www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Appunti completi intero programma biochimica

Biochimica

Università degli Studi di Firenze (UNIFI)

309 pag.

Prova gratis!

docsity AI

Genera mappe concettuali, riassunti e altro con l'AI

Clicca qui

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/

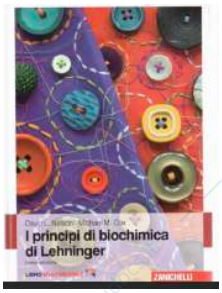
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Esame di biochimica

Come funziona il laboratorio e il corso, che è da 9 crediti? È un credito (l'esame è 8+1), ci sono tre lezioni frontali per il laboratorio e tre esperienze di laboratorio (due erogate a distanza e una in presenza nelle prime due settimane di Novembre). Da ora a Dicembre ci sono 63 ore ma dovrebbero essere 64+8 quindi le ore segnate fino a Dicembre non sono sufficienti, quindi il corso sarà allungato fino a Gennaio, probabilmente di 9 ore. Il prof di laboratorio si chiama Bemporad.



-> per il libro meglio Lehninger che l'altro, per avere una base, ci sono anche più edizioni. La biochimica si aggancia con vari corsi: la microbiologia, citologia e chimica organica. Per quando riguarda i corsi futuri ci sarà fisiologia, farmacologia… è un aggancio tra le materie passate e le materie più specialistiche successive.

Esame: può essere sia in presenza che in remoto a seconda di come scegliamo:

- in presenza: pre esame scritto con formule e vie metaboliche, come autovalutazione non ha voto, e l'esame vero e proprio orale si basa su quel compitino e si collega ad altri argomenti
- Da remoto: non esiste la parte scritta che non ha voto, ma si fa comunque un esame tutto orale ma scrivendo delle formule quindi alla fine è la stessa cosa ma senza autovalutazione (con foglio alzato, non come si fece a chimica).

Cosa è il corso? Vedere come le molecole si organizzano tra di loro per costituire le macromolecole che costituiscono il nostro organismo e poi come si assemblano a formare una cellula, vedere come da un monomero si forma un polimero che poi da luogo ad una struttura cellulare ->BIOCHIMICA STRUTTURALE. un'altra parte sarà dedicata a come i nutrienti sono usati dal nostro organismo per produrre energia, il viaggio dell'alimento nel nostro corpo, ma anche il viaggio inverso da molecole piccole come si costruisce tutto ciò di cui il nostro organismo ha bisogno.

Quanto sono grosse le molecole di cui parliamo? Ad esempio un aminoacido io non posso vederlo in alcun modo, nemmeno con l'imaging più avanzato si può vedere un aminoacido, li posso vedere solo quando si arriva ad avere dei composti macromolecolari. Noi lavoriamo con macromolecole e con aggregati di molecole ad es. la proteina è un aggregato di aminoacidi.

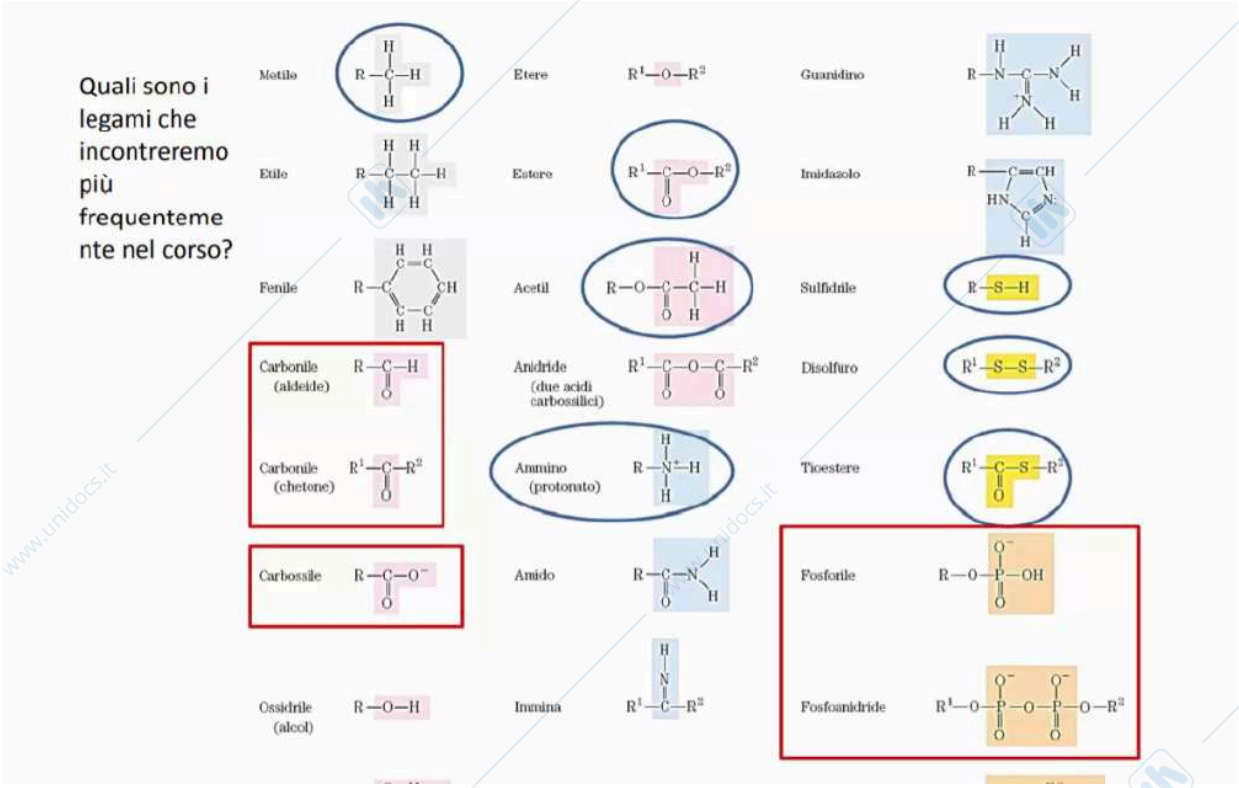
I monomeri si aggregano a formare i polimeri che noi studiamo, non studiamo il DNA, il suo metabolismo, parleremo anche di nucleotidi che infatti devono essere sintetizzati e degradati.

Un concetto di chimica che non ci possiamo dimenticare sono quei composti che hanno una geometria tetraedrica, ha una geometria tetraedrica il gruppo fosfato che porta energia da una parte all'altra; inoltre intorno ad un legame singolo i sostituenti possono ruotare ma in un doppio no perché il legame doppio è un legame rigido, e hanno implicazioni nella struttura delle proteine. È importante anche ricordarsi il concetto di cis e trans ma anche chiare e achirale. La differenza tra un'aldeide e un chetone è quello che ci servirà per distinguere fruttosio dal glucosio, inoltre i nostri trigliceridi sono fatti da acidi

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

carbossilici, il legame fosfoanidridico è il legame grazie a cui l'ATP può portare energia al nostro corpo.



Nella biochimica ci interessano i legami deboli, ovvero non c'è un legame ma c'è un'interazione che può essere :

- Elettrostatica
- A idrogeno
- Idrofobica

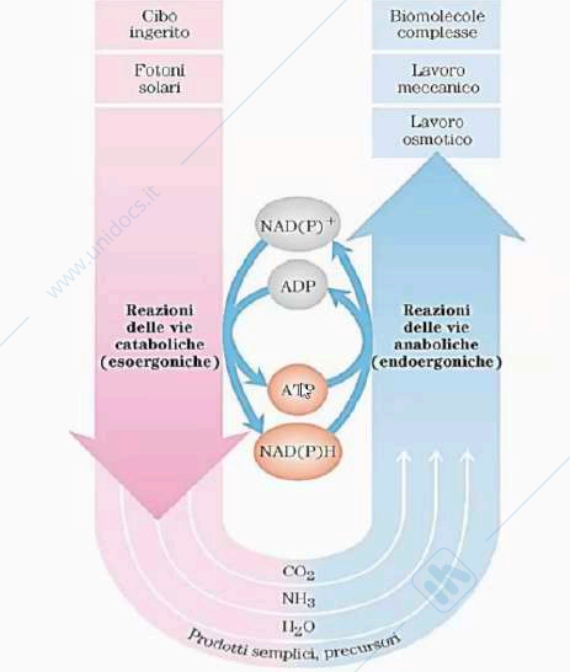
Si chiamano deboli perché i due atomi sono legati in maniera debole e qualsiasi perturbazione può andare a rompere questo legame. Un legame è debole quando è da solo, ma l'UNIONE FA LA FORZA: la struttura di una proteina è tale perché tanti legami deboli lavorano insieme per determinare una struttura che è molto stabile, come il DNA, i legami sono tutti ad idrogeno, ma serve addirittura un enzima per aprirlo, più legami ad idrogeno me la tengono ferma. I legami deboli si instaurano anche tra gruppi polari come i carbossilici negativamente o amminici positivamente, si instaurano legami elettrostatici che mi mantengono stabile una struttura.

Bisogna anche considerare l'acqua: se nel citosol della mia cellula possono starci dentro un sacco di enzimi e di metaboliti che poi funzionano è perchè queste molecole sono solubili, il citosol è fatta di sostanza acquosa e una molecola è solubile quando è circondata da molecole di acqua. Il glucosio e il suo polimero, il glicogeno, sono molecole solubili che infatti sono circondati da acqua di idratazione. Quando due molecole interagiscono e formano un aggregato, l'aggregato si forma perchè è stata eliminata l'acqua di idratazione che è quindi ciò che mi rende solubile una molecola ma anche con che viene eliminato quando si forma un aggregato ad esempio substrato-enzima.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Un'altra cosa fondamentale sono i concetti di bioenergetica, ma in particolare noi dobbiamo considerare che il glucosio alla fine diventa energia per il nostro corpo perchè fa una serie di reazioni che possono avvenire o meno a secondo che siano esoergoniche o endoergoniche, se le reazioni invece non possono avvenire hanno bisogno di qualcuno che dia loro energia, e lo fa l'ATP che è la nostra moneta di scambio energetico, interviene nelle reazioni che altrimenti non avverrebbero permette al glucosio di trasformarsi in piruvato e in energia. Quindi ci serviranno i concetti di velocità di reazione e il deltaG cioè la variazione di energia libera, se è minore di zero allora la reazione avviene spontaneamente altrimenti ha bisogno di aiuto.



Il metabolismo, è fatto da una serie di reazioni cataboliche (distruzione dei nutrienti) esoergoniche (perchè si produce energia e i costituenti di una molecola organica), le reazioni anaboliche sono invece quelle in cui si parte da precursori più semplici per arrivare a macromolecole, ma anche la sintesi ha bisogno di energia quindi mi servirà l'ATP che si è prodotta nel catabolismo.

Tutto il metabolismo è una grossa OSSIDO-RIDUZIONE perchè nel catabolismo dai composti più complessi che sono ridotti si ottengono composti più ossidati (la CO2 è più ossidata dei gruppi CHOH che ci sono nel glucosio), chi è invece quindi che si riduce? Si riducono i coenzimi, molecole che derivano dalle vitamine durante il catabolismo si riducono mentre si ossidano gli alimenti. I coenzimi ridotti servono per portare avanti una reazione anabolica.

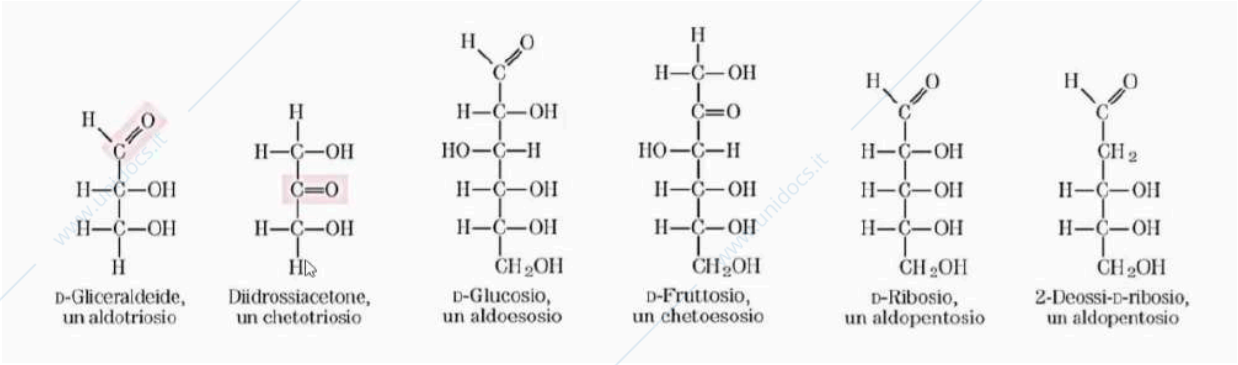
Gli aminoacidi hanno delle costanti di dissociazioni quindi ci serve anche ricordare il concetto di pka. Es se ho ph di 4,78 vuol dire che sotto quel valore l'acido non è dissociato, ha l'idrogeno in più, a ph superiore è nella forma dissociata. Se prendo l'istidina, amminoacido particolare, ha la pka simile al ph della cellula quindi per variazioni piccole del ph intracellulare che è intorno a 7, l'istidina può trovarsi in forma protonata o deprotonata. Una forma protonata è una forma che può donare un idrogeno, una forma deprotonata può acquistare un idrogeno, quindi l'acido è una specie che è in grado di rilasciare idrogeni mentre la base è int grado di acquistare idrogeni. Ci saranno amminoacidi che funzionano come basi, altri come acidi e in mezzo ci sta l'istidina che può funzionare in entrambi i modi.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

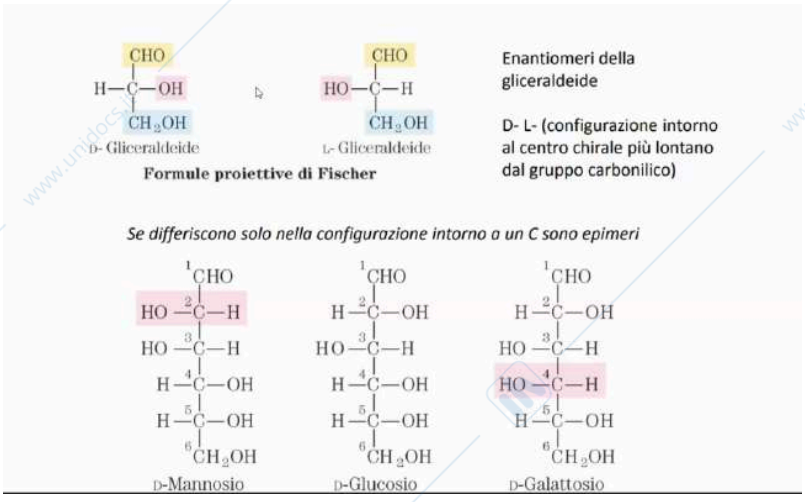
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Carboidrati

Monosaccaridi: aldosi e chetosi, c'è da sapere la differenza.



Il primo è un aldoso, il secondo è un chetoso; il glucosio serve per l'energia, il fruttosio è prodotto nella glicolisi. Ci sono le forme a D o a L che dipende dalla posizione del gruppo ossidrili più lontano da quello aldeidico, quasi tutti sono nella forma L . Se uno vede il glucosio e il galattosio vede che sono due zuccheri, come si definiscono? Sono due aldosi che differiscono solo per il grippo ossidrili in 4 quindi sono EPIMERI IN C4.

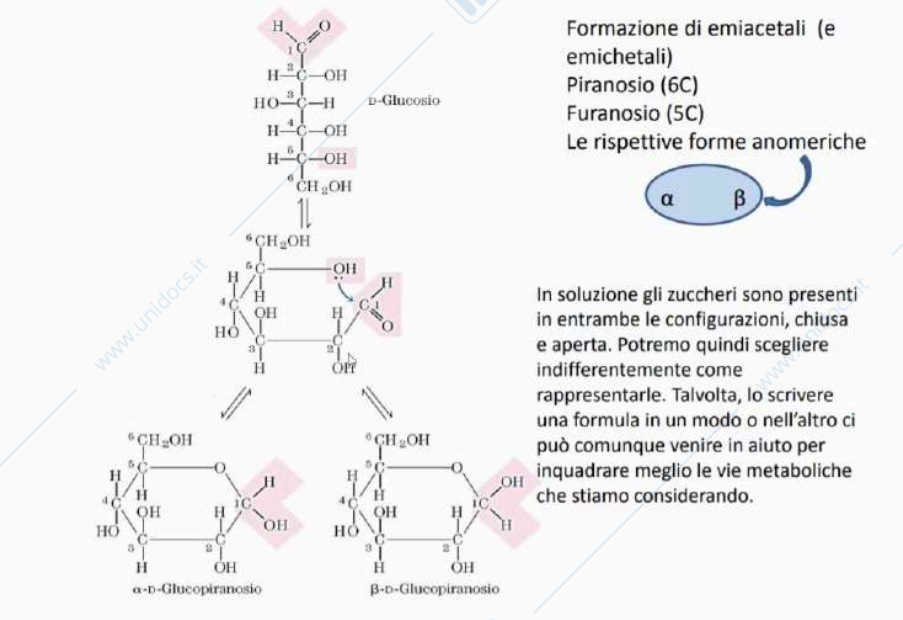


Anche le forme anomeriche alfa e beta sono importanti: gli zuccheri possono esistere in una conformazione chiusa ed aperta. Ma in soluzione sono in equilibrio quindi posso scriverle nel modo in cui mi piace, a volte per esempio se parto dalla forma aperta mi viene tutto spontaneo, in forma chiusa è più difficile, quindi scriveremo il GLUCOSIO APERTO perchè ci fa più comodo, il glucosio libero tanto si trova in queste due forme.

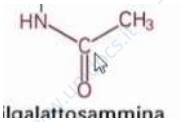
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Non è la stessa cosa scriverlo aperto o chiuso quando il glucosio va a formare delle catene, va a polimerizzare allora a quel punto la forma che permette la polimerizzazione è quella chiusa e sarà importante definire se durante la chiusura dell'anello il carbonio 1 anomerico si è chiuso dando luogo alla forma alfa o quella che è la forma beta. Quando il glucosio forma dei polimeri in alfa da luogo all'amido, che noi usiamo come carburante energetico, quando si trova in posizione beta, si forma la cellulosa. Infatti la cellulosa è insolubile, è prebiotica, serve per i batteri che si trovano nel mio organismo.



I monosaccaridi sono legati ad alcool ed Amine con legami glicosidici e vanno a formare dei derivati. Quindi un derivato di un monosaccaride è uno zucchero a cui ad uno dei gruppi ossidrili è attaccato qualcosa'altro, o un gruppo acetilammina che può attaccarsi al glucosio o al lattosio.

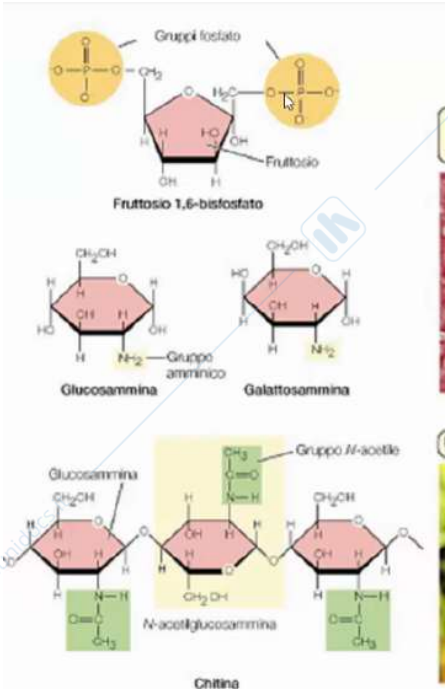




L'acido sialico so che è un monomero di uno zucchero, molto modificato, ha un gruppo COH invece che un gruppo ossidrilico. Basta che ti ricordi che deriva da un glucosio, che ha un gruppo acetilico e qualcos'altro attaccato.

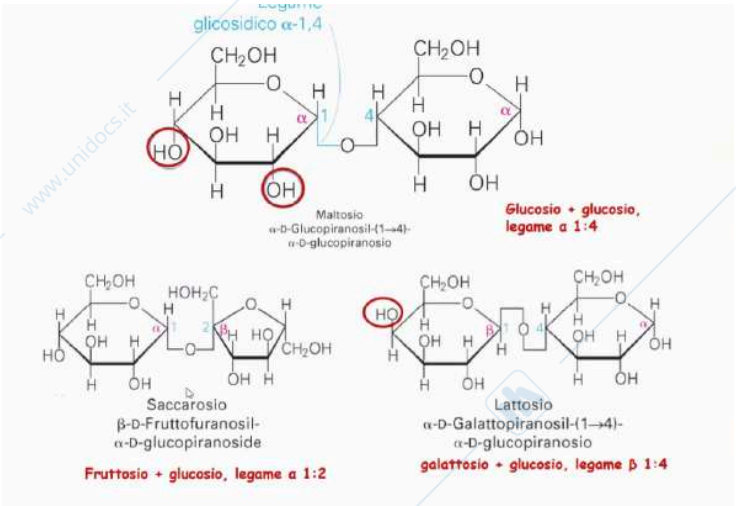
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Quindi gli zuccheri possono essere modificati perchè hanno un gruppo fosfato; oppure gli amminozuccheri che possono essere modificati,le glucosammine vanno a costruire dei polimeri che formano l'esoscheletro degli insetti, i cabroidrati sono modificati con gruppi acetili che danno rigidità.

Gli zuccheri possono unirsi tra di loro e il primo livello con cui si uniscono sono i **disaccaridi** (due zuccheri legati insieme):



1: maltosio: glucosio+glucosio legame alfa 1-4, alfa perchè il gruppo ossidrilico che ha partecipato alla formazione del legame si trovava di sotto; il carbonio anomerico è l'1 e poi prosegui

2: Saccarosio: glucosio+fruttosio con legame alfa 1-2

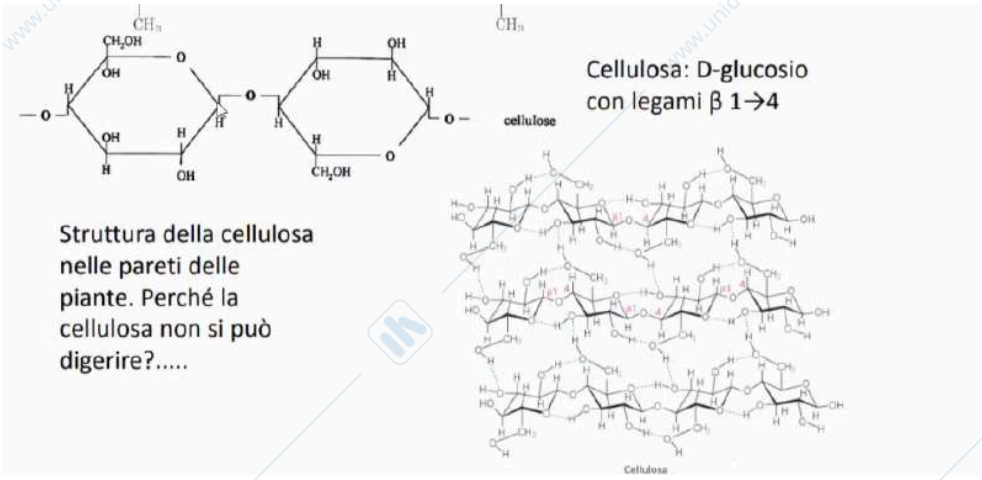
3: lattosio: galattosio+glucosio con legame beta 1-4 che può essere scisso dalle lattasi, alcuni dopo un po' perdono la lattasi, che può scindere questo legame.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

I polisaccaridi (es. glicogeno e amido) sono formati dall'unione di glucosio, sono lunghe catene che vanno a formare l'amilosio che è un polimero formato tutto da residui di glucosio legati da legame alfa 1-4, questo amilosio è il costituente principale dei carboidrati di origine vegetale, è presente in forma lineare ma possiede anche alcune ramificazioni che sono tipiche dell'amilopectina, quando la molecola è ramificata oltre ad esserci legami alfa 1-4 sono presenti dei legami alfa 1-6 ovvero avvengono tra il gruppo ossidirilco del carbonio 1 di uno zucchero e il gruppo ossidirilico del carbonio in posizione 6.

Questa struttura si trova anche nel glicogeno, quali sono le differenze tra glicogeno e amido? Anche il glicogeno è fatto da una lunga catena di glucosi legati da alfa 1-4 da cui partono delle ramificazioni che sono molte di più di quelle che si trovano nell'amilopectina. Queste ramificazioni vedremo danno un forte significato energetico nel senso che mi permettono di produrre in modo molto veloce dal glicogeno, tanto ATP quando ho bisogno di energia, una struttura non è mai a caso. Quindi il glicogeno è ramificato perchè è il suo modo di produrre tanta energia in tempo breve.



Poi ci sono altri polisaccaridi come la cellulosa e la chitina (la chitina è un polimero formato da uno zucchero modificato) ma la cosa fondamentale è da ricordarsi la cellulosa, il legame beta 1-6 si indica con la stanghetta verso l'alto perchè il gruppo ossidrilico coinvolto nel legame era verso l'alto; il legame invece alfa 1-4 metto stanghetta di sotto.

I polisaccaridi li troveremo legati agli zuccheri come il glicogeno dei muscoli, l'amido del pane… ma i polisaccaridi sono in tutto il nostro corpo e hanno un ruolo strutturale, sulle membrane si trovano residui di zucchero, sulle proteine si trovano residui di zucchero… si chiameranno glicosamminoglicani, quindi i carboidrati hanno molti più ruoli di quanti ci si possa immaginare.

L'acido ialuronico è idrofilo, da turgidità alla pelle , l'acido ialuronico è una componente della matrice extrcellulare.gli zuccheri non sono solo energia, hanno un ruolo strutturale!! Anche lo stesso cheratansolfato che mi forma lo scheletro, è misto di composizione quindi gli zuccheri sono ovunque.

Glicoconiugati: proteoglicani, glicoproteine, glicolipidi

I glicoconiugati vanno a costituire la branca della glicobiologia ovvero la branca della biochimica che studia le macromolecole in cui gli zuccheri sono attaccati ad altre molecole come proteine o lipidi. Sono tutte strutture in cui la parte saccaridi del carboidrato è legato a proteina o lipidi. Queste strutture non rientrano nel metabolismo

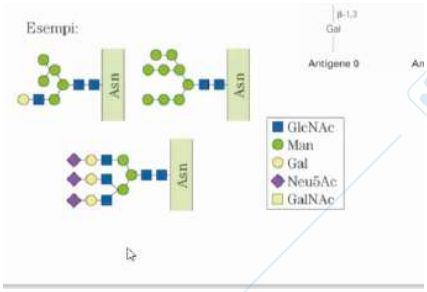
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

energetico, non le consumo per produrre energia, hanno funzione di conferire struttura alla cellula o certe funzionalità.

Proteoglicani: sono molecole fatte da proteine (come collagene, integrine)+ catene di polisaccaridi, si trovano sul lato esterno della superficie cellulare (vanno a costituire la matrice extracellulare) o nella matrice, uniti a proteine sia mediante legami covalenti che mediante interazioni deboli con i gruppi carichi negativamente dei glicosaminoglicani . Formano la cartilagine (contengono acido iarulonico) dove funzionano come ammortizzatori e contengono molta acqua di idratazione che si lega alle cariche negative degli zuccheri. Si intercalano con proteine fibrose quali collageno, Elastina e fibronectina. Alle proteine si attaccano i polisaccaridi formati da residui di glucosio e galattosio modificati da un acetile (come eparan solfato e condrotin solfato). Nella costituzione del tessuto una cellula è in contatto con l'altra cellula e la riconosce o non la riconosce a seconda degli zuccheri a cui le varie proteine sono legate quindi la parte saccarifica permette il riconoscimento o l'adesione cellula-cellula. Due cellule che aderiscono tra di loro vanno formare un tappeto di cellule che poi costituiranno un tessuto, cellule che invece non aderiscono non sentono l'adesione e quindi continuano a crescere: caratteristica dei tessuti tumorali in cui le cellule crescono in maniera incontrollata proprio perchè non c'è un corretto riconoscimento.

Glicoproteine: nelle glicoproteine la parte dei carboidrati è più piccola rispetto al proteoglicano!! oligosaccaridi legati covalentemente a proteine di superficie. Sono riconosciuti dalle lectine. Sono sia extracellulari che di membrana che citoplasmatiche. Gli anticorpi stessi sono delle glicoproteine.



Il quadratino verde è lo scheletro della catena, mentre i rombi sono i pezzettini della catena polipetidica. Quindi una glicoproteina è una proteina con una struttura dove attaccati ci sono dei residui di zuccheri. Può essere un anticorpo, può essere una proteina extracellulare. La parte dello zucchero è fatto da una serie limitata di carboidrati che vanno a fare questi alberelli che è una sorta di codice con cui vengono descritte tutte le glicoproteine. Sulla struttura vedo Asn che è l'asparagina, ovvero un aminoacido, questo vuol dire che il punto in cui lo zucchero si attacca in modo covalente una proteina è presente come aminoacido l'asparagina. Se ingrandisco il punto in cui lo zucchero si lega covalentemente vedo che ho un'asparagina inserita in una catena polipeptidica, avrò il carbonio alfa a cui è attaccata l'asparagina, a cui si attacca uno zucchero modificato con il gruppo acetile ad esempio ad andare a formare GlcNAc.

Quindi IN UNA GLICORPTEINA GLI ZUCCHERI SONO ATTACCATI ALLA CATENA LATERALE DI UN'ASPARAGINA ATTRAVERSO UN LEGAME COVALENTE

GlcNAc: N acetil glucosammina

Gal: galattosio non modificato

Neu5Ac: Acido Acetil neurammico

Al posto dell'asparagina posso avere anche Serina e Treonina, quindi la parte zuccherina può essere attaccata alla parte di Serina e Treonina. Negli organismi superiori le glicoproteine di solito sono attaccate ad un residuo di asparagina formando il legame N-

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

glicosidico, invece il legame O-glicosidico avviene attraverso la serina o la treonina è molto meno frequente.

Quindi gli zuccheri sono formati da una serie di zuccheri di cui noi conosciamo la composizione e che sono importanti per il riconoscimento cellula-cellula. I gruppi sanguigni A B 0 sono tali perchè la parte dei carboidrati è diversa tra i vari gruppi, infatti la parte saccaridica che si trova sulla superficie dei globuli rossi avrà diversa struttura.

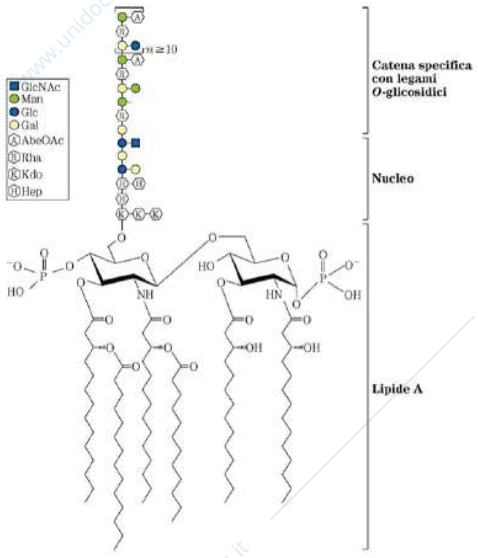
Lectine: proteine che legano i carboidrati. La complessità e la diversità delle catene glicosidiche fa si che i carboidrati siano molecole in grado di portare molte informazioni (codice saccaridico).

Alcuni esempi: selectine (mediano il riconoscimento e l'adesione cellula-cellula grazie alla parte saccaridica- la parte glicidica di una proteina è quindi importante per passare un'informazione come interagire con l'altra cellula oppure no-come il movimento dei neutrofili da sangue ai tessuti durante un'infiammazione; sono coinvolte nell'artrite reumatoide, psoriasi, rigetto ai trapianti); emoagglutinina (lectina del virus dell'influenza, essenziale per la penetrazione nelle cellule ospiti, riconosce residui di acido sialico legati a galattosio).

-> ultimamente si parla di codice saccaridico, il codice porta un'informazione specifica di riconoscimento o no, una parte della biochimica studia proprio le glicoproteine.

Sono proteine che vanno e legare i carboidrati e possono mediare il riconoscimento cellula-cellula ma anche il riconoscimento tra un antigene esterno e la membrana cellulare. Ad esempio c'è il virus Herpes simplex, un virus deve entrare dentro una cellula, per entrare dentro una cellula deve riconoscersi, se non si riconoscono non vi entrano, le riconoscono attraverso delle lectine, glicorpoteine del virus che riconoscono strutture glicoproteiche sulle superfici della cellula ospite, sono sotto studio dei farmaci che permettono di interferire con questo riconoscimento per il nostro virus anche.

Glicolipidi: sono formati da lipidi e zuccheri, oligosaccaridi conuigati ai lipidi (nel tessuto nervoso partecipano alla conduzione degli impulsi; in altri tessuti permettono la trasduzione del segnale all'interno delle cellule). Gangliosidi: glicolipidi contenenti acido sialico.



C'è una parte idrofobica, che saranno tutte le code che sono degli acidi grassi quindi un glicolipide è una struttura formata da una parte lipidica e da una parte zuccherina, sono importanti per le risposte immunologiche che diamo a degli agenti patogeni. Tra i glicolipidi c'è LPS , lipopolisaccaridebatterico, che si trova sulla superficie dei batteri e può essere riconosciuto da una cellula del nostro sistema immunitario, il riconoscimento tra LPS e cellula fa si che si scateni una risposta antinfiammatoria di risposta al virus che mette in atto una serie di meccanismi volti a annullare quello che è l'effetto patogeno. Ma i glicolipidi non sono solo strutture batteriche, ci sono anche nel nostro organismo, i glicolipidi si trovano ad esempio a costituire le membrane del tessuto nervoso, la parte zuccherina è molto ricca di acido sialico, derivato di uno zucchero, e sono abbondanti nelle membrane del

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

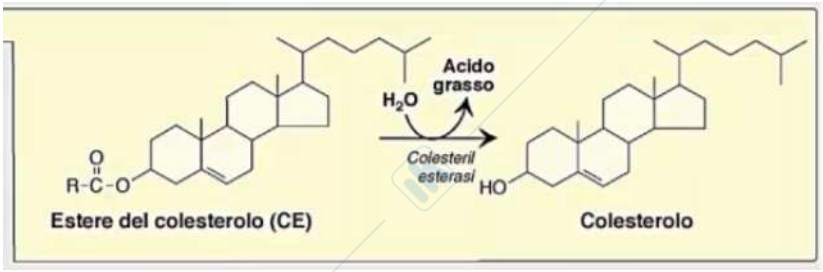
tessuto nervoso.

Lipidi

Hanno vari tipi di ruoli:

1) di riserva e quindi costruiscono la più straordinaria riserva energetica del nostro organismo, a parità di peso sono 3 volte più energetici dei carboidrati-> ci concentriamo su questo
2) Strutturali come i fosfolipidi della membrana
3) Come segnale ovvero una molecola va ad attivare una cascata di eventi che porta un'informazione dall'esterno della cellula a dentro una cellula o dentro il nucleo.

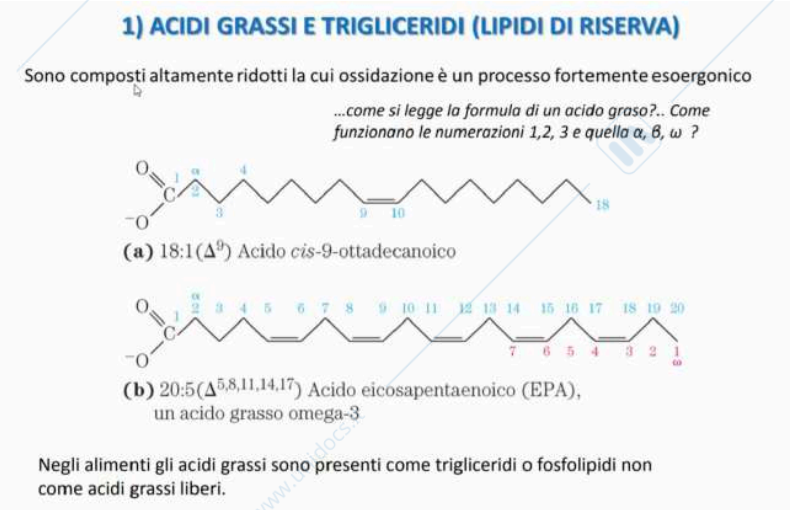
I lipidi passano indenni dal stomaco, vengono scissi, trasportati nel sangue ed arrivano ai vari tessuti. Un LIPIDE È IDROFOBICO E QUINDI HA DELLE PROBLEMATICHE, non può andare a circolare liberamente nel sangue, io mangio la pasta, l'amido ha degli enzimi ovvero l'amilasi, si scinde in glucosio, passa nelle membrane dell'intestino e va a giro dove ha bisogno, il lipide non può farlo, deve sempre stare insieme a delle proteine che gli permettono di circolare nei sistemi acquosi-> sono le LIPOPROTEINE O CHILOMICRONI.



-Il colesterolo è molto importante, è una struttura idrofobia, quando il colesterolo è presente negli alimenti non ha il gruppo OH libero ma si trova sotto forma di legame estere, il gruppo ossidrile del colesterolo reagisce con il gruppo acido di un acido grasso formando un estere.

Poi ci sono i fosfolipidi principali componenti delle membrane plasmatiche che hanno una testa polare formati da composti idrofili e le code idrofobiche fatte da acidi grassi

-i trigliceridi sono negli alimenti e nel tessuto adiposo quindi li possiamo trovare come trigliceridi singoli oppure possono accumularsi come fonte energetica nei vario tessuti, essendo idrofobiche hanno bisogno di qualcosa che le isoli dall'ambiente acquoso



ACIDI GRASSI: sono acidi in quanto hanno un gruppo carbossilico a cui è attaccata una catena alifatica che va di solito da 16 a 20 atomi di carbonio e che può essere satura (se ci sono solo legami singoli) oppure insatura se sono presenti doppi legami. Questi acidi grassi poi vanno a costruire i fosfolipidi o i trigliceridi. Gli acidi grassi liberi si trovano molto raramente, se dico questo alimento è pieno di grassi mi riferisco a trigliceridi

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

o a colesterolo e non agli acidi grassi liberi.l'acido grasso libero se è presente vuol dire che l'alimento non si può mangiare.

Si scrivono CH3-un numero di CH2-COOH

L'acido palmitico è molto importante per questo corso, presenta 16 atomi di carbonio e 0 doppi legami, è l'acido grasso da cui si parte per capire da un punto di vista metabolico perchè questi acidi grassi sono così è energetico, e perchè il nostro sistema può sintetizzare acido grasso dai precurosori, quindi può essere sia distrutto sia sintetizzato nelle nostre cellule. Possiamo anche creare acidi grassi più lunghi, il nostro organismo sa anche sintetizzare acidi grassi a 18 atomi di carbonio o con delle instaurazioni, nei perissosomi con vie metaboliche particolari.

Tra gli insaturi:

L'acido oleico presenta 18:1

L'acido linoleico 18:2

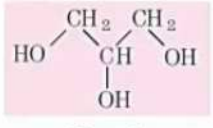
L'acido linolenico 18:3->essenziale

L'acido arachidonico 20:4-> essenziale

Tra gli acidi grassi polinsaturi sono presenti gli omega 3 e gli omega 6, sono buoni, fanno bene al sistema circolatorio, sono definiti ACIDI GRASSI ESSENZIALI, il termine essenziale si riferisce AL FATTO CHE IL NOSTRO ORGANISMO NON PUÒ SINTETIZZARLI, sono essenziali alcuni amminoacidi e tutte le vitamine.

Omega è il modo di indicare il numero di atomi di carbonio, un acido grasso si definisce sempre partendo dal gruppo carbossilico, è l'inizio dell'acido grasso, il carbonio del gruppo carbossilico lo posso chiamare 1, ma ATTENZIONE posso chiamare carbonio alfa non quello che prima era 1 ma quello immediatamente accanto! Quindi omega 3 o omega 6 si riferisce che hanno un'instaurazione ovvero un doppio legame rispettivamente a partire in posizione 3 o 6 a partire dal fondo.

Da un punto di vista energetico, che siano saturi o insaturi non c'è molta differenza; il beneficio degli acidi grassi insaturi è dovuto al fatto che quando si inseriscono in una membrana plasmatica siccome questi doppi legami sono in cis, si spostano e quindi danno la giusta fluidità alla membrana che dunque è una membrana sana che può svolgere tutte le sue funzioni e possono avere anche ruoli importanti nelle vie di segnalazione che regolano l'infiammazione, si comportano da segnali: gli acidi grassi, entrano nella cellula e devono associarsi ad una proteina, interagiscono con un recettore e questa interazione fa si che vengano innescate una serie di interazioni a catena che termina con l'attivazione di alcuni fattori. I famosi ω-3 attivano dei fattori antinfiammatori ecco che subentrano i benefici da essi approvati, mentre gli ω-6 sembrano avere un effetto opposto...



Glicerolo

TRIGLICERIDI: sono esteri di acidi grassi con il glicerolo, c'è il legame estere tra il gruppo alcolico del glicerolo e il gruppo acido dell'acido grasso. Per eliminazione di tre molecole di acqua si forma il trigliceride. Vengono immagazzinati negli adipociti da cui sono liberati per effetto di una LIPASI (ormone sensibile)

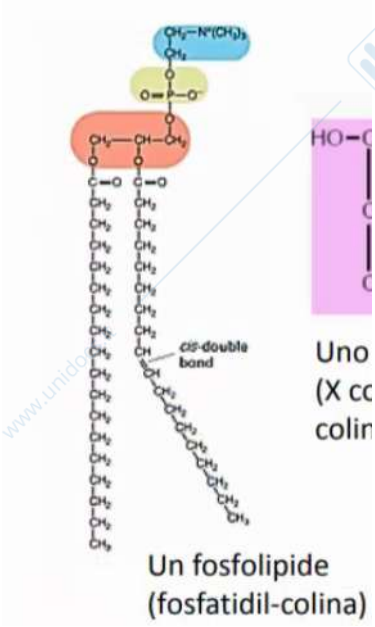
Sono i composti più ridotti nel nostro organismo, il carbonio legato a due molecole di ossigeno quindi l'anidride carbonica che è il prodotto di scarto del nostro metabolismo, da un composto molto ridotto o molto ossidato si libera molto energia quindi gli acidi grassi sono più energetici degli zuccheri

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

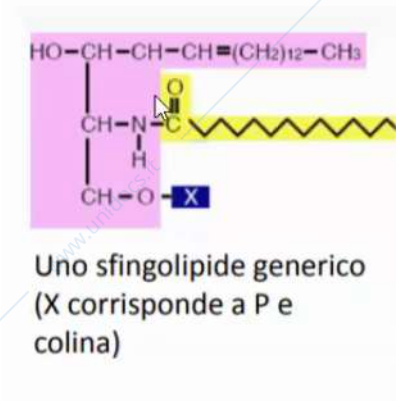
perchè c'è più ossidazione da fare e motivo due perchè sono idrofobi, anche quando si racchiudono in micelle, escludono l'acqua(non devono portare un peso extra di energia). Il glicogeno può fornire energia per 1 giorno (includo anche l'acqua nel peso), i grassi per 1 mese!!!

LIPIDI DI MEMBRANA:



Fosfolipide (va saputo disegnare!!!!): lipide con scheletro del glicerolo ma invece del terzo acido grasso ha la testa polare che è composta dal gruppo fosfato (in verde) a cui è attaccata una molecola polare, queste molecole polari possono essere ad esempio fosfatidil-colina.

scrivi la formula di un trigliceride, di un fosfolipide e di uno sfingolipide è una domanda dell'esame



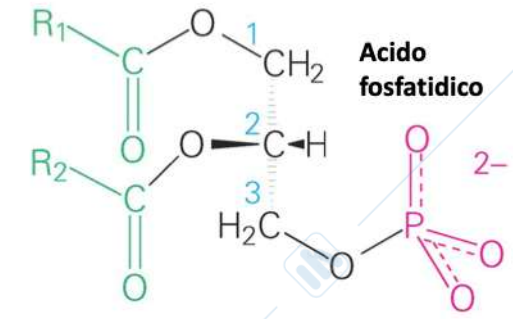
Sfingolipidi:sono lipidi di membrana con una struttura simile ad un fosfolipide, formati da una parte idrofobica e una idrofilica, in cui la testa polare può essere come nei fosolipidi oppure ci può essere attaccato uno zucchero mono o oligosaccaride (in questo caso si chiama glicolipide), sono dei segnali e sono importanti nella costituzione delle membrane, c'è sempre lo scheletro del glicerolo ma al carbonio in posizione uno non c'è il legame estere ma c'è un legame etere. In rosa è la sfingosina, struttura basa dello sfingolipide, accanto abbiamo quello del C=O e poi alla X ci si possono attaccare P e la colina.

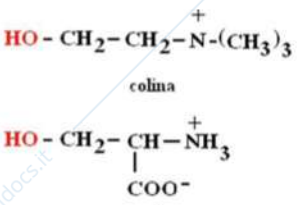
FOSFOLIPIDI: componenti delle membrane biologiche. Hanno una testa polare formata da un gruppo fosforico e da un alcool e una coda idrofobica costituita da due acidi grassi (glicerosfingolipidi: lo scheletro è quello del glicerolo)

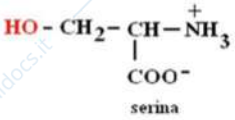
L'acido fosfatidico è il nucleo di base, è lo scheletro del glicerolo con due acidi grassi e basta e il gruppo fosfato, attaccato al gruppo fosfato come code polari si può avere la colina, l'etanollammina (uguale a colina ma senza CH3 finali), oppure la serina, oppure un polialcol come l'inositolo

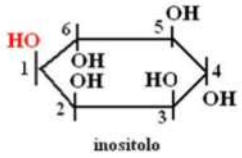
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

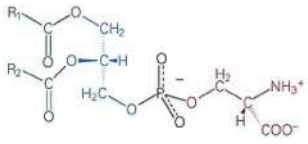
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

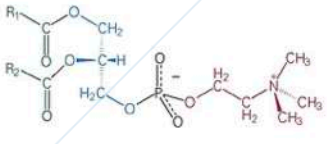


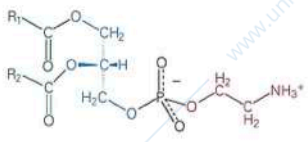


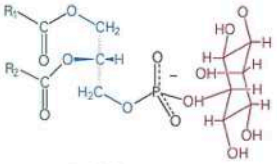












Gli sfingolipidi hanno una testa polare e due code idrofobiche, rientrano nella costituzione delle membrane, sono le componenti delle membrane, contribuiscono a dare la specificità alla membrana, la membrana di una cellula nervosa non è uguale a quella di una cellula epatica, ci sono quelle più ricche in alcuni elementi e quelle in altre.

Hanno anche un ruolo di segnalatori, essere un segnale cosa significa? Vuol dire che se io ho uno sfingolipide, lo assumo con gli alimenti, interagisce con vari recettori, e l'interazione della sfingosina con il recettore porta ad attivare altre proteine che si chiamano ad esempio PLC o chinasi, che a loro volte attivano altre reazioni. Il glucosio e l'insulina sono degli ormoni ad esempio che dicono alla cellula cosa fare.

Hanno lo stesso ruolo delle glicorpoteine, la parte idrofobia li tiene ancorati alla membrana mentre la parte glucidica va all'esterno e conferisce specificità. Alcuni **glicerofosfolipidi** hanno attacchi zuccheri che sporgono all'esterno della cellula e seconda del tipo di zucchero cambia la situazione, hanno acidi grassi legati tramite legame etere: tra questi, i plasmalogeni (fosfolipidi con parte zuccherina attaccata-di cui sono ricche le membrane del tessuto cardiaco e le membrane di alcuni batteri) e il fattore che attiva le piastrine , stimola l'aggregazione piastrinica (le piastrine si riconoscono grazie ai glicerofosfolipidi) e la secrezione di serotonina da parte delle piastrine stesse.

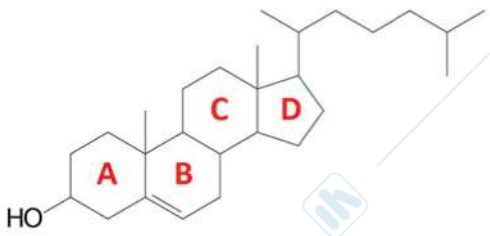
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

I **GANGLIOSIDI** sono sfingolipidi (hanno lo scheletro della sfingosina, le membrane delle cellule nervose sono piene di gangliosidi) complessi che hanno teste polari formate da oligosaccaridi complessi che terminano con un residuo di acido N-acetil- neuraminico (acido sialico), sono abbondanti sulla superficie esterna delle cellule e sembrano coinvolti nella differenziazione di cellule tumorali.

Lipidi che funzionano come segnali:

1) fosfatidil-inositolo (due acidi grassi e testa polare fatto da inositolo ovvero un polialcol) e derivati della sfingosina. Nella cellula si scinde in diacilglicerolo che resta nella membrana e nell'inositolo trifosfato (IP3 che è il segnale), va a produrre un aumento di calcio ad esempio, quindi va ad avere tante attività nella cellula.
2) L'acido arachidonico è un precursore di prostaglandine (contrazione muscolare liscia), trombossani (importanti per i coaguli)e leucotrieni (contrazione muscoli liscio polmonare) ovvero delle molecole più conosciute per le infiammazioni, sono i mediatori dell'infiammazione. I trombossani si formano a partire dall'acido arachidonico grazie alla ciclossigenasi che è inibita dal'asprina ovvero farmaci antinfiammatori non steroidei, il problema è che l'aspirina poi reca problemi anche alle piastrine e alla contrazione liscia.



Colesterolo ed ormoni steroideo: è un lipide ma non alifatico, è fatto da una serie di anelli condensati tra di loro che sono formati da gruppi CH2 e Ch, e ha una testa idrofobica.

È un lipide che ha un ruolo strutturale perchè si trova dentro le membrane e contribuisce alla giusta fluidità della membrana sia un ruolo di segnalazione.

Il colesterolo è il precursore di una serie di ormoni che sono detti ormoni steroidei, è un ormone idrofobico. Il cortisolo ad esempio è un ormone steroideo. Tutti gli ormoni con struttura simile al colesterolo sono ormoni steroidei.

Anche le piante hanno fitormoni-fitoteroidi in grado di portare informazioni nelle varie sedi, hanno una struttura simile al colesterolo ma non uguale quindi all'interno delle cellule entra il fitosterolo ed entra meno colesterolo tutto questo perchè appunto le strutture sono analoghe.

Vitamine liposolubili: le vitamine liposolubili sono dei composti idrofobici, ad esempio vitamina A, e D e K, sono lipidi a tutti gli effetti, sono formati da anelli e da code più o meno lunghe. Hanno più funzioni perchè interagiscono con altre cellule. La A favorisce la crescita delle cellule epiteliali, la vitamina A deriva dal beta carotene. La D è in relazione con l'osso perchè regola l'assorbimento di calcio e fosfato, permette all'osso di costruirsi bene. Serve anche per aumentare le difese.

Nucleotidi

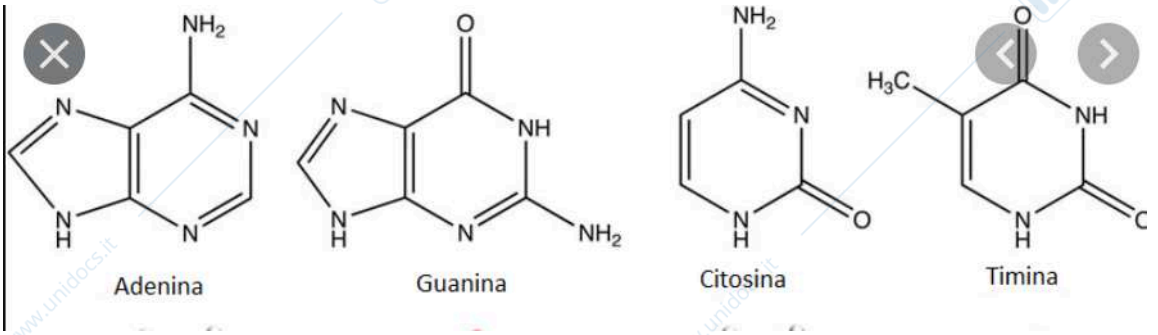
Quando si parla di nucletotidi ci viene in mente il Dna, la sua struttura ecc ecc, dei nucleotidi però parleremo per il punto di vista biochimico perchè fanno parte dei **coenzimi,** ovvero di quelle molecole che derivano dalle vitamine e che aiutano l'attività di un enzima , ovvero lo aiutano a catalizzare una reazione. Le basi azotate derivano dagli

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

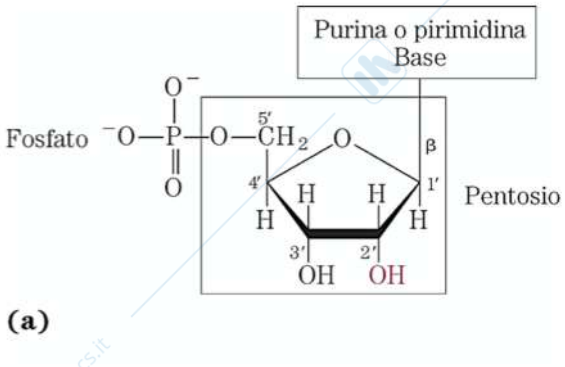
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

aminoacidi, vedremo come gli aminoacidi siano i composti più versatili che noi abbiamo perchè possono sintetizzare zuccheri, grassi, e anche le basi azotate.

Tutte le basi azotate che costituiscono il DNA sono in gran parte riciclati, quando il materiale genetico si duplico non mi metto a sintetizzare nucletodi, ma gran parte dei nucleotidi sono riciclati da altre molecole di DNA, in piccola parte ex novo a cui partecipano gli aminoacidi.



La timina è un uracile metilato se ci fai caso, quella da sapere meglio è l'adenina perchè va a far parte dell'ATP,



Se la base azotata è coniugata con un ribosio aldoso a 5 atomi di carbonio e forma un legame tra un suo gruppo ossidrilico e la base azotata. Il nucleotidi è base azotata+il ribosio. Al ribosio è legato il gruppo fosfato che mi permette di andare a costruire la struttura portante del DNA. Il gruppo fosfato è importante anche nell'ATP (adenosintrifosfato), quindi è l'adenosina, ADENINA+ RIBOSIO con 3 gruppi fosfato.

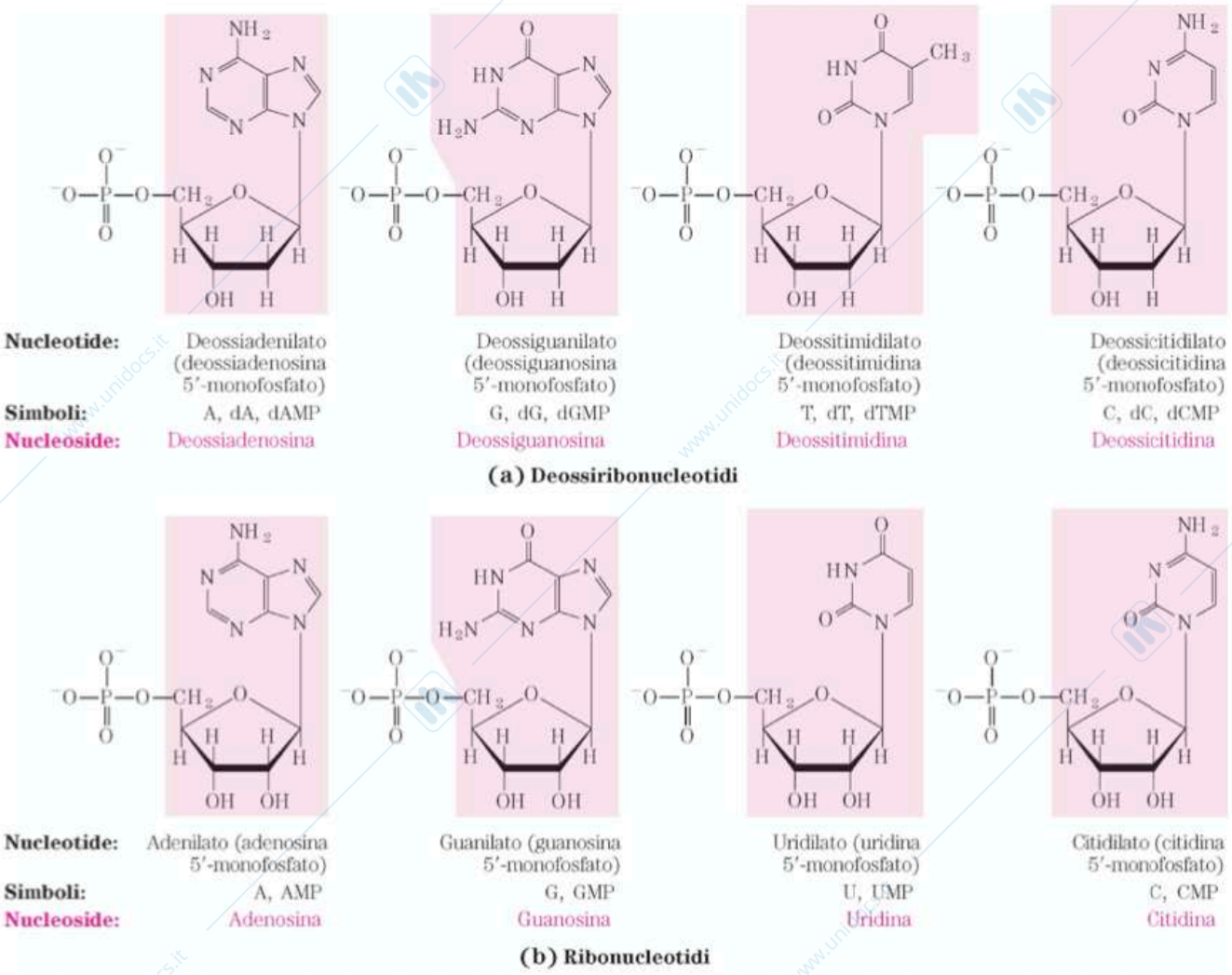
I nucleotidi assorbono a 260 nanometri, caratteristica che le fa distinguere dalle proteine , ovvero la molecola che sto analizzando ha caratteristiche strutturali tali che la luce ad una lunghezza di onda di 260 nm quindi che va nell'ultravioletto se trova delle strutture che la assorbono, con cui può interferire provoca una struttura di questa luce. Quando si dice che il dna assorbe a 260 nm è perchè quelli che assorbono sono le basi azotate cioè molecole formate da doppi legami alternati. Avere dei doppi legami alternati è una caratteristica che permette alla molecola di assorbire questa luce, anche negli amminoacidi troveremo questa caratteristica,

Molecole con soli singoli legami non sanno assorbire né luce sensibile né ultravioletto

Differenza nucleotidi e nucleosidii: nucleoside è base azotata e zucchero, invece il nucleotidi c'è anche il gruppo fosfato

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

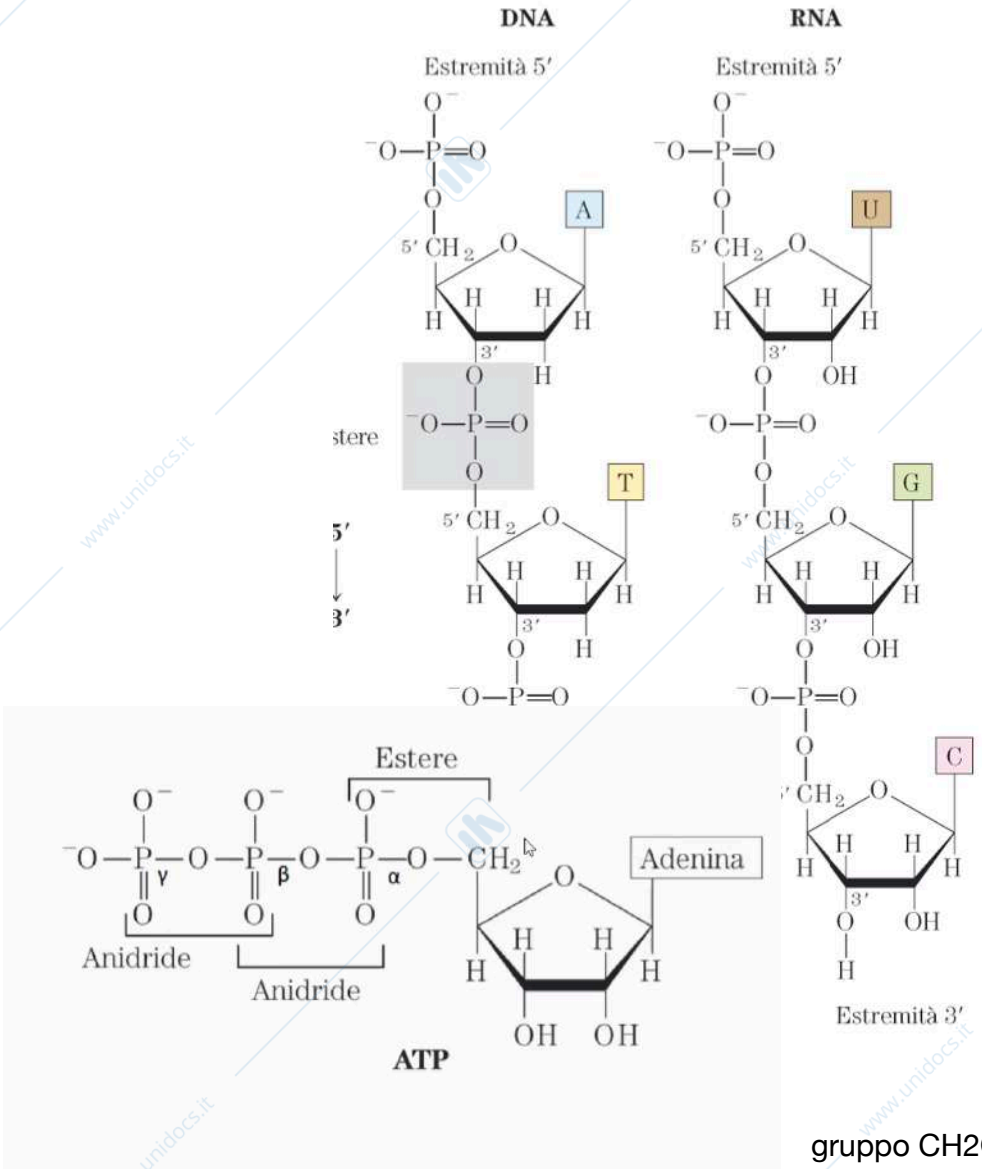
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Struttura dna:

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

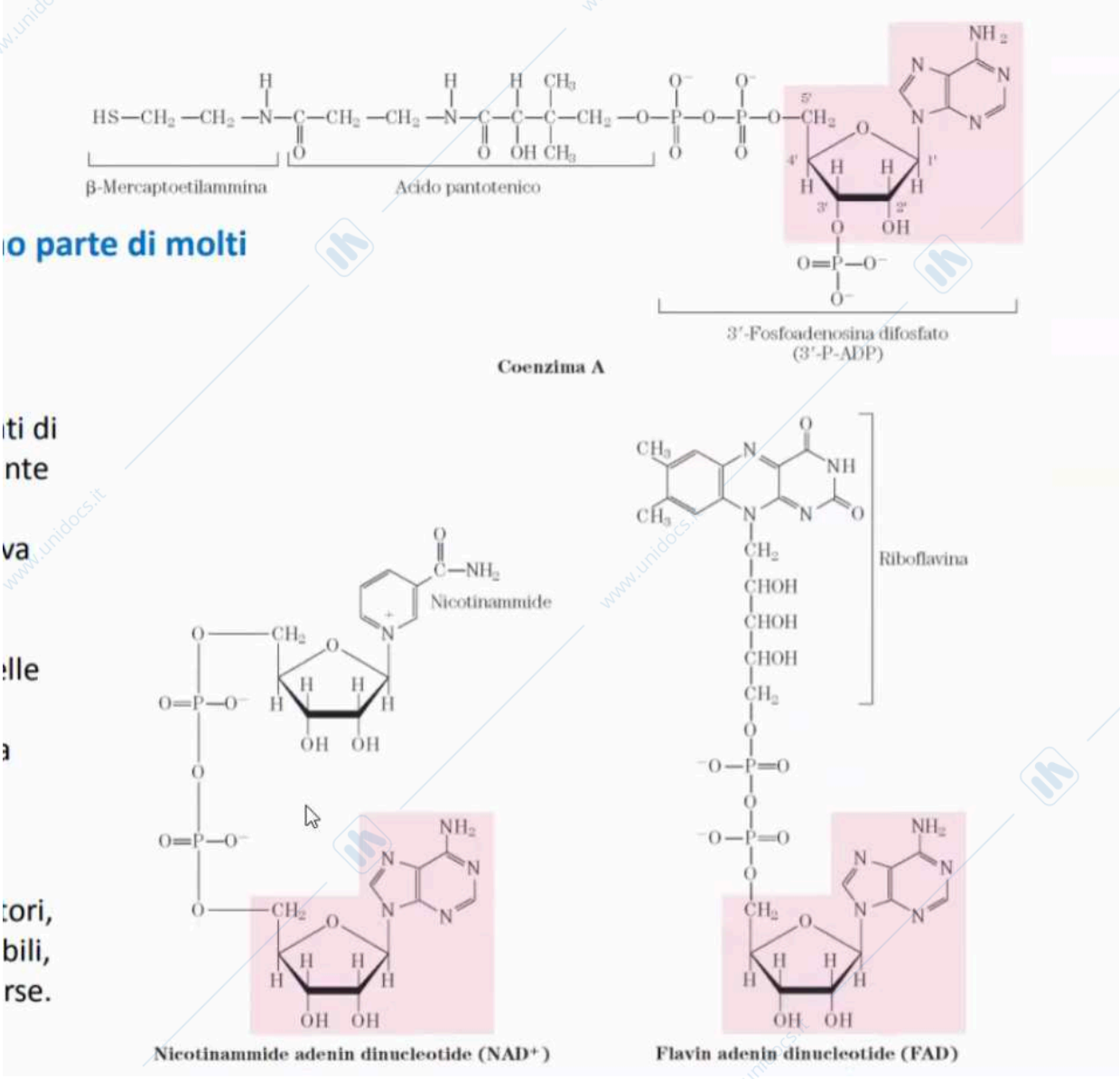


L'atp è adenina trifosfato perchè presente tre gruppi fosfati attaccati al CH2OHquindi al carbonio 5 del ribosio. VA SAPUTA!!

il legame tra il gruppo CH2OH del ribosio e il primo gruppo fossato che si dice in posizione alfa è un legame che avviene tra un residuo acido dell'ortofosfato e il residuo alcolico del CH2OH quindi è un legame estere, invece quelli in beta e in gamma sono legami con natura chimica diversa avvengono tra gruppi idrogeno e Oh di ortofosfato, un legame tra due acidi è un legame anidridico. In particolare sono residui di acidoortofosforico quindi sono detti legami fosfoanidridi e l'ATM può darci energia proprio perchè la rottura di un legame anidridico è una reazione che genera molta energia, ha un delta g molto negativo, intorno a 30 kj per mole. Quindi i legami in posizioni beta e gamma danno origine a reazioni esoergoniche.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

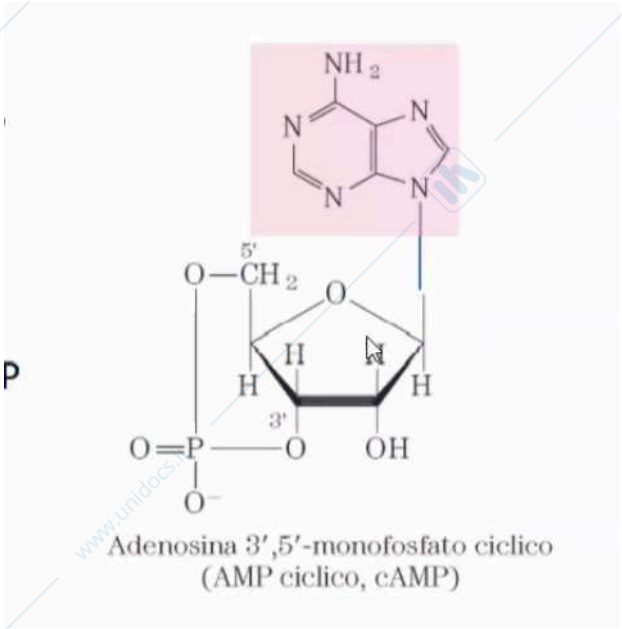
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



I cofattori enzimatici in cui evidenziata in rosa c'è la parte del nucleotide, si riconosce adenina con ribosio in tutte e 3 le strutture tanto è vero che anche nel nome emerge proprio la presenza di nucleotide. Ma c'è scritto *dinucleotide* perchè ha due ribosi collegati tra loro tra un ponte tra due fosfati anche se dopo c'è un'altra molecola, di **!!!!! STRUTTURA IMPARA SOLO QUELLA IN BASSO A SINISTRA NAD +**(che assomiglia ad una scala di DNA- la vitamina che trovo è la C3). Nella parte a destra il ribosio è la parte che congiunge tutti gli anelli in cima (che è vitamina B2), unisce la testa con la parte nucleotidica, è lo scheletro ma messo in forma aperta invece che chiusa. **Un ribosio+ due gruppi fosfati.** In alto di nuovo riconosco adenina con ribosio quindi la parte nucleotidica e poi attaccata una coda dove si ritrovano vari composti, senza entrare nel dettaglio si ritrovano: acido pantoneico (vitamina B5), e beta mercaptoetilammina, non ci sono ponti tra due gruppi fosfatinici quindi è un nucleotide a cui sono attaccate altre molecole (vitamine quindi non è più un dinucleotdie), sono vitamine idrosolubili. Le vitamine quindi sono assorbite ma per partecipare alle varie reazioni hanno bisogno di essere modificate e quindi la B3, la Nicotinammide, ha bisogno di essere attaccata a due ribosi e un adenina per poter funzionare come coenzima.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

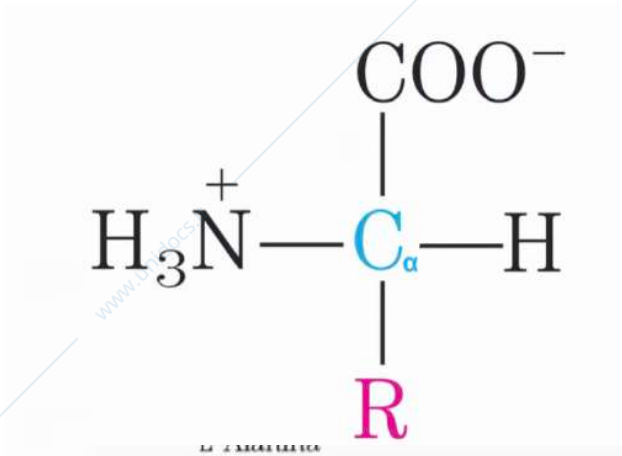


Adenosina 3′,5′-monofosfato ciclico
(AMP ciclico, cAMP)

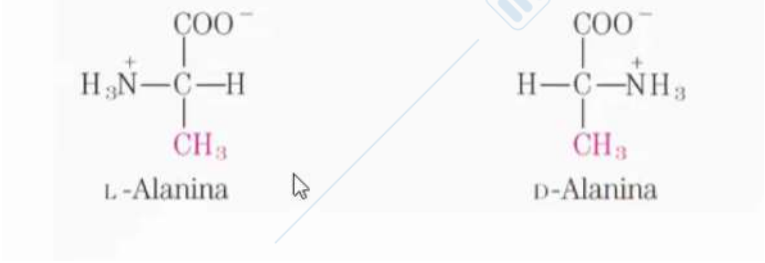
Alcuni nucleotidi hanno altre funzioni che ci ricordano un pochino quelle dei lipidi come segnali, si parlava di lipidi che interagendo con recettori di membrana o intracellulari formano complessi che danno info a tante vie metaboliche e una forma derivata dei nucleotidi hanno questa funzione. Noi troviamo **l'AMP ciclico (**da sapere la struttura). Scrivi l'adenosina, con il suo gruppo fosfato che forma un altro legame tramite l'ossigeno in modo da creare una struttura ciclica.

3' 5' indicano i due carboni coinvolti nella formazione di questo legame e impareremo che questa AMP ha la funzione di segnale. Queste molecole funzionano da secondi messaggeri, questo qualcuno prima di loro è l'ormone che interagisce con il recettore manda un segnale alla cellula che fa si che si sintetizzi l'AMP che a sua volta darà vita ad altri segnali. l'AMP si sintetizza a partire dal'ATP, il GMP da GTP, a partire dai loro nucleotidi trifosfato.

Gli aminoacidi



Sono il link tra il parlare di una macromolecola e tutto il mondo delle proteine. Gli aminoacidi sono detti zwitterioni, nel senso che siccome amminoacidi, hanno un gruppo amminico e un gruppo acido, a seconda del ph della soluzione in cui si trovano possono avere carica positiva o carica negativa oppure a quelli che sono i valori del ph cellulare (intorno a 7), la maggior parte degli aminoacidi possono avere due cariche quindi avere il gruppo amminico carico positivamente e il gruppo carbossilico carico negativamente.



Il carbonio in celeste nella figura è detto carbonio alfa e da questo carbonio partono i vari sostituenti, il carbonio alfa ha 4 legami, quindi è tetraedro. Il carbonio alfa è un centro chirale, ovvero è un carbonio che ha tutti e 4 i sostituenti diversi. Per convenzione se io parto a scrivere un aminoacido con COO- in alto, il gruppo amminico va a sinistra come nella

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

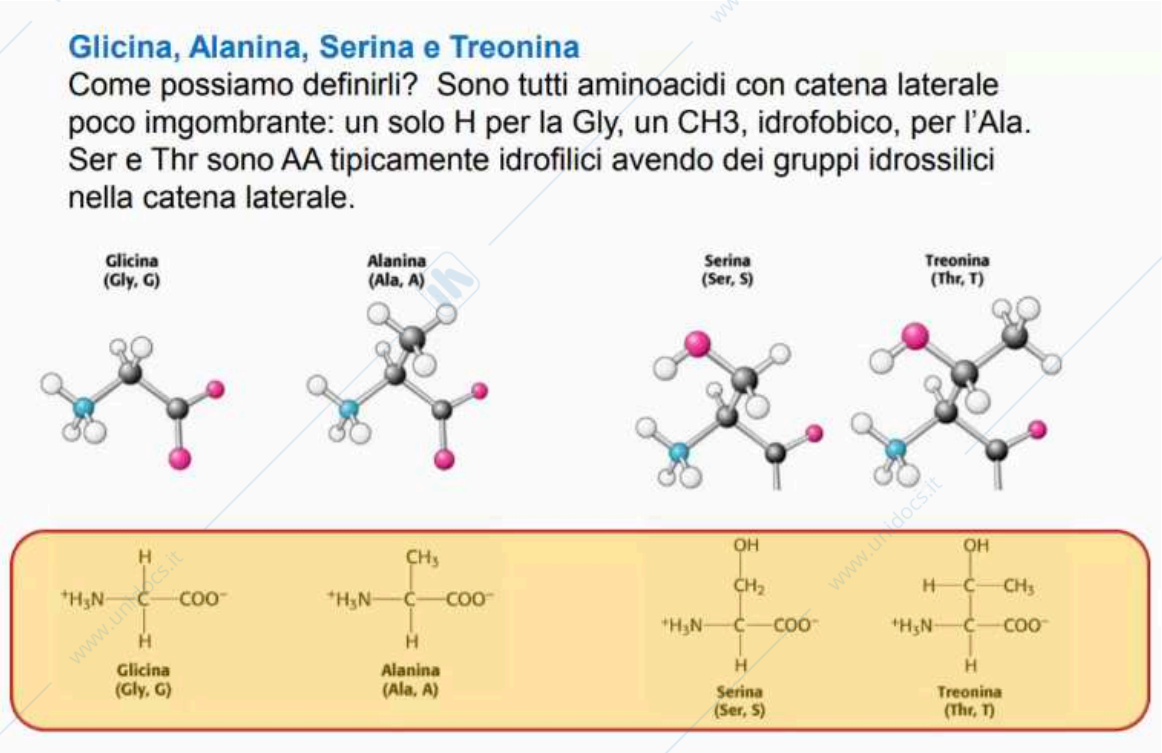
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

figura ad indicare la forma L degli aminoacidi, tutti gli aminoacidi possono esistere in una forma L ma anche nella forma D, che è il suo stereoisomero, ma in natura sono tutti in forma L. L'alanina come catena laterale ha solo CH3. Anche quando ci sono più atomi di carbonio hanno una nomenclatura precisa, si chiamano con le lettere greche.

Gli aminoacidi possono avere catene laterali diverse, gli amminoacidi sono 20, sono quelli che vanno a costituire le nostre proteine, il modo in cui sono posti in sequenza gli aminoacidi è il modo in cui le proteine possono svolgere una particolare funzione, andare a cercare la classificazione degli amminoacidi è un po arbitraria, apolari (idrofobici), polari non carichi(idrofilici- in cui ci mette la tirosina)) e polari carichi. In altre divisioni posso anche trovare quelli non polari, polari non carichi, aromatici (che prima erano inseriti insieme agli apolari e quindi parzialmente idrofobici-fenilalanina), carichi positivamente e carichi negativamente.

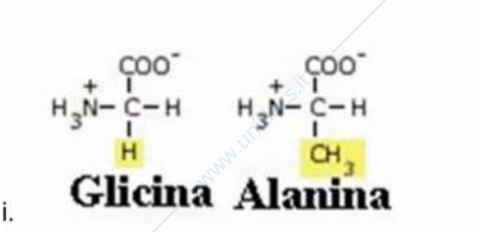
NON DEVI SAPERE IL GRUPPO MA LE CATENE DEGLI AMMINOACIDI LATERALI.

ANALISI GRUPPO 1 AMINOACIDI (non polari):



Serina e treonina hanno un gruppo ossidirilico quindi sono idrofilici, la glicina è l'aminoacido più piccolo di tutti, ha solo idrogeno come catena laterale, mentre l'alanina ci incastra poco perchè ha un gruppo CH3 come catena laterale, è idrofobo ma piccolo per questo va in questo gruppo. Nelle sfere in azzurro si indicano gli azoti, in grigio i carboni, in rosso l'ossigeno, in bianco gli idrogeni.

SI IMPARA DA QUI STRUTTURA

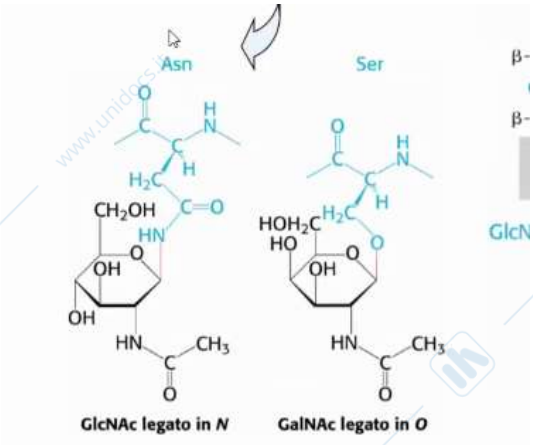


CH3 è idrofobo, ma alla fine è piccola quindi non conta così tanto, la glicina ha una caratteristica particolare è l'unico aminoacido che non ha centri chirali perchè al carbonio sono legati due idrogeni, e la sua catena laterale così piccola gli permette di andare quando si trova nelle proteine di stare in

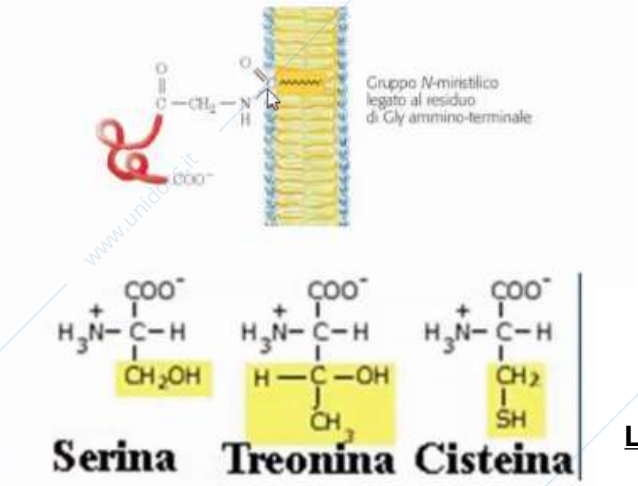
i.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



punti in cui le proteine sono molto flessibili. È piccolo, non offre ingombro sterico e quindi può piegarsi e storgersi. Si trova dove la catena polipeptidi si piega, il legame peptidico si piega meglio, in altri casi può essere un sito di **MIRISTILAZIONE**: ovvero il gruppo della glicina che con l'NH si può attaccare ad un acido grasso, l'acido miristico infatti è uno degli acidi grassi più corti. La proteina è la fila rossa, vedo la glicina che riconosco grazie al CH2, solo lei può essere CH2 altrimenti sarebbe CH e poi il gruppo amminico si attacca all'**acido miristico che sta dentro le membrane** quindi la glicina può servire ad ancorare una proteina alla membrana, sono le proteine periferiche di membrana.



Serina e Treonina hanno i gruppi ossidrilici, sono uguali tra di loro ma la treonina è più grande, ha un gruppo CH3 in più alla catena laterale. Di fianco a questi due amminoacidi vediamo la cisteina, perché la cisteina è in tutto e per tutto uguale alla serina ma nella cisteina c'è Sh mentre nella serina c'è un Oh quindi si somigliano davvero tanto da un punto di vista chimico. Il gruppo SH è idrofilico.

Le funzioni:

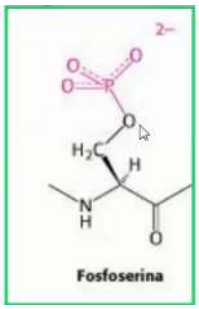
- La serina e la treonina hanno un gruppo ossidirilico nella loro struttura quindi una delle loro funzioni è quella di formare legami a idrogeno con altri gruppi ossidrilici, o con altro… se una proteina è solubile di aminoacidi come serina e treonina ne ha diversi in superficie perchè legano l'acqua di idratazione sulla superficie delle molecole.
- la serina è spesso presente nel sito attivo degli enzimi ovvero il posto il cui il substrato diventa prodotto e in questa porzione attiva della proteina spesso si trova la serina perchè il gruppo ossidrilico della serina va a perdere ii suo idrogeno, quindi diventa con l'ossigeno negativo, ovvero quello che si chiama ione alcossido, può fare da nucleofilo ovvero attaccare un substrato che poi sarà trasformato in prodotto.
- Possono essere siti di glicosilazione: le glicoproteine hanno attaccati degli zuccheri che sono attaccati all'asparagina, ma in altri casi alla treonina e alla serina in casi minori.

Immagine per vedere la n-glicosilazione e o -glicosilazione

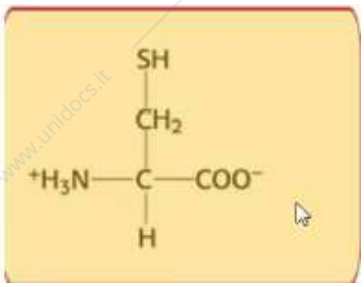
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

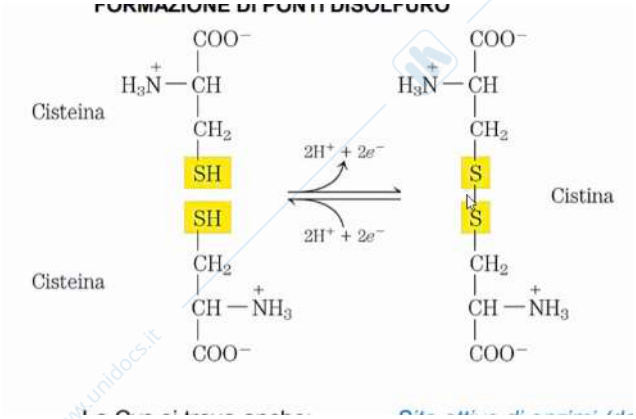
- alla serina si può attaccare un gruppo fosfato (**fosfolirazione**)



Questa è la struttura della fosfoserina, è un aminoacido che può attaccare un gruppo fosfato andando a fare le modificazioni covalenti degli enzimi: modo che gli enzimi hanno di regolare la loro attività.



CISTEINA: ha un gruppo sulfidrilico. L'altro aminoacido che ha lo zolfo è la meteonina. La cisteina avendo questo gruppo sulfidrilico che è molto reattivo, molto di più rispetto a un gruppo ossidrilico, tante volte può formare de PONTI DI SOLFURO andando a perdere due idrogeni.

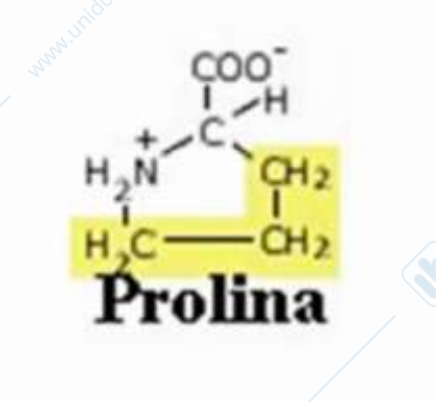


Il ponte di solfuro determina in modo molto forte la struttura della proteina, perchè non è detto che le due cisteine siano vicine, magari sono lontane e mi blocca in maniera forte la struttura di una proteina quindi la formazione del ponte di solfuro contribuisce quando c'è a stabilizzare una proteina, perchè è un legame covalente, lo posso rompere solo con dei reattivi specifici. I reattivi specifici sono quelli che poi verrano introdotti quando parleremo dell'elettroforesi delle proteine, tecnica che permette di andare a separare le proteine.

Un legame covalente come il ponte di solfuro può essere rotto da reattivi specifici come il DTT, o mercaptoetanolo MI SERVE UN REATTIVO CHE MI RIDUCE QUESTA STRUTTURA OSSIDATA-> ho bisogno di un riducente! Il riudente si ossida mentre la proteina si riduce.
La cisteina la si trova molto, grazie a questi ponti di solfuro, in un importante antiossidante fisiologico che il nostro corpo produce per difenderci da delle specie dannose che sono i RADICALI LIBERI DELL'OSSIGENO ovvero con elettroni spaiati e che funzionano come delle specie impazzite, sono instabili, cercano di donarlo a chiunque ma quando lo donano fanno dei danni. Il GLUTATIONE (GSH) è appunto questo antiossidante fisiologico, implicato nell'eliminazione dei radicali liberi dell'ossigeno che si formano nella catena respiratoria. ACIDO GLUTAMMICO+CISTEINA+GLICINA mi danno il glutadione, è antiossidante perché appunto la cisteina può formare un ponte di solfuro, il glutadione si ossida, si forma un dimero, e va a ridurre proprio i radicali liberi, va a ridurre l'acqua ossigenata in acqua (da perossido a ossido).
Anche la cisteina può trovarsi nel sito attivo di alcuni enzimi dove funziona in modo analogo alla serina, perde H, gli rimane S- che può funzionare da nucleofilo donando un doppietto elettronico al substrato che sta arrivando e che dovrà trasformarsi in prodotto.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



È un aminoacido molto particolare la PROLINA, ha poco a che fare con aminoacidi visti finora, questo ha una catena laterale ingombrante, ma non solo, è un amminoacido idrofobo, la catena laterale è fatta da tutti carboni. Perchè allora non la inserisco tra gli aminoacidi idrofobici? Ha delle caratteristiche peculiari perchè questa catena laterale non pende libera partendo dal carbonio alfa, ma è **l'UNICO AMINOACIDO CICLICO OVVERO IN CUI LA CATENA LATERALE SI RICHIUDE SU SE STESSA., ANDANDO A REAGIRE CON IL GRUPPO AMMINICO.**

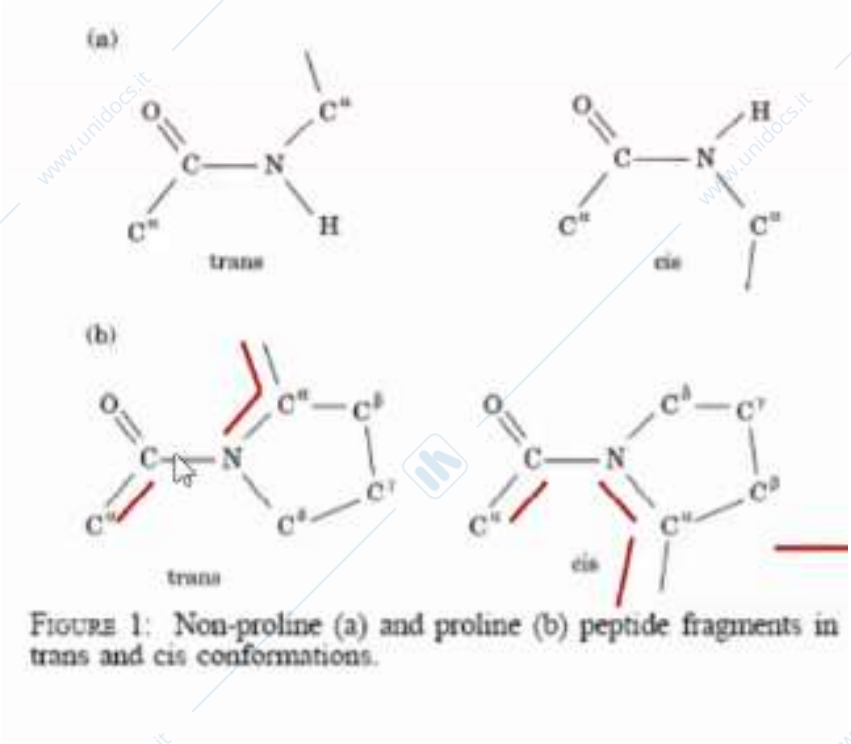
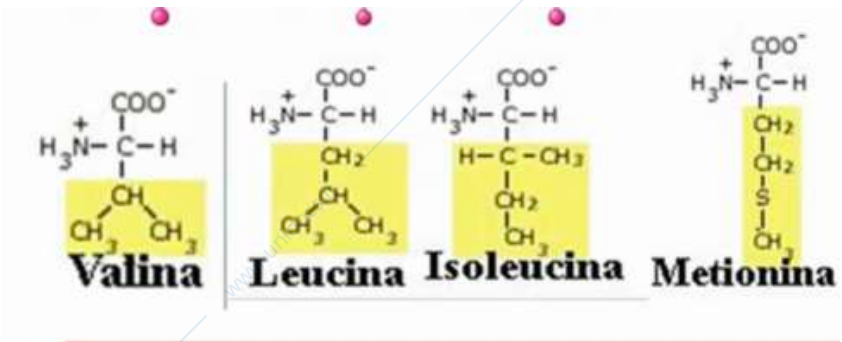


FIGURE 1: Non-proline (a) and proline (b) peptide fragments in trans and cis conformations.

Non è un aminoacido ma un **IMMINOACIDO** PERCHÉ L'IDROGENO DEL GRUPPO AMMINICO È ELIMINATO PER FORMARE IL LEGAME CON IL GRUPPO CH2., quindi questa è una struttura RIGIDA ma quando la parolina è inserita nella catena polipeptidica può succedere che l'anello ingombrante può trovarsi in due configurazioni:
-Cis: prolina attaccata fuori, il legame peptidico si piega e il gruppo laterale mi sta fuori dalla catena
-Trans

Questa qui è molto importante perchè quando la prolina si trova in configurazione cis permette alla catena polipeptidica di ripiegarsi, un ripiegamento a 180 gradi di una catena polipeptidica, quando invece è in configurazione trans da un andamento a zig zag alla catena polipeptidica, che si ritrova nel **collageno**, una delle proteine strutturali più importanti. La prolina si trasforma in idrossiprolina (che permette al collagene di strtutturarsi nella maniera corretta) grazie all'acido ascorbico che è la vitamina c.

AMMINOACIDI IDROFOBICI: la meteonina è l'unica che contiene uno zolfo così come visto prima. Leucina e isoleucina sono **isomeri** l'uno dell'altro, hanno identico peso molecolare, hanno identiche caratteristiche chimico fisiche. Questi sono molto idrofobici quindi in una

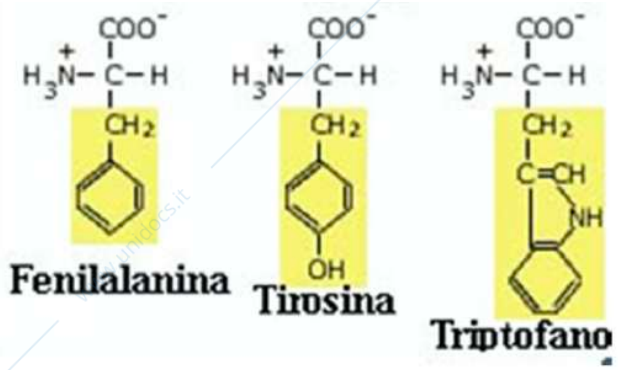


Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

proteina globulare saranno all'interno della proteina, perchè una proteina se è solubile deve idratarsi con l'acqua. Se invece parlo di una proteina intrinseca di membrana, la parte della proteina che sta dentro la membrana dovrà avere gli aminaaciidi idrofobici in contatto con le code idrofobiche dei fosfolipidi.
Sono amminoacidi ramificati e vengono chiamati BCAA ovvero aminoacidi con la catena ramificata. Sono particolari perchè vengono usati tanto come integratori per chi vuole aumentare la massa muscolare perchè a differenza degli altri aminoacidi che sono tutti metabolizzati nel fegato, quelli ramificati direttamente nel muscolo scheletrico.
Gli stessi recettori sono proteine formate da amminoacidi, la leucina è coinvolta proprio nella struttura di un recettore fatto a semicerchio che può alloggiare all'interno una molecola.
La meteonina è insieme alla cisteina l'altro amminoacido che presenta lo zolfo che però ha una funzione totalmente diversa perché questo atomo di zolfo, in un derivato della meteonina che si chiama s-adenosin meteonina fa si che il gruppo metilico sia facilmente staccabile, la meteonina è un grosso donatore di gruppi metilici. La mediazione del dna è il primo e più semplice meccanismo con cui si realizza l'epigenetica, ognuno dei nostri dna è regolato in modo diverso, la mediazione contribuisce a questa regolazione ma il donare gruppi metilici è importante perchè dona gruppi metilici alla fosfocheratina ad esempio che si trova nel muscolo o per la sintesi della base azotate, delle purine cioè di quelle molecole che senza il gruppo metilico non funzionerebbero. Anche lo stesso acido folico va a portare i gruppi metilici nelle varie reazioni.

AMMINOACIDI AROMATICI:



Hanno anelli aromatici nella loro catena laterale, essi sono 3 e così è più facile inquadrarli, ma potrei anche classificarli in altro modo per esempio vedo che la tirosina ha un gruppo ossidrilico sulla catena quindi è idrofilici, mentre gli altri due non hanno nessun gruppo idrofilico e potremmo classificarli come idrofobici.
Gli anelli aromatici per la loro deloclazzizione elettronica possono assorbire la luce ultravioletta (280nm-> così come le basi azotate che assorbono a 260nm)quindi se io facessi una soluzione in acqua di amminoacidi io la vedo bianca, se metto la mia soluzione in uno spettrofotometro e la faccio colpire dalla luce ultravioletta vedo che gli anelli aromatici di questi tre amminoacidi me la assorbono, mentre tutti gli altri amminoacidi non assorbono a nessuna lunghezza d'onda. Questo è uno dei modi che abbiamo per poter riconoscere se in soluzione ci sono proteine o zuccheri (gli zuccheri non assorbono gli ultravioletti mentre le proteine si perché comunque un po di fenilanalina, tirosina o triptofano si trova sempre).
Questo gruppo ossidirilico della tirosina è importante da un punto di vista funzionale perché la tirosina come la serina può fare dei legami con il gruppo

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

fosfato, la serina si disse che poteva essere un sito di fosforilazione ovvero se una serina viene fosforilata poteva portare a dei cambiamenti nella struttura di quella proteina, così come il gruppo ossidirilico della tirosina può essere fosforilato grazie all'azione degli enzimi. **LA PROTEINA FOSFORILATA HA UN'ATTIVITÀ DIVERSA RISPETTO A QUANDO È FOSFORILATA.**

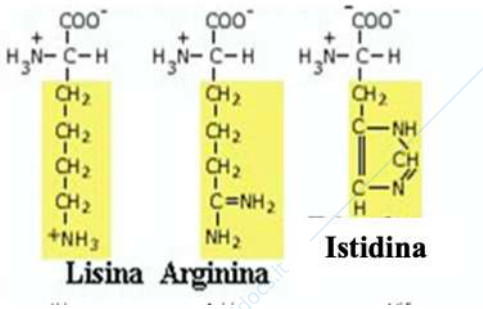
Di solito le fosforilazioni su serina coinvolgono gli enzimi del metabolismo (vedremo anche noi enzimi fosforilati sulla serina), mentre le fosforilazioni sulla tirosina coinvolgono enzimi coinvolti nell'accrescimento cellulare(quindi lo vedremo meno).

Il tritptofano ha la catena laterale più ingombrante di tutti, è formato da un anello aromatico condensato con un eterociclo infatti c'è un azoto, tutto questo anello è detto anello INDOLICO DEL TRIPTOFANO. È la più grossa di tutte, ma anche la più rigida perché vediamo tantissimi doppi legami, è un anello rigido quindi acquista una proprietà molto importante per le tecniche biochimiche: il fatto che il triptofano sia una delle poche molecole naturalmente fluorescenti ovvero dopo aver assorbito la luce riesce a trasmetterla ad una lunghezza di onda maggiore e ci permette alla fine di ottenere tutte quelle immagini belle che vediamo quando si fa la citologia dove il citoscheletro è tutto rosso e il nucleo è tuto verde proprio perché si usano molecole fluorescenti che emettono nel verde e nel rosso, sono molecole sintetiche prodotte in laboratorio; il triptofano invece è NATURALMENTE fluorescente.

La fluorescenza della GFP ovvero Green fluorescent protein (molecola naturalmente fluorescente), è una proteina quindi una macromolecola che è stata isolata a partire dalle meduse. Questa GFP è diventata un jolly nelle metodiche biochimiche nel senso che essendo fluorescente ed essendo una proteina molto stabile viene rimaneggiata in tutti i modi possibili ed immaginabili per andare a fare studi che vanno ad ogni tipo di studio. Quindi essa si attacca ad un'altra proteina di cui si vuole vedere il percorso.

Questa proteina è fluorescente perché al centro della struttura tridimensionale della proteina si crea una struttura dove la catena laterale di un residuo di tirosina è condensata con una serina e una glicina andando a formare una struttura con tutti doppi legami alternati quindi: nel nostro organismo non ci sono reazioni che portano a queste strutture, ma qui è avvenuta questa coniugazione che porta ad una struttura rigida con doppi legami. È la delocalizzazione elettronica che porta al fenomeno della fluorescenza.

AMMINOACIDI BASICI:



Hanno una catena laterale carica positivamente. Carica positiva quindi al PH CELLULARE che lo consideriamo attorno a 7. A volte parliamo di più di un amminoacido perché permette varie reazioni, altri invece possono essere importanti perché sono inseriti nella catena polipeptidica di una proteina.

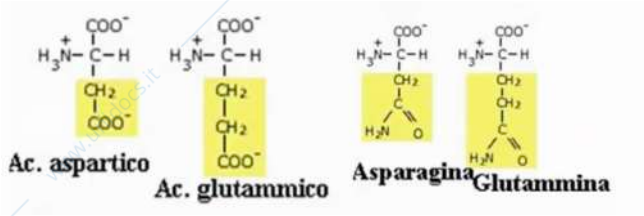
La lisina e l'istidina sono importanti in particolare quando si trovano inseriti nelle proteine e in particolare nelle catene laterali.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

L'istidina: è l'eccezione alla regola, io la metto negli amminoacidi basici ma ha una PKA di 6,35 quindi a un ph minore di 6, 35 perde il gruppo idrogeno, a un ph maggiore lo acquista, il pka dell'istidina è simile a quello della cellula quindi essa può facilmente essere sia nella forma carica positiva con un protone in più sia nella forma carica negativa con un protone in meno. Quindi può essere sia protonata sia non protonata.
Arginina: ha pka di 13,9 quindi al ph 7 della cellula, sarà sempre carica positivamente e quindi acida. Inoltre l'arginina è importante come METABOLITA LIBERO e non come inserito nella catena, perché partecipa al metabolismo degli stessi aminoacidi, aiuta gli aminoacidi ad eliminare l'azoto in modo indolore, non tossico per la nostra cellula. La parte finale è detto gruppo GUANIDINICO dell'arginina, è il gruppo che è coinvolto nel catabolismo degli aminoacidi perché produce urea ed è coinvolto anche nella sintesi di altre molecole, in particolare la fosfocreatina importante metabolita per il muscolo.
Lisina: ha pka di circa 10 quindi è basico, è sempre carico positivamente, vediamo che ci sono 4 CH2, e un gruppo NH2 che può andare ad attaccarsi ad altri composti e con un gruppo carbossilico può formare un legame per eliminazione di una molecola di acqua formando una base di Schiff. Può anche andare a formare ad esempio la biotina, che presenta sempre i 4 ch2 della catena laterale della lisina e viene fuori una struttura molto lunga, e viene fuori il così detto braccio Mobile (è quello che vedi sul quaderno nella lisina), braccio mobile perché la lisina è attaccata alla proteina, la testa che ho chiamato biotina è libera di muoversi, è un braccio ancorato alla proteina che può muoversi da una parte o dall'altra.
Inoltre la reattività del gruppo NH2 è usata per legare le proteine in vitro a vari supporti per poterle andare a sfruttare quindi nh2 reagisce con i gruppi carbossilici, oppure con quelli carbossilici per andare a fare la base di schiff.

AMMINOACIDI ACIDI E POLARI NEUTRI: quindi al ph della cellula hanno una carica negativa sulla catena.



L'asparagina e la glutammina non sono amminoacidi acidi perché non ci sono gruppi negativi, hanno un gruppo amminico su quello che era il gruppo carbossilico, hanno quindi un gruppo carboamminico. L'asparagina e la glutammina non dovrei metterle con quelli acidi ma con quelli idrofilici oppure semplicemente neutri. Asportico e glutammico si ritrovano sia inseriti in una catena dell'aminoacido sia come metaboliti liberi che participano a reazioni metaboliche (ad esempio transaminazione o gluconeogenesi).
La glutammina è importante perché può donare il gruppo amminico della catena laterale partecipando alla biosintesi di alcune basi azotate. Quindi la basi azotate sono sintetizzate a partire dagli aminoacidi e una di queste e proprio il gruppo amminico della glutammina. Inoltre elimina l'azoto proteico nelle proteine intracellulare.

Ricordiamo l'acido glutammico che si trova ad esempio modificato, ad esempio un glutammico può presentare un gruppo carbossilico in più sulla catena laterale, è

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

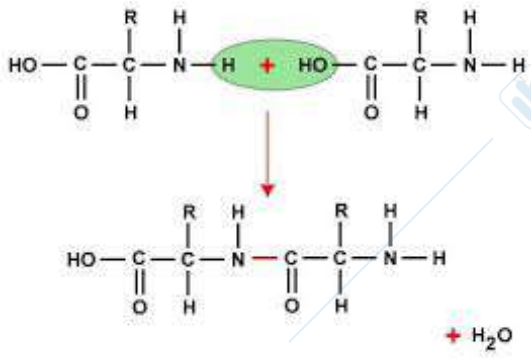
una modificazione post-tradizionale e si trova così nella protrombina, proteina coinvolta nel meccanismo della coagulazione. Quindi l'EDTA lega il calcio, che non si lega più alle cariche negative e quindi non fa funzionare questo meccanismo, inoltre il glutammico si ritrova nel glutatione (GSH) che è una molecola fatta da acido glutammico, cisteina e glicina ed è un antiossidante fisiologico. **PER VEDERE LA STRUTTURA GUARDA SUL QUADERNO!!**

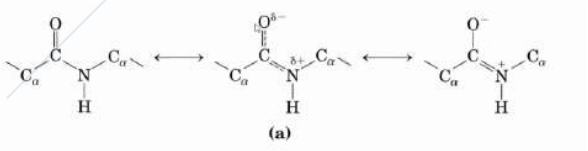
Ricordiamoci che: ogni classificazione degli amminoacidi può essere corretta da un punto di vista meno corretta da un altro, bisogna imparare a capire dalle catene laterale in che cosa potrebbe essere coinvolto l'aminoacido in base alle caratteristiche chimiche e fisiche

LE STRUTTURE DELLE PROTEINE:

Il legame peptidico si forma attraverso l'eliminazione di una molecola di acqua fra il gruppo carbossilico di un amminoacido e il gruppo amminico del'amminoacido successivo.
Per scriverlo il primo aminoacido deve avere il gruppo amminico libero all'inizio.
Nella cellula il legame peptidico si forma in maniera complessa per la traduzione che avviene grazie all'intervento dell'mRNA e il tRNA che porta i vari aminoacidi e avviene con l'utilizzo di ben 4 molecole di ATP.
La proteina è una catena di amminoacidi legati tra di loro tra legami peptidici, evidenziati abbiamo gli zolfi che appartiene all'aminoacido cisteina che è in grado di formare dei legami covalenti con zolfi di altre molecole di cisteina. La struttura primaria di una proteina include il legame peptidico ed eventuali ponti disolfuro che si formano tra i residui di cisteina.
I ponti disolfuro hanno una caratteristica molto importante può tenere vicine anche delle regioni che nella catena sarebbero molto distanti l'una dall'altra. Il ponte di solfuro è un legame covalente, mentre gli altri legami che mi permettono di creare una struttura tridimensionali sono tutti deboli. L'insulina bovina è stata la prima proteina che è stata sequenziata, giusto per curiosità, grazie a Sanger nel 1953.
L'insulina si nominerà molte volte perché regola il metabolismo. L'insulina è un ormone, ovviavamente guardando a struttura, è un ormone polipeptidico.

IL LEGAME PEPTIDICO:



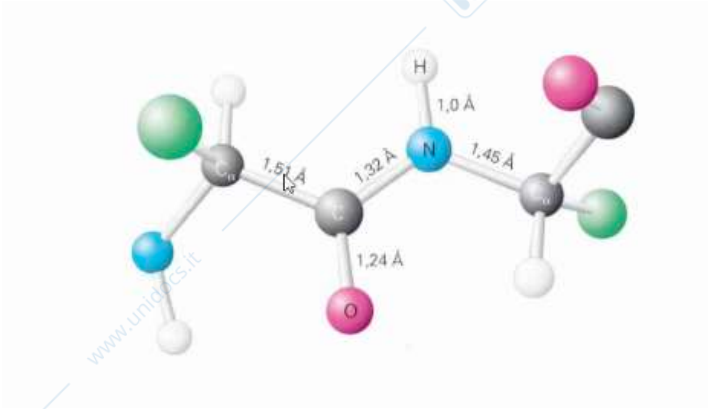


Questo legame peptidico ha delle caratteristiche particolari perché il doppio legame che si forma tra C e O, è deloclaizzato su tutto il legame quindi per scriverlo in modo più preciso il doppietto è anche deloclaizzato tra C e N. Dando carica parziale negativa ad O e positiva ad N.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Detto tra noi quando disegni il legame peptidico ti conviene non farlo nella forma zwitteriata.
Quindi il legame peptidico esiste in più forme di risonanza. Il legame semplice covalente è un legame in cui i sostituenti possono ruotare mentre quello doppio è rigido, gli atomi stanno fermo sul piano, quindi il legame peptidico è **RIGIDO E PLANARE**(6 atomi giacciono sullo stesso piano). Inoltre la distanza tra C e N è 1,32 A che è una misura intermedia tra la lunghezza di un legame semplice e la lunghezza di un legame doppio quindi questo dimostra che il legame peptidico ha delle caratteristiche intermedie tra un legame semplice e un legame doppio.
Inoltre, ci sono altri legami in una struttura primaria ovvero i legami in cui sono coinvolti i carboni alfa, quelli che hanno l'idrogeno, il carbonio alfa dà luogo a dei legami semplici i cui sostituenti è è teoricamente libero di ruotare in tutte le direzioni: il grippo R può ruotare in qualsiasi direzione. Il legame del carbonio alfa con l'azoto è il legame fi, mentre il carbonio alfa con il carbonio carbossilico psi, quindi sono gli angoli di legami che possono andare da 0 a 360 gradi. Ma questo solo TEORICAMENTE perché la catena laterale ovvero R può avere qualsiasi natura, può essere un qualcosa di piccolo come la Serina ma può anche essere qualcosa di molto grande come il triptofano o idrofobo, e se siamo in acqua ci sta male, quindi i movimenti del carbonio alfa intorno ai suoi legami fi e psi sono movimenti che sono condizionati dalla natura della catena laterale dell'aminoacido, non si possono muovere in tutte le direzioni, hanno una certa libertà di rotazione ma non infinita a a seconda dell'ingombro storico dovuto all'ingombro della catena laterale degli aminoacidi.



Questi legami peptidici sono sempre in conformazione **TRANS** perché il carbonio carbonilico sta da una parte del piano mentre l'azoto amminico sta dall'altra parte del piano. Sono in trans perché la configurazione che permette un minor ingombro sterico tra le catene laterali, quindi la conformazione in trans permette una certa libertà di movimento ai sostituenti del carbonio alfa e quindi alla catene laterali degli aminoacidi.

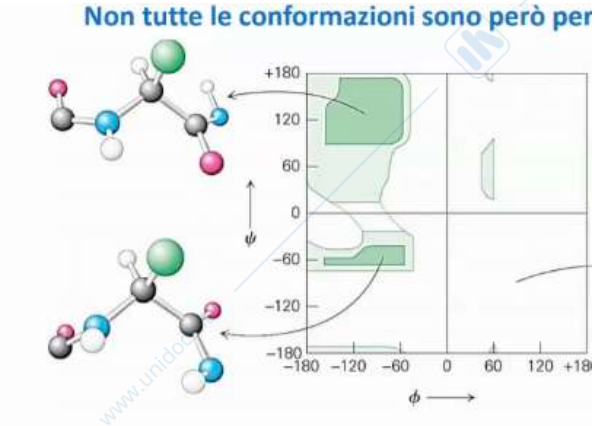
Quindi i legami fi e psi possono ruotare, però non come accennato in tutte le direzioni a seconda della natura dell'aminoacido questi sono impediti. Quindi esisteranno valori di fi e di psi che sono compatibili con la struttura di una proteina e altri che non sono permessi cioè che non li ritroveremo mai in una proteina.

È nato uno studio su quelle che possono essere le conformazioni permesse, cioè gli angoli di legami permessi per ogni catena laterale di aminoacido. È nato ai primi del 900, il grafico di Ramachandran, che andò a considerare le caratteristiche chimico-fisiche e di ingombro sterico di ogni aminoacido, e predisse che un aminoacido poteva far assumere alcune angolazioni al carbonio alfa ed un altro amminoacido no, perché le caratteristiche chimiche e fisiche degli aminoacidi

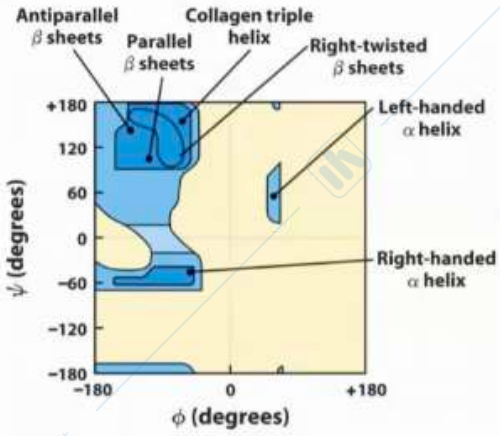
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

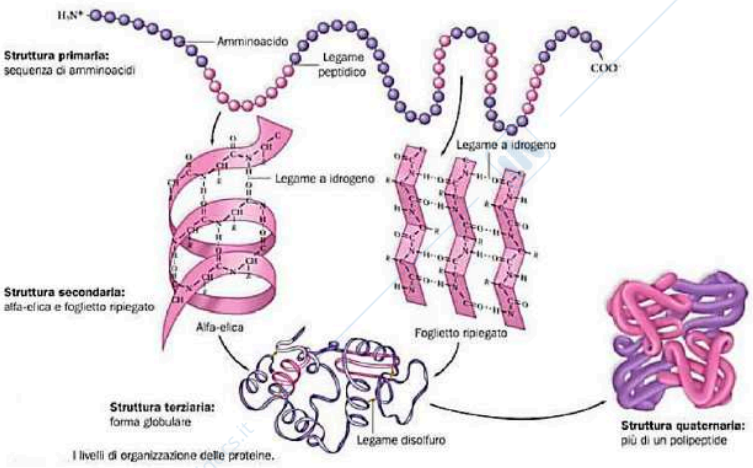
fecero capire che alcuni angoli di legame potessero essere fatti e altri no, fece un lavoro di bioinformatica e in particolare di modellistica biologica. Quando i legami fi e psi dei carboni alfa assumono alcuni angoli di legame allora danno luogo a delle configurazioni che sono permesse, che poi devo poter ritrovare in natura invece quando i valori di fi e di psi assumano altri valori allora si vengono a ritrovare conformazioni che non sono permesse.



Sulle y psi, sulle x fi e si vede che alcune regioni del grafico sono bianchi perché sono gli angoli che in una proteina vera non si potranno mai ritrovare non sono compatibili con la stabilità di una proteina vera ; quelli stabili invece si ritrovano anche in natura. E quindi si identificarono delle regioni che mi permettevano di predire che li un domani avrei trovato le strutture tridimensionali di proteine vere.



STRUTTURA SECONDARIA: si vide che in quelle che erano le regioni permesse si andavano a ritrovare i valori di angoli di legame di proteine ben definite, e quindi nella parte alta del grafico si ritrovavano valori di fi e di psi che corrispondono al foglietto beta parallela, antiparallela e la tripla elica del collageno, che è molto simile ai foglietti beta, nella parte bassa invece si vede che sia fi che psi assumano valori negativi entrambi (-60) abbiamo quando gli angoli hanno questa angolatura allora si arriva a formare l'alfa elica, l'altra struttura secondaria.



Il passaggio da struttura primaria a secondaria non è definito perché a seconda del tipo di aminoacido e della sequenza aminoacidica di una proteina (struttura primaria) si possono ottenere diverse forme di struttura secondaria. Potranno esserci alfa eliche in cui gli angoli fi e

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

psi assumano valori NEGATIVI; mentre ci sono quei foglietti beta in cui ci sono amminoacidi che permettono di assumere queste piegature perché le catene laterali di questi aminoacidi hanno degli angoli di legame con i valori fi e psi corrispondenti alla parte alta del grafico. Quindi le diverse strutture secondarie che si generano, si formano perché in quella regione della proteina ci sono degli amminoacidi con una catena laterale che li fa piegare in una certa maniera. Se lo piegassi da qualche altra parte non sarebbe stabile, si è selezionato solo le proteine in cui gli aminoacidi in una certa regione mi davano alfa eliche o foglietti beta. L'alfa elica si forma a livello **di una sola regione** di struttura primaria in cui ci sono amminoacidi che gli danno caratteristiche tali da ripiegarsi in quel modo, invece il foglietto beta **NON È UNA SOLA REGIONE** ma sono tre regioni di catena polipeptidica che si avvicinano tra di loro.
Se vediamo i legami che tengono strette queste regioni vedo solo legami ad idrogeno, protagonista della struttura secondaria delle proteine.

STRUTTURA SECONDARIA DELLE PROTEINE:
Alfa eliche e beta foglietti assumono una configurazione particolare in base agli angoli fi e psi attorno ad alfa e sono stabilizzate da tanti legami ad idrogeno, che sono i responsabili della struttura secondaria di queste regioni e questi legami a idrogeno si formano in modo diverso a seconda che abbiamo un alfa elica e un foglietto beta, anche perché la formazione dei legami a idrogeno è dovuto alla vicinanza tra il residuo carbonilico ed amminico del cabronilico che hanno struttura diversa nella beta e nella alfa a seconda della posizione che assumano.
È proprio dalla sequenza di aminoacidi che si determinerà se alcune regioni faranno l'alfa elica o il foglietto beta o se non saranno ben strutturate quindi non avranno struttura secondaria stabile ma andranno a costituire l'insieme di regioni **random**, la parola random va in contrasto con l'ordine che è creato livello delle strutture alfa e beta.
Struttura secondaria:
- alfa elica
- Foglietti beta
- Strutture random
- Ripiegamenti: lo scheletro polipeptidico assume una rotazione quasi a 180 gradi



Di questo grafico devi sapere solo che in base alla catena laterale ogni carbonio alfa ha valori di fi e psi diversi, fi e psi dipendono dall'ingombro sterico della catena laterale. Questo dimostra che gli aminoacidi che hanno una catena laterale abbastanza ingombrante come triptofano, isoleucina… sono formatori di alfa elica ovvero permettono al carbonio alfa di assumere una piegatura che rientra nell'alfa elica (quadrante inferiore grafico del Ramachandran); se invece ricade nella regione più alta de grafico di Ramachandran si forma il foglietto beta. **RICORDA CHE: i rompitori dell'alfa elica sono la glicina e la prolina che sono due amminoacidi antitetici** la glicina ha la catena laterale più piccola, la prolina invece è ingombrante, è un imminoacido e quindi il gruppo amminico è bloccato nel

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

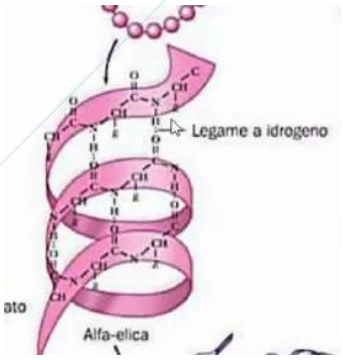
legame, è un amminoacido quindi rigido; sono praticamente due aminoacidi antitetici ma entrambi stanno male nell'alfa elica.

Le alfa eliche:



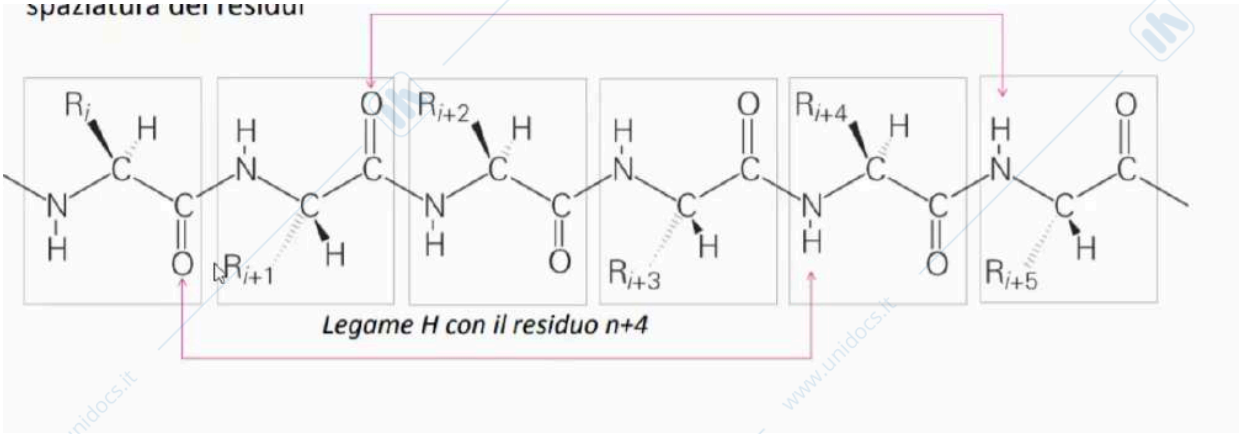
Si rappresenta come un nastro avvolto su se stesso, come una molla. A volte l'alfa elica può anche essere rappresentata come un cilindretto per indicare che in quella regione c'è un alfa elica.

Si formano legami a idrogeno il tra gruppo amminico di un amminoacido e il gruppo carbossilico dell'altro aminoacido che non è quello adiacente sennò lo scheletro si dovrebbe piegare troppo, quindi di un amminoacido che è una distanza di 4 amminoacidi.



tra

I legami a idrogeno si formano tra un aminoacido e il residuo n+4.

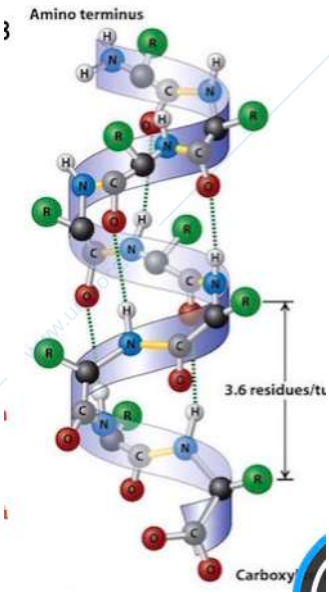


Qui ne sono indicati solo due di legami a idrogeno, ma ogni gruppo amminico e ogni gruppo carbossilico sono impegnati nella formazione di legami a idrogeno.
Non c'è nell'alfa elica nessun gruppo amminico o nessun gruppo carbossilico libero.
L'alfa elica quindi è fatta da una regione della catena polipeptide che si ripiega in modo tale che i gruppi amminici e il gruppo carbossilico dell'amminoacido distante 4 residui vengano a formare dei legami a idrogeno, così tutti i gruppi NH e CO sono impegnati nella formazione di legami a idrogeno rivolti **all'interno** dell'alfa elica. Quindi i residui laterali sporgono **fuori** dall'alfa elica-> quindi le caratteristiche saranno idrofobiche o idrolitiche a seconda che le catene laterali siano formate da amminoacidi idrofobici o idrofilici; infatti le proteine di membrana hanno tutte la struttura ad alfa elica quando **attraversano(proteine integrali di membrana sono alfa eliche nel pezzetto che attraversano la membrana)** il

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

doppio strato di fosfolipidi perché se i residui sono idrofobici ci stanno bene nella parte idrofobica della membrana.
Il fatto che si formino questi legami a idrogeno a distanza fa si che all'interno dell'alfa elica sia presente un fitto reticolato fatto tutto da legami a idrogeno quindi l'interno dell'alfa elica è pieno di legami a idrogeno che connettono gruppi amminici e carbossilici.



Questa spaziatura fa si che l'alfa elica sia una struttura stabile e regolare tanto è vero che è caratterizzata da quello che viene chiamato il passo dell'elica ovvero lo spazio che intercorre tra una pozione dell'elica e quella corrispondente sul giro sottostante, questo spazio corrisponde a **3,6 residui** per ogni giro, si chiama **PASSO**; non 4 perché una volta si parte con il gruppo amminico e l'altra si termina con il gruppo carbossilico. Questa spaziatura siccome avviene sempre con lo stesso angolo di torsione, lo spazio compreso nei 3,6 residui di alfa elica ha sempre una lunghezza caratteristica chiamata unità ripetitiva dell'elica che sono **5,4 amstrong.** Gli angoli fi e psi sono entrambi negativi perché le alfa eliche si trovano nel quadrante inferiore sinistro del grafico di Ramachandran.

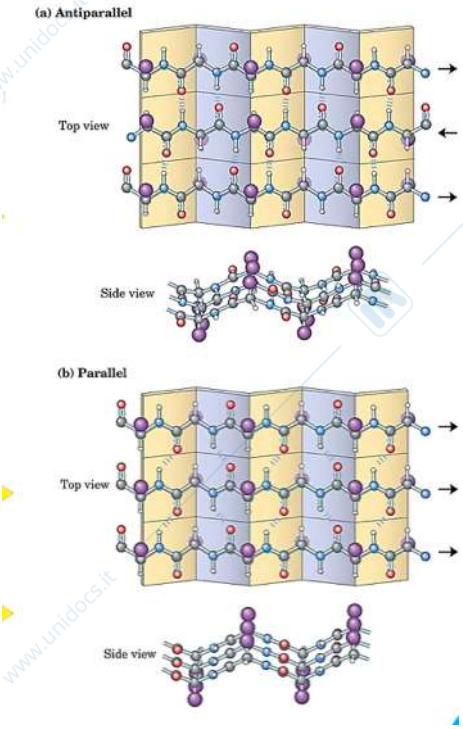
I foglietti beta: sono l'altra principale struttura secondaria che permette a regioni di proteine di assumere una struttura stabile e regolare, la differenza rispetto all'alfa elica è che la formazione del foglietto beta avviene quando due o più regioni della catena polipeptidica grazie alla loro composizione amminoacidica si avvicinano tra di loro, si affacciano le une alle altre e portano i residui carbionilici e amminici ad una distanza tale da formare i legami a idrogeno, che sono i protagonisti anche del foglietto beta solo che legano regioni diverse.
Si rappresenta come una struttura a zig zag perché è meno compatto dell'alfa elica, non c'è un forte ripiegamento e questo è anche dimostrato dai diversi valori dei legami di fi e di psi che si generano attorno al carbonio alfa, sono valori negativi e positivi per fi che ricadono nel quadrante in alto a sinistra del grafico, questi valori diversi fanno si che il foglietto beta sia più esteso, infatti il periodo, che è l'unità ripetitiva dev'alfa elica, qui va da **6,5 a 7 amstrong:** 6,5 per la parallela e 7 per l'antiparallela: esse si differenziano perché le catene polipeptidiche hanno lo stesso orientamento od orientamenti diversi.



Quando hanno la punta nella stessa direzione è una struttura parallela, ed è necessario che la regione random di collegamento tra le due strutture beta sia più lunga in modo di permettere allo scheletro polipeptidico di rigirarsi ed essere

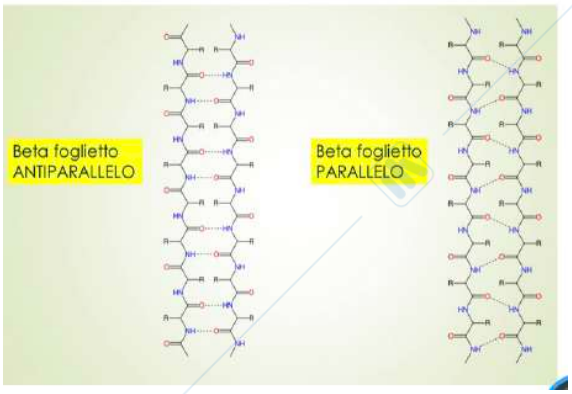
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



nella stessa conformazione.

Sono due pezzettini di regione di catena polipeptidica, che possono avere un orientamento antiparallelo (la parte in alto) o parallelo (in basso). In entrambi i casi si formano 3 regioni polipeptidiche che stanno vicine le une alle altra ma la differenza sta nella formazione dei legami ad idrogeno: infatti se confrontiamo i legami a idrogeno tra la sferetta rossa (ossigeno del gruppo carbonilico) e la sfera bianca collegata all'azoto azzurro si vede che nell'antiparallela i legami a idrogeno sono perpendicolari al foglietto stesso mentre nella parallela hanno una certa piegatura.



Questo fa si che la struttura antiparallela sia più stabile perché i legami a idrogeno formandosi tra gruppi NH e CO che sono posti l'uno di fronte all'altro, sono corti e quindi più corti sono più forti sono quindi il foglietto parallelo è meno stabile del foglietto antiparallelo.

I foglietti antiparalleli possono assemblarsi con:

- piccole regioni random come nel beta-turn-beta con due grosse frecce gialle
- Regioni random molto più grandi che possono costituire strutture molto stabili come il beta-barile che è la struttura tipica della GFP.

Beta-turn-beta





β Barrel

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

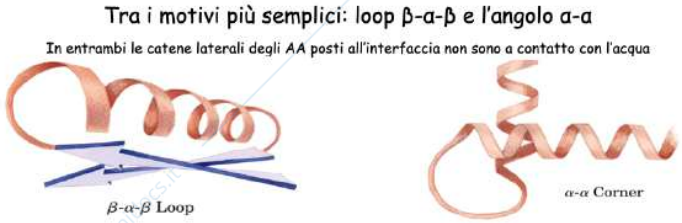
Si potrebbe dire che i legami a idrogeno sono intracatena nelle eliche alfa e intercatena in beta.
Le regioni alfa e beta vanno a cerare i **fold** (parte di struttura terziaria di una proteina formata da una tipica successione di strutture secondarie che si ritrova in diverse famiglie proteiche) e i **domini**.

I RIPIEGAMENTI: sono le regioni in cui la catena polipeptdica si rigira su se stessa, sono dovute perché una catena polipeptidica si rigiri su se stessa è necessario che ci siano degli amminoacidi particolari come glicina e prolina, perché la glicina con la sua piccola catena laterale ha un carbonio alfa molto mobile e può assumere diverse configurazioni che possono portare la proteina a rigirarsi di 180 gradi; mentre il ripiegamento con prolina avviene perché a differenza di altre strutture in questo caso nei ripiegamenti la prolina ha configurazione cis quindi permette ugualmente una piegatura a 180 gradi nonostante che questo amminoacido sia molto rigido.

RICORDA CHE l'elica destrogira è molto più rappresentata della levogira.
Il collageno è chiamato tripla elica del collageno, la piegatura dei legami ricade nella regione del foglietto beta.

STRUTTURA TERZIARIA DELLE PROTEINE: bisogna capire come le strutture si organizzano nello spazio, l'insieme delle strutture secondarie mi porta la proteina ad avvolgersi nello spazio tridimensionale formando la struttura 3D di una proteina. Le proteine possono avere varie funzioni, di trasporto, regolatrici, strutturali, di riserva, con funzioni enzimatiche, proteine contrattili. Quindi questa è una classificazione che si basa sulla funzione ma c'è una interidipendenza stretta e biunivoca tra la forma della proteina e la funzione, ovvero c'è una relazione struttura-funzione che caratterizzano tutte le macromolecole biologiche.

C'è un altro tipo di classificazione delle proteine che invece si basa sulla struttura, le possiamo dividere in:
- fibrose : ad esempio il collageno, e la coppia actina-miosina del muscolo scheletrico, sono proteine fatte da lunghe catene polipeptidiche che quando si organizzano in una struttura tridimensionale si organizzano in fasci, in fibre e sono poco solubili in acqua
- Globulari: sono proteine in cui le varie regioni di struttura secondaria si assembrano a formare delle strutture globulare che poi possono avere una forma più o meno rotondeggiante come un anticorpo con la tipica struttura a Y oppure gli istoni, le proteine integrali di membrana che permettono il trasporto di soluti e gli enzimi.

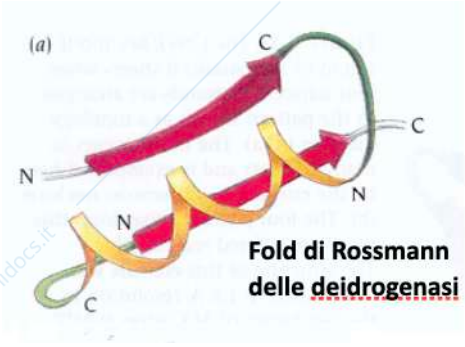


Strutture supersecondarie: ne abbiamo parlato anche nella struttura secondaria perché queste strutture super secondarie vengono a formare i così detti

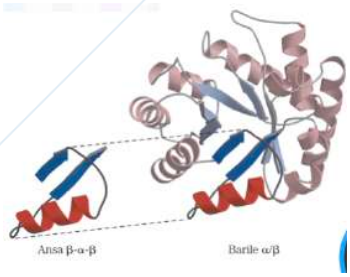
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

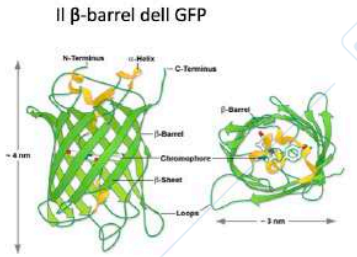
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

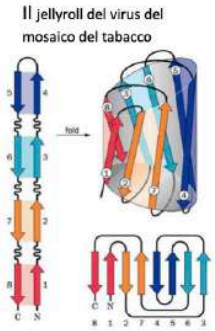
ripiegamenti, fold, che sono regioni fatte da un insieme di strutture alfa e beta come nel caso del primo loop che si trova nella deidrogenasi che si occupa delle ossido-riduzioni biologiche, o l'alfa alfa corner chiamato così perché è formato da due alfa eliche che si intrecciano a 90 gradi, di questo domini non c'è un numero infinito, a differenza delle proteine che sono tantissime e considerando le proteine di tutte le specie si farebbe una lista infinita; i motivi strutturali sono in numero limitato : circa un migliaio si riarrangiano in modo diverso tra una proteina e l'altra a formare una grande varietà di strutture proteiche.

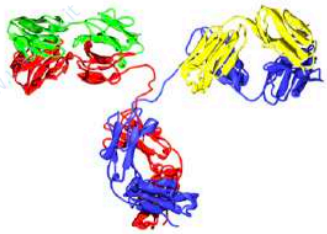


Il **fold di Rossmann** è fatto da due regioni a foglietto beta parallele unite da un'alfa elica, oppure l'ormone della crescita è una proteina tutta alfa, oppure un insieme di fold del tipo ansa b alfa beta si possono unire tra di loro a formare una proteina completa che in questo caso è il barile alfa\beta.









Il fold IgG-like delle immunoglobuline

C'è il barile tutto beta e riconosciamo al centro la struttura formata dall'Unione di più amminoacidi tra cui la tirosina che permette alla GFP di essere fluorescente; accanto c'è un'altra struttura tutta beta in cui i vari foglietto beta sono connessi in maniera particolare, l'elica 1 alla 3, la 3 alla 4 in un'alternanza particolare che dà luogo ad una struttura molto stabile che si ritrova nelle proteine che si ritrovano nel virus del mosaico del tabacco che è un virus vegetale. Infine c'è il fold igG-like delle immunoglobuline, che sono proteine tutte beta che si assemblano tra di loto nella caratteristica forma ad Y.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

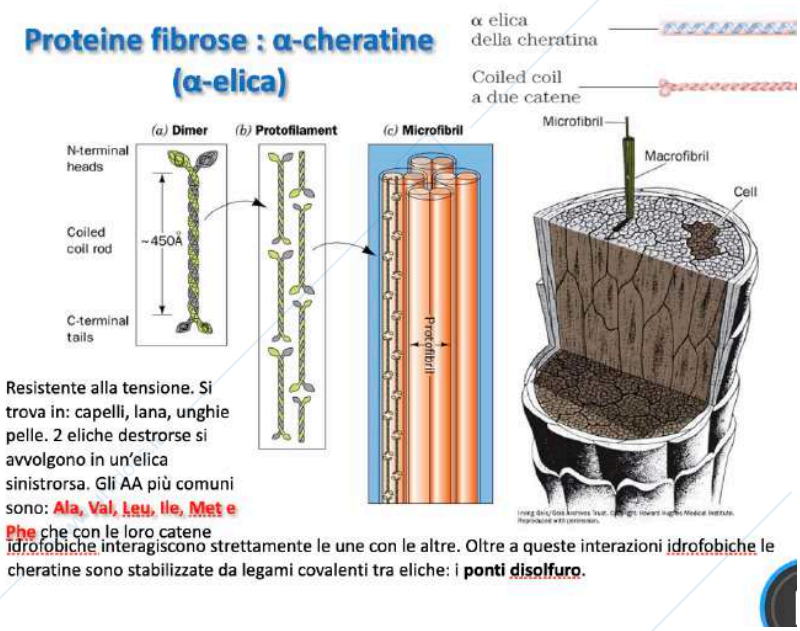
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



tra le fibrose , oltre a quelle già scritte, abbiamo anche la coppia actina-miosina o le proteine che costruiscono il citoscheletro della cellula che sono sotto la membrana cellulare e danno turgidità ad una cellula. Tra le globulari invece, oltre a quelle già scritte, gli enzimi NON allosterici, i recettori, le proteine solubili sono globulari appunto.

Proteine fibrose: alfa-cheratine

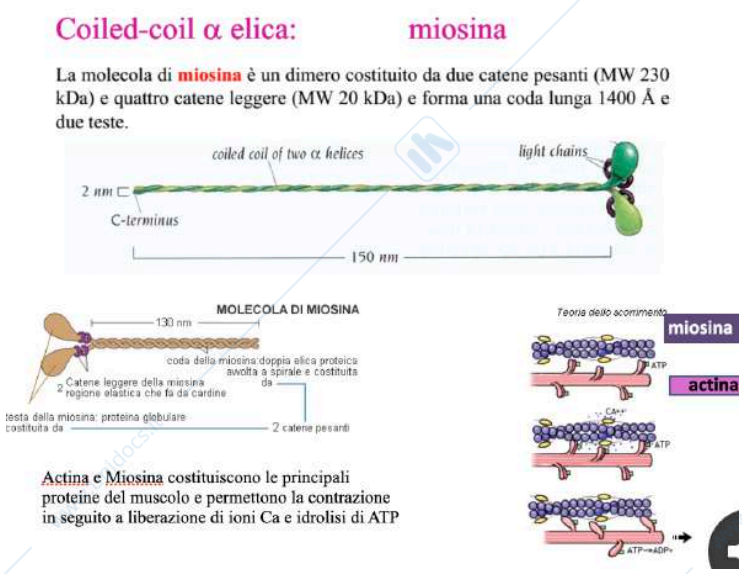
Le cheratine sono proteine caratterizzata da essere formate da due catene polipeptodiche con andamento ad alfa elica che si incastrano l'una con l'altra a formare la coiled coil ovvero *elica elicata* come due molle che ho e cerco di incastrare tra di loro, un'elica avvolta e quindi la struttura terziaria fondamentale delle cheratine è rappresentata da questo dimero formato da due catene ad alfa elica che si incartano l'una con l'altra. Più dimeri si uniscono tra di loro sia testa coda sia uno di fronte all'altro a formare il protofilamento che in maniera gerarchica si assembla nella microfibrilla e nella macrofibrilla. La struttura secondaria è l'alfa elica, la secondaria il coiled coil. Queste proteine sono resistenti alla tensione, compongono i capelli, la lana, le unghie e sono molto resistenti e idrofobiche infatti gli aminoacidi più comuni sono alanina, valina, leucina, isoleucina, meteonina e fenilalanina che con le loro catene interagiscono tra di loro mediante interazioni idrofobiche che sono tra le più deboli ma siccome sono tante, e gli amminoacidi sono stretti, si forma una struttura molto stabile. Queste interazioni idrofobiche sono anche stabilizzate dai ponti di solfuro che si generano grazie alla presenza di altri amminoacidi come la cisteina: il ponte di solfuro è un legame covalente che



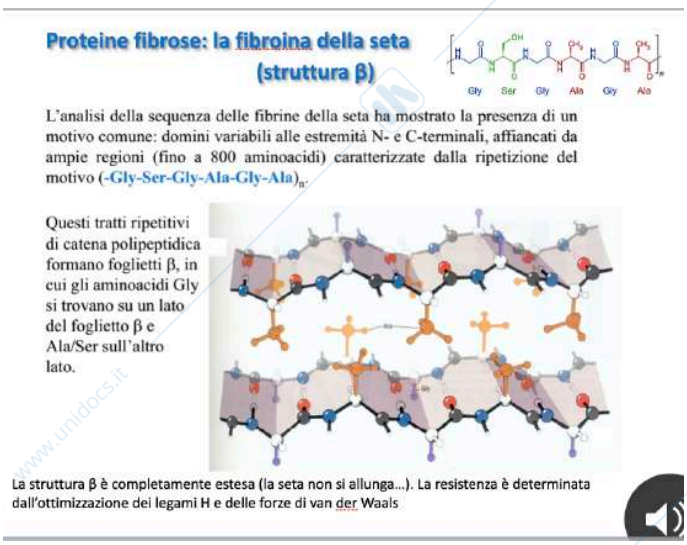
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

può essere rotto solo con agenti riducenti, ad esempio quando si fa la permanente sono usati.



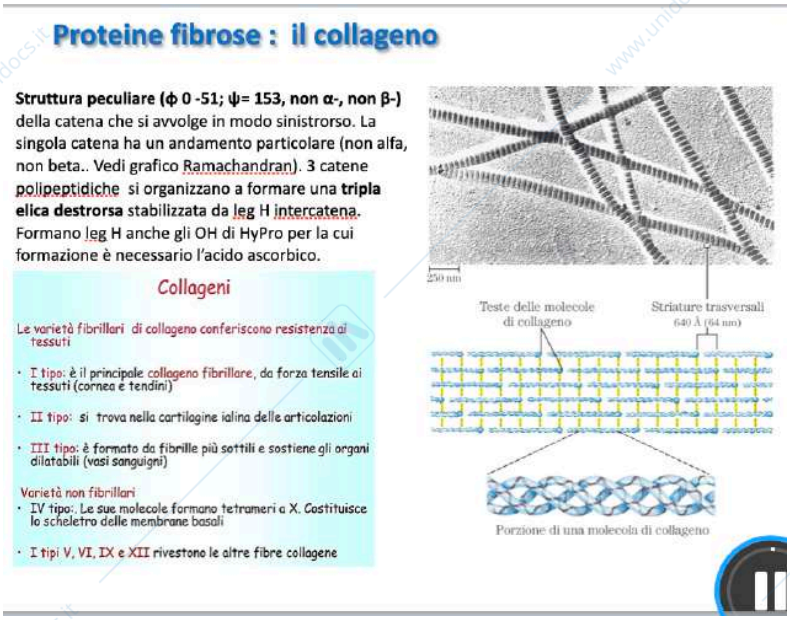
La <u>miosina</u> è tipica del muscolo scheletrico, ma ha la caratteristica di essere formata da due catene con struttura secondaria ad alfa elica; la terziaria invece è di nuovo un <u>dimero</u> con andamento <u>coiled coil</u> cioè due alfa eliche si incastrano tra di loro a formare una struttura molto stabile che termina con la testa della miosina, non strutturata in alfa elica, che costiusce il <u>punto di contatto</u> tra miosina e actina, altra proteina contrattile del muscolo scheletrico il cui contatto permette l'allungamento e l'accorciamento del sarcomero in presenza di ATP, ogni volta che scorre c'è una molecola di ATP.

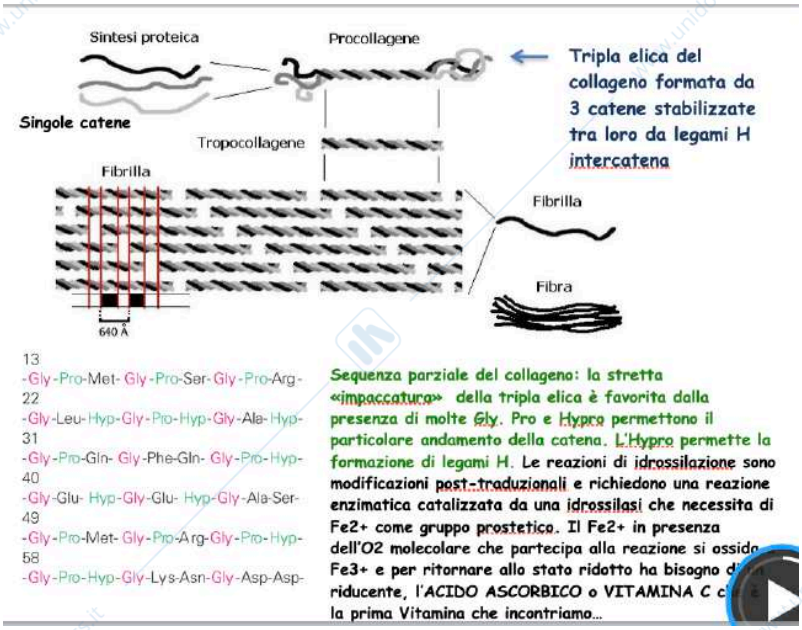


È <u>la fibroina della seta</u>, si parla di questa perché è un esempio di una struttura terziaria formata tutta da strutture beta, la fibroina della seta è la principale proteina che costituisce la seta e che ha una struttura estesa (la lana si allunga perché le fibre della cheratina si allungano dalle alfa eliche che si estendono, mentre la seta non è estensibile perché è fatta tutta da struttura beta). <u>I foglietti beta che la formano sono composti da serina, glicina, alanina</u> quindi da aminoacidi molto piccoli e quindi i vari foglietti possono incastrarsi gli uni con gli altri, le cateni laterali piccoli permettono di ottimizzare i legami a H e anche le forze di van der waals.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari





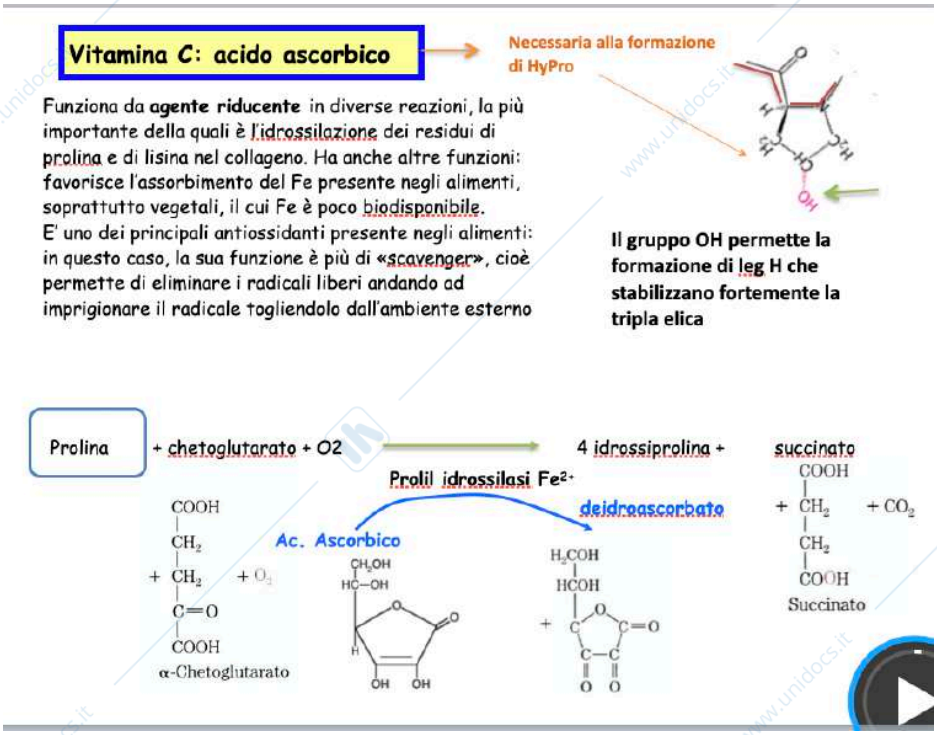
VA SAPUTO BENE Il collageno è la proteina dei tessuti connettivi: tendini, cartilagine, parete dei vasi sanguigni, scheletro delle membrane basali. Di collageno ce ne sono vari tipi, alcuni fibrillari ovvero fatti da grosse fibre come nei tendini, altri da fibrille più piccole ma in ogni caso alla base c'è sempre una struttura particolare che è fatta da una catena polipeptidica i cui carboni alfa presentano psi a -0,51 e fi a 153 gradi, come abbiamo visto nel grafico, si trova in una zona che da luogo a strutture beta ma che non sono proprio tali quindi la struttura secondaria del collageno è un tipo particolare di struttura beta, la terziaria invece è formata da tre catene polipeptdiche non alfa non beta che si organizzano tra di loro, si avvolgono l'una sull'altra a formare una tripla elica destrorsa ovvero con tripla elica del collageno non si intende la sua struttura secondaria ma si intende la sua struttura terziaria cioè tre catene polipeptidiche che si avvolgono tra di loro in modo destrorso dando luogo alla tripla elica del collageno, che chiamata così può sembrare che la struttura secondaria sia un alfa elica ma non lo è. Nelle figure è riportata l'organizzazione di una fibra di collageno che si giustappone testa coda in modo sfalsato a formare le striature delle fibre di collageno che si riconoscono bene al microscopio elettronico.

Sono stabilizzate dalla formazione di legami a idrogeno intercatena ovvero tra una catena polipeptidica e l'altra, la stabilità di questa proteina è dovuta
1) impalcatura dovuta alla presenza di molte molecole di glicina e di serina ma anche la prolina e l'idrossiprolina: queste ultime due costruiscono circa un terzo di tutta la composizione amminoacidica della catena di collageno, ed è la presenza di questo imminoacido con un legame peptidico particolarmente rigido che permette

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

di andare a dare questa particolare zigzaggatura alla struttura secondaria del collageno. L'idrossiprolina è la prolina idrossilata ovvero con un gruppo ossidirilico in più che è fondamentale perché permette la formazione di tanti legami ad idrogeno che altrimenti non si potrebbero formare: solo se nel collageno c'è ottimale quantità di idrossiprolina posso formare tanti legami ad idrogeno e una molecola stabile. L'idrossiprolina si forma per modificazione post-traduzionale in una reazione che usa l'ossigeno molecolare per introdurre il gruppo ossidrilico sula prolina, questa reazione richiede il ferro allo stato ridotto 2+ ma affinché il ferro rimanga ridotto c'è bisogno di un agente riducente, che è l'acido ascorbico, la vitamina C.

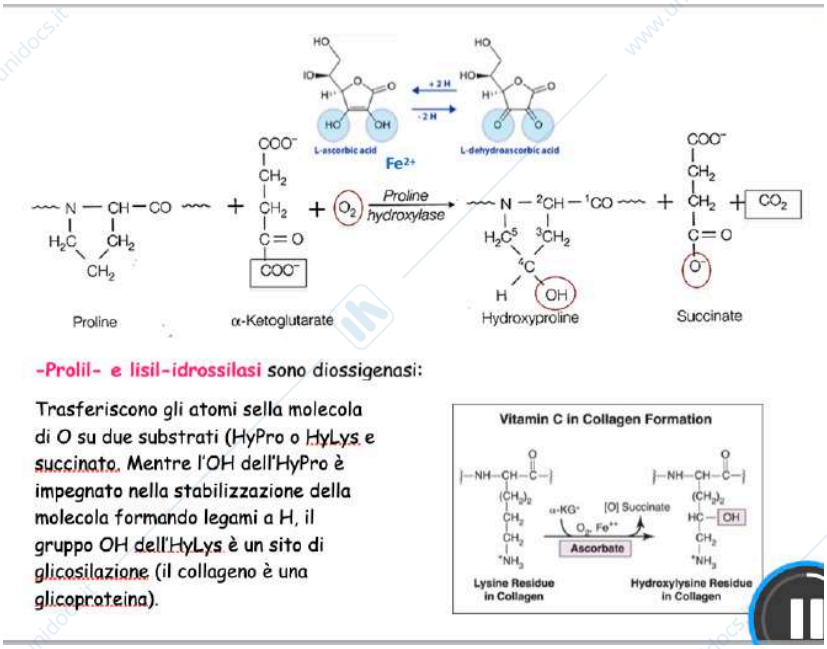


QUESTA REAZIONE E QUESTE STRTTURE SULLA VITAMINA C VANNO SAPUTE!!

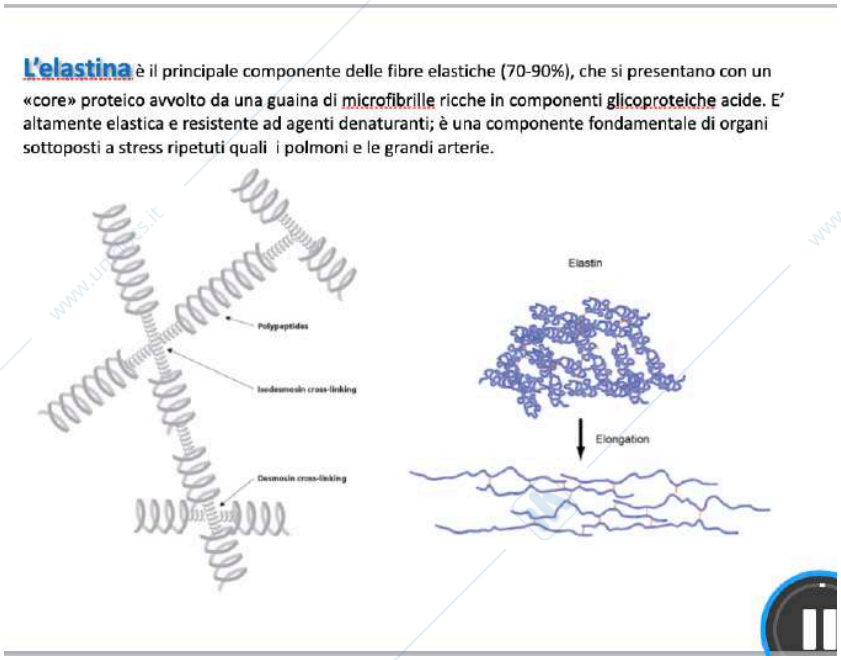
È idrosolubile, è una vitamina, è un agente riducente, il che vuol dire che può esistere in due forme ovvero in una forma ridotta e in una ossidata, acido ascorbico ridotto può ossidarsi a deidrocassorbato svolgendo la sua funzione di riducente, questa funzione la vitamina C la svolge anche in altre reazioni come ad esempio facilita l'assorbimento del ferro negli alimenti vegetali oppure si esplica anche nell'azione antiossidante della vitamina C cioè l'azione grazie a cui la vitamina C partecipa all'eliminazione dei radicali liberi. Si vede tutta la reazione per cui la prolina diventa idrossiprolina, a cui partecipano reagenti e prodotti che non conosciamo, comunque sia la prolina in una reazione che usa come substrato l'acido alfachetoglutarato e l'ossigeno molecolare si trasforma in idrossiprolina +succinato+ co2 andando a introdurre un gruppo ossidrilico sulla molecola prolina.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



La prolina è inserita nella catena polipeptidica che viene trasformata in idrossiprolina grazie alla prolilidrossilasi che ossida l'acido ascorbico trasformandolo in deidroascorbico permettendo al ferro presente nell'enzima di trovarsi sempre nella forma ridotta. In questa figura si vede anche che la prolina essendo un imminoacido quando è inserita in una catena polipeptidica la formazione del legame peptidico si porta via l'unico h del gruppo amminico, quindi l'azoto non ha idrogeni che portano alla formazione di legami a idrogeno, ecco perché è ancora più importante che si formi l'idrossiprolina. Un enzima simile alla prolilidrossilasi è la lisilidrossilasi che invece va a idrossilare la lisina come scritto in basso a destra, questa reazione ha però un altro ruolo ovvero il gruppo ossidrilico della lisina può andare a legare zuccheri infatti nella sua forma finale il collageno è una glicoproteina.

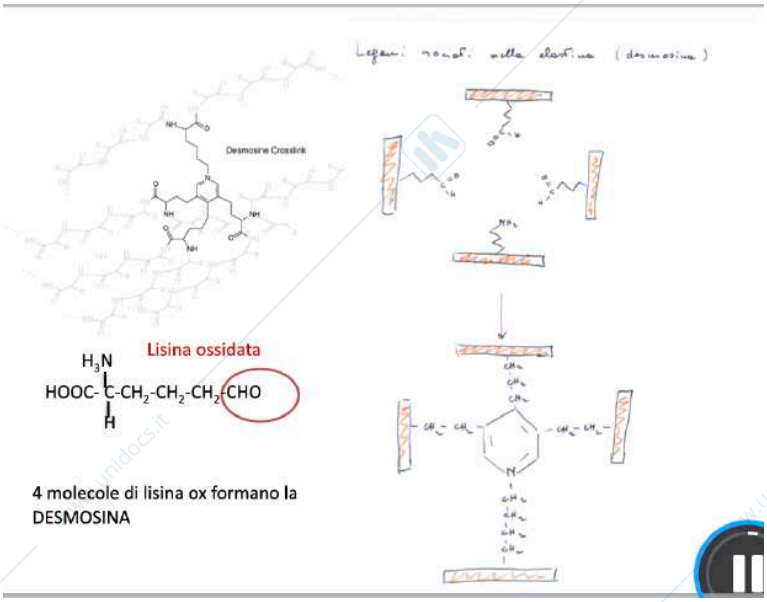


L'elastina, è una delle principali componenti delle fibre elastiche che come componente di esse ha la caratteristica di poter essere allungata molto e di ritornare poi nella posizione originaria, questa proteina si trova infatti in tessuti che sono sottoposti a stress come i polmoni e le arterie e la sua capacità di essere cosi elastica è dovuta al fatto che ci sia la presenza sia di numerose alfa eliche quindi di regioni stabili in cui durante l'allungamento si rompano i legami a idrogeno ma poi si riformano e alla presenza poi di alcuni legami crociati che nella parte a sinistra della figura sono rappresentati in modo schematico e che sono

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

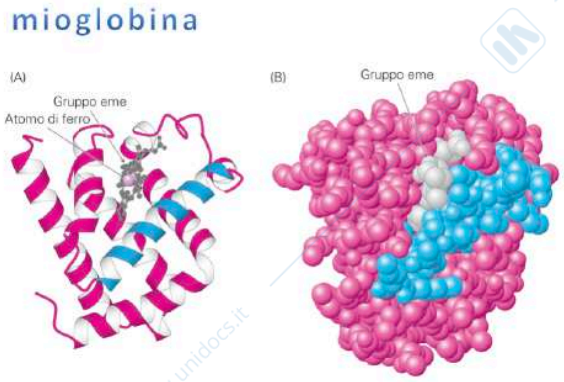
<u>legami di desmosina, sono formati anche questi dalla formazione di legami covalenti di residui di lisina</u>, quindi è un amminoacido che si modifica.



Di questo **<u>NON</u>** devi sapere la struttura. La lisina viene inizialmente ossidata e poi tre molecole di lisina ossidate reagiscono a formare una struttura aromatica che permette di collegare 4 catene di elastina quindi i legami crociati sono formati da 4 residui di lisina modificata.

-> se non si forma il collageno gli equipaggi vennero decimati da questa malattia, poi tutto si risolse con la vitamina C.

<u>STRUTTURA QUATERNARIA</u>:
Dalla struttura tridimensionale si passa alla struttura quaternaria ovvero l'unione di proteine globulari di più strutture terziarie tra cui emoglobina fatta da 4 monomeri di mioglobina, gli enzimi allosterici fatti da più subunità e gli anticorpi che sono proteine immunitarie fatte da due subunità più grandi e due più piccole.
Ricordiamoci di nuovo l'avvolgimento di una catena polipeptidica porta alla formazione di una struttura globulare che può essere formata da alcune regioni alfa, altre beta e altre casuali, comunque siano queste regioni la formazione della struttura globulare terziaria è dovuta a interazioni che <u>sono a idrogeno, legami ionici, interazioni idrofobiche e anche ponti di solfuro</u>, questi 4 legami mantengono la struttura tridimensionale dalla proteina che è determinata dalla sequenza amminaocidica della catena polipeptidica.



8 α-eliche (più del 70% degli AA) interrotte da ripiegamenti. L'interno è estremamente compatto. Capostipite del «fold globinico»

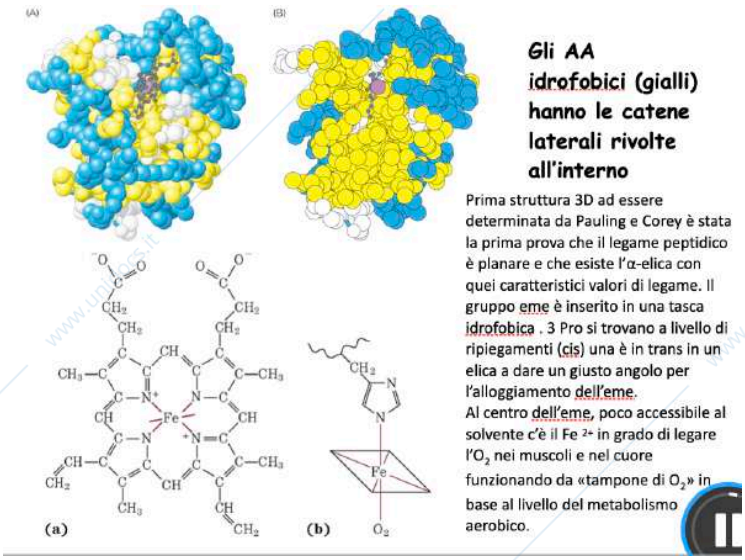
<u>È la mioglobina: sta nel muscolo e cattura l'ossigeno,il gruppo EME è il gruppo PROSTETICO, che la aiuta a legare l'ossigeno.</u>
<u>Il gruppo EME si trova nell'emoglobina, nei citocromi… il ferro è un **OLIGOELEMENTO**</u>: basta che sia presente in piccole quantità, sono importanti perché entrano nel corretto funzionamento di tante proteine ed

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

enzimi. Il ferro, il magnesio, il manganesio sono i principali oligoelementi,

Sia con nastri sia con sfarete e si vede bene che è una proteina tutta alfa in quanto più del 70% degli amminoacidi sono alfa, si riconosce in grigio il gruppo funzionale della proteina che è il gruppo EME, che contiene al centro un atomo di ferro.



GUARDARE E BASTA GRUPPO EME, IN CLASSE SI IMPARA A SCRIVERLO PIÙ FACILE. Vediamo tutta la struttura a sfere, il gruppo EME immerso nella struttura, è protetto dall'ambiente esterno dalla struttura della proteina perché il ferro del gruppo EME DEVE ESSERE per funzionare allo stato di ossidazione 2+, quindi si fa in modo che non venga ossidato dall'ambiente esterno è nascosto in una tasca idrofobica della proteina così che il solvente acquoso stia lontano dal gruppo EME. La tasca è formata da amminoacidi idrofobici.
L'atomo di ferro quando è allo stato di ossidazione 2+ può formare 6 legami di coordinazione, 4 li forma con gli azoti che fanno parte del gruppo EME mentre altri due legami come vediamo in basso a destra vanno a legare da una parte l'ossigeno e da una parte una catena laterale dell'istidina e che viene chiamata istidina prossimale perché sta in prossimità del gruppo EME, quindi è formato da un tetrapirrolo.

Ci sono 4 sottotipi di proteine:

1) tutte beta ovvero la maggior parte della proteina è fatta da strutture beta collegate da random coil
2) Tutte alfa come nel caso della mioglobina ovvero formate da tutte alfa eliche collegate da random coil, tra queste ad esempio l'albumina del siero che mantiene l'osmoralità nel nostro organismo
3) Un po alfa e un po beta, trovare in alcune parti eliche in altri fogli ad esempio la fosfofruttochinasi, enzima regolatori della glicolisi.
4) Alfa + beta ovvero presenti in regioni separate della molecola, mentre nell'altro caso alfa e beta erano in un unico dominio

Il folding proteico: lo studio di quei meccanismi grazie a cui in base a quella che è una certa sequenza amminoacidica si può andare a determinare una struttura e non un altra, OGNI SEQUENZA AMMINOACIDICA DETERMINA UNA PARTICOLARE STRUTTURA. La proteina durante la sintesi proteica inizia ad uscire tradotta dal ribosoma, e c'è il Paradosso di Cyrus Levinthal cioè è stato fatto un

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

conto in cui si è considerato che se ogni amminoacido che compone una proteina dovesse provare tutte le conformazioni possibili, il tempo totale impiegato sarebbe un tempo incompatibile con qualunque forma vivente.
Esiste un sistema gerarchico che permette alla proteina uscita dal ribosoma di trovare alcune configurazioni e di scartarne altre e cosa guida l'avvolgimento della catena polipeptidica in un senso? Il raggiungimento della forma più stabile.
Quando la proteina è tutta srotolata ha entropia elevata ma in modo gerarchico si arriva ad una regione in cui si ha l'energia più bassa di tutti perché la proteina è nella sua forma più stabile.
Questo processo passa da vari processi:

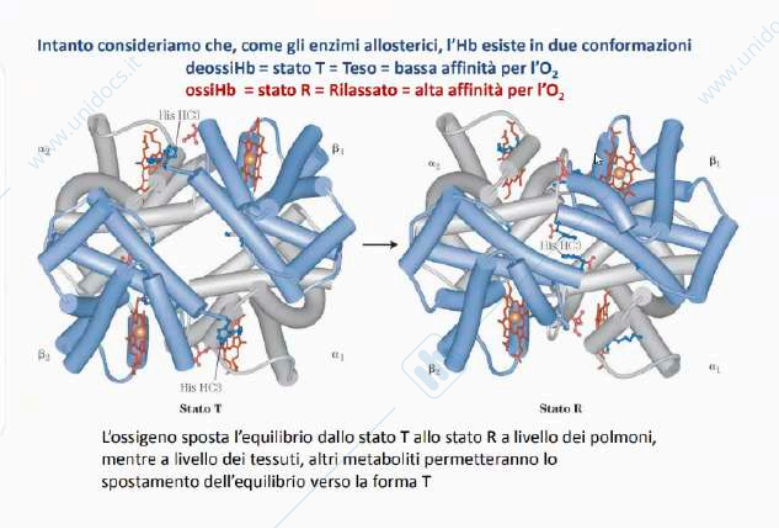
1) collasso idrofobico nel senso che gli amminoacidi idrofobici escludono l'acqua e si ripetano tra di loro
2) Formazione del globulo fuso ovvero le regioni idrofobiche quando si avvicinano iniziano a permettere la riorganizzazione di regioni di struttura secondaria che sono quelle che si formano per prime
3) Si impaccano tra di loro

Ci sono molti studi sul folding, questi meccanismi sono gudiati solo dalla diminuzione di energia libera che avviene nel raggiungimento della struttura nativa, proteine più complesse hanno difficolta ad essere guidate nella struttura corretta quindi intervengono gli **chaperoni molecolari**, complessi proteici grandi tornati da più subunità che catturano la catena nascente di una proteina all'interno e aiutati dalla forza dell'ATP vanno a raggiungere il loro corretto ripiegamento.

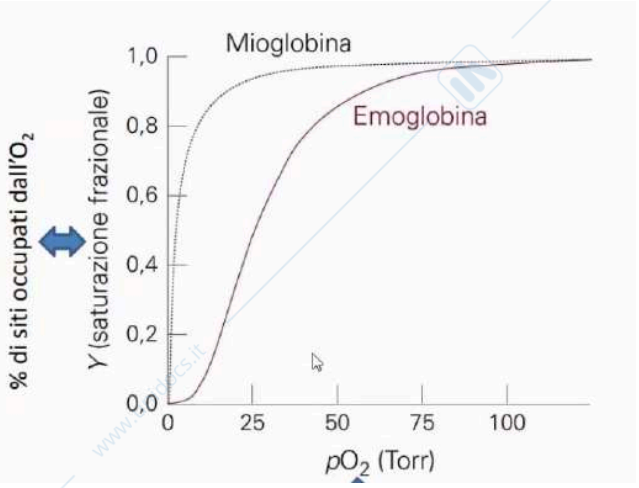
Sempre nell'ambito delle relazioni struttura-funzione si prende un'altra proteina che ha struttura quaternaria ma che somiglia tanto alla mioglobina, che è **l'emoglobina**. Si vede così la differenza tra due proteine simili, ma una con struttura terziaria e una con la quaternaria. L'immonuglobulina g è fatta da due catene leggere e due pesanti, quindi 4 subunità, e questi sono tenuti insieme da ponti di solfuro.
L'emoglobina è un tetramero, è formata da 4 monomeri di mioglobina con qualche sostituzione amminoacidica con sostituzioni conservative, TETRAMERO ALFA 2 BETA 2 ovvero 2 subunità alfa e 2 subunità beta. Ci sono anche i 4 gruppi EME.
Il ferro è nel piano porfirinico perché è complanare con l'anello del gruppo EME, da una parte è attaccato all'istidina prossimale e dall'altra parte all'ossigeno, così come nella mioglobina. Ma la mioglobina lega l'ossigeno con una forte affinità mentre l'emoglobina deve andare nei polmoni a prendere l'ossigeno e portarlo per i tessuti a dare ossigeno, quindi deve prendere ossigeno e anche darlo, ha una funzione più diversa**. Ma la mioglobina è un monomero mentre l'emoglobina è un tetramero** quindi gli permette di svolgere la funzione di accumulatore di ossigeno e di donatore di ossigeno. Avviene quindi un **EFFETTO COOPERATIVO:** una subunità della mioglobina collabora con l'altra per arrivare all'effetto finale ovvero legare l'ossigeno nei polmoni e rilasciarlo nei tessuti.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

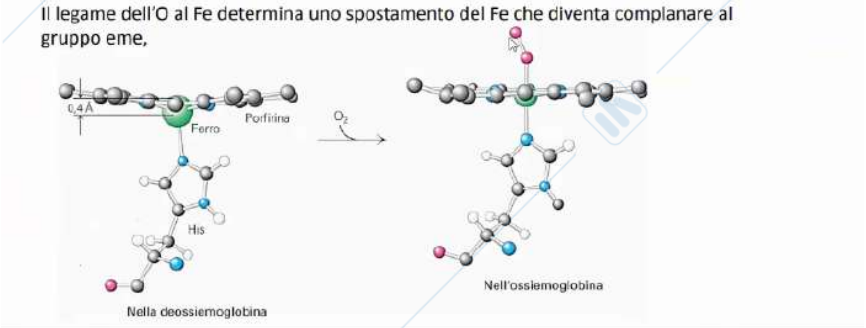
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



L'emoglobina può essere presente in due conformazioni, una che viene detta lo stato **T** (teso, in blu) e una conformazione che è detta **R** (rilassato, in rosso). Lo stato teso ha bassa affinità per l'ossigeno quindi è quello che permette all'emoglobina di rilasciare ossigeno ai tessuti quindi arriva nei tessuti, rilascia l'ossigeno e deve tornare ai polmoni, lo stato R è quello ad alta affinità per l'ossigeno, è quello che lega l'ossigeno, ha l'emoglobina carica di ossigeno e lo porta ai vari distretti del corpo. Lo stato T ha una forma di un ovale più largo, mentre lo stato rilassato sembra un ovale che si è sgonfiato: t è tenuto rigido dalla presenza di legami a H ed elettrostatici che mancano invece nello stato rilassato, che vanno via quando l'emoglobina nei polmoni lega l'ossigeno.
Se rappresento su un grafico quello che succede durante questa transizione è un processo che avviene in modo GRADUALE.



