

Curs 1 Semestrul II

Facultatea de Medicina Craiova
An universitar 2020-2021

Metabolism oxidativ și bioenergetică

Bioenergetică.

Reacții endergonice, exergonice și cuplate.

Căi generale de transformare a compușilor biologici.

Compuși macroergici.

Căi de sinteză a ATP: fosforilare la nivel de substrat, lanțul respirator și fosforilarea oxidativă.

Clasificarea celulelor/organismelor

- In functie de **forma chimica a carbonului** pe care il folosesc din natura:
 - **Organisme/Celule autotrofe** (Se hrانesc singure)
 - **Organisme/Celule heterotrofe** (Se hrانesc pe seama altor celule/organisme)
 - **Aerobe** (folosesc ca acceptor final de electroni oxigenul)
 - **Anaerobe** (folosesc ca acceptor final de electroni alte molecule)
- In functie de **sursa lor de energie**:
 - **Celule fototrofe** (folosesc ca sursa de energie lumina)
 - **Celule chemotrofe** (folosesc ca sursa de energie reactiile de oxidoreducere)

Organisme autotrofe

- lumea vegetala si cateva microorganisme
- Folosesc **CO₂ ca sursa de carbon**
- Sunt relativ independente

Organisme heterotrofe

- Reprezinta lumea animala
- Tipuri de celule heterotrofe:
 - Celulele animale
 - Cele mai multe microorganisme
- Nu pot utiliza CO₂
- Iși procura **carbonul din mediu într-o formă redusa**, relativ complexă, formată din compuși sintetizați de autotrofe sau de alte heterotrofe (proteinele, lipidele, glucidele)
- Sunt dependente de alte celule
- Catabolismul produsilor exogeni sau a celor endogeni (cu obținere de CO₂ și H₂O) se realizează aerob, cu eliberare de energie
- Energia eliberată în procesele catabolice este folosită în:
 - diverse reacțiile anabolice,
 - în contractia musculară,
 - în transportul activ transmembranar,
 - excitatia nervoasa etc

Bioenergetica

Bioenergetica reprezinta fluxul de energie in cadrul sistemelor biologice

Toate reactiile metabolice din sistemele vii necesita energie

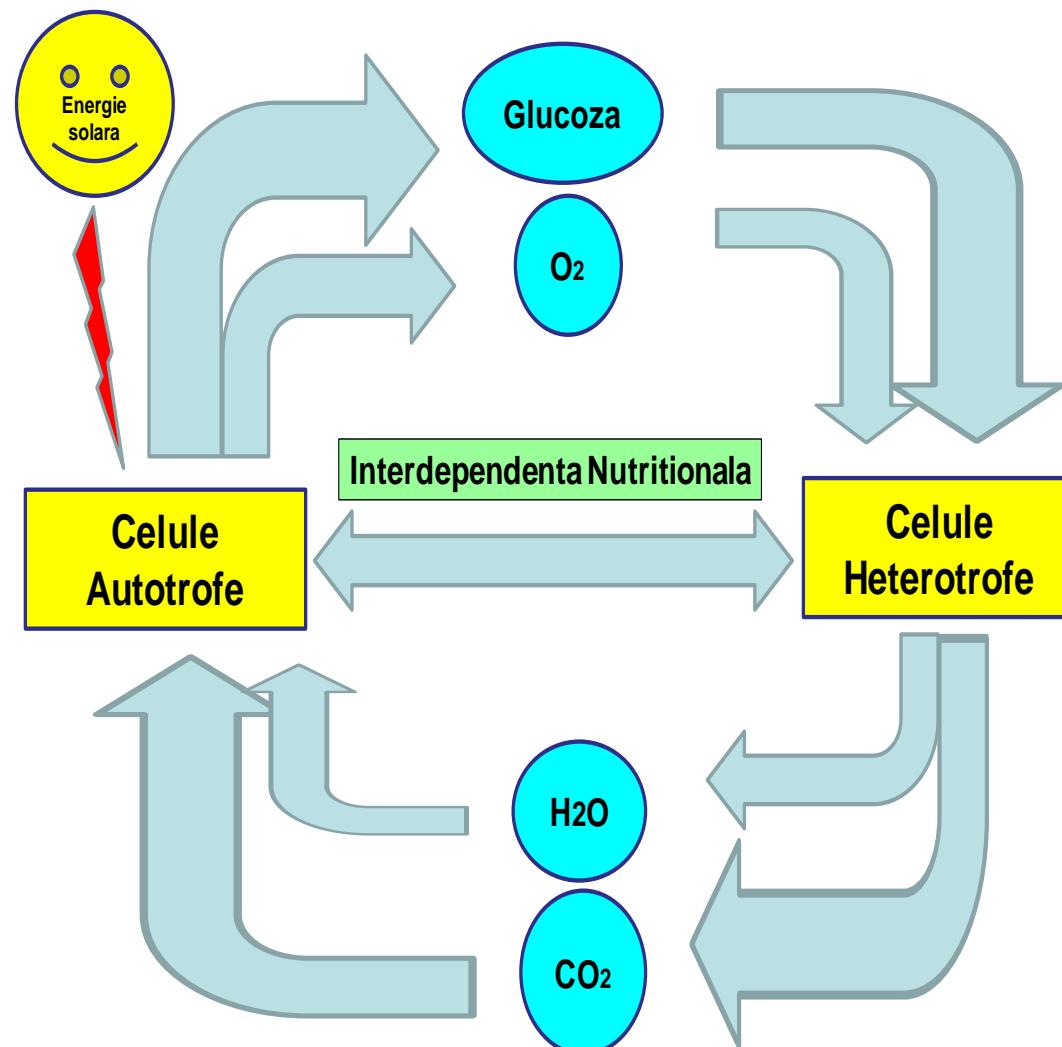
Carbonul este principalul element din constitutia organismelor vii

Radiatia solara este sursa primara de energie

Interdependenta Nutritionala

Ciclul carbonului si oxigenului

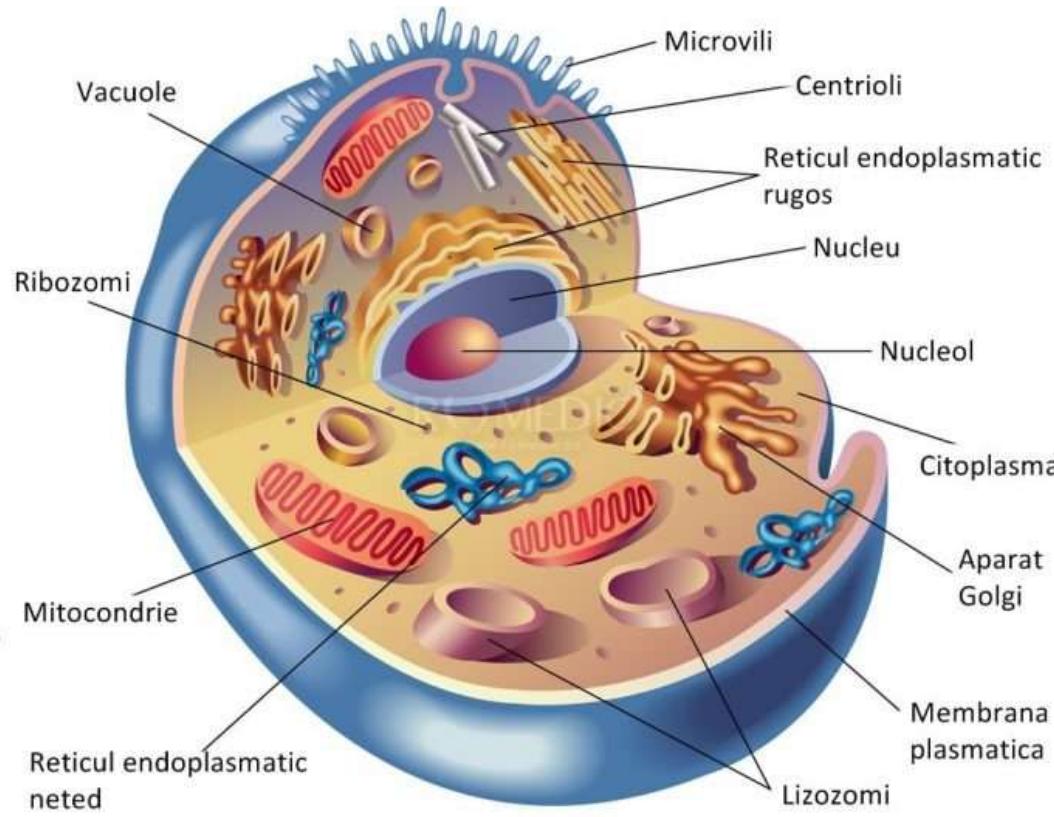
- Celulele autotrofe si cele heterotrofe sunt intr-o relatie de interdependenta nutritionala numita **sintrofie**
- Celulele autotorofe (fotosintetice) produc glucoza si O₂ pornind de la apa si CO₂ din atmosfera, folosind energia solara pe care o transforma in energie chimica
- Celulele heterotrofe folosesc compusii organici produsi de celulele autotrofe ca unitati constituente si combustibil, pe care ii transforma in CO₂ si H₂O
- produsii finali ai catabolismului celulelor heterotrofe (CO₂ si H₂O), sunt folositi de catre celulele fototrofe



