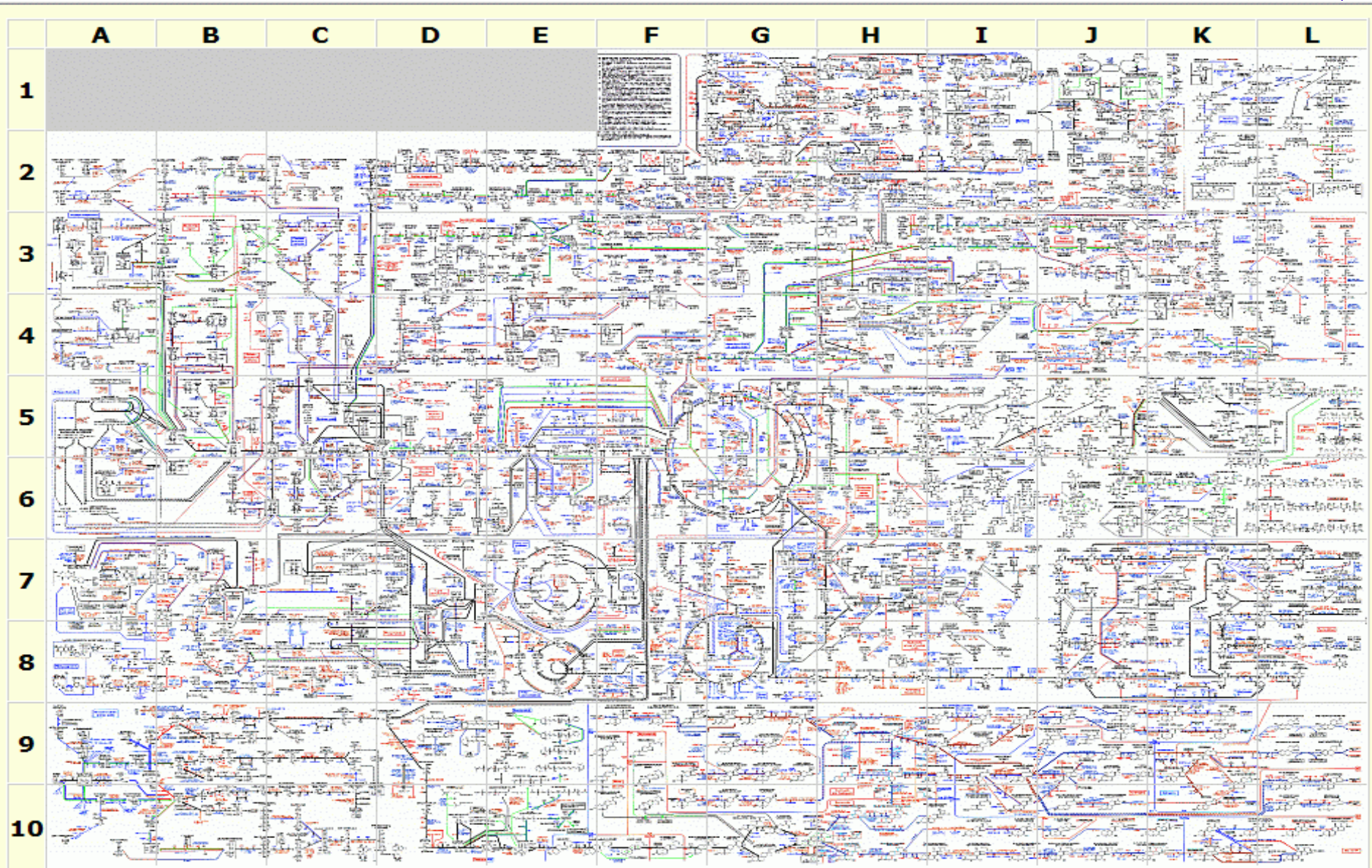


# Il metabolismo



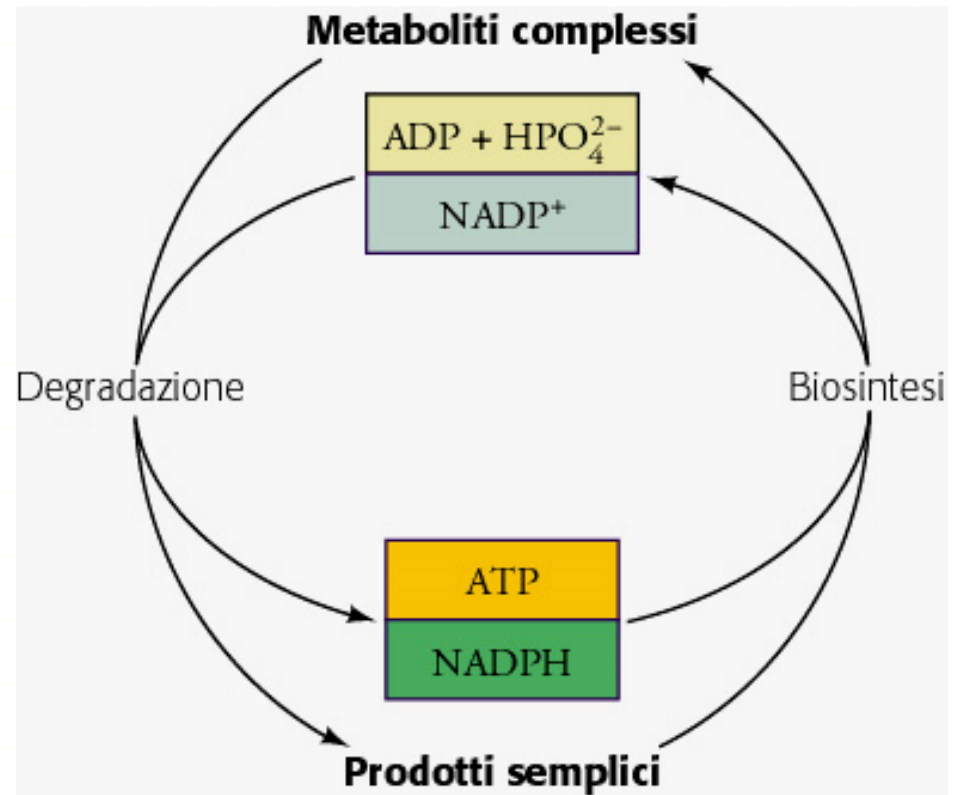
# Catabolismo o degradazione

(ossidazioni esoergoniche)

# Anabolismo o sintesi

(processi endoergonici)

- Processi esoergonici ed endoergonici sono accoppiati mediante la sintesi intermedia di composti “ad alta energia” come l’ATP o di coenzimi come l’NADPH



# Il metabolismo

- **Molte** reazioni metaboliche sono reazioni vicine all'equilibrio, in cui  $\Delta G \approx 0$  e la velocità è regolata dalle concentrazioni relative di substrati e prodotti.
- **Alcune** reazioni metaboliche sono reazioni lontane dall'equilibrio per eccesso dei substrati; la velocità è regolata dagli enzimi che regolano il **flusso** attraverso quella via metabolica.

# Le vie metaboliche sono irreversibili

1. Ogni via metabolica ha una (prima) “tappa di comando” ( $\Delta G \ll 0$ )
2. Il flusso attraverso una via metabolica è in stato stazionario, e viene determinato dalla “tappa di comando”, la cui velocità è regolata in risposta alle richieste dell'organismo.
3. Le vie anaboliche e cataboliche sono differenti.



La velocità della “tappa di comando” è regolata in vario modo:

**VELOCEMENTE** (secondi o minuti)

1. Controllo allosterico (da substrati, coenzimi, prodotti provenienti anche da reazioni successive)
2. Modificazione covalente (come la fosforilazione)
3. Cicli del substrato (variazione della velocità di due reazioni opposte catalizzate da due enzimi diversi)

**LENTAMENTE** (ore o giorni)

1. Controllo genetico della concentrazione dell'enzima.

Una via catabolica nel suo insieme può essere fortemente eso-ergonica ( $\Delta G \ll 0$ )

L'ossidazione del glucosio sviluppa molta energia

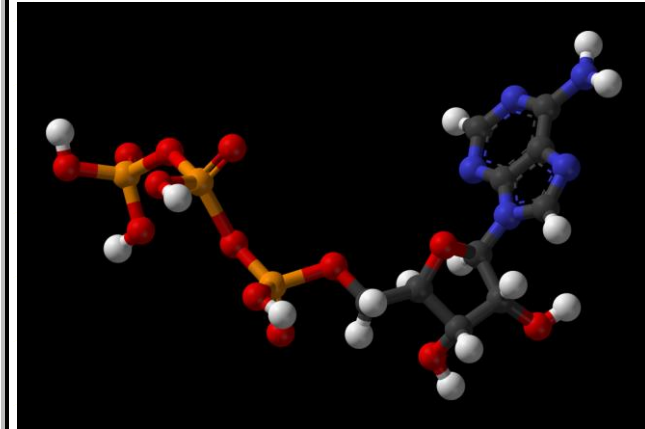
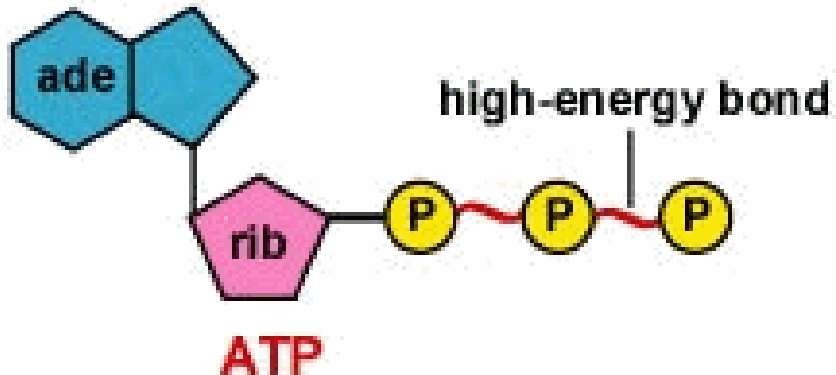
$$\Delta G^{\circ} = -2850 \text{ kJ} \cdot \text{mole}^{-1} = -682 \text{ kcal} \cdot \text{mole}^{-1}$$

→ c'è la necessità di **intermedi** che conservano “pacchetti di energia” e la rendono poi **disponibile** per altre reazioni endoergoniche ( $\Delta G \gg 0$ ).

