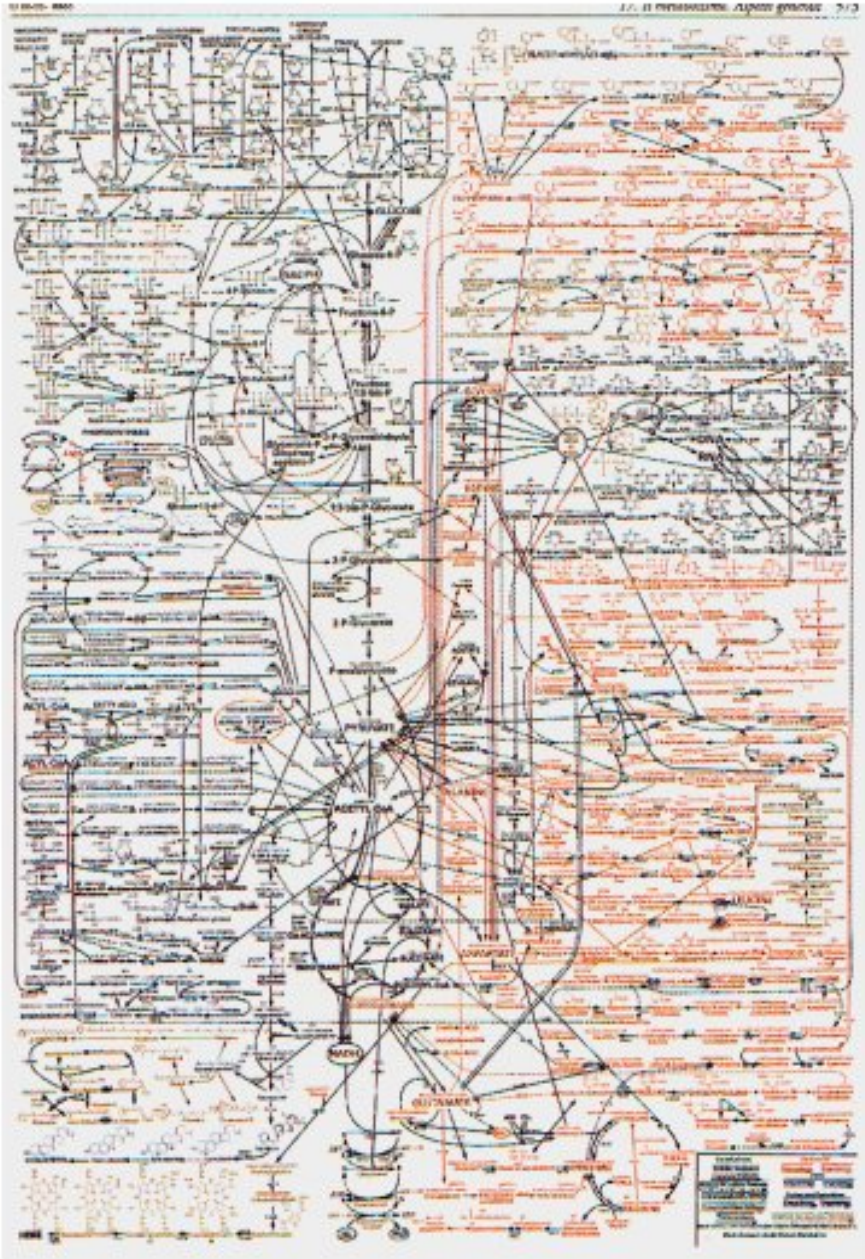
Metabolismo: Introduzione

METABOLISMO

Insieme delle reazioni chimiche coordinate e integrate che hanno luogo in tutte le cellule



CATABOLISMO

Alimenti:
Carboidrati
Lipidi
Proteine
etc.

Ossidazioni esoergoniche

ATP
NADPH

Prodotti poveri di energia
CO_2, H_2O, NH_3

Macromolecole cellulari
Proteine
Polisaccaridi
Lipidi
Ac. Nucleici

ATP
NADPH

Riduzioni endoergoniche

Precursori
Amino acidi
Zuccheri
Acidi grassi
Basi azotate

ANABOLISMO

Il metabolismo è organizzato in ***vie anaboliche*** (sintesi di molecole a partire da precursori più semplici) e ***vie cataboliche*** (ossidazione delle molecole organiche e utilizzo dell'energia liberata per la sintesi di molecole di ATP)

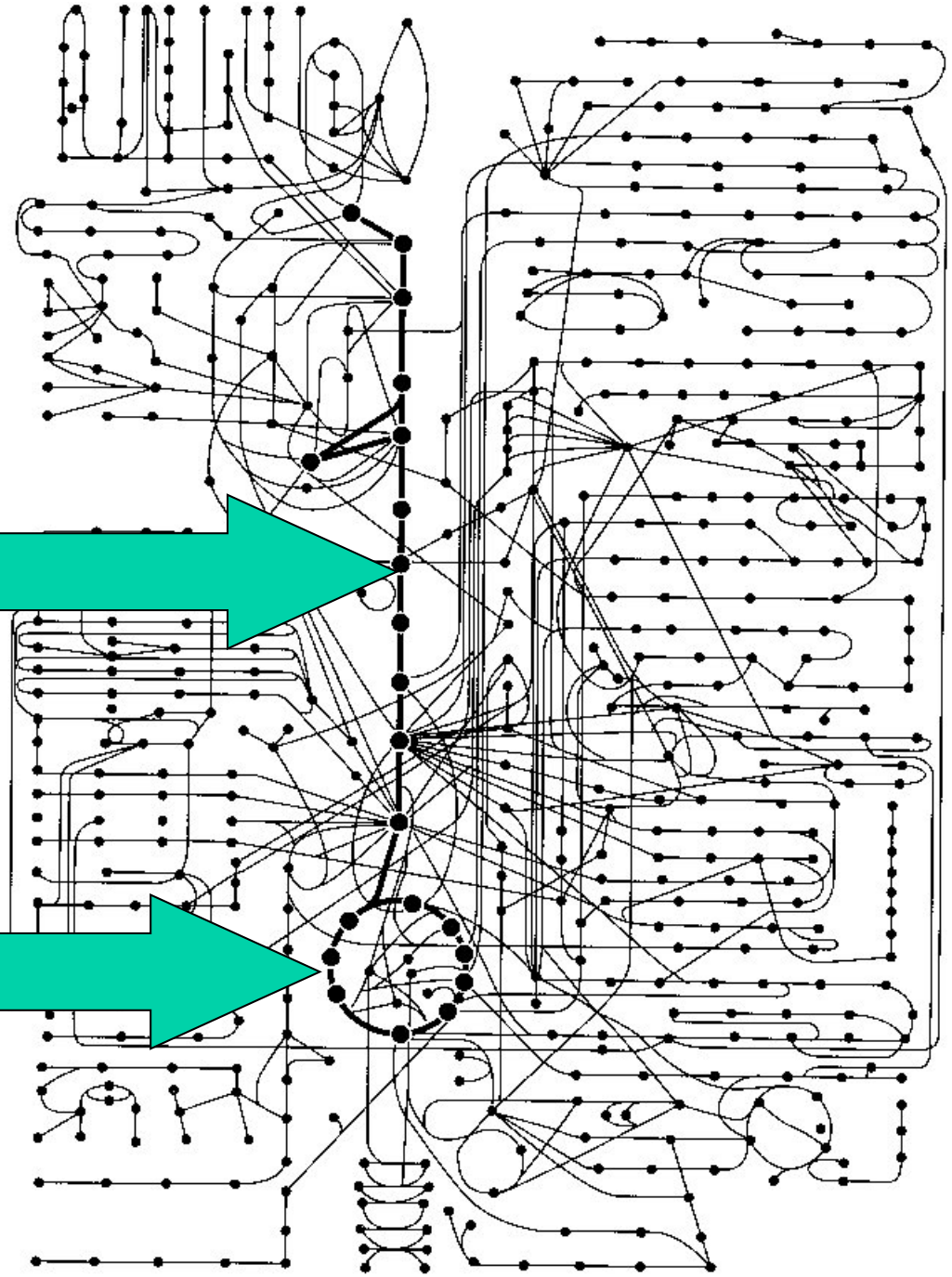
Il prodotto ultimo dell'ossidazione degli atomi di C presenti nelle molecole organiche è la CO_2, quella degli atomi di H e H_2O, mentre l'N degli amminoacidi viene eliminato sotto forma di urea

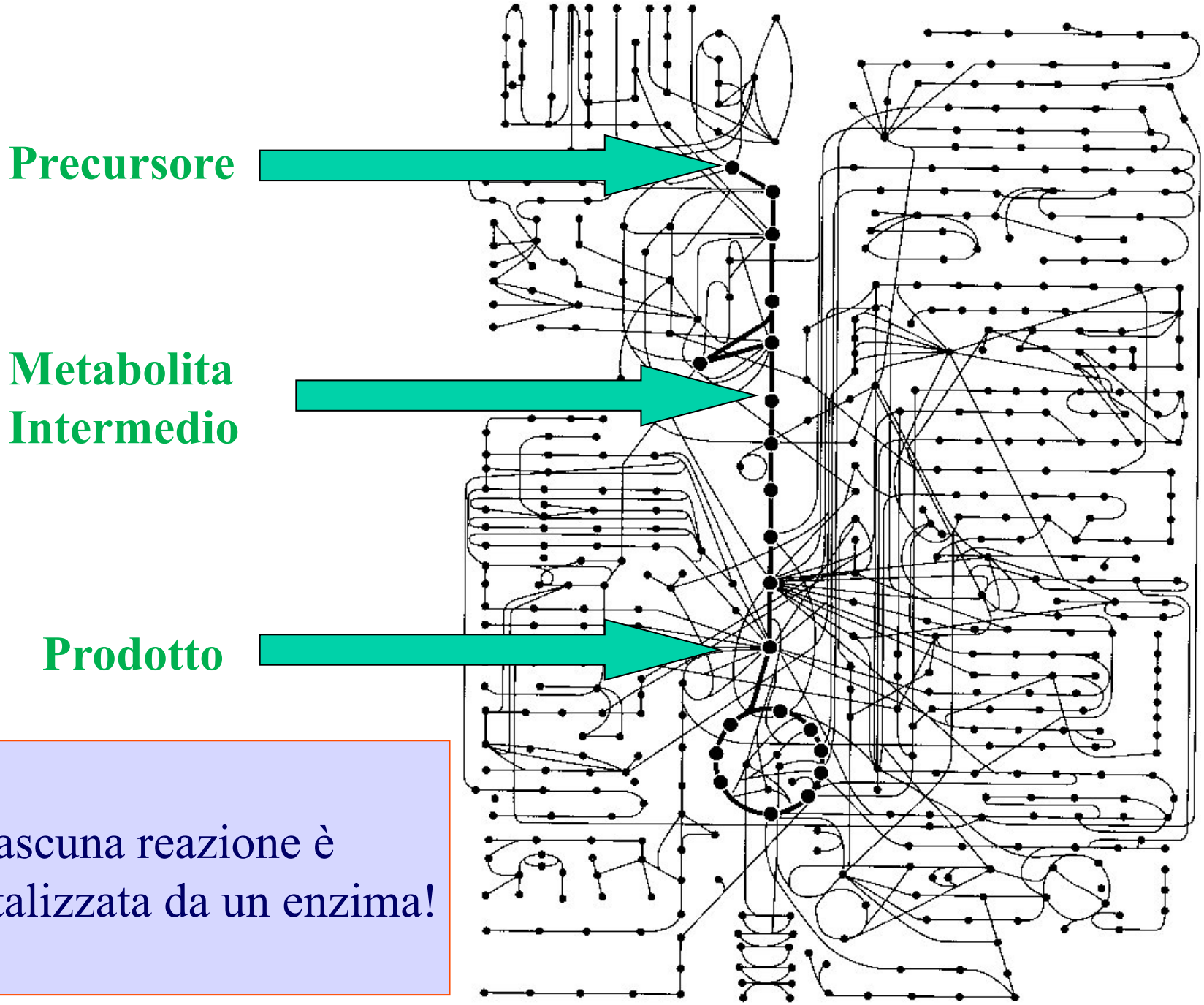
Vie **anaboliche** e **cataboliche** non possono essere viste come due sistemi separati, al contrario, gli intermedi delle une possono esserlo anche delle altre

Una specifica sequenza di reazioni prende il nome di via metabolica

lineare

ciclica





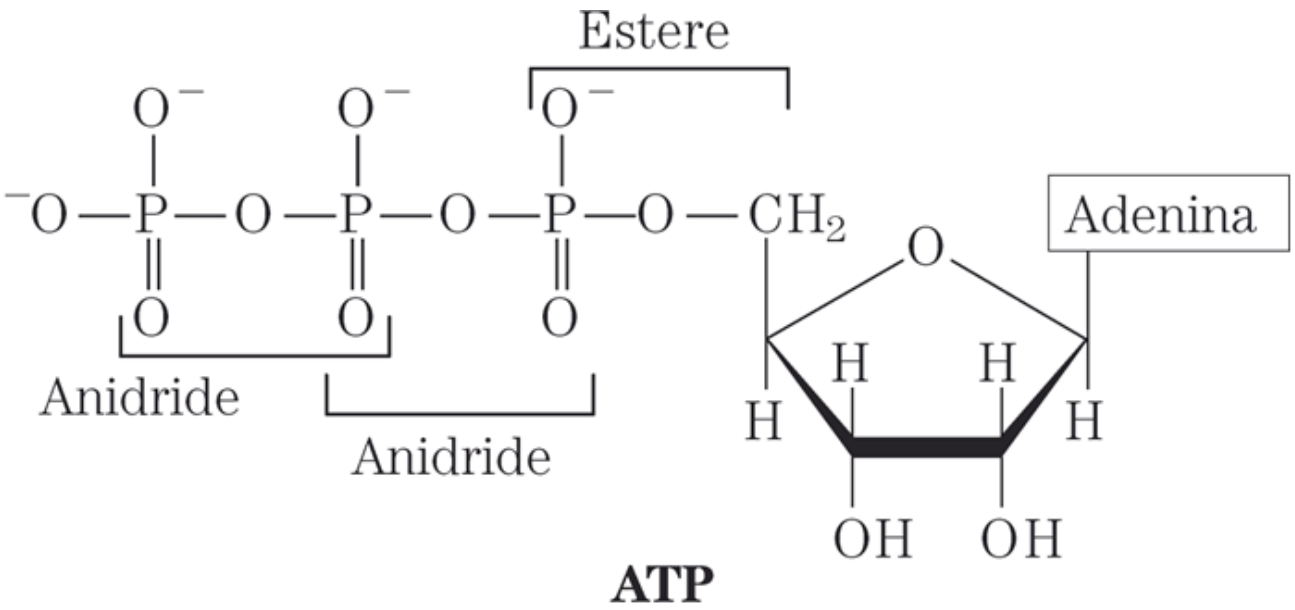
Ciascuna reazione è catalizzata da un enzima!