Celula umana

- **Numar** celule in organismul uman:
100 bilioane (10^{14}) celule
- **Dimensiunea** celulei este de aprox. **10 μm**
- **Masa** celulei este de aprox **1 nanogram**
- **Compartimente celulare**

- nucleoli
- nucleu
- ribosomi
- vezicule
- reticul endoplasmatic rugos
- reticul endoplasmatic neted
- aparatul Golgi
- citoschelet
- mitocondrie
- vacuole
- citoplasma
- lizozomi
- centrioli



Principiile energetice ale organismelor vii

- Din punct de vedere energetic, organismele vii functioneaza pe baza principiilor termodinamice
- **Principiul I al termodinamicii** se refera la legea conservarii energiei: ***Energia nu se pierde, nu se creaza ci se transforma***
- **Principiul II al termodinamicii** se refera la directia spontana in care decurg procesele fizico-chimice si afirma ca : ***orice proces liber si spontan se produce in directia cresterii entropiei sistemului si a mediului inconjurator.***
- Entropia este o marime care caracterizeaza gradul de dezordine al unui sistem

METABOLISMUL

Metabolismul

- Reprezinta totalitatea reactiilor si proceselor care se desfasoara in organismele vii
- Cuprinde transformarile chimice si energetice din lumea vie
- Deoarece **metabolismul** este alcătuit dintr-o succesiune de reactii (liniare, ciclice sau ramificate) prin mai multi intermediari, poarta numele de **metabolism intermediar**
- In cadrul secentelor metabolice, produsul unei reactii devine substrat pentru urmatoarea reactie din secventa
- Produsii succesivi ai reactiilor metabolice se numesc **metaboliti** sau **metabiliti intermediari**

Functiile metabolismului

- **1. obtinerea energiei chimice** din moleculele de nutrienție sau din energia solară
- **2. sinteza si degradarea biomoleculelor** necesare diferitelor functii celulare

Fazele metabolismului

- Are două aspecte:
 - **1. Catabolism:**
 - Totalitatea reacțiilor/proceselor de degradare a moleculelor nutritive și a constituentilor celulari în substanțe mai simple
 - Este însoțit de eliberarea energiei chimice din structura moleculelor nutritive și înmagazinarea ei în molecule de ATP
 - **2. Anabolism:**
 - Totalitatea proceselor de sinteza din organismele vii
 - Necesașă energie chimică, energie asigurată de ATP generat în fază catabolică

Reactii exergonice, endergonice si cuplate

Reactii exergonice :

Reactii care au loc cu eliberare de energie.

Sunt in general caracteristice proceselor catabolice

Reactii endergonice :

Reactii care au loc cu consum de energie.

Sunt reactii implicate in procesele anabolice si in contractia musculara, gradient de protoni

Reactii cuplate:

Energia libera a reactiei exergonice determina producerea reactiei endergonice

Conditiiile in care are loc cuplarea unei reactii endergonice cu o reactie exergonica sunt:

- unul dintre produsii reactiei exergonice este reactant in reactia endergonica
- cuplarea celor doua reactii se realizeaza printr-un intermediar energetic comun

Catabolismul

Etapa I: Digestia

- Are loc in tractul digestiv
- Macromoleculele sunt degradate la unitatile lor constitutive

Etapa II: Metabolizare completa

-are loc in celula:

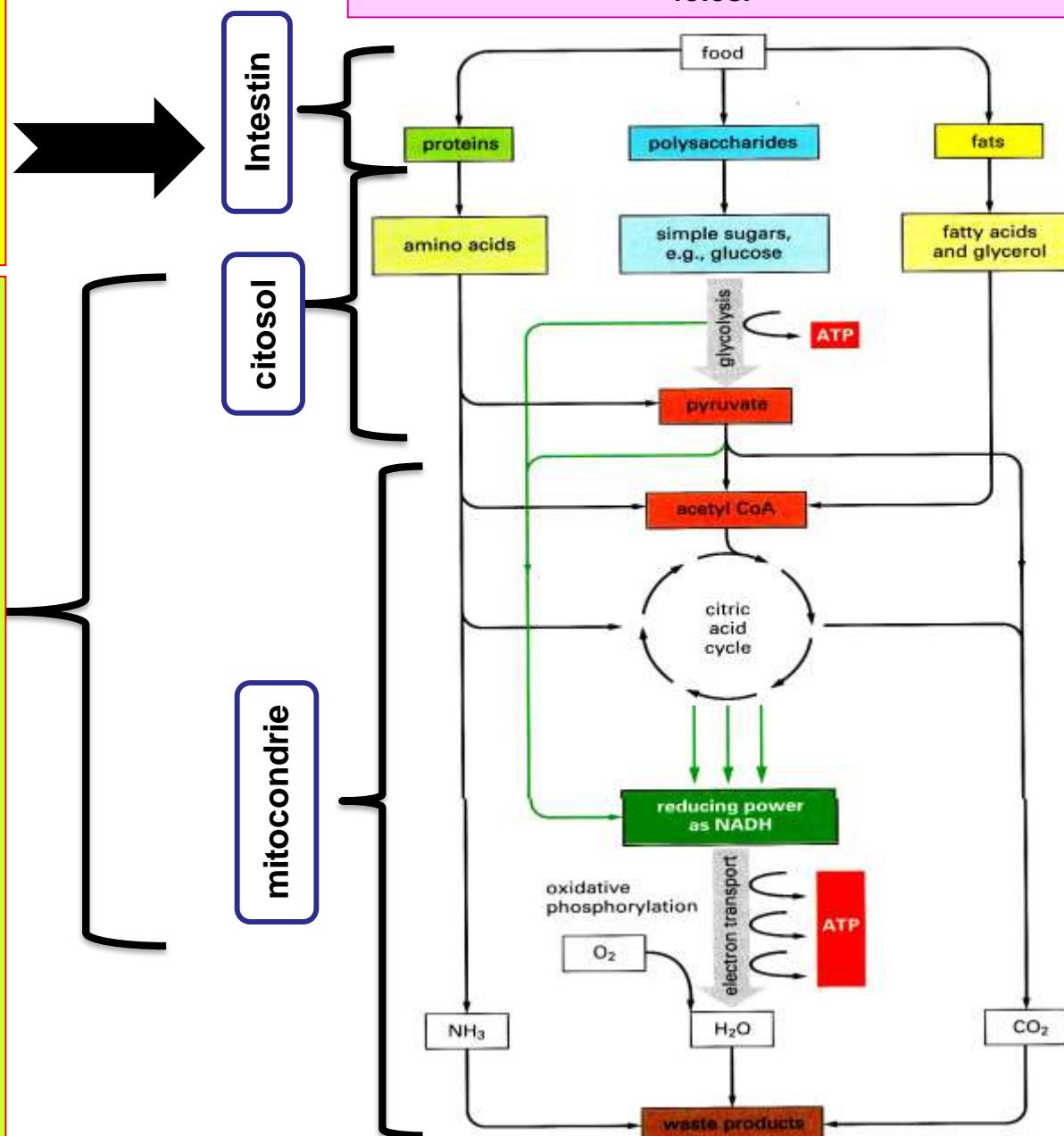
a-in citoplasma:

diferiti metaboliti ai etapei I, dupa ce au intrat in celula, sunt degradati mai departe in intermediari mai simpli

b-in mitocondrie:

produsii intermediari sunt degradati pana la produsi metabolici finali, apa si CO₂, rezultand o cantitate mare de energie, de unde se produce ATP.

