

ENERGIA, ENZIMI, METABOLISMO



Figura 8.1 Trasformazioni energetiche e lavoro Una rana che salta è un buon esempio sia di una trasformazione di energia potenziale in energia cinetica sia della conversione di una forma di energia (chimica) in un'altra (meccanica).

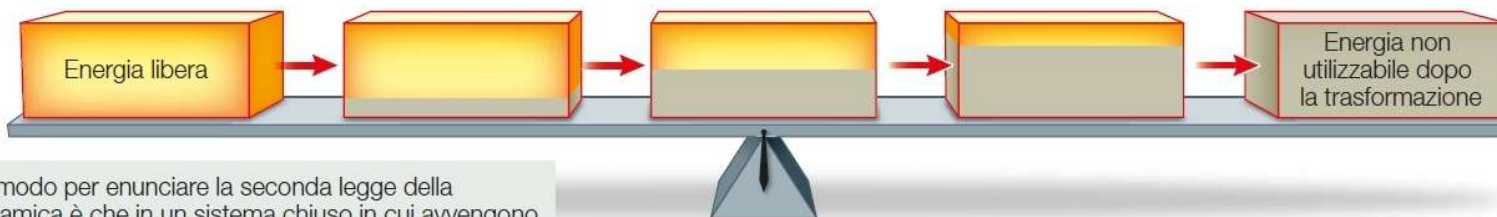
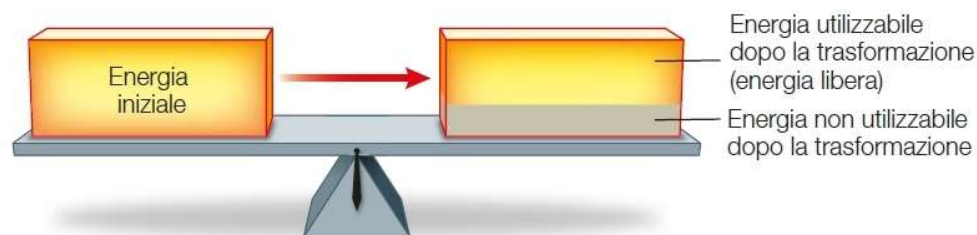
(A)

La prima legge della termodinamica
La quantità totale di energia presente nel sistema prima di una trasformazione energetica è uguale a quella presente dopo. Non si ha né creazione di nuova energia né perdita.



(B)

La seconda legge della termodinamica
Benché una trasformazione non cambi la quantità totale di energia presente in un sistema chiuso (cioè che non scambia materia ed energia con l'ambiente circostante), dopo ogni trasformazione la quantità di energia disponibile per compiere lavoro è sempre inferiore alla quantità di energia presente in origine.



Un altro modo per enunciare la seconda legge della termodinamica è che in un sistema chiuso in cui avvengono ripetute trasformazioni energetiche l'energia libera diminuisce e l'energia non utilizzabile (disordine molecolare) aumenta, un fenomeno noto come aumento dell'**entropia**.

Figura 8.2 Le leggi della termodinamica (A) La prima legge afferma che l'energia non può essere creata né distrutta. (B) La seconda legge afferma che, dopo una trasformazione energetica, parte dell'energia non è più disponibile per compiere lavoro.

Energia totale [entalpia (H)] = energia utilizzabile [energia libera (G)] + energia inutilizzabile [entropia (S) legata alla temp.] $H = G + TS$ e $G = H - TS$

I valori assoluti di G, H, S non si possono calcolare.

Si possono determinare le **variazioni** di queste funzioni ad una determinata Temp.

Variazioni di E calcolate in calorie (cal) o joule(j)

La variazione (che può essere – o +, indicata con Δ)

A Temp costante, G (energia libera) dipende dalle variazioni E totale (ΔH) e dall' entropia (ΔS):

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Se il valore di $\Delta G < 0$ (neg), **l'energia libera rilasciata – reazione esoergonica**

Se il valore di $\Delta G > 0$ (pos), **è necessaria energia libera che viene consumata – reazione endoergonica**

La variazione di energia libera (ΔG) di una reazione chimica è pari alla differenza di energia libera tra i reagenti e i prodotti

$$\Delta G_{\text{reazione}} = G_{\text{prodotti}} - G_{\text{reagenti}}$$

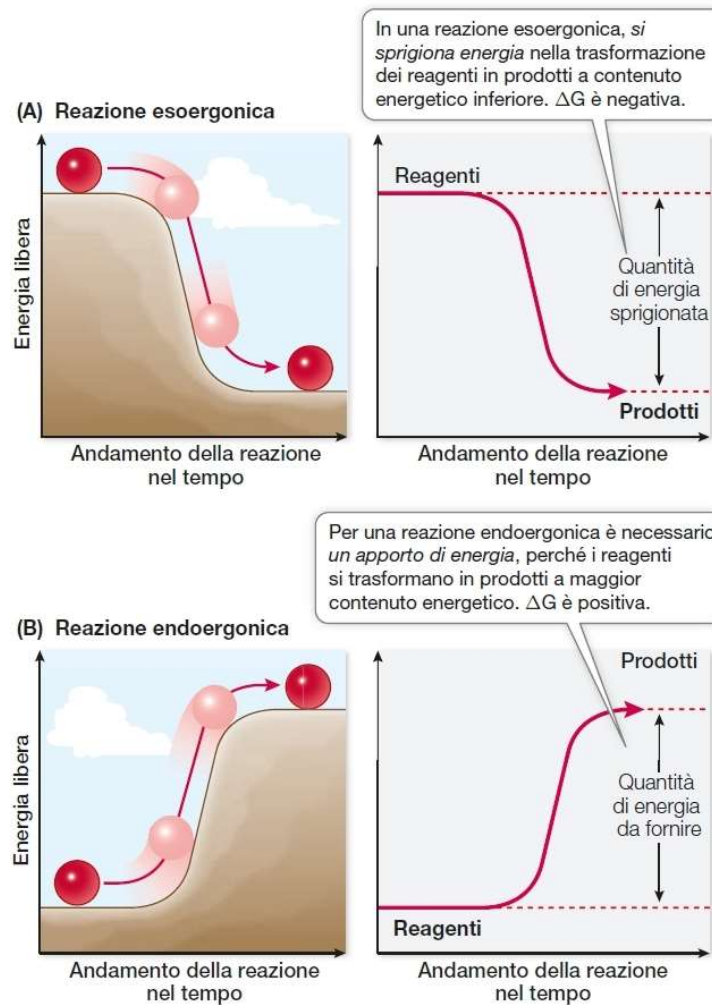


Figura 8.3 Reazioni esoergoniche ed endoergoniche

(A) In una reazione esoergonica, i reagenti si comportano come palline che rotolano giù da un pendio e si sprigiona dell'energia.
 (B) Una pallina non può risalire un pendio da sola. Alimentare una reazione endoergonica, così come far rotolare una pallina in salita, richiede un apporto di energia libera.

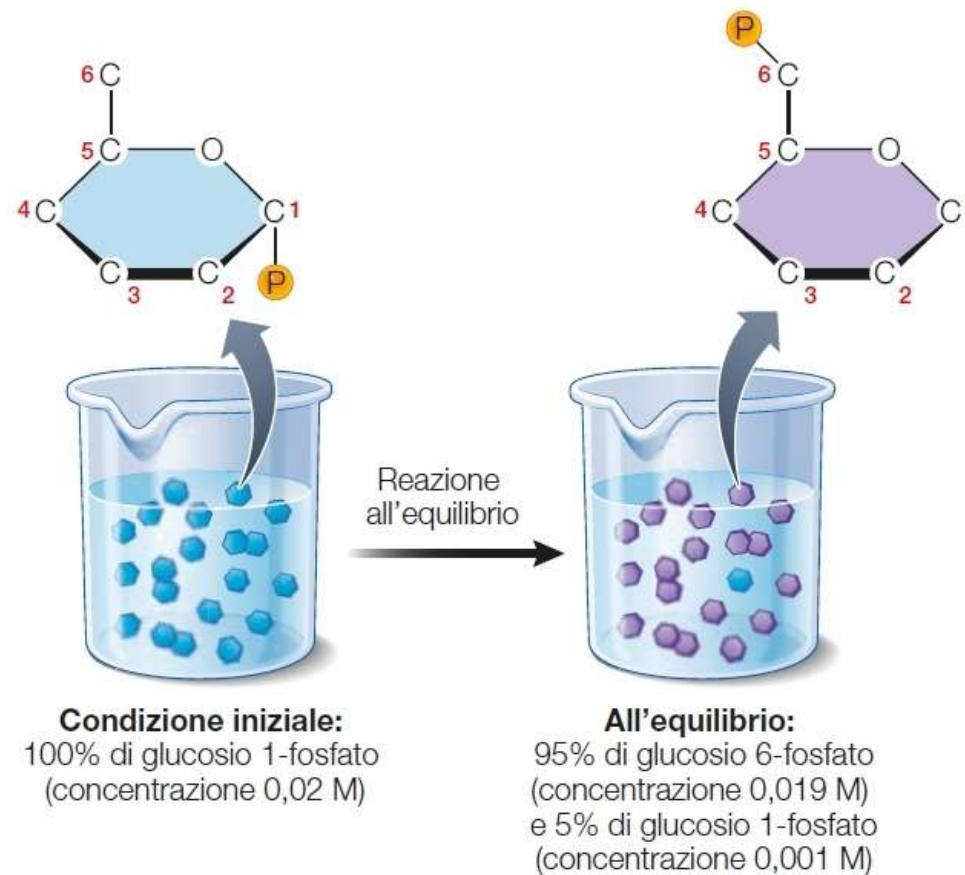


Figura 8.4 Le reazioni chimiche tendono all'equilibrio

Possiamo mettere in soluzione acquosa la quantità che vogliamo di glucosio 1-fosfato e di glucosio 6-fosfato, ma quando si raggiunge l'equilibrio troveremo sempre il 95% di glucosio 6-fosfato e il 5% di glucosio 1-fosfato.

