

## BIOCHIMICA : IL METABOLISMO

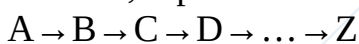
Il metabolismo è la somma di tutte le trasformazioni chimiche che avvengono in una cellula o in un organismo. E' costituito da una serie di reazioni catalizzate da enzimi che formano le vie metaboliche.

### Principi generali

- Le sostanze nutrienti vengono degradate e le grandi molecole vengono costruite passo dopo passo in una serie di reazioni tra loro interconnesse e correlate (Vie metaboliche).
- Una moneta energetica comune a tutte le forme di vita, l'adenosina trifosfato (ATP), mette in collegamento la via di rilascio di energia con la via di richiesta di energia.
- L'ossidazione dei combustibili carboniosi fornisce energia necessaria alla formazione di ATP.
- Le vie metaboliche sono numerose, con un numero limitato di tipi di reazioni e con intermedi in comune.
- Le vie metaboliche sono finemente regolate.

### VIA METABOLICA

E' una sequenza di reazioni chimiche catalizzate da specifici enzimi e di solito con una comune organizzazione spaziale in cui il prodotto della prima è il reagente della seconda, il prodotto di questa è il reagente della terza e così via:



Le molecole prodotte e utilizzate in una via metabolica sono detti intermedi. La velocità di un'intera via metabolica può essere controllata regolando l'attività dell'enzima che catalizza una delle prime reazioni, in genere la più lenta, della via (enzimi regolatori).

Le vie metaboliche

I vari sistemi multienzimatici (le vie metaboliche) cooperano tra loro per adempiere a 4 funzioni:

1. ottenere energia chimica dall'ambiente degradando sostanze nutrienti ricche di energia
2. convertire le molecole delle sostanze nutrienti in molecole caratteristiche della cellula stessa, compresi i precursori delle macromolecole
3. polimerizzare precursori monomerici formando proteine, acidi nucleici, polisaccaridi...
4. sintetizzare e degradare le biomolecole per funzioni specializzate della cellula

**CATABOLISMO:** presiede alla degradazione di sostanze organiche complesse

**ANABOLISMO:** presiede alla sintesi di sostanze organiche complesse.

Ogni reazione del metabolismo è catalizzata da un enzima.

### **Catabolismo**

Il catabolismo è la fase degradativa (ossidativa) del metabolismo, in cui molecole organiche (carboidrati, grassi, proteine) vengono convertite in prodotti finali più semplici (CO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, acido lattico...). Gli atomi di C e O dei composti sono trasformati in CO<sub>2</sub>, principalmente nel Ciclo di Krebs.

Gli atomi di H invece sono eliminati sotto forma di H<sub>2</sub>O

Le vie cataboliche rilasciano energia libera, parte della quale viene conservata mediante la formazione di adenosina trifosfato (ATP) e la riduzione di trasportatori o accettori di elettroni (NADH, NADPH, FADH<sub>2</sub>).

### **Respirazione Cellulare**

Sono i processi catabolici cellulari in cui sono coinvolti il consumo di O<sub>2</sub> e la formazione di CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O dalle molecole dei nutrienti.

E' suddivisa in 3 fasi:

Fase 1: Produzione di acetil- CoA da parte di aminoacidi, acidi grassi e carboidrati

Fase 2: Ossidazione dell'acetil-CoA (Ciclo di Krebs)

Fase 3: Trasferimento degli elettroni e fosforilazione ossidativa (Catena respiratoria)

### **Anabolismo**

L'anabolismo (biosintesi) è la fase in cui vengono sintetizzate molecole complesse come i carboidrati, i lipidi, le proteine e gli acidi nucleici, necessarie per il funzionamento cellulare, a partire da semplici molecole di precursori.

Le reazioni anaboliche hanno bisogno di energia che viene fornita come energia libera di idrolisi dell'adenosina trifosfato (ATP).

Sono vie spesso riduttive, che utilizzano i coenzimi ridotti NADPH, NADH e FADH<sub>2</sub> come donatori di equivalenti riducenti (atomi di H o elettroni).

ATP: moneta di scambio dell'energia. Parte dell'energia libera ottenuta dall'ossidazione delle sostanze nutrienti viene trasformata in ATP, che funge da donatore di energia libera nella maggior parte dei processi che richiedono energia. La sintesi di ATP può avvenire per fosforilazione di ADP da parte di molecole che contengono gruppi fosforici o attraverso la fosforilazione ossidativa nei mitocondri.

Regolazione dei processi metabolici

I processi metabolici sono regolati in tre modi, attraverso il controllo:

- della sintesi dell'enzima
- dell'attività catalitica dell'enzima
- disponibilità dei substrati

## CARBOIDRATI (GLUCIDI)

I carboidrati (o glucidi o zuccheri) sono sostanze composte da 3 elementi: carbonio, idrogeno e ossigeno. Sono prodotti dalle piante verdi e dai batteri per mezzo della fotosintesi, a partire dall'acqua, carbonica e dall'energia catturata dalle radiazioni solari. Sono i composti organici più abbondanti in natura.

Negli alimenti si trovano carboidrati con diversa struttura chimica:

- monosaccaridi (carboidrati semplici composti da una sola molecola)
- disaccaridi (carboidrati complessi composti da 2 molecole)
- oligosaccaridi (carboidrati complessi composti da 3 a 10 molecole)
- polisaccaridi (carboidrati complessi composti da più di 10 molecole)

### Monosaccaridi

Glucosio è aldoso: ha funz carbonilica e poli alcol con 4 centri chirali.

Il fruttosio invece è un chetoso.

Contengono uno o più centri chirali.

I monosaccaridi che si trovano in natura sono otticamente attivi e appartengono alla serie D (i prefissi D destra e L sinistra sono riferiti al C chirale più lontano dal carbonile). Tutti i D hanno la stessa stereochimica, idem per gli L.

In soluzione assumono forme cicliche:

le forme cicliche le troviamo in natura

-il carbonile (C1) non è più libero ma

forma un legame covalente con

uno dei gruppi ossidrilici lungo la

catena (C4 o C5). L'atomo di C1

diventa asimmetrico e viene

definito carbonio anomero. Si

ottengono così 2 forme  $\alpha$  e  $\beta$ ,

dette anomeri, forme isomeriche

che differiscono nella

configurazione dell'atomo di C1. I

monosaccaridi possono andare

incontro a interconversione delle

forme  $\alpha$  e  $\beta$ , passando attraverso

l'intermedio aperto

(mutarotazione) processo che in

vivo è catalizzato dalle mutasi

(forma piranosica: ciclica forma a 6C)

(forma furanosica: ciclica forma a 5C)

### diaccaridi

Sono composti da 2 molecole di monosaccaridi

legati tra loro da legami O-glicosidici.

I disaccaridi più diffusi negli alimenti sono:

- saccarosio (zucchero da cucina), costituito da una molecola di glucosio e una di fruttosio;

- maltosio (presente nei cereali), costituito da due molecole di glucosio;
- lattosio, formato da una molecola di glucosio e una di galattosio.

### OLIGOSACCARIDI

Sono catene da 3 a 10 monosaccaridi. Includono zuccheri come il raffinoso, lo stachioso e il verbascosio, non digeribili per l'uomo, composti da galattosio fruttosio e glucosio. Sono presenti soprattutto nei legumi

### POLISACCARIDI

Sono composti formati da più di 10 monosaccaridi che possono essere disposti in catene lineari o ramificate. Si distinguono in: omopolisaccaridi se contengono soltanto un tipo di monosaccaride, eteropolisaccaridi se sono formati da 2 o più tipi di monosaccaridi. I più importanti sono l'amido, il glicogeno e la cellulosa. Sono costituiti da numerose molecole di glucosio legate tra loro in vario modo (omopolisaccaridi). Nell'amido e nel glicogeno, il legame glicosidico che unisce le molecole di glucosio è di tipo  $\alpha(1 \rightarrow 4)$  per le catene lineari, a livello delle ramificazioni il legame è di tipo  $\alpha(1 \rightarrow 6)$ .

