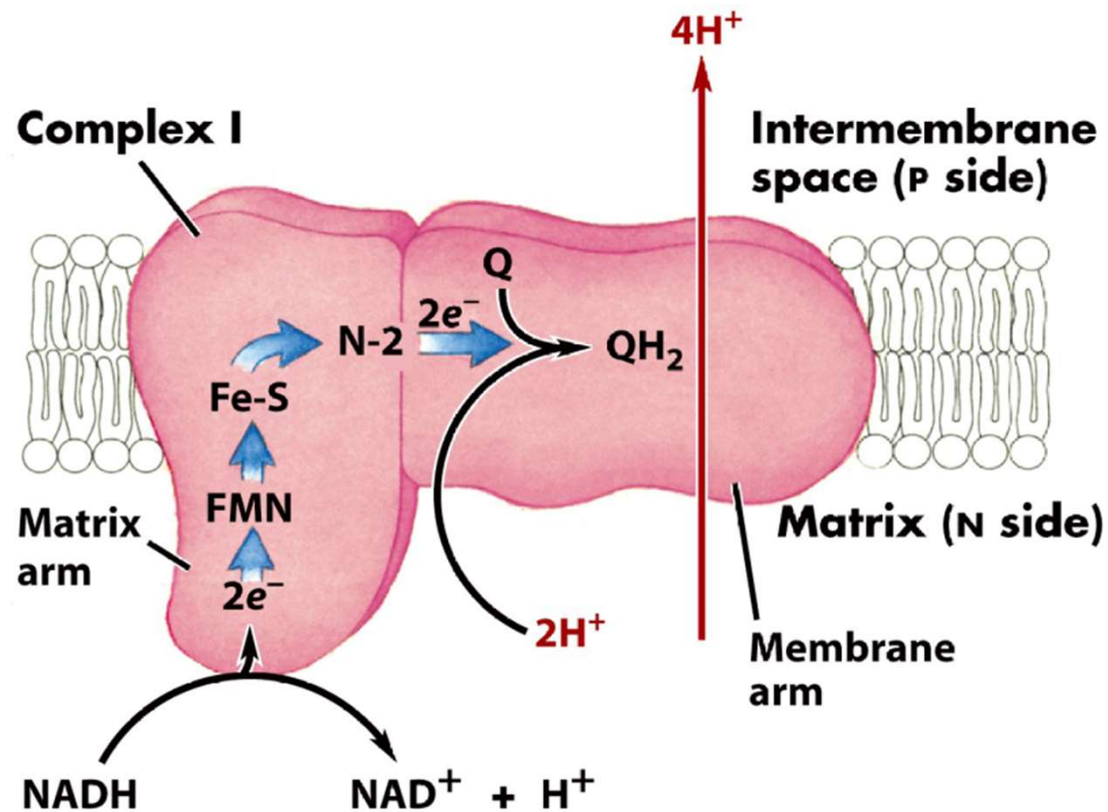
5 complessi multienzimatici (complesso I,II,III,IV e V)

CITOPLASMA



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

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**

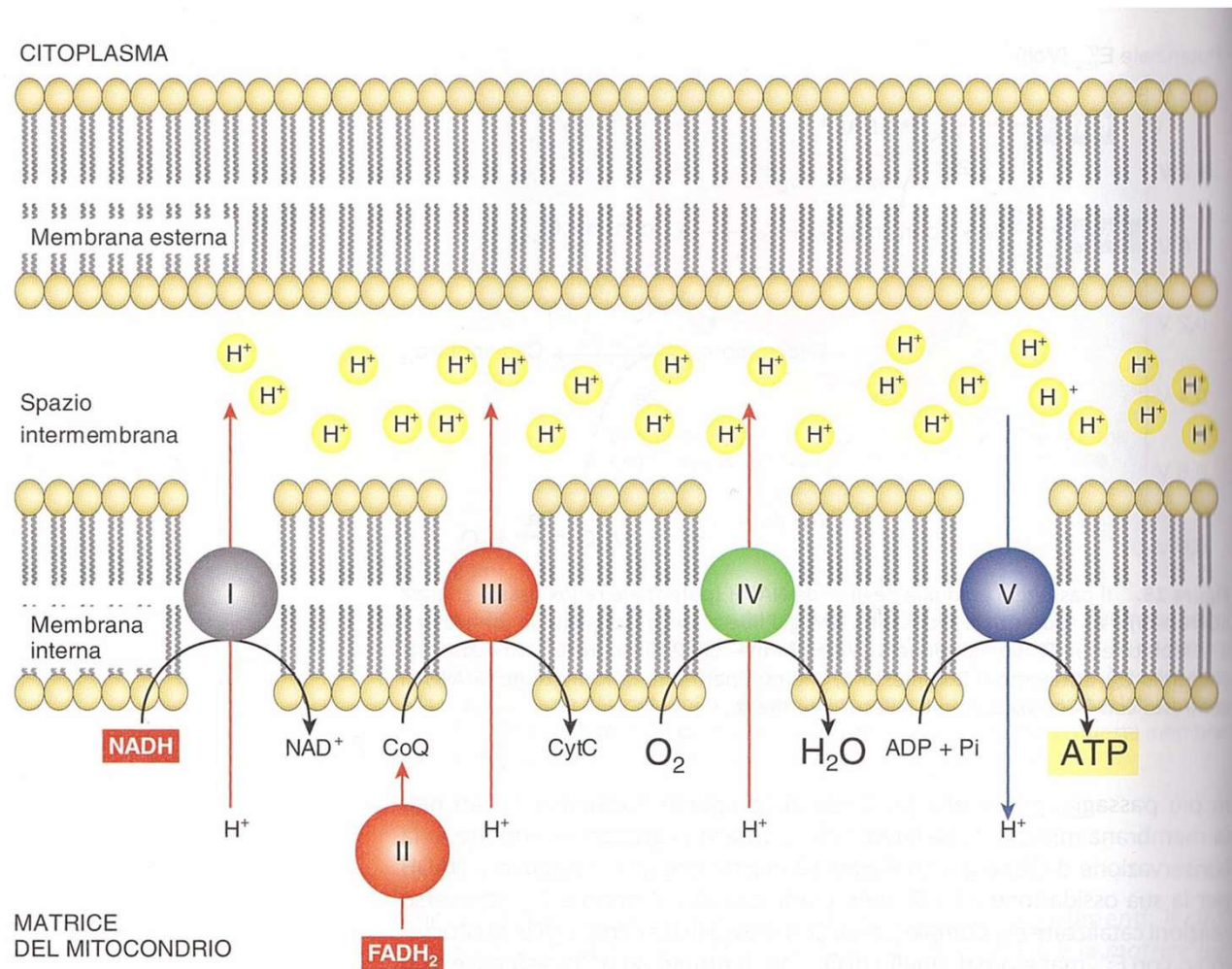
I Complessi sono collegati da due tipi di trasportatori liberi di elettroni:

- 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

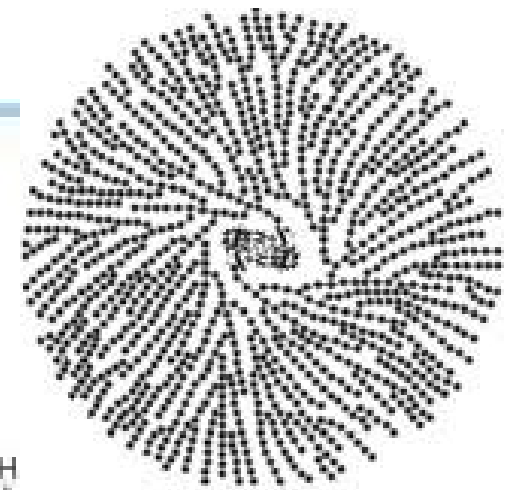
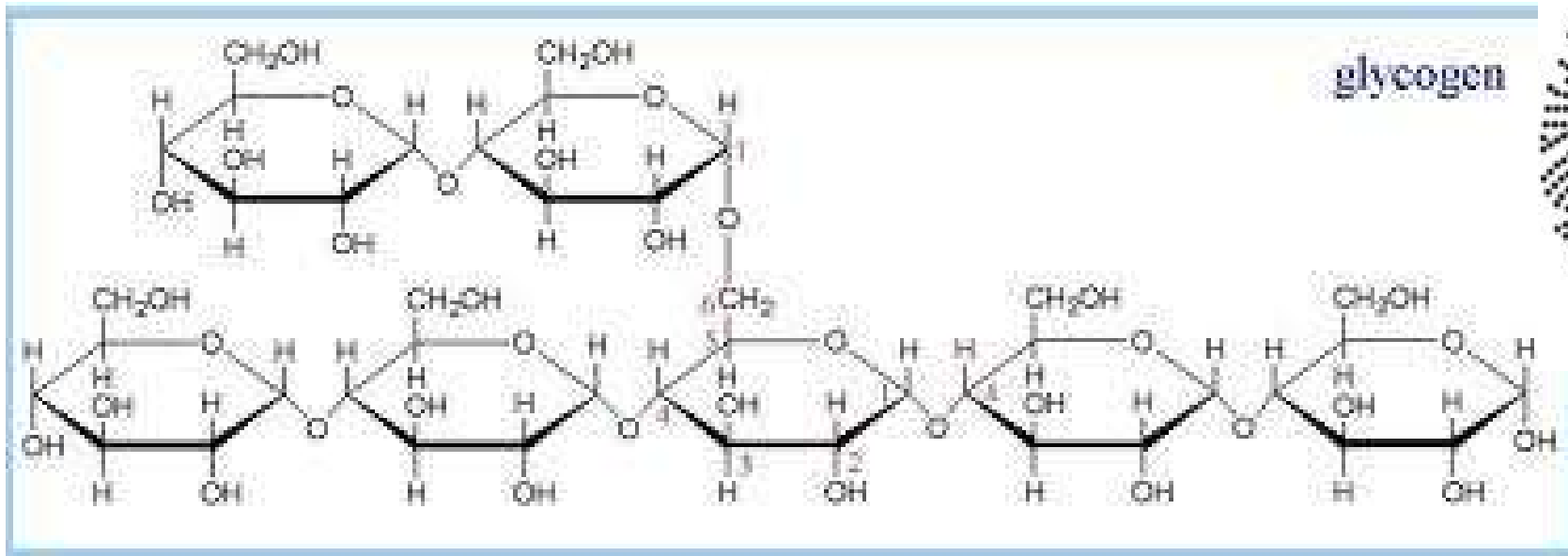
L'energia liberata durante il trasporto degli elettroni viene utilizzata per pompare ioni idrogeno dalla matrice mitocondriale allo spazio intermembrana

GRADIENTE ELETTROCHIMICO PROTONICO (forza motrice protonica)

ATPasi (complesso V, ATP sintasi F_0F_1)



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.

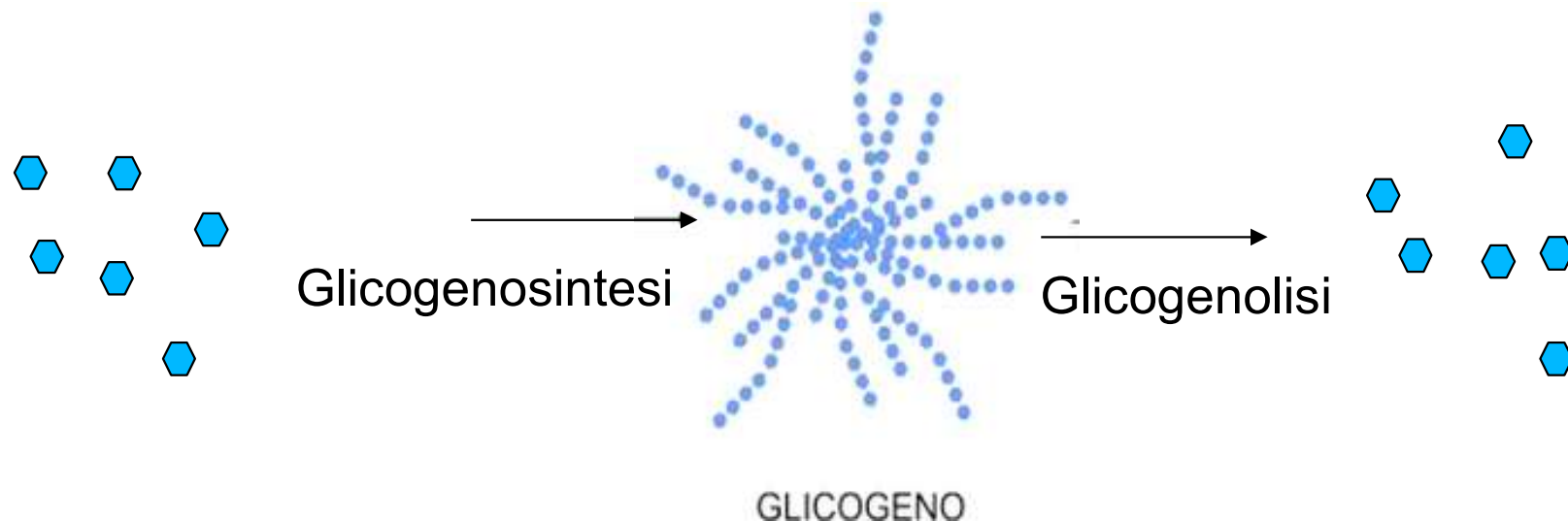
I depositi di glicogeno muscolare ed epatico hanno ruoli funzionali differenti.

