

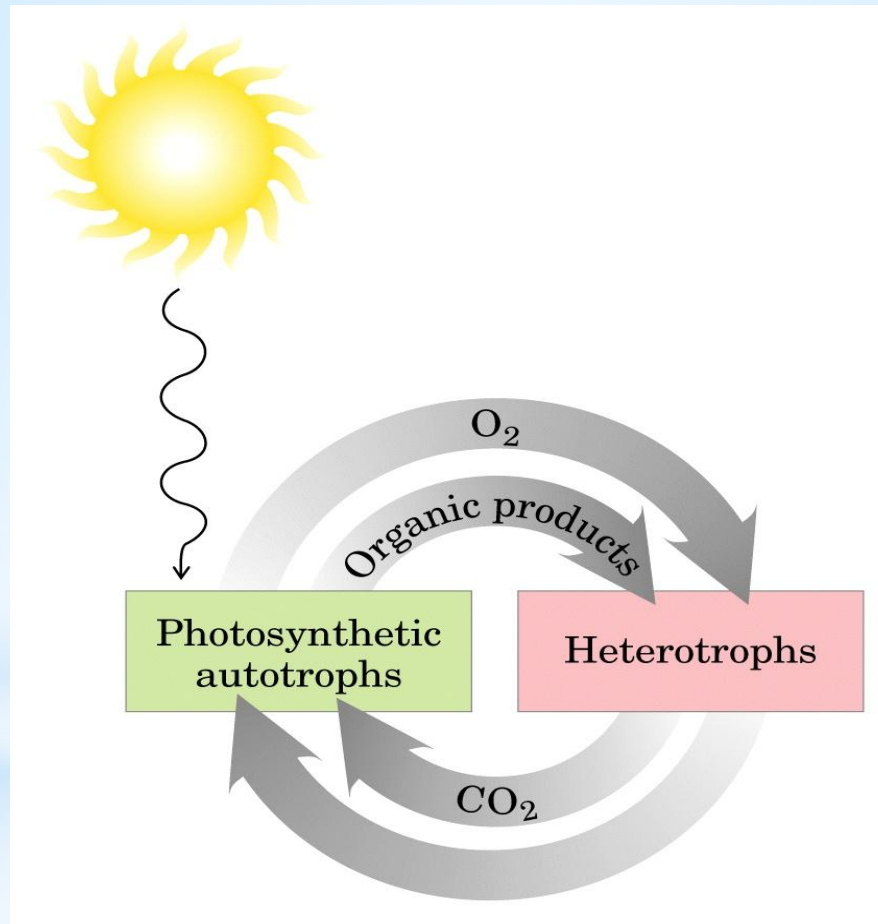
* Lezione 9

Introduzione al metabolismo

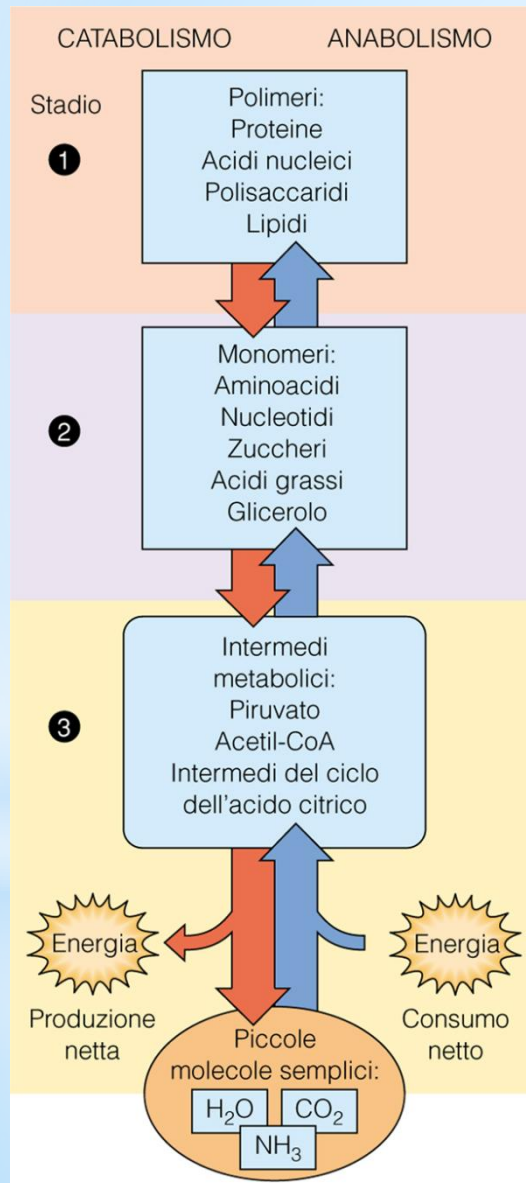
OBIETTIVI

- La classificazione degli organismi in base alla fonte di carbonio (autotrofi vs eterotrofi)
- L'organizzazione gerarchica del metabolismo: dai singoli enzimi alle vie metaboliche principali
- Le principali vie cataboliche e anaboliche e come si interconnettono
- I meccanismi di regolazione delle vie metaboliche
- Il ruolo dei coenzimi nel trasporto di elettroni e gruppi chimici.

