

# BIOCHIMICA

La biochimica è lo studio della chimica della vita, un ponte tra biologia e la chimica che studia le reazioni chimiche complesse che danno origine alla vita: oggetto di studio sono le strutture e le trasformazioni dei componenti delle cellule, come proteine, carboidrati, lipidi, acidi nucleici e altre biomolecole.

## AMMINOACIDI

Gli amminoacidi rappresentano i monomeri dei peptidi e specificatamente delle proteine; essi sono composti bifunzionali costituiti dal gruppo funzionale carbossilico (-COOH) e dal gruppo funzionale (-NH<sub>2</sub>).

Si rappresentano con una formula generale definita da un atomo di carbonio centrale a cui sono legati un atomo di idrogeno, un gruppo amminico, un gruppo carbossilico e un gruppo atomico, radicale (simbolo R) o catena laterale. Il gruppo R è diverso da amminoacido ad amminoacido e ne determina le proprietà specifiche.

A seconda della natura della loro catena laterale -R, gli amminoacidi possono essere classificati in 4 gruppi:

- Amminoacidi non polari (idrofobi)
- Amminoacidi polari non carichi (idrofilii)
- Amminoacidi polari acidi
- Amminoacidi polari basici

### GLI AMMINOACIDI SONO ZWITTERIONI

Negli amminoacidi, per la presenza del gruppo carbossilico e del gruppo amminico, si verifica una reazione intramolecolare acido-base: il gruppo carbossilico (-COOH) comportandosi da acido cede uno ione H<sup>+</sup> (trasformandosi nello ione carbossilato -COO<sup>-</sup>) al gruppo amminico (-NH<sub>2</sub>) che, comportandosi da base, lo accetta trasformandosi nello ione -NH<sup>+</sup>. Si forma uno ione dipolare o zwitterione, ovvero uno ione con due cariche opposte che si trovano su due gruppi funzionali diversi.

### CLASSIFICAZIONE AMMINOACIDI

I 20 amminoacidi proteinogenici sono conosciuti anche come amminoacidi standard. Essi vengono suddivisi in 3 gruppi: amminoacidi essenziali, semi essenziali e non essenziali.

Per gli uomini 9 amminoacidi SONO ESSENZIALI perché l'organismo non è in grado di sintetizzarli e devono essere introdotti dall'esterno: isoleucina, leucina, lisina, [metionina](#), fenilalanina, treonina, triptofano, valina e istidina.

Altri amminoacidi possono essere essenziali in alcune fasi della vita, quali l'infanzia e l'adolescenza e/o talvolta durante la malattia: arginina, glicina, cisteina, prolina, glutammina e tirosina.

Il corpo è in grado di produrre autonomamente i 10 amminoacidi NON ESSENZIALI. A questo gruppo appartengono i seguenti amminoacidi: alanina, asparagina, acido aspartico, cisteina, glutammina, acido glutammico, glicina, prolina, serina e tirosina.

### IL LEGAME PEPTIDICO

PEPTIDI: sono biopolimeri costituiti da due o più amminoacidi uguali o diversi uniti da un legame peptidico;

POLIPEPTIDI: costituiti da 20-49 amminoacidi;

PROTEINE: sono biopolimeri formati da molti amminoacidi uniti tra loro da legami peptidici;

Il legame peptidico si forma quando si ha una reazione di condensazione tra il gruppo amminico di un aminoacido ( $-NH_2$ ) e il gruppo carbossilico di un altro aminoacido ( $-COOH$ ), con eliminazione di una molecola di acqua; il legame peptidico è  $-CONH$ .

**CARATTERISTICHE DEL LEGAME PEPTIDICO:**

- Ha il carattere di un doppio legame parziale, quindi è più corto di un legame singolo;
- È rigido e planare, quindi non è possibile la rotazione attorno al legame tra il carbonio carbonilico e l'azoto del legame peptidico;
- In genere è un legame con configurazione trans, a causa di interferenze steriche tra i gruppi -R (i legami tra C $\alpha$  e un gruppo  $\alpha$ -amminico o  $\alpha$ -carbossilico possono ruotare);
- I gruppi  $-C=O$  ed  $-NH$  del legame peptidico non hanno una carica elettrica.

## PROTEINE

Esaminando una proteina nella sua configurazione spaziale, è possibile individuare quattro livelli di organizzazione, dette anche STRUTTURE le quali servono per raggiungere la conformazione nativa che è responsabile della sua funzione.

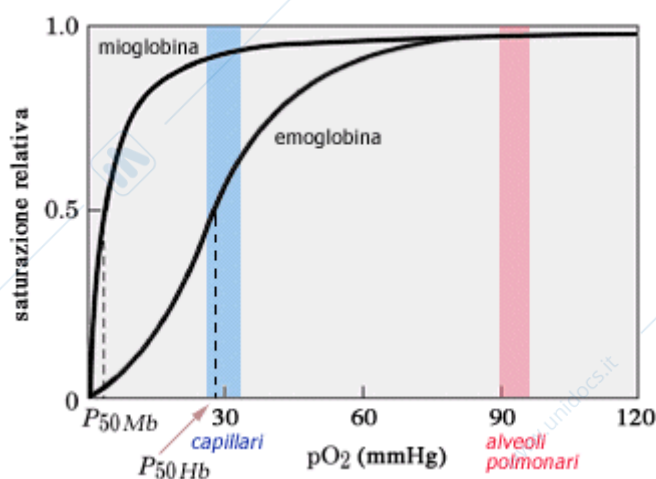
- **STRUTTURA PRIMARIA:** è costituita dall'esatta sequenza degli aminoacidi, tenuti insieme da legami peptidici nella catena polipeptidica; ogni proteina ha la sua sequenza specifica e da essa dipende la sua funzione biologica.
- **STRUTTURA SECONDARIA:** rappresenta la disposizione nello spazio di atomi dello scheletro della proteina; esistono due tipi di struttura secondaria che sono determinati dai legami ad idrogeno che si stabiliscono tra l'ossigeno del gruppo carbonile di un aminoacido e l'idrogeno del gruppo  $-NH$  di un altro aminoacido della stessa catena proteica o tra due catene diverse.  
La struttura secondaria può presentarsi sotto forma di due configurazioni:
  - **A-elica:** caratterizzata da una catena polipeptidica avvolta a spirale su se stessa in senso orario ed è determinata dai legami ad idrogeno intramolecolari con i gruppi R diretti verso l'esterno; questa configurazione conferisce alla proteina un'elevata flessibilità ed elasticità.
  - **B-foglietto ripiegato:** è caratterizzata da più catene polipeptidiche disposte parallelamente l'una accanto all'altra ed è determinata da legami ad idrogeno intramolecolari che si stabiliscono tra il gruppo carbonile e il gruppo  $-NH$  di due catene parallele e da gruppi R che si trovano alternativamente sopra e sotto il piano della molecola.
- **STRUTTURA TERZIARIA:** rappresenta l'organizzazione tridimensionale che la proteina assume nello spazio, essa rappresenta l'ulteriore ripiegamento della catena polipeptidica e dipende dalla struttura primaria della proteina. Si formano dei legami (ionici, van der Waals...) tra le catene laterali dei residui aminoacidi che contribuiscono a far assumere la struttura terziaria.
- **STRUTTURA QUATERNARIA:** è costituita dall'organizzazione delle subunità (tante catene polipeptidiche che costituiscono una proteina) in complessi tridimensionali. Una proteina di forma globulare con struttura quaternaria è l'emoglobina.

