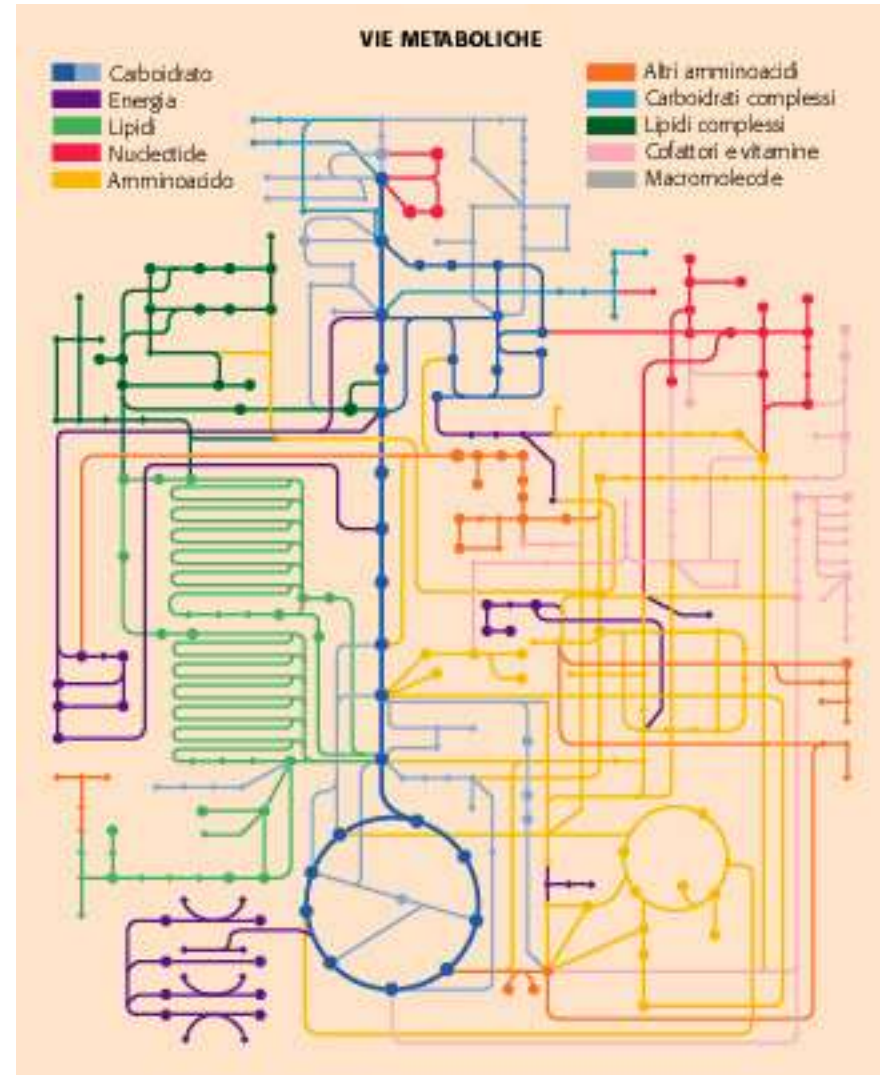


I processi mediante i quali le molecole biologiche vengono scisse e risintetizzate formano una **rete di reazioni enzimatiche**, complessa e finemente regolata, detta **metabolismo** dell'organismo. Questa rete consente di produrre ed utilizzare **energia libera**.



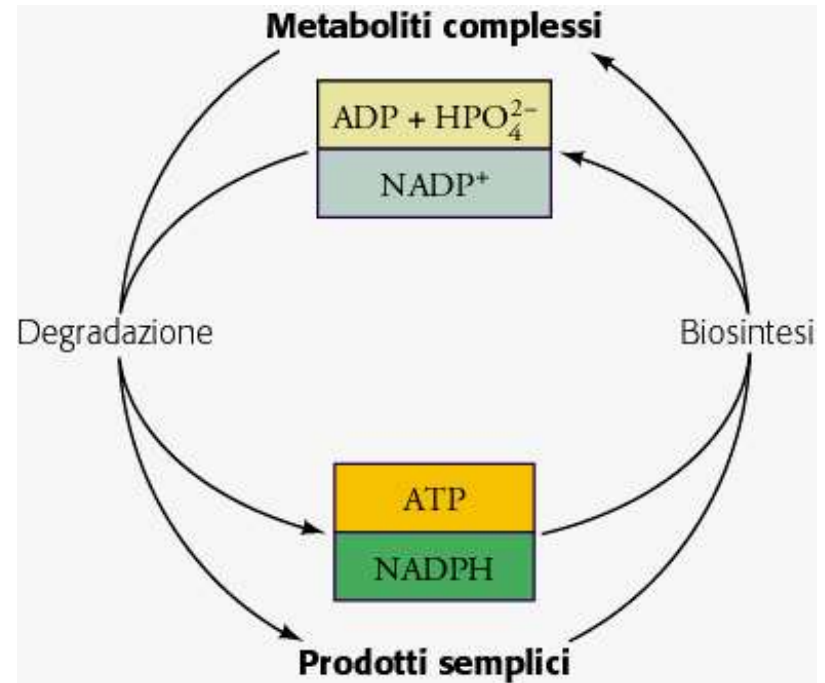
Catabolismo o degradazione

(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



Gli organismi viventi possono essere suddivisi in base alle loro richieste nutrizionali, cioè in base alla fonte di energia libera che utilizzano, e quindi del tipo di metabolismo che impiegano.

