

# **Introduzione allo studio del metabolismo**

## **Parte I**

## FOTOTROFI

Le piante ed alcuni tipi di batteri ricavano l'energia libera dal Sole mediante la **fotosintesi**, un processo in cui l'energia luminosa è convertita in energia chimica (processo **esoergonico**). L'energia chimica viene successivamente utilizzata nei processi **endoergonici** come la capacità di produrre un **lavoro meccanico**, il **trasporto attivo** di molecole attraverso le membrane e la **biosintesi** di molecole complesse.

## CHEMIOTROFI

Ricavano l'energia libera necessaria per i processi **endoergonici**, dall'**ossidazione** dei **composti organici** (carboidrati, lipidi e proteine), ottenuti da altri organismi (processo **esoergonico**).

# Introduzione allo studio del metabolismo

## **METABOLISMO:**

Insieme delle reazioni chimiche che avvengono in un organismo

## **VIA METABOLICA:**

Successione di reazioni che convertono un composto **A** in un composto **X** attraverso un numero **n** di **stadi**



Una via metabolica deve soddisfare almeno **due requisiti**:

- 1) Le **reazioni** devono essere **specifiche**;
- 2) La **serie di reazioni** che costituiscono una via deve essere **termodinamicamente favorita**.

# METABOLISMO

Il metabolismo è il complesso dei processi mediante i quali gli organismi viventi producono ed utilizzano l'energia

## CATABOLISMO:

Insieme delle vie metaboliche che convertono composti **complessi** in composti più **semplici**

Insieme delle reazioni che operano l'**ossidazione** delle sostanze organiche complesse (processi **esoergonici**).

*(degradazione dei composti biologici; produzione di energia e potere riducente)*

## ANABOLISMO:

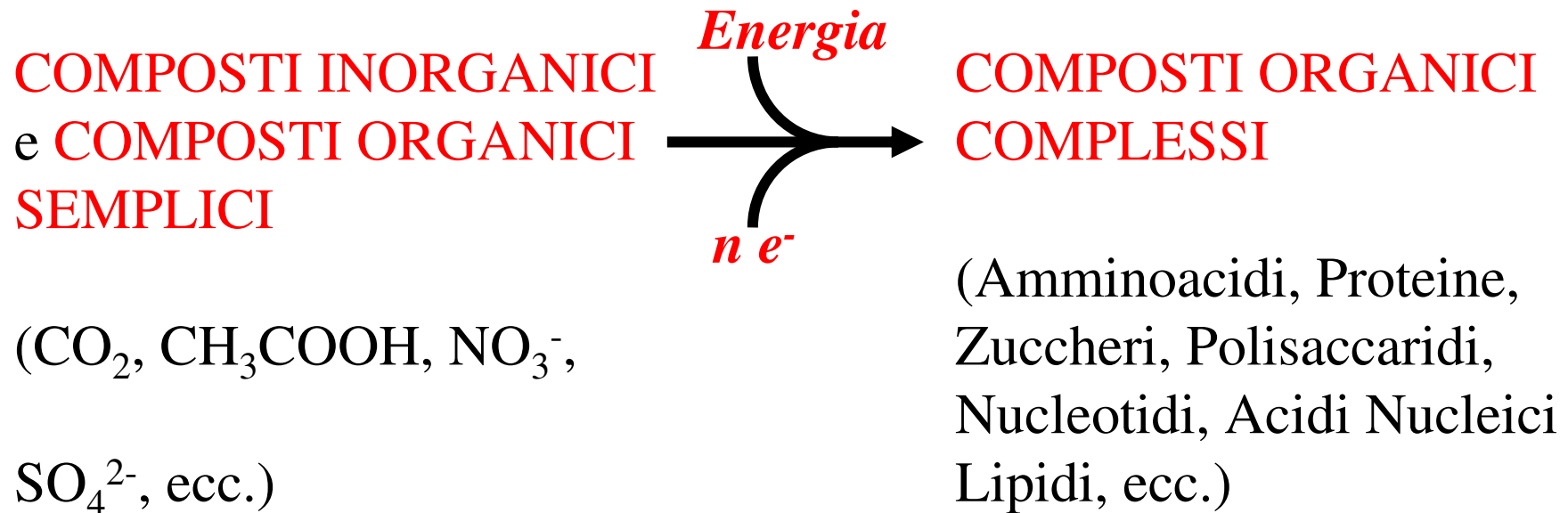
Insieme delle vie metaboliche che convertono composti **semplici** in composti più **complessi** (processi **endoergonici**).

Reazione di **riduzione**

*(sintesi dei composti biologici)*

## ANABOLISMO:

La conversione di composti semplici in composti più complessi **richiede energia** ed **elettroni** (**potere riducente**)

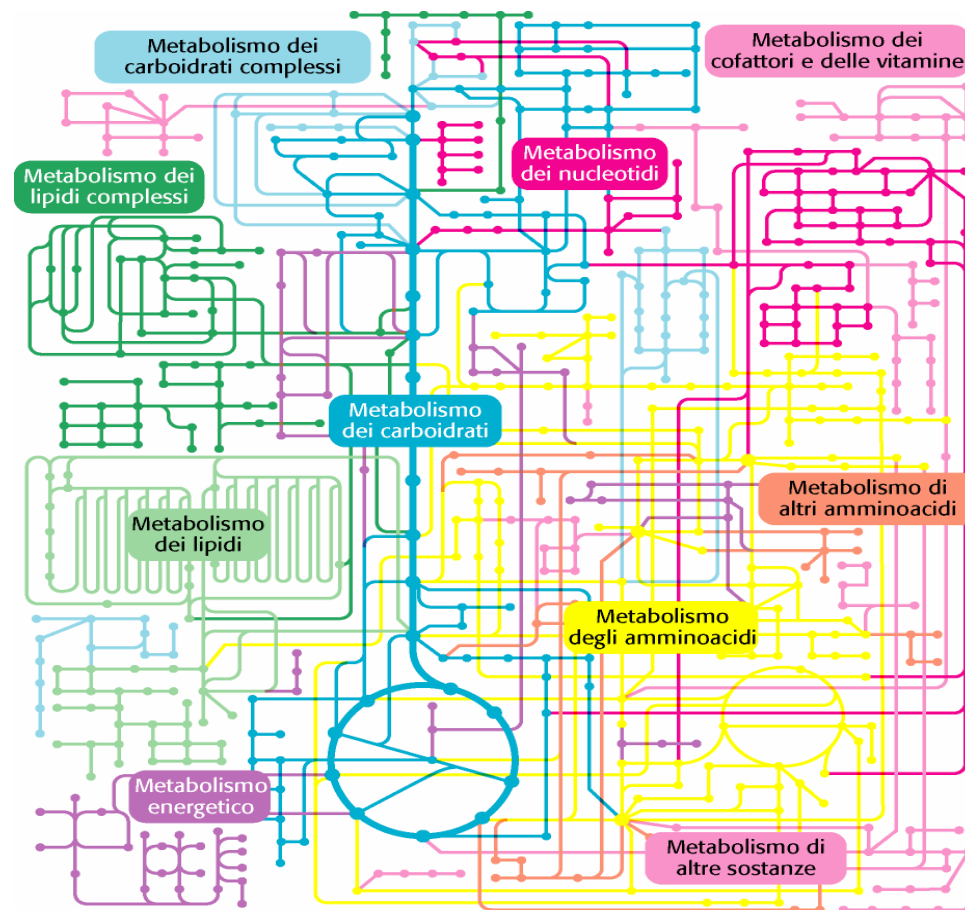


# Le vie sono **interdipendenti** e sono regolate attraverso l'azione di numerosi **enzimi allosterici**

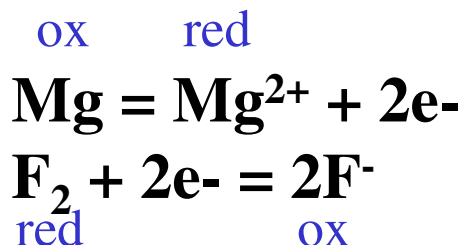
Le vie metaboliche possono essere **lineari** o **ramificate**

Le vie **cataboliche** generalmente sono **convergenti**

Le vie **anaboliche** generalmente sono **divergenti**



# CONCETO DI RIDUZIONE E OSSIDAZIONE NEI COMPOSTI ORGANICI



**OSSIDAZIONE**  
**RIDUZIONE**

**Perdita di elettroni**  
**Acquisizione di elettroni**

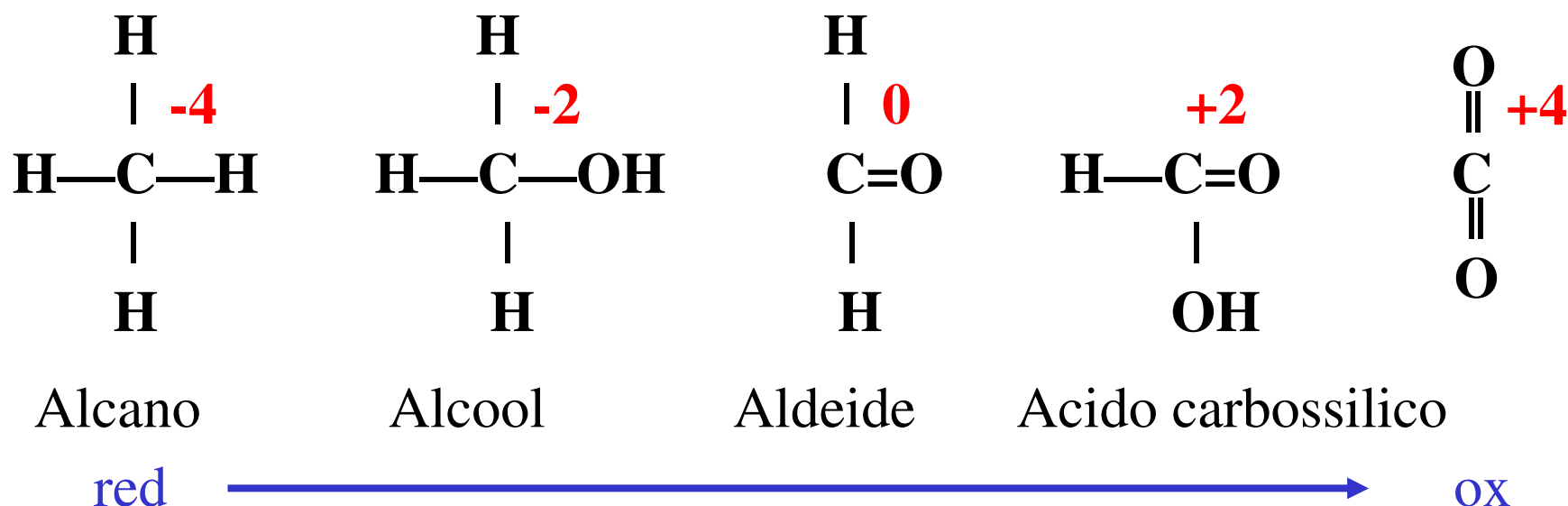
L'assegnazione dell'appartenenza degli elettroni si basa sulla  
elettronegatività degli elementi

	<b>Elettronegatività</b>	<b>Contributo allo stato di ossidazione del Carbonio</b>
<b>O, N, S</b>	<b>&gt;C</b>	<b>+1</b>
<b>H</b>	<b>&lt;C</b>	<b>-1</b>
<b>C</b>	<b>=C</b>	<b>0</b>

**Legami multipli**     Il contributo complessivo è dato dal contributo dell'elemento per il numero di legami

**C=O** l'ossigeno dà un contributo di **+2** all'atomo di C

## L'atomo di carbonio può essere progressivamente ossidato



**OSSIDAZIONE**    **Aumento** del numero di ossidazione  
**RIDUZIONE**    **Diminuzione** del numero di ossidazione

### IN PRATICA

**OSSIDAZIONE**    Inserimento di **O,N,S**  
**RIDUZIONE**    Inserimento di **H**



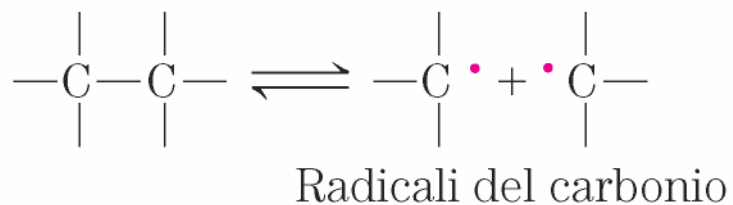
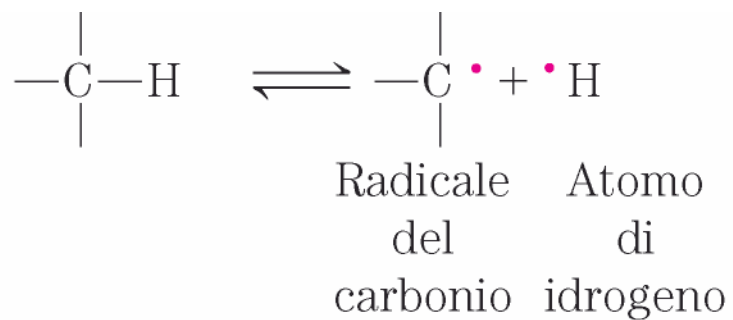
## Stati di ossidazione del carbonio nelle molecole biologiche



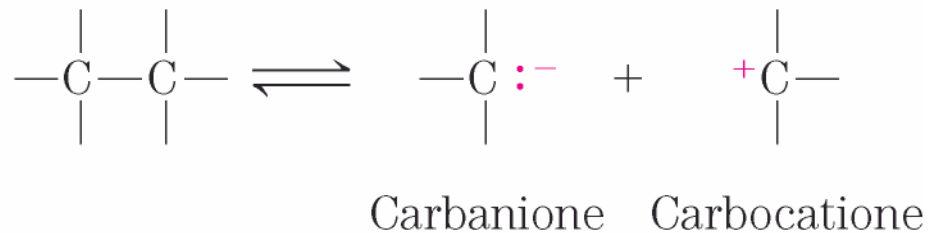
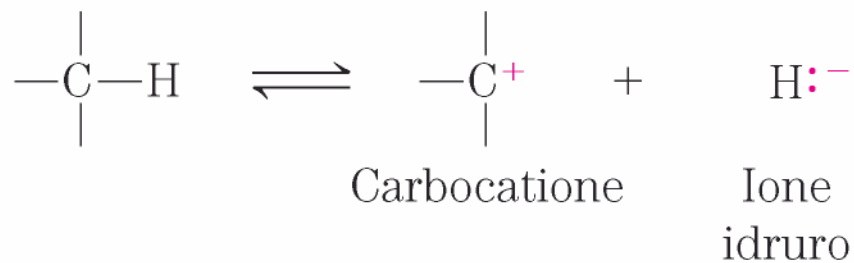
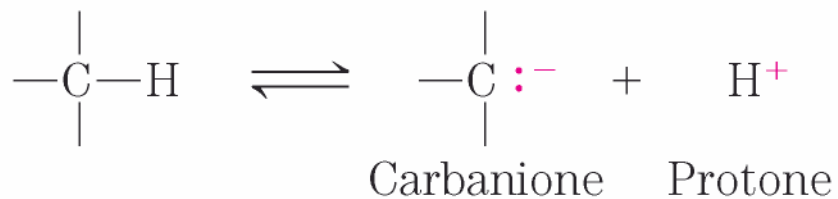
**Formale**  
**appartenenza degli**  
**elettroni di legame**  
**all'atomo di carbonio**  
**nella biosfera sulla**  
**base della differente**  
**elettronegatività**

