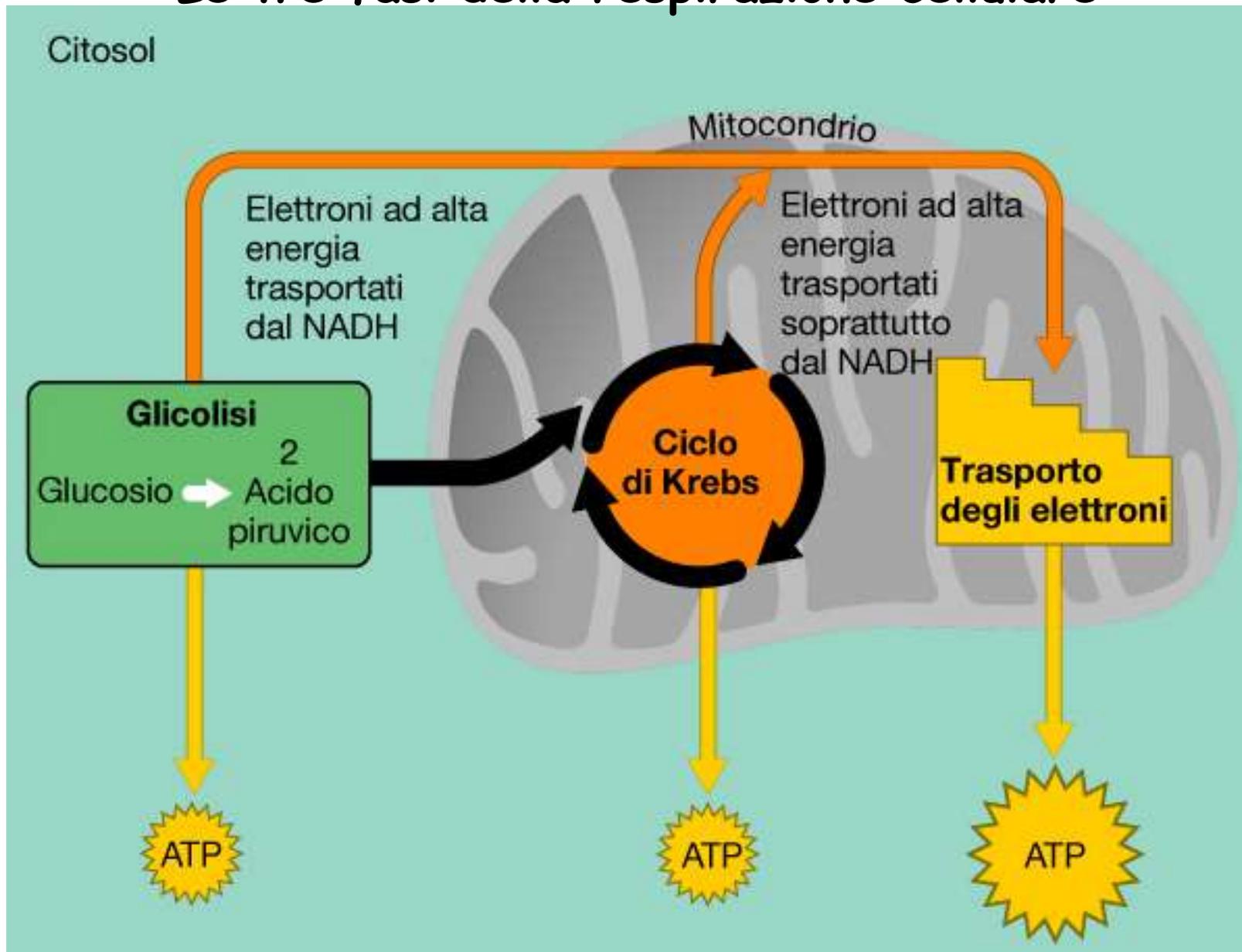
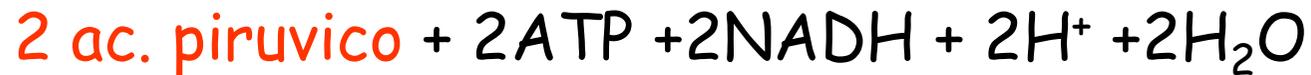


Le tre fasi della respirazione cellulare

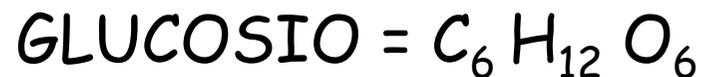


Vietata copia riproduzione e modifiche

La glicolisi è una via metabolica ubiquitaria che avviene nel citosol



L'acido piruvico è una molecola più ossidata del glucosio



$$\text{H/O} = 12/6 = 2$$



$$\text{H/O} = 4/3 = 1,33$$

Nicotinammide-adenin-dinucleotide (NAD⁺)

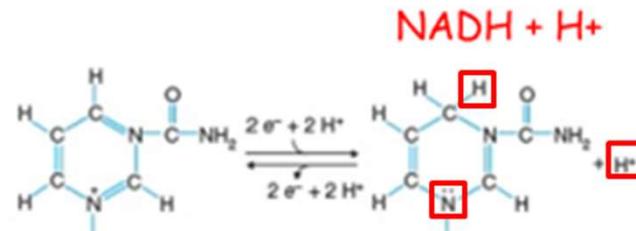
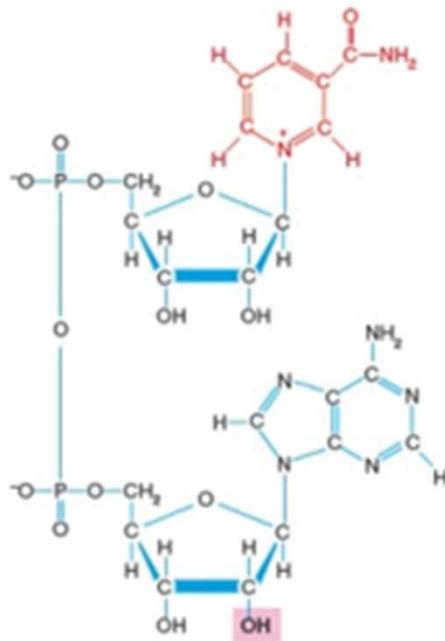
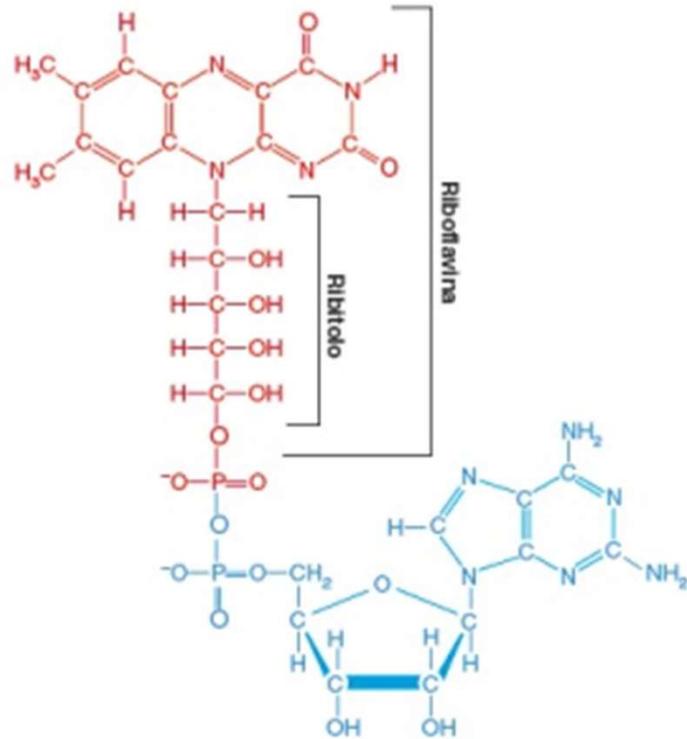
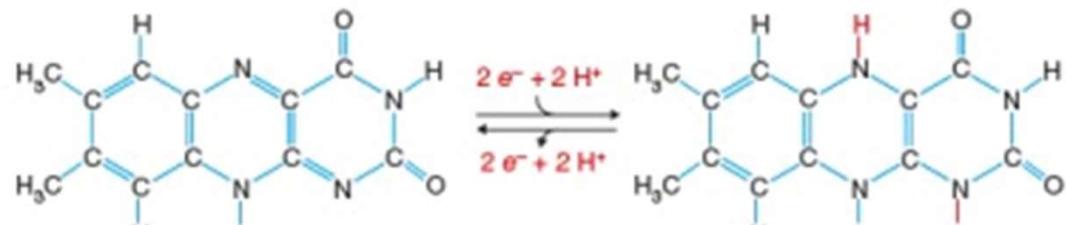


FIGURA 10.6 L'ossidazione dei coenzimi piridinici. L'anello piridinico accoglie due elettroni e un protone, per cui l'azoto perde la carica positiva. Il secondo protone sottratto al substrato ossidato rimane in soluzione.

Flavina-adenin-dinucleotide (FAD)

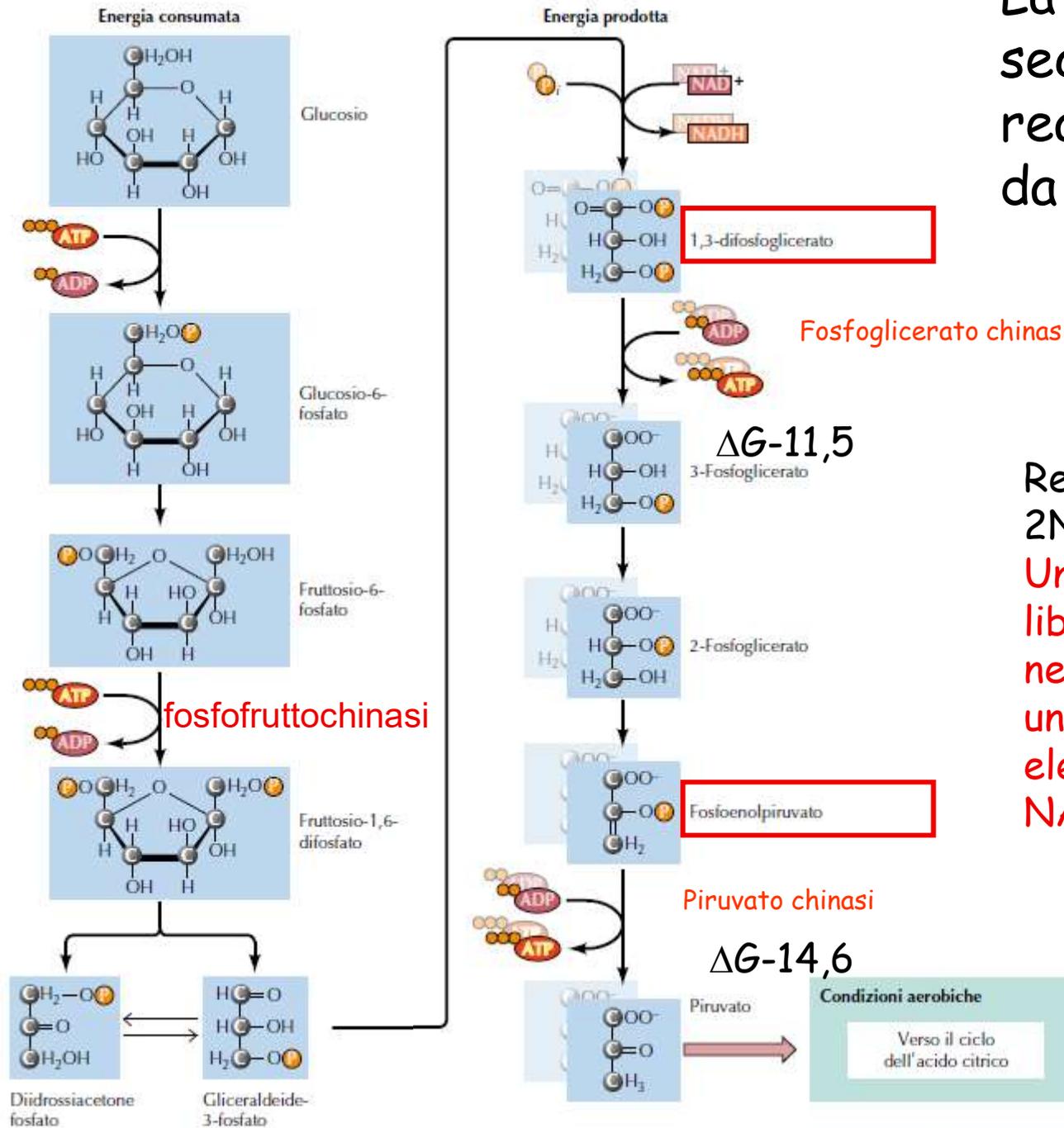


FADH₂



Vietate copia riproduzione e modifiche

La glicolisi è una sequenza di reazioni catalizzate da specifici enzimi



Rendimento = 2 ATP + 2NADH

Una parte dell'energia liberata viene conservata nelle molecole di ATP, una parte resta con gli elettroni nel trasportatore NADH

roduzione e modifiche

Durante la glicolisi il glucosio viene ossidato solo in parte

In presenza di ossigeno il processo può continuare con l'ossidazione completa del piruvato a CO_2 nei mitocondri