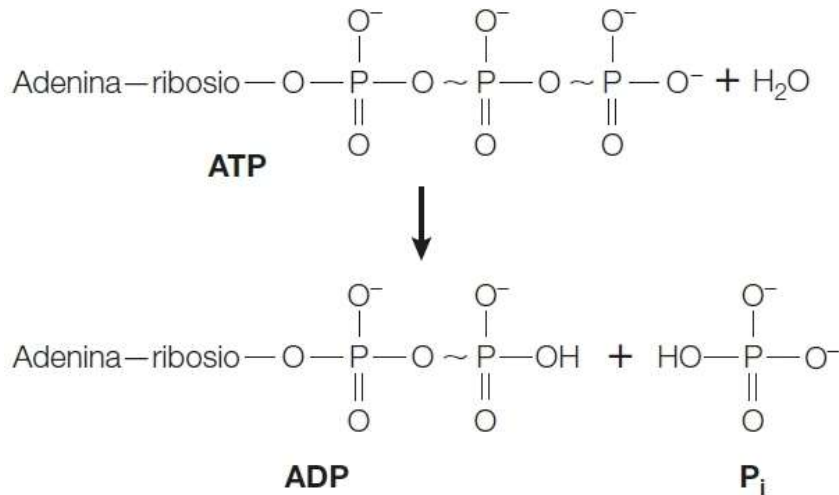
L'ATP: tutte le cellule viventi dipendono dall'adenosintrifosfato (ATP) per cattura, trasferimento e utilizzazione dell'energia libera x un lavoro chimico o mantenere le attività cell.

Ha 2 caratteristiche che lo rendono particolarmente utile:

- quando viene idrolizzato libera una quantità molto elevata di E
- può donare un gruppo P a molte molecole differenti

Reazione fortemente esoergonica

Nell'idrolisi liberata una $\Delta G \sim -7.3 \text{ kcal/mol}$ a T, pH e conc. di substrati tipici di cell. viventi.



La struttura dell'ATP

L'idrolisi dell'ATP ad ADP rompe questo legame, liberando energia.

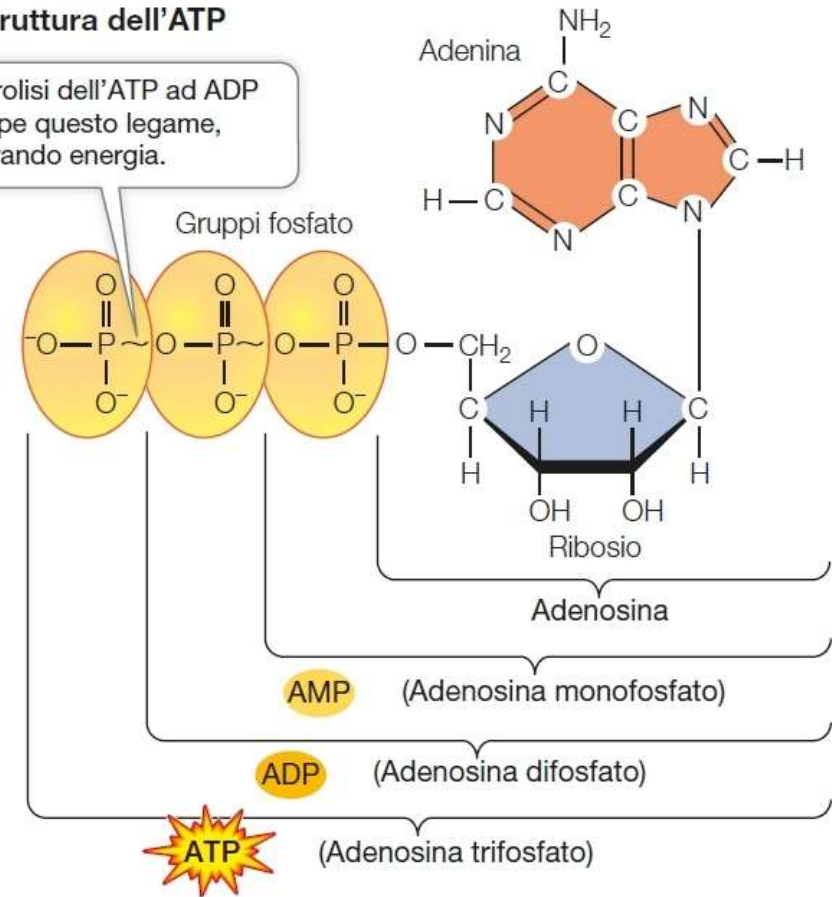


Figura 8.5 ATP L'ATP è più ricco di energia delle molecole affini ADP e AMP.

▶ Attività 8.1 **L'ATP e le reazioni accoppiate**
ATP and Coupled Reactions

Il ciclo di accoppiamento energetico dell'ATP: i processi cell. esoergonici liberano energia necessaria per produrre ATP da ADP. L' E liberata per la conversione di ATP di nuovo in ADP può essere utilizzata per alimentare processi endoergonici

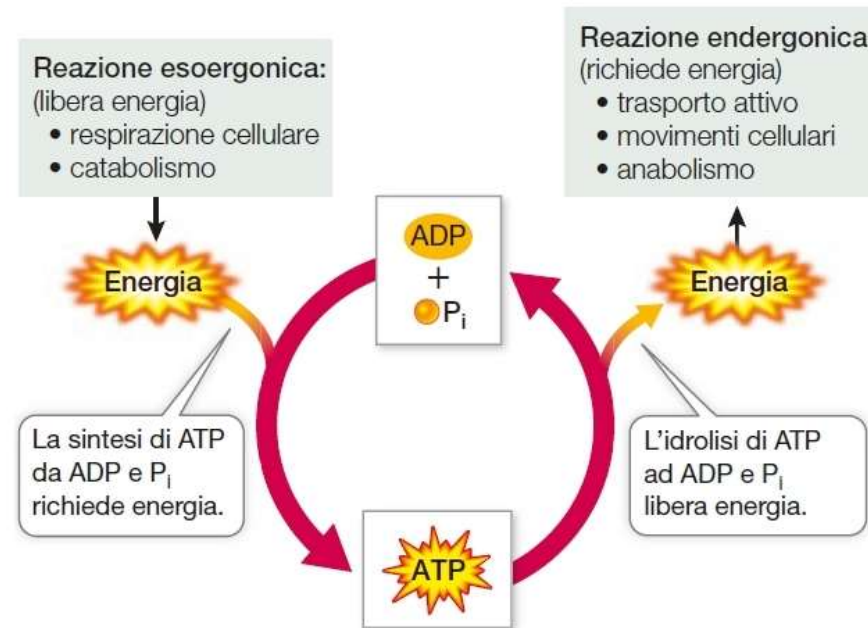
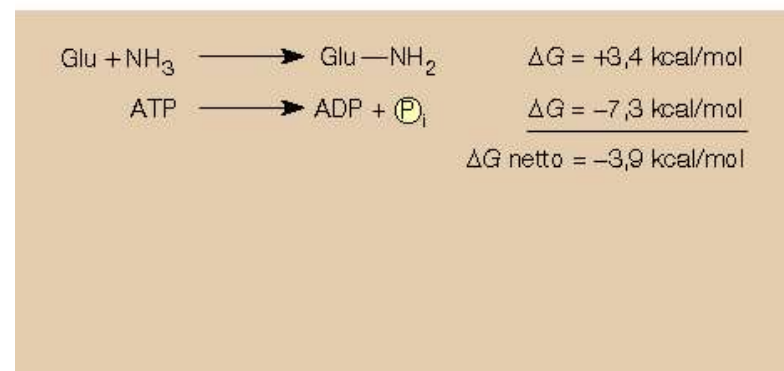
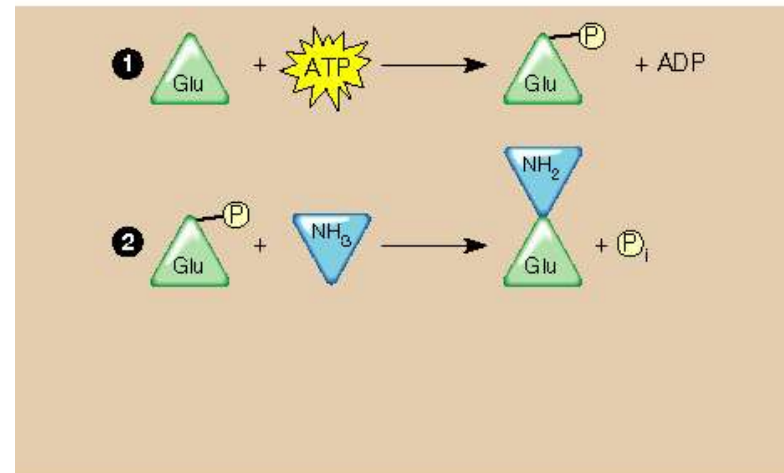
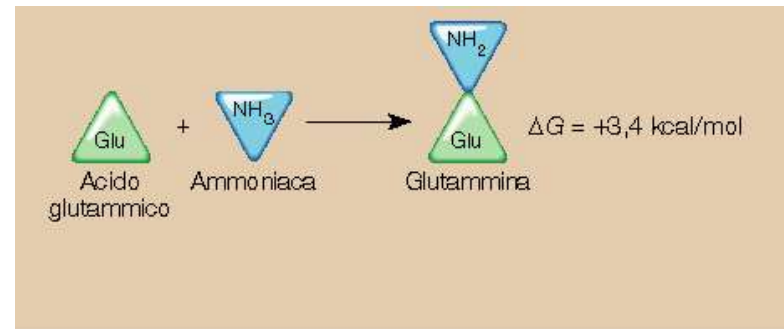
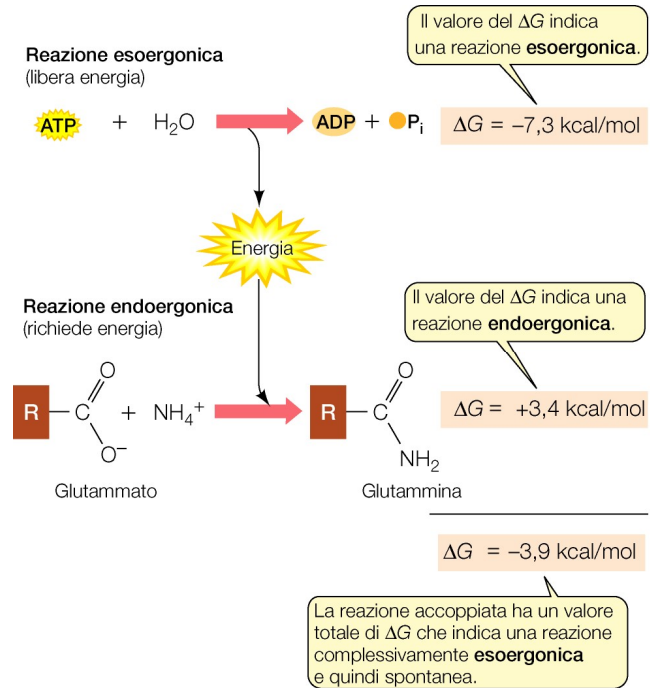