Metano	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H} : \text{C} : \text{H} \\   \\ \text{H} \end{array}$	8
Etano (alcano)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H} : \text{C} : \text{C} : \text{H} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	7
Eteno (alchene)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} : : \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \quad \text{H} \end{array}$	6
Etanolo (alcol)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H} : \text{C} : \text{C} : \text{O} : \text{H} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	5
Acetilene (alchino)	$\text{H} : \text{C} : : \text{C} : \text{H}$	5
Formaldeide	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C} : : \text{O} \\   \\ \text{H} \end{array}$	4
Acetaldeide (aldeide)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \text{H} \\   \quad \quad   \\ \text{H} : \text{C} : \text{C} : \text{O} \\   \quad \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \quad \text{O} \end{array}$	3
Acetone (chetone)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \quad \text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{H} : \text{C} : \text{C} : \text{C} : \text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	2
Acido formico (acido carbossilico)	$\begin{array}{c} \text{O} \\   \\ \text{H} : \text{C} : \text{O} \\ \diagdown \quad   \\ \text{O} \quad \text{H} \end{array}$	2
Monossido di carbonio	$:\text{C} : : \text{O} :$	2
Acido acetico (acido carbossilico)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\   \quad   \\ \text{H} : \text{C} : \text{C} : \text{O} \\   \quad \diagdown \quad   \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{H} \end{array}$	1
Biossido di carbonio	$:\text{O} : : \text{C} : : \text{O} :$	0

**Scissione  
omolitica**



**Scissione  
eterolitica**



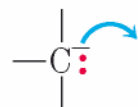
## Nucleofili



Ossigeno carico  
negativamente  
(come in un ossidrile non  
protonato, o in un acido  
carbossilico ionizzato)



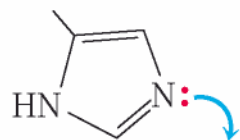
Sulfidrili carichi  
negativamente



Carbanione



Gruppo amminico  
non carico



Imidazolo

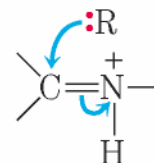


Ione idrossido

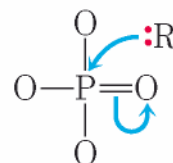
## Elettrofili



Atomo di carbonio  
di un gruppo carbonilico  
(l'ossigeno più  
elettro negativo del gruppo  
carbonilico tiene gli elettroni  
lontani dal carbonio)



Gruppo imminico protonato  
(attivato per l'attacco  
nucleofilico sul carbonio  
dell'immina protonata)

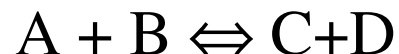


Fosforo di un gruppo  
fosfato



Protone

## SPONTANEITA' DI UNA REAZIONE ENERGIA LIBERA DI GIBBS



$$\Delta G = \Sigma G_{\text{prodotti}} - \Sigma G_{\text{reagenti}}$$

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

$\Delta G^{\circ}$  è la variazione di energia libera standard

**R** è la costante dei gas

**T** è la temperatura assoluta

**Stato standard** in cui la concentrazione di ciascun reagente è 1 M

$\Delta G < 0 (-)$	<b>Spontanea</b>	<b>esoergonica</b>
$\Delta G = 0$	<b>Equilibrio</b>	non si ha una trasformazione netta
$\Delta G > 0 (+)$	<b>Non spontanea</b>	<b>endoergonica</b> è necessario fornire energia per farla avvenire

# Considerazioni energetiche

La variazione totale di **energia libera** di una **serie** di **reazioni** è **uguale** alla **somma** delle **energie libere** delle **singole reazioni**

Una **reazione** termodinamicamente **sfavorita** può **procedere** se **accoppiata** ad una **reazione** termodinamicamente **favorita**

## Accoppiamento energetico

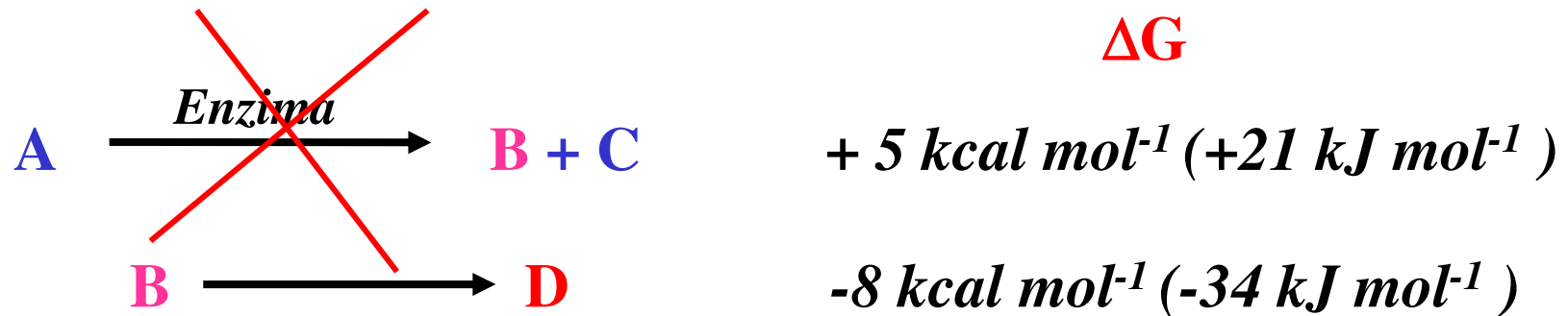
Intermedio comune

Conformazione attivata di un enzima

Addotto covalente con il substrato

Addotto covalente con l'enzima

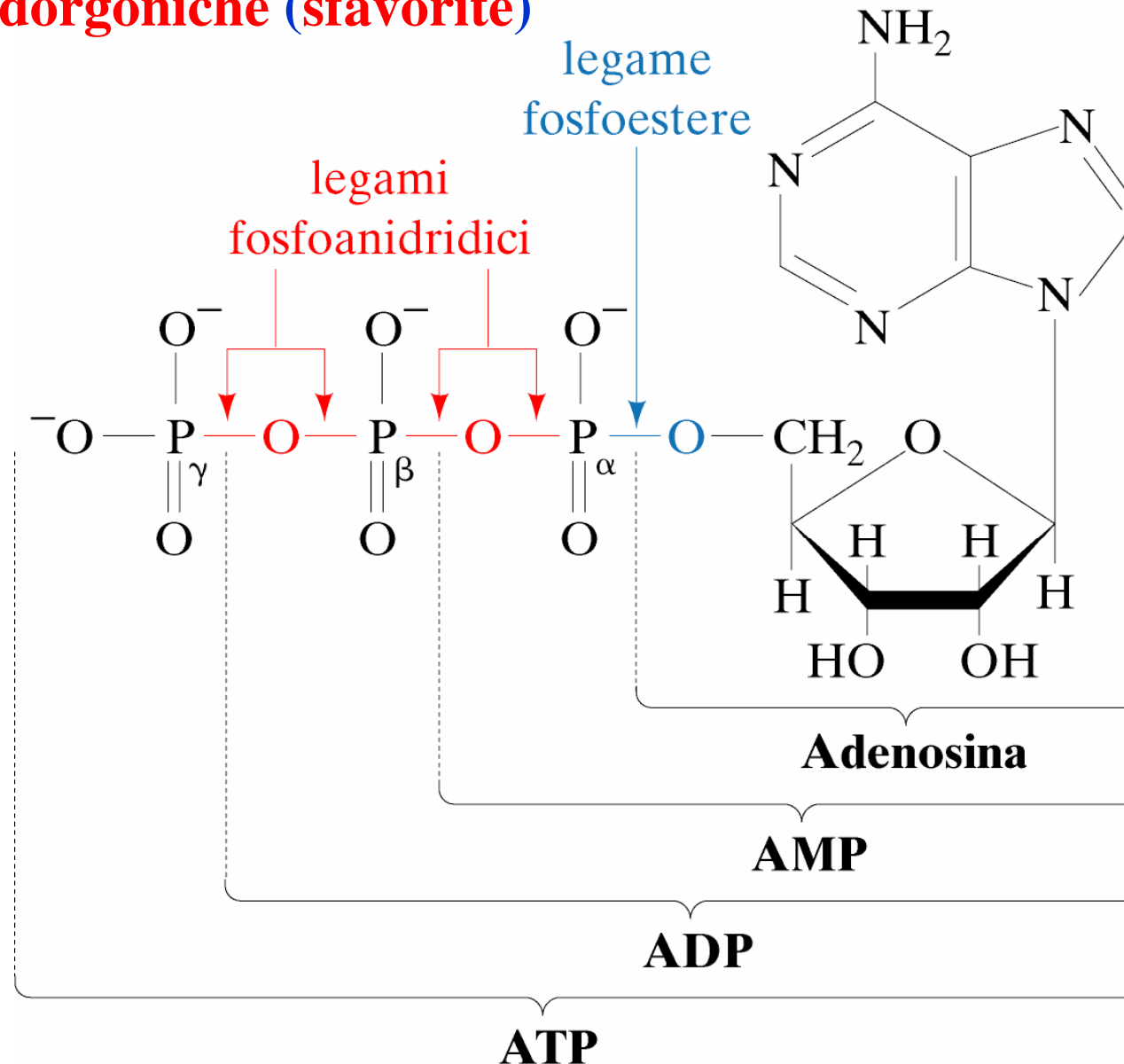
Una **reazione termodinamicamente sfavorevole** può essere resa possibile mediante **accoppiamento** con una **reazione termodinamicamente favorevole**



Le variazioni di energia libera sono **additive**

Le due reazioni sono accoppiate dall'intermedio comune  $B$

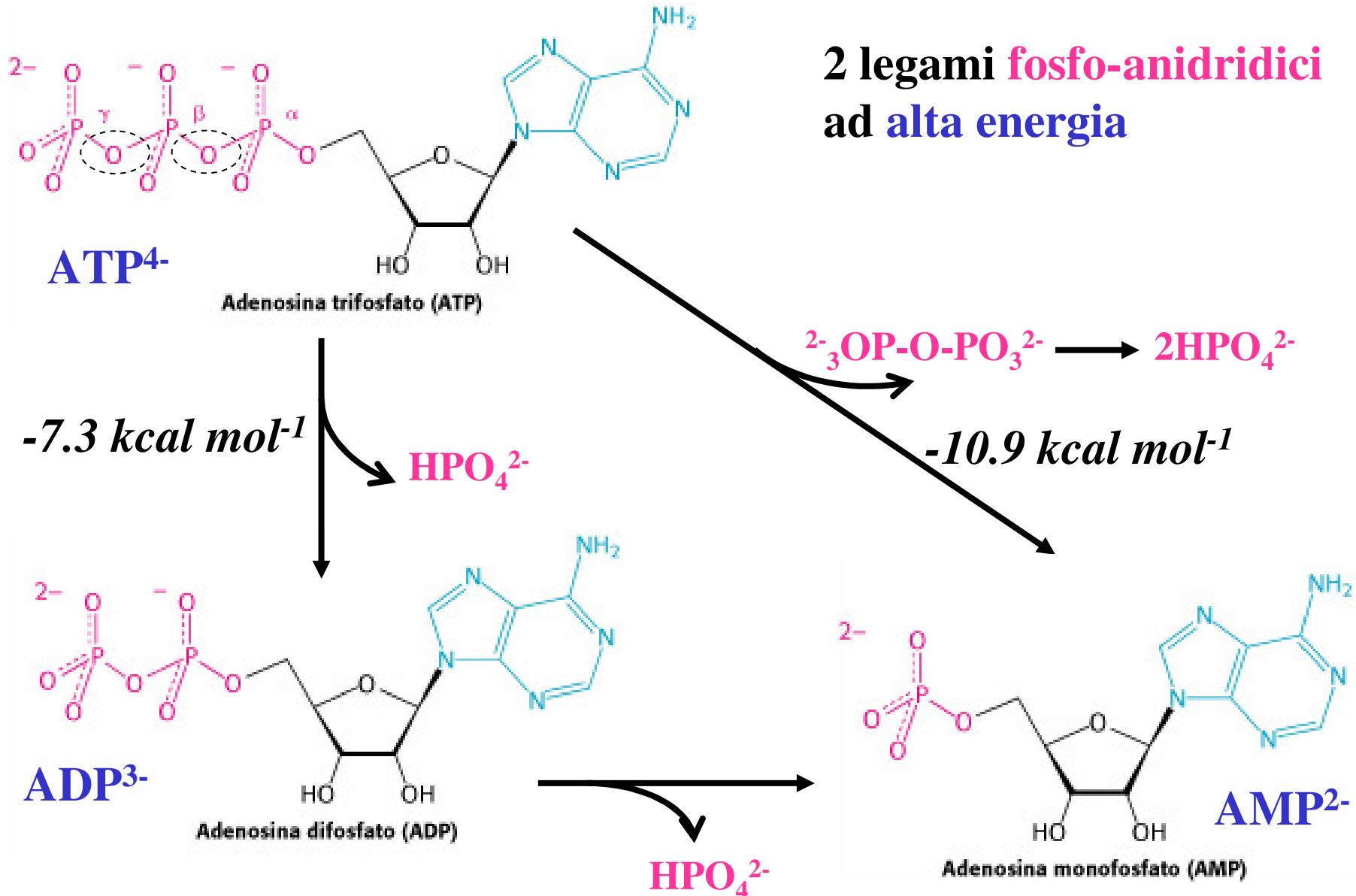
L'idrolisi dei legami **fosfoanidridici ad alta energia** dell'ATP è una reazione **esoergonica (favorita)** ACCOPPIATA a reazioni **endorgoniche (sfavorite)**





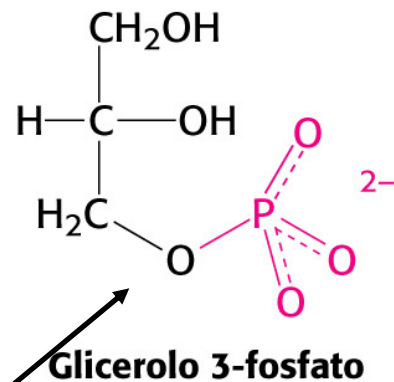
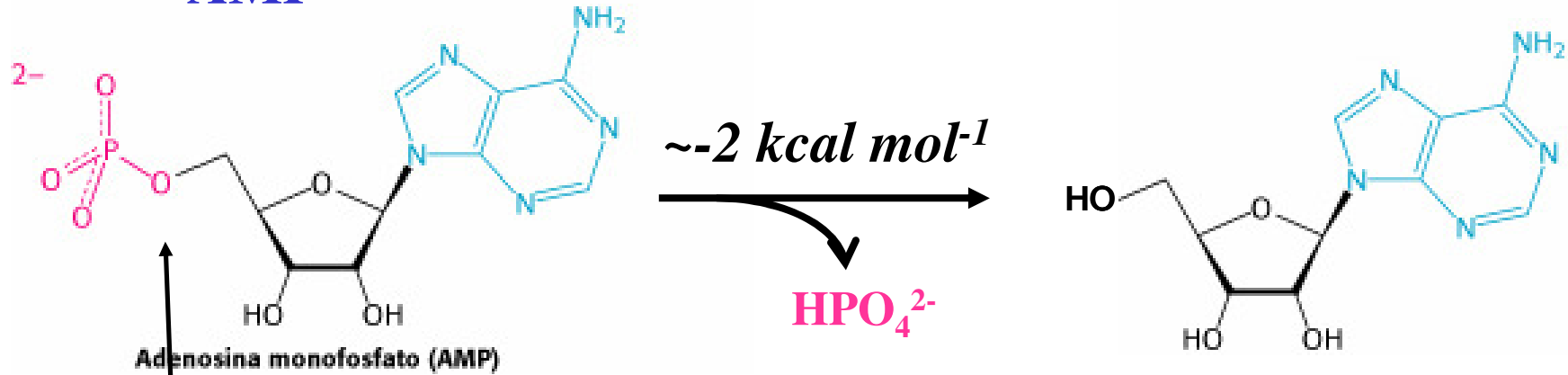
# L'idrolisi dei legami fosfoanidridici