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

GLICOGENOSINTESI

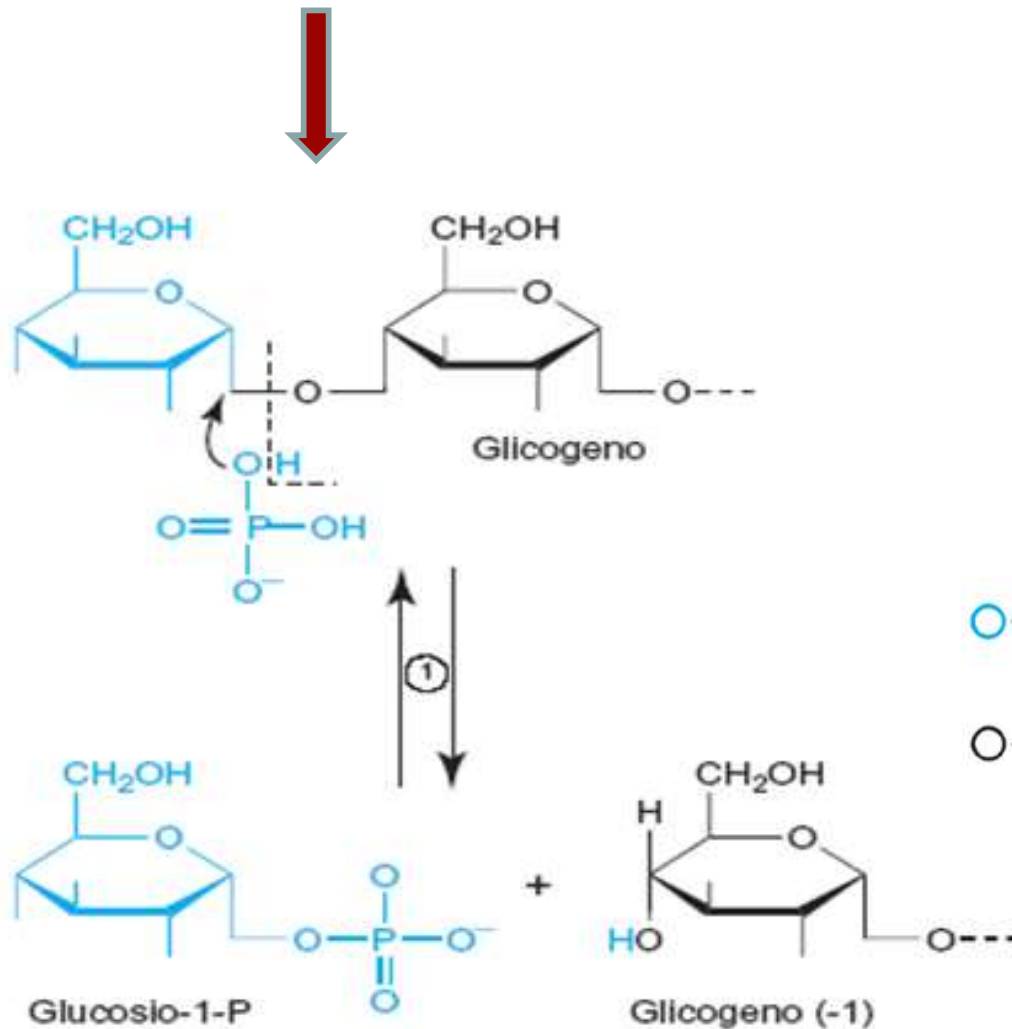
GLICOGENOLISI

Finemente regolate in maniera coordinata e sensibili alle variazioni metaboliche

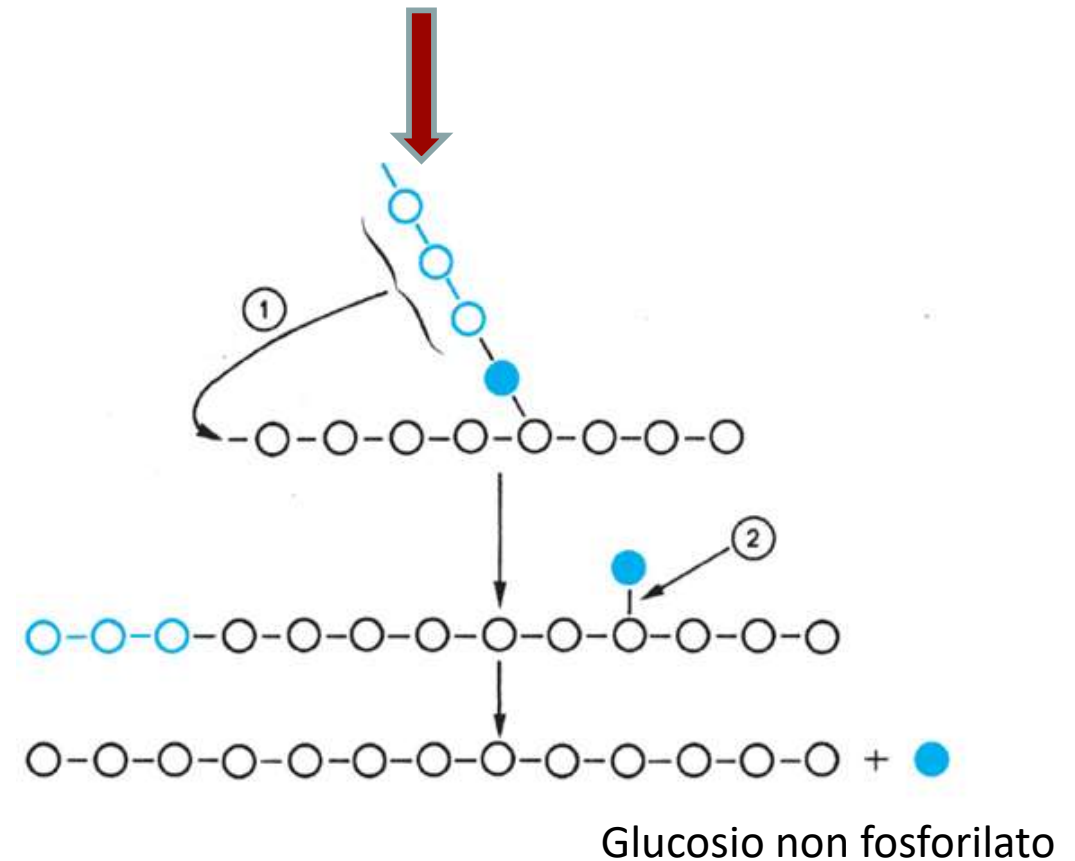


Glicogenolisi

Glicogeno fosforilasi

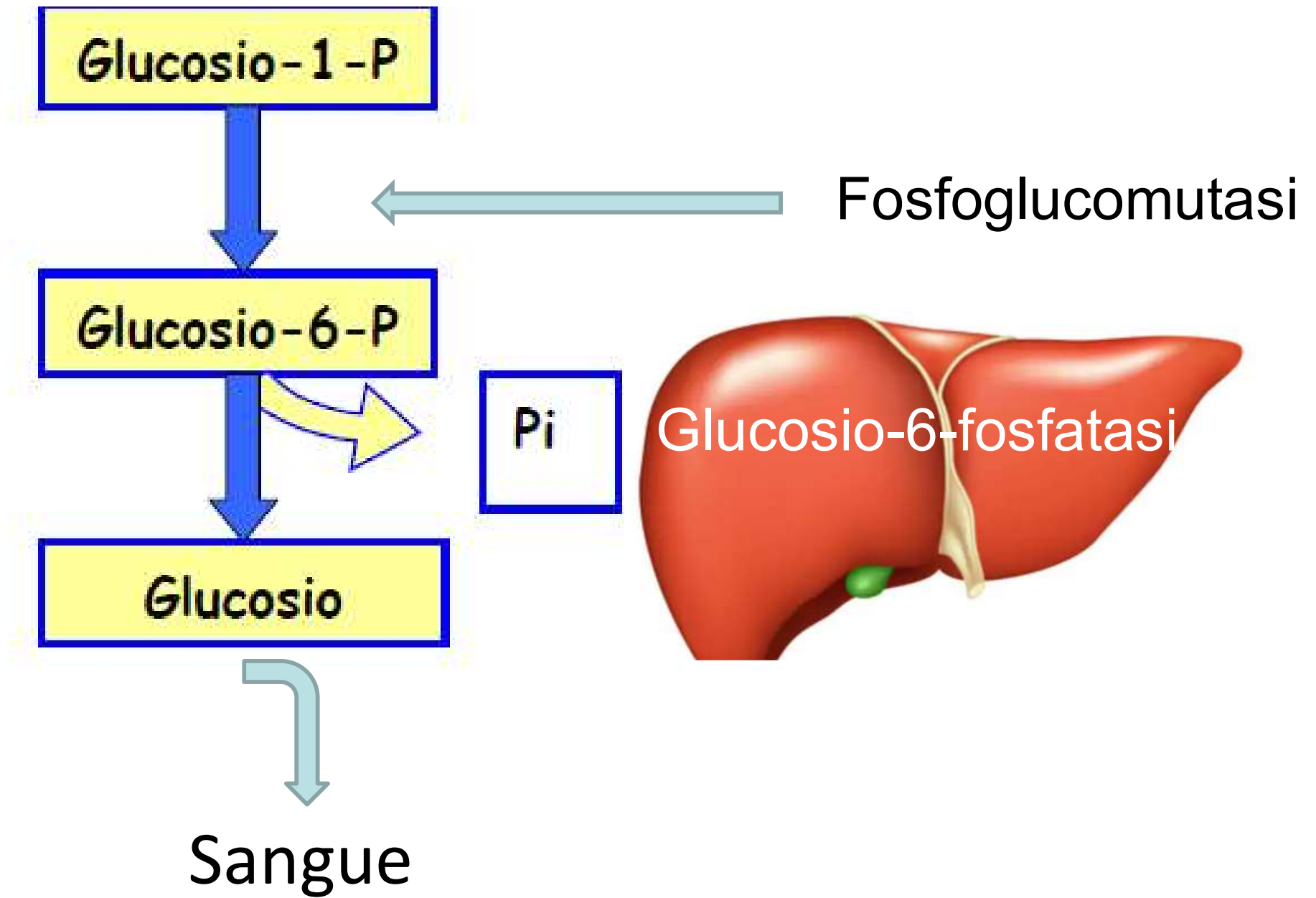


Enzima deramificante



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

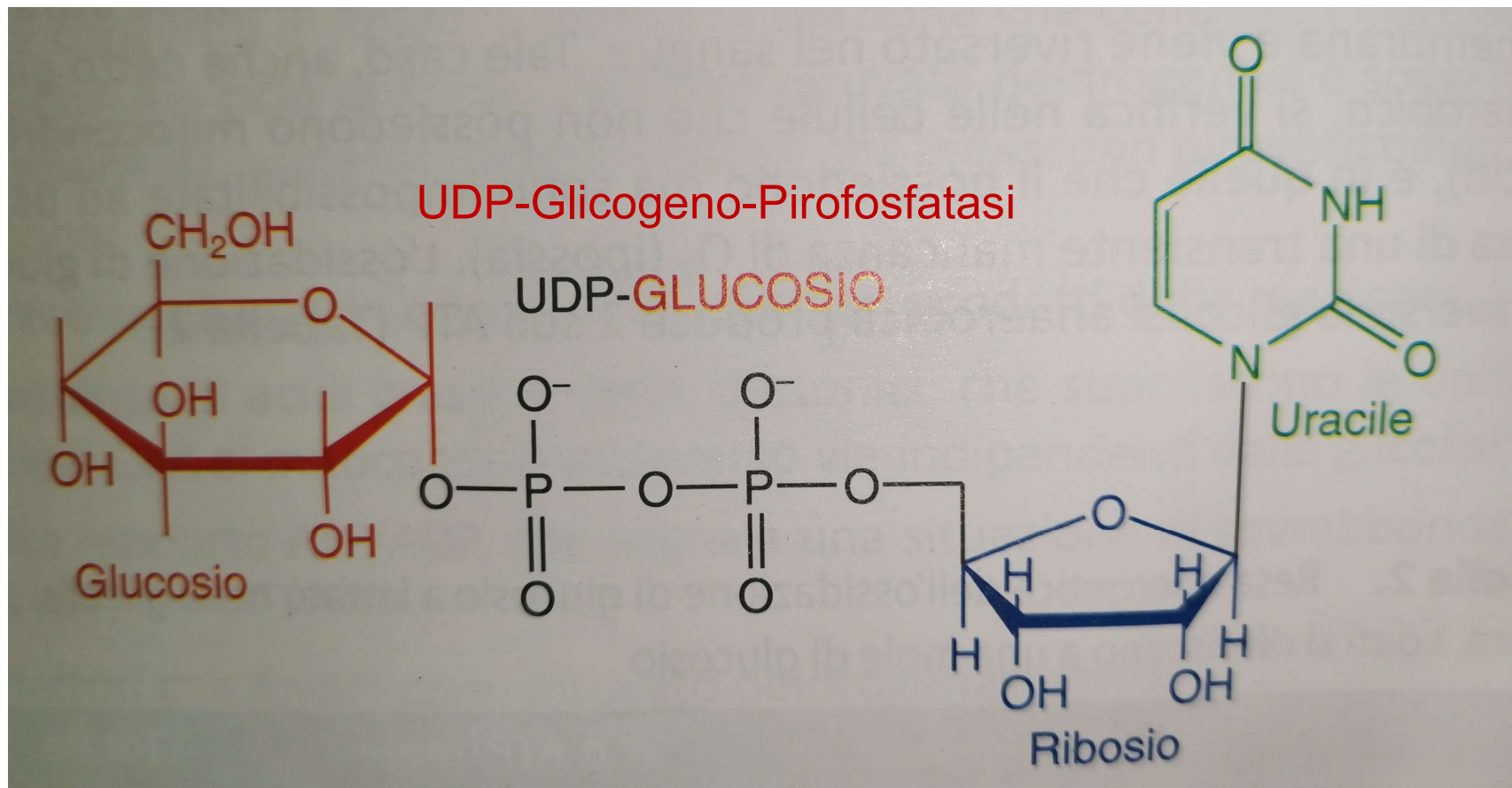
2. Idrolisi (liberazione 1 glucosio)



SINTESI del GLICOGENO

Diretto da tre enzimi, è un processo energeticamente sfavorito, ecco perché deve intervenire l'UTP (un analogo dell'ATP) per far sì che la reazione si verifichi

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



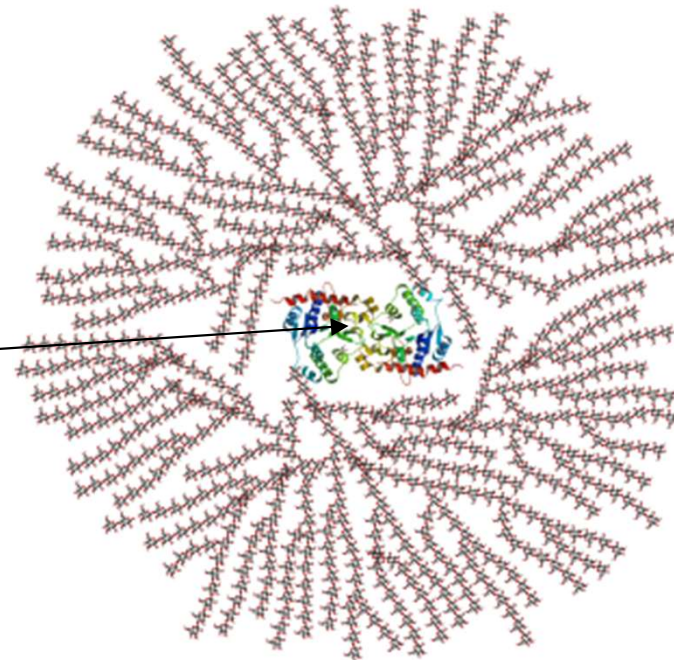
La **glicogeno sintasi** - preposta alla formazione della catena lineare di glicogeno

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 la **glicogenina**, una proteina a cui viene legata la prima molecola di glucosio.

Glicogenina



Regolazione della glicogenolisi Nel muscolo

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

Regolazione allosterica:

Concentrazione di **AMP** (attivatore allosterico)

Regolazione covalente:

Adrenalina



Fosforilasi chinasi



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

Insulina



Fosfatasi



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

Regolazione della glicogenolisi Nel fegato

Regolazione allosterica:

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

Regolazione covalente:

Adrenalina e glucagone  **Fosforilasi chinasi**



Fosforilazione della glicogeno fosforilasi che viene **attivata**

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

Regolazione della glicogenosintesi

Regolazione covalente:

Adrenalina e glucagone  Chinasi



Fosforilazione della glicogeno sintetasi che viene **inattivata**

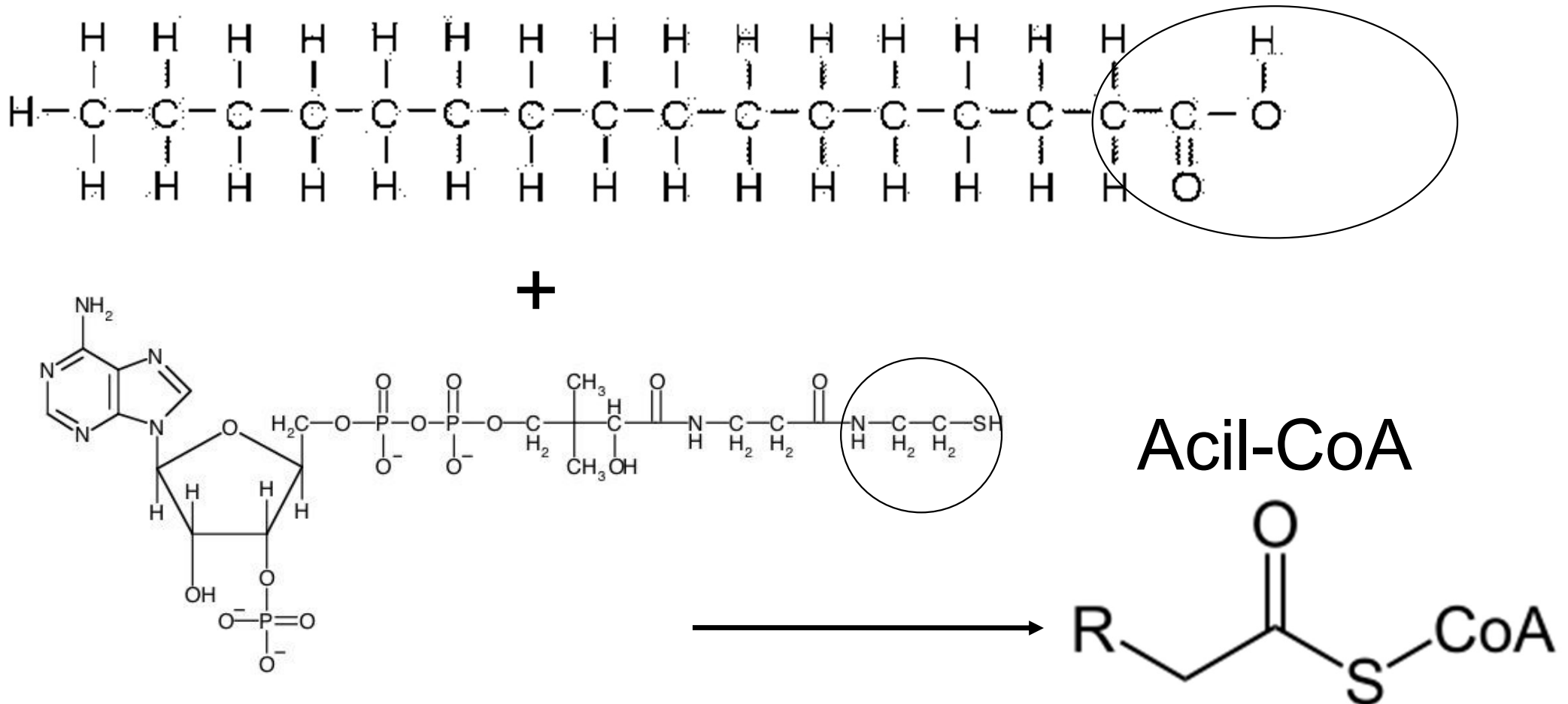
Insulina  Fosfatasi  **De-fosforilazione** della glicogeno sintetasi che viene **attivata**

Beta-ossidazione : catabolismo degli acidi grassi

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

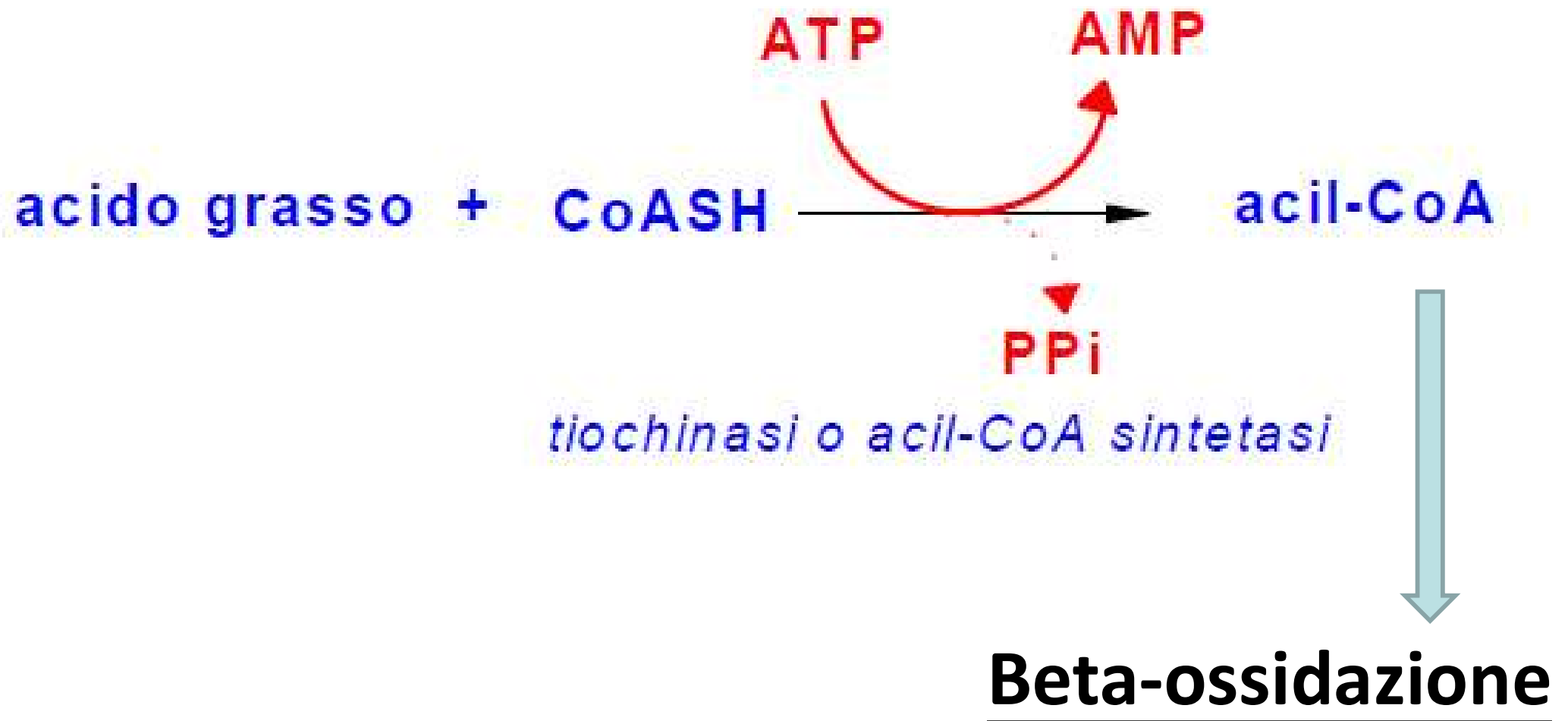
muscolare prolungato e di moderata intensità

