

Il metabolismo e l'energia

Il metabolismo

L'insieme delle trasformazioni chimiche coordinate e integrate che si verifica in ogni cellula.

Ha la funzione di:

- ricavare **energia** dalla degradazione dei nutrienti
- conversione dei nutrienti in molecole utili (**precursori**)
- **sintesi** di macromolecole dai precursori.

Kataballein e anabole

Il metabolismo è l'insieme di due fasi:

- **Catabolismo**: degradazione, attraverso processi di ossidazione, di molecole organiche in prodotti di rifiuto: CO_2 , H_2O , $\text{CO}(\text{NH})_2$. Con rilascio di energia accumulata nelle molecole di ATP.

- **Anabolismo**: reazioni di sintesi di molecole utili alla cellula. tali reazioni utilizzano le molecole di ATP per essere spontanee.

ATP



La vita media di una molecola di ATP è di 1 minuto.

Ogni giorno si producono nel nostro corpo almeno 40 kg di ATP.

Le vie metaboliche

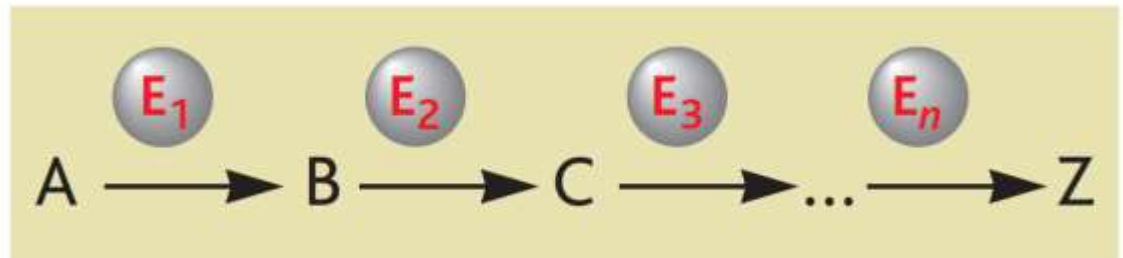
Le trasformazioni chimiche non si verificano indipendentemente l'una dall'altra ma sono coordinate.

http://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map01100

Si hanno **sequenze di reazioni catalizzate da enzimi**, in cui i prodotti di una reazione fungono da substrati per la reazione successiva.

I prodotti che si generano all'interno della via metabolica sono detti **intermedi metabolici**.

Schema
semplificato di una via
metabolica, in cui i prodotti di
una reazione sono i reagenti
della successiva.



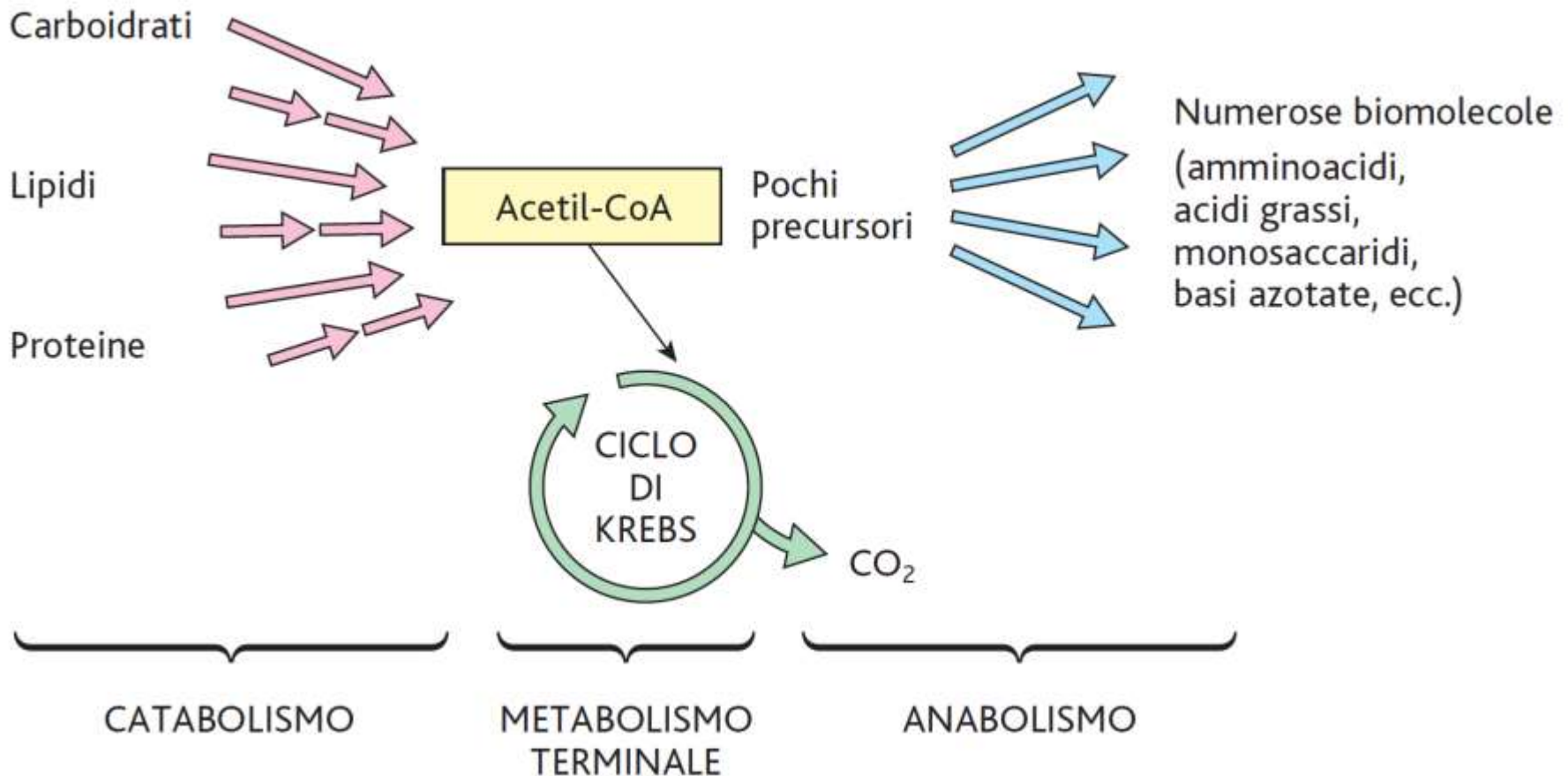
Vantaggi delle vie metaboliche

- ordine all'insieme apparentemente caotico delle reazioni metaboliche
- gli enzimi coinvolti in una via metabolica sono raggruppati in compartimenti (organuli) per poter essere facilmente riutilizzati
- la velocità di un'intera via metabolica è controllata regolando un solo enzima (spesso quello della reazione più lenta), detto enzima chiave.