DUE GRANDI GRUPPI DI ORGANISMI DISTINTI IN BASE ALLA FORMA CHIMICA DA CUI RICAVANO ATOMI DI CARBONIO DALL'AMBIENTE

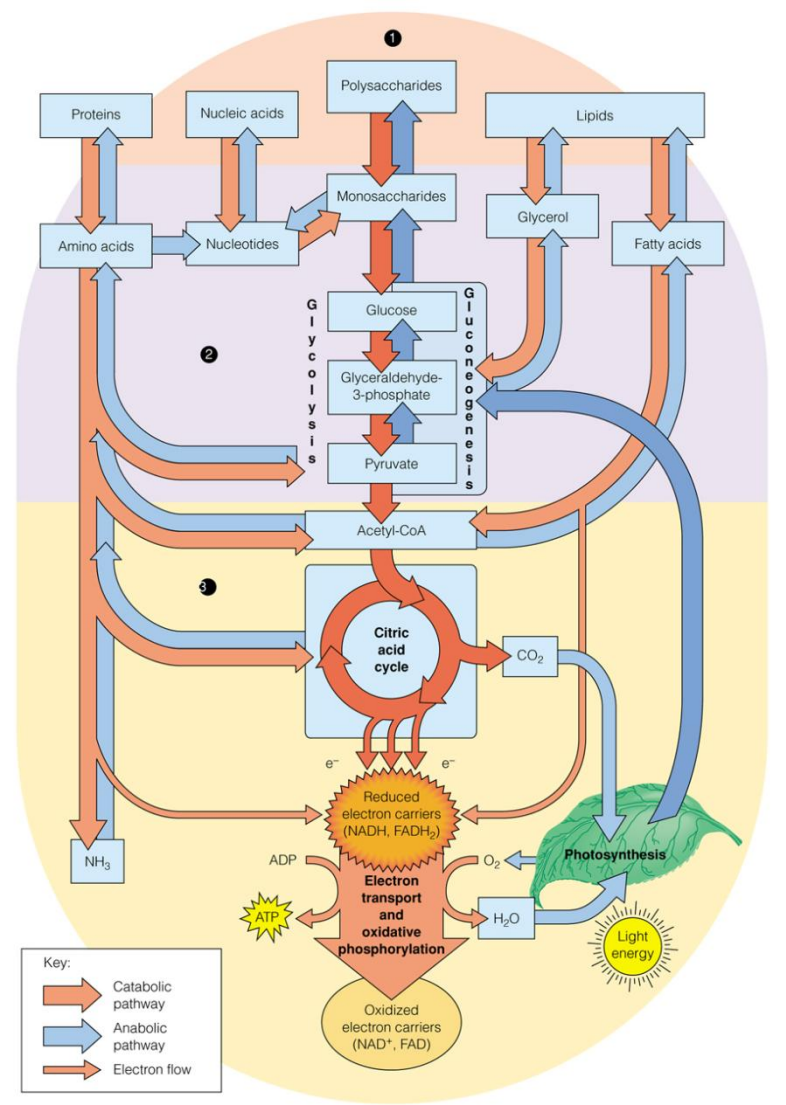


TRE STADI DI COMPLESSITÀ DELLE VIE METABOLICHE

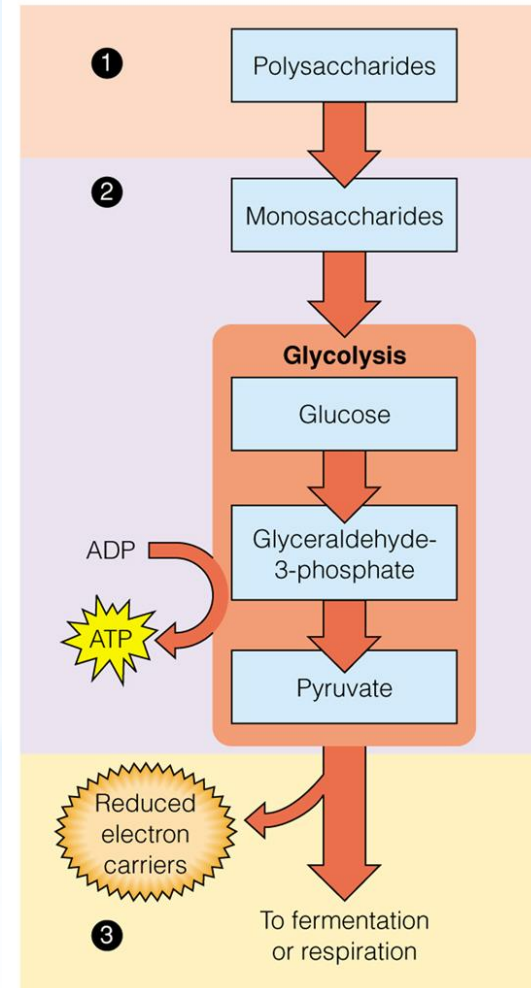
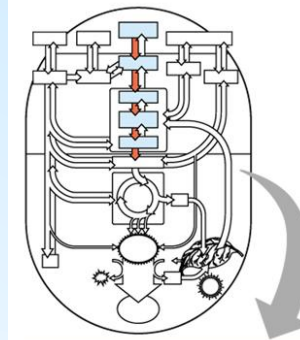


Il metabolismo intermedio si riferisce innanzitutto alla biosintesi, all'utilizzo e alla degradazione dei composti a basso peso molecolare. Il metabolismo energetico è invece quella parte del metabolismo intermedio che consiste nell'insieme di quelle vie che immagazzinano e generano energia metabolica.

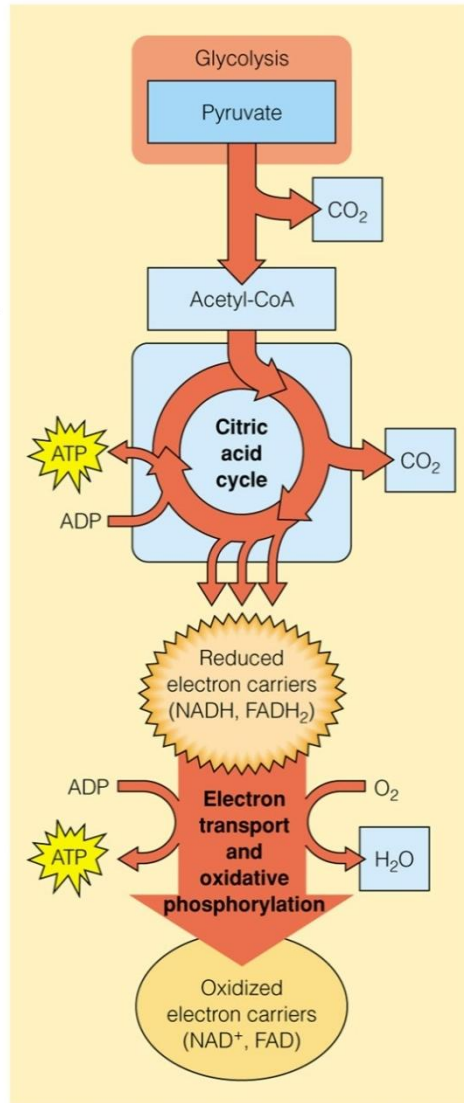
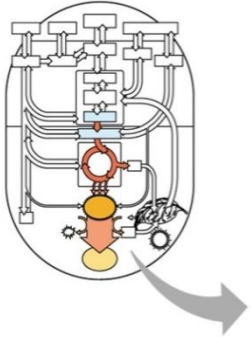
VIE METABOLICHE PRINCIPALI E INTERMEDI CHIAVE



VIE METABOLICHE CENTRALI: LA GLICOLISI

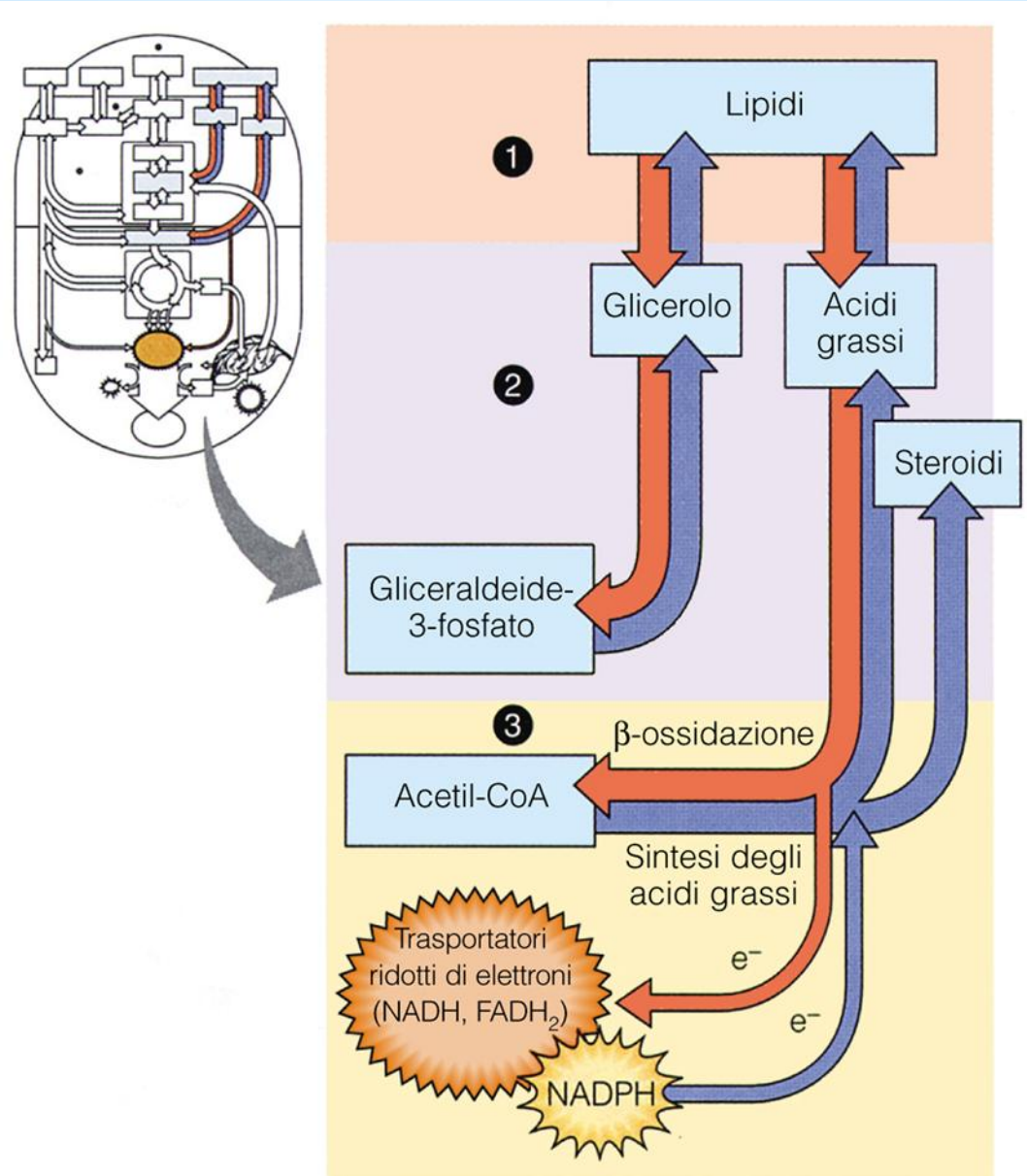


IL METABOLISMO OSSIDATIVO.

