

Metabolismo

Aspetti generali

Metabolismo:  
insieme delle trasformazioni chimiche  
che avvengono in una cellula/un  
organismo attraverso reazioni  
catalizzate da enzimi

## **A. Classificazione**

1. Metabolismo di base (tutte le cellule)
  - catabolismo
  - anabolismo
2. Metabolismo Secondario (biosintesi di composti di difesa, antibiotici; piante, funghi e microrganismi)
3. Metabolismo degli xenobiotici (in alcuni tipi di cellule; tutti gli organismi)

## **Per comprendere il metabolismo occorre considerare i seguenti aspetti**

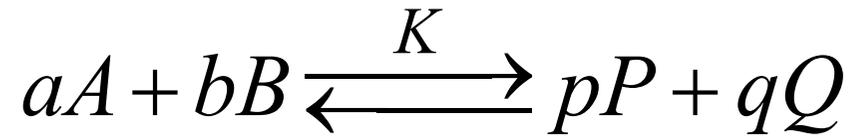
- termodinamici ( $\Delta G$ )
- cinetici (enzimi)
- energetici (ATP)
- elettrochimici (potenziali redox)

Le reazioni del metabolismo seguono le leggi della termodinamica

L'energia libera di Gibbs,  $G$  è un parametro utile per capire se una reazione da reagenti a prodotti è favorita termodinamicamente:

- 1. variazione negativa** ( $\Delta G < 0$ ): favorita, si libera energia;  
l'energia può essere utilizzata per compiere un lavoro
- 2. variazione positiva** ( $\Delta G > 0$ ): non favorita, richiede energia;  
l'energia può essere fornita da una reazione con  $\Delta G < 0$   
(accoppiamento energetico)

Il valore e il segno del  $\Delta G$  *dipendono da fattori entalpici ed entropici (a  $T$  costante) ma possono anche essere ricavati da un'equazione che tiene conto delle concentrazioni dei reagenti e dei prodotti*



$$\Delta G = \Delta G^{\circ'} + RT \ln \frac{[P]^p [Q]^q}{[A]^a [B]^b}$$

Il  $\Delta G^{\circ'}$  (standard) è il  $\Delta G$  che si ottiene a partire da prodotti e reagenti alla concentrazione 1M.

*$\Delta G$  si esprime in  $\text{kJ mol}^{-1}$*

$$\text{joule (J)} = \text{calorie (cal)} / 4.18$$

All'equilibrio non c'è liberazione di energia per compiere lavoro né richiesta di energia,  $\Delta G = 0$ . Pertanto:

$$\Delta G^{\circ'} = -RT \ln \frac{[P]_{eq} [Q]_{eq}}{[A]_{eq} [B]_{eq}}$$

$$\Delta G^{\circ'} = -RT \ln K_{eq}$$

## Tabella comparativa

---

$K_{eq} = 10^6$	$\Delta G^{\circ'} = -34.2$
$K_{eq} = 10^3$	$\Delta G^{\circ'} = -17.1$
$K_{eq} = 1$	$\Delta G^{\circ'} = 0$
$K_{eq} = 10^{-3}$	$\Delta G^{\circ'} = 17.1$
$K_{eq} = 10^{-6}$	$\Delta G^{\circ'} = 34.2$

In condizioni fisiologiche una reazione può avvenire a velocità compatibile anche se il  $\Delta G^\circ$  è positivo se accoppiata ad un'altra con valore negativo oppure ad una reazione che procede molto velocemente sottraendo il prodotto della prima.

Gli enzimi garantiscono che le reazioni chimiche avvengano a velocità adeguata

Le reazioni sono concatenate (vie metaboliche)

Le vie metaboliche possono essere lineari o cicliche

Le vie metaboliche possono contenere diramazioni

Il metabolismo di base comprende:

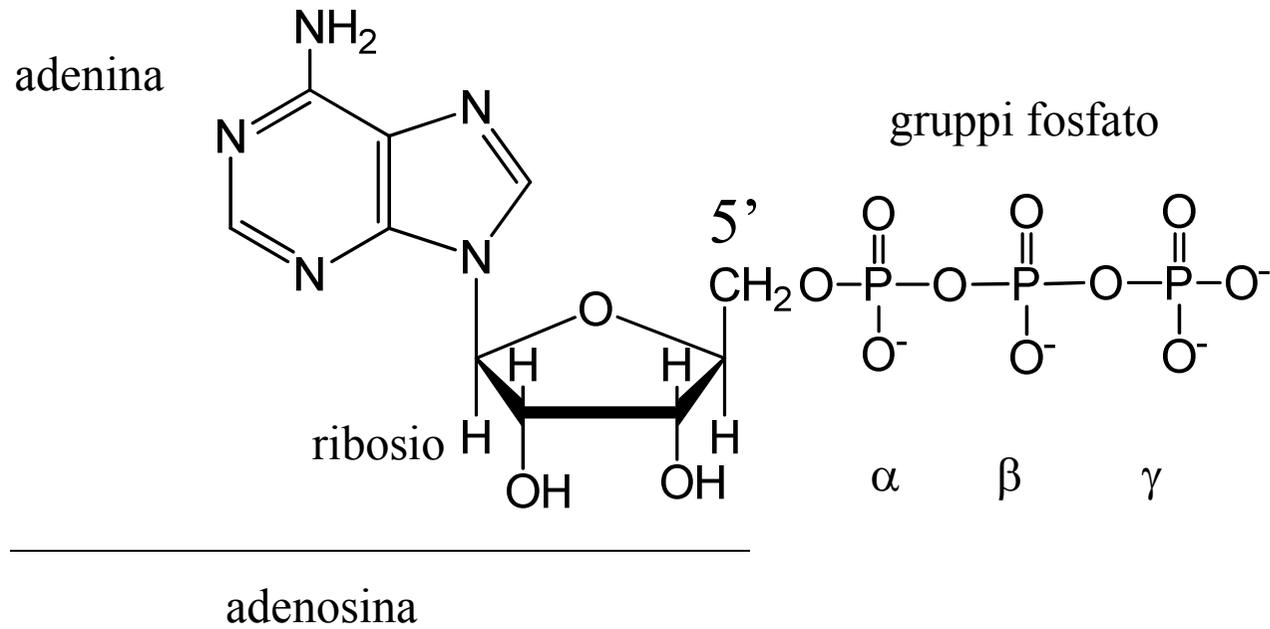
vie metaboliche degradative (catabolismo)

vie metaboliche biosintetiche (anabolismo)

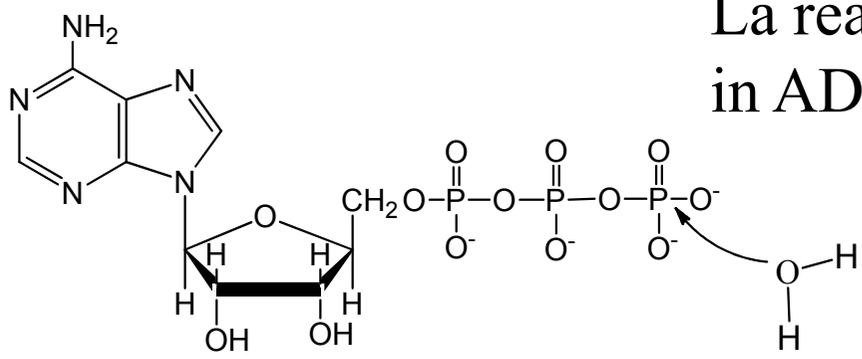
Due tipi di reazioni sono particolarmente importanti nel metabolismo:

1. Trasferimento di gruppi fosforici da e verso ATP
2. Trasferimento di elettroni su particolari coenzimi (reazioni di ossidoriduzione)