Sull'asse delle y ho la percentuale di emoglobina che ha legato l'ossigeno, mentre sulle x la pressione parziale dell'ossigeno; quando è bassa saremo nei tessuti quando è alta nei polmoni, vedo che l'emoglobina fa una curva sigmoide, la mioglobina ha invece andamento iperbolico: si satura subito. È logico perché la mioglobina lega tutto l'ossigeno perché lo vuole tenere da parte quando ne ha bisogno il muscolo, l'emoglobina invece deve passare da T a R, quando si va a legare la prima molecola di ossigeno, la subunita a cui si lega l'ossigeno assume una forma rilassata. L'ossigeno si lega al ferro ma questo legame va a far si che il ferro si sposti nel piano del gruppo EME cioè il legame dell'ossigeno fa compiere al ferro uno spostamento di 0,4 A nel piano dell'EME ma succede che questo spostamento si fa risentire perché il ferro è legato all'istidina che fa parte della catena polipeptidica di



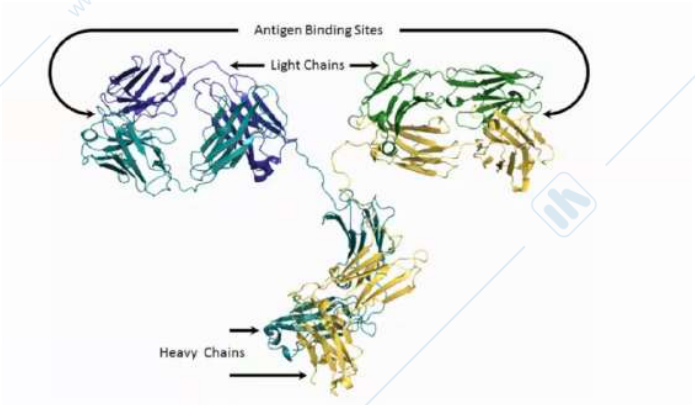
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

una subunita quindi lo spostamento subito dal ferro si fa risentire anche in altri punti della proteina il ferro si tira dietro un movimento di tutta la proteina a cui è legata l'istidina, quando si lega il ferro al gruppo EME si sposta di 0,4 ma questo spostamento tramite l'istidina si fa risentire a tutta la catena. Ma l'emoglobina è fatta da 4 subunità tenute insieme da legami a idrogeno e interazioni elettrostatiche, quando arriva l'ossigeno, lo spostamento si fa risentire anche alle altre 4subunità con cui questo è in contatto. Lo spostamento mi va a romper dei legami a idrogeno quindi in questa struttura se ne iniziano a rompere alcuni e quindi la forma da T passa a R. Questo porta a un cambiamento **CONFORMAZIONALE**: all'inizio l'emoglobina deve rompere dei legami prima di prendere l'O2, ma poi quando i legami si sono rotti e tutte le subunità sono diventate rilassate allora legare altre molecole di O2 è più facile, ecco che c'è la salita repentina-> una subunità comunica all'altra, la rottura dei primi legami a idrogeno determina la rottura degli altri. Il massimo si avrà quando ci si trova nei polmoni, il processo cooperativo di ossigenazione dell'emoglobina mi porta all'inizio ad un difficoltoso legame con l'ossigeno e a un legame sempre più facile via via che c'è stato il cambiamento di conformazione.

STRUTTURA QUATERNARIA DELLE PROTEINE:

Per le strutture terziarie si presero ad esempio le proteine fibrose, le globulari (tra cui la mioglobina). Si prese di esempio perché per la struttura quaternaria si prende ad esempio l'emoglobina: sono emblematiche per come funzionano diversamente due proteine fatte più o meno nello stesso modo, ma ci permette di capire la differenza tra proteina che ha solo una struttura terziaria e una che ne ha una quaternaria. Sono proteine che legano ossigeno e lo rilasciano, ma non sono enzimi, perché è una proteina che trasforma un substrato in un prodotto, modifica quello che lega; mentre emoglobina e mioglobina non modificano l'ossigeno, si vedrà che le differenze che oggi analizziamo tra mioglobina ed emoglobina sono differenze che si ritroveranno facendo il confronto tra il comportamento di un enzima monomerico e uno con struttura quaternaria (ovvero allosterico).
Sono inoltre tra le prime proteine che sono state studiate in dettaglio, la mioglobina è stata la prima proteina per cui è stata studiata la struttura tridimensionale.



Questa è la struttura quaternaria di un anticorpo, quindi anche questo con struttura quaternaria. Infatti nella parte in alto vediamo che c'è il sito per legare l'antigene. L'anticorpo alla lavagna si indica con una Y approssimando la sua struttura quaternaria. È una proteina tutta beta, ci sono tutte strutture beta, è quaternaria perché è formata da due catene leggere e due catene pesanti. Quando questa struttura fu disegnata sulla base di calcoli effettuati, una fu colorata di giallo e una di verde in modo da poter riconoscere che sono diverse: quella gialla parte dalla coda e forma il

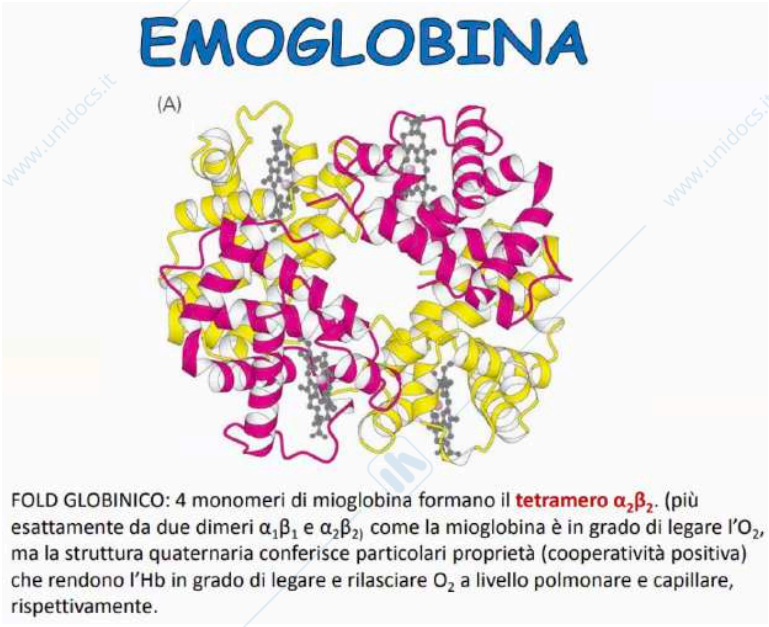
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

braccio a destra, quella verde forma quello a sinistra, le catene leggere sono quelle blu sulla sinistra e verde sulla destra. **Le IgM** sectete come pentameri di IgG sono le prime Ig ad essere secrete (risposta primaria), le **IgG** sono secrete durante la risposta secondaria

Le IgE interagiscono con basofili e mastociti e riconoscono antigeni che inducono allergie

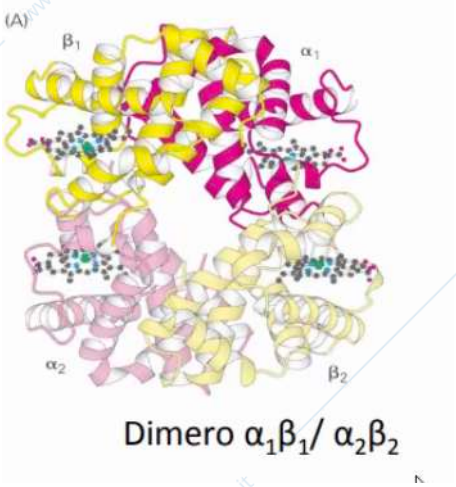
I recettori di membrana sono proteine (o glicoproteine) che possono avere o meno una struttura quaternaria. Permettono il riconoscimento di LIGANDI all'esterno della cellula e permettono di trasportare l'informazione all'interno della cellula stessa andando a modificare il suo metabolismo o la sua espressione genica.



FOLD GLOBINICO: 4 monomeri di mioglobina formano il **tetramero $\alpha_2\beta_2$**. (più esattamente da due dimeri $\alpha_1\beta_1$ e $\alpha_2\beta_2$) come la mioglobina è in grado di legare l'O_2, ma la struttura quaternaria conferisce particolari proprietà (cooperatività positiva) che rendono l'Hb in grado di legare e rilasciare O_2 a livello polmonare e capillare, rispettivamente.

L'emoglobina è tutta alfa, così come la mioglobina. L'emoglobina è un tetrametro, mentre la mioglobina è un monomero, quindi è formata da 4 subunità, due gialle e due rosse. Queste subunità si assembrano per formare l'emoglobina che da un punto di vista strutturale la possiamo descrivere come 4 molecole di mioglobina che si assemblano tra di loro. All'interno di ogni subunità c'è il gruppo EME che sono quelli in grigio e che sono presenti in ogni subunità.

Il gruppo EME è rigido e il ferro che si torva al centro è complanare con il gruppo EME ed è tenuto legato alla proteina da un istidina, che è detta istidina prossimale perché sta vicino all'ossigeno.

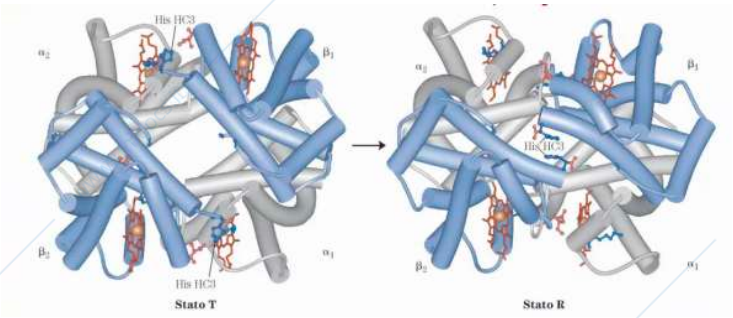


La mioglobina è un monomero, l'emoglobina è un tetrametro, più che dire che è formata da 4 molecole di mioglobina, è più corretto dire che l'emoglobina è un dimero alfa 1 beta 1, alfa 2 beta 2, perché le sequenze amminoacidiche della subunità alfa e beta differiscono un pochino tra di loro, solo per quelle che avevamo già definito le così dette sostituzioni conservative ovvero i cambianti di amminoacido che lo portano a far cambiare in uno simile all'altro (ad esempio se sostituisco leucina con isoleucina cambia la sequenza ma comunque sono idrofobici.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Il fatto che una sia un monomero e una sia un tetramero fa si che emoglobina vada prendere ossigeno nei polmoni e lo porti ai vari tessuti a cui serve per effettuare la respirazione cellulare, mentre la mioglobina si trova nel muscolo, è una proteina di riserva di ossigeno quando c'è un po di ossigeno la mioglobina lo prende e lo tiene li quindi è come un deposito di ossigeno che può essere usato in momento di bisogno. Le 4 subunità interagiscono tra di loro con un effetto cooperativo perché le alfa eliche si toccano tra di loro. Quindi una subunità comunica con l'altra e questo contatto che c'è tra una subunità e l'altra è in grado di modificare la funzionalità dell'emoglobina ovvero il fatto che possa legare l'ossigeno a livello dei polmoni, che è diverso rispetto al legame che fa la mioglobina nel muscolo proprio perché si instaura questo effetto cooperativo.

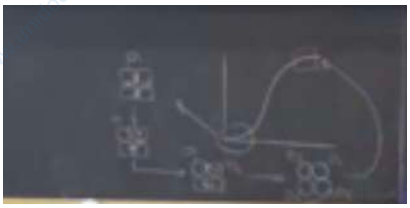


L'emoglobina è un tetramero ed esiste in due forme:
1)**T**: forma tesa, è più tondeggiante, la posso approssimare ad un cerchio , la rigidità è data dal fatto che tra le varie subunità sono presenti molti legami **sia ad idrogeno che elettrostatici**
2)**R**: forma rilassata è più schiacciata quindi potrei approssimarla ad un ovale , è rilassata perché questi legami deboli nella forma rilassata si rompono.

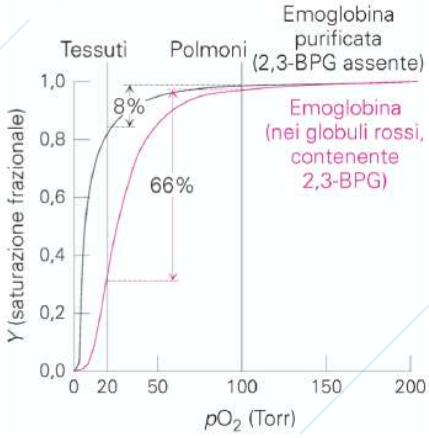
LA DIFFERENZA STRUTTURALE SI RIFLETTE IN QUELLA FUNZIONALE: forma tesa bassa affinità per l'ossigeno, forma rilassata alta affinità per l'ossigeno.
La forma rilassata si trova nei polmoni, la forma tesa si trova nei tessuti dove l'ossigeno deve essere rilasciato.
Ovviamente è una azione reversibile, avviene una transizione tra tesa e rilassata.
DA QUI IMPARA BENE: Se esprimo in una maniera quantitativa quello che abbiamo detto fino ad ora in modo qualitativo, ovvero riporto il fenomeno su un grafico che rappresenta la **cinetica di saturazione dell'emoglobina**.
Rappresentare la cinetica di legame sul grafico significa andare a riportare quella che è la velocità con cui una proteina lega qualcosa ovvero quanta emoglobina è legata all'ossigeno e quanta non è legata all'ossigeno, infatti sull'asse delle y si trova il **coefficiente Y c**he corrisponde alla **saturazione frazionale** ovvero la frazione di molecole di emoglobina che sono sature di ossigeno r ispetto al totale delle molecole di emoglobina, quindi possiamo vederla anche come la percentuale dei siti dell'emoglobina che hanno legato l'ossigeno. Sull'asse delle x si trova la concentrazione dell'ossigeno, ma si esprime come pressione parziale di ossigeno perché quando si parla di gas non si può parlare di concentrazione, e mi raccomando si **misura in Torr.**
Una è una curva sigmoidale e una è una curva iperbolica, quindi mi dicono che la mioglobina appena vede un po di ossigeno lo lega subito, mentre l'emoglobina non può. Quindi l'emoglobina ha affinità per l'ossigeno più bassa della mioglobina.
L'emoglobina quando arriva ai polmoni si trova in forma tesa, arrivata ai polmoni si lega la prima molecola di ossigeno, che si lega quindi al ferro del gruppo EME di una delle subunità,il legame della prima molecola di ossigeno fa si che il ferro faccia uno spostamento di 0,4 amstrong, e quindi il ferro è portato complanare a

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



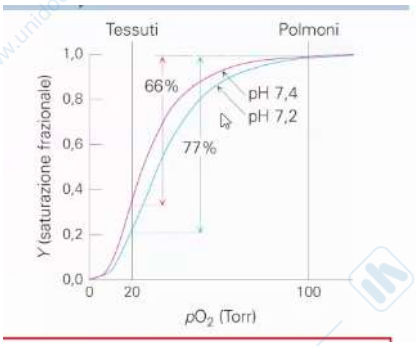
livello del gruppo EME. Questo spostamento fa si che l'istidina prossimale che a sua volta è legato al ferro si muova, il ferro si sposta, l'istidina si sposta e si sposta anche la catena polipeptidica che si sposta tutta. Questo succede alla prima subunità dove si lega il primo ossigeno, ecco perché all'invio l'emoglobina deve fare un lavoro duro, stiamo praticamente guardando la prima parte quando la curva è ancora bassa. Lo spostamento si fa risentire anche sulle altre subunità. Il movimento del confine tra le subunità fa si che iniziano a rompersi i legami a idrogeno, quindi poi si rompe anche la seconda subunità e così via. E poi all'emoglobina rilassata si attaccheranno tutti gli ossigeni. IL CAMBIAMENTO DI STRUTTURA DI UNA SUBUNITÀ è COMUNICATA ALL'ALTRA.
L'emoglobina poi però deve prendere la via delle arterie, arriva nei capillari e livello periferico rilascia l'ossigeno, ma come fa a rilasciare l'ossigeno se si trova in una forma ad alta affinità per l'ossigeno, questo ossigeno vorrebbe tenerselo quindi bisogna che a livello periferico dallo stato R passi di nuovo allo stato T, in modo che possa rilasciare l'ossigeno ai tessuti. **E come fa l'emoglobina a tornare dalla forma R alla forma a T, ovvero come si riformano i legami rotti**? Nella forma tesa ci sono dei legami a idrogeno ponti salini tra le varie subunità e tra residui amminoacidici che hanno carica opposta ad esempio aspartico carico negativamente e arginina carica positivamente, oppure il gruppo amminico e il gruppo carbossitermiale quindi ci sono sia intra che inter subunità. Ci sono una serie di metaboliti che permettono ai legami di riformarsi. Negli eritrociti, ovvero le cellule in cui l'emoglobina viaggia per arrivare ai tessuti, inizia a perdere affinità per l'ossigeno in modo da rilasciare l'ossigeno. Negli eritrociti c'è il **2-3bifosfoglicerato (vedi struttura sul quaderno)** che è il principale responsabile del cambiamento conformazionale da forma rilassata a forma tesa. È molto carica negativamente quindi questa molecola entra all'interno delle 4 subunità, e con tutte le sue cariche negative va a portare alla formazione di legami quindi va stabilizzare la forma T. Esso si forma durante la glicolisi, per cui si parte dal glucosio, si arriva alla gliceraldeide 3 fosfato, fino a formare il piruvato, e in una di queste reazioni negli eritrociti c'è una deviazione che ci permette di formare questa molecola. È una forma isoenzimatica, che mi permette di formare tanto 2-3bifosfoglicerato, gli eritrociti non hanno mitocondri quindi per prendere energia devono fare solo la glicolisi, la fanno continuamente quindi di questo composto qui se ne forma tantissimo quasi equimolecolare con l'emoglobina.



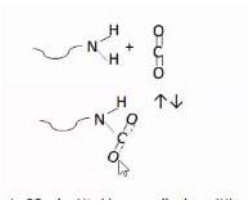
La linea rossa e nera mostrano che la presenza di questa molecola permette all'emoglobina di perdere affinità per l'ossigeno.

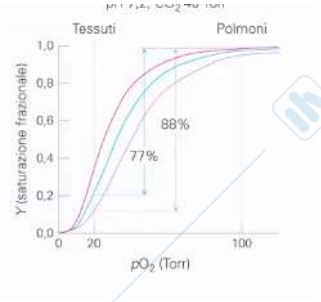
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Ma a livello dei tessuti lo deve perdere completamente e va incontro all'effetto **BOHR**. Ovvero è quell'effetto con cui l'emoglobina va ad assumere completamente la forma tesa, permette all'emoglobina di rilasciare tutto l'ossigeno. Ha meno affinità per l'ossigeno, ph 7,4 la curva è più ripida, ph7,2 è meno pendente quindi la presenza di ioni idrogeno stabilizza la forma T. Essi permettono infatti la formazione dei ponti salini e stabilizzano la forma T. Ma cosa ci fanno gli ioni a idrogeno a livello de tessuti? Perché nei tessuti va avanti il metabolismo basale e tra le cose più importanti del metabolismo aerobio c'è il ciclo dei Krebs che si chiama anche ciclo dell'acido citrico, ma il ciclo di Krebs si chiama anche ciclo degli acidi tricarbossilici quindi nel matabolismo terminale l'ambiente diventa acido, si producono ioni H+, quindi a livello dei tessuti c'è concentrazione di H+ maggiore rispetto ai polmoni e questo stabilizza la forma T. **Ma l'effetto Bohr è l'effetto di ioni idrogeno ma anche dovuto alla CO2**, e a livello dei tessuti c'è una quantità di CO2 maggiore rispetto ai polmoni, a livello tessutale il nostro metabolismo respira, le nostre cellule consumano l'ossigeno portato dall'emoglobina e producono CO2, quindi a livello dei tessuti c'è un'alta concentrazione di CO2 che va a legarsi ai gruppi amminici delle catene polipeptidiche andando a formare quelli che si chiamano i carbammati, va a carbamilare un residuo amminico. Quindi si vanno poi a formare legami con altri residui, si viene a stabilizzare la forma a T. Più è pendente il grafico ovvero più la curva è spostata verso le y più ce affinità per l'ossigeno, più è spostata verso il basso minore è l'affinità: a ph 7,4 e senza CO2 ha maggiore affinità, invece quando il ph diminuisce quindi aumenta la concentrazione di ioni a idrogeno ed è presente una certa quantità di CO2 la curva si sposta verso destra.



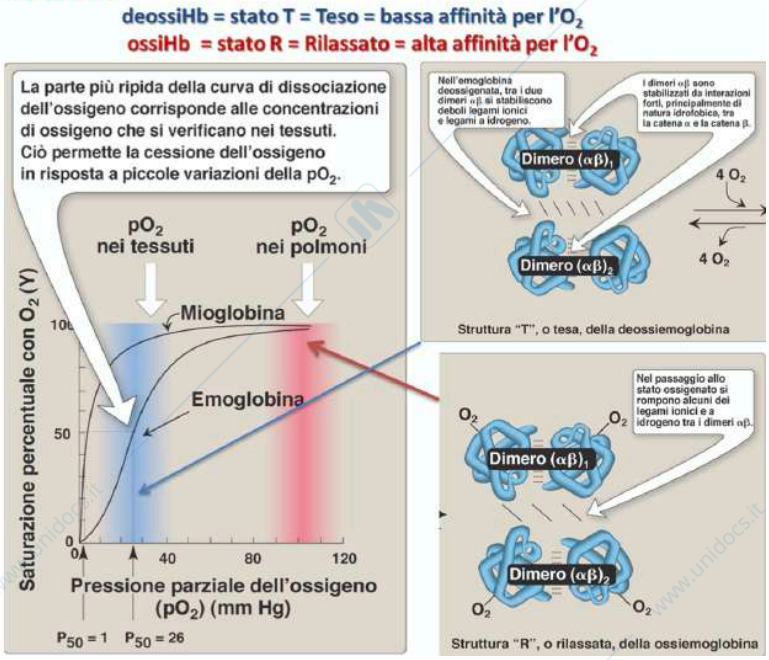


Quindi
-ioni idrogeno
-co2
-2-3bifosfoglicerato
Mi fanno riformare la forma tesa dell'emoglobina che così può rilasciare ossigeno ai tessuti.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

RIASSUMENDO

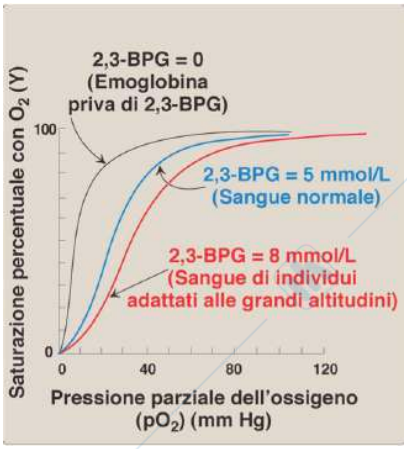


L'emoglobina è stata sviscerata nel suo funzionamento, si incrocia anche con cose fatte a genetica, la variazione di alcuni aminoacidi può avere delle ripercussioni sulla funzionalità di una proteina, ci possono essere delle mutazioni conservative che non alterano la struttura di una proteina e invece ci sono mutazioni che hanno effetti più vistosi e alterano in modo positivo o negativo la funzione di una proteina.

1) emoglobina fetale HbF: è l'emoglobina che c'è nel feto, il feto non respira quindi l'ossigeno che gli serve per il metabolismo lo deve prendere dalla madre, come fa l'emoglobina del feto a rubare l'ossigeno dall'emoglobina della madre? Bisogna che l'emoglobina del feto abbia maggiore affinità per l'ossigeno rispetto alla madre, come si realizza? Andando a vedere le sequenze delle catene polipeptidiche dell'emoglobina del feto e della madre, è stato visto che ci sono delle modificazioni a livello di due delle subunità che costituiscono l'emoglobina ovvero delle beta che hanno portato a dare un altro nome a queste subunità che si chiamano gamma, quindi nel feto ci sono subunità gamma al posto di beta, le gamma sono fatte in modo tale che sono meno affini al 2-3 bifosfoglicerato, il 2-3 bifosfoglicerato che è il principale metabolita che regola l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno ma siccome le subunità gamma sono meno affini per il 2-3 bifosfoglicerato vuol dire che sono più affini all'ossigeno; la regolazione dell'espressione genica avviene in modo diverso, nel feto è sintetizzata la subunità gamma mentre nell'adulto dal momento della nascita in poi la subunità beta.
2) Effetto di sostituzioni aminoacidiche: gli uccelli migratori devono volare ad alta quota dove c'è meno ossigeno ma quando volano hanno bisogno di tanto ossigeno ecco che anche li l'emoglobina degli uccelli migratori ha 3 amminoacidi della catena alfa e uno della catena beta che sono modificati e stabilizzano lo stato R, lo stato R dell'emoglobina degli uccelli migratori è più stabile del nostro, passa meno facilmente allo stato T
3) Adattamento all'altitudine: quelli che vanno in montagna stanno a una decina di giorni stanno per una decina di giorni a metà dell'altezza perché devono fare un adattamento metabolico, che porta all'alterazione di alcune vie tra cui si parla di emoglobina, tra cui quindi quella dovuta a una diversa affinità dell'emoglobina per l'ossigeno. In particolare cosa succede? Un adattamento

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



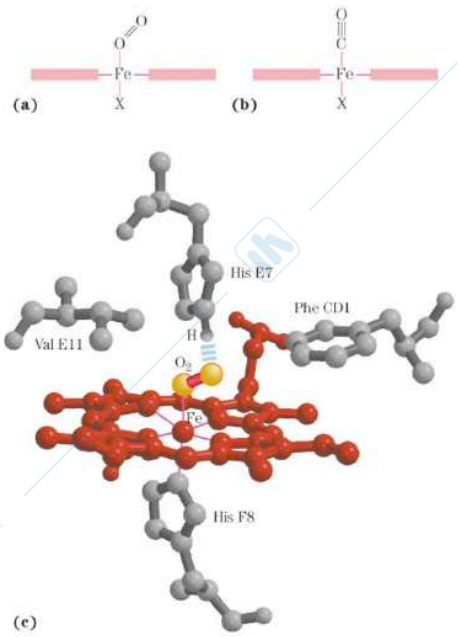
mi porta a produrre una maggior quantità di 2-3bifosfoglicerato, questa maggior quantità che viene prodotto durante l'adattamento all'altitudine, fa si che l'emoglobina sia più propensa ad assumere la forma a T, quindi l'emoglobina con l'adattamento all'altitudine può andare a rilasciare una maggior quantità di ossigeno per cui durante l'adattamento all'altitudine questa è una modificazione: maggior sintesi di 2-3 bisfosfoglicerato.

4)Effetto di sostituzioni aminoacidiche, l' anemia falciforme: alcune mutazioni possono anche essere deleterie, e un esempio è quello dell'emoglobina nel senso che c'è una malattia che si chiama anemia falciforme che è una malattia chiamata così perché alcuni dei globuli rossi di questi individui malati assumano una forma a falce invece di essere rotondi come quelli sani. Tutto questo è dovuto alla sostituzione di un solo amminoacido, il glutammico in posizione 6 (il sesto amminoacido a partire dal'NH2 finale), viene sostituito con la valina. Il glutammico è acido, la valina ha un CH e due CH3 nella catena laterale quindi il glutammico era un amminoacido che di solito stava sulla superficie della proteina permettendo alla proteina di legare acqua di idratazione e far si che l'emoglobina sia una proteina idrofilica. In questo caso l'amminoacido superficiale diventa idrofobico, la valina non può legare l'acqua di idratazione, anzi tende a unirsi con un'altra specie idrofobica ed è QUESTO IL PROBLEMA: all'emoglobina vengono fuori delle estremità appiccicose quindi si formano come delle protuberanze, che avranno tendenza a reagire con altre regioni idrofobiche di un'altra molecola di emoglobina, si impilano andando a formare delle fibre quindi l'emoglobina perde la sua solubilità e si associa con altre molecole di emoglobina a formare delle fibre che vanno ad alterare il contenuto che c'è all'interno dell'eritrocita, per cui queste fibre che si formano all'interno dell'eritrocita che deformano l'eritrocita stesso che invece di avere una forma tondeggiante assume forme spigolose dovute alla presenza di fibre di emoglobina s. A livello dei capillari è come se si incastrassero quindi la malattia che ne consegue è sistemica, porta ad una minore ossigenazione dei tessuti periferici.

5) Avvelenamento da monossido di carbonio: si considera come la struttura delle proteine a volte è così perfetta che non riusciamo ad apprezzarla bene finche non c'è un qualcosa di negativo. Sappiamo che il monossido di carbonio è molto tossico, anche a basse concentrazioni causa la morte perché blocca il rifornimento di ossigeno ai tessuti. Si trova in piccole percentuali nell'aria, ma si produce anche durante il nostro metabolismo, ci sono alcune reazioni che vengono a produrre monossido di carbonio, questo monossido di carbonio andrebbe a legarsi al ferro dell'emoglobina con un'affinità che è 20 000 volte maggiore di quella per l'ossigeno cioè se io in circolo avessi il gruppo EME da solo, tutto il monossido di carbonio, anche pochissimo, si andrebbe a legare all'emoglobina, in realtà questo non avviene, il nostro organismo tollera delle concentrazioni basse di CO2 perché c'è l'emoglobina che circonda il gruppo

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



EME che impedisce al monossido di carbonio di legarsi al ferro. In figura ci interessa il residuo di istidina che sta sopra affacciata sul ferro del gruppo EME, questa istidina impedisce al monossido di carbonio di legarsi perché il monossido di carbonio si legherebbe ad altissima affinità con il ferro ma per legarsi il legame deve essere perpendicolare al gruppo EME, il fatto che ci sia l'istidina a fare da guardiano fa si che il monossido di carbonio che può entrare perpendicolare non ci riesce ed entra solo l'ossigeno che invece entra in maniera angolare. Questa istidina, che non è quella prossimale, è definita distale ed è quella che ci protegge dall'avvelenamento da monossido di carbonio.

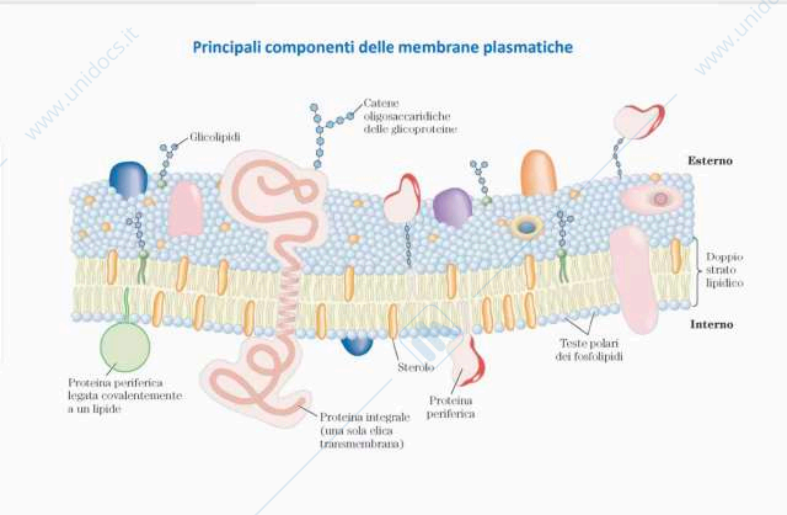
EMOGLOBINA GLICATA: l'emoglobina glicata è emoglobina a cui si lega su un residuo amminoacidico di una subunità il glucosio quando per un lungo periodo di tempo nel nostro organismo c'è una quantità più elevata di glucosio quindi l'emoglobina glicata è presa oggi come un indice di elevata concentrazione patologica di glucosio nel sangue quindi come un parametro più attendibile perché se ho tanto emoglobina glicata non è una cosa del momento ma vuol dire che per tanto tempo io ho avuto alta concentrazione di glucosio nel sangue, mi dice che nel mio sangue per un bel po di tempo c'è stato tanto glucosio. Tante volte la malattia diabetica è associata ad una cattiva ossigenazione dei tessuti; l'emoglobina che si trova attaccata al glucosio altera l'ossigenazione dei tessuti portando ad uno di quelli che sono gli effetti della malattia diabetica.

RECETTORI E TRASPORTATORI

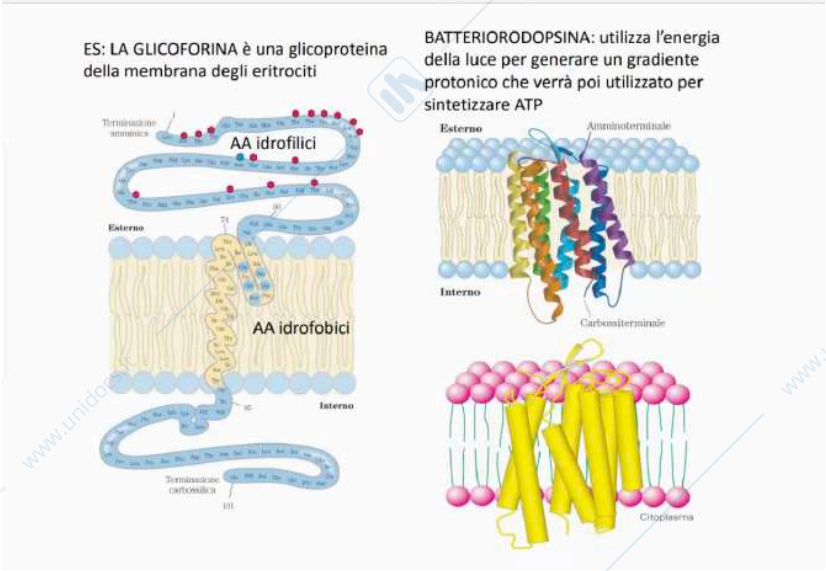
Sono quelle che abbiamo sempre chiamato proteine integrali di membrana, i componenti principali lipidici della membrana sono fosfolipidi, sfingolipidi e il colesterolo. Le membrane che compongono le nostre cellule non sono solo plasmatiche, ci sono anche quella mitocondriale interna ad esempio che è diversa in contenuto lipidico.
Le proteine di membrana: sono formate da una regione che attraversa la membrana (intramembrana) e da regioni extra ed intracellulari quindi che mettono in comunicazione esterno e interno della cellula. Hanno un ruolo fondamentale perché mettono in contatto interno ed esterno della cellula, la membrana plasmatica è per lo più lipidica quindi tutte le molecole che non sono idrofobiche non riescono ad attraversare la membrana, è semipermeabile perché le specie idrofiliche non possono attraversare la membrana, le idrofobiche si perché attraversano lo strato lipidico.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Sono essenziali per mantenere le differenze di concentrazione dei vari metaboliti tra l'interno e l'esterno della cellula, se tutte le molecole potessero liberamente passare dentro e fuori la cellula non ci sarebbe alcuna differenza di concentrazione tra interno ed esterno, devono mantenere l'omeostasi cellulare ovvero la giusta concertazione di metaboliti tra interno ed esterno della cellula, ad esempio nei lisosomi le proteasi sono solo al suo interno e non in tutto il citosol. Anche le molecole semplici come l'acqua stessa non riescono ad attraversare le membrane e ci sono le acquaporine, che formano pori nella membrana che permettono uno scambio di acqua. Anche gli stessi ioni sodio e potassio non passano dalla membrana e servono delle proteine che lavorano in suo modo: alcune lavorano da sole, altre hanno bisogno di ATP.



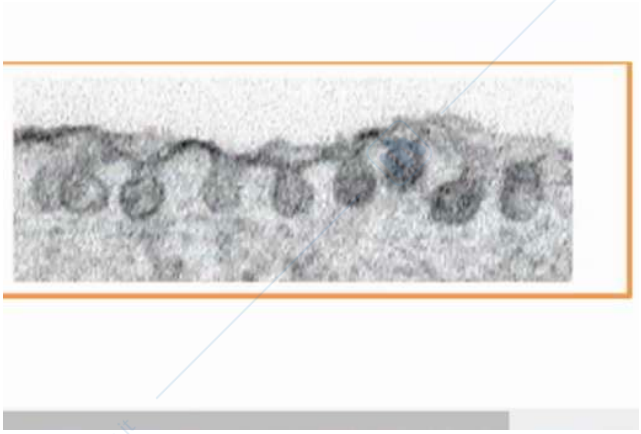
La glicoforina si trova nella membrana degli eritrociti, la **batteriorodopsina** serve per la sintesi dell'ATP, sono alcuni esempi. Bisogna vedere come le strutture più o meno sono sempre le stesse nel senso che hanno tutte una parte extracellulare, una regione intermembrana e una regione intracellulare.

Una delle due proteine ha un solo filo ad attraversare, altre ne hanno di più, ma la caratteristica che le accumuna tutte è che sono tutte formate da **alfa eliche** quando la proteina deve attraversare la membrana : infatti nelle alfa eliche i legami a idrogeno stanno interni mentre le catene laterali sono all'esterno che se sono idrofobiche stanno bene nel doppio strato lipidico della membrana. La figura a sinistra mi fa vedere infatti che nella parte extra ed intracellulare ci sono amminoacidi idrofilici perché devono stare a contatto con l'ambiente acquoso mentre la regione che attraversa la membrana è fatta da amminoacidi **idrofobici**.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

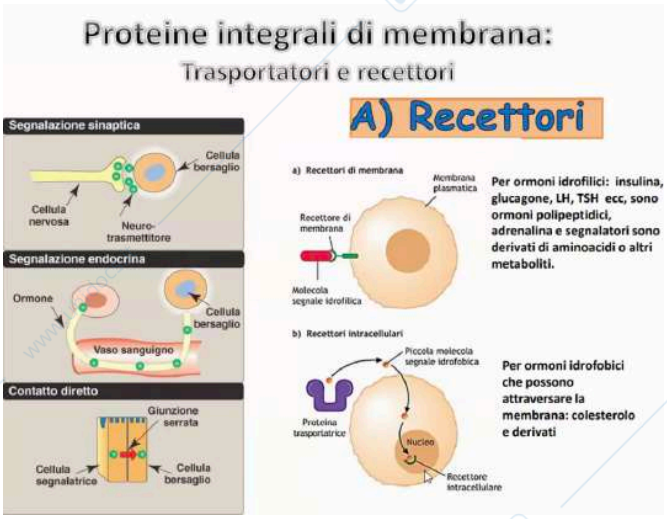
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

LA MEMBRANA FLUIDA: ci sono proteine intrinseche come viste prima, perché la attraversano tutte ma ce ne sono anche altre con funzioni importanti e che vanno a delimitare **i raft-lipidici** ovvero regioni della membrana plasmatica particolarmente ricche di proteine e lipidi, queste proteine possono modificare la forma delle regioni lipidiche andando ad insacchettare dei metaboliti formando delle vescicole e portandole nei vari distretti.



Le invaginazioni sono le regioni ricche di lipidi e di colesterolo che sono presi come in un sacchetto grazie alle proteine periferiche di membrane tra cui la **caveolina**. Si chiama così perché forma le caveole che sono delle invaginazioni. Si chiama *sistema postale* perché si formano dei pacchetti che sono spediti dalla membrana ai vari distretti cellulari (la scoperta di questo sistema postale è stato scoperto da tre biologi che hanno preso il Nobel).

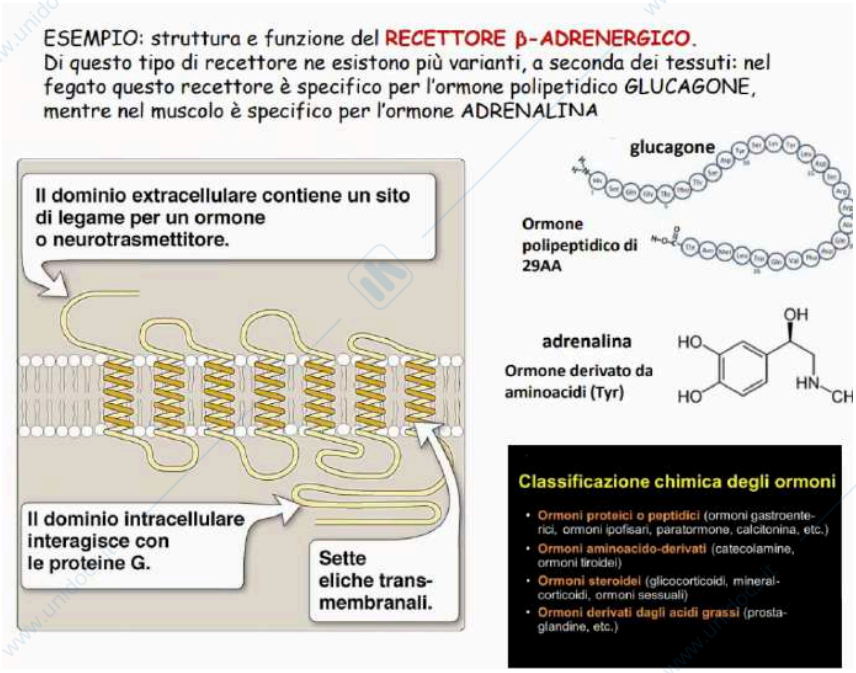
PRIMO ARGOMENTO, I RECETTORI: qual è la differenza tra trasportatore e recettore? Sono entrambi proteine di membrana ma la loro funzione è diversa perché un recettore è una proteina che riceve un segnale all'esterno della cellula e porta il segnale dentro la cellula, è indotto un evento-> il recettore riceve un segnale dall'esterno ma non porta dentro la cellula il segnale ma l'informazione che questo segnale dà (ma non porta niente di fisico, infatti il recettore partecipa al meccanismo della TRASDUZIONE del segnale).



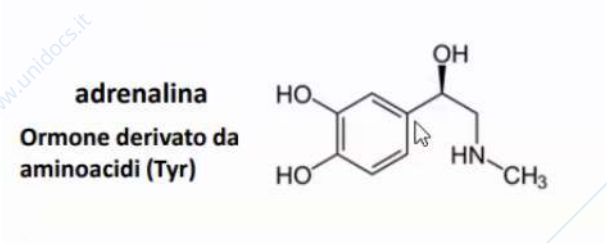
Un esempio è l'insulina, essa vuol dire alta concentrazione di glucosio nel sangue, ha un suo recettore, interagisce con il recettore e questa interazione fa si che dentro la cellula accadano una serie di eventi che mi fanno abbassare la concentrazione di glucosio, ma l'insulina non entra nella cellula ma dice alla cellula cosa deve fare perché interagisce con il recettore.
Noi studiamo i recettori che stanno sulla membrana plasmatica quindi l'interno e l'esterno della cellula che sono messi in contatto; ma esistono anche recettori diversi da questi ovvero quelli interni alla cellula: gli ormoni steroidei sono idrofobici quindi possono attraversare la membrana plasmatica e trovano una proteina che li accoglie nella cellula e li porta nel nucleo ad alterare i processi della trascrizione, quindi la coppia ormone-proteina si può occupare della regolazione dell'espressione genica.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Il recettore **beta-adrenergico** (esiste anche l'alfa che interagisce con segnalatori a livello del sistema nervoso centrale) va a interagire con gli ormoni, principali regolatori del metabolismo energetico. Questo recettore va a reagire con glucagone ed adrenalina: l'adrenalina ha 3 gruppi ossidrilici, è una specie idrofilica per cui non attraverserebbe da sola la membrana, il glucagone al pari dell'adrenalina regola il metabolismo energetico. Essi reagiscono entrambi con LO STESSO RECETTORE che è appunto il beta adrenergico ma sono diversi tra di loro.
Gli ormoni possono essere:
-proteici
-amminoacidi-derivati
-steroidei
-derivati dagli acidi grassi
-> i primi due non possono entrare nella cellula perché o sono idrofilici o sono troppo grandi, al massimo nella cellula entrano 1-2 amminoacidi quindi hanno bisogno di un recettore che per l'adrenalina e il glucagone è il beta adrenergico. **Il glucagone è un ormone polipeptidico di 29 amminoacidi che quindi deve interagire con il recettore. L'adrenalina è un ormone derivato dell'aminoacido tirosina : ha un gruppo ossidrilico un più, non ha il gruppo carbossilico e ha un gruppo ossidrilico. LA FORMULA DELL'ADRENALINA VA SAPUTA.**

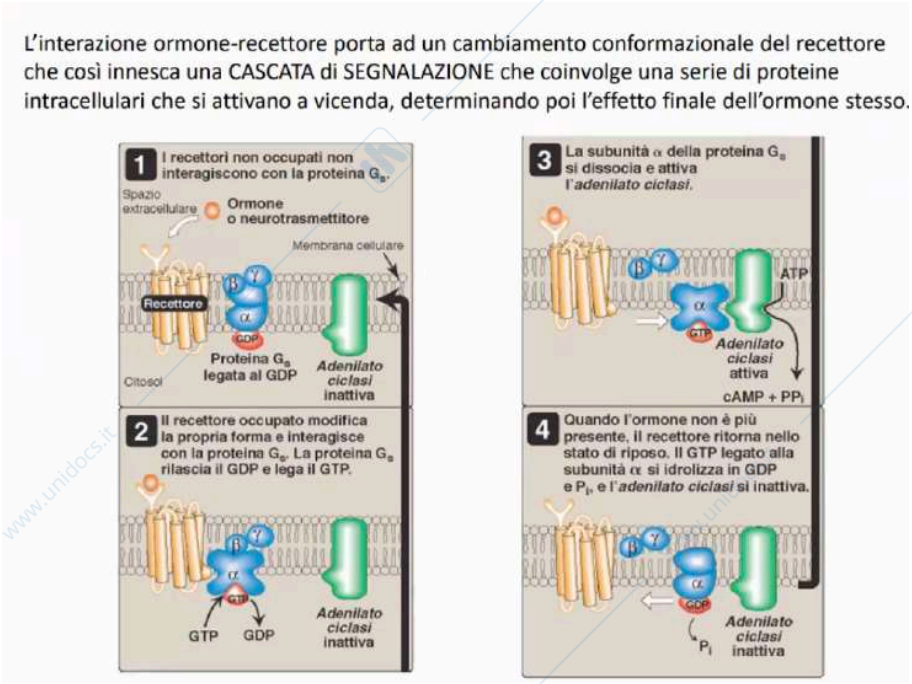


La beta adrenergico è una proteina transmembrana fatta da 7 eliche transmembrana e collegano tra di loro delle regioni random coil che hanno il compito all'esterno della cellula di interagire con glucagone e adrenalina, mentre all'interno di iniziare la via di segnalazione, ci sono tipi diversi di recettori in cui la sequenza extracellulare è differente quindi il recettore beta adrenergico ha una sequenza amminoacidica nella regione extracellulare diversa dal recettore che

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

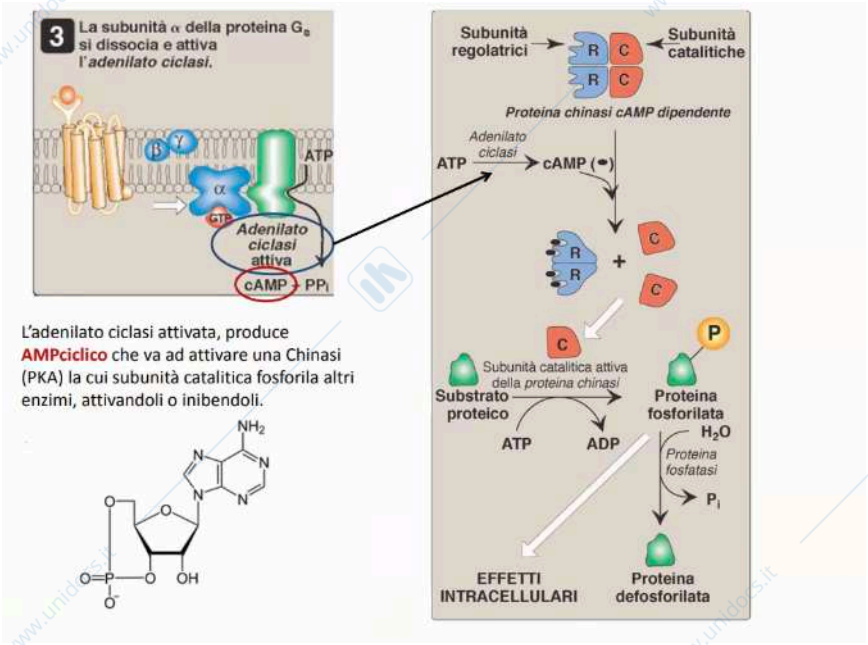
riconosce l'adrenalina, mentre il resto è tutto uguali, sono le regioni extracellulari a cambiare.



I recettori rimangono all'esterno della superficie ma inducono una serie di eventi nella cellula.
Il recettore riconosce l'ormone o il neurotrasmettitore (nel caso alfa), il recettore una volta che ha interagito con l'ormone nella regione extracellulare subisce una modificazione conformazionale, per vedere questa modificazione è il pallino nel punto 2 sulla protuberanza del cilindro giallo, la protuberanza permette l'interazione con la proteina di colore blu. Come nel caso dell'emoglobina con cui l'ossigeno si attacca al ferro, si muove e poi si muove tutto, qui un ormone interagisce con il recettore e nella regione extracellulare ci sono amminoacidi che possono formare legami elettrostatici-ionici… che possono formare dei legami con la molecola dell'ormone che porta ad un'alterazione della struttura che da un punto di vista visivo porta ad una protuberanza, porta il recettore che prima se ne stava buono isolato ad interagire con un'altra proteina integrale di membrana quindi è il legame stesso che porta una modificazione nella struttura del recettore e questo recettore interagisce con quest'altra proteina integrale che si chiama proteina G perché possiede sul lato intracellulare una molecola di **GDP** **STRUTTURA DA SAPERE** (guanina difosfato) che è un nucleotide. Una volta che si è formata l'interazione tra recettore e proteina G , succede che il GDP viene eliminato e al suo posto entra un **GTP** quindi nel secondo passaggio. La proteina in questa forma si è attivata, siamo al punto numero 3, si sposta nella membrana e va a interagire con un'altra proteina che è **l'adenilatociclasi** che una volta che attivata dal GDP va a usare come substrato ATP e l'ATP si trasforma in questa sigla che è il **cAMP** (AMP ciclico) anche chiamato **secondo messaggero** perché il primo messaggero è l'ormone, e si scatenano una serie di reazioni . Nel riquadro quattro c'è indicato il fatto che dopo un po' questa segnalazione deve interrompersi quindi si interrompe perché dopo un po sono tutti legami deboli si ha la dissociazione dell'ormone dal recettore, si reverte l'interazione con la proteina G , il GTP esce e rientra dentro e torna GDP e il recettore è pronto a iniziare un altro ciclo.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



L'amp ciclico è un derivato dell'atp, i due gruppi p che si perdono si chiamano **<u>gruppo pirofosfato</u>** e il fosfato che gli rimane forma un legame con il gruppo ossidrilico dell'anello del ribosio. Perché questo amp ciclico è detto secondo messaggero? Perché lui stesso va ad attivare una serie di proteine, va a interagire con le proteina **<u>chinasi</u>** ovvero enzimi che usano l'ATP. Quindi l'AMP ciclico diventa l'attivatore della proteina chinasi che è formata da 4 subunità, due subunità <u>regolatorie</u> e due subunità <u>catalitiche</u>, l'AMP ciclico va ad interagire con le subunità regolatorie della chinasi , l'AMP è un <u>effettore allosterico positivo</u> . L'interazione dell'amp ciclico con la subunità regolatoria permette di andare ad attivare le subunità catalitiche. Le subunità catalitiche si dissociano da quelle regolatrici e possono andare trasformare un substrato proteico nel prodotto che è la proteina fosforilata. La proteina chinasi A usa una come substrato ATP e utilizza l'ATP e va a fosforilare il substrato proteico, formando quindi la proteina fosforilata. Quindi ovviamente ATP si trasforma poi in ADP , perde l'ultimo fosfato. Questo è il segnale intracellulare.

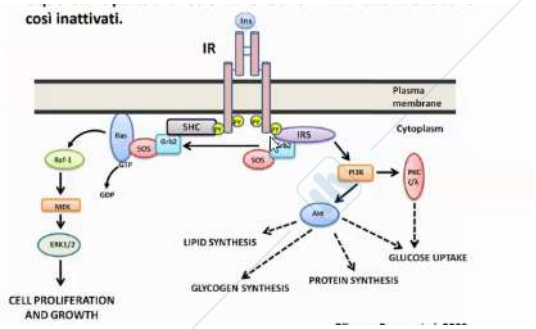
Oltre a permettere di portare il segnale dall'esterno all'interno della cellula, il segnale può anche essere amplificato perché abbiamo una quantità di ormoni circolanti nel sangue molto bassi. Quindi il segnale viene volta volta <u>amplificato</u>, cioè una molecola di ormone attiva più molecole di ampciclico e quindi si produce tanto amp ciclico, e la reazione va avanti quindi una sola molecola di ormone forma tante molecole di amp ciclico e tante molecole di amp ciclico possono attivare tante proteine chinasi a che possono andare a fosforilare a loro volta tanti substrati-> **<u>MECCANISMO A CASCATA</u>**.

<u>Il recettore per l'insulina</u>: è stato scoperto molti anni dopo anche perché la cascata è molto più complessa. Infatti torna: la funzione di insulina non è legata solo alla regolazione del metabolismo ma induce anche la proliferazione cellulare e la crescita, l'insulina quindi va a attivare <u>più di una cascata</u> di segnalazione e questo ha portato a definirlo con maggiore difficoltà.
È un recettore che è fatto in modo diverso dal recettore beta adrenergico, che è un'unica elica che poi passa la membrana più volte, è un'unica catena polipeptidiche, mentre il recettore dell'insulina è un dimero fatto da 4 catene

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

polipeptidiche che sono tenute ferme tra di loro da ponti di solfuro, c'è una parte intracellulare e una extracellulare che riconosce la molecola dell'insulina. **L'insulina è un ormone polipeptidico formato da due catene A e B tenute insieme da ponti di solfuro**. Quando interagisce con il recettore provoca la dimerizzazione quindi va a far si che si avvicini anche l'altra parte del recettore e va a formare un dimero. La formazione del dimero fa si che avvenga la fosforilazione del recettore, vedo le Y che è la tirosina, il recettore dell'insulina quindi all'interno ha delle molecole di tirosina che sono fosforilate in seguito a questa modificazione conformazionale che porta all'attivazione di chinasi (quelle violette) che permettono di fosforilare la tirosina. Ovviamente i gruppi fosfato li prende da ATP che diventa ADP. Una volta che è stato fosforilato si ha l'attivazione di una serie di proteine fino ad attivare un gruppo di enzimi che **NON SONO CHINASI MA FOSFATASI** che hanno funzione opposta della chinasi , vanno a staccare il gruppo fosfato da una proteina fosforilata formando la proteina senza più il gruppo fosfato. L'insulina può anche avere effetti non solo livello metabolico ma anche all'interno del nucleo dove si formano i così detti regolatori trascrizioni per interazione con altre proteine in modo tale che si attiva la sintesi di alcuni geni, l'insulina per regolare la proliferazione cellulare deve fare anche questo, non avrà solo effetto metabolico ma permetterà di regolare la sintesi di alcuni geni.



ARGOMENTO 2: TRASPORTATORI

Sono proteine di membrane anche queste che operano il trasporto all'interno della cellula attraverso quei meccanismi che portano dei soluti, delle molecole all'interno della cellula con meccanismi di trasporto differenti perché come abbiamo detto qualsiasi molecola almeno che non sia piccola e idrofobica ha bisogno di una proteina per entrare nella cellula.
Essendo delle proteine, vanno a legare un soluto, una molecola all'esterno della cellula e la portano all'interno, per fare questo possono farlo in vari modi e da qui si genera questa classificazione di trasporto:

- Passivo: non c'è bisogno di compiere un lavoro, di solito la molecola si muove da una regione ad alta concentrazione ad una regione a concentrazione più bassa ovvero secondo gradiente di concentrazione
- Attivo: si deve compiere un lavoro quindi si deve trasportare una molecola da una regione a bassa concentrazione ad una ad alta concertazione, quindi richiede energia sottoforma di ATP essendo contro gradiente
- Attivo secondario: porta una molecola dentro la cellula andando anche contro gradiente di concentrazione e apparentemente ci può sembrare che questo trasportatore lavori senza consumare energia ma non consuma lui stesso l'energia dell'ATP ma consuma l'energia di un altro gradiente che è stato formato a spese dell'ATP.

Si potrebbe anche comprendere anche il trasporto vescicolare che comprende il sistema postale di endocitosi e esocitiosi

1) **Trasporto passivo facilitato: il trasportatore GLUT1 del Glucosio**

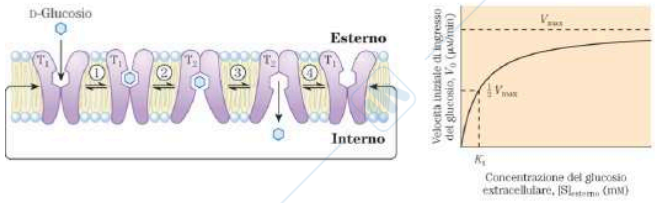
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Negli eritrociti, sul lato esterno delle cellule intestinali
Nel plasma il glucosio ha una concentrazione 5mM e entra dentro l'eritrocita per diffusione facilitata.

$Glucosio_{est}$ +GLUT1→$Glucosio_{int}$ + GLUT1

La presenza del trasportatore fa sì che, indipendentemente dalla [] esterna, la velocità di ingresso del glucosio sia limitata e soggetta a saturazione

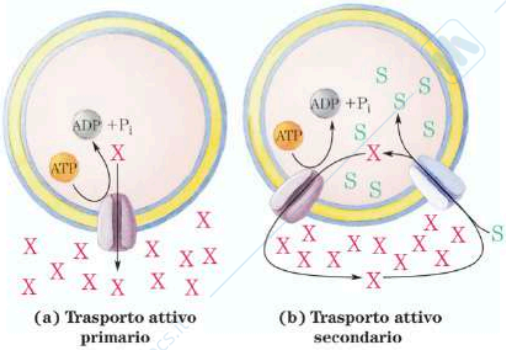


Come per gli enzimi, il trasporto passivo si caratterizza per la particolare cinetica e la caratteristica saturazione (quando non ci sono più molecole di trasportatore libere, anche aumentando la [glucosio] la velocità di ingresso nelle cellule non varia

Il trasportatore del glucosio trasporta il glucosio o negli eritrociti o sul lato esterno delle cellule intestinali.
Si chiama *passivo* quindi <u>secondo gradiente di concentrazione</u>(avviene finche la contrazione sul lato esterno della membrana di glucosio è maggiore dell'interno)da una regione dove è più concentrato a una dove è meno concentrato e si chiama *<u>facilitato</u>* perché avviene grazie alla presenza di un trasportatore.
Come funziona? C'è il trasportatore che è formato da due subunità, si inizia a prendere dalla parte a sinistra e si vede che lega una molecola di glucosio e quando la lega è in conformazione T1, una volta che il glucosio si è legato il legame della molecola di glucosio, come era successo per il gruppo EME che lega l'ossigeno o come per l'ormone che lega il recettore, va incontro ad una modificazione conformazionale e si arriva allo stato T2 che è un po come stato teso-rilassato dell'emoglobina ovvero lo stato T2 ha bassa affinità per il glucosio, il legame del glucosio modifica la struttura del recettore e questa modificazione porta il recettore ad assumere una struttura con bassa affinità per il glucosio, ecco che infatti tende a liberarlo all'interno della cellula. Quando il glucosio è stato eliminato, il recettore cambia di nuovo struttura e torna alla sua conformazione iniziale T1 che è quella ad alta affinità per il glucosio quindi appena può lo prende. Sulla destra vedo una curva iperbolica che ci ricorda un po la mioglobina, ha una parte iniziale a salita rapida e poi va a saturazione con asintoto, questa curva descrive come funziona questo trasportatore quindi la velocità iniziale di ingresso di glucosio nella cellula che dipende appunto dalla concentrazione di glucosio esterno ma non è che se aumento a dismisura il glucosio aumenta a dismisura la velocità, c'è un numero limitato di trasportatori sulla membrana, quando tutti sono saturi, hanno tutti reagito con il glucosio anche se ce n'è di più non può essere trasportato di più, ecco perché c'è l'asintoto vado a saturazione.

2) TRASPORTO ATTIVO: trasferisce un soluto contro un gradiente di concentrazione

<u>Trasportare contro gradiente</u> richiede energia: $\Delta G = \Delta G^{\circ\prime} + RT \ln [P]/[S]$ se tra soluto interno e esterno c'è una differenza di concentrazione di 10 volte abbiamo: $\Delta G = 8{,}315 J/mole \times 298K \times \ln 10/1 = 5{,}7 kJ/mole$



L'energia necessaria è fornita dall' ATP: i trasportatori sono ATPasi che vengono ciclicamente fosforilate e defosforilate permettendo così cambiamenti conformazionali necessari a trasportare un soluto contro gradiente

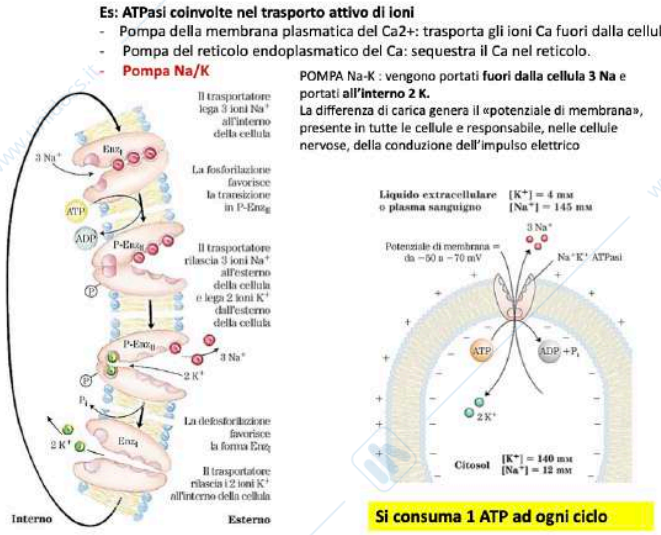
Il trasporto attivo richiede invece ATP e in questa figura sono schematizzati il trasporto attivo primario e quello secondario. Il primario mi dice che attivo contro gradiente quindi una molecola a bassa concertazione la X dentro la cellula deve essere portata verso una regione a bassa concentrazione e per fare questo lavoro è

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

necessario fornire energia che è data dall'idrolisi dell'ATP; il trasporto attivo secondario invece è diverso: partiamo dalla S-> di S ce n'è uno solo fuori mentre all'interno della cellula ce n'è tanto quindi questo substrato viene portato all'interno della cellula contro gradiente però accanto al trasportatore non c'è ATP, allora come fa? Sfrutta altri trasporti in quanto sfrutta la X che insieme fluisce dentro trascinandosi dietro il substrato, S entra dentro ma entra dentro contro gradiente perché segue il flusso della X che essendo più concentrata fuori che dentro entra. L'energia è data dal'ATP che è quello che permette al soluto X di trovarsi fuori dalla cellula ad alta concentrazione e quindi permettere questa corrente di X.

ESEMPIO DI TRASPORTO ATTIVO PRIMARIO: POMPA SODIO-POTASSIO



Porta tre ioni sodio fuori dalla cellula mentre porta dentro la cellula due ioni potassio, quindi è la proteina di membrana che in continuazione grazie all'idrolisi di atp butta fuori tre ioni sodio e fa entrare due ioni potassio; siccome entrambi sono monocarica, all'esterno della cellula ci sono più cariche positive che non all'interno della cellula, ecco che la membrana è rappresentata con dei più sul lato esterno della cellula e con dei meno sul lato interno della cellula ma non perché ci sia dentro una carica negativa, è solo che c'è una differenza di cariche tra interno ed esterno della cellula e una differenza di cariche divise da qualcosa che è impermeabile è fondamentale, mantiene la differenza di potenziale di membrana, la trasmissione dell'impulso nervoso è l'annullamento temporaneo della differenza di potenziale che poi la pompa sodio potassio rigenera. Il cuore perde la depolarizzazione e la riacquista quindi pensiamo a quante volte la nostra pompa deve funzionare, è di fondamentale importanza, se tutte le volte che funziona si consuma ATP pensiamo a quanto ATP ABBIAMO BISOGNO ANCHE SOLO per mantenere le funzioni basali dell'organismo.

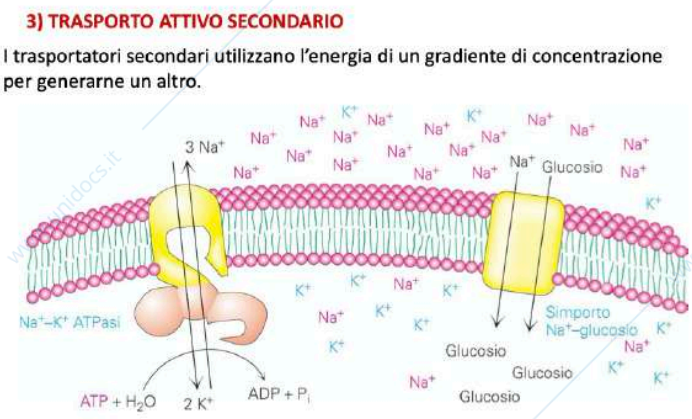
La pompa praticamente viene rappresentata come un dimero che inizialmente ha alta affinità per tre ioni sodio, lega tre ioni sodio sul lato interno della membrana, una volta che li ha legati, usa l'ATP, idrolizza l'ATP che si scinde in ADP mentre il gruppo fosfato si va ad attaccare al trasportatore, si forma un trasportatore fosforilato, e l'attacco di un gruppo fosfato con ben due cariche negative ad una proteina non è indolore, infatti c'è una modifica dell'affinità della proteina per il sodio infatti questa modifica di conformazione porta al rilascio di 3 ioni sodio che escono dalla cellula. Il rilascio di questi tre ioni sodio porta alla liberazione, all'accessibilità di due siti che invece hanno ora alta affinità con il potassio, due ioni potassio entrano e si posizionano in una regione accessibile perché se ne

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

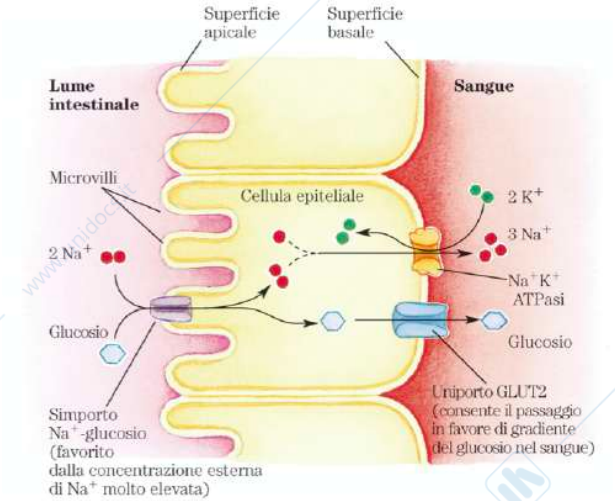
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

sono andati via gli ioni sodio. A questo punto succede che il gruppo fosfato che prima era attaccato al trasportatore si stacca permettendo di cambiare la conformazione al trasportatore e andando a liberare ioni K+ nell'interno della cellula, tutte le volte che si fa questo si consuma ATP. Il trasporto serve a mantenere una differenza di potenziale attraverso la membrana e dal punto di vista più biochimico questo trasporto serve anche ad effettuare il trasporto attivo secondario.

3)TRASPORTO ATTIVO SECONDARIO Si vede il trasportatore del glucosio che c'è in altri distretti cellulari, è un trasportatore che permette al glucosio di entrare dentro la cellula, di andare contro gradiente, ma il glucosio entra dentro la cellula sfruttando il flusso degli ioni sodio che siccome fuori dalla cellula ce n'è di più entrano dentro la cellula formando una corrente vorticosa che riesce a trasportare con se il glucosio, detto così sembra che il glucosio entri dentro la cellula senza consumo di energia ma in realtà consuma l'energia di quella che è la pompa sodio-potassio.



Il **trasportatore del glucosio delle cellule epiteliali intestinali** permette di portare il glucosio dentro le cellule per il simultaneo ingresso di Na+ (simporto) che viene generato dalla pompa Na-K



Tutti questi trasportatori del glucosio dove sono? Il trasportatore del glucosio c'è in tanti distretti ad esempio qui c'è la cellula intestinale, che sono fatti in modo diverso. sul lume abbiamo il trasporto facilitato che fa entrare il glucosio anche contro gradiente sfruttando l'energia del sodio, se io mangio un pasto ricco di glucosio questo glucosio viene assorbito. Il glucosio entra dentro la cellula con un simporto con il sodio in modo che il glucosio si possa accumulare nella cellula intestinale, dopo di che esce con l'uniporto ma che possiamo anche chiamare il meccanismo di diffusione facilitata per cui il glucosio entra nel sangue secondo gradiente di concertazione quindi c'è la pompa sodio potassio che mi permette di mantenere elevata la differenza sodio-potassio. DAL LUME ALLA CELLULA INTESTINALE SIMPORTO

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

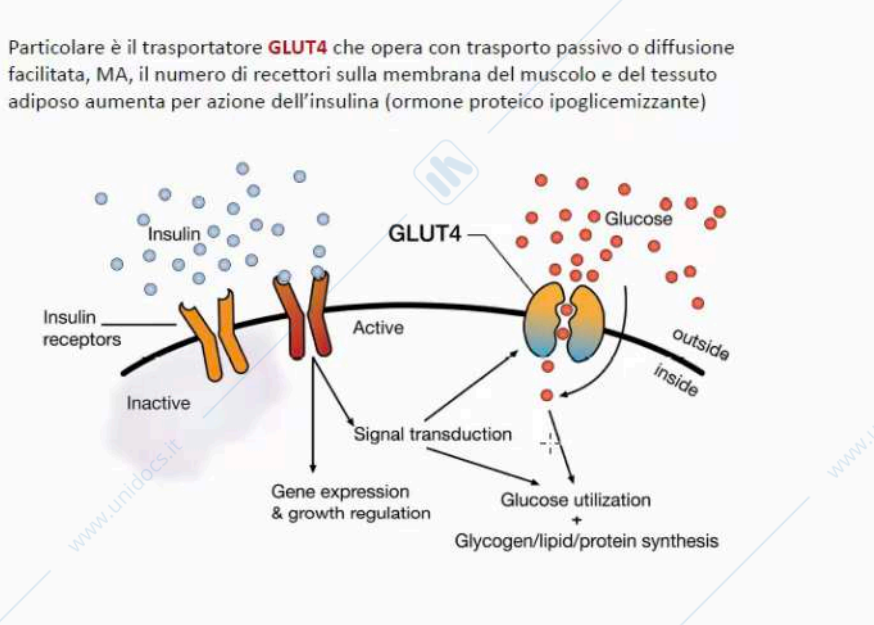
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

GLUCOSIO- SODIO (concentrazione di sodio mantenuto dalla pompa sodio potassio) MENTRE DALLA CELLULA AL SANGUE UNIPORTO IL GLUCOSIO.

Trasportatori del glucosio

Trasportatori	Note su Km, Vm e specificità	Siti di espressione principali	Funzioni principali
GLUT-1	Trasporta anche galattoso e mannoso	Ubiquitario (sp. eritrociti, barriera emato-encefalica)	Trasporto di base e stimolato da fattori di crescita, trasporto attraverso la barriera e.e.
GLUT-2	Bassa affinità, alta capacità; trasporta anche fruttoso	Fegato, cellule β isole del pancreas, intestino, rene	Parte del sensore del glucoso (fegato e isole del pancreas); trasporto transepiteliale (m. basolaterale intestino e rene)
GLUT-3	Alta affinità	Neuroni e altre cellule	Trasporto nei neuroni del cervello
GLUT-4		Muscolo scheletrico e cardiaco, tessuto adiposo	Trasporto stimolato dall'insulina
GLUT-5	Trasportatore specifico del fruttoso	Intestino, spermatozoi	Assorbimento del fruttoso nell'intestino

Di trasportatori ce ne sono tanti e sono diversi l'uno dall'altro a seconda del distretto in cui si trovano; c'è un trasportatore che si chiama Glut-5 che è specifico per il fruttosio, ci sono altri zuccheri come sappiamo, si differenziano perché alcuni hanno una bassa affinità, altri alta affinità perché prendono il glucosio e lo prendono dentro: questo soprattutto nel tessuto nervoso, il sistema nervoso centrale come fonte alimentare ha solo il glucosio, ad oggi ci sono 12 trasportatori del glucosio a seconda del tessuto dove si trova.



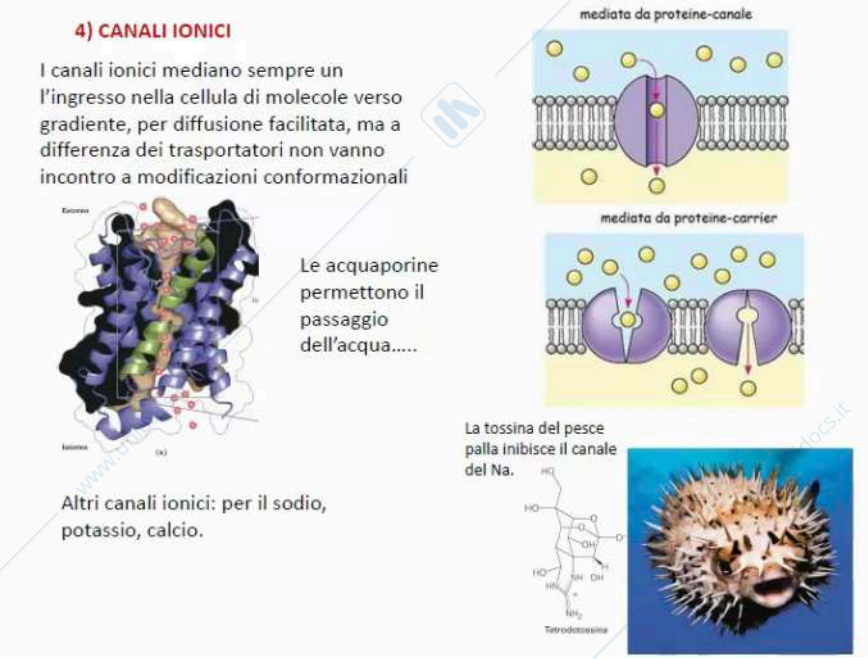
Il glut-4 si trova nel muscolo scheletrico, cardiaco e adiposo ed è un trasporto stimolato dall'insulina: sulla membrana di queste cellule abbiamo i trasportatori per il glucosio che gli permettono di entrare nella cellula attraverso un meccanismo di trasporto facilitato, senza bisogno di ATP.
L'insulina è un ormone che interagisce con il suo recettore a livello della membrana e va a regolare l'attività di alcuni enzimi coinvolti nel metabolismo, in particolare ci siamo soffermati sulla sua capacita di attivare fosfatasi ovvero enzimi che staccano gruppi fosfato dai substrati, ma i recettori dell'insulina sanno attivare altre vie di segnalazione come quelle che coinvolgono l'attivazione di fattori di trascrizione ovvero fattori che entrando nel nucleo inducono la sintesi di alcuni proteine tra cui la proteina che va a costruire la proteina che è il trasportatore per il glucosio: quindi la presenza di insulina che sa rimuovere eccesso di glucosio nel sangue va:

1) a attivare vie metaboliche che portano alla riduzione del glucosio

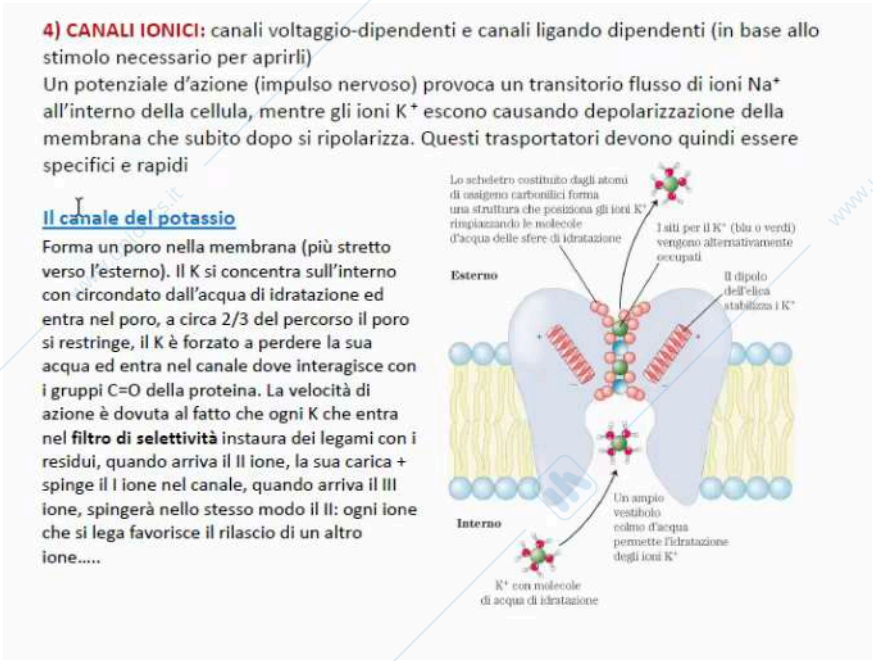
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

2) A aumentare il numero di trasportatori presenti sulla membrana, più trasportatori ci sono più glucosio può entrare nella cellula.



I canali ionici: il recettore porta dentro un segnale ma non il metabolita, il trasportatore porta nella cellula un metabolita con una serie di modificazioni conformazionali che permettono di modificare l'affinità de trasportatore per il soluto che deve trasportare (proteina carrier-> cambia la sua struttura e porta dentro i soluti). Un canale ionico è sempre una proteina integrale di membrana quindi sempre formato da alfa eliche, un esempio è l'acquaporina. Quindi nella proteina le catene laterali dei residui amminoacidici fanno in modo di formare delle interazioni con la molecola che deve passare, interazioni che si rompono e si formano in modo sequenziale in modo da far entrare la molecola.



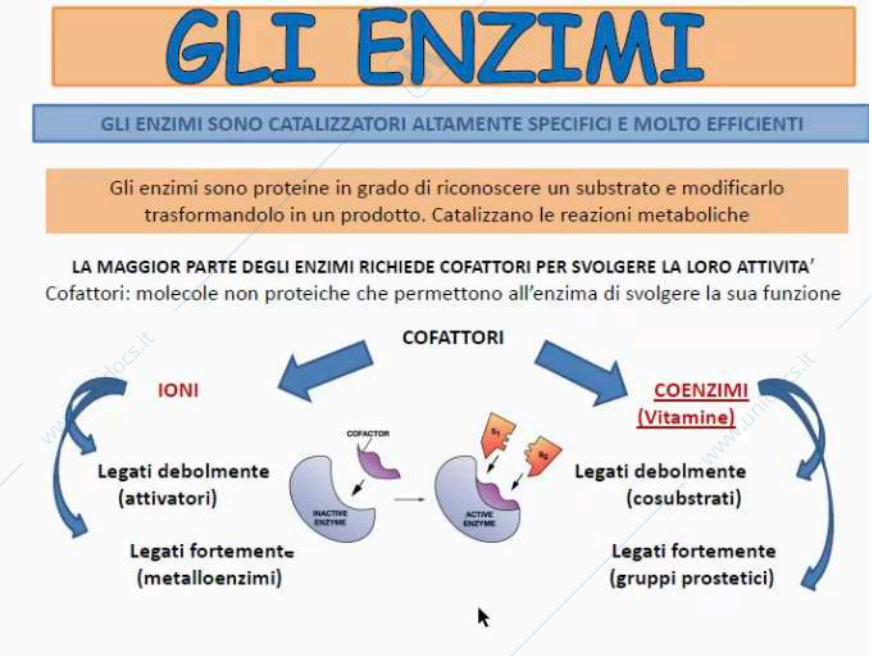
Il canale del potassio è coinvolto nel mantenimento e annullamento de potenziale di membrana dovuto all'attività della pompa sodio-potassio. Quando arriva un impulso nervoso si viene ad avere una depolarizzazione del potenziale, il canale del potassio permette quindi l'annullamento del potenziale di membrana, lo ione potassio che si trova nel citosol è molto idratato da 4 molecole di acqua che sono perse quando il potassio entra nel canale e passa all'interno della cellula dove si idrata di nuovo, è u filtro di selettività, le interazione che lo ione

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

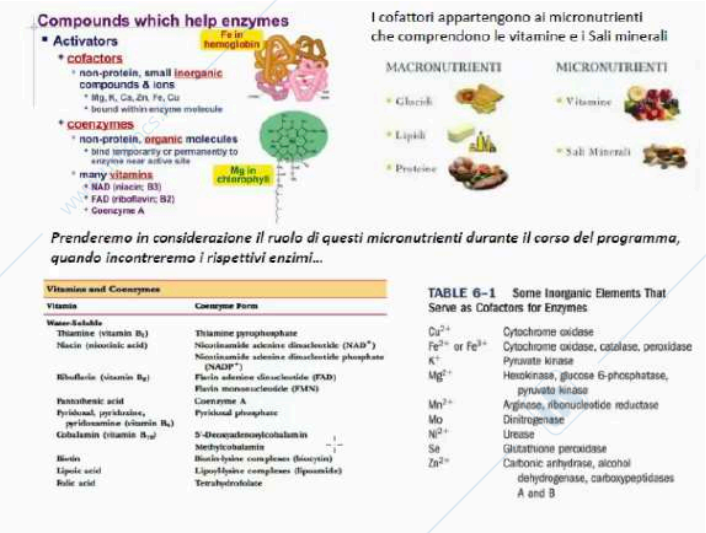
potassio fa sono specifiche quindi in un canale passa solo il potassio mentre in un altro solo il cloro o il sodio.

ENZIMI 1: GENERALITÀ E CINETICA ENZIMATICA



Enzima: proteina globulare che sa riconoscere un substrato e lo modifica trasformandolo in un prodotto, inoltre sono dei catalizzatori altamente specifici (in grado di riconoscere uno e un solo substrato) e molto efficienti (la trasformazione da substrato a prodotto è molto veloce).

Il cofattore è una molecola non proteica che aiuta l'enzima a svolgere la sua funzione, possono essere sia vitamine sia ioni. Quando si parla di alimenti questi sono divisi in macroalimenti (proteine, zuccheri e lipidi),e i microelementi (sali minerali e vitamine-> hanno il ruolo nel metabolismo di andare ad aiutare gli enzimi a svolgere gli enzimi, i così detti oligoalimenti).



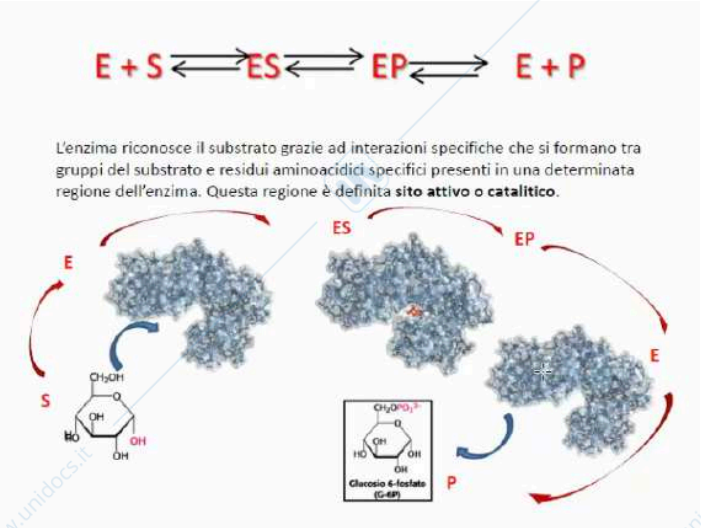
Le due tabelle riportate ci indicano a sinistra le vitamine che fanno da coenzimi, mentre a destra i sali minerali che facilitano la funzione enzimatica: le vitamine sono essenziali quando con il termine di composto essenziale si viene ad indicare un metabolita che deve essere assunto con la dieta perché il nostro organismo non è in grado di sintetizzarlo.

La vitamina è la forma presente nell'alimento con cui noi assiemiamo la vitamina, vitamina che viene ingerita, assorbita e arrivata nel distretto cellulare in cui si associa all'enzima è trasformata nella forma attiva e quindi coenzima: la vitamina in sé non è coenzima, il coenzima è la vitamina modificata. La tiamina è la vitamina B1 presente negli alimenti, entra nell'organismo, è modificata in tiamina pirofosfato che è la forma attiva dell'enzima. Anche i sali minerali si associano agli enzimi, in particolare il Magnesio che è un cofattore di molti enzimi che partecipano al

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

metabolismo energetico (chinasi, esochinasi, fosfatasi…) infatti il magnesio è consigliato per chi fa sforzi per tanto tempo.

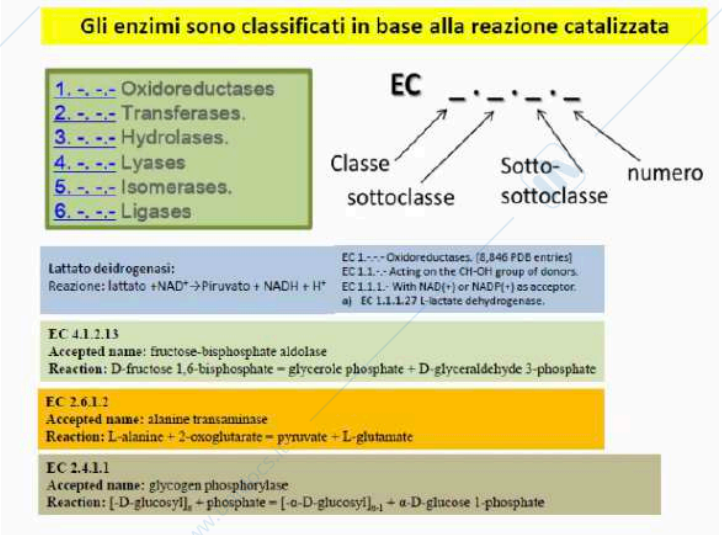


Io vado a considerare l'enzima che reagisce con il substrato e attraverso una reazione che è caratterizzata da una velocità si viene a formare il complesso enzima-substrato che si trasforma poi in enzima-prodotto: ovvero l'interazione implica la formazione di legami deboli ma specifici, legami a idrogeno, elettrostatici che portano il substrato a modificarsi parzialmente ma a rimanere ancora attaccato all'enzima. Il complesso enzima-prodotto si scinde poi in prodotto ed enzima e l'enzima ritorna nella forma iniziale e può iniziare di nuovo a riconoscere un'altra molecola di substrato: quindi aumenta la velocità della reazione ma alla fine della reazione è nella stessa forma che era all'inizio.

L'esochinasi ad esempio trasforma il glucosio in glucosio 6 fosfato che è il prodotto.

Dalla figura cosa si deve trarre come concetto? Si deve imparare a visualizzare e a capire quello che è il sito attivo rappresentando il glucosio con sferette rosse si vede che entra nell'enzima in una regione particolare dove ci saranno catene particolari che interagiscano sia con il glucosio sia con il fosfato che deve unirsi, si vede che l'enzima fa una sorta di movimento, è come se abbracciasse il glucosio, l'enzima si muove un po perché l'interazione con il glucosio porta ad una modificazione conformazionale.

Quindi il sito attivo è quella regione dell'enzima che è formato da catene laterali di amminoacidi che hanno il compito di andare ad interagire con il substrato e trasformarlo in prodotto. Il sito attivo è formato da residui che non è detto siano l'uno vicino all'altro, anzi il più delle volte sono lontani l'uno dall'altro e l'avvolgimento globulare della proteina ha fatto si che si trovino in prossimità andando a formare una tasca che permette di andare a riconoscere in modo specifico il substrato.



Le classi principali sono

-Ossidoriduttasi (1)

-Transferasi (2)

-Idrolasi (3)

-Liasi (4)

-Isomerasi (5)

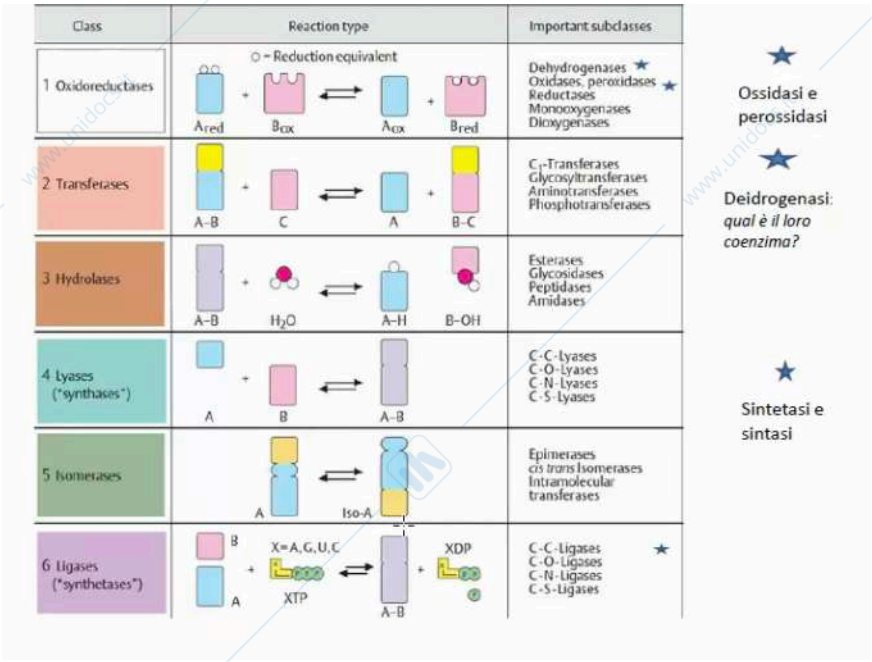
-Ligasi (6)

Ogni enzima è identificato da un primo numero che rappresenta la

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

classe di appartenenza, ex. EC 1.1.1.27 che è la lattato deidrogenasi, vediamo 1 che è la classe quindi farà parte delle ossidoriduttasi ovvero va a catalizzare una reazione di ossidoriduzione (il lattato si trasforma in piruvato, ma il carbonio 2 del lattato è in forma più ridotta rispetto al carbonio de piruvato , quindi il lattato è la specie ridotta Neil piruvato è la specie sudata, ma chi è che si riduce? Il NAD+ si trasfromarna in NADH + H+ quindi riceve due idrogeni e due elettroni quindi sarà la specie ridotta), poi c'è l'aldolasi della classe 4 ovvero delle liasi(sono enzimi litici infatti questa aldolasi rompe una molecola di fruttosio e lo trasforma in glicerolofosfato e gliceraldeide 3 fosfato ovvero in due zuccheri a 3 atomi di carbonio) e la transaminasi della classe 2 ovvero appartiene alla transferasi (va a trasferire un gruppo da un substrato ad un altro e in particolare se si guarda la reazione si vede che trasforma l'alanina in piruvato e il chetoglutarato in glutammato, prendono NH2 da un amminoacido e lo portano ad un altro).



1.Sono enzimi che trasferiscono un equivalente riducente da un substrato ridotto lo trasferiscono ad un altro substrato ossidato e si viene a formare il primo prodotto ossidato e il secondo ridotto (tra cui deidrogenasi, perossidasi)

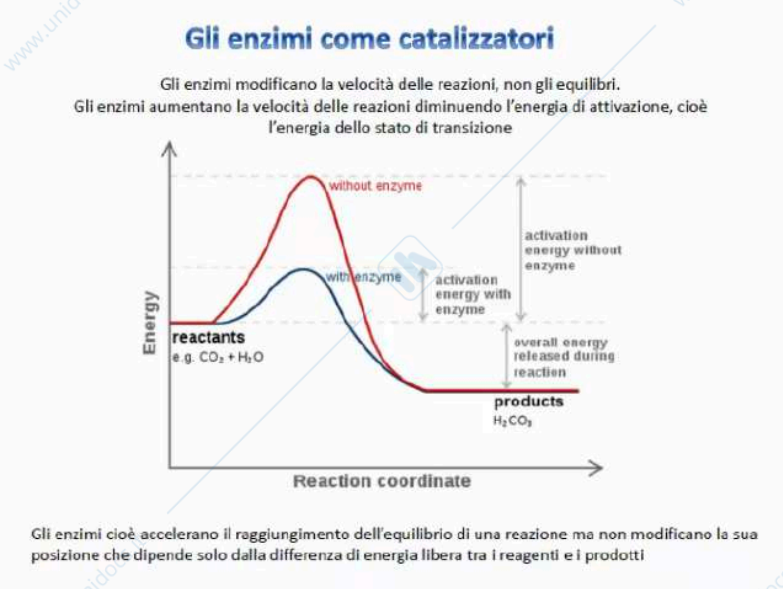
2. Transferasi enzimi che vanno a trasferire un gruppo reattivo di un substrato ad un secondo substrato andando a formare un prodotto privo del gruppo reattivo e un secondo prodotto a cui è associato il prodotto (tra cui amminotransferasi)

Notiamo la differenza importante fra la classe 3 e la classe 4: le idrolasi rompono legame grazie all'introduzione di una molecola di acqua (tra cui le protesi), le liasi invece rompono una molecola ma senza l'intervento di acqua. Sotto liasi c'è scritto *sintasi* vuol dire che se vediamo tutte queste reazioni hanno freccia doppia ovvero possono funzionare in un modo o in un altro, nella classe 4 le liasi se funzionano come liasi quindi rompono una molecola trasformandola in due prodotti, se catalizzano la reazione inversa avremo le sintasi ovvero formare un prodotto unendo due substrati.

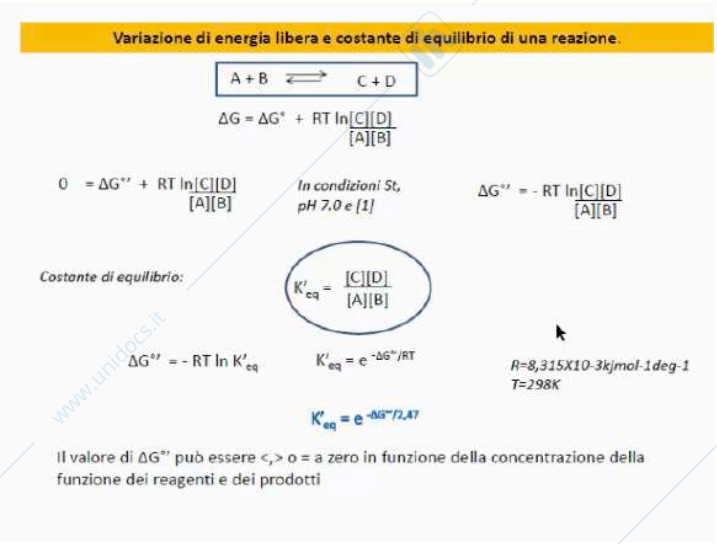
La classe 6 delle ligasi, chiamate anche sintetasi se la reazione avviene in senso opposto, sono un'altra classe a parte perché se vediamo bene due substrati sono uniti in un unico prodotto ma GRAZIE all'intervento della specie indicata con XTP (la x può essere A, G, U, C), se ci metto la A è un ATP che fornisce la sua energia grazie al rilascio di un gruppo fosfato quindi permettono la sintesi di una nuova molecola grazie all'energia data dall'ATP. Le liasi allora come fanno senza ATP? C'è sempre bisogno di energia ma non è fornita dal'ATP ma da altri meccanismi.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



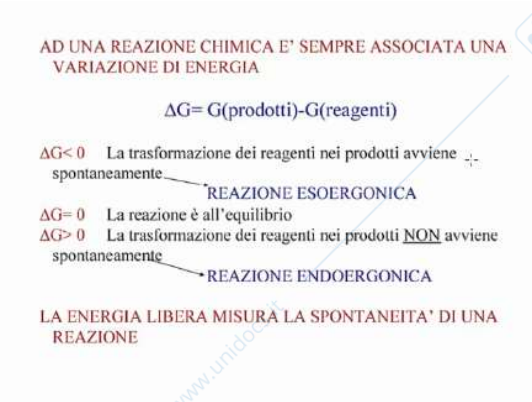
Gli enzimi sono catalizzatori organici ovvero una specie che modifica la velocità della reazione, ma non sposta l'equilibrio ovvero se una reazione è irreversibile enzima o non enzima non avviene; se una reazione è reversibile enzima o non enzima avviene ma senza enzima ci vorrà molto più tempo, perché l'enzima abbassa la barriera energetica quando due reagenti si trasformano in un prodotto. Quindi si forma un intermedio di reazione che è a più alta energia, instabile e affinché si arrivi al prodotto questa barriera energetica deve essere superata ma l'enzima l'abbassa e quindi velocizza la reazione, reazione che avverrebbe comunque perché se vado a vedere l'energia che hanno i reagenti è più alta di quella dei prodotti quindi la reazione avviene perché si passa da specie a più alta energia a specie a più bassa energia; al contrario non avverrebbe almeno che non ci metta ad esempio una sintetasi.



Quando si parla di una reazione enzimatica, si parla di quella che è la trasformazione di due specie A e B reagenti in C e D prodotti, che è espresso dal delta G di reazione che mi indica la variazione di energia libera associata alla reazione che dipende da:

-concentrazione dei prodotti e dei reagenti

-Il delta g con zero primo di reazione ovvero dalle caratteristiche di queste molecole in condizioni standard



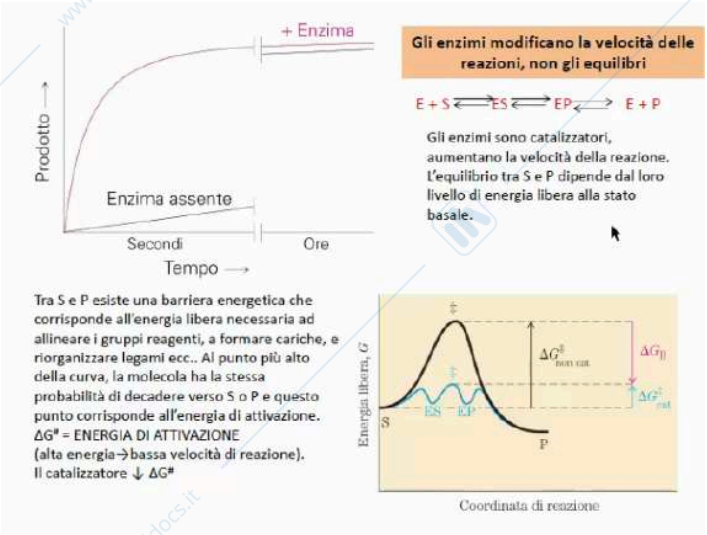
-se delta g è minore di zero la reazione è esoergonica quindi avviene spontaneamente

-Se delta g è maggiore di zero è endoergonica e ha bisogno di energia esterna per farla avvenire

-Se delta g è uguale a zero allora la reazione è all'equilibrio

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



RICAPITOLANDO: gli enzimi vanno a modificare la velocità della reazione ma non gli equilibri, in questa pagina è riportato in alto a sinistra un grafico che ci fa vedere che la reazione avverrebbe comunque se ha il delta g che gli permette di avvenire ma con un enzima fa molto prima, nella parte in basso si ricorda la prima figura che abbiamo visto parlando degli enzimi nel senso che mi descrive una reazione di un substrato S che deve trasformarsi in un prodotto P che richiede di superare l'energia libera di attivazione che in presenza dell'enzima è molto più bassa. In presenza dell'enzima ci sono due flessi perché ci sono delle reazioni enzimatiche che procedono con un solo intermedio e altre che procedono con più intermedi.

Es: reazione del saccarosio con l'ossigeno:

$$C_{12}H_{22}O_{11} + 12\,O_2 \rightarrow 12CO_2 + 11\,H_2O \qquad \Delta G^{\circ\prime} < 0$$

Il saccarosio è stabile e c'è un' alta energia di attivazione (lo zucchero non si sciupa all'aria...)
Nelle cellule la reazione catalizzata avviene velocemente per enzimi che accelerano le reazioni e le organizzano in modo che l'energia liberata da questo processo possa essere recuperata in altre forme (ATP).
Quando in una reazione sono presenti più tappe si formano gli intermedi stabili ES e EP e la velocità complessiva della reazione è determinata dalla tappa che limita la velocità

La velocità di reazione dipende dalla []dei reagenti e da una costante k

$$V = k\,[S]$$

Reazione di PRIMO ORDINE: dipende solo da S . k = sec-1.
Se k=0,03, il 3% della quantità di S viene convertito in P in 1 sec.

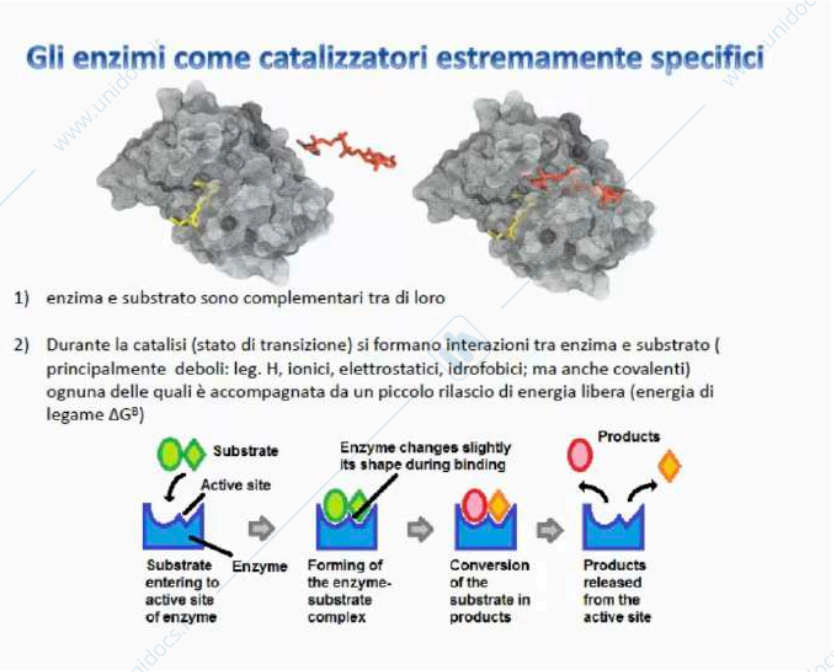
$$V = k[S1][S2]$$

Reazione di SECONDO ordine, k = $M^{-1}sec^{-1}$

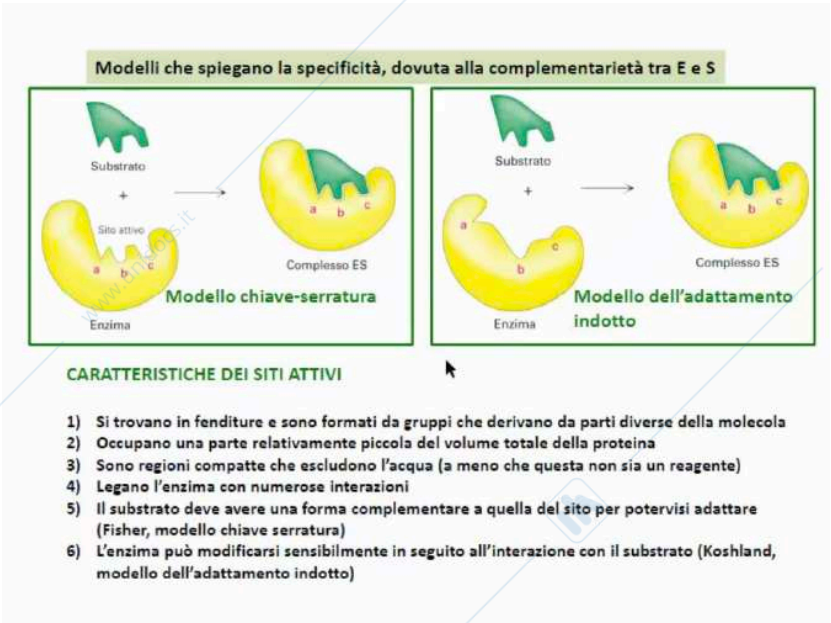
Ad esempio il saccarosio reagisce con l'ossigeno formando CO2 e acqua, il della g è negativo quindi la reazione è spontanea ma il saccarosio è uno zucchero stabile, all'aria non si sciupa lo zucchero, dovrebbe essere superata un'elevata energia di attivazione, quindi per trasformarlo velocemente lo faccio aumentando la temperatura. Fornisco energia alla reazione che mi permette di sorpassare la barriera dell'energia di attivazione e lo zucchero carbonizza; la cellula ovviamente lo fa con l'ATP Inn modo tale che anche una molecola stabile come il saccarosio possa reagire nel giro di pochi minuti.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Gli enzimi sono molto specifici, a differenza di un catalizzatore organico che va per classe di composti, gli enzimi riconoscono in modo specifico il loro substrato, questo avviene grazie a diversi fattori, e trasforma il substrato in un certo prodotto. L'enzima è rappresentato in grigio, nell'enzima in grigio abbiamo anche una struttura in giallo che essendoci già da prima è un cafottore, riconosce il substrato in rosso che va ad alloggiarsi in una specifica regione dell'enzima, vorrà dire che nella regione in cui il substrato è riconosciuto dall'enzima andranno a formarsi interazione specifiche che consistono nella formazione di una serie di legami deboli che avvengono tra i residui delle catene laterali di amminoacidi e i residui del substrato. Gli amminoacidi coinvolti nell'interazione con il substrato sono quelli che fanno parte del sito attivo di un enzima, tutte le volte che si forma un legame viene eliminata quella che è l'acqua di idratazione che circonda il substrato e l'enzima, si formano i legami, il sistema aumenta il suo ordine e quindi aumenta l'ordine e diminuisce l'energia libera associata allo stato di transizione. L'enzima lega il substrato andando a convertirlo in due prodotti, potrebbe essere una liasi o una idrolasi.



La specificità può essere spiegata in vari modi. La specificità è l'instaurarsi di relazioni tra residui amminoacidici del sito attivo e del substrato ma questa interazione può avvenire in vari modi:

1)modello chiave serratura: il nome ci dice che sull'enzima i residui che compongono il sito attivo indicati come a b e c si trovano già preformati sull'enzima, ha già la struttura precisa che riconosce ad incastro il substrato andando a formare il complesso enzima substrato

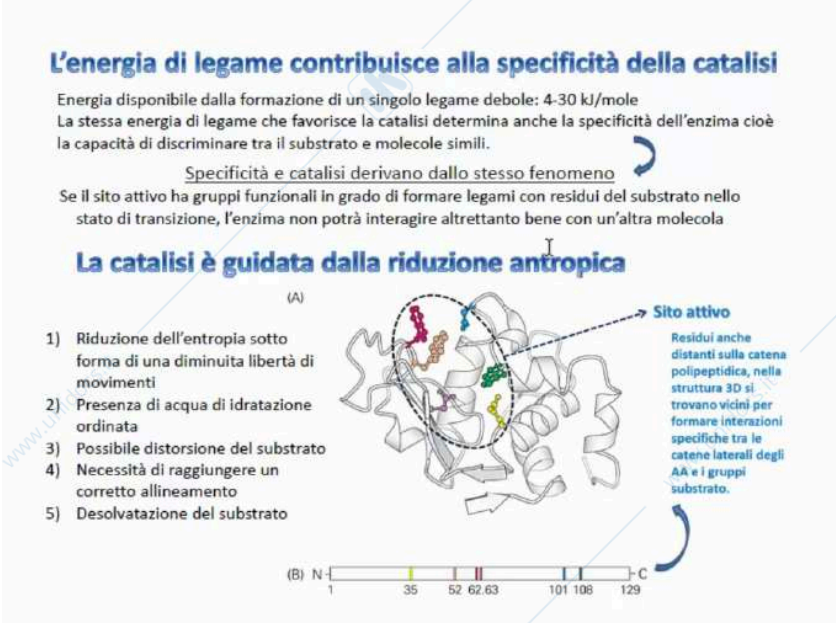
2) Adattamento indotto : l'enzima quando è libero ha i soliti amminoacidi che andranno a costruire il sito attivo ma la struttura di questo enzima inizialmente non è quella del complesso enzima-substrato ma sarà una formazione più lassa, si viene a formare un

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

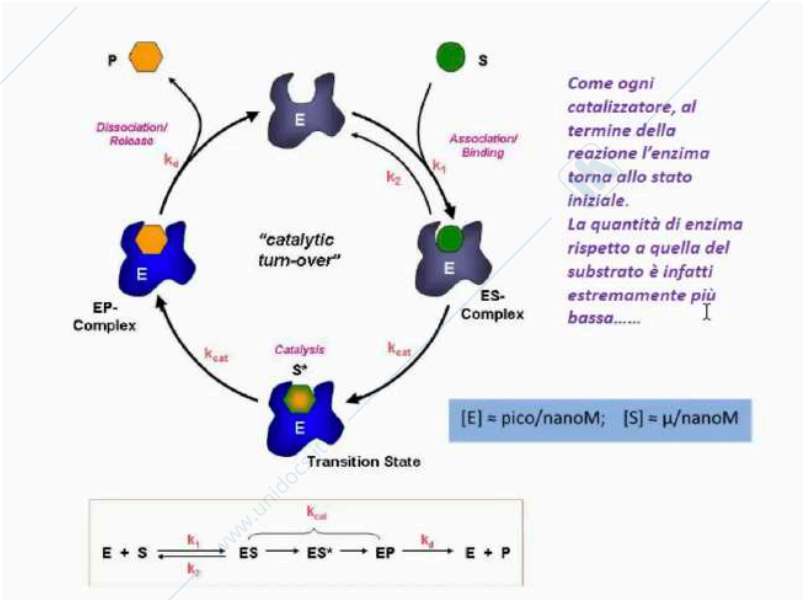
preciso incastro tra substrato ed enzima solo dopo che il substrato ha iniziato ad interagire, l'enzima si adatta al substrato.

Ci sono anche enzimi che seguono un misto tra questi due modelli che possono avere diversi modi di interazione.



Andando a rivedere come avviene a livello più molecolare cosa avviene durante l'interazione substrato prodotto si arriva capire quello che abbiamo preannunciato ovvero che la specificità di un enzima e il meccanismo di catalisi derivano dallo stesso fenomeno ovvero il fenomeno grazie al quale l'interazione tra particolari gruppi del substrato e catene laterali degli amminoacidi vanno ad interagire tra di loro. Ogni volta che si forma un legame si viene ad avere una diminuzione di entropia (l'ordine del sistema aumenta) perché diminuiscono i movimenti che substrato-enzima possono compiere perché l'acqua di idratazione che circonda un substrato viene estrusa e si formano interazioni tra enzima e substrato quindi si viene ad avere una forma più ordinata che mi porta ad un maggiore ordine cioè riduzione dell'entropia.

Nella figura è rappresentato quello che dicemmo ovvero un enzima globulare formato per lo più da alfa eliche con piccole regioni di foglietti beta e nell'enzima è evidenziato il sito attivo formato da residui che se lo vediamo nella parte più in basso possono trovarsi anche lontani tra di loro nella sequenza amminoacidica ma durante il riavvolgimento tridimensionale della proteina vengono a trovarsi spazialmente l'uno vicino all'altro andando a costituire il sito attivo.



Si riassume quello che abbiamo detto finora: un ciclo catalitico è rappresentato come un enzima che reagisce con il substrato verde, si forma interazione con l'enzima formando il complesso enzima-substrato, durante lo stato di transizione cioè quello in cui l'energia libera di questo stato è abbassato dall'enzima, il substrato inizia a trasformarsi in prodotto, finché durante un successivo passaggio il substrato si trasforma in prodotto, che viene

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

chiamato complesso enzima-substrato andando poi a provocare la dissociazione del prodotto mentre l'enzima libero in quanto catalizzatore torna nella sua configurazione iniziale e può riprendere il ciclo, quindi può compiere molte volte la reazione descritta quindi basta una sola molecola di enzima per trasformare un numero elevato di molecole di substrato, questo si riflette nelle concentrazioni di enzima e substrato che si trova nella cellula, il substrato è mille volte più concentrato di un enzima perché un enzima lavora per tantissimi substrati. Nel rettangolo in azzurro abbiamo le concentrazioni relative di enzima e substrato e vediamo che mentre la concentrazione dell'enzima è all'ordine delle piconanomoli, il substrato del micromolare.

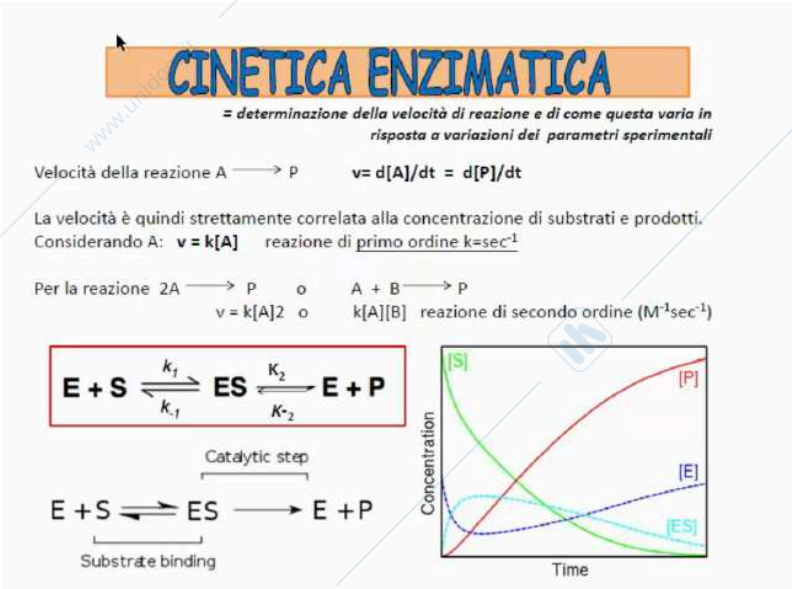
Nella scrittura in basso è rappresentato in termini ancora più schematici quella che è la reazione che abbiamo descritto adesso andando a considerare che l'enzima più il substrato reagiscono tra di loro e quindi con una certa velocità di reazione si forma il complesso enzima-substrato, questa velocità è associata ad una costante di velocità definita come k1, la cosa che si deve considerare è che una volta che si è formato il complesso molte volte in base alla necessità della cellula la reazione più tornare indietro e quindi si può anche liberare enigma e substrato con una sua costante di velocità qui chiamata k2. Sono tutte transizioni caratterizzate da una propria velocità di reazione definite da costanti catalitiche perché relative alla catalisi enzimatiche, infine si può concludere il tutto permettendo la dissociazione del prodotto quindi avremo la costante kd. Un ciclo enzimatico può essere espresso da una serie di costanti di velocità che trasformano enzima substrato in enzima prodotto.

LA CINETICA ENZIMATICA

L'enzima trasforma velocemente un substrato in prodotto, ma quanto velocemente? L'enzima riconosce in modo specifico un substrato, ma quanto specifica quantitativamente?

L'enzima permette dissociazione e formazione di un prodotto ma con quale velocità?

Si possono determinare in modo quantitativo mediante la determinazione di queste costanti di velocità e di altre costanti che caratterizzano una reazione enzimatica.



La cinetica enzimatica studia la velocità di reazione e come questa possa variare in base al tipo di enzima e in base a quanto substrato c'è.

Una velocità è la variazione di un'unità di misura nel tempo, quindi un reagente A che si trasforma in P posso dire che a velocità è la variazione della concentrazione di A nel tempo o la variazione di concentrazione di P nel tempo.

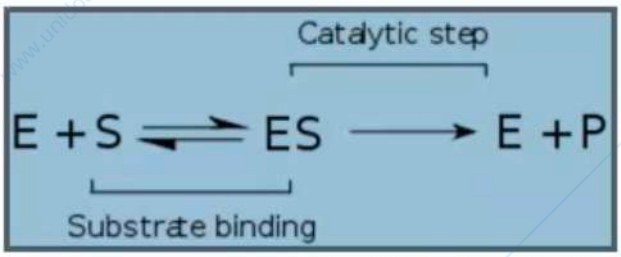
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

La velocità di una reazione di primo ordine quindi che dipende solo dalla concentrazione di un substrato o di un prodotto e la sua costante ha le dimensioni del secondo alla meno uno.

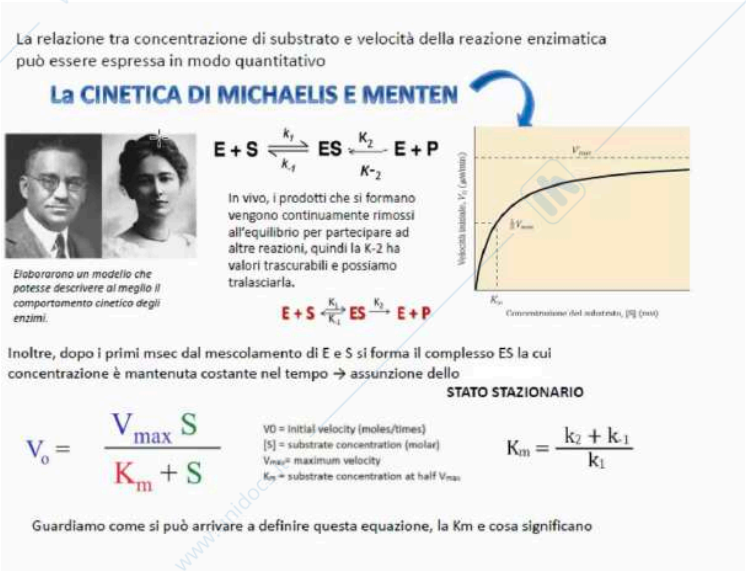
La velocità di una reazione di secondo ordine dipende da due substrati o due prodotti e l'unita di misura sarà Mol^-1*sec-1

Nel quadrato rosso vediamo una reazione semplice ovvero con un solo substrato anche se la maggior parte delle reazioni ne ha due, quindi si prende in considerazione questa reazione che forma un solo intermedio di reazione ES e lo forma mediante una velocità di reazione caratterizzata dalla costante k1 e mediante una contraria di velocità di reazione catalizzata dalla costante k-1 che mi rappresenta la possibilità che questo complesso enzima-substrato possa revertire in enzima più substrato. Questo ES attraverso una velocità di reazione caratterizzata dalla costante k2 si trasforma in enzima più prodotto, per quanto detto prima potrebbe avvenire anche la reazione inversa ed andare a riformare il complesso ES.



La costante k2 si può anche omettere perché una reazione va avanti perché si forma un prodotto di cui la cellula ha bisogno quindi il prodotto P è sempre sottratto all'equilibrio di reazione quindi è molto improbabile che possa venire la reazione inversa ecco perché posso omettere la costante k-2.

Guardiamo la figura in basso a destra, mi misura come variano le concertazioni di substrato in verde e di prodotto in rosso durante il tempo in cui avviene una reazione ovvero la variazione di concentrazione sul tempo mi descrive la velocità con cui scompare il substrato che diminuisce e aumenta il prodotto che mi si forma. Le linee tratteggiate rappresentano il fatto che l'enzima libero reagisce con il substrato e quindi diminuisce all'inizio di una reazione , mentre la concentrazione del complesso ES aumenta. Nel complesso comunque ci accorgiamo che mentre substrato e prodotto variano molto la concentrazione il commesso ES la varia meno perché sono minori nelle concentrazioni di partenza.



Si chiama cinetica di Michealis e Menten che crearono un modello che mi descriveva il comportamento cinetico di un enzima con tutte le approssimazione necessarie alla costruzione di un modello cioè la scelta di un sistema semplice con un solo substrato, un solo intermedio di reazione e la supposizione di alcune particolari restrizioni di questo modello che venne studiato in vitro, e che si è visto poi è perfettamente in accordo con il comportamento di alcuni

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

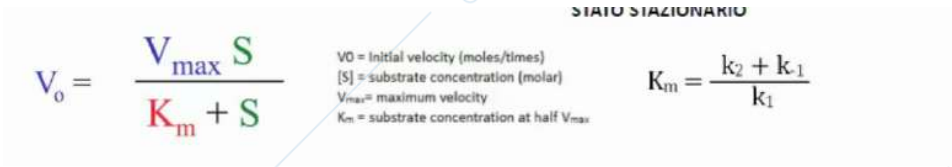
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

enzimi presenti nella cellula.

Come vediamo dall'immagine non sono contemporanei, sono pionieri, hanno attivato il campo della modellistica biologica. Loro sperimentavano direttamente in vitro le diverse velocità di reazione che ottenevano variando due parametri: concentrazione di enzima e di substrato. Anche oggi tutte le volte che si studia un modello biologico si parte da un modello più semplice è impossibile riuscire a stare dietro a tutto nel campo biologico.

Il modello messo a punto da loro mi permette di definire un grafico che quantitativamente mi viene a descrivere quello che è a la velocità di una reazione, questo grafico che abbiamo nella slide mi dice che sull'asse delle y c'è la velocità iniziale, mentre sulle x la concentrazione di substrato quindi la linea mi rappresenta come varia la velocità di reazione in relazione alla concentrazione di substrato e varia in modo iperbolico.questa iperbole l'abbiamo già vista nel caso della mioglobina, ma anche dei trasportatori del glucosio che lega il glucosio, sono sempre proteine che legano qualcosa, in questo caso è un enzima che lega qualcosa e lo trasforma in un prodotto.

Loro in una provetta aggiungevano enzima e substrato e misuravano cosa succedeva con dei dosaggi enzimatici. Loro considerarono che il complesso enzima-substrato di forma molto velocemente, il riconoscimento avviene in pochi millisecondi che prima non si potevano nemmeno misurare, oggi si possono considerare con gli strumenti che abbiamo, quindi loro potevano vedere solo quello che succedeva quando il complesso enzima substrato si era già formato, ovvero nello stato stazionario. Infatti la loro cinetica è definita come la cinetica dello stato stazionario in cui la concentrazione del complesso enzima-substrato è mantenuta costante quindi la velocità di formazione del complesso enzima-substrato è uguale alla velocità della sua scissione.

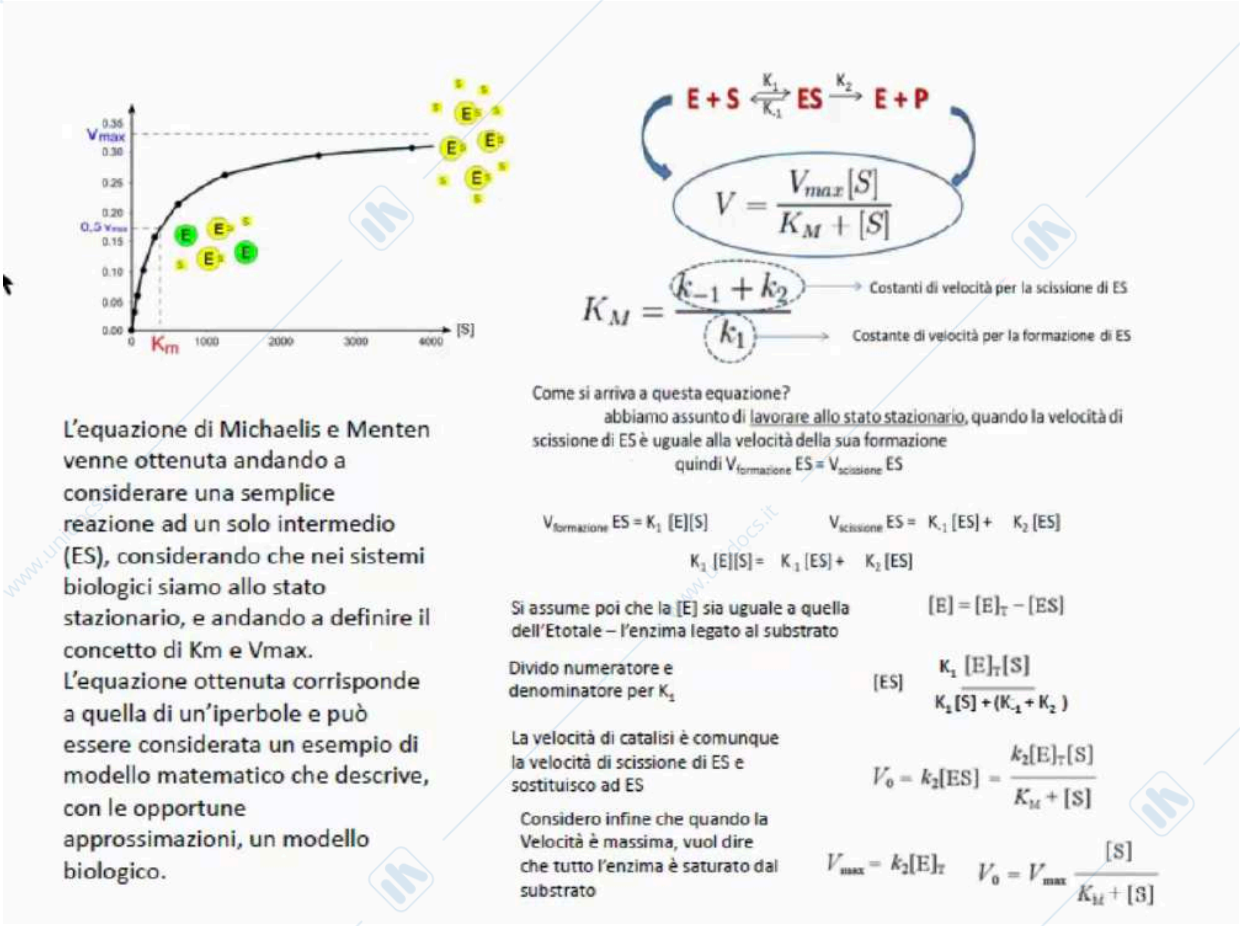


Quindi la velocità di reazione è un rapporto tra la velocità massima che può raggiungere una reazione enzimatica per la concentrazione di substrato fratto km+ concentrazione di substrato. La km è un rapporto tra le diverse costanti di velocità (la somma di k2 e k1 fratto k1).

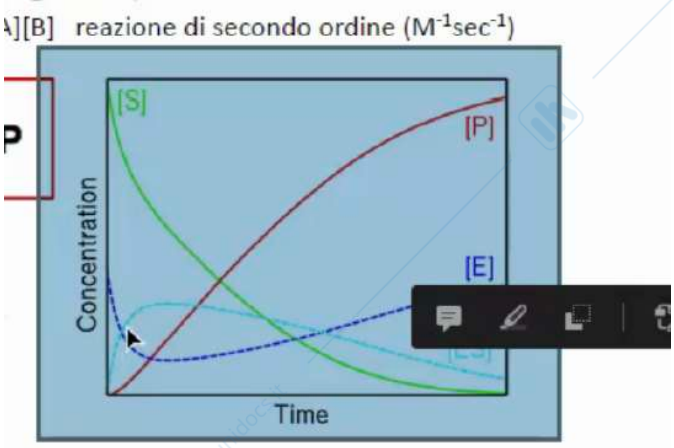
Come si arriva a definire questa equazione? Diciamo che la Vo è la nostra y e S come x, è l'equazione di un'iperbole.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Il grafico in alto a destra è il grafico di loro due, si vede che all'inizio di una reazione enzimatica la velocità sale velocemente per poi arrivare ad un asintoto, sale velocemente perché ci sono molecole di enzima libero (in verde) che possono riconoscere il substrato, via via che la reazione procede alcune molecole di enzima riconoscono il substrato formando il complesso enzima substrato (in giallo) quando tutte le molecole di enzima saranno saturate dal substrato la velocità di reazione non può più aumentare perché anche se aumento la concentrazione di substrato non se ne può formare di più di complesso enzima substrato perché l'enzima è tutto occupato, è la stessa cosa che dicemmo quando aumento il glucosio ma ho finito i trasportatori.



Per arrivare a questa equazione bisogna definire lo stato stazionario ovvero quello che stiamo lavorando nel momento in cui la contrazione del complesso è costante. Lo stato stazionario si forma quando il complesso enzima-substrato si è formato (vedi la freccina) e l'enzima ha diminuito la sua concentrazione quindi misurare lo stato prestazionario significa lavorare in tempi brevissimi, che si trova nel grafico a sinistra della freccettina, fino allo zero.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Lavorare allo stato stazionario significa quando la concentrazione del complesso enzima substrato si mantiene per lo più costante.

SPIEGAZIONE PASSAGGI MATEMATICI DELLA SLIDE DA SAPERE!!!!!!!Definire lo stato stazionario vuol dire che la velocità di formazione del complesso enzima-substrato è uguale alla velocità di scissione. Nello step successivo si definisce la velocità di formazione del complesso enzima substrato, quindi scrivo che è uguale a k1 per la concentrazione dell'enzima per la concentrazione dl substrato quindi alla costante di velocità per la concentrazione dei reagenti; la velocità invece di scissione è data dalla somma della velocità con cui il complesso enzima-substrato può scindersi tornando in enzima più substrato e la velocità con cui il complesso si scinde in enzima più prodotto, la velocità di scissione del complesso enzima substrato sarà la concentrazione del reagente (che in questo caso è S) per la costante di velocità k-1 mentre invece l'altra velocità è data dalla concentrazione del reagente che è di nuovo S per la costante di velocità K2.

Viene fuori che io posso uguagliare le due velocità e quindi scrivere che k1* concentrazione enzima* substrato= k-1 * concentrazione di enzima substrato* concentrazione di enzima + prodotto

La concentrazione dell'enzima libero sarà uguale alla concentrazione dell'enzima totale- quella parte di enzima che ha già reagito con il substrato quindi meno la concentrazione del complesso enzima substrato allora al primo termine dell'equazione che io avevo scritto prima, vado a sostituire al posto di E , ET-ES

Quindi mi ritrovo sia al primo che al secondo membro dell'equazione la quantità concentrazione di ES quindi posso fare un raccoglimento totale tra entrambi i membri che mi permette quindi di mettere in evidenza un fattore comune ad entrambi i membri dell'equazione che è ES quindi risolvo l'equazione per ES. quindi ES= k1* enzima totale* concentrazione di substrato fatto k1*S +(k-1+k-2).

Io ora posso andare a definire riguardando la parte alta della figura quella che è la Km che si definisce come il rapporto tra la velocità di scissione ES e la velocità di formazione di ES.

Siccome sia al numeratore che al denominatore c'è k1 usando la proprietà invariantiva divido tutto per k1 e ritrovo che posso andare ad inserire il termine km al denominatore, quindi io ho che la concentrazione del complesso enzima-substrato è uguale alla concertazione dell'enzima totale *S fratto KM+S, poi vado a considerare che la velocità di catalisi è quella determinata dalla scissione di ES, k2S è lo step limitante di ogni reazione perché è quella che mi determina la formazione del prodotto quindi la velocità della reazione è determinata da k2 *S, sostituisco ad S velocità fratto k2 e poi vado a considerare che quando ET reagisce con la costante di velocità K2 quindi quando tutto l'enzima è saturato siamo nella regione asintotica quindi io k2*ET mi rappresenta la velocità massima che sostituisco all'equazione di prima .

Andiamo a vedere poi che la velocità con cui il complesso enzima-substrato si scinde in enzima più prodotto è quella che mi rappresenta la velocità di catalisi ovvero la velocità di reazione ma la velocità di reazione quando tutto l'enzima totale ha reagito con il substrato, e tutto si trasforma in prodotto l'iperbole mi fa un asintoto è la velocità

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

massima di reazione quindi con queste considerazione posso andare a definire l'equazione di michealis e Mendel.

Qualche chiarimento sui passaggi matematici sono qui:

$k_1[E][S] = k_{-1}[ES] + k_2[ES]$, ma $[E] = [E_T] - [ES]$

$k_1([E_T] - [ES])[S] = (k_{-1} + k_2)[ES]$

$k_1[E_T][S] - k_1[ES][S] = (k_{-1} + k_2)[ES]$

Risolviamo per $[ES]$ e poi semplifichiamo dividendo per k_1

$$[ES] = \frac{k_1[E_T][S]}{k_1[S] + (k_{-1} + k_2)}$$ (dividendo per k_1)

Avendo definito $K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$

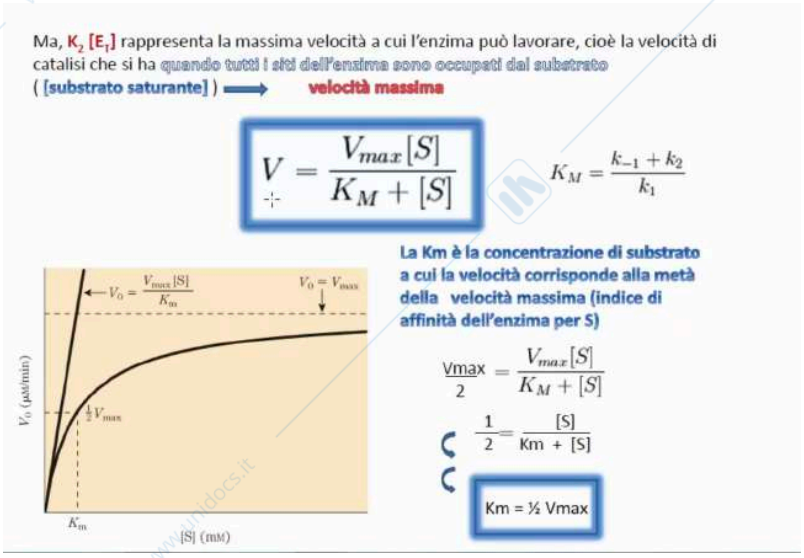
$$[ES] = \frac{[E_T][S]}{K_m + [S]}$$

ma, la v di catalisi dipende dalla velocità di scissione ES → $v = k_2[ES]$

$$v = \frac{k_2[E_T][S]}{K_m + [S]}$$

$k_2[E_T]$ esprime la v della reazione (k_2) quando tutto l'enzima è saturato con il substrato ⇒ Vmax

$$v = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$



Questa equazione mi serve per capire in modo quantitativo quanto un enzima riconosca bene un substrato e quanto sia efficiente nella formazione di un prodotto e capire l'andamento iperbolico.

La velocità massima è quella velocità di reazione cui tutto l'enzima è saturato dal substrato e mi viene a rappresentare la velocità di catalisi ovvero la massima

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

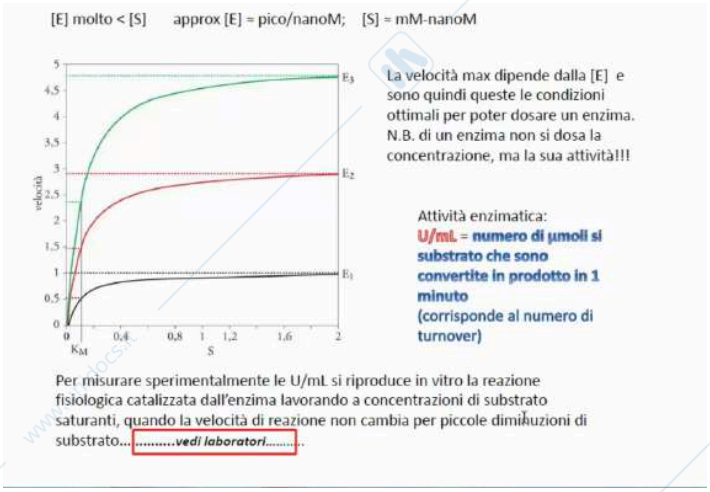
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

velocità catalitica che un enzima può avere.

La km invece io la determino facendo un'interpolazione, la vado a definire (impara anche la **mini dimostrazione!!)**come la concentrazione di substrato a cui la velocità di reazione corrisponde a metà della velocità massima. Quindi guardando il grafico vedo che la km è una quantità che si trova sull'asse delle x, e sull'asse delle x c'è la concentrazione di substrato quindi l'unità di misura della km è una contrazione che può essere millimolare o micromolare. La km venendo fuori da un rapporto di contrazioni di velocità NON HA LE DIMENSIONI DI SECONDI ALLA MENO UNO, ha le dimensioni di UNA CONCENTRAZIONE. Quindi la km è l'affinità di un enzima con il suo substrato.

Se la concentrazione di substrato è bassa, quindi se km è molto vicina all'asse delle x vuol dire che velocemente questa iperbole è molto ripida, con poco substrato si riesce ad arrivare alla velocità massima, se invece la km è alta succede che per arrivare a metà della velocità massima la mia iperbole deve pendere di più quindi ci vuole più substrato per arrivare alla stessa velocità massima quindi quanto più alta è la km tanto più bassa è l'affinità di un enzima per il substrato, mentre più bassa è la km tanto più alta è l'affinità di un enzima per il substrato.

Una km più elevata vuol dire km più a destra quindi l'iperbole è più bassa e quindi ci vuole più substrato per arrivare alla stessa velocità, se invece la km è bassa, più vicina all'origine del grafico quindi la pendenza è più elevata e quindi mi ci vuole una concentrazione minore di substrato per arrivare alla stessa velocità ecco che la km È INDICE DELL'AFFINITÀ DELL'ENZIMA PER IL SUBSTRATO (SONO INVERSAMENTE PROPROZIONALI).



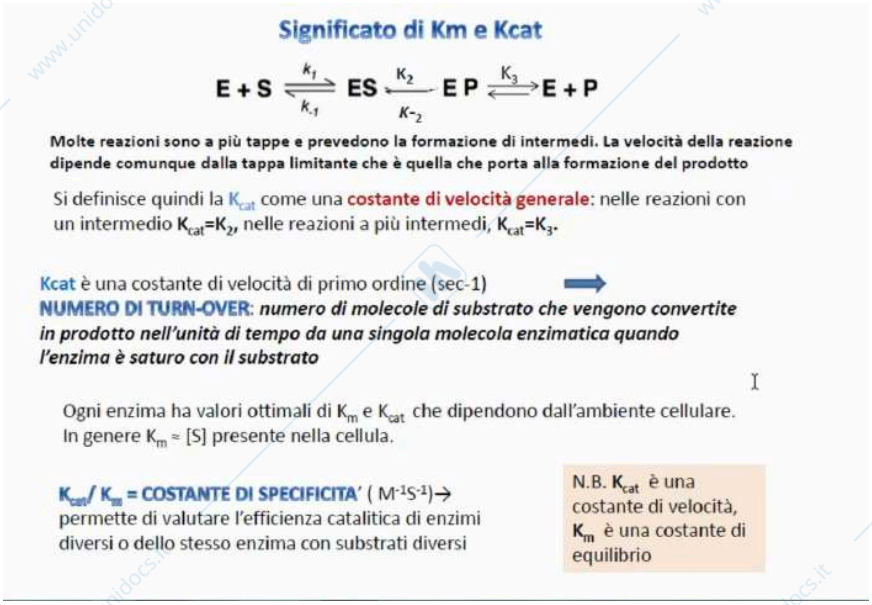
Per una certa concentrazione di enzima esiste una velocità massima che non può essere superata ma se io nella mia provetta ci metto più enzima allora la quantità in più di enzima che ci metto può reagire con altro substrato, questo è un modo che mi serve per andare a misurare in vitro la quantità di enzima che ho attraverso una metodica che vedremo in laboratorio: non si misura mai la concentrazione di un enzima ma la sua attività espressa dalle unità su millilitro ovvero numero di molecole di substrato che si trasformano in un prodotto in unita di tempo.

Kcat è la costante catalitica, si intende una costante di velocità generale che è l'ultima della reazione, è quella che mi porta alla formazione dell'enzima più il prodotto. Nello schema avevamo che E+S forma ES che si trasformava subito in E+P con la costante K2 che nel caso della reazione ad un solo intermedio è la costante catalitica.

Ma quello prende in considerazione il caso più semplice, la maggior parte degli enzimi forma il complesso enzima-substrato che mediante lo stato di transizione forma E+P, allora in quel caso la Kcat è la K3: è LA COSTANTE DI VELOCITA RIFERITA ALLA REAZIONE CHE MI PORTA ALLA FORMAZIONE DI ENZIMA + PRODOTTO.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



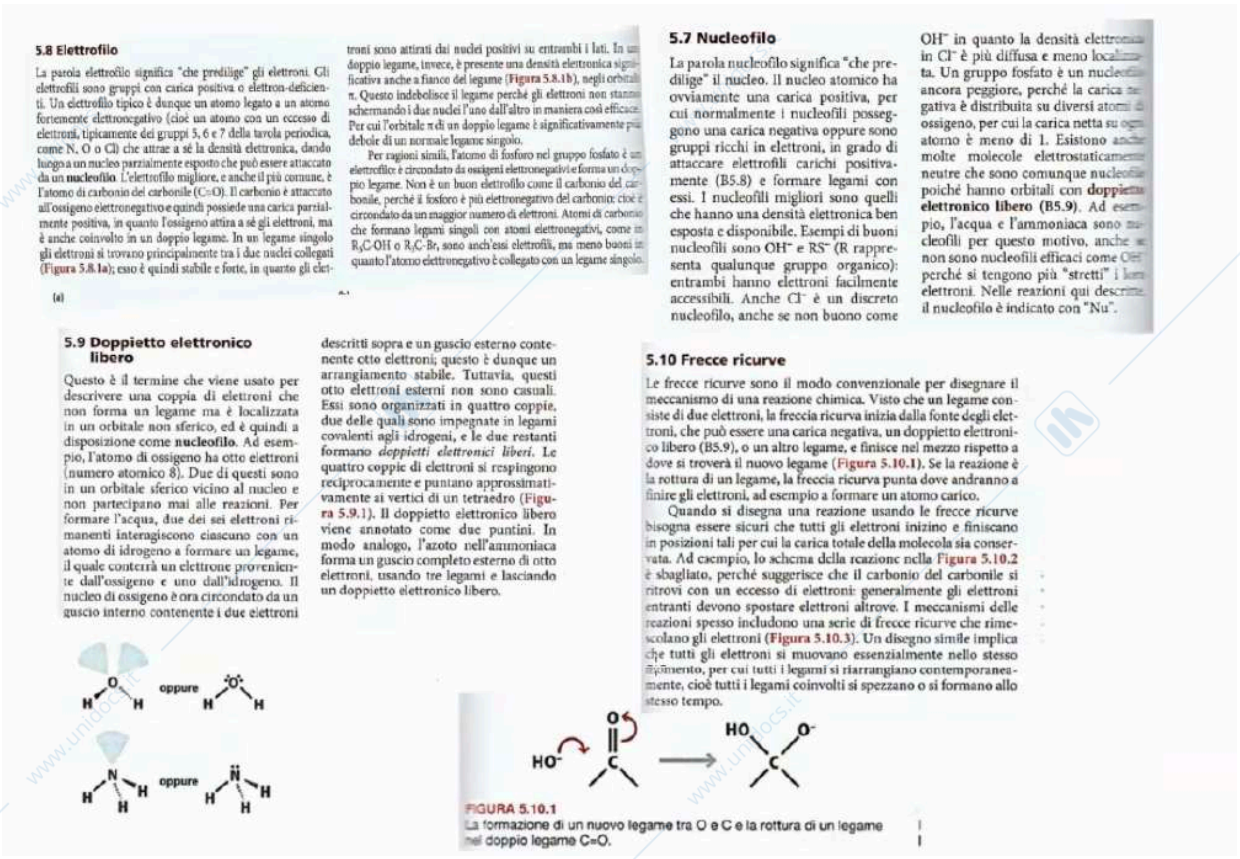
Il numero di turnover è il numero di molecole di substrato che sono convertite in prodotto nell'unità di tempo, è determinato dalla costante catalitica che di nuovo ha le dimensioni di una velocità.



<u>Come avviene l'interazione a livello molecolare</u>? Andiamo ad approfondire i modelli chiave-serratura e l'adattamento indotto, cosa avviene a livello molecolare quando il substrato reagisce con il suo enzima, in particolare con il sito attivo dell'enzima. Il sito attivo è la regione in cui catene laterali si arrangiano in modo tridimensionale e vanno a riconoscere un substrato. I residui non sono tutti vicini ma possono anche essere lontani ma si avvicinano nella struttura tridimensionale. <u>Quindi vediamo come avviene l'interazione tra i residui del sito attivo del substrato e i residui del substrato ovvero il meccanismo di azione di un enzima: come un enzima interagisce con il substrato formando il complesso enzima substrato</u>. L'interazione è SPECIFICA, è in questa interazione che risiede la specificità dell'enzima ed è dovuta all'instaurarsi di legami deboli tra i residui del substrato e quelli dell'enzima, in alcuni casi si formano anche legami covalenti tra enzima e substrato, è comunque l'insieme di tutti questi legami che porta al raggiungimento dello stato di transizione ovvero che ha energia libertà più bassa e mi permette di andare a formare il prodotto rigenerando l'enzima come all'inizio.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



5.8 Elettrofilo

La parola elettrofilo significa "che predilige" gli elettroni. Gli elettrofili sono gruppi con carica positiva o elettron-deficienti. Un elettrofilo tipico è dunque un atomo legato a un atomo fortemente elettronegativo (cioè un atomo con un eccesso di elettroni, tipicamente dei gruppi 5, 6 e 7 della tavola periodica, come N, O o Cl) che attrae a sé la densità elettronica, dando luogo a un nucleo parzialmente esposto che può essere attaccato da un **nucleofilo**. L'elettrofilo migliore, e anche il più comune, è l'atomo di carbonio del carbonile (C=O). Il carbonio è attaccato all'ossigeno elettronegativo e quindi possiede una carica parzialmente positiva, in quanto l'ossigeno attira a sé gli elettroni, ma è anche coinvolto in un doppio legame. In un legame singolo gli elettroni si trovano principalmente tra i due nuclei collegati (Figura 5.8.1a); esso è quindi stabile e forte, in quanto gli elettroni sono attirati dai nuclei positivi su entrambi i lati. In un doppio legame, invece, è presente una densità elettronica significativa anche a fianco del legame (Figura 5.8.1b), negli orbitali π. Questo indebolisce il legame perché gli elettroni non stanno schermando i due nuclei l'uno dall'altro in maniera così efficace. Per cui l'orbitale π di un doppio legame è significativamente più debole di un normale legame singolo.

Per ragioni simili, l'atomo di fosforo nel gruppo fosfato è un elettrofilo e circondato da ossigeni elettronegativi e forma un doppio legame. Non è un buon elettrofilo come il carbonio del carbonile, perché il fosforo è più elettronegativo del carbonio: cioè è circondato da un maggior numero di elettroni. Atomi di carbonio che formano legami singoli con atomi elettronegativi, come in R_2C-OH o R_2C-Br, sono anch'essi elettrofili, ma meno buoni in quanto l'atomo elettronegativo è collegato con un legame singolo.

5.7 Nucleofilo

La parola nucleofilo significa "che predilige" il nucleo. Il nucleo atomico ha ovviamente una carica positiva, per cui normalmente i nucleofili possiedono una carica negativa oppure sono gruppi ricchi in elettroni, in grado di attaccare elettrofili carichi positivamente (B5.8) e formare legami con essi. I nucleofili migliori sono quelli che hanno una densità elettronica ben esposta e disponibile. Esempi di buoni nucleofili sono OH^- e RS^- (R rappresenta qualunque gruppo organico): entrambi hanno elettroni facilmente accessibili. Anche Cl^- è un discreto nucleofilo, anche se non buono come OH^- in quanto la densità elettronica in Cl^- è più diffusa e meno localizzata. Un gruppo fosfato è un nucleofilo ancora peggiore, perché la carica negativa è distribuita su diversi atomi di ossigeno, per cui la carica netta su ogni atomo è meno di 1. Esistono anche molte molecole elettrostaticamente neutre che sono comunque nucleofile poiché hanno orbitali con **doppietto elettronico libero (B5.9)**. Ad esempio, l'acqua e l'ammoniaca sono nucleofili per questo motivo, anche se non sono nucleofili efficaci come OH^- perché si tengono più "stretti" i loro elettroni. Nelle reazioni qui descritte il nucleofilo è indicato con "Nu".

5.9 Doppietto elettronico libero

Questo è il termine che viene usato per descrivere una coppia di elettroni che non forma un legame ma è localizzata in un orbitale non sferico, ed è quindi a disposizione come **nucleofilo**. Ad esempio, l'atomo di ossigeno ha otto elettroni (numero atomico 8). Due di questi sono in un orbitale sferico vicino al nucleo e non partecipano mai alle reazioni. Per formare l'acqua, due dei sei elettroni rimanenti interagiscono ciascuno con un atomo di idrogeno a formare un legame, il quale conterrà un elettrone proveniente dall'ossigeno e uno dall'idrogeno. Il nucleo di ossigeno è ora circondato da un guscio interno contenente i due elettroni descritti sopra e un guscio esterno contenente otto elettroni; questo è dunque un arrangiamento stabile. Tuttavia, questi otto elettroni esterni non sono casuali. Essi sono organizzati in quattro coppie, due delle quali sono impegnate in legami covalenti agli idrogeni, e le due restanti formano *doppietti elettronici liberi*. Le quattro coppie di elettroni si respingono reciprocamente e puntano approssimativamente ai vertici di un tetraedro (Figura 5.9.1). Il doppietto elettronico libero viene annotato come due puntini. In modo analogo, l'azoto nell'ammoniaca forma un guscio completo esterno di otto elettroni, usando tre legami e lasciando un doppietto elettronico libero.

oppure

oppure

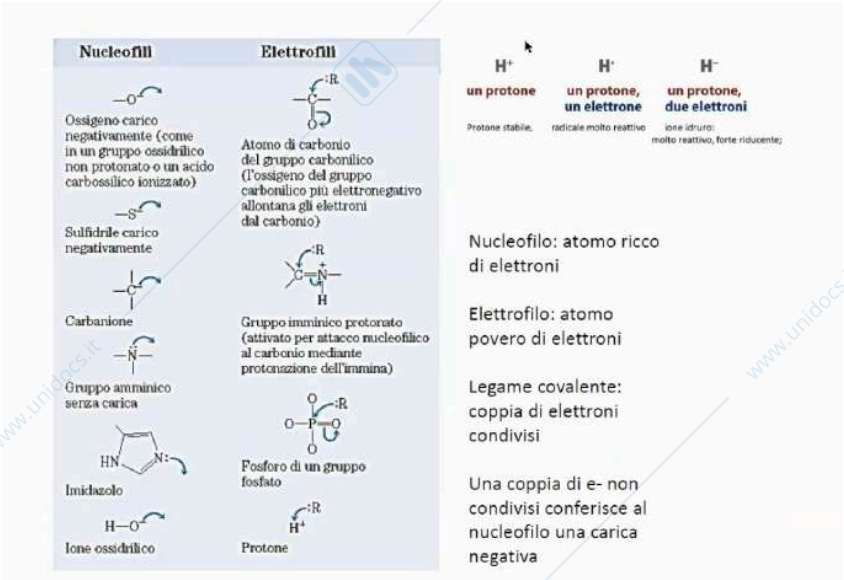
5.10 Frecce ricurve

Le frecce ricurve sono il modo convenzionale per disegnare il meccanismo di una reazione chimica. Visto che un legame consiste di due elettroni, la freccia ricurva inizia dalla fonte degli elettroni, che può essere una carica negativa, un doppietto elettronico libero (B5.9), o un altro legame, e finisce nel mezzo rispetto a dove si troverà il nuovo legame (Figura 5.10.1). Se la reazione è la rottura di un legame, la freccia ricurva punta dove andranno a finire gli elettroni, ad esempio a formare un atomo carico.

Quando si disegna una reazione usando le frecce ricurve bisogna essere sicuri che tutti gli elettroni inizino e finiscano in posizioni tali per cui la carica totale della molecola sia conservata. Ad esempio, lo schema della reazione nella Figura 5.10.2 è sbagliato, perché suggerisce che il carbonio del carbonile si ritrovi con un eccesso di elettroni: generalmente gli elettroni entranti devono spostare elettroni altrove. I meccanismi delle reazioni spesso includono una serie di frecce ricurve che rimescolano gli elettroni (Figura 5.10.3). Un disegno simile implica che tutti gli elettroni si muovano essenzialmente nello stesso momento, per cui tutti i legami si riarrangiano contemporaneamente, cioè tutti i legami coinvolti si spezzano o si formano allo stesso tempo.

FIGURA 5.10.1
La formazione di un nuovo legame tra O e C e la rottura di un legame nel doppio legame C=O.

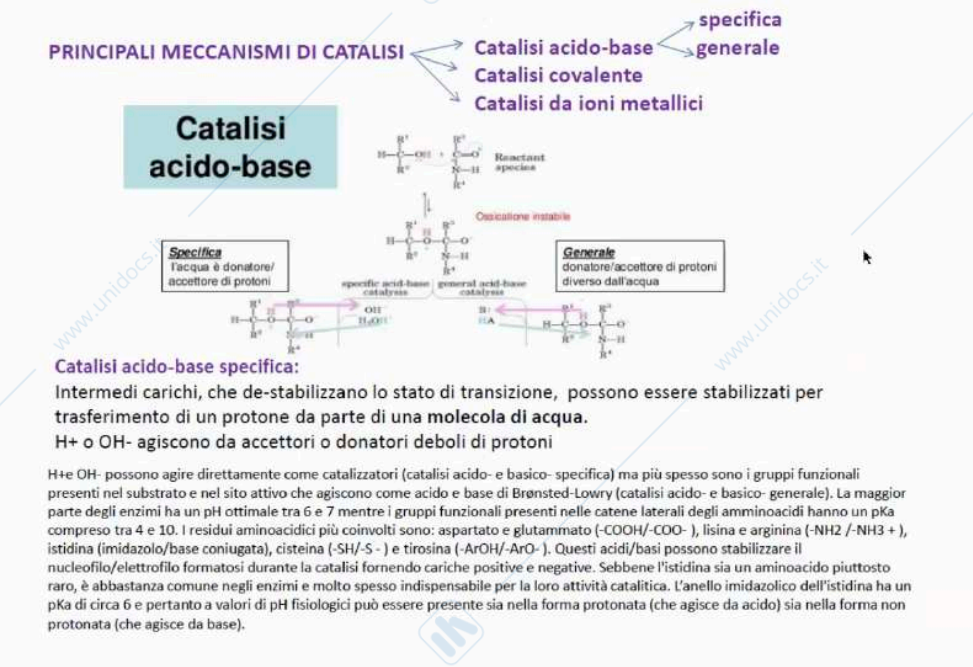
I termini che dobbiamo richiamare sono appunto elettronico, nucleolo, doppietto elettronico libero e frecce ricurve. Si trovano questi termini perché durante la catalisi acido base ci sono specie nucleofile che possono mettere in compartecipazione un loro doppietto elettronico, le elettrofile accettano un doppietto elettronico , il carbanione è il carbonio con parziale carica negativa, gli ioni ossidrilici sono nucleofili che mettono in compartecipazione gli elettroni. L'idrogeno di solito è in forma H+ quindi un protone, raramente è in forma negativa e quindi radicale. Si può trovare anche lo ione idruro(lo ritroviamo nelle idrogenasi) che è lo ione idrogeno fatto da un protone e due elettroni.



Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

La catalisi prevede la formazione di legami tra substrato ed enzima e a seconda delle interazioni che si instaurano si possono andare a riconoscere vari meccanismi di catalisi, tra cui quella acido-base (osserviamo meccanismi di formazioni di legami ionici); quella covalente (nello stato di transizione si ha la formazione di legami covalenti) e quella da ioni metallici(è aiutata dagli ioni metallici, in cui quindi c'è un cofattore, lo ione metallico che aiuta lo svolgimento della reazione).

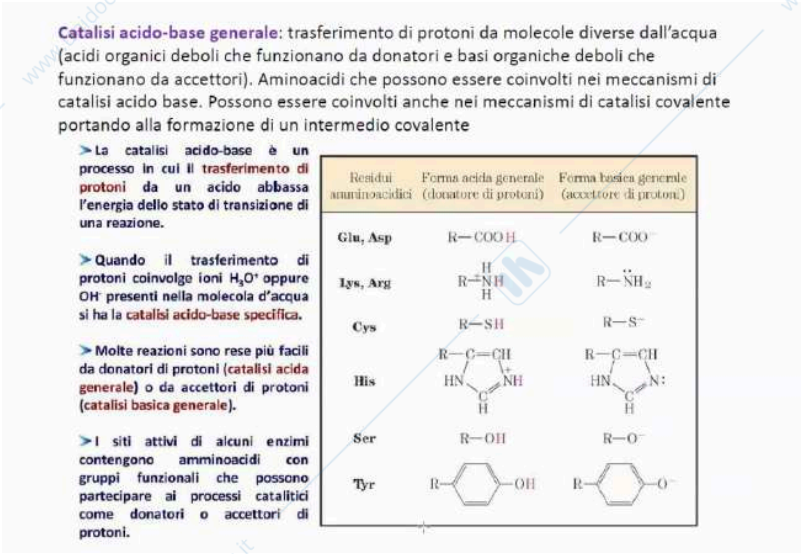


La catalisi acido base (leggi anche slide)può essere distinta quindi a seconda della specie con cui si formano le interazione ioniche

Essa può essere distinta in:

-Specifica: quando la formazione di intermedi che stabilizzano lo stato di transizione sono formati per intervento di una molecola di acqua (sono enzimi che usano l'acqua come secondo substrato, come le idrolasi)

-Generale : l'accettore o il donatore di elettroni non è più l'acqua, è una molecola diversa dall'acqua.



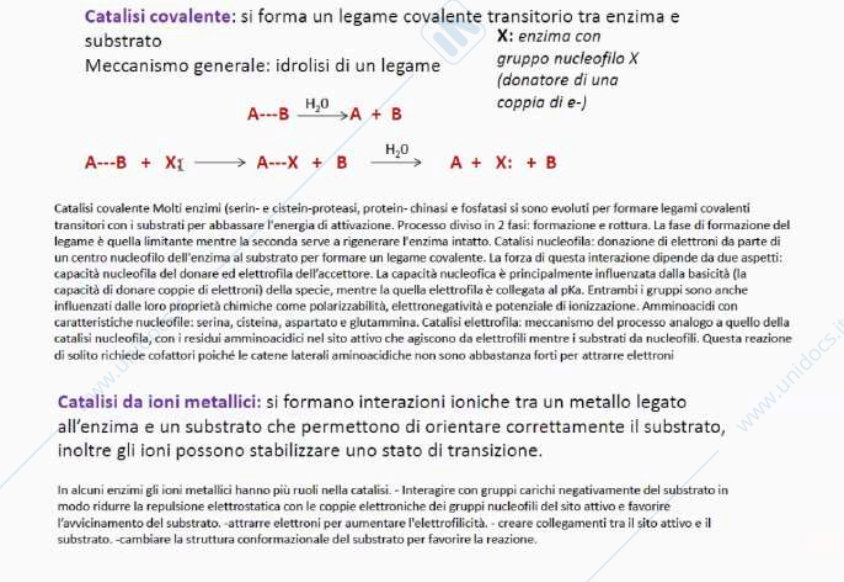
Nel caso della generale, l'intervento di elettrofili o nucleofili non sono dovuti a h o oh dell'acqua ma a residui delle catene laterali degli amminoacidi.

Ricordiamo tra questi gli amminoacidi acidi (glutammico ed aspartico) che sono a ph cellulare nella forma dissociata quindi agiscono come accettare di elettroni; oppure i basici come lisina ed arginina che agiscono da donatore di protoni; oppure cisteina,

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

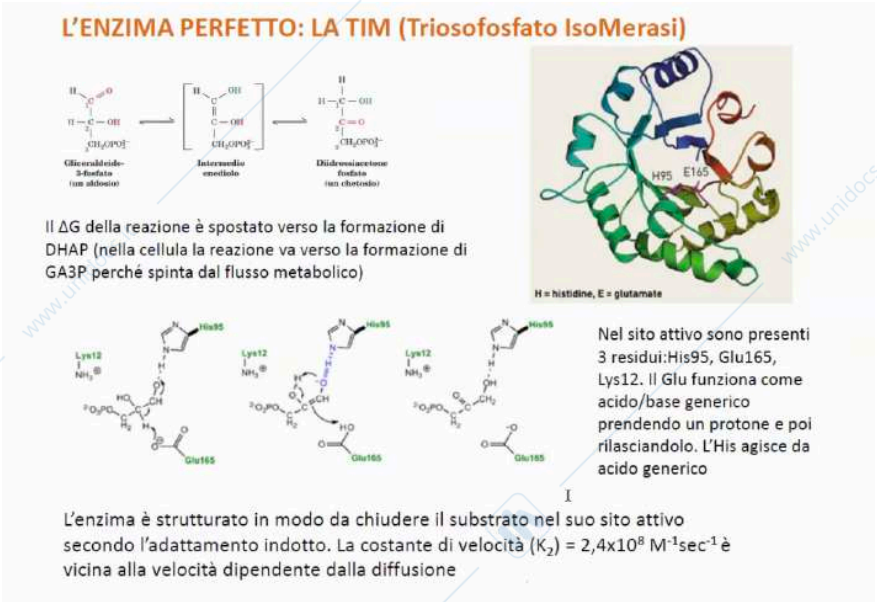
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

serina e tirosina, hanno zolfo ed ossigeno, possono perdere l'idrogeno e fare da nucleofili; infine l'istidina che può agire sia da acido che da base perché ricordiamoci che l'istidina avendo una pka simile al ph della cellula può essere presente nell'ambiente cellulare sia nella forma protonata che in quella deprotonata, è molto versatile, può agire sia da donatore di protoni quando è protonata, sia da accettore quando è deprotonata.



Catalisi covalente: Si viene ad avere la formazione di un legame covalente temporaneo tra un gruppo dell'enzima e un altro residuo, lo schema adesso non lo devi imparare bisogna però sapere che la formazione degli intermedi covalenti serve per abbassare fortemente energia di attivazione, si forma all'inizio un legame covalente che stabilizza l'intermedio ES, poi si rompe il legame covalente e si rigenera l'enzima attivo.

Catalisi da ioni metallici: di solito sono ioni metallici con carica positiva e bivalenti (magnesio, manganesio e zinco) che con le loro cariche positive stabilizzano il complesso enzima substrato.

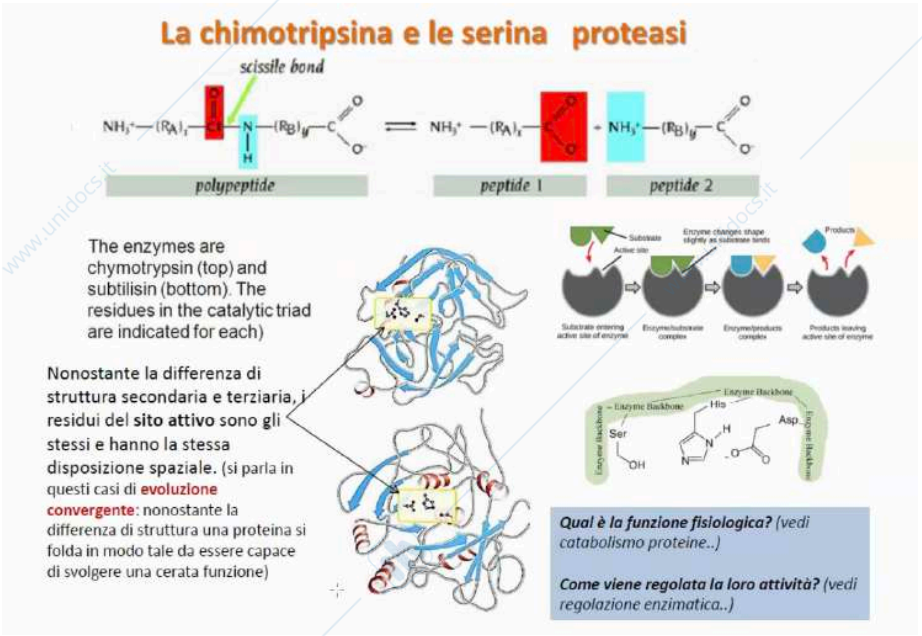


La TIM è la Triosofosfato IsoMerasi, funziona usando come meccanismo catalitico una catalisi acido base generale perché il meccanismo di catalisi non richiede l'intervento di una molecola di acqua ma intervengono durante la catalisi dei residui acidi, in particolare il glutammico. Il glutammico e l'istidina che si trova subito come esempio spesso presente nei siti attivi degli enzimi. Il numero indica la posizione di quell'amminoacido nella catena polipeptidica che si conta a partire dal'N terminale, quindi istidina (95) e glutammico (165) sono distanti nella catena polipeptidica ma si trovano vicini nella tridimensionale. Questo enzima fa acido-base generale. Converte la gliceraldeide 3 fosfato in diidroassiacetonefosfato, è una isomerasi nel senso che va a trasformare il gruppo aldeidico della gliceraldeide, nel gruppo

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

chetonico del diidrossiacetone, per spostare questi residui si serve dell'istidina e del glutammico, l'istidina va ad interagire con il gruppo aldeidico della gliceraldeide e glutammico che nella sua forma dissociata va ad eseguire l'attacco nucleofilo sul carbonio in posizione 2 permettendo la formazione di un intermedio ES caratterizzato da una temporanea formazione di doppio legame tra carbonio 1 e carbonio 2 e intermedio che preclude al passaggio finale dove si ha la formazione del gruppo chetonico, il glutammico e l'istidina tornano nella loro forma iniziale. È uno degli enzimi più veloce, hanno una costante di velocità k2 molto elevata e si dice vicina alla *velocità dipendente dalla diffusione* ovvero appena una molecola di substrato si avvicina all'enzima è subito riconosciuta e subito trasformata.

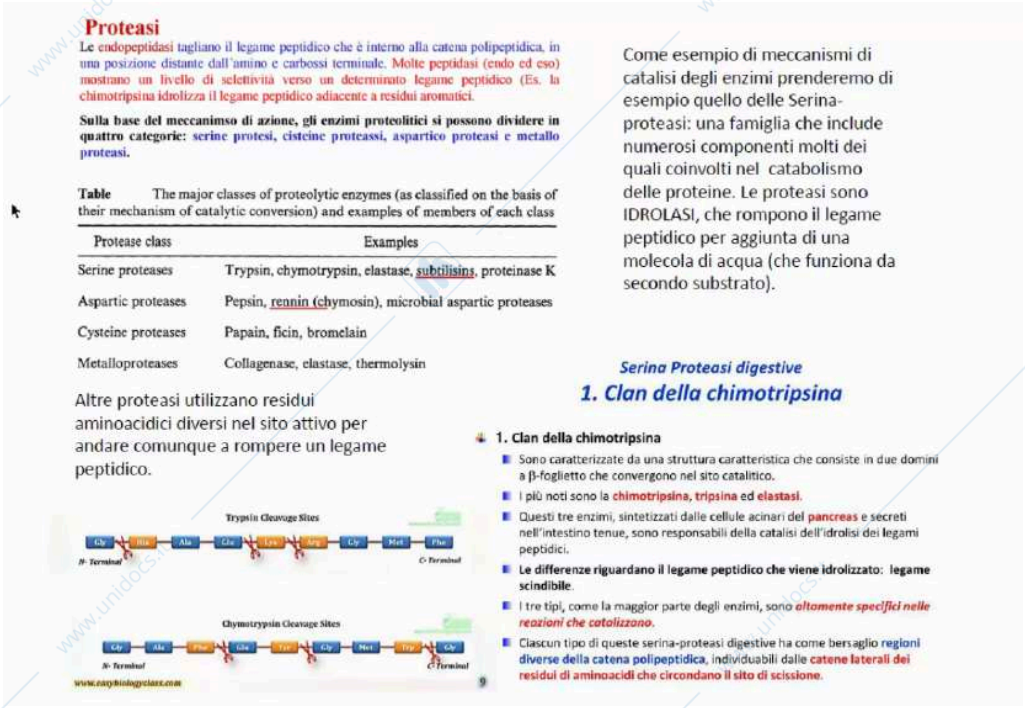


Il meccanismo di azione delle serino proteasi, è stato ampiamente usato, riguarda enzimi che sono importanti anche dal punto di vista fisiologico. Le serino proteasi sono una classe enzimatica che appartengono alle proteasi ovvero sono in grado di idrolizzare il legame peptidico, le proteasi rompono la proteina, appartengono alle idrolasi ovvero agli enzimi che usano l'acqua per andare a rompere un legame, questo mi dice già qualcosa perché se appartengono alle idrolasi di sicuro ritrovo una catalisi acido-base specifica. Nella parte alta della slide è rappresentato un pezzetto di una proteina con un legame peptidico messo in evidenza e la proteasi che scinde questo legame peptidico grazie alla molecola di acqua. Quindi sono una classe di proteasi, ma serina perché comprende tanti enzimi ma tutti hanno la serina come amminoacido presente nel sito attivo degli enzimi. Quindi sono enzimi che digeriscono una proteina grazie all'intervento di una molecola di acqua e usano come residuo per la catalisi una serina. In basso a destra si vede la serina presente nel sito attivo dell'enzima ma accanto alla serina(nucleofilo) abbiamo un altro amminoacido che è l'istidina(sia base che acido) e accanto all'istidina un aspartico (che accetta idrogeno).

Fra questi enzimi ritroviamo la chimotripsina che è un enzima digestivo, ovvero vengono rilasciati nell'intestino tenue per andare a digerire le proteine prodotte nell'organismo. Oltre alla chimotripsina, queste proteasi sono anche altre tra cui abbiamo la tripsina, l'elastasi ma funzionano in modo simile anche enzimi non di origine animale ma batterici come la subtilisina, che digerisce substrati proteici grazie all'intervento di questi 3 residui amminoacidi. Questi enzimi hanno il sito attivo, indipendentemente che siano umani o batterici, sono detti TRIADE CATALITICA sono disposti in un certo modo per poter trasformare il substrato nel prodotto. Questa struttura infatti si è mantenuta nel corso dell'evoluzione e si parla in questo caso di EVOLUZIONE CONVERGENTE ovvero è stato

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Proteasi

Le endopeptidasi tagliano il legame peptidico che è interno alla catena polipeptidica, in una posizione distante dall'amino e carbossi terminale. Molte peptidasi (endo ed eso) mostrano un livello di selettività verso un determinato legame peptidico (Es. la chimotripsina idrolizza il legame peptidico adiacente a residui aromatici.

Sulla base del meccanimso di azione, gli enzimi proteolitici si possono dividere in quattro categorie: serine protesi, cisteine proteassi, aspartico proteasi e metallo proteasi.

