

Le vie metaboliche

Le vie metaboliche nella cellula seguono alcuni principi:

- Le trasformazioni chimiche più complesse non si verificano in una sola reazione ma attraverso più reazioni: **via metabolica**
- Ogni reazione in una VM catalizzata da un specifico enzima
- Le VM sono simili in tutti gli organismi dai batteri all'uomo
- Nelle cell. eucariotiche molte VM compartimentate all'interno di organuli
- Il modo in cui decorre una VM regolato da enzimi chiave

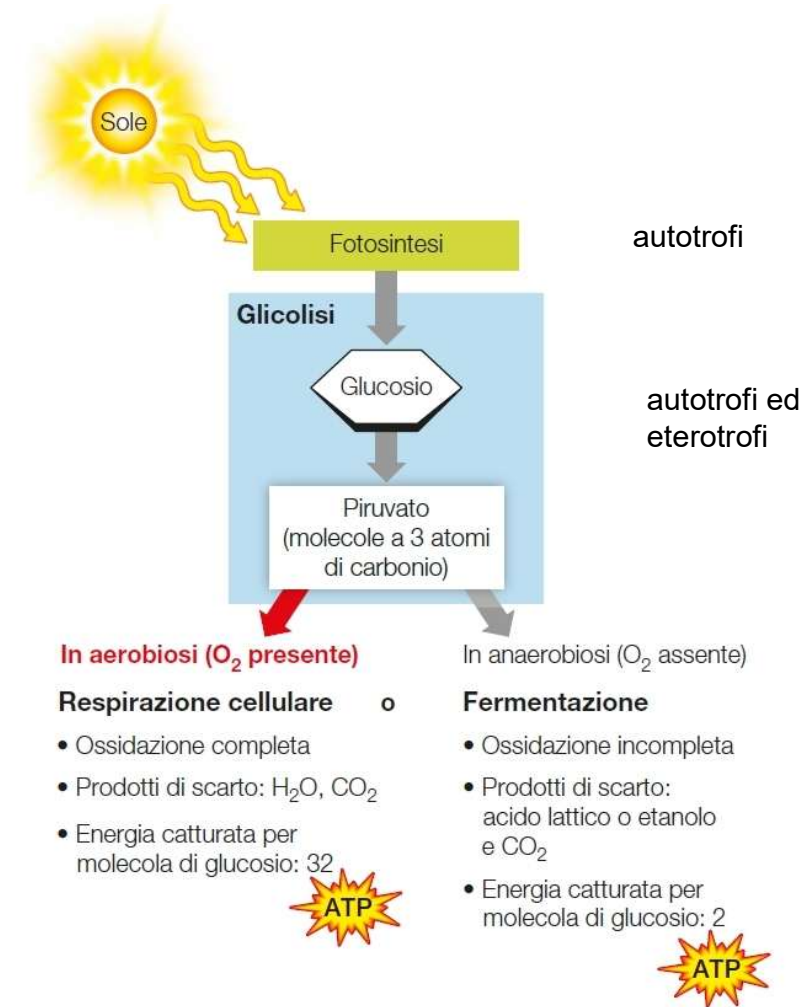
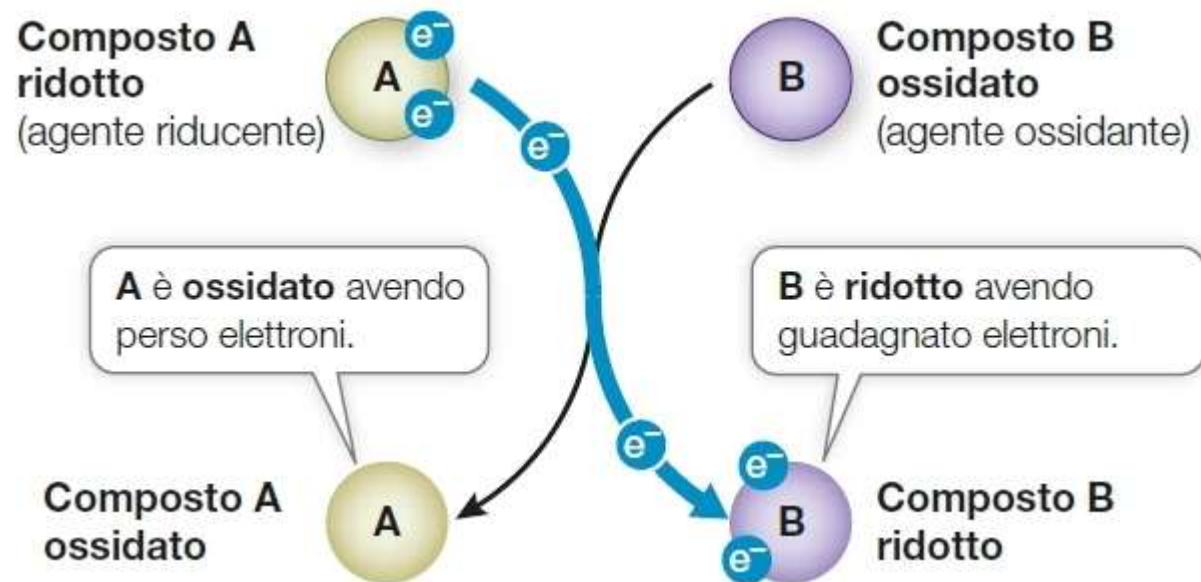


Figura 9.1 Energia per la vita Molti procarioti e tutti gli eucarioti ottengono l'energia di cui hanno bisogno dai composti nutritivi prodotti dalla fotosintesi. Essi trasformano questi composti in glucosio, che metabolizzano per catturare energia nelle molecole di ATP.

Un **altro modo di trasferire l'energia** oltre all'uso di ATP, è attraverso il **trasferimento di elettroni**. Una reazione in cui una sostanza trasferisce 1 o più elettroni ad un'altra è detta **reazione di ossidoriduzione** o **redox**