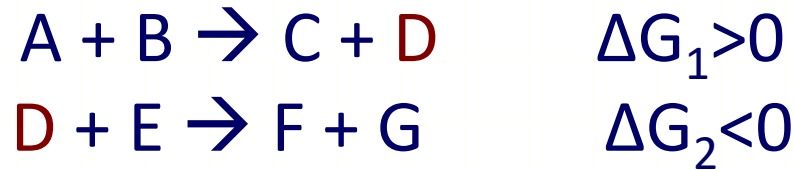
# ATP adenosina trifosfato



$$\Delta G^{\circ'} = - 30.5 \text{ kJ} \cdot \text{mole}^{-1} = - 7.3 \text{ kcal} \cdot \text{mole}^{-1}$$



# L'idrolisi dell'ATP è accoppiata a reazioni endoergoniche



ACCOPPIANDOLE :



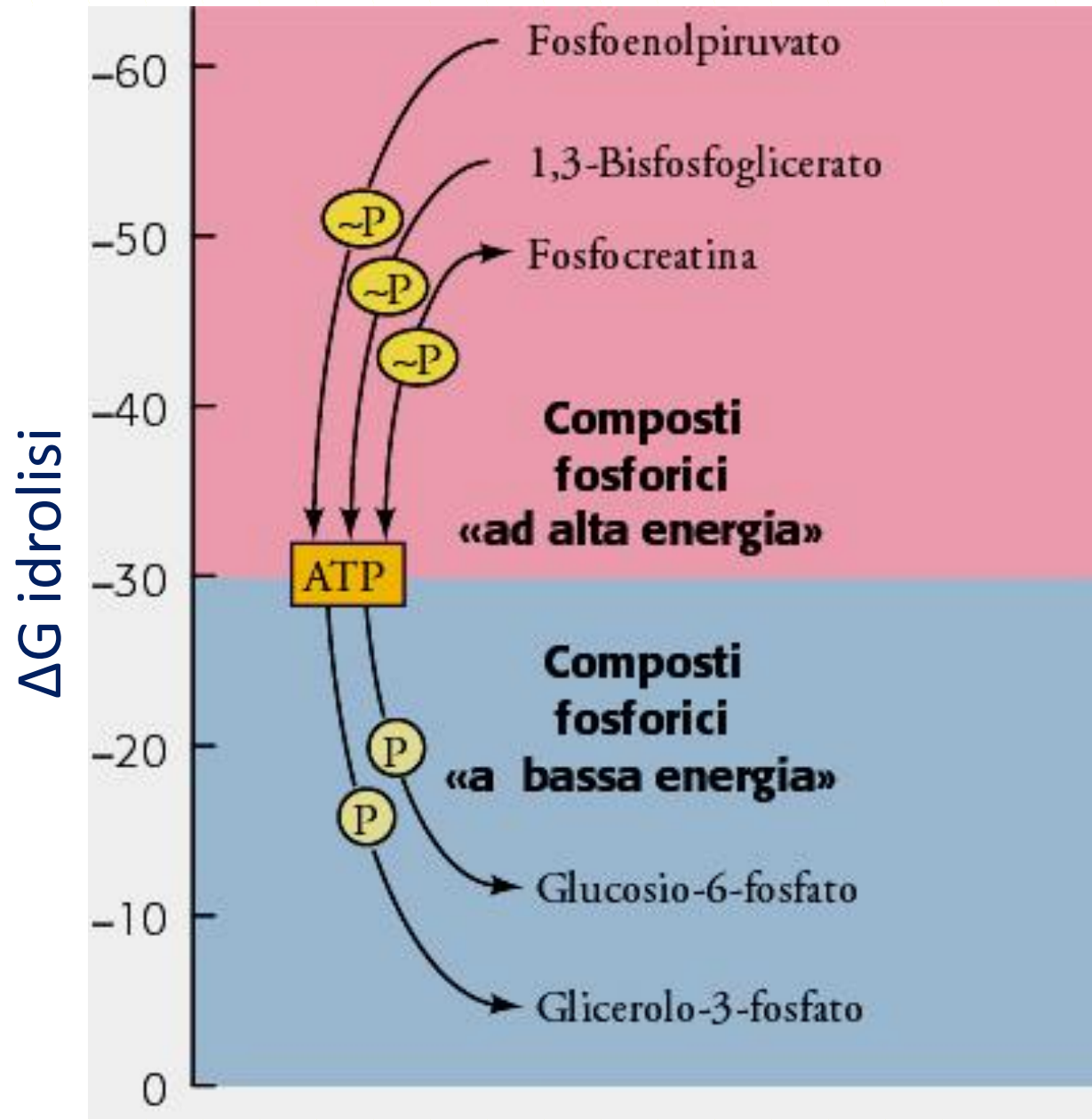
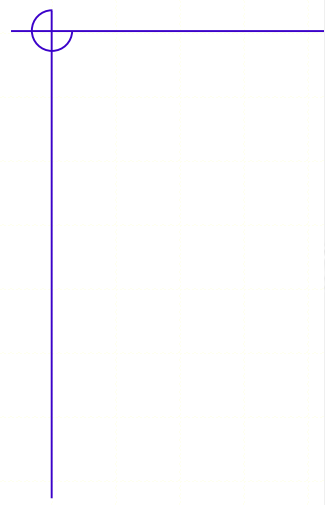
$$\text{Se } \Delta G_3 = \Delta G_1 + \Delta G_2 < 0$$

la via metabolica è spostata verso destra

→ le reazioni accoppiate rendono possibili le vie metaboliche

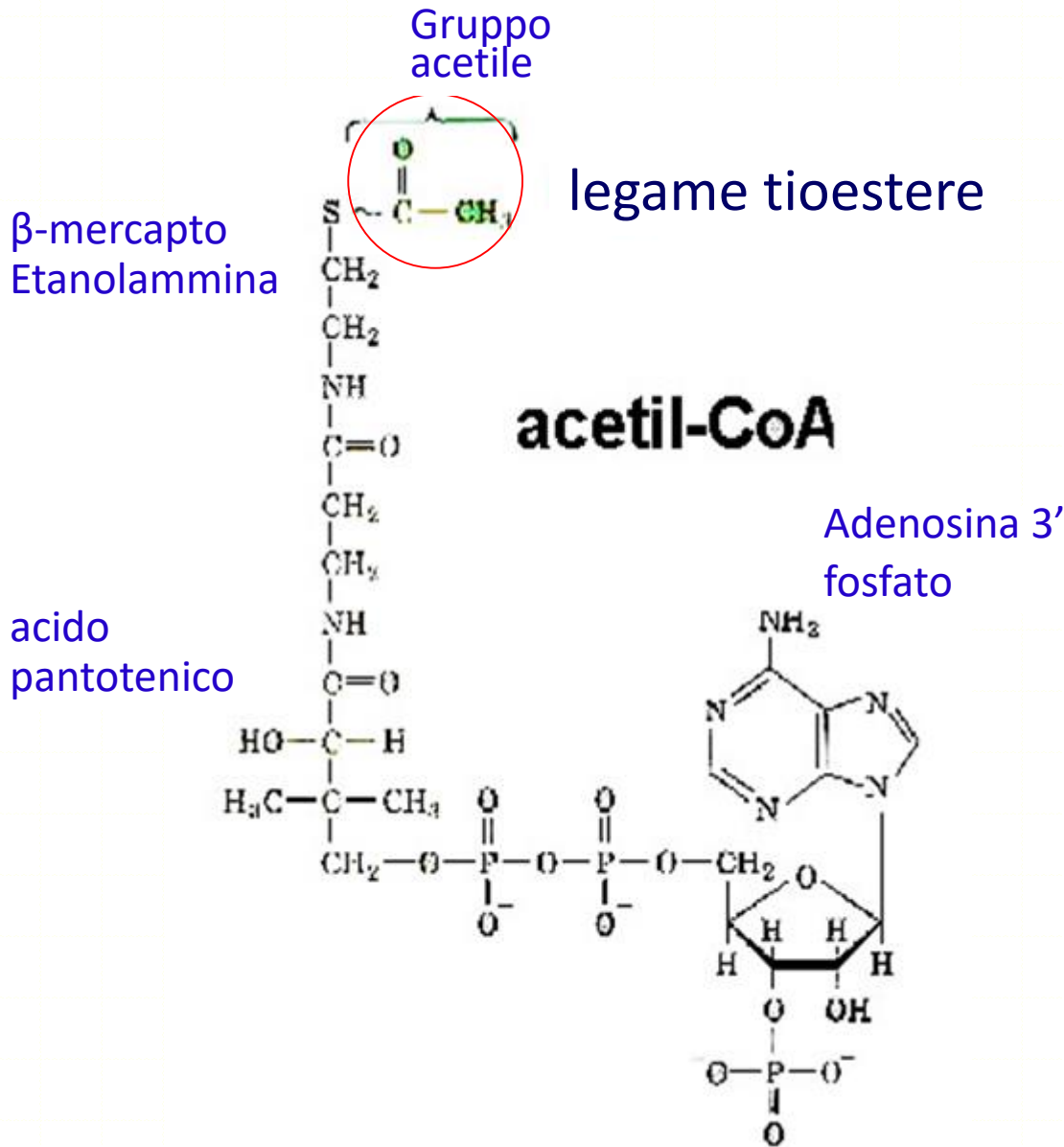


# L'ATP non è l'unico intermedio che conserva energia

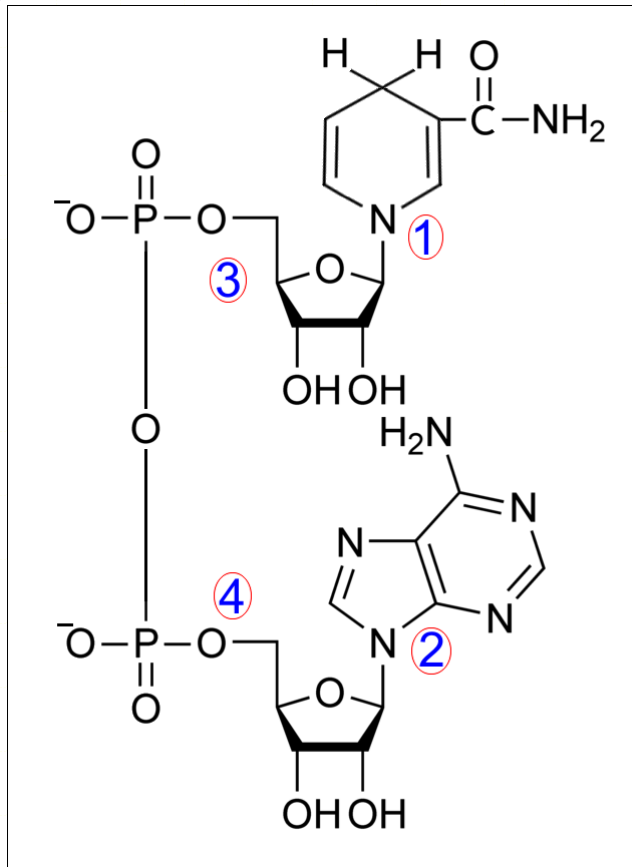


# L'acetil-CoA

L'acetil-CoA si comporta da trasportatore di gruppi acetili e acili, ma anche da composto “ad alta energia” per il suo legame tioestere parzialmente instabile ( $\Delta G^\circ = -31.5 \text{ kJ} \cdot \text{mole}^{-1} = -7.5 \text{ kcal} \cdot \text{mole}^{-1}$ )



