

- Enzimi semplici - utilizzano esclusivamente le reattività chimiche di alcuni residui AA
- Enzimi coniugati - richiedono la reattività chimica aggiuntiva di **COFATTORI o COENZIMI – gruppi prostetici**

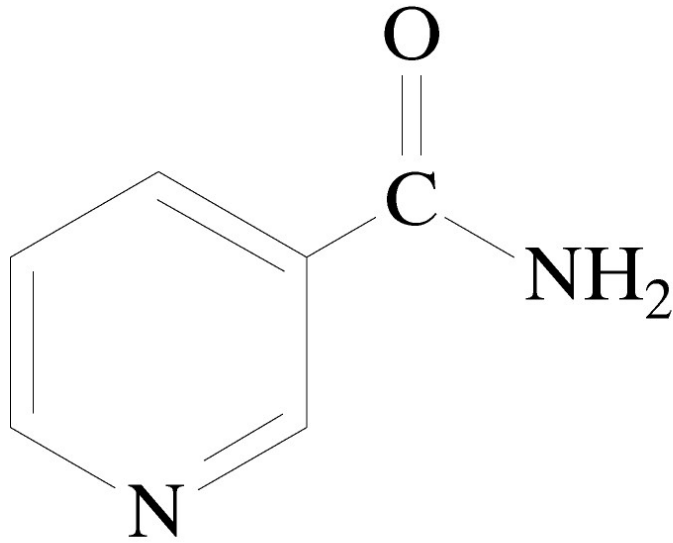
COENZIMI

Molto spesso gli enzimi da soli non sono in grado di catalizzare la loro specifica reazione, ma necessitano di molecole non proteiche, dette **coenzimi**. Il coenzima interviene con alcuni suoi gruppi funzionali specifici, che l'enzima non possiede, e che sono necessari durante la catalisi.

I coenzimi vengono sintetizzati nelle nostre cellule a partire da molecole, le **vitamine idrosolubili**, che invece non siamo in grado di produrre: in altre parole, i coenzimi sono vitamine modificate chimicamente.

Le vitamine sono prodotte dalle **piante** e, in molti casi, anche dai **batteri intestinali**.

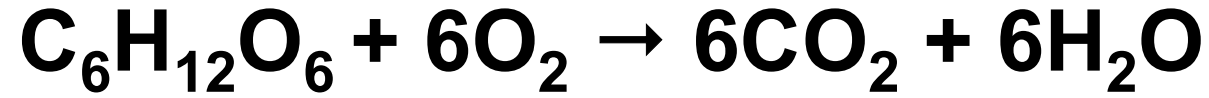
Un esempio di VITAMINA: la nicotinamide (niacina) Vitamina PP (Pellagra Preventing) o B3



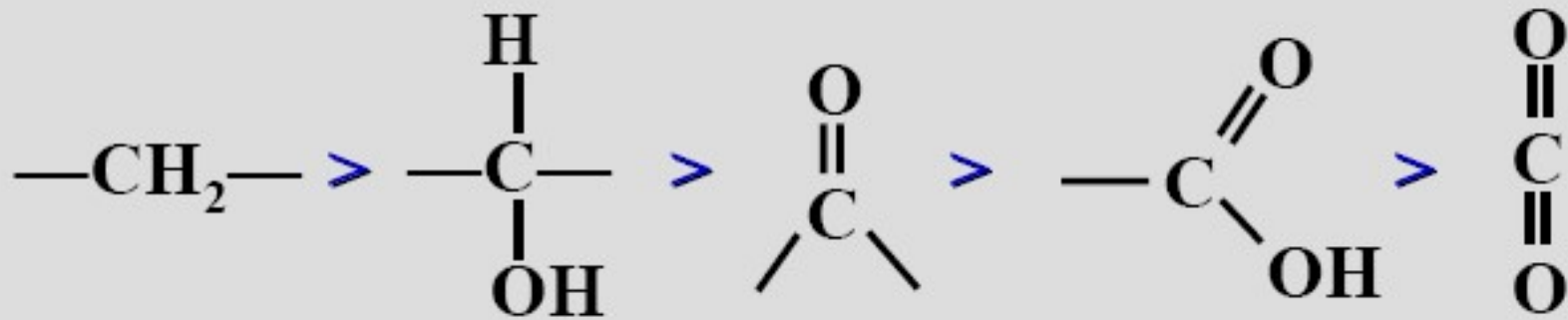
**Nicotinamide
(niacinamide)**

- La carenza di niacina provoca la **pellagra**.
- Tale malattia era comune in popolazioni la cui alimentazione si basava quasi esclusivamente sul granturco (polenta).
- La carenza si manifesta con alterazioni cutanee, intestinali e nervose (demenza)

**Essenziale per la sintesi di COENZIMI delle
OSSIDO-REDUTTASI**



Stati di riduzione del carbonio



Pienamente ridotto:
e' legato ad atomi
poco elettronegativi

Pienamente
ossidato: e' legato
ad atomi molto
elettonegativi

Nutrienti immagazzinati

Cibo ingerito

Fotoni solari

CATABOLISMO

OSSIDATIVO

Vie di reazioni cataboliche (eso-ergoniche)

