

Biochimica II - METABOLISMO

Una reazione chimica avviene quando gli atomi possiedono energia sufficiente a combinarsi tra loro e a sostituire i vecchi legami, formandone di nuovi. L'insieme di tutte le reazioni chimiche che avvengono in un dato momento in un sistema biologico è chiamato **metabolismo**.

Le reazioni metaboliche comportano sempre delle **variazioni energetiche**: l'energia contenuta nei legami chimici del reagente è maggiore dell'energia presente nei legami dei prodotti. Definita come la capacità di compiere lavoro o la capacità di produrre un cambiamento, l'energia si presenta in diverse forme in natura: chimica, elettrica, termica, luminosa e meccanica. Tutte, però, si possono ricondurre a due tipi fondamentali:

- **l'energia potenziale** è l'energia associata alla posizione di un corpo o immagazzinata nei legami chimici di una molecola;
- **l'energia cinetica** è l'energia associata al movimento di un corpo o di una particella.

L'energia potenziale può trasformarsi in energia cinetica e viceversa.

Il primo principio della termodinamica stabilisce che l'energia si converte da una forma a un'altra ma non si crea né si distrugge (**principio di conservazione dell'energia**). In seguito a una qualsiasi trasformazione, l'energia totale è la stessa prima e dopo la trasformazione. Il secondo principio della termodinamica stabilisce invece che, quando l'energia si converte da una forma a un'altra, una parte non è più disponibile per compiere lavoro. Una parte dell'energia che si libera va dispersa sotto forma di **calore**, una forma di energia associata al movimento disordinato delle molecole; tale energia non può più essere recuperata per svolgere un lavoro. La grandezza che esprime il grado di disordine di un sistema si chiama **entropia**.

Le cellule sono sistemi ordinati: possiedono una struttura altamente organizzata e la composizione delle biomolecole che le costituiscono è molto complessa. In natura questo tipo di ordine non si realizza spontaneamente; al contrario sono spontanei i processi che creano disordine, ovvero quelli in cui le particelle si dispongono in modo casuale. Per mettere ordine in un sistema occorre energia: senza un impiego di energia, il sistema si disporrà spontaneamente in modo casuale e disordinato.

L'energia totale di un sistema comprende sia l'**energia utilizzabile**, cioè capace di compiere un lavoro, sia quella **inutilizzabile**, associata al disordine:

$$\text{energia totale} = \text{energia utilizzabile} + \text{energia inutilizzabile}$$

Nei sistemi biologici l'**energia totale** prende il nome di **entalpia(H)**, l'**energia utilizzabile** per compiere un lavoro si chiama **energia libera di Gibbs(G)** e l'**energia inutilizzabile** corrisponde all'**entropia(S)** moltiplicata per la temperatura assoluta del sistema (T). Lo stato di disordine delle molecole di un sistema è infatti direttamente proporzionale alla sua temperatura.

La relazione tra entalpia, energia libera ed entropia: $H = G + TS$ che in funzione di G diventa:

$$G = H - TS$$

Queste grandezze sono definite **funzioni di stato**, perché non sono influenzate dai processi che subiscono ma dipendono soltanto dalle loro condizioni iniziali e finali. Per questo motivo non è possibile determinare il loro valore assoluto, ma la loro variazione a temperatura costante. La ΔG è una misura del lavoro utile massimo ottenibile dalle reazioni e rappresenta la forza che spinge una reazione.

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

- se il valore di ΔG è negativo durante la reazione si libera energia utilizzabile per compiere un lavoro;
- se il valore di ΔG è positivo è necessario fornire energia al sistema; in caso contrario la reazione non avviene.

Il metabolismo comprende reazioni **cataboliche**, che demoliscono le molecole complesse in prodotti più piccoli, e reazioni **anaboliche**, che uniscono tra loro sostanze semplici per formare molecole complesse. Le vie degenerative e quelle biosintetiche sono generalmente separate.

- Le **reazioni cataboliche** demoliscono sostanze complesse e ordinate in prodotti più piccoli, disposti in maniera casuale; producono disordine e sprigionano energia ($\Delta G < 0$) e sono pertanto reazioni esoergoniche che possono avvenire spontaneamente:

molecole complesse -> energia libera + molecole semplici

- Le **reazioni anaboliche** assemblano molecole complesse e ordinate partendo da molti reagenti di piccole dimensioni; tendono a incrementare l'ordine della cellula e richiedono energia libera ($\Delta G > 0$) e sono pertanto reazioni endoergoniche che non possono avvenire spontaneamente:

molecole semplici + energia libera -> molecole complesse

Il valore di ΔG dipende da numerosi fattori: le concentrazioni iniziali dei reagenti e dei prodotti, la temperatura, la pressione e il pH della soluzione. I biochimici spesso calcolano ΔG nelle condizioni standard di laboratorio: 25 °C, pressione di 1 atmosfera, concentrazione 1 M dei soluti e pH 7. In questo caso si parla di **energia libera standard**, indicata come ΔG° , la quale consente di prevedere la direzione della reazione:

$\Delta G^\circ < 0$ la reazione procede verso i prodotti →

$\Delta G^\circ = 0$ la reazione è all'equilibrio

$\Delta G^\circ > 0$ la reazione procede verso i reagenti ←

Le variazioni di energia libera si possono sommare, questo spiega come una reazione termodinamicamente sfavorita (endoergonica) possa essere guidata in avanti mediante il suo accoppiamento con una reazione altamente esoergonica, se è presente un intermedio comune. Infatti le reazioni cataboliche e anaboliche sono spesso interconnesse: l'energia

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari
liberata nelle reazioni cataboliche è impiegata per alimentare le reazioni dell'anabolismo.
Questo è possibile grazie all'ATP.

Per catturare e trasferire l'energia libera, le cellule usano l'**adenosina trifosfato**, o **ATP**.

La molecola di ATP è formata da **uno zucchero pentoso (il ribosio) legato a una base azotata (l'adenina) e a tre gruppi fosfato**. Dal punto di vista energetico, l'ATP possiede due proprietà fondamentali:

1. **quando viene idrolizzato libera una quantità elevata di energia**;
2. **può fosforilare**, cioè donare un gruppo fosfato, a molti composti diversi che acquisiscono così parte dell'energia contenuta nella sua molecola.

[L'idrolisi di una molecola di ATP è una reazione esoergonica che produce energia libera. una molecola di adenosina difosfato (ADP) e uno ione fosfato inorganico.

La variazione di energia libera standard ΔG° per questa reazione è di circa - 30 kJ/mole. Sempre per idrolisi, la molecola di ATP può rilasciare entrambi i gruppi fosfato producendo adenosina monofosfato (AMP) e P_{PI}. In questo caso il ΔG° è -45,6 kJ/mole.

L'idrolisi di ATP è esoergonica e produce ADP, P_i ed energia. La reazione inversa, cioè la sintesi di ATP da una molecola di ADP e da uno ione fosfato, è invece endoergonica e richiede altrettanta energia quanta ne risulta all'idrolisi di ATP.]

Nella cellula hanno luogo molte reazioni esoergoniche in grado di fornire l'energia per sintetizzare ATP; per gli eucarioti e per molti procarioti, la più importante di queste reazioni è la **respirazione cellulare**. La sintesi e l'idrolisi di ATP costituiscono un accoppiamento energetico in cui l'ADP preleva l'energia dalle reazioni esoergoniche diventando ATP, che poi a sua volta dona energia alle reazioni endoergoniche.

L'ATP è l'elemento che le reazioni eso ed endoergoniche hanno in comune e svolge il ruolo di **agente accoppiante**.

Nel metabolismo, l'accoppiamento tra reazioni esoergoniche ed endoergoniche è molto frequente. L'energia libera è accumulata nei legami P~O dell'ATP, che poi diffonde in altri siti della cellula dove consegna, tramite idrolisi, l'energia libera per alimentare una reazione di biosintesi, per svolgere il trasporto attivo o per consentire il movimento. **Una cellula in attività ha bisogno di produrre milioni di molecole di ATP ogni secondo per alimentare i suoi apparati biochimici**. Generalmente una molecola di ATP viene consumata entro un secondo dalla sua formazione.

Un individuo medio a riposo produce e idrolizza **quasi 40 kg di ATP al giorno**: questo significa che **ogni molecola di ATP subisce circa 10000 cicli di sintesi e idrolisi in 24 ore**. Queste reazioni biochimiche procedono così rapidamente grazie all'ausilio degli enzimi.

Il **metabolismo energetico** è un'attività cellulare altamente coordinata a cui partecipano milioni di reazioni che svolgono tre funzioni principali:

- ricavare energia mediante la trasformazione di energia luminosa in energia chimica (negli autotrofi) oppure demolendo molecole di nutrienti (negli eterotrofi);
- idrolizzare i polimeri biologici (polisaccaridi, proteine, acidi nucleici) in monomeri (monosaccaridi, amminoacidi, nucleotidi) e i trigliceridi in glicerolo e acidi grassi;
- sintetizzare i polisaccaridi, le proteine e gli acidi nucleici a partire dai monomeri che li costituiscono e i trigliceridi a partire da glicerolo e acidi grassi.

