Biochimica Umana (G.Raimo)

Fegato

Metabolismo glucidico

GLUT2 è il trasportatore di glucosio negli epatociti. E' molto efficiente, pertanto:

$[GLUCOSIO_{sangue}] = [GLUCOSIO_{epatocita}]$

Appena entrato nella cellula il glucosio è fosforilato dalla **GLUCOCHINASI** (indotta da insulina) e quindi viene avviato verso le varie via anaboliche/cataboliche. Nel fegato la glicolisi è poco efficiente (infatti esso ottiene energia dall'ossidazione degli acidi grassi e degli amminoacidi).
La via dei 5P invece è molto efficiente (circa il 50% del glucosio assunto viene consumato in questo modo).

FRUTTOSIO

Nel fegato è presente la ***fruttochinasi*** (non dipendente da insulina) che fosforila il fruttosio in posizione 1. A seconda delle condizioni energetiche, esso può:

1)Entrare nella glicolisi (conversione in ***GlicerAldeide*** da parte dell'aldolasi e successivamente in ***GA3P*** dall'aldeide glicerica chinasi)
2) Convertito in glucosio (riconvertito insieme alla ***GA3P*** dall'aldolasi a ritroso per la gluconeogenesi)

Il fruttosio può sfuggire al controllo della fosfofruttochinasi. Può quindi causare un accumulo di:

-LATTATO e quindi acidosi
-ACETIL-COA lipogenesi e chetogenesi
-GLICEROLO lipogenesi
-ADP aumento del catabolismo delle purine (URICEMIA)

Preview from Notesale.co.uk
Page 2 of 38

GALATTOSIO

Per essere trasformato in glucosio, il galattosio viene fosforilato a ***Gal1P*** dalla ***galattochinasi***.
Per essere metabolicamente utilizzato esso deve essere convertito in UDP-galattosio.

-***Gal1P uridil transferasi***: Gal1P + UDP-glu →UDP-Gal + Glu1P
-***UDP-Gal-pirofosforilasi*** : Gal1P + UTP → UDP-Gal + PPi

[Quest' ultima reazione è spostata a dx grazie all'enzima pirofosfatasi che sottrae di continuo prodotti (PPi) alla reazione.]

La vera e propria trasformazione del Gal in Glu avviene ad opera dell'enzima ***UDP-Gal-4'-epimerasi***, che provoca l'epimerizzazione del carbonio 4, trasformando nel fegato il Gal in Glu.
[Nella ghiandola mammaria l'enzima operando nella direzione opposta causa la conversione del Glu in Gal.]

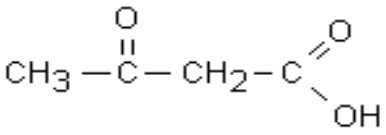
CHETOGENESI

Durante il digiuno l'OAA viene utilizzato per produrre glucosio, e quindi non verrà condensato con l'acetil-CoA per formare citrato ed intraprendere la via del ciclo di Krebs.

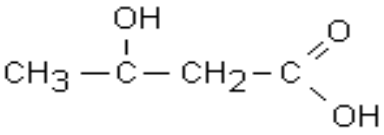
Cosa succede quindi all'acetil-CoA inutilizzato?

Vengono sintetizzati i **CORPI CHETONICI**, essenziali nel metabolismo del sistema nervoso dato che passano facilmente la BEE. Nei mitocondri avviene la condensazione di ***3 Acetil-CoA*** con formazione di ***HMG-CoA*** che sarà poi scisso dalla LIASI in ***Beta idrossibutirrato, acetoacetato e acetone***.

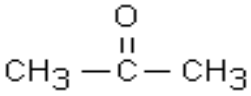
[L'acetone non può essere utilizzato per ricavare energia!]



acido acetacetico



acido β-idrossibutirrico



acetone

I primi due vengono trasportati ai tessuti periferici per la produzione di ATP. L'aceto acetato è riconvertito ad Acetil-CoA attraverso le reazioni seguenti. Il fegato è incapace di utilizzare i corpi chetonici a causa dell'assenza della transferasi che serve ad attivare l'acetoacetato.

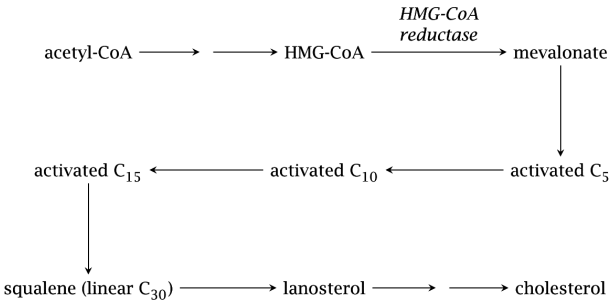
Acetoacetato → Acetoacetil-CoA → 2 Acetil-CoA
[CoA transferasi] [Tiolasi]

Preview from Notesale.co.uk
Page 9 of 38

BIOSINTESI DEL COLESTEROLO

Essa avviene in tutti i tessuti, ma la sede principale è il fegato, il quale in gran parte lo converte in acidi biliari e lo immette in circolo con le lipoproteine. Gli enzimi sono localizzati nel RE. Il colesterolo è un derivato dei triterpeni. L'inizio è uguale alla chetogenesi (***formazione di HMG CoA che verrà poi convertito in MEVALONATO dall'enzima HMG reduttasi***). La reduttasi è bersaglio di farmaci che vengono utilizzati per la riduzione del colesterolo.