Ossidazione e riduzione sono accoppiate



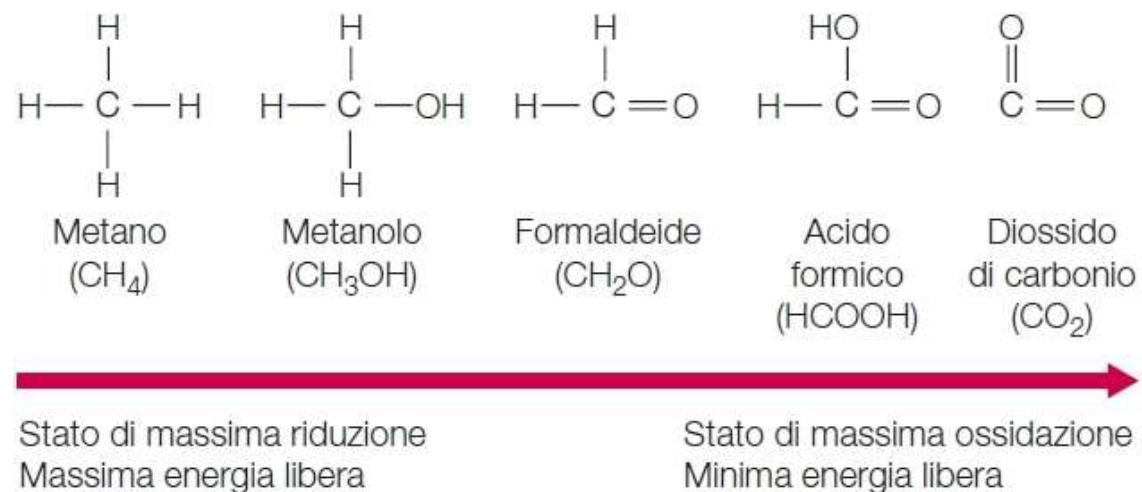
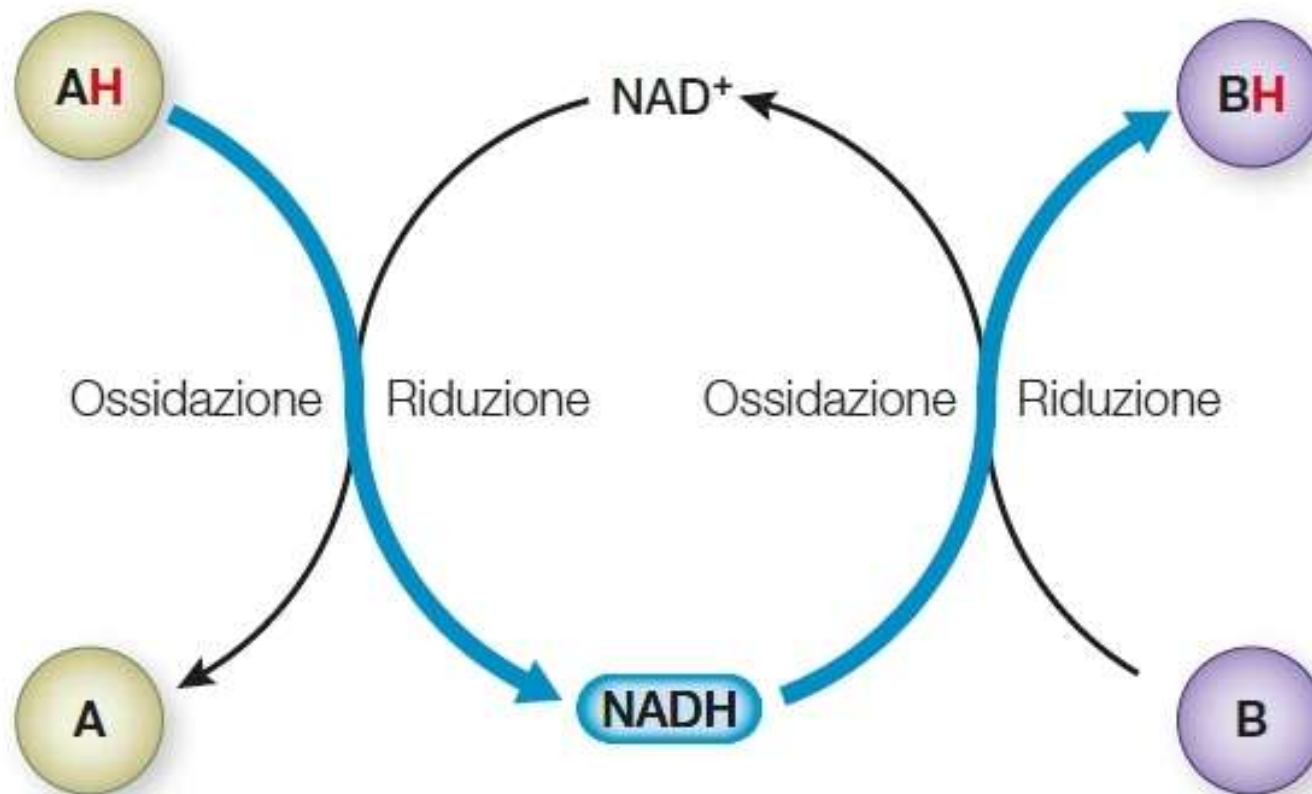
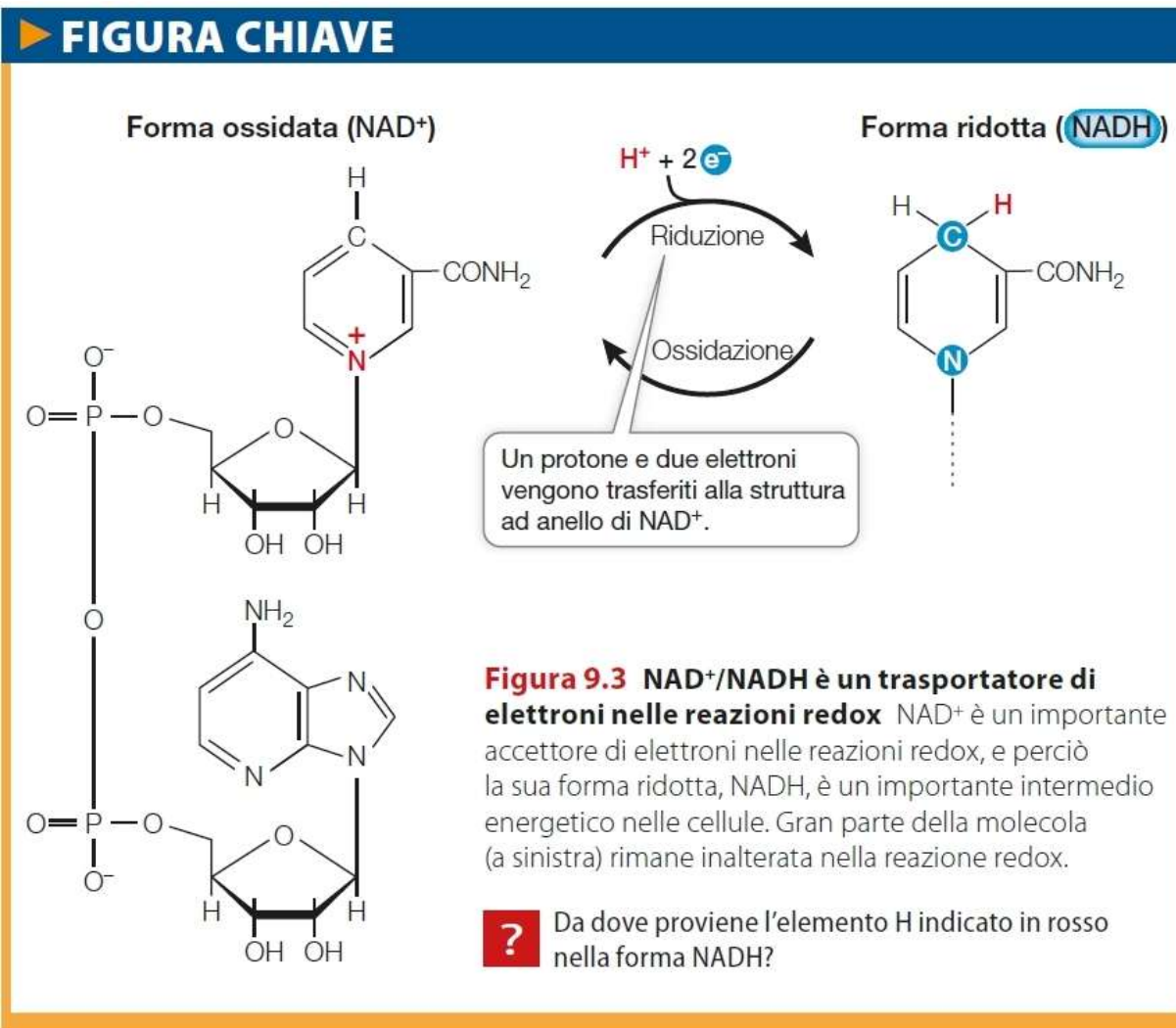


Figura 9.2 Ossidazione, riduzione ed energia Più un atomo di carbonio all'interno di una molecola è ossidato, tanto minore è l'energia libera che contiene.

Il **NAD** (nicotinamide adenin dinucleotide) è un trasportatore di energia: grazie alla sua capacità di trasportare energia libera ed elettroni, **il NAD^+ è il principale e universale trasportatore redox delle cellule**



La forma ossidata e ridotta del NAD:



(A) Glicolisi e respirazione cellulare



(B) Glicolisi e fermentazione



Figura 9.4 Vie metaboliche fornitrici di energia Possiamo raggruppare le reazioni dalle quali si ottiene energia in cinque vie metaboliche: la glicolisi, l'ossidazione del piruvato, il ciclo dell'acido citrico, la catena respiratoria/sintesi di ATP e la fermentazione. **(A)** Le tre vie più in basso si attivano solo in presenza di O_2 e tutte insieme prendono il nome di respirazione cellulare. **(B)** Quando O_2 non è disponibile, la glicolisi è seguita dalla fermentazione.