### AMIDO

L'amido (amilosio e amilopectina) costituisce la riserva energetica nel mondo vegetale. Negli alimenti le principali fonti di amido sono: cereali (riso, grano, granturco  $\rightarrow$  pasta, pane) e patate. Assume l'aspetto di granuli a struttura semicristallina di forma e dimensione diversa a seconda della pianta che lo ospita. La cottura dei cibi altera tale struttura rendendola più digeribile. : legame  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ .

### GLICOGENO

Il glicogeno è il carboidrato di riserva animale, presente soprattutto nel fegato e nei muscoli. Negli alimenti il suo contenuto però è privo di significato nutrizionale perché dopo la morte dell'animale il glicogeno è degradato ad acido lattico  
legame:  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ .

### CELLULOSA

Polisaccaridi come la cellulosa, l'emicellulosa, le pectine e le gomme sono i principali componenti della fibra alimentare. La cellulosa è una fibra insolubile costituita da lunghe catene di molecole di glucosio unite da un legame  $\beta(1 \rightarrow 4)$ . E' presente nelle foglie e gambi di vegetali, nell'involucro esterno dei semi (crusca), nei cereali, nei legumi e nella frutta. Le pectine e le gomme, fibre più idrosolubili, sono presenti nella frutta, nei legumi e nelle patate dolci.

### RUOLO DEI CARBOIDRATI NELL'ORGANISMO

- Fonte di energia immediatamente: questa e' la funzione primaria dei carboidrati
- Funzione di riserva di energia (glicogeno)
- Funzione plastica: i carboidrati entrano nella costituzione di materiali strutturali essenziali per l'organismo, quali:  
Glicoproteine  $\rightarrow$  matrice extracellulare e superficie della membrana plasmatica

Glicolipidi → nelle membrane cellulari

## Ruolo del GLUCOSIO

Il nostro organismo utilizza il glucosio come principale sostanza nutriente.

Il glucosio ha tre destini principali:

- Ossidazione a piruvato, un composto a tre atomi di carbonio (fonte di energia);
- Trasformazione in glicogeno che viene accumulato nel fegato e nei muscoli (riserva di energia);
- Ossidazione a pentosio attraverso la via del pentosio fosfato per ottenere ribosio-5-fosfato utilizzato per la sintesi dei nucleotidi (funzione strutturale).

## **METABOLISMO del GLUCOSIO : GLICOLISI**

GLICOLISI → da glucosio a piruvato

GLUCONEGENESI → da piruvato a glucosio

### GLICOLISI (citoplasma)

- E' la via metabolica che estrae energia dal glucosio:
- una molecola di glucosio viene metabolizzata attraverso una serie di reazioni catalizzate da enzimi per generare due molecole di piruvato (un composto a tre atomi di carbonio).
- E' la via centrale del catabolismo del glucosio ed è localizzata nel citosol.
- In alcuni tipi di tessuto e cellule (eritrociti, cervello...) la demolizione del glucosio attraverso la glicolisi è la sola fonte di energia metabolica.

La glicolisi è costituita da 10 tappe e si suddivide in 2 fasi:

- fase preparatoria (tappe 1-5)

- fase di recupero energetico (tappe 6-10)

In entrambe le fasi, alcune reazioni sono reversibili:

lo stesso enzima può catalizzare la reazione in una direzione o in senso opposto. Altre sono irreversibili poiché fortemente esoergoniche. Nelle reazioni sequenziali della glicolisi, tre tipi di reazioni sono particolarmente peculiari:

1. degradazione dello scheletro carbonioso del glucosio per formare piruvato;
2. fosforilazione di ADP ad ATP da parte di un composto ad alta energia che si forma durante la glicolisi; (fosforilazione a livello del substrato)
3. trasferimento di atomi di H o elettroni al NAD<sup>+</sup> generando NADH.

Le tappe più importanti della glicolisi sono quelle irreversibili in vivo: (qui avviene il controllo dell'intero processo)

- trasformazione del glucosio → glucosio-6-fosfato (esochinasi/glucochinasi)

- fosforilazione del fruttosio-6-fosfato → fruttosio-1,6-bisfosfato (fosfofruttochinasi-1)

- trasformazione del fosfoenolpiruvato → piruvato (piruvato chinasi)

### Resa energetica netta della glicolisi

- 2 ATP consumate nella fase di investimento energetico + 4 ATP + 2 NADH (= 2.5 x 2) ATP/NADH) prodotte nella fase di recupero  
Totale:  $4+5-2=7$  ATP/molecola di glucosio.

Destini del piruvato:

Il piruvato può prendere tre strade diverse:

- in condizioni aerobiche viene ossidato ad acetato che nel ciclo di Krebs ed è ossidato ad  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ . Il NADH prodotto viene convertito in ATP nella fosforilazione ossidativa;
- in condizioni anaerobiche (muscolo in attività), e in certi tessuti (retina, eritrociti e cervello) anche in condizioni aerobiche, può essere ridotto ad acido lattico (fermentazione lattica o lattacida) dalla lattato deidrogenasi; la riduzione del piruvato rigenera  $\text{NAD}^+$  (da NADH) che può essere nuovamente ridotto nella fase di recupero della glicolisi.
- In questo modo il glucosio viene convertito in 2 molecole di piruvato generando ATP, mentre NADH e  $\text{NAD}^+$  vengono continuamente interconvertiti senza che si accumuli preferenzialmente l'uno o l'altro;
- in alcuni tessuti delle piante e nei microorganismi in condizioni anaerobiche il piruvato è trasformato in anidride carbonica ed etanolo (fermentazione alcolica).

Ciclo di Cori: cooperazione metabolica tra muscoli scheletrici e fegato

Durante un'attività muscolare intensa, il muscolo scheletrico utilizza le proprie riserve di glicogeno come fonte di energia nella glicolisi.

Durante il periodo di recupero, una parte del lattato formato nel muscolo viene trasportato al fegato e usato per produrre glucosio che è rilasciato nel sangue e ritorna ai muscoli per ripristinare le riserve di glicogeno.

Produzione di acetato dal piruvato (il piruvato è trasformato in acetilcoa)

- Decarbossilazione ossidativa: ossidazione del piruvato ad acetil-CoA ad opera del complesso della piruvato deidrogenasi. Avviene nel mitocondrio.
- Il processo è irreversibile e porta alla rimozione di un gruppo carbossilico sotto forma di  $\text{CO}_2$ .
- Una molecola di  $\text{NAD}^+$  viene ridotta a NADH

acetil coa non solo è il prodotto di tutti i catabolismi ma bisogna ricordarsi che è anche un punto di partenza per anabolismi es degli acidi grassi,

### Vie di alimentazione della glicolisi

Oltre al glucosio molti altri carboidrati possono entrare nella via glicolitica e subire le degradazioni che liberano la loro energia:

- Glicogeno e amido che vengono scissi in glucosio
  - Disaccaridi che vengono idrolizzati in monosaccaridi e forniscono galattosio, fruttosio e glucosio
  - Mannosio proveniente da glicoproteine e polisaccaridi
- Anche i grassi possono fornire molecole che entrano via glicolitica:
- Trigliceridi che nell'idrolisi forniscono Glicerolo

I metaboliti intermedi della glicolisi possono fornire precursori per la sintesi di numerose molecole e macromolecole:

- Aminoacidi
- Nucleotidi
- lipidi
- glicoproteine
- Aminozuccheri
- Glicogeno...