Perché è conveniente che tutte le reazioni siano catalizzate da enzimi?

- Le singole reazioni possono aver luogo con velocità compatibili con le necessità dell'organismo

- Ogni enzima è un potenziale punto di regolazione

Le cellule depositano e utilizzano energia sotto forma di ATP



$$ADP + Pi + energia \rightleftarrows ATP$$

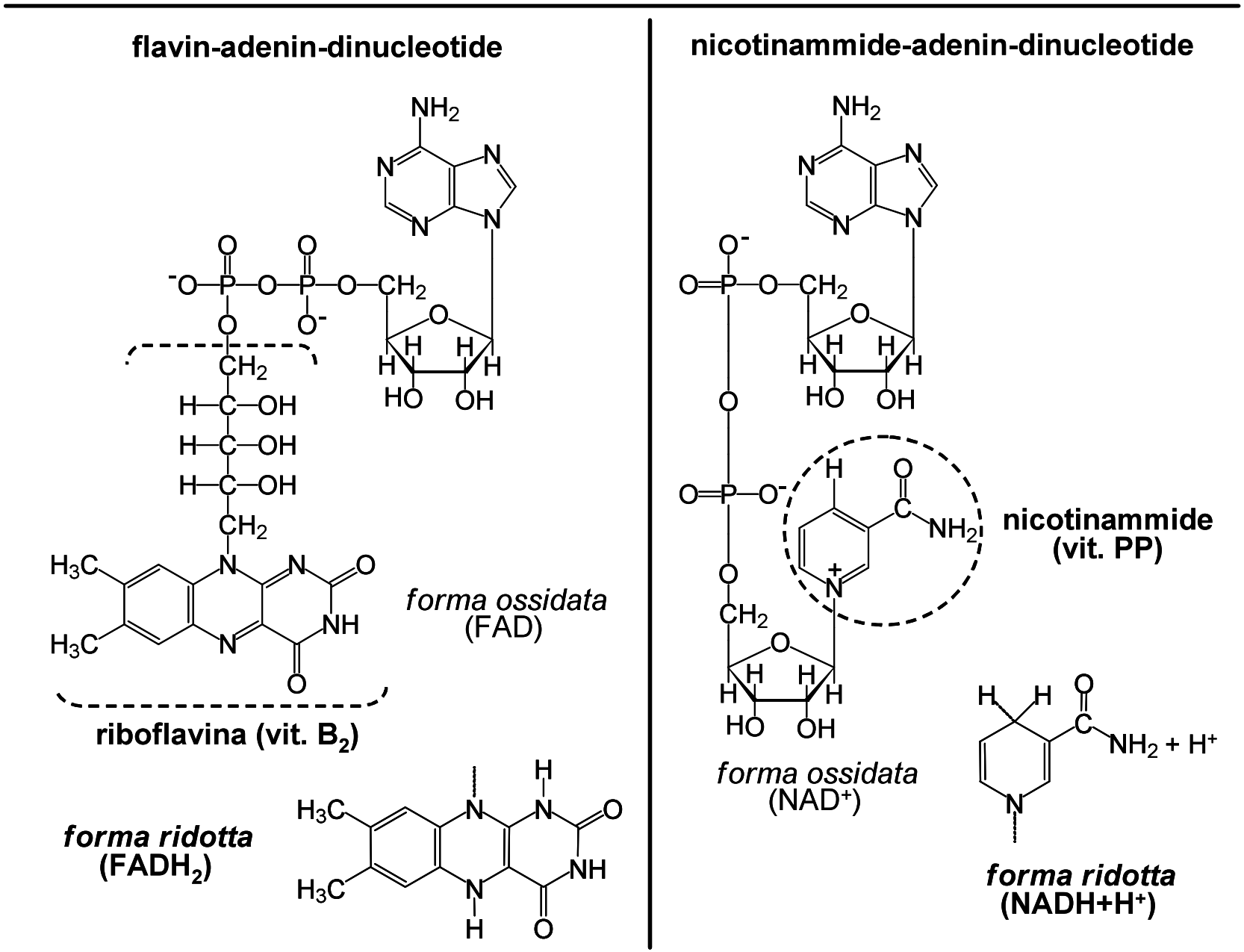
Nel corso del metabolismo l'ATP viene continuamente prodotto da ADP e Pi nelle reazioni cataboliche e rapidamente consumato nelle reazioni anaboliche

NAD^+ e FAD sono i principali coenzimi ossidoriduttivi

La strategia energetica del mondo vivente ⟶ **reazioni ossidative** che si verificano per gradi (trasferimento atomi di H dei substrati, o i loro elettroni, ad accettori con potenziale di ossidoriduzione maggiore)

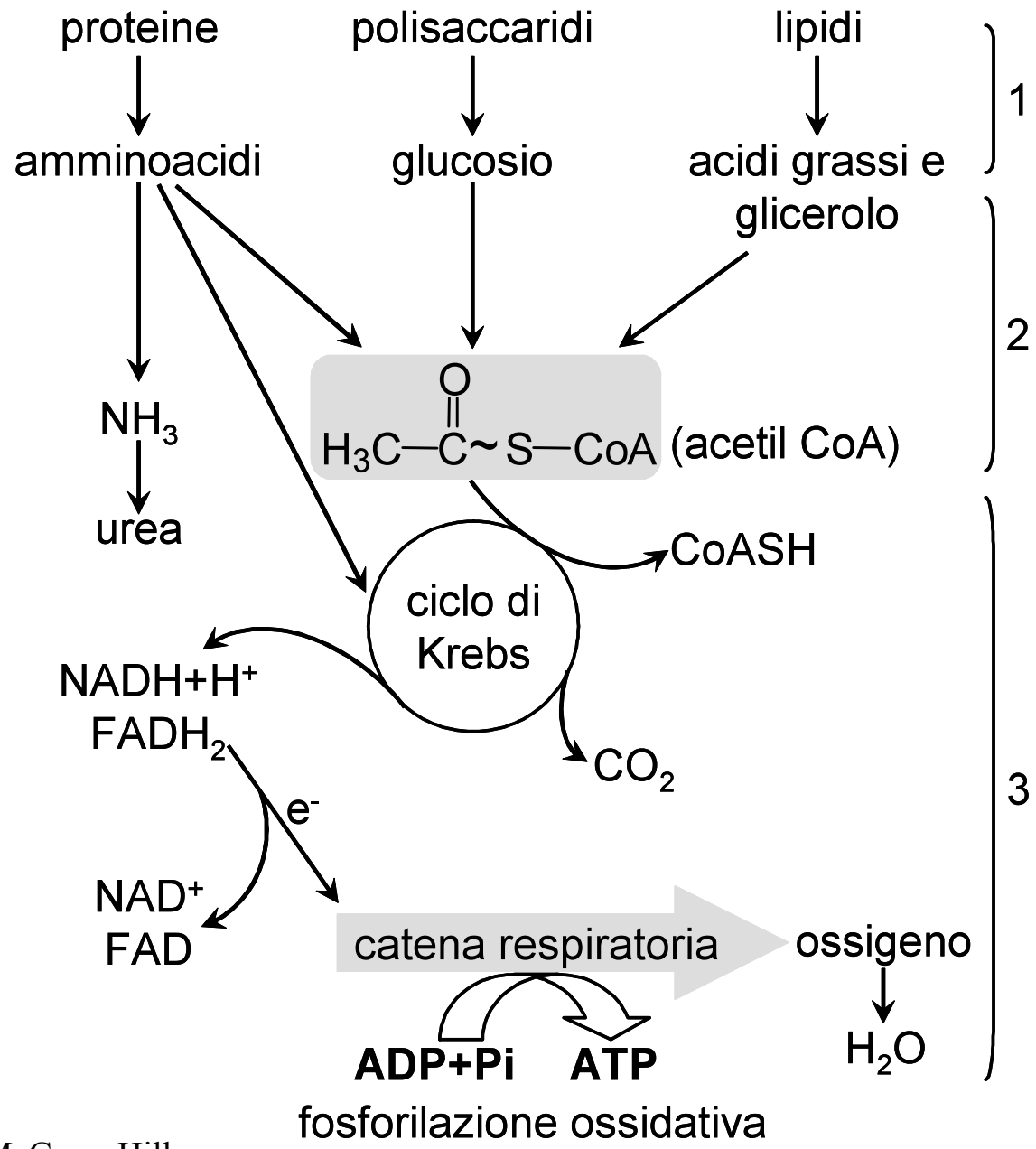
L'energia liberata ad ogni passo viene in parte utilizzata per **la sintesi di ATP** attraverso complessi sistemi biochimici.

Gli accettori di elettroni sono: il **nicotinammide adenin dinucleotide (NAD)** e il **flavin adenin dinucleotide (FAD)**