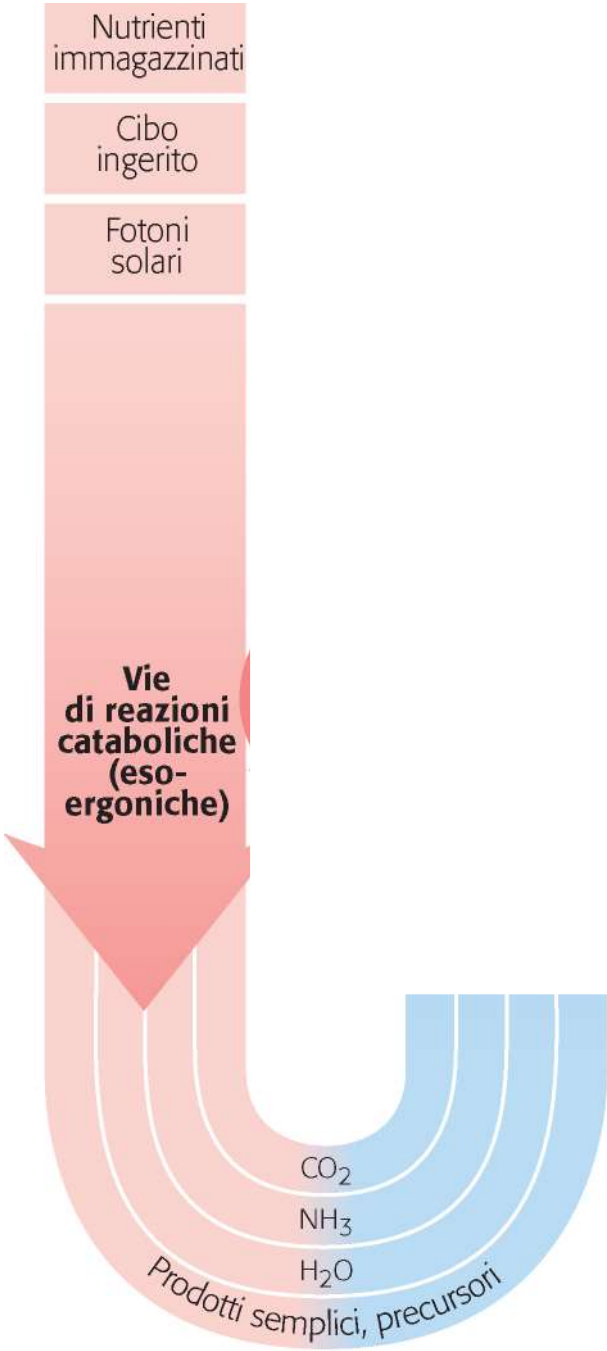
Rilascia energia

CO₂

NH₃

H₂O

Prodotti semplici, precursori



Coenzimi delle Reazioni di OSSIDO-RIDUZIONE

In biochimica ossidazione è sinonimo di DEIDROGENAZIONE:
perdita netta di 2 e⁻ e 2 H⁺

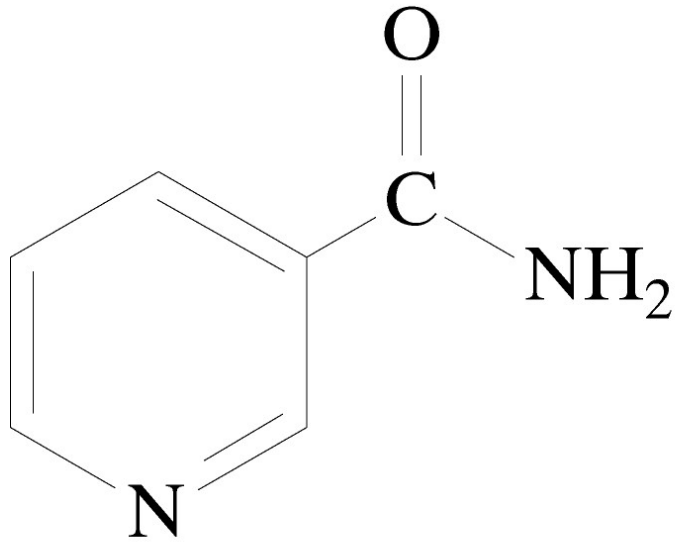
-Molte reazioni redox avvengono per trasferimento
di coppie di atomi di H o di ioni idruro

ione idruro: un protone con due elettroni H:⁻

DEIDROGENASI: enzimi che catalizzano le reazioni redox

RICHIEDONO COENZIMI

**Un esempio di VITAMINA: la nicotinamide (niacina)
Vitamina PP (Pellagra Preventing) o B3**

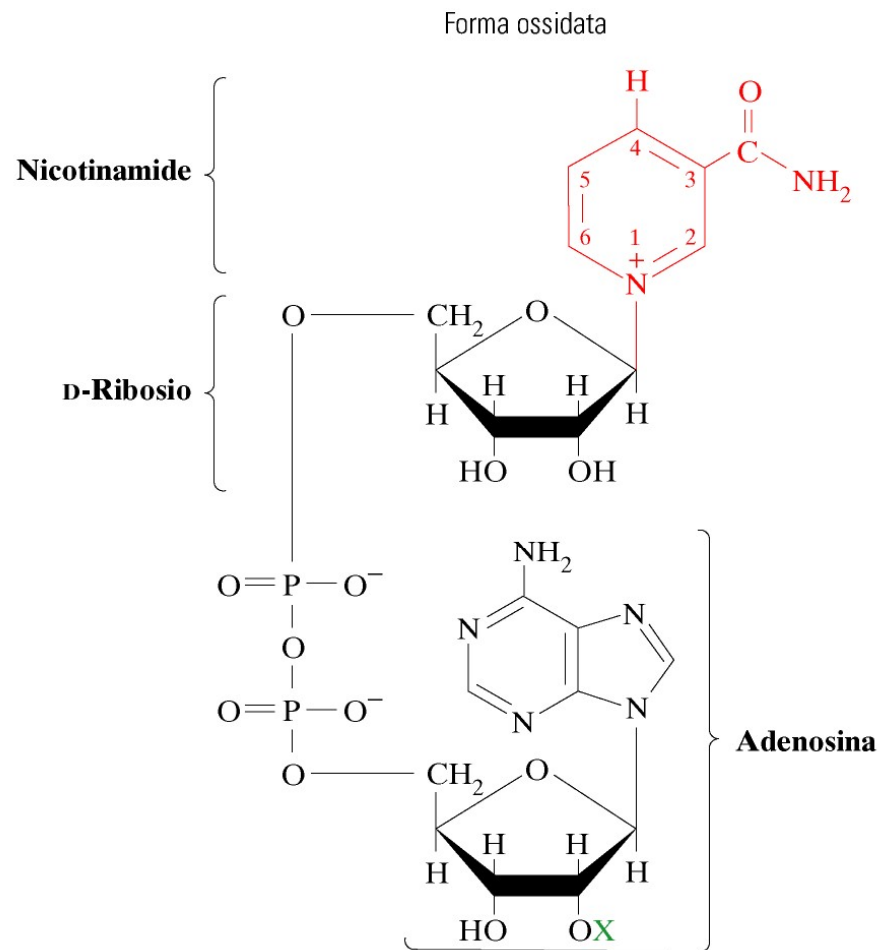


**Nicotinamide
(niacinamide)**

**Essenziale per la sintesi di COENZIMI delle
DEIDROGENASI o OSSIDO-REDUTTASI**

Nicotinammide Adenina Dinucleotide

NAD⁺ è un coenzima delle **deidrogenasi**, la classe di enzimi che catalizza le reazioni di ossido-riduzione. E' un dinucleotide contenente AMP. I due mononucleotidi sono uniti da un **legame fosfoanidridico**.