# L'ATP, adenosina-5'-trifosfato

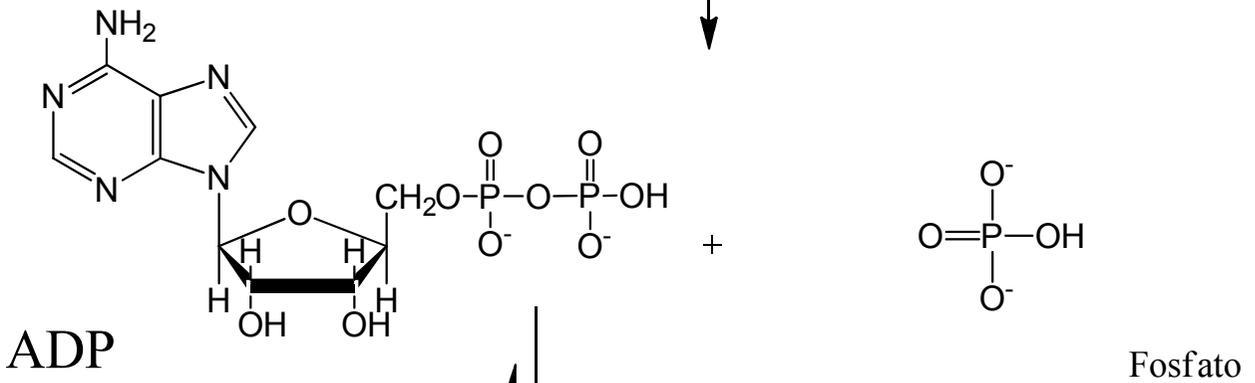


La reazione di idrolisi dell'ATP  
in ADP e Pi libera molta energia



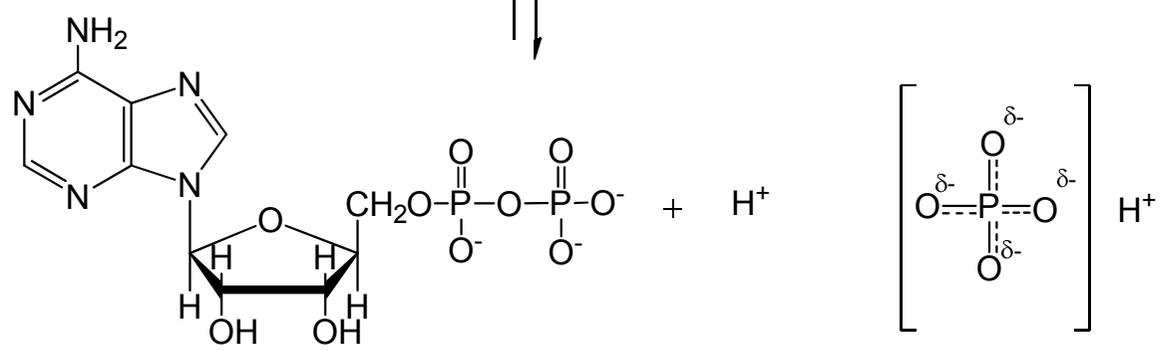
ATP

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

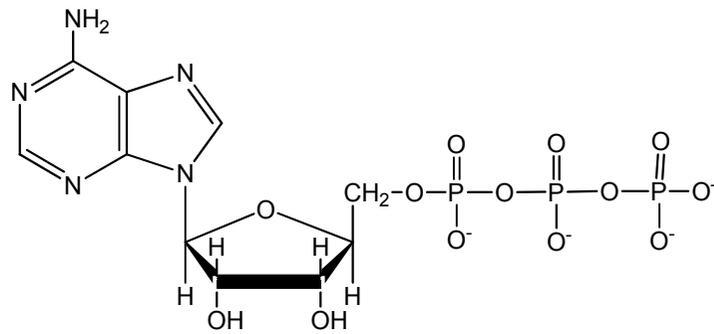


ADP

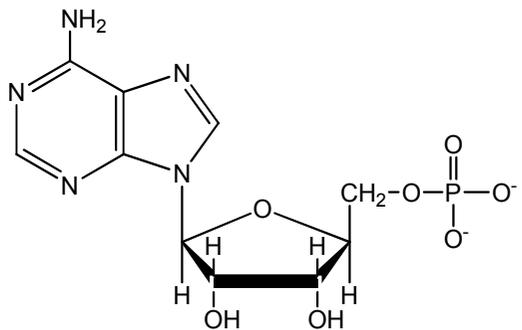
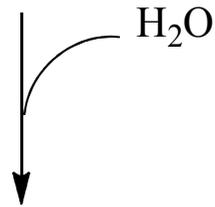
Fosfato



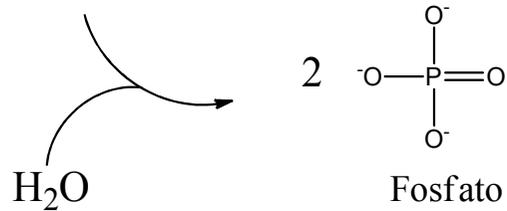
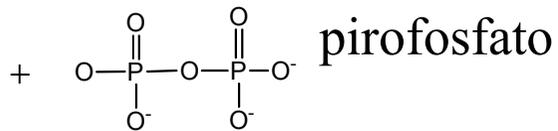
La reazione di idrolisi dell'ATP  
in AMP e 2Pi libera ancora più  
energia



ATP



AMP



2 Fosfato

$$\Delta G^{\circ'} \text{ (complessivo)} = - 50 \text{ kJ/mol}$$

Nella cellula vivente è fondamentale mantenere il rapporto  $ATP/(ADP+AMP)$  sempre molto maggiore di 1

---

	concentrazione (mM)			
	ATP	ADP	AMP	Fosfato
Cellula muscolare	8.1	0.91	0.04	8.0
Eritrocita	2.25	0.25	0.02	1.65
<i>E. coli</i>	7.9	1.00	0.78	7.5

---

Come può essere sfruttata l'energia di idrolisi dell'ATP?

Esempio: la cellula ha bisogno di sintetizzare glucosio-6-fosfato:



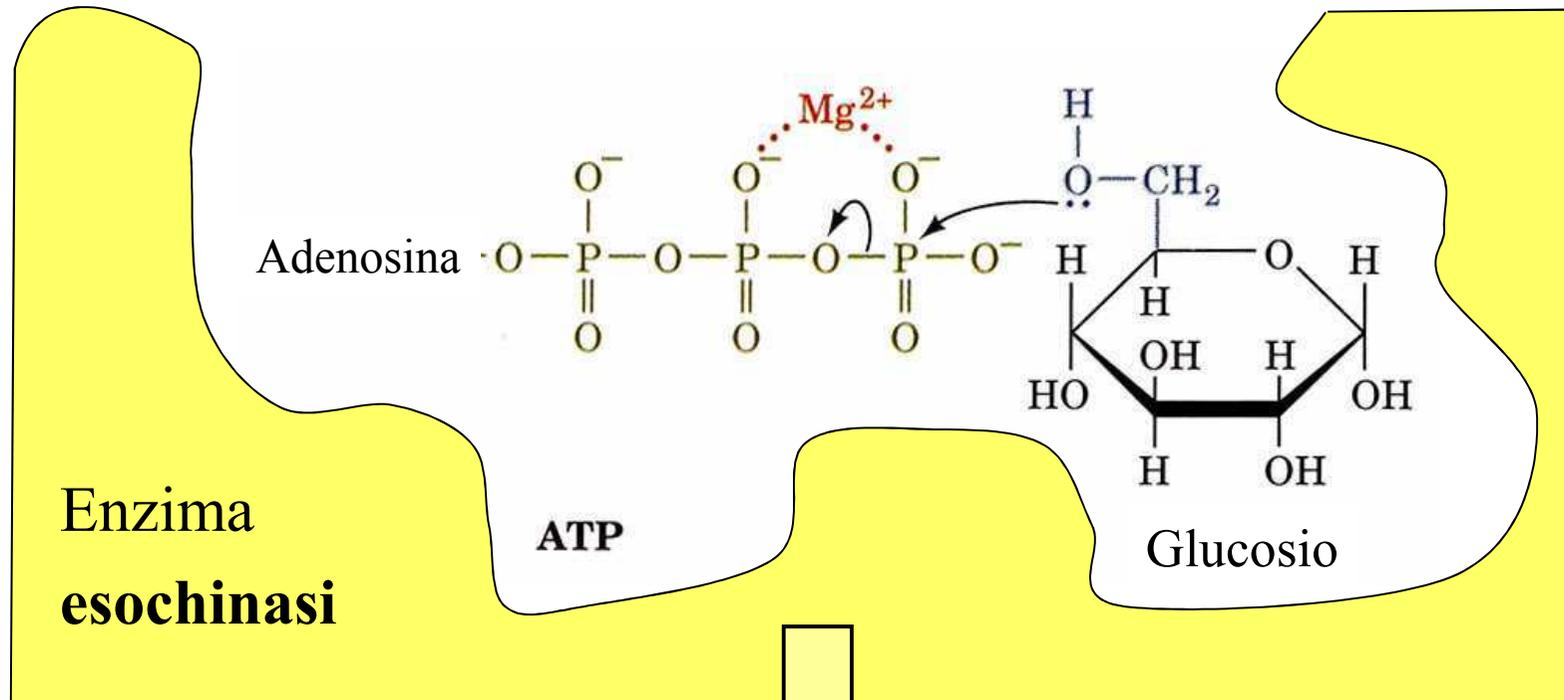
L'idrolisi dell'ATP è:



Sommando le due reazioni:

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

**ATTENZIONE:** l'accoppiamento energetico è possibile solo se esiste una macchina molecolare in grado di realizzarlo ossia un **enzima specifico**.



L'enzima NON brucia l'ATP come in una caldaia.

L'enzima TRASFERISCE direttamente il fosfato  $\gamma$  dell'ATP sull'atomo n.6 del glucosio. L'acqua NON interviene

NON importa il percorso, ma il  $\Delta G$

# Fosforilazione dell'ADP a ATP

1. da composti ad alta energia
2. da processi ossidativi (si veda la respirazione mitocondriale)

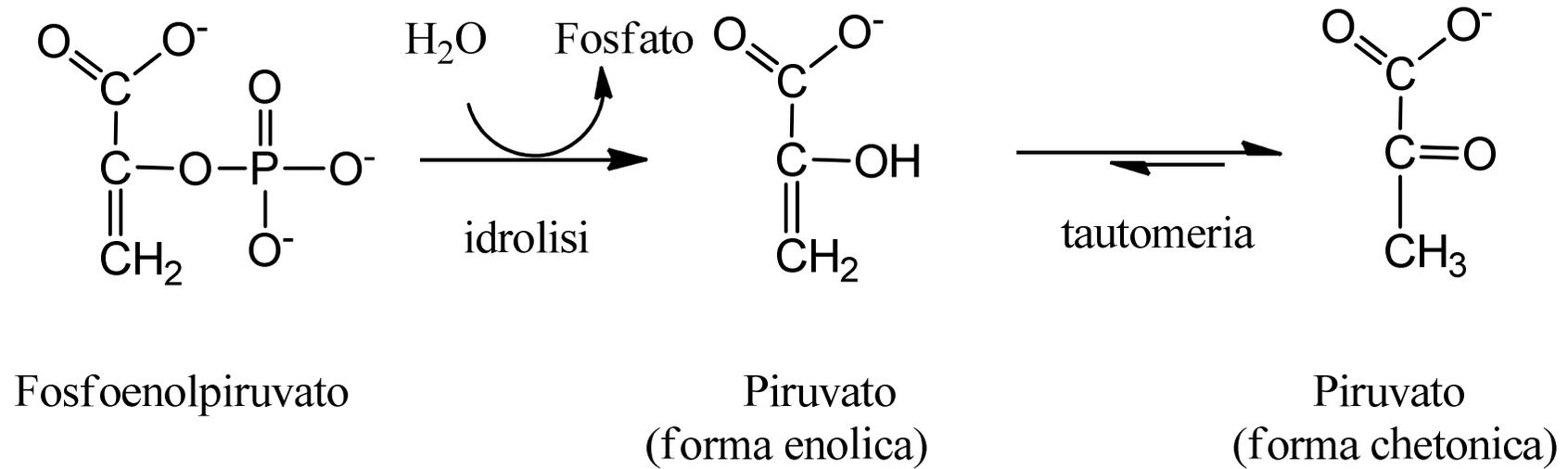
Composti fosforilati ad alta energia di idrolisi

Possono donare fosfato all'ADP se il valore dell'energia di idrolisi è più negativo di quello dell'idrolisi dell'ATP

Gli enzimi che catalizzano le reazioni di trasferimento dall'ATP e dare ATP sono detti chinasi.

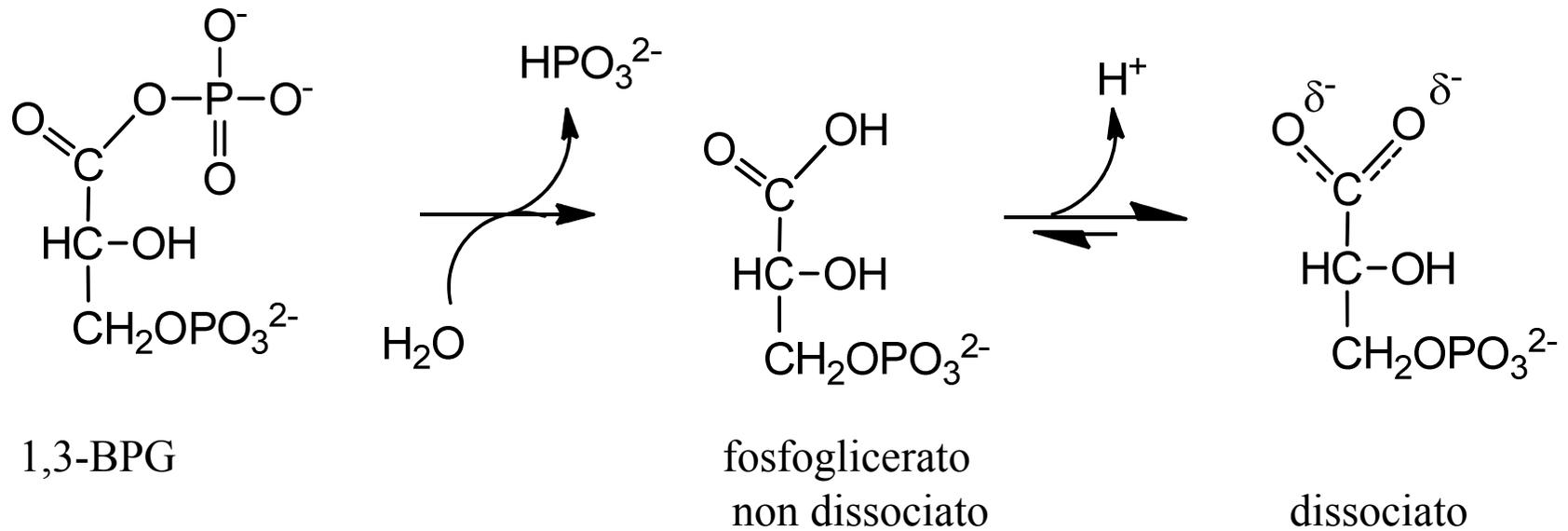
Nelle condizioni fisiologiche le reazioni possono essere reversibili o irreversibili

