

# Modulo 6 : metabolismo: concetti generali

CdS in Medicina e chirurgia ,  
Odontoiatria e protesi dentaria 2025-26

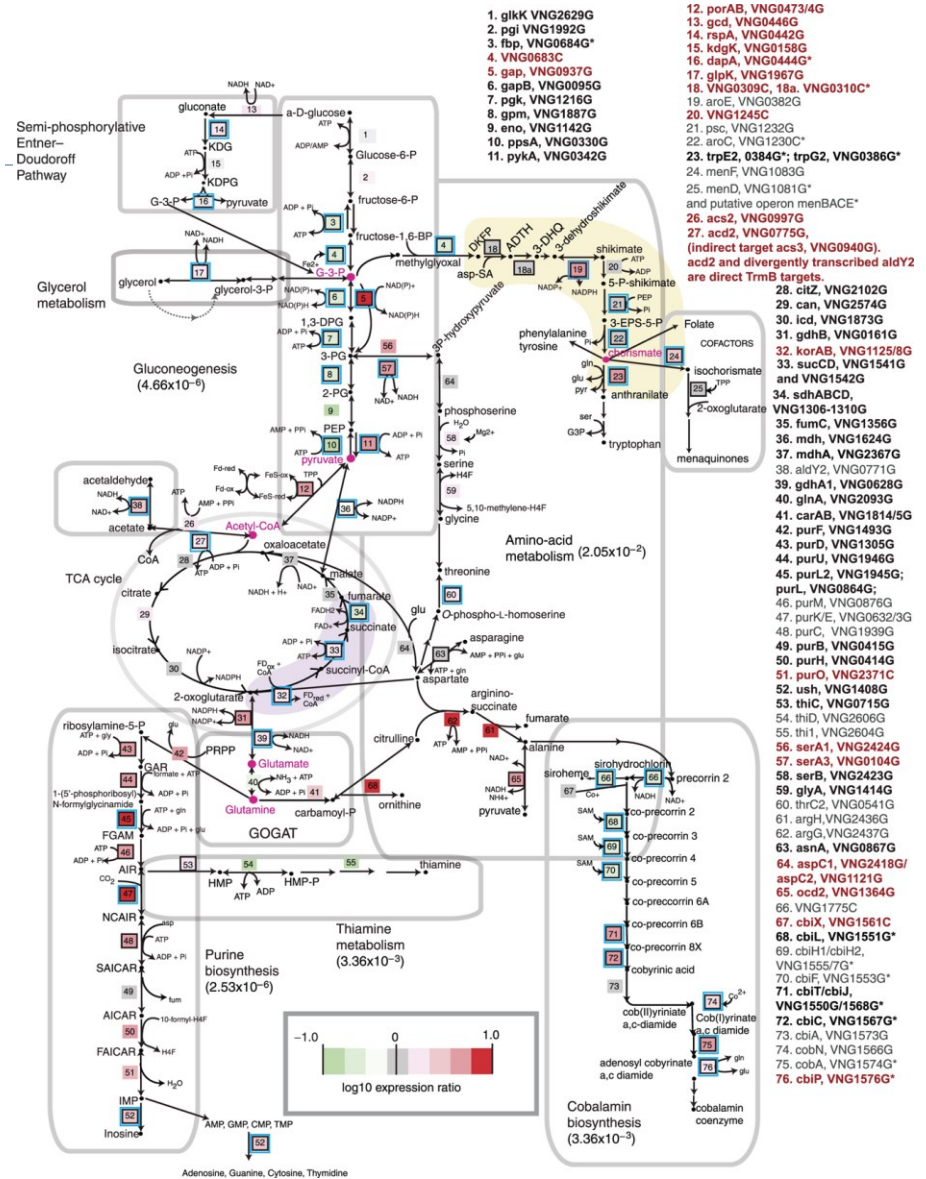
# Il metabolismo

► Il metabolismo è l'insieme di tutte le trasformazioni chimiche che avvengono nelle cellule (ed in ultima analisi negli organismi).

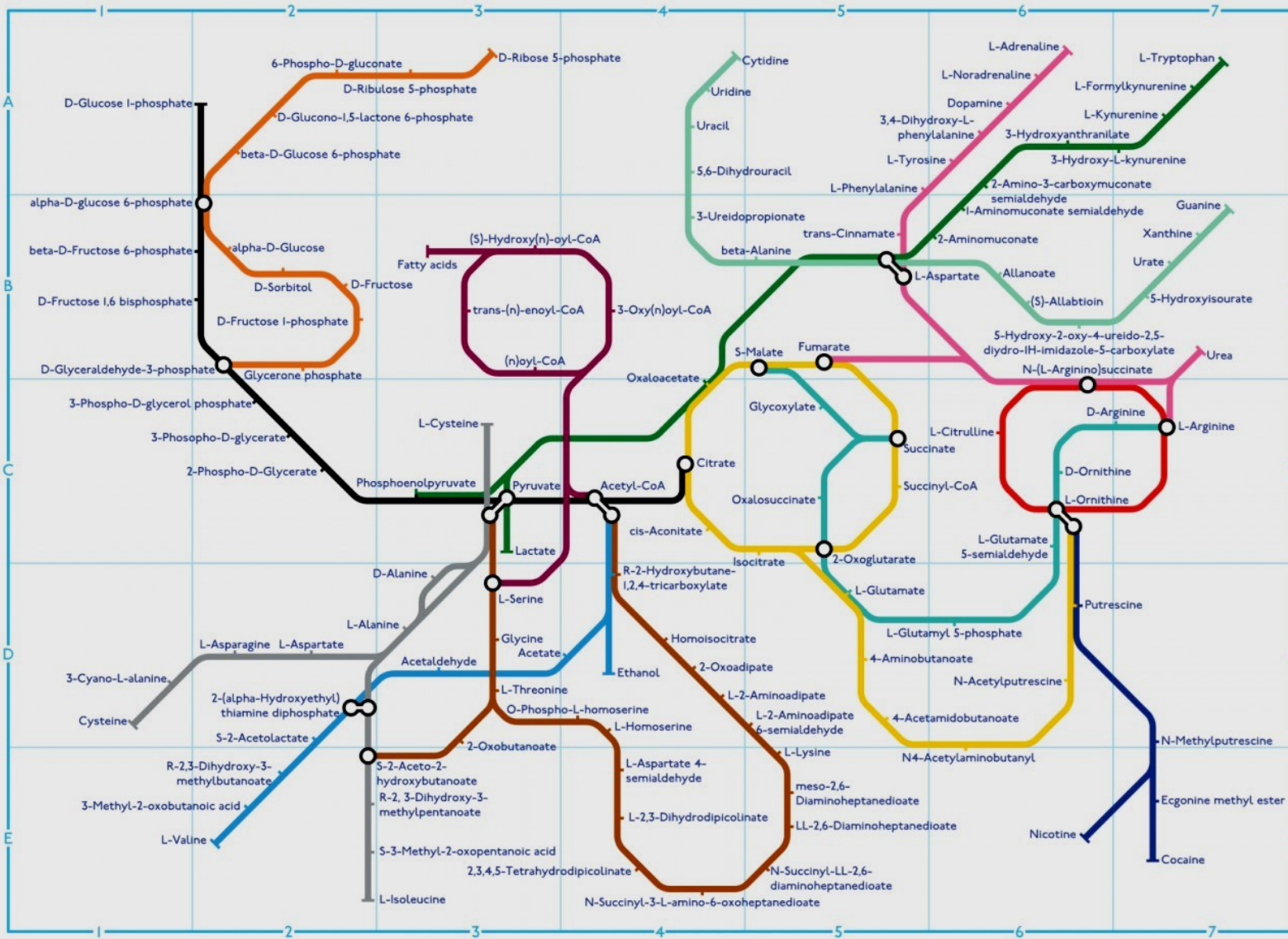
► Un metabolismo di tipo chemoeterotrofico adempie a queste funzioni principali:

1. Ottenere energia chimica dall'ambiente
2. Convertire le molecole che costituiscono le sostanze nutrienti in molecole caratteristiche delle cellule stesse.
3. Sintetizzare i precursori monomerici delle macromolecole e le macromolecole stesse caratteristiche di ogni specie vivente.

Molte di queste trasformazioni della materia sono reversibili e sono legate a variazioni dell'energia in gioco.



# Metabolism map



Metabolism is the complex network of chemical reactions that occur in the cells of your body. These reactions modify the chemicals you take in in your food and convert them into chemicals required to keep your biochemistry ticking over.

All the reactions in a metabolic pathway are driven by enzymes. These are biological catalysts which drive reactions which would otherwise not happen. Enzymes also regulate metabolism and control which pathways are active at any particular time.

Some pathways are vital for providing energy, like glycolysis and the Krebs cycle. Others make vital chemicals like the bases for DNA and amino acids for proteins.

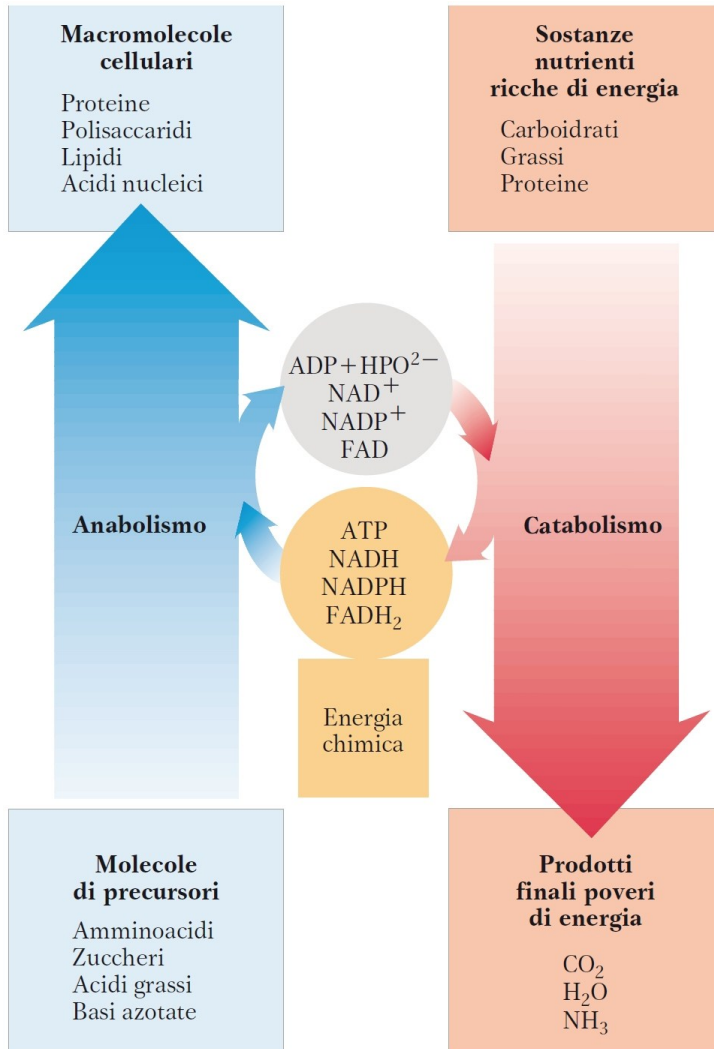
Not all chemical conversions can happen in all organisms. An organism might be missing the enzymes needed to make some chemicals, e.g. humans do not have the enzymes needed to make lysine. All the lysine our cells use has to come directly from our food.

Despite these differences all organisms have very similar central metabolic processes. Essentially every living thing from bacteria to humans has the enzymes needed for the Krebs cycle.

The metabolism of an organism defines what the organism needs and what it finds toxic. Hydrogen sulphide kills animals, but some bacteria need it to survive!

