

# Coenzimi e vitamine



Alcuni enzimi, per svolgere la loro funzione, hanno bisogno di componenti chimici addizionali, i **COFATTORI**

**APOENZIMA + COFATTORE = OLOENZIMA = enzima cataliticamente attivo**

Il cofattore può essere costituito da:

**-uno o più  
IONI INORGANICI**

**TABLE 6-1** Some Inorganic Elements That Serve as Cofactors for Enzymes

$\text{Cu}^{2+}$	Cytochrome oxidase
$\text{Fe}^{2+}$ or $\text{Fe}^{3+}$	Cytochrome oxidase, catalase, peroxidase
$\text{K}^{+}$	Pyruvate kinase
$\text{Mg}^{2+}$	Hexokinase, glucose 6-phosphatase, pyruvate kinase
$\text{Mn}^{2+}$	Arginase, ribonucleotide reductase
Mo	Dinitrogenase
$\text{Ni}^{2+}$	Urease
Se	Glutathione peroxidase
$\text{Zn}^{2+}$	Carbonic anhydrase, alcohol dehydrogenase, carboxypeptidases A and B

- complesse molecole organiche o metalloorganiche:

## i COENZIMI

I coenzimi operano come **trasportatori temporanei di specifici gruppi funzionali**

Classificazione sulla base della modalità di interazione con l'apoenzima

**cosubstrato**

interazione non covalente transitoria  
es. NAD/NADP

**gruppo prostetico**

interazione covalente  
es. FAD/FMN

Alcuni enzimi necessitano sia di un coenzima sia di ioni metallici

Procarioti, protisti, funghi e piante sono in grado di sintetizzare autonomamente i propri coenzimi a partire da precursori semplici.

Gli animali in generale ed i mammiferi (uomo compreso) in particolare hanno perso questa capacità e quindi devono assumere dall'esterno (alimentazione) i coenzimi o i loro precursori immediati.

Questi composti **essenziali** sono chiamati **vitamine**.

La storia delle vitamine inizia circa un secolo fa (1911) con le osservazioni fatte in Asia a proposito del **beriberi**, una malattia neurologica e cardiovascolare.

Questa malattia colpiva quelle regioni in cui la base alimentare era il riso brillato (cioè privo della pula o crusca).

Kazimierz Funk, un medico biochimico polacco isolò dalla pula una sostanza presente in tracce e contenente azoto, la **tiamina**, in grado di curare la paralisi. Su questa base, dedusse che il beriberi era correlato con una carenza di tiamina e coniò il termine

**vitamina = amina della vita**

Successivamente il termine "vitamina" è stato utilizzato per indicare composti organici biologicamente attivi e essenziali per la vita, anche se non sempre contenenti azoto.

## La maggior parte dei coenzimi deriva da vitamine idrosolubili

<b>Vitamina</b>	<b>Coenzima</b>	<b>Conseguenze di carenze</b>
<b>B1 (Tiamina)</b>	<b>Tiamina pirofosfato</b>	<b>Beriberi (perdità di peso, problemi cardiaci, disfunzioni neurologiche)</b>
<b>B2 (Riboflavina)</b>	<b>FAD</b>	<b>Lesioni della bocca, dermatiti</b>
<b>B3 (vit.PP o Niacina)</b>	<b>NAD</b>	<b>Pellagra (dermatiti, depressione, diarrea)</b>
<b>B5 (vit W o Acido pantotenico)</b>	<b>Coenzima A</b>	<b>Ipertensione</b>
<b>B6 (Piridossina)</b>	<b>Piridossal fosfato</b>	<b>Depressione, confusione, convulsioni</b>
<b>B8 (vit. H o Biotina)</b>	<b>Biotina-lisina</b>	<b>Dolori muscolari, affaticamento</b>
<b>B9 (Acido folico)</b>	<b>Tetraidrofolato</b>	<b>Anemia, difetti dello sviluppo del tubo neuronale</b>
<b>B12 (Cianocobalamina)</b>	<b>5'-deossiadenosil cobalammina</b>	<b>Anemia, anemia perniciosa, acidosi metilmalonilica</b>

## Non tutte le vitamine danno origine a coenzimi

<b>Vitamina</b>	<b>Funzione</b>	<b>Conseguenze di carenze</b>
<b>A</b>	Funzioni nella vista, crescita e riproduzione	Cecità notturna, danni alla cornea, danni al tratto respiratorio e al tratto gastrointestinale
<b>C</b>	<b>Antiossidante</b>	<b>Scorbuto (gengive ingrossate e sanguinanti, emorragie subdermiche)</b>
<b>D</b>	Regolazione del metabolismo del calcio e del fosfato	Rachitismo (bambini): deformazione dello scheletro, crescita danneggiata Osteomalacia (adulti): ossa molli e piegate
<b>E</b>	Antiossidante	Inibizione della produzione dello sperma; lesioni nei muscoli e nei nervi
<b>K</b>	Coagulazione sanguigna	Emorragie subdermiche

# Non tutti i coenzimi derivano da vitamine

Alcuni nucleotidi

ATP

GTP

S-adenosilmetionina

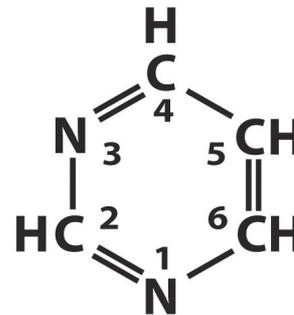
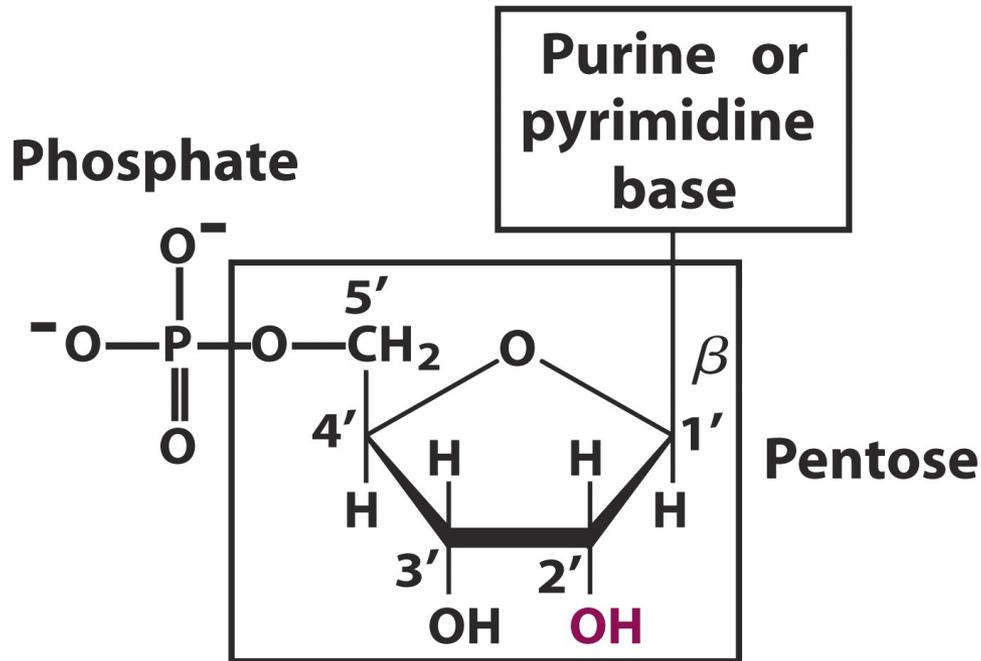
UDP-glucosio

sono coenzimi (cosubstrati)

