

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'**ossalidazione** 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

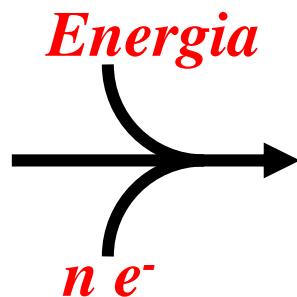
(sintesi dei composti biologici)

ANABOLISMO:

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

COMPOSTI INORGANICI
e COMPOSTI ORGANICI
SEMPLICI

(CO_2 , CH_3COOH , NO_3^- ,
 SO_4^{2-} , ecc.)



COMPOSTI ORGANICI
COMPLESSI

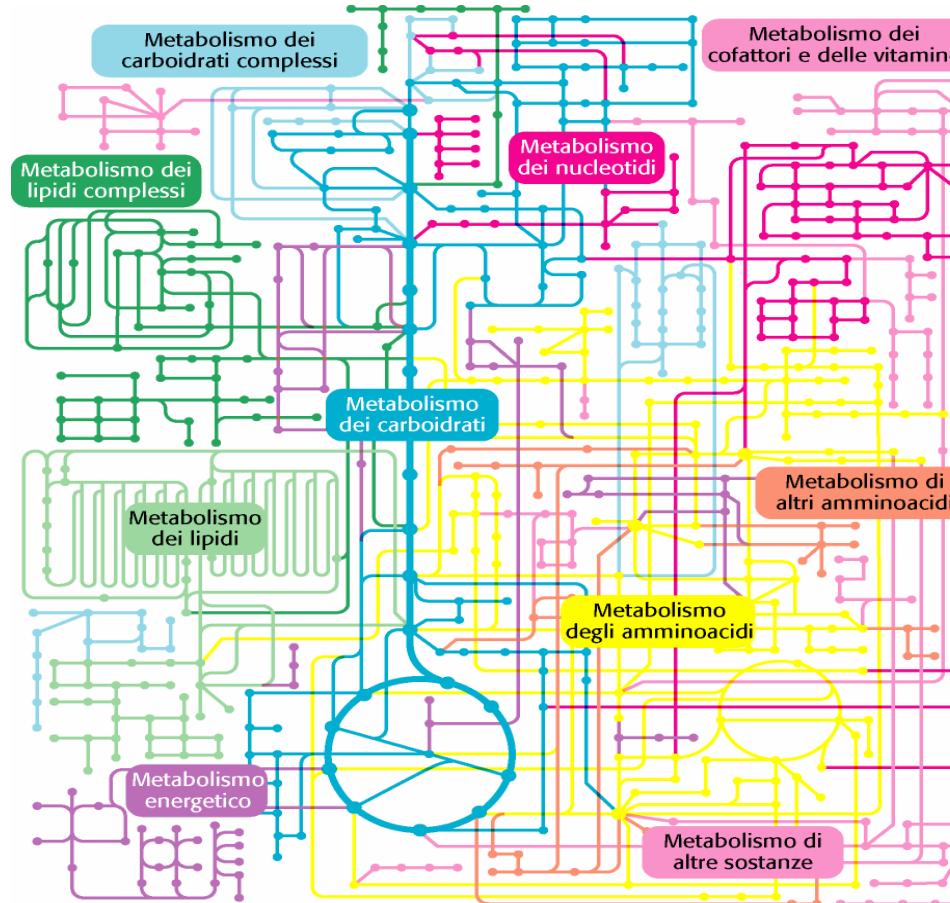
(Amminoacidi, Proteine,
Zuccheri, Polisaccaridi,
Nucleotidi, Acidi Nucleici
Lipidi, ecc.)

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

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

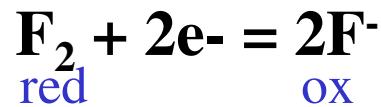
Le vie **cataboliche** generalmente sono **convergenti**

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



CONCETO DI RIDUZIONE E OSSIDAZIONE NEI COMPOSTI ORGANICI

ox red



OSSIDAZIONE
RIDUZIONE

Perdita di elettroni
Acquisizione di elettroni

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

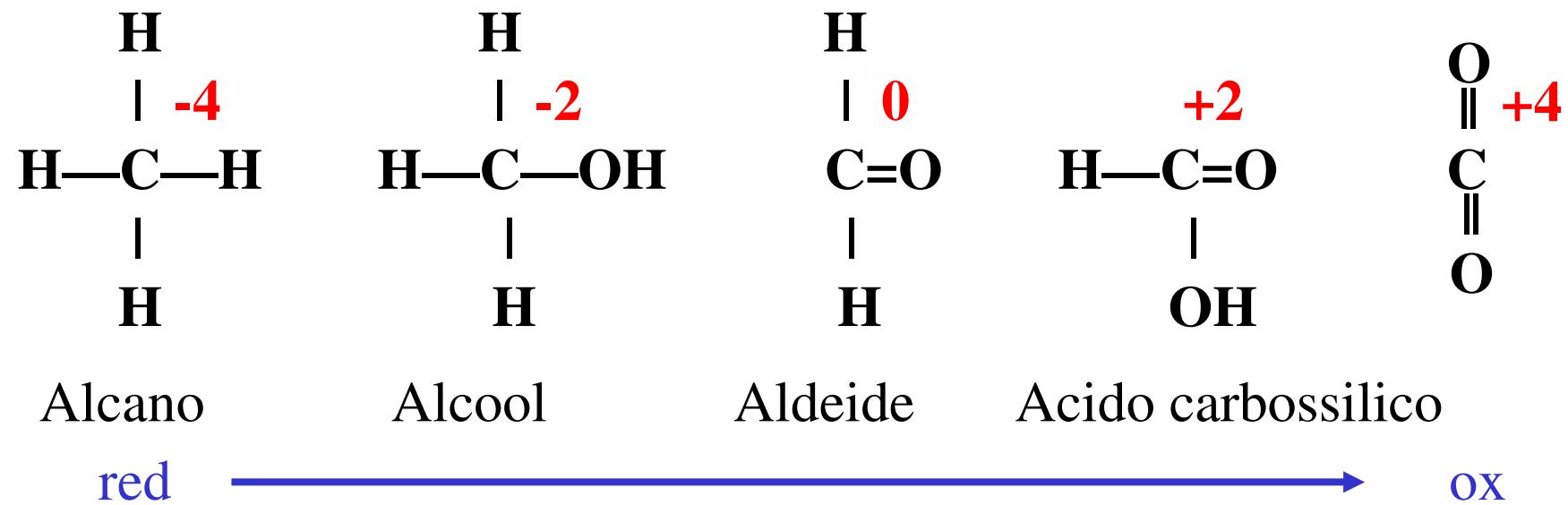
	Elettronegatività	Contributo allo stato di ossidazione del Carbonio
O, N, S	>C	+1
H	<C	-1
C	=C	0

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

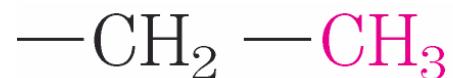
OSSIDAZIONE

Inserimento di **O,N,S**

RIDUZIONE

Inserimento di **H**

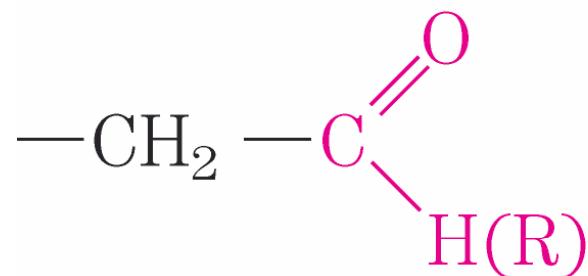
Stati di ossidazione del carbonio nelle molecole biologiche



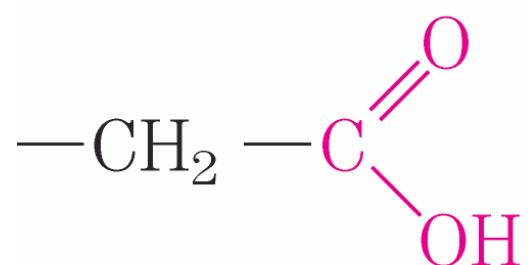
Alcano



Alcol



Aldeide (chetone)



Acido carbossilico

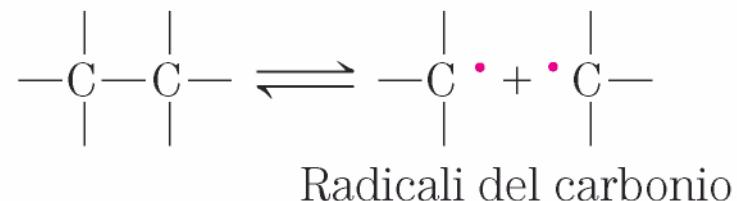
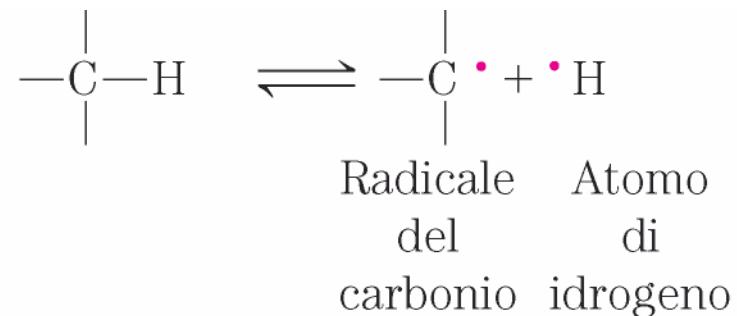


Anidride carbonica

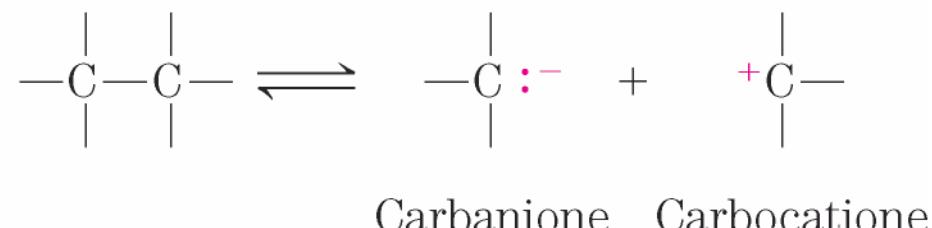
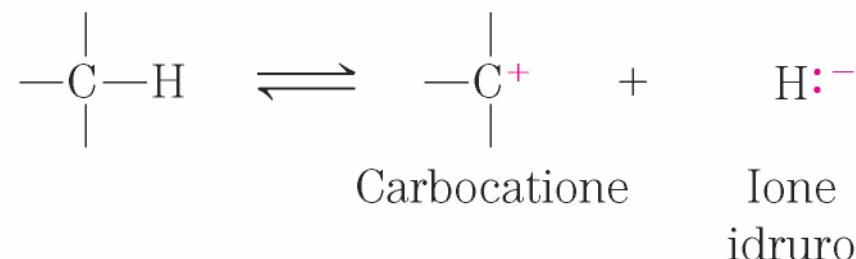
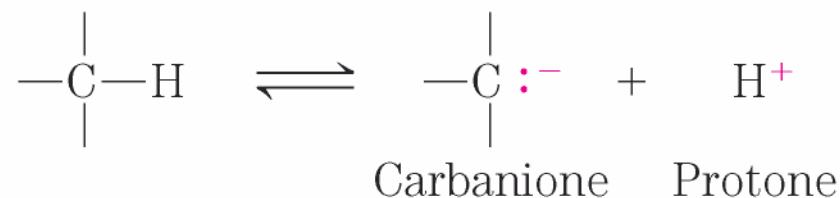
Formale appartenenza degli elettroni di legame all'atomo di carbonio nella biosfera sulla base della differente elettronegatività

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
Etene (alchene)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H}:\text{C}:\text{C}:\text{H} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	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	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}:\text{C}::\text{O} \\ \\ \text{H} \end{array}$	4
Acetaldeide (aldeide)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}:\text{C}:\text{C}:\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	3
Acetone (chetone)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H}:\text{C}:\text{C}:\text{C}:\text{H} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	2
Acido formico (acido carbossilico)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{H}:\text{C}::\text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	2
Monossido di carbonio	$\text{:C}::\text{O}:$	2
Acido acetico (acido carbossilico)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}:\text{C}:\text{C}:\text{O} \\ \\ \text{H} \end{array}$	1
Biossido di carbonio	$\text{:O}::\text{C}::\text{O}:$	0

Scissione omolitica



Scissione eterolitica



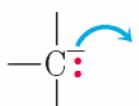
Nucleofili



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



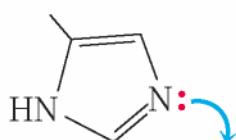
Sulfidrili carichi negativamente



Carbanione



Gruppo amminico non carico

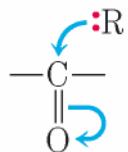


Imidazolo

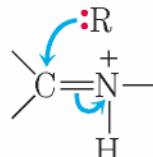


Ione idrossido

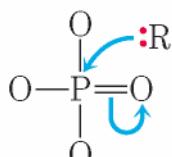
Elettrofili



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



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

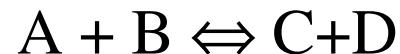


Fosforo di un gruppo fosfato



Protone

SPONTANEITA' DI UNA REAZIONE ENERGIA LIBERA DI GIBBS



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

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

ΔG° 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

$\Delta G < 0$ (-)	Spontanea	esergonica
$\Delta G = 0$	Equilibrio	non si ha una trasformazione netta
$\Delta G > 0$ (+)	Non spontanea	endoergonica 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

