

Metabolismo

Il metabolismo comprende l'insieme delle reazioni chimiche che si verificano in una cellula.

Si distinguono:

- vie **cataboliche**: demoliscono i combustibili macromolecolari e producono energia;
- Vie **anaboliche**: sintetizzano grandi e complesse molecole utilizzando energia

***L'ATP MEDIA IL TRASFERIMENTO DI ENERGIA
TRA REAZIONI ESOERGONICHE ED
ENDOERGONICHE***

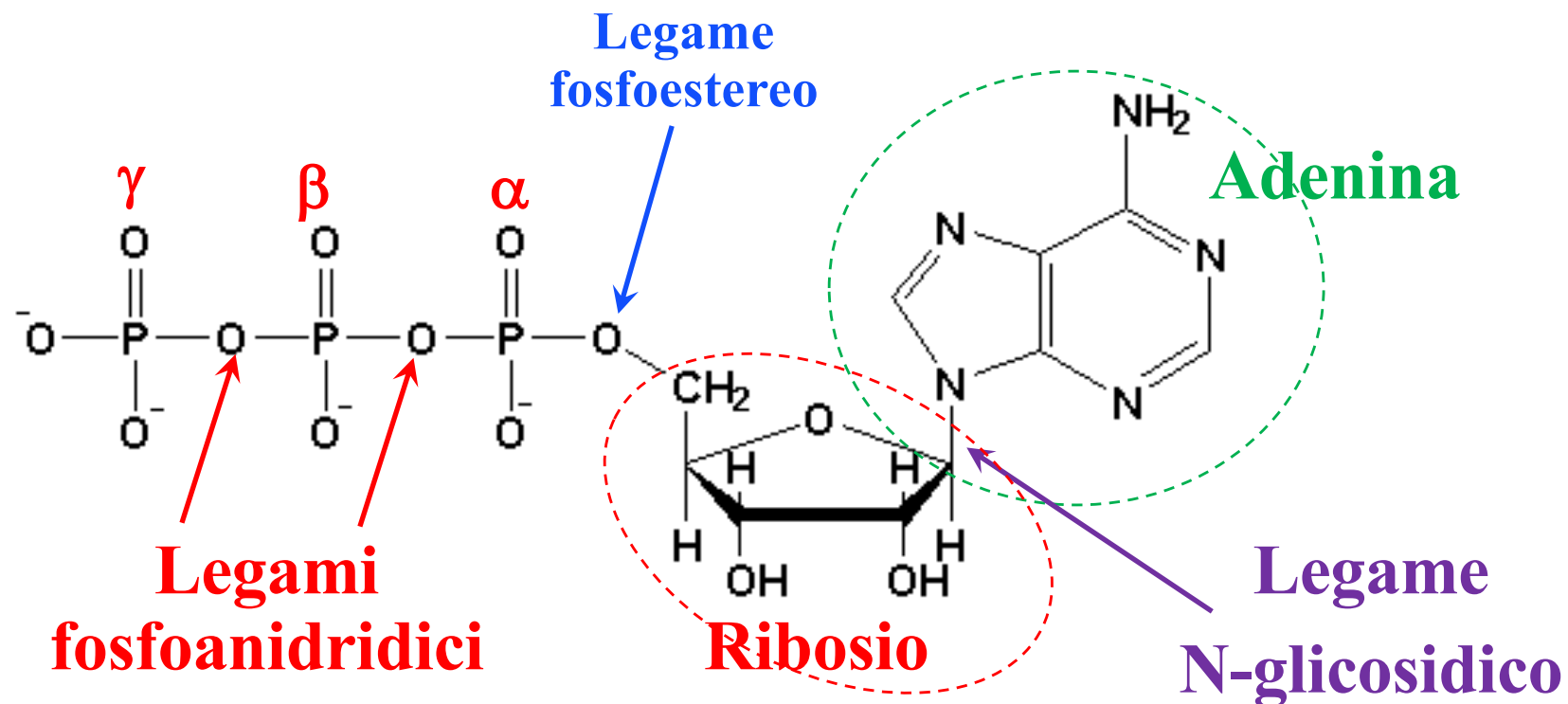
L'adenosina trifosfato (ATP)

Ribonucleoside trifosfato costituito da:

- una base azotata, l'adenina**
- uno zucchero, il ribosio**
- tre gruppi fosforici**

- Presente nell'RNA**
- nel citosol complessato a ioni Mg^{2+}**
- la sua scissione libera Energia**
- la sua sintesi richiede Energia**