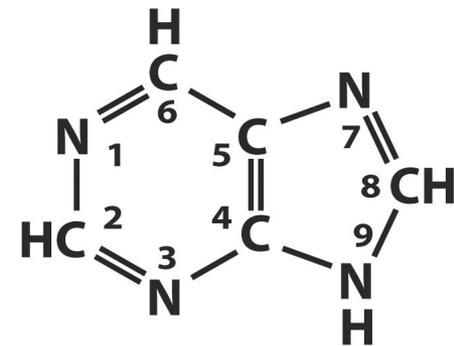
Lipoato è un gruppo prostetico

Intervengono in reazioni di trasferimento di gruppo

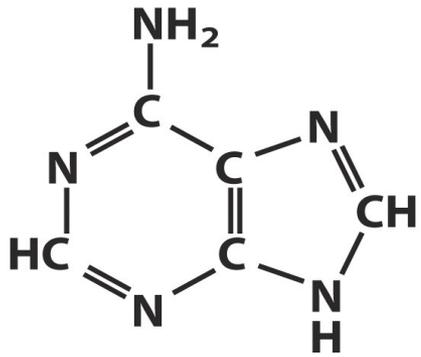
# Struttura dei nucleotidi



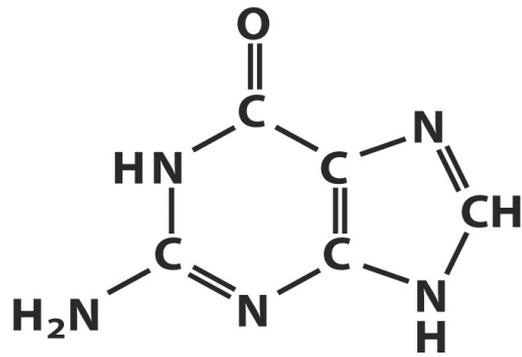
Pyrimidine



Purine

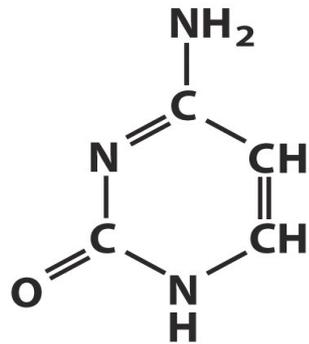


**Adenine**

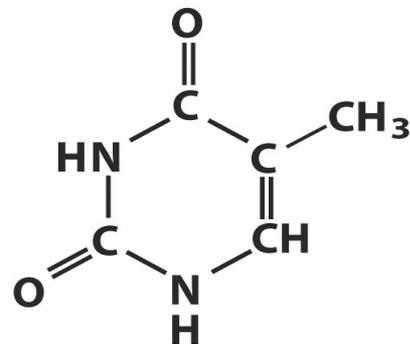


**Guanine**

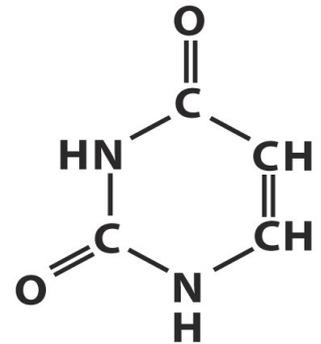
**Purines**



**Cytosine**

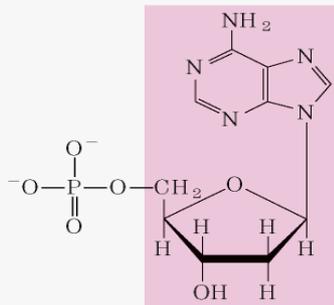


**Thymine  
(DNA)**



**Uracil  
(RNA)**

**Pyrimidines**



**Nucleotide:**

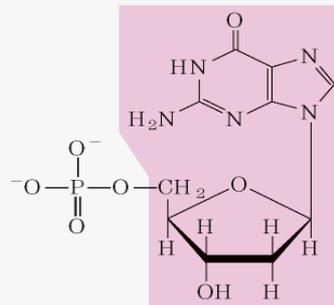
Deossiadenilato  
(deossiadenosina  
5'-monofosfato)

**Simboli:**

A, dA, dAMP

**Nucleoside:**

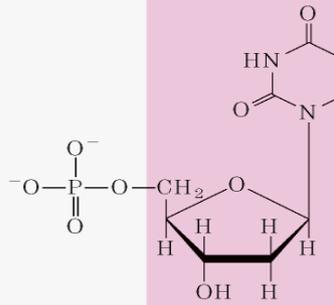
Deossiadenosina



Deossiguanilato  
(deossiguanosina  
5'-monofosfato)

G, dG, dGMP

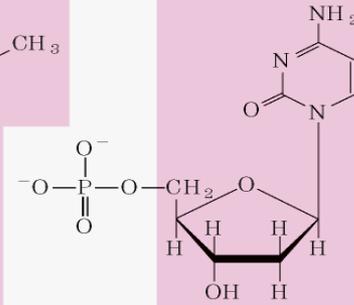
Deossiguanosina



Deossitimidilato  
(deossitimidina  
5'-monofosfato)

T, dT, dTMP

Deossitimidina

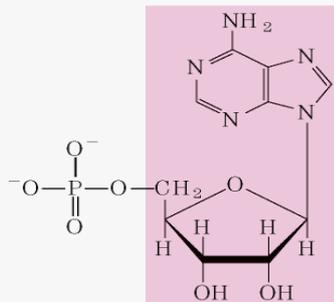


Deossicitidilato  
(deossicitidina  
5'-monofosfato)