- Key to lines**
- Krebs cycle
  - Acetaldehyde line
  - Amino acid
  - Lysine loop
  - Urea circle
  - Drugs branch
  - Nucleotide line
  - Fat metabolism
  - Tyrosine metabolism
  - Tryptophan branch
  - Carbon transfer
  - Pentose
  - Glycolysis

# Il metabolismo consiste di una fase degradativa ed una fase biosintetica



**Anabolismo e Catabolismo**



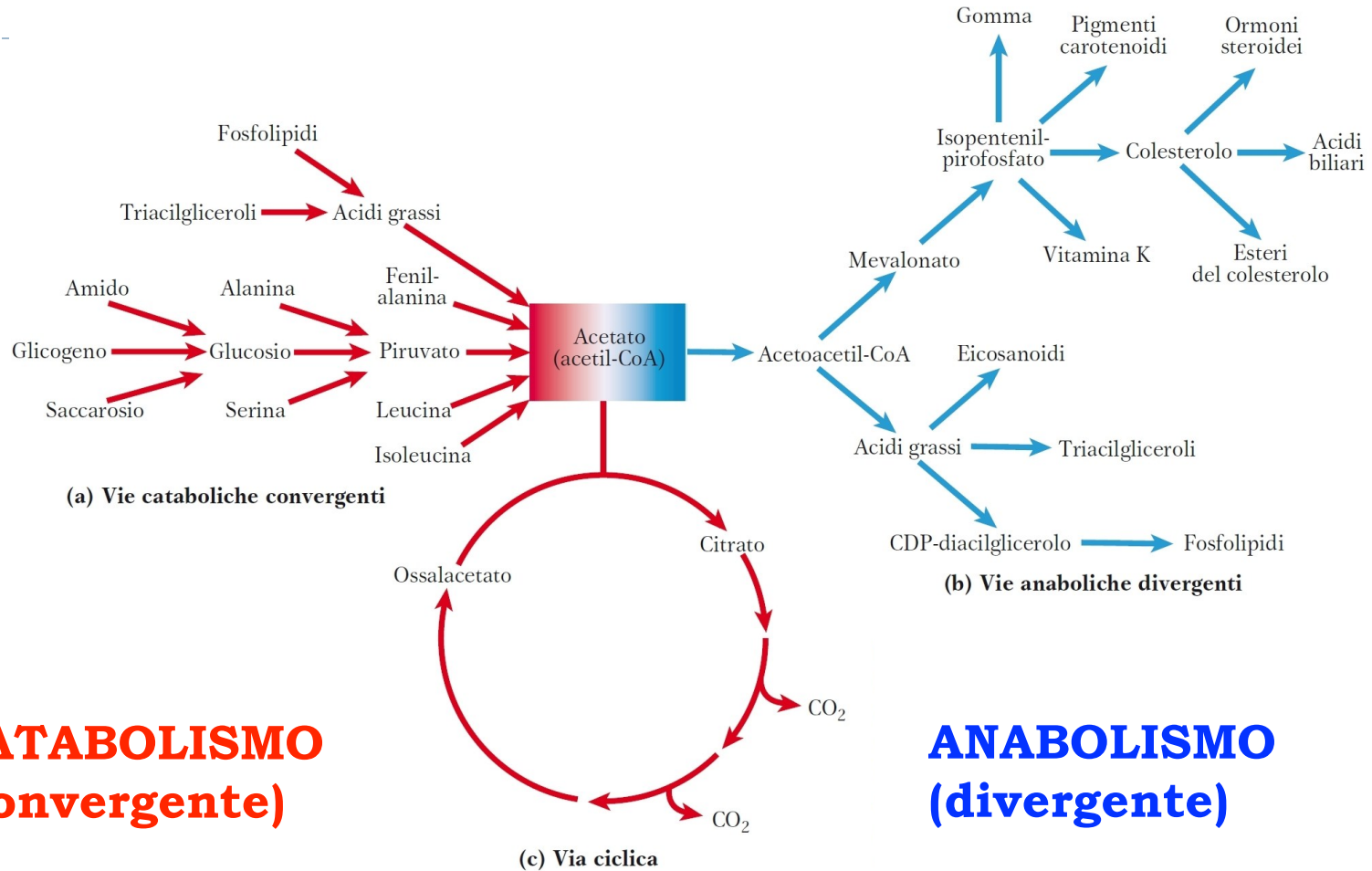
**Costruzione  
(biosintesi)**



**Degradazione**

Le reazioni anaboliche necessitano di energia fornita sotto forma di ATP e potere riducente

# Convergenza e divergenza del metabolismo



Prodotti o intermedi di una via metabolica possono far parte di altre via metaboliche  
=> le vie metaboliche non sono indipendenti bensì **interconnesse**

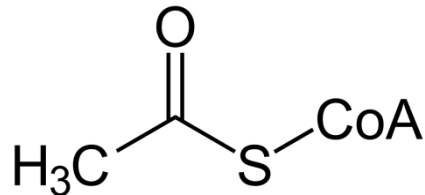
# Le vie cataboliche convergono verso pochi intermedi comuni

Il catabolismo aerobico nell'uomo consiste di tre fasi:

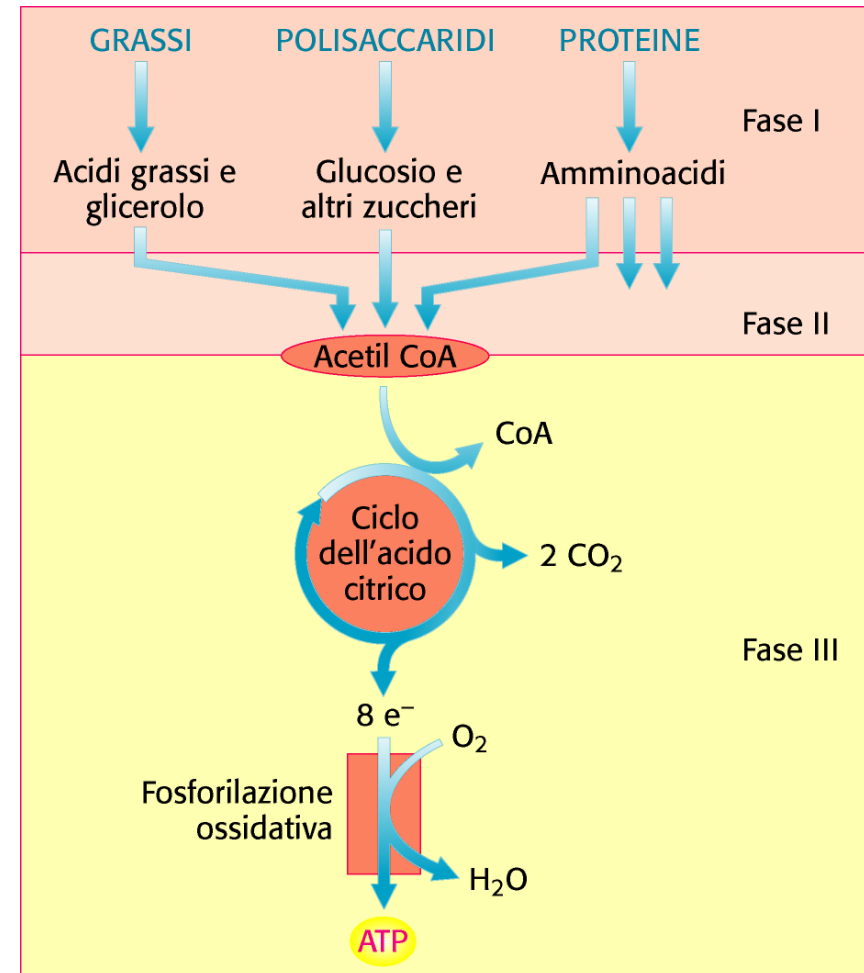
**Fase I:** i nutrienti sono degradati ad amminoacidi, monosaccaridi, glicerolo ed acidi grassi

**Fase 2:** i metaboliti prodotti nella fase I vengono convertiti in pochi intermedi comuni: **acetil-Coa**, un tioestere e intermedi del ciclo dell'acido citrico.

acetil-Coa

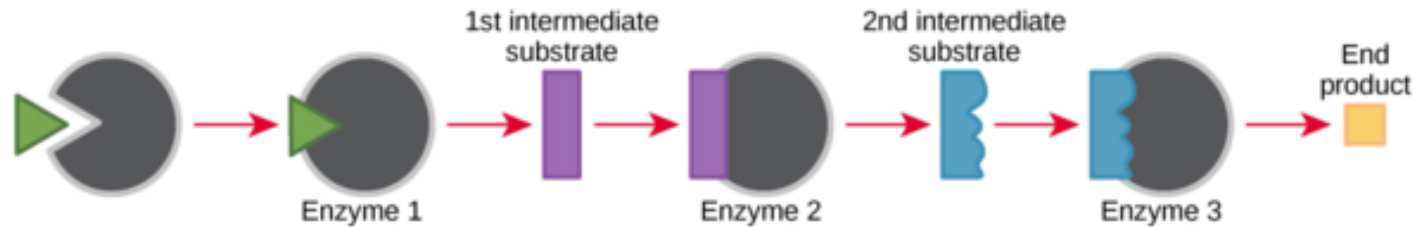


**Fase 3:** la combustione dei gruppi acetili a  $\text{CO}_2$  and  $\text{H}_2\text{O}$  attraverso il **ciclo dell'acido citrico** e la **fosforilazione ossidativa** portano alla conservazione di energia sotto forma di ATP.



# Logica e Termodinamica delle Vie Metaboliche

Le **vie metaboliche** non sono semplici sequenze di reazioni, ma flussi coordinati di materia ed energia.

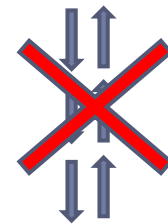


Il **Flusso Metabolico**: Una successione di reazioni in cui il prodotto di un enzima diventa il substrato del successivo. Gli enzimi regolatori fungono da "valvole" che controllano la velocità del flusso in base a segnali interni (es. ATP/ADP) o esterni (es. ormoni).

**Direzionalità termodinamica**: Una via metabolica, per avvenire, deve procedere complessivamente nella direzione termodinamicamente favorita ( $\Delta G < 0$ ).

**Irreversibilità e Percorsi Distinti**: Sebbene il punto di partenza (es. Glucosio) e quello di arrivo (es. Piruvato) possano essere invertiti, la via di sintesi (anabolismo) non è mai il semplice inverso della via di degradazione (catabolismo). Questo garantisce che entrambe le direzioni siano termodinamicamente favorite in condizioni cellulari.

Acido grasso



Acetil-Coa

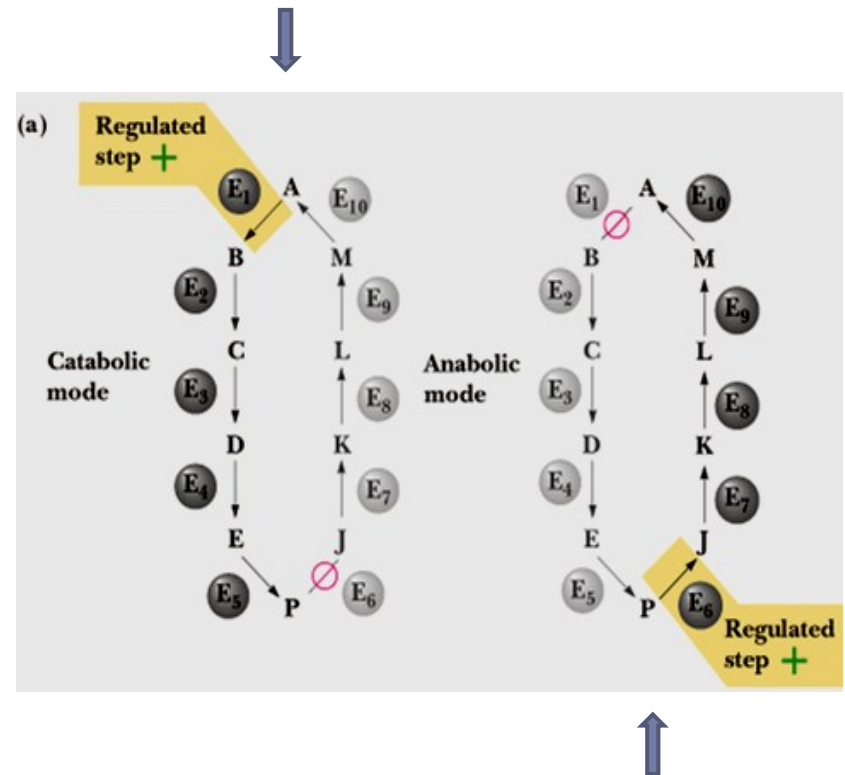
# Strategie di regolazione del flusso

Per evitare il "corto circuito" metabolico (spreco di energia), la cellula utilizza tre strategie principali:

- Regolazione reciproca
- Tappe di controllo uniche
- Compartimentalizzazione

1) **Regolazione reciproca:** Due vie alternative hanno gli stessi prodotti di partenza ed arrivo ma enzimi differenti. Non devono essere attive contemporaneamente in direzioni opposte.

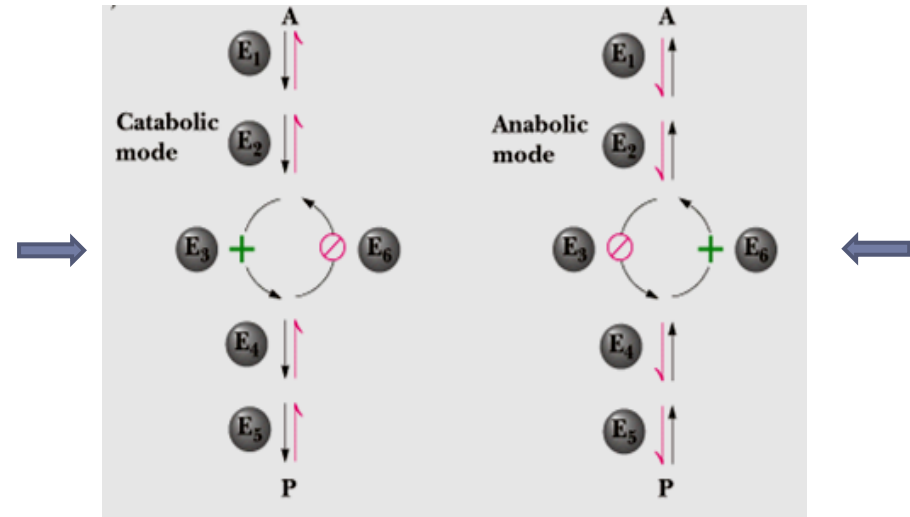
Almeno una tappa è regolata in maniera reciproca da un **enzima regolatore**.