Vie convergenti, divergenti, cicliche

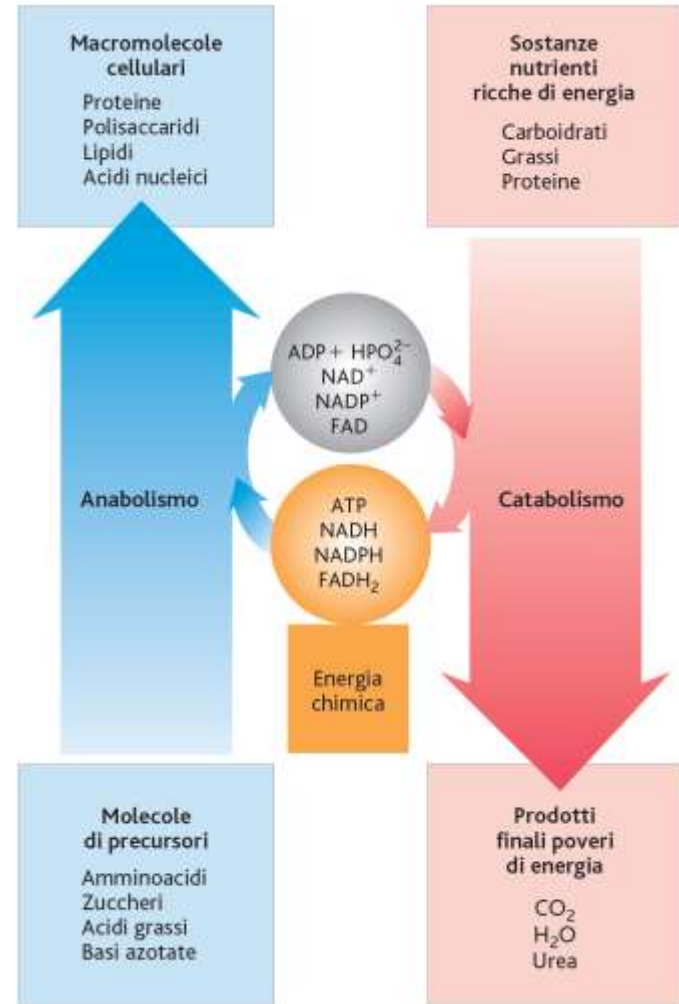
- **Catabolismo** (fonte di **energia** e **precursori**), le vie degradative delle diverse macromolecole terminano tutte su di un intermedio comune, l'**acetil-coenzima A** (acetil-CoA). Queste vie sono dette **convergenti**.
- Le **vie anaboliche** partono da intermedi comuni per dare molti prodotti differenti, esse sono **divergenti**.
- Alcune vie metaboliche iniziano e finiscono con lo stesso intermedio: sono vie **cicliche**. Un esempio è il **ciclo di Krebs**, che utilizza l'acetil-CoA prodotto dal catabolismo.

Schema del flusso delle vie cataboliche



Gli stadi del catabolismo e dell'anabolismo (I)

Il **catabolismo** ha carattere principalmente **ossidativo**, mentre per l'**anabolismo** è richiesto molto **potere riducente**. Catabolismo e anabolismo sono **interconnessi** e possono essere suddivisi in stadi principali.



Gli stadi del catabolismo e dell'anabolismo (II)

Processo	Stadio	Funzione
Catabolismo	I	Le grosse molecole sono ridotte a zuccheri semplici (esosi, pentosi), acidi grassi, amminoacidi
	II	Le molecole semplici dello stadio I vengono ulteriormente degradate ad acetil-CoA, un composto a 2 atomi di carbonio
	III	L'acetil-CoA viene incanalato nel ciclo degli acidi tricarbossilici (ciclo di Krebs) dove viene ossidato a CO ₂ e H ₂ O con produzione di ATP.
Anabolismo	III	Nel ciclo di Krebs vengono generate alcune piccole molecole di precursori
	II	I precursori vengono assemblati in unità di montaggio (acidi grassi, amminoacidi)
	I	Le unità vengono assemblate nelle macromolecole finali (zuccheri, lipidi, proteine)

Apparentemente uguali e contrarie

1. Le vie **cataboliche** sono **energeticamente favorite**, mentre le vie **anaboliche** richiedono **dispendio di energia**, per cui non possono procedere insieme.
2. Una via **anabolica non è l'esatto l'inverso** di quella **catabolica**. Es: la degradazione del glicogeno a lattato richiede 12 enzimi, mentre la via inversa solo 9.
3. Le vie cataboliche e anaboliche sono **regolate indipendentemente** e da enzimi diversi. Questo permette una regolazione del metabolismo più efficace.

Distretti cellulari

Spesso, le **reazioni metaboliche** sono **isolate** in **distretti cellulari**.

Citosol: degradazione da glucosio a piruvato, sintesi degli acidi grassi

Mitocondrio: matrice la generazione di acetil-CoA da piruvato e il successivo ciclo di Krebs. **Spazio**

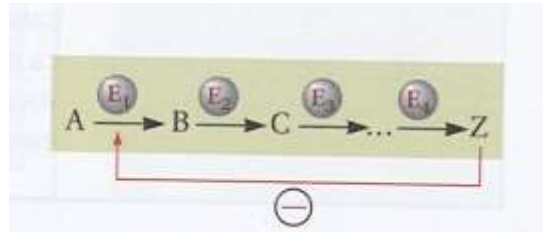
intermembrana: sintesi dell'urea.

Si isolano reazioni in conflitto tra loro (ad es. competendo per intermedi comuni), e si ha una regolazione attraverso la modulazione della velocità di passaggio dei metaboliti da un compartimento all'altro.