Biochimica e Biologia per le professioni sanitarie, McGraw-Hill

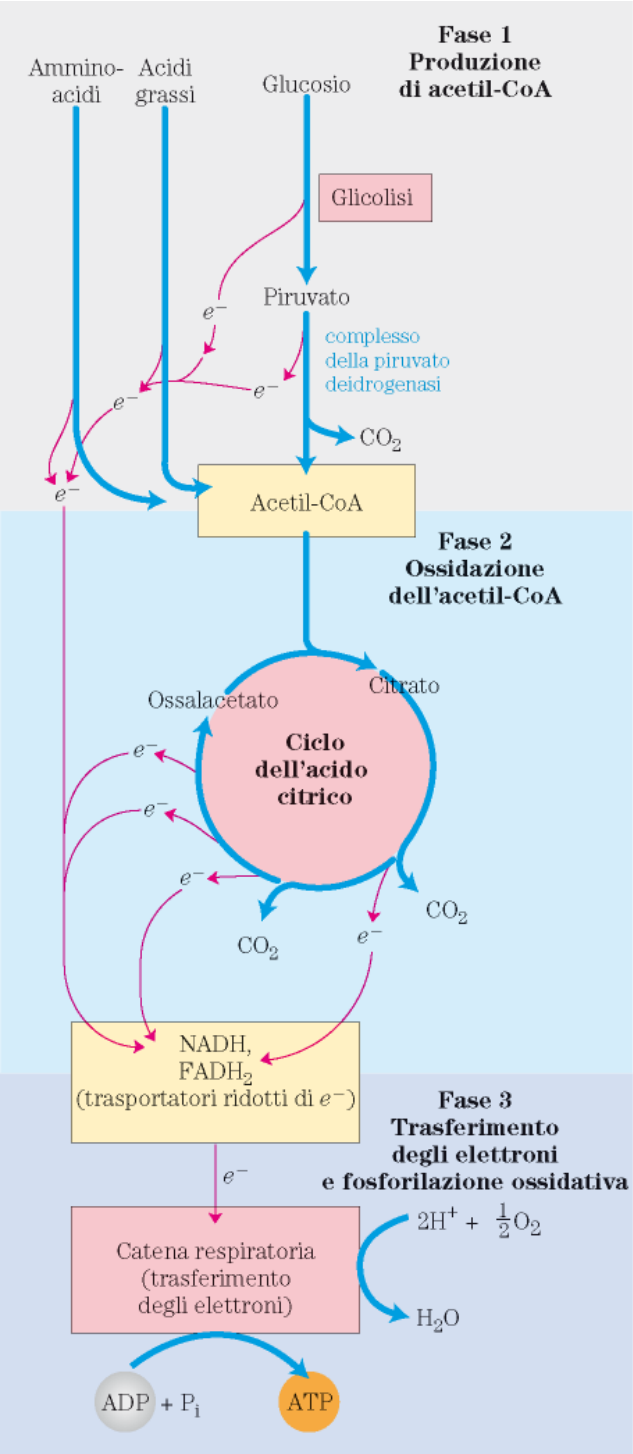
Catabolismo: tre stadi



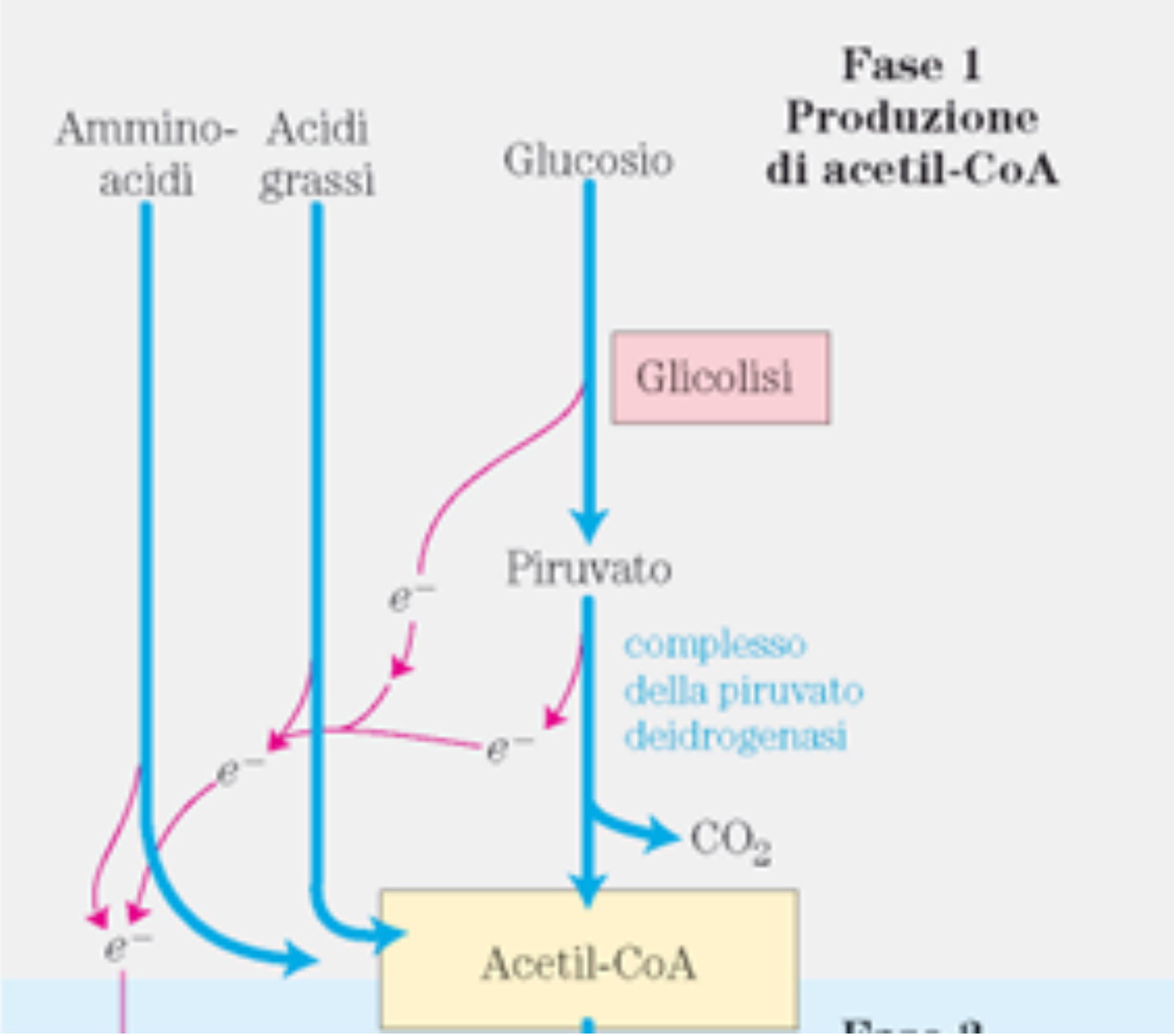
Digestione dei cibi

La digestione è il primo stadio del catabolismo

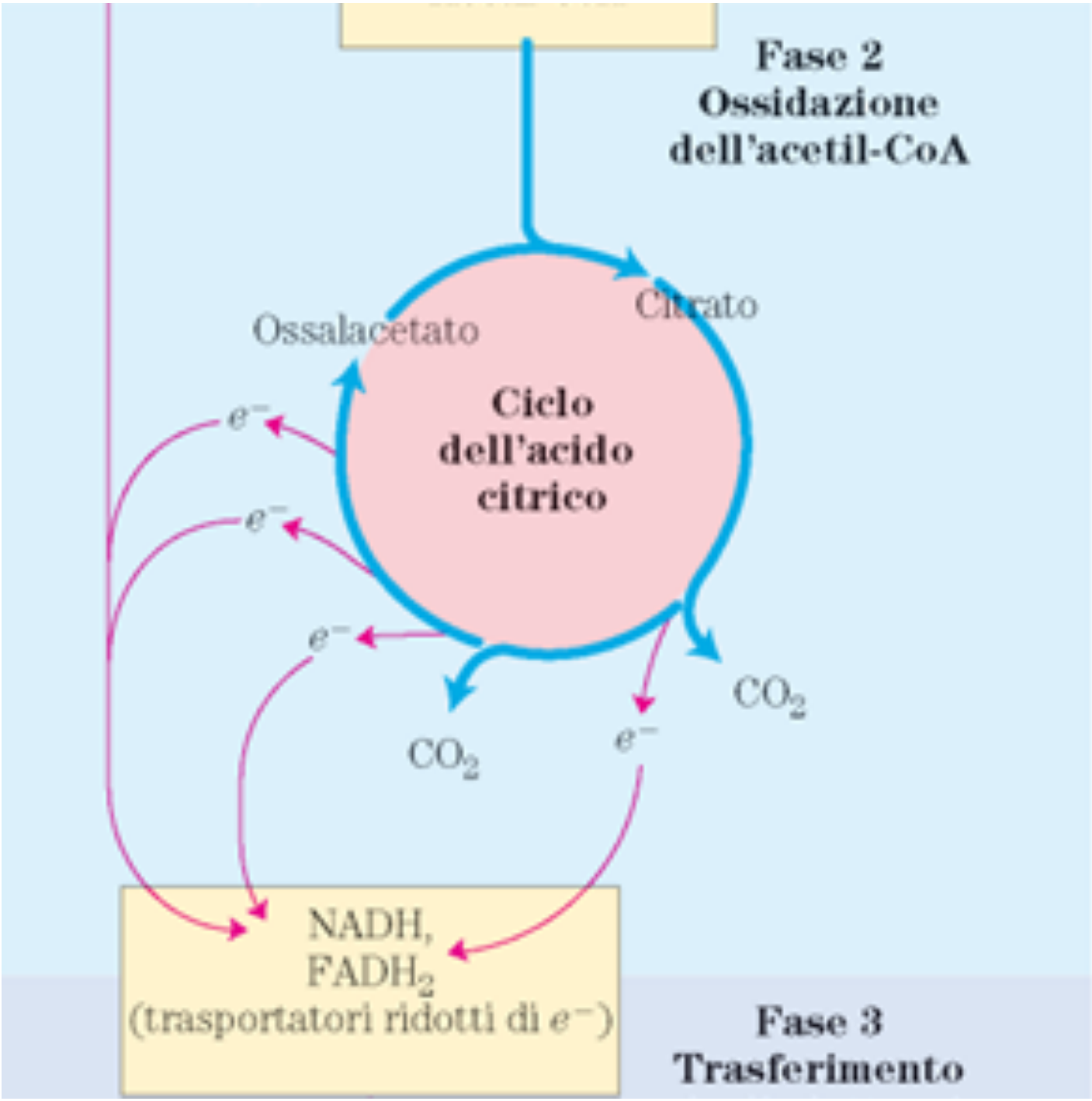
- Carboidrati → glucosio, fruttosio, galattosio
- Proteine → amminoacidi
- Lipidi → glicerolo, acidi grassi



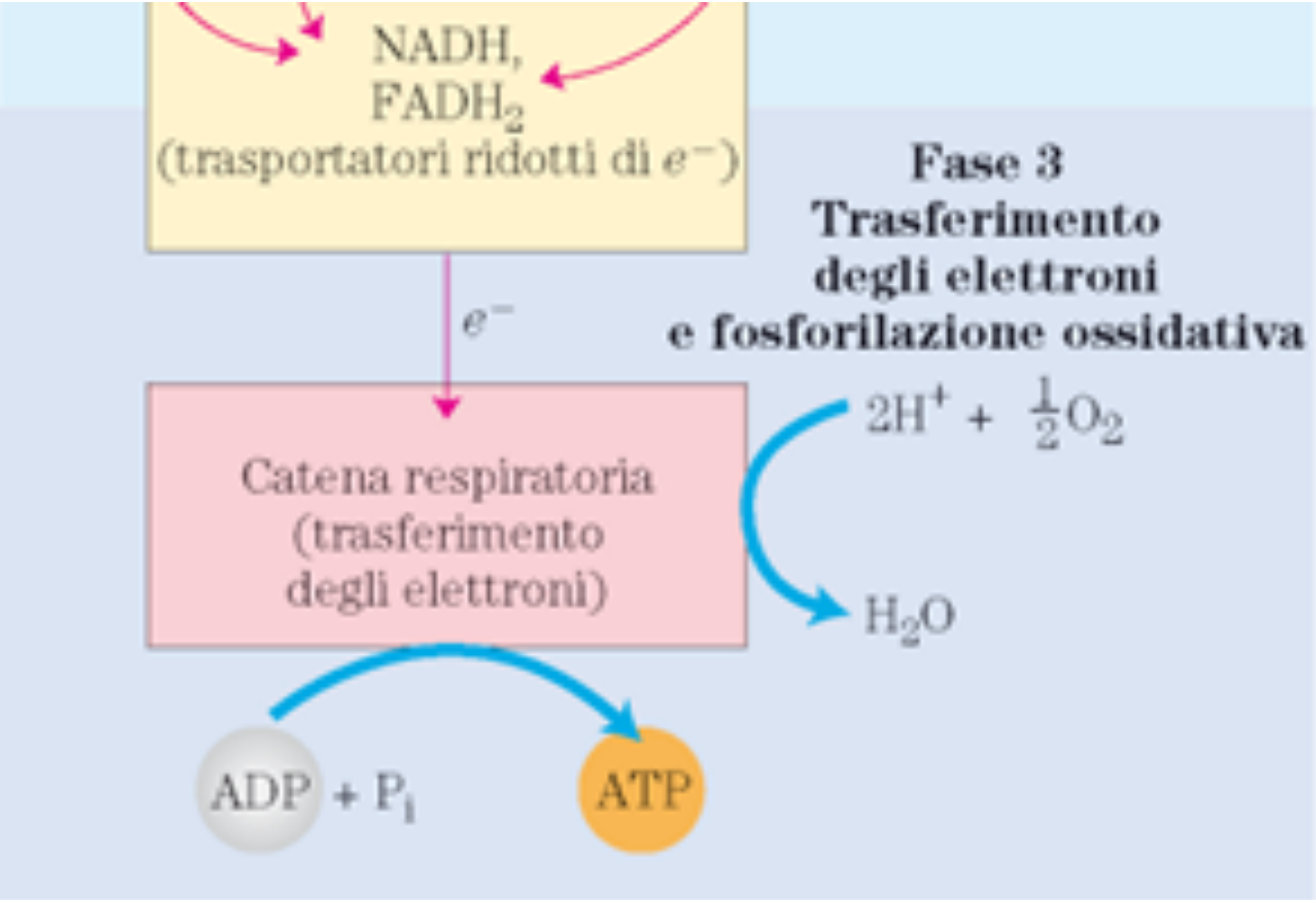
I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014



I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014



I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014



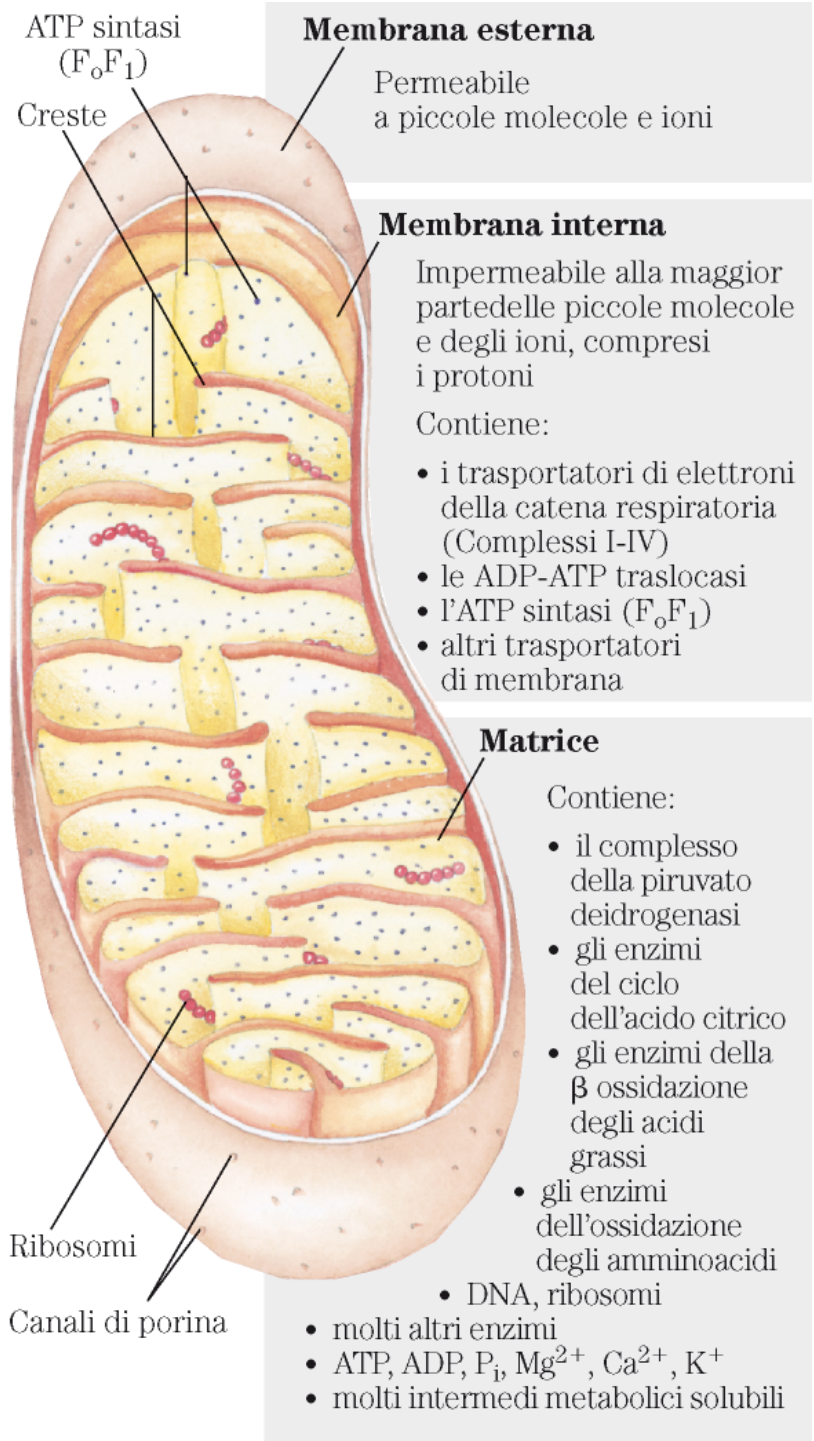
I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014

Le vie metaboliche attraverso cui si realizzano le ossidazioni terminali sono:

-**Ciclo dell'acido citrico** (o **ciclo degli acidi tricarbossilici**, o **ciclo di Krebs**): via attraverso cui l'acetil CoA viene ossidato a CO_2 (matrice mitocondriale)

-**Catena respiratoria:** via attraverso cui gli atomi di H passano dai coenzimi ridotti all'O_2 con formazione di H_2O (membrana mitocondriale interna)

-**Fosforilazione ossidativa:** reazioni accoppiate alla catena respiratoria attraverso cui l'energia chimica liberata nel trasferimento degli e^- sull'O_2 viene utilizzata per la sintesi di ATP (membrana mitocondriale interna)