La glicolisi trasforma il glucosio in piruvato

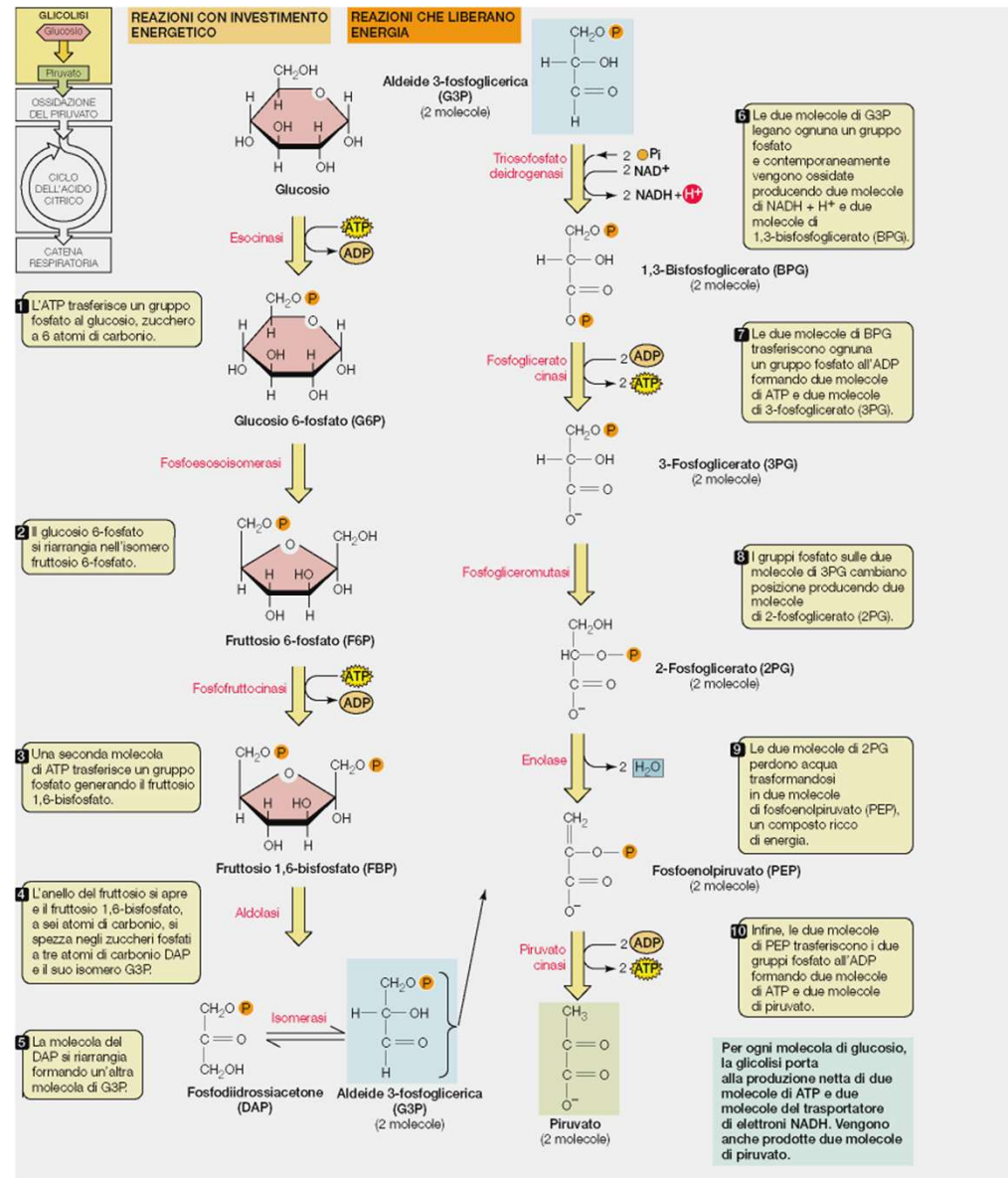
Avviene nel citoplasma delle cellule

Viene prodotta piccola quantità di energia

Dopo 10 reazioni catalizzate da specifici enzimi il prodotto finale sono 2 molecole di piruvato

Per ogni molecola di glucosio metabolizzata, le reazioni della glicolisi portano alla formazione netta di 2 ATP

La riduzione di 2 NAD^+ a $\text{NADH} + \text{H}^+$

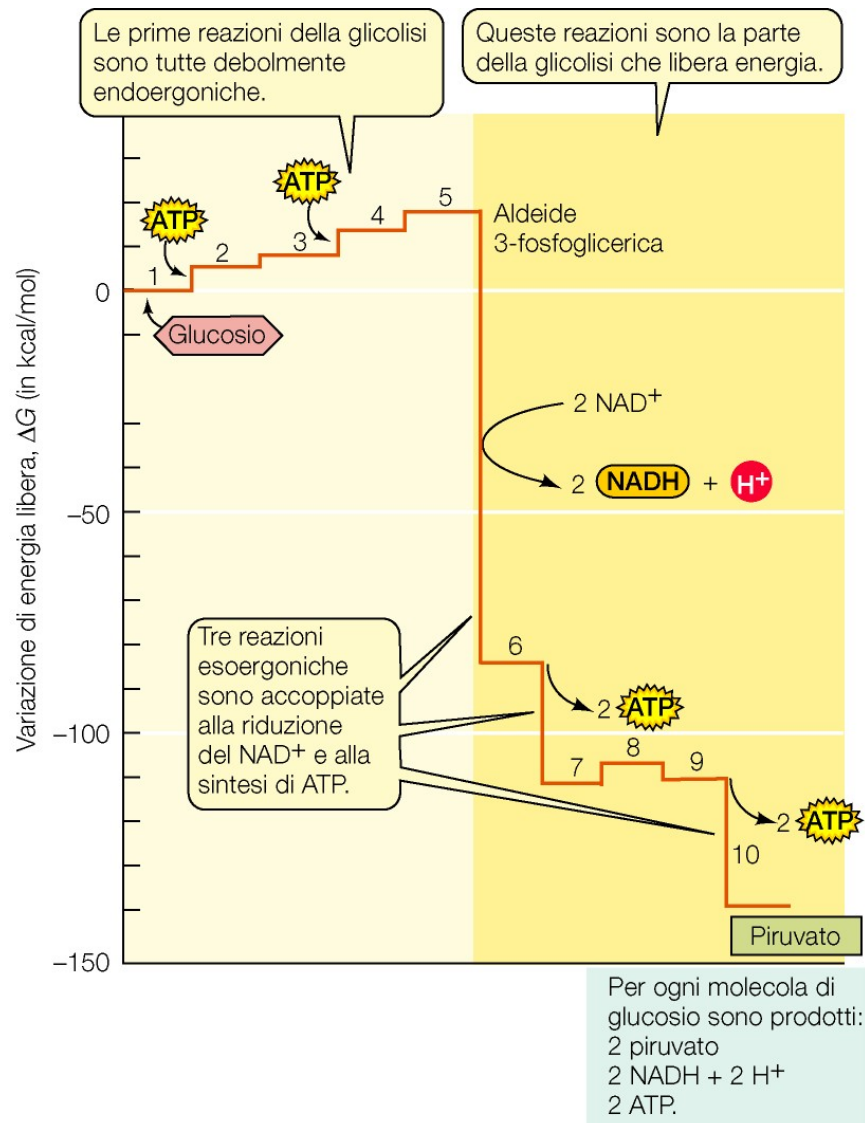


Variazioni di energia libera nel corso della glicolisi:

Può essere divisa in 2 stadi:

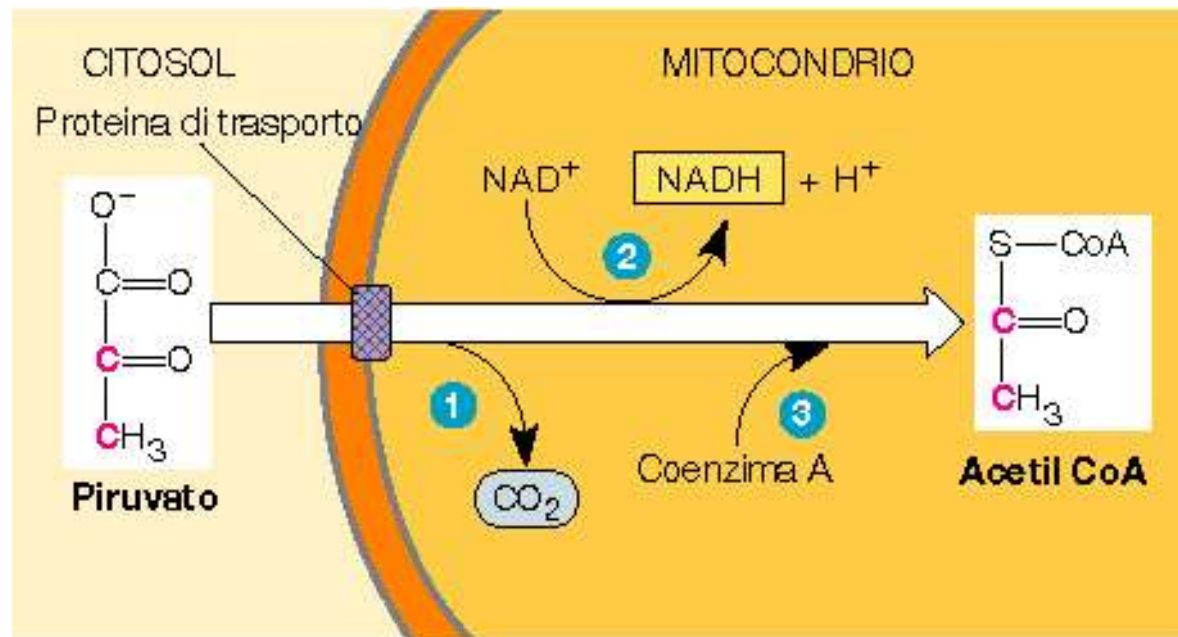
Reazioni di investimento energetico che utilizzano ATP (le prime 5)