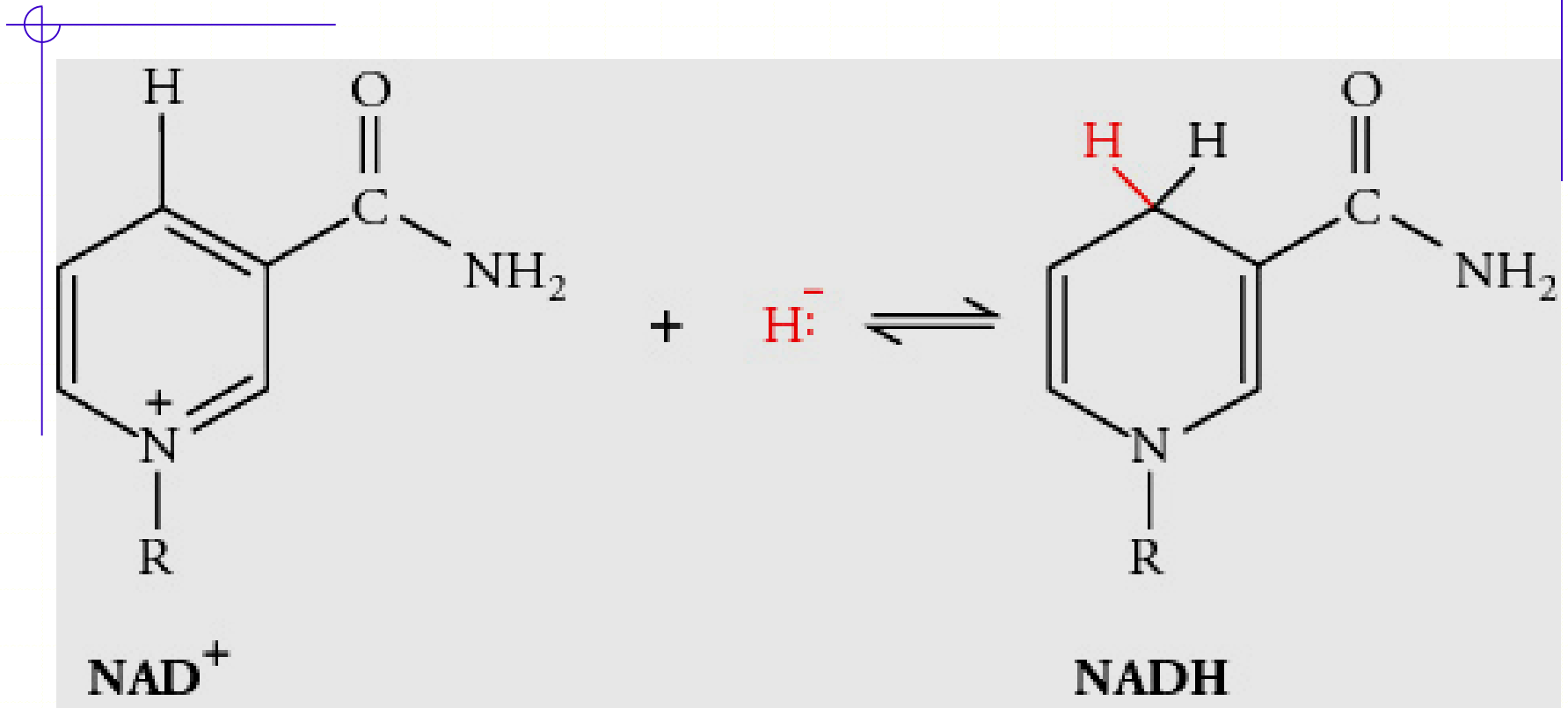
# Il Nicotinamide Adenin Dinucleotide (NAD/NADH)



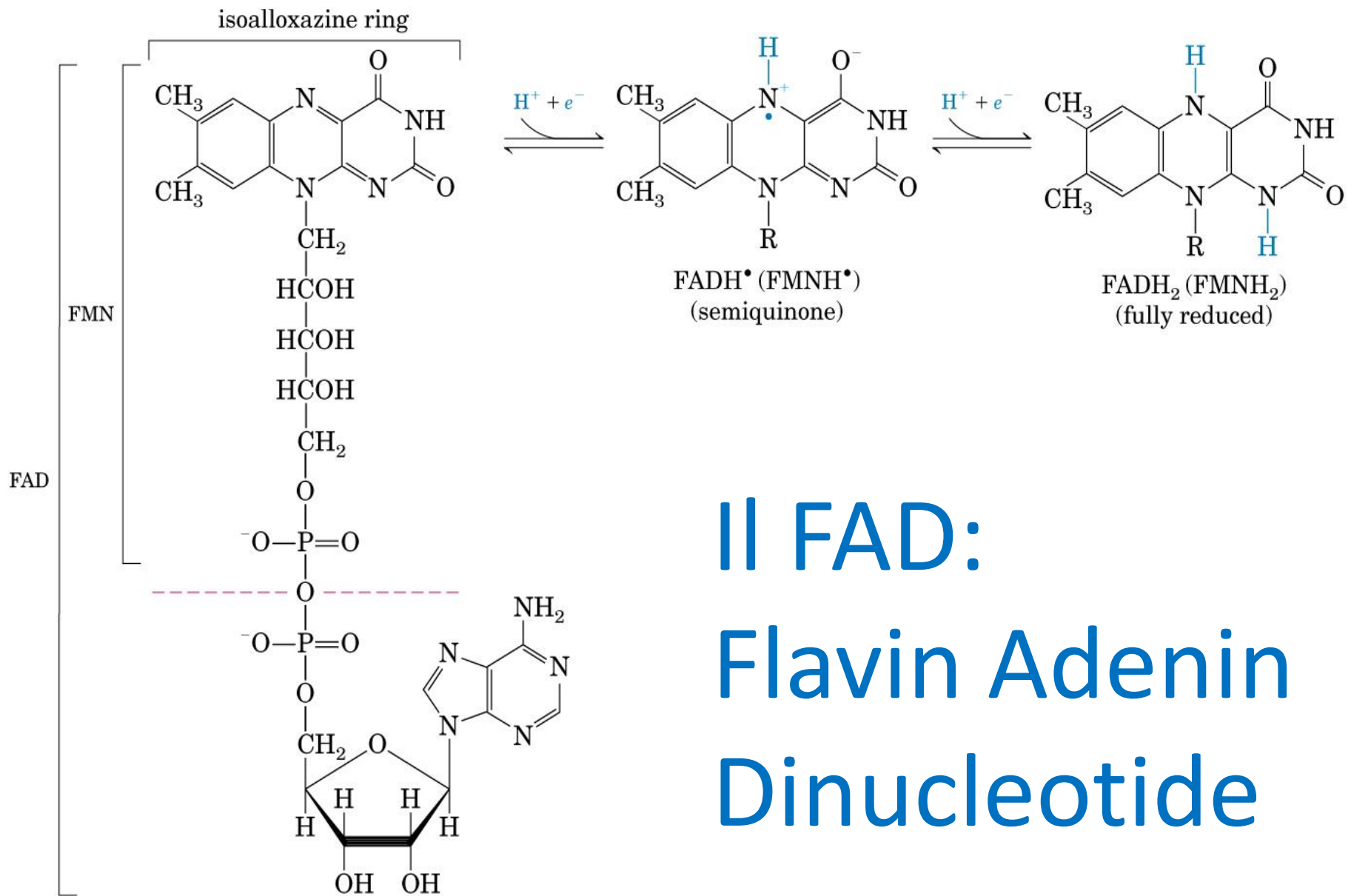
- La **nicotinamide** (1), anche conosciuta come niacina (o **vitamina PP** o **vitamina B3**) svolge il ruolo biologico.
- L'**adenina** (2) è una delle cinque basi azotate, e si trova anche nell'ATP.
- Il **di-nucleotide** consiste nella coppia di nucleotidi (3 e 4) in cui è presente un gruppo fosfato ed uno zucchero (ribosio).