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

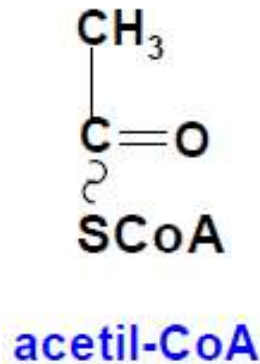


Gli acidi grassi a catena corta entrano per diffusione nel mitocondrio e qui vengono attivati ad Acil-CoA

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

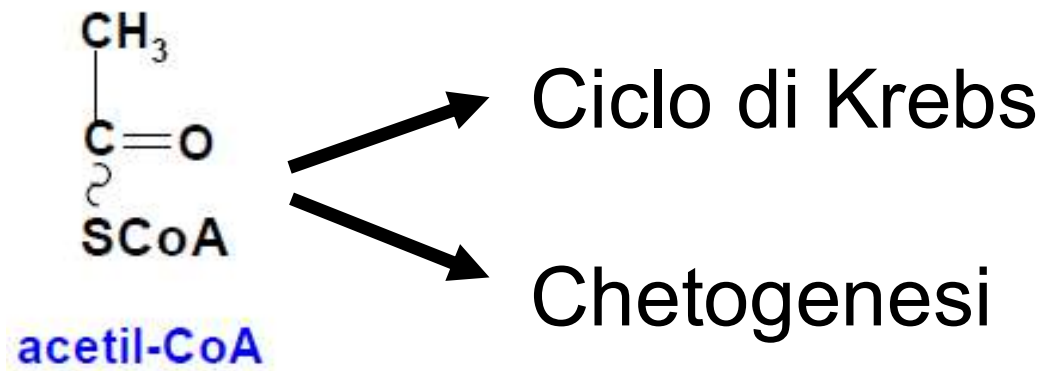


Ogni acetil-CoA rimosso da **4 reazioni enzimatiche in sequenza**

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



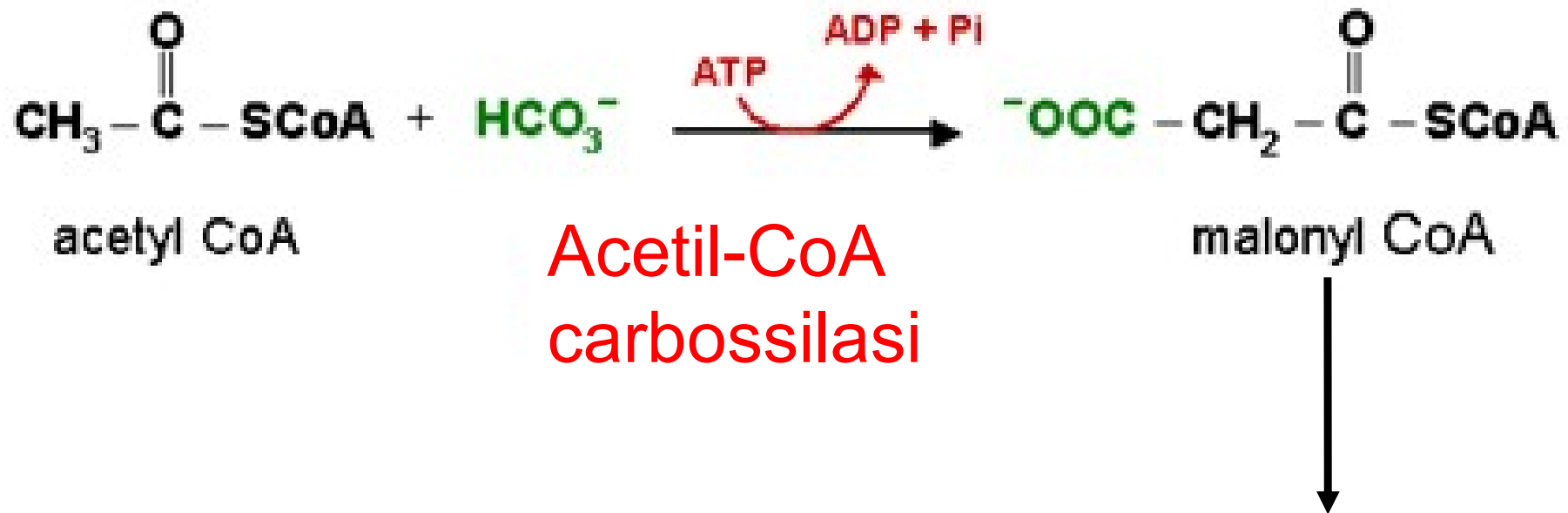
Delle 4 reazioni che si ripetono ciclicamente nella beta-ossidazione ,due di esse sono reazioni redox che generano una molecola di **NADH** e una di **FADH₂**

↓
ATP

↓
ATP

LIPOGENESI (biosintesi ex-novo di acidi grassi)

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

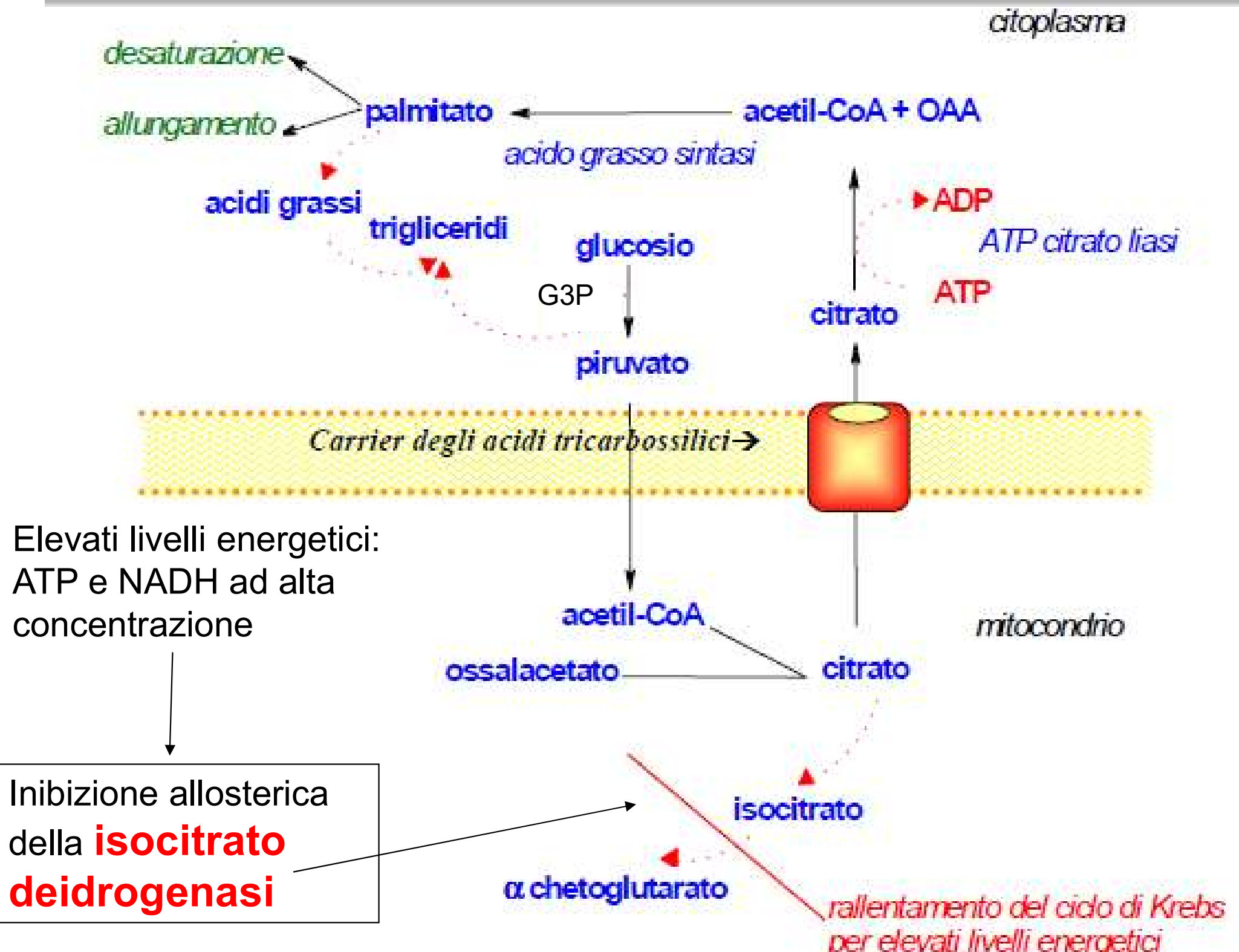
Allungamento (**acido grasso elongasi**)

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

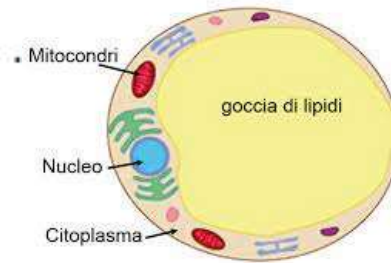
La sintesi di una molecola di acido grasso richiede ATP e NADPH convertiti in ADP e NADP⁺ (il numero di molecole di ATP e NADPH dipende dalla lunghezza e presenza di doppi legami)

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

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



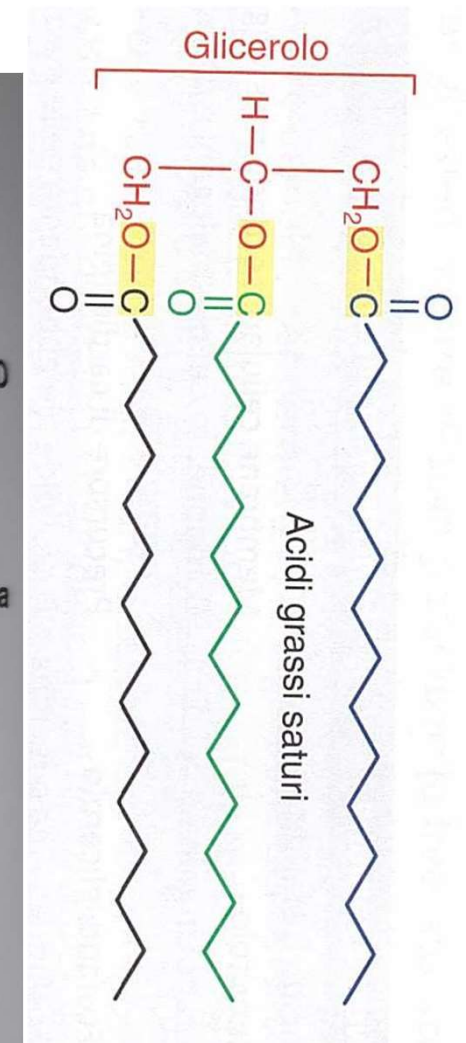
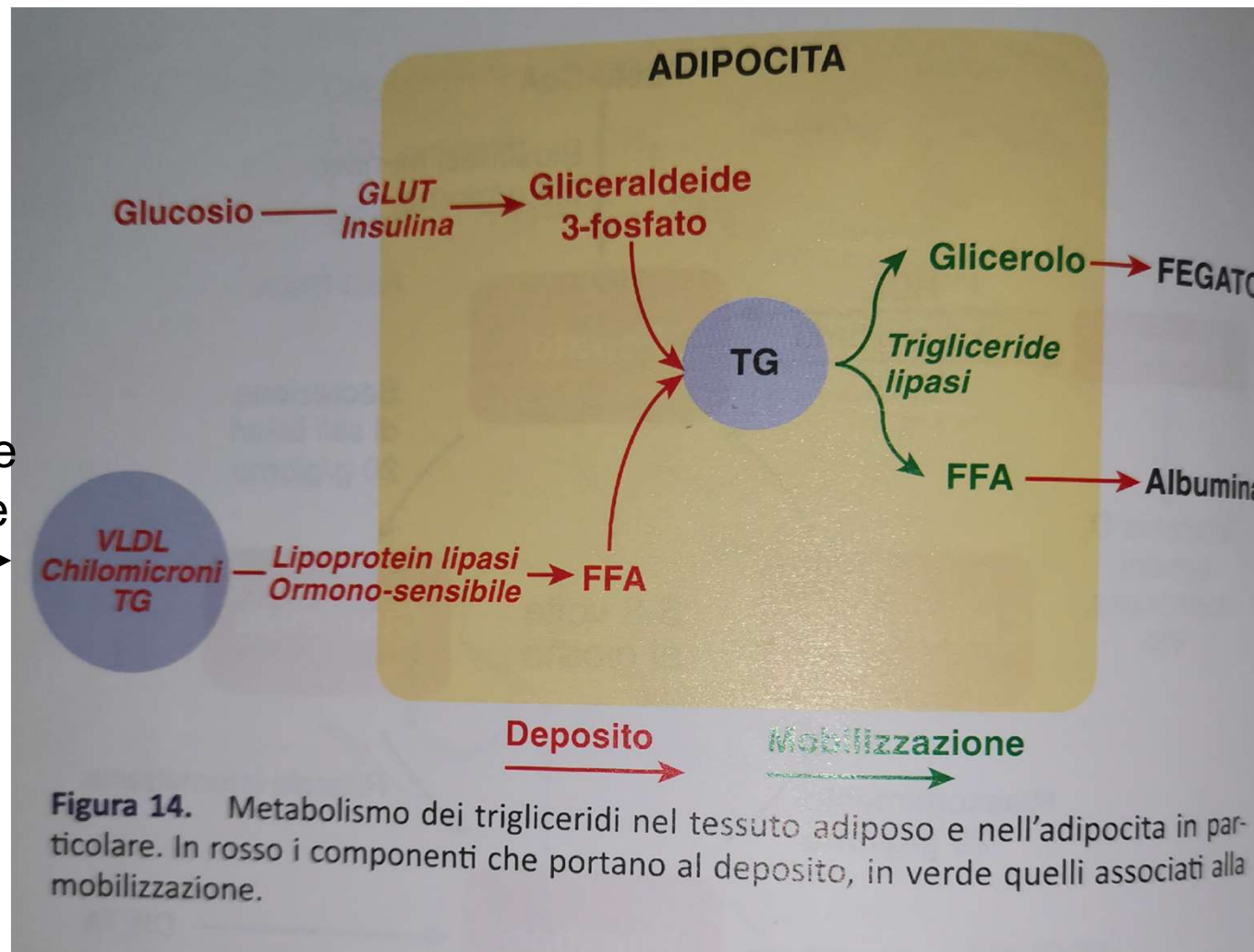
L'adipocita, la cellula costituente il tessuto adiposo, contiene tutti gli organelli presenti nelle cellule eucariotiche ma il 95-99% del volume citoplasmatico è occupato dai trigliceridi.