Reazioni che liberano energia, che producono ATP (le seconde 5)



L'ossidazione del piruvato ad acetato e la successiva sua trasformazione in acetil-CoA rappresentano il collegamento tra glicolisi e tutte le altre reazioni della respirazione cellulare

**(Il coenzima A, complessa molecola formata da un nucleotide, acido pantotenico (vitamina B5) e da un gruppo contenente zolfo responsabile del legame dell'acetato)*

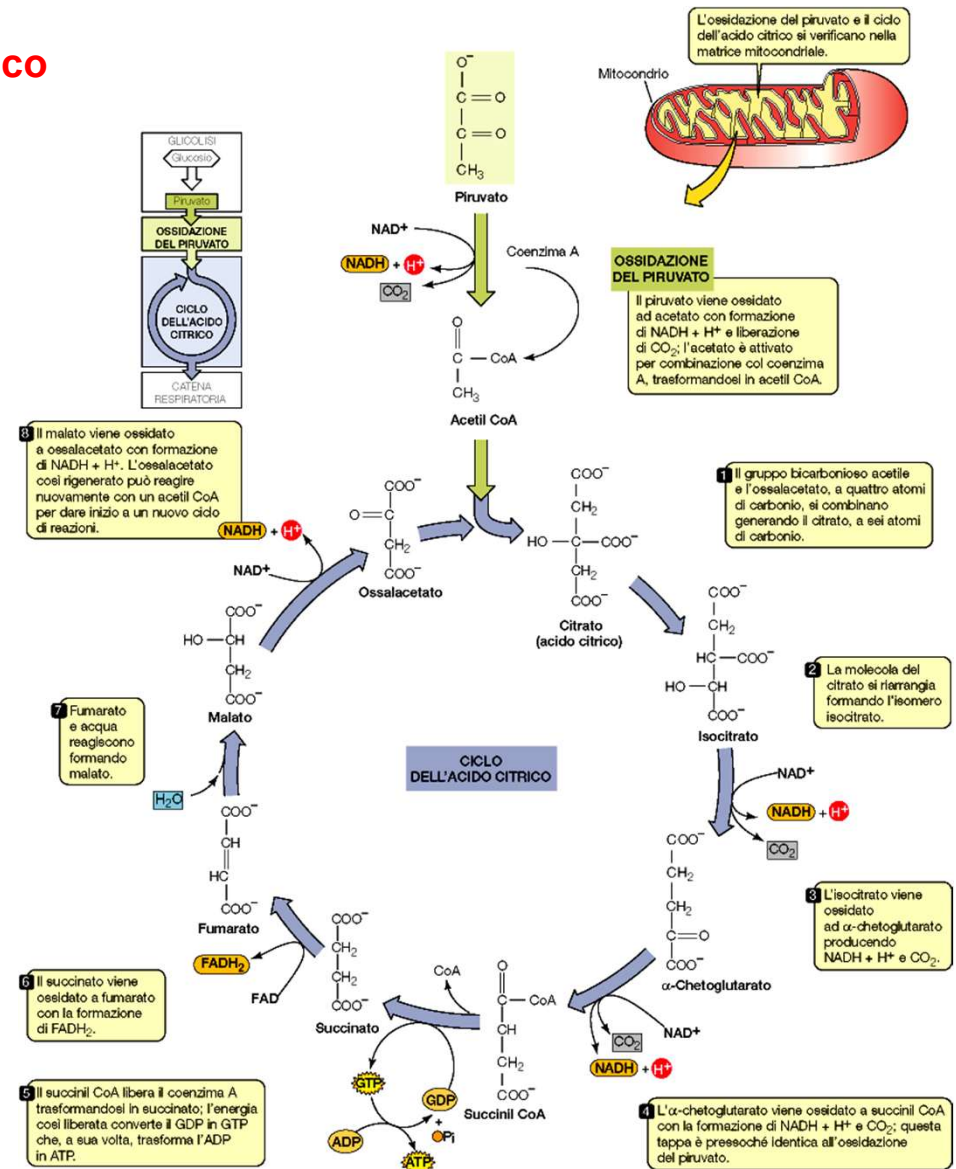


Ossidazione del piruvato e ciclo dell'acido citrico

Il piruvato diffonde nei mitocondri dove viene ossidato ad acetil-CoA*, che entra nel ciclo dell'acido citrico.

Le reazioni 3, 4, 6 e 8 sono responsabili delle principali trasformazioni del ciclo che intrappola energia, trasferendo elettroni al NAD e al FAD

La reazione 5 deposita energia direttamente sotto forma di ATP



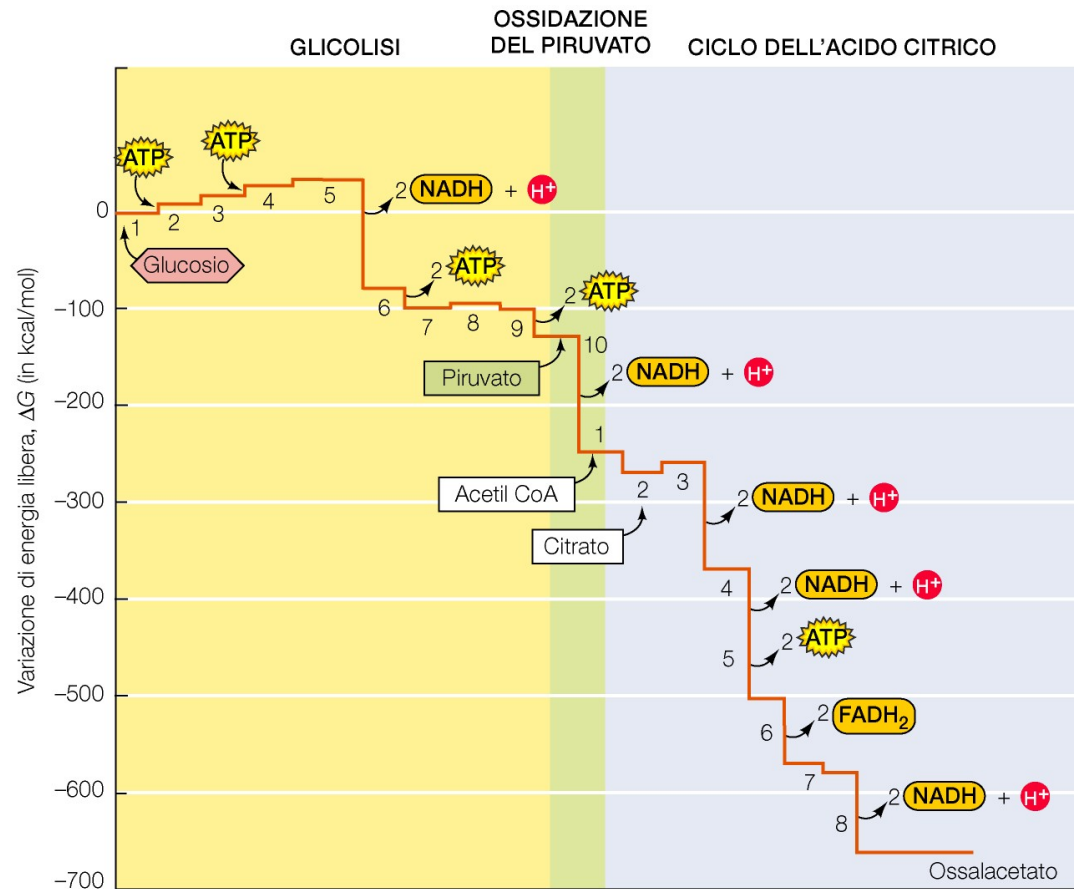
Le principali molecole che entrano nel ciclo dell'acido citrico sono: acetato (sotto forma di acetil-CoA), acqua e trasportatori di elettroni ossidati (NAD^+ e FAD)

I prodotti più importanti che escono dal ciclo sono: CO_2 , trasportatori di elettroni ridotti ($\text{NADH} + \text{H}^+$ e FADH_2) e una piccola quantità di ATP

Il ciclo dell'acido citrico rilascia molta più energia libera della glicolisi

Ogni molecola di glucosio che entra nella via glicolitica alimenta 2 volte il ciclo dell'acido citrico