C, dC, dCMP

Deossicitidina

### (a) Deossiribonucleotidi



**Nucleotide:**

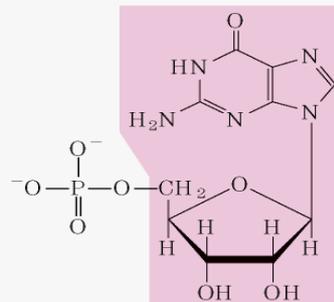
Adenilato (adenosina  
5'-monofosfato)

**Simboli:**

A, AMP

**Nucleoside:**

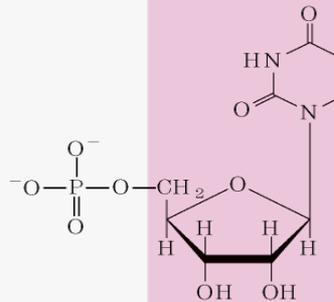
Adenosina



Guanilato (guanosina  
5'-monofosfato)

G, GMP

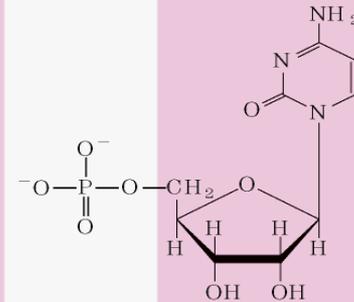
Guanosina



Uridilato (uridina  
5'-monofosfato)

U, UMP

Uridina

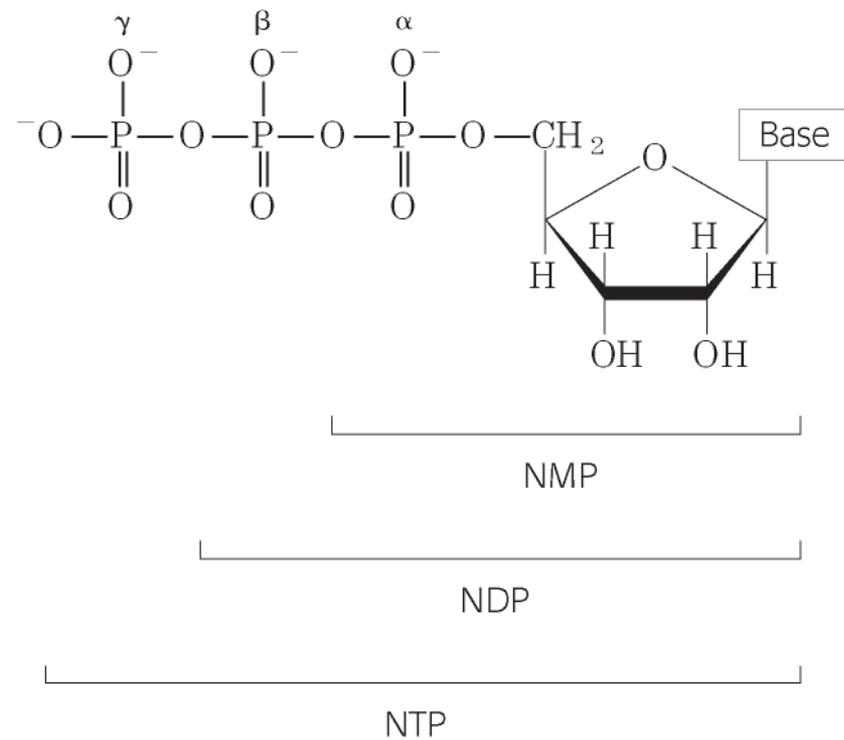


Citidilato (citidina  
5'-monofosfato)

C, CMP

Citidina

### (b) Ribonucleotidi



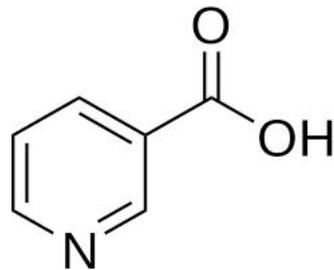
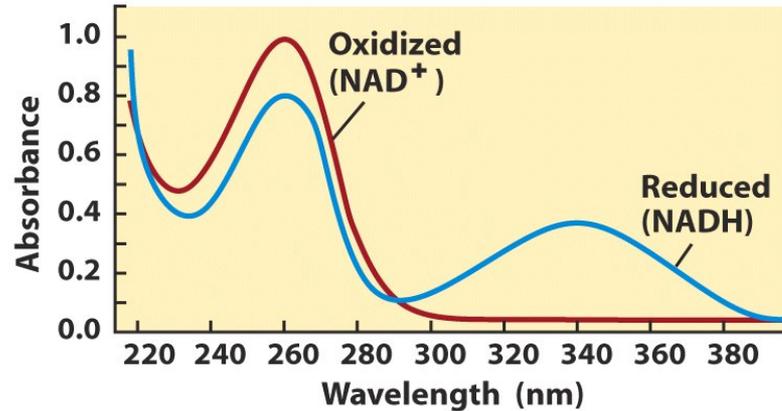
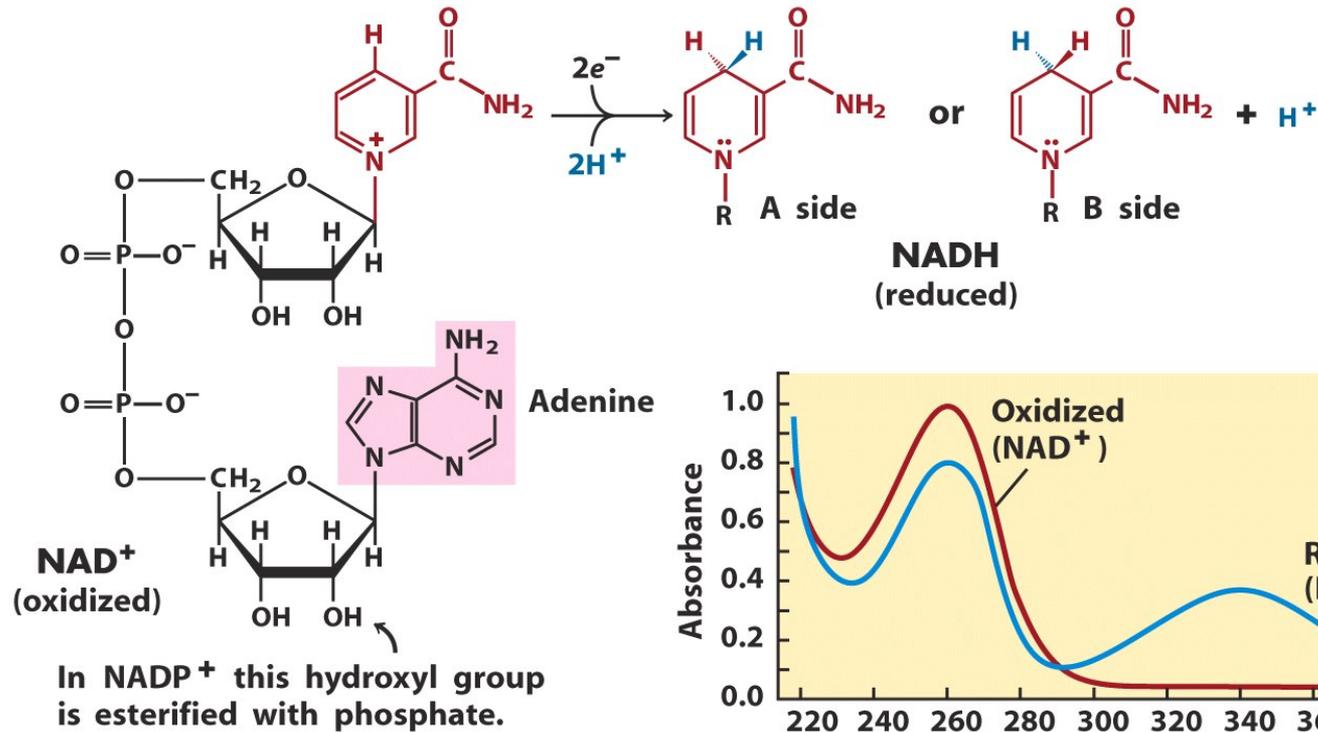
Abbreviazioni dei ribonucleosidi 5'-fosfato			
Base	Mono-	Di-	Tri-
Adenina	AMP	ADP	ATP
Guanina	GMP	GDP	GTP
Citosina	CMP	CDP	CTP
Uracile	UMP	UDP	UTP

