

Energia

- ✦ **Capacità di svolgere lavoro.**
- ✦ A livello cellulare tale lavoro include lo svolgimento e la regolazione di una miriade di:
 - ◆ reazioni chimiche
 - ◆ processi di trasporto
 - ◆ accrescimento
 - ◆ divisione cellulare
 - ◆ generazione e mantenimento di una **struttura** altamente organizzata
 - ◆ Interazioni con altre cellule
 - ◆ ecc

- ✦ **Catabolismo** o **degradazione** (ossidazioni esoergoniche)
- ✦ **Anabolismo** o **sintesi** (processi endoergonici)

I processi **esoergonici** ed **endoergonici** sono **accoppiati** mediante la sintesi intermedia di

- ✦ **composti "ad alta energia"** come l'ATP
- ✦ **coenzimi trasportatori di elettroni** (es. NAD(P)H) oppure di **gruppi chimici** (es. coA)

Metabolismo cellulare (1)

Le molecole biologiche del **cibo** vengono degradate producendo **energia** e **molecole elementari** che possono in un secondo tempo servire da **precursori** che si ricongiungono (**con apporto di energia**) dando origine ad altre molecole a seconda delle necessità della cellula.

(H. Kreuzer & A. Massey: Biology and Biotechnology: Science, Applications and Issues ASM Press, Washington, D.C., 2005)

I tre stadi del metabolismo cellulare
che portano dal cibo ai prodotti di scarto in una cellula animale
(1)

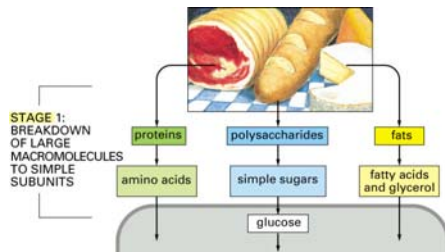


Figure 2-70 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26882/figure/A290/?report=objectonly>

Nella cellula le vie metaboliche hanno
localizzazioni specifiche

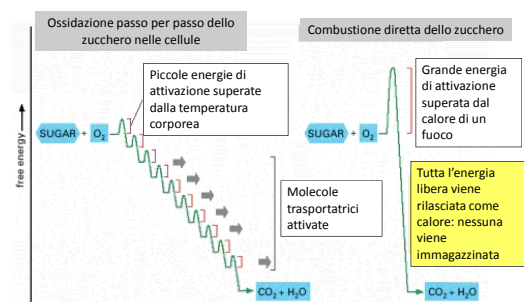
- ✚ **Vantaggio:** compartimentazione di vie metaboliche opposte e di attività enzimatiche "antagoniste"
- ✚ **Svantaggio:** necessità di trasportatori che possano attraversare le membrane che delimitano i compartimenti cellulari.

Una via catabolica nel suo insieme
può essere fortemente esoergonica

- ✚ Ad es. ossidazione completa del glucosio $\Delta G^{\circ} = -2850 \text{ kJ} \cdot \text{mole}^{-1}$
- ✚ Le cellule **decompongono la reazione in diversi passi intermedi** in cui **la quantità di energia rilasciata è perfettamente appaiata alla quantità di energia che può essere immagazzinata**, ad es. in **ATP** oppure **può essere adoperata per svolgere il successivo passo della reazione**.
- ✚ Se non ci fosse questo perfetto appaiamento, **l'energia rilasciata in eccesso verrebbe sprecata sotto forma di calore**, oppure non si formerebbe energia sufficiente per generare molecole di ATP o per rendere possibile la reazione successiva.

Lodish, 7^a ed.

Rappresentazione schematica dell'ossidazione controllata passo per passo dello zucchero in una cellula, paragonata con la combustione diretta



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26882/figure/A288/?report=objectonly>

⚡ I processi mediante i quali le molecole biologiche vengono scisse e resintetizzate formano una **rete di reazioni enzimatiche**, complessa e finemente regolata: **metabolismo** dell'organismo.

⚡ Questa rete consente non solo di **produrre** ma anche di **utilizzare energia libera**.



Seminario

OSSIDAZIONE vs. RIDUZIONE (1)

⚡ Reazioni in cui vengono trasferiti elettroni da un atomo all'altro

- **OSSIDAZIONE**: Rimozione di elettroni
- **RIDUZIONE** (opposto dell'ossidazione): **Aggiunta di elettroni**

⚡ Quando una molecola di una cellula cattura un **elettrone (e⁻)**, essa spesso **cattura contemporaneamente anche un protone (H⁺)** (i protoni sono liberamente disponibili dall'acqua).

⚡ L'effetto netto è quello di **aggiungere un atomo di idrogeno** alla molecola:

$$A + e^{-} + H^{+} \rightarrow AH$$

Seminario

OSSIDAZIONE vs. RIDUZIONE (2)

⚡ Nonostante vengano coinvolti un protone più un elettrone (invece soltanto di un elettrone), le reazioni di **idrogenazione** **sono** in realtà delle **riduzioni**, e le reazioni opposte di **deidrogenazione** sono delle **ossidazioni**.

⚡ E' molto semplice distinguere se una molecola organica viene ossidata oppure ridotta:

- **Riduzione**: numero di legami C-H aumenta
- **Ossidazione**: numero di legami C-H diminuisce.