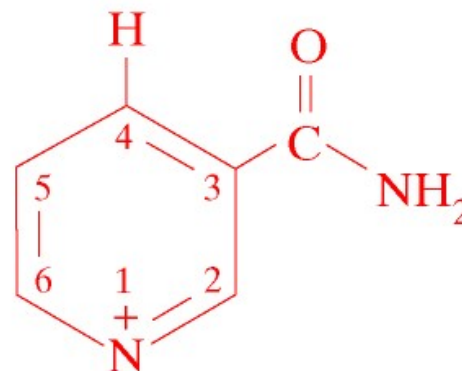


X = H Nicotinamide adenina dinucleotide (NAD⁺)

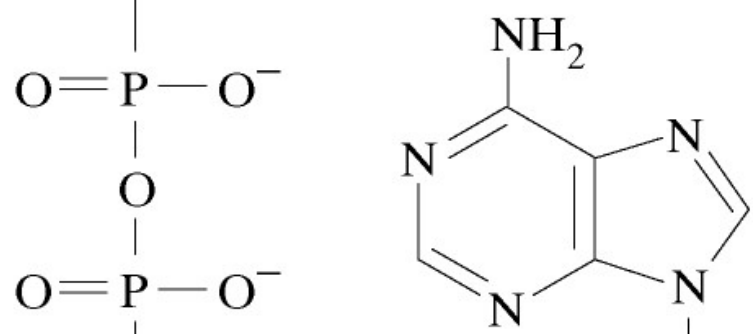
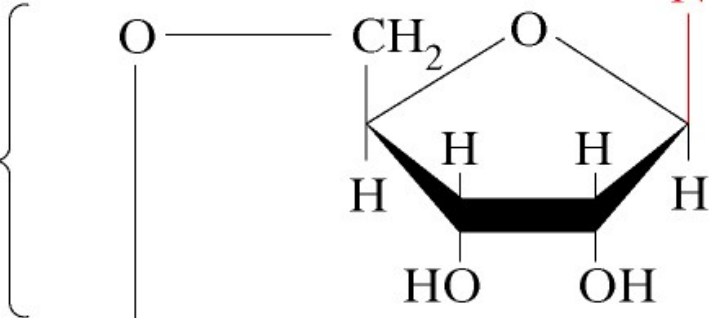
X = PO₃²⁻ Nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADP⁺)