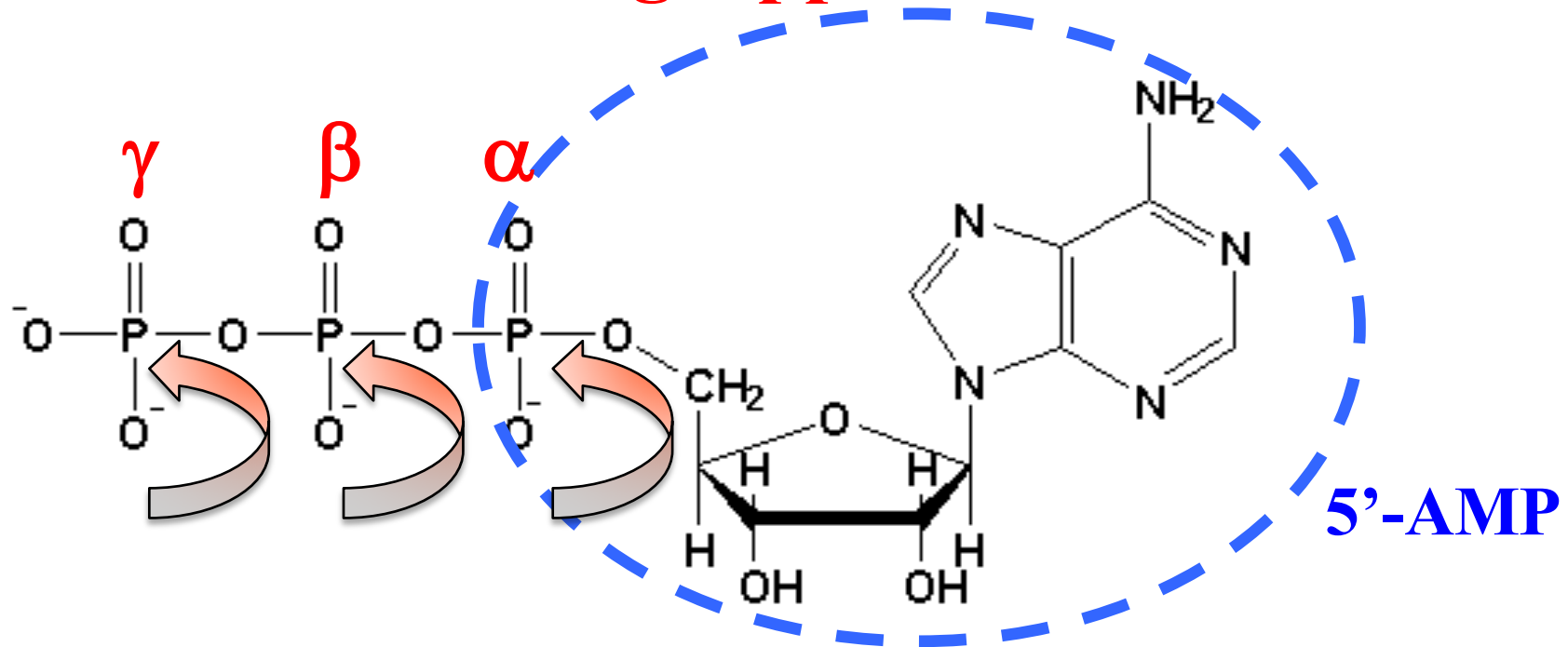
Formula di struttura dell'ATP



Il legame **fosfoestereo** è molto più stabile di quelli **fosfoanidridici**.

Questi ultimi vengono definiti ad alto contenuto energetico in quanto la reazione di idrolisi è altamente esoenergica

Trasferimenti di gruppi fosforici dall'ATP



Gli atomi di fosforo (P) in posizione α , β e γ sono bersagli elettrofili per attacchi nucleofili (ad es. da parte di un atomo di O di un gruppo OH o COOH; da parte dell'atomo di N della creatina).

L'attacco sul:

- P in γ trasferisce un gruppo fosforico e libera **ADP**;
- P in β trasferisce un gruppo pirofosfato (PP_i) e libera **AMP**;
- P in α rimuove il PP_i e trasferisce l'**adenilato (5'-AMP)** come gruppo adenilico (reazione di adenilazione).

Scissione dell'ATP (4)

1) SCISSIONE ORTOFOSFORICA



2) SCISSIONE PIROFOSFORICA



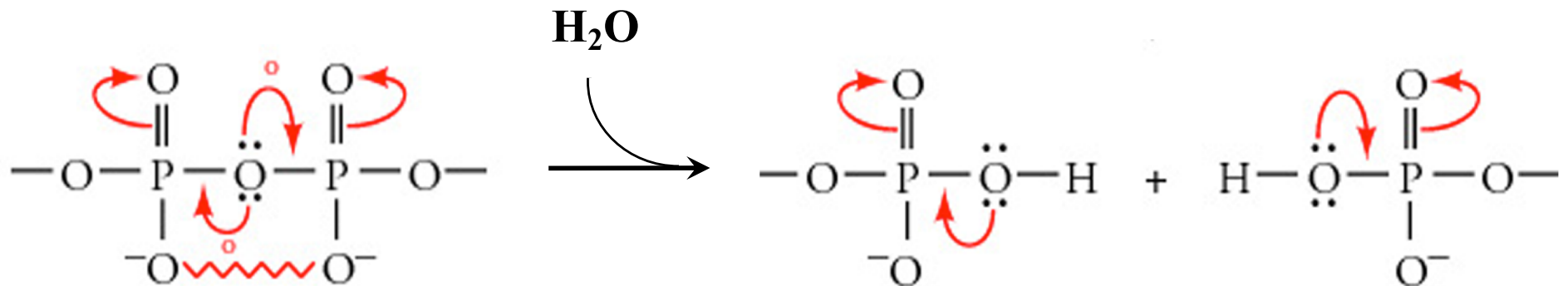
3) SCISSIONE DEL PIROFOSFATO



Basi chimiche della ΔG associata all'idrolisi dell'ATP

Il legame **fosfoanidridico** è meno stabile del suo prodotto di idrolisi pertanto tale reazione è esoergonica. I motivi sono:

- nella fosfoanidride gli ossigeni dei fosfati adiacenti tendono a respingersi mentre i prodotti di idrolisi non presentano questo fenomeno perché liberi in soluzione
- la fosfoanidride viene solvatata meno efficientemente rispetto ai due fosfati non legati
- nella fosfoanidride la stabilizzazione per risonanza è meno efficace rispetto a quella dei fosfati liberi



L'ATP fornisce energia mediante trasferimenti di gruppi fosforici

L'idrolisi dell'ATP libera Energia che viene dispersa sotto forma di calore ed entropia.

Quando il gruppo fosforico è trasferito ad un intermedio di una reazione accoppiata, l'energia è utilizzata per formare un legame chimico. Questa energia è chiamata **Potenziale di fosforilazione.**

La reazione è catalizzata da un enzima (ATPasi)

L'ATP è l'unica molecola capace di trasferire gruppi fosfato ?