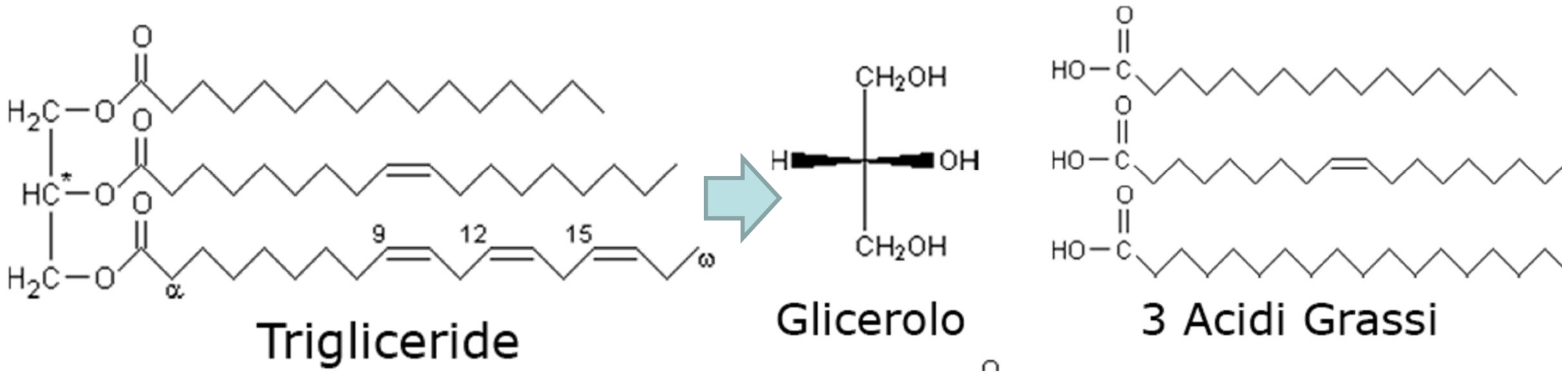
FFA = Free Fatty Acid

TG = TriGliceride

Lipoproteine
plasmatiche



Mobilizzazione dagli adipociti: **LIPOLISI**



*Trigliceride lipasi, Lipasi lipolitica o Lipasi ormone sensibile - **HSL***

Adrenalina
Noradrenalina
Glucagone
Ormoni tiroidei

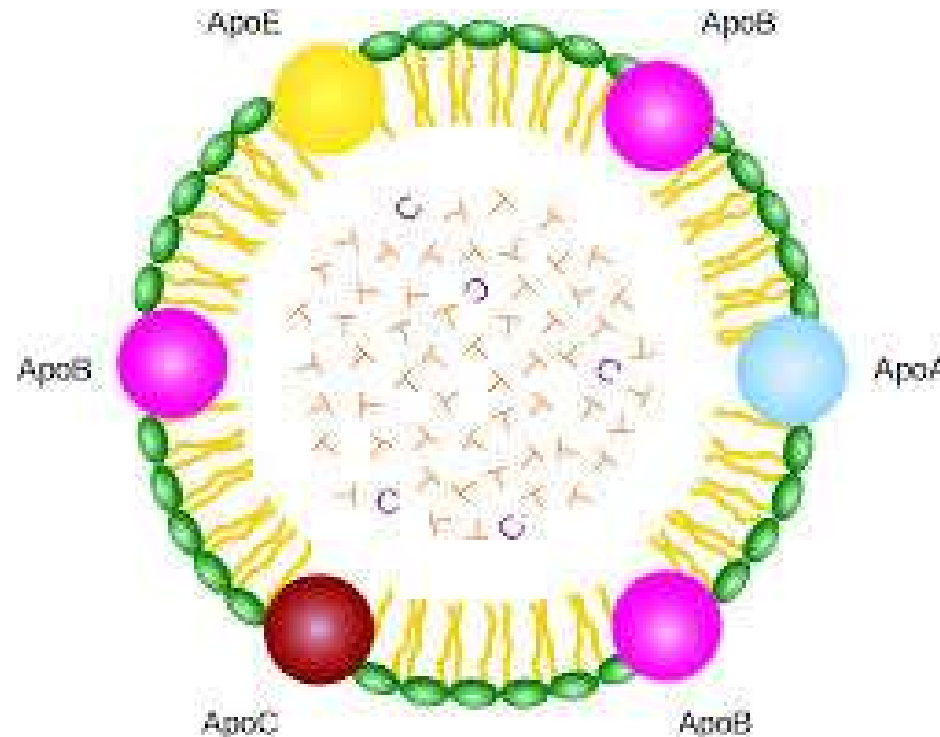
Protein chinasi A

Fosforilazione della HSL

Mobilizzazione dagli adipociti: **LIPOLISI**

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 metabolismo dei lipidi

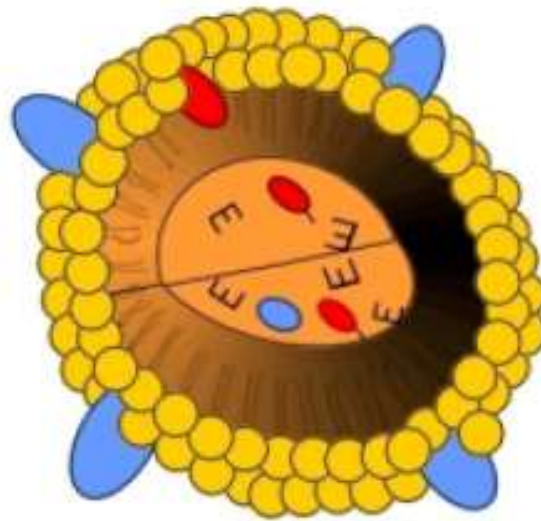
Differiscono per il tipo di proteine APO proteine e per la composizione quantitativa in grassi

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

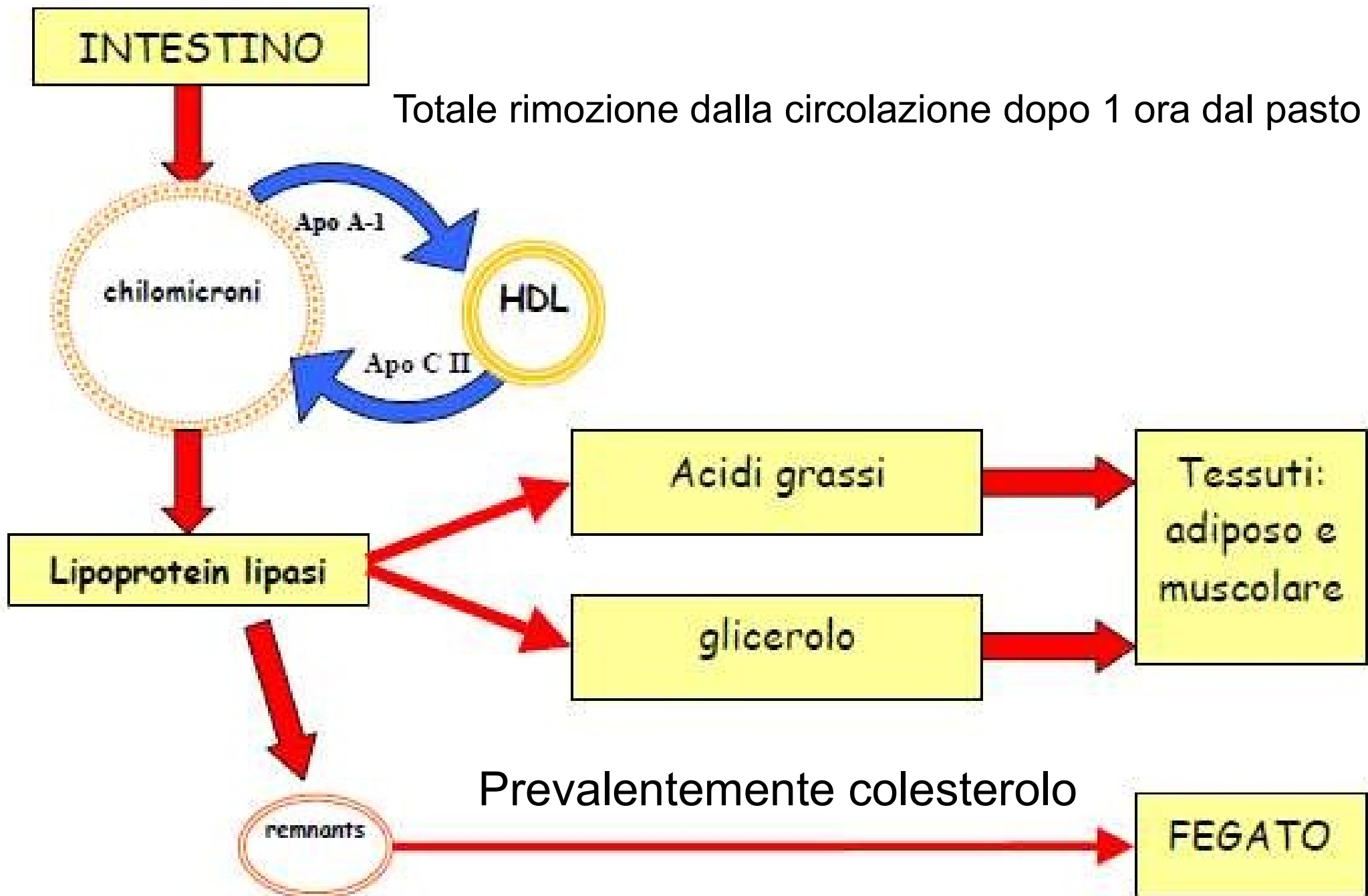
Lipoproteina	densità g/ml	trigliceridi %	fosfolipidi %	colesterolo libero %	colesterolo esterificato %	Proteine %
Chilomicroni	0,90 -0,95	83-88	4-7	1-3	3-5	1-2
VLDL (pre β)	0,95 -1,006	50-60	18-20	10-12	4-6	8-15
IDL	1,006-1,019	18-20	24-25	8-12	25-28	20-22
LDL (β)	1,019-1,063	9-11	22-24	8-13	34-36	20-22
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**, assorbiti con la dieta (colesterolo, acidi grassi con più di 10 atomi C esterificati a trigliceridi e fosfolipidi).



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



Totale rimozione dalla circolazione dopo 1 ora dal pasto

I livelli intracellulari di colesterolo epatico regolano la sua sintesi endogena

VLDL

Trasporto degli acidi grassi in forma di trigliceridi **di origine endogena** (prodotti dalla **lipogenesi** da zuccheri e amminoacidi)

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**

VLDL (nascenti)

VLDL mature

ApoCII ed ApoE
da HDL

Trigliceridi ai tessuti (tessuto adiposo)

(Apo D) **IDL**

Colesterolo esterificato

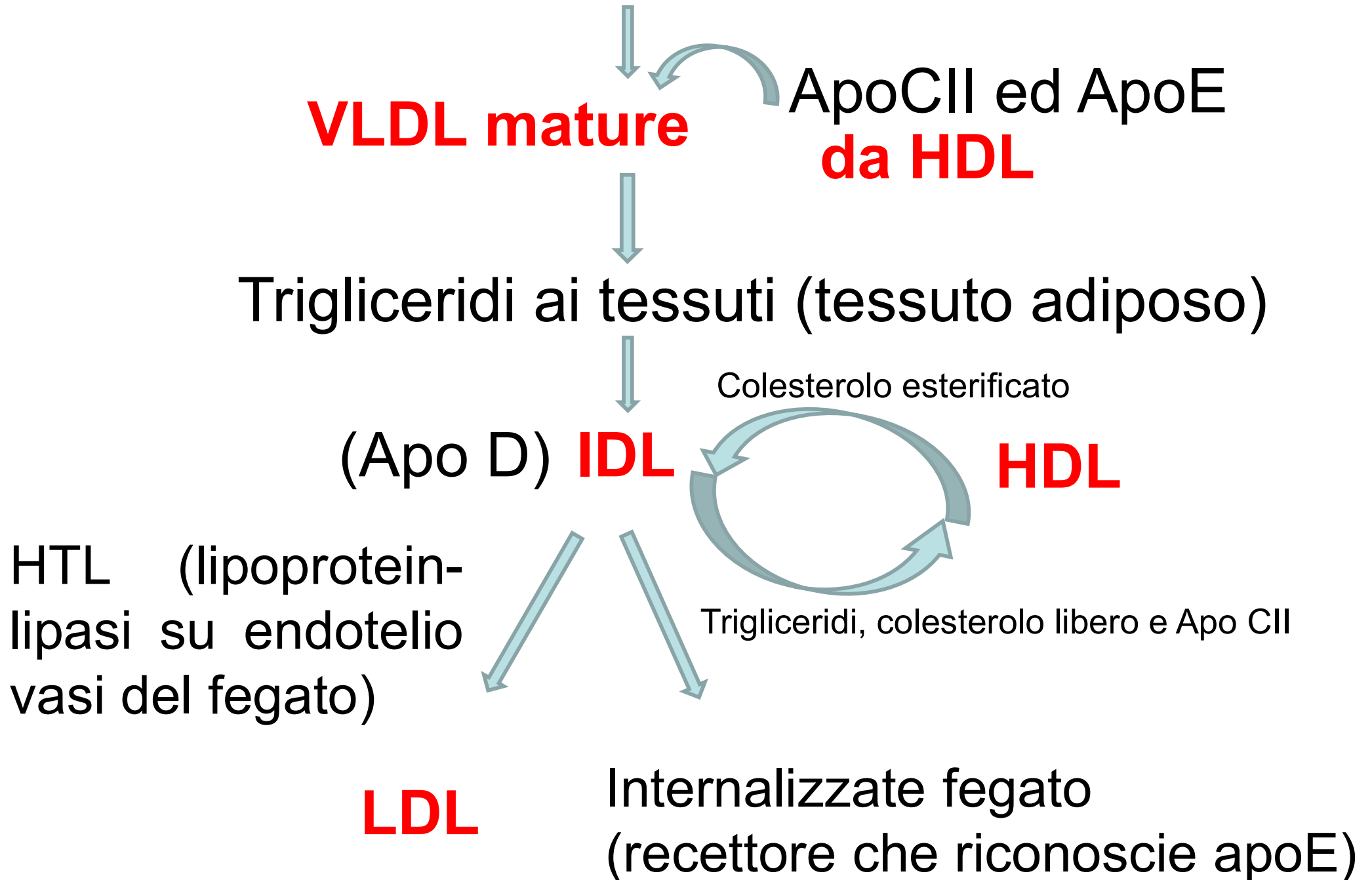
HDL

HTL (lipoprotein-
lipasi su endotelio
vasi del fegato)

Trigliceridi, colesterolo libero e Apo CII

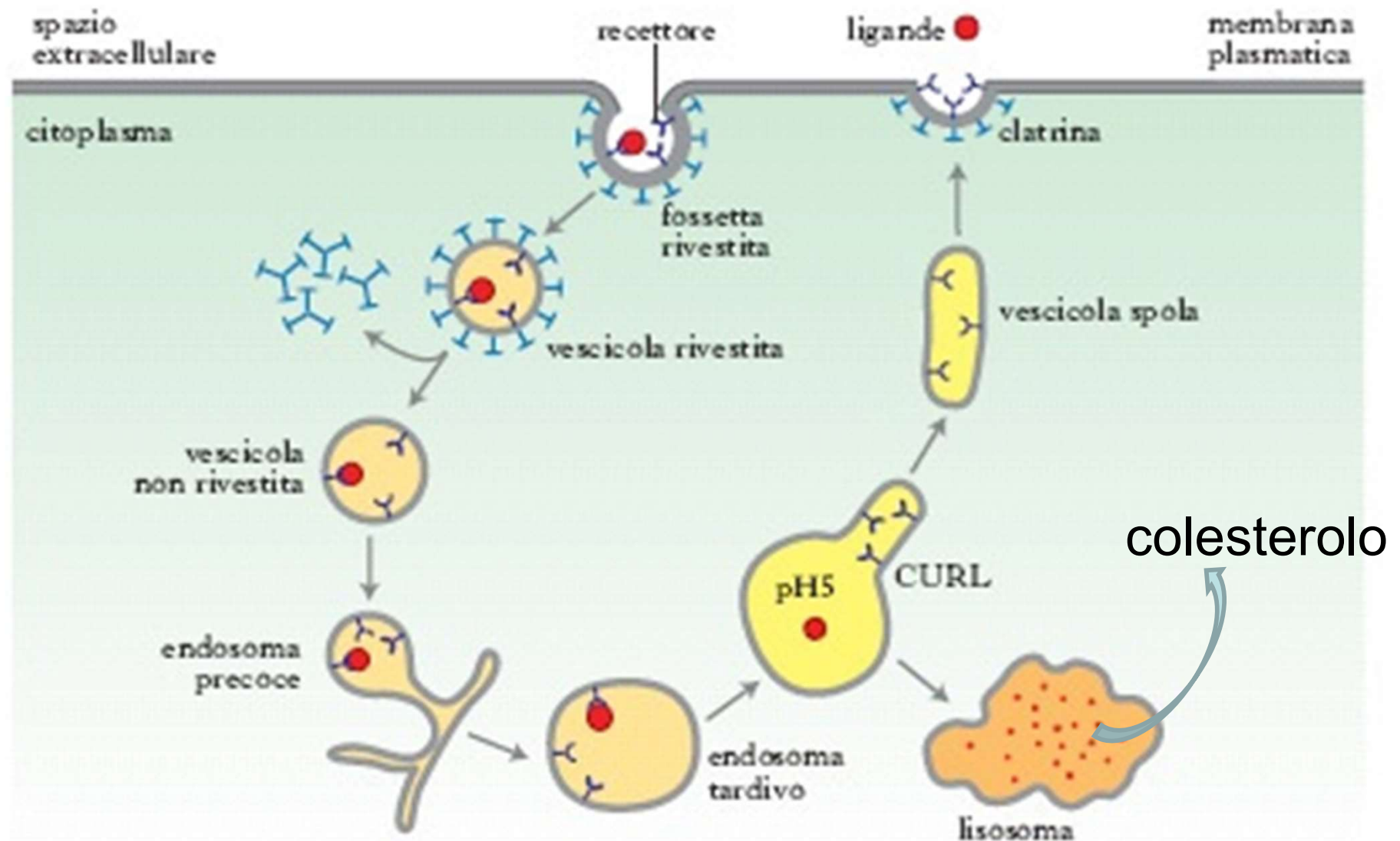
LDL

Internalizzate fegato
(recettore che riconosce apoE)



LDL

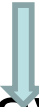
Trasporto colesterolo esterificato ai tessuti (corteccia surrenale e tessuti che producono ormoni steroidei)
endocitosi mediata da ApoB100



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

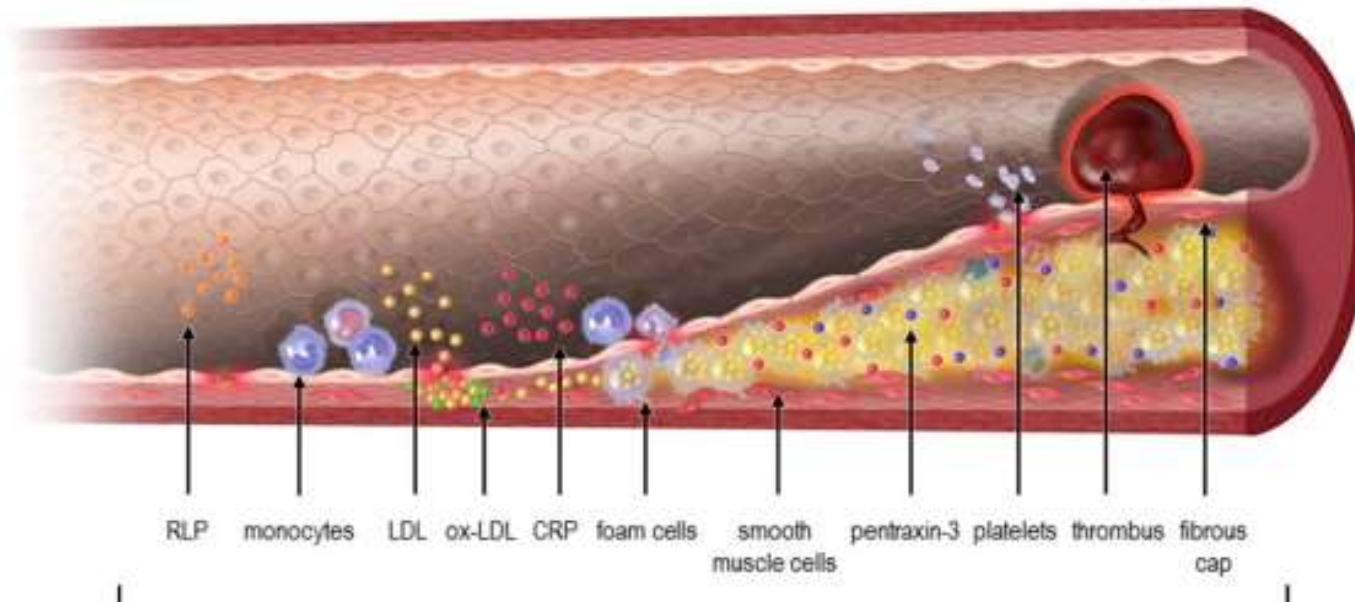
LCAT (LECITINA COLESTEROLO ACIL TRANSFERASI serica)



