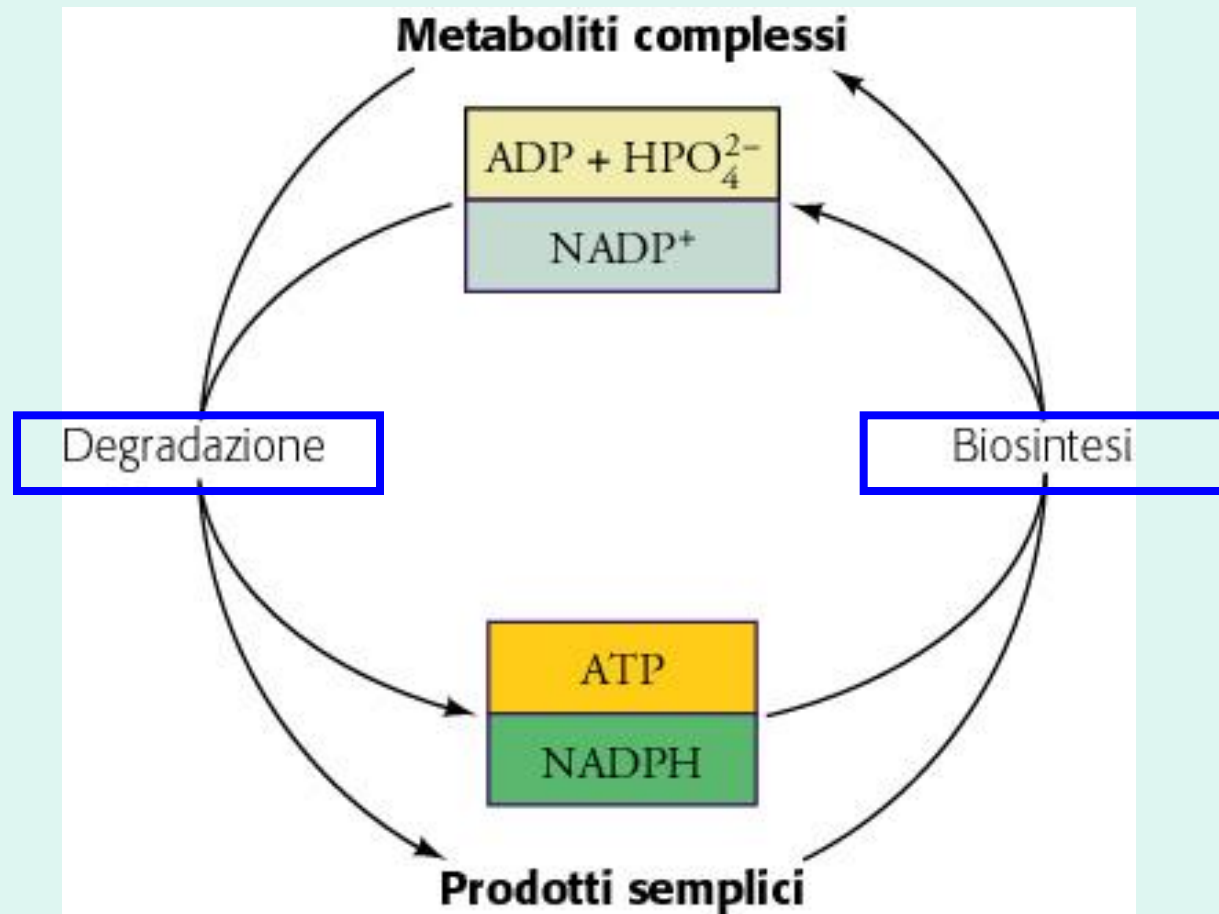


Il **METABOLISMO** comprende la totalità dei processi attraverso i quali gli esseri viventi ricavano e utilizzano energia secondo i limiti imposti dalle leggi della termodinamica :

Catabolismo = degradazione di composti per recuperare i loro componenti e/o produrre energia

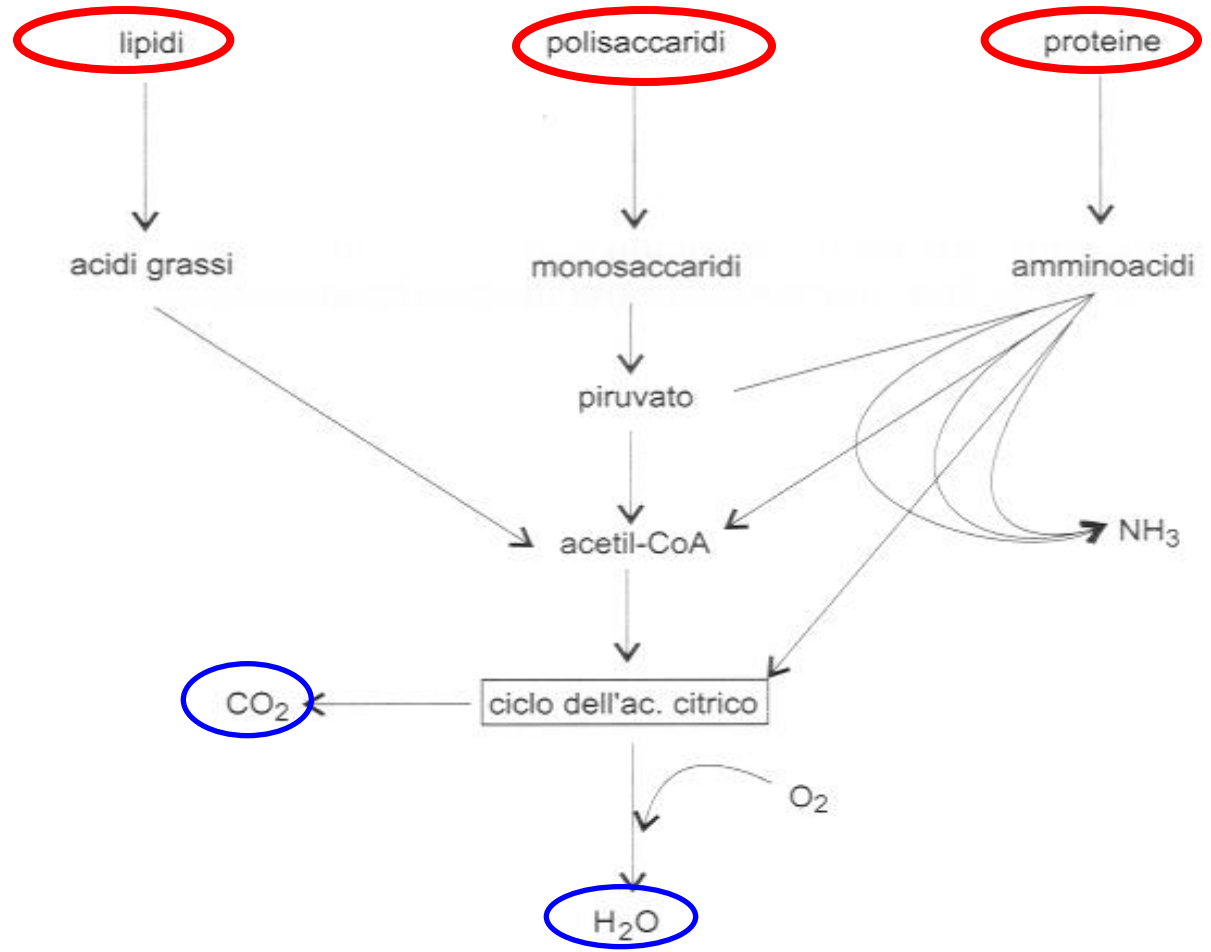
Anabolismo = biosintesi di molecole a partire da composti più semplici.

Le vie anaboliche e cataboliche sono in relazione fra loro

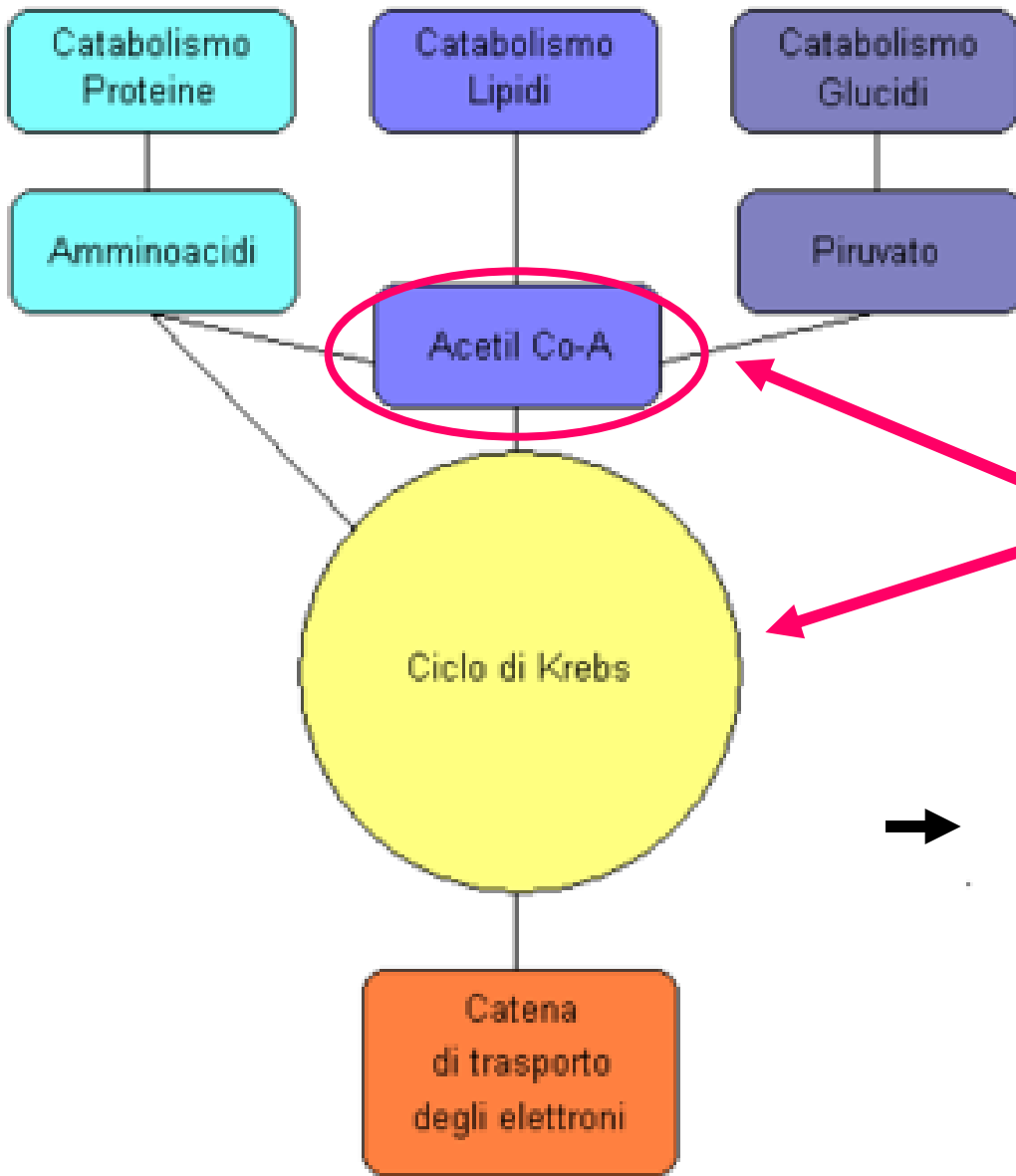


Le vie cataboliche di : lipidi, proteine, carboidrati convergono verso la sintesi di *intermedi comuni* che vengono successivamente ossidati in una via metabolica centrale.

La via catabolica finale è comune \longrightarrow ossidazione a CO_2 e H_2O



Nelle vie biosintetiche avviene il processo opposto: un numero relativamente basso di metaboliti serve da materiale di partenza per la produzione di una grande varietà di prodotti



le grosse molecole sono degradate nei loro costituenti principali e poi in intermedi ancora + semplici

punto di incontro = ***Via anfibolica***
 può essere usata nel senso del catabolismo o nel senso dell'anabolismo

Il ***ciclo dell'acido citrico o ciclo di Krebs*** oltre ad essere centrale nel metabolismo energetico è anche una fonte di precursori fondamentali per alcune biosintesi ***è una via anfibolica***

Le vie cataboliche sono convergenti

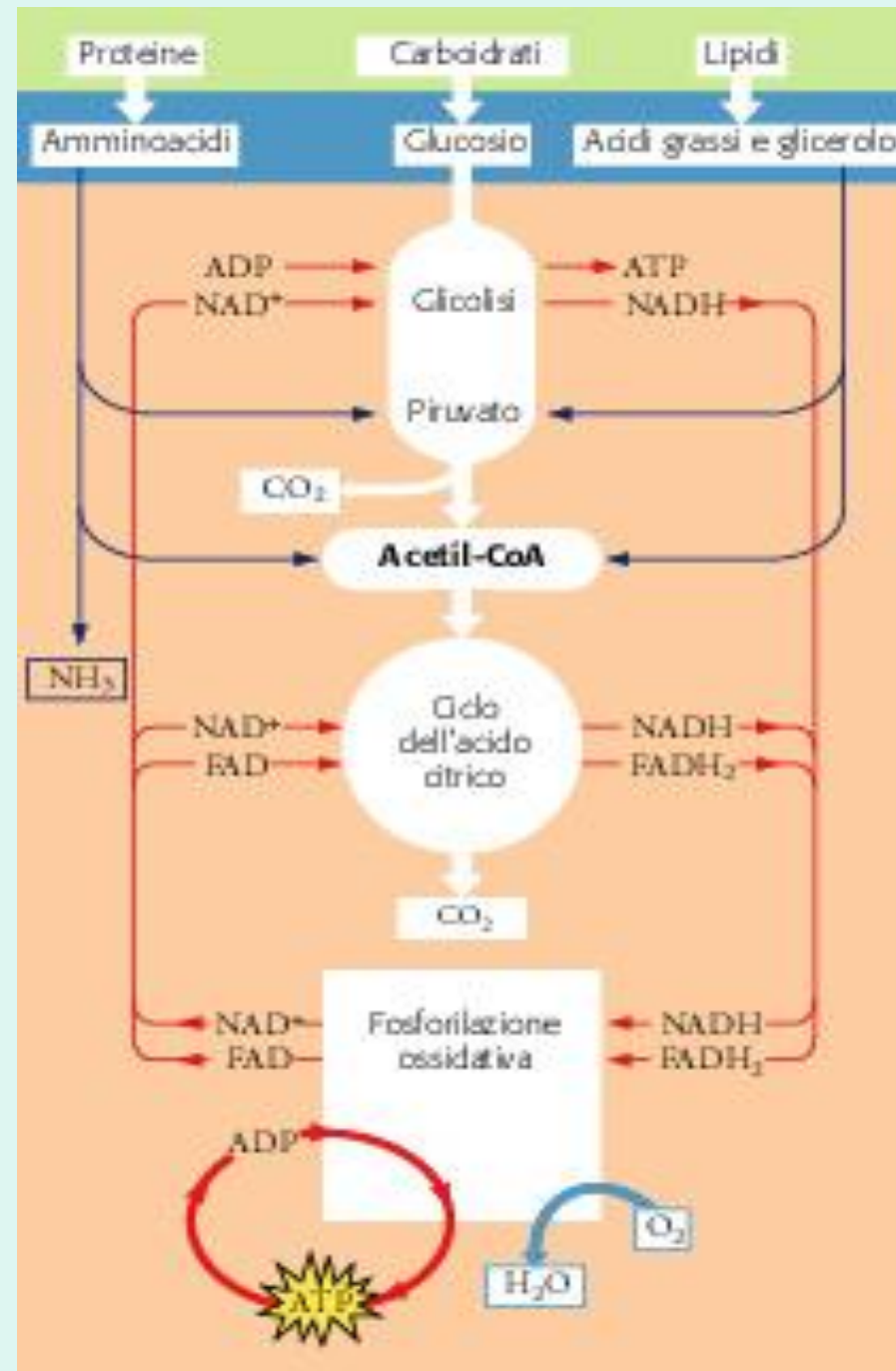
Le vie anaboliche sono divergenti

Le vie cataboliche e anaboliche non sono in genere l'inverso l'una dell'altra

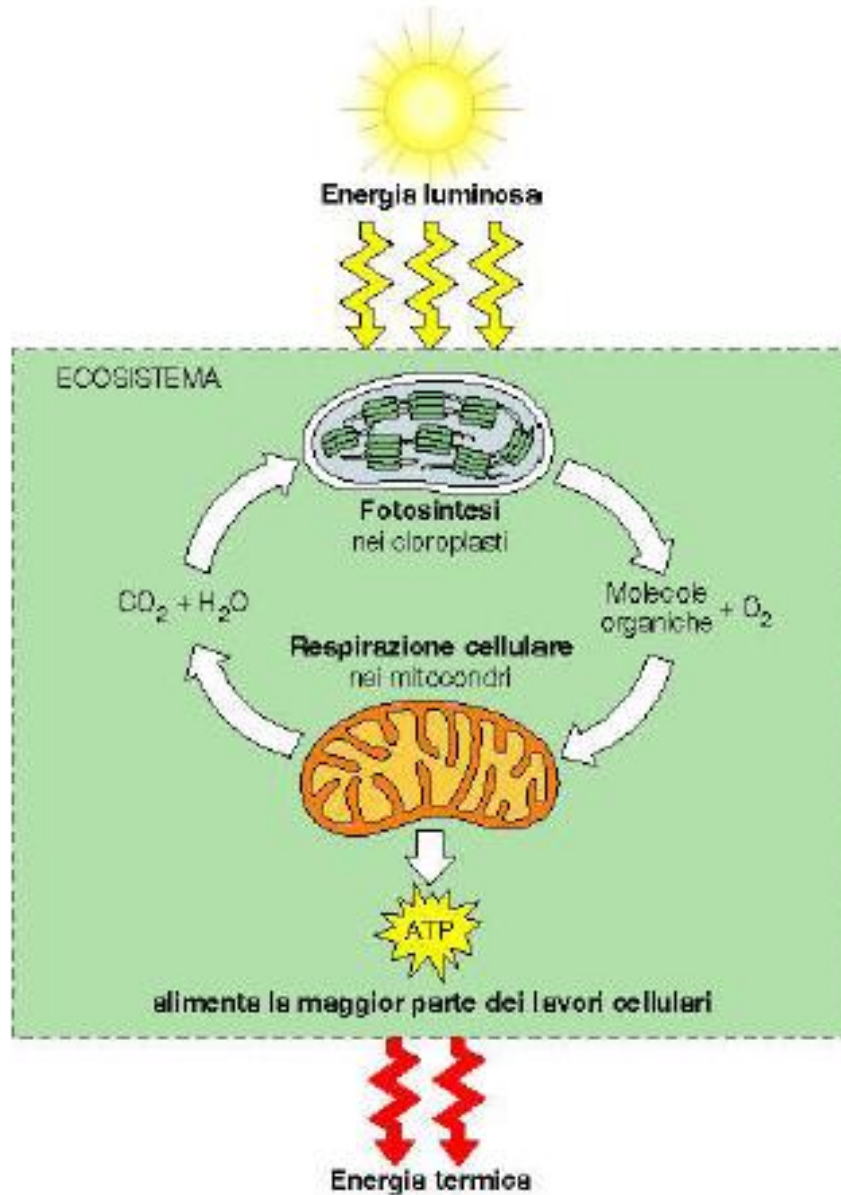
La degradazione di una molecola organica complessa è un processo in discesa dal punto di vista energetico,

la sua sintesi è un processo in salita

La via seguita nel catabolismo è energeticamente impossibile per l'anabolismo



Flusso dell'energia



Il **catabolismo ossidativo** procede a tappe e l'energia rilasciata viene recuperata e conservata mediante la sintesi di **pochi intermedi ad alta energia**.