## ATP: il donatore (quasi) universale di energia



# L'idrolisi dei legami fosfoesterei fornisce basse quantità di energia

AMP<sup>2-</sup>



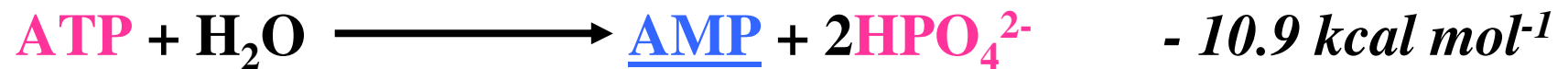
Legami fosfo-estere

**L'idrolisi dell'ATP può indurre nell'enzima un cambio conformazionale trasformandolo in una forma attivata capace di effettuare una reazione energeticamente sfavorevole.**

*L'idrolisi dell'ATP sposta l'equilibrio delle reazioni accoppiate*



Conformazione attivata di un enzima



Conformazione attivata di un enzima

ATP può formare un addotto covalente con il substrato  
o con un residuo amminoisidico di un enzima



Accoppiamento mediante addotto covalente con il substrato

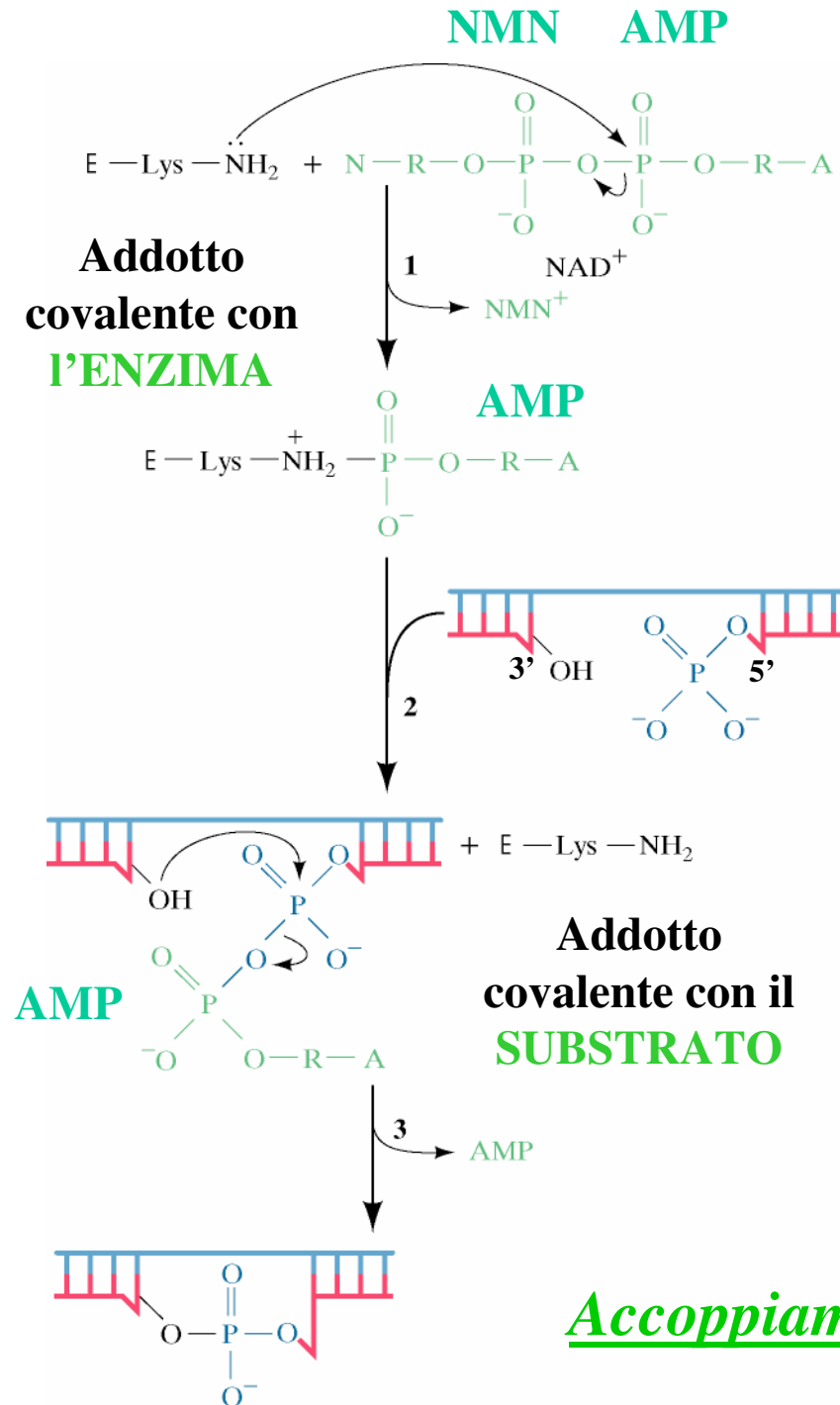
ATP può formare un addotto covalente con il substrato  
o con un residuo amminoacidico di un enzima



Accoppiamento mediante addotto covalente con l'enzima

La reazione catalizzata dalla DNA ligasi segue questo schema

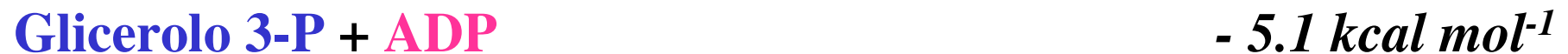
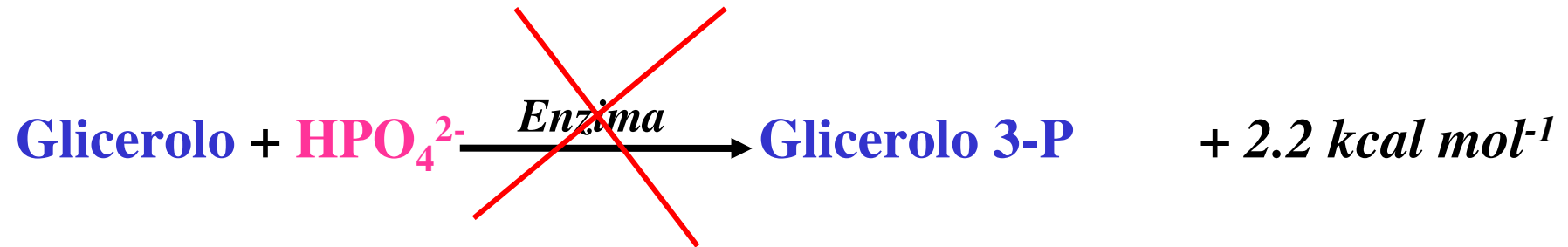
# La DNA ligasi



La DNA ligasi catalizza l'unione di una catena di DNA la cui estremità libera contiene un gruppo ossidrilico in posizione 3' (**3'-OH**) con un'altra catena la cui estremità libera contiene un gruppo fosforico in posizione 5' (**5'-P**). Negli **eucarioti** l'energia per il processo è fornita dall'**ATP**, idrolizzato ad **AMP** e **PPi**, mentre nei **batteri** è fornita dal **NAD<sup>+</sup>**, idrolizzato ad **AMP** e **nicotinammide mononucleotide (NMN)**.

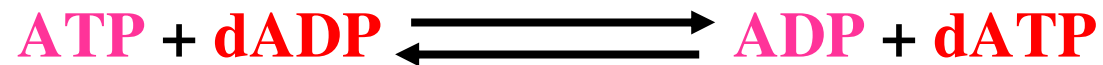
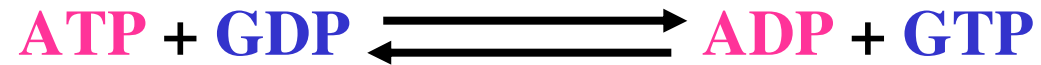
*Accoppiamento mediante addotto covalente*

ATP può essere donatore di gruppi fosforici





*Specifiche **CHINASI** possono catalizzare il trasferimento di gruppi fosforici tra i nucleotidi*



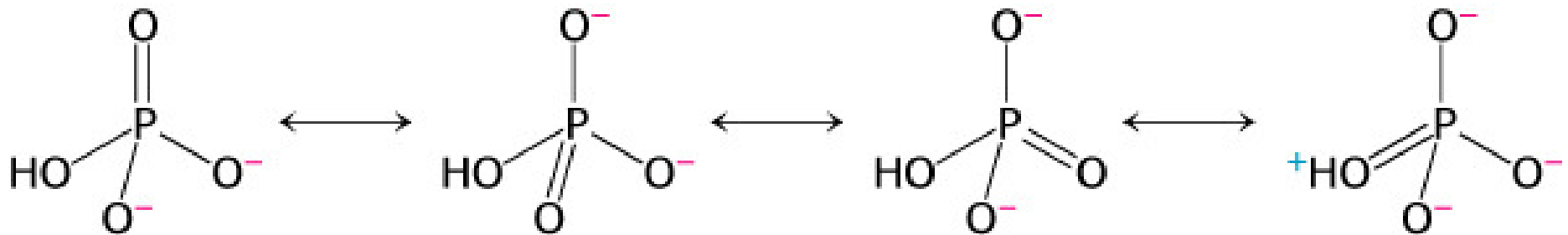
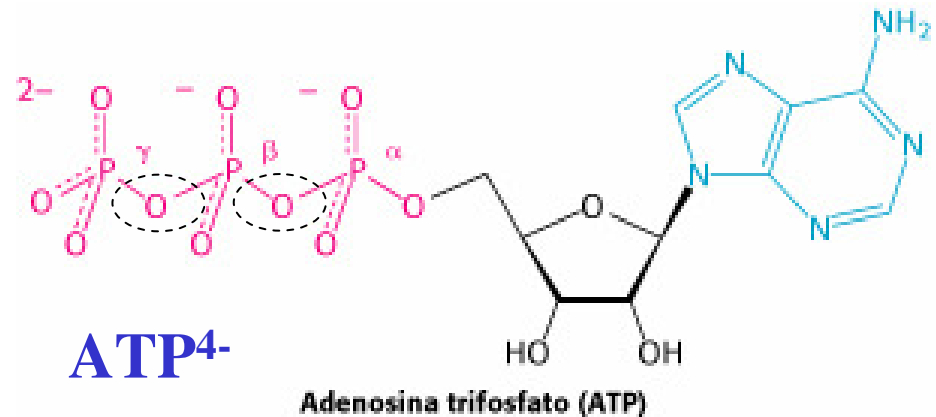
# Basi molecolari dell'elevato potenziale di trasferimento del gruppo fosforico dell'ATP