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

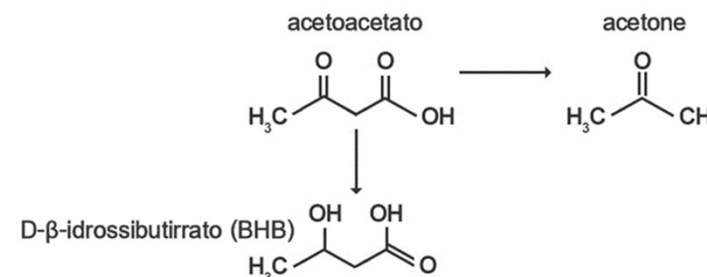
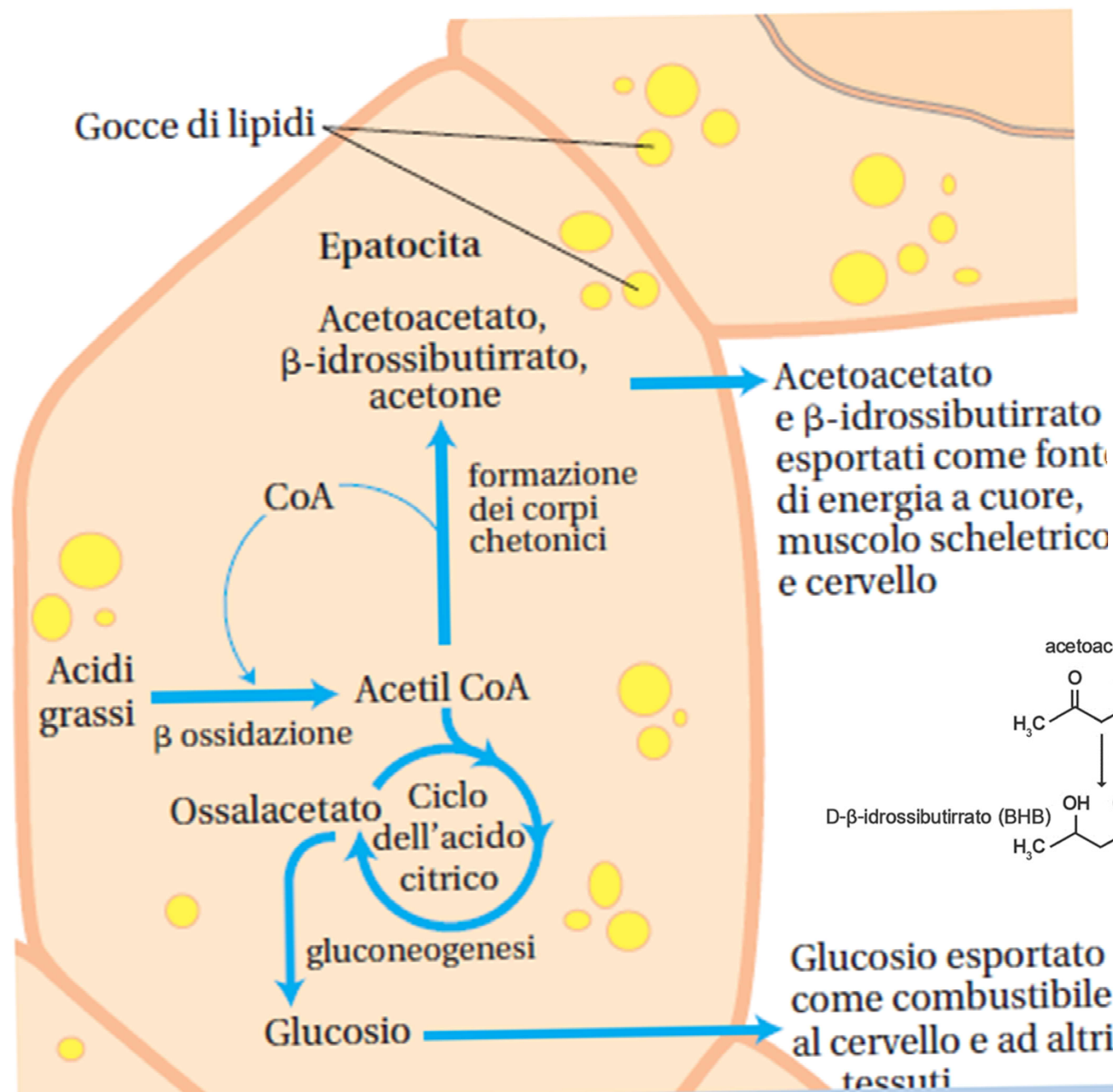


Metabolismo dei CORPI CHETONICI

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

Glucagone

Mobilita una
gran quantità
di acidi grassi



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.

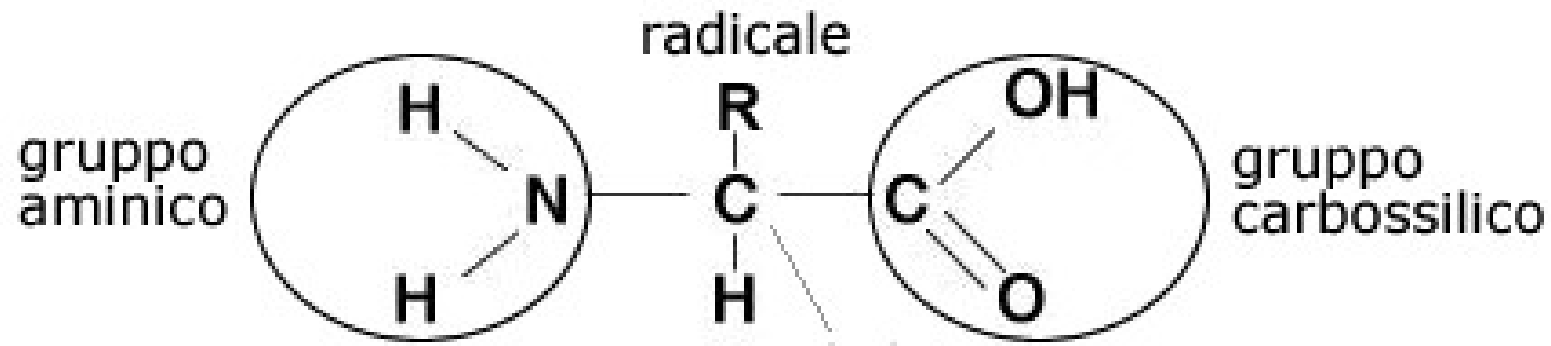
Dieta particolarmente povera di carboidrati o rimaste a digiuno per lungo tempo: **chetosi**

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 servono per sintesi adrenalina e ormoni tiroidei)

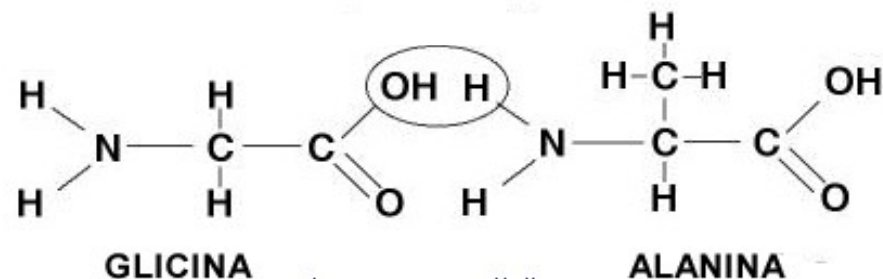
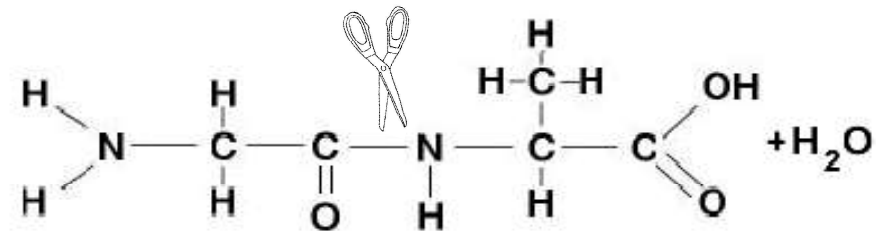
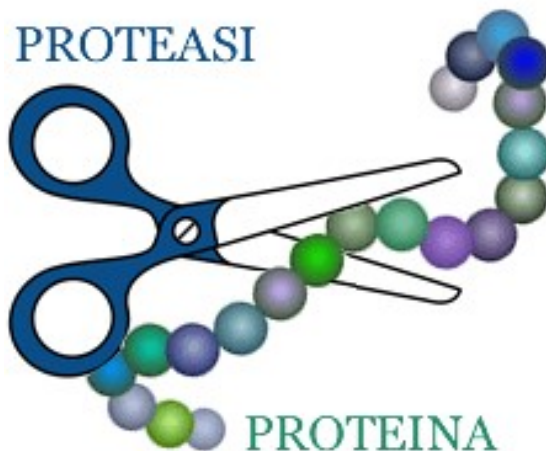
In caso di ridotto apporto: organismo ricava a.a da demolizione di proprie proteine

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, e per diffusione passano nella vena porta

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

- 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

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

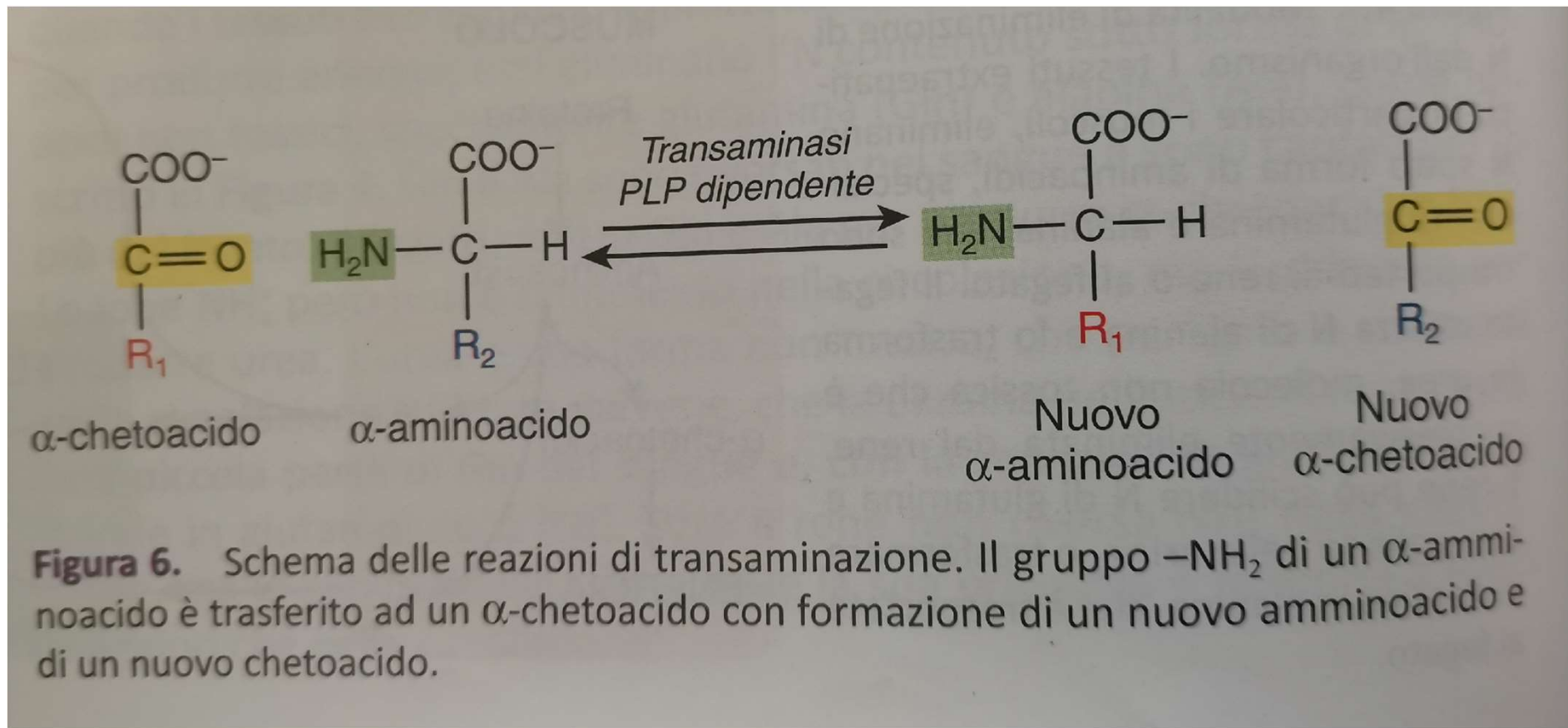
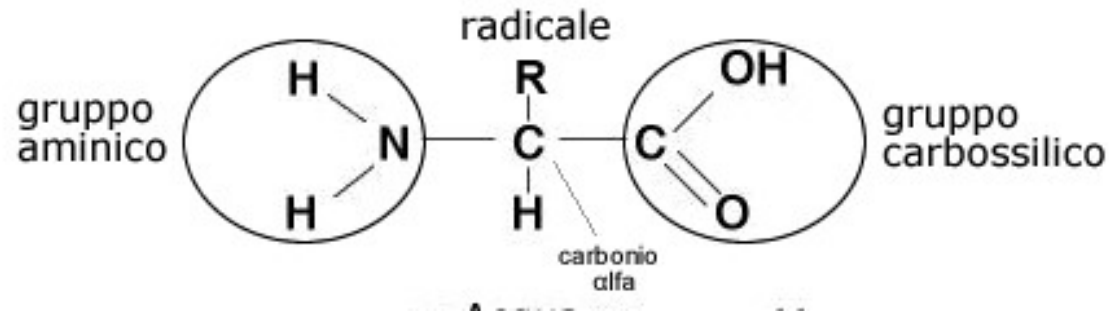
Ciclo di Krebs
Sintesi acidi
grassi

Chetogenesi

Degradazione degli a.a.