## EMOGLOBINA

Questa proteina globulare è composta da quattro catene proteiche, due catene alfa e due catene beta, a sua volta ogni catena contiene un gruppo eme formato da un anello porfirinico che lega al centro un atomo di ferro. L'emoglobina lega l'ossigeno nei polmoni per poi rilasciarlo nei tessuti assolvendo così alla sua funzione di trasporto ed ossigenazione. Nella rappresentazione dell'**emoglobina struttura** l'atomo di ferro è collocato al centro dell'anello porfirinico che lega la molecola di ossigeno che viene trasportato attraverso il sangue a tutte le cellule del corpo: dal punto di vista strutturale quindi l'emoglobina è una proteina tetramerica che può legare fino a quattro molecole di ossigeno. L'emoglobina può assumere due differenti disposizioni: lo stato T (teso) e lo stato R (rilassato), nello specifico l'affinità (rappresenta la forza con cui quella molecola si attacca alla proteina) dello stato R per l'ossigeno è più elevata dello stato T quindi si viene a verificare un'alterazione della conformazione che ne favorisce la conversione nello stato R, si viene così a modificare anche la morfologia delle altre subunità che diventano più affini all'ossigeno. Quindi è il legame dell'ossigeno a scatenare i movimenti che altera la struttura quaternaria della componente proteica e che determinano il passaggio da T a R.

### CURVA DI OSSIGENAZIONE

La curva di ossigenazione indica la % di emoglobina legante ossigeno in funzione della pressione parziale dell'ossigeno.



A livello polmonare la pressione di ossigeno è molto alta (pressione atm = 100 mm Hg) dunque è alta l'affinità per l'ossigeno, cioè tutto l'ossigeno si lega all'emoglobina. Quando la pressione dell'ossigeno cala, per un certo momento l'affinità rimane costante e poi cala drasticamente. A livello dei tessuti periferici, in cui la pressione d'ossigeno arriva a 30-40 mmHg, l'emoglobina riduce notevolmente il suo livello di ossigenazione dunque rilascia ossigeno.

### CHE DIFFERENZE CI SONO TRA EMOGLOBINA E MIOGLOBINA?

La mioglobina è formata da una sola catena, una sola globina quindi da un solo gruppo EME e ha la possibilità di legare un solo ossigeno. L'emoglobina prende ossigeno a livello polmonare e lo porta ai tessuti dove lo cede attraverso i globuli rossi. La mioglobina non è tipicamente presente negli eritrociti, ma è localizzata a livello muscolare. L'emoglobina ha la funzione di trasporto d'ossigeno e ossigenazione continua dei tessuti, mentre la mioglobina rappresenta una riserva d'ossigeno cioè immagazzina l'ossigeno in eccesso che viene rilasciato dall'emoglobina e lo rende disponibile nel momento del bisogno.

La curva di ossigenazione è una sigmoide per l'emoglobina mentre è iperbolica per la mioglobina. Ne segue che a livello periferico, cioè a 30 mm di emoglobina, la mioglobina ha la stessa ossigenazione che ha 100

mm di emoglobina, quindi l'emoglobina è molto più suscettibile alla variazione della pressione dell'ossigeno per quanto riguarda la sua capacità di legare l'ossigeno che a livello polmonare lega e a livello tissutale rilascia. La mioglobina lega l'ossigeno rilasciato dall'emoglobina a livello tissutale e lo rilascia solo in condizioni di ipossia, cioè in mancata disponibilità di ossigeno.

CHE COS'È CHE INTERFERISCE LA CURVA DI OSSIGENAZIONE DELL'EMOGLOBINA?

- **PH: EFFETTO BOHR:** quando ho un calo di pH, l'emoglobina riduce la sua affinità per l'ossigeno, dunque la curva di ossigenazione si sposta verso destra.  
Fisiologicamente se ho un abbassamento di pH, l'emoglobina riduce la sua affinità all'ossigeno e lo rilascia. Infatti come conseguenza del metabolismo si ha un'acidificazione.  
Ad un PH ridotto è necessaria una pO<sub>2</sub> più elevata per raggiungere un dato valore di saturazione.
- **MONOSSIDO DI CARBONIO:** sebbene non è fisiologico ha molta più affinità dell'emoglobina rispetto all'ossigeno.
- **BIFOSFOGLICERATO (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>10</sub>P<sub>2</sub>):** è un intermedio della glicolisi, particolarmente abbondante nei globuli rossi. Il bifosfoglicerato lega l'istidina 143 dell'emoglobina e favorisce la conformazione tesa, quindi la forma de-ossigenata: se i livelli di bifosfoglicerato aumentano, l'emoglobina scarica ossigeno. Infatti se ho una cellula con una glicolisi attiva, significa che sono in forte catabolismo e quindi sono in una condizione di acidosi e quindi ho bisogno di ossigeno.  
Il BFG è indispensabile per favorire la cessione di O<sub>2</sub> da parte dell'Hb.  
Il bifosfoglicerato risulta importante anche per l'adattamento all'altitudine: andando ad alta quota, si ha minore d'ossigeno, quindi cala l'ossigeno dell'Hb.  
Il bifosfoglicerato passa da 5 (livello mare) a 8 mM (montagna), e la cellula cerca di adattarsi aumentando i livelli di BFG, in questo modo fa rilasciare ossigeno all'Hb.

Quindi il BFG:

- stabilizza la **conformazione tesa** dell'emoglobina;
- riduce l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno;
- favorisce il rilascio dell'ossigeno ai tessuti

Il legame dell'emoglobina all'ossigeno è definito COOPERATIVO: poiché il legame di una molecola di ossigeno con una subunità dell'emoglobina, rende le altre subunità più affini.

## ANEMIA FALCIFORME

Minime modifiche strutturali nella proteina possono essere fonti di patologie, in particolare l'Hb presenta 500 varianti genetiche di cui solo una patologia: ANEMIA FALCIFORME.

Si tratta della mutazione di un nucleotide nel gene che codifica la catena B dell'emoglobina.

Quando quel gene viene decodificato a livello ribosomiale, poiché la lettura del codice avviene a triplette e ad ogni tripletta corrisponde un amminoacido, quando cambia anche un solo nucleotide, la lettura totale cambia. La mutazione di quel nucleotide porta ad avere la valina (amminoacido non polare) al posto del glutammato (amminoacido carico) quindi si ha un cambiamento dello stato di carica della proteina in quel punto.

Si crea una regione idrofobica nella catena B, che tende a far associare l'emoglobina, cambiandone la struttura e creando degli aggregati che precipitano. Questo fa assumere al globulo rosso la forma di falce con conseguenti problemi di flusso sanguigno e di ossigenazione.

## ENZIMI

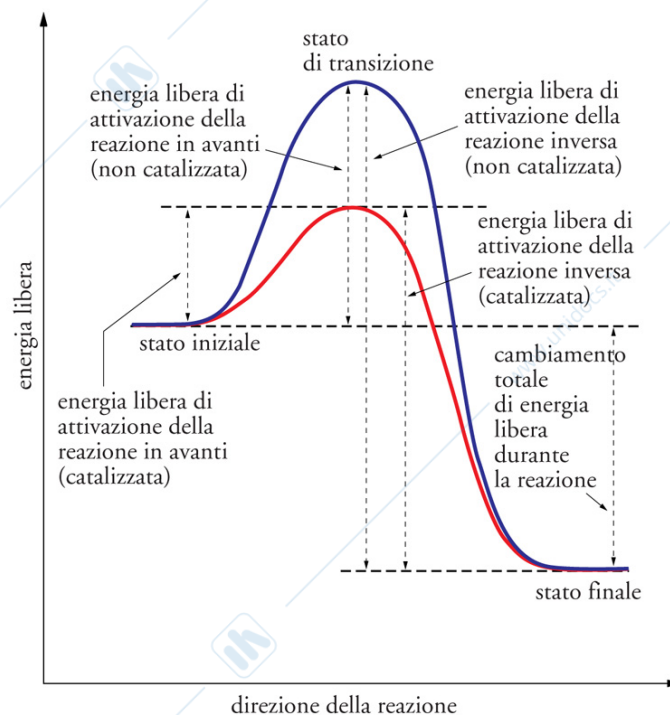
I catalizzatori sono sostanze che aumentano la velocità delle reazioni senza subire modificazioni; un catalizzatore non induce una reazione che non può avvenire, fa solo in modo che avvenga più velocemente; un catalizzatore è una molecola che lega i reagenti e prende parte alla reazione senza però venirne modificato: alla fine, esso ritorna nelle stesse condizioni in cui si trova prima della reazione.