*I prodotti di idrolisi sono più stabili*

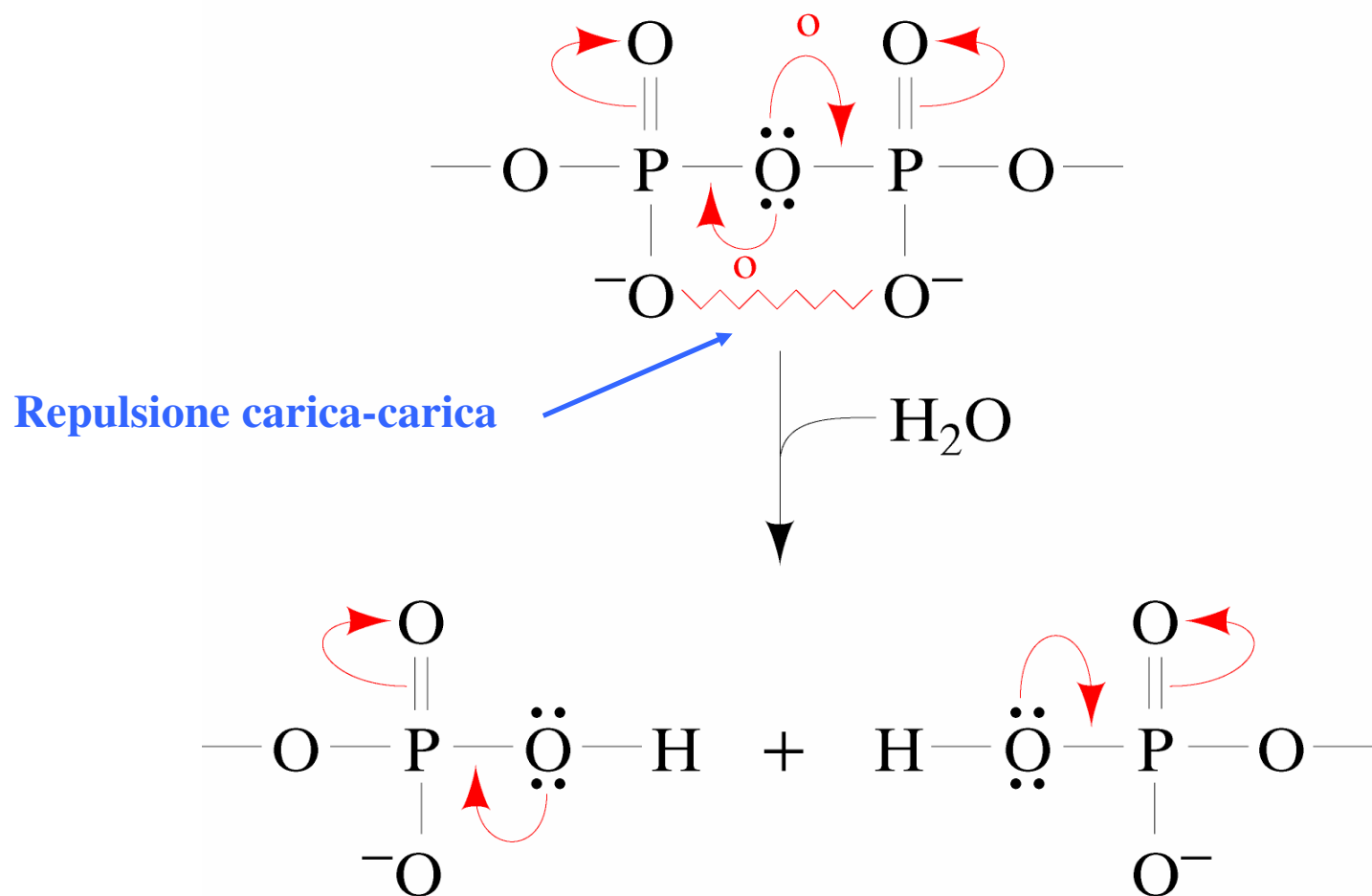
Stabilizzazione per risonanza

Repulsione elettrostatica

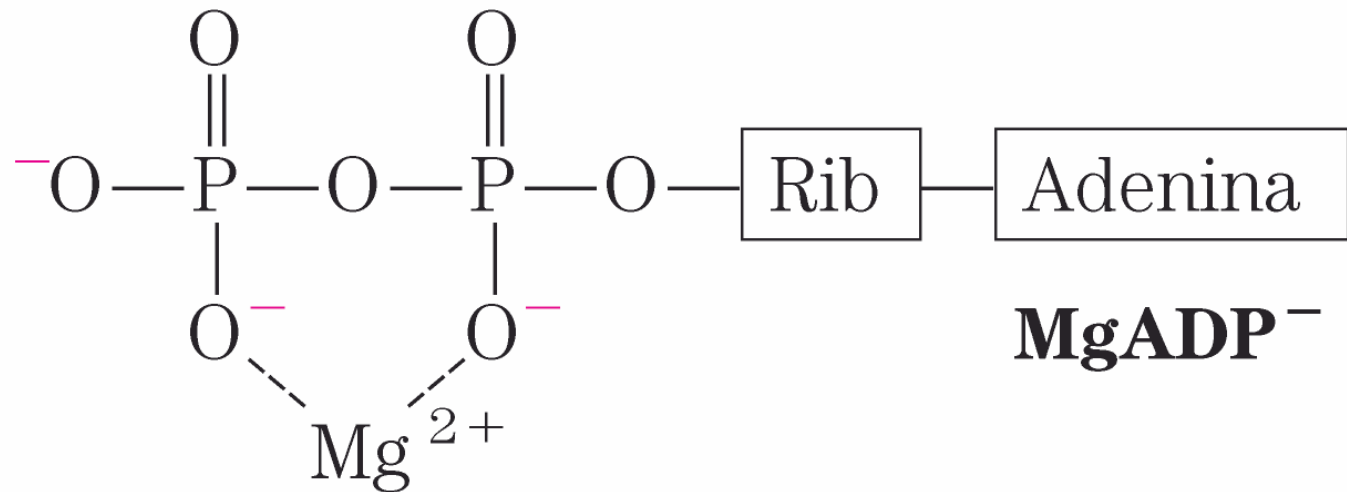
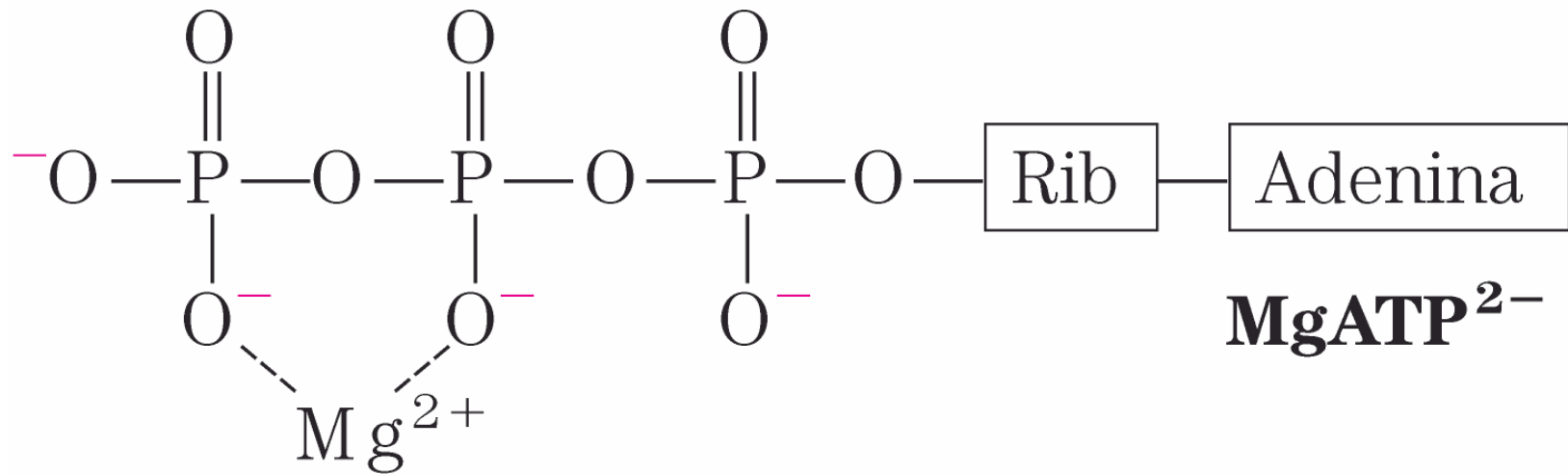
Stabilizzazione per idratazione



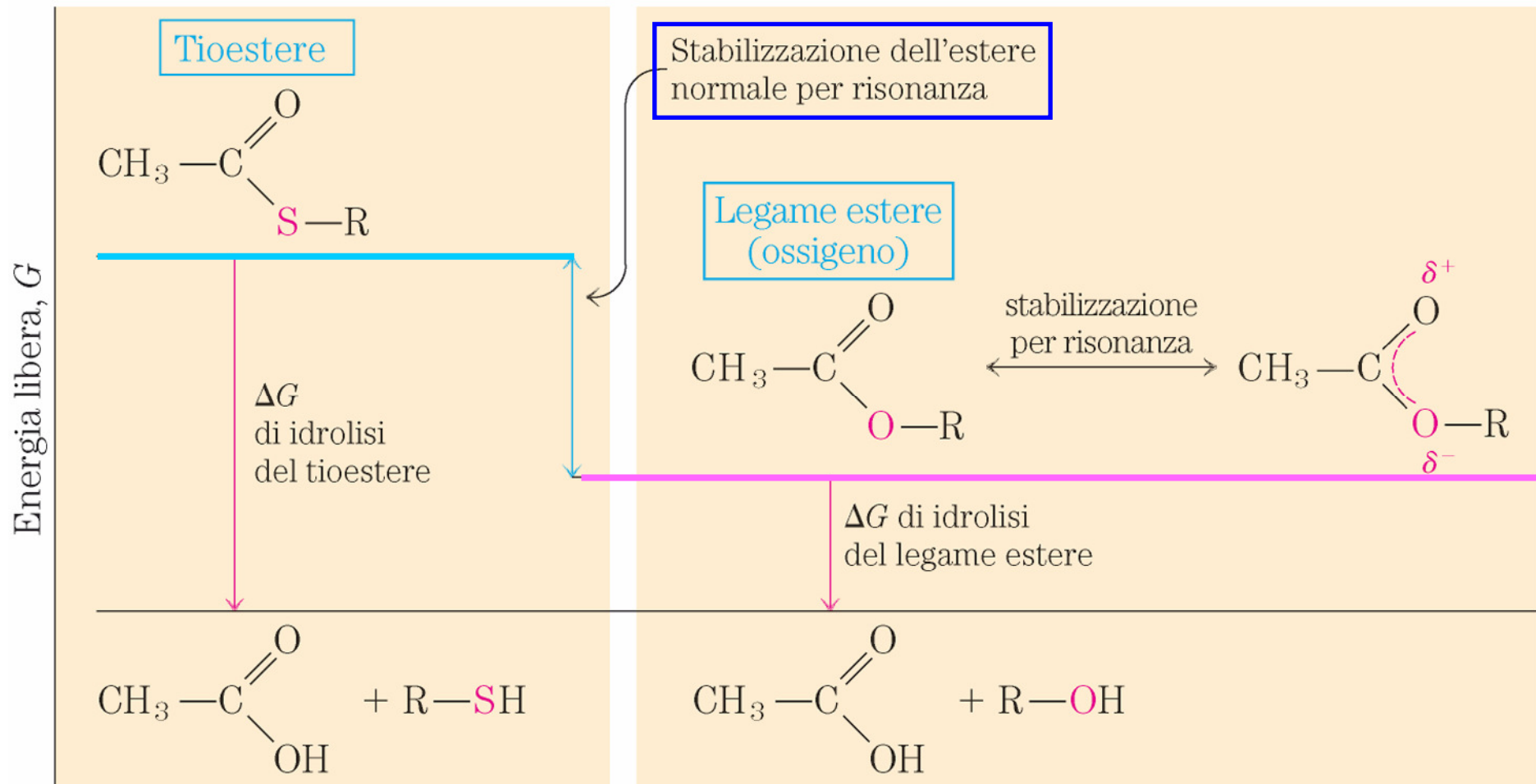
# Risonanza e stabilizzazione elettrostatica



## Il complesso con $\text{Mg}^{2+}$ maschera in parte le cariche negative



# Energia libera di idrolisi dei tioesteri e degli esteri



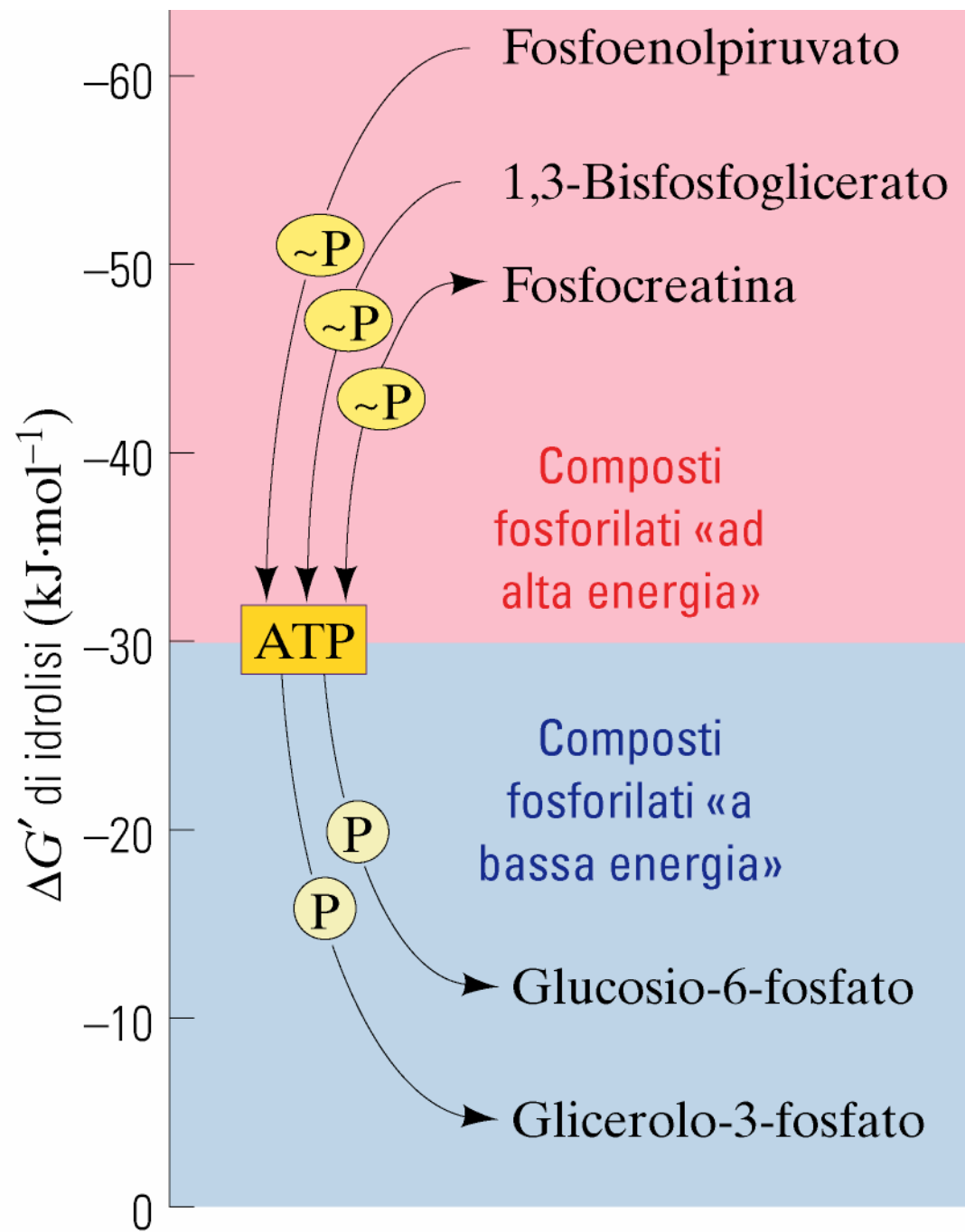
**I prodotti di idrolisi hanno lo stesso contenuto in energia libera  $G$**

# ATP è un trasportatore di gruppi fosforici

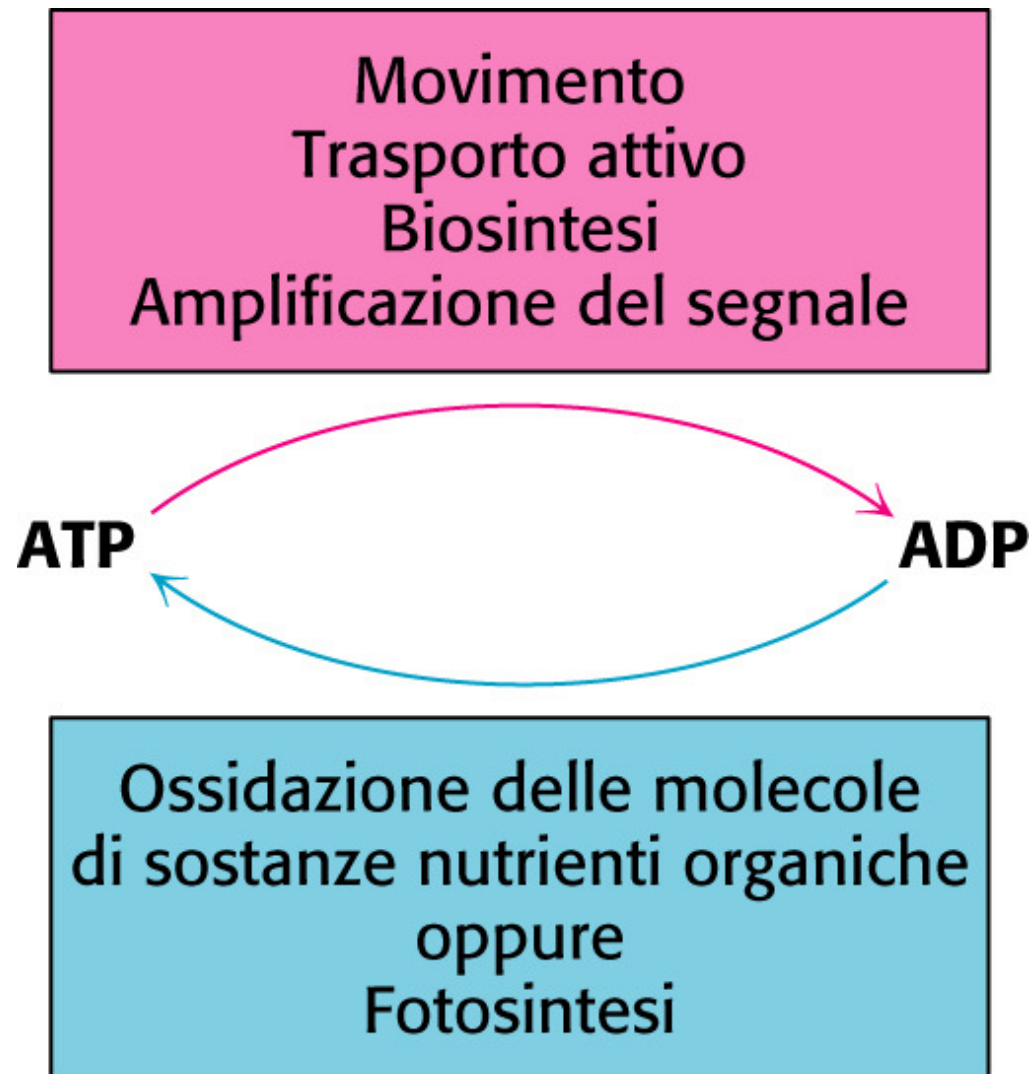
## *$\Delta G$ di idrolisi dei gruppi fosforici*