La conseguente demolizione di tali intermedi consente lo svolgimento dei processi endoergonici

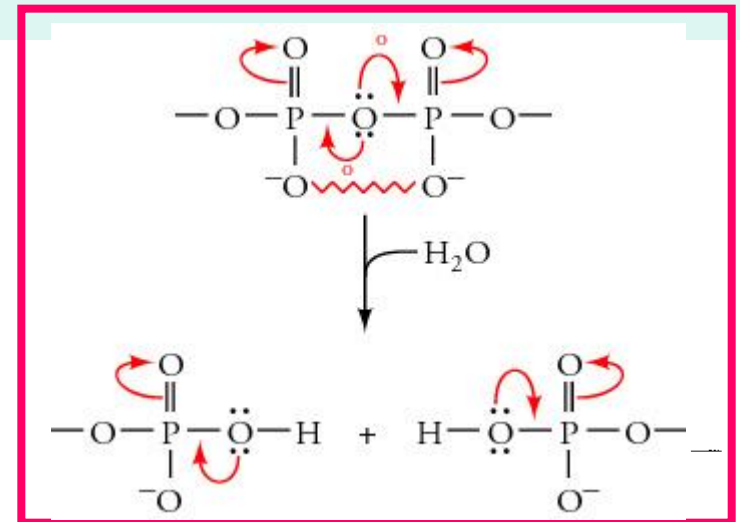
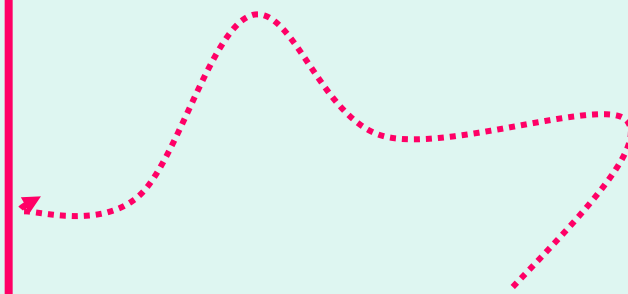
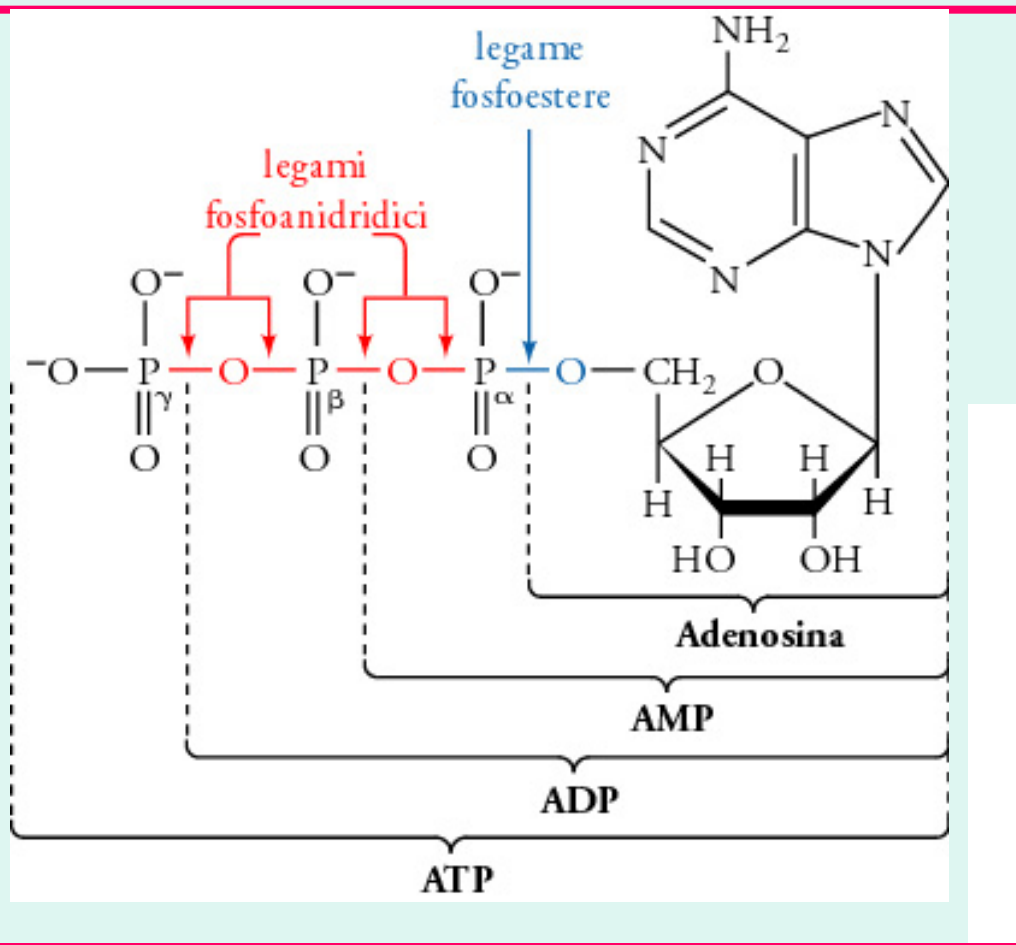


Figura 13.4

Risonanza e stabilizzazione elettrostatica in una fosfoanidride e nei suoi prodotti di idrolisi. Le risonanze in competizione tra loro (freccie curve che partono dall'O centrale) e le repulsioni carica-carica (linea rossa a zig zag) tra i gruppi fosforici diminuiscono la stabilità della fosfoanidride rispetto ai suoi prodotti di idrolisi.

I legami anidride dell'ATP sono ad alta energia
La loro rottura porta a forti riduzioni di en.libera
del sistema con un

$$\Delta G \text{ di idrolisi} = -30,5 \text{ kJ/mole}$$

$$-7 \text{ Kcal/mole}$$

Oltre all'ATP ci sono altri composti ad alta energia

una **tabella termodinamica** classifica i composti in grado di trasferire i loro gruppi fosforici e

si basa sui **ΔG di idrolisi = potenziale di trasferimento del gruppo fosforico**

❖ *i composti fosforici a + alta energia con ΔG di idrolisi + negativi*

possono trasferire spontaneamente un gruppo fosforico all'ADP che si trova in una posizione intermedia con formazione di ATP

❖ *L'ATP a sua volta può trasferire spontaneamente un gruppo fosforico e formare i composti che si trovano + in basso*

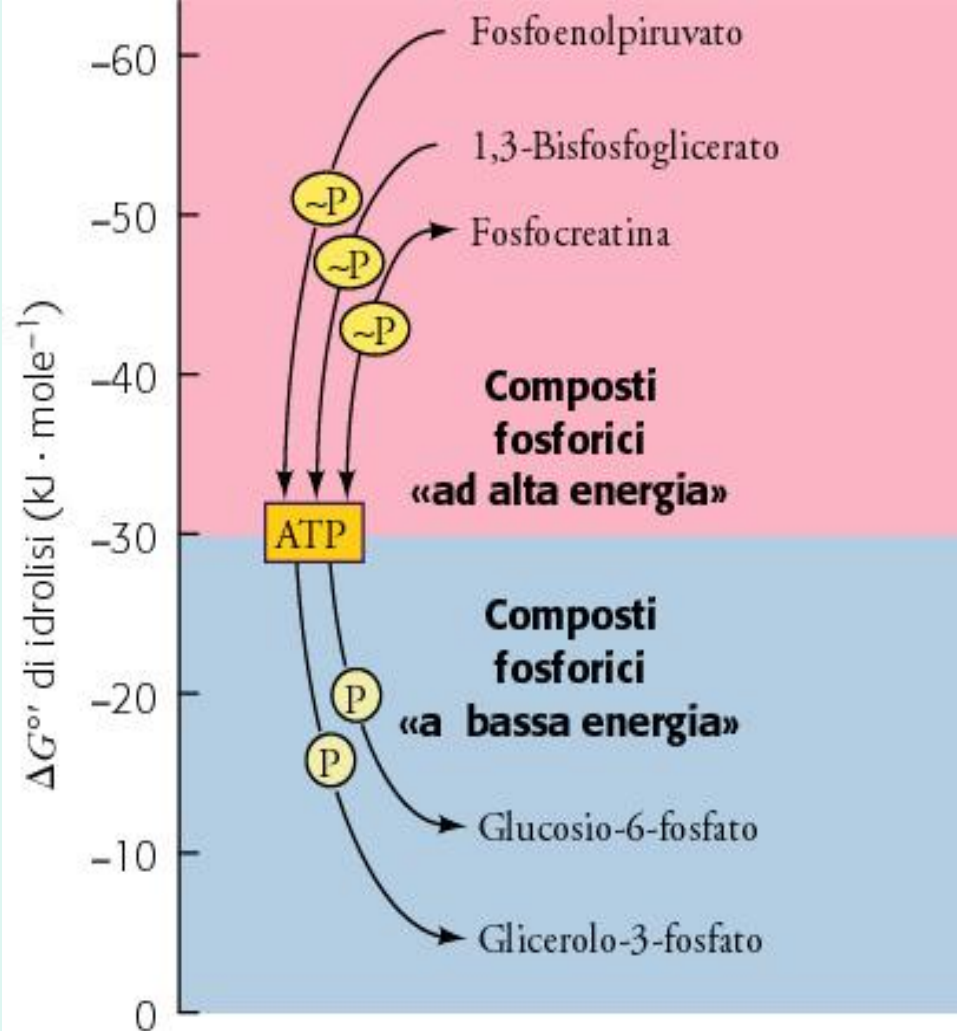


Tabella 13.2. Energia libera standard di idrolisi del gruppo fosforico di alcuni composti di interesse biologico

<i>Composto</i>	$\Delta G^{\circ'} (kJ \cdot mole^{-1})$
Fosfoenolpiruvato	- 61,9
1,3-Bisfosfoglicerato	- 49,4
Acetil fosfato	- 43,1
Fosfocreatina	- 43,1
PP_i	- 33,5
ATP (\rightarrow AMP + PP_i)	- 32,2
ATP (\rightarrow ADP + P_i)	- 30,5
Glucosio-1-fosfato	- 20,9
Fruttosio-6-fosfato	- 13,8
Glucosio-6-fosfato	- 13,8
Glicerolo-3-fosfato	- 9,2

Fonte: Jencks, W.P., in Fasman, G.D. (a cura di), *Handbook of Biochemistry and Molecular Biology* (3^a ed.), Physical and Chemical Data, Vol. 1, pp. 296-304, CRC Press (1976).

(a)

			ΔG° (kJ·mole ⁻¹)
Semi-reazione endoergonica 1	$P_i + \text{glucosio}$	$\rightleftharpoons \text{glucosio-6-fosfato} + H_2O$	+13,8
Semi-reazione endoergonica 2	ATP + H_2O	$\rightleftharpoons ADP + P_i$	-30,5
Reazione complessiva accoppiata	$ATP + \text{glucosio}$	$\rightleftharpoons ADP + \text{glucosio-6-fosfato}$	-16,7

(b)

			ΔG° (kJ·mole ⁻¹)	
Semi-reazione esoergonica 1	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2=\text{C} \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array} + H_2O$ Fosfoenolpiruvato	\rightleftharpoons	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{COO}^- \end{array} + P_i$ Piruvato	-61,9
Semi-reazione esoergonica 2	$ADP + P_i$	\rightleftharpoons	$ATP + H_2O$	+30,5
Reazione complessiva accoppiata	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{CH}_2=\text{C} \\ \\ \text{OPO}_3^{2-} \end{array} + ADP$	\rightleftharpoons	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{COO}^- \end{array} + ATP$	-31,4

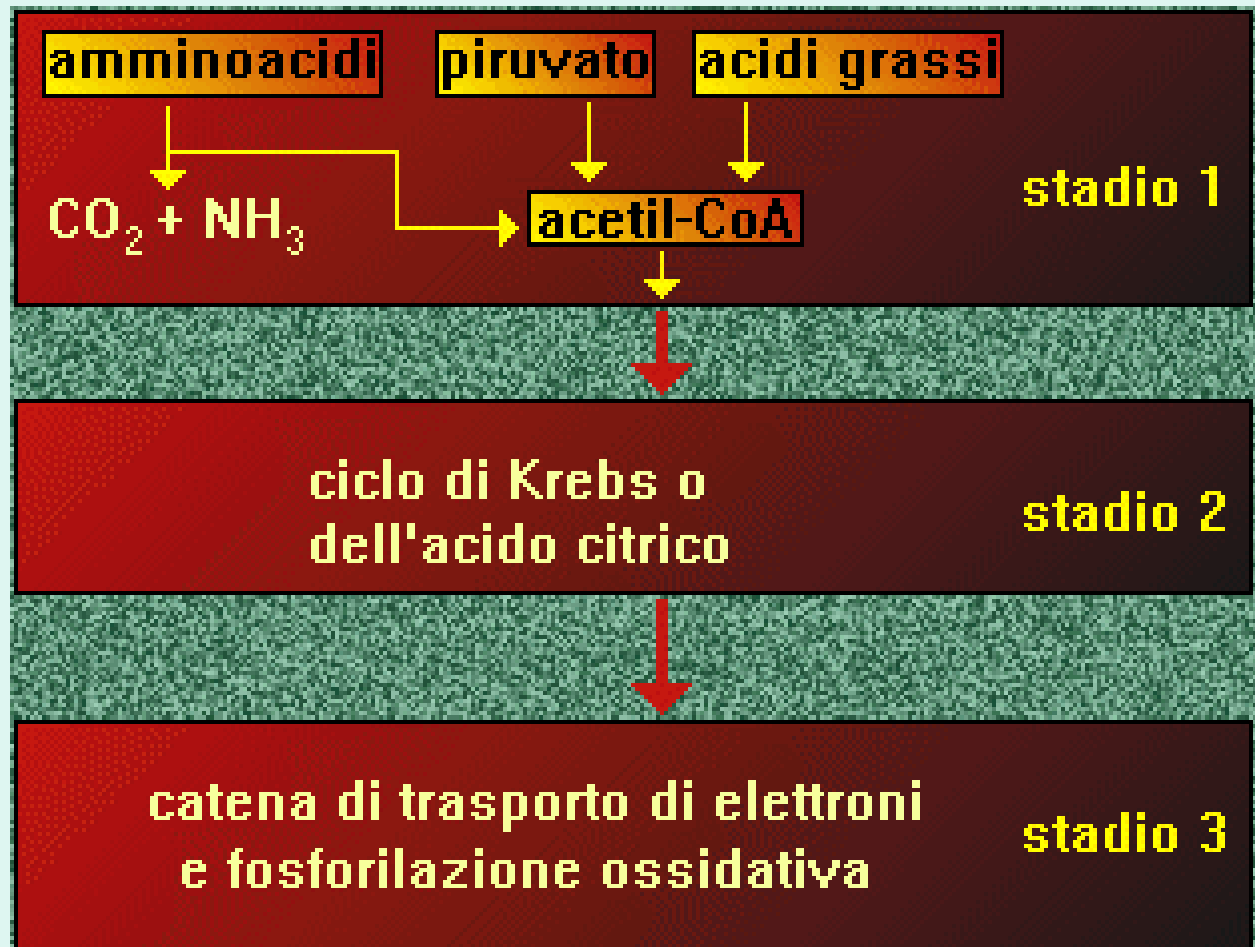
Le reazioni esoergoniche dei composti ad alta energia possono essere accoppiate a processi endoergonici per portarli a completamento