# Strategie di regolazione del flusso

2) **Tappe di controllo uniche.** Due vie metaboliche utilizzano gli stessi enzimi per le reazioni di equilibrio e il flusso può andare nelle due direzioni, ma con almeno una **tappa controllata** da **enzimi differenti irreversibili** per due direzioni.

I **due enzimi unici** devono essere regolati reciprocamente.



3) **compartimentalizzazione** nella cellula: La separazione fisica permette alle vie metaboliche di procedere indipendentemente anche se utilizzano gli stessi pool di metaboliti. Esempi: nel citosol avviene la biosintesi degli acidi grassi e la glicolisi. Nel mitocondrio: beta-ossidazione degli acidi grassi, Ciclo di Krebs. Vantaggio: Il controllo avviene tramite il trasporto selettivo dei substrati attraverso le membrane degli organelli.

# La spontaneità delle reazioni chimiche

---

L'energia libera (di Gibbs)  $G$  è la funzione di stato che determina se una reazione può avvenire spontaneamente, cioè indica la direzione verso cui procede spontaneamente una reazione. (Indica il lavoro utile ottenibile a T e P costanti). Unità di misura: **joule/mole** (1 cal = 4,184 J)

Equazione fondamentale:

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

$\Delta G < 0$  processo spontaneo (reazione esoergonica), libera energia utile per compiere un lavoro.

$\Delta G > 0$  processo non spontaneo (reazione endoergonica), richiede un apporto esterno di energia.;

$\Delta G = 0$  Il sistema è all'equilibrio termodinamico.

Componenti della spontaneità: combina altre due funzioni di stato: **Entalpia (H)** ed **Entropia (S)**:

**Entalpia (H)**: funzione di stato, contenuto termico del sistema riflette il n e tipo di legami e le interazioni non covalenti (unità di misura: **J/mole**). Con P e V costanti,  $\Delta H$  equivale al calore scambiato dal sistema con l'ambiente esterno.  $\Delta H < 0$  nelle reazioni esotermiche dove c'è rilascio di calore (i legami nei prodotti sono di più o più stabili di quelli nei reagenti).

**Entropia (S)**: funzione di stato che indica il grado di casualità e disordine del sistema (unità di misura: **J/mole\*K**). Nelle reazioni chimiche riflette il numero di molecole e il loro stato fisico.

$\Delta S > 0$  indica un aumento del disordine (es una molecola che si scinde, un passaggio da liquido a gas)

---



# La Direzione delle Reazioni e il Bilancio Termodinamico

---

La spontaneità ( $G < 0$ ) non dipende da un singolo fattore, ma dalla competizione tra **Entalpia** (energia dei legami) ed **Entropia** (disordine).

Considerato il «motore» della reazione  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ :

Nel caso :  $\Delta H < 0$  (esotermica) e  $\Delta S > 0$  (aumento disordine) allora  $\Delta G < 0$  si verifica sempre

- Ci sono anche reazioni endotermiche spontanee ( $\Delta H > 0$ ):

Esempio in cui :  $\Delta H > 0$  e  $\Delta S > 0$  : scioglimento di alcuni sali in acqua (reazione endotermica)

Condizione di spontaneità: l'aumento di disordine deve essere così grande da superare il costo energetico:

$$\Delta G < 0 \quad \text{solo se} \quad |T \Delta S| > \Delta H$$

- Ci sono reazioni spontanee con diminuzione di entropia ( $\Delta S < 0$ ): esempio, legame del substrato al sito attivo dell'enzima: le due molecole si uniscono riducendo i gradi di libertà (ordine aumenta).

Condizione di spontaneità: la formazione di nuovi legami (interazioni deboli ES) deve rilasciare abbastanza calore da compensare l'aumento di ordine:

$$\Delta G < 0 \quad \text{solo se} \quad \Delta H > |T \Delta S|.$$

Quindi: Solo la combinazione delle variazioni  $\Delta H$  e  $\Delta S$  espresse attraverso  $\Delta G$  determina la direzione e quindi la spontaneità di una reazione

---



# Lo stato standard in biochimica ( $\Delta G^\circ$ )

---

In termodinamica classica, lo **Stato Standard ( $\Delta G^\circ$ )** definisce le variazioni di energia in condizioni precise:

- Temperatura: **25°C (298 K)**
- Pressione: **1 atm**
- Concentrazione dei reagenti e prodotti: **1 M**

Il problema del pH 0:

Nello stato standard chimico, la concentrazione di ioni idrogeno  $[H^+]$  è 1 M, il che corrisponde a un pH = 0. Nessun sistema biologico esiste a pH 0 !

Lo **Stato Standard Trasformato ( $\Delta G^\circ$ )**

I biochimici hanno quindi adottato una convenzione specifica per la biologia, indicata con il simbolo "primo" ('):

pH = 7 (ovvero  $[H^+] = 10^{-7}$  M).

Concentrazione dell'acqua ( $[H_2O]$ ): Considerata costante a 55,5 M.

Magnesio ( $Mg^{+2}$ ): se coinvolto (come nelle reazioni con ATP), la sua concentrazione è fissata a 1 mM.

---



# Il valore $\Delta G$ reale dipende dalle concentrazioni effettive dei reagenti e dei prodotti nelle cellule

$\Delta G^\circ$  (tabulato nei libri) non è  $\Delta G$  che avviene davvero nella cellula. Il  $\Delta G$  reale dipende dalle concentrazioni effettive di prodotti e reagenti nel citosol oltre che dal tipo di reazione ( $\Delta G^\circ$  **condizioni standard**). Nelle cellule le concentrazioni dei metaboliti (reagenti) sono ben inferiori ad 1M!!

per una reazione  $aA + bB \rightleftharpoons cC + dD$

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} = Q$$

**rapporto di azione di massa ( o quoziente di reazione)**

Contributo dato dal tipo di reazione

Contributo dato dalle concentrazioni effettive dei prodotti e substrati

(**R** = costante dei gas (0,00831 kJ/mole\*K); **T** = temperatura (298K = 25°C))

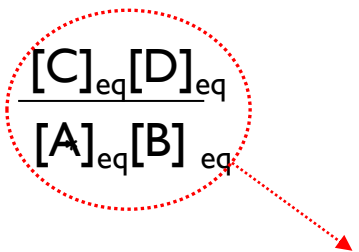
# La variazione di energia standard è in relazione alla Keq della reazione

---

Quando  $\Delta G=0$  cioè siamo all'equilibrio:

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$$

Allora  $\Delta G^{\circ} = -RT \ln \frac{[C]_{eq}[D]_{eq}}{[A]_{eq}[B]_{eq}}$   $\Delta G^{\circ} = -RT \ln K'_{eq}$  (I)



La **variazione dell'energia libera standard** di una reazione è in relazione alla sua **costante di equilibrio**.

La Keq misura l'equilibrio in termini di concentrazioni (moli/litro).

Il  $\Delta G^{\circ}$  misura lo stesso equilibrio in termini di energia (joule/mole).

Dall'equazione  $\Delta G^{\circ} = -RT \ln K'_{eq}$  si può calcolare quanto una reazione sia **"spostata" verso i prodotti** conoscendo solo il valore energetico.

---



# Relazione tra $\Delta G^{\circ}$ e $K'_{eq}$

Corrispondenza tra valori di  $K'_{eq}$  e  $\Delta G^{\circ}$  in base all'equazione  $\Delta G^{\circ} = -RT \ln K'_{eq}$

Il valore del  $\Delta G^{\circ}$  ci dice "dove" si fermerà la reazione se lasciata libera di agire:

1. Se  $\Delta G^{\circ}$  è molto negativo: La  $K'_{eq}$  sarà molto grande ( $>1$ ). La reazione procede quasi completamente verso i prodotti: "spostata a dx".
2. Se  $\Delta G^{\circ}$  è zero: La  $K'_{eq}$  è uguale a 1. All'equilibrio, reagenti e prodotti hanno la stessa concentrazione (1 M).
3. Se  $\Delta G^{\circ}$  è positivo: La  $K'_{eq}$  sarà piccola ( $<1$ ). La reazione è sfavorita e all'equilibrio prevarranno i reagenti, la reazione è "spostata a sin".

$K'_{eq}$	$\Delta G^{\circ}$	
	(kJ/mole)	(kcal/mole) <sup>a</sup>
$10^3$	-17,1	-4,1
$10^2$	-11,4	-2,7
$10^1$	-5,7	-1,4
1	0,0	0,0
$10^{-1}$	5,7	1,4
$10^{-2}$	11,4	2,7
$10^{-3}$	17,1	4,1
$10^{-4}$	22,8	5,5
$10^{-5}$	28,5	6,8
$10^{-6}$	34,2	8,2



# Influenza delle Concentrazioni sulla Direzione di Reazione

Il  $\Delta G^\circ$  ci dice in che direzione va la reazione in condizioni standard, ma nella cellula la direzione reale  $\Delta G$  dipende dal **Quoziente di Reazione (Q)** (rapporto di azione di massa).

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln Q$$

$$Q = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$$

Q è il rapporto tra le concentrazioni effettive dei prodotti e dei reagenti

Esempio pratico:

consideriamo reazione all'equilibrio ( $\Delta G = 0$ ) con  $K_{eq} = 100 = Q$  allora il suo  $\Delta G^\circ = -11,4 \text{ kJ/mol}$

- Caso A: eccesso di prodotti  $Q = 1000$

(spontanea in condizioni standard)

$$Q = 1000 \quad \longrightarrow \quad \Delta G = -11,4 + (0,008315 \times 298 \times \ln 1000)$$

$$\Delta G = -11,4 + (2,47 \times 6,9) = \mathbf{5,6 \text{ kJ/mol}}$$

Reazione **NON** più spontanea

L'accumulo di prodotti ha invertito la direzione termodinamica.

- Caso B: eccesso di reagenti  $Q = 10$

$$Q = 10 \quad \longrightarrow \quad \Delta G = -11,4 + (2,47 \times \ln 10) = -11,4 + (5,68) = \mathbf{-5,7 \text{ kJ/mol}}$$

Reazione **procede** spontanea

L'eccesso della [ ] dei reagenti rispetto al valore di  $K_{eq}$  permette alla reazione di procedere

# Le reazioni chimiche possono essere accoppiate

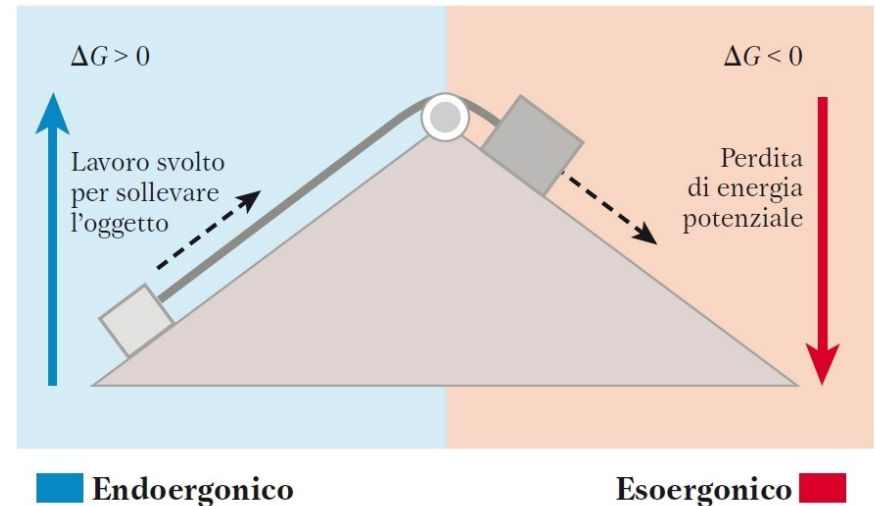
Se il valore di  $\Delta G$  di una reazione  $A+B \rightarrow C+D$  è positivo significa che quella reazione non potrà mai avvenire ?

Non da sola: potrà avvenire se associata ad un'altra reazione termodinamicamente favorita il cui valore  $\Delta G$  è maggiormente negativo (o il suo valore assoluto è maggiore) della prima.

**Analogia meccanica:** Un peso non sale da solo contro la gravità ( $\Delta G > 0$ ).

Collegiamo il peso tramite una fune e una carrucola a un secondo peso molto più grande (accoppiamento). Mentre il peso grande scivola verso il basso perdendo energia potenziale ( $\Delta G < 0$ ), trascina verso l'alto il peso piccolo.