Composto	<i>kcal mol<sup>-1</sup></i>
fosfoenolpiruvato	-14,8
1,3-bisfosfoglicerato	-11,8
Creatina fosfato	-10,3
<b>ATP ( ad ADP)</b>	<b>-7,3</b>
Glucosio 1-fosfato	-5,0
Pirofosfato	-4,6
Glucosio 6-fosfato	-3,3
Glicerolo 3-fosfato	-2,2

*La **posizione intermedia** occupata dall'ATP gli permette di svolgere efficientemente il ruolo di trasportatore di gruppi fosforici*



*ATP non è una forma di conservazione di energia*



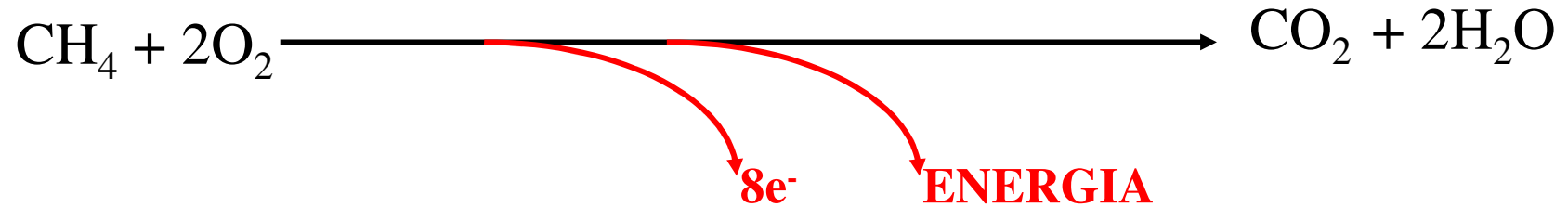


# **Introduzione allo studio del metabolismo**

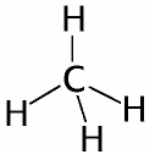
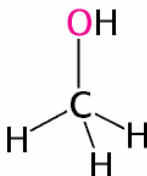
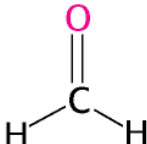
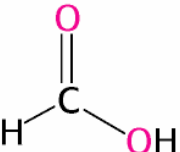
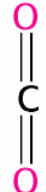
## **Parte II**

# CATABOLISMO

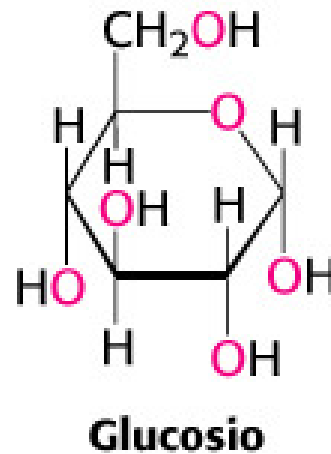
La **quantità** di **energia** derivante **dall'ossidazione** di composti organici **dipende** dallo **stato di ossidazione** del composto.



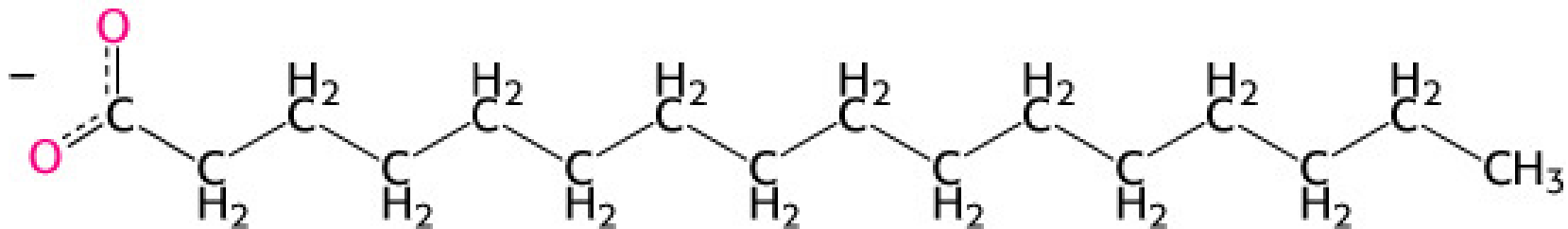
## Ossidazione progressiva

	Energia massima					Energia minima
						
	<b>Metano</b>	<b>Metanolo</b>	<b>Formaldeide</b>	<b>Acido formico</b>	<b>Biossido di carbonio</b>	
$\Delta G^{\circ'}$ ossidazione (kJ mol <sup>-1</sup> )	-820	-703	-523	-285	0	
$\Delta G^{\circ'}$ ossidazione (kcal mol <sup>-1</sup> )	-196	-168	-125	-68	0	

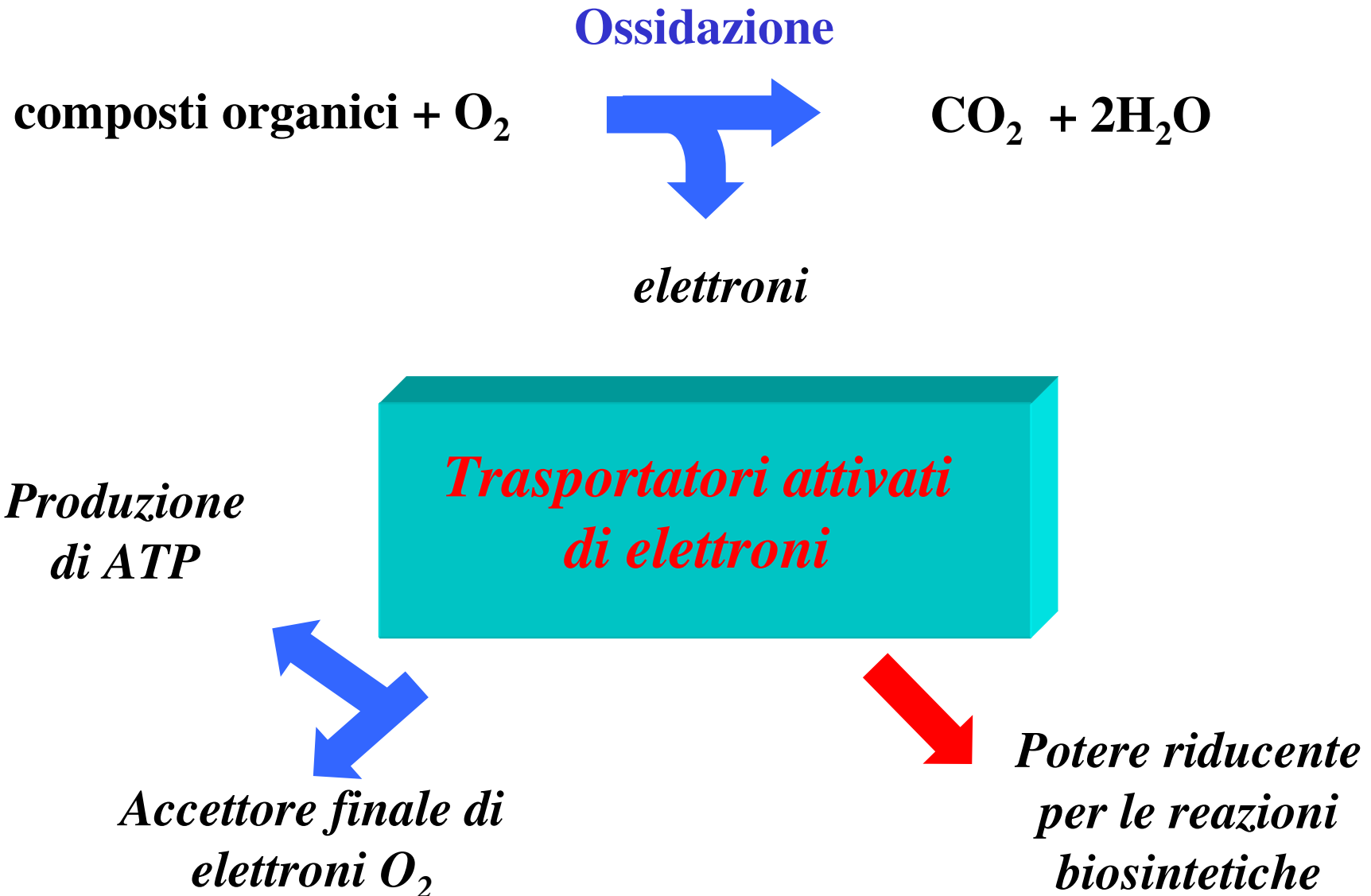
*I combustibili più importanti per l'uomo  
(e gli animali in generale):*



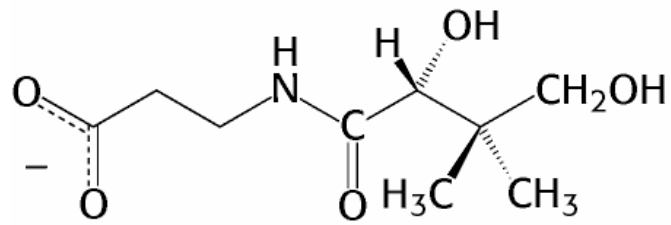
*I grassi sono una fonte  
di energia superiore ai  
carboidrati perché gli  
atomi di carbonio sono  
più ridotti*