Nel citosol il **Mevalonato** è convertito nella molecola base per la sintesi dei terpeni: **IPP**, ***l'isopentil pirofosfato***, che è utilizzato in diverse reazioni di allungamento.



Il colesterolo rappresenta uno dei pochi substrati cellulari che non può essere ossidato completamente a CO_2 e H_2O e non può nemmeno essere escreto come tale. Esso costituisce la struttura fondamentale per:
-Corticosteroidi
-Steroli
-Acidi e sali Biliari
-Ormoni sessuali maschili e femminili.
Il colesterolo esterificato è una molecola fortemente **idrofobica** presente nelle lipoproteine responsabile della formazione delle placche a livello arterioso.

EQUILIBRIO ACIDO-BASE DEI SISTEMI BIOLOGICI

I polmoni, i reni e gli eritrociti contribuiscono al mantenimento dell'equilibrio acido base. I polmoni controllano lo scambio dei gas conl'aria atmosferica. L'emoglobina tampona gli H^+ derivati dall'H_2CO_3. I reni invece riassorbono il bicarbonato e secernono H^+ nel lume.

Il pH fisiologico è 7,4.

Esso viene regolato con:

- **Diluizione**
- **Tamponamento**
- **Escrezione di metaboliti acidi o basici**

Parametri:

$[H^+]$ = 40 nEq/L
pH = 7,4
pCO_2 = 40 mmHg
HCO_3- = 24 mEq/L

Meccanismi di difesa:

- **Sistemi tampone** prima difesa contro gli H+
- **Reni** eliminazione acidi fissi e basi
- **Polmoni** eliminazioni acidi volatili (derivati da nutrienti o dall'acido carbonico)

Preview from Notesale.co.uk
Page 17 of 38

SISTEMI TAMPONE

1) ***HCO_3-***
2) ***HPO_4^{2-}***
3) ***Proteine plamatiche (e.g. ALBUMINA) [attacco a residui di His]***
4) ***Emoglobina [si legano a gruppi amminici liberi delle Lys]***
5) ***NH_3***

RUOLO DEL RENE

Riassorbimento del bicarbonato ed escrezione degli H^+ in eccesso.

RUOLO DEL POLMONE

Eliminazione di acidi volatili attraverso la ventilazione alveolare.

I disordini dell'equilibrio acido base possono avere origine respiratoria o metabolica. La ventilazione e la perfusione sono i principali fattori che controllano gli scambi gassosi. Sia la pO_2 che la pCO_2 hanno influenze sul controllo della respirazione.

Acidosi Metabolica (perdita di HCO_3- a livello renale) → iperventilazione
Acidosi Respiratoria (scarsa eliminazione CO_2 a livello polmonare) → maggior recupero di HCO_3 a livello renale
Alcalosi Metabolica (ritenzione di HCO_3-) → ipoventilazione
Alcalosi Respiratoria (eccessiva perdita di CO_2) → urine alcaline

METABOLISMO DEL TESSUTO ADIPOSO

E' incentrato sulla biosintesi e la degradazione dei trigliceridi.

-***LIPOGENESI*** sintesi di trigliceridi a partire da composti preformati quali Acil-CoA e Gli3P
-***LIPONEOGENESI*** sintesi di trigliceridi ottenuti da fonti diverse dai lipidi

La quota maggiore di acidi grassi proviene dalle lipoproteine plasmatiche, la sitesi ex-novo è modesta (10%). La glicolisi è molto attiva, il glucosio fornisce Acetil-CoA e DHAP, utili per la biosintesi dei trigliceridi.

Il tessuto adiposo non può effettuare la gluconeogenesi poiché mancano gli enzimi **Glu6Fosfatasi** e la **Fruttosio 1-6 Bifosfatasi**.

REGOLAZIONE

INSULINA

- Entrata di Glucosio nell'adipocita attraverso inserimento di GLUT4
- LPL attivata con assorbimento di grassi esogeni
- Inibizione lipolisi (inattivazione trigliceride lipasi)

GLUCAGONE

- Inibizione LPL
- Attivazione trigliceride LIPASI
- Inadeguato rifornimento di glucosio

Preview from Notesale.co.uk
Page 19 of 38

TERMOGENESI

Il tessuto adiposo bruno ha la funzione di produrre calore ed è abbondante nei mammiferi che vanno in letargo e nei neonati. Contiene molti mitocondri e goccioline di **TERMOGENINA**, un disaccopiante della catena respiratoria. La vascolarizzazione è molto estesa ed è innervato da fibre noradrenergiche.