Abbreviazioni dei deossiribonucleosidi 5'-fosfato			
Base	Mono-	Di-	Tri-
Adenina	dAMP	dADP	dATP
Guanina	dGMP	dGDP	dGTP
Citosina	dCMP	dCDP	dCTP
Timina	dTMP	dTDP	dTTP

# Coenzimi trasportatori di equivalenti riducenti

Coenzimi nicotinammidici: NAD/NADP  
Coenzimi flavinici: FAD/FMN

# Nicotinamide Adenina Dinucleotide

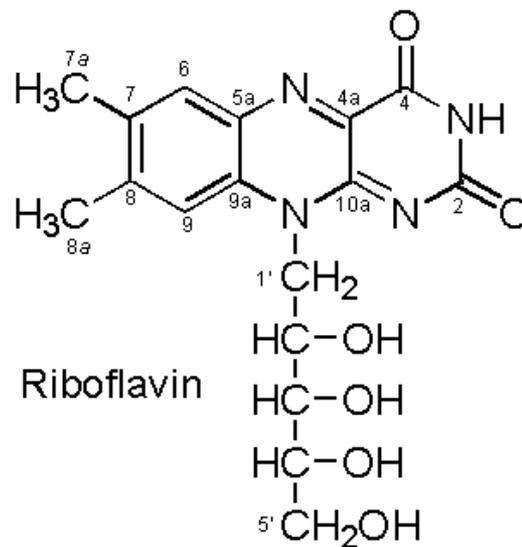
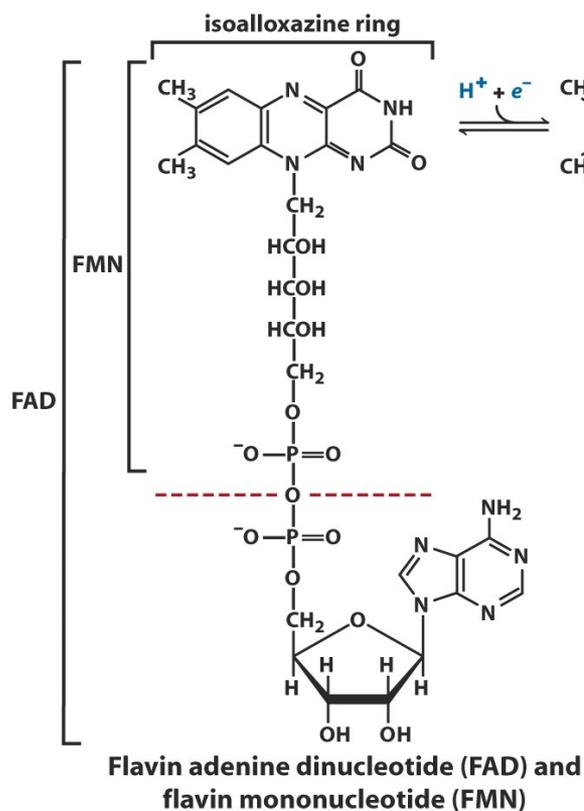


Precursore vitaminico:  
 Vit. B3 o PP  
 Acido nicotinico (niacina)

**TABLE 13–8** Stereospecificity of Dehydrogenases That Employ NAD<sup>+</sup> or NADP<sup>+</sup> as Coenzymes

<i>Enzyme</i>	<i>Coenzyme</i>	<i>Stereochemical specificity for nicotinamide ring (A or B)</i>	<i>Text page(s)</i>
Isocitrate dehydrogenase	NAD <sup>+</sup>	A	610
α-Ketoglutarate dehydrogenase	NAD <sup>+</sup>	B	610
Glucose 6-phosphate dehydrogenase	NADP <sup>+</sup>	B	540
Malate dehydrogenase	NAD <sup>+</sup>	A	612
Glutamate dehydrogenase	NAD <sup>+</sup> or NADP <sup>+</sup>	B	665
Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase	NAD <sup>+</sup>	B	530
Lactate dehydrogenase	NAD <sup>+</sup>	A	538
Alcohol dehydrogenase	NAD <sup>+</sup>	A	540

# Coenzimi flavinici



**Precursore vitaminico: Vitamina B2**

**TABLE 13–9** Some Enzymes (Flavoproteins) That Employ Flavin Nucleotide Coenzymes

<i>Enzyme</i>	<i>Flavin nucleotide</i>	<i>Text page(s)</i>
Acyl-CoA dehydrogenase	FAD	638
Dihydrolipoyl dehydrogenase	FAD	605
Succinate dehydrogenase	FAD	612
Glycerol 3-phosphate dehydrogenase	FAD	714–715
Thioredoxin reductase	FAD	869
NADH dehydrogenase (Complex I)	FMN	696–697
Glycolate oxidase	FMN	767