In assenza di ossigeno il processo può continuare con la fermentazione anaerobica nel citosol

Le reazioni fermentative sono **necessarie per riossidare NADH** in modo da rigenerare NAD^+

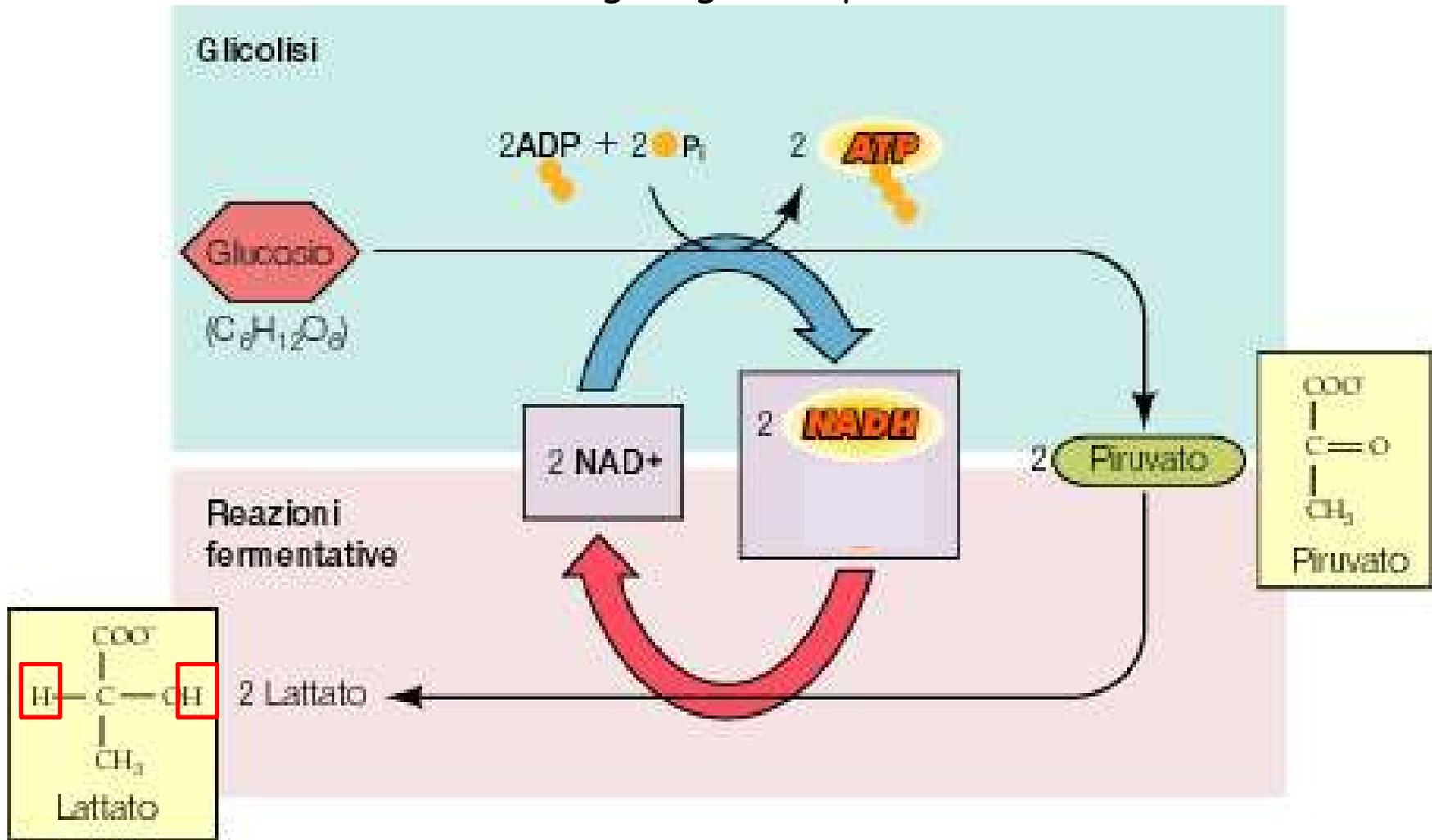
Le due vie di fermentazione più comuni usano il piruvato come accettore di elettroni trasformandolo in:

Acido lattico (fermentazione lattica)

Etanolo e CO_2 (fermentazione alcolica)

Fermentazione lattica

nei lattobacilli e in alcuni tessuti (muscolo) degli organismi pluricellulari.

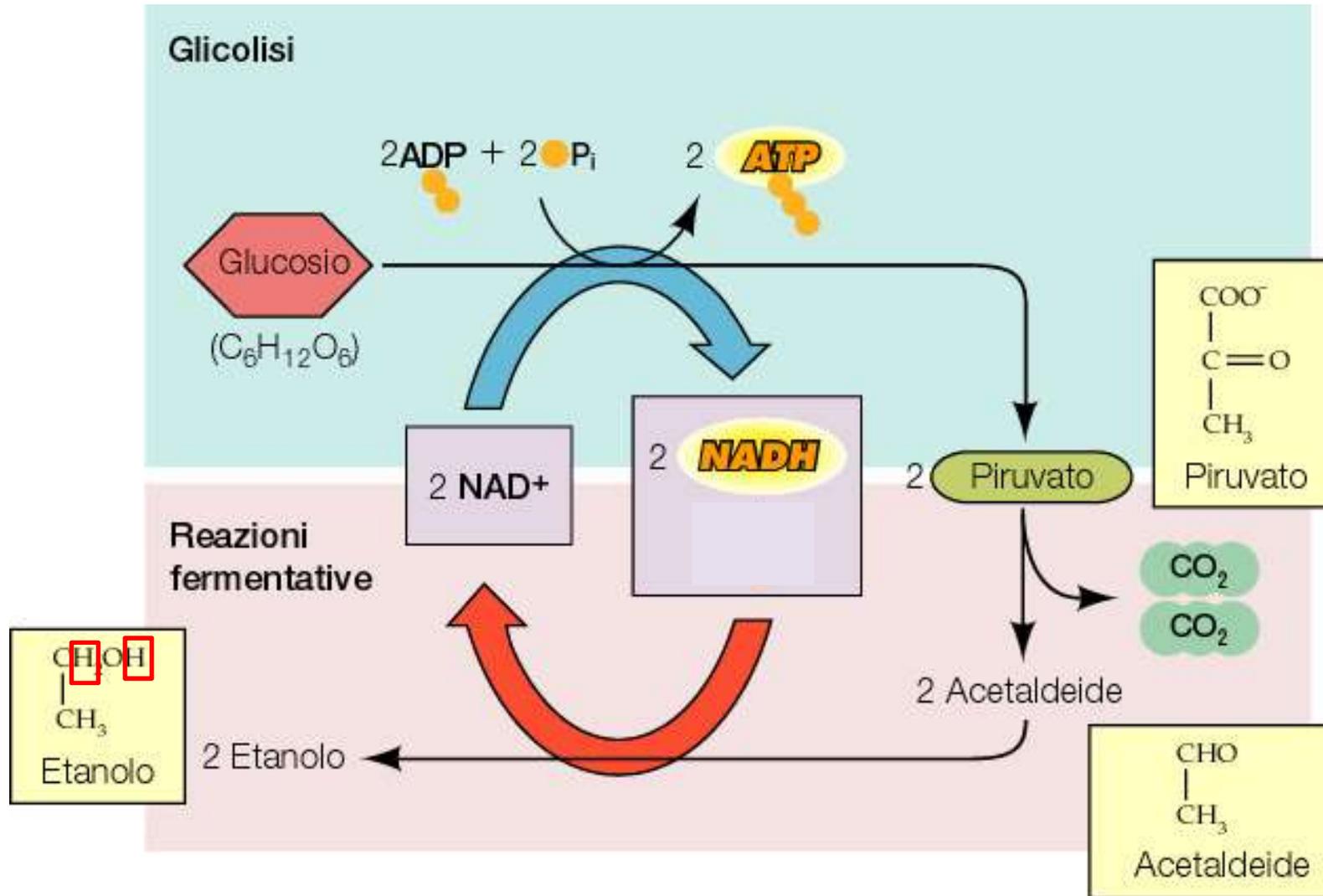


Rigenerazione di NAD⁺

Gli elettroni del NADH vengono ceduti al piruvato, che si trasforma in lattato

Vietata copia riproduzione e modifiche

Fermentazione alcolica in alcuni lieviti in assenza di ossigeno.



Rigenerazione di NAD⁺

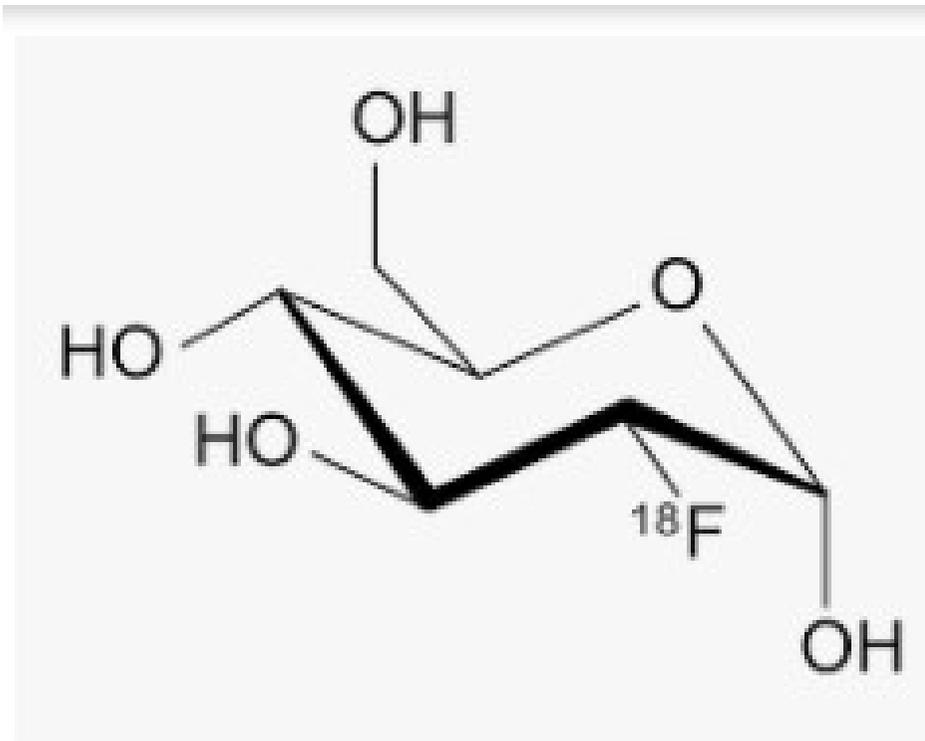
Gli elettroni dell'**NADH** vengono ceduti all'acetaldeide, derivata dalla decarbossilazione del piruvato, che si trasforma in etanolo.