Autotrofi : chemiolitotrofi fotoautotrofi

Ossidazione di composti inorganici

$\text{NH}_3, \text{H}_2\text{S}$

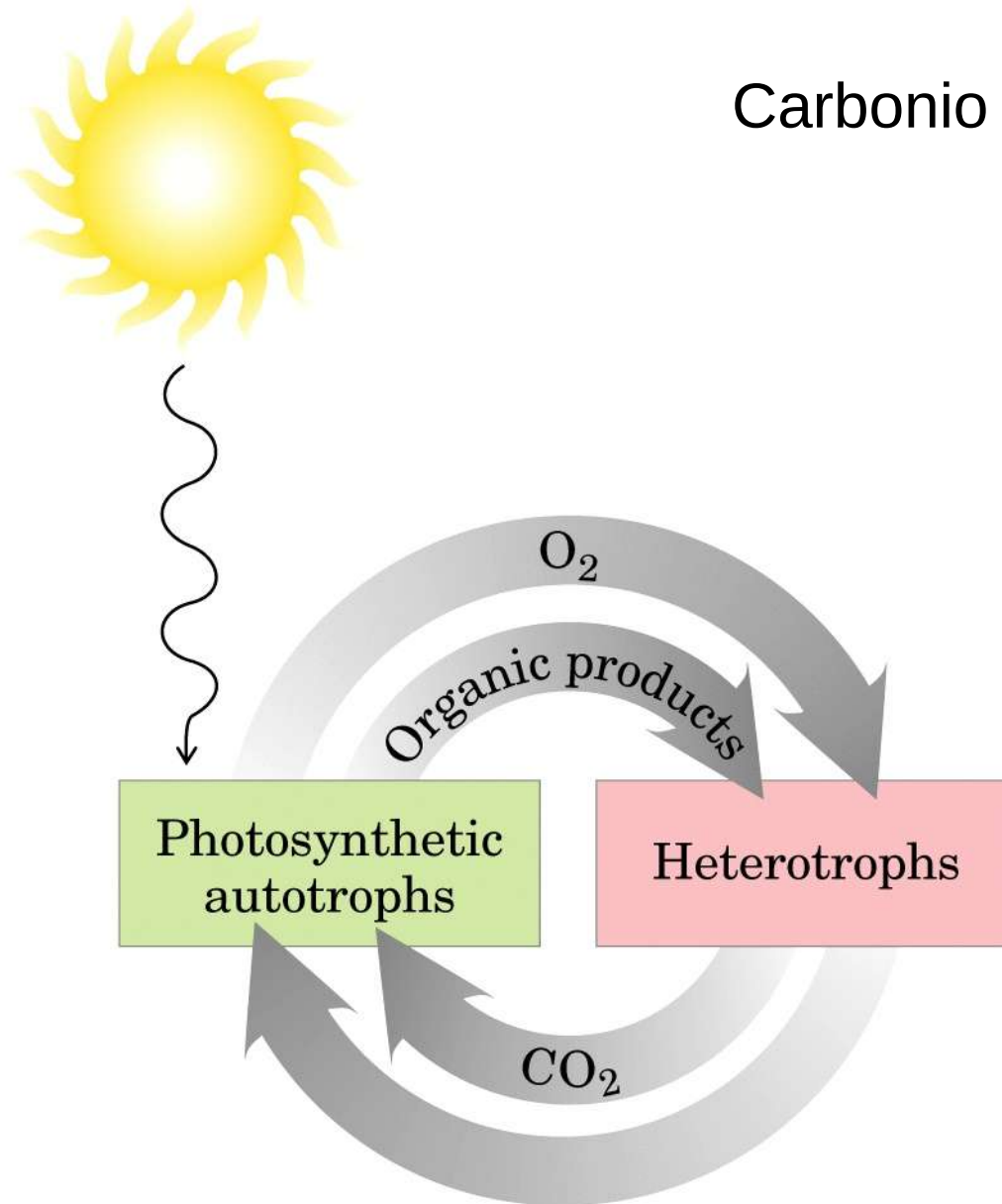
$$\text{H}_2\text{O}, \text{CO}_2$$

Eterotrofi : aerobi e anaerobi

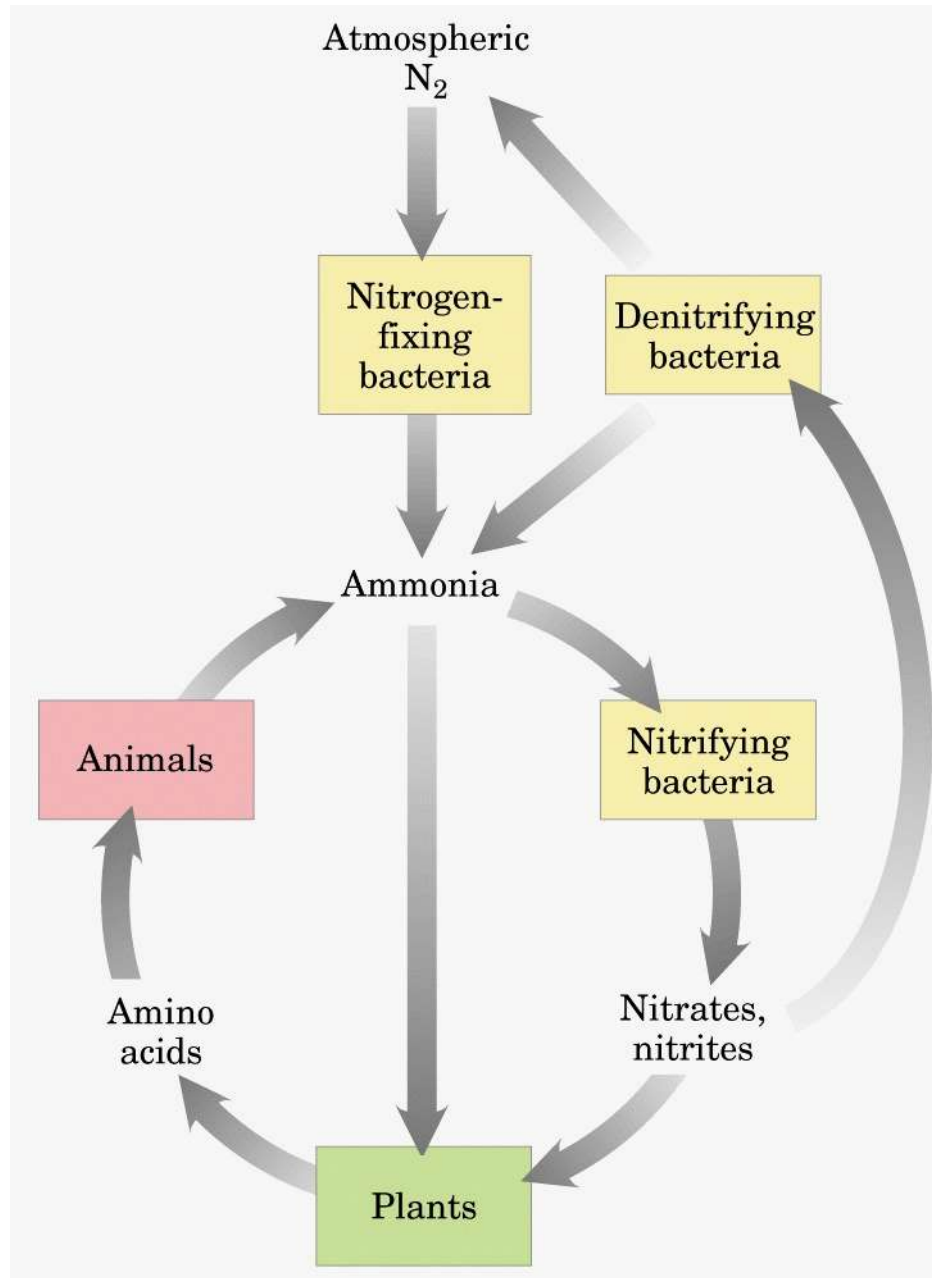
facoltativi/obbligati

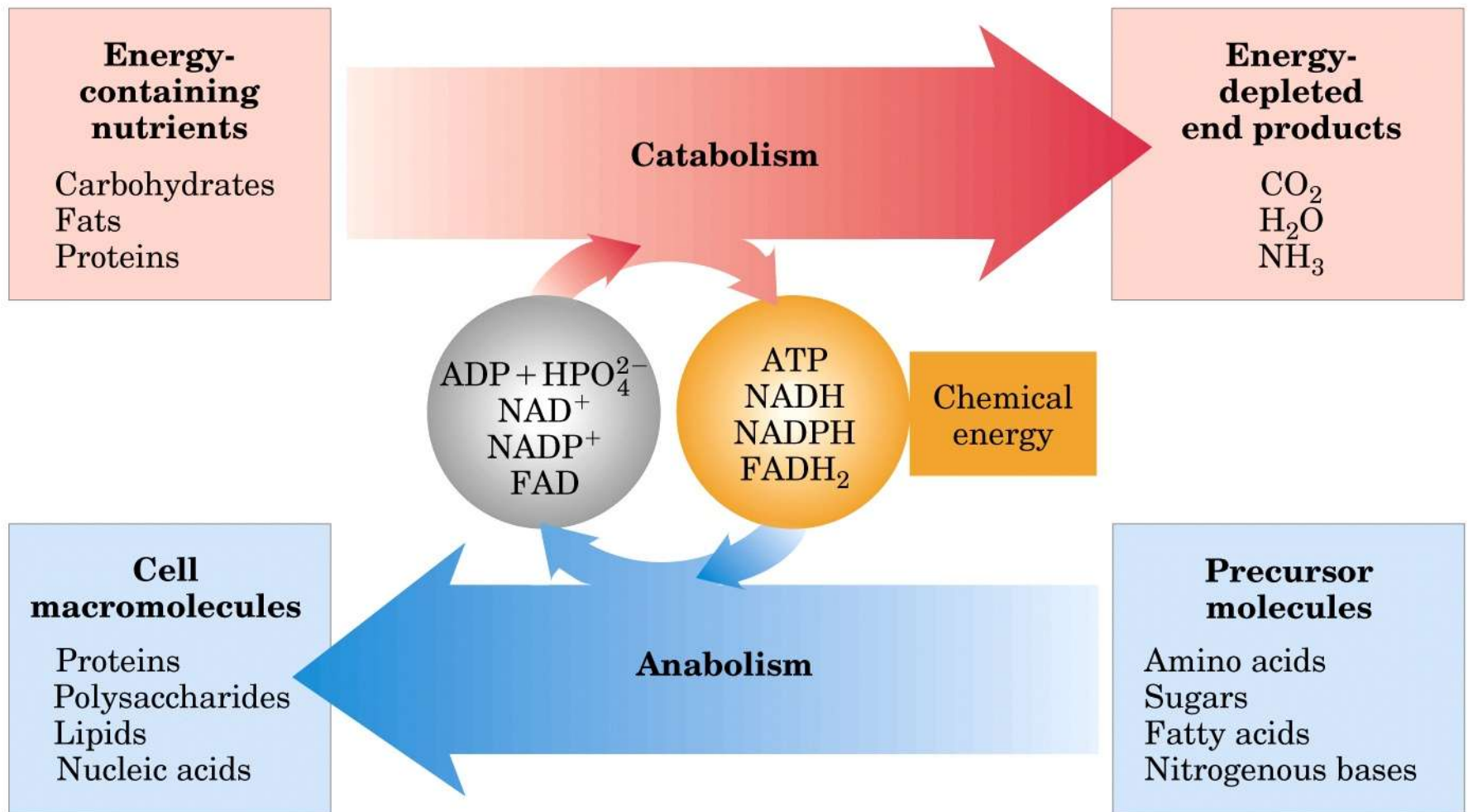
Ossidazione di composti organici (carboidrati, proteine, lipidi)