Table The major classes of proteolytic enzymes (as classified on the basis of their mechanism of catalytic conversion) and examples of members of each class

Protease class	Examples
Serine proteases	Trypsin, chymotrypsin, elastase, subtilisins, proteinase K
Aspartic proteases	Pepsin, rennin (chymosin), microbial aspartic proteases
Cysteine proteases	Papain, ficin, bromelain
Metalloproteases	Collagenase, elastase, thermolysin

Altre proteasi utilizzano residui aminoacidici diversi nel sito attivo per andare comunque a rompere un legame peptidico.

Come esempio di meccanismi di catalisi degli enzimi prenderemo di esempio quello delle Serina-proteasi: una famiglia che include numerosi componenti molti dei quali coinvolti nel catabolismo delle proteine. Le proteasi sono IDROLASI, che rompono il legame peptidico per aggiunta di una molecola di acqua (che funziona da secondo substrato).

Serina Proteasi digestive

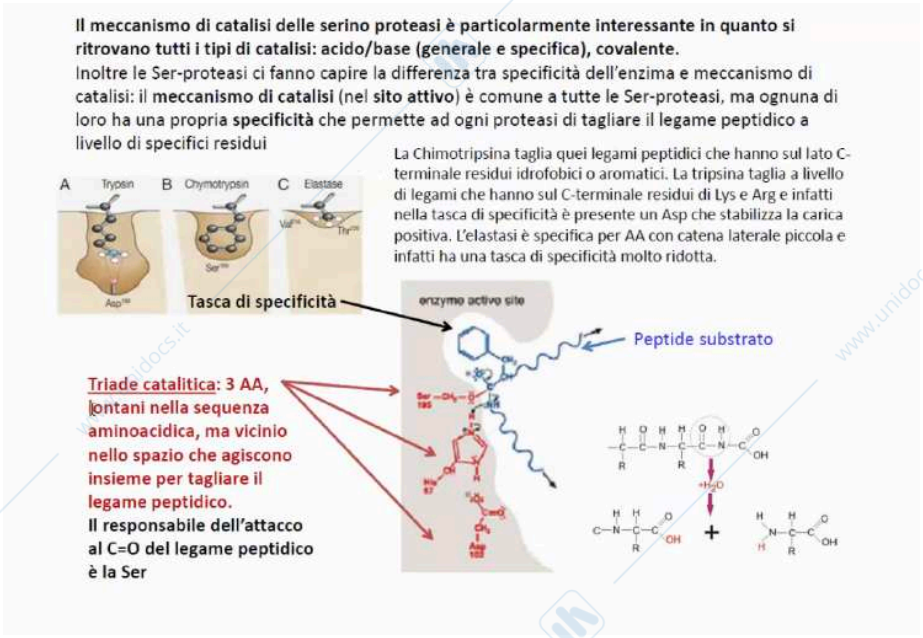
1. Clan della chimotripsina

1. Clan della chimotripsina

- Sono caratterizzate da una struttura caratteristica che consiste in due domini a β-foglietto che convergono nel sito catalitico.
- I più noti sono la **chimotripsina, tripsina** ed **elastasi**.
- Questi tre enzimi, sintetizzati dalle cellule acinari del **pancreas** e secreti nell'intestino tenue, sono responsabili della catalisi dell'idrolisi dei legami peptidici.
- **Le differenze riguardano il legame peptidico che viene idrolizzato: legame scindibile**.
- I tre tipi, come la maggior parte degli enzimi, sono ***altamente specifici nelle reazioni che catalizzano.***
- Ciascun tipo di queste serina-proteasi digestive ha come bersaglio **regioni diverse della catena polipeptidica**, individuabili dalle **catene laterali dei residui di aminoacidi che circondano il sito di scissione**.

visto che proteine con strutture terziare anche diverse hanno il sito attivo diverso quindi la pressione evolutiva ha portato un sito attivo in un certo modo al di la della specie a cui le proteine appartengono.

Leggitela per approfondire (a sx)



Il meccanismo di catalisi delle serino proteasi è particolarmente interessante in quanto si ritrovano tutti i tipi di catalisi: acido/base (generale e specifica), covalente.

Inoltre le Ser-proteasi ci fanno capire la differenza tra specificità dell'enzima e meccanismo di catalisi: il **meccanismo di catalisi** (nel **sito attivo**) è comune a tutte le Ser-proteasi, ma ognuna di loro ha una propria **specificità** che permette ad ogni proteasi di tagliare il legame peptidico a livello di specifici residui

La Chimotripsina taglia quei legami peptidici che hanno sul lato C-terminale residui idrofobici o aromatici. La tripsina taglia a livello di legami che hanno sul C-terminale residui di Lys e Arg e infatti nella tasca di specificità è presente un Asp che stabilizza la carica positiva. L'elastasi è specifica per AA con catena laterale piccola e infatti ha una tasca di specificità molto ridotta.

A Trypsin B Chymotrypsin C Elastase

Tasca di specificità

enzyme active site

Peptide substrato

Triade catalitica: 3 AA, lontani nella sequenza aminoacidica, ma vicinio nello spazio che agiscono insieme per tagliare il legame peptidico.

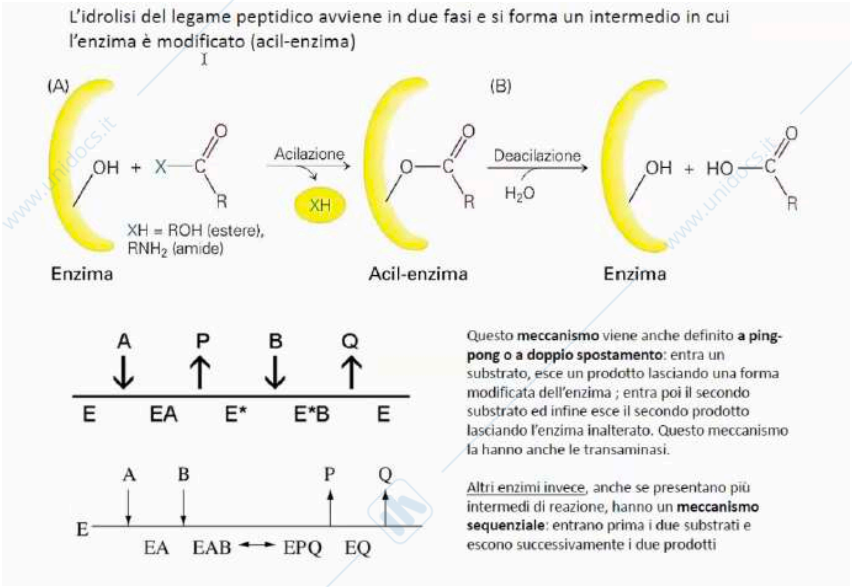
Il responsabile dell'attacco al C=O del legame peptidico è la Ser

Se il legame peptidico è sempre uguale cosa ci stanno a fare le proteasi, basterebbe che ce ne fosse una sola che taglia tutti i legami peptidici, produce una miscela di amminoacidi e siamo a posto; ma è vero che il legame peptidico è sempre uguale ma è anche vero che la proteina ha tutte le catene laterali con amminoacidi, un enzima non può riconoscere la catena laterale del triptofano così come riconosce quella della glicina ad esempio quindi ci devono essere enzimi diversi che vanno a riconoscere regioni diverse delle proteine e vanno ad agire con particolari residui aminoacidi della proteina substrato che dve essere digerita. Quindi c'è una regione delle serino proteasi (la TASCA DI SPECIFICITA) che permette alla tripsina di andare a riconoscere un certo residuo amminaocidico della proteina substrato , alla chemiotripsina di riconoscere altri residui amminoacidi, quindi il sito attivo è uguale per tutti ma è diverso ciò con cui agiscono, mi fanno vedere bene la differenza tra specificità e catalisi: la specificità è in modo in cui si

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

riconosce in modo specifico un substrato (grazie alla tasca di specificità) mentre la catalisi è il modo: sono residui del sito attivo che determinano la rottura di un legame e questo in questo caso è dovuto alla triade catalitica che arrangiati in una certa maniera nello spazio permettono la rottura del legame peptidico.



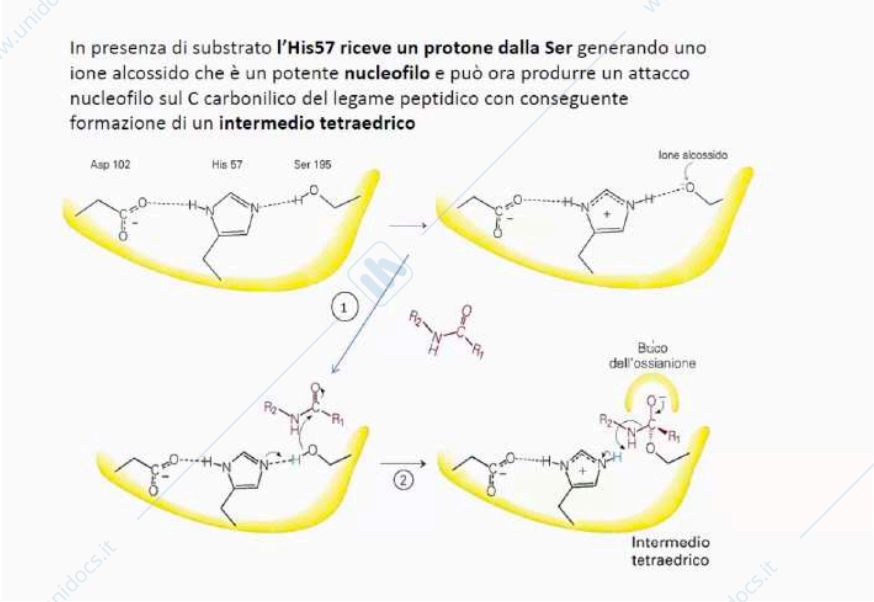
La catalisi procede in più tappe e si forma un intermedio in cui l'enzima è modificato.

Il baffo giallo è la regione del sito attivo, è rappresentato solo il gruppo ossidrico che va ad interagire con il substrato in cui si mette in evidenza soprattutto il legame peptidico, si forma un legame tra il gruppo carbonilico della proteina substrato e l'enzima e successivamente questo legame viene rotto quindi all'inizio è entrata la proteina, poi esce nella prima fase il gruppo XH che è il pezzo della proteina che si porta dietro l'NH terminale e poi dopo la deacilazione, grazie all'intervento della molecole di acqua l'intermedio covalente si rompe e si libera l'altra parte del peptide che ora ha il gruppo CH libero. È detto meccanismo a ping pong o a doppio spostamento, tipico anche delle transaminasi perché prevede che su quella che è la molecola dell'enzima E entra un substrato, si forma ES, il substrato è la proteina, esce il primo prodotto che per noi è la parte amminica del polipeptide (NH2), si forma un enzima modificato che per noi è l'acetil-enzima, entra il secondo substrato (acqua), esce il secondo prodotto che per noi è la componente carbossilica della catena polipeptidica e si rigenera l'enzima.

Nello schema sotto è riportato un altro enzima che usa un meccanismo diverso, sequenziale, entrano prima due substrati, e escono sequenzialmente i due prodotti.

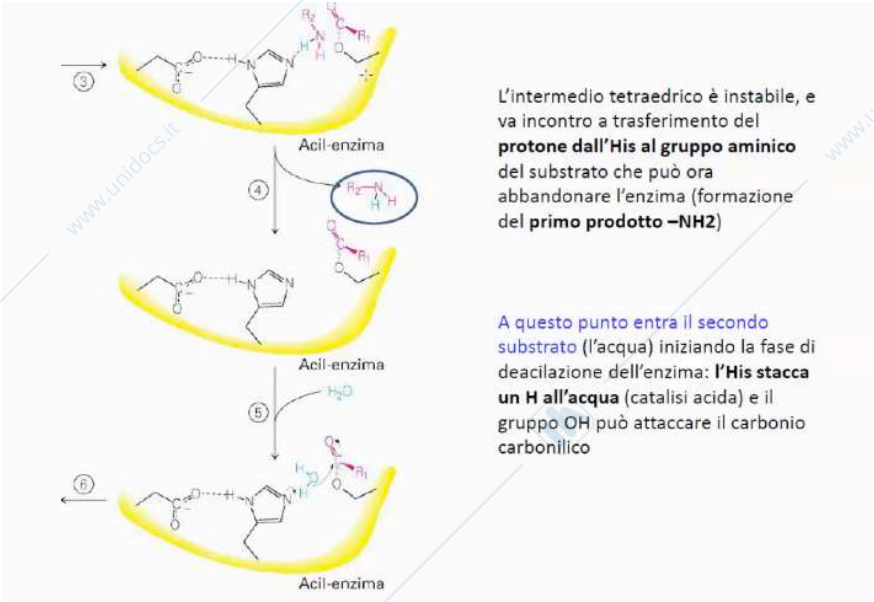
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Questo **meccanismo di azione va saputo** !! Non importa come in questa slide in modo dettagliato ma in modo generale basta.

Iniziamo: si considera la triade catalitica ovvero aspartico-istidina e serina, l'istidina strappa un protone alla serina quindi l'istidina accetta un protone (si comporta da base), rimane uno ione alcossido (serina O-), in queste condizioni arriva il substrato che qui è rappresentato al centro della pagina con il gruppo NH CO quindi metto in evidenza il legame peptidico, il substrato entra nel sito attivo e del substrato ci interessa il gruppo carbonilico perché ho il carbonio con parziale carica positiva e ossigeno con parziale negativa, lo ione alcossido della serina effettua un attacco nucleofilo sul carbonio del legame peptidico portando nella k2 alla formazione di un intermedio tatredrico in cui il C del legame peptidico forma 4 legami: uno con l'ossigeno della serina, gli altri legami con l'ossigeno del legame peptidico, il gruppo amminico e gli altri sostituenti. L'intermedio tetraedrico è stabilizzato dal buco dell'ossanione perché vicino al sito attivo è presente una regione della proteina dove può essere alloggiato l'ossigeno carico negativamente nell'intermedio tetraedrico.

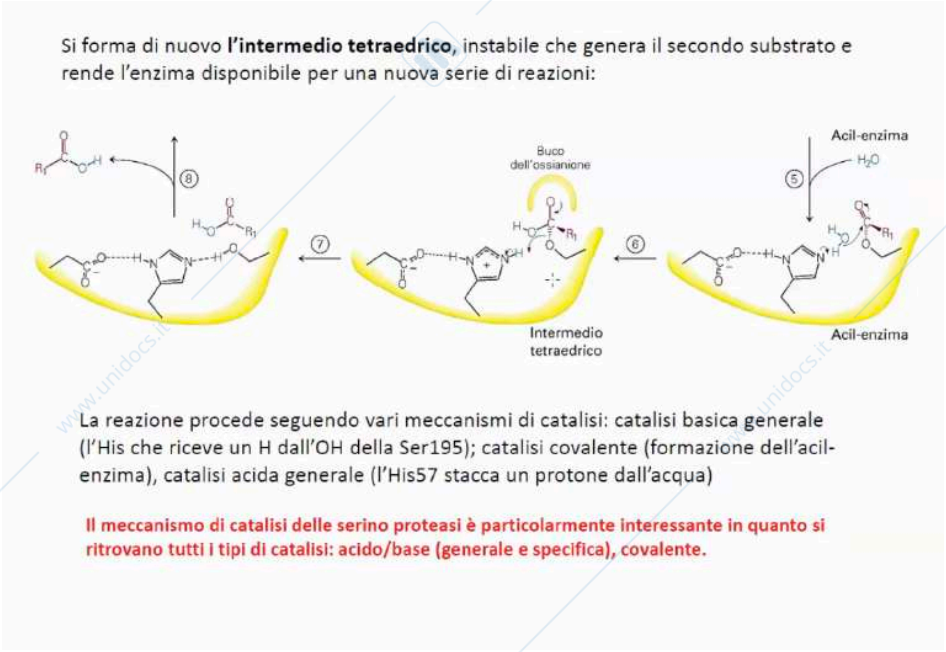


Allo step successivo l'intermedio tetraedrico è instabile quindi va incontro ad un trasferimento del protone dall'istidina al suo gruppo amminico. L'intermeido tende a riformare il carbonio con il doppio legame e questo porta alla rottura del legame tra carbonio e azoto (3). È avvenuta la rottura del legame peptidico infatti nello step 4 si vede che la componente amminica del substrato viene rilasciata dall'enzima e si forma quella che noi prima si chiamava E asterisco ovvero la forma modificata dell'enzima che è questo acil-enzima, un intermedio in cui si ha la formazione di un legame covalente durante la formazione di un intermedio tetraedrico e dell'acilenzima. Arriva il secondo substrato ovvero la molecola di

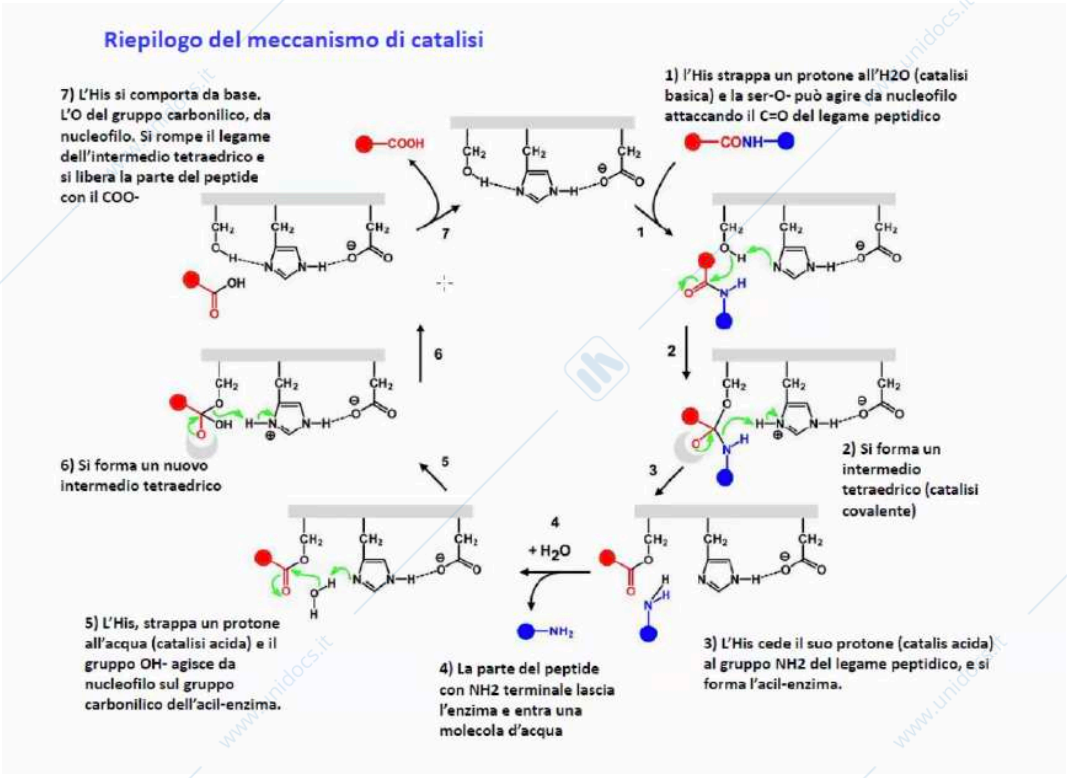
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

acqua che effettua una catalisi acido base specifica, quando arriva l'acqua si vede l'idrogeno che può essere donato e il gruppo ossidrilico che può ricevere, da questa molecola di acqua infatti l'idrogeno è strappato dal'istidina che si composta come base e accetta uno ione idrogeno dal'acqua, che senza più lo ione idrogeno rimane OH-.



Si va a formare di nuovo un intermedio tetraedrico. VAI DA DESTRA A SINISTRA SETP 6: quindi H è stato strappato da istidina che ha funzionato come base e il gruppo ossidrilico attacca il carbonio dell'acilenzima formando un intermedio tetraedrico instabile e quindi viene rilasciato quello che è il secondo prodotto ovvero la parte carbossilica del polipeptide prodotto per cui questo meccanismo di reazione è particolare perché vi si ritrova la formazione di un nucleofilo perché l'istidina funziona da base, ma l'istidina carica positivamente poi funziona da acido e va di nuovo a donare idrogeno che viene donato al gruppo NH che così può abbandonare il substrato come NH2 e riprende la seconda fase con un meccanismo che è quasi il contrario di quello precedente.



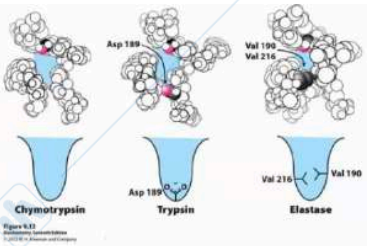
È la stessa cosa però **VA SAPUTA**!!

Quindi le serino proteasi funzionano in questo modo, sono importanti dal punto di vista fisiologico ma anche nella regolazione della loro attività enzimatica.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Quindi ricordiamo che una proteina viene digerita da varie proteasi con specificità diverse in modo da generare peptidi di diversa lunghezza. Questi saranno poi ulteriormente ridotti da esopeptidasi fino ad ottenere miscele di 1-2, o max 3 AA



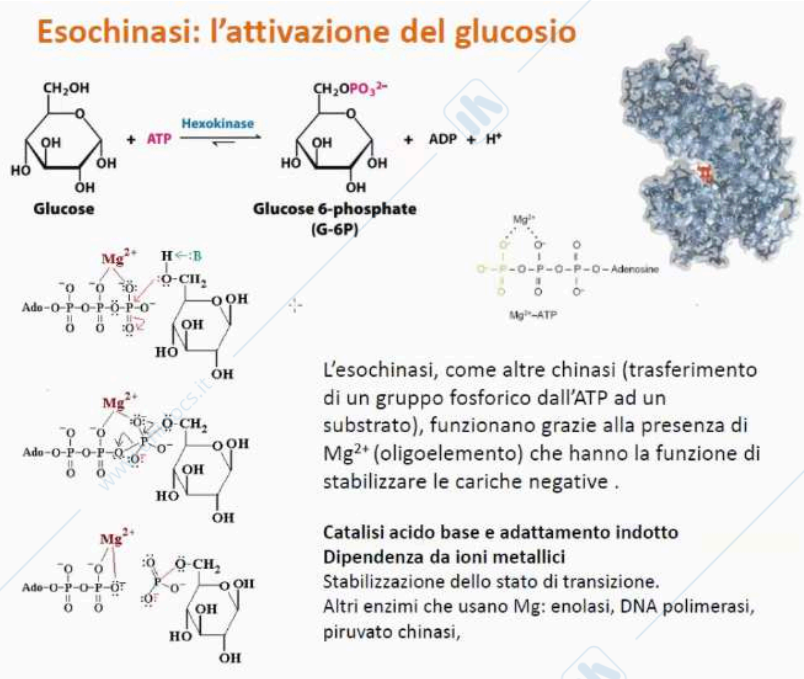


Pepsina

- La pepsina viene prodotta in una forma inattiva (detta generalmente zimogeno), il:
  - pepsinogeno
- dalle cellule adelomorfe della mucosa gastrica.
- L'attivazione del pepsinogeno a pepsina avviene auto-cataliticamente ad opera dell'acido cloridrico prodotto dell'ambiente gastrico.
- L'attivazione consiste nel distacco di un peptide

Presenta specificità per i residui: isoleucina (Ile), leucina (Leu), valina (Val), metionina (Met), fenilalanina (Phe), triptofano (Trp).

Un altro enzima digestivo è la pepsina ed è riportata sulla parte sinistra l'attivazione degli zimogeni.



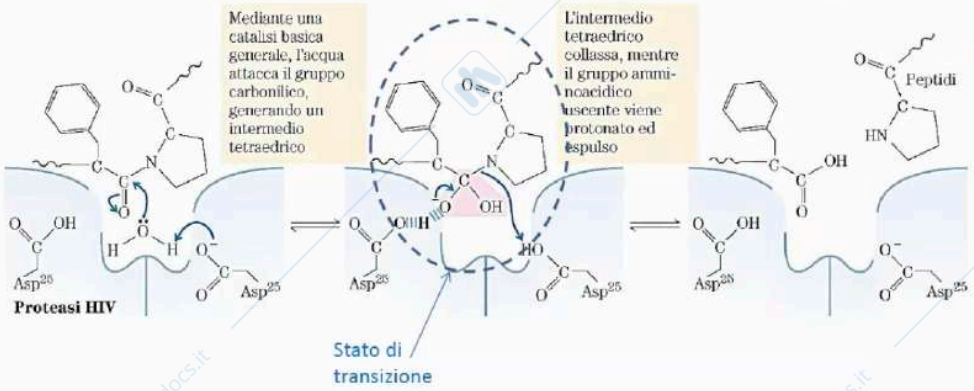
L'esochinasi fa catalisi metallica, permette di andare ad attivare il glucosio, ma tutti gli enzimi che sono chinasi usano l'ATP come substrato e donano un gruppo fosfato dell'atp al secondo substrato trasformandolo in un prodotto fosforilato, funzionano tutti usando il magnesio che è uno ione bivalente e con la sua carica positiva va a stabilizzare le cariche negative dell'atp. L'atp ha le cariche negative che si devono avvicinare all'altro substrato, il magnesio stabilizza le cariche negative e fa si che a legare il gruppo del fosfato in posizione gamma, in modo da poter rompere l'ultimo legame fosfodiesterico e formare il glucosio 6 fosfato, si vede che gli oligoelementi sono importanti perché partecipano in tanti meccanismi di reazione.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

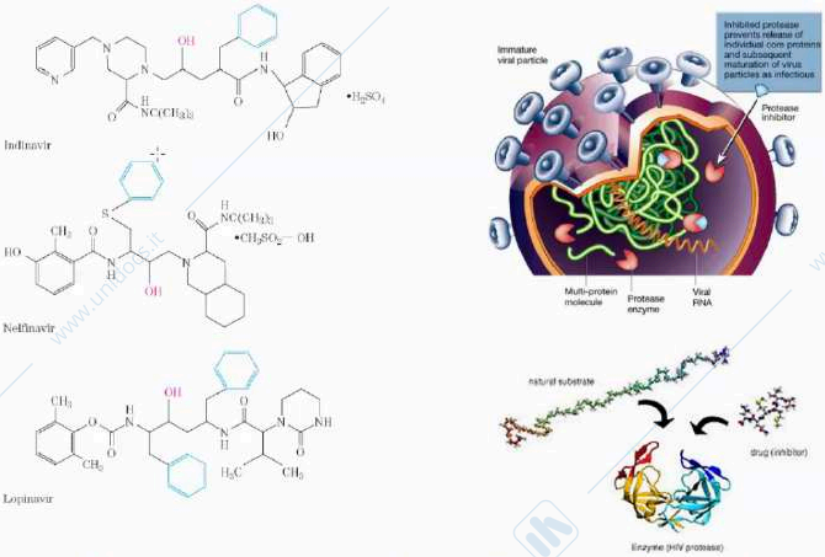
MECCANISMO DI AZIONE DELLA PROTEASI HIV

L'HIV è un retrovirus il cui RNA viene convertito in un DNA duplex che si inserisce nel DNA ospite mediante un enzima: l'integrasi. Una volta inserito vengono trascritti e tradotti i geni virali che nella maggior parte sono poliproteine che vengono scisse dalla **proteasi HIV** con formazione delle varie proteine necessarie alla formazione di nuove particelle virali.
La proteasi HIV è un' aspartil-proteasi: contiene 2 Asp nel sito attivo che facilitano l'attacco dell'acqua al legame peptidico che deve essere scisso. La specificità maggiore è per i legami Phe-Pro



Ci sono altri tipi di proteasi tra cui l'aspartil-proteasi che è stata identificata come uno degli enzimi principali legati alla patogenesi da HIV.

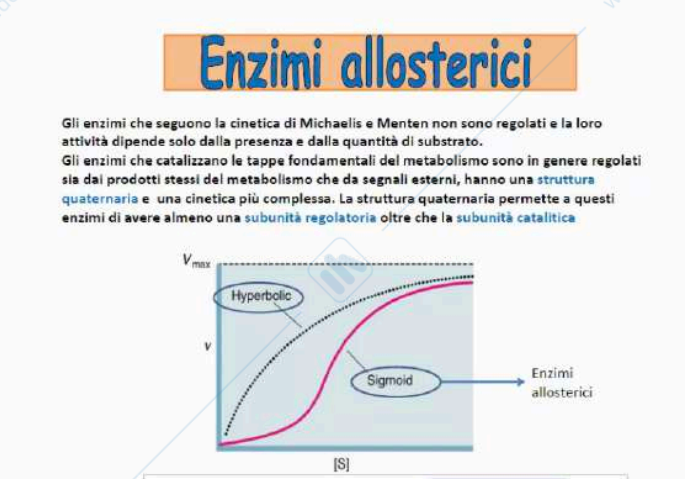
Senza andare a vedere il meccanismo, è una proteasi in cui il sito attivo è fatto da due aspartici che operano una catalisi acido base. l'HIV è un retrovirus, il DNA è convertito in RNA, sono trascritti i vari geni virali poi tradotti in poliproteine ovvero una catena polipeptidica lunghissima poi spezzata in varie proteine, è stato visto che affinché il sito sia attivo deve essere attiva una proteasi che taglia la proteina nei vari pezzetti, gli inibitori delle proteasi sono infatti importanti perché bloccano l'attività di questo enzima e quindi siccome l'attività della proteasi è inibita non può più fare il suo lavoro, la poliproteina non viene tagliata in tante parti e non si ricostruisce un nuovo virus, è quindi ancora positivo ma non si ammala perché il virus non si riproduce perché la proteasi è stata inibita e gli inibitori della proteasi sono molecole che assomigliano al substrato che sono riconosciute dall'enzima ma non trasformati in prodotti.



I farmaci antivirali sono inibitori di questa proteasi ed hanno in comune una struttura centrale con un OH e una ramificazione contenente un gruppo benzilico. Queste strutture (**analoghi dello stato di transizione**) si posizionano nel sito attivo formando complessi stabili (anche se non covalenti) che non possono essere più scissi e inibiscono quindi la proteasi... quindi, esempio di inattivazione enzimatica

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

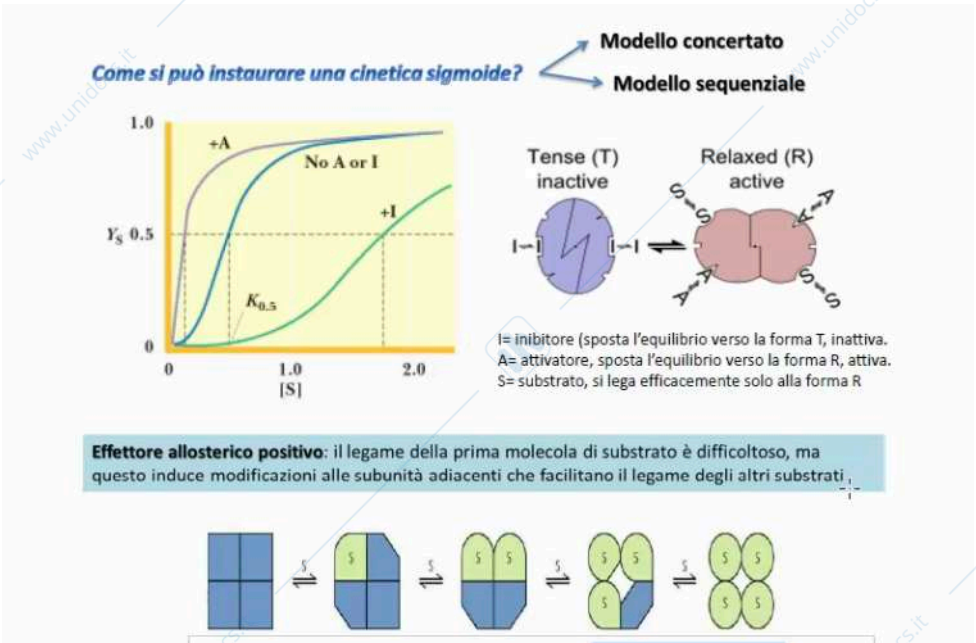


Sull'asse delle y c'è la velocità di reazione, sulle x la concentrazione di substrato, è il grafico di Micaelis Menten, e la linea tratteggiata ci indica la velocità della reazione enzimatica come descritta da Micalies e Menten. La Rosa ci indica la velocità della reazione al variare della concertazione del substrato per gli enzimi allosterici.

Il grafico è quello in cui andammo a descrivere le differenze tra la velocità di legare l'ossigeno da parte dell'emoglobina e della mioglobina. La mioglobina segue una cinetica di legame iperbolica mentre l'emoglobina una proteina in grado di legare l'ossigeno con cinetica sigmoidale.

Le differenze cinetiche sono supportate da differenze strutturali: la differenza tra mioglobina ed emoglobina era che la mioglobina era fatta da una sola sublimità mentre l'emoglobina da 4 subunita quindi gli enzimi monometrici (fatti da una sola subunità) seguono la cinetica di Micaelis e Mendel mentre gli enzimi allosterici hanno una struttura quaternaria e quindi sono formati da più subunità, che possono essere uguali tra di loro (come nell'emoglobina), oppure possono essere diverse (alcune che regolano la velocità enzimatica, altre invece che trasformano un substrato in un prodotto).

Un esempio di enzima allosterico con 4 subunità catalitiche lo abbiamo già visto che era appunto il caso dei recettori beta andrenergici: adrenalina e il glucagone attivano una via di segnalazione che porta alla produzione di amp ciclico che va ad attivare la chinasi, che poi si spezza nelle subunità catalitiche e quelle regolatorie : quindi è un enzima allosterico fatto da due sublimità regolatorie e due catalitiche. Allora l'amp ciclico sarà un effettore allosterico positivo perché attiva un enzima.



Gli enzimi allosterici sono fatti da più subunita , possono essere presenti in forma tesa inattiva oppure in una forma rilassata attiva (come nel caso

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

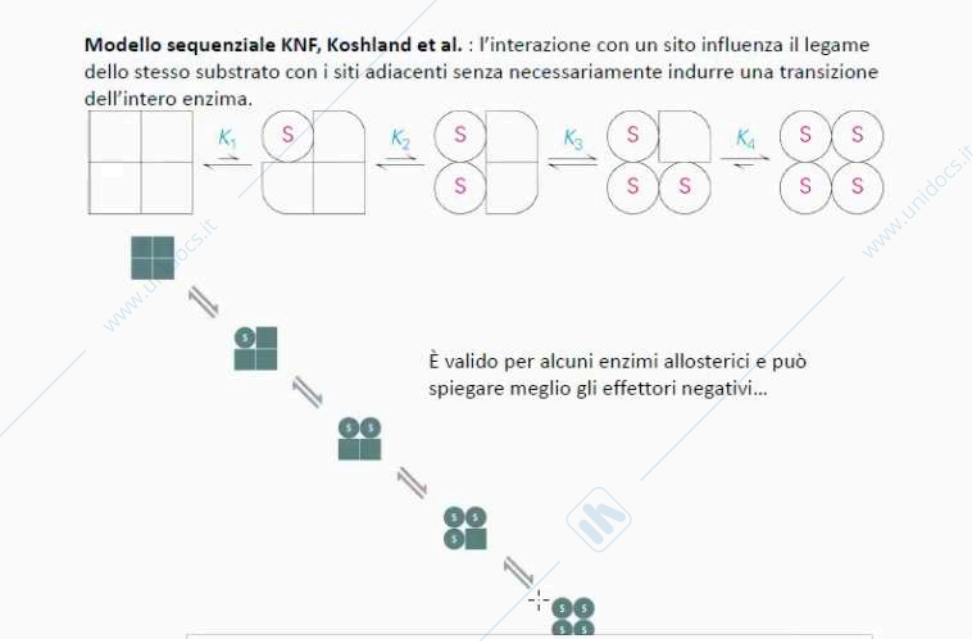
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

dell'emoglobina), l'equilibrio come si sposta da tesa ad attiva? Si sposta con lo stesso concetto con cui l'equilibrio teso rilassato dell'emoglobina si spostava ovvero un enzima avrà nella cellula degli inibitori che lo vanno ad inibire ovvero a spostare l'equilibrio verso la forma a T, invece ci saranno gli attivatori che interagiscono in una regione diversa dell'enzima e vanno ad indurre lo spostamento dell'equilibrio verso la forma attiva. Lo spostamento dell'equilibrio verso la forma attiva fa si che sulla superficie dell'enzima prenda la giusta conformazione il sito attivo dell'enzima stesso che può riconoscere con alta affinità il substrato, che quindi può legarsi nella forma rilassata ed essere efficacemente trasformato in prodotto.

Se guardiamo il grafico per un enzima allosterico vediamo che in assenza di attivatori od inibitori abbiamo cinetica sigmoidale la cui pendenza aumenta in presenza di attivatori e diminuisce in presenza di inibitori. Qui non troviamo il termine Km ma **K0,5** perché? Ovvero la concentrazione di substrato a cui la velocità della reazione è metà della velocità massima quindi la definizione di K 0,5 è identica a quella della Km e il concetto che abbiamo già detto è lo stesso, solo che in questo caso siccome non è un enigma michaleis Mendel si parla di k0,5 che ha lo stesso significato.

Come fa un attivatore, ovvero effettore allosterico positivo, ad indurre una trasformazione da tesa a rilassata? La spiegazione di come avviene questo passaggio da forma tesa a forma rilassata è stata dimostrata andando a prendere ad esempio alcuni enzimi e studiandoli in vitro e si è visto che la maggior parte degli enzimi per passare dalla forma tesa a rilassata seguono 2 modelli:

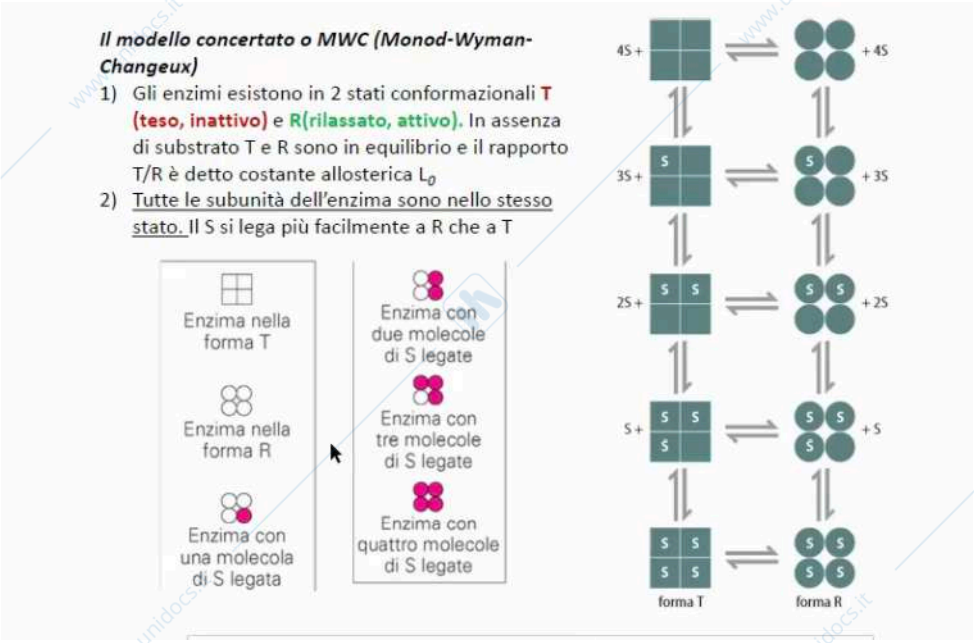
1) concentrato
2) Sequenziale



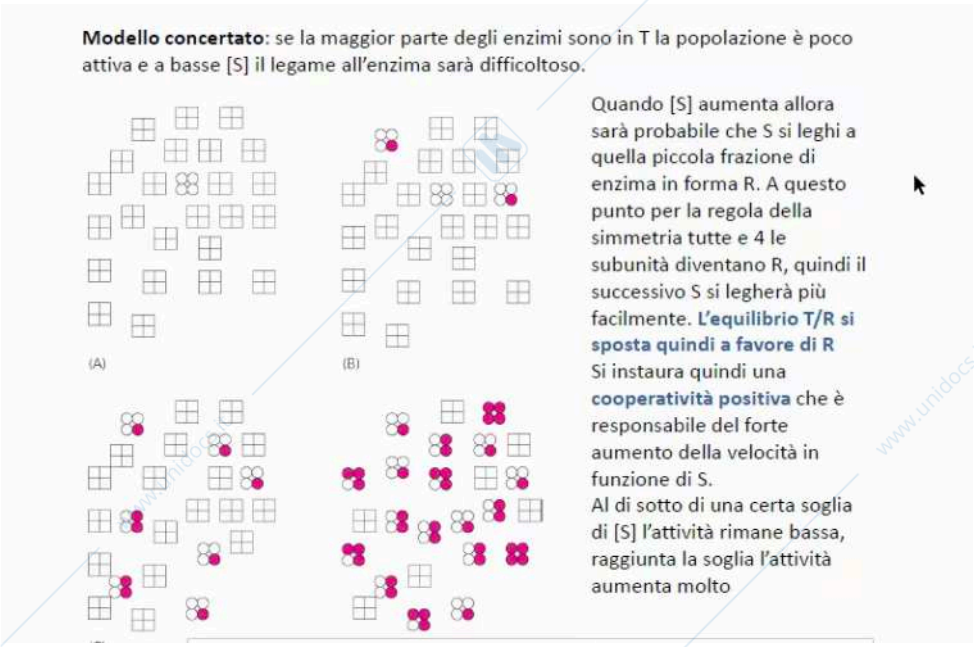
Questo è il modello sequenziale: per alcuni enzimi il legame della prima molecola di substrato determina la trasformazione di una sola delle subunità da tesa a rilassata, successivamente è il legame con altre molecole di substrato che determina il passaggio di ogni subunità dalla forma tesa a rilassata. Quindi un enzima allosterico che segue il modello sequenziale può esistere in varie conformazioni, si ha la trasformazione di quella sola subunità via via da tesa a rilassata. Quindi il legame del primo substrato è il più difficoltoso e man mano è più facile quindi grafico sigmoidale.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



È il modello concentrato: un enzima esiste solo in due conformazioni, non esistono conformazioni intermedie mezze tese e mezze rilassate. Quindi l'enzima passa da una forma in cui tutte le subunità sono inattive ad una forma in cui tutte sono attive perché lo spostamento dell'equilibrio è indotto dalla presenza di attivatori che spostano l'equilibrio alla forma R a cui si può legare il substrato, oppure può essere il substrato stesso ad indurre la trasformazione dell'enzima di tutte e 4 le subunità dell'enzima dalla forma tesa alla forma rilassata.



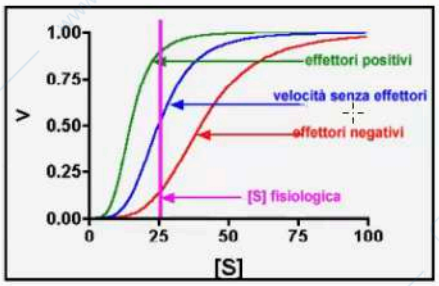
In che senso il substrato stesso? In questa pagina vediamo la schematizzazione di questo modello andando a prendere in considerazione un insieme di molecole di enzima presenti in una provetta che via via passano dalla forma tesa alla forma rilassata andando a legare il substrato che è legato dalla trasformazione del pallino da bianco a rosa: quando la concentrazione di substrato aumenta quindi è probabile che una certa quantità di substrato si leghi ad una subunità e quindi il legame con una subunità fa passare la maggior parte delle molecole verso la forma rilassata spostando l'equilibrio a favore della forma rilassata quindi può essere il substrato stesso che fa cambiare la struttura di tutte le subunità da tesa a rilassata(quando è rilassata il substrato si lega più facilmente), e una volta che l'enzima è in forma rilassata lega più facilmente il substrato quindi si ha un effetto cumulativo e cinetica sigmoidale.

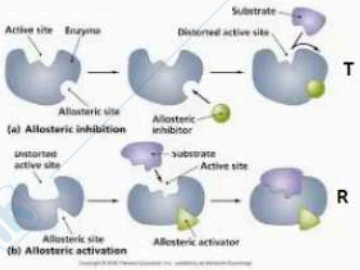
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Gli enzimi allosterici possono essere finemente regolati da effettori positivi e negativi.

L'enzima in base che sia o meno attivato cambia conformazione passando dalla forma T alla R e viceversa.





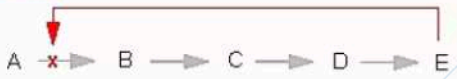
Gli effettori allosterici sono di solito metaboliti delle stesse vie metaboliche che hanno quindi la funzione di aumentare o ridurre la velocità di una via metabolica in base alle necessità della cellula.

Il fatto di avere più subunità che comunicano tra loro fa si che gli enzimi allosterici possano essere regolati quindi possono esistere attivatori ed inibitori chiamati effettori positivi e negativi che hanno il compito di far postare l'equilibrio della reazione dalla forma T a R. Nel grafico ci sono 3 cinetiche sigmoidali: con effettori negativi si abbassa la pendenza della curva sigmoide e in presenza di effettori positivi la pendenza della sigmoide si alza perché la velocità massima della reazione è raggiunta più facilmente. Nel grafico vediamo che a 25 micromolare, è un'unità di misura arbitraria non una contrazione reale della cellula, serve solo a far vedere che la concentrazione di substrato fisiologica ricade in quell'ambito di concentrazioni in cui la presenza di un effettore positivo o negativo sposta molto la pendenza della curva quindi questo vuol dire che anche in presenza di basse concentrazioni di effettori positivi e negativi si può avere un forte effetto sulla velocità della reazione enzimatica perché si ricade in quell'ambito di concentrazione. Quindi questo vuol dire che alla condizione fisiologica di substrato a cui l'enzima di solito lavora la presenza di una concentrazione di effettori positivi e negativi ha un forte effetto su quella che è la velocità della reazione

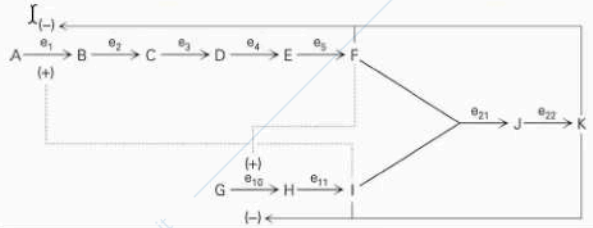
Quando si lega l'inibitore induce una modificazione conformazionale del sito attivo tale che il substrato non venga più riconosciuto e non venga più trasformato in prodotto; quando invece abbiamo un effettore positivo l'interazione dell'effettore allosterico positivo fa si che il substrato assuma una conformazione tale da riconoscere il substrato con alta affinità.

Come viene regolata l'attività degli enzimi allosterici?

1) Una semplice via metabolica: il prodotto finale E non si può accumulare; il reagente iniziale A è prezioso e deve essere conservato almeno che non sia necessario per produrre E. Per ottenere ciò è necessario che la prima tappa della via sia la tappa limitante e l'enzima x è regolato dal prodotto E che inibisce la prima tappa e quindi tutta la via: **inibizione retroattiva o a feedback**



Via metabolica in cui per la sintesi di K possono partecipare più substrati (F e I): si può avere controllo a feedback ( ) ma è più vantaggioso che F possa stimolare e10 (---) e inibire e1. Gli enzimi regolatori hanno infatti più siti per riconoscere regolatori allosterici sia negativi che positivi

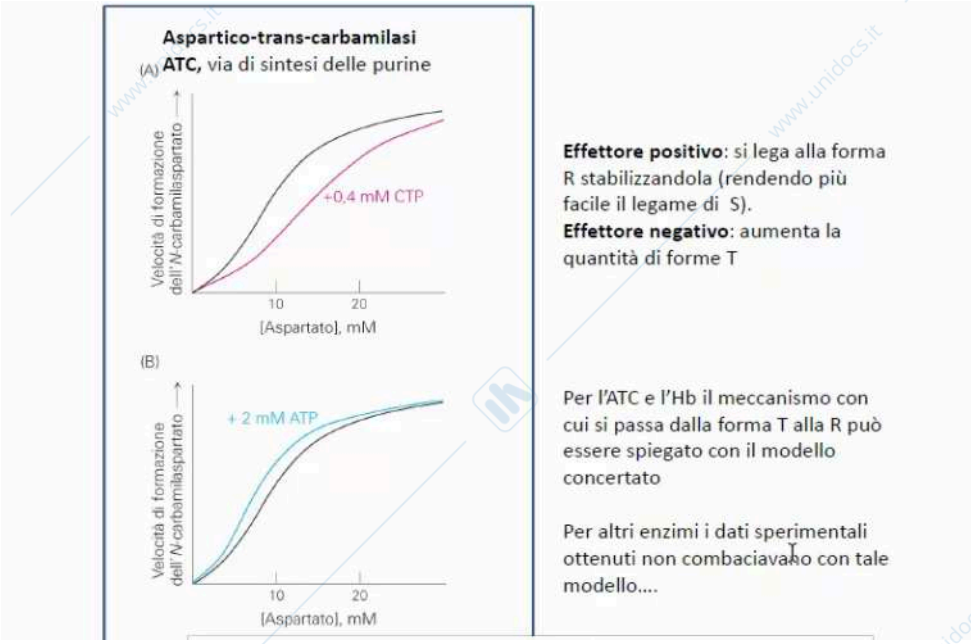


Gli enzimi allosterci si trovano per lo più all'inizio di una via metabolica, la via metabolica sa trasformare un substrato in un prodotto. Se alla cellula l'energia non gli serve non intraprende la via metabolica e quindi non produce a b c d e conviene non far partire

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

la via metabolica, viene fatto con l'inibizione retroattiva o a feedback, troveremo che tanti prodotti finali funzionano da inibitori del primo enzima che sta a capo della via metabolica, il primo enzima è allosterico e può essere finemente regolato e tra i suoi regolatori spesso il prodotto finale della reazione funziona da inibitore allosterico: se di prodotto finale ce n'è tanto per impedire questa cosa illogica il prodotto della reazione funziona da inibitore della via metabolica stessa. Ci possono essere anche vie metaboliche separate, una parte dal substrato A , una da G e convergono entrambe sul prodotto k e si vede che K può essere l'inibitore della via metabolica che parte da A mentre può essere l'attivatore della via metabolica che parte da E quindi uno stesso prodotto di reazioni può funzionare su diverse vie metaboliche perché gli enzimi regolatori hanno più siti per riconoscere effettori allosterici positivi e negativi quindi possono essere attivati da un prodotto o inattivati dall'altro.

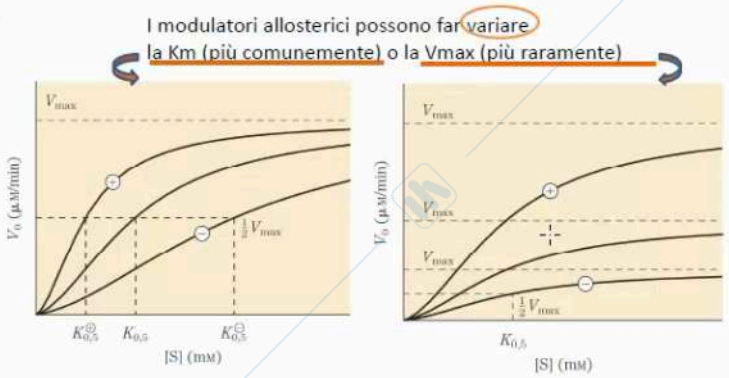


L'aspartico-trans-carbamilasi si trova nelle via di biosintesi delle purine. È un enzima composto da 6 subunità , sono stati identificati gli attivatori e gli inibitori e si vede che la citosina funziona da inibitore mentre l'ATP funziona da attivatore. Questo enzima è stato uno di quelli per cui è stato dimostrato che il passaggio da T a R avviene con un meccanismo concentrato.

Un altro enzima allosterico importante è la glicogeno-fosforilasi importante per la degradazione del glicogeno, questa glicogeno-fosforilasi trasforma il glicogeno e lo scinde in glucosio quando la cellula ha bisogno di glucosio quindi quando io mi muovo attivamente e il glucosio mi serve per la respirazione cellulare oppure quando sono in condizione di digiuno, questo enzima deve rispondere a più variabili. Il metabolismo del glucosio ha proprio degli enzimi regolatori posti all'inizio delle vie, i così detti enzimi chiave, tra cui la glicogeno-fosforilasi che va incontro a vari meccanismi di regolazione

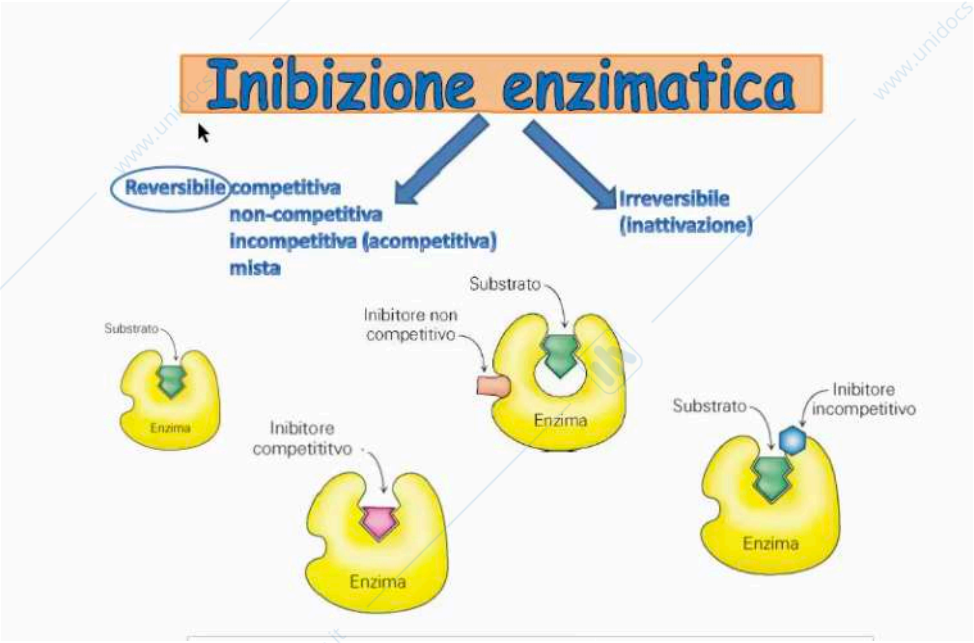
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



l'attività di un enzima allosterico può essere regolata oltre che da metaboliti anche da **modificazioni covalenti**, in particolare da fosforilazioni che a loro volta sono indotte dall'attivazione di enzimi deputati al trasferimento del gruppo fosforico: chinasi e fosfatasi

In questa figura è rappresentato il fatto che quando noi si parla di attivatori ed inibitori si parla di molecole che variano la velocità di reazione, ma se si vuole parlare in modo più preciso si vede che vengono a variare quella che è o la pendenza e basta della curva, come è riportato nella figura a sinistra, vengono ad alterare quella che è la km di un enzima, la km di un enzima inibito aumenta perché diminuisce la sua affinità per il substrato quindi un inibitore che provoca questo aumento della km, fa si che interagendo con l'enzima, l'enzima riconosce peggio il suo substrato e quindi è come se l'affinità diminuisse, aumento della km diminuzione dell'affinità. A destra si nota l'effetto che l'inibitore ha interagendo con l'enzima ma non cambia la km, fa diminuire invece quella che è la velocità massima, saremo di fronte ad un inibitore che interagisce con un sito dell'enzima ma non altera la forma del sito attivo quindi l'enzima riconosce con la stessa affinità il substrato ma poi per un'alterazione non è in grado di rilasciare il prodotto con la stessa velocità che quindi diminuisce. Quindi ci sono inibitori che possono aumentare la km o quelli che possono far diminuire la velocità massima.



L'inibizione enzimatica si riferisce agli enzimi che si comportano secondo la cinetica di micaelis e menten.

Inibizione enzimatica significa studiare molecole che possono interagire con l'enzima sia a livello del sito attivo essendo simile al substrato oppure uno che va ad alterare come abbiamo visto per un effettore allosterico positivo quello che è il sito attivo di un enzima impedendo al substrato di essere riconosciuto

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

dagli enzimi specifici del sito attivo.

Quando ci si riferisce agli enzimi di micaelis e Mendel si parla di inibizione enzimatica; quando ci si riferisce a quelli allosterici si parla di effettori allosterici positivi e negativi.

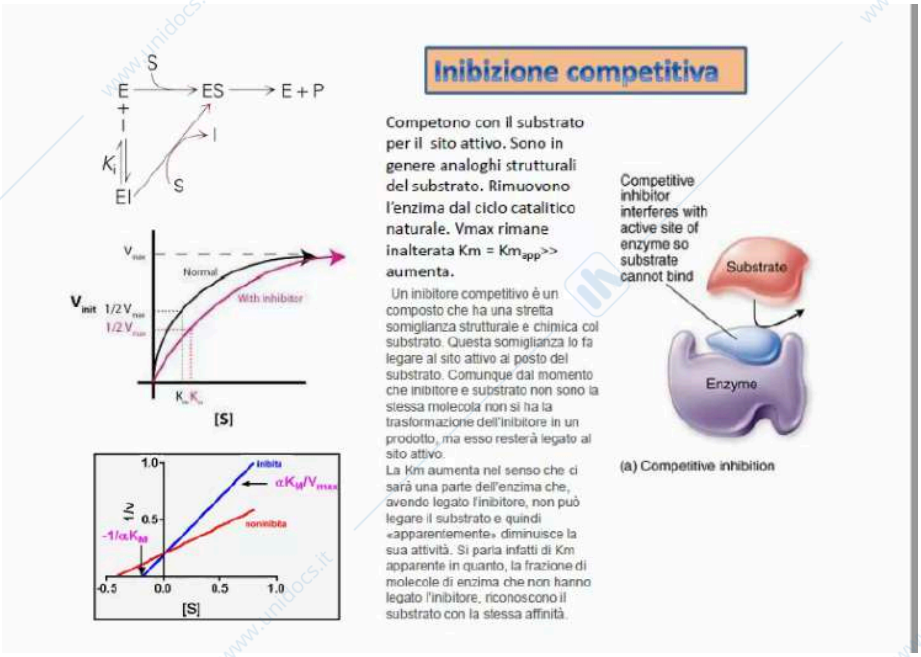
Di solito l'inibizione enzimatica è reversibile perché le interazione che si formano tra inibitori ed enzimi sono deboli e possono essere rimosse, se invece è irreversibile allora vuol dire che è una forma di un'attivazione enzimatica perché un inattivatole si lega covalentemente all'enzima e blocca la sua attività, vedremo come i farmaci possono bloccare queste vie metaboliche.

La regolazione dell'attività enzimatica: ci sono vari metodi di inibizione andando a studiare l'interazione tra metaboliti ed enzimi che sono enzimi monomerici, quindi che seguono cinetica iperbolica come Micaelies e Menten, può essere reversibile quindi può essere rimossa cambiando le condizioni che hanno permesso ad un inibitore di agire con un enzima o irreversibile quindi non può essere rimossa anche detta inattivazione.

Ci sono vari tipi di inibizione reversibile:

- Competitiva: avviene quando una molecola che gioca forza dovrà essere molto simile al substrato naturale dell'enzima, entra nel sito attivo ed interagisce con legami deboli con i residui del sito attivo. Competitivo perché compete con il substrato per i residui del sito attivo.
- Non competitiva
- Incompentitiva
- Mista

L'inibitore invece è una molecola diversa dal substrato naturale ma vanno comunque ad interagire con l'enzima o in siti lontani dal sito attivo ma provocando interazione che modificano la struttura del sito attivo che non può più interagire con il substrato oppure possono avere sempre una struttura diversa da quella del substrato e posizionarsi non provocando modificazioni conformazionali del sito attivo ma andare ad ostacolare il riconoscimento del substrato da parte dell'enzima e la successiva fuoriuscita del prodotto da parte dell'enzima.

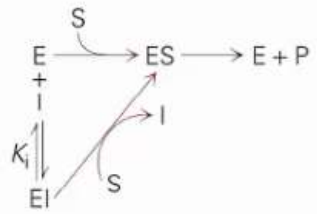


A destra è riportato un inibitore competitivo che lotta con il substrato per il sito attivo dell'enzima, se l'inibitore può essere riconosciuto dall'enzima dovrà avere una struttura simile all'enzima , sarà un analogo del substrato, ma quando l'inibitore ha interagito con l'enzima il substrato rimane orfano e non si può più generare la formazione del prodotto.

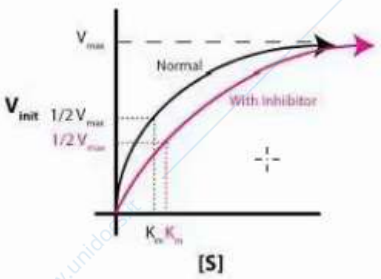
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

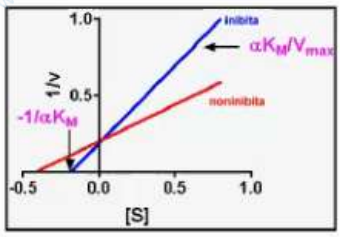
Come varia la velocità di reazione in presenza di un inibitore competitivo?



In alto vediamo l'equazione enzima substrato, che genera il complesso e mi dà enzima più prodotto, quando c'è inibitore I e viene riconosciuto dall'enzima si forma il complesso enzima inibitore che è inattivo. La freccia nel primo grafico mi dice che il substrato siccome è simile all'inibitore se io lo metto in grandi quantità può andare a rimuovere l'inibitore stesso dal sito attivo e la reazione può essere portata a termine.



Nella seconda figura è riportata la cinetica di mic-men per una reazione non inibita (nera) e una inibita (rosa), si vede che la velocità massima per un'inibizione competitiva può essere comunque raggiunta per il fenomeno che abbiamo detto primo ovvero se io mi muovo sull'asse x aggiungo substrato, l'inibitore viene rimosso e quindi la velocità massima ad elevate concentrazioni di substrato può essere raggiunta.

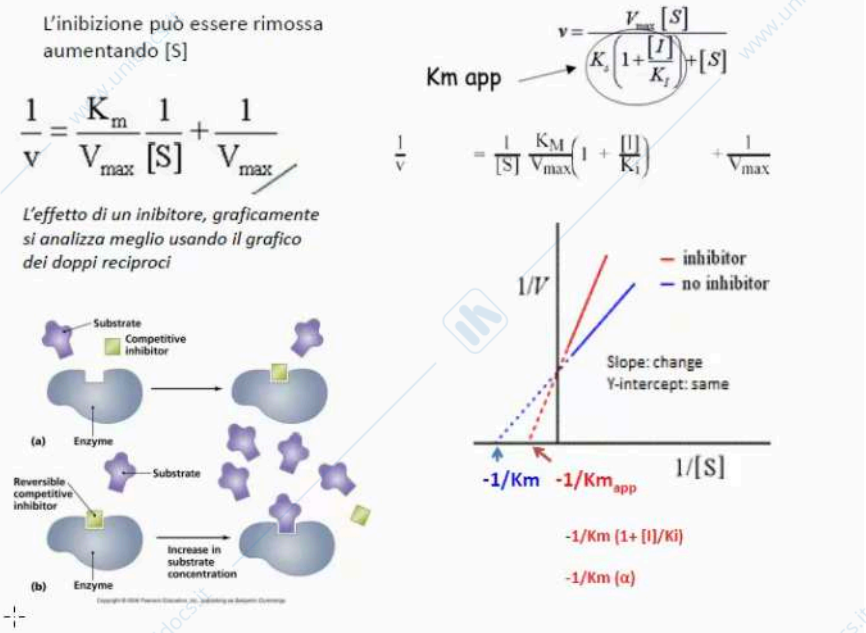


Però la km varia, ovvero l'affinità di un enzima in presenza di un inibitore competitivo per il suo substrato: si vede che l'enzima inibito ovvero la linea rosa ha una km maggiore di quella dell'enzima non inibito, perché non è che l'enzima ha meno affinità di substrato perché la struttura dell'enzima non è modificata ma una parte dell'enzima non può riconoscere il substrato perché ha nel sito attivo l'inibitore competitivo e quindi la km sembra più alta perché occorrono concentrazioni maggiori di substrato per arrivare alla stessa velocità perché una parte dell'enzima è sottratto all'equilibrio avendo reagito con l'inibitore. Si parla di km apparente perché l'enzima non ha cambiato la struttura del sito attivo, riconoscerebbe bene comunque il substrato ma non può perché una parte dei siti attivi sono occupati dall'inibitore, è cambiata apparentemente.

Nella terza figura vediamo il grafico dei doppi reciproci dove la cinetica iperbolica è trasformata in una reazione lineare perché sia sull'asse delle x che delle y si mette il reciproco della velocità e della concentrazione di substrato. La figura è sbagliata, sulla'asse delle x c'è 1\S non c'è S perché appunto c'è il reciproco.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

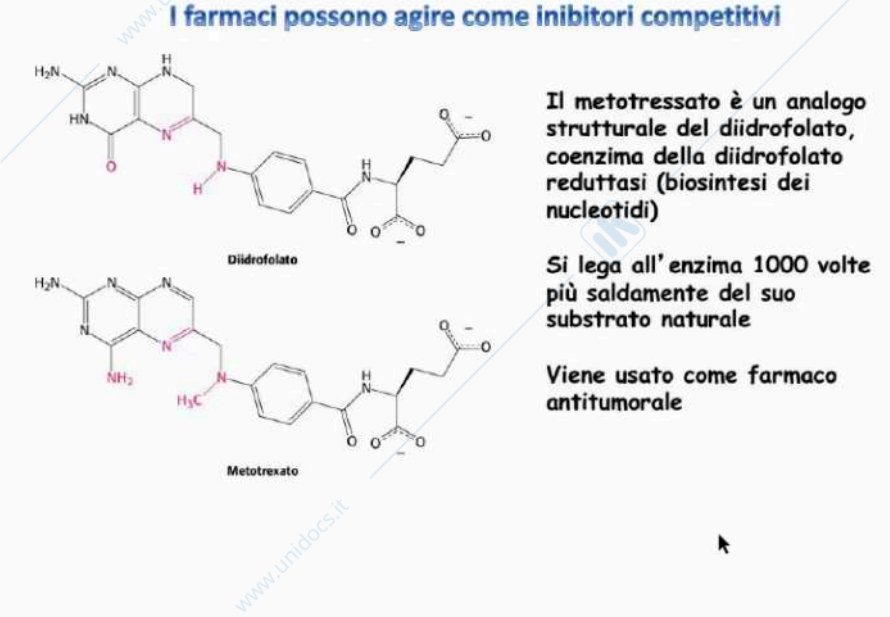
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Per un enzima ci sono vari tipi di inibitori competitivi e come si fa a capire chi è più forte? Considerando il rapporto indicato dall'equazione in alto a destra dove al posto della Km viene rappresentato quello che è la costante di velocità della formazione del complesso Enzima inibitore e la concentrazione dell'inibitore. Questa formula mi dice che la km di un enzima inibito competitivamente aumenta di un fattore che dipende in maniera direttamente proporzionale dalla concentrazione dell'inibitore (più inibitore c'è più la reazione è inibita); in maniera inversamente proporzionale alla costante di dissociazione del complesso enzima inibitore.

Quindi quando si riporta in un grafico e varia la pendenza di una retta, si dice che la km diventa km apparente, possiamo non memorizzare il rapporto ma <u>bisogna sapere cosa c'è dietro: è una misura quantitativa che dipende dal'inibitore, e dalla costante di dissociazione enzima inibitore.</u>

Sulla sinistra c'è la velocità della reazione, sulla destra l'equazione dei dei doppi reciproci andando ad aggiungere questo fattore 1+i su ki che mi viene ad alterare la pendenza della retta e viene chiamato fattore alfa. In presenza di inibitore la pendenza della curva aumenta perché siamo nell'ordine dei reciproci quindi la km apparente aumenta, la pendenza aumenta di questo fattore alfa che corrisponde a 1+1 su ki.



L'inibizione competitiva ha permesso la messa a punto di diversi farmaci che agiscono come inibitori competitivi in particolare il <u>metotressato.</u>

<u>Un inibitore competitivo lo abbiamo già visto quando abbiamo parlato del meccanismo catalitico degli enzimi</u> tra cui le serino proteasi, che era l'aspartil-proteasi che era quella dell'HIV che rompe una poliproteina dalla cui rottura

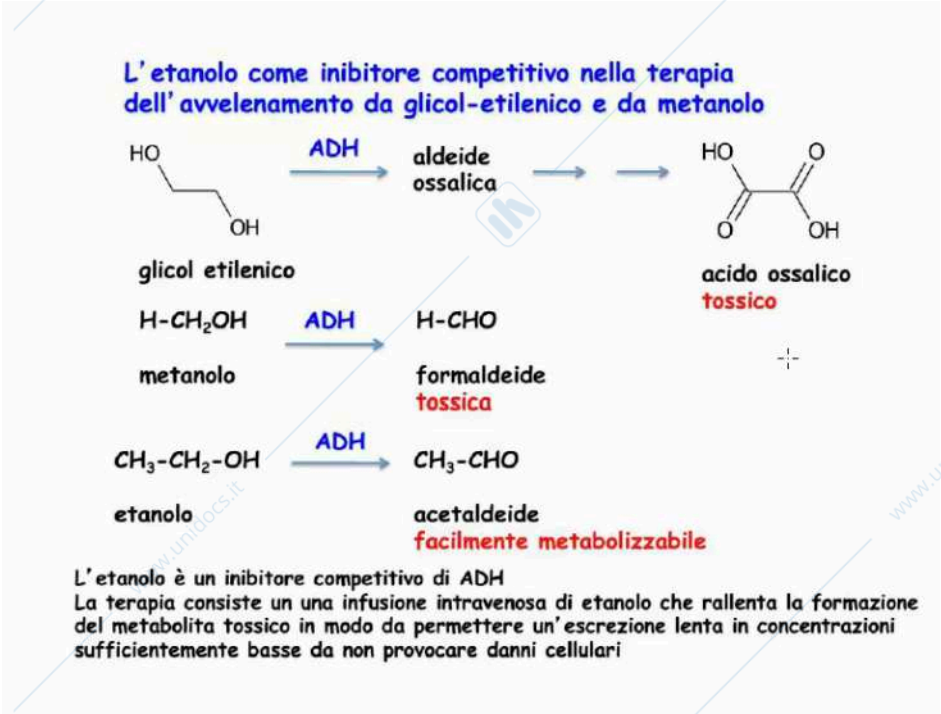
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

si potevano riassemblare le proteine che andavano a costituire l'involucro virale e l'inbitore delle proteasi che sono tra i farmaci più usati nel controllo di questa infezione sono competitivi perché assomigliano al substrato della poliproteina del virus.

Il metotressato è un farmaco usato come antitumorale, che è connesso **all'enzima diidrofolato**, l'acido folico è importante perché permette una corretta formazione del tubo neurale del feto perché è necessario ai tessuti in rapida crescita , quindi l'acido folico è necessario per i tessuti che si riproducono velocemente. L'acido folico nella sua forma attiva, diidrofolato, permette di sentitizzare i nucleotidi quindi il DNA deve essere replicato in continuazione. **L'enzima necessario per sintetizzare i nucleotidi è una reduttasi che usa il diidrofolato.**

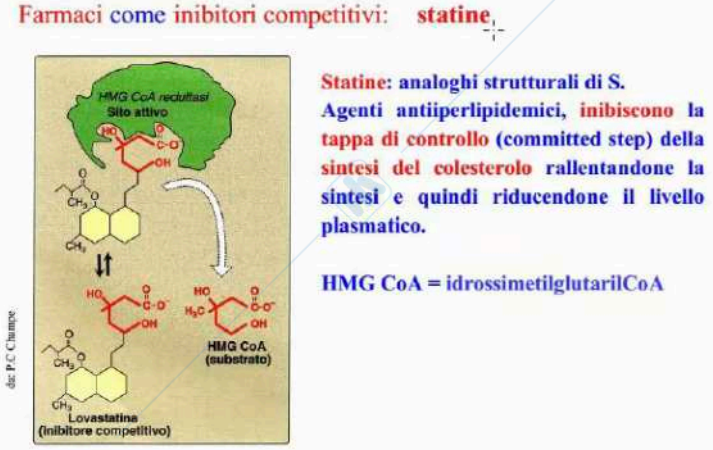
Un inibitore competitivo è il metatrexato che ha una struttura simile al diidrofolato ma ha un gruppo amminico al posto del cabronilico e un metilico al posto dell'amminico, ecco il concetto di inibitore competitivo ovvero molto simile al substrato dell'enzima e compete con esso, oltretutto gli studi hanno dimostrato che il metatrexato si lega all'enzima 100 volte più saldamente del substrato naturale, sono state fatte delle misurazioni della velocità della reazione e il 1000 volte è il fattore alfa, ho misurato la km apparente dell'enzima inibito e sono andata a misurare il parametro alfa dato dal rapporto tra concentrazione inibitore e la sua ki con l'enzima.



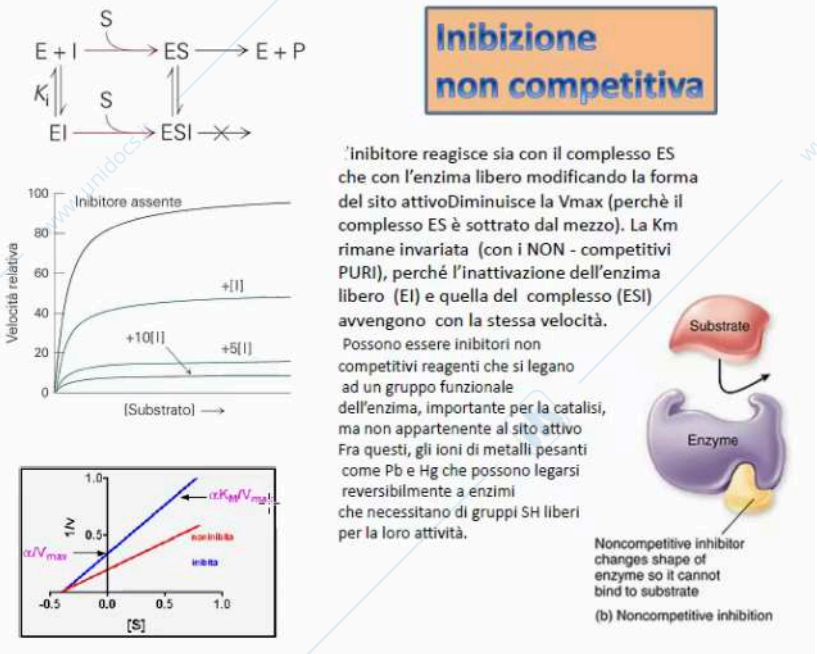
L'etanolo è usato come inibitore competitivo in caso ci siano degli avvelenamenti perché sono state ingerite delle sostanze come il glicol-etilenico o metanolo, entrambi vengono trasformati da una deidrogenasi in composti molto tossici, il primo in acido ossalico il secondo il formaldeide. Come faccio a ridurre gli effetti di questi composti tossici? Somministro elevata quantità di etanolo, in modo tale che va a competere con lo stesso enzima ADH(alcol deidrogenasi), va a competere con il sito attivo della deidrogenasi che non può più trasformarli nei composti tossici.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Le statine sono assunte dalle persone che presentano ipercolesterolemia di tipo familiare ovvero hanno elevata quantità di colesterolo nel sangue, non tanto perché hanno cattiva alimentazione ma geneticamente la sintesi endogena di colesterolo è eccessiva rispetto a quella di persone sane. Allora si va ad inibire la via di sintesi del colesterolo a livello dell'enzima chiave della sintesi del colesterolo che è idrossimetilglutarilcoenzimaAreduttasi di cui parleremo nella sintesi del colesterolo, è un enzima molto regolato e che sottostà a diversi meccanismi di regolazione. Nella figura si vede una delle statine che hanno una formula che in una parte mima il substrato, il substrato di questo enzima è l'idrossimetilglutarilcoenzimaA, una parte della molecola di queste statine ha una struttura del tutto simile al substrato e quindi vanno ad attivare il sito attivo dell'enzima riducendo la sintesi endogena del colesterolo.

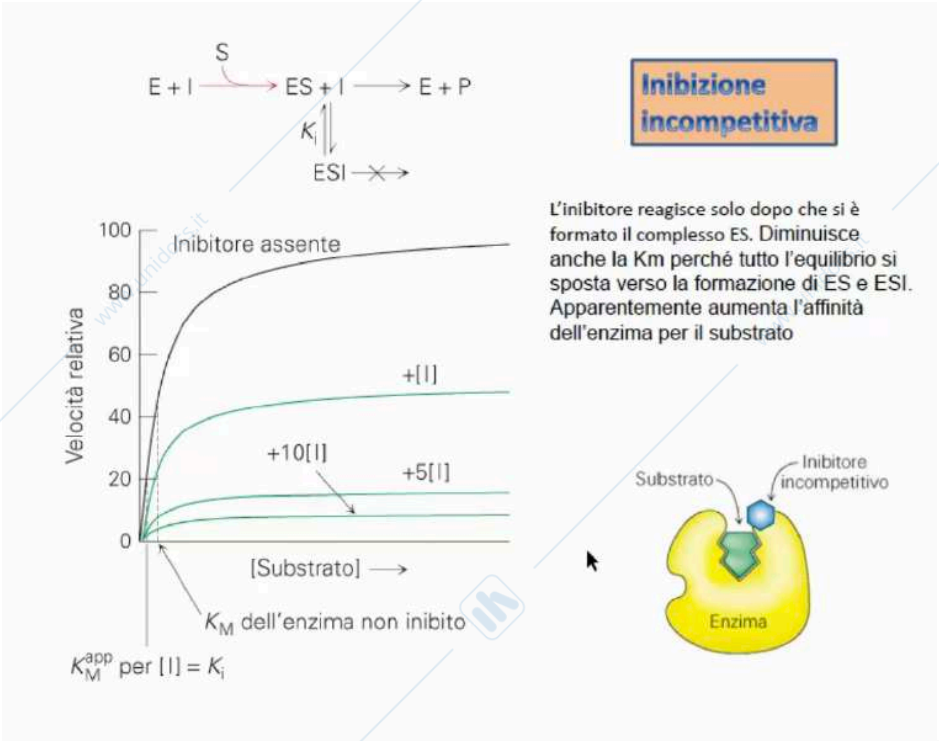


Come vediamo nella figura in basso a destra è dovuta ad un inibitore che va a reagire su un sito diverso dell'enzima così che questo inibitore determina una modificazione conformazione del sito attivo e il substrato non può più essere riconosciuto, da un punto di vista della cinetica ha un effetto relativamente alla velocità massima della reazione, la velocità massima della reazione è molto diminuita in presenza dell'inbiitore come vediamo dalla figura che rappresenta il grafico di Mic-men; è diminuita perché questo inibitore siccome altera il sito attivo, il substrato quando arriva non viene riconosciuto e quindi non è trasformato in prodotto quindi la velocità

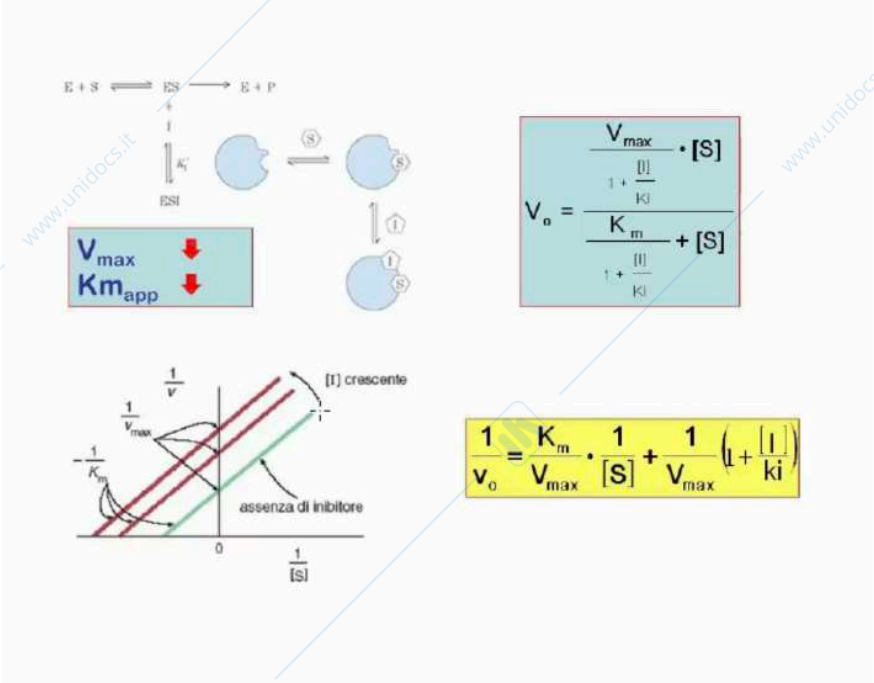
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

massima non si può mai raggiungere perché una parte dell'enzima sarà incapace di riconoscere il substrato e trasformarlo in prodotto; la km invece non diminuisce perché quella parte di enzima che non ha reagito con l'inibitore può reagire con il substrato quindi il riconoscimento del substrato da parte delle molecole dell'enzima che non sono state contattate dall'inibitore non cambia. Questo tipo di inibizione è dovuta a dei metalli pesanti soprattutto ad esempio piombo e mercurio che sono metalli pesanti molto tossici perché si legano a questi enzimi, soprattutto a quelli che usano per la loro attività i gruppi sulfidrilici di una cisteina. Vedremo che un importante enzima della glicolisi può essere inibito da questo mercurio, un metallo che inibisce ha degli effetti sistemici molto grandi.



Vediamo che rappresentando la cinetica dell'enzima inibito vedremo cambiare sia la km sia la velocità massima. Un inibitore incompentitivo va a interagire con una regione dell'enzima vicino al sito attivo quindi il substrato è riconosciuto con minore facilità (km che cambia) così come il prodotto esce con difficoltà (velocità massima che cambia), a volte questi effetti si bilanciano.

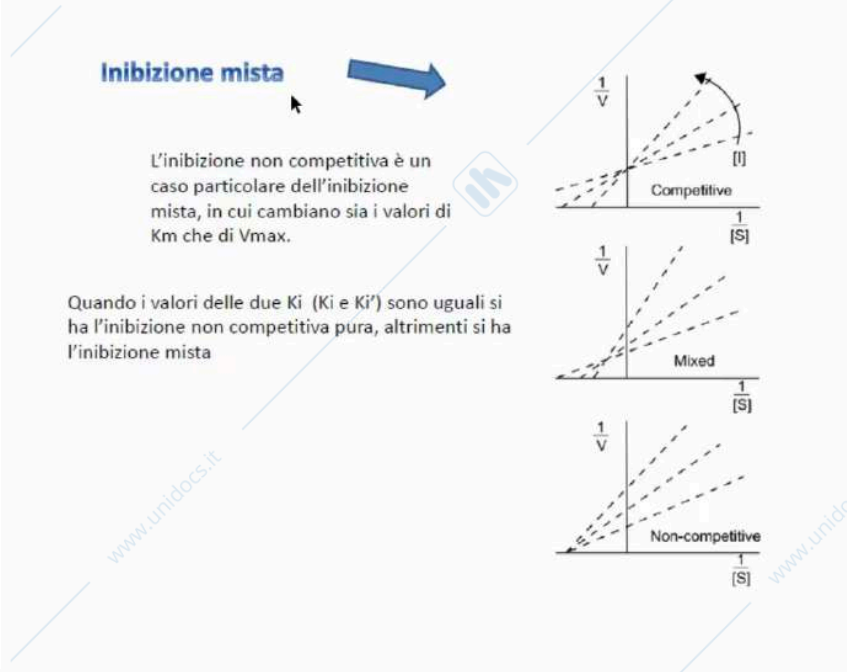


Si vede che in presenza di inibitore, in basso a sinistra, cambia sia la velocità massima che la km, anzi si vede che aumenta l'affinità dell'enzima per il substrato: non cambia la km ma quella apparente, succede che la frazione di enzima che non ha interagito con l'inibitore lo lega comunque bene il substrato ma siccome poi lo manda fuori più difficilmente diminuisce anche la velocità

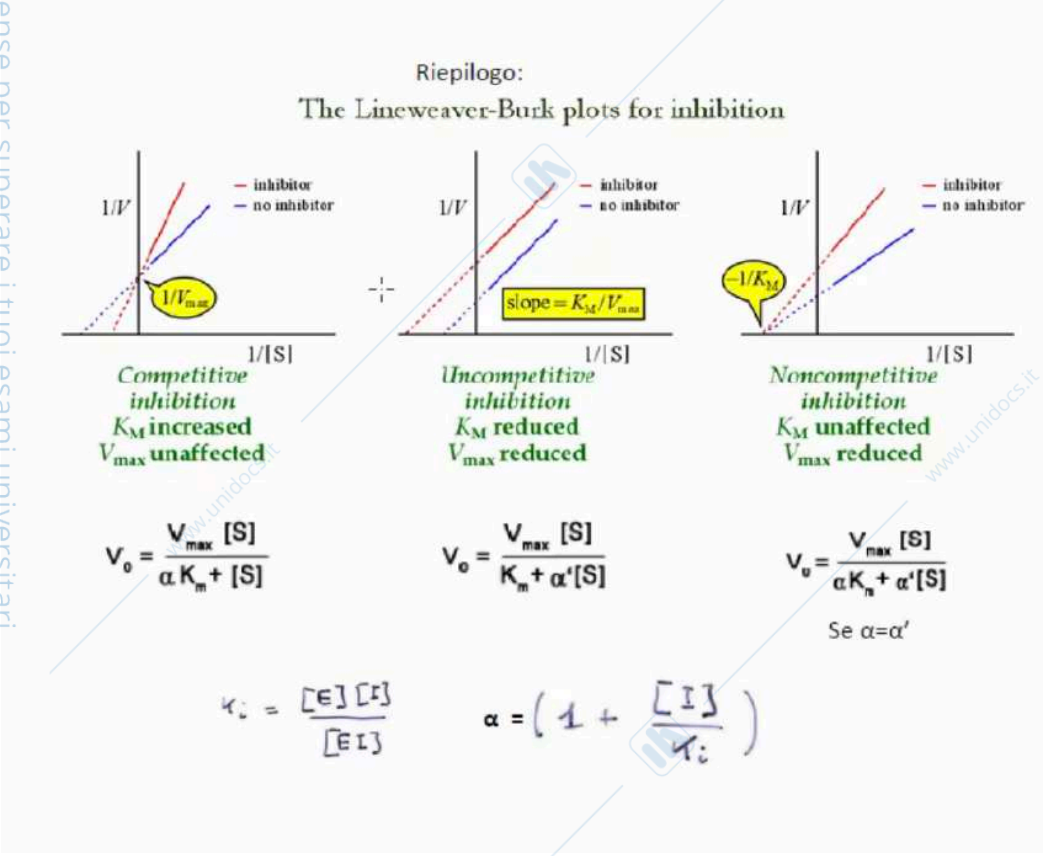
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

massima, siccome cambia sia la velocità massima sia la km il rapporto diventa un rapporto crescente e quindi la km apparente diminuisce, aumenta il rapporto km\vmax.



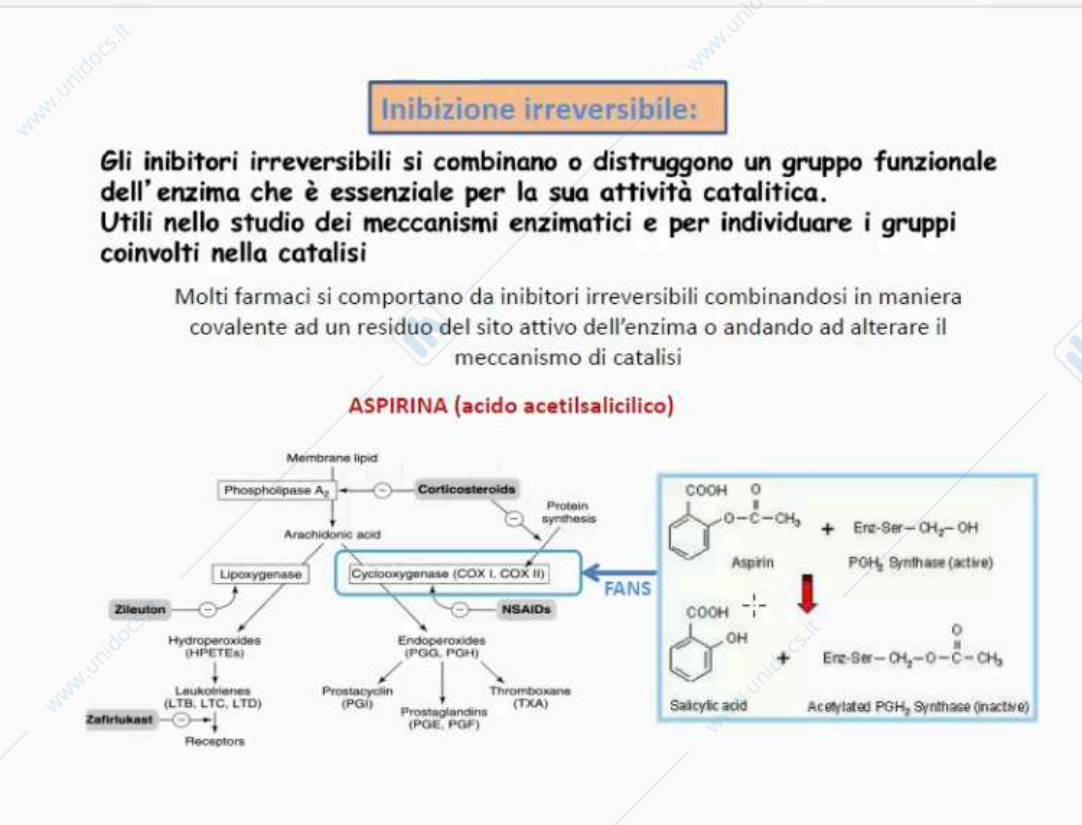
Sapere se il farmaco che io sto andando a testare mi spiega se interagisce in modo competitivo oppure negli altri modi studiati.



Riepilogo della cinetica.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



È dovuta alla formazione di legami covalenti stabili tra la molecola dell'inibitore e un gruppo funzionale dell'enzima essenziale per l'attività catalitica dell'enzima stesso. È anche detta inattivazione.

Ci sono molti farmaci che funzionano inattivando un enzima che coinvolge una via metabolica che è magari attivata durante un processo patologico.

Uno dei più famosi è l'acido acetilsalicilico ovvero l'aspirina, è una molecola che è stata estratta inizialmente da delle piante e ha la struttura che è riposata nella figura del quadretto, ha un gruppo aromatico, un gruppo acido e un gruppo acetilico COCH3. È antinfiammatoria perché come farmaco appartiene ai FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei che vanno ad interferire con gli enzimi coinvolti nell'attivazione delle vie infiammatorie. Lo schema sulla sinistra mi indica la via infiammatoria più nota che parte dall'interazione di un lipide di membrana che porta all'attivazione di una cascata di segnalazione che ha lo stesso significato di quelle che abbiamo incontrato per il recettore beta adrenergico ma qui ci sono mediatori ed effetti cellulari diversi. Lipide di membrana vuol dire che è una molecola lipidica presente sulla membrana di diversi batteri come il lipopolisaccaride che va ad interagire con un recettore di membrana delle cellule

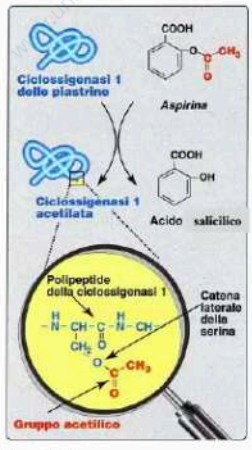


Figura 17.24
L'acetilazione della ciclossigenasi 1 da parte dell'aspirina.

L'acido acetilsalicilico (aspirina,) antinfiammatorio, modifica covalentemente e inibisce in maniera irreversibile la cicloossigenasi I (COX I, costitutiva, presente nelle piastrine, nello stomaco e nel rene) e la COX II, inducibile, responsabili della sintesi di prostaglandine infiammatorie.
L'aspirina acetila le COX sulla Ser^{530} bloccando l'accesso dell'arachidonato al sito attivo dell'enzima, mentre i farmaci non steroidei (NSAID, non steroid anti inflammatory drugs) come l'indometacina inibiscono le COX bloccando reversibilmente il canale dell'enzima per l'arachidonato. Poiché il blocco delle COX blocca anche la sintesi del trombossano A_2, un potente vasocostrittore e un agonista che stimola l'aggregazione piastrinica, l'aspirina è usata nella profilassi degli eventi trombotici che possono portare all'attacco di cuore e all'infarto.
Essa riduce il rischio di reinfarto del 15%. L'aspirina è somministrata anche nell'infarto acuto del miocardio per inibire la partecipazione delle piastrine allo sviluppo del trombo nell'arteria coronarica.

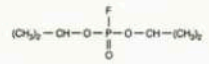
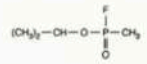
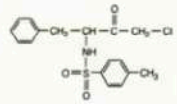
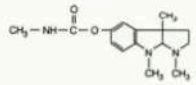
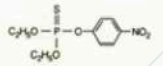
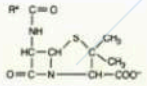
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

ospite e porta alla produzione di acido arachidonico a partire dai fosfolipidi di membrana. L'acido arachidonico viene ulteriormente modificato da due enzimi: la lipoossigenasi e l'altro è la ciclo ossigenasi (COX), una volta attivata porta alla produzione a partire dall'acido arachidonico di endoperossidi che andranno a produrre prostaglandine, prostacicline e trombossani, mediatori sia dell'infiammazione sia dell'aggregazione piastrinica. L'aspirina va ad interferire con la cicloossigenasi perché nel sito attivo della cicloossigenasi è presente un residuo di serina. La serina è necessaria affinché la ciclossigenasi si attivi e possa portare avanti le altre reazioni ma l'aspirina con il suo gruppo acetilico va a formare un legame covalente tra il gruppo ossidrilico della serina e il gruppo acetilico dell'aspirina quindi si forma un legame covalente che va ad inattivare l'enzima.

Ci sono anche farmaci antinfiammatori steroidi quindi derivati del cortisone che è uno steroide che vanno ad inibire questo processo infiammatorio a monte della ciclo ossigenassi quindi sia la fosolipasi a che produce acido arachidonico ma anche la sintesi dell'enzima a livello nucleare. Quindi interferisce con vie più a valle della cascata segnalatoria.

TABELLA 11.4 Inibitori irreversibili di enzimi

Nome	Formula*	Origine	Modalità di azione
Cianuro	CN^-	Mandorle amare	Reagisce con gli ioni metallici degli enzimi (ovvero, Fe, Zn, Cu)
Diisopropil fluorofosfato (DFP)		Sintetica	Inibisce gli enzimi contenenti serina nel sito attivo
Sarin		Sintetica (gas nervino)	Come per il DFP
N-Tosil-L-fenil-alaninaclоro-metilchetone (TPCK)		Sintetica	Reagisce con His 57 della chimotripsina
Fisostigmina		Fave di Calabar	Forma derivati acilici con l'acetilcolinesterasi e altri enzimi
Parathion		Sintetica (insetticida)	Inibisce l'enzima acetilcolinesterasi
Penicillina		Da funghi del genere *Penicillium*	Inibisce gli enzimi coinvolti nella sintesi della parete delle cellule batteriche

*R = gruppo variabile; differisce nelle diverse penicilline.

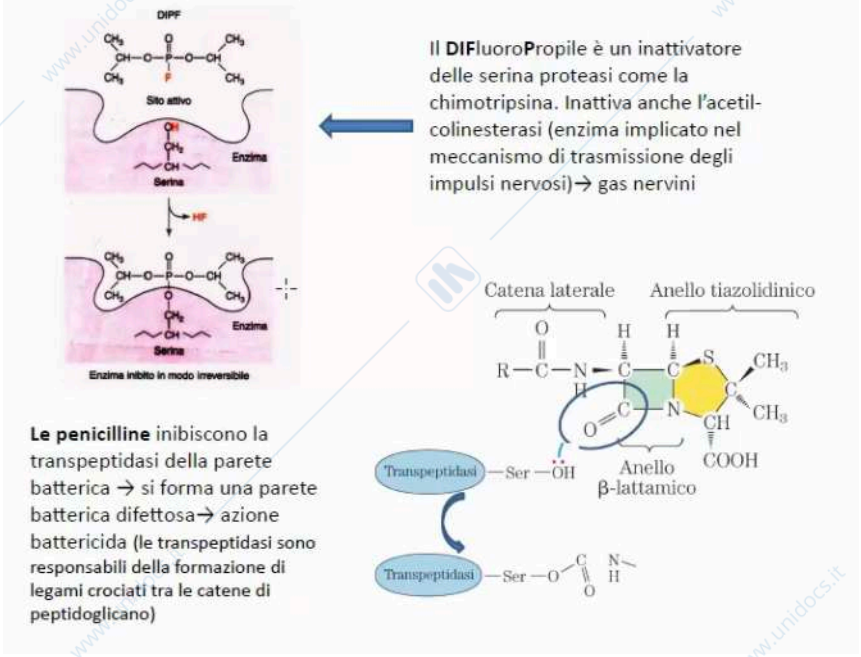
Sono altri esempi di inibitori irreversibili ad esempio ricordiamoci il:

-Sarin: presenta un gruppo fosfato e il fluoro, è tristemente famoso per essere un gas nervino ovvero gas che viene usato nelle guerre chimiche e che causa la morte perché il fluoro è molto reattivo, reagisce con la serina presente nel sito attivo di un gruppo di enzimi tra cui l'acetilcolinesterasi, enzima responsabile della trasmissione a livello delle giunture sinaptiche tra nervi e muscolo.
l'acetilcolinesterasi permette la trasmissione dell'impulso andando ad esterificare il mediatore che è l'acetilcolina, questo gas nervino andando ad integrare con la serina presente nel sito attivo dell'enzima e bloccandone in modo irreversibile la sua attività va a bloccare la comunicazione tra nervi e muscoli ed è per questo che i gas nervini sono letali: è bloccata la trasmissione neuromuscolare

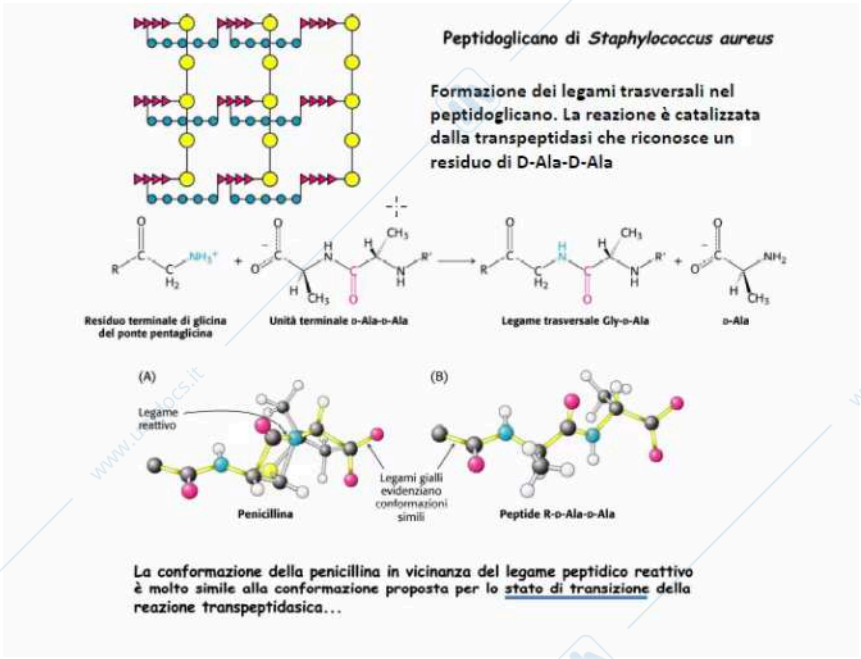
- Diidropopilflorofosfato: ha sempre questo fluoro che inibisce gli enzimi che contengono serina nel sito attivo e va ad inibire anche le serino proteasi digestive come la chimiotripsina.
- Cianuro è un veleno mortale, va a reagire con gli ioni metallici degli enzimi in particolare modo ferro, zinco e rame. In particolare va a reagire con il ferro e il rame che sono presenti nei complessi della catena respiratoria quindi il cianuro è letale perché blocca il funzionamento della respirazione cellulare.
- Pennicilina: inattivano gli enzimi.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Le penniciline sono i primi antibiotici ad essere scoperti, sono anche detti antibiotici beta lattamici perché tutte le pennicilinne hanno un anello beta latticamico che è la parte reattiva della molecola. NON DEVI SAPERE LA STRUTTURA DI ISODIFLUOROPROPILE O PENNICILINNA MA DEVI SAPERE CHE : nelle pennicilinne c'è l'anello beta lattamico con un gruppo carbonilico che è quello che reagisce, a lato c'è un anello tiazolidinico e una catena laterale che varia. Il gruppo carbonilico va ad interagire con un residuo di serina che è presente nel sito attivo di un enzima importante per la vitalità batterica che è la transpeptidasi, la penicillina forma un legame covalente con la serina della transpeptidasi e inattiva l'enzima.



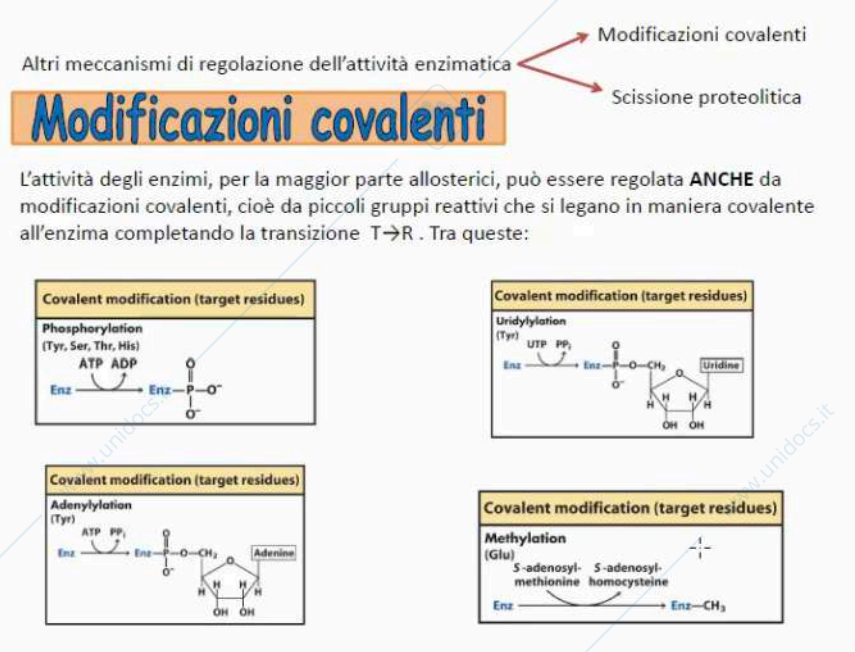
La transpeptidasi forma legami trasversali nella parete batterica, che è fatta da una serie di peptidoglicani che sono stabilizzati da questi legami trasversali, formati da aminoacidi, in particolare la glicina. Quindi il batterio ha una parete difettosa, la penicillina blocca la formazione di questi legami trasversali per cui la parete del batterio che si forma è difettosa, quindi impedisco che si generi un numero di batteri eccessivo.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Ci sono altri meccanismi di regolazione dell'attività enzimatica:

- modificazione covalenti
- Scissione proteolitica



Le modificazioni covalenti riguardando per lo più gli enzimi allosterici, l'attività di un enzima allosterico è regolata dall'equilibrio che c'è tra forma tesa inattiva e forma rilassata attiva. Questo equilibrio può essere spostato da inibitori verso T e attivatori verso R. L'acquisizione di una forma R rilassata attiva può essere dovuta per alcuni enzimi, non solo alla presenza di attivatori, ma anche alla presenza di modificazioni covalenti cioè al fatto che esistono nella cellula doversi meccanismi catalizzati da enzimi che modificano in modo covalente alcuni residui dell'enzima andando a modificare la loro attività.nei riquadri sono riportate alcune delle numerose modificazioni covalenti osservate in enzimi molto importanti:

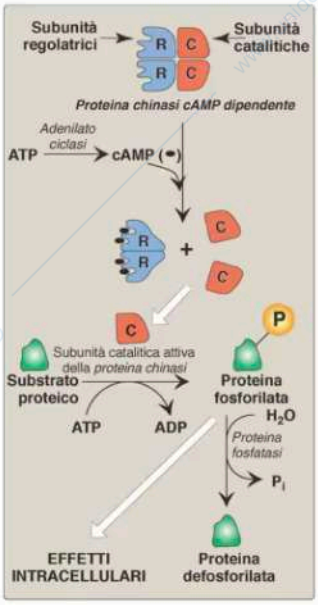
1) la fosforilazione: che è quella modificazione covalente che riguarda residui di tirosina, di serina, di treonina e di istidina dovuta al fatto che enzima viene fosforilato andando a prendere un gruppo fosfato dal'ATP formandosi ADP, il gruppo fosfato va a fosforilare l'enzima e l'enzima che catalizza la reazione è la chinasi ovvero le transferasi che trasferiscono un gruppo fosfato dal'ATP a un substrato che in questo caso è l'enzima stesso, sono i recettori beta adrenergici praticamente
2) Uridilazione: l'UTP (uridina trifosfato), rilascia il suo gruppo ortofosfato andando ad attaccare il nucloeside ad un residuo di tirosina di un enzima
3) Adenilazione: è come prima, ed è sempre a carico di residui di tirosina
4) metilazione: a un residuo di glutammico di alcuni enzimi può essere attacco un gruppo metilico che deriva da un derivato di un amminoacido, deriva dalla meteonina. Che nella sua forma modificata di s-adenosin meteonina regola l'attività di tanti enzimi anche nucleari deputati alla regolazione dell'espressione genica.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

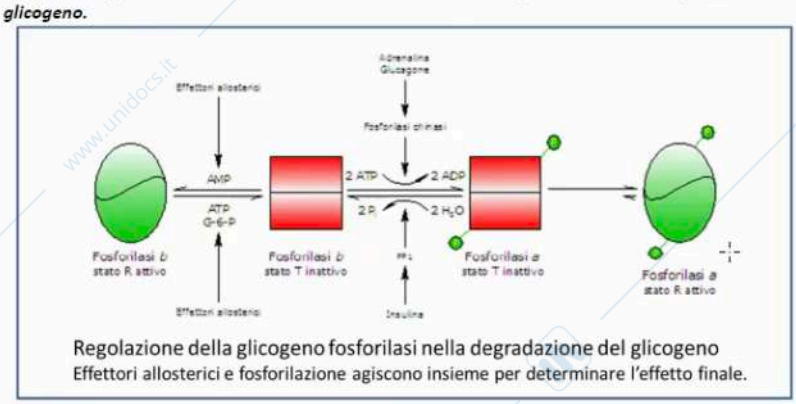
Proteina chinasi A attivata da cAMP prodotto dall'adenilato ciclasi in seguito ad attivazione del recettore beta adrenergico

Le **fosforilazioni** di enzimi regolatori sono promosse da **protein-chinasi** e rimosse da **protein-fosfatasi;** enzimi che a loro volta sono regolati spesso, sotto controllo ormonale o di fattori di crescita.
La fosforilazione su Ser e Thr è alla base di molte regolazioni metaboliche (se: glicogeno fosforilasi e sintasi);
la fosforilazione su Tyr avviene spesso a carico di enzimi coinvolti nell'accrescimento e differenziamento cellulare



È la figura che si vide nel recettore betadrenergico, si vede la proteina chinasi A, enzima allosterico che viene attivato dal suo effettore allosterico positivo, l'interazione con l'effettore allosterico positivo porta all'attivazione delle subunità catalitiche che vanno a rimuovere un gruppo fosfato dal'ATP andando a formare una proteina fosforilata che ha un'attività diversa a seconda di che tipo di proteina abbiamo fosforilato, nella figura è riportato anche il fenomeno opposto cioè che questo meccanismo di regolazione dell'attività enzimatica, se è una regolazione deve permettere la fosforilazione grazie alle proteinchinasi ma anche lo spegnimento del sistema e questo avviene grazie alle proteinfosfatasi che sono idrolasi in grado di rimuovere il gruppo fosfato dalla proteina.

Le **fosforilazioni** di enzimi regolatori sono promosse da **protein-chinasi** e rimosse da **protein-fosfatasi;** enzimi che a loro volta sono regolati spesso, sotto controllo ormonale o di fattori di crescita. La fosforilazione su Ser e Thr è alla base di molte regolazioni metaboliche (es: glicogeno fosforilasi e sintasi); la fosforilazione su Tyr avviene spesso a carico di enzimi coinvolti nell'accrescimento e differenziamento cellulare.
Un enzima allosterico può essere regolato in più modi: sia mediante regolazione allosterica (positiva o negativa) sia mediante modificazione covalente (fosforilazione). ***La sola fosforilazione produce una forma parzialmente attiva di fosforilasi che per diventare totalmente attiva ha bisogno di regolatori come l'AMP che indicano richiesta di energia inducendo la degradazione del glicogeno.***

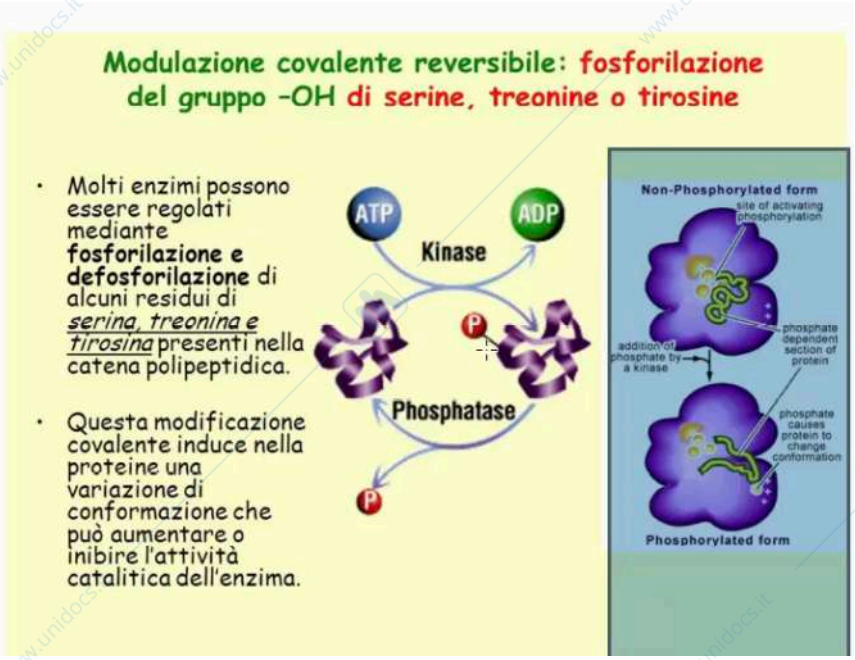


Regolazione della glicogeno fosforilasi nella degradazione del glicogeno
Effettori allosterici e fosforilazione agiscono insieme per determinare l'effetto finale.

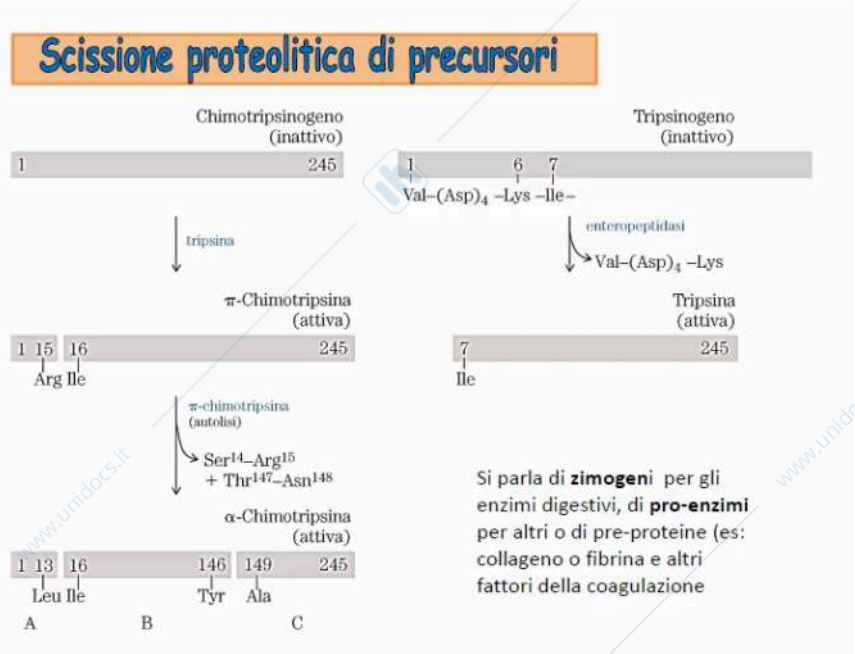
È il meccanismo della glicogeno-fosforilasi. È rappresentata la fosforilasi, enzima chiave nella degradazione del glicogeno, è formato da due subunità , che esiste in una forma tesa (rossa) e in una forma rilassata (verde). La forma completamente attiva della fosforilasi, senza andare a guardare nel dettaglio cosa ci sia scritto, è quella a destra della figura nel senso che la forma completamente attiva è raggiunta sia in presenza di effettori allosterici positivi che sono l'amp sia dal processo di fosforilazione che è a carico di una chinasi che è stata attivata grazie alla presenza nel sangue di adrenalina e glucagone che hanno interagito con il recettore betaadrenergico e che permettono di andare a fosforilare su entrambe le subunità l'enzima ovvero sono attaccate due molecole di fosfato a partire da due ATP. Di solito le fosforilazioni sono su serina ma possono anche essere su tirosina ma come abbiamo accennato anche altre volte la fosforilazione su tirosina è però soprattutto riguardo al differenziamento cellulare.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Si ha la fosforilazione ad opera di chinasi ma è reversibile perché si può avere la defosforilazione grazie alle fosfatasi. Se attacco un gruppo fosfato all'enzima porta ad una modificazione vicino al sito attivo dell'enzima che per alcuni enzimi nella forma fosforilata porta ad avere maggiore affinità. L'attacco di un gruppo fosfato funziona perché induce modificazione conformazionale nella struttura dell'enzima che viene così attivato o in altri casi inibita.

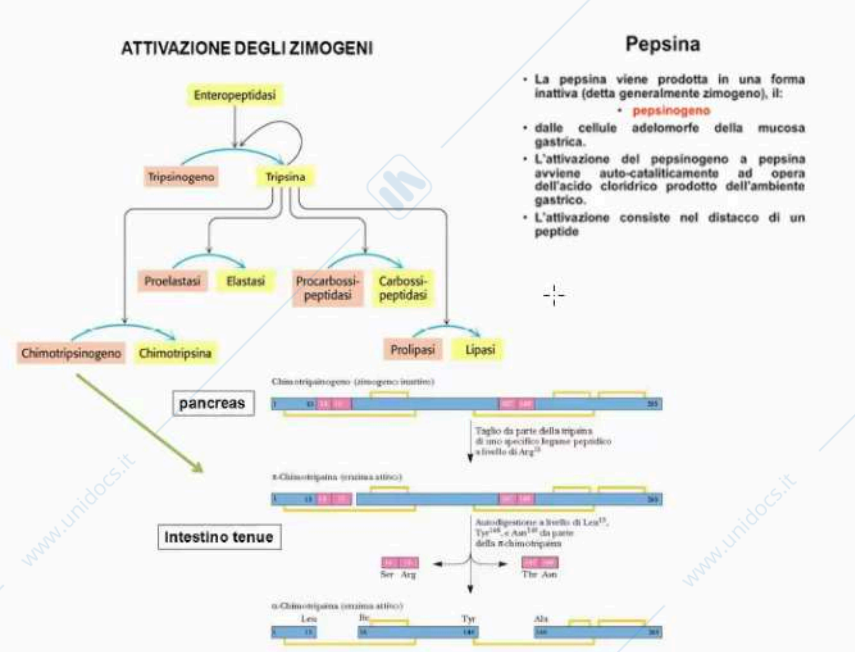


È un altro meccanismo questo, ma è molto importante (**ALL'ESAME LO CHIEDE**). Vediamo nomi come la chimotripsina, la tripsina ovvero le serino-reduttasisecrete nell'intestino tenue per digerire le proteine della dieta e queste proteine di cui abbiamo visto il funzionamento con la triade catalitica, di cui abbiamo visto la specificità andando a considerare la regione della tasca di specificità diversa per ogni proteina invece il sito attivo è uguale per tutti per tagliare il legame peptidico, queste proteine sono attivate in modo particolare sono prodotte dal pancreas e poi sono secrete nell'intestino dove funzionano, se queste proteine venissero prodotte direttamente in forma attiva comincerebbero a svolgere subito il loro lavoro ovvero a digerire tutte le proteine della cellula, come farebbero gli enzimi lisosomiali se non fossero circondati da una membrana, le proteasi devono funzionare solo nel lume e quindi le proteasi quando vengono sintetizzate nelle cellule pancreatiche sono sintetizzate come precursori inattivi che diventano attivi solo nel lume intestinale e questa attivazione avviene grazie alla scissione proteolitica ovvero la chimiotripsina diventa attiva solo dopo essere stata scissa in modo proteolitico ovvero da una proteasi che usa acqua come secondo substrato, gli viene

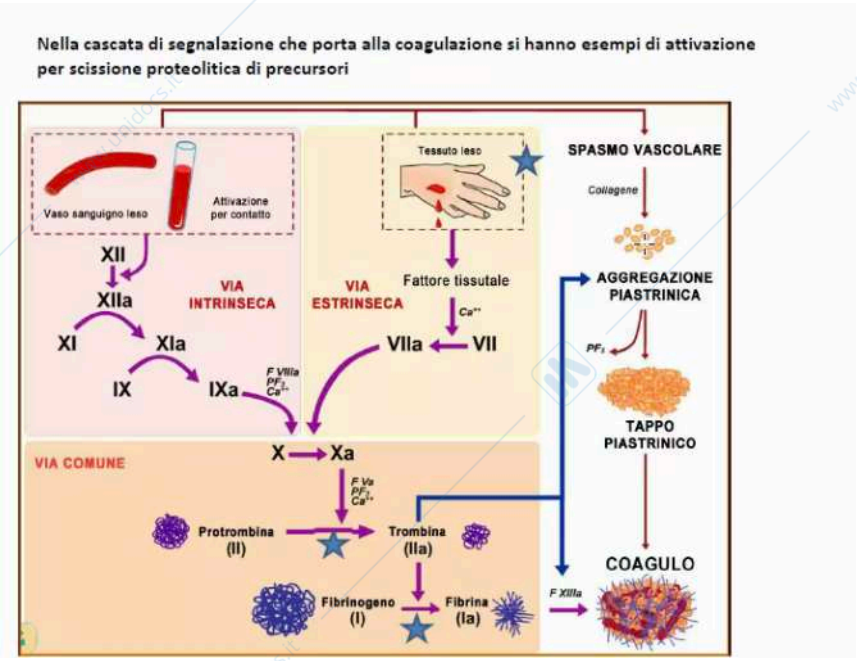
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

staccato un peptide di 15 amminoacidi a livello della regione N-terminale, in questo modo si forma la chimiotripsina attiva e la proteasi che catalizza questa reazione è la tripsina



(che deriva dal tripsinogeno che grazie all'enteropeptidasi si vengono a staccare 6 amminoacidi e si forma la tripsina nella forma attiva che va a digerire le proteine a livello di quei legami peptidici in cui all'estremità c terminale c'è lisina o arginina) stessa che permette al chimiotripsinogeno di trasformarsi i chimiotrispina attiva, la quale attraverso un meccanismo di autolisi usa l'acqua per scindersi in 3 peptidi tra cui abbiamo quello formato dalla regione 16 alla 146 che è l'alfatrittinotripsina che è ancora attivo. Questi zimogeni presentano questo meccanismo di attivazione che parte dalla secrezione della enteropeptidasi che permette attivazione della tripsina che poi permette sia la formazione della chimiotrpsina ma va anche ad attivare altre proteasi come la proelastasi che diventa elastasi o le carbossipeptidasi che spaccano un amminoacido alla volta a partire dalla regione c terminale di un peptide. Anche la pepsina nello stomaco è prodotta sottoforma di pepsinogeno, e si attiva autoscinendosi, si stacca un pezzetto all'n terminale in presenza di un ambiente acido che è presente nello stomaco.



È la cascata di coagulazione, questo fenomeno dell'attivazione per scissione proteolitica di precurosori non è molto diffuso nel nostro organismo ma un esempio in cui si trova questo fenomeno è l'attivazione dei fattori che regolano la coagulazione sanguigna, si presentano le vie coagulative che sono di due tipi:

-via intrinseca che è la via che si attiva quando un vaso inizia a sanguinare per una piccola emorragia

-Via estrinseca che riguarda la guarigione di ferite

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

superficiale dovute a traumi

La rottura di questi vasi sanguigni porta all'attivazione dei fattori della via coagulata che sono diversi a seconda che si tratti di via estrinseca ed intrinseca ma lo schema ci dice che si parte da un fattore 12, che viene attivato a fattore 12A quindi un precursore inattivo a cui viene rimossa una regione n terminale e si trasforma in composto attivo. A sua volta questo composto attivo come faceva la tripsina va a attivare un altro fattore che da inattivo diventa attivo fino ad arrivare all'attivazione del fattore decimo dove convergono sia la via estrinseca che intrinseca, il fattore decimo in presenza di ioni calcio permette di andare a trasformare la protrombina in trombina che in presenza della fibrina viene a formare il coagulo, fibrina che è stata prodotta per attivazione proteolitica a partire dal suo precursore inattivo che è il fibrinogeno. Questi meccanismi devono attivarsi solo in caso di danno interno o esterno dell'organismo non possono essere fissi.

METABOLISMO, GENERALITÀ, RUOLO DI ATP

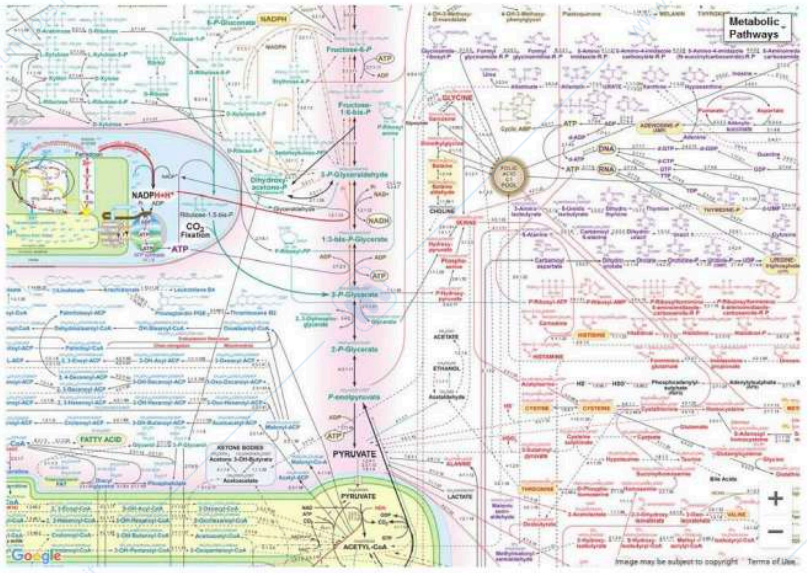


Introduzione del metabolismo: è fatto da reazioni che liberano energie (cataboliche) e che necessitano energia (anaboliche). Una reazione sfavorita può essere resa favorita grazie all'energia che è data dall'ATP; ricordiamoci che gli enzimi sono catalizzatori ovvero abbiano energia di attivazione e aumentano velocità della reazione ma una reazione irreversibile lo è anche se è catalizzata da un enzima. Il catabolismo e l'anabolismo costituiscono una ossidoriduzione biologica: i nutrienti si ossidano e i co-enzimi si ridicono.
Noi vedremo le vie metaboliche principali ma se noi andassimo a considerare l'intero metabolismo (vedi slide dopo) vediamo un complesso groviglio di vie metaboliche.

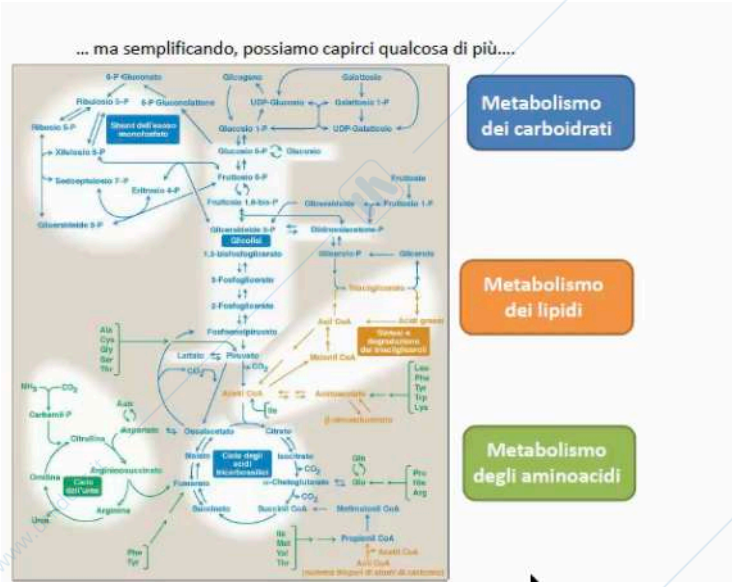
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

L'insieme delle vie metaboliche può sembrare un complesso groviglio...



È un reticolo complesso, è un insieme di reazioni che sono strettamente connesse tra di loro. Si nota, indipendentemente dai nomi dei composti, che le vie sono interconnesse tra loro, come i metaboliti che si formano durante varie vie metaboliche, in primis la glicolisi, non sono mai fini a se stesse, sono sempre in relazione ad altre vie metaboliche.

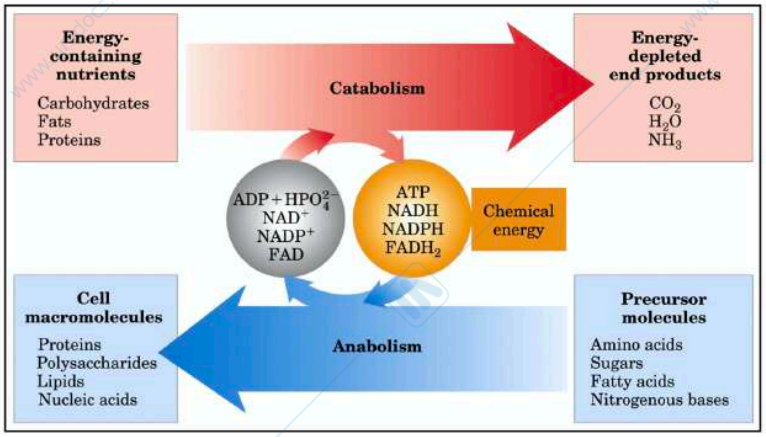


Noi studiamo il metabolismo:
-dei carboidrati : che è la maggior parte dello schema, comprende più reazioni, è il più lungo e complesso
-Dei lipidi: sono meno reazioni e troveremo composti già visti nei carboidrati quindi ci staremo meno tempo
-Degli amminoacidi: vediamo che gli amminoacidi partecipano al metabolismo energetico in vari modi: alcuni amminoacidi come alanina, cisteina e glicina si trasformano in piruvato; altri invece si affiancano di più al metabolismo dei lipidi

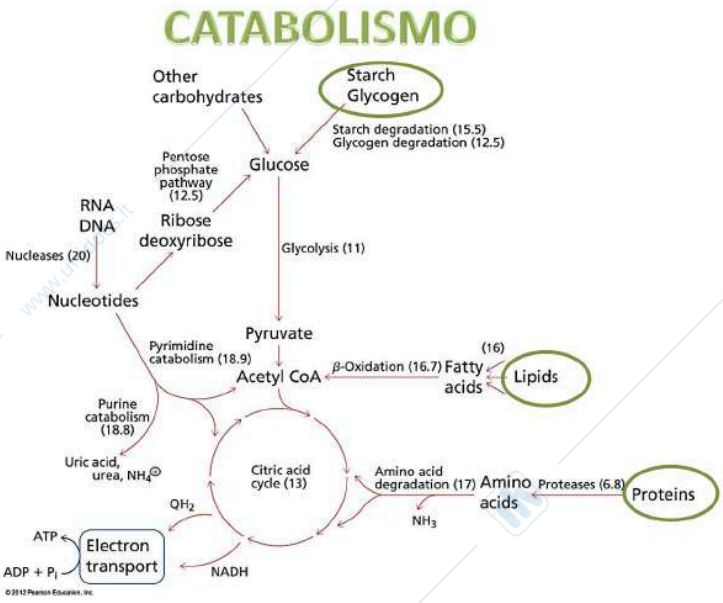
Noi vediamo solo una parte delle reazioni che avvengono nelle nostre cellule.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



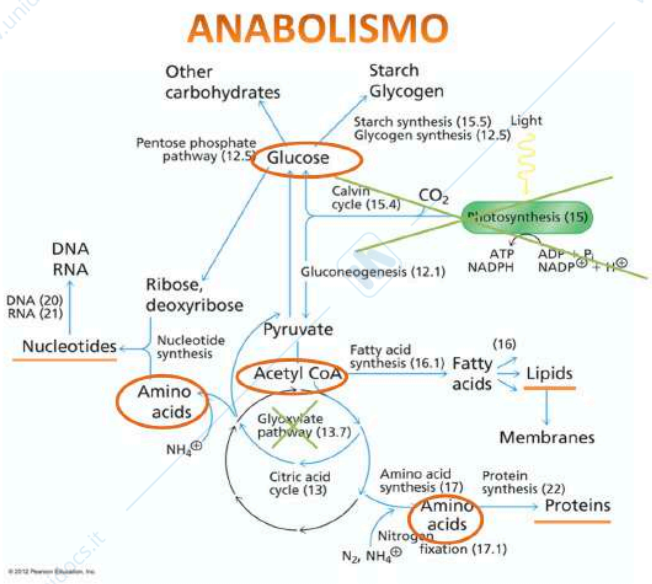
Il catabolismo è l'insieme di reazioni che permettono ai composti ricchi di energia come i carboidrati, i grassi e le proteine in prodotti più semplici privi di energia come Co2, acqua e ammoniaca. In queste reazioni si ha il rilascio di energia perché è immagazzinata nell'ATP.
L'anabolismo invece è un insieme di reazioni per cui da molecole semplici si vanno a sintetizzare le macromolecole che servono alla costituzione delle nostre cellule.
Quando si sintetizza qualcosa, serve energia e l'energia necessaria all'anabolismo è ripresa dall'atp che avevamo prodotto con il catabolismo.
Inoltre vediamo che il catabolismo viene a produrre delle molecole di NADH, mentre l'anabolismo usa il NADH per produrre il corrispettivo NAD+. Comunque si osserva in generale che il catabolismo produce molecole con idrogeni e quindi ridotte perché durante le reazioni del catabolismo i composti sono ossidati quindi nel catabolismo si ossidano i nutrienti a CO2 e si riducono i coenzimi; nell'anabolismo da precursori semplici e ossidati si vengono a produrre le macromolecole ridotte e quindi siccome l'anabolismo è una serie di riduzioni dovremo avere specie che si ossidano e durante l'anabolismo i coenzimi ridotti prima prodotti, sono riossidati, in questo senso possiamo descrivere il metabolismo come una grande ossidoriduzione biologica.



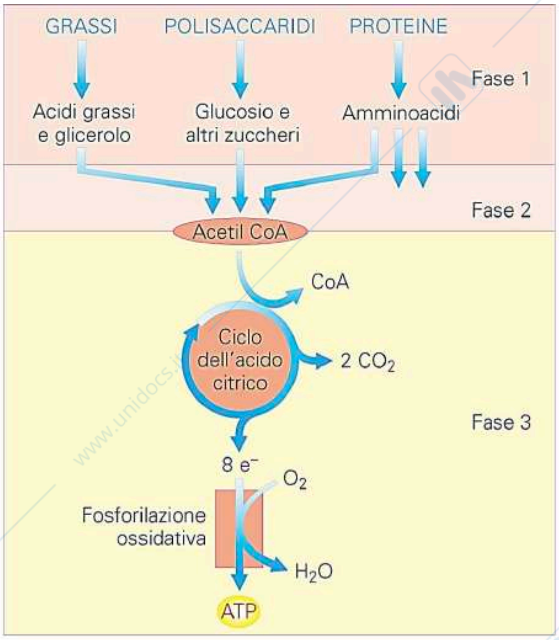
Sono riportate le varie vie cataboliche con i nomi delle vie metaboliche principali che noi vedremo: la degradazione dell'amido quindi di carboidrati di origine alimentare che segue lo stesso destino della degradazione del glicogeno (carboidrato di riserva), dalla macromolecola si passa al monomero (il glucosio) che arriva a piruvato e poi ad acetil coenzima A con la glicolisi.
Una volta che siamo arrivati a privati ed acetil coenzima A, quest'ultimo entra nel ciclo di Krebs che è il sistema di reazioni che alla fine mi porta a produrre energia, il catabolismo produce ATP e NADH (coenzimi allo stato ridotto) e lo stesso destino lo subiscono lipidi (tramite il processo della beta ossidazione che si trasformano in acetil-coenizma a e entrano nel ciclo di Krebs) e anche le proteine ad opera delle proteasi vengono degradati negli amminoacidi e anche gli amminoacidi entrano, anche in punti diversi-sono molto versatili-, nella sintesi di ATP con produzione di NADH.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Procedono in senso inverso, hanno bisogno di ATP e dal'acetil coenzima A si può andare a sintetizzare diversi composti con vie che saranno anche un po' diverse, le frecce non sono più lineari come nella figura precedente perché ci saranno reazioni irreversibili che non possono essere fatte nel senso opposto quindi l'organismo si è evoluto verso la formazione di nuove reazioni per sorpassare gli step irreversibili. La cellula è un sistema perfetto, il fatto che l'anabolismo non sia l'inverso del catabolismo è un vantaggio, permette di far andare una via metabolica quando l'organismo ne ha bisogno e bloccare l'altra, se andassero insieme non sarebbe possibile. Tra le reazioni anaboliche è stata cancellata la fotosintesi che riguarda le cellule vegetali e alcuni batteri.

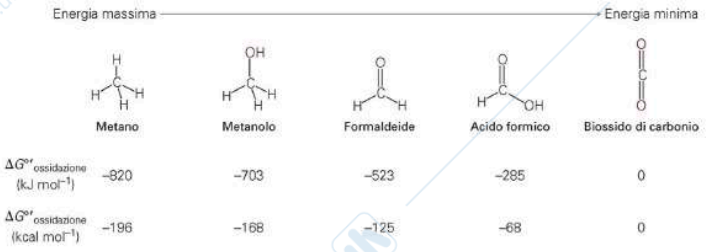


Le tre fasi del catabolismo:

1)Quindi tutte le macromolecole, grassi, polisaccaridi e proteine, vanno incontro ad una serie di reazioni peculiari che convergono tutte in acetil coA. Vediamo che sotto amminoacidi ci sono due frecce "libere" perché una parte degli amminoacidi andrà a formare piruvato e quindi sintetizzare glucosio, sono infatti i più versatili di tutti.
2) l'acetil CoA è il composto intermedio
3)metabolismo terminale con completa ossidazione dei carboni dell'acetilconezima a a co2 andando a realizzare con il ciclo di Krebs la prima fase della respirazione cellulare ovvero la co2 , avendo l'ossidazione a co2 dovremo avere la riduzione di ossigeno ad acqua andando a realizzare la seconda fase della respirazione cellulare ovvero il consumo di ossigeno, la riduzione dell'ossigeno avviene grazie agli elettroni che sono liberati grazie all'ossidazione degli atomi di C a CO2.

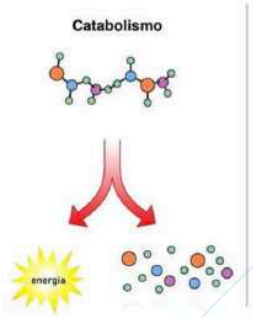
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

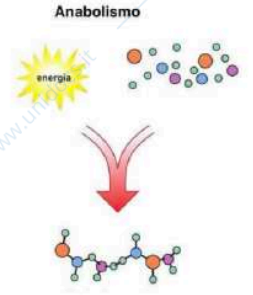


Durante le reazioni cataboliche composti con atomi di carbonio ridotti vengono progressivamente ossidati fino a CO_2

Gli atomi di carbonio possono trovarsi in diverse forme e stati energetici. Gli atomi di carbonio appartenenti agli acidi grassi hanno energia massima e vanno a liberare maggior quantità di energia durante la loro ossidazione a CO2, il loro delta g quindi è via via da un valore estremamente negativo di un carbonio alifatico a zero del biossido di carbonio. Gli atomi di carbonio possono trovarsi in diversi stati di ossidazione e hanno un'ossidazione massima nella CO2 e via via diverse forme ossidative nelle varie macromolecole. Se si passa da un gruppo carbonilico ad ossidrilico, C è ossidato e quindi si riduce il coenzima tra cui il NADH.



Durante il catabolismo i carboni delle molecole organiche vengono progressivamente ossidati grazie alla contemporanea riduzione di coenzimi. La riduzione dei coenzimi permetterà poi nel metabolismo aerobio di immagazzinare la maggior parte dell'energia contenuta nei nutrienti in ATP. L'energia che si accompagna all'ossidazione delle molecole è poi immagazzinata nei legami fosforici dell' ATP. Acidi grassi, carboidrati, aminoacidi hanno i C ad uno stato più ridotto rispetto alla CO2

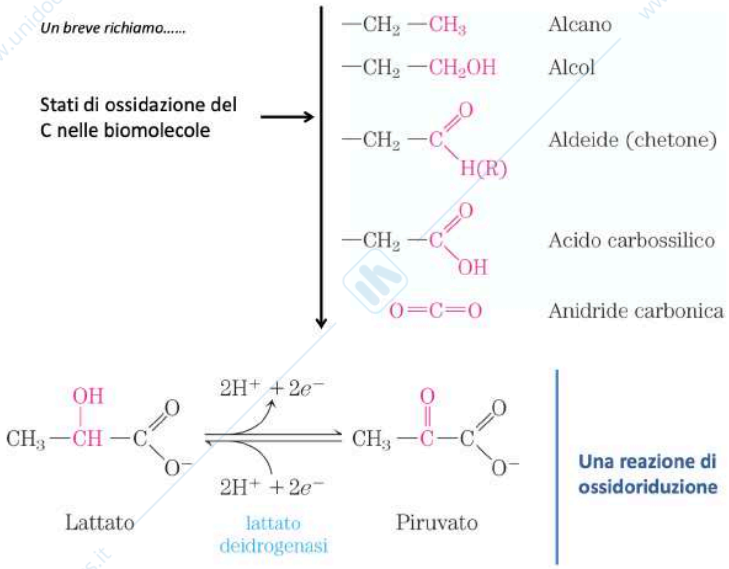


Durante l'anabolismo molecole semplici vengono ridotte per formare le macromolecole biologiche. La riduzione delle molecole è accompagnata da ossidazione di coenzimi e richiede apporto di energia fornito dall'ATP.

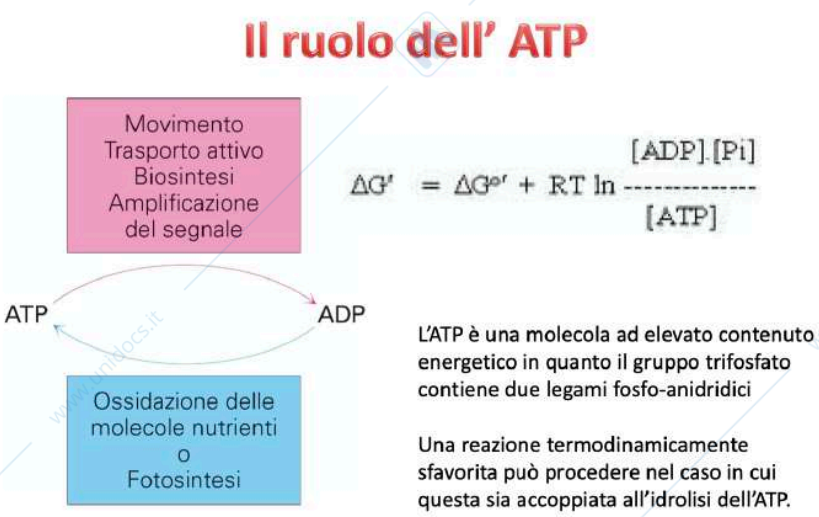
Nel catabolismo si produce energia sottoforma di ATP; nell'anabolismo si consuma ATP prodotto prima.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



È il concetto di prima: si considerano i delta g dei diversi legami a cui può andare incontro il carbonio quindi con stato di ossidazione del carbonio non si intende il numero di ossidazione ma il delta g di ossidazione dei vari legami che può formare il carbonio, nella forma di alcani, di alcol (zuccheri), di aldeidi e chetoni (zuccheri), negli acidi carbossilici (piruvato), nella CO2(prodotto finale di ossidazione).
Nella parte in basso c'è una ossidoriduzione, è la reazione in cui il lattato si trasforma in piruvato e viceversa e lo fa grazie all'ossidoriduzione, il gruppo alcolico del lattato è ossidato a gruppo chetonico del piruvato andando a rilasciare due idrogeni e due elettroni che saranno presi dal NADH.



Perché l'ATP è così energetica? Noi sappiamo che è essenziale per portare avanti le biosintesi, però ricordiamoci che l'ATP usato dalle cellule è davvero tanto, non servo solo alle biosintesi, ma serve anche al:
-movimento (per accorciare il sarcomero della cellula muscolare a doni restringimento del sarcomero si consuma una molecola di ATP)
-Trasporto attivo: il trasporto attivo di membrana, per ogni 3 ioni sodio portati fuori, due ioni potassio sono portati all'interno e si consuma una molecola di ATP, così come per portare nel flusso sanguigno dentro le cellule il glucosio con un trasporto attivo secondario che sfrutta il gradente di sodio fatto dal'ATP a sua volta. La pompa sodio potassio è il meccanismo di base per la conduzione dell'impulso nervoso, tutte le volte che passa un impulso nervoso il potenziale di membrana si annulla e si riforma.

- Biosintesi :che vedremo

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

- Amplificazione del segnale : ad esempio nel recettore betaadrengergico (usa atp per produrre amp ciclico), quello dell'insulina (si autofosforila usando atp).

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b}$$

ΔG<0 reazione spontanea

Il valore di ΔG di una reazione dipende dalla natura dei reagenti e dei prodotti ($\Delta G^{0\prime}$) e dalla loro concentrazione

La variazione totale di energia libera di una serie di reazioni è uguale alla somma delle energie libere delle singole reazioni, pertanto una reazione termodinamicamente sfavorita può procedere se è accoppiata a una reazione termodinamicamente favorita

Reaction	ΔG°' (kJ/mol)
Glc + P_i ⇌ Glc-6-P	+14 *(unfavorable)*
ATP ⇌ ADP + P_i	-31 *(favorable)*
Glc + ATP ⇌ Glc-6-P + ADP	-17 *(favorable)*

L'atp sa fornire energia in modo tale che possano avvenire anche le reazioni irreversibili. Logicamente bisogna rifare mente locale di reazione esoergonica ed endoergonica, considerando la variazione di energia libera di reazione che quando è negativa vuol dire che la reazione è spontanea e rilascia energia.

Quindi atp durante una reazione rilascia energia e quindi rende la reazione con un delta g minore di zero. Qual è la reazione a cui va incontro l'atp con cui rilascia energia?

$$\Delta G' = \Delta G^{\circ\prime} + RT \ln \frac{[ADP][Pi]}{[ATP]}$$

Si vede la scissione dell'ATP in ADP e P che sono i prodotti, quindi per fornire energia ad una reazione deve scindersi in ATP e P e il delta g della scissione è negativa, è fortemente spontanea e rilascia una grande quantità di energia, che pure essere usata per rendere reversibile una reazione che non è.

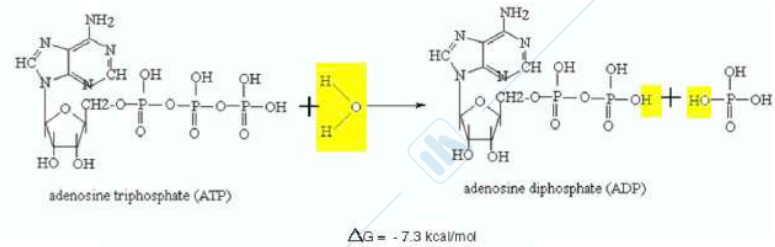
Reaction	ΔG°' (kJ/mol)
Glc + P_i ⇌ Glc-6-P	+14 *(unfavorable)*
ATP ⇌ ADP + P_i	-31 *(favorable)*
Glc + ATP ⇌ Glc-6-P + ADP	-17 *(favorable)*

L'atp si dissocia in adp e p e rilascia -31kj\mol. Quindi la reazione sfavorita in cui il glucosio viene trasformato in glucosio sei fosfato, può avvenire; quindi grazie alla scissione dell'ATP in ADP e P acquista un Delta G di reazione negativo e quindi può avvenire.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Come si misura il -31 e perché è così negativo?

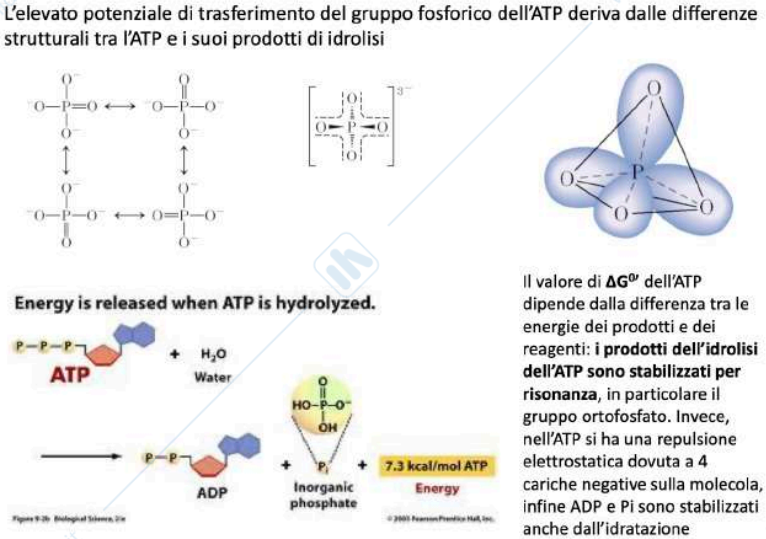


Reactants and products	$\Delta G^{O'}_{hydrolysis}$ (kJ mol^{-1})	
ATP + H_2O → ADP + P_i + $H^{\oplus}$	−32	(-7.3 kcal/mol)
ATP + H_2O → AMP + PP_i + $H^{\oplus}$	−45	
AMP + H_2O → Adenosine + P_i + $H^{\oplus}$	−13	
PP_i + H_2O → 2P_i	−29	

La struttura **va saputa e anche la reazione!!,** l'abbiamo conosciuta andando a parlare dei nucleotidi che hanno importanza anche al di la di essere componenti del DNA, è riportata la struttura dell'ATP.
Come si misura il delta g? Si misura prendendo come riferimento il delta g di idrolisi ovvero quella che è la quantità di energia che viene rilasciata in seguito a rottura idrolitica del legame anidiridico in posizione dell'ultimo gruppo fosfato: la molecola di acqua rompe il legame anidridico dell'ultimo fosforo (tra beta e gamma) andando a fumare ortofosfato e ADP. Si vede che l'idrolisi dell'AGP a ADP e P sa rilasciare 32 kj\mol o 7,3 kcal\mol.
Ma c'è anche la possibilità che l'idrolisi avvenga tra il gruppo fosfato in posizione beta e quello in alfa, a quel livello allora non si libera un ortofosfato ma si libera il gruppo pirofosfato, l'idrolisi di questo legame anidridico rilascia una quantità di energia maggiore perché sono entrambi legami fosfoandridici ma nel caso in cui si liberi il gruppo pirofosfato succede che a sua volta il gruppo pirofosfato può essere idrolizzato in due gruppi fosfato quindi quando si scinde a Amp e acqua si deve considerare sia l'idrolisi del legame fosfoandiridica sia l'idrolisi dell'ortofosfato. L'idrolisi può avvenire anche a livello del legame tra il gruppo CH2OH del ribosio e il primo fosfato e rimane solo un'adenina; ma nel metabolismo energetico non avviene mai perché non è molto energetico perché questo legame qui è un legame estere mentre gli altri legami sono anidiridici, e l'idrolisi di un legame estere rilascia molto meno energia rispetto a quelli anidridici.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

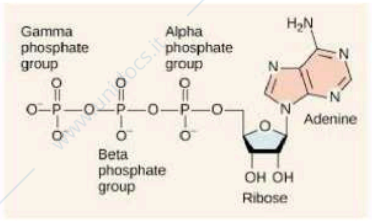
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

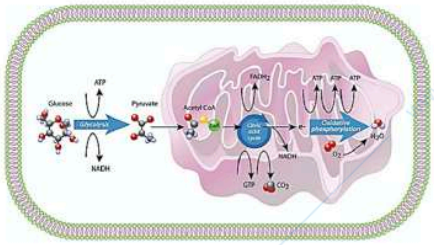


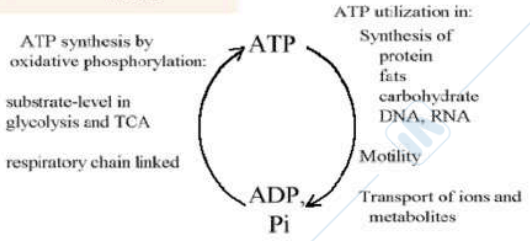
Il valore di $\Delta G^{0'}$ dell'ATP dipende dalla differenza tra le energie dei prodotti e dei reagenti: **i prodotti dell'idrolisi dell'ATP sono stabilizzati per risonanza**, in particolare il gruppo ortofosfato. Invece, nell'ATP si ha una repulsione elettrostatica dovuta a 4 cariche negative sulla molecola, infine ADP e Pi sono stabilizzati anche dall'idratazione

Perché l'idrolisi di un legame anidridico è favorita? Il gruppo ortofosfato è un fosfato a cui sono legati 4 ossigeni e ha 3 cariche negative quindi questo gruppo ortofosfato è ricco di cariche negative, di solito si scrive 3-. Il gruppo che si libera quindi è stabilizzato per risonanza quindi il prodotto che si forma durante l'idrolisi dell'ATP, essendo stabilizzato per risonanza, è molto stabile, molto più stabile del reagente stesso ATP perché li ci sono repulsioni elettrostatiche dovute a tutte le cariche negative presenti sulla molecola di ATP, il valore di delta g con zero quindi dipende proprio dalla caratteristica strutturale della molecola, l'atp è più instabile dei suoi prodotti in particolare modo del gruppo ortofosfato stabilizzato per risonanza.
L'atp è una molecola energetica grazie alle sue caratteristiche strutturali, per quantificare l'energia in grado di rilasciare ci si riferisce alla reazione di idrolisi dell'ATP che mi porta da un reagente instabile alla formazione di due prodotti più stabili in particolare modo l'orto fosfato.

Fabbisogno giornaliero di ATP: in media un adulto consuma 11.700 kJ (2800 calorie), le vie metaboliche che portano alla sintesi di ATP operano con un'efficienza di circa il 50% (degli 11700 kJ, metà -5680- sono immagazzinati come ATP, metà dispersi come calore) . L'idrolisi di 1 mole di ATP produce circa 50kJ di energia libera (5680kJ/50kJmol^{-1}=117moli di ATP.
PM di ATP= 551g/mole → 64.467 g di ATP al giorno
→65 Kg!!!!!







Quindi l'atp è molto importante, ne serve tantissimo per l'organismo. Il fabbisogno giornaliero di una persona media in condizioni normali è di **65 kg!**
È praticamente il nostro peso corporeo, pensiamo a quante molecole servono. Questo conto è stato fatto basandosi sulle calorie medie che ognuno usa e sulle reazioni metaboliche con efficienza di circa il 50 % (che è tanto per un eucariote).

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Metabolite	$\Delta G^{\circ\prime}_{hydrolysis}$ (kJ mol^{-1})
Phosphoenolpyruvate	−62
1, 3-*Bis*phosphoglycerate	−49
ATP to AMP + PP_i	−45
Phosphocreatine	−43
Phosphoarginine	−32
Acetyl CoA	−32
Acyl CoA	−31
ATP to ADP + P_i	−32
Pyrophosphate	−29
Glucose 1-phosphate	−21
Glucose 6-phosphate	−14
Glycerol 3-phosphate	−9

Table 10.4 Standard Gibbs free energies of hydrolysis for common metabolites

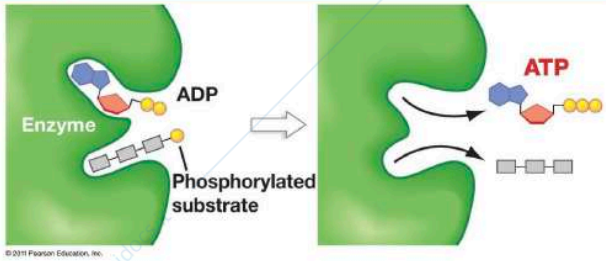
Altri composti fosforilati e tioesteri hanno un'energia libera di idrolisi molto elevata

Le reazioni che liberano Pi rendono più stabile questo composto rispetto al reagente e generano una variazione di energia libera standard negativa

Noi finora abbiamo visti che l'ATP andando a scindersi in ADP e P va a liberare 32 kj\mol, ci sono dei composti sopra e sotto ATP, quasi ad indicare che in realtà l'ATP ha un valore intermedio, perché non è in cima? Ha un valore intermedio perché così può funzionare sia da donatore di energia sia può essere riformato da molecole più energetiche di lui. L'atp si forma nella catena respiratoria durante il nostro metabolismo aerobio ma nel nostro metabolismo aerobio non avviene sempre, se faccio una corsa veloce vado in anaerbiosi. Quindi l'atp in quel caso lo produco con meccanismi diversi dalla catena respiratoria, inizialmente si sono sviluppati i meccanismi di sintesi di atp non legati alla catena repsiratoria e questa tabella ci spiega come anticamente, e anche oggi, c'è la produzione di ATP al di fuori della catena respiratoria che nelle nostre cellule esistono anche composti tioestere che hanno energia libera di idrolisi così elevata da poter permettere la sintesi di atp. Quelli sotto hanno energia minore di ATP.

LA PRODUZIONE DI ATP SI HA ANCHE AL DI FUORI DELLA CATENA RESPIRATORIA (SINTESI ANAEROBIA DI ATP) AD OPERA DI COMPOSTI AD ALTA ENERGIA

I composti la cui energia libera di idrolisi è maggiore di quella dell'ATP possono permettere la sintesi stessa di ATP ⟶ FOSFORILAZIONE A LIVELLO DEL SUBSTRATO (in contrasto alla fosforilazione ossidativa)



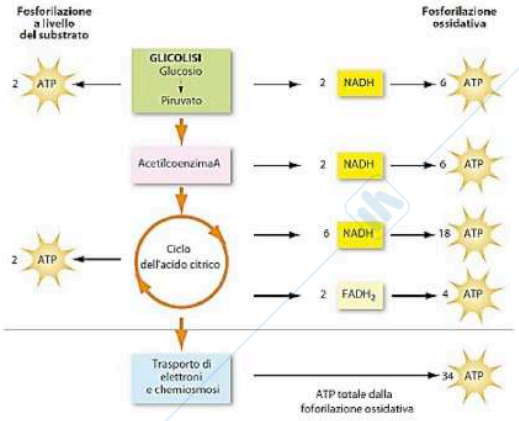
Anche in questi casi i prodotti che si formano sono stabilizzati per risonanza rispetto ai substrati. I prodotti sono più instabili dei substrati.

I composti "sopra" l'ATP possono permettere di sintetizzare l'ATP a partire da ADP, nel senso che questi composti fosforilati ad alta energia possono cedere il loro gruppo fosfato all'ADP in modo da sintetizzare ATP. Il processo di sintesi di ATP di solito avviene nella catena respiratoria, quindi per distinguere questo processo da quello della respirazione viene chiamato fosforilazione a livello del substrato, in contrasto alla fosforilazione ossidativa che avviene nella catena respiratoria. Questo processo richiede un enzima e ogni reazione ha il suo enzima specifico che permette di andare a sintetizzare l'ATP. Questi enzimi sono delle chinasi. Alcuni dei composti sopra l'ATP si trovano nella glicolisi infatti è un meccanismo metabolico ancestrale comune anche agli organismi anaerobi e che anche noi possiamo stare per produrre ATP in modo anaerboio.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Ad esempio nella glicolisi si ha la produzione di ATP al di fuori della catena respiratoria (la glicolisi è infatti una via metabolica ancestrale presente anche negli organismi anaerobi), questa prodizione di energia è però molto minore di quella che si ha con il metabolismo aerobio. Il metabolismo aerobio sarà affrontato dopo

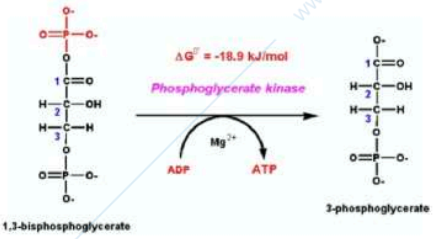


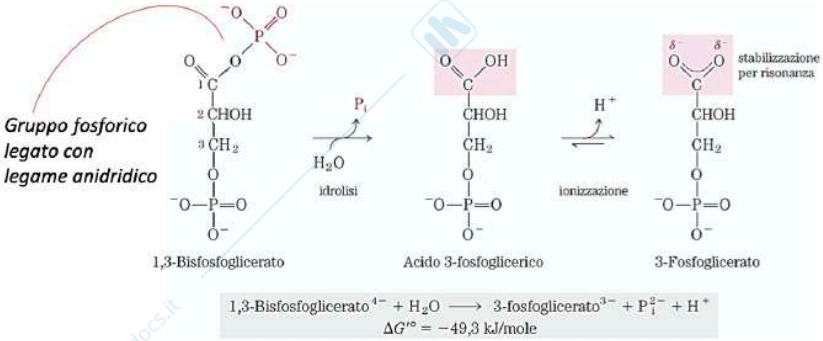
La glicolisi porta da glucosio a piruvato, in questo processo si producono 2 ATP (attraverso la fosforilazione nel substrato). Se la gilocolisi invece di fermarsi a piruvato, va avanti, entra nel ciclo di Krebs ed entra nella catena respiratoria si producono 34 ATP quindi il processo aerobio è molto più produttivo.
La gilcolisi inoltre funziona velocemente e ripetendosi molte volte si riesce comunque a produrre un quantitativo di ATP sufficiente agli sforzi anaerobi.

Nella glicolisi ci sono due reazioni in cui si ha la sintesi di ATP grazie alla formazione di substrati dotati di alta energia: l'1,3 bis-fosfoglicerato e il Fosfoenolpiruvato.

1,3-bisfosfoglicerato

Il gruppo carbossilico del 1,3BPG presenta un legame anidridico ad alta energia la cui idrolisi rilascia una quantità di energia maggiore di quella rilasciata dall'idrolisi del gruppo fosforico γ dell'ATP



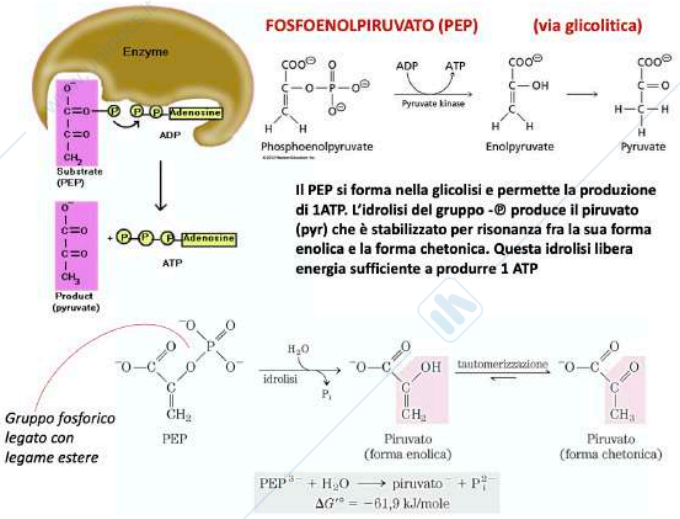


1,3-Bisfosfoglicerato^{4-} + H_2O ⟶ 3-fosfoglicerato^{3-} + P_i^{2-} + H^+
$\Delta G'^{\circ} = -49{,}3$ kJ/mole

La struttura va saputa! E la reazione anche. È un prodotto glicolitico, si trova nella seconda parte della glicolisi ovvero deputata alla produzione di energia, è a 3 atomi di carbonio, sa prendere un gruppo fosfato all'ATP con la formazione del 3 fosfoglicerato. Quello in posizione 3 è un legame estere, quello 1 fosfoanidridico quindi è quello il fosfato che può essere rilasciato all'ADP per andare a formare ATP mentre si libera il 3 fosfoglicerato.
L'enzima è la FOSFOGLICERATOCHINASI, quindi una chinasi, che trasferisce gruppi fosforici da substrato al prodotto, il delta g di reazione è negativo perché è dato dalla sommatoria tra il delta g di idrolisi dell'1-3 bifosfoglicerato e dell'atp.
Nella parte bassa (MODO IN CUI SI MISURA IL DELTA G DI IDROLISI DELL1-3 BIFOSFOGLICERATO) della figura c'è scritto perché l'1-3 bifosfoglicerato è così energetico, ha sempre il legame 1-3 fosfoanidridico, che se venisse rotto in una reazione di idrolisi , elimina il gruppo fosfato nel carbonio 1 liberando ortofosfato che è stabilizzato per risonanza, ma in più il prodotto che si forma ovvero l'acido 3-fosfoglicerico ha un gruppo carbossilico libero che è stabilizzato anch'esso per risonanza , ha una carica negativa delocalizzata tra i due atomi di ossigeno quindi il prodotto è più stabile del reagente iniziale.

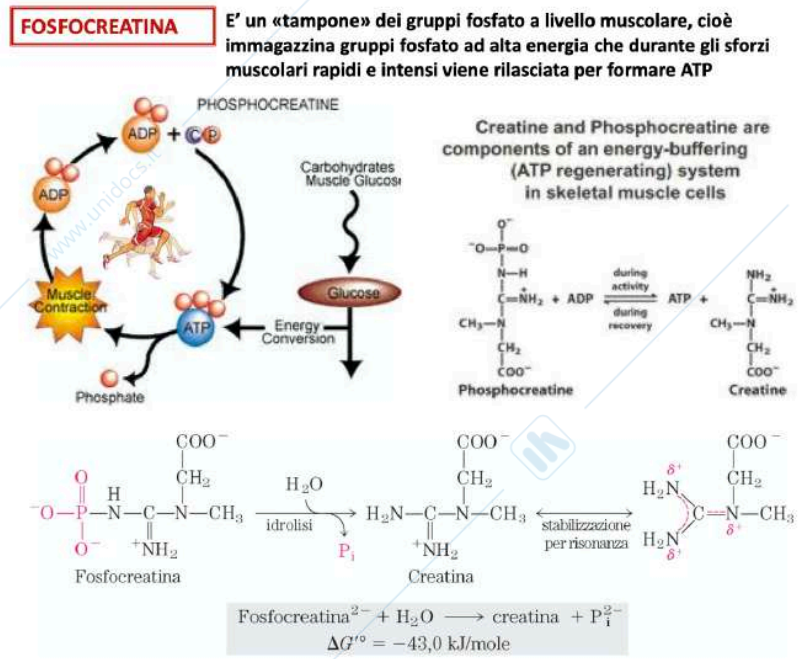
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Va saputa **la formula e la reazione** che si trova alla stessa pagina di prima. È anche detto PEP. È quel composto da cui poi si andrà a produrre il piruvato, il pep ha anche questo un gruppo acido, un gruppo carbossilico ma il gruppo fosfato è legato al carbonio in posizione due. Durante la gilocolisi, ad opera di un enzima, la PIRUVATOCHINASI (prende il nome dal prodotto e non dal substrato), si viene ad avere la formazione di una molecola di ATP a partire dal'ADP mentre il PEP si viene a trasformare in piruvato ovvero prodotto finale della glicolisi. Nella reazione il fosfoenolpiruvato con il fosfato in posizione due sintetizza ATP andando a formare il piruvato in una reazione che ha anche questa un delta g di idrolisi negativo perché il pep è il composto che ha energia libera maggiore di tutti, si trova più in alto di tutti.

Nella parte bassa della figura è riportato il perché il fosfoenolpiruvato è così energetico quindi vado a considerare la reazione di idrolisi che usata per misurare il delta g, ha di nuovo un gruppo fosforico ma legato con un legame estere ma che comunque va a liberare in presenza di acqua un gruppo fosforico stabilizzato per risonanza e il prodotto che viene a formare, ovvero il piruvato, può esistere in due forme di risonanza sia nella forma chetonica, sia nella forma enolica con gruppo ossidrilico e doppio legame , quindi è molto più stabile rispetto a da dove è partito.

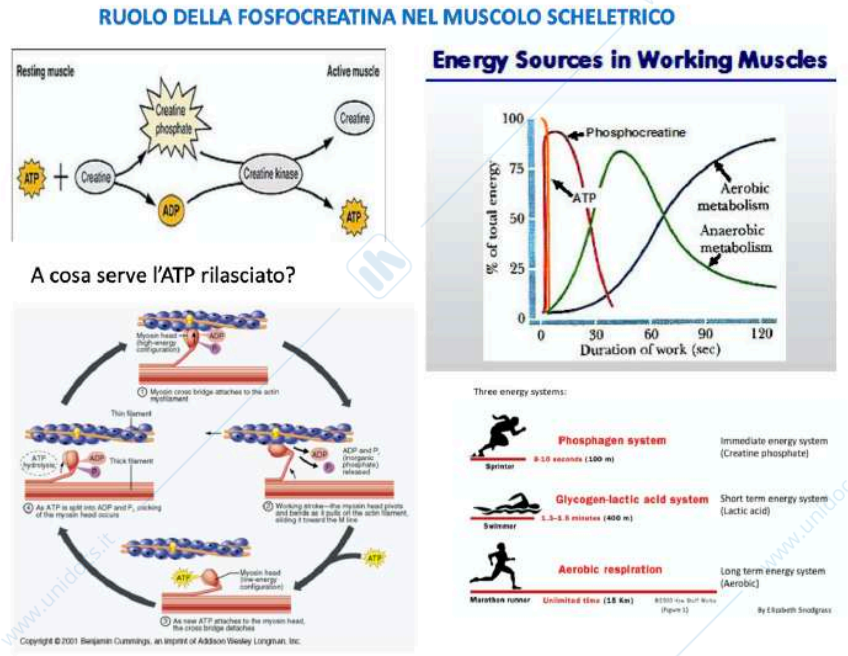


VA SAPUTA FORMULA DI FOSFOCREATINA E CREATINA. Funziona come un tampone di gruppi fosfato perché il delta g di -43 kj\mol vuol dire che è un composto ad alta energia ma non è così indicativo come fosfoenolpiruvato quindi può essere fosforilato da atp o defosforilato per andare a produrre atp. Sta nel muscolo:

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

quando siamo in condizioni di ricchezza energetica si forma una grande quantità di ATP che serve per andare a contribuire alla contrazione muscolare ma si forma molta ADP nel muscolo che può essere ritrasformato in ATP dalla fosfocreatina, che quindi in condizioni di bisogno permette la sintesi di ATP da usare nella contrazione muscolare; ma a sua volta si può fosforilare a partire dal'ATP.
LA STRUTTURA DELLA fosfocreatina è il gruppo guanidinico che deriva dall'arginina. CH2-COO- derivano dalla glicina; mentre il CH3 deriva dalla meteonina quindi nella formula della creatina si ritrovano pezzetti di catene laterali degli amminoacidi ad indicarci come essi siano elementi versatili che permettono non solo di produrre energia ma anche di formare tanti metaboliti essenziali in questo caso al muscolare.
È una reazione reversibile quindi la fosfocreatina sintetizza atp nello sforzo; nel riposo si risintetizza la fosfocreatina con la reazione inversa
Perché questa fosfocreatina è così energetica? Perché la sua idrolisi non solo viene a rilasciare il gruppo fosfato stabilizzato per risonanza ma viene anche a produrre la creatina che nello stesso modo in cui si potrebbe parlare dell'arginina, ha il gruppo guanidinico che è stabilizzato per risonanza, quindi ortofosfato e creatina sono più stabili del reagente da cui siamo partiti.

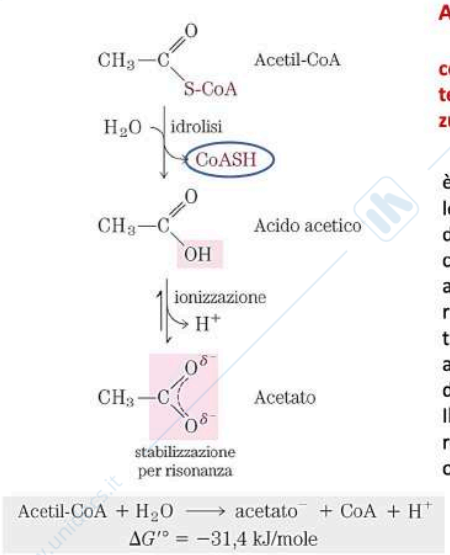


Questa fosfocreatina è importante nella fase della contrazione muscolare. In basso a sinistra vediamo uno schema della contrazione muscolare; durante i primi secondi di uno sforzo intenso non c'è tempo affinché la la glicolisi possa produrre ATP necessario alla contrazione muscolare ed ecco che per quegli sport che richiedono attività breve ma intensa, in quei secondi la glicolisi non ce la fa quindi viene in soccorso la fosfocreatina o sistema dei fosfageni che possono permettere almeno per i 30 secondi di produrre ATP, successivamente però la glicolisi entra subito in funzione e permette di produrre e di supportare il movimento muscolare per circa 60 secondi, uno sforzo più duraturo. Per movimenti muscolari più prolungati nel tempo è necessario l'intervento del metabolismo aerobio cioè la produzione di ATP tramite la catena respiratoria.