Figura 8.6 Accoppiamento di reazioni Nella cellula le reazioni esoergoniche liberano l'energia necessaria alla sintesi dell'ATP dall'ADP. L'energia liberata dalla riconversione dell'ATP in ADP può servire ad alimentare le reazioni endoergoniche.

Reazioni accoppiate



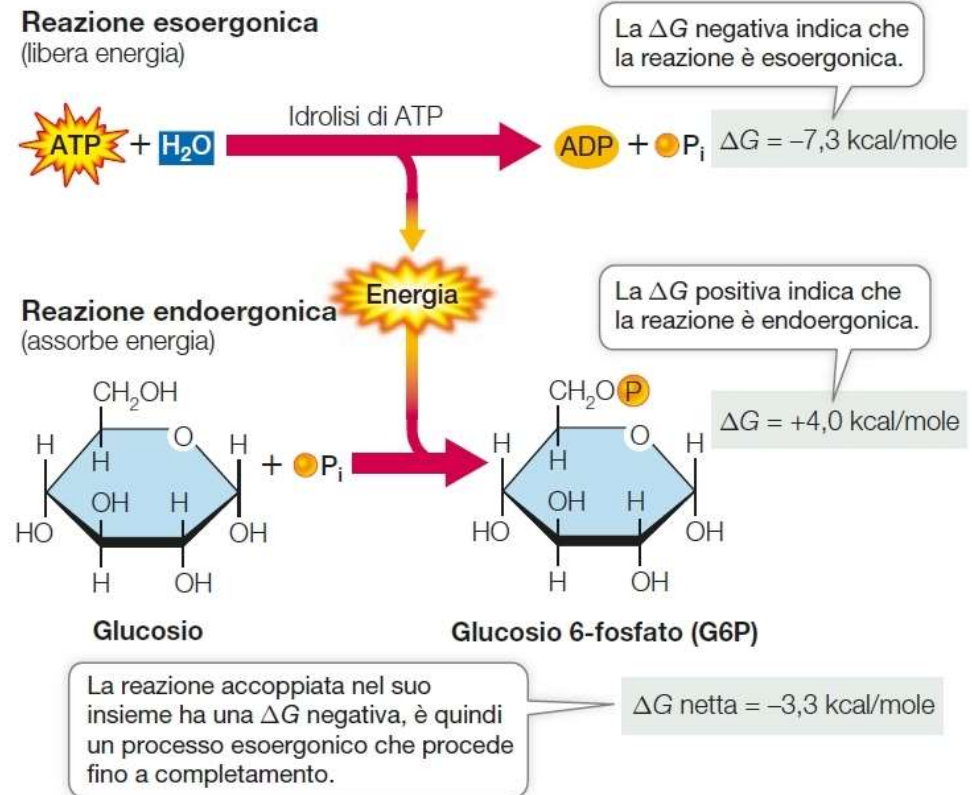


Figura 8.7 Accoppiamento dell'idrolisi di ATP a una reazione endoergonica L'aggiunta di fosfato derivante dall'idrolisi di ATP alla molecola del glucosio porta alla formazione di una molecola di glucosio 6-fosfato, in una reazione catalizzata dall'enzima esochinasi. L'idrolisi di ATP è esoergonica e l'energia liberata alimenta la seconda reazione, che è endoergonica.

Poiché complessivamente esoergonico, il processo avviene spontaneamente.

? Se un'altra conversione portasse alla sintesi di ATP a quanto ammonterebbe la ΔG ?

L'energia di attivazione da inizio alle reazioni chimiche: in ogni reazione tra reagenti e prodotti esiste una *barriera energetica*. Essa rappresenta la quantità di energia necessaria affinché la reazione possa partire: **energia di attivazione**

► FIGURA CHIAVE

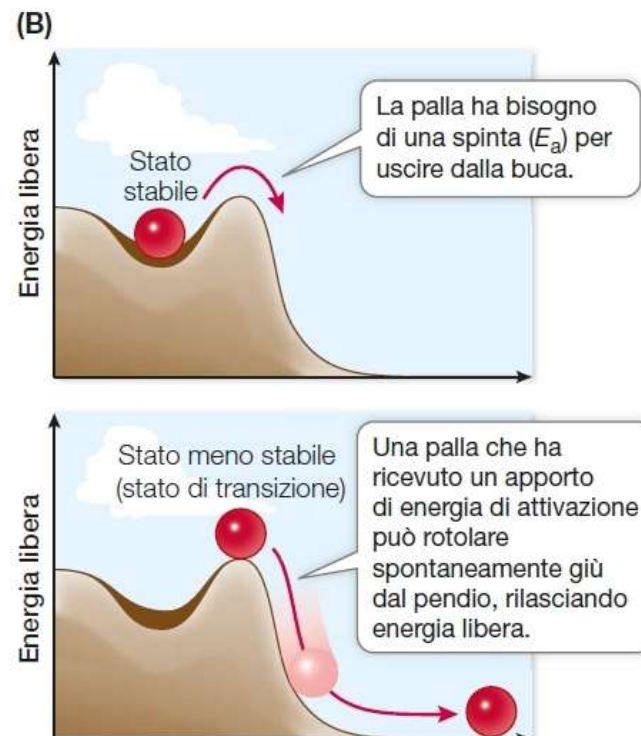
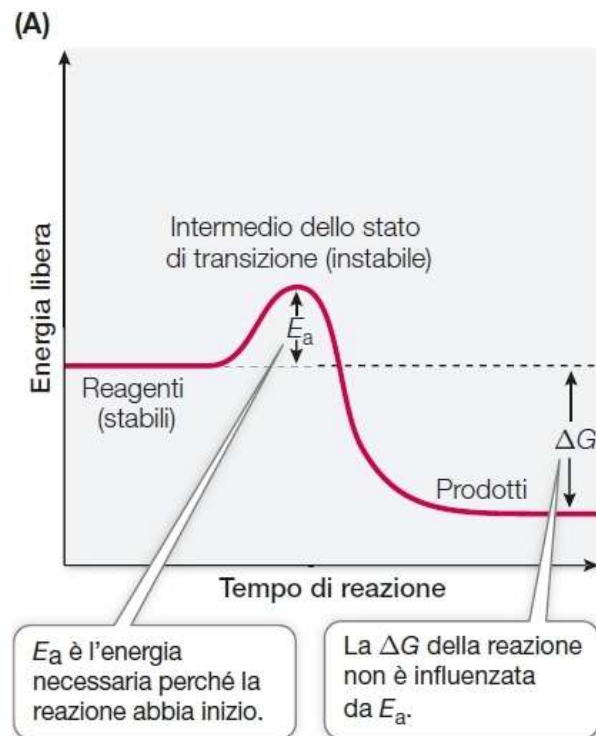


Figura 8.8 L'energia di attivazione avvia le reazioni

(A) In qualsiasi reazione chimica lo stato iniziale stabile deve diventare meno stabile, perché sia possibile un cambiamento.
 (B) Una palla che rotola giù per un pendio è un fenomeno fisico che si presta, per analogia, a descrivere l'evento biochimico rappresentato graficamente in (A).

? In una reazione endoergonica è richiesta energia di attivazione?

Nella cellula l'energia di attivazione viene abbassata mediante gli enzimi

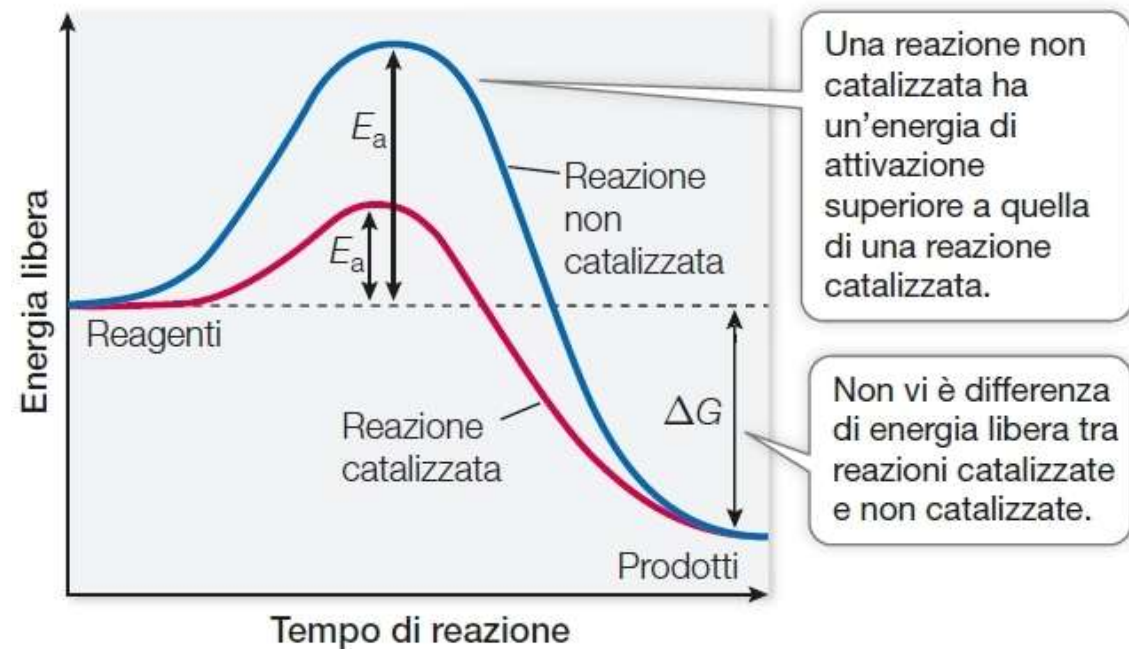


Figura 8.10 Gli enzimi riducono la barriera

energetica L'energia di attivazione è minore in una reazione catalizzata che in una non catalizzata, mentre l'energia liberata è la stessa, con o senza catalisi. In altre parole E_a è minore, ma ΔG rimane invariata. Un'energia di attivazione più bassa vuol dire che la reazione avverrà a velocità maggiore.



Attività 8.2 **Variazioni di energia libera**
Free Energy Changes

Enzima e substrato: gli enzimi sono estremamente specifici.

In una reazione enzimatica, le mol. dei reagenti = substrati si legano ad un particolare sito sulla sup. dell'enzima = sito attivo.

La specificità dipende dalla precisa struttura tridimensionale del suo sito attivo, alla cui forma si adatta perfettamente solo un tipo di molecola.

Si forma un complesso enzima-substrato

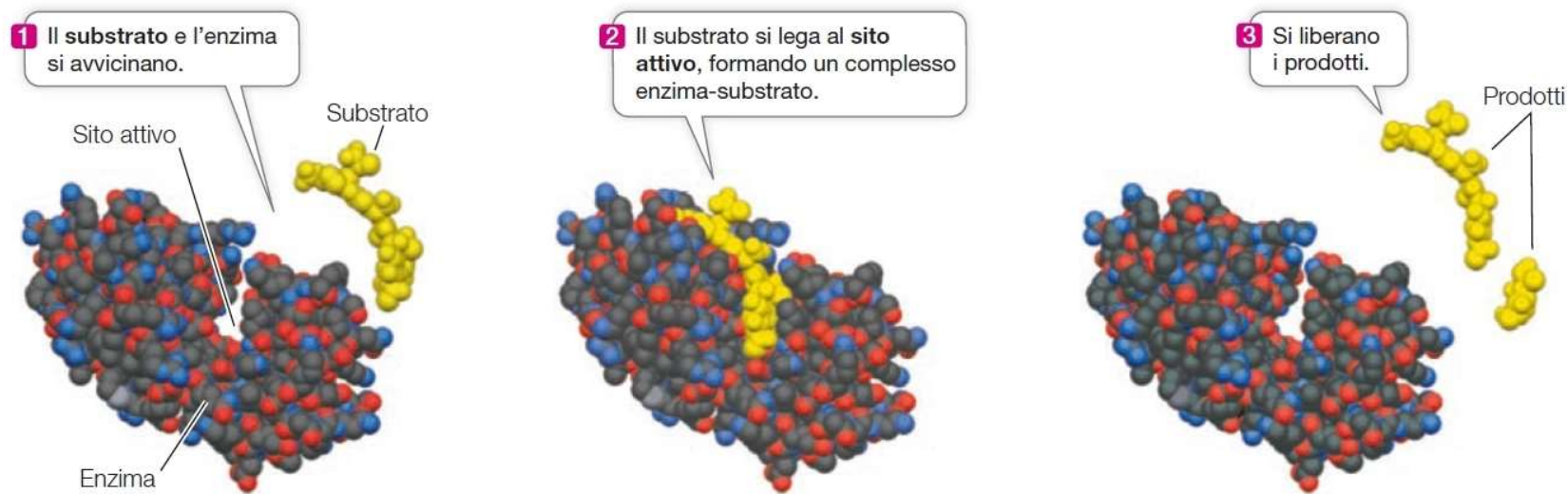
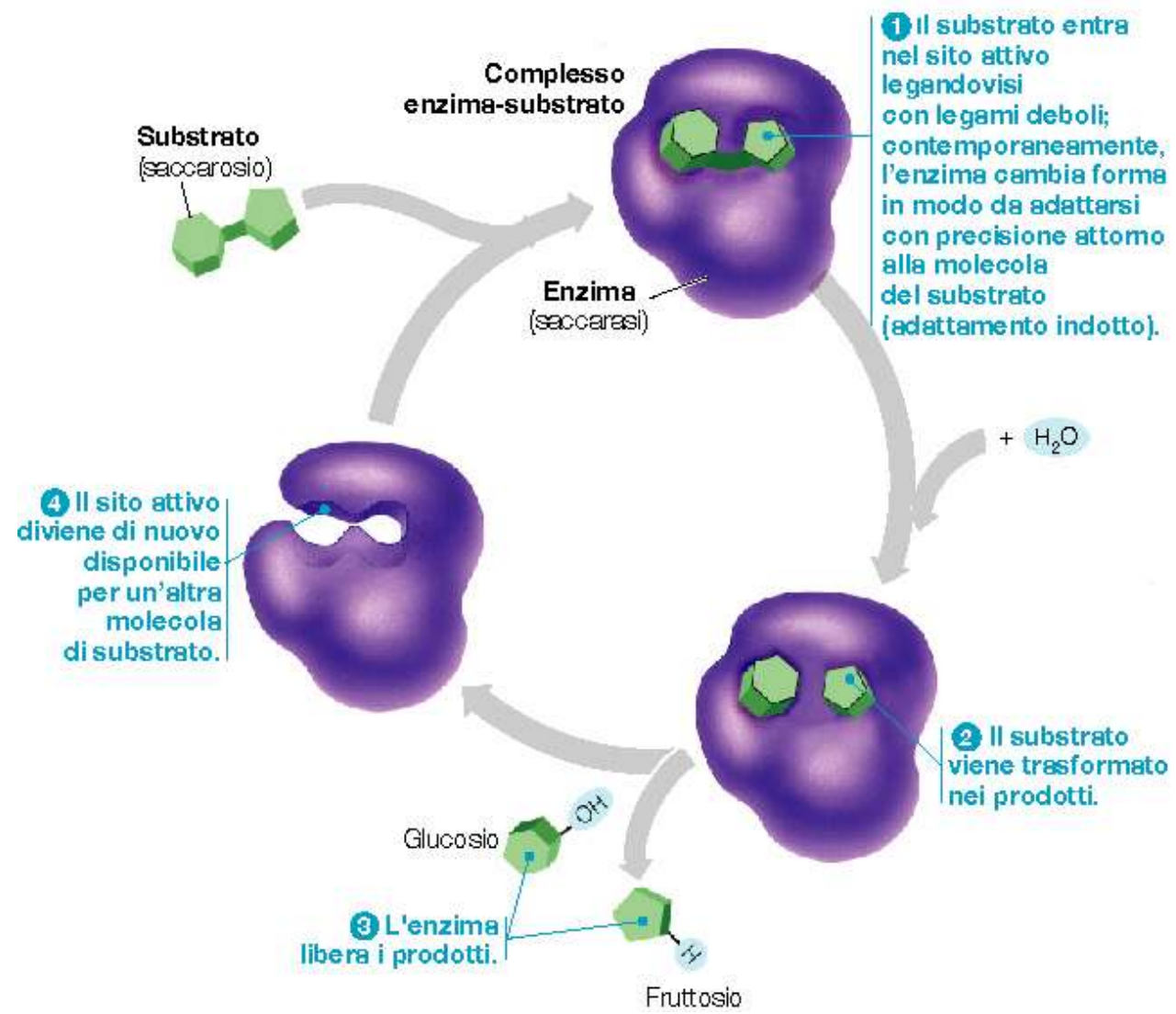


Figura 8.9 Enzima e substrato Una reazione catalizzata da un enzima, in questo caso il lisozima. Il lisozima catalizza la rottura di legami nei peptidoglicani delle pareti cellulari batteriche. (► Paragrafo 5.2 per la descrizione dei peptidoglicani.)

Il ciclo catalitico di un enzima: l'enzima saccarasi catalizza l'idrolisi del saccarosio in glucosio e fruttosio



Gli enzimi possono usare uno o più meccanismi per catalizzare una reazione

A. Orientare i substrati

B. Mettere i substrati fisicamente in tensione

C. conferire ai substrati carica elettrica

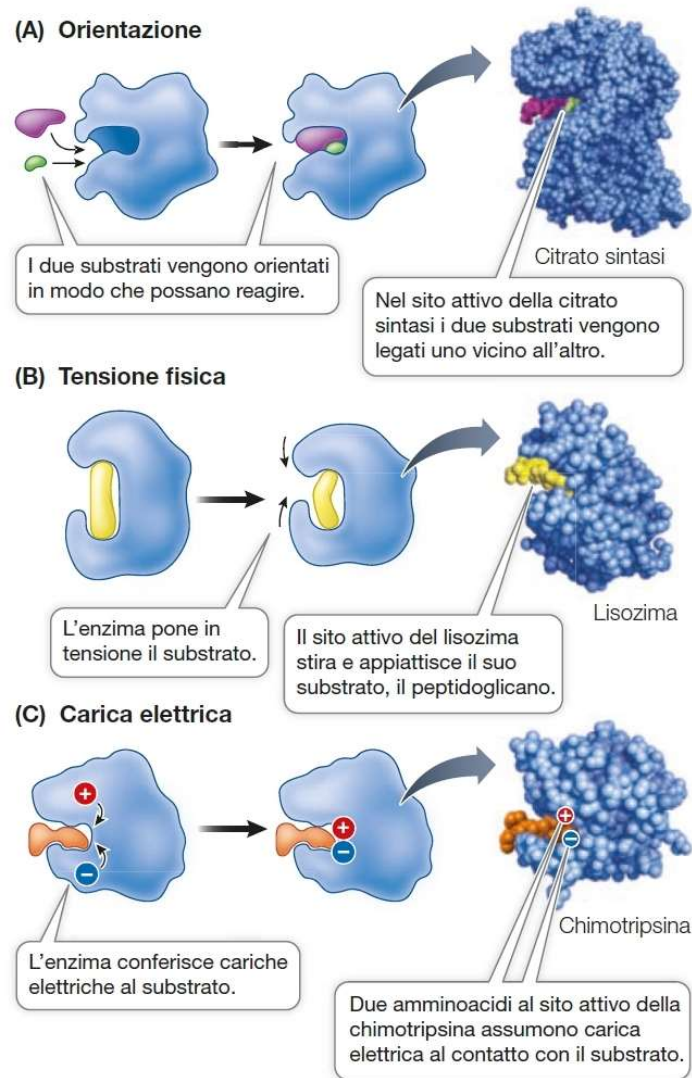


Figura 8.11 Biologia del sito attivo Gli enzimi hanno diversi modi di indurre i loro substrati a passare allo stato di transizione: (A) orientarli, (B) metterli fisicamente in tensione, (C) conferire loro carica elettrica.

Certi enzimi cambiano la loro forma quando si attaccano al substrato: i cambiamenti di forma determinano un **adattamento indotto** tra enzima e substrato migliorando l'efficacia catalitica del complesso enzima-substrato

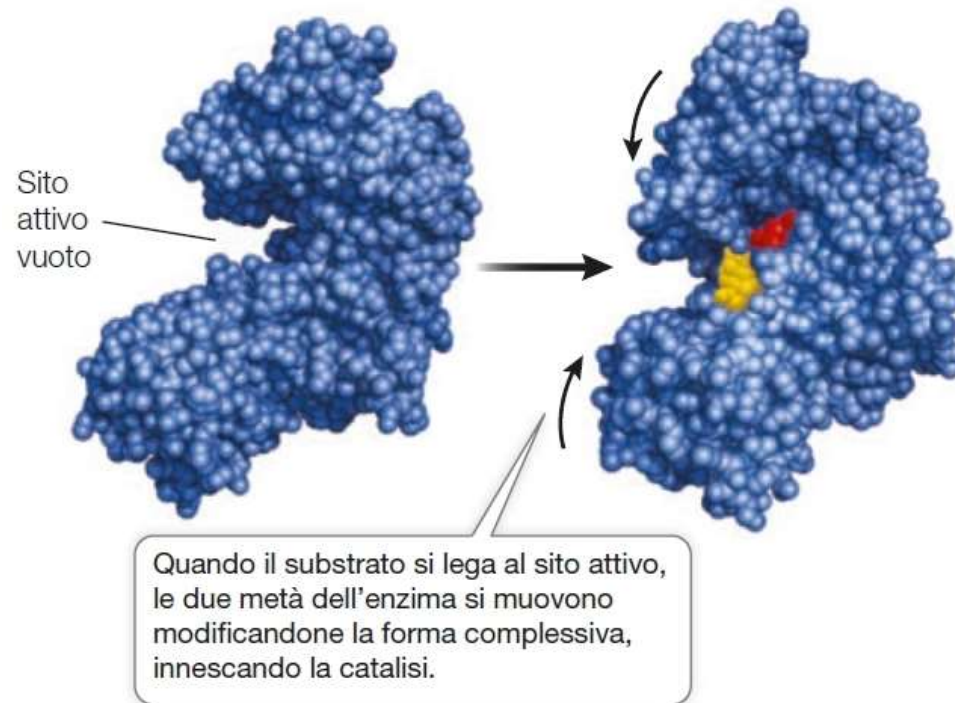


Figura 8.12 Alcuni enzimi cambiano forma in seguito al legame del substrato Nella reazione tra enzima e substrato, l'adattamento indotto provoca cambiamenti di forma che migliorano la capacità catalitica dell'enzima. L'adattamento indotto si può osservare per esempio nell'esochinasi, qui visibile nella forma con e senza i suoi substrati, cioè il glucosio (rosso) e l'ATP (giallo).



I legami covalenti nell'esochinasi si rompono quando cambia forma?

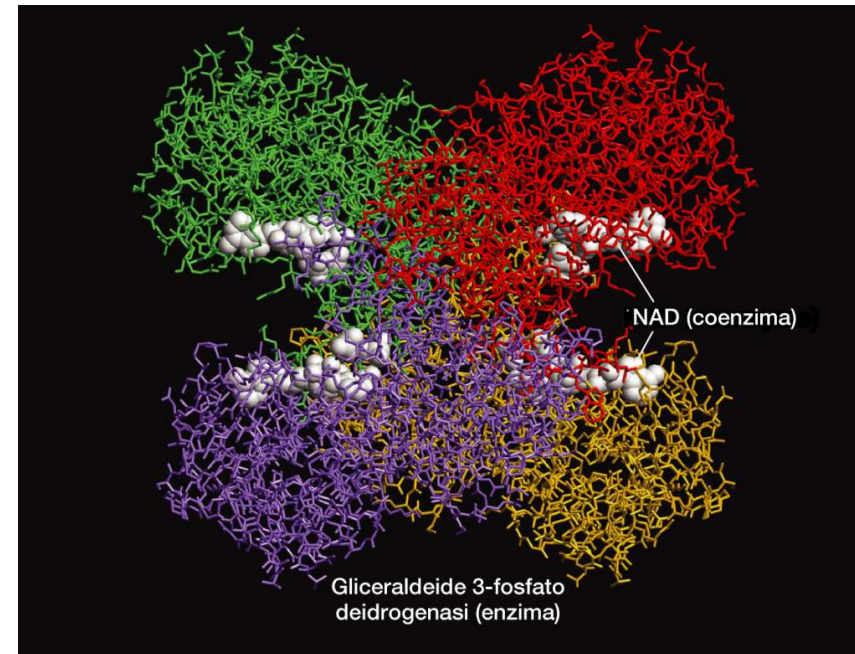
Alcuni enzimi richiedono la presenza di cofattori, coenzimi, gruppi prostetici, per essere attivi.

Si legano agli enzimi solo temporaneamente, spostandosi da un enzima all'altro aggiungendo o eliminando gruppi chimici alle mol. di substrato

Cofattori: ioni inorganici come rame, zinco o ferro

Coenzimi: molecole organiche necessarie per l'attività di uno o più enzimi. Sono piccole rispetto all'enzima a cui si legano temporaneamente

Gruppi prostetici: raggruppamenti molecolari caratteristici legati covalentemente all'enzima es. i gruppi eme legati all'emoglobina



Un enzima legato a un coenzima : il gliceraldeide 3-fosfato deidrogenasi con il suo coenzima NAD

Tipo di molecole

Ruolo svolto nelle reazioni catalitiche

Gruppo prostetico

Eme

Si lega a ioni, O_2 , ed elettroni

FAD

Trasporta elettroni/protoni

Retinale

Converte l'energia luminosa in altra forma

Cofattore inorganico

Ferro (Fe^{2+} o Fe^{3+})

Ossidazione/riduzione

Rame (Cu^+ o Cu^{2+})

Ossidazione/riduzione

Zinco (Zn^{2+})

Stabilizza la struttura di regolatori che si legano al DNA

Coenzima

Biotina

Trasporta gruppi $-COO^-$

Coenzima A

Trasporta gruppi $-CO-CH_3^+$

NAD

Trasporta elettroni/protoni

ATP

Fornisce/accumula energia

Le reazioni catalizzate raggiungono una velocità massima:

poiché normalmente è presente molto meno enzima che substrato, la velocità di reazione raggiunge **un valore massimo costante** quando tutte le molecole dell'enzima sono saturate con il substrato

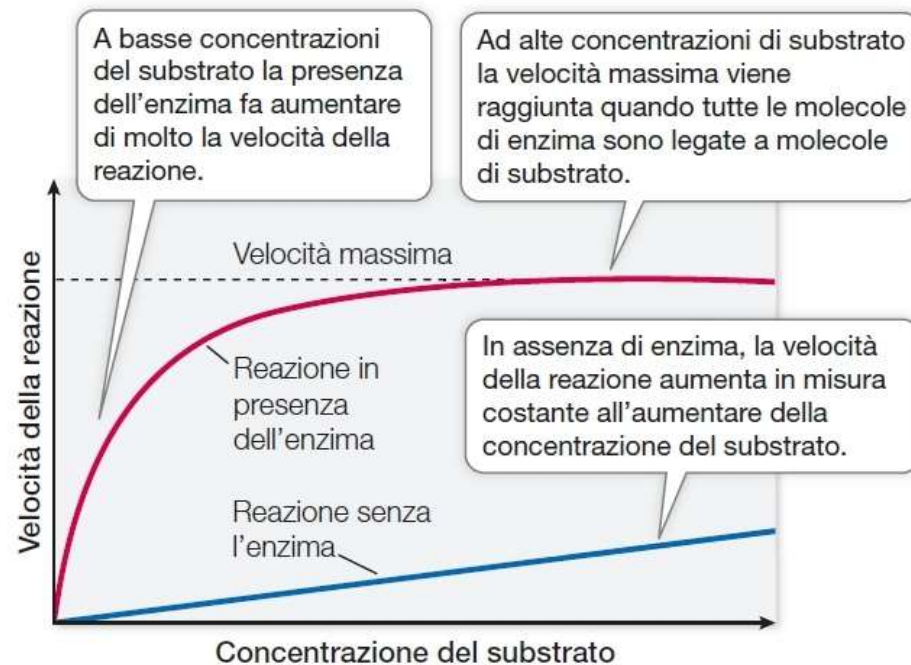


Figura 8.13 Le reazioni catalizzate raggiungono una velocità massima Poiché di solito la quantità di enzima presente è inferiore a quella di substrato, la velocità della reazione si stabilizza quando tutte le molecole di enzima vengono saturate.

Reazioni biochimiche sono parte di vie metaboliche

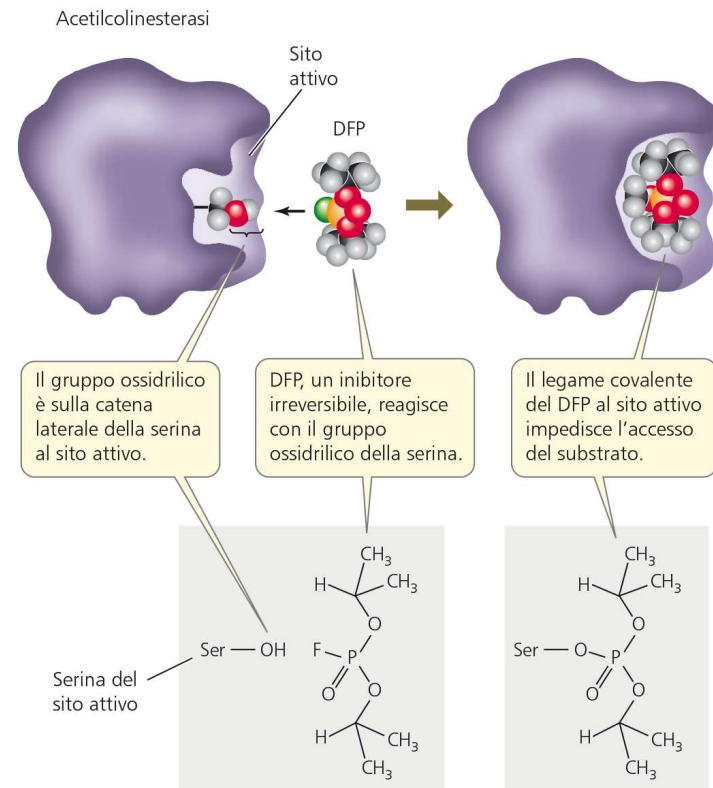
Alcune vie metaboliche **anaboliche** (sintesi) altre **cataboliche**(demolizione).

L'equilibrio fra i 2 tipi cambia a seconda delle esigenze della cell. che le deve poter regolare

Vari **inibitori** si possono legare a certi enzimi rallentando la velocità con cui catalizzano le reazioni

Regolazione irreversibile: certi inibitori modificano irreversibilmente specifiche catene laterali presenti nel sito attivo degli enzimi.

Questi ne risultano inattivati permanentemente perché incapaci di reagire con il normale substrato: es DFP (diisopropilfluoro fosfato) tra i gas nervini, blocca gli impulsi nervosi, Malathion insetticida derivato dal DFP inibisce solo l'acetilcolinesterasi degli insetti



Inibizione reversibile

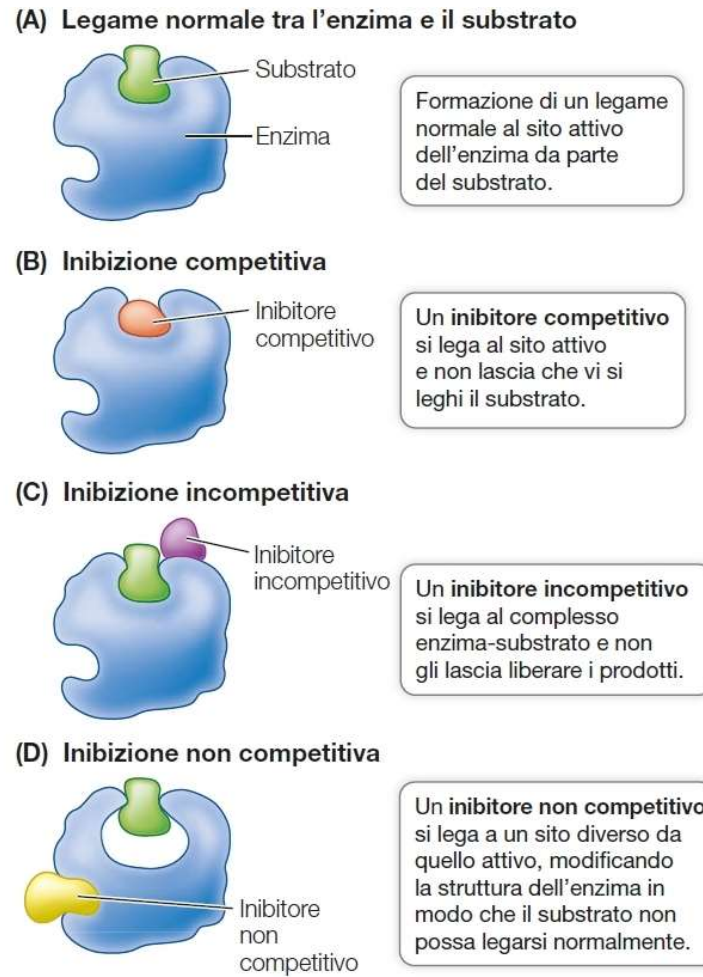


Figura 8.16 Inibizione reversibile

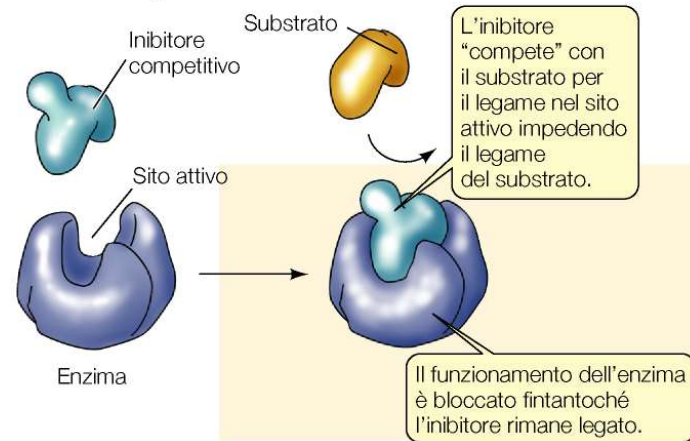


Regolazione reversibile:

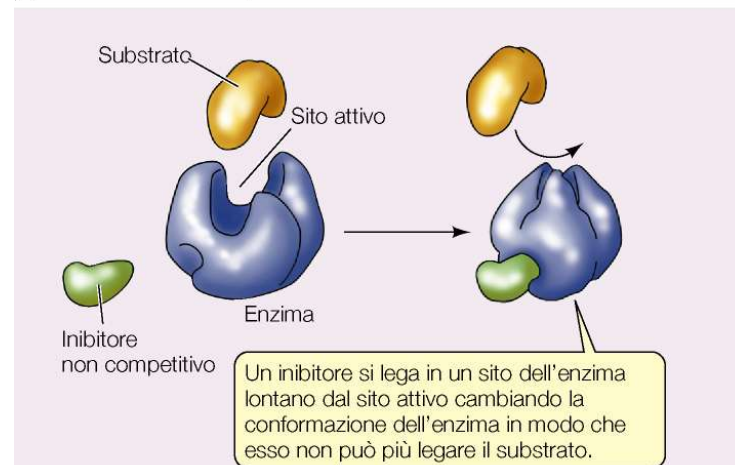
L'inibitore competitivo si lega transitoriamente al sito attivo dell'enzima;

L'inibitore non competitivo si lega transitoriamente in un sito diverso dal sito attivo dell'enzima

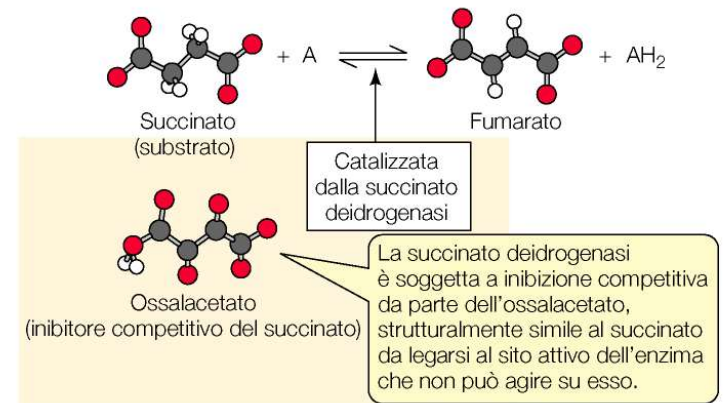
(a) Inibizione competitiva



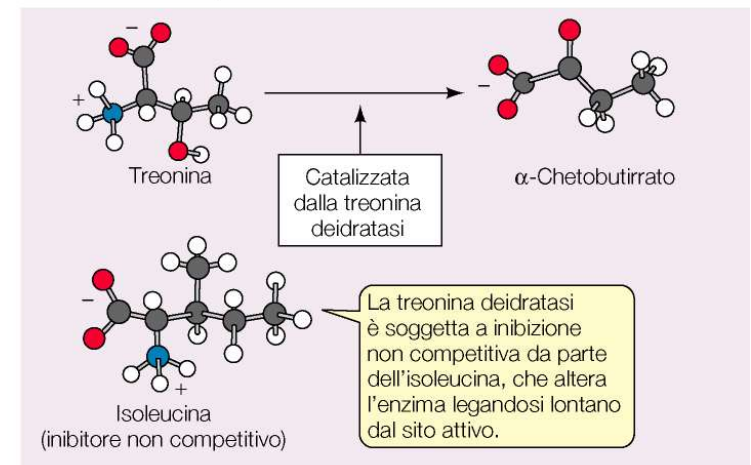
(b) Inibizione non competitiva



Inibizione competitiva della succinato deidrogenasi



Inibizione non competitiva della treonina deidratasi



Regolazione allosterica degli enzimi: alcuni enzimi presenti nella cell. con più di una forma; **forma attiva lega il substrato, forma inattiva non lo lega.**

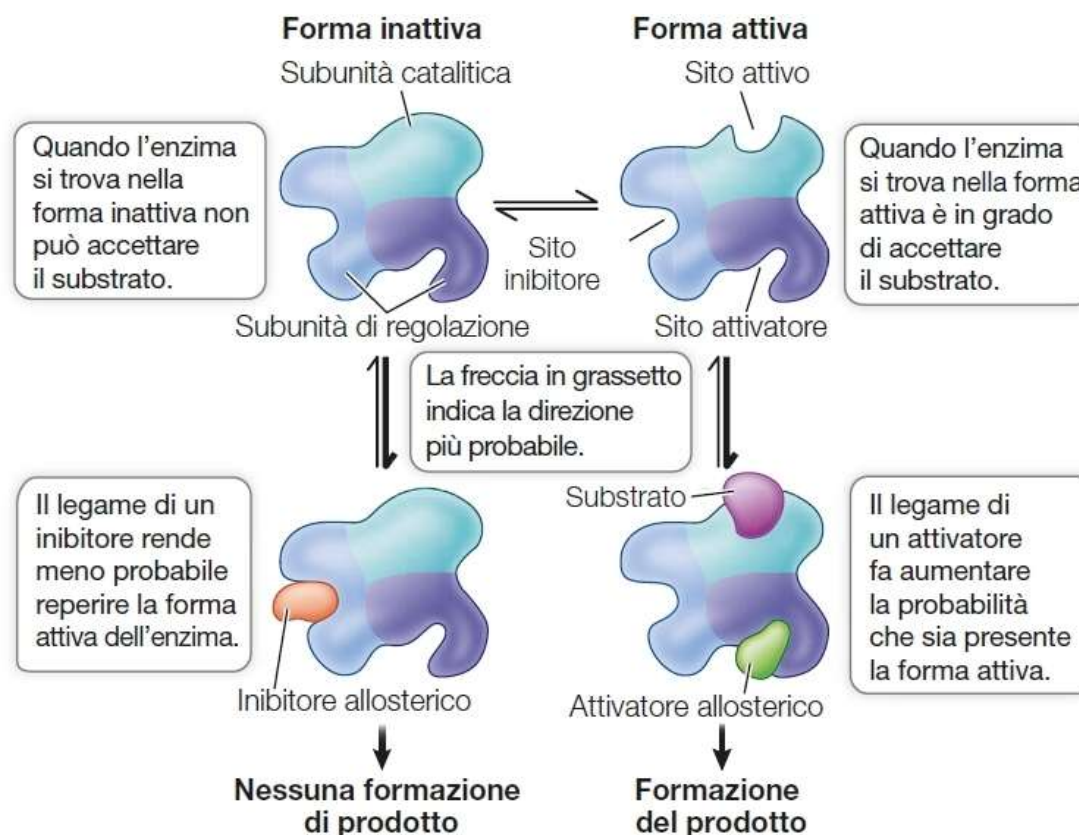


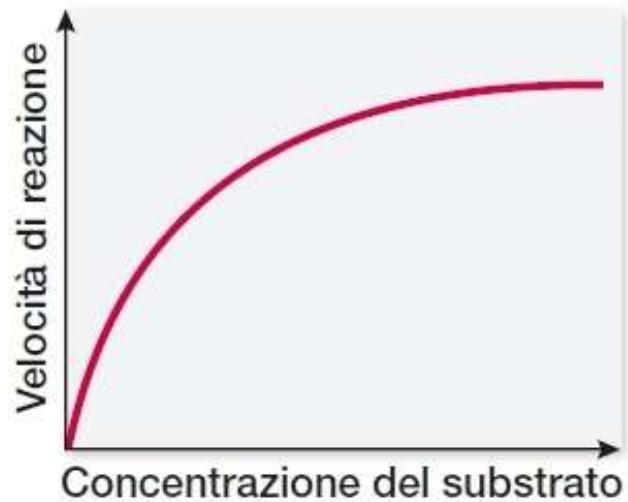
Figura 8.17 Regolazione allosterica di enzimi Forme attive e inattive di un enzima sono intercambiabili, in dipendenza da molecole effettore che si legano a siti diversi da quello attivo. Il legame di un inibitore stabilizza la forma inattiva e il legame di un attivatore stabilizza la forma attiva.

 Animazione 8.2 **Regolazione allosterica degli enzimi**
Allosteric Regulation of Enzymes

La regolazione allosterica di un enzima influenza la velocità di una reazione all'aumentare della concentrazione di substrato

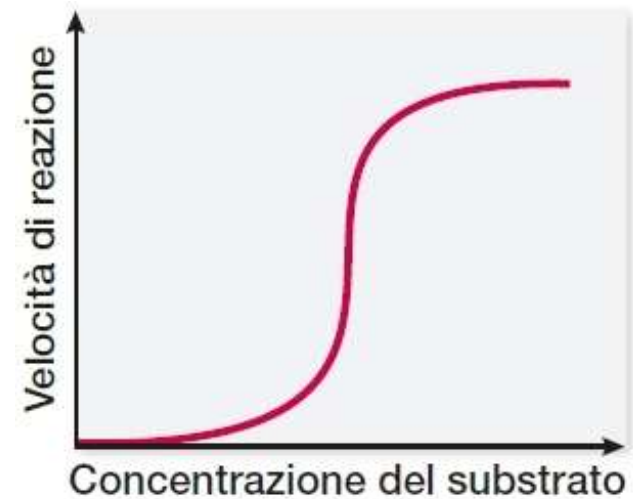
Tali enzimi importanti nel regolare intere vie metaboliche

Enzima non allosterico



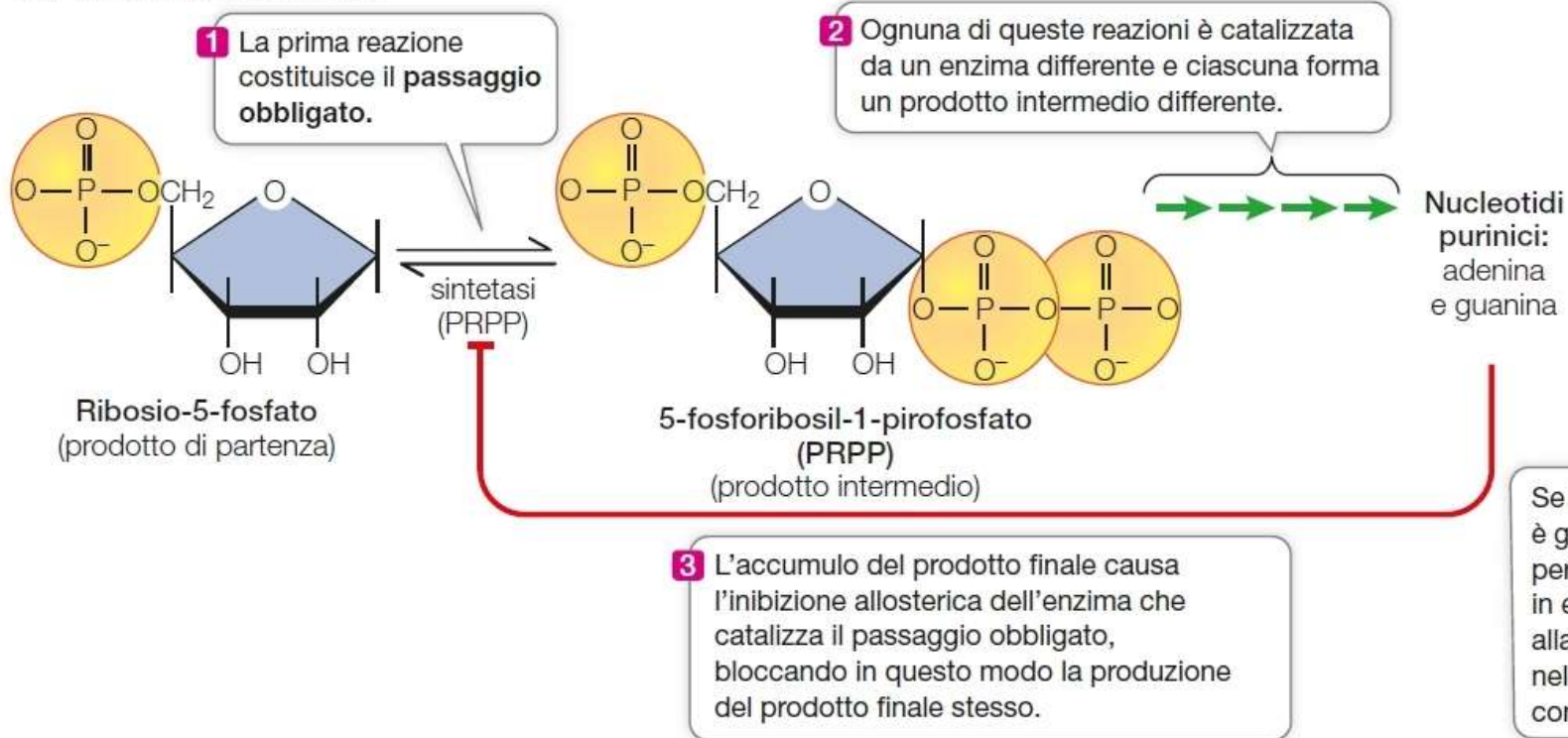
Aumento della velocità all'aumentare della concentrazione di substrato fino a raggiungere un plateau quando tutti gli enzimi sono saturati

Enzima allosterico



Una volta che il substrato si è legato al primo sito attivo dell'enzima, si ha variazione della struttura quaternaria da rendere gli altri siti più pronti a legare il substrato e la reazione accelera

(A) Inibizione retroattiva



(B) Gotta



Se l'enzima sintetasi PRPP è geneticamente incapace di legare purine per l'inibizione retroattiva, le purine in eccesso si accumulano e portano alla formazione di cristalli di acido urico nelle articolazioni (artrite gottosa, comunemente nota come gotta).

Figura 8.18 Inibizione retroattiva (a feedback) di una via metabolica (A) La prima reazione di una via metabolica viene indicata come il passaggio obbligato. Spesso è catalizzata da un enzima che può essere inibito per via allosterica dal prodotto finale della via stessa. La via metabolica qui illustrata è la sintesi nella specie umana di nucleotidi purinici (ATP, GTP) dal ribosio-5-fosfato. (B) La gotta, causata da un accumulo di cristalli di acido urico per eccesso di purine, può verificarsi quando non si realizza inibizione retroattiva.

Il pH influenza l'attività enzimatica: ogni enzima raggiunge un valore massimo di attività in corrispondenza di un determinato valore o intervallo di pH

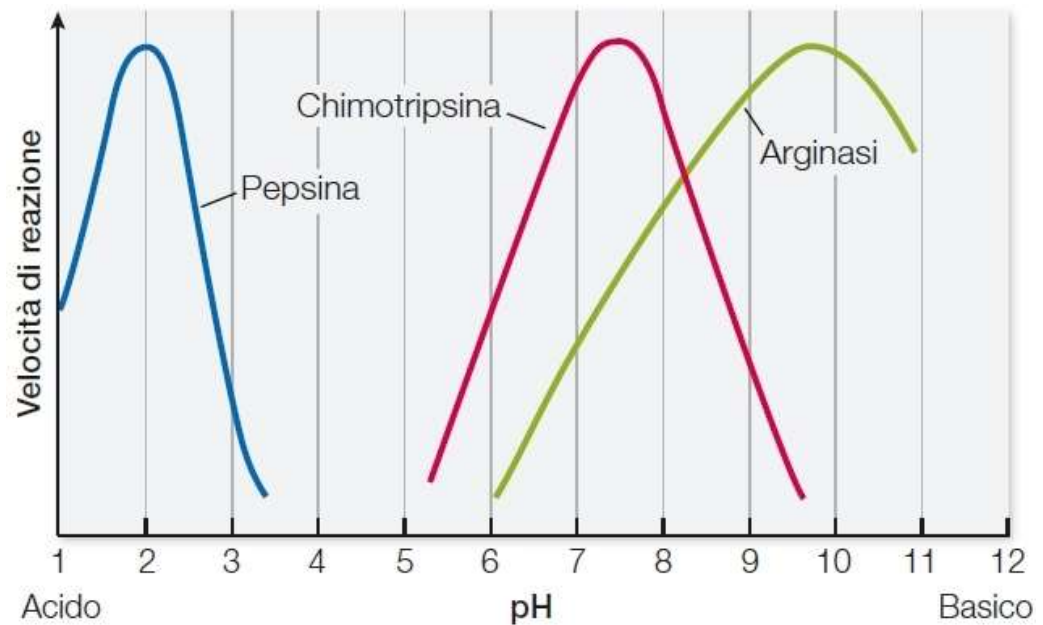


Figura 8.19 Il pH influenza l'attività enzimatica Nel catalizzare la sua reazione, ogni enzima non supera la propria velocità massima. Ogni enzima raggiunge tale picco di attività al suo pH ottimale. Per esempio, la pepsina è attiva nell'ambiente acido dello stomaco, mentre la chimotripsina è attiva nell'intestino tenue a pH neutro.

? All'interno della cellula il pH del citoplasma è solitamente 7,2, ma all'interno del lisosoma il pH è 4,8. L'enzima proteasi, che catalizza l'idrolisi delle proteine, è attivo nel lisosoma, ma inattivo nel citoplasma; come può succedere?

La temperatura influenza l'attività enzimatica: un dato enzima è più attivo ad una certa temp. ottimale. A temperature più elevate la denaturazione riduce l'attività enzimatica.

Gli organismi si adattano a variazioni ambientali in vari modi. Esistono gruppi di enzimi (isoenzimi) con composizione chimica e proprietà fisiche diverse che catalizzano la stessa reazione e possono agire a Temp ottimali diverse.

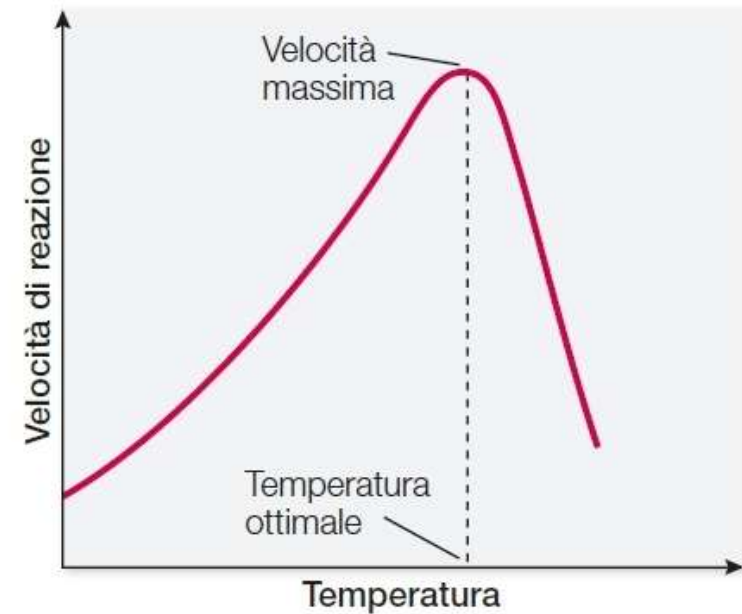


Figura 8.20 La temperatura influenza l'attività enzimatica

Ogni enzima presenta il proprio picco di attività a una certa temperatura ottimale. A temperature superiori l'enzima diventa inattivo o si denatura del tutto: questo spiega perché la curva di attività precipiti alle temperature superiori a quella ottimale.