Carbonio e ossigeno



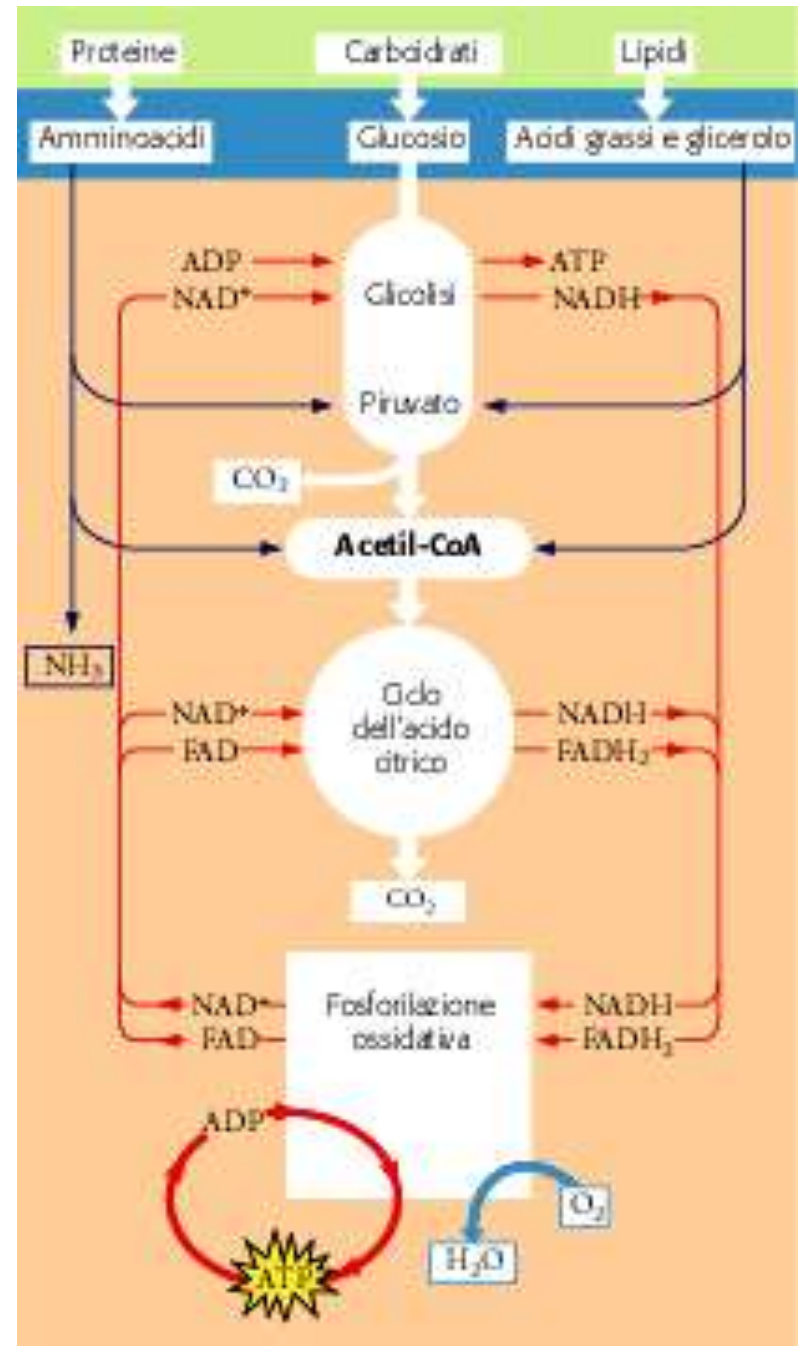
Azoto

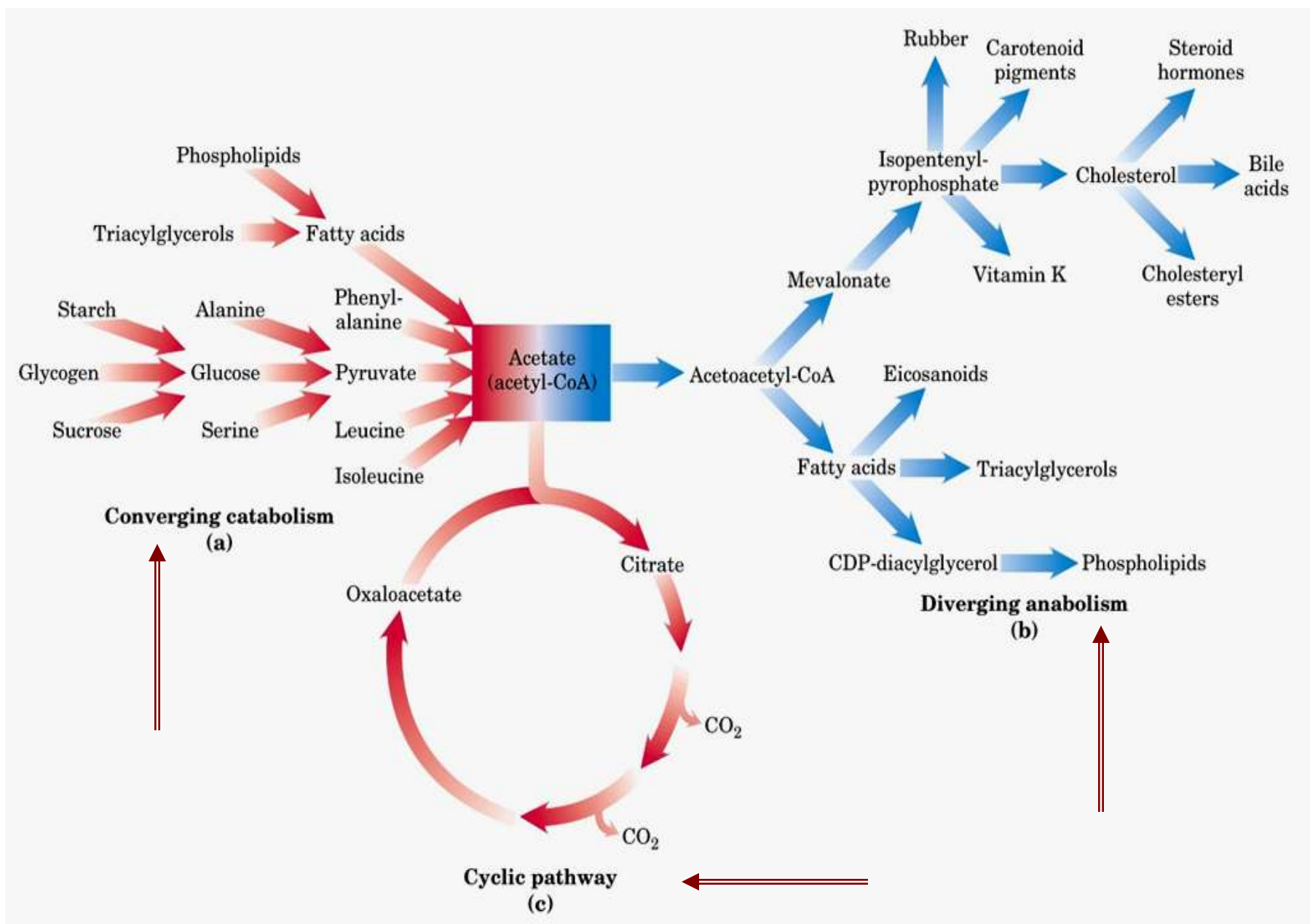




Le vie del **metabolismo degradativo** di carboidrati, proteine e lipidi convergono verso la formazione di un **numero limitato** di intermedi comuni che vengono poi utilizzati in una **via ossidativa centrale**.

Nelle vie del **metabolismo biosintetico** un **numero limitato** di metaboliti viene utilizzato per la produzione di una grande varietà di prodotti.





Nella cellula le vie metaboliche hanno **localizzazioni specifiche**

Vantaggio : compartimentalizzazione di vie metaboliche opposte e di attività enzimatiche “antagoniste”

Svantaggio : necessità di trasportatori attraverso le membrane che delimitano i compartimenti cellulari.

Tutte le trasformazioni energetiche che avvengono in natura
seguono le leggi della termodinamica
e gli esseri viventi non sfuggono a questi principi.

Le cellule sono **trasduttori** (trasformatori) di energia
efficacissimi e sono sistemi termodinamici che operano a
temperatura costante.