Perciò alla fine del ciclo avremo:
 2ATP , $6\text{NADH} + \text{H}^+$, 2FADH_2

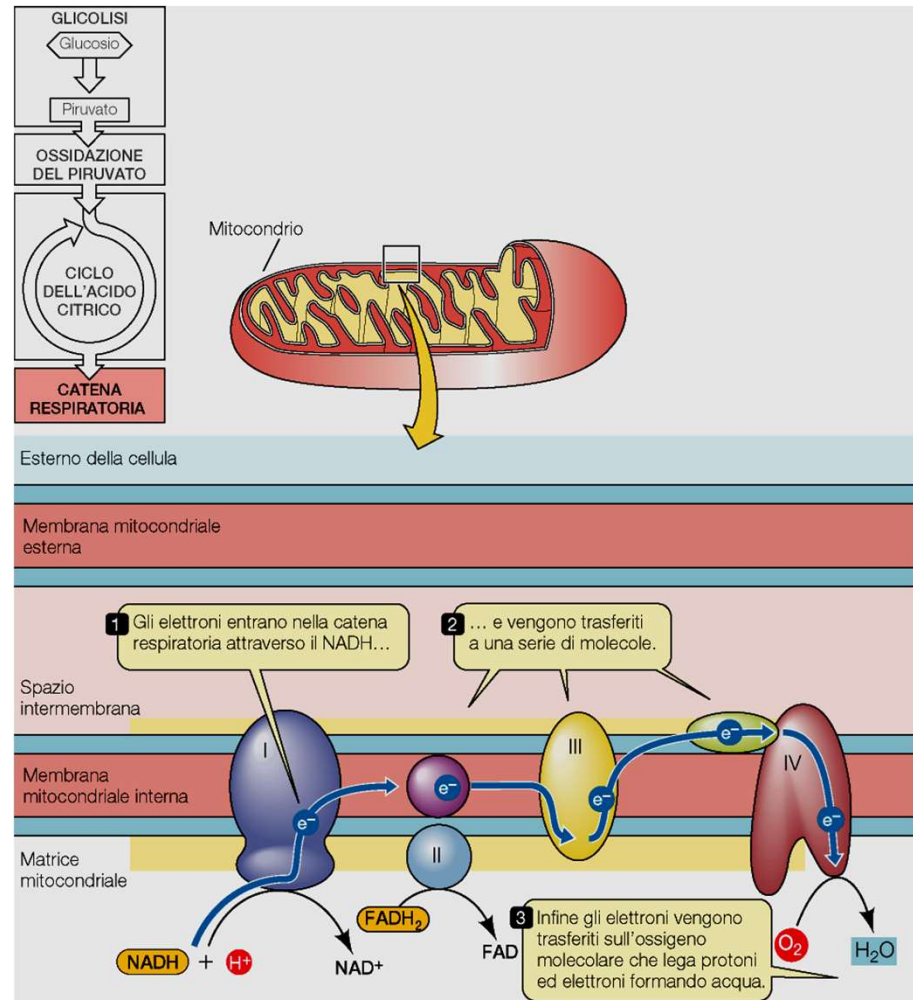


Il processo complessivo della sintesi dell'ATP conseguente al trasporto degli elettroni attraverso la catena respiratoria è detto **fosforilazione ossidativa**

L'ossidazione del $\text{NADH} + \text{H}^+$:

gli elettroni provenienti dal $\text{NADH} + \text{H}^+$ passano attraverso la catena respiratoria, in una serie di complessi proteici presenti nella membrana mitocondriale interna contenenti trasportatori di elettroni ed enzimi: in sequenza

- complesso della NADH-Q reduttasi (I)
- succinato deidrogenasi (II)
- ubichinone (Q) (componente non proteico, piccola mol. apolare)
- complesso citocromo c riduttasi (III)
- citocromo c (piccola proteina periferica)
- citocromo c ossidasi (IV)



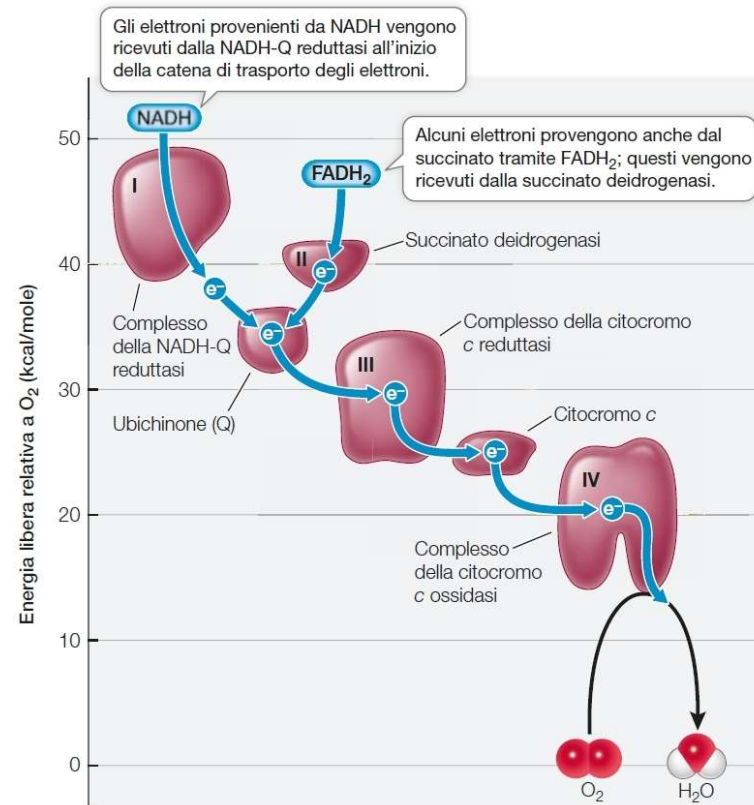


Figura 9.7 L'ossidazione di NADH e FADH₂ nella catena respiratoria

Gli elettroni provenienti da NADH e FADH₂ procedono lungo la catena respiratoria, una serie di complessi proteici presenti nella membrana mitocondriale interna che comprendono trasportatori di elettroni ed enzimi. I trasportatori di elettroni assorbono energia libera quando si riducono e la cedono ossidandosi. Questa illustrazione mostra le variazioni dell'energia libera standard lungo la catena respiratoria.

? Quant'è la ΔG per il trasferimento di elettroni dal citocromo c all' O_2 ?

▶ Attività 9.4 La catena respiratoria
Respiratory Chain

L'ATP viene prodotto con un meccanismo chemiosmotico:

Quando gli elettroni passano attraverso la serie di complessi proteici della catena respiratoria, i protoni vengono pompati dalla matrice mitocondriale allo spazio intermembrana. Il ritorno di tali protoni alla matrice (forza motrice protonica) attraverso i canali dell'ATP sintasi si accoppia alla sintesi dell'ATP

L'accoppiamento tra la forza motrice protonica e la sintesi di ATP è detto **meccanismo chemiosmotico** o **chemiosmosi**