Substantele nutritive obisnuite (proteine, polizaharide si lipide) trebuie degradate in molecule mici , inainte ca celulele sa le poata folosi



Etapa I: Digestia

Definitie

Digestia este un proces biochimic și mecanic ce se petrece în tubul digestiv, în cursul căruia alimentele brute sunt transformate în substanțe mai simple pe care apoi organismul le poate absorbi și utiliza în procesele metabolice.

Etapele Procesarii alimentelor

1. Digestia: Macromoleculele din produsele alimentare sunt prea mari pentru a fi absorbite de sistemul digestive, acestea trebuie să fie desfăcute în molecule mici (aminoacizi, zaharuri simple etc.), astfel încât să poată fi absorbite și utilizate de către organism.

Degradarea alimentelor implică două procese:

- **Degradare mecanică:** mestecarea alimentelor.
- **Degradare chimică:** degradare enzimatică a alimentelor.

2. Absorbția: Celulele care alcătuiesc cavitatea digestivă absorb monomerii rezultați din degradarea macromoleculelor (simple zaharuri, aminoacizi etc.), care apoi intră în sânge..

3. Eliminarea Materialele alimentare nedigerate sunt eliminate din organism.

Digestia depinde de doi factori:

- natura alimentelor
- puterea sucurilor digestive

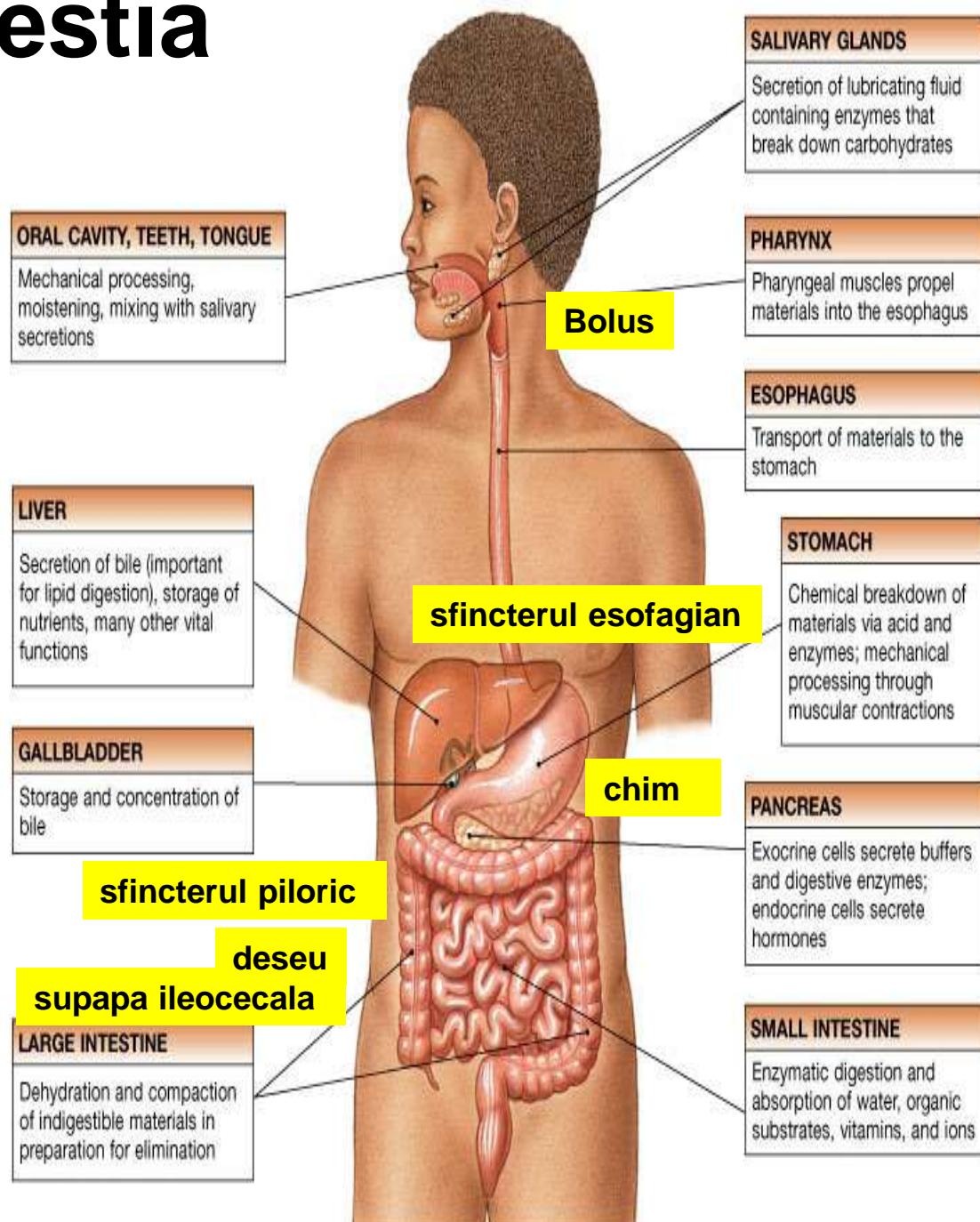
Etapa I: Digestia

Componentele sistemului digestiv:

- 1-cavitatea bucală
- 2-faringe
3. esofag
- 4-stomac
- 5-duoden
- 6-intestin subțire
- 7-intestin gros

Organe anexe:

1. glande salivare
2. ficat
3. vezica biliară
4. pancreas



Etapa II: Metabolizare completa

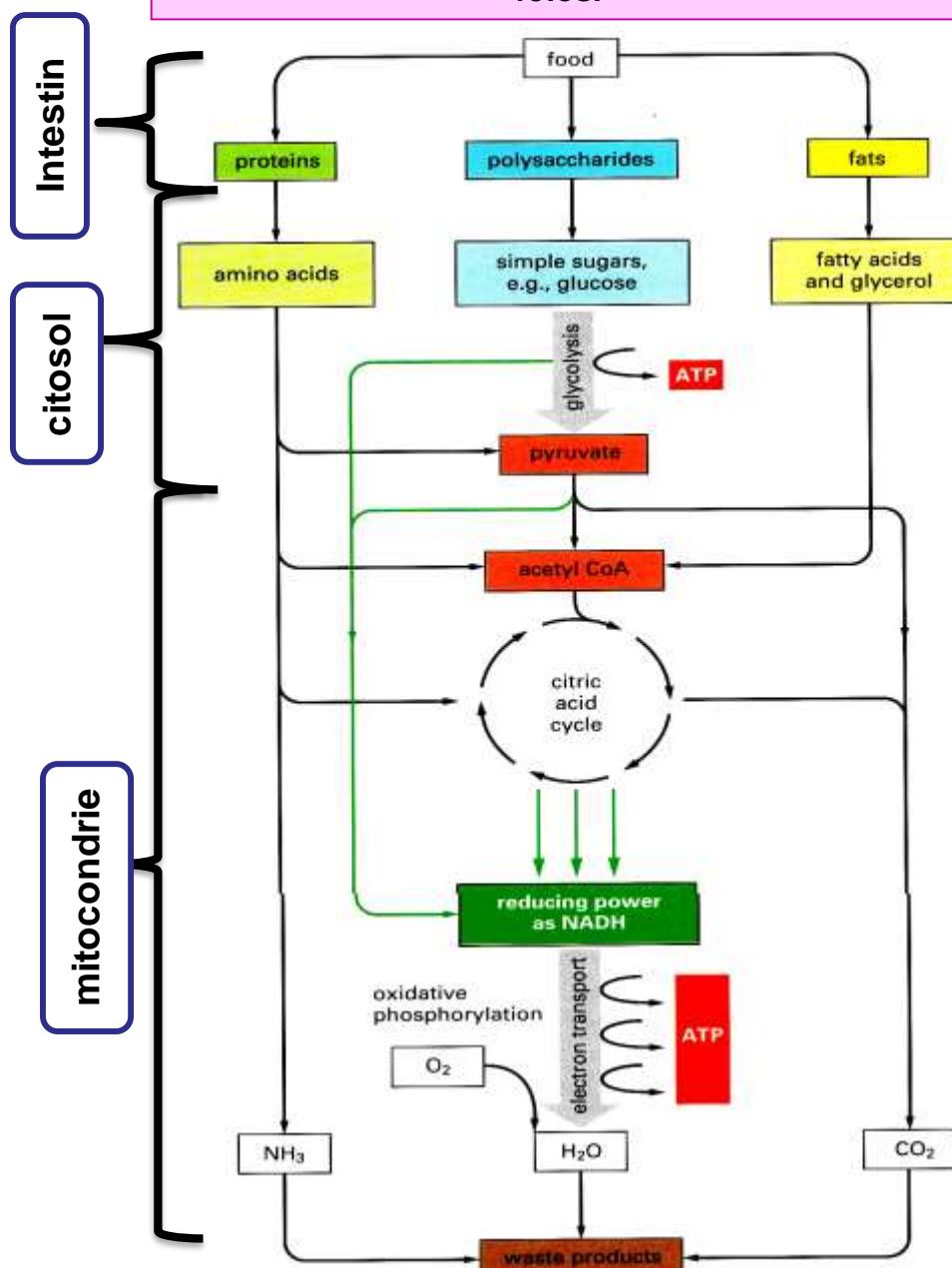
-a

-Are loc in citoplasma, unde diferiti metaboliti ai etapei I, dupa ce au intrat in celula, sunt degradati mai departe in intermediari mai simpli
-Cea mai mare parte din cantitatea de atomi de C si H din glucoza este transformata in piruvat (calea acidului piruvic)

-b

-Are loc in mitocondrie
-Piruvatul trece in mitocondrie unde este transformat in grupari acetyl ale acetil coenzimei A (acetil CoA)
-O cantitate mare de acetil CoA este de asemenea produsa prin oxidarea acizilor grasi
-Gruparea acetyl a acetil CoA este complet degradata la CO₂ si H₂O
-Aproximativ ½ din energia obtinuta din combustia carbohidratilor si lipidelor in CO₂ si H₂O este folosita in reactia endergonica de obtinere a ATP din ADP (Pi+ADP=ATP), restul de energie de combustie este eliminata in mediu sub forma de caldura, producand dezordine prin cresterea entropiei

Substantele nutritive obisnuite (proteine, polizaharide si lipide) trebuie degradate in molecule mici , inainte ca celulele sa le poata folosi



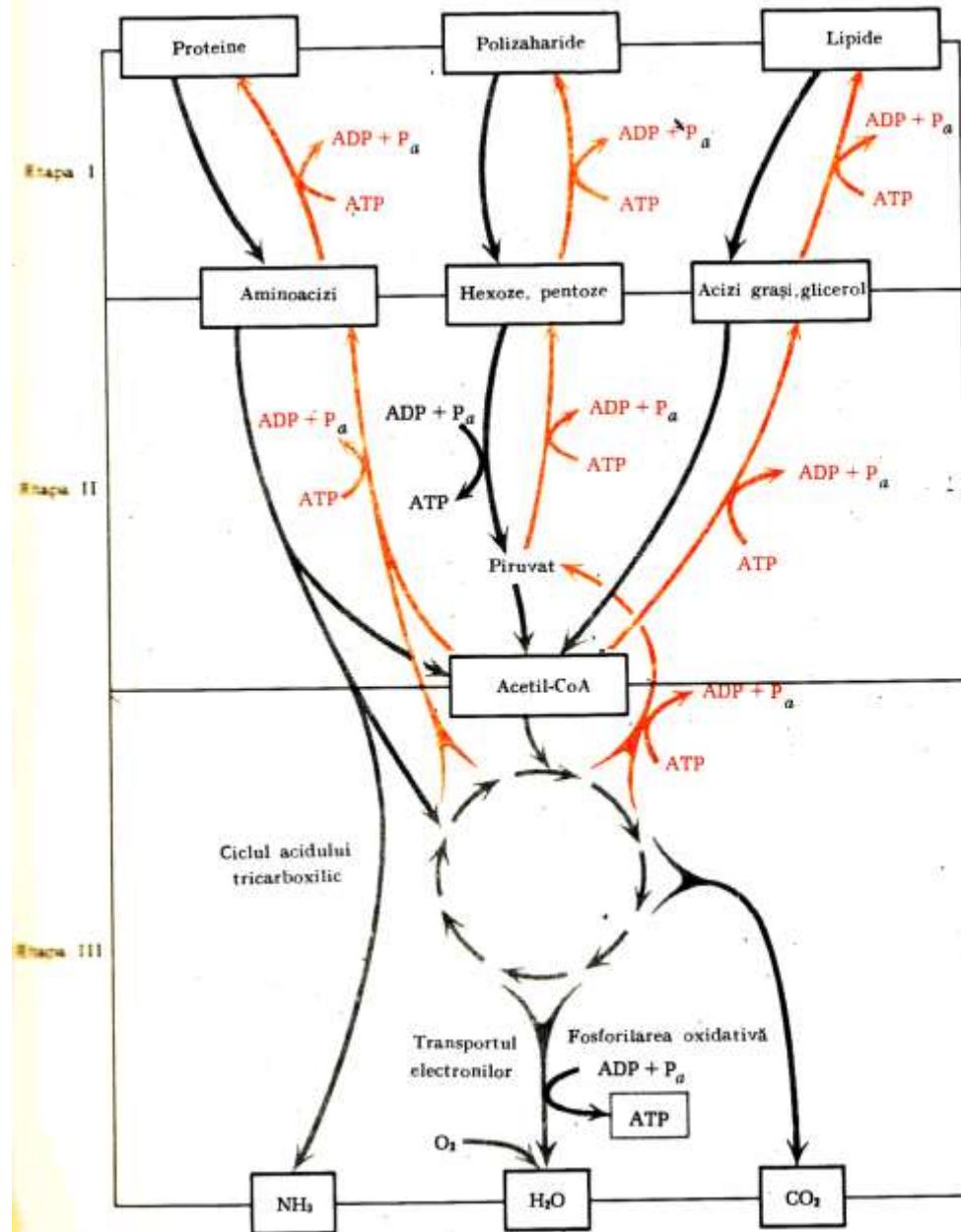
Cai anabolice

Biosinteza macromoleculelor biologice are loc in trei etape

Etapa III: elementele costitutive sunt asamblate in macromolecule

Etapa II: precursorii sunt transformati in elemente costitutive

Etapa I: se formeaza molecule mici ale precursorilor



Anabolism versus Catabolism

- Catabolismul este **convergent**: caile catabolice au puncte de plecare diferite, care in final converg intr-o cale comuna
- Anabolismul este **divergent**: porneste de la o cale comuna, apoi se ramifica in cai metabolice diferite
- Cele doua procese sunt **distincte**
 - Calea de sinteza si cea de degradare nu se produc dupa aceleasi reactii metabolice
 - Intr-o celula pot avea loc simultan cai metabolice opuse la care participa mecanisme de control independente
- Sevente metabolice diverse sunt **segregate spatial**
 - ex: degradarea si sinteza anumitor compusi biochimici are loc in compartimente cellulare diferite
 - Compartimentarea cailor metabolice opuse se realizeaza in scopul maximizarii economiei cellulare

Compuși macroergici

Conținutul în energie liberă (kcal/mol) corespunzătoare hidrolizei unor compuși macroergici

- Compuși macroergici reprezinta un grup de biomolecule specializate care pot transfera **gruparea fosfat** catre alti compusi care au ΔG^0 mai mica.
- Acet fenomen se numeste **“Potential de Transferare a grupararii fosfat”**

Compuși macroergici sunt implicați în bilanțul energetic în toate tipurile de celule vii, fiind susceptibili la hidroliză, în urma careia eliberează o cantitate mare de energie (minim 7 kcal/mol).