Il secondo principio della termodinamica introduce il concetto di **entropia** (S), che è l'equivalente matematico del **disordine molecolare** e dice che in ogni trasformazione energetica la **somma delle variazioni di entropia del sistema-universo aumenta**. Come dire che in tutte le reazioni con scambi d'energia il disordine molecolare dell'universo aumenta.

Apparentemente gli esseri viventi sfuggono al secondo principio della termodinamica ma ciò, oltre a essere impossibile, non è vero. Essi riescono a mantenere l'ordine interno e quindi entropia negativa, rilasciando nell'ambiente fattori entropici che compensano ampiamente l'ordine interno ed in modo che l'entropia ambiente-sistema cellula sia maggiore di 0.

Relationships among K'_{eq} , $\Delta G'^{\circ}$, and the Direction of Chemical Reactions under Standard Conditions

When K'_{eq} is	$\Delta G'^{\circ}$ is	Starting with 1 M components the reaction
>1.0	Negative	Proceeds forward
$=1.0$	Zero	Is at equilibrium
<1.0	Positive	Proceeds in reverse

Molte reazioni metaboliche sono reazioni vicine all'equilibrio, in cui $\Delta G \simeq 0$ 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.

Questo determina che:

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

La velocità della “tappa di comando” è regolata in diverse maniere:

VELOCEMENTE (secondi o minuti)

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

LENTAMENTE (ore o giorni)

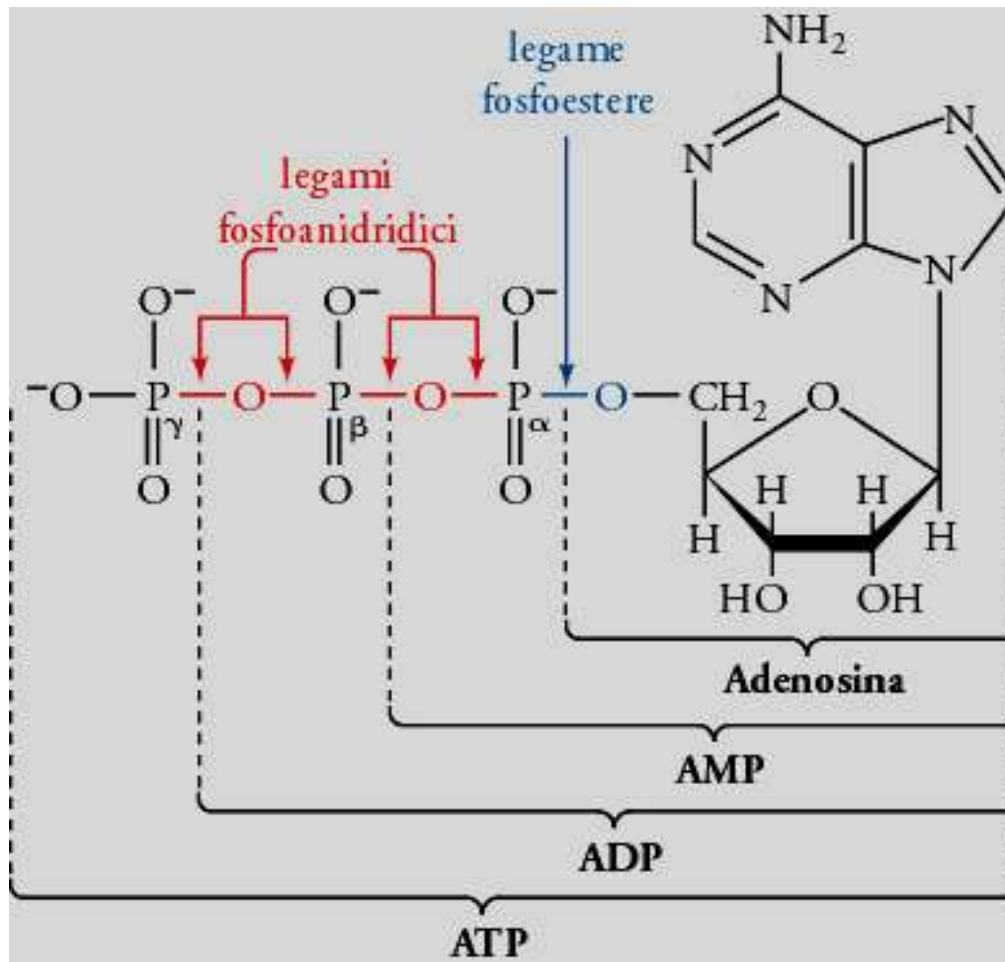
1. Controllo genetico della concentrazione dell'enzima.

Una via catabolica nel suo insieme può essere fortemente esoergonica

Ad es. ossidazione completa del glucosio $\Delta G^{\circ} = -2850 \text{ kJ} \cdot \text{mole}^{-1}$

→ Necessità di **intermedi** che conservano “pacchetti di energia” e la rendono poi **disponibile** per altre reazioni endoergoniche.

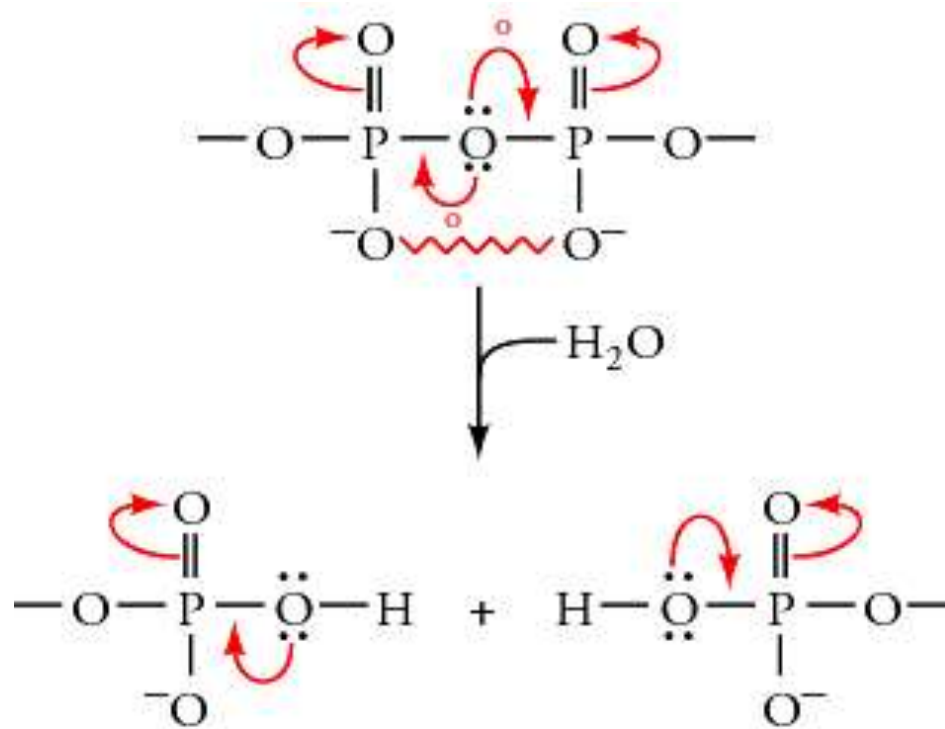
ATP adenosina trifosfato



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

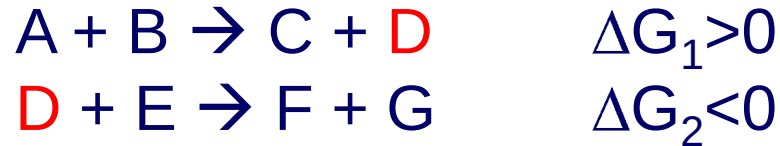


$$\Delta G^{\circ'} = - 32.2 \text{ kJ} \cdot \text{mole}^{-1}$$



Le risonanze **in competizione** tra loro e le **repulsioni** carica-carica tra i gruppi fosfato rendono meno stabile l'ATP rispetto ai suoi prodotti di idrolisi

L'idrolisi dell'ATP accoppiata a reazioni endoergoniche le rende possibili



ACCOPPIANDOLE :