I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014

Ossidazione dell'acetilCoA a CO_2

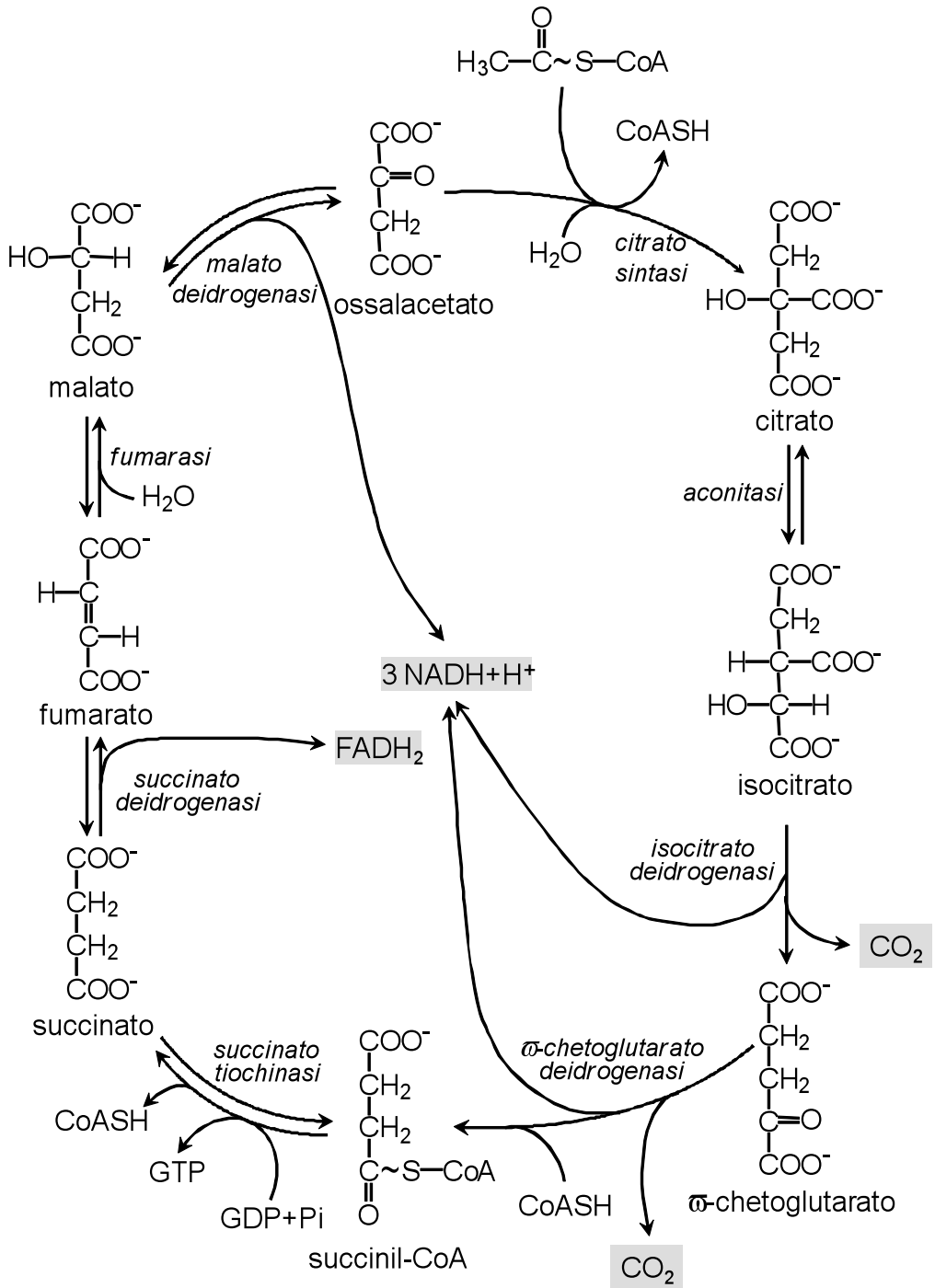
• Questo avviene nel **CICLO DI KREBS**
(detto anche **CICLO DEGLI ACIDI TRICARBOSSILICI**
o **CICLO DELL'ACIDO CITRICO)**

• Via metabolica finale sulla quale convergono il metabolismo ossidativo di zuccheri, acidi grassi e amminoacidi

• E' confinato nei **MITOCONDRI, quindi in stretta** vicinanza della catena respiratoria

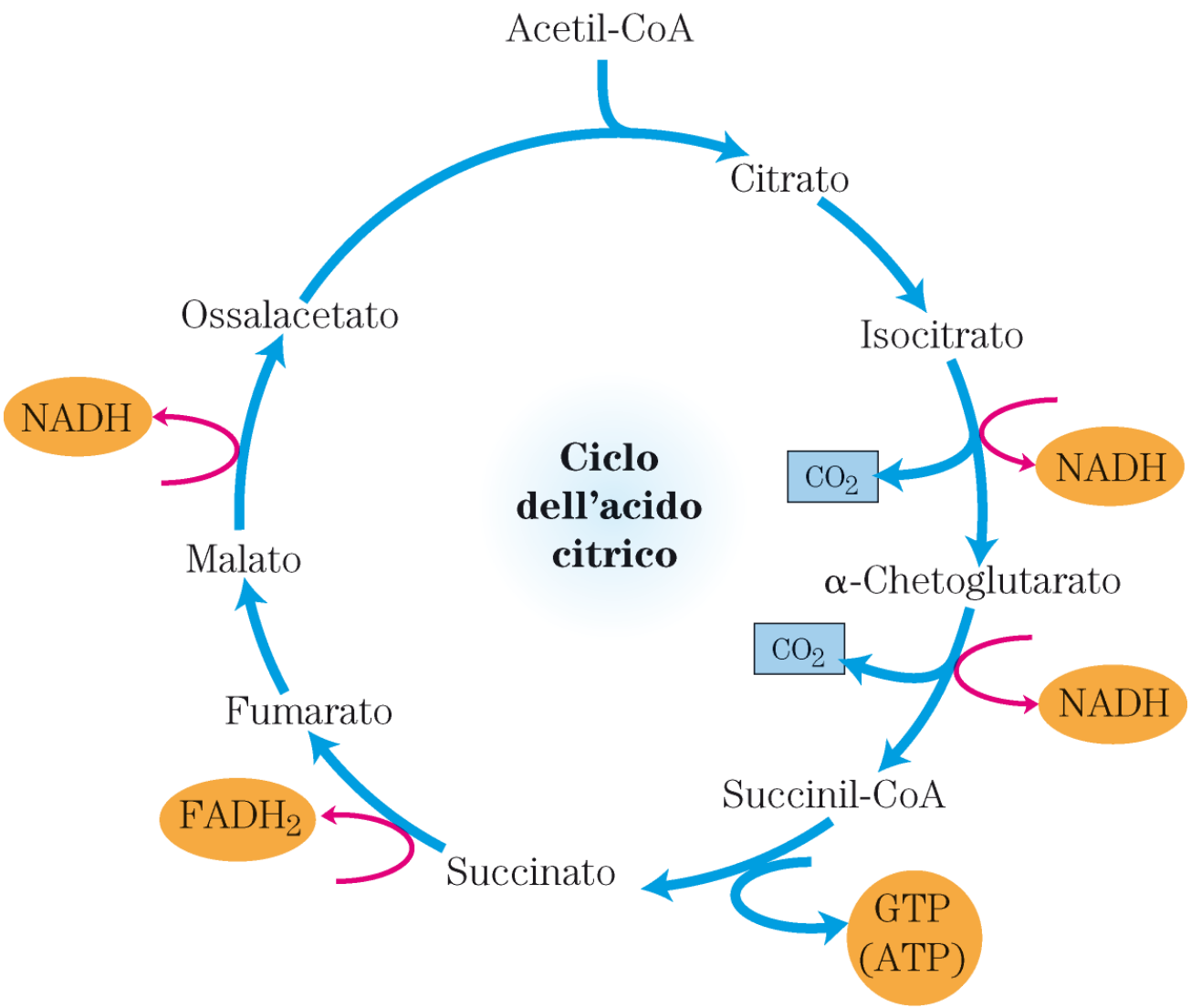
• Il ciclo di Krebs parte dall'ac. ossalacetico che condensa con l'acetilCoA a formare ac. citrico.

• Alla fine del ciclo viene restituito l'acido ossalacetico



Biochimica e Biologia per le professioni sanitarie, McGraw-Hill

$$\text{AcetilCoA} + 3NAD^+ + FAD + GDP + Pi + 2H_2O \rightarrow$$
$$2\ CO_2 + 3\ NADH + 3\ H+ + FADH_2 + GTP + CoA$$

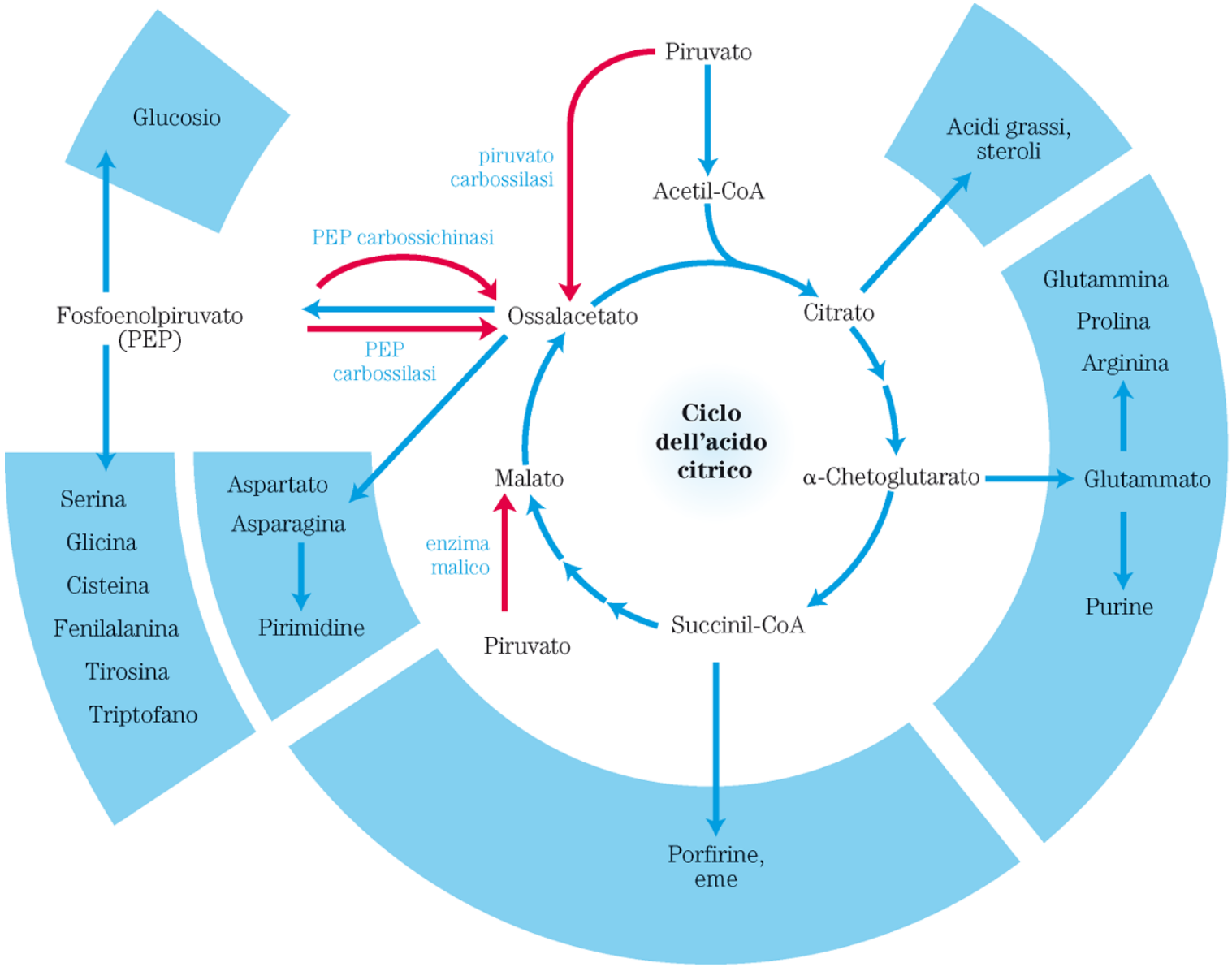


Ciclo di Krebs: processo anfibolico

- Via metaboilica che ossida (***catabolismo***) substrati provenienti da varie tappe metaboliche cellulari (piruvato, acetil CoA,…)

- Via metabolica che fornisce importanti precursori per ***vie anaboliche*** (biosintesi del glucosio, degli amminoacidi, delle porfirine)

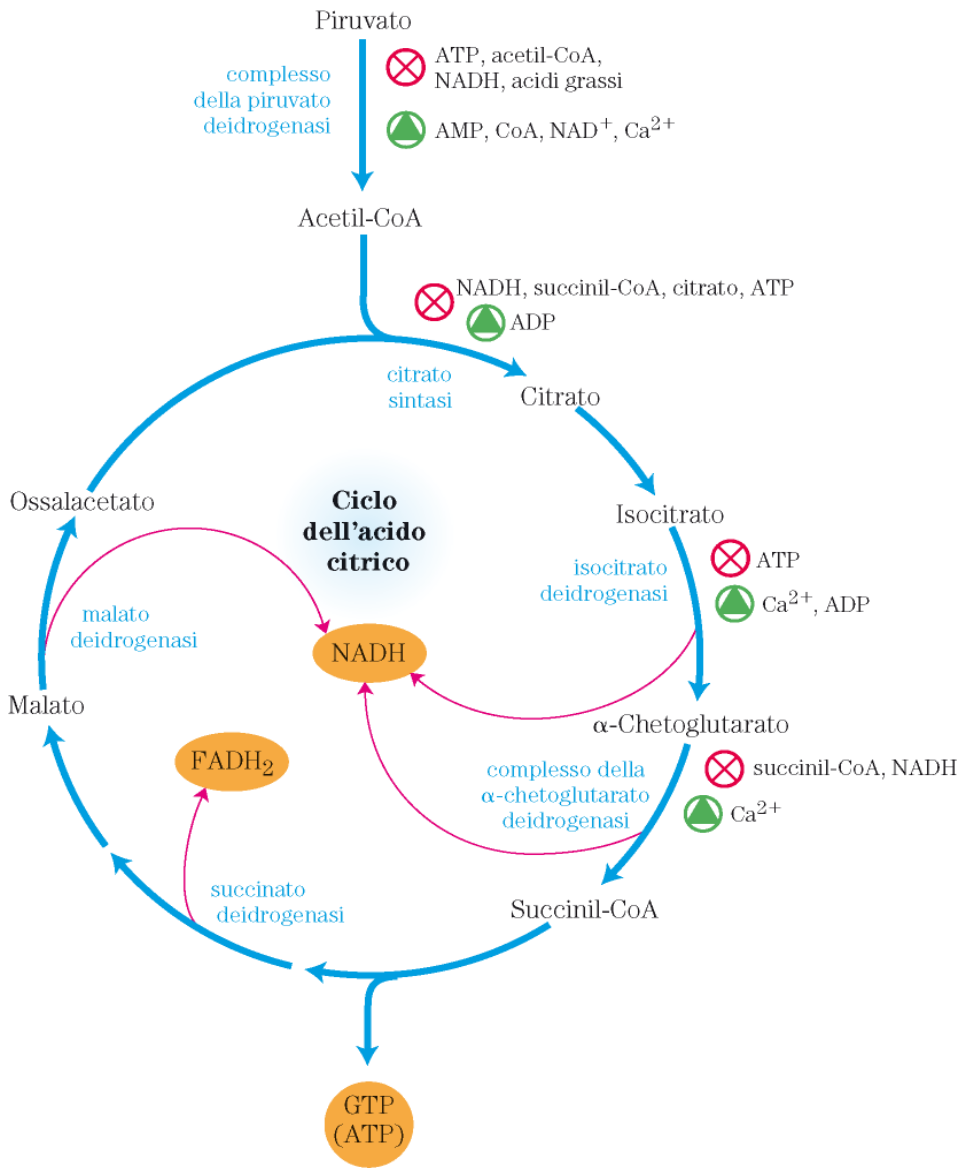
I componenti del ciclo di Krebs sono importanti intermedi biosintetici