Seminario

Equivalente riducente

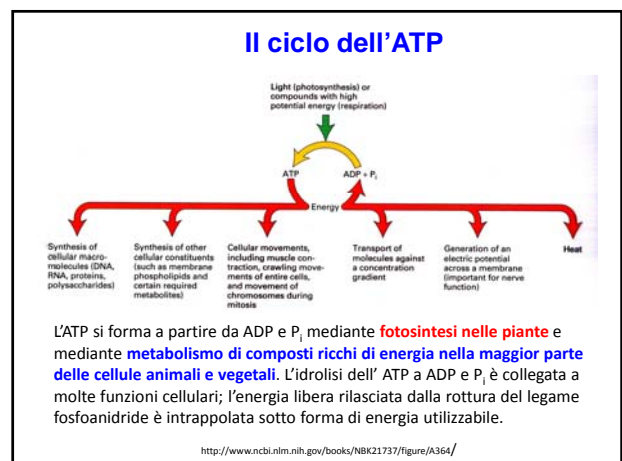
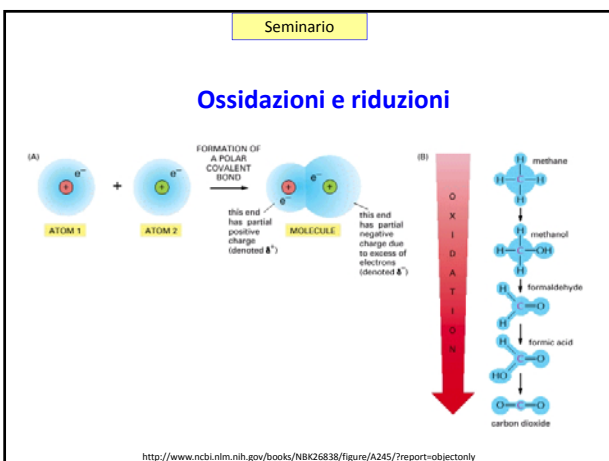
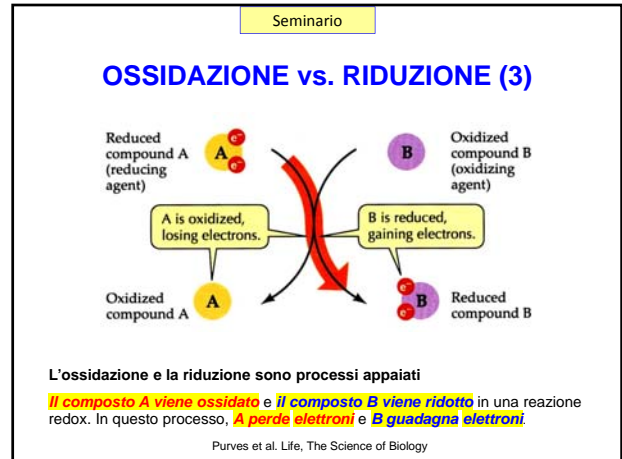
⚡ In Biochimica, il termine **equivalente riducente** si riferisce a **qualsiasi specie chimica che trasferisce l'equivalente di un elettrone nelle reazioni redox**. Es:

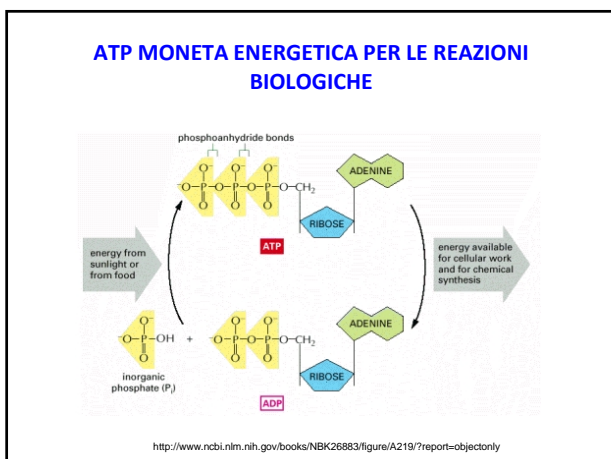
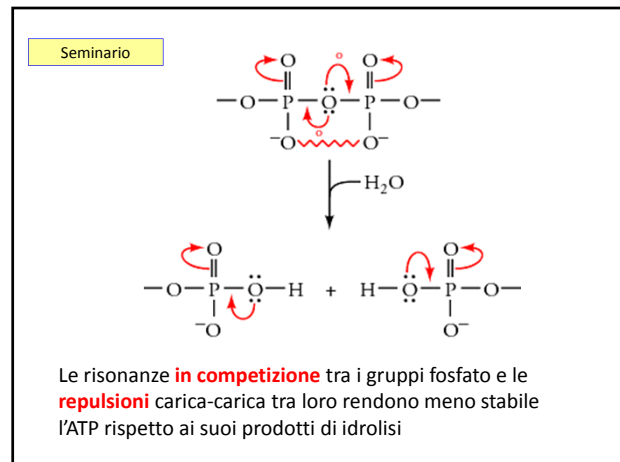
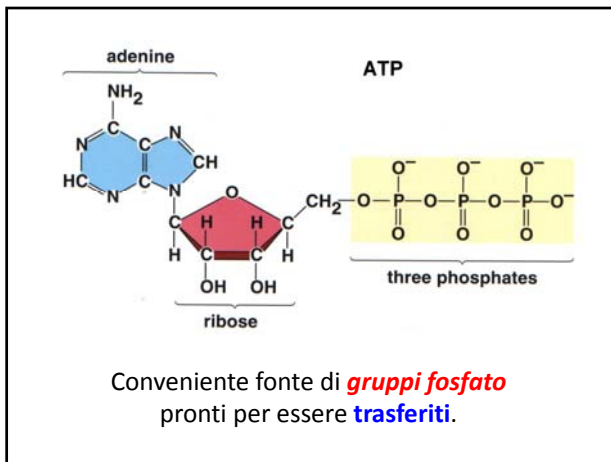
- Un singolo elettrone (per es. nelle reazioni che coinvolgono ioni metallici).
- Un atomo di idrogeno (che consiste di un protone e di un elettrone)
- Un ione idruro (:H⁻) che trasporta due elettroni (ad es. nelle reazioni che coinvolgono il NAD⁺)