Controllo degli enzimi

Spesso, la **via metabolica**, è regolata mediante il **controllo dell'attività dell'enzima** che catalizza la reazione più lenta, detto **enzima chiave**.

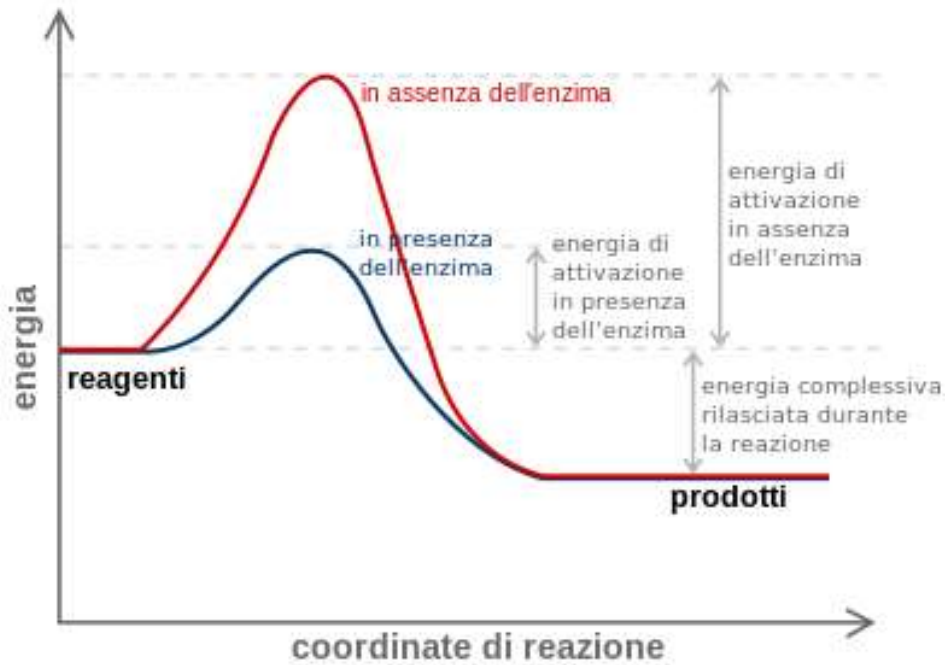
Inibitori dell'enzima chiave sono i **prodotti ultimi** della via metabolica: **regolazione a feedback negativo**.



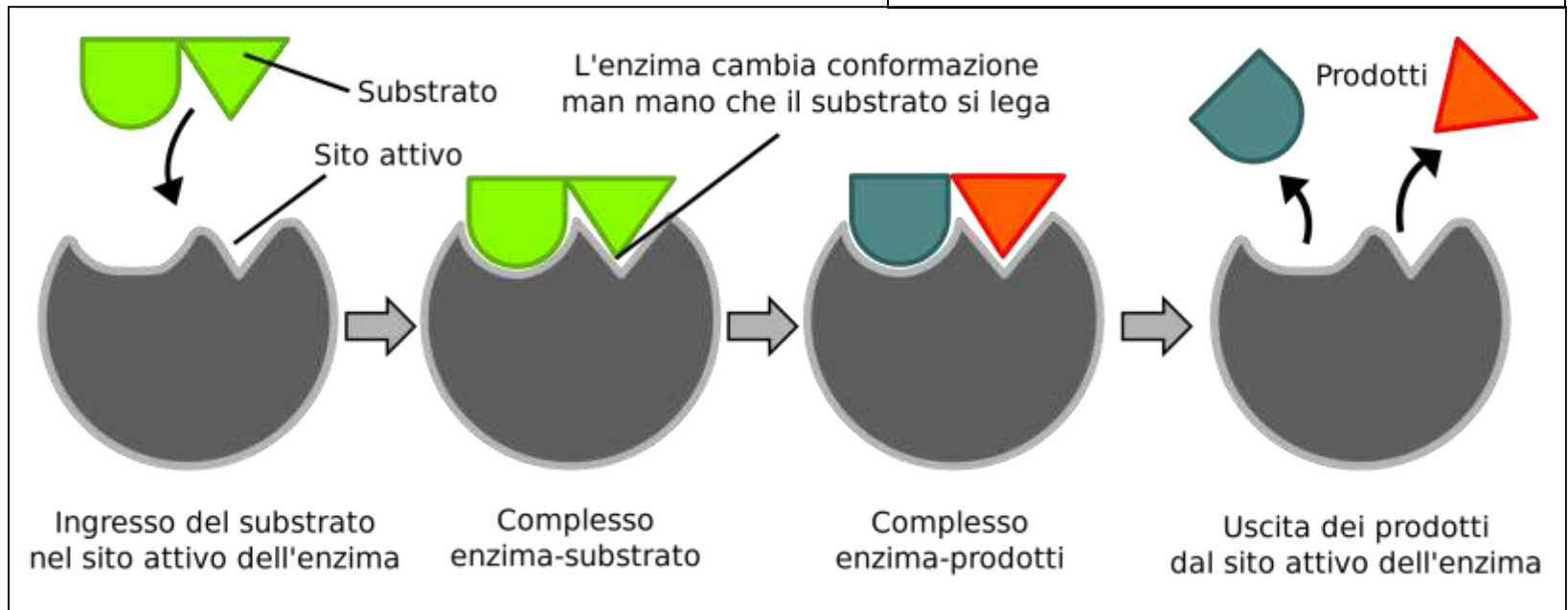
Variazione della concentrazione enzima chiave: controllo della velocità di trascrizione geni e della degradazione intracellulare.

