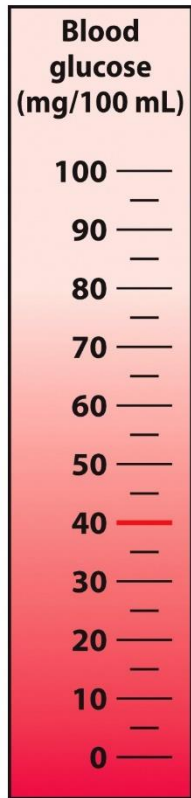


TEMA 1.

GLUCONEOGÈNESI

1. Concepte i importància biològica
2. Localització tissular
3. Seqüència reaccional
4. Precursors de la síntesi de glucosa
5. Regulació coordinada glucòlisi / gluconeogènesi
6. Relacions intertissulars en la síntesi hepàtica de glucosa

HOMEÒSTASI DE LA GLUCOSA



HOMEÒSTASI
(en dejú)
60-100 mg/dL
3.9-5.6 (mmol/L)

Normal range

Subtle neurological signs; hunger
Release of glucagon, epinephrine, cortisol
Sweating, trembling

Lethargy
Convulsions, coma

Permanent brain damage (if prolonged)
Death

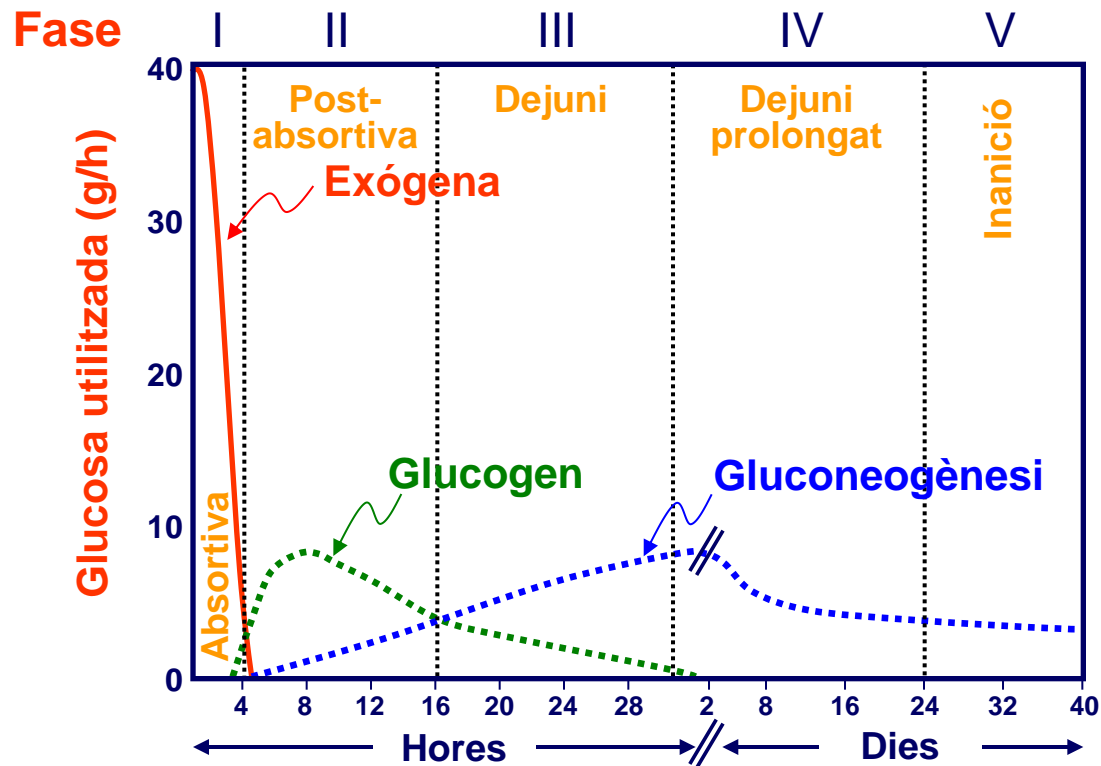
Tipo de diabetes	Tolerancia normal a la glucosa	Hiperglucemia		
		Prediabetes	Diabetes mellitus	
		Alteraciones de la glucemia en el ayuno de la tolerancia a la glucosa	No se necesita insulina	Se necesita para control de la glucemia
Tipo 1		→		
Tipo 2		←		
Otros tipos específicos		←		
Diabetes gestacional		←		
Tiempo (años)		→		
FPG	<5.6 mmol/L (100 mg/100 ml)	<5.6–6.9 mmol/L (100-125 mg/100 ml)	≥7.0 mmol/L (126 mg/100 ml)	
PG de 2 h	<7.8 mmol/L (140 mg/100 ml)	<7.8–11.1 mmol/L (140–199 mg/100 ml)	≥11.1 mmol/L (200 mg/100 ml)	
A1C	<5.6%	5.7–6.4%	≥6.5%	

Fuente: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *HARRISON Principios de Medicina Interna, 18a edición*: www.harrisonmedicina.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos los derechos reservados.

REQUERIMENTS DE GLUCOSA: ~ 160 g/dia (~ 120 g/dia, cervell i sistema nerviós central).

RESERVES DE GLUCOSA (alimentació): ~ 20 g glucosa circulant + ~ 190 g glucogen.

Fases de l'homeòstasi de la glucosa



CONCEPTE DE GLUCONEOGÈNESI: síntesi de glucosa a partir de precursors no glucídics (lactat, aminoàcids, glicerol) (síntesi *de novo*, síntesi de nova glucosa, ≠ glucogenòlisi).

➤ Ruta biosintètica-anabòlica.

➤ Requeriments: ATP, NADH (termodinàmicament favorable).

IMPORTÀNCIA BIOLÒGICA

La **GLUCOSA** és absolutament necessària en mamífers:

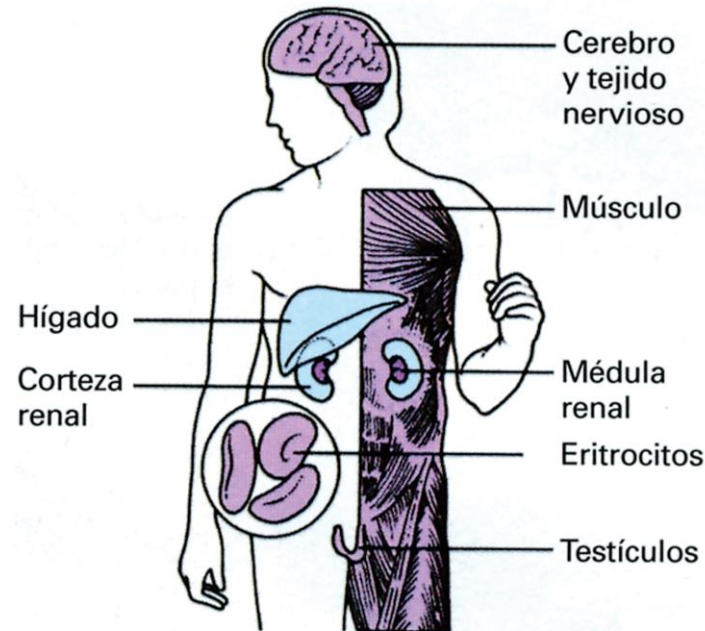
➤ Principal combustible metabòlic per a les cèl·lules de nombrosos teixits; en alguns casos, combustible exclusiu.

➤ Precursor per a la síntesi d'altres biomolècules.

La gluconeogènesi és essencial per mantenir els nivells de glucosa en sang durant els períodes llargs de dejuni i inanició.

TEIXITS QUE UTILITZEN GLUCOSA COM A PRINCIPAL FONT D'ENERGIA: Cerebell i sistema nerviós central, eritròcits (combustible únic), medul·la renal, testicles, pell. Múscul esquelètic durant l'exercici físic.

TEIXITS QUE SINTETITZEN GLUCOSA (GLUCONEOGÈNICS): Fetge (~ 90 %) i ronyó (escorça renal) (~ 10 %).



Tejidos que sintetizan glucosa

Tejidos que utilizan glucosa como principal fuente de energía

REQUERIMENTS PERQUÈ TINGUI LLOC LA GLUCONEOGÈNESI

La gluconeogènesi requereix una font d'energia per a la biosíntesi, poder reductor (NADH) i una font de carboni per a formar l'esquelet carbonat de la glucosa.

- Font d'energia: β -oxidació dels àcids grassos alliberats pel teixit adipós.
- El NADH procedeix de la oxidació del lactat o de la matriu mitocondrial.
- L'estructura carbonada és aportada per tres fonts principals (precursors):
 1. El lactat produït pels teixits anaeròbics (ex. eritròcits) i el múscul en contracció.
 2. Els aminoàcids derivats de les proteïnes musculars.
 3. El glicerol alliberat a partir dels triacilglicerols durant la lipòlisi en el teixit adipós.

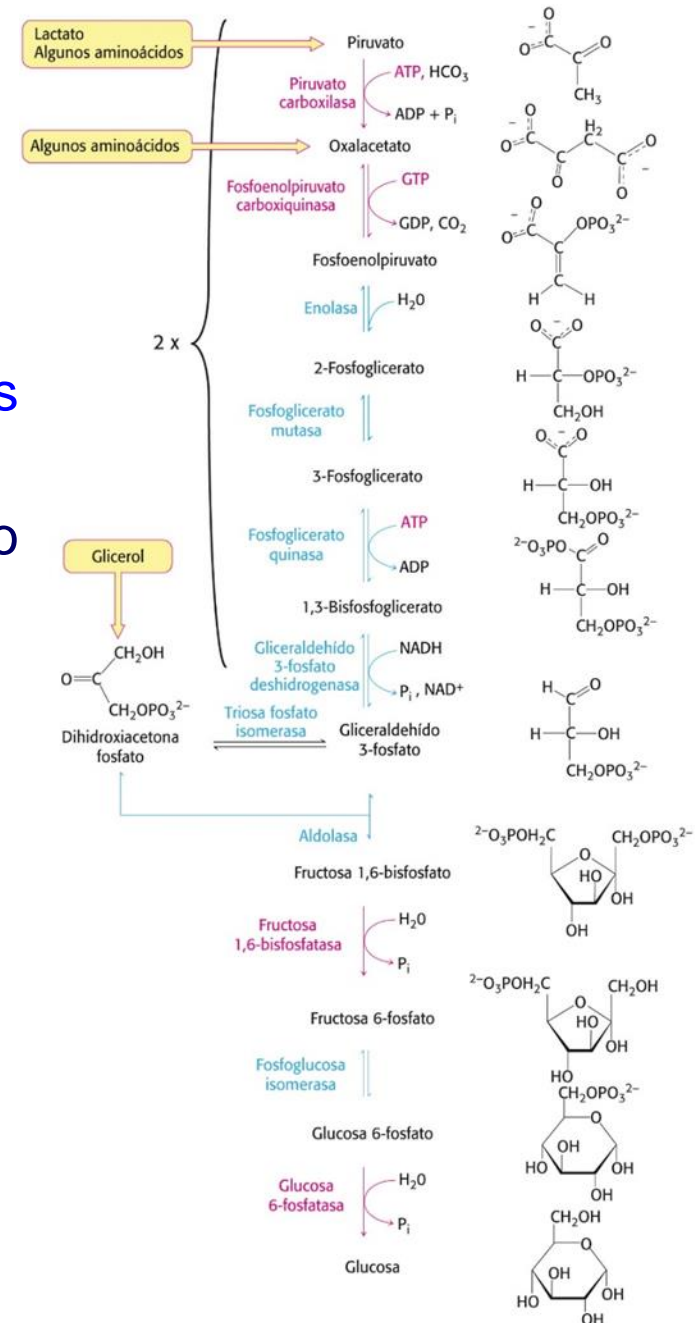






TABLE 14-2 Variacions d'energia lliure de les reaccions glicolítiques (eritròcit)

Glycolytic reaction step	$\Delta G'^{\circ}$ (kJ/mol)	ΔG (kJ/mol)
① Glucose + ATP \longrightarrow glucose 6-phosphate + ADP	-16.7	-33.4 
② Glucose 6-phosphate \rightleftharpoons fructose 6-phosphate	1.7	0 to 25
③ Fructose 6-phosphate + ATP \longrightarrow fructose 1,6-bisphosphate + ADP	-14.2	-22.2 
④ Fructose 1,6-bisphosphate \rightleftharpoons dihydroxyacetone phosphate + glyceraldehyde 3-phosphate	23.8	0 to -6
⑤ Dihydroxyacetone phosphate \rightleftharpoons glyceraldehyde 3-phosphate	7.5	0 to 4
⑥ Glyceraldehyde 3-phosphate + P _i + NAD ⁺ \rightleftharpoons 1,3-bisphosphoglycerate + NADH + H ⁺	6.3	-2 to 2
⑦ 1,3-Bisphosphoglycerate + ADP \rightleftharpoons 3-phosphoglycerate + ATP	-18.8	0 to 2
⑧ 3-Phosphoglycerate \rightleftharpoons 2-phosphoglycerate	4.4	0 to 0.8
⑨ 2-Phosphoglycerate \rightleftharpoons phosphoenolpyruvate + H ₂ O	7.5	0 to 3.3
⑩ Phosphoenolpyruvate + ADP \longrightarrow pyruvate + ATP	-31.4	-16.7 

 3 reaccions de la glucòlisi son irreversibles en condicions fisiològiques, per la qual cosa NO poden funcionar en la direcció de SÍNTESI DE GLUCOSA. Per tant, la gluconeogènesi NO pot ser simplement la ruta inversa de la glucòlisi.

 4 reaccions irreversibles en la direcció de la gluconeogènesi eviten les 3 reaccions irreversibles de la glucòlisi.

 7 reaccions reversibles son comuns a glucòlisi i gluconeogènesi.

GLUCÒLISI

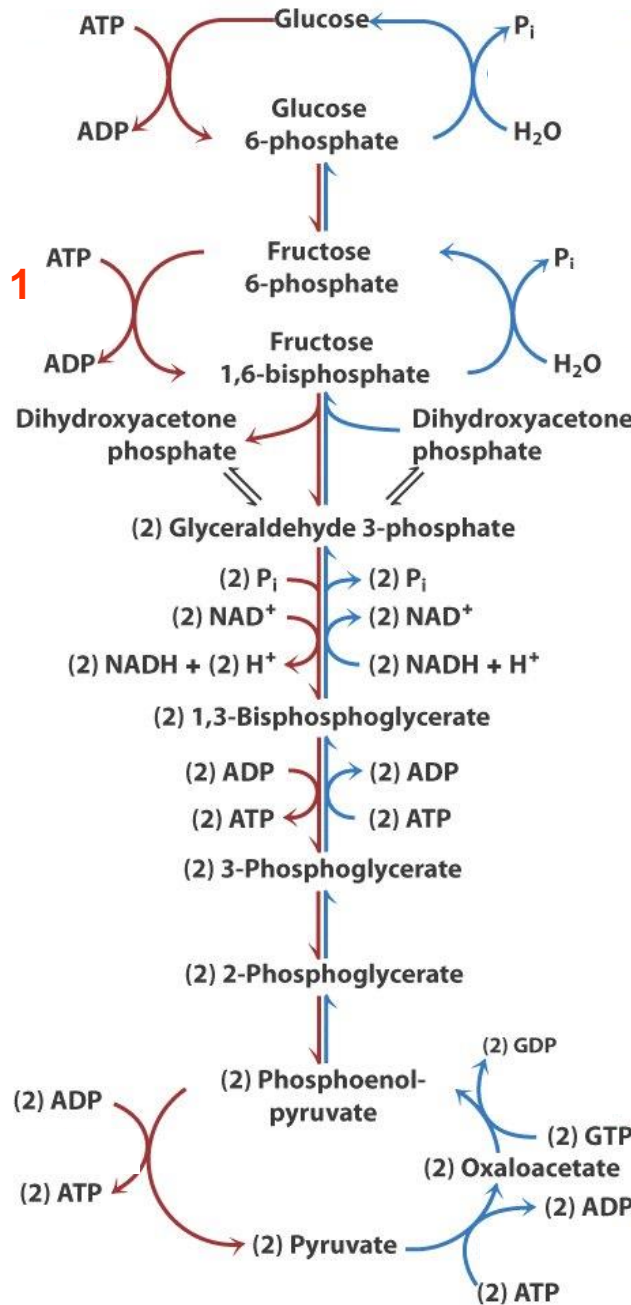
GLUCONEOGÈNESI

Hexoquinasa

Glucosa 6-fosfatasa

Fosfofructoquinasa 1 (PFK1)

Fructosa-1,6-bisfosfatasa



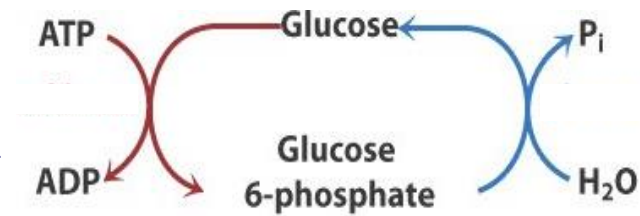
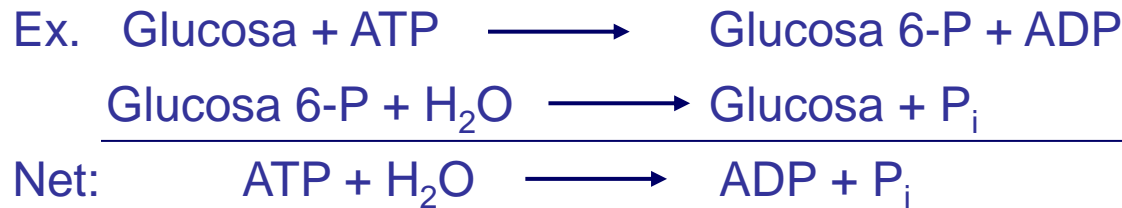
3 CICLES DE SUBSTRAT

Piruvat quinasa

Fosfoenolpiruvat carboxiquinasa

Piruvat carboxilasa

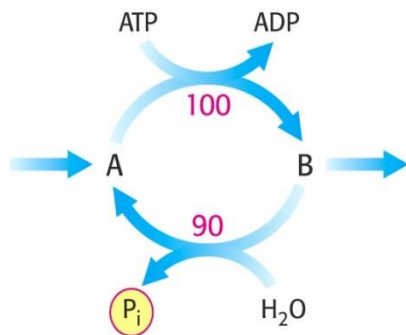
Cicles de substrat. Seqüències d'interconversió entre dos metabòlits mitjançant reaccions oposades catalitzades per enzims diferents i el balanç net dels quals és la hidròlisi d'ATP (cicles fútils?).



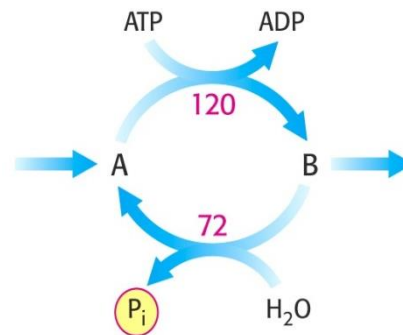
Funcions:

Amplificació del flux

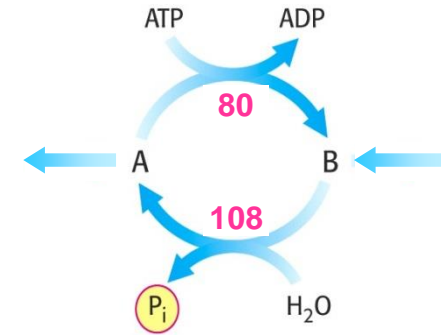
Inversió del flux



Flux net de B = 10

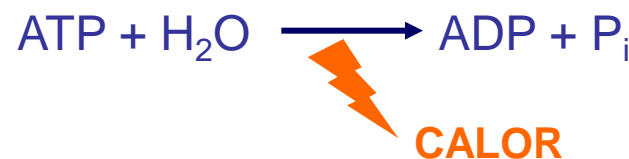


Flux net de B = 48



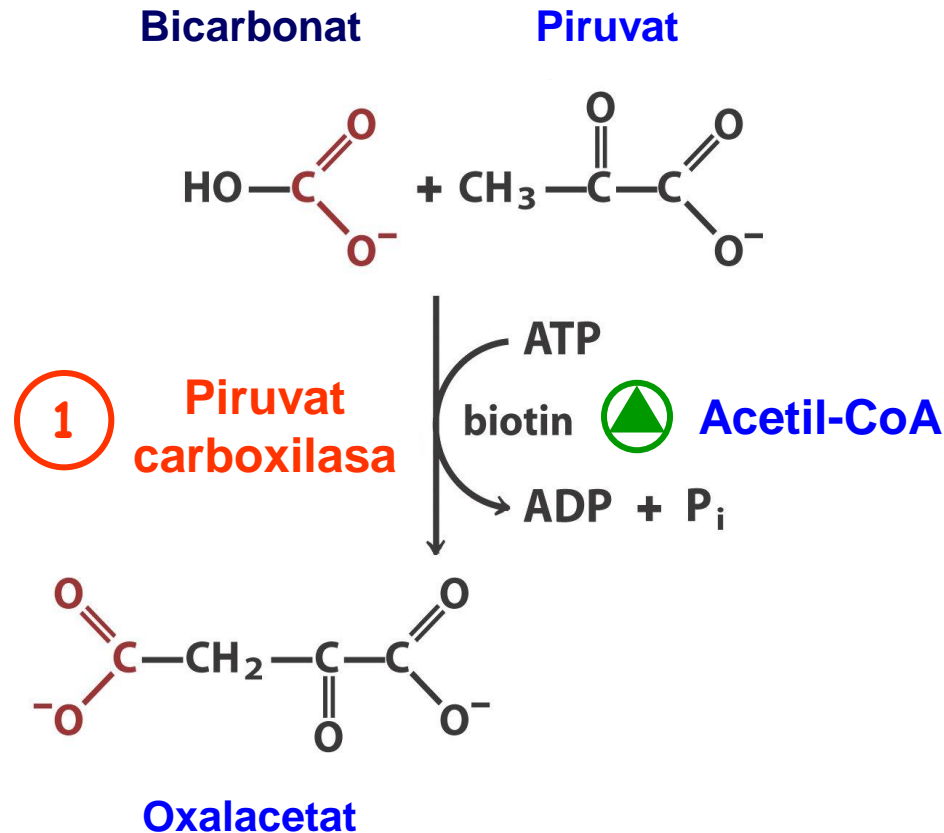
Flux net de A = 28

Producció de calor



REACCIONS ESPECÍFIQUES GLUCONEOGENÈSI

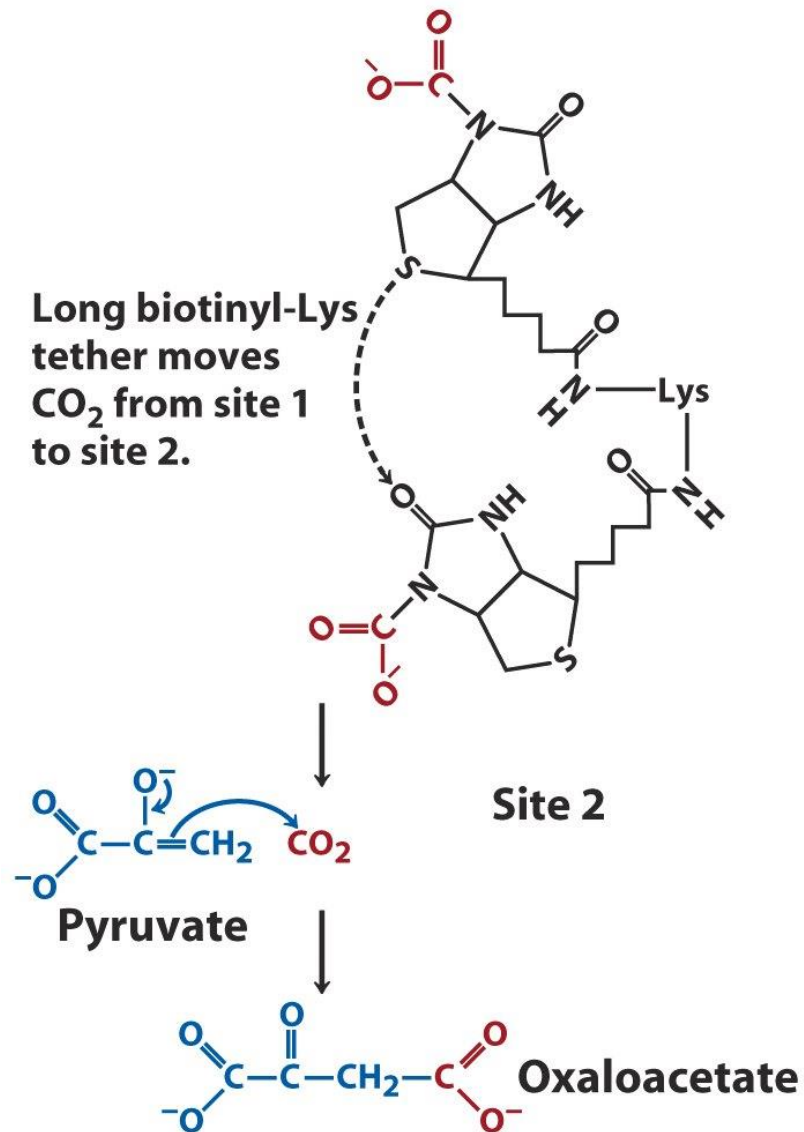
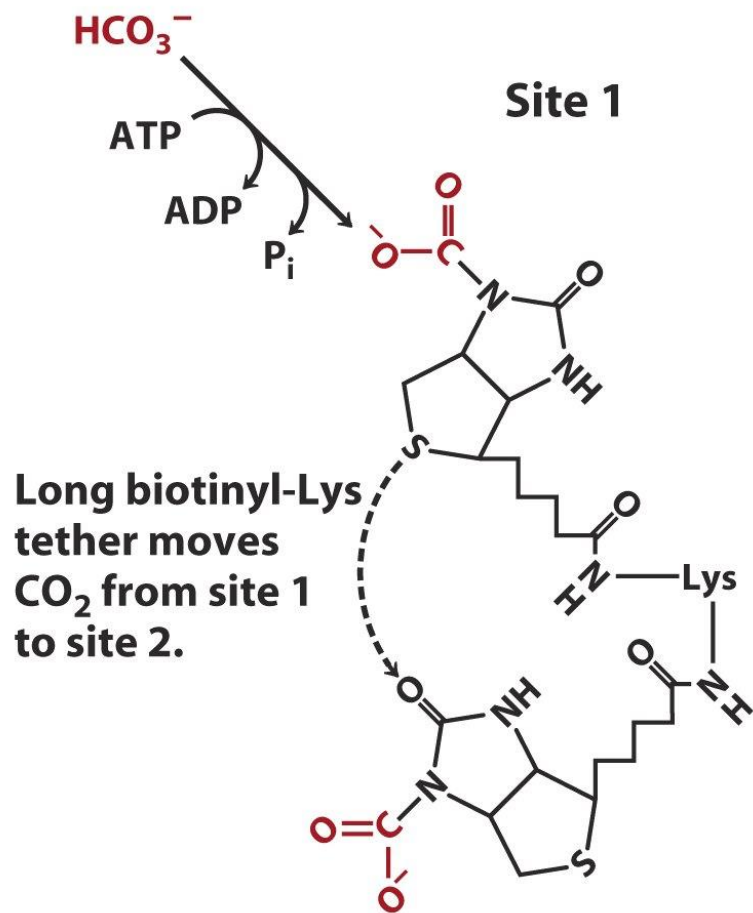
Totes elles irreversibles. La resta de reaccions de la gluconeogènesi són reversibles i comuns a glucólisi i gluconeogènesi)

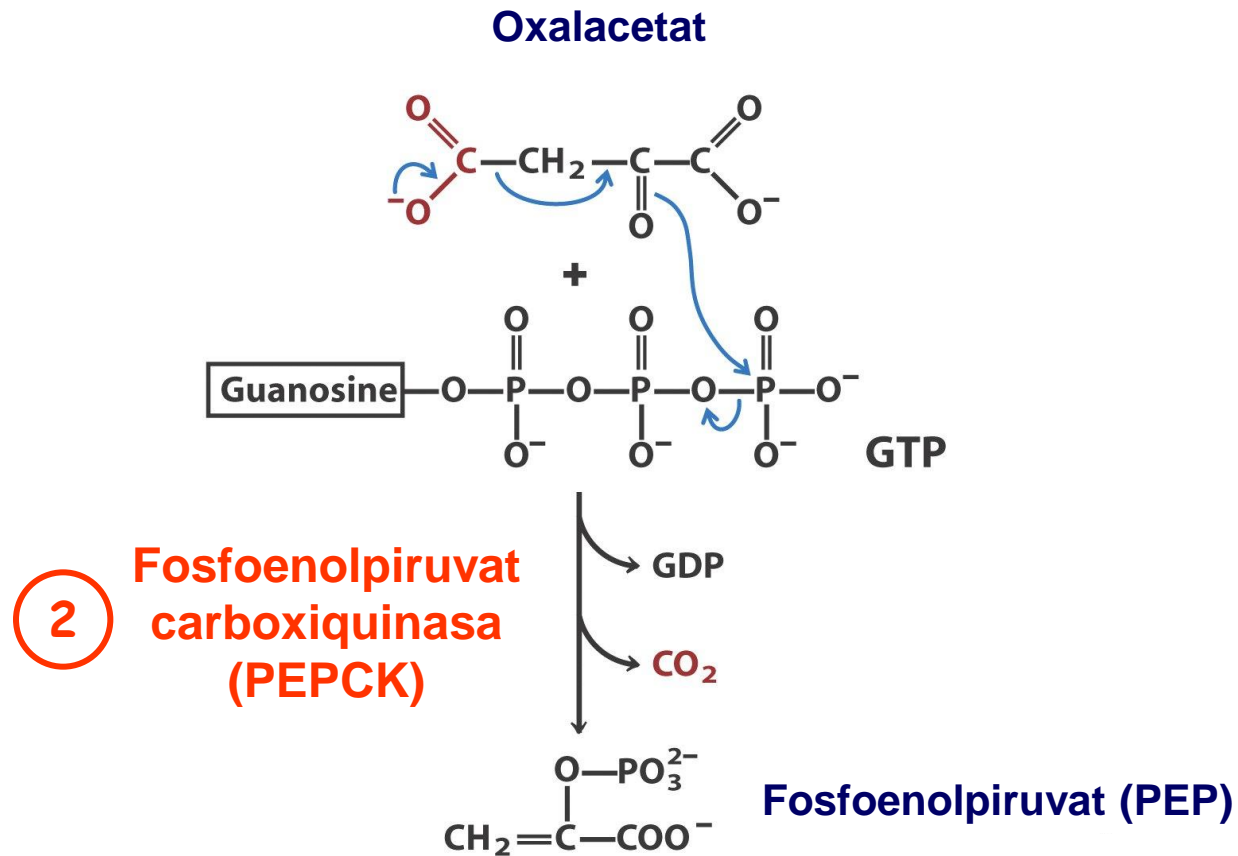


- Localització subcel·lular: **Matriu mitocondrial**.
- Reacció **anapleròtica** (reposició d'intermediaris del cicle de Krebs).
- **Consum d'ATP** (típic de les reaccions anabòliques).
- Enzim **al·lostèric** (tetramer). **Activador essencial: acetil-CoA**.

La reacció de carboxilació utilitza biotina com a coenzim

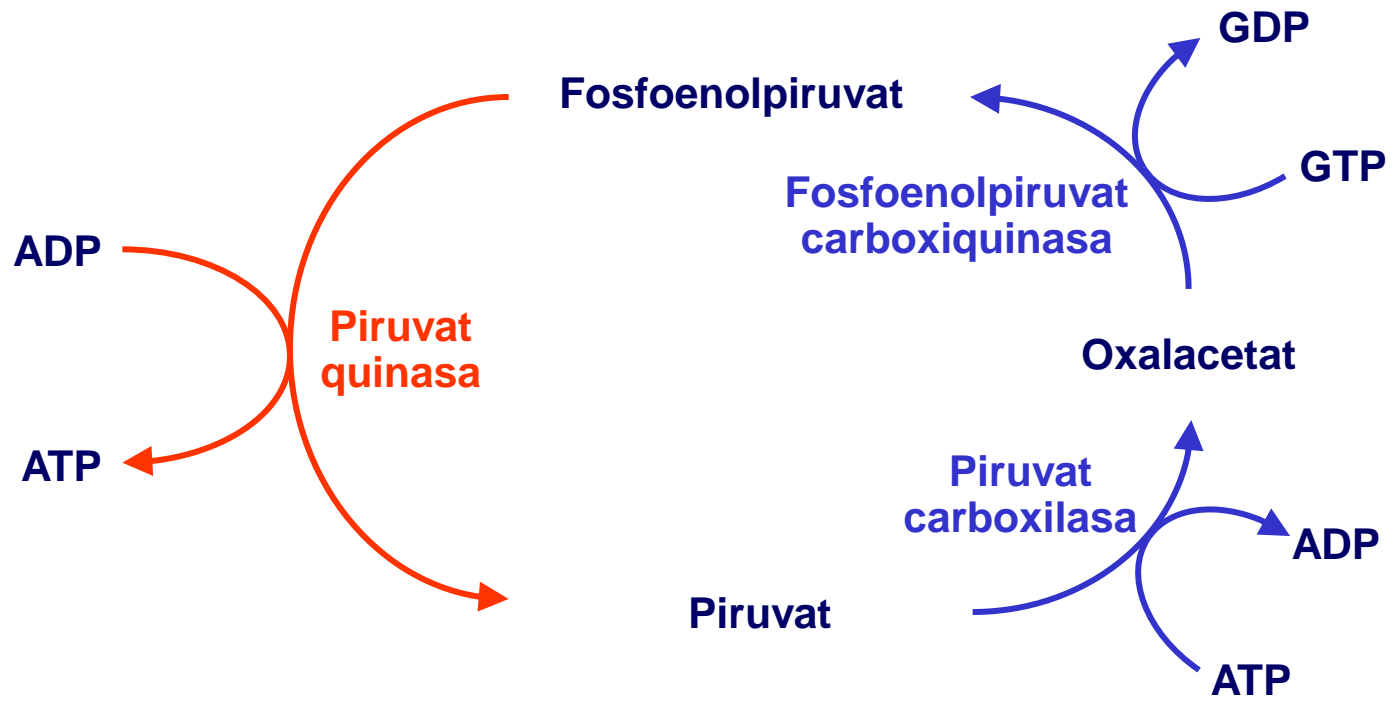
Pyruvate carboxylase



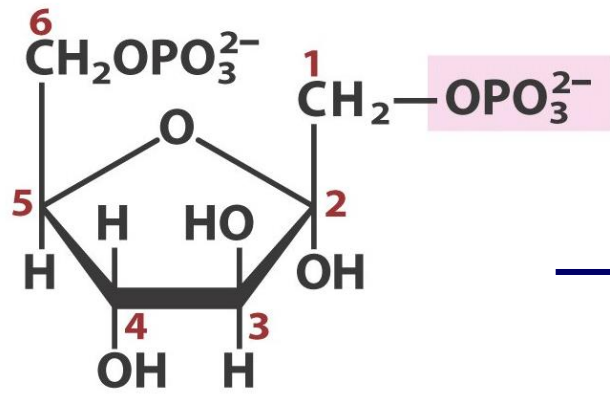


- Localització: isoenzims mitocondrial i citosòlica.
- Fosforilació amb consum de GTP.
- Descarboxilació: s'allibera CO₂.

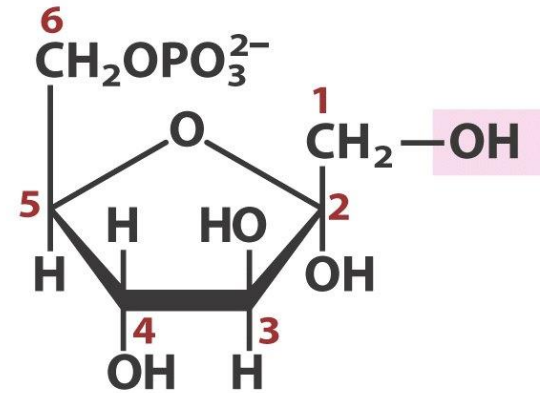
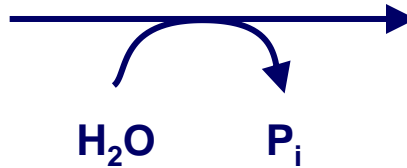
El CO₂ afegit al piruvat en la reacció de la piruvat carboxilasa és el mateix que s'allibera en la reacció de la PEPCK. Aquesta seqüència de carboxilació/d Descarboxilació és una forma d'activar el piruvat per a la seva transformació (exergònica) en PEP.



3 Fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa-1)

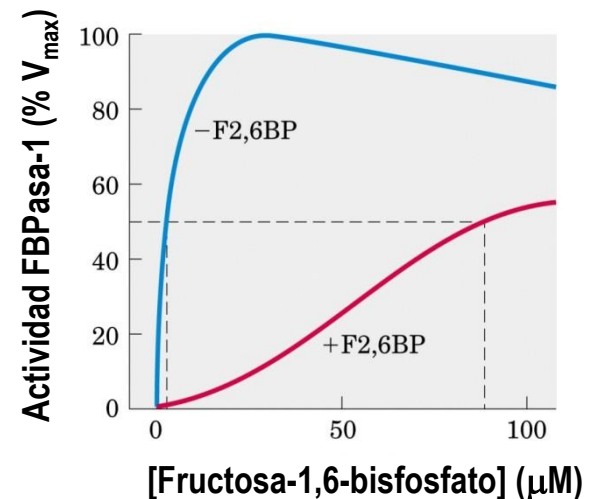


Fructosa-1,6-bisfosfato

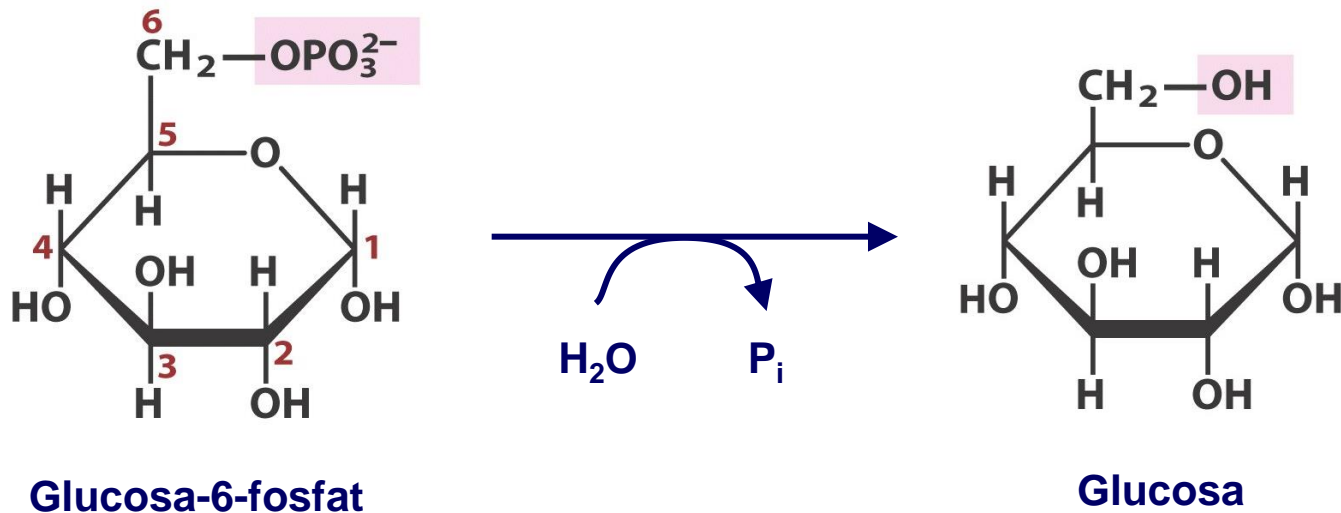


Fructosa-6-fosfato

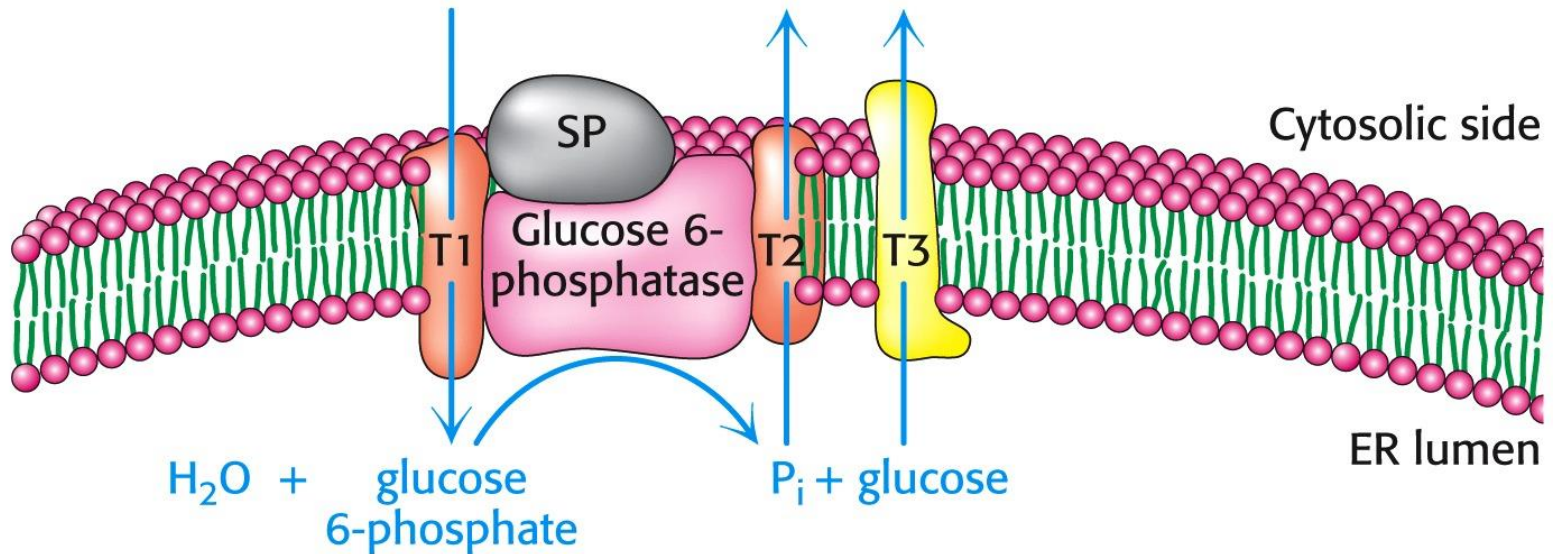
- Localització subcel·lular: citosol.
- Reacció d'hidròlisi.
- Enzim generador de flux de la gluconeogènesi. Enzim al·lostèric (tetramer).
Inhibidors: AMP i fructosa-2,6-bisfosfat.



4 Glucosa 6-fosfatasa



- Reacció d'hidròlisi.
- Localitzada exclusivament en fetge i ronyó: **SOLAMENT** aquests teixits poden alliberar glucosa a sang (la glucosa 6-fosfat no pot travessar la membrana plasmàtica).
- $K_m \gg [G6P]$: la seua velocitat es directament proporcional a la concentració de glucosa 6-fosfat.
- Localització subcel·lular: reticle endoplasmàtic.



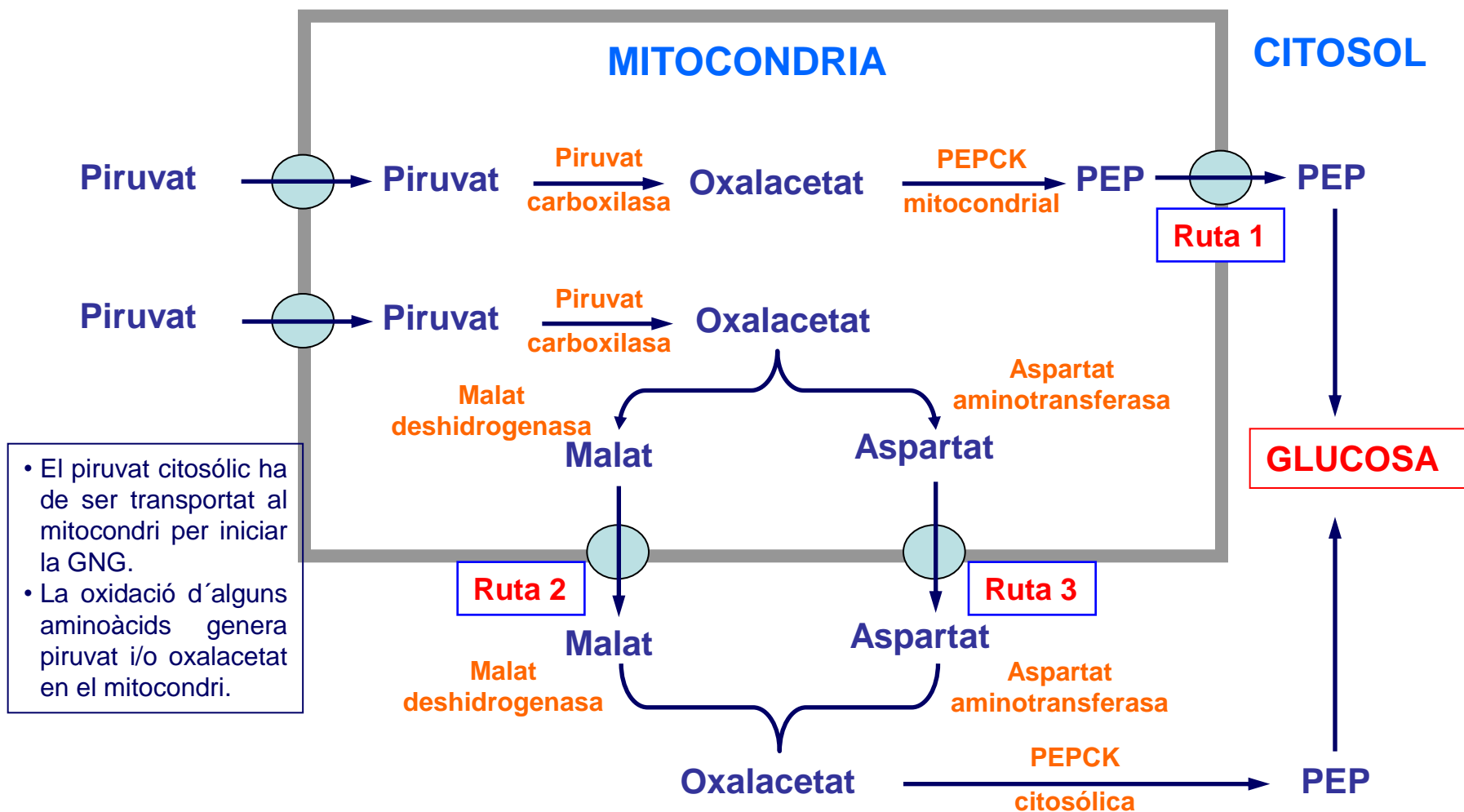
SP: Proteïna estabilitzadora dependent de calci

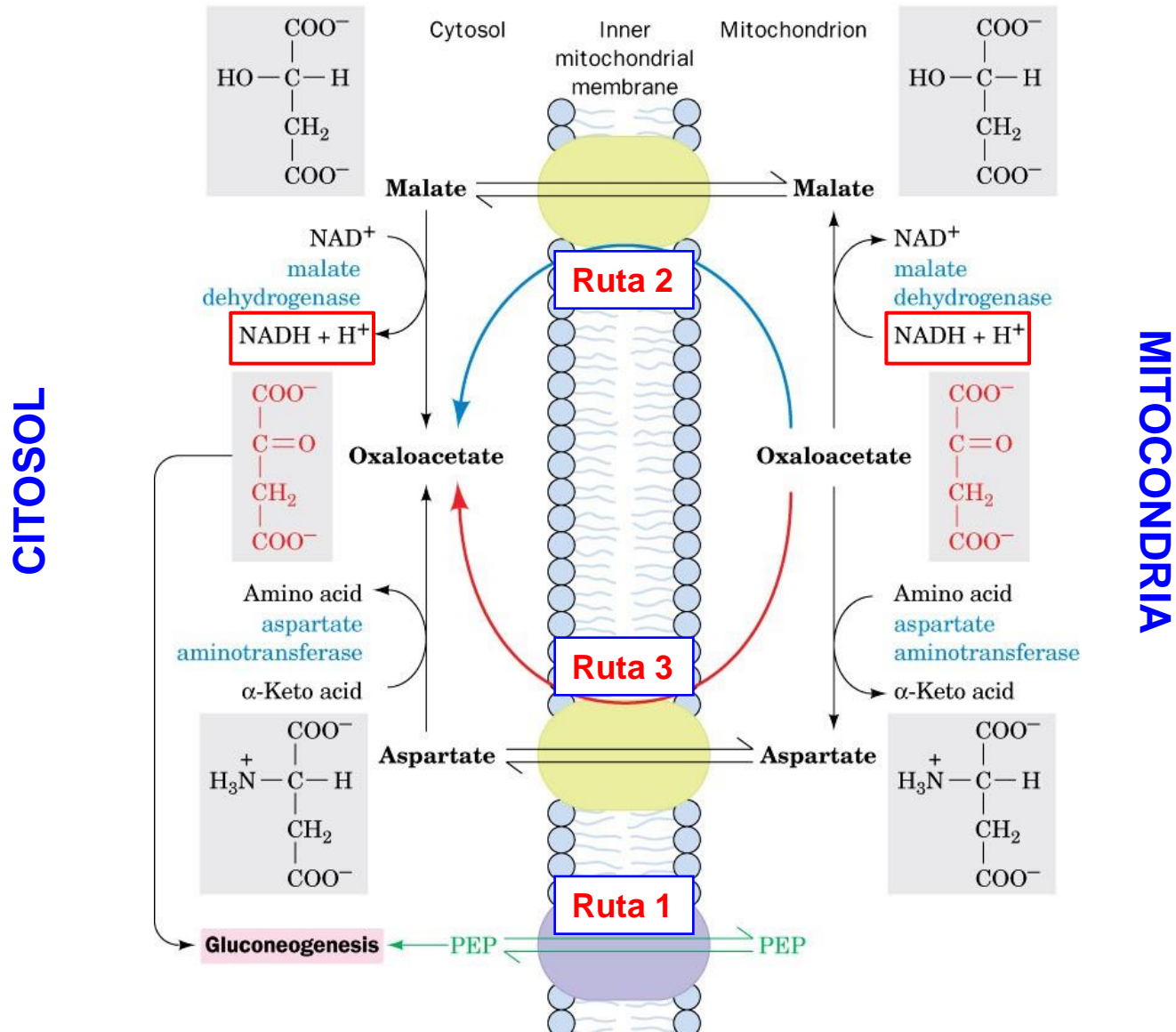
T1, T2, T3 - transportadors

Resum localització subcel·lular gluconeogènesi:

- Reaccions 1 (2): matriu mitocondrial.
- Resta de reacciones (excepte l'última): citosol.
- Glucosa 6-fosfatasa: reticle endoplasmàtic.