http://en.wikipedia.org/wiki/Reducing_equivalent

OSSIDAZIONE vs. RIDUZIONE

Ossidazione	Riduzione
Perdita di elettroni	Guadagno di elettroni
Guadagno di ossigeno	Perdita di ossigeno
Perdita di idrogeno	Guadagno di idrogeno
Perdita di energia (rilascio di energia)	Guadagno di energia (immagazzina energia nei composti riducenti)
Esotermica; esergonica (rilascia energia termica)	Endotermica; endergonica (richiede energia, ad esempio calore)





- ### Come funziona l'ATP?
- L'ATP funziona **perdendo il gruppo fosfato terminale** mediante una reazione catalizzata da un enzima.
 - Questa reazione rilascia molta energia che gli organismi possono a loro volta utilizzare per le più svariate funzioni.
 - Il prodotto della reazione è l'**adenosina difosfato** (ADP) e il gruppo fosfato rilasciato finisce o sotto forma di ortofosfato (HPO₄⁻) oppure viene legato ad un'altra molecola (ad es. ad un alcool).
 - Un'energia molto superiore può venire estratta se viene rimosso un secondo gruppo fosfato con produzione di **adenosina monofosfato** (AMP).
 - Quando l'**organismo è a riposo e l'energia non è necessaria immediatamente** si svolge la reazione inversa, e il **gruppo fosfato viene riattaccato** ad una molecola che utilizza l'energia ottenuta dal cibo o dalla radiazione solare.
 - Perciò la molecola di ATP funge da «**pila chimica**» che **immagazzina energia** quando è **in eccesso** ma è in grado di **rilasciarla** istantaneamente quando l'organismo lo richiede.

Cofattori (1)

- ✚ Un **cofattore** è un composto chimico non proteico che si lega ad una proteina ed è necessario per l'attività biologica di tale proteina. Di solito queste proteine sono **enzimi**, e i cofattori possono considerarsi **molecole che collaborano alle trasformazioni biochimiche**.
- ✚ I cofattori possono essere sia organici che inorganici.
- ✚ Possono essere classificati a seconda di quanto strettamente **si legano all'enzima**:
 - I cofattori **legati debolmente** sono designati **coenzimi**.
 - I cofattori **legati fortemente** sono designati **gruppi prostetici**.

Cofattori (2)

- ✚ Un enzima inattivo, senza il suo cofattore è detto **apoenzima**, mentre l'enzima completo con il suo cofattore è un **oloenzima**.
- ✚ **Alcuni enzimi o complessi enzimatici richiedono diversi cofattori**. Ad esempio il complesso multienzimatico della **piruvato deidrogenasi**, che funziona nel punto di collegamento fra la glicolisi (citosol) e il ciclo dell'acido citrico (ciclo di Krebs; mitocondri) richiede **cinque cofattori** organici e un ione metallico:
 1. Tiamina pirofosfato (TPP), legato debolmente;
 2. Lipoamide e flavina adenina dinucleotide (FAD), legate covalentemente;
 3. Nicotinamide adenina dinucleotide (NAD⁺);
 4. Coenzima A (CoA)
 5. Un ione metallico (Mg²⁺).

Seminario

Table 8.2 Enzyme cofactors

Seminario

Cofactor	Enzyme
Coenzyme	
Thiamine pyrophosphate	Pyruvate dehydrogenase
Flavin adenine nucleotide	Monoamine oxidase
Nicotinamide adenine dinucleotide	Lactate dehydrogenase
Pyridoxal phosphate	Glycogen phosphorylase
Coenzyme A (CoA)	Acetyl CoA carboxylase
Biotin	Pyruvate carboxylase
5'-Deoxyadenosyl cobalamin	Methylmalonyl mutase
Tetrahydrofolate	Thymidylate synthase

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22380/table/A1018/>

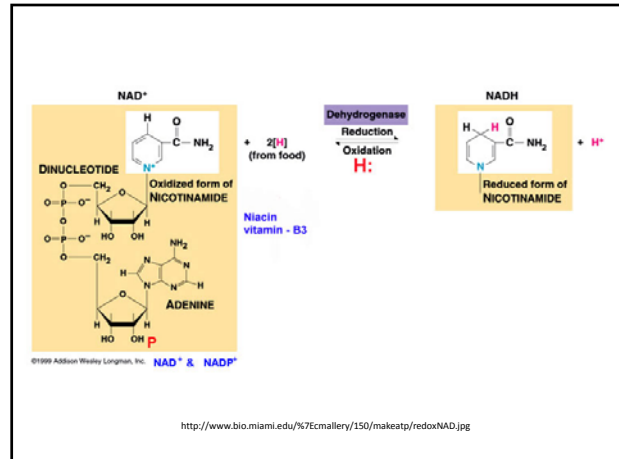
Seminario

Metal	
Zn ²⁺	Carbonic anhydrase
Zn ²⁺	Carboxypeptidase
Mg ²⁺	EcoRV
Mg ²⁺	Hexokinase
Ni ²⁺	Urease
Mo	Nitrate reductase
Se	Glutathione peroxidase
Mn ²⁺	Superoxide dismutase
K ⁺	Propionyl CoA carboxylase