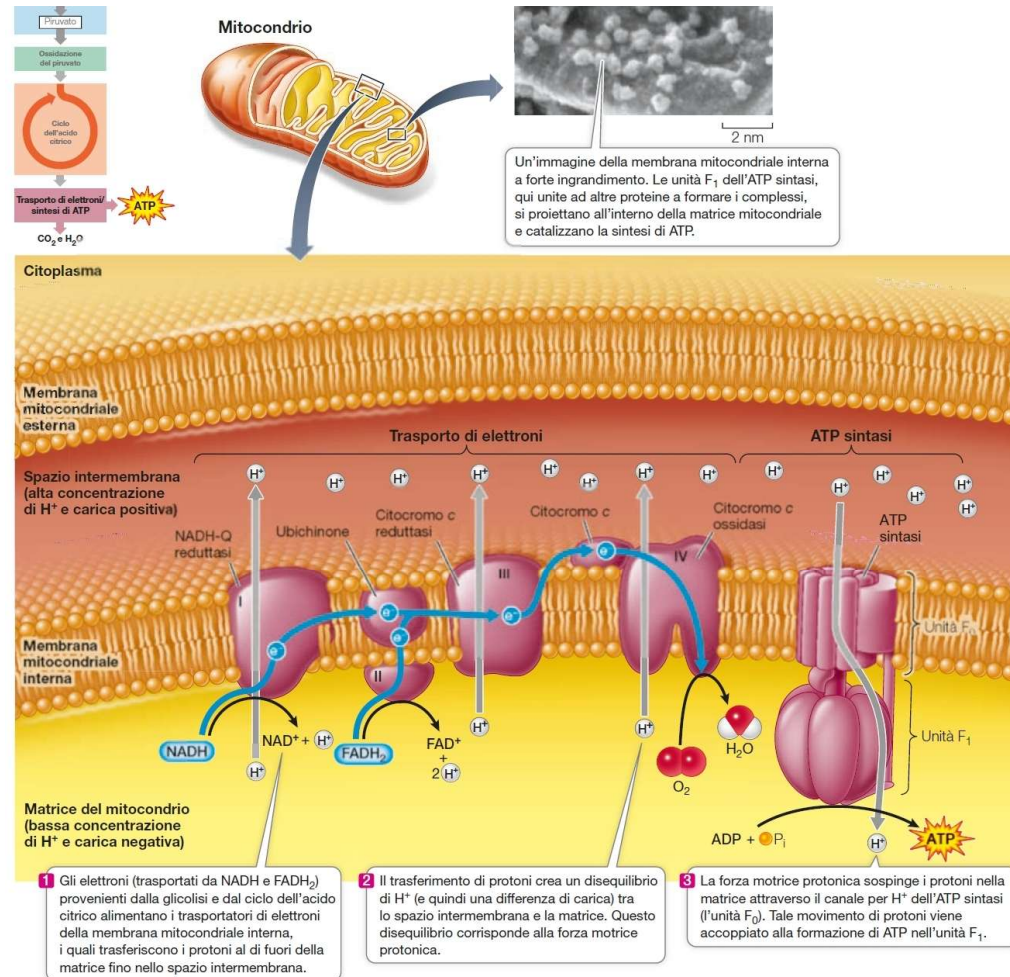
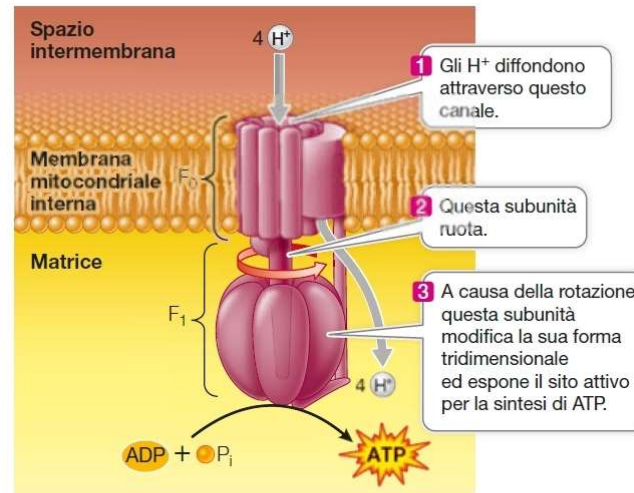


Figura 9.8 La catena respiratoria e l'ATP sintasi producono ATP tramite il meccanismo della chemiosmosi Quando gli elettroni passano attraverso i complessi delle proteine transmembrana della catena respiratoria, i protoni vengono trasferiti dalla matrice mitocondriale allo spazio intermembrana. Quando i protoni ritornano nella matrice avviene la sintesi dell'ATP.

Animazione 9.1 Il trasporto di elettroni e la sintesi di ATP
Electron Transport and ATP Synthesis

Attività 9.5 Simulazione del trasporto di elettroni
Electron Transport Simulation

(A) La struttura dell'ATP sintasi



(B) Dimostrazione del movimento rotatorio impartito dall'ATP sintasi

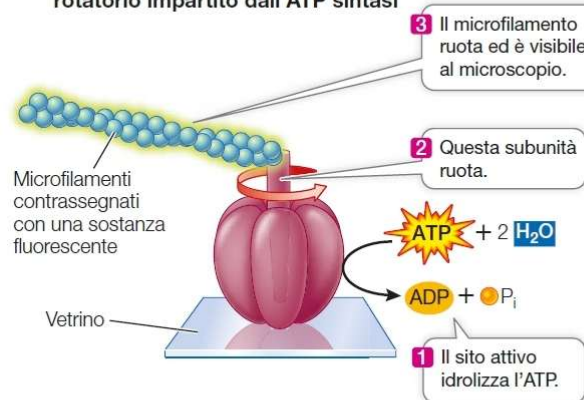


Figura 9.10 Come viene prodotto l'ATP (A) L'ATP sintasi mitocondriale è una proteina motrice capace di rotazione. (B) Con un esperimento brillante si è riusciti a rendere visibile il movimento rotatorio.

Media Clip 9.1 L'ATP sintasi in movimento

Masasuke Yoshida et al. hanno isolato la subunità F1 dall'ATP sintasi e l'hanno fissata ad un vetrino. Poi hanno attaccato al polipeptide centrale dei microfilamenti contrassegnati da sostanza fluorescente e incubato il vetrino in una soluzione contenente ATP.

In questa situazione mancava il gradiente protonico che orienta la reazione verso la sintesi di ATP, quindi ATP veniva idrolizzato a $\text{ADP} + \text{P}_i$; il motore si azionava e si potevano vedere al microscopio i microfilamenti fluorescenti che ruotavano come eliche.

La fermentazione lattica:

la glicolisi partendo dal glucosio porta alla produzione di piruvato, ATP e NADH + H⁺

In assenza di O₂, la fermentazione lattica utilizza l'agente riducente NADH + H⁺ per ridurre il piruvato a lattato (ac. lattico)

Avviene nel citoplasma

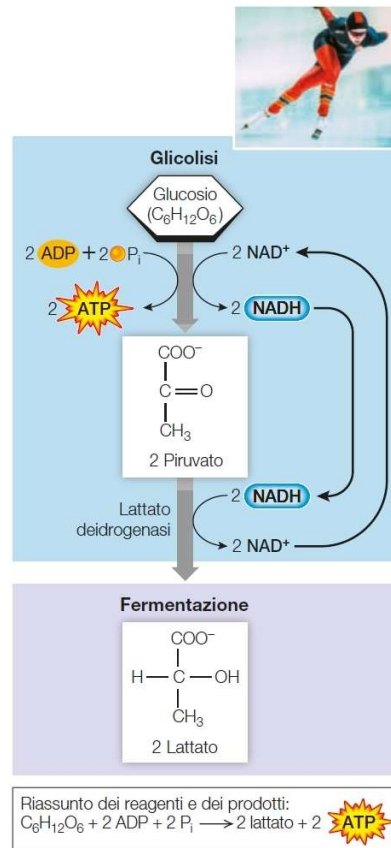
Produzione inferiore di E

Funzione: rigenerare NAD⁺ necessario per la reazione 6 della glicolisi. Una volta rigenerato la cell. può utilizzare altro glucosio nella glicolisi

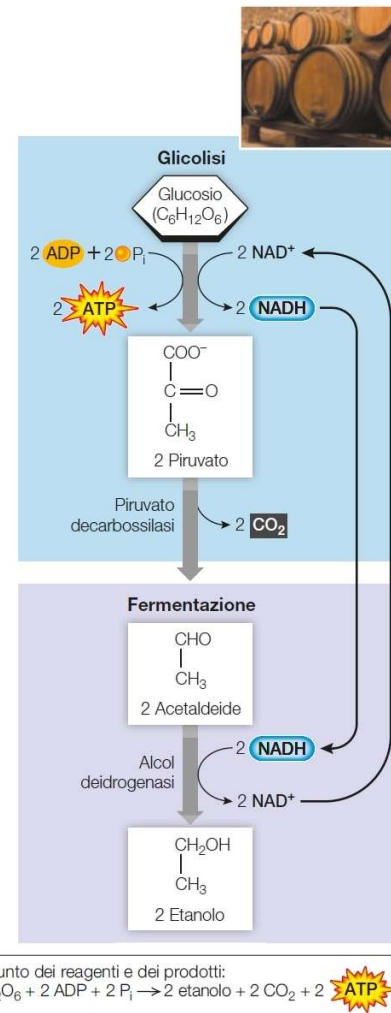
La f. lattica permette alla glicolisi di produrre una continua, ma limitata quantità di ATP, quindi di per se non produce ATP

Nelle cell. in cui avviene f. lattica la velocità della glicolisi accelera di 10 per mantenere una velocità di produzione di ATP accettabile

(A) Fermentazione lattica



(B) Fermentazione alcolica



La fermentazione alcolica:

Alla base dell'industria della birra e del vino

In condizioni anaerobiche certi lieviti e certe cell. vegetali possono effettuare la fermentazione alcolica

Il piruvato prodotto dalla glicolisi viene trasformato in acetaldeide con liberazione di CO₂ (decarbossilazione)

L'acetaldeide viene ridotta ad etanolo ad opera del NADH + H⁺ prodotto nella glicolisi

Figura 9.11 Fermentazione La glicolisi produce piruvato, ATP e NADH a partire dal glucosio. (A) La fermentazione lattica impiega NADH come agente riducente: il piruvato si riduce a lattato e in questo modo si rigenera NAD⁺ per mantenere in funzione la glicolisi. (B) Nella fermentazione alcolica, il piruvato proveniente dalla glicolisi viene trasformato in acetaldeide, liberando CO₂. Tramite il NADH prodotto dalla glicolisi si riduce l'acetaldeide a etanolo, rigenerando NAD⁺ che permette alla glicolisi di continuare.