1° passaggio: rimozione dell' α -ammino gruppo

Transaminazione

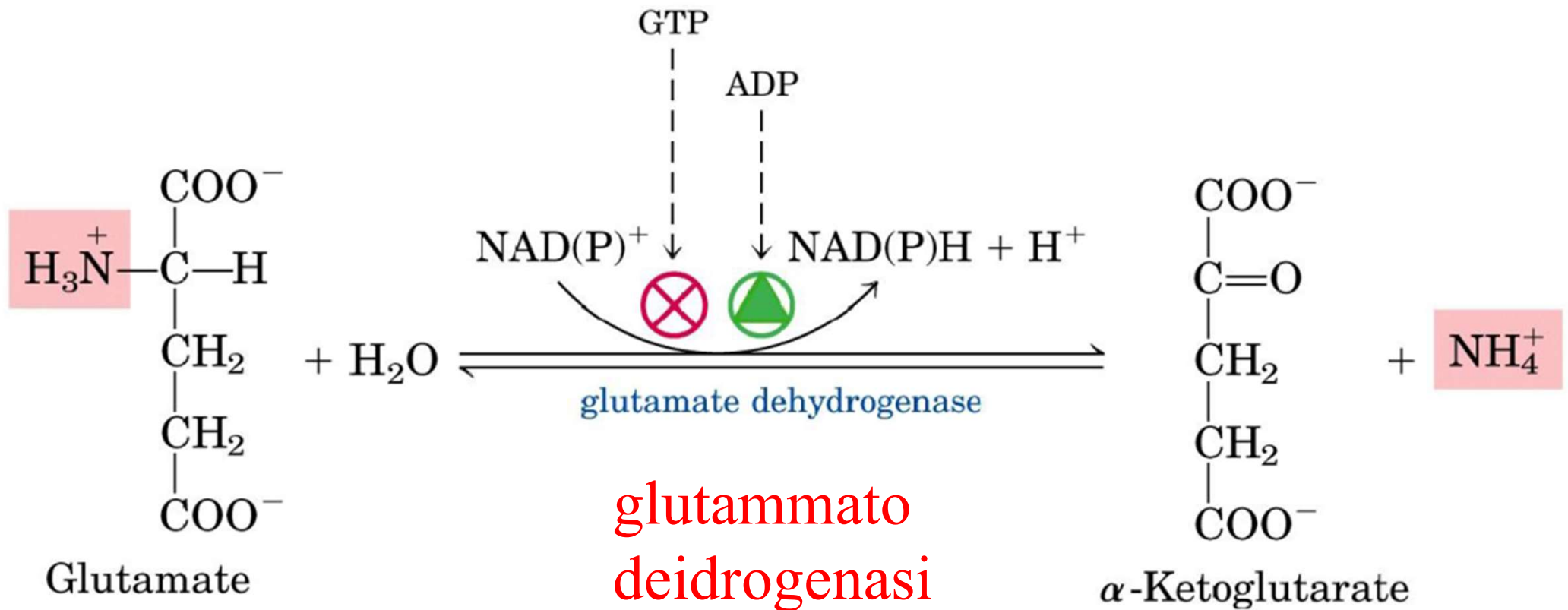




Le transaminasi sono specifiche per ogni coppia di aminoacidi e di chetoacidi

Deaminazione ossidativa

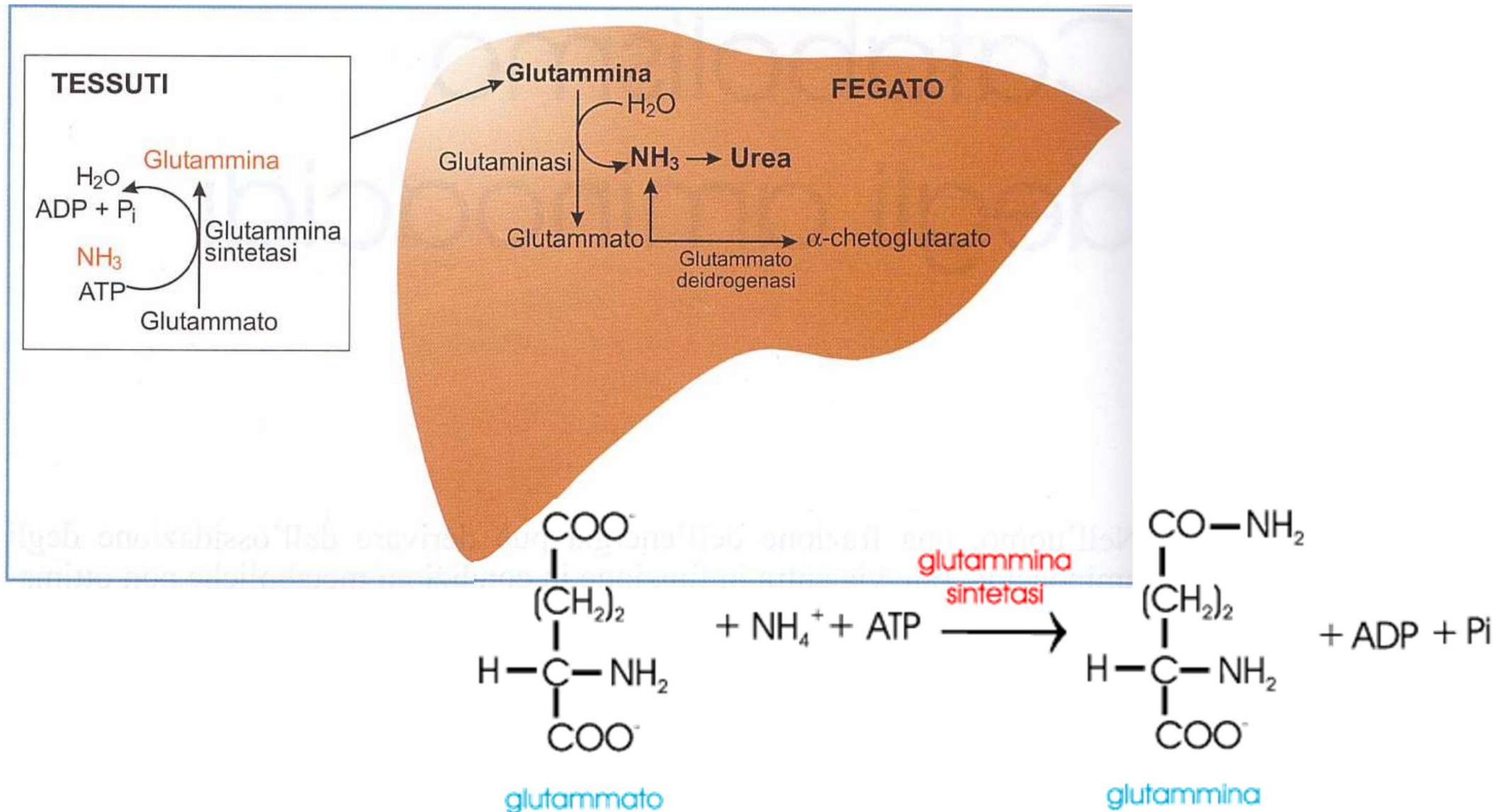
Rimuove NH_2 dal glutammato liberando NH_4^+ e α -chetoglutarato



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

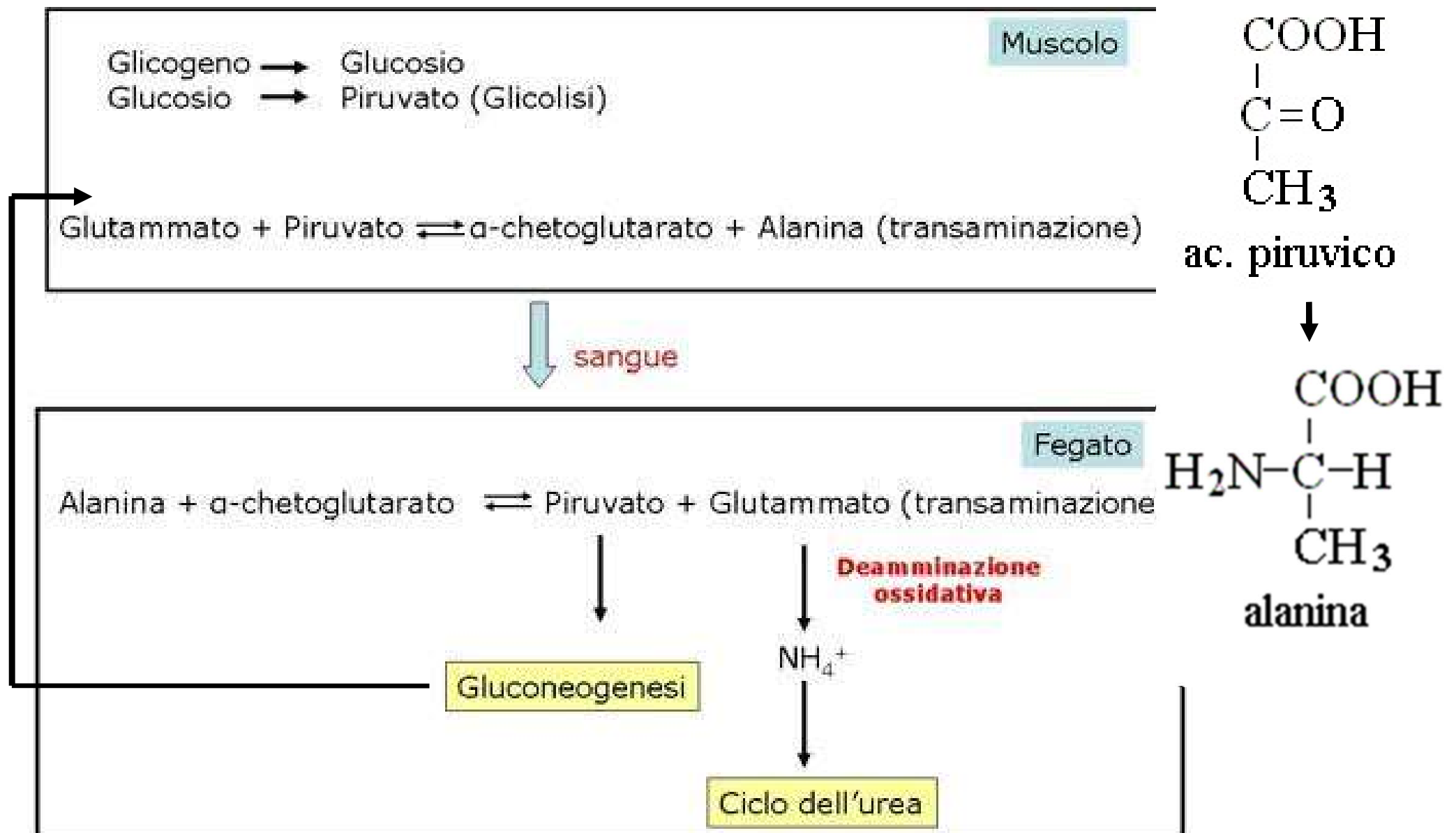
Come l'ammoniaca dai tessuti periferici al fegato?

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



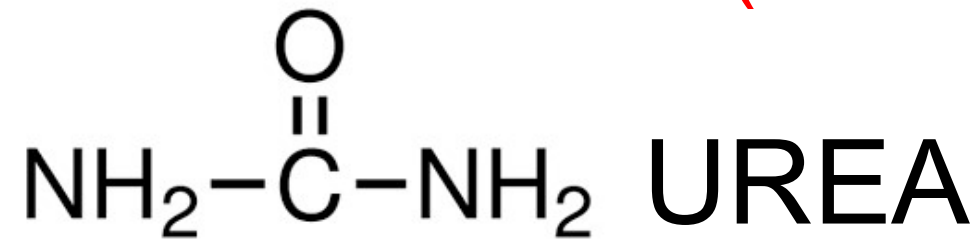
Dal muscolo

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

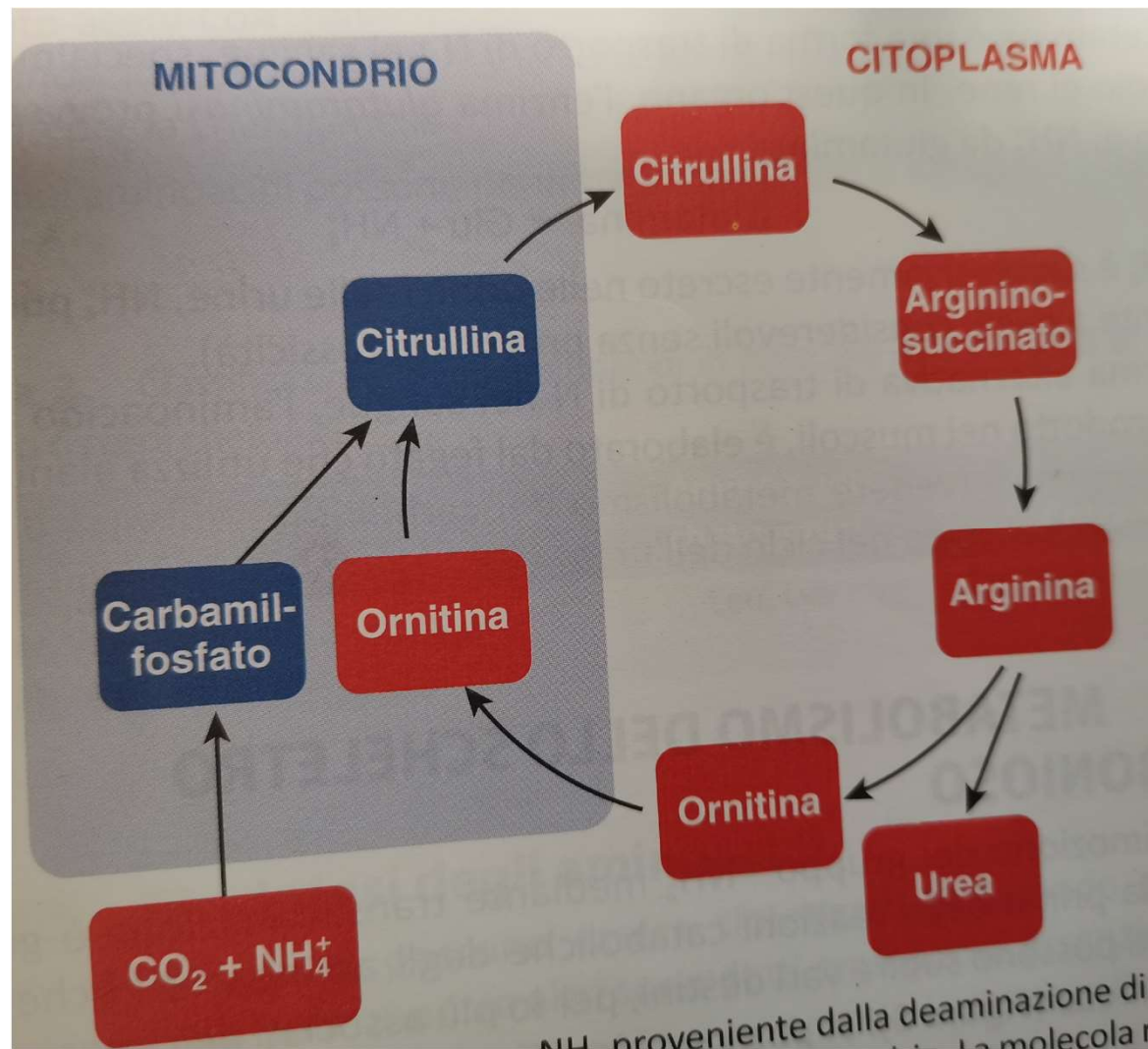


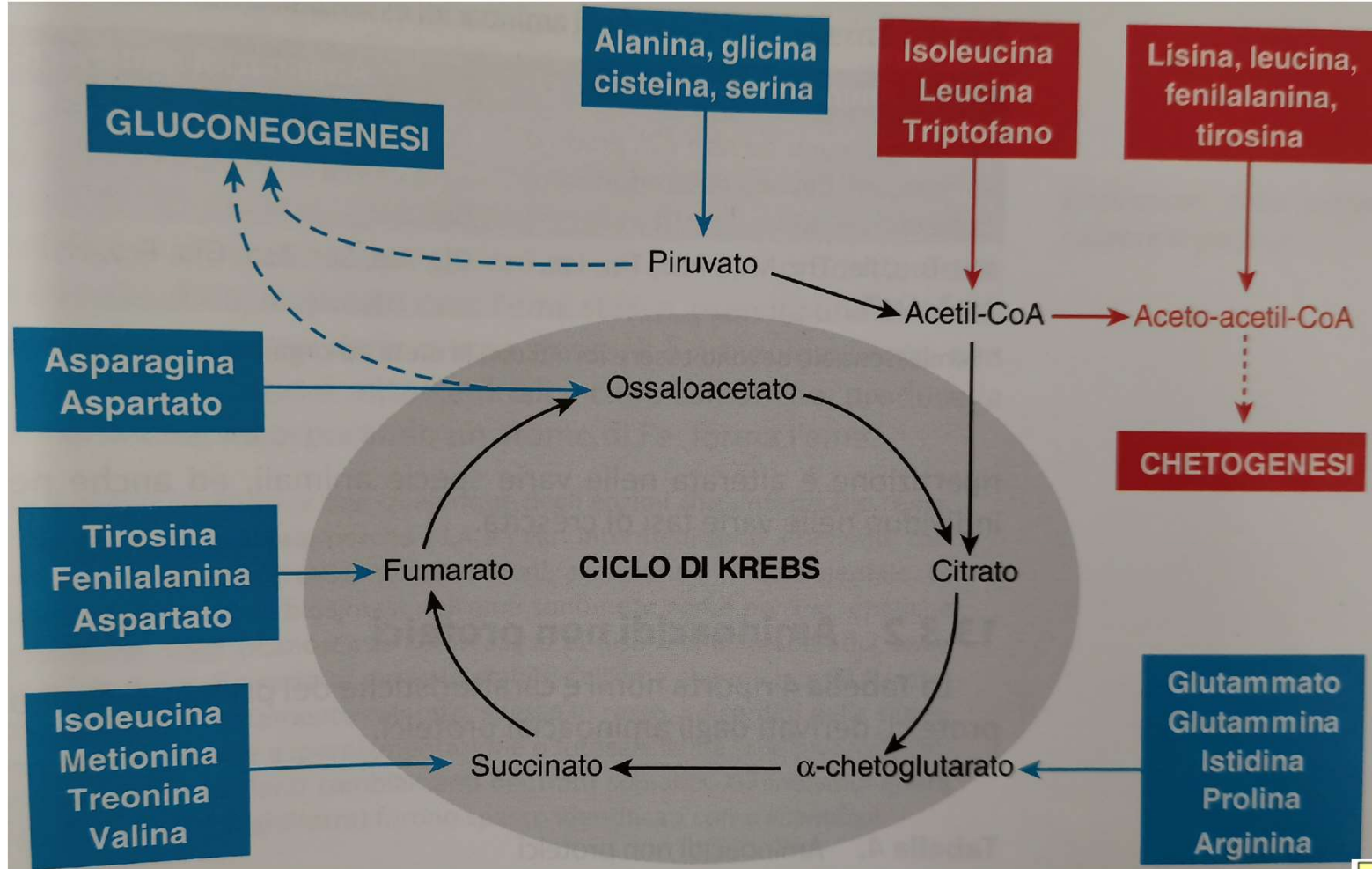
Questo trasferimento muscolo/fegato genera il cosiddetto **CICLO GLUCOSIO-ALANINA**

Escrezione dell' ammoniaca (detossificazione)



Ciclo dell'urea





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

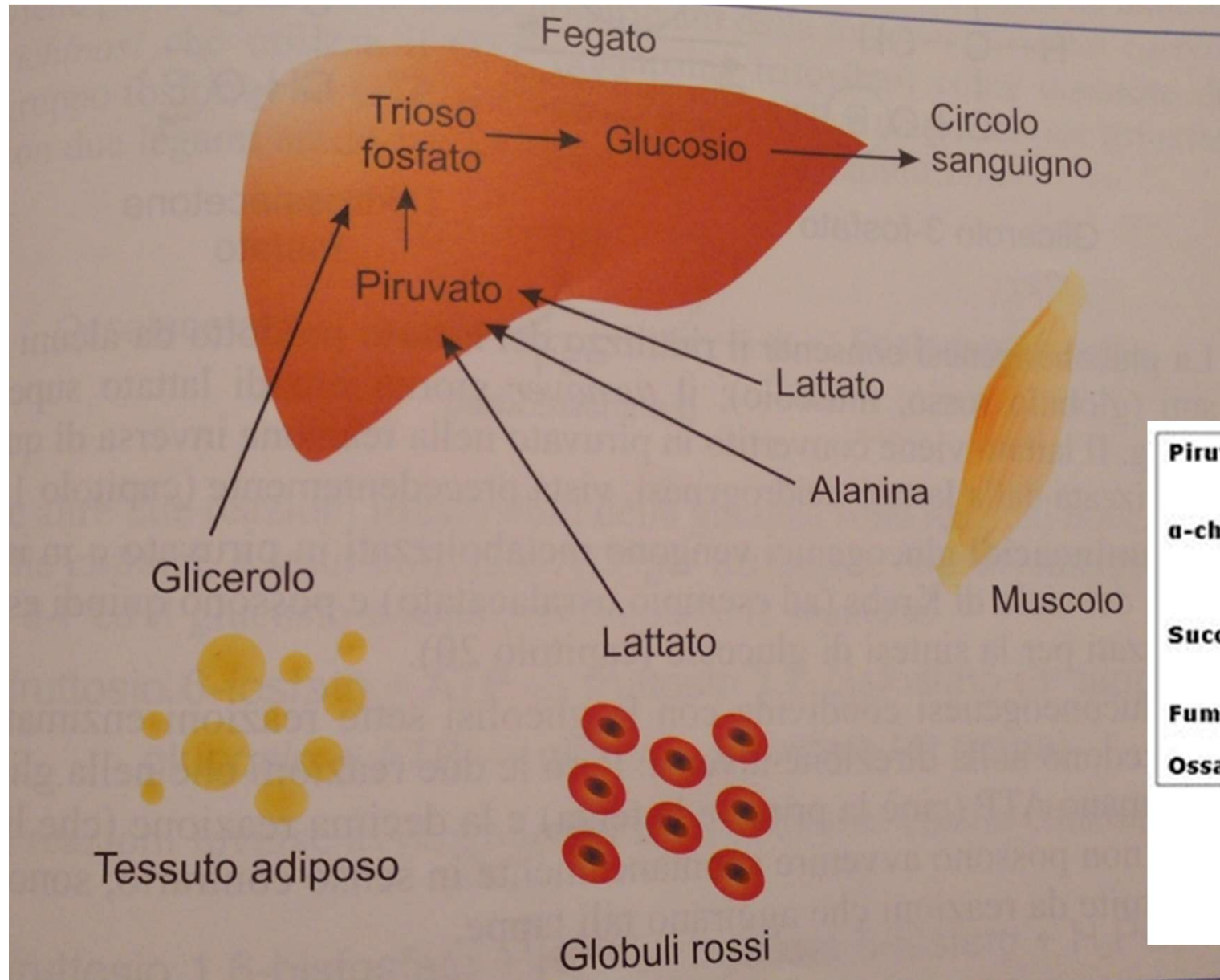
GLUCOGENICI: catabolismo può generare glucosio