Il NAD<sup>+</sup> è un coenzima che deriva dalla niacina conosciuta come vitamina B<sub>3</sub>, componente essenziale della dieta dell'uomo. In natura una fonte di niacina è la carne. Una carenza di niacina porta alla pellagra

# La nicotinamide



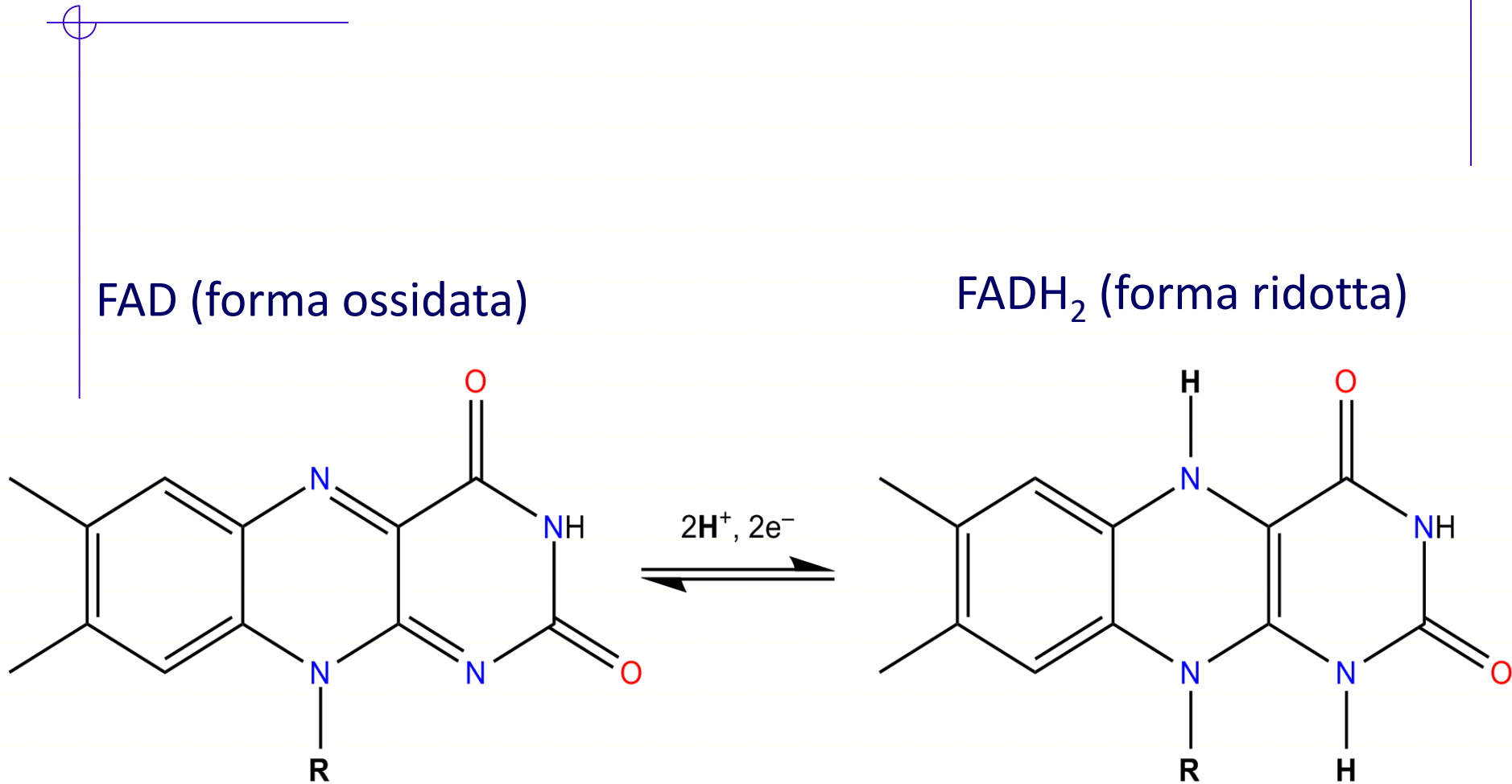
H<sup>-</sup> = ione idruro, donatore di due elettroni



# II FAD: Flavin Adenine Dinucleotide

Flavin adenine dinucleotide (FAD) and  
flavin mononucleotide (FMN)

# Il FAD può accettare uno o due elettroni



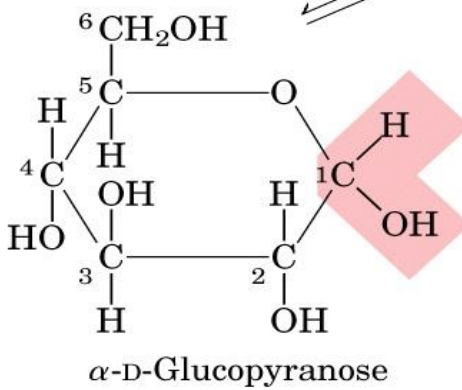
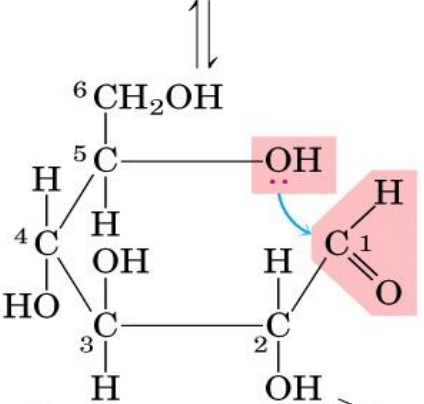
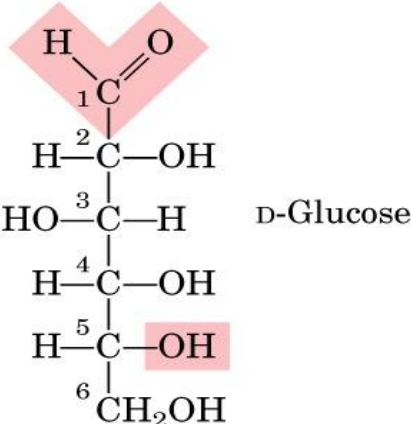
R = ribitolo-pirofosforil-adenosina



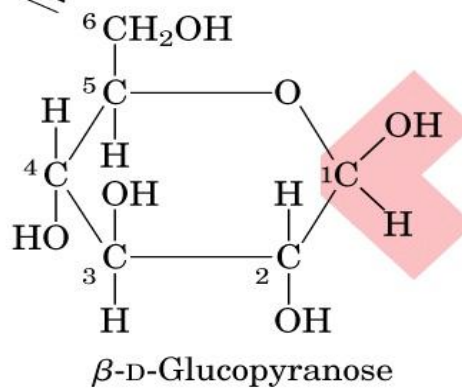
# Il glucosio

- Tutti i polisaccaridi sono digeriti e convertiti in molecole di glucosio.
- Nei mammiferi il glucosio rappresenta l'unica sostanza nutriente utilizzata dal cervello.
- Il glucosio presenta una minore reattività nei confronti dei gruppi amminici delle proteine (rispetto ad altri monosaccaridi) in quanto tende ad esistere nella forma chiusa

# Il glucosio



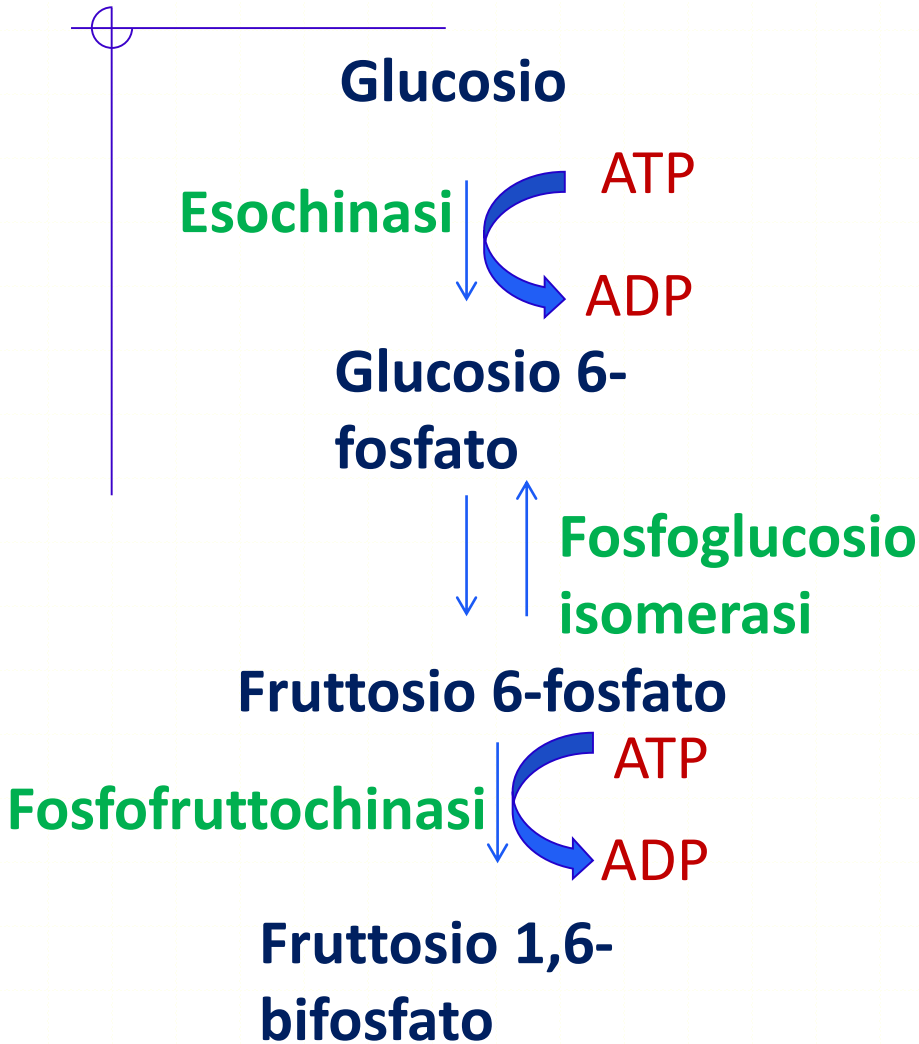
mutarotation



# La glicolisi

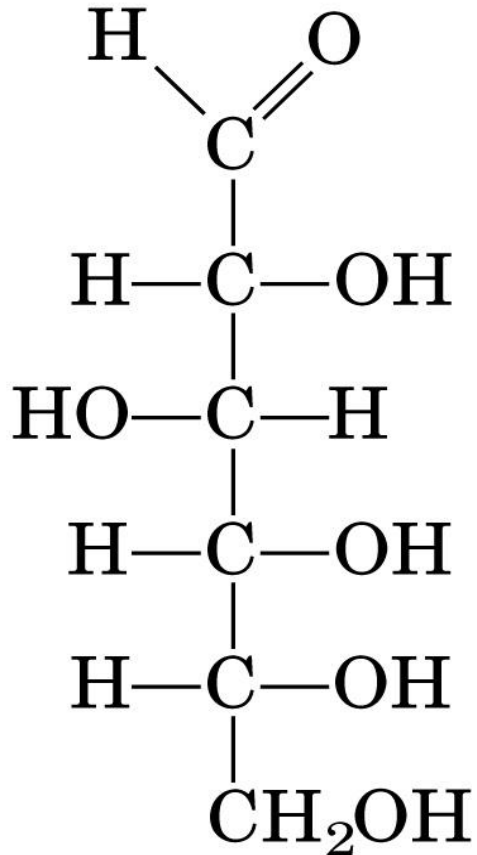
- È una via metabolica comune a quasi tutti i tipi di cellule sia procariotiche sia eucariotiche
- Avviene nel citoplasma cellulare.
- E' suddivisa in **tre stadi**: la strategia di questi 3 passaggi iniziali è di *intrappolare il glucosio all'interno della cellula* e di formare un composto che potrà essere facilmente scisso in *unità tricarboniose fosforilate*