CONSIDERAZIONE 1: variazione di energia libera ( $\Delta G$ ) delle vie metaboliche

- Affinché una via metabolica proceda in una certa direzione deve essere esoergonica in quella direzione ( $\Delta G < 0$ ).
- Se una via è esoergonica in una direzione ne deriva che la stessa via percorsa in direzione inversa è invece endoergonica ( $\Delta G > 0$ ).
- Quindi necessariamente la via in direzione inversa deve seguire un cammino diverso (per es. sarà associata a idrolisi di ATP che fornisce energia).

CONSIDERAZIONE 2: vie anaboliche e cataboliche e loro localizzazione

- Le vie di degradazione e di sintesi sono ben distinte, anche se iniziano e terminano con metaboliti in comune e possono condividere alcuni intermedi o persino alcune reazioni enzimatiche.
- Le vie di degradazione e di sintesi possono anche avere luogo in compartimenti cellulari diversi (es. acidi grassi)
- l'esistenza di vie diverse per i processi degradativi e quelli biosintetici permette una più facile regolazione del metabolismo: uno stesso fattore può così attivare una via ed inibire quella opposta, o viceversa.
- Gli ormoni regolano le vie metaboliche e coordinano l'attività delle cellule dei diversi organi dell'organismo.
- ES: glucagone e insulina, adrenalina

- **CONSIDERAZIONE 3:** regolazione delle vie metaboliche
- In una via metabolica a molte tappe si deve fare una distinzione:
- per alcuni enzimi la reazione dentro la cellula è all'equilibrio: l'attività di questi enzimi è così elevata da convertire il substrato in prodotto alla stessa velocità con cui viene fornito.
- Il flusso attraverso questa tappa è controllato dal substrato.
- In altre tappe la reazione è lontana dall'equilibrio, a causa della bassa attività dell'enzima che la catalizza.
- La velocità di questa reazione non è limitata dalla disponibilità di substrato ma dall'attività dell'enzima.
- Questa è la tappa che limita o controlla la velocità di una via metabolica. In genere sono reazioni esoergoniche.
- Gli enzimi che catalizzano queste reazioni sono il bersaglio della regolazione metabolica.

I legami fra i gruppi fosfato (legami fosforici) sono ad alta energia, cioè liberano energia quando scissi mediante idrolisi ( $\Delta G = -7.3$  kcal/mole).

L'ATP ha 2 legami ad alta energia, mentre l'ADP ne ha uno solo.

- L'energia liberata dalla scissione dell'ATP viene accoppiata a reazioni energeticamente sfavorevoli. ( $\Delta G > 0$ ). Questo avviene soprattutto nelle vie di sintesi (anaboliche).
- La reazione globale assume un  $\Delta G$  negativo e diventa così energeticamente favorevole.
- La reazione avviene spesso con formazione di composti intermedi fosforilati.

Estrazione dell'energia dalle sostanze nutrienti:

- Prima fase: i grandi polimeri (polisaccaridi, proteine, lipidi) presenti negli alimenti vengono degradati in unità più piccole (monomeri);
- Seconda fase: le piccole molecole vengono degradate ad un numero molto piccolo di unità semplici (tra cui Acetil-CoA) che svolgono una funzione fondamentale nel metabolismo;
- Terza fase: viene prodotto ATP dall'ossidazione dell'unità acetile presente nell'acetil-CoA.
- L'ATP rappresenta la principale fonte di energia per la cellula.

Ossidazione dei nutrienti

Gli atomi di H (ioni idruro,  $:H^-$ ) sono rimossi dai composti e legati a coenzimi (NADH e FADH<sub>2</sub>). Gli atomi di C e O dei composti sono trasformati in CO<sub>2</sub>. Tali coenzimi ridotti donano gli atomi di H alla Catena Respiratoria che li trasporta all'accettore finale che è l'O<sub>2</sub> (proveniente dalla respirazione) formando così H<sub>2</sub>O. Durante il trasporto nella catena respiratoria verso l'O<sub>2</sub>, gli H (in realtà sono gli elettroni) liberano ENERGIA la quale viene utilizzata dalla Fosforilazione

Ossidativa per sintetizzare ATP (a partire da ADP e Pi).

Solo una parte dell'energia liberata dalla ossidazione completa dei composti viene intrappolata sotto forma di legami ad alta energia (ca. il 40%). Il resto viene disperso come calore.

Flusso degli elettroni (H) e dei coenzimi ossidoreducenti

RESA ENERGETICA delle vie cataboliche

- Per es. dall'ossidazione completa del glucosio si sintetizzano 38 legami ad alta energia (cioè 38 molecole di ATP a partire da 38 ADP e 38 Pi)
- Per es. dall'ossidazione completa di una molecola di acido palmitico (acido grasso a 16 atomi di C) si sintetizzano 129 molecole di ATP

CONSUMO ENERGETICO delle vie anaboliche

- Per la sintesi di proteine: l'aggiunta di ogni aminoacido costa 2 legami ad alta energia (2 ATP si scindono in 2 ADP e 2 Pi)
- Per la sintesi del DNA e dell'RNA: l'aggiunta di ogni nucleotide costa 2 molecole di ATP.
- Per la sintesi del glicogeno: l'aggiunta di ogni molecola del glucosio costa 2 molecole di ATP.

ESEMPI DI FUNZIONI CELLULARI PER CUI E' NECESSARIA ENERGIA

- proliferazione e differenziamento cellulare durante lo sviluppo
- proliferazione cellulare (es. intestino, cute) trasporto attivo attraverso le membrane di molecole e ioni
- immagazzinamento delle riserve energetiche (triacilgliceroli e glicogeno)
- continua sintesi di proteine ed altre macromolecole, delle membrane...

Quesiti:

1. Definizione di Catabolismo e Anabolismo

2. Quali sono le principali funzioni delle vie metaboliche?

3. In che cosa consiste il processo di Respirazione Cellulare in quali fasi si articola?

4. A quale livello si svolge la regolazione di una via metabolica e quali sostanze agiscono da regolatori delle vie metaboliche?

5. Quali sono i prodotti dell'ossidazione delle sostanze nutrienti?

6. Struttura e funzione dell'ATP

7. Vie di sintesi di ATP

8. Quali sono i processi cellulari che richiedono consumo di energia?

9. Quale è la funzione della Catena respiratoria?

10. Quale è la funzione della Fosforilazione ossidativa?

CICLO DI KREBS E FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA

- Un gruppo acetilico, sotto forma di acetyl-CoA (2 atomi di C), è introdotto nel ciclo, combinandosi con l'ossalacetato.
- 2 atomi di C escono dal ciclo sotto forma di CO<sub>2</sub> a livello dell'ossidazione dell'isocitrato e dell' $\alpha$ -chetoglutarato.
- Alla fine del ciclo si rigenera ossalacetato

## Ciclo di Krebs (ciclo degli acidi tricarbossilici o dell'acido citrico)

- Processo ossidativo centrale della respirazione attraverso cui tutti i combustibili metabolici sono catabolizzati nei tessuti
- E' localizzato nei mitocondri
- Ruolo catabolico: operare l'ossidazione dell'acetilCoA
- E' costituito da 8 tappe
- Si possono distinguere due fasi:
  - ossidazione di 2 atomi di C a CO<sub>2</sub> (dalla reazione 1 alla 4)
  - rigenerazione dell'ossalacetato (dalla reazione 5 alla 8)
- Importante: è una via anfibolica, entra sia nei processi anabolici sia in quelli catabolici