Regolazione del ciclo di Krebs

Elevati livelli di NADH(H+)/NAD+ e di ATP/ADP+AMP rallentano il ciclo

Bassi livelli di NADH(H+)/NAD+ e di ATP/ADP+AMP, indice di richiesta energetica, accellerano il ciclo



I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014

TABELLA 16.3 **Correlazioni tra lo stato metabolico di una cellula e i rapporti ATP/ADP e NADH/NAD^+**

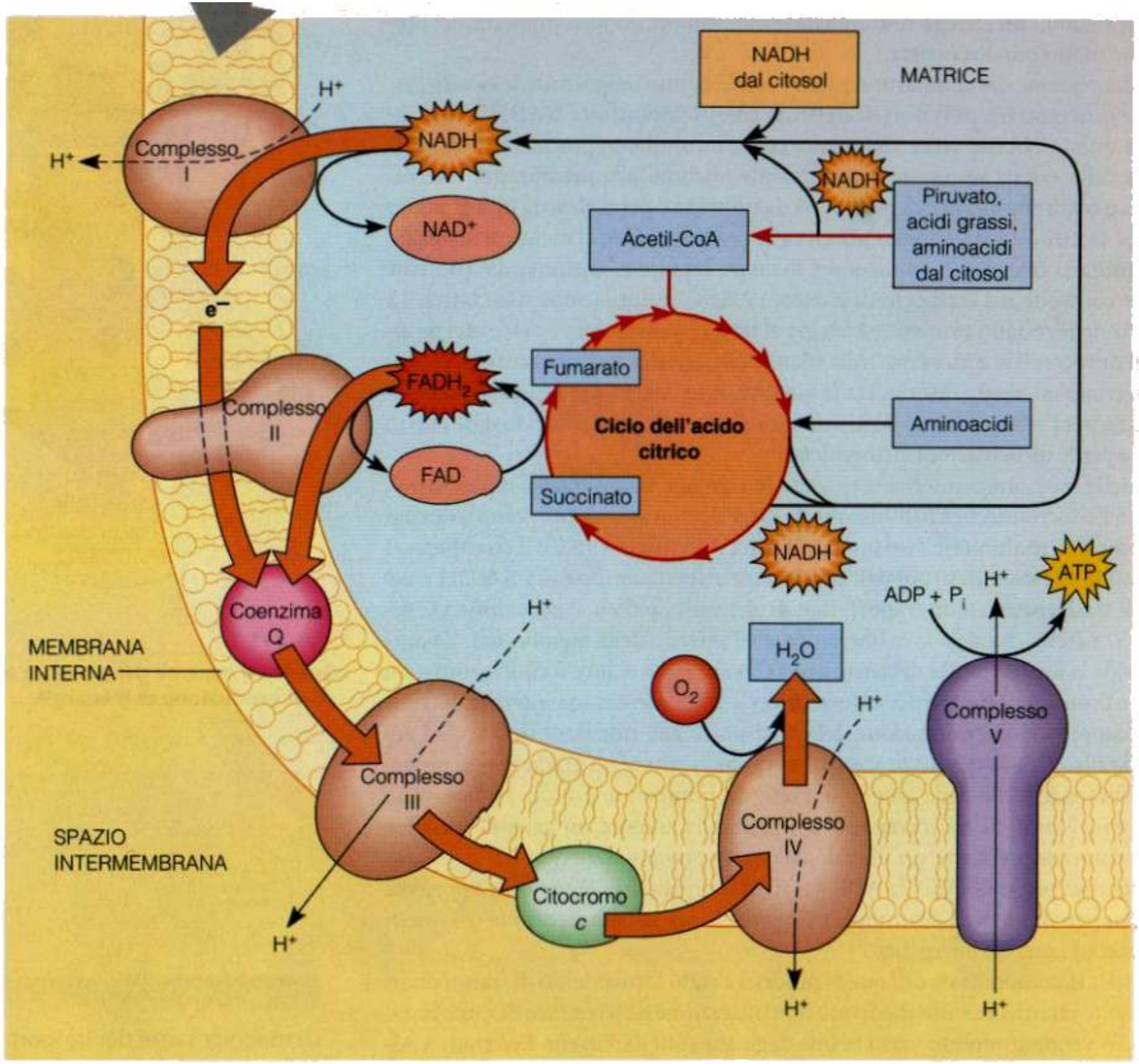
Cellule a riposo
Richiedono e utilizzano relativamente poca energia
Alti livelli di ATP, bassi di ADP implicano elevato ATP/ADP
Alti livelli di NADH, bassi di NAD^+ implicano elevato NADH/NAD^+
Cellule molto attive
Richiedono e usano più energia della cellula a riposo
Bassi livelli di ATP, alti di ADP implicano basso ATP/ADP
Bassi livelli di NADH, alti di NAD^+ implicano basso NADH/NAD^+

Terza fase della respirazione cellulare:

Rigenerazione dei coenzimi ridotti, liberazione di energia e sintesi di ATP

I coenzimi ridotti si riossidano donando gli atomi di H ai componenti della CATENA RESPIRATORIA.

A questo livello, gli e- vengono trasportati lungo gli elementi della catena respiratoria fino all'accettore finale che è l'O_2.


NADH
dal citosol
MATRICE
H+
H+
Complesso
I
NADH
NAD+
NADH
Piruvato,
acidi grassi,
aminoacidi
dal citosol
Acetil-CoA
e−
FADH2
Fumarato
Complesso
II
Ciclo dell'acido
citrico
Aminoacidi
FAD
Succinato
NADH
ATP
ADP + Pi
H+
Coenzima
Q
H+
MEMBRANA
INTERNA
H2O
O2
H+
Complesso
V
Complesso
III
Complesso
IV
SPAZIO
INTERMEMBRANA
Citocromo
c
H+
H+
H+

(b)

• Durante il trasporto degli e- nella catena respiratoria, si libera energia che viene usata in parte per sintetizzare ATP (a partire da ADP e Pi) mediante un processo detto **FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA**

• Parte dell' energia viene rilasciata come calore (→ temperatura corporea)

• L'ATP viene rigenerato per lo più proprio nella fosforilazione ossidativa e solo in piccola parte direttamente in altre reazioni come la glicolisi e il ciclo di Krebs (**fosforilazione a livello del substrato)**

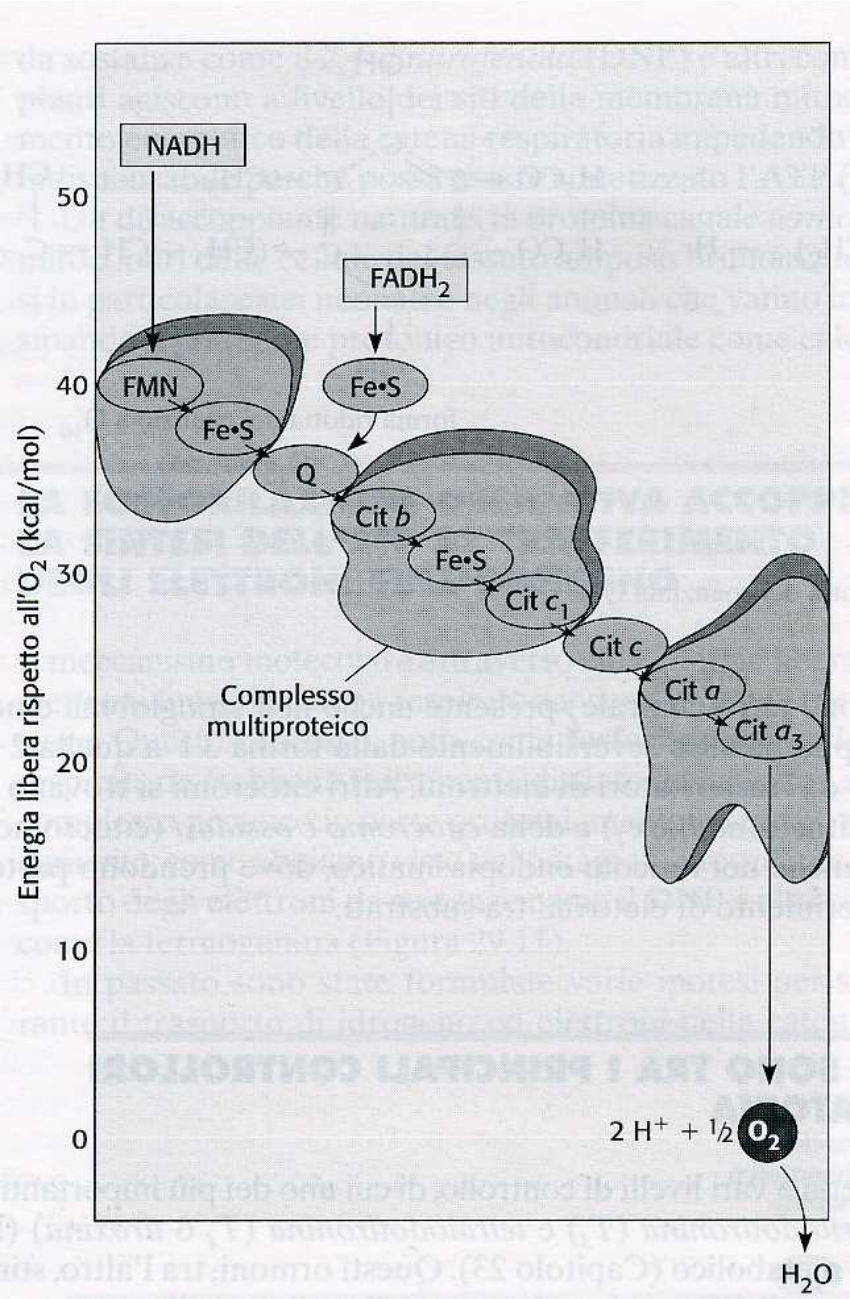
CATENA RESPIRATORIA

• E' costituita da una serie di trasportatori di atomi di H o e- disposti nella membrana mitocondriale interna

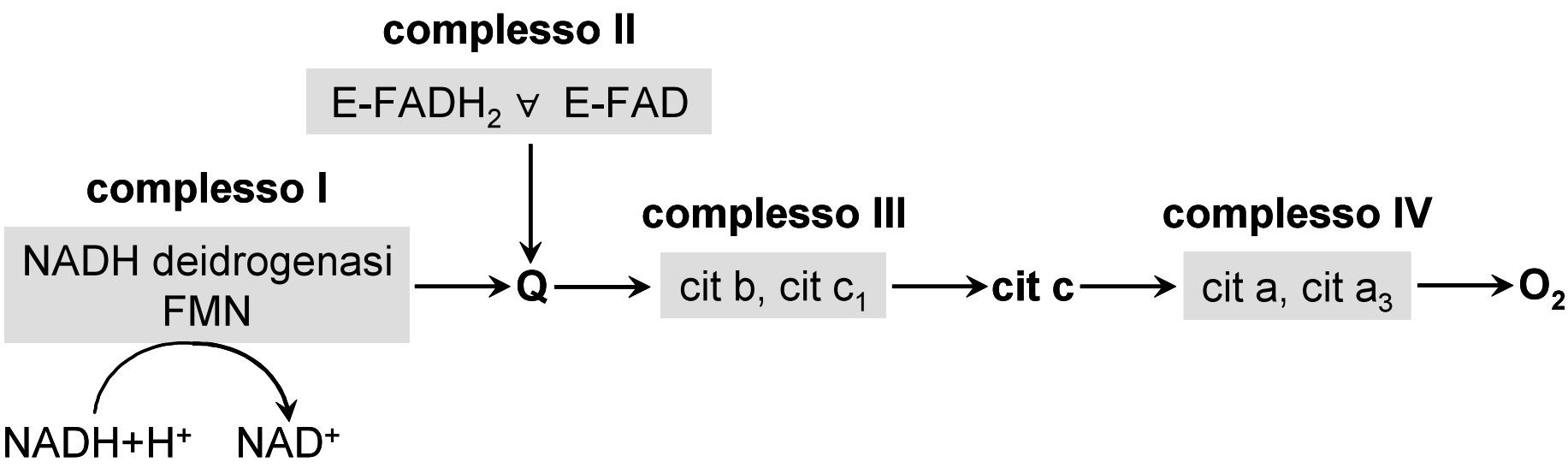
•Tali trasportatori sono **proteine con l'eccezione** dell'ubichinone (detto anche coenzima Q) che è un lipide

• Ricevono tali H/e- dai coenzimi ridotti NADH e $FADH_2$ presenti nella matrice mitocondriale

• I trasportatori della catena respiratoria sono organizzati in **3 complessi** (complessi I, III e IV), ciascuno costituito da diverse subunità, con diversi gruppi trasportatori di H/e