Resa energetica di glicolisi + fermentazione = 2 ATP

Resa energetica di glicolisi + respirazione aerobia = 32 ATP

Nella glicolisi, come nella fermentazione ossidazione solo parziale del glucosio

Alla fine della fosforilazione ossidativa:

per ogni $\text{NADH} + \text{H}^+$ 2,5 ATP

Per ogni FADH_2 1,5 ATP

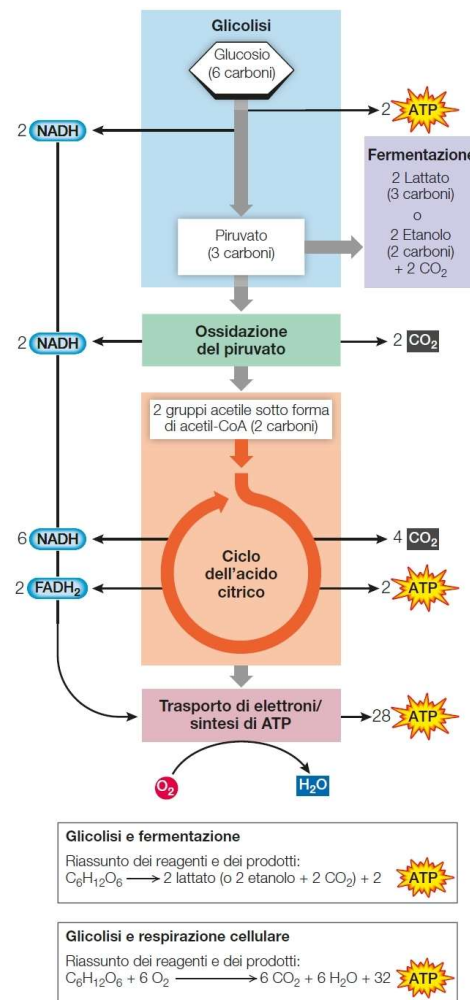


Figura 9.12 La respirazione cellulare produce energia in maggior quantità rispetto alla fermentazione. I trasportatori di elettroni si riducono con l'ossidazione del piruvato e con il ciclo dell'acido citrico, poi si ossidano con la catena respiratoria. Tali reazioni producono ATP tramite chemiosmosi.

Attività 9.6 Livelli energetici
 Energy Levels

Relazioni tra le principali vie metaboliche cellulari:

Polisaccaridi lipidi e proteine possono essere tutti degradati per fornire energia

-polisaccaridi, idrolizzati a glucosio che entra nella glicolisi.

- lipidi degradati a glicerolo e acidi grassi.

Glicerolo trasformato in diidrossiacetone fosfato, un intermedio della glicolisi, i grassi demoliti nei mitocondri in gruppi acetile che entrano nel ciclo dell'acido citrico.

-Proteine idrolizzate nelle unità amminoacidiche. I 20 aa entrano nella glicolisi o nel ciclo dell'ac. citrico in punti diversi

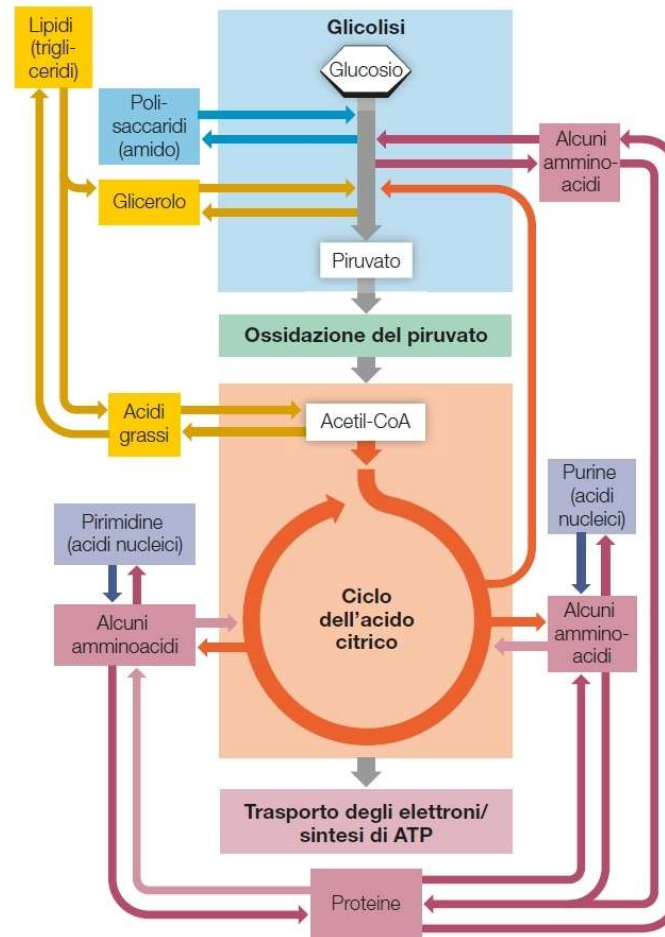
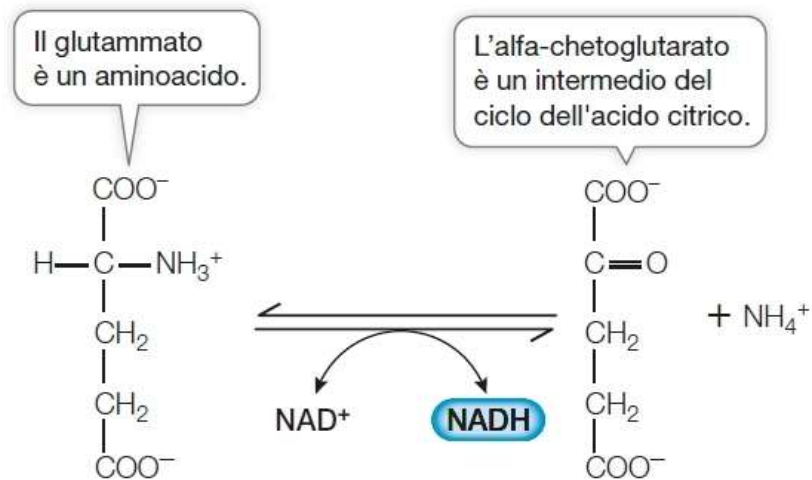


Figura 9.13 Le relazioni esistenti fra le principali vie metaboliche della cellula Si noti la posizione centrale che la glicolisi e il ciclo di Krebs occupano in questa rete di vie metaboliche; inoltre, un altro concetto importante è che molte delle vie possono operare anche nella direzione opposta.

? Può il DNA essere una fonte di energia? Spiegare. Perché si pensa che di solito non viene utilizzato con questo scopo?

Esempio in cui un amminoacido può essere convertito in un intermedio del ciclo dell'acido citrico



Molte vie cataboliche possono procedere anche in senso contrario:

gli intermedi della glicolisi e del ciclo dell'ac. citrico possono essere ridotti e utilizzati per sintetizzare glucosio (**gluconeogenesi**)

Acidi grassi possono essere sintetizzati a partire da acetil coA

Gli aa possono essere sintetizzati attraverso reazioni reversibili e polimerizzati a formare proteine