Gli Enzimi

- Proteine (globulari-idrosolubili) specializzate con funzione catalitica
- Agiscono legando specificatamente le molecole dei reagenti (**substrati**) determinandone la trasformazione in **prodotti**.
- 6 Classi:
 - **Ossidoreduttasi**
 - **Trasferasi**
 - **Idrolasi**
 - Liasi
 - **Isomerasi**
 - ligasi



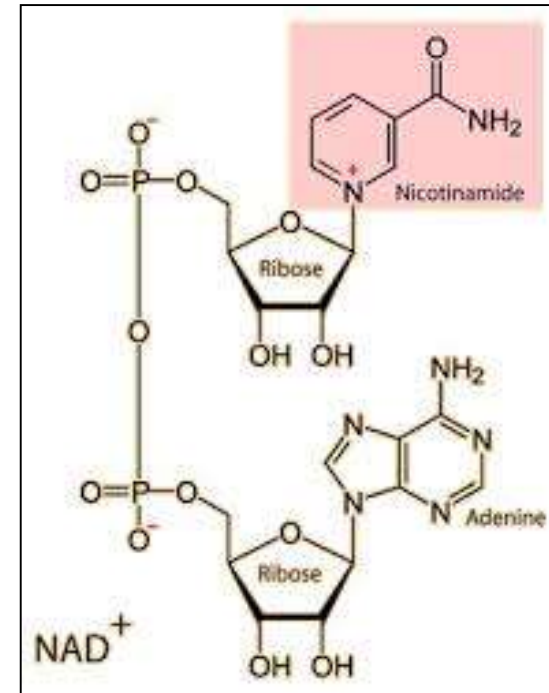
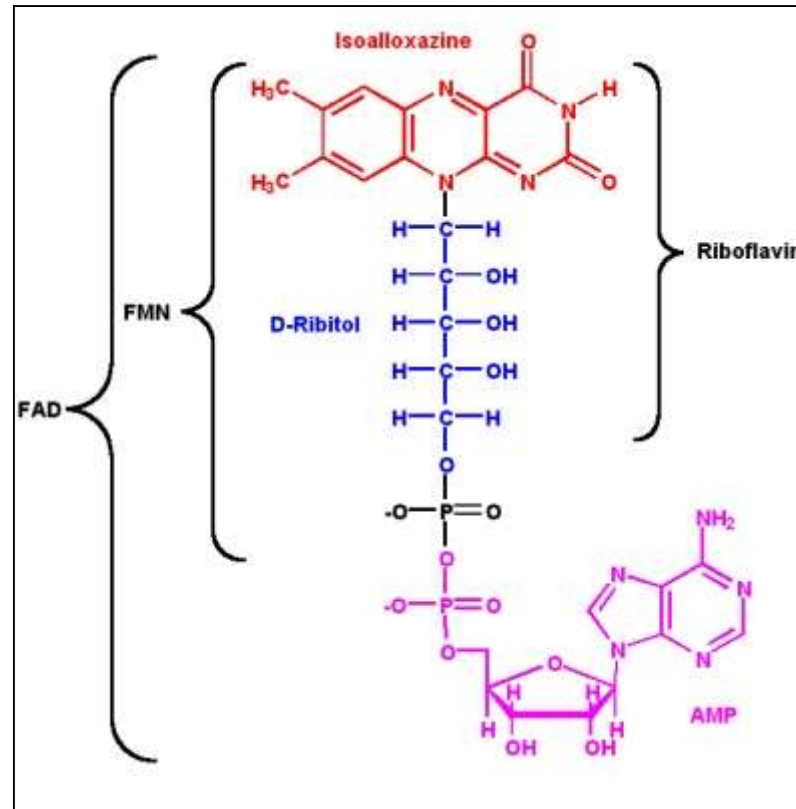
Modello dell'adattamento indotto



- Isoenzimi: forme molecolari diverse dello stesso enzima. Diversi tessuti/compartimenti cellulari
- Cofattori: piccole molecole organiche o ioni metallici necessari per l'attività catalitica di un enzima
 - Ioni (Ca, Mg, Mn, Zn, Cu) Es Tutti gli enzimi che usano ATP richiedono Mg. Favoriscono il legame con il substrato.
 - Molecole organiche (Coenzimi): molti derivano da VITAMINE di cui rappresentano la forma metabolicamente attiva

Coenzimi derivati da Vitamine gruppo B

- B2
(Riboflavina)
FAD/FMN
- PP (Niacina)
NAD/NADP
- Acido
Pantotenico
(CoA)



La produzione di energia: ossidazione (I)

Tutti gli organismi eterotrofi ricavano la loro energia da reazioni di **ossido-riduzione**, in cui elettroni sono trasferiti da un **donatore** (agente riducente – si ossida) ad un **accettore** (agente ossidante – si riduce).

Negli organismi aerobi, l'energia è ottenuta dalla **respirazione**, in cui l'ossigeno è l'accettore finale degli elettroni generati durante le reazioni di ossidazione del catabolismo dei nutrienti.

La produzione di energia: ossidazione (II)

Quindi, una delle funzioni principali del catabolismo è generare **energia chimica sotto forma di elettroni**.

Questa sarà conservata sotto forma di molecole ad alta energia come l'ATP, mentre gli elettroni saranno alla fine ceduti all'ossigeno (con produzione di H_2O e CO_2).

Il metabolismo richiede energia

Le cellule possono essere considerate come macchine in grado di svolgere un lavoro (il metabolismo) in condizioni di temperatura, pressione e volume costanti. Tale lavoro è di tipo **chimico** e richiede **energia**. Questa è ottenuta direttamente dal Sole nei vegetali grazie alla **fotosintesi**, mentre negli altri organismi l'energia è estratta dai legami chimici delle macromolecole presenti nell'ambiente, attraverso il **catabolismo ossidativo**. Per poter essere utilizzata nelle reazioni anaboliche, questa energia deve essere **immagazzinata** nella cellula, sotto forma di composti ad elevata energia.

Energia libera

Quando un sistema compie un lavoro, passa da uno stato iniziale ad un nuovo equilibrio finale.

La differenza di energia tra i due stati corrisponde all'energia disponibile per svolgere il lavoro ed è detta **variazione di energia libera**, indicata come ΔG .

In una reazione chimica, il ΔG corrisponde quindi alla **differenza** tra l'energia libera dei **prodotti** e quella dei **substrati**. ΔH : Entalpia; ΔS : Entropia

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S$$

Il ΔG° delle reazioni

Per paragonare la variazione di energia tra le reazioni chimiche si utilizza la **variazione di energia libera standard** o ΔG° .