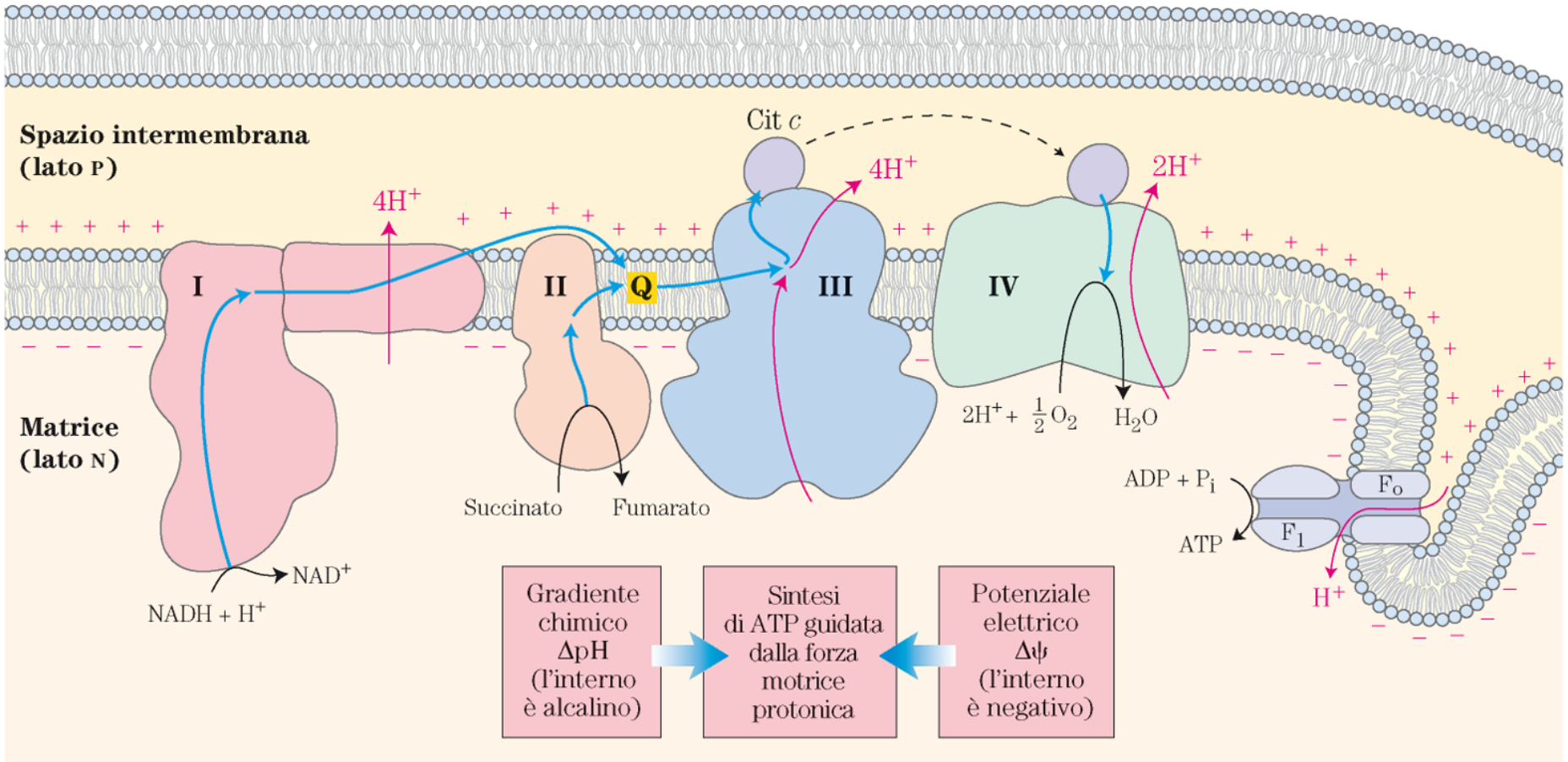


Complessi della catena respiratoria



Fra i complessi I e III si trova il CoQ (ubichinone), mentre fra i complessi III e IV si trova il citocromo c isolato

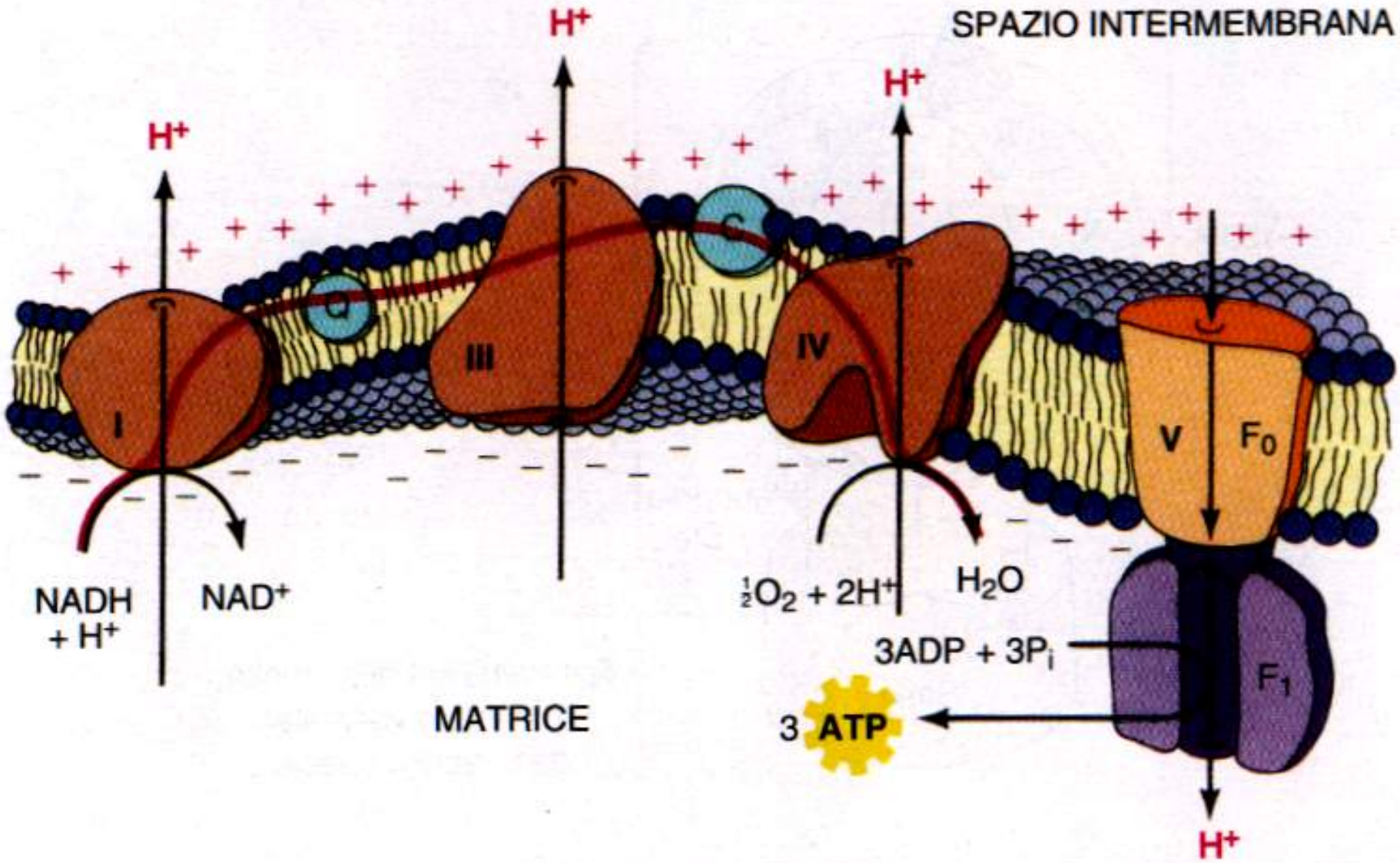
Complessi della catena respiratoria



Durante il trasporto degli e-, i 3 complessi I, III e IV utilizzano l' energia che si libera dal trasporto degli e- stessi per trasferire protoni dalla matrice allo spazio intermembrana del mitocondrio.

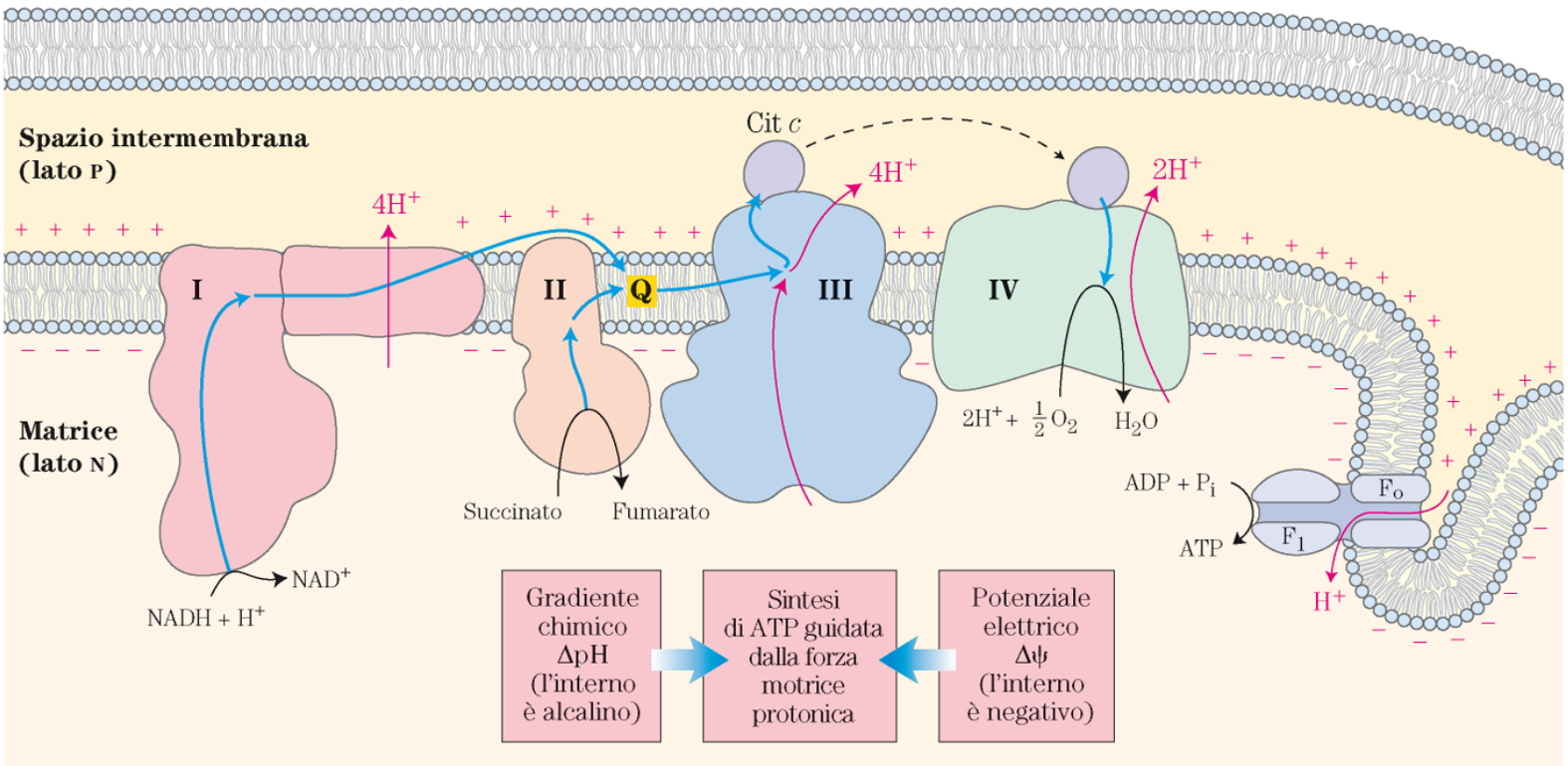
Agiscono quindi da **pompe protoniche**

I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014


SPAZIO INTERMEMBRANA
H+
H+
H+
I
III
IV
V
F0
F1
NADH
+ H+
NAD+
½O2 + 2H+
H2O
3ADP + 3Pi
3 ATP
MATRICE
H+

• **Complesso I: riceve 2 atomi di H (2 e^- + 2 H^+) dal NADH** e li passa al CoQ. Contemporaneamente, trasferisce 4H^+ nello spazio intermembrana del mitocondrio (*pompa protonica)*

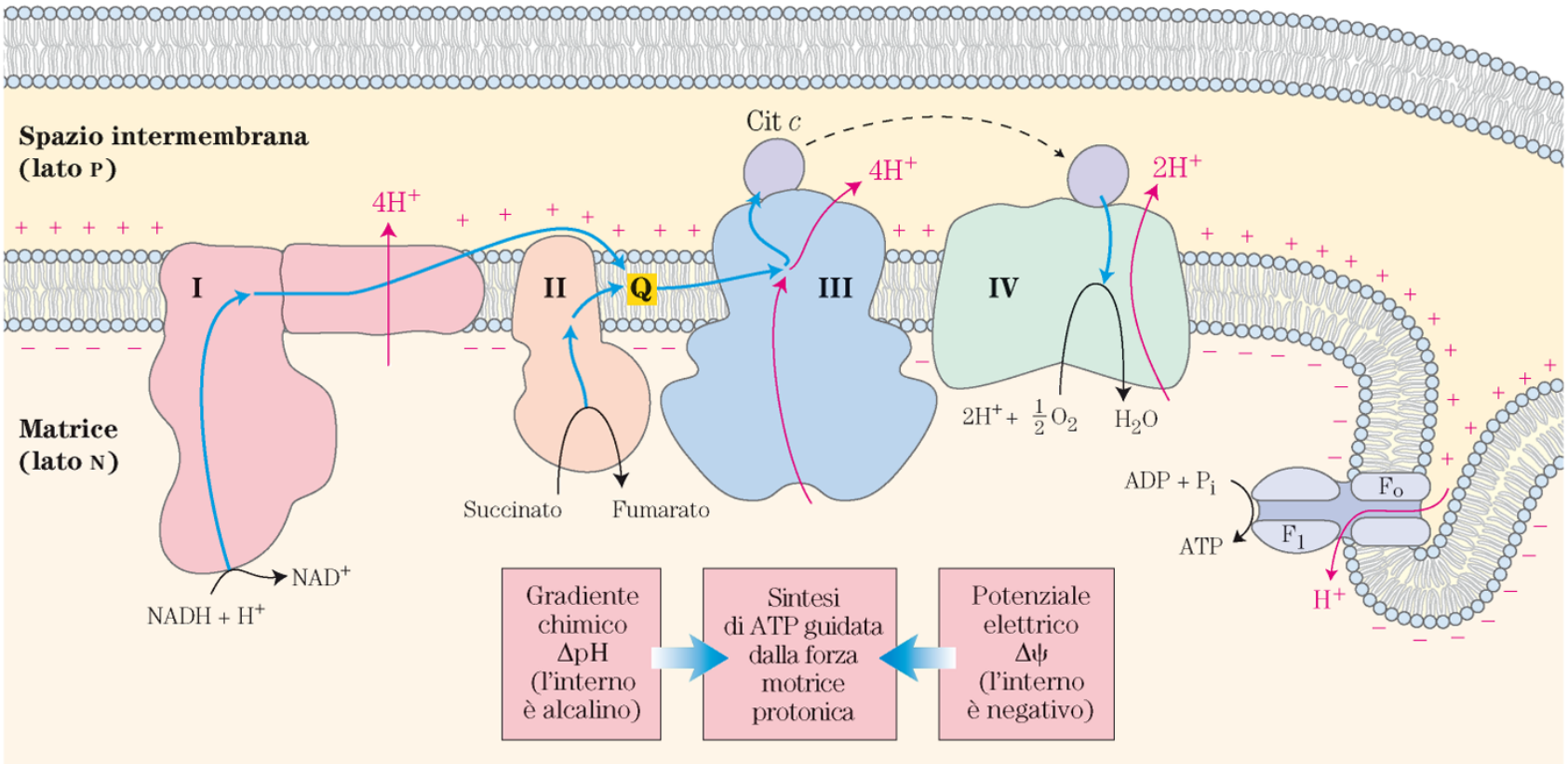
• Il **CoQ (o ubichinone) ridotto separa gli e- dai H^+**. Cede i 2 e^- al complesso III mentre i 2 H^+ sono liberati nella matrice mitocondriale