# Coenzimi trasportatori di gruppi funzionali

Piridossal fosfato

Tiamina pirofosfato

Acido lipoico

Coenzima A

4'-fosfopanteteina

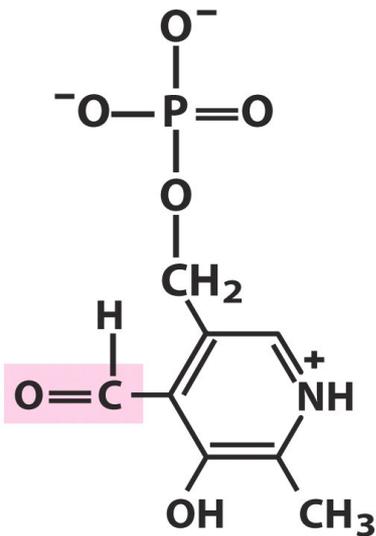
Biotina

Tetraidrofolato

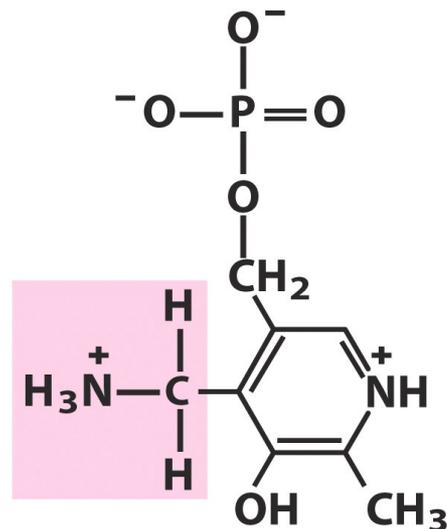
S-adenosilmetionina

Il **Piridossal fosfato (PLP)**, forma coenzimatica della **Vit. B6 (piridossina)**, agisce da **trasportatore transitorio di gruppi  $-NH_2$**  a livello del sito attivo delle **amminotransferasi**.

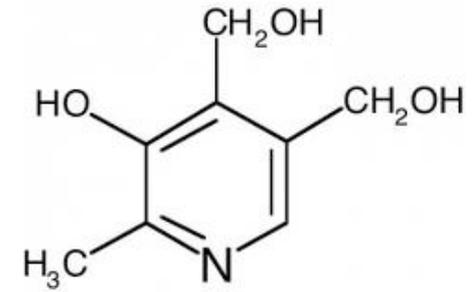
Oscilla tra una forma aldeidica (accettore di  $-NH_2$ ) e una forma amminata (donatore di  $-NH_2$ )



**Pyridoxal phosphate  
(PLP)**



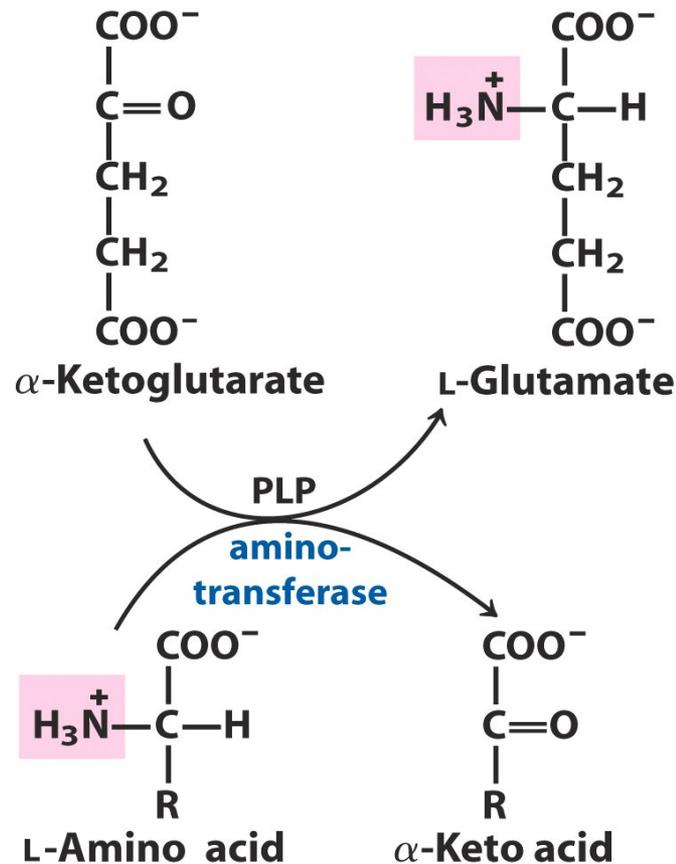
**Pyridoxamine  
phosphate**



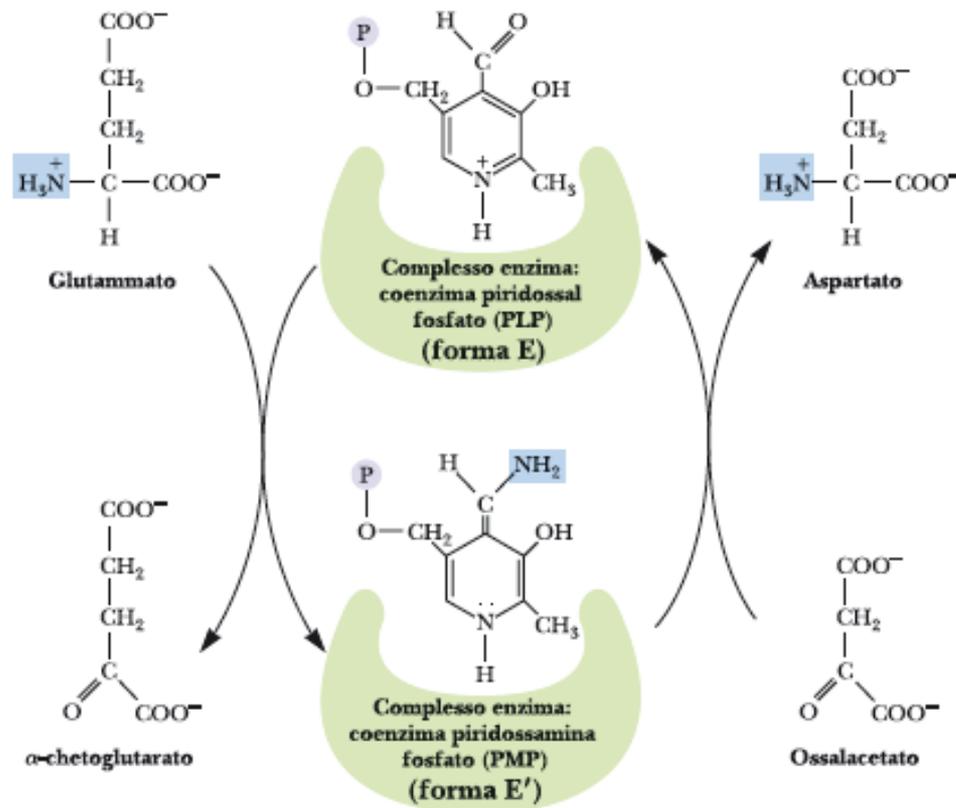
**Precursore vitaminico:  
Vitamina B6**