la via metabolica totale è esoergonica

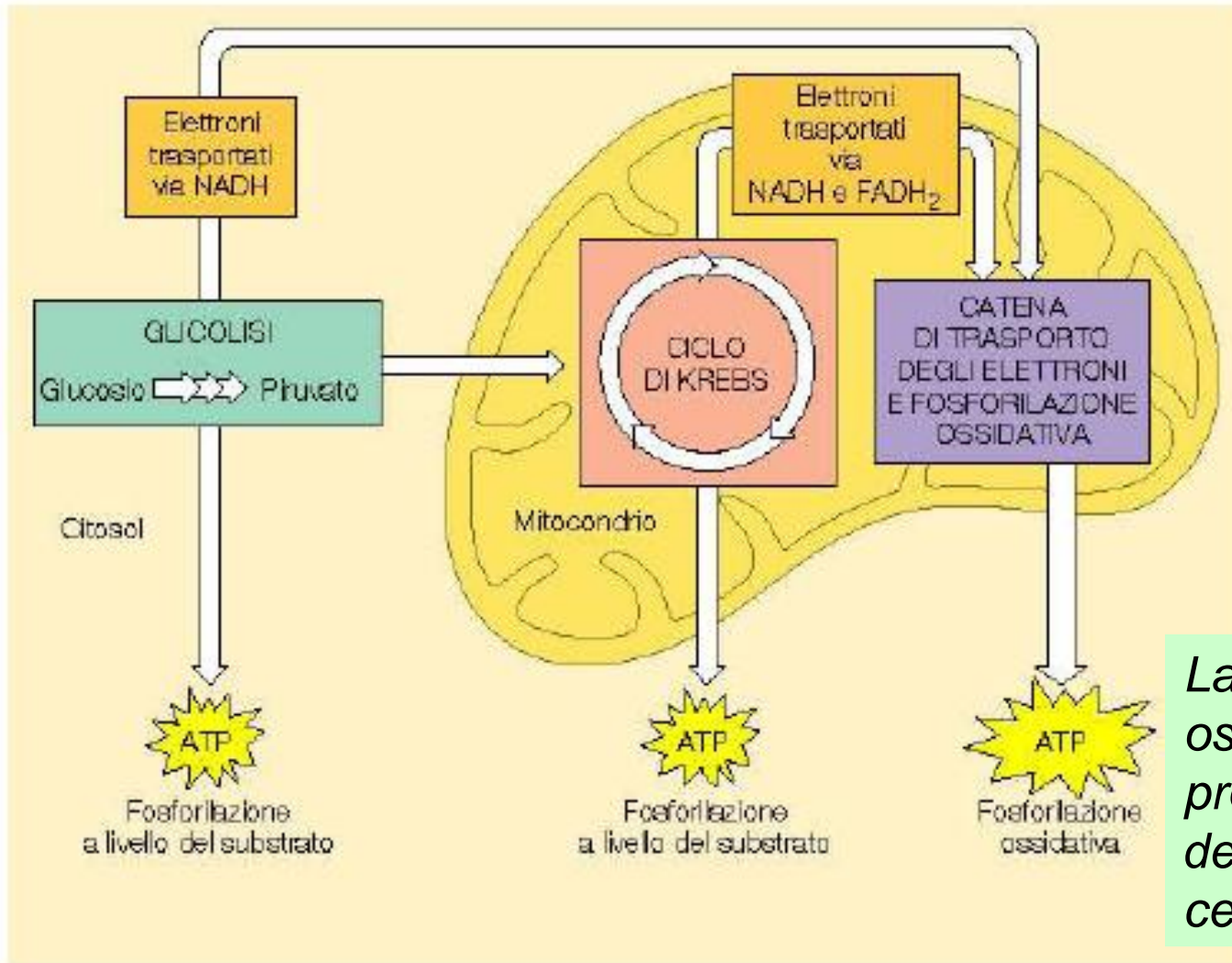
A livello delle cellule la *respirazione avviene fundamentalmente in tre stadi*:

1. il primo porta alla formazione dell'acetil Coenzima A partendo da amminoacidi, da carboidrati (piruvato) e da acidi grassi;
2. il secondo stadio corrisponde al ciclo dell'acido citrico o di Krebs;

3. il terzo, corrisponde alla catena di trasporto di elettroni e alla fosforilazione-ossidativa.



Respirazione cellulare



La fosforilazione ossidativa produce il 90% dell'ATP cellulare

L'ATP è la moneta metabolica

GLICOLISI = lisi dello zucchero

Si riferisce alla *degradazione degli esosi nel citoplasma* che porta alla produzione di **acido piruvico**. **E' una sequenza di 10 reazioni**

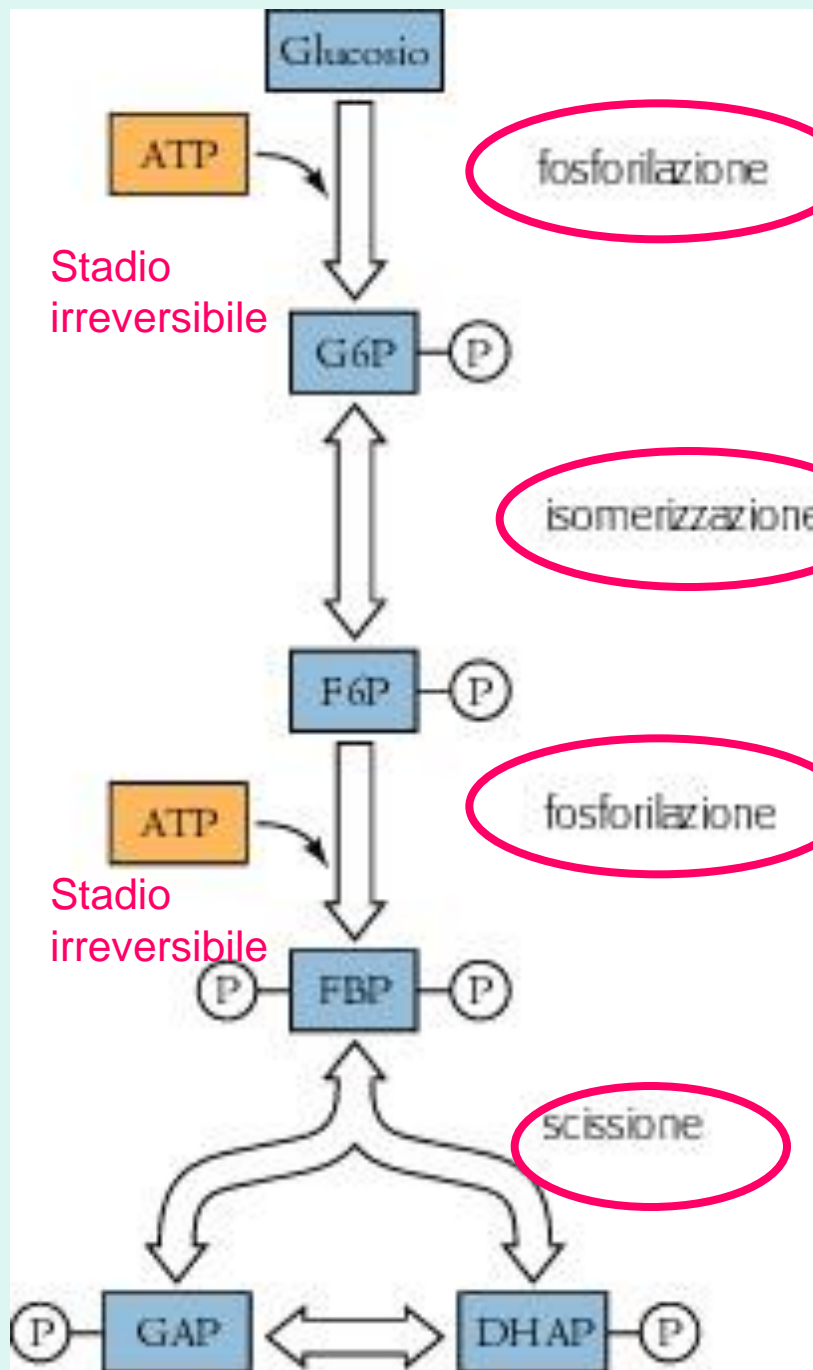
L'equazione globale è:



Non si ha consumo di O_2 né produzione di CO_2

*2 NADH vengono nuovamente ossidati nei mitocondri
producendo NAD^+ e ATP*

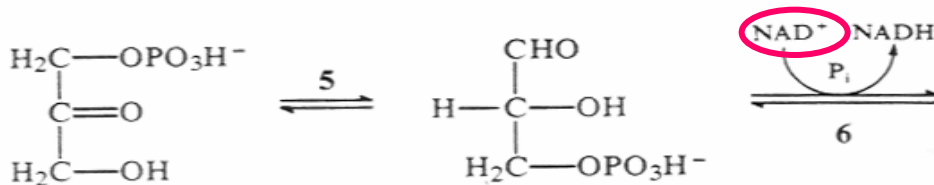
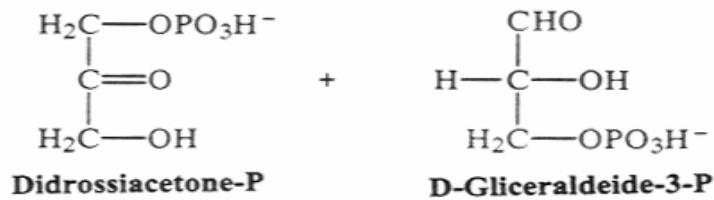
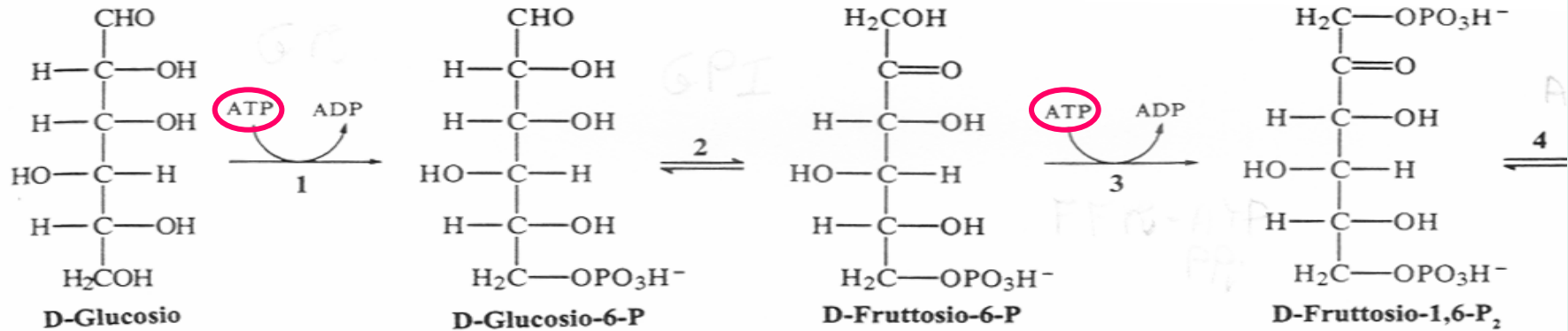
Stadio I della Glicolisi



Ad opera di una **esochinasi**, un E. allosterico
La reazione è caratterizzata da un $\Delta G^\circ = -16,7$ KJ/mole che la rende praticamente irreversibile
Il G6P è il modulatore negativo dell'E. (feed-back)

- Le cellule sono impermeabili ai composti fosforilati
- Lo zucchero fosforilato è un composto ad alta energia

STADIO I DELLA GLICOLISI: demolizione del glucosio a gliceraldeide 3P (C3)



Una isomerasi trasforma il
Glu-6-P in Fru-6-P

Fosforilazione del

Fru-6-P a Fru-1,6-difosfato ad opera della

Fosfofruttochinasi= enzima allosterico la cui attività è controllata da

Effettori positivi : AMP, ADP

Effettori negativi: ATP, Fosfoenolpiruvato, Citrato

Scissione del composto doppiamente fosforilato da parte di un'aldolasi in 2 frammenti fosforilati a 3 C:

La Gliceraldeide-3-P e il diidrossiacetone-P

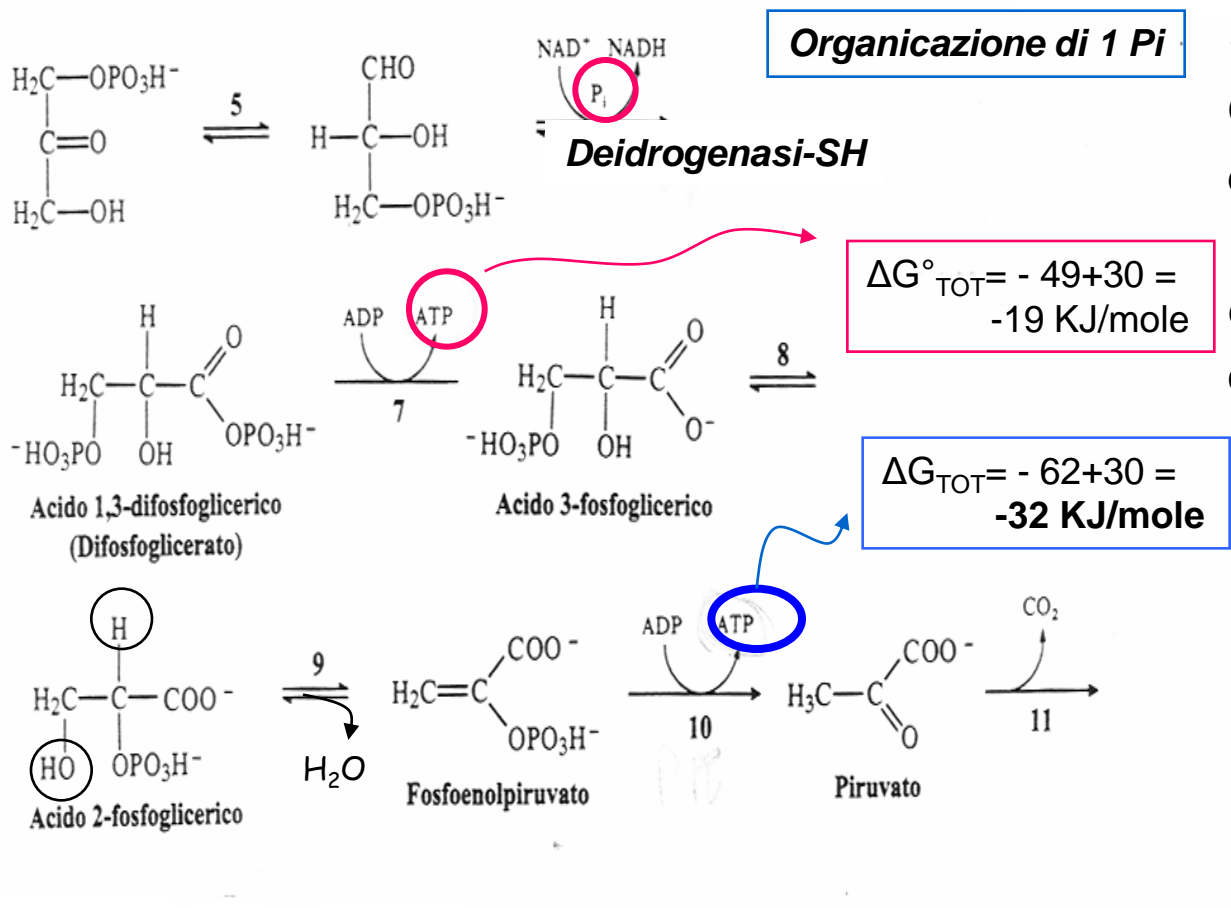
2 molecole interconvertibili



2 molecole di Gliceraldeide-3-P

STADIO II DELLA GLICOLISI

La gliceraldeide-3-P \longrightarrow Piruvato



- Ossidazione della Gliceraldeide-3-P accompagnata da incorporazione di P \longrightarrow **Ac 1,3-Difosfoglicerico** è un composto ad alta energia che cedendo 1 Pi all' ADP \longrightarrow **ATP e Ac 3-Fosfoglicerico**
- Sono stati prodotti 2 ATP e 2 ATP erano stati consumati**
- \Downarrow
il bilancio è in pareggio

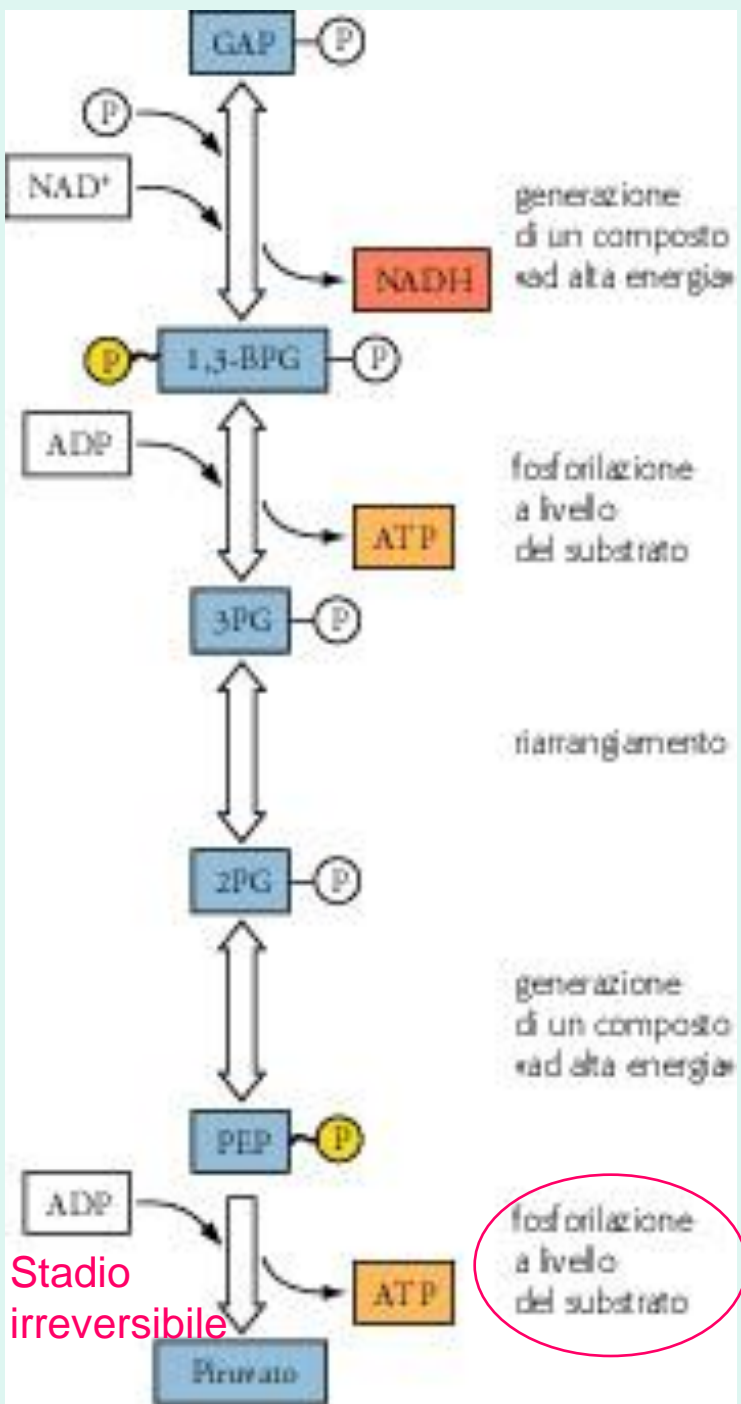
- Passaggio da **3-Fosfoglicerato** a **2-Fosfoglicerato** ad opera di una mutasi
- Eliminazione di H₂O (enolasi) \longrightarrow **Fosfoenolpiruvato** composto ad alta energia che Tramite la **Piruvato Chinasi** reagisce con ADP \longrightarrow **ATP e Piruvato**