Forma ossidata

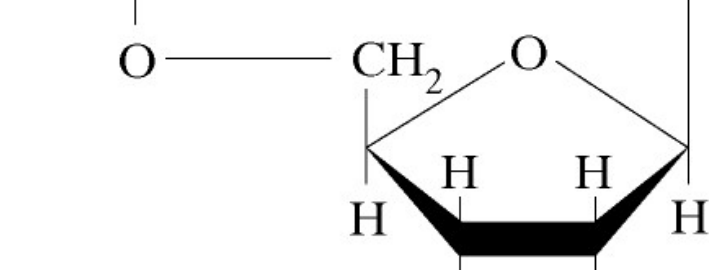
Nicotinamide



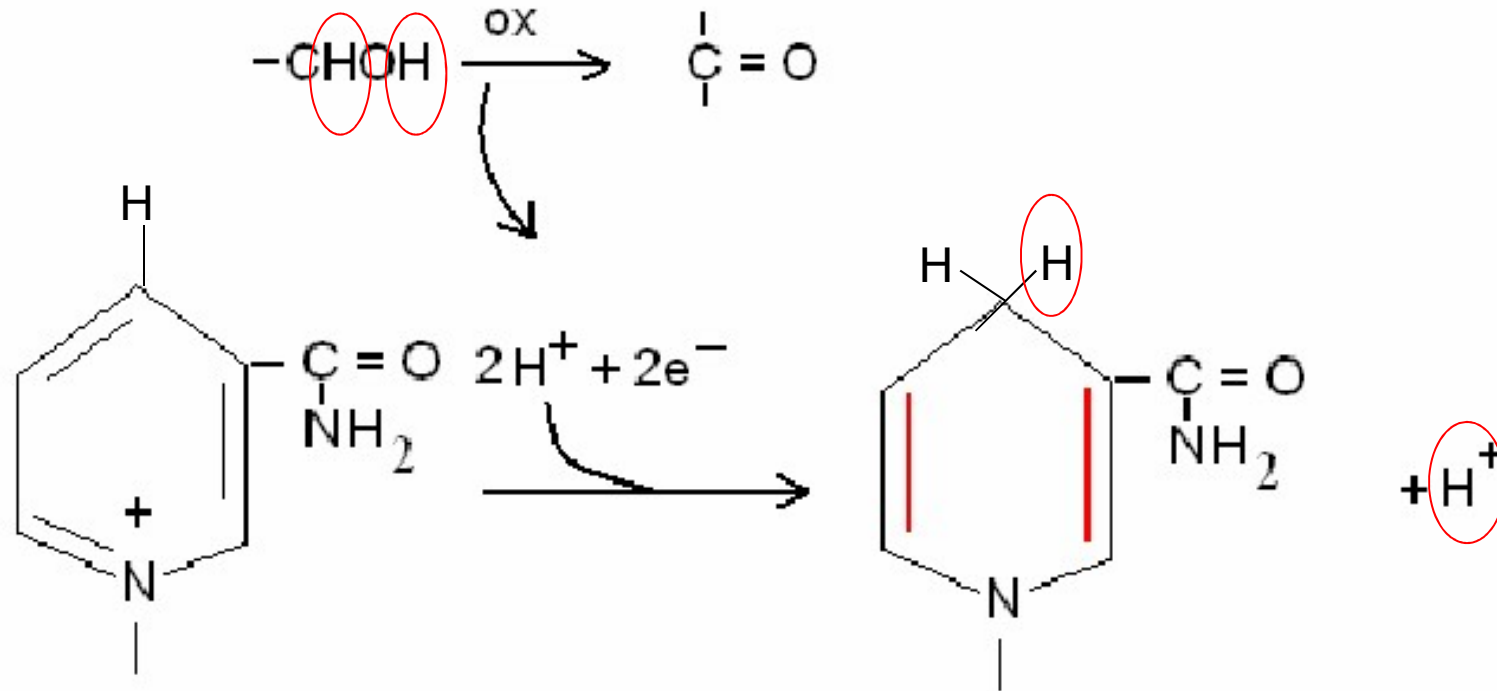
D-Ribosio



Adenosina



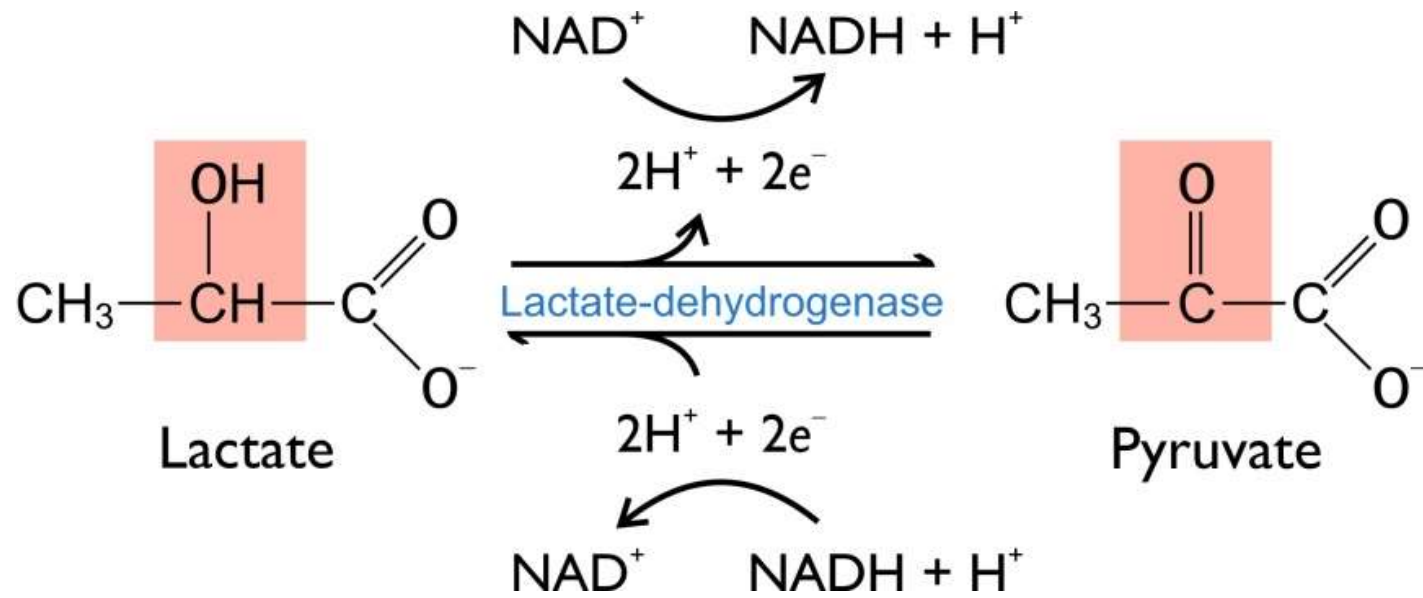
Il NADH trasporta 2 elettroni e 1 H⁺ (1 ione idruro). Il secondo H⁺ liberato dall'ossidazione del substrato è libero nel mezzo.

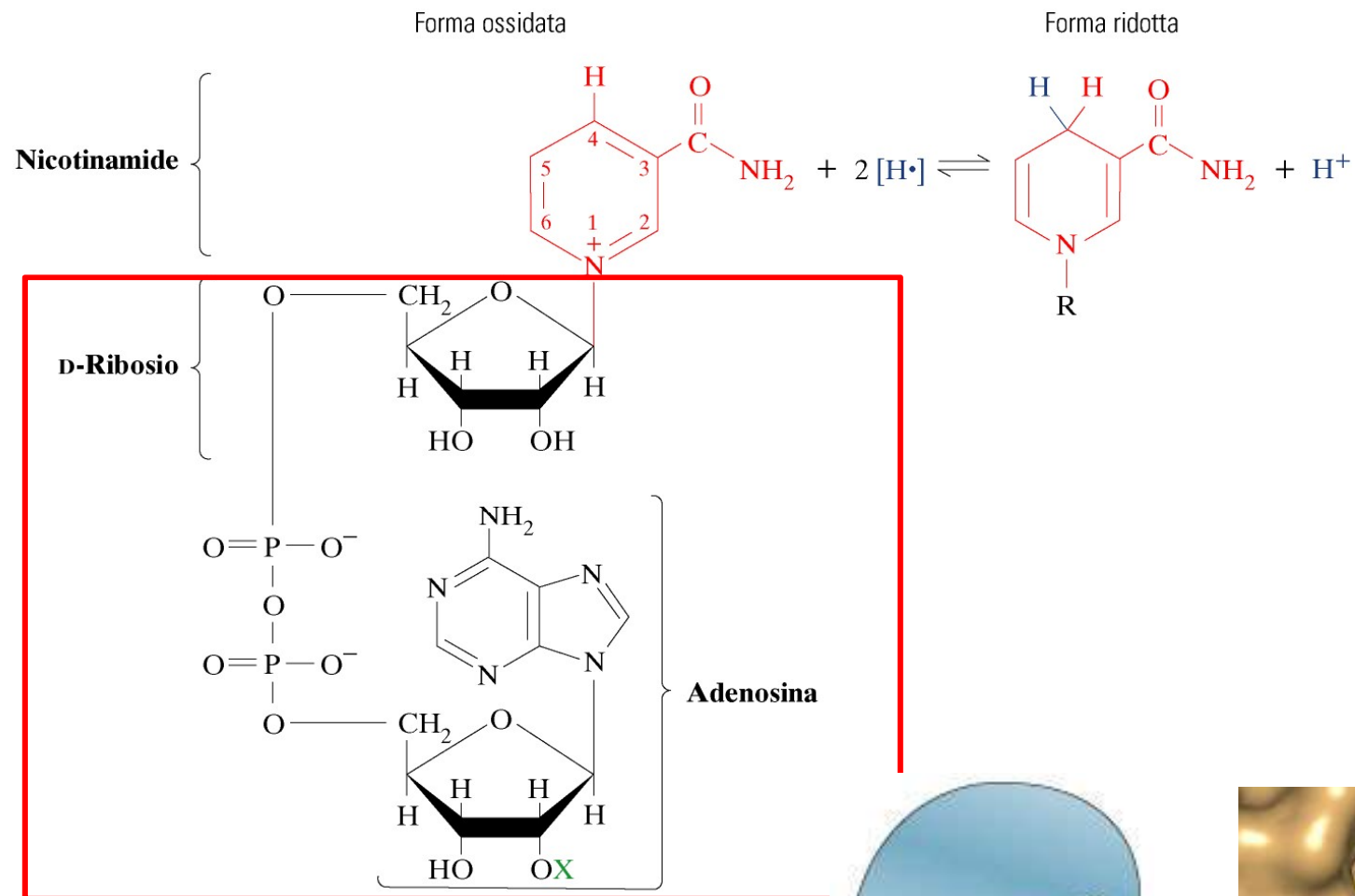


Nicotinammide ossidata
NAD⁺

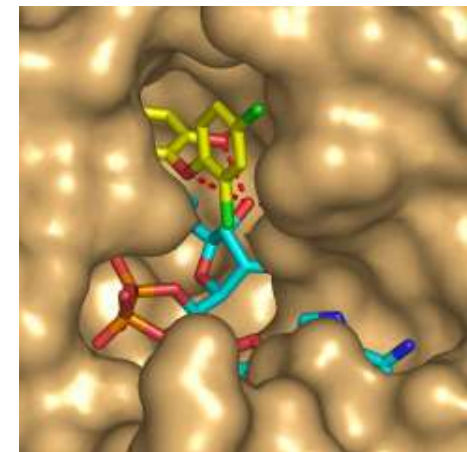
Nicotinammide ridotta
- NADH + H⁺

Il NAD⁺ è il coenzima nelle reazioni di ossidazione dei gruppi alcolici ad aldeidici e dei gruppi aldeidici a carbossilici (esempi nella glicolisi e ciclo di Krebs).