# Stadio 1

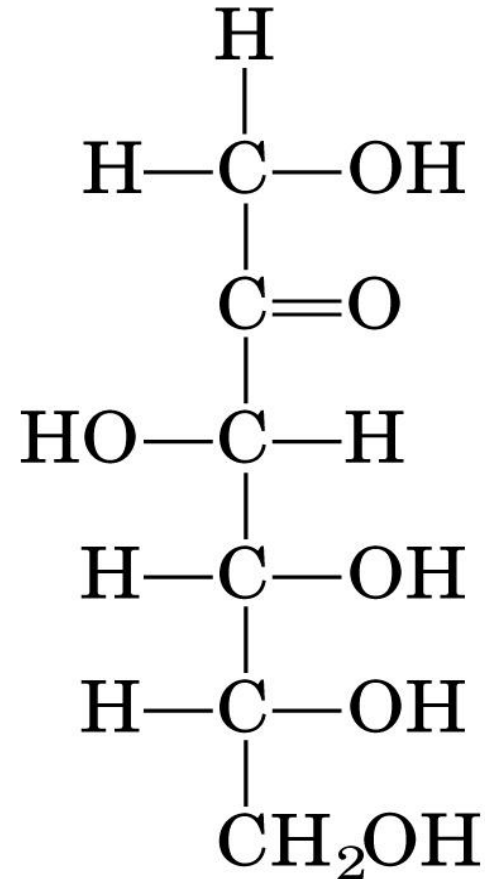


- Il glucosio entra nella cellula utilizzando specifici trasportatori ed è quindi fosforilato dall'esochinasi con l'ATP.
- Il glucosio 6-fosfato non può attraversare la membrana plasmatica (non è substrato dei trasportatori del glucosio)

# Glucosio e fruttosio



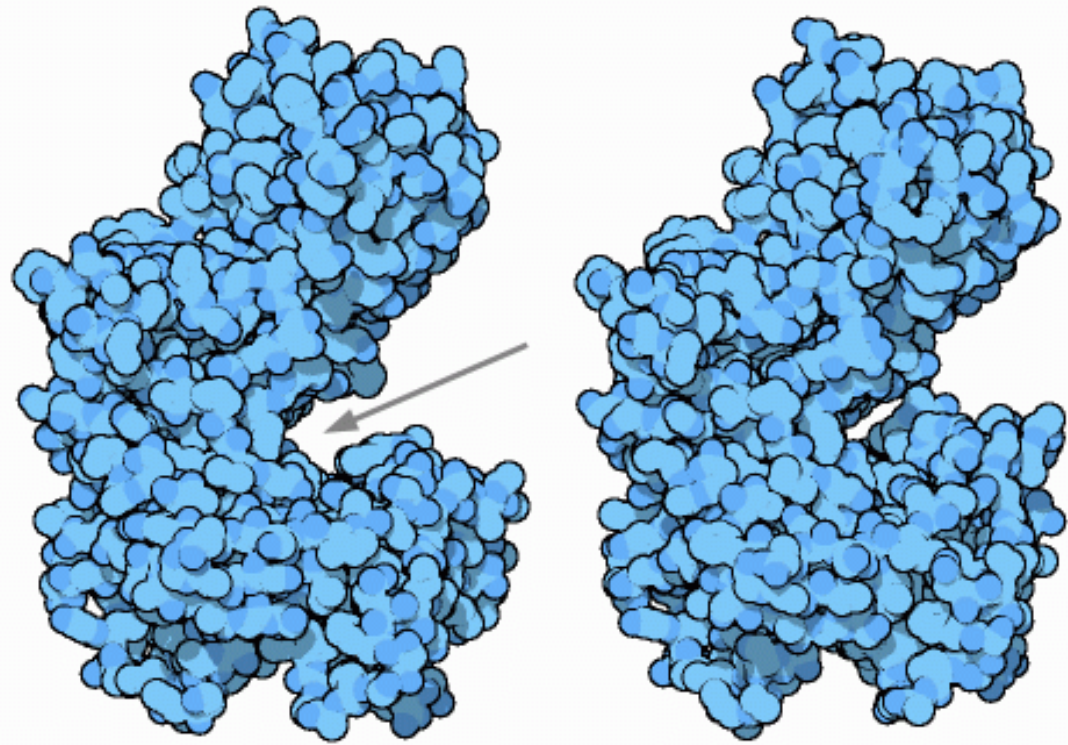
D-Glucose,  
an aldohexose



D-Fructose,  
a ketohexose

(b)

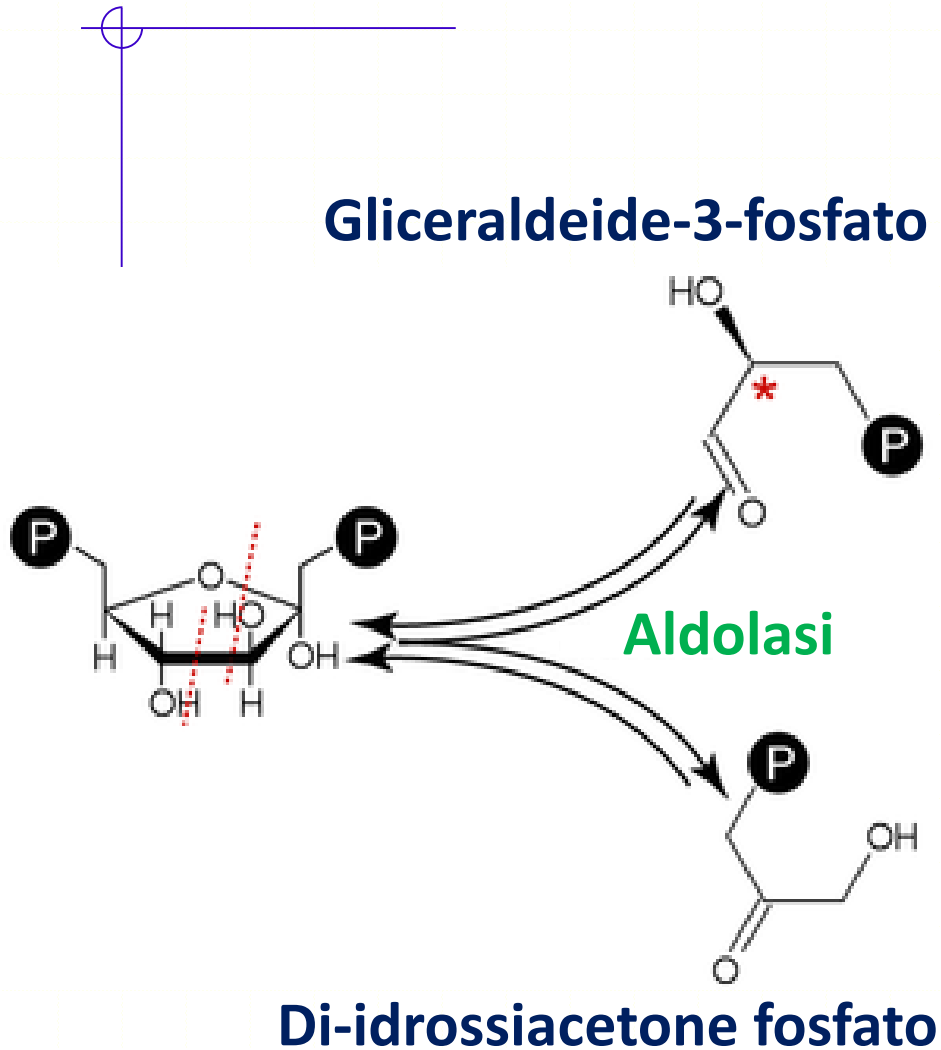
# L'esochinasi



Il legame del glucosio induce un'ampia modificazione nella struttura della proteina. L'esochinasi è costituita da due lobi che si muovono avvicinandosi in seguito del legame del glucosio. La tasca presente tra i lobi si chiude ed il glucosio viene circondato interamente dalla proteina: l'unica regione a non essere completamente coperta è il carbonio in posizione 6, in grado così di accettare un gruppo fosfato.

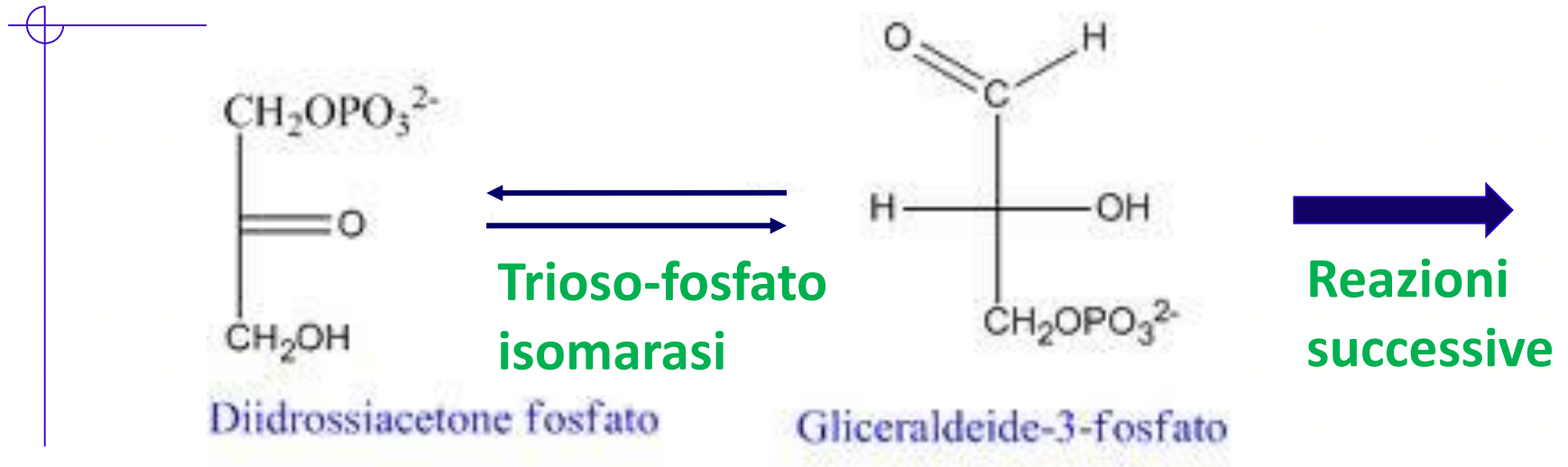


# Stadio 2



- Consiste nella scissione del fruttosio 1,6-bifosfato in due diversi frammenti costituiti da molecole a 3 atomi di carbonio:
- glicer aldeide 3-fosfato
- di-idrossiacetone fosfato