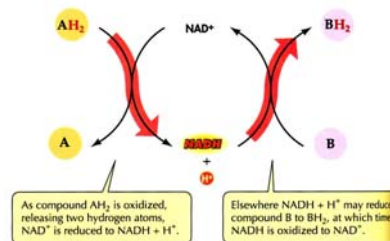
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22380/table/A1018/>

- 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 intermedi di elettroni** sono la **nicotinamide adenina dinucleotide (NAD⁺)** e la **flavina adenina dinucleotide (FAD)**.

www.uniroma2.it/didattica/biochimbiotec/_/introMET9_07.ppt

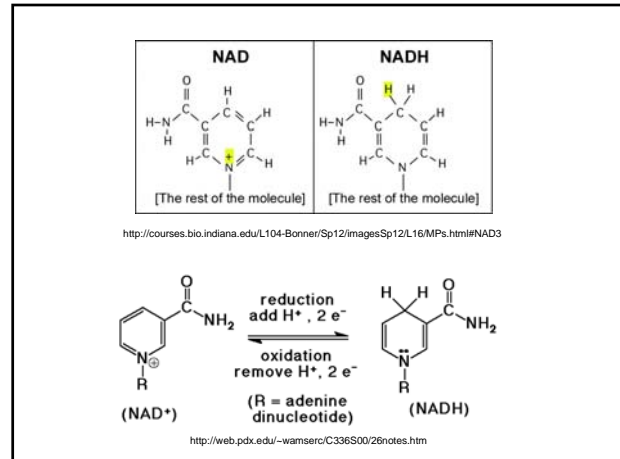
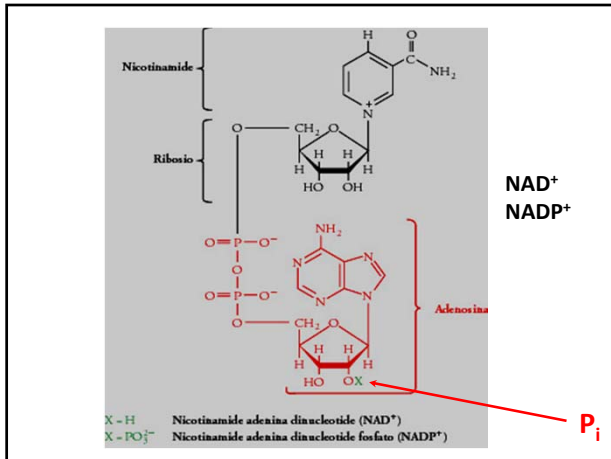


NAD⁺ e NADH. Queste due molecole sono i più importanti **trasportatori ("carriers") di elettroni** da trasferire prontamente nelle reazioni cataboliche. In (A) è rappresentata la loro struttura. NAD è un acronimo di **nicotinamida adenina dinucleotide**, che riflette il fatto che la metà inferiore della molecola, così come disegnata, è l'adenosina monofosfato (AMP). La parte della molecola di NAD⁺ nota come anello nicotinamide (vedi riquadro grigio) è in grado di accettare due elettroni insieme ad un protone (in totale, un ione idruro, H⁻), formando NADH. In questa forma ridotta, l'anello di nicotinamide ha una scarsa stabilità perché non viene più stabilizzato per risonanza. In conseguenza, lo **ione idruro** aggiunto è **attivato** nel senso che può essere facilmente trasferito ad altre molecole. (B) Un esempio di una reazione che coinvolge NAD⁺ e NADH. Nell'ossidazione biologica di una sostanza come un alcool, due atomi di idrogeno sono persi dal substrato. Uno di questi è aggiunto come ione idruro al NAD⁺, producendo NADH, mentre l'altro è rilasciato in soluzione come protone (H⁺).



Il NAD⁺ è un trasportatore di energia.

Grazie alla sua capacità di trasportare energia libera ed elettroni, il NAD⁺ è un intermediario energetico importantissimo e universale nelle cellule.



Flavina adenina dinucleotide (FAD) (1)

- La **flavina adenina dinucleotide (FAD o FADH₂)**, è un importante **fattore ossidante del ciclo di Krebs** ed **interviene nel trasporto degli elettroni nel processo biochimico chiamato catena di trasporto degli elettroni**.
- È un coenzima ossidoriduttivo e partecipa a innumerevoli reazioni che comportano il trasferimento di 1 o 2 elettroni.

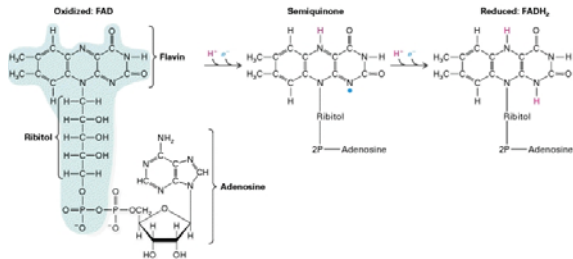
http://it.wikipedia.org/wiki/Flavina_adenina_dinucleotide

Forma ridotta del FAD - Il FADH e FADH₂

- La **forma ridotta della molecola interviene in diverse reazioni biochimiche di trasporto degli elettroni e nella ossidazione degli acidi grassi**.
- Gli atomi di idrogeno (H) possono essere uno o due, legati al gruppo isoalloxazinico. Se all'anello c'è legato **un solo atomo di idrogeno**, allora prenderà il nome di **FADH** (radicale semichinonico). Quest'atomo di idrogeno sarà legato all'azoto in posizione *para* sull'anello centrale del gruppo isoalloxazinico, ed il doppio legame presente nell'anello centrale scompare.
- Se **all'anello ci sono legati due atomi di idrogeno**, allora prenderà il nome di **FADH₂**. Questo secondo atomo di idrogeno sarà legato all'azoto in posizione *para* sull'anello terminale del gruppo isoalloxazinico, ed il doppio legame presente nell'anello terminale scompare, formandosi invece un doppio legame tra l'anello centrale e quello terminale affinché le valenze dell'atomo di carbonio vengano rispettate.