La glicolisi produce ATP senza il coinvolgimento di ossigeno e, in alcuni organismi (anaerobici) e nei globuli rossi, può fornire tutta l'energia necessaria.

Nelle cellule aerobiche, invece, la glicolisi è solo il primo stadio della degradazione ossidativa completa del glucosio

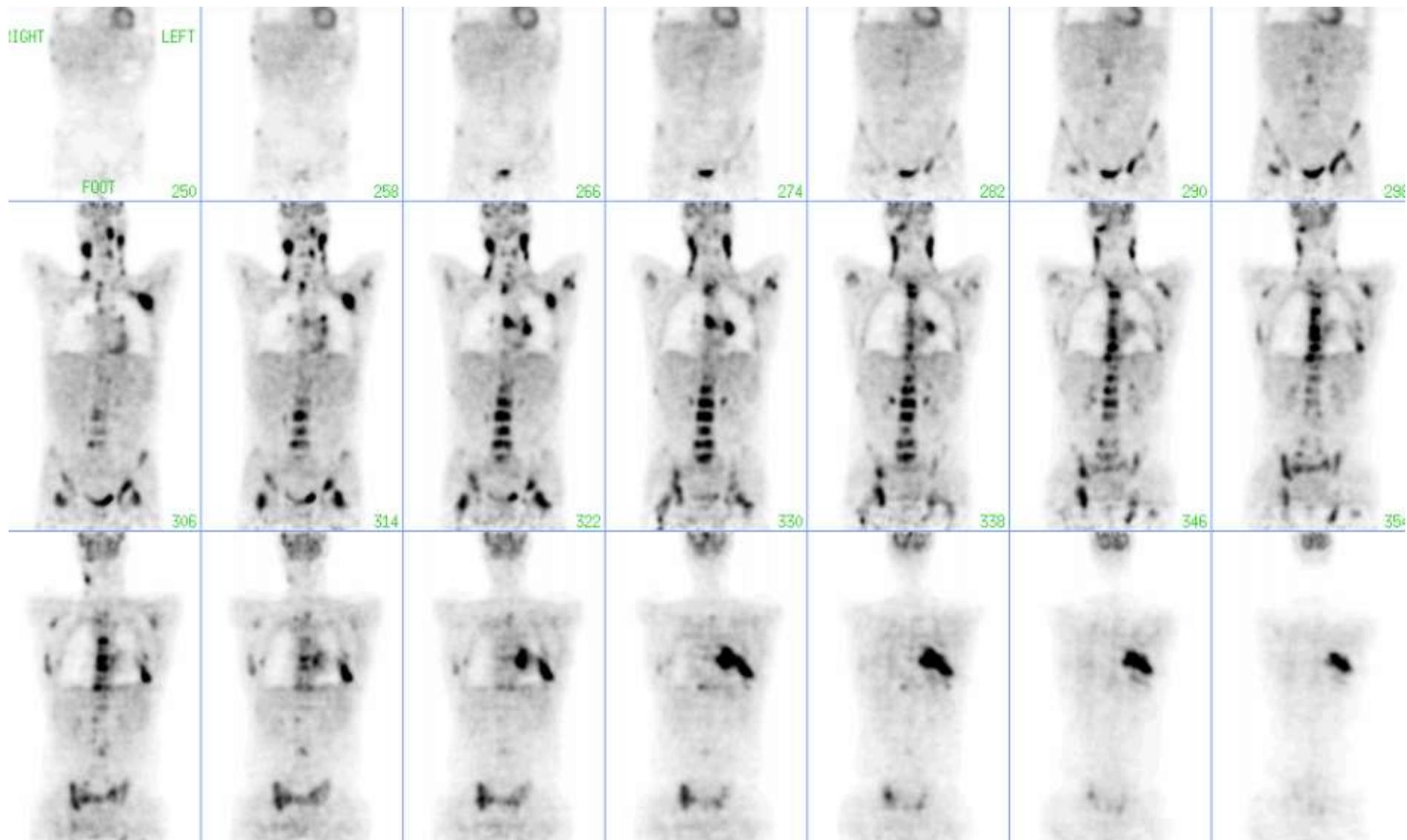
Risale ai primi del Novecento la scoperta della cosiddetta "glicolisi aerobica" per la quale **Otto Warburg**, medico e fisiologo tedesco, vinse il premio Nobel per la Medicina nel 1931. Costui dimostrò un aspetto fondamentale del metabolismo delle cellule tumorali che prende il nome di "**effetto Warburg**": è la loro tendenza a ricorrere alla glicolisi per la produzione di energia in misura maggiore rispetto alle cellule sane.

Vietate copia riproduzione e modifiche



Fluoro-desossiglucosio: [radiotracciante](#) per la tomografia ad emissione di positroni (PET)

Vietate copia riproduzione e modifiche



Vietate copia riproduzione e modifiche

METABOLISMO ENERGETICO NEI MITOCONDRI

Ossidazione del piruvato a CO_2 .

Gli elettroni sono acquisiti da trasportatori (NAD^+ e FAD) che ne mediano il trasferimento.

Matrice mitocondriale

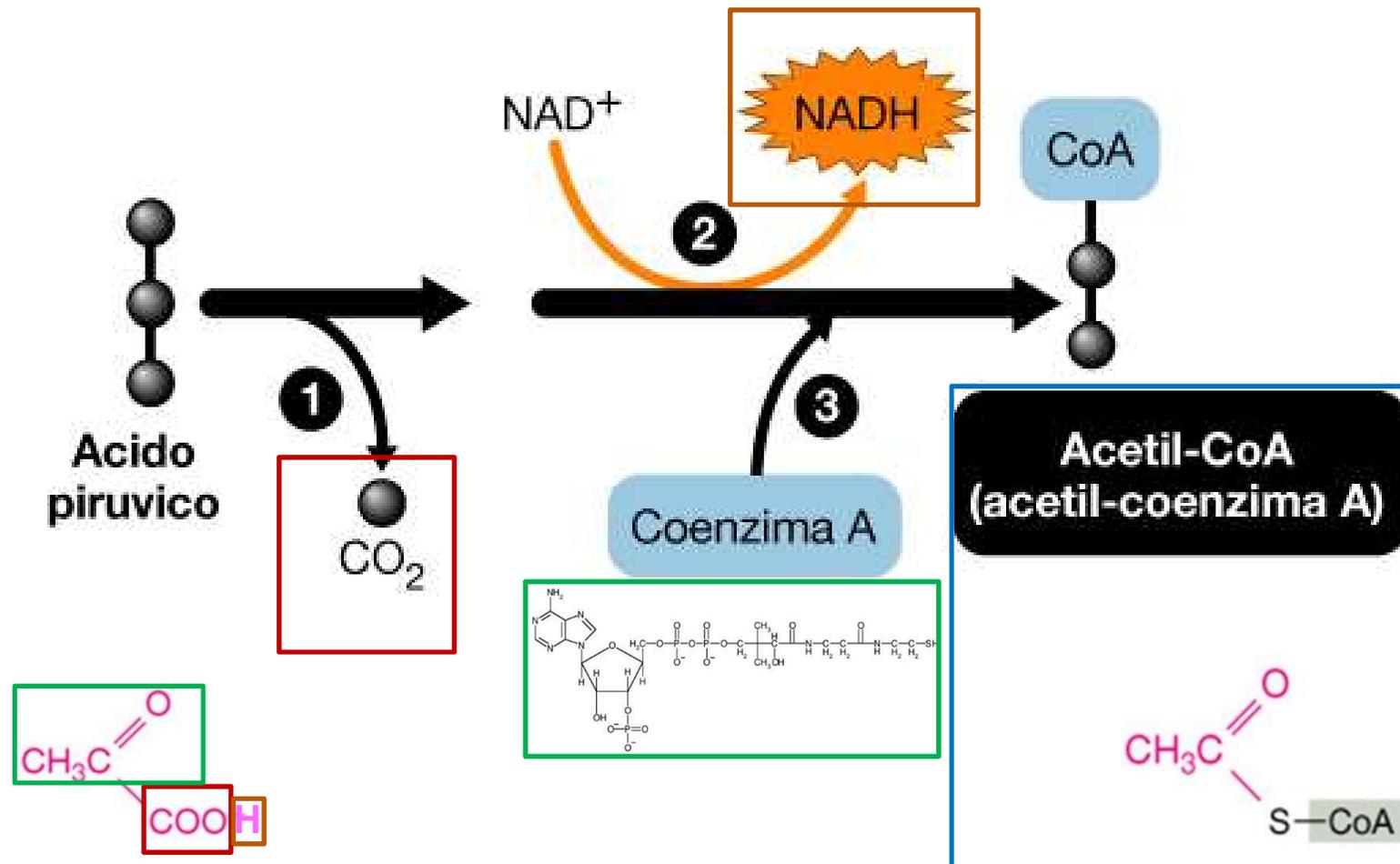
Trasferimento degli elettroni all'ossigeno.

L'energia di ossidazione del $NADH$ e del $FADH_2$ viene convertita in energia di legami fosfato dell'ATP.

Membrana mitocondriale interna

Il primo stadio dell'ossidazione del piruvato (3C) consiste nella sua conversione in gruppo acetile (2C).

Il gruppo acetile si combina con il **Coenzima A** che lo accompagna verso lo stadio successivo dell'ossidazione.