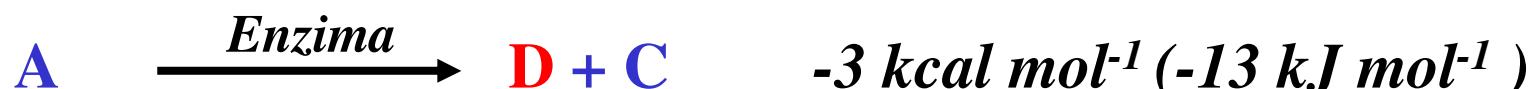
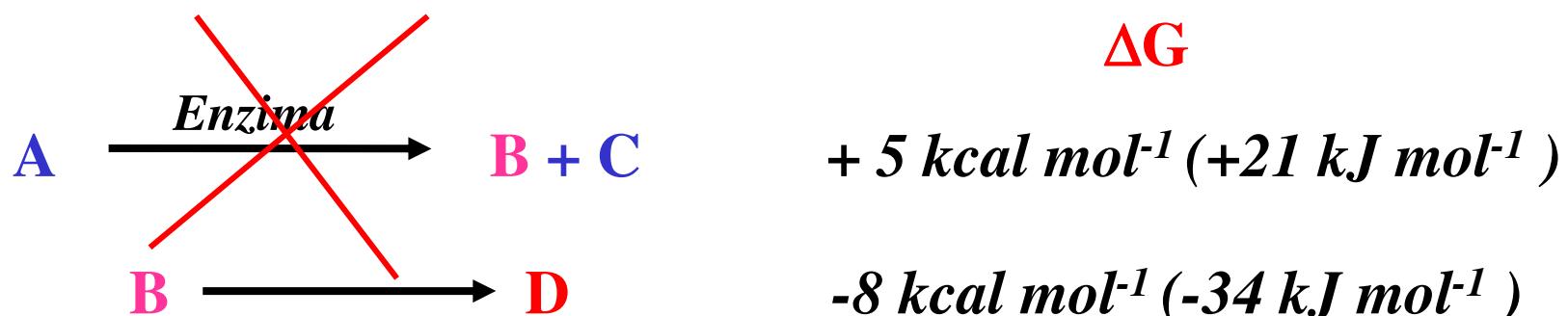
Intermedio comune

Conformazione attivata di un enzima

Addotto covalente con il substrato

Addotto covalente con l'enzima

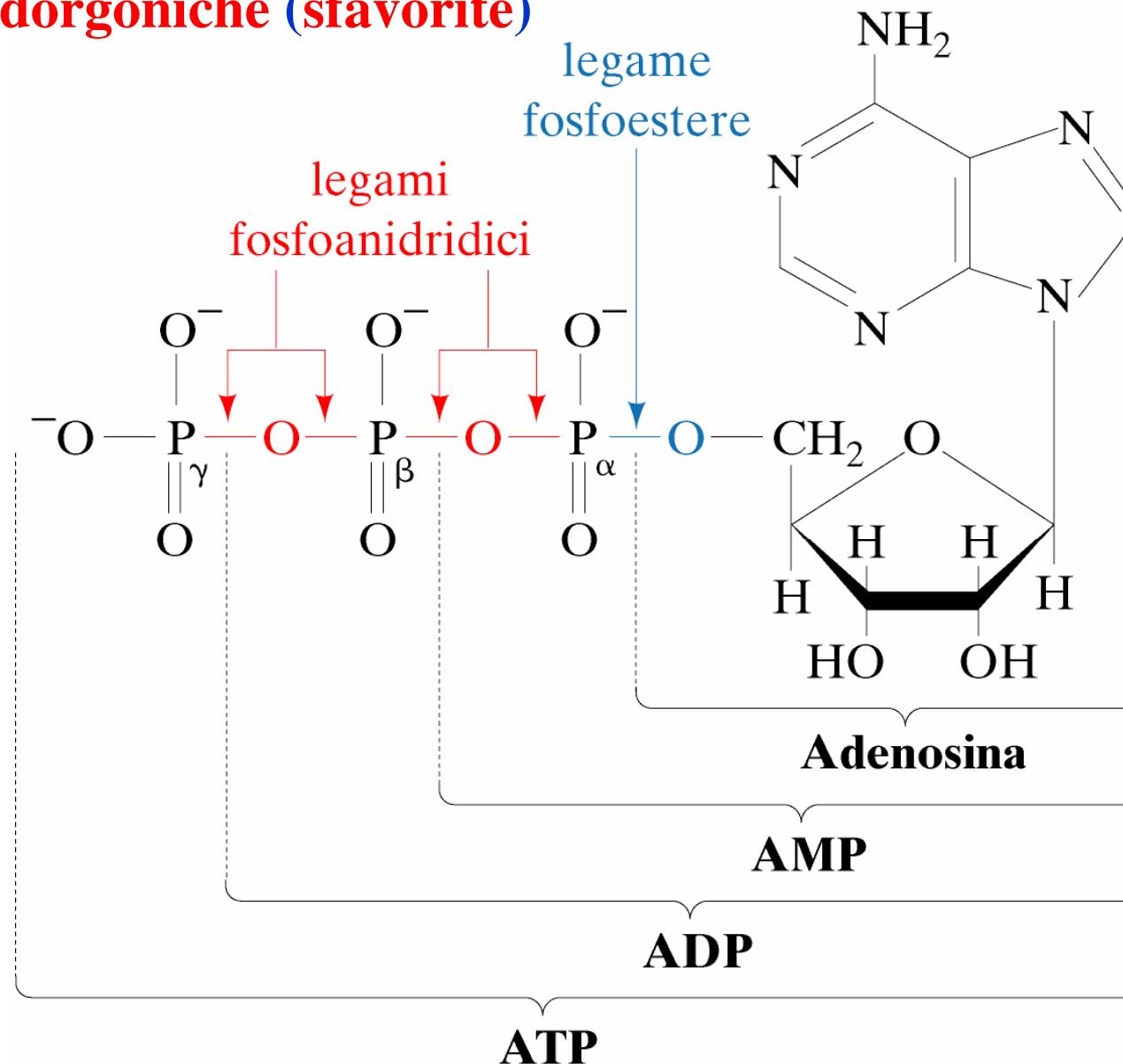
Una reazione termodinamicamente sfavorevole può essere resa possibile mediante **accoppiamento** con una reazione termodinamicamente favorevole



Le variazioni di energia libera sono **additive**

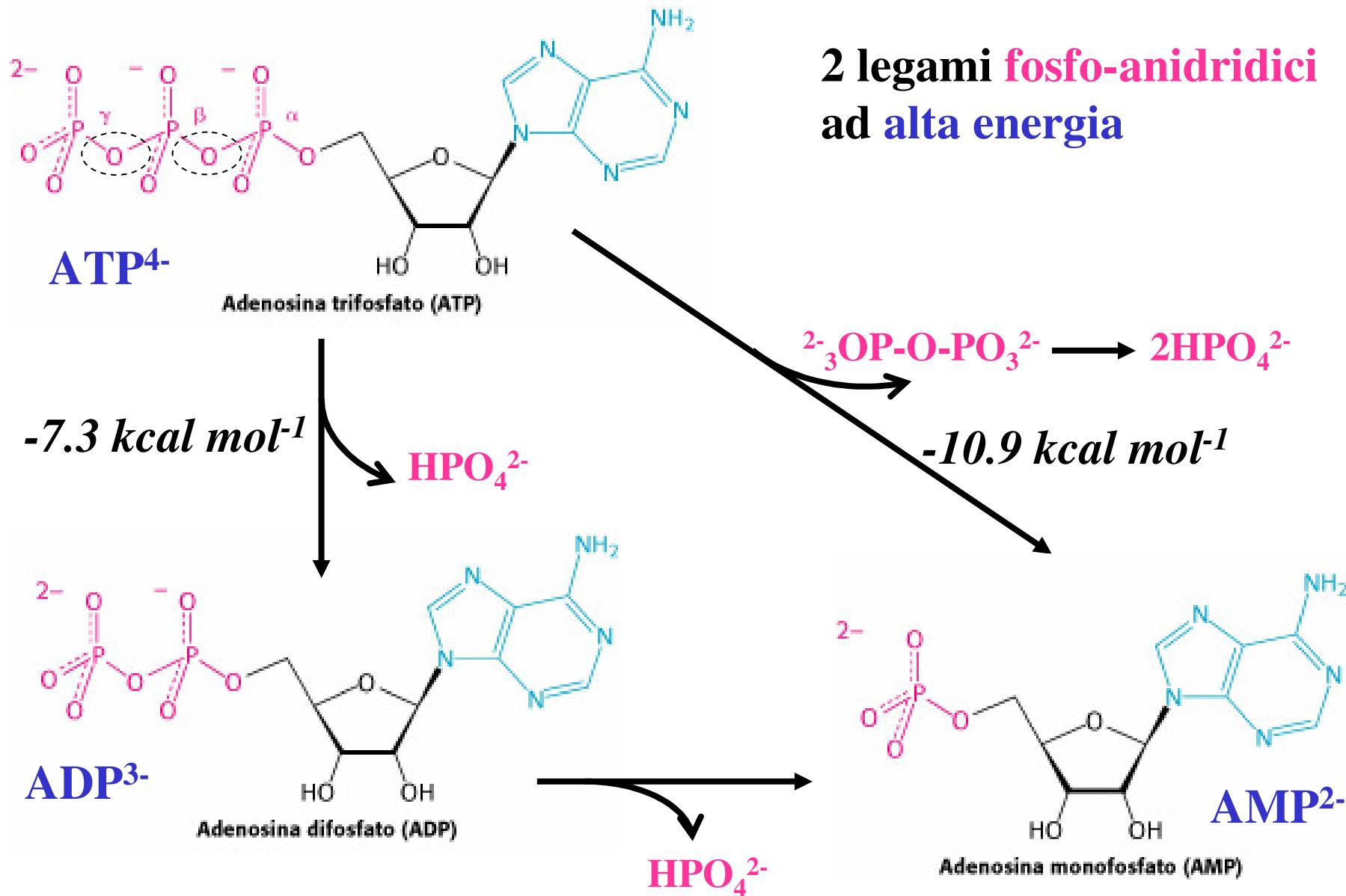
Le due reazioni sono accoppiate dall'intermedio comune B

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

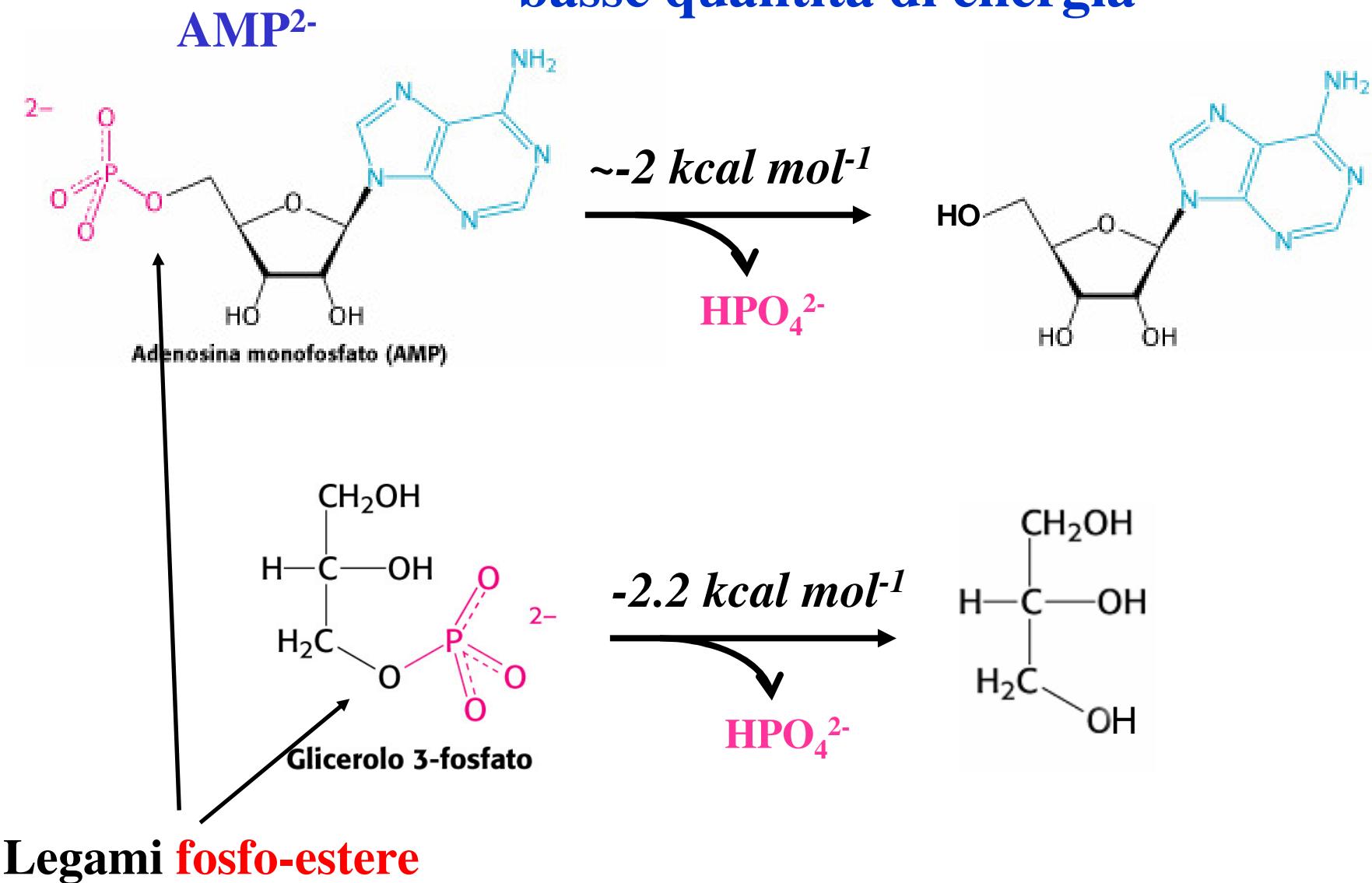


L'idrolisi dei legami fosfoanidridici

ATP: il donatore (quasi) universale di energia

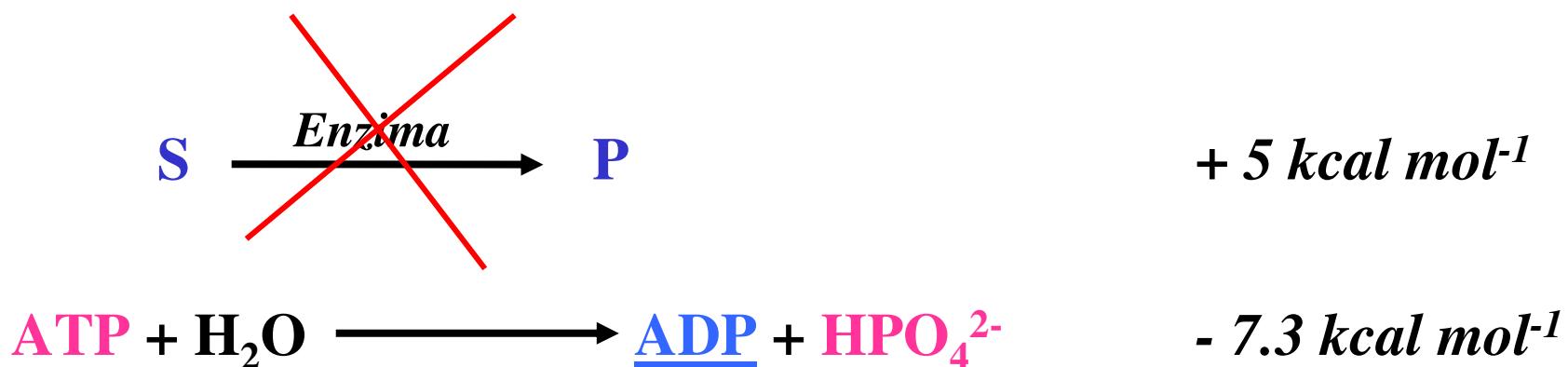


L'idrolisi dei legami fosfoesterei fornisce basse quantità di energia



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 amminoacidico** di un **enzima**