La maggior parte dei catalizzatori biologici è costituita da proteine chiamate ENZIMI i quali sono una speciale classe di proteine globulari.

- Le reazioni chimiche devono avvenire spontaneamente e in tempi brevi, quindi bisogna che siano veloci ed è per questo che intervengono gli enzimi i quali velocizzano una reazione spontanea.

Nelle reazioni chimiche, affinché avvenga la trasformazione dei reagenti in prodotti, è necessario superare un dislivello energetico: STATO DI TRANSIZIONE che rappresenta una fase intermedia della reazione chimica che si ha quando i reagenti si stanno per trasformare nei prodotti di reazione; a livello molecolare, allo stato di transizione corrisponde il complesso attivato nel quale i legami tra i reagenti si stanno rompendo e se ne stanno formando di nuovi. Per far sì che avvenga questo passaggio deve essere presente una energia di attivazione necessaria per far sì che queste molecole superino gli ostacoli che si oppongono alla trasformazione in prodotti.

L'enzima interviene e abbassa l'energia di attivazione, quindi la reazione avviene più velocemente

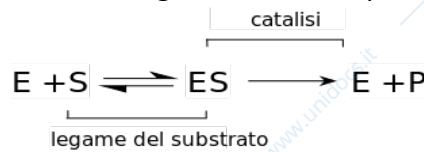


Ogni reazione metabolica presenta un enzima che la catalizza e ogni enzima ha una sua specificità ossia ogni enzima catalizza una reazione.

Gli enzimi sono capaci di legare in maniera specifica un substrato, che veniva chiamato reagente (A), permettendone la trasformazione in prodotto (B). Questo è possibile grazie alla funzione catalizzatrice degli enzimi, cioè alla capacità di abbassare il livello dello stato di transizione e quindi favorirne la trasformazione.

**FUNZIONAMENTO:** Il substrato si lega al sito attivo o sito catalitico dell'enzima, che si forma dalla sua configurazione spaziale, esso è una regione dell'enzima dove avviene la catalisi cioè dove avviene la reazione di trasformazione; il suo sito attivo è conformato in modo da legare un unico substrato. Ogni enzima ha il proprio sito attivo e poi potrà avere, su tutta la molecola, dei siti regolatori allosterici su cui agiscono effettori positivi o negativi che ne inibiscono o favoriscono l'attività.

Il legame del substrato (S) con un enzima (E) dà luogo al complesso enzima-substrato (ES), tenuto insieme da legami chimici. Dal complesso enzima substrato si forma il complesso enzima-prodotto che subito si separa in prodotti (P) ed enzima libero. La forma dell'enzima può cambiare nel corso della reazione, ma al termine recupera sempre la sua forma originale ed è pronto a legare un nuovo substrato. La capacità di un enzima di selezionare esattamente il substrato giusto dipende dai gruppi funzionali che interagiscono in corrispondenza del sito attivo.

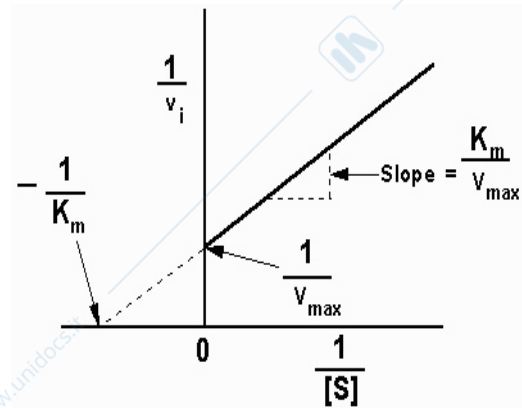
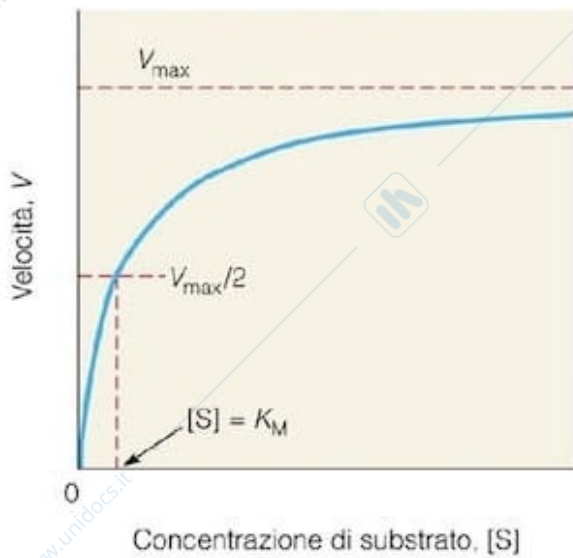


Inizialmente venne proposto il modello dell'enzima chiave serratura per cui l'enzima interagisce con il substrato in maniera specifica. Sull'enzima c'è un sito attivo che ha una geometria ben definita la quale lo rende complementare ad un solo substrato, in questo tipo di modello si suppone che esista un incastro perfetto e si suppone che l'enzima sia una proteina ferma. Questo modello spiega la specificità ma non la stabilizzazione dello stato di transizione.

Ben presto studiando la struttura degli enzimi questo modello venne superato e si utilizzò il modello dell'adattamento indotto secondo cui l'enzima non era una proteina ferma ma era una proteina che si muoveva e cambiava la propria conformazione, dunque la struttura del sito attivo non è rigida ma si modella al substrato quando questo si lega al sito catalitico.

Se io ho un enzima che deve catalizzare una reazione di fosforilazione, quell'enzima sarà una chinasi, mentre se ho un enzima che deve de-fosforilare, quell'enzima sarà una fosfatasi. Gli enzimi che catalizzano le reazioni ossido-riduttive sono chiamati ossido-riduttasi o deidrogenasi.

Gli enzimi si studiano e si caratterizzano attraverso lo studio della loro cinetica, cioè del modo e della velocità con cui fanno avvenire una reazione e la cinetica di riferimento non è valida per tutti è la cinetica di Michaelis-Menten il quale ha elaborato un modello matematico per descrivere la cinetica degli enzimi.



LINEWEAVER-BURKE

La cinetica di Michaelis-Menten mette in relazione la velocità della reazione in funzione del substrato e mi dice che la velocità di una reazione aumenta con l'aumentare del substrato fino ad arrivare alla saturazione.