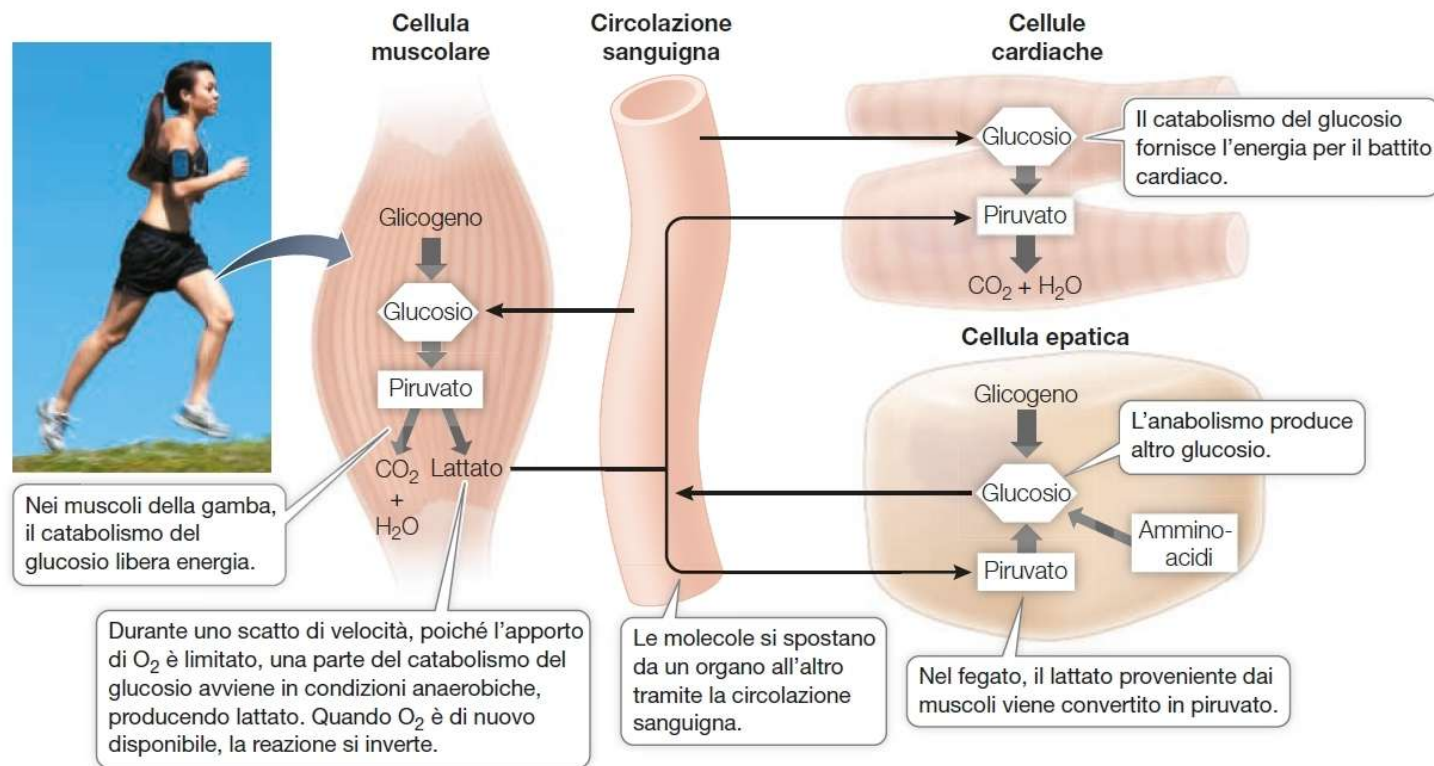


Figura 9.14 Interazione tra catabolismo e anabolismo durante l'esercizio fisico Quando camminiamo o corriamo, le cellule muscolari del cuore e delle gambe catabolizzano il glucosio per ottenere energia, mentre le cellule del fegato producono glucosio per via anabolica per soddisfare il fabbisogno dei muscoli.

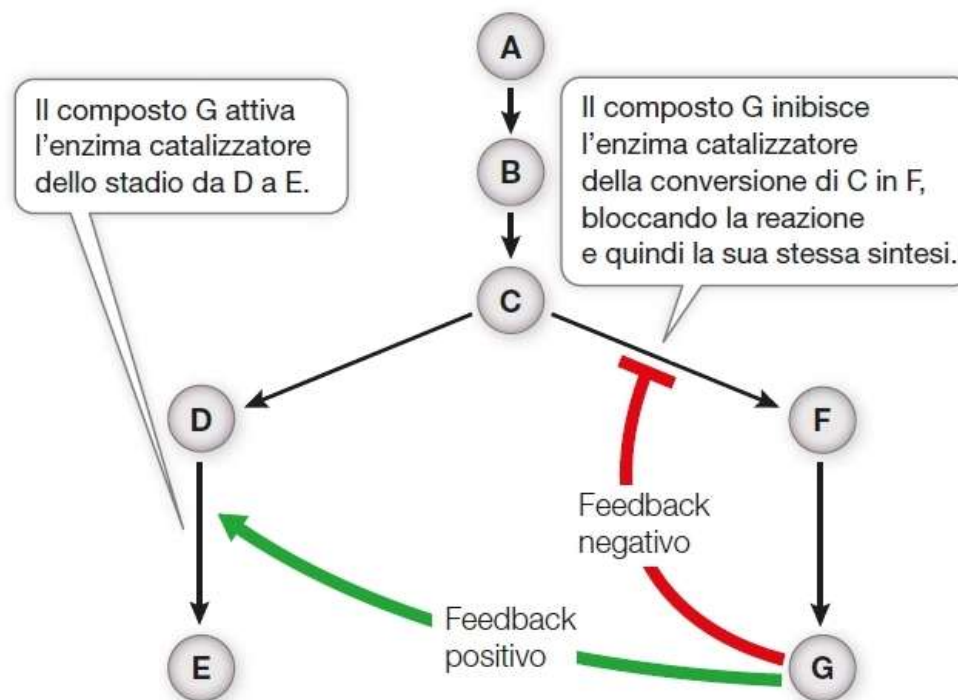


Figura 9.15 Regolazione retroattiva (a *feedback*) positiva e negativa La regolazione retroattiva per via allosterica svolge un ruolo importante nelle vie metaboliche. L'accumulo di alcuni prodotti può interrompere la loro stessa sintesi o stimolare altre vie che li richiedono come materia prima.



Attività 9.7 Regolazione delle vie energetiche
Regulation of Energy Pathways

Glicolisi e ciclo dell'acido citrico sono controllati per feedback a livello di alcune delle prime reazioni cruciali, aumentandone l'efficienza e prevenendo l'accumulo di quantità eccessive di intermedi

Principale punto di controllo della glicolisi al livello della **fosfofruttocinasi**.

Enzima bloccato allostericamente da ATP e attivato da ADP e AMP.

Se attiva la fermentazione, l'enzima 10 volte + attivo

Ma quando la respirazione cell. produce +ATP, l'eccesso di ATP inibisce l'enzima

Il principale sito di controllo del ciclo dell'acido citrico è a livello del **isocitrato deidrogenasi**.

ATP e NADH + H⁺ sono inibitori allosterici per feedback, ADP e NAD⁺ sono attivatori

Ciclo rallentato da un eccesso di NADH e ATP

Un altro punto di controllo a livello dell'**acetil-CoA**. Se conc di ATP e NADH alta il ciclo di ac citrico si ferma, si accumula citrato e si attiva la sintesi degli acidi grassi che devia l'acetil-CoA a formare acidi grassi di scorta

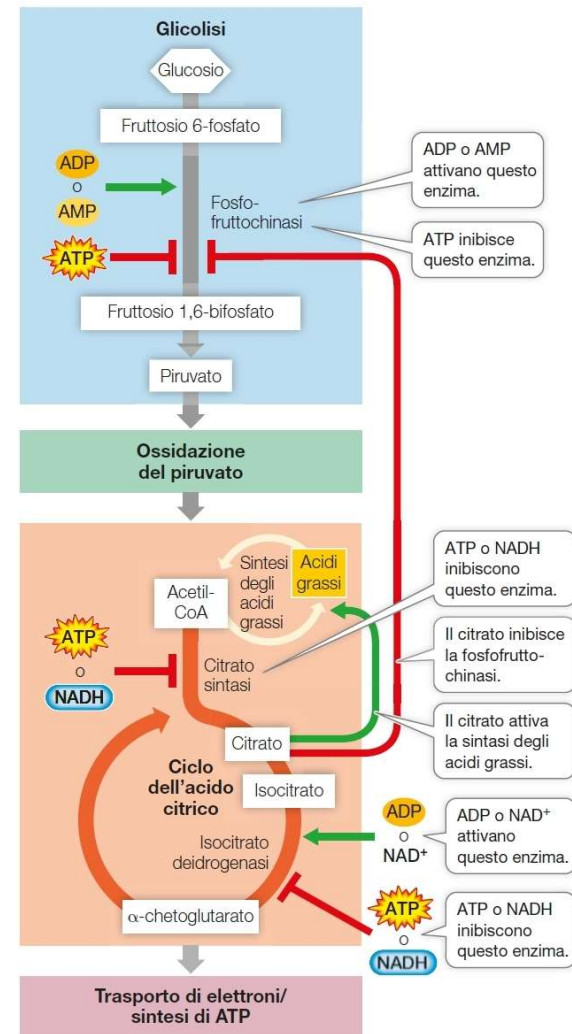


Figura 9.16 La regolazione allosterica della glicolisi e del ciclo dell'acido citrico. La regolazione allosterica controlla la glicolisi e il ciclo dell'acido citrico in alcune fasi iniziali importanti, aumentandone l'efficienza e prevenendo la formazione di intermedi in eccesso.