I due composti sono isomeri che possono essere facilmente interconvertiti l'uno nell'altro



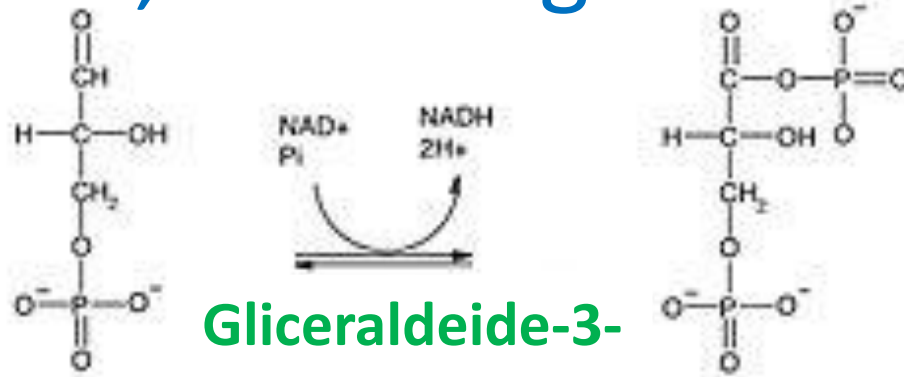
Questa reazione è rapida e reversibile. All'equilibrio il 96% è diidrossiacetone fosfato, però la rimozione della **gliceraldeide 3-fosfato** sposta l'equilibrio a destra.

# Stadio 3



- I precedenti passaggi della glicolisi hanno consumato 2 molecole di ATP.
- Lo stadio finale consiste in una serie di reazioni che raccolgono parte dell'energia della gliceraldeide 3-fosfato producendo ATP.

# Stadio 3: La gliceraldeide 3-fosfato viene convertita in 1,3 bifosfoglicerato



**Gliceraleide-3-fosfato**

**1,3-bifosfoglicerato**

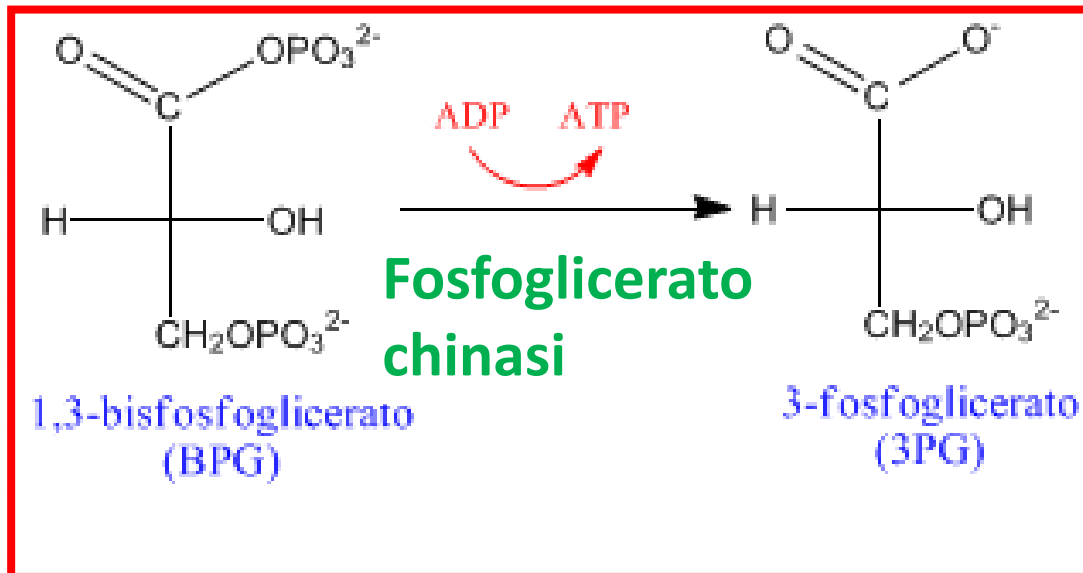
Nell'enzima avvengono due processi:

- 1) l'aldeide viene ossidata ad acido carbossilico dal  $\text{NAD}^+$  ( $\Delta G = -50 \text{ kJ mol}^{-1} = -12 \text{ kcal mol}^{-1}$ )
- 2) l'acido carbossilico del fosfoglicerato si lega il fosfato ( $\Delta G \sim +50 \text{ kJ mol}^{-1} = +12 \text{ kcal mol}^{-1}$ )

La seconda reazione è sfavorita ( $\Delta G > 0$ ), quindi i due processi devono essere accoppiati

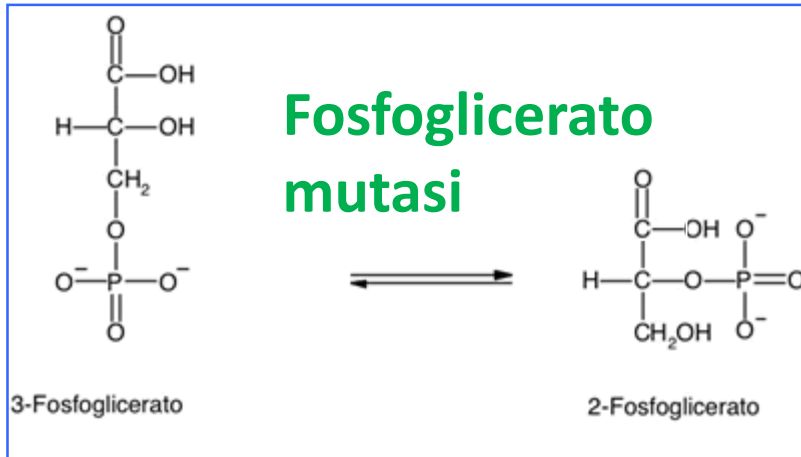
# La formazione di ATP

- Il 1,3 bifosfoglicerato è una molecola a contenuto energetico più elevato dell'ATP. Quindi:
- 1,3 bifosfoglicerato + ADP + H<sup>+</sup> ➔ 3-fosfoglicerato + **ATP**

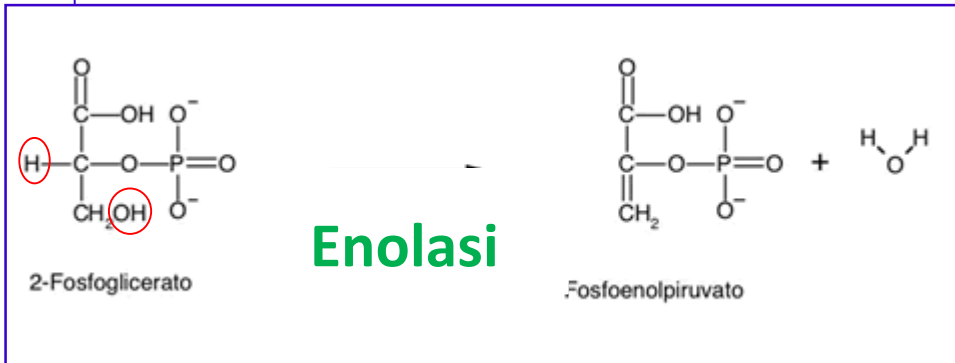


Si erano formate 2 molecole di gliceraldeide 3-fosfato e quindi sono state prodotte 2 molecole di ATP

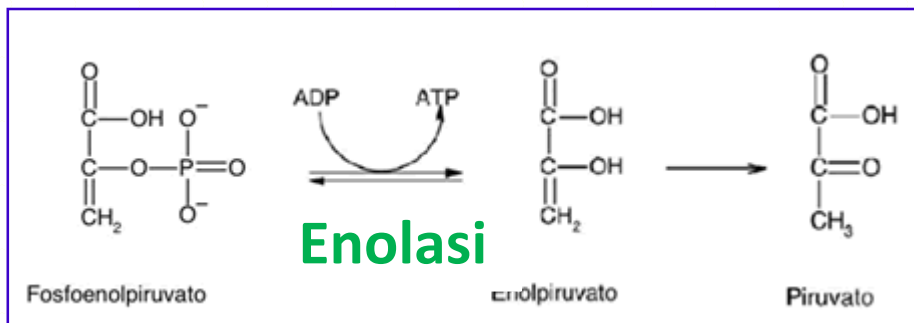
# Il 3-fosfoglicerato viene convertito in piruvato con formazione di altro ATP