# AMMINOTRANSFERASI o TRANSAMMINASI

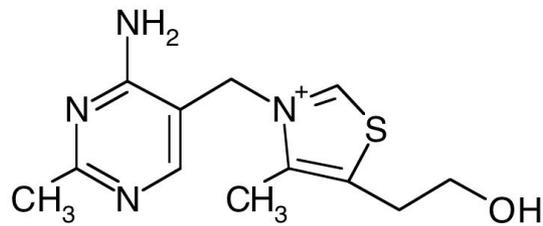
Catalizzano la prima tappa del catabolismo della maggior parte degli AA, cioè il distacco del gruppo  $-NH_2$  dalla catena carboniosa degli AA



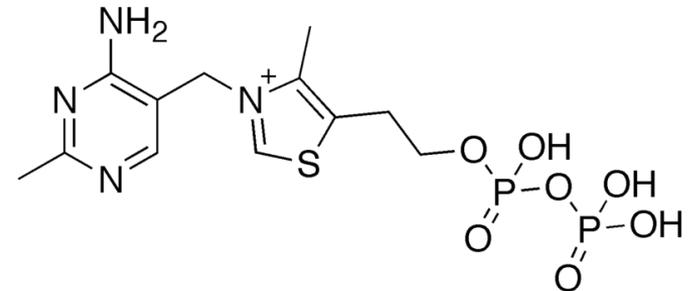
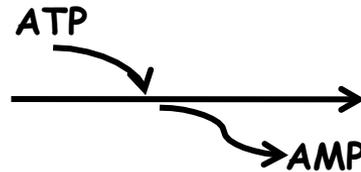
# Le amminotransferasi catalizzano reazioni a doppio spostamento (meccanismo a ping-pong)



# La TIAMINA PIROFOSFATO è un trasportatore di frammenti bicarboniosi contenenti un gruppo chetonico



**Tiamina (Vit.B1)**



**Tiamina pirofosfato**

**TABLE 14-1** Some TPP-Dependent Reactions

<i>Enzyme</i>	<i>Pathway(s)</i>	<i>Bond cleaved</i>	<i>Bond formed</i>
Pyruvate decarboxylase	Ethanol fermentation		
Pyruvate dehydrogenase $\alpha$ -Ketoglutarate dehydrogenase	Synthesis of acetyl-CoA Citric acid cycle		
Transketolase	Carbon-assimilation reactions Pentose phosphate pathway		

# Coenzimi trasportatori di acili

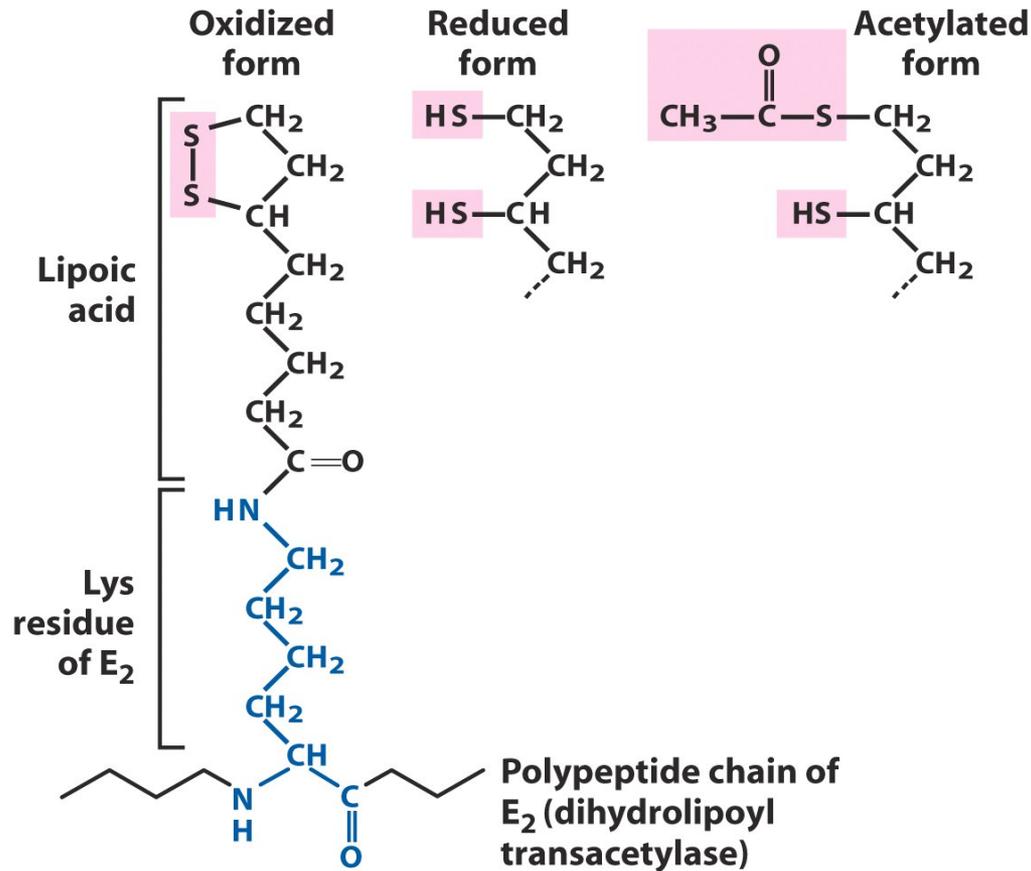
Acido lipoico (elettroni)