## Destino degli elettroni



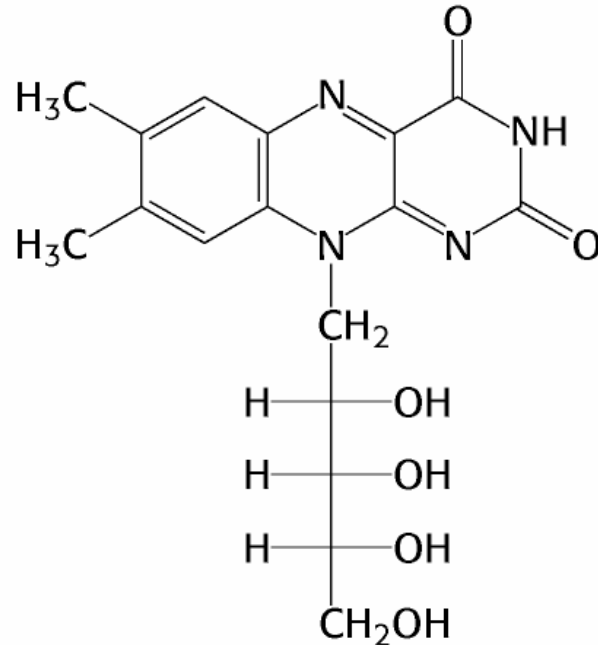
# Vitamine idrosolubili



**Vitamina B<sub>5</sub>**  
**(Pantotenato)**

**Coenzima-A**

**Trasportatore di  
gruppi acilici**

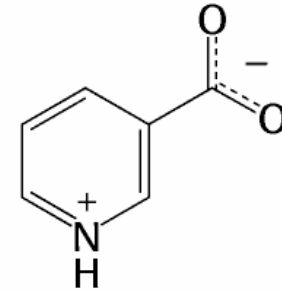


**Vitamina B<sub>2</sub>**  
**(Riboflavina)**

**FAD**

**FMN**

**Trasportatore di  
elettroni**

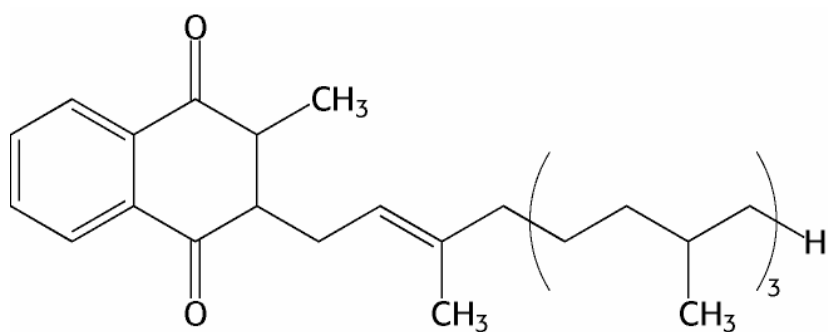


**Vitamina B<sub>3</sub>**  
**(Niacina)**

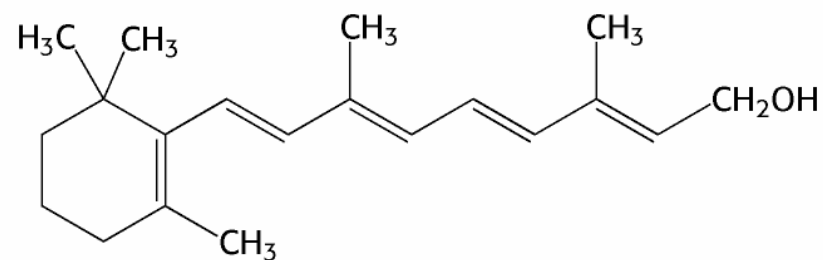
**NAD(P)<sup>+</sup>**

**Trasportatore di  
elettroni**

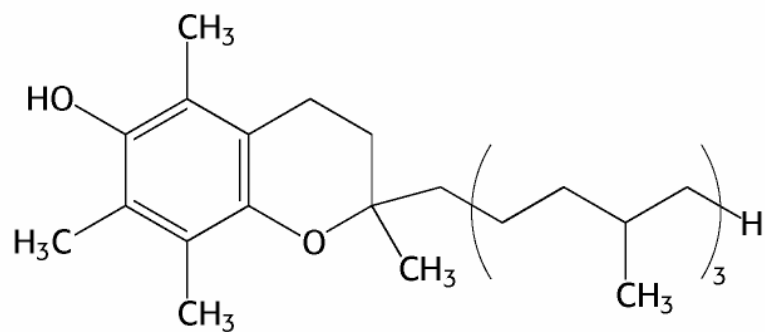
# Vitamine liposolubili



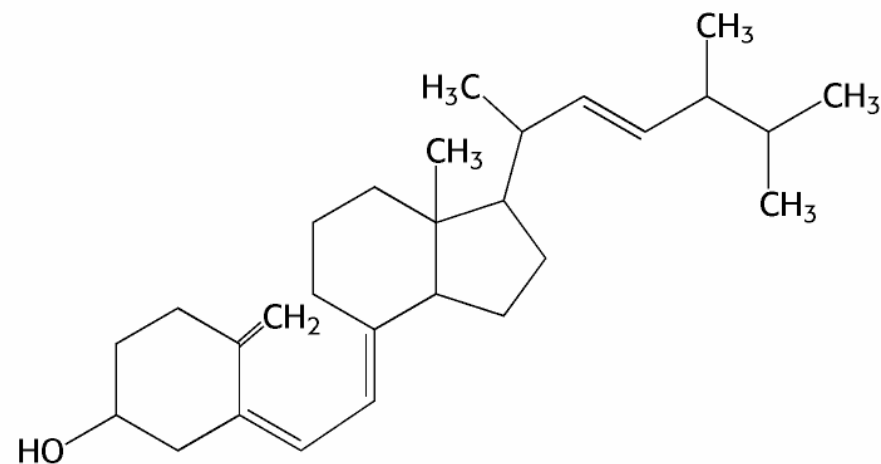
## Vitamina K<sub>1</sub>



### Vitamina A (Retinolo)

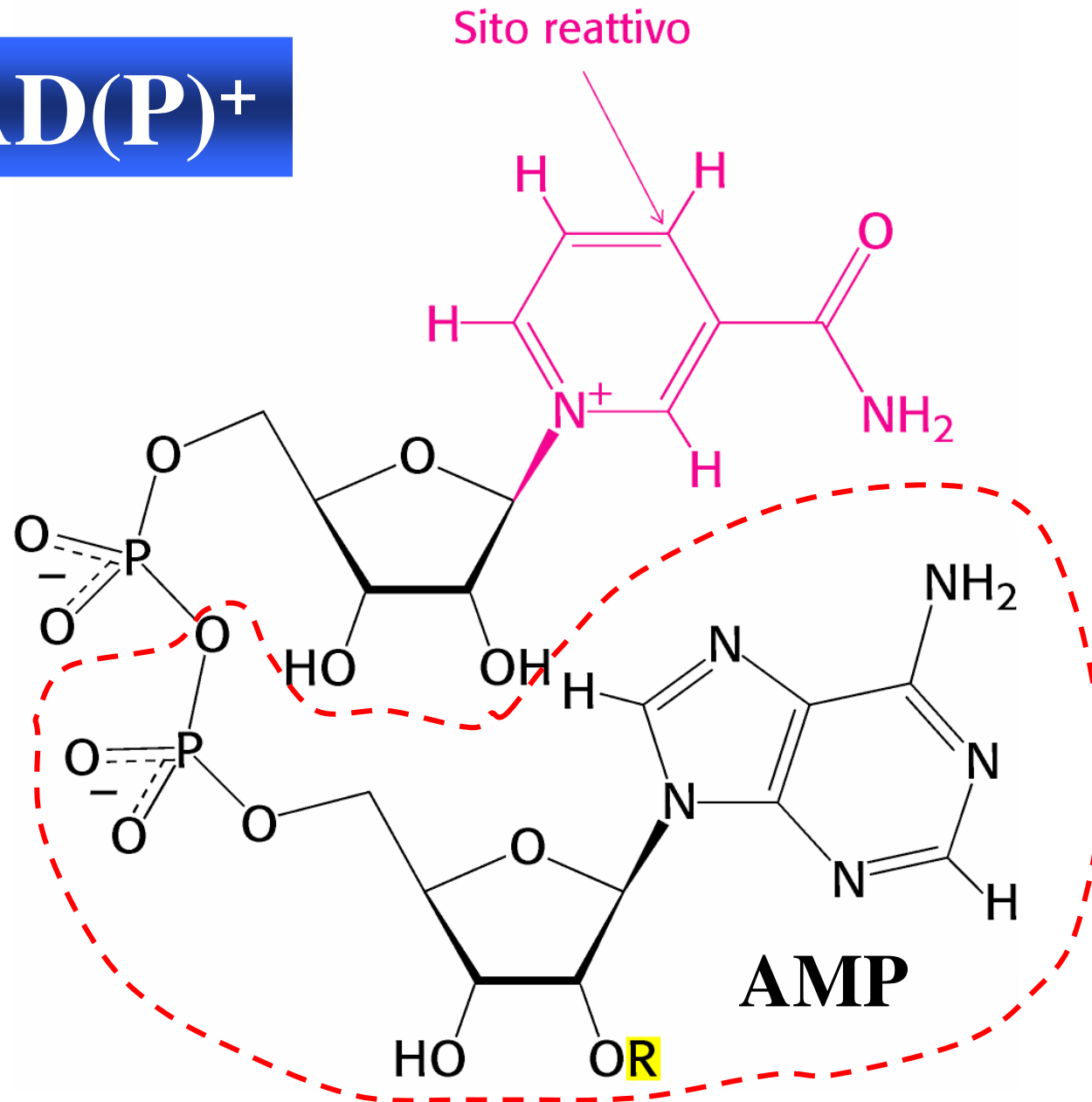


### Vitamina E (α-Tocoferolo)

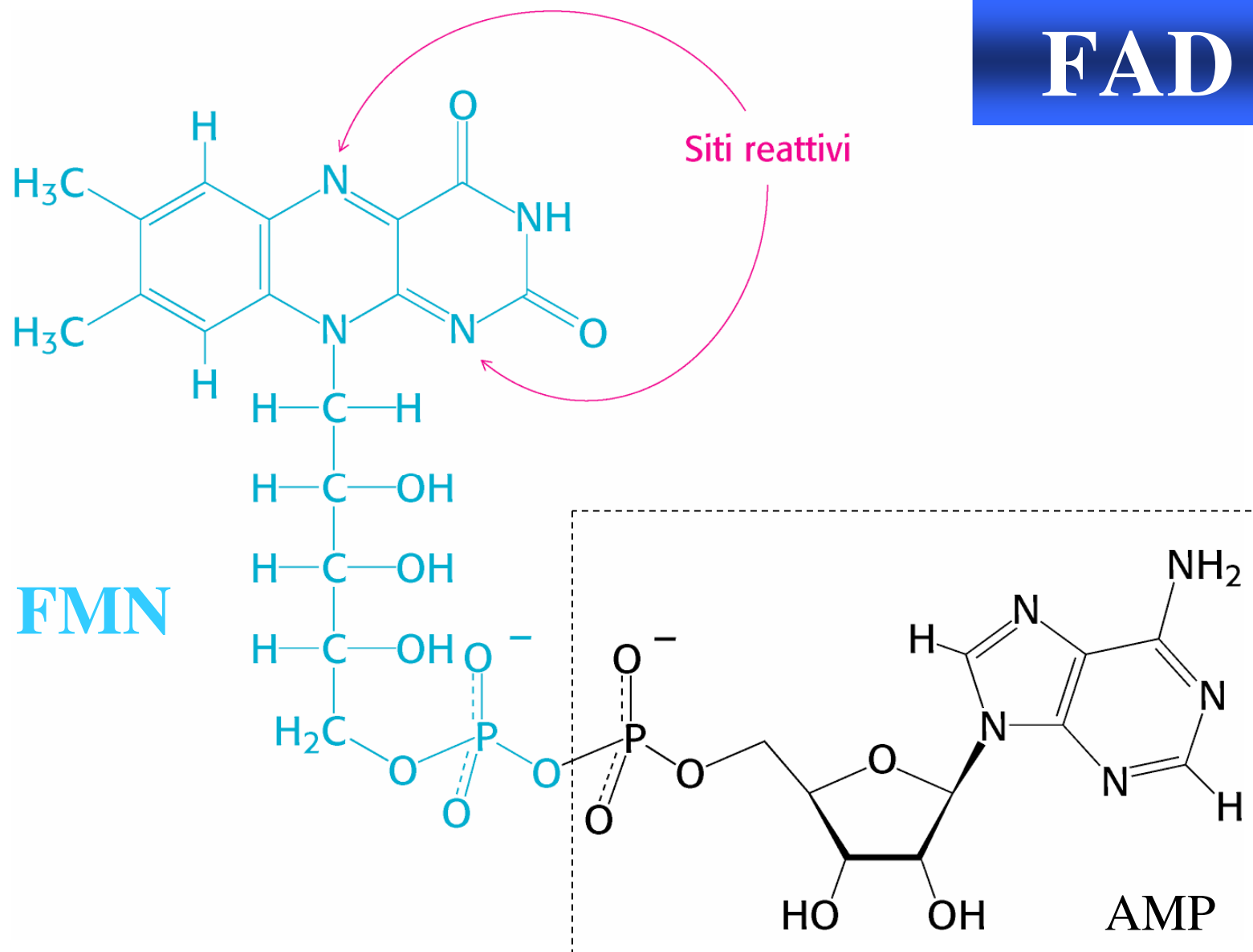


### Vitamina D<sub>2</sub> (Calciferolo)

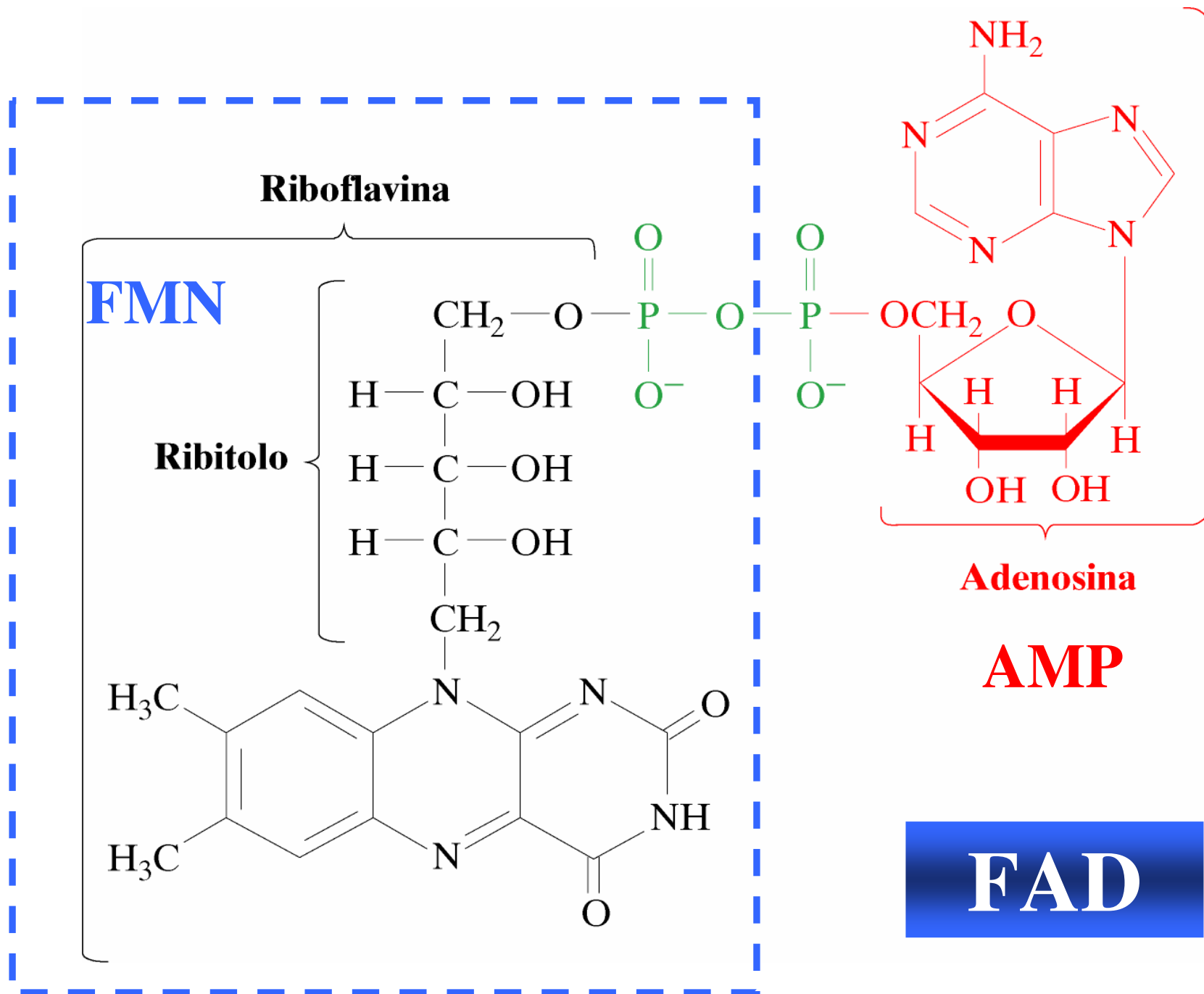
**NAD(P)<sup>+</sup>**



# FAD



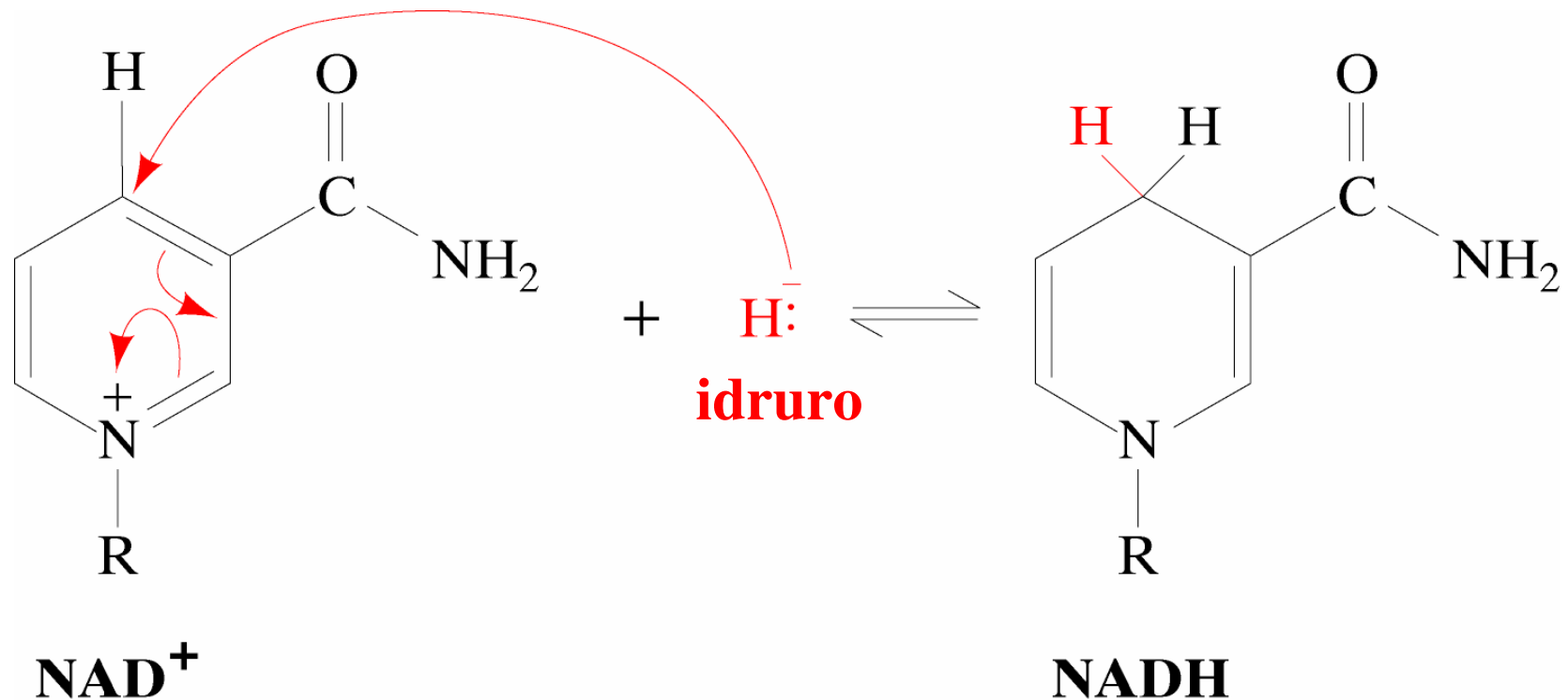
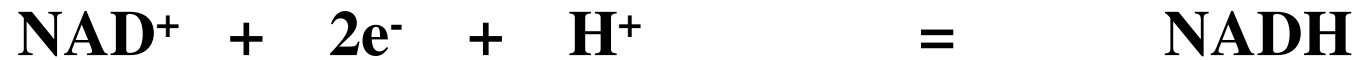