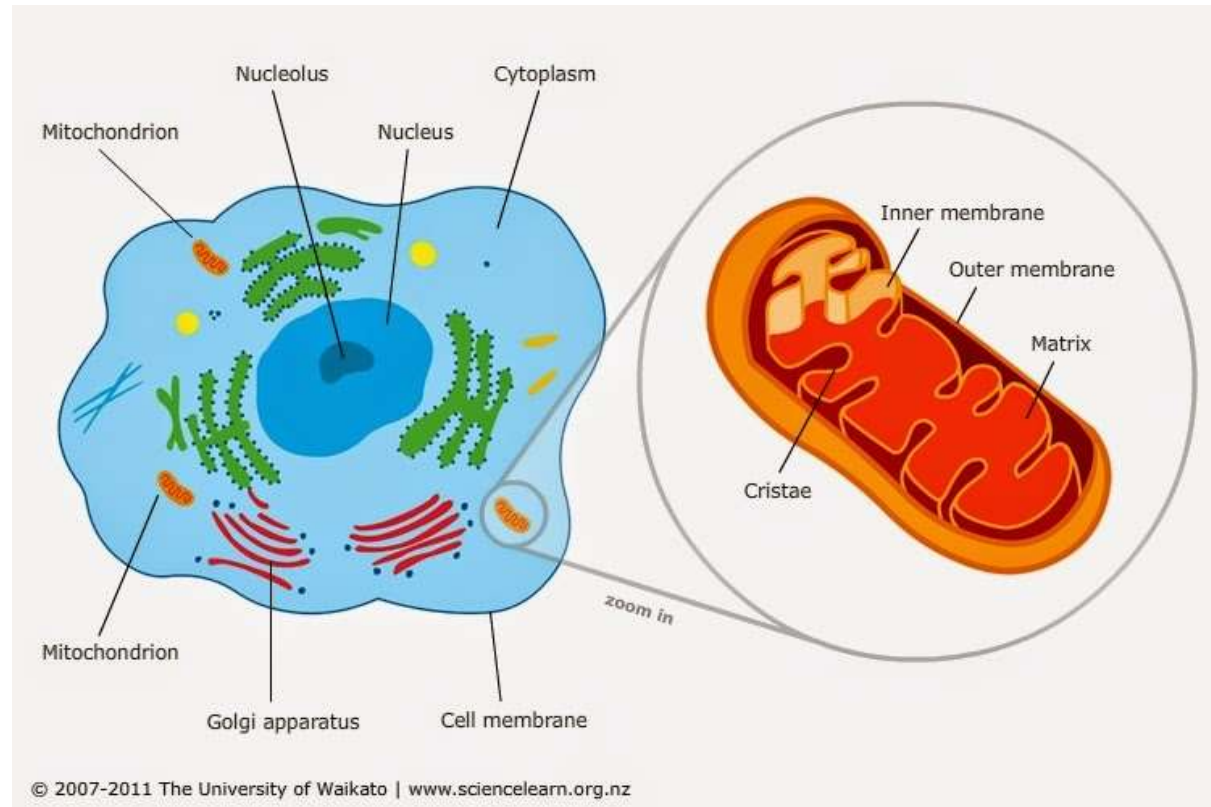
X = H Nicotinamide adenina dinucleotide (NAD⁺)
 X = PO₃²⁻ Nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADP⁺)



Per ogni distretto cellulare la concentrazione di $\text{NAD}^+ + \text{NADH}$ è **COSTANTE = 100%**

Quello che varia è il rapporto tra la forma ossidata e quella ridotta

NAD^+/NADH



Non c'è permeabilità (trasportatori) delle membrane interne al dinucleotide: ogni compartimento cellulare è isolato e indipendente dagli altri

COENZIMI e VITAMINE

VITAMINE

idrosolubili	coenzimi	gruppi trasportati/ modificati	fonti
niacina	NADH, NADPH	2e ⁻ (H)	carne, veg., uova, lattic.
B2 (riboflavina)	FADH ₂ , FMNH ₂	1 o 2 e ⁻	latte, uova, verd., fegato
B3	coenzima A (CoA)	acili	tutti i cibi naturali
acido lipoico	lipoammide	Acili	carne, spinaci
B1	tiammina pirofosfato	aldeidi	carne, veg.,
B6	piridossal fosfato	amminici	carne, veg., uova, latticini
biotina	biocitina	CO ₂	legumi, cereali, latte, lievito
B12	cobalammina	H, alchilici	carne, pesce, pollame, lattic.
folato	tetraidrofolato	unità monoC	verdure, succhi, lenticchie
C	acido ascorbico	riduzione FeIII	verdura, frutta

REGOLAZIONE

L'attività di molti enzimi è regolata :

- **CONTROLLO GENICO (+/-)**

- **MODIFICAZIONI COVALENTI REVERSIBILI (+/-)**

Fosforilazione

- **MODIFICAZIONI COVALENTI IRREVERSIBILI (+)/(-)**

taglio proteolitico della catena enzimatica

- **CONTROLLO ALLOSTERICO (+/-)**

L'inibizione (irreversibile o reversibile, competitiva o non competitiva) non va considerata una forma di regolazione perché si basa sull'intervento di molecole **ESOGENE**

REGOLAZIONE ENZIMATICA

CONTROLLO GENICO (+/-)

Viene regolata l'ESPRESSIONE (quantità) dell'enzima a livello di trascrizione e traduzione del gene

E' REVERSIBILE

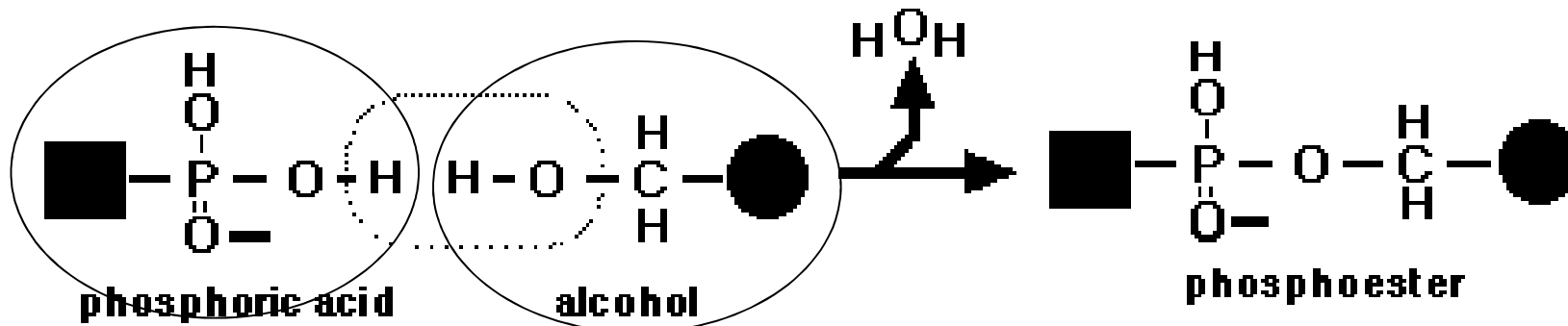
switch trascrizionale:
Attivazione (o inattivazione) di Fattori di Trascrizione
su specifici Promotori