Il lavoro totale del sistema è favorito perché la perdita di energia del peso grande compensa ampiamente il guadagno di quello piccolo.



# Le variazioni di energia libera si possono sommare

---

I cambiamenti di energia libera di due reazioni accoppiate **sono additivi**.

L'accoppiamento deve essere effettivo, molecolare, ovvero non basta che due reazioni vengano fatte avvenire contestualmente ma ci devono essere uno o più intermedi comuni

Il valore complessivo di  $\Delta G$  di una serie di reazioni (cioè che hanno un intermedio in comune) è uguale alla somma delle variazioni delle energie libere delle singole reazioni



Una reazione termodinamicamente sfavorita ( $\Delta G > 0$ ) può avvenire **se accoppiata** ad una seconda reazione termodinamicamente favorita (esoergonica) se

$$\Delta G_1^{\circ} + \Delta G_2^{\circ} < 0$$

---



# Esempio di reazioni accoppiate

## (b) Esempio chimico

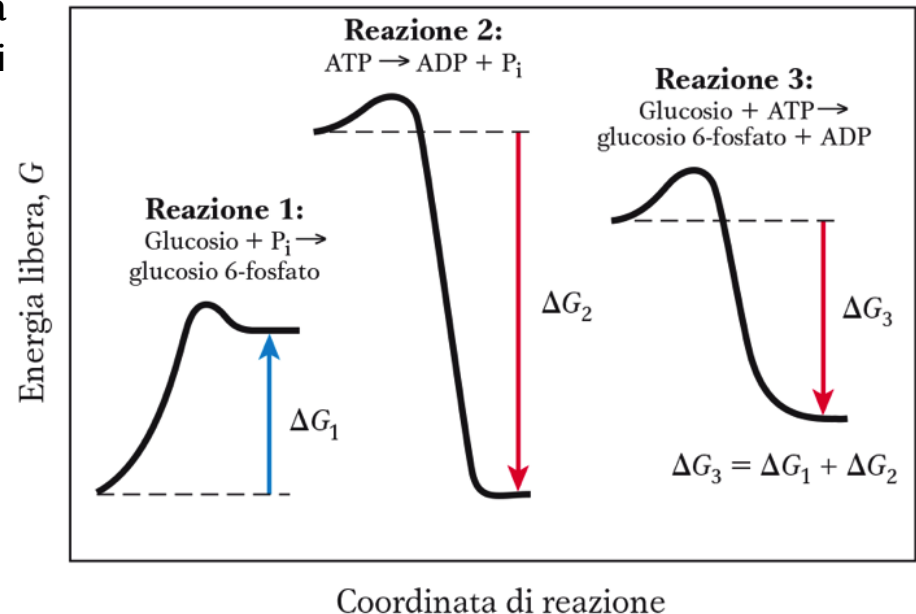
Nella reazione catalizzata dal 1° enzima della glicolisi, la **esochinasi**, le due reazioni accoppiate sono:



$$\Delta G^{\circ'} = +13,8 \text{ kJ/mol}$$



$$\Delta G^{\circ'} = -30,5 \text{ kJ/mol}$$



Le due reazioni hanno in comune  $P_i$  e  $H_2O$ , la loro somma è uguale a :



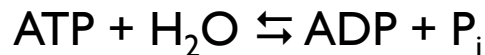
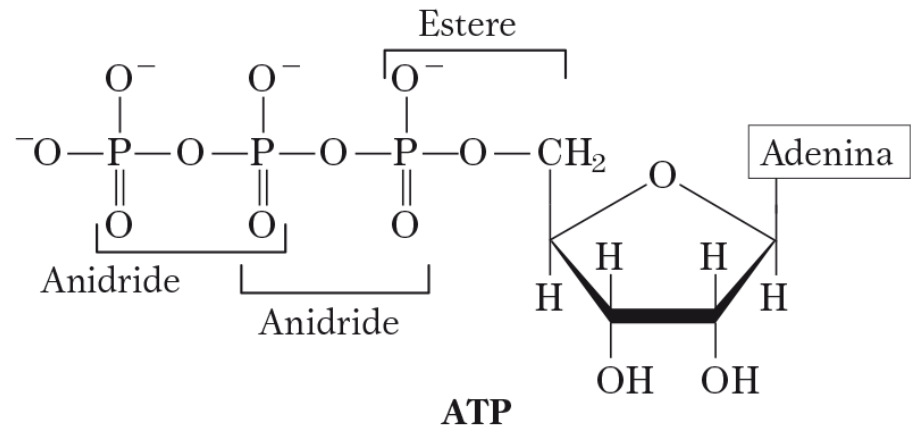
$$\Delta G^{\circ'} = -16,7 \text{ kJ/mol}$$

La reazione complessiva è **esoergonica**

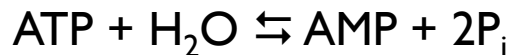
# L'ATP è il trasportatore universale di energia in tutti i sistemi biologici

$\Delta G$  di idrolisi dei **legami fosfoanidridici** ha un valore molto negativo, fa sì che il trasferimento dei gruppi P sia favorito energeticamente (elevato **potenziale di trasferimento**).

I legami fosfoanidridici dell'ATP sono erroneamente detti "legami ad alta energia".



$$\Delta G^{\circ} = -30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$$



$$\Delta G^{\circ} = -45,6 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Valore delle due idrolisi nelle cellule, tenuto conto delle concentrazioni reali, cioè rapporto ATP/ADP elevato, è ancora più negativo:  $\Delta G \sim -50 \text{ kJ mol}^{-1}$ .

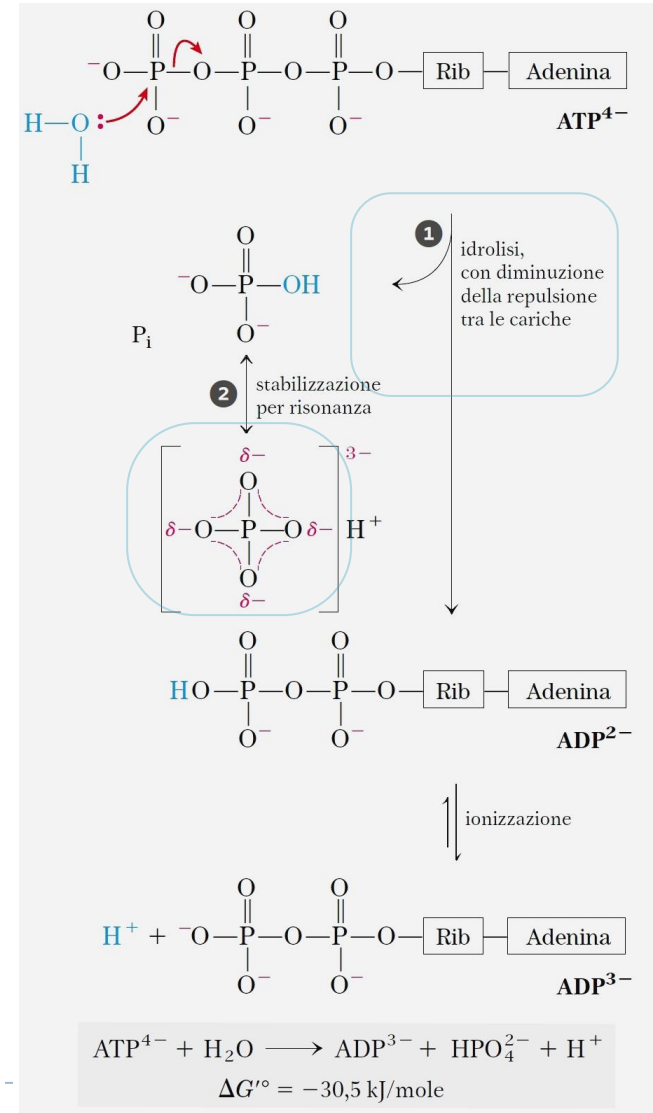
NOTA: Anche se l'idrolisi è esoergonica, l'ATP è cineticamente stabile, cioè la sua idrolisi in assenza di un enzima, non avviene facilmente per effetto dell'elevata energia di attivazione.



# Le basi strutturali dell'elevato potenziale di trasferimento del gruppo fosforico da parte dell'ATP

La elevata variazione negativa di energia libera che accompagna l'idrolisi dell' ATP ha diverse ragioni chimiche che fanno sì che i prodotti hanno un **minor contenuto di energia libera rispetto i reagenti**.

1. La repulsione elettrostatica tra gli atomi di ossigeno carichi negativamente è inferiore nei prodotti rispetto all'ATP (4 cariche - strettamente associate si respingono).
2. Il fosfato rilasciato ha alcune forme di risonanza (figura) che non possiede quando è legato all'ATP . Maggiore risonanza= maggiore stabilità = minore energia).
3. Maggiore idratazione (solvatazione), dei prodotti di idrolisi ADP e Pi rispetto all'ATP (non mostrato).



# Meccanismo Molecolare dell'Accoppiamento con ATP

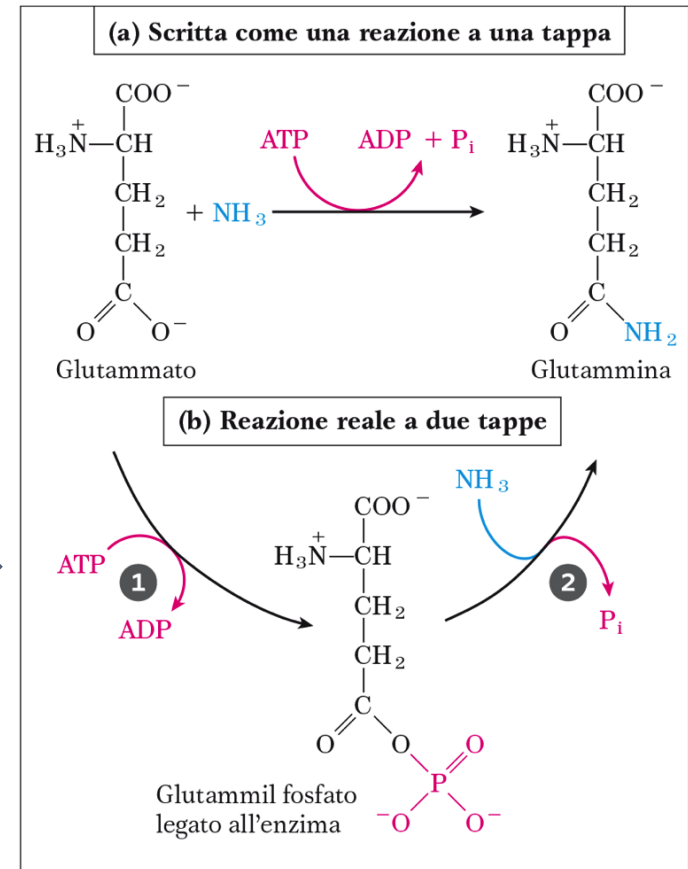
L'accoppiamento **non avviene per semplice idrolisi** (che dissiperebbe energia sotto forma di calore) ma attraverso il **trasferimento** del gruppo fosforico. L'ATP non "spinge" la reazione dall'esterno, ma vi partecipa chimicamente in due tappe:

**Attivazione:** un gruppo fosfato (Pi), pirofosfato (PPi) o adenilato (AMP) viene trasferito dall'ATP al substrato o all'enzima. Questo crea un **intermedio attivato** ad «alta energia».

**Sostituzione:** il gruppo contenente il P viene rimpiazzato dal nuovo reagente, completando la reazione.

**Esempio:**

La conversione da **Glutammato** a **Glutammina** è termodinamicamente sfavorita ( $\Delta G^{\circ} = +14,2 \text{ kJ/mol}$ ). L'enzima **Glutammina Sintetasi** lavora in due step: il glutammato reagisce con l'ATP formando l'intermedio  **$\gamma$ -glutammil-fosfato**. L'ammoniaca ( $\text{NH}_3$ ) attacca l'intermedio: il gruppo fosfato viene rilasciato come Pi (ottimo gruppo uscente), rendendo la reazione complessiva esoergonica ( $\Delta G^{\circ} = -16,3 \text{ kJ/mol}$ ).



# Modalità di partecipazione dell'ATP

---

L'ATP è un reattivo chimico, non solo una "valuta". Il segreto sta tutto nel **legame covalente transitorio** che si forma tra il fosfato e la molecola da attivare.

L'ATP può "pagare" il costo energetico in tre modi principali:

**Attivazione del substrato:** (come nel caso della Glutammina) aumenta l'energia libera del reagente.

**Fosforilazione dell'enzima:** Il trasferimento del fosfato cambia la conformazione della proteina enzimatica, permettendo/inibendo la catalisi.

**Lavoro meccanico:** Il legame e l'idrolisi dell'ATP inducono cambiamenti conformazionali ciclici (es. contrazione muscolare o pompe ioniche).