# Il fosfoenolpiruvato



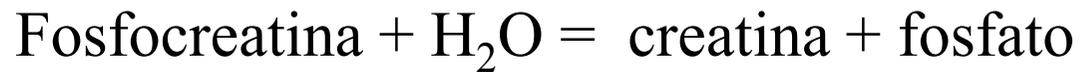
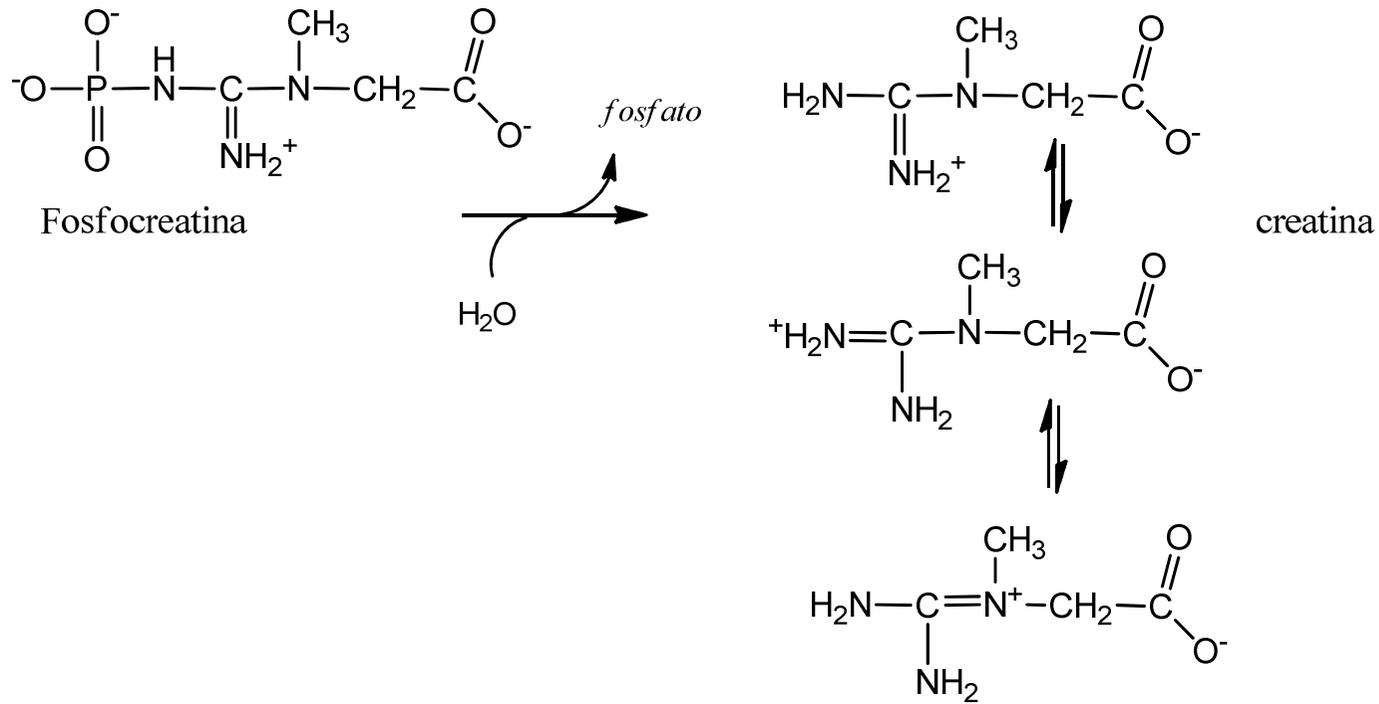
$$\Delta G^{\circ'} = - 62 \text{ kJ/mol}$$

## L'1,3-bisfosfoglicerato (1,3-BPG)



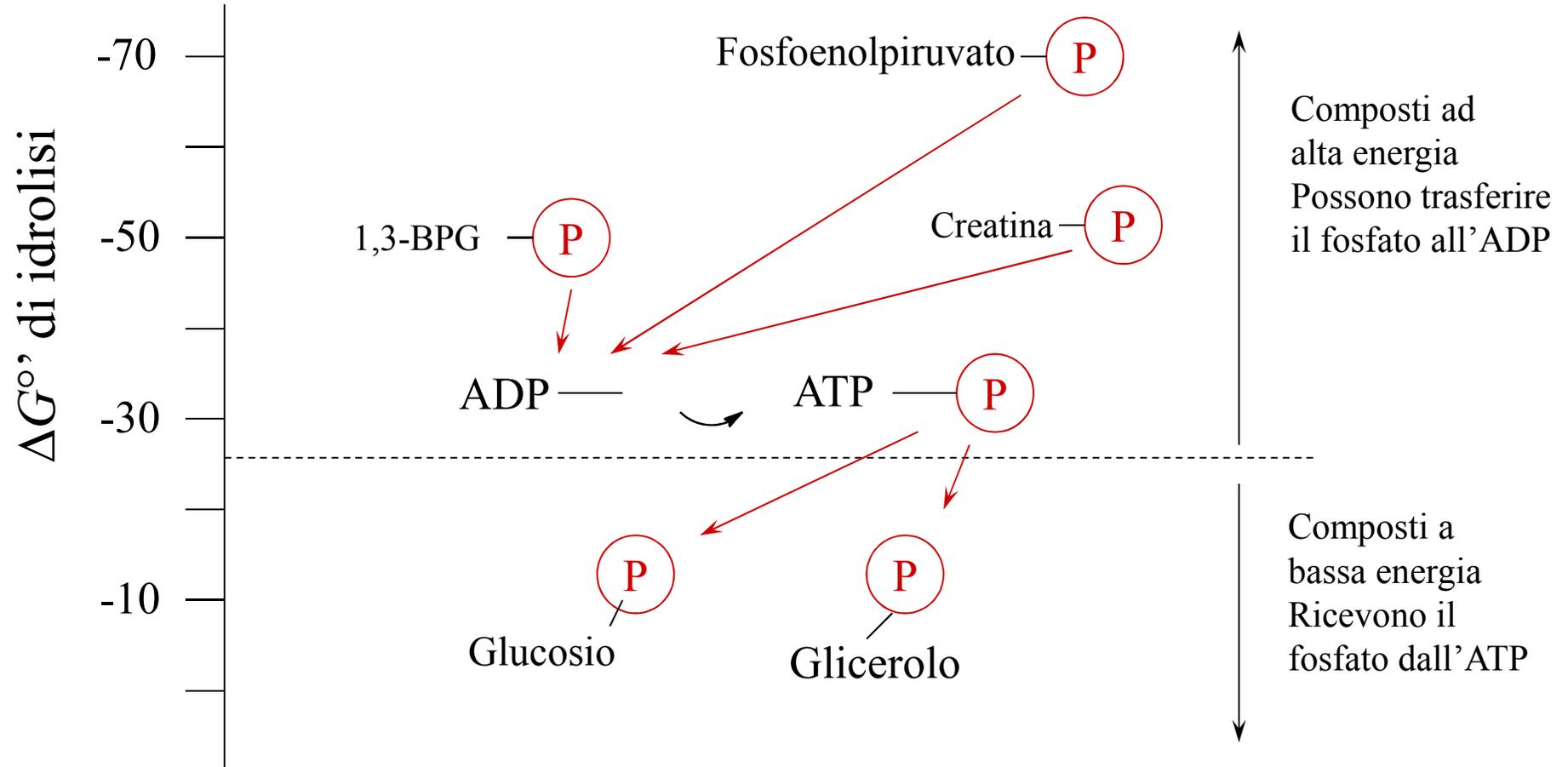
$$\Delta G^{\circ'} = -49.3 \text{ kJ/mol}$$