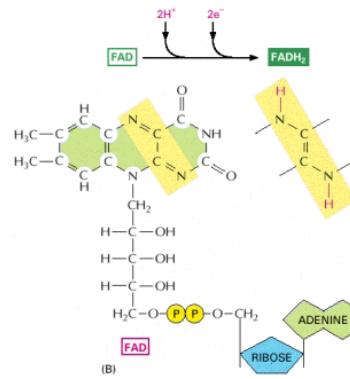
http://it.wikipedia.org/wiki/Flavina_adenina_dinucleotide

Struttura del FAD e la sua riduzione a FADH₂



Il coenzima **Flavina Adenina Dinucleotide (FAD)** può accettare uno o due atomi di idrogeno. L'aggiunta di un elettrone insieme ad un protone (ossia di un atomo di idrogeno) genera un intermediario semiquinone. Il semiquinone è un radicale libero in quanto contiene un elettrone spaiato (indicato da un punto blu), che si delocalizza mediante risonanza a tutti gli atomi degli anelli flavinici. L'aggiunta di un secondo elettrone e protone (ossia di un secondo atomo di idrogeno) genera la forma ridotta, FADH₂. Il **Flavina Mononucleotide (FMN)** è un coenzima correlato che contiene soltanto la componente flavina-ribitolo fosfato del FAD (sottolineato in blu).

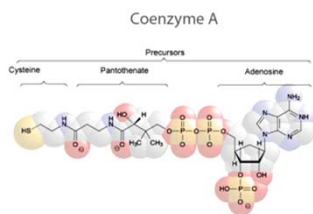
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21624/figure/A4347/?report=objectonly>



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26882/figure/A306/>

Coenzima A (CoA)

Il **coenzima A** svolge importanti ruoli nella **sintesi** ed **ossidazione** degli acidi grassi e nell'**ossidazione del piruvato** nel **ciclo dell'acido citrico** (ciclo di Krebs, ciclo degli acidi tricarbossilici).



<http://www.sigmaaldrich.com/life-science/metabolomics/enzyme-explorer/enzyme-reagents/coenzyme-a.html>

Funzione del Coenzima A

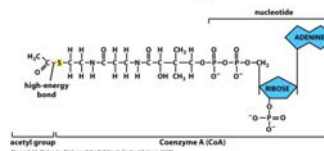
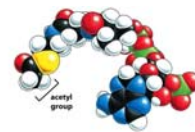


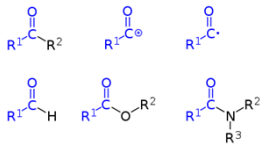
Figure 3-43 Molecular Biology of the Cell 5th Edition Garland Science 2008

- Il **coenzima A** è un tiolo che può reagire con gli acidi carbossilici per formare tioesteri, funzionando perciò come un **trasportatore** ("carrier") di **gruppi acilici**.
- Collabora al **trasferimento dei gruppi acilici derivati dalla decarbossilazione del piruvato ai mitocondri**.
- Collabora inoltre al **trasferimento degli acidi grassi ai mitocondri**.

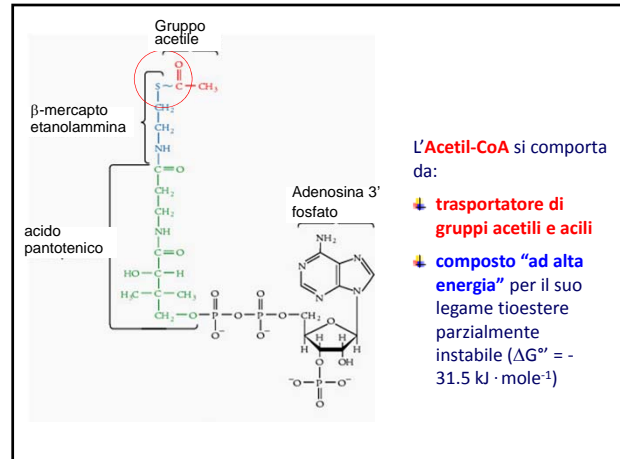
Seminario

Gruppi acilici

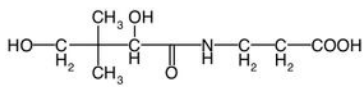
- Un gruppo acilico è un gruppo funzionale derivato dalla rimozione di uno o più gruppi ossidrilici da un ossoacido.
- In chimica organica il **gruppo acilico** è di solito **derivato da un acido carbossilico**. Quindi ha la formula **RCO**, dove R rappresenta un gruppo alchilico che è legato al gruppo CO da un legame singolo.



<http://en.wikipedia.org/wiki/Acyl>



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.