La gluconeogènesi implica transport de metabòlits entre la matriu mitocondrial i el citoplasma. L'oxalacetat, generat en la matriu mitocondrial, no pot travessar la MMI (no té transportador); per a continuar la GNG, l'oxalacetat ha de ser transformat en PEP (PEPCK mitocondrial) i eixir al citoplasma (**ruta 1**) o bé en malat (**ruta 2**) o aspartat (**ruta 3**) que, una vegada en el citoplasma, regeneren l'oxalacetat, que es transforma en PEP (PEPCK citosòlica).





La ruta de la malat deshidrogenasa (ruta 2) permet el transport de NADH des del mitocondri al citosol. La GNG requereix NADH. Per tant, en la majoria de les condicions aquesta ruta és una necessitat. Si el precursor gluconeogènic és el lactat, la seua oxidació a piruvat ja produeix NADH en el citosol, per la qual cosa es poden utilitzar també les rutes 1 o 3.

Per què comença la gluconeogènesi en la matriu mitocondrial i no en el citosol (com la glucòlisi)?

1. La reacció de la piruvat carboxilasa es també una reacció anapleròtica, que produeix oxalacetat per al cicle de Krebs, localitzat en la matriu mitocondrial.
 - Per tant, l'oxalacetat es produeix en la matriu mitocondrial, on pot ser utilitzat bé per a l'oxidació de l'acetil-CoA (TCA) o en la gluconeogènesi.
 - Si les necessitats energètiques de la cèl·lula estan ben cobertes (càrrega energètica alta), el cicle de Krebs s'inhibeix. Per tant, l'oxalacetat pot ser utilitzat en la gluconeogènesi.
2. La gluconeogènesi requereix NADH citosòlic per a la reacció de la GAPDH.
 - La relació $[NADH]/[NAD^+]$ (generalment petita) és molt menor en el citosol que en el mitocondri.
 - La transformació d'oxalacetat en malat en la matriu mitocondrial i el posterior transport de malat des del mitocondri fins al citosol mou NADH fins al citosol, per a permetre el funcionament de la gluconeogènesi.

BALANÇ ENERGETIC

GLUCÒLISI

+ 2 ATP

+ 2 NADH

HK
(- 1 ATP)

PFK1
(- 1 ATP)

GAPDH
(+ 2 NADH)

PGK
(+ 2 ATP)

**Piruvat
quinasa**
(+ 2 ATP)

GLUCONEOGENESI

- 4 ATP

- 2 GTP

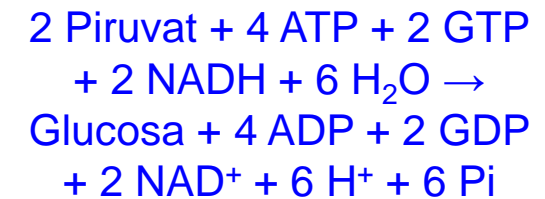
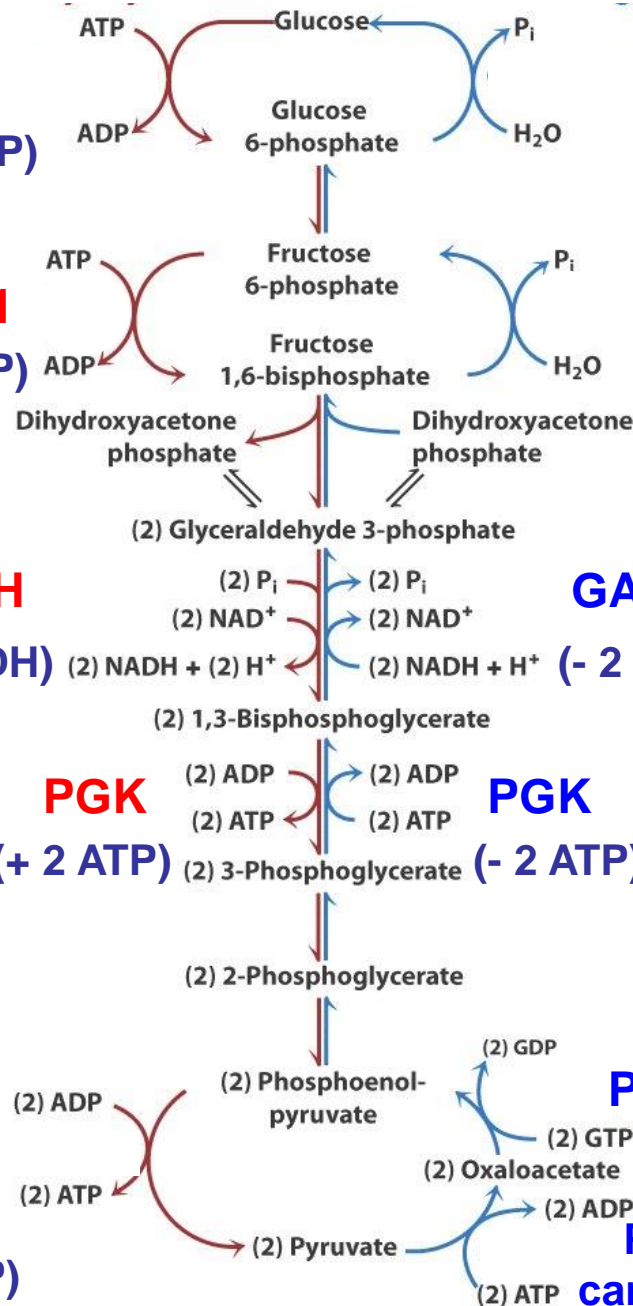
- 2 NADH

GAPDH
(- 2 NADH)

PGK
(- 2 ATP)

PEPCK (- 2 GTP)

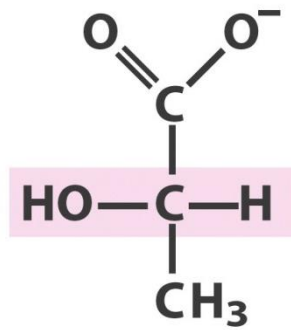
**Piruvat
carboxilasa** (- 2 ATP)



PRECURSORS DE LA GLUCONEOGÈNESI

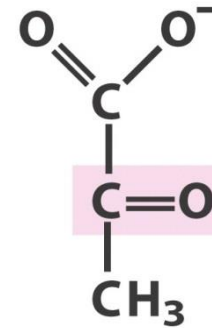
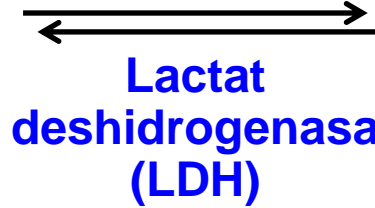
Molècules que poden utilitzar-se per a la síntesi de glucosa mitjançant la seua transformació en piruvat o en qualsevol intermediari de la gluconeogènesi (en particular oxalacetat o dihidroxiacetona-fosfat).

1. **LACTAT**: generat durant la glucòlisi anaeròbia en el múscul (en contracció vigorosa) i els eritròcits.
2. **ALANINA I ALTRES AMINOÀCIDS GLUCOGÈNICS**: Procedents del catabolisme proteic. Tots els aminoàcids (excepte leucina i lisina) poden ser convertits en glucosa. D'aquests, l'alanina és el precursor més directe: en una sola reacció es transforma en piruvat.
3. **GLICEROL**: generat durant la hidròlisi dels triacilglicerols. És l'únic precursor que no s'incorpora a la gluconeogènesi a través de la seua conversió en oxalacetat.
4. **PROPIONIL-CoA**: generat durant la hidròlisi dels triacilglicerols i la beta-oxidació d'àcids grassos amb nombre imparell d'àtoms de carboni.



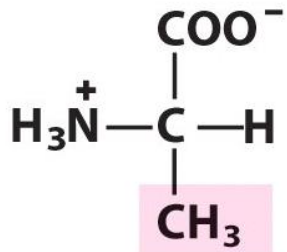
Lactat

+ NAD⁺



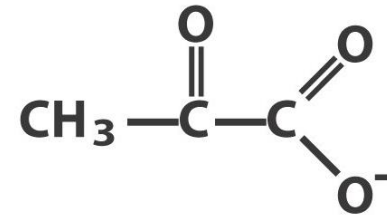
Piruvat

+ NADH



Alanina

+ α-cetoglutarat



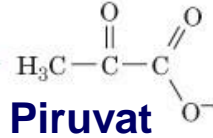
Piruvat

+ Glutamat

Lactat

Alanine
Cysteine
Glycine
Serine
Threonine
Tryptophan

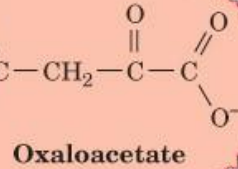
Piruvat



GLUCOSA

gluconeogenesis

Aspartate
Asparagine

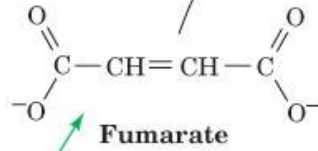


Oxaloacetate

Tots els precursors de la gluconeogènesi (excepte el glicerol) s'incorporen a la ruta mitjançant la seva conversió en **OXALACETAT**

Malate

Citrate



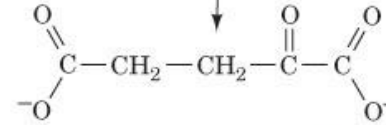
Fumarate

CITRIC
ACID
CYCLE

Isocitrate

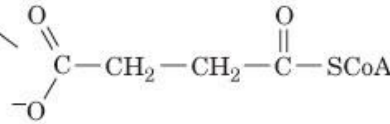
Phenylalanine
Tyrosine

Succinate



α -Ketoglutarate

Arginine
Glutamate
Glutamine
Histidine
Proline



Succinyl-CoA

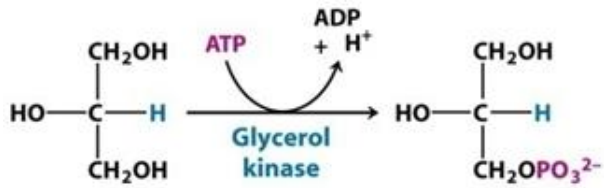
Isoleucine
Methionine
Valine

Ácidos grasos amb nombre imparell d'àtoms de carboni

Propionil-CoA

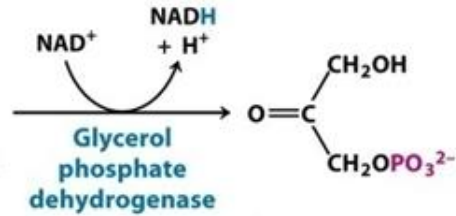
Aminoàcids glucogènics

Tots excepte Leu i Lys

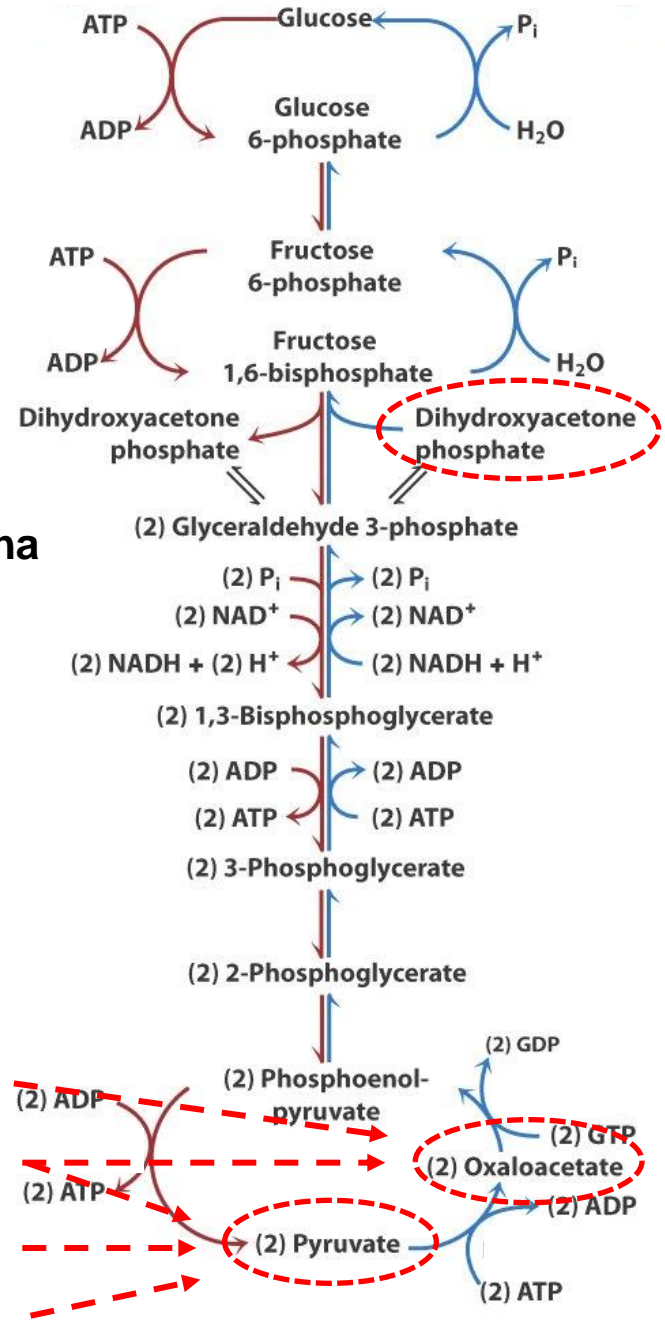


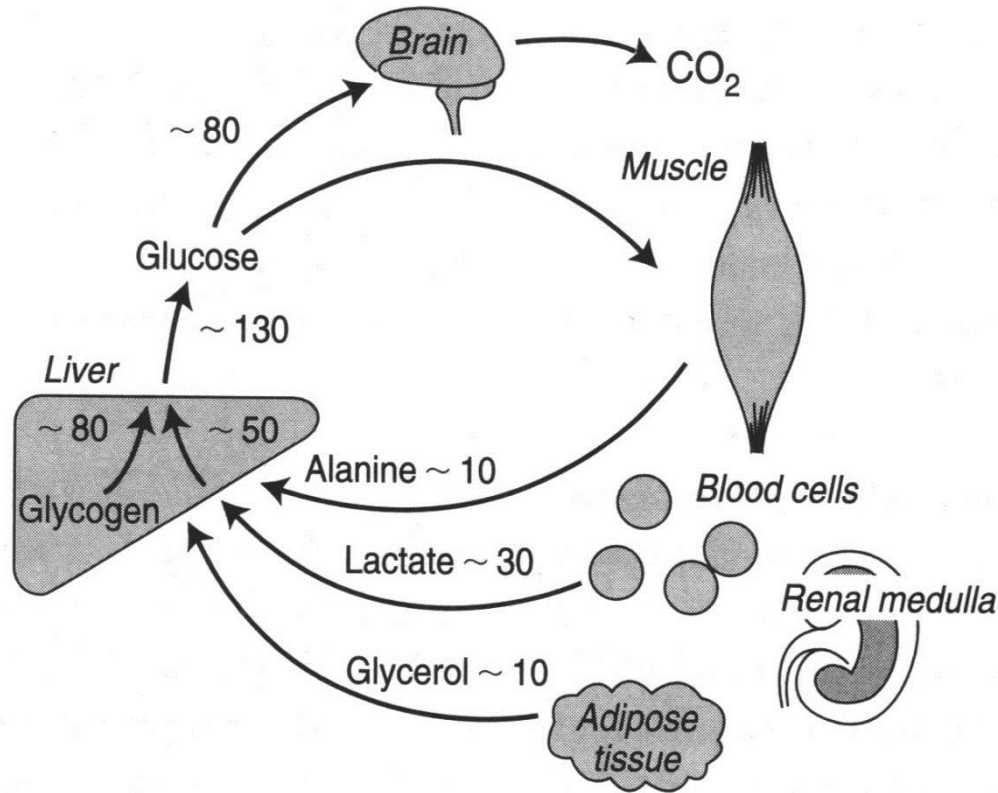
Glycerol

Glicerol fosfat



Dihidroxiacetona fosfat





Patrò del metabolisme de la glucosa després de dejuni nocturn: les xifres indiquen mg/min per a una persona típica de 65 kg de pes corporal i són només aproximades. La major part de la **glucosa consumida pels teixits perifèrics** (eritròcits, pell, múscul c. ràpida) és transformada en **lactat**, que torna al fetge com a substrat per a la gluconeogènesi. Una proporció important de la glucosa és **oxidada fins a CO₂, especialment en cervell**, i això constitueix una pèrdua irreversible de glucosa.

REGULACIÓ COORDINADA GLUCÒLISI/GLUCONEOGÈNESI

- ☞ Ocorre a nivell dels tres cicles de substrat que permeten el funcionament de les dos vies: glucoquinasa/glucosa 6-fosfatasa, PFK1/FBPasa1, piruvat quinasa/piruvat carboxilasa i PEPCK.
- ☞ Mecanismes de regulació: disponibilitat de substrats (G6P en G6Pasa), efectes al·lostèrics (FBPasa, piruvat carboxilasa) i quantitat d'enzims (regulació a llarg termini). Regulació hormonal.

1. Càrrega energètica:

Alta: ATP, Acetil-CoA i citrat inhibeixen la glucòlisi.

Acetil-CoA estimula la gluconeogènesi.

Baixa: AMP estimula glucòlisi i inhibeix gluconeogènesi..

2. Regulació hormonal:

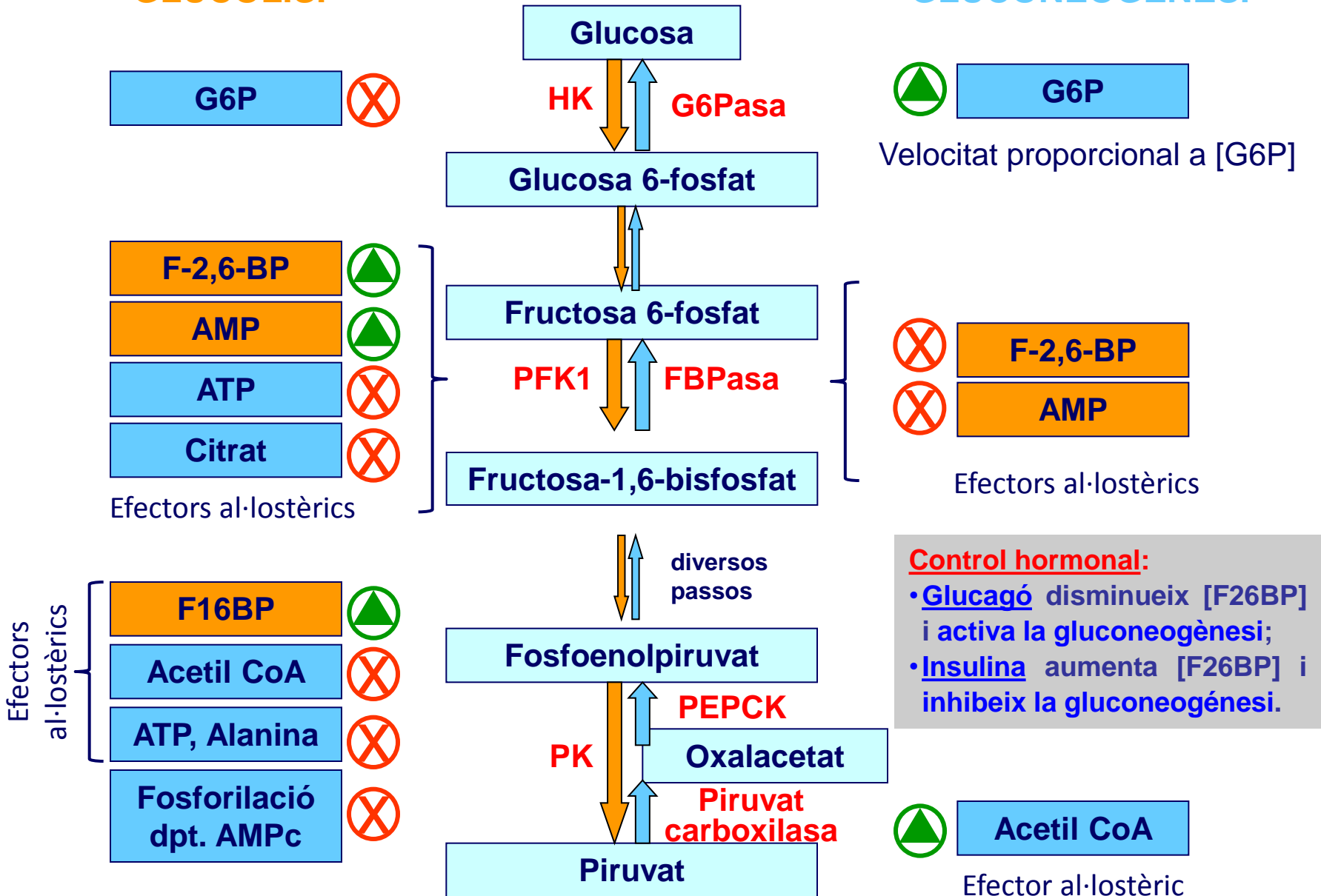
Curt termini: [Fructosa-2,6-bisfosfat] (efector al·lostèric)

Llarg termini: Síntesi PEPCK, FBPasa i glucosa 6-fosfatasa

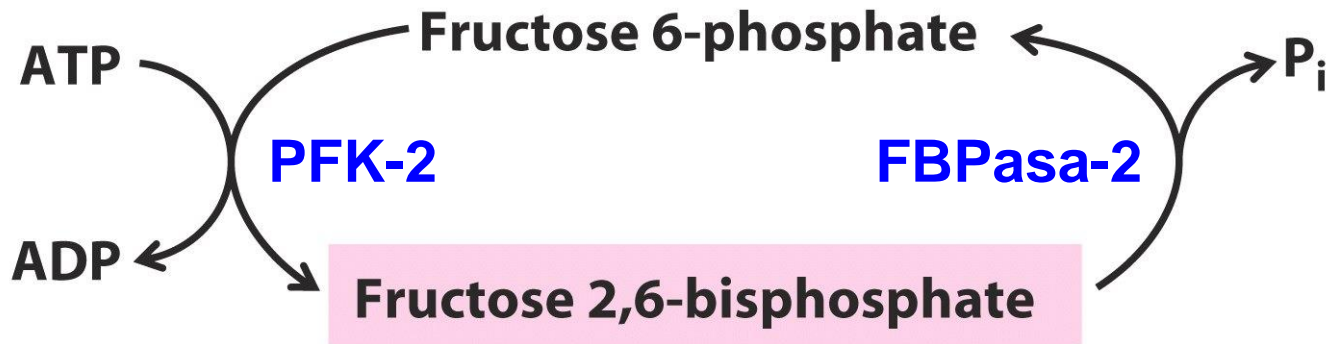
Torrent sanguini

PUNTS DE CONTROL EN LA GLUCÒLISI

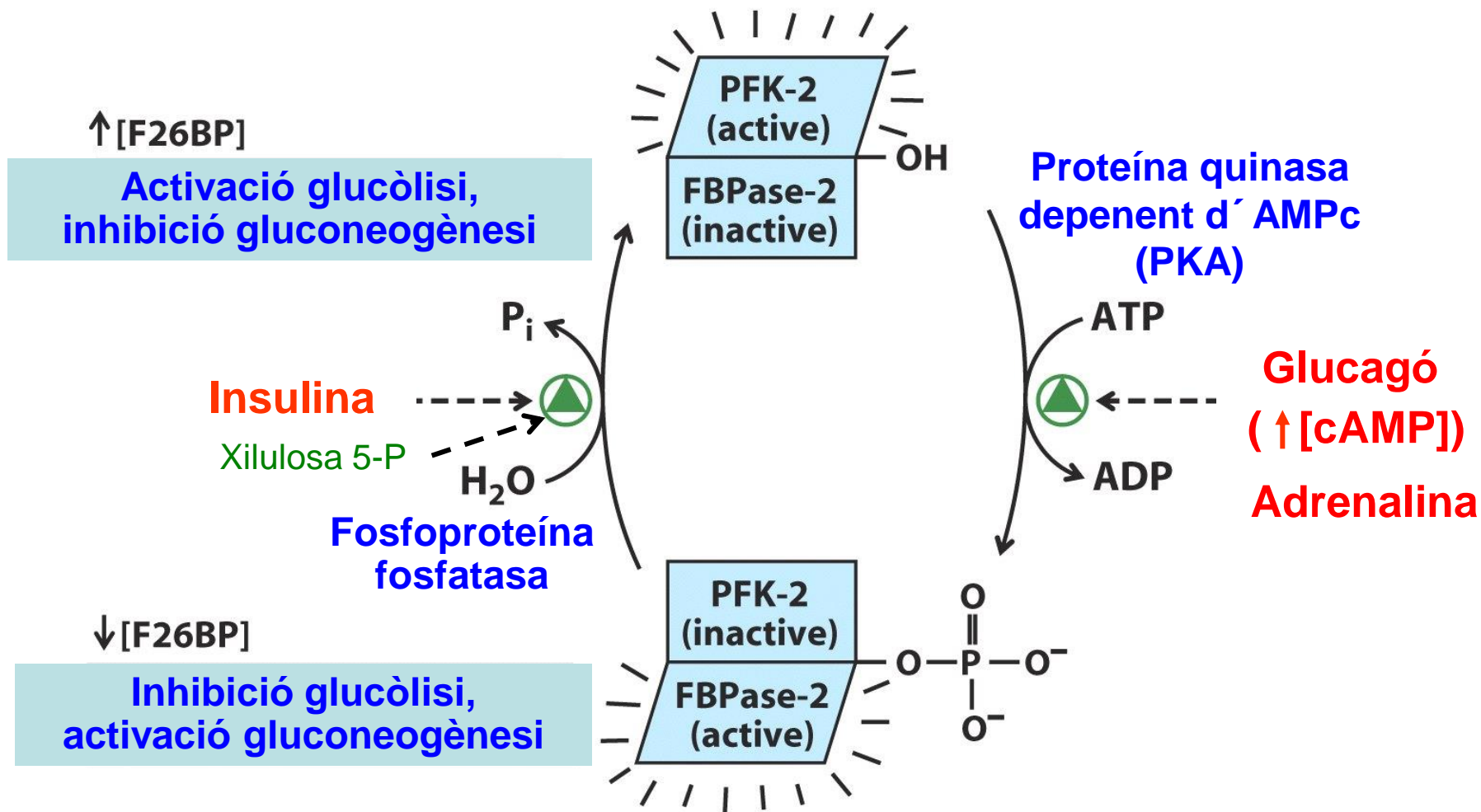
PUNTS DE CONTROL EN LA GLUCONEOGÈNESI



Enzim bifuncional: fosfofructoquinasa-2 (PFK-2)/fructosa-2,6-bisfosfatasa (FBPasa-2)



Regulació hormonal de les concentracions de fructosa-2,6-bisfosfat en fetge i la seua repercussió sobre la glucòlisi/ gluconeogènesi

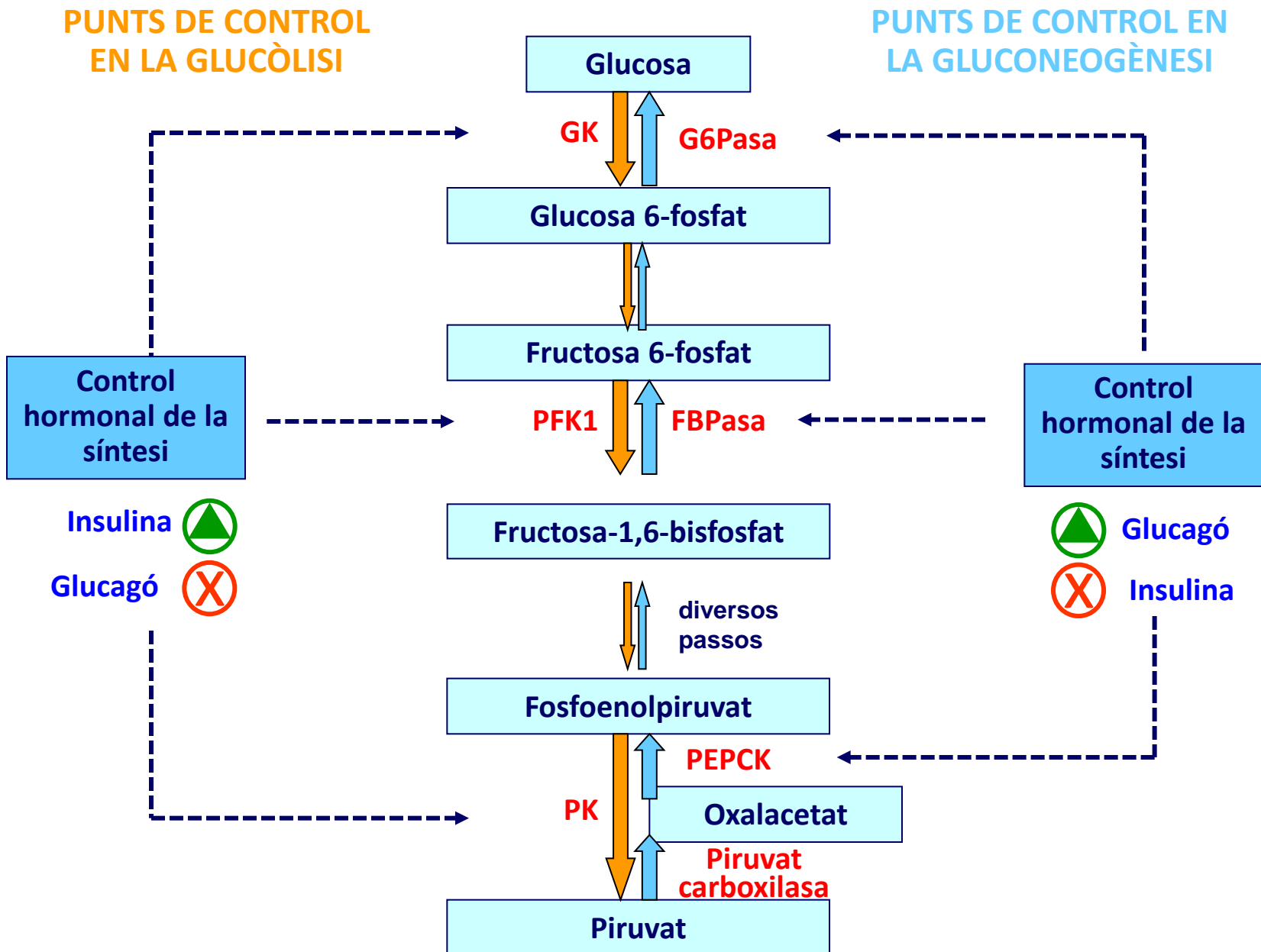


La gluconeogènesi hepàtica s'activa en situacions de dejuni (glucagó)

Regulació a llarg termini de la gluconeogènesi

- Un augment en els nivells de **glucagó** (disminució de la relació I/G), en situacions de dejuni, en la diabetis o després del consum de dietes baixes en hidrats de carboni, estimula l'expressió d'enzims clau de la gluconeogènesi (PEPCK, FBPasa1 i glucosa 6-fosfatasa) i reprimeix l'expressió dels enzims clau de la glucòlisi (GK, PFK-1 y PK), així com de l'enzim bifuncional PFK-2/FBPasa2. Es produeix un efecte similar en resposta a les hormones tiroïdals, glucocorticoides i catecolamines.
- Un augment en els nivells d'**insulina** (augment de la relació I/G) estimula l'expressió dels enzims glicolítics (GK, PFK-1 y PK), així com de l'enzim bifuncional PFK-2/FBPasa2 i reprimeix l'expressió dels enzims gluconeogènics (PEPCK, FBPasa1 i glucosa 6-fosfatasa).

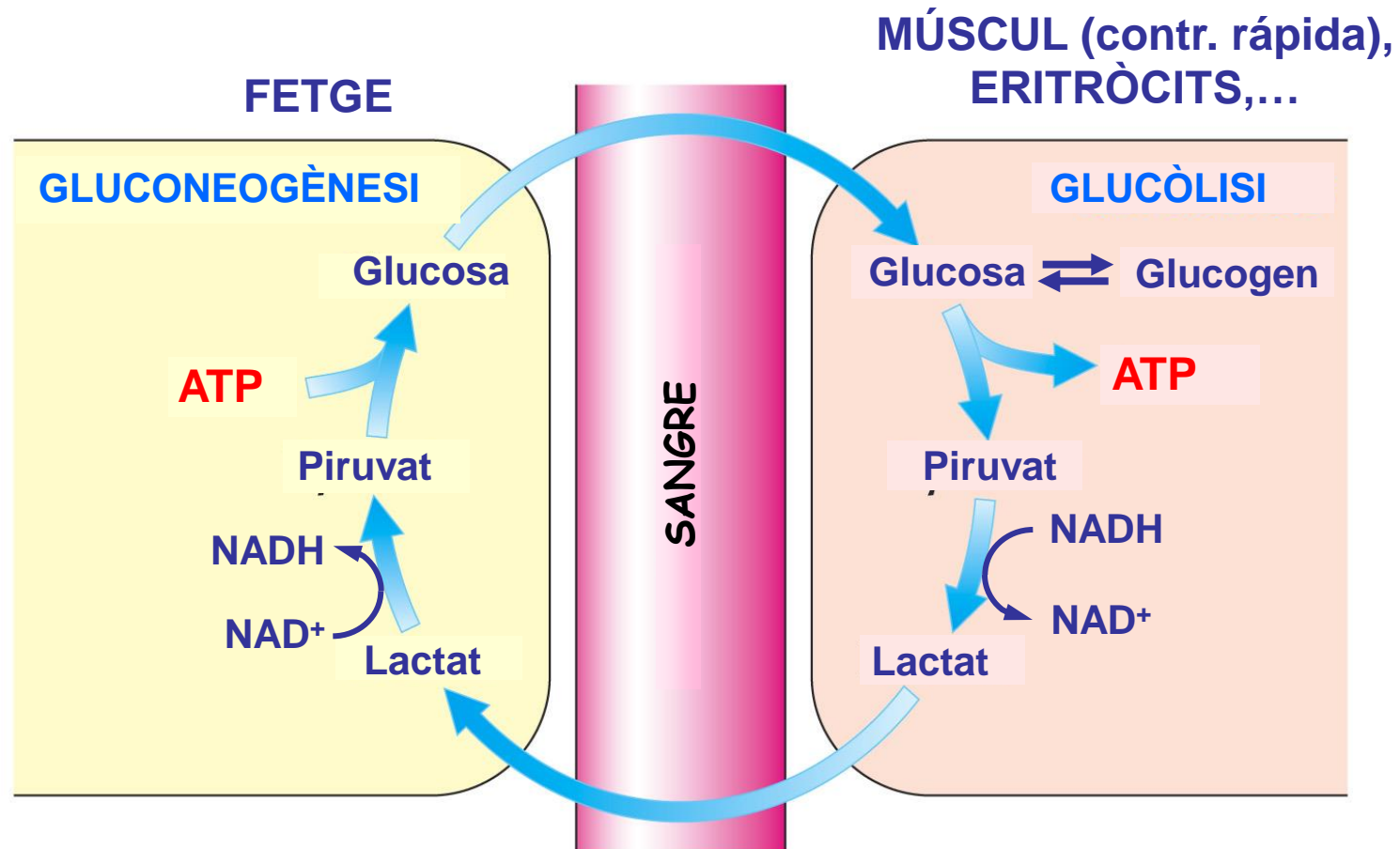
REGULACIÓ A LLARG TERMINI DE LA GLUCONEOGÈNESI



RELACIONS INTERTISSULARS EN LA SÍNTESI HEPÀTICA DE GLUCOSA

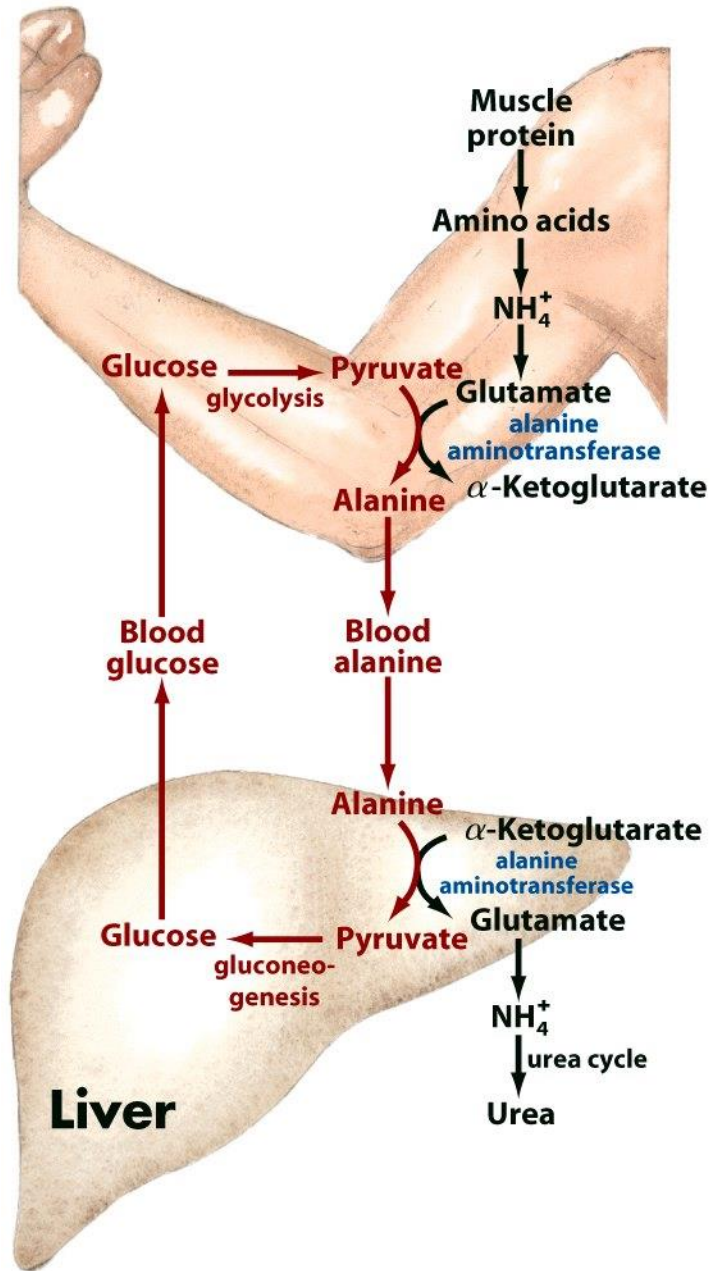
- ↗ Consisteix en l'intercanvi de substrats entre teixits que implica gluconeogènesi en el fetge i transport de la glucosa als teixits perifèrics que la requerisquen.
- ↗ La participació dels teixits extrahepàtics consisteix a alliberar substrats utilitzables pel fetge com a precursors gluconeogènics.

CICLE GLUCOSA-LACTAT (CICLE DE CORI)



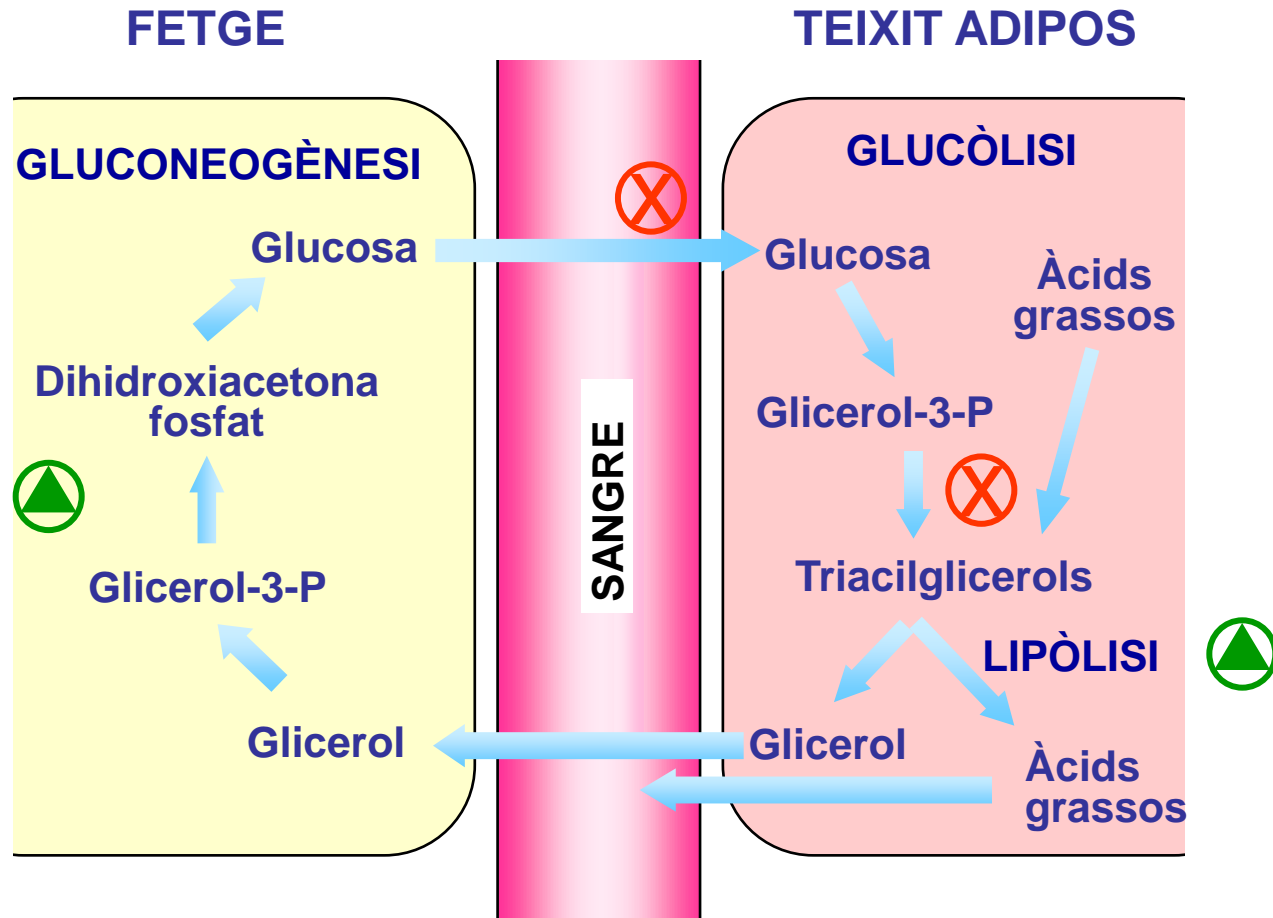
- La utilització de la glucosa en condicions anaeròbiques en el múscul (en contracció ràpida) o els eritròcits produeix lactat, que surt a sang i és captat pel fetge, que l'utilitza com a precursor de la gluconeogènesi.
- El cicle de Cori opera sobretot durant la recuperació després d'un exercici muscular intens i permet reposar els dipòsits de glucogen en el múscul.

CICLE GLUCOSA-ALANINA



- El múscul proporciona al fetge un precursor per a la gluconeogènesi (alanina).
- Aquest cicle permet, a més, el transport de nitrogen al fetge per a la seua eliminació en forma d'urea.

GLICEROL



En condicions de baixa glucèmia (quocient G/I alt), disminueix la captació de glucosa pel teixit adipós, s'inhibeix la síntesi de TAG i s'activa la lipòlisi. La hidròlisi dels TAG produeix glicerol i àcids grassos. El glicerol alliberat a sang pot ser utilitzat pel fetge com a substrat per a la gluconeogènesi, activada en aquestes condicions.

Inhibició de la gluconeogènesi i hipoglucèmia per consum d'etanol

- ↗ El consum d'un excés d'etanol condueix a l'augment de la relació $[NADH] / [NAD^+]$ (reacció de l'alcohol deshidrogenasa).

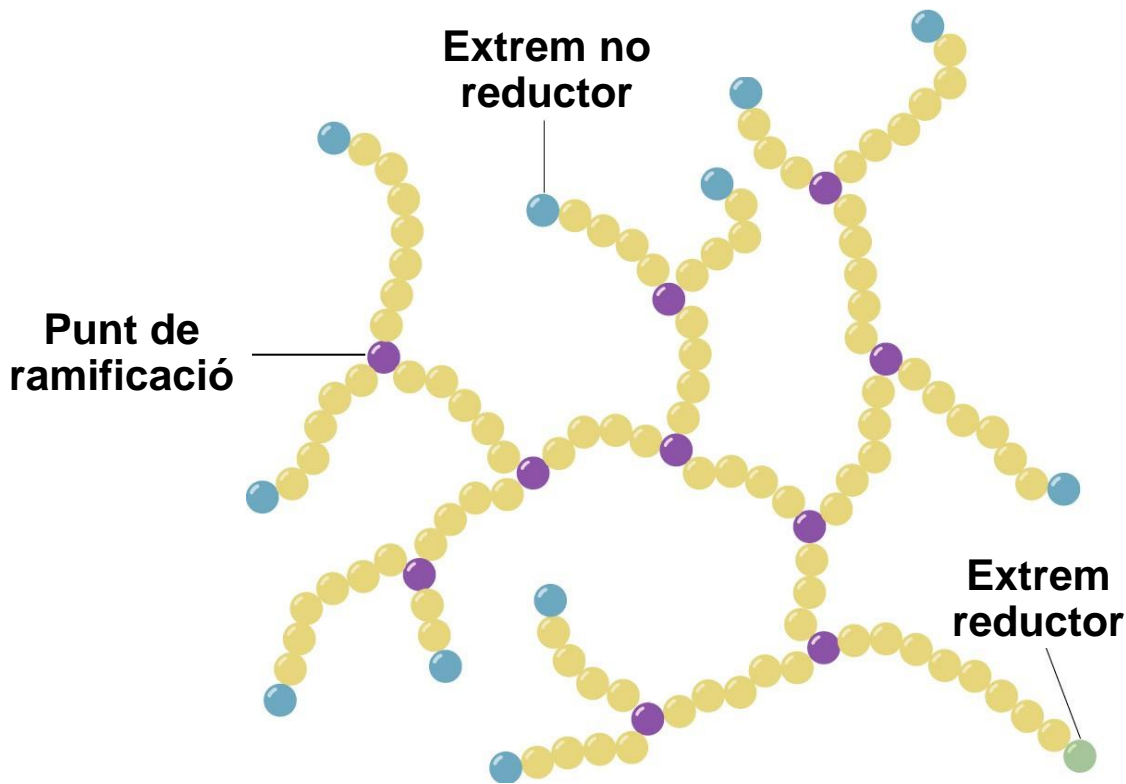


- ↗ El augment de la relació $[NADH] / [NAD^+]$ inhibeix dues reaccions clau de la gluconeogènesi, la reacció de la lactat deshidrogenasa (LDH) y la reacció de la malat deshidrogenasa (MDH).



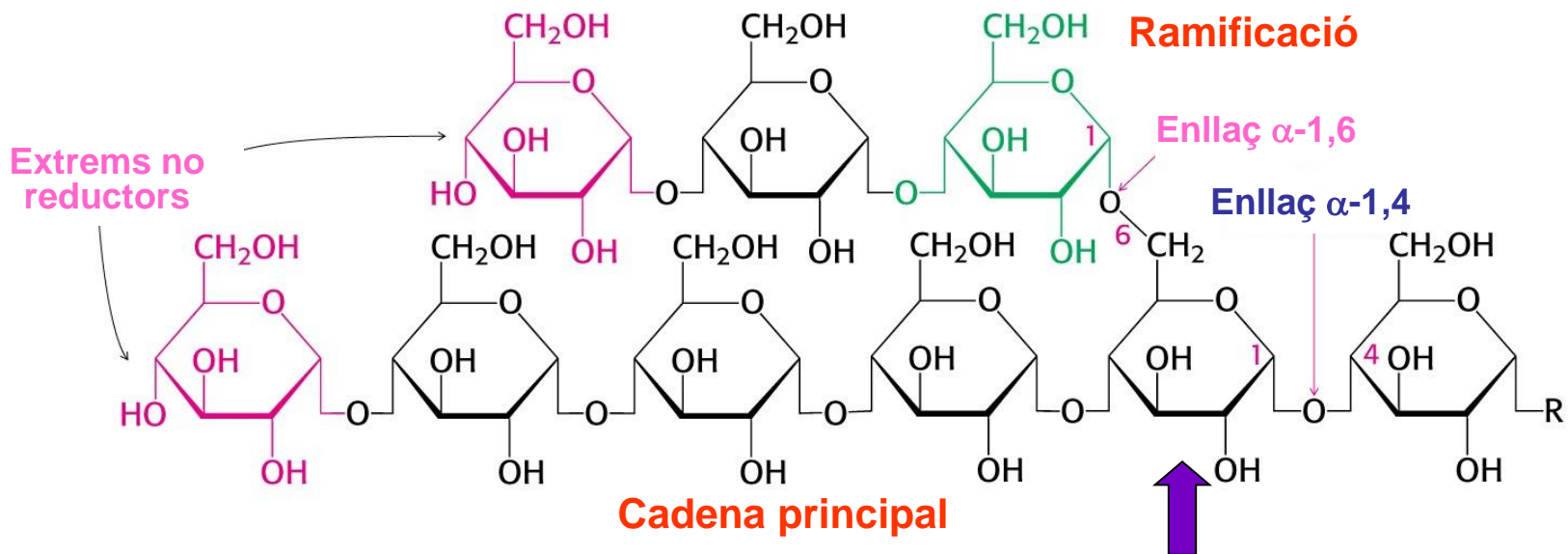
TEMA 3.

METABOLISME DEL GLUCOGEN



ESTRUCTURA

Altament ramificada, amb un extrem reductor i múltiples extrems no reductors, des d'on s'alliberen les molècules de glucosa. Això permet una gran velocitat de mobilització.