Il ΔG° è la variazione di energia libera di una reazione chimica alla temperatura di **25° C** ($T = 298$ K) , **pH = 7** e la pressione **1 atm**, quando i reagenti e i prodotti si trovano a una concentrazione di 1 mol/L

Calcolo del ΔG° di una reazione

Data la reazione chimica $A+B \rightarrow C+D$ il suo ΔG° è dato dalla relazione:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln \left(\frac{[C][D]}{[A][B]} \right)$$

Dove R è la **costante dei gas**, T la **temperatura assoluta** e [A], [B] e [C], [D] sono le concentrazioni dei reagenti e dei prodotti, rispettivamente. Misurando sperimentalmente le concentrazioni di reagenti e prodotti alla fine della reazione, è possibile ricavare il ΔG° , ovvero la **variazione** dell'energia libera standard caratteristica di quella trasformazione chimica.

Reazioni eso- ed endo-ergoniche

Sulla base dei valori di ΔG° si possono distinguere reazioni chimiche:

- **esoergoniche**, ovvero in cui viene liberata energia. Il ΔG° di queste reazioni è **negativo** ed esse sono **energeticamente favorite**;
- **endoergoniche**, ovvero in cui è necessario fornire energia, in quanto i prodotti stanno ad un livello superiore rispetto ai substrati. Il ΔG° di queste reazioni è **positivo** ed esse sono **energeticamente sfavorite**.

Rendimento energetico delle reazioni metaboliche (I)

È possibile paragonare il **rendimento energetico** delle reazioni metabolicamente importanti. Di sotto sono illustrati alcuni esempi:

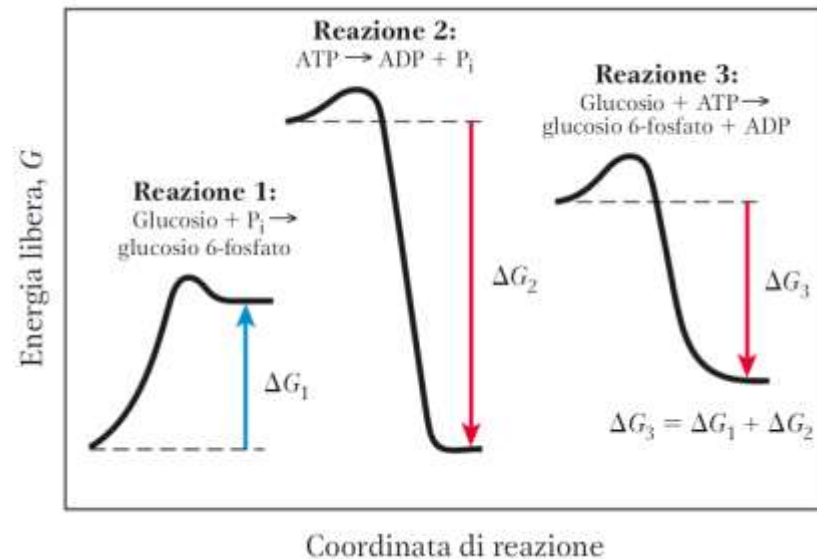
Reazione	ΔG° (kcal mol ⁻¹)
Ossidazione (catabolismo)	
glucosio+6 O ₂ -> 6 CO ₂ +6 H ₂ O	-686
ac. palmitico+23 O ₂ -> 16 CO ₂ + 16 H ₂ O	-2338
glucosio-6-P+H ₂ O -> glucosio+fosfato	-3,3
glucosio+fosfato -> glucosio-6-P + H ₂ O	+3,3
fruttosio-6-P -> glucosio-6-P	-0,4
glucosio-6-P -> fruttosio-6-P	+0,4

Rendimento energetico delle reazioni metaboliche (II)

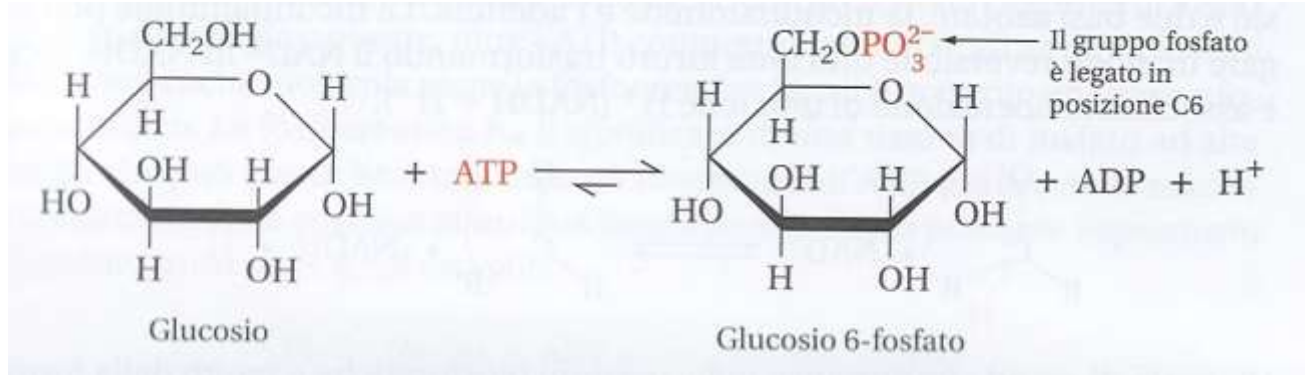
L'ossidazione di **glucidi** o **lipidi** libera una grande quantità di energia (ΔG° fortemente negativo). Infatti queste ossidazioni sono le principali fonti di energia cellulari. Anche se l'ossidazione complessiva del glucosio ha ΔG° fortemente negativo, le prime tappe della glicolisi, cioè la formazione di glucosio-6-P e la sua conversione a fruttosio-6-P, hanno un ΔG° positivo.

Accoppiamento energetico

Le reazioni endoergoniche sono accoppiate alle reazioni esoergoniche, dove l'energia è fornita dall'idrolisi dell'ATP.