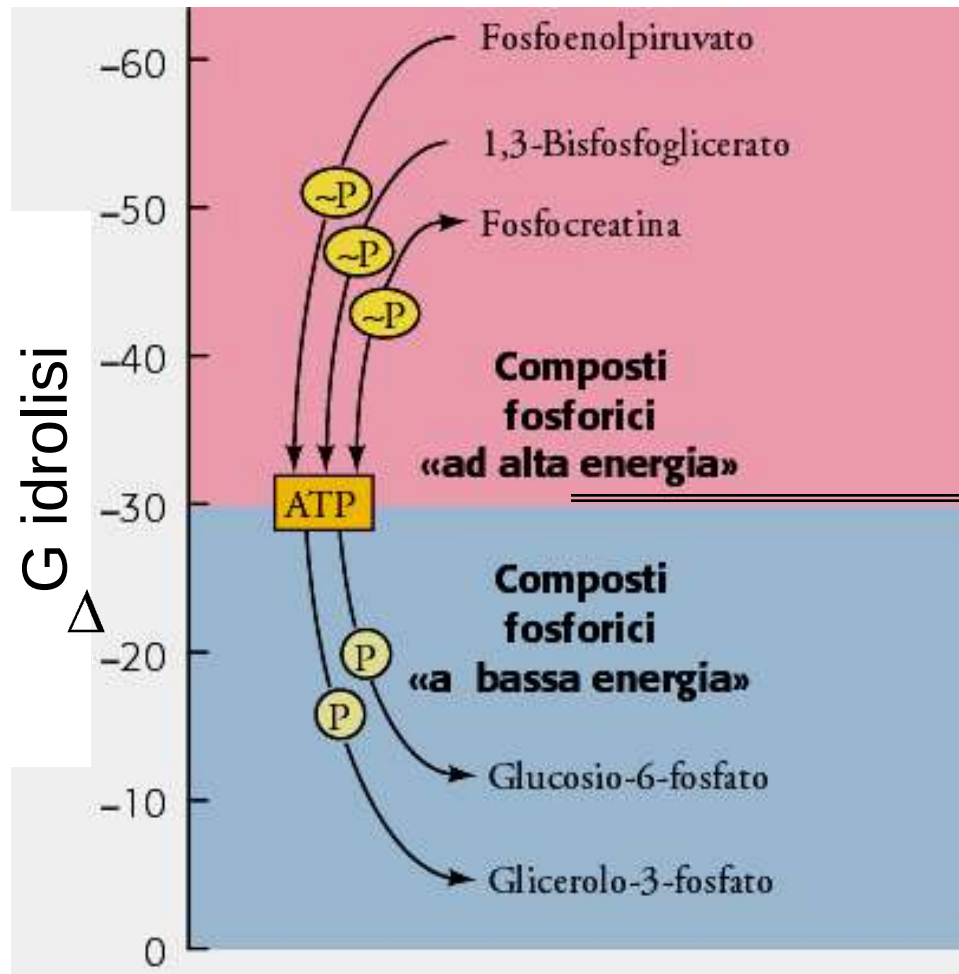


$$\text{SE} \quad \Delta G_3 = \Delta G_1 + \Delta G_2 < 0$$

la via metabolica è spostata verso destra

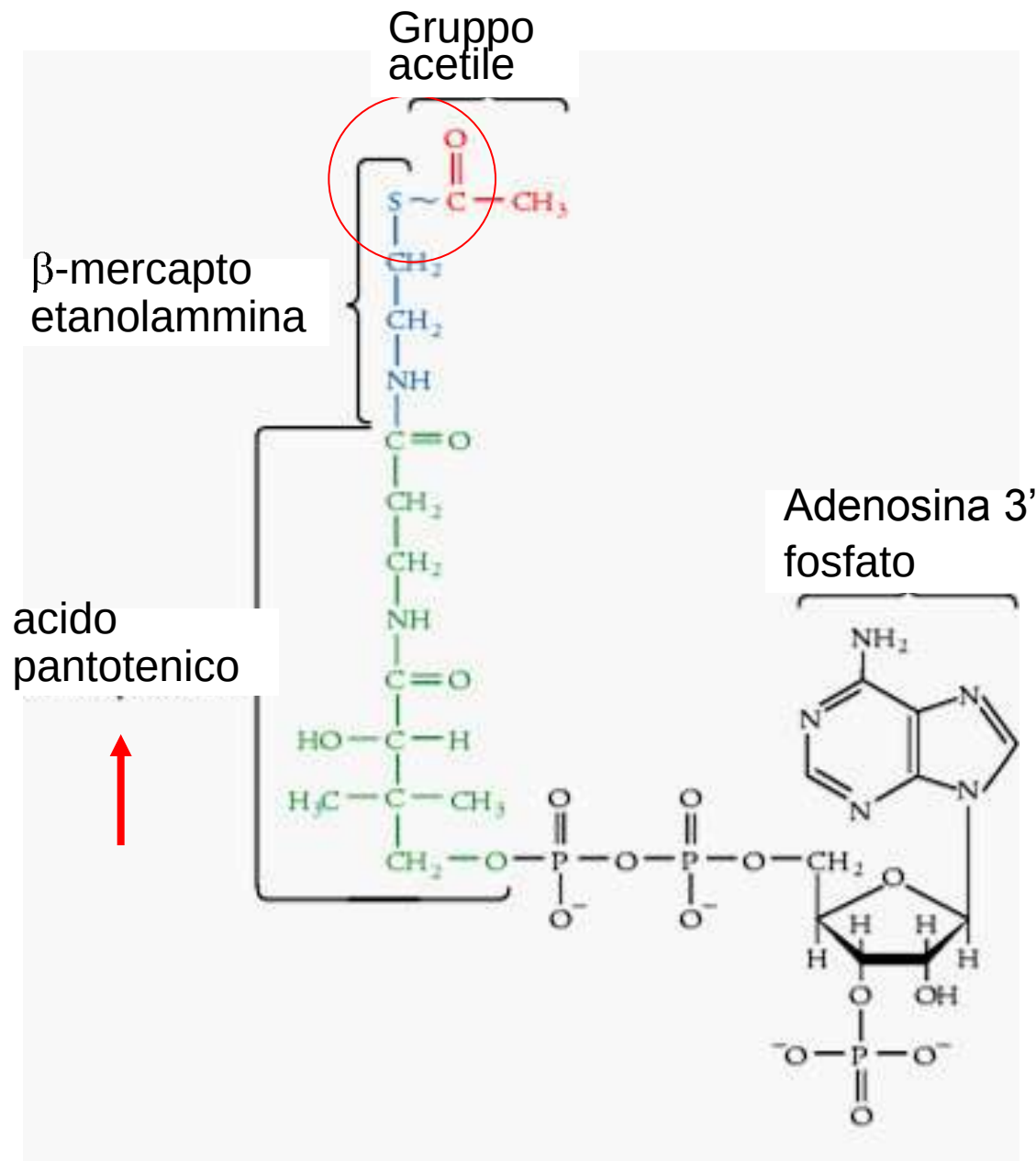
→ le reazioni accoppiate rendono possibili le vie metaboliche

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



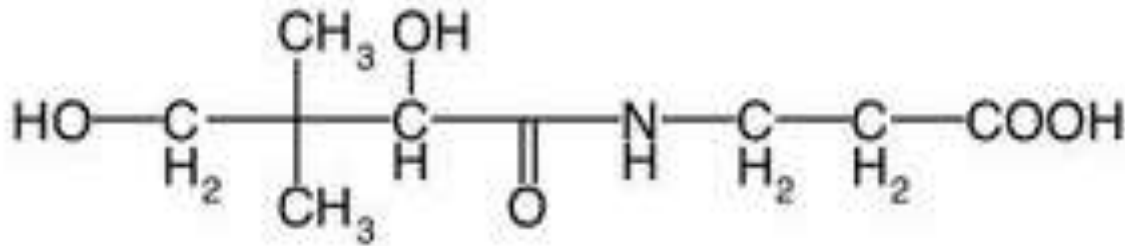
NTP





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 ($\Delta G^\circ = - 31.5 \text{ kJ} \cdot \text{mole}^{-1}$)

Acido pantotenico (Vitamina B5)