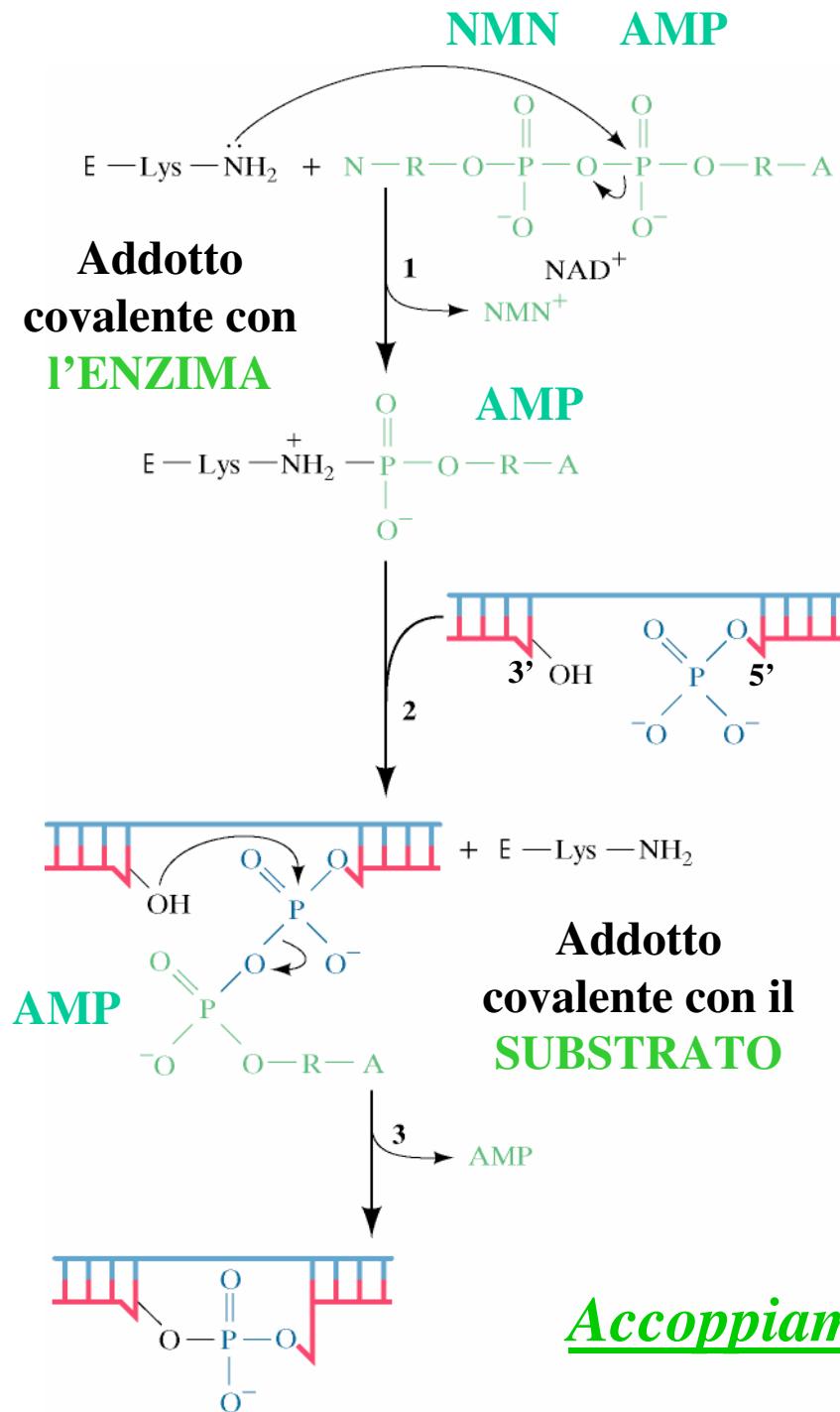
Accoppiamento mediante addotto covalente con il substrato

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



Accoppiamento mediante addotto covalente con l'enzima

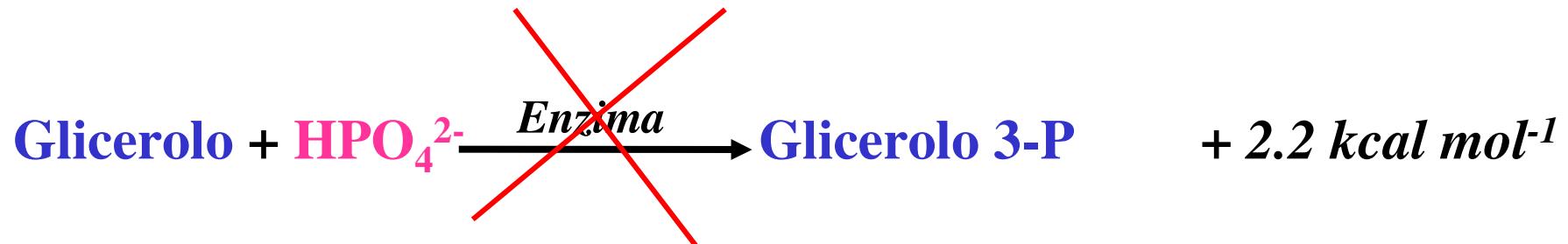
La reazione catalizzata dalla DNA ligasi segue questo schema



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⁺**, idrolizzato ad **AMP** e **nicotinammide mononucleotide (NMN)**

ATP può essere donatore di gruppi fosforici



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



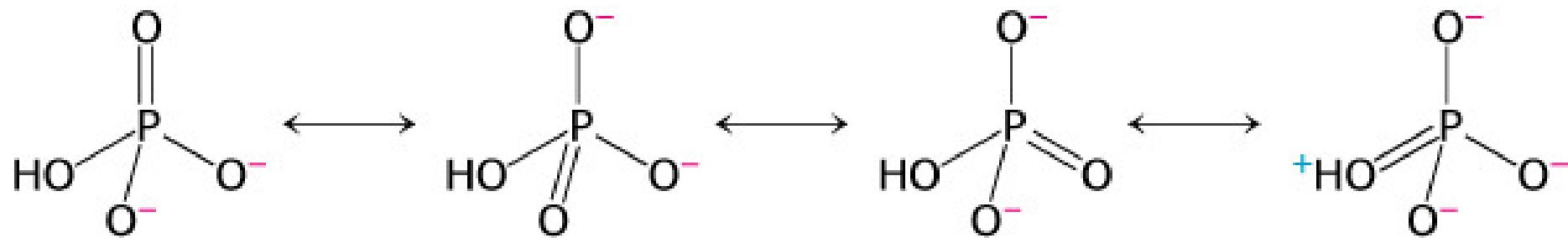
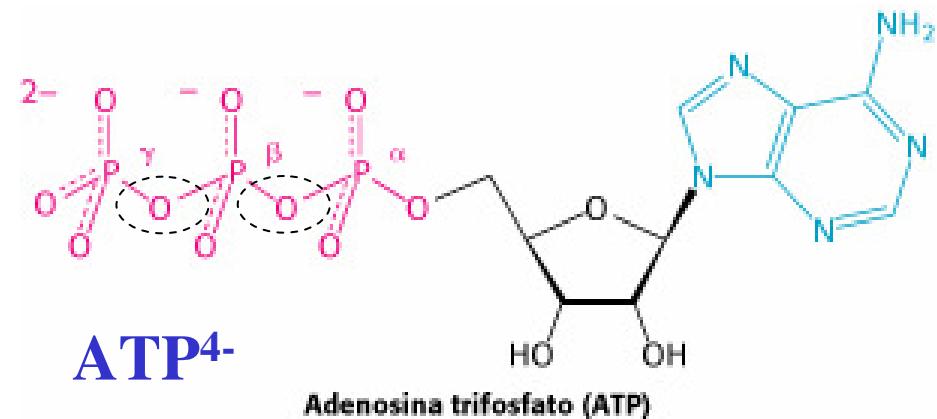
Basi molecolari dell'elevato potenziale di trasferimento del gruppo fosforico dell'ATP