Seminario

Glicolisi: Ossidazione del glucosio

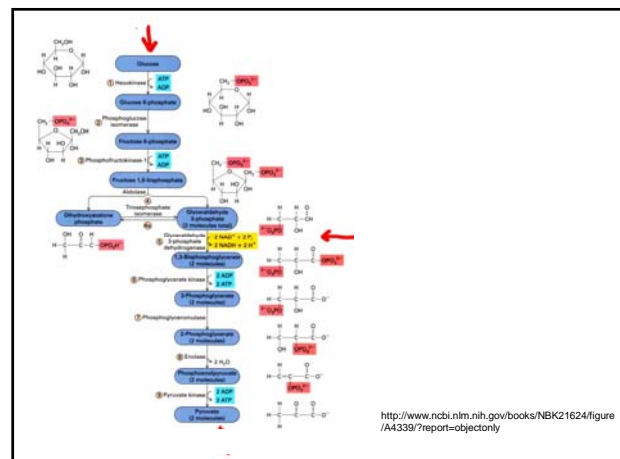
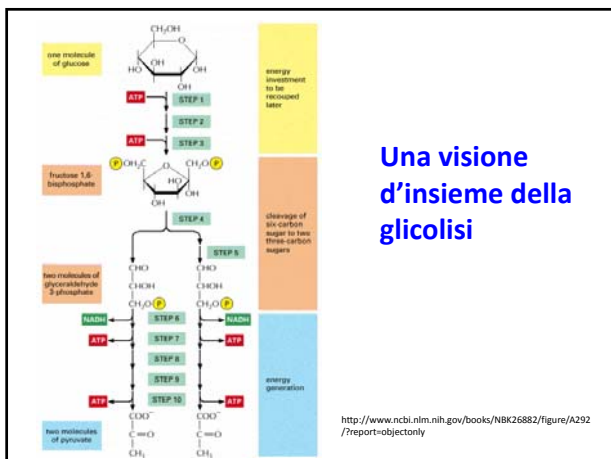
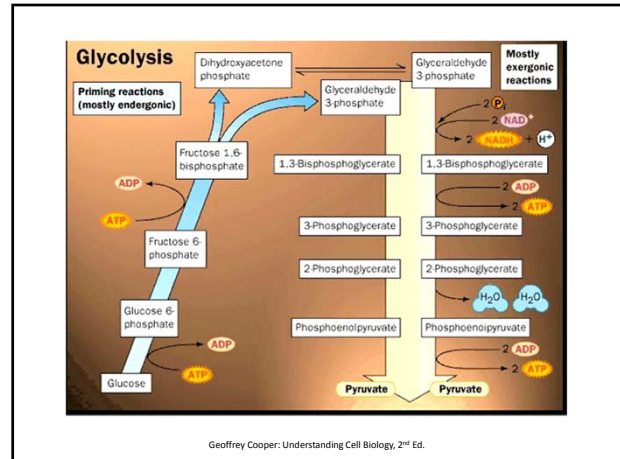


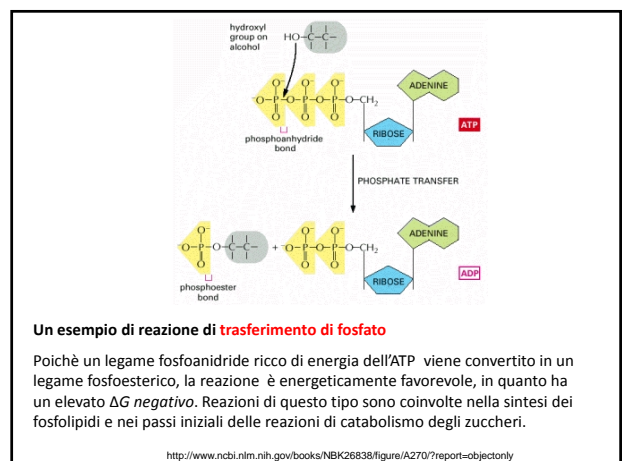
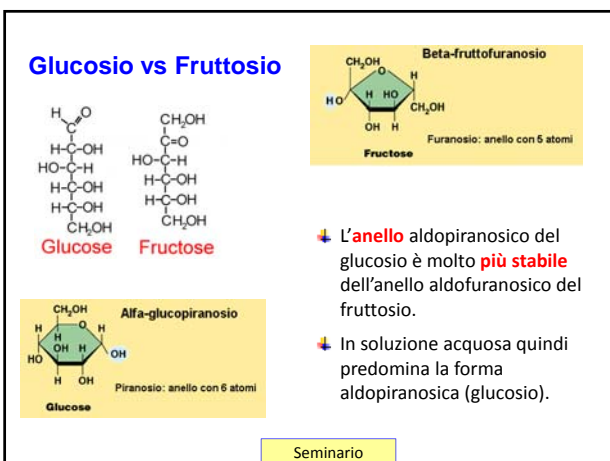
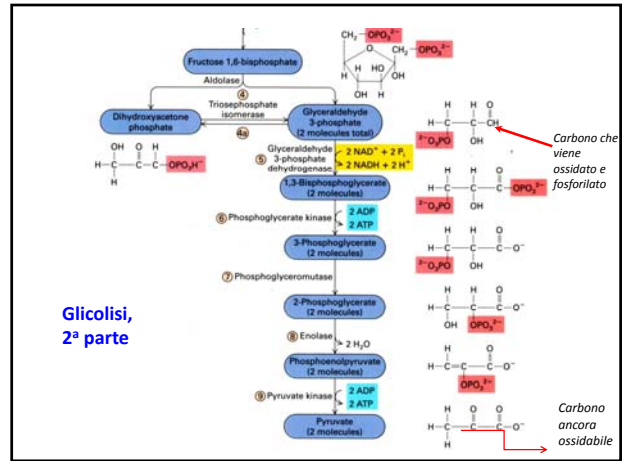
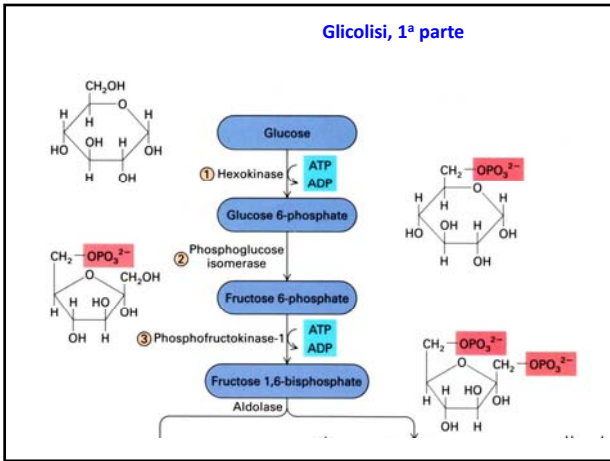
Metabolismo