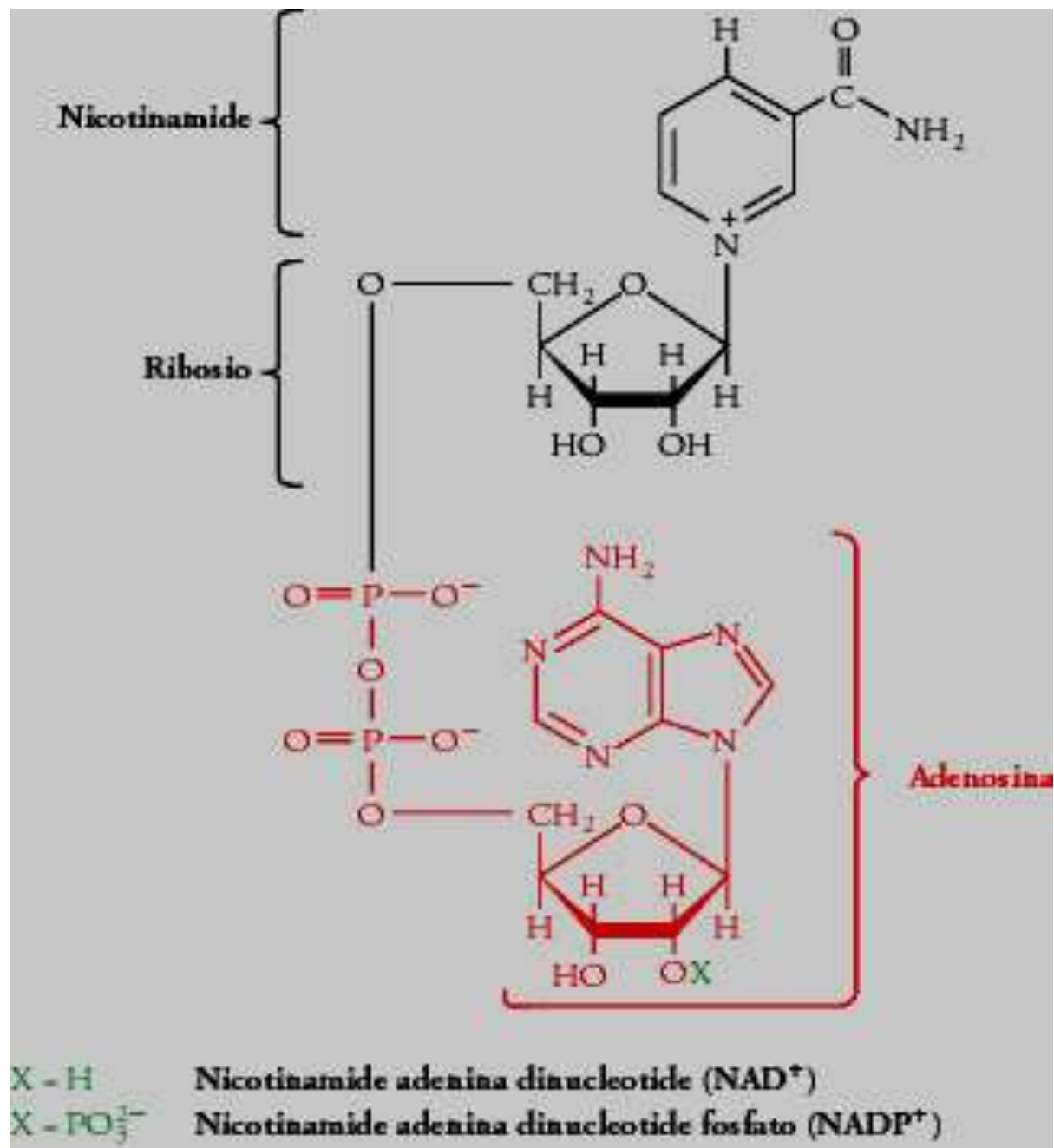


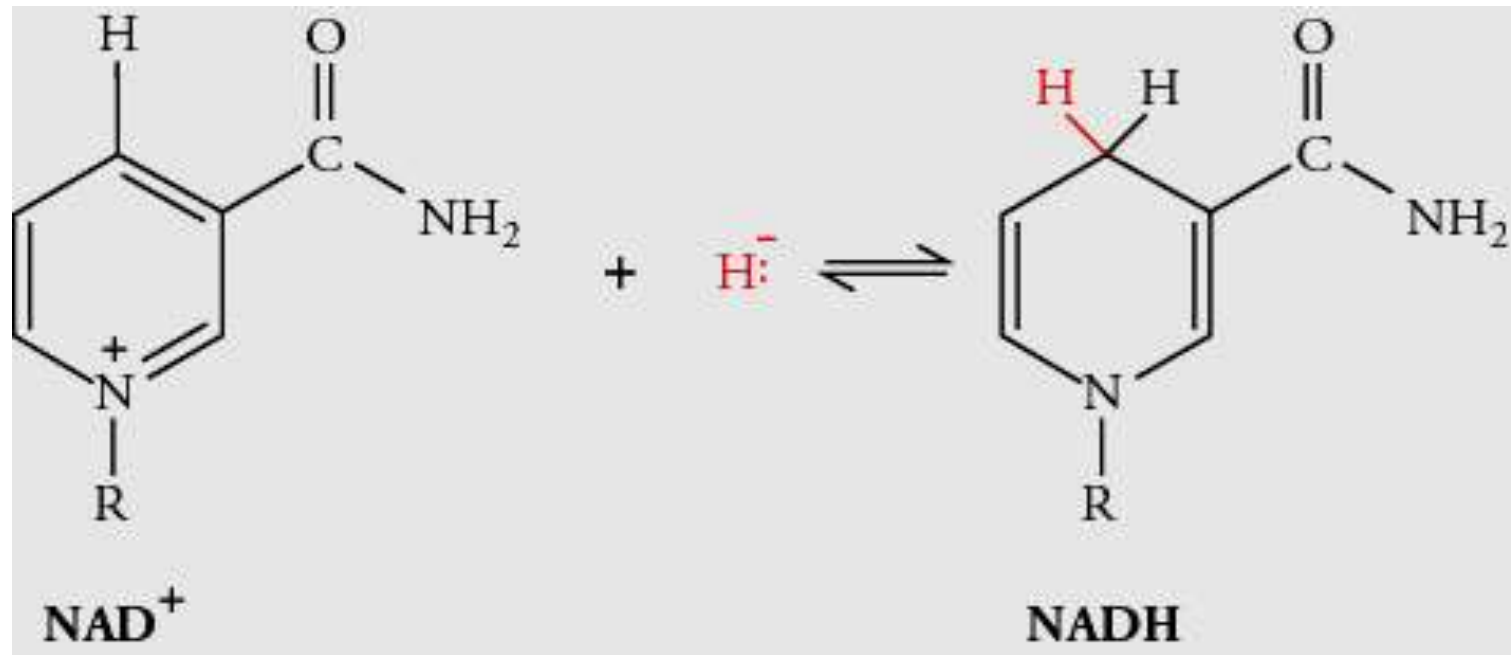
L'acido pantotenico sembra essere ubiquitario. Si trova, in particolare, nel fegato, del tuorlo dell'uovo, nei cereali e nei legumi. Data la grande diffusione dell'acido pantotenico in natura, non è possibile avere un quadro chiaro degli effetti della carenza di acido pantotenico in quanto si accompagnano a stati di denutrizione e di ipovitaminosi. La carenza nella dieta provocava la **pellagra** dei polli.

La **conservazione dell'energia** durante l'ossidazione di substrati può avvenire anche **mediante trasporto di elettroni** scambiati in reazioni di ossido-riduzione.

Ad es. nella fosforilazione ossidativa il trasporto di elettroni e la formazione di un gradiente di protoni transmembrana promuove la formazione di ATP.