Sono 2 ATP prodotti e 2 moli Piruvato per mole di Glu

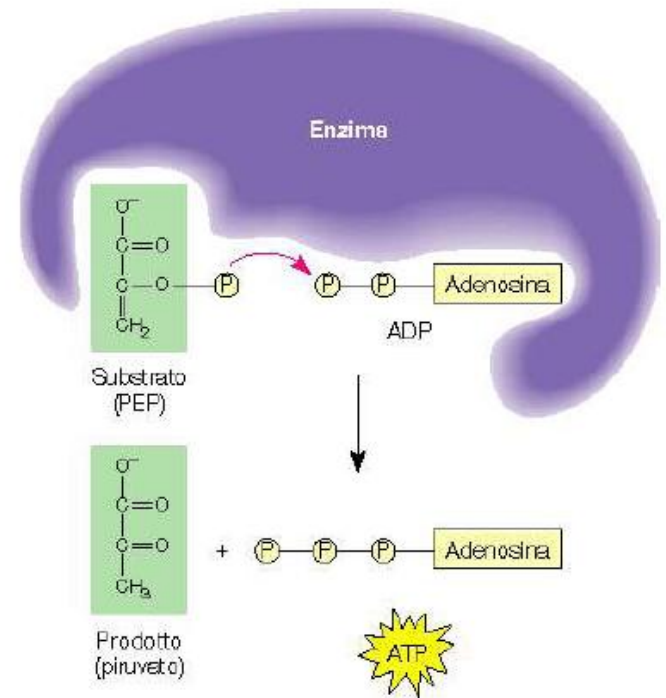
Stadio II della Glicolisi

La *Piruvato chinasi* è un enzima allosterico

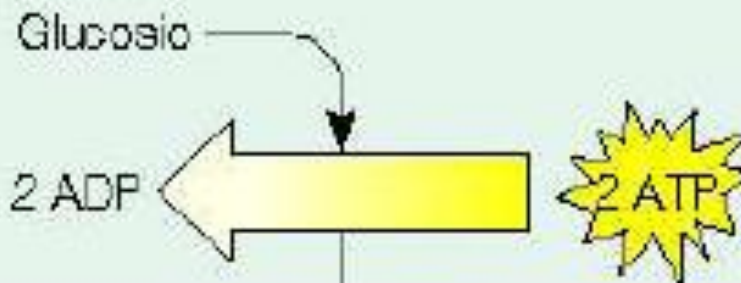
Fungono da inibitori le alte concentrazioni di: ATP, Acetil-CoA, acidi grassi e alcuni a.a.



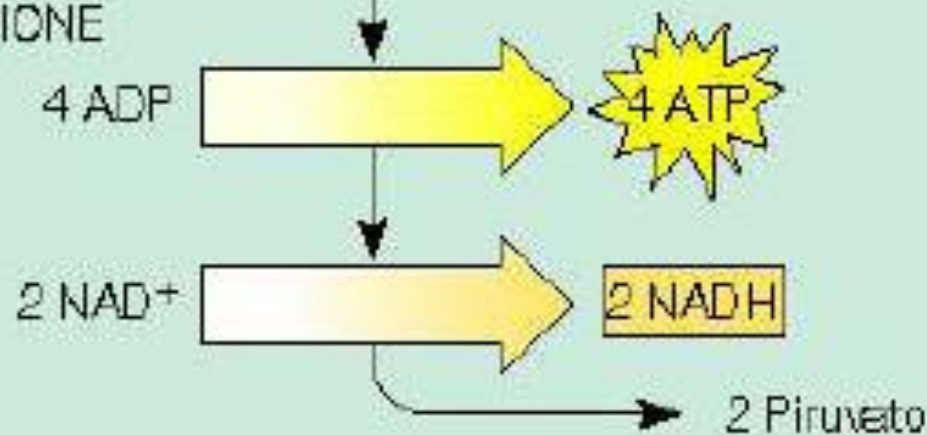
Fosforilazione a livello del substrato



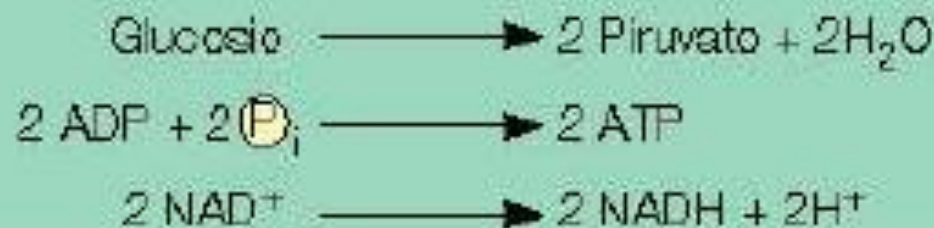
FASE DI INVESTIMENTO
ENERGETICO



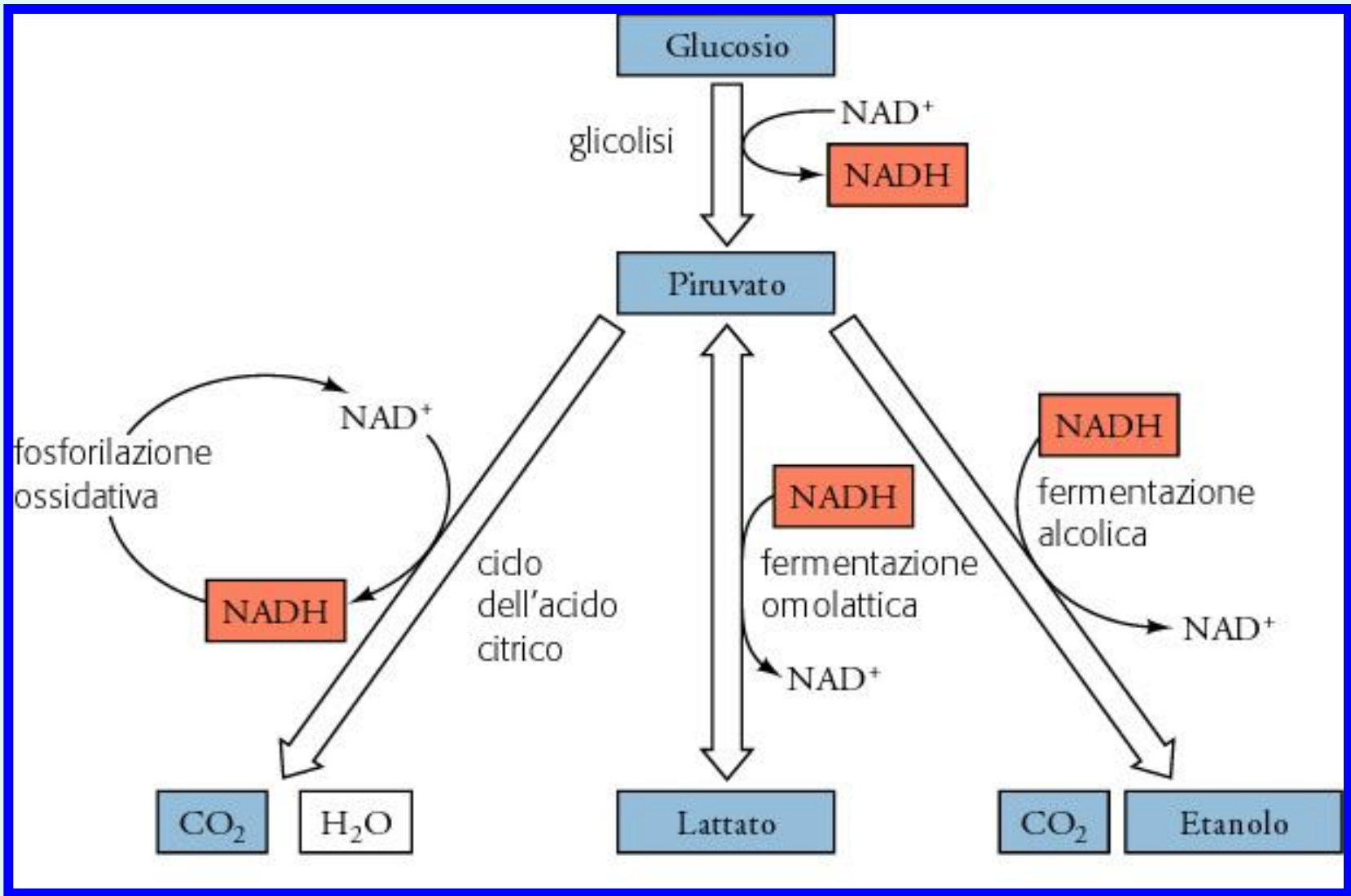
FASE DI LIBERAZIONE
DELL'ENERGIA



NETTO



Bilancio energetico della glicolisi o processo di decomposizione dello zucchero



Il **destino anaerobico** del piruvato è chiamato **fermentazione**:
Omolattica in alcuni batteri e nel muscolo in intensa attività
Alcolica nelle piante e si forma **etanolo**

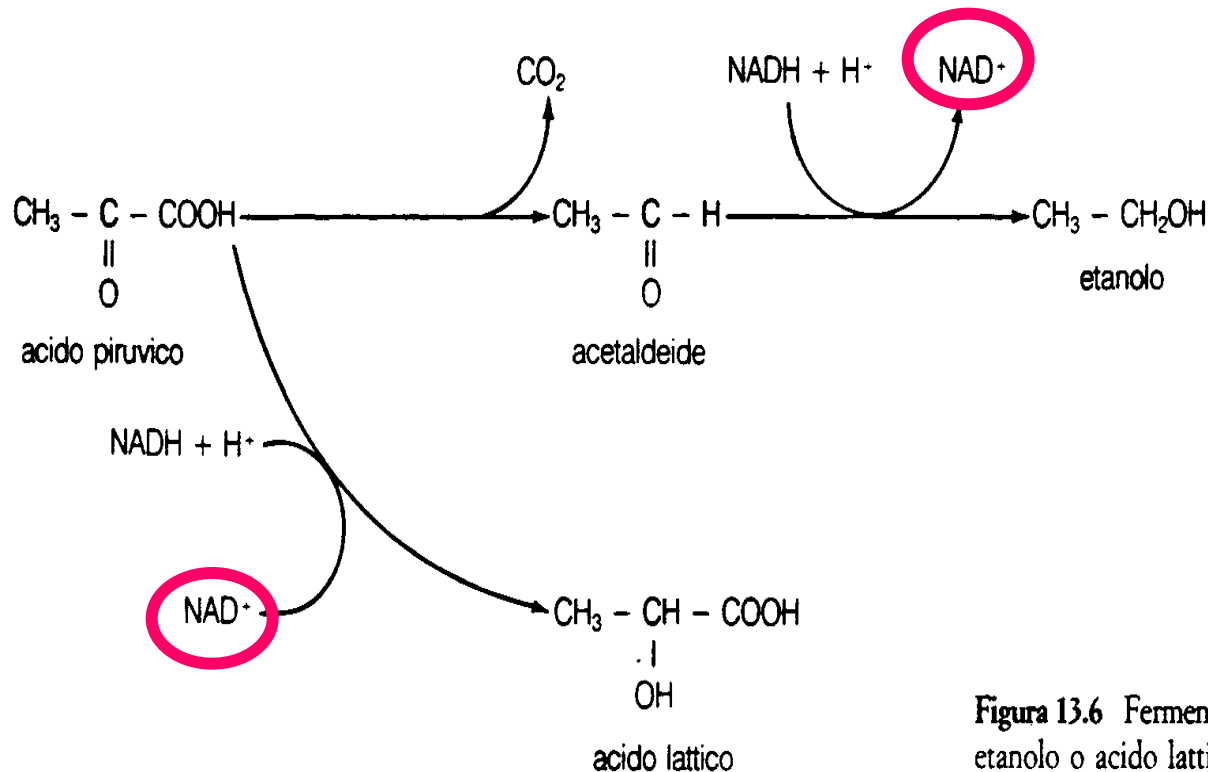
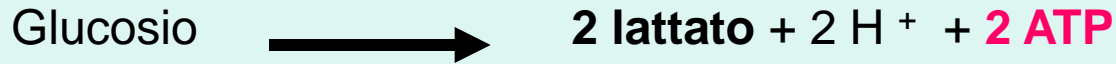


Figura 13.6 Fermentazione del piruvato per formare etanolo o acido lattico.

Viene riossidato il NADH formatosi durante la via glicolitica

Energetica della

Fermentazione omolattica :



Fermentazione alcolica



Con la fosforilazione ossidativa si ha una resa di **38 ATP**
per molecola di glucosio degradata

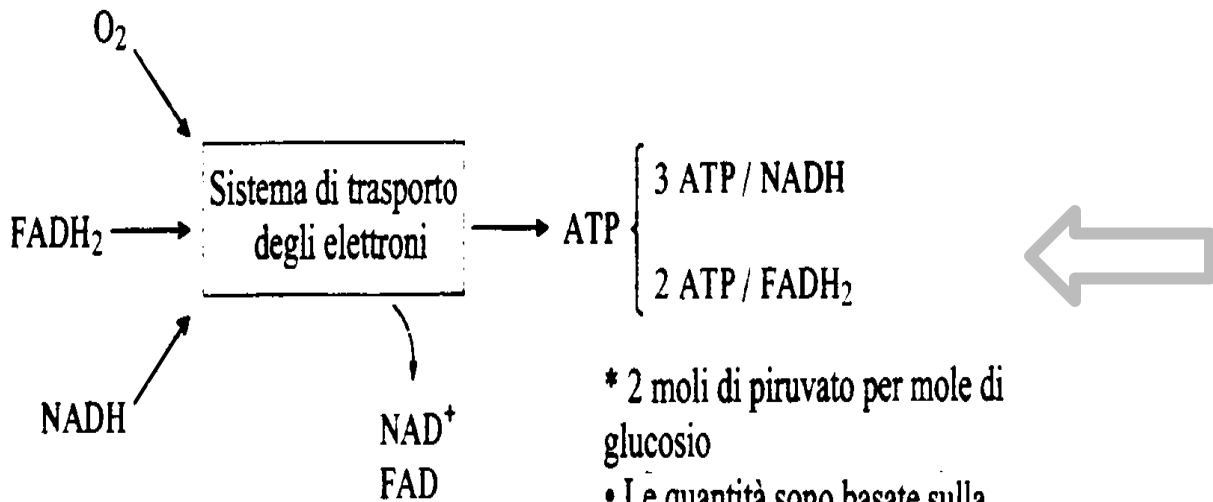
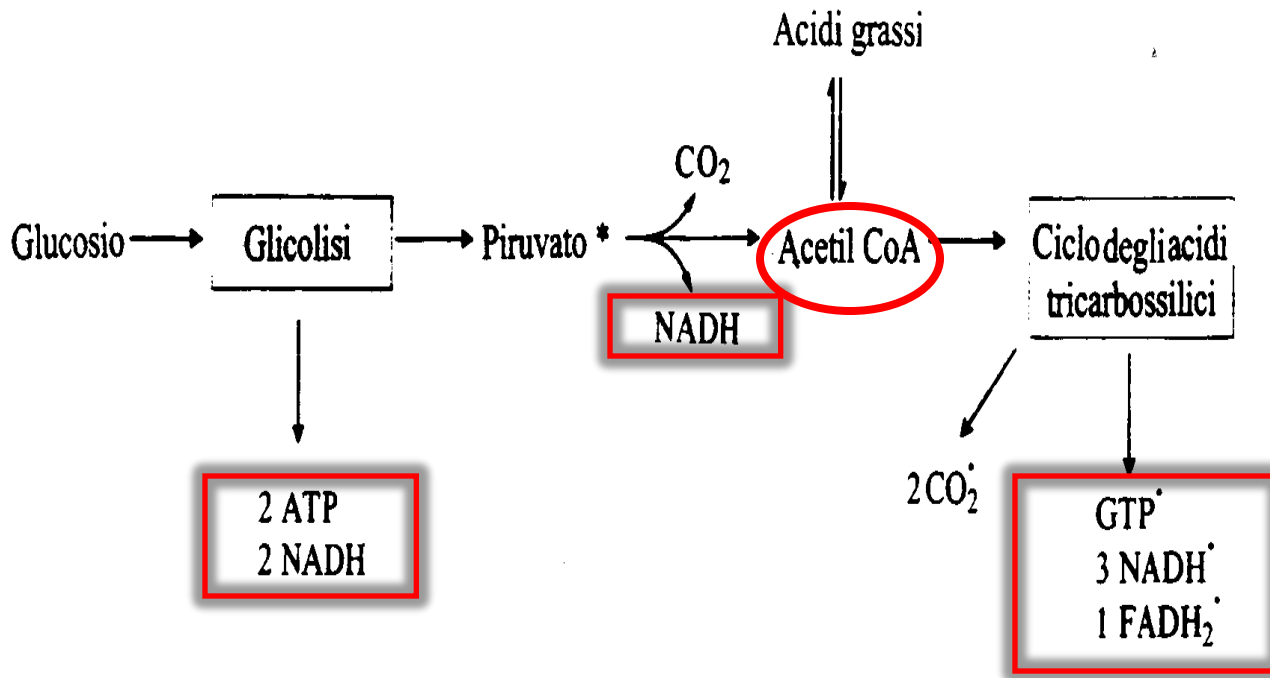


- *La fermentazione anaerobica utilizza il glucosio in modo assolutamente inefficiente.*



- *La velocità di produzione di ATP può essere 100 volte maggiore a quella della fosforilazione ossidativa:*

Nei tessuti come il **muscolo** in condizioni di rapido consumo di energia ATP viene rigenerato mediante la glicolisi anaerobica.