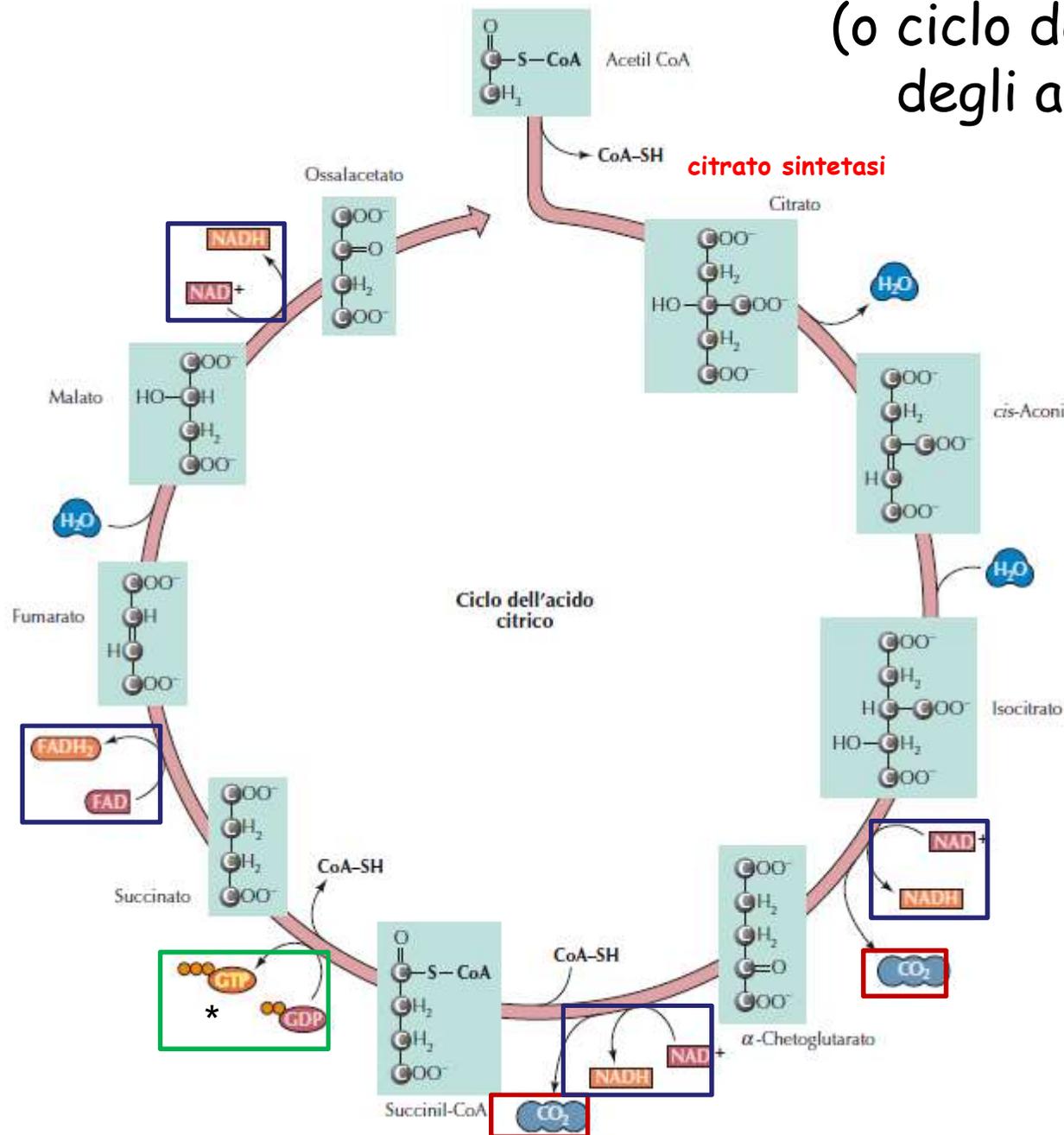
Vietate copia riproduzione e modifiche

Il **ciclo di Krebs**, che ha luogo all'interno dei mitocondri, porta alla completa ossidazione degli atomi di carbonio dei gruppi acetile convertendoli in **CO₂**

L'energia di ossidazione viene utilizzata per produrre molecole di **NADH e FADH₂**

Il ciclo di Krebs

(o ciclo dell'acido citrico o ciclo degli acidi tricarbossilici)



* Un legame fosfato ad alta energia viene trasferito al GDP per formare GTP che viene direttamente utilizzato per sintesi di una molecola di ATP

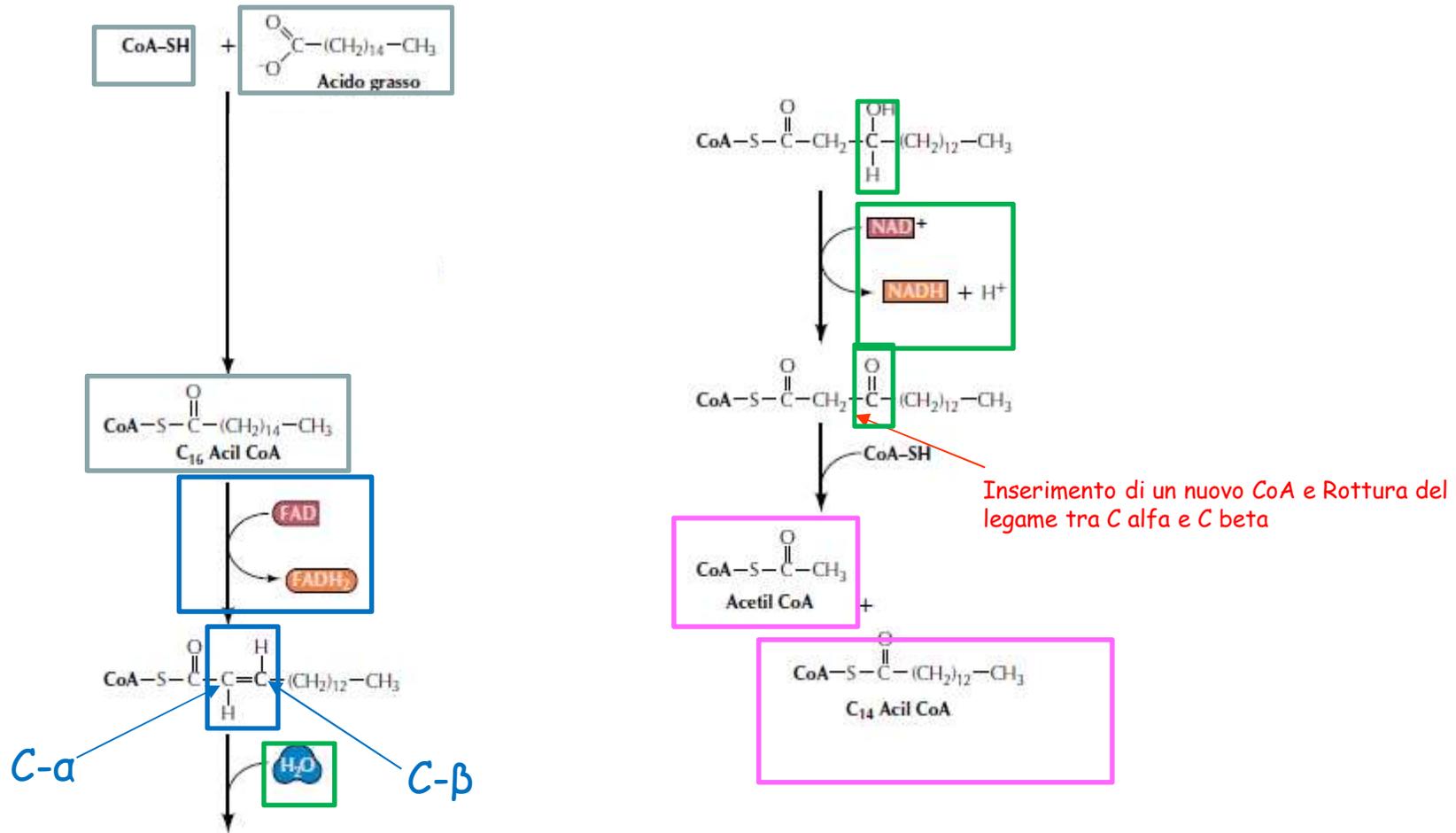
Resa di un ciclo di Krebs:
1 ATP
3 NADH (+1 NADH)
1 FADH₂

X2

riproduzione e modifiche

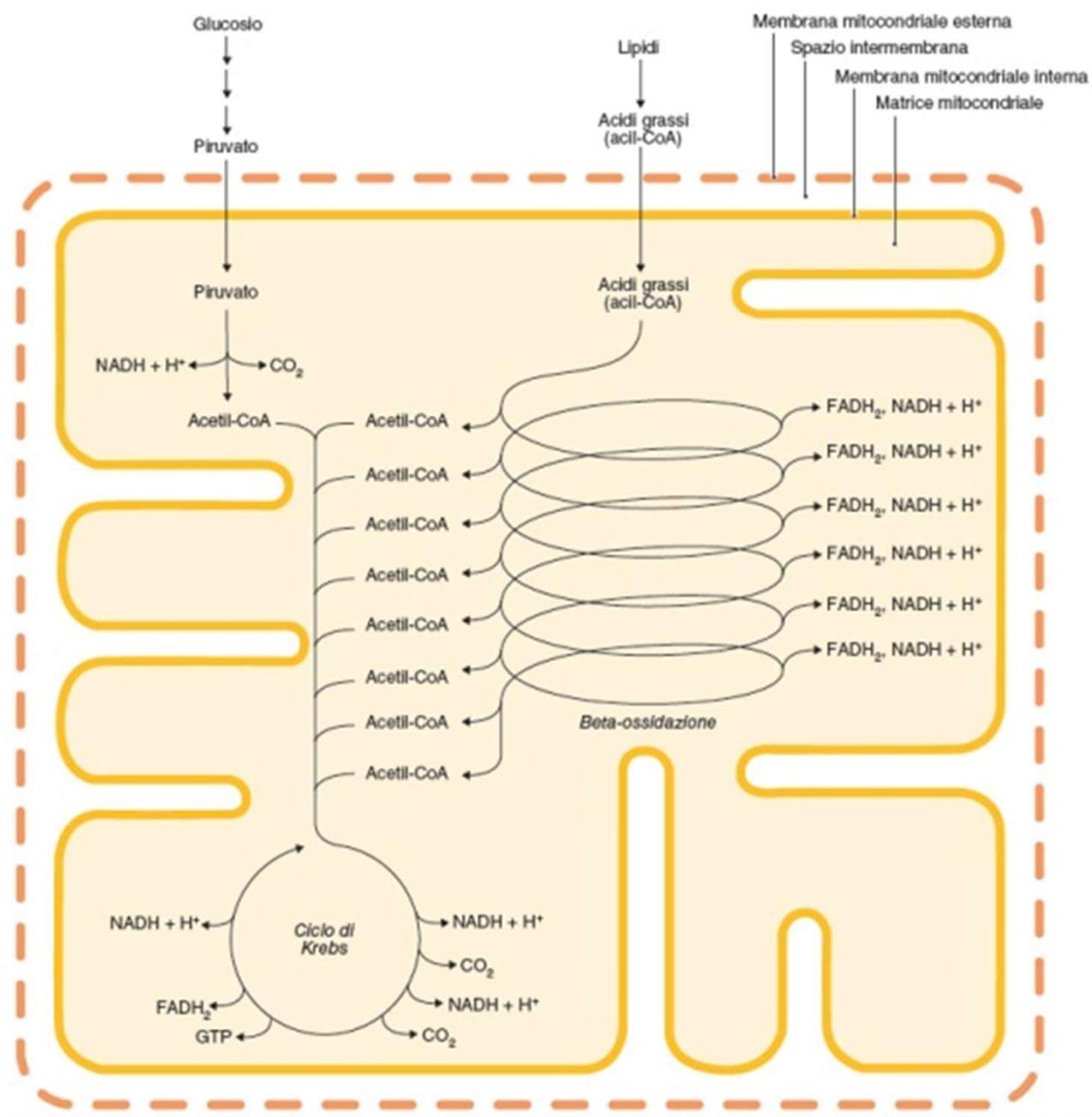
Altri catabolismi possono
fornire gli ingredienti del
ciclo di Krebs

Beta-Ossidazione degli acidi grassi

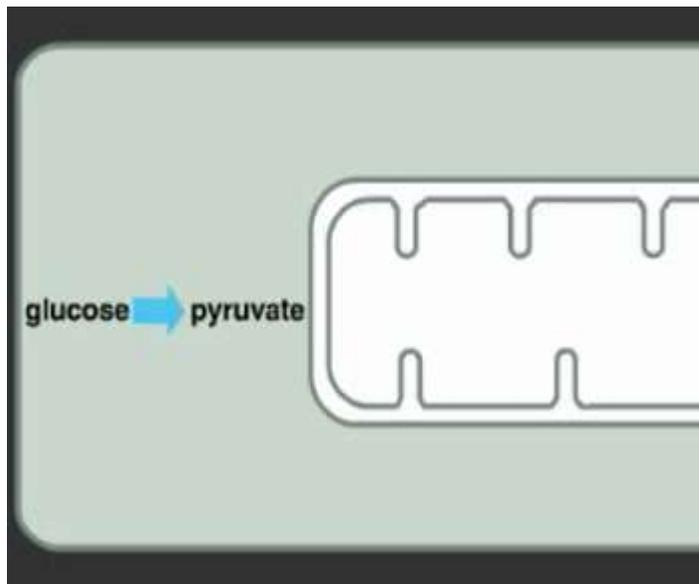


Gli acidi grassi vengono accorciati in un processo progressivo (2 C per volta) a formare Acetil CoA che poi entra nel ciclo di Krebs