Idrolisi della fosfocreatina: $\Delta G'^{\circ} = -43 \text{ kJ/mol}$

Gli enzimi che catalizzano il trasferimento di un gruppo fosforico si chiamano **CHINASI.**

Es.: creatina chinasi

Le chinasi catalizzano reazioni di fosforilazione

Fosfocreatina (1)

Nei vertebrati, la fosfocreatina viene sintetizzata a partire dall'ATP secondo la reazione seguente, catalizzata dall'enzima creatina chinasi (CK)



$$\Delta G'^{\circ} = +12.6 \text{ kJ/mol}$$

Anche se in condizioni standard la reazione è endoergonica, le concentrazioni intracellulari dei reagenti e dei prodotti è tale da trovarsi in condizioni di equilibrio ($\Delta G \sim 0$).

Fosfocreatina (2)



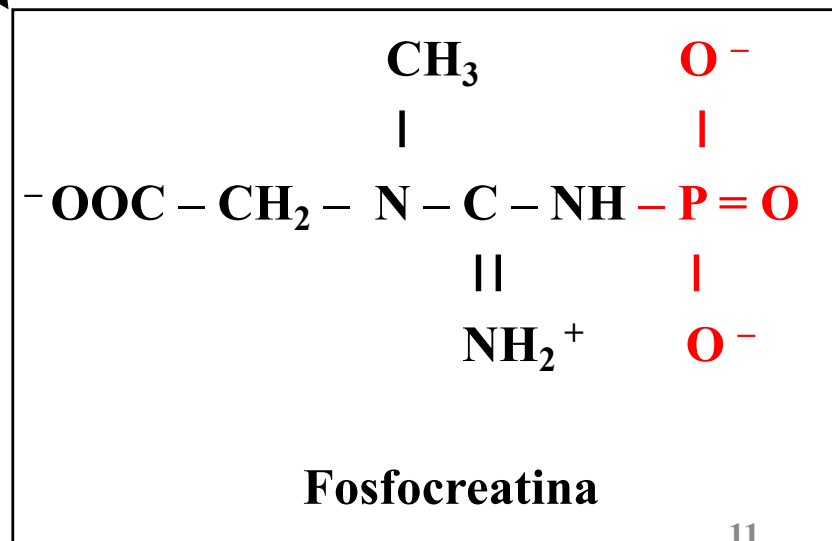
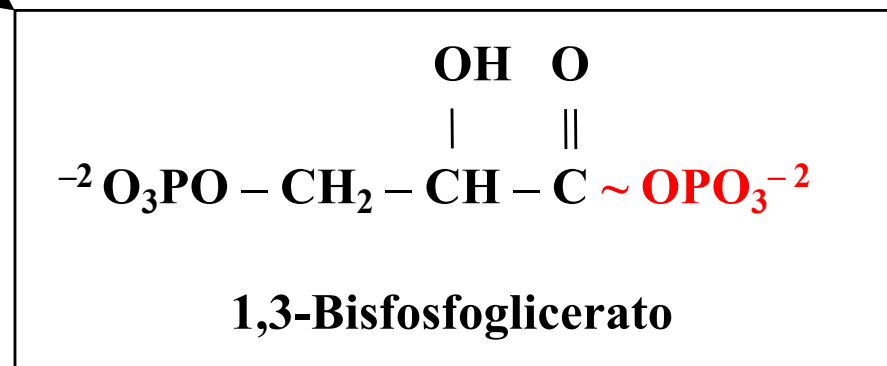
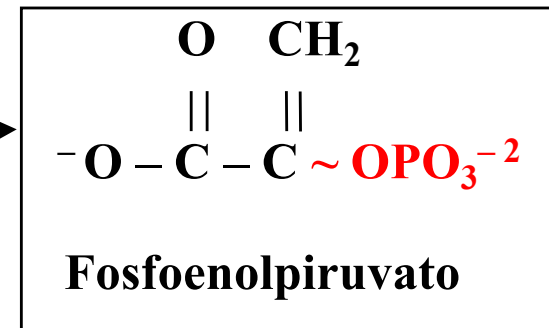
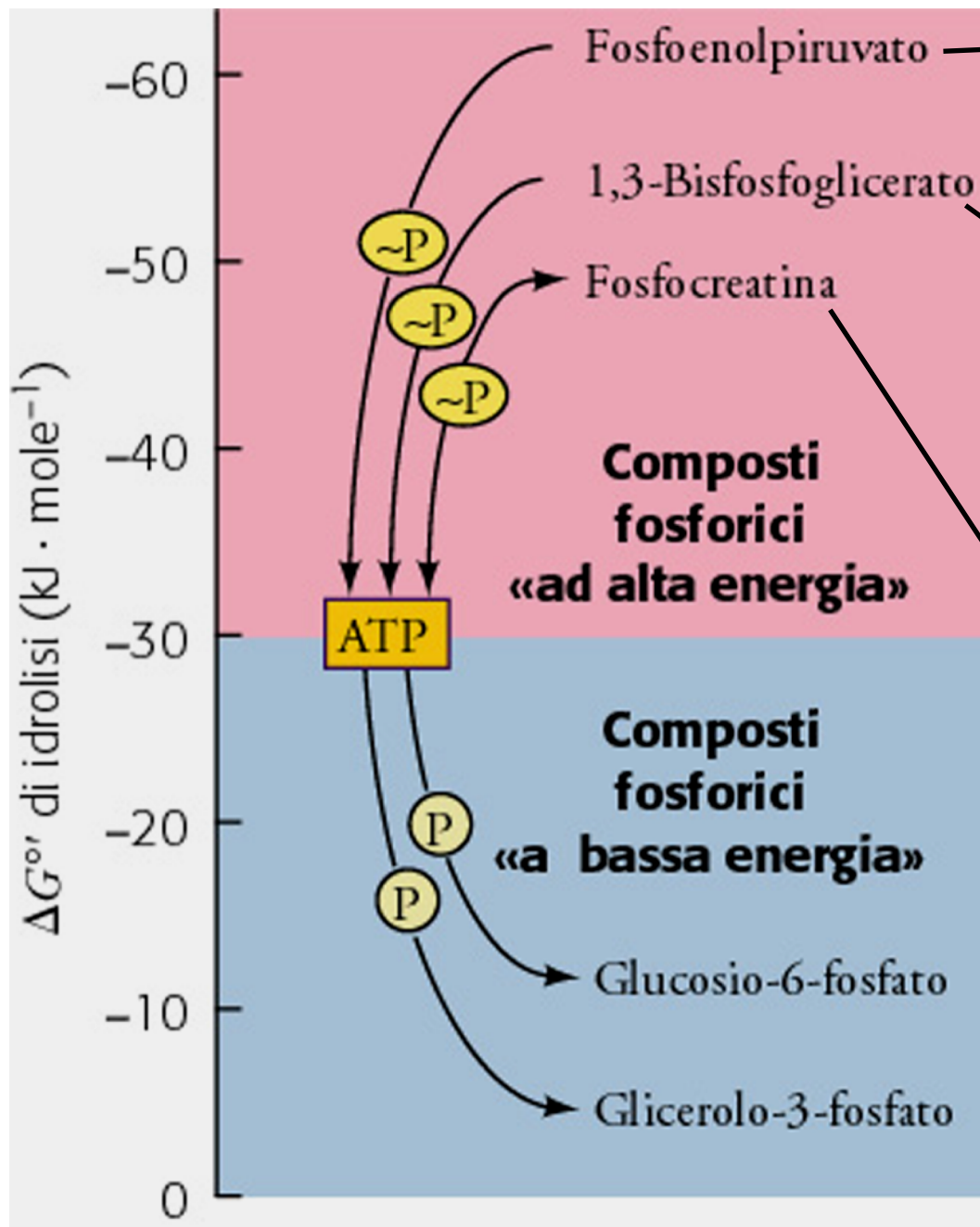
Le concentrazioni relative di reagenti e prodotti regolano il decorso della reazione.