Coenzima A

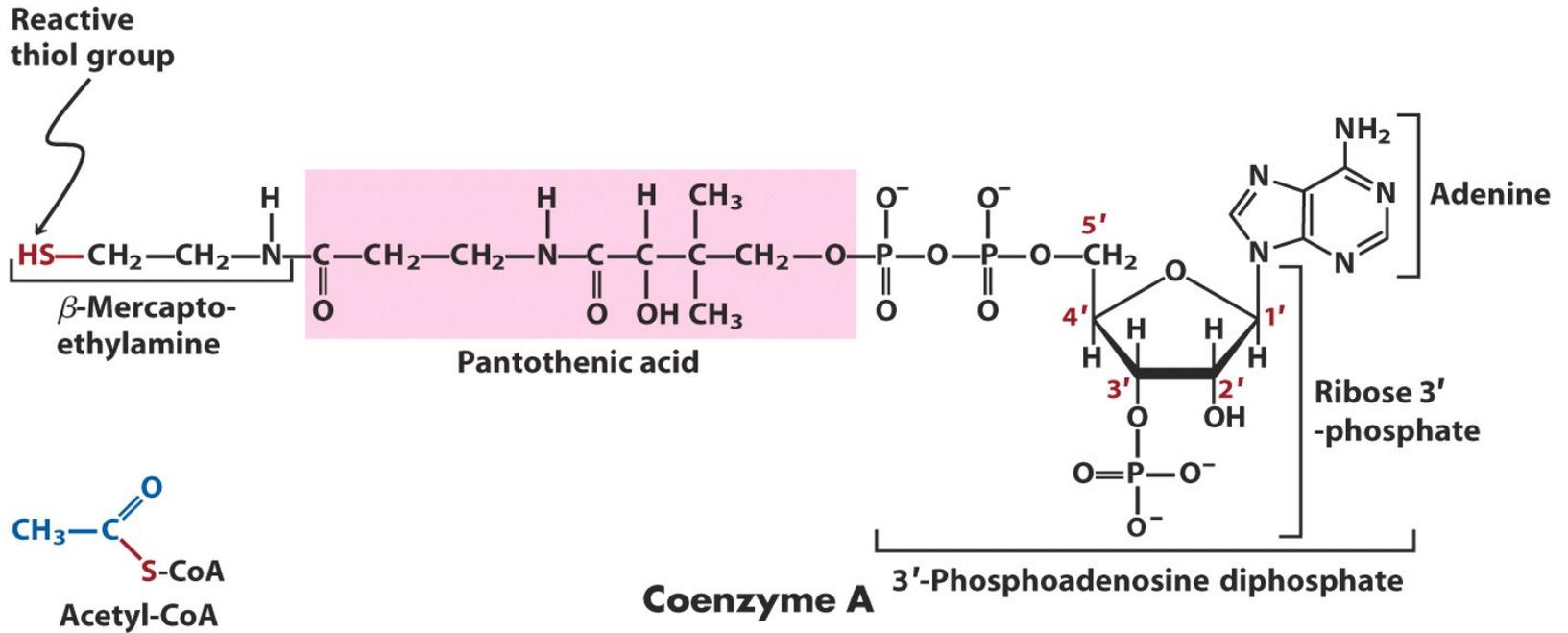
4'-fosfopanteteina

# ACIDO LIPOICO

Disolfuro interno dell'acido 6,8-ditioottanoico



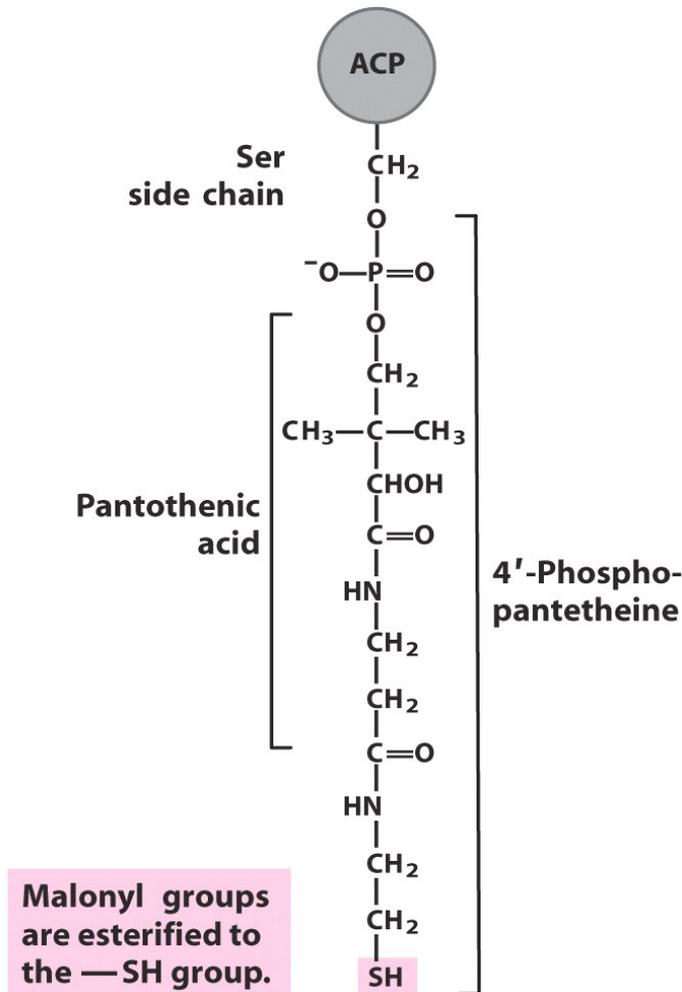
# COENZIMA A



Precursore vitaminico: acido pantotenico

# 4' -fosfopanteteina

gruppo prostetico della proteina trasportatrice di acili (ACP)  
(Acido grasso sintasi)