# La fosfocreatina

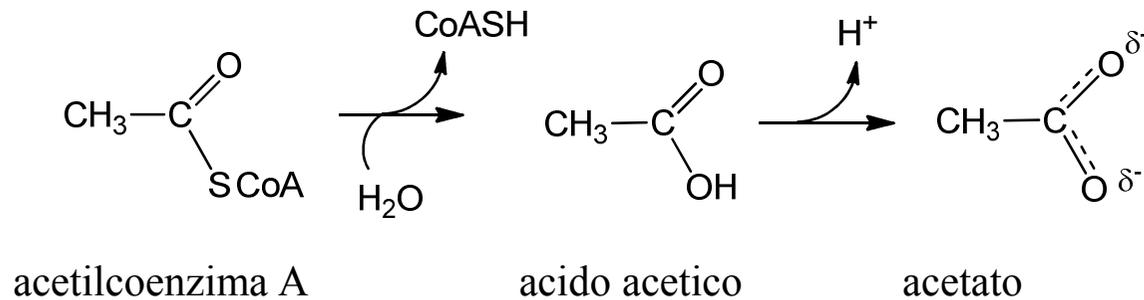
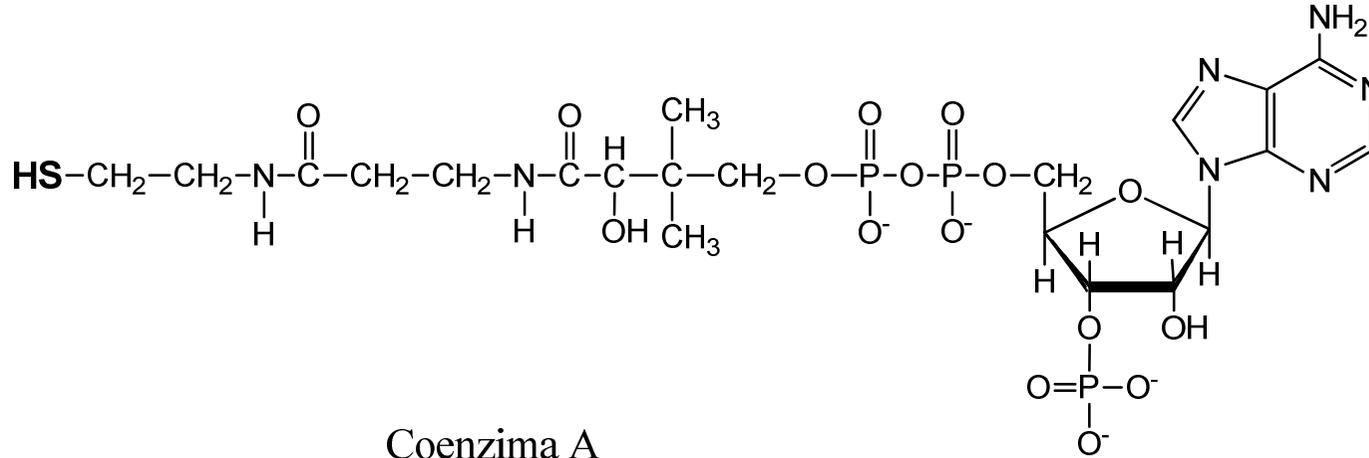