Il tessuto adiposo bianco presenta sia un ruolo ***indiretto*** (produzione di acidi grassi che genereranno calore in altri tessuti) sia un ruolo ***diretto*** nella generazione di calore (produzione del calore in situ tramite rottura del legame estereo tra acidi grassi e glicerolo, il ciclo continuo di idrolisi e riesterificazione dei trigliceridi e lo shuttle del glicerolo).

Il Gli3P viene ossidato nel mitocondrio da un enzima FAD-dependent con **liberazione di calore**.

Gli3P + FAD → DHAP + $FADH_2$ + CALORE

Il freddo stimola la secrezione di NORADRENALINA i cui recettori attivano l'adenilato ciclasi che a sua volta produrrà cAMP. La successiva attivazione della PKA da parte del cAMP porterà ad una maggiore attività della TRIGLICERIDE LIPASI (per l'ossidazione degli acidi grassi mitocondriale che genera calore tramite disaccoppiante) e l'attivazione di CREB che portera alla sintesi della proteina disaccoppiante UCP-1 e LPL.

In particolare, i fosfolipidi delle piastrine svoglono un ruolo fondamentale nella coagulazione e prendono il nome **PF3** (*fattore piastrinico3*). Sia la via estrinseca che la intrinseca hanno come obiettivo la conversione della **protrombina (FII) in trombina**. Essa trasforma il fibrinogeno in monomeri di fibrina che polimerizzano. Qui entra in gioco FXIIIa (transglutammindasi) che rende insolubili questi monomeri formando il reticolo a maglie del coagulo, che intrappola emazie e piastrine.

Il fattore tissutale è un recettore che in presenza di Calcio (grazie al gamma-carbossiglutammato) lega FVII attivandolo. Questo complesso attiverà poi il FX che a sua volta attiverà la protrombina in trombina.

FVa e FXa formano il complesso protrombinasi, catalizzante la formazione della trombina dalla protrombina.

VITAMINA K

Le modificazioni post-traduzionali a carico dei vari fattori della coagulazione avvengono ad opera di una carbossilasi del RE. La vitamina K è un cofattore essenziale di questa carbossilasi. Viene prodotta dai batteri della flora intestinale.

FASI

VASCOLARE
Immediata costrizione indotta dalle **endoteline** dalla **contrazione delle muscolatura liscia** del vaso.

Preview from Notesale.co.uk
Page 34 of 38

PIASTRINICA
Le piastrine sono esposte al sottoendotelio, cosa che attiva il processo di emostasi localizzata. Può essere schematizzata secondo 5 step:

1) ***ADESIONE*** (esposizione del collageno che lega GpIa)
2) ***RILASCIO CONTENUTO DEI GRANULI*** (ADP, trombossano, Ca, serotonina, fibrinogeno)
3) ***AGGREGAZIONE*** (esposizione di un recettore per il fibrinogeno che si lega ad altre piastrine attivate adiacenti)
4) ***FORMAZIONE DEL COAGULO***
5) ***RETRAZIONE DEL COAGULO***

FIBRINOLISI
Il sistema fibrinolitico è fisiologicamente preposto alla dissoluzione dei trombi e dei coaguli di fibrina. Tale compito è svolto dalla **plasmina**, un potente enzima che viene generato da un precursore ematico inattivo, il **plasminogeno**.

L'**ossigeno singoletto** $^1O_2$ si ottiene in seguito a reazione fotodinamica. E' in grado di attaccare i legami C=C, degradando componenti cellulari essenziali. Si forma anche per dismutazione spontanea e con la reazione di **HABER-WEISS**.

Lo **ione superossido** O_2^- si forma a partire dalla riduzione dell'ossigeno per acquisizione di singolo e^-. Può essere generato dalle deidrogenasi flaviniche. Alcuni elettroni sfuggono accidentalmente quando il $CoQH^\cdot$ (radicale semichinonico =1el.) reagisce con l'O_2.

Il **perossido di idrogeno** H_2O_2 nelle cellule rappresenta un blando ossidante. Ad elevate concentrazioni può ossidare i gruppi tiolici (-SH) delle proteine e gli acidi grassi poliinsaturi. Può innescare la reazione di **FENTON**. E' rimosso dalla glutatione perossidasi e dalla catalasi.

PROTEZIONI

ENZIMATICI	SOD CATALASI PEROSSIDASI	
CHIMICI	GSH / VIT.C (scavengers idrofilici)	VIT.E / CAROTENOIDI (idrofobici)

$O_2^- \rightarrow H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$
[SOD] [catalasi]

[può formarsi il radicale ossidrile che non è inattivato dagli antiossidanti!]

H_2O_2 + 2 GSH → GSSG (glutatione ossidato) + 2 H_2O → 2 GSH (glutatione ridotto)
[glutatione perossidasi] [glutatione reduttasi NADPH dipendente]

Preview from Notesale.co.uk
Page 38 of 38