Vietate copia riproduzione e modifiche



idifiche



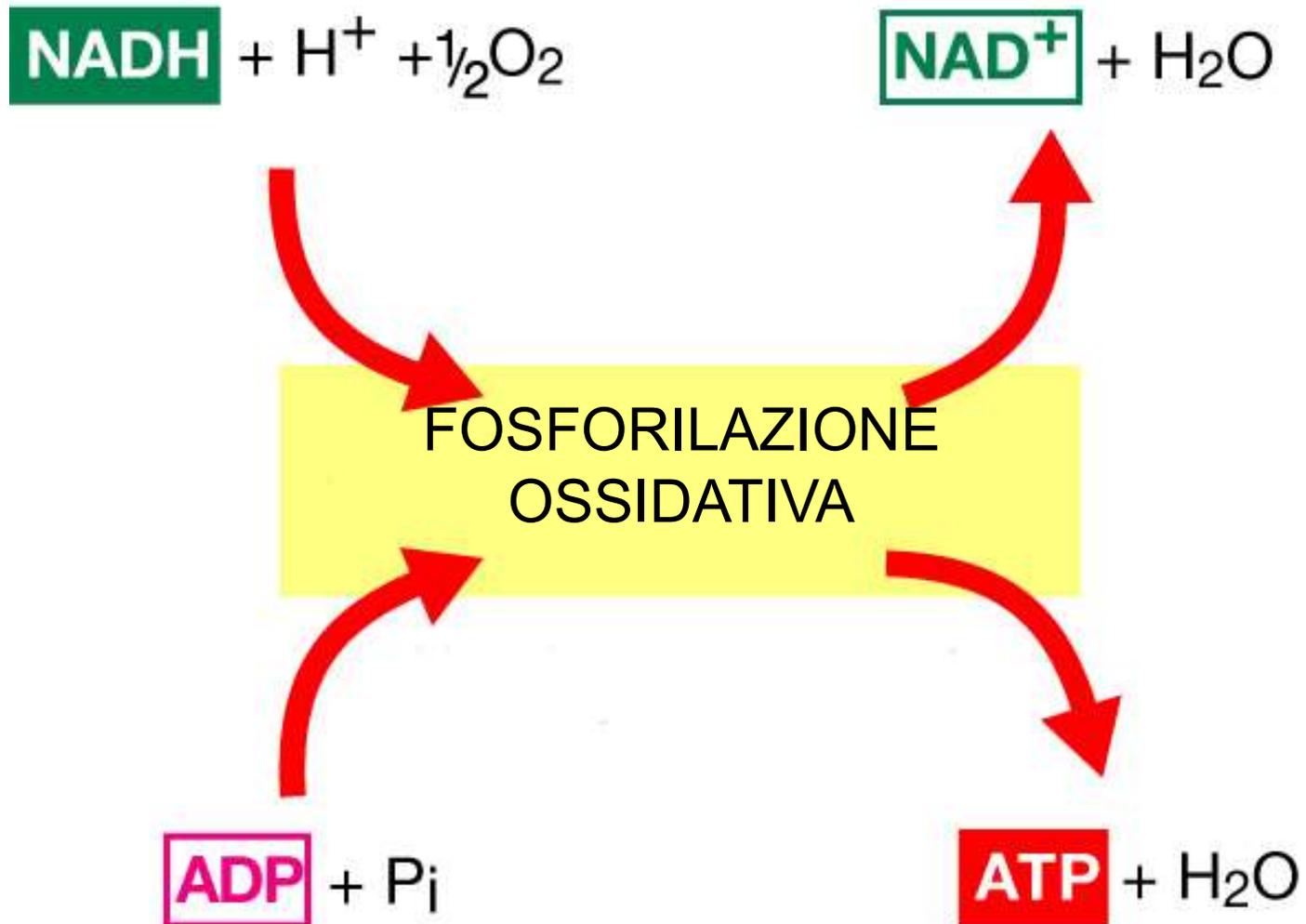
Vietate copia riproduzione e modifiche

Quindi...

il ciclo di Krebs (in cui sono entrati gli Acetil-CoA derivati dalla decarbossilazione dell'acido piruvico o dalla beta ossidazione degli acidi grassi) ha prodotto **NADH + H⁺** e **FADH₂**.

Vietate copia riproduzione e modifiche

Gli elettroni trasportati dal NADH e dal FADH₂ sono alla fine usati per ridurre ossigeno ad acqua, reazione altamente esoergonica.



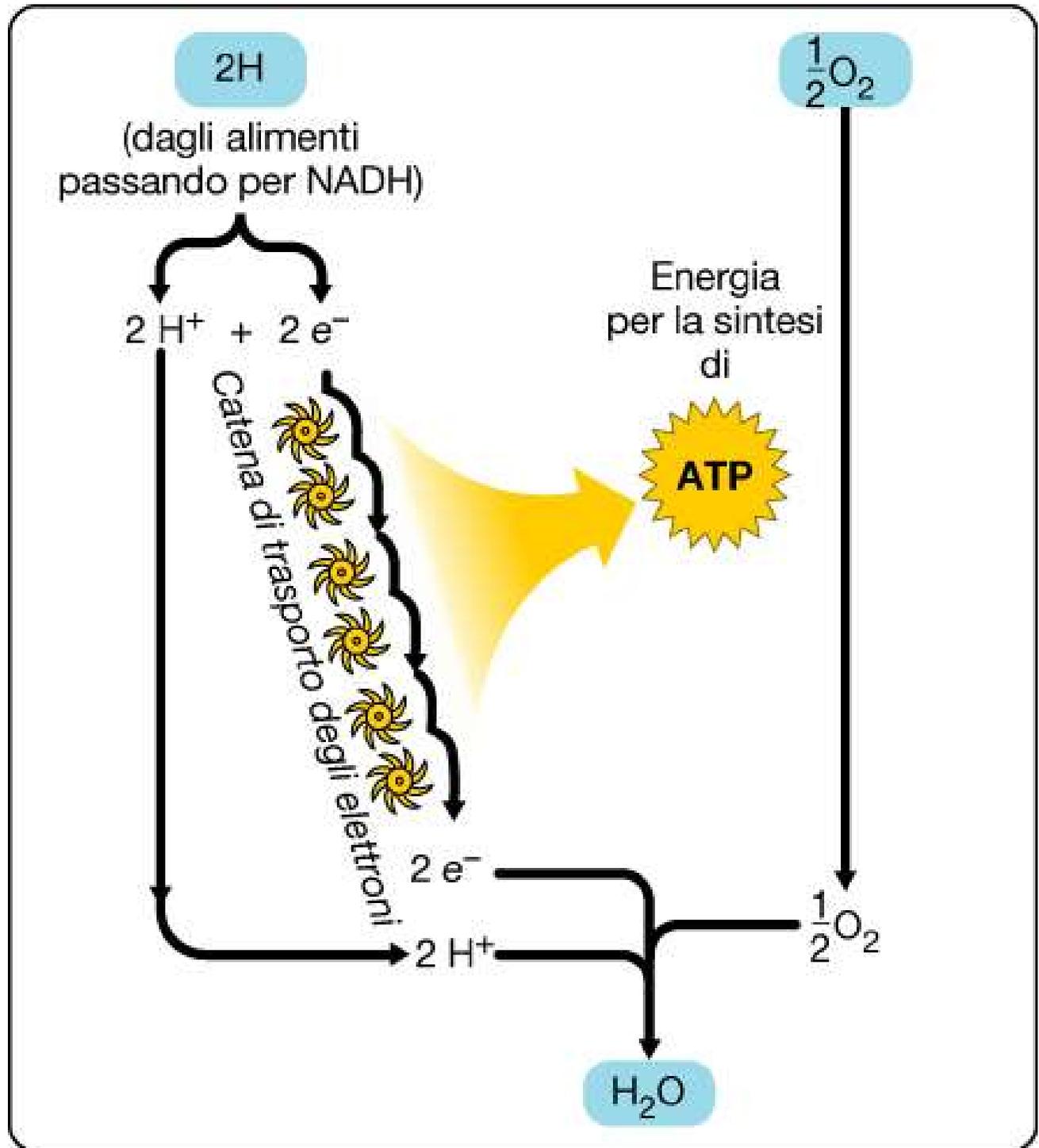
L'energia di ossidazione del NADH viene convertita in energia di legami fosfato dell'ATP

Vietata copia riproduzione e modifiche

La fosforilazione ossidativa avviene in diversi passaggi

Vietate copia riproduzione e modifiche

Nella respirazione la "caduta" di elettroni avviene in più tappe permettendo all'energia di ossidazione del NADH e del FADH₂ di essere rilasciata gradualmente.



Ogni tappa è costituita dal trasferimento degli elettroni da un complesso proteico situato sulle creste mitocondriali ad un altro. Ogni passaggio libera una certa quota di energia.

I trasportatori che costituiscono la catena respiratoria sono localizzati nella membrana mitocondriale interna e comprendono:

Citocromi

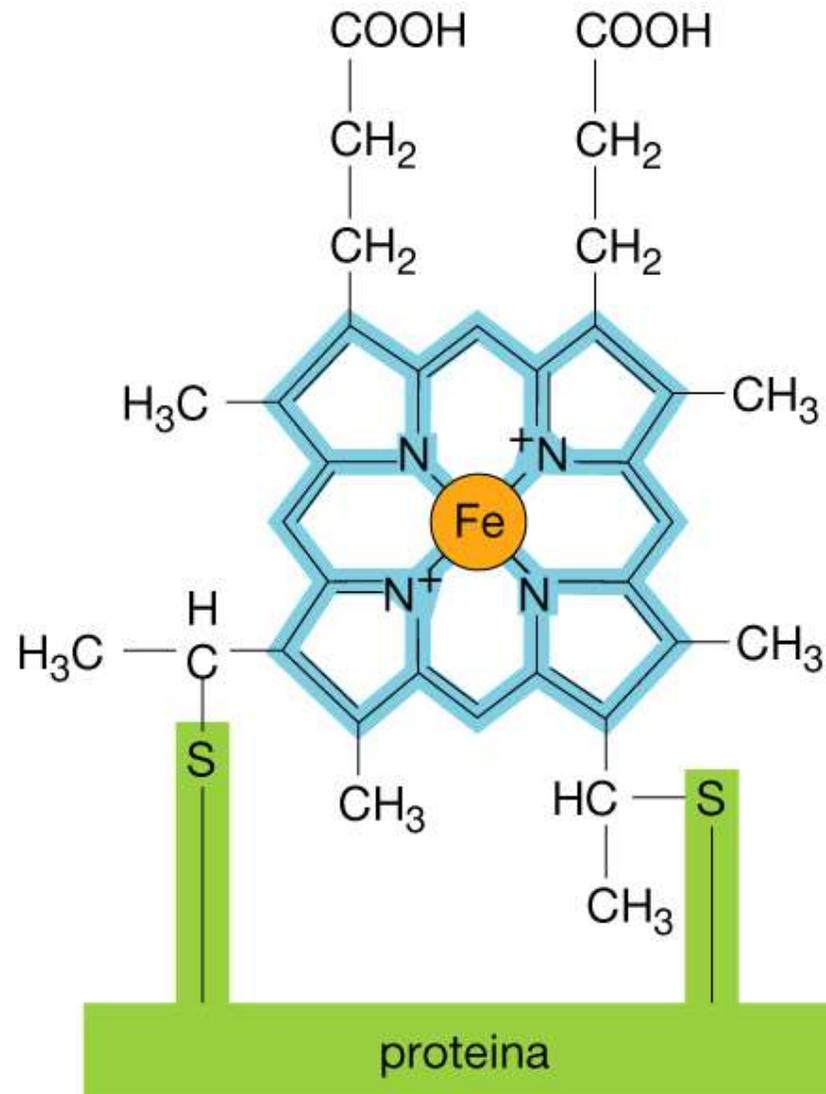
Proteine ferro-zolfo

Flavoproteine

Citocromi contenenti rame

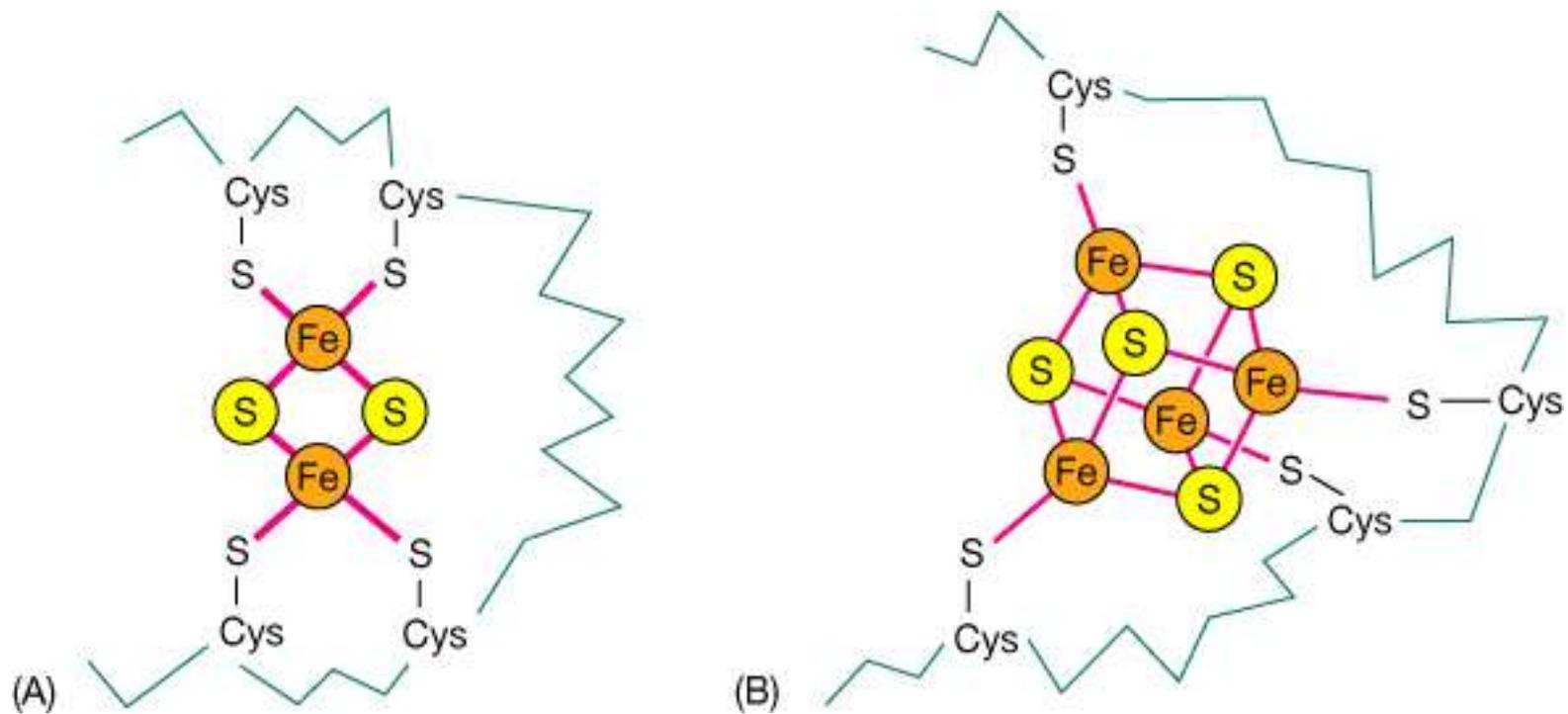
Proteine contenenti gruppi prostetici che si ossidano e riducono reversibilmente

Ubichinone



Nei **citocromi** il gruppo trasportatore di elettroni è il gruppo **eme**

Vietata copia riproduzione e modifiche



Nelle **proteine ferro-zolfo** i gruppi trasportatori di elettroni sono i **centri ferro-zolfo**

Vietata copia riproduzione e modifiche

La maggior parte dei trasportatori sono organizzati in grossi complessi proteici:

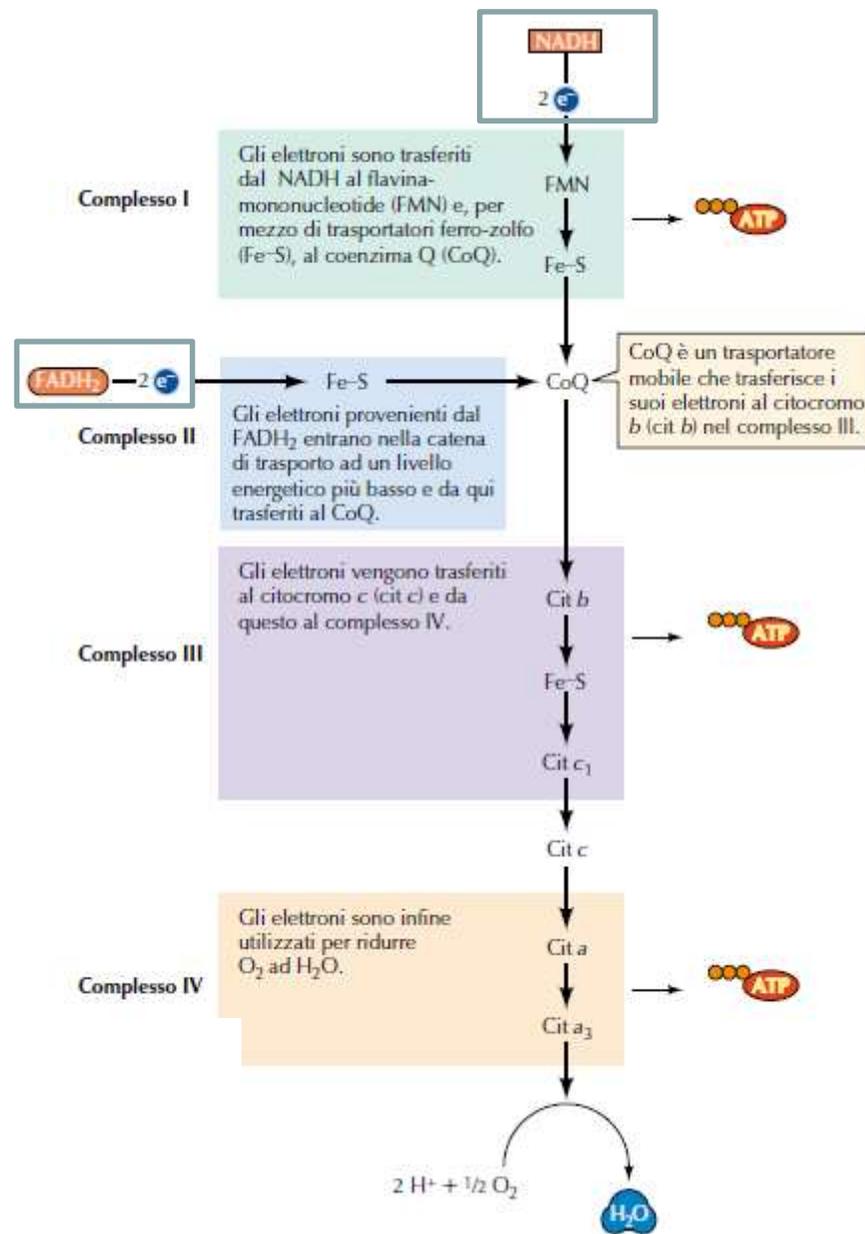
Compl. I = 42 polipeptidi

Compl. II = 4 "

Compl. III = 11 "

Compl. IV = 13

L'energia liberata durante il trasporto degli elettroni da un complesso proteico all'altro è utilizzata per formare ATP



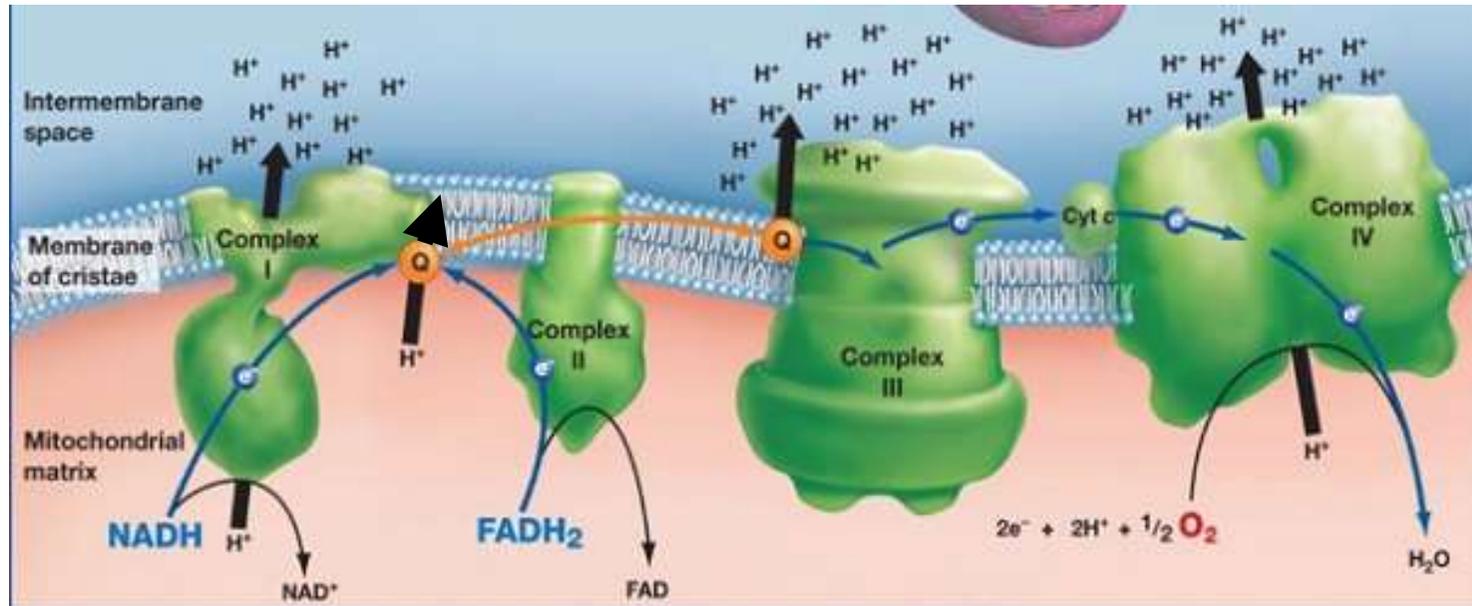
Catena di trasporto degli elettroni e resa energetica in termini di ATP

L'energia liberata dal trasporto degli elettroni provenienti da una molecola di NADH è sufficiente alla formazione di tre molecole di ATP.