Non hanno un gruppo fosfato ma il legame tioestere quindi è molecola ad alta energia, hanno dg di idrolisi circa 32 kj\mol quindi simile all'ATP quindi di solito a parte in alcuni casi non riescono a portare alla sintesi di ATP perché la reazione in termini energetici è analoga quindi non si ha la produzione di ATP, ovvero la fosforilazione a livello del substrato ma queste molecole con legame tioestere possono fornire con la loro idrolisi un quantitativo di energia pari a quello rilasciato all'idrolisi dell'ATP.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Acetil-CoA:

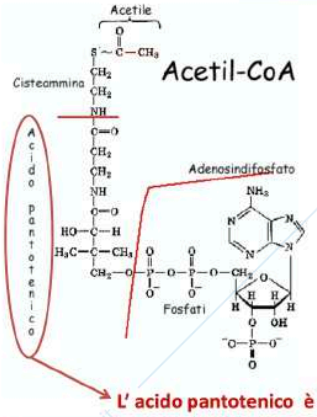
composto del metabolismo terminale su cui convergono zuccheri, acidi grassi e molti AA

è un **coenzima** contenente un legame tioestere; l'idrolisi dell'estere genera un acido carbossilico che si ionizza assumendo diverse forme di risonanza. L'idrolisi del legame tioesere rilascia un'energia pari a quella rilasciata dall'idrolisi del fosfato dell'ATP.
Il gruppo acetilico è utilizzato in reazioni di transacilazione, ossidoriduzione, condensazione

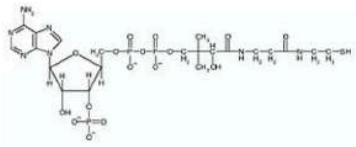
$$\text{Acetil-CoA} + H_2O \longrightarrow \text{acetato}^- + \text{CoA} + H^+$$
$$\Delta G'^\circ = -31{,}4 \text{ kJ/mole}$$

Acetil-coa che è il punto su cui convergono i metabolismi di tutti i nutrienti ed è riportato perché è un composto ad alta energia: si misura a partire dalla sua reazione di idrolisi, libera coenzima a che mi porta alla produzione di acido acetico (struttura va saputa!!) Che ha una carica negativa stabilizzata per risonanza, qui l'idrolisi mi rilascia un quantitativo di energia analogo a quello dell'ATP;imporatnte per spostare verso destra reazioni che sarebbero sfavorite da un punto di vista energetico.

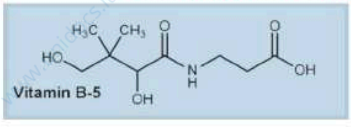
Struttura dell'acetil-Coenzima-A



La vitamina B5, o acido pantotenico o vitamina W, fa parte delle vitamine cosiddette idrosolubili, La vitamina B5, o acido pantotenico, è presente in quasi tutti gli alimenti vegetali e animali (pantos, in greco, significa "ovunque"), in quantità più o meno abbondanti.



L' acido pantotenico è la vitamina B5

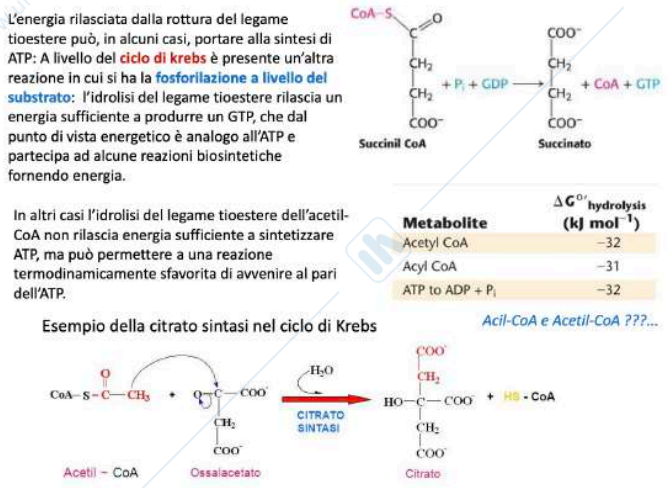


Si trova, in particolare, nel fegato, nei fegatelli di pollo e manzo, nel lievito di birra, crusca di frumento, semi di sesamo, pappa reale. E' sintetizzato dai batteri della microflora intestinale.

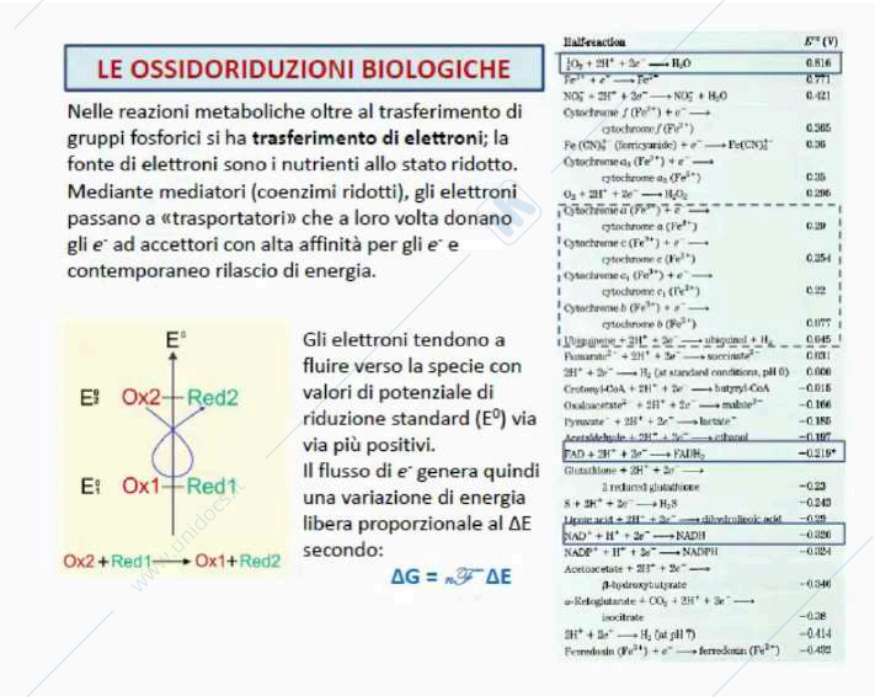
Il coenzima A è un derivato di una vitamina idrosolubile, che è la B5.
Di questa cosa dobbiamo sapere? Il coenzima A termina con un gruppo sulfidrilico che è quello a cui si attacca il gruppo acetilico. L'acetile si attacca con un legame tioestere ad alta energia al gruppo sulfidrilico del coenzima A. Questo gruppo sulfidrilico fa parte di una molecola a 4 atomi di carbonio che è la cisteammina. Dopo la cisteammina c'è l'acido pantotenico, è la vitamina B5 che si trova negli alimenti vegetali o fermentati da batteri. L'acido è unito a un nucleotide formato da adenina, ribosio fosforilato e due gruppi fosfato quindi il coezima A è l'esempio che la vitamina (acido pantotenico) è trasformato da una serie di reazioni che avvengono nel nostro organismo e che permettono di formare il coenzima A.
La vitamina B 5 si chiama acido pantotenico in quanto questa parola deriva dal greco, dal termine pantos che vuol dire ogni cosa, ovvero presente in ogni cosa, sono impossibili le carenze di vitamina B5.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



È l'eccezione a quello che abbiamo detto ovvero di solito siccome il delta g di idrolisi dell'acetii coenzima a è simile all'atp; l'idrolisi di un legame tioestere non è sufficiente a sintetizzare atp, ma in questa slide c'è una reazione che avviene nel ciclo di Krebs, a livello del metabolismo terminale dove troveremo un composto che è il succinil coenzima a con il legame tioestere, che in presenza di un gruppo fosfato si trasforma in succinato liberando coenzima a e creando GTP (guanosina trifosfato ovvero ATP che al posto dell'adenina ha una guanina quindi il GTP è analogo all'ATP da un punto di vista energetico e viene usato da alcune reazioni biosintetiche).

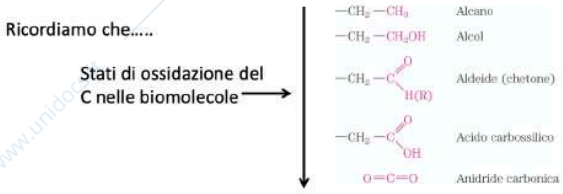


Nella lezione precedente, noi abbiamo descritto genericamente cosa era il catabolismo e l'anabolismo e in particolare il metabolismo era rappresentato da reazioni cataboliche che producono ATP e quelle anaboliche che invece usavano ATP. Il NAD è ridotto a NADH nel catabolismo, nell'anabolismo invece il NADH si trasforma in NAD+. Il catabolismo quindi è un'ossidazione dei nutrienti e quindi una riduzione dei coenzimi; l'anabolismo invece è riduzione che portano alla sintesi di macromolecole e ossidazione dei coenzimi. Quindi alla fine anabolismo e catabolismo sono una grande ossido-riduzione biologica ovvero oltre al trasferimento dei gruppi fosforici e all'immagazzinamento\consumo di energia, si assiste anche ad un trasferimento di elettroni che passano attraverso dei trasportatori verso specie che sono ossidate . Trasferimento di elettroni vuol dire specie che cedono elettroni ossidandosi e altre che accettano elettroni riducendosi.
Nella tabella a destra si vedono delle coppie ridotte o ossidate di cui è rappresentato il loro E0' ovvero il potenziale standard di ossidoriduzione, in cima c'è l'ossigeno che può essere ridotto ad acqua durante l'ultima fase della respirazione cellulare, accetta due idrogeni e due elettroni-> durante quindi il metabolismo aerobio i nutrienti si ossidano sempre di più fino rilasciando elettroni che giungeranno fino alla specie che ha il più alto potenziale di ossidoriduzione. Come fanno gli elettroni a passare da un acido grasso (il

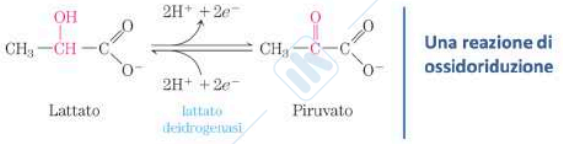
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

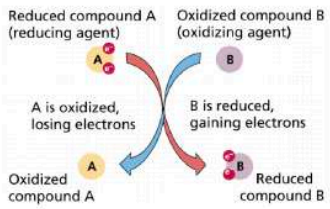
più ridotto) ad arrivare all'ossigeno? Attraverso una serie di trasportatori che permettono di trasferire gli elettroni dai nutrienti all'ossigeno. Il nad si riduce a nadh e il fad si riduce a fadh2. Nad e fad sono quindi dei mediatori, sono delle specie intermedie che hanno il compito di ricevere elettroni dai nutrienti ridotti e portarli alla catena respiratoria ed infine all'ossigeno per compiere la respirazione cellulare.
Abbiamo parlato di Nad e fad quando abbiamo parlato di nucleotidi, che sono importanti come metaboliti.
Si vede che questo Nad e questo fad se andiamo a vedere il loro potenziale ossidoriduttivo è negativo , il nad più negativo del fad quindi il nad può essere capace di dare elettroni al fad e alla fine all'ossigeno, quindi gli elettroni scorrono da specie a potenziali più bassi a quelle più alti.



Durante le reazioni cataboliche, nel metabolismo aerobio, composti con atomi di carbonio ridotti vengono progressivamente ossidati fino a CO_2 con contemporanea riduzione di NAD a NADH. Il NADH sarà poi riossidato a NAD nella catena respiratoria con un processo che porterà alla sintesi di ATP. Durante le reazioni anaboliche, precursori semplici (piruvato, aminoacidi, acetil-CoA) vengono ridotti per formare le macromolecole. La riduzione dei metaboliti è accompagnata dalla ossidazione del NADPH e dal consumo di energia (ATP).



In questa pagina abbiamo riportato il concetto che è molto importante ricordare ovvero il fatto che il carbonio negli alimenti ha uno stato di ossidazione più basso rispetto alla CO2 ovvero il prodotto finale di tutti i catabolismi. Si parla di stati di ossidazione ma il carbonio non ha numeri diversi di ossidazione è diverso il suo potenziale ossido-riduttivo. Composti che hanno gruppi CH2 CH3 come gli acidi grassi sono quelli alla stato più ridotto mentre quelli che hanno gruppi alcolici o aldiedici o chetonici sono a stato di ossidazione maggiore fino ad arrivare all'anidride carbonica che è la più ossidata (si produce CO2 dal catabolismo dei nutrienti). Nella parte in basso si vede la reazione reversibile per cui il lattato con gruppo ossidirilico cedendo due idrogeni e due elettroni si ossida in piruvato .



Le ossidazioni biologiche avvengono spesso mediante deidrogenazioni: durante il catabolismo gli atomi di C degli alimenti vanno via via incontro a perdita di elettroni e ossidazione. Spesso l'ossidazione coincide con la perdita di atomi di H in reazioni catalizzate da **DEIDROGENASI**

Il trasferimento di e^- da un donatore a un accettore può avvenire:
1) Trasferimento diretto come e^- (es proteine Fe-S con Fe^{2+}/Fe^{3+})
2) Trasferimento sotto-forma di atomi di H ($AH_2 \leftrightarrow A + 2e^- + 2H^+$)
3) Trasferimento sotto-forma di ioni idruro ($:H^-$)
4) Combinazione diretta di un riducente organico con l'ossigeno

Ogni singolo elettrone che viene trasferito è chiamato **EQUIVALENTE RIDUCENTE**
Le deidrogenasi NAD dipendenti funzionano trasferendo uno ione idruro ($:H^-$) e un protone H+

QUESTA SLIDE È MOLTO IMPORTANTE!!Tante delle reazioni che vedremo consistono nella riduzione di un composto ridotto che per noi è il nostro nutriente di partenza che durante il catabolismo si trasforma in un prodotto ossidato, logicamente gli elettroni che sono ceduti durante l'ossidazione devono essere presi dalla coppia di ossido-riduzione, in modo tale da formare il composto ridotto che per noi, come abbiamo detto, è il nostro coenzima o nad o fad a seconda del tipo di reazione e del tipo

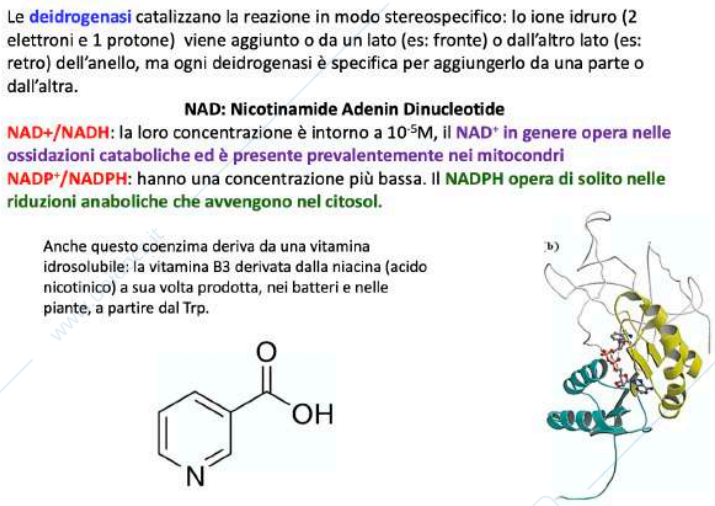
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

di enzima che catalizza la reazione, perché noi ci troviamo nel metabolismo e tutte le reazioni sono portate avanti da enzimi, quindi guardiamo intanto chi sono questi enzimi che partecipano alle ossidoriduzioni e andiamo a vedere come si chiamano e come lavorano.
La classe principale di enzimi che partecipa alle ossidoriduzioni sono la classe 1 ovvero le ossiduriduttasi.

In particolare quelli che più ci interessano sono una famiglia di enzimi che sono definiti deidrogenasi, ovvero che sono in grado di trasferire elettroni e ioni idrogeno. Le deidrogenasi come funzionano? Ci sono 4 meccanismi per trasferire elettroni, a noi interessano il numero 2) e 3) in particolare per nad e fad:

1) trasferimento diretto: è l'elettrone stesso che viene trasferito ad esempio il ferro che si ossida e si riduce, meccanismo che troviamo nella catena respiratoria, va incontro ad ossidoriduzione trasferendo solo elettroni
2) Trasferimento sottoforma di atomi di idrogeno : durante le ossidoriduzioni biologiche abbiamo il trasferimento di atomi di idrogeno, per quello si chiamano deidorganeasi. Il trasferimento di elettroni e idrogeno può avvenire: mediante ioni idruro come nel punto numero 3 o appunto come nel punto 2 che consiste nell'andare a trasferire due elettroni e due protoni ed è quello che viene fatto nelle deidrogenasi fad dipendenti.
3) Trasferimento sottoforma di ioni idruro: ione idruro è idrogeno che ha due elettroni quindi ha carica negativa, si trasferiscono due elettroni sottoforma di ioni idruro, questo meccanismo è quello che usano le deidorgenasi nad dipendenti
4) Combinazione diretta di un riducente con l'ossigeno: ovvero riduce l'ossigeno e ci sono enzimi che fanno questo lavoro ma non sono deidrogenasi, appartengono alle ossidoreduttasi, quelle che si chiamano ossidasi o monossigenasi

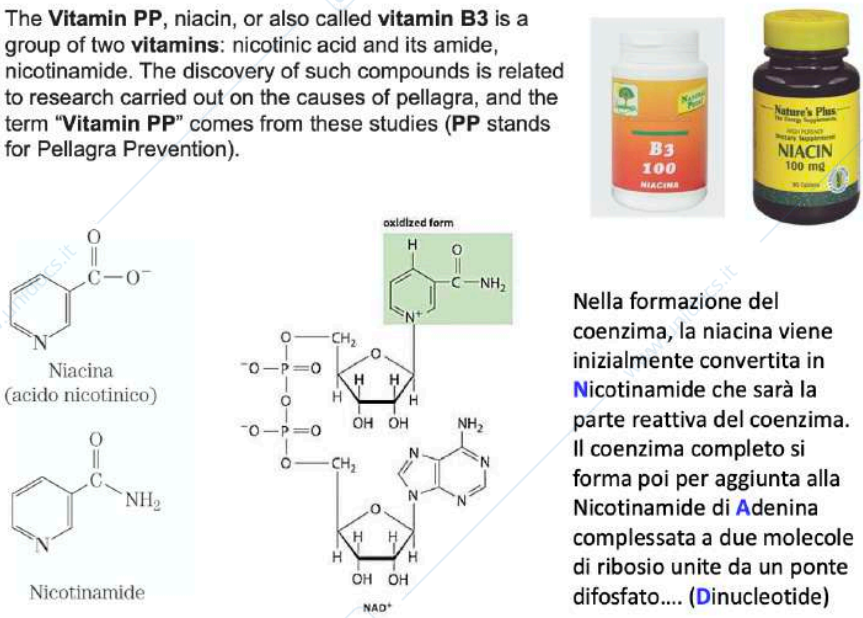


Sono le deidrogenasi nad dipendenti. **NAD: NICOTINAMMIDE ADENIN DINUCLEOTIDE**. È lo scheletro di due coenzimi: uno è il Nad + che può andare a ridursi a nadh; l'altro è il nadP+ che può andare a ridursi a NADPH. Il nadp ha solo un gruppo fosfato in più che non conferisce alla molecola nessun tipo di energia. La coppia nad nadh di solito è la coppia che partecipa alle ossidazioni cataboliche quindi durante il catabolismo si ha ossidazione dei nutrienti e il nad che si riduce a nadh. La fase terminale del catabolismo che produce la maggior parte dell'energia avviene nei mitocondri, quindi il nad nadh si trova per lo più nei mitocondri. Invece il nadp si torva nelle riduzioni anaboliche da precursori più ossidati a nutrienti più ridotti quindi avremo bisogno di un coenzima ridotto che si ossida che è il nadph che si trova per lo più nel citoplasma perché è il luogo in cui avviene la maggior parte delle reazioni anaboliche; parlare del nad e del nadp ci dà occasione di parlare della vitamina B3. Siccome sono coenzimi derivano da vitamine idrosolubili del gruppo B. Praticamente la struttura della

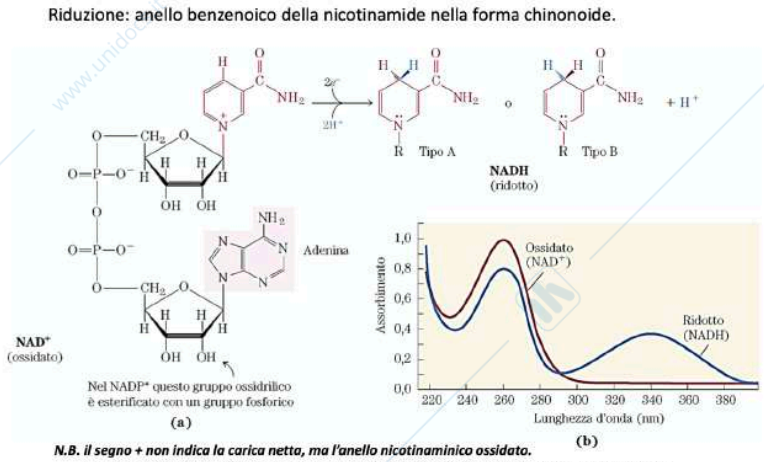
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

vitamina B3 o PP(prevenzione dalla pellagra-> nella seconda metà dell'800 quando si iniziò a capire l'importanza degli alimenti per la salute delle persone si vide che somministrando certi tipi di alimenti andavano a migliorare i sintomi della pellagra) è l'acido nicotinico o niacina. La niacina è prodotta in piante e batteri nelle vie biosintetiche del triptofano che per noi è essenziale (non riusciamo a sintetizzarlo) così come la niacina. Le vitamine sono negli alimenti e per diventare coenzima vengono modificate.



Quindi 1) la niacina è trasformata in nicotinamide, il gruppo carbossilico viene amidato. 2) è legata al resto del coenzima: c'è un gruppo adeninico e poi dinucleotide perché l'adenina è legata al carbonio 1 del ribosio, il carbonio 5 è legato a due ribosi, il carbonio 1 del ribosio è legato all'azoto della nicotinammide. **La struttura va saputa**



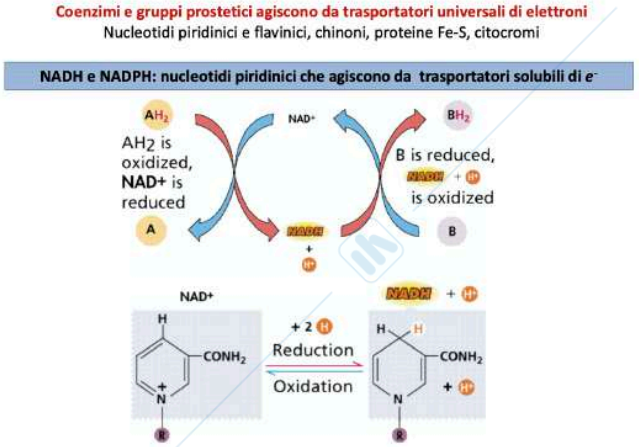
N.B. il segno + non indica la carica netta, ma l'anello nicotinaminico ossidato.
La riduzione comporta l'aggiunta di uno ione idruro. L'anello chinonoide permette al coenzima ridotto di assorbire a 340 nm (la forma ossidata assorbe solo a 260 nm, per assorbimento della base azotata). Questa caratteristiche (il substrato e il prodotto di una reazione sono distinguibili allo spettrofotometro) viene ampiamente sfruttata nelle metodoche di dosaggi in chimica clinica.

Come fa il nad+ a ridursi a nadh con il trasferimento di elettroni sottoforma di ioni idruro? La parte attiva del coenzima è la parte dell'anello nicotinico. **Per la reazione vedi quaderno**. Spiegazione reazione: la riduzione del nadh parte da considerare l'anello nicotinamminico con una carica parziale positiva sull'azoto e la sua reazione di riduzione per cui durante la riduzione scriveremo sempre che dal nad+ si viene a formare nadh+h+, perchè si trasferiscono due elettroni e due idrogeni. I due elettroni sono

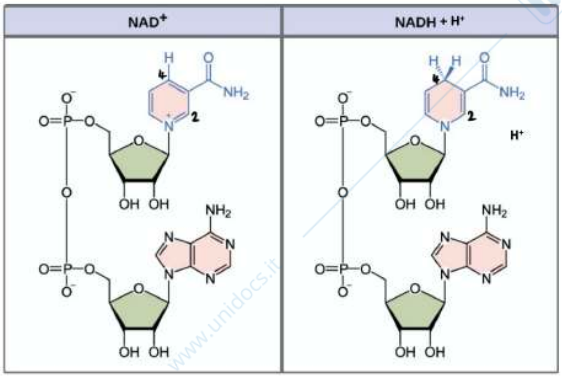
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

sottoforma dello ione idruro che è quello che viene trasferito sul carbonio in alto dell'anello nicotinico, portando alla sua riduzione l'anello. L'azoto una volta ridotto perde la sua carica positivo mentre l'altro ione idrogeno convolto in questa riduzione viene rilasciato nel citosol, in particolare nella matrice mitocondriale perché queste reazioni avvengono nei mitocondri.
L'idrogeno trasferito sottoforma di ione idruro all'anello della niacina è stereospecifica ovvero le deidrogenasi sono stereospecifici per cui attaccano uno ione idrogeno o da sopra il piano o da sotto il piano ma sempre nello stesso modo. Inoltre in questa slide si vede il meccanismo di riduzione dell'anello nicotinico con trasferimento di due elettroni e di due idrogeni, uno dei due sottoforma di ioni idruro, si attacca all'anello che passa da delocalizzazione elettronica da tipo aromatico ad uno chinonoide, ovvero i due doppi legami si trovano a lato dell'anello come nei chinoni. Ci sono sotto gli spettri di assorbimento del nad ossidato e del nad ridotto, ricordiamoci che il nad nella forma ossidata ha un solo picco di assorbimento a 260 perché a 260 assorbono le basi azotate infatti il DNA stesso assorbe a 260 nm; mentre il NADH oltre al picco a 260 ne ha un altro a 340 nm dovuto all'acquisizione della forma chinonoide durante le reazioni.



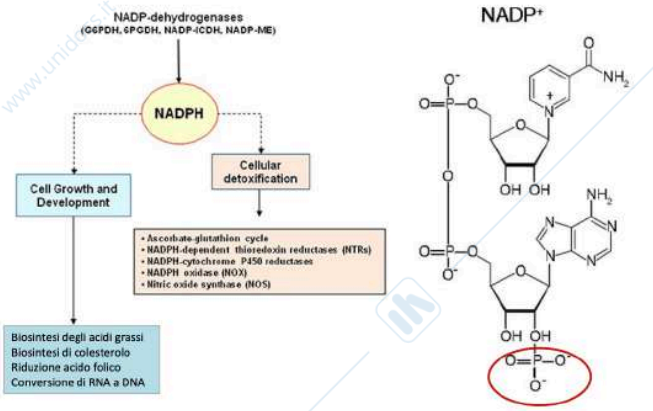
L'anello nicotinico è ridotto durante il catabolismo ed è riportato lo schema del ciclo: ovvero ci indica per lo più che per lo più noi abbiamo visto da nad+ a nadh ma se durante il catabolismo si viene a formare questa specie ridotta del nad, ovvero il nadh, questo nadh ridotto che fine fa? Non è che ne posso sintetizzare di nuovo di nadh, non sarebbe energicamente favorita una cosa del genere. In questa riduzione quando un nutriente si ossida e il nad si riduce si forma questa specie ridotta che potrà di nuovo ossidarsi, come è indicato nella parte in alto della figura, che potrà di nuovo riossidarsi a nad quindi può essere riusato. Tutti i coenzimi, tranne la vitamina c, alla fine ritornano nella loro configurazione iniziale come nel caso degli enzimi, per il nad-nadh alla fine di un ciclo metabolico: il nadh sarà ossidato a nad+ durante la catena respiratoria quindi la specie ossidata che si riduce per ossidare il nad sarà l'ossigeno che viene ridotto ad acqua, durante il catabolismo il nad si riduce e durante la catena respiratoria il nad si ossida.



Queste sono le strutture; lo ione idrogeno viene rilasciato e si vede bene in questa figura, nonostante il modo di scrivere sia schematico bisogna ricordarsi sempre che le deidrogenasi sono stereospecifiche.

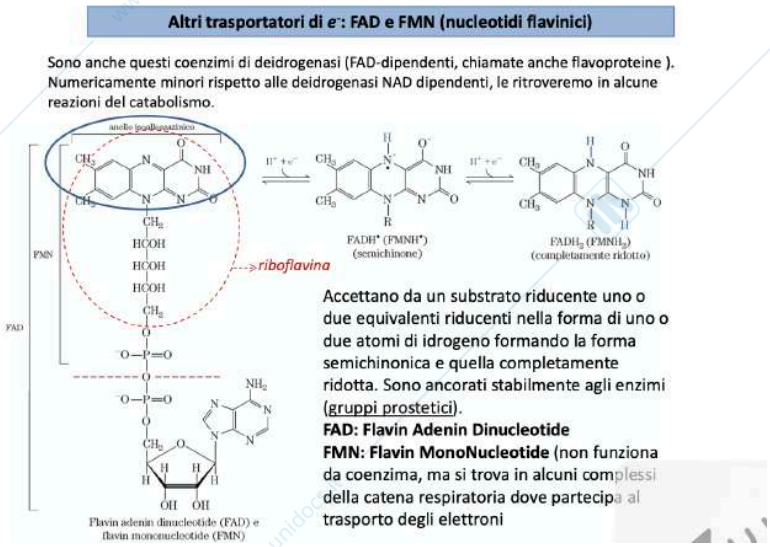
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



L'unica differenza con il NAD/NADH è la presenza di un gruppo fosfato sul ribosio legato all'adenina. Metabolicamente ha una funzione estremamente diversa: è coinvolto nelle biosintesi (dove viene usata la forma ridotta che viene ossidata a NADP) e in reazioni di detossificazione. La forma ossidata viene poi rigenerata a NADPH da due principali reazioni: la via dei pentoso fosfato e la via dell'enzima malico.

La struttura è la stessa, e nella stessa maniera l'anello nicotinico durante la riduzione assume la forma chinonoide andando ad accettare uno ione idruro sul carbonio 4, l'unica differenza è il gruppo fosfato sul carbonio 2 del ribosio, questo gruppo fosfato non ha nessun significato energetico ma serve solo a compartimentalizzare il coenzima, ovvero ognuno di questi coenzimi stanno prevalentemente da una parte o dall'altra, nel citosol o nei mitocondri, mentre noi abbiamo nominato sempre il nad legato alle ossidazioni cataboliche e quindi abbiamo considerato la riduzione del nadh; il nadp lo troviamo legato all'anabolismo cioè alle riduzioni anaboliche quindi il nad p lo vedremo entrare come substrato in forma di nadph ovvero specie ridotta e durante la reazione si ossida a nadp e h+. Le funzioni del nadp sono diverse rispetto a quelle del nad intanto partecipa in forma ridotta come nadph alla riduzione anabolica e proprio per questo nella figura sulla destra è indicato che questa nadph genericamente lo possiamo dire coinvolto nell'accrescimento cellulare e nello sviluppo nel senso che il nadph lo ritroviamo nelle reazioni di biosintesi degli acidi grassi, del colesterolo, di attivazione dell'acido folico, di conversione dell'RNA a DNA cioè nella formazione dell'acido deossiribonucleico per questo cresca sviluppare e sviluppo, partecipazione a molte reazioni biosintetiche ma coinvolto anche nella detossificazione cellulare, partecipando alle riduzioni cosa fa? Può andare a ridurre dei substrati ossidati e i substrati ossidati possono essere ossidati perché devono entrare nelle vie anaboliche ed essere ridotte ma anche perché gli è successo qualcosa ad esempio sono stati colpiti dai radicali liberi ovvero possono esserci substrati ossidati per reazioni con radiali liberi, specie dannose che danneggiano le cellule e il nadph riesce a ridurre questi substrati ossidati dai radicali liberi per quello il nadph è detto anche potere riducente, è un riducente coinvolto nelle biosintesi e nella detossificazione.



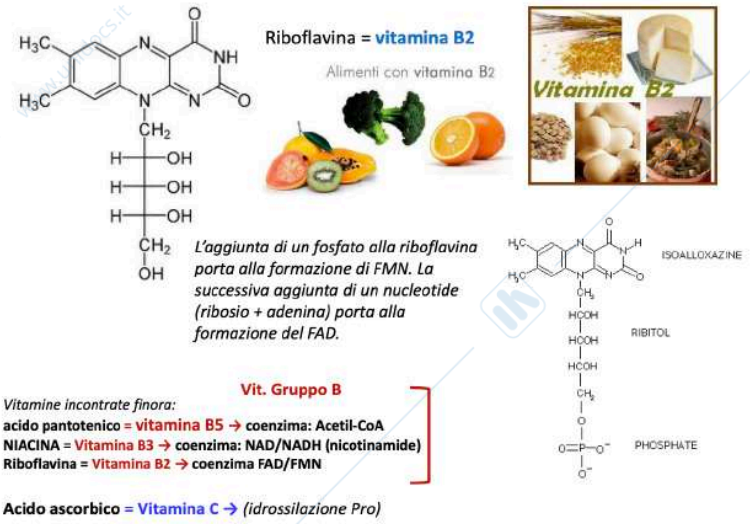
VA SAPUTA ANCHE QUESTA STRUTTURA!!L'altro trasportatore di elettroni è il FAD, funziona nelle ossidazioni cataboliche, quindi mentre per il NAD-NADH abbiamo anche NADP-NADPH che funzionano in catabolismo ed anabolismo; il fad si trova per lo più nelle reazioni cataboliche e in molte meno reazioni, è un enzima meno ubiquitario.FAD vuol dire flavin, adenin, di nucleotide. La FMN sta per flavin mono nucleotide che è diverso sia per struttura, sia per funzione; non lo

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

ritroviamo come coenzima ma associato nella catena respiratoria.

La parte bassa del FAD, c'è sempre un'adenina, connessa tramite l'azoto dell'anello a cinque atomi al carbonio 1 del ribosio mentre quello in posizione 5 è fosforilato. Di nucleotide perché abbiamo un gruppo fosfato come nel NAD che è legato a una specie di zucchero (6 atomi di carbonio, 3 dei quali con gruppi alcolici), che terminano con un legame con un azoto che va ad agganciare quella che è la parte reattiva della molecola che costituisce quello che si chiama anello isoallosazinico. Questo anello è la parte reattiva quindi sarà quella parte della molecola che accetta nel fad due elettroni e due protoni andando a ridursi e nelle parti di fianco verso destra è riportato il meccanismo di riduzione ovvero la riduzione della specie ossidata sulla sinistra avviene in questo caso in due tappe nel senso che il coenzima fad prima accetta un elettrone e un protone andando a formare una forma semichinonica in cui noi troviamo il primo idrogeno che è stato trasferito e rappresentato da un pallino l'elettrone spaiato, nella fase successiva della reazione sono trasferiti un altro protone e un altro elettrone trasferiti sull'azoto del terzo anello. In questo modo si è ottenuto quella che è la parte ridotta il fadh2 la molecola completamente ridotta che ha acquistato due idrogeni, uno in alto e uno in basso e ha assunto la forma chinonoide, che differenza ha? Se noi si va a confrontarla con la prima abbiamo un doppio legame che collega con l'azoto e un altro doppio legame con l'altro azoto, una volta che gli azoti sono ridotti e hanno accettato un protone, il doppio legame si sposta a confine tra i due anelli assumendo l'anello centrale la forma di chinone. Questo meccanismo di riduzione andando ad accettare due idrogeni e due elettroni avviene anche nel FMN quindi in questo caso entrambi gli idrogeni sono accettati dalla molecola del conezima mentre nel nad un idrogeno come ione idruro è preso dall'anello nicotinico mentre l'altro come protone è rilasciato nell'ambiente cellulare. Un'altra differenza è che il fad è tutta la molecola che abbiamo descritto cioè anello reattivo+coda con sei carboni+ regione del nucleotide; mentre invece il FMN è la regione solo dal fosfato dell'adenina (non compreso) in su: cioè anello+ coda dei carboni e 1 gruppo fosfato. In questa figura è anche evidenziata che la parte con la coda e l'anello si chiama riboflavina, che è la vitamina da cui deriva il fad e l'fmn. Nell'fmn quindi la vitamina è modificata con l'aggiunta di un solo gruppo fosfato, nel fad invece è modificata con anche il nucleotide adenosina.

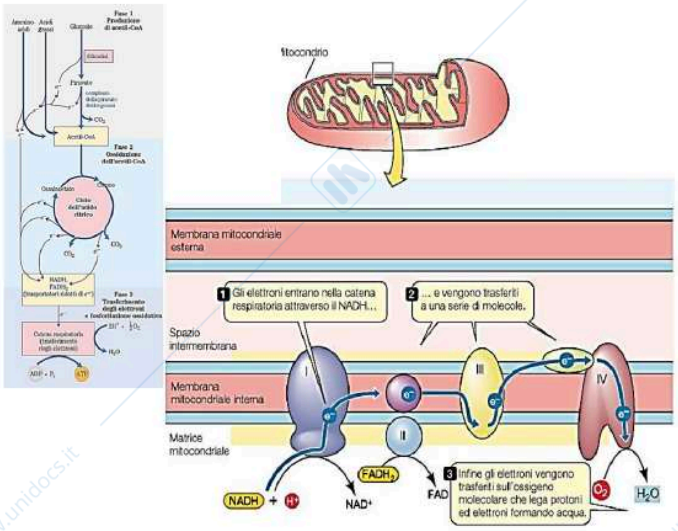


La riboflavina, è la vitamina B2, presente in frutta, verdura, grano e formaggi fermentati perché proviene dal metabolismo di batteri che partecipano alla fermentazione. È idrosolubile, del gruppo B, in basso c'è un parziale riassunto delle vitamine viste finora:
-acido ascorbico, vitamina c: il suo ruolo di riducente nell'idrossilazione della prolina
-Riboflavina, vitamina b2, componente del fad
-Niacina: componente del nad\nadh
-Acido pantoteico, vitamina b5, acetil coenzima a.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Quindi: NADH e FADH2 vengono ridotti durante il catabolismo ossidativo dei nutrienti (fase 1, caratteristica di ogni nutriente, Fase 2: comune a tutti), le forme ossidate (NAD+ e FAD) si rigenerano nella catena respiratoria dove, gli ioni H+, andranno a formare un gradiente che permetterà la sintesi di ATP, mentre gli elettroni rilasciati andranno all'ossigeno per formare acqua.



Andando a concentrarsi di nuovo sui coenzimi ridotti durante il catabolismo ossidativo possiamo andare a vedere nella figura a sinistra quali sono le reazioni del catabolismo in cui si producono i coenzimi:
1)fase 1 sono reazioni cataboliche per cui tutti gli alimenti convergono in acetil coenzima a , si ossidano e vanno a produrre appunto NADH ed elettroni, o per la riduzione di NAD in NADH o da FAD a FADH2.
2)Durante la fase 2 che è comune a tutti gli alimenti e che è rappresentata dal ciclo dell'acido citrico si ha un'altra ossidazione perché l'acetii coenzima a è ossidato a CO2, formando il primo prodotto della respirazione cellulare e si producono altri coenzimi ridotti NADh e FADH2 i cui elettroni insieme a quelli provenienti dalla fase 1 entrano nella catena respiratoria e grazie al potenziale ossidoriduttivo sono trasferiti sull'ossigeno che è a potenziali ossidoriduttivo più alto che è ridotto ad acqua realizzando la seconda fase della respirazione cellulare c'è il consumo di ossigeno ma contemporaneamente si può immagazzinare l'energia portata dai coenzimi ridotti che permette la sintesi di ATP a partire da ADP+P.

Table 20.1 Standard reduction potentials of some reactions

Oxidant	Reductant	*n*	E'_0(V)
Succinate + CO_2	α-Ketoglutarate	2	-0.67
Acetate	Acetaldehyde	2	-0.60
Ferredoxin (oxidized)	Ferredoxin (reduced)	1	-0.43
$2\,H^+$	H_2	2	-0.42
NAD^+	NADH + H^+	2	-0.32
$NADP^+$	NADPH + H^+	2	-0.32
Lipoate (oxidized)	Lipoate (reduced)	2	-0.29
Glutathione (oxidized)	Glutathione (reduced)	2	-0.23
FAD	$FADH_2$	2	-0.22
Acetaldehyde	Ethanol	2	-0.20
Pyruvate	Lactate	2	-0.19
$2\,H^+$	H_2	2	0.00[1]
Cytochrome *b* (+3)	Cytochrome *b* (+2)	1	+0.07
Dehydroascorbate	Ascorbate	2	+0.08
Ubiquinone (oxidized)	Ubiquinone (reduced)	2	+0.10
Cytochrome *c* (+3)	Cytochrome *c* (+2)	1	+0.22
Fe (+3)	Fe (+2)	1	+0.77
$^1/_2\,O_2 + 2\,H^+$	H_2O	2	+0.82

Note: E'_0 is the standard oxidation–reduction potential (pH 7, 25°C, except where noted) and *n* is the number of electrons transferred. E'_0 refers to the partial reaction written as

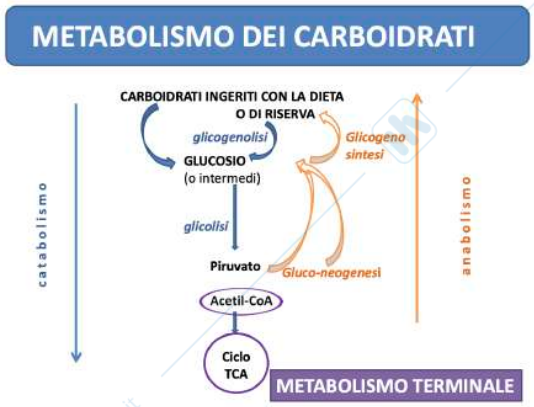
Questa slide riporta di nuovo la tabella che è la stessa con cui siamo partiti dove però sono rappresentate meno reazioni ma c'è sempre l'ossigeno con il suo potenziale ossidoriduttivo più alto e il FADH2 in punto intermedio e il NAD-NADH ancora più negativo.

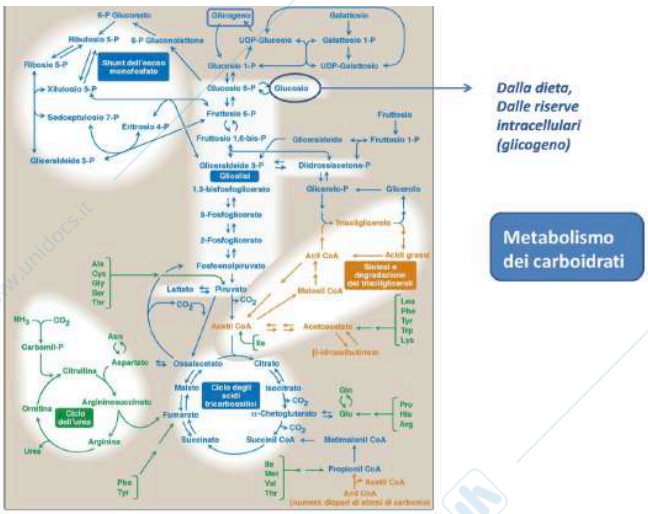
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Catabolismo glicogeno

Noi andremo a vedere quello che è il metabolismo dei carboidrati in modo tale da usarli come esempio di un nutriente che viene progressivamente ossidato attraverso le vie di degradazione fino ad entrare nella seconda fase del catabolismo ovvero la formazione di acetil coA e il ciclo di Krebs. I carboidrati sono molecole che possono essere sia ingerite con la dieta sia di riserva endogene al nostro organismo e quindi le reazioni sono diverse a seconda che siano di riserva o con la dieta. Infatti dalle frecce. Quando io ingerisco un polisaccaride o un disaccaride, quelli ingeriti di solito sono amido (pasta\pane)o zuccheri (saccarosio= glucosio+fruttosio e lattosio= glucosio + galattosio). Sia a livello salivare che intestinale abbiamo le glicosidasi che producono glucosio libero da tutti questi alimenti, che attraverso i sistemi di trasporto che abbiamo visto parlando dei trasportatori arrivano al flusso sanguigno; quelli di riserva invece sono il glicogeno, che si trova per lo più nel fegato e nel muscolo, è un polimero che deve essere spezzato (glicogenolisi: rottura del glicogeno a produrre glucosio) , glucosio che si trasforma in piruvato che permette l'ingresso del ciclo di Krebs. Le vie anaboliche sono opposte, la gluconeogenesi porta a sintetizzare nuovo glucosio a partire da piruvato e altri precursori più semplici, glucosio usato dalle cellule o immagazzinato come glicogeno attraverso la glicogeno sintesi.





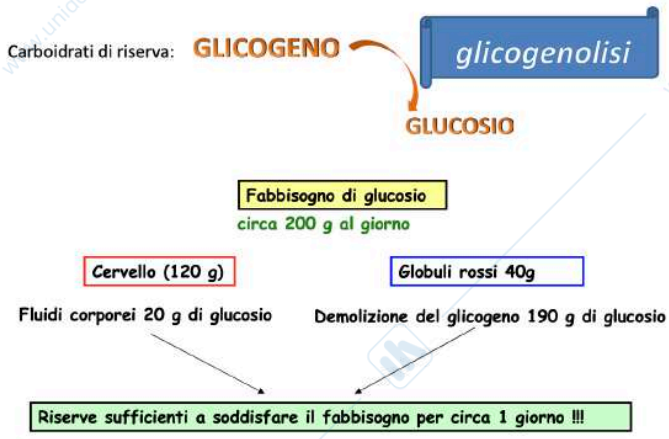
Noi parleremo dei vari metabolismi prendendo in considerazione questa tabella, sono il più della tabella, e poi con il piruvato entriamo nel ciclo di Krebs. Le vie metaboliche di acidi grassi e amminoacidi sono più corte da vedere e arrivano quando abbiamo già conosciuto tanti metaboliti.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



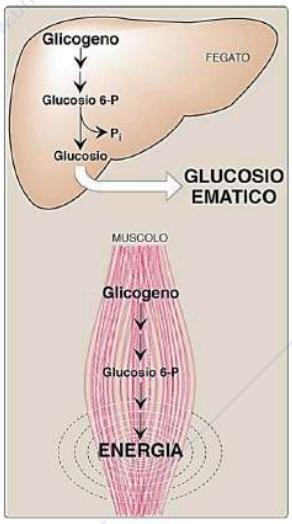
Si prendono in considerazione i carboidrati, **la struttura di amido e glicogeno vanno sapute!** Quando parlammo della digestione e assorbimento dei carboidrati noi nominammo gli enzimi coinvolti nella digestione dei carboidrati come amilasi (salivare o intestinale), saccaridi, maltasi, lattasi…sono enzimi che rompono un legame glicosidico con introduzione di una molecola di acqua quindi sono idrolasi.



Il glicogeno è il carboidrato di riserva e con la via cattolica della glicogenolisi può essere trasformato in glucosio infatti il nostro organismo ha bisogno di 200 gr di glucosio al giorno che è usato soprattutto dal tessuto nervoso e dai globuli rossi , perché il cervello come fonte energetica riesce ad usare solo il glucosio, gli acidi grassi che sono una gran fonte energetica per tutto l'organismo non riescono ad oltrepassare la barriera ematoencefalica e come metabolita produttore di atp il cervello deve usare per lo più glucosio. I globuli rossi hanno bisogno di tanto glucosio, perché non hanno i mitocondri e quindi usano solo la glicolisi per produrre ATP, ma come si è visto parlando di ATP e fosforilazioni a livello del substrato la glicolisi produce solo 2 molecole di ATP contro le 34 del ciclo di Krebs quindi i globuli rossi che sfruttano solo la glicolisi la fanno in modo velocissimo per produrre atp a sufficienza e quindi consumano molto glucosio. Il nostro organismo ha bisogno comunque di una certa quantità di glucosio tutti i giorni, quando la dieta non può soddisfare l'esatto quantitativo di glucosio necessario all'organismo entra in gioco il glicogeno nel senso che se anche io per un'intera giornata non mangio carboidrati il glicogeno mi mantiene un livello di glicerina costante almeno per un giorno.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



GLICOGENO: Riserva endogena di glucosio

Glicogeno epatico: mantiene costante il livello della glicemia. Viene degradato quando la glicemia è bassa, Viene sintetizzato quando si hanno alti livelli di glicemia.

Glicogeno muscolare: Il glucosio prodotto dal glicogeno è un'ottima fonte di energia per l'attività fisica e può fornire energia anche in assenza di ossigeno, I muscoli immagazzinano in totale la maggior quantità di glicogeno

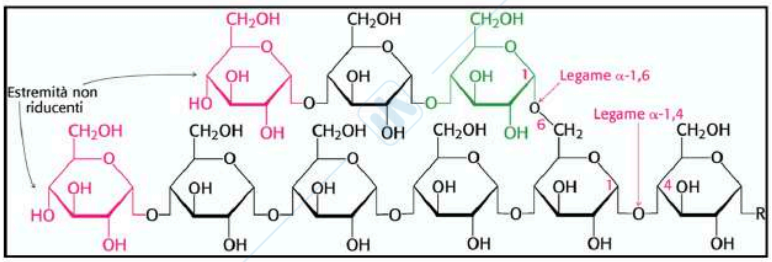
Il glicogeno come deposito si trova nel fegato e nel muscolo che raccolgono più del 90 % del glicogeno totale , quindi per quanto riguarda il metabolismo dei carboidrati fegato e muscolo giocano ruoli importanti ma antitetici: anche se la molecola è sempre la stessa ovvero il glicogeno e sempre con funzione di riserva il glicogeno epatico e quello muscolare hanno funzioni diverse: il fegato è il tessuto regolatorio del metabolismo, il glicogeno che si trova nel fegato ha la funzione di mantenere costante il livello di glicemia ovvero la concentrazione ematica di glucosio, quando la glicemia è bassa siccome i livelli devono essere mantenuti costanti il glicogeno si scinde prima in glucosio 6 fosfato e poi in glucosio ed è rilasciato nel circolo sanguigno; il muscolo invece è un tessuto che pensa solo a se stesso, ha bisogno di molta energia per permettere lo scorrimento dei filamenti di actina, miosina e quindi la contrazione cellulare. Tutto il glicogeno del muscolo viene si convertito con reazioni identiche a quelle del fegato in glucosio 6 fosfato che è TUTTO incanalato nella glicolisi per produrre energia, non c'è mai la freccia che lo porta fuori dal muscolo.

Punto della situazione dell'altra volta: avevamo introdotto l'argomento con le vie cataboliche e anaboliche, una volta analizzato il catabolismo dei carboidrati che finisce a piruvato ed acetil coenzima a, poi entreremo nel ciclo di Krebs chiamato ciclo degli acidi carbossilici ed è detto metabolismo terminale perché su questo converge il catabolismo di tutte le altre macromolecole. Vedremo come il glicogeno si trasforma in glucosio che entra nella glicolisi ed analizzeremo la glicolisi. I carboidrati sono sia di origine alimentare (amido, saccarosio e maltosio) che attraverso le rispettive idrolasi si trasformano in fruttosio, glucosio e galattosio . Le riserve energetiche del nostro organismo sono invece il glicogeno, macromolecola di deposito del glucosio che riesce a soddisfare il nostro fabbisogno energetico per circa un giorno senza glucosio.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Da glicogeno è necessario arrivare **a glucosio6P** che è il punto di partenza per altri metabolismi → 4 enzimi coinvolti



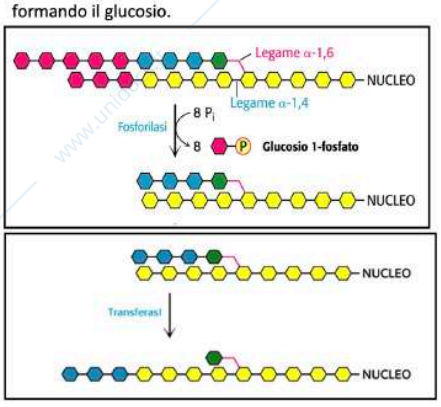
α-1,4-glicosidico
α-1,6-glicosidico

Due tipi di legame..... per degradare il glicogeno è richiesta l'azione coordinata di due tipi di enzimi !!!

Le reazioni di glicogeno lisi scindono il glicogeno in monomeri di glucosio ma la struttura del glicogeno ha due tipi di leggi diversi:
-alfa 1-4 glicosidico
-alfa 1-6 glicosidico
Gli enzimi sono specifici quindi serviranno due enzimi diversi per rompere questi legami.
In questa figura c'è il concetto di estremità non riducente : il carbonio 4 ha attaccato un gruppo alcolico, quella riducente è il carbonio in posizione 1 perché è quello aldeidico che dona O per chiudere il legame, quindi può ossidarsi ed è riducente.

I vari monomeri di glucosio sono raffigurati come esagoni di colore diverso. Quelli rosa sono le estremità non riducenti e che sono attaccate dal primo enzima della glicogeno lisi che è la **GLICOGENOFOSFORILASI che rompe i legami alfa 1-4 a partire da estremità non riducente ,** enzima chiave della via metabolica ovvero **enzima regolatori della velocità di tutta la via metabolica.** Ha la funzione di staccare i residui di glucosio partendo dall'estremità non riducente che nella parte alta della figura sono rappresentati dai glucosi in rosa. Una volta che è arrivata a 4 residui prima del punto di ramificazione l'enzima non riesce più a riconoscere il suo substrato in modo corretto e quindi si ferma. A questo punto noi ci ritroveremo dopo che la nostra fosforilasi ha staccato 4 molecole di glucosio da una catena e 3 dall'altra andremo ritrovarci con un moncone della macromolecola su cui l'enzima non può più lavorare perché non riconosce il substrato quando siamo arrivati a 4 residui prima della ramificazione. Allora interviene un secondo enzima che è una transferasi che permette di sfruttare al massimo il glucosio che compone il glicogeno, che sposta un blocco di 3 residui di glucosio da una estremità

Il primo enzima è la glicogeno-fosforilasi: enzima chiave di questa via metabolica, stacca progressivamente una molecola di glucosio a partire dall'estremità non riducente e formando direttamente Glucosio 1P mediante l'introduzione di un Pi (reazione di fosforolisi). Un secondo enzima idrolizza i legami trasversali 1-6: l'enzima è ora una glucosidasi, cioè un'idratasi che rompe il legame glicosidico con una molecola di acqua formando il glucosio.

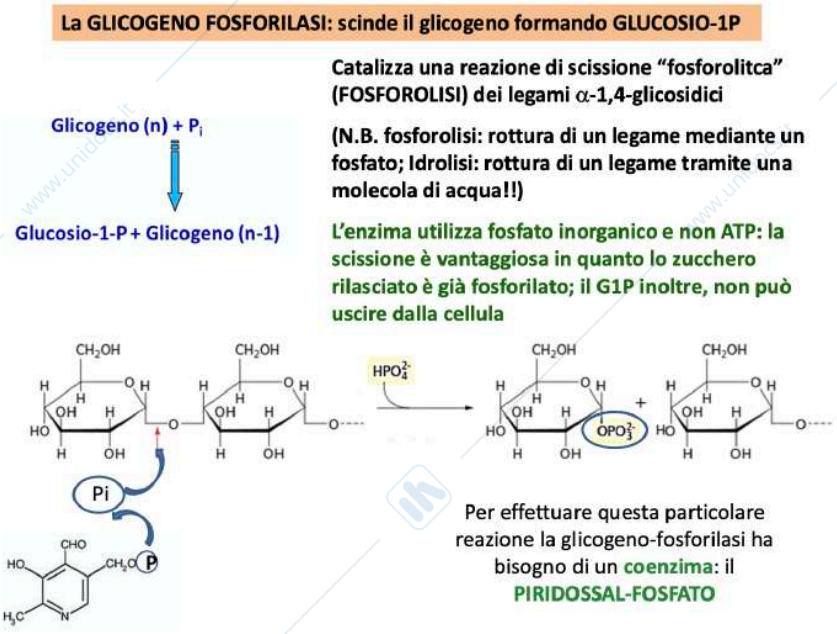


Infine una transferasi ha il compito di spostare un blocco di 3 residui di glucosio dall'estremità di una ramificazione all'altra per permettere alla fosforilasi di continuare a reagire. stacca progressivamente molecole di G1P fino ad arrivare a 4 residui di glucosio prima di una ramificazione

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

all'altra della ramificazione quindi trasferisce i 3 residui azzurri di glucosio su un estremità non riducente di una molecola di glicogeno, così succede che la glicogenofosforilasi può continuare a lavorare staccando altri tre residui di glucosio ora in blu fino ad arrivare di nuovo a 4 residui prima della ramificazione.
È rimasto da solo un residuo di glucosio che ha un legame alfa 1-6 che viene rotto da una glucosidasi.
Quindi la transferasi trasferisce da una estremità non riducente all'altra. Noi ci concentriamo sulla **glicogeno fosforilasi.**
La glicogeno fosforilasi rompe il legame alfa 1-4 in modo diverso da come fanno tutte le altre idrolasi, anche quelle presenti nell'apparato digestivo e che scindono i carboidrati derivati dagli alimenti, ha un meccanismo tutto suo, che è quello che gli da il nome.

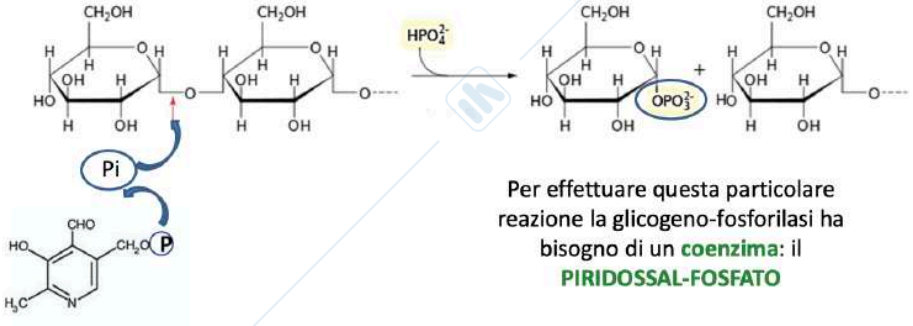


La glicogeno fosforilasi **non è un'idrolasi**, nel senso che una idrolasi rompe il legame peptidico introducendo una molecola di acqua sul legame (come le serino proteasi che rompono il legame peptidico delle proteine andando ad inserire una molecola di acqua), quindi di solito chi rompe un legame lo rompe grazie ad una molecola di acqua invece questa fosforilasi è un caso a parte.
Questo enzima catalizza una **scissione fosforolitica** ovvero lisi, rottura di un legame mediante un gruppo ortofosfato, fosfato inorganico che si trova in abbondanza nel citosol delle cellule. Rompendo il legame con il fosfato il prodotto della reazione sarà il glicogeno scorciato di una unità ma in contemporanea si forma il glucosio 1 fosfato, che da un punto di vista energetico è molto importante: tutte le macromolecole per entrare nel metabolismo devono essere attivate ovvero trasformate in una forma a maggiore energia e questa attivazione consiste nell'andare ad usare ATP, ma in questo caso il fatto che si formi già il glucosio 1-P fa si che io risparmi una molecola di ATP che invece dovrei usare se questo enzima fosse una banale idrolasi, quindi il significato energetico è importantissimo perché si forma uno zucchero già attivato. Si potrebbe però dire che questa reazione per quanto si è detto parlando dei composti ad alta energia non dovrebbe avvenire perché sembrerebbe non essere favorita dal punto di vista energetico, messa così potrebbe sembrare una cosa che non ha senso, ma la fortuna che abbiamo e che permette alla reazione di avvenire è quella che la concentrazione dell'ortofosfato nel citosol è molto elevata e quindi l'energia libera totale di una reazione in una formula è che il delta g di una reazione dipende da delta g con zero e il logaritmo in base naturale del rapporto tra prodotti e reagenti e siccome i reagenti che ci sono (fosfato) è molto concentrato allora la concentrazione del fosfato è in grado di spingere questa reazione verso destra; inoltre consideriamo che questa reazione avviene quando c'è bisogno di

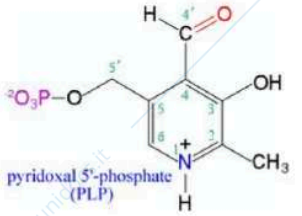
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

glucosio e quindi il glucosio 1 P sparisce subito dall'equilibrio perché entra nella glucosio o va nel sangue…quindi c'è anche <u>bassa concentrazione di prodotti.</u>
<u>La reazione in basso sulla slide va saputa:</u> disegniamo un pezzo di glicogeno con il legame alfa 1-4 e andiamo a considerare che il nostro secondo substrato è l'ortofosfato che deve andare a rompere il legame alfa 1-4 glicosidico, con una <u>catalisi acido-base.</u> Quindi l'ortofosfato ha questi gruppi OH O- e con queste cariche si avvicina al legame, l'avvicinamento dell'ortofosfato al legame e la catalisi acido base che permette la rottura del legame alfa 1-4 glucosidico è permessa grazie all'intervento di un coenzima, il **<u>PIRIDOSSALFOSFATO</u>**. **<u>Non</u>** dobbiamo pensare che il fosfato del coenzima sia quello che va a rompere il legame, il fosfato che rompe il legame è un ortofosfato inorganico presente nel citosol, il fosfato quell'altro invece è solo del coenzima e il suo compito è quello di innescare il meccanismo di catalisi acido-base: anche le cariche negative del fosfato appartenente al coenizma vanno ad orientare le cariche negative dell'ortofosfato substrato della reazione in modo da rompere il legame alfa 1-4 glicosidico andando a formare nella parte a destra della reazione il glucosio 1 fosfato e il glicogeno scorciato di un'unità.

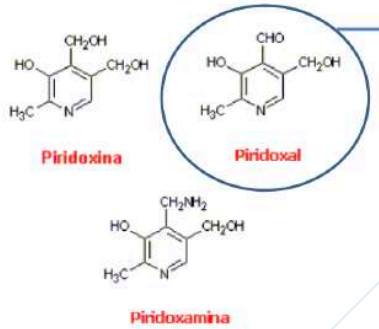


Il Piridossal-P è un coenzima derivato da una vitamina idrosolubile : Vit B6





Come per il NAD, FAD, CoA anche in questo caso la vitamina viene modificata per diventare coenzima attivo:



PLP

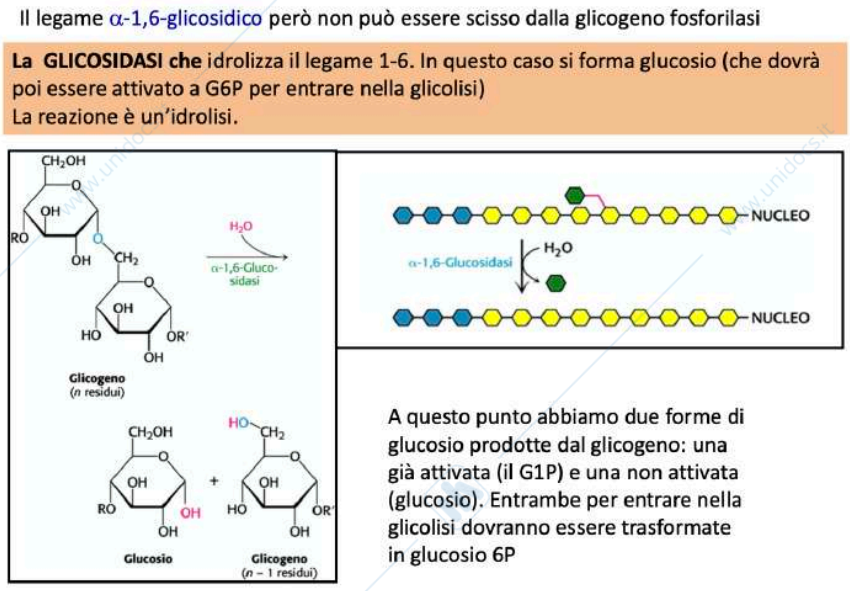
Questo coenzima interviene in due reazioni: questa, catalizzata dalla glicogeno fosforilasi e un'altra reazione dove funziona con un meccanismo diverso e che riguarda il catabolismo degli aminoacidi.

Come gli altri coenzimi, deriva da la vitamina B6. Di solito si trova nella forma di piridossina o piridossale: la differenza è in relazione al carbonio attaccato al carbonio 4 dell'anello: nella pirdossina abbiamo un gruppo alcolico, il piridossale invece presente un gruppo aldeidico, la piridosammina ha invece un gruppo amminico attaccato al carbonio in posizione 4. Queste sono le forme della vitamina che a differenza di quanto avviene per il NAD o per il coenzima A viene modificata poco una volta che entra nel nostro organismo quindi <u>la differenza tra vitamina e coenzima è molto piccola e consiste</u>

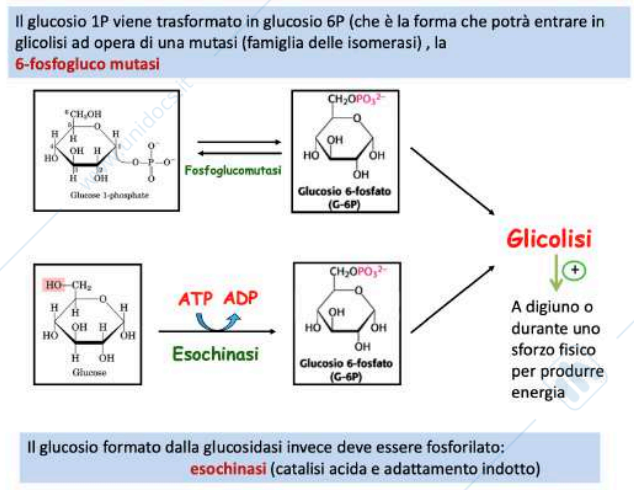
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

nell'aggiunta di un gruppo fosfato (vedi in alto a sinistra). Piridossal perché ha un gruppo aldeidico, fosfato perché ha un gruppo fosfato attaccato al carbonio che prima era un gruppo alcolico. l'aggiunta del fosfato porta alla formazione del coenzima attivo che è necessario perché il gruppo fosfato attaccato sul C in posizione 5 è quello che permette di svolgere la catalisi acido base indirizzando l'ortofosfato sul legame alfa 1-4 glicosidico. Oltretutto questo coenzima partecipa anche in un altro tipo di reazioni che troveremo nel catabolismo degli amminoacidi perché è il coenizma delle transaminasi che permettono di iniziare l'eliminazione del gruppo amminico delle proteine ma in quel caso invece che il gruppo fosfato che è la parte attiva in questo caso, sarà usato il gruppo aldeidico che è la parte attiva nel meccanismo delle transaminasi.



L'altro enzima è la glicosidasi che idrolizza il legame alfa 1-6. Questa glicosidasi è un'idrolasi quindi rompe il legame alfa 1-6 usando una molecola di acqua, nella figura a sinistra è rappresentato il legame alfa 1-6 e la glicosidasi che produce glucosio libero non fosforilato e il glicogeno privo della ramificazione; quindi sulla parte di glicogeno privo di ramificazione può agire la glicogeno fosforilasi.
L'azione concentrata di glicogenofosforilasi, transferasi e glicosidasi fa si che tutti i monomeri di glucosio possano essere liberati e usati.

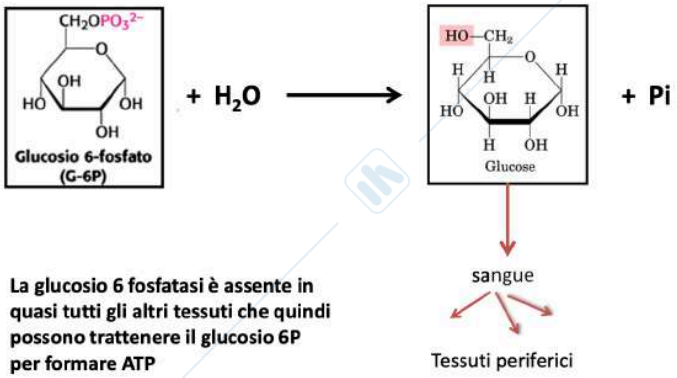


Quindi durante la glicogeno lisi si produce nel 90 % dei casi glucosio 1 P che deriva dall'azione della glicogeno fosforilasi, nel restante 8-10% il glucosio libero. A questo punto il glucosio può entrare in glicolisi e quindi si va a produrre energia a partire dal glucosio quindi nel caso in cui sia richiesto al glucosio prodotto dal glicogeno di produrre energia cosa deve succedere? Entrambe le forme devono essere trasformate in glucosio 6 fosfato che è la forma attiva di glucosio che può entrare nella glicolisi quindi l'1P deve diventare 6P quindi un suo isomero, infatti interviene la fosfoglucomutasi che dal glucosio 1 P forma il 6P, invece il glucosio libero che si è formato dall'azione della glucosidasi per diventare 6P deve essere fosforilato e per fosforilarlo si usa l'esochinasi che usa ATP per fosforilare il glucosio quindi usa energia mentre nell'altro caso l'energia non si consuma; in ogni caso bisogna arrivare a glucosio 6 P.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

NEL FEGATO (deputato al mantenimento di livelli ematici costanti di Glucosio) è presente la **glucosio 6 fosfatasi**:



La glucosio 6 fosfatasi è assente in quasi tutti gli altri tessuti che quindi possono trattenere il glucosio 6P per formare ATP

Solo nel fegato; è presente un'enzima che è la glucosio 6 fosfatasi. Il meccanismo ella glicogeno lisi che avviene per lo più nel muscolo e nel fegato ha due funzioni diverse:
-nel muscolo questo meccanismo serve a produrre glucosio 6 p che va in glicolisi per produrre energia perché il muscolo ha bisogno di energia per la contrazione
-Nel fegato c'è un enzima presente solo li che permette di produrre glucosio libero ovvero defosforilare il glucosio perché è solo il glucosio libero che pò essere riconosciuto dal trasportatore specifico delle membrane e permette al glucosio di andare nel sangue andando a ripristinare la concertazione nel sangue di glucosio perché i tessuti periferici hanno bisogno di glucosio per fare la glicosidasi e produrre energia.

Gli enzimi che si trovano nel muscolo catalizzano reazioni identiche a quelle del fegato ma gli attivatori e inibitori della gluconeogenesi sono diversi perché le funzioni dei due organi sono diversi, ci troveremo di fronte ad un esempio di **isoenzimi**. Le forme isoenzimatiche in questo caso parleremo dei diversi isoenzimi muscolare ed epatico dell'enzima chiave della regolazione della glicogenolisi ovvero glicogeno fosforilasi, enzima regolatorio presente in due forme isoenzimatiche, una muscolare e una epatica. La glicogenofosforilasi è un enzima allosterico fatto da due subunità e come per gli enzimi allosterici esiste in forma tesa inattiva e una forma r rilassata attiva, l'equilibrio tra le due forme è dovuto alla presenza di regolatori allosterici che possono essere positivi che aumentano la percentuale di forma R, o inibitori che aumentano la percentuale di forma T ovvero descriveremo il controllo allosterico di un enzima dovuto a metaboliti. Gli

Come ogni via metabolica, la glicogenolisi deve essere regolata, e come ogni via metabolica c'è un enzima «chiave» deputato alla regolazione, questo enzima è un enzima allosterico e presenta in genere siti per regolatori allosterici positivi e negativi e può andare incontro a regolazione covalente (fosforilazione)

Nella glicogenolisi l'enzima regolatore è la
Glicogeno fosforilasi (proteina dimerica, presente in forma T, tesa inattiva (fosforilasi *b*) e in forma R, rilassata, attiva (fosforilasi *a*)

La glicogeno fosforilasi è presente in 2 forme isoenzimatiche

Forma muscolare
Forma epatica

Isoenzimi: forme dello stesso enzima con uguale attività catalitica, ma diversa regolazione o efficienza. Si possono avere isoenzimi che funzionano in diversi distretti cellulari (es. malato DH), che hanno una diversa affinità per il substrato (esochinasi), o che sono regolati in maniera diversa (fosfofruttochinasi). Qui incontriamo la glicogeno fosforilasi.

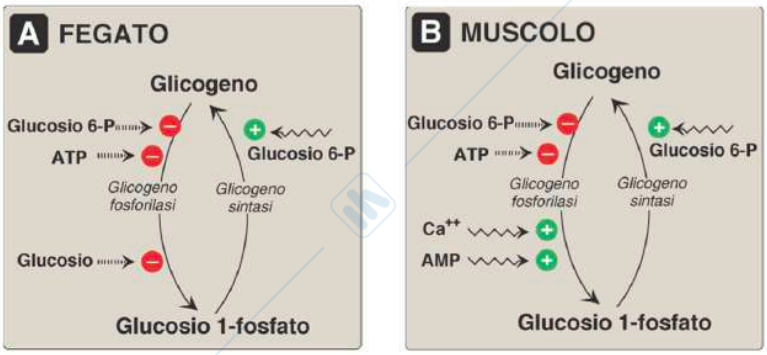
N.B. il muscolo utilizza glucosio per produrre energia che poi userà per la contrazione, il fegato mantiene l'omeostasi del glucosio nell'intero organismo

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

enzimi chiave del metabolismo spesso sono sottoposti a due meccanismi diversi di regolazione ovvero al maggior parte di questi enzimi chiave oltre alla regolazione allosterica dovuta ai metaboliti hanno anche regolazione covalente dovuta alla fosforilazione.
Isoenzimi: forme dello stesso enzima con uguale attività catalitica ma diversa regolazione o efficienza . Si possono avere isoenzimi che funzionano in diversi distretti cellulari che hanno una diversa affinità per il substrato o che sono regolati in maniera diversa.





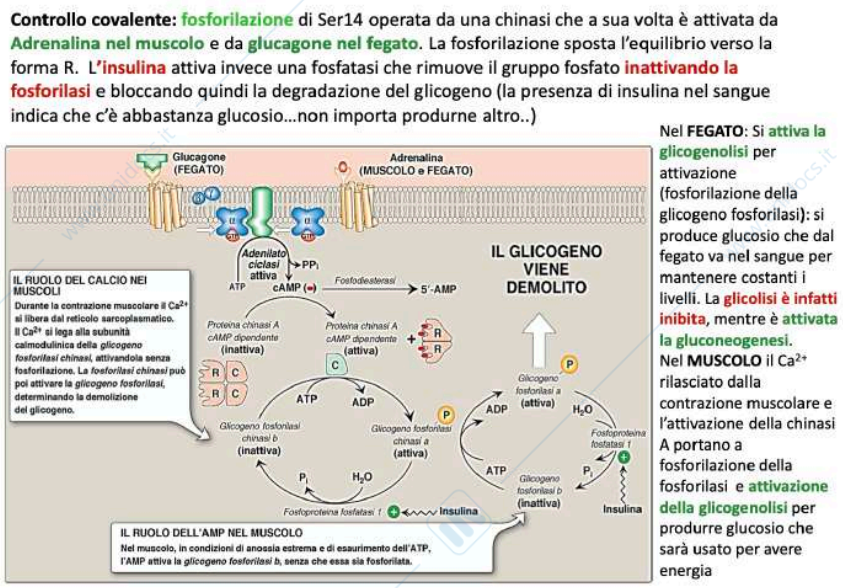
La regolazione da metaboliti avviene in modo diverso nei due organi. Noi vedremo vari metaboliti che possono attivare o inibire un certo enzima, quindi andremo a vedere la regolazione allosterica della glicogeno fosforilasi nel fegato e nel muscolo per vedere la funzione che ha la glicogenolisi nel fegato e nel muscolo. Nel fegato ha la funzione di produrre glucosio 1 P che poi però può essere defosforilato ad opera della glucosio6fosfatasi per essere rilasciato nel sangue perché il fegato ha la funzione di regolare l'omeostasi del glucosio quindi se nella cellula epatica di glucosio ce n'è già abbastanza è inutile che se ne produca altro perché ce n'è una quantità sufficiente per poter essere eventualmente mandato nel sangue per cui i principali regolatori allosterci nel fegato saranno glucosio 6 P che può essere defosforilato, trasformato in glucosio ed indirizzato al sangue; o addirittura lo stesso glucosio libero quindi nel fegato il principale regolatore allosterico negativo è il glucosio nella sua forma fosforilato o libero. Nel muscolo la glicogenolisi è attivata quando il muscolo si contrae e ha bisogno di energia, i principali regolatori allosterici nel muscolo saranno l'AMP che deriva dal'ATP quando gli sono stati tolti i due P, quindi l'AMP è priva di energia, ha dato tutta l'energia che poteva dare scindendo i fosfati in gamma e in beta, quindi è indice di bassa carica energetica. Se c'è tanto amp vuol dire che l'ATP che c'era è stato tutto consumato quindi la cellula vuol dire che è in carenza energetica e allora bisogna che la glicogenolisi si attivi per produrre altro glucosio che entra in glicolisi e in ciclo di Krebs per produrre ATP necessario alla contrazione muscolare. Amp è un regolatore positivo quindi sarà una conseguenza logica il fenomeno opposto ovvero il fatto che l'ATP funziona da inibitore della glicogenofosforilasi: se ce n'è tanto per quale motivo la cellula dovrebbe portare avanti la

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

glicogeno lisi, non ha bisogno di energia se ce l'ha già. La cellula porta avanti un certo meccanismo solo se ce n'è bisogno, non fa partire vie metaboliche di cui non necessita. Nel muscolo ritroviamo anche un altro attivatore che è il calcio, non lo ritroveremo come metabolita delle vie metaboliche ma il calcio viene liberato dal RER quando il muscolo è in contrazione quindi se nella cellula c'è elevata quantità di calcio la cellula muscolare si sta contraendo e quindi ha bisogno di energia ed ecco che il calcio è un modulatore allosterico positivo della glicogenofosforilasi.

Non abbiamo considerato la freccia opposta catalizzata dalla glicogenosintasi che è l'enzima opposto perché sintetizza il glicogeno, via anabolica.



Come abbiamo anticipato la glicogenofosforilasi sottosta anche al controllo covalente che si attua in seguito alla fosforilazione di un residuo di serina presente sulla subunità regolatori di questo enzima. Questa fosforilazione avviene in seguito all'attivazione di una cascata di segnalazione che parte dall'interazione di ormoni e recettori di membrane e finisce con attivazione di chinasi ovvero enzimi che fosforilano un substrato che in questo caso è la glicogenofosforilasi. Nella slide ci sono i recettori betandrenergetiici presenti nel fegato e nel muscolo e permettono la fosforilazione di proteine substrato in particolare in questo caso della glicogenofosforilasi. In questo caso il controllo nei due diversi tessuti si realizza grazie al fatto che nel fegato si trovano recettori betadrenergici specifici per il glucagone mentre nel muscolo si trovano recettori betadrenergici sensibili per l'adrenalina ovvero riconoscono con la loro regione extracellulare l'adrenalina (cambia solo la parte extracellulare ma all'interno la cascata della segnalazione è identica). In realtà c'è anche un'altra differenza perché il glucagone è rilasciato dal pancreas quando nel nostro sangue c'è bassa concentrazione di glucosio quindi il glucagone sintetizzato in risposta a basse concentrazione di glucosio segnala alla cellula epatica di attivare la glicogeno fosforilasi per produrre glucosio 1 P ma che poi può essere esportato nel sangue come glucosio libero; nel muscolo ci sono i recettori per l'adrenalina che è secreta per lo più dalle cellule del surrene in condizioni di stress, quindi l'adrenalina è prodotta quando il muscolo ha bisogno di contrarsi, va nel muscolo e comanda al muscolo di degradare il glicogeno che poi diventerà glucosio che entrerà in glicolisi e produrrà ATP. Queste attività devono essere inibite quando non c'è più bisogno di attivare per fosforilazione la glicogeno fosforilasi, infatti l'insulina è l'ormone che viene secreto quando nel sangue c'è alta concertazione di glucosio allora l'insulina interagisce con i suoi recettori nel fegato e attraverso una via di segnalazione diversa va ad attivare le fosfatasi che rimuovono il gruppo fosfato della glicogeno fosforilasi e inattivano l'enzima: se c'è tanto glucosio nel sangue l'insulina va nel fegato e dice al fegato di non produrre più glucosio e bloccare

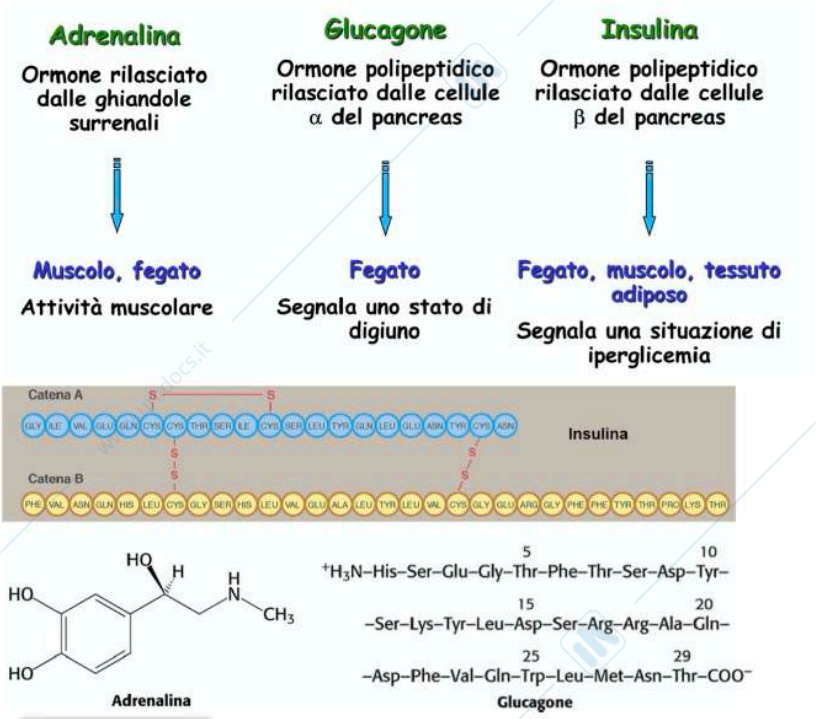
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

l'attività della glicogenofosforilasi; l'insulina gli dirà anche di attivare la glicolisi che non è per produrre energia ma per consumare glucosio, sparisce dalla cellula.



Abbiamo visto la regolazione sia da metaboliti che per fosforilazione, regolazioni che possono procedere nello stesso senso quindi la regolazione allosterico sposta equilibrio dell'enzima verso la forma rilassata attiva; la fosforilazione trasforma l'enzima in una forma ancora più attiva. Un attivatore allosterico aumenta la forma R ulteriormente attivata dalla fosforilazione. Possiamo considerare che la fosforilazione catalizzata dalle chinasi va ad attivare enzimi catabolici e inattiva quelli anabolici; un enzima anabolico sarà inattivato dalla fosforilazione perché il glucagone quando attiva la glicogenofosforilasi portando alla degradazione del glucosio va a fosforilare l'enzima della sintesi e quindi blocca la sintesi perché la cellula è il massimo per l'organizzazione energetica, e non possono andare in contemporanea una via catabolica ed anabolica: attiva i catabolici e inibisce gli anabolici.

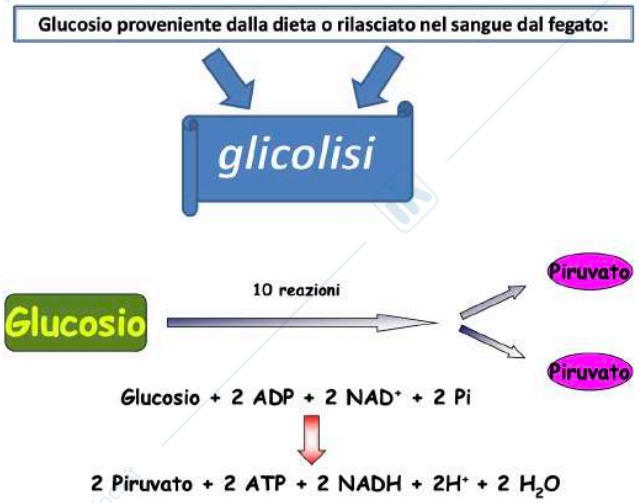


L'adrenalina è un ormone rilasciato dalle ghiandole surrenali ed ha una struttura che indica la sua derivazione dalla tirosina, appartiene a quel gruppo di ormoni come il tiroideo che derivano dagli amminoacidi; il glucagone e l'insulina invece sono ormoni polipeptidici: l'insulina fatta da due catene a e b tenute insieme da ponti disolfuro, e il glucagone da una sola catena polipeptidica di 29 amminoacidi secreti dalle cellule del pancreas, appartengono agli ormoni polipeptidi a cui fanno parte anche gli ormoni ipofisari che regolano sugli organi bersaglio gli altri ormoni.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

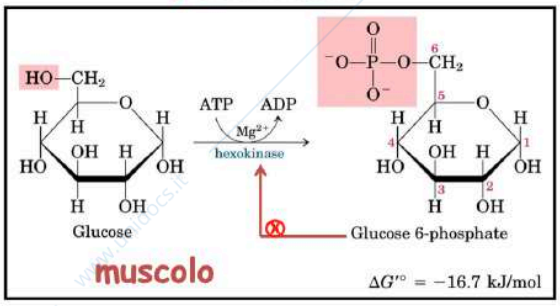
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

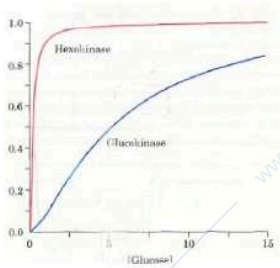
GLICOLISI



La glicolisi è il destino del glucosio. Il glucosio protagonista di questo processo può provenire:
-dalla dieta, quindi origine alimentare : quindi dagli zuccheri contenuti in amido, saccarosio e galattosio
-Origine endogena: glicogeno che viene accumulato principalmente nel fegato e nel muscolo , liberato con la glicogeno lisi.
Il glucosio si scinde in due molecole di piruvato attraverso 10 reazioni. Questo glucosio si trasforma in due molecole di piruvato ed essendo una via catabolica ovvero una via di ossidazione possiamo dire che il glucosio viene ossidato in due molecole di piruvato e il coenzima che è il nad si riduce a nadh + h+, quindi si usa una deidrogenasi che porta avanti la reazione di ossidoriduzione. È una reazione catabolica infatti serve a produrre energia, durante la glicolisi due molecole di ADP si trasformano in due molecole di ATP grazie a quel meccanismo che noi già conosciamo, quindi assisteremo al processo di fosforilazione a livello del substrato: la glicolisi avviene nel citosol, è un processo ancestrale presente sia nei microrganismi che negli organismi superiori.

1) Esochinasi





E' una reazione IRREVERSIBILE e soggetta a controllo: Il prodotto stesso della reazione Glucosio) è un potente inibitore dell'enzima (feed-back negativo)

Il FEGATO possiede invece l'enzima glucochinasi che ha scarsa affinità per il glucosio (alta Km)

Indirizza il glucosio verso le vie di sintesi del glicogeno e degli acidi grassi, mentre, se la [glucosio] è bassa non lo indirizza alla glicolisi, ma lo invia al sangue.

Troviamo subito l'enzima che permette al glucosio di entrare in glicolisi. Andiamo a vedere il glucosio libero che attraverso una chinasi viene trasformato in glucosio 6 fosfatograzie all'intervento di ATP che permette di formare questo glucosio 6 P. Il substrato di questa reazione che è il glucosio libero può arrivare da due fonti: sia dagli alimenti quindi il glucosio dell'amido, del saccarosio e del galattosio oppure dal'azione della alfa 1-6 glicosidasi cioè da quell'enzima che permette di rompere le ramificazioni del glicogeno. Quando si parla di glucosio che proviene dalla glicogeno fosforilasi, abbiamo il glucosio 1 P che può diventare glucosio 6 P anche questo grazie alla fosfoglicomutasi che permette attraverso un passaggio intermedio in cui si viene a formare una forma parziale.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

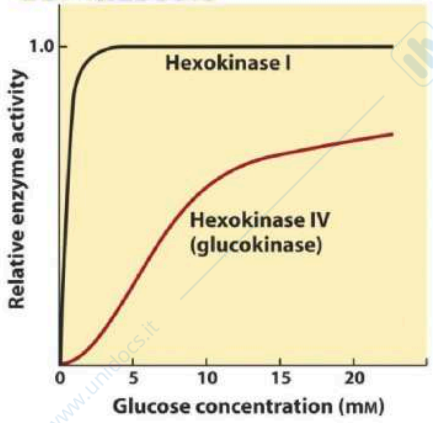
SPIEGAZIONE REAZIONE 1 SUL FOGLIO ROSA: Nella parte in alto c'è il glucosio libero che può arrivare dagli alimenti o dall'azione dell'alfa 1-6 glicosidasi e grazie alla chinasi usando una molecola di ATP si viene a formare il glucosio 6 fosfato. Nella parte bassa della figura ho indicato il glucosio 1 P, quello che proviene dalla glicogeno fosforilasi. Questo deve subire l'azione della fosfoglicomutasi che ha il compito di trasportare il fosfato dalla posizione 1 alla posizione 6 circondato di blu, in modo da formare il glucosio 6 p che poi potrà andare nella glicolisi.
La parte in basso è il funzionamento della mutasi. Spesso le mutasi che traportano il fosfato da una parte all'altra funzionano grazie alla presenza di un gruppo fosfato nel sito attivo dell'enzima, cioè questa mutasi ha un gruppo fosfato attaccato all'enzima che non ha un significato energetico ma è una forma dell'enzima che permette la partecipazione alla reazione, questa mutasi va a donare il suo gruppo P alla posizione 1 del glucosio quindi si forma un intermedio che sarebbe il nostro intermedio enzima substrato in cui si ha anche una forma variabile dell'enzima: è privo del gruppo P. Questo intermedio consiste in un intermedio di glucosio 1-6 bifosfato e dell'enzima senza fosfato, nel passaggio successivo della reazione il fosfato in posizione 1 viene ripreso dall'enzima in modo tale che l'enzima torna nella configurazione iniziale e può continuare un nuovo ciclo mentre il fosfato che viene donato all'enzima è quello in posizione 6 quindi così si torna ad avere il glucosio 6 fosfato che è la forma che può entrare nella glicolisi.

Il glucosio 6 P deve formarsi da varie vie. Ora ci concentriamo sulla via che permette di fosforilare il glucosio ovvero della via catalizzata dall'esochinasi. Sembra una reazione semplice ma non lo è. Intanto vediamo subito che nel riquadro dove è rappresentata la reazione è indicato il muscolo, cioè già dalla prima reazione si vede che la glicolisi nel fegato e negli altri tessuti, avviene mediante le stesse reazioni ma hanno o velocità diverse o regolazione diversa quindi al glicolisi nel fegato e nel muscolo è portata avanti da stesse reazioni ma da come **isoenzimatiche** diverse che in base al ruolo fisiologico della via metabolica nei diversi tessuti funzionano in modo diverso. Quindi mentre nel muscolo è presente un enzima che è definito **esochinasi**; nel fegato come è riportato sotto abbiamo invece un altro enzima che per distinguerlo è chiamato **glucochinasi**. Siamo di nuovo di fronte a due forme isoenzimatiche che catalizzano la stessa reazione ma con funzionalità diverse. Infatti che differenza c'è? L'esochinasi è monomerico, non allosterico, e la sua regolazione dipende da quella che è la km nei confronti del substrato nel senso che di queste due isoforme la glucochinasi che si trova nel fegato ha alta **km** per il glucosio quindi ha scarsa affinità con il substrato, l'enzima non riconosce facilmente il suo substrato, mentre l'esochinasi prodotta nel muscolo ha km molto bassa per il glucosio cioè riconosce in modo molto efficace quello che è il glucosio che vuol dire che anche a basse concentrazione di glucosio questa reazione può andare avanti. Inoltre c'è da dire che vedendo la reazione vediamo che essendo catalizzata da una chinasi una il magnesio come la maggior parte delle chinasi ed è una reazione irreversibile, quindi nella via metabolica opposta della sintesi di glucosio questa reazione deve essere catalizzata da un enzima diverso perché non si può andare in direzione opposta.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Differenze tra la glucochinasi e le esochinasi del muscolo



1. Caratteristiche cinetiche - affinità per il glucosio

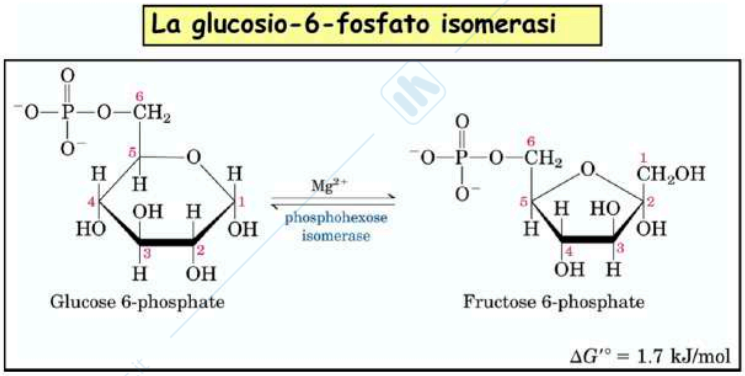
Esochinasi del muscolo:
Alta affinità per il glucosio: poiché il glucosio che entra nei miociti dal sangue è sufficiente per saturare l'enzima, questo lavora sempre a velocità massima.

Glucochinasi: Minore affinità per il glucosio. la concentrazione di glucosio in corrispondenza del quale l'enzima è per metà saturato ($K_{0,5}$) è più elevata della concentrazione normale di glucosio nel sangue. Poiché la concentrazione di glucosio negli epatociti viene mantenuta a un livello simile a quello del sangue, l'attività dell'enzima dipende direttamente dai livelli ematici di glucosio

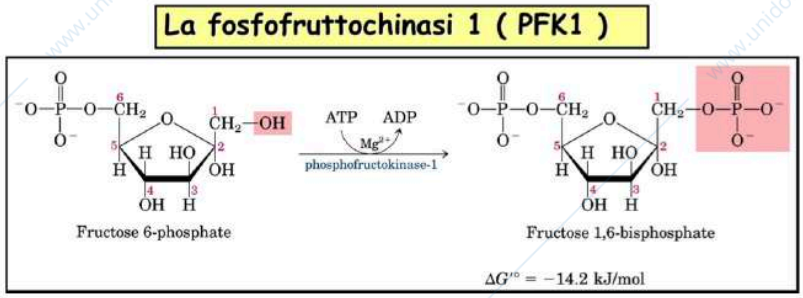
L'esochinasi che è presente nel muscolo ha alta affinità per il glucosio e vediamo quindi che la curva iperbolica che descrive una cinetica di Micaelis e Menten sale molto rapidamente quindi la km che è sull'asse delle x è vicino allo zero quindi a concentrazioni di glucosio molto basse (come 0,1-0,2 millimolare) l'esochinasi del muscolo raggiunge subito metà della velocità massima. La glucochinasi del fegato invece ha una curva iperbolica molto più bassa, sembra quasi sigmoide, è una curva iperbolica con una pendenza minore (non c'entra nulla effetto cooperativo), quindi vediamo che la km di questo enzima è intorno ai 9-10 millimolare (ho fatto interpolazione), quindi questa glucochinasi epatica finché non ha nella cellula una contrazione di glucosio elevata non inizia a funzionare al suo massimo, ma perché questa differenza? La presenza di questi due enzimi rispecchia chiaramente quello che è il ruolo dei due tessuti, muscolo e fegato, nella fisiologia del metabolismo dei carboidrati. Quindi come dicemmo ieri, il muscolo deve andare a prendere il glucosio dal sangue, imprigionarlo nella cellula muscolare e o mandarlo in glicolisi subito se ha bisogno di energia o accumularlo in glicogeno se siamo in condizioni di ricchezza energetica, se lo tiene li per i momenti di bisogno. Il fegato invece regola la concentrazione di glucosio nel sangue quindi finché è bassa il fegato non si mette certo a richiamare glucosio nella sua cellula, fosforilarlo e mandarlo in glicolisi, non può rubare glucosio al sangue per fare una via metabolica quindi la glicolisi nel fegato parte solo se le concentrazioni di glucosio nel sangue sono alte e bisogna consumarlo; finché la contrazione di glucosio è bassa non parte la lezione nel fegato ecco perché la km del fegato è molto più alta.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



La reazione dell'isomerasi avviene in varie tappe: si ha l'apertura dell'anello e l'intervento di un residuo di His che per catalisi acido base catalizza lo spostamento di un H. Al termine della reazione, si ottiene nuovamente la forma chiusa



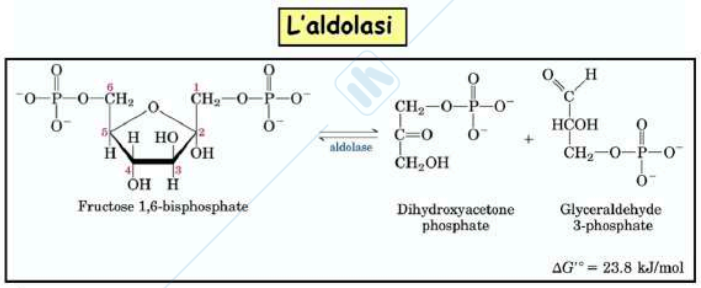
Tappa irreversibile della glicolisi:

PFK1: Enzima regolatorio!!

SPIEGAZIONE REAZIONE 2 SUL FOGLIO VERDE: mi permette di andare a trasformare il glucosio 6 p in un suo isomero quindi l'enzima è una isomerasi, che trasforma quindi un aldoso a 6 atomi di carbonio, in un chetoso a 6 atomi di carbonio che è il fruttosio 6 fosfato quindi vuol dire che vado a produrre un isomero e l'enzima è una isomerasi. Il fruttosio 6 fosfato diventa substrato della fosfofruttochinasi (PFK1) che usa come substrato l'ATP andando a formare come prodotto un metabolita con due gruppi fosfato quindi andrà a formare il fruttosio 1-6 di fosfato. Mentre la prima reazione come la maggior parte delle reazioni catalizzate dalle isomerasi sono reversibili, quelle delle chinasi possono essere sia reversibili che irreversibili, in questo caso è **importante ricordarsi che è irreversibile,** infatti nella via opposta non c'è più questo enzima ma un enzima diverso. Abbiamo visto che il glucosio con una chinasi forma il glucosio 6 p, è una reazione reversibile che mi porta a formare il fruttosio 6 p. Il fruttosio 6 fosfato diventa substrato della fosfofruttochinasi 1 e si viene a formare il fruttosio 1-6 difosfato usando un'altra molecola di ATP. Questo enzima è il principale enzima regolatorio della glicolisi infatti si trova quasi all'inizio. Si è parlato del fatto che una via catabolica va a produrre energia, noi stiamo parlando di una via catabolica ma finora non solo non abbiamo visto produzione di energia ma abbiamo visto che si consumano ben 2 molecole di ATP questo perché è necessario che un metabolita venga attivato per poter andare ad entrare nelle vie cataboliche ossidative quindi la cellula deve investire energie, ma sa come mettere a frutto i suoi investimenti.

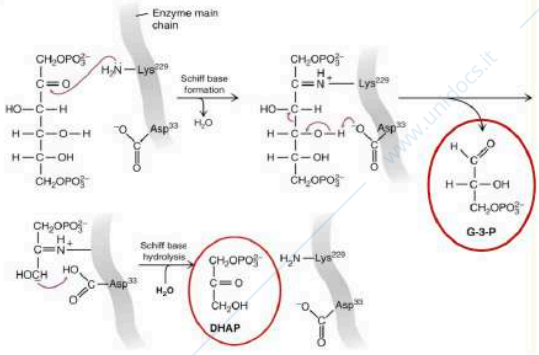
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Aldolasi: catalizza una reazione chiamata **scissione aldolica con formazione di una base di Schiff** in cui è coinvolta una Lys del sito attivo:

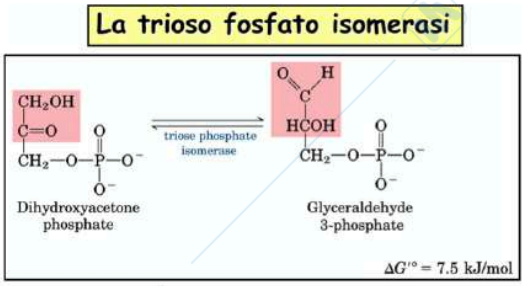
La **formazione di una base di Schiff** è un meccanismo comune a molte reazioni, avviene tra un gruppo carbonilico e un gruppo aminico. Si può avere anche una reazione analoga ma in senso opposto: la condensazione aldolica (che avviene nella gluco-neo-genesi)



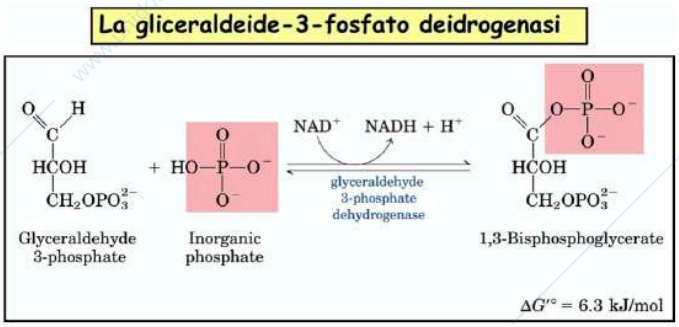
Aldolasi vuol dire che rompe qualcosa quindi comunque è una liasi che rompe un legame senza intervento di una molecola di acqua, ha come substrato un chetoso (non un aldoso, è un inganno!!). l'aldolasi viene a rompere la molecola del fruttosio bifosfato in due molecole a 3 atomi di carbonio, ognuna delle quali contiene un gruppo fosfato e quindi si formano due composti a 3 atomi di carbonio entrambi fosforilati, Un composto contiene il gruppo fosfato che deriva dal fosfato che noi abbiamo in posizione 6, quindi il fosfato in posizione 6 mi diventa il fosfato del primo prodotto che è il diidrossiacetonfosfato invece l'altra parte della molecola del fruttosio mi viene a dare la gliceraldeide 3 fosfato ovvero si vengono a produrre due composti a 3 atomi di carbonio che sono uno isomero dell'altro, in un caso abbiamo un chetoso, nell'altro un aldoso, entrambi fosforilati. In basso alla slide è rappresentato quello che è il meccanismo di catalisi di questo enzima. Vediamo che questa aldolasi funziona mediante una catalisi acido-base, catalisi in cui intervengono infatti un residuo di lisina indicato qui con il suo gruppo amminico epsilon terminale, e un residuo di aspartico di cui vediamo il gruppo carbossilico della catena laterale; questi due amminoacidi fanno catalisi acido base grazie alla formazione di un legame tipo base di schiff, quindi si forma un doppio legame tra il carbonio carbonilico del fruttosio e il gruppo amminico della lisina quindi il substrato così viene ancorato al sito attivo dell'enzima per cui l'aspartico con il suo gruppo carbossilico può effettuare catalisi acido base che può rompere il legame fra il carbonio in posizione 3 e quello in posizione 4. In questo modo la rottura di questo legame porta alla liberazione del primo prodotto che è la gliceraldeide 3 fosfato il cui gruppo aldeidico in posizione 1 deriva dal gruppo alcolico del carbonio 4 . Nella reazione successiva interviene una molecola di acqua che era uscita prima per la formazione della base di schiff, (acqua entra ed esce non rompe il legame) in questo modo quindi si può rompere la base di schiff, liberare il diidrossiacetonfosfato che diventa il secondo prodotto della reazione.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

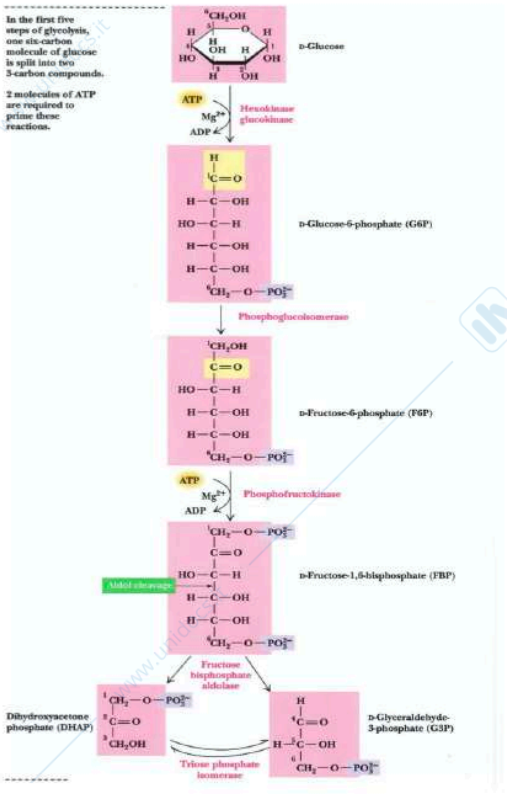
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Tutto il DHAP è convertito in GA3P ad opera della isomerasi. La GA3P è infatti substrato della GA3P-DH che, grazie alla riduzione del NAD a NADH permette **l'ossidazione di una aldeide ad acido** portando alla formazione di un **composto ad alta energia** che sarà poi in grado di **produrre** una molecola di **ATP** per fosforilazione a livello del substrato. Questa deidrogenasi ha un particolare meccanismo di azione in cui grazie alla formazione di un emitioacetale e un tioestere si forma 1,3 bis-P glicerato



I due prodotti sono isomeri quindi andranno ad essere interconvertiti l'uno con l'altro e l'enzima sarà isomerasi, il diidrossiacetonfosfato è trasformato in gliceraldeide 3 fosfato con una isomerasi, la TIM (triosofosfatoisomerasi) che è un enzima che ha un meccanismo di catalisi perfetto. Ha una kcat vicina ai limiti della diffusione ovvero appena questo enzima trova li nella cellula una molecola di didrossiacetonfosfato la trasforma subito in gliceraldeide 3 fosfato: trasforma tutto il substrato in prodotto con l'effetto finale che da una molecola di fruttosio 1 6 difosfato si arriva a formare due molecole di gliceraldeide 3 fosfato.



Reazioni della prima fase della glicolisi (fase non-ossidativa):

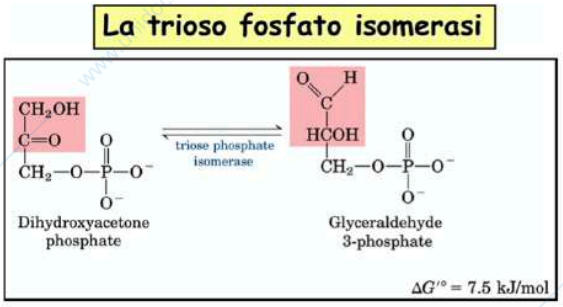
Il glucosio viene convertito in G6Ⓟ (consumo di 1 ATP) e poi in fruttosio 6Ⓟ. Il consumo di un 2° ATP produce fruttosio 1,6-bisⓅ ad opera della FPK1, principale enzima regolatorio della glicolisi. Un'aldolasi permette qundi la formazione del del DHAP e della GA-3P che sono interconvertiti tra di loro ad opera di una isomerasi.
Bilancio netto: **consumo di 2 ATP**, produzione di 2 molecole a 3C a partire da una a 6C

Sono qui sintetizzate le reazioni della glicolisi viste finora. Quindi siamo nella fase che possiamo definire di investimento energetico perché si sono consumate due molecole di ATP per andare a formare due molecole di gliceraldeide 3 fosfato.

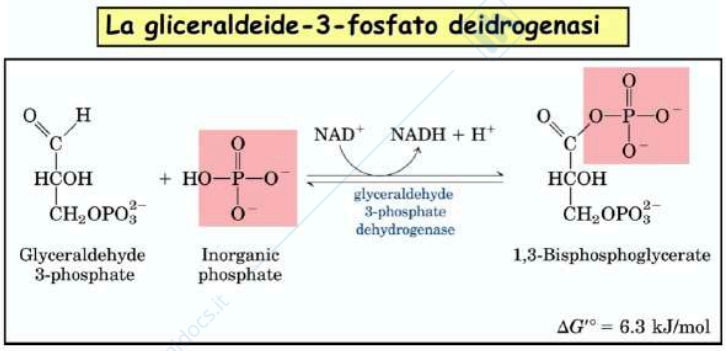
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

SPIEGAZIONE FOGLIO GIALLO: abbiamo questo zucchero, il fruttosio che quando si arriva a questo punto come trucco ci conviene scriverlo non nella forma chiusa ma in quella che è la forma aperta in modo che si possa vedere il legame che verrà rotto. Quindi nella prima parte della slide è rappresentata l'azione dell'aldolasi che forma una molecola di didrossiacetonfosfato e una di gliceraldeide 3 fosfato grazie all'intervento dell'enzima che è la TIM. A questo punto sono finite le reazioni non ossidative della glicolisi, è finito l'investimento energetico e andremo a produrre energia.



Tutto il DHAP è convertito in GA3P ad opera della isomerasi. La GA3P è infatti substrato della GA3P-DH che, grazie alla riduzione del NAD a NADH permette **l'ossidazione di una aldeide ad acido** portando alla formazione di un **composto ad alta energia** che sarà poi in grado di **produrre** una molecola di **ATP** per fosforilazione a livello del substrato. Questa deidrogenasi ha un particolare meccanismo di azione in cui grazie alla formazione di un emitioacetale e un tioestere si forma 1,3 bis-P glicerato



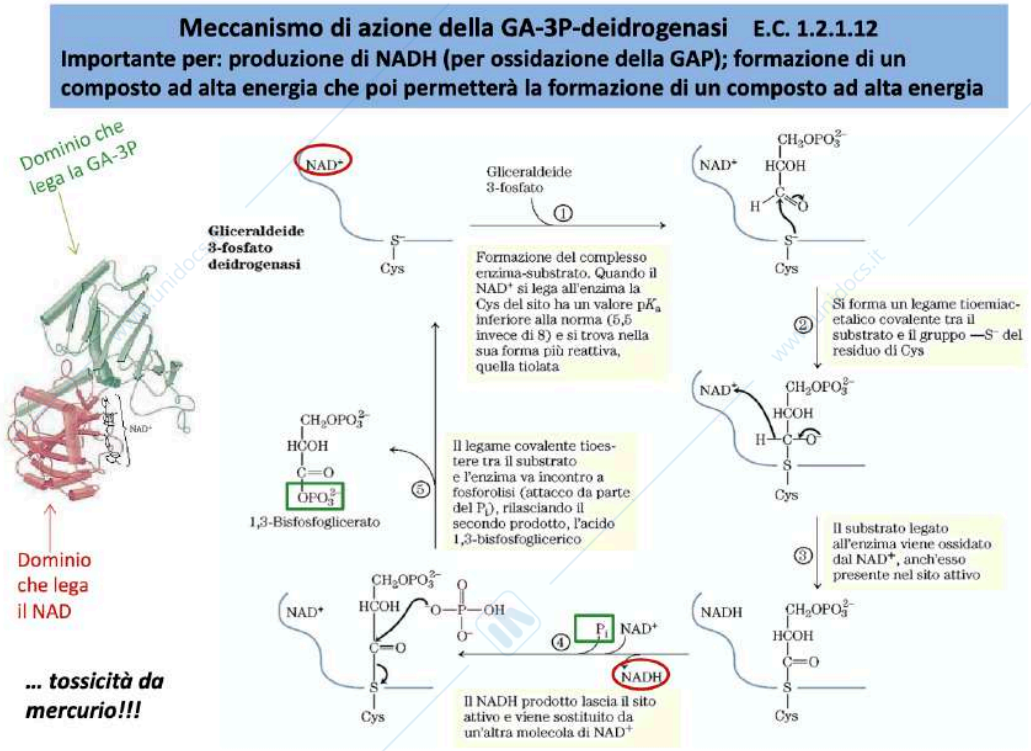
È catalizzata dalla gliceraldeide 3 fosfato deidrogenasi, è sul foglio giallo, ed è la reazione più importante della glicolisi. È importante perché si viene a produrre: 1)la prima molecola di NADH quindi la prima reazione ossidativa perché avremo un substrato che si ossida nel suo prodotto con formazione di un coenzima ridotto 2)Si viene a formare il primo composto ad alta energia, il famoso 1-3 bifosfoglicerato, quindi porta alla formazione di un prodotto ad alta energia.

Come avviene questa reazione? Prende fosfato inorganico dal citosol (come per la glicogeno fosforilasi), quindi in questa reazione che qui è schematizzata vediamo la gliceraldeide 3 fosfato, andare a prendere un gruppo ortofosfato formando in questo modo l'13 bifosfoglicerato quindi il gruppo fosfato che fine fa? Viene attaccato al carbonio 1 per formare una molecola con due gruppi fosfato e il NADH che cosa ci sta a fare? Serve ad ossidare, si riduce e quindi ossida il substrato a livello del carbonio 1 quindi di quello aldeidico perché viene ossidato in un gruppo carbossilico che è quello che viene fosforilato, quindi ossidazione del carbonio 1 e sua fosforilazione per formare 1-3 bifosfoglicerato.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

FINE SPIEGAZIONE DELLA REAZIONE NEL FOGLIO GIALLO: la gliceraldeide 3 fosfato in presenza di una deidorgenasi (DH) va a prendere un gruppo di ortofosfato, e lo va ad attaccare al carbonio 1 formando l'1-3 bifosfoglicerato con ossidazione del carbonio in posizione 1.

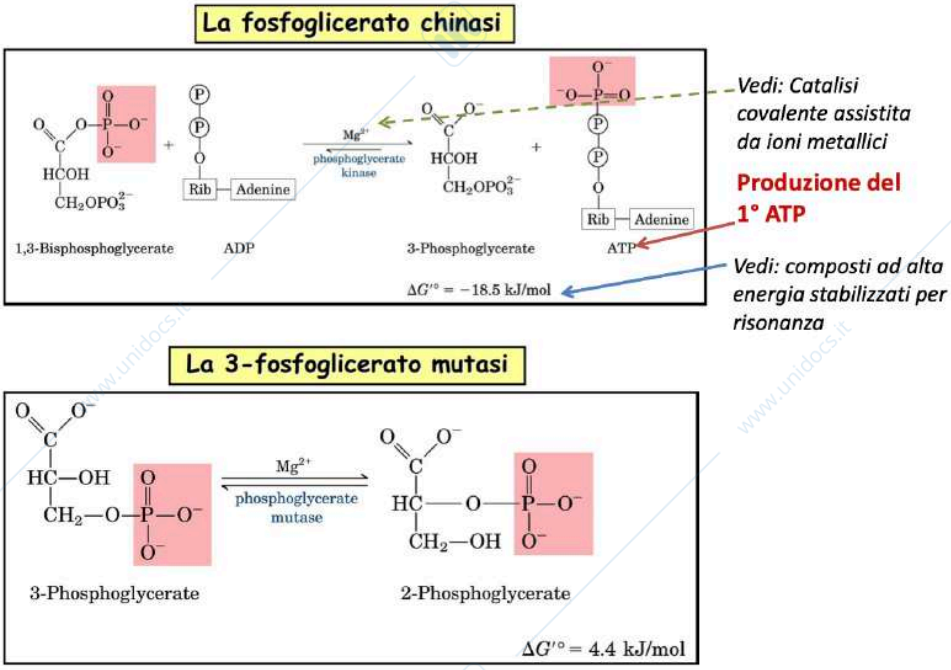


È il meccanismo di azione della gliceraldeide 3P deidrogenasi, questa deidrogenasi come molte deidrogenasi è un enzima che è formato da due domini quindi abbiamo un dominio che riconosce il substrato quindi dedicato alla specificità dell'enzima e un dominio che lega il NAD, queste deidrogenasi è particolare perché mentre di solito nelle deidrogenasi il NADH è legato molto debolmente all'enzima, partecipa alla reazione come un secondo substrato, in questi caso invece il NAD è legato all'enzima molto fortemente, la linea curva è la catena polipeptdica dell'enzima. In questa catena è anche presente una cisteina qui indicata evidenziando solo il suo gruppo sulfidrilico presente nel sito attivo di questo enzima nella sua forma dissociata S-. Quindi vediamo a destra arrivare il substrato quindi la gliceraldeide 3 fosfato che mostra il suo gruppo aldeidico alla cisteina, il gruppo sulfidrilico della cisteina effettua un attacco nucleolo sul gruppo aldeidico come la serina nelle serino proteasi nella sua forma dissociata esegue un attacco nucleolo sul gruppo carbonilico del legame peptidico. A questo punto si viene a formare un intermedio tetraedrico che è instabile e allora l'idrogeno del gruppo aldeidico viene donato al nad andando a formare la forma ridotta del nadh. È a questo punto, e solo a questo punto, che interviene il gruppo fossato, il fosfato inorganico che mi permette di andare a formare il prodotto. L'ossigeno dell'ortofosfato effettua attacco nucleofilo sul carbonio carbonilico formando il prodotto fosforilato che in una fase successiva è staccato dall'enzima; mentre il nadh esce dal sito attivo dell'enzima dove rientra una nuova molecola di nad in modo che l'enzima possa continuare a lavorare. Quindi siamo in inibizione non competitiva: mi altera la funzionalità dell'enzima grazie a molecole che mi vanno ad alterare la struttura del sito attivo infatti parlammo in quell'occasione di metalli, infatti questo enzima ci fa parlare della tossicità

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

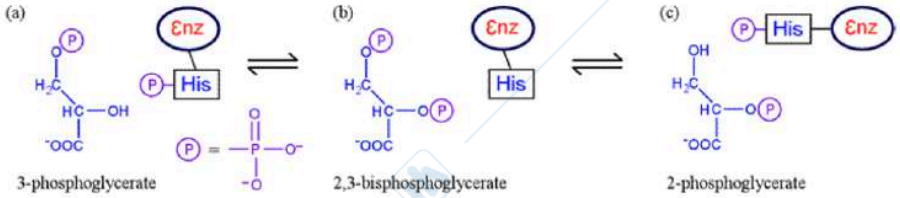
da mercurio, il mercurio va ad inibire l'enzima andando a bloccare il sito di accesso impedendo alla gliceraldeide di interagire con la cisteina, il mercurio è tossico perché blocca la via glicolitica.



Il composto ad alta energia può andare a formare la prima molecola di ATP della glicolisi quindi ritroviamo il nostro prodotto dell'azione della deidrogenasi che diventa substrato di una reazione successiva, quella operata di nuovo da una chinasi, la fosfogliceratochinasi, che permette la sintesi di atp al di fuori della catena respiratoria. A suo tempo parlammo del perché questi composti ad alta energia potevano sintetizzare atp ed è perché la possibilità di formare atp è dovuta al fatto che il dg di idrolisi dell1-3 bifosfoglicerato è più negativo del delta g di idrolisi dell'afp, per cui la sommatoria dei dg mi da un valore negativo che mi permette di portare avanti questa reazione. La reazione catalizzata da questa chinasi anche s eè favorita nel senso di formazione dell'atp non è irreversibile, quindi è una reazione che può procedere anche in senso opposto. Questa reazione viene a produrre la prima molecola di ATP mentre lascia come secondo substrato l'acido (rimane il gruppo acido del carbonio 1 prima ossidato) 3 fosfoglicerico perché il fosfato che rimane è quello legato alla posizione 3. Questo 3 fosafoglicerato diventa substrato della reazione successiva qui indicata nella parte più in basso della slide dove interviene un altro enzima che è una mutasi, enzima che permette di formare due isomeri andando a trasferire in questo caso un gruppo fosfato con una reazione che è totalmente reversibile. La reazione catalizzata da questa mutasi mi permette di andare a trasferire il fosfato in posizione 3 nel fosfato in posizione 1 quindi così avremo una mutasi che produce questo 2 fosfoglicerato. Ma anche questa reazione alla fine possiamo ricongiungerla anche ad altri argomenti che abbiamo già visto.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



La reazione catalizzata dalla mutasi prevede una catalisi covalente con formazione di un **fosfoenzima**. Come intermedio di reazione si forma il **2,3 bis-P-glicerato** che in genere è presente solo in quantità catalitiche.

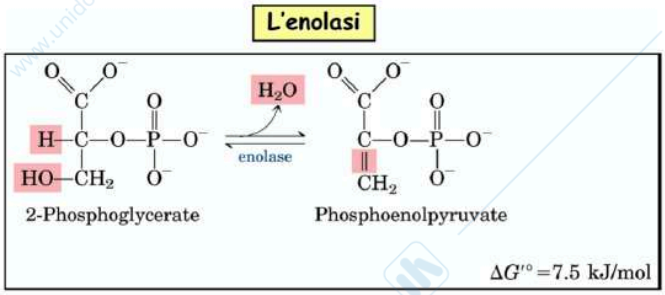
Negli eritrociti invece il 2,3 BPGA si forma in quantità maggiori (≈ 5mM) → *PERCHE'?*

Il meccanismo di catalisi di questo enzima, come la 6 fosfomutasi, presenta nel suo sito attivo un'istidina fosforilata. Questa è una reazione in cui nella parte successiva della reazione si forma un intermedio enzima substrato in cui enzima ha rilasciato il suo gruppo fosforico al fosfoglicerato formando il 2-3 bifosfoglicerato (intermedio). Nella parte finale della reazione in cui si viene a formare il 2 fosfoglicerato cosa succede? L'enzima si riprende il gruppo fosfato ma non più quello della posizione 2 a cui è stato donato ma a quello della posizione 1 quindi si rigenera l'enzima fosforilato che rinizia il suo ciclo formando il 2 fosfoglicerato. Quindi il 23 bifosfoglicerato è un intermedio.

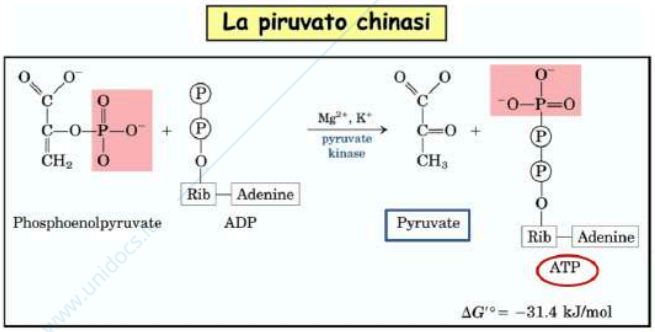
SPIEGAZIONE DELLA REAZIONE NEL FOGLIO AZZURRO: siamo partiti dall'1-3 bifosfoglicerato quindi dal composto ad alta energia, siamo arrivati con una chinasi a produrre la prima molecola di ATP con il fosfato proveniente dalla posizione 1, si forma così il prodotto di reazione , il 2 fosfoglicerato che subisce l'azione della mutasi. La mutasi produce il 2 fosfoglicerato, questa reazione di catalisi è catalizzata dalla mutasi che nel suo sito attivo contiene istidina fosforilata , la mutasi va a rilasciare il suo gruppo fosfato ad un intermedio di reazione che è il 2-3 bifosfoglicerato; nella seconda parte della reazione la mutasi si riprende il gruppo fosfato ma quello in posizione 3 quindi sul prodotto rimane il fosfato in posizione 2 che proveniva dalla mutasi. Questo intermedio di reazione che si forma è molto importante, lo abbiamo incontrato parlando dell'emoglobina (quando abbiamo parlato della transizione da forma R a forma T abbiamo detto che il 2-3 bufosfoglicerato è un suo modulatore allosterico negativo nel senso che sposta l'equilibrio verso la forma tesa in grado di rilasciare ossigeno ai tessuti periferici) negli eritrociti quindi si forma per questa identica via come si forma nella glicolisi per tutti gli altri tessuti ; ma in tutti tessuti che usano il glucosio come fonte di energia questo enzima è presente in una forma isoenzimatica per cui le tappe di questa reazione sono molto veloci, le costante di velocità di formazione e del complesso enzima substrato e quella di scissione sono molto rapide, quindi se ne forma molto poco; invece negli eritrociti esiste una forma isoenzimatica le cui velocità di formazione e di scissione sono molto più lente quindi negli eritrociti si accumula il 2-3 bifosfoglicerato in concentrazioni tali da essere equimolecolare a quello dell'emoglobina (5 millimolare). La mutasi degli eritrociti è molto più lenta di quella degli altri tessuti e porta ad un accumulo di questo metabolita.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



L'**enolasi** (deidratasi) porta alla formazione di un composto ad alta energia, il PEP con formazione di un intermedio enolico stabilizzato dal Mg^{2+}. La Pyr-Chinasi permette la formazione del 2° ATP con formazione del Pyr, composto stabilizzato per risonanza tra forma enolica e chetonica (vedi).



Tappa irreversibile della glicolisi:
Pyr-Chinasi: Enzima regolatorio!!

Queste reazioni della glicolisi comprendono due enzima che sono enolasi e piruvato chinasi. L'enolasi permette eliminazione di una molecola di acqua dal 2 fosfoglicerato per andare a formare il fosfoenolpiruvato che diventa substrato della reazione successiva e mi viene a permettere di andare a formare il piruvato e la seconda molecola di ATP. Quest'ultima reazione è una reazione molto particolare perché è catalizzata da un enzima, la piruvato chinasi che catalizza una reazione irreversibile e che sarà un enzima regolatorio di cui parleremo affrontando la regolazione della glicolisi. Dobbiamo andare a ricordare che il fosfoenolpiruvato che si forma è un composto ad alta energia, anzi a più alta energia libera di tutti (è quello che nella tabella sta più in alto, ha il delta g più negativo di tutti) quindi questa reazione è completamente irreversibile perché la sommatoria del dg di idrolisi del fosfoenolpiruvato e quello dell'atp è favorevole da permettere lo spostamento così verso destra da rendere del tutto irreversibile questa tappa, quindi sarà una tappa che quando faremo le reazioni opposte dovremmo sorpassare e dovrà essere presente un enzima diverso. La **SPIEGAZIONE DELLA REAZIONE È NEL FOGLIO VIOLA**. Consideriamo che il 2 fosfoglicerato per eliminazione di una molecola di acqua tra il carbonio 2 e 3 mi forma il fosfoenolpiruvato, ad altissima energia libera che è substrato della chinasi che può prendere il gruppo fosfato dal substrato per formare ATP e formare piruvato. Piruvato che noi scriviamo sempre nella modalità più semplice ma il piruvato con il suo gruppi carbossilico può esistere in forma enolica e chetoni che permettono a questo composto di essere stabilizzato per risonanza contribuendo a questa reazione di essere estramamente irreversibile.

Questo enzima è un enzima regolatorio,che di solito si trova all'inizio di una via catabolica che permettono cioè alla via catabolica di andare tutta più o meno velocemente a seconda delle necessità delle cellula quindi può sembrare una contraddizione il fatto che questo enzima sia regolatorio e si trovi alla fine della via metabolica, è vero che si trova alla fine della via catabolica ma il piruvato è il punto di partenza per altre vie, è il punto di partenza per il metabolismo terminale per cui è dal piruvato che si parte per formare se è necessaria energia acetilcoA che poi entrerà nel ciclo di Krebs quindi il privato è il primo substrato del metabolismo aerobio che mi porta ad ossidare tutti gli atomi di carbonio del piruvato che si trasformano tutti in CO2.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

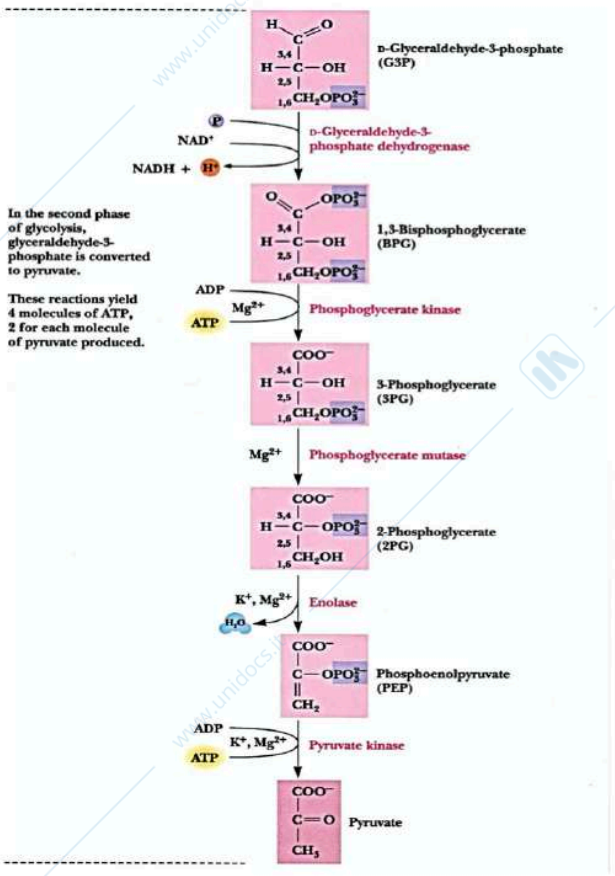
Nella **seconda fase** della glicolisi si producono 2 molecole di PIRUVATO e 4 ATP.
2 ATP vengono usato nella fase preparatoria: 1 per fosforilare il glucosio e 1 per formare il fruttosio 1,6 bis℗
In totale quindi la **resa netta** del processo glicolitico è di

2ATP

Durante la seconda fase si formano anche

2 NADH

che dovranno essere poi riossidati: la modalità della rigenerazione di NAD varia a seconda dell'organismo e della condizione metabolica (aereobiosi o anaerobiosi-respirazione o fermentazione)



La resa netta della glicolisi in termini di ATP è di 2 molecole di ATP perché nella prima fase si sono consumate due ATP, nella seconda fase ci sono due reazioni in cui si forma ATP ma da una molecola di glucosio si formano 2 molecole di gliceraldeide 3 fosfato quindi ho 2 molecole di ATP, poi durante la Second afase della glicolisi a livello della reazione catalizzata dalla deidrogenasi si formano due molecole di NADH che dovranno essere ossidate in modo da formare il NAD è+ che deve rientrare nel sito attivo della deidrogenasi quindi si forma dalla riossidazione del NADH : il NADH nella cellula è ossidato di nuovo in vari modi nella cellula, il modo principale e quello più proficuo è quello di andare a riossidare il NADH attraverso il meccanismo della respirazione cellulare.



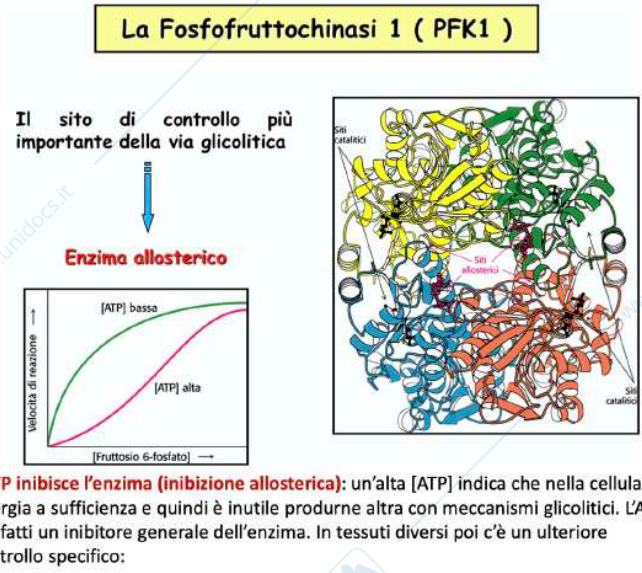
Qui sono riassunti quegli enzimi che abbiamo descritto come catalizzatori di reazioni irreversibili, l'esochinasi che trasforma il glucosio in glucosio 6p; la fosfofruttochinasi che trasforma il fruttosio 6P in fruttosio 1-6 difosfato e quella della piruvato chinasi.

Oltre alla regolazione dell' **esochinasi (inibita dalla [G6P], inibizione a feed-back negativo)** esistono altri due punti in cui gli enzimi, catalizzando reazioni irreversibili sono altamente regolati.
La regolazione di reazioni irreversibili è il modo migliore per garantire una alternanza tra anabolismo e catabolismo

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

L'esochinasi grazie al fatto che esistono due forme isoenzimatiche si regola da sola: nel fegato funziona in modo diverso che nel fegato e questa esochinasi viene a subire una classica regolazione feedback negativo nel senso che il glucosio 6 P che è il prodotto viene ad inibire l'enzima. La fosfofruttochinasi (soprattutto a livello del fegato dove diversi metaboliti partecipano alla regolazione del controllo allosterico) e la privato chinasi hanno regolazioni complesse invece.



L'ATP inibisce l'enzima (inibizione allosterica): un'alta [ATP] indica che nella cellula c'è energia a sufficienza e quindi è inutile produrne altra con meccanismi glicolitici. L'ATP è infatti un inibitore generale dell'enzima. In tessuti diversi poi c'è un ulteriore controllo specifico:

È un enorme enzima allosterico, fatto da più subunità indicate dai 4 diversi colori nella figura e presenta diversi siti allosterci, sia regolatori sia catalitici. I siti allosterici possono andare a riconoscere più metaboliti e il prima metabolita di cui parliamo è l'ATP. Essa soprattutto nel muscolo e in altri tessuti che usano la via glicolitica come fonte di energia è un regolatore allosterico, siccome la glicolisi serve a produrre energia nel muscolo e in altri tessuti (NON nel fegato!!) Questo ATP come funziona? Quando la concentrazione di ATP è alta e la cellula è in ricchezza energetica è inutile che la glicolisi vada avanti quindi ATP è un regolatore allostercio negativo. Invece una concentrazione di ATP bassa vuol dire che la glicolisi deve andare avanti per produrre ATP necessario alla cellula.

La Fosfofruttochinasi 1 (PFK1)

Nel muscolo è inibita da:	Nel fegato è inibita da:
ATP	ATP
ioni H^+	Citrato
Nel muscolo è attivata da:	**Nel fegato è attivata da:**
AMP	2-6 Fruttosio Bisfosfato

Perché?

***Ioni H^+**: nel muscolo in forte contrazione il pH ↓, l'inibizione della glicolisi protegge il muscolo da un eccesso di acido lattico che si accumulerebbe (invece nel fegato il lattato non è di solito prodotto).*

***Citrato**: la presenza di citrato indica che il ciclo di Krebs può procedere: l'ATP si produce tramite quella via e non con la glicolisi*

***AMP**: l'AMP è un segnale di basso livello di energia (ADP + ADP ↔ ATP + AMP)*

***Fruttosio 2,6-bis®**: attivatore allosterico. Questo particolare metabolita è prodotto a partire dal F6P ad opera di una chinasi la cui attività è sotto controllo ormonale (attivata da insulina, inibita da glucagone)*

Quindi nel muscolo è inibita da ATP, ed è invece attivata da AMP che è considerato un segnale di bassa quantità energetica, tanto Amp vuol dire poco ATP quindi è bene che la glicolisi aumenti la sua velocità per produrre ATP. Nel muscolo c'è un altro inibitore che è rappresentato dagli ioni idrogeno perché quando si ha una forte contrazione muscolare veloce, succede che va avanti il processo di glicolisi anaerobia i cui il piruvato è trasformato in acido lattico che diminuisce

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

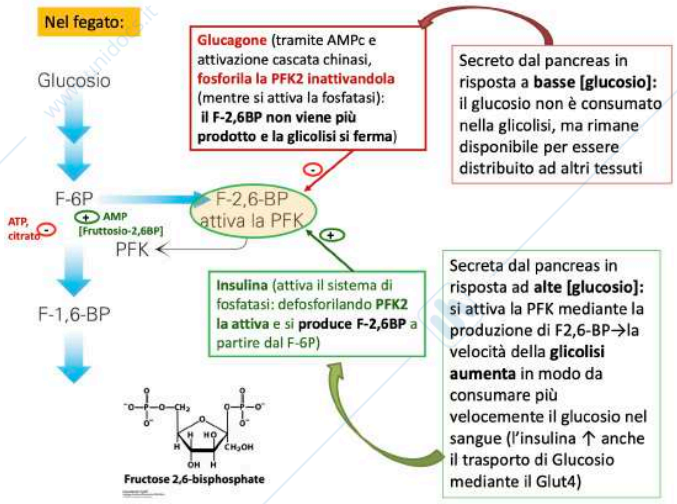
il ph e aumenta gli Ioni idrogeni quindi la glicolisi rallenta per non far accumulare nel muscolo acido lattico.
Anche nel fegato è inibita dal'ATP, e dal citrato che è il primo metabolita che si forma nel ciclo di Krebs, se di citrato ce n'è tanto non c'è bisogno di produrre altro piruvato che entri nel ciclo di Krebs e quindi la glicolisi può rallentare. Nel fegato è attivato dal fruttosio 2-6 bifosfato che è un metabolita. Non è più il fruttosio 1-6 bifosfato, è un metabolita e quindi va ad operare un controllo puramente allosterico della fosfofruttochinasi 1. Questo metabolita è prodotto nel fegato a partire dal fruttosio 6 fosfato, che è trasformato in fruttosio 2-6 difosfato (attivatore della glicolisi) ad opera di un enzima chiamato fosfofruttochinasi2. (**SPIEGAZIONE FOGLIO STELLA**), QUESTA REAZIONE è una reazione che è reversibile e tanto è vero che la reazione può tornare indietro e sarà catalizzata da una fosfofruttofosfatasi. Il + indica che è un attivatore. Il fruttosio 2-6 bifosfato lo ritroviamo nella reazione glicolitica in cui il fruttosio 6 fosfato si trasforma in fruttosio 1-6 difosfato grazie alla fosfofruttochinasi 1, il metabolita che abbiamo visto viene ad attivare la glicolisi SOLO NEL FEGATO, negli altri tessuti non esiste l'isoenzima 2. Il problema sarà quello di vedere come questo fruttosio 2-6 difosfato si forma, perché la chinasi deve funzionare solo quando voglio portare avanti la glicolisi e non dovrà funzionare nel fegato quando voglio rallentare la gilcolisi nel fegato. L'attivzione di questo enzima , fosfofruttochinasi 2 che permette di produrre il fruttosio 2-6 difosfato, è regolata di nuovo da glucagone e insulina, il glucagone inibisce l'enzima e quindi la formazione di fruttosio2-6 andando a rallentare la glicolisi perché se ne forma meno di attivatore, l'insulina aumenta l'attività dell'enzima e aumenta la quantità di fruttosio 2 6 e aumenta la velocità della glicolisi, quindi il controllo di questo enzima dipende da un metabolita ma è sotto regolazione ormonale.

Ricorda che tutte le vie cataboliche e anaboliche quando hanno enzimi, questi di solito catalizzano reazioni irreversibili, succede che le tappe irreversibili di una via catabolica e per la glicolisi quelle catalizzate dai tre enzimi dette prima sono quelle vie che se si dovesse fare la reazione inversa e quindi la sintesi del glucosio vorrebbe dire che sono vie che necessitano di avere un enzima diverso da quello usato nella tappa catabolica. Quindi il fatto che le vie anaboliche e cataboliche abbiano enzimi diversi nei punti chiave e di regolazione permette una perfetta regolazione delle due vie in modo tale che quando vanno le vie anaboliche non vanno le cataboliche e viceversa.
Ieri abbiamo parlato della fosfofruttochinasi di cui siamo andati a trattare la regolazione. Si disse che anche di questo enzima esistono due isoenzimi, muscolare ed epatiche con regolazione diverse. Abbiamo visto l'isoenzima muscolare e ci eravamo spostati a considerare la regolazione dell'isoenzima epatico.

Il fruttosio 2-6difosfato è un forte attivatore della glicolisi, la glicolisi nel fegato è regolata dal fruttosio 2-6 difosfato quindi quando ce n'è tanto la glicolisi funziona velocemente mentre quando ce n'è poco la concentrazione di quello diminuisce la glicolisi rallenta. Quindi nel fegato è il principale regolatore della glicolisi attivatore: se c'è alta concentrazione di fruttosio 2-6 difosfato allora la glicolisi va più veloce altrimenti rallenta. Nel foglietto stella si vedeva la regolazione della glicolisi epatica, quindi andiamo a vedere chi è il fruttosio 2-6 difosfato.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



In basso vediamo il fruttosio 2-6 difosfato, a primo occhio uno può confondere con fruttosio 1-6 invece qui no perché se vedi bene il carbonio in posizione 1 del fruttosio è quello in basso a destra CH2OH che è quello che viene fosforilato nella glicolisi, mentre nel fruttosio 2-6 il gruppo fosfato è attaccato a quel carbonio che sarebbe stato il carbonio carbonilico che è quello che partecipa alla chiusura dell'anello. Fruttosio 1-6 è il metabolita della glicolisi, il fruttosio 2-6 è regolatore della glicolisi. Se c'è un metabolita questo metabolita si produce in qualche via metabolica grazie ad un enzima che usa come substrato il fruttosio 6 fosfato e andrà a produrre il fruttosio 2-6 difosfato, questo enigma è di nuovo una chinasi ma questo enzima viene chiamato fosfofruttochinasi 2, per distinguerla dalla fosfofruttochinasi 1 che è l'enzima glicolitico.
Spiegazione schema stella:il fruttosio 6 fosfato ad opera della fosfofruttochinasi 2 si trasforma in fruttosio 2-6 difosfato che è attivatore della glicolisi (segno +). C'è un enzima che permette di staccare il fosfato in posizione dal fruttosio 2-6 andando a riprodurre il fruttosio 6 fosfato. L'enzima che permette di distruggere il fruttosio 2-6 è una fosfatasi, infatti è la fruttosiobifosfatasi 2. La chinasi 2 produce il fruttosio 2-6 che attiva e la fosfatasi corrispondente riduce la sua concentrazione quando c'è bisogno di rallentare la velocità della glicolisi. Nella parte accanto c'è il flusso glicolitico che dal fruttosio 6 P si arriva al fruttosio 1-6 difosfato grazie alla fosfofruttochinasi 1 e il fruttosio 2-6 difosfato insieme all'amp sono i due regolatori della glicolisi. Quindi è una regolazione del tutto allosterica a differenza della glicogeno fosforilasi in cui c'era una regolazione da ormoni che andavano a fosforilare l'enzima stesso, qui non c'è il controllo covalente per fosforilazione ma c'è comunque l'effetto degli ormoni nel fegato:

- insulina : attiva chinasi 2 che produce fruttosio 26difosfato e quindi aumenta la concentrazione dell'attivatore e allora aumenta velocità della glicolisi
- Glucagone:inibisce questo enzima segno -, ma se inibisce la chinasi 2 diminuisce il livello di fruttosio 26 e quindi il glucagone rallenta la velocità della glicolisi

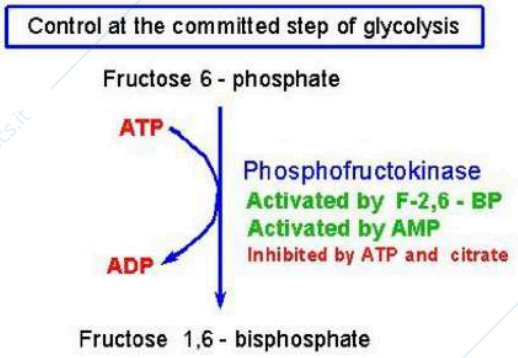
Consideriamo l'effetto del glucagone, il glucagone è secreto in risposta a basse concentrazioni di glucosio quindi vuol dire che nel sangue c'è poco glucosio e quindi sarà bene che il fegato non ne consumi tanto di glucosio ma lo lascia intatto per poterlo esportare nel sangue e quindi la logica è confermata dai dati infatti il glucagone sempre con lo stesso sistema interagisce con il recettore, attiva cascata di adenilato Ciclasi e amp ciclico e va a fosforilare la chinasi 2, il gioco è che a questo punto la chinasi 2 viene inattivata: la fosforilazione della chinasi 2 inattiva l'enzima !!! Noi abbiamo visto che nella glicogeno fosforilasi quindi nel metabolismo del glicogeno il glucagone attivava l'enzima chiave qui è il contrario: il glucagone fosforila la chinasi 2 andando ad inattivarla quindi diminuisce la concentrazione di fruttosio 2-6 difosfato e quindi anche la velocità della glicolisi e quindi il fegato consuma meno glucosio e lo lascia intatto per esportarlo nel sangue. L'insulina è secreta dal pancreas in risposta ad alte concentrazioni di glucosio, questa va a attivare le fosfatasi quindi rimuove il gruppo fosfato sulla chinasi 2 quindi se va a rimuovere il gruppo fosfato succede che la chinasi 2 non viene più inattivata e quindi così funziona bene per cui l'insulina va a permettere un aumento della concentrazione di fruttosio 2 6 difosfato, la via glicolitica aumenta la sua velocità. L'insulina dice al fegato che il glucosio che è nel sangue deve essere rimosso velocemente e uno dei modi

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

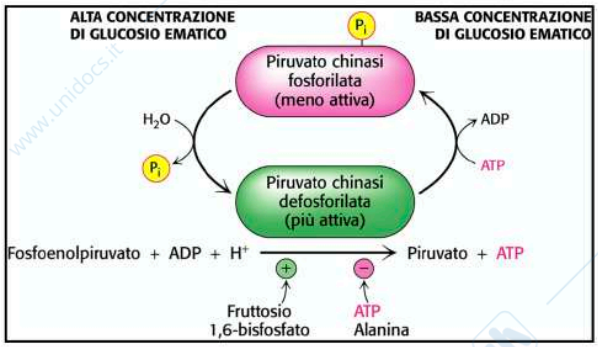
possibili è quello di aumentare la velocità della glicolisi in modo da consumare glucosio; l'insulina inibiva la glicogenofosforilasi quindi va a bloccare la produzione di glucosio a partire dal glicogeno e va a consumare il suo consumo di glucosio nella glicolisi e con queste due cose la concertazione di glucosio nel sangue diminuisce. Ma c'è anche da dire un'altra cosa: abbiamo visto che uno degli effetti dell'insulina è quello di aumentare il trasporto di glucosio, andando ad aumentare i trasportatori glut4 che si trovano nel muscolo quindi il fegato non lo produce più, il muscolo lo incamera e quindi fa di tutto per ridurre il glucosio.

Quindi: **il fruttosio 2,6 bis-fosfato è un ATTIVATORE della glicolisi NEL FEGATO**



La quantità di F2,6BP è regolata dagli ormoni: **glucagone** e **insulina** in quanto questi regolano l'enzima che produce il F2,6BP (il glucagone fosforila e inattiva la PFK2 e quindi ↓ F2,6BP; si blocca la glicolisi per preservare il livello di glucosio; **l'insulina** attiva la fosfatasi, la PFK2 defosforilata è attiva e quindi ↑ F2,6BP; si attiva la glicolisi per consumare il glucosio presente)

Altro punto di regolazione **La Piruvato chinasi**



Lo scopo è quello di evitare che il fegato consumi glucosio in condizioni di carenza dello stesso

La regolazione allosterica (inibizione da ATP e attivazione da F1,6BP) avviene sia nel fegato che nel muscolo.
Nel fegato però esiste anche la **regolazione covalente** per fosforilazione (la forma fosforilata è meno attiva): **il glucagone** attiva la cascata chinasica che porta alla fosforilazione di PyrK col fine ultimo di evitare che il fegato consumi glucosio quando altri tessuti ne hanno bisogno

Gli enzimi regolatori sono all'inizio della via glicolitica, ma la piruvato chinasi è l'ultimo enzima quindi perché è un punto di regolazione se è in fondo alla glicolisi? Perché il piruvato è il punto di arrivo della glicolisi ma è il punto di partenza per il metabolismo terminale quindi la piruvatochinasi è il primo enzima se si considerano i vari destini del piruvato: ciclo di Krebs oppure andare a sintetizzare di nuovo il glucosio tornando indietro oppure può entrare attraverso acetil coenzima a sintetizzare gli acidi grassi. La piruvato chinasi quando è fosforilata è meno attiva quindi come per la chinasi 2 di cui abbiamo parlato ora si assiste ad un'eccezione. La fosforilazione è mediata sempre da quella che è l'alta concentrazione di glucosio, in pratica succede che nel fegato il glucagone va a attivare il sistema di chinasi, che mi

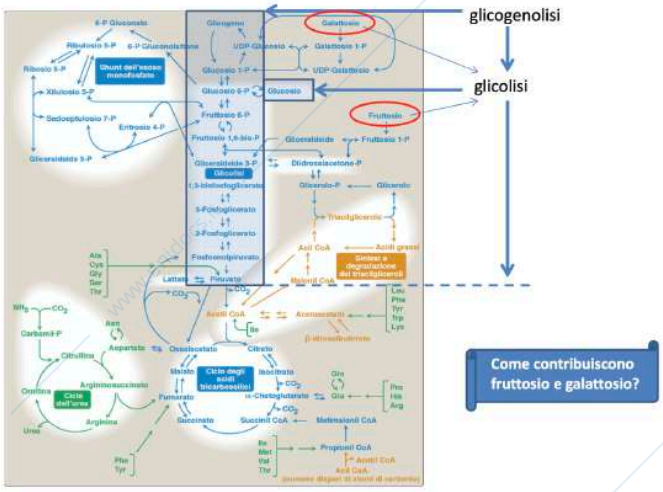
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

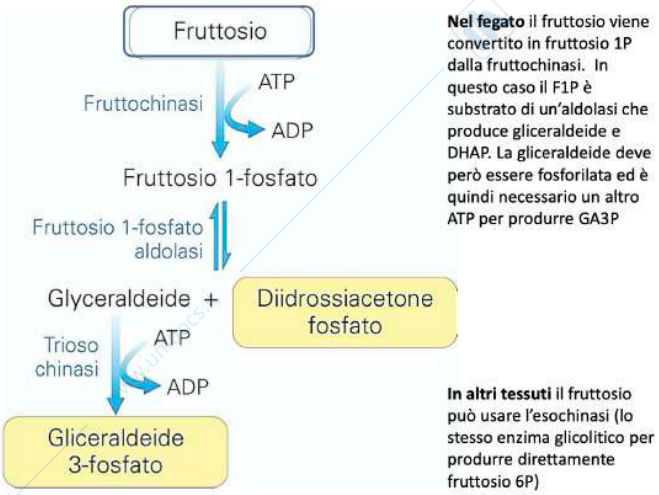
porta ad una forma meno attiva dell'enzima perché c'è già stata l'inibizione da parte della fosfofruttochinasi 2 quindi questa regolazione che segue la logica di quella che abbiamo visto per la chinasi 2 , il meccanismo è diverso, c'è questa fosforilazione ma ci sono anche dei modulatori allosterici positivi e negativi:

- fruttosio 1,6 difosfato: è a feedback positivi, se c'è a giro la glicolisi va avanti
- Atp : inibisce questo enzima così come **l'alanina(ricorda!!)**

Quindi ricordati che la fosforilazione rallenta questo enzima per mantenere lo stesso verso di regolazione della chinasi 2.



Siamo partiti dal glicogeno e siamo arrivati al piruvato grazie alla glicogenolisi e alla glicolisi. Ma ci manca da vedere il destino degli altri zuccheri, quindi **come entrano il fruttosio e il galattosio nella glicolisi**?

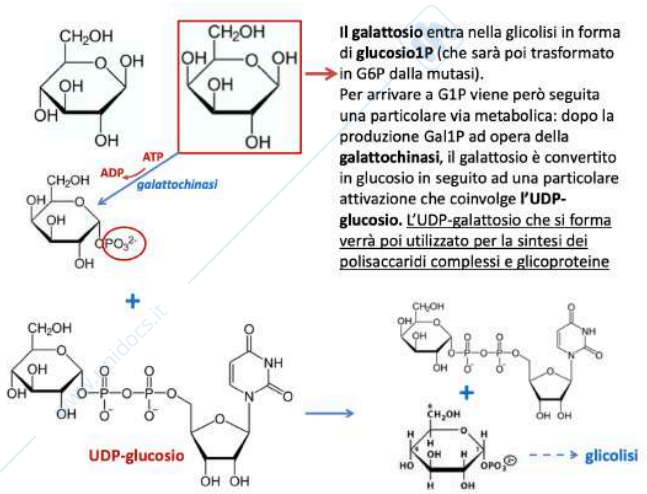


Il fruttosio oggi è molto usato, non fa meglio del glucosio dal punto di vista energetico quando entra in glicolisi produce la stessa quantità di energia e ha anche problemi a livelli epatici che ora andiamo a conoscere. Il fruttosio può usare esochinasi quindi lo stesso enzima che produce il glucosio 6 P quindi l'esochinasi dei tessuti come il muscolo e gli altri tessuti del nostro organismo è un enzima per cui il fruttosio entra in glicolisi andando a produrre gli stessi intermedi e lo stesso atp del glucosio ma nel fegato cosa succede? Nel fegato non c'è esochinasi ma glucochinasi che ha km più alta ma è più specifica quindi non riconosce il fruttosio infatti nel fegato c'è un suo enzima che è la fruttochinasi, che va a formare il fruttosio ma non si viene a formare il fruttosio 6 P come si penserebbe, infatti il fruttosio si fosforila ma si fosforila nella posizione 1 quindi si forma il fruttosio 1 P, su questo fruttosio interviene un enzima che è un aldolasi ma è un aldolasi e quindi fa lo stesso lavoro dell'aldolasi nella glicolisi che trasforma il glucosio 1-6 difosfato e quindi dalla parte alta si formava il didirossiacetonefosfato e nella parte bassa la gliceraldeide 3 fosfato ma questa quando taglia dalla parte alta rimane il didiorssiacetonfosfato ma nella parte bassa una gliceraldeide che non è fosforilata quindi serve un'altra chinasi per produrre la gliceraldeide 3 fosfato, poi saranno interconvertiti tra loro ad opera della Tim ed entrano

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

nella glicolisi. Quindi ci sono enzimi diversi rispetto alla glicolisi e inoltre questa fruttochinasi non è regolata come la fosfofruttochinasi 1 della glicolisi, è un enzima diverso che non ha la regolazione da fruttosio26 difosfato che dipende dagli ormoni quindi nel fegato il metabolismo del fruttosio non è sottoposto a livello ormonale quindi l'insulina non può fargli nulla, non è molto benefico anche per i livelli di glucosio nel sangue perché il sua catabolismo non passa dalla fosfofruttochinasi1.



Il galattosio è epimero del glucosio in carbonio 4: il gruppo ossidrilico è rivolto verso l'alto ma nel glucosio è verso il basso. Quindi uno pensa che ci sia un'epimerasi che trasforma il galattosio in glucosio e siamo a posto ma anche qui c'è una cosa un po strana ovvero intanto il galattosio

1)viene fosforilato a livello del gruppo ossidrilico in posizione 1 andando a formare il galattosio 1 P

2)Questo galattosio 1 P ci ricorda il glucosio 1 P che si produce nella via della glicogenolisi ma qui c'è il galattosio, questo gruppo ossidrilico continua ad essere verso l'alto quindi non è ancora riconosciuto, quindi per poter metabolizzare questo galattosio reagisce con l'UDP-glucosio: uracile+ ribosio e due fosfati. L'udp (si parte da glucosio + utp serve energia quindi non ci sta a caso) è un metabolita che si trova dentro la cellula. A livello della sintesi di glicogeno la cellula usa proprio questo metabolita quindi per questo si trova nella cellula.

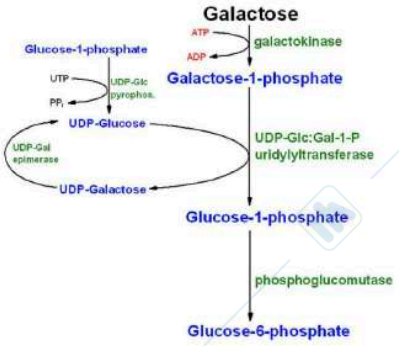
3) Il galattosio reagisce con l'UDP glucosio e si vanno a scambiare gli zuccheri, nella parte a destra della figura ho il galattosio che reagisce con l'udp glucosio andando a formare l'UDP galattosio mentre libera il glucosio 1 P che ora può entrare in glicolisi

-> questa reazione serve per scambiare l'UDP glucosio in galattosio. Oltretutto a questo punto quando si è formato l'UDP galattosio c'è un epimerasi per cui l'UDP galattosio è trasformato in UDP glucosio.

Schema cuore: si deve formare il galattosio 1 P grazie alla galattochinasi, poi reagisce con l'udp glucosio scambiando le teste dei carboidrati e si forma glucosio 1 P che può entrare in glicolisi e si forma poi UDP galattosio che ha epimerasi che lo fa trasformare in UDP glucosio che può ricominciare il ciclo.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

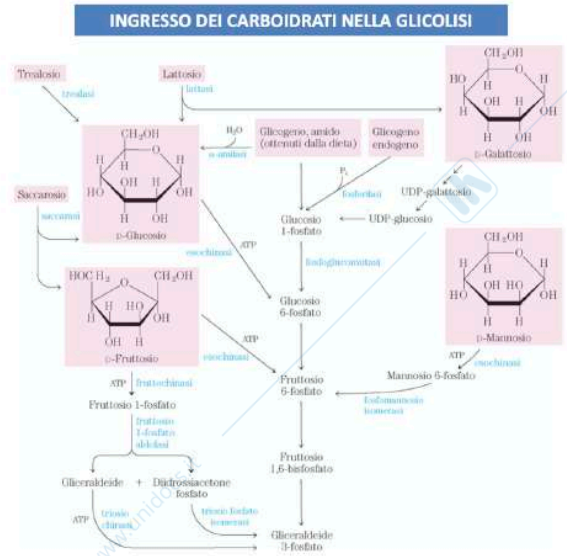


L'uridil transferasi produce UDP-galattosio e glucosio 1P. L'UDP-galattosio è poi convertito in glucosio dalla isomerasi. La somma delle reazioni pertanto è: **Gal + ATP →G1P + ADP**
In questo ciclo di reazioni si sono prodotti però composti intermedi del metabolismo che possono essere impiegati in altre vie metaboliche

Galattosemia: carenza di galattosio1P-uridiltransferasi, elevati livelli di galattosio nel sangue. Questo comporta ritardo nella crescita, malattie neurologiche e cateratta (nella lente oculare la mancanza di transferasi provoca accumulo di galattosio che viene convertito dalla aldosio reduttasi a galattiolo (-CHO → CH_2-OH).
Il galattiolo richiama acqua che diffonde nella lente dando origine alla cateratta.



C'è trasferimento tra UDP glucosio e glucosio 1 fosfato che è una transferasi: trasferisco teste di glucosio da udp formando udp galattosio che ha epimerasi specifica che rigenera udp glucosio che può ricominciare il ciclo. Delle quantità elevate di galattosio sono tossiche, dovute all'assenza di un enzima, se manca la transferasi e questo ciclo che si è descritto non può essere fatto ci sono grandi problematiche a livello della salute: il galattosio si trasforma in galattiolo, alcol che richiama acqua e causa cecità.

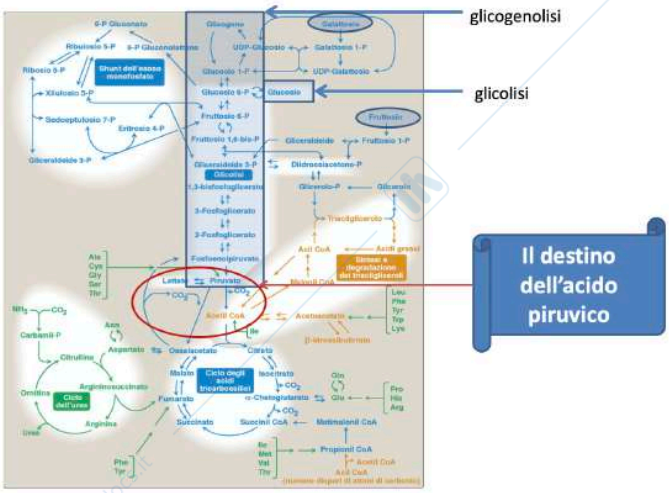


Il galattosio e il saccarosio producono glucosio e fruttosio, noi abbiamo visto tutti gli zuccheri adesso.

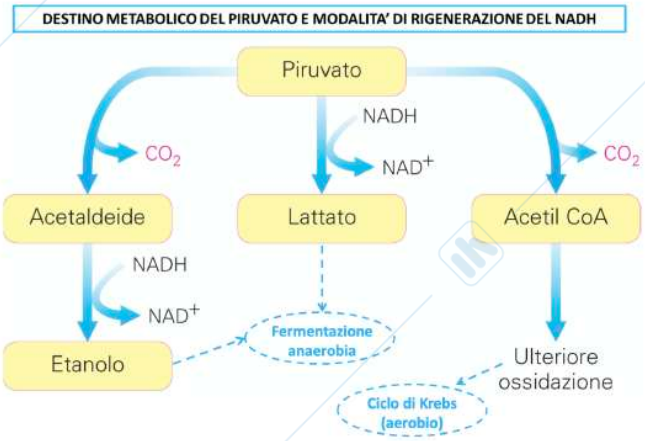
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Piruvato e ciclo di Krebs



Prendiamo in considerazione i destini del piruvato che si è formato durante la glicolisi. Quindi in questo modo passo dal piruvato all'acetil coenzima A per entrare poi nel ciclo di Krebs a cui partecipano tutti i metaboliti.



Quindi il piruvato può:

-Formare acetil coenzima A eliminando CO2: tutti gli atomi di carbonio del piruvato sono ossidati a CO2 nella respirazione aerobia e passando da piruvato ad acetil coenzima a si vede la perdita di CO2, anche l'acetil coenzima A può subire ulteriore ossidazioni a due molecole di CO2

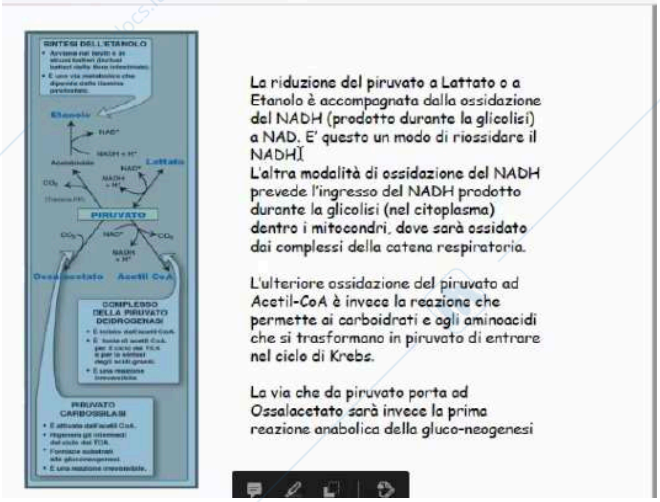
-Acido lattico: quando si svolge un metabolismo anaerbio quindi movimenti bruschi e intensi, quindi si parla di fermentazione e non di respirazione, non si ha perdita di CO2 e il piruvato è trasformato in lattato

- Via della fermentazione alcolica che lo porta a formare etanolo, è svolta da alcuni microrganismi

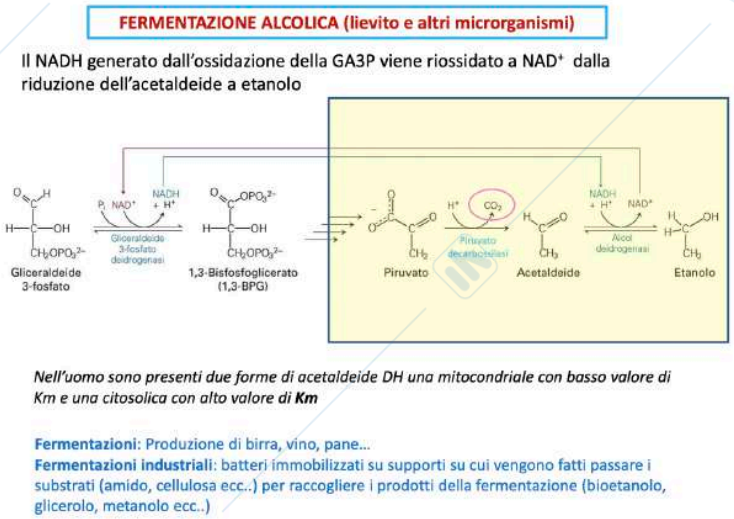
Le fermentazioni hanno lo scopo di andare ad usare il NADH che si è formato nella glicolisi per riossidarlo a NAD+ in quello che abbiamo definito come lo step più importante della glicolisi dove si forma l'1-3 bifosfoglicerato si forma il NADH che appunto deve essere riossidato a NAD+ altrimenti non ci sarebbe a sufficiente coenzima NAD+ per partecipare alle vie cataboliche, la rigenerazione del NAD avviene in modo diversi, nel metabolismo aerobio e quindi il ciclo di Krebs l'ossidazione del NADh avviene nella catena respiratoria; quando si ha il metabolismo anaerobio bisogna usare altri meccanismi per riossidare il NAD e questi meccanismi sono le fermentazioni.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

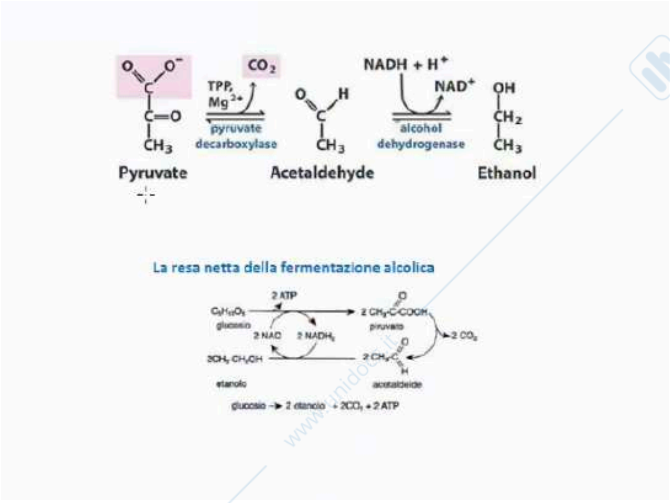
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Quindi il piruvato va a lattato o a etanolo attraverso le fermentazioni, ma anche ad acetil coenzima a per entrare nel ciclo di Krebs; qui è riportata anche un'altra via del piruvato che porta all'ossalacetato, è importante ma è a metà strada tra una via biosintetica (gluconeogenesi) e di partecipazione al ciclo di Krebs quindi la riprenderemo più in là.



Avviene sia nei lieviti come il Saccaromyciaes cerevesiae o in altri microrganismi che non è detto siano anaerobi obbligati, il lievito può fare fermentazione alcolica in caso di scarse concentrazioni di ossigeno. Nella figura è riportata la motivazione dell'esistenza delle fermentazioni ovvero il nadh che si riduce durante la reazione glicolitica catalizzata dalla gliceraldeide fosfato deidrogenasi deve essere riossidato nella reazione catalizzata dall'alcoldeidrogenasi che trasforma acetaldeide in etanolo. Questa fermentazione è sfruttata per produrre birra, vino ma anche pane lievitato (lievita perché l'alcol quando il pane cuoce evapora mentre la CO2 si evapora ma forma le bolle nel pane quindi lo fa lievitare). In questo schema è rappresentato lo schema della fermentazione in modo diverso.



Le reazioni della fermentazione alcolica vanno sapute, sono quelle a sinistra. Si vede che la fermentazione alcolica procede in due tappe:

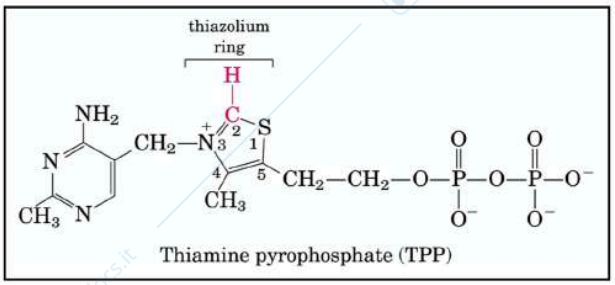
1)eliminazione della Co2 dovuta all'azione della piruvatodecarbossilasi, per cui il piruvato è il substrato e lo trasforma in acetaldeide (perché l'enzima elimina il carbonio 1 del piruvato). TPP è il suo coenzima (tiamina pirofosfato).
2)L'acetaldeide con il suo gruppo aldeideico è ridotta infatti il gruppo aldeidico è ridotto a

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

gruppo alcolico andando così a formare etanolo mentre il NADH prodotto nella glicolisi è ossidato a NAD+.

LA PIRUVATO DECARBOSSILASI ha come coenzima la TIAMINA PIROFOSFATO.

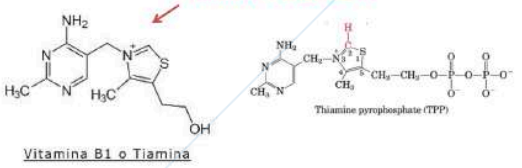


Altri enzimi che utilizzano la TPP:
Piruvato deidrogenasi (da piruvato a Acetil-CoA)
Chetoglutarato deidrogenasi (nel ciclo di krebs)
Transchetolasi (nella fase non ossidativa della via dei pentoso fosfato)

STRUTTURA VA SAPUTA!!La tiamina pirofosfato è come la maggior parte degli enzimi derivata da una vitamina, questa è dalla B1 o tiamina. Questo coenzima presenta due gruppi fosfato attaccati a due gruppi CH2, la tiamina presenta poi un anello aromatico eterociclo che ha due azoti ed è collegato con una struttura che è detto **anello tiazolio!!!!**(Tia indica la presenza dello zolfo, zolium indica la presenza dell'azoto), quindi ha un carbonio con carica positiva da una parte e lo zolfo dall'altra. Di questo coenzima bisogna ricordarci l'anello tiazolio che è il cuore del coenzima.

Questo coenzima si trova anche nella piruvato deidrogenasi, ma anche nella chetoglutarato deidrogenasi e nelle transchetolasi che sono enzimi presenti nella via dei pentono fosfati.