## Il NAD<sup>+</sup> è un trasportatore di 2 elettroni

Trasferisce **2 elettroni per volta**

ne riceve 2 e ne trasferisce 2



## I trasportatori di elettroni



Nicotinammide-  
AdeninDinucleotide  
ridotto

Nicotinammide-  
AdeninDinucleotide  
ossidato

*Produzione di ATP*



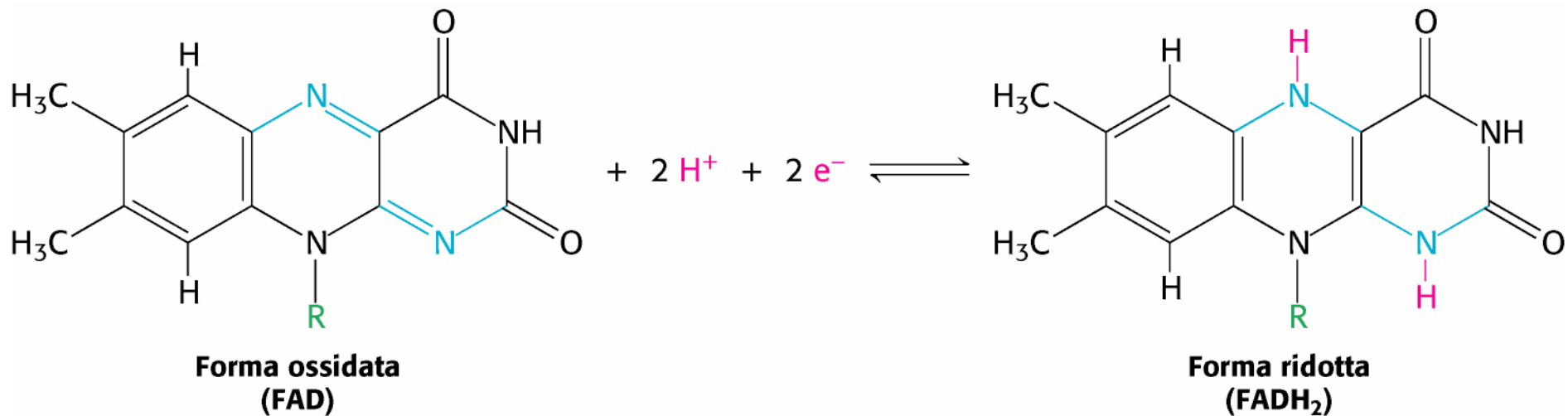
Nicotinammide-  
AdeninDinucleotide  
Fosfato  
ridotto

Nicotinammide-  
AdeninDinucleotide  
Fosfato  
ossidato

*Donatore di elettroni nelle biosintesi riduttive*

## Il FAD è un trasportatore di 2 elettroni

Può accettare il trasferimento di **1** o di **2** elettroni per volta



**Ossidato**

**Ridotto**

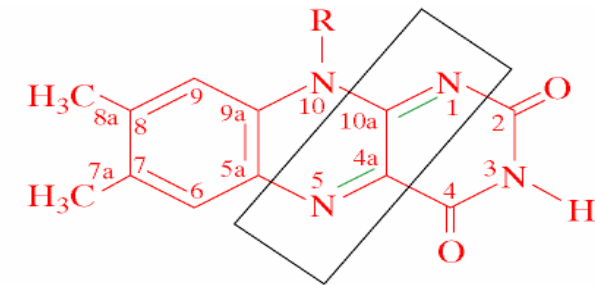
Il sistema ad **anelli coniugati** del FAD subisce **due riduzioni sequenziali** di **un elettrone per volta**, oppure un **trasferimento di 2 elettroni** che permette di saltare lo stadio semichinonico.

Se accettare **1** elettrone produce:

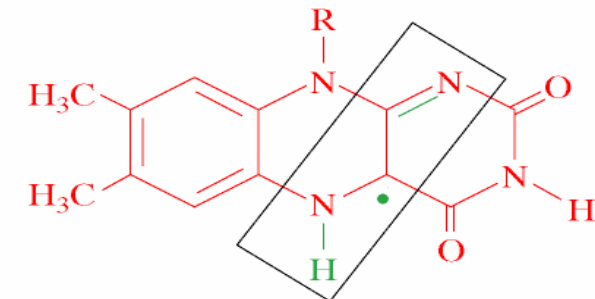
- Un radicale stabile (**semichinone**);

Se accetta **2** elettroni produce:

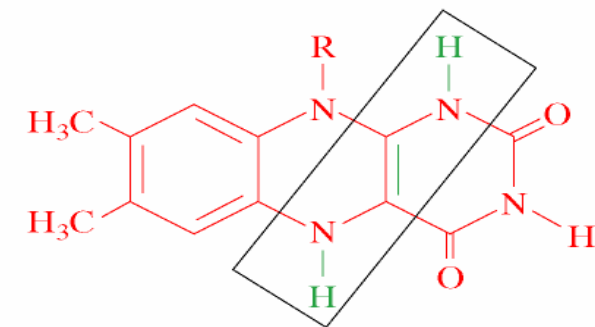
- La forma totalmente ridotta (**idrochinone**)



Flavina adenina dinucleotide (FAD)  
(forma ossidata o chinonica)



FADH• (forma radicalica o semichinonica)



FADH<sub>2</sub> (forma ridotta o idrochinonica)

## I trasportatori di elettroni



=



Flavin-  
AdeninDinucleotide  
ridotto

Flavin-  
AdeninDinucleotide  
ossidato



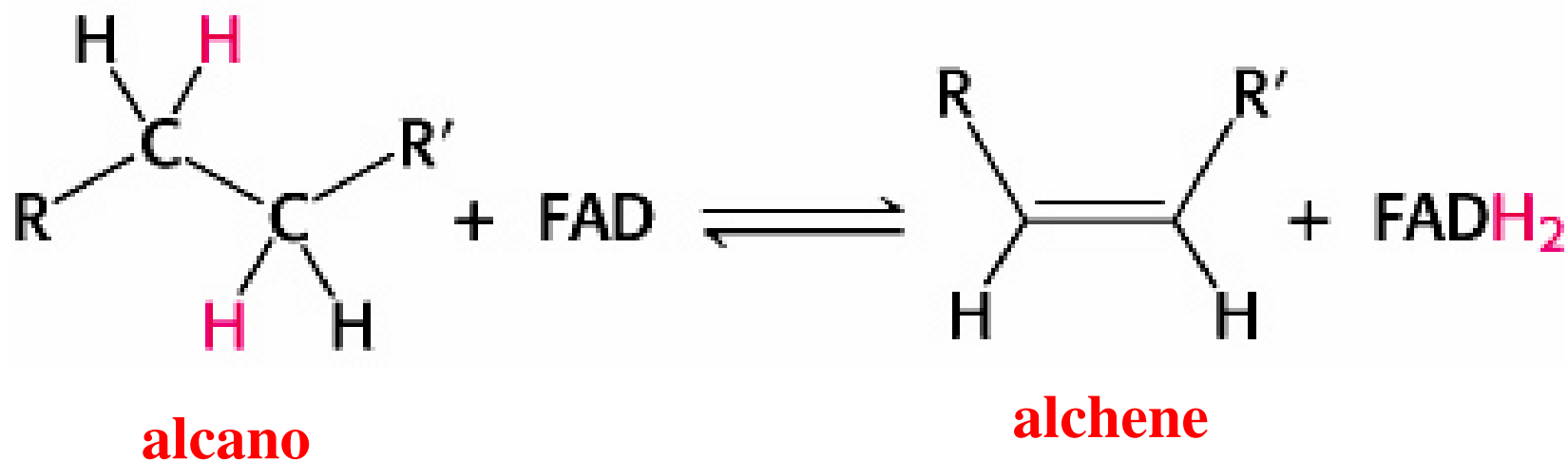
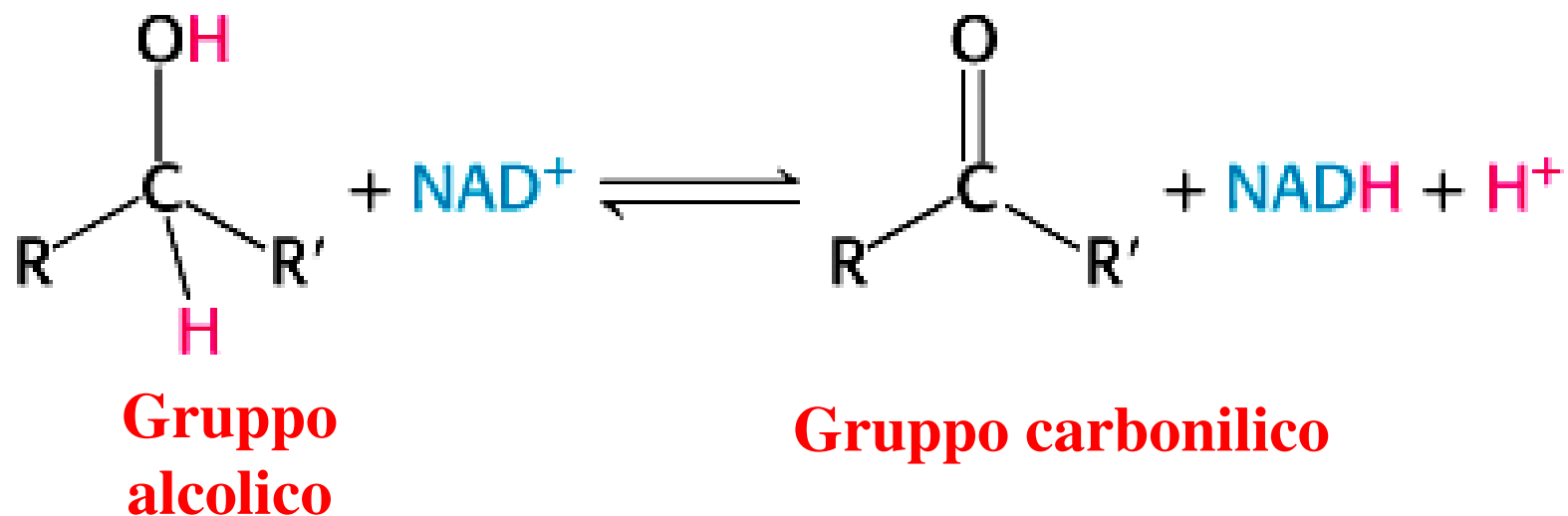
=



Flavin-  
MonoNucleotide  
ridotto

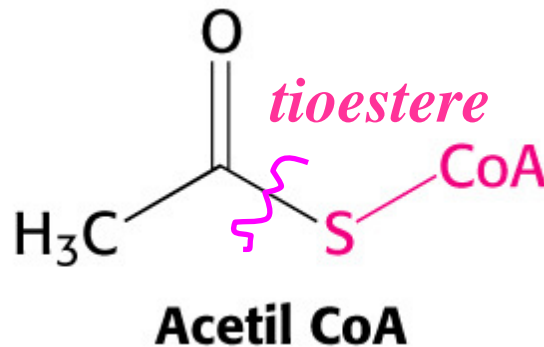
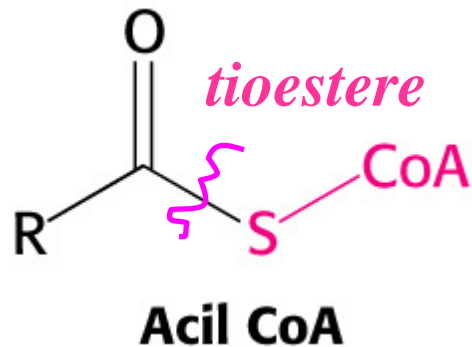
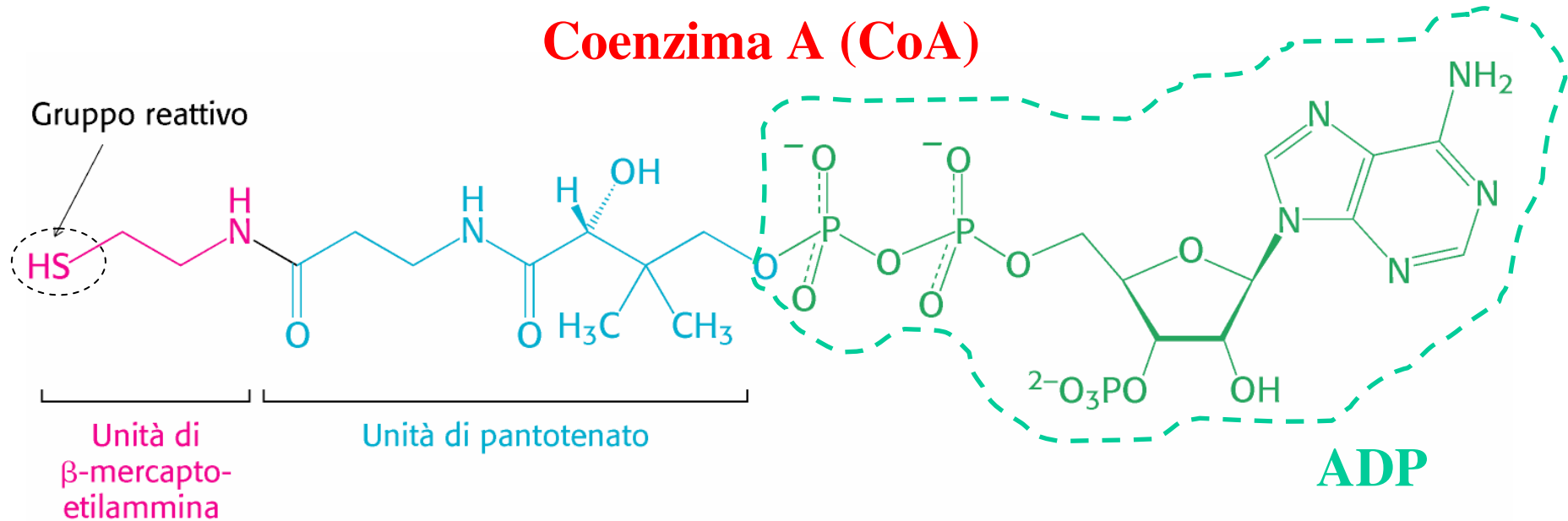
Flavin-  
MonoNucleotide  
ossidato