Attivazione dei substrati



Il Glucosio, per essere sfruttato dalla cellula, deve essere FOSFORILATO

L'energia è resa disponibile grazie all'ATP e ai coenzimi NAD e FAD

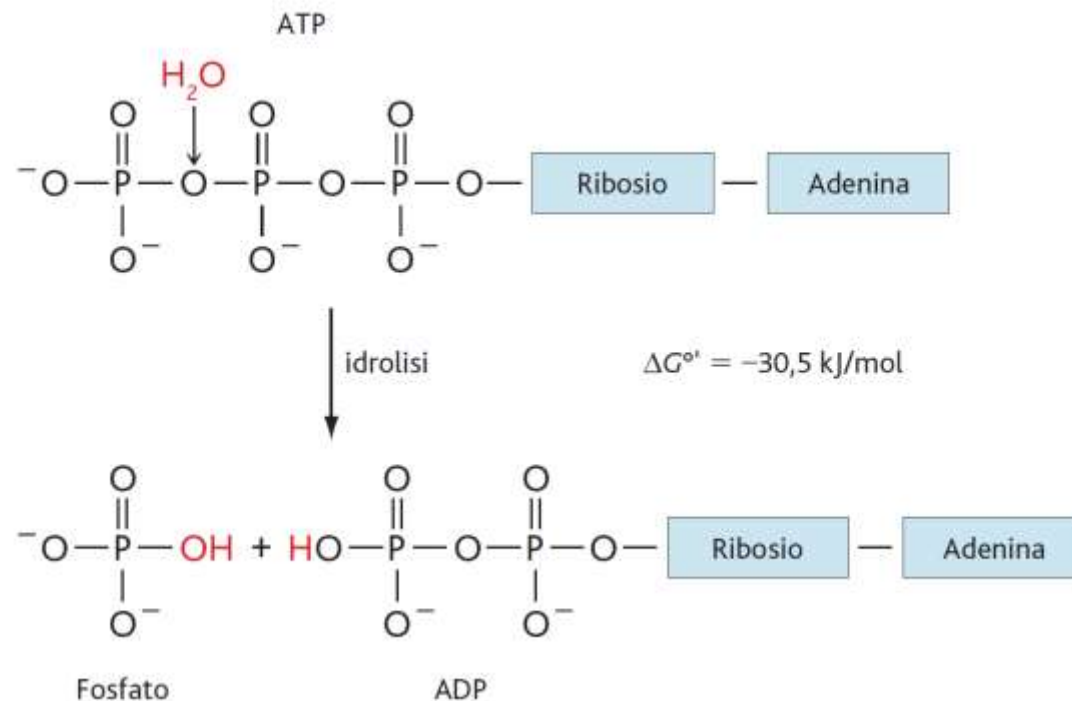
L'energia liberata da una reazione è immagazzinata in forme che la rendono disponibile per le reazioni successive.

L'**ATP** - adenosina trifosfato - trasporta l'energia immagazzinandola nel **legame fosforico** e rilasciandola in seguito a idrolisi.

Il **NADH** (e la sua forma fosforilata NADPH) e il **FADH** - coenzimi - invece sono **trasportatori di elettroni** e forniscono potere riducente alle numerose reazioni di ossidoriduzione del metabolismo (deidrogenazioni).

L'ATP è la principale fonte di energia chimica della cellula

L'ATP è un nucleotide trifosfato. I suoi gruppi fosforici possono essere **idrolizzati**, liberando energia, perché i prodotti sono più stabili.



L'energia dei legami fosforici dell'ATP è diversa

L'ATP ha due gruppi fosforici terminali legati tra loro da **legami anidrici** e un gruppo fosforico legato alla base adenosina da un legame estere. I diversi legami fanno sì che l'energia derivante dall'idrolisi del primo fosfato, generando così adenosina-difosfato (ADP), e del secondo (per dare AMP), sia maggiore di quella del terzo (per dare adenosina).

Idrolisi	ΔG° (kcal mol ⁻¹)
ATP -> ADP	-7,3
ADP -> AMP	-7,3
AMP ->adenosina	- 3,4

L' ATP agisce da intermedio comune (I)

Tutti i **composti fosforilati** possono essere idrolizzati con liberazione di energia. L'ATP in realtà non è il composto più energetico, come risulta dalla tabella:

Composto	Idrolisi ΔG° (kcal mol ⁻¹)
Fosfoenolpiruvato	-14,8
ATP	-7,3
Fruttosio-6-P	- 3,8

L' ATP agisce da intermedio comune (II)

Il ΔG° dei composti fosforilati è una misura del **potenziale di trasferimento**, cioè della tendenza a donare il gruppo fosforico ad un accettore. Maggiore (in valore assoluto) il ΔG° , maggiore la sua tendenza a subire idrolisi.

L' ATP agisce da intermedio comune (III)

Le vie metaboliche sono organizzate in **reazioni accoppiate**, in cui il prodotto di una è substrato della successiva.

Questa strategia consente il **trasferimento dell'energia** da una reazione all'altra, tramite l'**intermedio comune**.

L'**ATP**, grazie al suo **potenziale di trasferimento intermedio**, può funzionare come donatore di gruppi fosforici a composti con energia inferiore (nella tabella per es. il fruttosio-6-P).

L' ATP agisce da intermedio comune (IV)

Allo stesso modo, l'ADP potrà accettare un **gruppo fosforico** (immagazzinando energia) da un donatore con energia più elevata (nella tabella ad es. il fosfoenolpiruvato). In questo modo l'ATP è in grado di **accoppiare il trasferimento di energia a reazioni diverse.**

L' ATP agisce da intermedio comune (V)

Il ΔG° di reazioni accoppiate è additivo. Questo significa che se la prima reazione ha un ΔG° positivo, accoppiandola ad una con ΔG° fortemente negativo, la variazione totale delle due reazioni accoppiate potrà essere resa negativa.

L'ATP, grazie al ΔG° negativo dell'idrolisi del suo gruppo fosforico, viene utilizzato nelle reazioni accoppiate per favorire la formazione dei prodotti.

Fosforilazione a livello del substrato

La capacità dell'ADP di fungere da accettore di gruppi fosforici da parte di composti fosforilati dotati di potenziale di trasferimento maggiore è alla base della **fosforilazione a livello del substrato**.

Questo meccanismo consente di generare ATP al di fuori della catena respiratoria ed è responsabile della resa energetica, ad esempio, dell'ossidazione del glucosio a piruvato.

NAD⁺, FAD

Molte reazioni metaboliche coinvolgono il trasferimento di elettroni (reazioni di **ossidazione**).