TIAMINA = Vitamina B1



Vitamina B1 o Tiamina

associata con una malattia che è caratterizzata dalla nevrite (infiammazione dei nervi): **Beri-beri**. E' contenuta nel grano, patate, faglioli, lievito, cereali



La vitamina B1, o tiamina, è diffusa in alimenti sia vegetali sia animali. In particolare si trova nei cereali, nei legumi, nelle uova, nella carne di maiale, nel lievito. Il fabbisogno di vitamina B1, o tiamina, varia a seconda del sesso – 1,2 mg al giorno per gli uomini e 0,9 mg per le donne – e può essere soddisfatto seguendo una normale dieta alimentare. La carenza di vitamina B1, o tiamina, provoca danni al sistema nervoso e cardiovascolare e uno stato generale di deperimento e perdita di peso

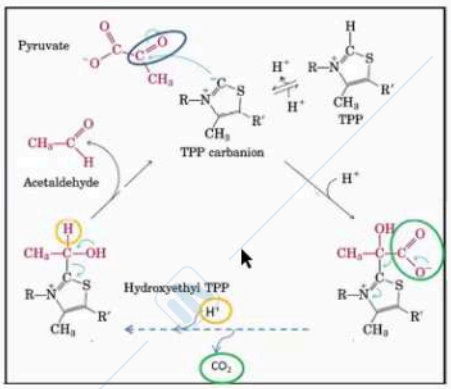
L'unica differenza è la presenza dei gruppi fosfato, quindi è modificata poco rispetto alla tiamina stessa. Come la maggior parte delle vitamine del gruppo B, si trova in molti alimenti sia vegetali che animali (che l'hanno ingerita e la ritroviamo nei loro tessuti), e una carenza di vitamina B1 è difficilmente osservabile e partecipa a reazioni importati: se c'è carenza si va a danni al sistemata nervoso e cardiovascolare che potevano portare al Beri-Beri malattia nervosa che ormai è difficile osservare.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Come funziona la Tiamina-pirofosfato (TPP) ???

1) il carbonio dell'anello tiazolinico perde facilmente il suo H diventando un carboanione che effettua un attacco nucleofilo sul gruppo carbonilico del piruvato.
2) Si forma un intermedio instabile e il piruvato perde il carbossile.
3) La perdita di CO2 genera l'idrossietil-TPP (acquisendo uno ione H).
4) Si libera il secondo prodotto di reazione (l'acetaldeide) rigenerando così il coenzima attivo.

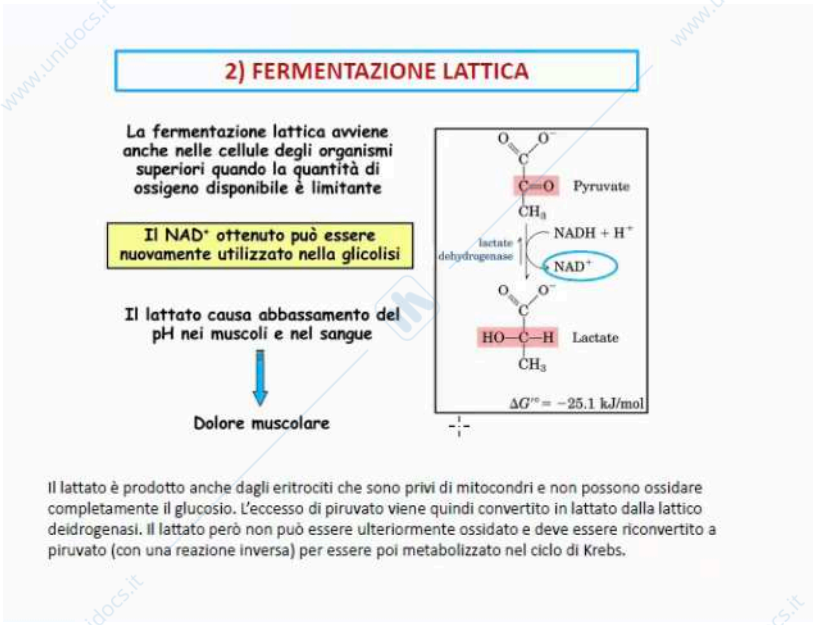


Questo meccanismo di reazione è lo stesso per tutti gli enzimi (piruvato deidrogenasi e altri) che hanno la TPP come coenzima!!!

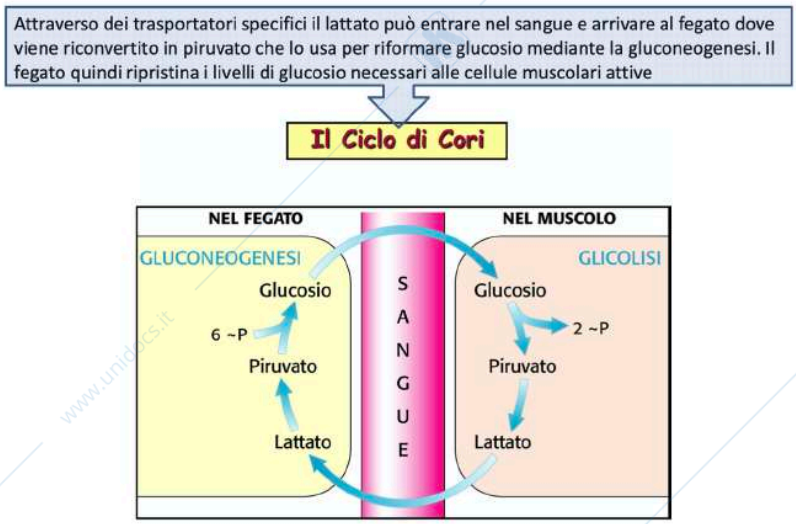
FOGLIO ALBERO: Come vediamo dalla figura anche per descrivere il meccanismo di catalisi di questo enzima, e il suo coenzima, il coenzima si indica andando a considerare solo l'anello tiazolico che è il gruppo reattivo del coenzima, in particolare l'atomo reattivo responsabile della trasformazione del piruvato in acetaldeide è il carbonio che si trova tra due atomi azoto e zolfo che sono entrambi privi di elettroni (l'azoto ha addirittura carica positiva), quindi il carbonio è un carbonio molto acido e perde facilmente un protone infatti le frecce che sono indicate qui mi indicano questo ovvero che l'anello tiazolico della tiaminapirofosfato può perdere un protone andando a trasformarsi in un carbanione. Il suo substrato è il piruvato che ha un gruppo carbossilico e uno carbonilico e come tutti i gruppi carbossilici la carica è delocalizzata (il carbonio ha parziale carica +, l'ossigeno-) per cui possiamo intuire che si vada a formare un legame tra il carbonio carico positivamente del piruvato e il carbanione della tiamina. Si prosegue nella direzione della freccia andando ad indicare la formazione del legame tra questi due carbon, portando alla formazione di un intermedio covalente non con l'enzima ma con il coenizma stessa. La formazione di questo intermedio fa si che il legame tra il carbonio ex carbonilico del piruvato e il gruppo carbossilico possa essere rotto perché il doppietto elettronico dell'ossigeno passa i suoi elettroni al carbonio e lo stesso tra i due atomi di carbonio. Quindi possiamo considerare che il legame tra i due carboni diventa labile e quindi vado ad eliminare la co2. Quindi attaccato alla tiamina pirofosfato rimane un gruppo idrossietilico che ha perso la co2 quindi succede che il gruppo idrossietilico riceve un idrogeno dall'ambiente citosolico, idrogeno che è stato eliminato all'inizio che va a formare il gruppo aldeidico e viene quindi rilasciata l'acetaldeide mentre il carbanione è pronto a cominciare un nuovo ciclo oppure acquista un nuovo idrogeno riformando la tiamina pirofosfato. Quindi l'acetaldeide diventa poi substrato dell'alcoldeidrogenasi diventando etanolo.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Avviene nel nostro organismo con metabolismo anaerobio ma anche nei lattobacilli che sono usati anche a livello industriale per produrre lo yogurt. Logicamente il piruvato e il gruppo carbonilico del piruvato è ridotto a gruppo alcolico del lattato andando ad usare il NAD proveniente dalla glicolisi che viene ossidato e può essere riusato in un altro ciclo glicolitico anche in assenza di ossigeno. Questa reazione avviene per lo più a livello dei muscoli o negli eritrociti che sono privi di mitocondri e possono solo usare glicolisi per produrre energia in modo veloce. Questo lattato poi che fine fa?

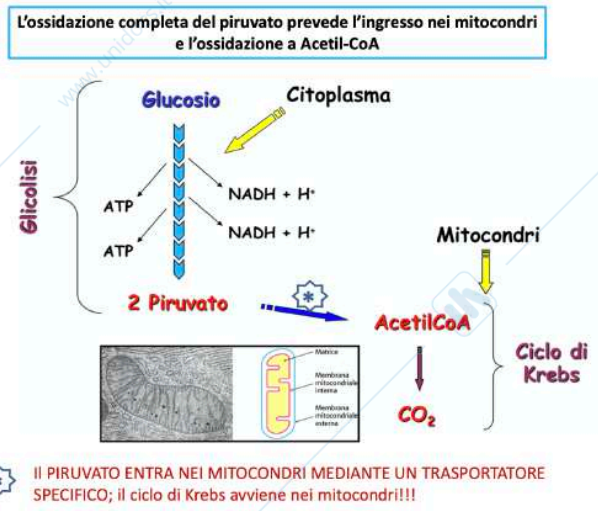


Il lattato però può arrivare anche ad altri organi che possono convertirlo in piruvato e usarlo per produrre energia con il ciclo di Krebs

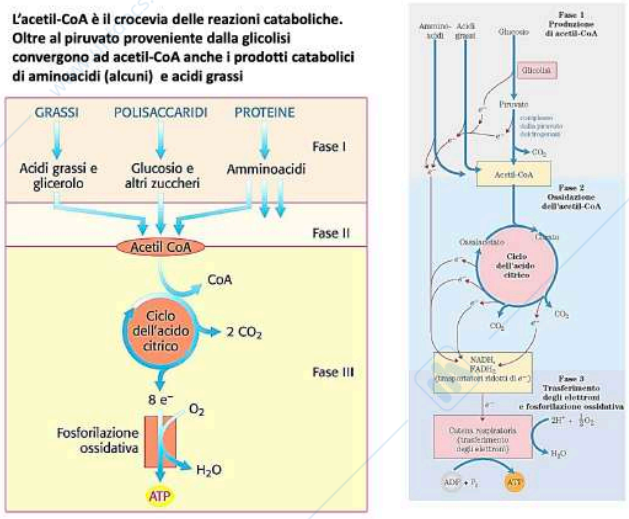
Nel muscolo il glucosio è trasformato in piruvato e poi con fermentazione lattica in lattato. Se il lattato si accumulasse nei muscoli potrebbe a diminuzione di ph ed effetti tossici, invece il lattato che si forma nei muscoli può essere esportato dalla cellula muscolare, entrare nel sangue (è idrofilo) ed entrare nelle cellule epatiche. Nelle cellule epatiche il lattato può essere trasformato in piruvato da una reazione che è l'inverso della fermentazione quindi nel fegato il lattato può rigenerare il piruvato CHE SOLO NEL FEGATO VA INCONTRO ALLA GLUCONEOGENESI quindi può contribuire alla sintesi di glucosio. Questo ciclo tra lattato e glucosio è chiamato **CICLO DI CORI**. Quindi si mette insieme la produzione di lattato muscolare e il ruolo del fegato di mantenere costanti le concentrazioni di glucosio nel sangue perché il glucosio che si forma nel fegato può andare nel sangue e poi ai tessuti periferici che ne hanno bisogno.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

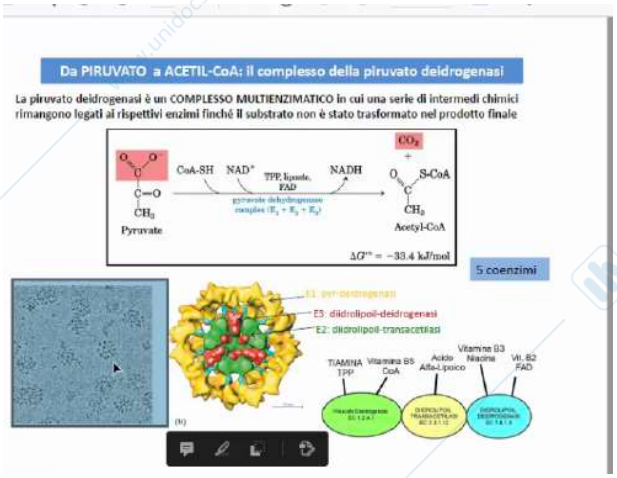
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Questa reazione permette di iniziare ad ossidare il piruvato formando l'acetilcoenzima A. Intanto bisogna considerare che le reazioni della glicolisi avvengono nel citoplasma che si formano due molecole di ATP e due coenzimi ridotti, due NADH. Il piruvato o acetil coA però a questo punto devono entrare nei mitocondri dove avviene il ciclo di Krebs, il piruvato quindi entra nei mitocondri grazie ad un trasportatore specifico quindi la formazione di acetil coA avviene nei mitocondri da dove parte il ciclo di Krebs.



Acetil coA che noi ora vediamo legato al catabolismo dei carboidrati ma che è il punto di arrivo anche dei grassi in particolare modo egli acidi grassi ma anche di tanti amminoacidi.



Si parla di complesso della piruvato deidrogenasi. Cosa è un complesso multienzimatico? Non deve essere confuso con un enzima allosterico perché un enzima allosterico è fatto da più subunità ma tutte queste subunità vanno a catalizzare una sola reazione invece nel complesso si considerano più attività enzimatiche che nella cellula sono in stretta associazione l'una con l'altra.

È stato il primo complesso ad essere isolato e può essere visto al microscopio elettronico perché è enorme, ogni attività enzimatica svolge un ruolo particolare per trasformare piruvato in AC co A.

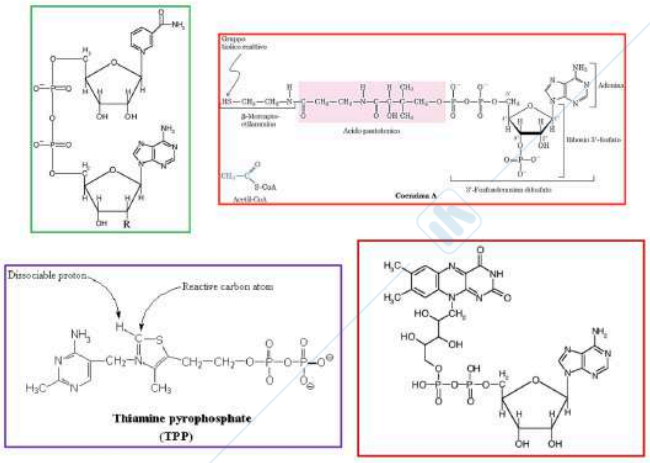
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

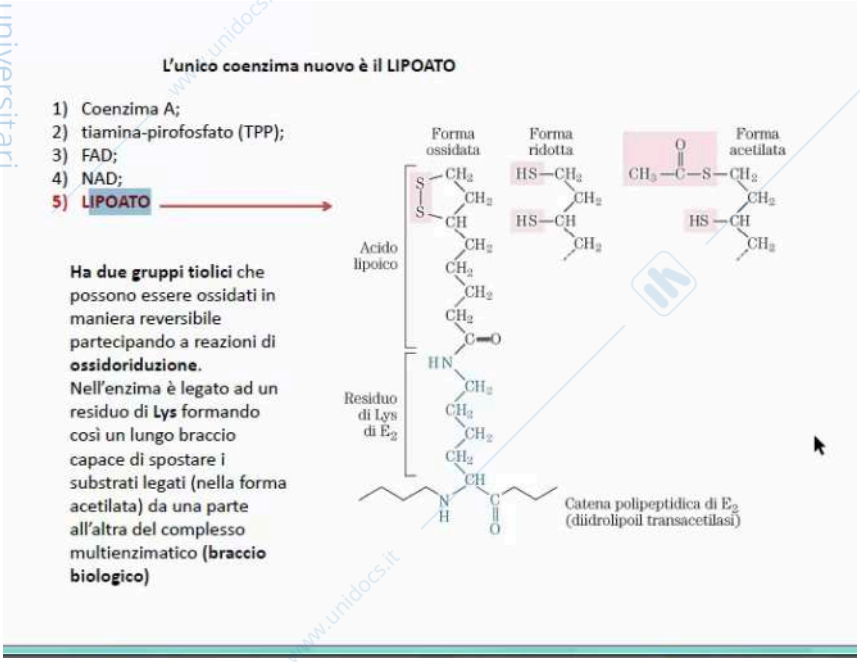
Ci sono 3 attività enzimatiche **RICORDA IN QUESTO ORDINE:**

1) piruvato deidrogenasi: con due coenzimi, che sono sia la tiamina pirofosfato che il coenzima A derivato dalla vitamina B5
2) Diidrolipoilacetilasi: ha attività transferasica, c'è l'acido alfalipolico che è un nuovo coenzima
3) diidrolipoildeidrogenasi: c'è NAD ossidato (quindi vitamina B3, la niacina)che ricordiamo essere ossidato e si riduce a NADH, non c'è più la motivazione delle fermentazioni, qui si producono coenzimi ridotti, che entreranno nella catena respiratoria; ma per arrivare da nad ossidato a nad ridotto serve un secondo coenzima che è il FAD derivato della B2.

Quindi due deidrogenasi e una trasferasi. Questa figura ci presenta tutti i coenzimi che partecipano alla reazione: il privato si trasforma in acetilcoA e in CO2. Partecipano ben 5 coenzimi, quindi il complesso è fatto da tre enzimi e 5 coenzimi.



Di questi enzimi già conosciamo la loro struttura.

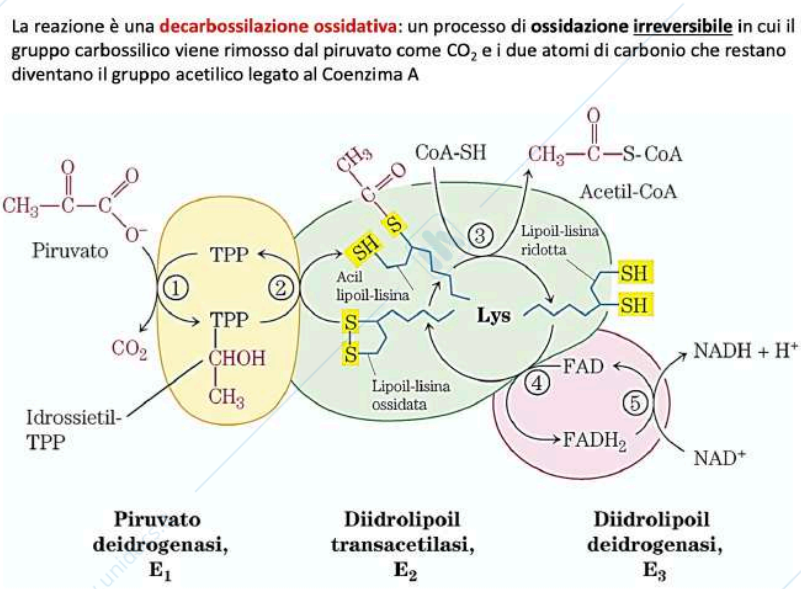


Il lipoato è un coenzima che presenta una testa che è il suo gruppo reattivo formato da due atomi di zolfo che sono legati tra di loro da un legame covalente, sono due gruppi tiolici che si trovano in forma ossidata quindi quando il coenzima presenta il ponte disolfuro siamo di fronte alla forma ossidata del coenzima, per quanto riguarda il resti della struttura non è difficile ma è particolare. Attaccate al ponte di solfuro abbiamo altre tre CH2 che vanno a formare un anello chiuso a 5 atomi, dal terzo carbonio si diparte una coda idrofobica fatta

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

da 4 CH2 e che termina con un gruppo carbossilico, che qui non vediamo perché esiste nel lipoato libero ma quando si trova a funzionare nell'enzima il gruppo carbossilico quindi COOH va a formare per eliminazione di una molecola di acqua va a formare un legame peptidico con il gruppo amminico di un residuo di lisina. Infatti ci sono 4 CH2 per poi arrivare al CH che è il carbonio alfa della lisina che è inserito nella catena polipeptidica dell'enzima 2 che fa attività transferasica. Questo coenzima e il fatto di avere la testa di questo coenzima dove c'è il ponte di solfuro attaccata da una struttura fatta da 10 atomi, 4 CH2, un gruppo carbossilico, un gruppo amminico e altri ch2 per un totale di 10 che formano una struttura molto lunga che fa si che la testa del coenzima sporga sulla superficie della transferasi e abbia il ruolo di prendere il substrato da un punto all'altro dell'enzima. Coenzimi fatti così ne troveremo altri, si chiama BRACCIO BIOLOGICO, la lunga coda ha la funzione di un braccio che prende substrato da una parte dell'enzima e lo trasporta da un altra parte ovvero da enzima 1 a 3. Quando succede questo è la forma ossidata, di fianco c'è quella ridotta quindi vuol dire che quando il coenzima, il lipoato va a prendere quello che è il primo substrato ovvero un gruppo acetico CH2Co derivato dal piruvato per agganciarlo questo coenizma deve essere in forma ridotta cioè con due gruppi sulfidrilici liberi, quindi si riduce quando va sulla prima deidrogenasi a prendere il gruppo acetico.



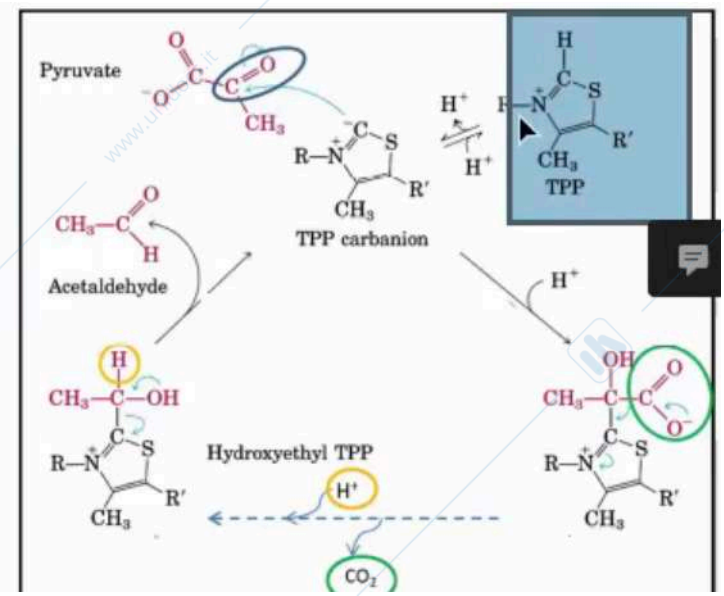
La tiamina pirofosfato va a prendere con il suo carbonio acido un piruvato, lo lega proprio a livello del gruppo carbonilico, questo passaggio come abbiamo visto prima mi permette di eliminare una CO2 e quindi si forma subito il primo prodotto: eliminazione della Co2. A differenza di quanto succede nella fermentazione alcolica il gruppo idrossi etilico rimasto dal piruvato viene preso dal lipoato nella sua forma ossidata, il lipoato si avvicina alla tiamina pirofsfato e lega il gruppo dell'idrossietile sul suo gruppo sulfidrilico andando a formare un acetil lipoato. A questo punto interviene un altro coenzima, il co A, che va a staccare il gruppo acetilico dal lipoato andando a formare il secondo prodotto della reazione, l'Ac co A. Un enzima alla fine della reazione deve tornare come era all'inizio: quando il gruppo acetico si è staccato dal lipoato, è rimasto in forma ridotta quindi affinché l'enzima possa rifunzionare deve tornare alla forma ossidata quindi interviene prima un fad che va a ossidare l'acido lipoico andando a trasformarsi nel coenzima ridotto fadh2 che viene però poi di nuovo ossidato a fad grazie alla riduzione di un nad che diventa nadh andando a formare quello che è il terzo prodotto della reazione, coenizma ridotto poi riossidato nella catena respiratoria.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Introduzione a lezione con riassunto dell'altra volta: andiamo a vedere l'acido piruvico come entra nel ciclo di Krebs, quindi in fondo alla glicolisi avevamo preso in considerazione le fermentazioni e poi la principale via del metabolismo aerobio cioè la formazione di Acetil-coenzima A. Il piruvato entra all'interno dei mitocondri, ricordiamoci sempre la separazione delle vie metaboliche: alcune problematiche ma anche alcune risoluzioni del metabolismo sono dovute alla compartimentalizzazione ovvero alla diversa localizzazione di una via metabolica in un distretto e nell'altro. Il piruvato che si è formato dalla glicolisi nel citosol entra nel mitocondrio perché li è trasformato in acetil coenzima a, c'è un trasportatore che lo porta nel mitocondrio dove inizia la sua ossidazione , infatti si produrrà la prima molecola di CO_2 della respirazione cellulare e si va ad ossidare uno degli atomi di carbonio del piruvato. L'acetil coenzima a lo troveremo anche in fasi diverse di altri alimenti, come gli acidi grassi. Il complesso della piruvato deidrogenasi mi permette di formare l'acetil coenzima a, è un complesso multienzimatico fatto da tre enzimi e 5 coenzimi.

Spiegazione del meccanismo dei vari passaggi: il meccanismo della TPP si era visto in dettaglio nella fermentazione alcolica. Il nuovo enzima era invece il lipoato, per cui avevamo definito il concetto di braccio biologico nel senso che è un coenzima che presenta una lunga coda fatta da 10 atomi, di cui 4 appartengono al braccio del lipoato mentre invece gli altri 4 appartengono alla catena laterale della lisina, con cui il lipoato con il suo gruppo carbossilico si ha la formazione di un legame simile al peptidico tra il gruppo carbossilico del lipoato e il gruppo amminico della lisina. Il piruvato può andare incontro anche ad un'altra reazione in cui tornerà in gioco il braccio biologico anche se con un coenzima diverso. Ricordiamo anche che il lipoato può essere presente in forma ossidata in cui i due atomi di S sono uniti tra di loro da un legame covalente o ridotta quindi con due gruppi sulfidrilici. È sulla forma ridotta che si fa ad alleggiare il gruppo acetile derivato dal piruvato e va a essere donato al coenzima per formare l'acetil coenzima A. Gli enzimi erano piruvato deidrogenasi, transacetilasi e un'altra deidrogenasi con i loro coenzimi. Nel primo enzima è presente come coenzima la TPP (tiamina pirofosfato), che è lupo stesso enzima che nei lieviti e nei batteri porta avanti la fermentazione alcolica con stessa struttura e stesso meccanismo di azione, il piruvato reagisce con la TPP con il suo gruppo carbonilico, quindi si forma un legame tra un gruppo carbonilico del piruvato e il carbonio acido della tiamina pirofosfato porta ad eliminazione di CO_2 e si forma intermedio covalente dell'enzima tra la TPP e ciò che resta del piruvato; intermedio che è l'idrossietiltiaminapirofosfato.



Riprendiamo il meccanismo della TPP: la parte reattiva del coenzima è l'anello tiazolio con carbonio circondato da N carico positivamente e S, questi due atomi che circondano il carbonio rendono questo carbonio molto acido quindi è quello il carbonio che tende a perdere lo ione idrogeno andando a formare un carboanione ed è quel carbonanione dell'anello tiazolico il responsabile della formazione di legame con il piruvato. La tiamina pirofosfato

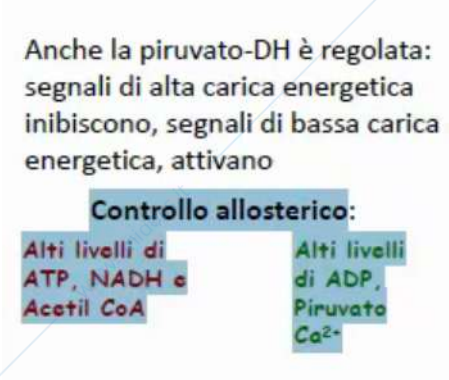
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

diventa carbonanione con cui va ad interagire il gruppo cabronilico del piruvato avendo il carbonio carica positiva parziale, si forma un iniziale intermedio in cui il piruvato è legato all'anello della tiamina, ed è questo l'intermedio instabile che permette la liberazione della CO2 che porta alla formazione per acquisizione di uno ione idrogeno di idrossietiltiaminapirofosfato che nel caso della fermentazione alcolica porta alla formazione di acetaldeide ma nel caso della piruvato deidorgenasi cosa succede da qui in poi?

La TPP non libera acetaldeide ma passa il gruppo acetilico sul lipoato. Quando il lipoato accetta il gruppo acetilico lo fa andando a ridursi quindi il lipoato passa dalla sua forma ossidata presente nell'enzima alla sua forma ridotta quando è attivo ovvero quando va a legare il gruppo acetilico del piruvato. È a questo punto, quando si è formata l'acillipoilisina, interviene il coenzima A, il terzo coenzima che rimuove il gruppo acetile dal lipoato andando a formare l'acetil coenzima A, ma la reazione non è finita.

Quindi perché braccio biologico? Perché al centro c'è la lisina, amminoacido che ancora il lipoato al suo enzima, e il lipoato prende il gruppo acetile da TPP e lo porta sul coenzima A, poi si sposta di nuovo in un'altra regione dell'enzima dove avverranno le successive reazioni, infatti grazie alla sua mobilità il lipoato che ormai è completamente ridotto con i due gruppi sulfidirlici liberi, perché torni funzionante deve essere nuovamente ossidato, quindi a questo punto entrano in funzione i coenzimi: prima entra in funzione il FAD che va ad ossidare il lipoato riformando il lipoato ossidato mentre si forma il FADH2, ma il FADH2 viene comunque ossidato a FAD grazie all'intervento del NAD che viene ridotto a NADH e H+ formando il prodotto finale della reazione. Il fad è sempre associato fortemente all'enzima mentre il nad è libero nel citosol quindi più facilmente entra nella catena respiratoria andando a produrre più energia del fad quindi un meccanismo del genere è energicamente conveniente. Inoltre il potenziale di ossidoriduzione del fad è meno negativo di quello del nad, gli elettroni fluiscono in questa direzione.



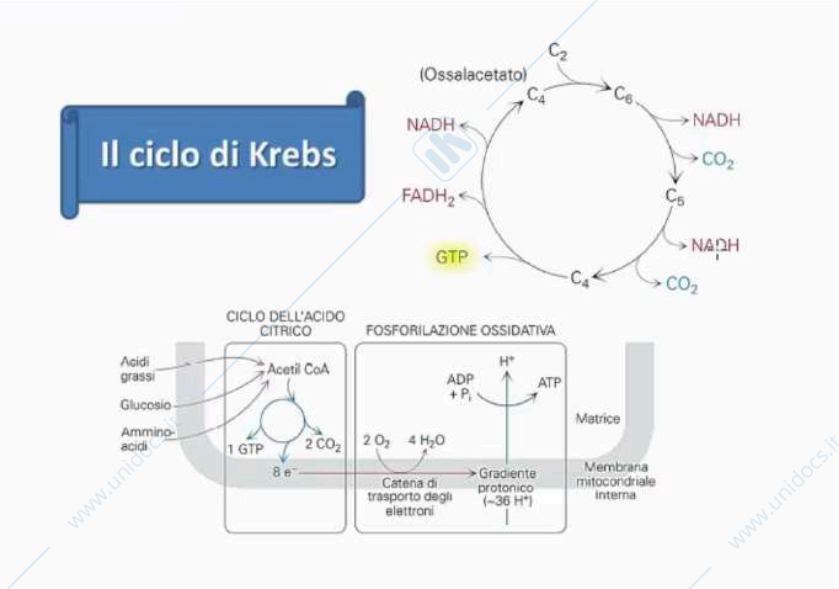
Bisogna vedere anche la **regolazione**. Quando ci si avvicina alle reazioni del metabolismo terminale o fase 3 del metabolismo succede che si perde quello che è il controllo ormonale e quello che ha più influenza sono come modulatore allosterici positivi e negativi i metaboliti che servono come segnale di energia, i mitocondri sono il luogo deputato alla formazione di energia quindi la regolazione di queste reazioni avviene in base al livello energetico della cellula.

Quindi l'enzima è inibito: quando ci sono nella cellula segnali di alto livello energetico quindi ATP, NADH e Acetil coenzima A, che mi indicano che la cellula è ricca di energia; l'enzima è favorito da segnali che indicano bassi segnali energetici come ADP o AMP, il Piruvato (invece di farlo accumulare nel citosol si tenta di portarlo all'interno dei mitocondri, quindi c'è tanto substrato e l'enzima funziona di più) o il Ca2+ (mi indica che sta partendo la contrazione muscolare e quindi che la cellula ha bisogno di energia).

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Il ciclo di KREBS



È un insieme di reazioni in cui il prodotto finale è il cosubstrato per far ripartire il ciclo. È detto:
-ciclo dell'acido citrico perché è il primo composto che si forma a 6 atomi di carbonio

-ciclo degli acidi tricarbossilici: il citrato che si forma presenta tre gruppi carbossilici

Vediamo fin da subito che un composto a due atomi di carbonio che è il nostro acetil coenzima a entra nel ciclo di Krebs per essere completamente ossidato infatti i due atomi di carbonio dell'acetil coenzima a che provengono a sua volta dal piruvato sono eliminati nelle prime reazioni del ciclo in CO2, quindi completa ossidazione dell'acetilcoenzima a che quando deriva dal piruvato ha già perso un'altra CO2 nella reazione vista ora, quindi con il ciclo di Krebs tutti gli atomi di carbonio del glucosio sono ossidati a Co2.

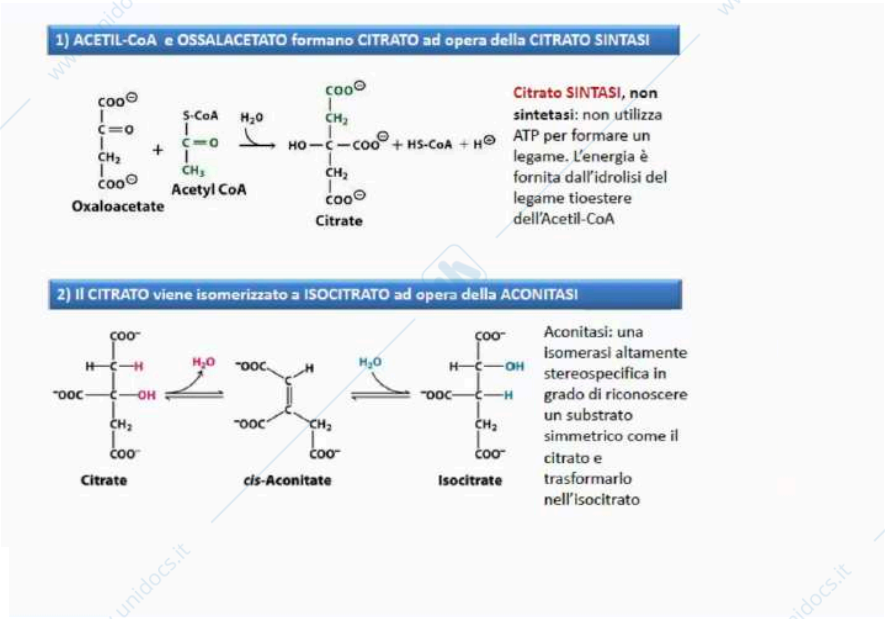
Durante il ciclo di Krebs si formeranno quindi coenzimi ridotti e forma principalmente NADH (se ne formano 3) e successivamente anche il FADH2. Altra caratteristica del ciclo è quella di produrre una molecola ad alta energia, un nucleotide trifosfato, con stesse caratteristiche energetiche di ATP, che è il GTP grazie al processo che è la fosforilazione a livello del substrato (non siamo nella catena respiratoria quindi l'atp che viene prodotto al di fuori della catena respiratoria è prodotta a livello del substrato).

Nella parte bassa della figura è rappresentato tutto lo schema del metabolismo terminale in cui andiamo a vedere che i coenzimi prodotti che si riducono nel ciclo di Krebs per tornare alla loro forma ossidata rilasciano due idrogeni e due elettroni, si producono 4 enzimi ridotti, quindi si producono per la loro riossidazione 8 elettroni che andranno a costituire la catena di trasporto degli elettroni che permetterà di effettuare la seconda parte della respirazione cellulare cioè la riduzione di ossigeno ad acqua. Anche gli idrogeni infatti sono liberati e vanno a costituire il gradiente protonico. Sono i responsabili della produzione di ATP con fosforilazione ossidativa.

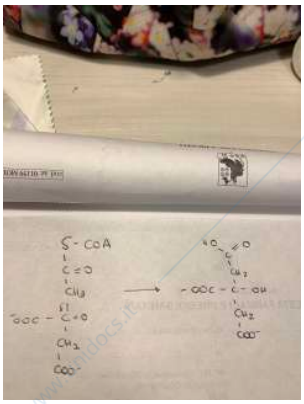
L'acetil coenzima A è il nostro composto, l'ossalacetato è a 4 atomi di carbonio ed ha un ruolo centrale nel metabolismo così come il piruvato o l'acetil coenzima a. Esso come piruvato ed acetil coenzima a sono un crocevia di reazioni cataboliche ma anche anaboliche (l'acetil coenzima a entra nel ciclo di Krebs per produrre energia ma se c'è già energia il ciclo di Krebs va piano quindi ci sarà eccesso di acetil coenzima a che potrà andare a sintetizzare acidi grassi e così l'ossalacetato: se mi manca il glucosio dall'ossalacetato si può produrre il glucosio-> quindi può essere sia intermedio del ciclo di Krebs sia il punto di partenza per la gluconeogenesi).

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



<u>Reazione 1</u>:L'ossalacetato è un <u>alfachetoacido</u> ovvero ha il gruppo carbonilico vicino al primo gruppo carbossilico quindi è un alfachetoacido che ha un altro gruppo carbossilico. Esso è il primo substrato che entra insieme all'acetilcoenzima a nel ciclo di Krebs andando a formare il protagonista di questo ciclo che è il citrato. L'ossalacetato va a reagire con acetilcoenzima A andando a formare il citrato grazie all'intervento di una molecola di acqua ed eliminazione di coenzima a che torna con il gruppo sulfidirlico libero. La parte dell'acetile va a reagire con il carbonio carbonilico dell'ossalacetato, che dunque va a costituire il gruppo ossidrilico del citrato e il gruppo carbossilico in alto dell'ossalacetato è quello che ritroveremo a metà della molecola del citrato. Quindi il citrato è un acido tricarbossilico, e i tre gruppi carbossilici sono uno in alto derivato dall'acetilcoenzima a e gli altri due del citrato. Quindi quello che reagisce con l'ossalacetato è il gruppo CH3 dell'acetile.

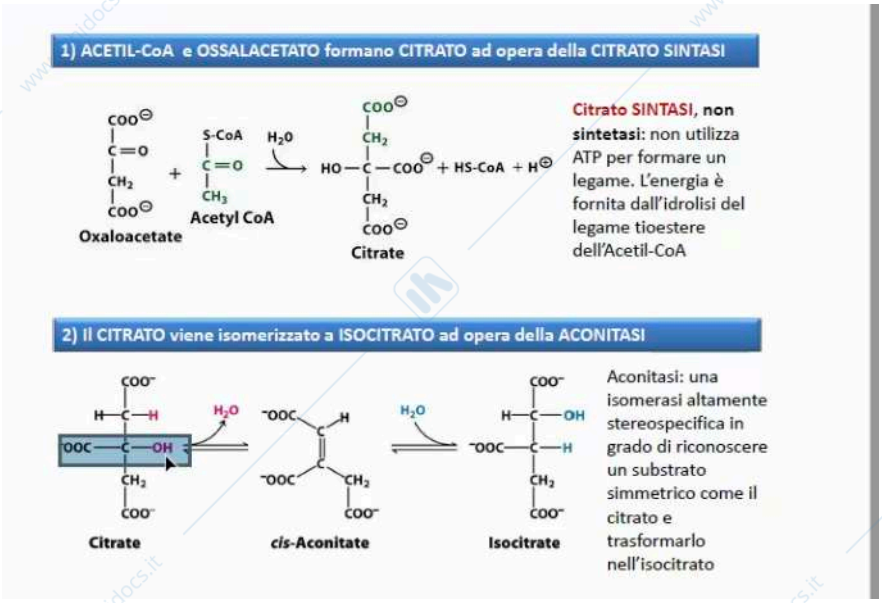


<u>FOTO</u>: quello in basso è l'ossalacetato scritto in modo aperto per capire che è il gruppo metilico dell'acetile che va a formare un legame con il carbonio carbonilico dell'ossalacetato andando a formare il citrato , con il gruppo ossidirilico e l'idrogeno che sono portati dalla molecola di acqua. La molecola del citrato è una molecola completamente simmetrica qualunque parte la si veda.

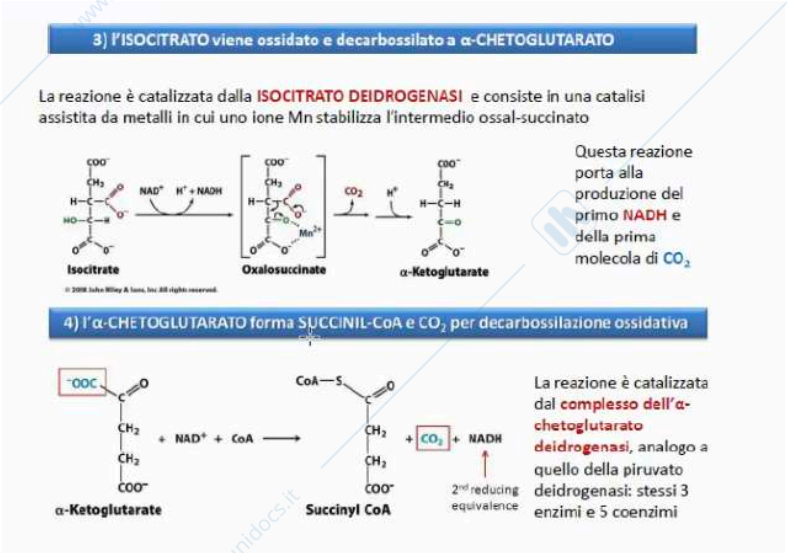
L'enzima che catalizza questa reazione si chiama citrato **<u>sintasi</u>**. Ovvero enzima che porta alla sintesi di una nuova molecola ovvero alla formazione di un legame ma senza che ci sia consumo di energia ,è una reazione energicamente sfavorita, ma il problema è risolto perché si va a usare comunque una molecola ad alta energia, uso acetil coenzima a il cui delta g di idrolisi è negativo, al pari di quello dell'idrolisi dell'ATP quindi la rottura del gruppo acetilico del legame tioestere va a liberare la stessa energia dell'idrolisi dell'ATP: <u>il significato energetico è lo stesso ma gli enzimi che usano l'ATP sono detti sintetasi, quelli che usano altre forme energetiche come questo sono detto sintasi.</u>

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Reazione 2: il citrato è isomerizzato a isocitrato per la ACONITASI. L'isomerasi produce un isomero del citrato che è isocitrato che si forma in una reazione a due tappe. Consistono nella rimozione stereospecifica di una molecola di acqua e nell'aggiunta altrettanto stereospecifica di una molecola di acqua. Quindi inizialmente è eliminata una molecola di acqua a partire dal carbonio 2 e 3 del citrato e questo logicamente porta alla formazione di un doppio legame tra carbonio 2 e 3 che è quello rappresentato e che caratterizza il cis aconitato. Questo enzima toglie da un lato e rimette solo da un lato infatti il gruppo ossidrico è aggiunto sul carbonio 2 e l'idrogeno sul carbonio 3 quindi isocitrato ha spostato OH dal carbonio 3 al carbonio 2. L'enzima aconitasi sembra che faccia una cosa banale ma questo enzima è un enzima che è in grado di andare a riconoscere proprio un gruppo ossidrilico e riagganciarlo su un carbonio diverso, non è semplice, tutto è in movimento e devo sempre prendere il carbonio giusto anche se mi si è ruotato. Questa aconitasi effettua quello che a suo tempo venne chiamato *atterraggio a 3 punti*, è stato possibile andare a vedere che il citrato atterrava sull'enzima in un certo modo, attraverso l'instaurazione di interazione molto specifiche e quindi una volta che era entrato in contatto con l'enzima grazie a questa sua posizione che veniva tenuta fissa poteva essere rimossa e riaggiunta acqua in modo stereospecifico, è come se il movimento venisse fermato. Inoltre l'aconitasi è importante anche perché al suo interno contiene un certo ferrozolfo (deposito di un oligoelemento) ovvero un gruppo prostetico fatto da zolfo e ferro, il ferro è molto abbondante infatti l'aconitasi può servire come regolatore dei livelli del ferro nel sangue: se c'è poco ferro nel sangue l'aconitasi può donare ferro al circolo sanguigno a rifornire i vari tessuti di ferro.



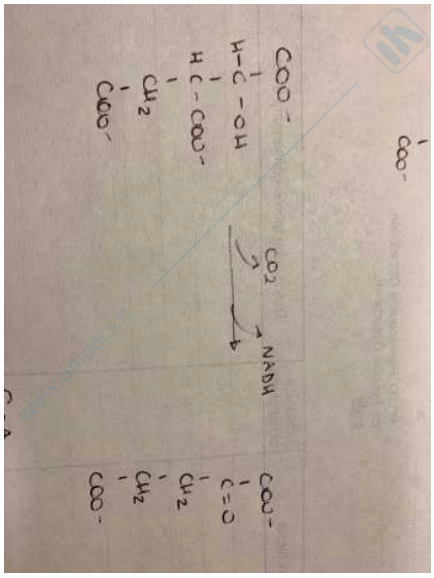
In queste due reazione si producono i coenzimi ridotti e si libera la CO2, i carboni dell'acetilcoenzima a sono così entrambi ossidati

Reazione 3 e 4 : si viene a produrre il NADH e si libera una CO2; lo stesso nella reazione successiva si viene a produrre la seconda molecola di NADH e anche la seconda molecola di CO2 andando ad operare l'ossidazione completa dell'acetilcoenzima A. Entrambe

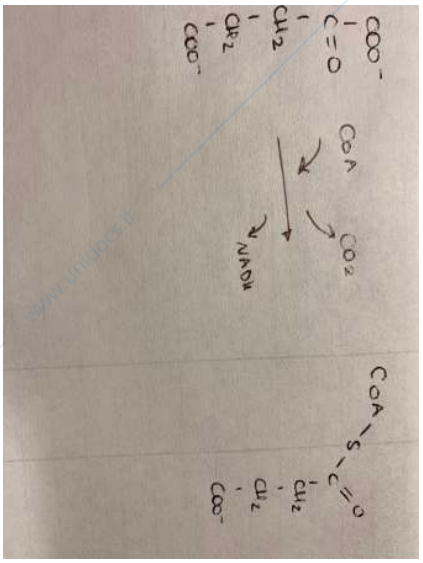
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

queste reazioni sono catalizzate da delle deidrogenasi, quando c'è come coenzima il NAD di sicuro ho una deidrogenasi, la prima è isocitrato deidrogenasi; anche la successiva reazione è catalizzata da una deidrogenasi , l'alfachetoglutarato deidrogenasi. Nonostante entrambe siano deidrogenasi ed entrambe vadano a liberare CO2 lo fanno con meccanismi molto diversi. Nel primo caso è una semplice deidrogenazione, nel secondo caso si parla di decarbossilazione ossidativa.



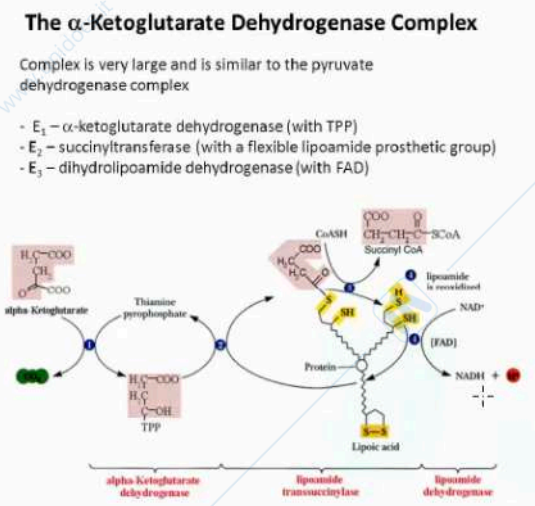
Reazione 3 con FOTO: l'isocitrato è trasformato in alfachetoglutarato, nel foglio si passa dal citrato a scrivere l'socitrato (c'è un gruppo ossidrilico in posizione 2 invece che in 3 e il COO-). Così da questa molecola dell'isocitrato, con isocitratodeidrogenasi, si perde il gruppo CO2, quindi il gruppo carbossilico se ne va via, la deidorgenasi deve ridursi e quindi ossida il carbonio in posizione 2 che prima era un gruppo alcolico diventa un gruppo carbonilico con eliminazione appunto di una CO2 che stava a metà della molecola del citrato e formazione di un gruppo cabronilico quindi si va a formare un composto a 5 atomi di carbonio (è stata persa una CO2), che è un alfachetoglutarato, ha il carbonio in posizione alfa rispetto al primo gruppo carbossilico , come l'ossalacetato ma con un CH2 in più. Quindi è un alfachetoacido. Ricordati di dire sull'intermedio che c'è un intermedio con sali minerali (non importa sapere la struttura), c'è quindi come cofattore il manganese che è uno ione metallico.



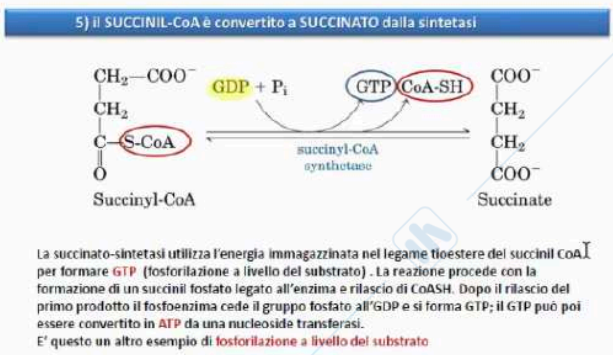
Reazione 4 con FOTO: l'alfachetoglutarato forma il succinil coenzima A che è un composto ad alta energia in cui si assiste all'eliminazione del gruppo carbossilico dell'ossalacetato.l'alfachetoglutarato in questa reazione va ad eliminare una CO2 ossida un carbonio producendo quindi il secondo coenizma ridotto del ciclo di Krebs e forma il succinil coenizma a, una reazione del genere con alfachetoacido che si trasforma in un derivato del coenizma a (anche il piruvato è un alfachetoacido e si trasforma nel suo derivato acilico nell'acetilcoenzima a in una reazione così dove si produce una CO2, un coenzima ridotto e dove entra un NAD).

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

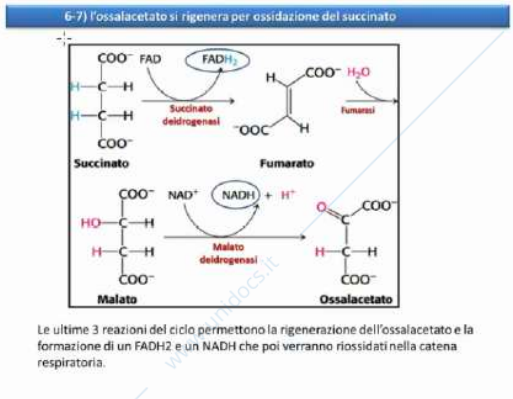
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



è una reazione identica alla privato deidrogenasi, si parla infatti di nuovo di complesso, anche questa reazione come la reazione vista prima che trasformava il piruvato in acetilcoenzima a avviene grazie al complesso della'alfachetoglutaratodeidrogenasi, che è identico ed ha li stessi enzimi e coenizmi di quelli visti prima per il piruvato, quindi ci sono una serie di reazioni con 5 coenzimi e 3 enzimi. Stavolta ovviamente il lipoato prende l'alfachetoglutarato che ha perso la sua CO2, lo trasferisce sul coenzima a formando acetilcoenzima a , il lipoato deve essere poi ridotto passando dal fad e introducendo nadh.



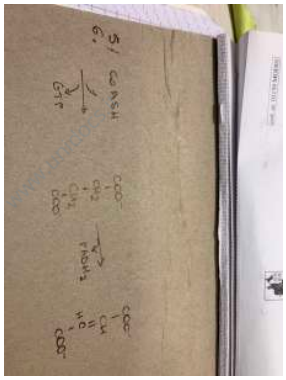
Reazione 5: il succinilcoenzima a viene trasformato in coenzima a quindi viene rotto il legame tioestere del coezima a e l'energia liberata da questa rottura è usata per poter formare una molecola di GTP a partire dal GDP. Questa reazione è una reazione di fosforilazione a livello del substrato perché abbiamo un composto ad alta energia che permette la sintesi di ATP, si considera il GTP come l'ATP perché dal punto di vista energetico è la stessa situazione con tre gruppi fosfati e l'idrolisi in posizione gamma può liberare molta energia perché si crea una certa instabilità dovuta a repulsione di cariche mentre i prodotti sono molto più stabili dei reagenti, quindi il GTP è analogo dell'ATP, inoltre esiste la nucleoside transferasi che può scambiare la guanosina con l'adenosina quindi nella cellula i due nucleotidi sono interconvertibili. Si viene a formare quindi il succitato che poi subirà una successiva ossidazione. Il succinil coenzima a perde il coenzima a quindi si forma il succinato, composto a 4 atomi di carbonio con due gruppi carbossilici e due ch2 che è la parte dell'alfa cheto glutarato.



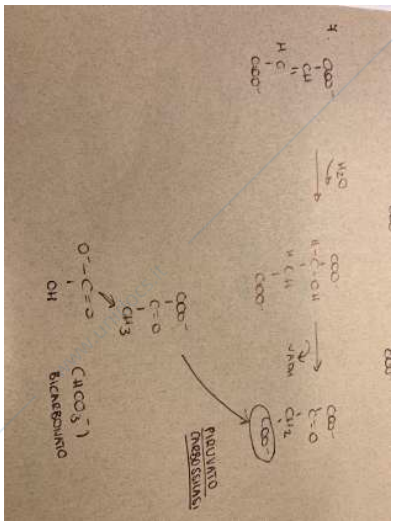
Reazione 6: Poi interviene la succinato deidrogenasi che è fad dipendente quindi abbiamo riduzione di una molecola di fad a fadh2 e gli idrogeni che sono eliminati nella riduzione del fadh2 determinano la formazione di un doppio legame tra carbonio 2 e 3 portando alla formazione dell'acido fumarico.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

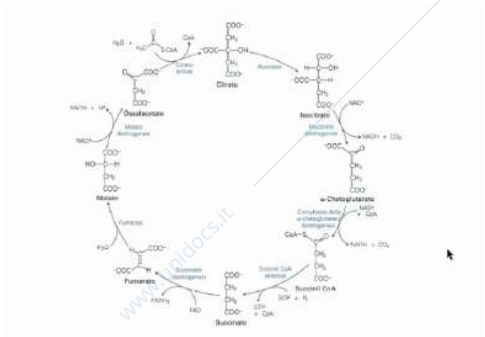
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Il fumarato diventa substrato della reazione successiva, interviene, un'idratasi, la fumarasi dal nome del substrato che inserisce una molecola di acqua sui due carboni prima ossidati dalla succinato deidrogenasi , si forma il malato che ci porta alla fine del ciclo perché il malato subisce una nuova ossidazione, si viene a formare una nuova molecola di nadh mentre gli idrogeni che sono eliminati vanno su NADH e H+ e vanno a formare ossalacetato.



Vediamo che si riparte dal fumarato, prende una molecola di acqua e si trasforma in malato, successivamente gli idrogeni e l'ossidrile preso dall'acqua, i, carbonio cabronilico dell'ossalacetato per limitazione di questi due idrogeni che è il carbonio 2 e diventerà il carbonio alfa dell'alfachetoacido che potrà riprendere il ciclo andando ad interagire con una nuova molecola di acetilcoenzima A.



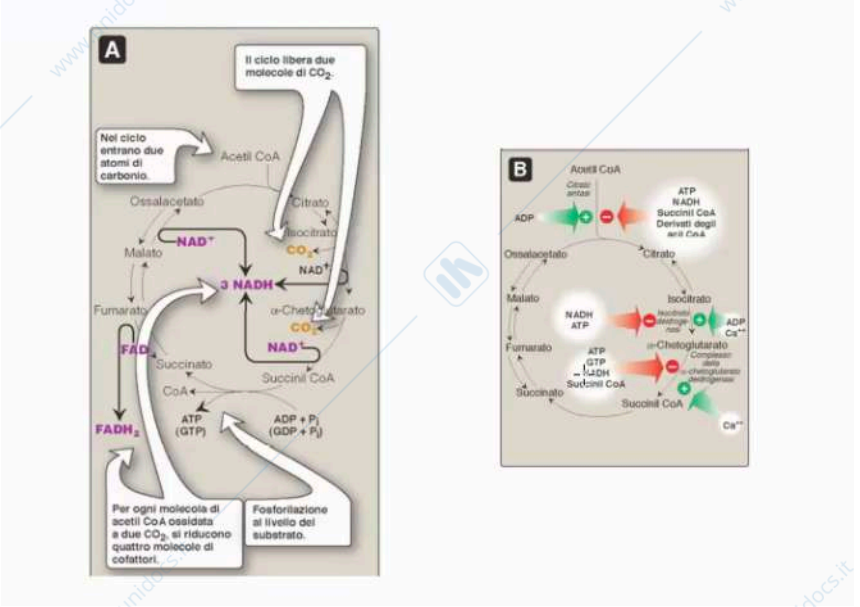
L'ossalacetato può far ricominciare il ciclo. È un ciclo, dal substrato di una reazione si passa dal prodotto successivo.

Consideriamo le cose più importanti, alla fine il fatto che durante questo ciclo di Krebs si vengono a produrre 3 molecole di NADH e 1 di FADH2 per ogni acetilcoenzima a che entra nel ciclo di Krebs, i cui due stimo di carbonio sono del tutto ossidati a co2 durante la prima fase del ciclo. Nella figura a destra invece è riportata quella che è la **regolazione** di questo ciclo, che avviene in tre punti:

1. Al punto di ingresso quindi nella reazione che è catalizzata dalla citrato sintasi per cui si forma citrato
2. Al punto della Isocitratodeidrogenasi
3. Al punto della Alfachetoglutaratodeidrogenasi

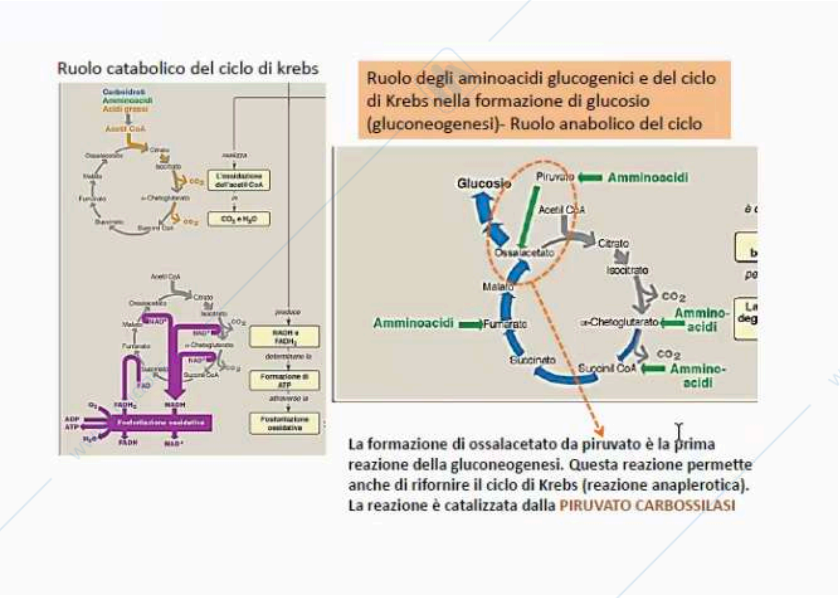
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



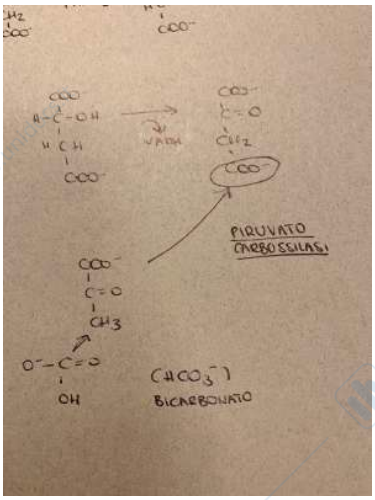
-> molecole che indicano che c'è bisogno di energia come ADP e calcio sono attivatori del ciclo mentre invece molecole come il NADh e l'ATP sono degli inibitori perché se ce n'è già tanta è inutile andare avanti, poi che la citrato sintasi sia anche inibita da succinil coenizma a non ci deve far distrarre, la cosa essenziale è capire che il ciclo è regolato dal livello energetico dove come segnale di ricchezza energetica abbaino NADH e atp mentre come segnali di attivazione sono quelli che indicano carenza energetica come calcio e adp.

I carboidrati, gli amminoacidi (alcuni)e gli acidi grassi possono essere convertiti in acetilconeizma a , ossidati a CO2 e contribuire grazie alla formazione di coenzimi ridotti alla sintesi finale di ATP. Quindi il ciclo di Krebs è il luogo in cui si completa la prima fase della respirazione ovvero la produzione di CO2 e qua in basso si vede la catena respiratoria dove avviene la seconda parte della respirazione ovvero il consumo di ossigeno e la produzione di ATP. È un crocevia di tanti metaboliti e così nella figura a destra si può vedere come il ciclo di Krebs possa avere anche un ruolo anabolico, può essere coinvolto nelle biosintesi, in particolare se si segue la freccia azzurra vediamo che a partire dall'alfachetoglutarato gli intermedi del ciclo di Krebs possono andare a formare ossalacetato che è il punto di partenza per la sintesi del glucosio quindi il ciclo di Krebs ha anche un ruolo anabolico nel senso che da questi intermedi si può sintetizzare il glucosio tramite ossalacetato, questo ossalacetato se è usato per la sintesi di glucosio non è più disponibile per andare a reagire con acetil coenzima a ma è il gioco è che questo ossalacetato oltre a formarsi per ossidazione del malato quindi nell'ultima reazione del ciclo di Krebs si può formare anche a partire dal piruvato che può andare a dare acetil coenzima a con la reazione della piruvato deidrogenasi ma con un'altra reazione può andare a dare l'ossalacetato. La reazione che da piruvato va a ossalacetato è detta



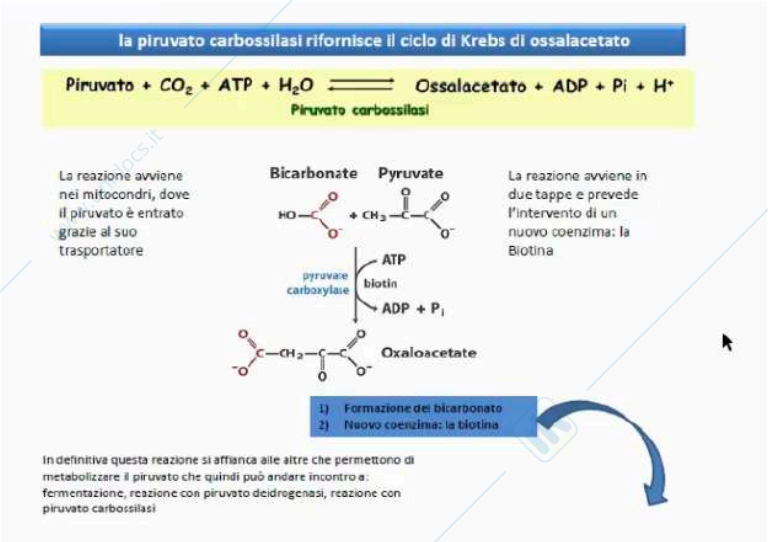
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



reazione **anaclerotica**, è una reazione di riempimento perché va a rifornire il ciclo di Krebs di intermedi in modo tale che si possa contribuire a quell'aliquota di ossalacetato che serve alla sintesi di glucosio quindi se fosse solo il piruvato prodotto dalla glicolisi a fare questa reazione e produrre ossalacetato e sintetizzare glucosio nella cellula si creerebbe un cortocircuito perché consumo glucosio per formare piruvato e uso piruvato per formare glucosio sarebbe un lavoro senza resa, ma il gioco è dato dagli amminoacidi che durante il catabolismo possono trasformarsi in piruvato e contribuire al piruvato che può decidere se formare ossalacetato o acetil coenzima a . Inoltre gli amminoacidi sono coautori di altre reazioni di riempimento del ciclo di Krebs, tanti amminoacidi vanno a rifornire il ciclo di Krebs di intermedi andando a trasformarsi alcuni in alfachetoglutarato, altri in succinilcoenzima a , altri in fumarato quindi riforniscono il ciclo di krebs di intermedi così che l'ossalacetato sia sufficiente per entrare nel ciclo di krebs e per sintetizzare il glucosio. Quindi il metabolismo è terminale per le reazioni cataboliche ma è da qui che partono le reazioni anaboliche e di sintesi.

Da piruvato si passa a ossalacetato grazie a una reazione catalizzata dalla piruvato carbossilasi. Alla fine del ciclo di krebs avavevamo ossalacetato che noi dovevamo sintetizzare a partire dal piruvato, anche il piruvato è un alfachetoacido, quindi il piruvato può essere considerato il fratello minore dell'ossalcateato, questo piruvato è la stessa cosa dell'ossalacetato a cui manca la CO2, e la prende grazie alla reazione indicata dalla freccia nella **FOTO**. La Co2 è presa a partire dal bicarbonato, queste reazioni sono di carbossilazione in cui si attacca una molecola di CO2 a un substrato, carbossile un substrato richiede energia ma richiede anche un processo particolare che mi permetta di superare questa grande barriera energetica. Carbossilare è energicamente sfavorito e quindi ci dovrà essere impiego di energia e aiuto di qualche coenzima per poter permettere questa reazione qui: a partire dal bicarbonato si viene a formare ossalacetato per attacco di un gruppo COO sul CH3 dell'acetilcoenzima A.

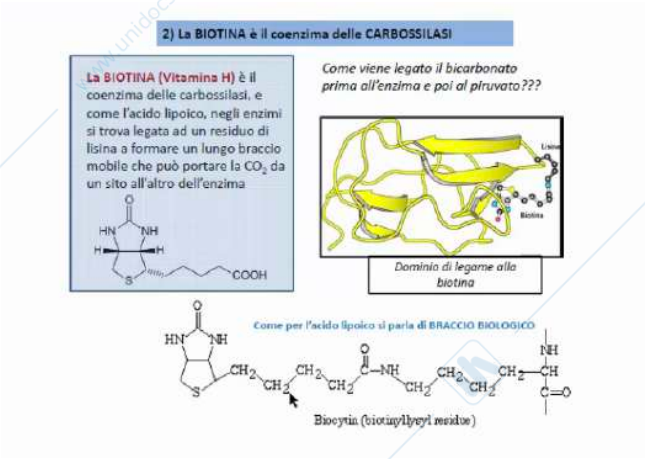


La piruvato carbossilasi quindi permette di andare a formare piruvato partendo da ossalacetato e inserendo una CO2 sulla molecola del piruvato grazie all'uso di una molecola di ATP, è un processo di sintesi, anabolico perché si forma un prodotto più complesso del substrato di partenza. Quindi c'è la formazione di ATP e l'uso di un coenzima. (Al posto del bicarbonato posso scrivere co2+h2o).

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

La formazione del bicarbonato è una reazione che avverrebbe anche spontaneamente , ma senza un enzima andrebbe troppo lenta, infatti è presente l'anidrasi carbonica presente negli eritrociti e fa reagire la CO2 che si è formata nelle cellule come prodotto della respirazione cellulare con l'acqua. Quando arriva nel sangue la CO2 non può rimanere sotto forma di Co2, infatti negli eritrociti appunto è presente l'anidrasi carbonica che mi fa formare il bicarbonato, che ha un ruolo essenziale in quanto è l'anione più coinvolto nel sistema tamponante del sangue (che gli consente di avere un ph intorno a 7.2), il bicarbonato quindi può essere usato dalle carbossilasi. Il bicarbonato si forma negli eritrociti. La co2 trasformata in bicarbonato negli eritrociti che poi arrivano agli alveoli polmonari dove rilasciano Co2 in forma gassosa. Il bicarbonato che si forma è usato come substrato dalla piruvato carbossilasi, l'anidrasi carbonica è uno degli enzimi più veloci del nostro metabolismo, è uno degli enzimi che ha una Kcat più elevata di tutti, quindi è velocissima nel trasformare Co2 e acqua in bicarbonato e viceversa.



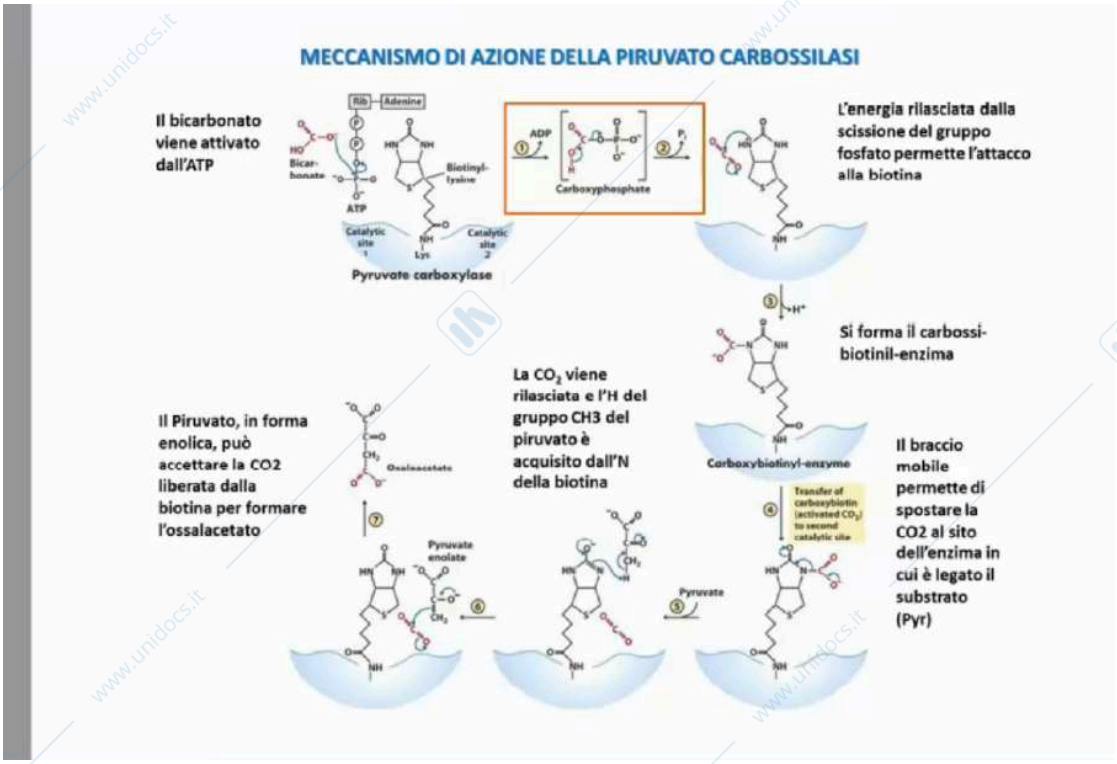
La biotina è il coenzima di tutte le carbosillasi. È una vitamina idrosolubile del gruppo B, è detta anche vitamina B9 o H. La biotina ha una coda formata da 4 CH2 che terminano con un gruppo carbossilico. Si parla di braccio biologico perché il gruppo carbossilico della biotina viene a formare un legame tipo quello peptico con il gruppo amminico della catena laterale di una lisina che appartiene alla catena polipeptidica di un enzima, siamo di nuovo di fronte a 10 atomi e un braccio biologico. Quindi la parte reattiva della molecola ha come acido lipoico il compito di prendere il substrato da una parte dell'enzima per trasformarlo su un prodotto che si trova su un'altra parte dell'enzima . Il gruppo reattivo è caratterizzato dall'eterociciclo a 5 atomi con gruppo carbonilico legato uno stesso anello a 5 atomi con uno zolfo. Sarà l'azoto che prende il substrato per portarlo in un'altra regione dell'enzima in cui avviene la sintesi dell'ossalacetato.

Introduzione: la piruvato carbossilasi permette di rifornire il ciclo di krebs di ossalacetato se gli intermedi sono usati a scopi anabolici e permette di andare a produrre il primo intermedio che poi porta alla biosintesi del glucosio. L'anidride carbonica coinvolta nella carbossilazione del piruvato in presenza di acqua partecipa alla reazione sottoforma di piruvato.

Meccanismo della tabella: Il primo step è attivazione di bicarbonato da parte dell'ATP, un substrato è il piruvato e uno è il bicarbonato, la prima azione che avviene nel sito attivo dell'enzima è l'uso di ATP per attivare il bicarbonato. Andiamo a prendere il bicarbonato che prende il gruppo fosfato in posizione gamma dell'ATP. La piruvato carbossilasi ha due siti catalitici: uno in cui avviene appunto l'attivazione del bicarbonato avvenuta ora e il sito due in cui avviene la carbossilazione del piruvato per formare il prodotto ossalacetato. La biotina sta attaccata a un residuo di lisina, a metà tra il sito catalitico 1 e 2 in modo che li possa svolgere la sua funzione di braccio biologico: prende il bicarbonato attivato e lo porta sul piruvato. Il bicarbonato viene a reagire quindi con ATP, l'ATP perde il gruppo fosforico spingendo la reazione fortemente verso destra perché si

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



libera energia per la rottura del legame tioestere. Si forma un intermedio importante, quello nel rettangolo arancione che è il

carbossilfosfato cioè l'acido carbonico con un gruppo fosfato attaccato. L'acido carbonico così è attivato e ha un legame anidiridico (c'è gruppo fosfato e carbossilico), quindi viene rilasciato il fosfato andando a formare quella che è la CO2, diventando la CO2 che si serve nella reazione. L'attivazione non modifica la struttura del bicarbonato ma spinge verso destra una reazione che altrimenti sarebbe energeticamnete sfavorita quindi il carbossilfosfato è una forma attivata che permette alla co2 di attaccarsi a uno dei due azoti dell'anello reattivo della biotina, quindi si vede come il carbonio con carica parzialmente positiva si va a attaccare all'azoto, gli elettroni sono messi in compartecipazione per passare allo step successivo dove abbiamo la formazione della carbossibiotina, cioè la biotina carbossilica, che è il vero e proprio intermedio della reazione. A questo punto questa biotina carbossilata (siamo alla parte più sotto) è il vero e proprio intermedio e qui entra in gioco quella che è la funzione di braccio biologico della biotina nel senso che come vediamo andando a confrontare l'intermedio su cui ci siamo soffermati prima con quello in basso si vede che il braccio biologico fa come una rotazione, va a prendere la co2 su un lato dell'enzima e si sposta ruotandosi sull'altro lato in modo da andare in prossimità del sito catalitico 2 di questo enzima, ma sul sito catalitico 2 di questo enzima va a trovare il piruvato che qui è scritto con l'idrogeno in evidenza per far vedere lo spostamento dei doppietti elettronici che permettono questa reazione, nel tempo in cui la biotina si sposta dal sito 1 al 2 si viene ad avere il rilascio di CO2 (step tra 5 e 6) che è stata rilasciata in prossimità del sito catalitico 2 dove si trova il piruvato e tutta questa reazione gode dell'energia libera rilasciata dalla rottura del gruppo fosfato dell'ATP quindi la reazione è ancora spostata verso destra, riceve una forte spinta iniziale tale per cui può avvenire anche la carbossilazione del piruvato che altrimenti non sarebbe permessa. Di fianco abbiamo un altro intermedio (che possiamo anche non sapere) basta dire che inizialmente il piruvato ha donato un idrogeno alla biotina che in questo modo è tornata nella sua configurazione iniziale e può iniziare un altro ciclo, perdendo un idrogeno si ritrova il piruvato nella forma enolica che è quella che potrà andare a reagire con la CO2, ad essere carbossilata dalla CO2 che si attacca al CH2 del piruvato in forma enolica andando a formare l'ossalacetato.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

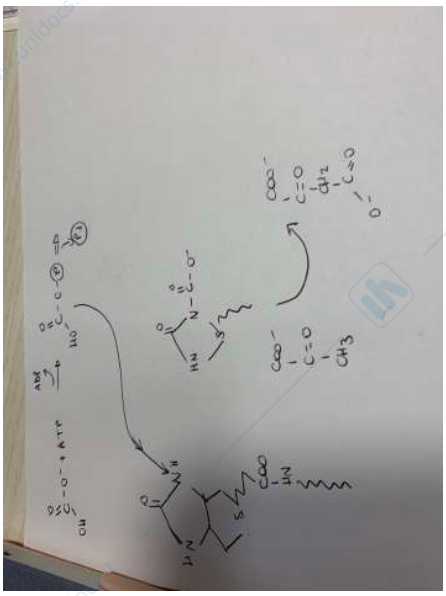
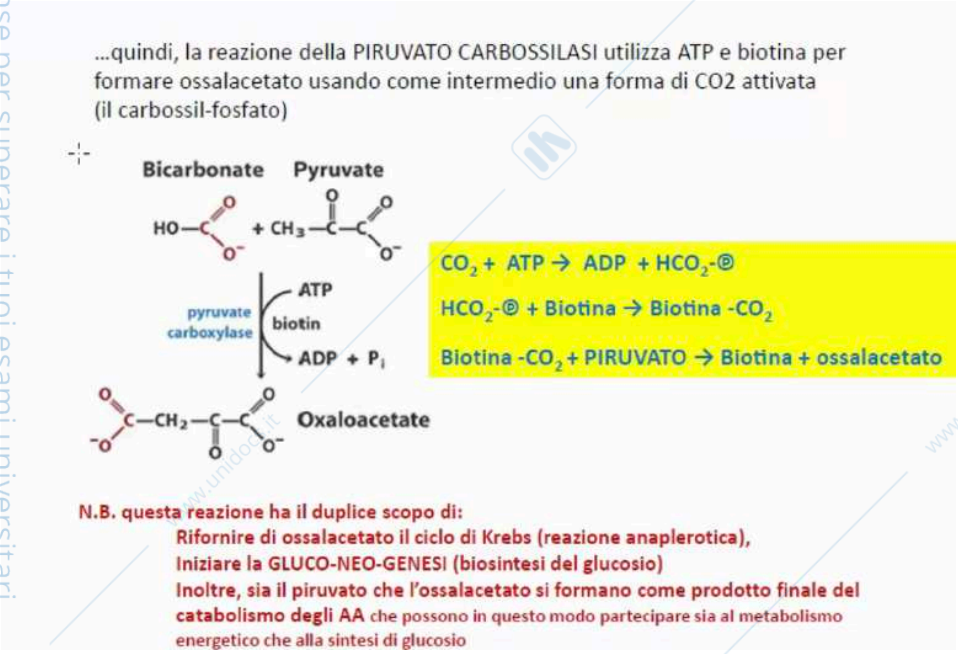


Foto dello schema : è solo per capire, è troppo sintetico. Si mette in evidenza il fatto che il bicarbonato che si è formato per idratazione della CO2 da parte dell'anidrasi carbonica va a reagire con una molecola di ATP. Dal sito attivo dell'enzima è rilasciato ADP mentre si forma l'intermedio di reazione che è il carbossilfosfato. A questo punto il gruppo fosforico che si è attaccato all'acido carbonico viene eliminato portando dunque la reazione a destra, quindi la co2 che rimane viene a interagire con il gruppo nh della biotina così si forma la biotina carbossilata sempre attaccata al suo enzima che si sposta nel sito attivo da quello in cui ha ricevuto la co2 al numero 2 in cui viene a trovare il piruvato che riceve la co2, che quindi viene carbossilato andando a formare l'ossalacetato.



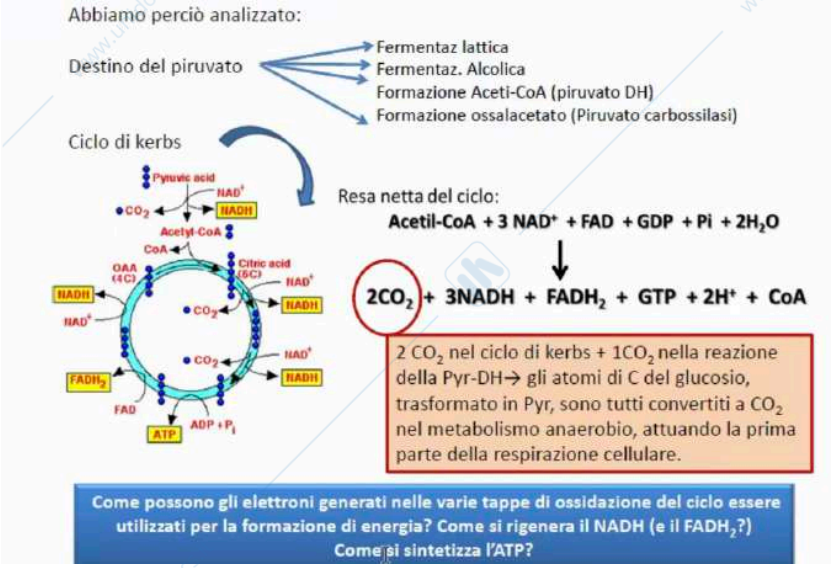
Tirando le fila delle tappe della reazione: carbossilazione dell'acido carbonico formando il cabrossilfosfato che forma la biotina carbossilata che dona la CO2 al piruvato rigenerando la biotina che può ripartire con un nuovo meccanismo di azione; ossalacetato che viene riportato per quella che è la sua importanza perché serve come reazione anaclerotica del ciclo di krebs, alla gluconeogenesi e per il catabolismo degli amminoacidi.

Le fermentazioni sono destini anaerobi del piruvato poi abbiamo parlato della piruvato deidrogenasi e del ciclo di krebs fino alla formazione dell'ossalacetato che ci ha permesso di vedere una reazione che troveremo anche identica nell'anabolismo dei carboidrati.

L'ossidazione completa dell'acetilcoenzima A a co2 permette l'ossidazione totale dei carboni e del glucosio effettua la prima parte della respirazione cellulare cioè la

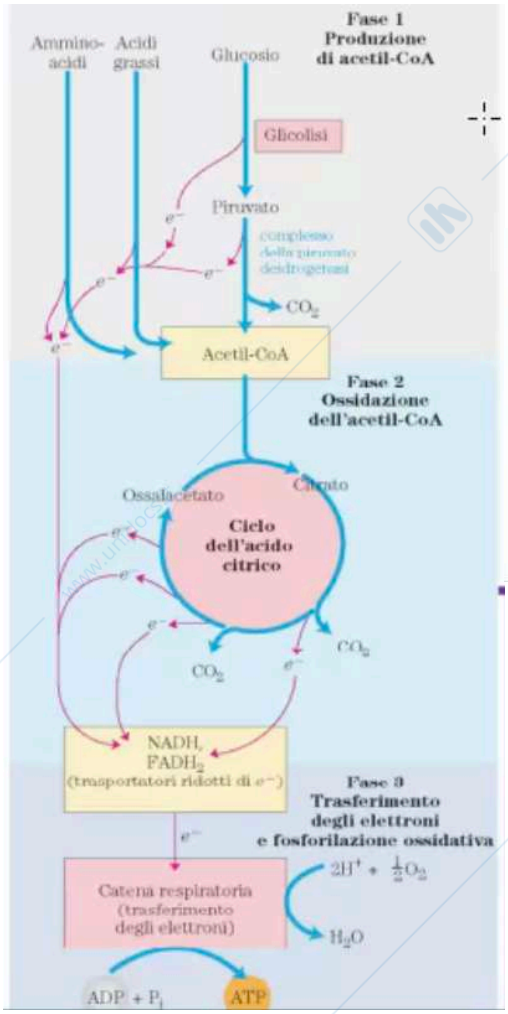
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

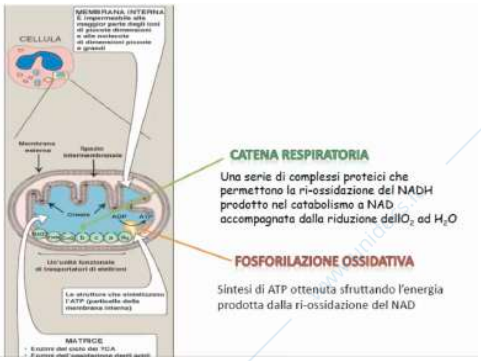


produzione di CO2 ma durante questa ossidazione si vengono a formare i coenzimi ridotti cioè 3NADH e 1 FADH2 e 1 GTP. Il nostro soggetto diventano quindi il NADH e il FADH2 che entrano nella catena respiratoria e portano alla produzione di energia, infatti saranno riossidati a NAD e FAD e la loro riossidazione permette di portare avanti tutto il meccanismo che si conclude con sintesi di ATP.

La catena respiratoria e la fosforilazione ossidativa

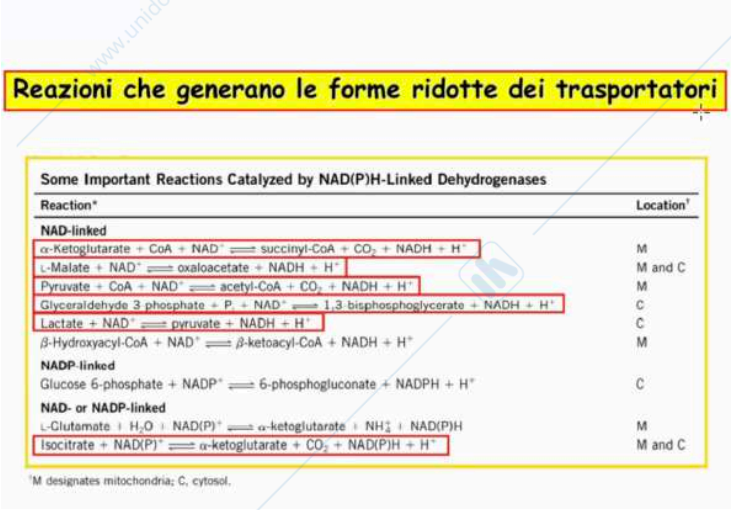


Seguendo il destino del NAD e del FAD si viene a a riprendere il nostro schema, siamo ad analizzare quindi la fase 3 del catabolismo che è il punto comune di arrivo anche per tutti i NAD e i FADH2 che si producono per catabolismo di acidi grassi ed amminoacidi. LA CATENA RESPIRATORIA AVVIENE NEI MITOCONDRI ma noi già ci siamo perché è entrato il piruvato e si è trasformato nel ciclo di krebs, tutte le reazioni del ciclo di krebs avvengono nella matrice mitocondriale infatti il NADh e il FADH2 si trovano già nel punto adatto per entrare in questo meccanismo della catena respiratoria.la catena respiratoria avviene sulla membrana mitocondriale interna. Al termine della catena respiratoria abbiamo l'ultimo passaggio che permette la formazione di ATP attraverso il processo definito come fosforilazione ossidativa.



Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

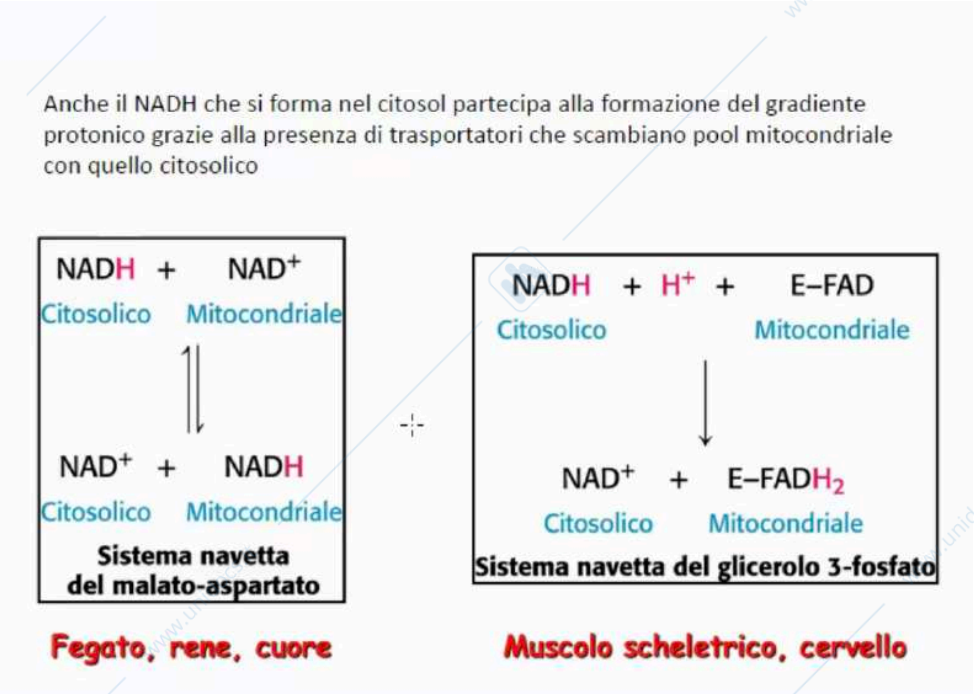


Il nadh entra nella catena respiratoria e serve a produrre energie. Ricorda che il nadph non c'entra nulla, hanno due ruoli diversi, non l'abbiamo infatti mai visto quest'ultimo, quindi occhio a non confonderli. Quali sono le reazioni che producono il nadh?

1)tre reazioni del ciclo di krebs quella da isocitrato ad alfachetoglutarato, da alfachetoglutarato a succinilconezima a e da malato a ossalacetato

2)Il nadh che si produce ad opera della piruvato deidrogenasi nella formazione dell'acetilcoenzima a

3)Catabolismo del glucosio, nella reazione della glicolisi da gliceraldeide 3 fosfato a 13bifosfoglicerato 2 nadh.



Il nadh che si forma nella glicolisi per la gliceraldeide 3 fosfato deidrogenasi è un nadh diverso rispetto a quello del ciclo di krebs come localizzazione perché la glicolisi avviene nel citosol, quindi quel nadh deve entrare nei mitocondri se vuole essere riossidato dalla respirazione aerobia. Quindi come fa il nadh ad entrare nei mitocondri visto che la membrana mitocondriale deve avere dei sistemi dei trasporto ed è molto impermeabile? I trasportatori del NADH citosolico sono particolari perché non portano fisicamente il NADH dall'esterno all'interno del mitocondrio, quindi non come magari il trasportatore del glucosio che prendeva il glucosio e per cambiamento conformaizonale lo portava all'interno, sono portati non la molecola nadh intera ma gli equivalenti riducenti ovvero idrogeni ed elettroni che entrano in gioco durante la riduzione del nadh. Quindi questi sistemi non sono di trasporto (non trasportano l'interno metabolita) ma sono detti SISTEMI NAVETTA che prende equivalenti riducenti dal citosol e li porta nel mitocondrio. Questi sistemi sono due e sono diversi a seconda de tessuto:

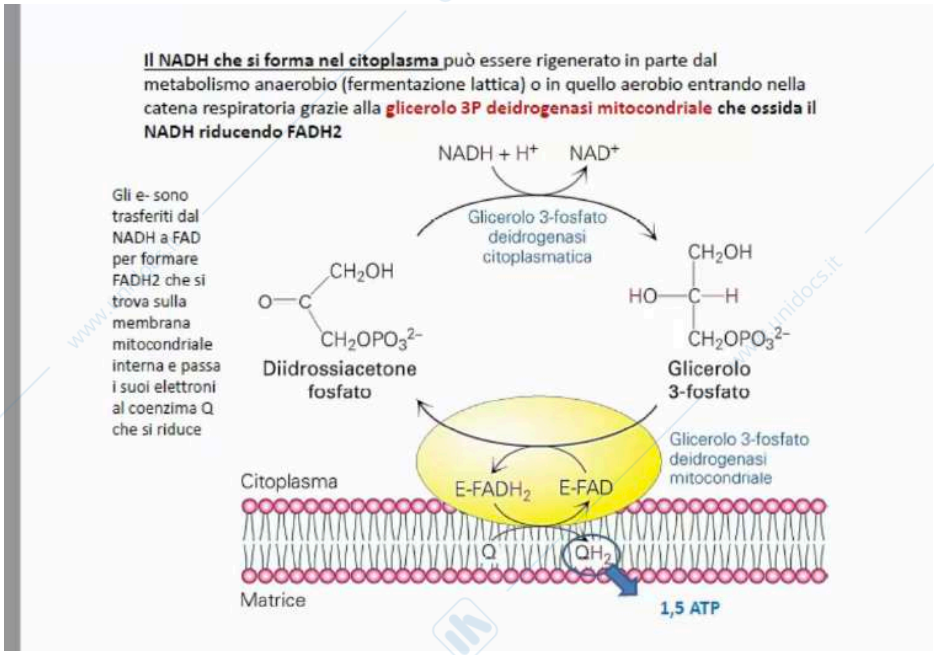
- fegato, rene, cuore: sistema navetta del malato-aspartato
- Muscolo scheletrico, cervello: sistema navetta del glicerolo 3 fosfato

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

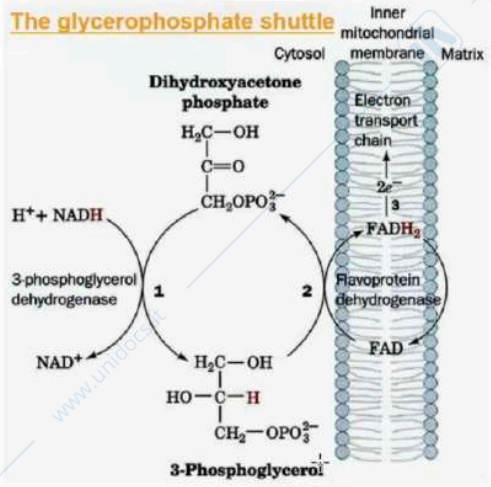
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Dalla prima figura si vede bene il concetto che non è il nadh in se che entra ma l'equivalente riducente ovvero idrogeni ed elettroni, quello in rosa.

Sistema navetta della glicerolo 3 fosfato deidrogenasi: il nadh si è formato nella glicolisi, questo nadh va a sfruttare quello che è un metabolita della glicolisi che è il didrossiacetonefosfato a cui dona temporaneamente quelli che sono i suoi equivalenti riducenti, cioè l'idrossiacetonefosfato è ridotto a glicerolo 3 fosfato. Il glicerolo 3 fosfato è la forma ridotta del diidrossiacetonefosfato e ha preso quelli che sono gli equivalenti riducenti provenienti dal NADh che così si è riossidato a NAD e può tornare a partecipare al ciclo glicolitico. Il glicerolo 3 fosfato ritorna di nuovo a didirossiacetonefosfato quindi rigenera l'intermedio glicolitico, come meccanismo non porta via nulla, il diidrossiacetonefosfato si rigenera continuamente ma il glicerolo 3 fosfato deve essere ossidato per tornare a diisorssiacetonefosfato, è ossidato da un enzima che è sempre una deidorgenasi ma se ne sta alloggiata nella membrana mitocondriale, al confine tra citoplasma e mitocondrio. Questo enzima ha come coenizma il fad che qui si vede scritto E- FAD. perché a differenza del nad il fad è sempre legato fortemente all'enzima quindi mi indica che il fad è legato fortemente all'enzima che riceve gli equivalenti ridicenti del glicerolo trasformandosi in fadh2, quindi gli idrogeni del fadh2 sono gli idrogeni che provenivano dal nadh citosolico prodotto dalla glicolisi, parcheggiati temporalmente sul glicerolo 3 fosfato e ora si trovano li sul fadh2. Questo fadh2 può entrare direttamente nella membrana mitocondriale a livello del conezima Q.

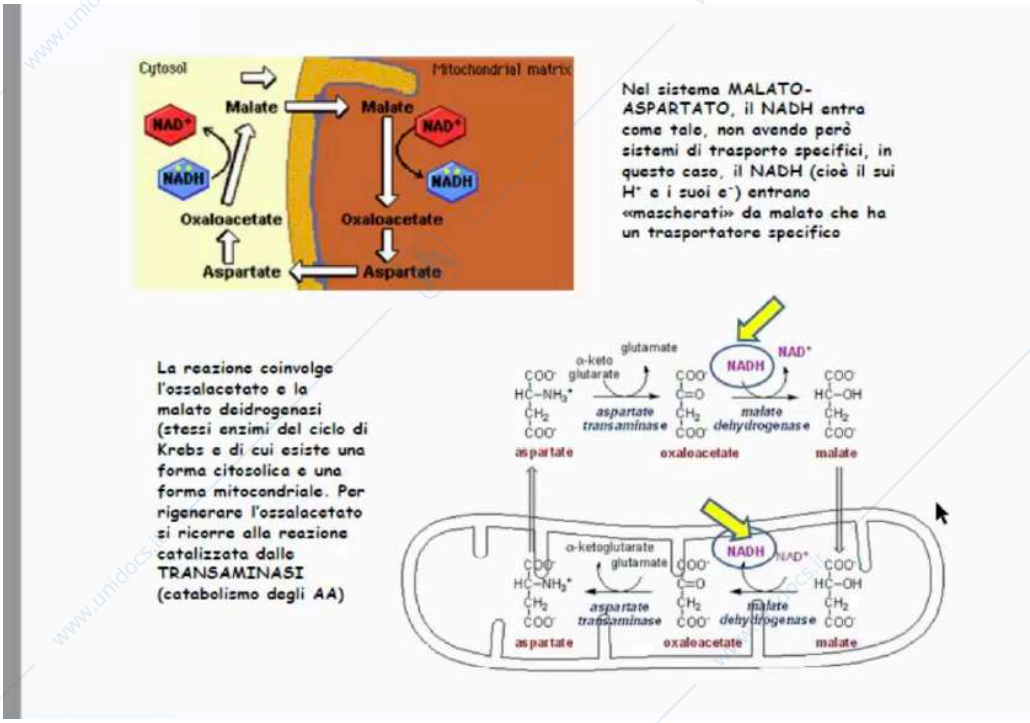


Questa è esattamente la stessa cosa, è uno schema diverso.



Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Sistema del **malato aspartato**: noi partiamo dal nadh qui in azzurro che proviene dalla glicolisi in particolare del nadh dobbiamo evidenziare gli equivalenti riducenti e sono loro che poi si ritrovano nel mitocondrio e non la molecola del coenzima, che rimane nel citosol e partecipa ad altre reazioni cataboliche. Gli equivalenti riducenti anche qui sono inizialmente parcheggiati su un intermedio, il parcheggiatore è il malato che va incontro a una reazione che è il contrario di quella vista nel ciclo di krebs, l'enzima è una malato deidrogeneasi citosolica (siamo nel citosol)che permette di ridurre l'ossalacatetao a malato andando a prendere i suoi equivalenti riducenti., il malato ha un trasportatore che gli permette di entrare fisicamente nella matrice mitocondriale ma nella matrice mitocondriale ritrova l'Isoenzima mitocondriale della deidrogenasi che ossida il malato in ossalacetato, che è accompagnato dalla riduzione del nadh quindi gli equivalenti riducenti che erano stati parcheggiati sul malato sono ritrasferiti al nadh all'interno della matrice mitocondriale, nadh che poi entrerà nella catena respiratoria dove sarà riossidato. Anche qui non si consumano intermedi per far entrare dentro il nadh perché l'ossalacetato può andare a trasformarsi in un nuovo metabolita ovvero l'ossalacetato si trasforma in aspratato (amminoacido) che può uscire dal mitocondrio e nel citosol da un isoenzima si trasforma nuovamente in ossalacetato. L'ossalacetato stesso non può uscire dal mitocondrio perché la membrana mitocondriale è impermeabile all'ossalacetato, ma l'ossalacetato deve uscire perché la piruvato carbossilasi forma l'ossalacetato come precursore delle biosintesi del glucosio ma le biosintesi avvengono tutte nel citosol, la gluconeogenesi avviene nel citosol e l'ossalacetato si forma nel mitocondrio perché la piruvato carbossilasi e li e vediamo come farà per uscire. **Di TUTTI I COMPOSTI CHE NOMINI IN QUESTO SCHEMA DEVI SAPERE LE STRUTTURE**. LO SCHEMA SOTTO indica con la freccia gialla il nadh glicolitico che si trova nel citosol, che grazie alla malato deidrogenasi, l' isoenzima citosolico sposta i suoi equivalenti riducenti sul malato che entra e trasferisce gli equivalenti riducenti portati dagli idrogeni sul nadh mitocondriale che può entrare nella catena respiratoria così il malato si è trasformato in ossalacetato che per tornare nel citoplasma e partecipare di nuovo al meccanismo di trasporto deve trasformarsi in aspartato. La differenza tra asparato e ossalacetato è relativo solo al carbonio alfa, nell'ossalacetato abbiamo il carbonio alfa che lo caratterizza come chetoacido quindi gruppo chetonico, nell'altro caso abbiamo un gruppo carbossilico e un gruppo amminico.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

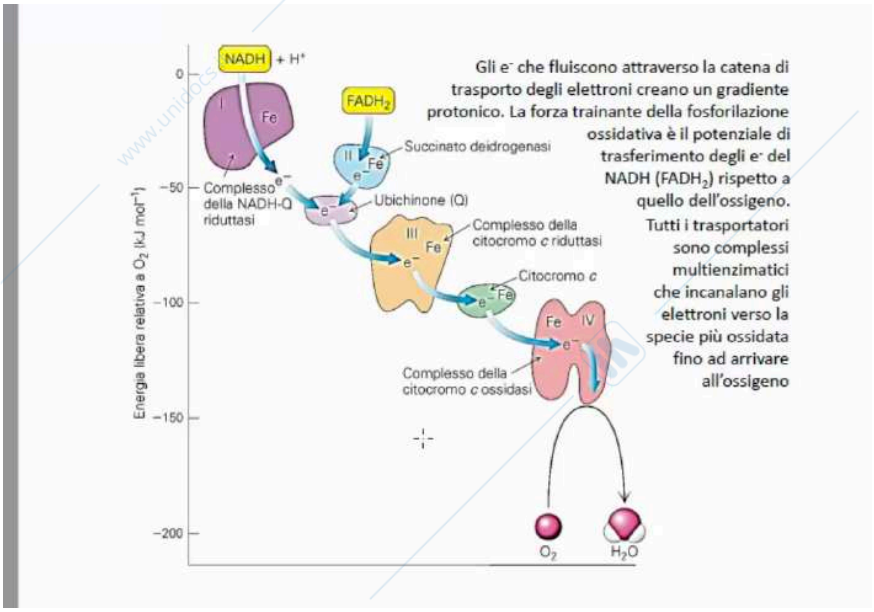


La catena respiratoria permette di raccogliere gli elettroni portati dai coenizmi ridotti nelle ossidazioni cataboliche, che saranno riossidati mentre idrogeni ed elettroni quindi gli equivalenti riducenti dei coenzimi ridotti andranno incontro a due destini diversi :

-gli elettroni liberati da nadh a fadh2 andranno a ridurre ossigeno ad acqua portando al consumo di ossigeno

- Gli idrogeni liberati da nadh a fadh2 insieme ad altri idrogeni prelevati dalla matrice mitocondriale formano una forza sufficiente a sintetizzare ATP.

È il processo in cui si assiste alla riossidazione dei coenzimi nadh e fadh2(formato grazie alla glicerolo 3 fosfato deidrogenasi) e nel ciclo di krebs, di fadh2 se ne forma meno. A livello della catena respiratorie sono riossidati e sono dilacerati gli elettroni che fluiscono lungo una catena respiratoria fino ad arrivare all'ossigeno che viene così ridotto ad acqua.



Come fanno gli elettroni a fluire? Gli elettroni viaggiano verso potenziali più positivi per cui di ogni coppia di ossido riduzione dobbiamo andare ad analizzare il loro potenziale ossidoriduttivo:

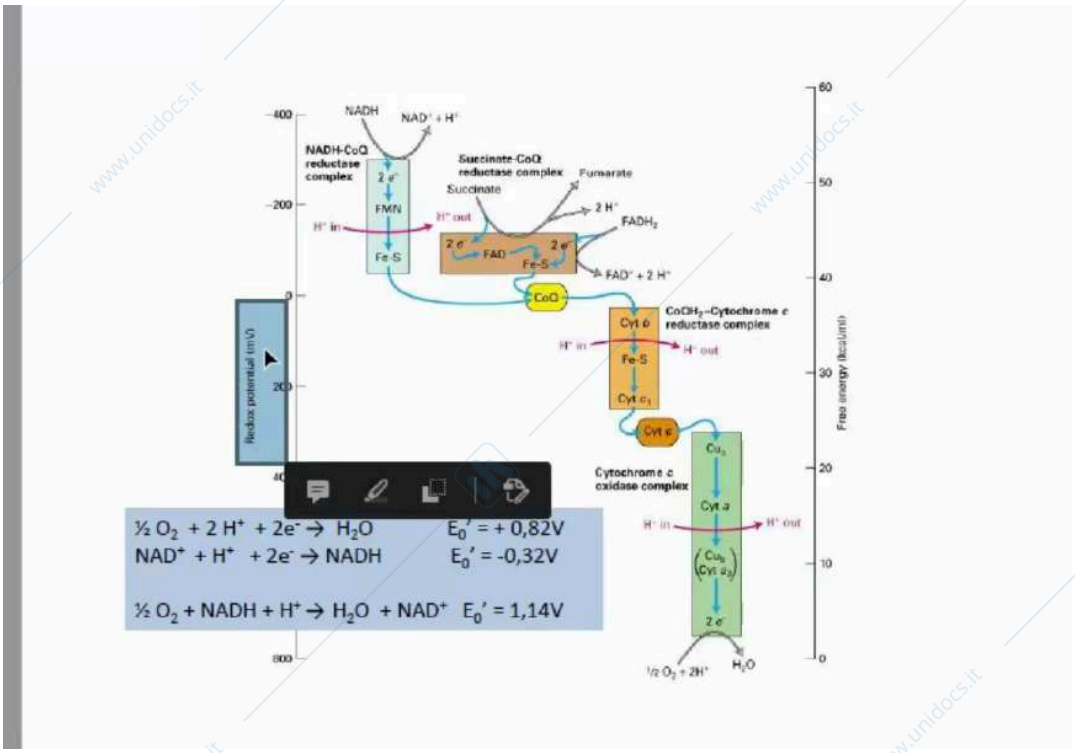
-quello del nadh è molto più negativo del potenziale ossidoriduttivo dell'ossigeno per quello gli elettroni possono fluire

Qui sull'asse delle y vediamo l'energia libera relativa alla riduzione dell'acqua ovvero è evidenziato il fatto che gli elettroni fluiscono verso una

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

reazione con energia libera minore e più negativa. Si può dire che gli elettroni vanno dal nadh all'ossigeno seguendo l'energia libera relativa all'ossigeno più negativa di quella del nadh (0 il nadh e l'ossigeno -200kJ\mol). Questi elettroni passano da un complesso all'altro che sono appunto come in una catena una vicino all'altro sulla membrana mitocondriale interna. Il fadh2 ha un diverso punto di ingresso nella catena respiratoria, entra a livello del complesso 2 che se lo vediamo bene ha un energia libera vedendo asse y più bassa del complesso 1 dove entra il nadh e questo farà si che anche da un punto di vista chimico-fisico il fadh2 va a produrre meno energia perché il suo potenziale ossidoriduttivo è meno negativo rispetto a quello del nadh. **L'ossigeno ha potenziale ossidoriduttivo più positivo, mentre nad\nadh il più negativo, nel mezzo c'è il fad e i complessi dei citocromi.**



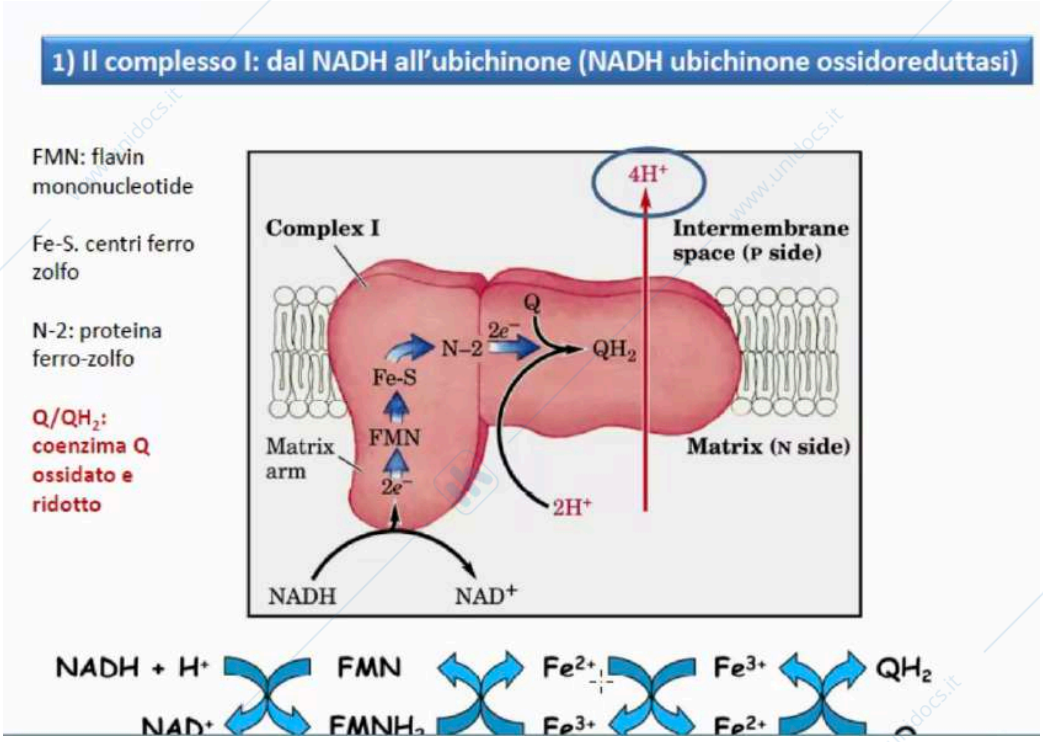
Sull'asse y il potenziale ossidoriduttivo in millivolt, sulla destra energia libera. Si parte dal complesso 1 che è quello che viene a ricevere gli elettroni dal nadh e siccome è comunque un enzima che permette di riossidare il nad si chiama complesso della nadh reduttasi. Gli elettroni fluiscono da potenziali più negativi del complesso 1 (E=-0,32milliV); mentre quello che è il potenziale ossidoriduttivo dell'ossigeno è +0,82milliV quindi gli elettroni fluiscono da potenziali negativi a potenziali positivi e il Delta E è di 1,13 millivolt quindi grande differenza di potenziale che può generare energia sufficiente a permettere la sintesi dell'ATP. Quindi ci sono due processi:

1) VIAGGIO DEGLI ELETTRONI:è quelle che sono le frecce azzurre in cui si vedono gli elettroni liberati dal nadh che passano dal complesso 1 e vanno al coenzima Q molecola che sul ricevere anche gli elettroni che si liberano dal fadh2, quindi anche gli elettroni del fadh2 convergono a livello del coenzima Q ma il complesso 2 ha potenziale ossidoriduttivo minore rispetto al nad\nadh e questo si traduce in minore resa energetica de fadh2 rispetto al nad: il nadh permette di formare un numero di molecole di ATP maggiore del fadh2. Il coenizma Q è un crocevia perché riceve sia elettroni provenienti dal nad sia quelli dal fad, quindi convergono tutti poi sul complesso 3 e dal complesso 3 attraverso una piccola proteina solubile (citocromo c), passano all'ultimo complesso, il 4, dove gli elettroni liberati andranno a permettere la riduzione dell'ossigeno ad acqua.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

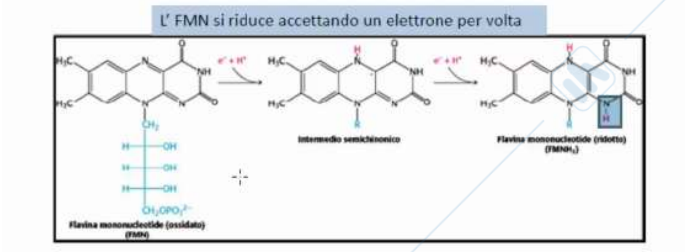
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

2) VIAGGIO DEGLI IONI IDROGENO:A livello del complesso 1 c'è una freccia in cui gli idrogeni dalla matrice mitocondriale sono portati sul lato esterno della membrana mitocondri interna ovvero lo spazio intermembrana, così come nel complesso 3 e nel complesso 4, quindi questo ci dice che gli ioni idrogeno che in parte provengono dal nadh che si riossida a nad, altri idrogeni vengono dal fadh2 che si riossida a fad, questi idrogeni quindi sono portati dalla matrice mitocondriale verso lo spazio intermembrana, questi spostamenti avvengono grazie al fatto che a livello dei complessi 1 3 e 4 si ha una differenza di energia libera tale da permettere un trasporto contro gradiente ovvero l'energia libera che si sviluppa durante i passaggi degli elettroni che avvengono in questi complessi è sufficiente a mettere in moto le pompe protoniche che usano energia libera per portare ioni idrogeno dalla matrice mitocondriale allo spazio intermembrana quindi contro gradiente.



Complesso I :è un insieme di proteine ed enzimi che permettono di riossidare il nad perché hanno attività reduttasica infatti si chiama **NADH**

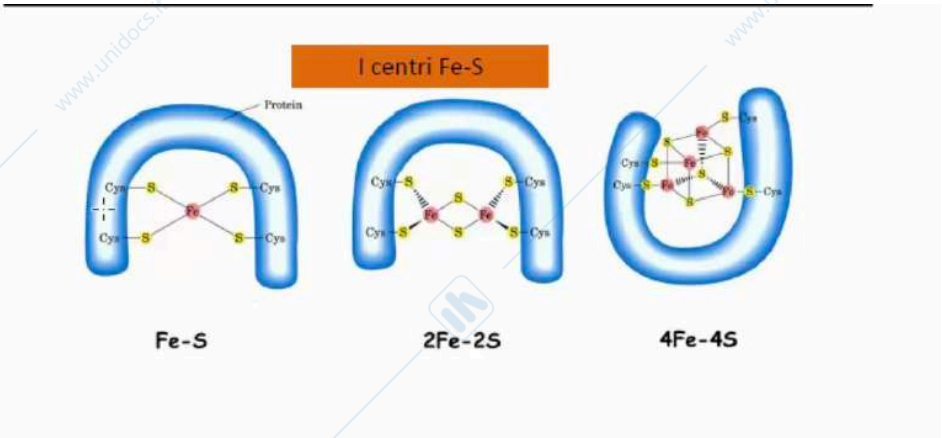
OSSIDOREDUTTASI, ma ci sono anche proteine con gruppi prostatici che permettono agli elettroni che si liberano dall'ossidazione del nadh di prendere una strada tale che li porta al coenzima Q. Da cosa è composto?

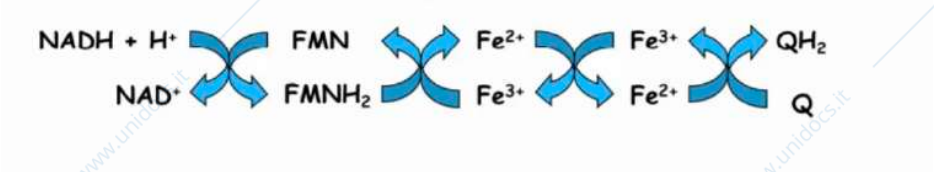


1.FMN: flavin mono nucleotide che riceve elettroni ed idrogeni dal nad che si sta riossidando andando ad accettare un elettrone e un idrogeno per volta quindi dalla sua forma ossidata passa a una forma semiridotta diventando un intemerdio semichiinonico e arriva in fine ad una forma del tutto ridotta dell'FMN h2 in cui il secondo elettrone ed idrogeno del nad hanno permesso di andare a formare due gruppi NH. Deriva dalla vitamina B2, è un coenzima flavinico caratterizzato dalla presenza di questo anello isoallosazinico che può accettare idrogeni ed elettroni diventando la sua forma ridotta. **VA SAPUTA STRUTTURA E REAZIONE**.

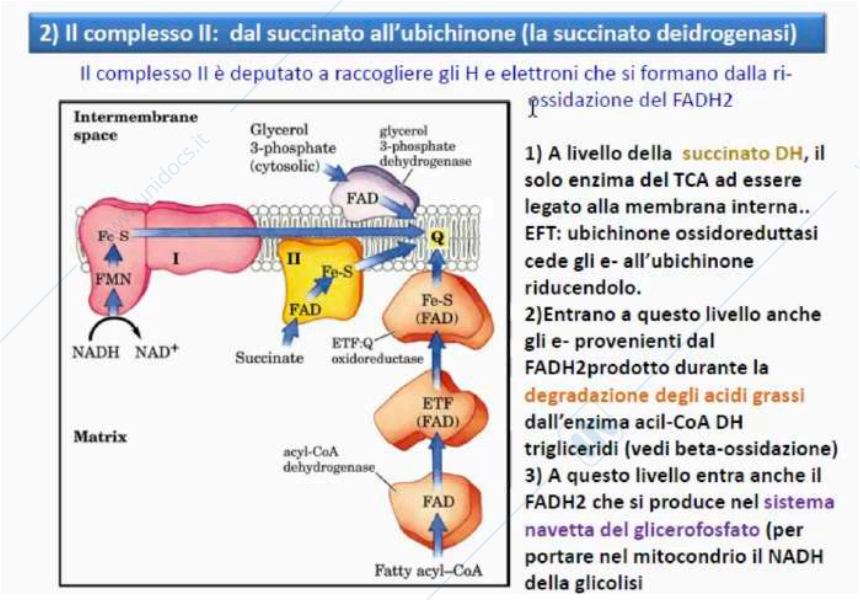
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari





2.dall'FMNh2 gli elettroni passano alla terza componente del complesso 1 che è il centro ferrozolfo, che sono proteine di vario tipo che sono presenti in vari enzimi, possono essere di vari tipi, più semplici ovvero un complesso in cui il ferro è legato covalnetemnte alle 4 cisteine che forniscono i loro gruppi sulfidrilici, oppure più complessi in cui il ferro si lega sia allo zolfo sia a zolfi inorganici, oppure ancora più complessi in cui ferro e zolfo si dispongono come ai vertici di un cubo tenuti fermi dalle cisteine (come nell'aconitasi !!!). il ferro può passare da 3+ a 2+ quindi permette il passaggio degli elettroni verso **<u>l'N2</u>** contenente centri ferro e zolfo che fa passare gli elettroni fino al coenzima Q che prende due idrogeni che possono essere quelli che ha ceduti il FMN o dalla matrice mitocondriale che è ricca di acidi organici e quindi di idrogeni, questi due idrogeni che insieme ai due elettroni che arrivano dai centri ferro zolfo vanno a ridurre il coenzima Q (sui cui convergono anche idrogeni ed elettroni dal FADH2). Nel complesso 1 c'è una pompa protonica che sa trasportare 4 idrogeni dalla matrice mitocondriale allo spazio intermembrana.

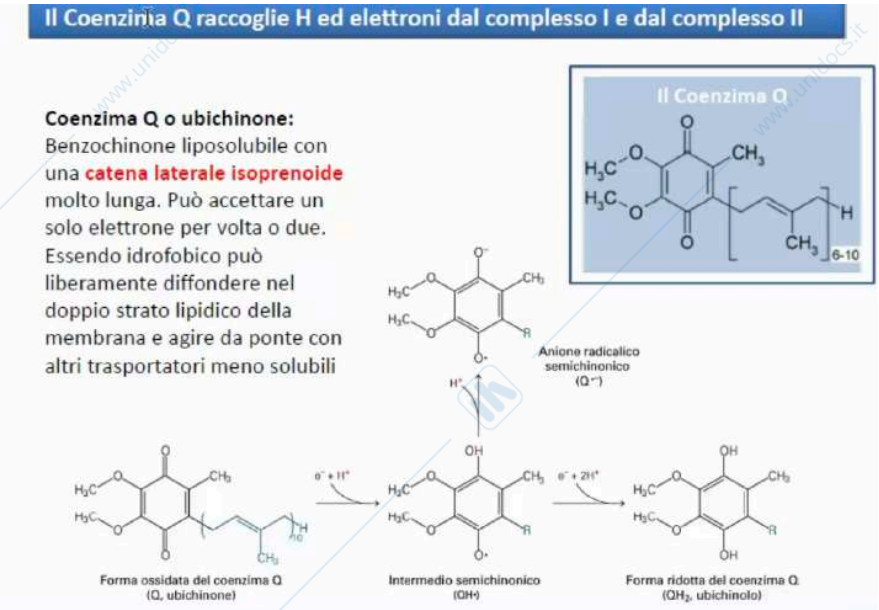


<u>Il complesso 2 SUCCINATO DEIDROGENASI</u> sa riossidare il fadh2. Mentre l'1 è un complesso multiproteico, con attività enzimatica varia e proteine con i loro gruppi prostatici, il 2 invece è formato da diverse attività enzimatiche separate tra di loro ma che hanno tutte in comune il fatto di produrre fadh2 che quindi entra nella catena respiratoria a questo livello, avendo un potenziale di ossidoriduzione meno negativo del nadh entra un po più sotto, gli elettroni e gli diorgeni del fadh2 si insinuano nella catena respiratoria qui per poi comunque essere ceduti al coenzima q . Ci sono tre attività enzimatiche: succinato deidrogenasi, enzima del ciclo di krebs che trasforma il succinato in fumarato andando a produrre fadh2 quindi nello schema è rappresentato di giallo il substrato della

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

reazione che è il succinato che viene a produrre fadh2 che con una reazione opposta si riossida afad mentre cede i suoi idrogeni ed elettroni ad un centro ferro zolfo che poi li passa ad un coenzima Q. A questo livello convergono altri fadh2, come il glicerolo 3 fosfato deidrogenasi, che è quello che si è visto andando a parlare del sistema navetta in cui gli elettroni del nad glicolitico sono passati sul fadh2. A livello della membrana mitocondriale il fadh2 è riossidato a fad e idrogeni ed elettroni sono passati a coenzima q. A livello del complesso 2 infine ci sono altre attività indicate come acilcoenzima a deidrogenasi, ossidoreduttasi che sono enzimi che appartengono al catabolismo degli acidi grassi. Andremo a trovare che un 'ossidazione dell'acido grasso porta alla produzione di fadh2 che è riossidato a fad da un complesso enzimatico che riossida il fad e passa gli elettroni ad altre proteine con il complesso ferro zolfo quindi di nuovo al coenzima Q. Parlando del complesso 2 si parla di un insieme di attività enzimatiche che producono fadh2 e che permettono la riossidazione del fad i cui idrogeni ed elettroni passando al coenizma q.

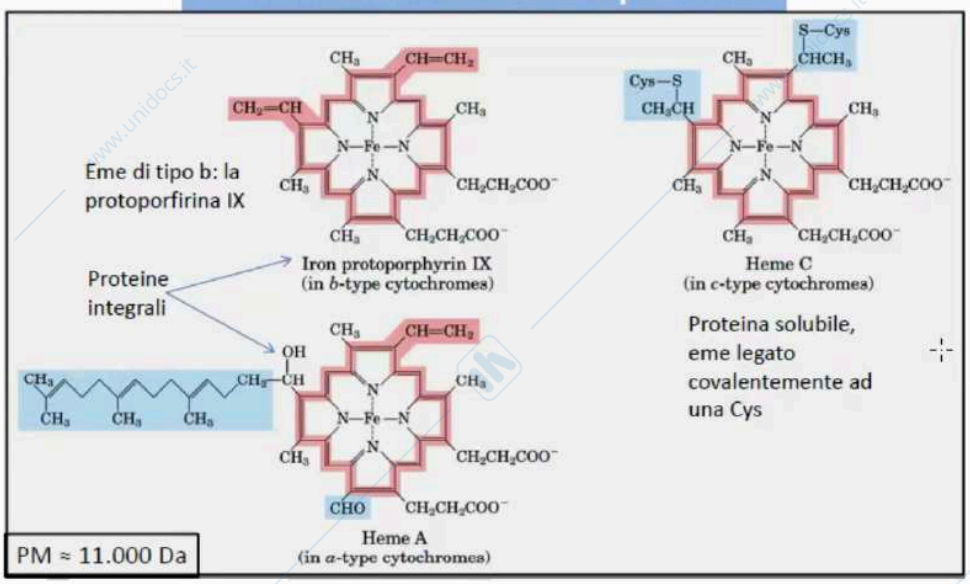


Il coenzima Q raccoglie idrogeni ed elettroni dal complesso 1 e 2. È anche detto ubichinone, ha due doppi legami ai lati di un anello a sei atomi quindi un chitone, ubi perché le prime volte che si andava ad isolarlo dalle cellule si trovava ovunque quindi ubiquitario. Questo ubichinone raccoglie idrogeni ed elettroni, i gruppi reattivi coinvolti saranno i due gruppi chetonici, quindi andrà a ridursi a coenzima QH2 ridotto. **Vedi e impara la reazione in basso**. Sotto si passa dallo stato ossidato, prende un elettrone e un idrogeno andando a trasformarsi in un intermedio semichinonico in cui un gruppo è già stato ridotto e l'altro ossigeno ha un pericoloso punto piccolo che è il radicale temporaneo, l'intermedio semichinonico, forma radicalica che si può formare anche se rimuovo un idrogeno. I radicali sono specie reattive e se se ne va a giro per la cellula ad ossidare acidi grassi, proteine, può alterare la funzione. Alla fine vediamo che andando ad accettare due idrogeni e due elettroni si forma la forma ridotta del coenzima q, il Qh2, che ha ricevuto due idrogeni e due elettroni. Il coenzima q è sempre indicato immerso nella membrana mitocondriale interna, quindi vuol dire che ha caratteristiche idrofobiche infatti presenta una lunga cosa idofobica detto isoprenoide, l'isoprene è un composto a 5 atomi di carbonio che è ripetuto da 6 a 10 volte, nei mammiferi 10 volte quindi si forma una catena idrofobica di 50 atomi di carboni. È anche detto coenzima q 10 messo nelle creme antirughe perché può entrare nelle membrane e può andare ad avere un'azione di blocco nei confronti dei radicali liberi.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

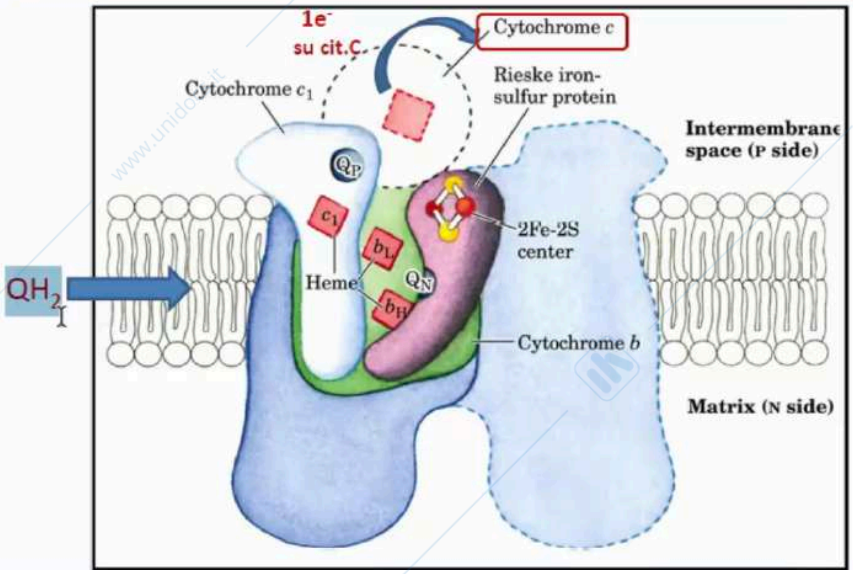
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

I citocromi della catena respiratoria



I citocromi sono i protagonisti dei complessi 3 e 4. Sono proteine il cui gruppo prostatico è il gruppo EME. Nel complesso 3 c'è il citocromo b, quindi complesso multirpoteico dove ci sono gruppi EME, poi c'è la piccola proteina citocromo c, mentre nel 4 si trova il citocromo a e tutti questi sono caratterizzati dall'avere il gruppo EME. È identico a quello dell'emoglobina e il gruppo base dell'eme si chiama **protoporfirina 9,** in questo caso il ferro non serve più per legare l'ossigeno ma fa passare gli elettroni da un complesso all'altro andando a ricevere gli elettroni da un complesso e cedendolo a quelli successivi, passa bene dallo stato 2+ al 3+. Mentre nel citocromo b del complesso 3 c'è proprio il gruppo EME identico a quello dell'emoglobina, in altri citocromi ci sono gruppi EME diversi come nel citocromo c , unico citocromo che appartiene ad una piccola proteina periferica di membrana e non a un complesso, il gruppo EME ha il gruppo di base che è identico a quello della protoporfirina ma i gruppi vinilici sono legati covalentemente a delle cisteine. L'ultimo citocromo è quello A che si trova a livello del complesso 4 che ha lo stesso scheletro di base ma uno dei gruppi vinilici è modificato e ha attaccato una catena formata da tre unità isopreniche!!!

3) Il complesso III: dall'ubichinone al citocromo c (il complesso del citocromo bc_1 o ubichinone citocromo c ossidoreduttasi)

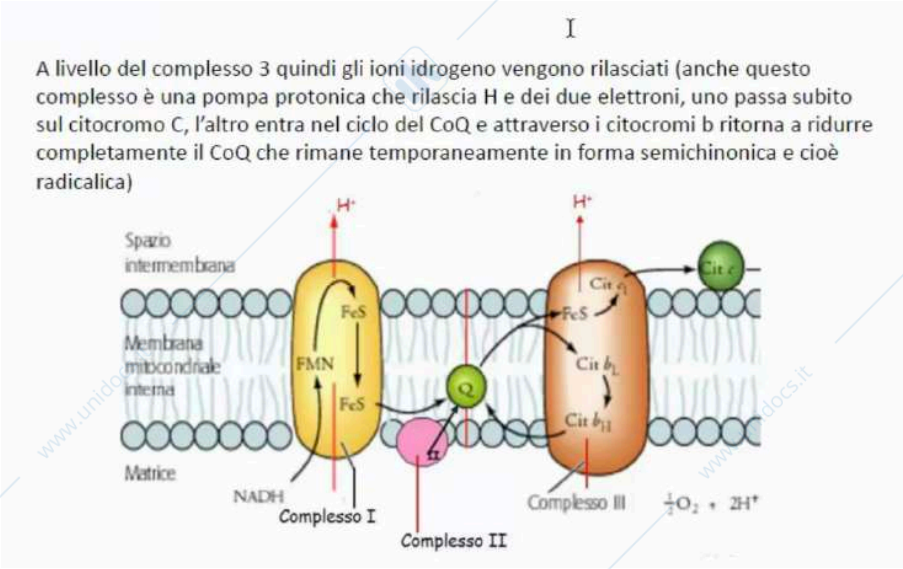


Il complesso 3 riceve gli elettroni dal coenzima q ridotto e li passa al complesso 4. **Il passaggio degli elettroni da 3 a 4 è effettuato dal citocromo c proteina periferica di membrana.** Gli elettroni arrivano al complesso 3, al complesso 3 si presenta subito un problema di ordine generale, ovvero che il coenzima q nella sua forma ridotta si porta dietro due elettroni che ha ricevuto o dal fad o dal nad ma gli elettroni come continuano a viaggiare? Grazie al ferro dei citocromi, ma il ferro può solo passare

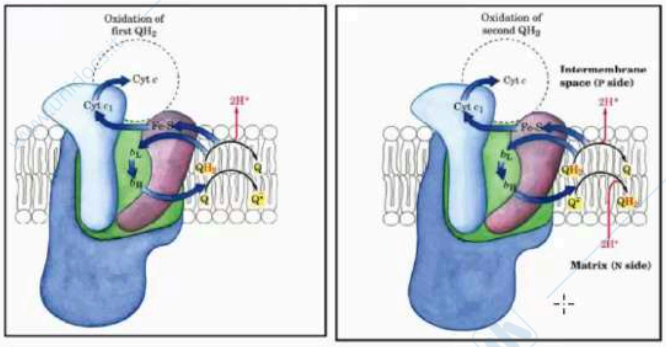
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

da 2 a 3+ quindi accetta un elettrone per volta quindi tra il coenizma q e il complesso 3 si assiste ad un problema ovvero fino al coneizma q gli elettroni hanno viaggiato su un binario a due rotaie adesso monorotaia perché i citocromi si passano un elettrone per volta, quindi il complesso 3 serve a trasformare un sistema doppio binario ad un sistema monorotaia.



Quindi dal coenzima q si vanno a liberare due elettroni, ma questi due elettroni devono sfalsarsi tra di loro, uno deve viaggiare prima e uno dopo in modo che arrivino uno per volta al citocromo c che poi li passa al 4 complesso. Questa proteina quindi prende un elettrone dal complesso 3 e lo porta al complesso 4 quindi appena si arriva al citocromo c si deve avere un elettrone per volta. Il sistema che è stato adottato dal complesso 3 è quello di inserire una rotonda nel senso che dei due elettroni che escono da Q uno viene passato attraverso un centro ferro zolfo ad un citocromo c1 che appartiene al complesso 3 e poi al citocromo c e poi al complesso 4, l'altro elettrone è deviato lungo questa rotonda di cui fanno parte i citocromi BL e BH che differiscono tra di loro per lo spettro di assorbimento perché si trovano in regioni diverse della proteina quindi caratteristiche spettroscopiche diverse. Un elettrone è trasferito al primo citocromo, il BL, poi si passa al BH e poi tornano al coenzima Q, che però si troverebbe in forma semichinonica perché riceve un elettrone solo.



Il 1° QH_2 cede 1 e- al cit c1 tramite i centri Fe-S e arriva al Cit C (che si riduce); il 2° e^- arriva al Q ox che si trova nel sito N tramite i citocromi b (bL e bH) formando il Q semiridotto.
Il secondo QH_2 cede 1 e^- al citocromo c e il secondo e^- al Q semiridotto che diventa QH_2. In questo modo i protoni che vengono liberati sono 4 per 2 elettroni che arrivano al citocromo c.

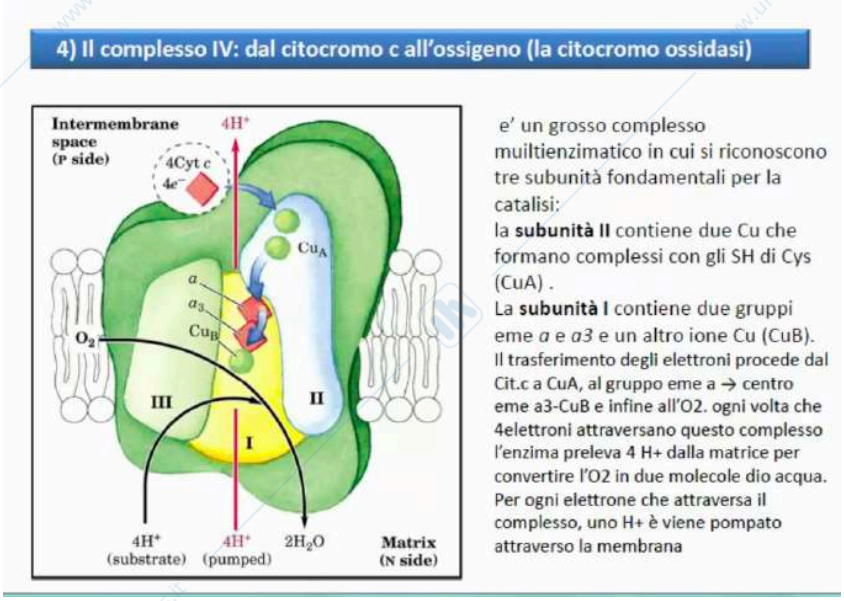
Per andare a completare questa ciclo mergono due coenzimi q ridotti che progressivamente perdono elettroni, il primo coenizma q viene a cedere un elettrone al citocromo c1 e poi al c che si riduce, il secondo elettrone arriva al coenzima q attraverso il sistema BI e BH formando il coenzima q semiridotto che diventa una specie radicalica quindi è necessario un secondo coenzima q ridotto che cede di nuovo un elettrone al citocromo c tramite lo stesso sistema e il secondo elettrone lo da al coenzima q

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

radicalico formato durante il primo ciclo in modo da tenere il coenzima q il meno possibile in forma radicalica, ricorda che quindi per completare il ciclo servono due coenzimi q. Il coenzima q quindi si ossiderebbe perché aveva perso gli idrogeni, quindi se un elettrone spaiato andasse a ridurre ancora il coenzima q si creerebbe una specie radicalica, si creerebbe il coenzima q radicalico, i radicali sono molto reattivi e vanno a dare questo radicale ai vari substrati danneggiandoli, per evitare che si formi in grande quantità il coenzima q radicalico, questo ciclo si svolge andando a coinvolgere due molecole di coenzima q ridotto, quindi affinché avvenga un ciclo completo come descritto prima, senza che si formino grandi quantità di coenzima q radicalico servono due coenizmi q perché la prima molecola di coenzima q ridotto va a cedere un elettrone al centro ferro zolfo e arriva al citocromo c, l'altro elettrone lo passa al livello dei citocromi b, in quella maniera si forma il coenzima q radicale che viene subito neutralizzato da due idrogeni presi dalla matrice mitocondriale andando a riformare di nuovo un secondo coenzima q ridotto che può ricominciare il ciclo. Serve ad impedire la formazione in grandi quantità del coenzima q radicalico.

Complesso IV: citocromo ossidasi che riduce ossigeno ad acqua.

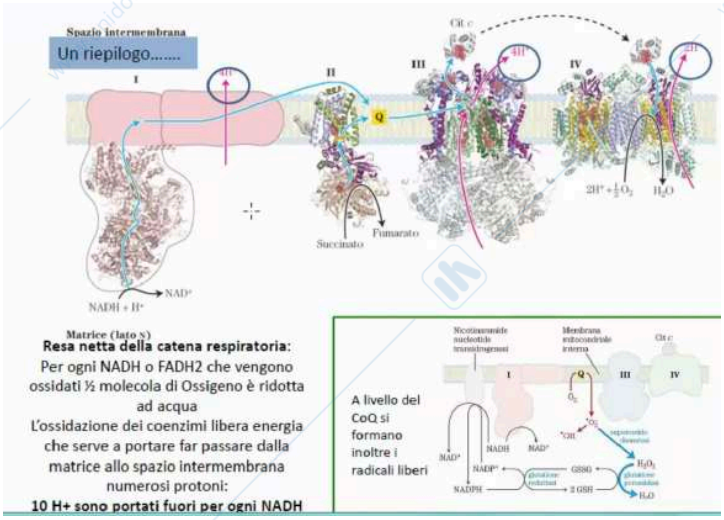


Arriva il substrato cioè l'ossigeno che riceve elettroni dai citocromi c che ne portano uno alla volta, in modo tale da andare a portare un numero sufficiente di elettroni all'ossigeno per permettere la sua riduzione ad acqua, in questa figura è stata presa una molecola di ossigeno quindi per arrivare a produrre due molecole di acqua sono necessari 4 elettroni ed è per questo che in alto si indicano 4 citocromi c che arrivano al complesso 4. Questo complesso 4 contiene tanti gruppi EME in particolare l'eme a e l'eme a 3 che sono delle proteine al cui centro è presente il ferro e l'eme è quello di tipo a quindi con la coda isoprenoide, nel complesso 4 sono presenti anche dei gruppi EME particolari ovvero dei gruppi EME che sono simil EME nel senso che al posto del ferro hanno il rame e ce ne sono di più tipi come EME di tipo a , EME di tipo b, anche questi sono simili all'eme con strutture particolari ma anche in questo caso ci sarà il rame che passa dallo stato 1+2+ e viceversa andando a ricevere e donare elettroni. Se in generale gli elettroni fanno questo viaggio dal citocromo c fino all'ossigeno vuol dire che i potenziali dell'ossidoriduzione dei citocromi sono meno positivi di quelli dell'ossigeno. si genera una differenza di energia libera tale da permettere attivazione di una pompa protonica che sa portare al di fuori della matrice mitocondriale 4 ioni idrogeno.

Di nuovo si indica in blu il viaggio degli elettroni fino al complesso 4 con riduzione dell'ossigeno ad acqua: 1 nadh equivale a mezza molecola dell'ossigeno ridotta. Inoltre sono riportate anche le 4 pompe protoniche che si trovano a livello della catena

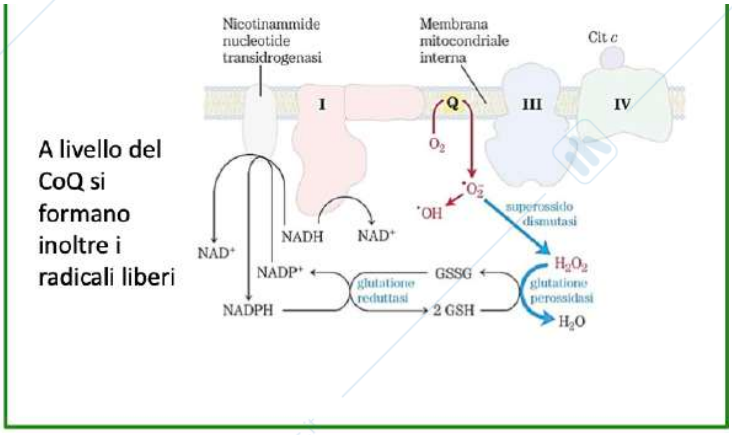
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



respiratoria, due le abbiamo gai menzionate, a livello del complesso 1 e a livello del complesso 4. A livello del complesso 1 per una molecola di nadh che si ossida sono portati fuori 4 ioni idrogeno, la stessa cosa succede a livello del complesso 3, mentre al 4 per una molecola di nadh sono portati fuori due ioni idrogeno quindi in totale abbiamo che **per ogni nadh che entra nella catena respiratoria sono portati fuori 10 ioni idrogeno 4+4+2 nello spazio intermembrana spingendoli contro gradiente di concentrazione grazie all'energia libera che si produce durante queste reazioni, 6 ioni idrogeno portati fuori per ogni fadh 2 perché entra a livello del complesso 2 saltando la prima pompa protonica perché la coppia ossidoriduttiva fad-fadh2 ha un potenziale ossidoriddutivo meno negativo del nad-nadh.**

Introduzione: ricordati che c può prendere solo un elettrone alla volta per poi portarlo al complesso 4, dove c'è attività enzimatica ossidoreduttasica che riduce ossigeno ad acqua. Dal punto di vista stechiometrico ricorda che l'ossidazione di un nadh porta alla liberazione di 2 elettroni che vengono a ridurre mezza molecola di ossigeno ad una molecola di acqua. Le pompe protoniche fanno uscire dalla matrice mitocondriale ioni idrogeno che vanno nello spazio intermembrana (tra membrana mitocondriale interna ed esterna); esse permettono di portare ioni idrogeno contro gradiente di concentrazione, sono trasportatori di membrana in cui l'energia non è data ovviamente dall'idrolisi dell'ATP (come nella pompa sodio potassio) ma la variazione di energia libera che si accompagna durante le fasi della catena respiratoria. Tra il complesso 1 e il complesso 3 c'è la frazione di energia libera che permette di portare fuori contro gradiente ioni idrogeno, possiamo considerare che per ogni nadh che viene riossidato 10 ioni idrogeno sono portati fuori (ovvero nello spazio intermembrana), mentre l'ossidazione del fadh2 che entra a livello del complesso 2 non si ha sufficiente differenza di energia libera quindi il complesso 2 non fa da pompa e allora per ogni fadh2 si portano fuori dalla matrice mitocondriale 4 dal complesso 3 e 2 al complesso 4.

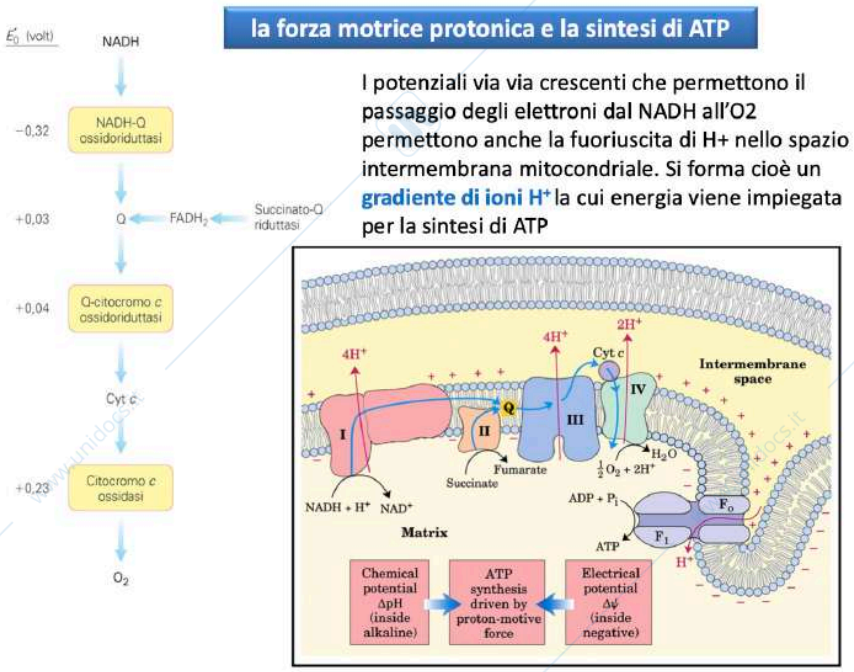


La catena respiratoria ha un problema: a livello del coenzima Q cioè di quel ciclo che permette di trasformare un sistema di trasporto a due elettroni in uno ad 1 elettrone si genera anche se temporaneamente una forma radicalica del coenzima q e questa forma radicalica sebbene sia velocemente trasformato in un coenzima q completamente ridotto ci sarà un aliquota di coenzima q che rimane radicale e che può portare danni alle cellule. Ma anche se si formano dei radicali del coenzima Q la cellula ha un modo per difendersi.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

La forza motrice protonica e la sintesi di ATP



Quindi il protagonista di questa parte della catena respiratoria diventa ora non tanto il trasporto di elettroni ma la fuoriuscita di questi ioni idrogeno a livello dei 3 complessi che grazie alla differenza di energia libera che è presente a livello di questi complessi permettono attraverso dei trasportatori di portare contro gradiente ioni idrogeno dalla matrice mitocondriale allo spazio intermembrana. Quindi all'interno dello spazio intermembrana c'è elevata concentrazione di ioni idrogeno che fa si che la membrana mitocondriale interna possa appunto essere rappresentata come una membrana in cui si ha differenza di potenziale: portando ioni idrogeno fuori lo spazio intermembrana è carico positivamente rispetto all'interno perché ci sono più idorgeni carichi positivamente rispetto che all'interno, è la creazione del potenziale di membrana come nella pompa sodio potassio che permette la propagazione dell'impulso nervoso grazie alla differenza di potenziale , questa differenza di potenziale invece è responsabile della sintesi di ATP che avviene grazie ad un complesso che si trova nella membrana mitocondriale interna, è una grande proteina con una regione intermembrana e una regione nella matrice mitocondriale, un gambo nella membrana mitocondriale interna e una testa che penzola nella matrice mitocondriale. Tutti gli ioni idrogeno che sono stati accumulati durante il processo della catena respiratoria alla fine rientrano all'interno della matrice mitocondriale passando dalla regione di questa proteina che si trova dentro la membrana. Questo processo quindi cosa fa? Questa grande proteina, che si chiama atp sintasi perché è il complesso multienzimatico che permette la sintesi di atp grazie all'ingresso di ioni idrogeno che a questo punto è un processo che avviene verso gradiente di concentrazione, è spontaneo perché si va da una regione a più alta concentrazione di ioni idrogeno a una più bassa quindi dal punto di vista termodinamico rilascia energia e l'energia rilasciata è sufficiente a permettere la sintesi di una molecola di atp che sarebbe viceversa un processo termodinamicamente sfavorito.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

la forza motrice protonica e la sintesi di ATP

Teoria chemiosmotica di Mitchell

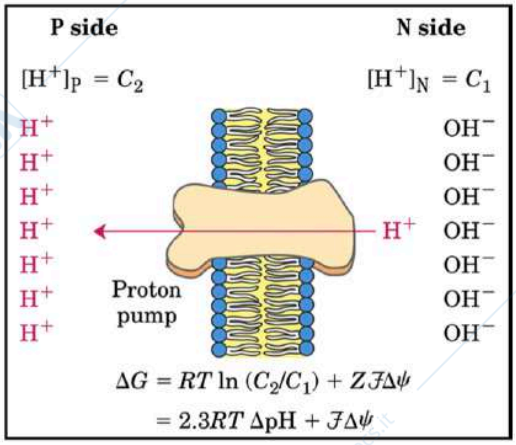
$NADH + H^+ + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O$

Fortemente esoergonica

($\Delta G'° = -220$ kJ/mole NADH

$\Delta G'° = -150$ kJ/mole $FADH_2$)

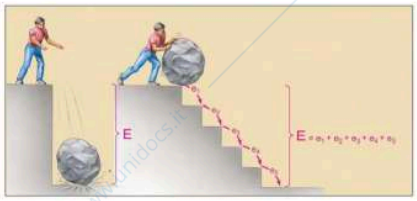
Gran parte dell'energia viene utilizzata per ponpare protoni fuori della matrice mitocondriale (~200 kJ)

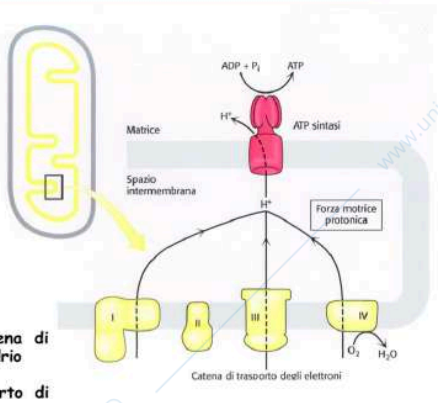


Energia elettrochimica → ATP

La forza motrice protonica la possiamo considerare contando il delta g di reazione della reazione che porta alla riossidazione del NADH che è intorno a -220kJ\mol mentre possiamo poi andare a considerare che l'energia libera che viene liberata durante l'ossidazione del FADH2 è minore perché facendo riferimento alla famosa tabella di sempre con i potenziali ossidoriduttivi, il fad ha un potenziale ossidoriduttivo più basso del nadh e l'energia libera che viene prodotta durante la sua riossidazione è minore di quella del nadh. Questa energia libera quindi porterà a permettere di formare un'energia libera associata al trasporto di ioni idrogeno verso gradiente di concentrazione, questa energia si chiama <u>energia elettrochimica ed è quella che permette di sintetizzare ATP.</u>

accoppiamento tra catena respiratoria e fosforilazione ossidativa





Teoria chemiosmotica

Si genera un flusso di eletroni attraverso una catena di trasportatori legati alla membrana interna del mitocondrio

Il trasferimento di elettroni è accoppiato al trasporto di protoni attraverso la membrana interna

Si genera un potenziale elettrochimico causato dall'accumulo di protoni nello spazio transmembranario

Il flusso di protoni in senso inverso, dal compartimento transembrana alla matrice, fornisce l'energia per la sintesi dell'ATP

$\Delta G°' = -220{,}1$ kJ/mol (-52.6 kcal/mol)

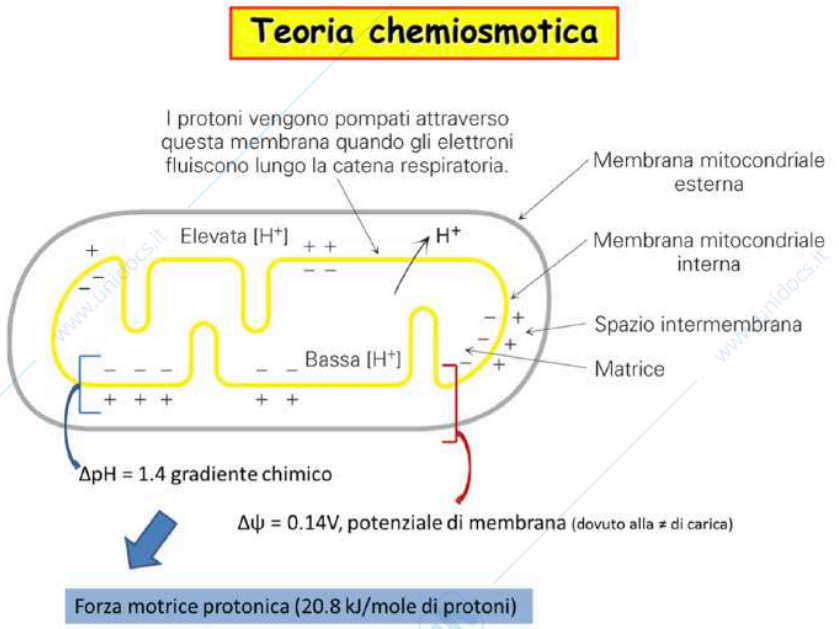
Tutto questo processo per cui si è cerato accumulo di ioni idrogeno nello spazio intermembrana avviene grazie al complesso 1, 3 e 4 che portano fuori ioni idrogeno. Allora per quale motivo non si portano tutti insieme fuori con un solo complesso che mi porta fuori 10 ioni H+? Il fatto che nella cellula questa variazione di energia libera sia distribuito lungo i vari complessi della catena mi porta a liberare energia a step: se tutti gli ioni idrogeno fossero portati fuori insieme avremmo un'energia libera che si forma in un unico processo come un sasso che cade in terra di cui non riusciamo a immagazzinare quella che è l'energia che si libera, l'energia potenziale si va a trasformare in cinetica mentre il sasso cade in un passaggio unico, nella

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

catena respiratoria invece l'energia libera iniziale è liberata trasformandosi in cinetica ma questa liberazione avviene a step così durante gli step si immagazzina attraverso le pompe protoniche l'energia relativa a questo processo.

Tutto quello descritto finora è detto teoria chemiosmotica: ovvero si prende in considerazione lo ione idrogeno e osmotica ovvero si viene a creare una differenza di ioni idrogeno fra spazio intermembrana e matrice.

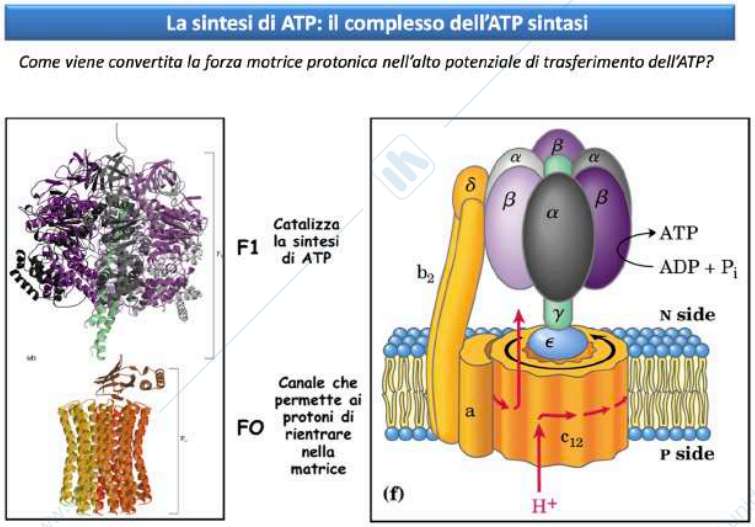


È una teoria nata dopo numerose osservazioni sperimentali di più gruppi di ricerca che cercarono di capire come si sintetizzava atp, nacquero varie teorie finché la teoria chemiosmotica è stata quella che più combaciava con i dati sperimentali che grazie a tecniche di analisi sempre più avanzate venivano via via trovate per cui alla fine i dati chimico fisici di misurazione di energie libere e di potenziali di ossidoriduzione combaciavano con i dati sperimentali più biologici che andavano ad essere dimostrati e alla fine questa teoria è stata quella che è stata dimostrata essere la più adeguata a rappresentare la situazione reale. La teoria chemiosmotica mi spiega perché atp si forma e il gradiente permette una differenza di potenziale tale da permettere la sintesi di ATP perché gli ioni idrogeno passano dall'ATP sintasi permettendo di sintetizzare ATP, quindi si annulla la differenza di potenziale che prima si era creata perché gli ioni idrogeno rientrano nella matrice e permettono la sintesi di atp dal complesso enzimatico che fuoriesce dalla matrice mitocondriale .

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

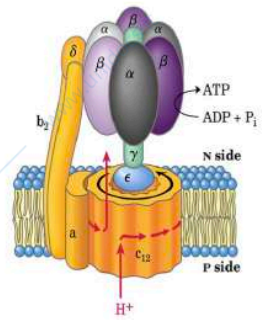
COMPLESSO DI ATP SINTASI: insieme di proteine, alcune con attività enzimatica e che permette di sfruttare la forza motrice protonica e trasformarla in energia chimica quindi in ATP.



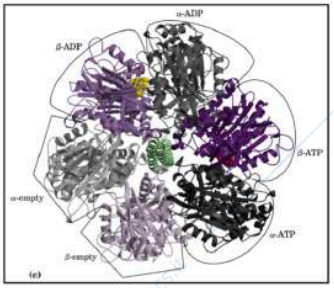
La struttura: a sinistra vediamo la parte intermembrana in basso ovviamente con le alfa eliche in particolare da **12 alfaeliche** così da ancorare la testa alla membrana mitocondriale interna, quindi alfa eliche perché hanno elevata composizione di amminoacidi idrofobici che permettono alla proteina di stare bene nella membrana cellulare. La parte inter-membrana si chiama la regione **FO,** (NON F ZERO!!!!!!), il nome è nato dal fatto che è stato visto che ci sono alcuni veleni che hanno un effetto letale e tra questi velini la ouabaina, sostanza tossica estratta da alcune piante che ha effetto letale perché va a indire questa regione dell'ATP sintasi, FO è la particella inibita dalla ouabaina. Da un punto di vista funzionale è la regione che fa passare i protoni dallo spazio intermembrana nella matrice mitocondriale quindi li fa tornare nella matrice mitocondriale, questa parte intermembrana è collegata da un gambo, altre subunità più piccole, alla testa dell'ATP sintasi dove avviene la sintesi dell'ATP quindi la parte catalitica è il dominio detto **F1.** A destra vediamo come la possiamo schematizzare. La regione intermmebrana è formata da 12 subunità, il termine c-12 indica appunto che ci sono 12 alfa eliche biposte tutte a centro, e che sono responsabili di far rientrare gli ioni idrogeno infatti se seguiamo il percorso degli ioni idrogeno dallo spazio intermembrana che è il p Side, entrano a livello di una delle 12 subunità, passano lungo le altre e poi rientrano nello spazio intermembrana, quindi c'è un passaggio di ioni idrogeno ma non è un canale ionico che fa passare semplicemente uno ione idrogeno perché succede qualcosa di più complesso e che è in grado di andare a ruotare le subunità, l'ingresso di uno ione idrogeno comporta una serie di modificazioni conformazionali che fanno ruotare la subunità FO nella membrana mitocondriale, un po come succedeva con l'ossigeno che regina con la prima subunità, lo spostamento del gruppo EME si faceva sentire dalle altre subunità che ruotano appunto di 15 gradi permettendo il passaggio da forma tesa a rilassata. Questo insieme di subunità che costruiscono il dominio FO sono collegate alla subunità epsilon che è collegata ad un'altra subunità gamma che forma lo stelo vero e proprio del fiore della regione catalitica dell'ATP sintasi, la regione gamma che costituisce lo stelo infatti la si ritrova fino in alto se guardiamo bene , è una lunga proteina che mette in comunicazione la regione FO con la regione F1 ed in più è collegata a tutte e **6 le subunità del dominio F1** dove avviene la sintesi di ATP. La sintesi di atp non avviene su tutte e 3 le subunità, le subunità sono beta alfa beta alfa beta alfa, quindi 3 alfa e 3 beta alternate, le subunità catalitiche vere e proprie sono le subunità BETA dove avviene la sintesi di ATP, le subunità alfa svolgono un ruolo più strutturale. Inoltre sono presenti altre subunità (**BETA DUE e DELTA**), quelle sulla sinistra che hanno il ruolo di rendere stabile tutto questo grande complesso.

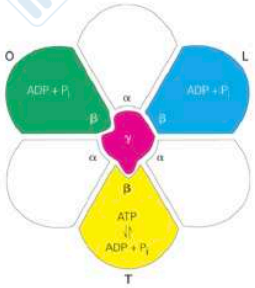
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Fo (Fo= inibita dall'ouabaina) immersa nella membrana mitocondriale
F1 sporge nella matrice e contiene 5 subunità.
Il sito attivo è sulla subunità β. L'esamero $\alpha_3\beta_3$ è unito a Fo dalle subunità ε e γ. Ogni subunità β è diversa e interagisce con una diversa faccia della subunità γ

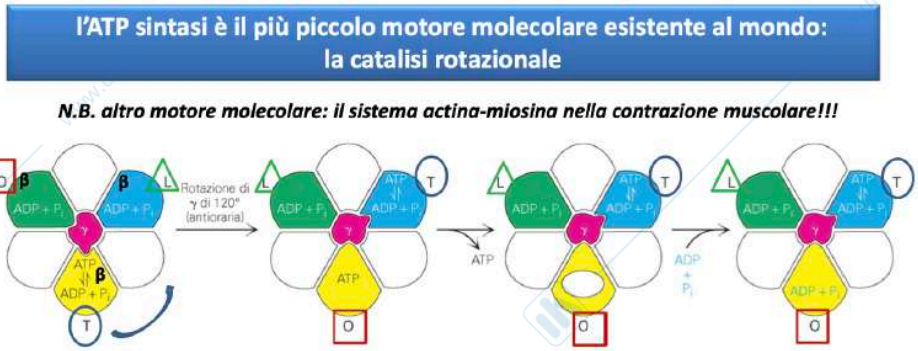




In alto a sinistra è riportata la stessa struttura, in basso è rappresentata la subunità F1 vista in sezione trasversale.

A sinistra vediamo le diverse subunità che sono alternativamente alfa e beta, e al centro c'è lo stelo del fiore ovvero la subunità gamma che arriva fino in cima. C'è da notare una particolarità: ovvero la subunità gamma non è un cilindro perfetto, ma è dotata di invaginazioni ed estrusioni, quindi è detta *proteina dentellata* che così prende il contatto con quello che c'è intorno. Quindi se questa subunità gamma potesse ruotare si porterebbe dietro anche tutte le altre subunità che iniziano ad essere chiamate in modo più specifico. Le beta infatti, che sono quelle catalitiche, vengono chiamate con termini T, L e O.

- **CONFORMAIZONE T: tesa**, l'adp e p sono così vicini che non possono far altro che reagire tra di loro e sintetizzare atp
- **CONFORMAZIONE L: lassa**c'è ADP + P ovvero entrano i due substrati della reazione, quando gamma ruota perché è collegata al dominio fo che sta ruotando, sposta l'invaginazione e l'estrusione e questo contatto cambia la conformazione di una proteina e si riflette sulla proteina adiacente quindi se gamma cambia il posto dell'invaginazione e dell'estrusione fa si che la subunità beta andando in senso antiorario fa mettere vicini tra di loro ADP e P.
- **CONFORMAZIONE O: aperta**



Le subunità β sono i tre siti attivi che possono esistere in 3 conformazioni: L, lassa che lega ADP e Pi; T, tesa che lega l'ATP ad alta affinità e O, aperta che può legare o rilasciare i nucleotidi. Queste subunità sono una diversa dall'altra in quanto diversa è l'interfaccia con la subunità γ. La subunità γ ruota su se stessa per incrementi di 120° : ADP e Pi sono inizialmente legati a T, si ha la sintesi di ATP e una rotazione che rotazione trasforma T in O. Contemporaneamente L viene convertito in T e l'ATP viene rilasciato. Nuove molecole di ADP e Pi entrano nel sito O. un'ulteriore rotazione permette di mantenere ADP e Pi nella forma L.
Due dei tre siti catalitici si alternano nella loro funzione e l'ATP non può essere rilasciato da un sito se l'ADP e Pi non sono legati all'altro.

Come funziona FO?
Questa atp sintasi viene definita anche un motore molecolare ovvero un motore in cui la benzina sono gli ioni idrogeno che rientrano nella matrice e mi fanno ruotare F1 infatti si parla di un meccanismo particolare di catalisi: CATALISI ROTAZIONALE: il cambiamento di conformazione associato alla

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

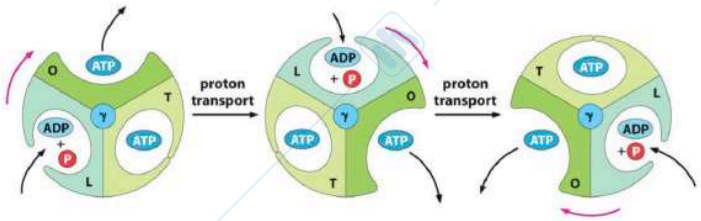
rotazione della subunità gamma mi porta a un cambiamento di conformazione che mi permette sintesi di atp. Quindi partiamo nella descrizione da quella che è la subunità gamma, questo cambiamento di conformazione delle varie subunità che passano da lassa a aperta a tesa è dovuto ad una tacca che compie la subunità gamma. Se la subunità gamma compie un movimento di 120 gradi, si ha il cambio conformazionale delle subunità. Per sintetizzare una molecola di atp è richiesto che la subunità gamma compia tre passaggi:

1. Ingresso di P e adp in subunità beta
2. Subunità beta che diventa tesa e quindi permette sintesi di atp
3. Una volta che l'atp è sintetizzato bisogna passare ad O in modo che l'atp possa uscire dal complesso ed andare nella matrice , O rimane vuota e può andare ad alloggiare ADP e P , una volta che O prima diventa L e T e si sintetizza ATP.

Quindi il giro completo ovvero il passaggio O T L avviene per tre scatti che la subunità gamma fa, questi scatti portano a un movimento di 120 gradi della subunità gamma.

Se guardiamo l'ATP-sintasi in sezione trasversale, a livello delle subunità alfa e beta (dove avviene la sintesi di ATP):

Gli ioni H che formano il gradiente protonico quando rientrano nella matrice mitocondriale (impermeabile!!), possono farlo solo passando da uno specifico trasportatore, che funziona come un canale di membrana, cioè ogni ione H che entra nella subunità FO fa compiere alla subunità F1 una rotazione di 120°. l'ATP si sintetizza al termine di un giro completo di F1, cioè dopo una rotazione di 360°, che avviene per ingresso di 3 H+



Il gradiente protonico, passando attraverso un canale transmembrana formato dalla subunità FO serve quindi a muovere tale subunità. Il movimento è trasferito alla subunità α/β che andando incontro a modifiche conformazionali (stati L, O, T) permette la sintesi di ATP a partire da ADP e Pi

La lassa quindi prende ADP e P, nella tesa avviene la sintesi di ATP perché si trovano insieme e la subunità O che permette all'ATP di uscire nel citosol. Il passaggio ad ogni configurazione è permesso dal trasporto dei protoni, uno ione idrogeno è entrato nella subunità FO, ha permesso il cambiamento strutturale della subunità gamma, che a sua volta è trasmesso alle subunità beta che possono così passare da una configurazione all'altra.

Quando entra un protone, la subunità gamma compie una tacca, quindi 120 gradi, ma siccome la sintesi di atp avviene perché le tre subunità beta cambiano la loro configurazione vuol dire che la subunità gamma deve fare tre giri e se un idrogeno permette il movimento di 120 gradi affinché si venga ad avere il movimento completo occorrono 3 idrogeni nella subunità Fo così che la subunità gamma possa fare tre movimenti da 120 gradi e quindi un giro completo e in un giro completo 1 atp.

Riassumendo: catalisi rotazionale perché l'ingresso di un idrogeno cambia la struttura di gamma che si fa risentire alle altre subunità che via via cambiano struttura. Se noi potessimo vedere dall'alto questo fiore vedremmo appunto le subunità beta che si muovono, andando a marcare con una sonda fluorescente una sola subunità beta ed analizzandolo al microscopio a fluorescenza si vedeva che si muoveva la fluorescenza in

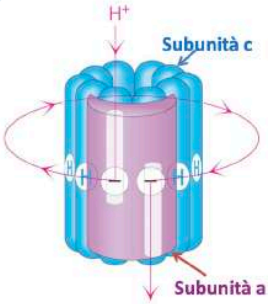
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

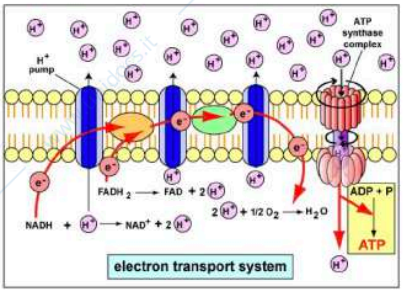
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

modo rotatorio. Quindi 3 ioni idrogeno perché ogni ione idrogeno fa compiere a gamma un movimento di 120 gradi quindi 3 ioni idrogeni per movimento completo.

Uno ione idrogeno entra nel complesso multirpoteico di fo portando a ruotare questo dominio ma questa rotazione è trasmessa alla subunità gamma che fa ruotare quello che è il dominio F 1 permettendo la sintesi di atp. Un idrogeno CAUSA TUTTO! L'idrogeno entra dentro a livello di una delle 12 subunità che abbiamo chiamato subunità c e questo idrogeno va a trovare un aspartico presente nella struttura della subunità c, aspartico nella forma COO- si protona e diventa cooh, quindi l'aspartico idrogenato, non può più formare i legami a idrogeno che formava prima quindi avviene una variazione di legami tra i vari residui amminoacidici e quindi entrano in comunicazione tra di loro due regioni della proteina che vanno a formare come un <u>semcanale</u> quindi si forma questo semicanale, e l'aspartico è costretto di nuovo a rilasciare idrogeno poi rilasciato nella matrice mitocondriale ma l'aspartico è tornato coo- e quindi torna come prima-> <u>ecco perché avviene la rotazione del dominio FO.</u>

In che modo il flusso dei protoni attraverso Fo favorisce la rotazione della subunità γ? Le subunità c sono formate da 2 eliche che contengono 1 Asp: nell'ambiente ricco di protoni (spazio intermembranario) l'Asp si protona e la subunità ruota finche i 2 semicanali della subunità a entrano in contatto e l'Asp si ritrova in un ambiente povero di H+ (la matrice) dove viene rilasciato.