I prodotti di idrolisi sono più stabili

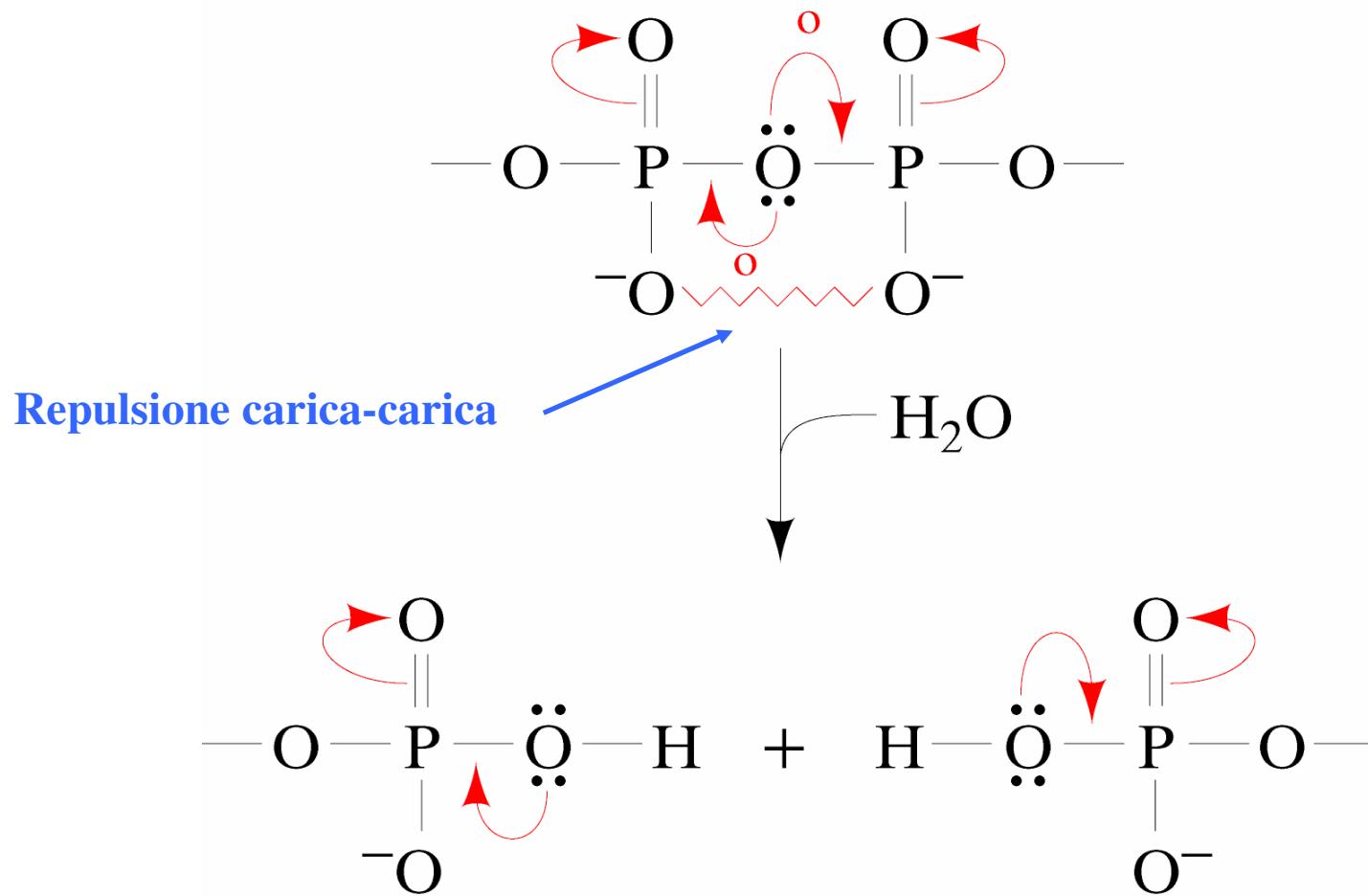
Stabilizzazione per risonanza

Repulsione elettrostatica

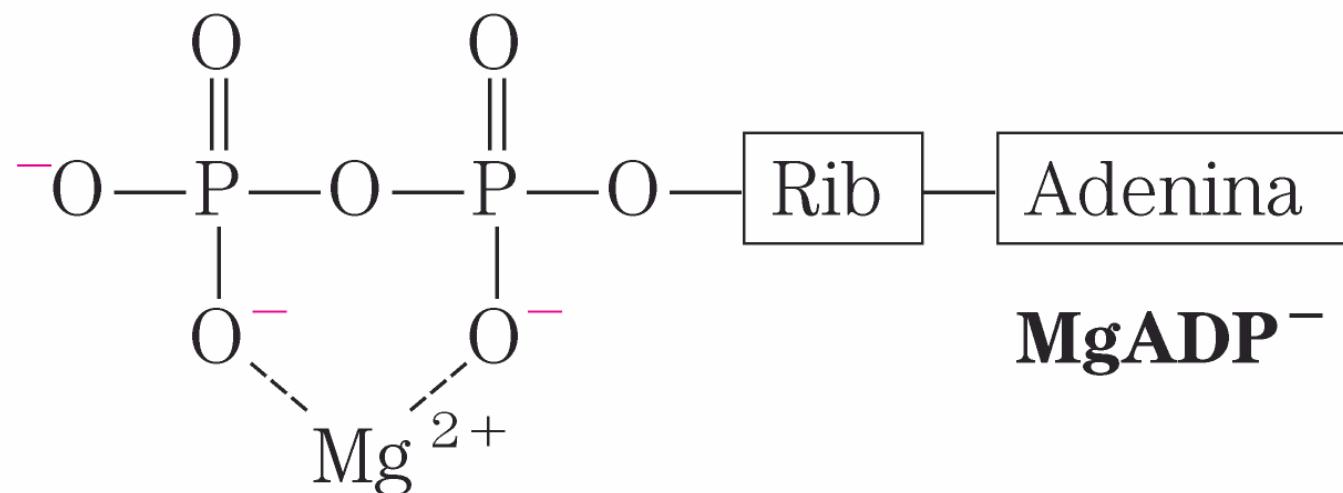
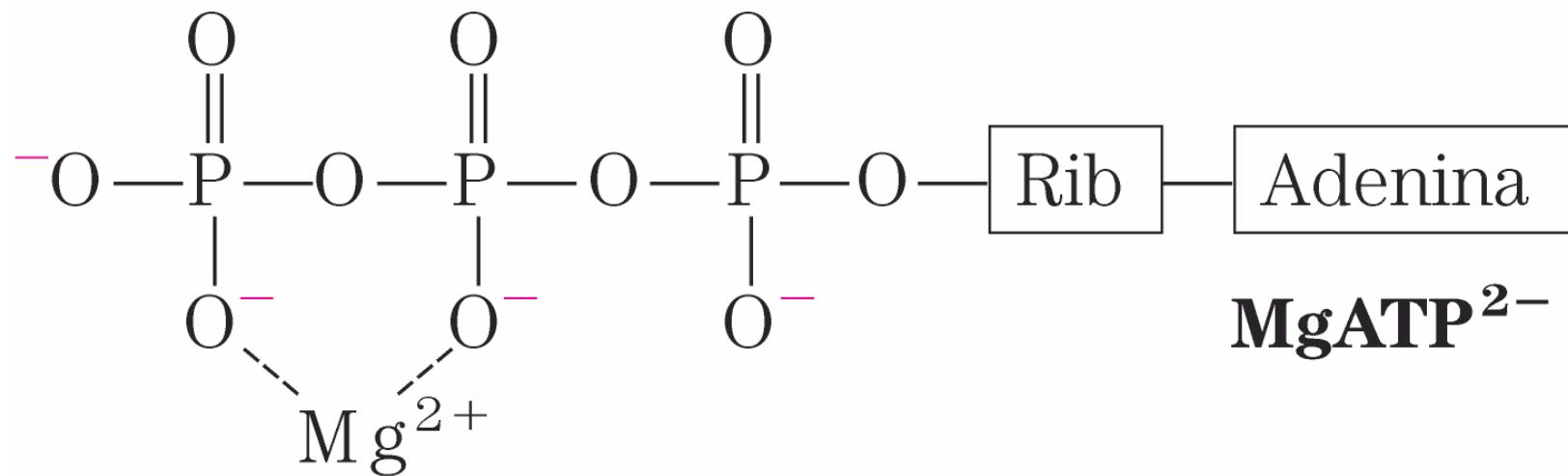
Stabilizzazione per idratazione



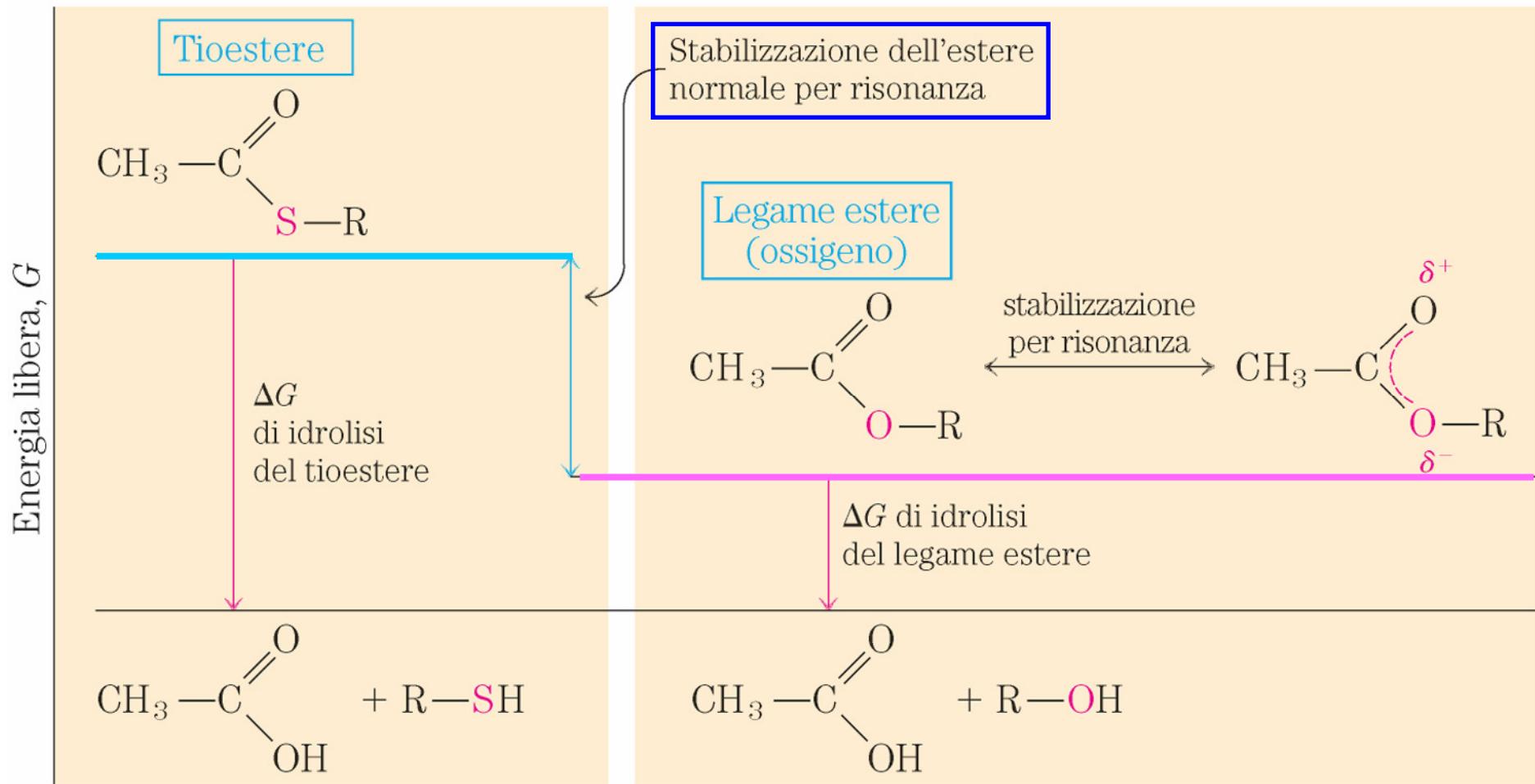
Risonanza e stabilizzazione eletrostatica



Il complesso con Mg^{2+} maschera in parte le cariche negative



Energia libera di idrolisi dei tioesteri e degli esteri



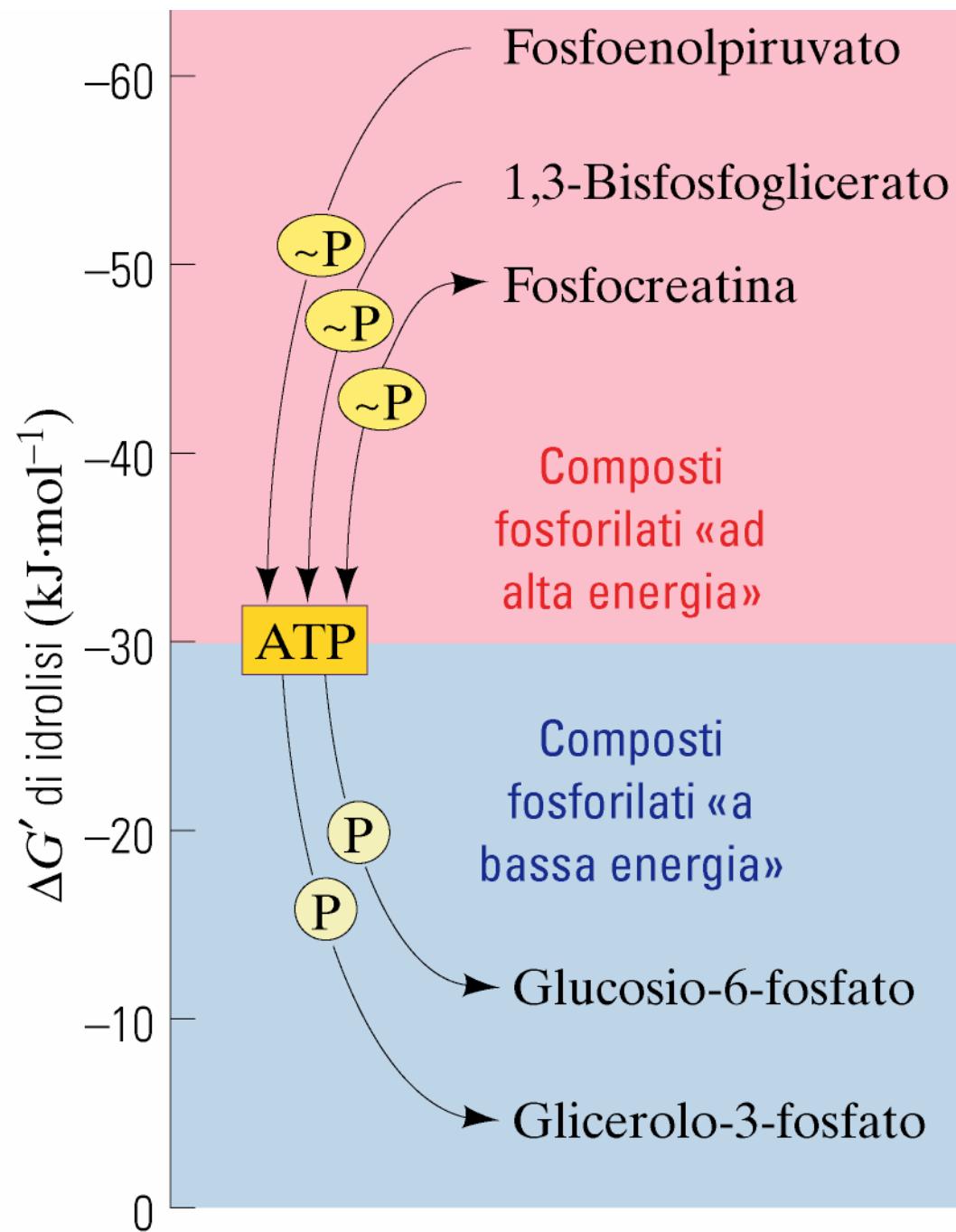
I prodotti di idrolisi hanno lo stesso contenuto in energia libera G

ATP è un trasportatore di gruppi fosforici

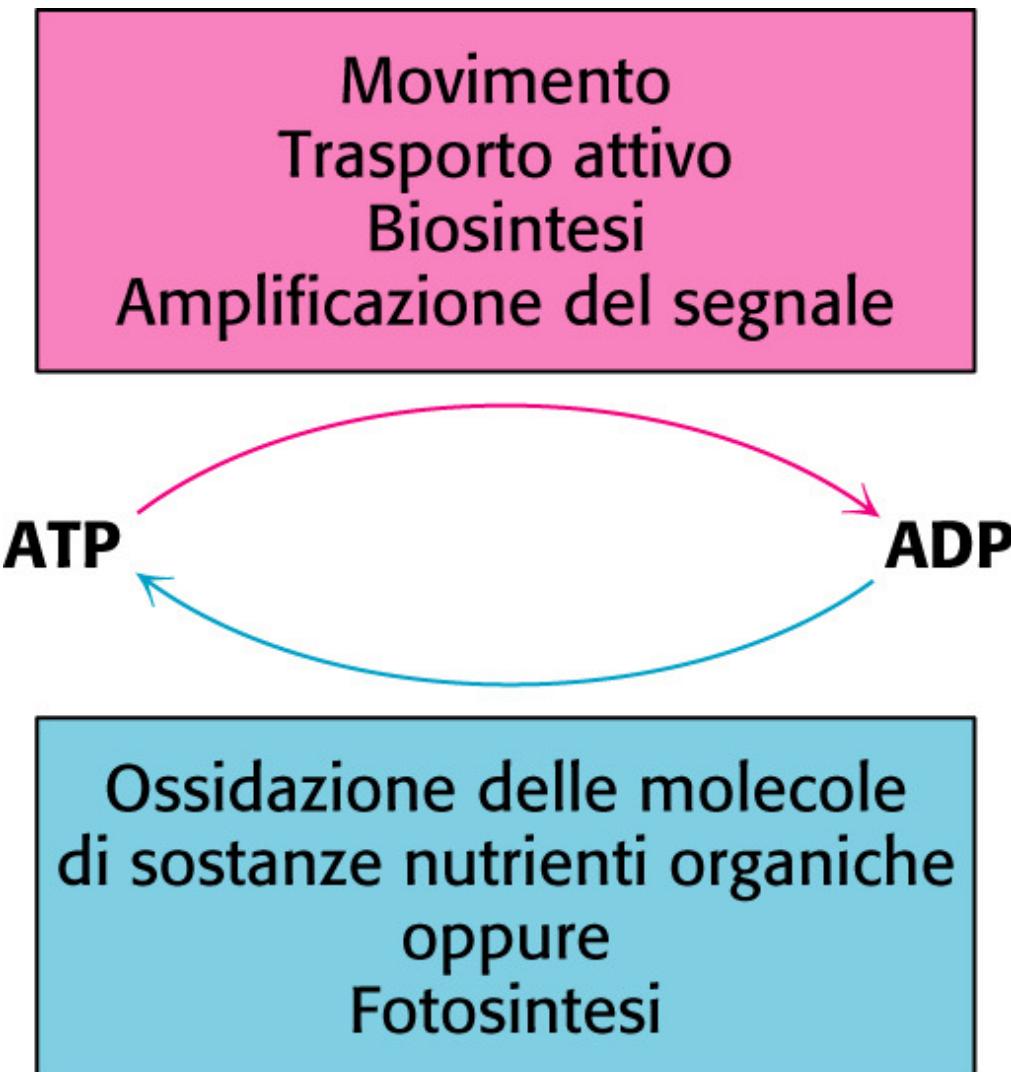
ΔG di idrolisi dei gruppi fosforici

Composto	<i>kcal mol⁻¹</i>
fosfoenolpiruvato	-14,8
1,3-bisfosfoglicerato	-11,8
Creatina fosfato	-10,3
ATP (ad ADP)	-7,3
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

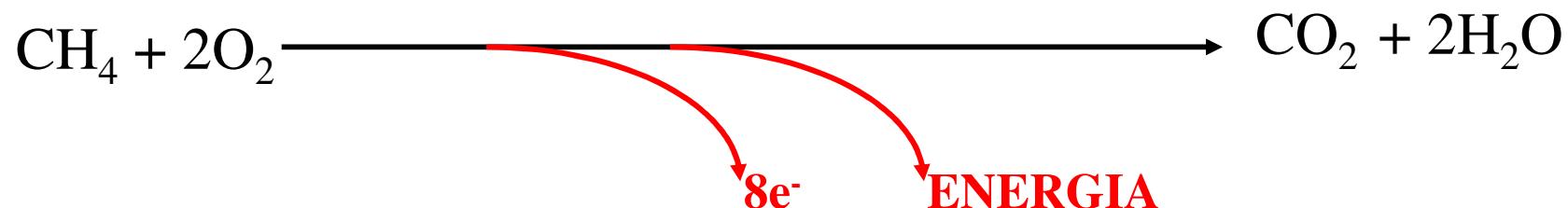


Introduzione allo studio del metabolismo

Parte II

CATABOLISMO

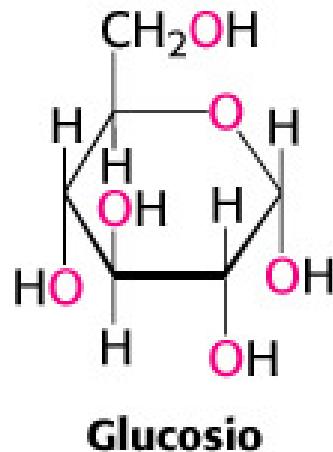
La **quantità** di **energia** derivante **dall'ossidazione** di composti organici **dipende** dallo **stato di ossidazione** del composto.