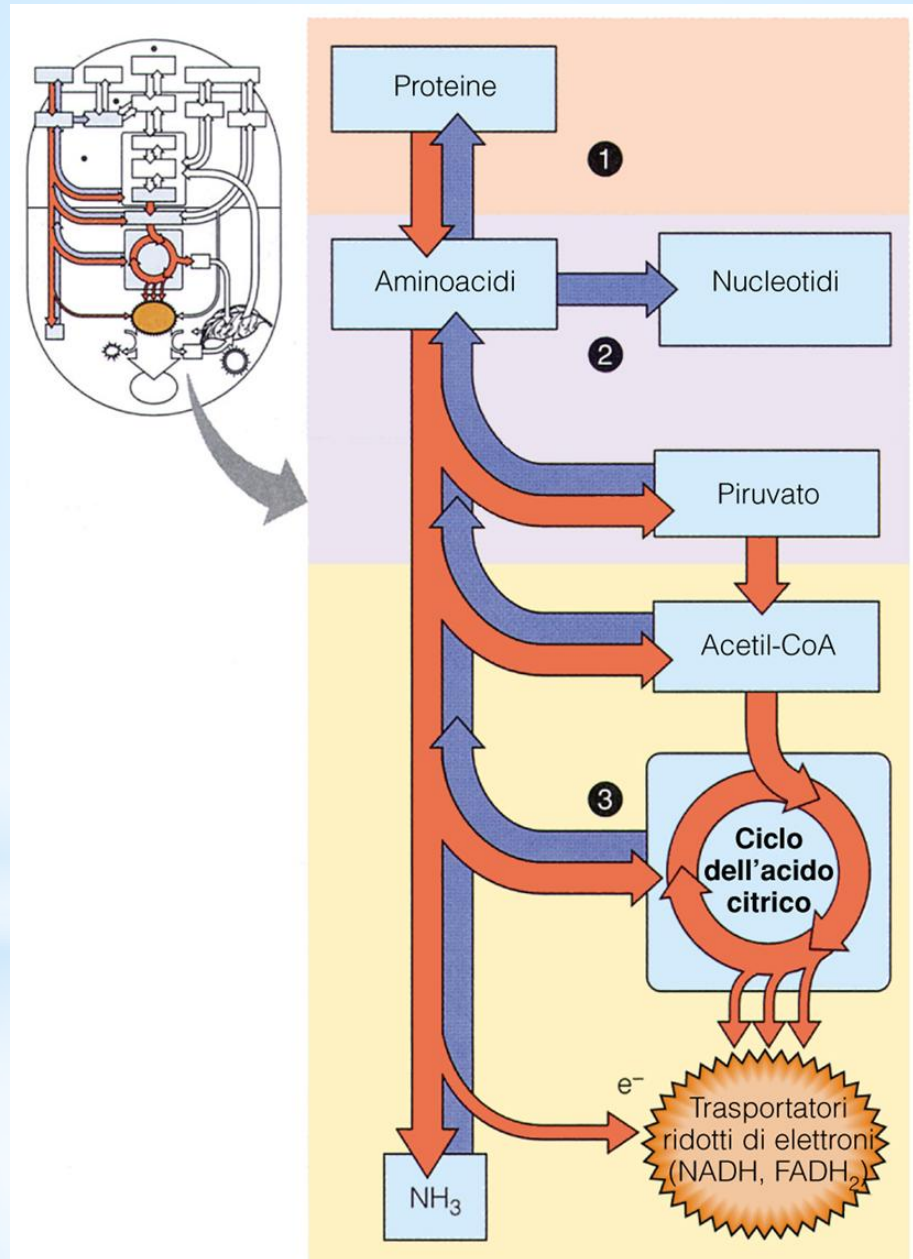


Negli organismi aerobici tutte le vie metaboliche convergono nel ciclo dell'acido citrico.

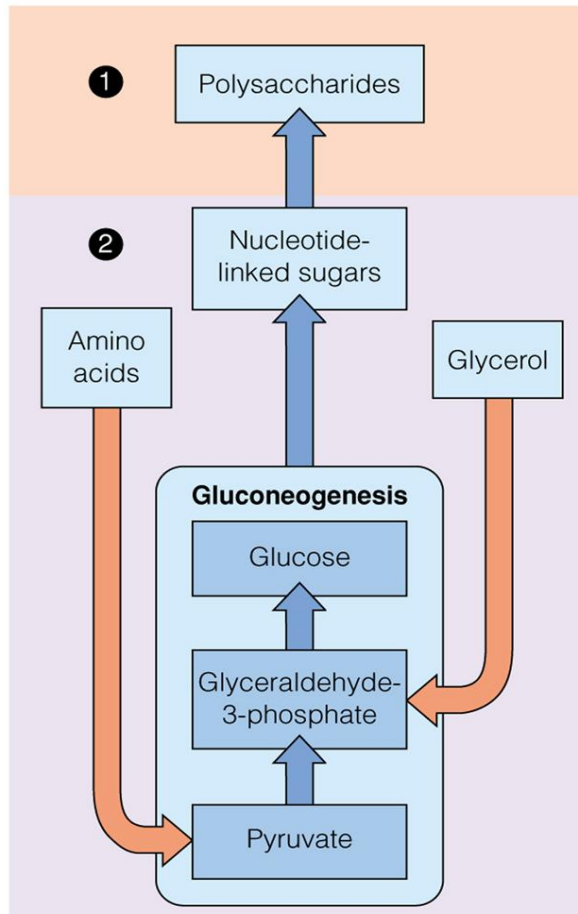
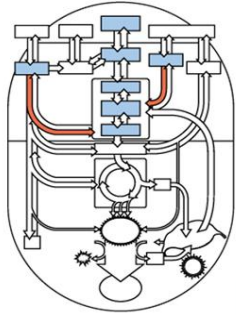
IL METABOLISMO DEI LIPIDI E DEGLI STEROIDI