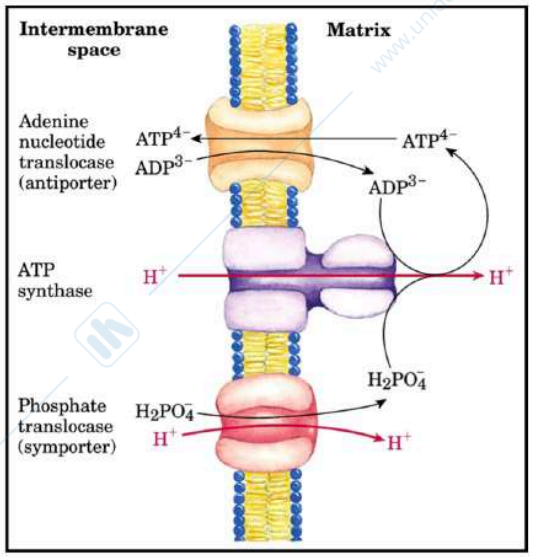
Il movimento dei protoni da una zona a alta [H] ad una a bassa [H] fornisce l'energia necessaria alla rotazione dell'anello c.

Il gradiente di H+ serve anche al simporto con il fosfato che con l'ADP permetterà la sintesi di ATP nella sintasi. L'antiporto ADP/ATP a sua volta permette di scambiare i nucleotidi sui due lati della membrana

ADP-ATP traslocasi

ADP e ATP non possono diffondere liberamente attraverso la membrana mitocondriale interna

fosfato traslocasi



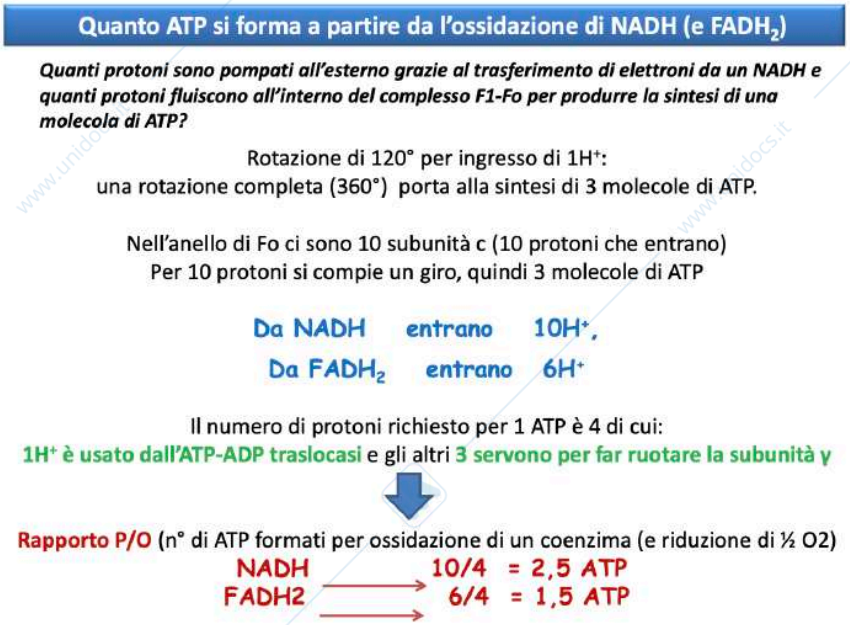
L'atp sintasi fa passare uno ione idrogeno dallo spazio intermembrana verso la matrice mitocondriale andando a sintetizzare una molecola di ATP, esso si forma nella matrice mitocondriale ma a me serve nel <u>citosol</u> di qualunque cellula.

Quindi l'atp deve uscire e andare prima nello spazio intermembrana e

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

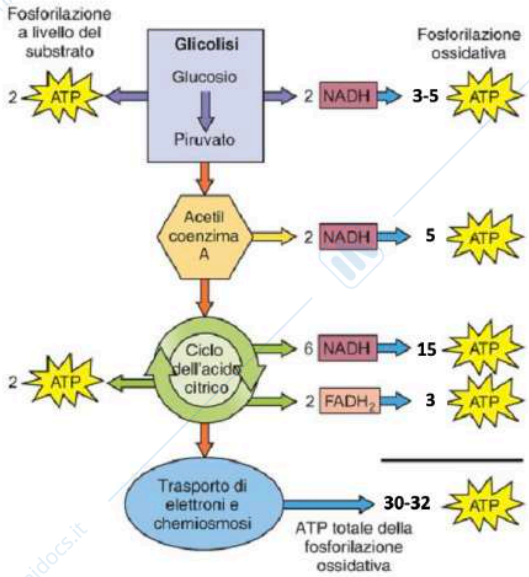
poi nel citosol. L'atp quindi deve uscire dal mitocondrio e per farlo usa un trasportatore di membrana che porta ATP fuori dal mitocondrio, ma è un sistema di ANTIPORTO, e entra ADP che servirà come substrato all'ATP sintasi. Il fosfato invece dall'esterno del mitocondrio deve entrare dentro perché serve anche lui come substrato, in questo caso c'è SIMPORTO, ovvero l'ortofosfato viene trasportato all'interno della matrice mitocondriale insieme ad uno ione idrogeno, questo mi fa sospettare che tutti gli ioni idrogeno che si sono accumulati in quello che è lo spazio intermmebrana, non tutti sono a disposizione per passare da ATP sintasi e permettere la sintesi di ATP, un po devono essere consumati per far entrare il fosfato prima e portare ATP fuori dopo. Quindi dei dieci ioni idrogeno per un nadh in realtà non li ho tutti e 10, ne ho meno perché alcuni mi servono per sostenere tutti questi meccanismi di trasporto.



È il rapporto PO (fosfato ossigeno): ovvero numero di atp che si formano per ossidazione di un nadh o di un fadh2. Noi si è detto che quando entra uno ione idrogeno si ha la rotazione di F1 di 120 gradi ma per sintetizzare un ATP devo avere una rotazione di 360 gradi, quindi per ruotare completamente f1 e sintetizzare una molecola di ATP mi servono 3 ioni idrogeno quindi 3 ioni idrogeno per 1 atp. Da nadh entrano 10 h+, dal fadh2 6 ioni h+, dal nadh si potrebbero formare 10\3 quindi 3,3 periodico molecole di ATP, per il fad 6\3 quindi 2 molecole di atp. In realtà si è visto che dal nadh vengono prodotte 2,5 di ATP per ogni nadh ossidato e dal FADH2 1, 5 di ATP. Perché si deve tener conto del fatto che una parte degli ioni idrogeno devono essere usati per portare atp fuori e adp e p dentro quindi se io considero tutto questo processo, dei 10 ioni idrogeno che una molecola di nadh permette di formare noi ne abbiamo una parte per la sintesi di atp e un'altra parte usati per esportare atp fuori dal mitocondrio, quindi non si divide per ma per 4 ioni idrogeno perché 3 servono per la sintesi di una molecola di ATP e uno serve per portare fuori l'ATP che si è sintetizzato e quindi per mantenere il sistema di trasporto. **Quindi dal nadh 2, 5 atp; dal fadh2 1,5 atp.**

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Quanto ATP si produce a partire da 1 molecola di glucosio?

Dalla glicolisi si formano 2 atp per fosforilazione a livello del substrato: dall'1 3 bifosfoglicerato e dal fosfoenolpiruvato, ma si formano anche due nadh che possono formare dai 3 ai 5 atp, non siamo precisi perché i sistemi navetta sono due, uno è quello de glicerofosfato in cui il nadh entra nella catena respiratoria travestito da fadh 2 che produce 1, 5 atp quindi 3 atp; se entra con il malato aspartato allora 5 atp perché entrano come nadh quindi 5 atp. Nella reazione da piruvato ad acetil co A produco 2 nadh quindi 5 atp. Ma durante il ciclo di krebs intanto si hanno due atp a livello della reazione da succinil coA a succinato dove si formano appunto due GTP che è come dire ATP, invece i 3 nadh e il fadh2 che si forma in un ciclo di krebs devo ripeterlo due volte perché ho due piruvati quindi 15 atp da 6 nadh e 3 atp da due fadh2 quindi una molecola di glucosio quando entra nel metabolismo aerobio mi fa produrre un totale di **30-32 atp.**

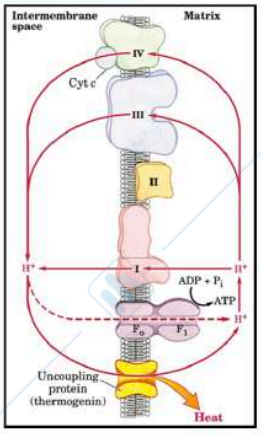
Un uomo a riposo richiede 85 kg di ATP al giorno!!!!!
Il sistema di mantenimento dell'energia derivata dall'ossidazione dei nutrienti è estremamente efficiente, ma in parte questa energia è dissipata come calore.....

Generazione di calore

Il disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa può essere biologicamente importante

Termogenesi

L'energia del gradiente viene dissipata come calore



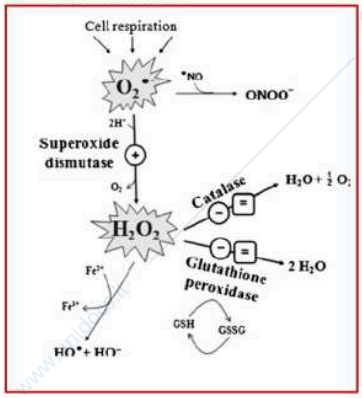
Anche per generare calore serve energia quindi quando si ossidano i nutrienti dal glucosio che abbiamo visto ora ma anche dagli acidi grassi e dalle proteine non tutti i coenzimi ridotti sono usati per la sintesi dell'atp in quanto nella nostra membrana mitocondriale è presente una proteina che è chiamata **disaccoppiante** che va a consumare una parte dei nadh che si producono dall'ossidazione dei nutrienti e quindi una parte del gradiente protonico non viene consumato per sintetizzare atp ma viene usato per andare a produrre calore, quindi una parte del gradiente non va a produrre atp, non passano dall'atp sintasi ma attraverso le proteine disaccoppianti (COME LA TERMOGENINA) CHE DISSIPA L'ENERGIA DEL GRADIENTE SOTTOFORMA DI CALORE.

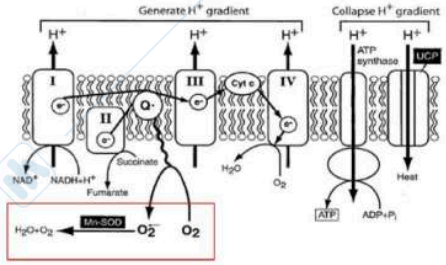
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

La formazione di radicali liberi a livello dei mitocondri

A livello del complesso 3 e in particolare nel punto in cui il CoQ ridotto passa i suoi elettroni al sistema dei citocromi (che possono accettare un solo elettrone per volta), si possono generare elettroni spaiati che riducono in maniera parziale l'ossigeno formando specie con elettroni spaiati, altamente reattive che vanno a ossdare componenti cellulari (membrane, DNA, Proteine), alterandone la funzione





1) $2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \xrightarrow{\text{superoxide dismutase}} H_2O_2 + O_2$

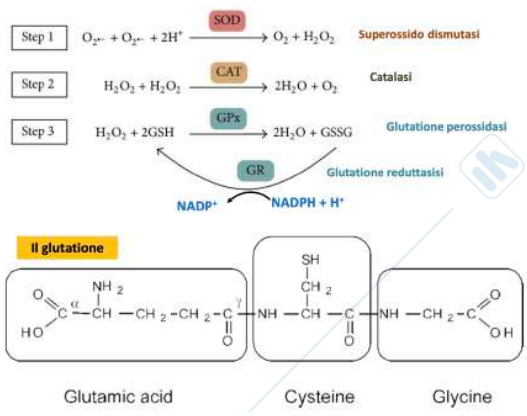
2) $2H_2O_2 \xrightarrow{\text{catalase}} 2H_2O + O_2$

L'azione combinata di enzimi endogeni porta comunque alla «neutralizzazione» di queste specie reattive e l'ossigeno è ridotto ad acqua.

A livello del complesso 3, in particolare del coenzima Q si possono formare dei radicali liberi perché si è visto che per completare il ciclo dei citocromi b servivano due molecole di coenzima q in modo tale che si formasse il meno possibile la forma di coenzima q radicalizzo; ma che ovviamente un po si forma quando il coenzima q è con un solo elettrone quindi i radicali sono molto reattivi perché hanno elettrone spaiato e anche se se ne forma poco di questo coenizma q radicalizzo questa forma è molto reattiva perché è una specie instabile quindi tende a raggiungere la stabilità andando ad eliminare il radicale libero quindi succede che questo radicale libero è donato alle specie presenti nell'ambiente cellulare, quindi è presente l'ossigeno che se invece di ricevere due elettroni ne riceve 1 diventa radicale libero O2+. Si viene a formare **l'anione superossido** specie molto reattiva che ossiderebbe tutte le macromolecole danneggiandole.

Ma il nostro organismo si è organizzato per annullare i radicali liberi grazie a degli enzimi molto efficienti tra cui la superossido dismutasi che trasforma il superossido in acqua ossigenata che è sempre ossidante ma meno dannosa: quindi da anione superossido si passa ad acqua ossigenata ed ossigeno (**impara** la reazione che c'è scritta). Ma l'acqua ossigenata può formare delle specie radicaliche quindi un radicale ossidrile ad esempio allora ci sono due sistemi che vanno a neutralizzare completamente l'acqua ossigenata riducendola ad acqua con due enzimi che usano come substrato l'acqua ossigenata che sono:

1. Catalasi che partendo da due molecole di acqua ossigenata forma due molecole di acqua e una molecola di ossigeno



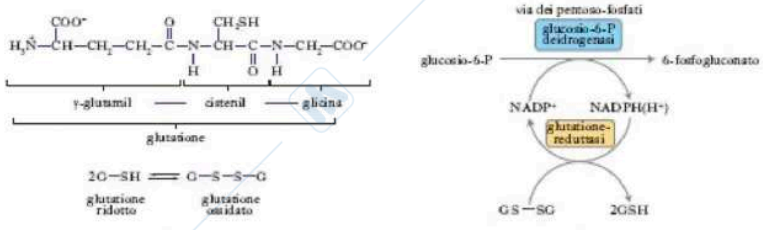
2.Glutatione perossidasi

La superossido dismutasi usa due anioni superoddiso che si possono essere formati per acquisizione di un radicale del coenzima q formando acqua ossigenata ed ossigeno ,l'acqua ossigenata può essere rimossa con catalasi che usa due molecole di acqua ossigenata e ossigeno e l'altro e il meccanismo della glutatione perossidi, questi enzimi qui sono tutte DIOSSOGENASI : perché si trasferisce ossigeno dai substrati ai prodotti e più in generale sono ossidoreduttasi. **IMPARA I 3 STEP.**

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

glutatione perossidasi
Enzima che neutralizza il perossido di idrogeno (acqua ossigenata, HOOH) o altri perossidi (ROOH) trasformandoli in acqua o nell'alcol corrispondente mediante l'ossidazione di molecole riducenti (NADPH). L'enzima appartiene alla classe delle ossidoreduttasi.

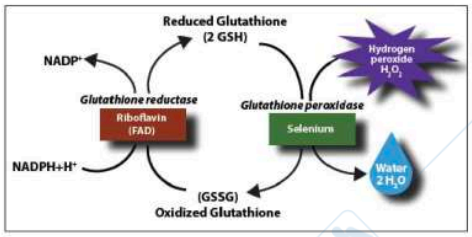


Nella maggior parte delle biosintesi, i precursori sono più ossidati dei prodotti. Quindi, occorre disporre di **potere riducente**. Il donatore di elettroni nelle biosintesi riduttive è il NADPH, la forma ridotta del nicotinamide adenin dinucleotide fosfato (NADP+). Il NADPH viene utilizzato quasi esclusivamente per le biosintesi riduttive (biosintesi acidi grassi, colesterolo, gluconeogenesi…), mentre il NADH viene usato principalmente per produrre ATP.
Il NADPH viene prodotto in forma ridotta in due reazioni: la via dei pentoso fosfato e la via dell'enzima malico che utilizzano NADP per produrre NADPH da usare poi nelle vie biosintetiche e nella rigenerazione del GSH.

La glutatione perossidasi riduce l'acqua ossigenata trasformando l'acqua ossigenata in acqua mentre usa un coenzima (il gsh) per ossidarlo (quindi è un ossidoriduzione). Esso in realtà non è un vero e proprio coenzima perché non deriva da una vitamina. Il glutatione è un tripeptide perché è fatto da acido glutammico, cisteina e glicina (**impara** a scriverlo anche in questo modo). La cisteina è l'amminoacido funzionale, ovvero la cisteina che partecipa come substrato nella sua forma ridotta quindi con la sua catena laterale CH2 SH, si ossida durante la reazione diventando GSSG (OVVERO l'ossidazione del glutatione va a formare un dimero in cui la xisteina si è ossidata andando a formare un ponte disolfuro con un altra cisteina di un altra molecola di glutatione) quindi entrano due glutationi ridotti per andare a formare una sola molecola di glutatione ossidato. Il glutatione è un tripeptide prodotto attraverso una sintesi metabolica ovvero a partire dai tre singoli amminoacidi che formano un legame peptidico, e per ogni legame peptidico si ha il consumo di una molecola di ATP. Se osserviamo bene l'acido glutammico vediamo che quello che noi abbiamo chiamato il carbonio alfa a cui è attaccato il gruppo amminico e il gruppo carbossilico e la catena laterale dell'acido glutammico, **quindi il primo legame similpeptidico non avviene con il gruppo carbossilico attaccato al carbonio alfa ma con quello attaccato al carbonio gamma** .il legame peptidico successivo avviene invece normalmente, il nome per esteso sarebbe acido gammaglutamilcisteinilglicina.

Gli antiossidanti

GLUTATIONE: permette la riduzione dell'acqua ossigenata (dannosa, formata per azione della SOD, ad acqua). Nella reazione, catalizzata dalla glutatione peroxidasi, 2GSH si ossidano a GSSG. Il GSH viene poi rigenerato in una reazione catalizzata dalla glutatione reduttasi che ha come coenzima il NADPH (coenzima che si forma nella via dei pentoso fosfato e nella via dell'enzima malico).



Il GSH è quindi un anti-ossidante endogeno che partecipa alla rimozione dei radicali liberi, principalmente quelli che si formano a livello della catena respiratoria.

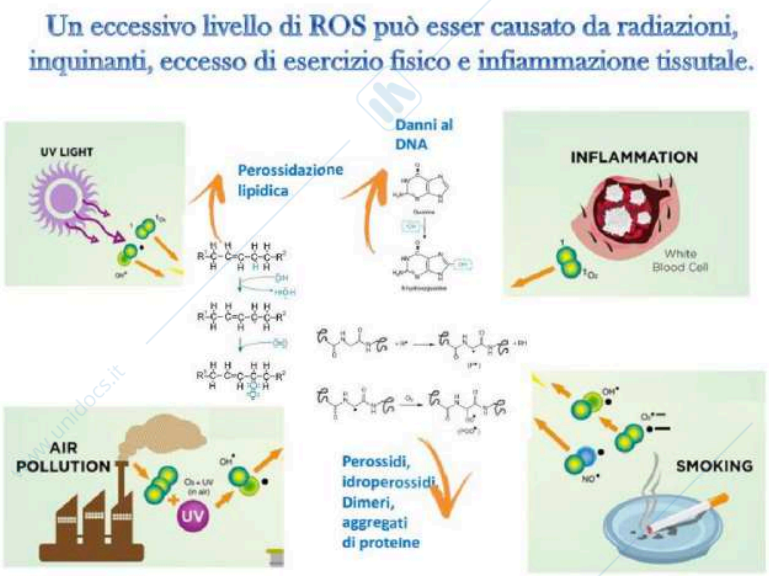
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Una volta formato il dimero può essere riciclato per tornare alla forma ridotta. La riduzione del glutatione ossidato a due molecole di glutatione ridotto è effettuato dalla glutatione reduttasi che riduce il glutatione ossidato a quello ridotto. Quindi ci dovrà essere una specie ridotta che si ossida che è il **NADPH** con struttura simile al nadh, coenzima delle deidrogenasi che funziona sempre con l'anello niacinico che accetta e cede ioni idrogeno.ma ha quindi un ruolo del tutto diverso perché funziona da riducente. Infatti funziona nell'anabolismo che sono una serie di riduzioni accompagnate dall'ossidazione del nadph, **quindi il nadph è chiamato anche potere riducente. Il nad agusce nella forma ossidata e nel catabolismo si riduce, il nadph invece reagisce nella forma ridotta e nell'anabolismo viene ad ossidarsi**.

Quindi il nad diventa nadh e si riossida nella catena respiratoria, il nadph si trasforma in nadp e per portarlo nella sua forma ridotta nuovamente ci sono modalità che coinvolgono vie metaboliche particolari in cui una è quella della via dei pentoso fosfati (via anabolica dei carboidrati).

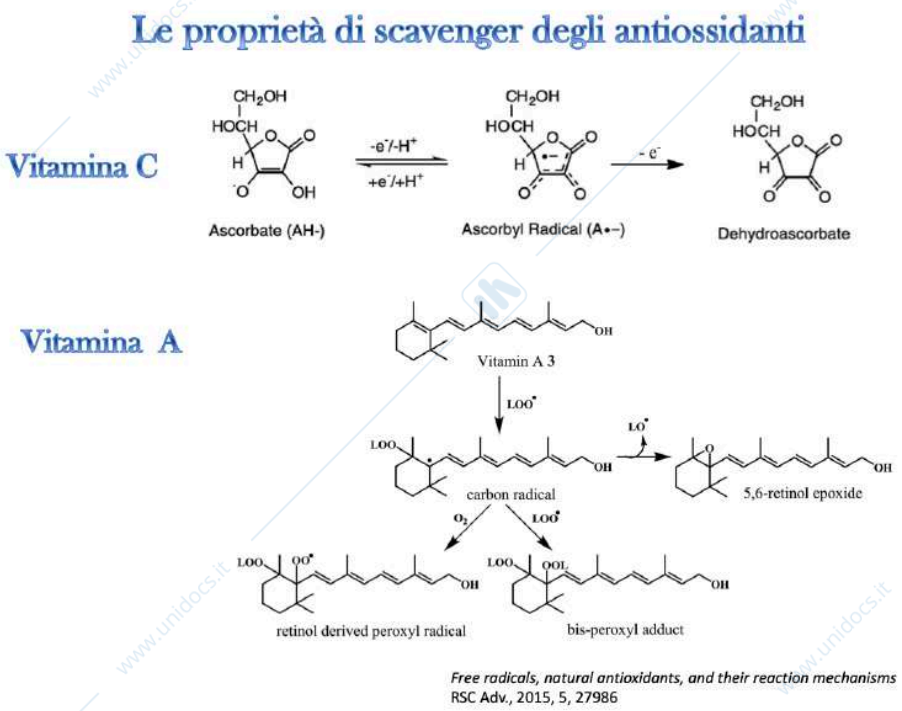
Il glutatione ridotto va a ossidarsi a glutatione ossidato per permettere la riduzione dell'acqua. Siamo in presenza di un altro enzima il cui meccanismo di catalisi dipende proprio dalla presenza di un oligo elemento che è il **SELENIO** che è il cofattore della glutatione perossidasi, usa il selenio nel suo sito attivo. La glutatione redattasi che riduce il glutatione usando il nadph e quindi permettendo di formare il nadp usa come coenzima la riboflavina, quindi ha il **fad come gruppo prostatico** che trasferisce due idrogeni e due elettroni andando a permettere la riduzione dell'anello isoallosazinico. Il GSH è un antiossidante ENDOGENO perché elimina i radicali liberi che si formano a livello della catena respiratoria.



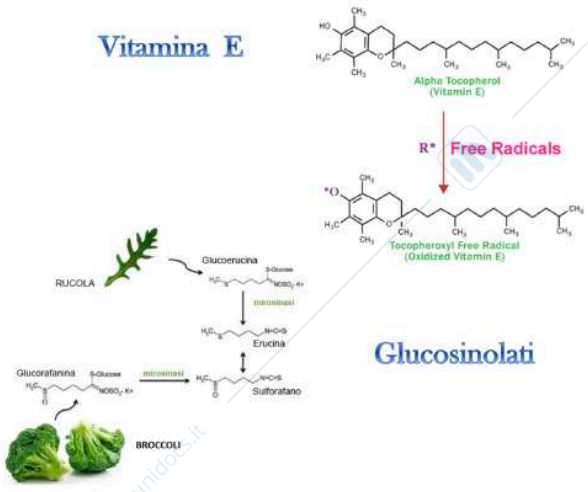
I radicali liberi causano danno alle membrane, al DNA.. possono causare peroddisazione lipidica ovvero un acido grasso insaturo può essere trasformato in un perossido e quindi la sua funzione viene alterata, ma anche mutando le basi del DNA, in particolare la guanina che può subire un'idrossilazione. Ma anche a livello delle proteine che acquisendo questi radicali liberi possono tenerlo sulla loro struttura e diventare specie molto reattive che tendono a reagire con altre proteine che sono radicaliche, sono specie che ora non funzionano più . Oppure si possono formare perossidi e proteine la cui catena laterale è diventata perossido non funziona più bene. I radicali liberi si formano anche per luce ultravioletta, per inquinamento di aria, per il fumo ma anche durante il processo infiammatorio che, una volta che si sono attivate le

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



vie dell'infiammazione, si producono alcuni mediatori radicalici che possono aumentare il livello di stress ossidativo nelle cellule causando danni quindi la negatività di un'infiammazione è vastissima. I mediatori infiammatori sono le citochine, la cascata citochinica legata all'infiammazione è molto grave. L'eliminazione dei radicali liberi esogeni, non è effettuata solo dal glutatione ma anche da altre molecole antiossidanti che hanno modalità di funzionamento diversa, tra questi la vitamina c che era essenziale per andare a mantenere ridotto l'atomo di ferro dell'idrossilasi che permetteva la formazione dell'idrossiprolina, quando la c funziona come antiossidante, funziona come tale perché ha dei gruppi che possono essere ridotti, passa da acido ascorbico a deidroascorbico perché prende gli elettroni del ferro che deve sempre stare allo stato ridotto e può fare la stessa cosa quando trova dei radicali, può catturare un radicale demoralizzando la sua carica negativa all'interno dell'anello finche poi magari non arriva un altro elettrone spaiato che la porta alla forma ridotta che non è più tossica. Scavenger vuol dire spazzino perché spazzano via i radicali dall'ambiente cellulare catturandoli nella loro molecola. Anche le vitamine liposolubili, come la **A**, fatto da anello e lunga coda isoprenoide, può catturare un perossido radicalico andando a prendere il radicale e trasformarlo in un prodotto meno tossico. La vitamina a cattura i radicali sulla propria molecola formando composti ossidati che poi vengono come idroperossidi o come radicali perossidi eliminati dalla cellula.

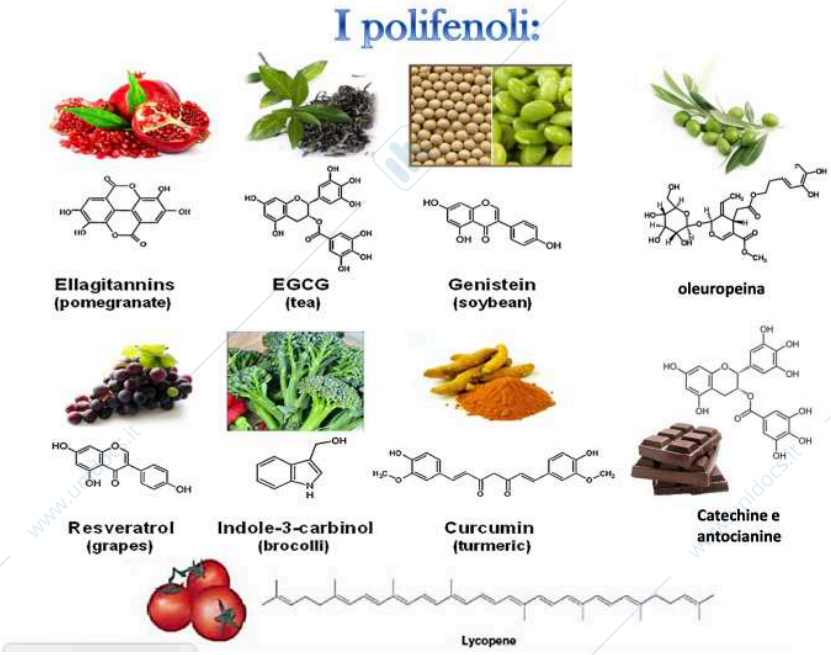


Anche la e è liposolubile, c'è un composto similarmoatico e la coda isoprenoide e può catturare i radicali liberi trasformandosi in una forma ossidata poi eliminata dal nostro organismo, sono quindi specie vitamine ossidate. Anche i glucosinolati sono delle molecole che si trovano ad esempio nelle brassicacee (rucola, broccoli…) che contengono molecole importanti che sono i sulforani che hanno un gruppo tiocianato che è quello che causa il puzzo ma possono funzionare anche

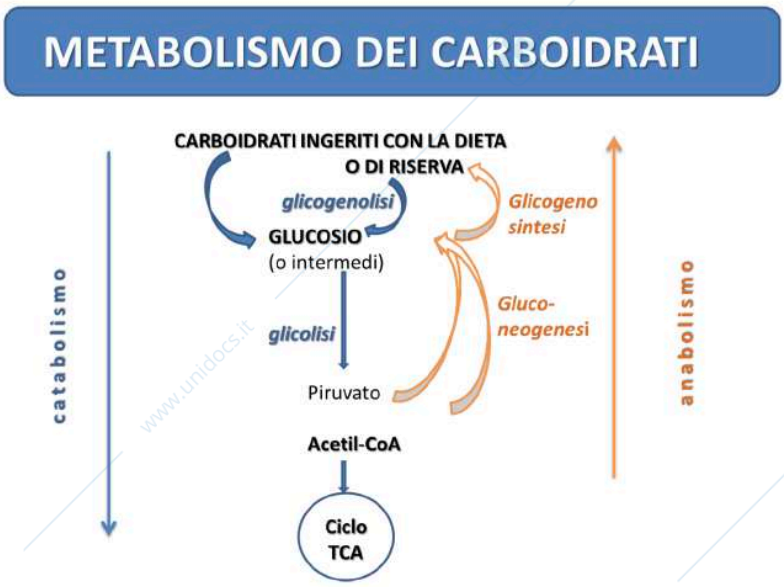
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

loro da catturattori di radicali liberi.



Si chiamano polifenoli perché hanno tanti gruppi aromatici che gli permette di funzionare da catturato di radicali liberi infatti li eliminiamo noi sottoforma di polifenolo ossidato, si trovano nella soia, nel vino, la curcuma, le antocianine presenti nel cioccolato o nel tè verde, l'olio d'oliva e così via… i pomodori invece non sono con una parte aromatica ma hanno una lunga catena isopreni che gli da il colore rosso.

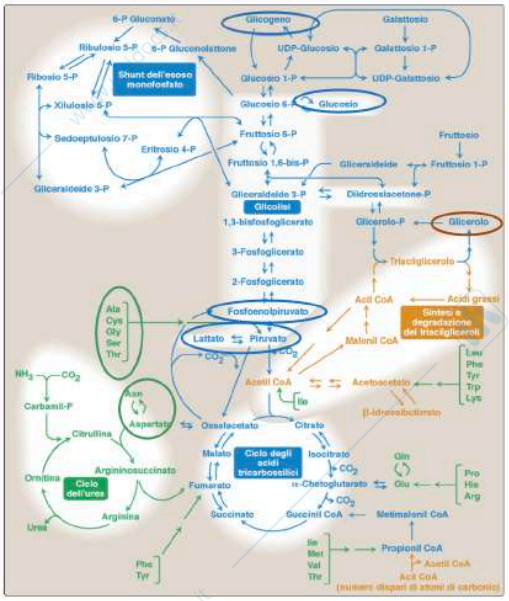


Introduzione: abbiamo appena finito il catabolismo, e da ora inizia l'anabolismo. Abbiamo visto tutto il catabolismo dei carboidrati passando per quelle reazioni della glicogenolisi e della glicolisi e si arrivava a produrre piruvato , abbiamo visto ciclo di krebs, catena respiratoria e fosforilazione ossidativa, noi ora dobbiamo andare vedere una serie di reazioni che sono l'anabolismo dei carboidrati.

Queste reazioni sono le vie opposte al catabolismo quindi avremo gluconeogenesi (sintesi del glucosio) e sintesi del glicogeno (il glucosio in eccesso è immagazzinato come glicogeno, quando di glucosio ce n'è tanto, nel fegato e nei muscoli).

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

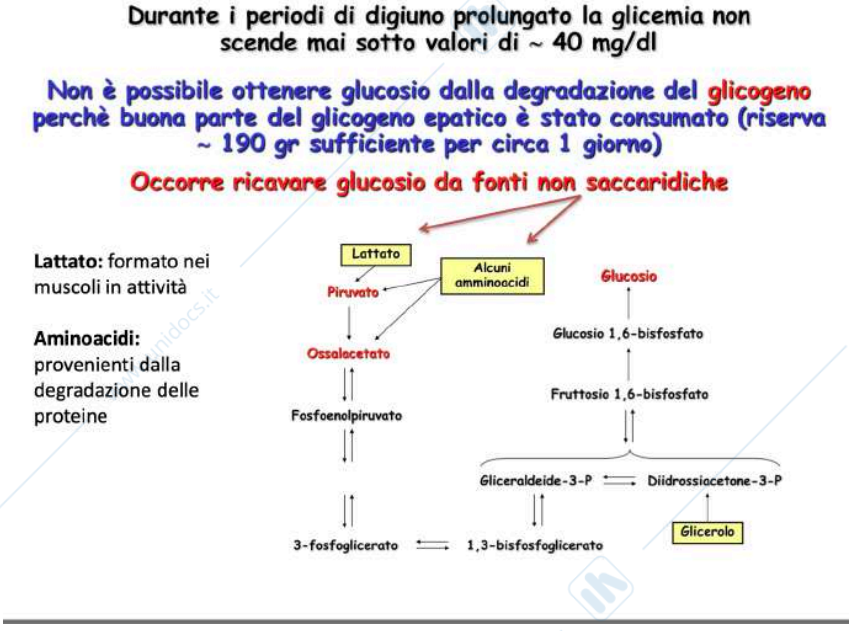
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



La gluconeogenesi ci porta a partire dal piruvato fino ad arrivare prima al glucosio attraverso la gluconeogenesi e poi dal glucosio al glicogeno grazie alla glicogenosintesi. Ci mancano da analizzare l'anabolismo degli acidi grassi e quelle degli amminoacidi. La via dei pentoso fosfati è una via anatolica che riguarda i carboidrati.

Gluconeogenesi:

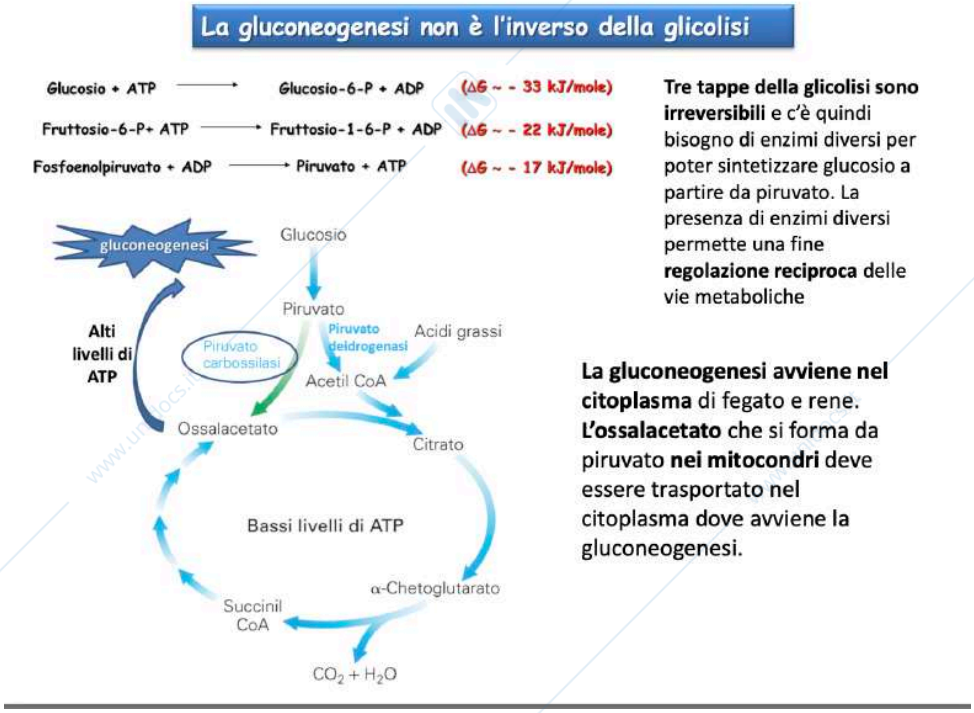
Vuol dire nuova sintesi di glicogeno, alla lettera. Nuova nel senso che come abbiamo già detto se fosse lo stesso piruvato derivato dal glucosio a dare origine a nuovo glucosio si andrebbero a creare cicli futili: la glicolisi produce piruvato e la gluconeogenesi userebbe il piruvato per sintetizzare glicogeno, non ci sarebbe alcun tipo di resa netta. La sintesi parte da dei precursori che quindi non sono il privato e fra questi il lattato che abbiamo visto che si forma nel muscolo a partire dal piruvato nella fermentazione lattica. Se si parte dal lattato che si è formato dal piruvato non sarebbe la stessa cosa? No perché ogni organo lavora a modo suo quindi il lattato si forma nei muscoli in attività mentre invece la sintesi di glucosio avviene quasi esclusivamente nel fegato e un po' nel rene quindi per il fegato il lattato è un metabolita nuovo che is è formato nel muscolo e che se non potesse essere riciclato così sarebbe eliminato dal nostro organismo. Fonte di glucosio sono anche alcuni amminoacidi che logicamente provengono dalla degradazione delle proteine. Con una serie di reazioni quindi possono trasformarsi in piruvato e ossalacetato. Quindi la prima parte è strettamente connessa con il catabolismo degli amminoacidi quindi per apprezzare la via della gluconeogenesi è meglio avere conoscenze sul catabolismo degli amminoacidi. Ma noi prima facciamo i carboidrati quindi apprezzeremo in pieno il potere straordinario di alcuni amminoacidi di alla sintesi



Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

del glucosio solo successivamente. Alcuni amminoacidi sono infatti detti gluconeogenetici ovvero contribuiscono alla sintesi di glucosio. Anche il glicerolo è un precursore e deriva dalla scissione dei trigliceridi.



Le vie anaboliche non sono l'inverso delle vie cataboliche ovvero si vanno in senso opposto ma alcune reazioni, se non tutte, che permettono la biosintesi delle macromolecole non sono l'inverso perché avere vie diverse permette alla cellula di poterle regolare in modo alternato, quindi in un certo momento andrà avanti una via catabolica e in un altro una via anatolica ma questa regolazione alternata non si potrebbe fare se la via fosse sempre la stessa. Quindi nella gluconeogenesi troviamo alcuni enzimi diversi rispetto a quelli della glicolisi. Nella glicolisi ci sono tre tappe che sono irreversibili ovvero che non possono avvenire nella direzione opposta:

1) da glucosio a glucosio 6 fosfato
2) Da fruttosio 6 fosfato a fruttosio 1-6 difosfato catalizzata da PFK1 che è il principale enzima regolatorio della glicolisi
3) Da fosfoenolpiruvato a piruvato ovvero l'ultima tappa

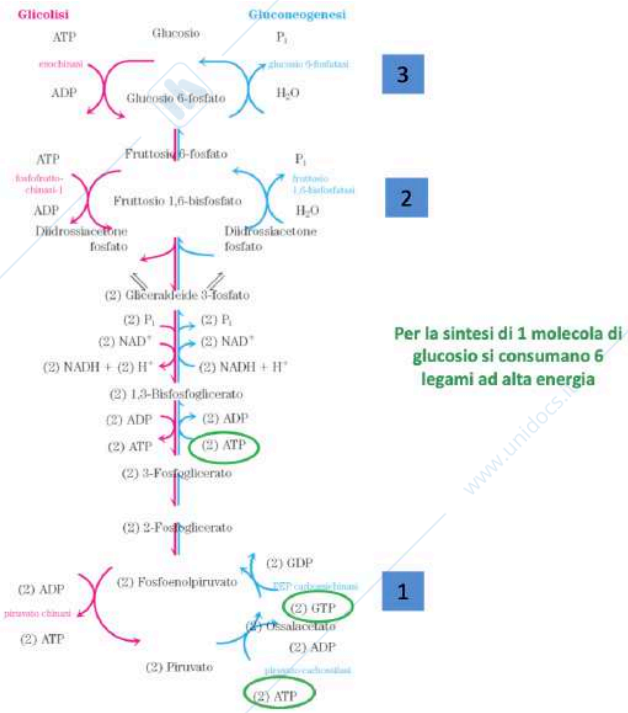
Quindi per queste tre reazioni avremo enzimi diversi, essendo irreversibili. Quindi noi partiremo dal piruvato ma sappiamo che si può formare in vari modi come detto prima ma comunque alla fine entra nella gluconeogenesi attraverso proprio un intermedio che abbiamo trovato nel ciclo di krebs che ossalacetato quindi questo ci fa capire che la piruvato carbossilasi è anaclerotica per il ciclo di krebs perché lo rifornisce quando diminuisce il livello di ossalacetato ma serve appunto anche a rifornire di precurosori la gluconeogenesi perché da piruvato va da ossalacetato che per noi adesso non è più metabolita dei ciclo di krebs ma uno dei primi intermedi che porta al glucosio!!.

La gluconeogenesi e glicolisi sono delle reazioni emblematiche per capire la regolazione reciproca delle vie metaboliche perché ci sono enzimi diversi ma anche si comincia ad intravedere la compartimentalizzazione delle reazioni anaboliche nel senso che noi abbiamo visto come la glicolisi avvenisse nel citoplasma, il piruvato si forma nel citoplasma ma la trasformazione in acetil coA avviene nel mitocondrio così come nel mitocondrio si forma ossalacetato ma la gluconeogenesi avviene di nuovo nel citosol.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Quindi la separazione fisica è anche questa un controllo delle reazioni grazie ad isoenzimi che funzionano alla stessa maniera ma in distretti diversi e quindi con velocità diverse.



Noi vedremo le vie opposte della glicolisi e cioè perché in alcuni casi usano lo stesso enzima quando la via è reversibile visto che gran parte di queste reazioni avvengono nel citosol l'enzima della glicolisi e della gliconeogenesi sono lo stesso, sono diversi gli enzimi quando siamo di fronte a reazioni irreversibili. Le reazioni sono l'inverso della glicolisi e quelle irreversibili sono le 3 dette prima.

Notiamo che noi stiamo parlando di una via anabolica che viene ad utilizzare energia, per andare a sintetizzare 1 molecola di glucosio si consumano **6** molecole di ATP, ben 2 nucleotidi ad alta energia servono nella prima fase ovvero in quella necessaria per poter arrivare da piruvato a fosfoenolpiruvato, è necessario 1 atp prima e un gtp dopo (che infatti dal punto di vista energetico è uguale ad atp), devono essere considerare in doppio perché come dal glucosio si formano due molecole a 3 atomi di carbonio, in questo caso due precurosi a tre atomi di carbonio si uniscono per formare prima il fruttosio e poi il glucosio quindi tutte le prime reazioni hanno due intermedi a tre atomi di carbonio, quindi le prime reazioni devono essere considerate in doppio.

Le reazioni irreversibili della gluconeogenesi sono reazioni di cui da un punto di vista della reazione c'è poco da dire perché da glucosio a glucosio 6 fosfato nella glicolisi avevamo un enzima che era un esochinasi, o glucohinasi nel fegato quindi nella via opposta avrò una fosfatasi che da glucosio 6 p mi produce il glucosio libero, così come nella formazione del glucosio 1-6 difosfato, prima si usava la fosfofruttochinasi, e quindi adesso avrò una fosfofruttofosfatasi. Chinasi e fosfatasi sono antagonisti tra di loro. La parte più complessa è produrre fosfoenolpiruvato da piruvato perché occorre non una sola reazione ma un insieme di due reazioni, la prima delle quali arriva ad ossalacetato e solo la seconda a fosfoenolpiruvato.

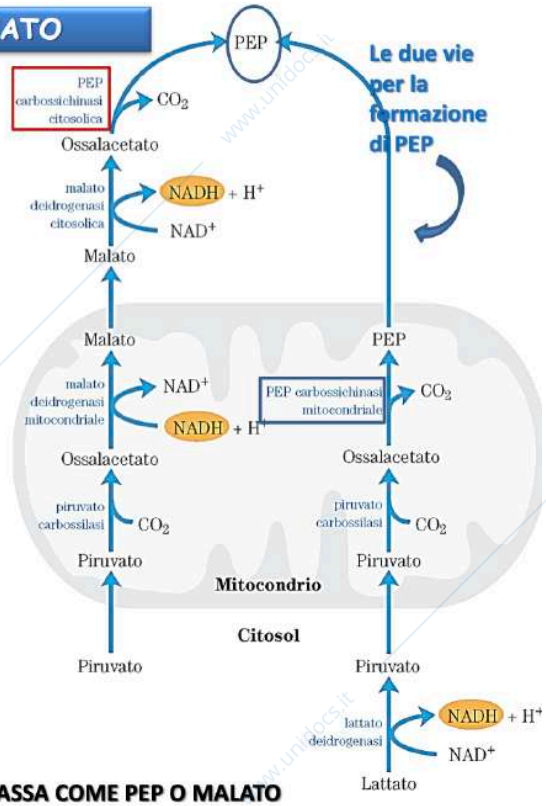
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

DA PIRUVATO A FOSFOENOLPIRUVATO

Vie alternative da piruvato a PEP: l'importanza delle due vie dipende dalla disponibilità di lattato o piruvato e dalla disponibilità di NADH per la gluconeogenesi. La via che usa la **PEP carbossichinasi mitocondriale** predomina quando il precursore è il lattato in quanto il NADH è generato dalla lattato DH e non deve essere trasportato fuori dei mitocondri. Il PEP si forma all'interno dei mitocondri e può uscire tramite un trasportatore.
La via che utilizza la **PEP carbossichinasi mitocondriale** e **la malato DH** ha il duplice scopo di trasportare fuori ossalacetato e NADH da usare per la biosintesi e funziona prevalentemente quando il precursore del glucosio è il piruvato. La malato DH ha il compito di trasformare ossalacetato in malato (l'ossalacetato non ha trasportatore, il malato si -....**è il trasportatore malato/aspartato**!!!)

IN OGNI CASO, NEL MITOCONDRIO, IL PIRUVATO è CONVERTITO IN OSSALACETATO DALLA PIRUVATO CARBOSSILASI;
L'OSSALACETATO NON Può USCIRE; NEL CITOSOL PASSA COME PEP O MALATO



Questa reazione da piruvato a fosfoenolpiruvato mi permette di esportare ossalacetato che si forma nei mitocondri nel citosol dove si forma il fosfoenolpiruvato che poi potrà cominciare a dar luogo alle altre vie, tanto saranno tutte reversibili fino ad arrivare a fruttosio 1-6 difosfato. Il piruvato quindi entra nei mitocondri, il piruvato può entrare perché ha un suo trasportatore (mentre ad esempio l'acetil co A che si forma nei mitocondri rimane imprigionato nei mitocondri, non ha trasportatori) e questo piruvato deve trasformarsi prima in ossalacetato. La reazione da piruvato ad ossalacetato è la reazione catalizzata dalla piruvato carbossilasi, enzima che grazie a atp e biotina permette di aggiungere un carbonio ad ossalacetato, perché il piruvato è a tre atomi di carbonio e l'ossalacetato a 4. Una volta che si è formato ossalacetato attraverso la piruvato carbossilasi, si pone il problema di far uscire ossalacetato dal mitocondrio perché le altre vie avvengono nel citoplasma. Il problema di fondo è che ossalacetato non ha trasportatore per passare al di fuori della matrice mitocondriale quindi deve inventarsi qualcosa per uscire dal mitocondrio. Possono esserci due modi con cui ossalacetato passa nel citosol:

-modo 1: si trasforma l'ossalacetato in malato con una reazione catalizzata da malato deidrogenasi mitocondriale che è la stessa che lavora nel cicl di krebs dove c'era la reazione opposta infatti questa è una reazione reversibile, e cambia a seconda della necessità della cellula . Il malato può uscire fuori dal mitocondrio e da li di nuovo nel citosol il malato viene trasformato in ossalacetato (la reazione è la stessa), ovviamente in questo caso la deidrogenasi sarà isoenzima citosolico e non mitocondriale. Poi da ossalacetato si forma il fosfoenolpiruvato,

-modo 2: può trasformarsi nel mitocondrio subito in fosfoenolpiruvato che ha un trasportatore sulla membrana, con la stessa reazione di prima ma in questo caso l'isoenzima è mitocondriale

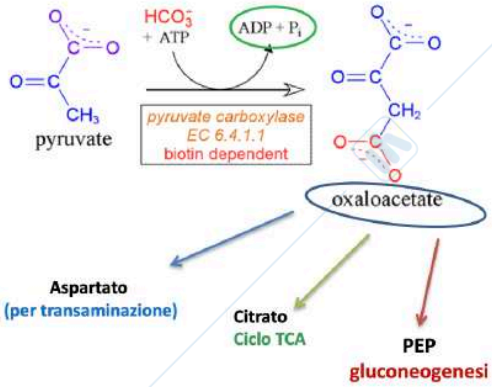
Non è una complicazione, le due vie esistono perché a seconda della fonte da cui viene il piruvato viene prediletta una via o l'altra, se proviene dal lattato allora funziona il modo 2, se viene dagli amminoacidi il modo 1, ma tanto il risultato non cambia, in ogni caso nel citosol si viene a riformare un nadh, nel modo 2 a causa della reazione inversa della fermentazione lattica, nel modo 1 per la malato deidrogenasi citosolica. Il nadh sarà usato nelle tappe della glicolisi quando si passa da 13 bifosfoglicerato alla gliceraldeide 3 fosfato. **La resa netta è comunque fosfoenolpiruvato nel citosol.**

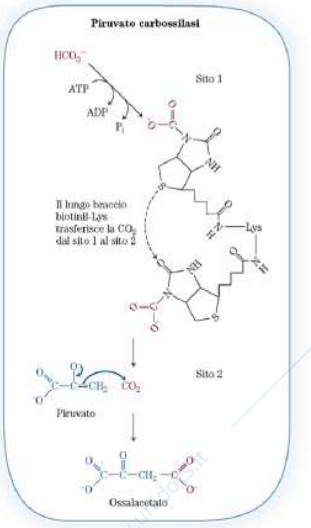
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

1a) Da piruvato a OSSALACETATO (PEP)

all'interno del mitocondrio la **piruvato carbossilasi** (coenzima: **biotina**) forma ossalacetato a partire da piruvato (reazione anaplerotica del ciclo di krebs...)





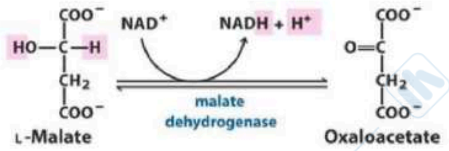
Nel mitocondrio il piruvato si trasforma in ossalacetato con la stessa reazione del ciclo di krebs ovvero la piruvato carbossilasi che è biotina dipendente e usa ATP. La piruvato carbossilasi usa la biotina che viene carbossilica ma solo quando il bicarbonato viene fosforilato dall'ATP. Questa reazione procede in più tappe, prima il bicarbonato si forma dalla CO2 per anidrasi carbonica, poi si forma il carbossilfosfato, questo una volta che la biotina con il suo braccio mobile arrivava nel sito perde il suo gruppo fosfato, la biotina diventa carbossilita e grazie al suo braccio mobile porta la CO2 nel sito 2 dell'enzima dove trova il piruvato per formare ossalacetato. (((ricordiamo che l'ossalacetato può andare nel ciclo di krebs per formare citrato, o a formare fosfoenolpiruvato per dare gluconeogenesi, oppure può andare a partecipare alla sintesi degli amminoacidi per dare asportati per reazione di tranaminazione quindi 3 risultati))).

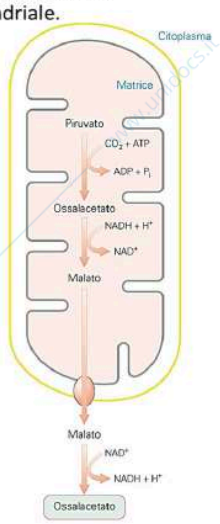
Via della malato DH e PEP carbossichinasi citosolica

l'ossalacetato non ha trasportatori sulla membrana mitocondriale e **per arrivare nel citoplasma viene convertito in malato** dalla malato DH mitocondriale.



Come malato attraversa la membrana mitocondriale e arriva nel citoplasma dove è riconvertito in ossalacetato ad opera della **malato DH citoplasmatica** con produzione di NADH citosolico





Se prende la via per cui si trasforma in malato inizialmente l'ossalacetato è convertito in malato e così il malato ha il suo trasportatore, esce dalla membrana e va a trasformarsi di nuovo in ossalacetato che può partecipare alla sintesi di glucosio.

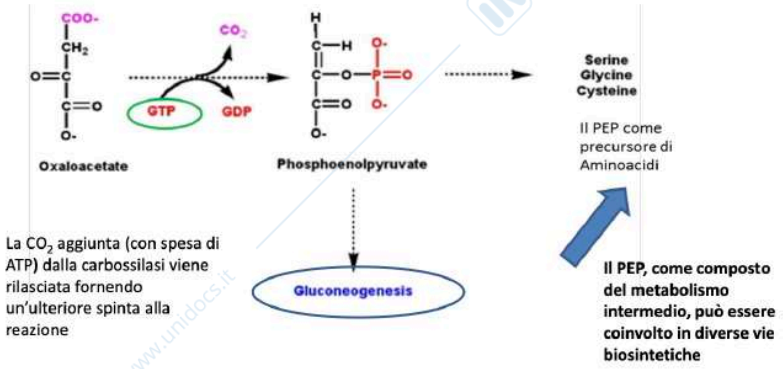
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

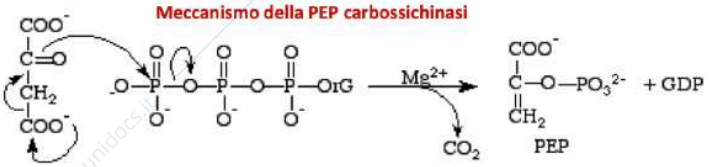
Via della **carbossichinasi mitocondriale** Il piruvato è convertito in ossalacetato dalla piruvato carbossilasi (stesso enzima dell'altra via) e poi in PEP nel mitocondrio.

1b) Da ossalacetato a fosfoenolpiruvato

PEP carbossichinasi mitocondriale e citosolica: sono due isoenzimi con diversa localizzazione cellulare ma stesso meccanismo: eliminano CO_2 e utilizzano energia per formare il **PEP** che è il **composto a maggior energia libera** (per la sua sintesi è necessaria sia l'energia libera del GTP che quella fornita dalla decarbossilazione)



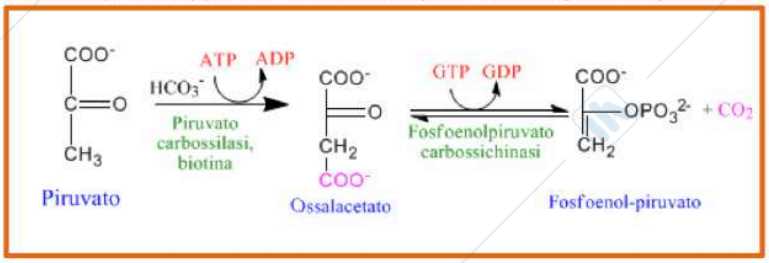
Quindi abbiamo formato ossalacetato a fosfoenolpiruvato abbiamo la fosfoenolpiruvatocarbossichinasi che usa una molecola di GTP per fosforilare ossalacetato a livello del carbonio alfa dell'ossalacetato andando a formare il fosfoenolpiruvato. In questa reazione si vede che la co2 che era stata attaccata all'ossalcetato usando atp e biotina ora viene subito persa. Potrebbe sembrare che la cellula faccia cose a caso ma bisogna considerare che si sta formando il composto a più alta energia libera della cellula, la sua energia libera di idrolisi era -69 più del doppio di quella dell'atp quindi la spinta data dall'idrolisi di GTP non basta per formare fosfoenolpiruvato e la fuoriuscita di CO2 quindi una decarbossilazione è un processo che sa spostare la reazione a destra perché eliminare CO2 è eliminare un prodotto molto più stabile del reagente quindi la decabrossilazione e idrolisi di GTP concorrono per formare fosfoenolpiruvato che è il composto a più alta energia libera, da cui parte la gluconeogenesi ma come tutti i composti che appartengono alle vie centrali del metabolismo può servire come precursori di alcuni amminoacidi. Serina, glicina e cisteina possono essere sintetizzati a partire da FEP.



Metto in evidenza i tre gruppi fosfato e accanto c'è il ribosio e la guanina. Carbossichinasi quindi come le chinasi funziona usando il magnesio. Nella parte in basso invece è riportata nella maniera supersemplificata la reazione netta per arrivare a FEP. La carbossilazione del privato grazie a biotina e atp con formazione di ossalacetato e poi la sua decarbossilazione e uso di gap per formare fosfoenolpiruvato.

Quindi si consuma prima un ATP e poi un GTP quindi due nucleotidi ad

Quindi, la prima tappa irreversibile della glicolisi, nella gluconeogenesi è:



Perché questo meccanismo all'apparenza complesso?
Perché si aggiunge CO2 (consumando energia) al piruvato e subito dopo la si elimina nella formazione del PEP??

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

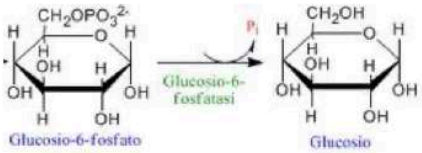
alta energia per produrre un fosfoenolpiruvato.

2) Da fruttosio 1,6BP a fruttosio 6P

La reazione è catalizzata dalla **fruttosio 1,6 bis-fosfatasi-1** che promuove l'idrolisi del Fruttosio1,6BP

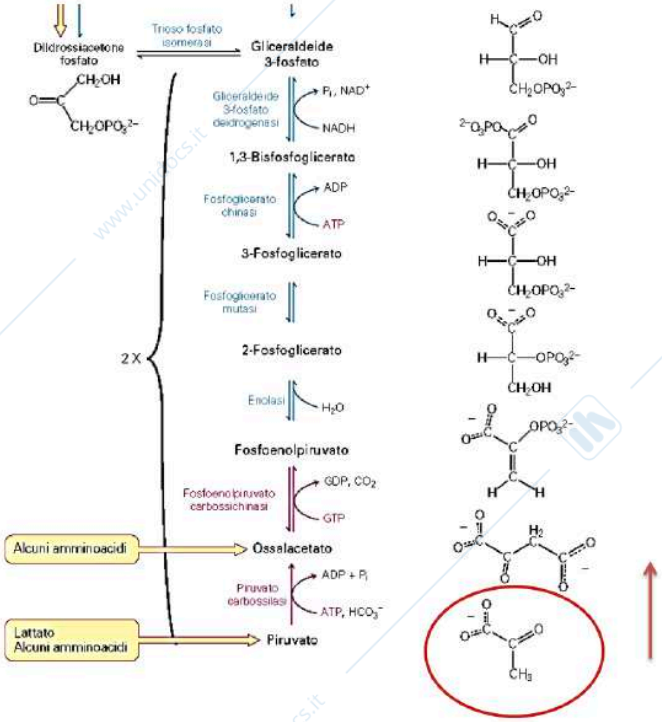


3) Da glucosio 6P a glucosio



Enzima presente negli epatociti, rene e intestino tenue ma non in altri tessuti che quindi non possono rifornire di glucosio il sangue

Queste sono le altre due reazioni irreversibili della glicolisi. Per entrambe siccome nella glicolisi c'erano le chinasi qui abbiamo fosfatasi che staccano i gruppi fosfato. La reazione 3) che sarebbe la finale della gluconeogenesi avviene solo nel fegato perché solo nel fegato c'è la fosfatasi. Il rene e l'intestino fanno poca gluconeogenesi e si tengono il glucosio mentre il fegato ne fa tanto e lo esporta nel sangue perché il glucosio ha i suoi trasportatori ma il glucosio fosforilato non può attraversare alcuna membrana.

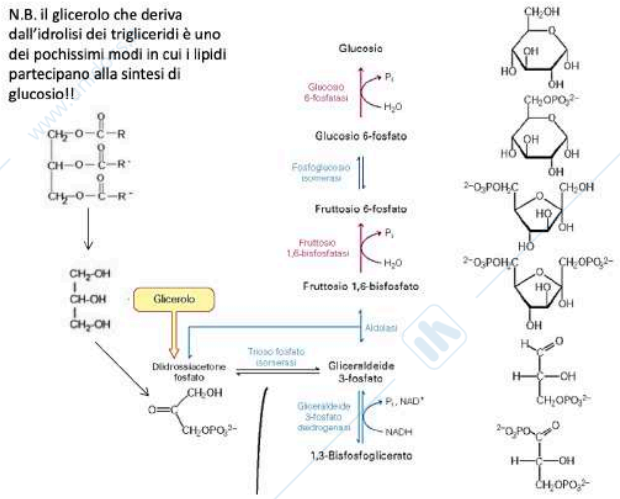


Provare a scrivere l'intera gluconeogenesi partendo dal piruvato costrunge a ricordare ogni passaggio della via glicolitica...

Dal piruvato si va a ossalacetato e poi la parte successiva, il piruvato se deve contribuire alla sintesi di glucosio può arrivare da lattato e da alcuni amminoacidi ma altri amminoacidi possono formare il glucosio trasformandosi in ossalacetato. Altri ancora si trasformano in intermedi di ciclo di krebs come succinil co A e alfachetoglutarato: entreranno in quei punti, si trasformeranno in intermedi e quindi aiutano a sintetizzare glucosio.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

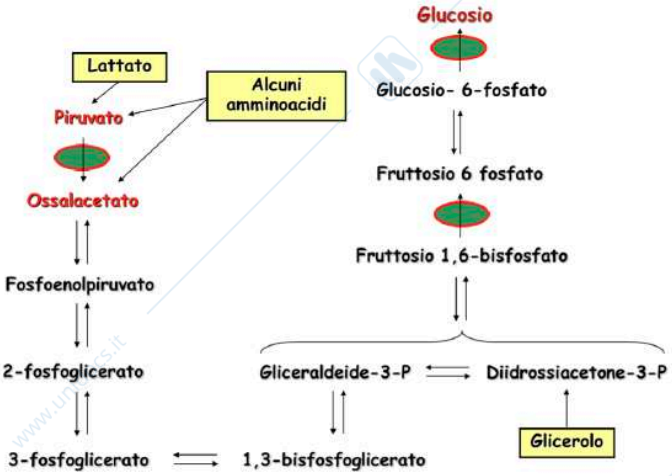


Anche il glicerolo può contribuire alla sintesi di glucosio perché pur trasformarsi in didrossiacetonfosfato ed entrare nella gluconeogenesi. Avviene grazie ad una deidorgenasi vedendo le formule di struttura si vede bene.

Negli ovali verdi ci sono le reazioni irreversibili e quindi regolate in modo diverso.

Regolazione della gluconeogenesi

Come per la glicolisi (e tutte le altre vie metaboliche) gli enzimi regolatori si trovano a livello delle reazioni irreversibili. Glicolisi e gluconeogenesi

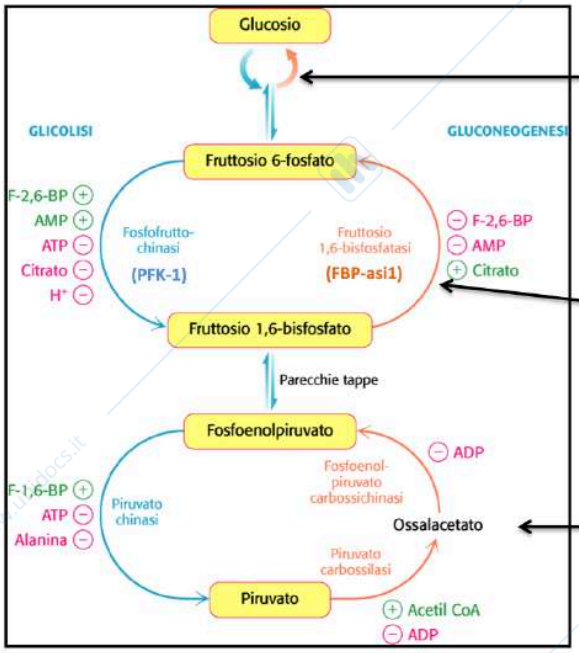


Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Prendiamo in

Un'elevata carica energetica, indicata da abbondanza di citrato e acetil CoA spinge la reazione verso la sintesi di glucosio . Alti livelli di ADP indicano che c'è bisogno di energia e il glucosio è trasformato in piruvato e può entrare nel ciclo di Krebs.



Glucosio 6 fosfatasi: la reazione può avvenire solo nel fegato. Nel muscolo e altri tessuti il glucosio non viene rilasciato, ma usato per produrre energia o convertito in glicogeno a seconda delle richieste energetiche.

PFK-1/FBP-asi1: i due enzimi chiave della glicolisi/gluconeogenesi che nel fegato sono regolati oltre che dalla carica energetica (il solo controllo presente nel muscolo), anche dal F-2,6-BP

Ricorda: nella Pyr chinasi c'è anche un controllo covalente: la ***fosforilazione inattiva*** *l'enzima. La fosforilazione è indotta da metaboliti e non da ormoni....*

considerazione le tre reazioni irreversibili:

1) glucosio 6 fosfatasi
2) Fruttosio 1-6 difosfatasi: la glicolisi va avanti quando c'è scarsa quantità energetica e quindi AMP è attivatore della glicolisi, viceversa nella gluconeogenesi troviamo AMP come inibitore. Anche il citrato stesso, se ce n'è poco il ciclo di krebs va poco e quindi la glicolisi deve attivarsi per dare energia prima e infine piruvato e rifornisca il ciclo di krebs, viceversa se c'è tanto citrato la gluconeogenesi sarà attivata perché tanto citrato significa tanta energia e quindi la cellula può investire atp per sintetizzare glucosio.
3) Piruvato carbossilasi e fepcarbossichinasi per superare la reazione irreversibile della privato chinasi della glicolisi. Se da una parte la chinasi è inibita da elevata resa energetica e quindi da ATP, dall'altra parte l'ADP quindi un segnale che indica poca energia va a inibire questa reazione perché se c'è poca energia non la investo per sintetizzare glucosio.

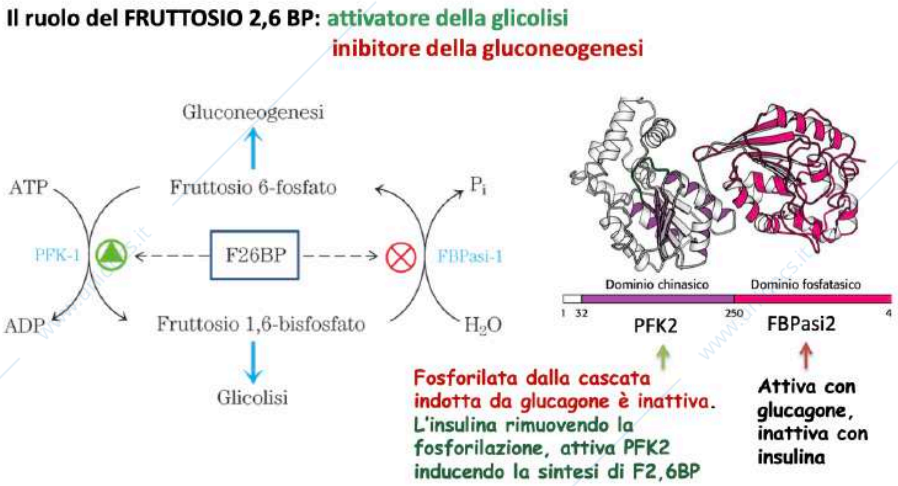
Il senso generale della regolazione è il seguente ovvero la regolazione della glicolisi è operata da metaboliti quindi è allosterica e dipende da condizioni energetiche della cellula e disponibilità di precursori.

La piruvato chinasi è sottoposto anche a controllo covalente cioè è presente una fosforilazione che va ad inattivare questo enzima (di solito le fosforilazioni invece andavano ad attivare l'enzima ma questa è particolare perché è causata da metaboliti e non da ormoni). La glicolisi e la gluconeogenesi hanno come principale regolatore che è il fruttosio 2-6 difosfato che non è un metabolita della glicolisi ma è prodotto a sua volta da una chinasi 2, la PFK2 produce il fruttosio 2-6 difosfato mentre l'enzima antagonista è la fruttosio2seidifosfatasi2 che determina la defosforilazione e quindi la riduzione della quantità di fruttosio 2-6 difosfato. È il metabolita che permette di distinguere la logica di

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

regolazione della glicolisi nel fegato e nel muscolo: queste vie metaboliche dei carboidrati nel fegato sottostanno come comando la bisogno di energia o eccesso di energia mentre nel fegato il fatto che la glicolisi viaggi più o meno forte era gluconeogenesi sia o non sa attivata è dovuto a controllo ormonale che sottosta a concentrazione di glucosio nel sangue quindi questo fruttosio 26 difosfato che sta solo nel fegato permette di far si che nel muscolo il glucosio serva a produrre energia mentre nel fegato a tenere costante la coenytrazione di glucosio nel sangue quindi **l'omeostasi** del glucosio.

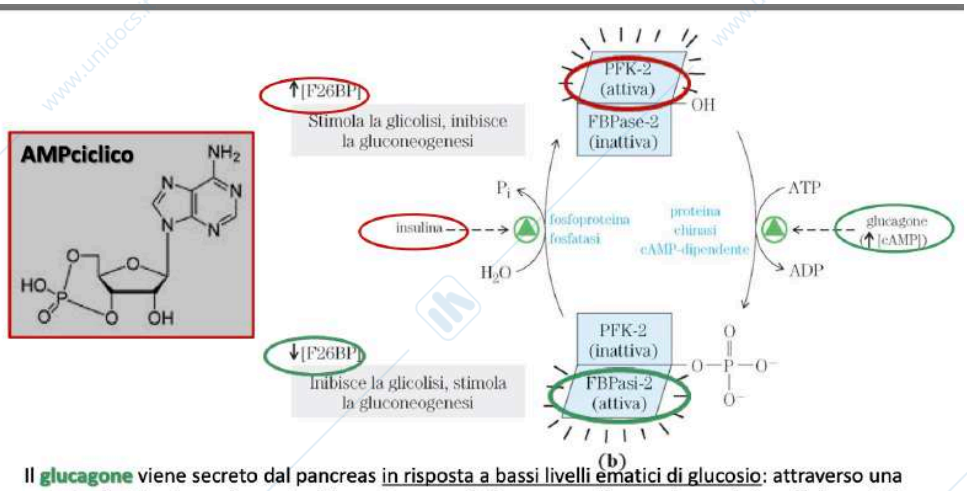


Ricorda: i livelli di F26BP sono dovuti all'attività di 2 enzimi, la fosfofruttochinasi 2 (PFK2) e la fruttosio 2,6 bis-fosfatasi 2 (FBPasi2). L'attività di questi due enzimi è a sua volta sotto controllo ormonale di insulina e glucagone. Questo controllo è presente solo nel fegato, nel muscolo e in altri organi c'è solo la regolazione da metaboliti. L'attività chinasica (PFK2) e fosfatasica (FBPasi2) sono presenti sullo stesso enzima (enzima bifunzionale)

È il più forte attivatore della glicolisi nel fegato e il più forte inibitore della gluconeogensi nel fegato. Attivare la glicolisi significa consumare il glucosio nel fegato non vuol dire produrre energia. Invece il fruttosio 2-6 difosfato che è inibitore della gluconeogenesi, quando ce n'è poco la glicolisi rallenta e si va verso la sintesi di nuovo glucosio. La formazione di fruttosio 2-6 difosfato dipende da due enzimi che sono la fosfofruttochinasi 2 e la fruttosio 2-6 difosfatasi, la chinasi 2 è una chinasi e quindi fosforila il fruttosio e quindi aumenta la sintesi di fruttosio 2-6 difosfato, invece la fosfatasi 2 corrispondente va a diminuire la concentrazione di glucosio 2-6 difosfato perché gli stacca il fosfato in posizione 2 e lo trasforma in fruttosio 6 fosfato. Ricorda che queste due attività enzimatiche hanno rara struttura: ovvero sono composte da una sola catena polipeptidica che però si ripiega in due domini ben definiti: uno con attività chinasica e una fosfatasica, è un enzima **BIFUNZIONALE**. Il glucagone fosforila, l'insulina defosforila quindi questo enzima a seconda che sia fosforilato e defosforilato viene attivata una delle due attività quindi con un solo meccanismo si regolano entrambe le attività.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



(b)

Il **glucagone** viene secreto dal pancreas in risposta a bassi livelli ematici di glucosio: attraverso una cascata di attivazione che parte dal recettore per il glucagone sulla membrana delle cellule epatiche si attiva una chinasi che **attiva la FBPasi** portando alla **↓ di F26BP che inibisce la glicolisi e stimola la gluconeogenesi**; il glucosio prodotto nel fegato può quindi andare nel sangue e rifornire gli altri organi.
L'**insulina** stimola l'attività della fosfatasi che rimuovendo il fosfato da PFK2/FBPasi2; **attiva l'attività chinasica (PFK2)** che porta alla produzione di F26BP; i livelli di **F26BP aumentano stimolando la glicolisi e inibendo la gluconeogenesi.** Quindi in seguito a secrezione di insulina il livelli ematici di glucosio si abbassano per aumento del trasporto di glucosio nel fegato (GLUT4), attivazione della glicolisi e blocco della gluconeogenesi

Noi consideriamo la regolazione ormonale ovvero la fosfortuttochinasi e la fosfatasi sono si regolati da metaboliti ma il fruttosio 2-6 difosfato è prodotto in seguito all'azione dei due ormoni classici che sono insulina e glucagone.

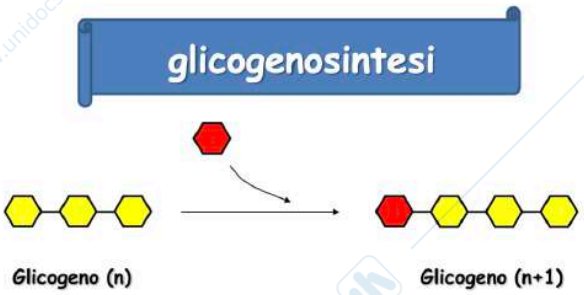
Il glucagone: viene secreto nel nostro sangue quando abbiamo bassi livelli di glucosio, il glucagone va in circolo, arriva al fegato e così il glucagone va a attivare la cascata di fosforilazione, ma la fosforilazione delle chinasi indotta dal glucagone va a attivare la fruttosio 2-6 bifosfatasi 2 e quindi diminuisce la coemtrazione di fruttosio 2-6 difosfato, quindi si viene a inibire la glicolisi e stimolare la gluconeogenesi. Quindi se parto con poco glucosio, la glicolisi mi viene inibita quindi si consuma meno glucosio e si stimola la gluconeogenesi e quindi questi due meccanismi lavorano in modo sinergico infatti alla fine ho aumento della contrazione di glucosio nel fegato perché ne consumo meno con la glicolisi e ne produco di più con la gluconeoegensi quindi ottengo un duplice effetto. In più il fegato ha la fosfatasi quindi il glucosio 6 fosfato può uscire nel sangue e ripristinare la contrazione.

Insulina: viene secreta nel sangue quando ci sono alti livelli di glucosio quindi deve rimuovere questo glucosio dal sangue. L'insulina va ad attivare una via di segnalazione delle fosfatasi ma una di queste fosfatasi va ad attivare la fosfofruttochinasi 2., andando ad aumentare la concertazione di fruttosio 26 che è attivatore della glicolisi quindi se si attiva la glicolisi diminuisce la quantità di glucosio nel fegato, è trasformato in piruvato e si inibisce la gluconeognesi quindi non viene sintetizzato nuovo glucosio quindi l'effetto sinergico di attivazione di glicolisi e inibizione di gluconeogenesi, porta a meno sangue nel fegato quindi il sangue può entrare nel fegato e si riduce il glucosio nel sangue. Inoltre l'insulina sa anche aumentare il numero di trasportatori Glut-4 del glucosio con attivazione di segnali di trascrizione che mi permettono di avere un numero maggiore di recettori del glucosio.

Il glucosio può anche essere prodotto per glicogenolisi e quindi può essere immagazzinato in glucosio con la glicogenolisi, quindi la concentrazione di glucosio dipende da quanto venga consumato e sintetizzato ma anche dalla velocità della glicogenosintesi.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Come la gluconeogenesi, anche la sintesi del glicogeno non è semplicemente l'inverso della via di degradazione, ma avviene attraverso una via metabolica separata.

Quando avviene?

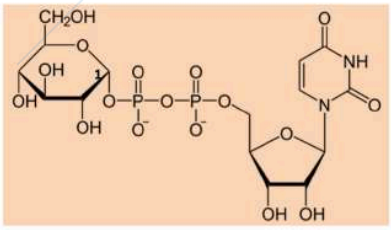
in condizioni di elevata energia (nel muscolo), in condizioni di elevato glucosio nel sangue (nel fegato). Stimolare la sintesi di glicogeno permette di togliere glucosio alla cellula e altro ne può essere richiamato dal sangue)

È il meccanismo per cui quando c'è eccesso di glucosio nel fegato o eccesso di energia nel muscolo, il glicogeno può essere sintetizzato a partire da glucosio. Quindi posso accumulare glicogeno che poi mi serve di riserva nei momenti di bisogno. Ma qual è il problema? Come per la glicogenolisi, non è l'inverso della glicogenolisi, ma ha in comune la presenza di un enzima chiave che sarà quello che viene regolato e di altri enzimi accessori che permettono di dare al glicogeno la sua forma definitiva ramificata. Nella glicogenolisi c'era come enzima chiave la glicogenofosforilasi che dipendeva dal piridissolfosfato e usava p inorganico per produrre glucosio 1 P , in questo caso invece c'è la glicogenosintetasi

Nelle cellule il glucosio è presente come glucosio 6 fosfato



Per la sintesi di glicogeno si utilizza una forma attivata del glucosio: **UDP-glucosio**!!



Nell'UDP-glucosio il gruppo UDP è legato al C1 del glucosio, quindi la prima reazione della glicogenosintesi consiste nella formazione dell'isomero glucosio 1P

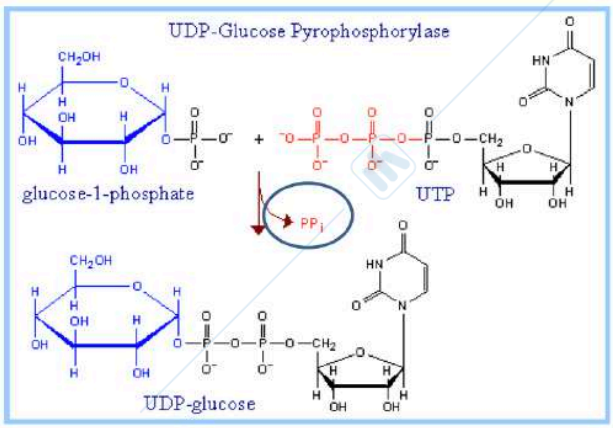


La **glicogenosintetasi** funziona in modo particolare. La differenza è che per andare ad aggiungere un'unità di glucosio ad una catena nascente di glicogeno si usa un intermedio che è **l'UDP glucosio,** quindi UDp glucosio è il nostro composto base da cui si potranno aggiungere unità di glucosio alla catena nascente del glicogeno. Questo udp glucosio è comunque attivato, quando si sintetizza qualcosa si parte da una molecola ricca di energia, così come quando nel catabolismo si fosforila il glucosio, quindi l'UDP glucosio è alta energia. È lo stesso composto che viene usato per far entrare il galattosio nella glicolisi (ovvero non c'era epimersi che trasformava glucosio in galattosio ma galattosio è trafsirnato in glucosio 1 p e si scambiavano i residui). È la forma attivata del glucosio in cui il glucosio è attaccato a uridina invece che adenina.nella cellula il glucosio sia nel muscolo che nel fegato è presente sotto glucosio 6 fosfato ma

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

c'è la fosfoglucomutasi che me lo fa trasformare in glucosio 1 fosfato (la stessa che abbiamo visto con il lavoro inverso nella prima fase della glicolisi)



La reazione catalizzata dall'enzima UDP-glucosio pirofosforilasi è reversibile, ma la successiva idrolisi del PP_i sposta la reazione verso la sintesi dell'UDP-glucosio

Glucosio-1-fosfato + UTP ⇌ UDP-Glucosio + PP_i

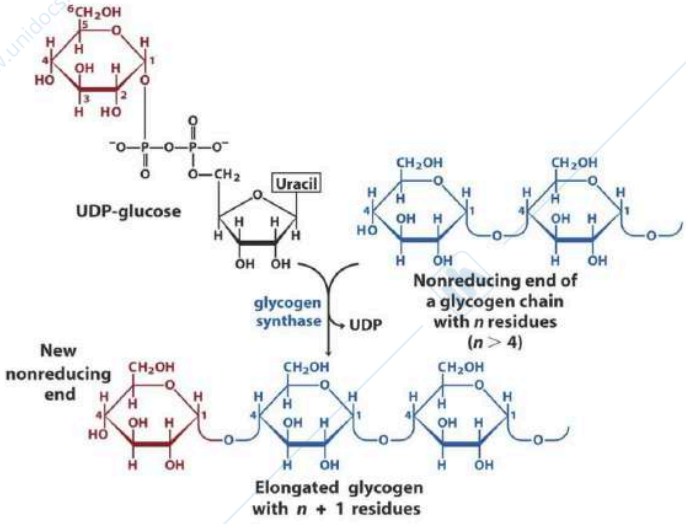
$PP_i + H_2O \longrightarrow 2\ P_i$

Glucosio-1-fosfato + UTP + H_2O ⟶ UDP-Glucosio + 2 P_i

Ma da dove si forma questo composto?

QUESTA REAZIONE VA SAPUTA. Il glucosio 1 p prodotto dalla mutasi, reagisce con l'utp e per eliminazione di un gruppo ortofosfato permette la formazione di udp glucosio. Questa reazione è catalizzata da UDP-glucosiopirofosforilasi perché toglie appunto il pirofosfato, la successiva idrolisi del pirofosfato libera energia per permettere a UDP glucosio di essere sintetizzato quindi con un consumo di due gruppi fosforici ad alta energia si forma appunto l'UDP glucosio.

La forma attiva del glucosio può ora essere **aggiunta all'estremità non riducente** di una molecola di glicogeno per azione della GLICOGENO SINTASI: l'enzima che regola la velocità di sintesi del glicogeno

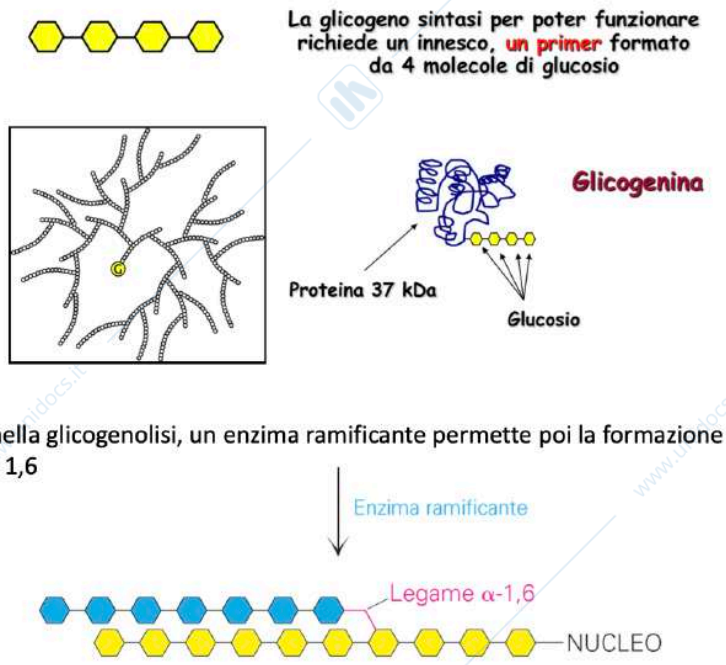


Il glucosio sul carbonio 1 ha attaccato due gruppi fosfati poi il ribosio e l'uracile, viene ad aggiungersi alla catena nascente del glicogeno fatta da residui di glucosio che andranno a formare un legame all'estremità **non riducente del glucosio** ovvero al carbonio 4, il glucosio attivato da UDP è aggiunto sulla catena nascente del glicogeno portando alla liberazione di UDP che sarà rifosforilato e

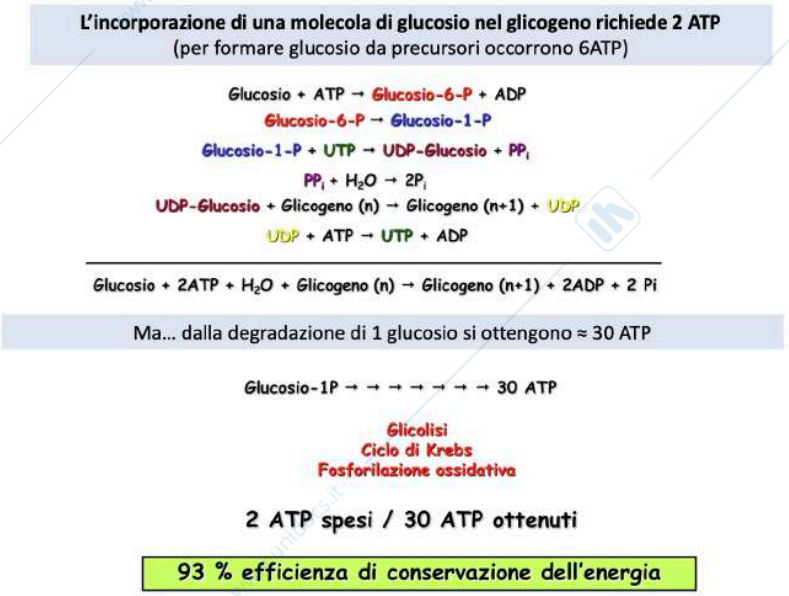
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

rinizia il ciclo. È questa la reazione catalizzata da glicogeno sintasi che è l'enzima che regola la velocità di sintesi del glicogeno.



La sintesi del glicogeno nel suo complesso deve portare a formare una catena ramificata e dobbiamo considerare che nella cellula il glicogeno non viene mai consumato del tutto, anche se io jo veramente scarse quantità di glucosio nel sangue o ho bisogno di tanta energia, nel fegato e nel muscolo mi rimangono piccoli pezzetti di glicogeno fatti almeno da 4 unità di glucosio che costituiscono **un primer**: perché parta la sintesi è necessario che ci siano almeno 4 residui di glucosio che si appoggiano alla **glicogenina,** che è una proteina quindi il primer è fatto da una proteina e 4 glucosio e man mano si mettono più estremità di glucosio sul carbonio 4 dell'ultimo glucosio. Il glicogeno è una molecola molto ramificata e quindi deve formare i legami alfa 1-6 che permettono di formare le ramificazioni e come nella glicogenolisi c'era la glicosidasi che era l'enzima deramifcante che rompeva il legame alfa 1-6 grazie ad una molecola di acqua, l'enzima ramificante che va a formare il legame alfa 1-6 va a usare direttamente ATP.

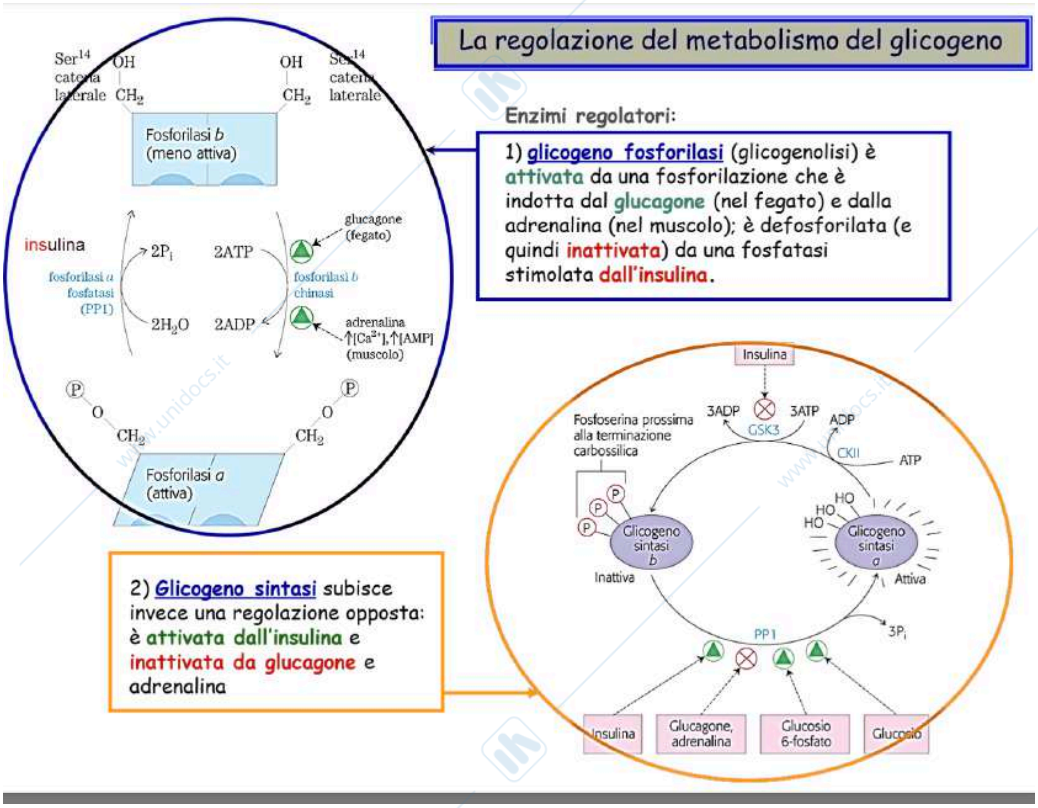


Quanto atp serve per andare a incorporare il glucosio in una molecola di glicogeno? Servono **2 atp** perché sono quelli consumati per andare a formare l'udp glucosio, se poi si fa la considerazione che questo processo mi va a formare glucosio 1 fosfato, se entra nel ciclo di krebs può andare a formare da 32 a 35 ATP quindi questi processi sono molto efficienti perché l'atp richiesto per sintetizzare il glicogeno è molto

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

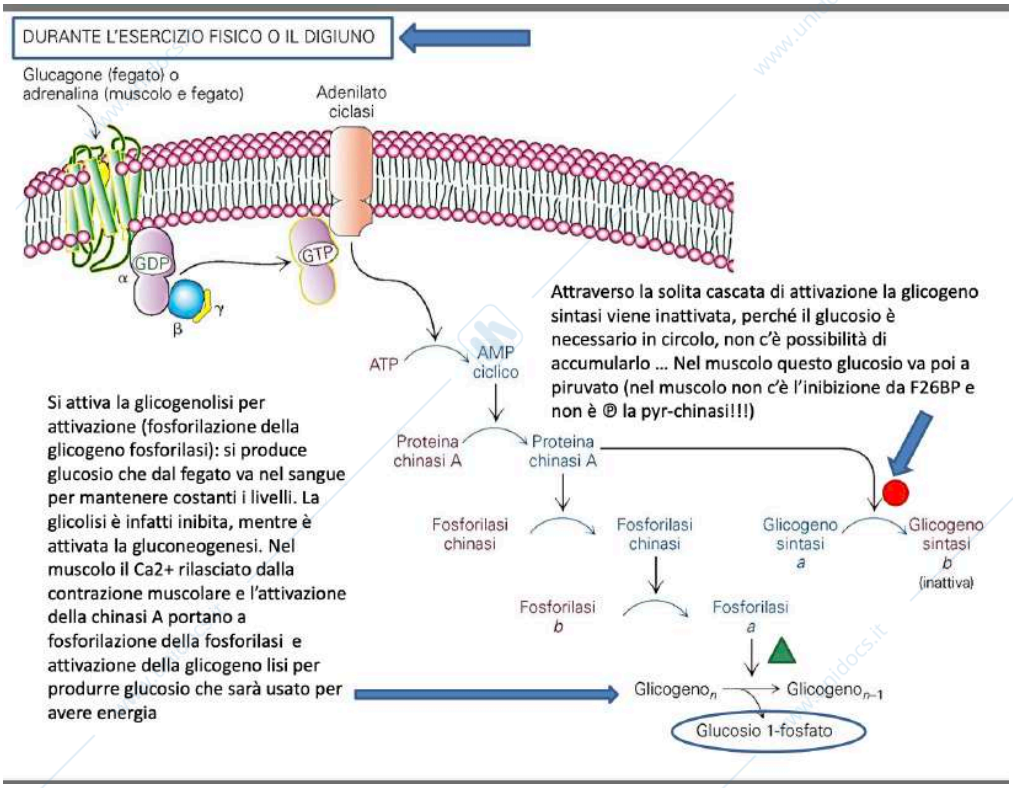
minore dell'energia che si ottiene attraverso il metabolismo aerobio e anche se noi partissimo dai precurosori quindi da amminoacidi e da lattato anche in quel caso per sintetizzare glucosio occorrono 6 atp, 6+2= 8 quindi elevata efficienza di conservazione di energia, **il bilancio è nettamente a favore del catabolismo.**



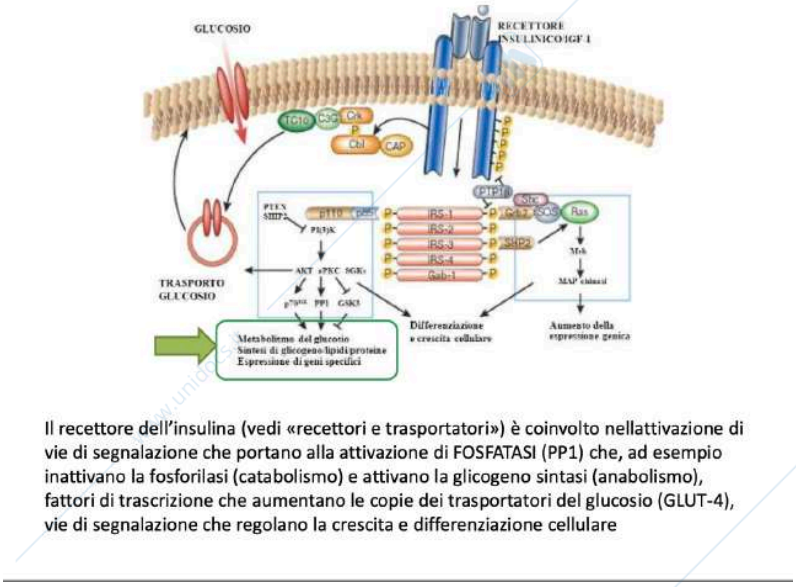
La glicogenolisi ha come enzima chiave la glicogenofosforilasi mentre la glicogenosintesi ha come enzima chiave la glicogenosintasi. Andiamo a considerare il ruolo del glucagone: il glucagione viene secreto quando ho bassa concentrazione di glucosio nel sangue, va a attivare la glicogenofosforilasi. Quindi si viene a fosforilare la glicogenofosforilasi che dalla sua forma tesa , diventa nella forma rilassata attiva. Quindi il glucagone fosforila, questa fosforilazione attiva l'enzima e quindi dal glicogeno si produce glucosio perché il glucagone mi dice che devo produrre più glucosio per esportarlo nel sangue, lo stesso glucagone va a fosforilare la glicogenosintasi, ma la fosforilazione della sintasi porta questa sintasi ad essere inattiva facendo tornare il principio per cui la fosforialzione attiva l'enzima catabolico e inattiva gli enzimi anabolici. **Il glucagone fosforila sempre ma in un caso si attiva l'enzima per degradare il glicogeno e si inattiva l'enzima per la sua sintesi.** Il glucagone quindi attiva la via catabolica e inibisce quella anabolica perché se non avesse questi effetti opposti non si potrebbe realizzare il controllo del metabolismo da parte di ormoni e metaboliti; e la stessa cosa per insulina. Essa è secreta quando ho troppo glucosio nel sangue quindi l'insulina va ad attivare la cascata delle fosfatasi, e quindi va a rimuovere il gruppo fosfato da quella che è la glicogenofosforilasi che si blocca, è inutile che vada a produrre altro glucosio con la gluconeogenesi ma a livello della sintasi l'insulina va a attivare le fosfatasi, quindi va a rimuovere i gruppi fosfato dalla sintasi e la attiva , va ad immagazzinare il glucosio come glicogeno.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Nel muscolo ci sono anche i recettori per l'adrenalina che rispondono a stimolo energetico: l'adrenalina attiva tutta la cascata chinasica e va attivare la degradazione di glicogeno perché se mi serve energia devo produrre il glucosio che può entrare in glicolisi e nel ciclo di krebs ma l'attivazione delle chinasi portano a fosforilare, ma la glicogeno sintasi fosforilato è inattivo , in modo che non ci sia una via inutile in quel momento per la cellula attivata.



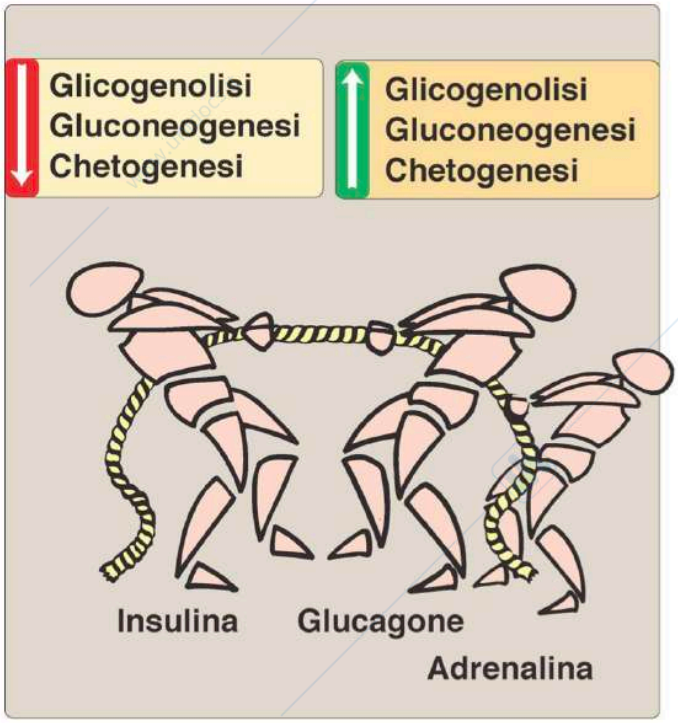
Il recettore dell'insulina (vedi «recettori e trasportatori») è coinvolto nellattivazione di vie di segnalazione che portano alla attivazione di FOSFATASI (PP1) che, ad esempio inattivano la fosforilasi (catabolismo) e attivano la glicogeno sintasi (anabolismo), fattori di trascrizione che aumentano le copie dei trasportatori del glucosio (GLUT-4), vie di segnalazione che regolano la crescita e differenziazione cellulare

Questo è il recettore dimerico dell'insulina, unisce le sue subunità, si autofosforila, diventa attivo e questo fa si che avvengano una serie di reazioni a ventaglio per cui si viene ad avere l'attivazione della proteina fosfatasi 1 che va a regolare la sintesi del glicogeno, ma anche dei lipidi e delle proteine. L'attivazione del recettore dell'insulina porta attraverso meccanismi nucleari, all'aumento dei trasportatori quindi ingresso di glucosio nelle cellule per ridurre concentrazione di glucosio nel sangue. Quindi può avere effetti anche sulla differenziazione e crescita cellulare.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Introduzione : ieri abbiamo lasciato il tutto alla regolazione del meccanismo dei carboidrati, ieri abbiamo considerato singolarmente quella che è la regolazione della glicolisi e quella che è la regolazione della gluconeogenesi e quella della glicogenolisi e glicogenosintesi, con i loro enzimi chiave. Principalmente attraverso meccanismi di fosforilazione per la glicogenofosforilasi e glicogenosintasi e attraverso la produzione di fruttosio 2-6 difosfato per il metabolismo del glucosio. In particolare ci siamo soffermati sulla regolazione a livello epatico, che appunto è l'omeostasi del glucosio mentre più velocemente quello a livello muscolare perché risponde essenzialmente a quello che è il bisogno di energia della cellula e ai comandi impressi dall'adrenalina che con le sue fosforilazione attiva le vie cataboliche e quindi glicolisi e glicogenolisi e inibisce le vie anaboliche quindi sintesi di glicogeno, perché la gluconeogenesi nel muscolo non avviene!!







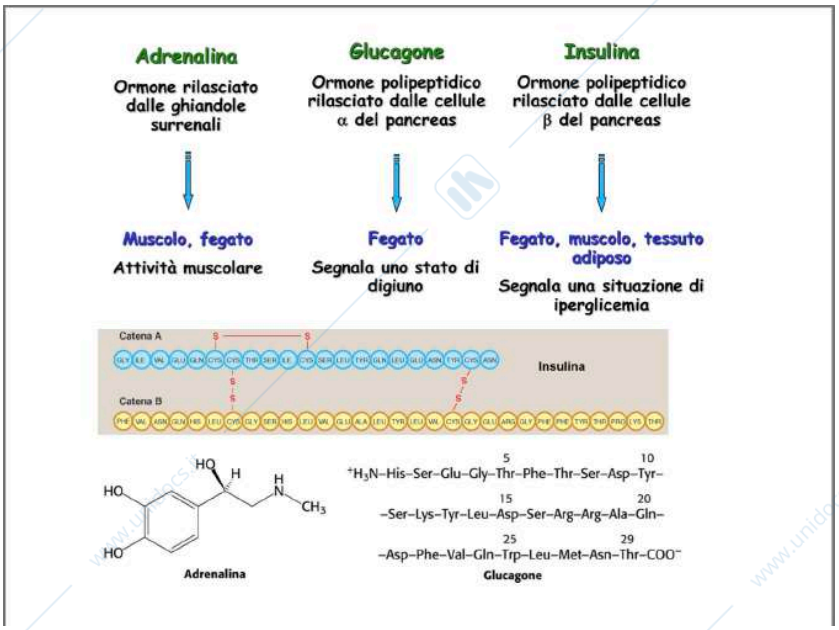
L'insulina a livello della glicogenolisi e della gluconeogenesi: andando ad inibire la degradazione del glicogeno e quindi la formazione di glucosio e andando ad impedire la sintesi del glucosio va a determinare una riduzione della quantità di glucosio nella cellula e quindi può essere richiamato dal sangue e diminuisce la concentrazione di glucosio ematico. La coppia invece glucagone adrenalina che va a attivare glicogenolisi e gluconeogenesi in senso opposto.

Quindi gli effetti metabolici dipendono dal bilanciamento tra insulina e glucagone, l'adrenalina non è che partecipa meno ma non è coinvolta nell'omeostasi del glucosio ma nel metabolismo energetico del muscolo. Questi ormoni hanno effetto anche **sulla chetogenesi:** l'insulina la diminuisce, il glucagone la aumenta, essa è la sintesi dei corpi chetonici che definiamo come molecole salvavita prodotte nei momenti di carenza di glucosio, quando c'è poco glucosio l'energia ai tessuti periferici può essere data dai corpi chetonici la cui sintesi è attivata in momento di scarsità di glucosio nel sangue e quindi dal glucagone. Oltretutto vediamo anche che il glucagone aumenta l'assunzione di amminoacidi ovvero il loro assorbimento a livello intestinale e il loro trasporto nel fegato: tanti amminoacidi vanno durante il loro catabolismo a trasformarsi in piruvato, in ossalacetato o in intermedi di ciclo di Krebs contribuendo alla sintesi di glucosio, infatti torna che il glucagone è secreto quando c'è poco glucosio e quindi attiva assunzione degli amminoacidi affinché essi producano glucosio, sono detti amminoacidi glucogenici. Nel caso dell'insulina invece essa è coinvolta nell'aumento della sintesi delle proteine ma anche la sintesi dei grassi. L'insulina è un ormone anabolizzante perché stimola tutte le

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

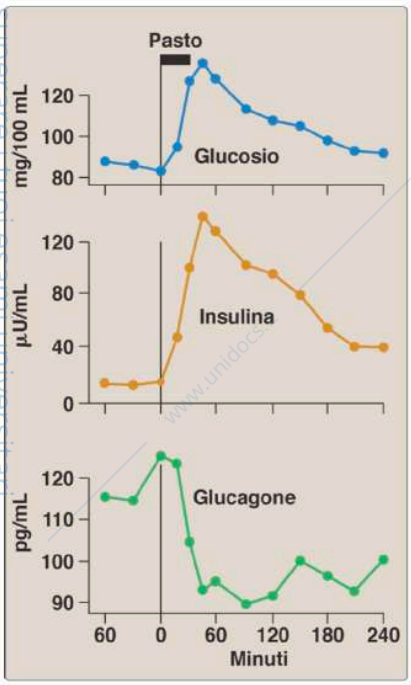
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

vie anaboliche: del glucosio, delle proteine e dei grassi, viceversa ne impedisce la loro degradazione.



Sono le nature dei tre ormoni, che per l'esame vanno sapute!! **L'adrenalina è un ormone che deriva da un amminoacido mentre il glucacogne è un ormone polipeptidico.**

La coordinazione del metabolismo dei carboidrati



A) nel fegato:

Dopo l'ingestione di un **pasto ricco di carboidrati**, l'innalzamento di glucosio nel sangue innesca il **rilascio di insulina**. Nel fegato l'insulina attiva la glicogeno sintasi e inibisce la glicogeno fosforilasi (glicogenolisi). Il glucosio entra negli epatociti dove viene fosforilato dall'esochinasi IV: si attiva la glicolisi e si fornisce il precursore per la sintesi di glicogeno. Inoltre si ha attivazione della PFK-2 che porta ad aumento della [F-2,6BP] che attiva la glicolisi Il bilancio netto è quindi una diminuzione di glucosio ematico ed un suo immagazzinamento in glicogeno.

Tra i pasti, o durante un digiuno, la diminuzione di glucosio nel sangue stimola il **rilascio di glucagone** che mediante l'azione di una proteina chinasi attiva la glicogeno fosforilasi, fosforilandola; il glucagone induce anche la **fosforilazione** della glicogeno sintasi che si inattiva (glicogenosintesi) . Contemporaneamente si ha anche la fosforilazione della PFK-2/FBPasi-2 che porta a diminuzione della [F-2,6BP] che inattiva la glicolisi e attiva la gluconeogenesi. Inoltre viene anche fosforilata e inattivata la piruvato chinasi della glicolisi. Si produce così glucosio-6P con la degradazione di glicogeno e la gluconeogenesi mentre si sospende l'uso di glicogeno nella glicolisi e gliconeogenesi rendendo così massima la quantità di glucosio che può essere rilasciato nel sangue (questo può avvenire solo nel fegato, in quanto gli altri tessuti non hanno la glucosio-6-fosfatasi).

Ora il nostro soggetto è l'omeostasi del glucosio:

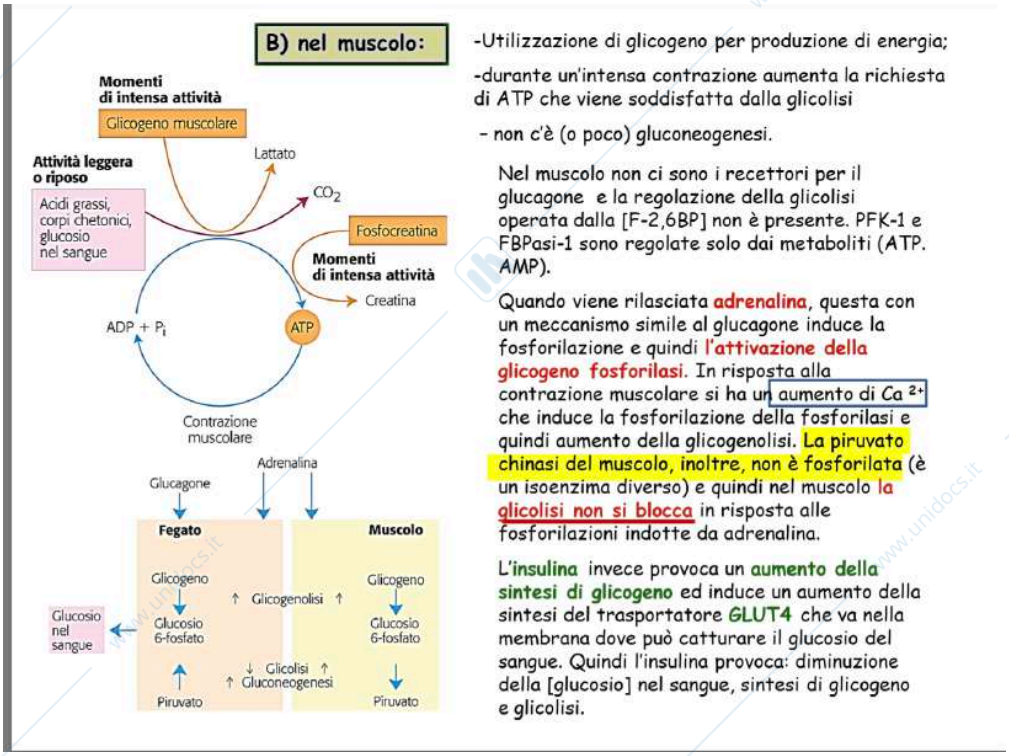
Dopo un pasto ricco di carboidrato aumenta il livello di glucosio nel sangue e la secrezione di insulina quasi in contemporanea mentre invece dopo un pasto diminuisce la quantità di glucagone nel sangue che è massima durante il digiuno e negli intervalli tra i pasti.

Dopo un pasto ricco di carboidrati il rilascio dell'insulina nel fegato va ad attivare la glicogenosintasi, e inibisce la glicogeno fosforilasi perché attiva la via delle fosfatasi e quindi rimuove gruppi fosfati dagli enzimi: la prima defosforilata è attiva, la seconda

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

defosforilata è inattiva, quindi attiva la via di sintesi del glucosio che viene immagazzinato in glicogeno blocca la produzione di glicogeno, ma in contemporanea l'insulina viene attraverso i suoi recettori a attivare la fosfofruttochinasi 2, enzima che va a determinare un aumento della concentrazione di fruttosio 26 dofosfato prinicipale attivatore della fosfofruttochinasi 1 e quindici ha attivazione della glicolisi che mi porta a consumare il glucosio presente nella cellula epatica, quindi questi due fenomeni portano a determinare una diminuzione di glucosio nel sangue e il suo immagazzinamento in glicogeno. Il glucagone attiva la fosforilazione quindi inattiva la glicogenosintasi quindi blocca sintesi di glicogeno e invece si attiva la degradazione del glucosio e quindi si produce G1P (glucosio 1 fosfato). Nello stesso momento però questo glucagone fa anche un'altra cosa: va a inibire la chinasi che porta alla sintesi di fruttosio 2 6 e quindi si assiste ad una diminuzione della concentrazione di glucosio 26 difosfato che inattiva la glicolisi e attiva la gluconegogenesi: quindi il glucosio è prodotto dalla glicogenolisi e dalla gluconeogenesi, in un caso si produce il glucosio 1 fosfato e può diventare glucosio 6 fosfato dalla mutasi, solo nel fegato il glucosio 6 fosfato ha la sua fosfatasi che lo trasforma in glucosio libero che può uscire dai trasportatori di membrana e andare nel sangue per alzare la concentrazione di glucosio.



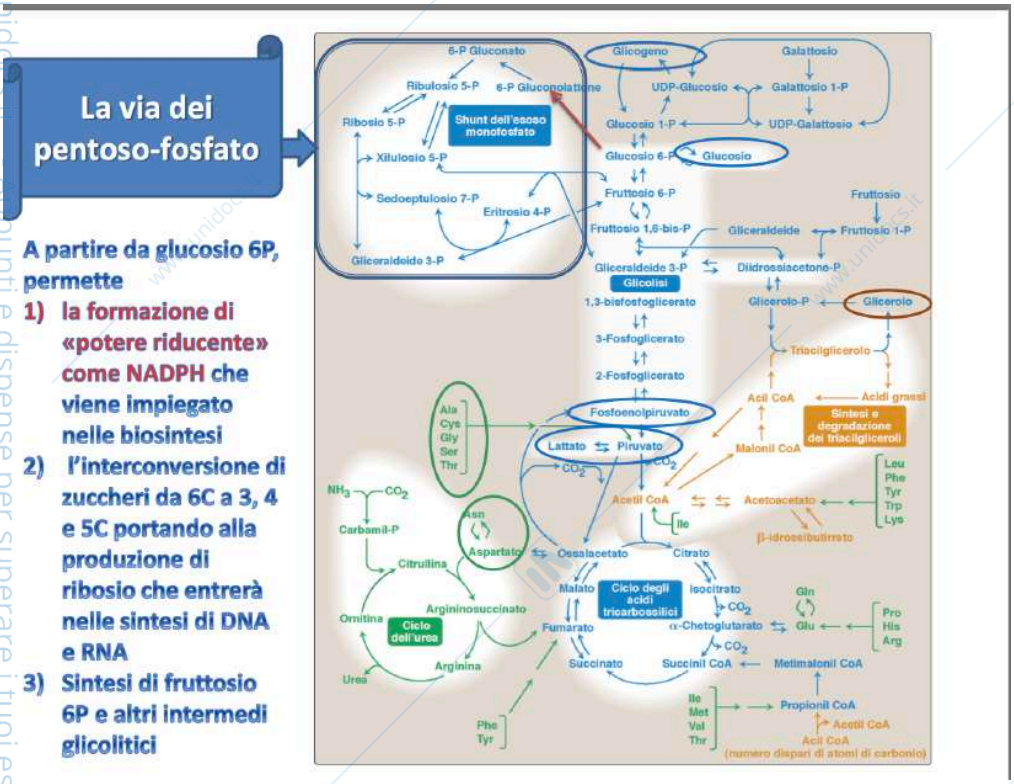
Gli acidi grassi sono il principale carburante per la produzione di energia che può essere data anche dall'uso del glicogeno che può andare a lattato quando c'è intensa attività muscolare, ma può anche entrare nel metabolismo aerobio e quindi produrre grande quantità di atp. Il muscolo usa anche la fosfocreatina composto ad alta energia che con fosforilazione a livello del substrato si defosforila per sintetizzare ATP, le riserve di fosfocreatina si esauriscono nei primi 10 secondi e vengono ripristinate in fase di ricchezza energetica. Il muscolo risponde all'adrenalina perché ha i suoi recettori e porta all'attivazione della cascata di fosforilazione che mi porta ad attivare la glicogeno fosforilasi ma anche ad attivare la glicolisi e in particolare il suo enzima chiave, la fosfofruttochinasi 1 è regolata dalla carica energetica quindi se c'è poco atp la chinasi si attiva per far viaggiare di più la glicolisi, quindi una prima differenza è che la fosfofruttochinasi 1 del muscolo non ha la regolazione da fruttosio 26 difosfato perché nel muscolo non si forma e in più nel muscolo si deve considerare che la piruvato chinasi nel fegato subisce una fosforilazione che ha l stesso significato di quella dovuta al fruttosio

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

26 difosfato mentre la fosforilazione che porta a bloccare la chinasi è un meccanismo per cui la glicolisi si blocca in presenza di glucagone, è un ulteriore controllo. Nella glicolisi del muscolo invece la privato chinasi non ha la regolazione da fosforilazione e quindi la glicolisi non si blocca in nessun modo perché :

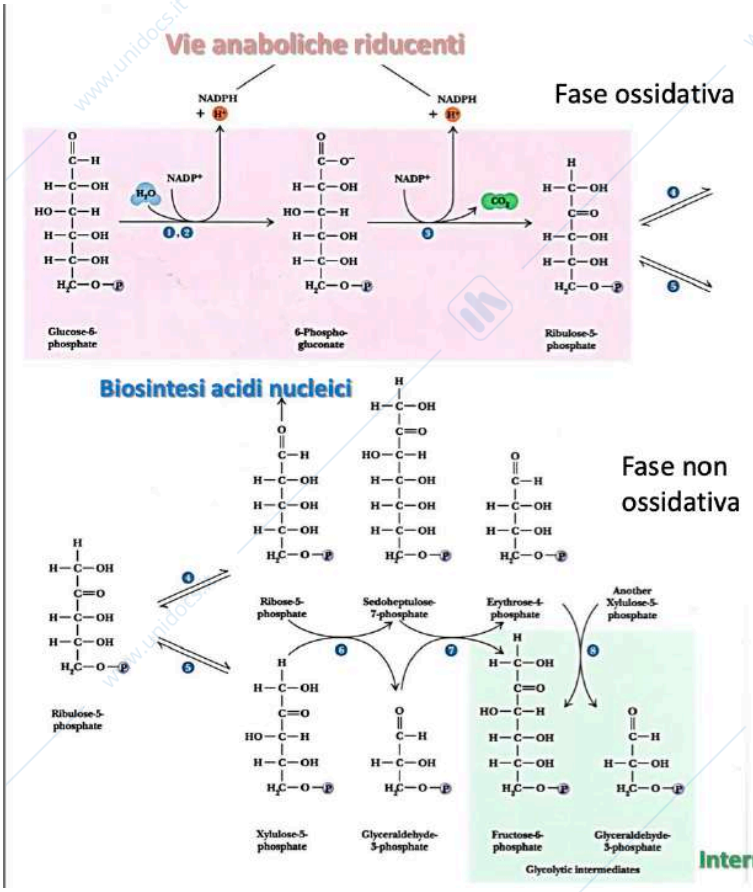
1) non c'è fruttosio 26
2) Piruvato chinasi non è fosforilata
3) Inoltre uno dei modulatori allostercii della glicolisi è il calcio: il calcio attiva glicolisi e glicogenofosforilasi perché indica contrazione muscolare e richiesta di energia



La via dei pentoso-fosfati: ci manca da prendere in considerazione le vie metaboliche che posso sembrare complesse ma che in realtà non lo sono, ma sono molto importanti, questo ciclo di reazioni costituisce la via dei pentoso fosfato oppure detto shunt dell'esosomonofosfato. Ci può stupire il fatto che alcuni dicano che il soggetto è un esoso, mentre altri dicano che il soggetto sia un pentoso, in realtà i due nomi prendono in considerazione uno il soggetto del ciclo uno il complemento oggetto del ciclo perché il glucosio 6 P è il punto di partenza di questo ciclo di reazioni e si arriva a formare il ribosio 5 fosfato che viene usato per la sintesi de novo dei nucleotidi infatti quando il DNA si duplica c'è bisogno di nuovi nucleotidi che sono in gram parte riciclati da vie di recupero e in parte fatti nuovi che hanno bisogno di ribosio 5 fosfato. Questa via va quindi a produrre il ribosio 5 fosfato ed è questo che è rappresentato al punto 2 delle funzioni di questa via, ma questa via è importante anche perché permette di produrre il **nadph**, che per ora abbiamo visto nella formazione dei radicali liberi, in particolare quando abbiamo detto che il glutatione per ridurre acqua ossigenata prodotta dalla superossido dismutasi si ossida, due molecole di glutatione si ossidano e per ridursi di nuovo c'è bisogno di NADPH che infatti è detto **POTERE RIDUCENTE** perché è in grado di andare a ridurre vari substrati. La via dei pentoso fosfati h la funzione di produrre nadph nella sua forma ridotta. Ma c'è una terza funzione non meno importante in cui vediamo che questa via permette di sintetizzare il fruttosio 6 fosfato e altri intermedi glicolitici quindi fruttosio 6 fosfato e gliceraldeide 3 fosfato che è anche essa un intermedio della glicolisi. Non è una via anabolica vera e propria, è una via che permette l'anabolismo, questa via è un ciclo per quello si dice ciclo. Questa via è fatta di due parti.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

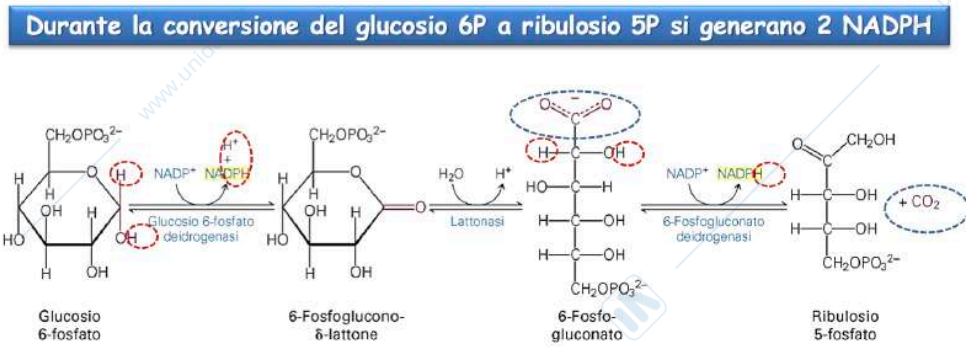
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



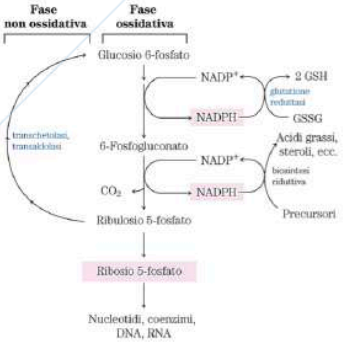
Il NADPH oltre che nelle biosintesi (acidi grassi, colesterolo, sintesi deossiribosio per il DNA, formazione forma attiva dell'acido folico...) viene usato anche per contrastare gli effetti dannosi dei radicali liberi (in quanto serve alla GSH reduttasi per rigenerare il GSH).

La fase non ossidativa è predominante in quei tessuti che si accrescono rapidamente dove viene sintetizzato molto RNA, DNA, ATP, NAD, FAD e CoA (i coenzimi contengono ribosio!!).

La prima parte è la fase ossidativa (quindi il glucosio si ossida, allora dovrà esserci qualcosa che si riduce e questo qualcosa è il NADPH, quindi durante la fase ossidativa si parte dal glucosio 6 fosfato e si arriva al ribulosio 5 fosfato andando a produrre due molecole di nadh), la seconda la non ossidativa(consiste in una serie di reazioni che partono dal ribulosio 5 fosfato e permette di trasformare più zuccheri, il ribulosio può essere trasfromato in ribosio per la biosintesi di acidi nucleici ma vediamo anche che durante questa via esiste una serie di reazioni di scambio tra vari zuccheri, c'è un interscambio tra zuccheri che mi porta alla fine a produrre il fruttosio 6 fosfato e la gliceraldeide 3 fosfato quindi gli intermedi glicolitici).



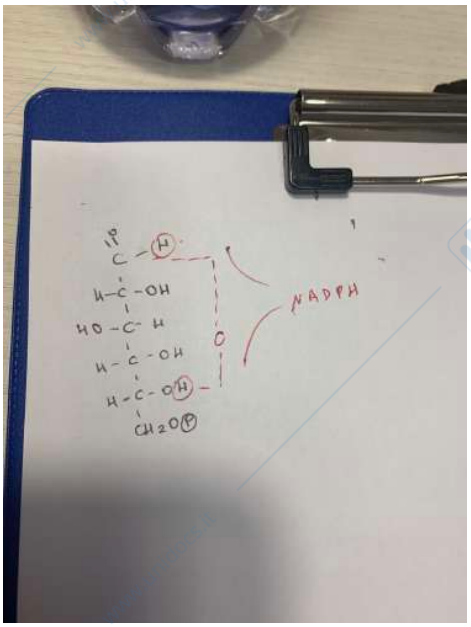
La prima deidrogenasi forma NADPH ossidando il C1 del G6P formando un lattone (legame tra C1 e C5 del glucosio)- la successiva idrolasi porta alla formazione del fosfogluconato da cui si produce la seconda molecola di NADPH per decarbossilazione ossidativa



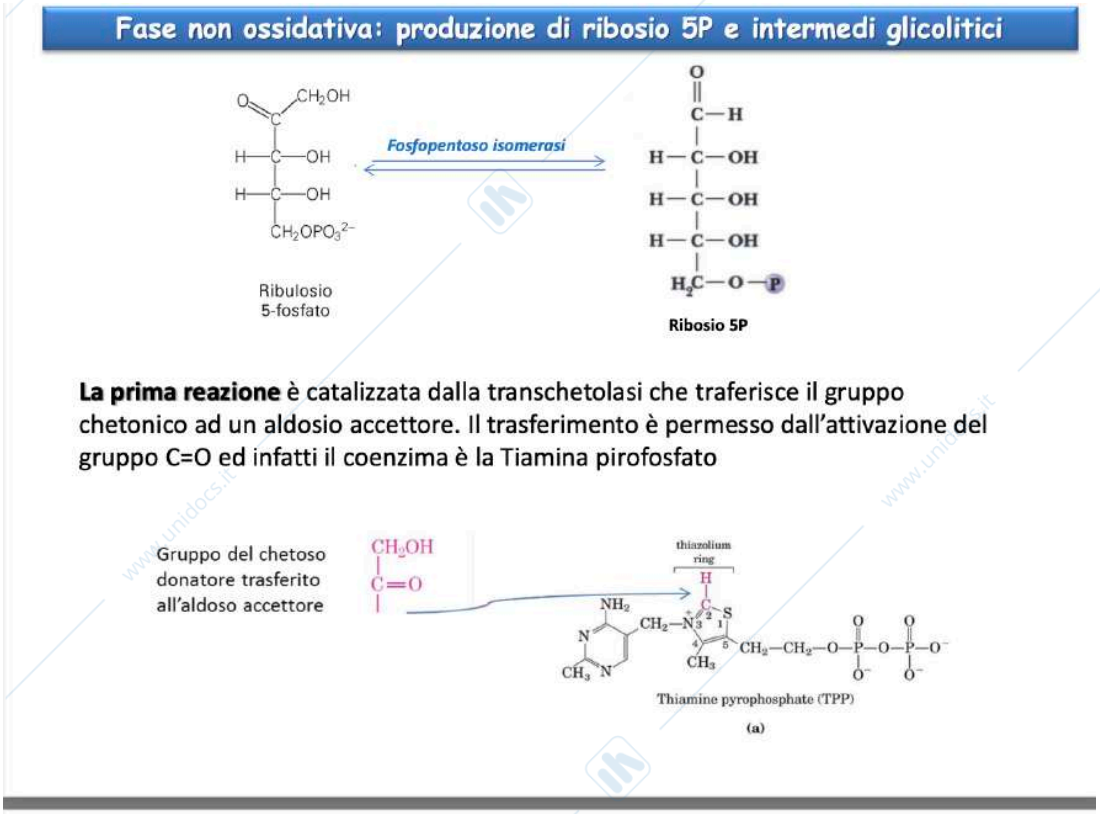
È la fase **ossidativa**. Il glucosio 6 fosfato va scritto nella forma chiusa e non nella forma aperta perché è più facile visualizzare la reazione successiva che avviene. Il primo enzima è una deidrogenasi che porta via idrogeni dal substrato andando a ridurre il coenzima stesso qui infatti sono indicati i due

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



idrogeni del carbonio in posizione 1 che sono eliminati per andare a formare nadph. **FOTO**: L'eliminazione di questi udorgeni ossida il carbonio in posizione 1 andando a formare un gruppo chetonico quindi in posizione 1 invece di avere un gruppo alcolico ho un gruppo chetonico e si parla di lattone ovvero composto ciclico del glucosio, 6 fosfoguconolattone. La formazione del lattone si ha anche nella forma ciclica e si viene a formare un legame in verde tra il carbonio 1 e 5 che si viene ad avere quando si forma il lattone perché l'idrogeno in alto e quello in 5 sono usati per la riduzione del nadph e l'ossigeno del carbonio 5 va a formare il lattone quindi si forma sia se si parte dalla forma aperta che dalla forma chiusa. Il lattone è idratatato da una lattonasi, apre il legame sul carbonio 1 che è stato ossidato, da aldeidico diventa un gruppo carbossilico, infatti si forma il 6 fosfogluconato. Su questo metabolita interviene una seconda deidrogenasi che porterà quindi alla formazione di un'altra molecola di nadph andando a rimuovere gli idrogeni del carbonio in posizione 2 e quindi andando ad ossidare il carbonio in posizione 2 che diventa un gruppo chetonico. Nell'immagine è sbagliato il terzo composto, gli idrogeni sono quelli in posizione 3 ma non quelli Inn posizione 2. Il carbonio in posizione 3 si ossida e diventa il gruppo chetonico del ribulosio 5 fosfato, mentre il gruppo carbossilico è eliminato sottoforma di CO2. Si forma un chetoso che è il ribulosio 5 fosfato quindi il glucosio è stato scorciato di un carbonio da un esoso siamo arrivati ad un pentoso, si vengono a produrre due molecole di nadph per ossidazione pruina del carbonio in posizione 1 poi di quello in posizione 3 del glucosio.

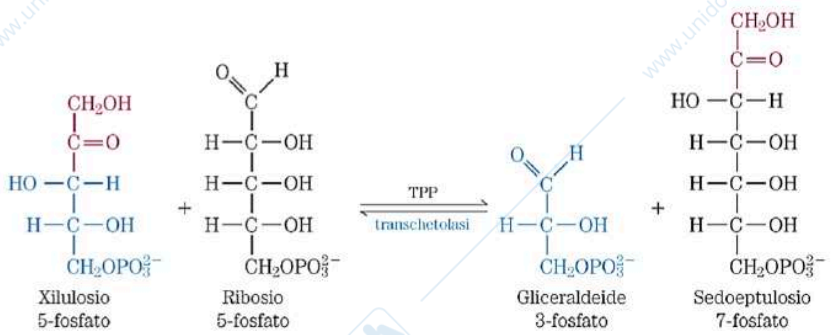


Il ribulosio diventa ribosio 5 fosfato grazie alla sua isomerasi che è quello che si viene a formare e sarà usato per sintetizzare DNA e RNA. A questo punto partono una serie di vie in cui si interscambio zuccheri diversi, interscambio tra i monosaccaridi di gruppi

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

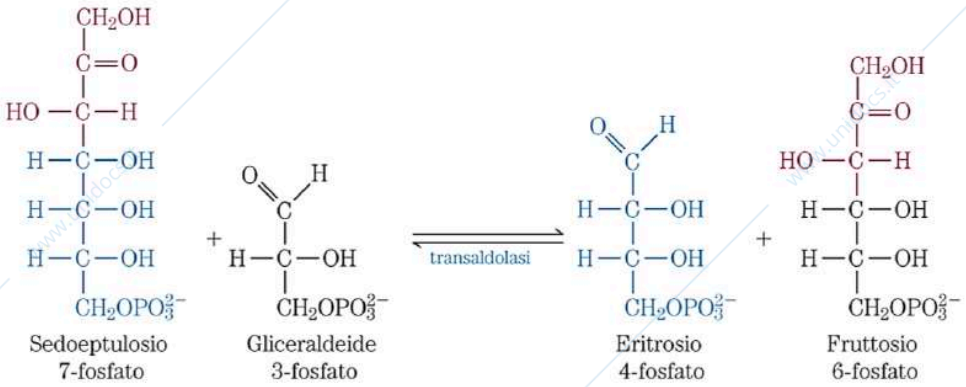
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

carboniosi. La formazione di nuovi zuccheri avviene perché due monosaccaridi reagiscono tra di loro e si scambiano gruppi di atomi di carbonio a 2 o a 3 atomi di carbonio quindi ci sono enzimi che trasferiscono da uno zucchero fosfato a un prodotto un gruppo di 3 o di 2 atomi di carbonio e così lo zucchero substrato è più piccolo di 2 o 3 atomi di carbonio e quello prodotto più grande di 2 p 3 atomi di carbonio. Quando si trasferisce u gruppo di due atomi di carbonio entra in scena la tiamina pirofosfato perché quando si trasferiscono gruppi a 2 atomi di carbonio viene trasferito come è indicato nella figura un gruppo da un chetoso donatore a un aldoso accettore, quindi un carbonio carbonilico, e come abbiamo visto per la piruvato decarbossilasi che permette l'eliminazione di co2 e formazione di acetaldeide nella fermentazione alcolica e la privato deidorgenasi che mi permette di formare acetil co a formato da 3 enzimi e 5 coenzimi d cui il primo è proprio la TPP che reagisce con il gruppo chetonico del piruvato in questo caso il gruppo chetonico del donatore va a reagire con il carbonio acido della TPP che appartiene all'anello tiazolico parte attiva del coenzima che forma un legame con col gruppo che deve essere trasferito.



Xilulosio 5 fosfato è isomero del ribosio 5 fosfato con

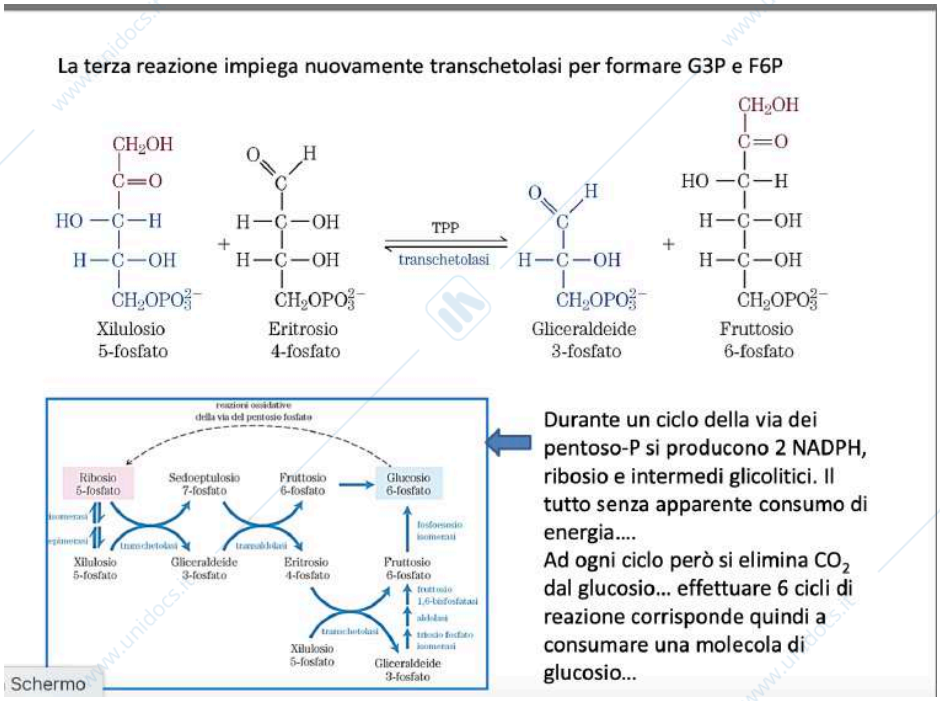
La seconda reazione è catalizzata dalla transaldolasi che effettua una reazione simile a quella dell'aldolasi nella glicolisi rimuovendo un frammento a 3C



isomerasi. Lo xilulosio dona i suoi due carboni al ribosio 5 fosfato che è l'accettore, lo xilulosio rimane a 3 atomi di carbonio e quindi la gliceraldeide 3 fosfato invece se al ribosio aggiungo due atomi di carbonio si viene a formare il sedeptulosio 7 fosfato per azione della transchetolasi che usa la tiamina pirofosfato. La seconda reazione invece è catalizzata dalla transaldolasi, infatti trasferisce gruppi con un altro meccanismo (l'aldolasi della glicolisi trasforma il fruttosio 1 6 difosfato in gliceraldeide 3 fosfato e didrossiacetonfosfato) e con un meccanismo analogo che coinvolge l'intermedio della formazione di una base di scifff tra oh del substrato e la lisina nel substrato, va a rompere

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

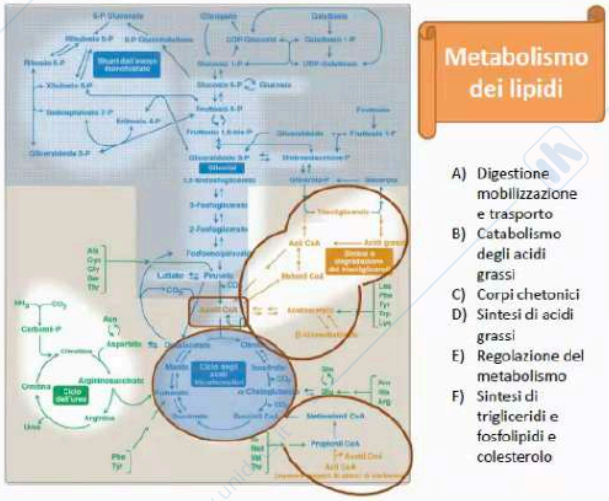
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



il legame tra il carbonio 3 e il carbonio 4 del sedectulosio e quindi tutto il gruppo a 3 atomi di carbonio è trasferito sulla gliceraldeide 3 fosfato, quindi lo zucchero a tre carboni ne prende altri 3 e diventa fruttosio 6 fosfato, d'altra parte a quello che è rimasto sono rimasti 4 carboni e quindi si va a formare l'eritrosio 4 fosfato.

La transchetolasi usa TPP e trasferisce il gruppo CH2OH, CO usando l'eritrosi 4 fosfato che prende altri due carboni e diventa fruttosio 6 fosfato mentre lo xilulosio privato di due caproni si trasforma nella gliceraldeide e quindi è tutto un riciclo per cui questo ciclo può andare avanti girare su se stesso oppure può rifornire glicolisi (o gluconeogenesi nel fegato) di intermedi che entreranno nel metabolismo. **Ricordiamo che** durante questo ciclo si vengono a formare 2 molecole di nadph, il ribosio, degli intermedi glicolitici e si forma tantissima cose ma non ho mai visto ATP, ne alcuna forma di energia, noi siamo partiti dal glucosio 6 fosfato e si arriva al ribosio 5 fosfato da cui poi parte la fase non ossidativa quindi in questo modo tutte le volte che parte questo ciclo, una CO2 viene eliminata e un glucosio a 6 atomi di carbonio si trasforma in un ribulosio a 5 atomi di cabronio quindi ad ogni ciclo si perde una CO2 e se si ripete 6 volte si consuma un'intera molecola di glucosio , quindi per produrre **12 nadph mi serve un'intera molecola di glucosio.** Quindi si ha sempre ossidazione di un substrato che si trasforma in co2 quindi una reazione catabolica, il carbonio che si trasforma co2 è la massima ossidazione che si possa avere e mi permette di mandare avanti queste reazioni senza consumo di atp.

Metabolismo dei lipidi

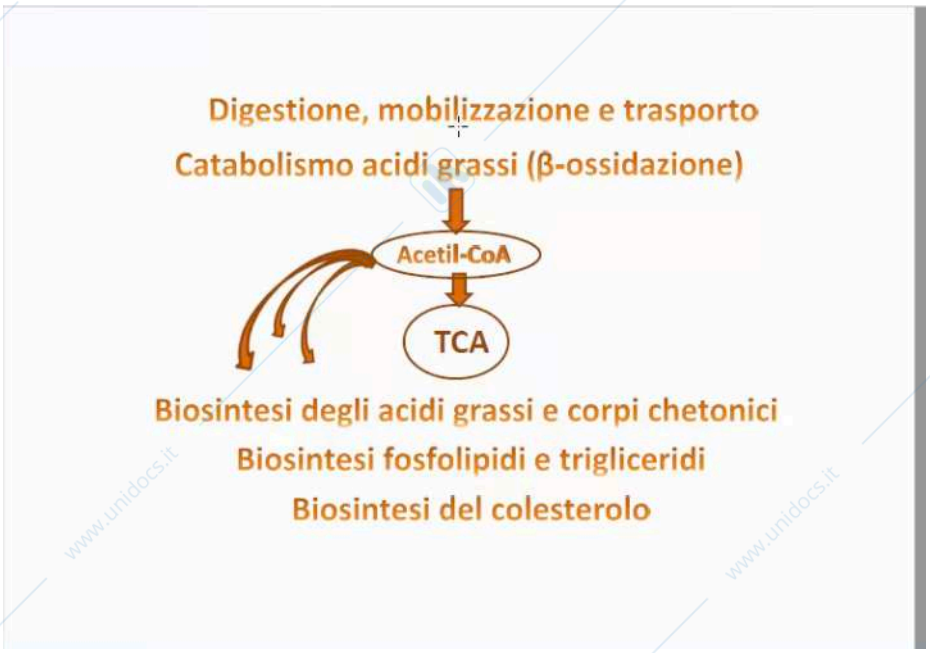


Partendo da un trigliceride si forma molto acil coenzima a pronto per entrare nel ciclo di Krebs quindi per quanto riguarda le via cataboliche dei lipidi prendiamo in considerazione come un triglicerdice possa essere il composto a maggiore energia, andando questi composti ad acetil coenzima a tutta la catena carboniosa è ossidata ad acetil co a quindi sarà già nella sua forma corretta per entrare nel ciclo di Krebs. Gli acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio che sono pochi in natura, e se ne riparlerà nel catabolismo

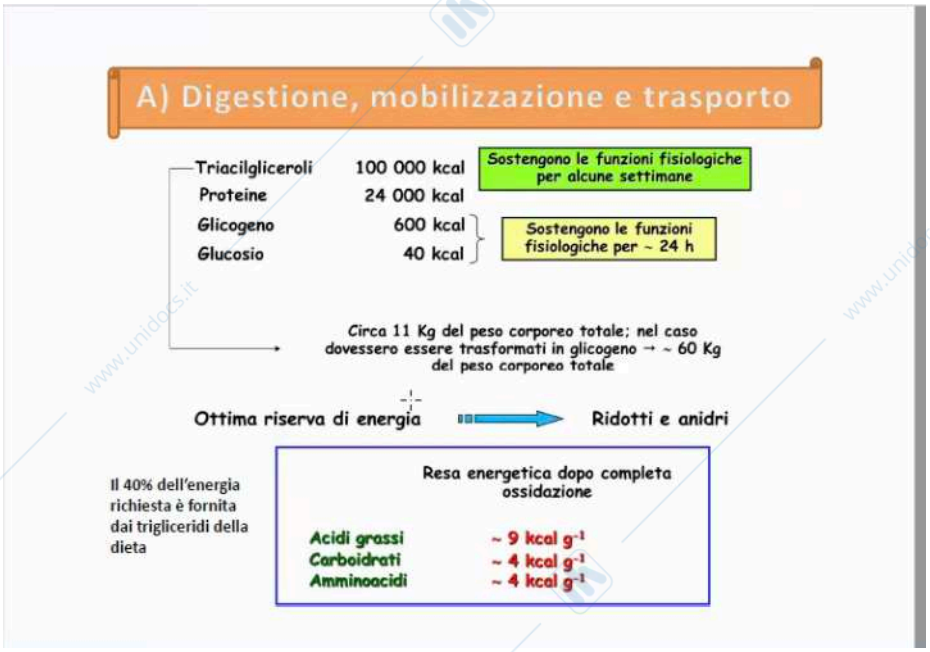
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

degli amminoacidi che si insinuano nelle stesse vie degli acidi grassi a numero dispari degli atomi di carbonio.



Vedremo la loro digestione, come vengono trasportati, i carboidrati vengono scissi da amilasi e disaccarasi ed entrano solo i monosaccaridi nel circolo sanguigno, nel caso dei lipidi è diverso perché non sono solubili in acqua. Il meccanismo di beta ossidazione ci porta a formare uno dei composti chiave del metabolismo energetico che è acetil co a che quando c'è bisogno di energia entra nel ciclo degli acidi tricarbossilici per produrre enorme quantità di atp, in ricchezza energetica partono le vie anaboliche che ci portano a parlare sia della biosintesi degli acidi grassi sia dei corpi chetonici e del colesterolo. Poi ci occuperemo della biosintesi dei fosfolipidi e dei trigliceridi.

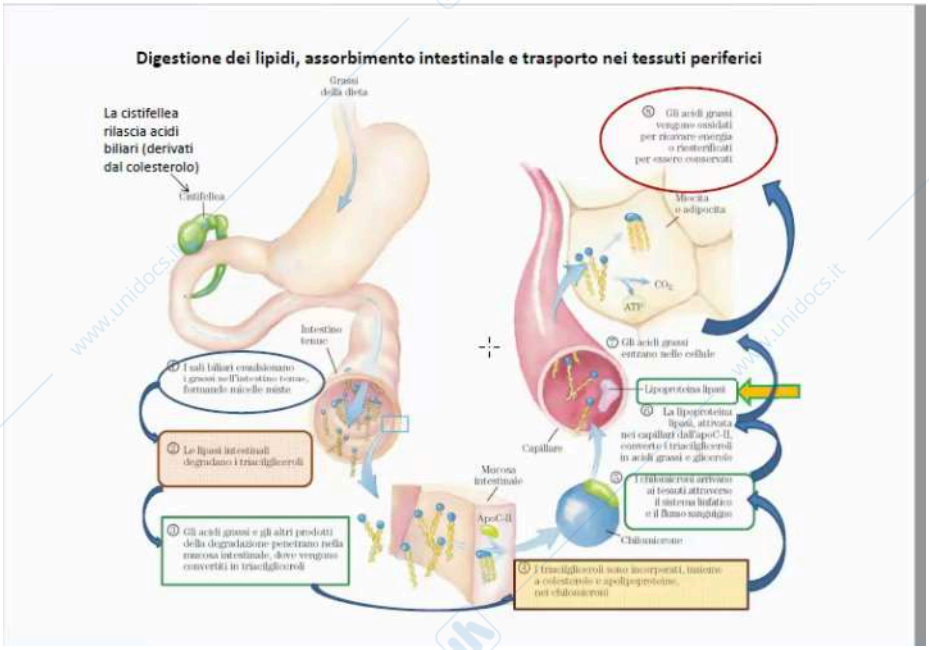


I trigliceridi ci permetterebbero di portare avanti le funzioni fisiologiche basali anche per alcune settimane e possono entrare in gioco anche in caso di digiuno estremo quando glucosio e glicogeno sono finiti quindi da un punto di vista energetico sono i più importanti accanto alle proteine che anche esse in caso di necessita possono rifornire il nostro organismo sia di zuccheri sia di energia, perché possono partecipare in vari modi al metabolismo in genere a causa della varietà del gruppo radicalico. Quindi le prime proteine ad essere perse sono le proteine muscolari che non sono essenziali quindi una dieta priva di carboidrati si ci porta via gli acidi grassi ma ci porta via anche tanta massa muscolare. I trigliceridi possono essere una fonte elevata di energia perché sono i composti più ridotti di tutti e siccome il catabolismo è un'ossidazione avremo

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

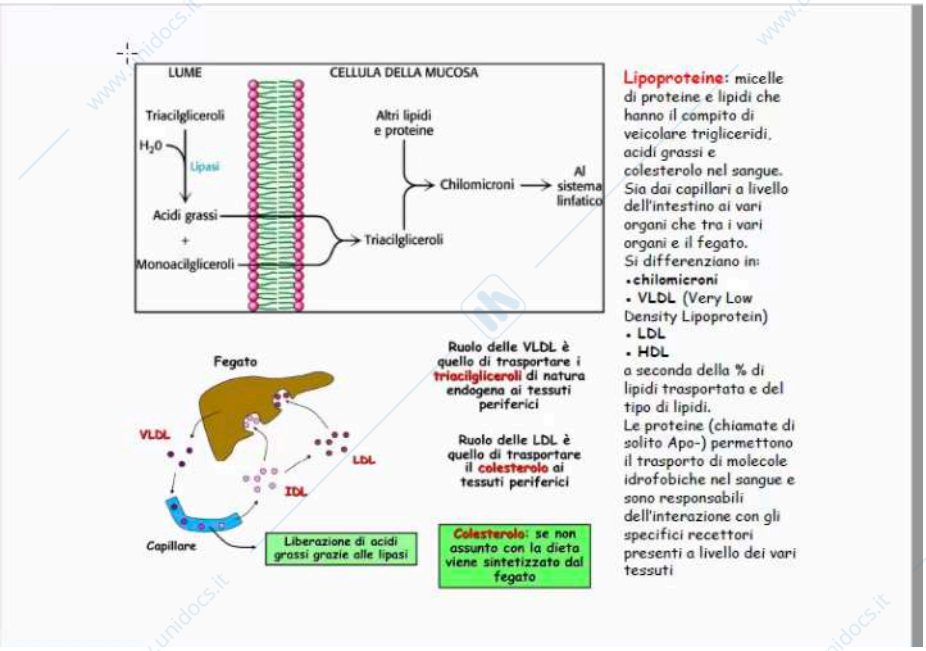
un'ossidazione maggiore ad ossidare grassi piuttosto che gli zuccheri, e sono anche anidri e quindi quando sono immagazzinati non hanno acqua, quindi mentre il glicogeno è molto idratato e quindi devo considerare anche acqua, nel peso del trigliceride non devo considerare acqua. Gli acidi grassi quindi sono in grado di liberare con il loro catabolismo u 'energia che è più del doppio di quella che rilasciano carboidrati e amminoacidi. Noi dimostreremo in termini di atp prodotti che gli acidi grassi a parità di molecola ne producono molti di più che non i carboidrati.



Ricordiamoci che i grassi della dieta sono trigliceridi e fosfolipidi, non ci sono mai gli acidi grassi liberi in un alimento perché un acido grasso libero in un alimento gli dà il sapore rancido quindi quando si dice che nell'olio c'è l'acido oleico si dice che ci sono tirgliceridi i cui acidi grassi sono per lo pii composti di acido oleico. I trigliceridi ingeriti passano indenni nella stomaco, non ci sono enzimi nella saliva digestivo, non ci sono enzimi digestivi per i trigliceridi nello stomaco ma i primi enzimi digestivi sono a livello dell'intestinuo tenue e sono le lipasi intestinali, che vanno a degradare i trigliceridi nel senso che il trigliceride viene scisso nei suoi componenti quindi in glicerolo ed acidi grassi. La lipasi scinde i trigliceridi via via che gli arrivano, dopo che i sali biliari hanno creato un'emulsione, i grassi sono presenti sottoforma di micelle, i sali biliari creano un'emulsione in modo che la lipasi arrivi meglio al substrato e lo scinde in glicerolo e acidi grassi. Gli acidi grassi passano facilmente la membrana plasmatica della cellula intestinale e quando arrivano sul lato interno della cellula intestinale e devono passare nel sangue si pone un problema perché gli acidi grassi si devono gettare nel flusso sanguigno a cui sono incompatibili quindi sono ripristinati i trigliceridi, ma questi si assemblano insieme a delle proteine, si trovano delle proteine chiamate APO C II che vanno a creare grosse gocce di lipidi e proteine in modo tale da permettere a questi trigliceridi di essere veicolati nel circolo sanguigno quindi i trigliceridi si dispongono con lo scheletro di glicerolo verso l'esterno, infatti è idrofilo più la proteina detta apolipoproteina c II che partecipa alla formazione di queste grandi micelle, permettendo ai trigliceridi di passare nel flusso sanguigno. Questi trigliceridi raggiungono i vari organi, vanno negli organi in cui c'è bisogno di energia , per abbandonare il circolo sanguigno ed entrare nei tessuti devono riattraversare le cellule prima della membrana del vaso sanguigno e poi di quella nel tessuto in cui vogliono entrare quindi fanno un processo opposto a quello che hanno fatto per entrare quindi si riscindono in acidi grassi e glicerolo, attraversano la membrana e una volta entrati nella cellula ospite si riassemblano in trigliceridi che sono usati per produrre atp e acido grassi oppure possono essere immagazzinati nel tessuto adiposo che è il tessuto di deposito dei triglicderdii come il fegato e il muscolo per il glicogeno.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



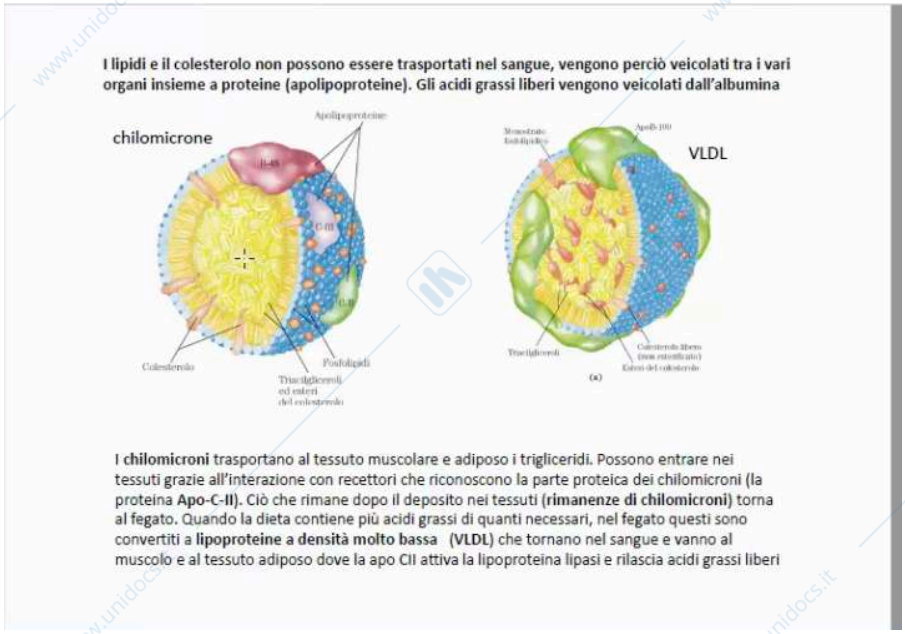
Il primo agglomerato che si forma subito all'uscita dell'intestino va a costuiire i chilomicroni sono dei grandi aggregati formati per lo più da trigliceridi, alcune proteine tra cui l'apo CII e di colesterolo perché anche il colesterolo che è uno dei grassi della dieta e quindi anche il colesterolo viene ingerito, non subisce l'effetto della lipasi intestinale, è uno steroide che attraersa la membrana ma quando arriva a tuffarsi nel sangue ha sempre lo stesso problema ovvero il fatto di essere idorfobico, quindi in questo modo anche il colesterolo che è uno dei principali grassi ha il problema di essere veicolato quindi anche i fosfolipidi che sono presenti in molti alimenti vegetali tra cui la frutta secca così come il colesterolo , per passare nel circolo sanguigno devono essere trasformati in chilomicroni, grandi complesso di trigliceridi, fosfolipidi, colesterolo e piccola percentuale di proteine quindi possono circolare nel sangue ma hanno un carattere un po idorfobico si chiamano così perché danno quella caratteristica opacità che ha il sangue dopo un pasto ricco di grassi: se centrifughiamo il sangue : è oplalescente perché ci sono i chilomicroni, i chilomicroni passano in circolo nel sistema linfatico ed acquistano sempre una parte proteica diversa quindi via via che vanno in circolo e depositano sui vari tessuti acidi grassi e colesterolo, via via che depositano acquisiscono delle proteine diverse, quindi durante il passaggio dei grassi nel sangue si assiste alla formazione di specie che hanno una componente proteica variabile e anche in concentrazione diversa nel senso che durante il passaggio tra i tessuti via via che i grassi si depositano nei tessuti i complesso si arricchiscono della parte proteica e diminuisce la parte lipidica, si chiamano lipoporteine e in base al rapporto tra parte lipidica e parte proteica si distengono in:

- chilomicroni che sono i primi che si formano all'uscita dell'intestino , i più ricchi di lipidi
- Vldl: very low density lipoprotein
- Ldl: low density lipoprotein
- Hdl : high density lipoprotein

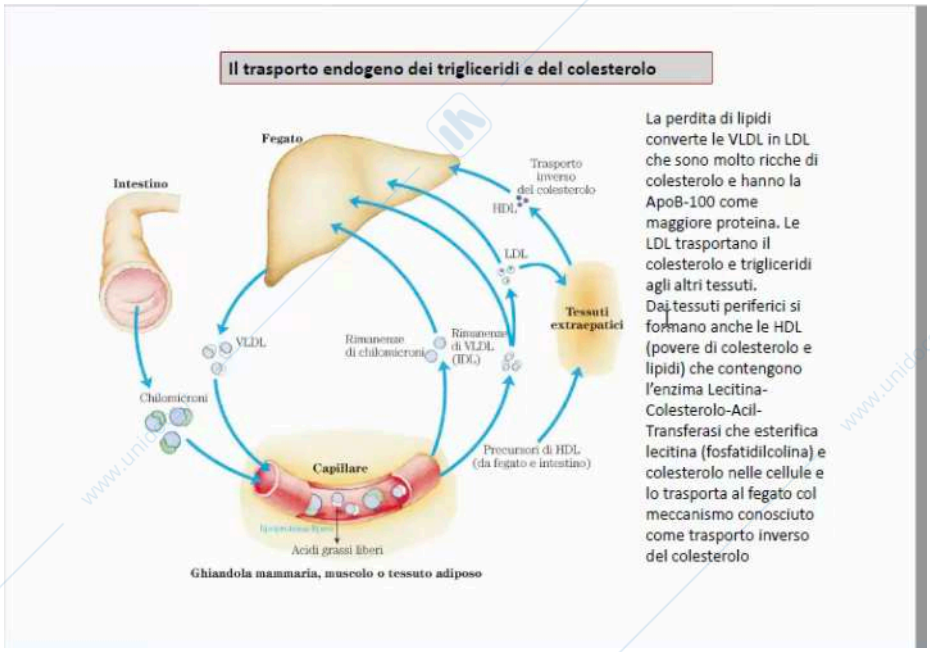
Sono distinte in base alla densità perché in un complesso la parte lipidica pesa meno della parte proteica e quindi le vldl hanno bassa densità perché sono ricche di lipidi, le cdl hanno densità più alta perché sono meno ricche di lipidi e più ricche di proteine , che cambiano sia in rapporto percentuale che come tipo, perché via via che passano dai tessuti si arricchiscono di proteine diverse che hanno il compito di veicolare queste componenti lipidiche nel sangue ma hanno anche il compito di andare ad interagire con i recettori dei tessuti e quindi in certi tessuti rilasciano i lipidi, queste lipoptoteine sono il modo attraverso cui i lipidi possono essere veicolati.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Si vede che nel chilomicrone sono presenti una grande quantità di trigliceridi quelli in giallo, i fosfolipidi che si dispongono a cordoncino intorno alla goccia lipidica per offrire la testa polare del fosfolipide a contatto con il sangue, e tra gli altri componenti ci sono anche i bastoncini rosa che sono il colesterolo, questo è il complesso di chilomicroni che si formano all'uscita della cellula, una lipoprotiena sulla destra a bassa densità dove la quantità di colesterolo diminuisce ma ci sono anche proteine diverse, c'è una proteina verde che ricopre VLDL e una che ricopre parte del chilmicrone.

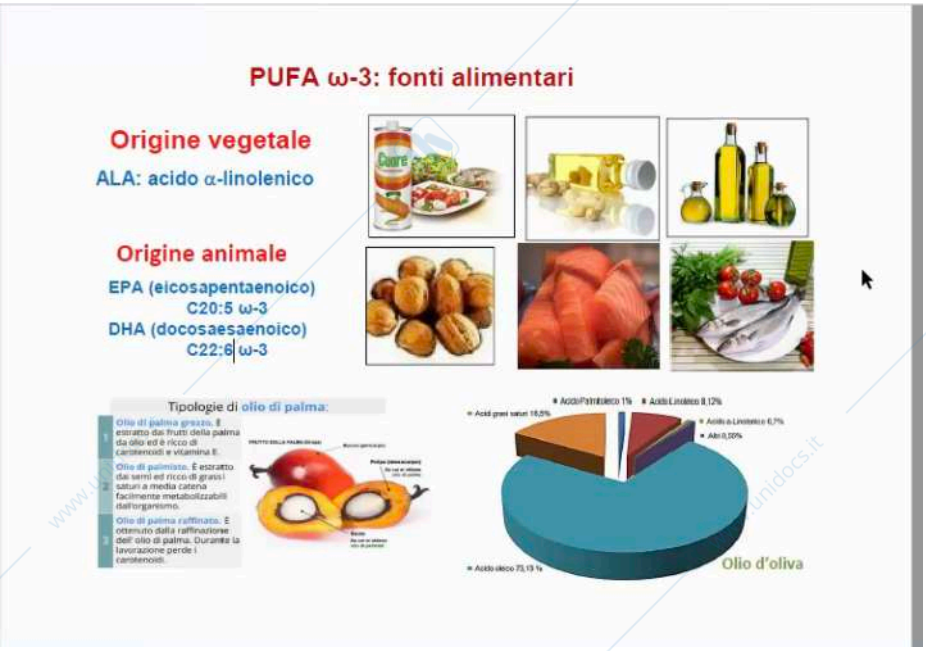


I CHILOMICRONI escono dall'intestino, entrano nei capillari vanno a seguire la strada per cui saranno trasportati nel sangue e trasferiti ad altri tessuti, ed è il trasferimento ai tessuti extraepatici dovuti alle ldl fa si che nei tessuti extraepatici si accumulino i lipidi che sono catabolizzati ma anche il colesterolo andando a formare le placche aclerosclerotiche , che sono importanti per la malattie cardiovascolari. Quindi il deposito di queste specie lipidiche ai tessuti extraepatici porta si energia ma porta anche danno. La hdl invece sono ad alta densità, c'è alta componente proteica ma fra queste proteine alcune interagiscono con dei recettori che gli permette di effettuare il trasporto inverso del colesterolo, inverso a tutti gli altri trasporti. I lipidi sottoforma di vldl o ldl sono portati al fegato, una parte è metabolizzata ma poi dal fegato riescono e si riformano le vldl che rientrano nel circolo e possono andare nei tessuti extraepatici; il trasporto inverso del colesterolo è l'unico modo che andiamo di ridurre il colesterolo nei tessuti extraepatici e riportarlo al fegato, dove può essere catalizzato. Quindi le hdl sono il colesterolo buono

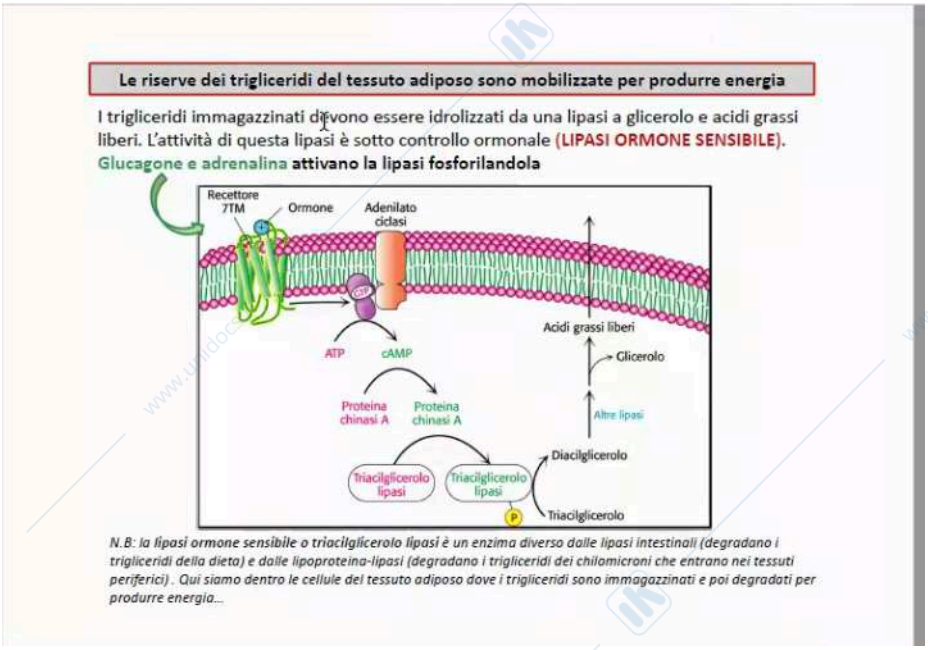
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

perché è il modo che abbiamo per rimuovere eccesso di colesterolo dai tessuti extraepatici.



Gli acidi grassi possono essere di origine vegetale, animale. Da un punto di vista energetico e cattolico gli acidi grassi saturi e insaturi sono simili, hanno effetto antinfiammatorio andando ad interferire con le vie di segnalazione dell'infiammazione quindi il beneficio degli acidi grassi insaturi non è a livello energetico ma a livello di altre vie di segnalazione.



Si prende in considerazione il recettore betanadrenergico fatto da 7 regioni di membrana, prima si attiva la proteina G poi l'adenilatociclasi e tutta la cascata di fosforialzione che va a fosforilare e quindi ad attivare un'enzima catabolico che parlando di trigliceridi sarà una lipasi, quindi questa via di segnalazione nuovamente la prendiamo in considerazione ora e l'abbiamo già vista andando a vedere gli effetti dell'insulina e del glucagone e dell'adrenalina sul metabolismo in genere, l'insulina inibisce la lipolisi, quella frase cosa significa? L'insulina fa l'effetto opposto del glucagone e dell'adrenalina, l'insulina defosforila la lipasi e quindi l'insulina viene a bloccare la prima via di degradazione dei trigliceridi ecco dimostrato qui cosa vuol dire quello visto stamattina che l'insulina inibisce la lipolisi. I trigliceridi se sono in eccesso si accumulano nel tessuto adiposo quindi partiamo da lì come luogo in cui avviene il catabolismo dei trigliceridi quando le fonti alimentari non sono sufficienti e quindi il nostro organismo ha bisogno degli acidi grassi che sono

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

depositati nel tessuto adiposo. Nel tessuto adiposo quindi abbiamo recettori beta adrenergici che interagiscono con il glucagone ma soprattutto con adrenalina che entra in circolo quando io mi muovo tanto e quindi quando c'è bisogno di energia, l'adrenalina va a attivare la triacilglicerolipasi che attiva il catabolismo dei trigliceridi, che per distinguerla dalla lipasi intestinale, è detta lipasi ormone sensibile perché l'ormone allerta quando l'organismo ha bisogno di energia e allora viene attivata la lipasi che permette di iniziare a scindere i trigliceridi prima in triacilglicerolo e poi in acidi grassi liberi e glicerolo quindi ritroviamo il glicerolo di cui abbiamo parlato come substrato per la gluconeogenesi. Una volta prodotti gli acidi grassi liberi nella cellula adiposa possono attraversare la membrana e sono veicolati nonnpiu dalle lipoproteine ma dall'albumina, la proteina più abbondante nel nostro sangue che va ad inglobare l'acido grasso trasportandolo ai tessuti che hanno bisogno di energia.

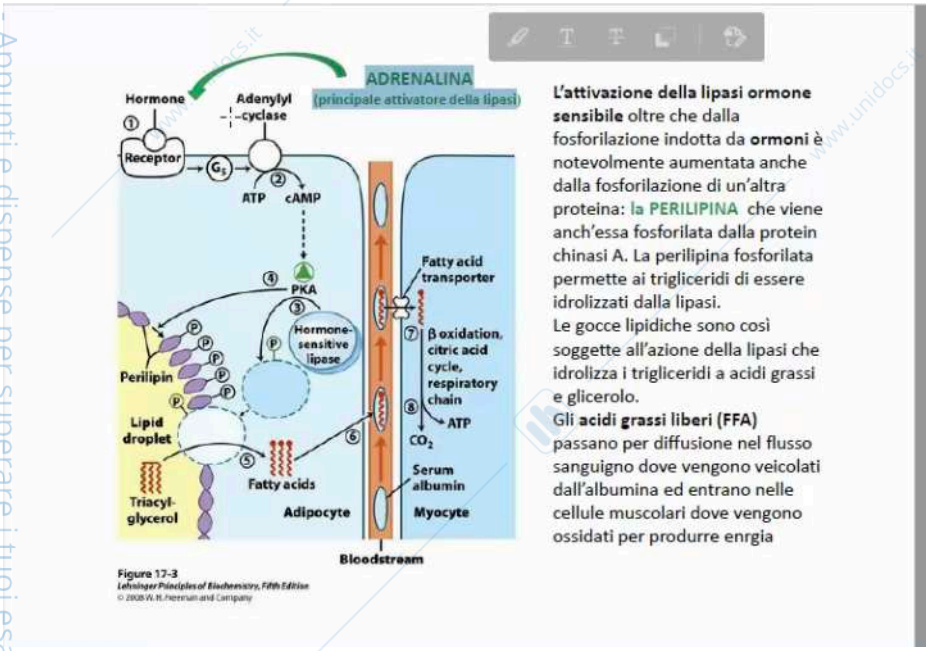


Figure 17-3
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

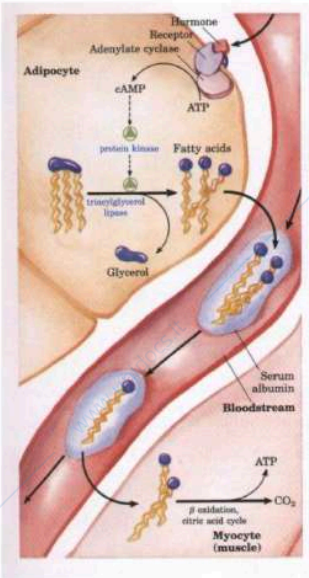
Noi per ora abbiamo parlato dell'attivazione della via chinasica che porta ad attivare la lipasi ormone sensibile ma in questa segnalazione c'è anche qualcosa di più nel senso che questa lipasi ha da fare un bel lavoro, deve inserirsi nella goccia lipidica presente nel tessuto adiposo e queste gocce lipidiche devono esseretenute separate dal citosol acquoso grazie ad una proteina che si chiama perilipina, questa proteina circonda la goccia lipidica e allora questa fosforilazione indotta dall'adrenalina, va a fosforilare la lipasi ormone sensibile andando ad attivarla ma non solo, fosforila anche la perilipina che induce un cambiamento conformazionale nella perilipina che rende la goccia accessibile all'attività della lipasi, prima la perilipina era come una pellicola adesso cambia struttura e permette l'accesso della lipasi al trigliceride che può essere così scisso nei suoi acidi grassi e glicerolo, viene trasportato nel sangue dalla siero albumina e depositato nelle cellule dove poi inizierà il suo processo catabolico per la produzione di atp che si chiama beta ossidazione.