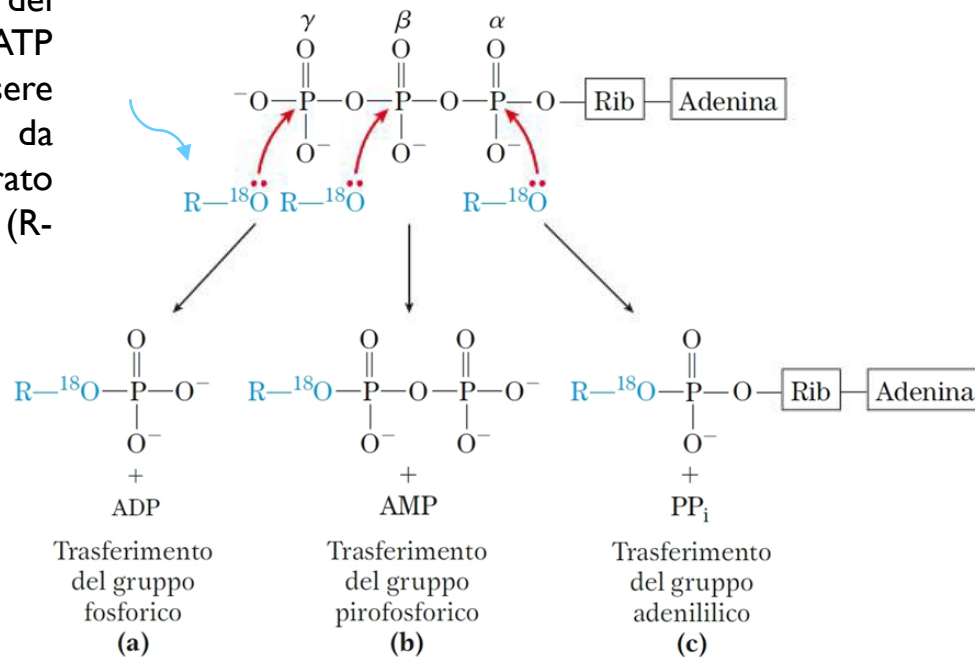


# L'ATP dona gruppi fosforici, pirofosforici o adenilici (AMP)

Per rottura di un legame fosfoanidridico, L'ATP, oltre a donare il fosfato  $\gamma$  ad un substrato ( R-O: ), può essere impiegato anche con altre combinazioni che prevedono l'attacco dei fosfati  $\beta$  e  $\alpha$ .

Ognuno dei tre P dell'ATP può essere attaccato da un substrato nucleofilo (R-O:).

Tre possibili posizioni sull'ATP per l'attacco nucleofilo R<sup>18</sup>O



Attacco del gruppo **fosfato  $\gamma$** :  
Fosforilazione del substrato. Il gruppo uscente è l'ADP;

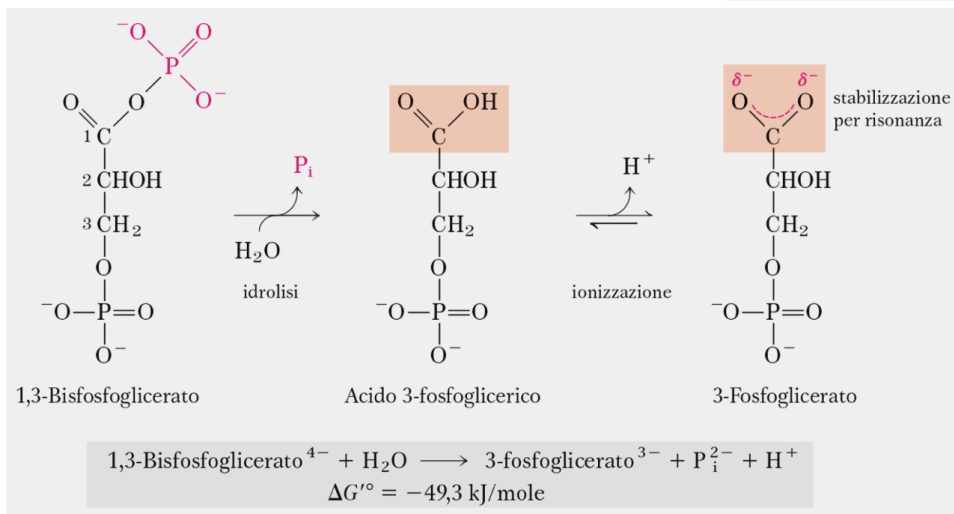
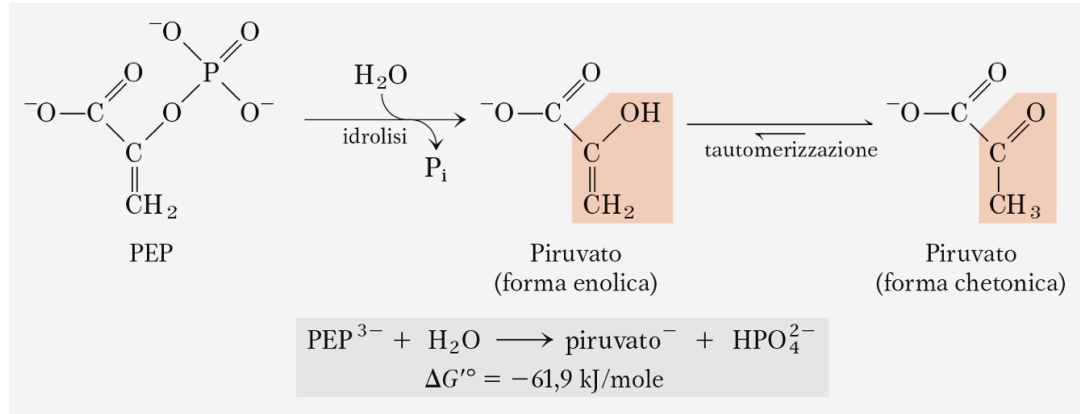
Attacco del **fosfato  $\beta$** . Al substrato viene trasferito il **gruppo pirofosforico PP<sub>i</sub>** (pirofosforilazione). Gruppo uscente: l'AMP;

Attacco del **fosfato  $\alpha$** . Al substrato viene trasferito il **gruppo adenilico (AMP)**. Il gruppo uscente è il PP<sub>i</sub>.

# Oltre l'ATP: Composti ad Alta Energia

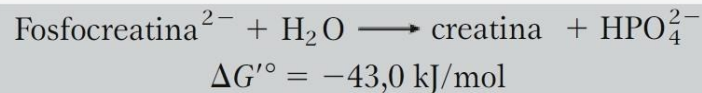
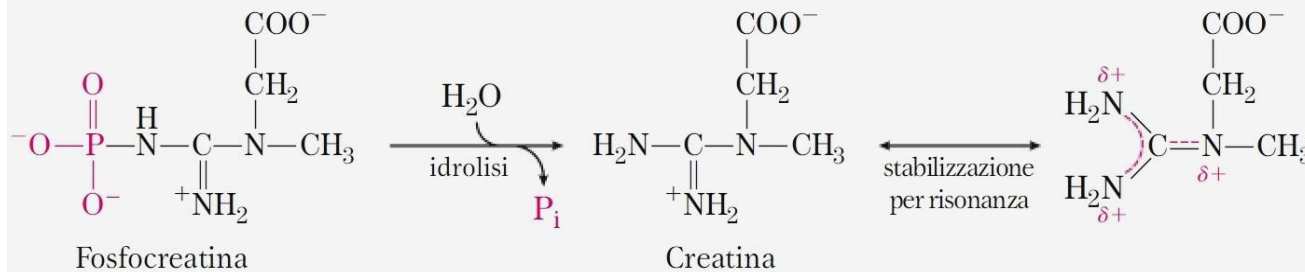
L'ATP non è l'unica molecola "energetica". Esistono composti fosforilati con un  $\Delta G^\circ$  di idrolisi ancora più negativo (più esoergonico)

Idrolisi del **fosfoenolpiruvato**  
(intermedio glicolisi) (PEP)  
 $\Delta G^\circ = -61,9 \text{ kJ/mol}$

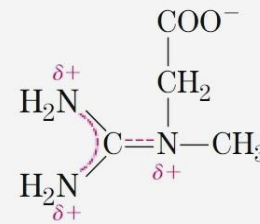


Idrolisi dell'**1,3 bisfosfoglicerato**  
(intermedio glicolisi)  $\Delta G^\circ = -49,3 \text{ kJ/mol}$

# La fosfocreatina è un composto con $\Delta G$ di idrolisi con valore molto negativo

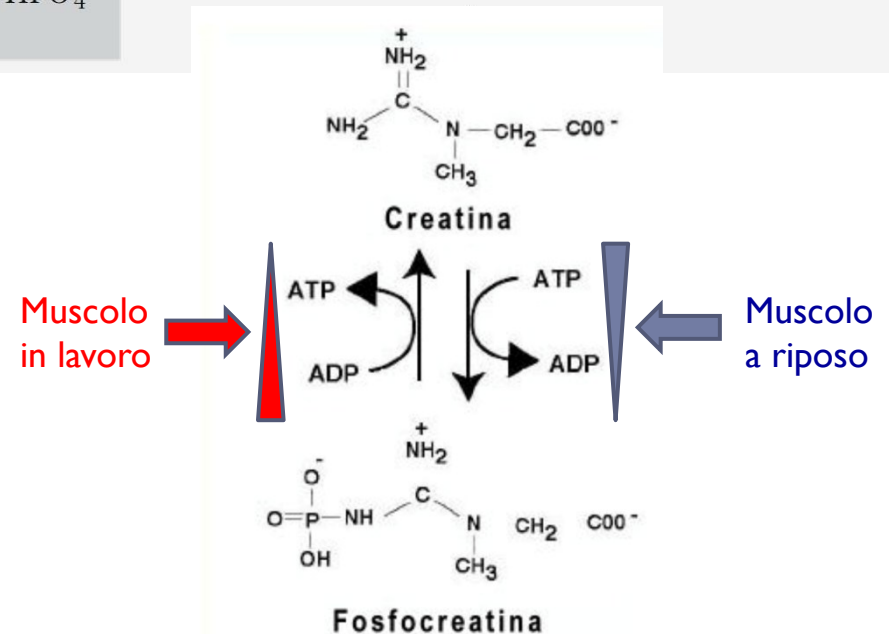


**Figura 13.11** Idrolisi della fosfocreatina. La rottura del legame P—N della fosfocreatina produce creatina, che forma un ibrido di risonanza e quindi viene stabilizzata. Anche l'altro prodotto, il  $\text{P}_i$ , è stabilizzato per



L'idrolisi della **fosfocreatina** (si trova nei muscoli, **riserva rapida** di energia)  $\Delta G'^{\circ} = -43,0 \text{ kJ/mol}$ .

La fosfocreatina trasferisce un P all'ADP per formare ATP quando questo è carente: importante fornitore di energia a breve termine.



# La Gerarchia del Trasferimento del Gruppo Fosforico

Poiché i  $\Delta G$  di reazioni sequenziali si sommano, un composto con un **potenziale di trasferimento** maggiore ( $\Delta G$  più negativo) può "donare" il suo fosfato a uno con potenziale minore.

Esempio: sintesi di ATP e PEP

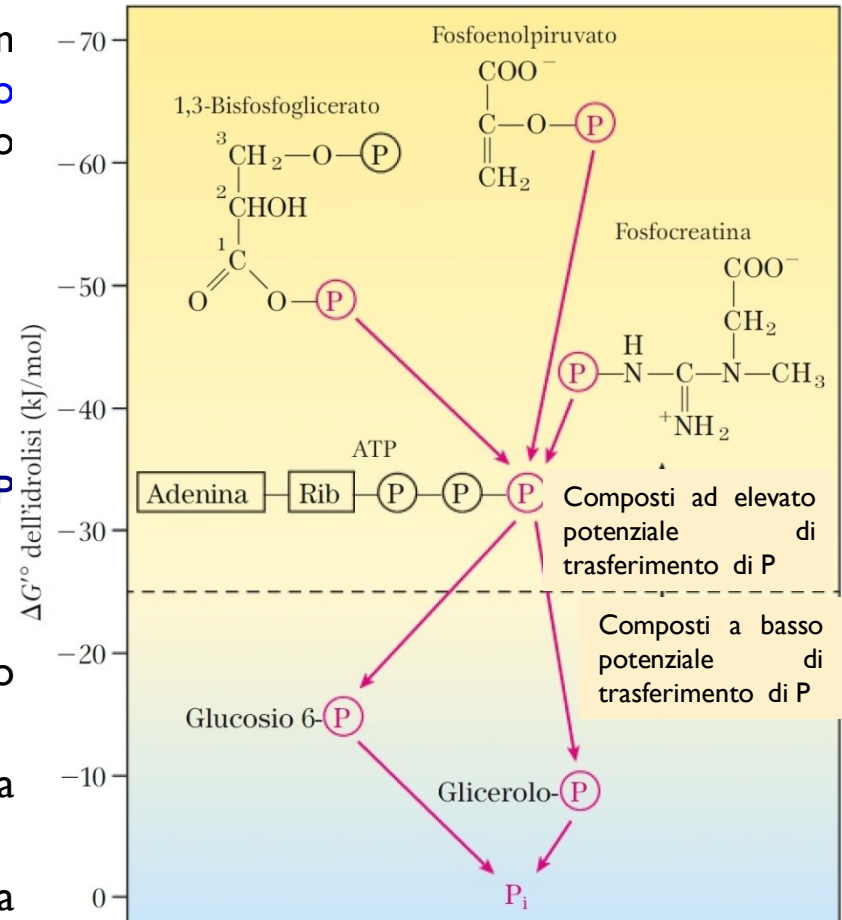


Reazione netta:  $\text{PEP} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{Piruvato} + \text{ATP}$   
 $\Delta G_{\text{tot}} = -31,4 \text{ kJ/mol}$

L'ATP ha un **potenziale di trasferimento** del gruppo fosforico intermedio. Questo gli permette di :

Ricevere gruppi fosfato dai composti a "super-alta energia" (come **PEP** e **1,3-BPG**).