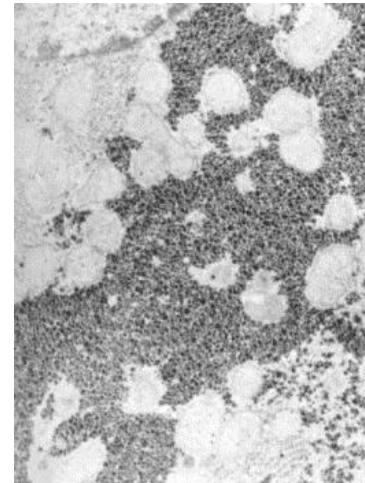
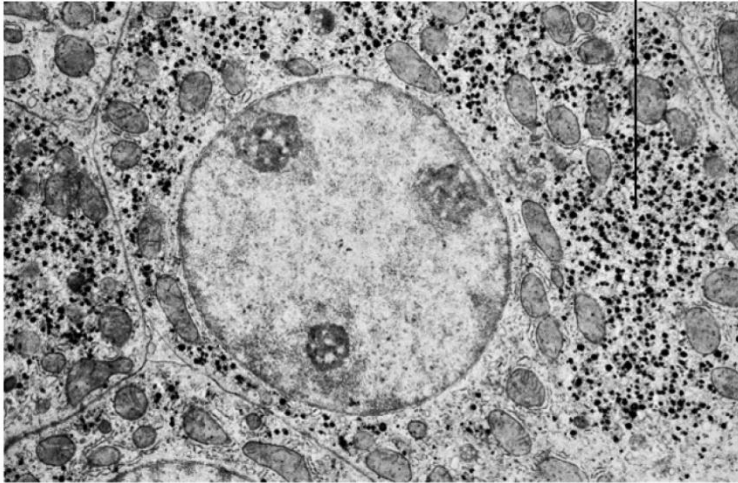


LOCALITZACIÓ TISSULAR I SUBCEL·LULAR

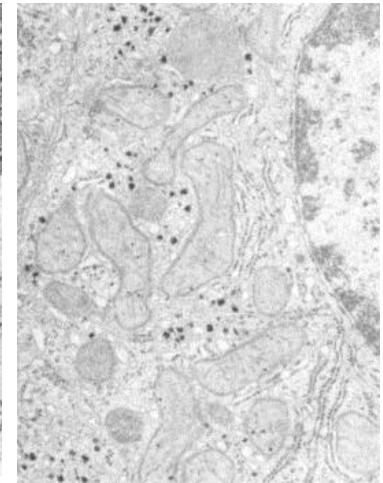
Grànuls citoplasmàtics.

1. FETGE ($\approx 10\%$ pes humit): ≈ 100 g (reserva energètica 12-24 h)

Glycogen granules



Alimentat



En dejú

2. MÚSCUL ($\approx 1-2\%$ pes humit): $\approx 100-200$ g

RESERVES ENERGETIQUES EN HUMANS

		<u>Reserves energètiques</u>	
Combustible emmagatzemat	Teixit	Pes (g)	Energia (Kcal)
Glucogen	Fetge	70	280
	Múscul	120	480
Glucosa	Fluïts corporals	20	80
Lípids	Teixit adipos	15000	135000
Proteïnes	Múscul	6000	24000

Per què emmagatzemar energia en forma de glucogen i no en forma de glucosa o, simplement, en forma de greix, molt més abundant?

- **Per què no glucosa?** L'emmagatzematge de la glucosa en forma lliure provocaria una elevada pressió osmòtica. En forma de glucogen, les cèl·lules poden emmagatzemar grans quantitats de glucosa de manera que mantenen una osmolaritat citosòlica relativament baixa.

Per què no emmagatzemar tota l'energia en forma de greix?

- Velocitat de mobilització. Les molècules de glucosa s'alliberen del glucogen a gran velocitat, proporcionant energia a curt termini. Els greixos no poden proporcionar energia a curt termini.
- Els àcids grassos procedents dels triacilglicerols no poden ser metabolitzats en condicions anaeròbiques.
- Els animals no poden convertir els àcids grassos en precursors de glucosa, per la qual cosa el metabolisme dels greixos no és suficient per a mantenir els nivells de glucosa en sang.

FUNCIONS DELS DIPÒSITS DE GLUCOGEN

MÚSCUL

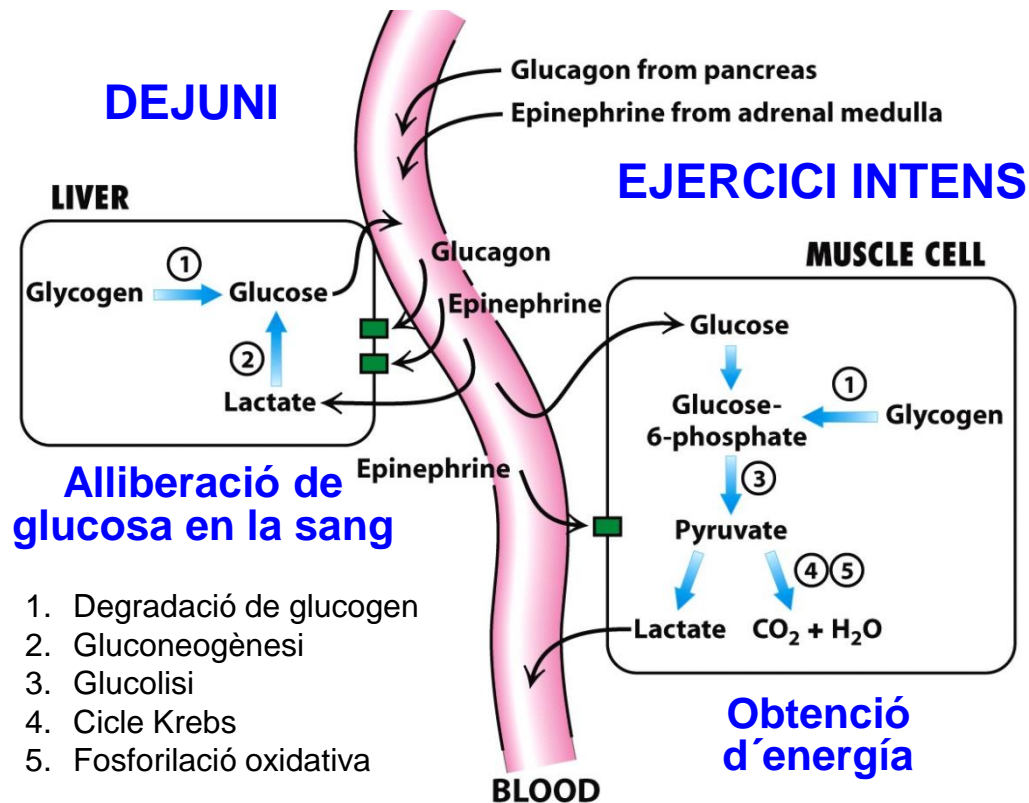
Reserva de combustible per a la síntesi d'ATP en la cèl·lula que ho conté (ús exclusiu).

Les cèl·lules musculars manquen de l'enzim glucosa 6-fosfatasa, per la qual cosa no poden hidrolitzar la glucosa 6-fosfat (G6P) produïda en la degradació del glucogen. Per tant, **el múscul NO ALLIBERA GLUCOSA A SANG** (la G6P, a diferència de la glucosa, no pot travessar la membrana plasmàtica).

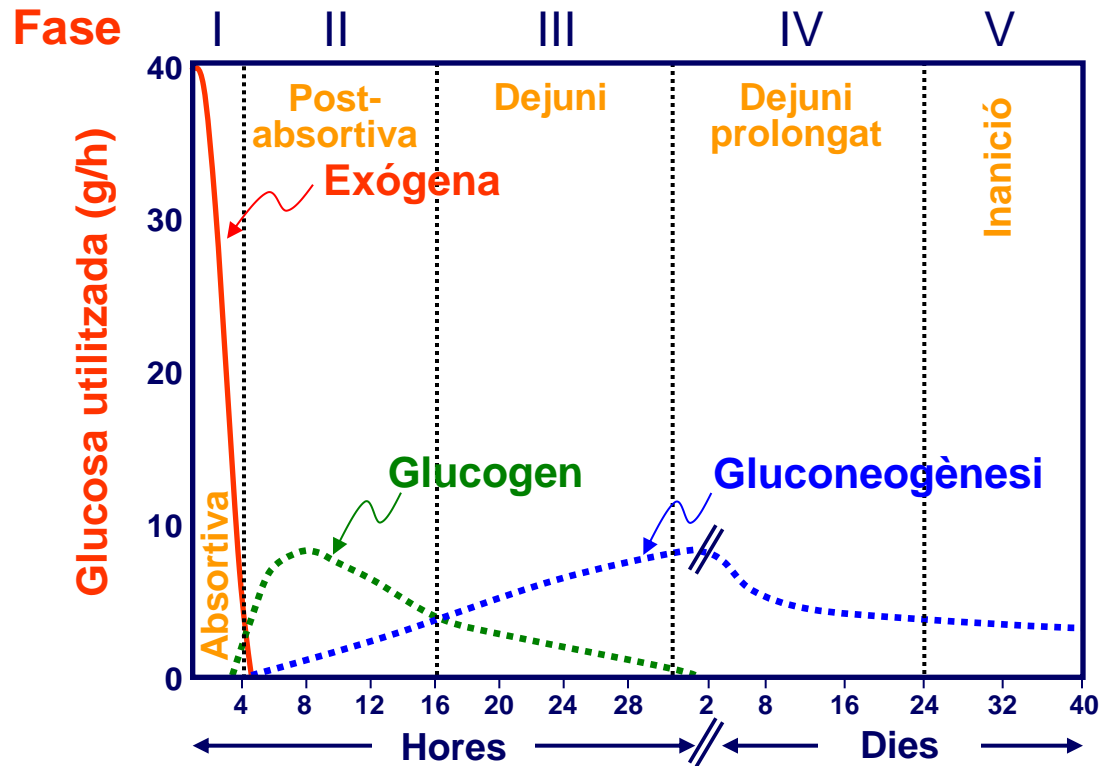
- Fibres musculars vermelles. Contracció lenta. Predominantment aeròbiques (aportació sanguínia elevada i molts mitocondris), la qual cosa els permet obtenir grans quantitats d'energia (oxidació completa de la glucosa fins a CO_2). Molt resistents a la fatiga.
- Fibres musculars blanques. Contracció ràpida. Major contingut en glucogen i creatina fosfat. Predominantment anaeròbiques (menor aportació sanguínia i menys mitocondris), obtenen la seua energia majoritàriament de la glucòlisi anaeròbia i són poc resistents a la fatiga.

FETGE

Reserva de glucosa per a la resta dels teixits i per mantenir la glucèmia. En condicions de baixa glucèmia, el glucagó afavoreix la degradació del glucogen. La glucosa 6-fosfat obtinguda és hidrolitzada per l'enzim glucosa 6-fosfatasa (present en els hepatòcits) fins a glucosa, que és alliberada al torrent sanguini. Per tant, el fetge ALLIBERA GLUCOSA EN LA SANG i permet mantenir la glucèmia.



Fases de l'homeòstasi de la glucosa



- El glucogen hepàtic és el principal responsable de mantenir la glucèmia durant la fase post-absortiva (encara que la gluconeogènesi hi adquireix progressivament major importància) i el dejuni (en menor mesura).
- La fase de dejuni s'inicia quan la gluconeogènesi supera al glucogen com a principal font de glucosa per a mantenir la glucèmia i finalitza quan s'esgoten les reserves de glucogen.

DEGRADACIÓ DEL GLUCOGEN

1. Glucogen fosforilasa

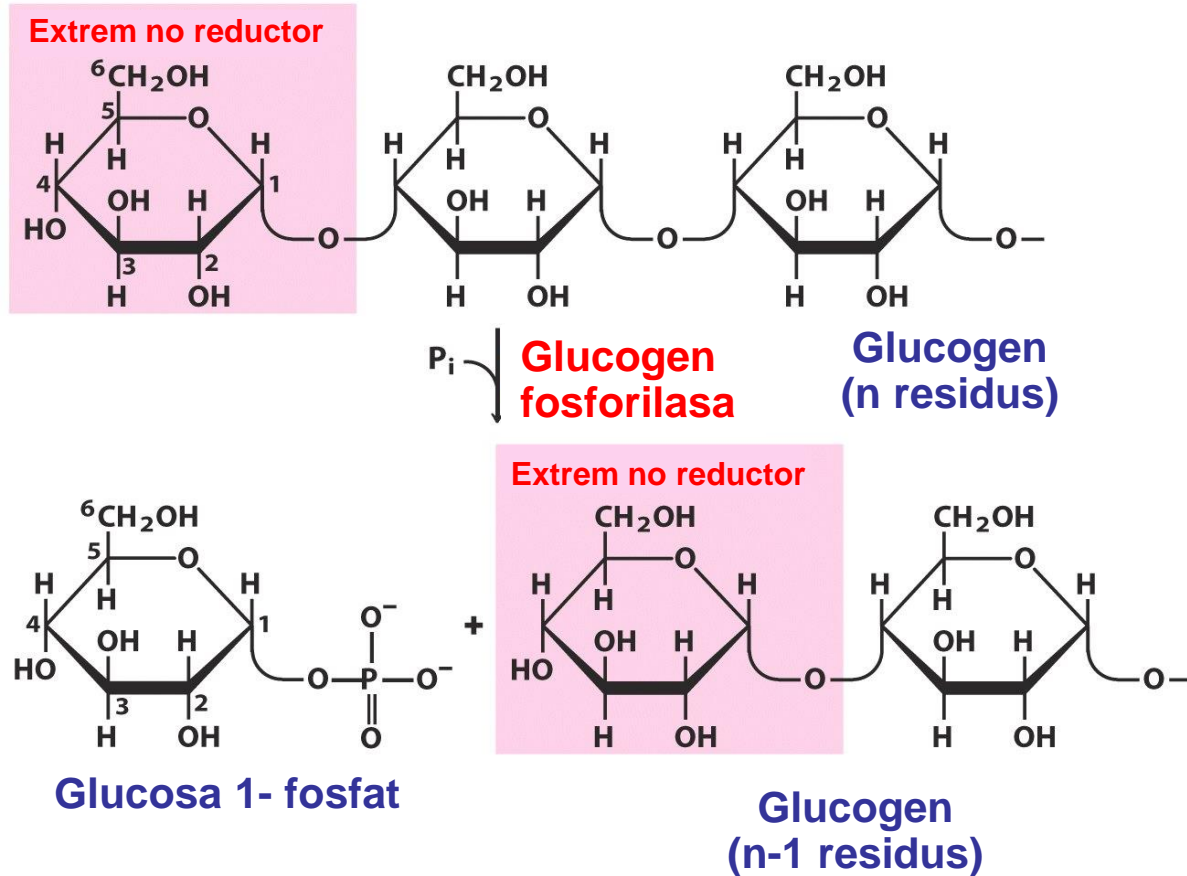


2. Enzim desramificador del glucogen

3. Fosfoglucomutasa (PGM)



GLUCOGEN FOSFORILASA

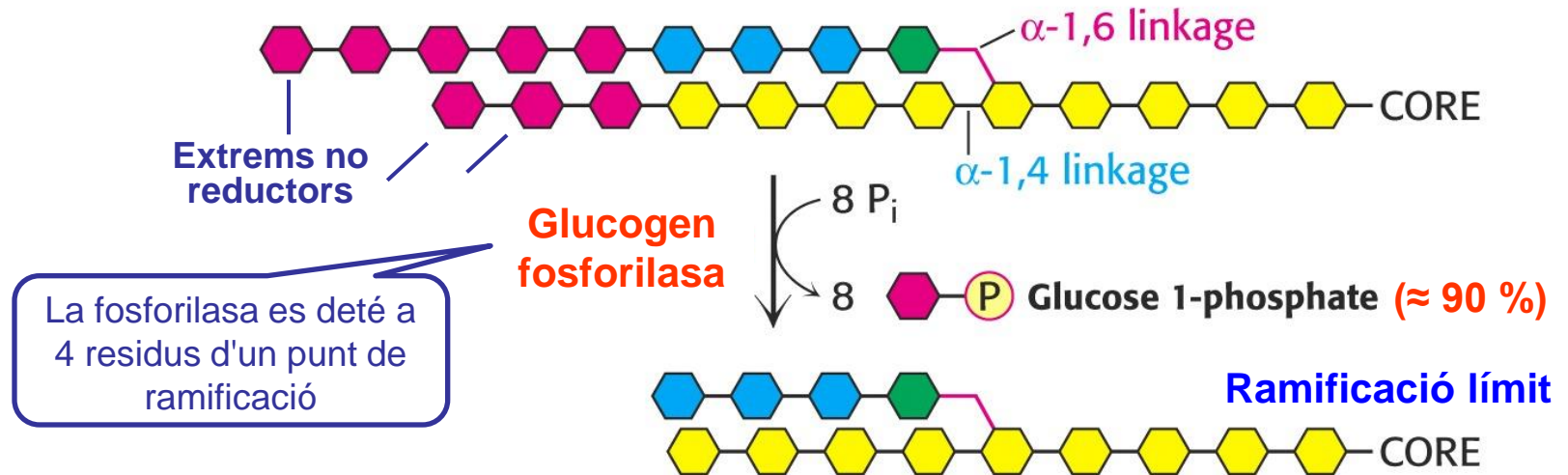


- Actua sobre els enllaços α -1,4 en els extrems no reductors de la molècula de glucogen.
- Reacció de fosforòlisi (\neq hidròlisi).
- $\Delta G^\circ > 0$, però IRREVERSIBLE en condicions fisiològiques ($\Delta G^\circ \ll 0$). ($[P_i] \gg \gg [G1P]$). Enzim regulador degradació del glucogen.

Per què fosforòlisi i no hidròlisi? Per què obtenir glucosa fosforilada i no glucosa en la degradació del glucogen?

- S'estalvia 1 molècula d'ATP quan aquesta molècula de glucosa entra en la glucòlisi (s'evita la reacció de la hexoquinasa);
- En forma fosforilada, la glucosa no pot eixir de les cèl·lules. Per aquest motiu, només el fetge, que posseeix l'enzim que hidrolitza la glucosa 6-fosfat a glucosa (glucosa 6-fosfatasa) pot alliberar glucosa en la sang. La glucosa 6-fosfat generada en la degradació del glucogen muscular roman en la cèl·lula en la qual es produeix.

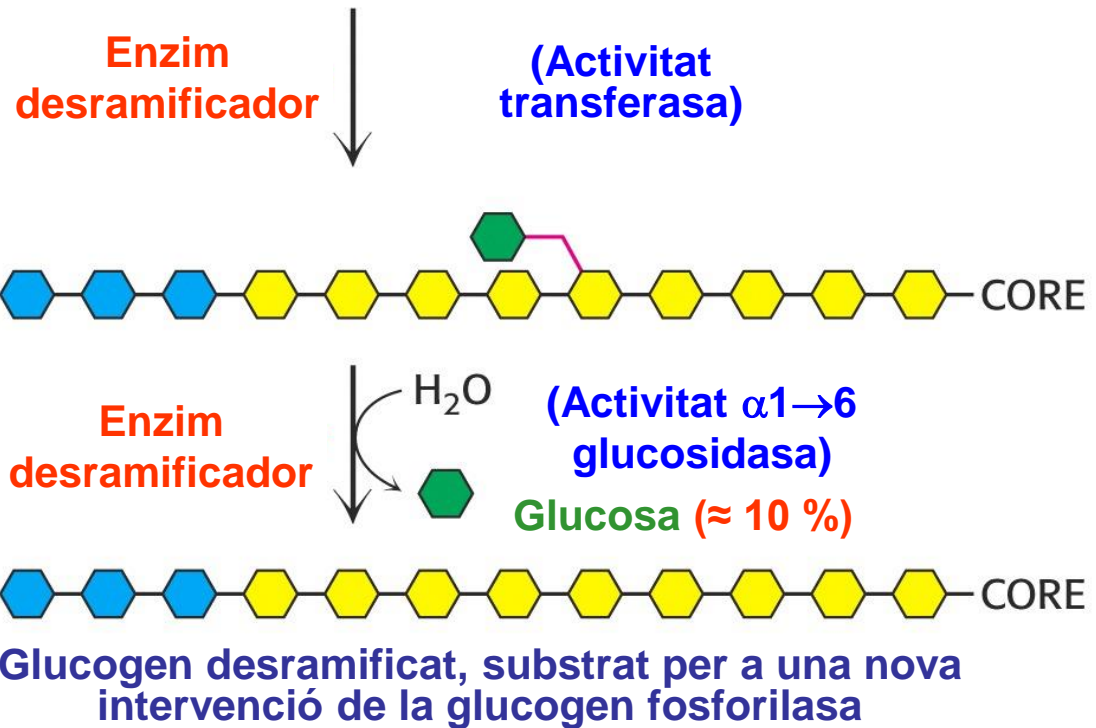
DESRAMIFICACIÓ DEL GLUCOGEN



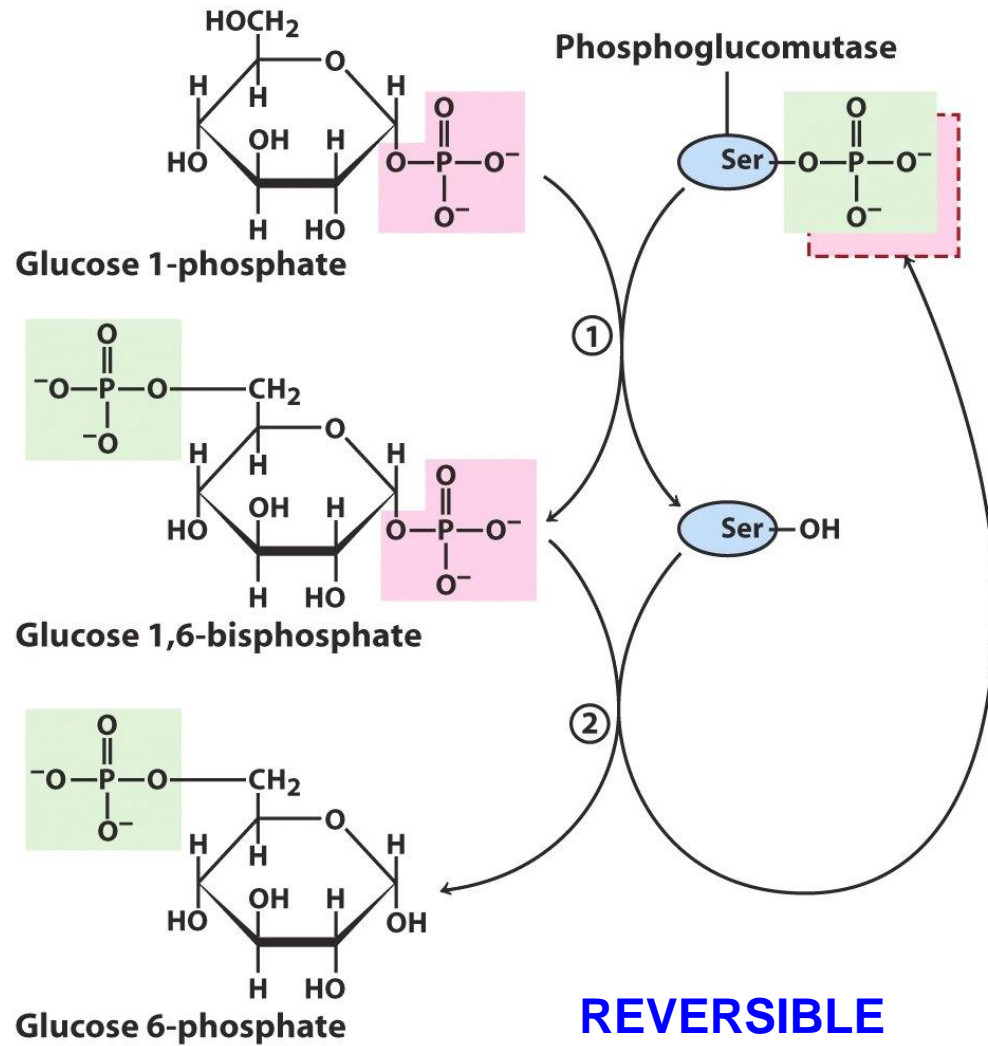
V_{MX} fosforilasa >>>

V_{MX} Ez desramificador:

L'alliberament inicial de glucosa (des dels extrems no reductors fins als punts de ramificació) (~ la meitat dels residus) és molt ràpida. La resta de residus s'allibera més lentament.



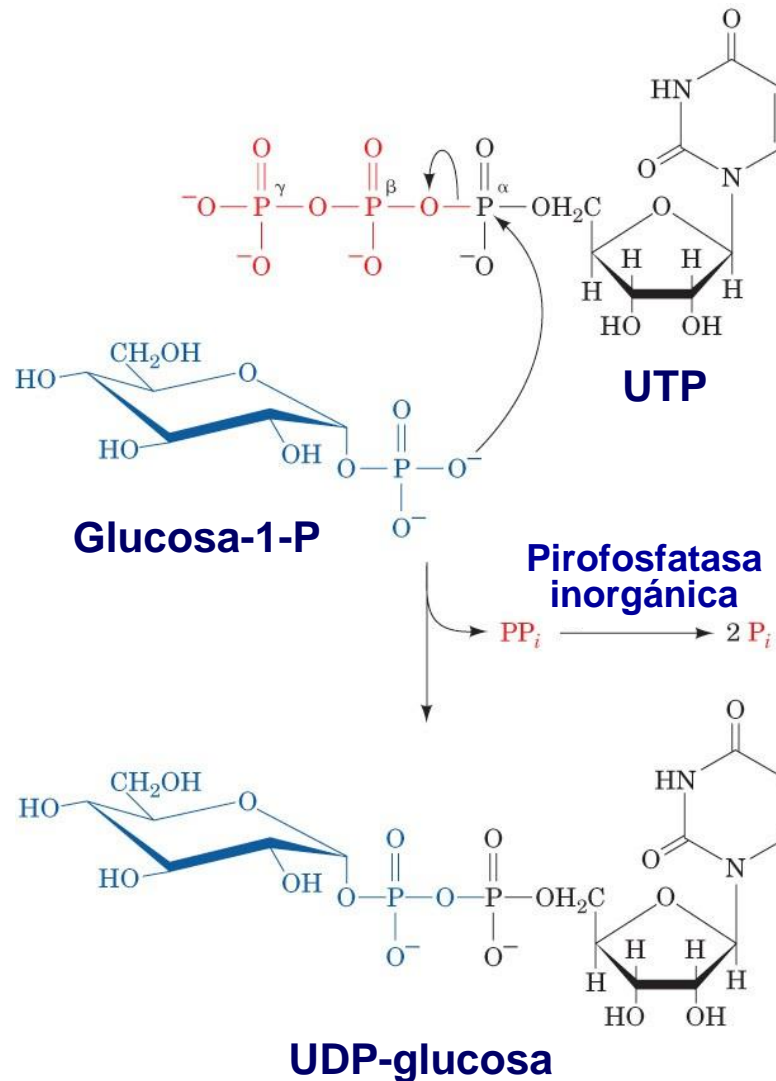
FOSFOGLUCOMUTASA (PGM)



SÍNTESI DE GLUCOGEN

1. Hexoquinasa o glucoquinasa: $\text{Glu} + \text{ATP} \longrightarrow \text{G6P} + \text{ADP}$
2. Fosfoglucomutasa: $\text{G6P} \longrightarrow \text{G1P}$
3. Glucosa 1-P uridiltransferasa: $\text{G1P} + \text{UTP} \longrightarrow \text{UDP-Glu} + \text{PPi}$
4. Glucogen sintasa: $\text{Glucogen (n)} + \text{UDP-Glu} \longrightarrow \text{Glucogen (n+1)} + \text{UDP}$
5. Enzim ramificant

GLUCOSA 1-P URIDILTRANSFERASA

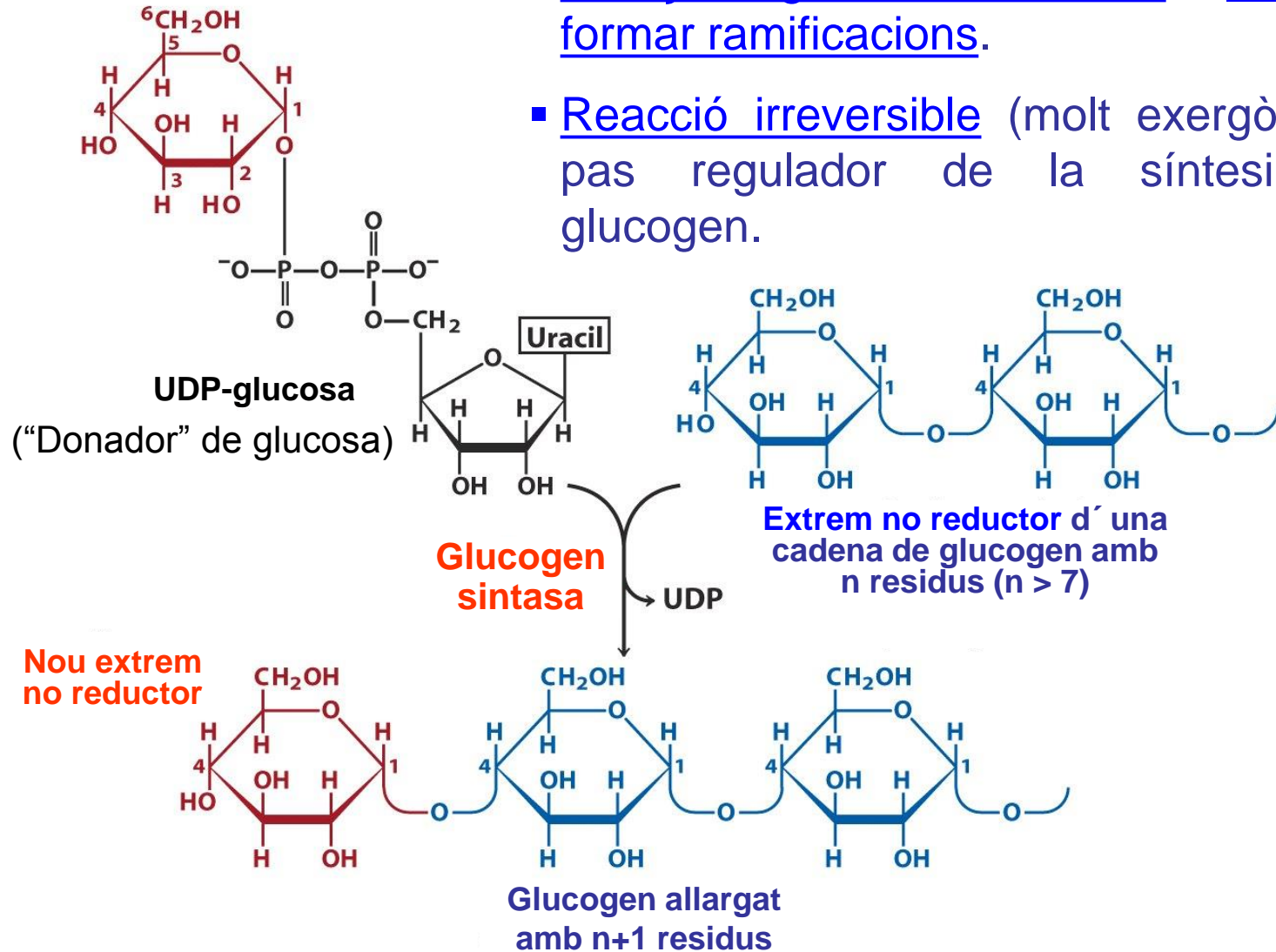


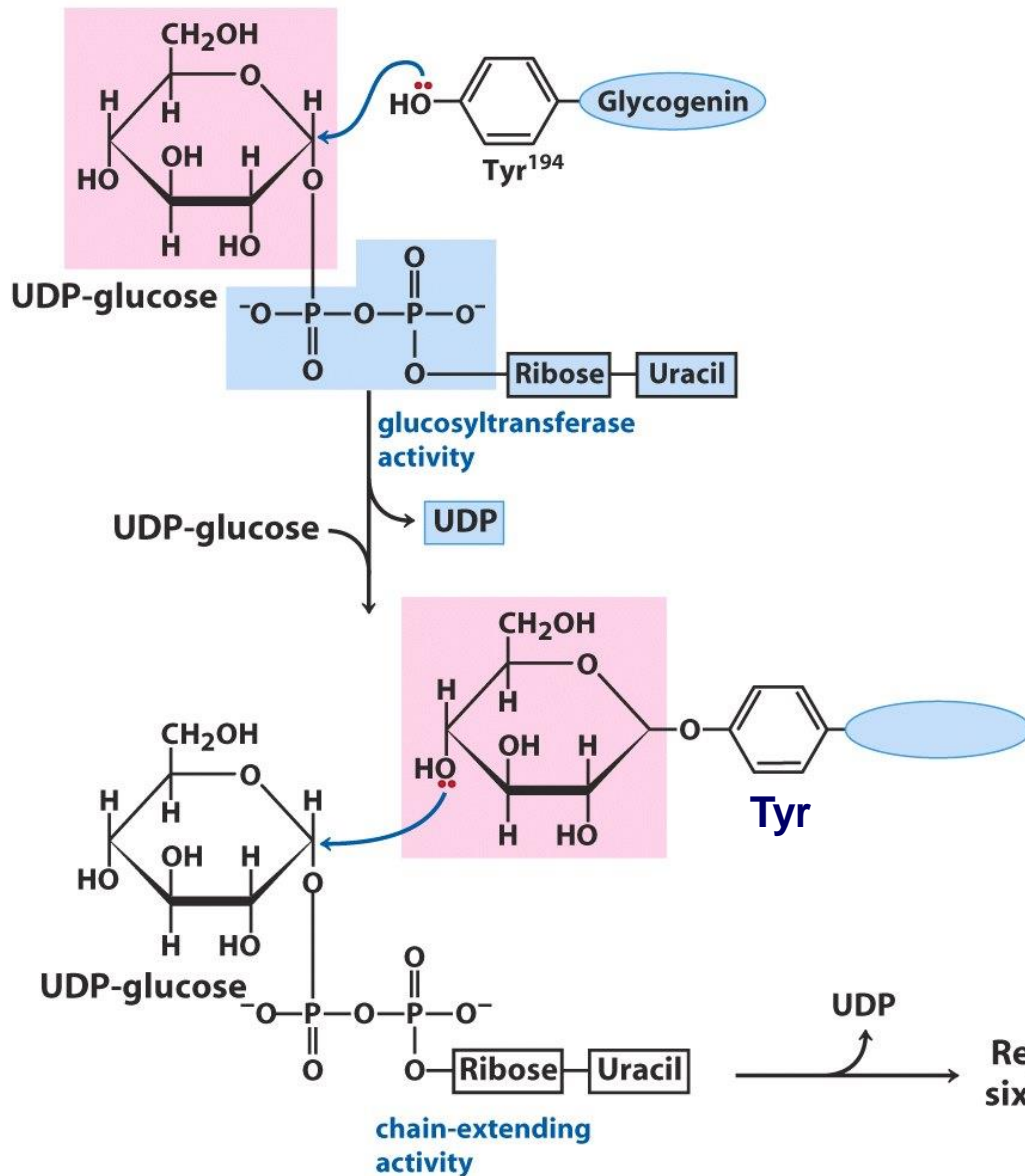
$(\Delta G^{\circ} = -33,5 \text{ kJ/mol})$

Glucosa "activada"
per a la síntesi de
glucogen

GLUCOGEN SINTASA

- La glucogen sintasa només genera enllaços glucosídics α -1,4: no pot formar ramificacions.
- Reacció irreversible (molt exergònica): pas regulador de la síntesi del glucogen.

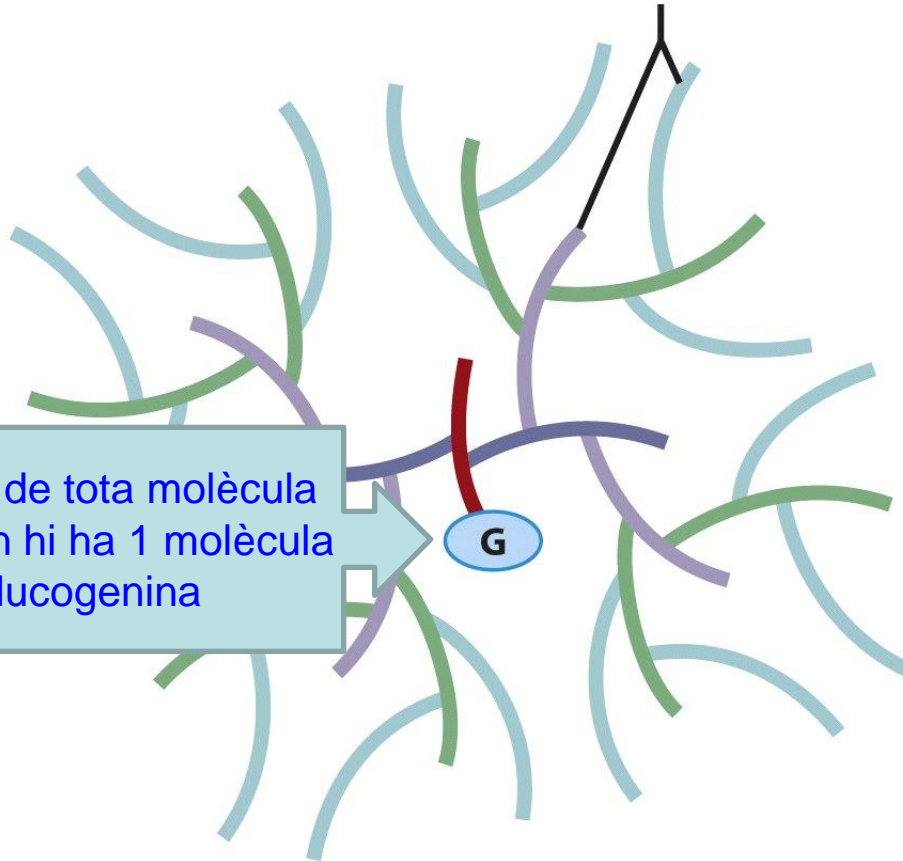




La glucogen sintasa no pot iniciar la síntesi de glucogen a partir de 2 molècules de glucosa. Necessita una cadena preformada de, com a mínim, 7 residus.

La síntesi de glucogen s'inicia mitjançant l'addició successiva de 7 residus de glucosa (a partir de UDP-glucosa) a un residu de tirosina de la **glucogenina**, enzim amb activitat glucosil-transferasa.

Each chain has
12 to 14 glucose
residues

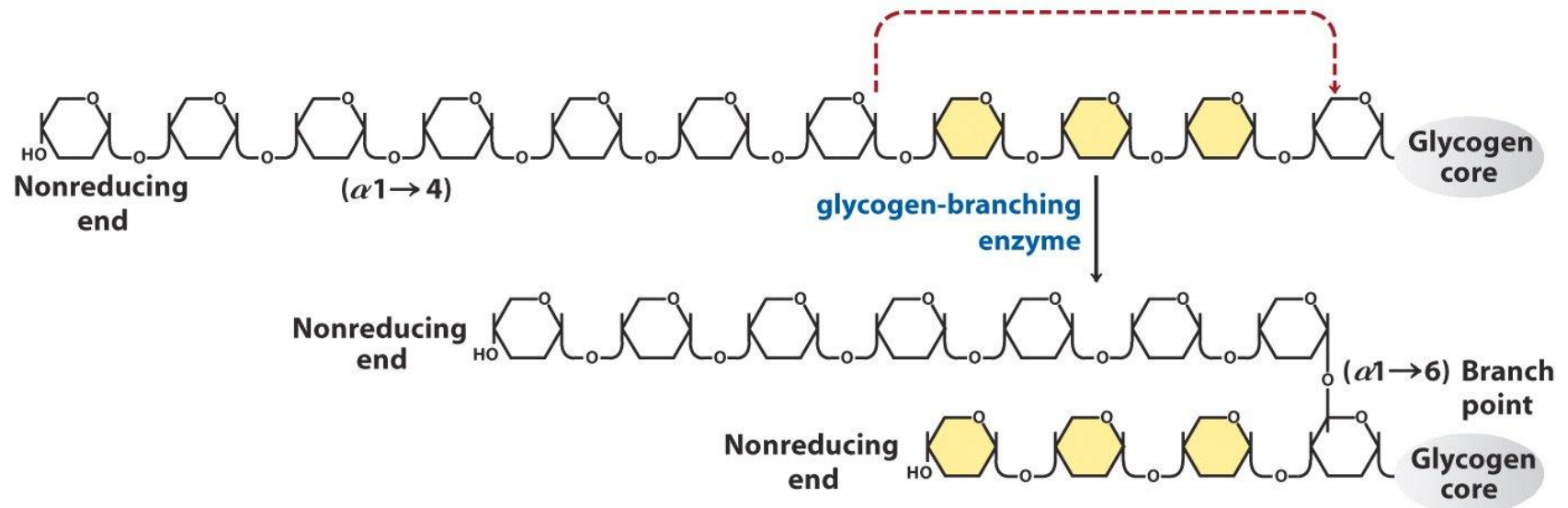


- G** glycogenin
- primer
- second tier
- third tier
- fourth tier
- outer tier (unbranched)

En el nucli de tota molècula de glucogen hi ha 1 molècula de glucogenina

La glucogenina actua com a encebador per a iniciar la síntesi de glucogen. Una vegada la glucogenina ha unit 7 residus de glucosa, hi actuen la glucogen sintasa i l'enzim ramificador.

RAMIFICACIÓ DEL GLUCOGEN

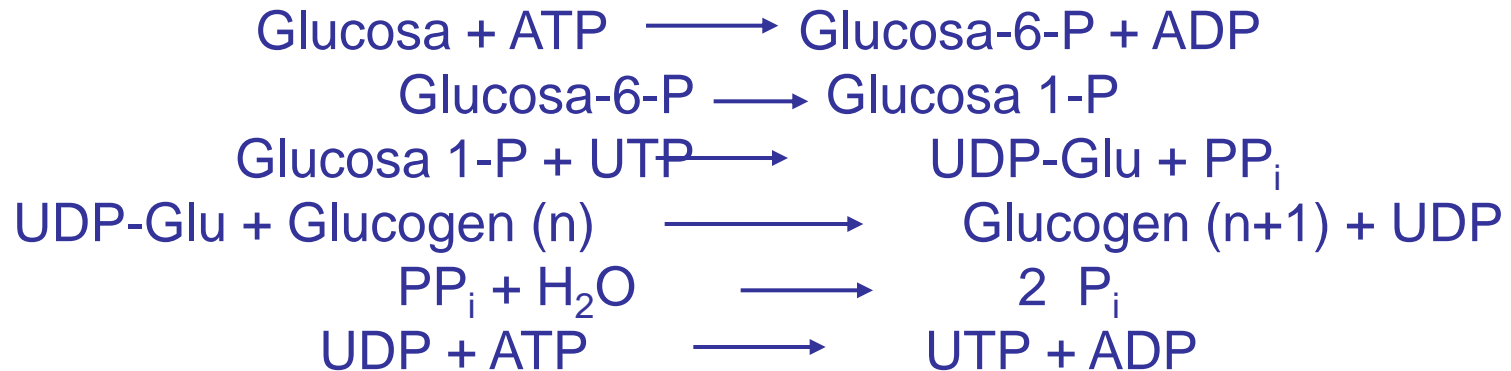


Activitat transferasa: l'enzim ramificador transfereix una cadena de 7 residus de glucosa (procedent de l'extrem no reductor d'una cadena d'almenys 11) fins a l'OH en C6 d'un residu de glucosa de la mateixa o d'una altra cadena de glucogen, generant un enllaç glucosídic $\alpha(1-6)$ i un punt de ramificació.

No pot generar-se un punt de ramificació a menys de 4 residus de distància d'una altra ramificació.

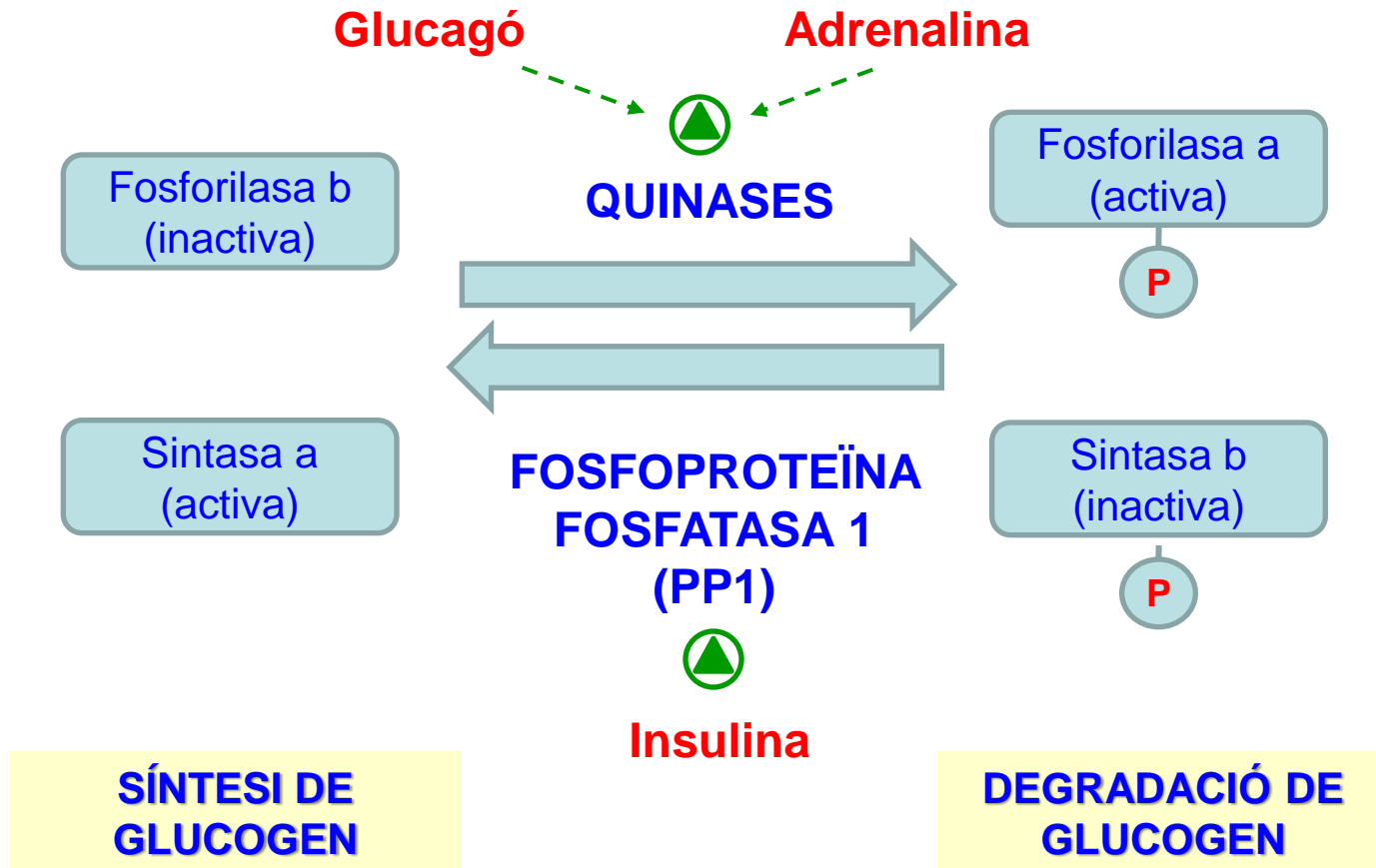
La formació de ramificacions està afavorida termodinàmicament: els enllaços $\alpha(1-6)$ tenen menor energia lliure d'hidròlisi que els $\alpha(1-4)$

COST ENERGÈTIC DE L'EMMAGATZEMATGE DE GLUCOSA EN FORMA DE GLUCOGEN



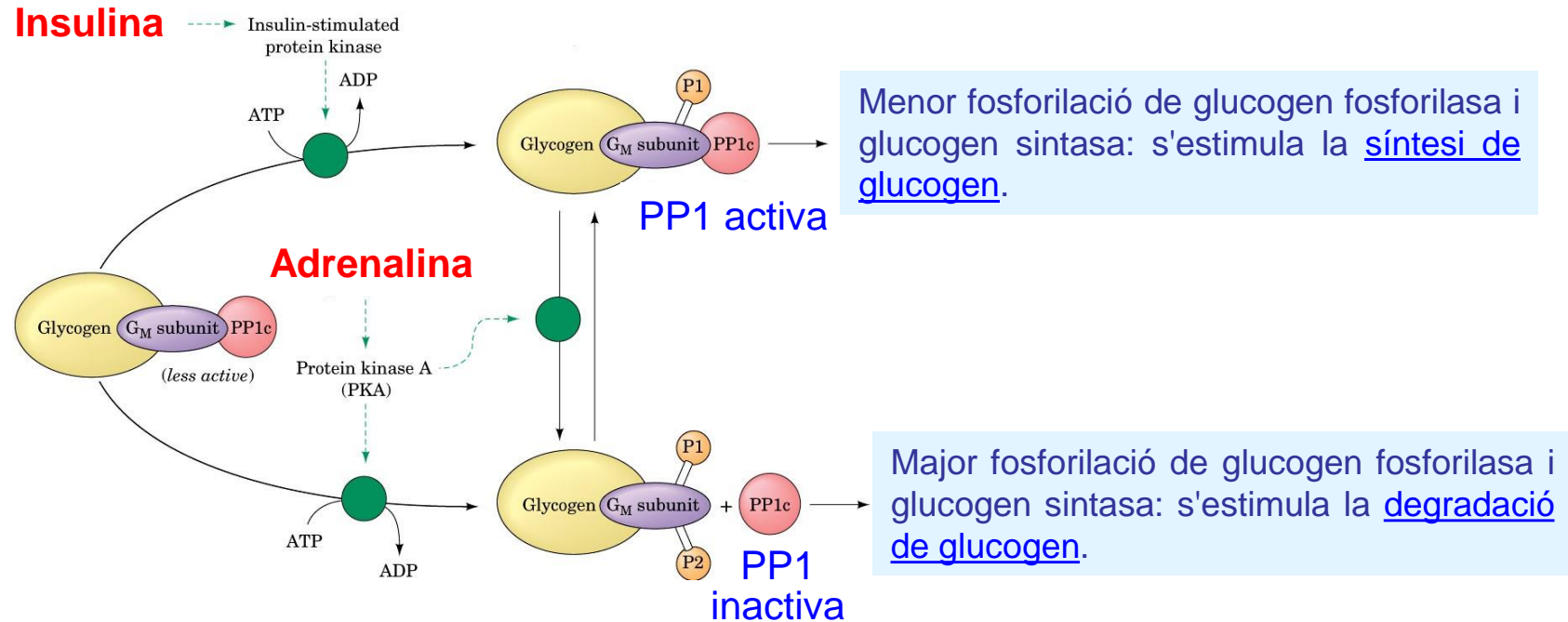
No obstant açò, quan la glucosa s'allibera per a ser utilitzada en la glucòlisi, ho fa en forma de G1P, la qual cosa estalvia una molècula d'ATP (reacció de la HK o GK). En conseqüència, el cost net de l'emmagatzematge d'una molècula de glucosa en forma de glucogen és d'1 ATP.