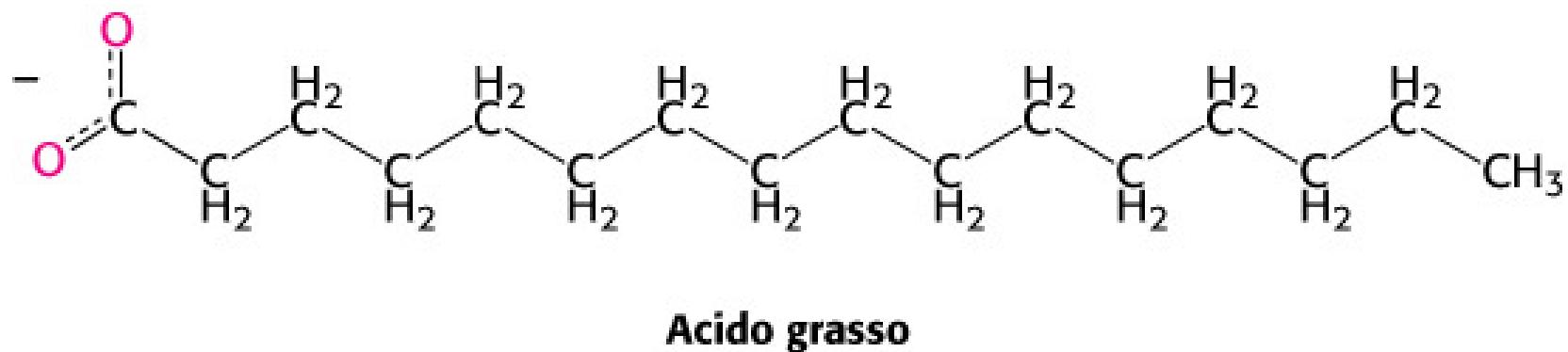
Ossidazione progressiva

	Energia massima				Energia minima
$\Delta G^{\circ'} \text{ ossidazione}$ (kJ mol ⁻¹)	-820		-703	-523	-285
$\Delta G^{\circ'} \text{ ossidazione}$ (kcal mol ⁻¹)	-196		-168	-125	-68
Metano		Metanolo		Formaldeide	
					Biossido di carbonio

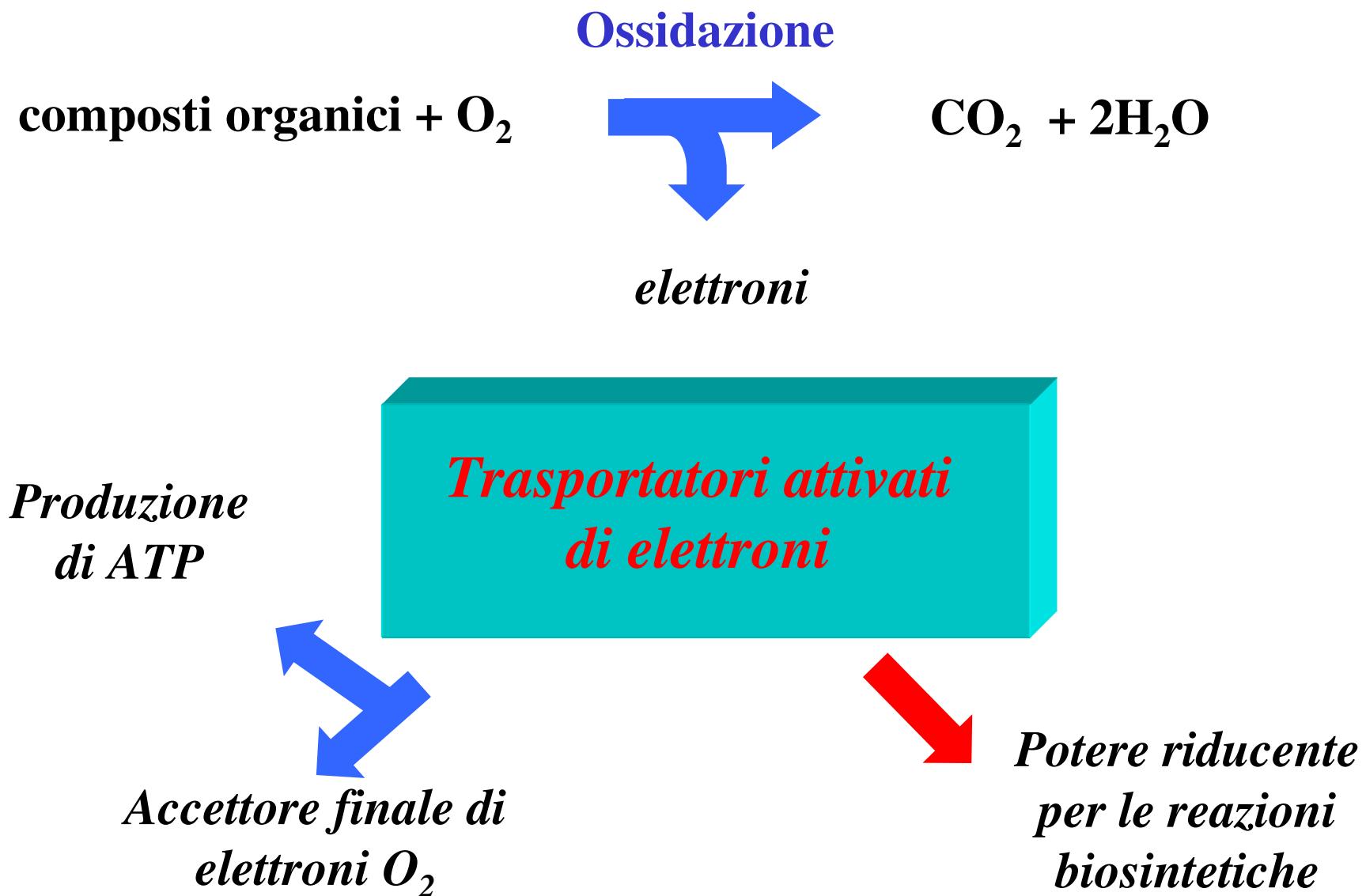
*I combustibili più importanti per l'uomo
(e gli animali in generale):*



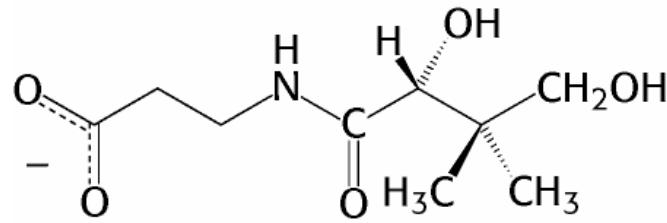
*I grassi sono una fonte
di energia superiore ai
carboidrati perché gli
atomi di carbonio sono
più ridotti*



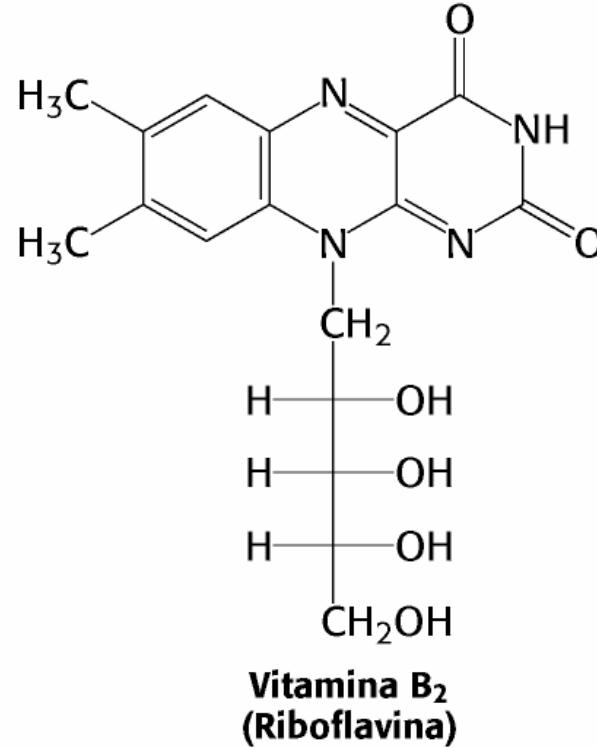
Destino degli elettroni



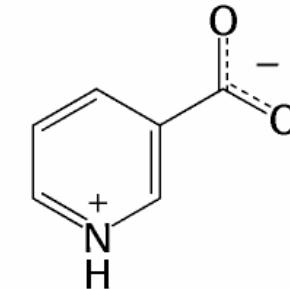
Vitamine idrosolubili



Vitamina B₅
(Panttenato)



Vitamina B₂
(Riboflavina)



Vitamina B₃
(Niacina)

Coenzima-A

Trasportatore di
gruppi acilici

FAD

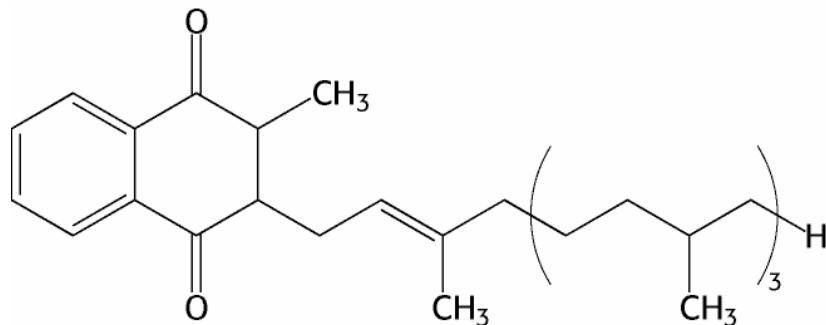
FMN

Trasportatore di
elettroni

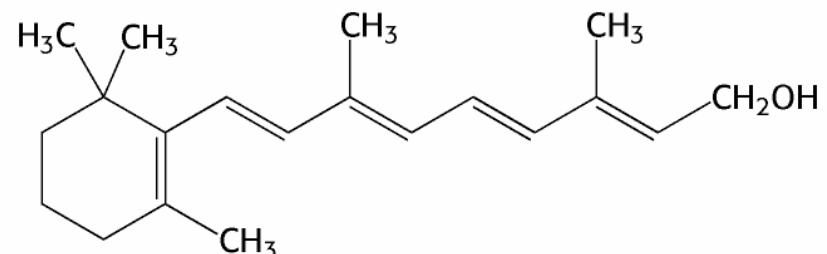
NAD(P)⁺

Trasportatore di
elettroni

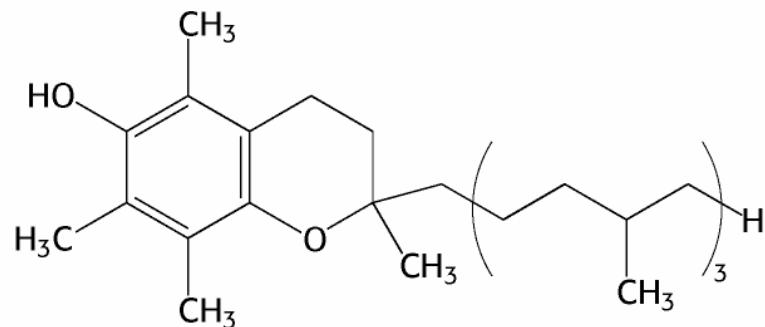
Vitamine liposolubili



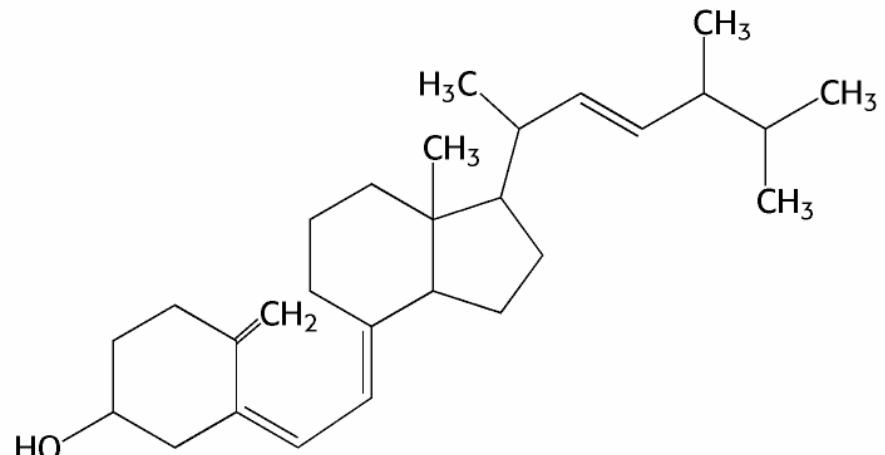
Vitamina K₁



Vitamina A (Retinolo)