Donare gruppi fosfato per attivare molecole a "bassa energia" (come **Glucosio** o **Glicerolo**).



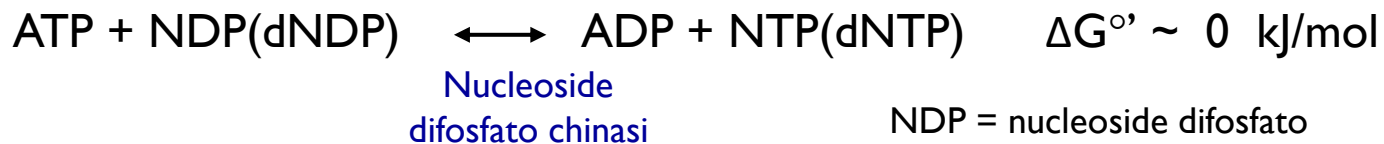
Classificazione dei composti fosforilati in base alle energie libere standard d'idrolisi

# Trans-fosforilazioni e omeostasi dei nucleotidi

Sebbene l'**ATP** sia la moneta energetica principale, tutte le cellule devono produrre e bilanciare gli altri nucleotidi (**GTP, CTP, UTP**) e i loro corrispondenti deossinucleotidi (dNTP).

GTP, CTP, UTP sono **equivalenti** dal punto di vista energetico.

Il bilanciamento tra nucleotidi è ottenuto grazie a **nucleoside difosfato chinasi** che catalizza:



Poiché la variazione di energia libera è nulla, la reazione è guidata puramente dalle concentrazioni (Legge di Azione di Massa). Essendo l'ATP molto abbondante, la reazione spinge verso la sintesi degli altri NTP

L'enzima **adenilato chinasi** contribuisce a regolare e riequilibrare i rapporti tra nucleotidi adenilici ATP, AMP e ADP

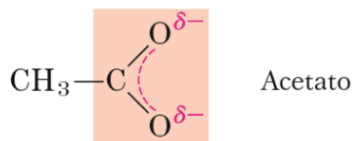
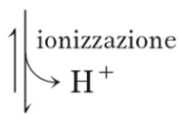
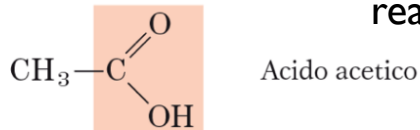
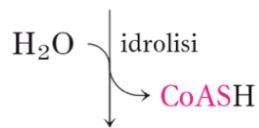
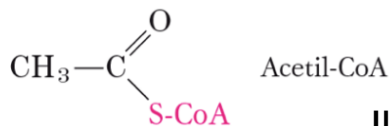


La cellula consuma ATP rapidamente, la concentrazione di ADP aumenta. L'Adenilato Chinasi sposta l'equilibrio a destra, "recuperando" una molecola di ATP da due di ADP. Il rapporto  $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$  nelle cellule viene mantenuto generalmente alto (spesso >100:1).



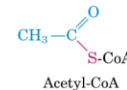
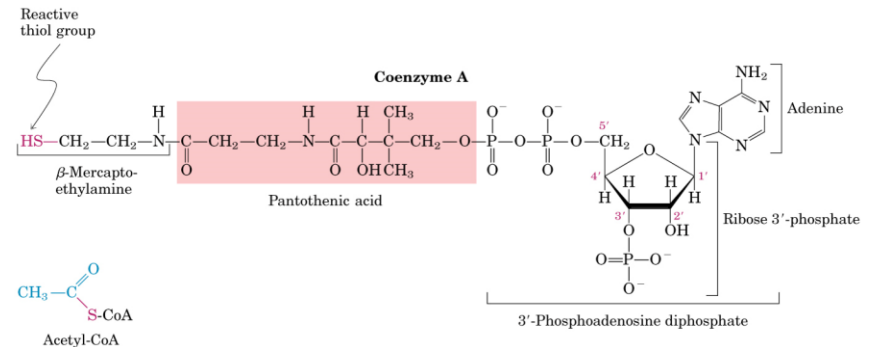
# Il Coenzima A e il Potenziale dei Tioesteri

Oltre ai composti fosforilati, la cellula utilizza il **Coenzima A** (CoA-SH) come trasportatore universale di **unità carboniose attivate** (gruppi acilici e acetilici).



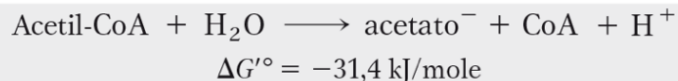
stabilizzazione per risonanza

Il gruppo sulfidrilico del **Coenzima A** (**CoA-SH**) è il sito reattivo.



Il gruppo SH del coenzima reagisce con gli acidi organici per formare un **tioestere** (acil Coa e acetil Coa). L'idrolisi di un tioestere libera una grande quantità di energia ( $-31,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), valore simile all'ATP.

Ciò permette al Coenzima A di avere un elevato potenziale di trasferimento di gruppo e di trasferire 2 atomi di carbonio (acetile) o più (acile) a molecole più grandi.



# Riassumendo:

---

1. L'ATP è il collegamento chimico tra reazioni cataboliche e anaboliche, «la moneta di scambio» energetica
2. L'idrolisi dell'ATP, o più precisamente, il potenziale di trasferimento del gruppo P ad un substrato accoppia l'energia di scissione dell'ATP alle trasformazioni endoergoniche dei substrati
3. Le cellule contengono metaboliti con elevato potere di trasferimento del gruppo fosfato e di acili
4. Tramite il trasferimento del gruppo P si fornisce energia per le reazioni anabolicheo comunque endoergoniche (biosintesi)



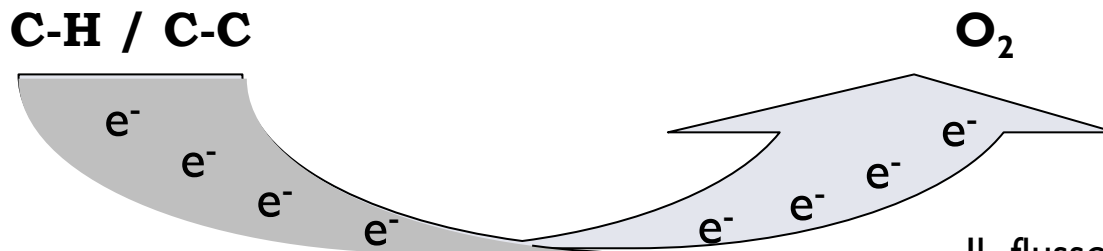
# Il flusso di elettroni produce lavoro biologico: è la fonte di energia delle cellule

Il flusso di elettroni è responsabile di tutto il lavoro prodotto dagli organismi viventi.

Le sostanze nutrienti sono molecole **ridotte** (ricche di elettroni). Attraverso **enzimi specifici (ossidoreduttasi)**, gli elettroni vengono estratti dai nutrienti e trasferiti a trasportatori specializzati come (NADH, FADH<sub>2</sub>, etc) .

Molecola organica

Il flusso di elettroni è spontaneo ed **esoergonico** perché l'ossigeno ha altissima affinità per gli elettroni



**Trasporto** { NAD<sup>+</sup>, FAD, FMN  
Citocromi, chinoni, proteine Fe/S

**Forze elettromotrici (f.e.m)**

**Lavoro biologico (osmotico, meccanico, chimico etc)**

Il flusso spontaneo di e<sup>-</sup> produce una **forza elettromotrice (f.e.m.)**. Per non dissipare questa energia come calore, la cellula utilizza dei **trasduttori di energia** (come i complessi della catena respiratoria e l'ATP sintasi), che convertono l'energia elettrica del flusso in un gradiente protonico e, infine, in **energia chimica (ATP)**.

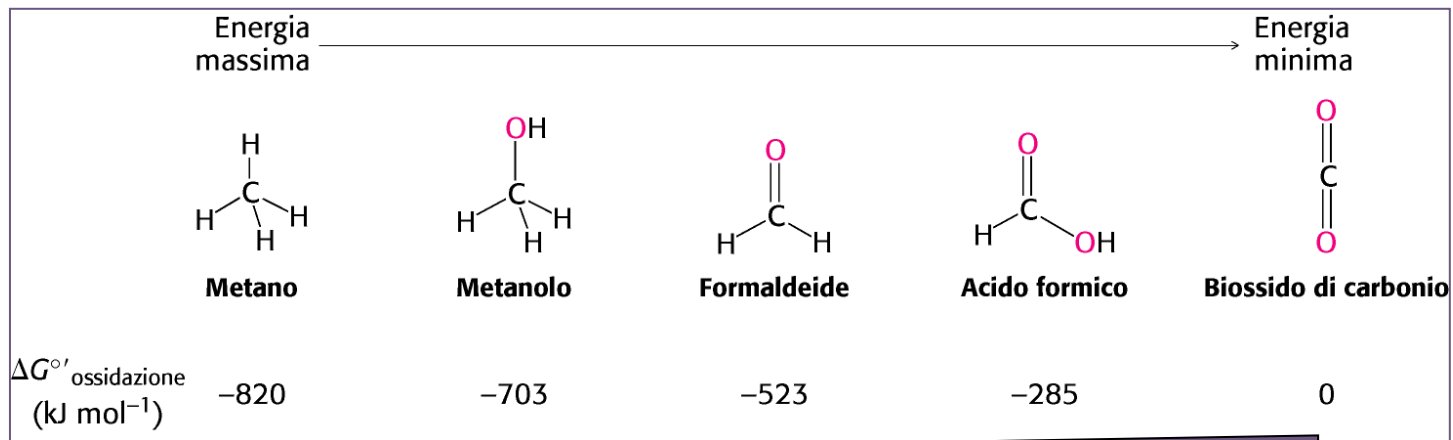
# L'ossidazione del carbonio delle molecole organiche

Gli e- condivisi tra i legami degli elementi H, C, S, N, O non sono mai equamente condivisi (se non tra atomi dello stesso tipo). Gli e- “appartengono” all'atomo **più elettronegativo** del legame, quindi:



Il **C** delle molecole organiche ridotte è meno elettronegativo rispetto all'accettore finale l'O<sub>2</sub>. Il C si trova a vari stati di ossidazione.  $+ e^- \longrightarrow$

	nome	n° ossid
CH <sub>4</sub>	metano	-4
CH <sub>3</sub> OH	metanolo	-2
HCHO	metanale (aldeide formica)	0
HCOOH	Acido metanoico (Ac. formico)	+2
CO <sub>2</sub>	biossido di C	+4

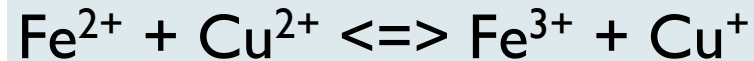


Quanto > ridotto è lo stato della molecola di partenza, > sarà l'energia ottenibile.

# Ripetizione: ossidazioni e riduzioni

---

Ogni reazione di ossidoriduzione può essere suddivisa in due semireazioni, esempio:



- 1)  $\text{Fe}^{3+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{2+} + e^{-}$  Donatore è-
- 2)  $\text{Cu}^{2+} + e^{-} \rightleftharpoons \text{Cu}^{+}$  Accettore di è-

Gli elettroni nelle reazioni che coinvolgono composti organici non è differente da quanto avviene nei metalli. Gli e- vengono trasferiti dalle **ossidoreduttasi** in 4 modi differenti:

- 1) Diretto: es metalli (vedi sopra): -  $\text{Fe}^{2+} + \text{Cu}^{2+} \Rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{Cu}^{+}$
- 2) Tramite idrogeno  $\text{H}_2$  esempio: **deidrogenasi** FAD o FMN dipendenti, trasferiscono  $2\text{H}^{+} + 2e^{-}$ ;
- 3) Tramite ioni idruro : $\text{H}^{-}$  esempio: **deidrogenasi** NAD dipendenti, trasferiscono  $\text{H}^{+} + 2e^{-}$ ;
- 4) Trasferimento diretto di e- da un riducente organico all'ossigeno; esempio **ossigenasi**

gli elettroni possono "viaggiare" sotto diverse spoglie (elettroni nudi, atomi H, ioni idruro), in biochimica usiamo il termine **Equivalente Riducente** per indicare un singolo elettrone che partecipa a una reazione redox, indipendentemente dalla forma in cui viene trasferito.