Tempo: decine di min

REGOLAZIONE : MODIFICAZIONI COVALENTI REVERSIBILI

FOSFORILAZIONE E DEFOSFORILAZIONE: sintesi e idrolisi di un legame fosfo-estere

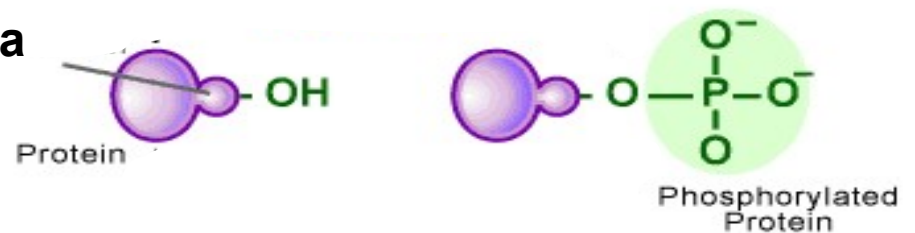
Sintesi di un FOSFO-ESTERE: condensazione tra un FOSFORILE e un ossidrile



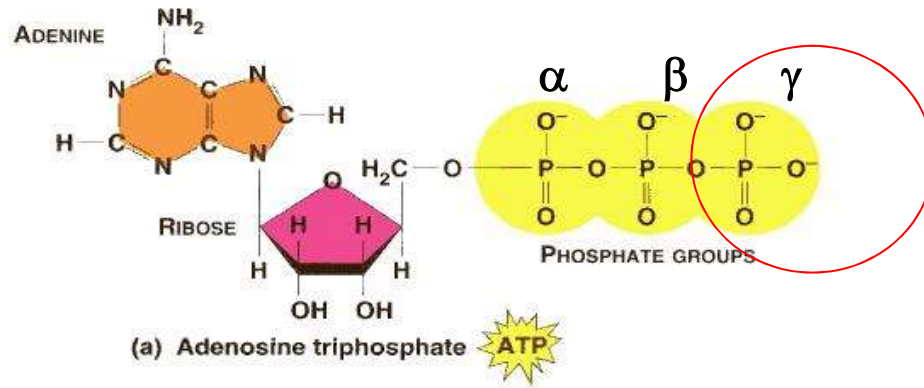
donatore di fosfato

accettore di fosfato

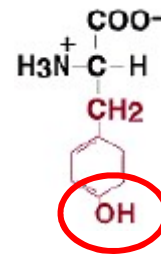
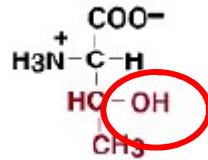
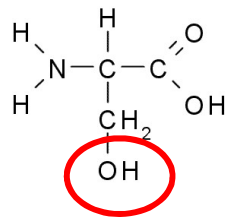
L'ossidrile è un gruppo -OH di una proteina



FOSFORILAZIONE PROTEICA: il legame fosfo-estere



Il donatore di fosfato è l'ATP che "dona" il fosfato γ



L'acceptore è il gruppo $-OH$ di un aa (Ser, Thr o Tyr) all'interno dell'enzima



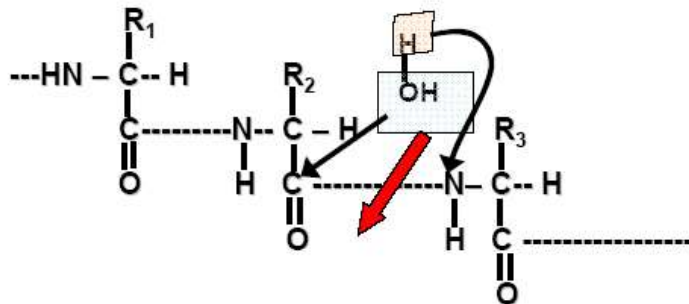
MODIFICAZIONI COVALENTI IRREVERSIBILI

- TAGLIO PROTEOLITICO della catena enzimatica (+)

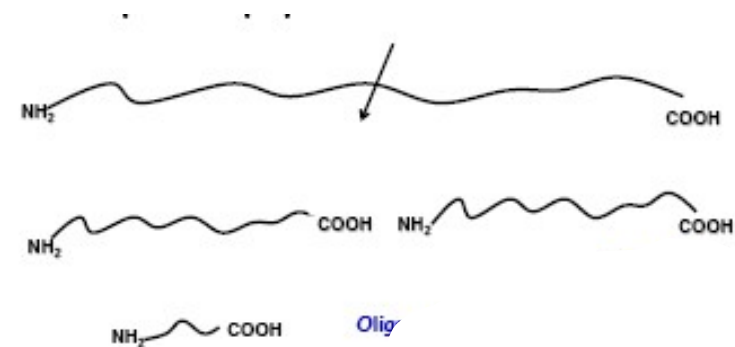
Alcuni enzimi (proteasi) sono prodotti e secreti in forma inattiva (proenzimi o zimogeni). La conversione di una preproteina nella proteina matura richiede un processo di proteolisi selettiva, mediante uno o più tagli proteolitici.