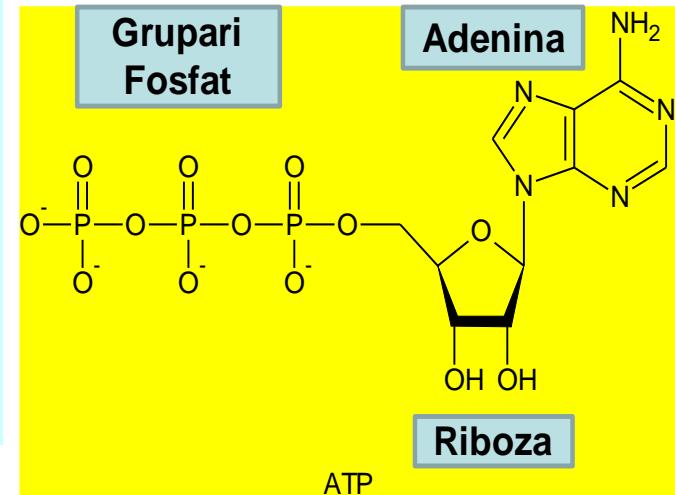
	ΔG^0 (kcal/mol)
• Acid fosfoenolpiruvic	-14,8
• Carbamil-fosfat	-12,3
• Acid 1,3-bisfosfogliceric	-11,8
• Creatin-fosfat	-10,3
• Acil-CoA	-7,5
• ATP \longrightarrow ADP + P _i	- 7,3

Sistemul Adenilat

Un rol important ca furnizor de energie pentru procesele biochimice îi are **sistemul adenilat** care cuprinde

adenozintrifosfatul-ATP,
adenozindifosfatul-ADP și
adenozinmonofosfatul-AMP

Sistemul adenilat funcționează în prezență ionilor de Mg²⁺ și a fosfatului anorganic (Pi sau Pa)



- Molecula de ATP contine doua legaturi macroergice , **legaturi tip anhidrida** (in ATP si ADP), care se pot scinda in doua trepte cu eliberare de energie:

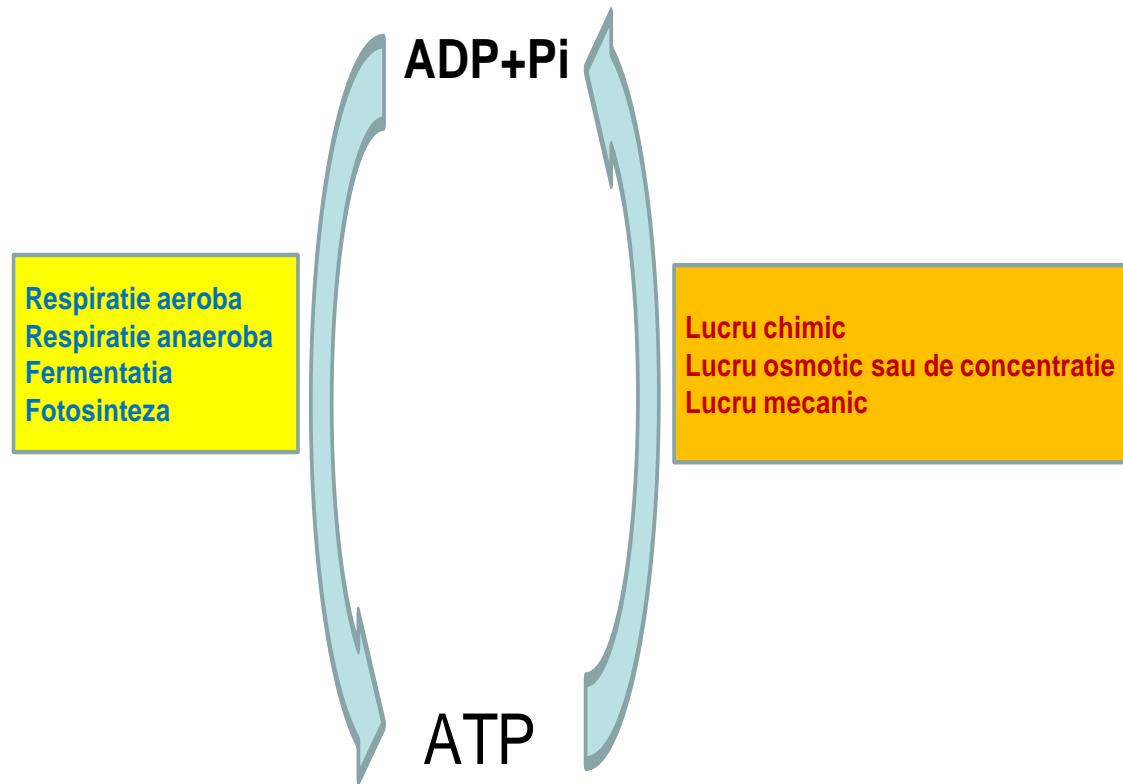


- In AMP, acidul fosforic se leaga de riboza printr-o **legatura esterica**, aceasta legatura nu este macroergica, scindarea ei in organism fiind catalizata **enzimatic** iar energia eliberata este mai mica decat in cazul legaturilor dintre gruparile fosfat din ATP si ADP (3,4 Kcal/mol)

Ciclul ATP

- Molecula de ATP are o functionare ciclica in procesele metabolice, fiind un transportor de energie chimica de la reactiile catabolice la cele anabolice.
- Energia chimica se transfera catre produsii cu energie mica prin hidroliza gruparii fosfat, cu obtinere de ADP.
- Molecula de ADP se transforma la randul ei in ATP printr-o serie de reactii de fosforilare care folosesc energia eliberata din procesele metabolice de degradare

Respiratia Celulara genereaza ATP
Lucrul Cellular se produce cu consum de ATP



Caile de sinteza a ATP

- Sinteza ATP se realizeaza in urma reactiilor catabolice exergonice aerobe sau anaerobe din organismele vii.
 - A. Mecanismul anaerob** de sinteza a ATP este numit **“Fosforilare la nivel de substrat”**
 - B. Mecanismul aerob** de sinteza a ATP se realizeaza prin **“Catabolismul oxidativ (respiratia celulara)”**

A. Fosforilare la nivel de substrat

- **Fosforilare la nivel de substrat** (Mecanismul anaerob)
- Sinteza ATP prin mecanism anaerob este catalizata de **kinaze** (specificitate absoluta pentru substrat) si are randament mic
- In reactiile metabolice din organism exista in totalitate 3 kinaze,
 - Doua kinaze care catalizeaza doua fosforilari la nivel de substrat **in glicoliza**
 - O kinaza care catalizeaza o reactie de fosforilare la nivel de substrat din **ciclul Krebs**
- se produce atunci cand energia eliberata intr-o reactie metabolica exergonica a unei sechente degradative este folosita imediat pentru producererea de ATP din ADP

A. Fosforilare la nivel de substrat

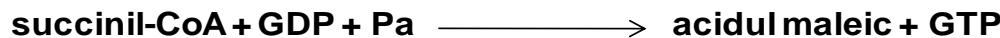
1. Transformarea acidului 1,3-bisfosfogliceric in acid 3-fosfogliceric



2. Transformarea acidului fosfoenolpiruvic in acid piruvic



3. Decarboxilarea oxidativa a acidului alfa-cetoglutaric

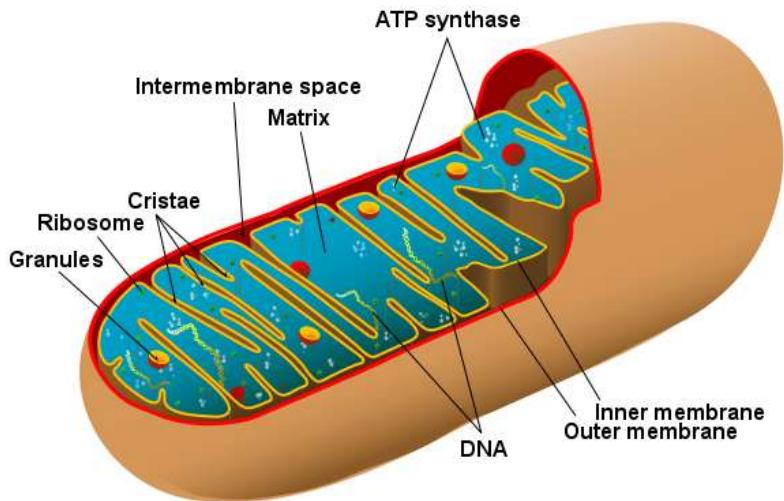


B. Respiratia celulara

- **Catabolismul oxidativ (respiratia celulara)** reprezinta degradarea acidului piruvic pana la CO₂ si H₂O cu eliberare de energie.
- Respiratia celulara incepe cu o serie de reactii numite Ciclul Krebs si se termina cu **fosforilarea oxidativa**.
- Respiratia celulara are loc in mitocondrie si include urmatoarele etape:
 - 1. Ciclul Krebs
 - 2. Lantul respirator sau lantul transportorilor de hidrogen si electroni
 - 3. Fosforilarea oxidativa