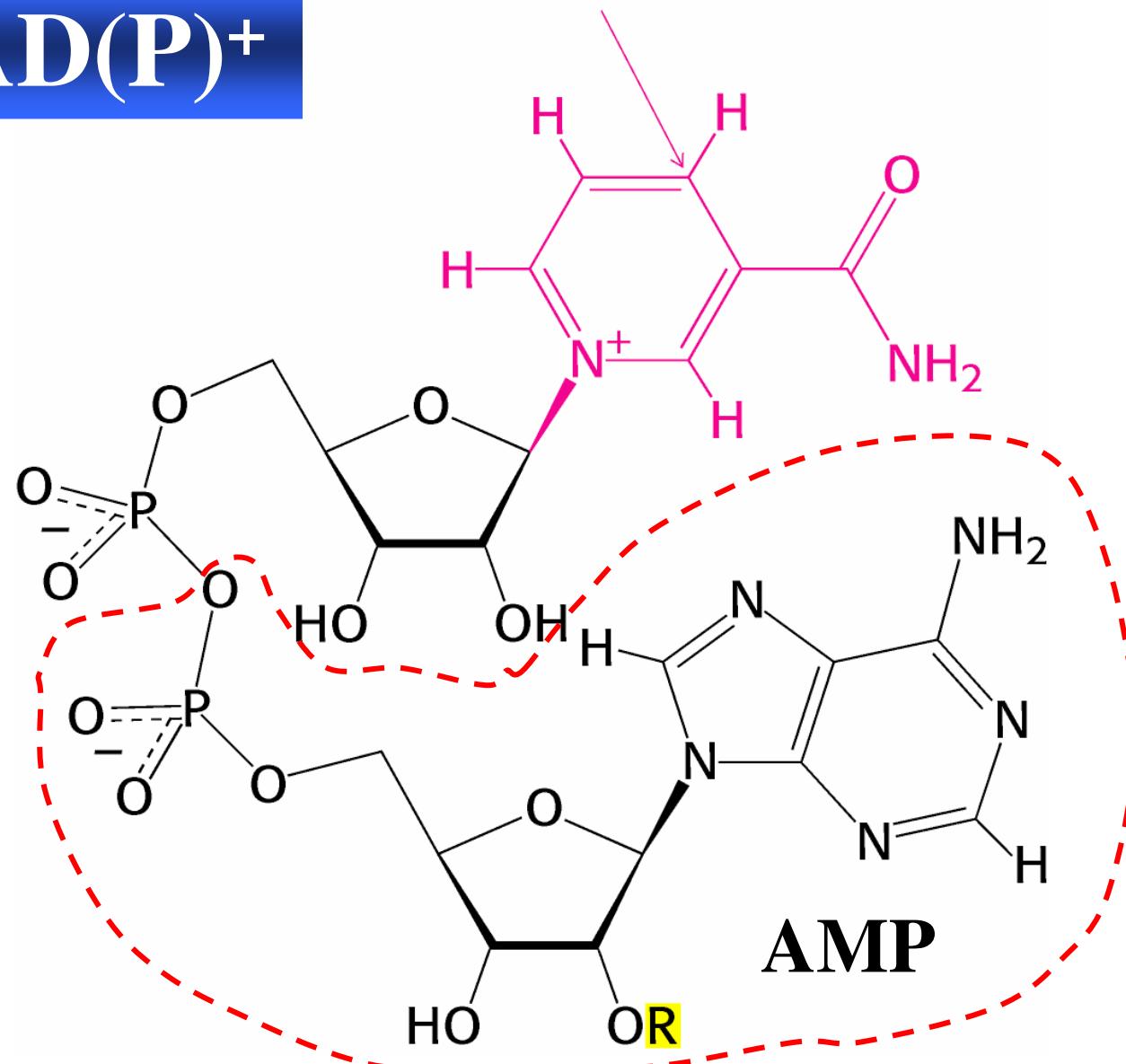
Vitamina E (α -Tocoferolo)

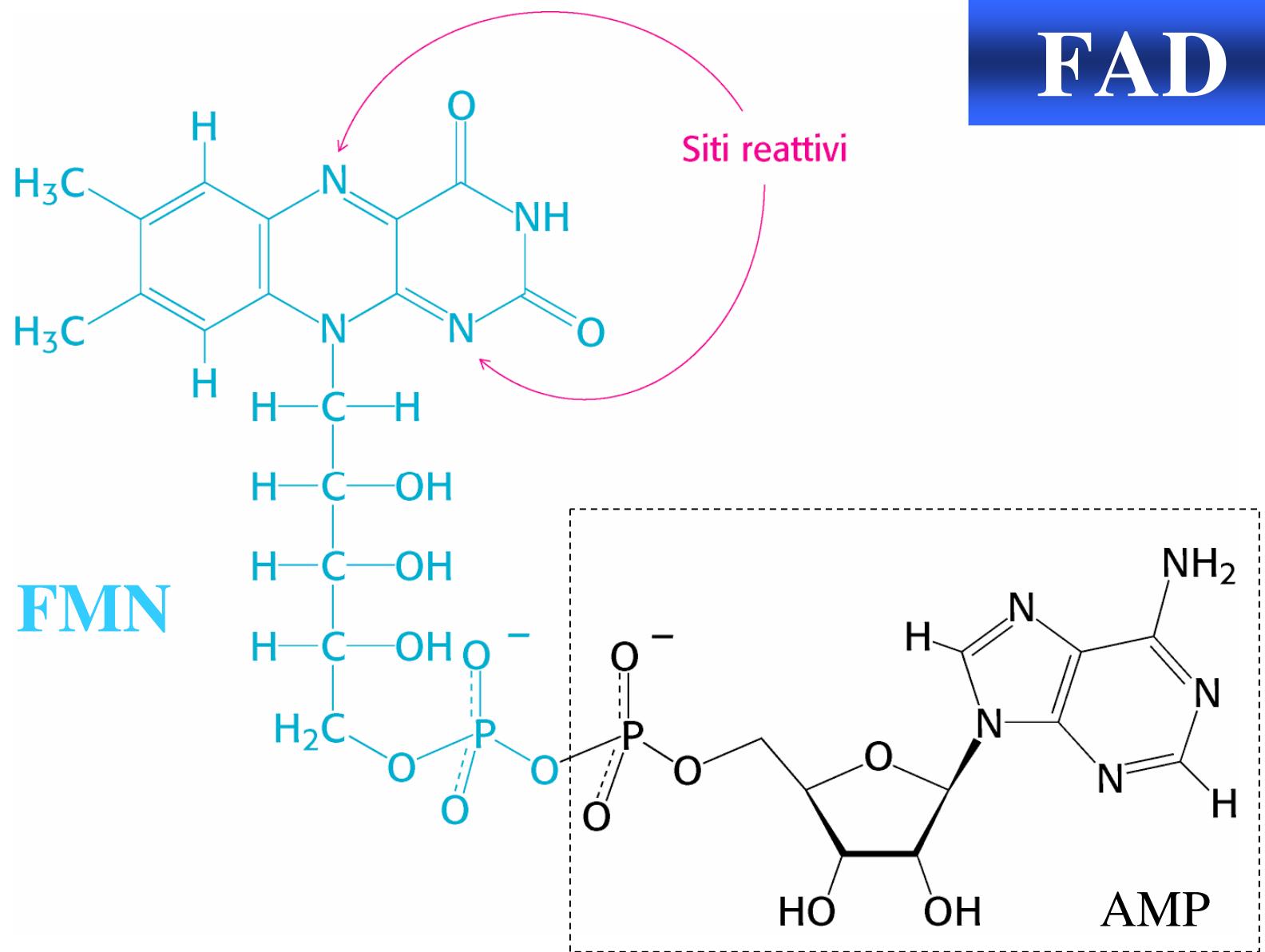


Vitamina D₂ (Calciferolo)

NAD(P)⁺

Sito reattivo

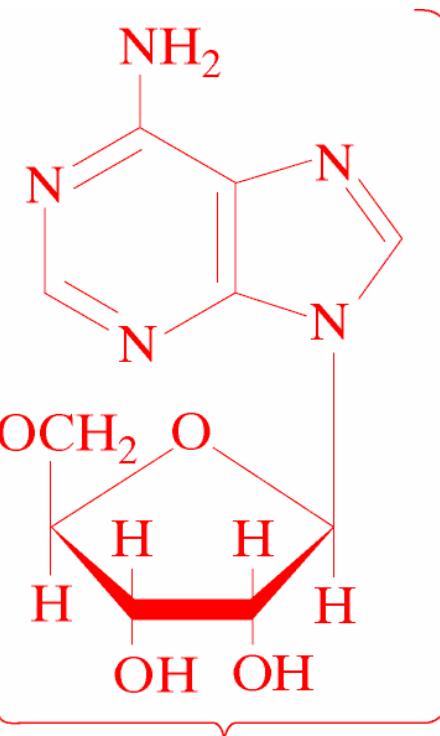
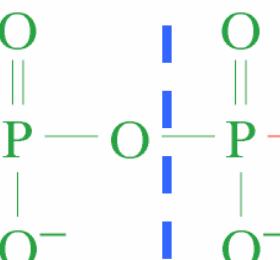
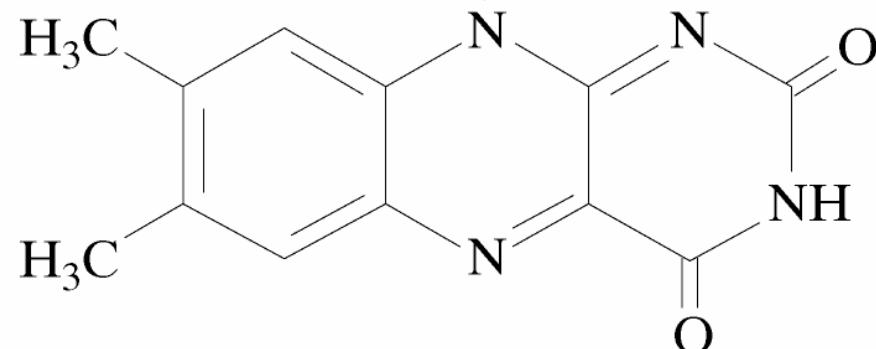




Riboflavina

FMN

Ribitolo



Adenosina

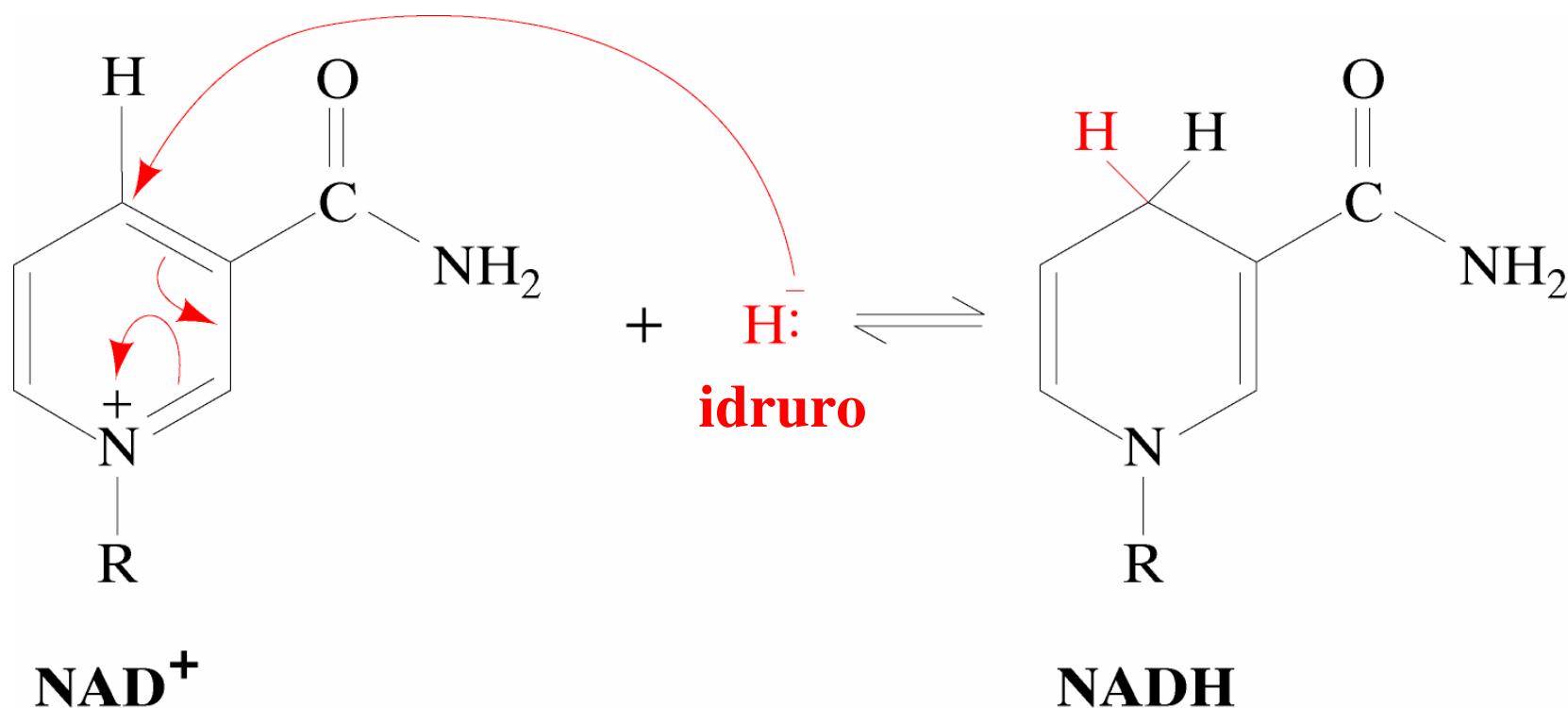
AMP

FAD

Il NAD⁺ 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



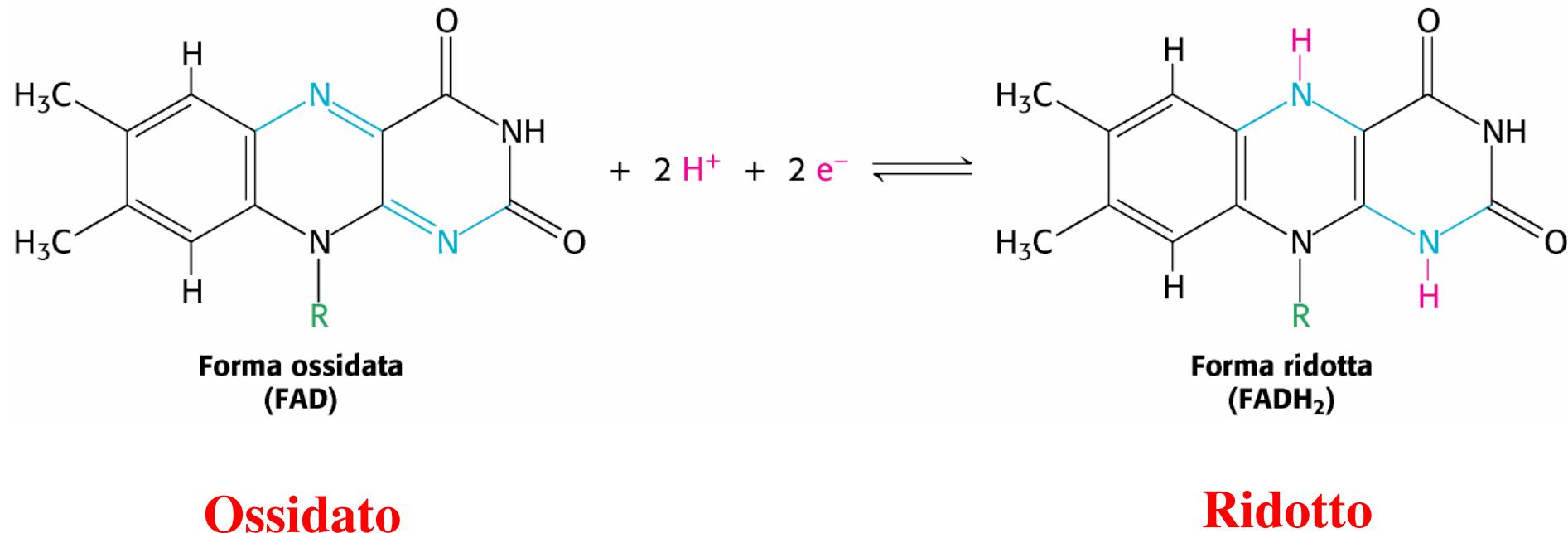
Nicotinammide-
AdeninDinucleotide
Fosfato
ridotto