- Le proteine vengono degradate ad opera di enzimi idrolitici in grado di rompere i legami peptidici con cui gli aminoacidi sono uniti tra loro.
- Questi enzimi sono conosciuti come:

Peptidasi



ENDO peptidasi



ESO peptidasi



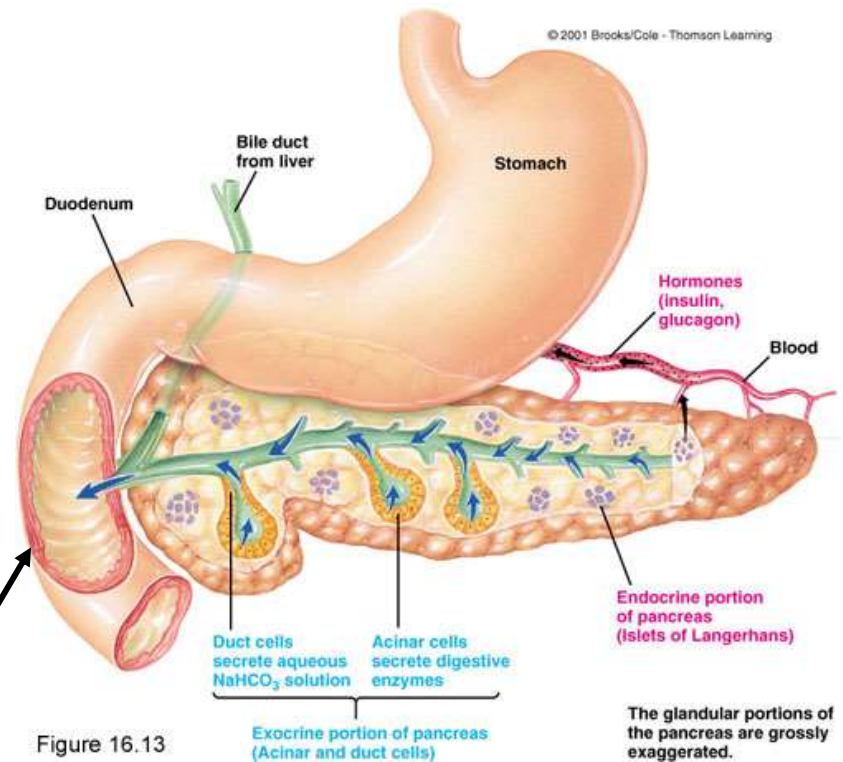
Attivazione degli zimogeni pancreatici mediante taglio proteolitico

Proteasi pancreatiche

Il succo pancreatico contiene tre zimogeni (proteasi inattive):

- **Tripsinogeno**
- **Chimotripsinogeno**
- **Procarbossipeptidasi**

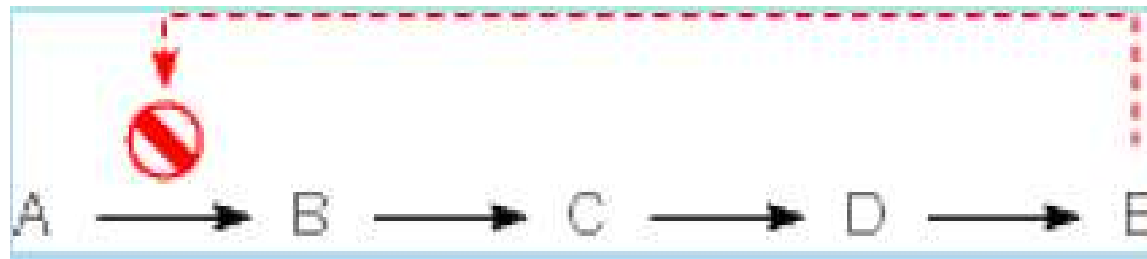
Il fattore chiave per l'attivazione di questi tre enzimi è l'enzima: **enteropeptidasi** prodotto dalle cellule duodenali all'arrivo del chimo.



Regolazione a FEEDBACK - (retroazione)

Feedback negativo (inibizione a feedback)

⇒ il prodotto finale di una via metabolica inibisce l'attività dell'enzima che catalizza la prima reazione



Feedback positivo (attivazione a feedback)

⇒ il prodotto finale di una via metabolica aumenta l'attività dell'enzima che catalizza la prima reazione



Regolazione attiva dell'attività enzimatica: MECCANISMI ALLOSTERICI

- un enzima regolatore è quello che controlla le quantità di sostanze che devono essere trasformate in una via metabolica (catalizza la reazione più lenta)
- tali enzimi non seguono la cinetica di Michaelis – Menten e sono responsabili della modulazione della velocità con cui decorre l'intero processo metabolico

ENZIMI
ALLOSTERICI

- *generalmente* struttura quaternaria (due o più subunità proteiche)

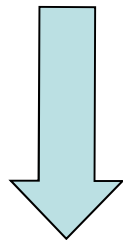
GLI ENZIMI ALLOSTERICI non seguono una cinetica di tipo Michaelis-Menten