Se [ATP] è alta, viene sintetizzata fosfocreatina.

Se [ATP] è bassa, la fosfocreatina genera ATP.

La fosfocreatina mantiene quindi la concentrazione di ATP costante nei tessuti che contengono CK (muscoli e nervi).

Altri composti fosforilati



Altri composti ad alto contenuto energetico i tioesteri derivati dal coenzima A (CoA)

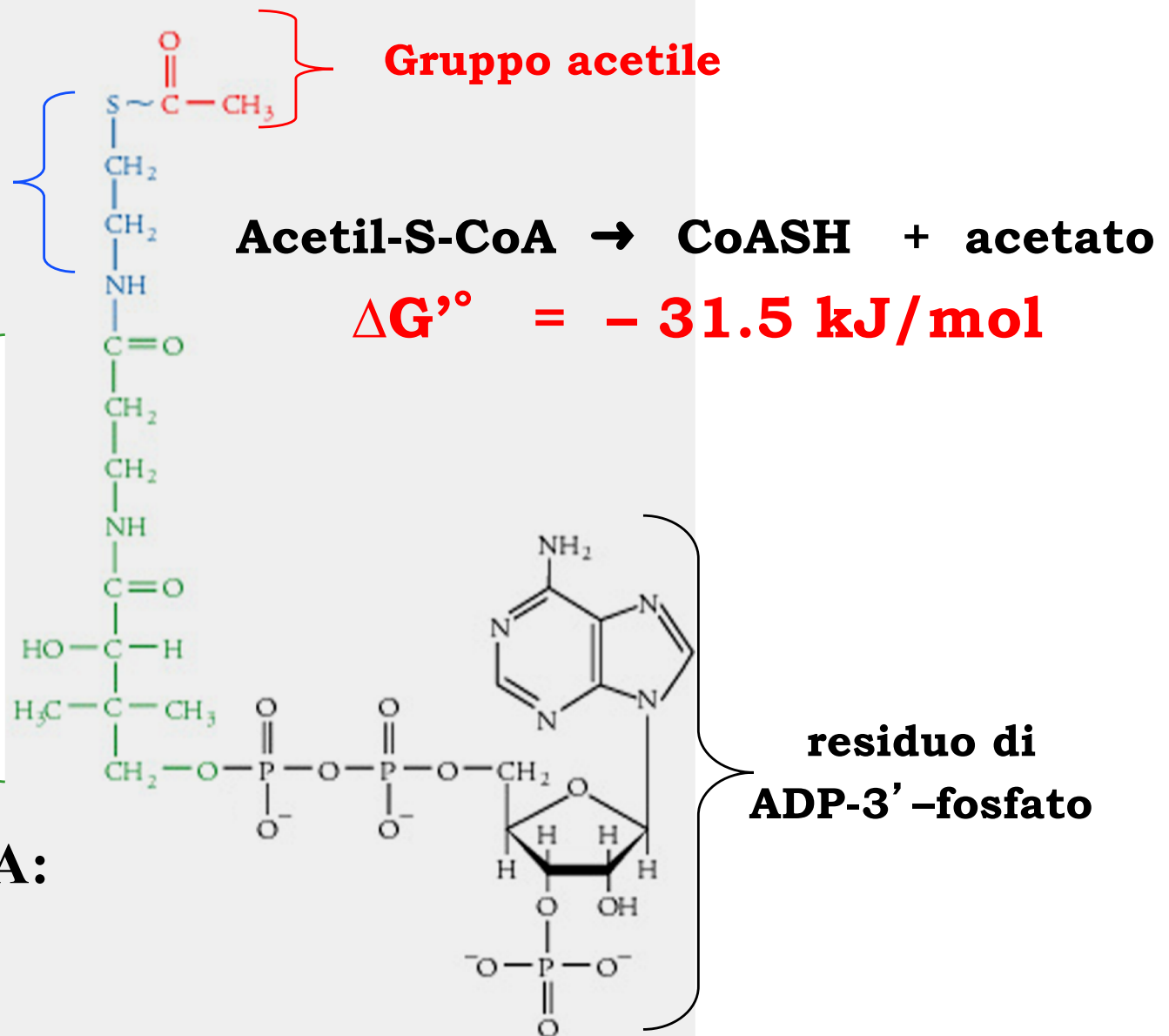
L'acetil-CoA

residuo di
 β -mercaptoetil-ammina

residuo di
Acido pantotenico
(Vitamina B₃)

Altri derivati del CoA:

- Succinil-CoA
- Propionil-CoA
- Acil-CoA



Sintesi dei composti ad alto contenuto energetico