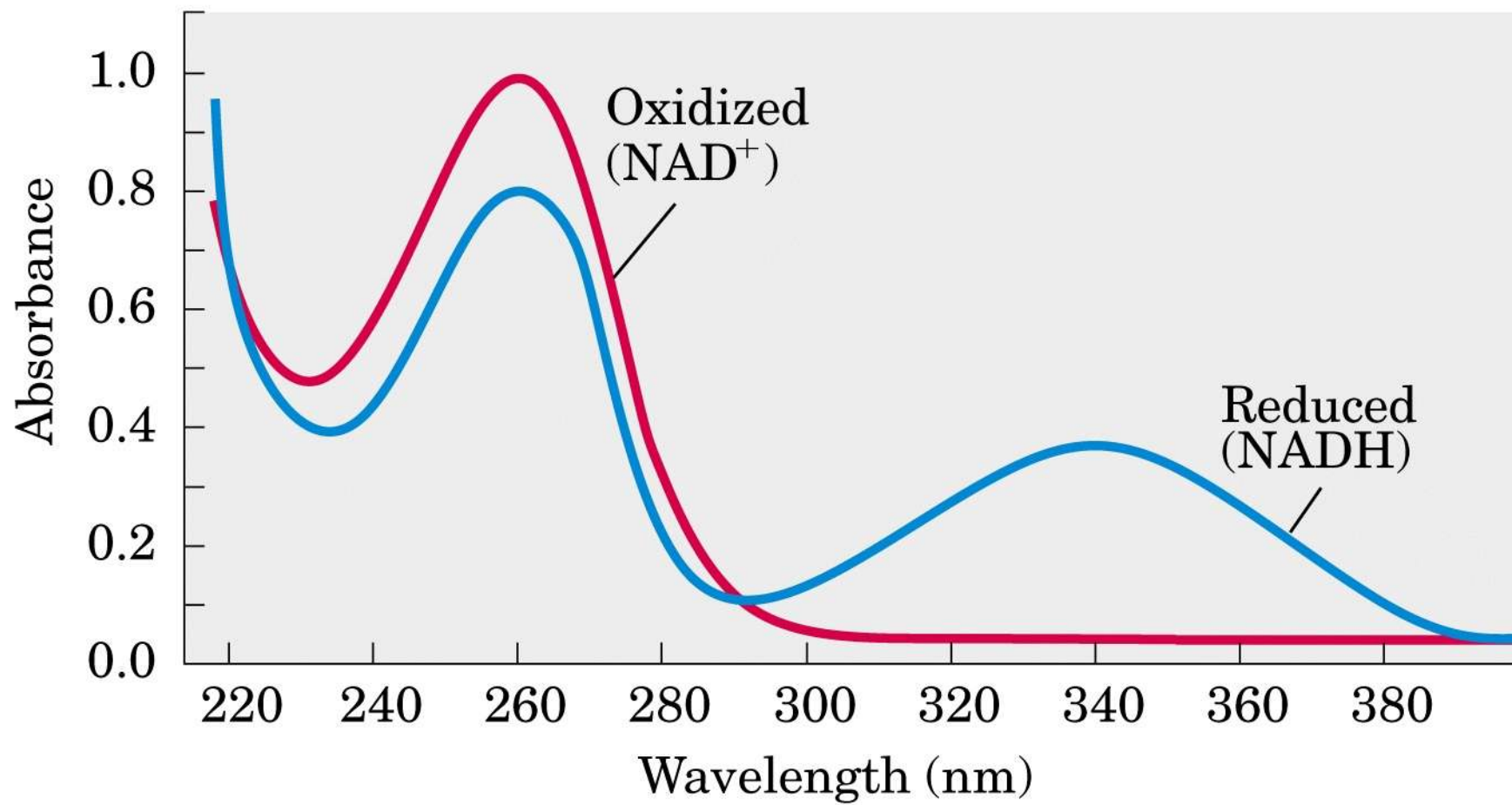
I più comuni trasportatori di elettroni sono i coenzimi nucleotidici nicotinamide adenina dinucleotide (**NAD⁺**) e la flavina adenina dinucleotide (**FAD**).



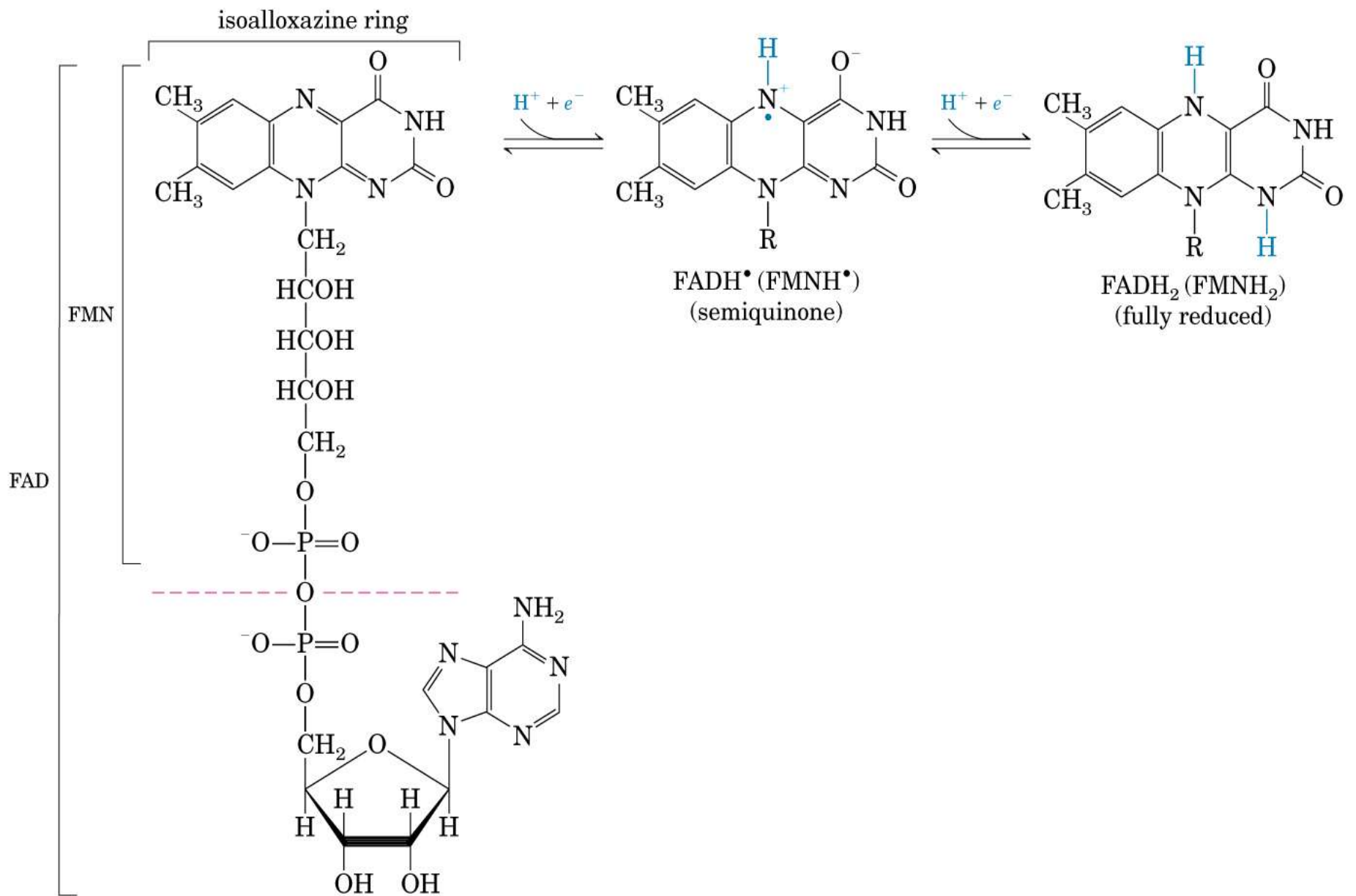


R = ribosio-pirofosforil-adenosina

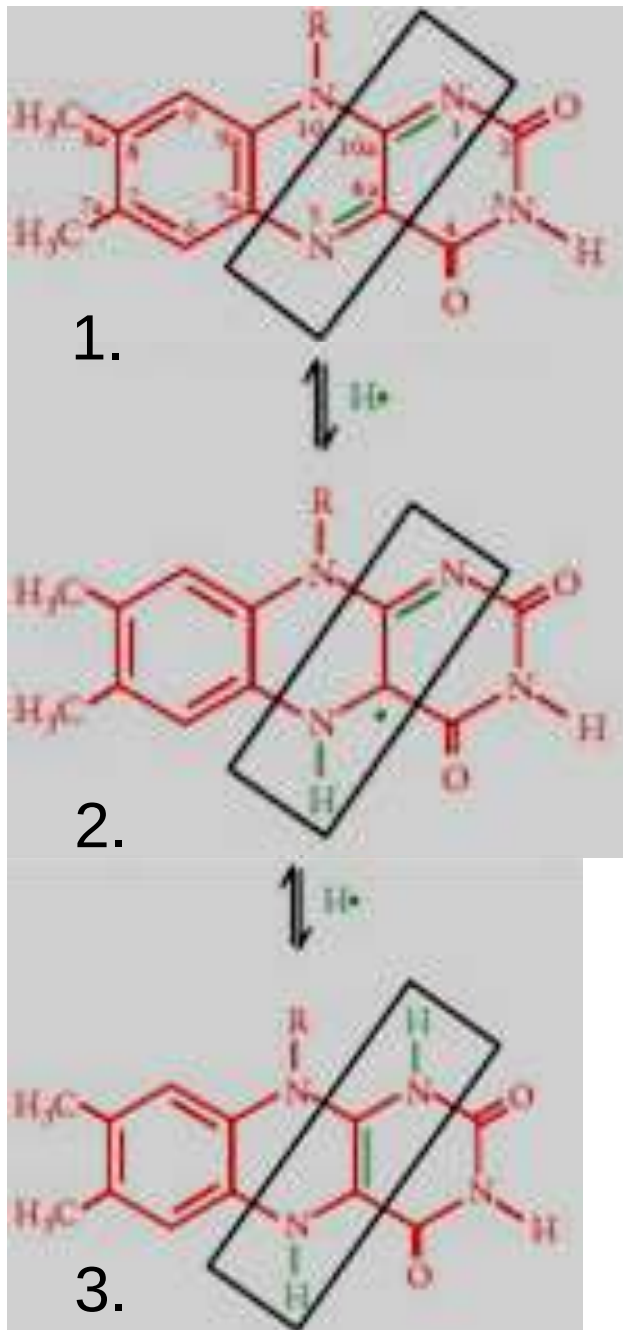
H^- = ione idruro, donatore di due elettroni



(b)



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



1.FAD (forma ossidata o chinonica)

2.FADH (forma radicalica o semichinonica)

3.FADH₂ (forma ridotta o idrochinonica)

R = ribitolo-pirofosforil-adenosina

Il FAD può accettare uno o due elettroni

Nei sistemi biologici
ossidazione e deidrogenazione
sono spesso
funzionalmente equivalenti

Le reazioni redox sono reazioni di trasferimento elettronico divise in due semi-reazioni accoppiate (una riduzione ed una ossidazione) che devono avvenire simultaneamente.