I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014

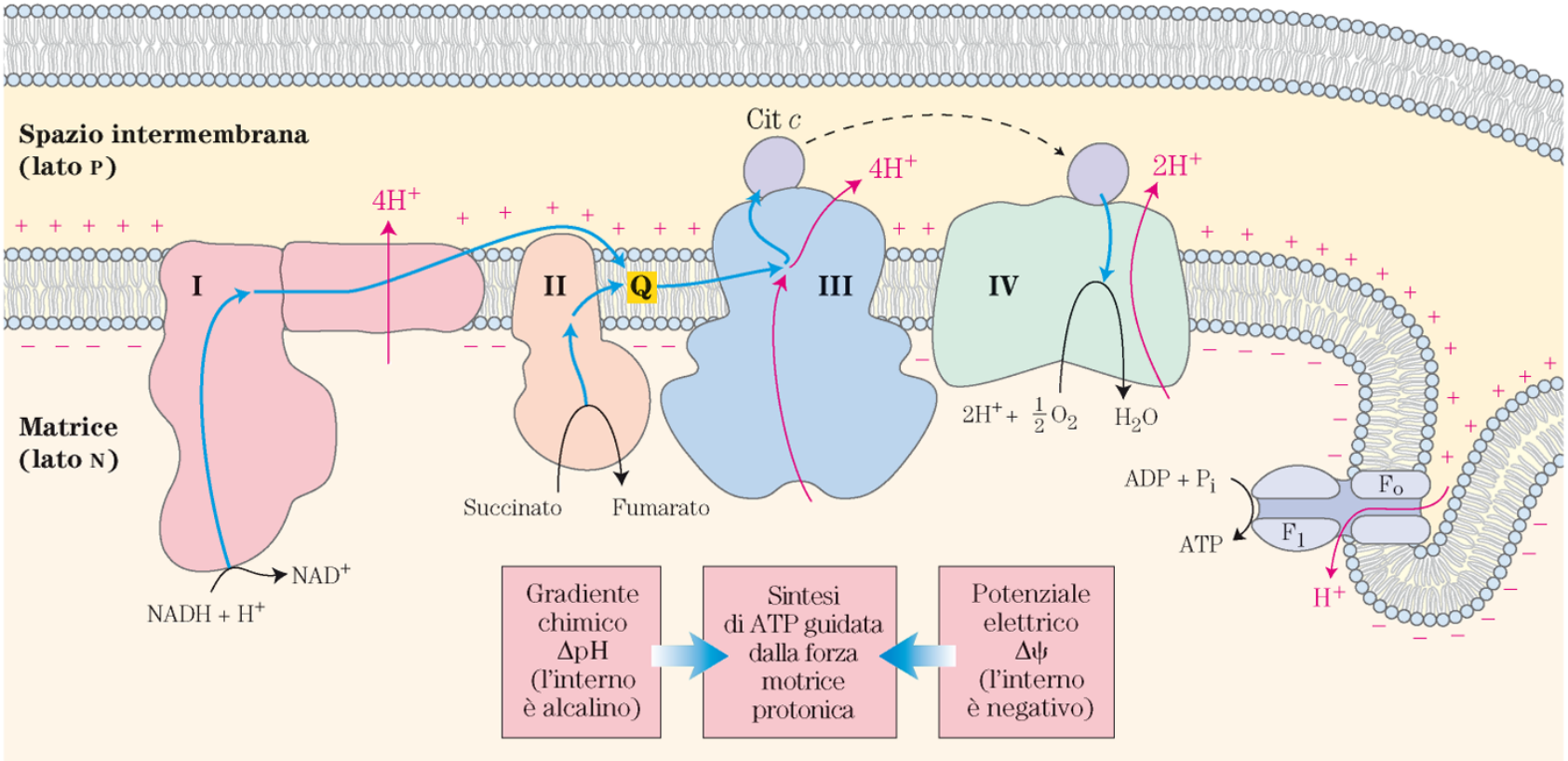
• **Complesso III (citocromo c reduttasi):** trasferisce gli e^- al **citocromo c**. Contemporaneamente, trasferisce $4H^+$ nello spazio intermembrana del mitocondrio (*pompa protonica)*

Citocromo c: riceve gli e- dal complesso III e li trasferisce al complesso IV



I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014

Complesso IV (citocromo c ossidasi): trasferisce gli e- all' O_2. Per formare una molecola di H_2O devono essere trasferiti ad un atomo di ossigeno (1/2 O_2) 2 e- cui si aggiungono 2 H^+ (predentemente rilasciati nella matrice mitocondriale a livello del CoQ). Contemporaneamente, trasferisce $2H^+$ nello spazio intermembrana del mitocondrio (*pompa protonica)*



I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014

- La catena respiratoria riceve equivalenti riducenti non solo dal coenzima NADH (a livello del complesso I) ma anche dal coenzima $FADH_2$

- Però i H (2 e- + 2 H^+) del $FADH_2$ entrano nella catena respiratoria a livello del CoQ, saltando quindi il passaggio attraverso il complesso I

- Per ogni **NADH riossidato nella catena** respiratoria vengono pompati dalla matrice mitocondriale allo spazio intermembrana **10 H^+ (4+4+2)**

- Per ogni **$FADH_2$ riossidato nella catena** respiratoria vengono invece pompati solo **6 H^+ (4+2)**

- Si crea così una differenza di concentrazione degli H^+ fra i 2 lati della membrana mitocondriale interna (gradiente elettrochimico)

- L' energia rilasciata dal trasferimento degli e- dai coenzimi ridotti all' O_2 viene in parte conservata nella creazione di tale gradiente protonico (energia potenziale chimica)

FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA:
modello chemiosmotico di Mitchell

- Secondo questo modello, l'energia elettrochimica del gradiente protonico viene utilizzata per sintetizzare legami ad alta energia

- In particolare, per ritornare nella matrice mitocondriale i protoni passano attraverso un "canale protonico" dell' **ATP sintasi**, energia liberata usata dall' **ATP sintasi** per sintetizzare ATP a partire da ADP e Pi

ATP-sintasi

- E' formata da 2 componenti principali, Fo e F1, unite da uno stelo

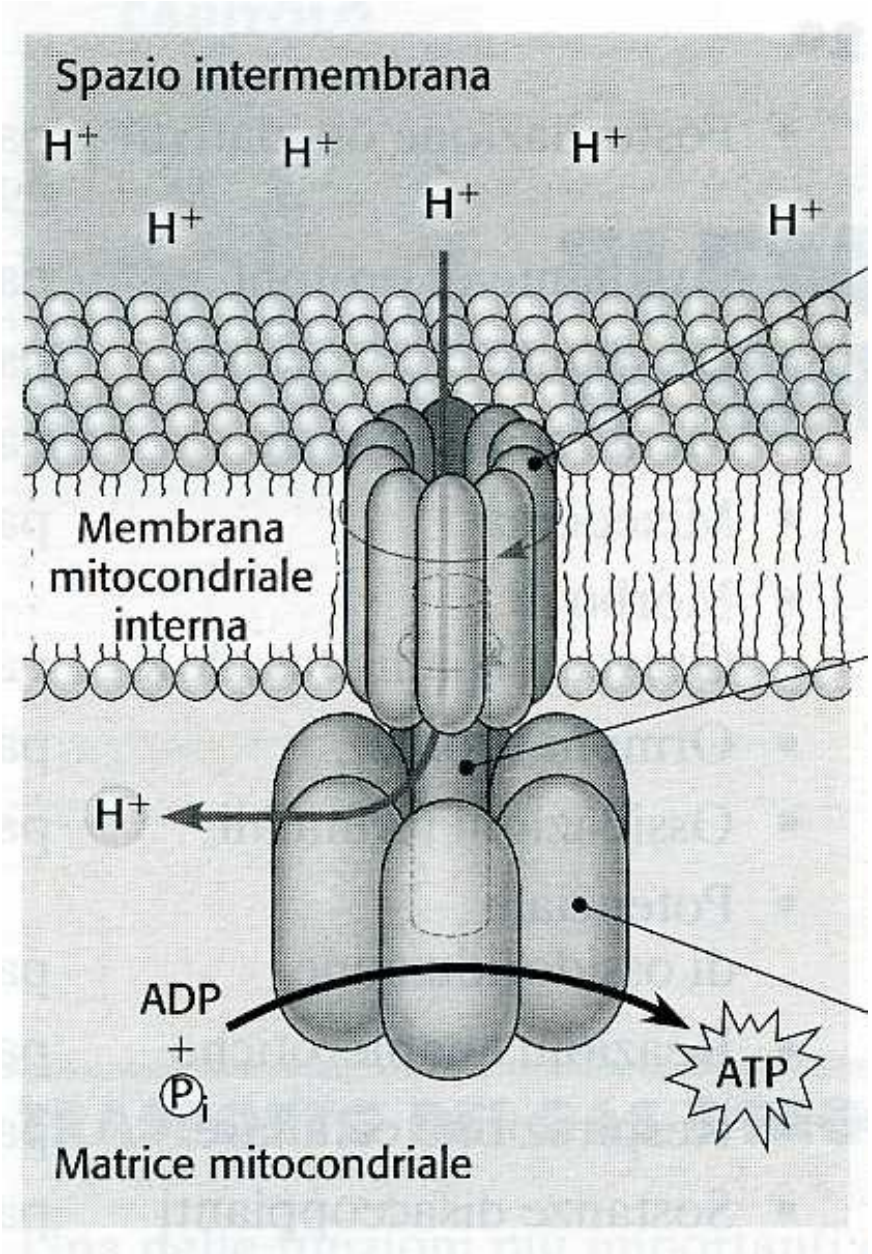
- Sia Fo e F1 sono costituite da diverse subunità

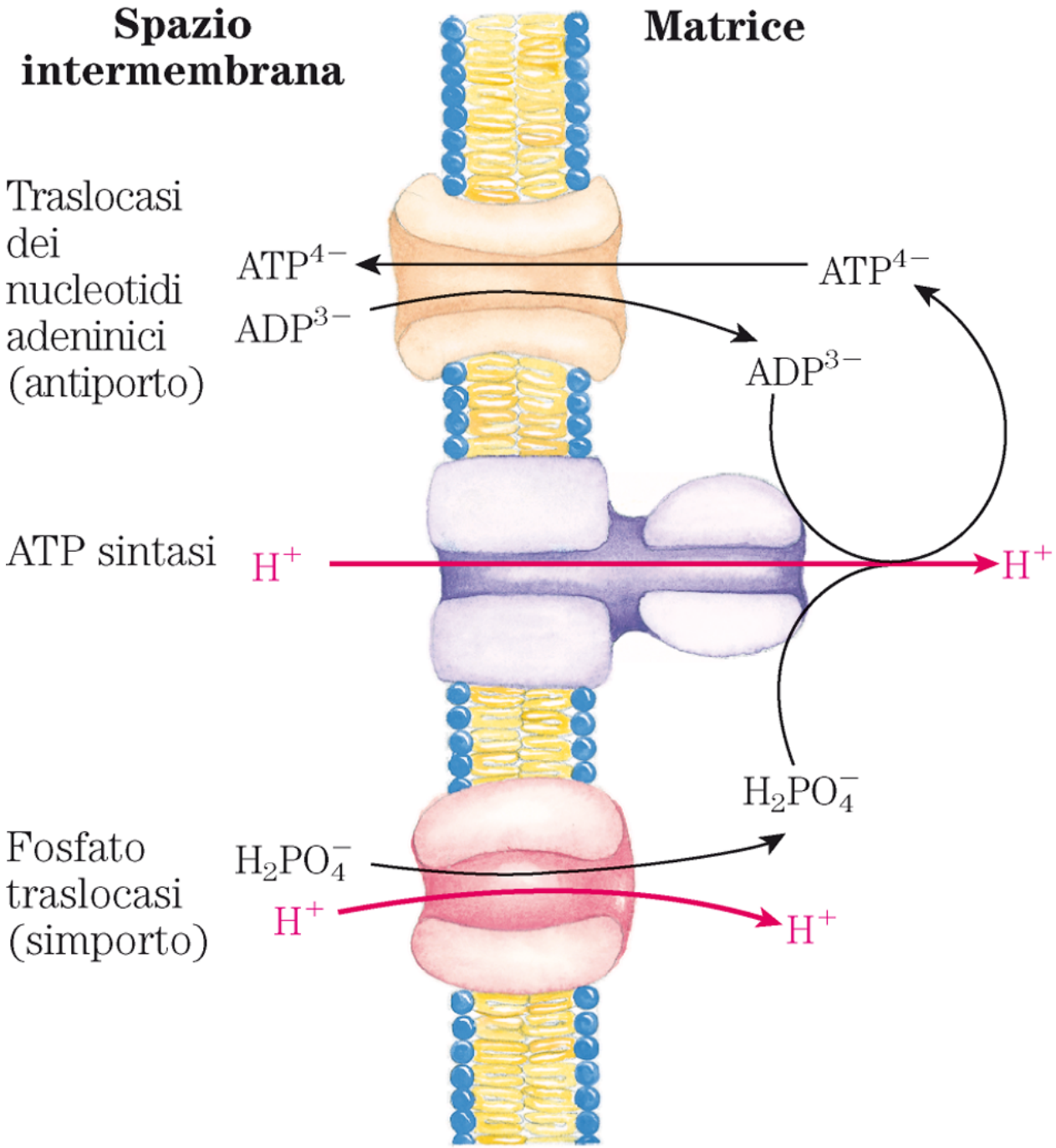
- Il complesso Fo è disposto attraverso la membrana mitocondriale interna e contiene il canale protonico

- Il complesso F1, invece, sporge nella matrice mitocondriale e possiede siti catalitici per la sintesi di ATP (a partire da ADP e Pi)

• Quando i protoni passano attraversano il complesso Fo si hanno modificazioni conformazionali del complesso Fo.