REGULACIÓ COORDINADA I RECÍPROCA DE LA SÍNTESI I DEGRADACIÓ DEL GLUCOGEN



Els enzims que catalitzen la síntesi (sintasa) i degradació (fosforilasa) del glucogen, així com la fosfoproteïna fosfatasa 1 (PP1), es troben unides als extrems no reductors de la molècula del glucogen.

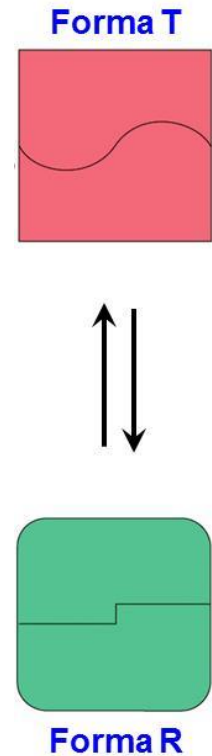
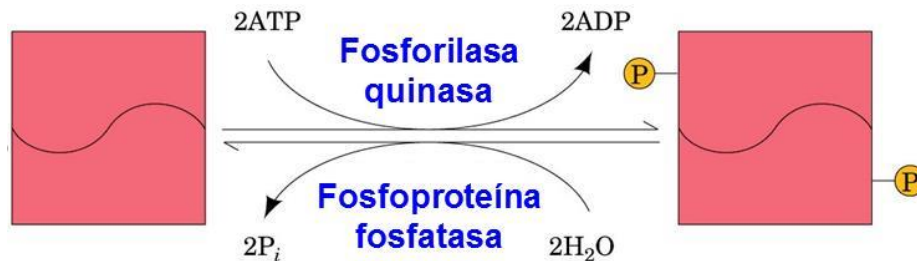
Regulació de la fosfoproteïna fosfatasa (Phosphoprotein Phosphatase 1, PP1)



- En el **múscul**, la subunitat catalítica de la PP1 (PP1c) només és activa quan s'uneix al glucogen mitjançant la seua subunitat reguladora (G_M). Açò requereix de la fosforilació de G_M en resposta a insulina. Per tant, la insulina activa la PP1 i la síntesi de glucogen.
- L'adrenalina, mitjançant la producció d'AMPc i l'activació de la proteïna quinasa A (PKA), produeix la fosforilació de la subunitat G_M en dos llocs diferents, la qual cosa produeix l'alliberament de la PP1 de la seua unió al glucogen i la seua inactivació. Per tant, l'adrenalina (a través de l'AMPc) inhibeix la PP1, activant la degradació de glucogen.
- En el **fetge**, l'activitat de la PP1 en el metabolisme del glucogen es regula per la seua unió a la glucogen fosforilasa a, regulada per la glucosa.

Regulació de la glucògeno fosforilasa

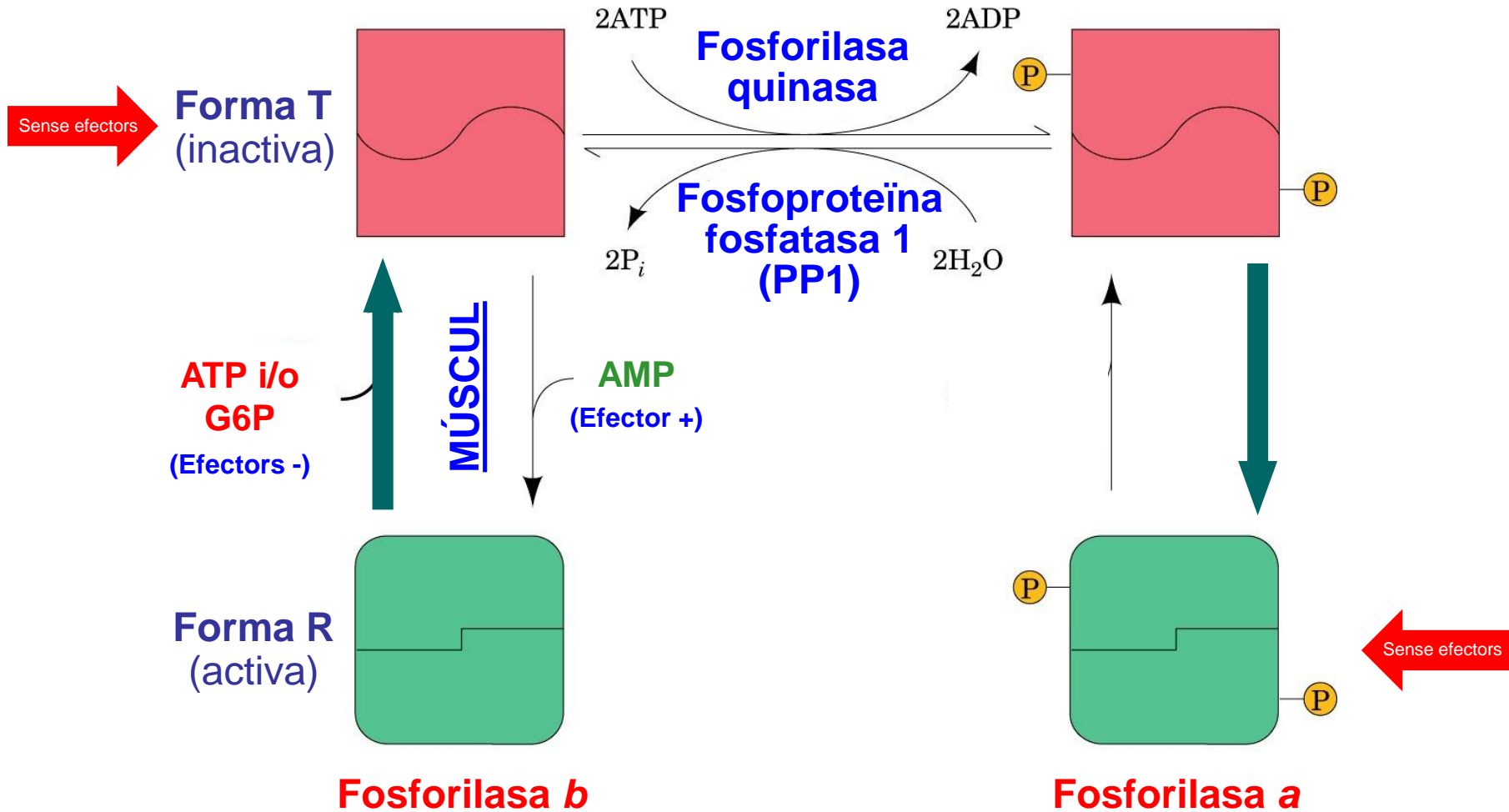
- Enzim al·lostèric, format per 2 subunitats, que poden trobar-se en 2 conformacions diferents, la forma R (activa) i la forma T (inactiva), que es troben en equilibri.
- La forma T es fosforila en un residu de serina en cadascuna de les 2 subunitats per acció de la glucogen fosforilasa quinasa i es desfosforila per acció de la fosfoproteína fosfatasa 1 (PP1).



- Quan l'enzim no està fosforilat (fosforilasa b), l'equilibri es desplaça cap a la forma T (inactiva).
- La fosforilació desplaça l'equilibri cap a la forma R (activa) (fosforilasa a).
- L'equilibri entre les dues conformacions depèn a més de la presència d'efectors al·lostèrics.

Regulació de la glucogen fosforilasa

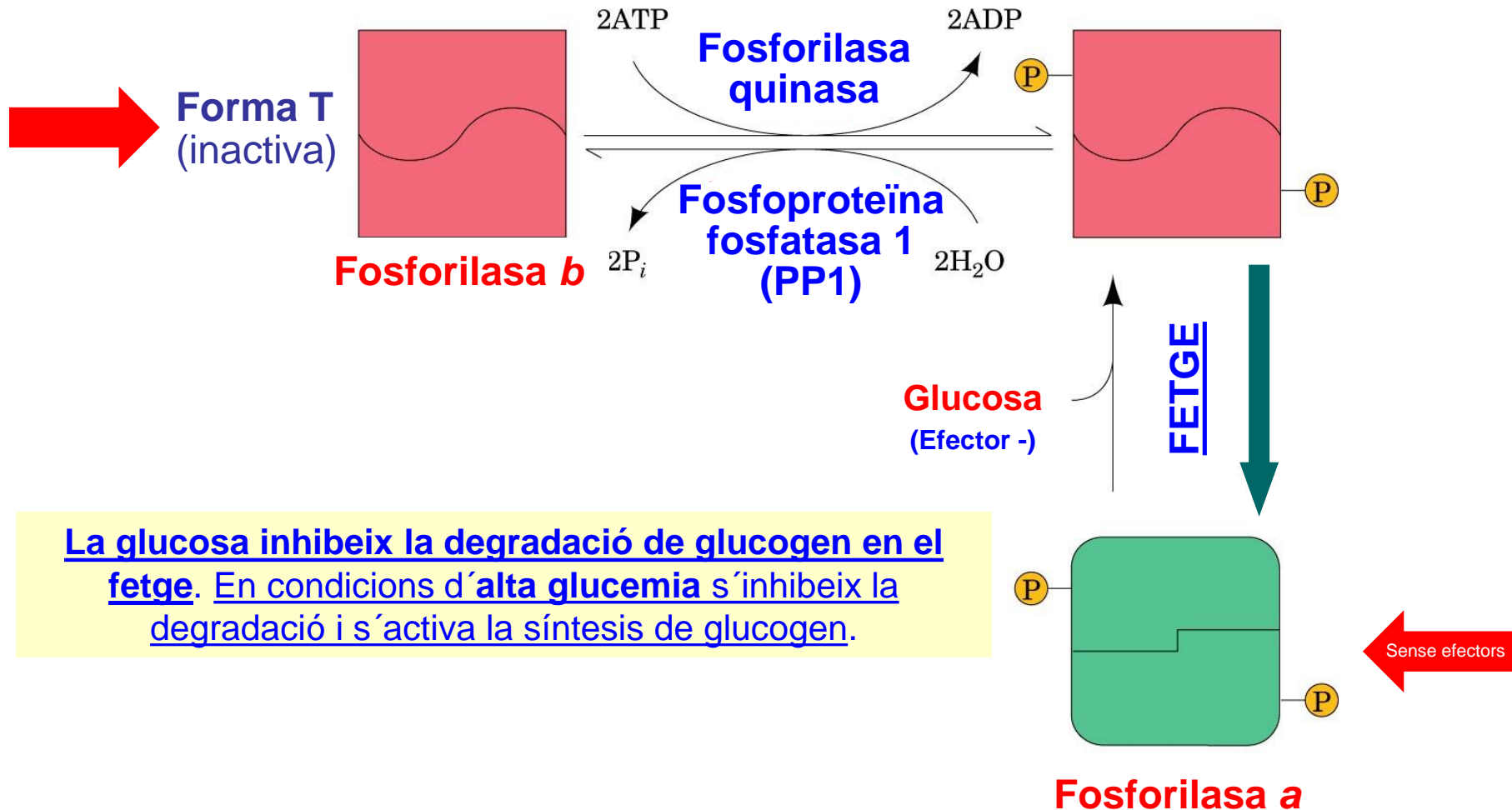
1a. Regulació per efectors al·lostèrics: Múscul



La degradació de glucogen en múscul s'activa en condicions de baixa càrrega energètica (baixes concentracions d'ATP, elevades concentracions d'AMP).

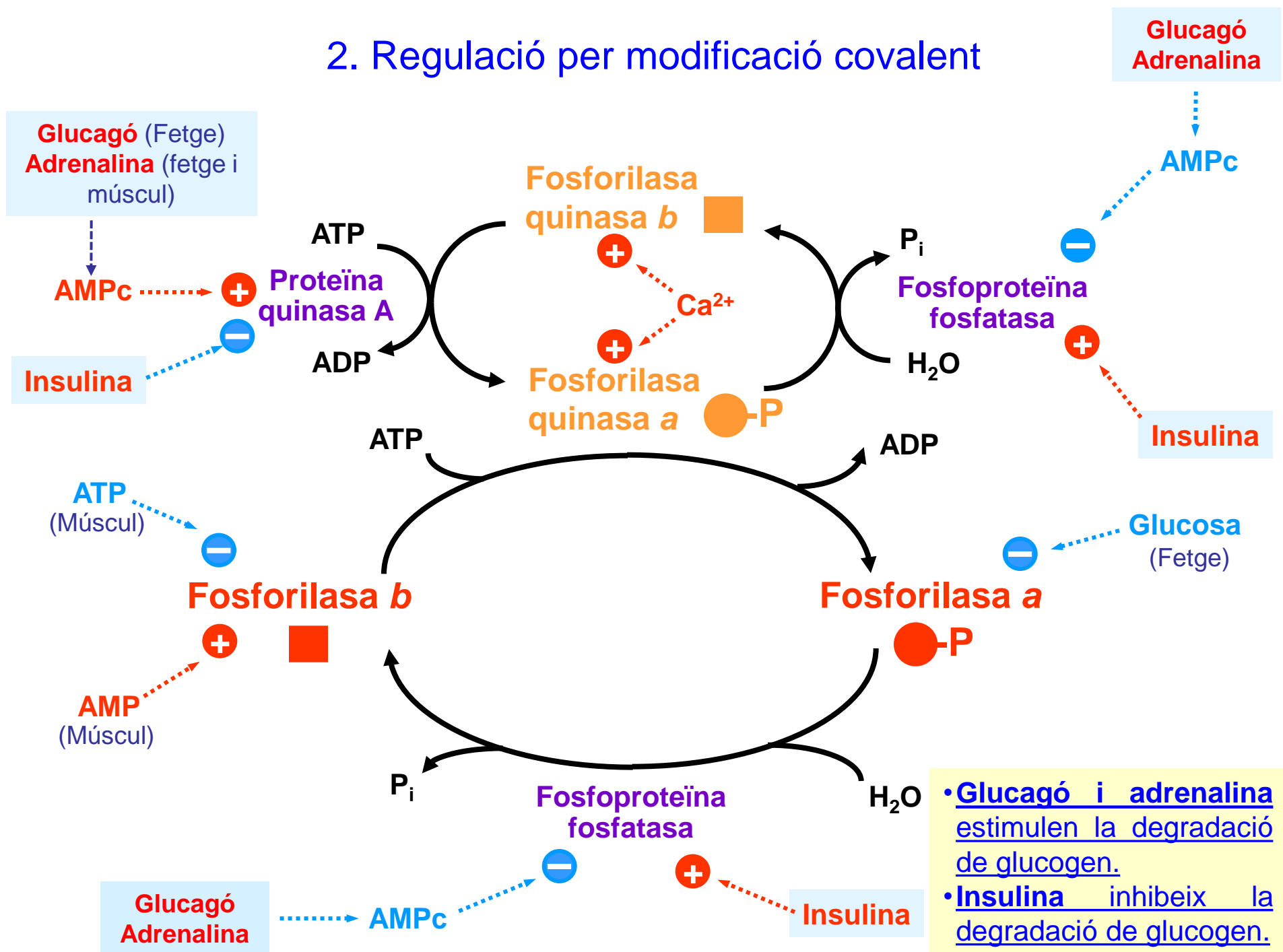
Regulació de la glucogen fosforilasa

1b. Regulació per efectors al·lostèrics: Fetge.



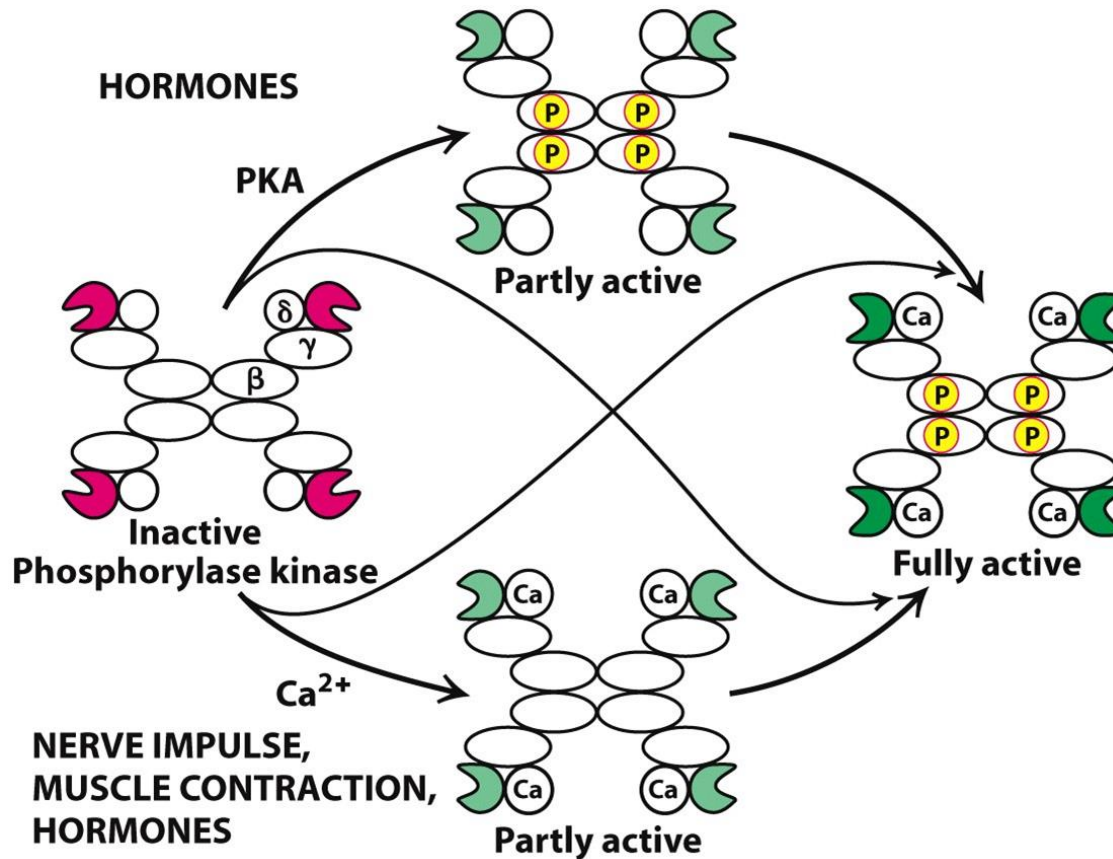
La glucosa inhibeix la degradació de glucogen en el fetge. En condicions d'alta glucemia s'inhibeix la degradació i s'activa la síntesis de glucogen.

2. Regulació per modificació covalent



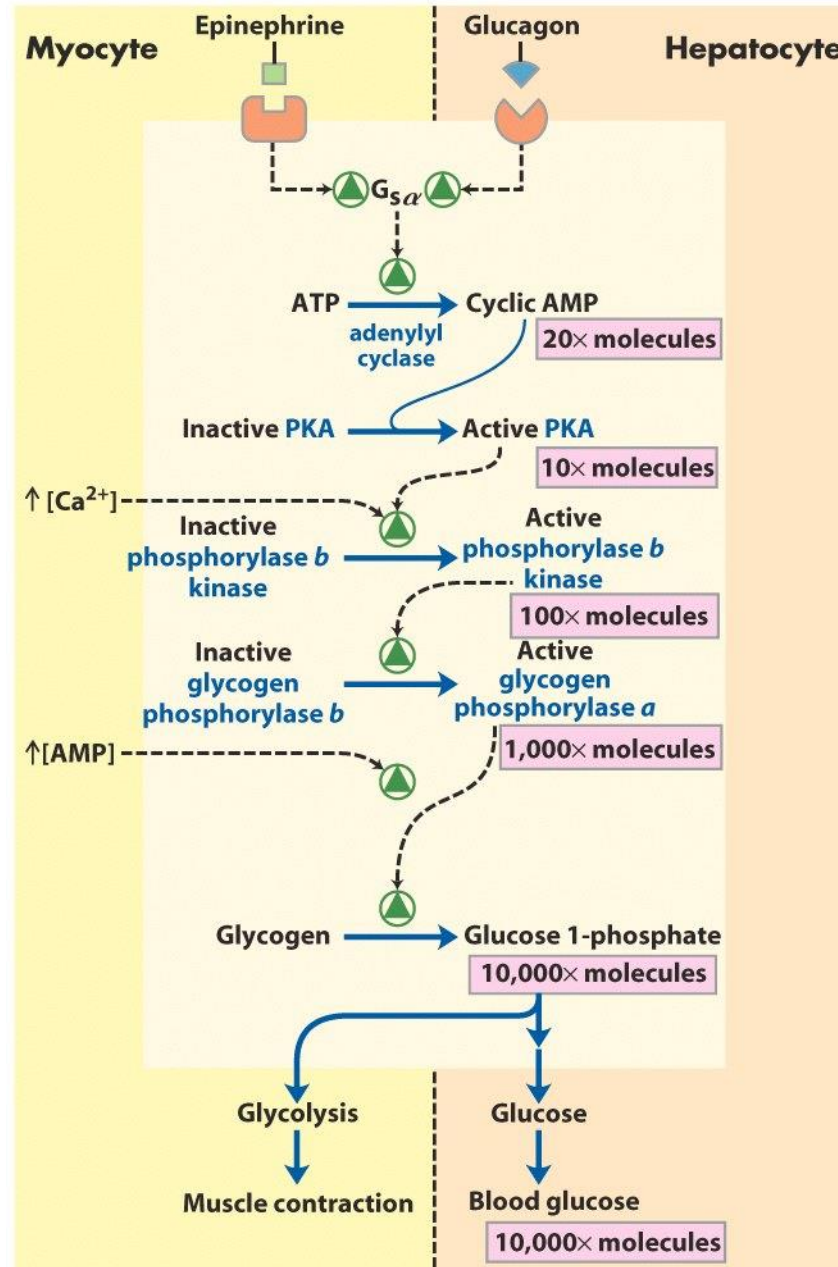
• Glucagó i adrenalina estimulen la degradació de glucogen.
• Insulina inhibeix la degradació de glucogen.

Regulació de la glucogen fosforilasa quinasa

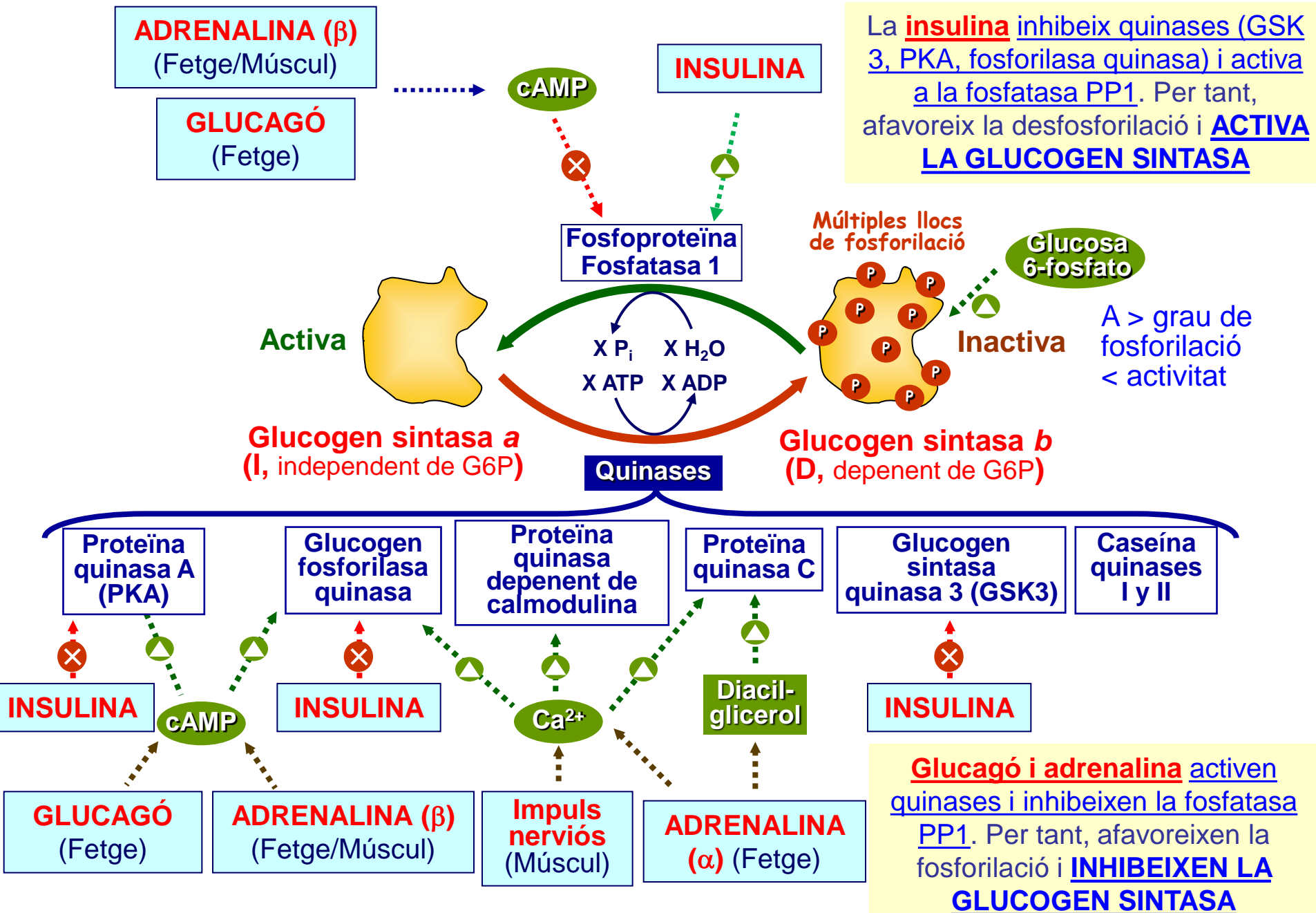


- La glucogen fosforilasa quinasa consta de 4 subunitats diferents (α , β , γ i δ). La subunitat γ és la que presenta activitat catalítica; la resta de les subunitats són subunitats reguladores.
- L'activació màxima de la fosforilasa quinasa requereix la fosforilació (per PKA) de la subunitat β i la interacció del Ca^{2+} amb la subunitat δ (calmodulina).

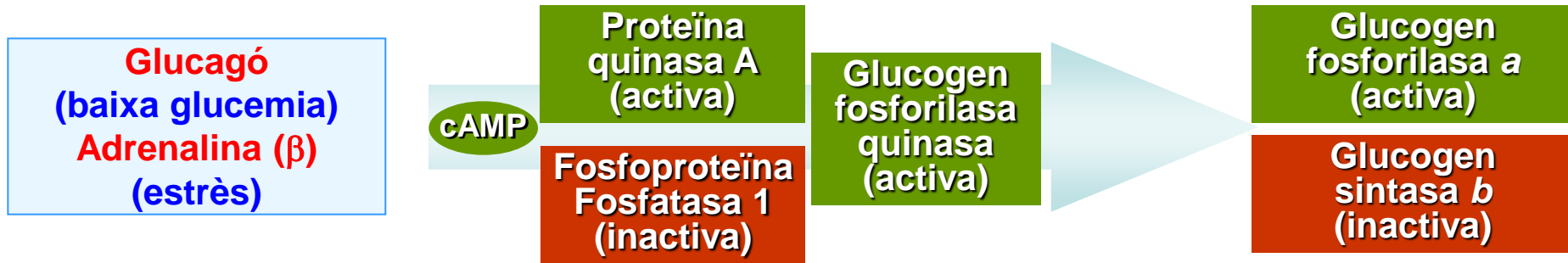
Cascada d'amplificació de la glucogen fosforilasa



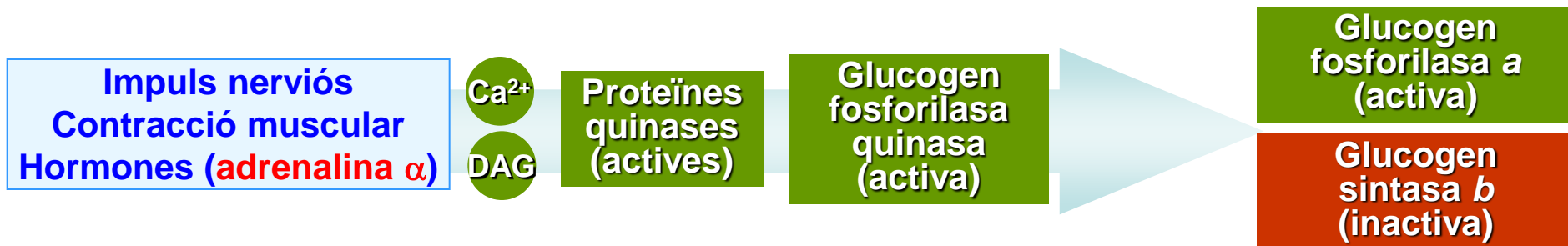
Regulació de la glucogen sintasa



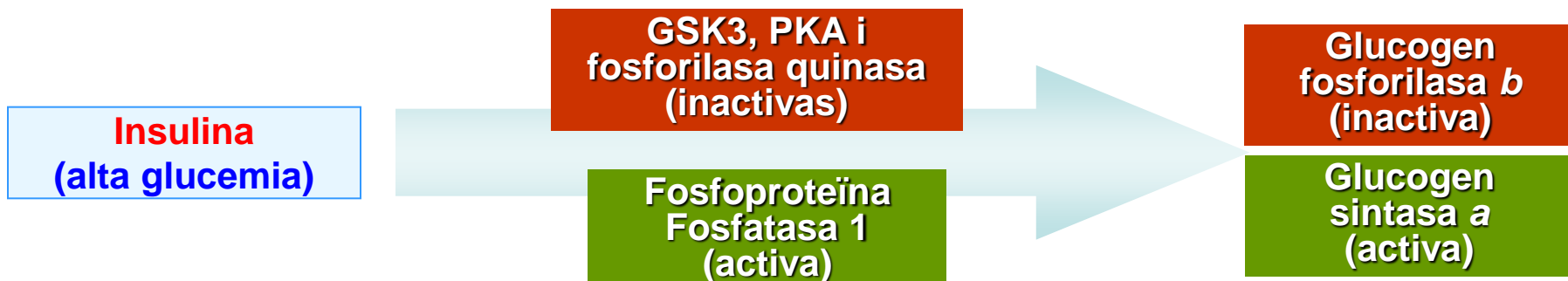
Coordinació de la síntesi i degradació del glucogen



S'activa la degradació de glucogen i s'inhibeix la síntesi de glucógen



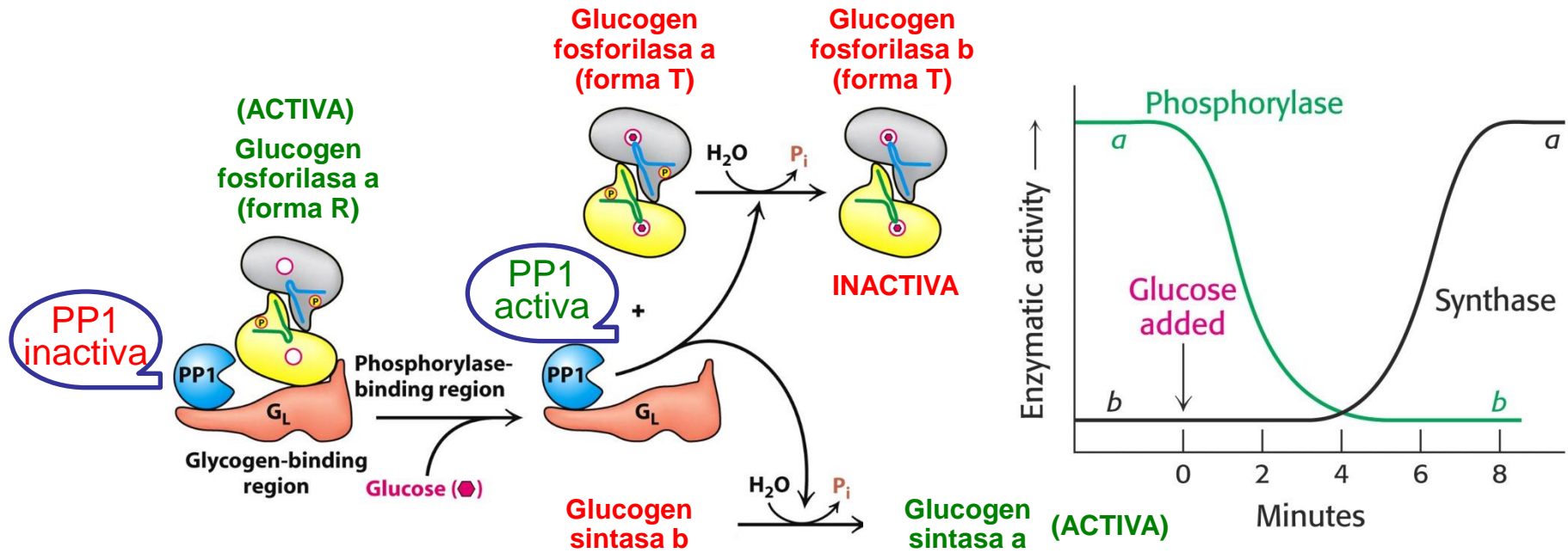
S'activa la degradació de glucogen i s'inhibeix la síntesi de glucógen



S'inhibeix la degradació de glucogen i s'activa la síntesi de glucogen

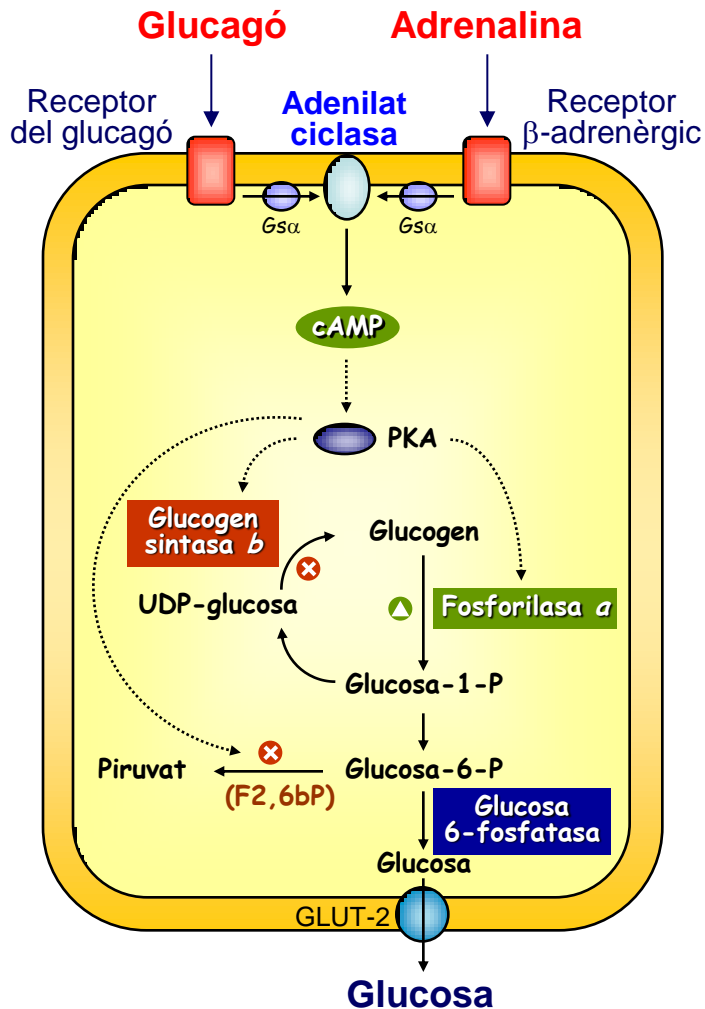
REGULACIÓ DEL METABOLISME DEL GLUCOGEN I LA GLUCOSA EN DIFERENTS ÒRGANS I TEIXITS

Regulació de la fosfoproteïna fosfatasa 1 (PP1): control per la glucosa de la síntesi i degradació de glucogen en el fetge



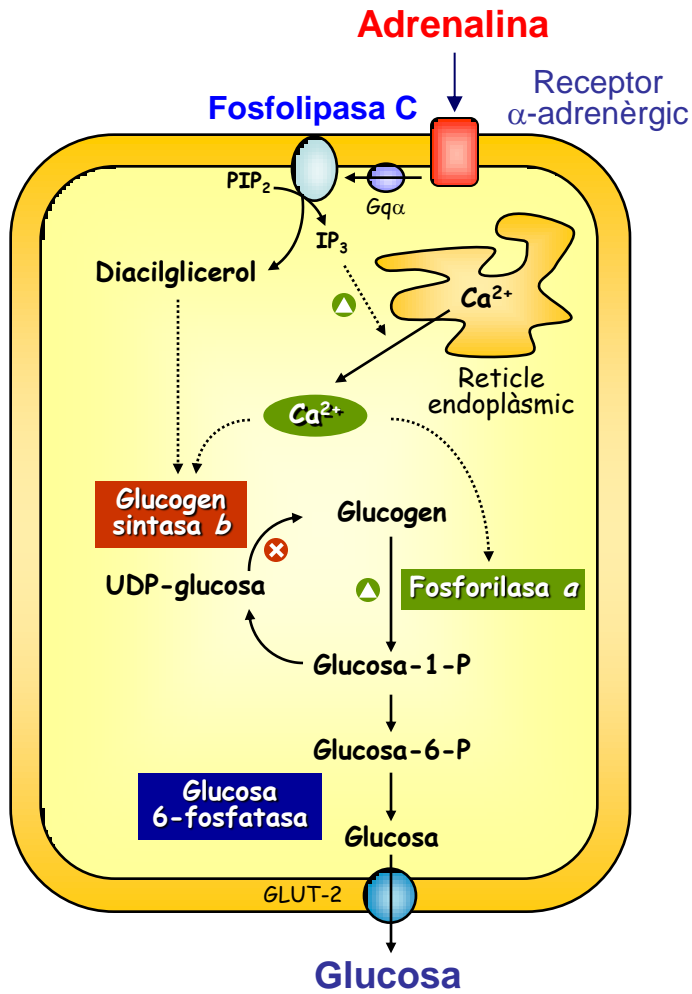
En condicions de baixa glucèmia, la forma R de la fosforilasa a s'uneix amb gran afinitat a la fosfoproteïna fosfatasa (PP1) i n'impedeix l'acció. La glucogen fosforilasa a actua com un sensor de glucosa en el fetge. Quan augmenta la glucèmia, la glucosa s'uneix a la fosforilasa a i indueix un canvi conformacional de la forma R a la forma T, que facilita l'alliberament i activació de la PP1. La PP1 desfosforila la fosforilasa a per a transformar-la en fosforilasa b (inactiva). Per tant, la glucosa inhibeix la degradació del glucogen. A més, la PP1 també desfosforila (i activa) la glucogen sintasa, per la qual cosa s'activa la síntesi de glucogen. Per tant, quan la glucèmia augmenta s'inhibeix la degradació de glucogen i se n'estimula la síntesi en el fetge.

Estimulació per glucagó (baixa glucèmia) i adrenalina (estrès) (receptors β) de la degradació de glucogen en el fetge



- Tant el glucagó com l'adrenalina (receptors β) produeixen un augment dels nivells intracel·lulars d'AMPc i l'estimulació de la PKA, que fosforila tant a la glucogen fosforilasa com a la glucogen sintasa. Com a conseqüència, s'estimula la degradació de glucogen i la producció de glucosa 6-fosfat.
- A més, l'AMPc i la PKA inhibeixen la glucòlisi i afavoreixen l'alliberament de glucosa en la sang.

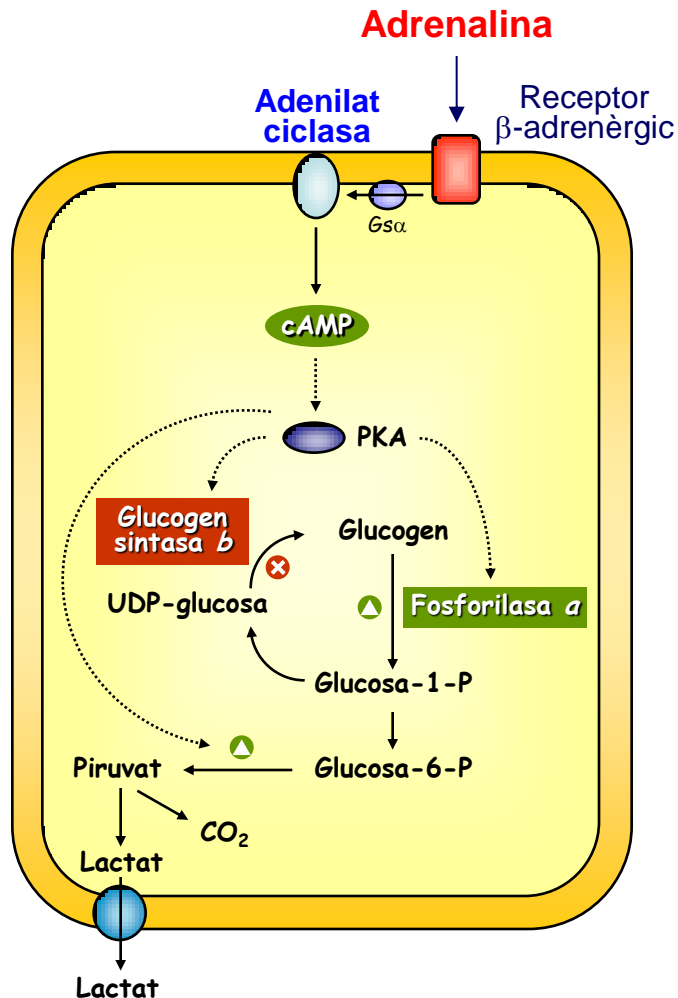
Estimulació per l'adrenalina (receptors α) de la degradació de glucogen en el fetge



PIP₂: Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat
IP₃: Inositol-1,4,5-trisfosfat

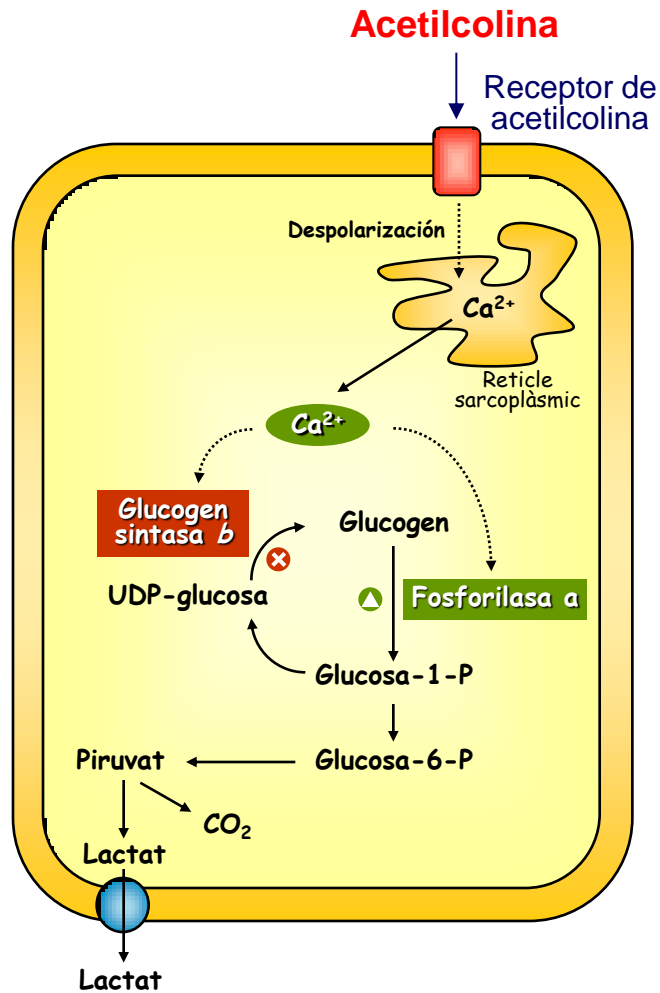
- L'adrenalina també pot unir-se a receptors α adrenèrgics en les cèl·lules del fetge. Això produeix l'activació de la fosfolipasa C, que hidrolitza el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat (PIP₂) fins a inositol trifosfat (IP₃) i diacilglicerol (DAG)
- El DAG és un segon missatger que activa la proteïna quinasa C, que fosforila i inactiva la glucogen sintasa.
- L'IP₃ afavoreix l'alliberament de calci des del RE fins al citosol. El calci citosòlic activa a diverses quinases que fosforilen la glucogen fosforilasa i sintasa, afavorint la degradació del glucogen.

Estimulació per l'adrenalina (estrès) de la degradació de glucogen en el cor i el múscul esquelètic



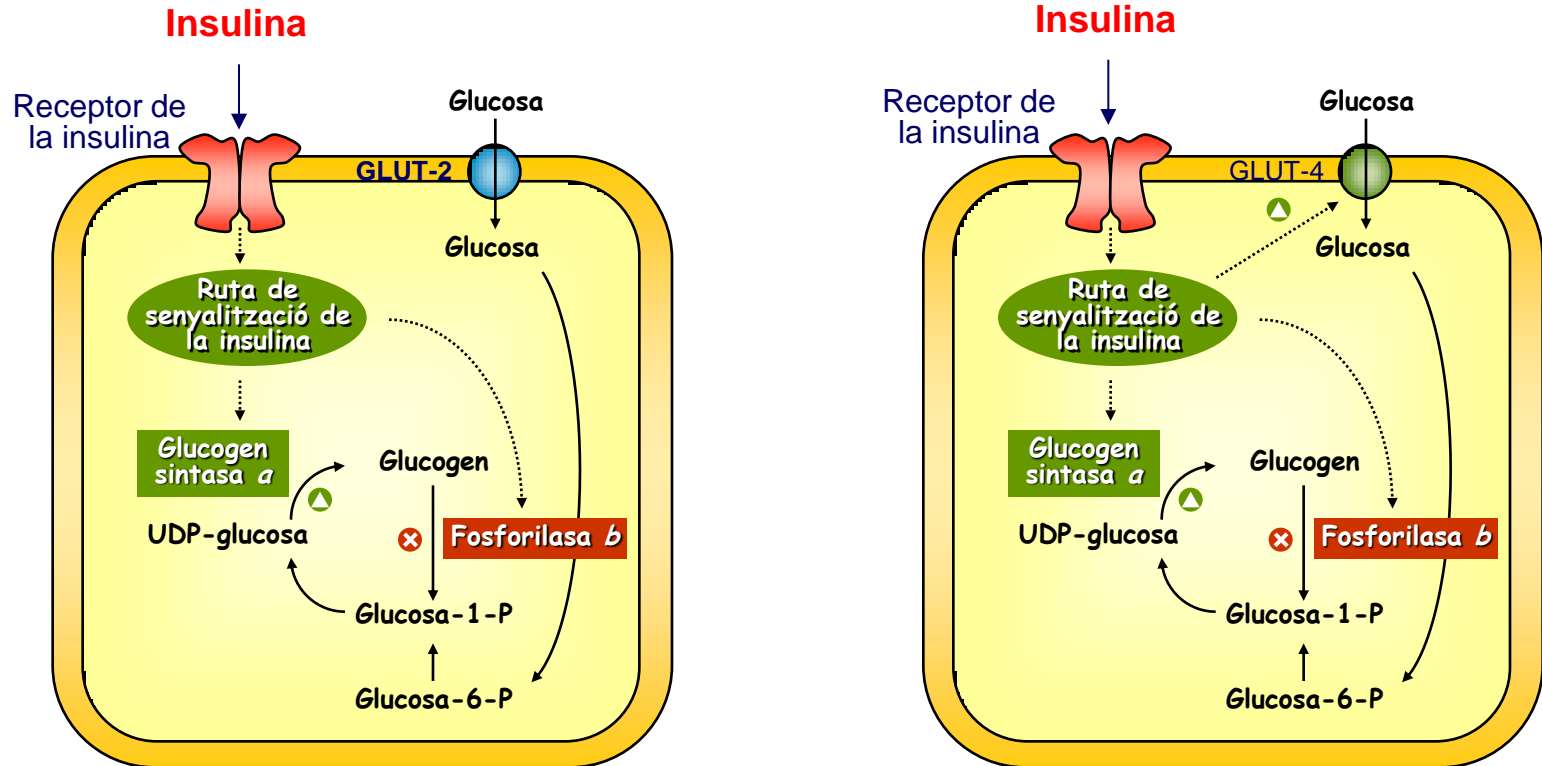
- L'adrenalina produeix un augment en els nivells d'AMPC i l'estimulació de la PKA, que fosforila tant la glucogen fosforilasa com la glucogen sintasa. S'hi estimula la degradació de glucogen i la producció de glucosa 6-fosfat.
- L'AMPC i la PKA, a diferència del que ocorre en el fetge, estimulen la glucòlisi i afavoreixen la utilització de la glucosa.

Control de la degradació de glucogen en l'el múscul esquelètic pel calci (contracció muscular)



- L'excitació nerviosa de l'activitat muscular ocorre mitjançant canvis en la concentració intracel·lular de calci.
- L'alliberament de calci des del reticle endoplàsmic, que dispara la contracció muscular, també estimula la degradació de glucogen, proporcionant el combustible necessari per a aquest procés.