Introduzione: i trigliceridi sono incorporati nel tessuto adiposo. Abbiamo parlato dell'enzima regolatorio della degradazione dei trigliceridi che è la lipasi ormone sensibile in quanto dipendente sia da adrenalina che da glucagone. Non è che il recettore sia meno specifico, dire che che questa lipasi può essere attivata sia da adrenalina e da glucagone implica che nei tessuti dove ci sono i recettori per l'adrenalina la riconoscono e attivano la via di segnalazione che poi porta all'attivazione della lipasi ormone sensibile, in altri tessuti ci saranno i recettori per il glucagone come nei tessuti periferici in cui in assenza di glucagone comunque si degradano i trigliceridi, nei tessuti muscolari ci sono ovviamente quelli per l'adrenalina così come nel tessuto adiposo. La lipasi ormone sensibile si chiama triacilglicerolipasi è la stessa cosa. È da distinguere rispetto alle lipasi intestinali che non sono sensibili agli ormoni. Siamo nel catabolismo e quindi questa attivazione

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

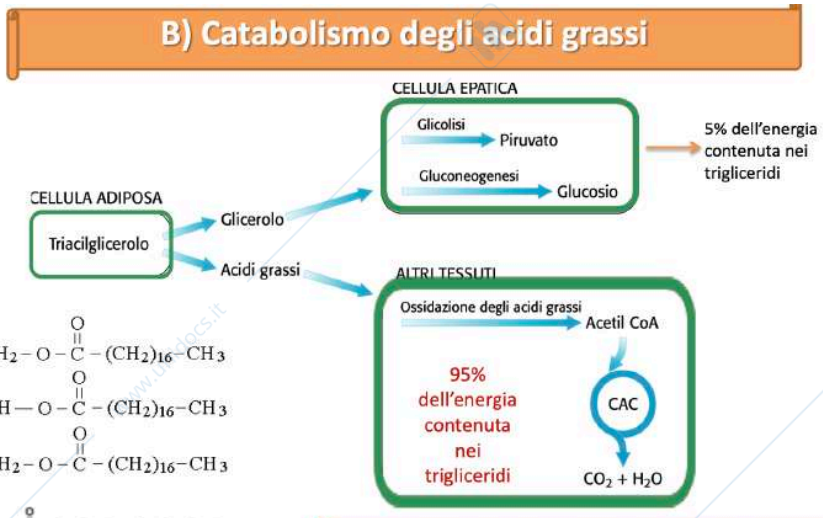
segue lo schema tradizionale per cui gli enzimi cattolici sono attivati dalla fosforilazione mentre gli enzimi anabolici sono attivati dalla defosforilazione. La cascata di fosforilazione non fosforila solo la lipasi ormone sensibile ma anche la perilipina che ha il compito di rendere accessibili i trigliceridi all'azione della lipasi fosforilata.

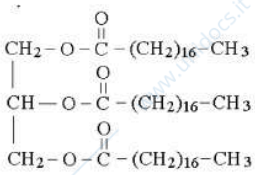


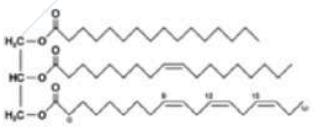
Hormones Trigger Mobilization of Stored Triacylglycerols

When hormones signal the need for metabolic energy, triacylglycerols stored in adipose tissue are mobilized (brought out of storage) and transported to those tissues (skeletal muscle, heart, and renal cortex) in which fatty acids can be oxidized for energy production. The hormones epinephrine and glucagon, secreted in response to low blood glucose levels, activate adenylate cyclase in the adipocyte plasma membrane (Fig. 16-3), raising the intracellular concentration of cAMP (see Fig. 14-18). A cAMP-dependent protein kinase, in turn, phosphorylates and thereby activates **hormone-sensitive triacylglycerol lipase**, which catalyzes hydrolysis of the ester linkages of triacylglycerols. The fatty acids thus released diffuse from the adipocyte into the blood, where they bind to the blood protein **serum albumin**. This protein (Mr 62,000), which constitutes about half of the total serum protein, binds as many as 10 fatty acids per protein monomer by noncovalent interactions. Bound to this soluble protein, the otherwise insoluble fatty acids are carried to tissues such as skeletal muscle, heart, and renal cortex. Here, fatty acids dissociate from albumin and diffuse into the cytosol of the cells in which they will serve as fuel.

Questo è lo stesso schema di quello che abbiamo visto prima, dove appunto si vedono i trigliceridi presenti nel tessuto nervoso attivati dalle chinasi ed entrano nel flusso sanguigno veicolati dall'albumina in modo tale che l'albumina possa fornire un ambiente idrofilico per entrare nel circolo sanguigno ed andare nei tessuti periferici in cui gli acidi grassi vengono usati per produrre ATP.







L'ossidazione degli acidi grassi avviene in due tappe:

1) **Attivazione e trasporto nei mitocondri**
2) **Ossidazione a acetil-CoA e ATP (β-ossidazione)**

Questi trigliceridi sono scissi nel tessuto adiposo in glicerolo ed acidi grassi, gli acidi grassi sono veicolati dall'albumina ad altri tessuti invece il glicerolo che si libera dall'idrolisi dei trigliceridi, è piccola e idrofilica quindi entra nel flusso sanguigno e può arrivare di nuovo al fegato, e può entrare:

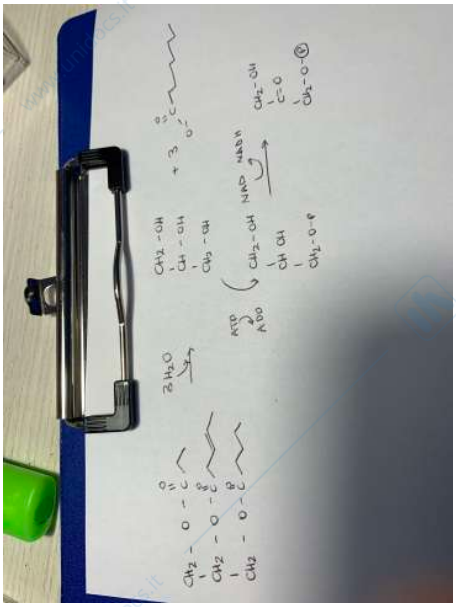
-nella glicolisi

-Nella gluconeogenesi

Se c'è bisogno di produrre energia entra nella glicolisi, se c'è bisogno di produrre glucosio entra nella gluconeogenesi quindi a seconda dei bisogni della cellula. Un acido grasso quindi non contribuisce alla sintesi del glucosio, dai grassi non si fanno gli zuccheri ma lo scheletro del glicerolo dei trigliceridi può contribuire alla sintesi di glucosio.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

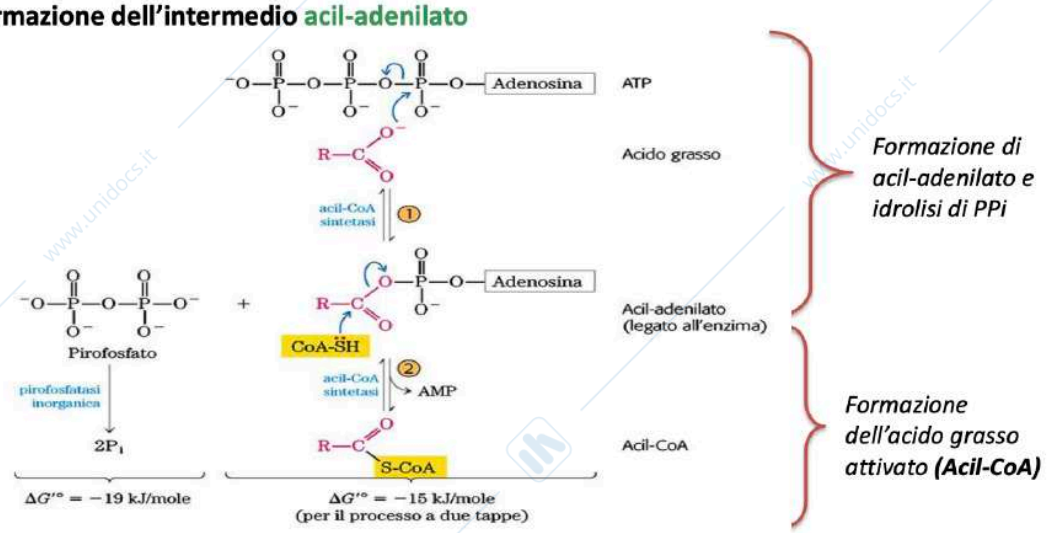


Le reazioni nella **FOTO**: il glicerolo e acido grasso fanno un legame estere, la lipasi ormone sensibile grazie all'introduzione di tre molecole di acqua forma una molecola di glicerolo e tre molecole di acido grasso con il gruppo carbossilico libero. E al glicerolo cosa succede? Prima viene fosforilato andando a formare il glicerolo 3 fosfato che prende il gruppo fosfato da un ATP quindi l'enzima è una chinasi , la glicerolo chinasi, formando il glicerolo 3 fosfato. Il glicerolo 3 fosfato subisce l'azione di una deidrogenasi che usa nad, che si riduce andando a rimuovere i due idrogeni a livello del Carbonio 2 del glicerolo formando un gruppo carbonilico che mi dà origine alla molecola del di idrossi acetone fosfato , intermedio della glicolisi che poi si può scambiare grazie alla triosofosfatoisomerasi in gliceraldeide 3 fosfato.

Gli acidi grassi sono delle specie molto ridotte e quindi durante il catabolismo seguono una via ossidativa che li porta a formare una grande quantità di acetil co A e di ATP. Gli acidi grassi sono ossidati, il processo catabolico a cui vanno incontro si chiama infatti beta ossidazione: in particolare beta perché ossidazione avviene sul carbonio beta degli amminoacidi. In basso vediamo che prima di andare incontro alla vera e propria ossidazione gli acidi grassi devono essere **1)** attivati, lo stesso glucosio deve essere prima attivato a glucosio 6 fosfato e fruttosio 1-6 difosfato o la stessa via dei pensoso fosfati ha come punto di partenza il glucosio 6 fosfato quindi che anche gli acidi grassi debbano essere attivati non ci deve meravigliare e questo processo di attivazione è seguito **2)** da un trasporto all'interno dei mitocondri, per acidi grassi e amminoacidi

1) Attivazione e trasporto nei mitocondri degli acidi grassi

Attivazione: nel citosol gli acidi grassi si legano al CoA prima di essere ossidati. L'attivazione dell'acido grasso richiede energia fornita dall'ATP che porta alla formazione dell'intermedio acil-adenilato



Reazione complessiva → **R-COO- + CoA + ATP + H2O → R-CO-CoA + AMP + 2Pi**

Il catabolismo degli ac. grassi avviene però nei mitocondri (tutti i metaboliti e coenzimi ridotti che si formano possono quindi entrare direttamente nel ciclo di Krebs e nella catena respiratoria…)

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

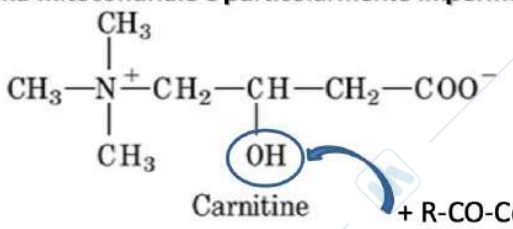
la degradazione avviene nei mitocondri quindi tutti i coenzimi ridotti che si formano dall'ossidazione dell'acido grasso sono nella matrice mitocondriale e sono pronti per la catena respiratoria senza usare le navette: è un VANTAGGIO.

1)**ATTIVAZIONE DEGLI ACIDI GRASSI:** Attivazione quindi l'acido grasso deve sfruttare l'energia libera dell'ATP per attivarsi. Nell'immagine con R si indica tutta la catena idrocarburica dell'acido grasso, quindi cosa succede? L'attivazione non è una semplice fosforilazione ma qualcosa di più energetico nel senso che il gruppo carbossilico dell'acido grasso interagisce con il fosfato in posizione alfa, quindi nella prima parte della reazione vediamo il gruppo carbossilico che va ad effettuare (questa reazione **va saputa)**un attacco nucleofilo sul fosfato in posizione alfa andando a trasformarsi in un intermedio che è l'aciladenilato nel senso che noi abbiamo l'acile ovvero l'acido grasso che si lega direttamente al fosfato in posizione alfa dell'atp. Ma grazie al fatto che si viene a rompere il legame fra il fosfato in posizione alfa e quello in posizione beta da questa reazione si libera un pirofosfato (due fosfati che venivano dall'atp) che nella cellula è sempre oggetto di una pirofosfatasi inorganica, perché il pirofosfato è inorganico non contenendo carbonio e si vengono a formare due molecole di fosfato portando ad una forte variazione dell'energia libera che mi permette di spingere a destra tutta la reazione, infatti a questo punto succede che l'aciladenilato reagisce con una molecola di coA, in cui per comodità mettiamo in evidenza il doppietto elettronico dello zolfo, che effettua attacco nucleofilo sul carbonio del gruppo carbossilico dell'aciladenilato così viene rilasciato l'amp, mentre si forma quello che è il punto di partenza per le reazioni di ossidazione ovvero l'ACIL COA: acido grasso attivato perché ha attaccato il coenzima grazie a un legame tioestere, legame ad alta energia.

Quindi si usano due gruppi fosforici ad alta energia, come molecola di atp se ne usa una ma da un punto di vista energetico è come se io consumassi due molecole di atp perché i due gruppi fosforici sono idrolizzati, in questo modo si forma l'acil co a che è la specie da cui può iniziare la beta ossidazione.

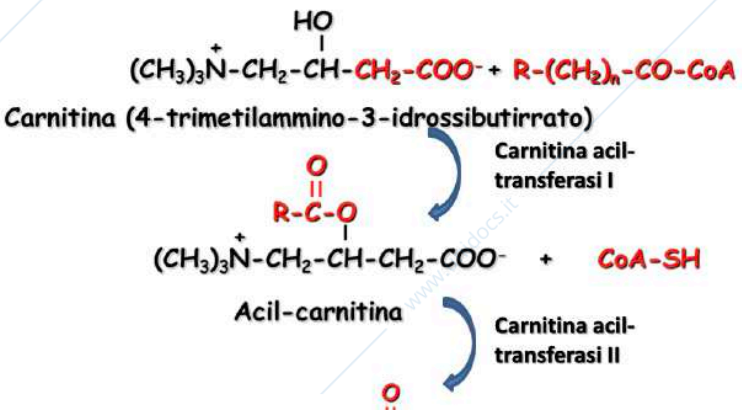
L'enzima che catalizza queste due tappe è l'acilcoAsintetasi perché si sintetizza acilcoA grazie all'atp.

Per il trasporto degli acidi grassi attivati nei mitocondri è necessaria la CARNITINA (pur essendo idrofobici solo ac grassi <10C possono passare in quanto la membrana mitocondriale è particolarmente impermeabile)





L'acido grasso come **acil-carnitina** attraversa la membrana mitocondriale. All'interno del mitocondrio l'acil-carnitina è trasferita al pool del CoA mitocondriale: l'acido grasso attivato è quindi nella matrice mitocondriale dove può

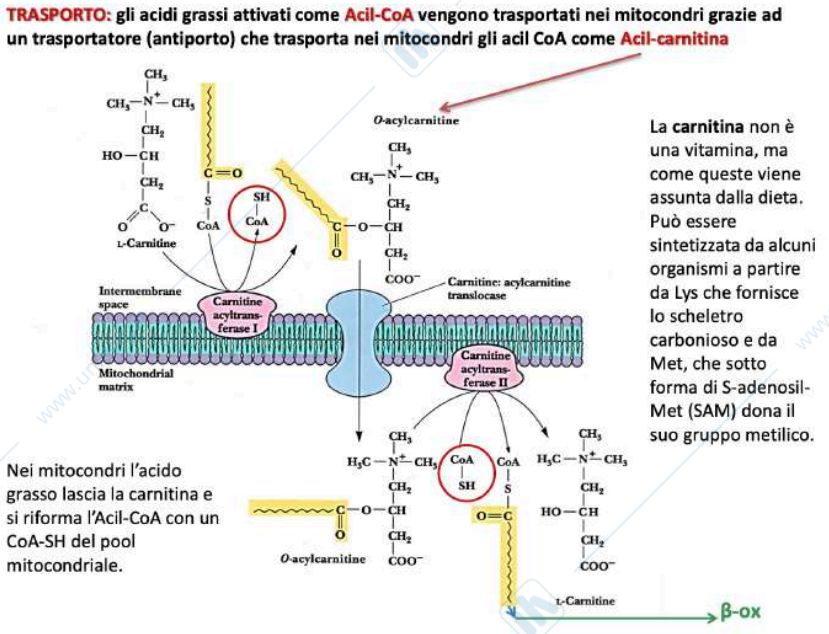


Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

2) TRASPORTO NEI MITOCONDRI

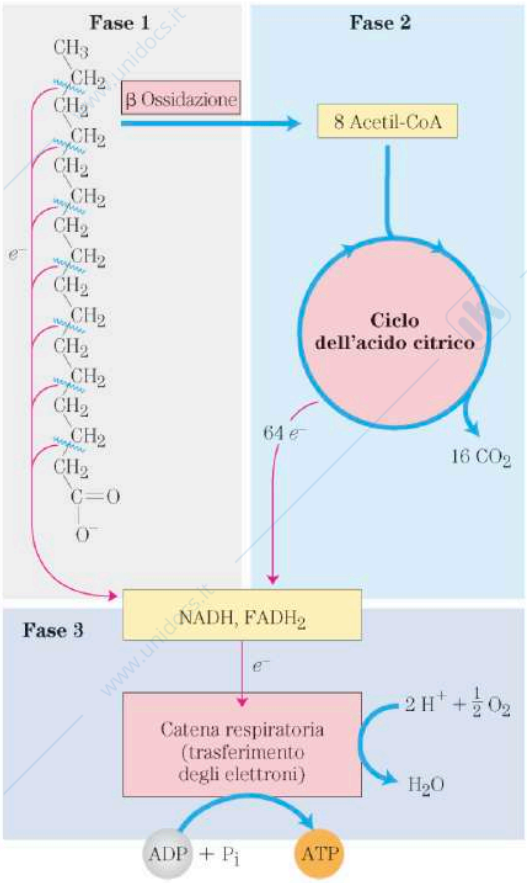
L'attivazione dell'acido grasso avviene nel citosol, a questo punto c'è il problema di entrare nei mitocondri, abbiamo sempre detto che gli acidi grassi liberi visto che sono idorfobici possono attraversare le membrane cellulari, ma le membrane dei mitocondri sono impermeabili quindi hanno bisogno di uno specifico sistema di trasporto. L'acil co A per entarre nei mitocondri non usano una proteina trasportatrice ma una piccola molecola che gli permette di attraversare la membrana, è la **CARNITINA (impara la struttura)**, che lega gli acil co a nel citosol e li trasporta nei mitocondri. La carnitina è commercializzata come integratore, permette all'acido grasso di entrare nei mitocondri e produrre energia quindi se c'è più carnitina, più acidi grassi entrano nel mitocondrio e più energia si produce quindi ha un vantaggio negli sport aerobici che permettono l'uso di atp della catena respiratoria. La carnitina non è una vitamina ma come essa va assunta con gli alimenti e viene sintetizzata da alcuni microrganismi quindi non è una vitamina ma si comporta come tale. Questa carnitina è una molecola che può essere prodotta a partire da lisina e meteonina, l'azoto carico positivamente è il gruppo amminico terminale della lisina mentre il COO- è il gruppo carbossilico, i gruppi metilici sono forniti dalla s-adenosinmeteonina che è la forma attivata della meteonina. La carnetina lega acil co a andando a formare un legame con il gruppo ossidrilico e andando a formare l'acil carnetina (**questa reazione devi saperla**) l'acido grasso legandosi perde il coA che così si libera, siamo nel citosol, quindi può ricongiungersi con un altro acido grasso da attivare, nella forma di acil carnetina gli acidi grassi sono riconosciuti da un trasportatore e possono essere portati nei mitocondri, dove però gli acidi grassi si uniscono di nuovo con il coenzima a mitocondriale e si riforma acil co a. L'idrolisi del legame tioestere che si ha per la formazione di acil carnetina da spinta a destra tale che poi all'interno del mitocondrio si venga a riformare acil co A senza consumare energia.



È la stessa cosa spiegata diversamente. In alto c'è la carnetina che regiasce con accidio grasso attivato, si libera il coenzima a che è nel citosol e si viene a formare quello che è acil carnetina, quindi si vede acil carnetina legato con acido grasso sul gruppo ossidrico della carnetina, e l'enzima è l**a carnetina acil transferasi 1.** Il complesso dell'acil carnetina è riconosciuto dal trasportatore che la trasporta nel mitocondrio, il trasportatore è una **traslocasi di membrana** che permette all'acil carnetina di entrare nel mitocondrio dove trova un'isoenzima, la carnetina acil transferasi 2 che usando un coA del pool mitocondriale forma di nuovo acido grasso attivato mentre si libera la carnetina che può essere anche riesportava nel citosol per ricominciare il ciclo. È lui che va incontro alle reazioni di beta ossidazione che ci fanno produrre enorme quantità di energia, e saranno una serie di reazioni che pezzetto per

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



2) Ossidazione a acetil-CoA e ATP (β-ossidazione)

L'acido grasso attivato (acil-CoA) viene ossidato, a due atomi di carbonio per volta, ad acetil-CoA e gli elettroni vengono rilasciati in modo da alimentare la fosforilazione ossidativa. L'accorciamento di due unità prevede una serie di 4 reazioni. L'ossidazione è a carico del carbonio in posizione **β.**

1) Ossidazione FAD-dipendente:
Acil CoA + FAD →*trans*-Δ²enoil-CoA + FADH2
acil-CoA deidrogenasi

2) Idratazione del doppio legame C2-C3
trans-Δ²enoil-CoA + H2O → L-3-idrossiacil-CoA
enoil CoA idratasi

3) Ossidazione NAD dipendente
L-3-idrossiacil-CoA + NAD → 3-chetoacil-CoA + NADH
Idrossiacil CoA deidrogenasi

4) Scissione tiolitica del chetoacil-CoA
3-chetoacil-CoA + CoA-SH → acetil-CoA + acil-CoA (n-2)
β -chetotiolasi

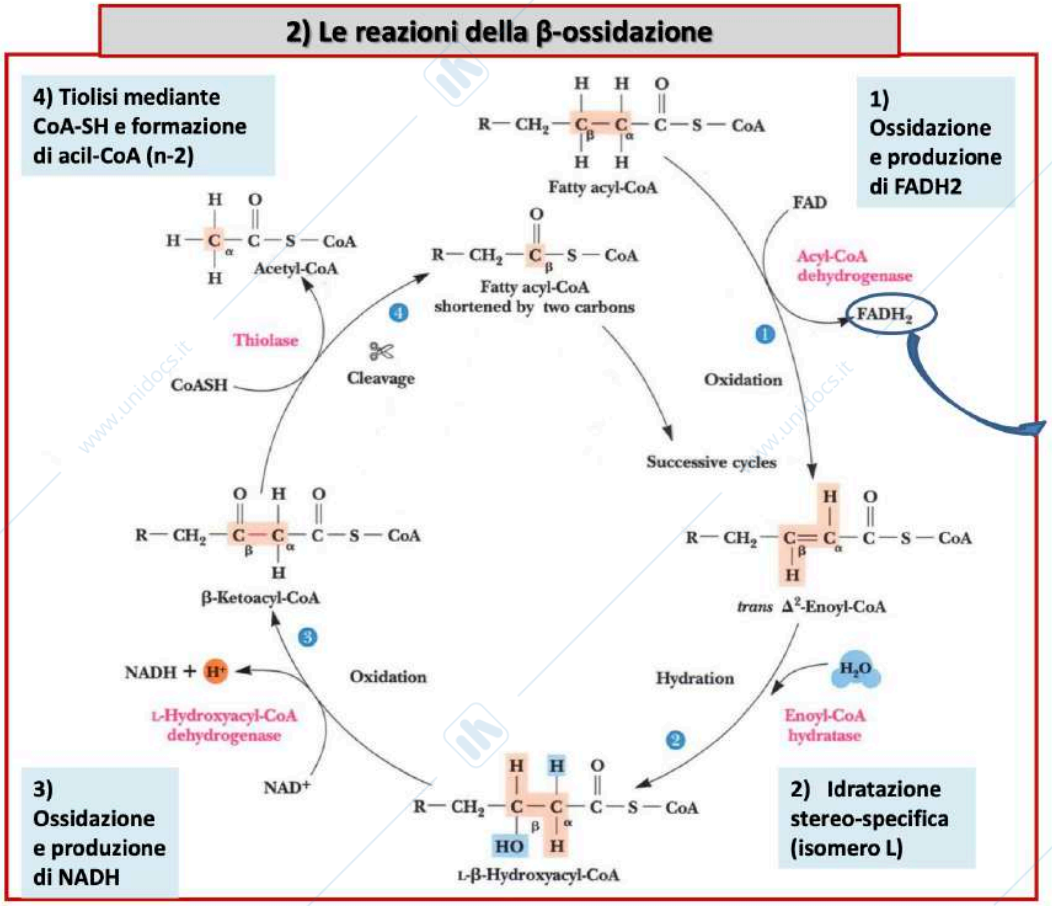
pezzetto smontano l'acido grasso.

BETA OSSIDAZIONE: è un sinonimo di catabolismo degli acidi grassi attivati, qui è rappresentato nella parte a destra della slide quella che è la fase 1 del catabolismo in cui avvengono le reazioni specifiche di ogni macromolecola trasformata in acetil co a quando deve produrre energia. Quindi sono una serie di reazioni che avvengono sullo stesso acido grasso e che staccano due per volta due residui di CH2 quindi l'aciod grasso ad ogni ciclo si scoricia di due unità di carbonio che sono eliminate come acetil co a che entra nel ciclo di Krebs, va a produrre energia in quando nadh e fado2 che si formano nel ciclo di Krebs vanno a formare atp con fosforilazione ossidativa. L'ossidazione inizia sul carbonio beta, e il carbonio beta non è quello adiacente al gruppo carbossilico, quello è quello alfa. L'ossidazione del carbonio fa staccare il primo Ch2 o S COa perché è un acido grasso attivato, si stacca il carbonio 1 e 2 che va a formare il primo acetil co a la reazione procede andando a smontare due carboni per volta e ogni due carboni che sono eliminati dall'acido grasso che via via si accorcia di due residui sono trasformati in acetil co a. Quindi come acido grasso di riferimento prendiamo l'acido palmitico, saturo, a 16 atomi di carbonio, e per quello c'è scritto 8 acetil coA. Per ogni distacco quindi si va incontro a 4 reazioni che permettono di andare ad ossidare del tutto il carbonio in posizione beta: quando si ossida un CH2 siccome è ampia, dal gruppo CH2 a gruppo carbossilico quindi dallo stato di ossidazione più alto a quello quasi più alto (subito sotto la CO2) sono necessari 2 coenzimi che sono il FAD che durante l'ossidazione è ridotto a FADH2 e il secondo è il NAD ridotto a NADH e H+ quindi durante un ciclo di ossidazione si producono due coenzimi ridotti. Alla fine il nostro acido grasso ossidato reagisce con un nuovo acetil COa, in modo da formare un acetil co A e un acido grasso scorciato di due atomi di carbonio quindi la reazione va avanti finché l'acido grasso non è finito e non c'è mai bisogno di fornire energia per il nuovo ingresso di coA perché l'attivazione

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

dell'acido grasso iniziale con i due legami fosforici ad alta energia ha fornito una spinta verso destra necessaria a mandare avanti tutto il ciclo di reazioni senza che ci sia bisogno nuovo ATP.



VA

SAPUTA!! La prima ossidazione ha il fad come coenzima e avviene sul carbonio beta quindi il primo accorgimento è che quando cominciamo a scrivere queste reazioni della beta ossidazione scriviamo un acil co a con almeno 3 ch2 per vedere bene il beta.

Reazione 1: deidrogenazione: enzima è acilcoAdeidrogenasi, coinvolge il carbonio in posizione alfa e in beta e mi porta a eliminare due idrogeni che prende il fad che si riduce a fadh2 quindi si forma un doppio legame tra il carbonio alfa e beta che è sempre in posizione trans (è stereospecifico): quindi transenoilcoA.

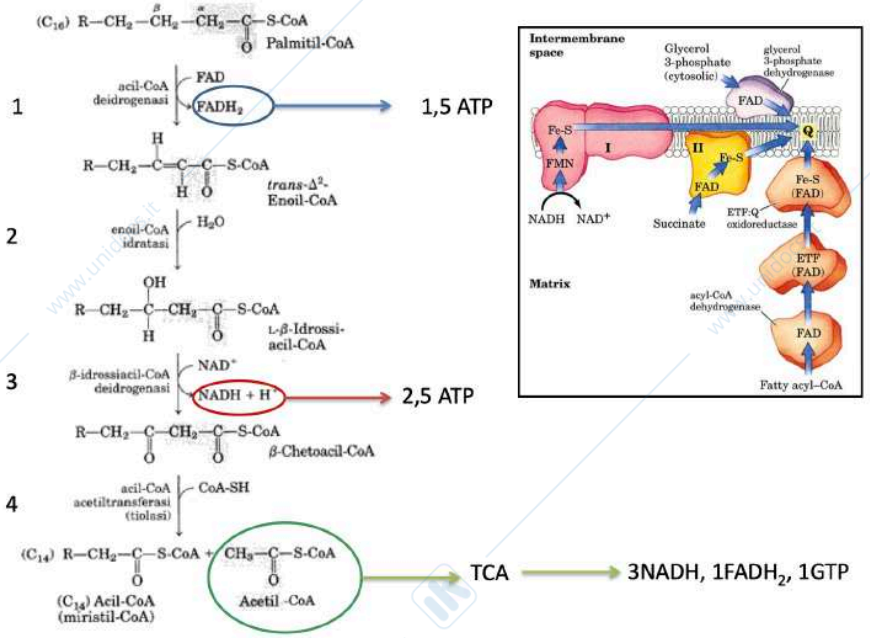
Reazione 2: idratazione, quindi l'enzima è una idratasi, che aggiunge una molecola di acqua in maniera stereospecifica nel senso che viene sempre a formare l'isomero L. Si forma l'L- beta- idrossiacilcoA. Il gruppo ossidrico è sempre messo il carbonio in posizione beta

Reazione 3: ho una deidrogenasi nad dipendente quindi sono eliminati due idrogeni dal carbonio beta, uno del gruppo ossidrilico e uno normale che vanno a ridurre il nad. Quindi si forma un gruppo carbonilico .Il carbonio beta è ossidato grazie alla riduzione di due coenzimi. Si forma il chetoacilcoA.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

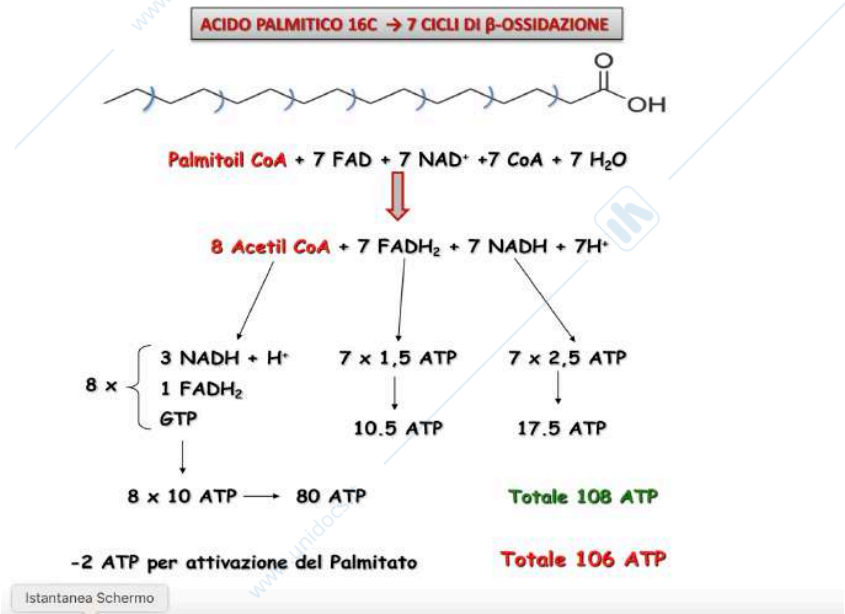
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Reazione 4: l'enzima è una tiolasi, che rompe il legame tra il carbonio alfa e quello beta ma grazie all'intervento non di H2O ma una molecola di COA e quindi la rottura di questo legame porta a liberare l'acetil Coa, si stacca il carbonio alfa con il gruppo carbossilico dell'acido grasso ottenendo un acido grasso accorciato di due atomi di carbonio e che ha sul carbonio alfa attaccato un acetil co A. Si forma quindi un nuovo acil co A pronto per altri cicli di degradazione. Passo da un acido grasso a 16 atomi di carbonio a 8 acil coA.



È con altre grafiche.
Consideriamo che da ogni fadh2 si vengono a formare 1, 5 ATP nella fosforiliazione ossidativa e da ogni NADH che si produce si formano 2, 5 ATP. Nella prima parte della catena respiratoria il NADH entra a livello del complesso 1 e il FADH2 che entra a livello del complesso 2, anzi il fadh2 entra a livello del complesso 2 usando il fad e delle proteine trasportatrici di elettroni che permettono gli elettroni e idrogeni del fad di arrivare al coenzima q , quindi il complesso dell'acilcoAdeidrogenasi è il terzo elemento che contribuisce a rifornire il coenzima q di elettroni e di idrogeni.

Per ogni ciclo si produce 1,5 atp dalla riossidaizone del fad2, 2,5 atp dalla riossidaizone del nadh, 3 nadh 1 fadh2 e 1 gtp che entrano nella catena respiratoria.



I grassi sono piu energetici delle proteine e dei carboidrati. Il palmitoilCoA siccome va incontro a 7 cicli di beta ossidazione con produzione di 8 acetil co A si vengono a produrre 8 aceticoA, 7 fadh2 e 7 nadh, i 7 fadh2 mi producono 10,5 atp, i 7 nadh un totale di 17, 5 atp e gli 8 acetil coa 3nadh , 1 fadh2 e 1 gtp, quindi 10 atp per 8 cicli quindi 80 per un totale di 108 da cui dobbiamo togliere i due legami usati per attivare l'acido palmitico quindi **106 atp**(per il glucosio invece 32-25 atp a seconda del sistema

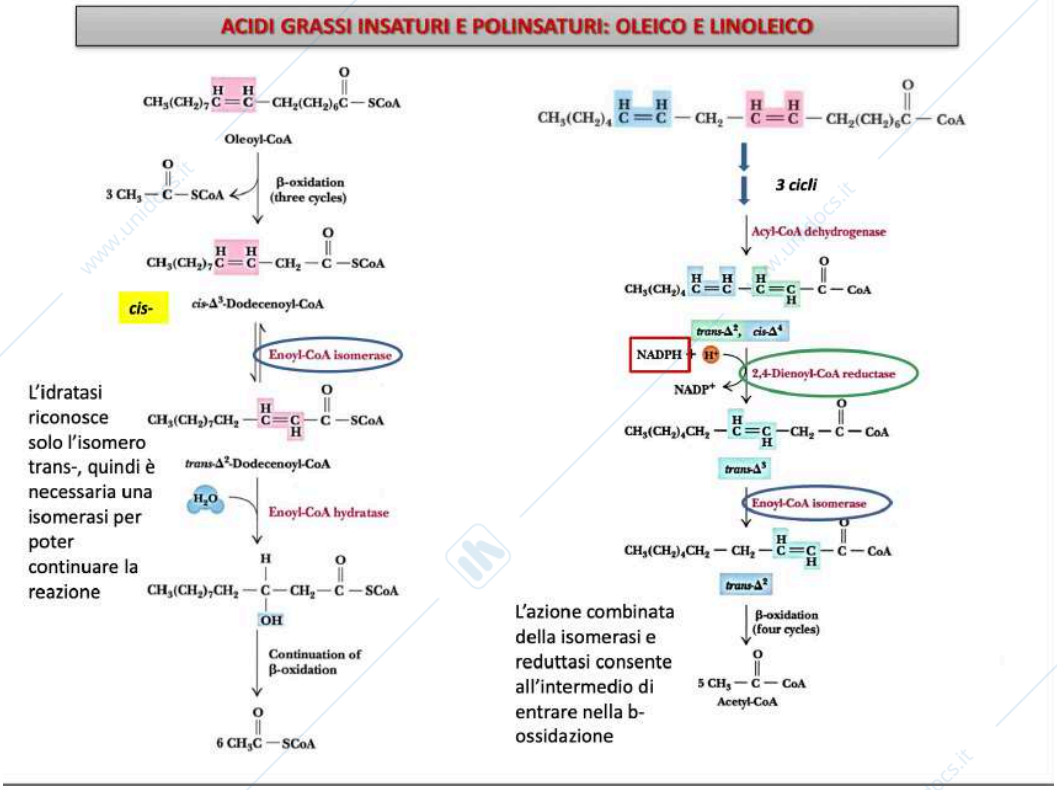
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

navetta).

Per ora abbiamo preso in considerazione un acido completamente saturo senza doppi legami, quando invece in altri acidi grassi sono presenti anche altri doppi legami. Quindi cosa succede quando nella beta ossidazione gli enzimi trovano un doppio legame? Ovviamente dipenderà da dove si trova il doppio legame e gli enzimi avranno più o meno difficoltà ad attaccarsi a seconda di dove si trova.

Consideriamo che nella composizione di un trigliceride possiamo trovare anche acidi grassi che possono essere insaturi come l'acido oleico che è mono insaturo tra il carbonio 8 e 9; e l'acido linoleico che è poliinsaturo ovvero con due instaurazioni.



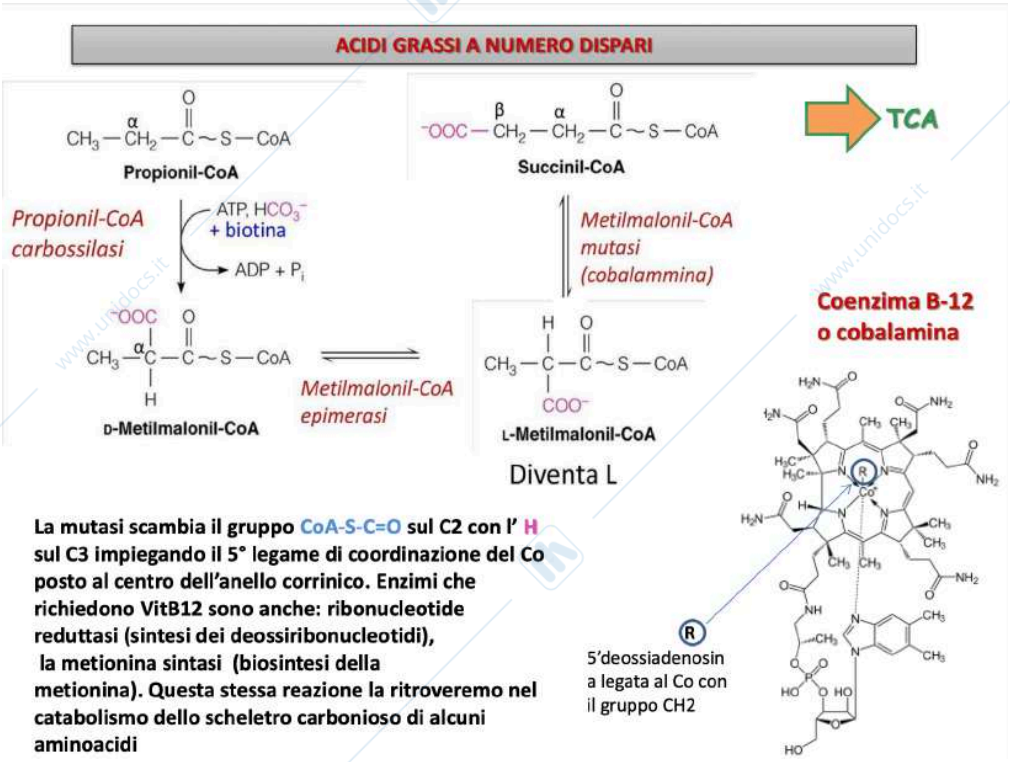
La beta ossidazione stacca gli actilcoA a partire dall'estremità carbossilica quindi finché il complesso dei 4 enzimi che permettono la beta ossidazione non trova un doppio legame funziona nello stesso modo per cui ad esempio per l'acido oleico sono eliminati con le classiche reazioni tre acetil co A finché si arriva a trovare l'insaturazione, ma gli acidi grassi che costituiscono trigliceridi e fosfolipidi hanno doppi legami in posizione cis, e noi sappiamo già che la deidrogenazione fad dipendente produce isomero trans che poi era necessario affinché l'idratasi successiva andasse ad inserire oh sul carbonio beta, quindi quando c'è acido grasso insaturo quando si viene a trovare il doppio legame è in un modo che l'enzima stereospecifico non riconosce allora è necessario che intervenga una isomerasi, un nuovo enzima, che trasforma isomero cis in isomero trans. L'idratasi può adesso riconoscerlo, mettere il gruppo ossidrilico sul carbonio in posizione beta e mi viene a produrre la forma idratata che è riconosciuta da tutti gli altri enzimi, quindi **la differenza** tra i cicli di ossidazioni dell'acido palmitico e oleico è solo il passaggio in cui si salta la prima deidrogenazione fad dipendente, quindi che un grasso sia saturo o insaturo non c'è differenza, c'è solo 1, 5 ATP di meno su 108 quindi da un punto di vista energetico la differenza tra un acido saturo e l'oleico è solo di 1, 5 ATP. L'acido oleico può essere comunque metabolizzato nel nostro organismo grazie all'isomerasi che mi permette di trasformare il legame da cis a trans che è il substrato che può essere riconosciuto da idratasi.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Se invece ho un acido grasso poliinsaturo come l'acido linoleico, finche non ci scontra con il doppio legame le reazioni procedono normalmente, sono comunque eliminati tre acetil CoA ma si arriva ad un punto in cui abbiamo questi due doppi legami separati da un solo CH2, a questo punto succede che sul primo doppio legame insaturo, quello in rosa, interviene come nella reazione prima l'isomerasi che trasforma il doppio legame da cis a trans; ma si vengono a trovare due doppi legami coniugati tra di loro quindi c'è bisogno di una serie ulteriore di reazioni per cui si viene ad avere prima la formazione da due doppi legami ad uno solo, quindi non si ha più un'ossidazione ma una riduzione perché devo aggiungere due ioni idrogeni per saturare il carbonio in posizione alfa, quindi l'enzima che è implicato in questa reazione è una reduttasi (si riduce il fosfato) e come tutte le reduttasi è dipendente dal nadph. Ma noi sappiamo che il nadph è usato nelle vie anaboliche, quindi questa è un'eccezione alla regola perché si deve andare a saturare un carbonio e quindi a ridurlo in modo che da due doppi legami se ne possa fare uno solo. Il doppio legame che si viene a formare è in posizione trans ma il legame in posizione trans deve stare tra il carbonio alfa e quello beta, qui è tra beta gamma quindi c'è bisogno di un altro enzima, un isomerasi, che mi sposta il legame nella giusta posizione per essere riconosciuto dall'idratasi, si salta la deidorgenazione fad dipendente e ho bisogno di potere riducente perché da due doppi legami passo ad uno solo. Quindi in questo caso abbiamo due enzimi in più e una temporanea riduzione.

Gli acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio non hanno un nome comune perché sono davvero pochi, ma esistono. Noi li consideriamo perché vanno incontro ad una serie di reazioni che ci fanno capire una cosa importante degli acidi grassi (non si può fare zucchero da acidi grassi) e inoltre sono le stesse reazioni del catabolismo di alcuni amminoacidi.



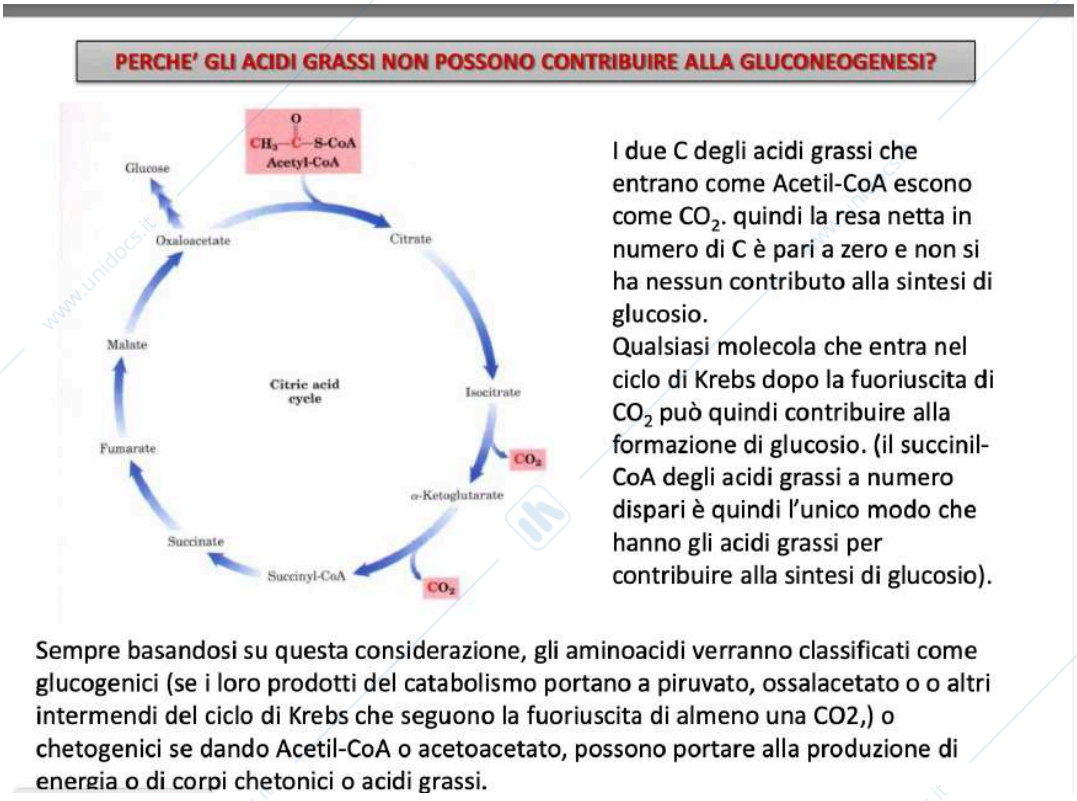
Reazione da sapere Il problema principale è che siccome gli acidi grassi perdono due carboni per volta, finché sono pari tutto bene ma quando sono dispari c'è l'ultimo pezzettino dell'acido grasso che è una specie a 3 atomi di carbonio e quindi è il propionilCoa, che è formato dia tre atomi di carbonio rimasti dai cicli di beta ossidazione. Il propionil Co a è quello che si forma anche dalla demolizione dello scheletro carbonioso di alcuni amminoacidi. Reazioni che lo

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

portano a trasformarsi a succinil coA che è intermedio del ciclo di Krebs e quindi può entrare direttamente nel ciclo di Krebs. La differenza tra propionil co A e succinil co A è che il primo è a tre atomi di carbonio mentre l'altro a 4 atomi di carbonio quindi questo significa che devo aggiungere un carbonio. La prima reazione che avviene è quella che mi fa passare da un composto a 3 atomi di carbonio a uno a 4 atomi di carbonio , l'atomo di carbonio in più viene da CO2, quindi abbiamo la propionil co A carbossilasi (l'avevamo vista quando da piruvato si passava ad ossa acetato, ma anche nella formazione del fosfoenolpiruvato nella sintesi del glicogeno) quindi usa la biotina, coenzima che usa il braccio biologico per spostare la co2 da un sito all'altro e attaccarlo sul prodotto della reazione quindi la biotina ha bisogno di una spinta che è fornito dall'atp che prima carbossila il bicarbonato e poi è scissa in ADP + P, quindi si attacca un gruppo carbossilico al carbonio in posizione alfa, formando il metile manolilcoA. Questo metil manolilCoa non è riconosciuto da niente quindi è trasformato inizialmente da una epimerasi, che forma lo stesso composto ma con il gruppo carbossilico che è sotto la molecola quindi passo dalla forma D a L. Questo isomero L ancora non è un metabolita che può entrare in ciclo ma è trasformato in succinil co A per entrare nel ciclo di Krebs grazie a una mutasi che porta il gruppo carbossilico sul CH3 in modo da formare il succinil co A. Questa mutasi, che scambia la posizione, porta un gruppo da un carbonio all'altro, per funzionare ha bisogno di una vitamina, che è la **B12.** Il coenzima B12 è detto anche cobalamina perché al centro della sua struttura c'è il cobalto, struttura complessa con una serie di anelli aromatici con vari sostuenti. Questo coenzima deriva dalla vitamina B12 che ha varie funzioni ad esempio permette un corretto assortimento del ferro e una buona composizione del gruppo EME infatti la carenza di vitamina b12 si associa alle anemie perché il gruppo EME non è ben strutturato. Quindi l'ultima reazione usa la cobalamina formando succinil coA spostando la posizione del gruppo carbossilico, può entrare nel ciclo dei Krebs e quindi gli acidi grassi a numero dispari possono contribuire alla sintesi del glucosio a differenza degli acidi grassi a numero pari .

Perché gli acidi grassi non possono contribuire alla sintesi di glucosio? Così come ci sono gli

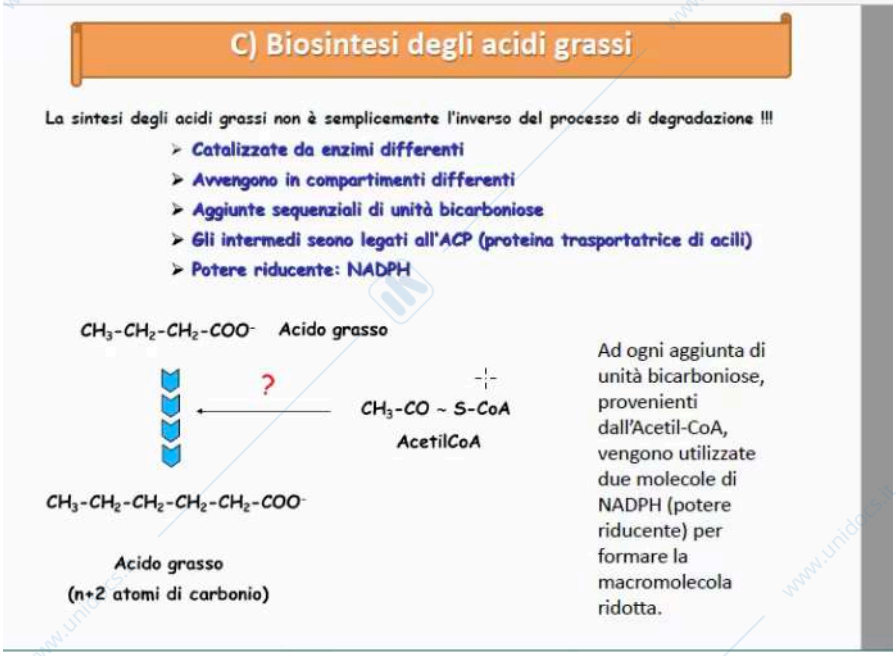


Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

amminoacidi glucogenici che formano glucosio e i chetogenici che formano acetil co a. Nel ciclo di Krebs entra acetil co A per essere completamente ossidato quando è completamente ossidato vuol dire che i due atomi di carbonio che lo compongono si trasformano in CO_2 che è eliminata nella reazione da isocirtrato ad alfachetoglutarato e in quella da alfachetoglutarato a succinil coa. Quindi gli acidi grassi formano acetil coA; il carbonio dell'acetil co A esce come CO_2 quindi non può contribuire come resa netta alla sintesi di glucosio, la resa netta del ciclo in termini di carbonio è uguale a zero, l'acetil co a non fornisce carboni ma energia ; invece qualsiasi composto che entri nel ciclo di Krebs quando sono stati eliminati gli atomi di carbonio può contribuire ad apportare nuovi atomi di carbonio che possono contribuire alla sintesi di glucosio quindi tutte le molecole che entrano da succinil co A in poi contribuiscono alla resa netta di glucosio ed essere glucogenici; gli acidi grassi andando a formare acetil coa non possono essere glucogenici perché gli atomi di carbonio sono eliminati e possono produrre energia. La reazione da piruvato ad acetil Coa, è del tutto irreversibile quindi non si può tornare indietro neppure per quella strada , una volta che il piruvato è andato ad acetil co A non si può tornare indietro.

Biosintesi degli acidi grassi



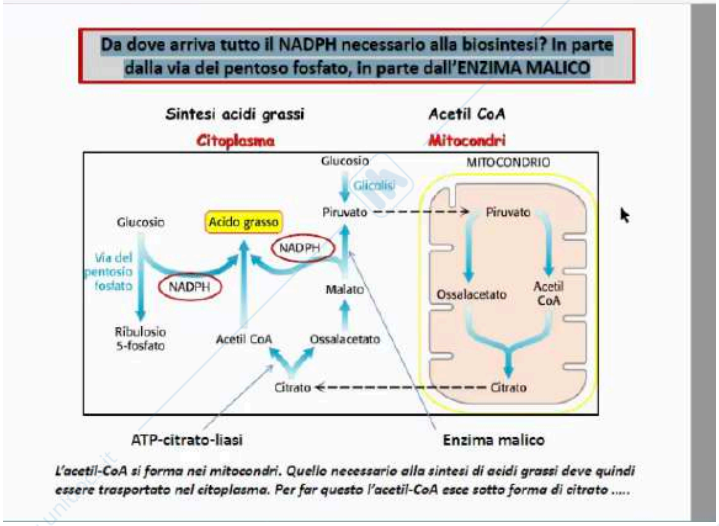
Se i fosfolipidi vanno incontro a degradazione vanno incontro perché hanno esaurito il loro ciclo vitale non per fornire energia. Il colesterolo è degradato nel nostro organismo ma per eliminare le molecole vecchie trasformandolo in composti che poi sono secreti dal nostro organismo.

La sintesi degli acidi grassi non è l'inverso della degradazione come avevamo già visto nel caso della glicolisi, che comunque è ancora un po ibrida, la glicolisi avviene tutta nel citosol, la gluconeogenesi solo la prima parte nei mitocondri, perché la glicolisi è una via antica sviluppata nei procarioti che non hanno le compartimentalizzazioni cellulari come gli eucarioti. Quindi questa via invece avviene in distretti cellulari diversi infatti il catabolismo avviene tutto nel mitocondrio con il vantaggio di avere i coenizmi ridotti nella matrice mitocondriale invece la biosintesi degli acidi grassi avviene nel citosol, e gli enzimi sono tutti diversi alla beta ossidazione; nella glicolisi invece si usavano gli stessi nelle reazioni reversibili. Come la degradazione avviene togliendo a due a due atomi di carbonio sottoforma di acetil co A anche in questo caso si aggiungono a 2 a 2 atomi di carbonio che derivano dall'acetil Co a. Il gruppo acetile,CH3OH, che entra come acetil co A partecipa alla formazione dell'acido grasso non legato all'acetil coA ma a ACP ovvero acil Carrier protein (quindi non carboni dell'acetile ma che derivano dall'acetile). Si parte da

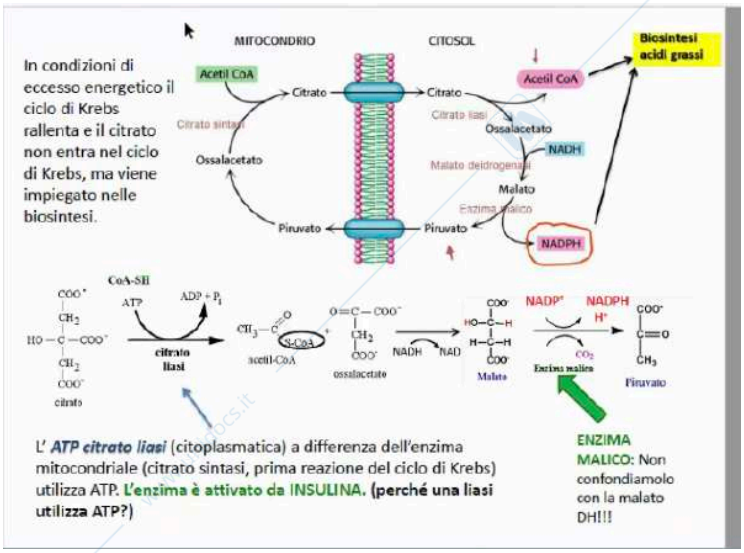
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

acetil co A che ha il suo carbonio ossidato e si deve arrivare a sintetizzare un acido grasso ridotto abbiamo bisogno di potere riducente e quindi nadph.



Di nadph ne serve tanto, in questo caso quindi andiamo a considerare da dove arriva il nadph necessario alle biosintesi e da dove arriva acetil co a, perché esso sta nel mitocondrio ma questa sintesi avviene nel citosol quindi deve passare da mitocondrio a citosol ma non c'è il trasportatore dell'acetil co A. Il nadph si forma nella via dei pentoso fosfato dove a partire dal glucosio 6 p fino ad arrivare al ribulosio 5 p si hanno due deidrogenazioni che permettono di sintetizzare due nadph. Quindi parte del nadph necessario alla sintesi di un acido grasso viene dalla via dei pentoso fosfato. Ma il nadph questo non basterebbe ci serve anche acetil co A. Quindi nel momento in cui si trasporta fuori dal mitocondrio acetil co a si viene a formare anche il nadph e questo avviene grazie alla presenza nel citosol delle cellule di un enzima che si chiama enzima malico, quindi il suo substrato è il malato. L'acetil co a nella reazione del ciclo di Krebs va a formare con l'ossalacetato il citrato, poi il citrato con la freccia tratteggiata di nero è esportato dal mitocondrio nel citosol andando a permettere la formazione da citrato ad acetil co a. Il citrato arrivato nel citosol subisce una reazione che è tipo l'inverso della prima reazione del ciclo di Krebs in cui si forma citrato, questo è un modo per esportare citrato che andrà a dare da una parte acetil co a che permette di sintetizzare acido grasso e dall'altra ossalacetato che passa a malato e da malato si riforma piruvato che con la reazione dell'enzima malico forma altro nadph. Quando la cellula ha bisogno di energia si sintetizza citrato che entra nel ciclo di Krebs per produrre energia quando invece la cellula è già in uno stato di ricchezza energetica vuol dire che si torva nelle condizioni in cui possono partire le biosintesi, in condizioni di ricchezza energetica il ciclo di Krebs rallenta, il citrato starebbe senza fare nulla nel mitocondrio. Quindi la cellula lo esporta con un trapostatore del citrato nel citosol e nel citosol inizia una serie di reazioni che formano acetil co a e nadph per far partire le vie biosintetiche visto che la cellula è in ricchezza energetica.



QUESTA REAZIONE VA SAPUTA. l'acetil co a e ossalacetato grazie alla citrato sintasi forma citrato, il citrato che viene esportato nel citosol tramite il trasportatore specifico e qui nel citosol si riforma acetil co a e ossalacetato con una reazione che anche in base al nome è l'inverso della sintasi, infatti si chiama citrato liasi. Come funziona la citrato liasi? Parte dal citrato e deve andare a formare

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

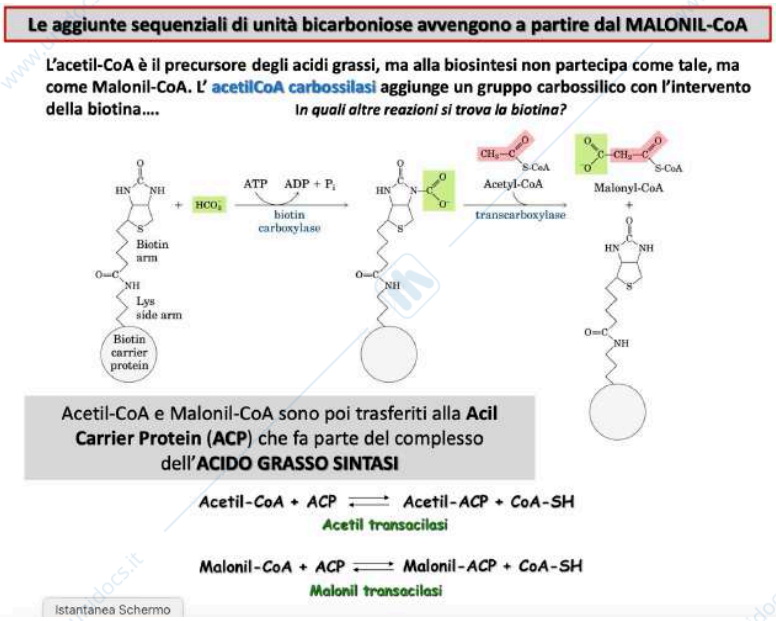
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

acetil co A e ossalacetato, le specie coinvolte sono le stesse del ciclo di Krebs, ma si deve considerare una cosa ovvero la reazione non è l'inverso, avviene in un altro distretto cellulare e con un enzima diverso che rompe un legame quindi è una liasi. La liasi deve andare a formare un composto ad alta energia che è acetil co a , quindi per formare acetil co a c'è bisogno di atp quindi questo enzima negli schemi è chiamato citrato liasi ma in altri testi si chiama atp citrato liasi per mettere in evidenza che pur essendo una liasi quindi quando si rompe un legame la reazione va a destra ma ha anche bisogno di atp perché c'è la formazione di acetil co a che è un composto ad alta energia. Una parte della molecola del citrato (i primi due atomi di carbonio) vanno a famare l'acetil co a mentre la restante parte va a formare l'ossalacetato che nel citoplasma subisce l'azione di un enzima che è la malato deidrogenasi che usa un nadh che si ossida a nad in modo tale di aggiungere due idrogeni al gruppo carbossilico dell'ossalacetato e formare il malato e poi interviene l'enzima malico, che quindi non è la malato deidorgnasi, è una cosa diversa che fa lavori diversi, infatti l'enzima malico viene ad eliminare una co2, andando a formare un composto a tre atomi di carbonio che è il piruvato, che però è una forma ossidata del malato perché il gruppo alcolico in posizione alfa è ossidato a gruppo chetonico e questo grazie al coenzima dell'enzima malico che è il NADP che viene ridotto a nadph. Ecco come si forma l'altro potere riducente nella cellula e per distinguerlo da quello che il nadph dei pentoso fosfati possiamo dire che per sintetizzare acidi grassi è usato anche il nadph della via dei pentoso fosfato ma serve anche ad altre cose come a ridurre il glutatione ossidato, a partecipare alla sintesi del colesterolo ma questo nadph prodotto dall'enzima malico è specifico per la biosintesi degli acidi grassi in quanto viene prodotto nella stessa via in cui si produce anche acetil co a che è l'altro substrato che serve a dare il via alla biosintesi degli acidi grassi. Questo enzima è attivato anche dall'insulina,enzima anabolico, che attiva le vie della biosintesi visto che siamo all'inizio della via è giusta la sua presenza che va a defosforilare gli enzimi anabolici e in questo modo attivandoli.

Introduzione: il metabolismo degli acidi grassi è una via catabolica e anabolica di esempio. La cellula si approvvigiona di nadph per fare la biosintesi di macromolecole ridotte, il carbonio è allo stato minore di ossidazione quindi ha bisogno di tanto potere riducente, una parte del nadph viene dalla via dei pentoso fosfati, mentre un'altra parte viene dalla via dell'enzima malico che permetteva non solo di produrre altro nadph ma anche di andare a produrre acetil co A a partire dal citrato che viene esportato dal mitocondrio nel citosol. Sappiamo presentato l'atp- citrato liasi che mi fa produrre acetil co A a produrre dal citrato e l'enzima malico che mi fa produrre piruvato da malato. L'eliminazione della co2 permette una sintesi di nadph, libera energia.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

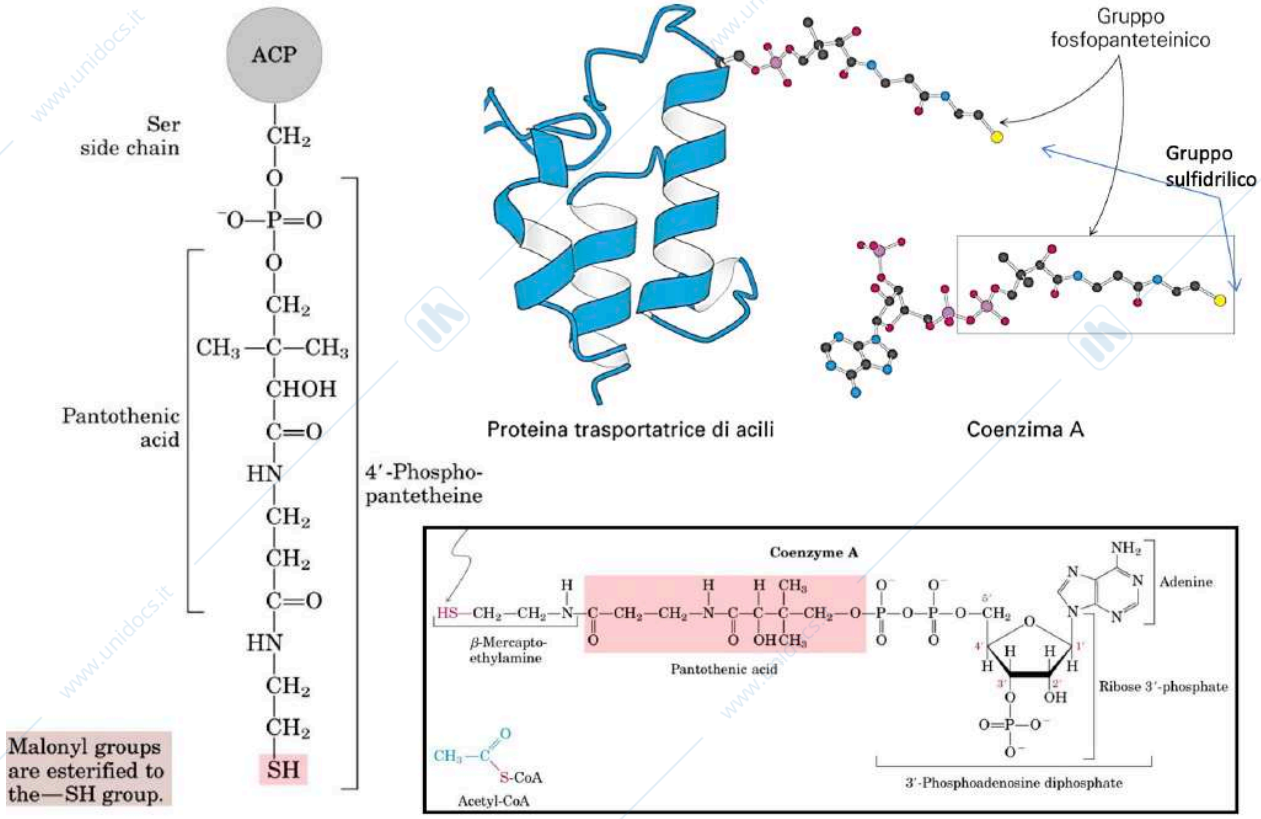


Entriamo nella vera e propria via degli acidi grassi andando a considerare la prima reazione. La biosintesi parte dall'acetil co A che di per sé è attivata perché contiene il legame tioestere che lega il gruppo acetico al co A, serve ancora energia, che è preparata durante la prima fase delle reazioni: si parte da un composto ancora più attivato che permette di proseguire con le reazioni riduttive senza dover ricorrere ad ulteriore energia, questo composto attivato è il **MALAOILCOENZIMA-A** quindi è un acetil co A a cui è stato attaccato un gruppo carbossilico; in alto a destra c'è la **STRUTTURA DA SAPERE**. In basso vediamo che la biosintesi degli acidi grassi avviene la prima reazione, quella per cui si viene a formare un primo piccolo acido grasso a 4 atomi di carbonio andando ad unire un acetil co A con un maloil co A, poi tutte le reazioni successive che mi fanno produrre il mio acido grasso saturo di riferimento avvengono grazie alle unità bicarboniose portate dal maloile, quindi acetil co A interviene solo nella prima reazione mentre il maloile in tutte le reazioni successive. I composti che veramente partecipano attivamente alla sintesi di questi acidi grassi non sono acetil co a e malolil co A , ma sono trasferiti sul complesso dell'**ACIDO GRASSO SINTASI:** complesso multienzimatico in cui sono agganciati acetile e maolile per mettere la biosintesi di acidi grassi.**SPIEGAZIONE DELLA REAZIONE DA SAPERE:** L'acetil co A si trova già nel citosol perché è stato portato tramite citrato e si viene a formare questo maloil co A con una reazione catalizzata da acetil co A carbossilasi. Come altre carbossilasi usa la biotina cioè quel coenzima che con il suo braccio biologico può prendere un'unità carboniosa e portarla su molecola di Acetil co A. La prima parte è quella per cui il bicarbonato che deriva dalla co2 grazie all'azione dell'adirasi carbonica, poi è attivato dall'atp andando a formare il carbossile fosfato che perde il suo gruppo fosfato e l'energia libera che si sprigiona dal distacco del gruppo fosfato permette alla co2 di attaccarsi alla biotina (è la prima parte non riportata- > PER LA PRIMA VOLTA abbiamo parlato di cabrossilasi nel caso della piruvato carbossilasi che trasforma piruvato in ossalacetato in quella reazione che mi va a produrre quando necessario ossalacetato per rifornire il ciclo di Krebs e produrre ossalacetato invece che va verso la via biosintetca della gluconeogenesi; oppure nel caso del prorpionil co A, acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio: il proprionil coenzima a è trasformato in metilmaloilcoA grazie alla carbossilasi che funziona allo stesso modo). La biotina carbossilita trasferisco la co2 sul gruppo metilico di acetil co A andando a formare il manoil co A che è il vero e proprio intermedio della sintesi degli acidi grassi.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

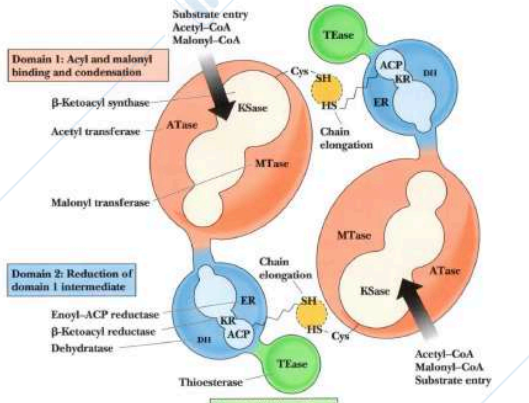
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

La ACP contiene la fosfopantoteina presente anche nel CoA *(i braccci biologici…)*



Il complesso dell'acido grasso sintasi

L'acido grasso sintasi è un **complesso multienzimatico** presente come dimero. Ogni subunità contiene tutte le attività enzimatiche necessarie ad aggiungere 2 unità carboniose alla carena di acido grasso nascente. La prima reazione avviene tra un acetile e un malonile, le aggiunte successive avvengono per aggiunte di 2 C donati dal malonil-ACP. Alla fine l'acido grasso viene rilasciato dal complesso ad opera della tioesterasi



AT acetiltrasferasi ; MT maloniltrasferasi; KS enzima condensante o KetoSintasi; KR chetoacilreduttasi; DH deidratasi; ER enoil reduttasi

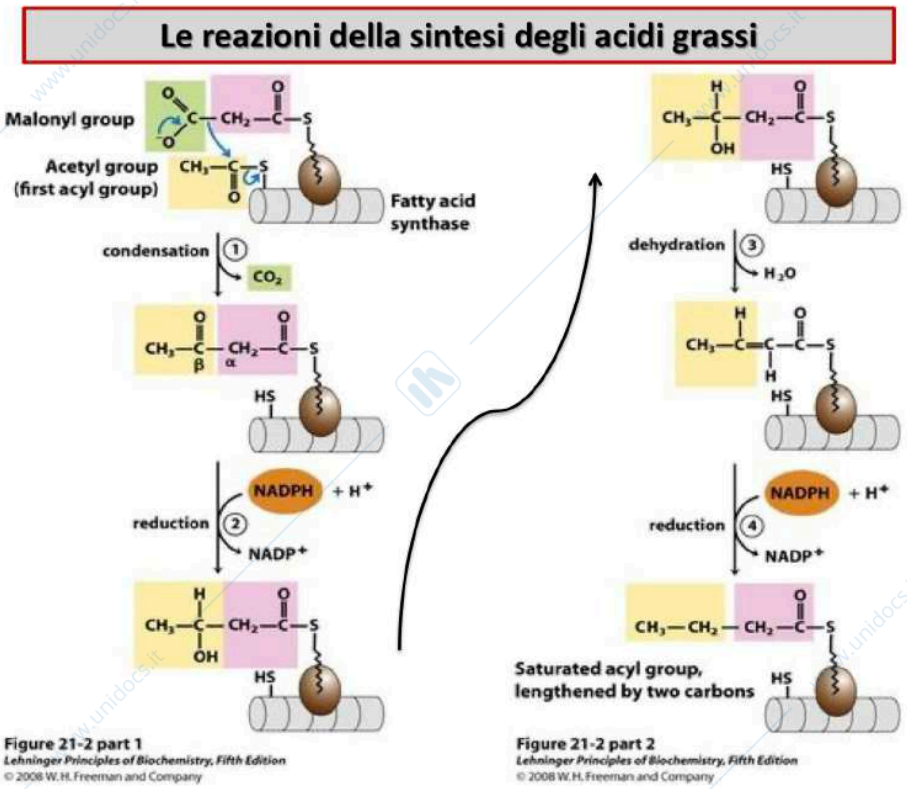
Non sono proprio quindi acetil co A e maloil co A a partecipare alle biosintesi, ma vengono trasferiti sul complesso dell'acido grasso sintasi e in particolare su una subunità che contiene **acp** (acil Carrier protein) che è una proteina che alloggia i gruppi acili e li lega. In fondo alla sua struttura ha un gruppo sulfidrilico, quindi va a legare il manoil co A grazie al gruppo sulfidrilico, quindi è rilasciato il co A e il manolile si lega con un legame tioestere al gruppo sulfidrilico di acp. Il braccio dell'acp è un **braccio biologico** che ricorda il coA. Infatti una parte del braccio biologico è fatto dalla fosfopantoteina derivato della vitamina b5 che va a costituire anche acetil co A: va a prendere le unità di maloile nuove e le porta nel sito dell'acido grasso sintasi che fa avvenire la reazione di riduzione.

È fatto da due dimeri che stanno vicini tra di loro in posizione testa coda. Quindi l'acil Carrier protein del primo monomero e del secondo monomero si trova vicina a una cisteina che appartiene d un'altra subunità quindi si vengono a trovare questi due gruppi sulfidirilici che se ne stanno uno di fronte all'altro e sono implicati nel catturare acetil co A

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

prima e maloil co A dopo in modo da bloccarli nel complesso dell'acido grasso sintasi dove avvengono le varie razioni. La subunità più grande è responsabile di andare a prendere acetil co A e maloil co A che si sono formati nel citosol quindi è la subunità che possiede attività tranferasiche, infatti AT e MT sta per acetil transferasi e maloil transferasi, sono quelle attività che fanno trasferire prima acetil co A e poi maloil coa al gyrppo SH dell'acp, in particolare l'acetil coA prima è legato al gruppo sulfidrilico della cisteina e poi unito ad un maloil coA alloggiato sul gruppo sulfidrilico dell'acil Carrier protein, quindi alloggiano i substrati nel complesso dell'acido grasso sintasi. La subunità in azzurro è quella in cui ci sono attività reduttasiche , quindi Kr e er sono delle sigle che stanno per chetoacilreduttasi e enoilreduttasi, e anche un'attività deidratasica. La subunità azzurra va a ridurre il pezzettino di acido grasso che si sta formando, mentre la subunità più piccola in verde è tioesterasica che permette di liberare l'acido grasso ormai formato e ridotto, liberarlo dal complesso e mandarlo nella cellula e poi alla sua destinazione finale a formare i trigliceridi.

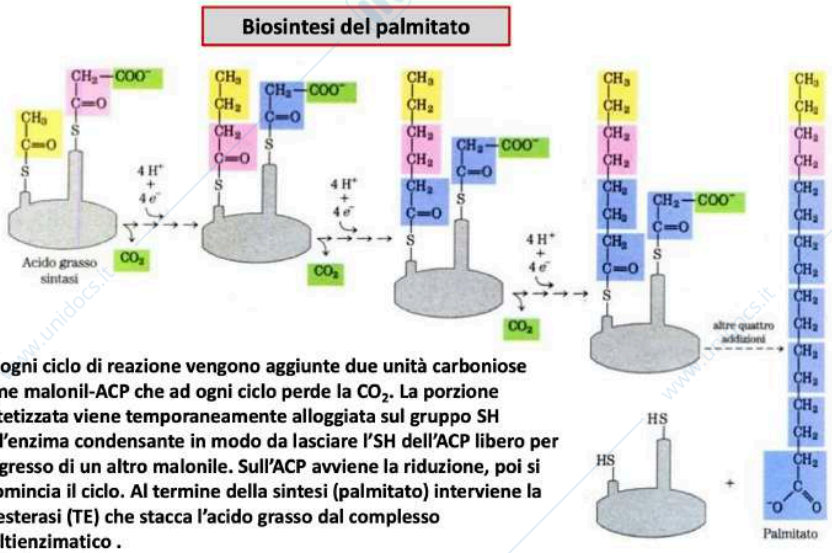


Presentiamo le reazioni andando a schematizzare il complesso dell'acido grasso sintasi. C'è una sola subunità con il gruppo acetilico legato al gruppo sulfidrilico della cisteina che entra solo al primo ciclo di reazione e il manoile che è trasferito sul gruppo sulfidrilico dell'acil Carrier protein (ovale di colore marrone): quindi la prima reazione avviene posizionando l'acetile sulla cisteina e il manolile sull'acil Carrier protein, e avviene la prima reazione che è di condensazione che può avvenire grazie all'eliminazione di una molecola di co2 quindi come già visto altre volte il fatto di aver formato il maloile ha fatto imprigionare nella molecola del maloile energia libera potenziale che viene sfruttata nella reazione successiva di condensazione quindi la decabrossilazione da energia per formare un legame tra il gruppo acetile che si trova agganciato al gruppo sulfidrilico dell'acil Carrier protein e il carbonio derivante dal maloile. Si è formato il composto a 4 atomi di carbonio che deve subire delle riduzioni per diventare piccolo acido grasso saturo a 4 atomi di carbonio. Interviene la molecola di nadph che dona i suoi due idrogeni e i due elettroni al carbonio in posizione beta che quindi diventerà un carbonio di tipo alcolico. Quindi si forma un intermedio in cui il carbonio è stato ridotto, a questo punto avviene una deidratazione che permette di eliminare una molecola di acqua andando a togliere un

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

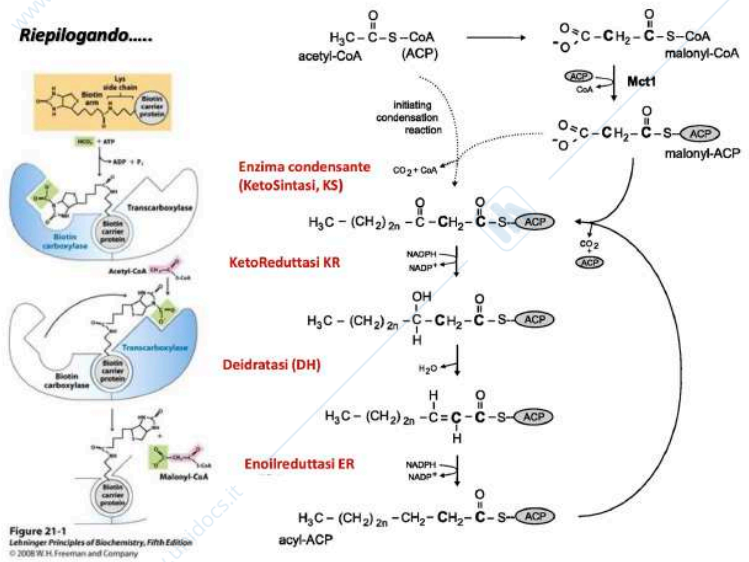
gruppo ossidrilico al carbonio in posizione beta e un idrogeno al carbonio in posizione alfa, si forma un piccolo acido grasso insaturo che può diventare saturo grazie di nuovo alla cessione di due idrogeni e di due elettroni dal nadph che permettono di saturare il legame quindi le reazioni più difficili sono le prime di posizionamento sul sito, poi le reazioni di seguito sono quasi l'inverso della beta ossidazione, hanno un'altra logica ma da un punto di vista mnemonico alla fine sono l'inverso. Il butirrile (primo abbozzo di acido grasso) è attaccato al gruppo dell'acil Carrier protein e ora deve arrivare un altro maloile.



Ad ogni ciclo di reazione vengono aggiunte due unità carboniose come malonil-ACP che ad ogni ciclo perde la CO_2. La porzione sintetizzata viene temporaneamente alloggiata sul gruppo SH dell'enzima condensante in modo da lasciare l'SH dell'ACP libero per l'ingresso di un altro malonile. Sull'ACP avviene la riduzione, poi si ricomincia il ciclo. Al termine della sintesi (palmitato) interviene la tioesterasi (TE) che stacca l'acido grasso dal complesso multienzimatico .

Acidi grassi insaturi e con numero di C>18 vengono sintetizzati nei perissosomi dove si trovano gli enzimi necessari alla formazione di doppi legami o all'allungamento della catena. Alcuni acidi grassi (l'acido linoleico, l'acido linolenico e l'acido arachidonico) sono «essenziali»

La prima parte della reazione è la prima parte della figura, quello che nel dettaglio abbiamo visto nella pagina precedente ovvero l'acetile si posiziona sulla cisteina della prima unità del complesso e il maloile che va sul gruppo sulfidrilico dell'acil Carrier protein, una volta che sono avvenute le prime reazioni succede che il primo acido grasso formato, il butirrile appunto, viene temporaneamente trasferito sulla cisteina in modo tale che il gruppo sulfidirlico dell'acil Carrier protein rimanga libero e possa accettare un nuovo maloile attaccato dall'attività transferasica. Il nuovo maloile mi fa ottenere un acido grasso a 6 atomi di carbonio. Quindi si ha un continuo scambio di intermedi tra zolfo della cisteina e acil Carrier protein: si ha un'unione tra il carbonio del primo maloile che si è attaccato e il secondo maloile che arriva che perde la co2 e si viene a formare inizialmente sull'acil Carrier protein un composto a 6 atomi di carbonio che deve andare incontro alle riduzioni, poi questo acido grasso a 6 atomi di carbonio è trasferito sulla cisteina in modo che sull'acp possa arrivare il 4 maloile, sul 4 maloile l'acido grasso a sei atomi di carbonio viene spostato e avvengono le reazioni di riduzioni, poi si risposta sulla cisteina in modo che sull'acp arrivi il 4 maloile, poi abbiamo di nuovo un salto sull'acp, avvengono le reazioni di riduzioni, poi otterremo un acido grasso a 16 atomi di carbonio staccato dall'attività tioesteresasica e sarà attaccato ad acido fosfatidico per formare fosfolipidi o glicerolo per

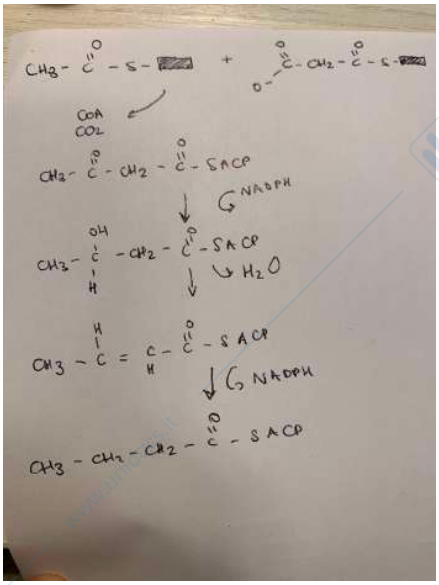


Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

formare trigliceridi. La prima reazione è quella portata dall'acetil co A che si unisce al malonil co A mentre successivamente le reazioni successive sono tutte a carico del maloil coA (tutte le volte che si attacca un maloile si è consumato a monte ATP).

FOTO DI LEI:



AcetilCoA + 7 MalonilCoA + 14 NADPH + 20H⁺

↓

Palmitato + 7 CO_2 + 14 $NADP^+$ + 8 CoA+ 6H_2O

Per la produzione di malonilCoA….

7 AcetilCoA + 7 CO_2 + 7 ATP

↓

7 MalonilCoA + 7 ADP + 7 Pi + 14H⁺

la stechiometria complessiva per la sintesi del palmitato è:

8 AcetilCoA + 7 ATP + 14 NADPH + 6H⁺

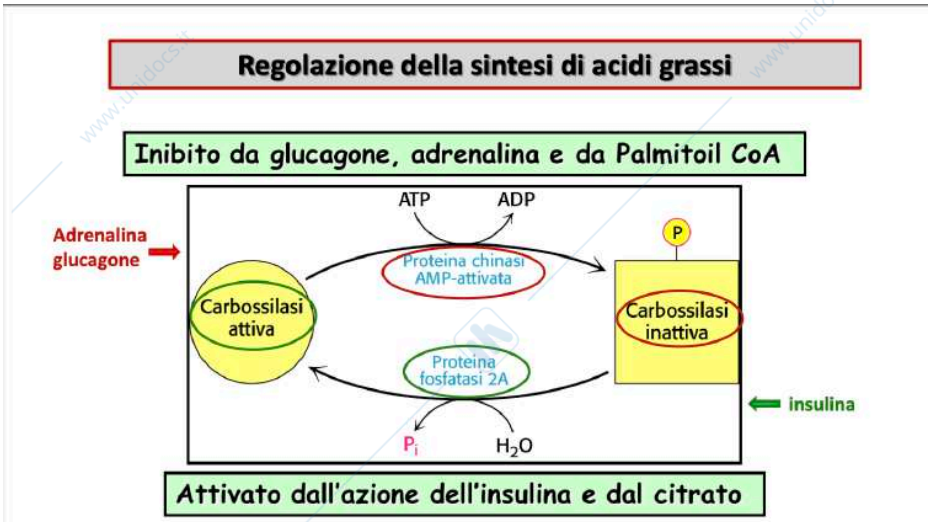
↓

Palmitato + 14 $NADP^+$ + 8 CoA + 6H_2O + 7 ADP + 7 Pi

Essendo una via biosintetica è richiesta energia, se uno fa il conto della resa netta basandosi sulla produzione di palmitato, si consumano 7 molecole di atp e 14 nadph di cui una parte deriva dal ciclo dei pentoso fosfati e una parte dall'enzima malico. In realtà sono più di 7 atp perché per produrre nadph un po di energia si consuma, enzima malico ha bisogno di una liasi dipendente da atp, per produrre nadph si consuma glucosio… quindi c'è energia nascosta dietro i 14 nadph quindi le vie energetiche viaggiano solo quando la cellula è in ricchezza energetica.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

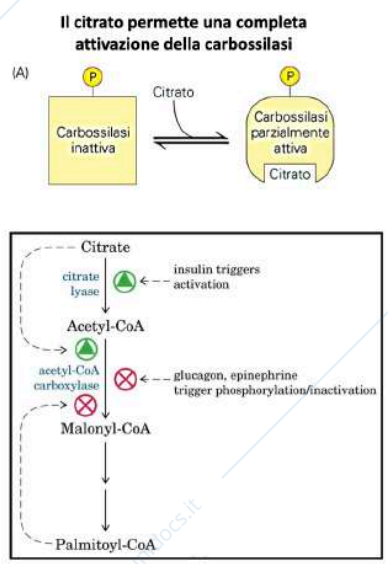
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

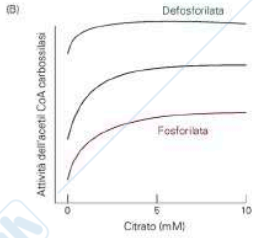


Adrenalina e glucagone attivano una **protein kinasi** che **fosforila la carbossilasi inattivandola** (enzima anabolico: la fosforilazione lo inattiva!!.Inoltre, ricorda: nella degradazione dei trigliceridi l'enzima chiave è la lipasi ormone sensibile che invece è attivata da adrenalina e glucagone). L'adrenalina segnala un bisogno di energia e blocca di conseguenza la sintesi di grassi.
Al contrario **l'insulina attiva una fosfatasi** che determina l'attivazione della sintesi degli acidi grassi e il loro deposito.

La maloil co A è il primo enzima ed è lui che viene regolato, questa regolazione è emblematica nel senso che sottosta a tutti i principi che abbiamo visto senza nessuna eccezione.

È una via attivata dall'insulina perché è l'ormone anabolizzante per eccellenza, mi segnala uno stato di ricchezza energetico, c'è troppo glucosio quidndi mi può permettere di andare a sintetizzare acidi grassi da mettere da parte per successivi momenti di bisogno. L'insulina ricordiamoci che è l'ormone dell'anabolismo e gli enzimi anabolici sono di solito attivati per defosforilazione a opera delle fosfatasi attivate infatti dall'insulina. L'adrenalina e il glucagone vanno ad attivare le chinasi, che fosforilano la cabrossilasi e la rendono inattiva, le fosforilazioni inattivano gli enzimi catabolici. Oltre alla regolazione per modificazione covalente c'è anche quella da modulatori allosterici:

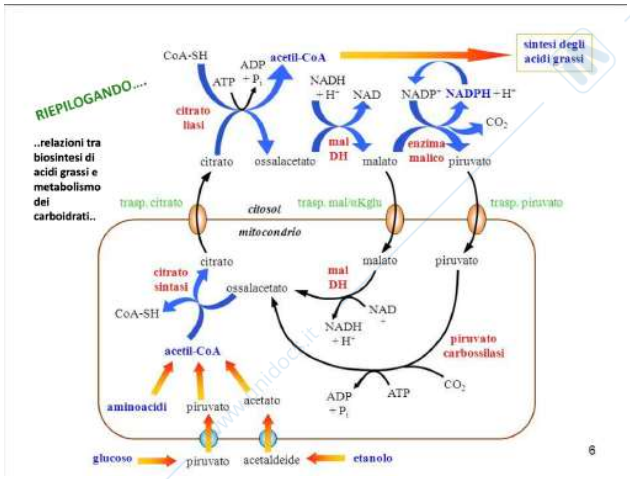




La **carbossilasi è attivata anche da citrato**: il citrato è abbondante quando acetil-CoA e ATP sono abbondanti segnalando così disponibilità di precursori e di energia necessari per la sintesi di acidi grassi.
Inoltre esiste un altro livello di regolazione: la **citrato liasi è attivata da insulina** (quindi l'insulina attiva sia la carbossilasi che l'enzima che produce NADPH e esporta AcetilCoA, agendo quindi sia sulla biosintesi che su la produzione di precursori di acidi grassi

1)il citrato che attiva nel senso che se c'è eccesso di citrato vuol dire che c'è eccesso di energia quindi il citrato attiva questa via

2) Il palmitato la inibisce è da feedback a prodotto finale della reazione

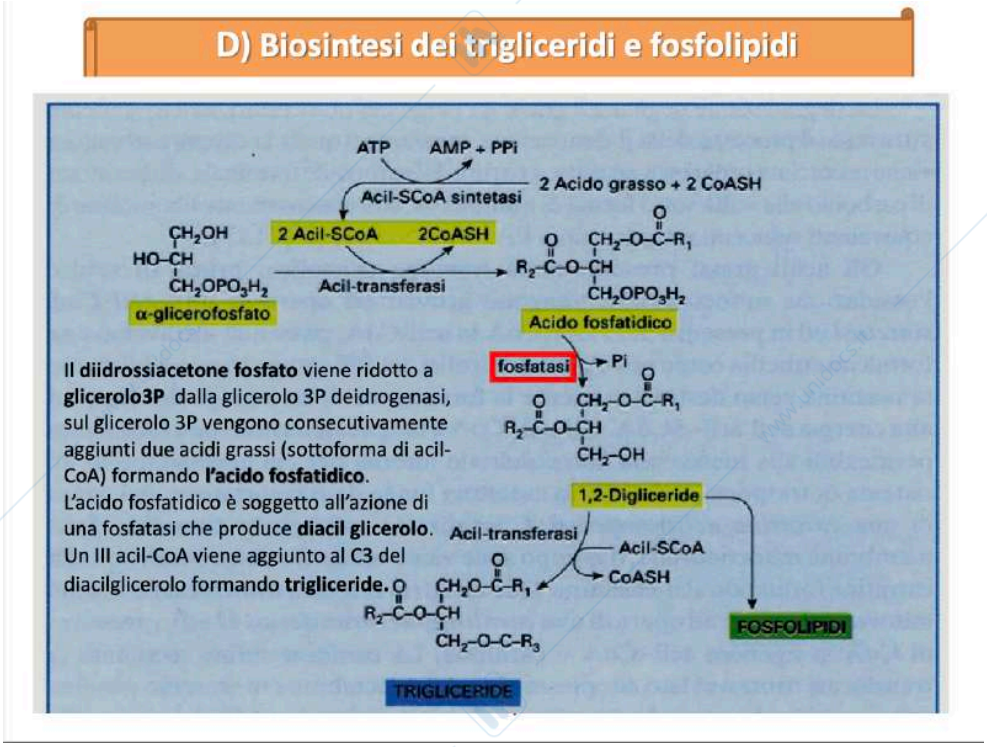


Le varie vie metaboliche non sono mai staccate tra di loro e nella parte bassa è rappresentato il fatto che il piruvato che si forma dall'enzima malico può partecipare alla formazione di ossalacetato che poi può rientrare nel ciclo di Krebs andando a dare citrato, ma lo stesso malato che si forma nella via dell'enzima malico, può anche esso entrare nel mitocondrio e partecipare alla formazione di ossalacetato e ciclo di Krebs, quindi il ciclo di Krebs è un 'interrelazione tra tutti questi

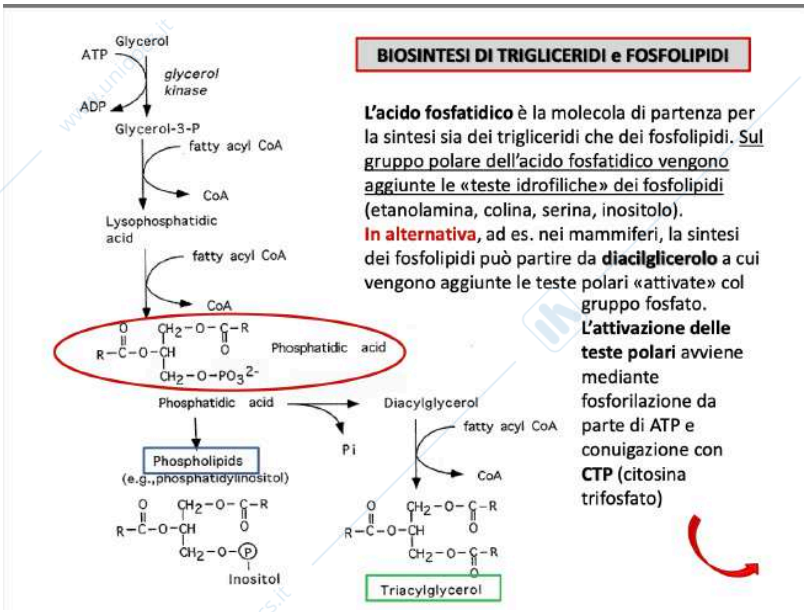
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

composti, l'ossalacetato può contribuire nel mitocondrio al metabolismo energetico nel caso di bisogno. Lo stesso piruvato che arriva dal glucosio con piruvato deidrogenasi va a formare acetil co A, c'è un'interrelazione del metabolismo tra carboidrati e acidi grassi. Nella glicolisi c'è il regolatore fruttosio 2-6 difosfato nel fegato fa si che quella via sia regolata in modo diverso da tutte le altre vie per ricorrere alle omeostasi del glucosio.



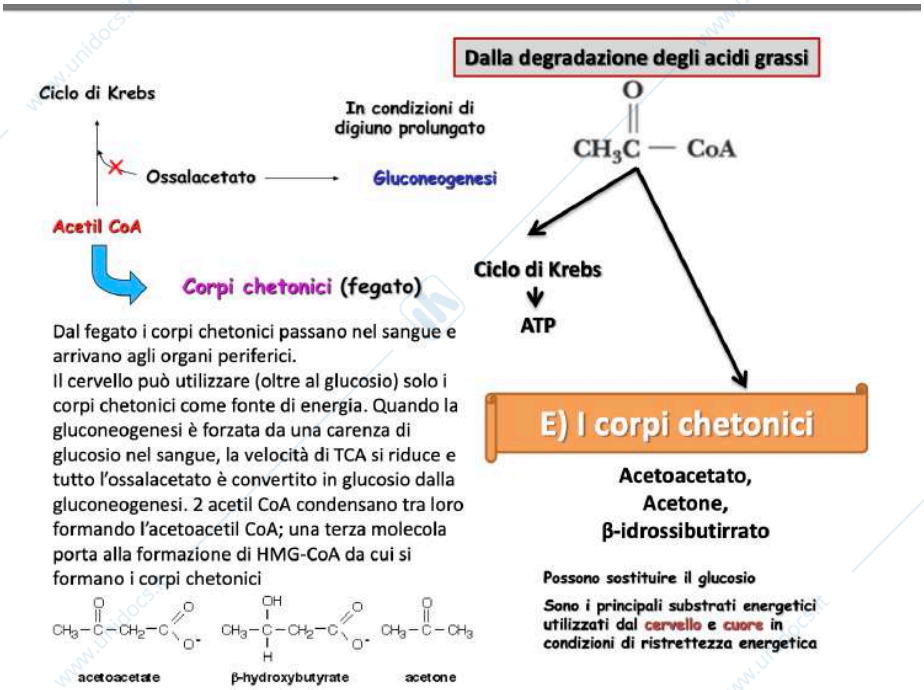
Gli acidi grassi possono anche sintetizzare trigliceridi e fosfolipidi nel caso in cui quelli assunti con gli alimenti non siano necessari per fare scorte di riserve energetiche o membrane. La cosa su cui concentrarsi è che sia la biosintesi dei trigliceridi sia quella dei fosfolipidi passano dall'**acido fosfatidico** , intermedio che porta sia alla sintesi dei fosfolipidi sia a quella dei trigliceridi se poi viene aggiunto un terzo acido grasso. Si parte in pratica dallo scheletro del glicerolo 3 fosfato che si forma dall'idrolisi stessa dei trgliceridi dopo l'azione della chinasi, che lega due acido grassi e forma acido fosfatidico da cui si possono sintetizzare sia i trigliceridi che i fosfolipidi.



Dall'acido fosfatidico (**struttura va saputa**) per attacco della testa polare si può andare a formare il fosfolipide, qui come testa polare è stato preso inositolo ma ce ne sono varie (**e riguardale**) fofatidilcolina, fosfaildserina, fosfatidiletanolammina e fosfatidilinsolitolo.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

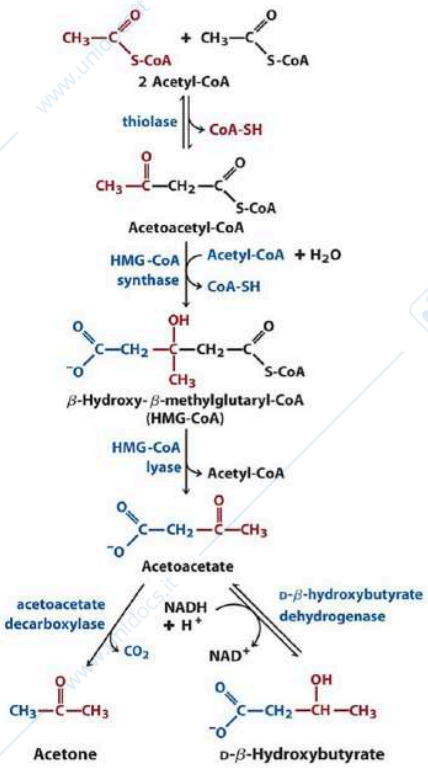
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

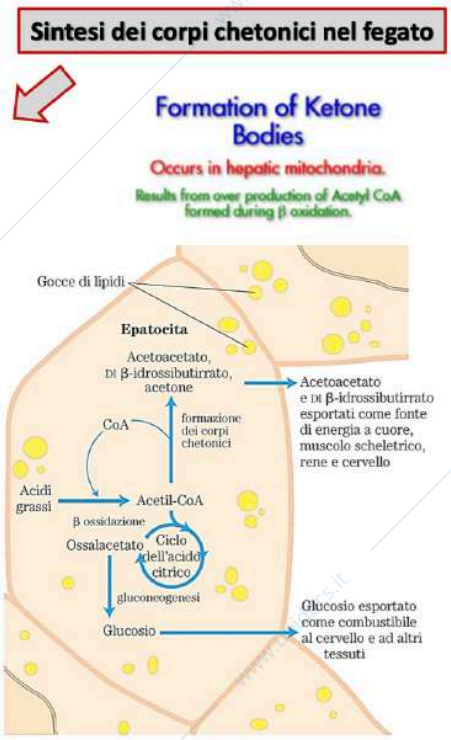


È la sintesi dei **corpi chetonici**, le nostre molecole *salva vita*. I corpi chetonici sono 3, **la struttura va saputa,** acetoacetato, acetone e betaidrossibutirato. Derivano tutte dall'acetil co a e sono detti composti salva vita. I corpi chetonici si formano nel fegato in particolare nel citosol, nel fegato si formano i corpi chetonici a partire da acetil coA in condizioni di digiuno prolungato. In condizioni di digiuno normale il nostro glicogeno è degradato per produrre glucosio però come abbiamo visto la quantità di glicogeno che è accumulata nel fegato e nel muscolo è sufficiente per mantenere i giusti livelli di glucosio per un periodo di 24\48 ore; quindi quando non c'è più glucosio entra in azione la gluconeogenesi nel fegato che viene a produrre nuovo glucosio. La gluconeogenesi parte da ossalacetato, in condizioni di digiuno prolungato, tutto l'ossalacetato nella cellula viene indirizzato verso la formazione di glucosio e quindi in queste condizioni si verifica il caso opposto a prima, non essendoci più acetato, l'acetil coA non si può unire all'ossalacetato per formare citrato, si crea come un eccesso di acetil co A perché il ciclo di Krebs non ha substrato a cui unirsi quindi questo acetil coA in eccesso può essere usato per formare i corpi chetonici. Ci sono alcuni tessuti che traggono la loro energia dal glucosio, in particolare il cervello e il cuore, dipendono per lo più dal glucosio per attivare il loro metabolismo energetico quindi per sopperire a quelle che sono le richieste di atp e soprattutto il cervello ha la membrana ematoencefalica che è una barriera estramamemnte impermeabile e non fa passare acidi grassi, quindi non può usare la loro energia ma può usare solo il glucosio, se il glucosio scarseggia allora il cervello può sfruttare l'energia dei corpi chetonici. Gli amminoacidi sono sia glucogenici sia chetogenici quando vanno a dare dei composti che possono essere acetil co A o aceto acetato. Le diete chetogeniche sono quelle diete in cui sono tolti tutti i carboidrati e quindi l'unico modo di fare energia per la cellula è quella di prendere energia da acidi grassi e zuccheri dagli amminoacidi glucogenici che possono trasformarsi in ossalacetato e sintetizzare glucosio-> grande squilibrio metabolico, la gluconeogenesi non sa rifornire tutti i tessuti di glucosio quindi sono sintetizzati anche corpi chetonici. Nei bambini in particolare nei momenti febbrili con elevato metabolismo c'è grande formazione di corpi chtonici sintetizzati per non danneggiare i tessuti importanti come quello nervoso, i corpi chetonici si riconoscono nei bambini quando uno è in chetoni ovvero l'acetone non ha energia ma è un composto volatile che viene espulso con l'alito e si sente dall'odore se stanno producendo corpi chetonici.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari





Le vie di sintesi vanno saputa. Questi corpi chetonici sono formati solo da acetil co A e la loro sintesi avviene in tre tappe successive, a partire da tre molecole di acetil co A si formano tutti e 3 (acetone, acetoacetato e betaidrossibutirato). Noi all'inizio abbiamo due molecole di acetil co A una in rosso e una in nero, per vedere bene la costruzione della molecola, grazie a una tiolasi, enzima che stacca il gruppo sulfidrilico dell'acetil co A mi porta alla formazione dell'acetoacetilcoA: esso grazie alla sintasi (sintasi vuol dire sintetizzare una nuova molecola senza intervento di atp), che usa un'altra molecola di acetil coa che va a ad attaccarsi al gruppo carbonilico dell'acetoacetilcoA, di quello che è il carbonio in posizione beta, si viene a formare un composto intermedio che prende il nome di beta idrossi beta metil glutaril co A. Questo intermedio di reazione va poi incontro all'azione di una liasi che stacca un gruppo acetilico, il primo acetil coa che si era attaccato si stacca e si fa a formare l'acetoacetato, il primo corpo chetonico:il carbonio in posizione beta diventa il carbonio cabronilico con il gruppo metilico che deriva dalla seconda molecola di acetil co A. Dall'acetato acetato si può arrivare con una deidrogenasi a formare idrossibutirato che è identico a quello di prima ma ha gruppo ossidrico al posto di quello chetonico, la deidorgenais usa nad che si ossida per formare idrossibutirato, specie più ridotta rispetto all'aceto acetato. L'altra via è una decarbossilazione del gruppo carbossilico portato dall'ultima molecola di acetil co a e si viene a formare l'acetone, decarbossilazione che può avvenire grazie ad una reazione enzimatica ma anche spontanea.

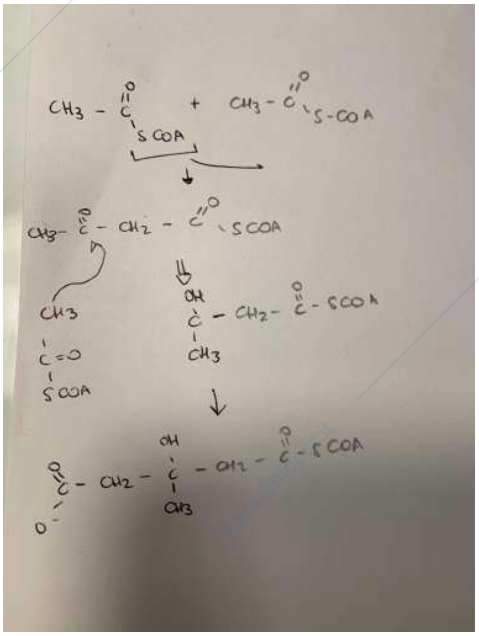
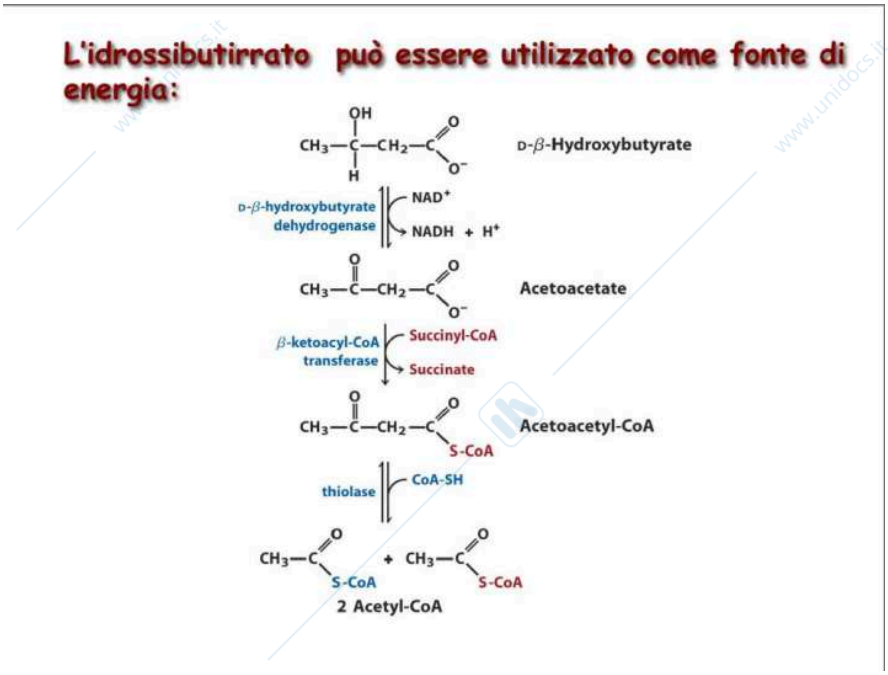


Foto di lei: si parte da due acetil co A di colore diverso, è la prima reazione catalizzata dalla tiolasi che porta all'eliminazione di un coA e formazione di acetoacetilcoA. la reazione successa è quella che permette la formazione di idrossimetilglutaril coA, il terzo acetil co A si attacca non con una reazione testa coda ma testa testa è il gruppo metilico del terzo acetil co A che si attacca al carbonio carbonilico dell'acetoacetil coA: si forma in questo modo il betaidrossibetametilglutarilcoA: bisogna fare attenzione alla cosa sottolineata ovvero come si attacca il terzo co A.

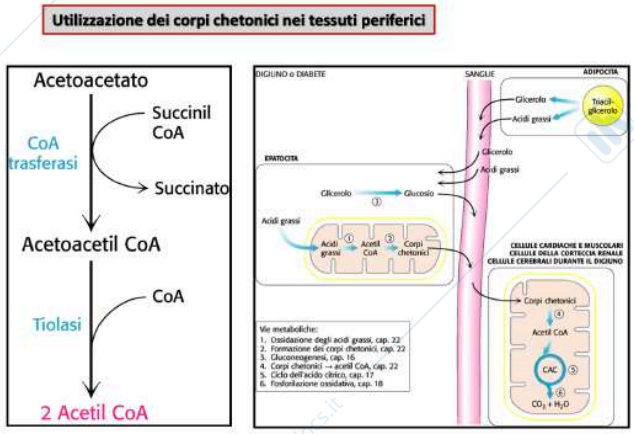
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Nel fegato si vengono a formare corpi chtonici grazie ad acetil co A che può derivare dalla sintesi di acidi grassi e che si torva in eccesso perché ossalacetato che potrebbe partecipare a ciclo di Krebs è trasformato in glucosio per essere esportato nel sangue ai vari tessuti, si formano questi tre corpi chetonici che sono dei piccoli acidi grassi ma sono idrofilici alla fine perché il gruppo ossidrilico o chetonico e il gruppo carbossilico li rende solubili nel sangue e possono circolare nel sangue a differenza degli acidi grassi che hanno bisogno di albumina che in condizioni di digiuno avanzato è spezzata per formare amminoacidi quindi è in basse concentrazioni.



Arrivano al cervello e li subiscono delle reazioni che sono all'opposto, e che **vanno saputе**. Sia idrossibutirato che acetoacetato possono essere riconvertiti in acetil co A che può rifornire il cervello di energia, entra nel ciclo di Krebs perché il cervello non fa gluconeogensi, lì c'è l'ossalacetato aspetta solo che qualcuno dia inizio al ciclo di Krebs. L'idrossibutirato di trasforma in acetoacetato è la reazione di prima ma messa in senso inverso; invece va ricordata la reazione successiva per cui da aceto acetato si forma acetil coA, porta alla formazione di un composto ad alta energia, è una reazione a cui deve essere fornita energia libera affinché sia spostata verso il prodotto, ma non usa atp perché c'è n'è poco ma prende il succinil coA intermedio del ciclo di Krebs per poter trasferire il coA all'acetoacetato infatti si ha azione di una transferasi che trasferisce il co A dal succinile all'aceto acetato che diventa acetoacetil coA. Anche il succinato è intermedio del ciclo di Krebs. Da acetoacetil coA si formano due molecole di acetil coA e quindi il ciclo di Krebs può essere rifornito di succinil coa.



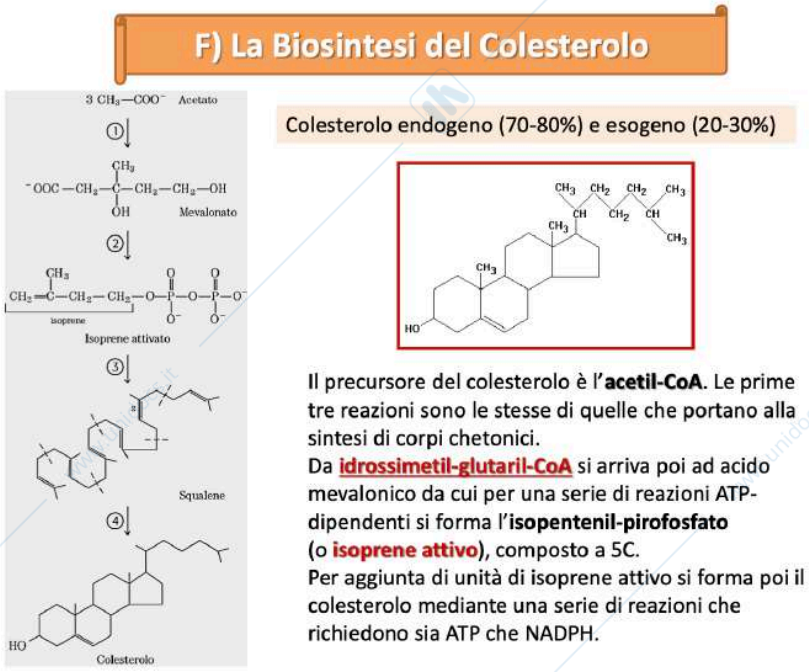
<u>È un altro esempio di come la biochimica di organo spieghi le funzioni che i vari organi hanno.</u>

I corpi chetonici formano acetil co A nel tessuto nervoso. Oltre che per digiuno si può

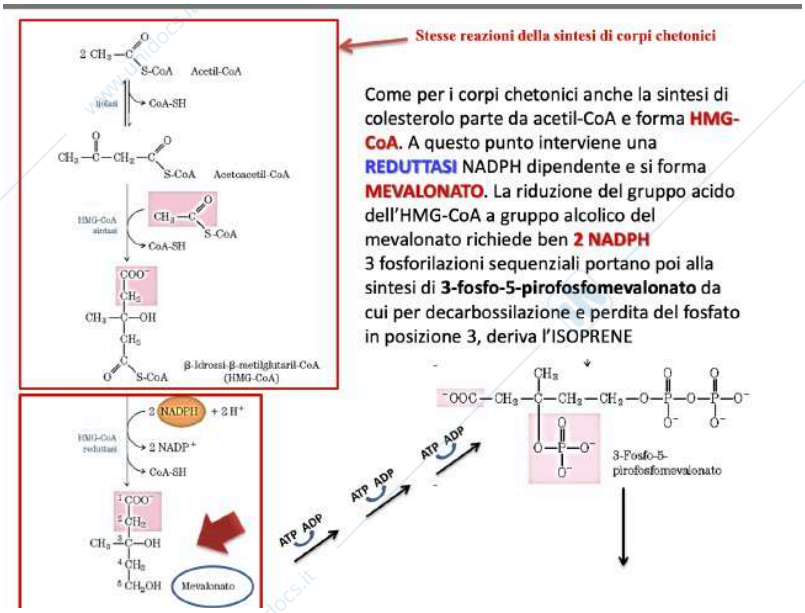
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

avere chetosi nel caso di diabete: tutta la regolazione da insulina non esiste più, ci sono elevati livelli di glucosio nel sangue che non entra nei vari tessuti



Il colesterolo è un lipide. Le lipoproteine sono fatte in grande percentuale da colesterolo che è molto importante per la cellula perché all'interno delle membrane dà la giusta fluidità alla membrana e perché dal colesterolo derivano tanti ormoni, come gli ormoni steroidei, gli estrogeni, anche la vitamina D. In parte è preso dalla dieta in parte fornita dal metabolismo infatti è difficile regolarlo. Come si forma il colesterolo endogeno? La **struttura** del colesterolo va saputa. Sulla sinistra si vede che tutto il colesterolo è sintetizzato a partire dall'acetil co A (no acetato è sbagliato lo schema) grazie alle aggiunte successive di acetil co A si arriva alla formazione di un intermedio che è detto **isoprene attivo**, quindi da precursore semplice grazie ad intermedi si ha la polimerizzazione di unità di isoprene che formano un lungo acido grasso polinsaturo. È un acido grasso polinsaturo che è molto lungo anche se dalla foto sembra ripiegato e da questo intermedio si forma il colesterolo. Noi prendiamo solo in considerazione le vie che mi fanno arrivare all'isoprene attivo.

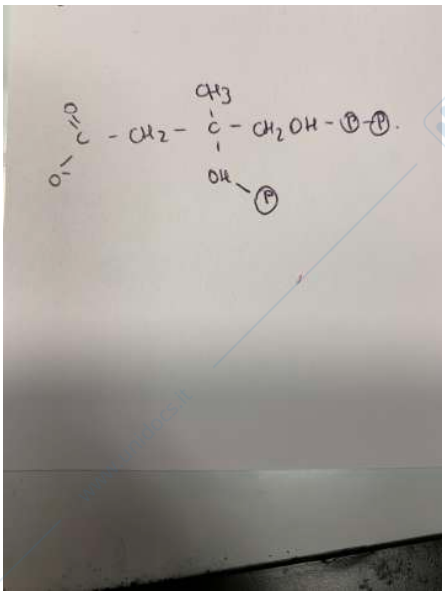


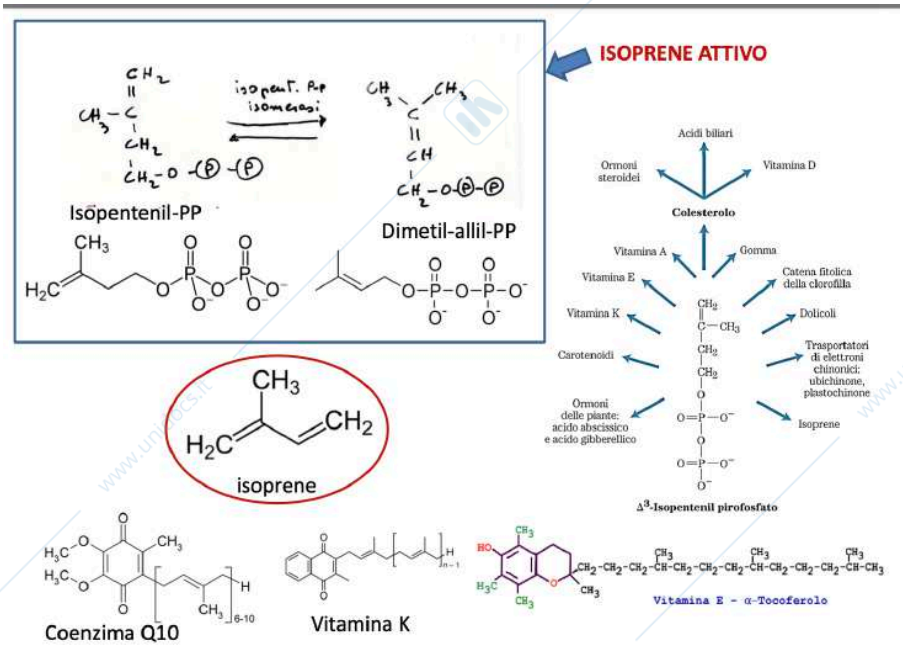
Le prime reazioni sono le stesse della sintesi dei corpi chetonici. Il beta idrossibetameilglutarilcoA che è un intermedio della sintesi dei corpi chetonici è un intermedio anche della sintesi del colesterolo. Prima si forma acetoacetilcoA per unione di due molecole di acetico che si uniscono tra di loro testa coda e poi arrivo del terzo acetico che forma un legame con il suo gruppo metilico che si attacca al carbonio beta dell'acetoacetil coa formando idrossimetilglutarilcoA che è lo stesso intermedio. A questo punto invece di avere una liasi come avevamo nella

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

formazione dei corpi chetonici abbiamo un enzima diverso, che sarà quello regolato. Quando si va a formare il colesterolo abbiamo una reazione che è del tutto diversa da quella vista prima, perché viene sempre eliminato un coenzima A però mentre nel caso precedente si formava acetoacetato qui si forma il mevalonato. Viene eliminato quindi il coA e si forma acido mevalonico che al posto del gruppo carbossilico ha un gruppo alcolico quindi questo acido mevalonico che ha la **struttura in basso da sapere** che ha il carbonio in posizione 5 che da carbossilico è diventato alcolico, CH2OH; quindi c'è stata una grande riduzione da carbossilico ad alcolico ed è per questo che per portare avanti questa riduzione non basta una sola molecola di nadph ma due molecole di nadph, sono usate due molecole di nadph per ridurre gruppo carbossilico ad alcolico. Questo acido mevalonico è ormai indirizzato verso la strada che porterà alla formazione del colesterolo che passa attraverso la formazione dell'isoprene attivo. Sono attaccati dei gruppi fosforici sul mevalonato, sul gruppo alcolico sono attaccati ben due gruppi fosforici mentre un altro è attaccato sul gruppo ossidrilico.i gruppi fosforici saranno eliminati per formare isoprene attivato e poi arrivare alla sintesi del colesterolo.





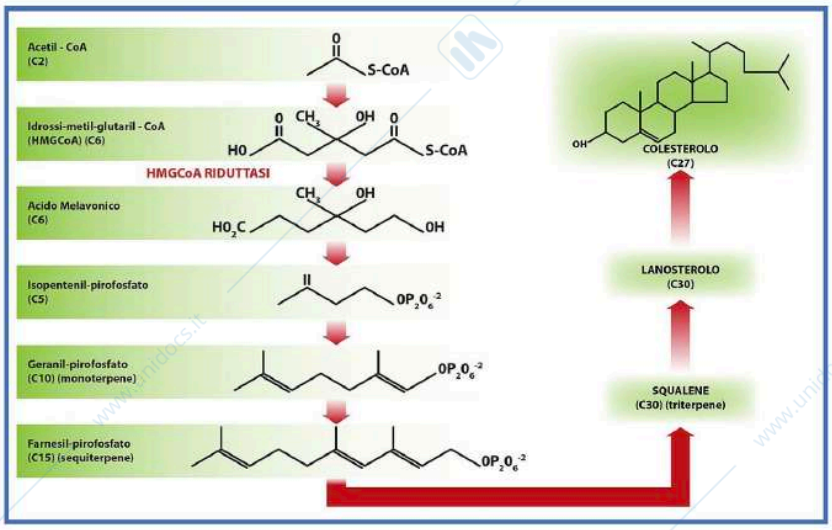
L'isoprene attivo si viene a formare dal mevaolanto perché va a perdere prima un gruppo carbossilico e poi l'ossidrilico. Viene eliminato il gruppo carbossilico e il fosfato attaccato all'alcolico per formare isoprene attivo (attivo perché ha ancora due gruppi fosfato). La rimozione della co2 dal mevalonato attivato mi può portare alla formazione di due isomeri cioè la stessa molecola formata da 5 carboni a cui sono attaccati due gruppi fosforici, il doppio legame può essere tra carbonio 1 e 2 oppure tra 2 e 3. L'isoprene attivo è formato da 5 atomi di carbonio e entra nella biosintesi del colesterolo. L'isoprene è importante perché si trova in tanti composti, in basso vediamo alcune delle molecole in cui si trova l'isoprene, di alcune di queste ne abbiamo parlato, ad esempio il coenzima q 10 che è quello su cui convergono idrogeni ed elettroni liberati dall'ossidazione del nad e fadh2, ma anche la vitamina E che è antiossidante che può avere la funzione di scavenger dei radicali liberi, ma la stessa unità possiamo ritrovarla anche nella vitamina K o A o anche nelle piante, è il precursore della gomma prodotta dalle piante ma anche di ormoni vegetali. È importante per i

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

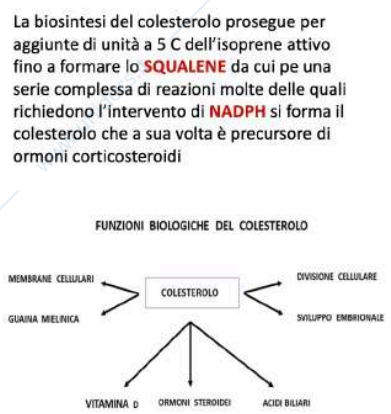
microrganismi per la sintesi di vitamine, per la sintesi di colesterolo negli organismi e per gli ormoni nelle piante.

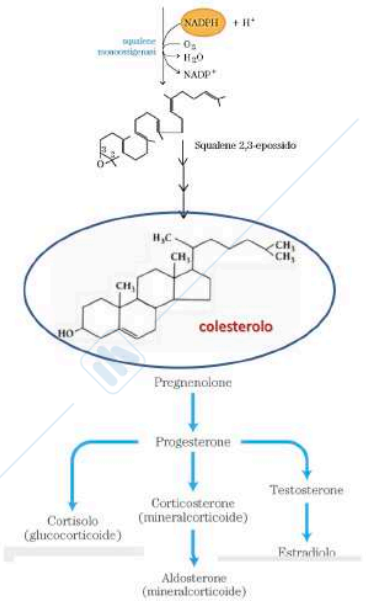
Nella biosintesi del colesterolo l'isprene attivo si condensa formando prima un composto a 10 C, poi a 15 (farnesil-PP); due farnesil-PP condensano a dare lo squalene, che attraverso una serie di riduzioni che richiedono NADPH porterà alla formazione del colesterolo



Da acetil cosa formazione di idrossimetilglurarilcoA, poi acido mevaloncio e poi isopentenilpirofosfato, composto che quando si va avanti con la biosintesi del colesterolo diventa un intermedio e che ha subito una decabrossilazione ed è diventato a 5 stomi di carbonio. Due molecole di isopentenilpirofosfato si uniscono testa coda a formare un composto a 10 atomi di carbonio, il geranilpirofosfato, poi si ha un altro testa coda con un altro isoprene e si forma un composto a 15 atomi di carbonio, il farnesilpirofosfato da cui si forma lo squalene che si forma per la reazione di due molecole di farnesilpirofosfato che si uniscono tra di loro con reazione testa testa, lo squalene quindi è fatto da 30 atomi di carbonio, è un acido grasso ramificato insaturo che poi va incontro a numerose reazioni che coinvolgono l'uso di molto nadph. Ci saranno poi una serie di reazioni che porteranno ad aver il colesterolo nella sua forma chiusa ad anello.

La biosintesi del colesterolo prosegue per aggiunte di unità a 5 C dell'isoprene attivo fino a formare lo **SQUALENE** da cui pe una serie complessa di reazioni molte delle quali richiedono l'intervento di **NADPH** si forma il colesterolo che a sua volta è precursore di ormoni corticosteroidi

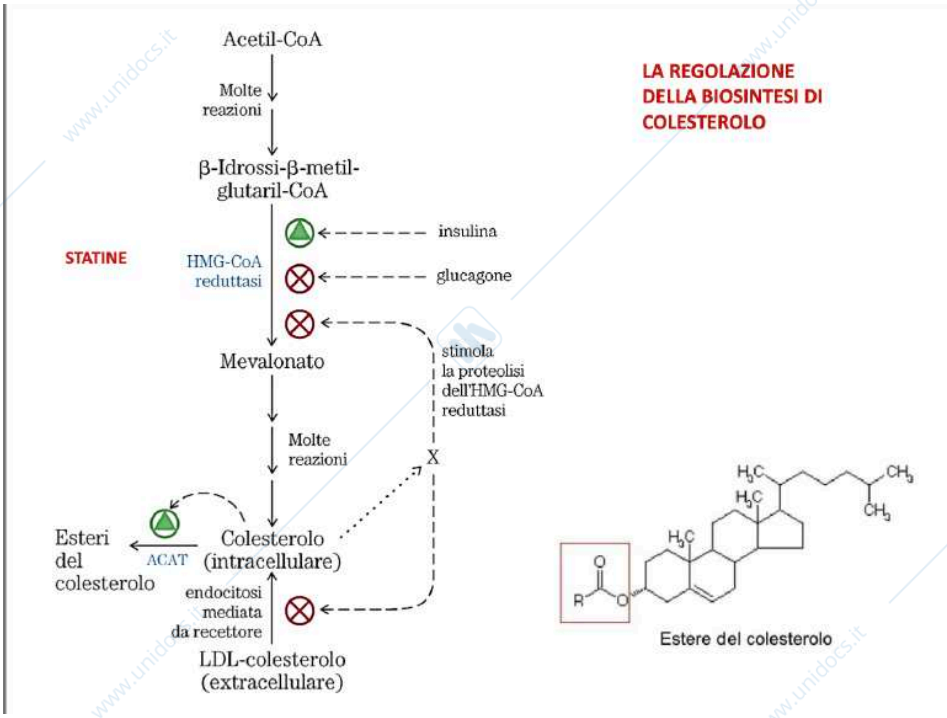




Lo squalene epossido è quello nella forma chiusa che un po ci fa vedere la forma del colesterolo, la formazione quindi di una specie attiva che permette di formare il gruppo ossidrilico, unica parte idrofilica del colesterolo. È importante per le membrana cellulare, per la guaina mielinica, ma anche per gli ormoni steroidei, la vitamina b e gli acidi biliari ma anche un <u>regolatore della divisione cellulare e dello sviluppo embrionale : ha un ruolo di segnalatore ovvero come un ormone idrofobico</u> va a stimolare l'espressione di alcuni geni coinvolti nella divisione e sviluppo cellulare.

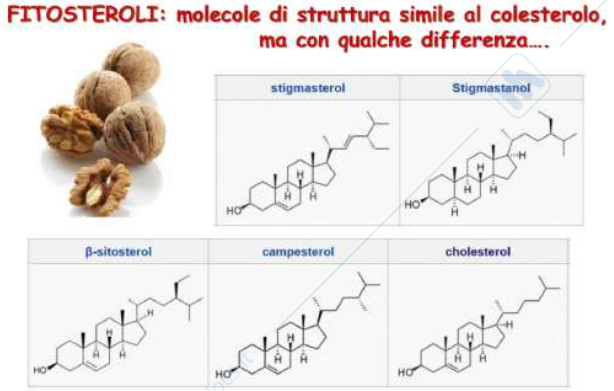
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



La regolazione della biosintesi del colesterolo: le abbiamo nominate parlando dell'inibizione competitiva, meccanismo per cui molecole che hanno struttura simile al substrato entrano nel sito attivo dell'enzima ma non vengono trasformate in prodotto, la levostatina è un analogo del substrato che è l'idrossimetilglutarilcoA. La levostatina quindi ha struttura simile a idrossimetilglutarilcoA. Inoltre la reduttasi inibita dalle statine è l'enzima chiave della sintesi del colesterolo e sottostà ad una regolazione ormonale ad opera dell'insulina che attiva questa reduttasi perché attiva le vie anaboliche e il glucagone invece inibisce le vie anaboliche. Nella parte in basso ci è ricordato il fatto che i livelli del colesterolo sono regolati anche da un enzima che è l'acilcolesteroloaciltransferasi (ACAT), va a famare gli esteri del colesterolo ovvero al gruppo ossidrilico è attaccato un acido grasso.il colesterolo non è mai libero infatti ma sempre come estere del colesterolo.

Gli ormoni steroidei : sono detti così perché la loro struttura deriva dalla molecola del colesterolo. Gli ormoni sessuali come progesterone e androsterone, I glucorticodii come corticosterone e cortisolo e mineralcoricoidi come aldosterone. Hanno funzioni molto diverse, indirizzare sviluppo caratteri sessuali secondari, regolare aldosterone i livelli di elettroliti e quindi di risorgimento renale di sali oppure glicorticodidi come il coricosterone e il cortisolo che sono in grado di andare a stimolare il metabolismo, il cortisolo è l'ormone sintetizzato la mattina prima di svegliarci e ci permette di attivare il metabolismo in modo di avere attivate le vie matabolliche.



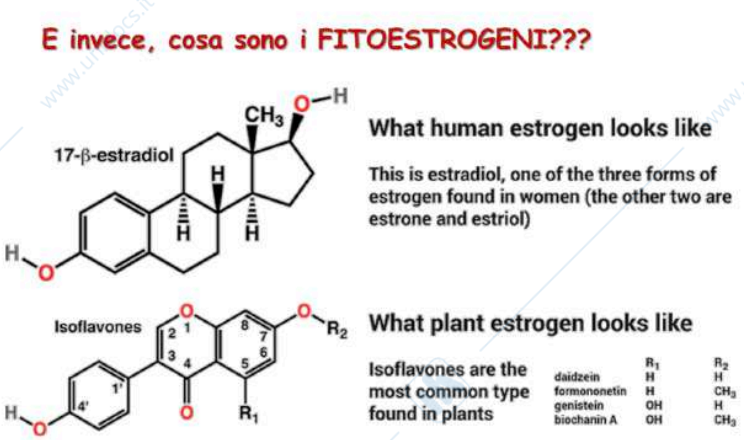
I **fitosteroli** sono le molecole contenute nella frutta secca che hanno struttura simile al colesterolo, consigliati per chi ha alti valori di colesterolo di assumerli prima dei pasti, così che vengano ad inibire per competizione l'assorbimento di colesterolo a livello delle cellule intestinali e quindi portano a minor quantità di colesterolo esogeno.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

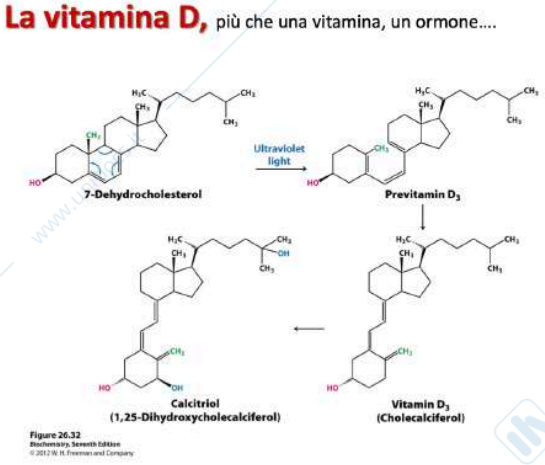
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



I **fitosteroli** riducono il colesterolo in circolo, impediscono l'assorbimento del colesterolo presente nell'alimentazione e sono presenti in oli, cereali e frutta secca.



I **fitoestrogeni** sono simili al colesterolo, in particolare agli ormoni sessuali. L'estradiolo è qui rappresentato e sotto un isoflavone, estrogeno vegetale che può andare a simulare l'azione degli estrogeni,. I fitoestrogeni sono consigliati per sopperire a carenza di estrogeni, sono integratori alimentari, ce ne sono tanti negli estratti di alcuni piante.

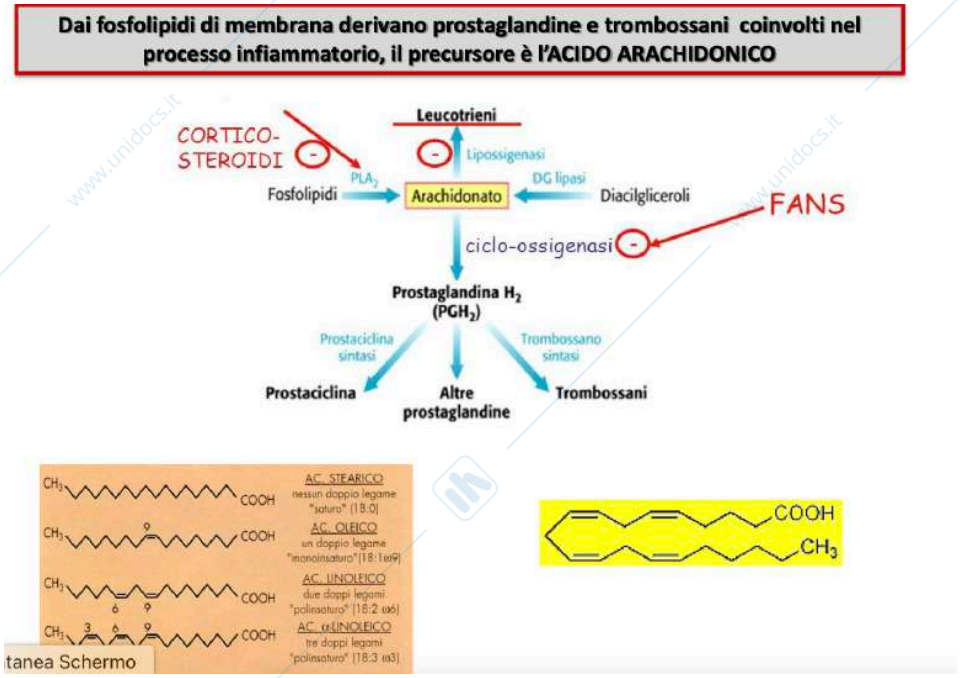


La **vitamina D** che oggi è considerata più che una vitamina un ormone. Le vitamine infatti sono composti che noi non possiamo sintetizzare e che noi modificchiamo per trasformarli nei coenizmi, in questo caso invece la vitamina D può formarsi nel nostro organismo a partire dal colesterolo, in particolare dal deidrocolesterolo e questo precursore della vitamina D diventa la forma attiva della vitamina che è il calcitriolo. Quindi dal colesterolo deriva un precursore e poi per azione della luce ultravioletta inizia la conversione da deidrocolesterolo a vitamina d.è un ormone perché abbiamo il precursore in primis e poi perché ha funzioni infinite, anche il nadh è un coenizma ha una serie di funzioni infinite ma funziona sempre allo stesso modo, la vitamina d ha un ventaglio di azioni tutte diverse ad esempio la funzione più conosciuta è quella di regolare livelli di calcio e di fosforo nel sangue regolando sia assorbimento a livello intestinale sia regolando quello che è il riassorbimento a livello osseo infatti degli ottimali livelli di

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

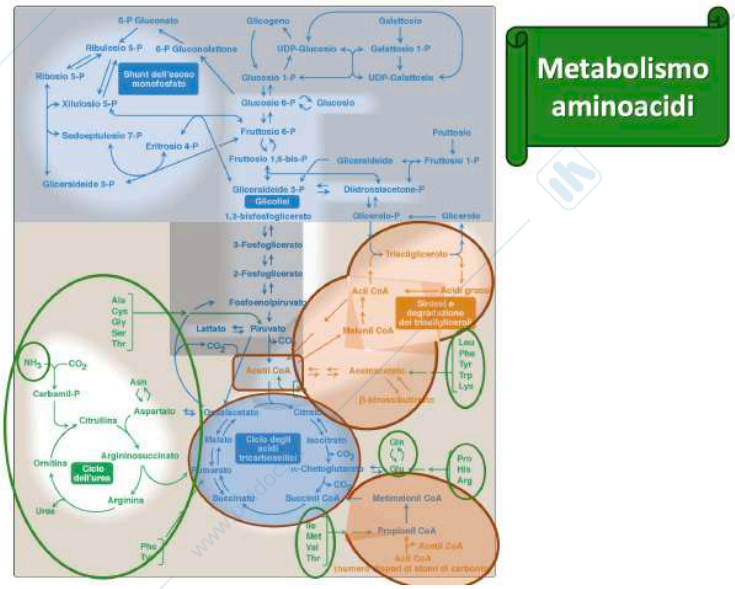
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

vitamina d sono necessari per avere equilibrio tra formazione e distruzione dell'osso, una corretta formazione e distruzione dell'osso mi fa avere l'osso funziona, per quello negli anziani si integra la vitamina D, perché i livelli diminuiscono e sono associati all'osteoporosi. Ha anche funzione sul sistema immunitario perché è come un ormone, ha un recettore, essendo una vitamina liposolubile è intracellulare e una volta che si è legato alla vitamina d migra nel nucleo e attiva una serie di geni, alcuni sono delle proteine coinvolte nella regolazione di livelli di calcio di fosforo, altri sono coinvolti nell'attivazione della risposta immunitaria. Va ad attivare la funzione proinfiammatoria ovvero il sistema immunitario che arriva ad un livello sentinella per cui se arriva uno stimolo dannoso come l'assalto dio un virus l'organismo è già pronto a difendersi.



Dal fatto che si parla di molecole lipidiche che hanno grande funzione biologica perché non ricordare appunto l'acido arachidonico di cui abbiamo già parlato ma dal quale parte l'attivazione di mediatori infiammatori, ne abbiamo già parlato nei fans (farmaci antinfiammatori non steroidei), ovvero l'acidoacetilsalicilico che va ad inibire la serina del sito attivo delle ciclososigenasi impedendo la formazione di mediatori infiammatori e trombossani.

Il metabolismo degli aminoacidi



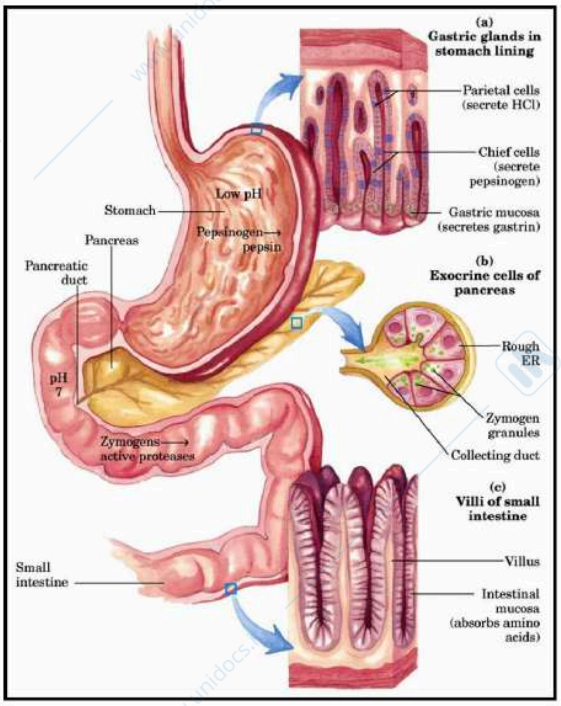
Con il metabolismo degli aminoacidi ci concentriamo sul catabolismo ed accenniamo all'anabolismo (il contrario di quello che abbiamo fatto con i lipidi) perché l'anabolismo degli amminoacidi presenta via sintetiche complesse dovute al fatto che ogni amminoacido ha una catena laterale propria e inoltre molti amminoacidi sono essenziali nel senso che tanti amminoacidi noi non riusciamo a sintetizzarli ma dobbiamo assumerli con la dieta. Il metabolismo microbico che ce gli dà ha tante vie particolari rispetto alle nostre quindi il

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

viaggio nel mondo degli amminoacidi si concentra sul catabolismo, in particolare si divide in due grandi parti 1) il problema legato agli amminoacidi perché hanno il piccolo problema di dover eliminare l'azoto proteico 2) parte in cui si parla di come lo scheletro carbonioso possa andare a dare una miriade di intermedi del metabolismo terminale quindi possono collaborare a sintesi del glucosio e produzione di energia. Dalla tabella si vede l'eliminazione dell'azoto proteico sottoforma di ammoniaca che deriva dal gruppo amminico degli amminoacidi e per essere eliminata deve andare incontro ad una serie di reazioni; le altre sono la seconda parte ovvero come lo scheletro carbonioso degli amminoacidi può entrare nelle varie vie metaboliche, ad esempio alcuni formano pitturato, leucina fenilalanina, tirosina e triptofano danno acetoacetato e acetil coA quindi capiamo la definizione di amminoacidi chetogenici perché danno origine ad un corpo chetonico.

La digestione delle proteine provenienti dalla dieta



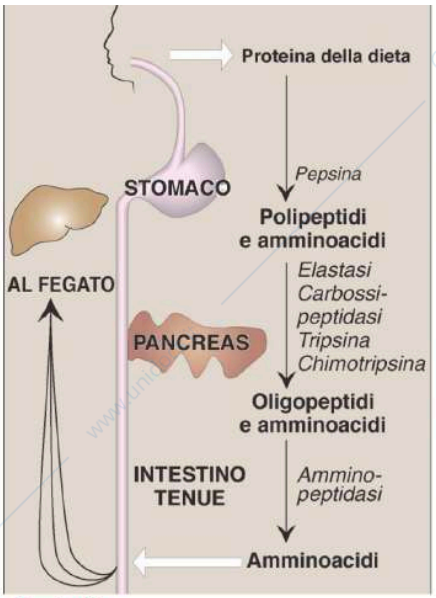
Nello stomaco le proteine stesse stimolano la mucosa gastrica a secernere l'ormone GASTRINA che stimola la secrezione di HCl e PEPSINOGENO.
Il pepsinogeno è convertito in PEPSINA (rimozione di 42 AA all'estremità N-terminale). La pepsina idrolizza le proteine a livello dei residui aromatici (Phe, Tyr, Trp) convertendo le proteine in una miscela di piccoli peptidi. I frammenti proteici passano nel duodeno dove vengono rilasciati come precursori inattivi (pro-zimogeni): Tripsinogeno, chimotripsinogeno, procarbossipeptidasi A e B, proelastasi.
Nel duodeno vengono secreti CCK e secretina inducono la liberazione degli zimogeni, viene secreto anche l'enzima enteropeptidasi che attiva gli zimogeni producendo le forme attive delle proteasi (tripsina, chimotripsina, carbossipeptidasi, elastasi). I peptidi vengono quindi trasformati in aminoacidi che vengono assorbiti dalla mucosa intestinale

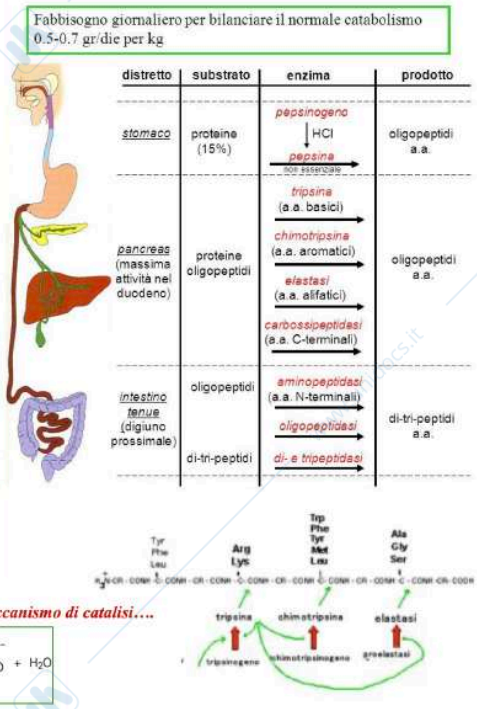
Le proteine di origine alimentare fanno un percorso per arrivare come aminoacidi o pezzettini di due o tre amminoacidi al fegato dove sono catalizzate. In sunto cosa succede? Gli enzimi che digeriscono le proteine li abbiamo già incontrati quando abbiamo parlato di serinoproteasi, che hanno un meccanismo catalitico perché erano presenti tutte le principali modalità di catalisi, catalisi acido base dell'istidina; quella specifica dell'acqua; quella covalente rappresentata dalla formazione dell'intermedio tetraedrico. A livello dello stomaco abbiamo un basso ph che denatura le proteine in modo tale che vengano esposti i siti di taglio all'azione delle varie proteasi, nello stomaco c'è una sola proteasi, la pepsina che deriva dal pepsinogeno per rimozione di 42 amminoacidi a partire da N terminale, infatti la pepsina come le altre proteasi rientrano negli esempi di regolazione di attività enzimatica in seguito a scissione proteolitica di precursori. L'azione della pepsina fa produrre dei peptidi grandi di proteina che passano nell'intestino tenue dove l'acidità del contenuto dello stomaco è neutralizzata dalla secrezione di bicarbonato e a questo livello possono intervenire anche altre proteasi che non funzionano a ph della pepsina. A livello dell'intestino si trovano altri zimogeni, proteine in forma inattiva che sono attivate in presenza dell'alimento attraverso l'azione di enteropeptidasi che vanno a produrre per

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

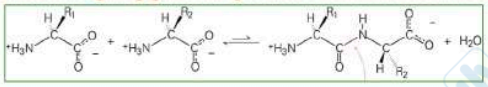
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

scissione proteolitica forma attiva delle proteasi come tripsina, chemiotripsina ed elastasi, si produce una miscela di peptidi sempre più piccoli attaccati dalle carbossipeptidasi come le ammimopeptidasi staccano un amminoacido alla volta, le prima a partire dal C terminale, le seconde a partire da N terminale.





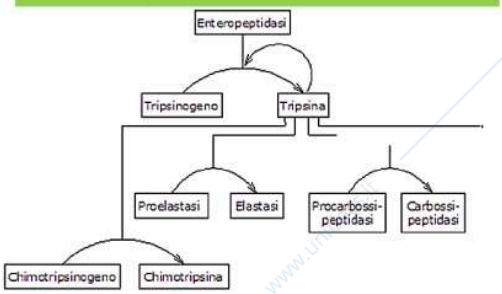
Ricordare!!!
Idrolisi del legame peptidico ad opera delle PROTEASI. Meccanismo di catalisi….



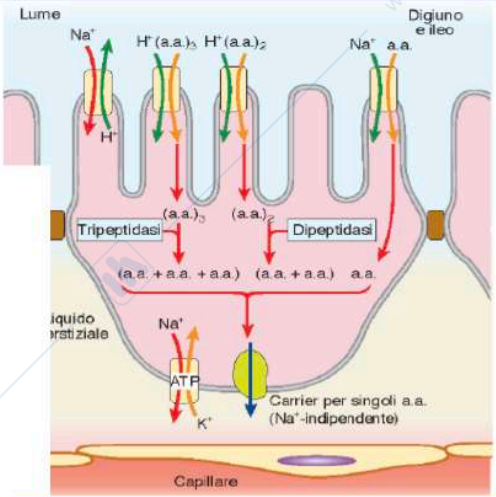
Le proteasi rompono un legame peptico usando una molecola di acqua.

La tripsina rompe i legami peptidici a livello di lisina e arginina, la chimotrpisina i legami in cui sono presenti amminoacidi idorfobici o aromatici a livello di triptofano, fenilalanina, tirosina, leucina, meteonina; l'elastasi quando trova amminoacidi come serina glicina e alanina quindi con catena laterale piccola. Infatti ogni proteasi ha una diversa tasca di specificità.

L'ingestione di proteine determina l'attivazione nello stomaco della pepsina a partire dal pepsinogeno. Il basso pH permette la denaturazione delle proteine così le proteasi possono raggiungere più facilmente il sito specifico della proteina da digerire.
Nell'intestino tenue, dove il pH è neutralizzato dal bicarbonato secreto dal pancreas arrivano le proteasi (come zimogeni inattivi). L'enteropeptidasi permette la trasformazione del tripsinogeno in tripsina. La tripsina stessa permetterà poi l'attivazione della chimotripsina. La rimozione dell'estremità N-terminale libera il sito attivo, contenente la triade catalitica, e le proteasi contunano a digerire fino ad arrivare a frammenti di 2-4 AA che saranno poi ridotti ad aminoacidi liberi dalle carbossipeptidasi (che tolgono un AA per volta a partire dal C-terminale e le aminopeptidasi. Gli AA liberi, o al massimo dei dipeptidi, passano poi dai sistemi di trasporto delle cellule intestinali.



Negli enterociti sono presenti diversi tipi di trasportatori che permettono l'ingresso di dipeptidi, tripeptidi e AA liberi. Il trasporto avviene prevalentemente per cotrasporto. Sulla membrana basale degli enterociti il trasporto avviene verso gradiente



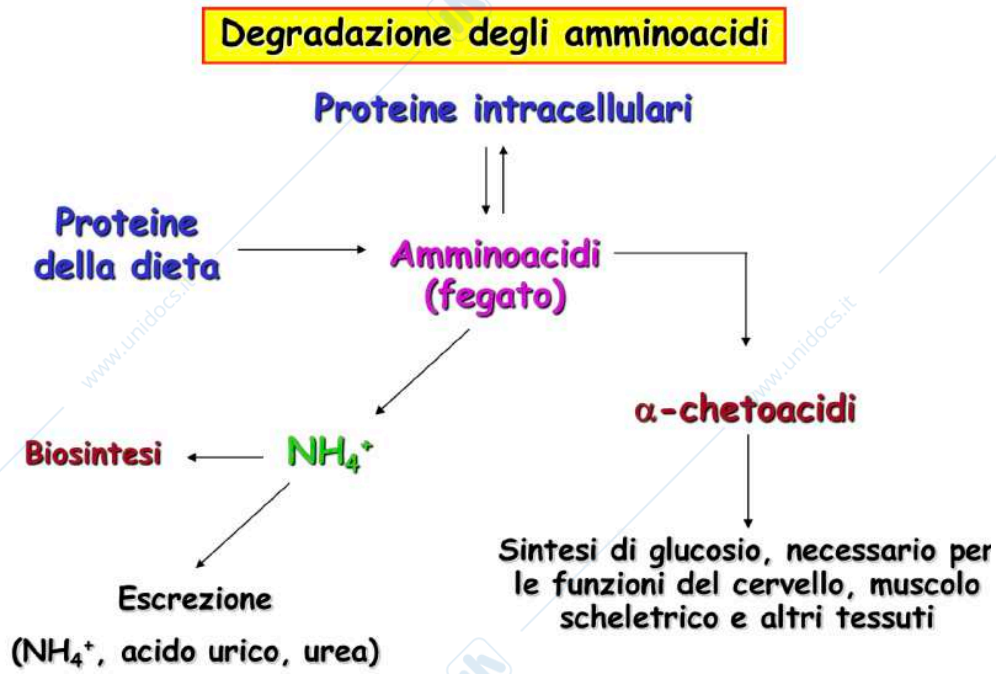
Gli AA vengono portati dall'intestino al fegato attraverso la vena porta e qui avviene il loro catabolismo. Al fegato arrivano anche gli AA provenienti dalla degradazione delle proteine intracellulari (ognuna delle quali ha una propria emivita)

Gli amminoacidi sono trasportati dall'intestino alla cellula intestinale, trasporto che avviene attraverso un meccanismo di simporto insieme a ioni sodio o idrogeno, mentre il sistema di trasportatori che permettono agli amminoacidi di attraversare la cellula intestinale ed entrare nei capillari seguono un meccanismo di trasporto

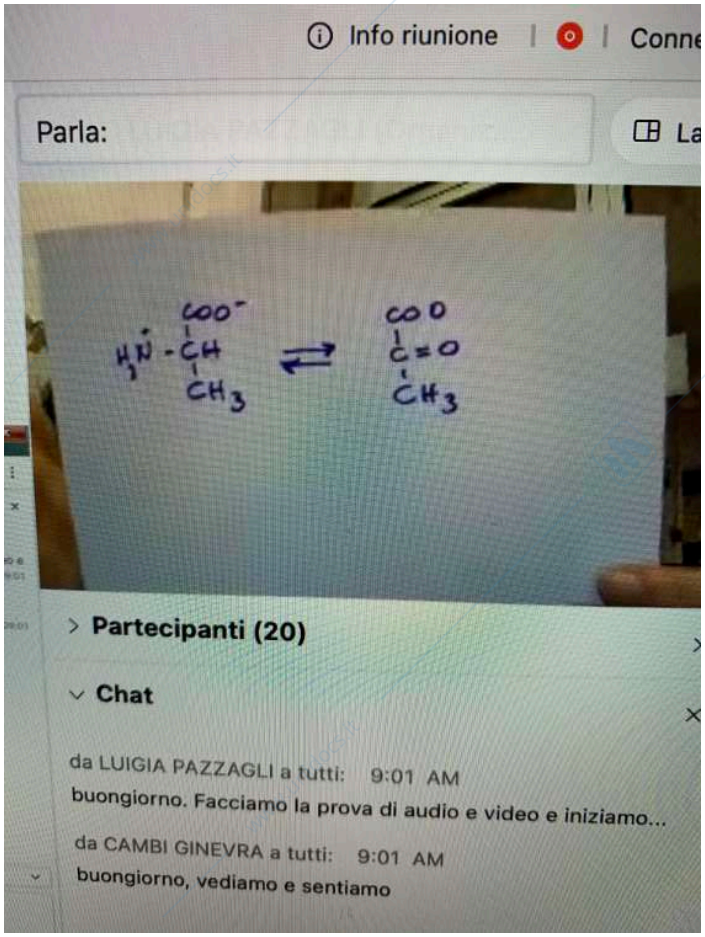
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

indipendente dal sodio. La pompa sodio potassio ATPasi, ci fa vedere che permette di mantenere una bassa concentrazione di sodio nella cellula intestinale in modo tale che il simporto tra un amminoacido e il sodio possa avvenire senza apparente consumo energetico ma l'energia è spesa a livello della pompa sodio potassio. Gli amminoacidi singoli entrano nel circolo sanguigno ed entrano nel fegato.



Le proteine della dieta si trasformano in amminoacidi che una volta che sono arrivati al fegato devono perdere il loro gruppo amminico che è tossico, non può restare in circolo come tale e nel catabolismo viene eliminato sottoforma di urea oppure può partecipare a varie biosintesi , vedremo infatti che l'azoto degli amminoacidi può contribuire alla biosintesi delle basi azotate e quindi ha una valenza anche biosintetica(le basi azotate sono molecole prodotte a partire dagli amminoacidi). Questa slide mostra che gli amminoacidi che sono catalizzati a livello epatico possono venire anche dalle proteine intracellulari ovvero quelle che costruiscono il mio organismo, viene sintetizzata, usata e degradata, alcune hanno emivita lunga, altre breve ma alla fine gli amminoacidi che le costituiscono sono portati al fegato quindi avremo meccanismo di digestione intracellulare che mi fanno spezzare le varie proteine in amminoacidi. Il catabolismo degli amminoacidi prevede la perdita di un gruppo amminico, ma se a un amminoacido si toglie un gruppo amminico si trasforma nel corrispondente cheto acido. L'alanina ha un gruppo metilico come catena laterale e può diventare il chetoacido corrispondente. Se tolgo all'alanina il gruppo amminico mi diventa il chetoaccido corrispondente che è il piruvato, quindi ogni amminoacido ha il



Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

suo chetoacido corrispondenti che si forma dopo eliminazione del gruppo amminico.
Come avviene la digestione delle proteine intracellulare?

La digestione delle proteine intracellulari

La degradazione delle proteine endogene avviene ad opera di sistemi specializzati.

1. Meccanismo lisosomiale

I lisosomi sono organelli gemmati dal complesso di Golgi e degradano le proteine in maniera non selettiva
Contengono circa 50 enzimi idrolitici, incluse proteasi specifiche: le catepsine
pH interno dei lisosomi è pari circa a 4-5 – Ciò è dovuto alla presenza di una pompa protonica

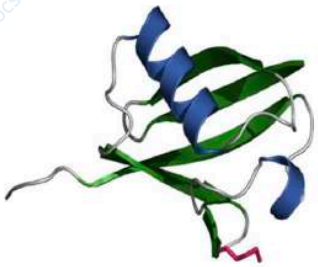
2. Meccanismo citoplasmatico ATP dipendente

Riguarda proteine a rapido turnover, prodotte in quantità eccessive, anomale
Meccanismo citoplasmatico ATP dipendente richiede la presenza di una proteina chiamata ubiquitina
Le proteine ubiquitinate sono destinate alla degradazione proteasoma dipendente

3. Autofagia

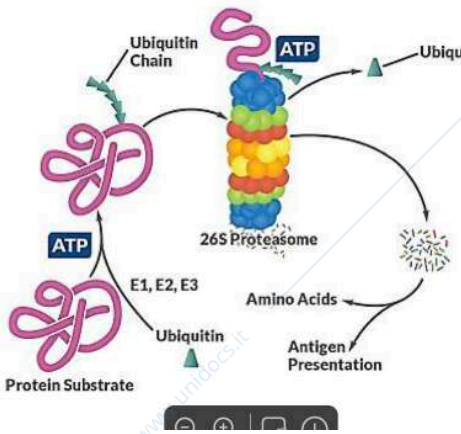
Meccanismo mediante il quale le cellule possono riciclare il proprio contenuto e rimuovere selettivamente i propri organelli "danneggiati".

Ubiquitina
Proteina altamente conservata.
Presente in tutti gli organismi eucariotici.
PM= 8.5kD.
La proteina da eliminare si lega con l' ε della Lys NH_2-term alla Gly C-terminale Il legame dell'ubiquitina è un processo ATP dipendente.



1. Lisosomi che contengono tanti enzimi idrolitici che hanno il compito di andare a digerire le proteine la cui emivita volge al termine
2. Autofagia: meccanismo con cui le cellule possono riciclare il proprio contenuto nel senso che gli organelli che sono già stati danneggiati possono essere circondate da vacuolo autofagico in cui entrano gli enzimi lisosomiali e digeriscono l'organulo e quello che c'è al suo interno ovvero le proteine

La proteina ubiquinilata è poi trasferita al PROTEAOSOMA: un grosso complesso enzimatico formato da subunità catalitiche (centrali) e subunità regolatorie. All'interno le proteine vengono denaturate e scisse in piccoli peptidi AA mentre l'ubiquiitina è riciclata



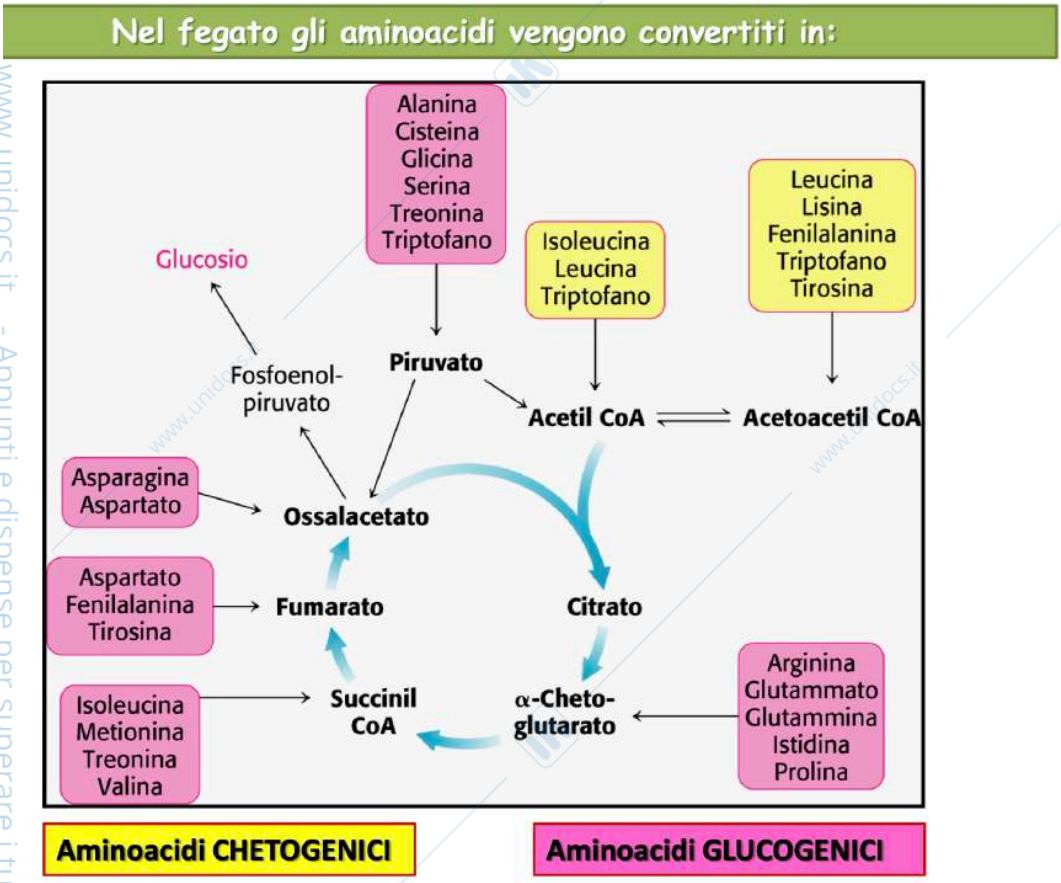
3.Le proteine con emivita breve sono eliminate dopo essere state marcate, quindi una proteina danneggiata o in quantità eccessiva viene riconosciuta e viene marcata, la marcatura avviene grazie **all'ubiquitina**, che si lega alla proteina da eliminare

L'ubiquitina interagisce con la proteina che deve essere eliminata e grazie a una reazione dipendente dall'atp va legarsi alla proteina, non una molecola sola ma tante molecole di ubiquitina, un tag che indica che quella proteina deve essere

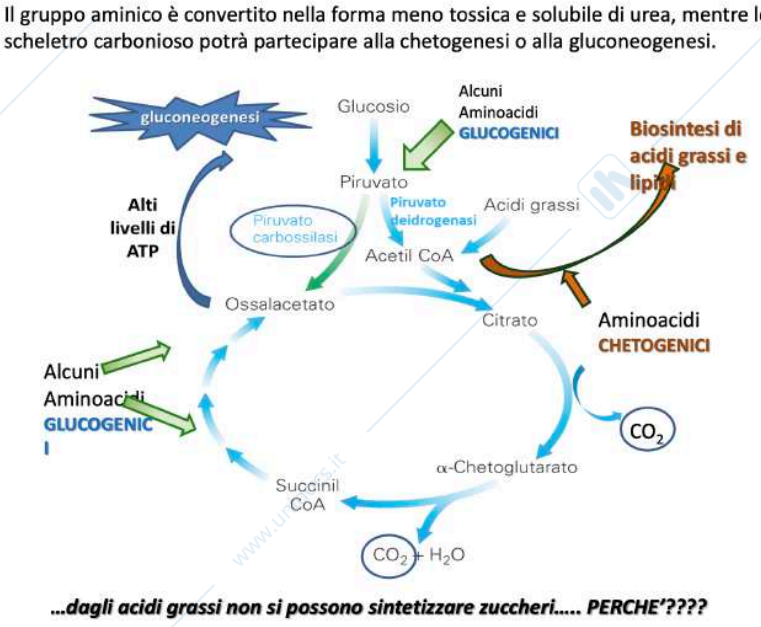
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

distrutta. Le proteasi stanno nel proteosoma, complesso multienzimatico con molte subunità che vanno a costruire come un cilindro cavo al cui interno si alloggia la proteina e fra tutte queste subunità ce ne sono tante che sono enzimi proteolitici che vengono a scindere la proteina nei vari amminoacidi, da come è grande il proteosoma si chiama 26 S con il coefficiente dei robosomi.



Le proteine sono degradate nella cellula, gli amminoacidi possono essere usati per la biosintesi di nuove proteine (la maggior parte), solo alcune vanno al fegato e vanno incontro a reazione cataboliche. Una grande parte degli amminoacidi rimangono quindi nella cellula e li rimangono per produrre nuove proteine. Nella tabella si mostra quella che rappresenta la parte b del metabolismo degli amminoacidi cioè il destino dello scheletro carbonioso, quindi ci saranno amminoacidi chetongenici quando vanno a formare acetil coA e acetoacetilcoA e aminoacidi glucogenici quando fanno intermedi del ciclo di Krebs e possono contribuire alla formazione del glucosio.

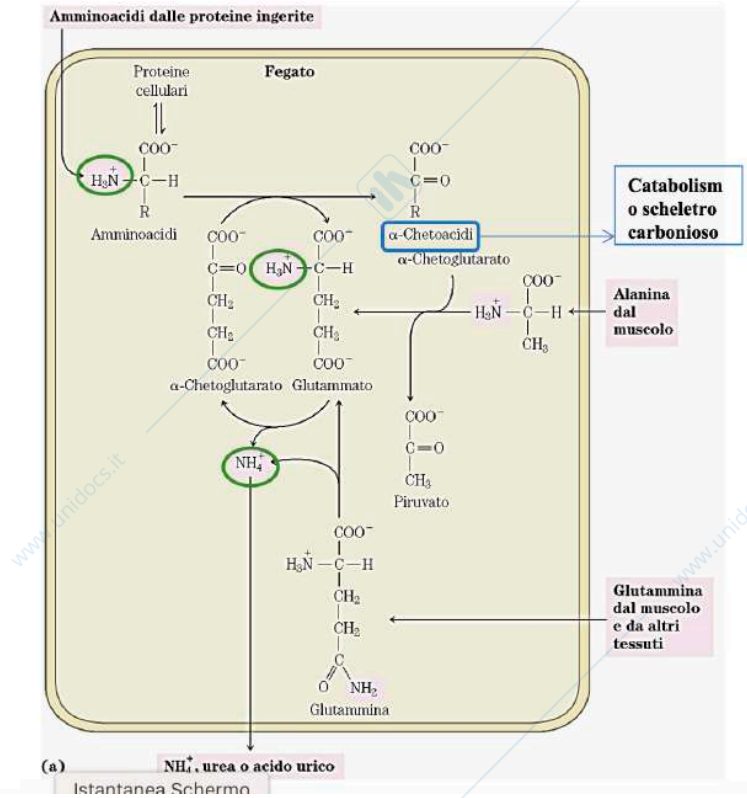


Gli amminoacidi chetogencii possono portare alla biosintesi di acidi grassi e lipoidi oppure produrre energia; i glucogenici in presenza di alti livelli di atp contribuiscono alla sintesi di glucosio, alti livelli di atp perché se c'è poca energia anche questi intermedi entrano nel ciclo di Krebs per produrre atp.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Il primo step comune a tutti gli AA consiste nell'ELIMINAZIONE DELL'AZOTO PROTEICO



Nel fegato gli AA trasferiscono il loro gruppo aminico trasformandosi nei rispettivi chetoacidi. I gruppi aminici sono infine trasferiti al chetoglutarato che transamina a Glu. Il gruppo aminico del Glu (proveniente anche dagli altri aminoacidi) è liberato sotto-forma di ione ammonio che deve essere convertito in una forma meno tossica: l'urea. Questo avviene mediate una serie di reazioni (ciclo dell'urea). Oltre che dal Glu, i gruppi aminici possono essere portati al fegato anche da Ala e Gln.

Il primo step è **l'eliminazione** dell'azoto proteico. Sia le proteine ingerite con la dieta sia quelle cellulari che devono essere catalizzate arrivano al fegato in cui gli amminoacidi sono trasformati nel rispettivo chetoacido, qui è rappresentato un amminoacido generico con catena laterale R così come accanto è rappresentato un chetoacido generico. Dove va a finire il gruppo amminico? Questa reazione è una reazione a due substrati e due prodotti che permette di parcheggiare il gruppo amminico su un amminoacido che è il glutammato, dal glutammato poi si viene a liberare ammoniaca che verrò espulsa come urea. Le altre parti dello schema mi indicano come fanno gli amminoacidi che si sono prodotti nelle proteine intracellulari a portare questo gruppo amminico al fegato lo fanno grazie ad un amminoacido che è la glutammina e si rappresenta anche il fatto che nel muscolo si forma molta alanina a partire dal piruvato (con reazione opposta alla precedente), alanina che trasporta i gruppi amminici.