- Negli organismi aerobi si ottengono attraverso l'ossidazione dei carburanti metabolici (**carboidrati, grassi, amminoacidi, ecc.**) con consumo di O_2 e produzione di CO_2 .
- Negli organismi anaerobi si ottengono attraverso l'ossidazione diretta di specifiche molecole.

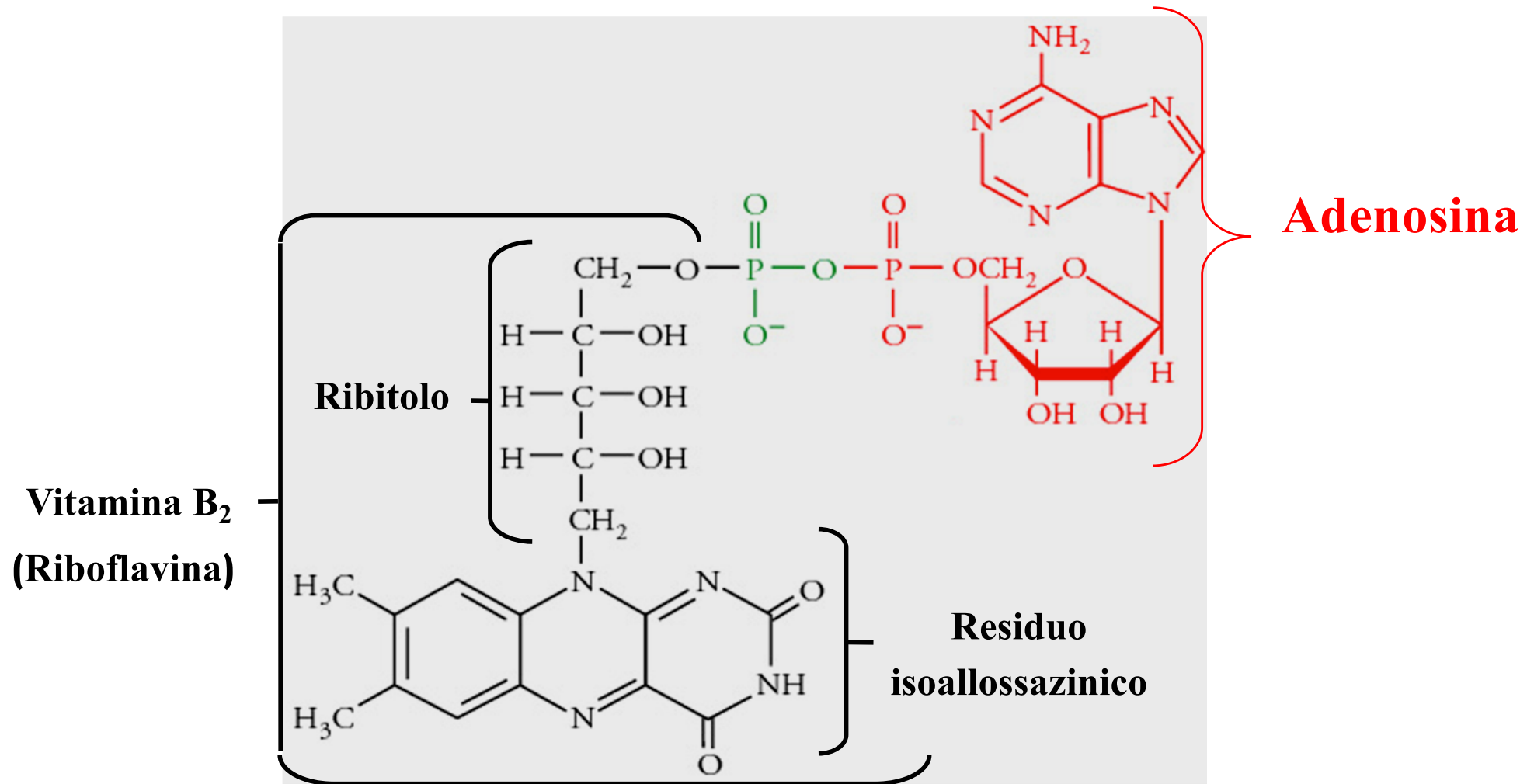
In ogni caso, sono le reazioni di ossido-riduzione che forniscono la maggior parte dell'energia libera necessaria alle reazioni biochimiche.

Gli equivalenti riducenti vengono trasferiti da una molecola all'altra fino all'accettore finale attraverso alcuni trasportatori di elettroni.