$$\Delta G^{\circ'} = -43 \text{ kJ/mol}$$

## Composti fosforilati ad alta e bassa energia.

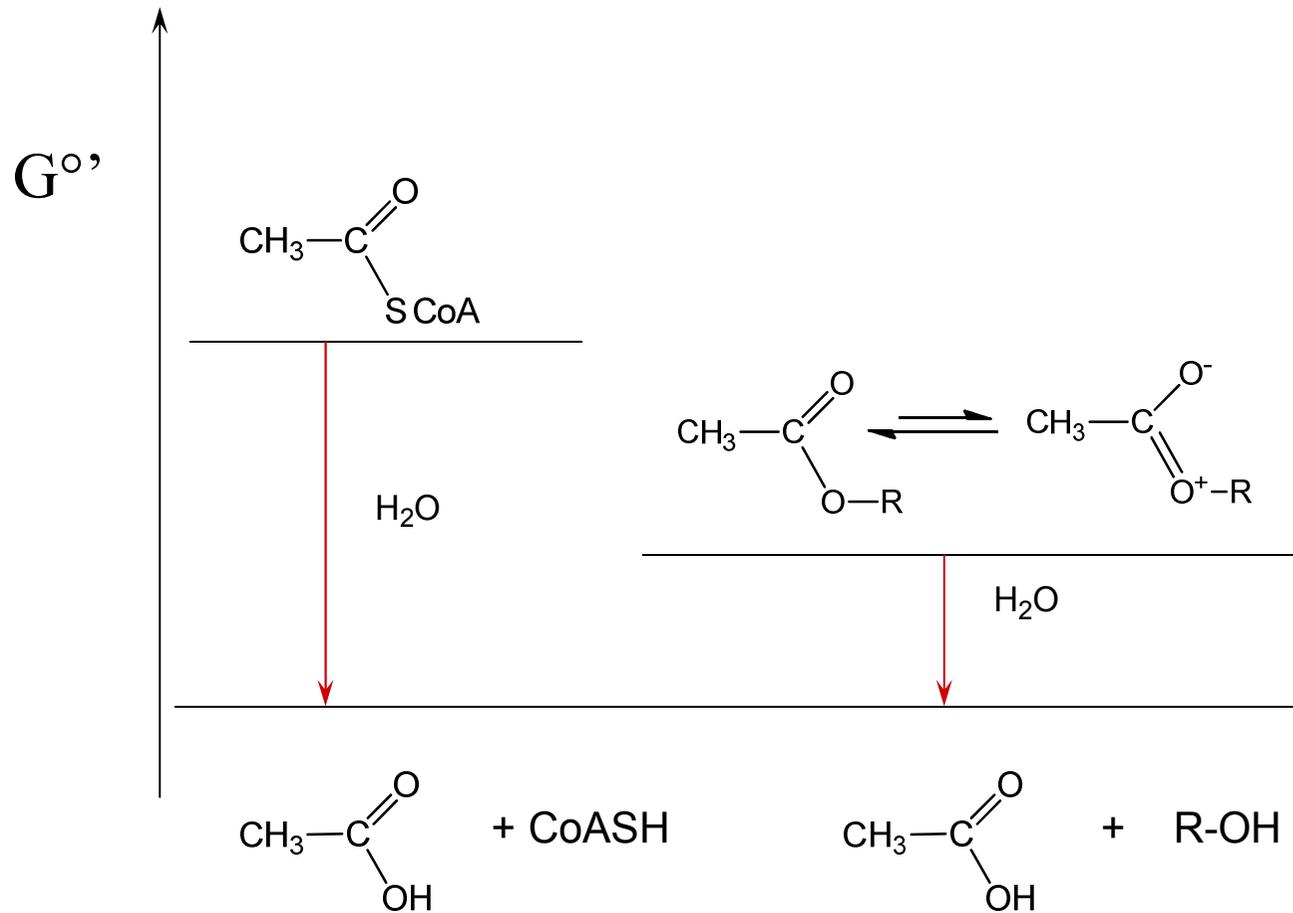


# L'acetil-coenzima A: un altro composto ad alta energia

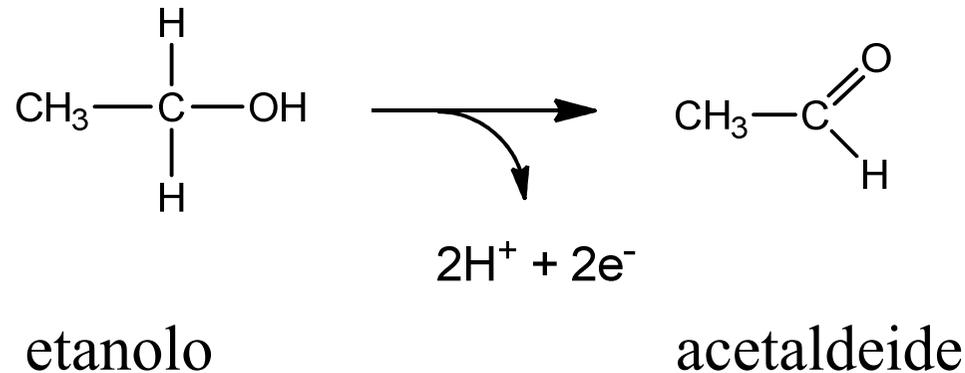


$$\Delta G^{\circ'} = - 31 \text{ kJ/mol}$$

L'idrolisi dei tioesteri libera più energia dell'idrolisi degli esteri



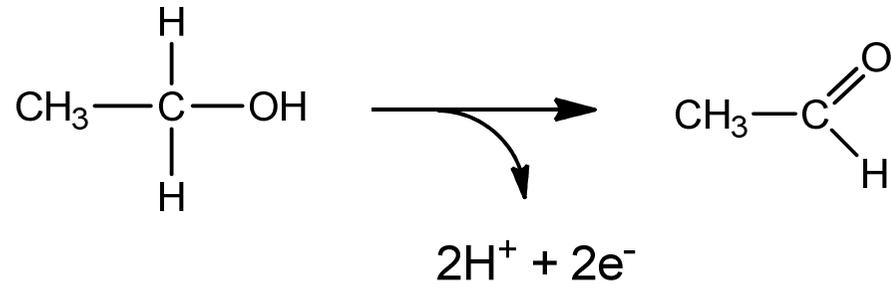
## Le reazioni di ossidoriduzione



E' una reazione di ossidazione; ma così com'è scritta non esiste: si tratta in realtà di una *semi-reazione* e per completare la reazione occorre una molecola che reagisca con l'etanolo e che riceva i 2 elettroni.

Nelle reazioni di ossidoriduzione un donatore (RIDUCENTE) trasferisce ELETTRONI ad un accettore (OSSIDANTE).

In altri termini: il donatore, riducente, si ossida e l'accettore, ossidante, si riduce.



Nella reazione l'etanolo riducente si è ossidato ad acetaldeide: chiamiamo questa coppia di molecole **coppia redox**. L'altra coppia redox NON è una coppia qualunque (v. oltre).

Gli enzimi che catalizzano queste reazioni si chiamano **deidrogenasi**

Per ogni coppia redox è possibile individuare un potenziale di riduzione,  $E$ , espresso dalla **legge di Nerst**:

$$E = E^{\circ'} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[specie ossidata]}{[specie ridotta]}$$

dove:  $F = 96.5 \text{ kJ/V mol}$   
(costante di Faraday);  
 $E^{\circ'}$  = potenziale standard (a concentrazioni 1 M);  
 $n = n$ . elettroni scambiati

$$E = E^{\circ'} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[acetaldeide]}{[etanolo]}$$

1. Abbinando la coppia redox *etanolo/acetaldeide* con un'altra coppia redox si origina una variazione di potenziale ossia un  $\Delta E$
2. Il segno di questo  $\Delta E$  ci dice verso quale coppia redox si sposteranno gli elettroni.
3. Il valore del  $\Delta E$  ci può servire per calcolare il  $\Delta G$  della reazione.

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

Come si calcola il  $\Delta E^{\circ}$  o il  $\Delta E$

$$\Delta E^{\circ} = E^{\circ} (\text{coppia ossidante: con valore più positivo}) \\ - E^{\circ} (\text{coppia riducente: con valore più negativo})$$

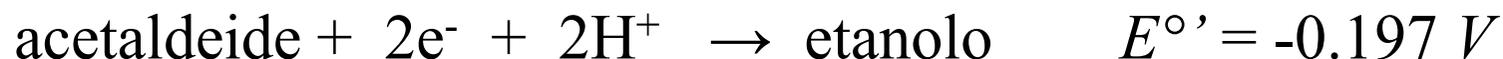
N.B. In questo modo il  $\Delta E$  è sempre positivo

Una delle coppie più utilizzate è la coppia  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  la cui semireazione è:



Che potenziale hanno le due coppie fin qui menzionate?

Per convenzione le semireazioni si scrivono con la specie ossidata a sinistra e pertanto:



*Quindi:*  $\Delta E^{\circ'} = -0.197 - (-0.32) = 0.123$

$$\Delta G^{\circ'} = -2 \times 96.5 \times 0.123 = -23.4 \text{ kJ/mol}$$

Come si scrive la reazione?

Più negativo è il valore di  $E^\circ$ , *minore è l'affinità* per gli elettroni.

Pertanto, in condizioni standard, è il NADH che cede gli elettroni e l'acetaldeide che li riceve. La reazione di ossidoriduzione completa è la seguente:



L'enzima che catalizza questa reazione si chiama **alcol deidrogenasi**

Cosa succede se non siamo in condizioni standard?

Se le concentrazioni di partenza non sono pari a 1M bisogna operare il calcolo utilizzando la legge di Nerst:

$$E = E^{\circ'} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{[specie ossidata]}{[specie ridotta]}$$

Ad esempio, se i rapporti etanolo:acetaldeide e  $\text{NAD}^+:\text{NADH}$  sono 1000:1, allora:

$$E_{\text{acetaldeide}} = -0.197 + \frac{0.026}{2} \ln \frac{1}{1000} = -0.286$$

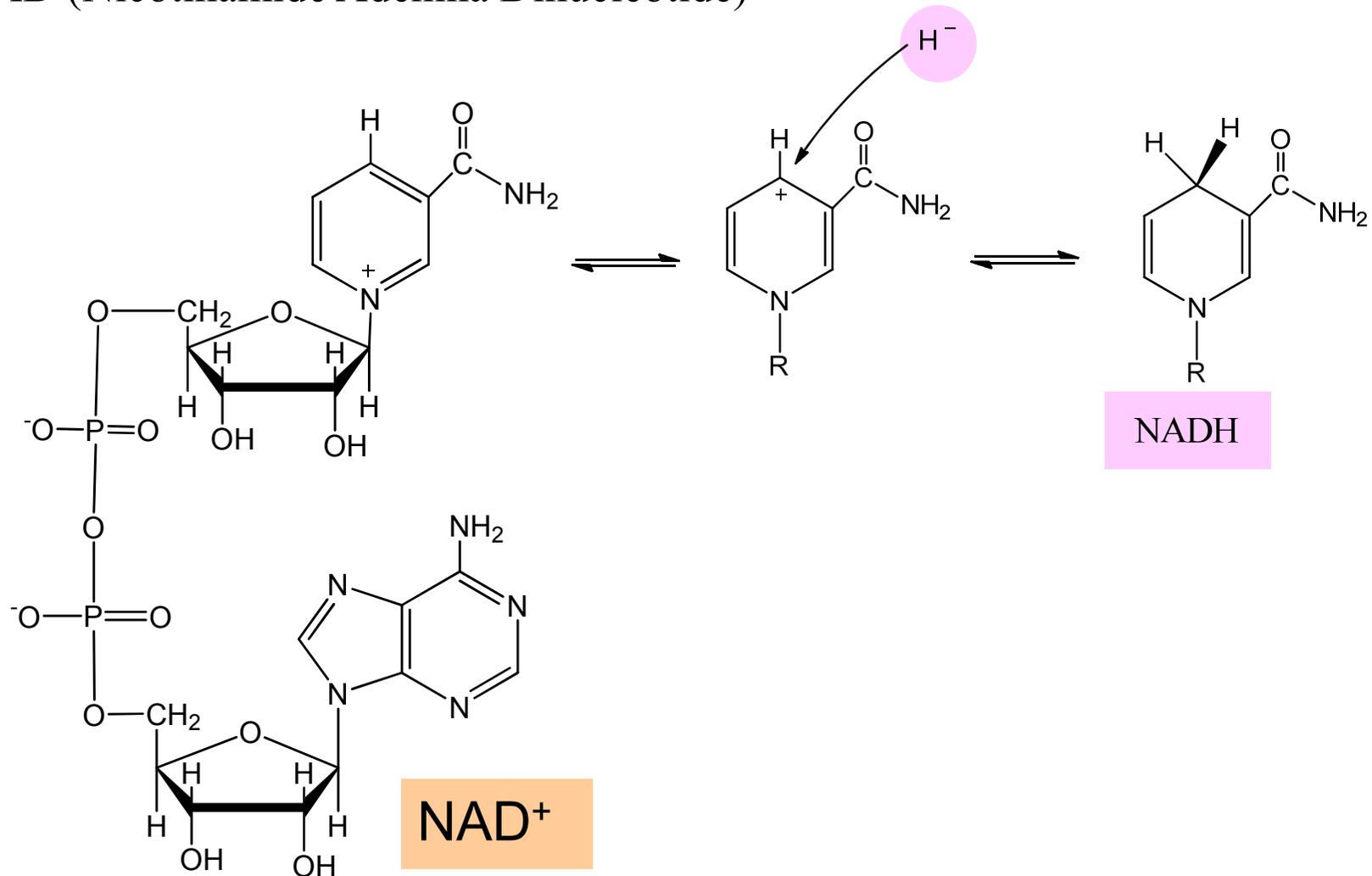
$$E_{\text{NADH}} = -0.32 + \frac{0.026}{2} \ln \frac{1000}{1} = -0.23 \quad \text{più positivo = ossidante}$$