IL METABOLISMO DEGLI AMMINOACIDI



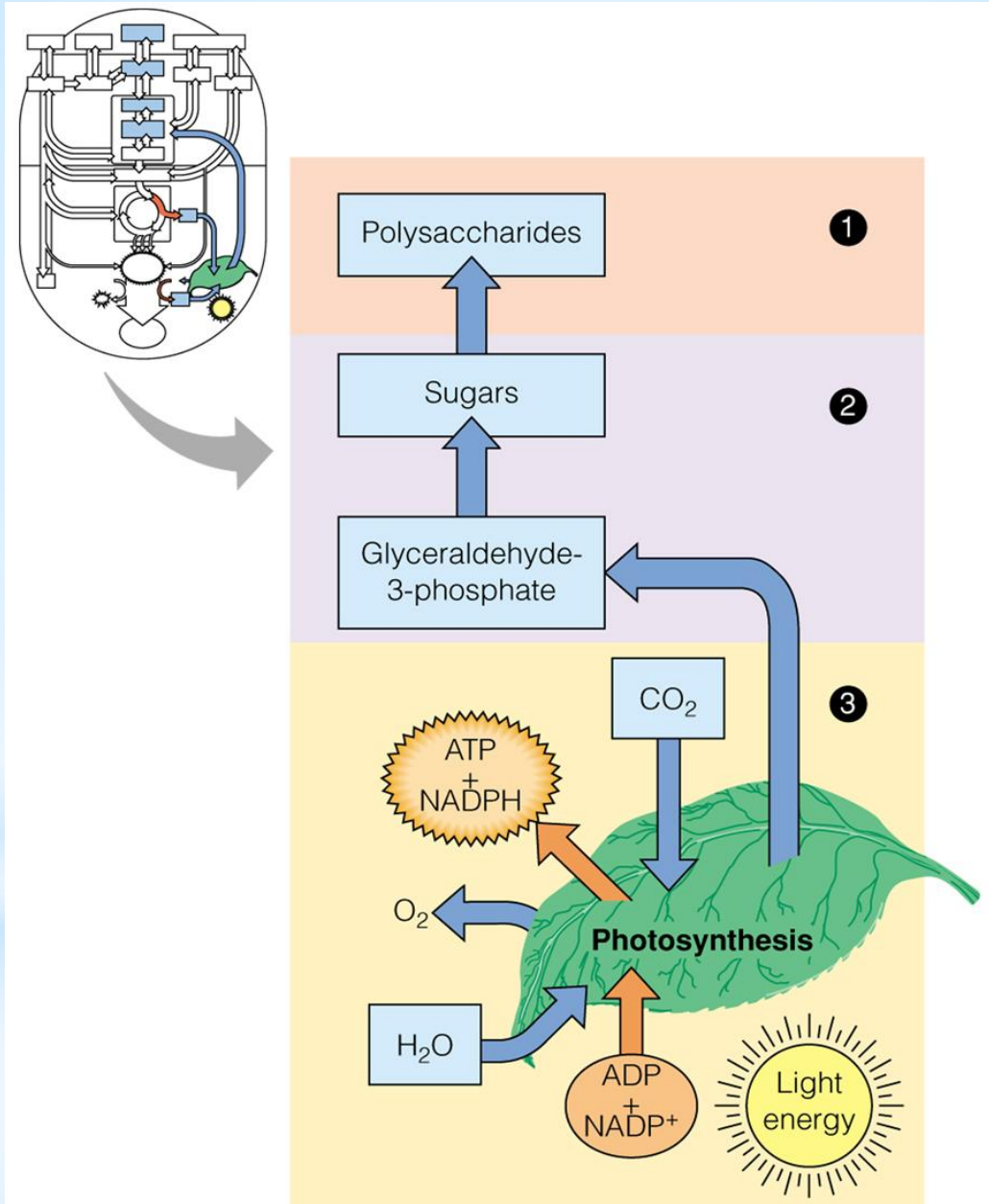
L'ANABOLISMO DEI CARBOIDRATI: LA GLUCONEOGENESI E LA SINTESI DEI POLISACCARIDI



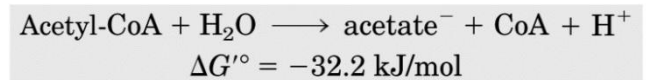
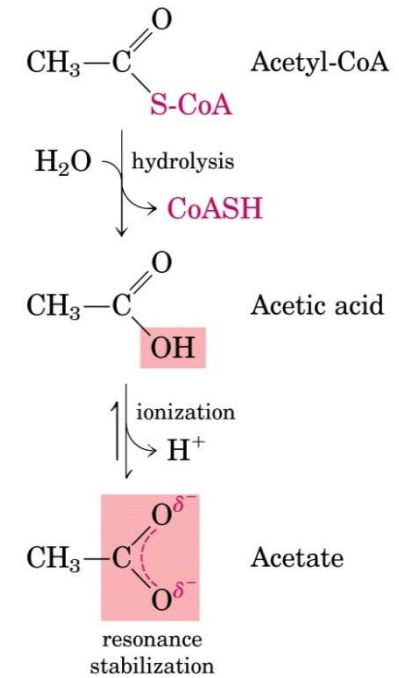
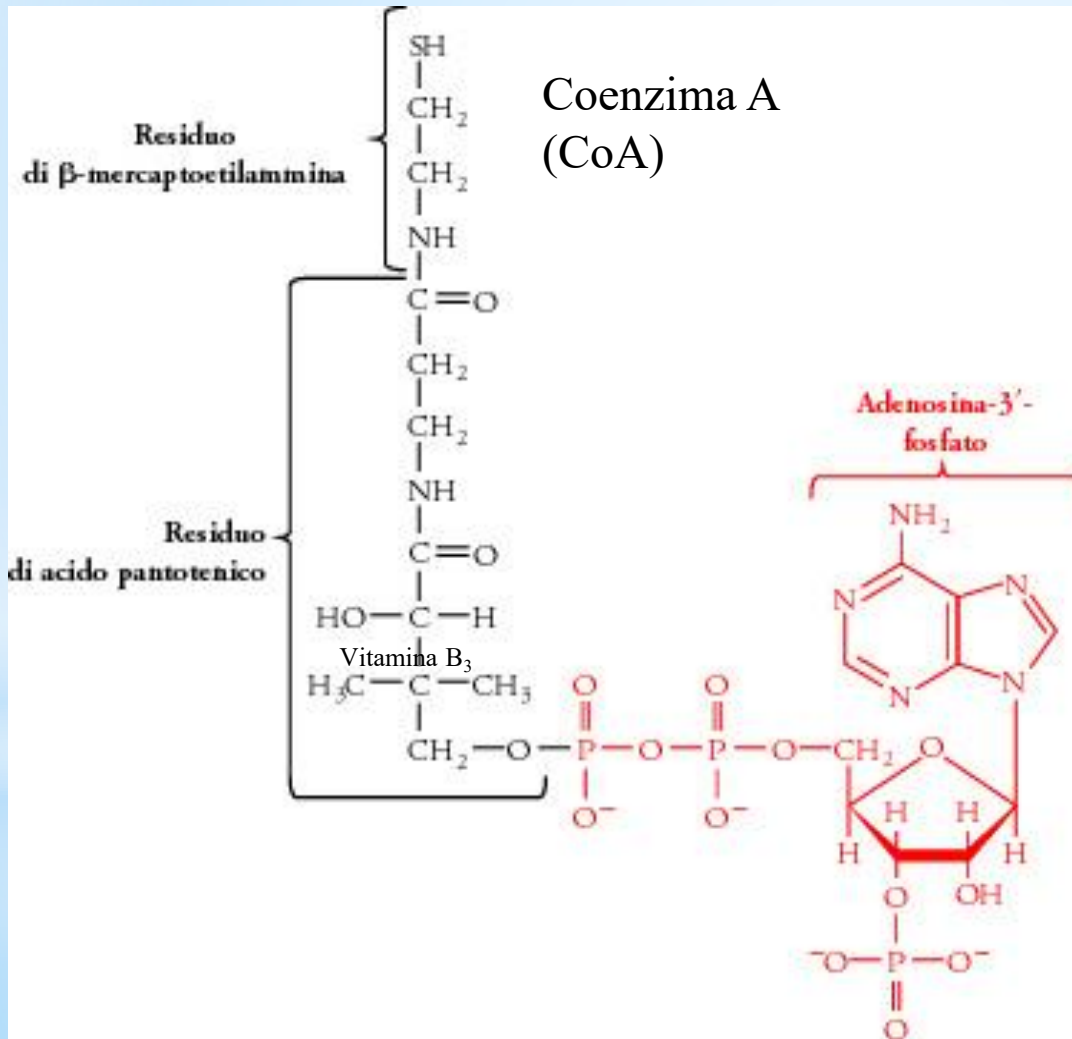
Le vie degradative e quelle biosintetiche sono distinte per due motivi:

- 1) una via può essere esoergonica in una sola direzione;*
- 2) le vie devono essere regolate separatamente per evitare cicli futili.*