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



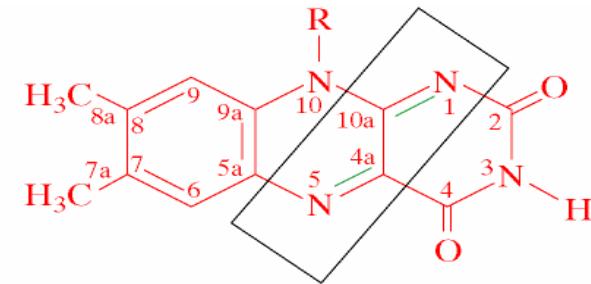
Il sistema ad **anelli coniugati** del FAD subisce **due riduzioni sequenziali** di **un elettrone per volta**, oppure un **trasferimento di 2 elettroni** che permette di saltare lo stadio semichinonico.

Se accettare **1 elettrone** produce:

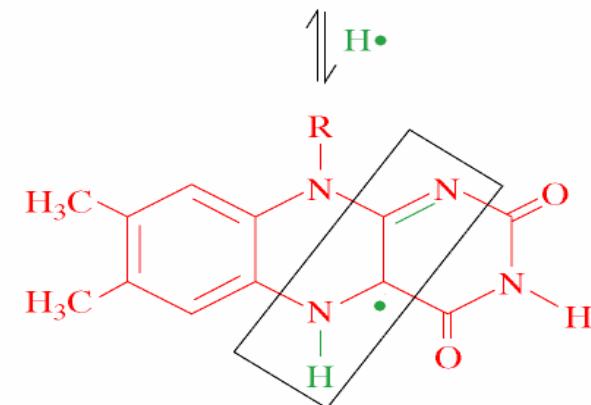
- Un radicale stabile (**semichinone**);

Se accetta **2 elettroni** produce:

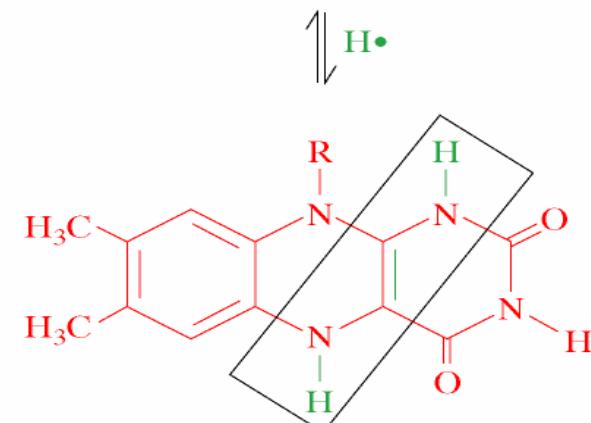
- La forma **totalmente ridotta** (**idrochinone**)



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



FADH· (forma radicalica o semichinonica)



FADH₂ (forma ridotta o idrochinonica)

I trasportatori di elettroni



Flavin-
AdeninDinucleotide
ridotto

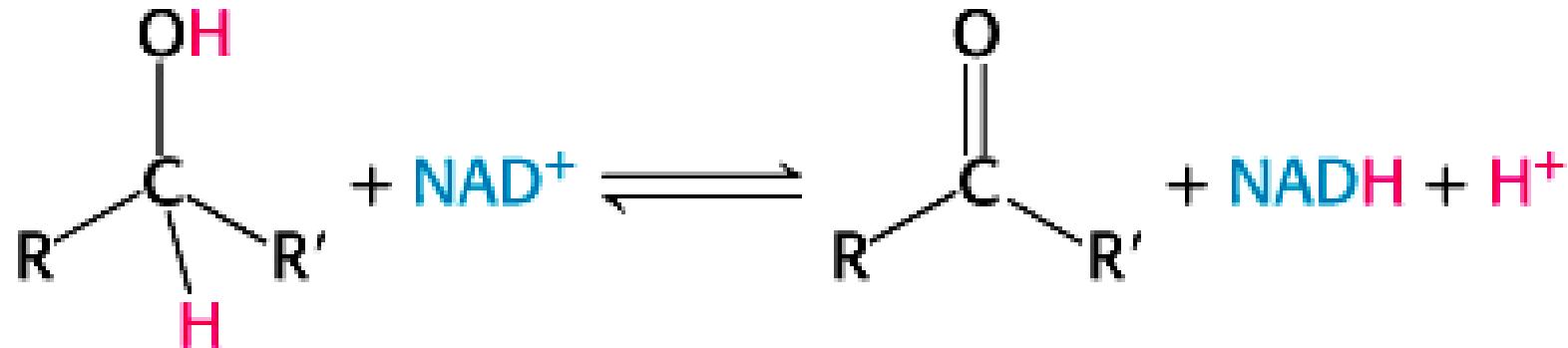
Flavin-
AdeninDinucleotide
ossidato



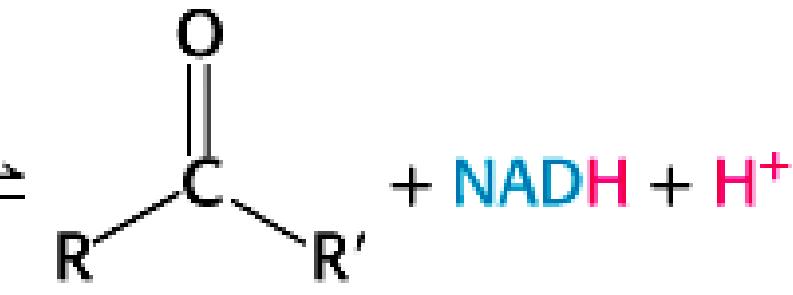
Flavin-
MonoNucleotide
ridotto

Flavin-
MonoNucleotide
ossidato

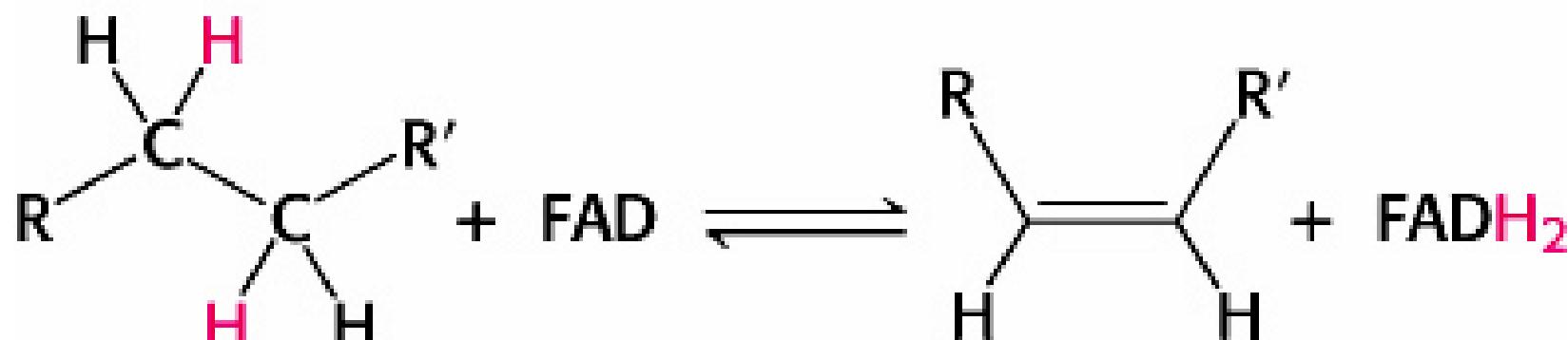
Il NAD⁺ ed il FAD partecipano a specifiche reazioni di ossido-riduzione



Gruppo
alcolico



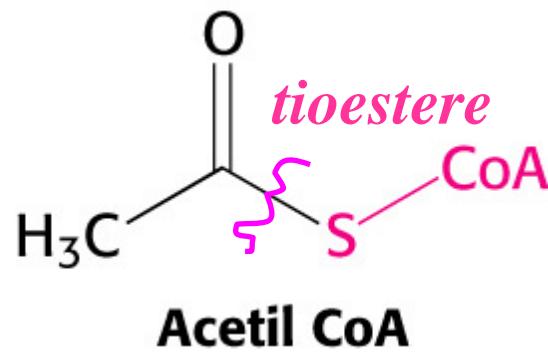
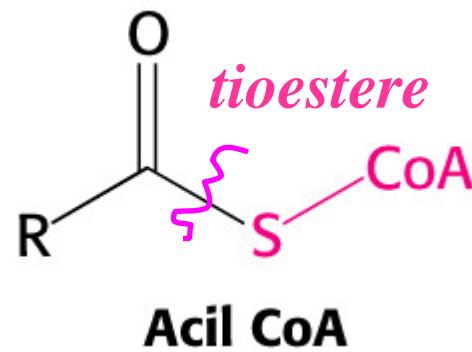
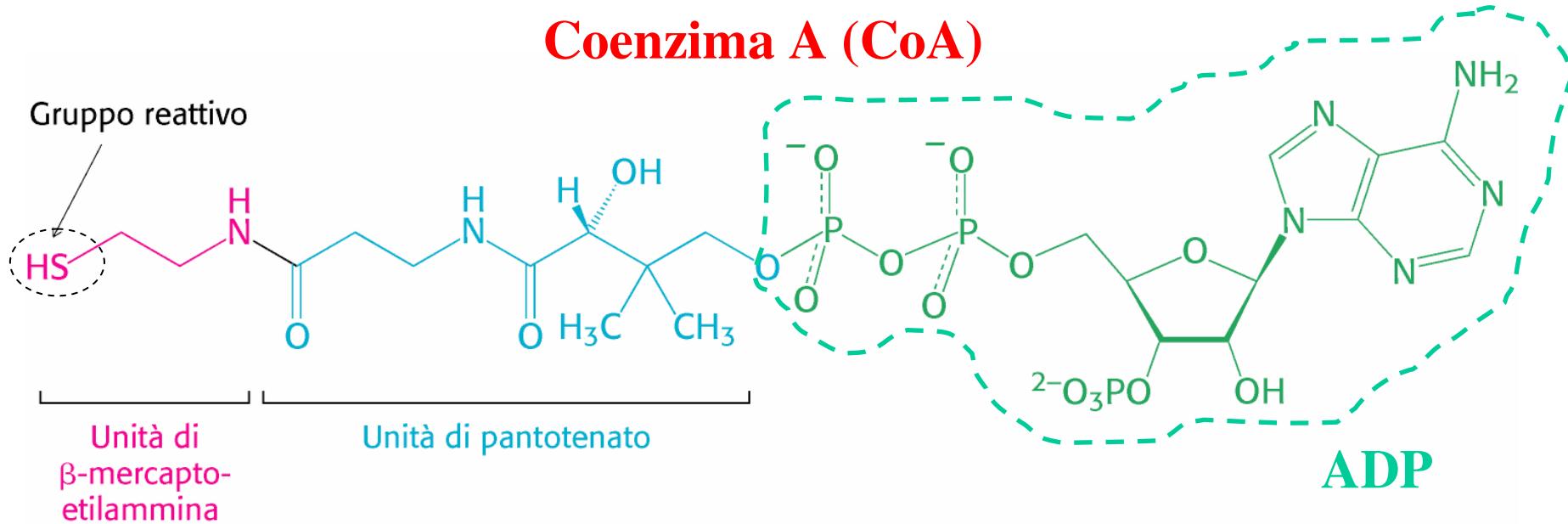
Gruppo carbonilico