Mitocondria

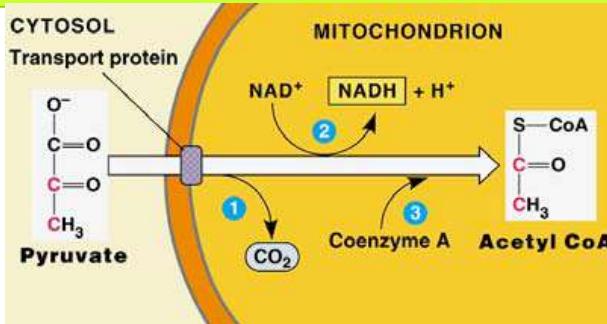
- Una dintre cele mai importante componente din citoplasma celulară:
- Sursa de energie a celulei
- Conțin enzimele oxido-reducătoare necesare respirației celulare
- Respirația produce energia necesară organismelor, înmagazinată în ATP.
- Mitocondriile au material genetic propriu- ADN mitochondrial- care conține informația genetică pentru sinteza enzimelor respiratorii



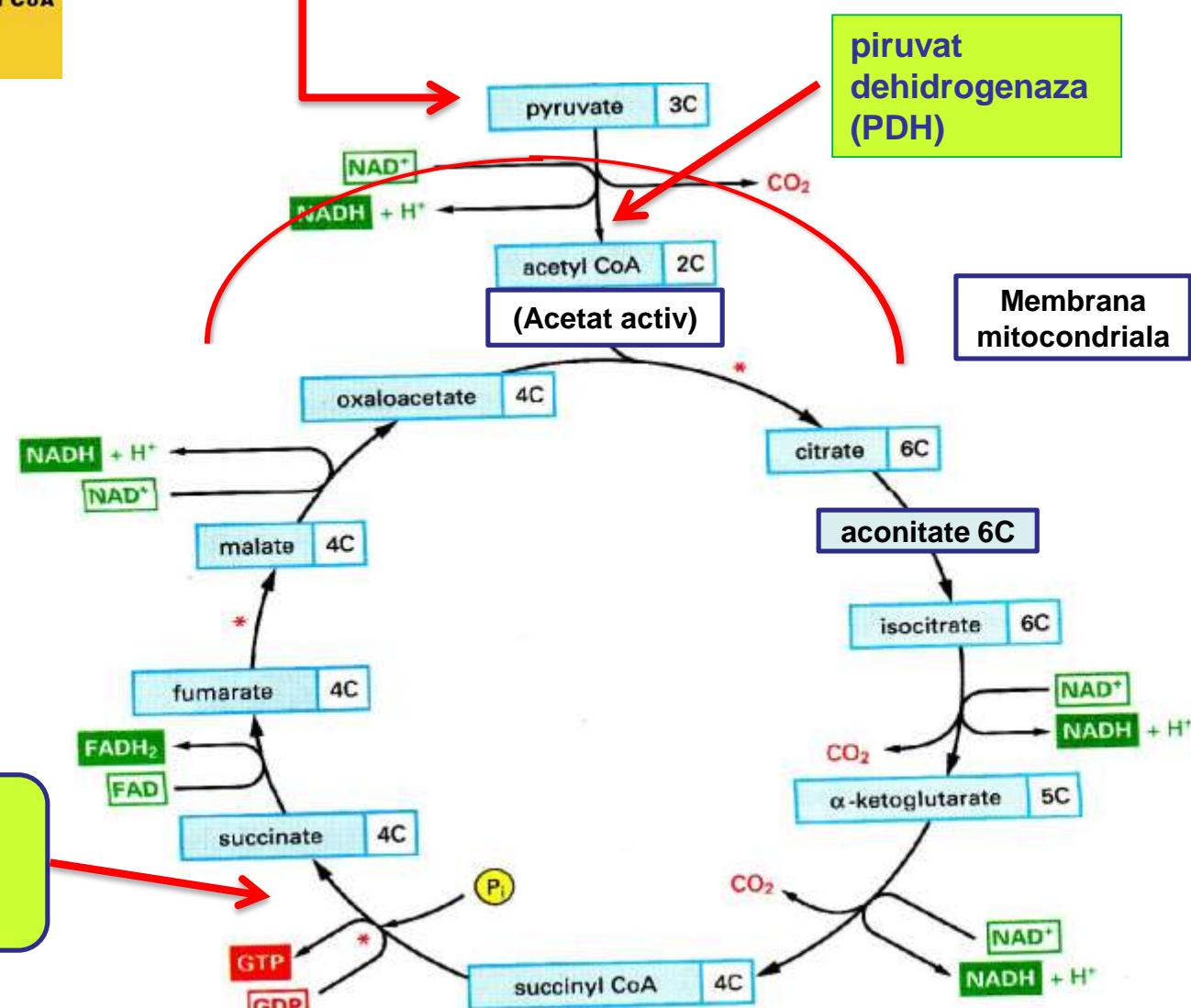
1. Ciclul Krebs, ciclul acidului citric sau ciclul acizilor tricarboxilici (TCA)

- **Ciclul Krebs-** de la numele cercetatorului **Hans Krebs**, care a elucidat aceasta secventa metabolică în 1936 (Premiul Nobel în 1953).
- Începe cand acetil-CoA reacționează cu oxaloacetatul (OAA) și formează **acidul citric** care este un **acid tricarboxilic**, de aceea **Ciclul Krebs** este cunoscut și sub denumirea de **ciclul acidului citric sau ciclul acizilor tricarboxilici (TCA)**
- TCA este calea metabolică centrală a tuturor organismelor aerobe și reprezintă procesul final de degradare a nutrientilor (glucide, lipide și proteine)
- Are loc în mitocondrie
- Este o cale amfibolică (anabolică și catabolică)

1. Decarboxilarea oxidativa a piruvatului



Membrana mitocondriala permite traversarea piruvatului dar nu si a moleculei de actil-CoA. Piruvatul este transportat din citosol in mitocondrie unde sub influenta complexului multienzimatic al **piruvat dehidrogenazei (PDH)** este rapid convertit la actil-CoA, eliberand CO₂.



Complexul multienzimatic al piruvat-dehidrogenazei (PHD)

PDH catalizeaza reactii care servesc ca punct de interconectare a trei cai metabolice:

1. glicoliza,
2. gluconenogeneza si
3. biosinteza acizilor grasi

Complexul enzimatic PDH contine:

-3 enzime si coenzimele lor:

Piruvat dehidrogenaza cu coenzima **tiaminpirofosfat (TPP)**

Lipoil-reductaz-trans acetilaza cu coenzima **acidul lipoic**

Dihidro-lipoil-dehidrogenaza cu coenzima **Flavin-Adenin-Dinucleotid (FAD)**

-2 coenzime care actioneaza de sine statatoare: **CoA-SH** si **Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NAD+)**, forma oxidata

-2 proteine de reglare (kinaze si fosfataze), care au rolul de a stopa reactia atunci cand creste nivelul de ATP in sistem

Patobiochimie

Tiaminpirofosfatul (TPP) este forma activă a vitaminei B1 (tiamina).