## Il NAD<sup>+</sup> ed il FAD partecipano a specifiche reazioni di ossido-riduzione



# Trasportatore di gruppi acilici attivati (unità bicarboniose)

## Coenzima A (CoA)

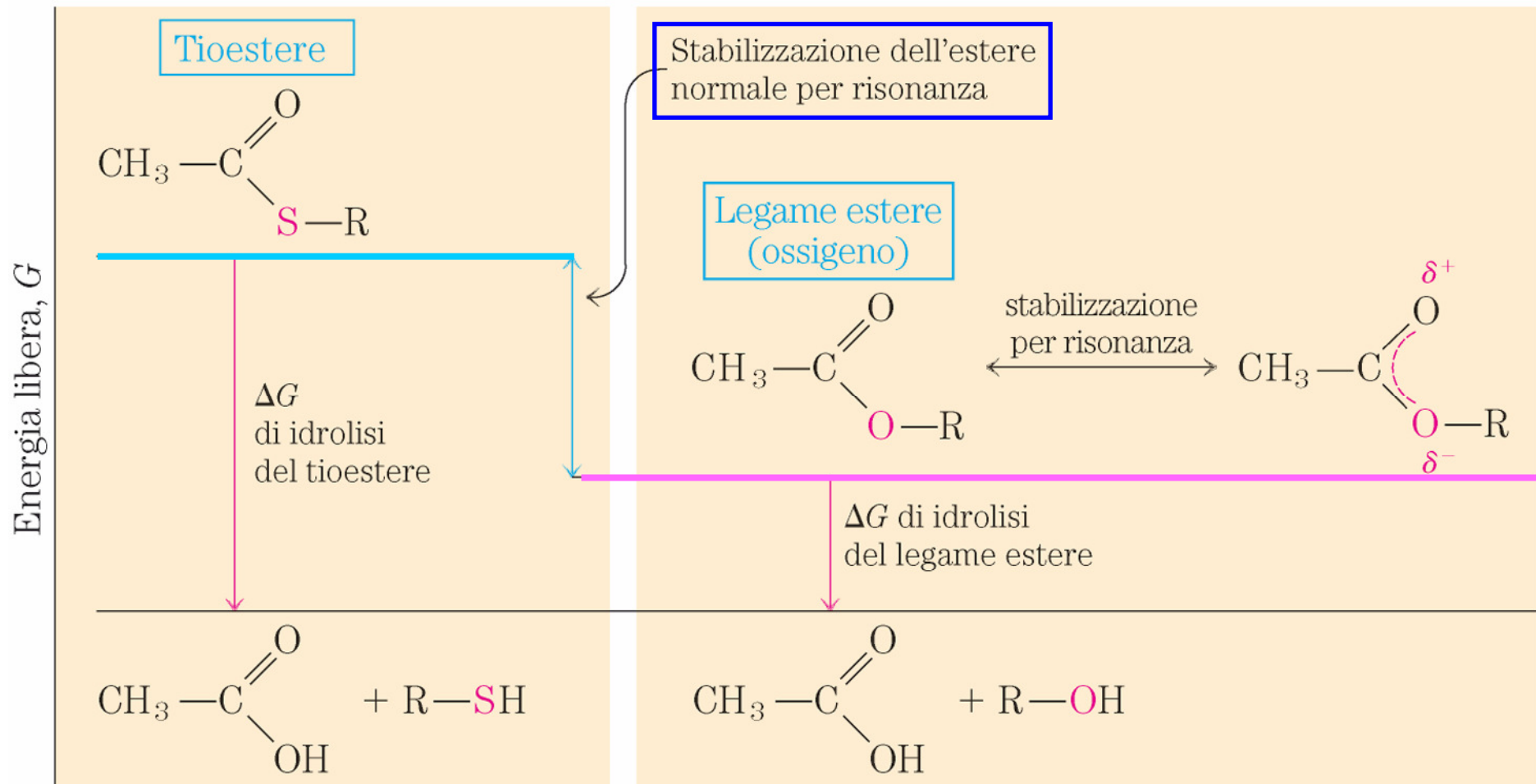


$$\Delta G -7,3 \text{ kcal mol}^{-1}$$

CoA ha un elevato  
**potere di trasferimento**  
del gruppo acetile  
(**esoergonico**)



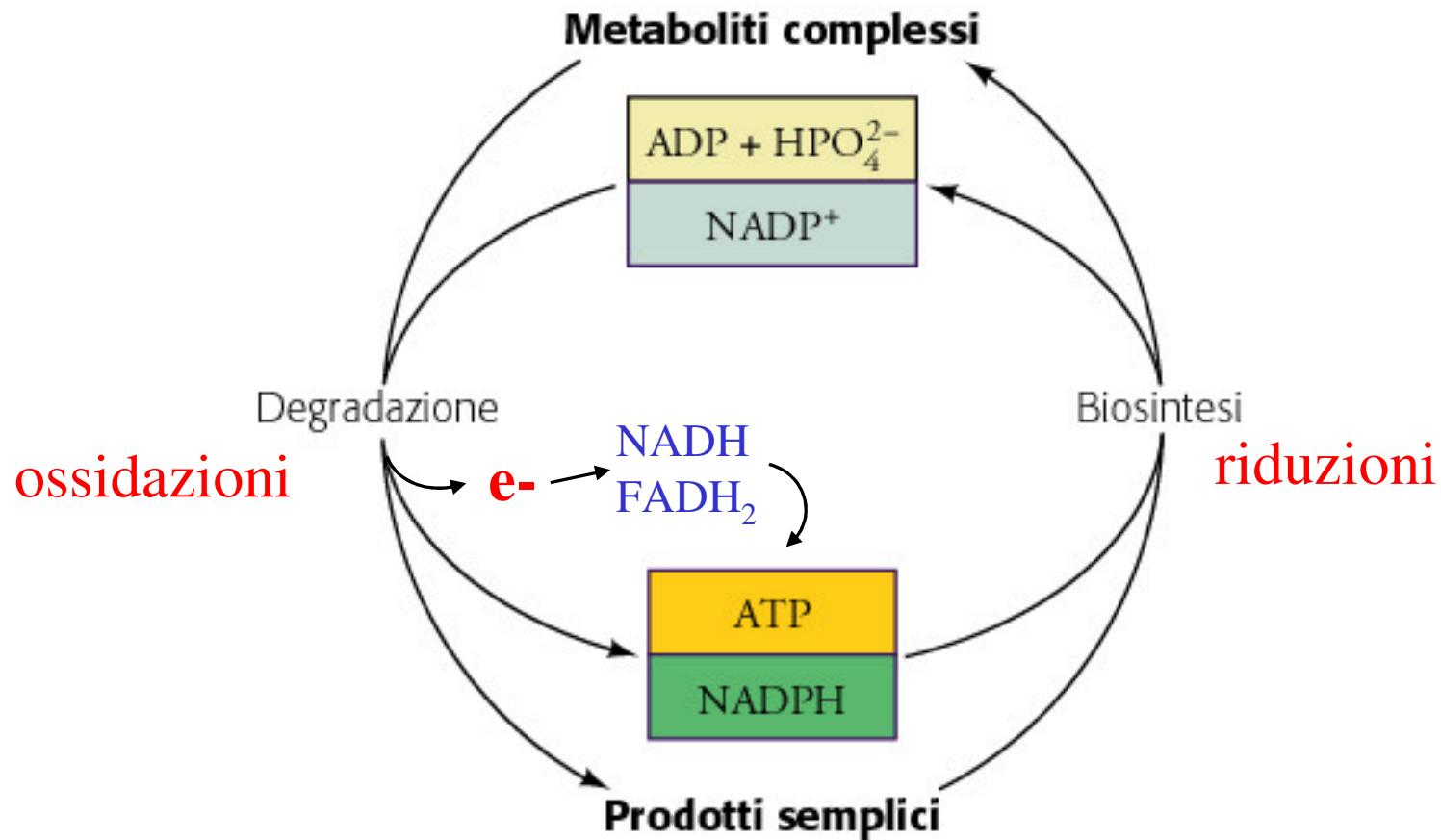
# Energia libera di idrolisi dei tioesteri e degli esteri

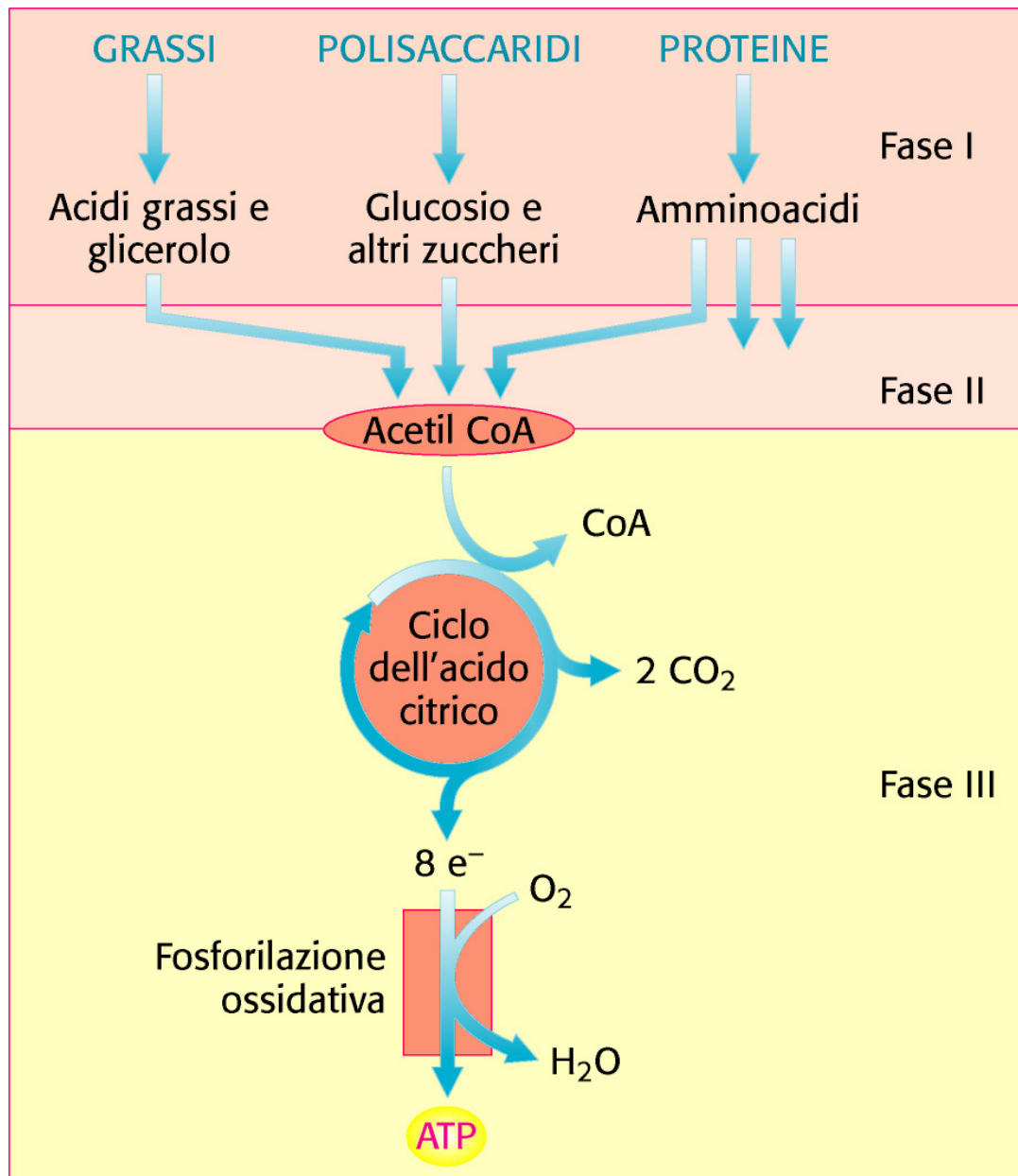


**I prodotti di idrolisi hanno lo stesso contenuto in energia libera  $G$**

# CATABOLISMO

I composti organici vengono **OSSIDATI** per ricavare **energia** (**ATP**) e **potere riducente** ( **NAD(P)H**, **FADH<sub>2</sub>**, **FMNH<sub>2</sub>** )

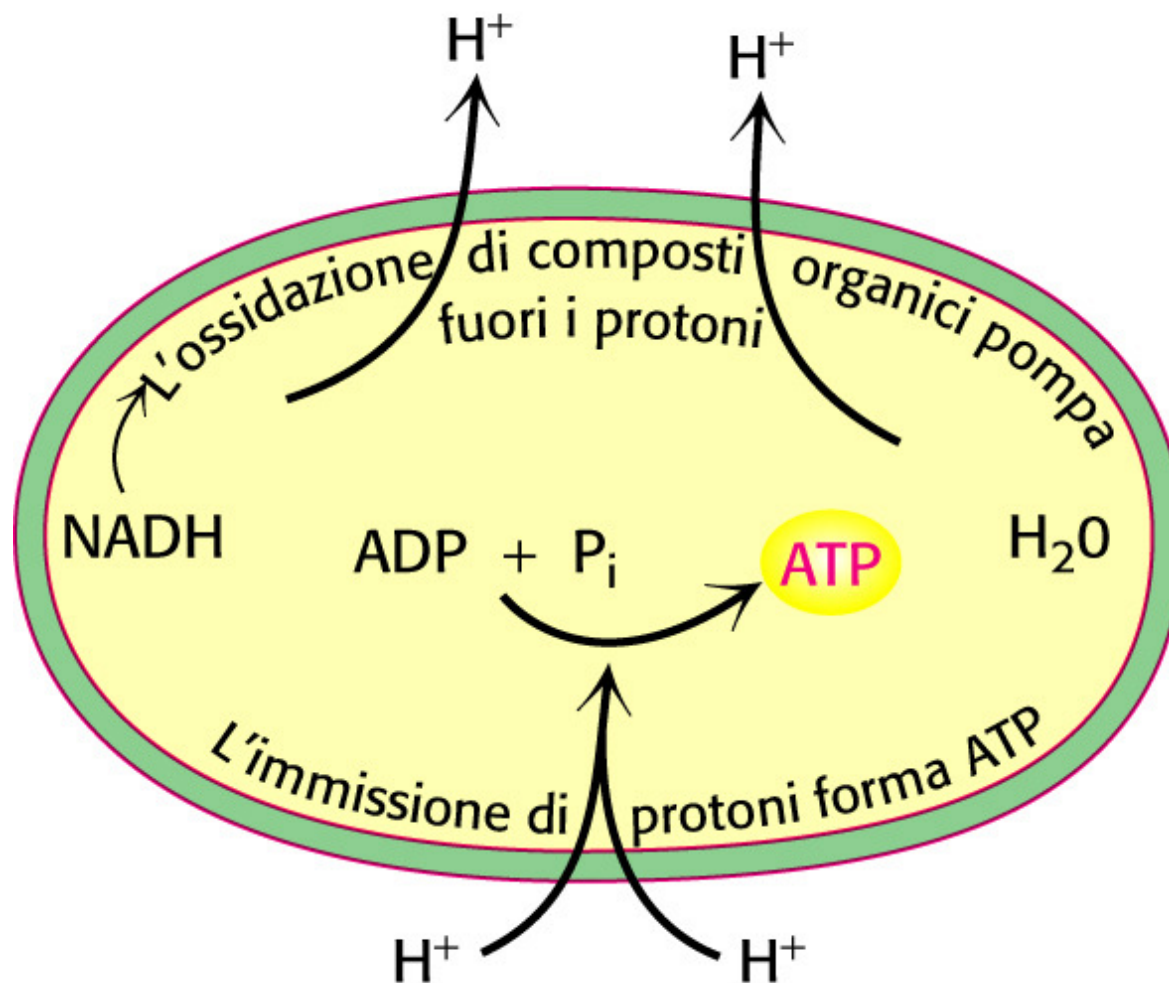




L'estrazione  
dell'energia dai  
composti organici  
può essere divisa in  
**tre stadi**

## Gradienti protonici

L'ossidazione dei combustibili può favorire la formazione di **gradienti protonici**, che sono capaci di indurre la **sintesi** di **ATP**



Gli **elettroni** estratti dai **composti organici** vengono trasferiti ai **trasportatori** di elettroni che, attraverso la **Fosforilazione Ossidativa**, consentiranno la **produzione** di molecole di **ATP**