I trasportatori degli equivalenti riducenti più comuni sono 4 coenzimi nucleotidici:

- coenzimi flavinici (FAD e FMN)**
- coenzimi piridinici (NAD⁺ e NADP⁺)**

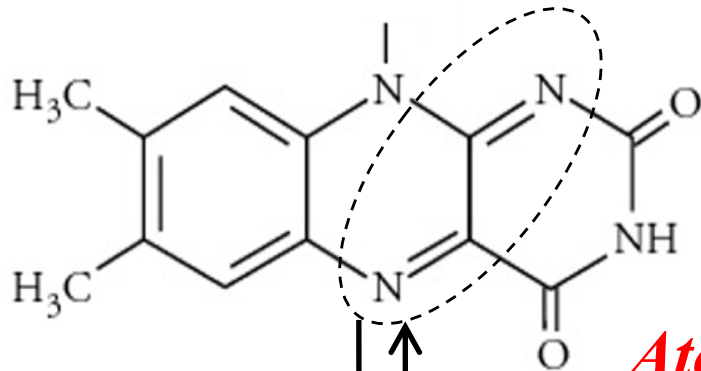
FAD: flavin-adenin-dinucleotide



Nel FMN (flavin-mononucleotide) manca l'adenosina-fosfato

I nucleotidici flavinici sono in genere legati saldamente all'enzima e sono pertanto dei gruppi prostetici

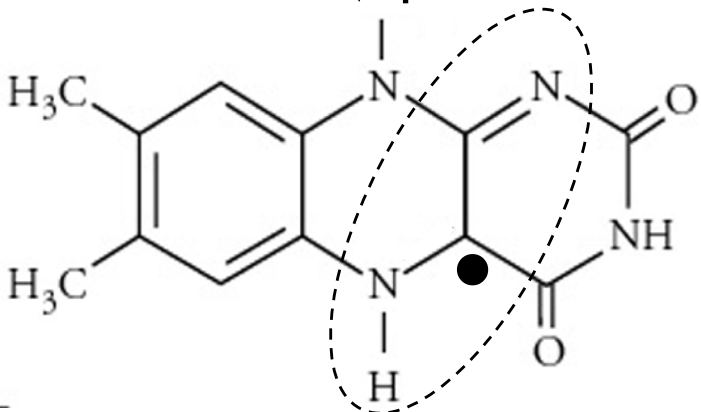
Le flavoproteine che utilizzano come gruppi prostetici FAD e FMN possono accettare uno o due elettroni, in maniera reversibile, nella porzione isoallossazinica



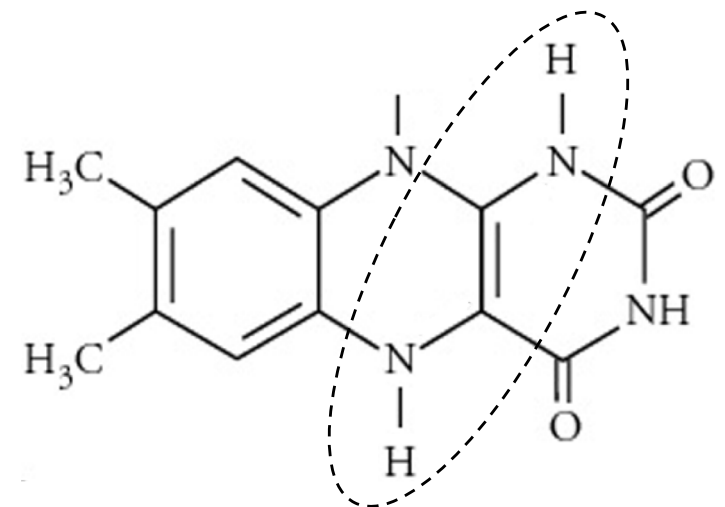
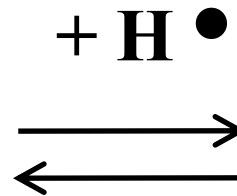
**Forma ossidata (chinonica)
(FAD o FMN)**

Atomo di idrogeno (1 elettrone + 1 protone per ogni atomo)