CHETOGENICI: catabolismo può generare corpi chetonici

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

GLUCONEOGENESI

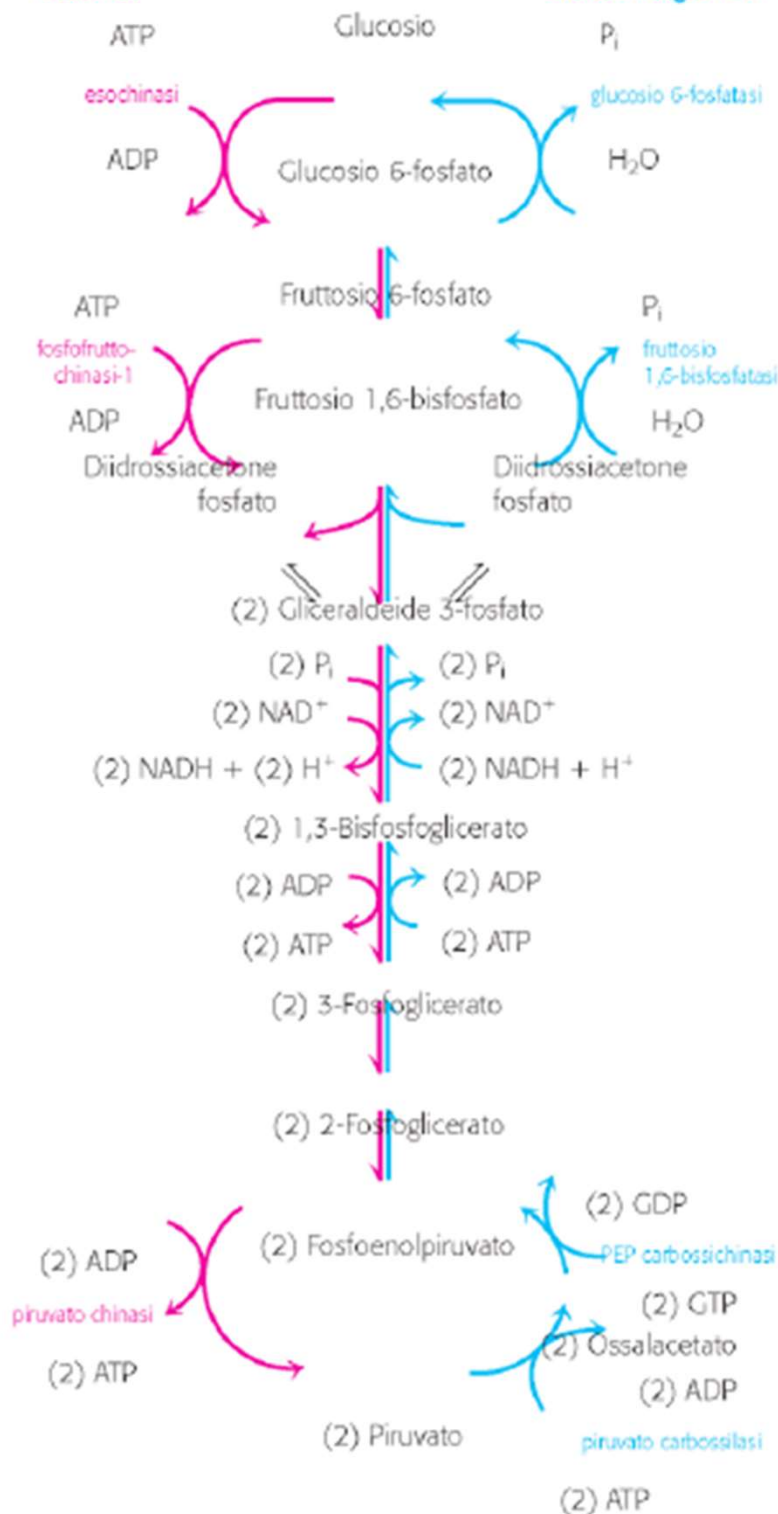
SINTESI DI NUOVO GLUCOSIO A PARTIRE
DA FONTI NON GLUCIDICHE
AVVIENE PRINCIPALMENTE IN FEGATO E RENI



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

GLICOLISI**Gluconeogenesi**

7 ENZIMI COMUNI ALLA GLICOLISI (catalizzano reazioni reversibili)

3 reazioni enzimatiche nella glicolisi sono irreversibili



4 ENZIMI DIVERSI che catalizzano 3 reazioni enzimatiche

NB: gli enzimi regolati nella glicolisi e nella gluconeogenesi sono quelli che NON hanno in comune

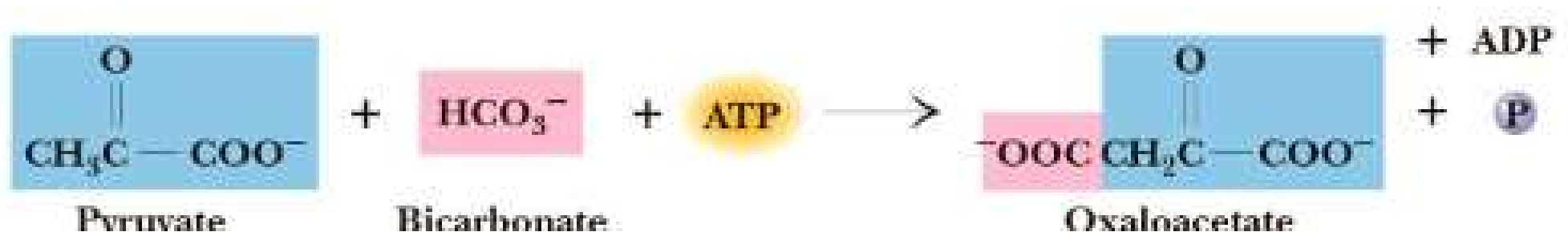


- **Piruvato carbossilasi**
- (piruvato ---ossalacetato)
- **Fosfoenolpiruvato carbossichinasi**
- (ossalacetato---- fosfoenolpiruvato)

1. PIRUVATO CARBOSSILASI

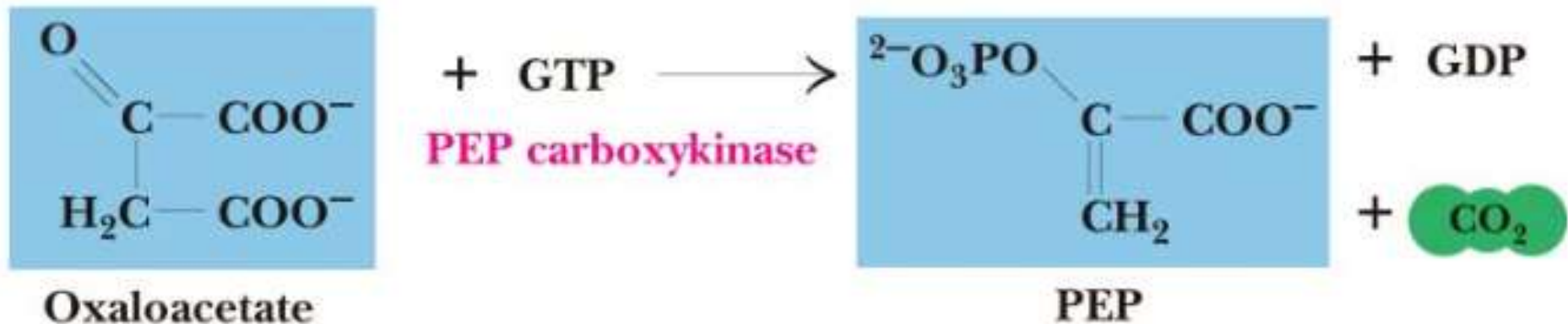
DA PIRUVATO A OSSALACETATO

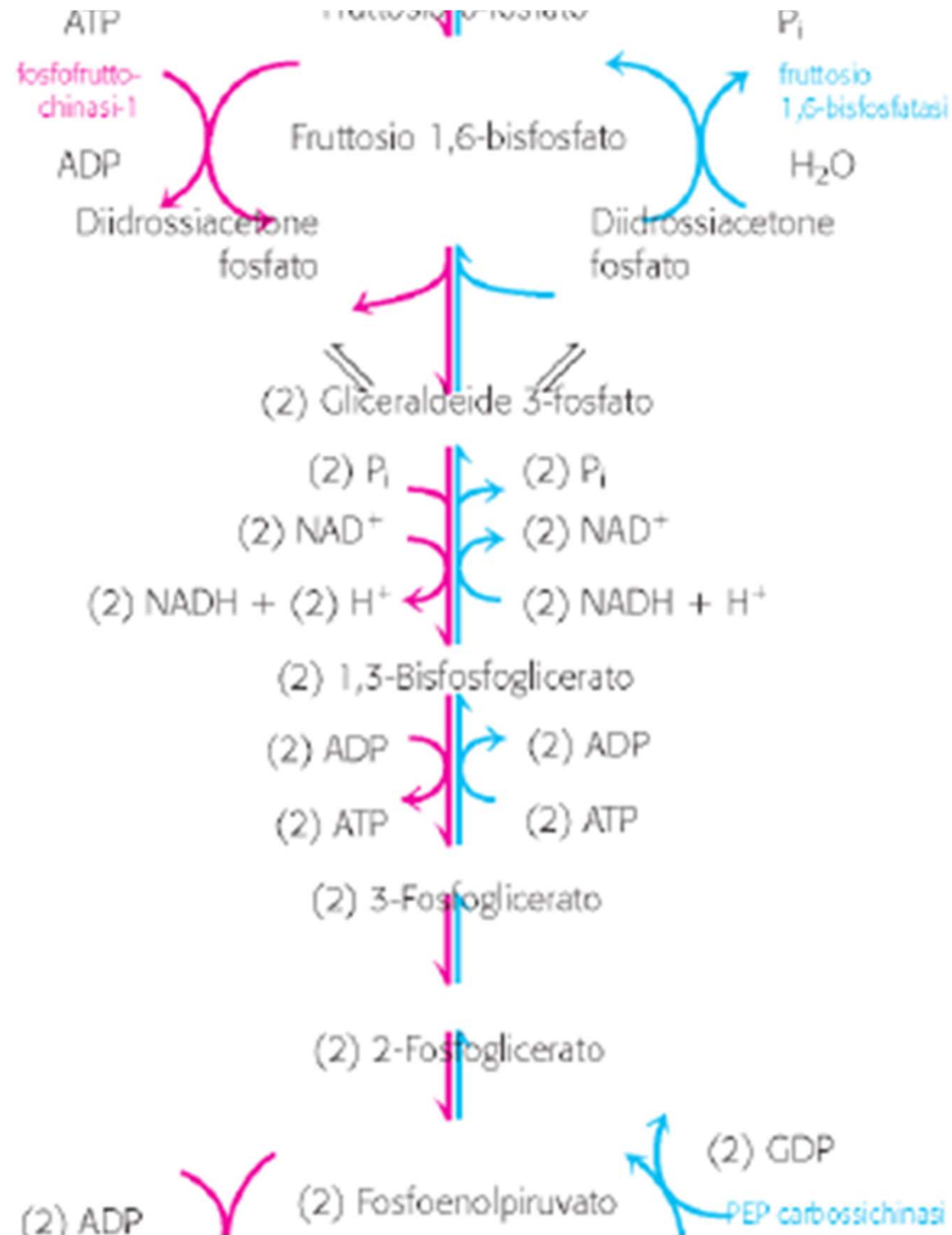
- RICHIESTI ATP E BICARBONATO
- BIOTINA: COENZIMA ESSENZIALE COVALENTEMENTE LEGATA AL SITO ATTIVO DELL'ENZIMA
- ACETIL-CoA e ATP: EFFETTORI ALLOSTERICI POSITIVI
- SE I LIVELLI DI ATP o ACETIL-CoA SONO ELEVATI, IL PIRUVATO ENTRA NELLA GLUCONEOGENESI



2. PEP CARBOSSICHINASI- FOSFOENOLPIRUVATO CARBOSSICHINASI

DA OSSALACETATO A PEP





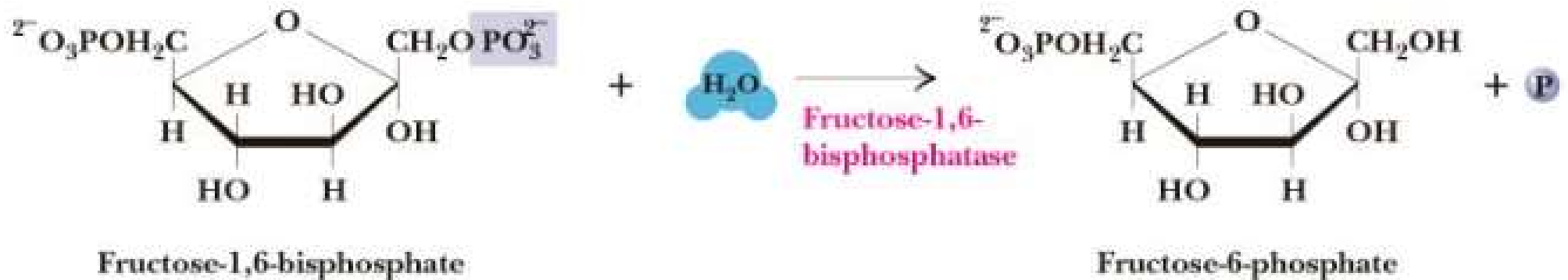
3. FRUTTOSIO-1,6-BIFOSFATASI

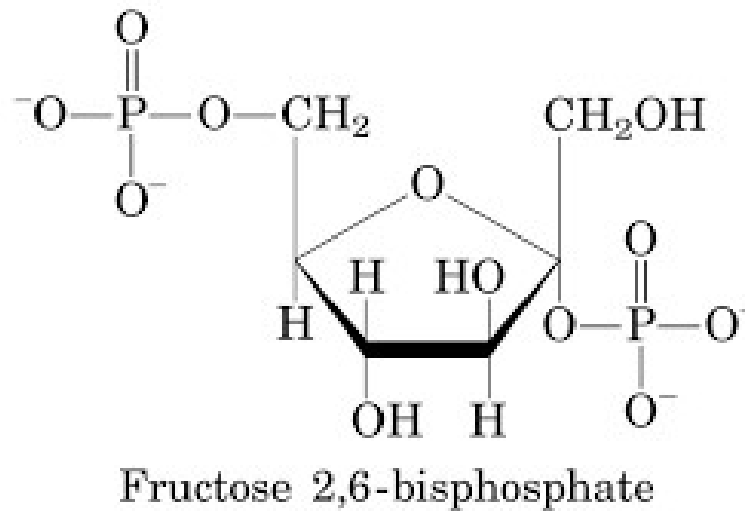
DA FRUTTOSIO-1,6-P A FRUTTOSIO-6-P

SITI DI REGOLAZIONE ALLOSTERICA:

EFFETTORE ALLOSTERICO POSITIVO: CITRATO

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





Il **fruttosio 2,6-bisfosfato** si forma da una piccola parte di fruttosio 6-fosfato prodotto nella glicolisi all'azione di un **enzima specifico**

Attivatore della fosfofruttochinasi (enzima glicolitico)

Inibitore della fruttosio bisfosfatasi (enzima gluconeogenico)

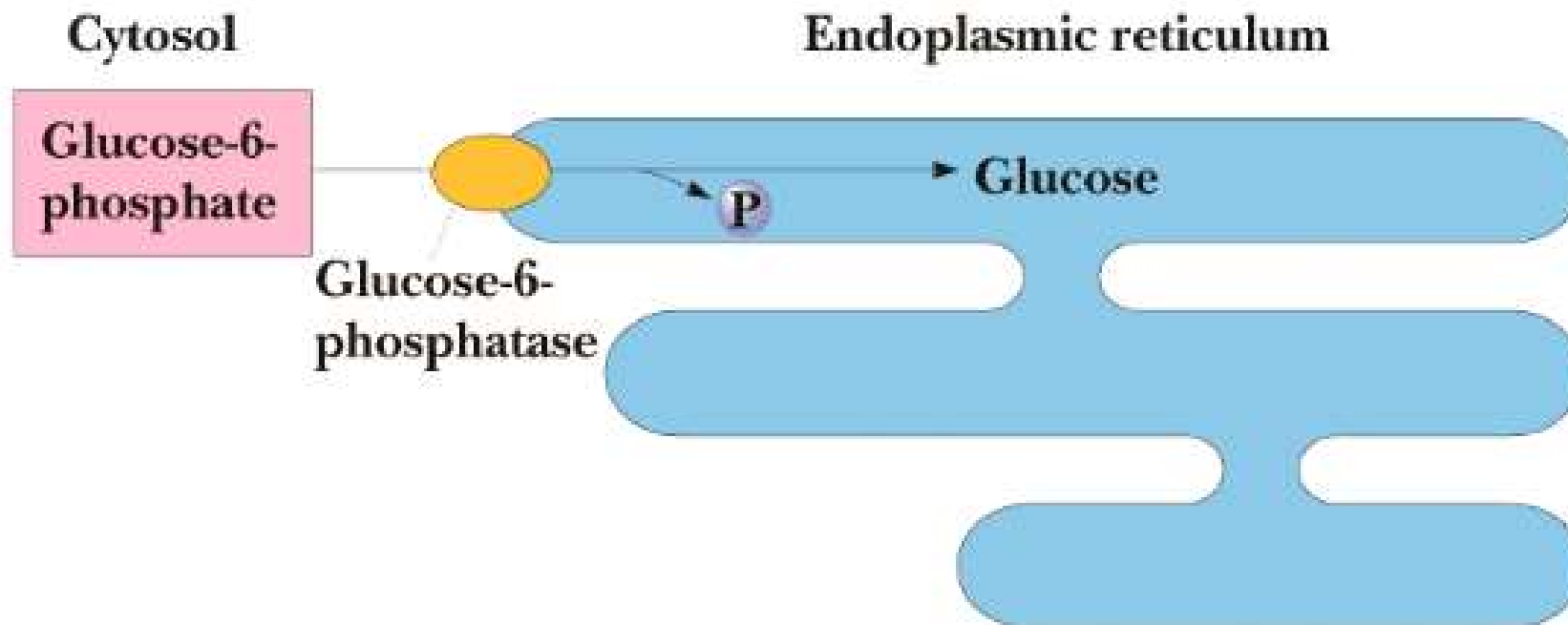
SINTESI di F2,6 BP PROMOSSA dall'azione dell'**INSULINA**

SINTESI di F2,6 INIBITA dall'azione del **GLUCAGONE**.