## Bilancio energetico del ciclo di Krebs

- Nel ciclo di Krebs, l'energia rilasciata dall'ossidazione di una molecola di acetil-CoA viene conservata riducendo contemporaneamente i trasportatori di elettroni NAD<sup>+</sup> e FAD rispettivamente a NADH e FADH<sub>2</sub> e producendo una molecola di ATP.
- $$\text{CH}_3\text{CO-CoA} + 3\text{H}_2\text{O} + 3\text{NAD}^+ + \text{GDP} + \text{FAD} + \text{P}_i \rightarrow 2\text{CO}_2 + \text{CoASH} + 3\text{NADH} + 3\text{H}^+ + \text{GTP} + \text{FADH}_2$$

## Fosforilazione Ossidativa

- E' la sintesi di ATP guidata dal trasferimento di elettroni all'ossigeno.
- Avviene nei mitocondri e determina la riduzione dell'ossigeno molecolare ad acqua.
- Gli elettroni sono forniti da NADH e FADH<sub>2</sub> (sotto forma di ioni idruo H<sup>-</sup>).

## Il flusso elettronico mitocondriale

- La membrana mitocondriale esterna è permeabile a piccole molecole e ioni grazie alla presenza di numerosi canali costituiti dalla proteina porina.
- La membrana mitocondriale interna è impermeabile a quasi tutti gli ioni e piccole molecole compresi i protoni; le specie chimiche che possiedono uno specifico trasportatore sono in grado di attraversare la membrana.
- In questa struttura sono localizzati la CATENA RESPIRATORIA e IL COMPLESSO ENZIMATICA CHE SINTETIZZA ATP

## La Teoria Chemiosmotica di P. Mitchell (1961): Trasduzione di energia attraverso gradienti protonici transmembrana

- La fosforilazione ossidativa è un flusso di elettroni attraverso intermedi proteici redox, trasportatori legati alla membrana mitocondriale che comprendono chinoni, citocromi e proteine ferro-zolfo.
- L'energia libera resa disponibile da questo flusso esoergonico di elettroni è accoppiata al trasporto endoergonico di protoni (H<sup>+</sup>) attraverso una membrana impermeabile ai protoni (la membrana mitocondriale interna); questo trasporto crea un potenziale elettrochimico (differenza di concentrazione di protoni e di carica).

- Il flusso transmembrana di protoni in senso inverso, mediato da specifici canali protonici, fornisce l'energia libera per la sintesi di ATP.

### La catena respiratoria

- Gli elettroni sono incanalati in trasportatori di elettroni universali (NADH) che interagiscono con la catena respiratoria.
- La catena respiratoria è costituita da una serie di trasportatori di elettroni, la maggior parte dei quali sono proteine integrali di membrana (chiamate complessi I-IV) contenenti gruppi prostetici in grado di accettare e di donare uno o due elettroni.
- Ogni componente della catena può accettare elettroni dal trasportatore che lo precede e trasferirli a quello che lo segue, generando una sequenza specifica.
- L'accettore finale è l'ossigeno che si riduce ad acqua:  $\text{NADH} + \text{H}^+ + \frac{1}{2}\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{NAD}^+$
- L'energia ricavata dalle reazioni OX-RED a livello dei complessi I, III e IV è utilizzata per pompare  $\text{H}^+$  dalla matrice allo spazio intermembrana, generando così un gradiente elettrochimico di ioni  $\text{H}^+$ .
- L'energia del gradiente protonico è utilizzata per la sintesi di ATP

### La produzione di calore

- I mitocondri del grasso bruno (presente nell'uomo e nei mammiferi che vanno in letargo) utilizzano ATP per produrre calore.
- La membrana interna di questi mitocondri contiene una proteina chiamata termogenina o proteina disaccoppiante. Questa proteina genera una via di ritorno dei protoni nella matrice senza dover attraversare l'ATP sintasi.
- Per effetto di questo cortocircuito, l'energia prodotta dalle ossidazione non viene conservata sotto forma di ATP ma dissipata come calore, che contribuisce a mantenere la temperatura del corpo.

## METABOLISMO DEI CARBOIDRATI

- **GLUCONEOGENESI**
- GLICOGENOLISI
- GLICOGENOSINTESI

Gluconeogenesi (→ formazione di glucosio da precursori non saccaridici)

- Nella glicolisi il glucosio viene convertito in piruvato, nella gluconeogenesi il piruvato viene convertito in glucosio ma le due vie non sono identiche.
- Altri precursori negli animali sono: lattato, glicerolo e molti degli aminoacidi.
- Negli animali superiori avviene nel fegato e in piccola parte nella corteccia surrenale.

- Il fegato e il rene possono sintetizzare glucosio da lattato, piruvato e aminoacidi.

• La gluconeogenesi è per larga parte l'inverso della glicolisi, in cui la reazione della piruvato chinasi è sostituita dalle reazioni della piruvato carbossilasi e della fosfoenolpiruvato carbossichinasi.

• Le reazioni della fosfofruttochinasi e dell'esochinasi sono sostituite da reazioni catalizzate da fosfatasi.

• La glicolisi e la gluconeogenesi sono regolate da :

1. effetti allosterici
2. fosforilazioni
3. cambiamenti della velocità di sintesi degli enzimi

I precursori non saccaridici del glucosio devono essere convertiti in ossalacetato

Gli eventi metabolici che collegano una bassa [glucosio] con la gluconeogenesi nel fegato

### **Precursori del glucosio**

• Intermedi del ciclo di krebs: citrato, isocitrato,  $\alpha$ -chetoglutarato, succinato, fumarato e malato.

• Aminoacidi glucogenici (raggruppati per sito d'ingresso):

Piruvato:	Succinil-CoA	$\alpha$ -Chetoglutarato	Fumarato:	Ossalacetato
Alanina	Valina	Glutammato	Fenilalanina	Asparagina
Serina	Treonina	Glutammina	Tirosina	Aspartato
Cisteina	Metionina	Prolina		
Glicina I	soleucina	arginina		
Triptofano		Istidina		

- Gli acidi grassi non sono precursori del glucosio perché producono nella loro degradazione solo acetil- CoA che non può essere convertito in piruvato.
- Durante lunghi periodi di digiuno, la loro ossidazione produce una notevole quantità di ATP e NADH che possono essere utilizzati dalla gluconeogenesi.

### **Metabolismo del glicogeno: Glicogenolisi e Glicogenosintesi**

Regolazione della glicogenolisi e della glicogeno sintesi

- Il glicogeno viene sintetizzato e degradato da vie differenti.
- La degradazione e la sintesi sono regolate reciprocamente in parte da una cascata di segnali attivata da ormoni che inducono modificazioni covalenti e in parte da modulatori allosterici.

## METABOLISMO DEL GLUCOSIO NEL FEGATO (metabolismo del glucosio-6-fosfato, G6P)

1. G6P defosforilato dalla glucosio-6-fosfatasi a glucosio libero, che viene esportato nel sangue.
2. G6P incorporato nel glicogeno.
3. G6P ossidato a piruvato:
  - a. per produrre energia
  - b. per sintetizzare acidi grassi, colesterolo, fosfolipidi
  - c. per sintetizzare aminoacidi
4. G6P nella via dei pentosiper produrre NADPH ridotto e ribosio-5-fosfato.