* 2 moli di piruvato per mole di glucosio
 • Le quantità sono basate sulla utilizzazione di una mole di acetil CoA

organismi aerobici:

Nel **CICLO DI KREBS** o **Ciclo degli Acidi Tricarbossilici (TCA)**

2 moli di piruvato vengono trasformate in 2 moli di acetil CoA e 2 NADH :

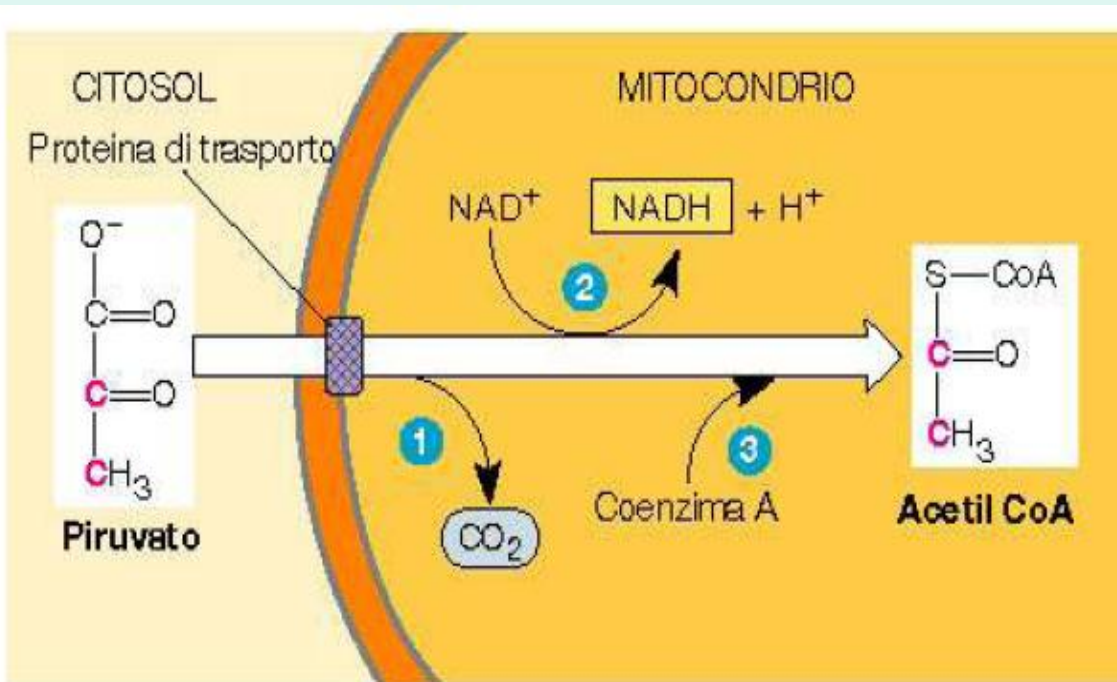
- L'**AcetilCoA** viene quindi ossidato a **CO₂ e H₂O** e il **NADH e FADH₂** prodotti vengono riossidati a **NAD e FAD**

Prima di entrare nel ciclo il piruvato viene trasformato in AcetilCoA:

→ È una decarbossilazione ossidativa

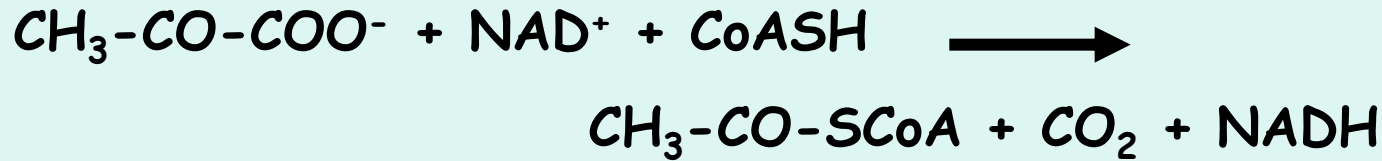
ad opera della **PIRUVATO DEIDROGENASI**

un complesso enzimatico che opera 3 passaggi:



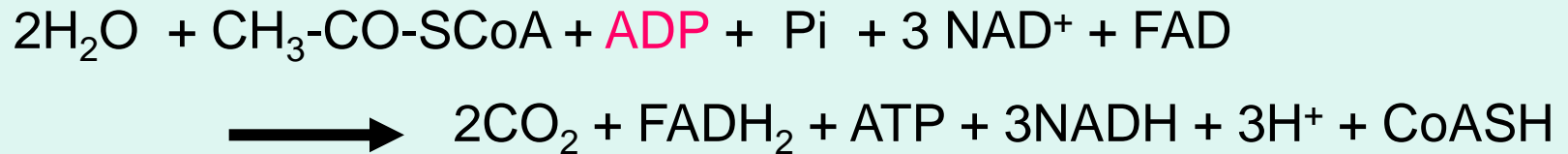
1. $-\text{COOH}$ in CO_2
2. Ossidazione ad acetato con produzione di NADH
3. Aggiunta di Acetile al CoA-SH

Il ciclo dell'acido citrico avviene nel mitocondrio e comincia **con l'acetyl-CoA**:
il piruvato viene trasformato in acetylCoA:



ad opera della **piruvato deidrogenasi**

La stechiometria del ciclo TCA :



- **Solo Acetyl-CoA viene consumato** :
- I 2 C della porzione acetilica sono trasformati in 2CO_2
- Gli enzimi del ciclo del TCA si trovano nel mitocondrio
- Negli animali si forma GTP e non direttamente ATP

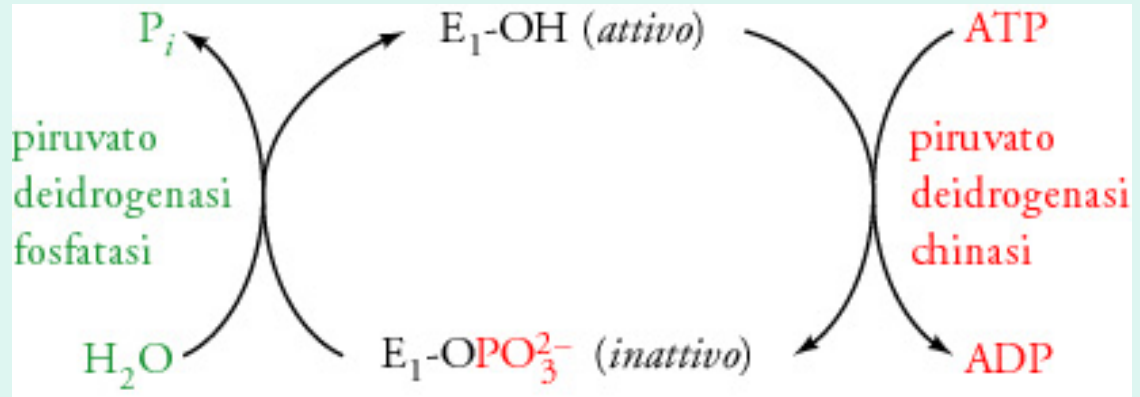
La **piruvato deidrogenasi** ha un ruolo importante nel catabolismo dei carboidrati: controlla l'ingresso del piruvato nel ciclo dell'acido citrico \longrightarrow *catabolismo aerobio* piuttosto che verso altri destini metabolici

Duplice meccanismo di regolazione:

1. **Intervento di 2 enzimi**

Piruvato fosfatasi e

Piruvato chinasi



2. **Regolazione di natura allosterica**

modulatori negativi: ATP , acetil-CoA e $NADH$

modulatori positivi: AMP , PEP

La **piruvatodeidrogenasi** non rifornisce il ciclo di Krebs quando è già disponibile
Acetil-CoA, potere riducente ($NADH$) ed energia (ATP)

Reazione 1: citrato sintasi

Il meccanismo prevede un attacco nucleofilo dell'enolato del tioestere al gruppo carbonilico dell'ossalacetato con formazione di citrato

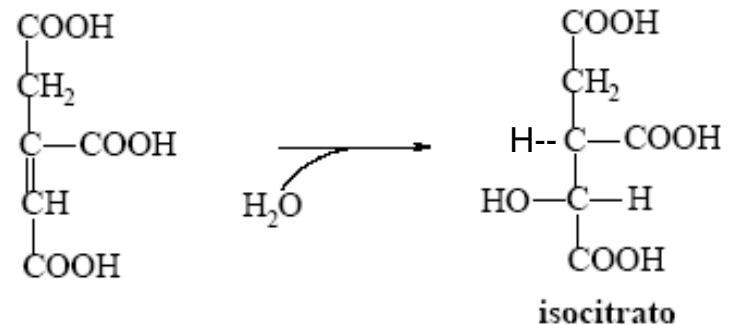
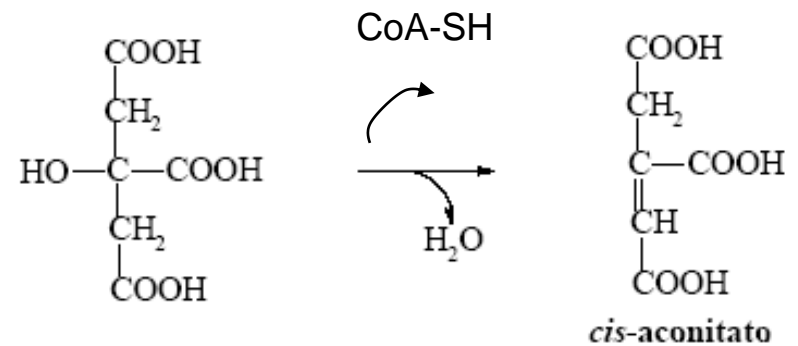
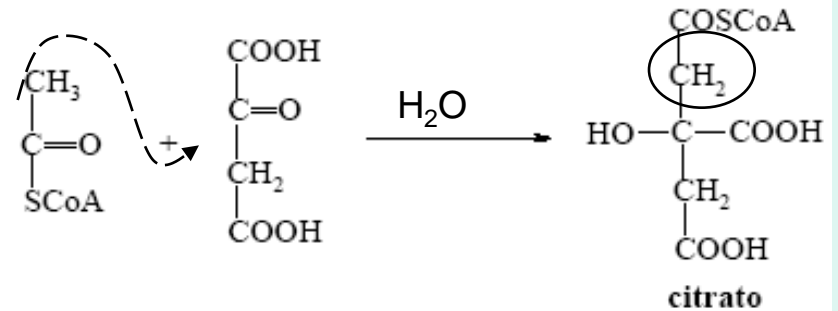
$$\Delta G^\circ = -32,2 \text{ KJ/mole}$$

Reazione 2: aconitasi

E' un'eliminazione di H₂O favorita dalla formazione di un acido α,β insaturo in equilibrio con l'idratazione ad acido isocitrico

Reazione 3: idratasi

Gli equilibri di disidratazione e idratazione sono spostati verso la formazione di α -chetoglutarato grazie ad una decarbossilazione con ossidazione dell'ossidrile in α al carbossile



Le 2 reazioni sono in equilibrio, ma la reazione è spostata verso la formazione di isocitrato che viene continuamente sottratto per il procedere del ciclo

• II^a decarbossilazione e condensazione con CoASH per dare un composto ad alta energia il **Succinil CoA**

Sono state formate 2 CO₂ e 2 NADH :

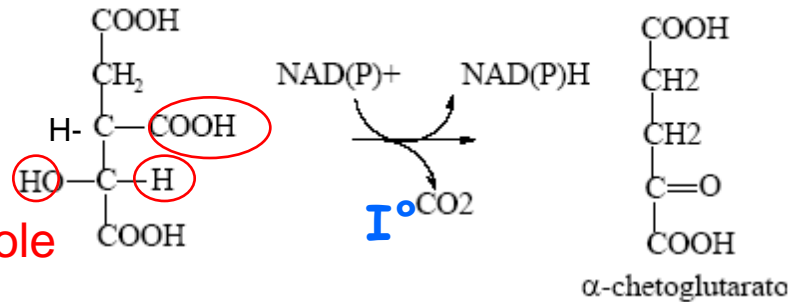
lo scheletro carbonioso del glucosio è stato completamente demolito

Reazione 4: isocitrato deidrogenasi

β-decarbossilazione che coinvolge un'ossidazione ad ossalosuccinato intermedio.

Decarbossilazione ossidativa

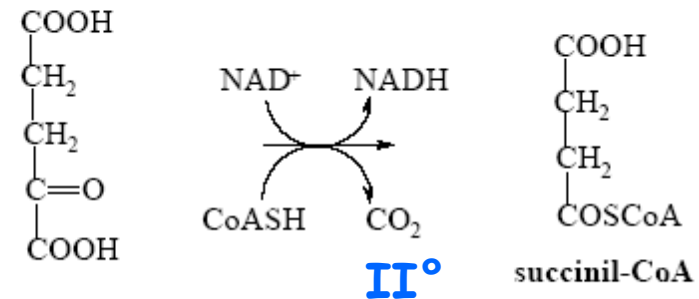
$\Delta G^\circ = -21 \text{ KJ/mole}$



Reazione 5: 2-chetoglutarato deidrogenasi

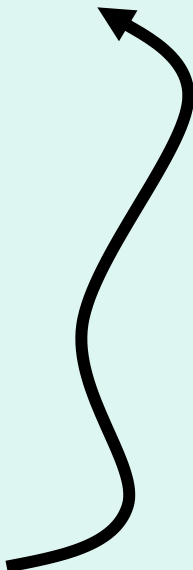
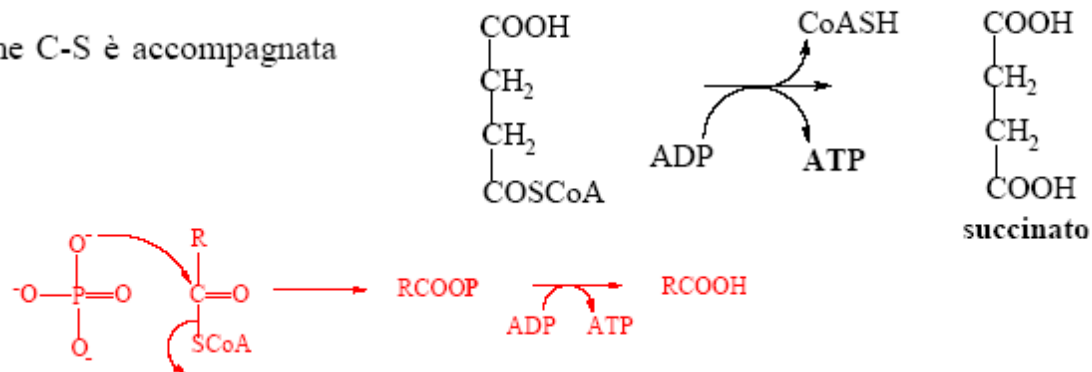
Questa è una decarbossilazione ossidativa analoga a quella osservata nel caso della trasformazione di piruvato in acetil-CoA.

$\Delta G^\circ = -35,5 \text{ KJ/mole}$



Reazione 6: succinato tiocinasi

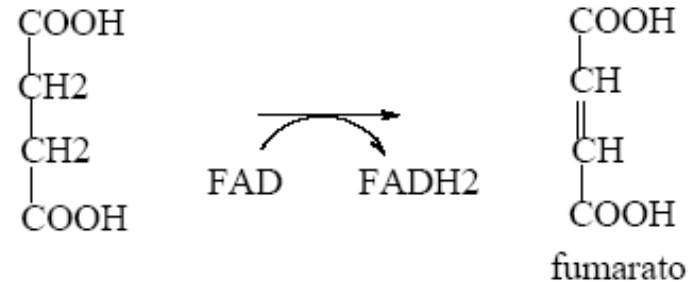
La rottura idrolitica del legame C-S è accompagnata dalla formazione di ATP



Nelle fasi finali del ciclo il **succinato** è convertito a **ossalacetato**:

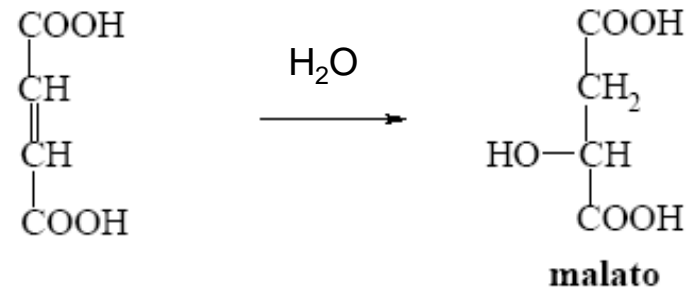
Reazione 7: *succinato deidrogenasi*

L'ossidazione del succinico a fumarico è collegata ad una catena di trasporto elettronica che permette la riossidazione del FADH_2 .