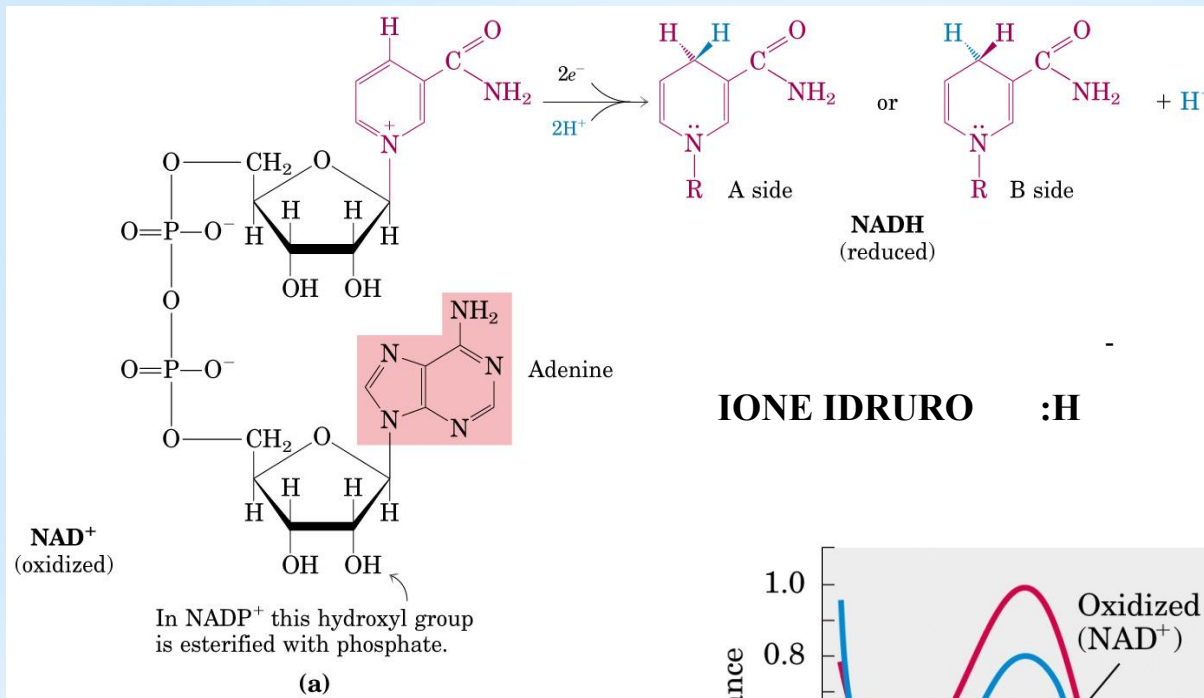
LA FOTOSINTESI



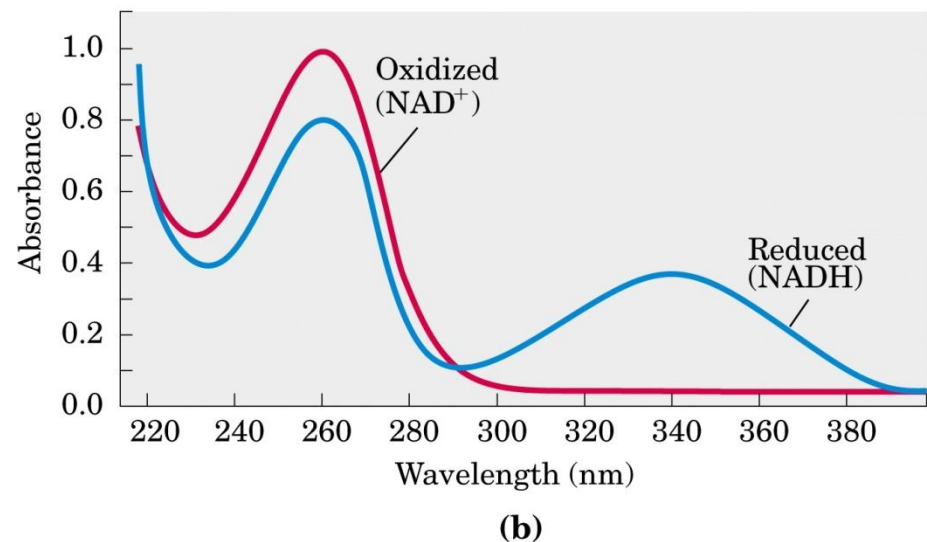
IL COENZIMA A



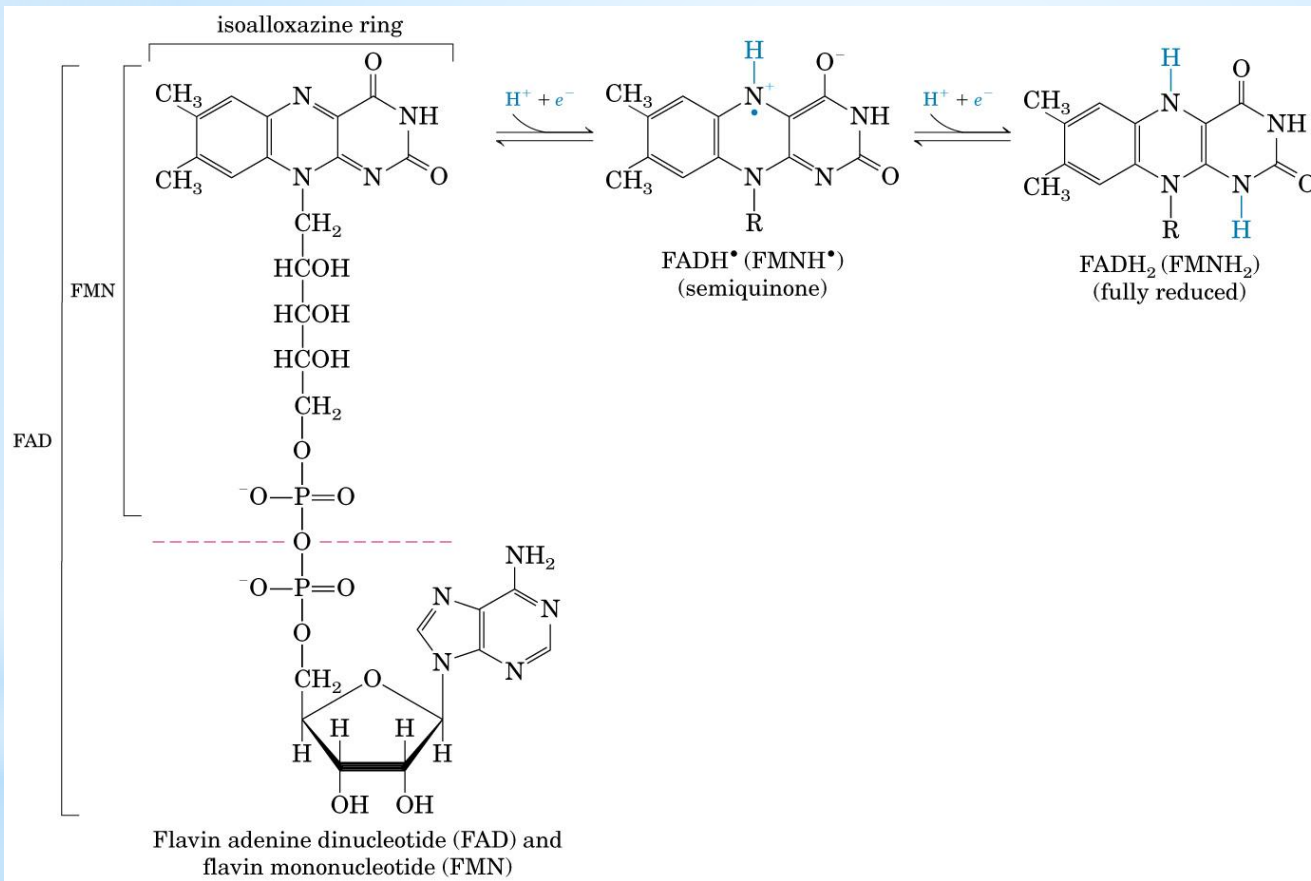
NICOTINAMIDE ADENIN DINUCLEOTIDE (NAD⁺)