### Regolazione ormonale del metabolismo glucidico

- Il tessuto nervoso, il tessuto muscolare e gli eritrociti utilizzano il glucosio come principale fonte di energia ed è quindi di primaria importanza mantenere costante nel sangue la concentrazione di glucosio.
- Gli aggiustamenti continui necessari a mantenere la concentrazione ematica di glucosio in un range tra 80 e 110 mg/dl richiedono l'azione combinata di tre ormoni: insulina, glucagone e adrenalina.

Questi **ormoni** agiscono sul metabolismo glucidico e lipidico in vario modo:

- **Insulina:** secreta dal pancreas, segnala un eccesso di glucosio nel sangue favorendone l'assorbimento da parte dei tessuti che lo convertono in glicogeno o triacilgliceroli.
- **Glucagone:** secreto dal pancreas quando la concentrazione di glucosio è troppo bassa, stimola il fegato a rilasciare glucosio.
- **Adrenalina:** secreta dalla midollare del surrene, viene rilasciata nel sangue per preparare i muscoli, il cuore e i polmoni ad attività improvvise e violente.

### Effetto dell'insulina e del glucagone sul metabolismo del glucosio

**INSULINA:** diminuzione della glicemia → assunzione di glucosio da parte delle cellule e conservazione sotto forma di glicogeno e triacilgliceroli

Effetto metabolico	Enzima bersaglio
assunzione di glucosio muscolo assunzione glucosio fegato sintesi glicogeno fegato e muscolo	Trasportatore glucosio glucochinasi glicogeno sintasi
glicolisi, produzione di acetyl coa feg e	fosfofruttochinasi-1 complesso piruvato- deidrogenasi
muscolosintesi degli acidi grassi fegato sintesi dei triacilgliceroli tess. adiposo	acetyl coa carbossilasi lipoproteina lipasi

**GLUCAGONE:** aumento della glicemia → produzione e rilascio di glucosio da parte del fegato

Effetto metabolico	Enzima bersaglio
Demolizione del glicogeno fegato  gluconeogenesi fegato mobilizzazione degli acidi grassi tess.adiposo	Glicogeno fosforilasi  fruttosio-1,6-bifosfatasi triaglicerolo lipasi

Glucagone → • Effetti che conducono ad un aumento del livello di glucosio nel sangue.

**ADRENALINA:** preparazione ad un'attività vigorosa

Effetti metabolici	Enzima bersaglio
Demolizione glicogeno feg e muscolo gluconeogenesi glicolisi mobilizzazione acidi grassi tess. Adiposo secrezione glucagone	Glicogeno fosforilasi fruttosio-1,6-bifosfatasi fosfofruttochinasi-1 triaciglicerolo lipasi

### **Diabete mellito**

- Con il termine diabete mellito si indica un gruppo di malattie metaboliche croniche caratterizzate dalla presenza di elevati livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia).
- Responsabili di questo fenomeno sono: insufficiente sintesi, aumento della distruzione e azione inefficace dell'insulina.
- L'iperglicemia è causata da un'inadeguata captazione cellulare del glucosio.
- Poiché la capacità del rene di riassorbire il filtrato urinario è limitata, il glucosio compare nelle urine (glicosuria) .
- La glicosuria causa diuresi osmotica (perdita eccessiva di soluti e acqua causati dalla presenza di alte concentrazioni di filtrato) che nei casi più gravi può portare a disidratazione.

## **METABOLISMO DEI CARBOIDRATI NEL MUSCOLO SCHELETRICO**

- Muscolo a riposo: consumo di acidi grassi (tessuto adiposo), corpi chetonici (fegato) ossidati ad acetil-CoA ( $\rightarrow$  CO<sub>2</sub>).
- Muscolo moderatamente attivo: consumo di acidi grassi (tessuto adiposo), corpi chetonici (fegato) e glucosio del sangue (metabolismo aerobico) ossidati ad acetil-CoA ( $\rightarrow$  CO<sub>2</sub>).
- Muscolo in intensa attività: consumo di glicogeno del muscolo con produzione di lattato (metabolismo anaerobico)  $\rightarrow$  Ciclo di Cori

Ciclo di Cori: cooperazione metabolica tra muscoli scheletrici e fegato

Durante un'attività muscolare molto intensa, il muscolo scheletrico utilizza le proprie riserve di glicogeno come fonte di energia nella glicolisi. Durante il periodo di recupero, una parte del lattato formato nel muscolo viene trasportato al fegato e usato per produrre glucosio che è rilasciato nel sangue e ritorna ai muscoli per ripristinare le riserve di glicogeno.

### *Valori della glicemia*

- Glicemia normale a digiuno: 80-110 mg/dl
- Condizione di alterata glicemia a digiuno (IFG): valori compresi fra 110 e 125
- Alterata o Ridotta Tolleranza al Glucosio (IGT): valori  $>$  di 126 e quando la glicemia due ore dopo il carico di glucosio è compresa tra 140 e 200 mg/dl.
- Diabete certo: valore  $>$  200 mg/dl, rilevato in qualunque momento della giornata o due ore dopo un carico di glucosio.
- IFG ed IGT possono evolvere nel tempo verso un Diabete conclamato.

### *Anormalità metaboliche nel diabete*

- La carenza di insulina blocca l'assunzione appropriata dei nutrienti (carboidrati, acidi grassi e aminoacidi) da parte dei tre principali organi bersaglio: fegato, muscolo e tessuto adiposo.
- Questi organi si comportano come se fossero in condizioni di digiuno prolungato: ne risulta un ridotto catabolismo del glucosio in tutti i tessuti.
- MUSCOLO: + proteolisi
- T. ADIPOSO: + lipolisi (degradazione dei lipidi)
- FEGATO: + gluconeogenesi (substrati aminoacidi: e intermedi del ciclo di krebs)  $\rightarrow$  + glucosio ad un sangue già iperglicemico

Nel fegato risultano aumentate anche l'ossidazione degli acidi grassi, la chetogenesi e la produzione di lipoproteine plasmatiche con conseguente iperlipoproteinemia. Le complicanze a lungo termine del diabete derivano dal danno al sistema cardiovascolare e sono: insufficienza renale, infarto del miocardio, ictus, cecità e neuropatia

## Quesiti

1. Illustrare il ruolo catabolico del ciclo di Krebs
2. Quale e' la funzione della catena respiratoria
3. Spiegare perche' il ciclo di Krebs e' considerato un ciclo anfibolico
4. Descrivere il significato metabolico della Gluconeogenesi
5. Da quali metaboliti e' possibile ottenere glucosio
6. Indicare i destini metabolici del glucosio nel fegato
7. Spiegare come insulina, glucagone e adrenalina regolano il metabolismo del glucosio
8. Descrivere il ciclo di Cori

## METABOLISMO LIPIDI

- I lipidi sono i principali costituenti delle membrane biologiche.
- Sono biomolecole insolubile in acqua ma solubili in solventi organici.
- La loro idrofobicità è dovuta alla presenza degli acidi grassi nelle molecole di lipidi.
- I lipidi svolgono molteplici ruoli biologici:
  - Molecole combustibili
  - Molecole segnale
  - Riserva di energia altamente concentrata
  - Componenti delle membrane

### ACIDI GRASSI (palmitico, oleico)

Gli acidi grassi sono acidi carbossilici con catene idrocarburiche di varia lunghezza e grado di insaturazione.

- Gli acidi grassi a 16 e 18 atomi di C sono i più comuni, la catena idrocarburica è quasi sempre non ramificata e può essere satura o può contenere uno e più doppi legami. I doppi legami nella maggior parte degli acidi grassi sono cis. Negli acidi grassi poliinsaturi i doppi legami sono separati da almeno un gruppo metilenico.