Una reazione di ossidoriduzione è un **trasferimento di elettroni** e nella cellula vi sono **tre modi** principali di farlo:

1. Trasferimento diretto di elettroni da una coppia redox.

Esempio: $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ cede un elettrone alla coppia redox $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ secondo l'equazione:

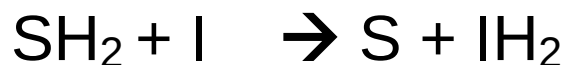


2. Trasferimento di due atomi di idrogeno ricordando che essi sono in definitiva composti da due elettroni e due protoni (H^+).

Un substrato ridotto lo possiamo rappresentare legato a due atomi di H ed è il donatore di protoni ed elettroni secondo lo schema:



SH_2 ha perso due atomi di H e si è ossidato in S. SH_2 può cedere gli elettroni ad un altro composto I che si riduce.



Conviene imparare a leggere queste reazioni parlando di **substrato ridotto** (SH_2), **substrato ossidato** (S), **intermedio ridotto** (IH_2) ed **intermedio ossidato** (I)

3. Trasferimento di elettroni sotto forma di **ione idruro** H^- formato da due elettroni e un protone ($:\text{H}$)

Gli enzimi che operano i trasferimenti di elettroni tramite trasferimenti di idrogeno di chiamano deidrogenasi e saranno fondamentali nel metabolismo energetico (e non solo). I loro coenzimi FAD e NAD^+ saranno in grado di accettare rispettivamente 2 atomi di H, come visto al punto 2 e uno ione idruro, come visto al punto 3.

Le reazioni redox si possono separare fisicamente in una cella elettrochimica e seguono l'equazione di Nernst :

$$\Delta \mathcal{E} = \Delta \mathcal{E}^{\circ} - \frac{RT}{nF} \ln \frac{[A_{\text{rid}}][B_{\text{ox}}^{n+}]}{[A_{\text{ox}}^{n+}][B_{\text{rid}}]}$$

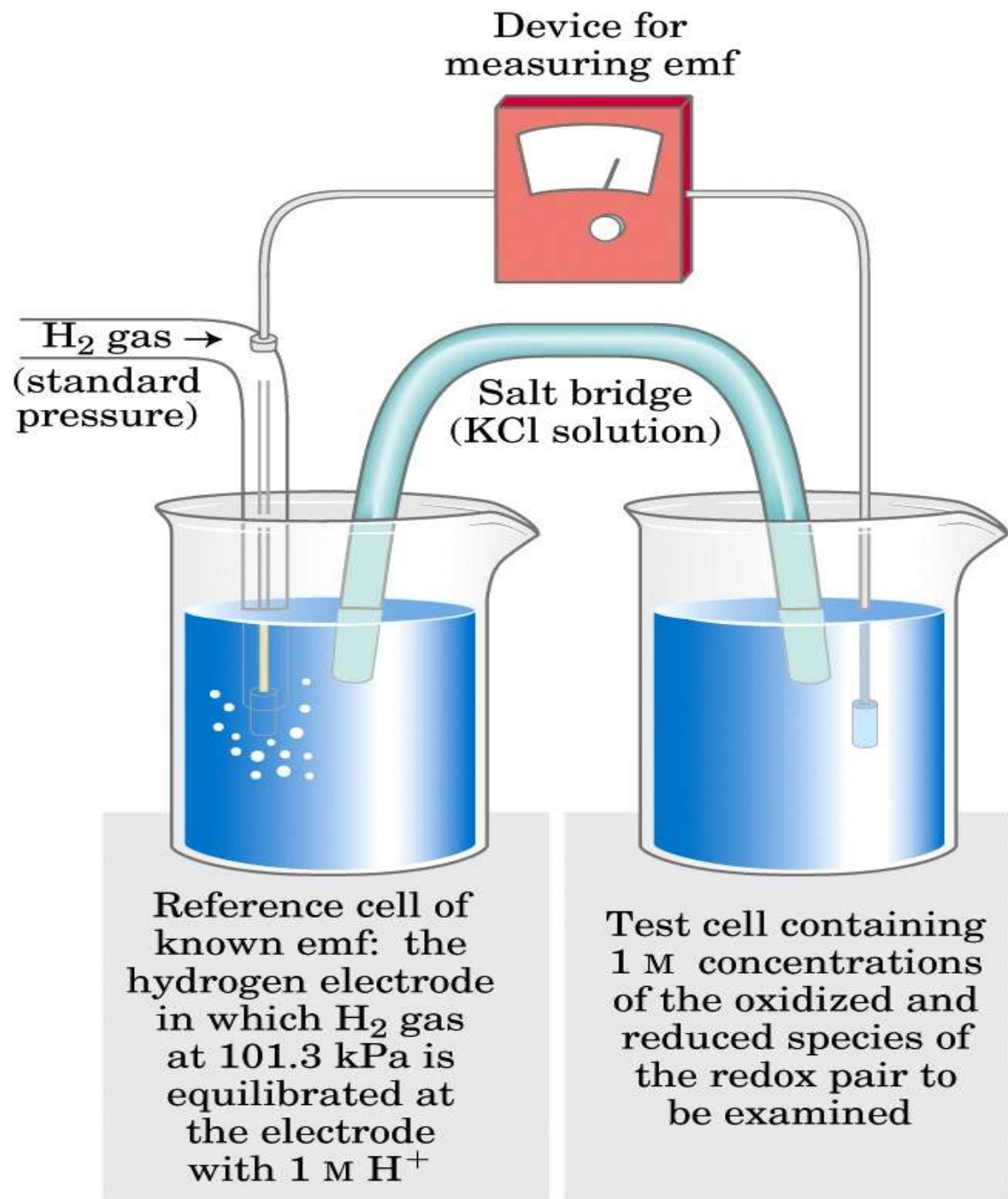
$\Delta \mathcal{E}$ è detta forza elettromotrice o potenziale di riduzione.



$$\text{Se } \Delta \mathcal{E} > 0 \rightarrow \Delta G < 0$$

$\Delta \mathcal{E}$ è detta forza elettromotrice o **potenziale di riduzione**.

Più è positivo il potenziale di riduzione standard, maggiore è l'affinità per gli elettroni della forma ossidata della coppia redox, cioè maggiore sarà la tendenza della forma ossidata ad accettare elettroni e quindi diventare ridotta.



Il potenziale di riduzione di una specie molecolare risente delle “condizioni al contorno”;
ad es. il potenziale redox del Fe^{3+} varia per il metallo contenuto nei vari citocromi.

Semi-reazione	$E^{\circ'}$ (V)
$\text{Cit } a_3(\text{Fe}^{3+}) + e^- \rightarrow \text{Cit } a_3(\text{Fe}^{2+})$	0.385
$\text{Cit } a(\text{Fe}^{3+}) + e^- \rightarrow \text{Cit } a(\text{Fe}^{2+})$	0.29
$\text{Cit } c(\text{Fe}^{3+}) + e^- \rightarrow \text{Cit } c(\text{Fe}^{2+})$	0.235
$\text{Cit } c_1(\text{Fe}^{3+}) + e^- \rightarrow \text{Cit } c_1(\text{Fe}^{2+})$	0.22
$\text{Cit } b(\text{Fe}^{3+}) + e^- \rightarrow \text{Cit } b(\text{Fe}^{2+})$	0.077