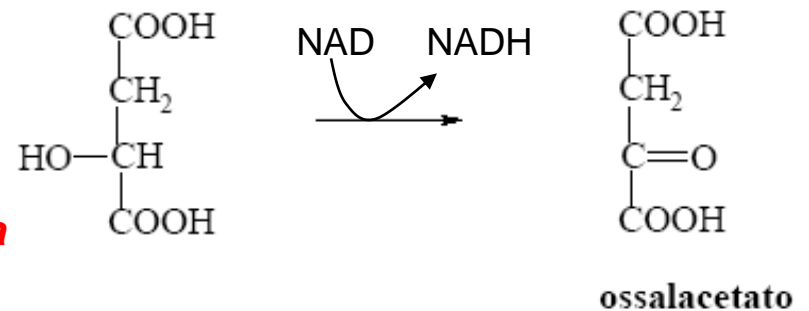
Reazione 8: *fumarasi*

Idratazione simile a quella vista nel caso del *cis*-aconitato.



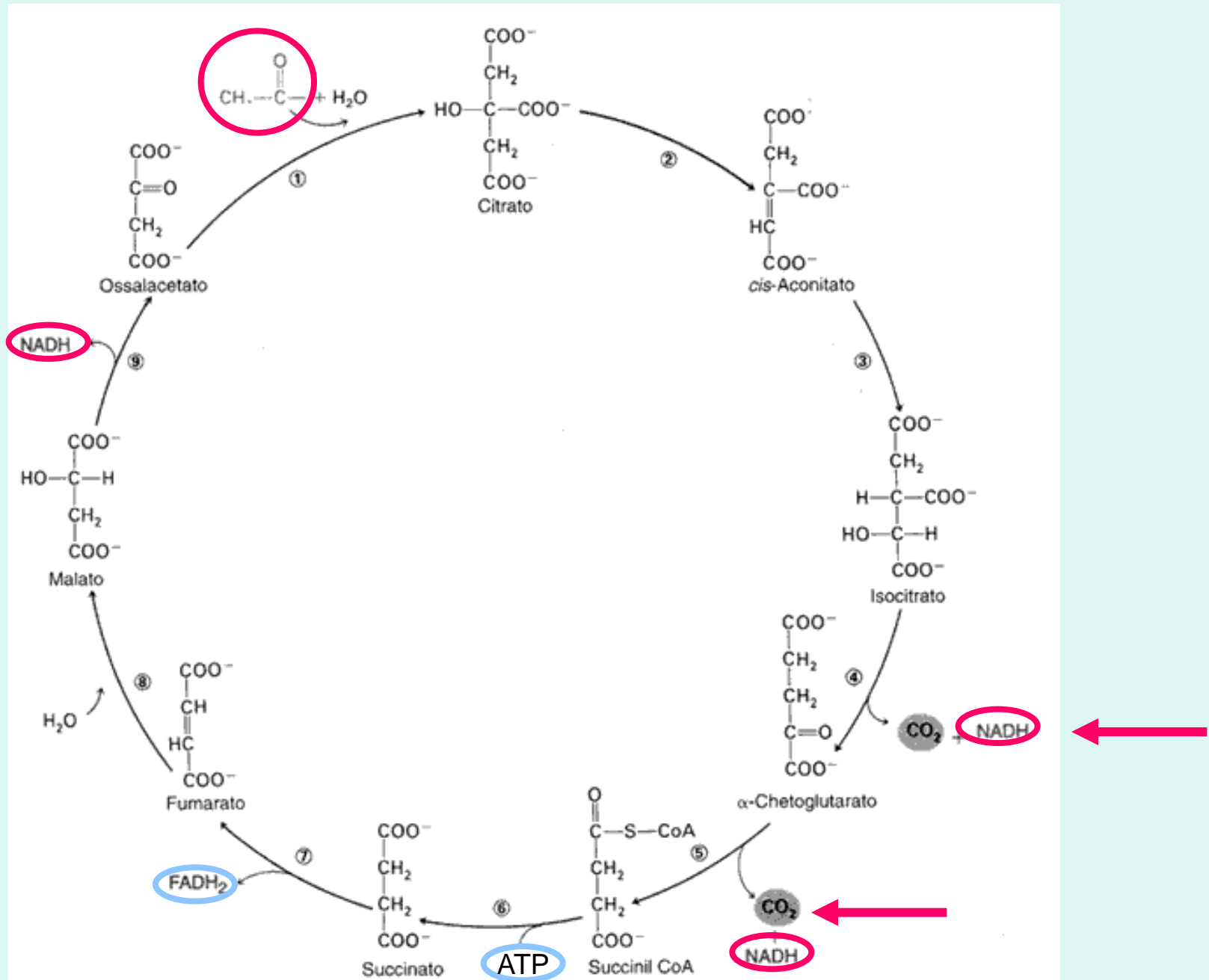
Reazione 8: *malato deidrogenasi*

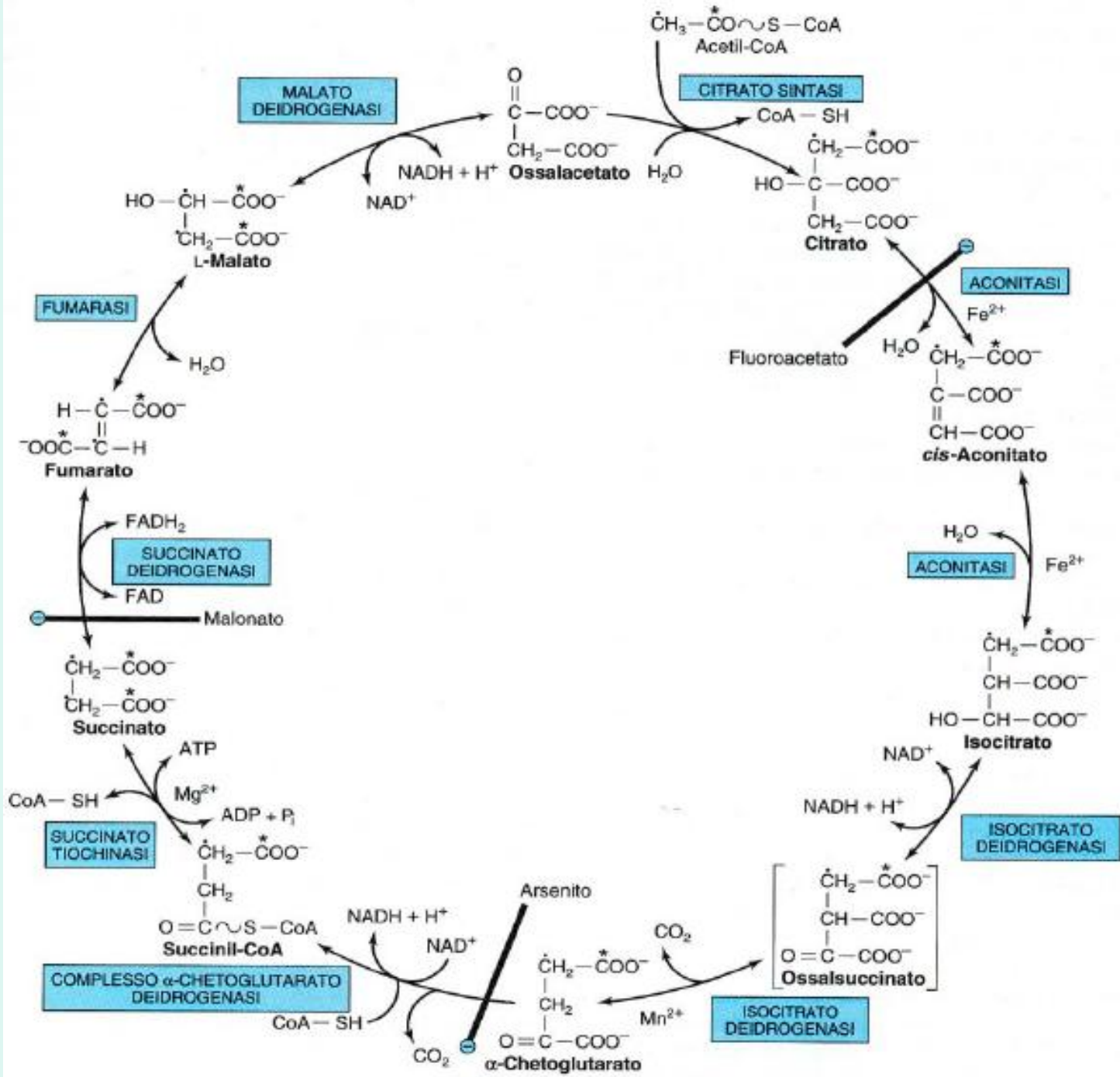
Reazione di ossidazione che porta ad una molecola di ossalacetato che può riprendere il ciclo.



$\Delta G^\circ = 29,7 \text{ KJ/ mole}$ reazione endoergonica spostata verso sinistra

Schema riassuntivo del Ciclo di Krebs



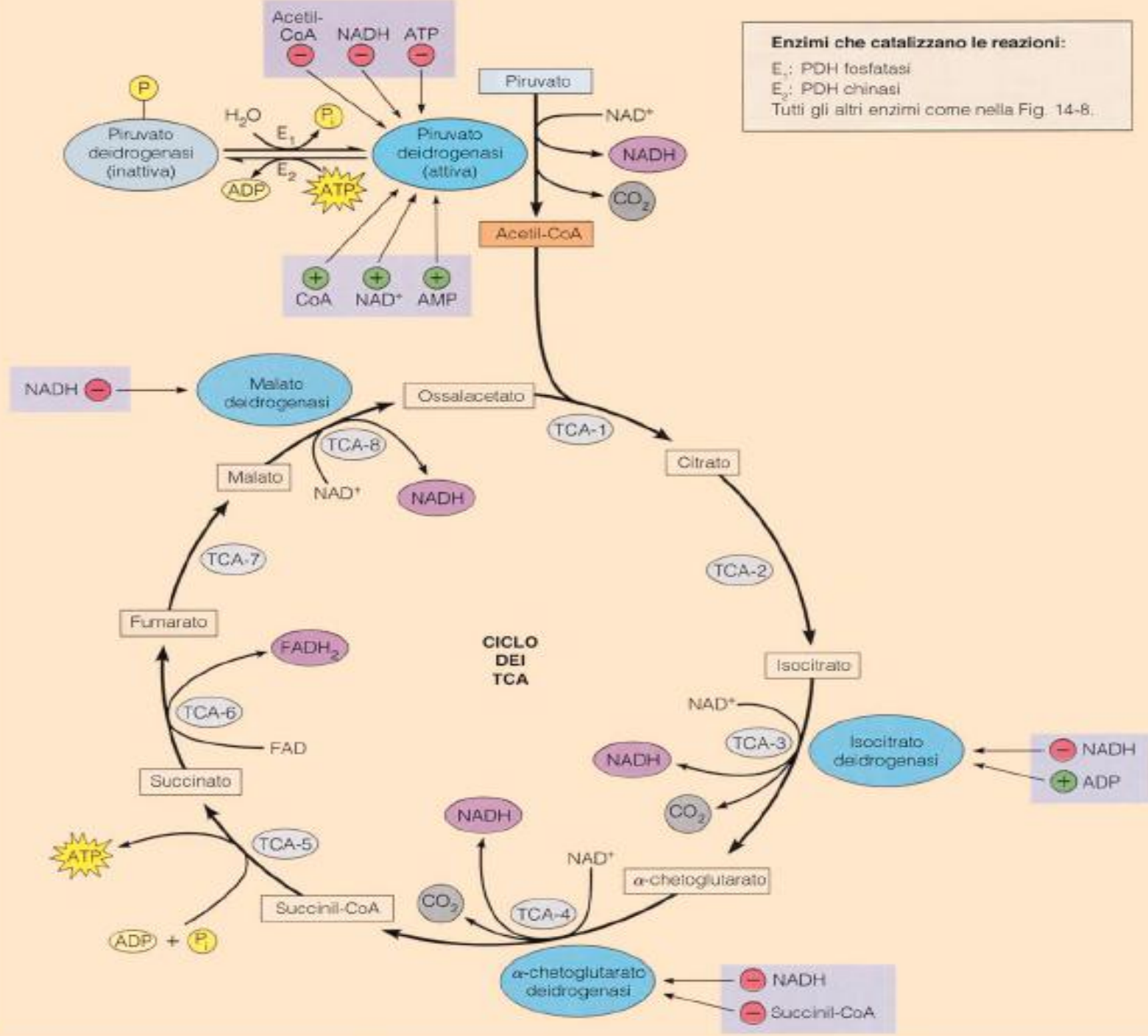


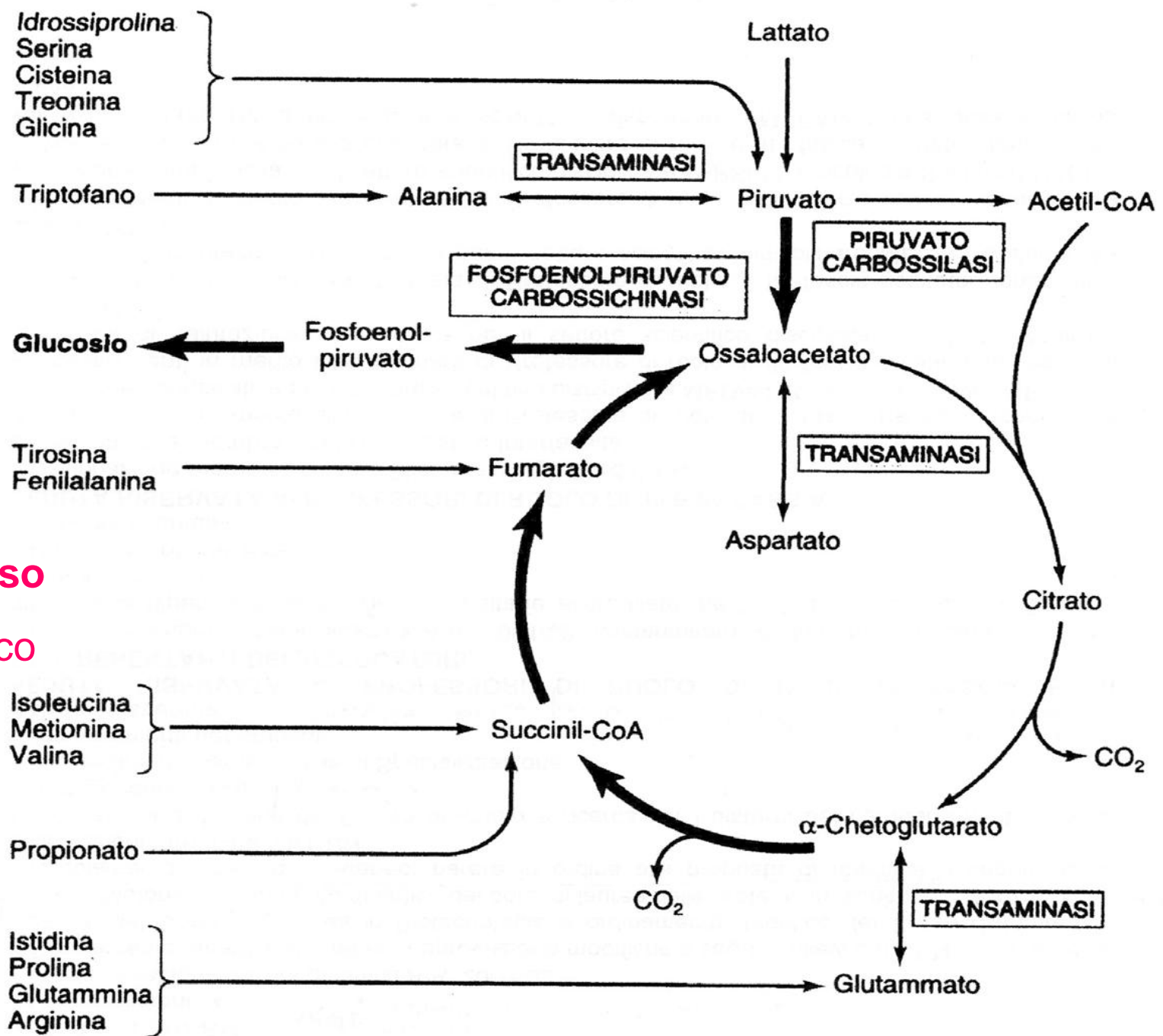
Enzimi che catalizzano le reazioni:

E₁: PDH fosfatasi

E₂: PDH chinasi

Tutti gli altri enzimi come nella Fig. 14-8.