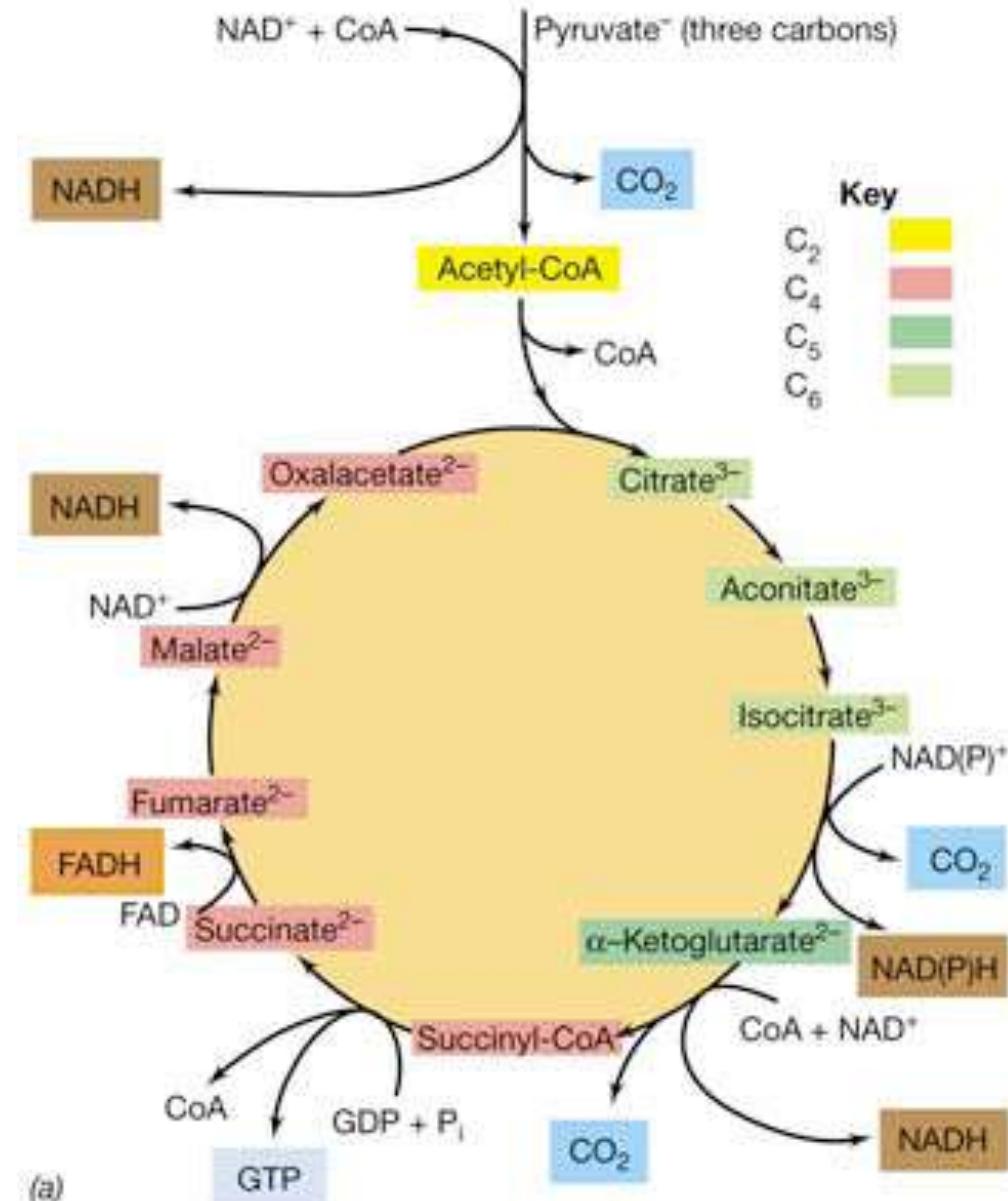
In avitaminoza B1 nu se poate produce reactia de *decarboxilare oxidativa a piruvatului* ceea ce duce la o acumulare a piruvatului la nivelul creierului ducand la encefalopatie (sindrom Wernicke-Korsakoff).

Reactia globala a TCA



- Pentru fiecare molecula de acetyl-CoA care se oxideaza, un ciclu TCA genereaza:
 - 2 molecule de CO_2
 - 3 molecule de NADH
 - o molecule de FADH_2
 - o molecule de GTP

- TCA nu este un proces de generare de energie prin ATP, deoarece se obtine un singur mol ATP
- Aportul cel mai mare adus de TCA este alimentarea lantului respirator cu H
- furnizeaza **precursori** pentru biosinteză

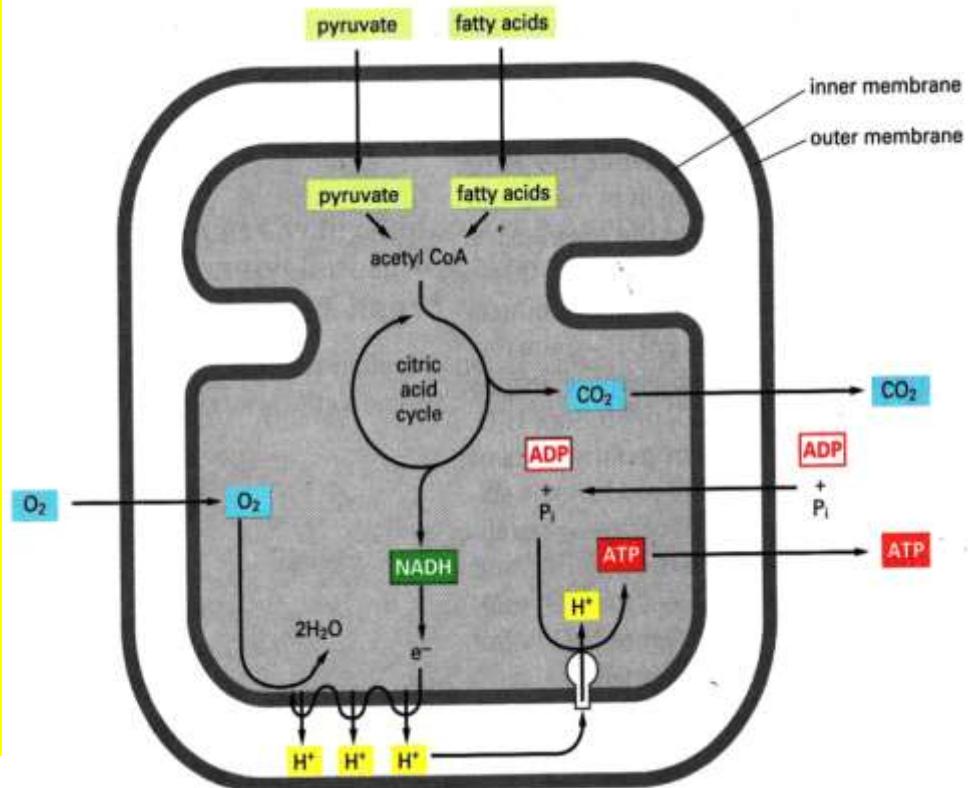


2. Lantul transportorilor de hidrogen si electroni

1. Reprezinta mecanismul biochimic de transfer al **echivalentilor reducatori** (protonii (H^+) si electronii (e^-)), de la coenzimele reduse catre oxigen, intr-o succesiune de reactii redox, care au ca produs final apa si eliberare de energie
2. Se desfasoara la toate organismele aerobe si in toate celulele care contin mitocondrii (excepție eritrocitele)
3. Componentele lantului respirator sunt situate in membrana mitochondriala interna, in ordinea crescatoare a **potentialelor perechilor lor redox**.
4. Succesiunea acestor componente este foarte bine determinata, ele fiind asamblate in **complexe moleculare**.