### Acidi grassi definiti omega (w)

- Acidi grassi essenziali presenti in vari tipi di alimenti (omega 3: grasso di pesce, salmone, sgombri, acciughe ecc. nell'olio di pesce; omega 6: noci e oli di soia, di mais, cibi proteici, verdure e cereali) e convertiti in vivo in altri acidi grassi poliinsaturi o altri tipi di lipidi

Catena idrocarburica corta e alto grado di insaturazione conferiscono > fluidità agli acidi grassi e loro derivati.

### Triacilgliceroli o grassi

- Nel nostro organismo gli acidi grassi sono immagazzinati negli adipociti (tessuto adiposo) sotto forma di trigliceridi.

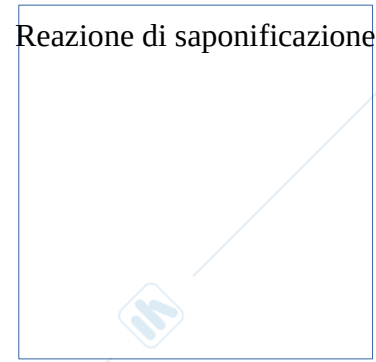
- Svolgono tre specifiche funzioni:
  - Produzione di energia
  - Produzione di calore
  - Isolamento termico
- Sono triesteri degli acidi grassi e del glicerolo:

H<sub>2</sub>C-O-CO-R<sub>1</sub>

H-C-O-CO-R<sub>2</sub>

H<sub>2</sub>C-O-CO-R<sub>3</sub>

Reazione di saponificazione



### FOSFOLIPIDI : fosfogliceridi e sfingolipidi

- I fosfolipidi sono la principale classe di lipidi di membrana
- Sono costituiti da 4 tipi di molecole: acidi grassi, una molecola a cui sono legati gli acidi grassi, un fosfato a cui è legato un alcool.
- Gli acidi grassi costituiscono la porzione idrofobica del lipide mentre il resto della molecola ha proprietà idrofiliche per permettere l'interazione con l'ambiente circostante.
- La molecola a cui sono legate le varie parti del lipide può essere il glicerolo (fosfogliceridi o glicerofosfolipidi) o la sfingosina (sfingolipidi).
- Gli alcoli presenti nei fosfogliceridi sono: serina, etanolamina, colina, glicerolo e inositolo.
- La sfingomielina è uno sfingolipide presente nelle membrane del tessuto nervoso.

### Glicolipidi (glicosfingolipidi)

- Sono lipidi che contengono carboidrati.
- La struttura contiene sfingosina legata ad un acido grasso ed a residui di carboidrati.
- Il glicolipide più semplice, chiamato cerebroside, lega una sola molecola di zucchero (glucosio o galattosio).

I gangliosidi sono glicolipidi più complessi che contengono una catena ramificata di residui saccaridici.

Nelle membrane i glicolipidi sono orientati in modo asimmetrico: i residui di carboidrati sono sempre esposti sul versante extracellulare.

### Colesterolo

- E' un lipide con un nucleo steroideo a cui sono legati una catena idrocarburica e un gruppo ossidrilico.
- Nelle membrane la molecola è orientata parallelamente alla catena degli acidi grassi dei fosfolipidi.
- Nei neuroni costituisce il 25% dei lipidi di membrana.

### METABOLISMO LIPIDICO → BETA OSSIDAZIONE

L'ossidazione degli acidi grassi avviene in tre fasi:

- 1)  $\beta$ -ossidazione in cui gli acidi grassi vanno incontro ad un distacco progressivo di unità bicarboniose nella forma di acetylCoA.
- 2) L'unità acetilica dell'acetyl-CoA viene ossidata a CO<sub>2</sub> nel ciclo di Krebs

3) I trasportatori ridotti NADH e FADH<sub>2</sub> donano i loro elettroni alla catena respiratoria dei mitocondri, attraverso questa via gli elettroni arrivano all'ossigeno con la concomitante fosforilazione di ADP ad ATP.

L'energia rilasciata dall'ossidazione degli acidi grassi viene quindi conservata sotto forma di ATP.

### OSSIDAZIONE DEGLI ACIDI A CATENA PARI

La via di ossidazione degli acidi grassi si divide in due fasi:

- Attivazione e trasporto nei mitocondri degli acidi grassi
- beta-ossidazione degli acil-CoA

### BETA OSSIDAZIONE DEGLI AC. GRASSI A CATENA PARI

Una volta all'interno della matrice mitocondriale, gli acil-CoA vengono degradati mediante l'ossidazione iniziale del carbonio in posizione β e attraverso una serie di passaggi, ciascuno dei quali rilascia un frammento a due atomi di carbonio sotto forma di acetil-CoA dall'acido grasso che viene ossidato. La via metabolica è ciclica poiché ogni passaggio termina con la formazione di un acil-CoA accorciato di due atomi di carbonio che viene sottoposto allo stesso processo nel ciclo successivo.

### BIOSINTESI ACIDI GRASSI

- Molecole di acetil-CoA modificate (malonil-CoA, 3C) sono progressivamente aggiunte alla catena in formazione.
- Es. sette cicli di allungamento producono il palmitoil-CoA che viene idrolizzato a palmitato (acido grasso a 16C).
- Negli animali gli enzimi che catalizzano la biosintesi degli acidi grassi sono organizzati in un complesso enzimatico multifunzionale chiamato acido grasso sintasi localizzato nel citosol

### RELAZIONE TRA SINTESI AC. GRASSI E METABOLISMO DEI CARBOIDRATI

- L'acetil-CoA è un intermedio chiave tra il metabolismo lipidico e il metabolismo dei carboidrati.
- I carboidrati vengono facilmente convertiti in grassi, ma gli animali non possono effettuare la conversione degli acidi grassi in glucosio.

### CHETOGENESI

- Nello stato di digiuno e nello stato diabetico l'ossalacetato viene consumato per la sintesi di glucosio provocando un accumulo di acetil-CoA.
- L'accumulo di acetil-CoA ad un livello superiore a quello che può essere utilizzato per l'ossidazione nel ciclo di Krebs e per la sintesi degli acidi grassi, determina la sintesi dei corpi chetonici: ACETONE, ACETOACETATO e D-β-IDROSSIBUTIRRATO.
- via di formazione dei corpi chetonici è chiamata CHETOGENESI e avviene nel fegato.

## RUOLO DEI CORPI CHETONICI

- I corpi chetonici vengono trasportati dal fegato ai tessuti periferici.
- L'acetone viene eliminato con la respirazione.
- L'acetoacetato e il D-b-idrossibutirrato sono trasportati dal sangue ai tessuti extraepatici dove vengono utilizzati per produrre energia mediante l'ossidazione dell'acetil-CoA, ottenuto dalla scissione dell'acetoacetato.
- Durante il digiuno o in condizioni patologiche (es. diabete), che determinano una carenza di glucosio, alcuni tessuti (t. nervoso, muscolare, corteccia surrenale..) utilizzano i corpi chetonici come principale fonte di unità acetiliche.
- Se la quantità di corpi chetonici prodotta è superiore alla capacità degli organi extraepatici di utilizzarli (es. digiuno prolungato o diabete non controllato), l'aumento eccessivo di corpi chetonici nel sangue (chetosi) provoca un abbassamento del pH generando una condizione chiamata acidosi che può portare a coma e morte.

L'eliminazione del gruppo amminico (-NH<sub>2</sub>) è una tappa obbligata del catabolismo degli AA. Si generano α-chetoacidi

## METABOLISMO DEI COMPOSTI AZOTATI

### AMMINOACIDI E BASI AZOTATE

L'azoto contenuto nella cellula è presente soprattutto negli AMMINOACIDI delle proteine e nelle BASI AZOTATE degli acidi nucleici.