$$\Delta E = -0.23 - (-0.286) = 0.056$$

$$\Delta G = -2 \times 96.5 \times 0.056 = -10.8 \text{ kJ/mol}$$

E' favorita la reazione opposta: l'etanolo si ossiderà ad acetaldeide a spese del  $\text{NAD}^+$

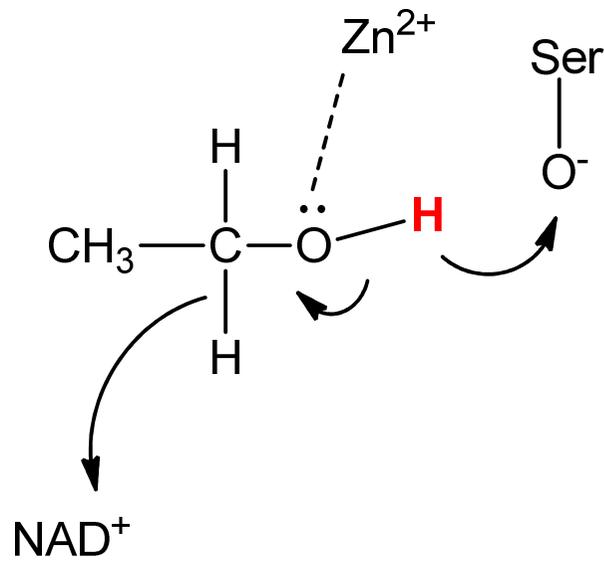
## Il NAD (Nicotinamide Adenina Dinucleotide)



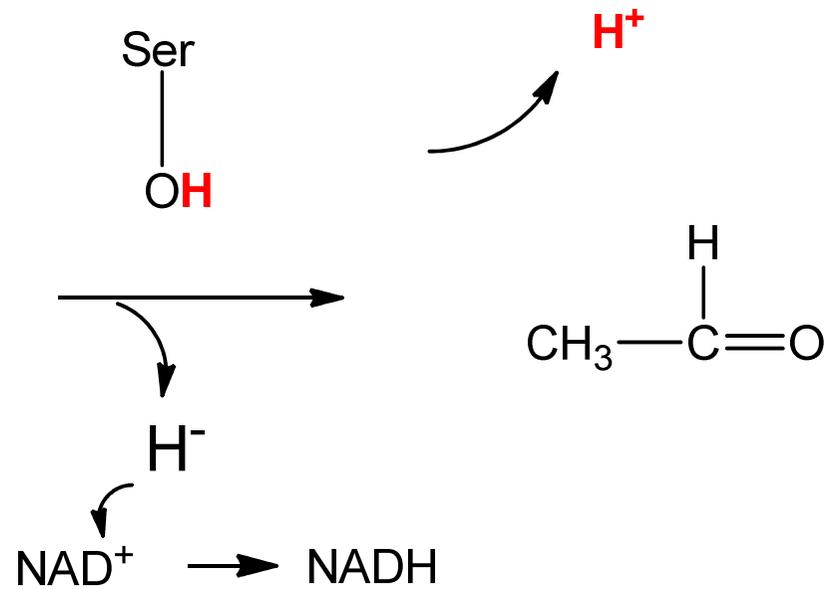
Il NAD<sup>+</sup> riceve sempre uno **ione idruro** dal composto organico che si ossida; la reazione è reversibile