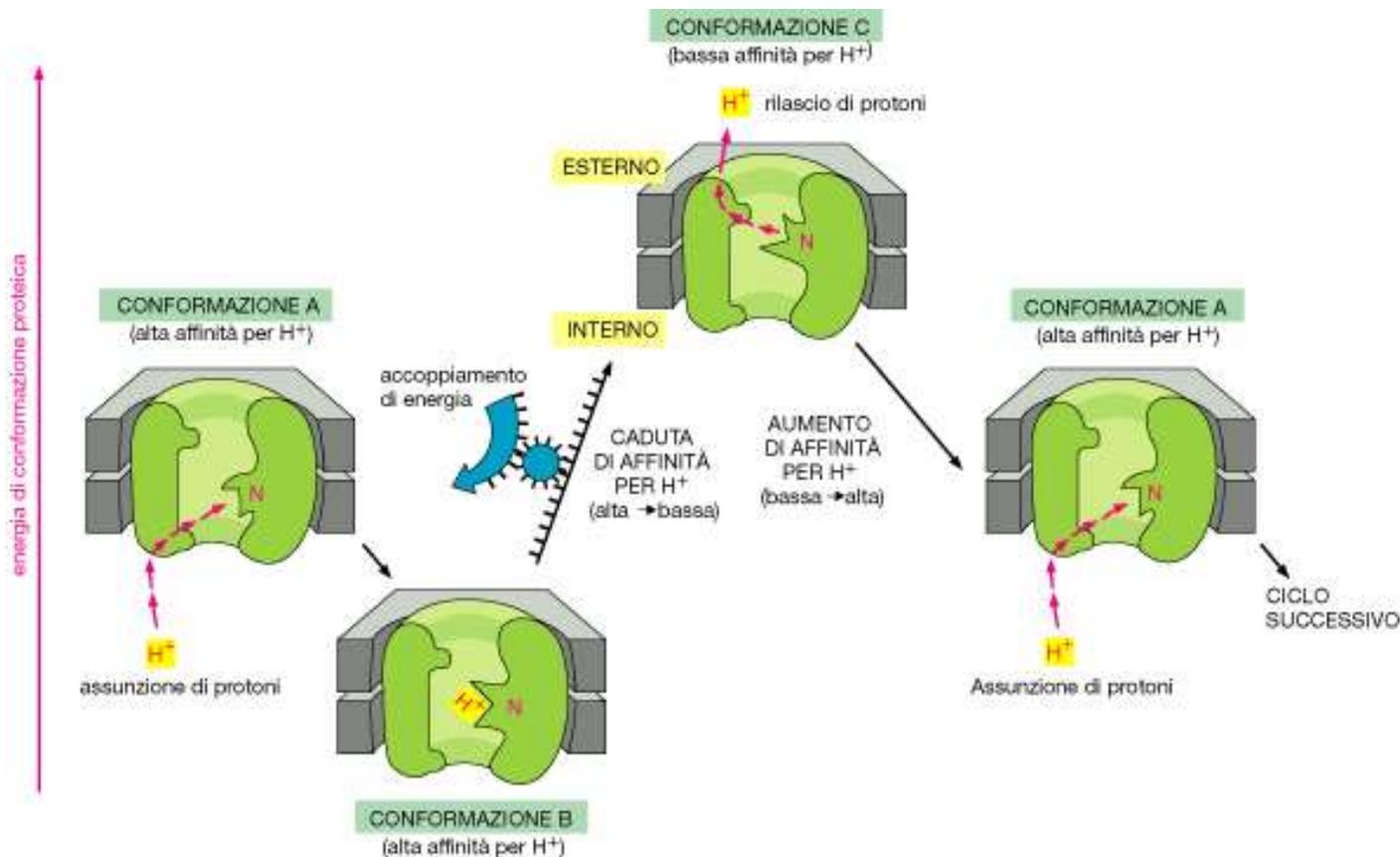
L'ossidazione di ogni molecola di FADH₂ permette la formazione di due molecole di ATP.

In che modo il trasporto degli elettroni è collegato alla sintesi di ATP?

L'energia liberata dal flusso degli elettroni è utilizzata per pompare ioni H^+ attraverso la membrana



Il $FADH_2$ cede i suoi elettroni al complesso II da cui vengono trasferiti al coenzima Q. Questo trasferimento non è associato ad una significativa diminuzione dell'energia libera e quindi non comporta trasferimento di protoni attraverso la membrana a livello del complesso II.



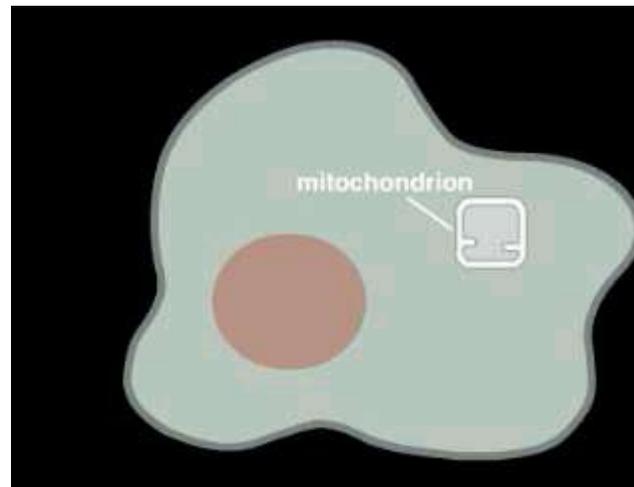
Un modello per il pompaggio degli ioni H^+

Per ogni coppia di elettroni derivati dal NADH sono pompati fuori 10 protoni. Per ogni coppia di elettroni derivati dal FADH sono pompati 6 protoni.

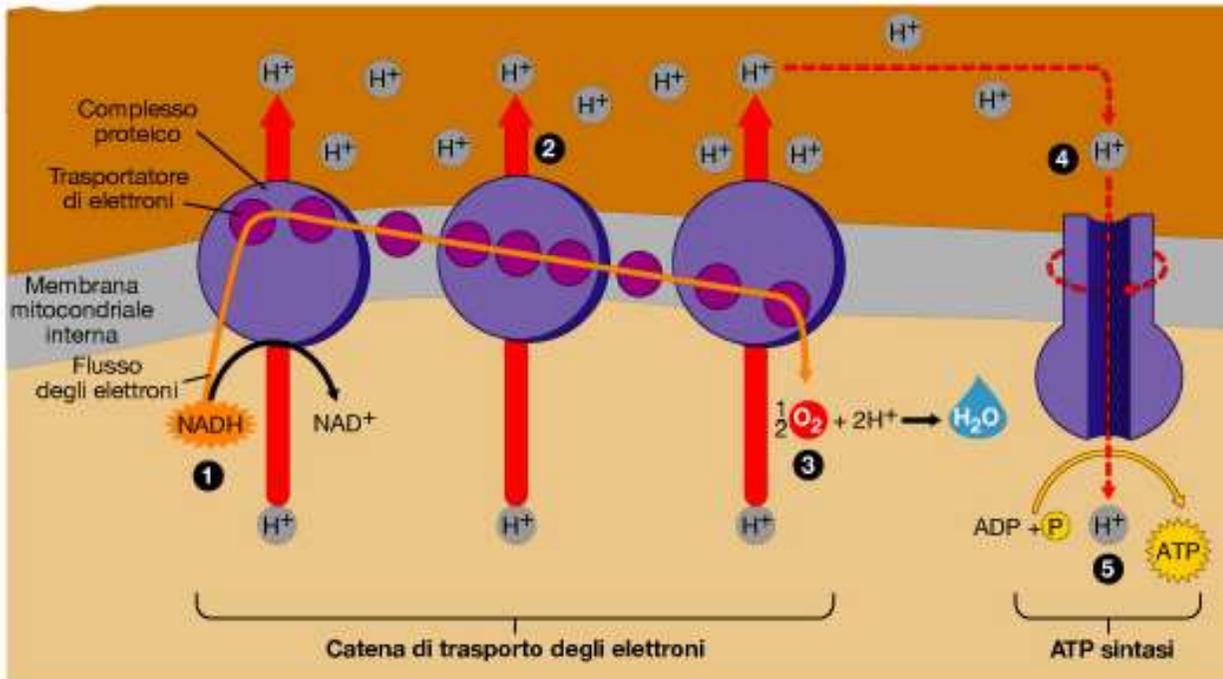
Vietata copia riproduzione e modifiche

Il gradiente protonico è utilizzato dall'**ATP sintasi** per formare ATP

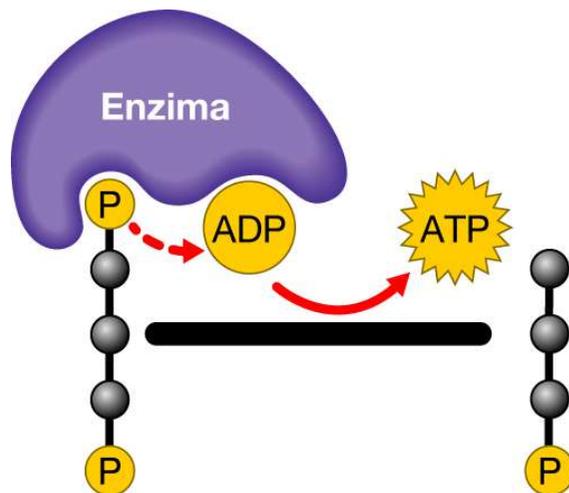
L'**accoppiamento** tra formazione di legami chimici e trasporto di membrana viene definito **chemiosmotico** (alternativo al trasferimento chimico diretto di gruppi ad alta energia)



Vietata copia riproduzione e modifiche



Fosforilazione ossidativa
(da accoppiamento chemio-
osmotico)

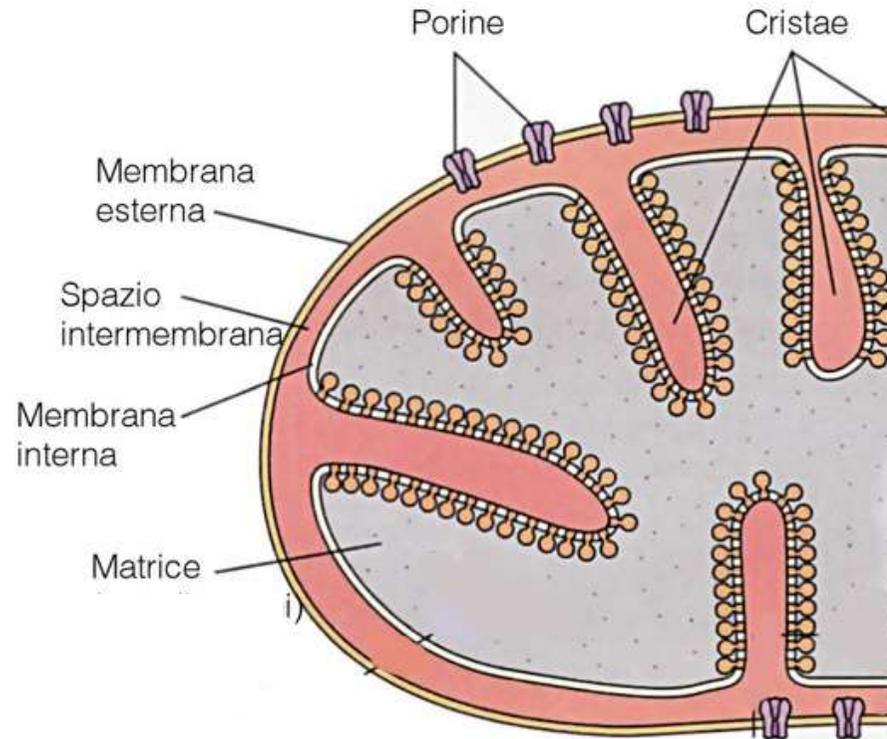


Fosforilazione a livello del substrato
(da trasferimento chimico diretto di gruppi ad
alta energia)