Ciclo
di
Krebs:
processo
anfibolico

Fosforilazione ossidativa e fotofosforilazione

- In entrambi i processi è coinvolto un flusso di elettroni attraverso intermedi redox
- L'energia resa disponibile dal flusso esoergonico è accoppiata al trasporto endoergonico di protoni
- il flusso di protoni in senso inverso fornisce l'energia libera per la sintesi di ATP

Potenziali redox dei trasportatori di e⁻ nella catena respiratoria

Standard Reduction Potentials of Respiratory Chain and Related Electron Carriers

Redox reaction (half-reaction)	<i>E</i> '° (V)
$2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{H}_2$	-0.414
$\text{NAD}^+ + \text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{NADH}$	-0.320
$\text{NADP}^+ + \text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{NADPH}$	-0.324
$\text{NADH dehydrogenase (FMN)} + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{NADH dehydrogenase (FMNH}_2\text{)}$	-0.30
$\text{Ubiquinone} + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{ubiquinol}$	0.045
$\text{Cytochrome } b (\text{Fe}^{3+}) + e^- \longrightarrow \text{cytochrome } b (\text{Fe}^{2+})$	0.077
$\text{Cytochrome } c_1 (\text{Fe}^{3+}) + e^- \longrightarrow \text{cytochrome } c_1 (\text{Fe}^{2+})$	0.22
$\text{Cytochrome } c (\text{Fe}^{3+}) + e^- \longrightarrow \text{cytochrome } c (\text{Fe}^{2+})$	0.254
$\text{Cytochrome } a (\text{Fe}^{3+}) + e^- \longrightarrow \text{cytochrome } a (\text{Fe}^{2+})$	0.29
$\text{Cytochrome } a_3 (\text{Fe}^{3+}) + e^- \longrightarrow \text{cytochrome } a_3 (\text{Fe}^{2+})$	0.55
$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$	0.816

❖ I valori positivi indicano una maggiore tendenza ad acquistare elettroni

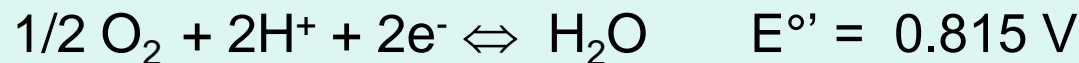
*I potenziali redox consentono di valutare la
variazione di energia libera*

l'equazione di NERST: $\Delta G^\circ = - n F \Delta E^\circ$

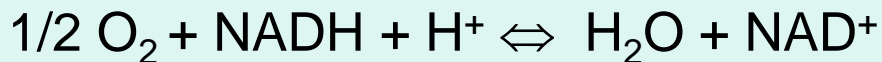
$n = e^-$

$F = \text{cost. Faraday} = 96485 \text{ mole}^{-1} e^-$

Ad esempio: $\Delta E^\circ = E^\circ_{\text{(accettore di } e^-)} - E^\circ_{\text{(donatore di } e^-)}$



L'ossigeno ha maggior tendenza a ridursi:



$$\Delta E^{\circ'} = 1,230 \text{ V}$$

$$\Delta G^{\circ'} = - (2 \times 96485 \times 1,23) = - 218051 \text{ J/mole} = - \mathbf{237 \text{ kJ/mole}}$$

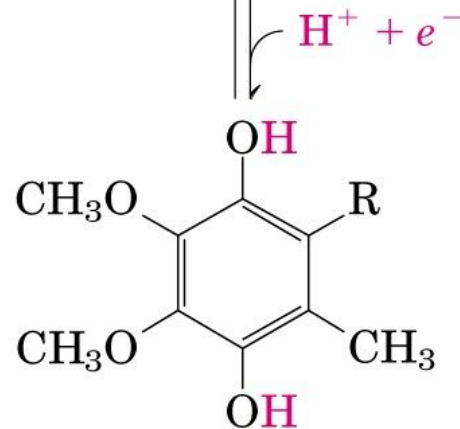
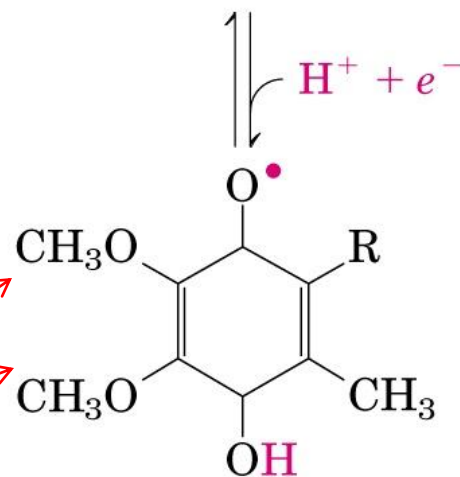
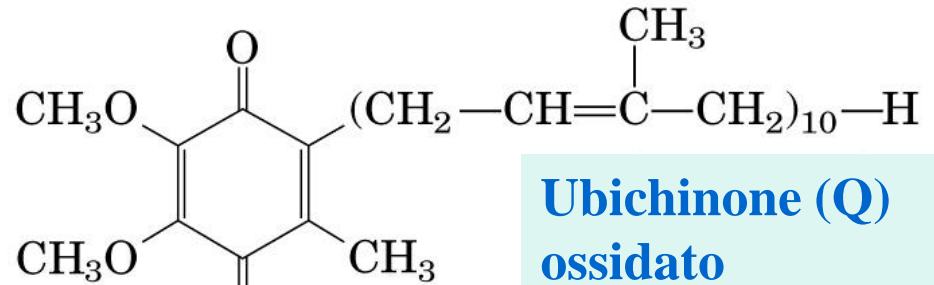
Alla catena respiratoria partecipano:

1. Coenzimi (NADH, FADH₂,)
2. Proteine integrali di membrana :
 - citocromi (contenenti gruppi eme)
 - proteine ferro-zolfo
3. Ubichinone o Coenzima Q = molecola idrofobica
diffusibile nel doppio strato
4. Citocromo c, piccola proteina periferica (solubile)

L'ubichinone o coenzima Q è liberamente diffusibile nella membrana

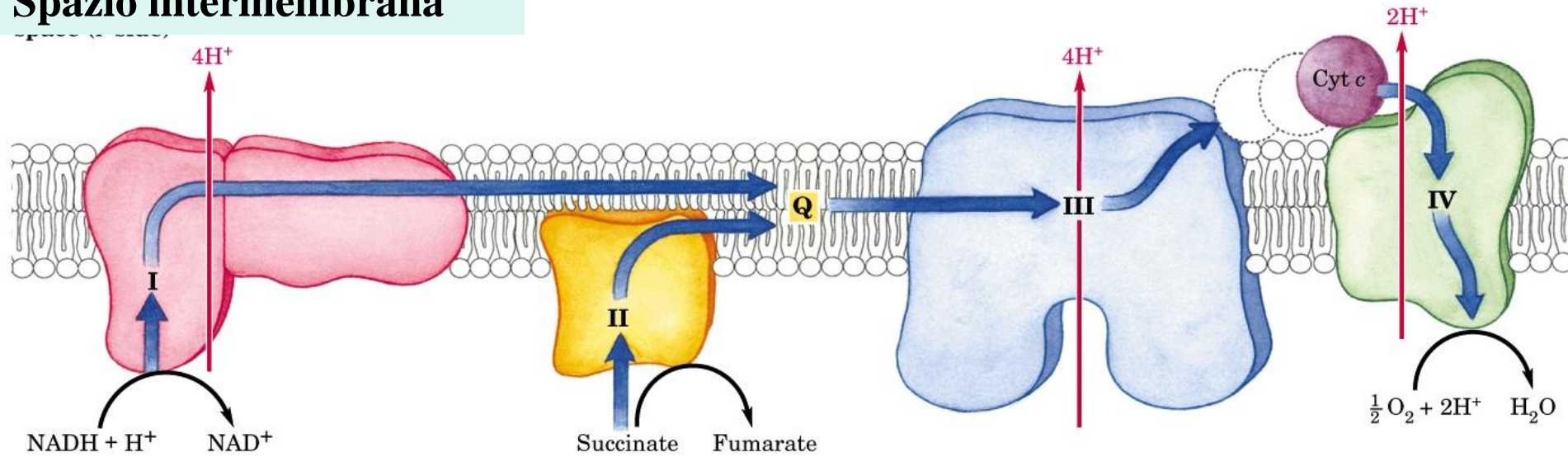
L'ubichinone mitocondriale differisce dal plastoquinone dei cloroplasti per i gruppi metossilici anzichè metilici e 10 unità isopreniche contro le 9 del plastoquinone

Nella forma di semichinone è altamente reattivo e può formare radicali liberi dell'O



Schema del trasferimento elettronico

Spazio intermembrana



matrice

Complesso I
NADH
DEIDROGENASI
trasferisce
elettroni dal
NADH al Q

Complesso II
SUCCINATO
DEIDROGENASI
trasferisce
elettroni dal
FADH₂ al Q

Complesso III
UBICHINONE-
CITOCROMO C
REDUTTASI
trasferisce
elettroni dal Q
al citocromo c

Complesso IV
CITOCROMO
OSSIDASI
trasferisce
elettroni dal
citocromo c
all'O₂

Complesso I NADH DEIDROGENASI

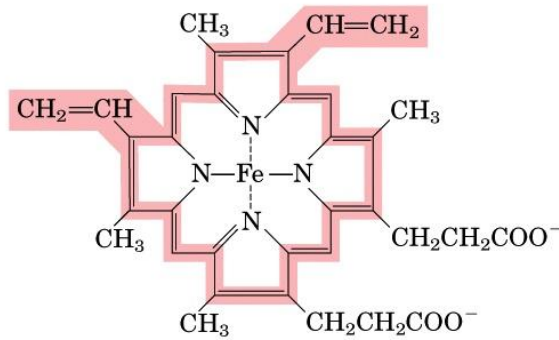
- Trasferimento di elettroni da NADH a CoQ (ubichinone o Coenzima Q)
- Più di 30 subunità proteiche
- Quattro H⁺ trasportati fuori per 2 e⁻

Complesso II SUCCINATO DEIDROGENASI

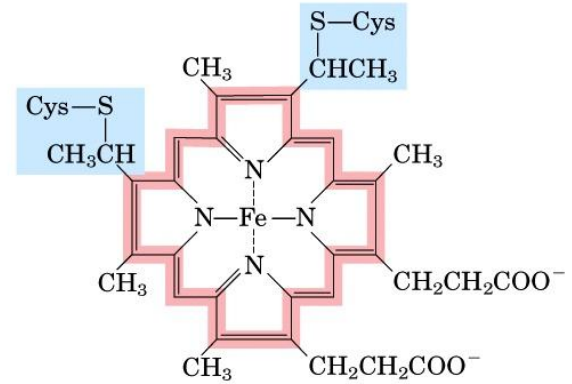
- è lo stesso enzima del ciclo di Krebs, unico ad essere legato alla membrana mitocondriale interna
- Trasferisce e⁻ direttamente al CoQ
- Non è associato trasporto di H⁺

Complesso III UBICHINONE-CITOCROMO C REDUTTASI

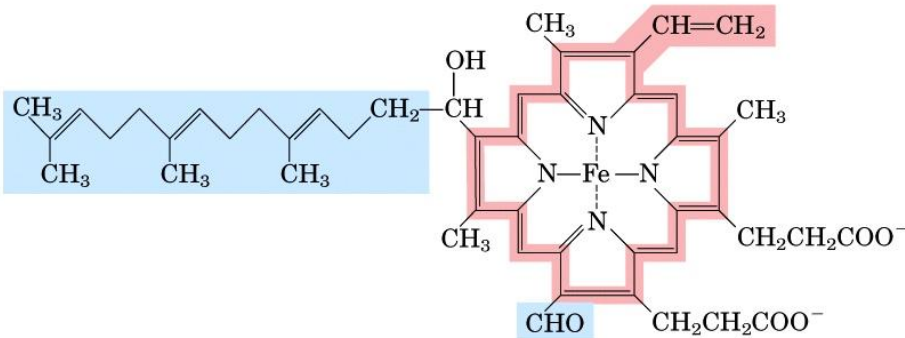
- CoQ passa elettroni al cyt c (e pompa H⁺)
- La principale proteina transmembrana nel complesso III è il citocromo b
- I citocromi sono agenti che trasferiscono un elettrone
- Il *citocromo c* è un trasportatore di elettroni idrosolubile (è una piccola proteina periferica di membrana)



Iron protoporphyrin IX
(in *b*-type cytochromes)



Heme C
(in *c*-type cytochromes)



Heme A
(in *a*-type cytochromes)

**I citocromi
contengono gruppi
prostetici a Ferro**

Complesso IV

CITOCROMO OSSIDASI

Trasferisce elettroni dal citocromo c all'O₂:

riduzione con 2 elettroni di $\frac{1}{2}$ O₂ per produrre H₂O

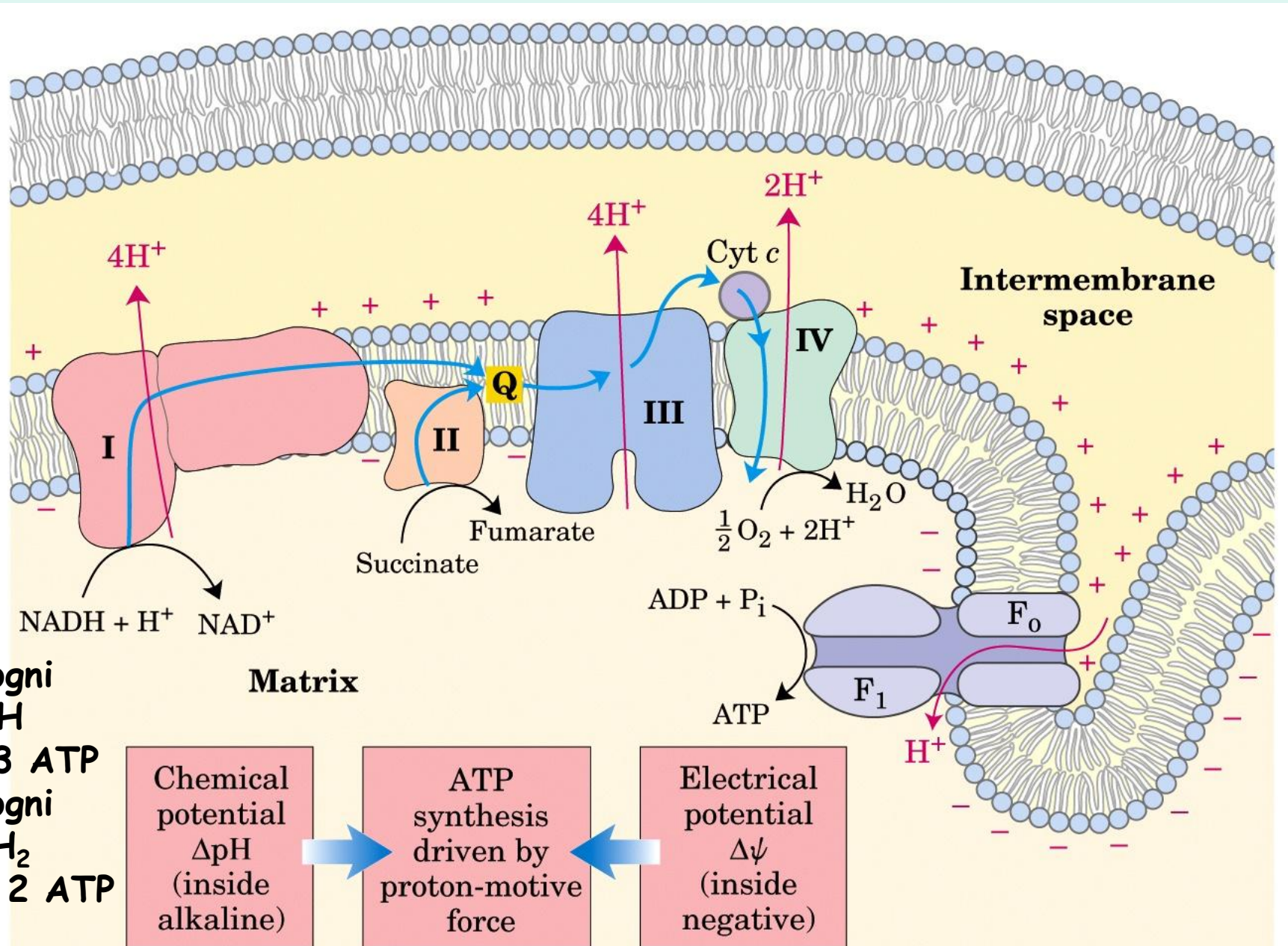
Il complesso trasporta anche H⁺ :

Per ogni coppia di e⁻ \longrightarrow 2 H⁺

**2 protoni si spostano dalla matrice
allo spazio intermembrana**

*L'ossigeno è dunque l'accettore terminale di
elettroni nella catena di trasporto*

La sintesi di ATP è “guidata” dal gradiente protonico



Fosforilazione ossidativa e teoria chemiosmotica

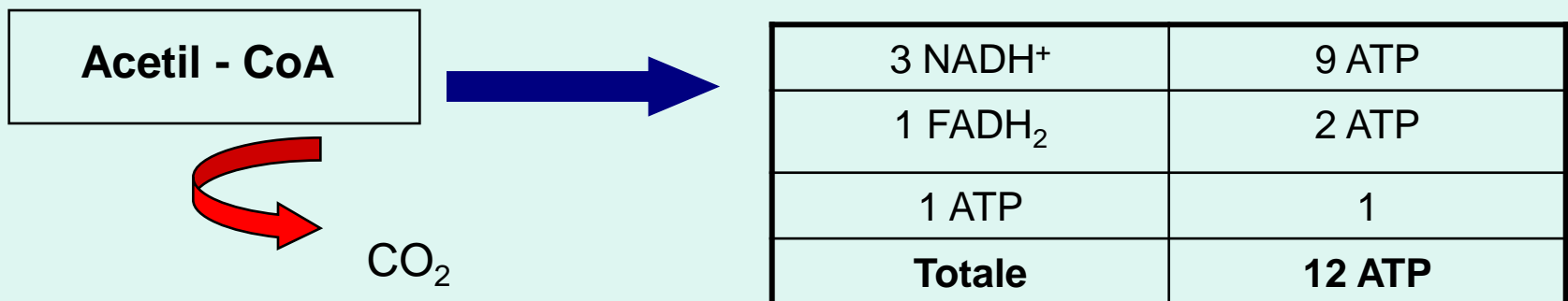
- La sintesi dell'ATP è catalizzata dalla **ATP sintasi** (o complesso V);
l'energia liberata dal trasporto di elettroni pompa H^+
crea un gradiente elettrochimico (pH e carica);
Il potenziale del gradiente è sfruttato per la sintesi di ATP

- *l'accoppiamento fra **trasporto di H^+** e **produzione di ATP** dipende dall'integrità della membrana: composti che dissipano il gradiente protonico (disaccoppianti) impediscono la sintesi di ATP ma non la "respirazione"*

Bilancio Energetico del Ciclo di Krebs

Per ogni molecola di Acetil -CoA che entra nel Ciclo di Krebs si producono 12 molecole di ATP

Reazione catalizzata da	Metodo di produzione	ATP formato
Isocitrato deidrogenasi	Ossidazione del NADH nella CTE	3
α-chetoglutarato deidrogenasi	Ossidazione del NADH nella CTE	3
Succinato tiochinasi	Fosforilazione a livello del substrato	1
Succinato deidrogenasi	Ossidazione del FADH ₂ nella CTE	2
Malato deidrogenasi	Ossidazione del NADH nella CTE	3
		Totale: 12



Numero di moli di ATP prodotte nelle varie fasi dell'ossidazione aerobica del glucosio

moli di ATP	tappe di produzione
2	a livello di substrato nella glicolisi dalla riossidazione dei <u>2 NADH</u> citoplasmatici
2 x 3 = 6	
6	dalla riossidazione dei <u>2 NADH</u> prodotti nella deidrogenazione del piruvato
2	a livello di substrato nel ciclo di Krebs
6 x 3 = 18	dalla riossidazione dei 3x <u>2 NADH</u> prodotti nel ciclo di Krebs
2 x 2 = 4	dalla riossidazione dei <u>2 FADH₂</u> prodotti nel ciclo di Krebs
TOTALE = 38moli	

AGENTI DISACCOPPIANTI:

(Antibiotici, 2,4-dinitrofenolo) = acidi deboli con molecola idrofobica

→ Diffusione nella membrana interna mitocondriale

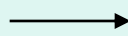
Rilascio di H⁺ nella matrice



- *Dissipazione gradiente protonico*

- *Mancata produzione di ATP*

Disaccoppiamento per via naturale



viene prodotto calore invece di ATP

Es: I mammiferi che cadono in letargo

Nei mitocondri delle cellule del grasso bruno :

La ***termogenina o proteina disaccoppiante*** consente

il ritorno degli H⁺ nella matrice senza passare nella ATP sintasi



L'energia viene rilasciata sottoforma di calore

Mantenimento della temperatura corporea durante il letargo

Effetto simile in alcuni funghi, batteri e specie vegetali

Meccanismo di respirazione cianuro-resistente o dell'ossidasi alternativa

La tossicità del cianuro deriva dalla sua capacità, nei tessuti animali in respirazione, di inibire la citocromo ossidasi (complesso IV).