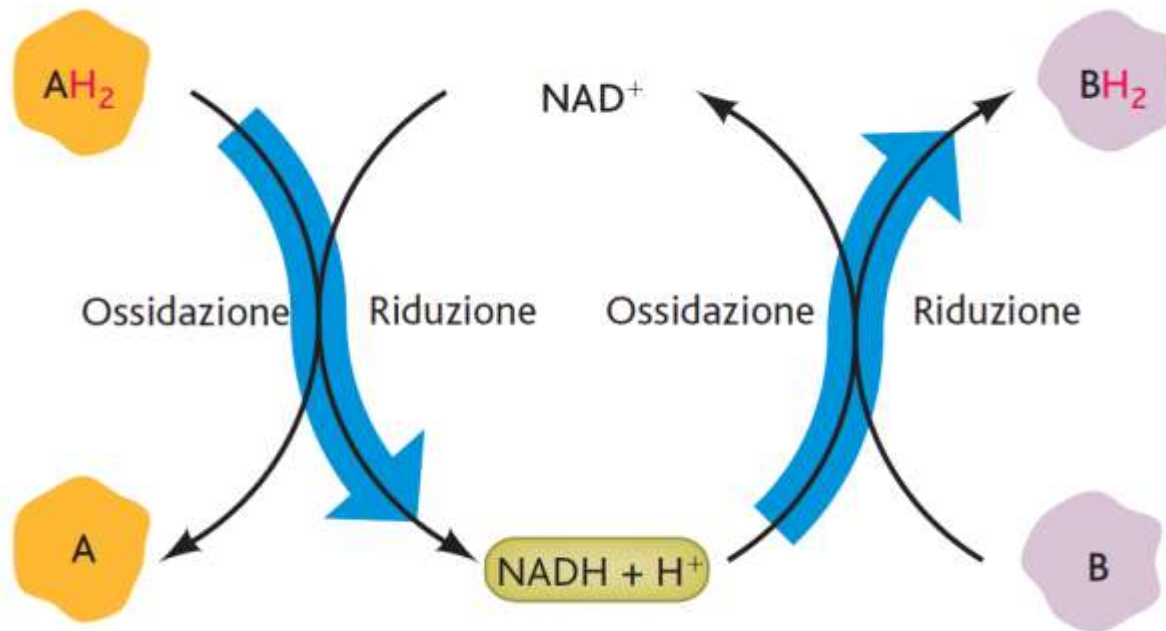
Questi elettroni sono ottenuti nelle reazioni di ossidazione tipiche del **catabolismo** e trasferiti ai coenzimi **nicotinammide adenin dinucleotide** (NAD⁺) e **flavin adenin dinucleotide** (FAD) (dinucleotide particolare dove uno dei due nucleotidi ha un policalcol (ribitolo), si riduce in FADH₂).

Esiste anche il NADP, forma fosforilata del NAD⁺

NAD⁺: trasportatori dissociabili di elettroni

Esiste in due stati: la **forma ossidata (NAD⁺)** e quella **ridotta (NADH + H⁺)**.

Gli elettroni vengono ceduti nelle reazioni di riduzione ad accettori elettronegativi (come l'ossigeno).



Oxidized: NAD⁺



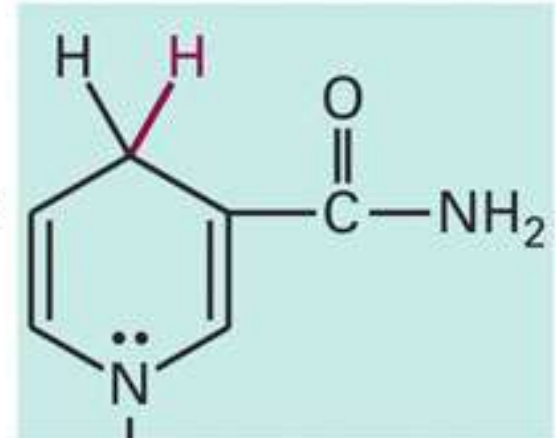
Ribose

260nm

2P

Adenosine

Reduced: NADH

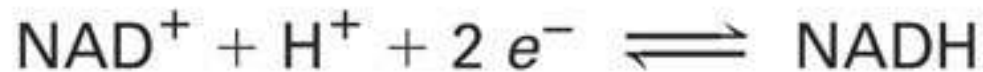


Ribose

340 nm

2P

Adenosine

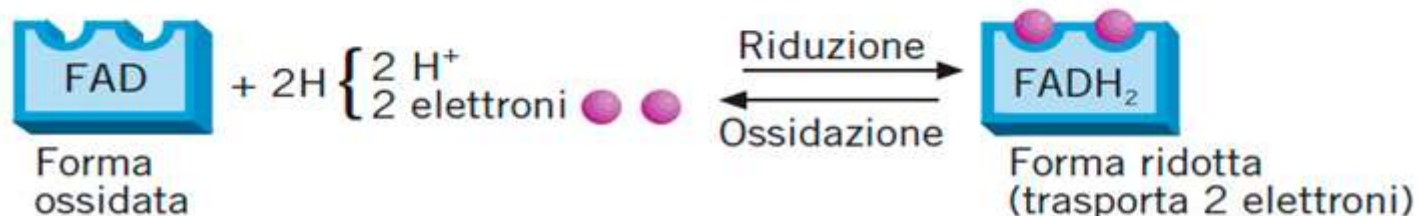
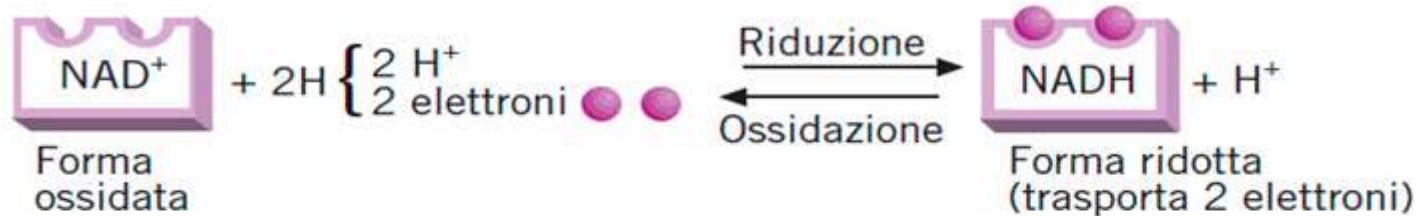


1 PROTONE + 2 e = IONE IDRURO

- Nel metabolismo, durante le reazioni Redox, un composto come il NAD può accettare o donare elettroni (e⁻). In queste reazioni si ha la rimozione di due atomi di idrogeno dal reagente R nella forma di uno ione idruro H⁻ e di un protone H⁺.
- Il protone viene poi rilasciato in soluzione mentre l'agente riducente RH₂ viene ossidato e il NAD⁺ in NADH ridotto dal trasferimento dello ione idruro all'anello della nicotinamide.
- Sulla nicotinamide è presente il sito di riduzione reversibile (il C4 dell'anello piridinico è il centro reattivo) e l'azoto N quaternario agisce come "trappola di elettroni".