La insulina (alta glucemia) estimula la síntesi de glucogen en fetge i múscul

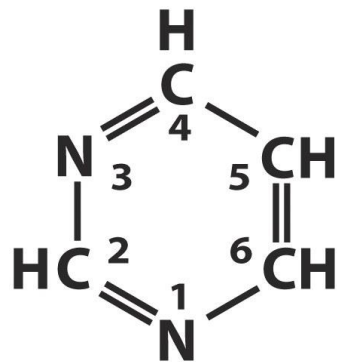
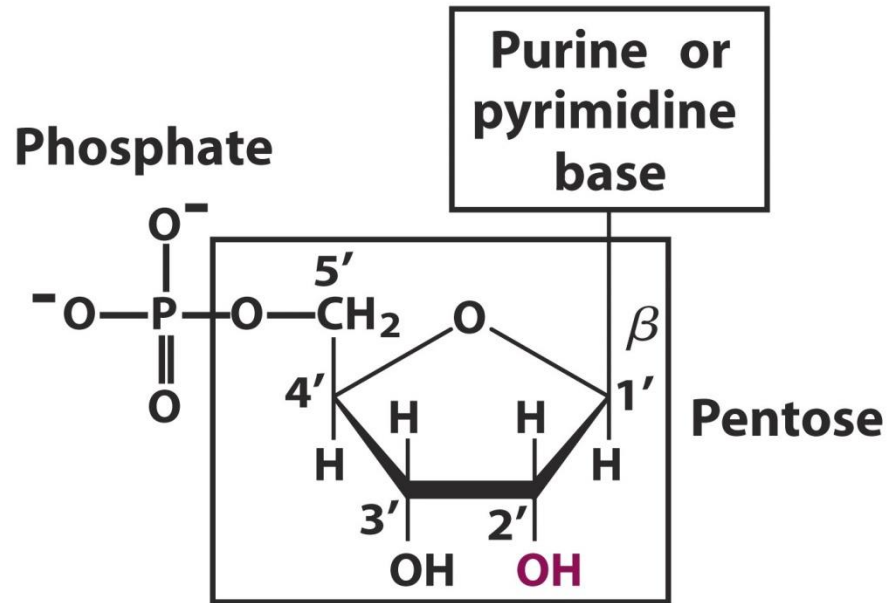


La **insulina**, que estimula la captació de glucosa en múscul (GLUT4), inhibeix la degradació i estimula la síntesi de glucogen en tots dos teixits i afavoreix l'emmagatzematge de l'excés de glucosa en forma de glucogen.

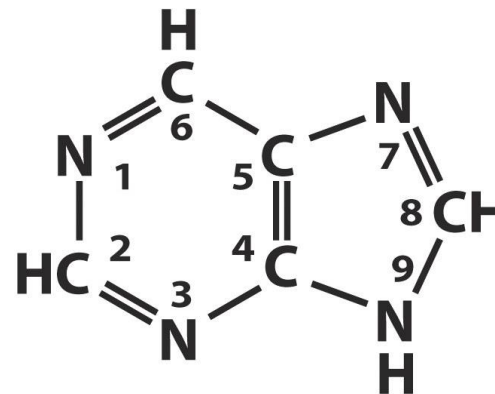
TEMA 8.

METABOLISME DE NUCLEÒTIDS

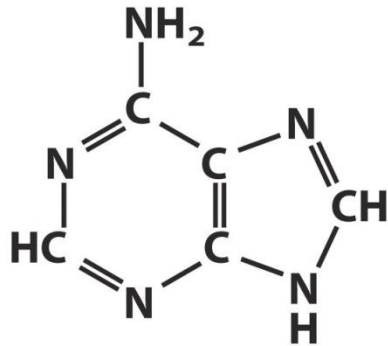
ESTRUCTURA QUÍMICA DE LES BASES NITROGENADES, NUCLEÒSIDS I NUCLEÒTIDS



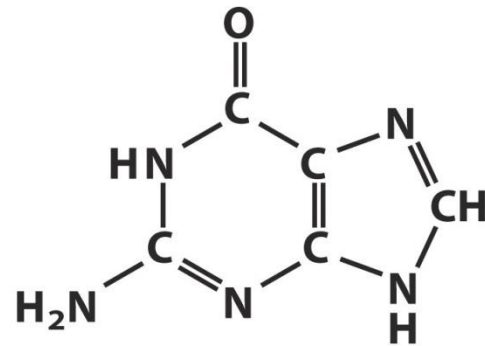
Pyrimidine



Purine

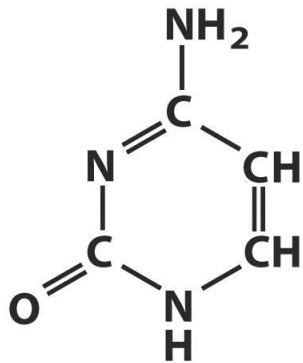


Adenina

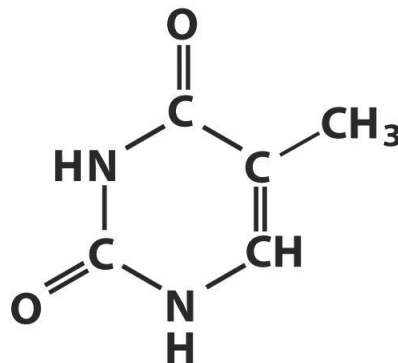


Guanina

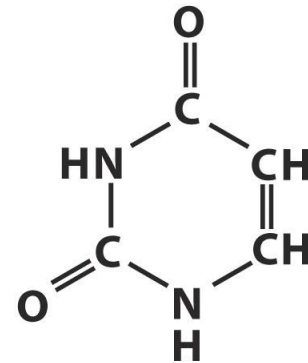
Purines



Citosina



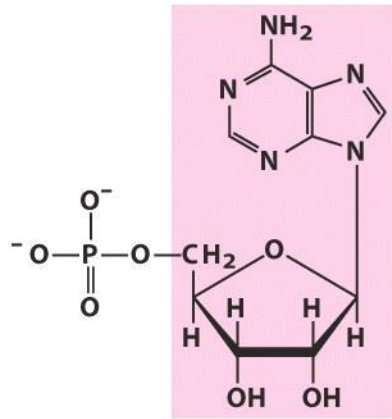
**Timina
(DNA)**



**Uracilo
(RNA)**

Pyrimidines

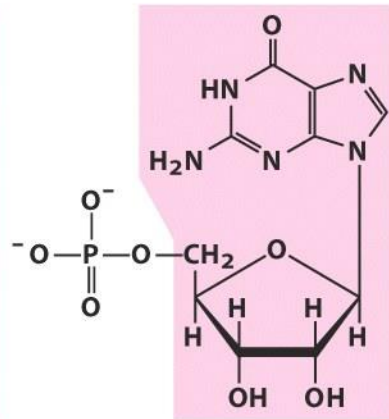
RIBONUCLEÒTIDS



Nucleotide: Adenylate (adenosine 5'-monophosphate)

Symbols: A, AMP

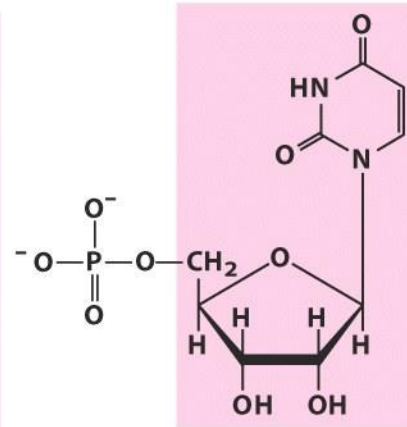
Nucleoside: Adenosine



Nucleotide: Guanylate (guanosine 5'-monophosphate)

Symbols: G, GMP

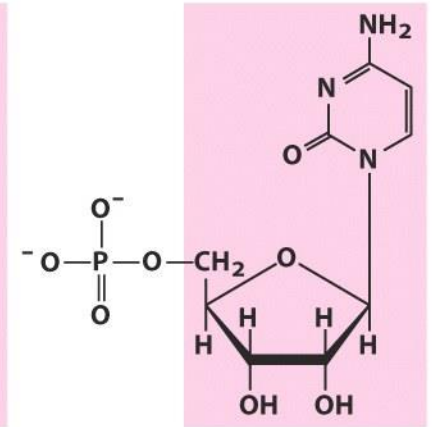
Nucleoside: Guanosine



Nucleotide: Uridylate (uridine 5'-monophosphate)

Symbols: U, UMP

Nucleoside: Uridine



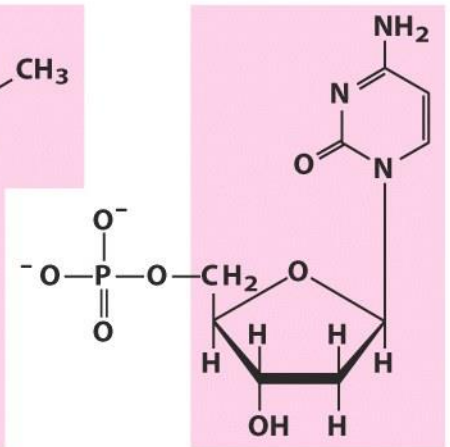
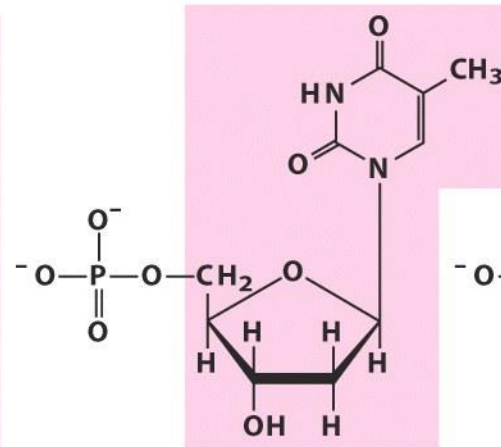
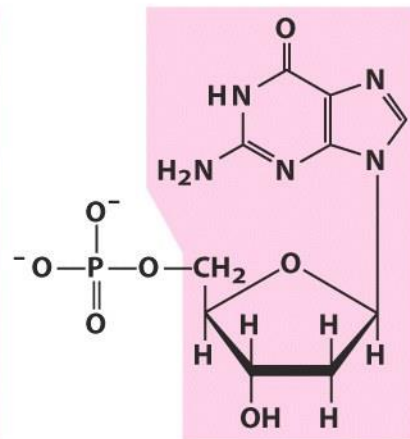
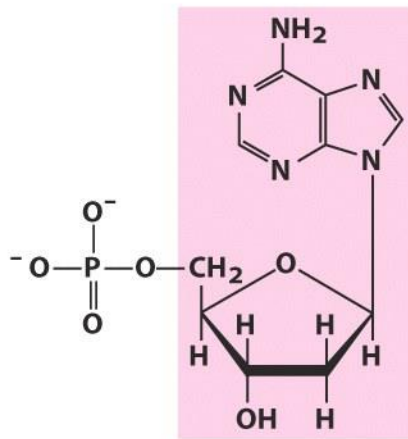
Nucleotide: Cytidylate (cytidine 5'-monophosphate)

Symbols: C, CMP

Nucleoside: Cytidine

(b) Ribonucleotides

DESOXIRRIBONUCLEÒTIDS



Nucleotide: Deoxyadenylate
(deoxyadenosine
5'-monophosphate)

Symbols: A, dA, dAMP

Nucleoside: Deoxyadenosine

Nucleotide: Deoxyguanylate
(deoxyguanosine
5'-monophosphate)

Symbols: G, dG, dGMP

Nucleoside: Deoxyguanosine

Nucleotide: Deoxythymidylate
(deoxythymidine
5'-monophosphate)

Symbols: T, dT, dTMP

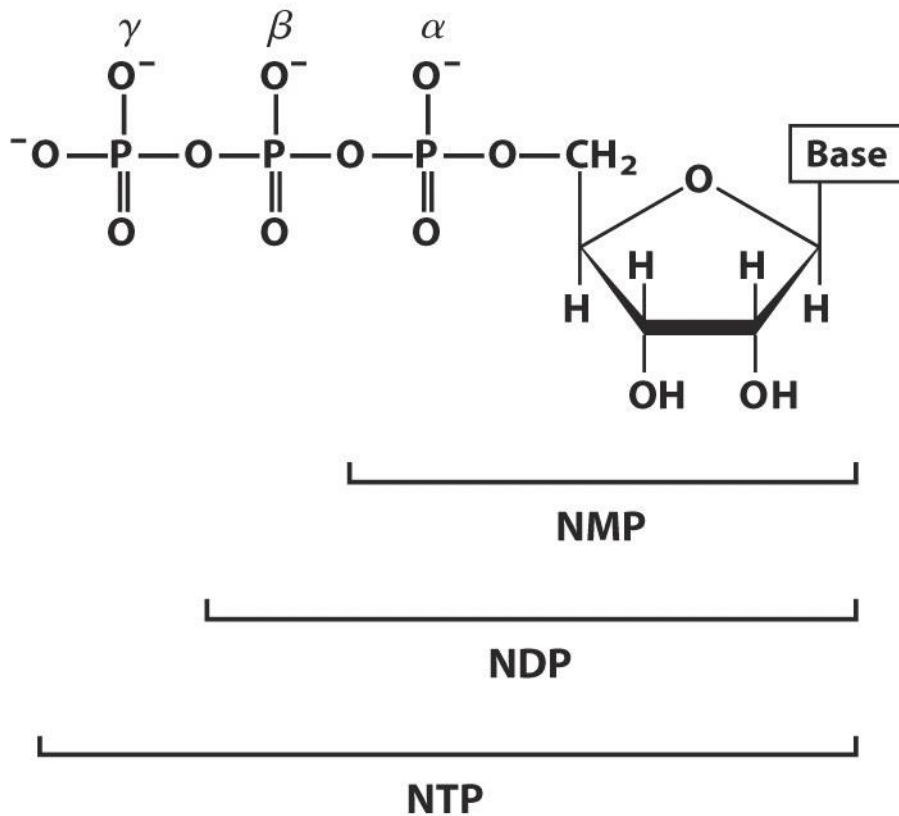
Nucleoside: Deoxythymidine

Nucleotide: Deoxycytidylate
(deoxycytidine
5'-monophosphate)

Symbols: C, dC, dCMP

Nucleoside: Deoxycytidine

(a) Deoxyribonucleotides



Abbreviations of ribonucleoside 5'-phosphates

Base	Mono-	Di-	Tri-
Adenine	AMP	ADP	ATP
Guanine	GMP	GDP	GTP
Cytosine	CMP	CDP	CTP
Uracil	UMP	UDP	UTP

Abbreviations of deoxyribonucleoside 5'-phosphates

Base	Mono-	Di-	Tri-
Adenine	dAMP	dADP	dATP
Guanine	dGMP	dGDP	dGTP
Cytosine	dCMP	dCDP	dCTP
Thymine	dTMP	dTDP	dTTP

DESTINACIONS METABÒLIQUES DELS NUCLEÒTIDS

1. Síntesi d'àcids nucleics.
2. Transmissió d'energia química (ATP, GTP).
3. Components de cofactors (NAD, FAD, SAM, CoA).
4. Activació d'intermediaris metabòlics (UDP-Glu, CDP-DAG).
5. Segons missatgers (AMPc).
6. Reguladors metabòlics (ATP, ADP, AMP, GTP).

VISIÓ GLOBAL DE LA SÍNTESI DE NUCLEÒTIDS

Síntesi de novo

Ribosa activada (PRPP) +
aminoàcids + ATP + CO₂

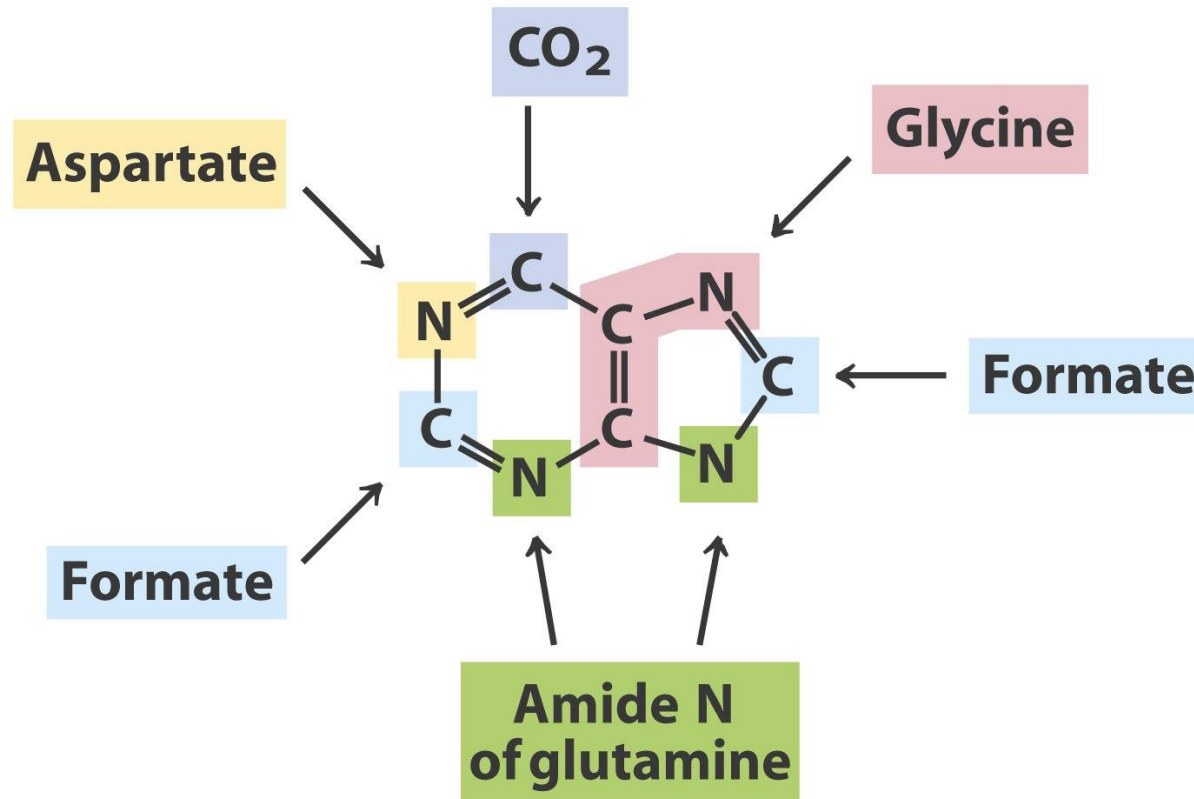
Vies de recuperació

1. Ribosa activada (PRPP) + base
2. ATP + Nucleòsid

- En la **síntesi de novo**, la base se sintetitza a partir de **precursors més simples**, incloent aminoàcids. Requereix **hidròlisi d'ATP**.
- En les **vies de recuperació**, una **base preformada** és recuperada per reacció amb una unitat de ribosa activada (PRPP) o es recupera un nucleòsid per fosforilació. S'utilitzen bases o nucleòsids procedents de la degradació intracel·lular d'àcids nucleics.
- Cap nucleòtid és essencial des del punt de vista nutricional: tots poden ser sintetitzats *de novo*.

SÍNTESI DE RIBONUCLEÒTIDS DE PURINA

1. Síntesi de novo



Les bases púriques no són intermediaris de la ruta. Els àtoms que formen la base nitrogenada s'afegeixen successivament a la ribosa 5-fosfat fins a completar la síntesi de ribonucleòtids de purina.

- Activació de la ribosa 5-P: síntesi de fosforribosilpirofosfat (PRPP).



- Adquisició del primer nitrogen (glutamina)

Antineoplàsics

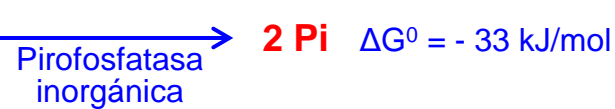
Azaserina }
 Acivicina }
 (anàlegs glutamina)

Glutamina-PRPP
 amidotransferasa

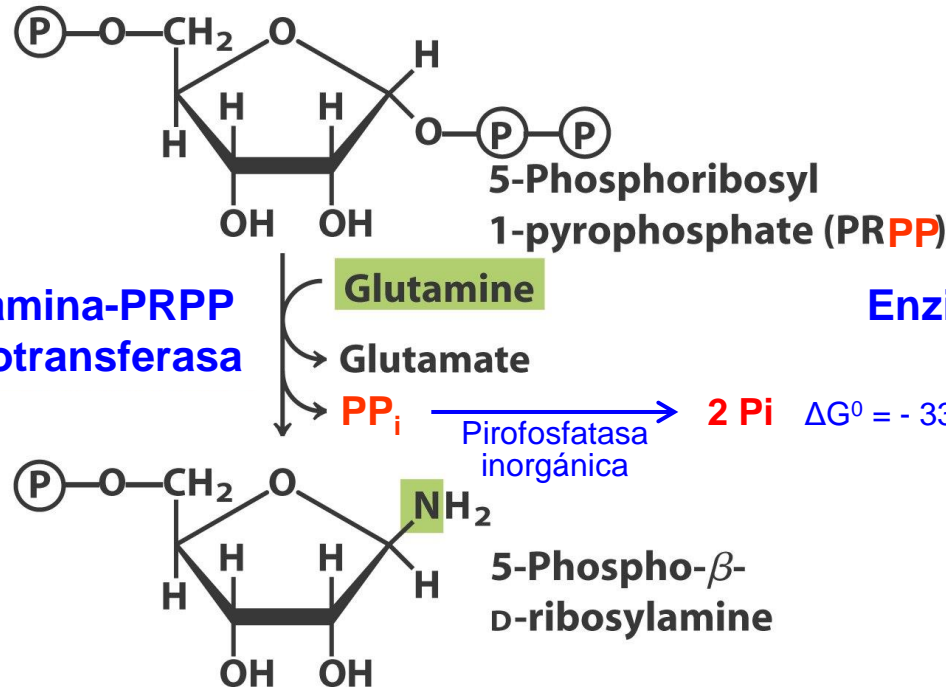
Glutamine

Glutamate

PP_i

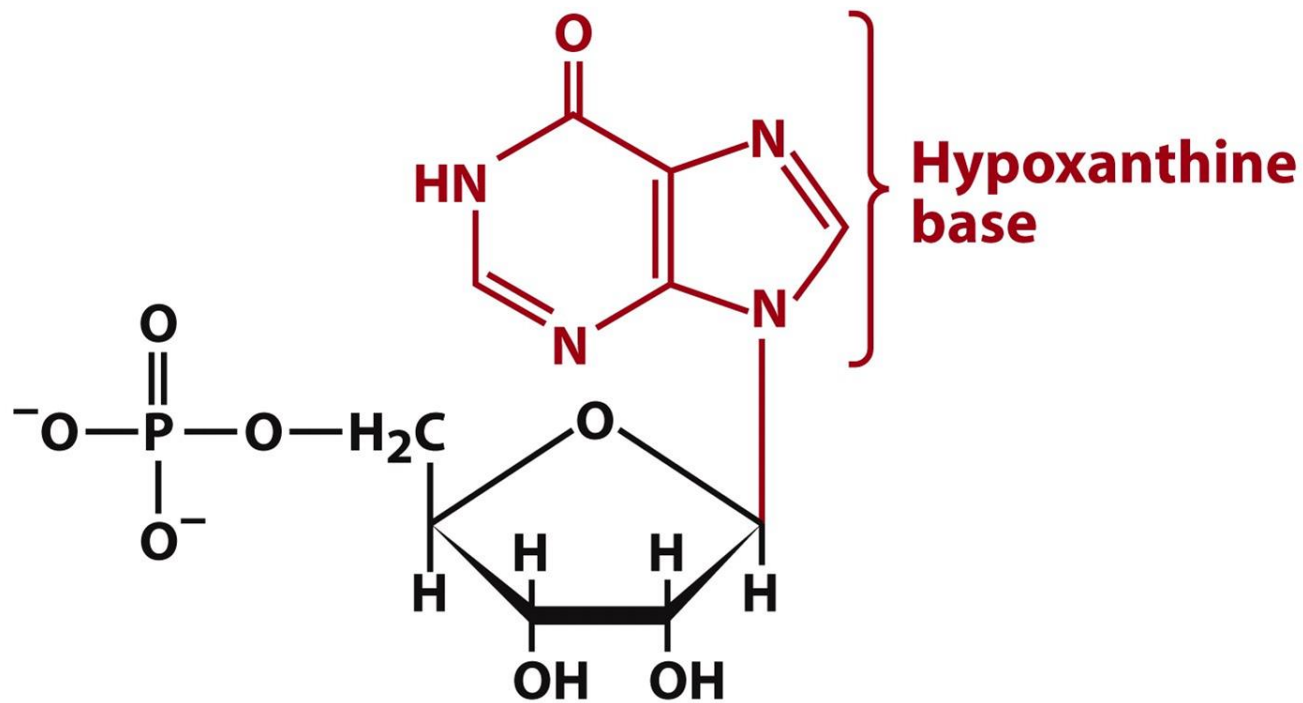


Enzim generador de flux



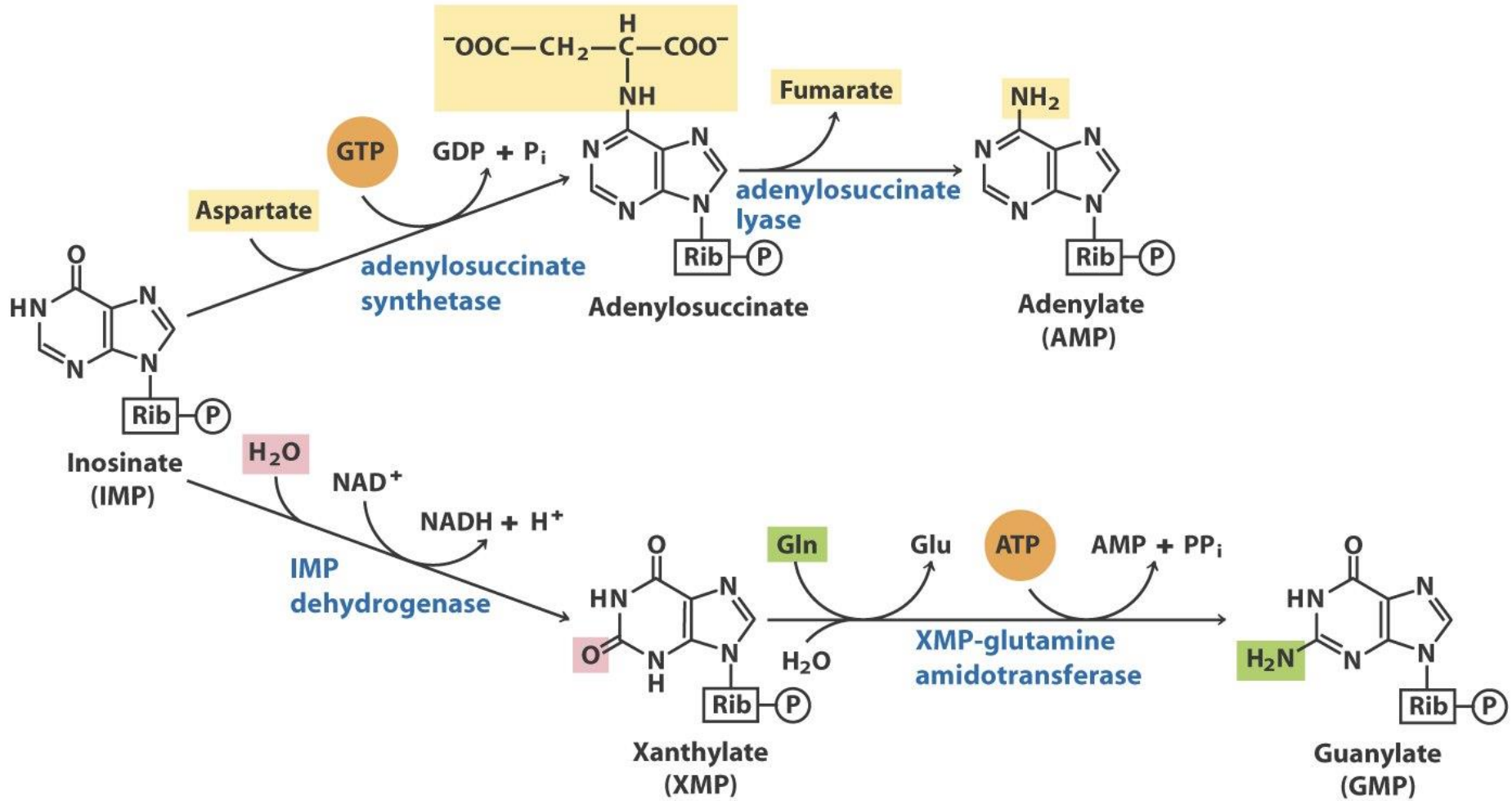
- Síntesi d'INOSINA MONOFOSFAT (IMP)



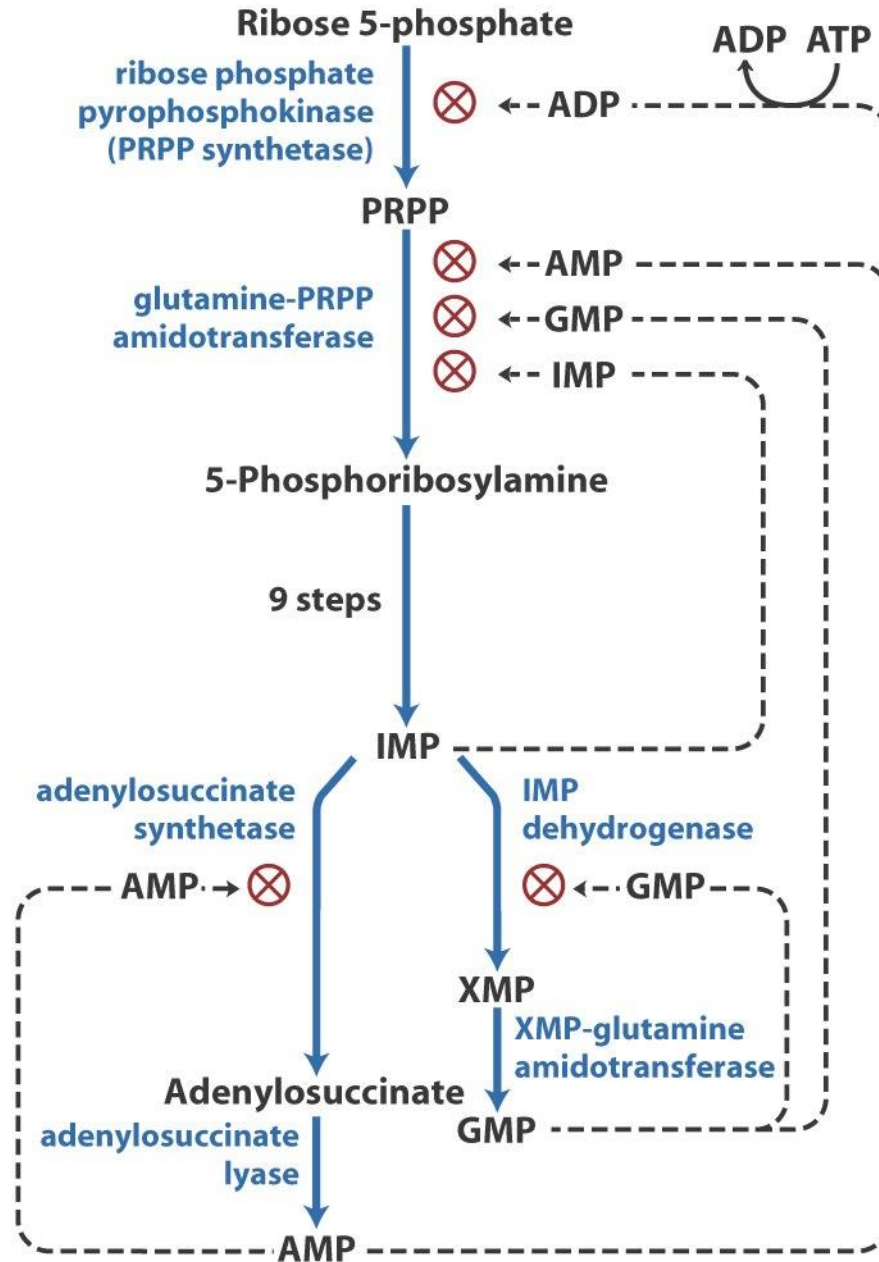


Inosine monophosphate (IMP)

• Síntesi d'AMP i GMP a partir d'IMP

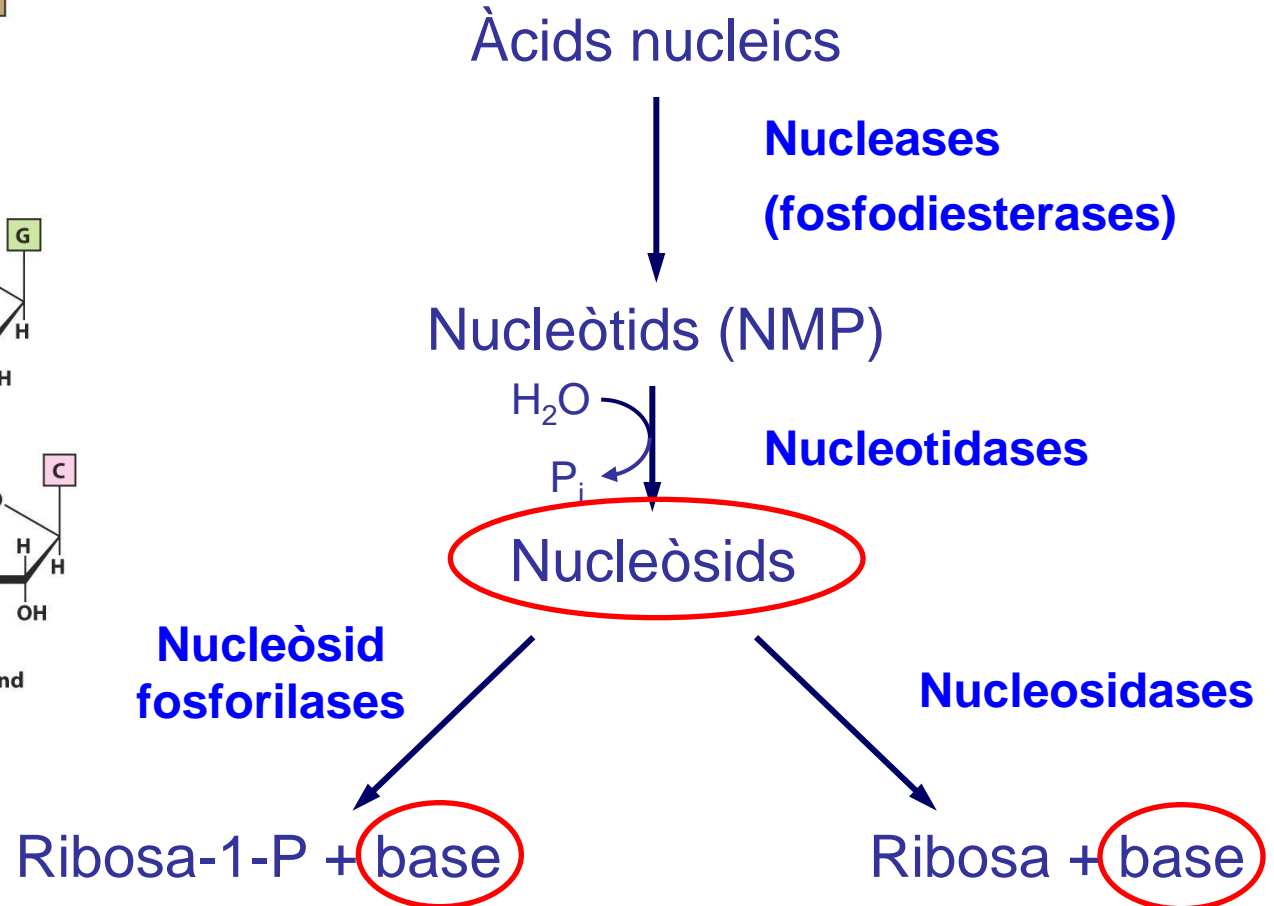
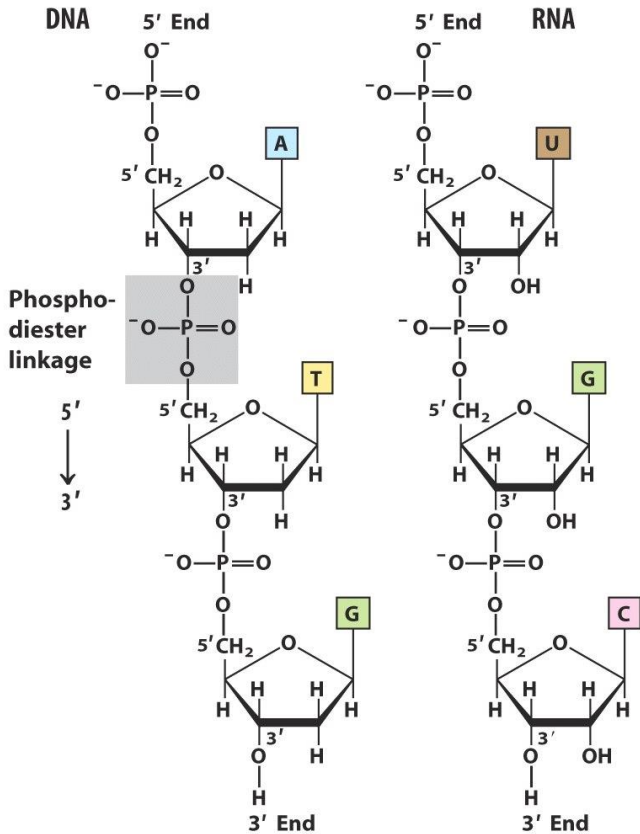


Regulació de la síntesi de purines



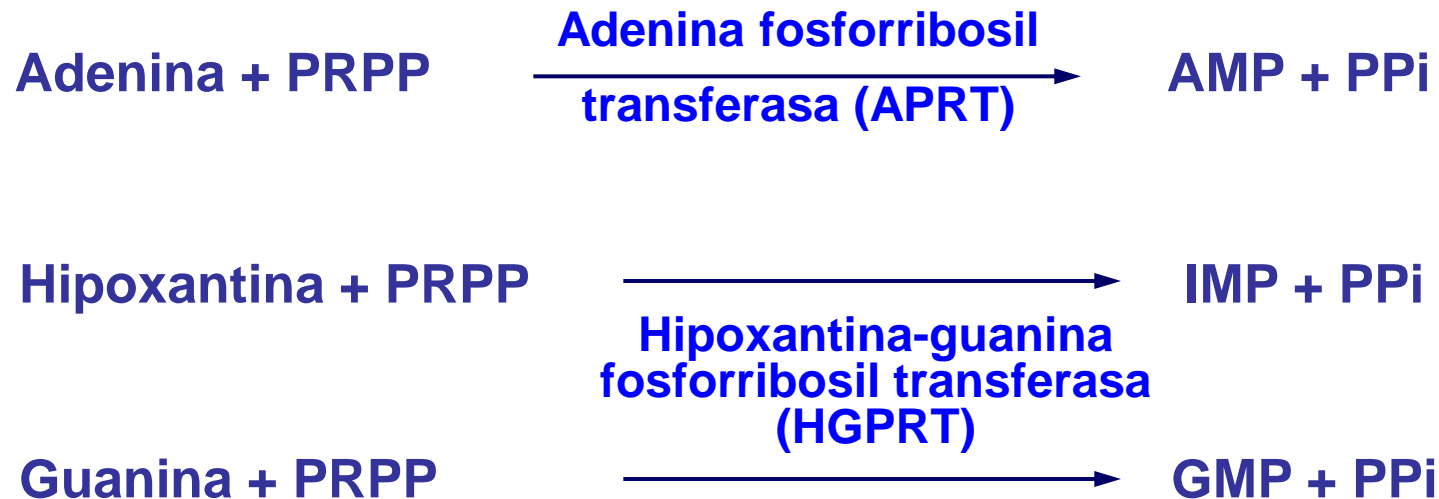
2. Vies de recuperació de les purines

Degradació d'àcids nucleics

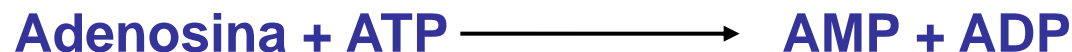


Recuperació purines

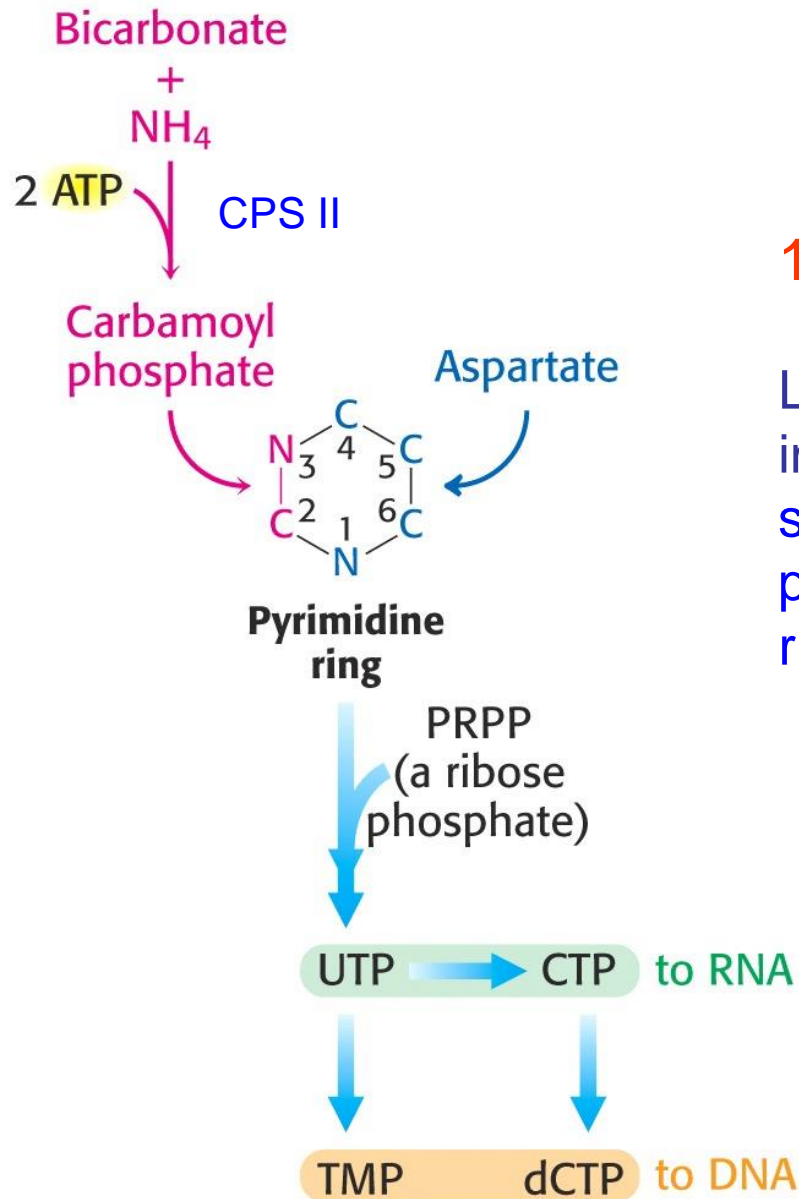
a) Via fosforribosiltransferases: es recuperen **bases**.



b) Via adenosina quinasa: es recuperen **nucleòsids** d'adenina.



SÍNTESI DE RIBONUCLEÒTIDS DE PIRIMIDINA



1. Síntesi de novo

Les bases pirimidíniques són intermediaris de la ruta. Primer se sintetitza la base pirimidínica i posteriorment s'hi afegeix la ribosa 5-fosfat.

2. Vies de recuperació de pirimidines

a) Via pirimidina fosforribosiltransferasa: es recuperen bases.



b) Via pirimidina nucleòsid quinases: es recuperen nucleòsids.

- Uridina quinasa:



- Desoxicitidina quinasa:



- Timidina quinasa:



SÍNTESI DE NUCLEÒSIDS DIFOSFAT I TRIFOSFAT

Nucleòsid monofosfat quinases



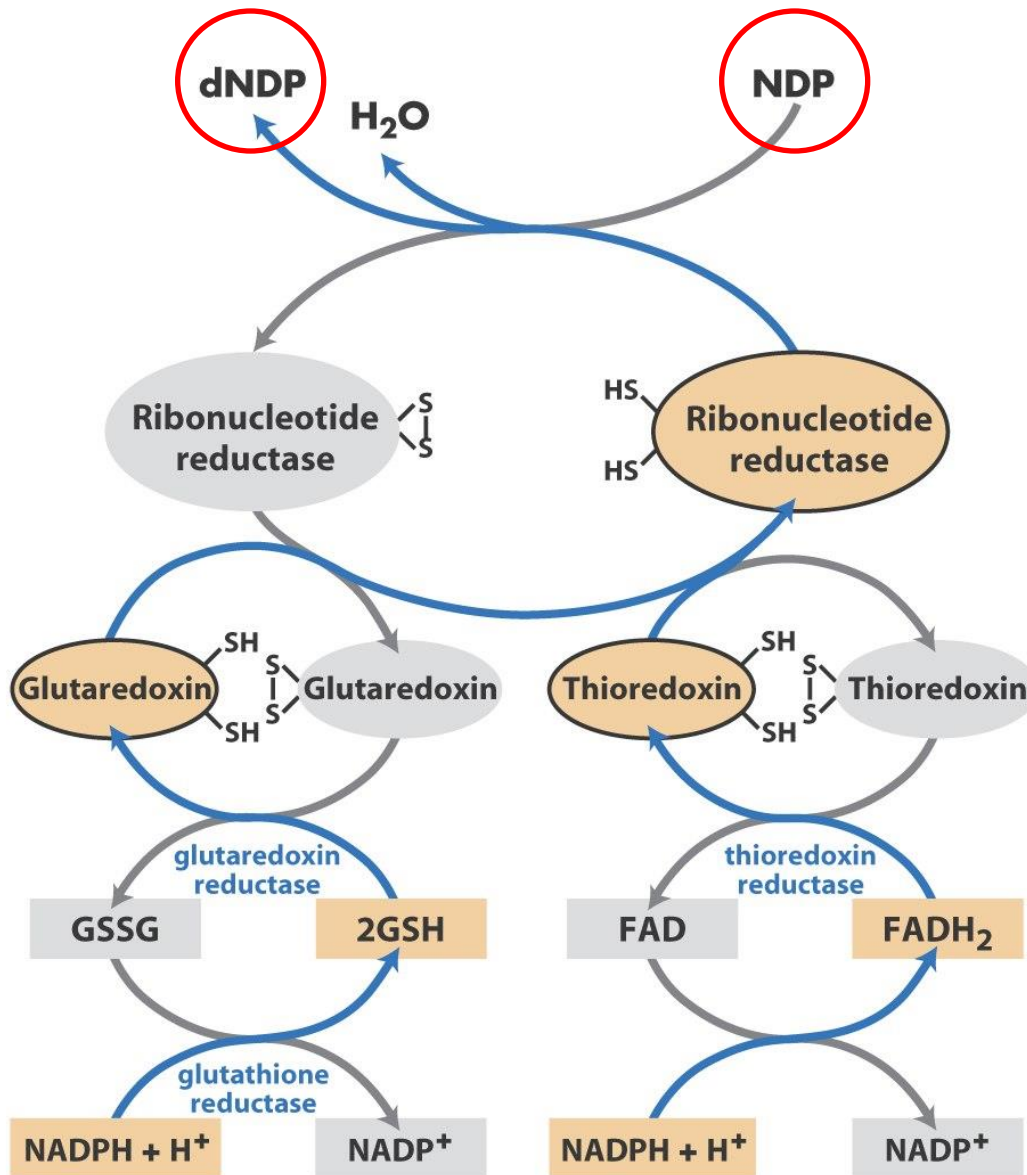
Nucleòsid difosfat quinases



ATP sintasa (Fosforilació oxidativa)

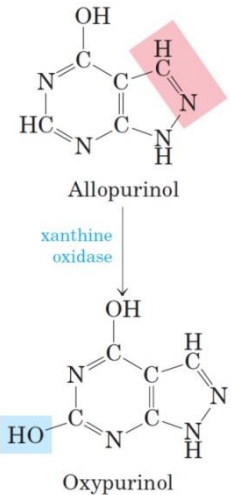
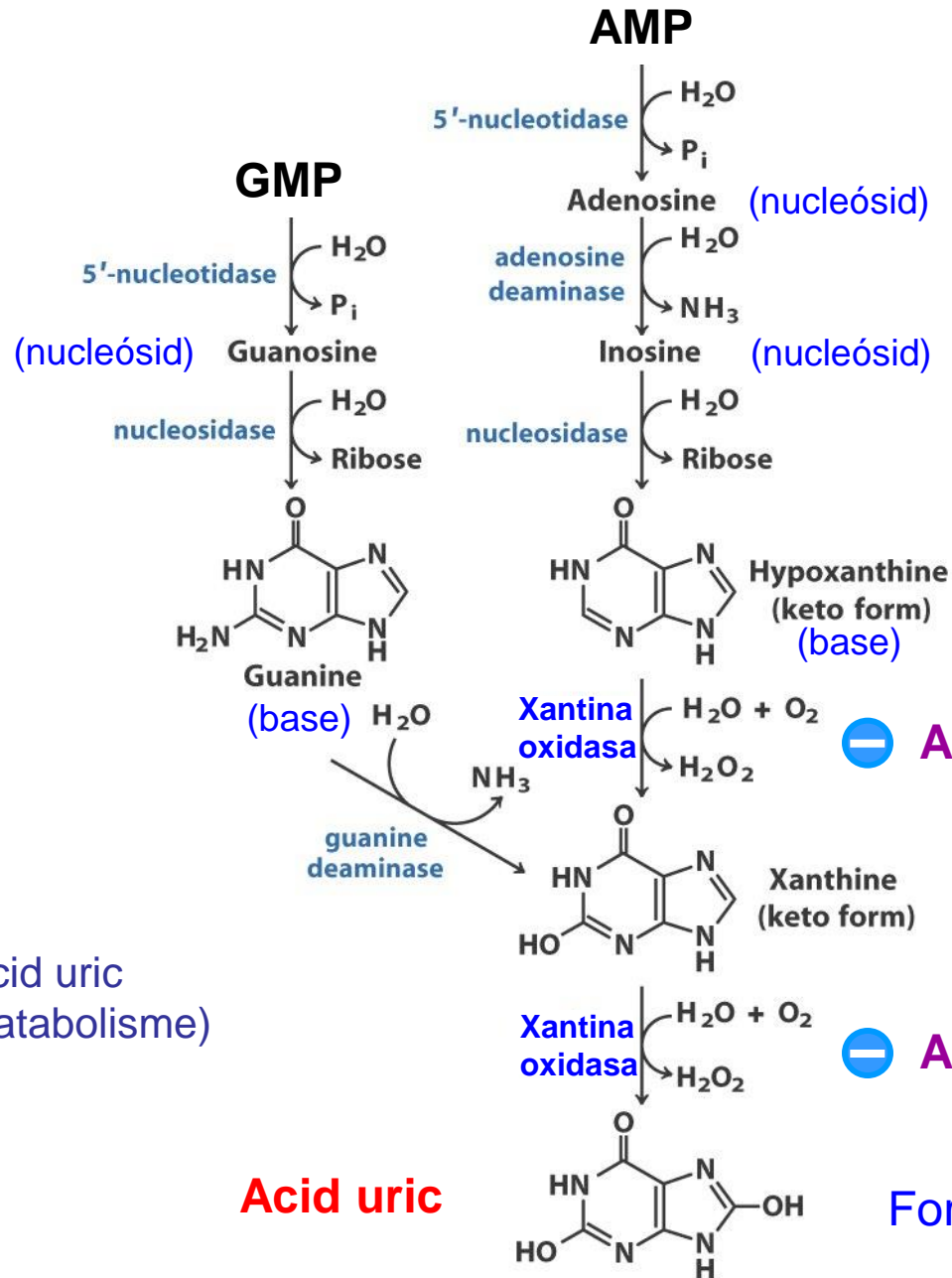


SÍNTESI DE DESOXIRRIBONUCLEÒTIDS



- L'enzim ribonucleòtid reductasa catalitza la reducció de ribonucleòsids difosfat a desoxirribonucleòsids difosfat.
- Els electrons són transferits a l'enzim des de l'**NADPH** per la **glutaredoxin** o la **tiorredoxina**.
- Els ponts disulfur en la **glutaredoxin** són reduïts per 2 molècules de **glutathione (GSH)**.
- La **tiorredoxina** és una flavo-proteïna que utilitza **FAD** com a coenzim.