---



# Il potenziale di riduzione (E)

---

Ogni accettore di elettroni è caratterizzato da una “**affinità**” intrinseca per gli elettroni.

Il trasferimento degli elettroni dipende dalla differenza di affinità tra il donatore e l'accettore. La misura di questa affinità intrinseca è data dal **potenziale di riduzione** (redox) (espresso in volt, V).

Si misura il **potenziale di riduzione standard** (rivedere condizioni standard energia libera) confrontando l'affinità per gli e<sup>-</sup> del composto in esame rispetto a quello della coppia H<sup>+</sup>/H<sub>2</sub>.

Si utilizza una cella di riferimento: H<sub>2</sub> (1atm), H<sup>+</sup> (1M, pH=0).

Secondo la semireazione: 2H<sup>+</sup> + 2e<sup>-</sup> => H<sub>2</sub> a cui viene posto potenziale = 0 V

In una reazione di ossidoriduzione, gli elettroni si muovono spontaneamente verso atomi o molecole che hanno un **potenziale di riduzione** più elevato (> affinità):

$$\Delta E^{\circ} = E_{\text{acc}}^{\circ} - E_{\text{don}}^{\circ}$$

$\Delta E^{\circ}$  rappresenta la differenza tra il potenziale di riduzione standard della specie che si riduce (accettore) e quello della specie che si ossida e determina la «spinta» della reazione

---



# Potenziali di riduzione standard di coppie redox a confronto

Standard Reduction Potentials of Some Biologically Important Half-Reactions, at 25 °C and pH 7

Half-reaction	$E^{\circ}$ (V)
$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$	0.816
$\text{Fe}^{3+} + \text{e}^- \longrightarrow \text{Fe}^{2+}$	0.771
$\text{NO}_3^- + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{NO}_2^- + \text{H}_2\text{O}$	0.421
Cytochrome <i>f</i> ( $\text{Fe}^{3+}$ ) + $\text{e}^- \longrightarrow$ cytochrome <i>f</i> ( $\text{Fe}^{2+}$ )	0.365
$\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (ferricyanide) + $\text{e}^- \longrightarrow \text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$	0.36
Cytochrome <i>a</i> <sub>3</sub> ( $\text{Fe}^{3+}$ ) + $\text{e}^- \longrightarrow$ cytochrome <i>a</i> <sub>3</sub> ( $\text{Fe}^{2+}$ )	0.35
$\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	0.295
Cytochrome <i>a</i> ( $\text{Fe}^{3+}$ ) + $\text{e}^- \longrightarrow$ cytochrome <i>a</i> ( $\text{Fe}^{2+}$ )	0.29
Cytochrome <i>c</i> ( $\text{Fe}^{3+}$ ) + $\text{e}^- \longrightarrow$ cytochrome <i>c</i> ( $\text{Fe}^{2+}$ )	0.254
Cytochrome <i>c</i> <sub>1</sub> ( $\text{Fe}^{3+}$ ) + $\text{e}^- \longrightarrow$ cytochrome <i>c</i> <sub>1</sub> ( $\text{Fe}^{2+}$ )	0.22
Cytochrome <i>b</i> ( $\text{Fe}^{3+}$ ) + $\text{e}^- \longrightarrow$ cytochrome <i>b</i> ( $\text{Fe}^{2+}$ )	0.077
Ubiquinone + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ ubiquinol + $\text{H}_2$	0.045
$\text{Fumarate}^{2-} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{succinate}^{2-}$	0.031
$2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2$ (at standard conditions, pH 0)	0.000
Crotonyl-CoA + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ butyryl-CoA	-0.015
$\text{Oxaloacetate}^{2-} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{malate}^{2-}$	-0.166
$\text{Pyruvate}^- + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{lactate}^-$	-0.185
Acetaldehyde + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ ethanol	-0.197
$\text{FAD} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{FADH}_2$	-0.219*
Glutathione + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ 2 reduced glutathione	-0.23
$\text{S} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2\text{S}$	-0.243
Lipoic acid + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ dihydrolipoic acid	-0.29
$\text{NAD}^+ + \text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{NADH}$	-0.320
$\text{NADP}^+ + \text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{NADPH}$	-0.324
Acetoacetate + $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \beta$ -hydroxybutyrate	-0.346
$\alpha$ -Ketoglutarate + $\text{CO}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow$ isocitrate	-0.38
$2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2$ (at pH 7)	-0.414
Ferredoxin ( $\text{Fe}^{3+}$ ) + $\text{e}^- \longrightarrow$ ferredoxin ( $\text{Fe}^{2+}$ )	-0.432

Affinità e-

I potenziali di riduzione standard sono una misura dell'affinità per gli e-.

Dal confronto dei valori di  $E^{\circ}$  si può stabilire il flusso spontaneo degli e- tra il composto che si riduce e quello che si ossida (vedi esempio successivo)

# Relazione tra $\Delta E^{\circ'}$ e $\Delta G^{\circ'}$

---

In una reazione di ossidoriduzione, gli elettroni si muovono spontaneamente verso atomi o molecole che hanno un **potenziale di riduzione** più elevato:

$$\Delta E^{\circ'} = E_{\text{acc}}^{\circ'} - E_{\text{don}}^{\circ'} > 0$$

L'energia libera disponibile per compiere lavoro  $\Delta G^{\circ'}$  è direttamente proporzionale alla «spinta» elettrica  $\Delta E^{\circ'}$  generata dal flusso di elettroni secondo l'equazione (di Nernst):

$$\Delta G^{\circ'} = -nF \Delta E^{\circ'}$$

$n$  = numero di elettroni,  $F$  = *costante di Faraday* ( $96,48 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ V}^{-1}$  la quantità di carica di una mole di elettroni)

In condizioni **non standard**:  $\Delta G = -nF \Delta E^{\circ'} + RT \ln Q$

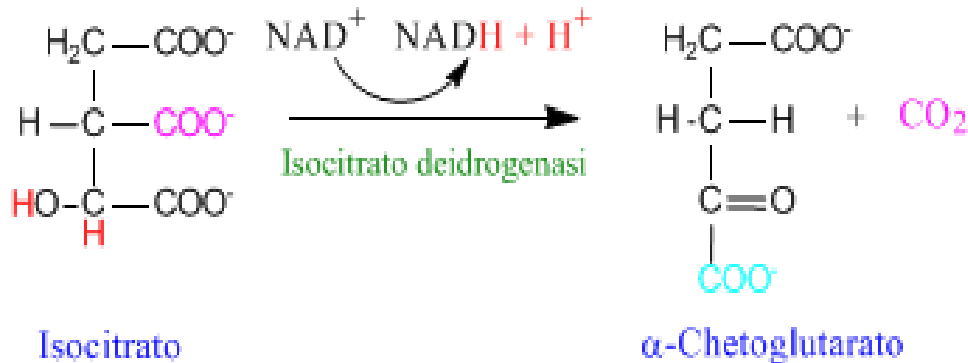
$Q$  = rapporto di azione di massa (o quoziente di reazione)

Una reazione di ossidazione-riduzione con un valore positivo di  $\Delta E$  ha un valore di  $\Delta G$  negativo e procede spontaneamente.

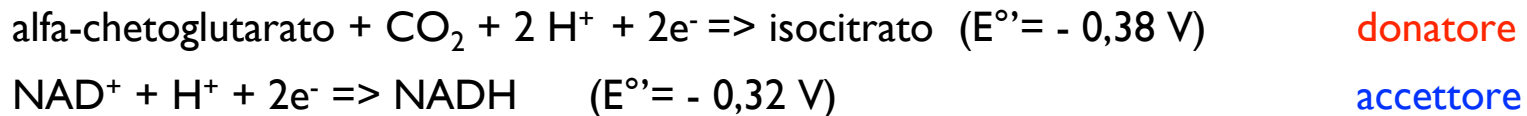


# Calcolo del potenziale di riduzione di una reazione redox

Per stabilire la variazione di potenziale di riduzione di una reazione si sommano i potenziali di riduzione delle due semireazioni. Questo permetterà di stabilire il valore di  $\Delta E'^{\circ}$  e quindi di  $\Delta G'^{\circ}$  e sapere se la reazione procede spontaneamente nella direzione scritta.



La trasformazione da **isocitrato** in **alfa-chetoglutarato** con la concomitante riduzione del  $\text{NAD}^+$



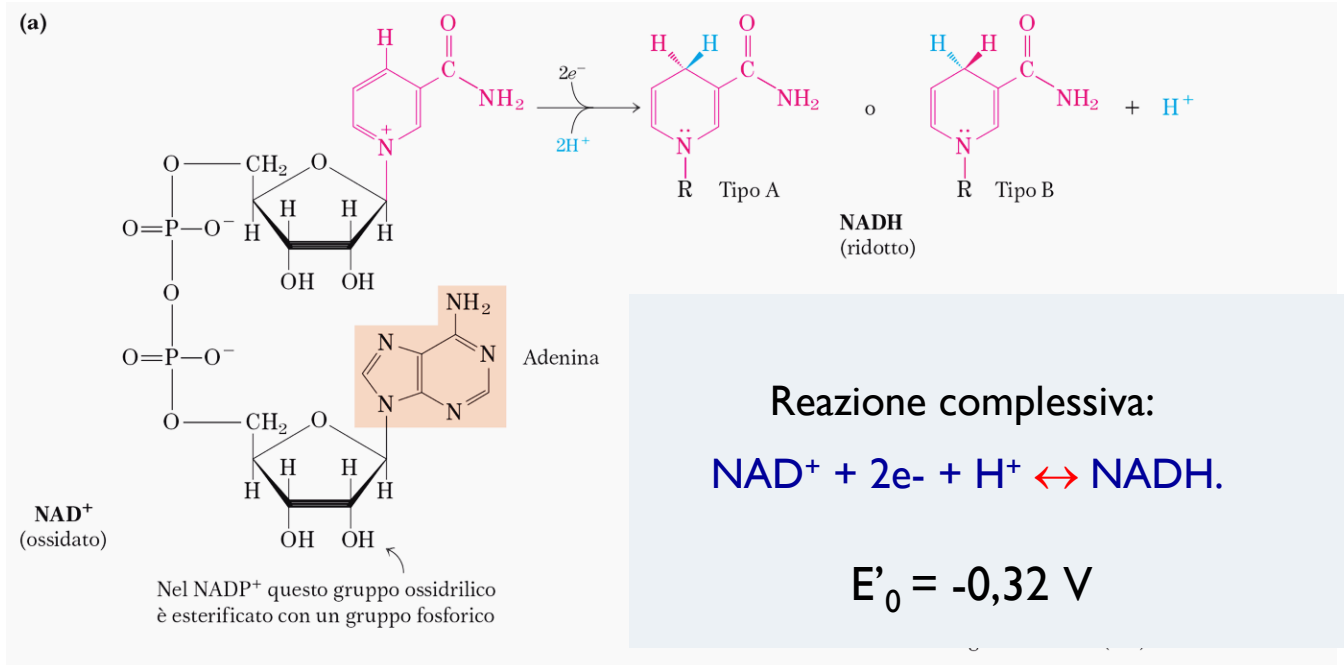
$$\Delta E'^{\circ} = E'_{\text{acc}} - E'_{\text{don}} = -0,32 - (-0,38) = 0,06 \text{ V} \quad (\text{rappresenta } \Delta E'^{\circ}!)$$

$$\text{Calcolo del } \Delta G'^{\circ} = -nF \Delta E'^{\circ} = -0,06 \text{ V} \times 2 \times 96,48 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ V}^{-1} = -11,58 \text{ kJ/mole}$$



# Il sistema $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ è un trasportatore di elettroni

Gli  $e^-$  estratti dalle sostanze nutrienti vengono ceduti a dei trasportatori di elettroni: **nucleotidi piridinici e flavinici**.