- isomerizzazione molecolare

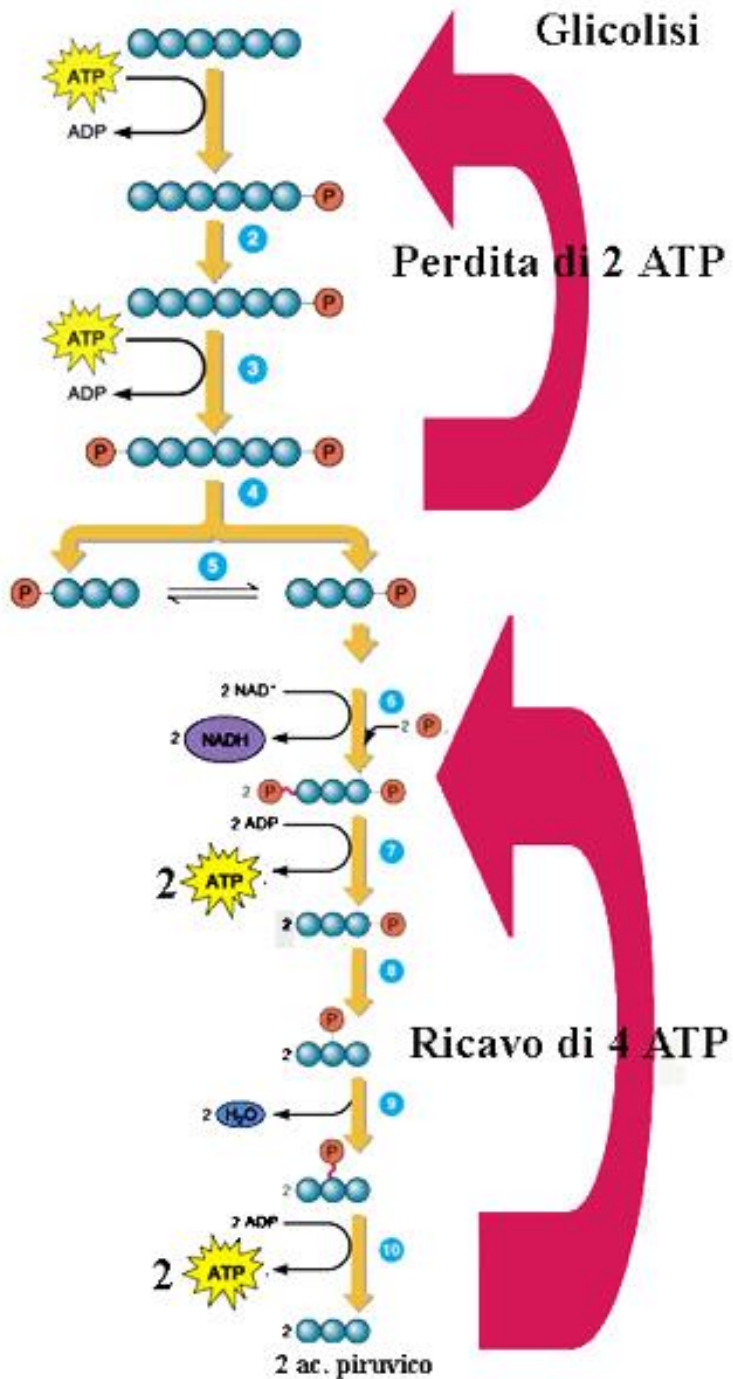


- La disidratazione aumenta l'energia della molecola perché introduce un doppio legame.



- Una volta che P è stato donato all'ATP si forma un chetone stabile





# Bilancio energetico della glicolisi

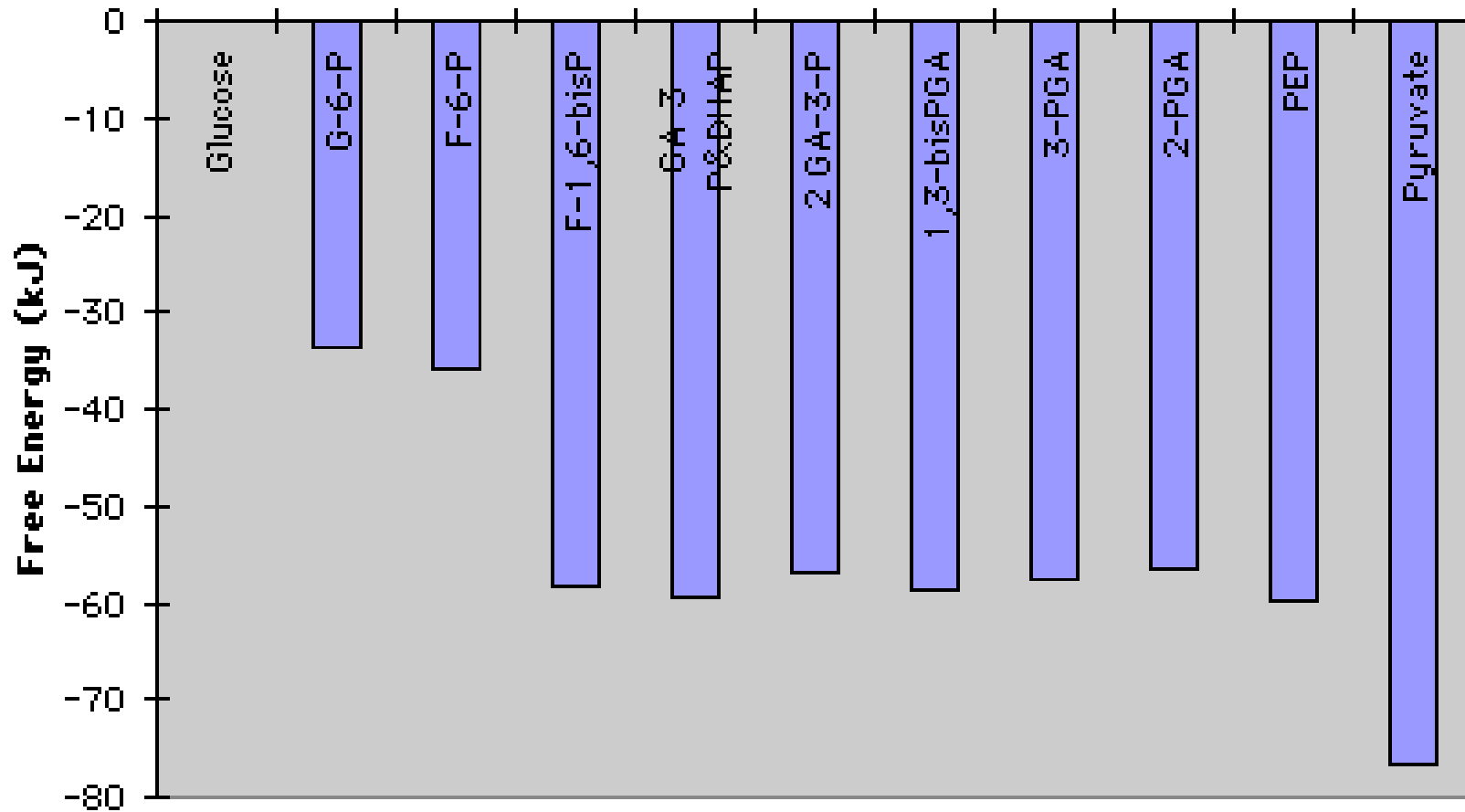
Nel corso della glicolisi inizialmente sono consumate 2 molecole di ATP per ogni molecola di glucosio, ma poi sono prodotte 4 molecole di ATP, con un guadagno netto di 2 ATP

## Tre tappe della glicolisi sono essenzialmente irreversibili:

- la conversione del glucosio in glucosio 6-fosfato da parte dell'esochinasi,
- la fosforilazione del fruttosio 6-fosfato a fruttosio 1,6-bisfosfato da parte della fosfofruttochinasi-1,
- la conversione del fosfoenolpiruvato in piruvato da parte della piruvato chinasi.

Nelle cellule queste tre reazioni hanno una variazione di energia libera,  $\Delta G$ , fortemente negativa, mentre le altre reazioni hanno un valore di  $\Delta G$  vicino a 0.

## Free Energy Changes in Glycolysis



# La riduzione del NAD<sup>+</sup>

- Durante l'ossidazione della gliceraldeide 3-fosfato il NAD<sup>+</sup> è stato ridotto a NADH.
- Nelle cellule la disponibilità di NAD<sup>+</sup> è limitata.
- Quindi il NAD<sup>+</sup> deve essere rigenerato affinché la glicolisi possa procedere.
- La tappa finale della via glicolitica consiste nella rigenerazione del NAD<sup>+</sup> attraverso il metabolismo del piruvato.

# La ri-ossidazione del NADH

- La sequenza delle reazioni dal glucosio a piruvato (glicolisi) è simile nella maggior parte degli organismi e nei vari tipi di cellule.
  - Invece il destino metabolico del piruvato può essere diverso:
    - 1) conversione in etanolo
    - 2) conversione in lattato
    - 3) conversione in  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$
- Avvengono in assenza di ossigeno