Queste sostanze sono sottoposte ad un continuo ricambio che vede un flusso costante in entrata attraverso gli alimenti e la sintesi endocellulare e in uscita attraverso il loro catabolismo in modo tale che il bilancio dell'azoto sia zero.

Fonte primaria di azoto: amminoacidi forniti dalle proteine alimentari

La maggior parte degli a.a. viene metabolizzata nel fegato

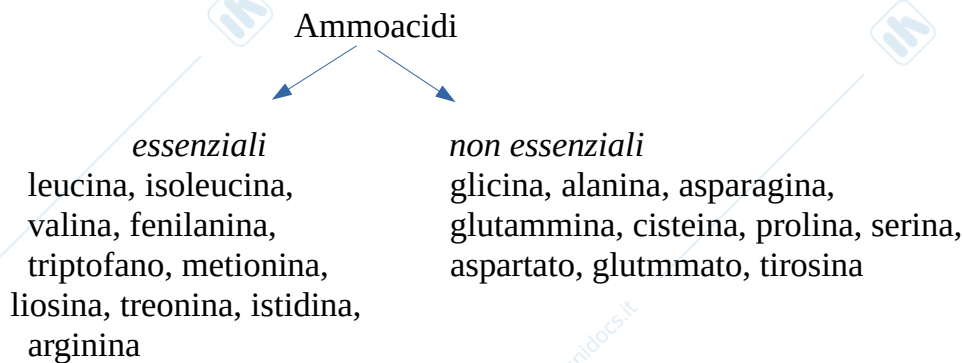
Funzioni degli L-α-amminoacidi

- Substrati per la sintesi proteica
- Componenti di peptidi
- Intermedi metabolici
- Fonte energetica
- Trasporto di azoto (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)
- Precursori per la biosintesi degli altri composti contenenti azoto

Composti derivati	Amminoacidi precursori
Eme	Glicina + succinil CoA
nucleotidi	gluammina, glicina, acido aspartico
carnitina	lisina e metionina
creatina	arginina, glicina, metionina
ammine biogene	istidina → istamina
	triptofano → serotonina
tiroxina e adrenalina	tirosina

taurina nei sali biliari niacina	cisteina triptofano
-------------------------------------	------------------------

Istididina ed Arginina sono essenziali solo per l'animale in accrescimento (Semi essenziali). Sono sintetizzati in quantità limitata, non sufficiente per il fabbisogno proteico dell'animale in accrescimento.



**ESSENZIALI:** il nostro organismo non è in grado di produrli e quindi è costretto ad assimilarli tramite gli alimenti.

#### TURN OVER DELLE PROTEINE

- L'organismo ricava gran parte degli amminoacidi di cui necessita dalle proteine alimentari.
- Mediamente in un giorno vengono degradati 400 g di proteine e ne vengono sintetizzati altrettanti.
- Per essere utilizzate le proteine devono essere "digerite" nel canale digerente, cioè idrolizzate negli a.a. costituenti dalle proteasi (gastriche e pancreatiche) e peptidasi digestive (intestinali).
- Si distinguono: ENDOPEPTIDASI (pepsina, tripsina e chimitripsina) ESPEPTIDASI (le altre). A seconda che agiscano sui legami carboamidici interni, frammentando la molecola in grossi frammenti, o sui legami carboamidici che interessano gli a.a. terminali.
- Gli enzimi proteolitici digestivi si distinguono anche in: ESOCCELLULARI (svolgono azione idrolitica fuori dalla cellula che li produce) ENDOCELLULARI (svolgono l'idrolisi dentro la cellula che li produce).
- Ad eccezione delle peptidasi intestinali (enzimi endocellulari), le proteasi digestive esocellulari sono sintetizzate nella forma inattiva di zimogeni o proenzimi e sono attivate, dopo secrezione, nel lume dello stomaco o dell'intestino.
- Questo serve per proteggere i componenti proteici della cellula dalla proteolisi operata dai suoi enzimi.

**UOMO ADULTO:** proteine corporee circa 12 Kg.

40% nel muscolo di cui 65% miosina ed actina per locomozione e lavoro muscolare, ma anche come fonte di amminoacidi in condizioni di stress. Ma proteine muscolari non sono forma di riserva come glicogeno e lipidi ed una loro perdita porta a perdita di proteine funzionali.

10% tessuti viscerali (fegato, intestino) non mobilizzate rapidamente in condizioni di stress per le loro funzioni vitali

30% nelle pelle e nel sangue lesioni della pelle ed anemia sono presenti in deficit di proteine alimentari

4 proteine: miosina, actina, collagene (strutturali) ed emoglobina (trasporto O<sub>2</sub>) costituiscono circa la metà di tutte le proteine

### CONTINUO RICAMBIO PROTEICO

energia sia per la sintesi che per la degradazione: 15-20 % del bilancio energetico La continua demolizione e sintesi è fondamentale per:

- degradare e rimpiazzare proteine danneggiate
- modificare la quantità relativa di differenti proteine in base alle necessità nutrizionali e fisiologiche
- rapido adattamento metabolico

La regolazione del turnover proteico è influenzata da:

- stato nutrizionale (energetico e proteico)
- ormoni (insulina, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, ormone della crescita)

### IMPORTANZA DEL RICAMBIO DELLE PROTEINE

Il ricambio delle proteine è indispensabile per avere sempre proteine efficienti. Le proteine sono sottoposte ai fattori ambientali che possono influenzarne la struttura, la conformazione e l'attività biologica. La capacità di riparazione delle proteine è limitata. Le molecole proteiche alterate chimicamente vengono degradate in modo preferenziale

L'eliminazione del gruppo amminico (-NH<sub>2</sub>) è una tappa obbligata del catabolismo degli AA. Si generano α-chetoacidi.

- La maggior parte dei gruppi NH<sub>2</sub> degli a.a. in eccesso vengono trasformati in UREA (CICLO dell'UREA)
- mentre i loro scheletri carboniosi vengono trasformati in: AcetilCoA SuccinilCoA Piruvato Intermedi del ciclo dell'acido citrico (ossalacetato, α-chetoglutarato, fumarato) Acetoacetato
- Il principale destino metabolico dello scheletro carbonioso e' la sua conversione in: GLUCOSIO, GLICOGENO e GRASSI
- Il piridossal fosfato ed altri coenzimi svolgono ruoli chiave nella degradazione degli a.a.

Si distinguono 2 fasi nel catabolismo degli aa:

**1a fase: RIMOZIONE DELL'α-AMINOGRUPPO** mediante reazioni di transaminazione e di deaminazione ossidativa che trasformano l'aminoacido nel corrispondente α-chetoacido.

**2a fase: TRASFORMAZIONE DELLO SCHELETRO CARBONIOSO** dell'α-chetoacido in intermedi comuni delle vie metaboliche. Questi intermedi possono essere poi completamente degradati a CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O con produzione di energia (ATP) oppure essere usati per produrre glucosio (→ AMINOACIDI GLUCOGENETICI) o acidi grassi e corpi chetonici (da acetyl-CoA: → AMINOACIDI CHETOGENETICI).