DEGRADACIÓ DE NUCLEÒTIDS DE PURINA



No forma cristalls (mes soluble)

⊖ Alopurinol

⊖ Alopurinol

Forma cristalls

Hiperuricemia:

- > Producció d'àcid uric (> ingestió o > catabolisme)
- < excreció renal

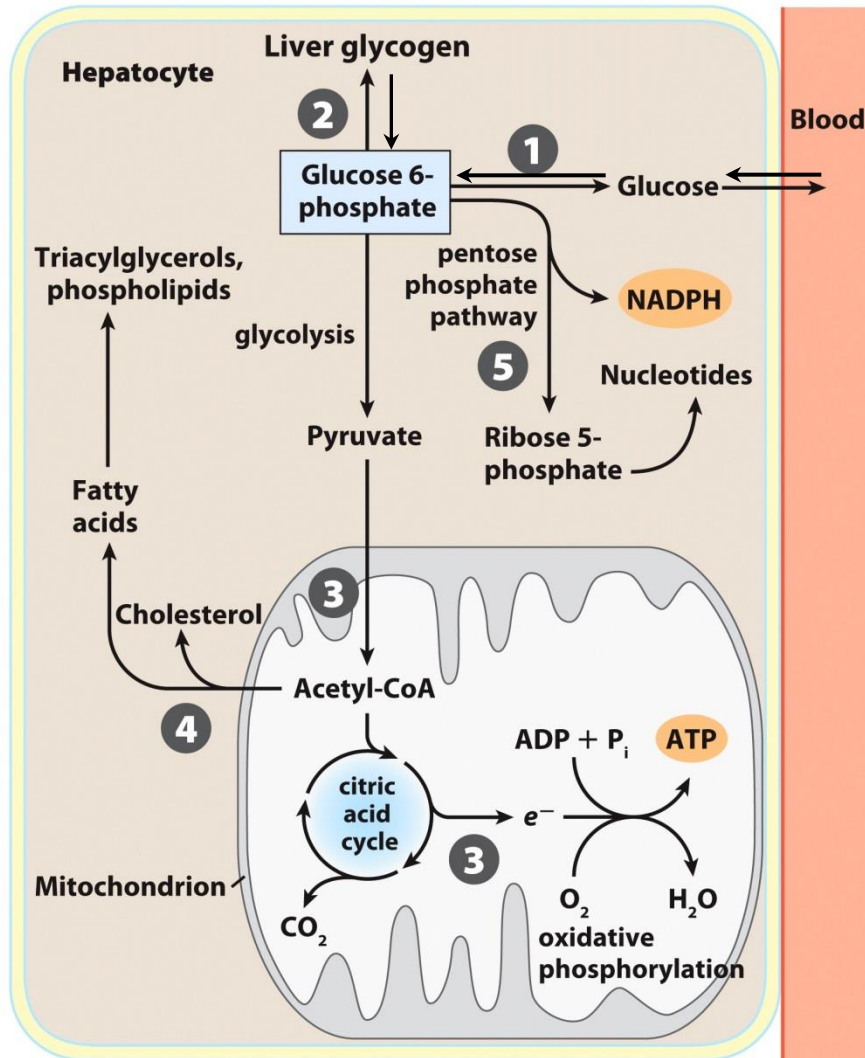


TEMA 9.

INTEGRACIÓ DEL METABOLISME I ESPECIALITZACIÓ DELS ÒRGANS I TEIXITS

1. CONNEXIONS ENTRE LES VIES METABÒLIQUES

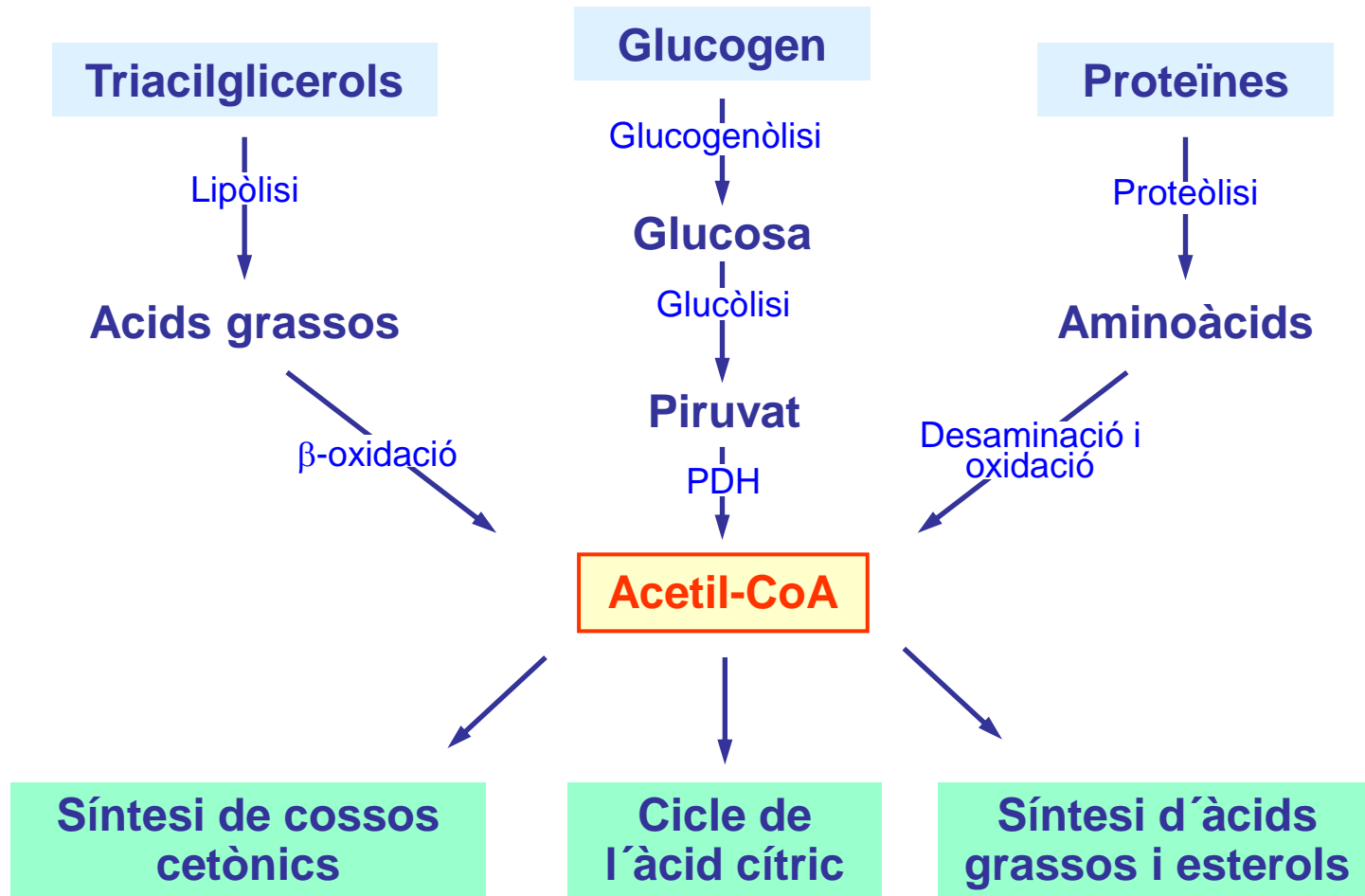
La glucosa 6-fosfat, el piruvat i l'acetil-CoA són connexions claus en les rutes metabòliques.



Vies metabòliques de la glucosa 6-fosfat en el fetge:

1. Glucoquinasa/glucosa 6-fosfatasa.
2. Síntesi/degradació de glucògen.
3. Oxidació completa fins a CO_2 : glucólisi, piruvat deshidrogenasa (PDH), cicle de Krebs i fosforilació oxidativa: producció d'ATP.
4. Síntesi d'àcids grassos i TAG.
5. Via dels fosfats de pentosa.

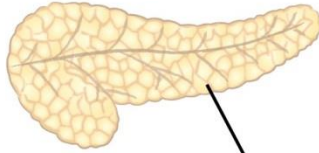
Origen i destinacions de l'acetil-CoA



2. INTERDEPENDÈNCIA DELS PRINCIPALS ÒRGANS EN EL METABOLISME DE COMBUSTIBLES

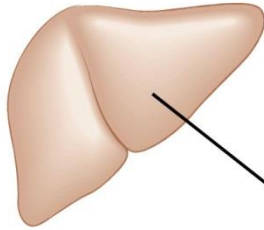
Secreta insulina i glucagó en resposta a canvis en la concentració de glucosa en sang.

Pàncrees



Processa els lípids, hidrats de carboni i proteïnes de la dieta; sintetitza i distribueix els lípids, els cossos cetònics i la glucosa a altres teixits; converteix l'excés de nitrogen en urea.

Fetge



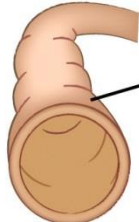
Porta els nutrients des de l'intestí fins al fetge.

Vena porta

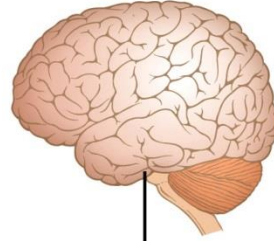


Absorbeix nutrients de la dieta i els trasllada a la sang o al sistema limfàtic.

Intestí prim

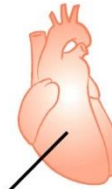


Cervell



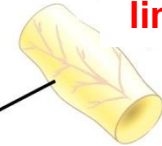
Té una gran demanda d'energia, però manca de magatzems de combustible

Múscul cardíac



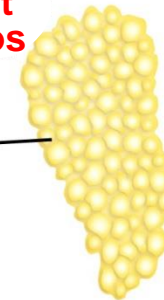
Utilitza ATP per a bombejar la sang

Sistema limfàtic



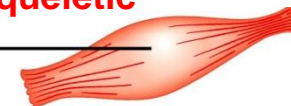
Transporta lípids des de l'intestí a la sang.

Teixit adipos

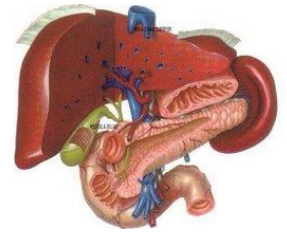


Sintetitza, emmagatzema i mobilitza triacilglicerols.

Múscul esquelètic



Utilitza ATP per realitzar treball mecànic.

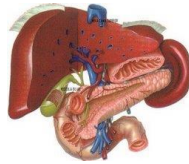


Hidrats de carboni

És especialment important la funció del fetge com a regulador de la glucèmia (homeòstasi de la glucosa).

- El nivell de glucosa en plasma (glucèmia), és el sensor que alerta al fetge de l'estat metabòlic de l'organisme.
 - Transportador de glucosa GLUT2. $\uparrow K_m$: el fetge capta glucosa a una velocitat proporcional a la seua concentració en plasma; la concentració de glucosa en l'hepatòcit és essencialment igual a la de la sang.
 - Glucocinasa. $\uparrow K_m$: la velocitat de fosforilació de la glucosa també és proporcional a la glucèmia.
- Conté un important magatzem de glucosa, el glucogen. Si la glucèmia és alta, la glucosa 6-fosfat es utilitzada per a la síntesi de glucogen, estimulada per la insulina. En condicions de baixa glucèmia, el glucagó promou la degradació de glucogen.
- En condicions de baixa glucèmia, el glucagó també estimula la gluconeogènesi.

Lípids



El fetge és també un regulador essencial del metabolisme lipídic.

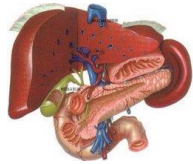
Quan els combustibles són escassos (dejuni):

- El fetge NO consumeix glucosa. El principal combustible oxidatiu del fetge són els àcids grassos (β -oxidació).
- L'excess d'acetil-CoA produït en la β -oxidació (\downarrow [oxalacetat], utilitzat en la gluconeogenesi) s'utilitza per a la síntesi de cossos cetònics, que són alliberats en la sang i utilitzats com a combustible alternatiu a la glucosa.

Quan els combustibles son abundants i per tant no hi ha demanda dels mateixos:

El fetge sintetitza colesterol i àcids grassos.

- Els àcids grassos (de síntesi endògena o procedents de la dieta) són esterificats per generar triacilglicerols (TAG).
- Els TAG són alliberats en el torrent circulatori en lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL).

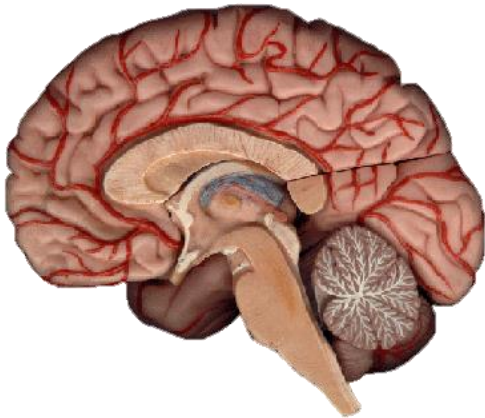


Aminoàcids

Els aminoàcids que entren en el fetge poden tenir diverses destinacions metabòliques:

- S'utilitzen com a precursors per a la síntesi de proteïnes.
- S'utilitzen com a precursors per a la síntesi de nucleòtids, hormones i altres compostos nitrogenats.
- En condicions de baixa glucèmia, els aminoàcids són també precursors per a la síntesi de glucosa (aminoàcids glucogènics) o la síntesi de cossos cetònics (aminoàcids cetogènics).
- Poden ser utilitzats com a combustibles, mitjançant la seua oxidació a través del cicle de l'àcid cítric.
- Els aminoàcids que no són necessaris són degradats. L'amoni resultant de la seua degradació es converteix en urea.

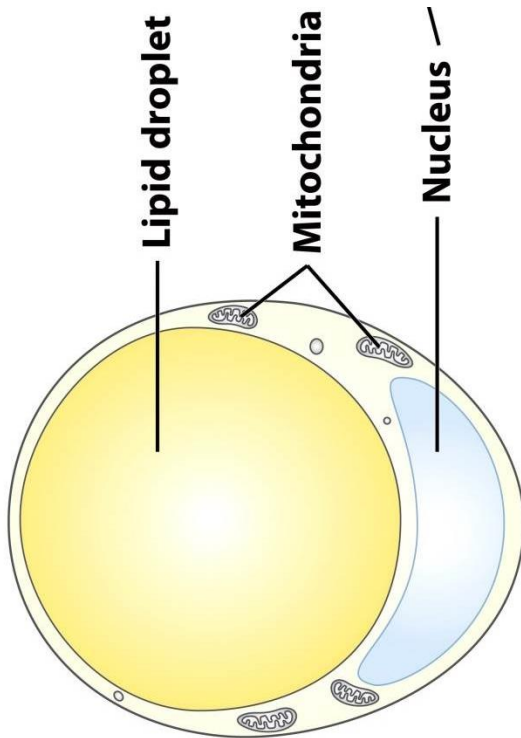
CERVELL



El cervell és un teixit amb una gran demanda d'energia, per a mantenir el potencial de membrana essencial a l'hora de transmetre els impulsos nerviosos. No obstant això, manca de magatzems de combustible.

El principal (gairebé únic) combustible del cervell és la glucosa. En condicions de baixa glucèmia, s'adapta a la utilització de cossos cetònics.

TEIXIT ADIPÓS

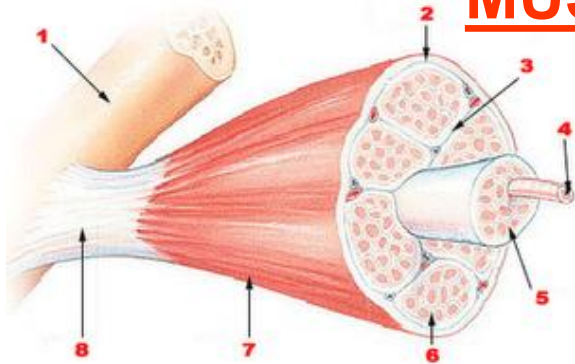


En condicions d'alta glucèmia, sintetiza i emmagatzema triacilglicerols (TAG). Per a això utilitza:

- Àcids grassos, procedents de la dieta (QM) o sintetitzats en el fetge (VLDL);
- Glicerol 3-fosfat, sintetitzat a partir de la glucosa (la captació de la qual està incrementada per l'efecte de la insulina sobre GLUT4).

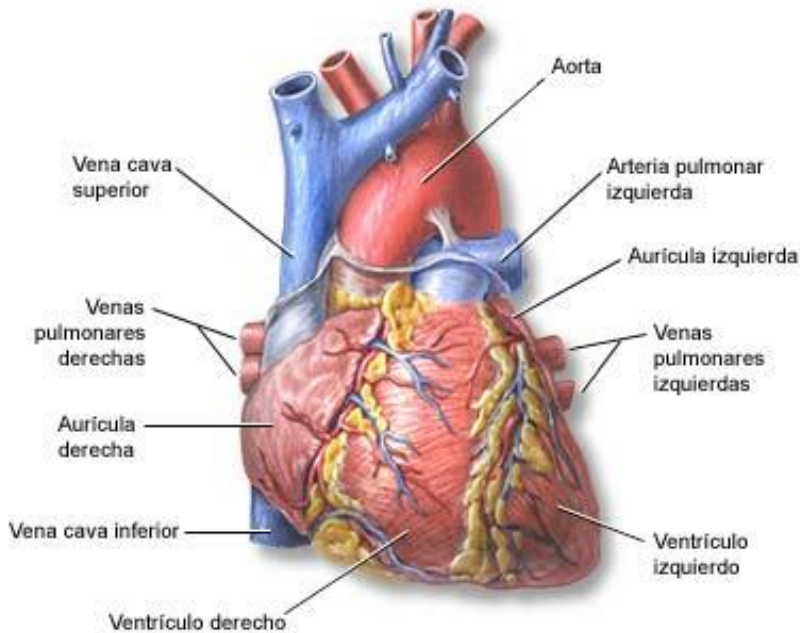
En condicions de baixa glucèmia, mobilitza les reserves de triacilglicerols, alliberant en la sang glicerol, precursor gluconeogènic, i àcids grassos, combustible per a tots els teixits (excepte cervell, SNC i eritròcits).

MÚSCUL ESQUELÈTIC



- Transforma l'energia química (ATP) en energia mecànica, la qual permet a les seues cèl·lules realitzar treball i desenvolupar moviment.
- Els seus principals combustibles són la glucosa (procedent del glucogen), els àcids grassos i els cossos cetònics. En repòs utilitza principalment àcids grassos. Durant l'activitat física pot utilitzar glucosa, àcids grassos o cossos cetònics. En els segons inicials, també la creatina fosfat.
- En condicions d'esforç intens, la contracció del múscul és anaeròbica, per la qual cosa la utilització de la glucosa produeix majoritàriament lactat (glucòlisi anaeròbia).
- Durant el dejuni, la degradació de les proteïnes musculars produeix aminoàcids, que poden ser utilitzats com a combustible en el propi múscul o ser exportats (majoritàriament en forma d'alanina) al torrent sanguini.
- Allibera en la sang lactat i aminoàcids (alanina), que poden ser utilitzats pel fetge com a precursors de la gluconeogènesi.

MÚSCUL CARDÍAC



A diferència del múscul esquelètic, el múscul cardíac ha de mantenir una activitat contínua (no intermitent), per la qual cosa requereix abundants fonts de combustible per produir tot l'ATP que necessita.

Funciona majoritàriament en condicions aeròbiques (és molt ric en mitocondris –fins a un 40 % del seu espai citoplàsmic-).

Combustibles: àcids grassos, glucosa, cossos cetònics, lactat.

TEIXIT	COMBUSTIBLE EMMAGATZEMAT	COMBUSTIBLES UTILITZATS	COMBUSTIBLE EXPORTAT
Cervell / SNC	--	Glucosa, cossos cetònics (dejuni)	--
Múscul esquelètic (repòs)	Glucogen	Àcids grassos	--
Músculo esquelètic (contracció)	--	Glucosa, àcids grassos, aminoàcids, cossos cetònics	Lactat, alanina
Múscul cardíac	--	Àcids grassos, glucosa, lactat, cossos cetònics	--
Teixit adipós	Triacilglicerols	Àcids grassos, glucosa	Àcids grassos, glicerol
Fetge	Glucogen, Triacilglicerols	Àcids grassos, glucosa, aminoàcids	Glucosa, àcids grassos (TAG), cossos cetònics

Utilització combustibles: síntesi ATP

Glucosa: glucòlisi anaeròbia → lactat
oxidació completa → glucòlisi, PDH i TCA

Àcids grassos: β -oxidació i TCA

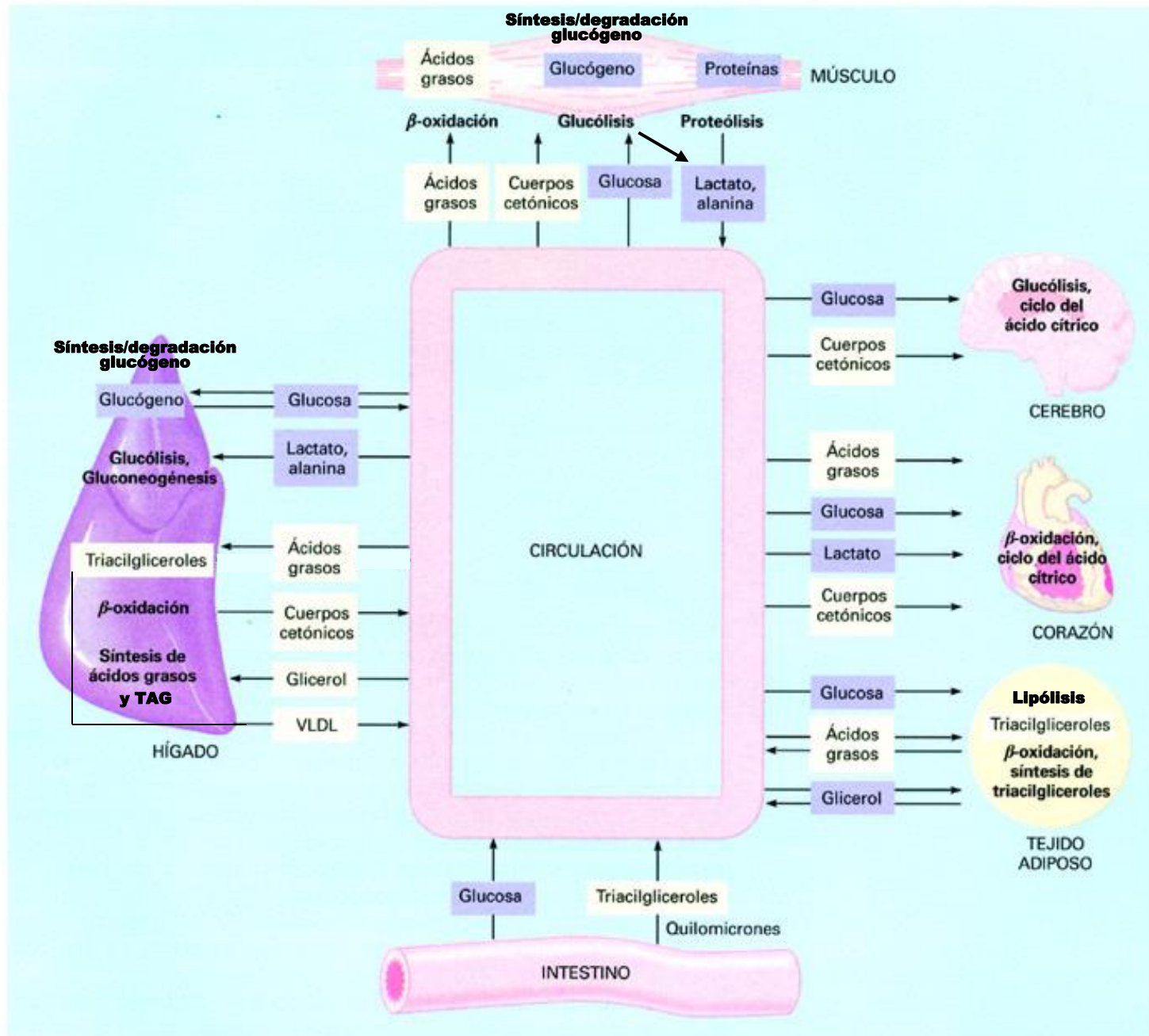
Cossos cetònics: conversió a acetil-CoA i TCA

Aminoàcids: conversió a piruvat/acetil-CoA i TCA

Lactat: conversió a piruvat → acetil-CoA i TCA

(TCA: cicle dels àcids tricarboxílics o cicle de Krebs)

INTERACCIONES METABÓLICAS ENTRE ELLOS DIFERENTES ÓRGANOS



3. REGULACIÓ HORMONAL DEL METABOLISME DELS COMBUSTIBLES

Principis generals: mantenir l'homeòstasi de la glucosa i evitar la degradació massiva de proteïnes.

- Després dels menjars: disminuir la glucèmia;
- Durant el dejuni: mantenir la glucèmia, per al funcionament dels teixits que utilitzen glucosa com a font principal de combustible (cervell, SNC, eritròcits); produir combustibles alternatius a la glucosa (àcids grassos i cossos cetònics).

Relació insulina/glucagó

La insulina assenyala abundància de combustible: promou l'emmagatzematge d'energia en forma de glucogen (fetge i múscul) i TAG (teixit adipós) i la síntesi de proteïnes (tots els teixits).

El glucagó assenyala baixa glucèmia: promou la degradació de glucogen i la gluconeogènesi en el fetge, que allibera glucosa en la sang, i la hidròlisi de TAG en el teixit adipós, que allibera glicerol i àcids grassos. A més, el fetge produeix cossos cetònics.

3.1. ADAPTACIÓ METABÒLICA: ALIMENTACIÓ

Estat de bona alimentació (relació I/G alta): Fetge lipogènic

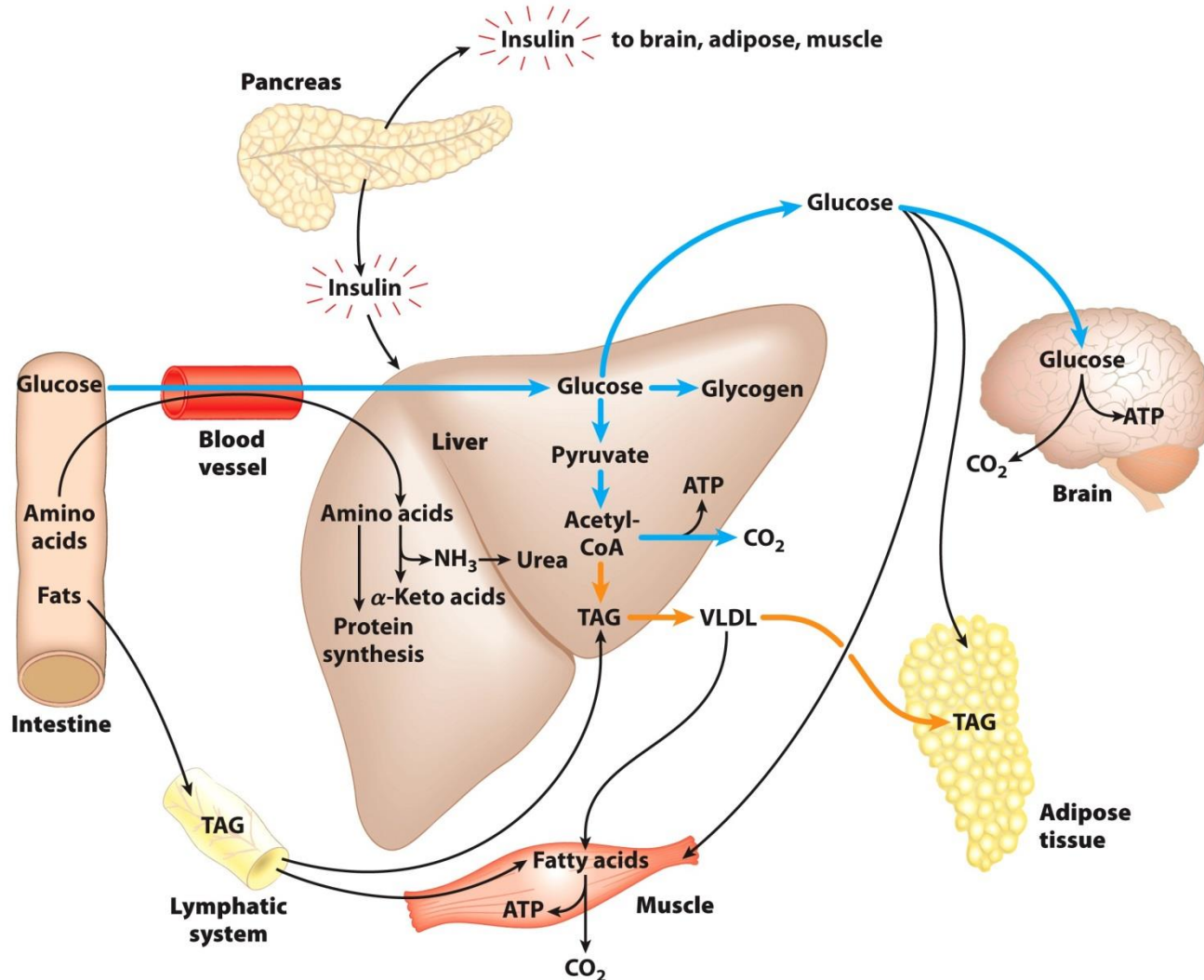
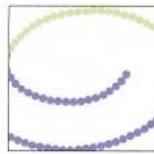


Figure 23-25
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Fisiología normal de la insulina: acciones



Teixits dependents d'insulina

A. Fetge

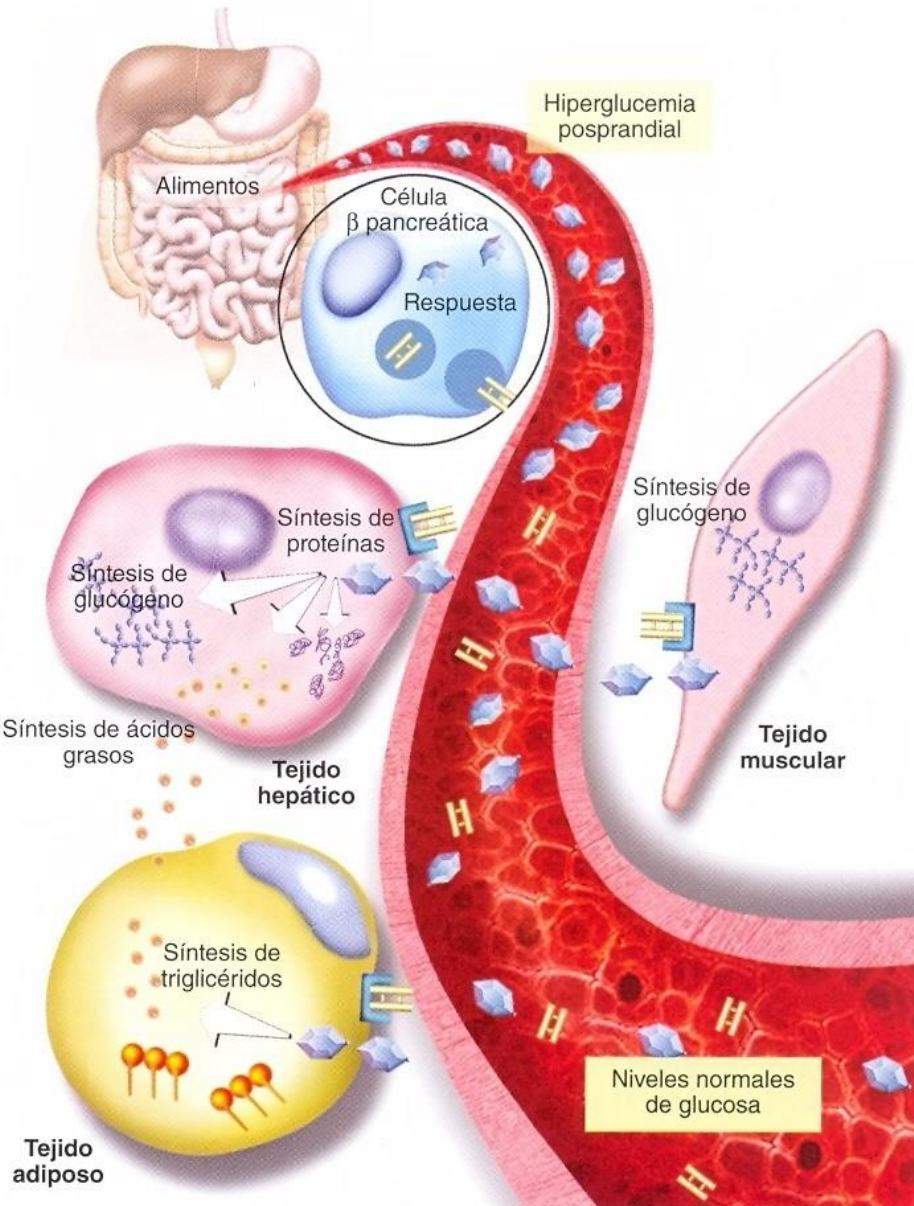
- ↑ Captació (GLUT2) i utilització (GK) de glucosa.
- ↑ Emmagatzematge de la glucosa: síntesi de glucogen.
- ↑ Síntesi d'àcids grassos i TAG.
- ↑ Síntesi de proteïnes.

B. Múscul

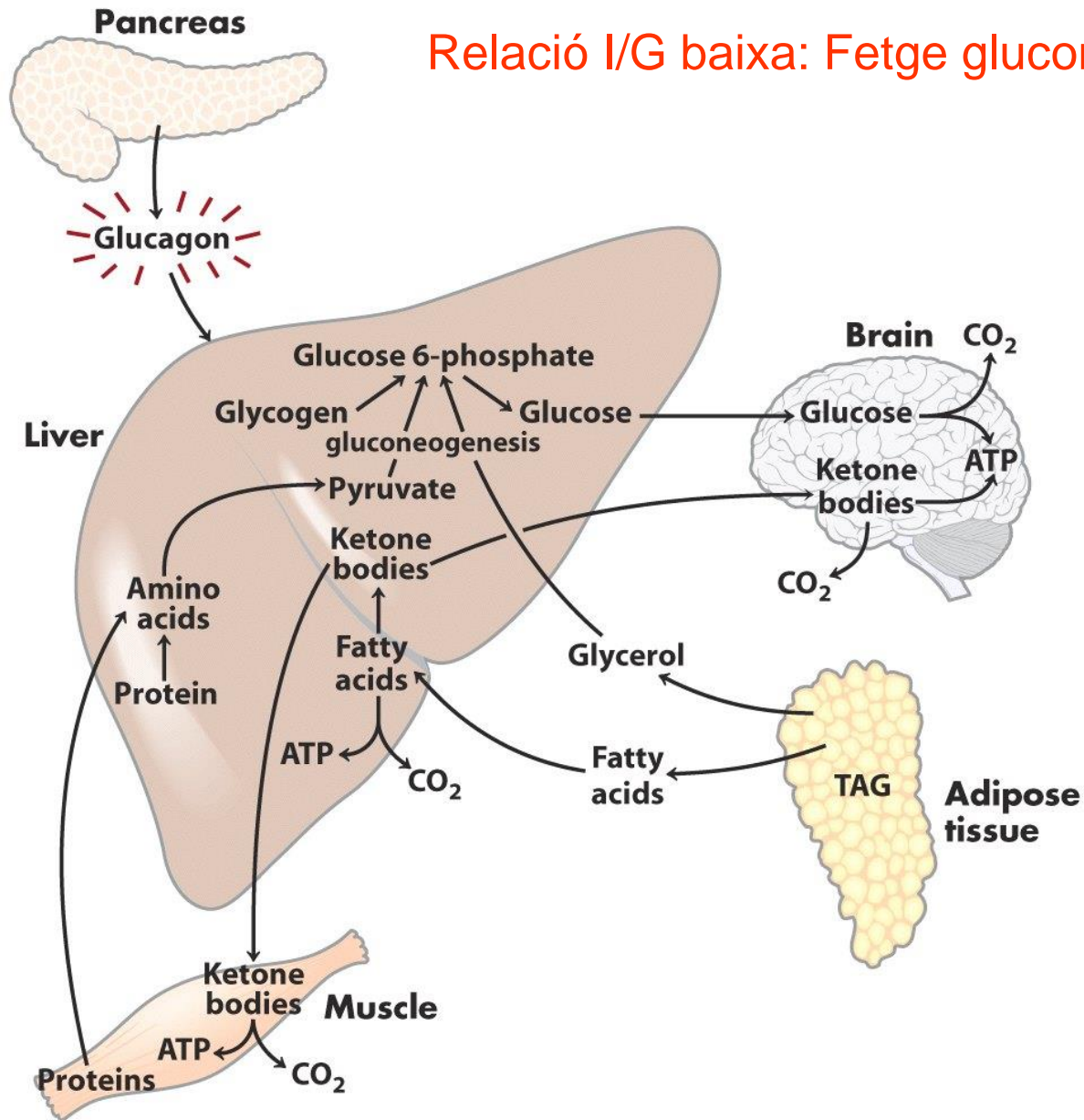
- ↑ Captació de glucosa (GLUT4)
- ↑ Emmagatzematge de la glucosa: síntesi de glucogen.
- ↑ Síntesi de proteïnes.

C. Teixit adipós

- ↑ Captació de glucosa (GLUT4)
- ↑ Emmagatzematge àcids grassos: síntesi de triacilglicerols.



3.2. ADAPTACIÓ METABÒLICA: DEJUNI



Dejuni: disminució de la relació insulina/glucagó

A. Fetge.

- ↑ **Glucogenolisi**: alliberament de glucosa a partir del glucogen emmagatzemat.
- ↑ **Gluconeogènesi**. Precursors: lactat i alanina (produïts durant la glucòlisi anaeròbia en múscul, eritrocits i medul·la renal), altres aminoàcids (proteòlisi muscular) o glicerol (lipòlisi en el teixit adipós).

ALLIBERAMENT DE GLUCOSA EN LA SANG.

- ↑ **Beta-oxidació**: producció d'energia per a la gluconeogènesi.
- ↑ **Síntesi de cossos cetònics** (a partir de l'excés d'acetil-CoA).

ALLIBERAMENT EN LA SANG DE COSSOS CETÒNICS.

B. Teixit adipós.

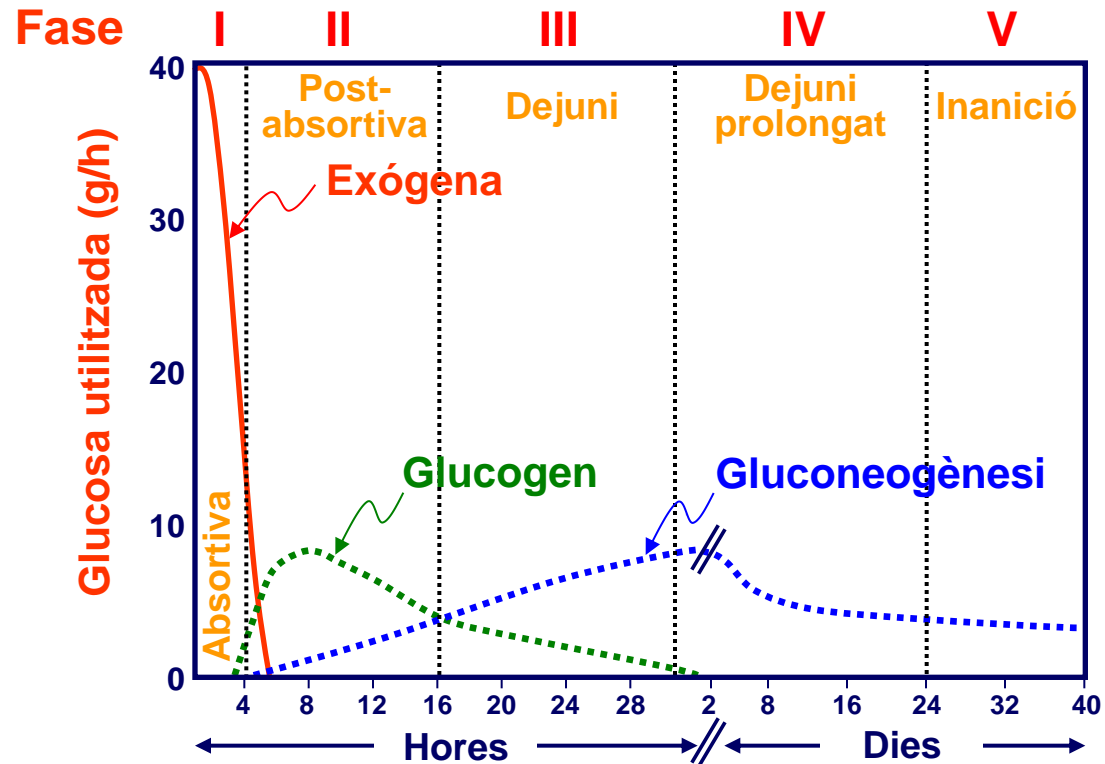
- ↑ **Lipòlisi**: hidròlisi TAG

ALLIBERAMENT EN LA SANG DE GLICEROL I ÀCIDS GRASSOS.

C. Múscul esquelètic

- ↑ **Proteòlisi**: alliberament d'aminoàcids (sobretot alanina i glutamina). Disminueix amb el temps de dejuni, a mesura que augmenten els nivells plasmàtics d'àcids grassos i cossos cetònics.

FASES DE L'HOMÈOSTASI DE LA GLUCOSA EN L'HOME



	(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)
ORIGEN DE LA GLUCOSA SANGUÍNIA	Exogen	Glucogen Gluconeogènesi hepàtica	Gluconeogènesi hepàtica Glucogen	Gluconeogènesi hepàtica i renal	Gluconeogènesi hepàtica i renal
TEIXITS QUE UTILITZEN GLUCOSA	Tots	Tots excepte el fetge. M y TA en petita proporció	Tots excepte el fetge. M y TA en quantitats mínimes	Cervell, eritròcits, medul·la renal	Cervell (baixa proporció), eritròcits, medul·la renal
PRINCIPAL COMBUSTIBLE DEL CERVELL	Glucosa	Glucosa	Glucosa	Glucosa, cossos cetònics	Cossos cetònics, Glucosa

Nivells d'hormones i de metabòlits en la sang d'humans sans en diferents estat nutricionals

<i>Hormona o substrat (unitats)</i>	<i>Molt ben alimentat</i>	<i>Dejuni de 12 h</i>	<i>Dejuni de 3 dies</i>	<i>Inanició de 5 setmanes</i>
Insulina ($\mu\text{U/mL}$)	40	15	8	6
Glucagó (pg/mL)	80	100	150	120
Insulina/Glucagón	0,50	0,15	0,05	0,05
Glucosa (mM)	6,1	4,8	3,8	3,6
Ácids grassos (mM)	0,14	0,6	1,2	1,4
Acetoacetat (mM)	0,04	0,05	0,4	1,3
β -Hidroxibutirat (mM)	0,03	0,10	1,4	6,0
Lactato (mM)	2,5	0,7	0,7	0,6
Piruvato (mM)	0,25	0,06	0,04	0,03
Alanina (mM)	0,8	0,3	0,3	0,1

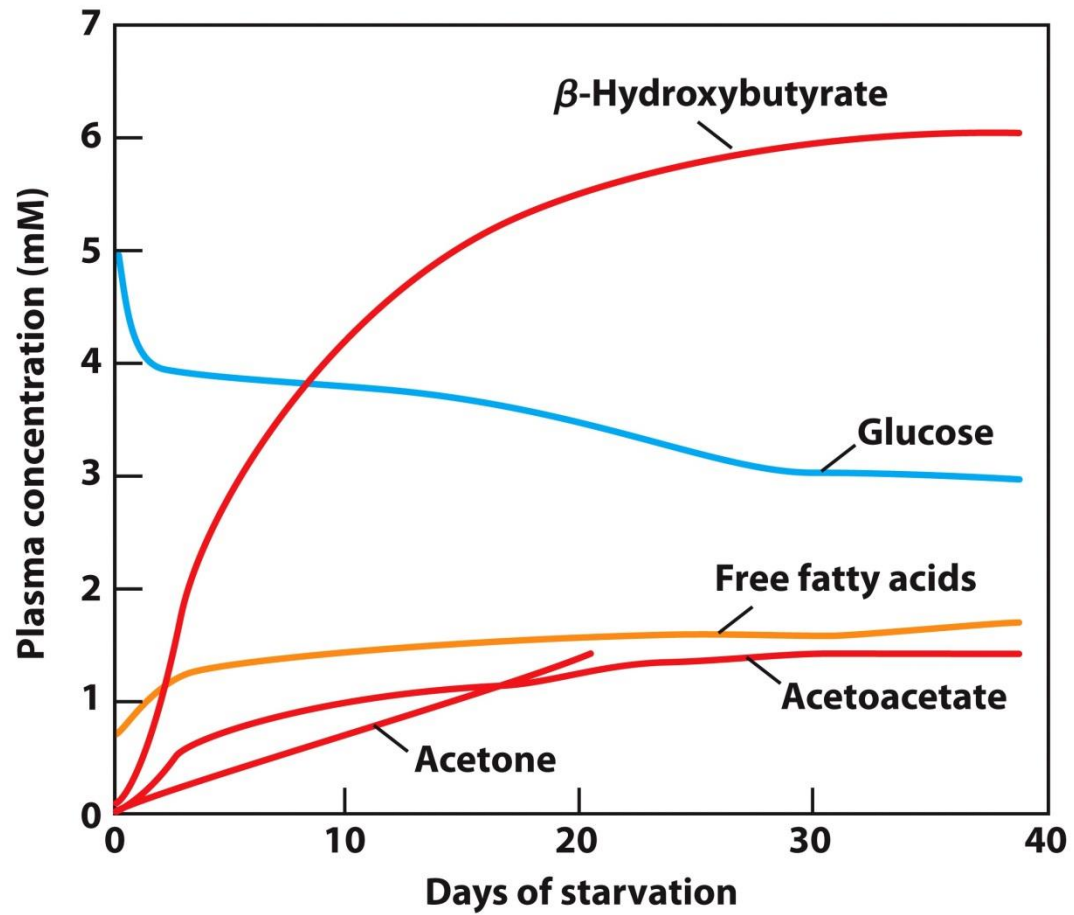


Figure 23-31
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

	Quantitat formada o consumida en 24 h (grams)	
	Dia 3	Dia 40
Intercanvis i consum de combustibles		
Ús de combustible pel cervell		
Glucosa	100	40
Cossos cetònics	50	100
Tots els altres usos de la glucosa	50	40
Mobilització de combustible		
Lipòlisi en el teixit adipos	180	180
Degradació de proteïna muscular	75	20
Sortida de combustible del fetge		
Glucosa	150	80
Cossos cetònics	150	150

3.3. ADAPTACIÓ METABÓLICA: DIABETIS MELLITUS

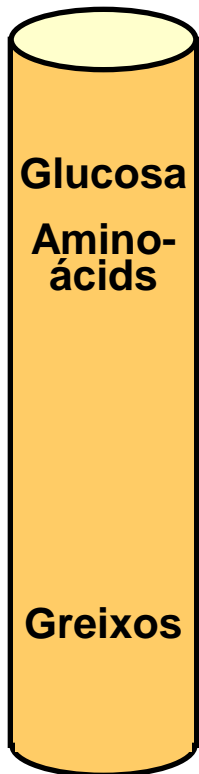
Caracteritzada per hiperglucèmia deguda a la secreció defectuosa d'insulina, resistència a l'acció de la insulina o totes dues. Els efectes del glucagó estan descompensats (relació I/G baixa).

- En el fetge s'estimula la degradació de glucogen i la gluconeogènesi, amb el consegüent **alliberament de glucosa en la sang**.
- El múscul i el teixit adipós no poden captar ni utilitzar l'excés de glucosa (GLUT4). Tot això contribueix a la **hiperglucèmia**.
- En el múscul s'estimula la degradació de proteïnes, produint aminoàcids que s'utilitzen com a substrats gluconeogènics.
- En el teixit adipós s'inhibeix la lipogènesi i s'estimula la lipòlisi, amb una formació accelerada d'àcids grassos, que s'acumulen en la sang. En el **fetge**, l'excés d'àcids grassos s'utilitza per a la síntesi de cossos cetònics, que també s'acumulen en la sang (pot desencadenar **cetoacidosi**) (no en tipus II).
- Part de l'excés d'àcids grassos en el fetge s'empren per a sintetitzar TAG i produir VLDL que són alliberades al torrent sanguini. La lipoproteïna lipasa s'activa per insulina; per tant, en la diabetis s'inhibeix la hidròlisi dels TAG i es produeix l'acumulació de VLDL i de quilomicrons (**hipertriglicèridèmia**).