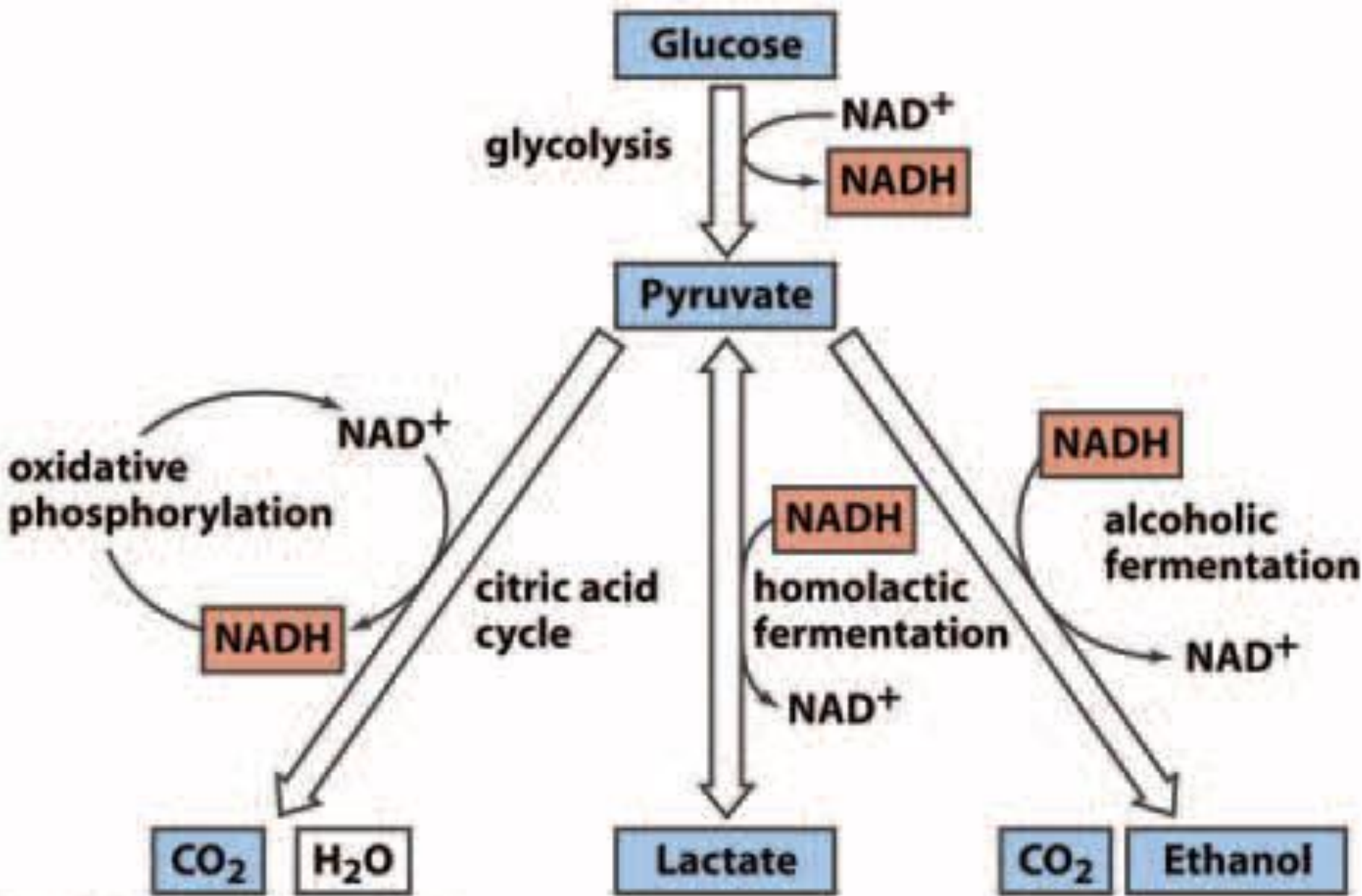


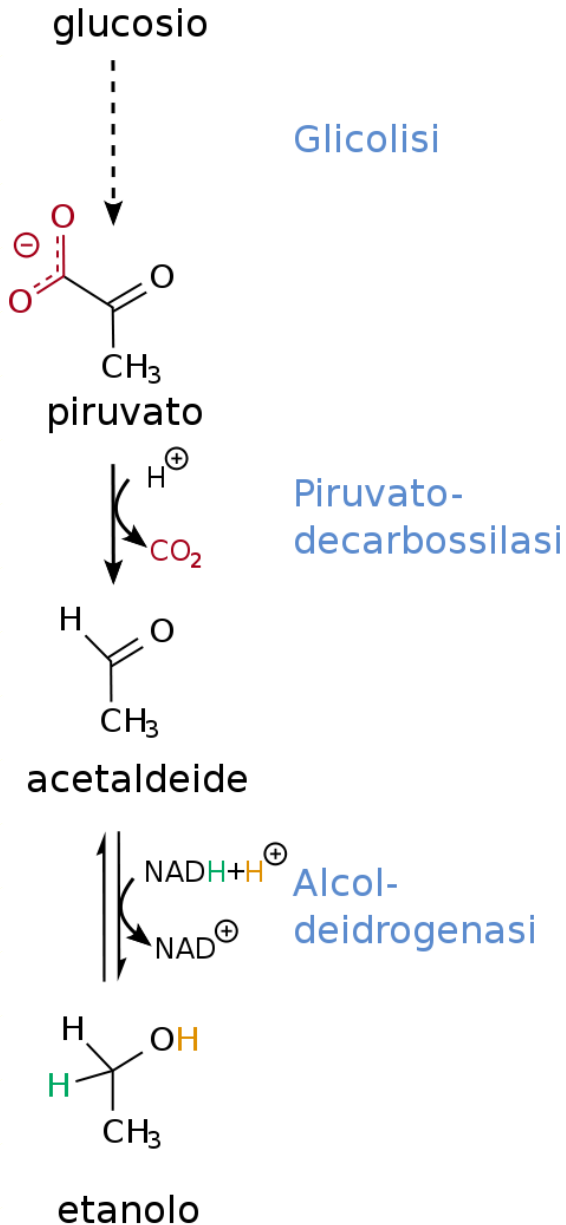
Figure 14-16 Fundamentals of Biochemistry, 2/e  
 © 2006 John Wiley & Sons



# Le fermentazioni

- Le fermentazioni sono processi che generano ATP, in cui alcuni composti organici agiscono sia da donatori sia da accettori di  $e^-$ .
- In presenza di ossigeno, condizione più comune negli organismi pluricellulari e in molti organismi unicellulari, il piruvato viene metabolizzato a  $CO_2$  e acqua attraverso il ciclo dell'acido citrico e la catena respiratoria. In queste condizioni l'ossigeno accetta elettroni e protoni per formare acqua.

# La fermentazione alcolica



Si distinguono due fasi:

1: decarbossilazione del piruvato

2: riduzione dell'acetaldeide a etanolo ad opera del NADH con produzione di NAD<sup>+</sup>

- Tale via metabolica è presente nei lieviti e in altri microrganismi e dà luogo alla produzione di etanolo

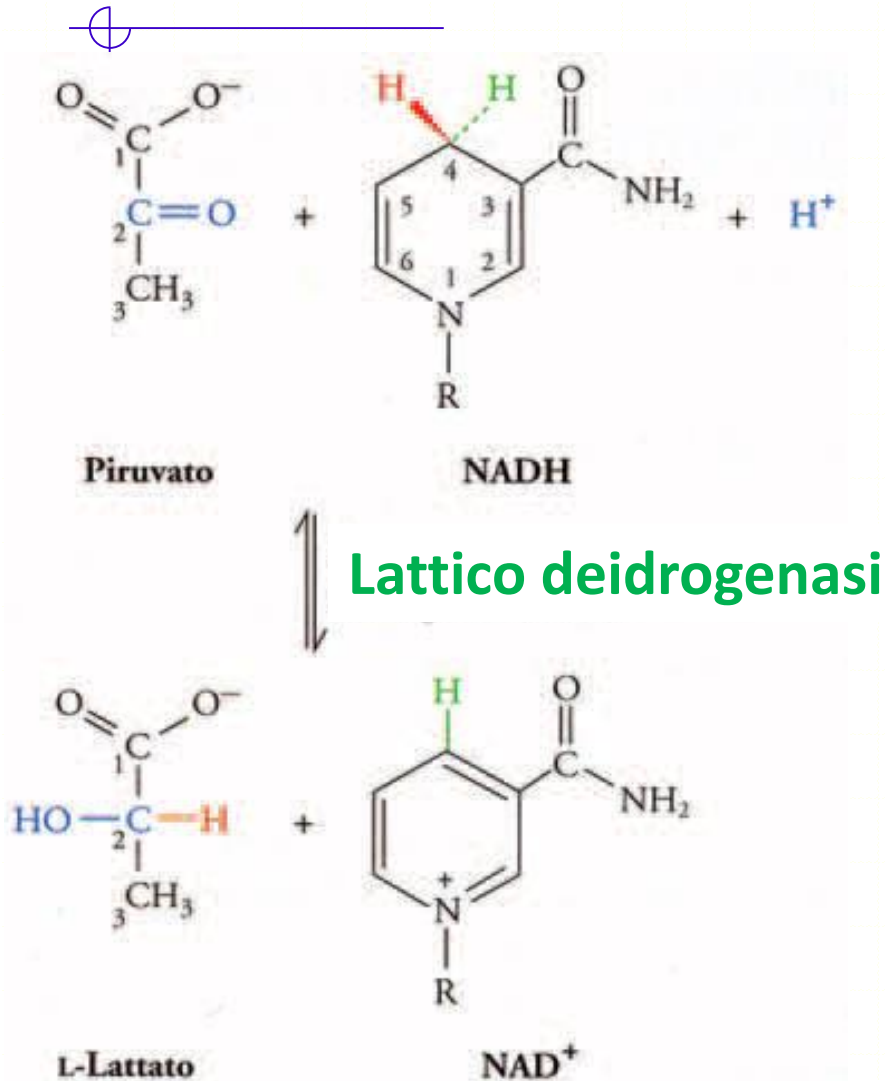
# La fermentazione alcolica

- Il risultato netto di questo processo anaerobico è:



- Il  $\text{NAD}^+$  e il  $\text{NADH}$  non compaiono anche se sono essenziali. Il  $\text{NADH}$  generato dall'ossidazione della gliceraldeide 3-fosfato viene consumato dalla riduzione dell'acetaldeide ad etanolo.
- L'etanolo che si forma fornisce l'ingrediente essenziale per la produzione della birra e del vino e la  $\text{CO}_2$  produce le bollicine di gas

# Fermentazione lattica

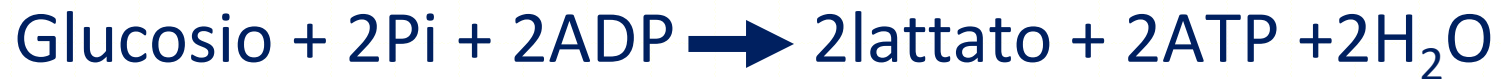


Avviene anche nelle cellule degli organismi superiori quando la quantità di ossigeno disponibile è limitante, come accade nel muscolo durante l'attività fisica

Il piruvato accetta gli elettroni dal NADH in una reazione catalizzata dalla lattico deidrogenasi

# Fermentazione lattica

- La reazione globale è:



- Il NADH, formato nell'ossidazione della gliceraldeide 3-fosfato, viene riossidato nella riduzione dell'acido piruvico ad acido lattico.

# Le fermentazioni

- La rigenerazione del  $\text{NAD}^+$  accoppiata alla riduzione del piruvato (a lattato o etanolo) sostiene la continuità della glicolisi
- La fermentazione fornisce solo una piccola frazione dell'energia che potrebbe rendersi disponibile dall'ossidazione completa del glucosio.
- Per queste vie metaboliche non è necessaria la presenza di ossigeno.
- La capacità di sopravvivere senza ossigeno permette a molti microrganismi di adattarsi ad ambienti apparentemente inospitali, come il sottosuolo, il fondo del mare o i pori della pelle.

# La resa delle fermentazioni

L'ossidazione del glucosio sviluppa:

$$\Delta G^{\circ'} = -2850 \text{ kJ} \cdot \text{mole}^{-1} = -682 \text{ kcal} \cdot \text{mole}^{-1}$$

Dalla glicolisi e dalle fermentazioni si ottengono 2 moli di ATP per mole di glucosio

$$\Delta G^{\circ'} = 2 \times 30.5 \text{ kJ} \cdot \text{mole}^{-1} = 61 \text{ kJ} \cdot \text{mole}^{-1} = 14.6 \text{ kcal} \cdot \text{mole}^{-1}$$

La resa energetica è:

$$resa = \frac{61 \text{ kJ} \cdot \text{mole}^{-1}}{2850 \text{ kJ} \cdot \text{mole}^{-1}} \times 100 = 2.1 \%$$

# La respirazione

- Può essere estratta molta più energia dall'ossidazione del glucosio in condizioni aerobiche utilizzando il ciclo dell'acido citrico e la catena di trasporto degli elettroni.
- Tali processi ossidano completamente il glucosio a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ .
- Il punto di entrata dell'acido citrico è l'acetil coenzima A (acetil CoA) che si forma dal piruvato all'interno del mitocondrio.