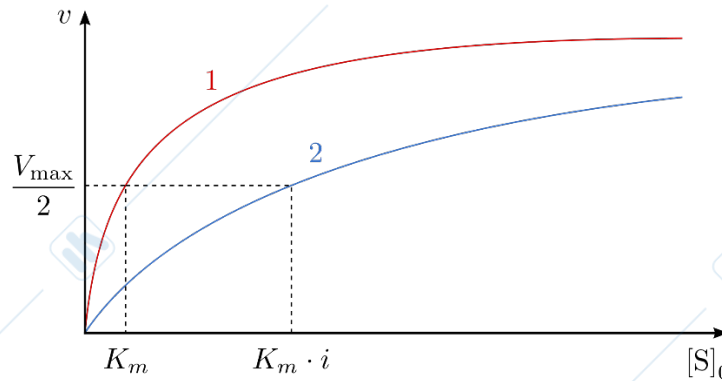
$$V = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S]}$$

Gli enzimi, a causa della loro struttura tridimensionale e della natura chimica delle catene laterali, sono sensibili a variazioni di:

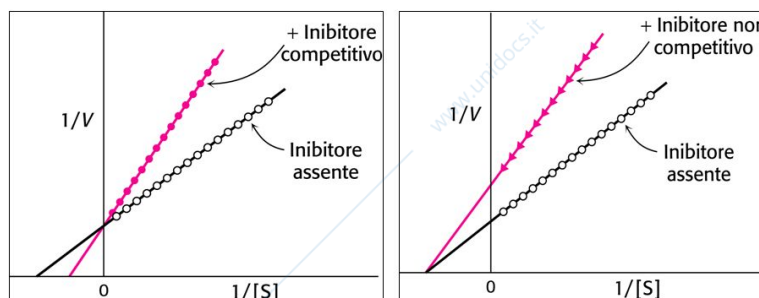
- TEMPERATURA: se le temperature diventano troppo elevate, gli enzimi si denaturano e perdono le proprie funzioni;
- PH: ogni enzima raggiunge il massimo della sua attività a un PH ben definito; se la soluzione diventa più acida o più basica, la sua attività diminuisce.

Un enzima può variare la propria attività se ad esso si legano molecole che agiscono da modulatori positivi e da modulatori negativi. Noi ci concentriamo sugli inibitori ossia molecole capaci di legarsi agli enzimi e di ridurre la velocità delle reazioni che essi catalizzano; essi possono essere:

- COMPETITIVI: è un inibitore enzimatico che segue un meccanismo di inibizione competitiva (reversibile), ovvero compete con il substrato per il legame con il sito attivo dell'enzima e vince quello che è in maggiore concentrazione;



- **NON COMPETITIVI:** è un inibitore enzimatico che segue un meccanismo di inibizione non competitiva, ovvero è capace di legare sia l'enzima, sia il complesso enzima-substrato.



**Inibitore competitivo**  
(I si lega solo a E)

**Vmax = invariata**  
**Km = aumenta**

**Inibitore non competitivo**  
(I si lega sia E sia ES)

**Vmax = diminuisce**  
**Km = invariata**

Gli enzimi non funzionano da solo ma hanno bisogno di COENZIMI, ossia molecole non proteiche che lavorano insieme all'enzima per favorire la realizzazione di quella reazione; il coenzima si assembla alla parte proteica dell'enzima chiamata APOENZIMA a formare l'HOLOENZIMA che è un enzima formato da una parte proteica (apoenzima) e da una parte non proteica (coenzima); sono ad esempio: NAD, FAD e ATP.

## CARBOIDRATI

I carboidrati sono polimeri ossia costituiti da unità ripetute dette monosaccaridi i quali sono uniti insieme da legami chimici, andando a formare lunghe catene di polisaccaridi. I carboidrati sono composti ternari e sono biomolecole monomeriche costituite da due o più gruppi idrossido (-OH) e da un gruppo aldeidico (-CHO) o un gruppo chetonico (C=O).

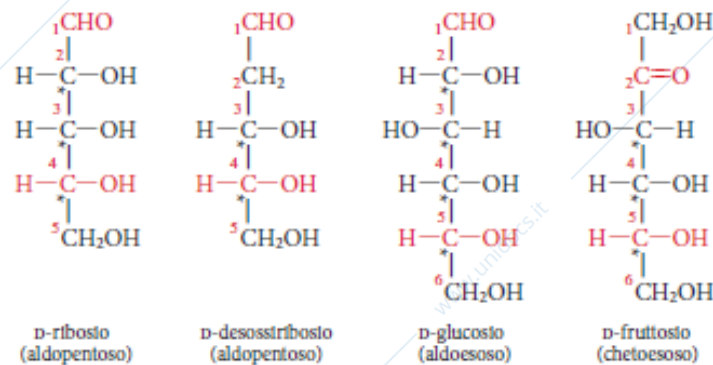
In base alla complessità della loro struttura, i carboidrati sono classificati in:

- **MONOSACCARIDI:** sono zuccheri semplici e sono carboidrati che non possono essere ulteriormente idrolizzati a composti più semplici;
- **OLIGOSACCARIDI:** sono costituiti da un minimo di due fino ad una decina di unità monosaccaridiche unite fra loro dal legame glicosidico; la classe più semplice è rappresentata dai:
  - **DISACCARIDI:** sono costituiti da due unità di monosaccaridi.

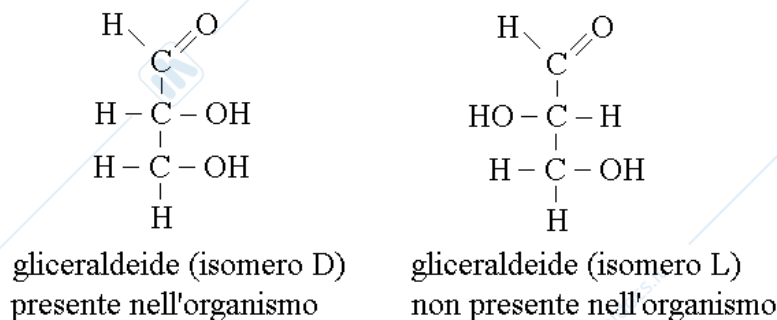
- **POLISACCARIDI:** sono costituiti da diverse decine o centinaia di unità monosaccaridiche unite fra loro dal legame glicosidico.

**MONOSACCARIDI:** I monosaccaridi sono distinti in **ALDOSI** (poli-idrossialdeidi) se il gruppo carbonile presente è aldeidico e in **CHETOSI** (poli-idrossichetoni) se il gruppo carbonile presente è chetonico. A seconda del numero di atomi di carbonio presente nella loro molecola possono essere classificati in **TRIOSI**, **TREOSI**, **PENTOSI**, **ESOSI** ed **EPTOSI**.

L'aldoso e il chetoso più semplici sono due triosi, il gliceraldeide e il diidrossiacetone.



Gli zuccheri vengono anche definiti zuccheri della serie D e zuccheri della serie L e questo dipende dalla configurazione dell'ultimo carbonio; infatti:



- **ZUCCHERI DELLA SERIE D:** il gruppo OH del carbonio asimmetrico più in basso è a DESTRA;
- **ZUCCHERI DELLA SERIE L:** il gruppo OH del carbonio asimmetrico più in basso è a SINISTRA;

In natura i monosaccaridi sono presenti nella forma D.

**DISACCARIDI:** I più importanti sono:

- **SACCAROSIO:** si forma per condensazione di una molecola di glucosio e una molecola di fruttosio ed è uno zucchero non riducente;
- **MALTOSIO:** si forma per condensazione di due molecole di glucosio;
- **LATTOSIO:** si forma per condensazione di una molecola di glucosio e una molecola di galattosio.

**POLISACCARIDI:** i più importanti sono:

- **AMIDO:** è il polisaccaride più abbondante in natura ed è presente quasi esclusivamente nelle cellule vegetali. L'amido, formato da unità di α-glucosio, è costituito da due polimeri: amilosio e amilopectina. L'amilosio è costituito da unità di glucosio, unite da legami 1,4-α-glicosidici, che formano delle catene lineari; e l'amilopectina è formata da catene lineari di unità di glucosio legate

da legami 1,4-a-glicosidici, che si inseriscono lateralmente con legami 1,6-a-glicosidici a formare una struttura ramificata.