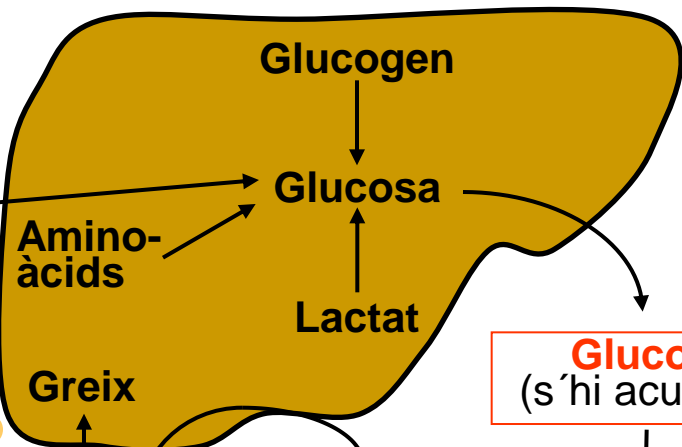
PÁNCREES

(células α)

GLUCAGÓ



INTESTI



Glucosa
(s'hi acumula)

Aminoàcids
(alanina)

Greix

Cossos cetònics
(s'hi acumulen)

Àcids grassos
(s'hi acumulen)

Triacilglicerols
(s'hi acumulen)

Àcids grassos
↑
Triacilglicerols

TEIXIT ADIPÓS

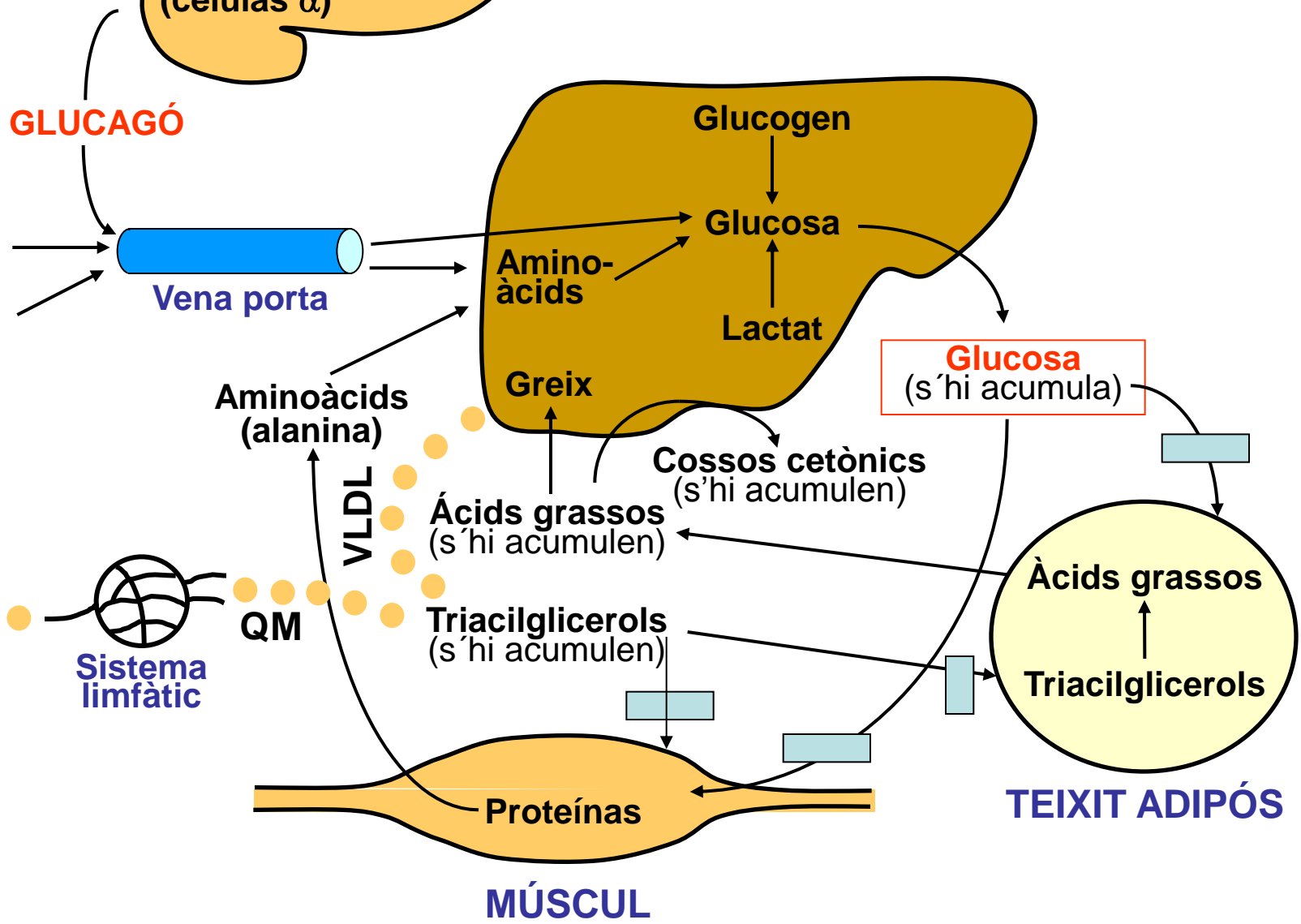


VLDL

QM

Proteínas

MÚSCUL



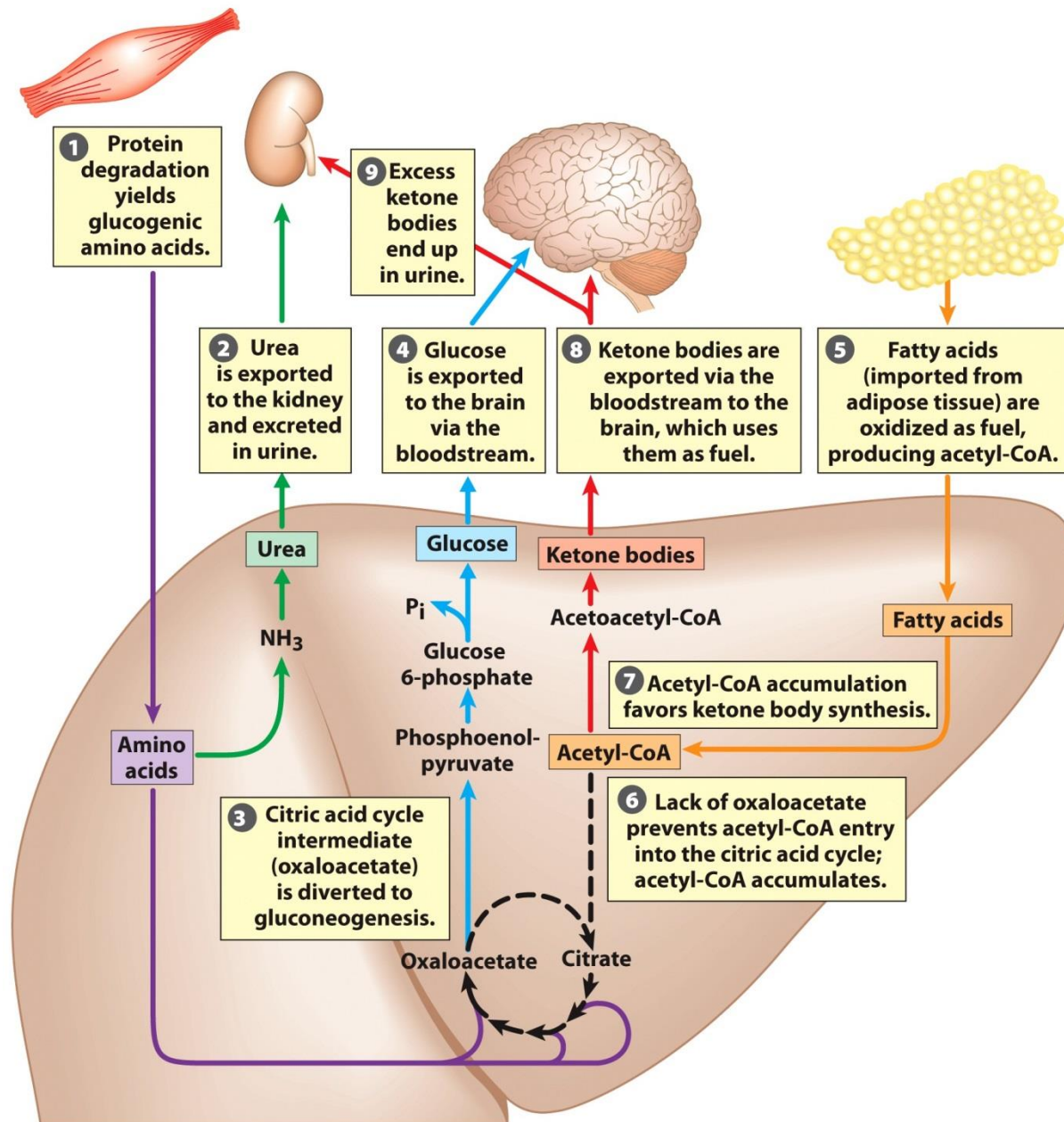


Figure 23-30

Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

3.4. OBESITAT

L'excés de greix desborda la capacitat d'emmagatzematge del teixit adipós, per la qual cosa altres teixits comencen a acumular greix, sobretot fetge i múscul. Aquesta acumulació provoca resistència a l'acció de la insulina i pot desembocar en diabetis tipus II.

3.5. EXERCICI FÍSIC

- L'exercici físic regular estimula la biogènesi mitocondrial, la síntesi d'enzims del cicle de Krebs i la beta oxidació dels àcids grassos. Això augmenta la sensibilitat a l'acció de la insulina.
- Contracció muscular → hidròlisi d'ATP (que ha de reposar-se). **Sprint**: el flux a través de la glucòlisi ha d'augmentar més de 1000 vegades en només uns segons. **Marató**: requereix la síntesi de ≈ 60 kg ATP.
- Exercici anaeròbic (ex. sprint) – curta durada però intensitat elevada. Fibres musculars de tipus II (elevat contingut en glucogen i creatina fosfat). Poc resistents a la fatiga.
- Exercici aeròbic – major duració però menor intensitat. Fibres musculars de tipus I (elevada aportació sanguínia i molts mitocondris). Major obtenció d'energia i, per tant, mes resistents a la fatiga.

L'exercici físic produeix un increment en la síntesi del transportador de glucosa del múscul esquelètic, GLUT4. A més, posa en marxa vies de senyalització que provoquen la translocació de GLUT4 a la membrana plasmàtica. Tot això augmenta notablement la captació de glucosa en el múscul esquelètic durant l'exercici físic.

Velocitat de síntesi d'ATP a partir de diferents combustibles

Font de combustible	Velocitat máxima de producció d'ATP (mmol/s)	Total disponible (mmol)
ATP muscular		223
Creatina fosfat	73,3	446
Conversió del glucogen muscular en lactat	39,1	6.700
Conversió del glucogen muscular en CO ₂	16,7	84.000
Conversió del glucogen hepàtic en CO ₂	6,2	19.000
Conversió dels àcids grassos del teixit adipós en CO ₂	6,7	4.000.000

- Carrera de 100 m (10 s): ATP, creatina-P, glucólisi anaeròbia (glucogen muscular).
- Carrera de 1000 m (4 min): glucólisi anaeròbia, oxidació de glucogen muscular i hepàtic.
- Marató (> 2 h): oxidació de glucogen (muscular i hepàtic) i d'àcids grassos.

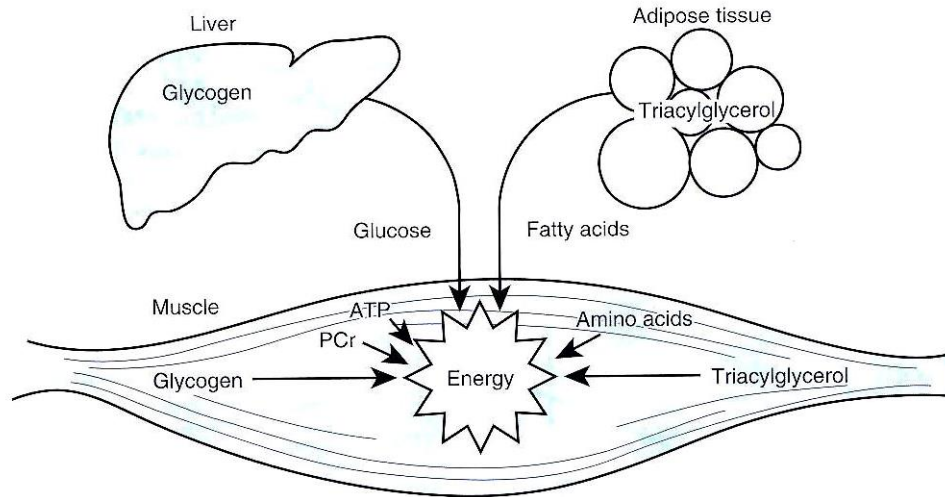


Figure 3.17 The main fuel sources available for exercise.

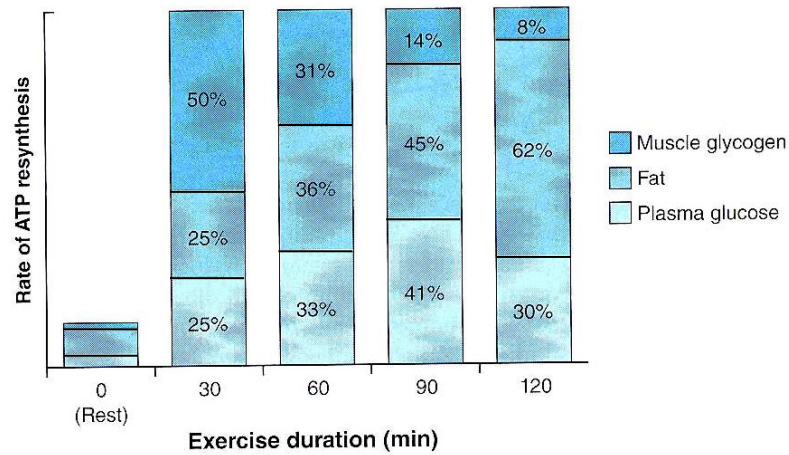
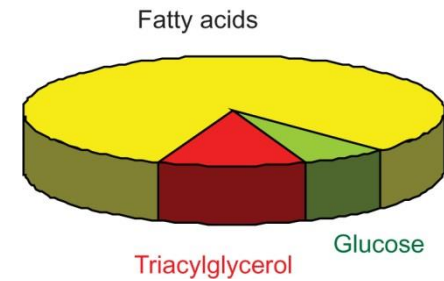
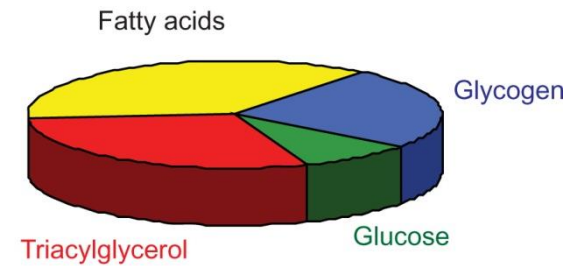


Figure 3.22 Changes in the relative contributions of the major fuel sources to ATP resynthesis during prolonged submaximal exercise at an intensity equivalent to about 60% of $\dot{V}O_2$ max (approximately 10 times the resting metabolic rate).

Moderate exercise



Intense exercise



TEMA 14. BIOSÍNTESI DE PROTEÏNES: TRADUCCIÓ

EL CODI GENÈTIC

Primera lletra del codó (Extrem 5')

Segona lletra del codó

	U	C	A	G	
U	UUU Phe UUC Phe	UCU Ser UCC Ser	UAU Tyr UAC Tyr	UGU Cys UGC Cys	
	UUA Leu UUG Leu	UCA Ser UCG Ser	UAA Stop UAG Stop	UGA Stop UGG Trp	
	C	CUU Leu CUC Leu	CCU Pro CCC Pro	CAU His CAC His	CGU Arg CGC Arg
		CUA Leu CUG Leu	CCA Pro CCG Pro	CAA Gln CAG Gln	CGA Arg CGG Arg
A		AUU Ile AUC Ile	ACU Thr ACC Thr	AAU Asn AAC Asn	AGU Ser AGC Ser
		AUA Ile AUG Met	ACA Thr ACG Thr	AAA Lys AAG Lys	AGA Arg AGG Arg
	G	GUU Val GUC Val	GCU Ala GCC Ala	GAU Asp GAC Asp	GGU Gly GGC Gly
		GUA Val GUG Val	GCA Ala GCG Ala	GAA Glu GAG Glu	GGA Gly GGG Gly

Codó: triplet de nucleòtids que codifica un aminoàcid (aa).

64 codons (20 aa)

5' - 3'

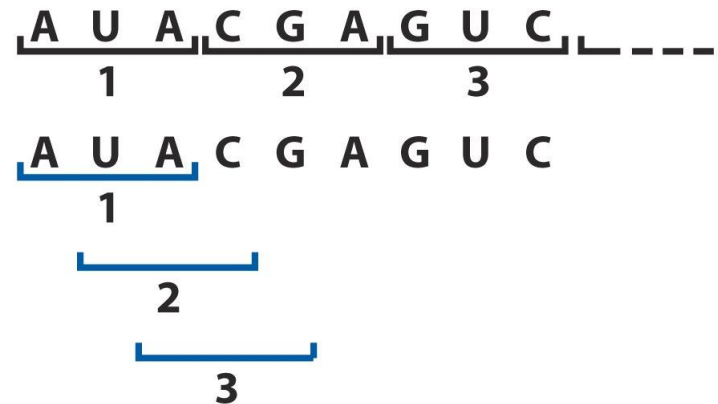
Relació entre la seqüència de bases en el mRNA i la seqüència d'aminoàcids en les proteïnes.

Característiques del codi genètic:

1. Tots els codons tenen un significat. 61 codons especifiquen aminoàcids i els 3 restants són codons de terminació. No és ambigu: cada codó especifica un únic aminoàcid.

2. No hi ha solapament.

Els codons no comparteixen nucleòtids



3. El codi no té puntuació. La seqüència de bases es llegeix seqüencialment a partir d'un punt fix de partida, sense puntuació.

Start



ABC || DEF || GHI || JKL || MNO

aa₁ — aa₂ — aa₃ — aa₄ — aa₅

4. El codi és degenerat. Excepte Trp i Met, cada aminoàcid està codificat per 2 o més codons. Els codons que especifiquen el mateix aminoàcid es diuen *sinònims*. La majoria dels codons sinònims difereixen únicament en l'última base del triplet.

$XYU = XYC$

$XYA = XYG$

Y	U	C	A	G
U	UUU Phe UUC Phe	UCU Ser UCC Ser	UAU Tyr UAC Tyr	UGU Cys UGC Cys
	UUA Leu UUG Leu	UCA Ser UCG Ser	UAA Stop UAG Stop	UGA Stop UGG Trp
	CUU Leu CUC Leu	CCU Pro CCC Pro	CAU His CAC His	CGU Arg CGC Arg
	CUA Leu CUG Leu	CCA Pro CCG Pro	CAA Gln CAG Gln	CGA Arg CGG Arg
A	AUU Ile AUC Ile	ACU Thr ACC Thr	AAU Asn AAC Asn	AGU Ser AGC Ser
	AUA Ile AUG Met	ACA Thr ACG Thr	AAA Lys AAG Lys	AGA Arg AGG Arg
G	GUU Val GUC Val	GCU Ala GCC Ala	GAU Asp GAC Asp	GGU Gly GGC Gly
	GUA Val GUG Val	GCA Ala GCG Ala	GAA Glu GAG Glu	GGA Gly GGG Gly

TRADUCCIÓ

Traducció: síntesi de proteïnes mitjançant la unió d'aminoàcids segons l'ordre establert per la seqüència de nucleòtids de l'mRNA i el codi genètic.



CARACTERÍSTIQUES BIOQUÍMIQUES TRADUCCIÓ

- Se sintetitza una gran varietat de proteïnes.
- Elevat cost energètic (80-90 % reacciones biosintètiques).
- És un procés complex y estretament regulat.
- Rapidesa (2-4 aminoàcids / segon)

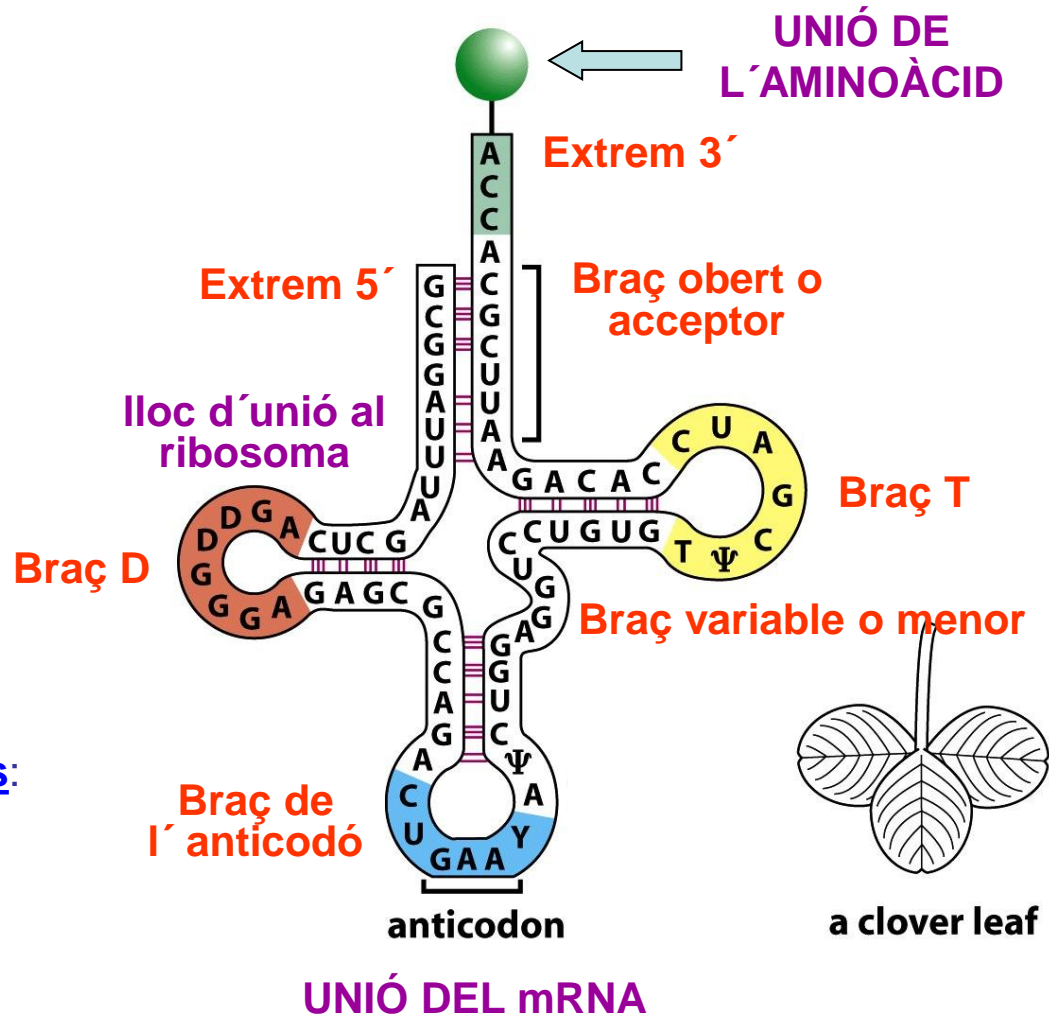
Requeriments biosíntesis de proteïnes:

- Un tRNA especial per a la iniciació de la traducció;
- 31 tipus de tRNAs portadors d'aminoàcids (mínim);
- Ribosomes;
- Un mRNA de seqüència diferent per a cada polipèptid sintetitzat;
- Factors proteics d'inici (IFs), elongació (EF) i terminació (RF) de la síntesis;
- Aminoàcids, ATP, GTP, ions, etc.

RNAs DE TRANSFERENCIA

Molècules adaptadores en la síntesi de proteïnes: connecten els codons del mRNA amb la incorporació dels aminoàcids. Responsables de la fidelitat de la síntesi proteica

Estructura secundaria (trèvol): màxim aparellament de bases ($\approx 50\%$).

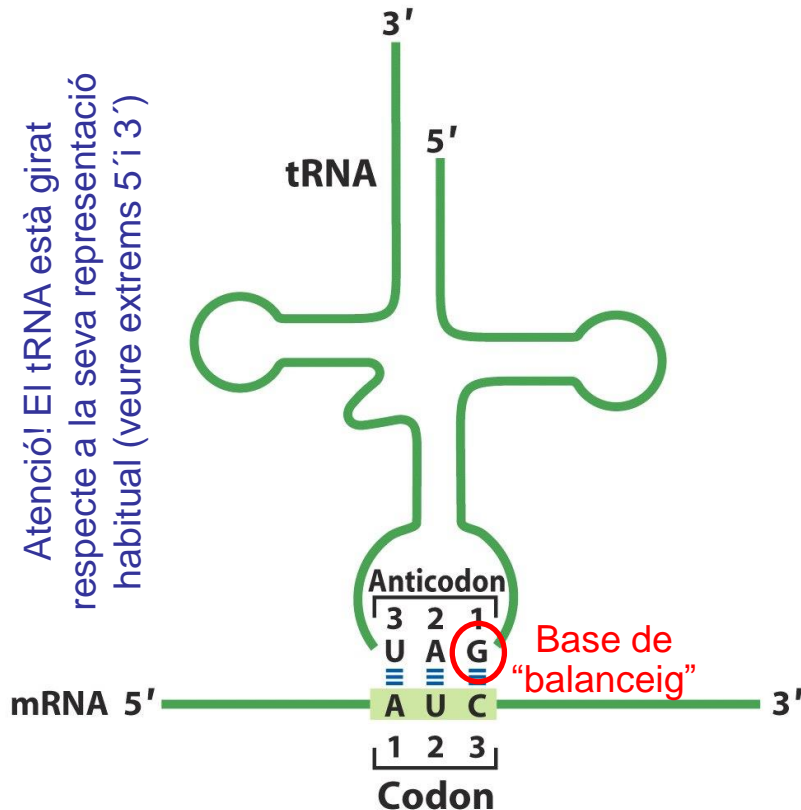


Bases modificades:

- T – Ribotimidina
- Ψ – Pseudouridina
- D – Dihidrouridina
- I - Inosina

Interacció tRNA-mRNA

Ocorre mitjançant l'aparellament antiparal·lel de les bases 1, 2 i 3 del codó amb les bases 3, 2 i 1 de l'anticodó, respectivament

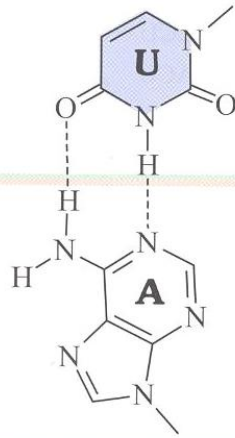


Hipòtesi del "balanceig"

1. Les bases 3^a i 2^a de l'anticodó formen ponts d'hidrogen amb les bases 1^a i 2^a del codó (A=U, G≡C) i determinen l'especificitat de la interacció codó-anticodó.
2. La 1^a base de l'anticodó (posició 5' del tRNA) pot orientar-se de formes lleugerament diferents ("balanceig"). Això li permet interaccionar amb diferents bases en la posició 3' del codó. Aquest aparellament té lloc mitjançant enllaços d'hidrogen diferents dels clàssics. Per això, la interacció és més feble.

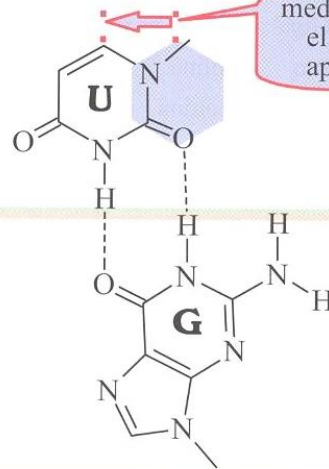
Base 1 anticodó
 (“base de balanceig”)

anticodón
(tRNA)



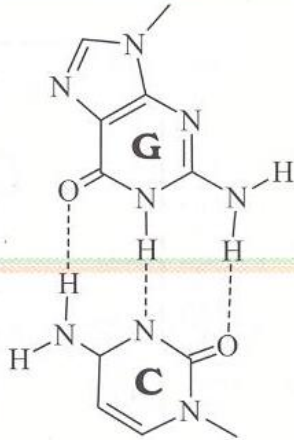
apareamiento clásico
de Watson y Crick

codón
(mRNA)

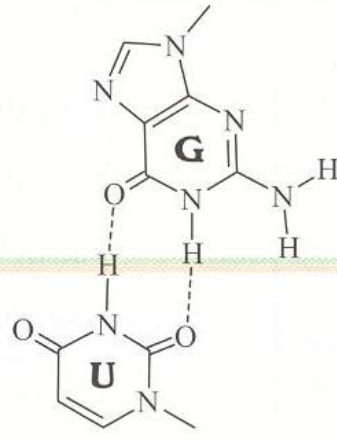


apareamiento de Hoogsteen,
menos favorable

anticodón
(tRNA)

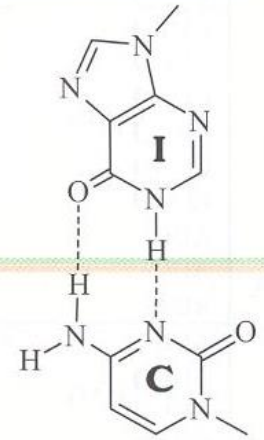
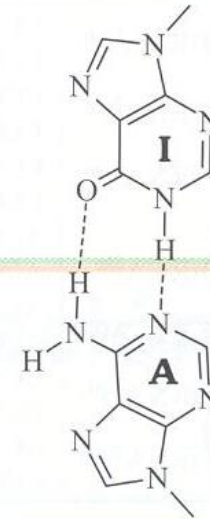
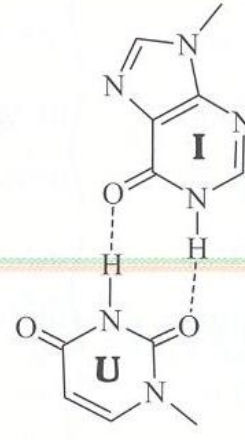


apareamiento clásico
de Watson y Crick



apareamiento de Hoogsteen,
menos favorable

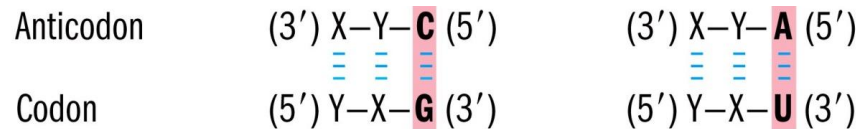
codón
(mRNA)



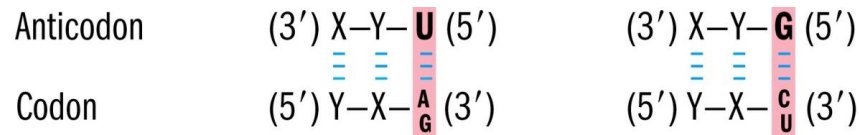
apareamientos de Hoogsteen

Segons aquesta hipòtesi, l'anticodó d'un tRNA pot llegir un, dos o tres codons d'un mRNA, en els quals les dues primeres bases són idèntiques. Els tRNAs que codifiquen per al mateix aminoàcid es denominen tRNAs sinònims.

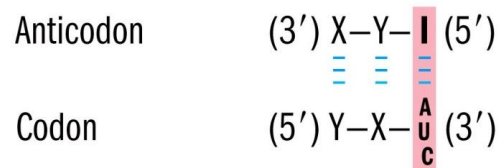
1. ANTICODONS (tRNAs) QUE SOLAMENT RECONeixEN 1 CODÓ.



2. ANTICODONS (tRNAs) QUE RECONeixEN 2 CODONS.

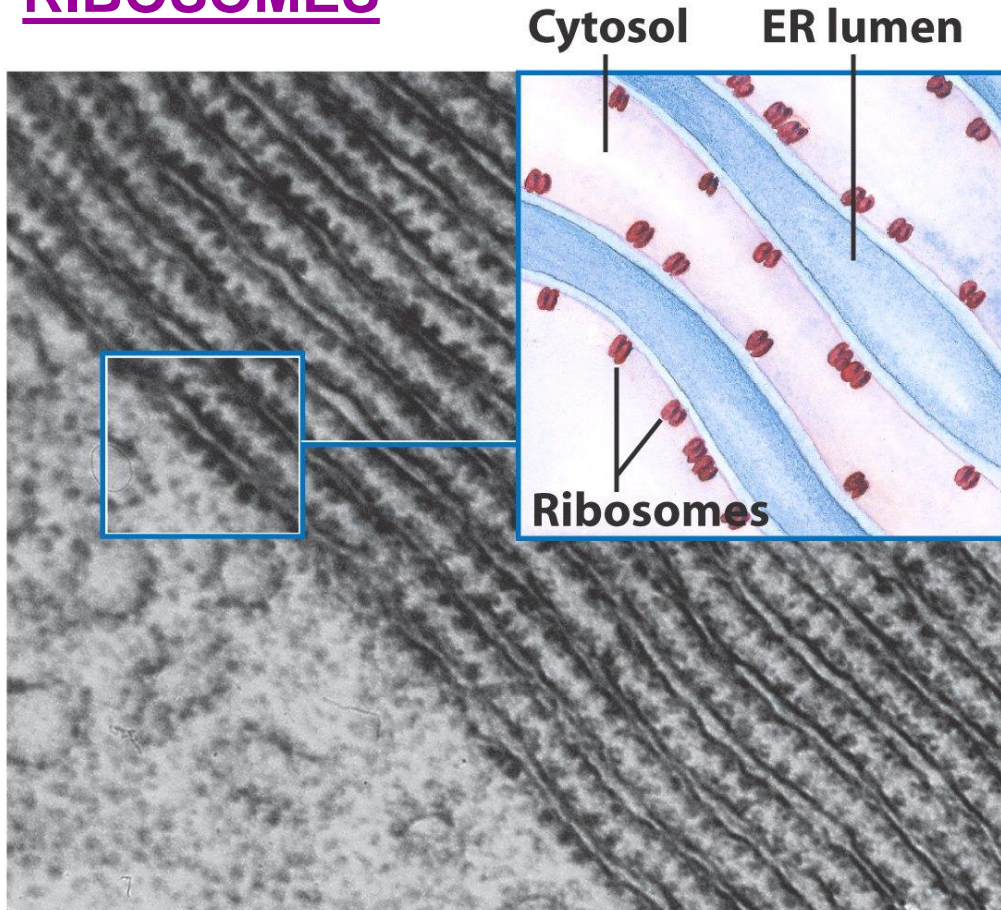


3. ANTICODONS (tRNAs) QUE RECONeixEN 3 CODONS.

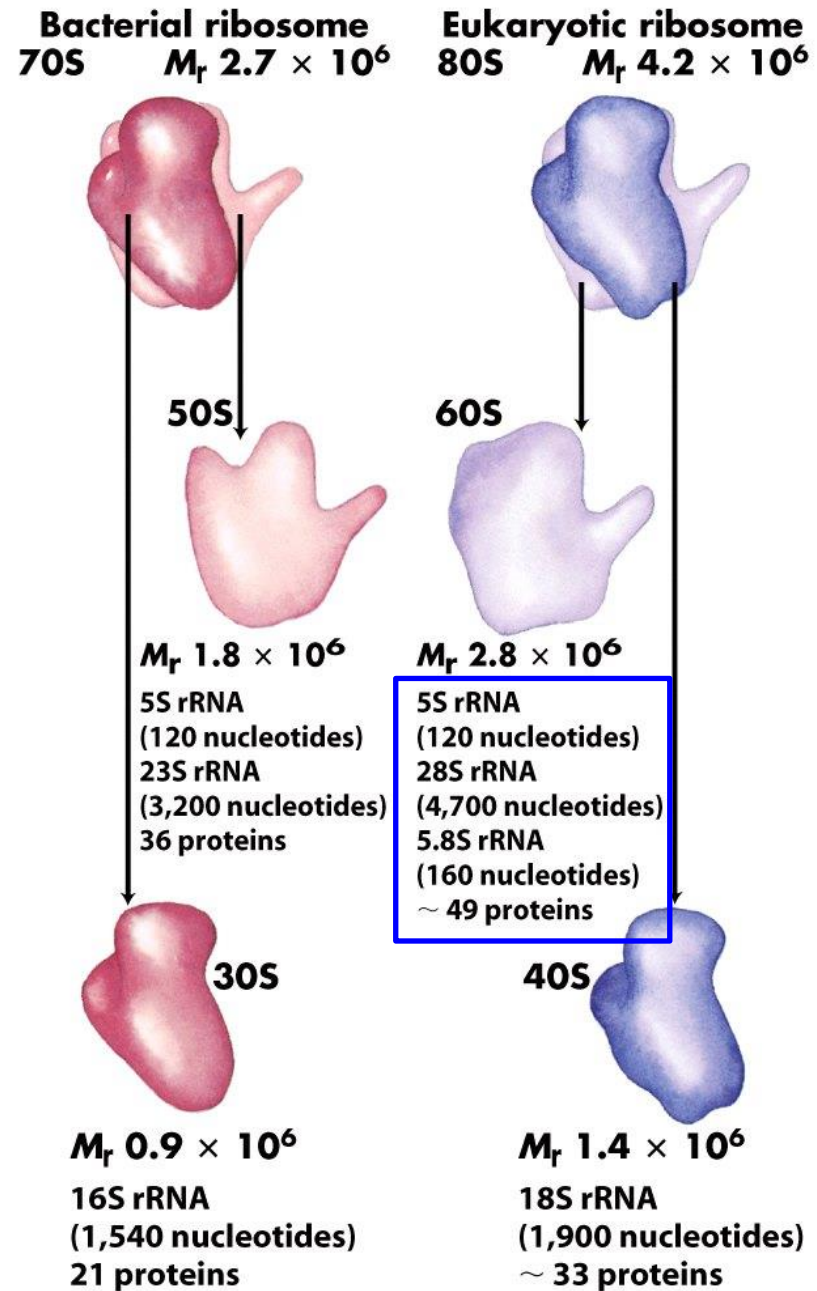


- Conseqüència del balanceig: el nombre d'anticodons (tRNAs) necessari per a reconèixer als 61 codons del mRNA és << 61 (mínim: 31).
- Avantatge del balanceig: permet la ràpida dissociació del tRNA. Es combinen així precisió i velocitat: la primera base de l'anticodó (“base de balanceig”) també contribueix a l'especificitat, però la interacció és més feble i facilita la dissociació.

RIBOSOMES

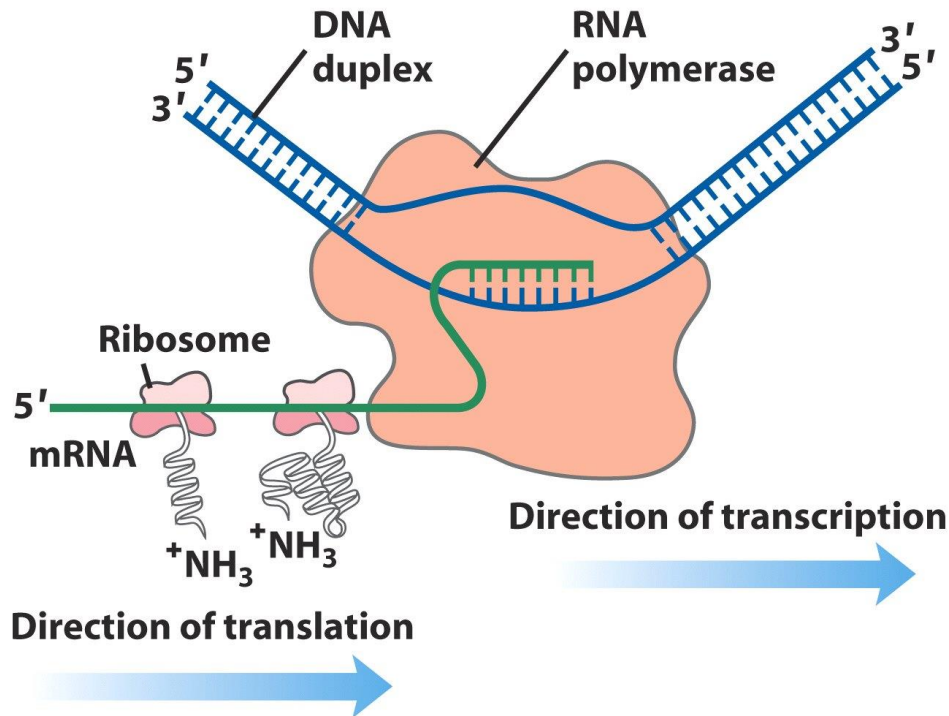


Els ribosomes constitueixen el lloc físic on es realitza la síntesi de proteïnes. Estan formats per rRNA i proteïnes. Consten de 2 subunitats (gran, 60S, i petita, 40S) unides per enllaços no covalents.



CARACTERÍSTIQUES DE LA TRADUCCIÓ

Sentit d'avanç de la síntesi proteica: la seqüència de nucleòtids del mRNA es tradueix en **direcció 5' a 3'**, mentre que la seqüència aminoacídica del polipèptid s'incorpora des de **l'extrem amino cap al carboxil.**



La transcripció també ocorre en la direcció 5' a 3'.

En bacteris (en que l'mRNA no ha de ser transportat des del nucli fins al citosol), la traducció pot començar abans de finalitzar la transcripció.

FASES DE LA TRADUCCIÓ

1. Fase prèvia: activació dels aminoàcids.
2. Fase 1: iniciació.
3. Fase 2: elongació.
4. Fase 3: terminació.
5. Modificacions posttraduccional.

FASE PRÈVIA: ACTIVACIÓ DELS AMINOÀCIDS

- Posiblement, el pas més crític de l'expressió gènica.
- Ocorre en el citosol, com la resta de la traducció.

1. Activació del aminoàcid.



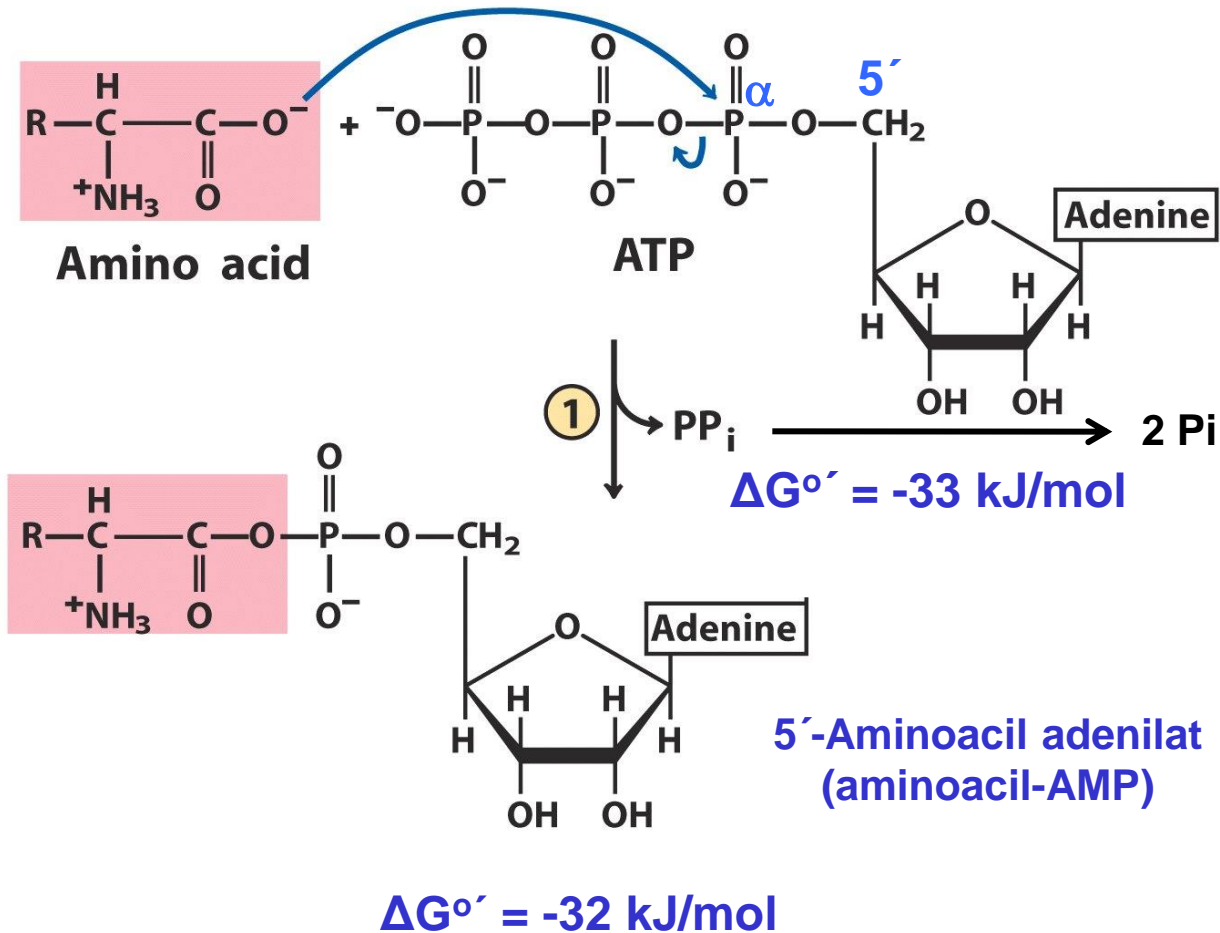
2. Unió de l'aminoàcid amb el tRNA



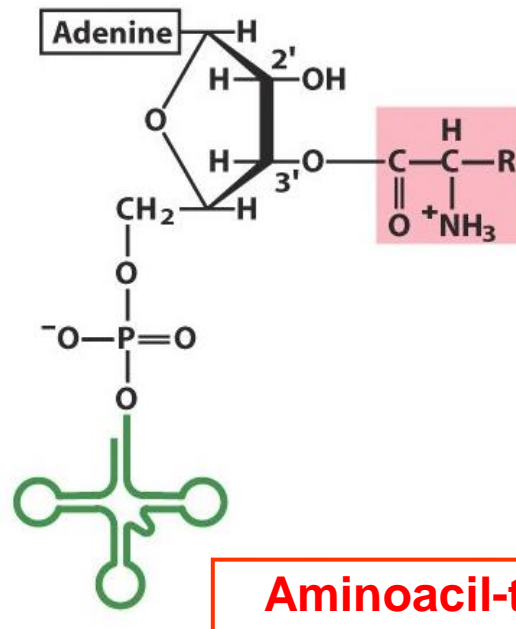
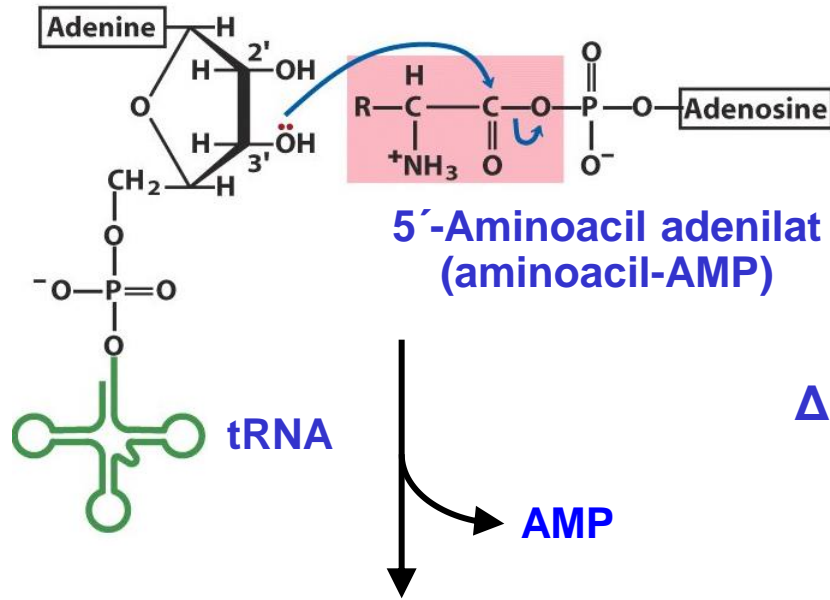
AMINOACIL-tRNA SINTETASES (aaRSs)

Enzims que catalitzen les dues etapes successives de l'etapa d'activació.

1. Activació de l'aminoàcid



2. Unió de l'aminoàcid amb el tRNA



$\Delta G^{\circ} \text{ GLOBAL} = - 36 \text{ kJ/mol}$

Aminoacil-tRNA

(Aminoacil-3'-tRNA)

Especificitat de les aminoacil-tRNA sintetases

Al centre actiu de les aminoacil-tRNA sintetases existeixen llocs d'unió específics per a l'aminoàcid i per a (als) tRNA (s).

- Cada aminoacil-tRNA sintetasa reconeix un únic aminoàcid.
- Cada aminoacil-tRNA sintetasa reconeix a tots els tRNAs que codifiquen per a aquest mateix aminoàcid (tRNAs sinònims).

Existeixen, per tant, 20 aminoacil-tRNA sintetases (aaRSs) diferents.

L'especificitat de les aminoacil-tRNA sintetases és essencial per a la fidelitat de la síntesi proteica. Per això, aquesta especificitat pot considerar-se com un "segon codi genètic".

- **1^{er} codi genètic**: 1 codó especifica un aminoàcid. Però el codó és reconegut per l'anticodó en el tRNA portador d'aquest aminoàcid.
- **2ⁿ codi genètic**: el tRNA (amb l'anticodó que codifica per a aquest aminoàcid) uneix l'aminoàcid correcte (gràcies a l'especificitat de l'aminoacil-tRNA sintetasa). D'aquesta manera, quan l'anticodó reconega el codó, s'incorporarà l'aminoàcid especificat pel codó.