Queste trasformazioni non si realizzano in un solo stadio, ma procedono gradualmente attraverso una sequenza di reazioni; a ogni tappa, catalizzata da uno specifico enzima, si forma un prodotto intermedio che costituisce il reagente della reazione successiva, fino alla formazione del prodotto finale. La sequenza delle reazioni coinvolte nello stesso processo metabolico costituisce una via metabolica. Per ciascuna reazione di una via metabolica il substrato viene fornito dalla reazione precedente, alla stessa velocità in cui viene convertito in prodotto, in questo modo la concentrazione di un determinato metabolita si mantiene costante (omeostasi molecolare). Numerose vie metaboliche sono comuni a tutti gli organismi, dai batteri ai vertebrati; altre invece sono peculiari solo di alcuni gruppi. Negli eucarioti, molte vie metaboliche sono compartimentate, cioè avvengono all'interno di organuli specifici come i mitocondri e i cloroplasti. Molto spesso, inoltre, lungo una via metabolica si trovano delle reazioni chiave, controllate da enzimi essenziali che possono essere inibiti o attivati modificandola velocità dell'intero processo.

Nella cellula, la maggior parte delle reazioni anaboliche e cataboliche sono reazioni di ossidoriduzione (o reazioni redox) in cui uno o più elettroni vengono trasferiti da una specie chimica a un'altra. Una reazione ossidoriduzione è costituita da due semireazioni:

- la semireazione di ossidazione (ox) consiste nella perdita di uno o più elettroni;
- la semireazione di riduzione (red) consiste nell'acquisto di uno o più elettroni.

La specie chimica che perde elettroni è detta riducente; la specie chimica che acquista elettroni è chiamata ossidante.

L'ossidazione e la riduzione avvengono sempre insieme: il trasferimento di elettroni, infatti, richiede la presenza contemporanea di un donatore e di un accettore di elettroni.

Il riducente, che perde elettroni, si ossida, mentre l'ossidante, che acquista elettroni, si riduce. Nei sistemi biologici, le semireazioni di ossidazione e di riduzione avvengono in genere attraverso la perdita e l'acquisto di atomi di idrogeno; il trasferimento di un atomo di idrogeno, infatti, comporta anche un trasferimento di un elettrone.

Per questo motivo, in biologia, ossidazione è spesso sinonimo di deidrogenazione; di conseguenza, gli enzimi che catalizzano reazioni di ossidazione, e che fanno parte della famiglia delle ossidoreduttasi, sono detti anche deidrogenasi.

Le deidrogenasi cellulari catalizzano l'ossidazione di centinaia di composti diversi operando insieme a specifici coenzimi chiamati NAD, NADP e FAD. Questi coenzimi possono andare

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari
incontro a ossidazioni e riduzioni reversibili, comportandosi come delle «navette di elettroni» e di atomi di idrogeno che passano da una via metabolica all'altra.

Il NAD e il NADP

Il nicotinammide-adenin-dinucleotide (NAD) e il nicotinammide-adenin-dinucleotide-fosfato (NADP) sono coenzimi costituiti da due nucleotidi uniti da due gruppi fosfato. In genere il NAD opera nelle reazioni cataboliche, mentre il NADP ha un ruolo in molte reazioni anaboliche e nella protezione dai radicali liberi prodotti dall'ossigeno.

Entrambi i coenzimi possono esistere in due forme distinte: la forma ossidata e la forma ridotta. Quando in una via metabolica una molecola di substrato va incontro a ossidazione perdendo due atomi di idrogeno, la forma ossidata del coenzima (che si scrive NAD⁺) può accettare un protone e due elettroni e trasformarsi nella forma ridotta (NADH); Al contrario, l'ossidazione del NADH da parte dell'ossigeno comporta la riduzione dell'ossigeno molecolare e la trasformazione del coenzima nella forma ossidata; questa reazione è fortemente esoergonica e porta a una variazione di energia libera di -52,4 kcal/mole. Se da una parte possiamo immaginare l'ATP come un «pacchetto» da 7,3 kcal/mole di energia libera, allo stesso modo il NADH può essere considerato un pacchetto di energia più grande (52,4 kcal/mole). Si conoscono più di duecento enzimi che catalizzano reazioni di ossidoriduzione del NAD nella cellula, tutti appartenenti alla famiglia delle deidrogenasi. Il NAD deriva dalla vitamina B3, o niacina, che a sua volta è sintetizzata a partire dall'amminoacido triptofano.

Il FAD

Il flavin-adenin-dinucleotide (FAD) è il coenzima tipico delle flavoproteine, una classe di enzimi che catalizza reazioni di ossidoriduzione. Anche il FAD si presenta in due forme chimicamente distinte: la forma ossidata (FAD) e la forma ridotta (FADH₂). Quando una molecola di substrato si ossida perdendo due atomi di idrogeno, la forma ossidata del FAD accetta i due atomi di idrogeno trasformandosi nella forma ridotta FADH₂; questo coenzima è coinvolto nelle reazioni cataboliche dell'ossidazione del glucosio e deriva dalla vitamina B2, o riboflavina, una vitamina presente nel fegato e nei muscoli.