GLICOLISI

Glicolisi

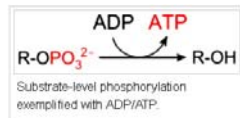
- E' una via presente in praticamente tutte le cellule, sia procariotiche che eucariotiche.
- Si svolge nel **citosol**.
- Può essere vista come suddivisa in tre stadi:
- **STADIO 1:** Conversione del glucosio in fruttosio 1,6-bisfosfato (3 passi).
 - ▶ **Strategia:** intrappolare il glucosio nella cellula e formare un composto che possa essere prontamente scisso in unità tricarboniose fosforilate.
- **STADIO 2:** Scissione del fruttosio 1,6-bisfosfato in due frammenti con 3 atomi di carbonio, rapidamente interconvertibili.
- **STADIO 3:** Viene raccolto ATP quando i frammenti tricarboniosi sono ossidati a piruvato.





Un processo inverso: Fosforilazione a livello di substrato

- Tipo di metabolismo che deriva dalla **formazione e creazione di adenosina trifosfato (ATP)**, o **guanosina trifosfato (GTP)**, mediante **trasferimento diretto e donazione di un gruppo fosforile (PO₃²⁻) all'adenosina difosfato (ADP)**, o al **guanosina difosfato (GDP)**, a partire da un **intermediario fosforilato reattivo**. Per convenzione, il gruppo fosforile trasferito è designato come "gruppo fosfato".

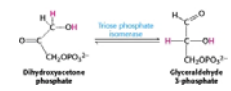


http://en.wikipedia.org/wiki/Substrate-level_phosphorylation

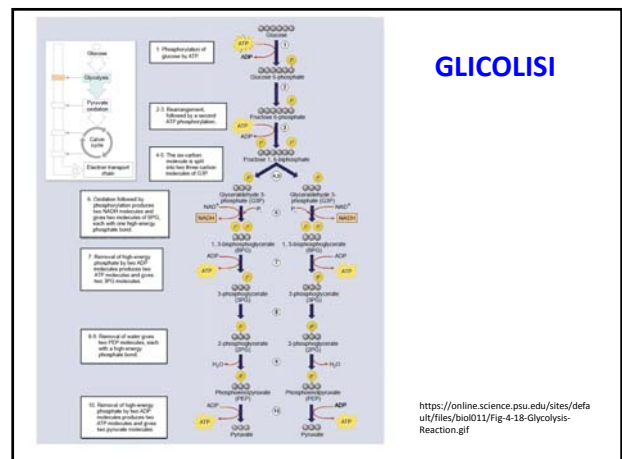
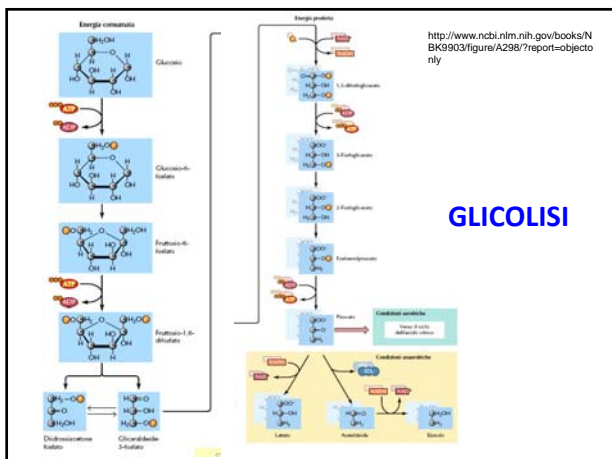
Seminario

La triosofosfato deidrogenasi salva un frammento con tre atomi di carbonio

- Il **gliceraldeide-3-fosfato** è nella via diretta della glicolisi mentre il **diidrossiacetone fosfato** non lo è.
- Se non esistesse un mezzo per convertire il diidrossiacetone fosfato in gliceraldeide-3-fosfato, un frammento con 3 atomi di carbonio utile per generare ATP andrebbe perso.
- Questi composti sono isomeri che si possono rapidamente interconvertire: il diidrossiacetone fosfato è un chetoso mentre il gliceraldeide-3-fosfato è un aldoso.
- L'isomerizzazione di questi zuccheri fosforilati con 3 atomi di carbonio è catalizzata dalla triosofosfato isomerasi.