+ H •

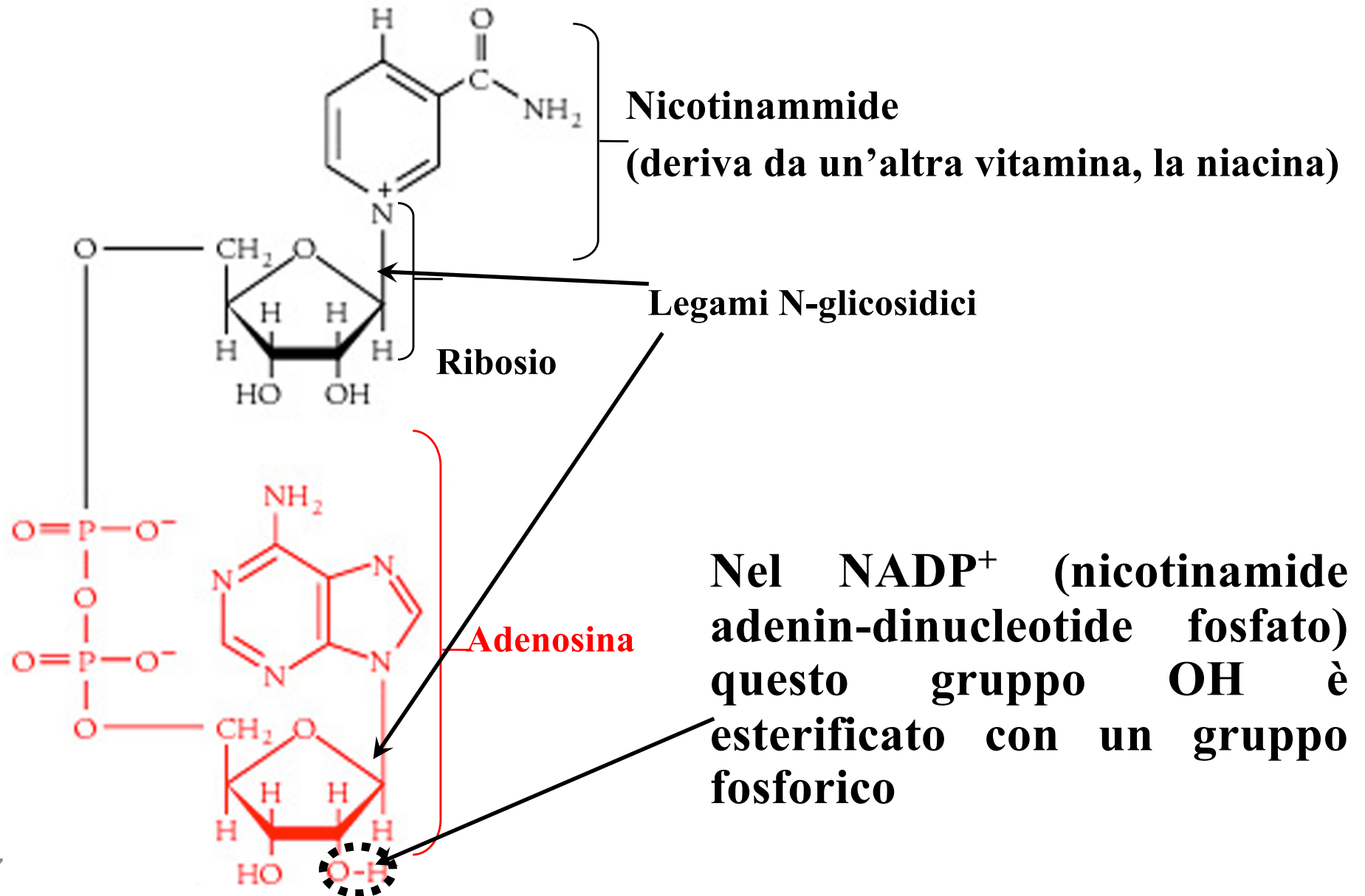


**Forma radicalica (semichinonica)
(FADH o FMNH)**

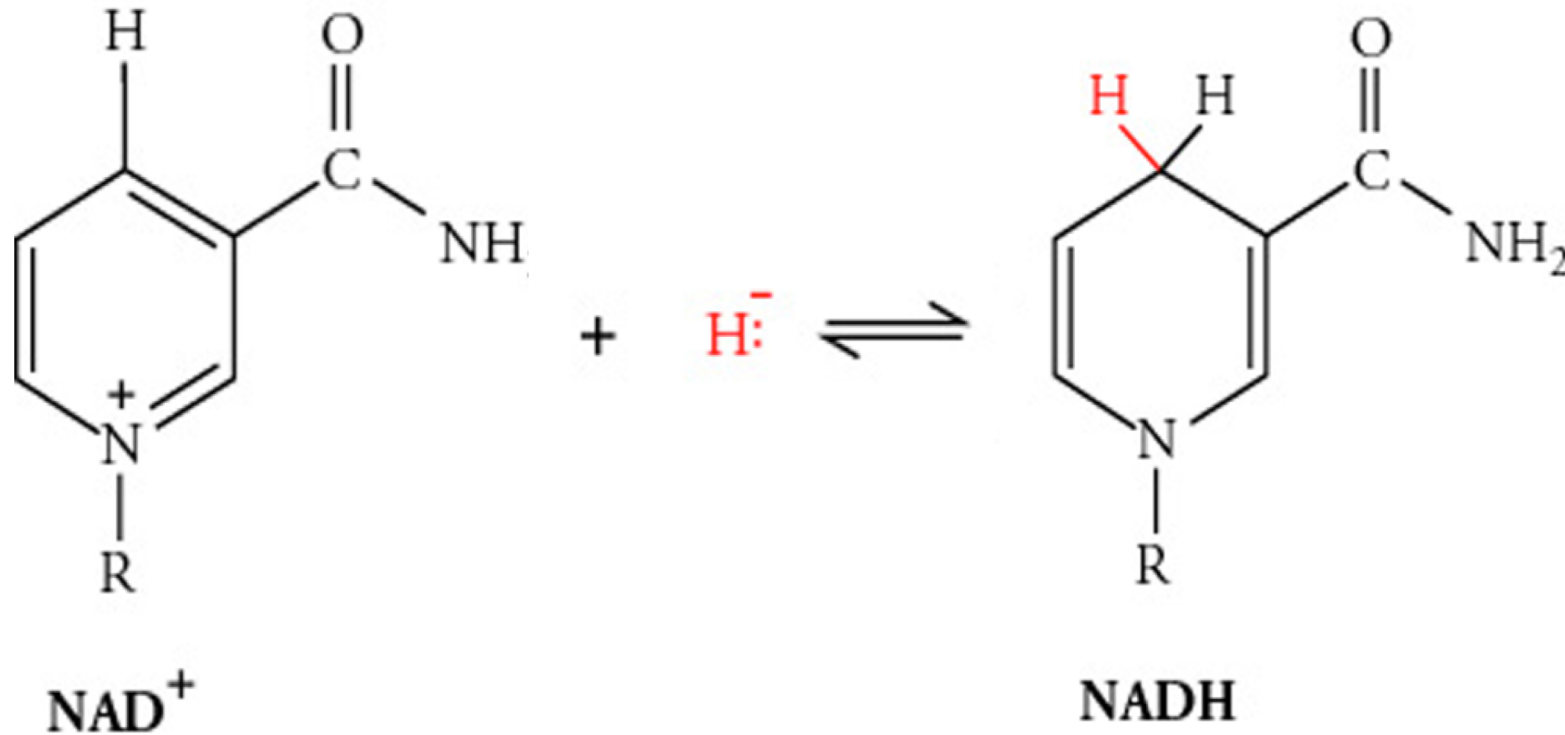


**Forma ridotta (idrochinonica)
(FADH₂ o FMNH₂)**

NAD: nicotinammide adenin-dinucleotide, si sposta rapidamente da un enzima all'altro



Nei coenzimi piridinici (NAD^+ e NADP^+) è la porzione nicotinammidica che può accettare due elettroni, legando in maniera reversibile uno ione idruro.