- GLICOGENO: svolge una funzione di riserva energetica negli organismi animali; ha una struttura molto ramificata ed è costituito da unità di α-glucosio legate tra loro da legami 1,4 e 1,6-a-glicosidici;
- CELLULOSA: ha una funzione di sostegno nelle piante; ed è costituita da un gran numero di molecole β-glucosio, legate tra loro da legami 1,4-β-glicosidici, che formano catene lineari unite da legami ad idrogeno che si stabiliscono tra i gruppi ossidrilici (OH) di catene adiacenti.

La differenza tra amido/glicogeno e cellulosa è che l'amido/glicogeno sono digeribili, poiché abbiamo enzimi che sono capaci di rompere i legami α, mentre la cellulosa non è digeribile poiché il nostro apparato digerente non possiede enzimi in grado di catalizzare l'idrolisi dei legami β-glicosidici.

### COME VENGONO ASSORBITI I CARBOIDRATI?

La digestione dei carboidrati avviene in varie parti dell'apparato digerente. La prima sede di digestione dei carboidrati è la **bocca**, dove intervengono le amilasi, presenti nella saliva, che sono enzimi capaci di idrolizzare gli zuccheri e quindi tagliano i polisaccaridici a formare zuccheri più semplici (destrine dell'amido che sono prodotti parziali di digestione dell'amido). Nello **stomaco** la digestione dei carboidrati si ferma perché il PH è fortemente acido e l'amilasi sono inattivate. La digestione ricomincia nell'**intestino**, soprattutto a livello dell'intestino tenue, dove vengono riversate le amilasi pancreatiche. Nell'intestino si ha la completa digestione degli zuccheri con formazione di monosaccaridi i quali vengono assorbiti a livello intestinale e sono glucosio, fruttosio o galattosio. Una volta assorbiti, attraverso il circolo linfatico, vengono trasportati al sangue e quindi al fegato che è la centrale di comando poiché è il fegato che decide di usare i principi nutritivi.

Il meccanismo di assorbimento passivo di glucosio sfrutta dei trasportatori, si usano i carrier del glucosio (proteine GLUT); sono presenti 5 diversi tipi di GLUT ed essi hanno lo scopo di captare il glucosio da parte di diversi tessuti in funzione dei livelli ematici. Il glucosio e il galattosio entrano nell'eritrocita attraverso il GLUT 2 con un meccanismo di importazione con il sodio ed è un simporto; il fruttosio usa il GLUT 5 che è una proteina che si satura molto più facilmente quindi la quantità di fruttosio che riesce a fluire è più bassa. Gli zuccheri assorbiti all'interno dell'intestino vanno a finire nel metabolismo.

### FUNZIONE DEI CARBOIDRATI:

- Rappresenta una fonte di energia immediatamente disponibile;
- Costituiscono una riserva energetica;
- Funzione plastica, in quanto entrano nella costituzione di materiali strutturali essenziali per l'organismo.

## METABOLISMO

Metabolismo rappresenta l'insieme delle reazioni chimiche e degli scambi energetici che avvengono all'interno di ciascun organismo e che vanno a costituire le vie metaboliche e possono essere:

- Vie di utilizzo dei macronutrienti che vengono degradati per scopi energetici;
- Vie di sintesi delle molecole utili alla funzionalità delle cellule;

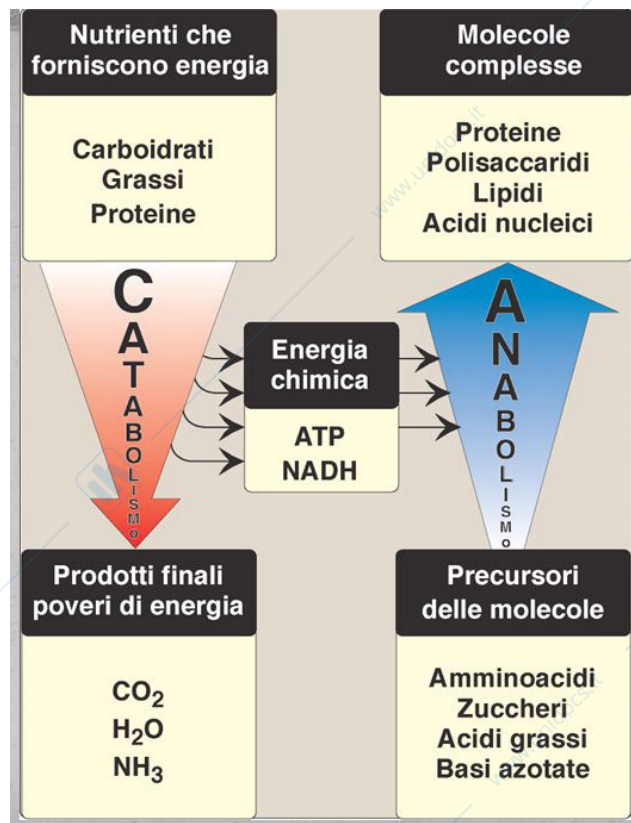
Il metabolismo può essere diviso anche in:

- Metabolismo basale: mi definisce il consumo energetico del metabolismo in condizioni di completo riposo;
- Metabolismo non basale quando mi muovo e ho bisogno di più energia;

E' tuttavia possibile distinguere due diversi settori, il catabolismo e l'anabolismo:

1. Catabolismo qui sono compresi i processi di demolizione delle molecole complesse, assunte sotto forma di sostanze nutritive, che vengono così ridotte a molecole semplici; lo scopo è quello di recuperare l'energia in esse contenute e renderla disponibile; il catabolismo è una via di degradazione. Le vie cataboliche avvengono nel mitocondrio.
2. Anabolismo qui si ha l'utilizzazione dell'energia resasi disponibile con il catabolismo per svolgere le numerose attività della cellula e dell'organismo; l'anabolismo è una via di sintesi. Le vie anaboliche avvengono nel citoplasma.

Fatta eccezione però di una sola via che è la GLICOLISI la quale, pur essendo una via catabolica, avviene nel citoplasma.



## METABOLISMO GLUCIDICO

Il metabolismo glucidico è l'insieme delle vie metaboliche in cui sono coinvolti gli zuccheri (glucidici). Tra i vari zuccheri uno è particolarmente importante: il glucosio.

**GLICOLISI:** È la via metabolica attraverso cui la maggior parte degli organismi ossida il glucosio per trarne energia. Si tratta di un'ossidazione incompleta: da una molecola con sei atomi di carbonio (il glucosio) se ne ottengono due con tre atomi di carbonio ciascuna (l'acido piruvico o piruvato). Il processo, che utilizza NAD<sup>+</sup> e fornisce l'energia necessaria per formare due molecole di ATP.

La glicolisi inizia quando il glucosio arriva al tessuto ed entra dentro la cellula tramite i suoi trasportatori. Fase dell'investimento energetico:

- il glucosio viene fosforilato in posizione 6 dall'ATP per ottenere il glucosio-6-fosfato, grazie all'enzima esochinasi; TAPPA REGOLATA
- il glucosio-6-fosfato si isomerizza in fruttosio-6-fosfato;
- il fruttosio-6-fosfato viene ulteriormente fosforilato da un'altra ATP in posizione 1 così da ottenere il fruttosio-1,6-difosfato, grazie all'enzima fosfofruttochinasi-1; TAPPA REGOLATA
- il fruttosio-1,6-difosfato viene facilmente scissa in due triosi: la gliceraldeide 3-fosfato (un aldoso) e il diidrossiacetone fosfato (un chetoso);
- il diidrossiacetone viene isomerizzato in gliceraldeide 3-fosfato (G3P).