Precursore vitaminico:  
acido pantotenico, presente anche  
nel coenzimaA

E' legata ad ACP tramite legame  
covalente con un residuo di Ser

# Coenzimi trasportatori di unità monocarboniose

S-Adenosilmetionina

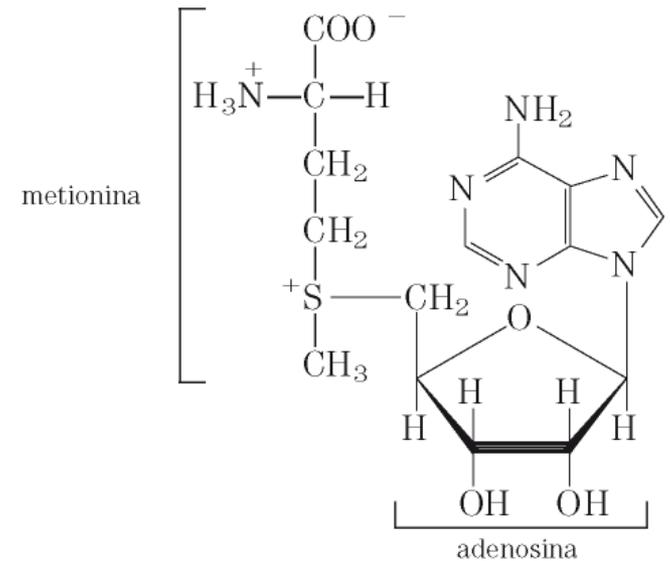
Tetraidrofolato

Biotina

Importanti nelle reazioni di trasferimento di unità monocarboniose

**S-adenosilmetionina** trasporta unità monocarboniose nel loro stato più ridotto (**gruppi metilici**)

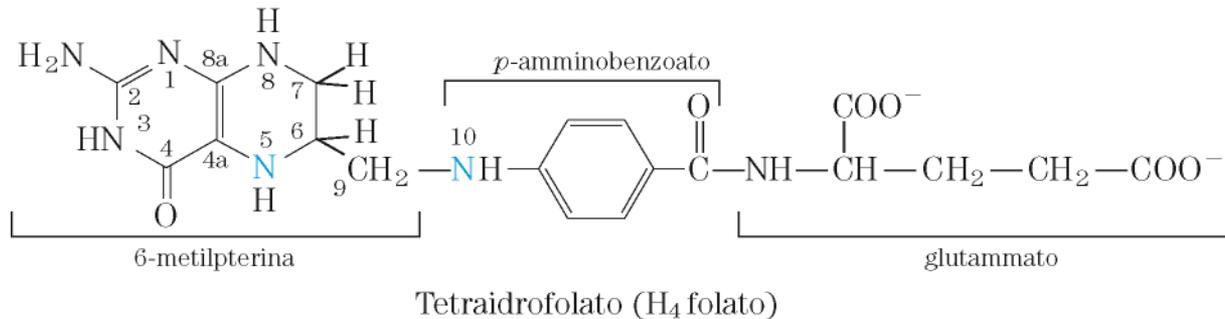
(metabolismo AA e nucleotidi)



*S*-Adenosilmetionina (adoMet)

Il Tetraidrofolato trasporta unità monocarboniose con stati di ossidazione intermedi (**gruppi metilenici**) e talvolta gruppi metilici

metabolismo AA e nucleotidi



**Precursore vitaminico: acido folico**

La biotina è un trasportatore di unità monocarboniose nel loro stato più ossidato ( $\text{CO}_2$ )

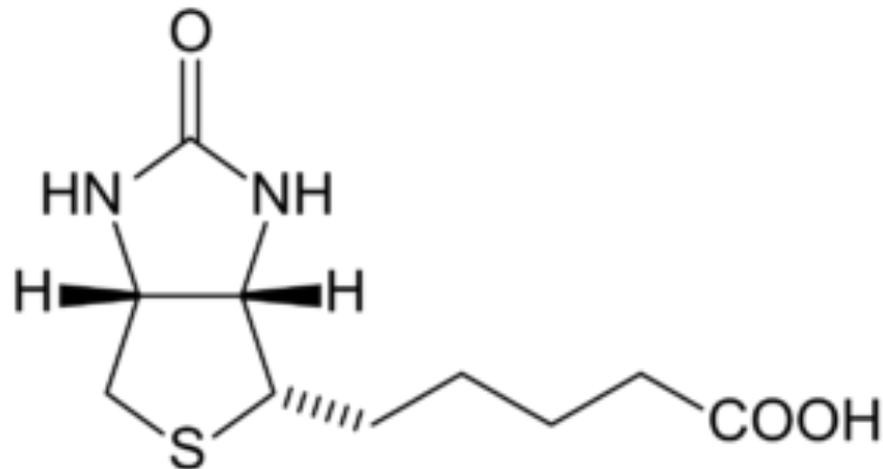
nota in passato come vitamina H (o talvolta vitamina I) (nomenclatura tedesca)

come vitamina B<sub>7</sub> (nomenclatura anglosassone)

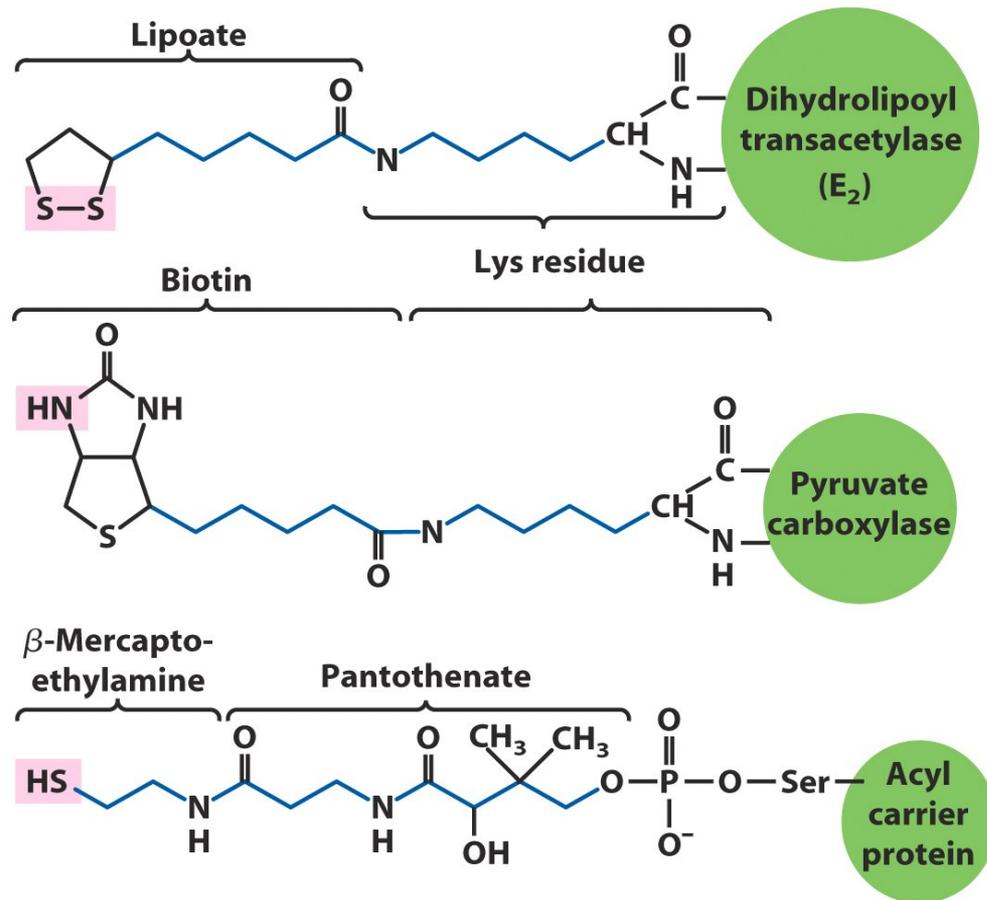
come vitamina B<sub>8</sub> (nomenclatura francese)

è il coenzima delle **carbossilasi**

(gluconeogenesi, sintesi acidi grassi, metabolismo AA)



## Bracci biologici



I cofattori **lipoato**, **biotina** e **4'-fosfopanteteina** si legano covalentemente agli enzimi e formano bracci lunghi e flessibili che consentono agli intermedi di spostarsi da un sito attivo all'altro dello stesso enzima o di subunità diverse di un complesso multienzimatico, senza dissociarsi: partecipano in tal modo all'**incanalamento dei substrati**