# Deidrogenazione (= ossidazione) dell'etanolo

*etanolo*



*acetaldeide*





protone

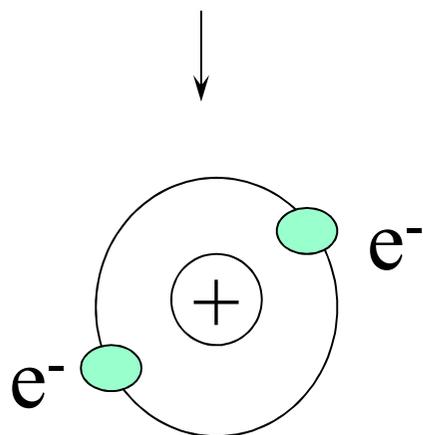
1 protone



ione  
idruro

**2 elettroni**

1 protone

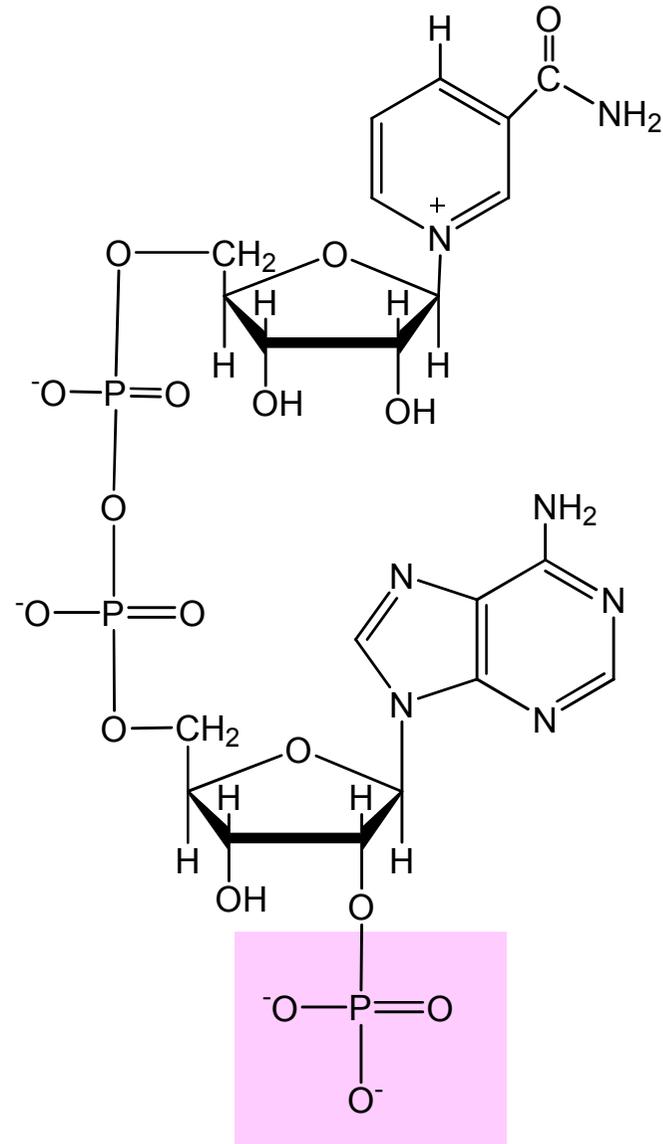


molecola  
di idrogeno

**2 elettroni**

2 protoni

In alcune reazioni si utilizza il  $\text{NADP}^+$

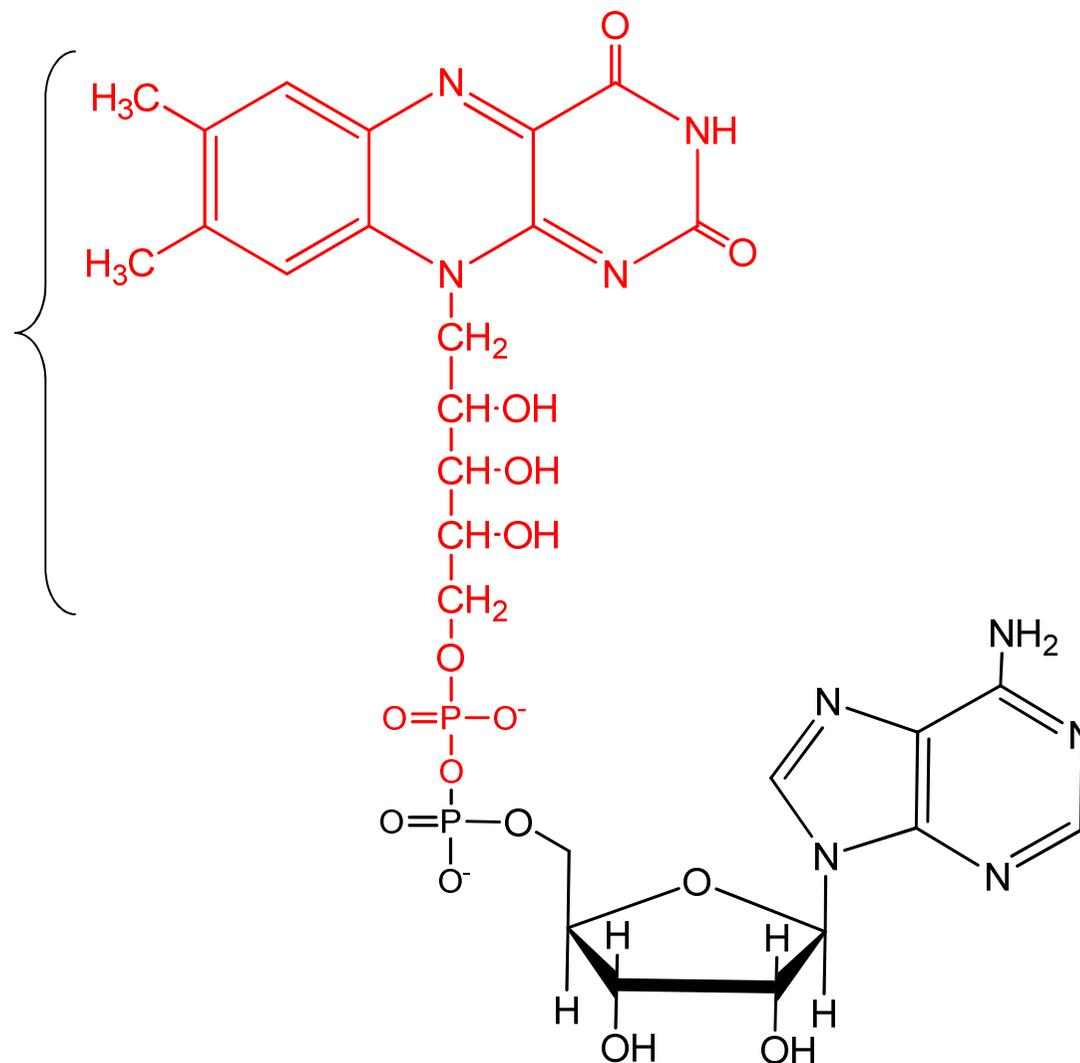


Il NADH e il NADPH agiscono come trasportatori solubili di elettroni.

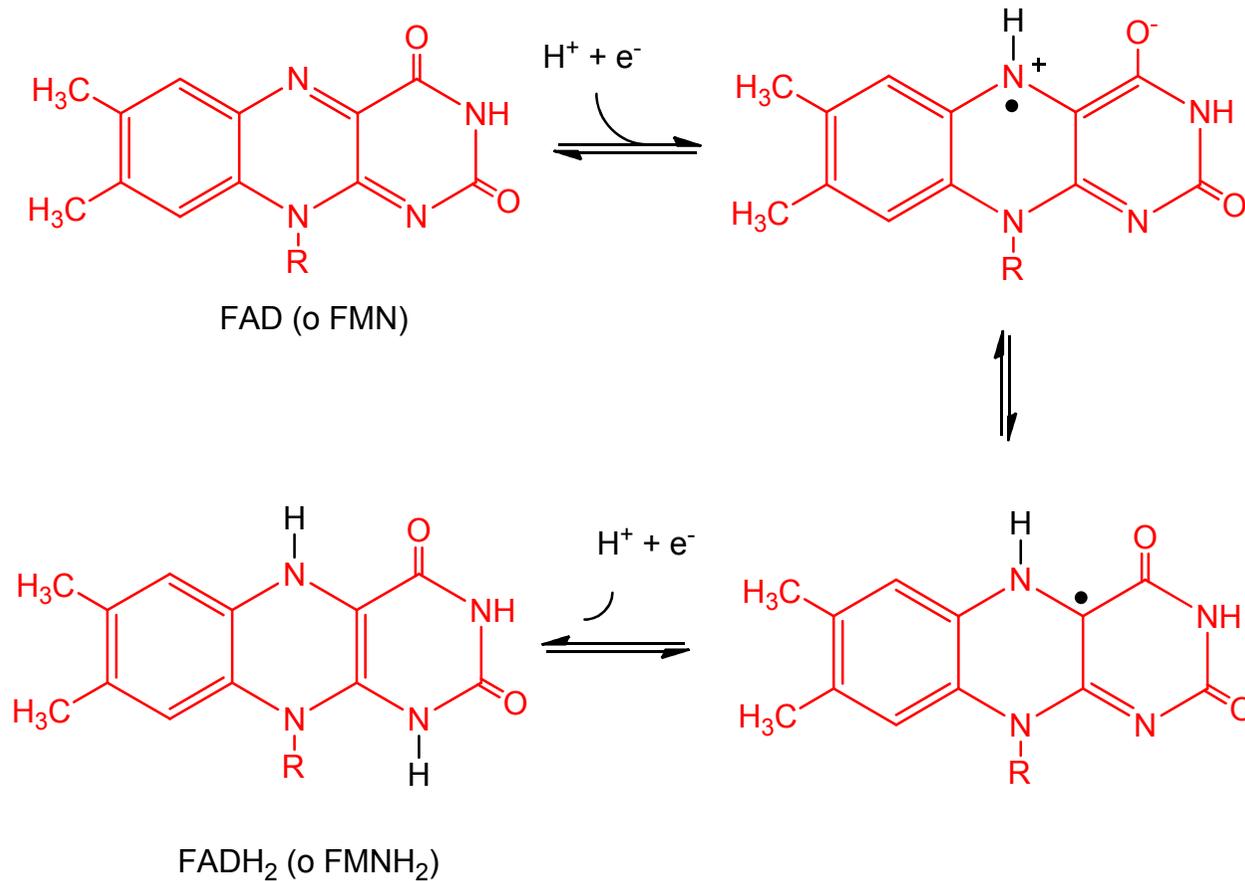
Gli elettroni sono trasportati in forma di ione idruro

# I trasportatori flavinici di elettroni (FAD e FMN)

riboflavina  
(vit. B<sub>2</sub>)



## Il trasferimento dei 2 elettroni avviene in due tappe



Un'altra importante distinzione rispetto al NAD è che le flavine sono sempre saldamente legate all'enzima (E). La coppia redox è allora E-FAD/E-FADH<sub>2</sub>; ciò fa sì che i valori dei potenziali siano piuttosto variabili da enzima a enzima potendo oscillare tra -0.4 e 0.06 V.