• Tali modificazioni conformazionali si trasmettono al complesso F1 che sintetizza ATP





I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014

Il numero di protoni richiesti per la sintesi di una molecola di ATP è di 4

- Quindi, dall' ossidazione di una molecola di **NADH si ottengono 10/4=2,5 molecole di** ATP, mentre dall' ossidazione di una molecola di **$FADH_2$ se ne ottengono 6/4=1,5**

RESA ENERGETICA DEL CICLO DI KREBS

- 3 NADH → 3 x 2,5 ATP → 7,5 ATP
- 1 FADH2 → 1 x 1,5 ATP → 1,5 ATP
- 1 GTP → 1 ATP → 1 ATP

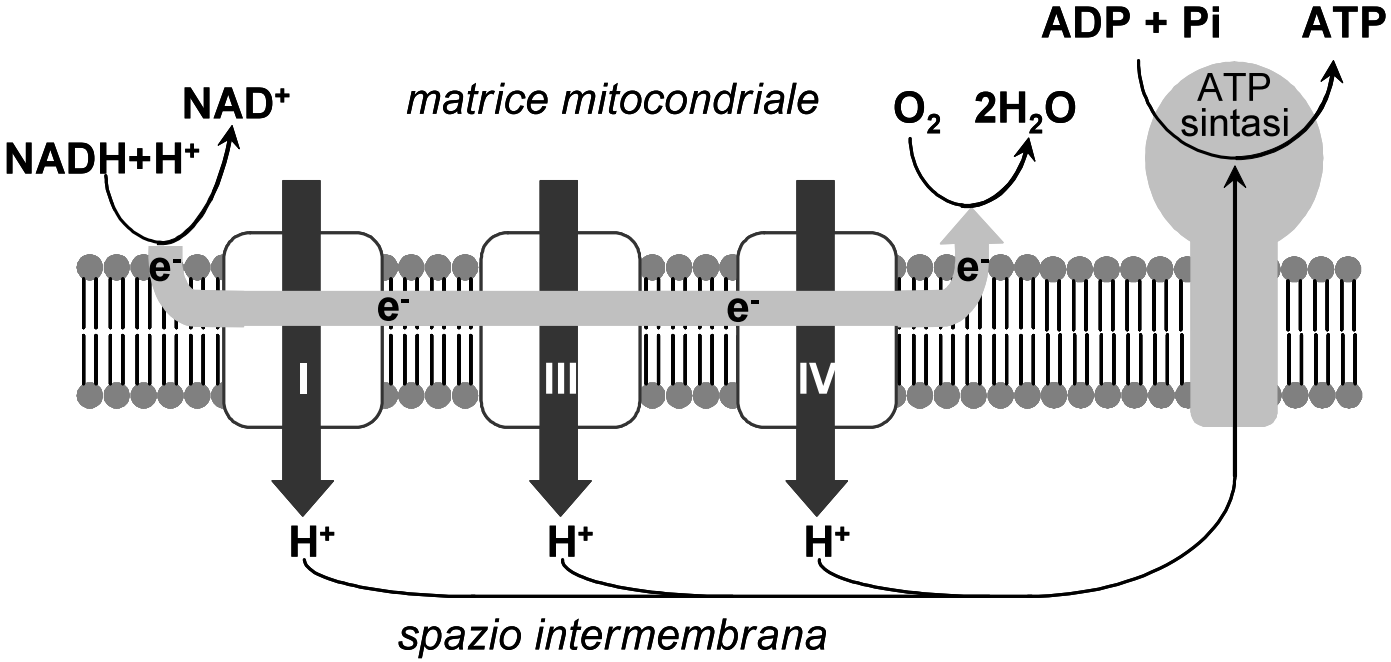
---

10 ATP

I nucleotidi sono interconvertibili:

GTP + ADP → ATP + GDP

La **fosforilazione ossidativa** accoppia la sintesi dell'ATP al trasferimento degli elettroni sull'O_2



Catena di trasporto degli elettroni: trasporto degli e- e pompaggio di protoni (H^+) che crea un gradiente di ioni H^+ ai due lati della membrana

Fosforilazione ossidativa: sintesi dell'ATP alimentata dal riflusso di ioni H^+ attraverso la membrana (chemioosmosi)

REGOLAZIONE

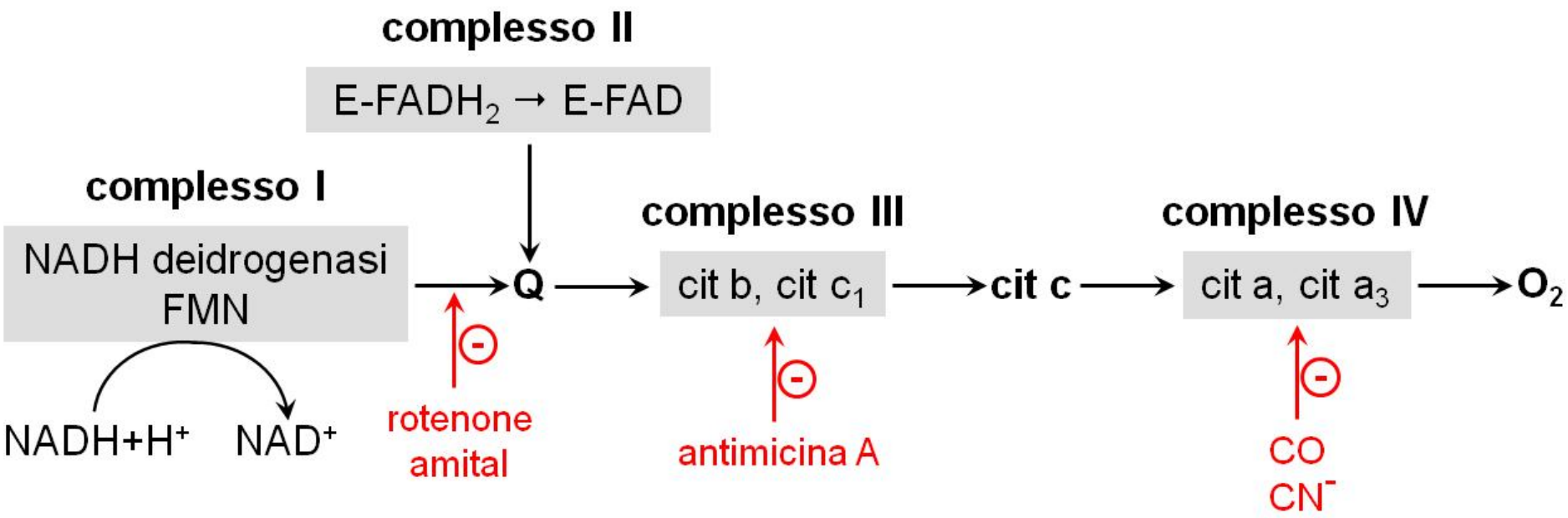
- Catena respiratoria, fosforilazione ossidativa sono strettamente interdipendenti

- Sono controllate dalla disponibilità dei propri substrati, cioè:

- coenzimi ridotti NADH e $FADH_2$ (ciclo di Krebs)
- O_2
- ADP e Pi

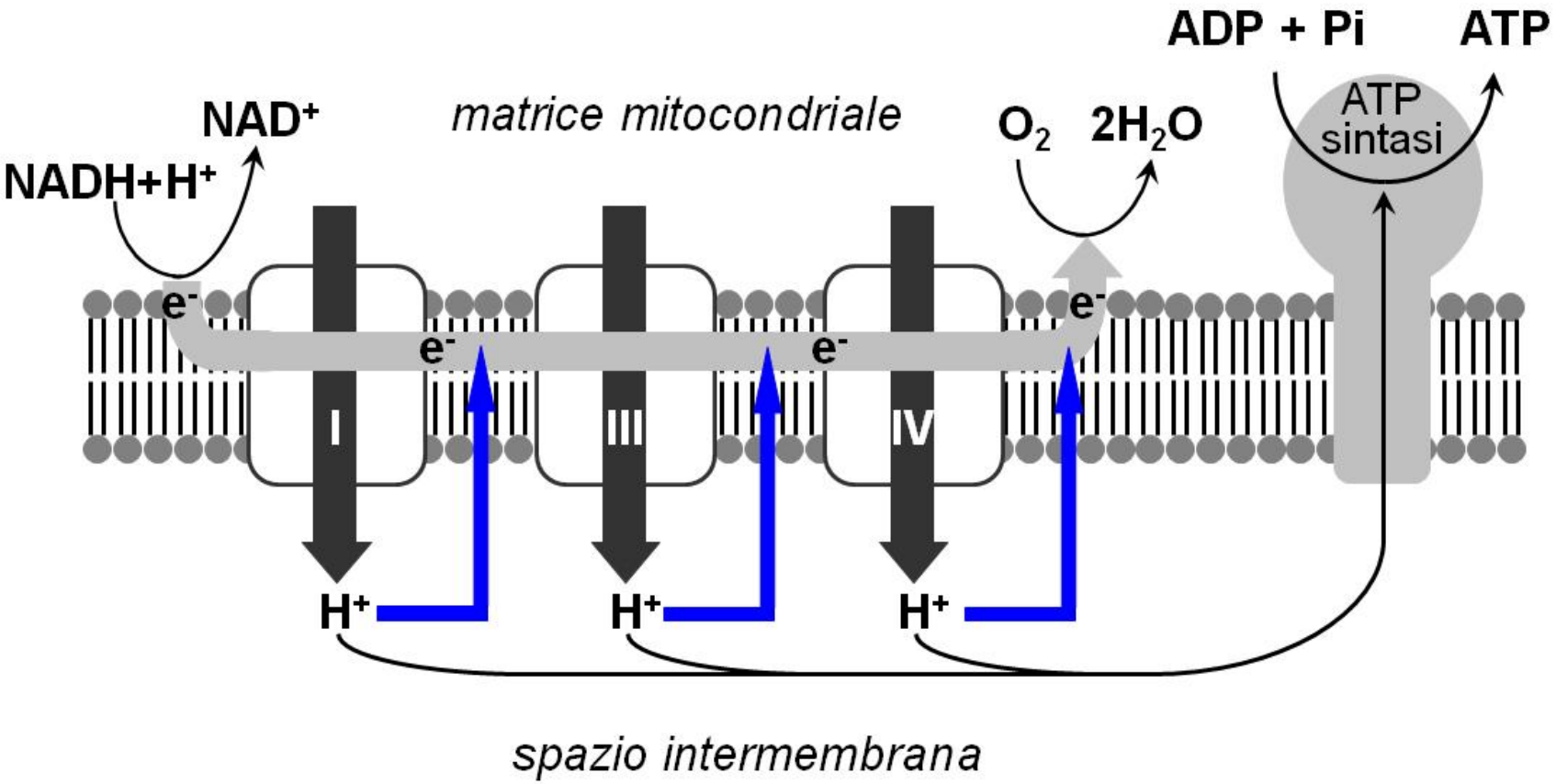
Alcuni inibitori della catena respiratoria

Gli inibitori bloccano il flusso degli elettroni attraverso la catena respiratoria



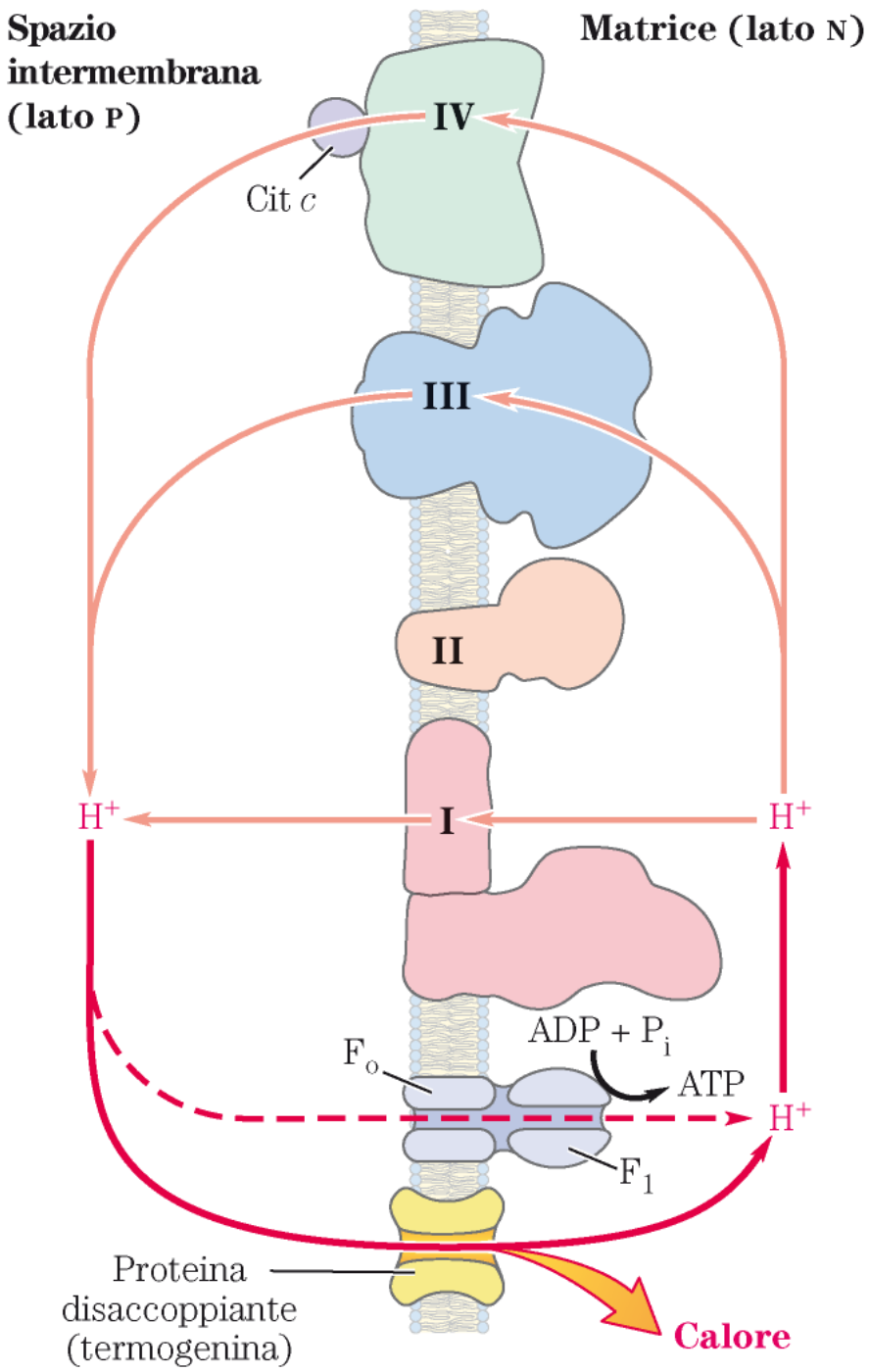
Biochimica e Biologia per le professioni sanitarie, McGraw-Hill

I disaccoppianti (oligomicina, *p*-nitrofenolo, ...) non influenzano il flusso degli elettroni attraverso la catena respiratoria, ma favoriscono il rientro dei protoni dallo spazio intermembrana alla matrice mitocondriale, diminuendone il flusso attraverso la ATP sintasi. Il risultato è una diminuita sintesi di ATP.



Biochimica e Biologia per le professioni sanitarie, McGraw-Hill

Generazione di calore mediante disaccoppiamento mitocondriale



I principi di biochimica di Lenhinger-Zanichelli, 2014