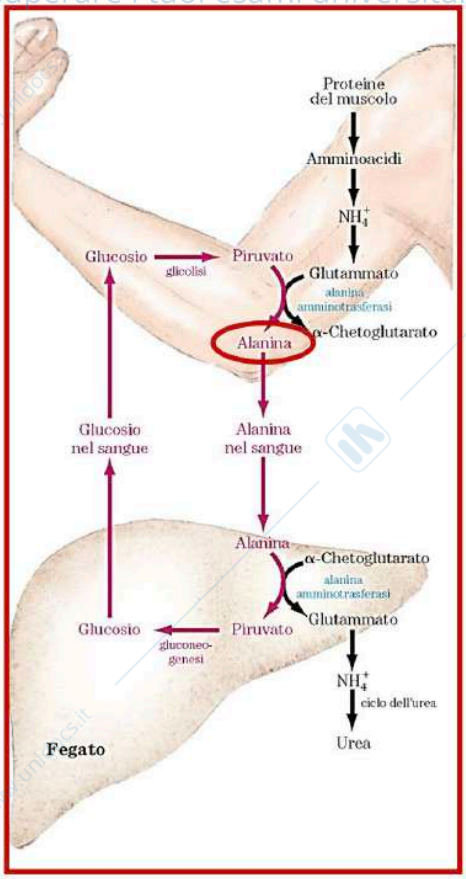
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

LA DEGRADAZIONE DELLE PROTEINE INTRACELLULARI DETERMINA LA FORMAZIONE DI ALA E GLN CHE PORTANO I LORO GRUPPI AMINICI AL FEGATO

La degradazione delle proteine intracellulari libera gruppi aminici che vengono raccolti da **alanina** e **glutamina** trasportano gruppi aminici al fegato, rispettivmente dal muscolo e dagli altri tessuti. .
L'**Ala** raccoglie il gruppo aminico del Glu per transaminazione con il piruvato nel muscolo.
La **Gln** può inglobare lo ione ammonio liberato da altri aminoacidi per azione della **Gln sintetasi**

- Gruppi aminici di AA originati da digestioni intracellulari:
  - Muscolo→ Alanina
  - Tessuti periferici → Glutamina

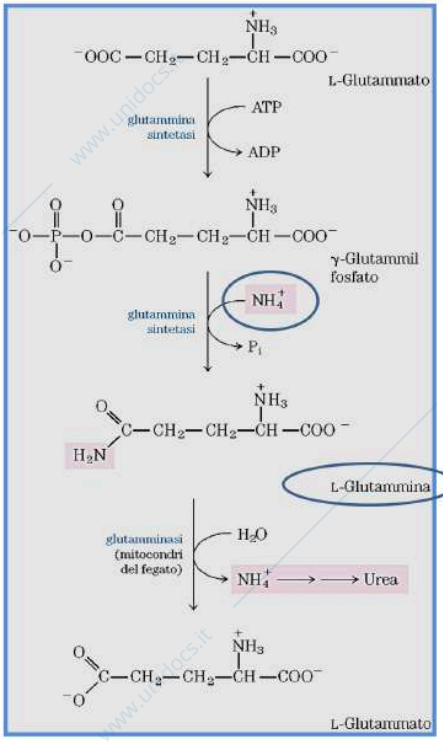


Tra le proteine intracellulari noi prendiamo in considerazione le proteine che devono essere eliminate dal muscolo e quelle che sono eliminate negli altri tessuti. Le proteine muscolari quando sono degradate in amminoacidi da uno dei 3 sistemi liberano il gruppo amminico, il gruppo amminico viene parcheggiato sul glutammato, il glutammato a questo punto va incontro ad una reazione di scambio con il piruvato e quindi succede che il gruppo amminico del glutammato viene donato al piruvato che si trasforma in alanina. Il piruvato si trasforma in alanina ricevendo dal glutammato i gruppi amminici dei vari amminoacidi ottenuti dalle proteine muscolari. l'alanina passa nel sangue e arriva al fegato e nel fegato va incontro ad una reazione opposta che mi riporta di nuovo a formare piruvato, questo piruvato può andare a formare il glucosio con la gluconeogenesi perché si torva nel fegato e il glucosio può rifornire di nuovo il muscolo e nel muscolo si conclude il ciclo, perché fa la glicolisi producendo piruvato pronto a reagire con un'altra molecola di glutammato.

L'enzima che catalizza le reazioni si chiama amminotransferasi o transaminasi, che hanno la funzione di trasferire un groppo amminico da un chetoacido che si trasforma in amminoacido e viceversa, sono le stesse transaminasi che nel fegato permettano il catabolismo delle proteine che provengono dalla dieta.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Il ruolo della Glutamina e della Gln-sintetasi

La Gln trasporta anche i gruppi azotati derivati dalla degradazione dei nucleotidi. L'ammoniaca libera si complessa col Glu formando Gln in una reazione a due tappe che richiede ATP. Dai tessuti la Gln viene poi trasportata nel sangue e arriva al fegato dove rilascia ammoniaca producendo Glu...

LA DEGRADAZIONE DELLE PROTEINE INGERITE NELLA DIETA AVVIENE DIRETTAMENTE NEL FEGATO DOVE ARRIVANO I VARI AA (tra cui anche Ala e Gln dai tessuti periferici). **NEL FEGATO UNA SERIE DI REAZIONI PERMETTE DI ELIMINARE L'N PROTEICO**

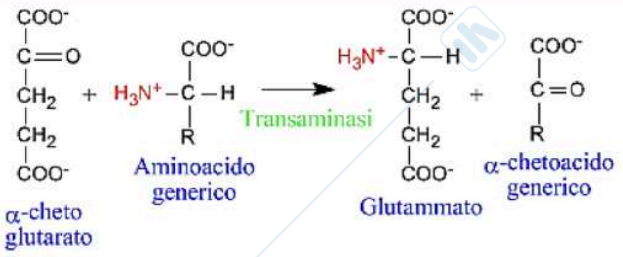
Quindi ecco la **REAZIONE**. Partiamo dalla molecola di glutammato, che va incontro alla reazione della glutamminasintetasi, che è uno di quegli enzimi che è implicato nella fissazione dell'azoto. La glutamminasintetasi catalizza una reazione a 2 tappe che prevede la formazione di un intermedio ad alta energia, gamma gliutamil fosfato perché sul carbonio del gruppo carbossilico in gamma del glutammico è aggiunto un gruppo fosforico proviene da atp -> quindi è un processo che richiede energia portare i gruppi amminici al fegato, ma il nostro organismo deve farlo perché in circolo ammoniaca è tossica. L'ammoniaca una volta che si è formato l'intermedio rilascia il suo gruppo fosfato e quindi l'energia che deriva dall'idrolisi di questo legame fosfoanidridico (è con il gruppo acido del carbossilico) permette di andare ad incorporare un azoto a livello della molecola del glutammato che è diventato glutammina (La glutammina trasporta i gruppi amminici ai tessuti periferici. Ha un gruppo amminico a livello del gruppo carbossilico in posizione gamma della catena laterale, è un amminoacido neutro idrofilico. La glutammina si forma nei tessuti a partire dal glutammato.) che va al fegato dove va ad eliminare il gruppo amminico trasformandosi in glutammato. L'ammonio è trasformato in urea ma questo può avvenire SOLO A LIVELLO EPATICO.

L'eliminazione dell'azoto proteico nel fegato: A) deaminazione degli aminoacidi e B) ciclo dell'urea

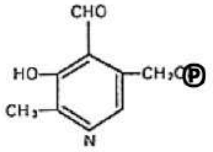
A) DEAMINAZIONE DEGLI AMINOACIDI

1) Transaminazione, 2) Deaminazione ossidativa, 3) deaminazione non ossidativa

1) TRANSAMINAZIONE: il gruppo aminico viene trasferito al gruppo carbonilico di un chetoacido generando contemporaneamente l'α-chetoacido corrispondente. L'effetto di queste reazioni è quello di raccogliere i gruppi aminici che derivano da vari AA su un solo composto, il glutammico.



Le transaminasi catalizzano la reazione grazie al coenzima **PIRIDOSSAL-FOSFATO** *(piridossina, Vit. B6)*. In queste reazioni il PLP impiega il suo gruppo aldeidico per formare una base di Schiff con il gruppo aminico degli AA *(...in quale altra reazione è coinvolto il PLP e in che modo????.....)*

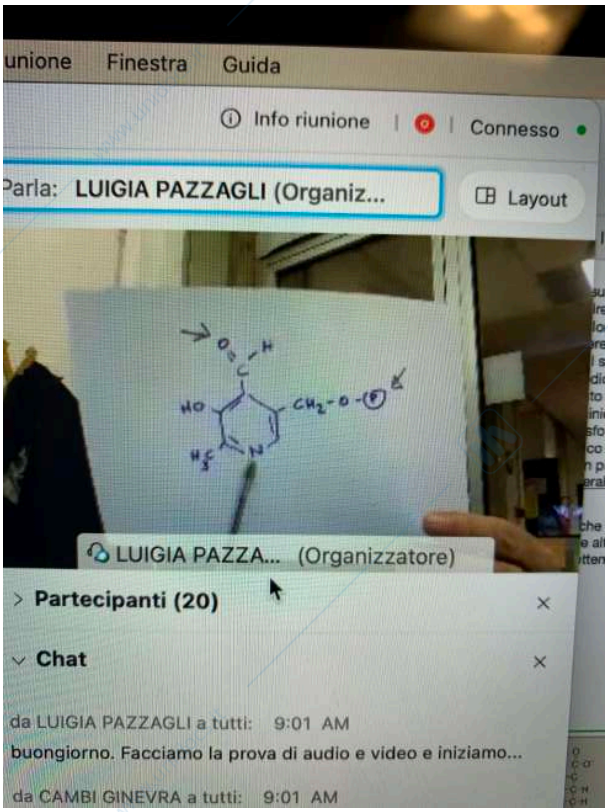


Come avviene l'eliminazione dell'azoto proteico raccolto da tutto l'organismo nel fegato?gli amminoacidi vanno incontro a queste reazioni di cui prima abbiamo fatto solo cenno, sono reazioni portate avanti dalle transaminasi che sono specifici del fegato ed è per questo che quando ci facciamo le analisi del sangue per monitorare lo stato di salute del fegato è

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

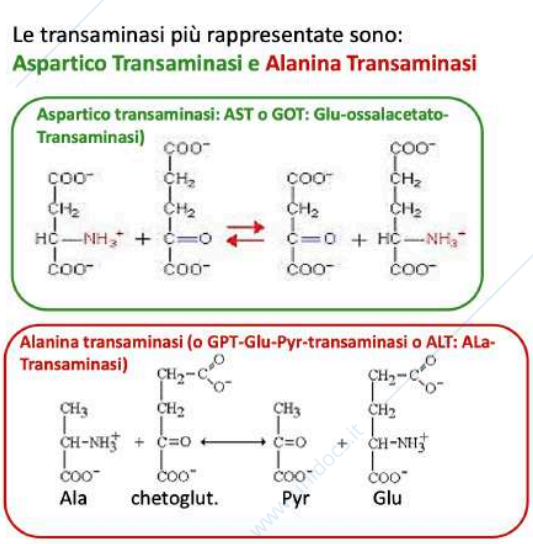
dosata l'attività enzimatica : se il fegato sta male una percentuale di cellule muore e rilascia le sue transaminasi nel flusso sanguigno quindi un aumento delle transaminasi vuol dire che il fegato non sta bene: alcune cellule sono andate in necrosi e hanno rilasciato il loro contenuto. Noi dobbiamo partire da un amminoacido generico, che deve perdere il suo gruppo amminico per trasformarlo in urea, questo amminoacido che per noi è il substrato 1 reagisce con un cheto acido, substrato 2, che è l'alfa chetoglutarato, intermedio del ciclo di Krebs a partire da isocitrato che ha decarbossilazione ossidativa. Questo chetoacido reagisce con amminoacido, e produce due prodotti, il gruppo amminico dell'amminoacido è trasferito sul gruppo chetonico dell'alfachetoacido, e si trasforma in glutammato, mentre invece l'amminoacido generale privato del gruppo amminico si trasforma nell'alfa cheto acido corrispondente (come alanina che si trasforma in piruvato), quindi quando si parla di chetoacido corrispondente vuol dire che la catena laterale è identica.

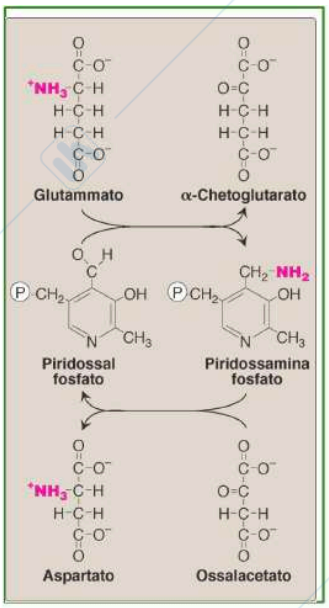


C'è necessità di un coenzima che è il **piridossal fosfato** che è quel coenzima che deriva dalla B6 e l'abbiamo vista nella glicogeno fosforilasi, enzima che taglia il legame alfa 1-4 glicosidico attraverso una molecola di fosfato inorganico e non di acqua permettendo la formazione del glucosio 1 fosfato.

Questo è il piridossal fosfato e ha due gruppi funzionali: qui reagisce il gruppo fosfato attaccato al ch2oh che è il responsabile di andare a effettuare una catalisi acido base spiegano ortofosfato inorganico sul legame glicosidico alfa 1-4 mentre nel caso delle transaminasi il gruppo funzionale è il gruppo aldeidico che mi fa trasportare il gruppo amminico, quindi la caratteristica è che a differenza di altri coenzimi questo partecipa anche in modo diverso alle varie reazioni.

Nelle reazioni della glicogeno fosforilasi la parte reattiva è il gruppo fosfato mentre nelle reazioni delle transaminasi la parte reattiva è il gruppo aldeidico.





Andiamo nei dettagli delle transaminasi prendendo in considerazione due transaminasi specifiche che sono tra quelle più abbandonanti, una è l'asparticotransaminasi o aminotransferasi; l'altra alaninatransaminasi: in un caso l'aminoacido che deve perdere il gruppo amminico è l'aspartico, nell'altro caso è l'alanina.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

L'alanina che è qui rappresentata circondata in rosso, l'alanina reagisce con alfachetoglutarato, chetoacido con catena laterale analoga a quella del glutammico, il gruppo amminico dell'alaniina è ceduto al chetoglutarato che diventa glutammico e il gruppo chetonico del chetoglutarato è ceduto (l'ossigeno e basta) all'alanina, il gruppo amminico dell'alassina si trasforma in un gruppo cheotnico e quindi da amminoacido a chetoacido. La stessa reazione la troviamo in alto catalizzata da aspartico transaminasi, c'è l'acido aspartico in alto, il gruppo amminico dell'amminoacido,è trasferito sul cheto acido accettore che è sempre alfachetoglutarato così che si viene a formare sempre il glutammico mentre l'amminoacido si trasforma nel chetoacido corrispondente, che è l'ossalacetato.

->Entrambi gli amminoacidi quindi formano composti che sono fondamentali del metabolismo terminale.

La trasformazione avviene grazie al piridossalfosfato che va a strappare il gruppo amminico dall'amminoacido donatore e lo parcheggia temporaneamente sulla sua molecola cioè il piriddosalfosfato diventa piridossamina fosfato che in un passaggio successivo della reazione perde il suo gruppo amminico perché lo ridona ad un chetoacido accettore che è aspartato.

Partendo dal glutammato e arrivando ad aspartato sembra che venga descritta una reazione diversa da quella di prima in verde in realtà non è diversa nel senso che le reazioni delle transaminasi sono molto reversibili, il senso della reazione va da una parte o dall'altra a seconda che ci sia bisogno di perdere gruppi amminici come ione ammonio (come aspartico transmainasi, si va a formare glutammato) oppure se c'è bisogno di aspartato , che è un donatore di gruppi amminici nella formazione dell'urea, (allora va nella direzione opposta cioè glutammato usato per formare aspartato).

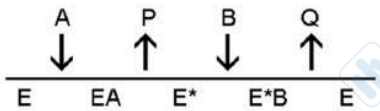
Il meccanismo di reazione delle transaminasi

Le transaminasi sono l'esempio più classico di meccanismo di reazione sequenziale a PING-PONG in cui un substrato A si lega all'enzima formando il primo complesso E-S, viene quindi rilasciato il primo prodotto P lasciando una forma modificata dell'enzima (E*) su cui entra il secondo substrato (B), la formazione del secondo complesso ES porta poi al rilascio del secondo prodotto Q mentre si rigenera l'enzima nella forma iniziale

$$\text{Amminoacido}_1 + \text{E-PLP} \rightleftharpoons \alpha\text{-chetoacido}_1 + \text{E-PMP}$$

$$\alpha\text{-chetoacido}_2 + \text{E-PMP} \rightleftharpoons \text{Amminoacido}_2 + \text{E-PLP}$$

$$\text{Amminoacido}_1 + \alpha\text{-chetoacido}_2 \rightleftharpoons \text{Amminoacido}_2 + \alpha\text{-chetoacido}_1$$



Le reazioni sono totalmente reversibili, e la loro direzione dipende dallo stato energetico: quando c'è bisogno di energia gli aminoacidi vengono degradati per produrre intermedi glucogenici e/o chetogenici (la reazione va verso destra → per iniziare la deaminazione che prelude all'ossidazione dello scheletro carbonioso).

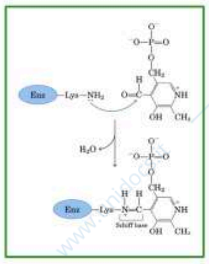
Le transaminasi hanno un meccanismo di reazione a ping pong che avevamo descritto nel caso delle transaminasi: prima entra un substrato, esce un prodotto, entra un altro substrato, esce un altro prodotto. Nelle proteasi prima entrava il pezzetto di proteina da degradare, poi usciva la componente amminica, poi entrava la molecola di acqua e poi usciva il gruppo carbossilico. Il primo substrato in questo caso è l'amminoacido che reagisce con il piridossalfosfato e porta alla formazione del chetoacido, primo prodotto, e forma modificata dell'enzima che è piridossamina, poi entra alfa cheto acido, che di solito è alfa cheto glutammato che prende il gruppo amminico dalla piridossamina

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

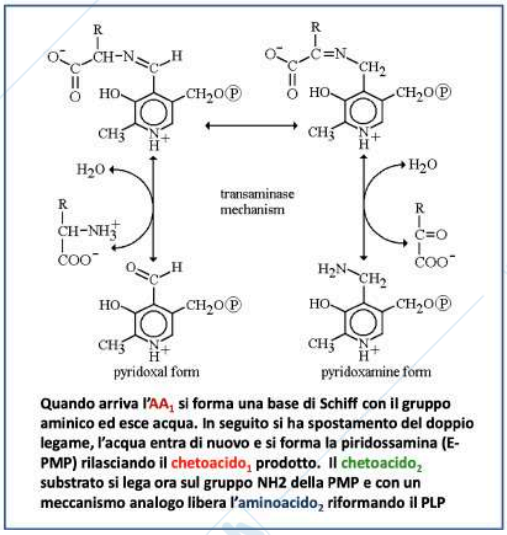
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

trasformandosi in glutammato e rigenerando piridossalfosfato che può riprendere un altro ciclo di reazione .

Quando l'enzima è fermo il piridossalfosfato viene tenuto strettamente legato all'enzima grazie alla formazione di un legame di shiff che avviene tra gruppo aldeidico e amminico di una catena laterale di una molecola di lisina, il piridossalfosfato è tenuto legato all'enzima grazie ad una base di shiff. Quando arriva il piriddosal fosfato, il suo gruppo aldedidico di questo coenzima interagisce con il gruppo amminico dell'amminoacido (la base di shiff si rompe).



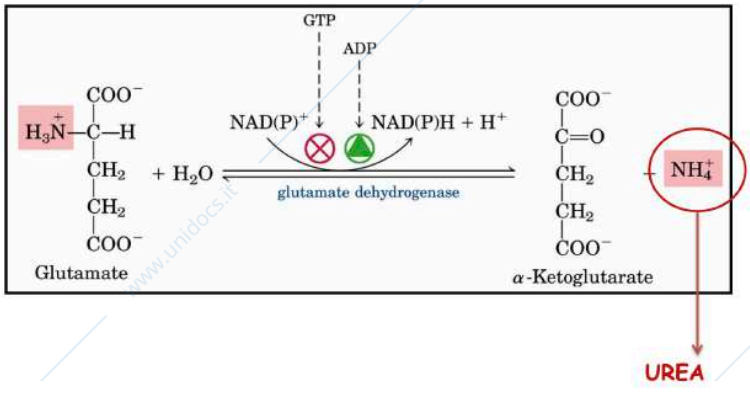
Il PLP è legato ad una Lys dell enzima frmando il complesso E-PLP. Quando arriva il primo substrato (AA), la base di Shiff si dissocia e il gruppo aminico dell'AA forma un legame con il gruppo aldeidico del PLP



Quando arriva l'AA_1 si forma una base di Schiff con il gruppo aminico ed esce acqua. In seguito si ha spostamento del doppio legame, l'acqua entra di nuovo e si forma la piridossamina (E-PMP) rilasciando il $chetoacido_1$ prodotto. Il $chetoacido_2$ substrato si lega ora sul gruppo NH2 della PMP e con un meccanismo analogo libera l'$aminoacido_2$ riformando il PLP

Nello schema c'è sia l'eliminazione del gruppo amminico sia il passaggio successivo . Per capirla meglio andiamo in senso orario, abbiamo il piridossalfosfato e mettiamo in evidenza il gruppo aldeidico, arriva il primo substrato che va a reagire con il gruppo aldeidico del piridossalfosfato, per eliminazione di acqua si forma tipo una base di shiff per cui substrato e piridossalfosfato sono legati in modo covalente, il doppio legame per può essere delocalizzato quindi il doppietto elettronico è delocalizzato tra l'azoto dell'aminoacido e il carbonio alfa dell'aminoacido così da formare un legame facilmente scindibile per cui l'ingresso di una molecola di acqua va a permettere la formazione del chetoacido mentre si forma la forma modificata dell'enzima che è la piridossamina. Quindi questo primo passaggio l'amminoacido si trasforma in chetoacido quindi alanina si trasforma in piruvato e avviene grazie all'acqua che prima viene rimossa e poi viene inserita. Leggendo questo schema in senso antiorario, faccio la seconda parte della reazione. Parto quindi dalla piridossamina, forma modificata dell'enzima, interviene il secondo substrato che è il cheto acido, l'alfachetoglutarato, anzi il gruppo chetonico di questo, reagisce con il gruppo amminico della piridossamina portando all'eliminazione di una molecola di acqua che porta alla formazione di una base di shiff tra piridossamina e gruppo cheotnico dell'amminoacido, doppio legame poi delocaizzato tra carbonio e azoto, a questo punto entra una molecola di acqua e si viene a liberare l'amminoacido che ora è il glutammico andando a rigenerare l'enzima.

2) DEAMINAZIONE OSSIDATIVA: il gruppo aminico raccolto dal Glu mediante transaminazione è staccato attraverso una ossidazione catalizzata dalla **GLUTAMICO DEIDROGENASI**.



La maggior parte dei gruppi amminici sono stati trasferiti al glutammato che quindi funziona come un ricevitore di gruppi amminici provenienti dagli amminoacidi. Grazie alla glutammico deidrogenasi, fa perdere azoto proteico (**DEAMINAZIONE**

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

OSSIDATIVA: termina con ossidazione del carbonio alfa del glutammato che è ossidato a gruppo chetonico dell'alfa chetoglutarato che può andare a ricominciare il ciclo).

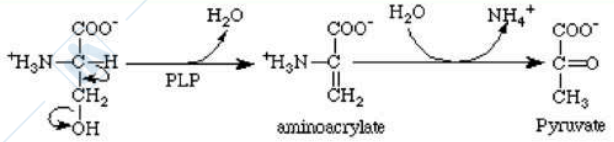
Cosa c'è scritto sulla freccia? Di questo enzima esistono varie isoforme, c'è n'è una mitocondriale che va a formare alfachetoglutarato quindi ossidazione del substrato e usa come coenzima il nad che diventa nadh; c'è anche la forma citologica che partecipa alla biosintesi del glutammato e catalizza quindi la riduzione di un substrato dipende dal nadph che si riduce a nadp per quello ci sono entrambi. La reazione è inibita da GTP(alta energia quindi è inutile andare a produrre scheletri carboniosi che possono entrare nel ciclo di krebs e attivata da ADP che spinge la reazione a formare alfachetoglutarato che può entrare nel ciclo di krebs e produrre energia)

Ci sono amminoacidi che non passano dalla glutammico deidrogenasi e quindi non passando da quest'ultimo processo si dice che vanno incontro a **DEAMIDAZIONE NON OSSIDATIVA** (il gruppo amminico è perso senza intervento delle transaminasi) e riguarda solo alcuni amminoacidi come serina, treonina, glutammina ed istidina. Dire che la glutammina perde il gruppo amminico per deamidazione non ossidativa vuol dire che perde il gruppo amminico producendo glutammico ma il gruppo amminico che perde è quello della catena laterale quindi va incontro ad una deamidazione non ossidativa per quello che è il gruppo amminico della catena laterale.

Adesso vediamo la serina: essa ha la serina deidratasi, enzima specifico che trasforma serina in piruvato senza passare dalle transaminasi. **In pratica** si scrive la serina, la serina deidratasi si chiama così perché toglie una molecola di acqua dalla catena laterale, in pratica viene eliminato un gruppo ossidrico della catena laterale della serina che diventa il gruppo ossidrico dell'acqua e ius altro idrogeno è rimosso a livello del carbonio, quindi si viene a formare acqua. Questa reazione una il piridossalfosfato come coenzima, è il coenzima ubiquitario, il piridossalfosfato reagisce in modo diverso serve solo a tener fermo il gruppo amminico della serina in modo da destabilizzare il legame tra carbonio alfa e idrogeno che può essere perso come molecola di acqua . Si forma un intermedio che è l'amminoacrilato, su cui rientra una molecola di acqua che mi va a formare il gruppo chetonico del corrispondente chetoacido che è il piruvato quindi anche se non si passa dalle transaminasi il concetto che gli amminoacidi quando perdono il gruppo amminico si

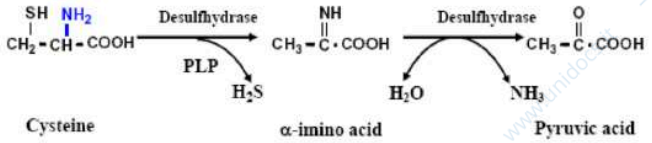
3) DEAMINAZIONE NON OSSIDATIVA: alcuni aminoacidi (Ser, Thr, Cys, Gln, His) possono perdere il gruppo aminico direttamente durante le reazioni cataboliche (senza transaminazione)

Serina: la **serina deidratasi** produce aminoacrilato e successivamente **piruvato**



In modo del tutto analogo la **Treonina** elimina NH_4^+ producendo... **chetobutirrato** (CH_3-CH_2-CO-COO^-)

La **Cisteina** subisce una reazione analoga, ma perdendo H_2S invece di acqua.....



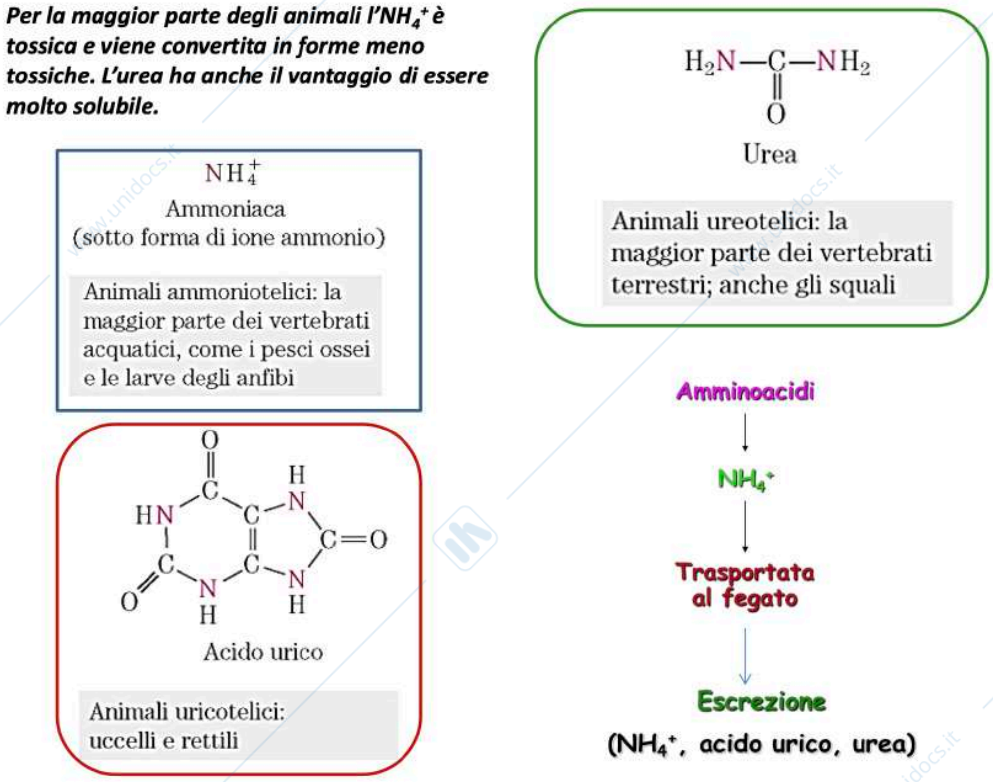
Ser, Thr e Cys sono quindi AA glucogenici in quanto formano Pyr che può sintetizzare glucosio mediante gluconeogenesi (o in caso di bisogno di energia andare a Acetil-CoA)

La **Glutamina** elimina NH_4^+ producendo direttamente **glutammico**
L' **istidina** deve andare incontro ad una serie di reazioni: la prima elimina NH_4^+, altre reazioni successive portano alla produzione di **glutammico**

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

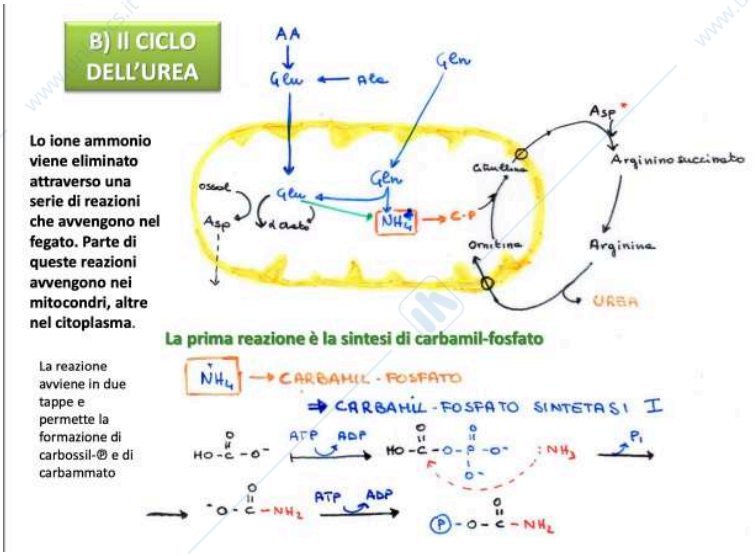
trasformano in cheto acidi vale sempre; se la serina fa così fa così per estensione anche la cisteina: il gruppo sulfidrilico viene ad essere eliminato come il gruppo ossidrico della serina grazie a desulfidrasi che va a eliminare acido solfidrico ed è questa una delle poche reazioni metaboliche del nostro organismo in cui is produce acido solfidrico che porta alla formazione di un intermedio, un imminoacido con doppio legame su NH; alla fine entra una molecola di acqua che mi fa formare il piruvato mentre si libera ammoniaca quindi serina e cisteina con queste reazioni si trasformano nel corrispondente chetoacido con deamidazione non ossidativa. Anche treonina ed istidina fanno queste reazioni ma più complesse.



Gli amminoacidi arrivano al fegato, e deaminano nella cellula epatica. L'ammoniaca deve essere secreta e i vari organismi hanno modi diversi di eliminare questa ammoniaca che è tossica però le specie acquatiche come appunto i pesci essendo in continuo contatto con l'acqua possono anche andare ad eliminare ammoniaca sottoforma di ioni ammonio, senza ulteriori reazioni. Altri animali ancora vanno ad eliminare l'ammoniaca sottoforma dell'acido urico, molecola più complessa. L'acido urico che funziona negli uccelli e nei rettili per eliminare ammoniaca lo formiamo anche noi ma non come prodotto di eliminazione dell'azoto amminico ma attraverso altre vie cataboliche. Se guardiamo la molecola nel complesso somiglia alla purina, quindi l'acido urico si forma nel nostro organismo per catabolismo delle basi puriniche del DNA che sono strettamente interconnesse proprio con il metabolismo degli amminoacidi . La costruzione di una base purinica necessita di azoto proteico che viene immagazzinato nell'acido urico, per mio è una via secondaria perché l'acido urico si elimina azoti proteici ma è poco solubile, forma cristalli in alte concetrazione portando a dolore alle articolazioni, quindi nei vertebrati si preferisce l'urea che è molto solubile quindi anche ad alte concentrazioni non va incontro ad effetti collaterali di precipitazione a cui va incontro acido urico. La molecola di urea non è tossica ma per andare a sintetizzarla bisogna spendere atp quindi c'è comunque la parte negativa.

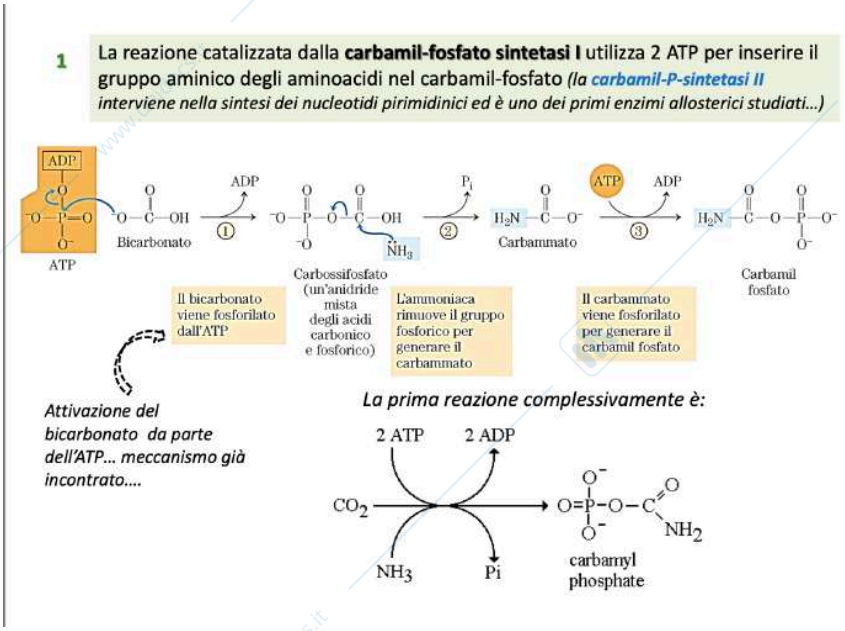
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



La glutammina porta i gruppi amminici dai tessuti periferici ai mitocondri della cellula epatica. L'ammoniaca entra nel ciclo dell'urea.l'ammoniaca quindi è eliminata sottofroma di urea attraverso un ciclo di reazioni. Analizziamo il primo passaggio per cui ammoniaca si trasforma nel CP che sta carbamilfosfato.

Il carbamil fosfato è il soggetto del ciclo dell'urea. L'enzima è la carbamilfosfatosintetasi 1 : l'ammoniaca viene fatta reagire con un bicarbonato, il bicarbonato che deriva dalla co2 che è stata idratata dall'anidrasi carbonica; il bicarbonato viene attivato dall'atp andando a formare il carbossilfosfato che è il composto intermedio (che abbiamo già visto quando si deve attivare la co2 per poi andarla a legare alla biotina nella carbossilasi) ma in questo caso il gruppo fosfato viene eliminato e sul carbonio si attacca ammoniaca con doppietto elettronico quindi si forma il carboammato che è una molecola in cui l'ammoniaca è stata organicata ma per entrare in un ciclo metabolico c'è bisogno di un composto con una certa energia libera e questo carbammato viene attivato da atp per formare il carbamil fosfato per cui per la formazione di questo carbamil fosfato occorrono due molecole di atp. La prima molecola di atp serve per formare il carbossil-fosfato che perde il suo gruppo fosfato, permette l'attacco nucleofilo del doppietto elettronico dell'ammoniaca formando il carbammato nuovamente attivato da una molecola di atp, formando il carbamil fosfato che è il protagonista del ciclo dell'urea e l'ammoniaca che c'è nel carbamil fosfato è stata presa dal glutammico, oppure l'ammoniaca liberata da serina o cisteina mediante decarbossilazione non ossidativa. Il fatto che questo enzima si chiama carbamilfosfato sintetasi 1 è perché esiste anche la due che agisce allo stesso modo ma è citosilico, mentre la prima parte del ciclo dell'urea avviene nel mitocondrio dove si sono formati i gruppi amminici, è citosolico infatti partecipa alle biosintesi che sono le biosintesi delle pirmidine.



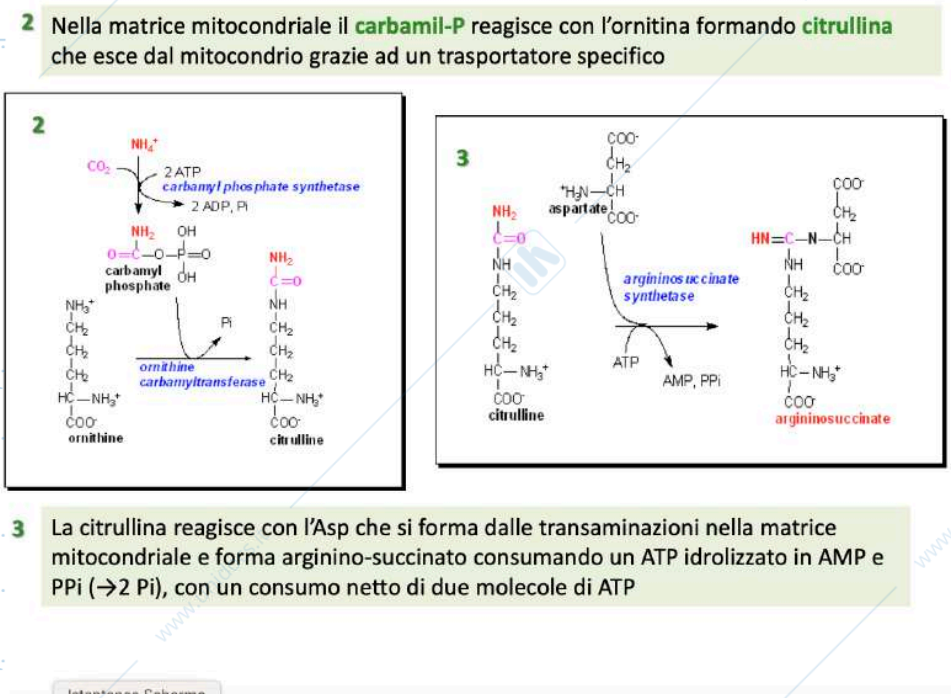
Gli azoti delle basi azotate vengono tutti dagli amminoacidi. Per la formazione del carbamilfosfato si sono spese due atp e ha permesso di inserire una molecola di ammoniaca nel carbamilfosfato che inizia il ciclo dell'urea.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Introduzione: finora abbiamo visto come i vari amminoacidi attraverso la deamidazione ossidativa o non vanno ad eliminare il gruppo amminico. Il gruppo amminico raccolto da glutammico, glutammina ed alanina è unito a spesa dell'atp con la CO2 formando il camrbailfosfato. Oggi vedremo come il carbamil fosfato entra nel ciclo dell'urea per andare ad eliminare l'urea e dopo vedremo come lo scheletro carbonioso degli amminoacidi cioè ormai trasformati nei cheto acidi entrano nel metabolismo terminale con vie diverse.

La carbamilfosfato sintetasi usa due molecole di atp per formare carbamil fosfato per iniziare il ciclo dell'urea. È un ciclo metabolico che non richiede impegno gravoso come altri cicli, come quello di krebs, anche perché i metaboliti che partecipano al ciclo sono specie conosciute. Vediamo come il gruppo amminico del carbamilfosfato che deriva dai gruppi amminici **raccolti da glutammico glutammina ed alanina (ricordare!)** sono eliminati come urea. Le reazioni riassunte sono: l'ornitina si coniuga con il carbamilfosfato per dare la citrullina che si forma nel mitocondrio, ha un suo trasportatore ed esce nel citosol dove avvengono le altre reazioni che portano alla fine alla formazione di arginina dalla quale si forma l'urea andando a rigenerare ornetina che avendo un suo trasportatore può entrare nella matrice mitocondriale e riprendere il ciclo.

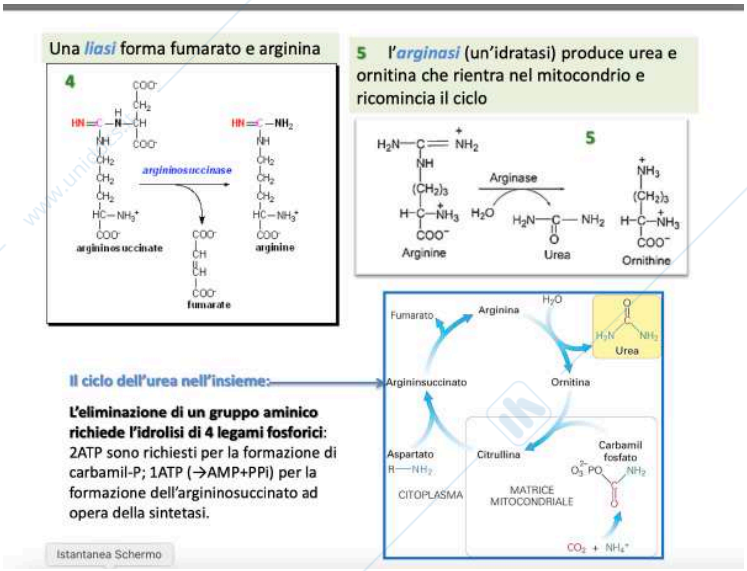


Reazione 2: ci mostra la molecola del carbamilfosfato che viene a reagire con l'ornitina. (**Struttura di ornitina va saputa!!** Per ricordare la struttura vedi che somiglia alla lisina, ma con un ch2 in meno; ti conviene scriverlo a testa all'ingiù giusto per vedere meglio la reazione, ha 3 ch2 e un gruppo nh2 terminale). L'ornitina reagisce grazie a una transferasi in particolare il nome specifico è ornetina carbamiltransferasi; bisogna ricordare la classe a cui appartiene l'enzima in questo caso una transferasi , che trasferisce un gruppo su un altro substrato per formare un nuovo prodotto, in particolare la reazione avviene tra il gruppo amminico dell'ornetina, nh2 terminale dell'ornetina e il carbamile del carbamilfosfato. È una reazione di sintesi ma può essere catalizzata da transferasi perché è l'idrolisi di questo legame fosfoanidridico che sposta la reazione verso destra e dà energia per formazione di un nuovo legame, il gruppo fosfato del carbamilfosfato è eliminato e il gruppo nh2 va a effettuare un attacco nucleofilo del gruppo amminico che ha un doppietto di mettere in condivisione con il carbonio che ha parziale carica positiva, si forma un legame in modo che all'ornetina si attacca il gruppo in cui in rosso c'è quella del cabamilfosfato mentre l'nh2 è quello dell'ornetina, tutta la molecola è quella che prende il nome di citrullina. In questa molecola della citrullina c'è già lo scheletro che porteremo fino in fondo al ciclo infatti andiamo a vedere la terza reazione del ciclo dell'urea. Qui è riportata la citrullina

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

che va a reagire questa volta con un altro amminoacido, quindi vediamo come gli amminoacidi sono sempre protagonisti e questo amminoacido è l'aspartico, che va a donare un altro gruppo amminico al ciclo dell'urea. L'aspartico si forma nella reazione catalizzata da aspartato transaminasi, le reazioni delle transaminasi sono reversibili: come l'aspartato viene a donare il suo gruppo amminico all'alfachetoglutarato trasformandosi in glutammico e nel suo corrispondente cheto acido che è l'ossalacetato, allo stesso modo la reazione può avvenire in modo inverso ovvero andando a prendere ossalacetato come cheto acido di partenza si può formare l'aspartato per una reazione che prevede l'uso del glutammato. Se c'è eccesso di glutammato può avvenire la reazione inversa e l'aspartato diventa un amminoacido che può raccogliere gruppi amminici trasformandosi in ossalacetato.il gruppo amminico può arrivare dall'aspartato stesso ma anche da altri amminoacidi che glielo hanno ceduto per transaminazione: anche l'aspartato è un parcheggiatore di gruppi amminici, il suo gruppo amminico va a reagire con il carbonio carbonilico della citrullina formando argininosuccinato (eliminazione di una molecola di acqua tra gruppo amminico di aspartato e ossigeno del gruppo carbonilico) che porta alla formazione di questo composto appunto, qui di viene ad avere la formazione di un legame come quando si era formata la cirtullina, l'energia libera in quel caso necessaria alla reazione era stata presa dall'idrolisi del gruppo fosfato del carbamilfosfato, in questo caso è presa invece da atp quindi l'enzima è una classica sintetasi che usa l'energia dell'atp per spingere a destra questa reazione di sintesi. Per permettere a questa reazione di avvenire è necessaria non tanto l'idrolisi di un singolo gruppo fosfato ma l'idrolisi di un pirofosfato che successivamente ad opera della pirofosfatasi inorganica sarà scisso in due gruppi fosfati liberando una quantità di energia che corrisponde ad energia che potrebbe essere liberata da due molecole di atp. Si viene formare l'arginino succitato, in questa molecola noi possiamo già riconoscere quello che alla fine è lo scheletro dell'arginina e che sarà il prossimo prodotto del ciclo dell'urea, lo scheletro dell'arginina lo riconosciamo in alto perché l'arginina ha catena laterale con 3 gruppi ch2 e il gruppo guanidinico che è molto simile a questo che deriva in parte dall'azoto del carbamil fosfato, in parte dall'azoto dell'ornetina e in parte dall'azoto dell'aspartico.



La liasi che è una succinasi taglia un legame senza usare acqua, va a tagliare il legame tra azoto che deriva da aspartico e carbonio alfa di aspartico stesso, quindi si libera lo scheletro dell'aspartato che si trasforma in fumarato. Andando a staccare la parte corrispondente al fumarato, l'azoto dell'aspartato rimane attaccato ad arginino succinato fino a diventare arginina, in cui già vediamo urea: ci sono due gruppi amminici e uno carbonilico. Quindi c'è un'arginasi che è una idratasi che rompe il legame, questa volta però per intervento di una molecola di acqua, che va a romper il legame tra il carbonio e l'azoto derivante dall'ornetina andando così a liberare l'urea e rigenerando la parte iniziale che è l'ornitina. L'ornintina che quindi si è riformata e può andare nuovamente a iniziare il

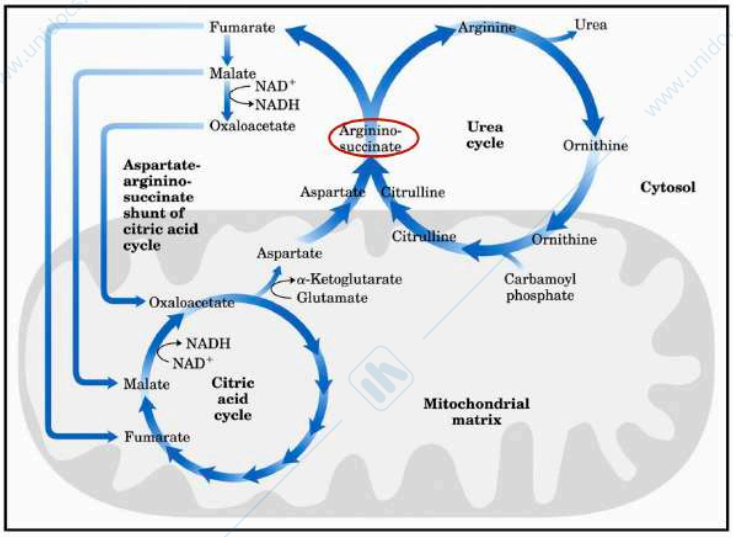
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

ciclo. In basso vediamo lo schema del ciclo dell'urea: parte dalla formazione del carbamilfosfato, la citrullina e dell'urea. In questo ciclo vediamo che per andare ad eliminare una molecola di urea vengono richieste ben 4 rotture di legami fosforici ad alta energia: 2 atp servono in successione per formare il carbammilfosfato mentre l'altro atp serve per formare argininsuccinato che però diventa amp quindi in totale 4. L'eliminazione del gruppo amminico degli amminoacidi è il problema più spinoso. Quindi inizialmente perdiamo atp come nel glucosio ma d'ora in poi quando gli amminoacidi diventano chetoacidi entrano nelle vie del metabolismo terminale.

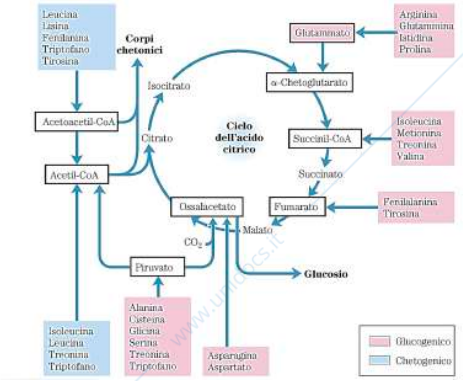
Le reazioni riassunte sono: l'ornitina si coniuga con il carbamilfosfato per dare la citrullina che si forma nel mitocondrio, ha un suo trasportatore ed esce nel citosol dove avvengono le altre reazioni che portano alla fine alla formazione di arginina dalla quale si forma l'urea andando a rigenerare ornetina che avendo un suo trasportatore può entrare nella matrice mitocondriale e riprendere il ciclo.

Il ciclo dell'urea e il ciclo dell'acido citrico possono essere collegati



Tutti i metabolismi sono collegati tra di loro, il piruvato da acetico che arriva anche dalla degradazione degli acidi grassi ma anche il glicerolo dei trigliceridi che entra nella gluconeogenesi, che parte da precursori che il più delle volte sono amminoacidi glucogenici. C'è una interrelazione tra le varie vie metaboliche, c'è una relazione tra ciclo dell'urea e ciclo di krebs dell'acido citrico. Ci mostra che l'aspartato che si forma per andare a formare l'arginino succinato può formarsi sia nelle reazioni di transaminazione oppure tramite l'ossalacetato che va a aspartato per scambio con glutammato che diventa alfachetoglutarato quindi transaminazione con substrato ossalacetato del ciclo di krebs. Comunque la formazione di questo aspartato non sottrae molti intermedi al ciclo di krebs perché si forma il fumarato che è un metabolita del ciclo di krebs e quindi può riempire il ciclo di krebs di intermedi e il fumarato può trasformarsi in malato e il malato-ossalacetato-aspartato li abbiamo trovati nei sistemi navetta per portare nel mitocondrio il nadh prodotto dalla glicolisi (ne abbiamo parlato di quando il nadph entra nel mitocondrio per la respirazione cellulare) quindi così il malato asparatato e l'ossalacetato mettono in correlazione il ciclo di krebs con questo.

B) La degradazione dello scheletro carbonioso



Arriviamo al destino dello scheletro carbonioso che vediamo rappresentato in che modo? Andando a distinguere gli amminoacidi in chetogenici e glucogenici, degli amminoacidi glucogenici ne abbiamo già parlato. Parlando della gluconeogenesi infatti avevamo detto che piruvato o ossalacetato si formano a partire dagli amminoacidi glucogenici come alanina e serina.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

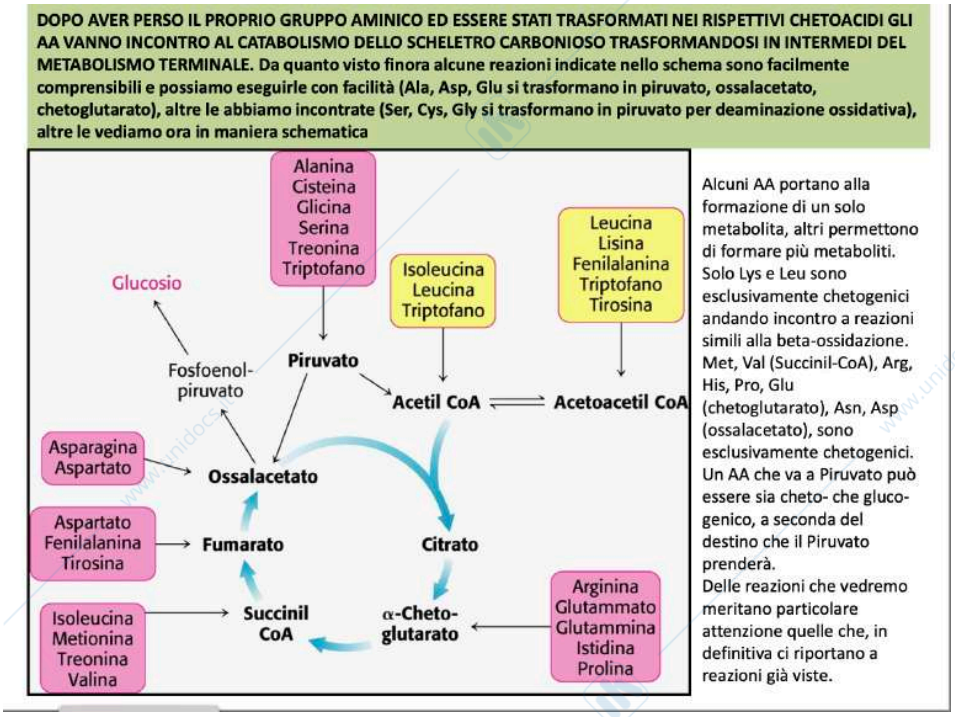
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Riassunto del destino degli amminoacidi: La serina, la glicina, la cisteina e l'alanina sono 4 amminoacidi di cui noi già dobbiamo saper fare le reazioni per cui si trasformano in piruvato: l'alanina si trasforma in piruvato per la transaminasi, la serina e la cisteina grazie alla deamidazione non ossidativa e la glicina prende un gruppo CH_2OH dalla serina, si trasforma in serina e va in piruvato.

L'aspartato ha come amminoacido corrispondente l'ossalacetato, l'asparagina perde il gruppo amminico della catena laterale, si trasforma in aspartico che si trasforma in ossalacetato.

Ci sono alcuni amminoacidi, come il triptofano, con la catena laterale più grande di tutti noi lo ritroviamo in vari punti della schema, lo vediamo che una parte della sua molecola va in piruvato, un'altra parte va a acetil co A, un'altra parte lo ritroviamo ad acetoacetilcoA.

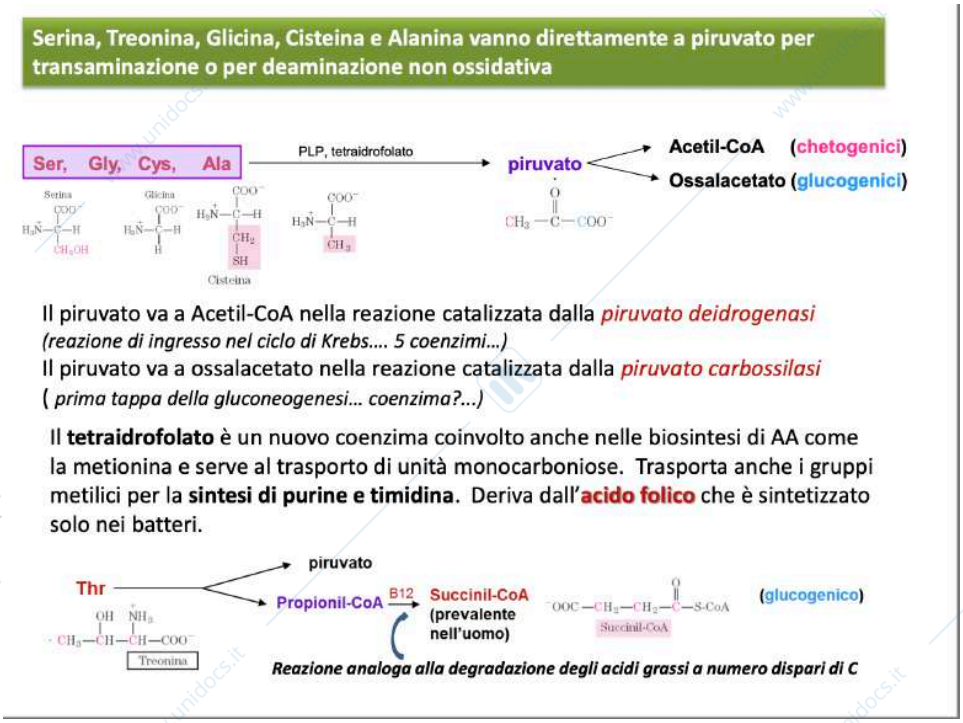
Le fenilalanina produce acetoacetilcoA o fumarato; quindi amminoacidi con catene laterali piccoli vanno a dare un certo composto, quelle con catene laterali grandi genera in alcune parti certi tipi di composti, altre regioni della molecola altri composti. Chetogenico perché oltre a formare acetil co a formano acetoacetilcoA che può andare nella sintesi dei corpi chetonici se c'è bisogno di sintetizzarli. Chetogenici non vuol dire solo che producono corpi chetonici ma possono partecipare alla formazione di energia se acetilcoA entra nel ciclo di krebs o alle biosintesi di acidi grassi, corpi chetonici e colesterolo ovvero tutte le biosintesi che partono da acetil coA.



C'è un errore non è ossidativa ma NON ossidativa nello schema. Noi analizziamo il catabolismo dello scheletro carbonioso ma le reazioni a cui vanno incontro amminoacidi con catene laterali ingombranti sono lunghe e complesse e particolari. Da piruvato ad acetil coA catalizzata da piruvato deidrogenasi è IRREVERSIBILI, invece la reazione da ossalacetato a piruvato è catalizzata dalla piruvato carbossilasi e può essere anacletoritca o fare fosfoenolpèiruvato e quindi contribuire alla sintesi di glucosio.

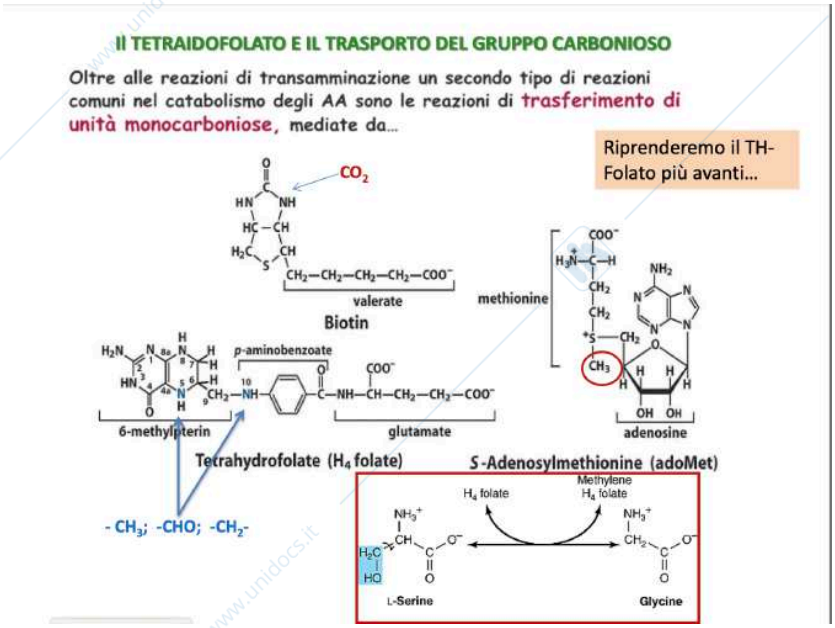
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Serina, treonina, glicina, cisteina e alanina si trasformano tutti in piruvato e quindi possono essere considerati sia glucogenici perché possono andare ad ossalacetato quindi a glucosio sia chetogenici perché possono andare ad acetil coA a seconda delle condizioni metaboliche della cellula che regolano i due enzimi chiavi: piruvato deidrogenasi e carbossilasi. La **glicina** è l'amminoacido più semplice ma ha due atomi di carbonio ma il piruvato ne ha 3 quindi per trasformarsi in piruvato ha bisogno di essere prima trasformata in serina e dopo con la reazione della deamidazione non ossidativa in piruvato. Come fa la glicina a trasformarsi in serina? Con una reazione in cui è coinvolto il tetraidrofolato, coenzima molto particolare che serve a trasferire dei gruppi metilici\alcolici\aldeidi da un substrato ad un altro, il tetraidrofolato deriva da acido folico. Può quindi trasportare frammenti monocarboniosi, il tetraidrofolato trasferisce un gruppo ch2oh sulla glicina trasfromandola in serina.

La **treonina** l'abbiamo citata per la deamidaizone non ossidativa come un amminoacido che può formare piruvato ma nell'uomo è prevalente un'altra via ovvero quella che va a trasformare treonina in propionilcoA mi permette di ricordare una reazione. Il propionil coA si forma anche durante la degradazione degli acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio, è a tre atomi di carbonio e grazie ad una reazione dipendente prima dalla carbossilasi e poi da una mutasi dipendente dalla b12 è trasformato in succinil coA (REAZIONE GIA VISTA), può formare succinil co A e quindi è esclusivamente glucogenico.

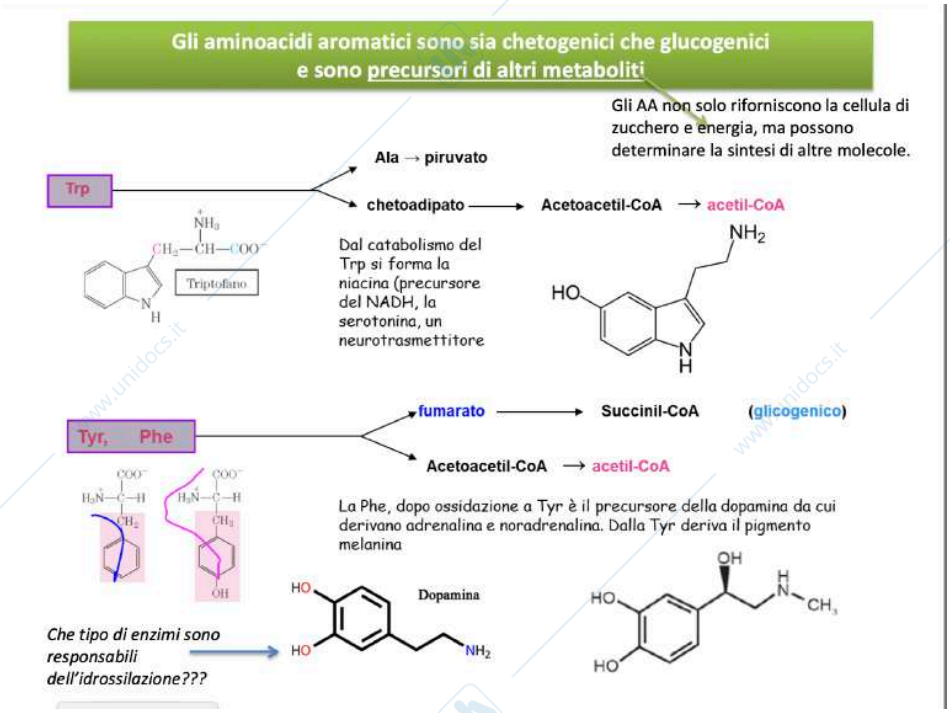


È solo un breve accenno, poi lo rivedremo. La glicina si trasforma in serina se gli viene ceduto un gruppo CH2OH dal tetraidrofolato che è caratterizzato dalla presenza di due azoti che sanno trasportare gruppi metilici, aldeidici e metileni, il tetraidrofolato partecipa al trasferimento del frammento monocarbonioso andando a trasportare questi gruppi rientrando in una serie di coenzimi e di composti che hanno tutti una funzione analoga ad esempio la biotina che trasporta co2 attivata da

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

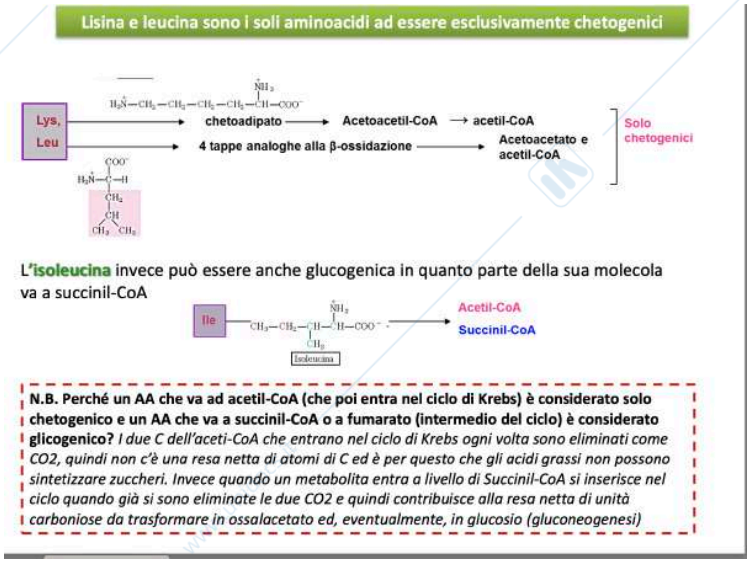
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

atp. Ma un altro composto che porta i frammenti monocarboniosi è la s-adenosin meteonina, quindi non la meteonina semplice ma un suo derivato in cui lo zolfo della meteonina è attaccato al carbonio del ribosio appartenente all'adenosina. La serina può trasformarsi in glicina cedendo il gruppo ch2oh al tetraidrofolato o la glicina in serina accettando il ch2oh dal tetraidrofolato.



Gli amminoacidi aromatici danno più composti, il triptofano può dare piruvato, acetilcoA e acetoacetilvoA quindi può essere sia glucogenico se va a ossalacetato sia chetogenico se forma acetil coA. Il catabolismo del triptofano è interessante anche perché in tutte quelle che sono le vie di degradazione che sono abbastanza lunghe si viene a formare nei batteri la niacina, cioè il precursore del nadh, la parte vitaminica e anche negli organismi superiori si può formare la serotonina, l'ormone del benessere.

La parte a sinistra della riga azzurra della tirosina e anche della fenilalanina si trasformano in fumarato, sono 4 atomi di carbonio, il fumarato è quindi glucogenico, invece la parte quella a sinistra della linea rosa, indicata per la tirosina, va a dare l'aceticoA ed è quindi glucogenico. Come per il triptofano anche la tirosina e la fenilalanina durante il loro catabolismo possono essere trasformate in composti importanti tra cui la formula dell'adrenalina, mentre quella accanto è quella della dopamina, mediatore inibitorio del sistema nervoso centrale.

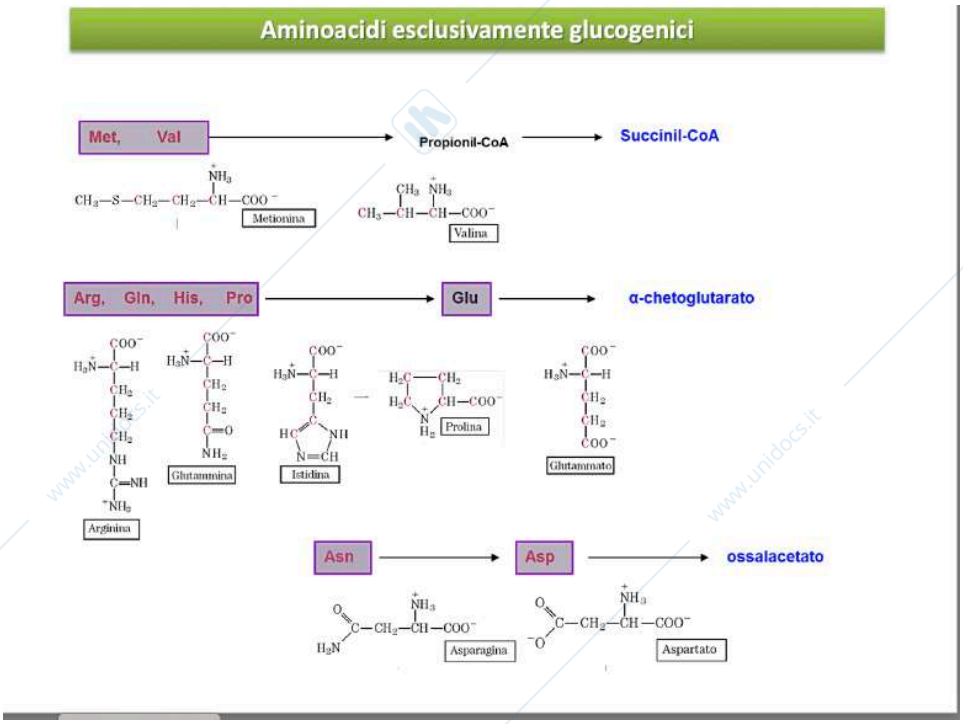


Amminoacidi idrofobici: **lisina, isoleucina e valina.** La lisina a causa dei suoi 4 ch2 può venire ad avere un catabolismo analogo a quello di un amminoacido idrofobico per eccellenza che è la leucina, la lisina e la leucina sono caratteristici per essere i soli due amminoacidi solo chetogenici. La catena laterale è un piccolo acido grasso catalizzata con delle reazioni che somigliano molto a quella che è la betaossidaizone per il catabolismo

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

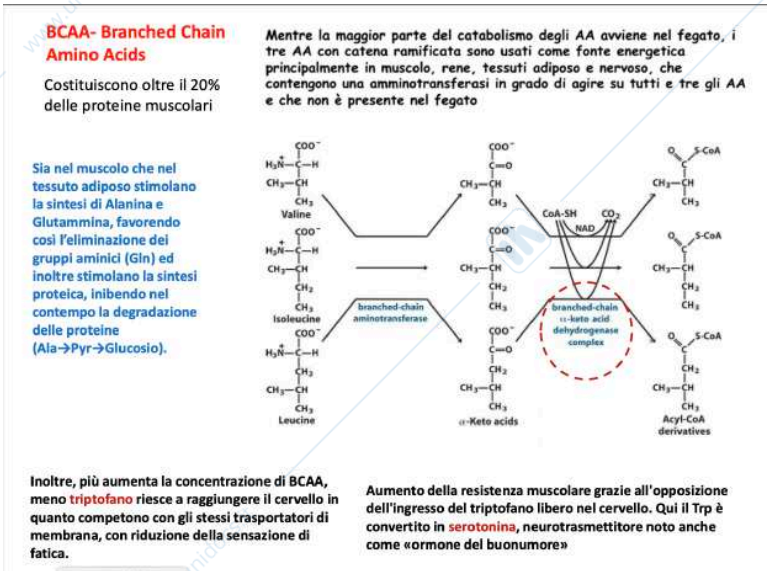
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

degli acidi grassi quindi vanno a formare alla fine solo acetoacetato e acetilcoA e quindi sono solo chetogenici. L'isoleucina che è isomero della leucina, gli enzimi specifici per una non sono utilizzabili per l'altra, la isoleucina dà origine sia ad acetil co A sia a succinilcoA quindi è sia glucogenico che chetogenico.



Solo glucogenici sono quelli che danno intermedi del ciclo di krebs presenti dopo l'uscita della co2. La valina pur essendo del tutto idrofobica è trasformata in proprionilcoA quindi va incontro a quelle reazioni che la trasformano in metilmaoilcoA sia isomero d che l poi trasformato in succinil coA da una reazione di una mutasi dipendente da vitamina B12. Per quanto riguarda il metabolismo di arginina, glicina, istidina e prolina attraverso vie complesse prima si trasformano in glutammico , da cui poi diventa alfachetoglutarato ed entra nel ciclo di krebs quando è stata persa una sola molecola di co2 non entrambe ma è sufficiente a far si che l'ingrosso del chetoglutarato possa contribuire alla resa netta degli atomi di carbonio e quindi alla sintesi di glucosio.

Asparagina ed aspartico vanno ad ossalacetato e sono anche loro glucogenici.

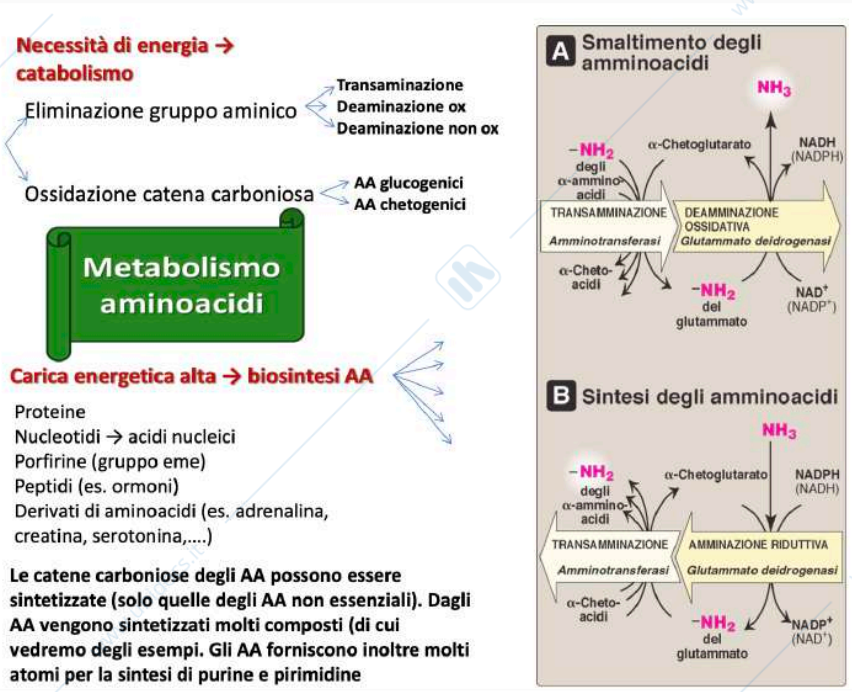


È un meccanismo particolare dei BCAA, hanno catena ramificata e sono per lo più valina, isoleucina e leucina. Gli amminoacidi con la catena laterale ramificata possono essere considerati i tre amminoacidi idrofobici per eccellenza. Questi amminoacidi vanno a subire un loro particolare metabolismo che avviene non nel fegato ma nel muscolo nel senso che nel muscolo scheletrico esiste un particolare sistema enzimatico che permette di catalizzare

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

direttamente in loco gli amminoacidi per produrre composti che potranno essere impiegati per la formazione di energia, saranno trasformati nei rispettivi acilCoa quindi solo per questi amminoacidi direttamente nel muscolo avviene questo catabolismo perché esistono amminotransferasi ovvero transaminasi specifiche per questi amminoacidi idrofobici a catena ramificata, che subiscono azione delle transferasi quindi la reazione è la stessa e mi permette di andare a formare chetoacidi corrispondenti. I chetoacidi che si formano vengono poi trasformati nei corrispettivi derivati di acilcoA e in questo modo come fa un chetoacido a trasformarsi nel corrispettivo acilcoA? Il piruvato si trasforma in acetilcoA grazie al complesso dei 5 coenzimi e 3 coenzimi, nel muscolo scheletrico c'è il complesso della dedrogenasi degli amminoacidi ramificati cioè nel muscolo c'è un complesso enzimatico che lavora come la piruvato deidorgenasi quindi in presenza di TPP, richiede nadh, ingresso di coA e acido lipoico ed elimina Co2, quindi ritroviamo lo stesso complesso nel muscolo ma con un'altra funzione perchè il muscolo ha bisogno di energia. Quindi va a trasformare in acilcoA lo scheletro carbonioso degli amminoacidi idrofobocii che sono catalizzati direttamente nel muscolo scheletrico, il gruppo amminico eliminato dalle transefrasi è portato da glutammina ed alanina al fegato perché eliminazione di azoto proteico avviene solo nel fegato.



In condizioni di alta carica energetica i precursori più semplici possono contribuire alla sintesi degli amminoacidi, che è costuita da una serie di reazioni complesse. Le reazioni di biosintesi degli amminoacidi esistono, possono servire come precursori per la sintesi di importanti composti come nucleotidi, porfirine cioè gruppo EME, peptidi, la creatina, l'adrenalina (che deriva dalla tirosina) e serotonina che deriva da triptofano. Nella parte B a partire da composti più semplici per processi di riduzione, siamo nelle biosintesi quindi usa nadph per ridurre composti più semplici a chetoacidi prima e poi ad amminoacidi grazie a delle reazioni che sono completamente inverse a quelle della transaminazione e che sono reazioni reversibili che possono avvenire in entrambi i sensi a seconda dei bisogni della cellula.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

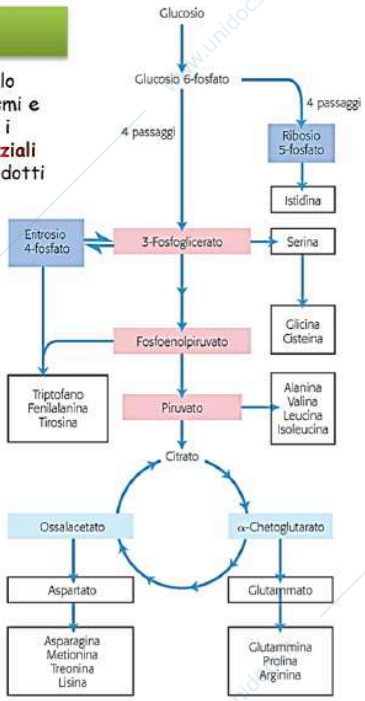
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

La biosintesi degli aminoacidi

Tutti gli aminoacidi derivano da intermedi della glicolisi, del ciclo dell'acido citrico o dalla via dei pentoso fosfato. I microorganismi e le piante possono sintetizzare tutti e 20 gli aminoacidi, mentre i mammiferi possono produrne solo circa la metà. **AA non essenziali** sono quelli sintetizzati dai mammiferi ed in genere vengono prodotti mediante vie semplici. **AA essenziali** vengono sintetizzati attraverso vie complesse dai microorganismi

Famiglie biosintetiche degli aminoacidi raggruppate in base al loro precursore metabolico	
α-chetoglutarato	Glu, Gln, Pro, Arg
3-fosfoglicerato	Ser, Gly, Cys
Ossalcetato	Asp, Asn, **Met***, **Thr***, **Lys***
Piruvato	Ala, **Val***, **Leu***, **Ile***
PEP e eritrosio-4P	**Trp***, **Phe***, **Tyr***
Ribosio-5P	**His***
In **neretto***, gli aminoacidi essenziali	

Una parte rilevante degli AA necessari alla biosintesi delle proteine viene fornita dal catabolismo delle proteine introdotte con la dieta. Gli AA rivestono comunque un ruolo fondamentale come precursori di ormoni, neurotrasmettitori, amine biogene ecc...



Circa la metà degli amminoacidi non sono sintetizzati nel nostro organismo ma sono amminoacidi essenziali ovvero che sono sintetizzati da altri microrganismi e da specie vegetali che per essere assunti devono far parte delle proteine della dieta. Gli amminoacidi essenziali sono molti, sono tutti gli amminoacidi aromatici, idrofobici, abbiamo la lisina tra gli amminoacidi essenziali che è importante quanto partecipa al sito attivo di tanti enzimi, per tenere fermi i coezimi come abbiamo visto per il piridossalfosfato, molti sono essenziali e le loro vie di sintesi partono da composti più semplici come alfachetoglutarato che può diventare glutammico, ma può anche diventare glutammina. Nello schema di fianco è rappresentato lo stesso concetto della tabella indicando dei passaggi più particolari ad esempio si vede partendo dall'alto che l'istidina si forma in una via strana, dal glucosio 6P che diventa ribosio 5 P e poi istidina, ma d'altra parte l'istidina è un amminoacido essenziale e i batteri hanno vie di sintesi molto complesse. L'eritrosi 4 P può contribuire con il fosfoenolpiruvato alla formazione di amminoacidi aromatici, il piruvato va a formare alanina, ma contribuisce anche alla formazione di valina, leucina e isoleucina con delle vie particolari e tipiche del metabolismo batterico, più comuni sono le vie per cui ossalacetato è precursore dell'aspartato e l'alfachetoglutarato del glutammato che andranno a costituire gli amminoacidi.

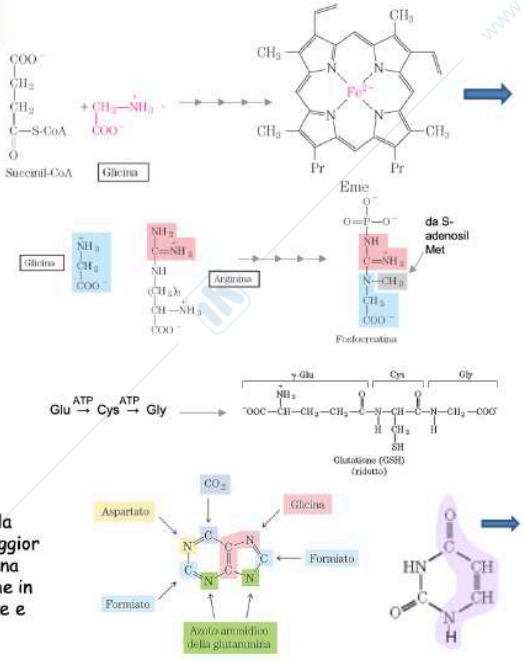
Gli aminoacidi come precursori

La glicina è il principale precursore della biosintesi delle **porfirine** (**emoglobina e citocromi**). Dalla degradazione dell'eme si forma infine la **bilirubina** (pigmento biliare), che è anche l'antiossidante principale nel siero dei mammiferi

Gly, Arg e Met sono precursori della creatina che, nel muscolo scheletrico, viene fosforilata a **fosfocreatina** che è un'importante riserva di energia

Il **Glutatione** può essere considerato un tampone nelle **reazioni di ossidoriduzione**; contribuisce a mantenere i gruppi **SH** delle proteine allo stato ridotto, il **ferro** del gruppo eme allo stato ferroso, è coinvolto insieme a NADPH nella detossificazione dei **ROS** e nella sintesi dei deossiribonucleotidi è l'agente riducente della **glutaredoxina**

La maggior parte dei **nucleotidi** necessari alla sintesi degli acidi nucleici vengono per la maggior parte riciclati mediante vie di salvataggio. Una parte viene però sintetizzata ex novo e anche in questo caso gli AA sono i precursori di purine e pirimidine

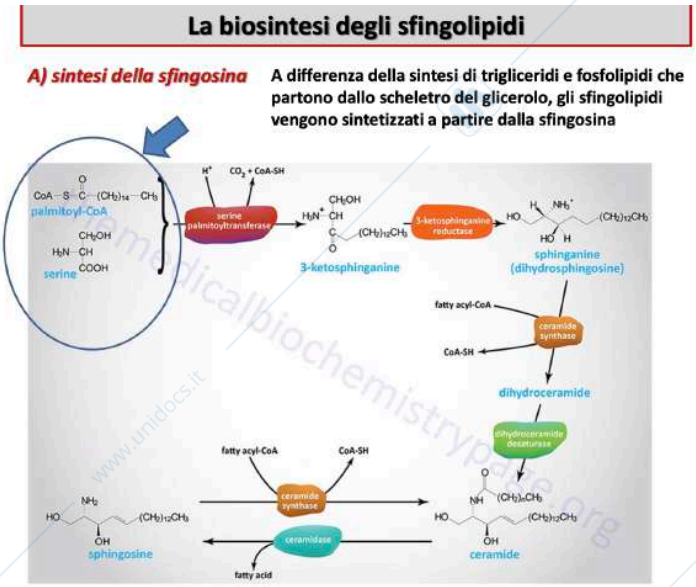


Gli amminoacidi contribuiscono in modo fondamentale alla biosintesi delle basi azotate cioè biosintesi di purine e pirimidine, reazioni un po complesse. Gli amminoacidi possono dare il loro contributo ma anche un coenzima che è il tetraidrofolato.gli amminoacidi e la glicina in particolare rientra nella formazione del gruppo EME che entrerà a far parte dei citocromi e delle emoglobine e della

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

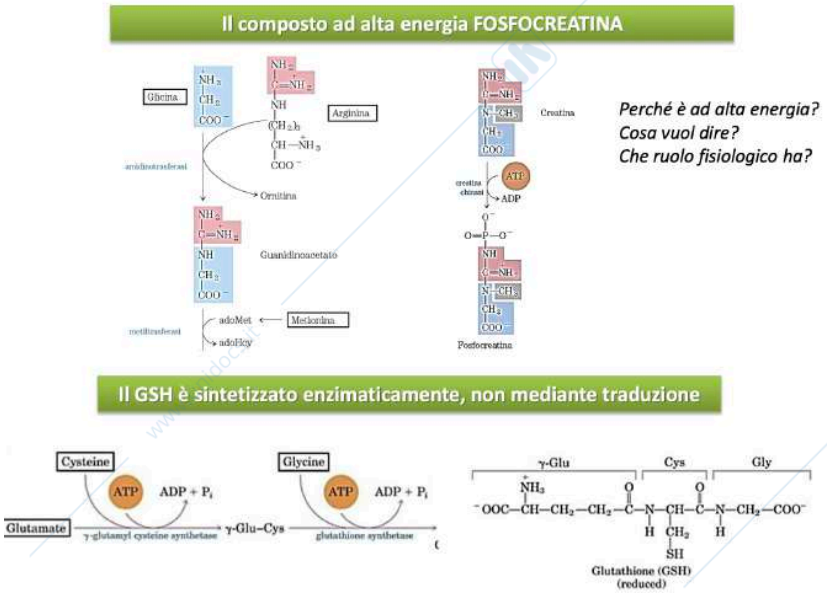
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

mioglobina, oppure vediamo un altro composto che è la fosfocreatina che deriva da glicina, cisteina e meteonina; fino ad arrivare a glutatione e purine e pirimidine. Glicina aspartato e glutammina partecipano alle purine, alle pirimidine invece fa da costruttore l'aspartico.



Gli sfingolipidici sono i costituenti lipidici delle membrane. La sfingosina è fatta oltre che da acidi grassi e quindi dal palmitoilcoA anche dalla serina. La sintesi parte dal palmitoilcoA che si forma nell'acido grasso sintasi e la serina che formano un intermedio, la sfinganina a cui è attaccato un altro acido grasso in modo da formare ceramide e sfingosina.

La fosfocreatina è un composto ad alta energia e abbiamo visto il suo ruolo fisiologico nel metabolismo anaerobio nel muscolo scheletrico anzi che interviene prima che si formi atp dal processo di glicolisi anaerobia, è il composto che viene sintetizzato nel muscolo quando c'è ricchezza energetica e quindi a partire dalla creatina come nella parte a destra della figura in presenza di atp si forma fosfocreatina che idrolizza se c'è bisogno di energia il suo gruppo fosforico ad alta energia trasferendolo a adp permettendo la formazione di atp. A sinistra si vede come si sintetizza, che è il modo che ci permette di ricordare la struttura della fosfocreatina se si pensa agli amminoacidi che la formano è più facile ricordarsi la formula, la formano arginina e glicina, l'arginina partecipa donando solo parte del suo gruppo guanidinico, la glicina partecipa invece con tutta la sua molecola quindi il carbonio del gruppo guanindincio si attacca all'azoto amminico della glicina formando un composto intermedio, che ha previsto l'uso solo della parte terminale della molecola dell'arginina e infatti ciò che rimane dell'arginina possiamo apprezzare ciò che diventa infatti ciò che rimane di arginina diventa ornetina cioè la specie che può entrare nel ciclo dell'urea coniugandosi con il carbamilfosfato. La meteonina dona un suo gruppo metilico e nella formula successiva si vede il gruppo metilico donato dalla meteonina che fa

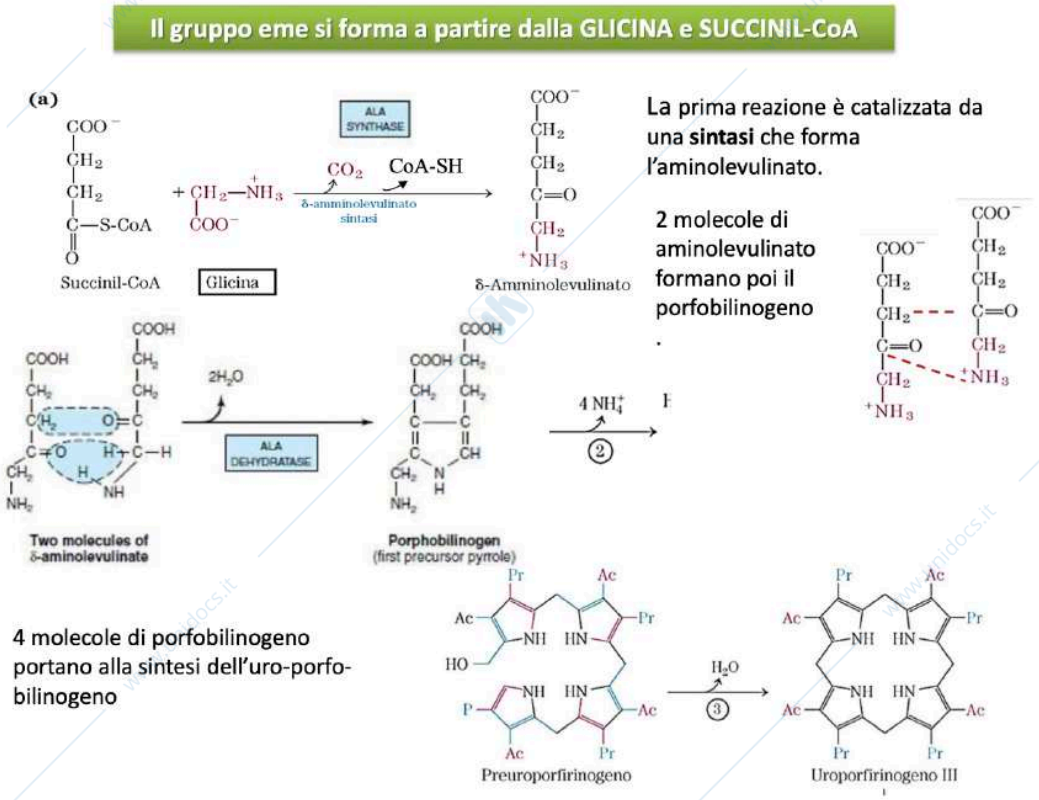


Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

formare la creatina ma come abbiamo visto prima, la meteonina non partecipa a queste reazioni come tale ma partecipa con un suo derivato, che è la s-adenosin meteonina. La meteonina perde il suo gruppo metilico trasformandosi in adenosin monocisteina, con una reazione molto comune che rientra nel trasferimento del frammento monocarbonioso che considereremo dopo aver presentato l'acido folico.

Sotto sempre nella stessa slide c'è il glutatione che è il maggior antiossidante che elimina acqua ossigenata che si produce dai radicali liberi che si formano a livello del ciclo del coenzima q della catena respiratoria e questo glutatione pur avendo due legami peptidici ed essendo formato da 3 amminoacidi non è sintetizzato con la via dei ribosomi ma viene sintetizzato attraverso una sintesi enzimatica nel senso che l'uso di due molecole di atp permettono di formare i due legami peptidici che costituiscono il glutatione: inizialmente si ha una reazione tra il glutammato e la cisteina per cui si forma il primo legame peptidico a spese dell'atp e la gamma glutamilcisteina e poi entra la glicina che di nuovo tramite uso di atp forma la gammaglutamilcisteilglicina che è il glutatione, il primo legame peptidico tra glutammico e cisteina non avviene usando il gruppo carbossilico dell'amminoacido legato al carbonio alfa ma quello del glutammico in posizione gamma.

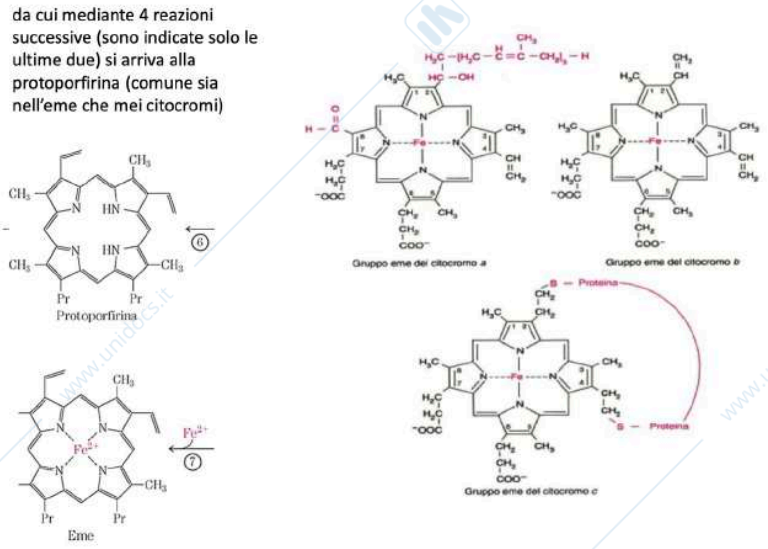


Una molecola complessa come il gruppo EME si forma da due composti del metabolismo semplici come la glicina. Infatti il gruppo EME si forma a partire dalla glicina e succinil coA , i soggetti sono succinil co A e la glicina che vediamo in alto a sinistra, il succinil co A e la glicina vanno a reagire tra di loro: il carbonio alfa della glicina reagisce con il carbonio carbossilico del CoA, questa reazione avviene attraverso un enzima che è alanina sintasi, sintasi perché non usa energia dell'atp e per formare il legame si usano due forme di energia cioè il succinil coA composto ad alta energia e il coA viene liberato, si rompe il legame tioestere rilasciando energia, inoltre la glicina perde il gruppo carbossilico e sposta reazione a destra, il primo intermedio è il delta ammino levunilato che è formato nella parte in alto in nero dal succinilCoA mentre la parte in basso in rosso è formato dalla glicina,è un po come nella biosintesi del colesterolo si uniscono tra di loro molecole di ammino levunilato, vediamo che conviene scrivere due molecole di amminolevulinato in modo sfalsato di un atomo di carbonio così da vedere subito dove avverranno i successivi legami ovvero per perdita di

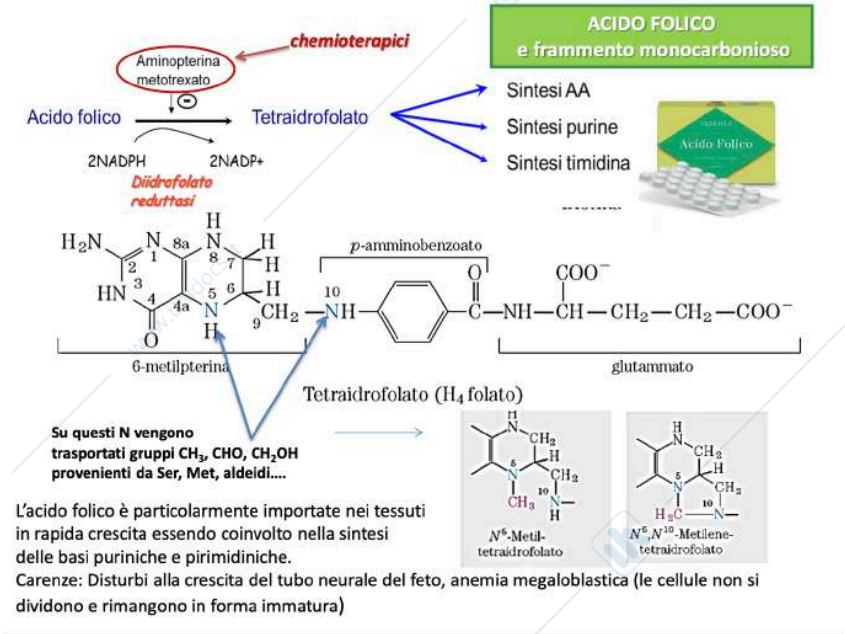
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

due molecole di acqua tra gruppo ch2 del succinato e il carbonio carbonilico del succinato, mentre invece un altro legame sempre per perdita di una molecola id acqua avviene tra il carbonio carbonilico del succinato e gruppo amminico della glicina. In questo modo si può costruire l'intermedio che è il porfobilinogeno nel senso che se andiamo sulla destra della slide vediamo di nuovo quello scritto prima ma dove sono messe in evidenza l'eliminazione delle due molecole di acqua che portano alla formazione del porfobilinogeno per cui vediamo come già si inizia a riconoscere uno dei 4 anelli pirrolici che vanno a costruire il gruppo EME tanto è vero che 4 molecole di porfobilinogeno reagiscono andando a togliere il gruppo amminico quindi per eliminazione di 4 ioni ammonio si viene a formare il 3 uroporfininogeno, unite tra loro da ponti ch2.



Poi si chiude l'anello formando scheletro della porfirina a cui soltanto a termine della sintesi berrà inserito dentro il ferro che arriva solo alla fine. Nella parte a destra della figura vediamo la stessa grafica di cui si parlò ai tempi della catena respiratoria.

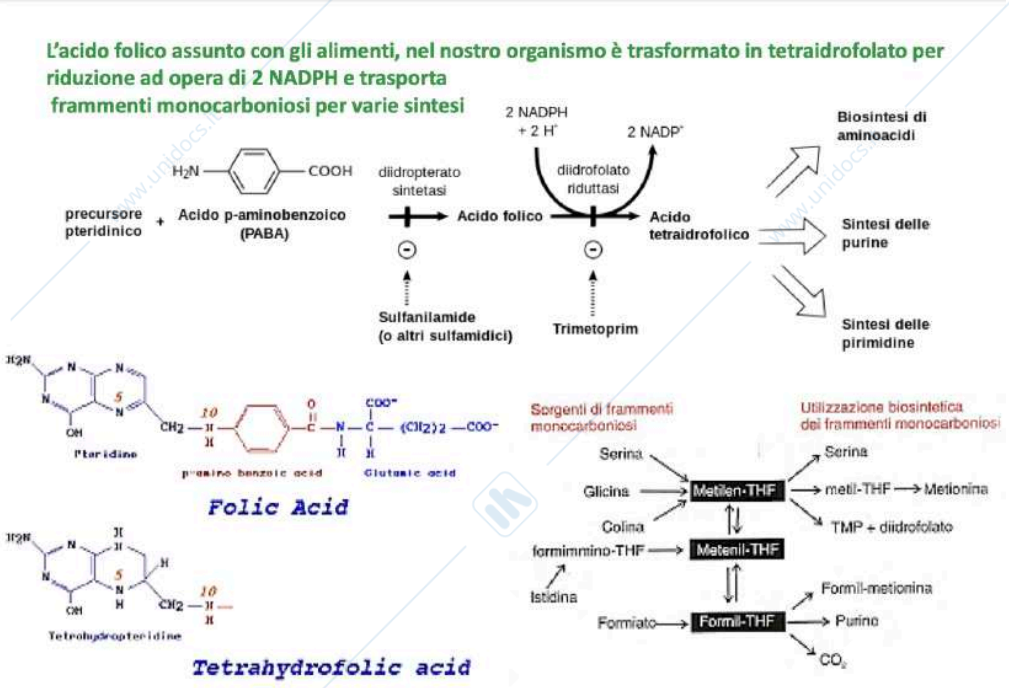


Non è una vitamina, ma è in tutto per tutto un qualcosa che non possiamo sintetizzare ma viene sintetizzata dai microganismi nei vegetali e noi possiamo assumere negli alimenti, infatti folico deriva da folia perché è abbondante negli alimenti vegetali a foglia larga. Le donne in gravidanza necessitano di acido folico perché serve nei tessuti che sono in rapida crescita, tra quei tessuti in rapida crescita abbiamo il tessuto del feto. I tessuti in rapida crescita hanno bisogno di tante basi azotate per sintetizzare il nuovo DNA quindi purine e pirimidine alla cui sintesi partecipano oltre agli amminopaicio, l'acido folico che è così importante per la biosintesi che alcuni dei chemioterapici più tradizionali come il metotrexato funzionano proprio andando ad inibire la formazione della forma attiva di questa vitamina, infatti quello che è contenuto negli alimenti è acido folico, ma anche questo ha bisogno di trasformarsi nella forma attiva che è il tetra idrofolato, quindi è una specie ridotta rispetto a quella di

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

partenza perché ha ricevuto 4 idrogeni, e elettroni che sono stati presi da due molecole di nadph quindi incontriamo qui un'altra applicazione del nadph, il potere riducente in particolare questo permette la formazione della forma attiva (è quello che deriva dai pentoso fosfato) del tetraidrofolato che è una struttura complessa, ma noi dobbiamo ricordare i residui attivi che sono i due azoti in posizione 5 e 10 indicati dalle frecce, sono la parte reattiva perché sono i due protagonisti che andranno a legare il frammento monocarbonioso di cui avevamo parlato prima che può essere metilico, aldeidico o un gruppo alcolico o metilico. All'azoto in posizione 5 si lega il gruppo metilico mentre quando si deve legare un gruppo metilenico si lega sia ad azoto 5 che 10 quindi la struttura del gruppo reattivo viene messa non lineare ma a 90 gradi per legare un metilene. Questo è il tetraidrofolato che si è formato da acido folico.



Il formiato si produce durante il catabolismo del Trp e dell'His, durante alcune reazioni di α-ossidazione degli acidi grassi e come sottoprodotto nella reazione da piruvato a Acetil_CoA

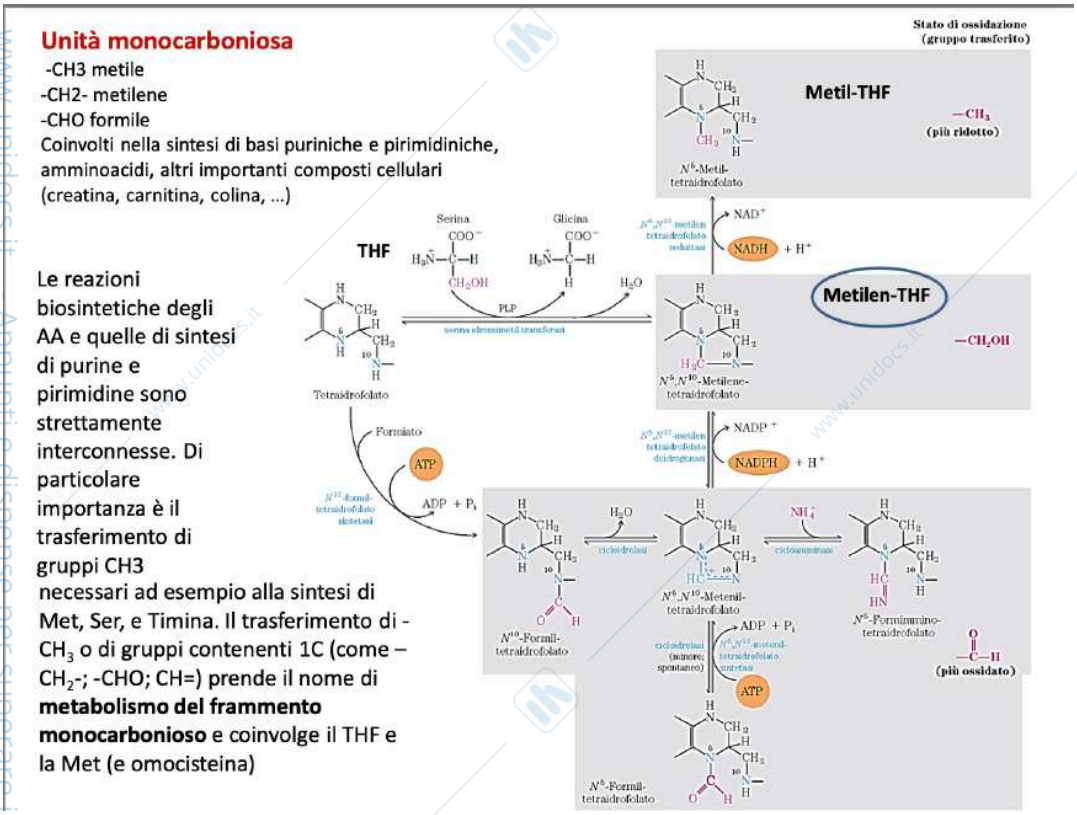
Vediamo che l'acido folico va confrontato con il tetraidrofolico per ricordare, le due molecole di nadph servono a trafsirmsre acido folico in tetraidrofolico mettendo 4 idrogeni in più. I 4 idrogeni donati dai due nadph vengono a ridurre tutto l'anello della tetraidropteridina. L'acido tetraidrofolico permette biosintesi amminoacidi, delle purine e delle pirimidine. Nella parte in basso a destra vediamo il tetraidrofolato che prende nomi diversi a Seconda di cosa ha legato all'azoto in posizione 5 o 10, formiltetraidrofolato se ha legato un gruppo formilico ovvero CHO che diventa aldeidico sul substrato, che viene fuori dall'acido formico, si forma come sottoprodotto durante il catabolismo del triptofano e dell'istidina. Se dico meteniltetraidrofolato vuol dire che lega un ch con doppio legame , se lo chiamo metilene tetraidrofolato lega un gruppo ch2, se si chiama metiltetraidrofolato vuol dire che lega un gruppo ch3. Le frecce vogliono dire che per formare questi frammenti monocarboniosi sono donati al tetraidrofolato dalla serina, dalla glicina, dalla colina ma anche dalla s-adenosinmeteonina ma anche viceversa, il metile tetraidrofolato può sintetizzare meteonina andando **a costituire il metabolismo del frammento monocarbonioso**.

Ricorda METILE CH3, METILENE CH2, FORMILE CHO

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Introduzione: abbiamo parlato dell'acido folico l'ultima volta. Acido folico come alla fine ultima vitamina che abbiamo visto e abbiamo visto le sue caratteristiche ovvero la capacità di trasportare dei gruppi monocarboniosi, come metilici, metilenici ed aldeidici che prendeva da altri substrati e che poteva trasportare a delle molecole a cui venivano donate. L'acido folico diventa tetraidrofolato **usando 2 nadph**.



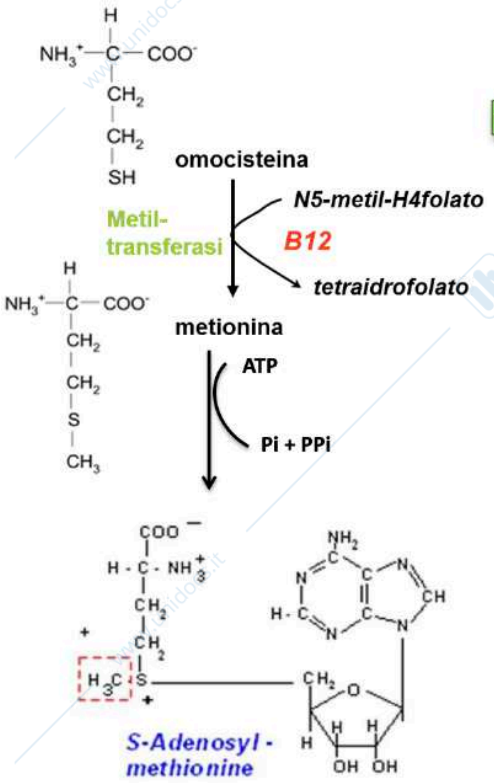
È il metabolismo del frammento monocarbonioso.

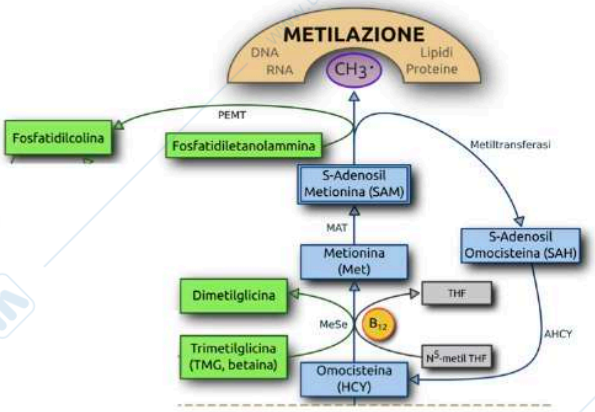
Noi sappiamo che i gruppi metilici si trasferiscono come nel caso della fosfocreatina, noi vediamo come questi frammenti monocarboniosi vengono in pratica trasportati attraverso il metilene tetraidrofolato e la s-adenosin meteonina (forma modificata della meteonina) cosi da contribuire al metabolismo degli amminoacidi e biosintesi delle basi azotate. Concentriamoci sulla struttura che trasporta i frammenti monocarboniosi ad esempio il metiltetraidrofolato **(impara le strutture di quelli evidenziati in giallo),**poi metilentetraidrofolato che trasporta gruppi metilenici, tenuti a ponte tra azoto 5 e 10; nella parte più in bassa invece il metilentetraidrofolato che può trasportare un gruppo formilico, preso dal formiato, che si forma dal catabolismo di amminoacidi ed è preso sottoforma di gruppo aldeidico per donarlo ad altri substrati.

Nella parte della figura non evidenziata in grigio si vede che ritornano due protagonisti, viene presa serina e glicina, ovvero il tetraidrofolato (**parte a sinistra con struttura da sapere**) può prendere un gruppo ch2 dalla serina, trasformandosi in metilentetraidrofolato. La freccia va anche nella direzione contraria quindi la reazione è reversibile, il metilene tetraidrofolato può dare ch2 alla glicina che diventa serina e che poi può trasformarsi in piruvato con deamidaizone non ossidativa. Il metiltetraidrofolato da dove prende i gruppi metilici? Possono essere presi da alcuni substrati come la meteonina quindi di nuovo un amminoacido che fa da protagonista al frammento monocarbonioso,

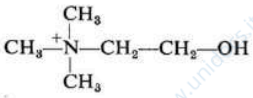
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

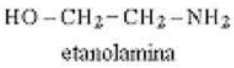
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari





alti livelli di omocisteina nel sangue possono essere correlati ad un aumentato rischio cardiovascolare e possono essere dovuti a carenze di VitB6 e acido folico.....





La meteonina può donare il suo gruppo metilico a molti substrati ma quando la meteonina dona gruppi metilici , lo fa sottoforma di un derivato di cui varie molte abbiamo parlato che è la s-

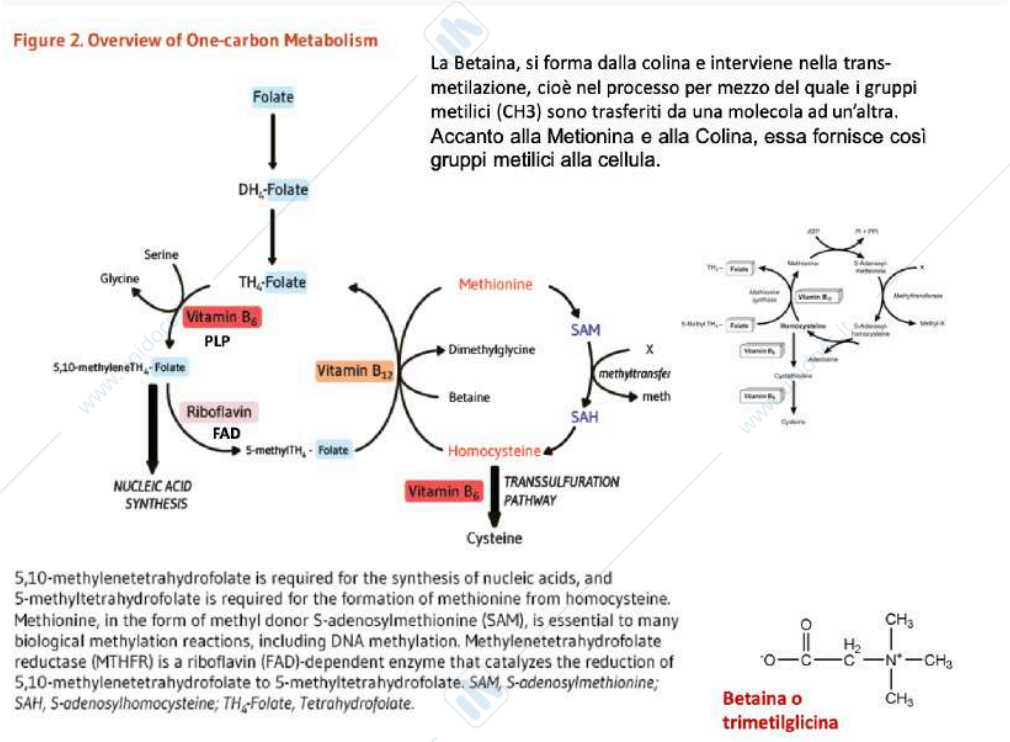
adenosinmeteonina (**con formula da sapere**), qui si vede come si fa a formare la s adenosin meteonina, uno dei principali donatori di gruppi metilici. La meteonina per donare il gruppo metilico deve essere attivata dall'atp che sottostà ad una reazione strana nel senso che va a perdere non solo i due gruppi fosforici che danno la spinta a destra alle reazioni ma va anche a perdere il fosfato in posizione alfa, quello legato con legame estere a minore energia, la rottura dei primi due legami mi dà energia per sintetizzare questa molecola l'ultimo ortofosfato che va via libera energia ma mi permette anche di formare l's-adenosin-meteonina con legame tra zolfo e ch2 rimasto dell'adenonsina (rimasto perché sono stati staccati tutti i gruppi fosfato). A sua volta uno può dire ma la meteonina da dove si forma? La meteonina deriva dall'omocisteina, metabolita molto comune nel nostro organismo, presente in diversi alimenti e partecipa al trasferimento del frammento monocarbonioso e permette di formare questo donatore di gruppi metilici. Questa omocisteina (**devi sapere la formula**) forma la meteonina e poi la s-adenosin meteonina, serve il metiltetraidrofolato, in una reazione che richiede anche la vitamina B12, questa relazione è molto importante per l'organismo: se l'omocisteina è alta è legata ad un rischio, per regolarla si da acido folico che permette di spostare l'omocisteina a meteonina e poi di dare la s-adenosin meteonina che è la forma funzionale della meteonina, quindi il metabolismo del frammento monocarbonioso gode di una relazione tra tetraidrofolato e s-adenosin meteonina. Noi vediamo quindi l'omocisteina che si trasforma in meteonina grazie ad una reazione che prevede l'intervento del metiltetraidrofolato e della vitamina b12, su lato a sinistra evidenziato in verde si vede che il rifornimento di gruppi metilici per formare meteonina oltre che da metiltetraidrofolato può arrivare anche da altri composti come la trimetilglicina oppure la betaina (che è anche questa una glicina con gruppi metilici)-> questo per dire che il rilascio di gruppi metilici può essere a carico del metilentetraidrofolato ma anche da altri composti metilati; quando è s-adenosin meteonina può rilasciare il suo gruppo metilico, e sono importanti soprattutto per la mediazione del DNA uno di quei meccanismi che permette di regolare

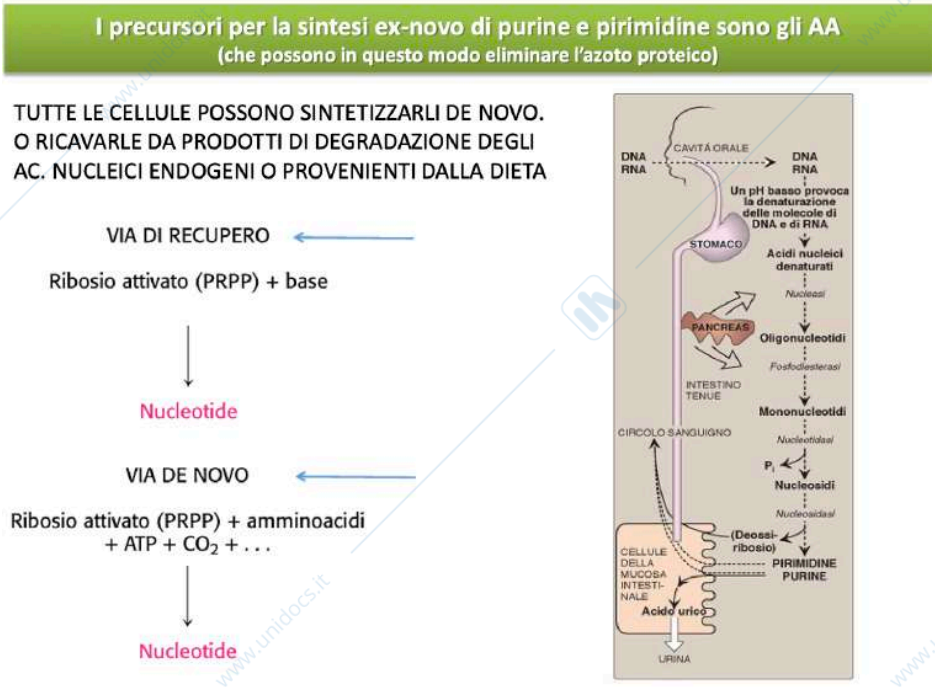
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

espressione genica negli eucarioti silenziando o attivando anche temporaneamente la trascrizione di alcuni geni, è l'epigenetica che studia le modificazioni del DNA in base allo stato metabolico della cellula. La s-adenosin meteonina può sintetizzare la fosfatidilcolina (**colina e etanolammina devi sapere le strutture**) che può essere a sua volta utilizzata per andare a donare i suoi gruppi metilici in altre reazioni.

In questa slide si rappresenta la relazione tra il ciclo del tetraidrofolato che si forma da folato che può diventare metiltetraidrofolato grazie alla serina, con un enzima che usa il piridossalfosfato. Il tetraidrofolato può partecipare alla sintesi degli acidi nucleici o andare in una reazione con la vitamina b12, può andare a sintetizzare la meteonina che a sua volta dalla s-ademnosin meteonina usando una molecola di atp può andare a donare gruppi metilici tornando ad essere omocisteina, che può diventare cisteina grazie alla b6 oppure prendere gruppo metilico e diventare meteonina (questo è il ciclo dei folati, o ciclo dei frammenti carboniosi).





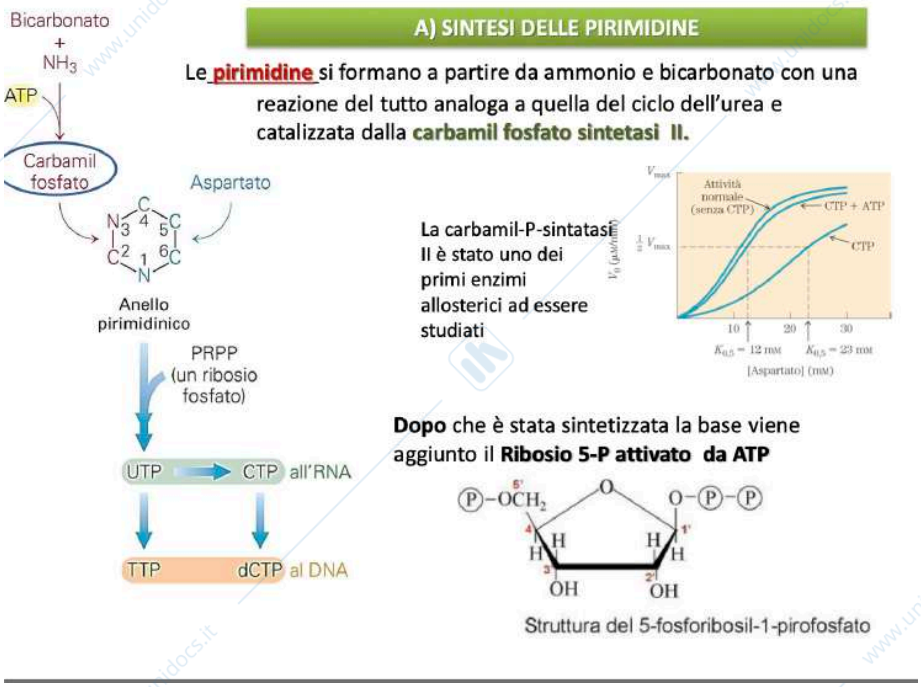
Le basi azotate: sono l'ultimo gruppo di macromolecole che ci restano da prendere in considerazione e di cui parleremo soprattutto di sintesi. Questi amminoacidi sono davvero le specie più versatili del nostro metabolismo perché sono precursori non solo di glucosio se c'è n'è bisogno, non solo di energia e di acidi grassi ma anche delle basi azotate.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Dobbiamo riflettere sul fatto che noi andiamo a vedere quella che si chiama la sintesi de novo dei nucleotidi, che avviene a partire da premurosi più semplici, ma è solo una frazione del bisogno totale di basi azotate che ha il nostro organismo: durante la duplicazione del DNA delle nuove basi usate, una parte deriva dalle vie de novo di biosintesi ,ma una grande parte deriva dalle vie di recupero nel senso che DNA e RNA una volta che sono stati degradati perché la molecola come tutte dopo un po si degrada, la base azotata non è degradata del tutto e può essere recuperata per sintetizzare nuovi nucleotidi ed entrare nella biosintesi del DNA. Se tutto venisse da de novo consumeremmo una quantità di energia enorme. Le basi azotate quindi sono riciclate dal DNA che si frammenta e rimane la base azotata da cui sarà formato il nucleotide. Le vie de novo partono sempre da precursori semplici e ribosio attivato, che di chiama **PRPP (FOSFORIBOSILPIROFOSFATO)** QUINDI RIBOSIO CON 3 GRUPPI FOSFATO.

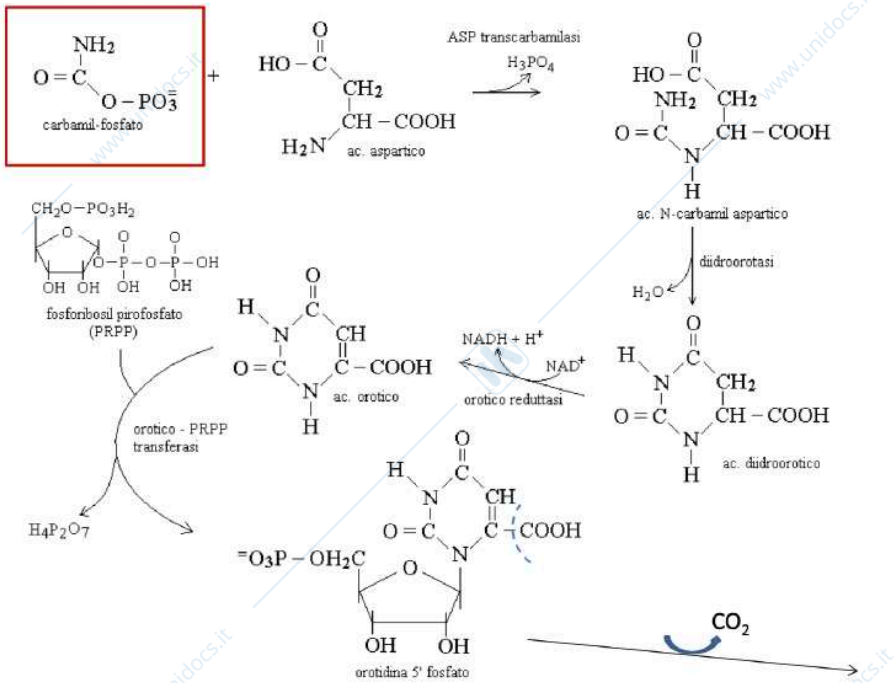
Sintesi delle pirimidine



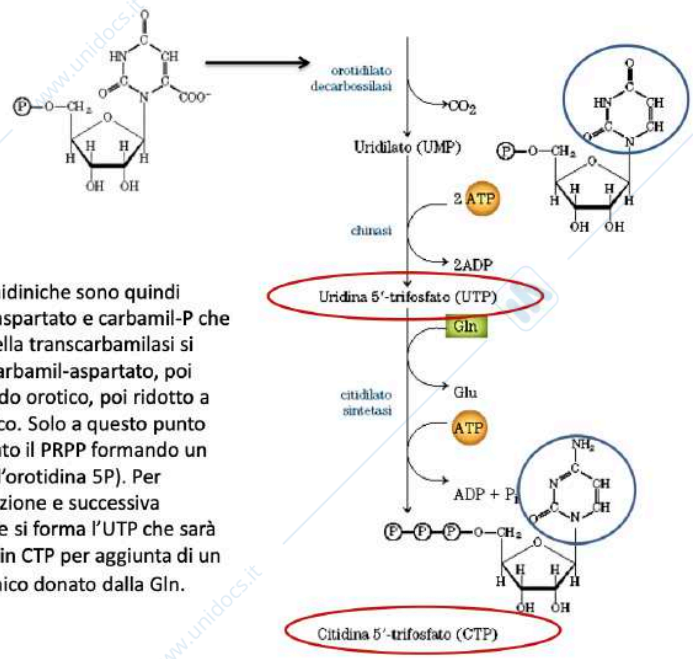
La sintesi delle primidine oltre ad essere meno complessa di quelle delle purine, parte da composti che già conosciamo. Iniziamo infatti con la prima reazione del ciclo dell'urea infatti da bicarbonato e ammoniaca si forma il carbamilfosfato. Questo ci dice che il carbamilfosfato prende i gruppi amminici dagli amminoacidi quindi quando si è formato il carbamilfosfato vuol dire che il nucleo di una pirmidina è fatto da azoto che proviene ad altri amminoacidi ed è stato incorporato nel carbamilfosfato. Il carbamilfosfato si forma nel citosol e non nel mitocondrio perché abbiamo una via biosintetica che avviene appunto tipicamente nel citosol; quindi l'enzima è lo stesso ma è un isoenzima quindi è carbamilfosfatosintetasi II. L'analogo enzima che partecipa al ciclo dell'urea è invece l'1. Nel riquadro che vediamo è la cinetica secondo Micaelis e Menten, che è uno dei primi enzimi allosterici studiati, è un enzima fatto da 6 subunità che si è cominciato a studiare come variava la velocità di reazione in base ai regolatori allosterici che sono citosina e atp. L'altro protagonista è l'aspartato: intero amminoacido che dona tutti i suoi atomi di azoto e carbonio per formare anello pirimidinico quindi le pirimidine sono fatte da carbamilfosfato e asparato: quindi gli amminoacidi sono i PRECURSORI DI TANTE REAZIONI. L'anello delle pirimidine si forma a partire da carbamilfosfato e aspartato e solo **dopo** che l'anello si è formato si aggiunge il ribosio che costituisce il nucleotide dell'uracile quindi si aggiunge il fosforibosilpirofosfato, **vedi formula e impara.**

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



Questa **reazione va saputa.** Ricordati che per fare queste reazioni bisogna scrivere i composti in questa posizione per vedere bene prima come reagiscono. Vediamo il carbamilfosfato con NH2 in alto che deriva da acido carbonico e il gruppo fosfato che reagisce con acido aspartico che sarebbe meglio scrivere in quel modo li ovvero con catena laterale in alto, con il gruppo carbossilico del cabronio alfa a destra ma è stato messo così volutamente perché la prima reazione che inizia la biosintesi delle pirimidine permette eliminazione di un gruppo ortofosfato che guida la sintesi e formazione di un legame tra il gruppo amminico dell'acido aspartico e il carbonio che deriva dal carbamilfosfato. Quindi succede poi che noi abbiamo affiancato un gruppo amminico e uno ossidrilico della catena laterale dell'aspartico quindi si elimina acqua e si forma l'anello pirimidinico con tutte le sue componenti: questo composto intermedio ha lo scheletro ma deve essere aggiustato. Una volta arrivati qui cosa si fa? Le pirimidine hanno doppio legame tra due carboni adiacenti quindi c'è una variazione di una deidorgenasi che va a ridurre il legame tra il CH2 e il CH, a questo punto entra il fosforibosilpirofosfato, perde due gruppi ortofosforici (qui indicati con la formula intera) e si viene a formare lo scheletro di un nucleotide, ma ancora deve essere aggiustato l'anello, il gruppo carbossilico attaccato al carbonio alfa viene eliminato.



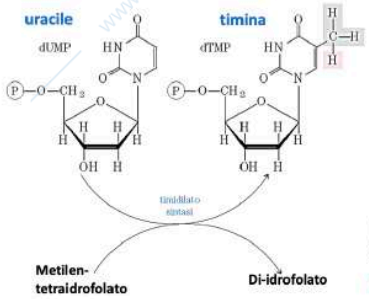
Le basi pirimidiniche sono quindi formate da aspartato e carbamil-P che per opera della transcarbamilasi si formano il carbamil-aspartato, poi chiuso in acido orotico, poi ridotto a deidro-orotico. Solo a questo punto viene aggiunto il PRPP formando un nucleoside (l'orotidina 5P). Per decarbossilazione e successiva fosforilazione si forma l'UTP che sarà trasformato in CTP per aggiunta di un gruppo aminico donato dalla Gln.

In questo modo si viene a formare l'UMP grazie alla perdita di CO2 (uridinamonofosfato). A questo punto se si deve entrare nella sintesi delle basi azotate devono essere aggiunti due P per formare UTP e se c'è bisogno della citidina deve entrare un gruppo amminico che può arrivare da un amminoacido quindi è un terzo amminoacido dopo azoto del carbamilfosfato e acido aspartico per intero; invece quando si deve formare la timina?

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

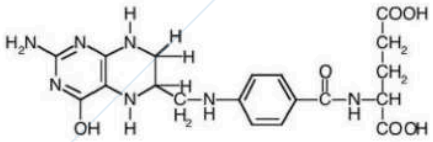
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

La formazione di Timina avviene per metilazione grazie al metilen-THF



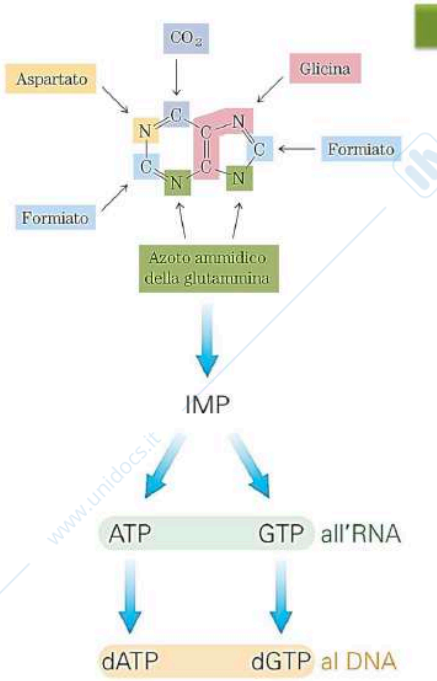
La sintesi di **deossi-TMP** avviene per metilazione di dUMP ad opera della **TIMIDILATO SINTASI**, un enzima che utilizza come donatore di metili il metilen-tetraidrofolato (coenzima derivante dalla vitamina acido folico)

Il rilascio del gruppo CH_3 ad opera del **metilen tetraidrofolato** produce di-idrofolato.



La timina ha un gruppo metilico in più rispetto all'uracile e la reazione di mediazione è dovuta al metilentetraidrofolato che dona il suo gruppo metilico all'uracile che si trasforma in timidina. Ecco perché senza idrofolato si danneggia il DNA perché non si forma bene la timina.

Sintesi delle purine

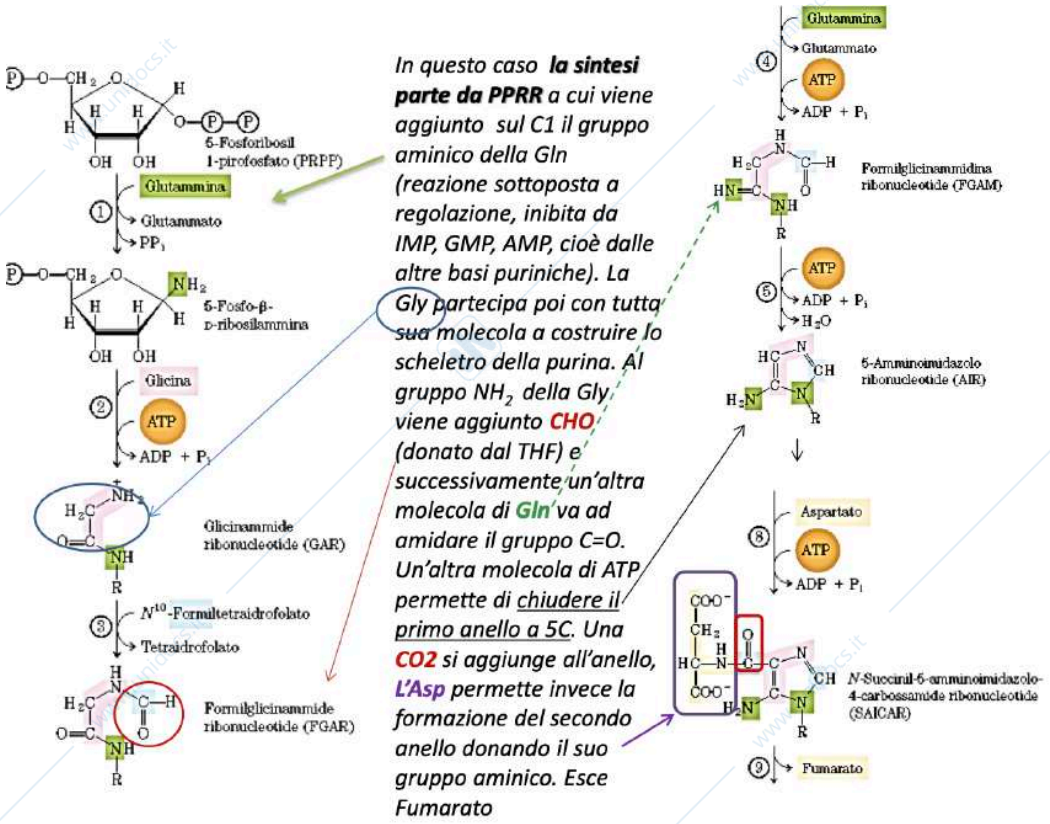


La sintesi delle purine parte invece dal PRPP sul cui anello vengono progressivamente aggiunti i vari atomi derivanti da aminoacidi, formiato e CO_2. inizialmente la Gln cede il gruppo aminico che si lega al CH_2OP del 5-fosforibosil-1-pirofosfato (PRPP) in posizione 6 iniziando a formare l'anello a 6C. Successivamente la Gly dona il suo scheletro carbonioso e un gruppo CHO viene portato dal formil-THF. Si forma così l'inositolo monofosfato da cui si otterrà ATP e GTP

È una sintesi più complessa rispetto a quelle delle pirimidine. È importante avere il concetto. In questa figura vediamo come si capisce che gli amminoacidi sono molto importanti per la biosintesi anche di queste purine infatti intanto andiamo a riconoscere tre amminoacidi che sono la glutammina, che interviene due volte nella reazione a donare gli azoti delle basi azotate, l'aspartico che dona un azoto e la glicina che interviene con tutta la sua molecola per cerare lo scheletro della purina. Si vede inoltre che interviene il formiato ma non quello vero e proprio bensì il tetraidrofolato che porta il gruppo aldeidico quindi il formiltetraidrofolato che perde il gruppo formilico da acido formico. Ls cosa caratteristica della biosintesi delle purine è che l'organizzazione è diversa nel senso che noi nelle pirimidine abbiamo visto che si formava l'anello e poi si attaccava al ribosio 5 fosfato, mentre nelle purine arriva subito il fosforibosil5pirofosfato (il ribosio attivato) e costituisce un pò il primo mattone su cui costruire entrambi gli anelli delle purine, all'inizio si forma una purina generica e poi atp e gtp.

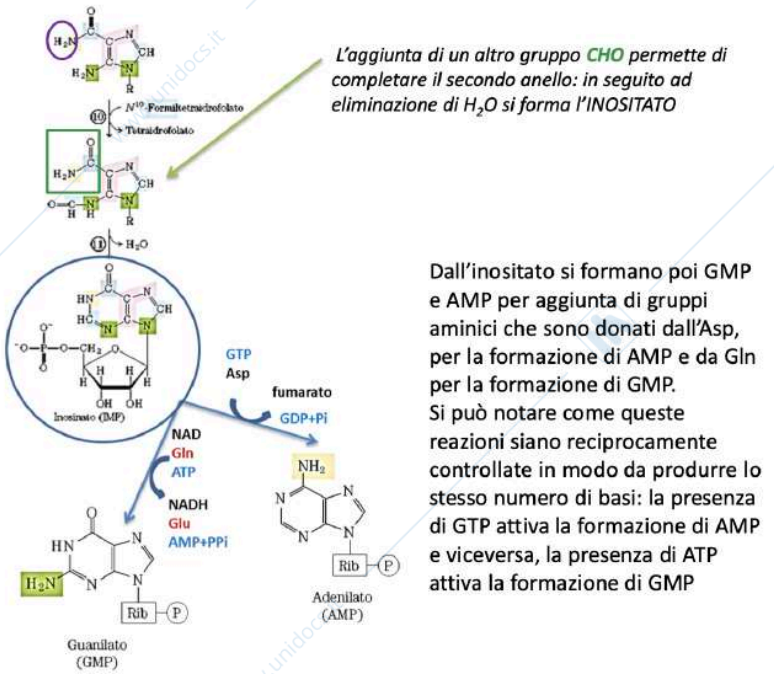
Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



*In questo caso **la sintesi parte da PPRR** a cui viene aggiunto sul C1 il gruppo aminico della Gln (reazione sottoposta a regolazione, inibita da IMP, GMP, AMP, cioè dalle altre basi puriniche). La Gly partecipa poi con tutta sua molecola a costruire lo scheletro della purina. Al gruppo NH_2 della Gly viene aggiunto **CHO** (donato dal THF) e successivamente un'altra molecola di **Gln** va ad amidare il gruppo C=O. Un'altra molecola di ATP permette di chiudere il primo anello a 5C. Una **CO2** si aggiunge all'anello, **L'Asp** permette invece la formazione del secondo anello donando il suo gruppo aminico. Esce Fumarato*

Non devi sapere le reazioni ma il senso generale. Quindi la forma attivata del ribosio entra subito e costruisce il mattone su cui va ad attaccarsi il primo azoto dell'anello a 5 atomi. E di nuovo questo gruppo amminico è donato dalla glutammina, subito dopo arriva la glicina, altro amminoacido, che dona tutto il suo scheletro alla biosintesi della purina, ed è qui in rosa. Ma una volta che si è formato questo composto arriva il tetraformilidrofolato, che dona un gruppo aldeidico, il primo anello comincia a chiudersi e in contemporanea inizia a formarsi il secondo anello, e quindi la glutammina deve intervenire, donando l'altro gruppo amminico (è un modo che ha la glutammina che porta gruppi amminici delle proteine che si distruggono nei vari distretti cellulari quindi può donare nel citosol prima di entrare nel mitocondrio per diventare glutammato per il ciclo dell'urea). A questo punto quindi il primo anello si è chiuso per eliminazione di una molecola di acqua tra amminico e aldeidico. L'aspartico in questo caso dona soltanto quello che è il suo gruppo amminico, l'aspartico si attacca in alto, dona il suo gruppo amminico e si forma un nuovo intermedio. Va a perdere come nel ciclo dell'urea tutta la molecola come fumarato. A questo punto manca un solo altro gruppo aldeidico sempre portato dal tetraidrofolato a portare tutti gli atomi che costruiscono lo scheletro della purina che si chiude formando l'inositato che è la base per andare a formare sia il GMP che l'AMP e di nuovo **l'adenina rispetto alla struttura base dell'inositato ha un gruppo amminico che è portato da aspartato, invece la guanina ha il gruppo amminico in un'altra posizione ed è portato dalla**



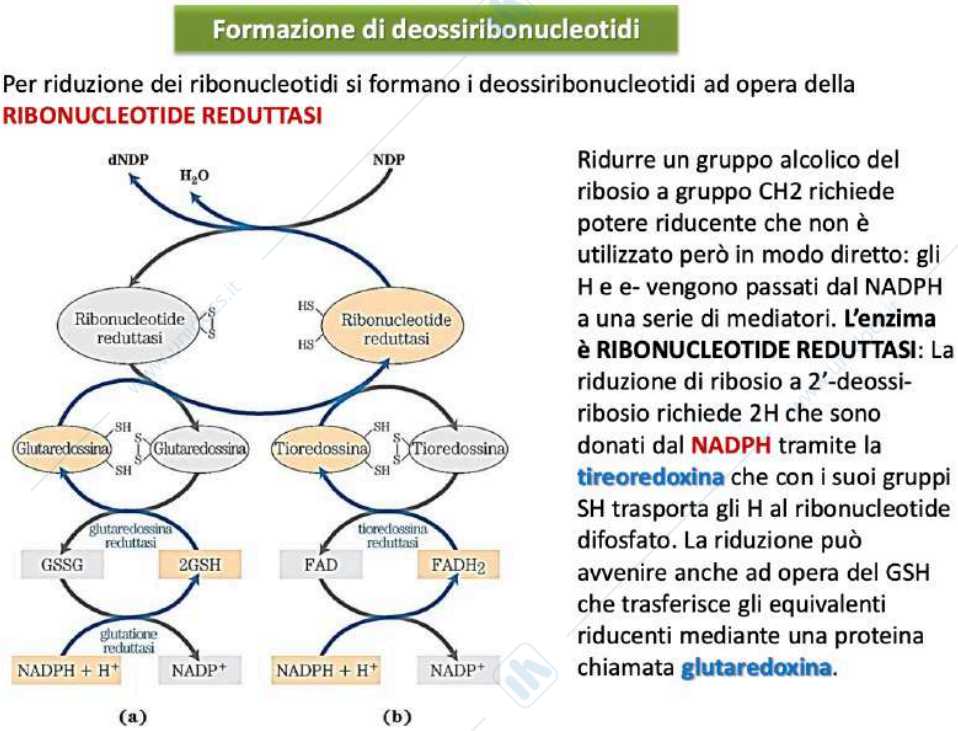
Dall'inositato si formano poi GMP e AMP per aggiunta di gruppi aminici che sono donati dall'Asp, per la formazione di AMP e da Gln per la formazione di GMP.
Si può notare come queste reazioni siano reciprocamente controllate in modo da produrre lo stesso numero di basi: la presenza di GTP attiva la formazione di AMP e viceversa, la presenza di ATP attiva la formazione di GMP

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

glutammina. Queste due reazioni sono controllate in modo reciproco ovvero la presenza di GTP attiva la sintesi di AMP e la presenza di ATP attiva la sintesi di GMP per non avere sbilanciamento di basi.

Formazione di deossiribonucleotidi



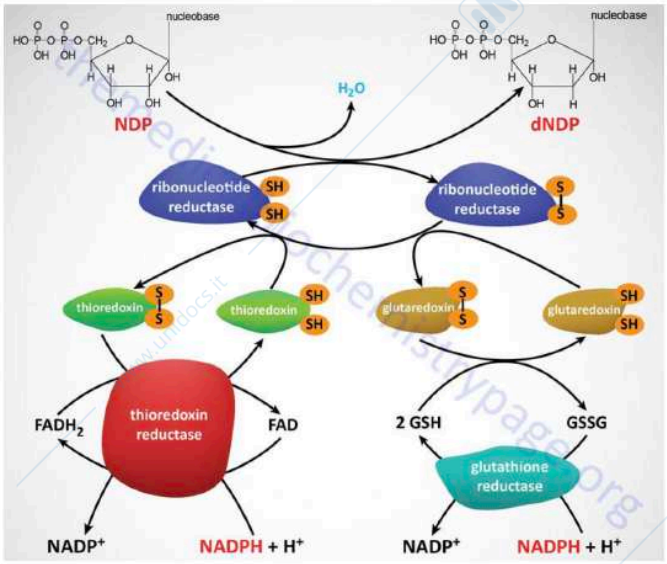
Ridurre un gruppo alcolico del ribosio a gruppo CH2 richiede potere riducente che non è utilizzato però in modo diretto: gli H e e- vengono passati dal NADPH a una serie di mediatori. **L'enzima è RIBONUCLEOTIDE REDUTTASI**: La riduzione di ribosio a 2'-deossi-ribosio richiede 2H che sono donati dal **NADPH** tramite la **tireoredoxina** che con i suoi gruppi SH trasporta gli H al ribonucleotide difosfato. La riduzione può avvenire anche ad opera del GSH che trasferisce gli equivalenti riducenti mediante una proteina chiamata **glutaredoxina**.

In questo schema è indicato tutto il complesso meccanismo enzimatico necessario per trasformare il ribosio in deossiribosio. Effettivamente per passare da ribosio (NDP è nucleotide disossato); DNDP(è deossinucleotidedifosfato) è necessario il potere riducente dato dal nadph. L'ossidazione del nadph a nadp permette al ribosio di diventare deossiribosio in una ossidoriduzione biologica. Questa reazione è catalizzata dall'enzima che è ribonucleotide reduttasi che due gruppi sulfidriclici che nella riduzione sono ossidati mentre il ribosio si riduce. Ma la specie deve tornare nuovamente allo stato ridotto per riprendere il ciclo in modo tale da svolgere molte volte il ciclo.nella catena respiratoria nel passaggio da coenzima a q a citocromo b era un passaggio simile a questo. La ribonucleotide reduttasi che si è ossidata quindi deve essere ridotta, e per essere ridotta può seguire due strade a seconda dei tessuti. Una strada passa da usare una piccola proteina chiamata glutaredoxina, che ha gruppi sulfidrilici e siccome deve ridurre la ribonucleoride reduttasi la glutaredoxina si ossida e quindi si forma un ponte di solfuro, ma non può rimanere ossidata infatti interviene il glutatione, come nei radicali liberi, per andare a ridurre la glutaredoxina e ritrasformarla nella forma attiva sono usate due molecole di glutatione che formano il dimero del glutatione ossidato, finalmente si arriva allo step finale ovvero all'uso di una molecola di nadph che è in grado ossidandosi a nadp di ridurre il glutatione che può riiniziare il ciclo. Quindi bloccare la produzione di nadph significa andare a bloccare la replicazione dei tessuti perché non si fornisce teraidrofolato che partecipa alla biosintesi delle basi azotate me neanche deossiribonulcoetidi che possono contribuire alla sintesi de novo delle basi azotate. In altri tessuti ci sono intermedi diversi ma con gli stessi protagonisti del senso che il problema rimane quello di andare a ridurre la ribonucleotidereduttasi e questa riduzione è effettuata in questo caso sempre da una piccola proteina che ha anche lei due gruppi

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

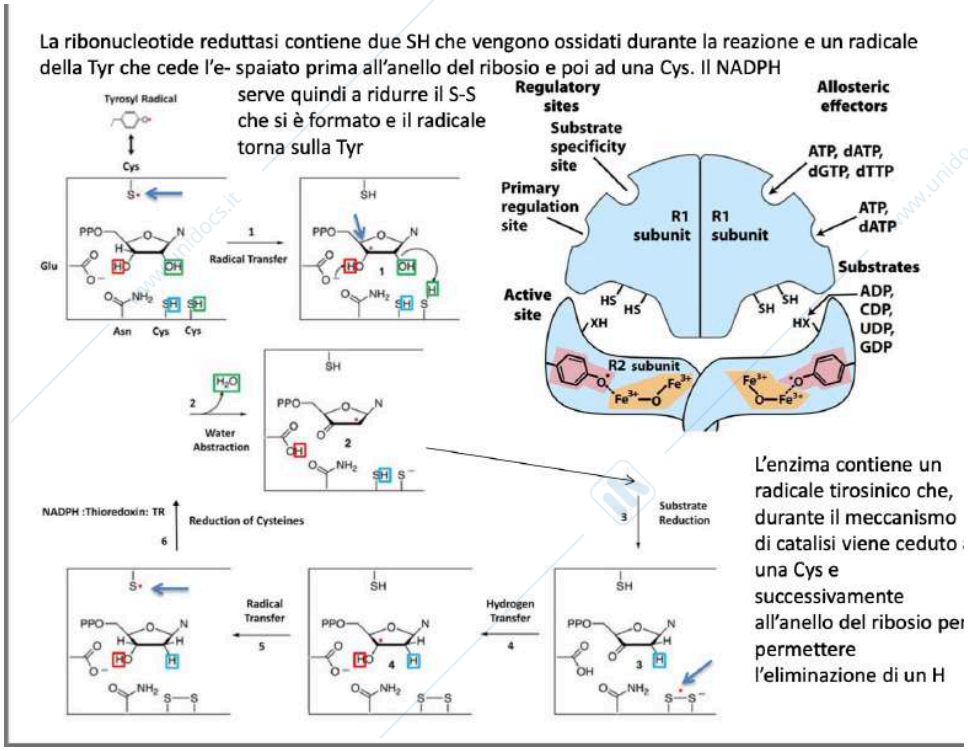
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

sulfidrilici dovuti sempre alle cisteine quindi per ridurre la ribonucleotidereduttasi, la tioredoxina si ossida formando un ponte disolfuro che deve essere ridotto, e questa volta interviene un'altra specie, non il glutatione, ma un fadh2 che dona i suoi idrogeni e i suoi elettroni alla tioredoxina ossidata in modo da formare forma ridotta. Quindi il fadh2 torna fad grazie all'intervento di una molecola di nadph. Quindi serve sempre il nadph, e la ribonucleotide reduttasi e a seconda dei tessuti due vie diverse.



Qui c'è sia la **formula** del ribosio a sinistra e quella del deossirobosio sulla destra ovvero sul carbonio in posizione 2 (quello in 1 è legato alla base azotato) è legato un gruppo ossidrilico per eliminazione di una molecola di acqua quindi il carbonio 2 deve diventare da alcolico a un gruppo ch2, quindi si deve andare incontro a una riduzione di questo carbonio. Essendoci una riduzione ci si aspetta che intervenga il potere riducente NADPH.

La **ribonucleotide reduttasi** togliendo una molecola di acqua forma il deossiribonulceotide andando ad ossidarsi.

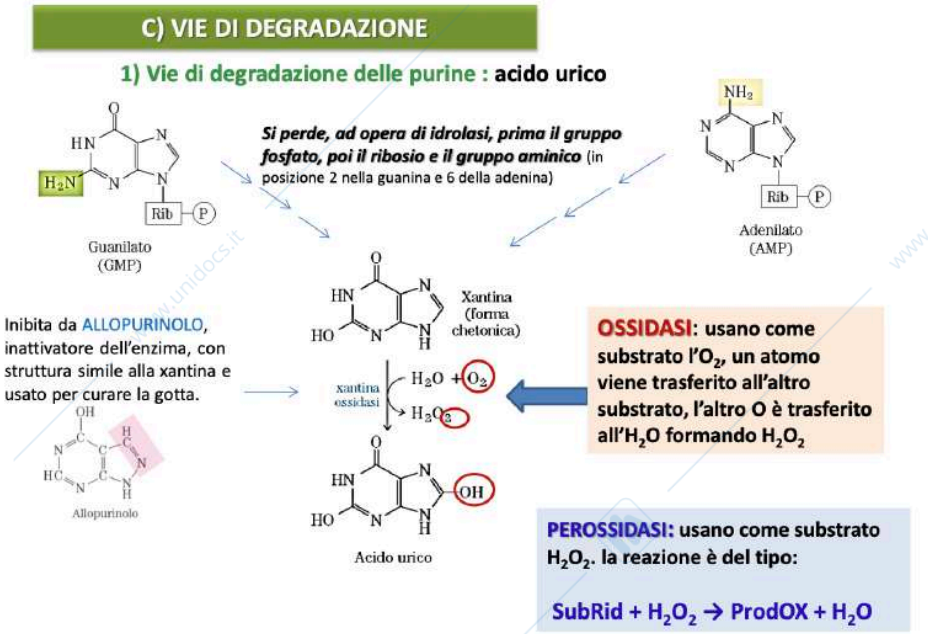


Questo enzima è molto particolare, è cosi particolare che possiede in una delle sue subunità (ce ne sono 4: due R1 e due R2) nelle R2 un anello aromatico con l'ossigeno quindi una catena laterale della tirosina e questa tirosina però funziona con una caratteristica particolare cioè ha un punto sopra l'ossigeno, c'è un radicale tirosinico: c'è quindi un elettrone spaiato, la tirosina funziona sottoforma di radicale. Quindi come radicale è una specie molto reattiva allora come funziona? Se vediamo bene vediamo che durante la catalisi, nello spazio bianco tra r1 e r3 entrano i

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

substrati, infatti sulla destra ci sono i 4 nucleotidi che entrano nel sito attivo per essere trasformati in deossinucleotidi, quando i substrati entrano nella tasca del sito attivo il radicale della tirosina è passato all'amminoacido XH che è un amminoacido generico, ma si pensa che sia una cisteina. L'idrogeno e il gruppo ossidrilico saranno eliminati per formare la molecola di acqua e per permettere eliminazione della molecola di acqua, il radicale dello zolfo della cisteina va da r2 al substrato, va al carbonio 3 del ribosio e in questo modo si crea un ribosio che è molto reattivo, è diventata lui una specie rsdicalica ed è per questo che può perdere una molecola di acqua e si viene a formare quello che è un intermedio del complesso enzima-substrato, si viene a formare uno stato di transizione in cui questo radicale si sposta sul carbonio 1 dell'anello, mentre il carbonio 3 è diventato un gruppo chetino, una volta formato il composto intermedio si estrae un idrogeno da un gruppo sulfidrilico della cisteina, ed è quando il carbonio 2 è diventato ch2 si viene a formare il ponte di solfuro con il radicale che è proprio catturato a livello del ponte di solfuro che si è formato, a questo punto quindi è rimasto il ponte di solfuro e quindi ribonucleotide reduttasi ossidata e l'idrogeno azzurro è già sul ch2 del carbonio 2 del deossirbosio mentre il gruppo cheotnico accetta un h dal residuo del sito attivo che è un glutammico che partecipa con un meccanismo acido base a questa reazione andando inizialmente a prendere un idrogeno dal substrato, catturandolo e ridonandolo al substrato, il radicale ora è a livello del carbonio 3 e si va a finire il ciclo della reazione andando a trasferire il radicale sullo zolfo della cistiena della subunità 2 e dopo di che sul radicale tirosinico. Quindi vediamo che in questo modo il ciclo di reazioni si è compiuto ma alla fine l'enzima rimane ossidato con il ponte di solfuro e quindi deve essere ridotto.



Le vie di degradazione:
che fine fanno le basi azotate che non vengono recuperate per una nuova sintesi di DNA ma che dopo quello che è il periodo di emivita sono degradate. Con una serie di reazioni si forma prima la xantina e poi acido urico, quindi è importante capire che quell'acido urico che noi abbiamo menzionato come modo di eliminazione dell'azoto proteico nei rettili e negli uccelli, ha una logica perché per sintetizzare le purine l'azoto veniva tutto dagli amminoacidi : due dalla glutammina, uno dalla glicina e uno dall'aspartico, quindi i rettili e gli uccelli eliminano azoto in questo modo perché l'azoto delle purine deriva tutto dagli amminoacidi, nei mammiferi questa via non serve per eliminazione dell'azoto proteico, serve per eliminare le purine, per i soggetti che seguono diete iperproteiche avremo accumulo di acido urico, perché parte dell'azoto proteico delle proteine va nell'acido

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

urico e si sovrascrive questa via di degradazione. Ricordiamo che esistono anche enzimi come le ossidasi che sono egli enzimi che usano ossigeno molecolare come substrato e i due atomi dell'ossigeno uno è trasferito all'acqua formando acqua ossigenata (poi da eliminare) e l'altro atomo di ossigeno al substrato. Le idrossilasi invece sono quelle che abbiamo visto del ruolo nella vitamina c nella formazione del collageno e le idrossilasi usano ossigeno molecolare ma lo mettevano uno su un substrato e infatti si formava idrossiprolina e una su un altro substrato infatti avevamo la trasformazione anche del succinato (altro substrato). Le perossidasi usano come substrato l'acqua ossigenata che deve essere ridotta ad acqua e il substrato ridotto può essere il glutatione, l'uso delle perossidasi è molto legato al dosaggio degli enzimi.

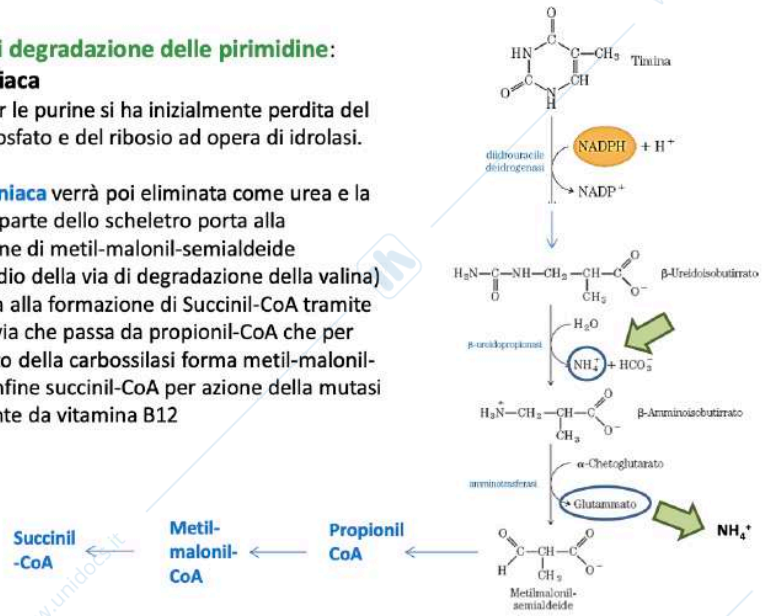
L'allopurinolo è usato per curare la gotta che comporta l'accumulo di acido urico che forma cristalli che provocano gonfiori e può andare a ridurre la formazione di acido urico perché la struttura dell'allopurinolo e della xantina sono simili quindi si mette nel sito attivo della xantinossidasi e lo blocca quindi un meccanismo di inibizione enzimatica.

---

2) Vie di degradazione delle pirimidine: ammoniaca

Come per le purine si ha inizialmente perdita del gruppo fosfato e del ribosio ad opera di idrolasi.

L' ammoniaca verrà poi eliminata come urea e la restante parte dello scheletro porta alla formazione di metil-malonil-semialdeide (intermedio della via di degradazione della valina) che porta alla formazione di Succinil-CoA tramite la solita via che passa da propionil-CoA che per intervento della carbossilasi forma metil-malonil-CoA ed infine succinil-CoA per azione della mutasi dipendente da vitamina B12



stesse reazioni viste nella degradazione degli acidi grassi a numero dispari

Prendiamo in considerazione **le vie di degradazione delle pirimidine** che mette in evidenza che l'azoto delle pirimidine è eliminato come ammoniaca infatti vediamo che nella seconda reazione della figura viene eliminato direttamente uno ione ammonio, nella quarta reazione della figura invece è eliminato direttamente un altro gruppo amminico grazie all'utilizzo dell'alfachetoglutarato che diventa glutammato in una reazione catalizzata da una transaminasi perché prende un gruppo amminico dal substrato e lo trasferisco in lafchetoglutarato trasformandolo in glutammato mentre il substrato che ha perso il gruppo amminico acquista un gruppo carbonilico, quindi il glutammico entrando nel meccanismo di deamidazione ossidativa perde di nuovo ammoniaca **, l'azoto delle purine è eliminato sottoforma di acido urico, quelle delle primidine sotto forma di ammoniaca.** Dopo l'eliminazione dell'azoto quello che rimane della loro molecola fa a formare il propionilcoA passando per la MetilmaloilcoA che è intermedio della degradazione della valina, è substrato delle vie di degradazione degli amminoacidi per poi arrivare a succinil coA. Proprionil coA carbossilato dalla carbossilasi biotina dipendente formando D metilmaloilcoA, un'epimerasi va da d a L, e infine una mutasi sposta il gruppo carbossilico andando a formare succinil coA. Questa mutasi è stato il primo esempio di un enzima che usava il coenzima b12.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Vie di recupero

Le basi puriniche e pirimidiniche libere formate dalla degradazione di DNA e RNA sono in gran parte salvate e riutilizzate per formare nuovi nucleotidi attraverso vie più semplici e meno dispendiose ad opera di fosforibosil-transferasi

Adenina + PrPP → AMP + PPi

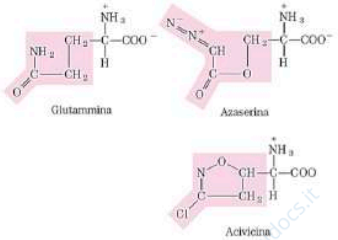
Guanina + PrPP → GMP + PPi

Reazioni simili sono state dimostrate anche per le pirimidine

Tante delle basi sono salvate grazie alle vie di recupero più semplici e meno dispendiose. Ci sono alcuni esempi per capire quanto l'inibizione di purine e primidine sia stata studiata per mettere a punto dei farmaci chemioterapici che inibiscono queste vie, vedendo appunto le somiglianze strutturali tra farmaco e substrato. Ad esempio siccome la glutammina è donatore di gruppi amminici, per farmaci con strutture simili alla glutammina sono degli inattivatori analoghi del substrato, ma ci sono farmaci che inibiscono il trasferimento del gruppo metile da uracile a timina come nel **fluorouracile**. Oppure se io vado a bloccare la deidrofolatoreduttasi blocco la formazione del tetraidrofolato che non si forma e si alterano le vie di sintesi di purine e primidine e quindi **metotrexato** e **aminopterina** si legano e bloccano la formazione del tetraidrofolato. Si è anche visto che la deidrofolatoreduttasi dei batteri ha meccanismo di reazione un po diverso ed è inibito dal **trimetroptim** che si lega alla deidorfolatoreduttasi solo batterica infatti è usato come antibiotico.

Dalla conoscenza delle vie metaboliche e degli enzimi allo sviluppo dei farmaci

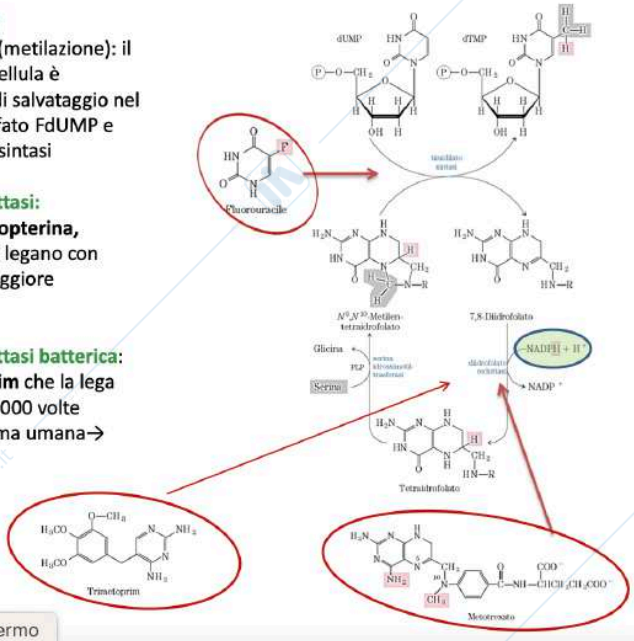
1) Gln aminotransferasi
(la Gln è donatore di gruppi aminici nella biosintesi dei nucleotidi) : uso di inattivatori enzimatici analoghi al substrato → chemioterapici



2) Timidilato sintasi:
Da uracile a TIMINA (metilazione): il **Fluorouracile** nella cellula è convertito dalle vie di salvataggio nel nucleoside monofosfato FdUMP e inattiva la timidilato sintasi

3) Diidrofolato reduttasi:
Metotrexato e **aminopterina,** analoghi del folato si legano con affinità 100 volte maggiore all'enzima

4) Diidrofolato reduttasi batterica:
inibita dal **trimetoprim** che la lega con affinità circa 100000 volte maggiore dell'isoforma umana→ antibiotico.



Istantanea Schermo

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

APPROFONDIMENTO VITAMINE:

Gli alimenti possono essere divisi in:

- Macronutrienti: grassi, carboidrati e proteine
- Micronutrienti : vitamine e minerali

Il contenuto energetico degli alimenti si calcola in base al calore liberato dalla combustione totale di un alimento posto in un calorimentro ma noi usiamo per lo più l'atp. I **minerali** servono: come ioni nella trasmissione dell'impulso nervoso, nell'attivazione dei muscoli scheletrici come nel caso dello ione calcio ma anche come cofattori. Ricordiamoci che bastano in concentrazioni minime. Ad esempio abbiamo visto ferro (EME), magnesio (funzionamento chinasi), selenio (della glutatione reduttasi), lo zinco (delle cabrossiterminali, non visto in dettaglio come le altre).

Vitamine idrosolubili

Vitamina C: è antiossidante, è usata nelle difese immunitarie, per rafforzare le ossa, cicatrizzare le ferite ed aiutare contro le anemie. Ricordiamoci che l'abbiamo trovata nella formazione di idrossiprolina a partire da prolina in cui l'acido ascorbico diventava deidroascorbato. È anche importante per l'assorbimento di ferro non-EME, ma anche per il suo ruolo si scavenger antiossidante che viene qui considerata come facente parte di un ciclo in cui la vitamina c è rigenerata nella sua forma attiva anche ad esempio dal glutatione, una volta ossidata non può essere rigenerata, non c'è un sistema enzimatico per fare questo, ,ma la vitamina e può contribuire a mantenere il pool ridotto di vitamina c che catalizza idrossilazione della prolina nel collagene, quindi con eccesso di vitamina e si può rigenerare vitamina c e viceversa.

Vitamina B1: la forma attiva è la TPP, con l'anello tiazolico.

Vitmina B2: è quella con la Flavina. Può accettare due idrogeni e quindi partecipare a reazioni di ossidoriduzione.

Vitamina B3: a cui è legata l'importanza di nadh e nad+ nelle ossidoriduzioni

Vitamina B8\H: è quella legata covalentemente con un residuo di lisina e permette l'utilizzo di un braccio mobile. È l'enzima delle CARBOSSILASI: quindi piruvato carbossilasu, acetilcoA carbossilasi e propionilcoA carbossilasi.

Vitamina B5: è presente ovunque , c'è un legame tioestere e interviene nel trasferimento di gruppi acetilici.

Biotina, Coenzima A, Lipoato → **Bracci biologici**

Vitamina B6: è legata al piridossalfosfato, che quando accetta un gruppo amminico diventa piridossamina fosfato che può donare gruppi amminici. la B6 non è messa tra le reazioni in cui si libera energia perché il piridossalfosfato è indicato nelle transaminazione quindi non legato alla formazione di energia ma è lo stesso coenzima della glicogeno fosforilasi.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Vitamina B6\cobalamina: è coinvolta nella sintesi della metionina ma anche negli acidi grassi con numero dispari di atomi di C. Tra gli effetti della sua carenza ci sono forme di anemia.

Acido folico: trasferisce gruppi metilici, metilenici e formilici per la sintesi di amminoacidi, pruine e timina. Di nuovo tra gli effetti della sua carenza troviamo l'anemia mentre tra le cause un aumentato fabbisogno a causa di una gravidanza.

Vitamina B12: Per la vitamina B12 c'è da dire del fattore intrinseco, essa favorisce assorbimento del ferro grazie all'interazione con la proteina che si chiama fattore intrinseco ed è per questo che una carenza della vitamina B12 è legata a diverse forme di anemia, quindi il perché come classificazione questa vitamina B12 è considerata come una vitamina legata al processo dell'emopoiesi. Anche l'acido folico causa anemia, è coinvolto nella maturazione dei globuli rossi.

Vitamine liposolubili

Vitamina A: è importante per la vista, per l'epitelio e per la sintesi delle cheratine. La vitamina A deriva dal beta carotene contenuto negli alimenti vegetali, ha lunga code isopreniche e quando è in forma ossidata funziona da segnale ormonale per le cellule epiteliali (infatti è presente in molte creme antirughe); inoltre il cambio di conformazione cis trans della coda isoprenoide è quella che ci permette di vedere, a livello dei coni e dei bastoncelli della retina e porta a livello dell'informazione di cervello.

Vitamina D: regola omeostasi del calcio e del fosforo, la sua carenza può portare a rachitismo di origine alimentare, ipotiroidismo e rachitismo intestinale. la D lavora dunque per il benessere delle ossa (ad oggi è considerata come un ormone perché non solo lavora sull'assorbimento di calcio e fosfato ma anche sul sistema immunitario).

Vitamina K: è un importante fattore nella coagulazione, essa è fornita dai batteri intestinali quindi è raro che manchi in un organismo, nel neonato invece si fornisce una dose di vitamina k per completare quella formata dal latte. la K interviene nel processo della coagulazione che noi abbiamo ricordato nei meccanismi di attivazione proteolitica di alcuni enzimi, e infine la vitamina E che fa da antiossidante per la coda isoprenoide e fa da scavenger per i radicali liberi nel ciclo di passaggio dei radicali liberi.

Vitamina E: sono molto idrofobiche, e si associano di solito ai lipidi. Il mio anello aromatico riesce a distruggere le forme radicaliche più pericolose e di solito la sua assenza è solo nei neonati prematuri.

Vitamina F:è l'acido linoleico ed è a limite tra vitamina e acido grasso.Infine c'è la vitamina F ovvero il fatto che un acido grasso polinsaturi come acido linoleico possa avere un ruolo da vitamina perché è un acido grasso essenziale che noi non possiamo sintetizzare e inoltre perché sappiamo che questi acidi grassi portano più o meno alla stessa quantità di atp,ma il loro ruolo benefico sta nel fatto che vanno ad interagire con le vie di segnalazione della infiammazione, gli acidi omega tre sembra che interferiscano con le vie infiammatorie andando a portare a una riduzione dei mediatori infiammatori mentre gli omega 6 aumentano il livello dei mediatori infiammatori.

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

B1: tiamina pirofosfato, trovata nella piruvato decarbossilasi (processo di fermentazione alcolica)

B2: riboflavina (FAD)

B3: acido nicotinico (NAD)

B5: acido pantoteico (acetil coenzima a9

B6: piridossal fosfato (gligocenolisi)

C: acido ascorbico (idrossiprolina)

B9: biotina, H

Document shared on https://www.docsity.com/it/appunti-completi-intero-programma-biochimica/8230889/
Downloaded by: n7jzxp75qm (samantha.capitani@edu.unifi.it)
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari