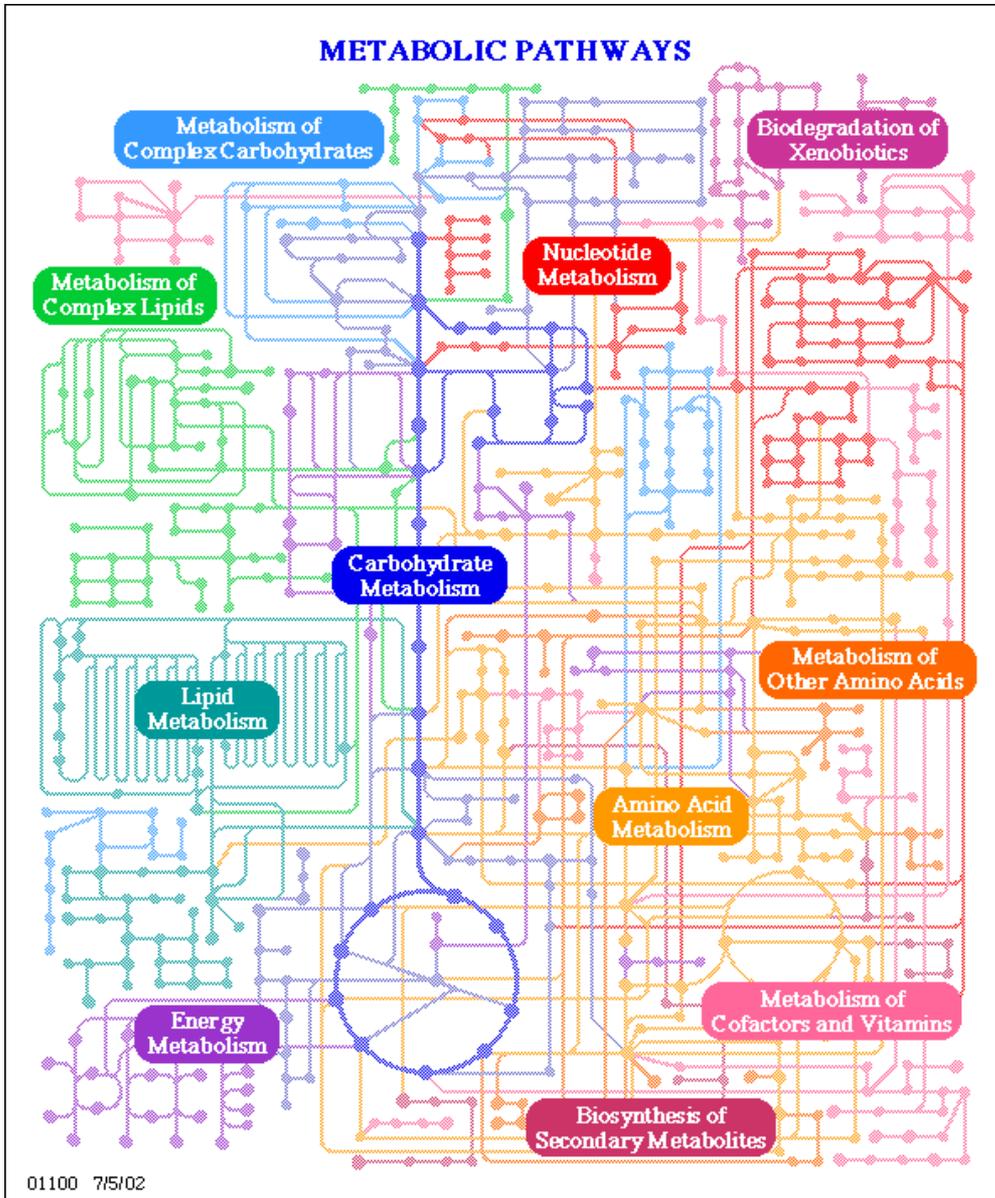


IL METABOLISMO

- Nelle cellule produzione e degradazione continua di proteine, acidi nucleici, lipidi, carboidrati e altre molecole fondamentali per la vita cellulare.
- Moltissime reazioni chimiche tutte catalizzate da enzimi
- Risultato: i) sintesi e interconversione di un gran numero di molecole diverse presenti dentro le cellule; ii) ossidazione di molecole e utilizzo dell'energia liberata per sintetizzare molecole di ATP.
- ATP: «moneta di scambio» energetico universale del mondo vivente. Utilizzato in molte reazioni di sintesi e di interconversione, e per attività cellulari che richiedono energia (endoergoniche).
- **METABOLISMO** (dal greco metabolé = trasformazione): complesso di trasformazioni chimiche coordinate e integrate che si verifica incessantemente in tutte le cellule. Base ed espressione fondamentale della vita cellulare.

IL METABOLISMO



Una rete metabolica è l'insieme completo dei processi metabolici e fisici che determinano le proprietà fisiologiche e biochimiche di una cella. Come tali, queste reti comprendono sia le reazioni chimiche del metabolismo che la regolazione di queste reazioni.

Con il sequenziamento di genomi completi, è ora possibile ricostruire la rete di reazioni biochimiche in molti organismi, dai batteri all'uomo. Molte di queste reti sono disponibili online.

METABOLISMO

Insieme delle reazioni chimiche che avvengono nel nostro organismo. Metaboliti = reagenti, intermedi e prodotti delle vie metaboliche

Catabolismo = degradazione

Anabolismo = biosintesi

ANABOLISMO

- insieme interconnesso di reazioni che portano alla sintesi o all'interconversione di molecole partendo da precursori
- sintesi di molecole utili alla cellula
- molte reazioni anaboliche sono energeticamente sfavorite, non potrebbero procedere spontaneamente; nelle cellule l'equilibrio di queste reazioni risulta significativamente spostato verso destra a spese dell'energia contenuta nelle molecole di ATP. **REAZIONI ACCOPPIATE**
- Tutte le reazioni di sintesi di molecole a partire da precursori più semplici consumano ATP.

CATABOLISMO

- Reazioni che portano all'ossidazione più o meno completa di molecole con liberazione di energia utilizzata per la sintesi di ATP
- degradazione di molecole organiche in prodotti più ossidati.
- Esempio: prodotto ultimo dell'ossidazione biologica degli atomi di carbonio presenti nelle molecole organiche degli organismi superiori è il CO_2 , quella degli atomi di idrogeno è H_2O , mentre l'azoto nei mammiferi viene eliminato soprattutto come urea, $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$.

Nel metabolismo l'ATP viene continuamente prodotto da ADP e P_i nelle reazioni cataboliche e rapidamente consumato in quelle anaboliche secondo l'equilibrio:



vita media di una molecola di ATP in una cellula?

1 secondo

Quanto ATP viene prodotto e consumato ogni giorno da un essere umano?

Circa 40 kg di ATP

CATABOLISMO

In generale le reazioni implicano processi ossidativi, con produzione di energia (reazioni esoergoniche). L'energia viene conservata come ATP e come NADH (NADPH).

L'energia prodotta sarà utilizzata per:

- Reazioni anaboliche biosintetiche;
- Lavoro meccanico;
- Trasporto attivo.

Tutti questi processi richiedono energia (sotto forma di ATP e NADPH) e perciò sono detti endoergonici.

Catabolismo e anabolismo avvengono simultaneamente nelle cellule e le loro velocità sono regolate in modo indipendente.

METABOLISMO CELLULARE

migliaia di reazioni chimiche

non tutte contemporaneamente né indipendentemente l'una dall'altra

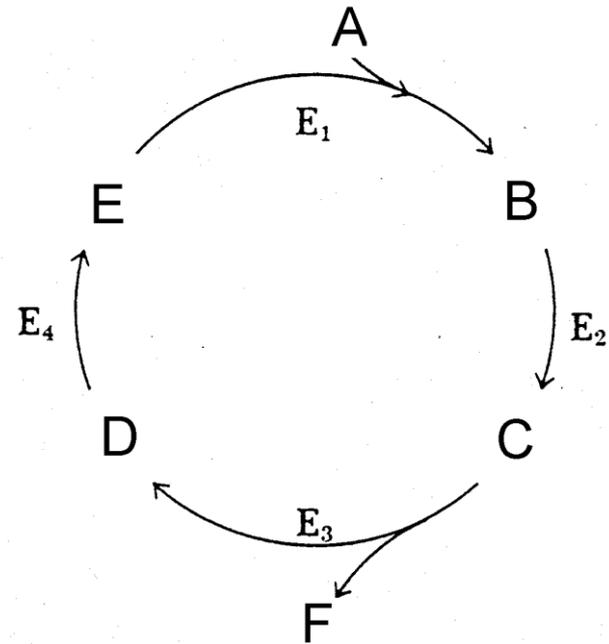
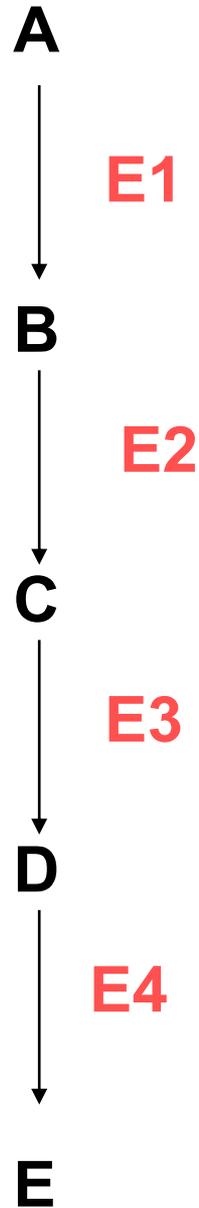
Regolate e coordinate

Organizzazione in vie metaboliche.

Via metabolica:

- sequenza di reazioni chimiche catalizzate da specifici enzimi
- comune organizzazione spaziale

TIPI DI VIE METABOLICHE



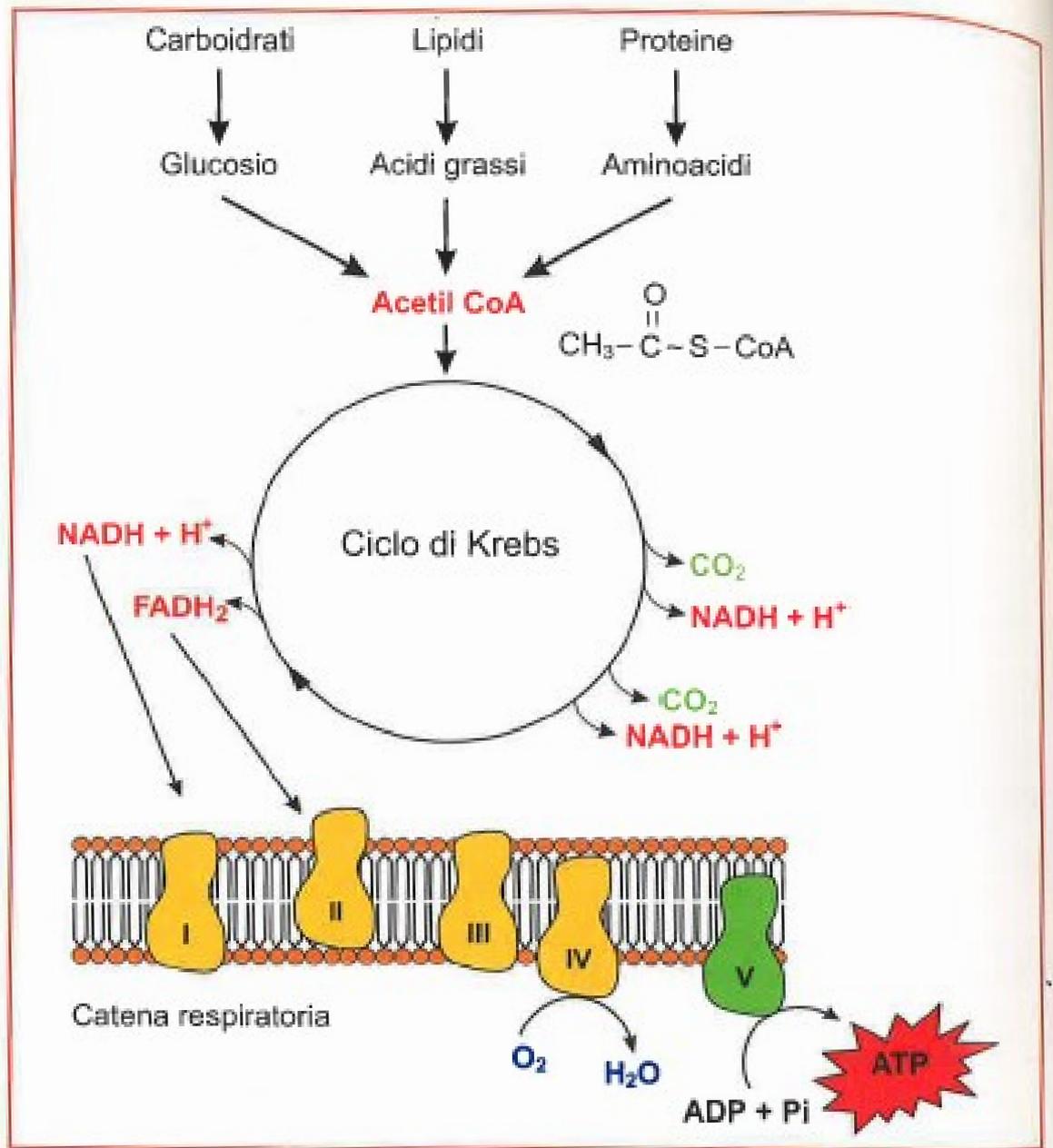
Intermedi: molecole prodotte e utilizzate in una via metabolica

- Gran parte delle reazioni endocellulari sono organizzate in vie metaboliche.
- Enzimi di una via metabolica raggruppati in particolari distretti cellulari.
- substrati e prodotti non hanno il tempo di diffondere
- aumenta l'efficienza e la velocità della serie di reazioni

- La velocità di una via metabolica viene controllata regolando l'attività dell'enzima che ne catalizza una delle prime reazioni, in genere quella più lenta.
- **Enzimi regolatori:** proteine allosteriche molto sensibili alla presenza di substrati, prodotti ed effettori allosterici intracellulari

Substrato iniziale, prodotti intermedi e finali di una via metabolica possono partecipare anche ad altre reazioni ed essere utilizzati in vie metaboliche diverse, come nelle vie biosintetiche, in cui da relativamente pochi tipi di precursori si ha la formazione di molti tipi di biomolecole.

Una molecola può essere il prodotto finale di più vie metaboliche, ad es acetil coenzima A.



In certi casi due vie metaboliche possono essere considerate apparentemente l'una l'inverso dell'altra.

Esempio: glucosio → acido piruvico
 acido piruvico → glucosio

MA non è la stessa via metabolica che procede in un senso o in quello opposto. SONO DUE VIE DISTINTE con reazioni almeno in parte diverse, catalizzate da enzimi differenti.

Ragioni energetiche: la stessa via metabolica non può avvenire nei due sensi

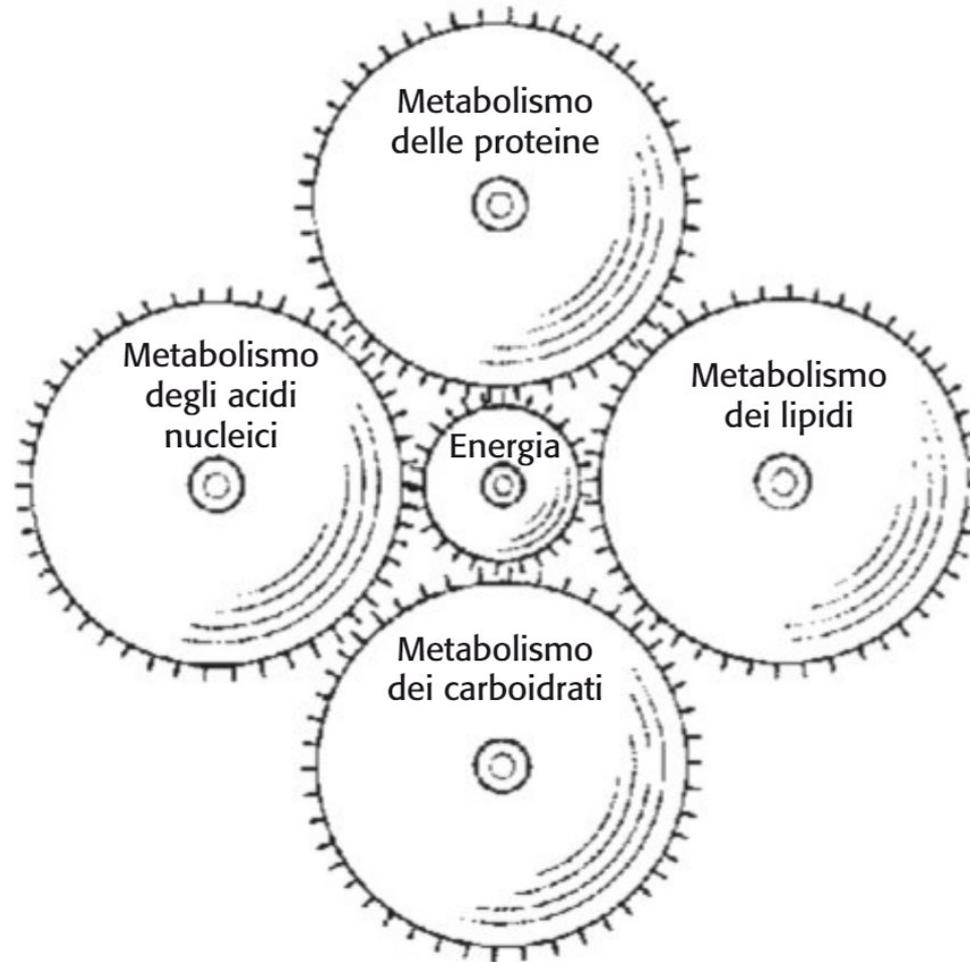
Reazioni accoppiate: consumo di molecole di ATP, che rendono possibile il superamento di queste «barriere» energetiche

Vie metaboliche distinte per trasformazioni che avvengono in un senso e in quello opposto
VANTAGGIO: possono essere regolate in modo diverso e indipendente.

Esempio: glucosio → acido piruvico
 acido piruvico → glucosio

Quando il glucosio arriva alle cellule dalla dieta si ha il blocco della via gluconeogenica e attivazione della via glicolitica

Se i due processi si verificassero attraverso la medesima via metabolica ciò non sarebbe possibile.



Metabolismo: costituito da vie metaboliche interconnesse

LE CELLULE HANNO BISOGNO DI ENERGIA LIBERA

La forma di energia che le cellule possono usare è l'energia libera, che può compiere lavoro a T e P costanti.

$\Delta G'^{\circ}$ = variazione di energia libera standard

È una costante per ogni data reazione e può essere calcolata dalla costante di equilibrio della reazione in condizioni standard

$\Delta G'^{\circ}$ È LA DIFFERENZA TRA IL CONTENUTO DI ENERGIA LIBERA DEI PRODOTTI E QUELLO DEI REAGENTI IN CONDIZIONI STANDARD

$$\Delta G'^{\circ} = G'^{\circ}_P - G'^{\circ}_R$$

$\Delta G'^{\circ}$ negativo: i prodotti contengono meno energia libera dei reagenti

$\Delta G'^{\circ}$ positivo: i prodotti contengono più energia libera dei reagenti

ENERGIA PER LE FUNZIONI CELLULARI

Ottenuta dall'ossidazione di sostanze organiche che giungono alle cellule dall'esterno.

Tale energia però non è immediatamente «spendibile» ma deve prima essere trasformata nell'energia chimica contenuta nelle molecole di ATP

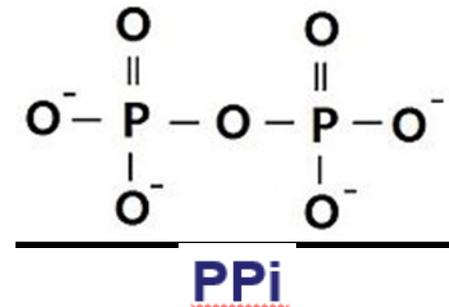


ATP

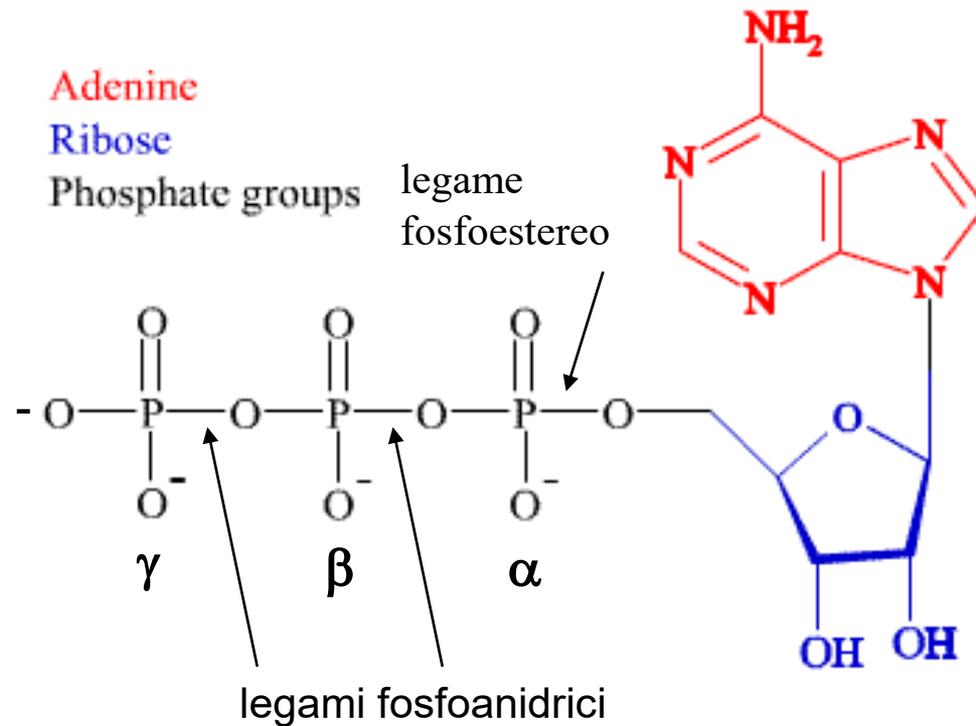
ATP: molecola di collegamento tra catabolismo e anabolismo. È il composto ad alta energia più utilizzato ed è la moneta energetica delle cellule.

PERCHÈ?

L'idrolisi dei due legami fosfoanidridici è altamente esoergonica. L'energia liberata può essere utilizzata per far avvenire reazioni endoergoniche. L'idrolisi di uno o due gruppi P è accoppiata a molti processi che richiedono energia. Si formano così ADP o AMP.



Biomolecole ad alta energia: ATP. Fonte di energia chimica necessaria a far procedere una reazione termodinamicamente sfavorita. L'idrolisi di ciascun legame fosfoanidrico produce circa 30 kJ/mole

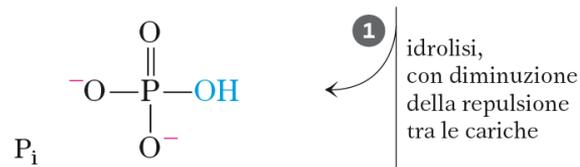
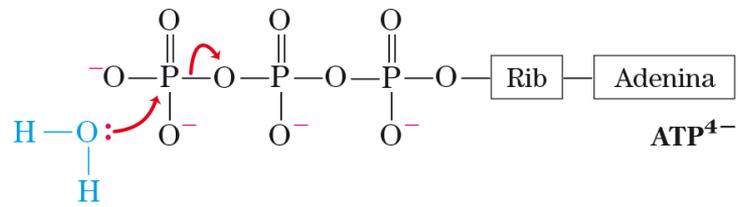


Quale caratteristica strutturale consente all'ATP di liberare questa quantità di energia libera?

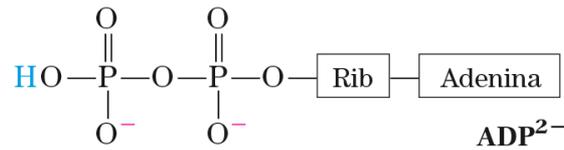
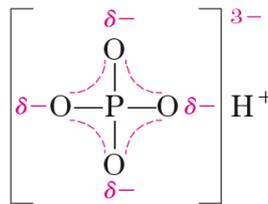
ci sono 3 principali determinanti strutturali:



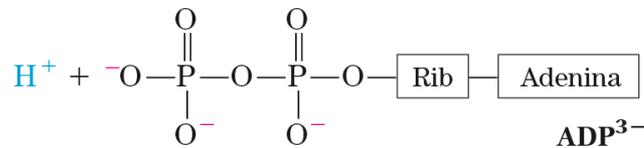
- 1) la repulsione elettrostatica tra le quattro cariche diminuisce
- 2) Il fosfato inorganico viene stabilizzato dalla risonanza
- 3) I prodotti sono più idratati dell'ATP, fenomeno che stabilizza i prodotti rispetto ai reagenti



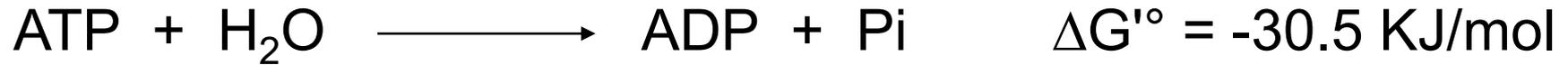
2 stabilizzazione
per risonanza



ionizzazione



IDROLISI DELL'ATP



$\Delta G'^{\circ}$ È LA DIFFERENZA TRA IL
CONTENUTO DI ENERGIA LIBERA DEI
PRODOTTI E QUELLO DEI REAGENTI
IN CONDIZIONI STANDARD

$$\Delta G'^{\circ} = G'^{\circ}\text{P} - G'^{\circ}\text{R}$$

**in vivo l'energia
rilasciata dall'idrolisi
dell'ATP è maggiore**

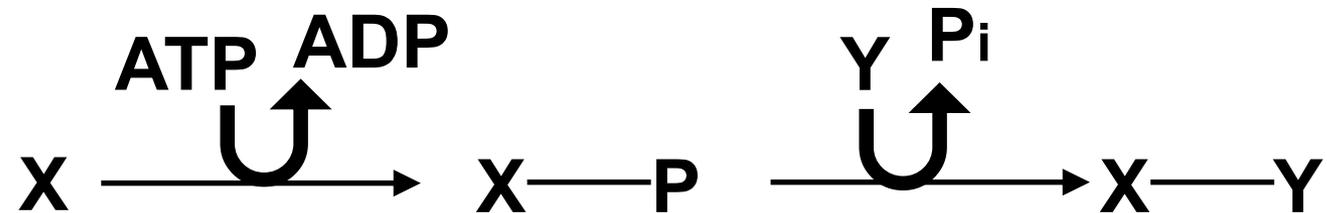
ATP È IL MOTORE DI MOLTE REAZIONI

Le reazioni cellulari che avvengono con aumento di G possono verificarsi perché sono ACCOPPIATE a reazioni che avvengono con liberazione di G. Quasi sempre queste reazioni sono accoppiate all'idrolisi dell'ATP.



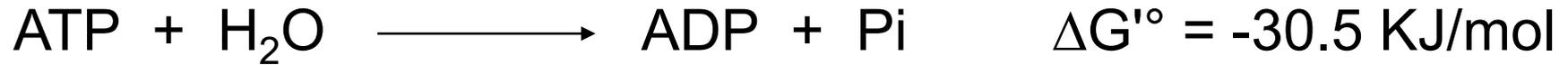
Se è accompagnata da un aumento di G, il suo equilibrio sarà spostato a sinistra. La reazione può essere resa energeticamente possibile accoppiandola all'idrolisi di ATP

ATP È IL MOTORE DI MOLTE REAZIONI



L'energia liberata dall'idrolisi della molecola di ATP ha spostato verso destra tutta la reazione accoppiata

IDROLISI DELL'ATP



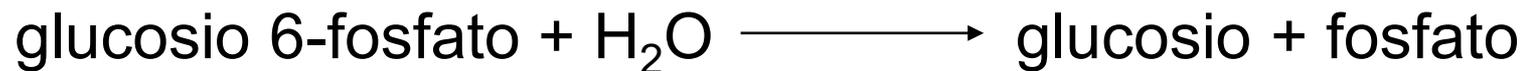
$\Delta G'^{\circ}$ È LA DIFFERENZA TRA IL
CONTENUTO DI ENERGIA LIBERA DEI
PRODOTTI E QUELLO DEI REAGENTI
IN CONDIZIONI STANDARD

$$\Delta G'^{\circ} = G'^{\circ}\text{P} - G'^{\circ}\text{R}$$

**in vivo l'energia
rilasciata dall'idrolisi
dell'ATP è maggiore**

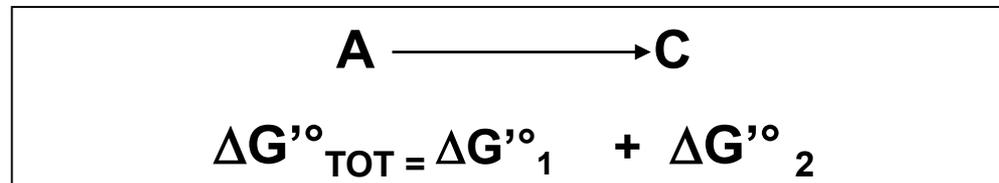
IDROLISI DEL Glc-6-P

glc 6-fosfatasi

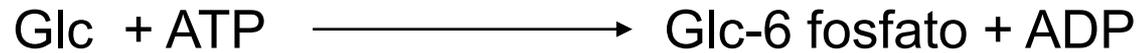


$$\Delta G'^{\circ} = -13.8 \text{ KJ/mol}$$

I valori di energia libera standard di reazioni sequenziali sono addizionabili.



Questo principio della bioenergetica spiega come una reazione termodinamicamente sfavorita (endoergonica) può essere guidata mediante il suo accoppiamento con una reazione altamente esoergonica, se è presente un intermedio comune.



$$\Delta G'^{\circ} = 13.8 + (-30.5) = -16.7 \text{ kJ/mole}$$

UTILIZZO DELL'ATP

ATP viene utilizzato in numerosi processi:

- Trasporto attivo
- Contrazione muscolare
- Biosintesi
- Regolazione dell'attività enzimatica mediante fosforilazione
- Trasduzione del segnale innescato da ormoni

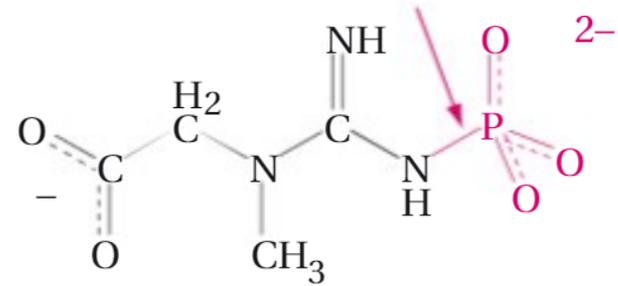
RISINTESI DELL'ATP

I legami fosfoanidridici dell'ATP vengono continuamente riformati. I livelli intracellulari di ATP vengono mantenuti costanti. I **due** processi principali che producono ATP sono:

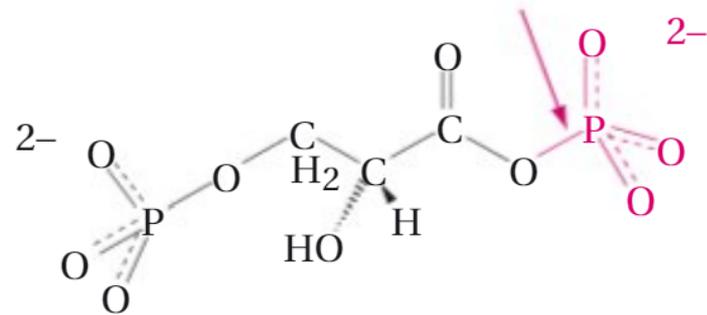
1. La fosforilazione ossidativa nei mitocondri

2. La glicolisi nel citoplasma (fosforilazione a livello del substrato). Può avvenire anche in assenza di O_2 . È l'unica fonte di ATP per i globuli rossi che NON hanno mitocondri.

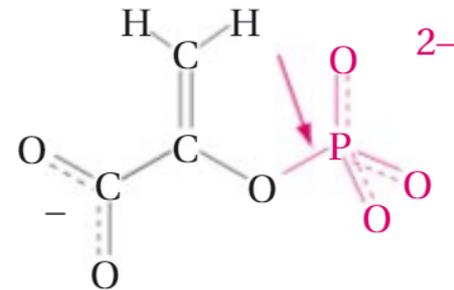
Composti che
possono donare
fosfato all'ADP per
formare ATP



Fosfocreatina

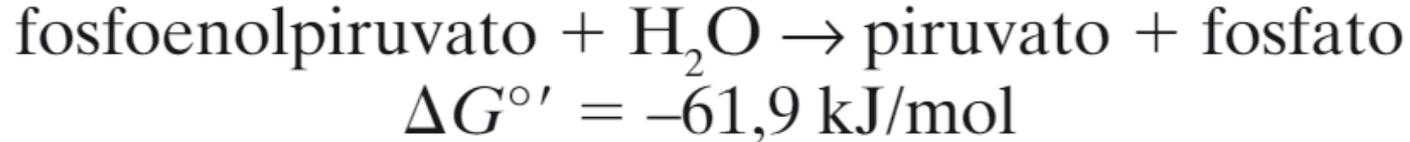
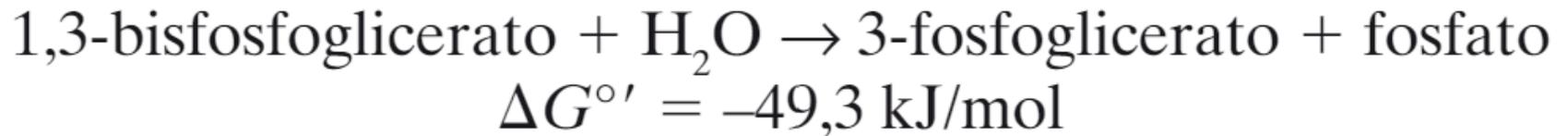
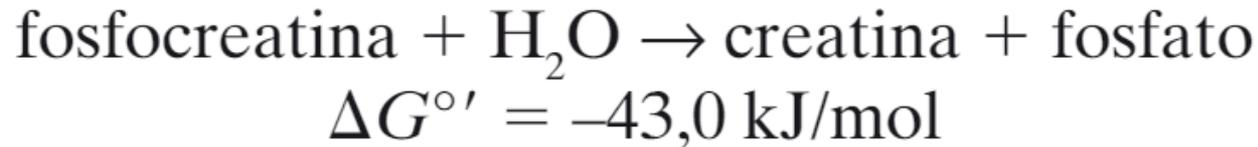


1,3-Bisfosfoglicerato



Fosfoenolpiruvato

gruppo fosfato legato mediante un legame «ad alta energia».



Energia più che sufficiente per produrre ATP attraverso una reazione in cui il fosfato di una delle tre molecole viene trasferito sull'ADP.

La reazione di sintesi dell'ATP a partire da ADP e fosfato richiede infatti solo 30,5 kJ/mol.

FOSFORILAZIONE A LIVELLO DEL SUBSTRATO: avviene nel citosol.

I composti che sono in grado di generare ATP attraverso una singola reazione sono definiti composti a elevata energia libera di idrolisi.

Glicolisi: produzione netta di due molecole di ATP anche in assenza di O₂ (glicolisi anaerobia)

ENERGIA

Un'altra via di trasporto di energia chimica è sotto forma di atomi di idrogeno o di elettroni.

NADPH trasporta energia sotto forma di potere riducente.

acetato \longrightarrow acidi grassi

è necessario potere riducente sotto forma di atomi di idrogeno. Vengono ottenuti mediante deidrogenasi che trasferiscono idrogeno a NADP⁺ per formare NADPH. NADPH è un trasportatore di elettroni ricchi di energia da reazioni cataboliche a reazioni biosintetiche che richiedono energia.

Compartimentalizzazione = nelle cellule eucariote gli enzimi che catalizzano le vie metaboliche sono spesso localizzati in uno specifico organello.

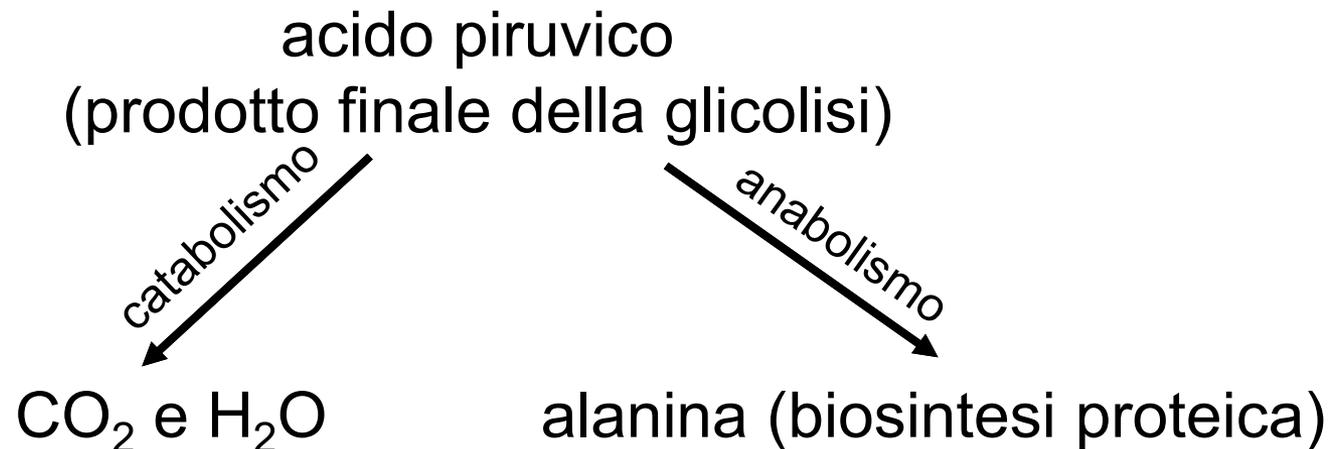
VIE ANABOLICHE E CATABOLICHE

VIE ANABOLICHE: sintesi di molecole utili alla cellula a partire da precursori più semplici

VIE CATABOLICHE: degradazione (ossidazione) delle molecole organiche. Energia liberata → ATP.

Vie anaboliche e cataboliche non sono sistemi separati.

Esempio



EQUILIBRIO DINAMICO DEGLI INTERMEDI METABOLICI

[ATP] = bassa e costante nelle cellule

PERCHÉ? velocità di produzione e consumo di ATP sono uguali.

Ciò vale anche per la maggior parte degli intermedi metabolici.

STATO STAZIONARIO: mantenimento delle concentrazioni delle molecole relativamente costanti. NON corrispondono a quelle previste dalla costante di equilibrio delle reazioni cui queste sostanze prendono parte.

EQUILIBRIO DINAMICO: i processi attraverso cui vengono prodotte e trasformate le molecole organiche sono regolati in modo che queste sostanze si trovino dentro la cellula a una concentrazione pressoché costante

Il cambiamento della concentrazione di una di queste molecole si trasmette come un'onda in modo da modificare la concentrazione delle altre funzionalmente collegate con essa fino a riportare il sistema in equilibrio.

Esempio

- dopo un pasto [glucosio] >> nel sangue, e nelle cellule epatiche
- secrezioni di ormoni che attivano nel fegato reazioni che stimolano l'utilizzazione metabolica del glucosio o la sua deposizione sotto forma di glicogeno.
- ipoglicemia (digiuno): vengono secreti altri ormoni che provocano la trasformazione di amminoacidi in glucosio e la mobilizzazione del glucosio dal glicogeno.

EQUILIBRIO DINAMICO E CONCENTRAZIONE STAZIONARIA

Validi per le piccole molecole presenti nelle cellule e nei liquidi fisiologici e per i costituenti cellulari più complessi, come proteine e lipidi, che subiscono un continuo ricambio metabolico.

Esempio:

le proteine del fegato dei ratti hanno un ricambio medio di circa 6 giorni mentre il ciclo vitale di una cellula epatica è di molti mesi.

Tabella 17.1 Ricambio di alcuni componenti dei tessuti del ratto

Tessuto	Vita media (in giorni)
Fegato	
Proteine totali	5-6
Glicogeno	0,5-1,0
Fosfogliceridi	1-2
Trigliceridi	1-2
Colesterolo	5-7
Proteine mitocondriali	5-6
Muscolo	
Proteine totali	30
Glicogeno	0,5-1,0
Cervello	
Trigliceridi	10-15
Fosfolipidi	200
Colesterolo	> 100

IL METABOLISMO CELLULARE È REGOLATO

METABOLISMO CELLULARE: complesso intreccio di reazioni anaboliche e cataboliche (vie metaboliche) regolate in funzione delle esigenze della cellula e dell'intero organismo.

PRINCIPIO DELLA MASSIMA ECONOMIA: produzione o degradazione di sostanze di cui c'è effettiva necessità e soltanto nella misura e nel momento giusti.

Catabolismo

la velocità è controllata da:

- 1) necessità di energia
- 2) disponibilità e concentrazione di combustibile alimentare

Anabolismo

Regolato dalle immediate necessità

Energia viene conservata come trigliceridi e glicogeno. Le proteine e gli acidi nucleici non sono conservati in grandi quantità, ma sono sintetizzati secondo le necessità.

Regolazione delle vie metaboliche

Avviene a livelli diversi e con tempi diversi

- 1) Concentrazione di S
- 2) enzimi regolatori (allosterici o covalentemente) via più immediata
- 3) ormoni (= mediatori chimici): interagendo con le cellule «bersaglio» stimolano o inibiscono specifici processi metabolici attraverso il controllo dell'attività o della biosintesi di specifici enzimi.
- 4) concentrazione enzimatica (più lenta): mediante regolazione dell'espressione dei geni o controllo della loro degradazione

REGOLAZIONE DELLE VIE METABOLICHE

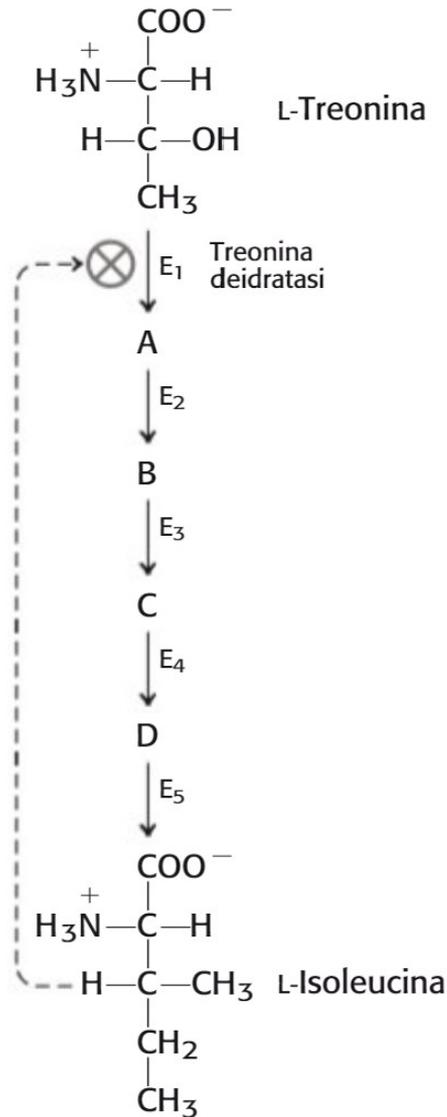
REGOLAZIONE DEL METABOLISMO: regolazione coordinata delle vie metaboliche.

COME AVVIENE?

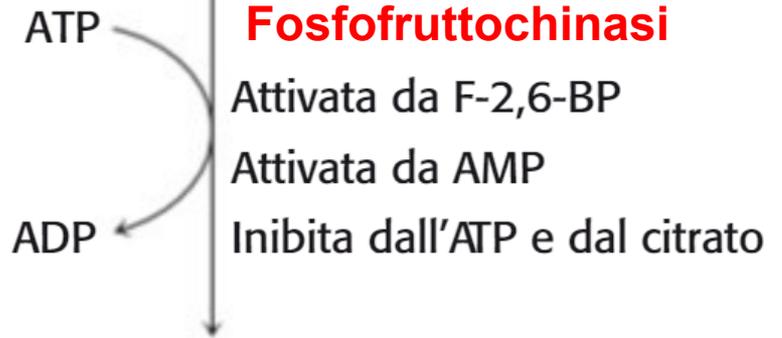
Fattori diversi - pH, concentrazione di substrati e cofattori, modulatori positivi e negativi, modificazioni chimiche di enzimi, azione di ormoni, neurotrasmettitori e altri composti biologicamente attivi - **agiscono sugli enzimi regolatori di ogni via metabolica.**

modulatori negativi: spesso i prodotti ultimi di una via metabolica stessa agiscono sul primo enzima della via
Inibizione retroattiva o a feedback

INIBIZIONE RETROATTIVA



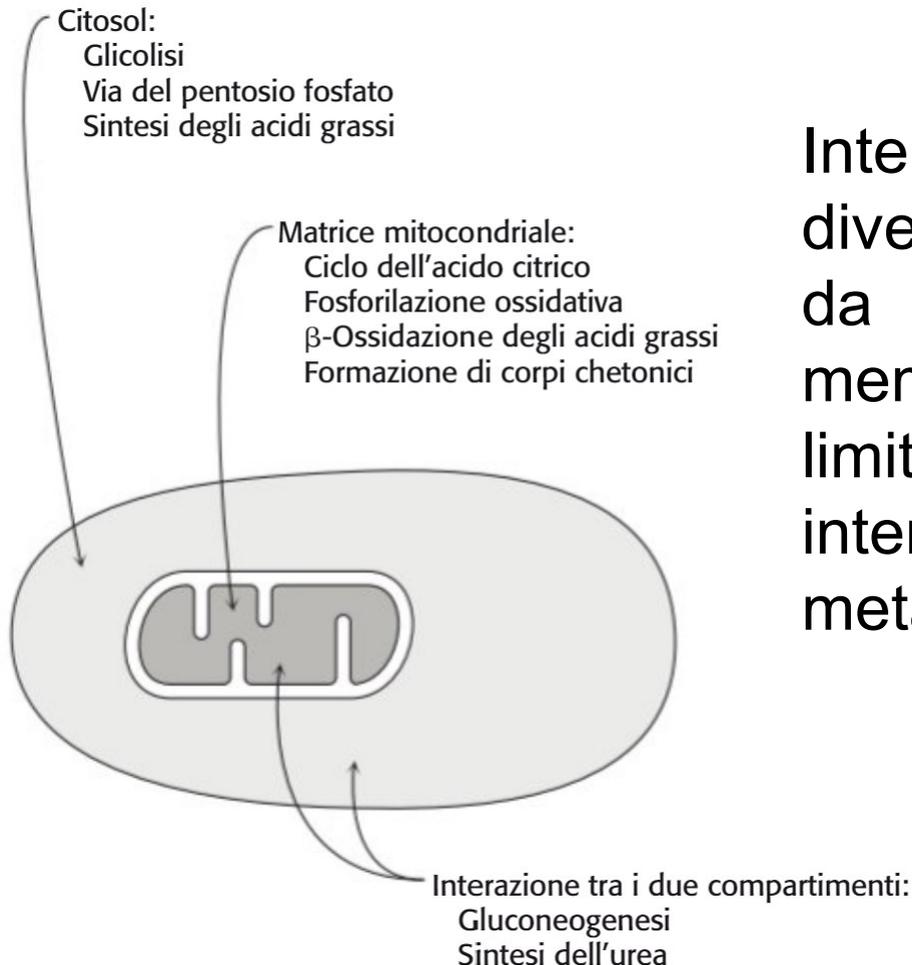
Fruttosio 6-fosfato



Fruttosio 1,6-bisfosfato

UNA REAZIONE DELLA GLICOLISI

COMPARTIMENTAZIONE IN SPECIFICI DISTRETTI CELLULARI DEGLI ENZIMI CHE CATALIZZANO LE REAZIONI DELLE VARIE VIE METABOLICHE



Intermedi di vie metaboliche diverse sono fisicamente separati da barriere rappresentate dalle membrane degli organelli cellulari, limitando al minimo possibili interferenze con altre vie metaboliche.

LOCALIZZAZIONE CELLULARE DELLE VIE METABOLICHE

Vie biosintetiche: citoplasma

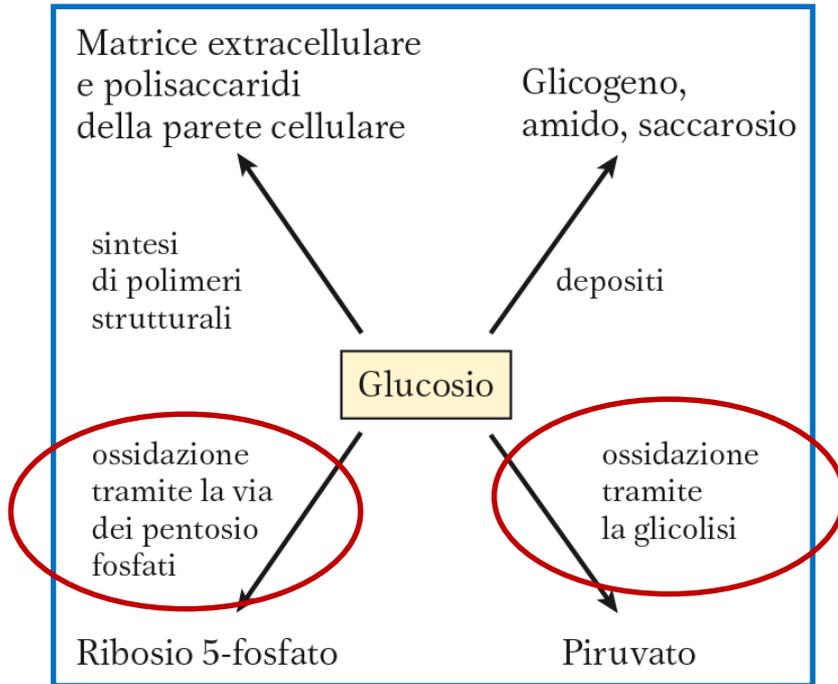
Vie cataboliche ossidative: mitocondri

Glicolisi. Via degradativa che avviene nel citoplasma. È importante perché può fornire energia anche in assenza di O_2 .

INTERCONNESSIONE DELLE VIE METABOLICHE

1. Una stessa molecola (glucosio 6-fosfato, piruvato o acetil coenzima A) è substrato di enzimi diversi. Viene trasformata in prodotti diversi in vie metaboliche differenti
2. Un enzima, in genere allosterico, che catalizza una reazione comune a più vie metaboliche può rispondere all'interazione con modulatori positivi o negativi, prodotti o utilizzati in altre vie.

INTERCONNESSIONE DELLE VIE METABOLICHE



[ATP] determina l'attività relativa delle due vie.

[ATP] >> blocca la glicolisi e attiva la trasformazione del glucosio in pentosi e la produzione associata di NADPH.

In queste condizioni, [ATP]>> e [NADPH]>> la disponibilità di energia viene usata per la biosintesi degli acidi grassi a partire dal glucosio.

Relazioni energetiche fra vie anaboliche e vie cataboliche