4. GLUCOSIO-6-FOSFATASI

DA GLUCOSIO-6-P A GLUCOSIO

- LOCALIZZAZIONE: RETICOLO
- 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



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.

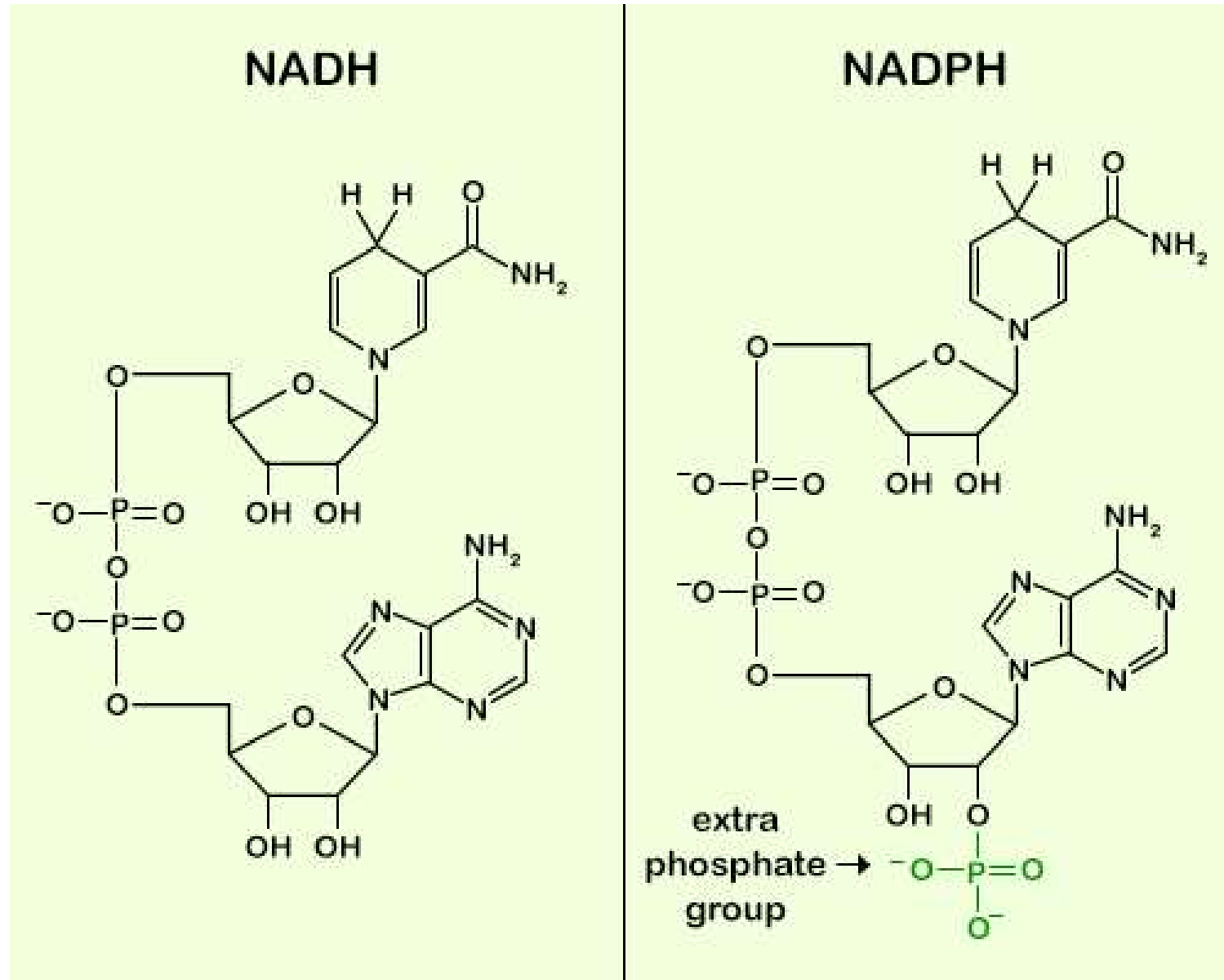
Le finalità di questa via sono:

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

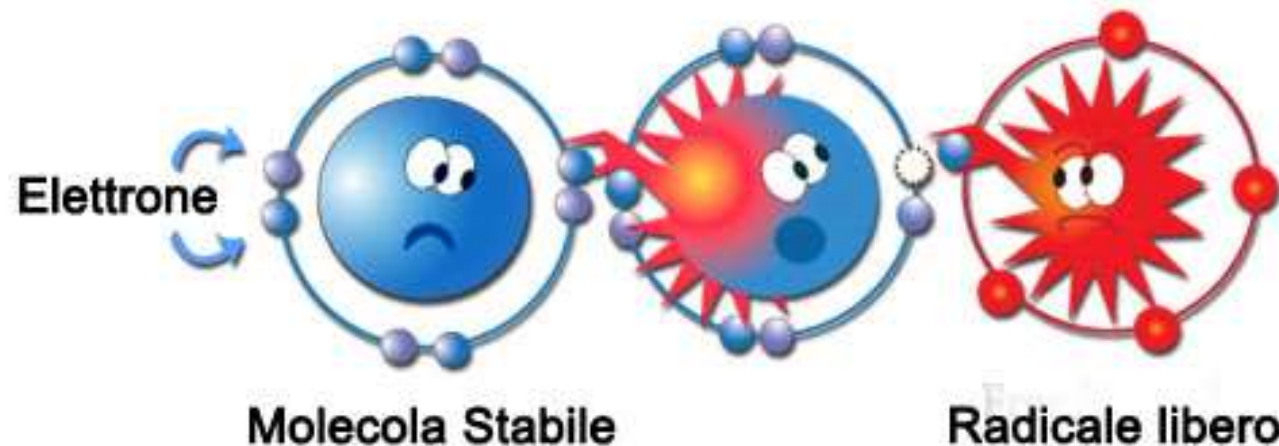
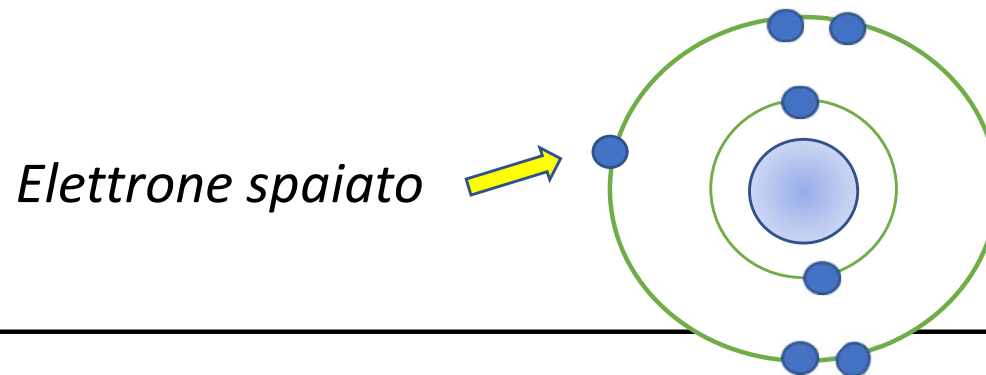
Sintesi del colesterolo ed ormoni

Sintesi dei deossinucleotidi

NADPH sostanza **antiossidante**

Antiossidanti e radicali liberi:

I radicali liberi sono specie chimiche con un ELETTRONE SPAIATO e per questo altamente reattivemolto rapidamente reagiscono con un'altra molecola alla quale sottraggono un elettrone, per raggiungere la stabilità.....si forma così un nuovo radicale della molecola che è stata **OSSIDATA**....si innescano una serie di reazioni a catena....fintanto che l'ultimo radicale che si forma non viene inattivato...



La presenza di radicali liberi in un organismo è un fenomeno fisiologico

I radicali liberi più dannosi sono i **ROS** (specie reattive dell'ossigeno)

Anione superossido O_2^-

Radicale ossidrile $OH^\bullet$

Perossidrile $O_2H^\bullet$



Se non eliminati sufficientemente il loro accumulo origina uno stato di stress ossidativo e danni ai tessuti



Eccesso può determinare stati patologici . Fumo, esercizio fisico intenso, diete sbilanciate, raggi solari, alcool, inquinamento sono cause di iperproduzione di radicali liberi

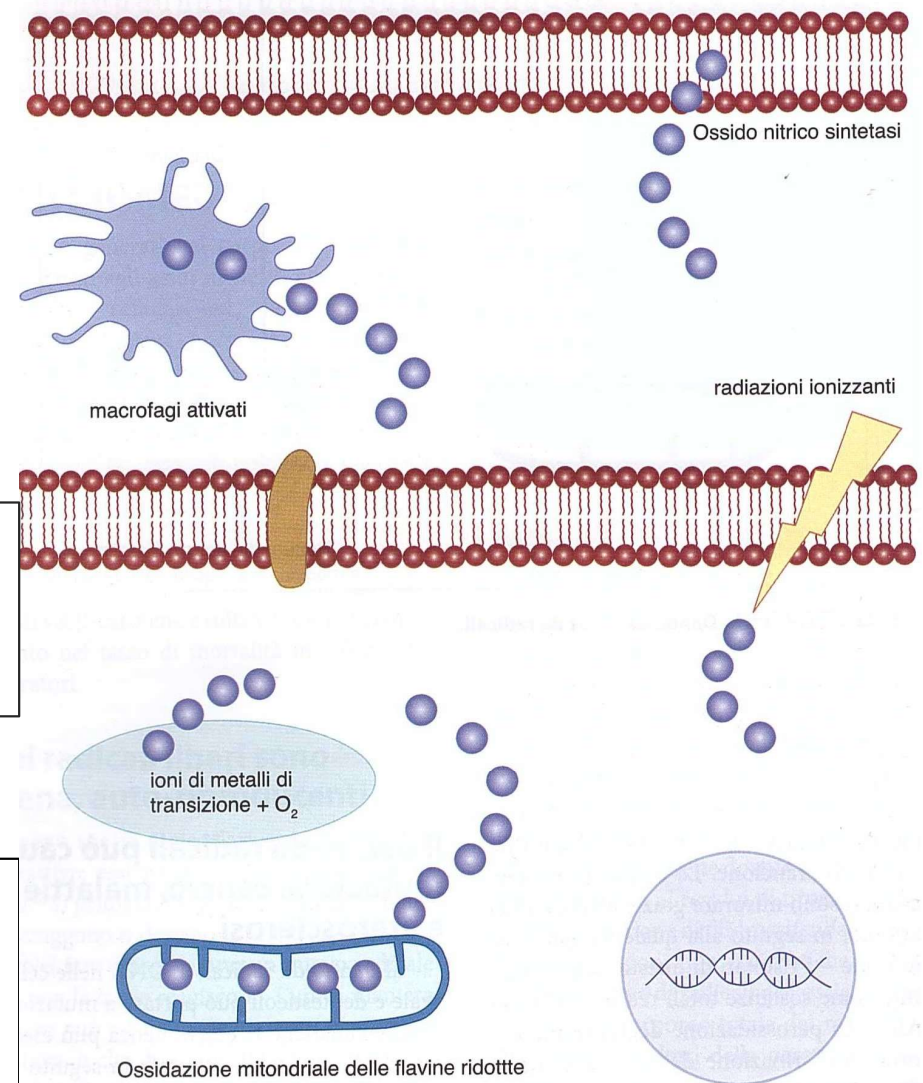


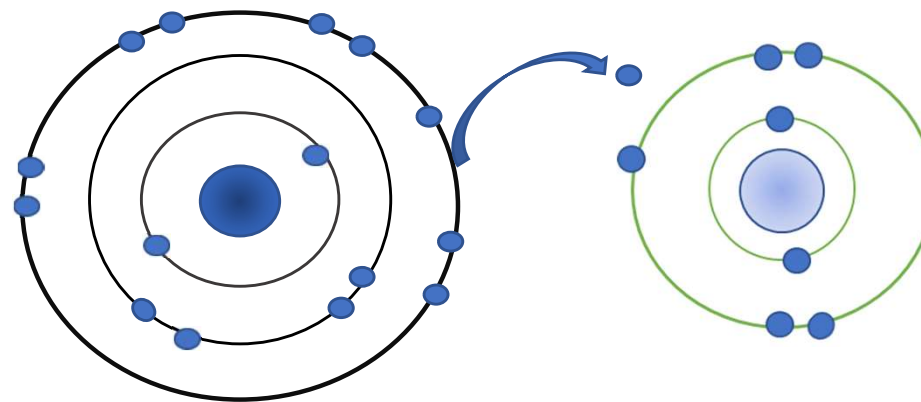
FIGURA 45-2 Fonti di radicali.

da Harper's Biochimica applicata

Gli organismi hanno sviluppato sistemi il cui compito è quello di eliminarne l'eccesso

Gli antiossidanti (vit E, A, C) chimicamente sono degli agenti riducenti, che in presenza di radicali liberi li riducono, ossidandosi.

ENZIMI : NADPH è il cofattore essenziale degli enzimi antiossidanti glutazione reduttasi (GSR) e tioredoxina reduttasi (TxR).



Antiossidante

Radicale libero

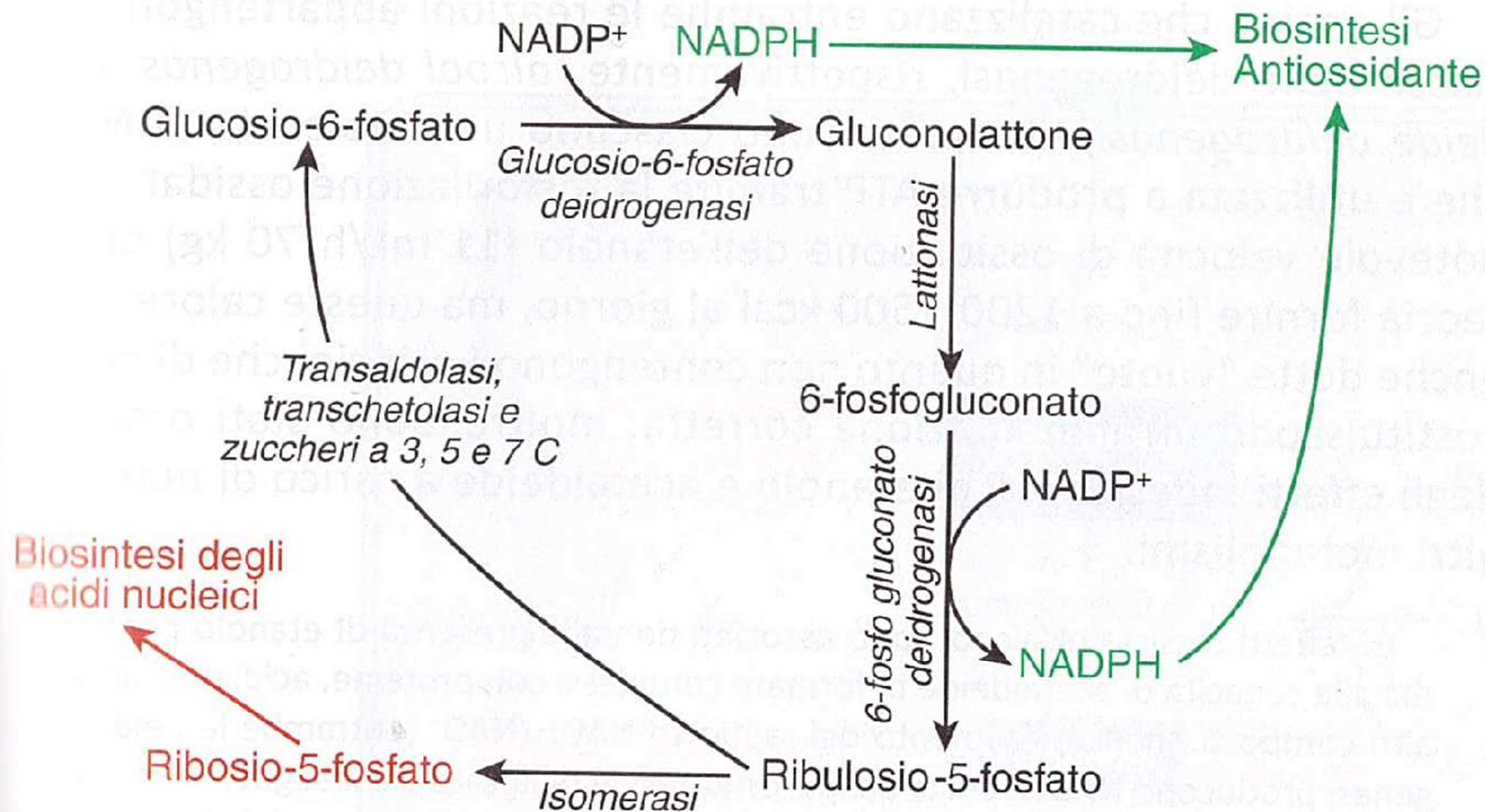


Figura 12. Shunt dei pentosi, o via dei pentoso fosfati, o shunt degli esoso mono-fosfati, o ossidazione extra-mitocondriale del glucosio (tutti sinonimi), via metabolica che ossida glucosio senza intervento dei mitocondri. I prodotti più importanti sono il ribosio-5-fosfato (utilizzabile per la sintesi 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.