Nelle reazioni metaboliche possiamo individuare dei punti che sono dette tappe limitanti, ossia sono quelle reazioni controllate che mi decidono se la via può proseguire o meno; questi enzimi vengono attivati o inibiti o da metaboliti o da ormoni. Queste tappe vengono dette tappe regolate poiché le trasformazioni attraverso la fosforilazione rappresentano i punti chiave dell'utilizzo del glucosio poiché nel momento in cui viene fosforilato, il glucosio non può più uscire.

Fase di recupero energetico:

- le due molecole di gliceraldeide-3-fosfato subiscono una serie di reazioni intermedie;
- le due molecole di fosfoenolpiruvato vengono convertite in due molecole di piruvato, grazie all'enzima piruvato chinasi. Il piruvato è una molecola a tre atomi di carbonio ed è un  $\alpha$ -chetoacido. TAPPA REGOLATA



Il piruvato può intraprendere due vie diverse e questo dipende se siamo:

- In presenza di ossigeno o In condizioni anaerobiche: abbiamo la RESPIRAZIONE CELLULARE;
- In assenza di ossigeno o In condizioni aerobiche: abbiamo la FERMENTAZIONE;

**FERMENTAZIONE:** In determinate condizioni le cellule non dispongono di ossigeno sufficiente per riossidare il NADH prodotto dalla glicolisi; in questo caso rigenerano il NAD<sup>+</sup> per mezzo della fermentazione che può essere:

- Fermentazione lattica: che riduce il piruvato a lattato grazie all'enzima lattato deidrogenasi. Esso viene prodotto nelle cellule muscolari durante un'intensa attività fisica; infatti in tali condizioni queste cellule producono lattato, il responsabile dell'indolenzimento muscolare al termine di uno sforzo molto intenso. Quando l'apporto di ossigeno torna ad essere normale, il lattato prodotto

viene recuperato, attraverso il ciclo di cori, dal fegato che lo trasforma nuovamente in glucosio attraverso la gluconeogenesi.

- Fermentazione alcolica: che produce etanolo e CO<sub>2</sub> attraverso due reazioni:
  - Il piruvato è decarbossilato grazie all'enzima piruvato decarbossilasi con formazione di acetaldeide;
  - L'acetaldeide viene ridotta ad etanolo grazie all'enzima alcol deidrogenasi, con la contemporanea ossidazione del NADH.

**RESPIRAZIONE CELLULARE:** In presenza di ossigeno abbiamo l'ossidazione completa del piruvato, prodotto dalla glicolisi, il quale viene ossidato a H<sub>2</sub>O e CO<sub>2</sub>; questa fase avviene nel mitocondrio e si ha la produzione di molte molecole di ATP. Questa fase comprende tre vie metaboliche:

- DECARBOSSILAZIONE OSSIDATIVA DEL PIRUVATO;
- CICLO DI KREBS;
- FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA;
- DECARBOSSILAZIONE OSSIDATIVA DEL PIRUVATO:

Avviene nella matrice mitocondriale e comprende due eventi catalizzati dall'enzima piruvato deidrogenasi:

- Si ha l'ossidazione dell'acido piruvico (a 3 atomi di C) a gruppo acetile (a 2 atomi di C) e si ha la riduzione di una molecola di NAD<sup>+</sup> a NADH e si ha la liberazione di 2e<sup>-</sup>, 2 ioni idrogeno e una molecola di CO<sub>2</sub>.
- Il gruppo acetile viene poi unito al coenzima A per formare Acetil-CoA.

- CICLO DI KREBS:

E' una serie ciclica di reazioni che avviene nella matrice mitocondriale; in questa fase viene prodotto acido citrico (6 atomi di C) il quale subisce una serie di reazioni che comportano la riduzione di atomi di C fino a ritornare ossalacetato. In queste reazioni tre volte viene usato come accettore di elettroni il NAD<sup>+</sup> che da ossidato viene ridotto a NADH e una volta il FAD che diventa FADH<sub>2</sub>; si produce anche una molecola di GTP che viene convertita in ATP. Questo ciclo avviene due volte per ogni molecola di piruvato.

Il ciclo di Krebs è costituito da 8 reazioni, ognuna catalizzata da uno specifico enzima:

- L'enzima citrato sintasi catalizza la condensazione dell'acetil-CoA con l'ossalacetato, con formazione del citrato (acido tricarbossilico), a sei atomi di carbonio; TAPPA REGOLATA
- Il citrato attraverso modifiche chimiche forma l'isocitrato;
- L'enzima isocitrato deidrogenasi catalizza la decarbossilazione ossidativa del citrato con formazione di α-chetoglutarato; si ha la perdita della prima molecola di CO<sub>2</sub> e riduzione di un NAD<sup>+</sup>; TAPPA REGOLATA
- L'enzima α-chetoglutarato deidrogenasi catalizza la decarbossilazione ossidativa dell'α-chetoglutarato con formazione di succinil-CoA; si ha la perdita della seconda molecola di CO<sub>2</sub> e la riduzione della seconda molecola di NAD<sup>+</sup>; TAPPA REGOLATA
- Il succinil-CoA viene trasformato in succinato attraverso una sintasi che produce GTP;
- Il succinato viene trasformato da un'altra deidrogenasi in fumarato e si produce un coenzima ridotto che è il FADH<sub>2</sub>;
- Il fumarato viene trasformato in malato;
- Il malato, attraverso una deidrogenasi, viene trasformato in ossalacetato; e si riproduce un'altra molecola di NADH;

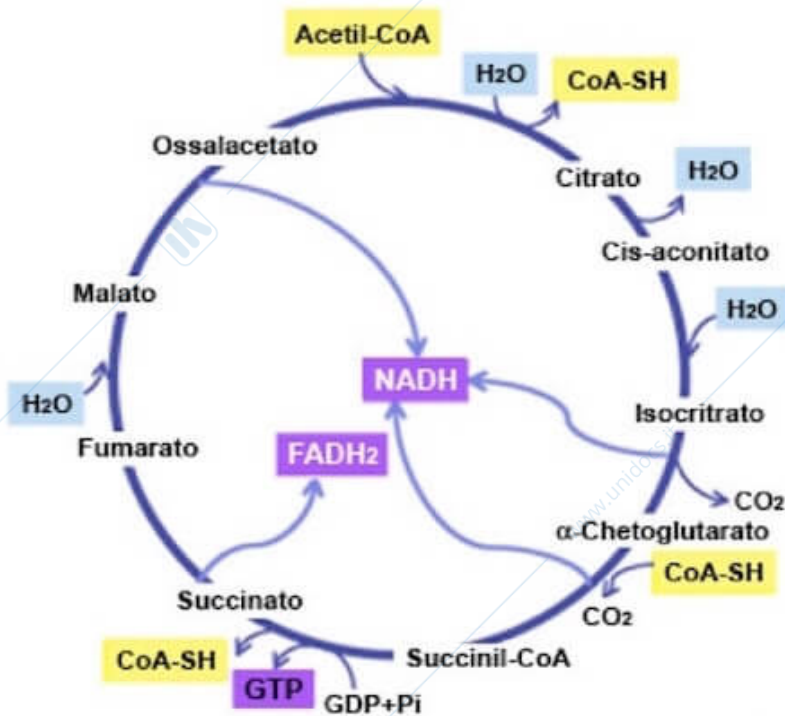
L'ossalacetato può reagire con una nuova molecola di acetil-CoA e dare vita ad un nuovo ciclo di Krebs.