**Anello
nicotinamidico
deriva dalla
vitamina
niacina**

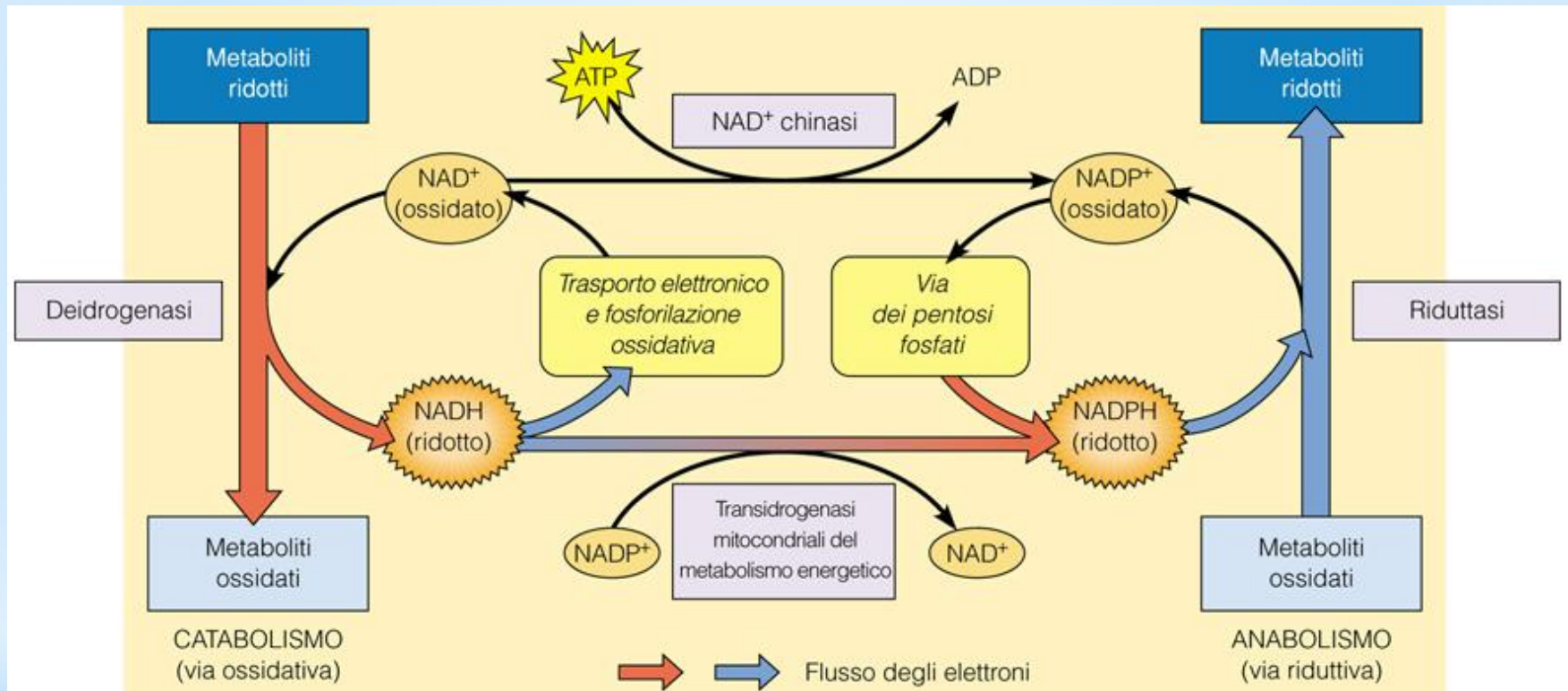


FLAVIN ADENIN DINUCLEOTIDE (FAD) FLAVIN MONONUCLEOTIDE (FMN)



RIBOFLAVINA
Vitamina B₂

I NUCLEOTIDI DELLA NICOTINAMIDE NEL CATABOLISMO E NELLE BIOSINTESI

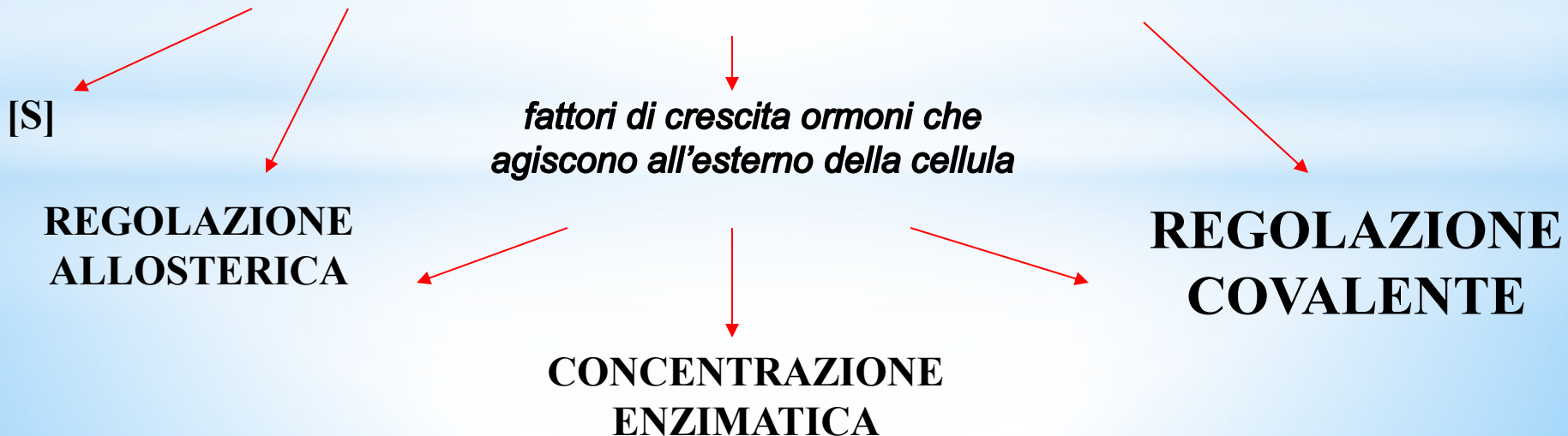


Gli enzimi che ossidano i substrati (le deidrogenasi) di norma impiegano il NAD⁺, mentre quelli che riducono i substrati (le riduttasi) di solito utilizzano il NADPH. Un'eccezione è rappresentata da due deidrogenasi della via dei pentosi fosfati che convertono il NADP⁺ in NADPH e costituiscono la via principale per la sintesi di nucleotidi ridotti.



*Almeno una
reazione
termodinamica-
mente favorita*

REGOLAZIONE



Controllo della regolazione a livello del substrato

Più alta è la concentrazione di substrato e più rapidamente avviene la reazione enzimatica (fino alla saturazione dell'enzima), al contrario, alte concentrazioni di prodotto tendono a inibire la trasformazione del substrato, in questo caso il prodotto può agire da inibitore competitivo.

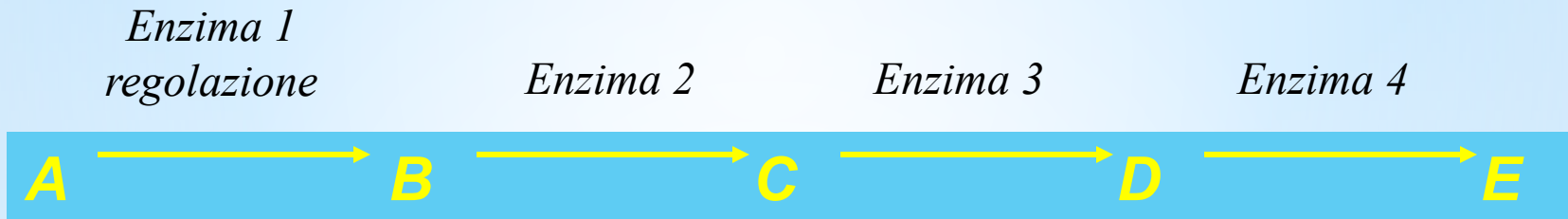
Esochinasi



Tuttavia il controllo a livello del substrato non è sufficiente per la regolazione di molte vie metaboliche, in altre situazioni è indispensabile che l'enzima sia regolato da alcune sostanze completamente diverse dal substrato o dal proprio prodotto.

Gli Enzimi Regolatori

In ogni via metabolica, in cui vi sia una sequenza di reazioni catalizzate da diversi enzimi (il prodotto del primo enzima diventa il substrato della seconda), vi è almeno un enzima che influenza in modo determinante la velocità complessiva in quanto catalizza la reazione più lenta.



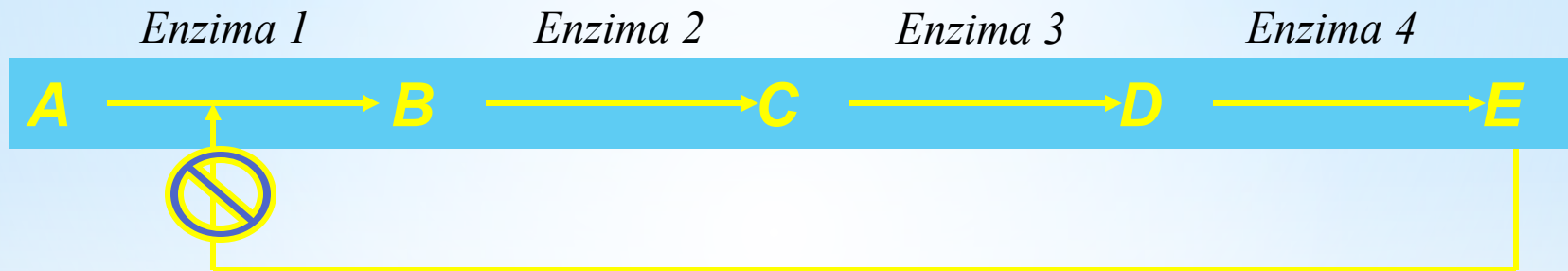
Inoltre, in generale, il primo enzima della sequenza metabolica è un enzima regolatore, in questo modo si evita di sottrarre metaboliti e energia ad altre sequenze di reazioni importanti.

In realtà tutti gli enzimi di una via metabolica contribuiscono alla regolazione del flusso della via stessa, ogni enzima presenta un coefficiente di regolazione del flusso che può variare da zero a uno.

$$\text{coefficiente di regolazione del flusso} = \frac{\text{incremento relativo del flusso}}{\text{incremento relativo attività enzima}}$$

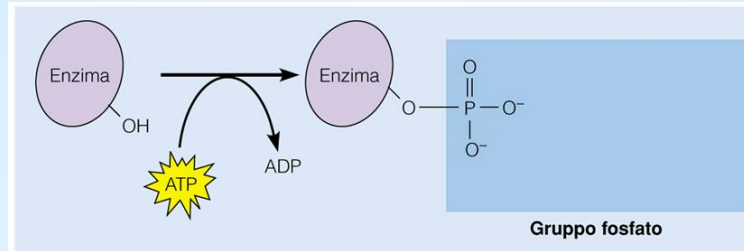
Regolazione a feedback

La cellula può controllare la formazione del prodotto finale tramite attivazione o inibizione di un passaggio della via metabolica. Il sistema più efficiente è quello di agire sul primo passaggio.

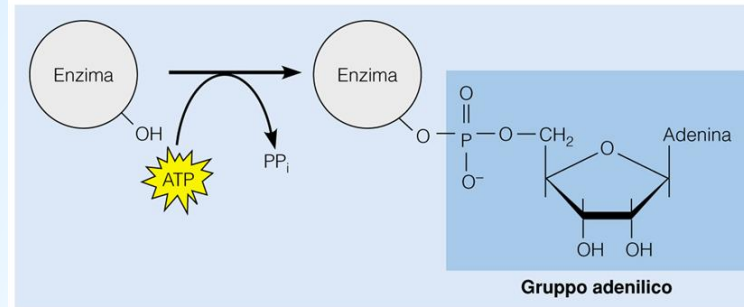


La trasformazione di A in B viene quindi controllata da E: questo processo è chiamato feedback o, più precisamente **feedback negativo** in quanto un aumento della concentrazione di E ha come conseguenza una diminuzione della sua velocità di formazione.

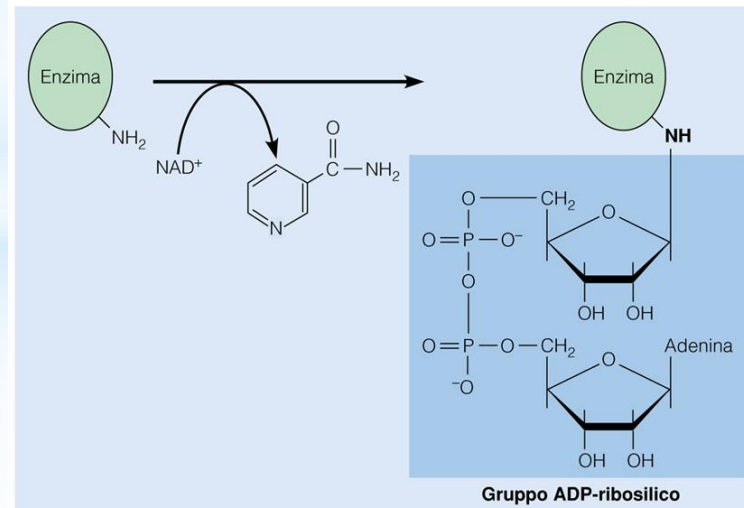
MODIFICAZIONI COVALENTI CHE CONTROLLANO L'ATTIVITÀ DEGLI ENZIMI



(a) Fosforilazione

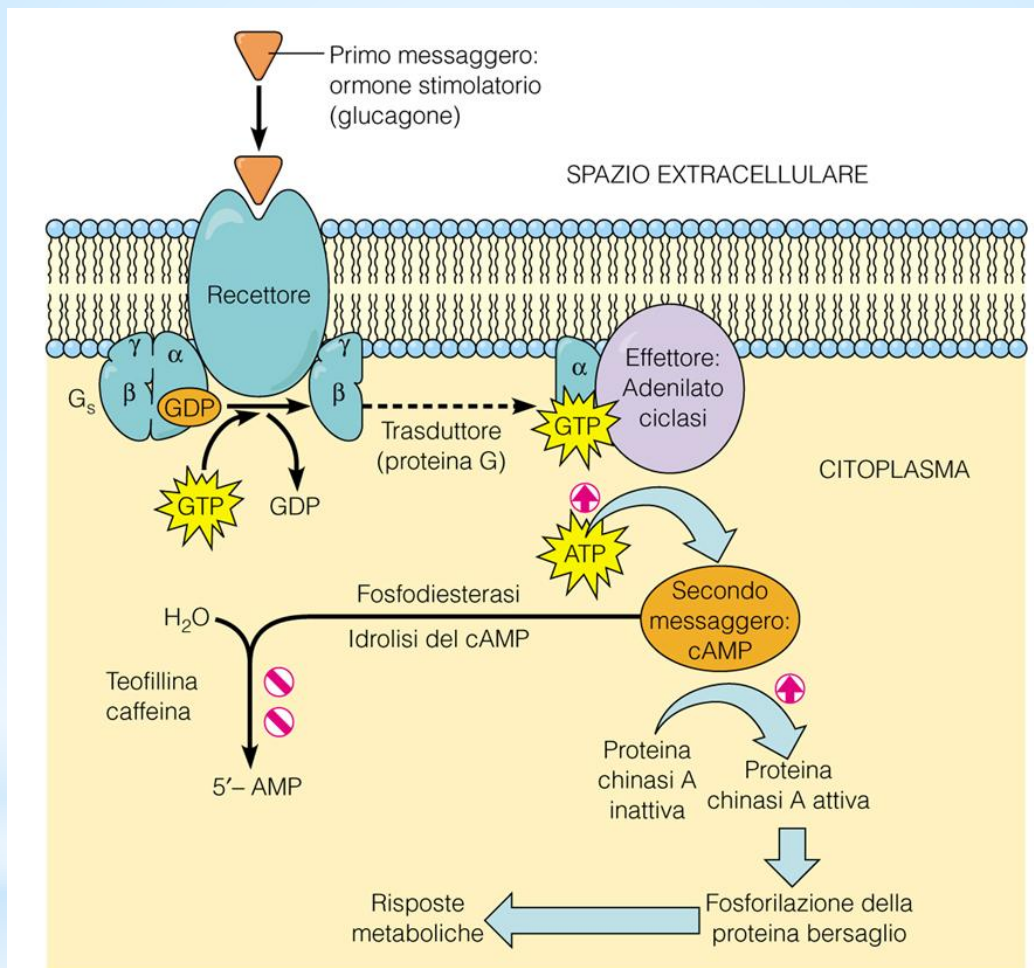


(b) Adenillazione



(c) ADP-ribosilazione

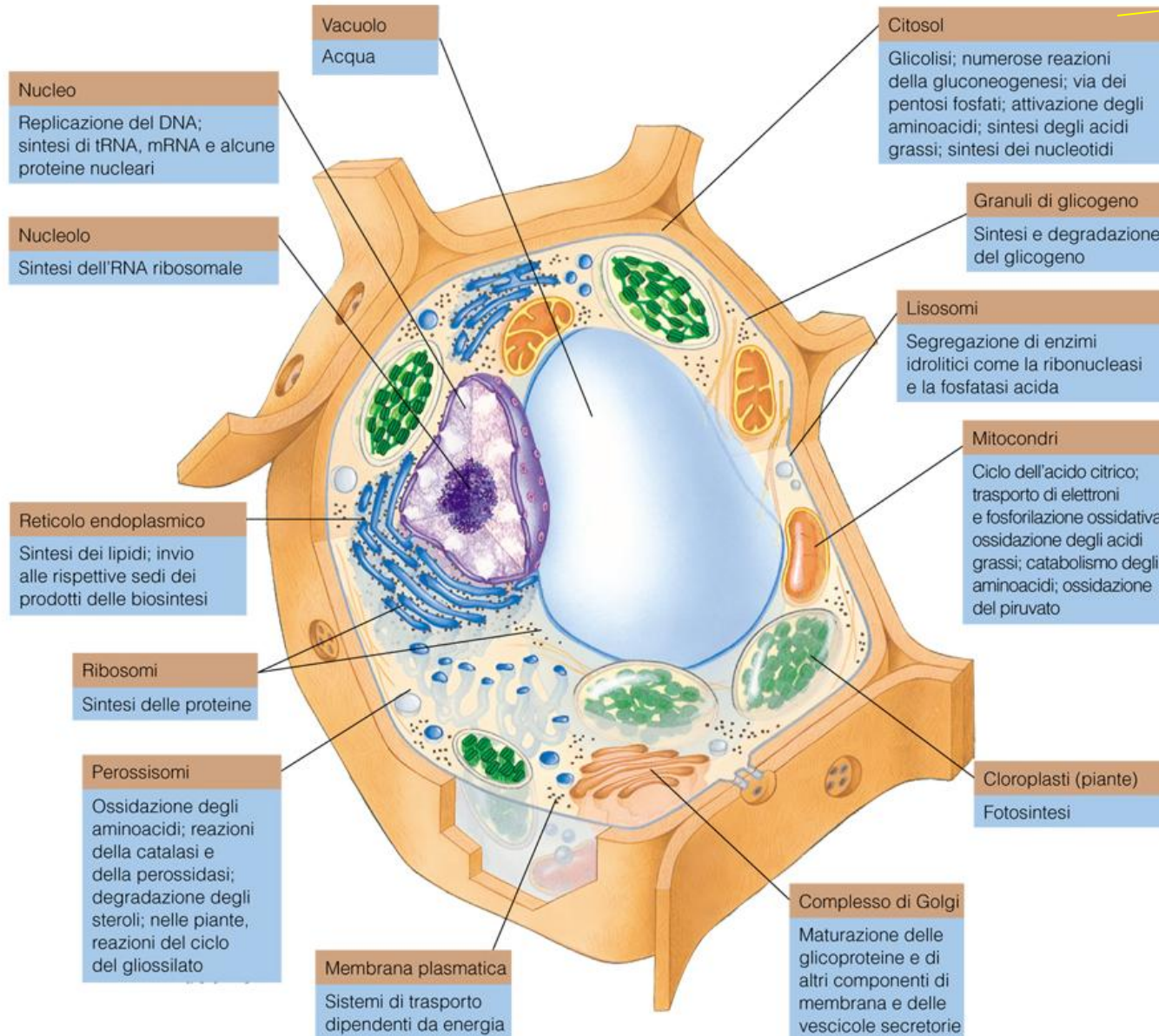
LA VIA DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE CHE COINVOLGE L'ADENILATO CICLASI



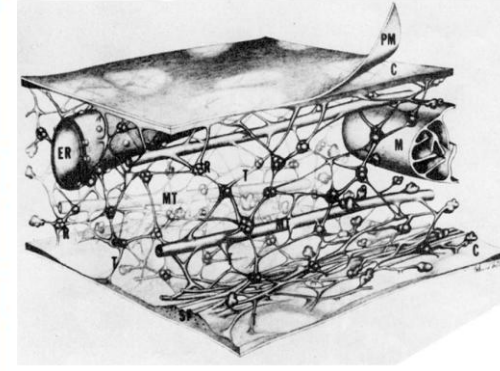
Legenda:

- ⬆️ Risposta stimolatoria
- ⊘ Risposta inibitoria

LOCALIZZAZIONE INTRACELLULARE DELLE PRINCIPALI VIE METABOLICHE



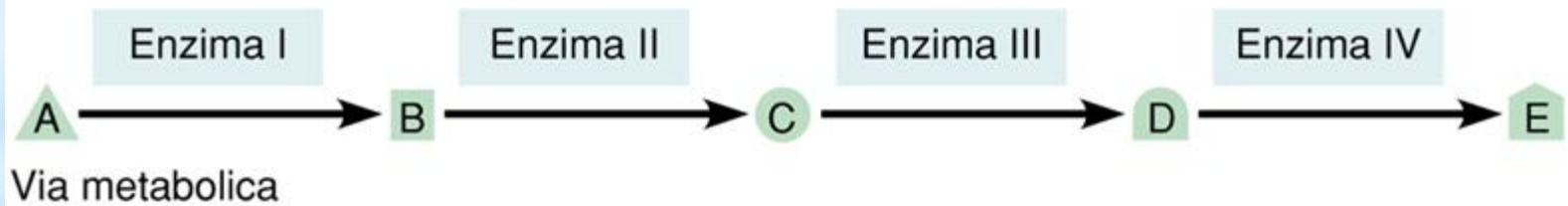
→ **citomatrice**



L'USO DELLE MUTAZIONI COME SONDE BIOCHIMICHE

I mutanti difettivi per gli enzimi	accumulano i metaboliti	richiedono per la crescita i metaboliti	sono in grado di far crescere i mutanti difettivi per gli enzimi
I II III IV	A B C D	B, C, D, o E C, D, o E D, o E E	— I I o II I, II, o III

Analisi dei mutanti



Grazie alla loro capacità di inattivare singoli enzimi, le mutazioni e gli inibitori enzimatici aiutano ad identificare il ruolo metabolico degli enzimi stessi.

CONCETTI CHIAVE

1. Classificazione degli organismi

Due grandi gruppi distinti in base alla forma chimica da cui ricavano il carbonio dall'ambiente (es. autotrofi che usano CO₂, eterotrofi che usano composti organici).

2. Organizzazione del metabolismo

Il metabolismo è organizzato in tre stadi di complessità crescente:

Metabolismo intermedio: biosintesi, utilizzo e degradazione di composti a basso peso molecolare.

Metabolismo energetico: vie che immagazzinano e generano energia metabolica.

3. Vie metaboliche principali

Glicolisi – via centrale del catabolismo dei carboidrati.

Ciclo dell'acido citrico – punto di convergenza di tutte le vie ossidative negli organismi aerobici.

Metabolismo dei lipidi e steroidi.

Metabolismo degli aminoacidi.

Gluconeogenesi e sintesi dei polisaccaridi (anabolismo dei carboidrati).

Fotosintesi – via anabolica unica degli organismi fotosintetici.

Le vie degradative e biosintetiche sono distinte e regolate separatamente per evitare cicli futili e perché spesso una direzione è termodinamicamente sfavorita.

4. Coenzimi fondamentali

Coenzima A (CoA) – derivato dalla vitamina B3, fondamentale nel trasporto di gruppi acilici.

NAD⁺/NADH – coenzima di ossidoriduzione nel catabolismo; l'anello nicotinamidico deriva dalla niacina (vitamina B3).

FAD/FADH₂ e FMN – derivati dalla riboflavina (vitamina B2), coinvolti nelle reazioni di ossidazione.

NADPH – usato prevalentemente nelle biosintesi riduttive (prodotto dalla via dei pentosi fosfato).

5. Regolazione delle vie metaboliche

Tre meccanismi principali:

Regolazione allosterica – molecole effettrici modulano l'attività enzimatica.

Modificazioni covalenti – es. fosforilazione/defosforilazione degli enzimi.

Controllo della concentrazione enzimatica – espressione genica.

Concetti chiave della regolazione:

Enzima regolatore: tipicamente il primo enzima della via è quello regolato, per evitare sprechi di metaboliti.

Feedback negativo: il prodotto finale inibisce un passaggio precedente della via (es. il prodotto E inibisce la conversione A→B).

Controllo a livello del substrato: la velocità dipende dalla concentrazione del substrato (fino a saturazione), ma da solo è insufficiente.

Via di trasduzione del segnale con l'adenilato ciclastasi: esempio di regolazione ormonale.

6. Compartimentazione cellulare

Le principali vie metaboliche sono localizzate in compartimenti intracellulari specifici (citosol, mitocondri, ecc.), il che contribuisce alla loro regolazione.

7. Mutazioni come sonde biochimiche

Le mutazioni e gli inibitori enzimatici sono strumenti per identificare il ruolo metabolico di singoli enzimi, inattivandoli selettivamente.