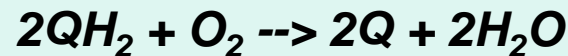
Molti vegetali hanno via alternativa per il trasporto degli e⁻ sull'O₂.

l'enzima responsabile è

l' *ossidasi cianuro-resistente* o *ossidasi alternativa*,

nella catena di trasporto degli elettroni dei mitocondri vegetali.

L'enzima catalizza la reazione:



Gli elettroni passano alla via alternativa dal pool dell'ubichinone e

vengono by-passati i complessi III e IV

non si forma ATP e l'energia che avrebbe dovuto normalmente essere accumulata in questo composto viene liberata sottoforma di energia termica (calore).



Funzione ed effetti della via dell'ossidasi alternativa:

- **Impollinazione entomofila.**

Durante lo sviluppo florale di alcuni membri della famiglia della araceae
(*Sauromatum guttatum*):

Poco prima dell'impollinazione per mezzo della via alternativa che causa il riscaldamento



volatilizzazione di determinate ammine ed indoli

odore putrido che attira gli insetti impollinatori

- **valvola di sfogo di energia** in grado di ossidare substrati respiratori che si accumulano più del necessario:

gli elettroni finiscono nella via alternativa quando

la *velocità di respirazione* > *richiesta di ATP* da parte della cellula

- **in condizioni di stress quali gelo, siccità e osmotici,**

inibenti la respirazione mitocondriale, l'ossidasi alternativa

- previene la sovrapproduzione di pool dell'ubichinone e di **specie tossiche reattive dell'ossigeno** (anioni superossido e radicali ossidrilici).

- **attenuazione degli effetti inibitori dello stress sulla respirazione.**

GLUCONEOGENESI

La via della glicolisi è spinta irreversibilmente verso la formazione di piruvato

La **gluconeogenesi** è un processo citosolico e consiste nella biosintesi di **nuovo glucosio** a partire da **intermedi non carboidrati** quali il piruvato, il lattato, intermedi del ciclo dell'acido citrico, alcuni a.a.a (glucogenetici)

Dal piruvato la via si sviluppa lungo 10 reazioni enzimatiche di cui 7 sono le stesse della glicolisi in senso inverso

3 sono rese irreversibili dall'elevata caduta di energia libera:

1. Esochinasi : Glu \longrightarrow Glu 6P
2. Fosfofruttochinasi: Fru 6P \longrightarrow Fru 1,6 P
3. Piruvato chinasi: PEP \longrightarrow Piruvato

La prima reazione irreversibile è la conversione **di**



resa possibile tramite l'accoppiamento di 2 reazioni catalizzate dalla

1. Piruvato carbossilasi : piruvato \longrightarrow ossalacetato

La piruvato carbossilasi agisce nel mitocondrio dove entra il piruvato liberamente.

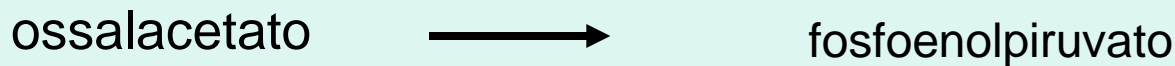
l'enzima è quasi inattivo in assenza del suo modulatore positivo

AcetilCoA.

L'ossalacetato che si forma per rientrare nel citosol viene ridotto a malato.

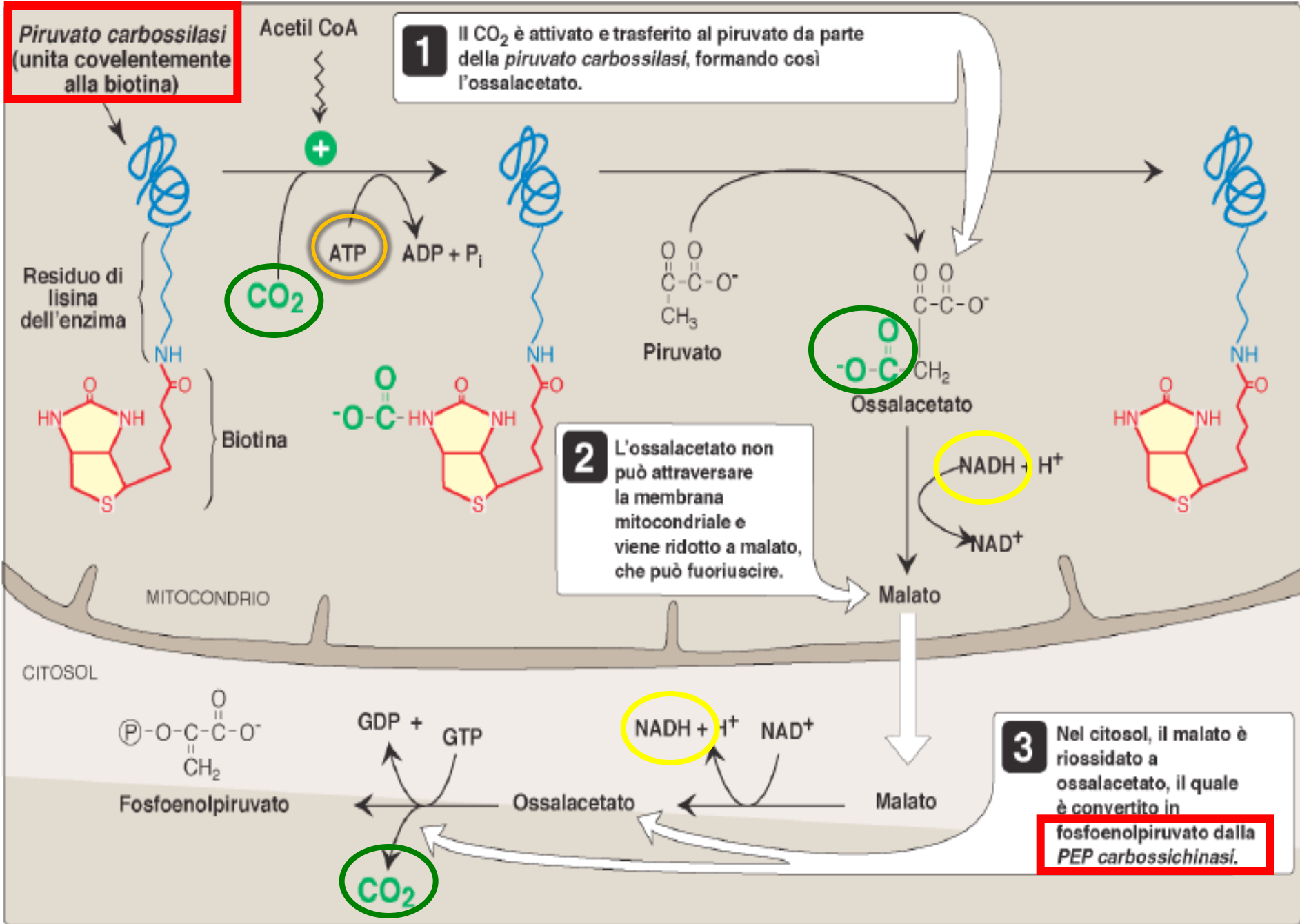
Il malato nel citosol viene nuovamente ossidato a ossalacetato

2. Fosfoenolpiruvato carbossichinasi utilizza GTP



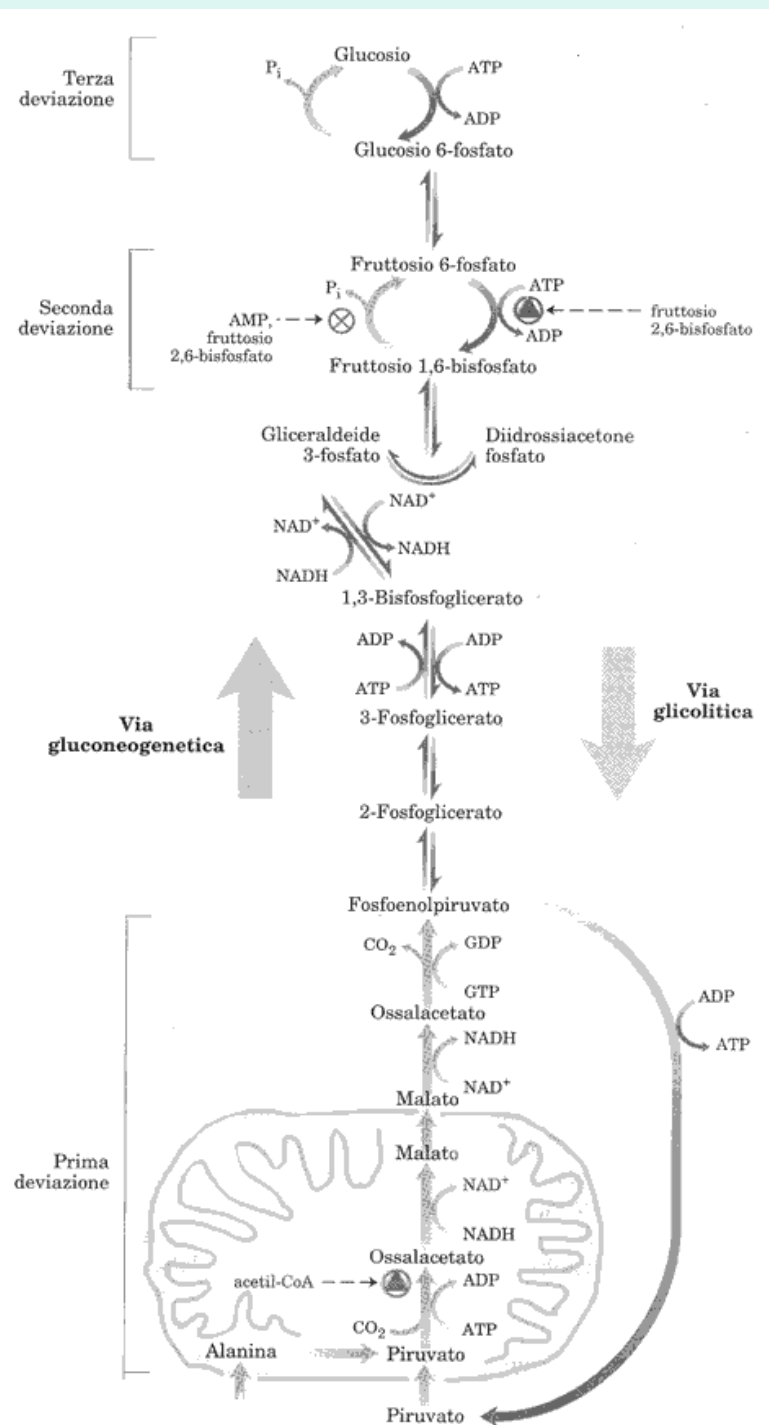
e restituisce il C (CO₂) usato per carbossilare il piruvato

La piruvato carbossilasi agisce nel mitocondrio dove il piruvato può passare liberamente

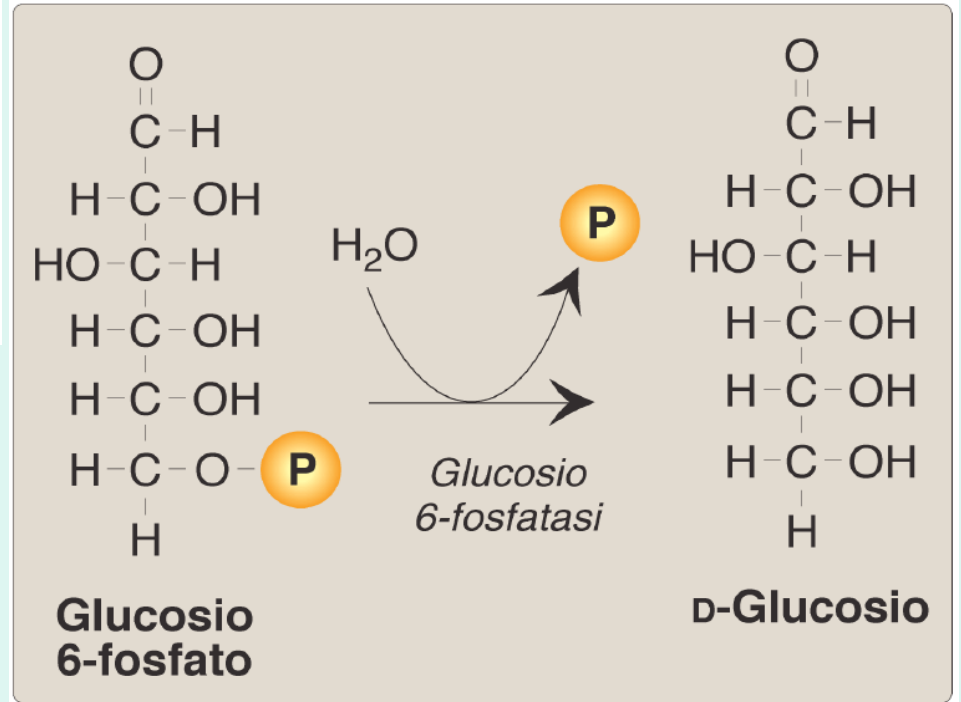
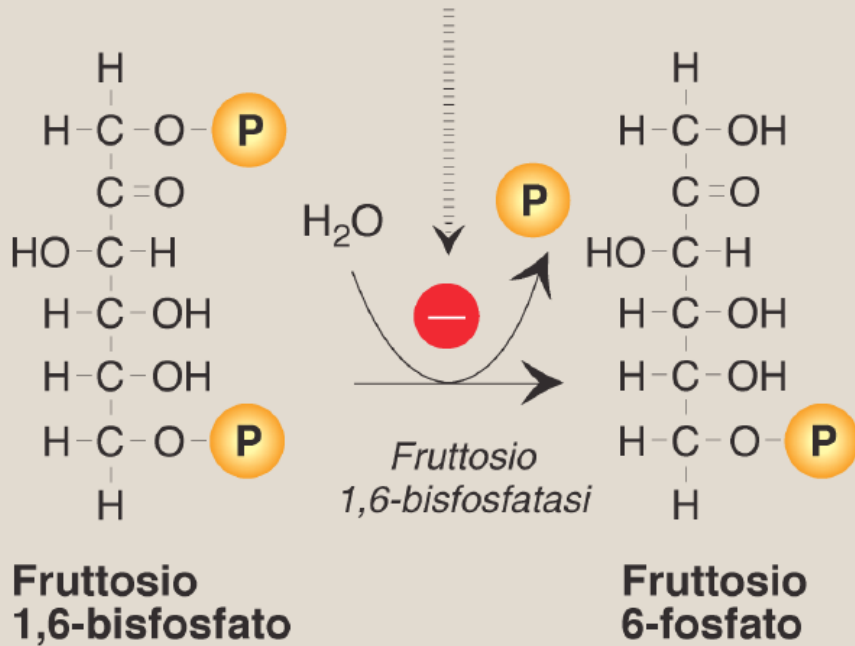


*Le altre 2 reazioni
irreversibili sono aggirate
mediante reazioni di
idrolisi ad opera di 2
fosfatasi*

**ATP è modulatore positivo
della fosfatasi
ma modulatore negativo della
fosfofuttochinasi**



**Fruttosio
2,6-bisfosfato**



$\Delta G^\circ = -12,1 \text{ KJ/mole}$

L'intervento degli enzimi che separano la gluconeogenesi dalla glicolisi rende anche la

via della gluconeogenesi termodinamicamente favorita

ΔG° complessivo = -47,5 KJ/mole

Nel passaggio glicolitico:

Glucosio \longrightarrow Piruvato

produzione netta di 2 ATP

Nel passaggio inverso

Piruvato \longrightarrow Glucosio

consumo di 4 ATP e 2 GTP