alcano

alchene

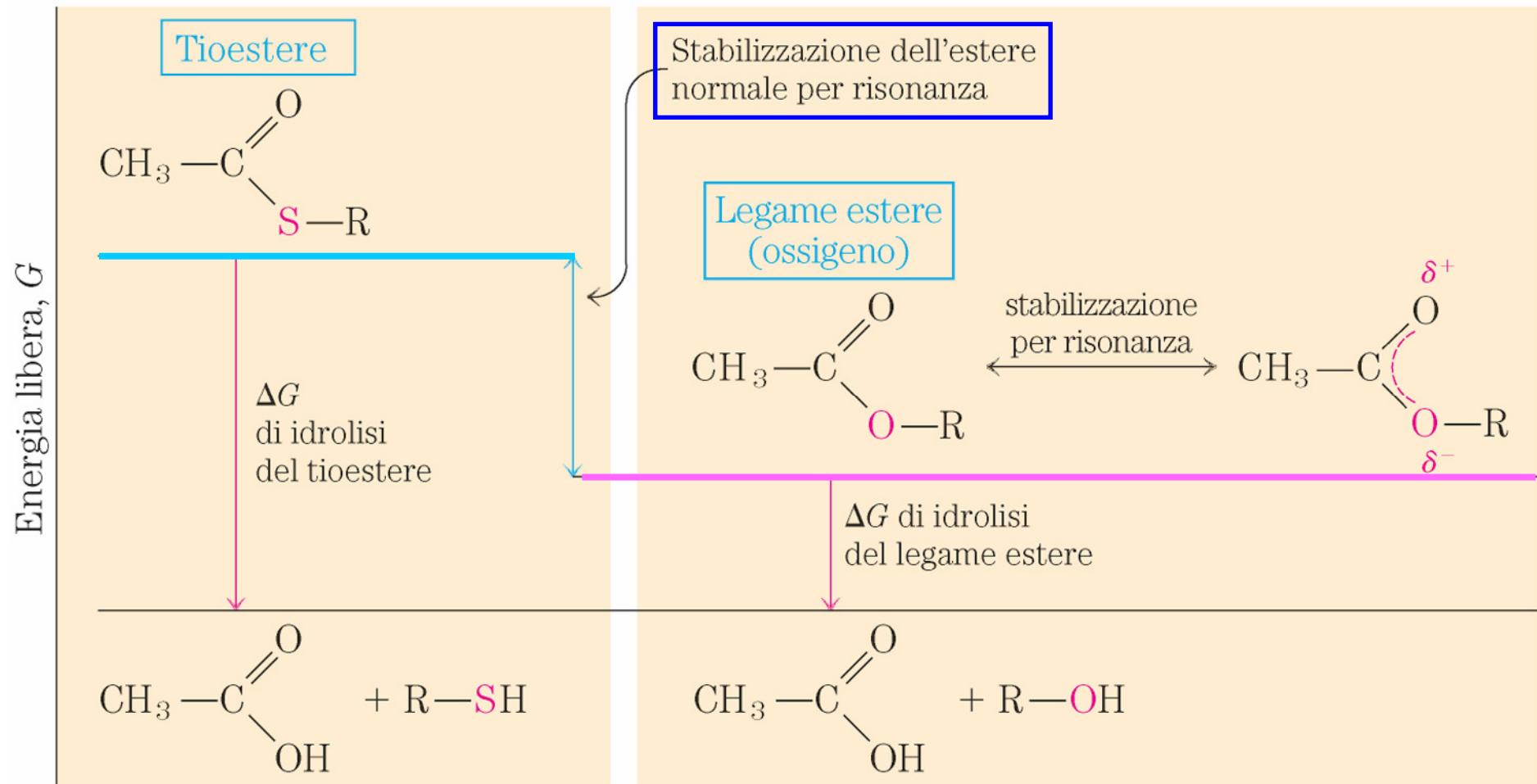
Trasportatore di gruppi acilici attivati (unità bicarboniose)



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

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

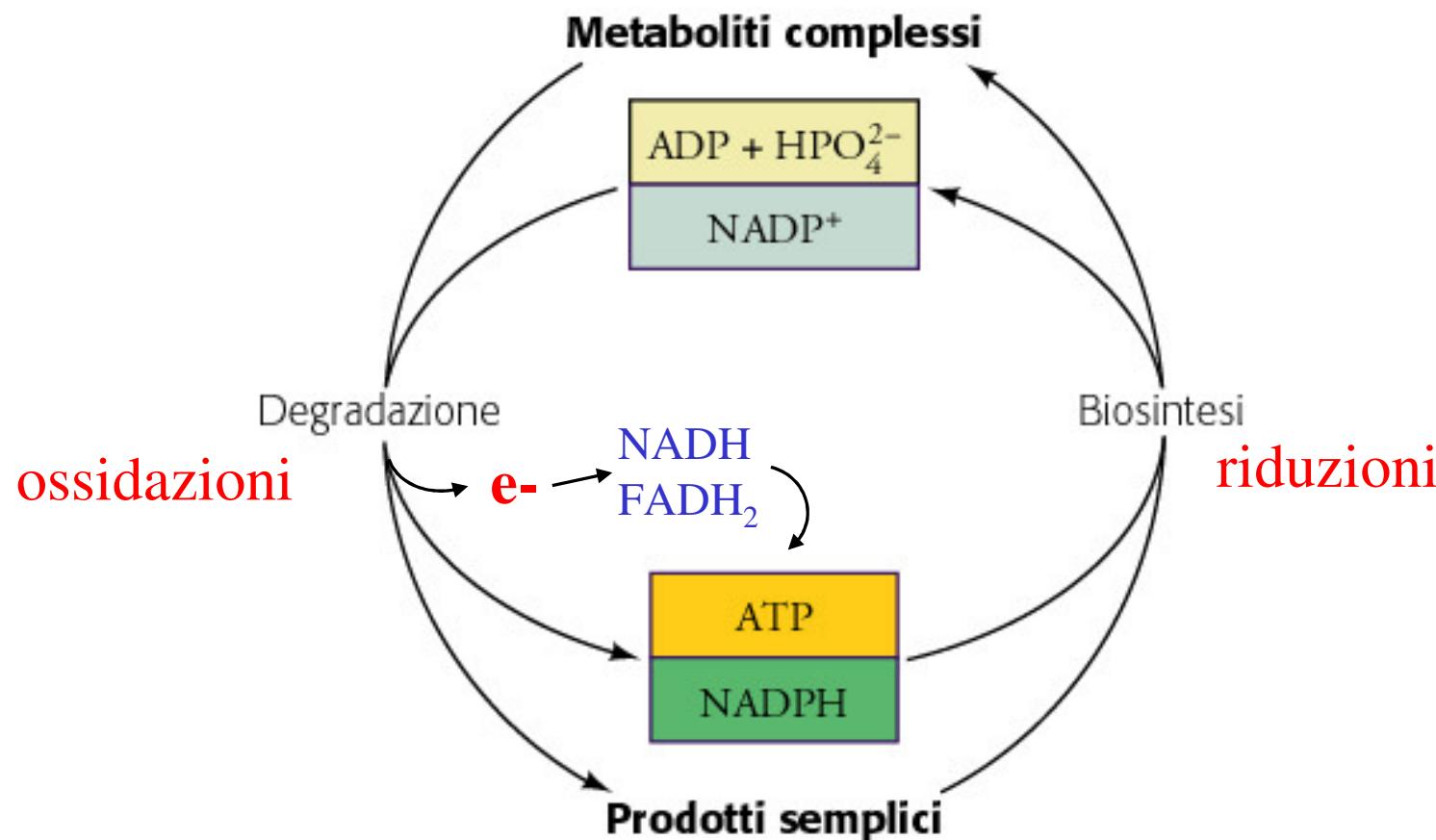
Energia libera di idrolisi dei tioesteri e degli esteri

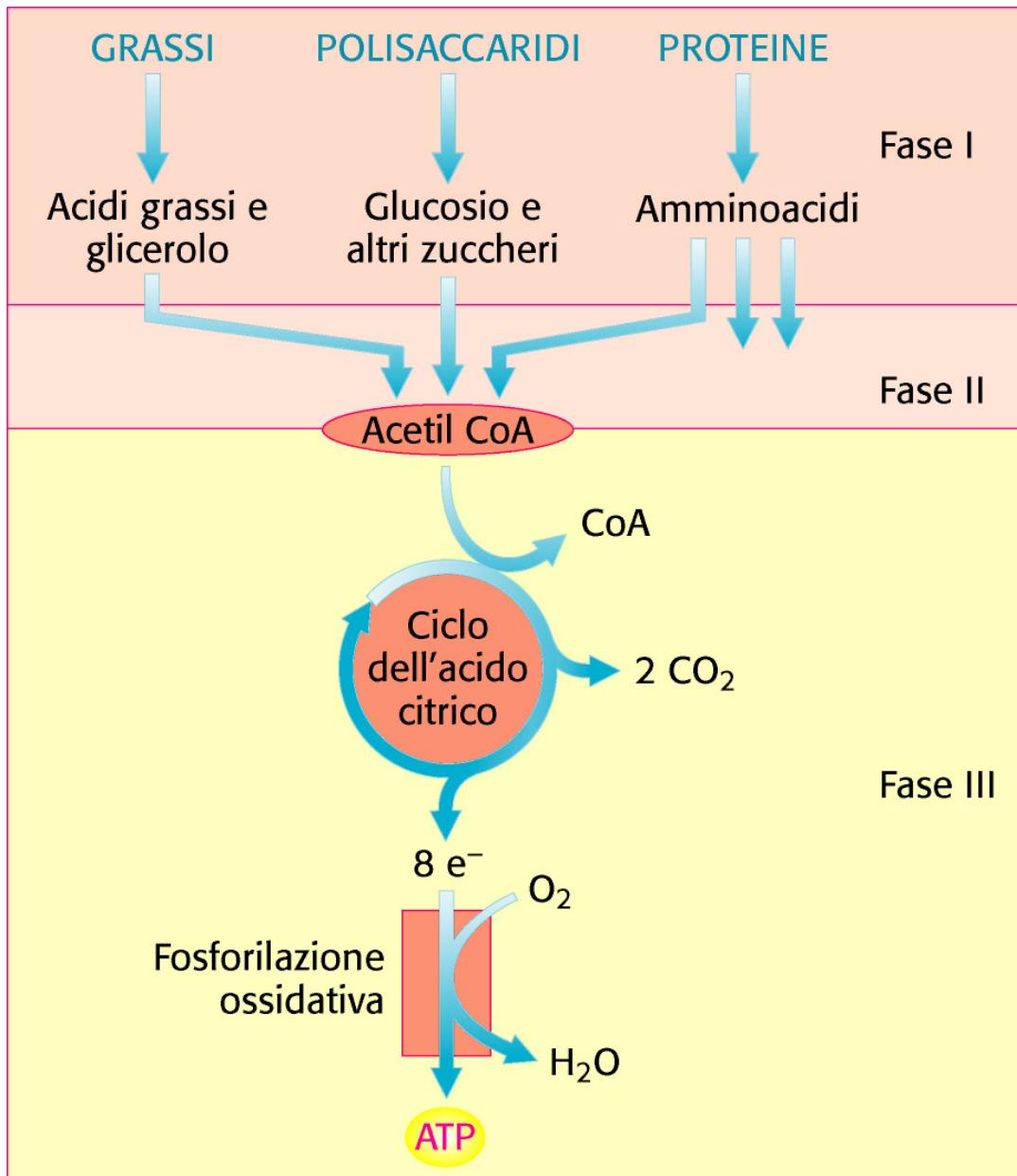


I prodotti di idrolisi hanno lo stesso contenuto in energia libera G

CATABOLISMO

I composti organici vengono **OSSIDATI** per ricavare **energia** (ATP) e **potere riducente** (NAD(P)H, FADH₂, FMNH₂)

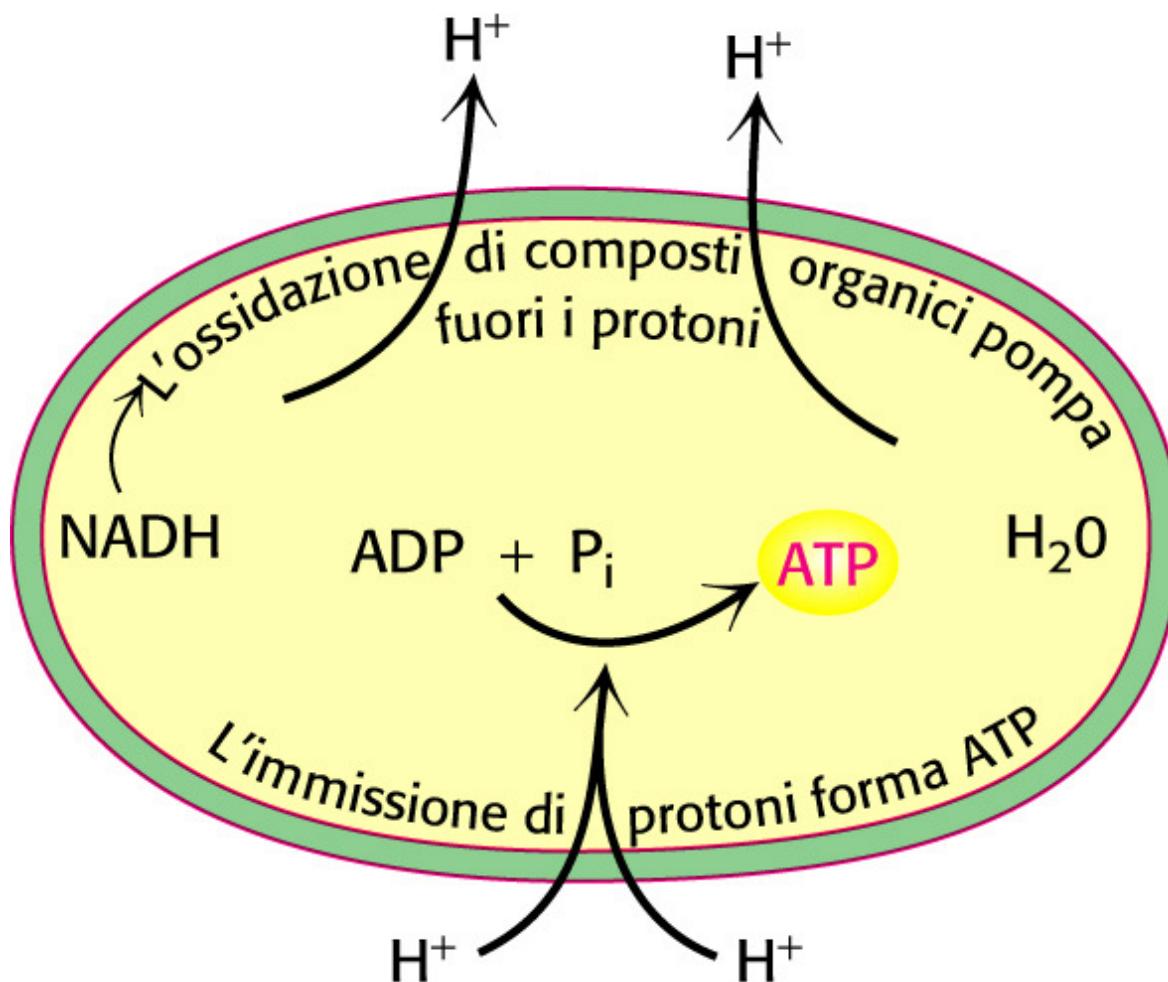




L'estrazione
dell'energia dai
composti organici
può essere divisa in
tre stadi

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**