Aminoàcids els codons dels quals (1, 2 o 3) requereixen almenys 1 anticodó

Met, Trp, Gln, Glu, Lys, Phe, Tyr, His, Asn, Asp, Cys, Ile

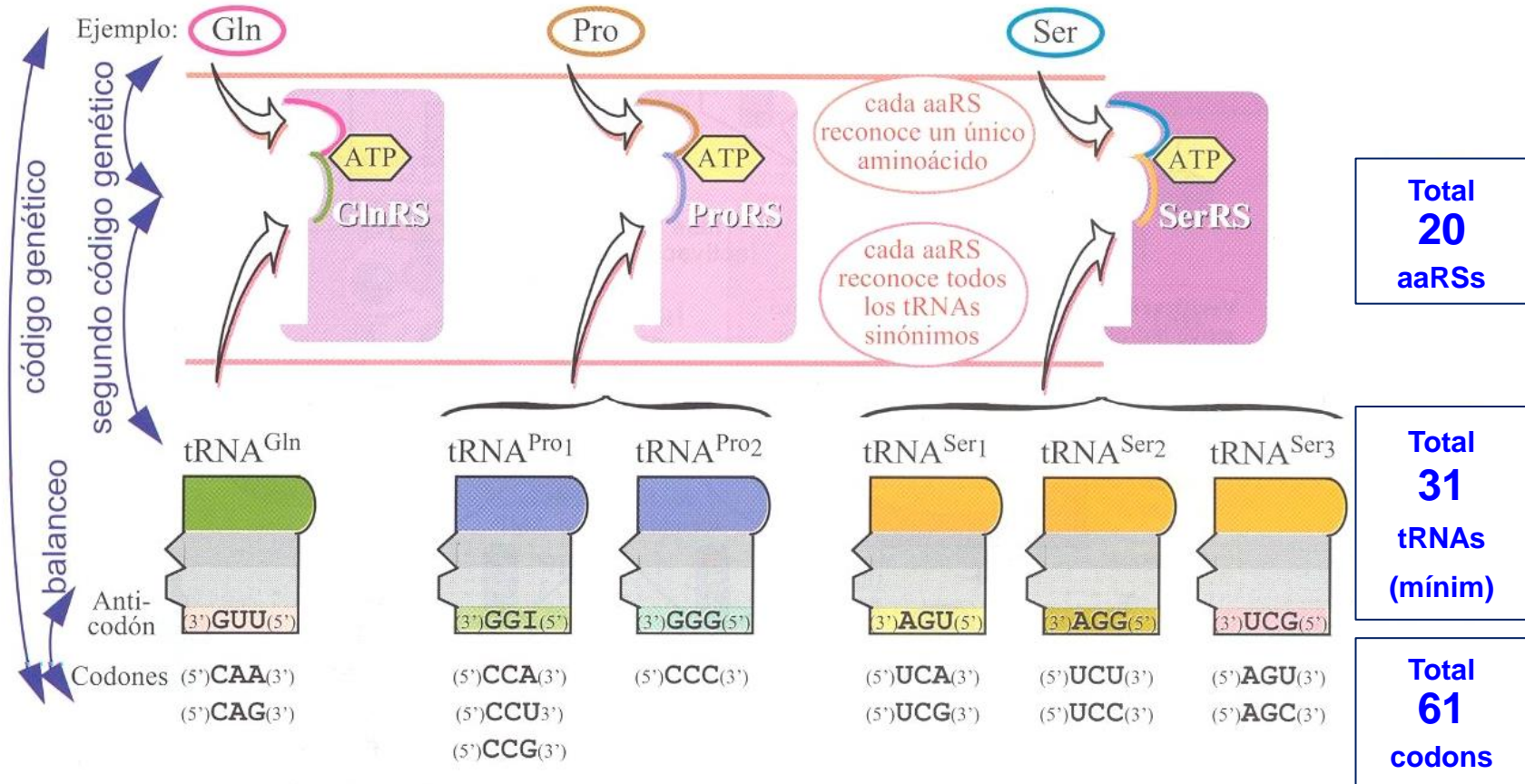
Aminoàcids que els seus 4 codons requereixen almenys 2 anticodons

Pro, Thr, Val, Ala, Gly

Aminoàcids que els seus 6 codons requereixen almenys 3 anticodons

Leu, Ser, Arg

Total 20 aminoàcids



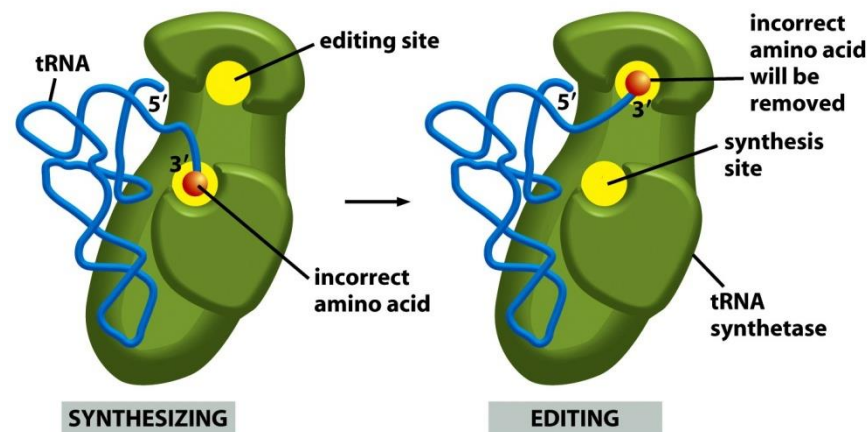
Un mínim de 31 tRNAs (a través dels seus anticodons) reconeixen els 61 codons en el mRNA que codifiquen pels 20 aminoàcids (hipòtesi del balanceig).

Correcció d'errors comesos per les aminoacil-tRNA sintetases

1. Reconeixement selectiu de l'aminoàcid i el tRNA. Depèn de l'energia de fixació enzim-substrat, que disminueix l'energia d'activació de la reacció: només si l'aminoàcid/tRNA encaixen bé al centre actiu tindrà lloc la reacció.

2. Verificació del aminoacil-AMP o del aminoacil-tRNA.

Un lloc actiu hidrolític, proper al centre actiu, hidrolitza el aminoacil-AMP o el aminoacil-tRNA si aquest no és correcte.

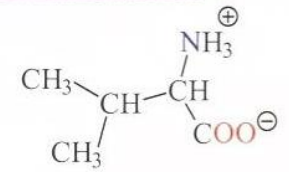
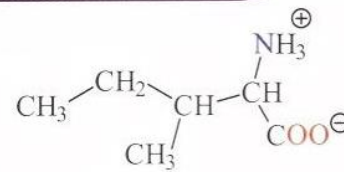
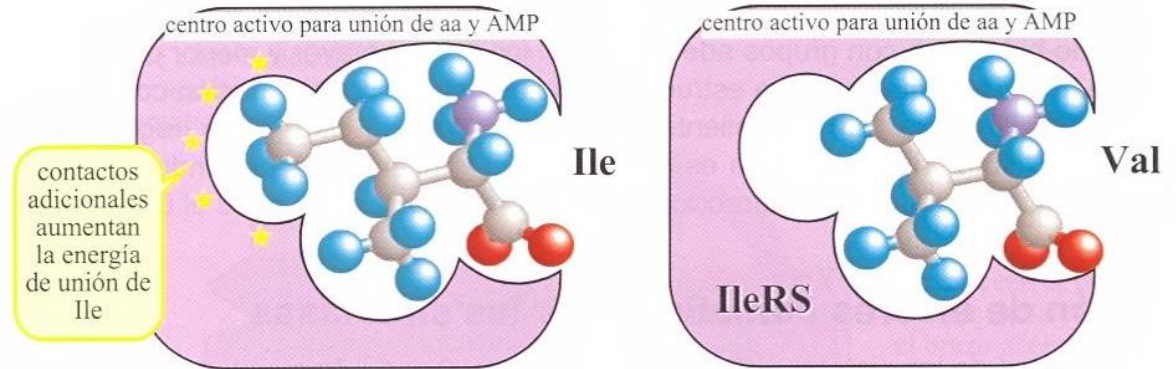


Ex. Val / Ile

- ✚ Taxa d'error de la síntesi proteica: un per cada 10^4 aminoàcids, major que el de la replicació. No obstant això, l'error en una proteïna desapareix quan aquesta es degrada, per la qual cosa no passa a futures generacions.
- ✚ Balanç energètic de l'activació: en cada reacció de aminoacilació es consumeix l'equivalent a 2 molècules d'ATP.

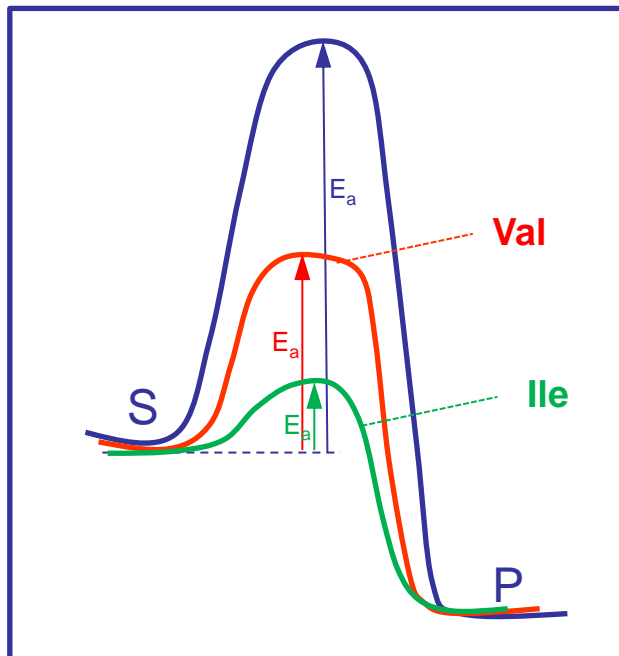
Verificació del aminoacil-AMP/ aminoacil-tRNA

Centre actiu

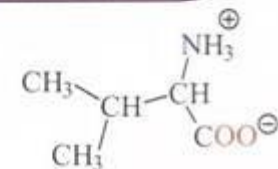
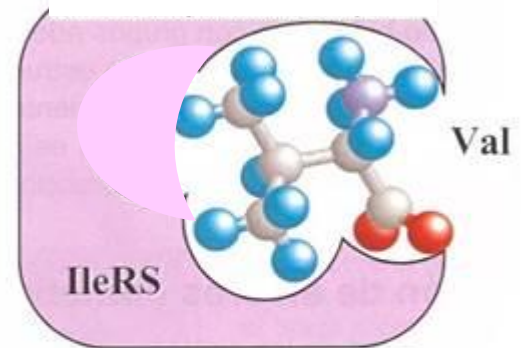


Ej. IleRS

G



Lloc hidrolític



Reconeixement selectiu de l'aminoàcid

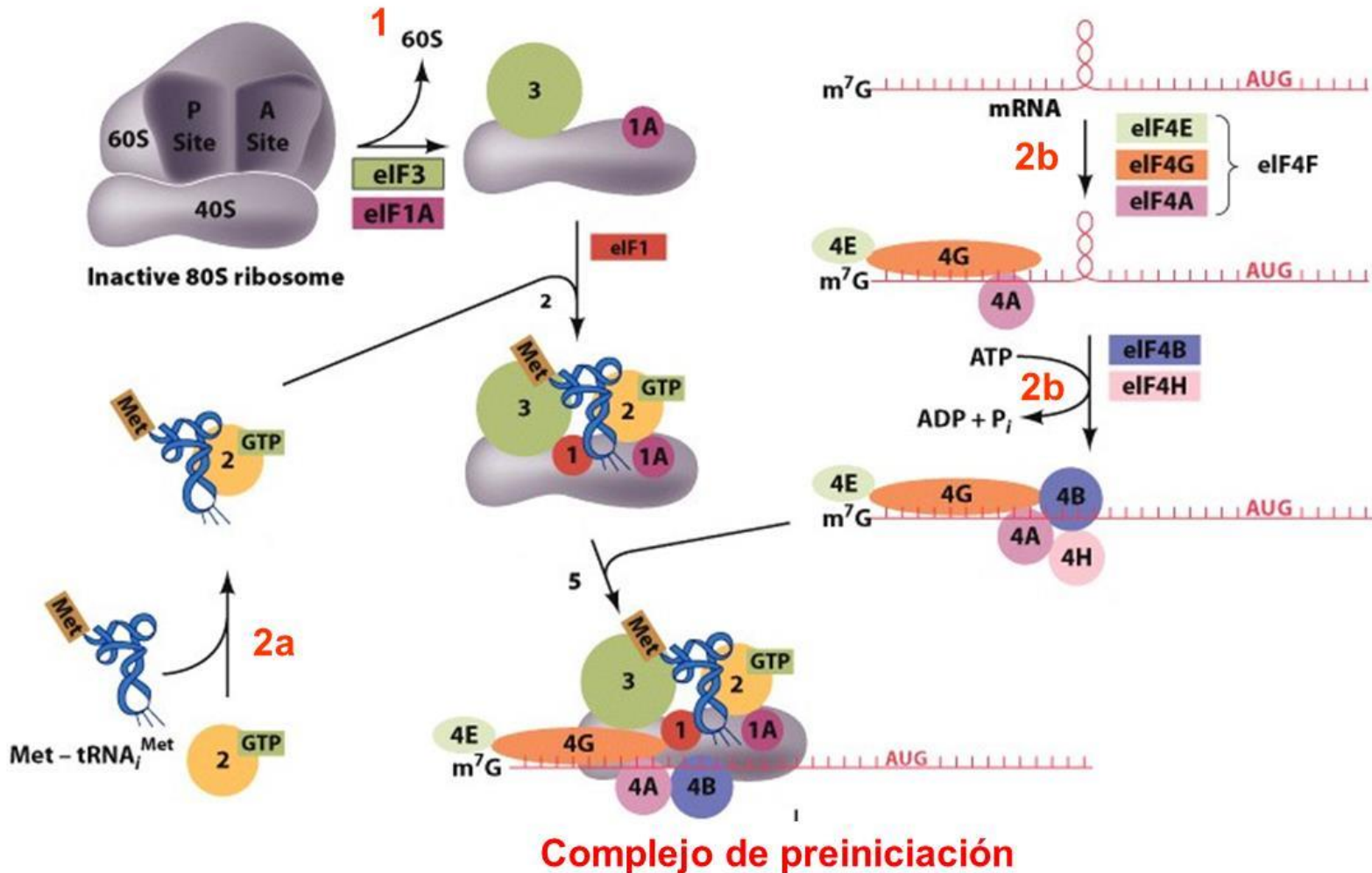
FASE 1: INICIACIÓ

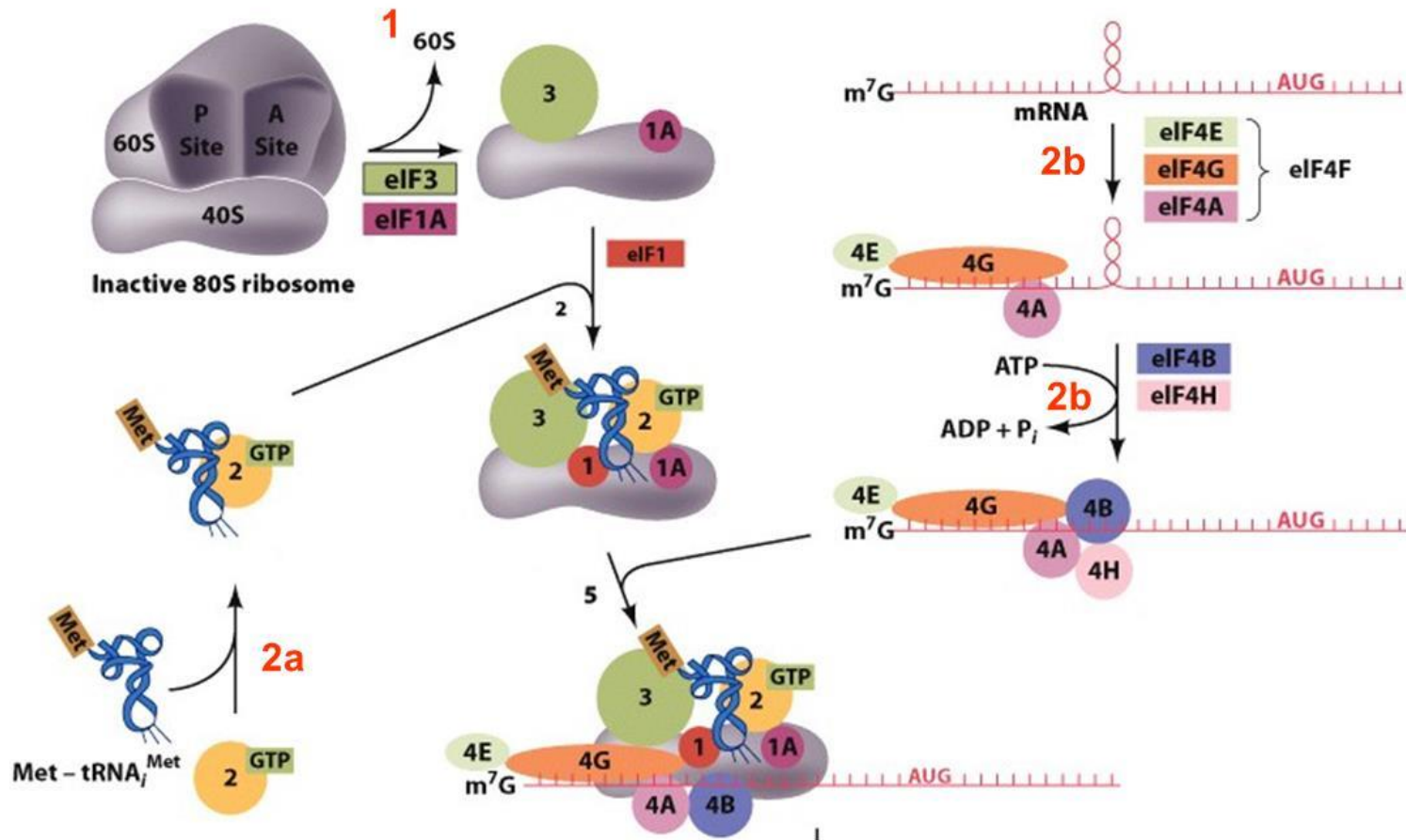
- Determina normalment la velocitat global de la síntesi;
 - Es formen complexos ternaris incloent-hi les tres molècules implicades: tRNAs, ribosomes (complets o amb una sola subunitat) i mRNAs.
 - Participen factors proteics d'iniciació: (e)IF (Initiation Factors)
- ✚ Especificitat del punt d'inici: La traducció mai comença per l'extrem 5' de l'mRNA. Un codó AUG, situat internament en la molècula, actua com a punt d'inici; per a això ha de ser reconegut com a tal pel ribosoma i el tRNA iniciador.
- ✚ El codó AUG codifica per a metionina. Per tant, totes les proteïnes recentment sintetitzades contenen metionina en el seu extrem amino-terminal. No obstant això, aquest residu pot perdre's de forma post-traduccional.

PASSOS SUCCESSIUS DE LA FASE D'INICI

Pas 1. Dissociació del ribosoma. Requereix els factors eIF3 i 1A.

Pas 2. Unió del Met-tRNA iniciador i del mRNA a la subunitat menor del ribosoma. Es forma el complex de preiniciació.

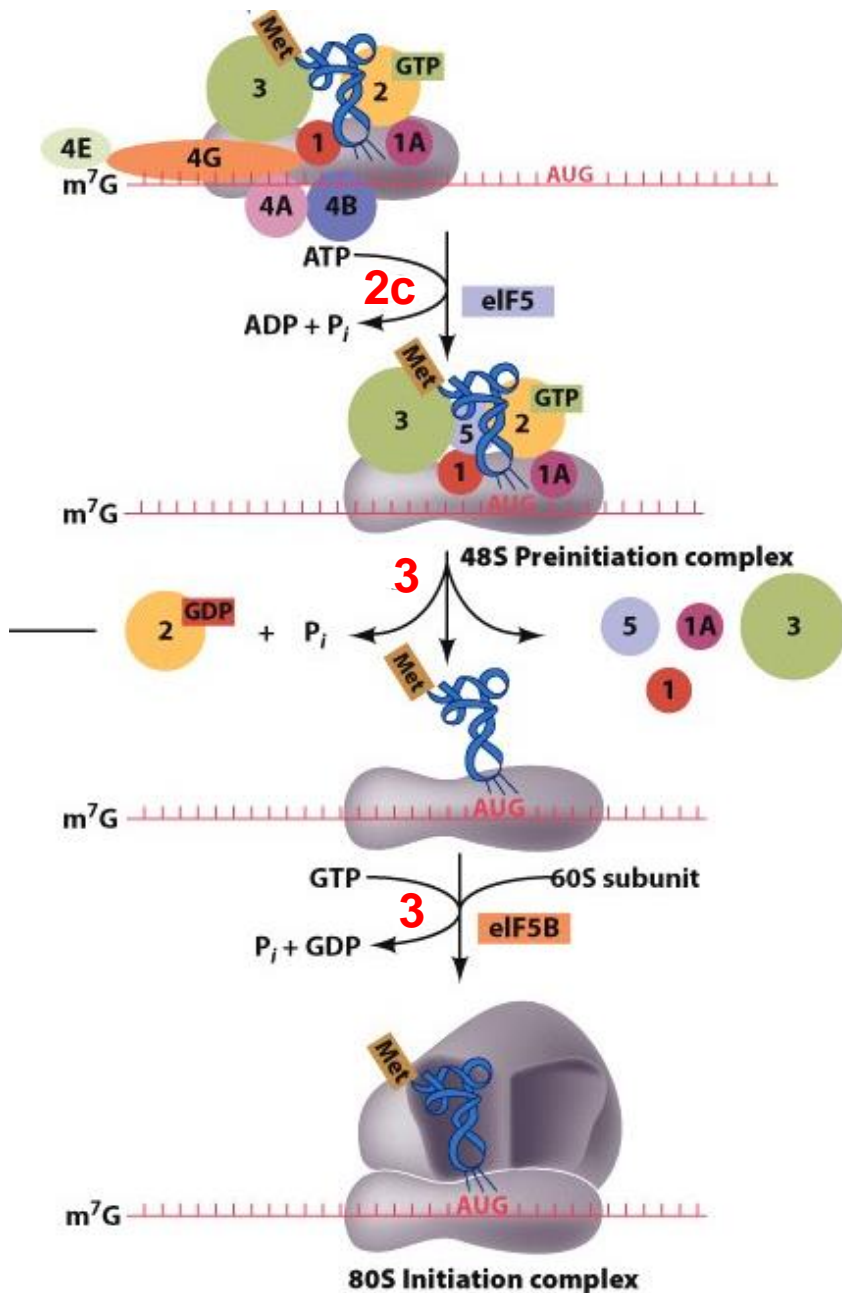




Complejo de preiniciación

- **Pas 2a:** La unió del Met-tRNA a la subunitat menor del ribosoma requereix el factor eIF2 (unit a GTP), que garanteix que només s'hi unisca el Met-tRNA iniciador.
- **Pas 2b:** La unió del mRNA requereix el reconeixement de la caputxa 5' i l'eliminació de estructures secundàries (gracies als factors eIF4).

Inicialment, el Met-tRNA i la subunitat menor del ribosoma se situen sobre l'extrem 5' del mRNA.



Pas 2c: El Met-tRNA i la subunitat 40S del ribosoma es desplacen al llarg del mRNA fins a trobar el codó d'inici (**rastreig de l'mRNA**) (factor eIF5). Aquest desplaçament consumeix ATP (2ⁿ despesa energètica).

Si la interacció codó-anticodó és correcta, s'hidrolitza el GTP en eIF2 i 5, que s'alliberen (units a GDP).

Pas 3. Unió de la subunitat major del ribosoma.

S'alliberen tots els factors d'iniciació, la qual cosa permet la unió de la subunitat major.

Es forma el **complex d'iniciació** (ribosoma complet : tRNA : mRNA).

✚ Reutilització dels factors d'iniciació: tots els eIF implicats en el procés es recuperen intactes per a un nou cicle, excepte eIF2 i eIF5, que requereixen l'intercanvi de GDP per GTP.

✚ Balanç energètic:

Segona despesa energètica: desplaçament del ribosoma fins a trobar el codó d'inici (rastreig del mRNA). (Almenys 1 ATP)

Tercera despesa energètica: regeneració del GTP en eIF2 i eIF5b.
(2 ATP)

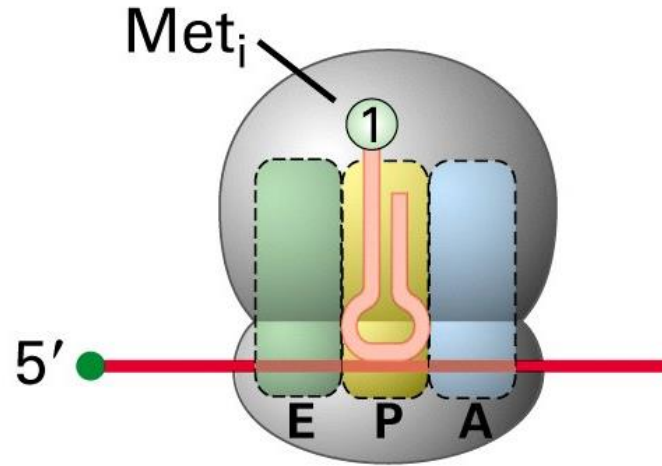
FASE 2: ELONGACIÓ O ALLARGAMENT DE LA CADENA POLIPEPTÍDICA

En el ribosoma hi ha 3 llocs en els quals pot unir-se un tRNA:

Lloc E (Exit, Eixida)

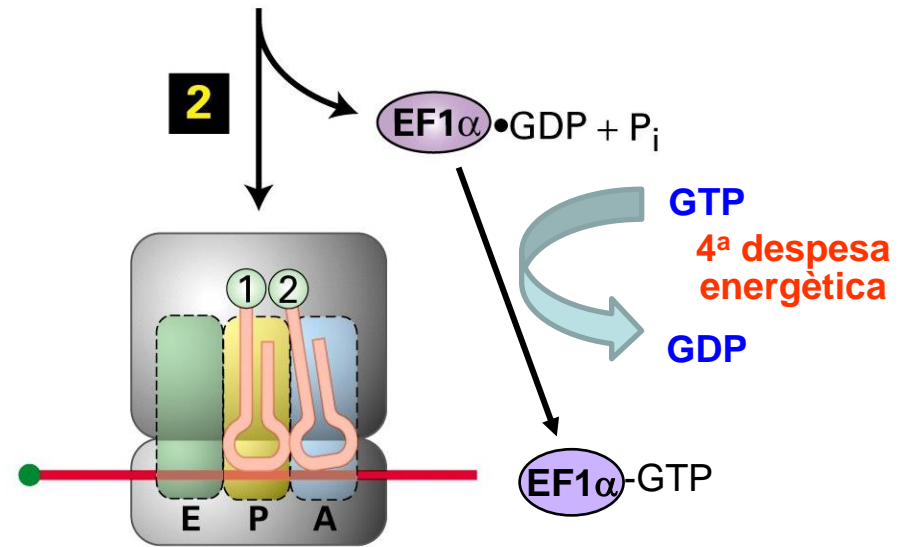
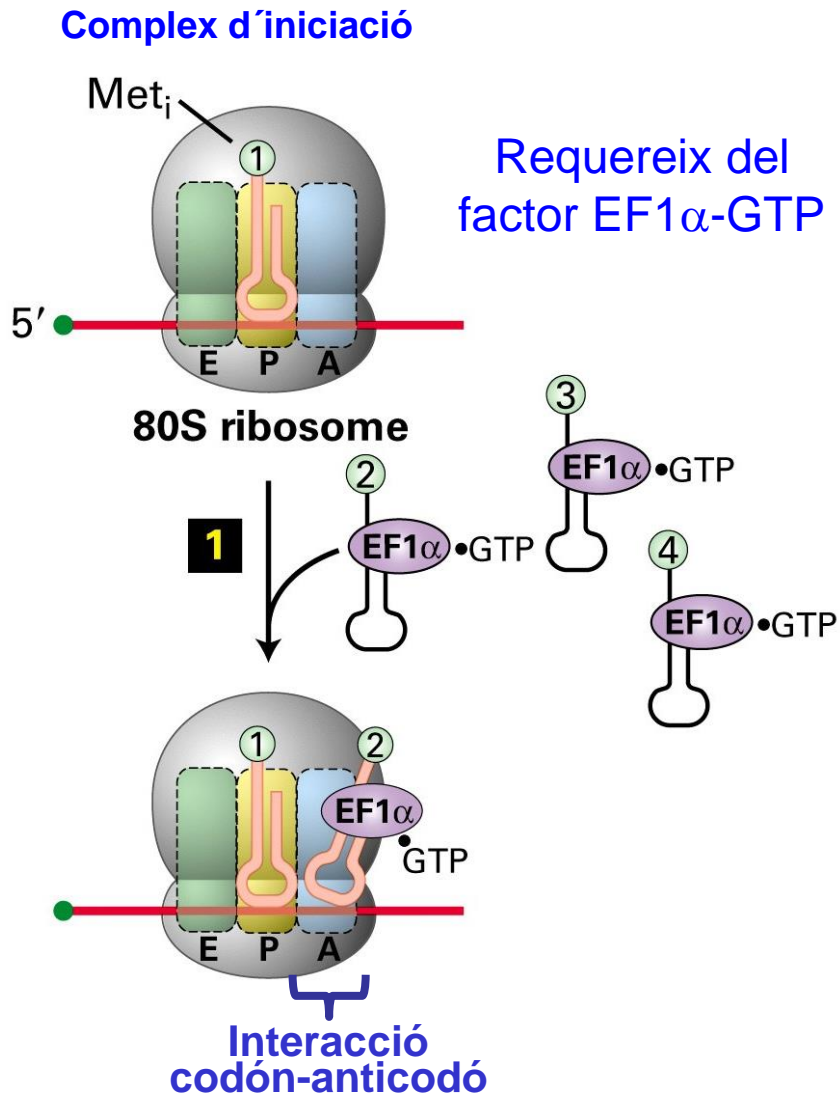
Lloc P (Peptidil)

Lloc A (Aminoacil)



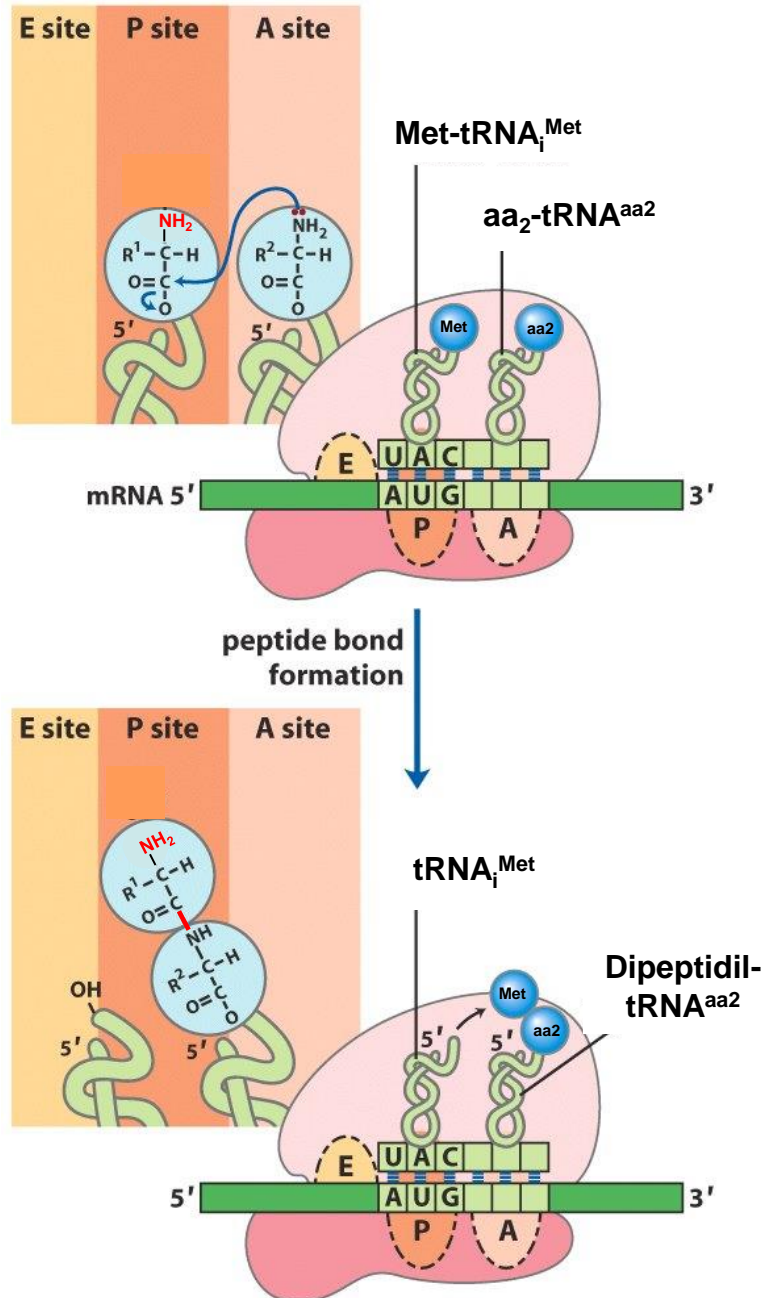
- ✚ Procés cíclic que es repeteix tantes vegades com a aminoàcids s'hi incorporen, des del segon fins a l'últim.
- ✚ Hi intervenen **factors proteics d'elongació (eEFs)**
- ✚ L'etapa d'elongació no posseeix la capacitat de diferenciar l'aminoàcid que s'incorpora, sinó que és específica únicament pel que fa a l'anticodó del tRNA; la incorporació d'un aminoàcid correcte ve determinada per l'especificitat de la aminoacil-tRNA sintetasa.

Pas 4. Ubicació de l'aminoacil-tRNA en el lloc A del ribosoma



- **SOLAMENT** si la interacció codó-anticodó és correcta es produeix una ubicació estable de l'aa-tRNA en el ribosoma i un canvi conformational que augmenta l'activitat GTPasa d'EF-1 α . La forma GDP de EF-1 α no poseeix afinitat per el ribosoma i s'allibera.
- La recuperació del factor EF1 α requereix intercanvi de GDP per GTP i, per tant, **despesa energètica (4^a)**.

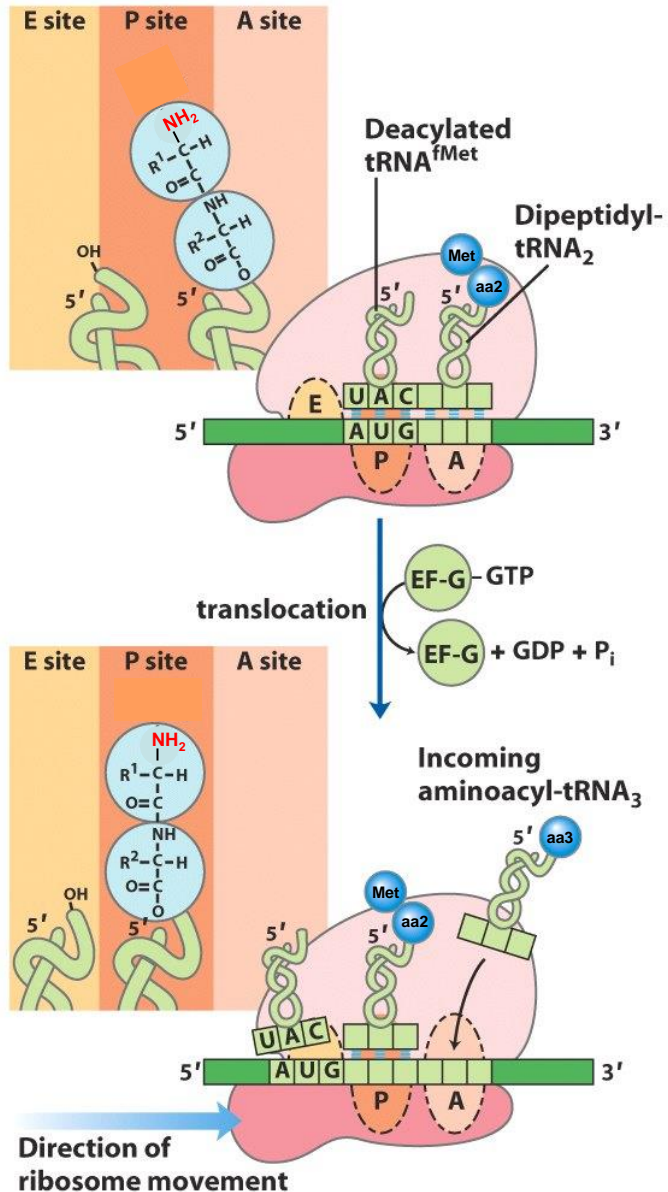
Pas 5. Transpeptidació. Formació d'enllaços peptídics.



- Atac nucleofílic del parell d'e⁻ del grup amino de l'aa-tRNA entrant (en el lloc A) sobre el carboxil que uneix la metionina al tRNA (en el lloc P).
- Es forma un enllaç peptídic entre el grup carboxil de la metionina i el grup amino del segon aminoàcid (aa₂). El grup amino de la metionina queda lliure (extrem amino-terminal).
- El pèptid és transferit en bloc des del lloc P fins al lloc A, probablement per acostament del braç aminoacil del tRNA en A per facilitar-ne la reacció.
- Aquesta etapa finalitza amb el tRNA lliure (no carregat) en el lloc P, i un dipèptid en el lloc A.

Activitat peptidiltransferasa: rRNA 28S de la subunitat major del ribosoma (**ribozima:** RNA amb activitat catalítica)

Pas 6. Translocació



El ribosoma es desplaça al llarg del mRNA (en direcció 5'-3'), amb l'ajuda d'un factor d'elongació, eEF2 o translocasa, que consumeix GTP (5^a despesa energètica).

- Primer avança la subunitat gran: el tRNA del lloc P passa al lloc E i el peptidil-tRNA del lloc A passa al lloc P.
- A continuació avança la subunitat xicoteta: el tRNA del lloc E ix del ribosoma, el peptidil-tRNA queda situat completament en el lloc P i el lloc A queda buit per a l'entrada d'un nou aa-tRNA.

REPETICIÓ DEL CICLE D'ELONGACIÓ (passos 4, 5 i 6) (N-1 vegades, N = n^o aas):

Entra un nou aa-tRNA en el lloc A i s'hi forma un enllaç peptídic entre el grup amino de l'aminoàcid entrant i el grup carboxil de l'aminoàcid anterior.

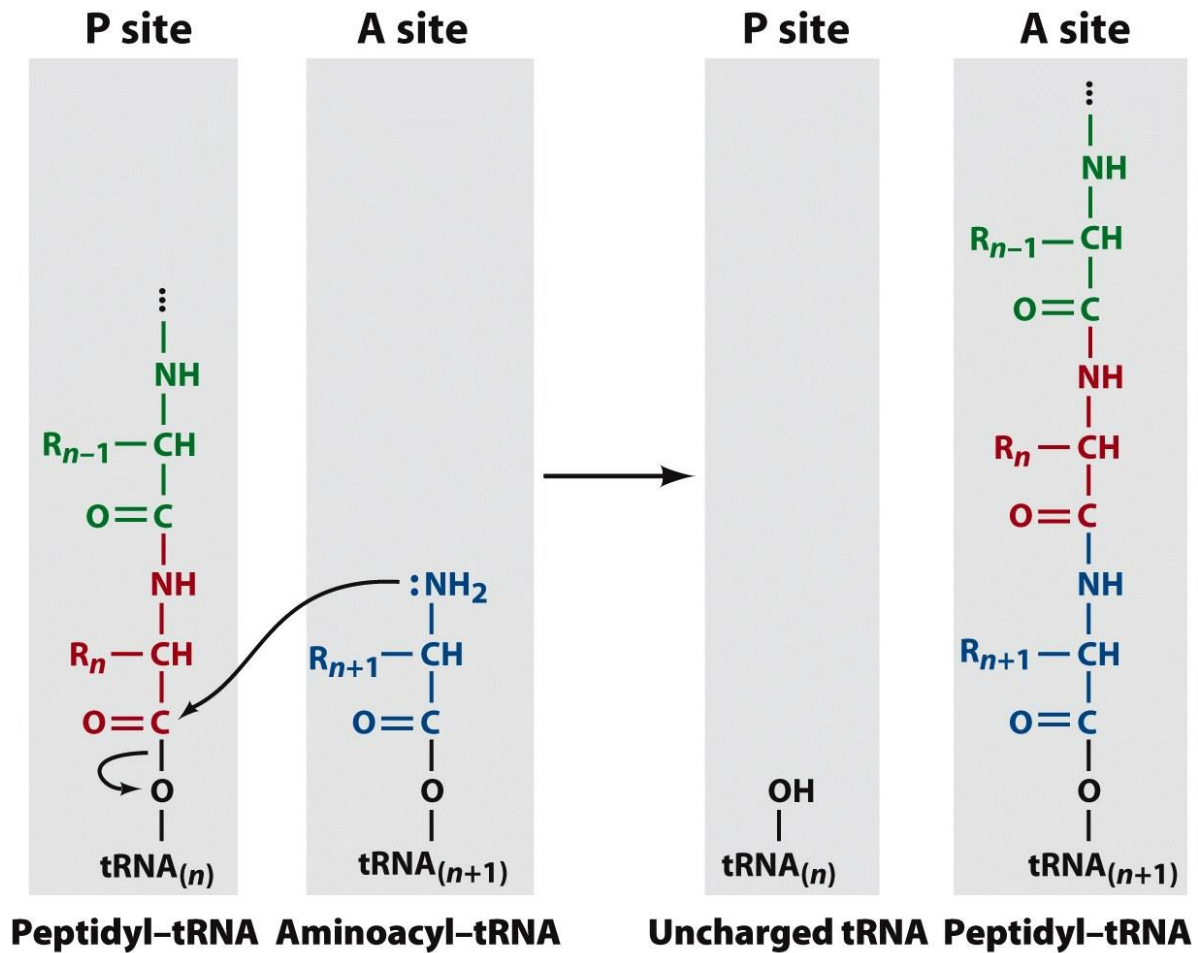
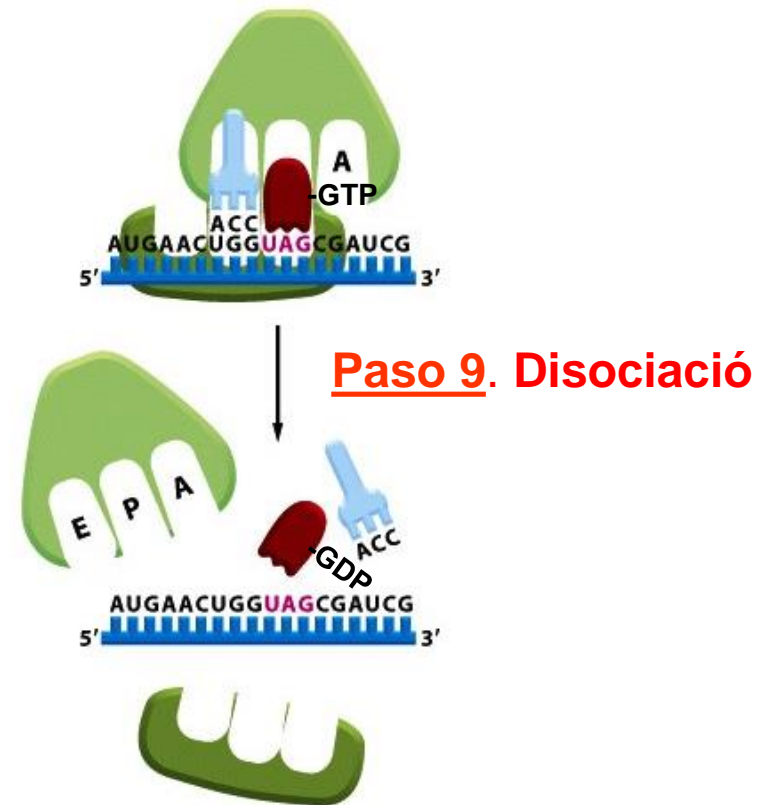
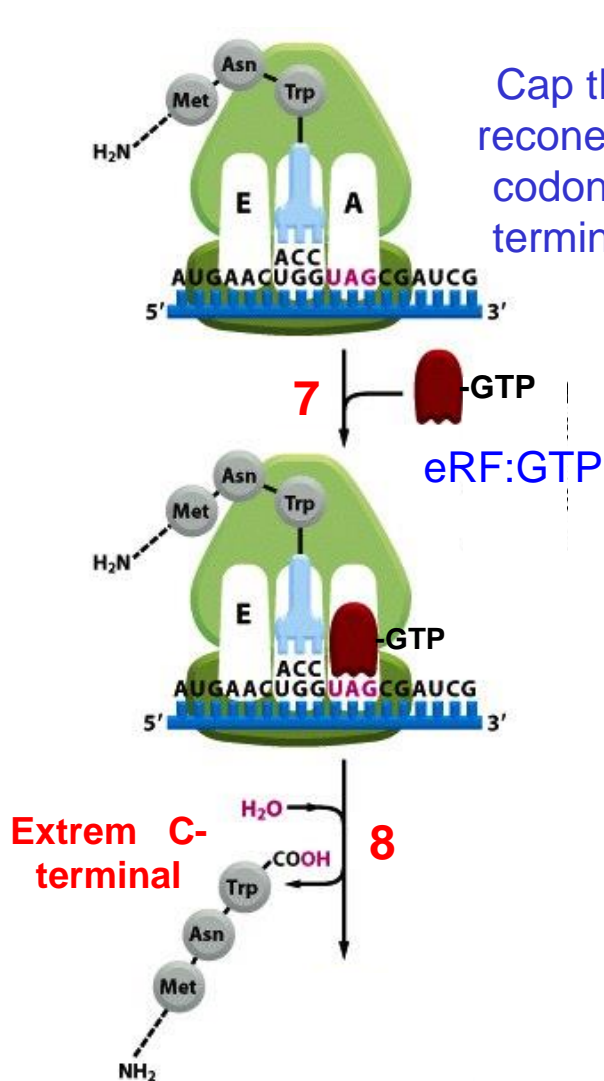


Figure 32-39
 © John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

FASE 3: TERMINACIÓ

- ✦ Alliberament del polipèptid complet de la seua unió al tRNA (Lloc P);
- ✦ Dissociació ribosoma-mRNA.
- ✦ Requereix de la presencia d'un codó de terminació en el lloc A.
- ✦ Participa un únic factor d'alliberament (Releasing Factor, eRF).

Pas 7. Unió del factor d'alliberament (eRF:GTP) al lloc A



- hidròlisi del GTP en eRF (6^a despesa energètica); alliberament de eRF:GDP;
- alliberament del tRNA buit;
- separació subunitats ribosoma;
- alliberament mRNA.

Pas 8. hidròlisi del peptidil-tRNA (peptidiltransferasa)

<http://www.youtube.com/watch?v=5bLEDd-PSTQ>

https://www.youtube.com/watch?v=TfYf_rPWUdY&t=

BALANÇ ENERGÈTIC SÍNTESI DE PROTEÏNES

Despesa	Fase	Pas	Nº enllaços fosfat per pas	Nº total d'enllaços fosfat (proteïna de N aminoàcids)
nº 1	Activació	(Unió aminoàcid-tRNA)	2 per cada aa	2 N
nº 2	Iniciació	2b (Rastreig del mRNA)	No determinat	Almenys 1
nº 3	Iniciació	3 (Regeneració IFs-GTP)	2 per polipéptid	2
nº 4	Elongació	4 (Ubicació de l'aa-tRNA: regeneració EF1 α -GTP)	1 per aa afegit	N-1
nº 5	Elongació	6 (Translocació: regeneració EF2-GTP)	1 per aa afegit	N-1
nº 6	Terminació	9 (Disociació: regeneració eRF-GTP)	1 per polipéptid	1
TOTAL				4 N + 2 (almenys)

INHIBIDORS DE LA TRADUCCIÓ

Antibiòtics

- **Puromicina.** Anàleg estructural de l'aminoacil-tRNA, forma un enllaç amb el pèptid en creixement i provoca la seua terminació prematura.
- **Estreptomicina.** Interfereix amb l'aparellament codó-anticodó; produeix errors en la lectura de l'mRNA.
- **Tetraciclines.** S'uneixen a la subunitat menor del ribosoma. Interfereixen amb la unió de l'aminoacil-tRNA al lloc A del ribosoma.
- **Cloramfenicol.** Inhibidor competitiu de la peptidil transferasa; inhibeix l'etapa de elongació.

Toxines

- **Toxina diftèrica.** Inhibeix l'etapa d'elongació en eucariotes.
- **Ricina.** S'uneix a la subunitat major del ribosoma eucariòtic; interfereix amb la unió de l'aminoacil-tRNA.

MODIFICACIÓ POSTRADUCCIONAL DE PROTEÏNES

- ✦ Quasi totes les proteïnes de la cèl·lula es modifiquen després de la seua síntesi.
- ✦ Les modificacions posttraduccionals de les proteïnes poden alterar-ne l'activitat, vida mitjana o localització cel·lular.

1) Modificació química: Unió d'un grup químic a l'extrem N- o C-terminal o a grups reactius en les cadenes laterals de residus interns. Pot ser reversible.

Ej. N-acetilació extrem N-terminal (> estabilitat), fosforilació (Ser, Thr, Tyr) (canvi activitat), glicosilació (> solubilitat i estabilitat), modificació amb lípids (ancoratge a membrana), formació de ponts disulfur (> estabilitat), etc.

2) Processament proteolític: Eliminació de segments de la proteïna. Irreversible. Activació de precursors inactius a proteïnes actives.

- Activació de proenzims proteolítics: enzims digestius.
- Activació de precursors d'hormones peptídiques: insulina.
- Eliminació de seqüències senyal.

DEGRADACIÓ INTRACEL·LULAR DE PROTEÏNES

Conjunt de processos que condueixen a la hidròlisi dels enllaços peptídics de les proteïnes (per acció de proteases) fins a alliberar-ne els aminoàcids constituents.

Característiques de la degradació intracel·lular de proteïnes

- Ocorre de forma contínua en totes les cèl·lules;
- Està regulada (com la síntesi);
- És específica (cada proteïna té una vida mitjana característica).

Sistemes proteolítics

- Vies lisosòmiques. Operen sobre tot en situacions de dejuni.
- Vies no lisosòmiques. Ex. sistema proteasoma/ubiquitina

Funcions degradació intracel·lular de proteïnes

- 1) Eliminació de proteïnes no funcionals o alterades, l'acumulació de les quals podria ser perjudicial per a la cèl·lula.
- 2) Regulació de l'activitat enzimàtica.
- 3) Provisió d'aminoàcids utilitzables com a font d'energia o en la síntesi de proteïnes essencials per a la supervivència cel·lular en situacions d'estrès (ex. dejuni).