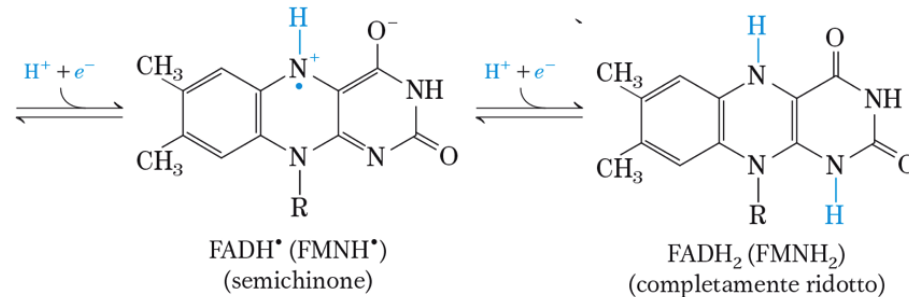
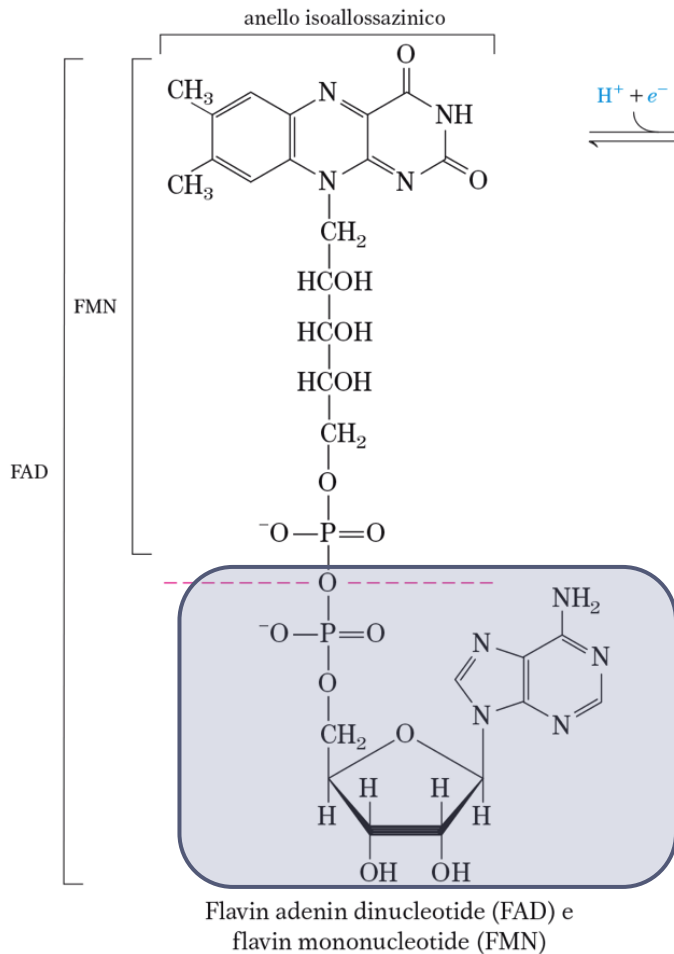


Il  $\text{NAD}^+$ , Nicotinamide Adenin Dinucleotide, è un accettore di elettroni nelle vie cataboliche. Vengono accettati  $2e^-$  ed  $1\text{H}^+$  (equivalenti ione idruro  $\text{H}^-$ ) e si trasforma nella forma ridotta  $\text{NADH}$ .

$\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  è simile, eccetto per il fosfato sul  $2' \text{OH}$  del ribosio.

$\text{NADPH}$  è il donatore di  $e^-$  nelle vie metaboliche biosintetiche.

# Il sistema FAD/FADH<sub>2</sub> è un trasportatore di elettroni legato alle flavoproteine



**FAD** (Flavin **A**denin **D**inucleotide), e il suo derivato mononucleotidico, **FMN**, sono trasportatori di e<sup>-</sup> come gruppi prostetici di enzimi (flavoproteine).

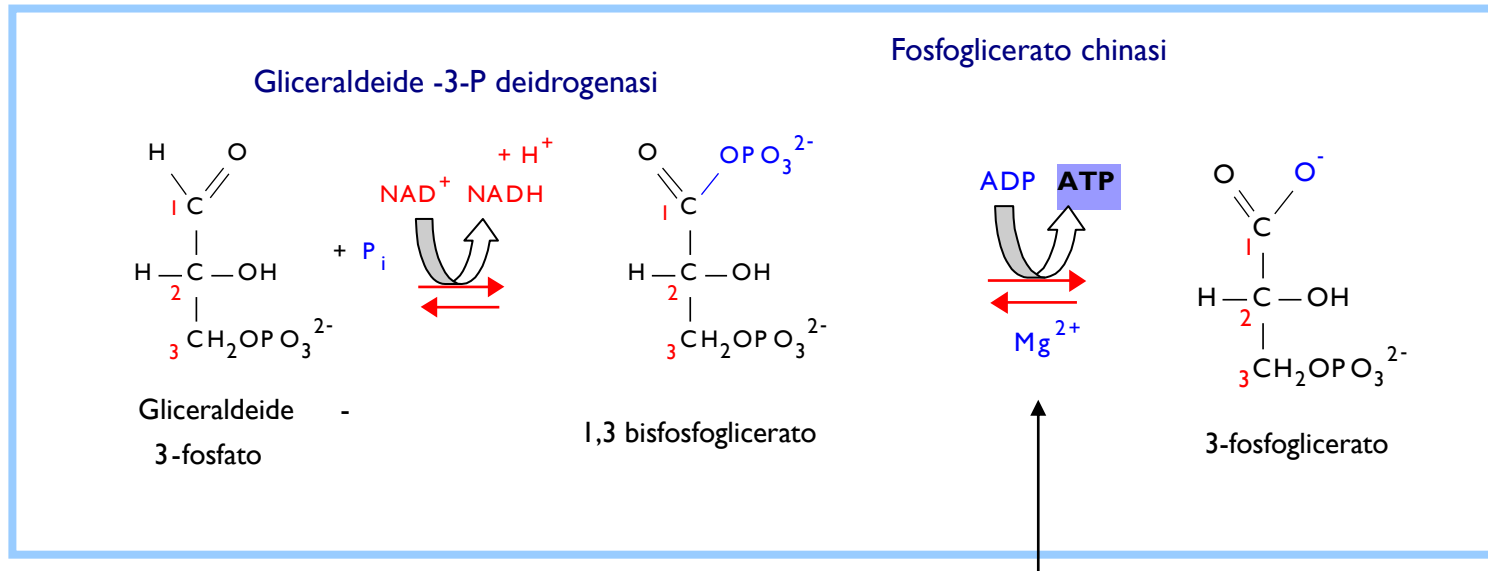
FAD accetta 2 e<sup>-</sup> + 2 H<sup>+</sup> in due passaggi e si trasforma nel composto ridotto:



$$E'_0 = -0,22 \text{ V}$$

# I composti ad alto potenziale di trasferimento di P possono accoppiare l'ossidazione del C alla sintesi di ATP

Il 10% dell'ATP viene prodotto per fosforilazione a livello di substrato



fosforilazione a livello di substrato

Esempio: L'energia libera rilasciata dalla ossidazione viene utilizzata per fosforilare la gliceraleide 3P utilizzando una molecola di  $\text{P}_i$  e creare un anidride mista (1,3, bisfosfoglicerato) con altro potenziale di trasferimento del gruppo fosforico.

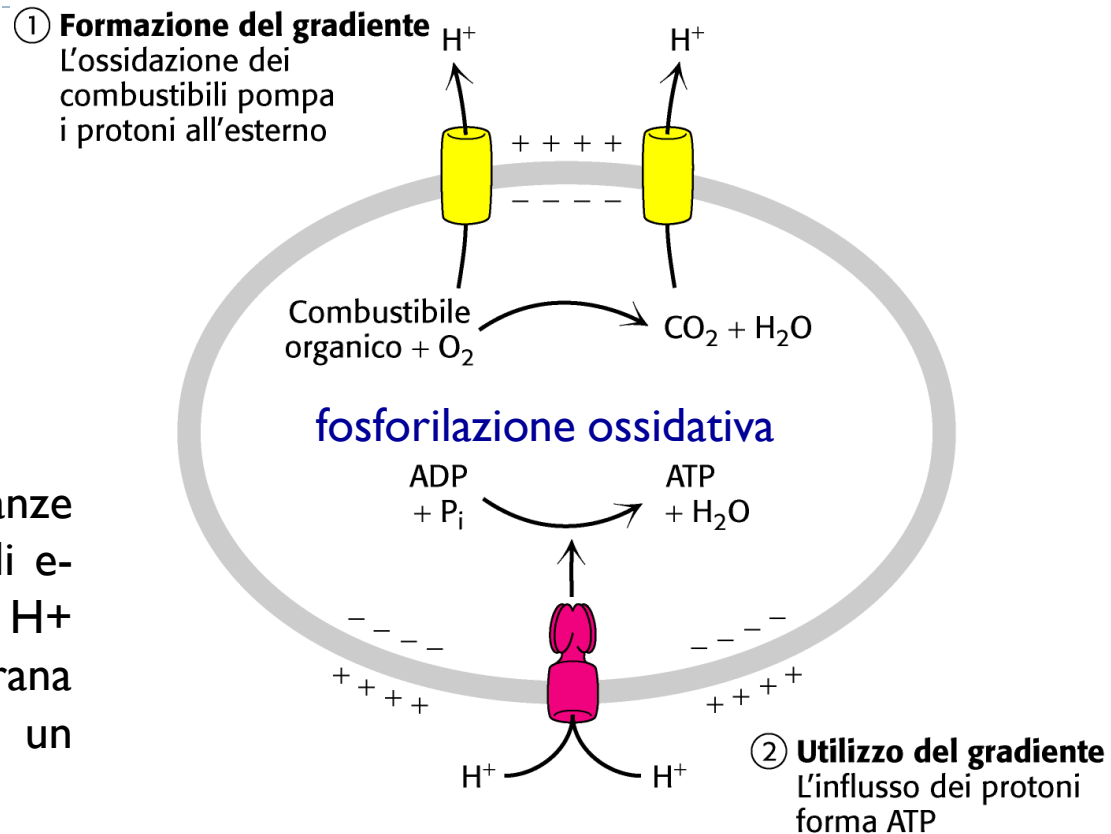
L'ADP viene fosforilato ad ATP da (a livello di) un substrato: l' 1,3 bisfosfoglicerato.

# il 90% dell'ATP cellulare viene prodotto attraverso la fosforilazione ossidativa.

Questo processo universale (che si svolge in tutti i tipi di organismi viventi) lega il trasporto di elettroni (ossidazione) alla sintesi di ATP (fosforilazione).

L'ossidazione delle sostanze combustibili e trasferimento degli e- all'O<sub>2</sub> determina un passaggio di H<sup>+</sup> all'esterno della membrana mitocondriale producendo un gradiente di H<sup>+</sup>.

Il gradiente ionico (H<sup>+</sup>) ha una energia potenziale (forza motrice protonica). L'influsso di H<sup>+</sup> secondo gradiente elettrochimico viene sfruttato per un processo chimico: la fosforilazione dell'ADP ad ATP (chemioosmosi).

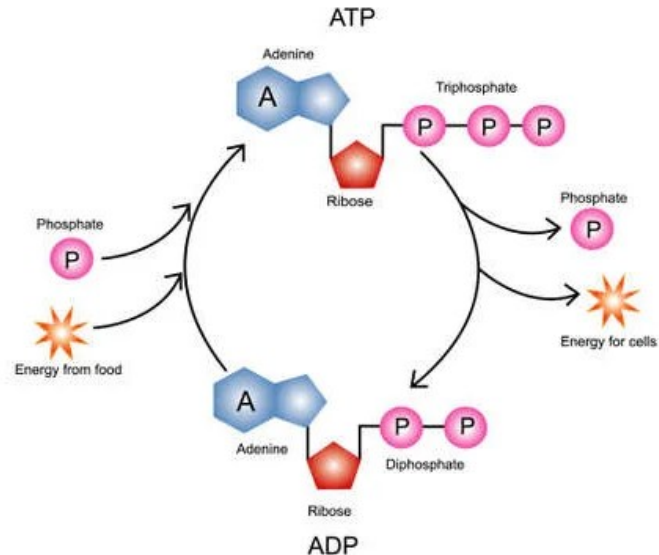


# Il ciclo dell'ATP: energia in tempo reale

L'ATP è una forma di immagazzinamento di energia libera a breve termine ed ad altissimo turnover.

Velocità di consumo: in una cellula media, una molecola di ATP viene consumata e riformata entro un minuto dalla sua sintesi.

Il Riciclo continuo: L'energia derivata dal catabolismo (ossidazione dei nutrienti) viene usata per fosforilare l'ADP in ATP, che viene poi immediatamente idrolizzato per sostenere il lavoro cellulare.



Fabbisogno energetico: un adulto consuma in media 12.000 kJ al giorno.

Massa di ATP: sebbene il corpo ne contenga solo ~ 250 g in ogni istante, la quantità totale sintetizzata e idrolizzata in 24 ore è pari a circa 65 kg. (Questo avviene perché ogni molecola di ATP viene "ricaricata" centinaia di volte al giorno).

La produzione di ATP è il fine ultimo delle vie cataboliche (Glicolisi, Ciclo di Krebs, Fosforilazione Ossidativa). Senza questo riciclo incessante, le funzioni vitali cesserebbero in pochi secondi.