Forma ossidata

Forma ridotta

Negli organismi aerobi, l'ossigeno può accettare solo elettroni non accoppiati (uno per volta) per cui c'è bisogno di altre molecole che possono trasportare un elettrone per volta, per esempio FAD o FMN.


Gli equivalenti riducenti trasportati dai coenzimi ridotti vengono utilizzati dalle cellule in diversi processi metabolici.

I coenzimi flavinici ridotti e NADH vengono riossidati a FAD, FMN e NAD⁺ a spese dell'ossigeno nel processo di *fosforilazione ossidativa* in seguito a processi catabolici.

In questo processo vengono prodotte circa 2,5 moli di ATP per ognuna di NADH ossidata e 1,5 moli di ATP per ogni FADH₂.

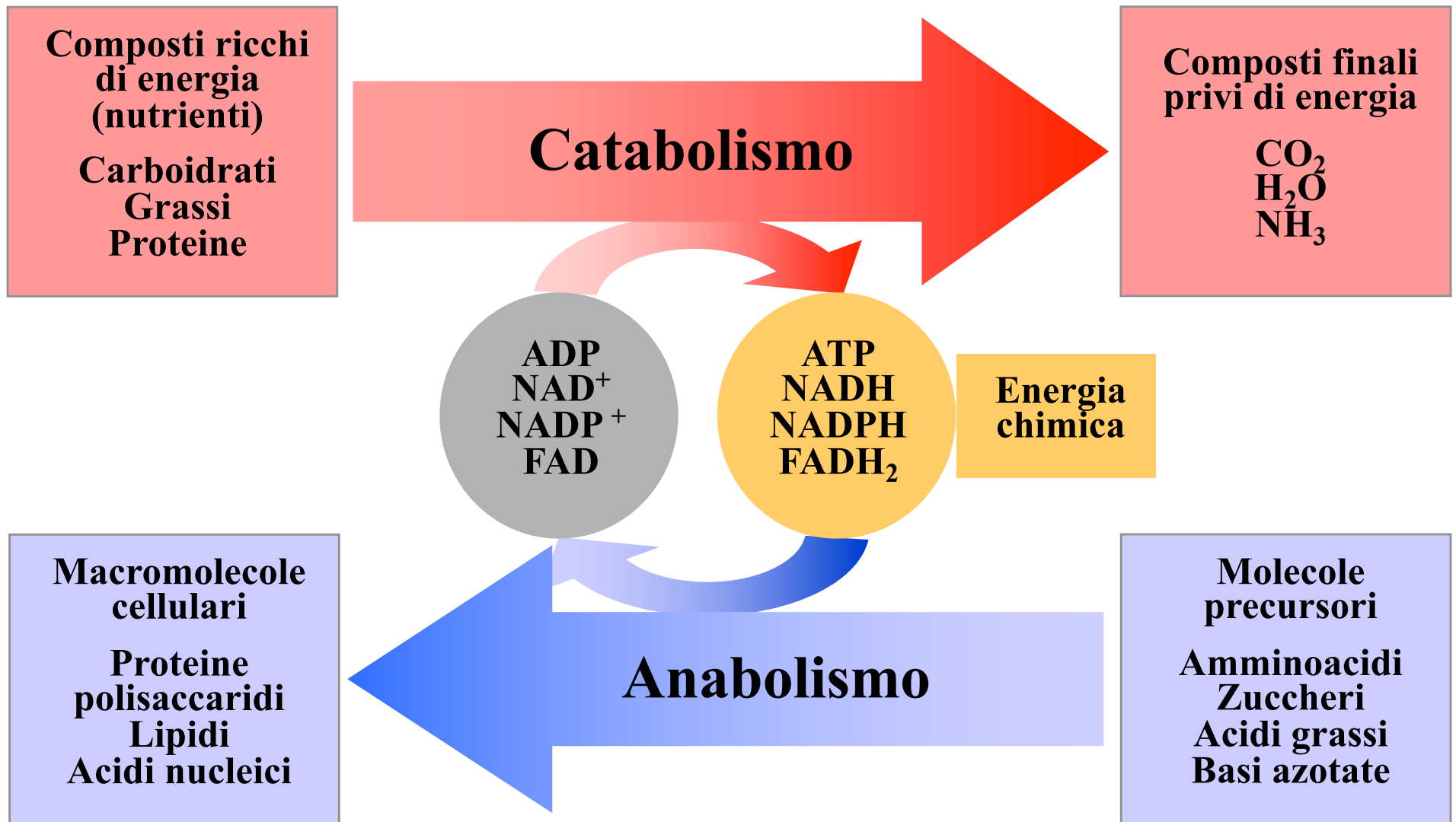
NADPH viene invece utilizzato nei processi anabolici come fornitore di equivalenti riducenti nelle reazioni redox di sintesi di molecole e/o precursori di macromolecole.

I due gruppi di coenzimi ridotti vengono prodotti attraverso processi metabolici diversi. Essenzialmente:

FADH₂ e NADH  **Catabolismo di carboidrati, lipidi e amminoacidi**

NADPH  **Via dei pentosi-fosfato**

Schema generale del metabolismo



Metabolismo energetico nei mammiferi