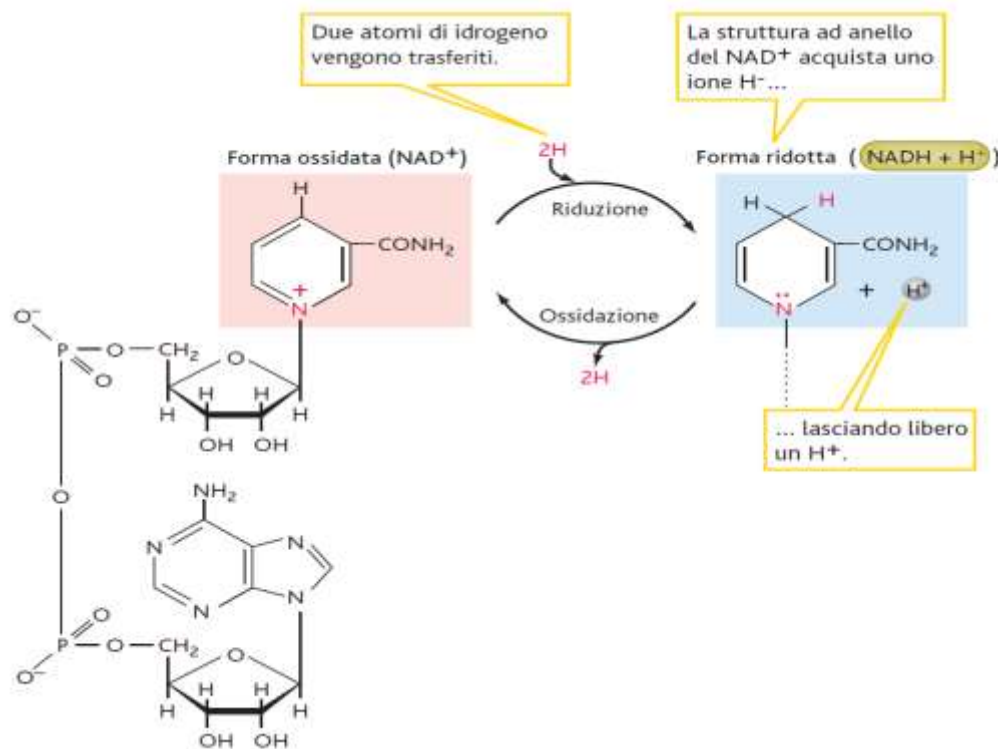


- Quando un composto si ossida, cede gli e- ad uno che si riduce e il NAD è molto spesso colui che cede o acquista gli e- nelle reazioni biochimiche.
- L'aggiunta di uno ione idruro a un anello piridinico è alla base di molti processi riduttivi in ambiente biologico. E' importante notare come i trasportatori di elettroni come NAD⁺, NADP⁺, FMN e FAD partecipano alle Reazioni Redox trasferendo 2 elettroni alla volta.

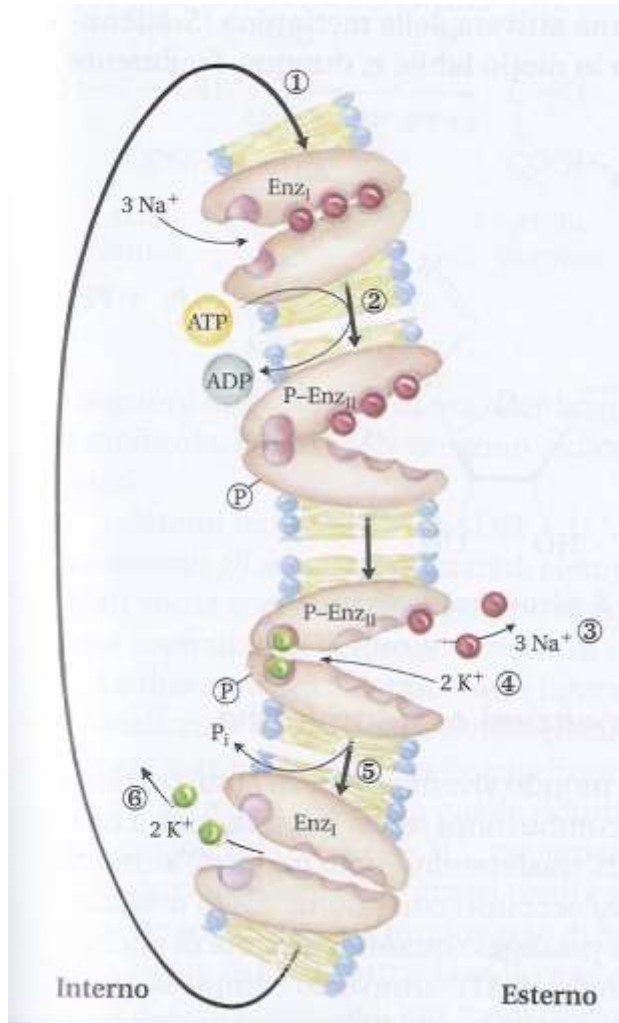


Trasferimento di elettroni mediato dal NAD^+

La reazione di riduzione: $\text{NAD}^+ + 2\text{H} \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$ consente il trasferimento di due elettroni (e due protoni).



La pompa sodio-potassio



Processo fisiologico in cui è utilizzato ATP per mantenere gradiente di Na^+ e K^+
Mantenimento di un potenziale di membrana

-----/+++++++ $-70mEV$