andamento della velocità di trasformazione del substrato

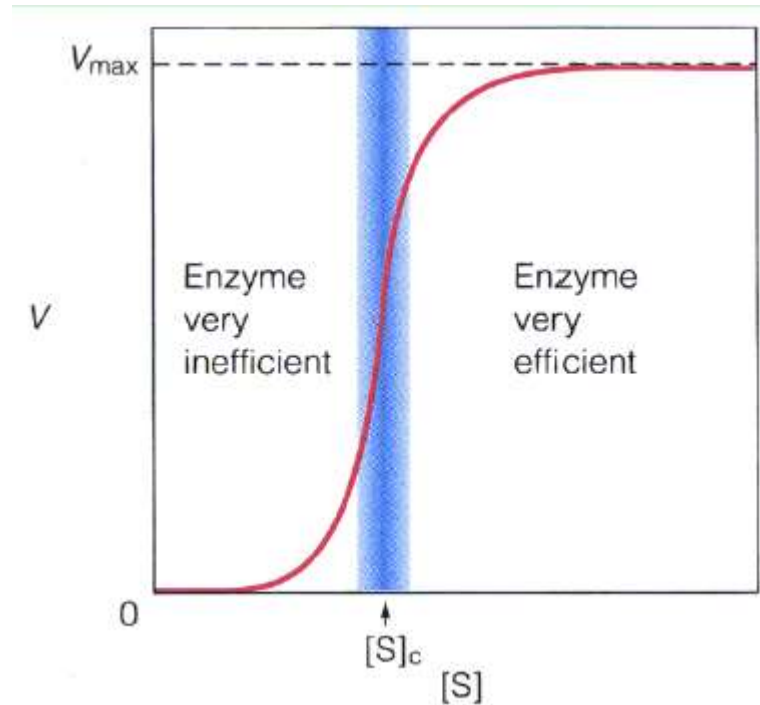


La cinetica enzimatica segue un andamento SIGMOIDALE

Piccole variazioni di $[S]$ inducono grosse variazioni nella V_0

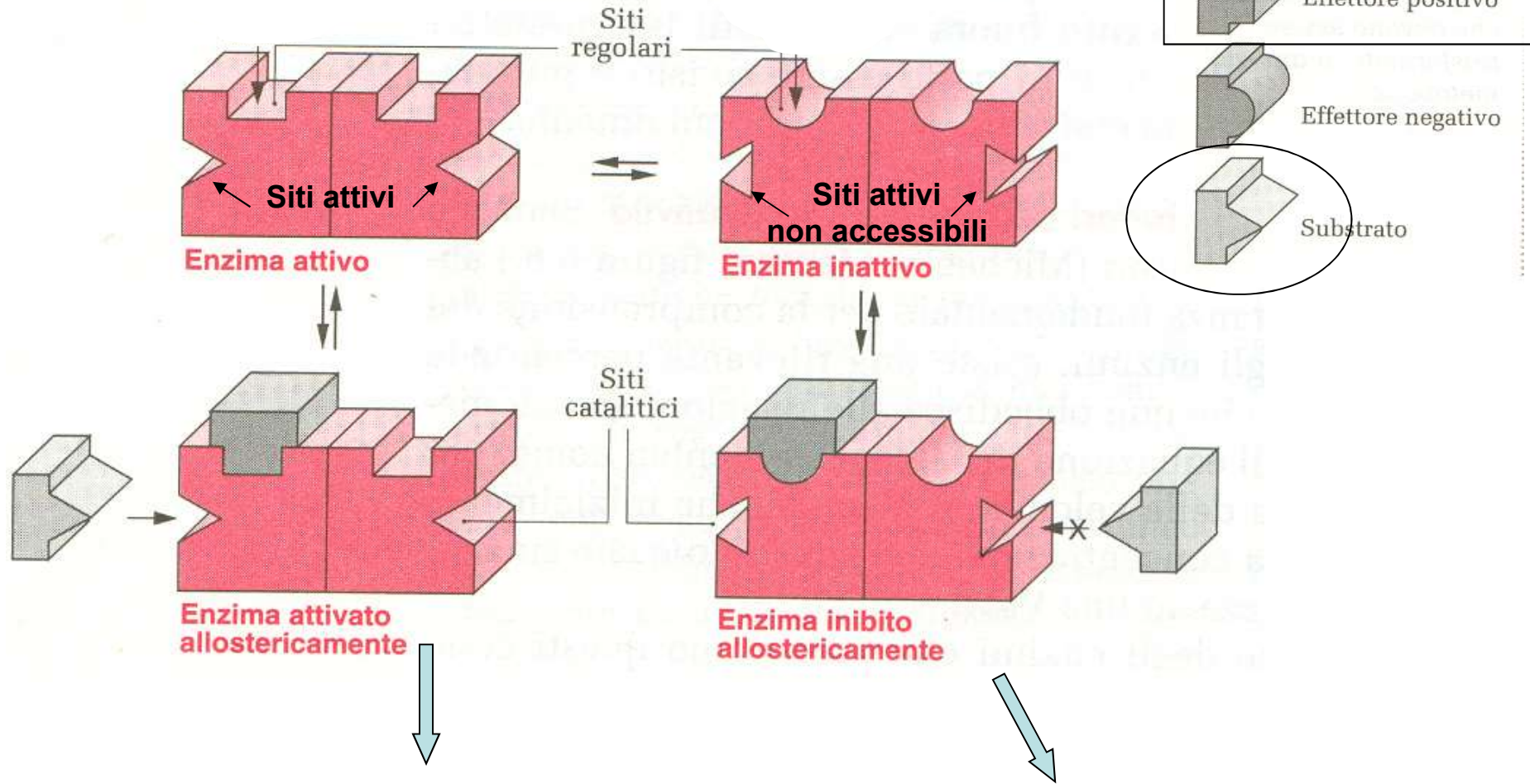


cooperatività



GLI ENZIMI ALLOSTERICI hanno più subunità che agiscono in maniera cooperativa.

Un ipotetico enzima allosterico, costituito da due subunità proteiche, esiste in due forme oscillanti fra uno stato attivo ed uno inattivo

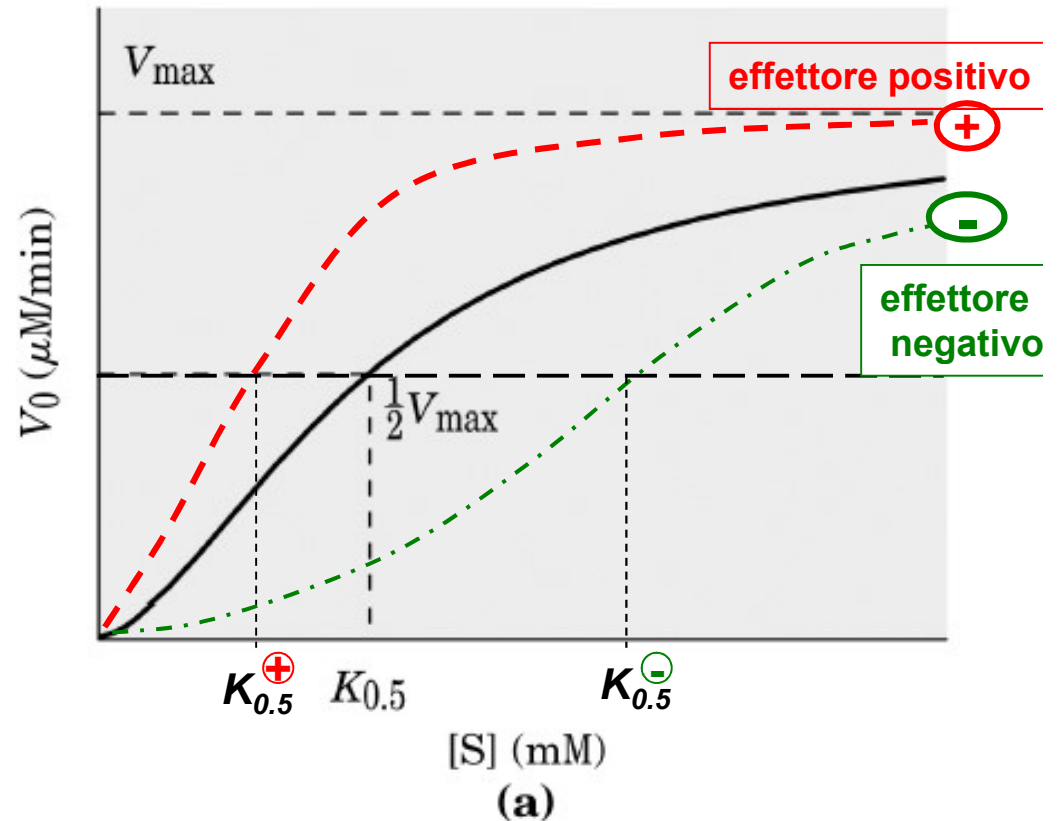


effettore positivo
induce modificazioni che stabilizzano l'enzima nella sua forma attiva: essa può legarsi al substrato

effettore negativo
induce una modificazione del sito attivo tale da impedire all'enzima di funzionare

Cinetica di un enzima allosterico

L'attivazione allosterica da parte di un *effettore positivo* porta ad una **diminuzione della K_M** per il substrato



L'inibizione allosterica da parte di un *effettore negativo* porta ad un **aumento della K_M** per il substrato