Pertanto il bilancio complessivo del ciclo è:  $2 \text{ acetil-CoA} + 6 \text{ NAD}^+ + 2 \text{ FAD} + 2 \text{ ADP} + 2 \text{ P} + 4 \text{ H}_2\text{O} \rightarrow 4 \text{ CO}_2 + 6 \text{ NADH} + 6\text{H}^+ + 2 \text{ FADH}_2 + 2 \text{ ATP} + 2 \text{ CoA}$  Nel complesso, dunque, le reazioni del ciclo di Krebs portano all'ossidazione completa dei due atomi di carbonio del gruppo acetile.

## CICLO DI KREBS

- > **Luogo:** MATRICE MITOCONDRIALE
- > **Substrato iniziale:** Acetil-CoA
- > **Prodotti finali:**  $6 \text{ NADH} + 6\text{H}^+$   
 $2 \text{ FADH}_2$   
 $4 \text{ CO}_2$

> **Bilancio energetico:** + 2ATP prodotte



## GLICOGENO

Il glicogeno è il polisaccaride di riserva negli animali e si trova localizzato prevalentemente nel fegato e nei muscoli. Le riserve di glicogeno assicurano all'organismo un continuo rifornimento di glucosio e permettono il mantenimento della glicemia entro valori normali anche in condizioni di digiuno. Esso viene infatti sintetizzato dopo i pasti e degradato in corso di digiuno.

> **GLICOGENOLISI:**

La demolizione del glicogeno è detta glicogenolisi, essa si svolge nel fegato e nel muscolo ed è stimolata dal glucagone. Essa è una via catabolica che consiste nel distacco di un glucosio 1-fosfato all'estremità non riducente della molecola grazie all'enzima glicogeno fosforilasi che rompe un legame

a-1,4-glicosidico, ma non è in grado di scindere il legame  $\alpha$ -1,6 glicosidico. Infatti la glicogeno fosforilasi agisce sulle estremità della molecola di glicogeno fino a quando non si avvicina a un punto di ramificazione (quattro unità di glucosio prima della ramificazione) in corrispondenza di un legame a-1,6-glicosidico; qui si blocca e viene sostituita dall'enzima deramificante, che libera una molecola di glucosio e risolve la ramificazione per rendere possibile l'azione della fosforilasi. Il glucosio 1-fosfato viene poi trasformato in glucosio 6-fosfato dall'enzima fosfomutasi. A questo punto il glucosio 6-fosfato può imboccare due vie:

- nel muscolo il glucosio 6-fosfato entra nella glicolisi, dove serve come fonte di energia immediata per la contrazione;
- nel fegato viene convertito in glucosio e rilasciato nel sangue, per mantenere l'omeostasi glucidica nel sangue ;

#### ➤ GLICOGENOSINTESI:

La biosintesi del glicogeno è detta invece glicogenosintesi, essa si svolge anch'essa sia nel fegato che nel muscolo ed è stimolata dall'insulina. E' una via anabolica che ha inizio con l'isomerizzazione del glucosio-6-fosfato in glucosio1-fosfato ad opera dell'enzima fosfomutasi. Successivamente il glucosio-1-fosfato viene attivato a UDP-glucosio con l'intervento di una molecola di UTP (analogo dell'ATP, ma questa volta si trasferisce l'UDP e non il fosfato). L'UDP-glucosio viene aggiunto all'estremità non riducente di una molecola di glicogeno dall'enzima glicogeno sintasi che forma legami  $\alpha$ -1,4-glicosidici; la glicogeno sintasi non riesce a legare tra di loro unità di glucosio se non ha un punto di attacco: allora usa la molecola glicogenina, che è una proteina, che finisce con una tirosina che funziona da innesco per la sintasi, quindi la sintasi attacca la prima unità di glucosio alla glicogenina e da lì inizia. I legami  $\alpha$ -1,6 che costituiscono le ramificazioni del glicogeno si formano con l'intervento di un enzima ramificante che trasferisce sei o sette molecole di glucosio al gruppo ossidrilico sul C-6 del glucosio posto all'estremità di una catena. La formazione delle ramificazioni è importante perché esse rendono la molecola di glicogeno più solubile e facilmente aggredibile dagli enzimi.

Se ho alti livelli di ATP, ha un effetto inibitorio della glicogeno fosforilasi; Il calcio, presente nel muscolo, ha un effetto positivo sulla glicogeno fosforilasi; l'insulina attiva tutte le vie di sintesi anaboliche, e attiva la glicogenosintesi e quindi agisce sulla glicogeno sintasi e la attiva; essa è attiva quando è defosforilata. Il glucagone attiva la glicogenolisi quindi agisce sulla glicogeno fosforilasi quindi è attiva quando è fosforilata.

- GLUCONEOGENESI: viene prodotto glucosio a partire da molecole non glucidiche; in caso di digiuno prolungato è necessario sintetizzare glucosio tramite la gluconeogenesi, che utilizza piruvato, lattato, glicerolo e alcuni amminoacidi.
  - Lattato: Il lattato che si produce nel muscolo, viene riportato al fegato dove viene trasformato in piruvato e usato anche per produrre glucosio; quindi il lattato è un precursore glucogenico.
  - Amminoacidi: gli amminoacidi che costituiscono le proteine, le quali vengono degradate e sintetizzate, possono essere utilizzati a scopi diversi infatti vengono divisi in:
    - Glucogenici : sono usati per produrre glucosio; infatti gli amminoacidi per degradazione formano gli  $\alpha$ -chetoacidi che sono intermedi del ciclo di krebs e quindi possono essere utilizzati per produrre glucosio. (es: fumarato,  $\alpha$ - chetoglutarato);
    - Chetogenici: sono usati per produrre corpi chetonici.

- Glicerolo: il glicerolo è un precursore glucidico perché può essere metabolizzato e trasformato in diidrossiacetone fosfato, che è un intermedio della glicolisi e quindi può essere utilizzato per produrre glucosio. Questo è molto più veloce.

La gluconeogenesi potrebbe essere costituita come una glicolisi svolta a ritroso. In realtà, sebbene molte reazioni di questa via metabolica siano proprio l'inverso di quelle della glicolisi, esistono importanti differenze. Vi sono infatti 3 reazioni della glicolisi che non sono reversibili:

1. la trasformazione del fosfoenolpiruvato in piruvato;
2. la fosforilazione del fruttosio 6-fosfato a fruttosio 1,6-difosfato;
3. la conversione del glucosio in glucosio 6-fosfato;

Per aggirare questi tre ostacoli sono necessarie reazioni diverse catalizzate da enzimi differenti da quelli utilizzati per la glicolisi.

1. La conversione del piruvato in fosfoenolpiruvato non è termodinamicamente possibile a causa dell'elevata positività del  $\Delta G$ , per cui si trasforma dapprima il piruvato in ossalacetato e poi quest'ultimo in fosfoenolpiruvato.  
Però l'ossalacetato, per essere trasformato, deve entrare nel citoplasma ma esso non può uscire dal mitocondrio perché è troppo polare, allora l'ossalacetato viene trasformato in malato il quale esce dal mitocondrio, entra nel citoplasma, dove forma l'ossalacetato che viene trasformato in fosfoenolpiruvato.
2. La defosforilazione del fruttosio-1,6-difosfato a fruttosio-6-fosfato è un po' più semplice e prevede solo l'utilizzazione di un enzima diverso, che è la fosfatasi.
3. Infine la conversione del glucosio-6-fosfato in glucosio viene effettuata da un apposito enzima, che è la fosfatasi, che l'accoppia ad una fosforilazione dell'ADP. Questo enzima è presente esclusivamente nelle cellule del fegato e del rene che, pertanto, sono le uniche che possono distribuire glucosio al resto dell'organismo.