### RIMOZIONE DELL'AZOTO DAGLI AMMINOACIDI

Avviene mediante 2 tipi di reazione:

1. TRANSAMINAZIONE
2. DEAMINAZIONE OSSIDATIVA Attraverso queste reazioni si ha la formazione di ammoniaca (NH<sub>3</sub>) e di aspartato che forniscono ciascuna un amino gruppo nella sintesi dell'urea (H<sub>2</sub>N-CO-NH<sub>2</sub>)

\*La strategia generale del catabolismo degli AA prevede di trasformare i vari AA in glutammato, l'unico AA al quale si può strappare il gruppo  $-NH_2$  con una reazione di deamminazione! \*L'eliminazione del gruppo  $-NH_2$  da un AA avviene in 2 tappe:  
 1) transaminazione dell'AA (che si trasforma nel corrispondente  $\alpha$ -chetoacido) ad opera di una transaminasi, con formazione di glutammato e successiva  
 2) deamminazione ossidativa del glutammato (glutammato deidrogenasi) con rigenerazione di  $\alpha$ -chetoglutarato che può essere riutilizzato in altre transaminazioni.

## TRANSAMINAZIONE

\*Per transaminazione si intende il trasferimento reversibile del gruppo amminico ( $NH_2$ ) da un a.a. ad un  $\alpha$ -chetoacido.

\*Il processo è catalizzato dalle transaminasi o amminotransferasi, enzimi piridossal fosfato dipendenti.

\*Il piridossal fosfato, un derivato della vit. B6 costituisce il gruppo funzionale delle transaminasi che accetta il gruppo  $NH_2$  da un a.a. per trasferirlo all' $\alpha$ -chetoacido con formazione dell'a.a. corrispondente

Tutti gli a.a. escluse prolina, lisina e treonina, sono suscettibili di transaminazione, mentre gli  $\alpha$ -chetoacidi che partecipano al processo sono:  **$\alpha$ -chetoglutarato Piruvato Ossalacetato**. Dipendentemente si hanno tre gruppi di transaminasi denominate: **glutammato, alanina ed aspartato transaminasi** (dal nome dei 3 a.a. che si formano), i quali utilizzano rispettivamente:  **$\alpha$ -chetoglutarato, piruvato ed ossalacetato**, chetoacidi forniti dal metabolismo intermedio.

Le due più comuni reazioni di transaminazione sono quelle catalizzate da:

A) Alanina amminotransferasi, o glutammato piruvato transaminasi (GPT).

B) Aspartato amminotransferasi, nota anche come glutammato ossalacetato transaminasi (GOT)

## CICLO DELL'UREA

Poiché l'ammoniaca è molto tossica per i tessuti, gli animali uretelici allontanano l'azoto amminico sotto forma di urea ( $H_2N-CO-NH_2$ ). L'UREA è prodotta solo nel fegato tramite il ciclo dell'urea che avviene in parte nella matrice mitocondriale e in parte nel citoplasma. La sintesi di una molecola di urea consuma molecole di ATP

## DETOSSIFICAZIONE DELL'AMMONIACA

L'ammoniaca ( $NH_3$ ) partecipa a tutti i processi di sintesi e degradazione degli aminoacidi. Il suo accumulo in concentrazioni eccessive è tossico perciò deve essere detossificata e/o espulsa non appena si genera.

VALORI NORMALI (adulto) : 21 - 50  $\mu\text{mol/l}$  (15 - 60  $\mu\text{g}/100\text{ml}$ )

1) Gli animali acquatici, che possono assumere ed espellere quantità illimitate di acqua, eliminano l'ammoniaca disciolta nell'acqua per diffusione (ammoniotelici).

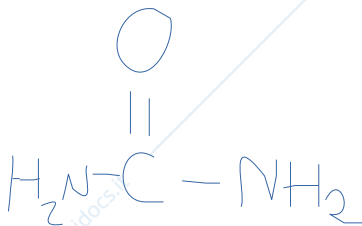
2) Gli animali terrestri, che hanno necessità di non sprecare acqua, la convertono in acido urico e urea.

In particolare: \*Uccelli, rettili terrestri ed insetti convertono l' $NH_3$  in acido urico (uricotelici).

\*Mammiferi convertono l' $\text{NH}_3$  in urea, che è altamente solubile ed elettricamente neutra (ureotelici)

\*Negli organismi ureotelici l' $\text{NH}_3$  è accumulata nei mitocondri degli epatociti. \*Il glutammato rilascia il suo gruppo amminico sotto forma di  $\text{NH}_3$  nei mitocondri del fegato attraverso il processo di deaminazione ossidativa catalizzata dalla L-gluttammato deidrogenasi e l' $\text{NH}_3$  viene trasformata in urea. \*L' urea viene sintetizzata nel fegato (Ciclo dell'urea, noto anche come Ciclo dell'ornitina) e quindi trasportata ai reni per l'escrezione

UREA : prodotta dall'  $\text{NH}_3$  in 4 tappe enzimatiche



Trasporto di  $\text{NH}_3$   
fegato  $\longrightarrow$  glutamina (tessuti)  
alanina (muscolo)

Tutti gli organi degradano amminoacidi con produzione di ammoniaca che deve essere trasportata al fegato per la conversione ad urea. Nella maggior parte dei tessuti l' $\text{NH}_3$  libera si combina con il glutammato formando glutamina (gluttamina sintetasi) che viene trasportata al fegato dove viene idrolizzata dalla glutamminasi.

Glutamminasi nel FEGATO: glutamina + acqua  $\rightarrow$  glutammato + ammoniaca

L' alanina serve come trasportatore di  $\text{NH}_4^+$  e dello scheletro carbonioso del piruvato dal muscolo al fegato.  $\text{NH}_4^+$  viene escreto come urea e il piruvato viene utilizzato per produrre glucosio

## CATABOLISMO DEI NUCLEOTIDI

- $\rightarrow$  Gli acidi nucleici DNA ed RNA sono idrolizzati nei loro nucleotidi da cui vengono rimossi successivamente il gruppo fosfato e il ribosio.
- $\rightarrow$  Le basi azotate sono sottoposte ad una serie di reazioni con lo scopo di renderle più idrofiliche e quindi facilmente eliminabile con le urine:
- $\rightarrow$  1. Le pirimidine sono degradate ad ammoniaca (urea), anidride carbonica e b-alanina o altri composti idrosolubili.
- $\rightarrow$  2. Le basi puriniche sono trasformate attraverso una serie di reazioni di deaminazione in acido urico.

## QUESITI

- 1) I Lipidi: definizione, classificazione e ruoli
- 2) Quali sono i principali lipidi di membrana
- 3) Struttura e funzione dei trigliceridi
- 4) Attraverso quali fasi avviene l'ossidazione completa degli acidi grassi.
- 5) Quale è il ruolo della carnitina nel processo di ossidazione degli acidi grassi
- 6) Quali sono i meccanismi di regolazione del metabolismo degli acidi grassi, sia in termini di ossidazione che di biosintesi.
- 7) In quali condizioni si può avere la formazione dei Corpi chetonici e dove avviene

- 8) Quali sono i corpi chetonici e quale è il prodotto di partenza per la loro formazione?
- 9) Quali tessuti/organi possono usare i corpi chetonici per produrre energia?
- 10) E' possibile produrre acidi grassi a partire da glucosio? Può avvenire anche l'opposto, ovvero è possibile convertire gli acidi grassi in glucosio? Motivare la risposta.
- 11) Descrivere il catabolismo degli amminoacidi
- 12) Che cosa significa essere gluco- o cheto-genico per un amminoacido. Fare almeno un esempio per ogni tipo di a.a.
- 13) Ciclo dell'urea: dove avviene e quale è la sua funzione
- 14) Ciclo glucosio-alanina: in che cosa consiste e dove avviene
- 15) Descrivere quali metaboliti possono generare Acetil-CoA e quali metaboliti possono essere prodotti a partire da Acetil-CoA