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22593/>



Stadio I della glicolisi

⚡ Stadio preparatorio:

- Nessuna reazione di ossido-riduzione
- ATP è consumato (2x)
- Intermediario chiave: gliceraldeide 3-fosfato

Stadio II della glicolisi

⚡ Stadio di conservazione di energia:

- NAD⁺ ridotto a NADH + H⁺
- ATP generato mediante fosforilazione a livello di substrato (4x)
- Piruvato

Riassunto

⚡ Inizia con:

- Glucosio

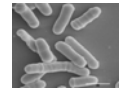
⚡ Finisce con:

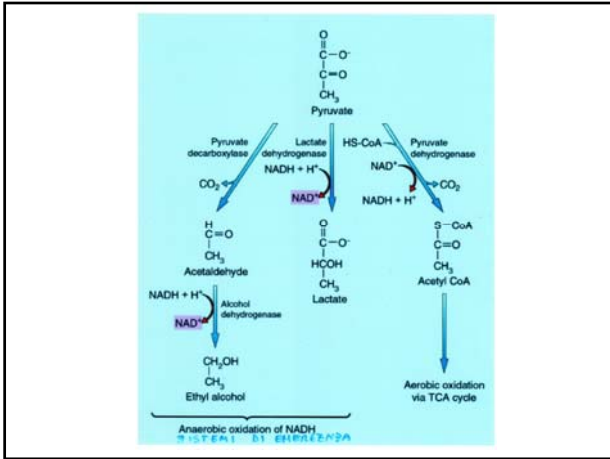
- 2 molecole di Piruvato
- 2 molecole di ATP mediante fosforilazione a livello di substrato
- 2 molecole di NADH

⚡ ATTENZIONE: **Non** viene utilizzato ossigeno (**anche quando è presente**)

Il glucosio viene fermentato quando l'ossigeno è scarso

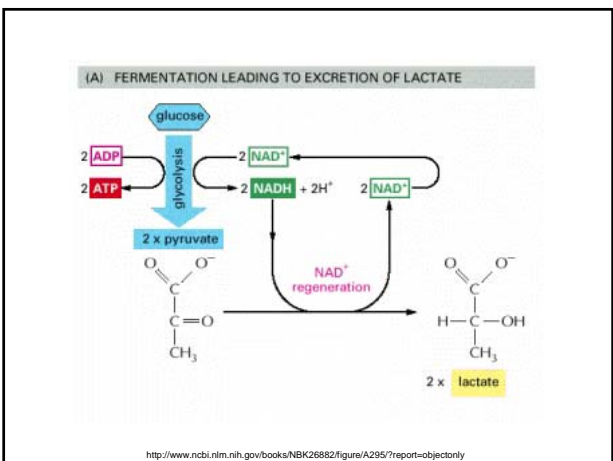
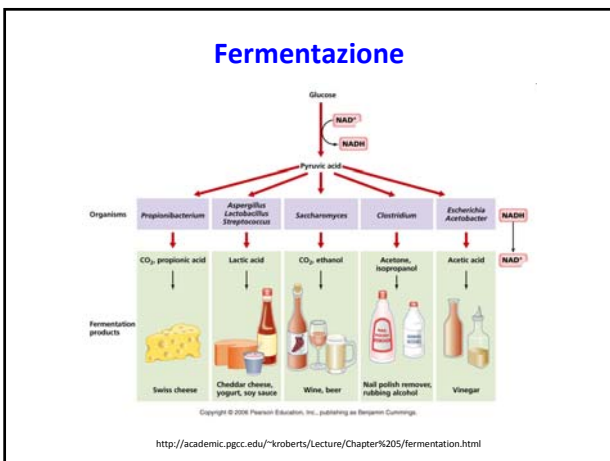
- ❑ Molti eucarioti, incluso gli esseri umani, sono **aerobi obbligati**: **crescono soltanto in presenza di ossigeno molecolare e possono metabolizzare il glucosio** (o zuccheri equivalenti) **completamente fino a CO₂ con la concomitante produzione di una grande quantità di ATP.**
- ❑ Tuttavia, la maggior parte degli **eucarioti** può **generare una certa quantità di ATP mediante metabolismo anaerobico.**
- ❑ Alcuni eucarioti sono **anaerobi facoltativi**: crescono sia in presenza che in assenza di ossigeno.
 - Es: anellidi, molluschi e alcuni lieviti possono sopravvivere senza ossigeno, basandosi sull'ATP prodotto mediante fermentazione.



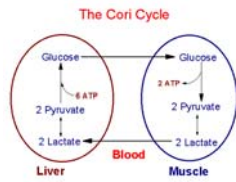
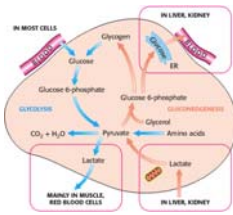
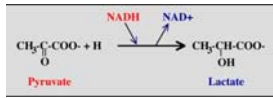


Fermentazione

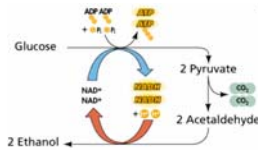
- ✦ Via metabolica per **produrre energia in situazioni di anaerobiosi** in cui il piruvato, prodotto nella glicolisi, è convertito ad esempio in **lattato** (es. muscolo) o in **etanolo** (lieviti) con l'ossidazione di NADH in NAD⁺.
- ✦ Importante per il ripristino del NAD⁺ dato che le riserve cellulari di NAD⁺ sono limitate.



Fermentazione lattica

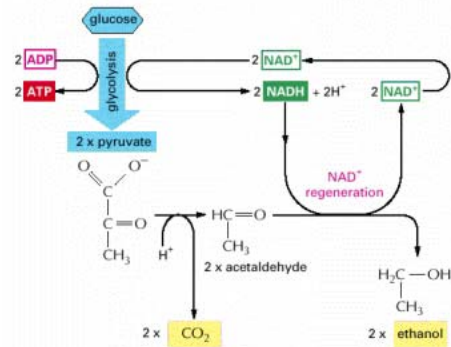


Fermentazione alcolica



<http://www.emc.maricopa.edu/faculty/farabee/biobk/biobookglyc.html>

(B) FERMENTATION LEADING TO EXCRETION OF ALCOHOL AND CO₂



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26882/figure/A295/report-objectonly>