Da un punto di vista energetico, la sintesi di una molecola di glucosio a partire da due molecole di piruvato costa complessivamente sei molecole energetiche: quattro di ATP e due di GTP. È ovvio allora che su questi enzimi specifici della gluconeogenesi si effettui un'importante regolazione: se la glicolisi e la gluconeogenesi procedessero simultaneamente, il risultato sarebbe un inutile consumo di ATP con l'energia dispersa come calore. Le due vie metaboliche sono quindi regolate affinché quando il flusso del glucosio procede attraverso la glicolisi il flusso del piruvato verso il glucosio rallenti, e viceversa.

L'ormone che attiva la gluconeogenesi? GLUCAGONE

### ➤ CICLO DEI PENTOSI

Il glucosio 6-fosfato può essere utilizzato:

- Nella glicolisi dove forma piruvato il quale può formare: lattato, acetil-Coa oppure amminoacidi;
- Forma il glicogeno;
- Fegato per regolare l'omeostasi glucidica;
- Ciclo dei pentosi

Il ciclo dei pentosi è una via ossidativa che viene utilizzata per produrre ribosio e molecole di NADPH + H<sup>+</sup>; essa ha luogo nel citoplasma e ha due scopi diversi:

- Le cellule che si dividono rapidamente utilizzano il ribosio per la sintesi dell'RNA, del DNA, dell'ATP e di numerosi coenzimi;
- Questa via serve per produrre NADPH, utile fonte di elettroni per le reazioni di sintesi di acidi grassi, di colesterolo e di ormoni steroidei; il NADPH serve anche a contrastare gli effetti dannosi dei radicali liberi prodotti dall'ossigeno (GLUCATIONE che è un antiossidante).

## LIPIDI

I lipidi sono molecole lipofile rappresentate prevalentemente dai trigliceridi e dal colesterolo. Essi hanno varie funzioni:

- DEPOSITO: riserva energetica;
- STRUTTURALI: componenti della membrana;
- REGOLAZIONE: ormoni steroidei e Sali biliari;
- TRASPORTO: veicolo vitamine liposolubili;
- TRIGLICERIDI: sono esteri del glicerolo e sono formati da acidi grassi i quali sono lunghe catene idrocarburiche che terminano con un gruppo carbossilico; gli acidi grassi non possono essere sempre sintetizzati ma sono assunti con la dieta. Gli acidi grassi sono divisi in:
  - Saturi: sono formati da una catena idrocarburica costituita da singoli legami C-C. Il più importante è l'ACIDO PALMITICO che ha 16 atomi di C;
  - Insaturi: presentano uno o più doppi legami;
- COME VENGONO DIGERITI/ASSORBITI I LIPIDI?
 

I lipidi che noi introduciamo con la dieta sono riconducibili a tre classi:

  - TRIGLICERIDI;
  - ESTERI DEL COLESTEROLO;
  - FOSFOLIPIDI

A livello della bocca ci sono delle lipasi che nell'individuo adulto sono inattive mentre nel neonato sono attive perché la sua dieta prevede il solo utilizzo di latte, mentre con il raggiungimento dell'età adulta diventa inattiva; e quindi digeriamo i lipidi a livello dello stomaco tramite la lipasi gastrica e a livello intestinale tramite i succhi pancreatici.

Quali sono i prodotti di digestione?

- Gli esteri del colesterolo vengono degradati a formare colesterolo;
- I fosfolipidi formano acidi grassi e monoacilglicerolo;

N.B. Vengono idrolizzate solo le prime due posizioni dell'estere.

Queste molecole diffondono nelle cellule dell'epitelio intestinale, dove sono riconvertite in trigliceridi e inserite in aggregati lipoproteici detti chilomicroni; essi vengono trasferiti dalla mucosa intestinale al sistema linfatico, entrano nel sangue e sono trasportati ai vari tessuti, dove sono utilizzati per ricavare energia o sono immagazzinati come riserva energetica.

COME VENGONO DEGRADATI GLI ACIDI GRASSI?

Giunti nei tessuti, quando siamo in condizioni di digiuno, i trigliceridi sono idrolizzati, attraverso la lipasi, a glicerolo e acidi grassi.

- Gli acidi grassi vanno nel sangue e vengono degradati;

- Il glicerolo, in parte resta nel tessuto adiposo dove viene degradato e in parte va al fegato dove viene utilizzato per produrre glucosio.

La lipasi è un enzima ormono-sensibile perché risponde a livelli di insulina, glucagone e adrenalina; il glucagone e l'adrenalina la attivano; L'insulina la inattiva.

- **B-OSSIDAZIONE:** Gli acidi grassi, per poter essere degradati e quindi per produrre energia, devono essere trasportati nel mitocondrio; questo avviene grazie ad un trasportato che è la carnitina. La carnitina è un  $\gamma$ -amminoacido che consente l'ingresso degli acidi grassi nella matrice mitocondriale attraverso tre reazioni consecutive:
  - Sulla membrana mitocondriale esterna, un enzima catalizza la reazione tra l'acido grasso e il coenzima A per formare l'acil-CoA;
  - L'enzima carnitina aciltrasferasi I, trasferisce l'acile dell'acil-CoA ad una molecola di carnitina formando l'acil-carnitina; l'acil-carnitina diffonde nello spazio intermembrana, poi passa nella matrice attraversando la membrana mitocondriale interna grazie ad un trasportatore proteico;
  - Nella matrice, l'enzima carnitina aciltrasferasi II stacca l'acile dalla carnitina e lo lega al coenzima A, rigenerando l'acil-CoA dove viene progressivamente ossidato attraverso quattro reazioni ripetute in serie e viene prodotto FADH<sub>2</sub>, NADH e acetil-CoA. L'ingresso nella matrice grazie alla carnitina è la tappa limitante per l'ossidazione degli acidi grassi e rappresenta un punto di regolazione metabolica.

Nel caso dell'acido palmitico occorrono 7 cicli di B-ossidazione con produzione di 8 acetil-CoA, 7 di FADH<sub>2</sub> e 7 Di NADH; quindi produco 131 molecole di ATP.

- **CORPI CHETONICI:** I corpi chetonici si identificano come il combustibile alternativo utilizzato in mancanza di altre riserve energetiche. I corpi chetonici sono due molecole: l'acetoacetato e l'idrossibutirrato; essi vengono prodotti dal fegato e poi li dona agli altri tessuti. Nel fegato una piccola quantità di acetil-CoA viene utilizzata per generare i corpi chetonici: l'acido acetoacetico, l'acido  $\beta$ -idrossibutirrico e l'acetone. Mentre l'acetone, essendo molto volatile, viene eliminato con la respirazione, gli altri due composti vengono immessi in circolo e possono essere utilizzati dalle cellule del miocardio, del muscolo scheletrico e in particolare da quelle del cervello come fonte energetica. I neuroni preferiscono il glucosio, ma in condizioni di digiuno prolungato, quando questo zucchero non è disponibile, può adattarsi a usare l'acetoacetato e il  $\beta$ -idrossibutirrato. La produzione di corpi chetonici aumenta considerevolmente in condizioni di febbre elevata, soprattutto nei bambini, e nel diabete mellito a causa di uno sbilanciamento del metabolismo dei carboidrati e degli acidi grassi a favore di questi ultimi. Ciò può condurre a una chetoacidosi<sup>10</sup>, potenzialmente pericolosa per la vita.