avviene in due tappe della glicolisi e in una tappa
del ciclo di Krebs

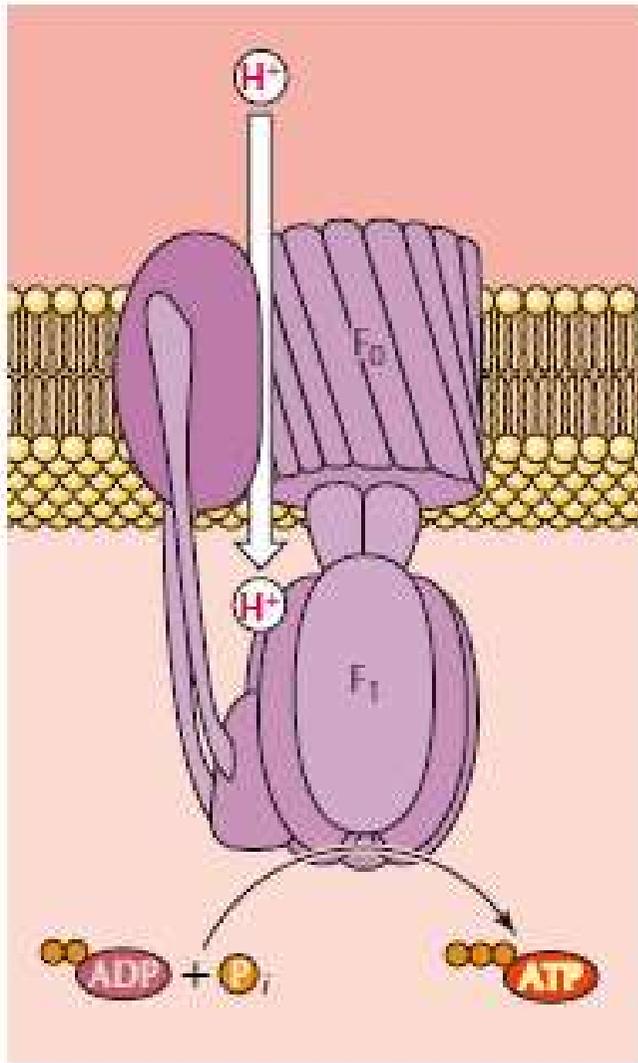
vietata copia riproduzione e modifiche

L'ATP sintasi è un grosso complesso proteico delle creste mitocondriali



Schema di una sezione di un mitocondrio

Vietata copia riproduzione e modifiche



L'ATP sintasi (complesso V della catena respiratoria) consiste di due complessi proteici costituiti da subunità multiple, F₀ e F₁, connesse tra loro da un sottile gambo. F₀ si estende nel doppio strato fosfolipidico formando un canale attraverso cui passano i protoni. F₁ utilizza l'energia libera prodotta dai protoni catalizzando sintesi di ATP.

Vietate copia riproduzione e modifiche

L'ATP sintasi utilizza il gradiente protonico per sintetizzare ATP



Vietate copia riproduzione e modifiche

L'ATP sintasi: una turbina molecolare



Vietate copia riproduzione e modifiche

Il rientro di quattro protoni che attraversano la membrana a livello del complesso FO è necessario a promuovere la sintesi di una molecola di ATP da parte di F1. L'ossidazione di una molecola di **NADH** permette il pompaggio da parte dei complessi I, III e IV di H⁺ sufficienti alla sintesi di **tre molecole di ATP**.

Il **FADH₂**, che entra nella catena a livello del complesso II, produce solo **due molecole di ATP**.

Disaccoppiamento

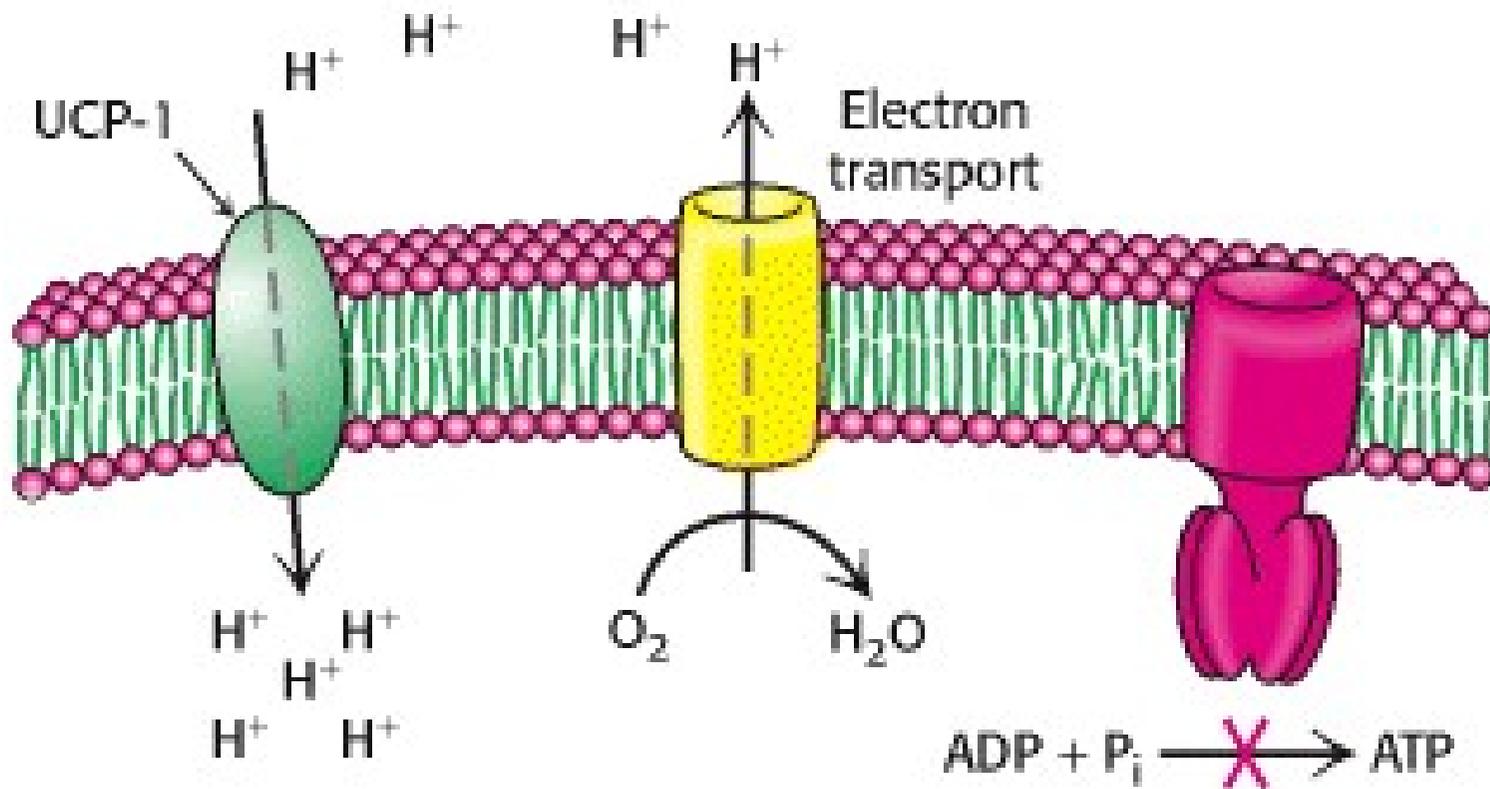
Catena Respiratoria e Fosforilazione Ossidativa possono essere disaccoppiate per produrre calore.

I mitocondri di alcuni tessuti contengono un trasportatore per gli ioni H^+ detto **Termogenina** (proteina disaccoppiante di tipo 1 o UCP1, UnCoupling Protein), che permette il rientro degli ioni senza sintesi di ATP.

L'energia è liberata come calore: **Termogenesi**.

Meccanismo riscontrabile nel grasso bruno degli animali che vanno in letargo, nei neonati e che può essere attivato dal freddo o da ormoni.

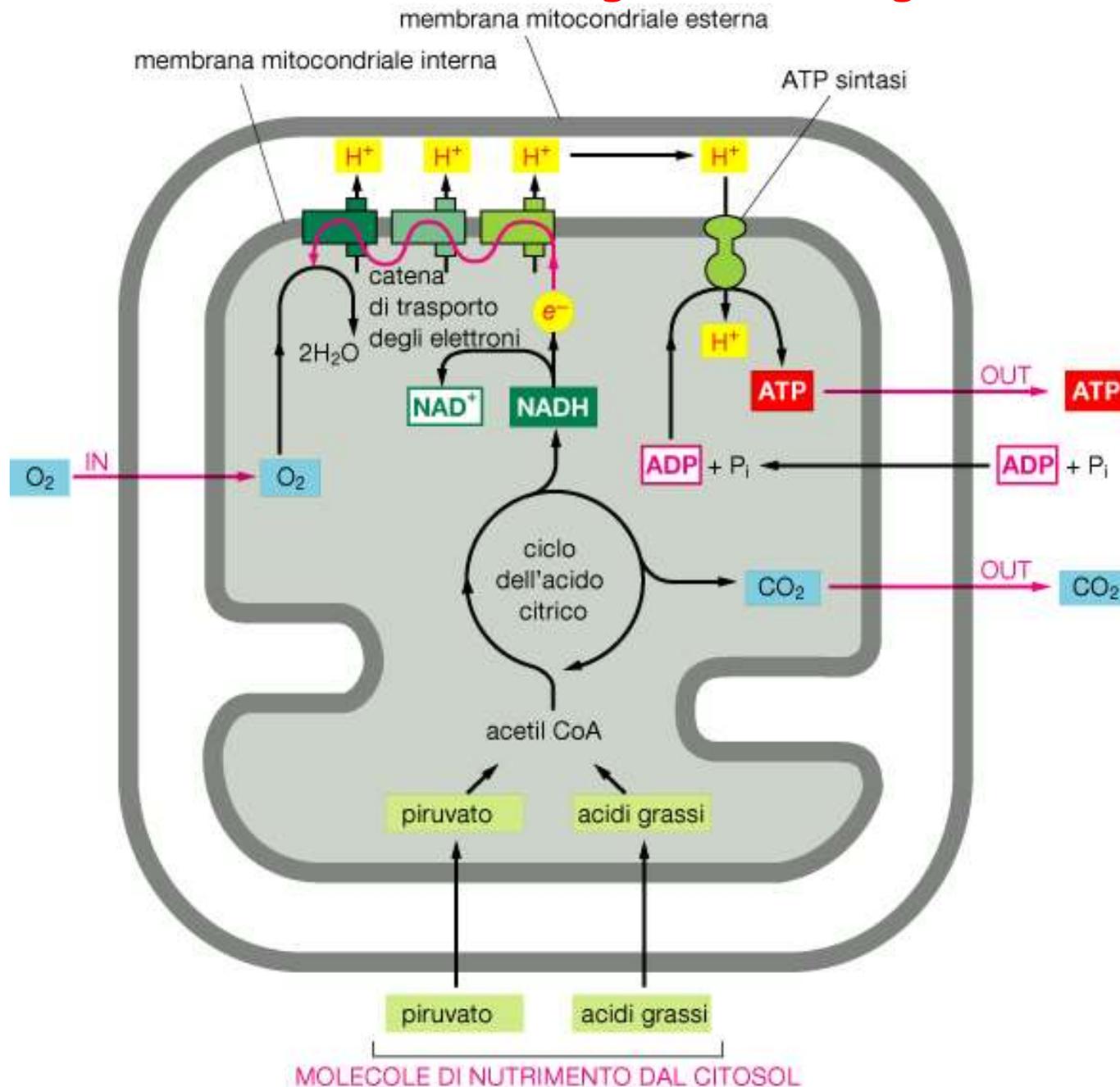
Generazione di calore mediante il disaccoppiamento del trasporto degli elettroni dalla sintesi di ATP



UCP (uncoupling protein) o **termogenina** è presente nei mitocondri del grasso bruno di animali ibernanti e mammiferi neonati ed è attivata in risposta a segnali ormonali

Vietata copia riproduzione e modifiche

Un riassunto del metabolismo che genera energia nei mitocondri



difiche

Resa in termini di ATP della ossidazione completa di una molecola di glucosio:

Glicolisi: 2NADH (6ATP)+2 ATP tot**8 ATP**

Ciclo di Krebs: 4NADH (12 ATP)+1 ATP 15ATP×2
 1FADH₂ (2 ATP) tot**30 ATP**

TOTALE 38 ATP

Il consumo di ATP è elevatissimo

**L'uomo a riposo consuma circa 40 Kg
di ATP al giorno**