Totalitatea reacțiilor de oxido-reducere in urma carora hidrogenul este oxidat, cu formare de apa si generare de energie

În cadrul procesul de formare a apei în celulă, cele două elemente (H_2 și O_2) trebuie să fie activate. Activarea are loc prin transformarea în ioni:
 $2 H - 2 e^- = 2 H^+$, reacție de oxidare
 $\frac{1}{2} O_2 + 2 e^- = O^{2-}$, reacție de reducere



Componentele lantului respirator

Lantul respirator este format din urmatoarele clase de molecule

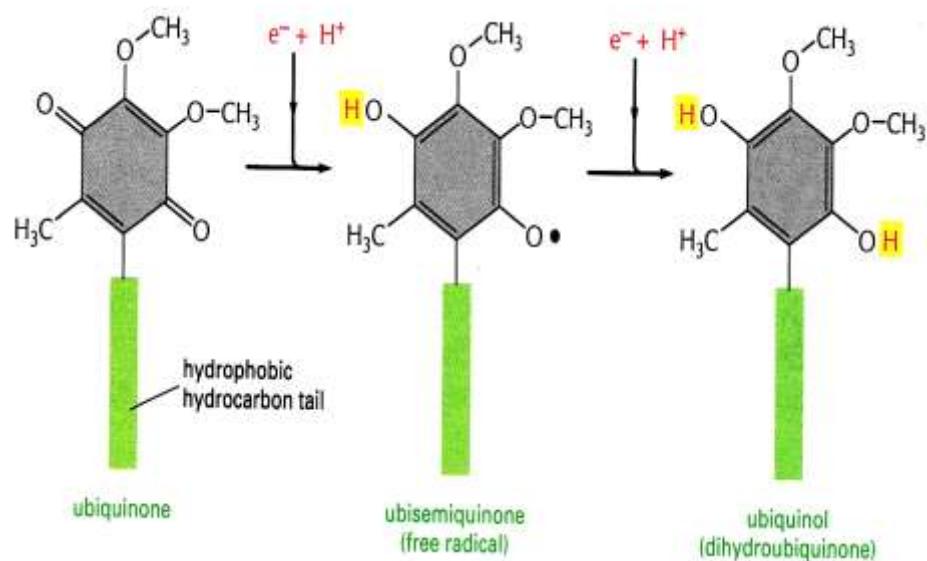
- Coenzima Q sau Ubichinona
- Citocromi
- Proteinele fier-sulf
- Flavoproteine

Acete componente au fost grupate in:

1. Complexe moleculare ale lantului respirator care leaga lantul respirator de fosforilarea oxidativa:
 - Compex I, II, III, IV
2. Molecule de legatur intre complexele moleculare ale lantului respirator
 - Coenzima Q sau Ubichinona
 - Citocromul c
3. Factor de cuplare F1: proteina complexa care intra in componenta ATP sintetazei

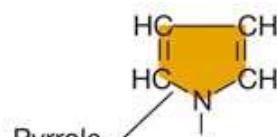
Coenzima Q sau Ubichinona

- Are structura asemanatoare vitaminei K
- Este o chinona legata de un lant hidrofobic cu ajutorul caruia este inserata in stratul lipidic al membranei mitocondriale
- Lantul hidrofobic contine 6 pana la 10 unitati izoprenice
- In celulele umane CoQ contine 10 unitati izoprenice si se noteaza CoQ₁₀

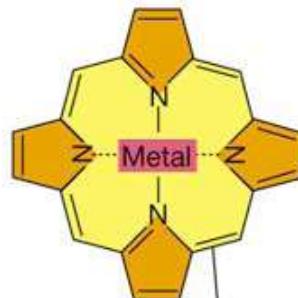


Citocromii

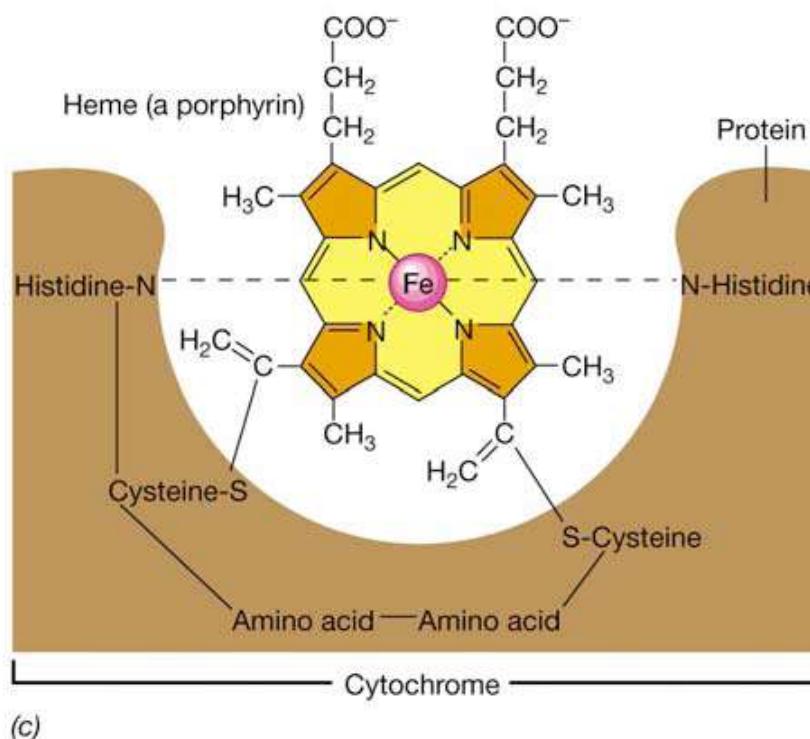
- Sunt reprezentati de o familie de proteine colorate care au in componenta lor gruparea hem
- Exista 4 tipuri de citocromi in lantul respirator
- Gruparile hem sunt diferite in cele 4 tipuri de citocromi, dand fiecarui citocrom afinitatea diferita fata de electron



(a)



(b)

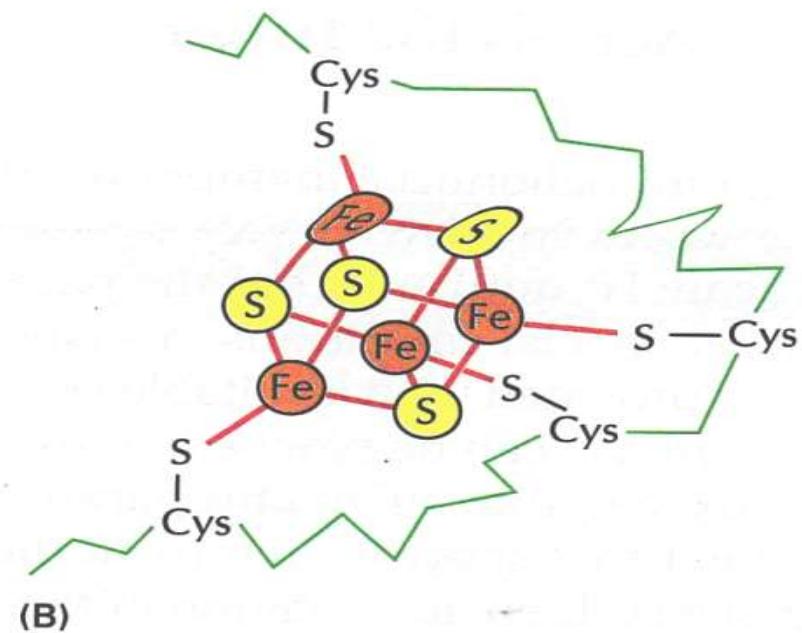
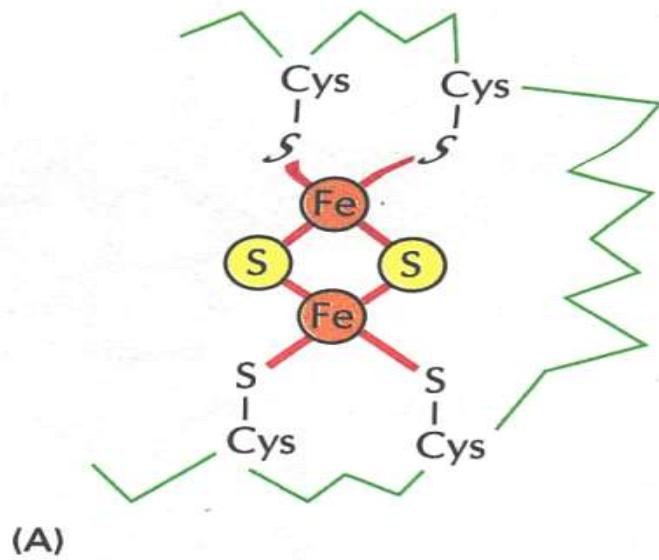


Citocrom c

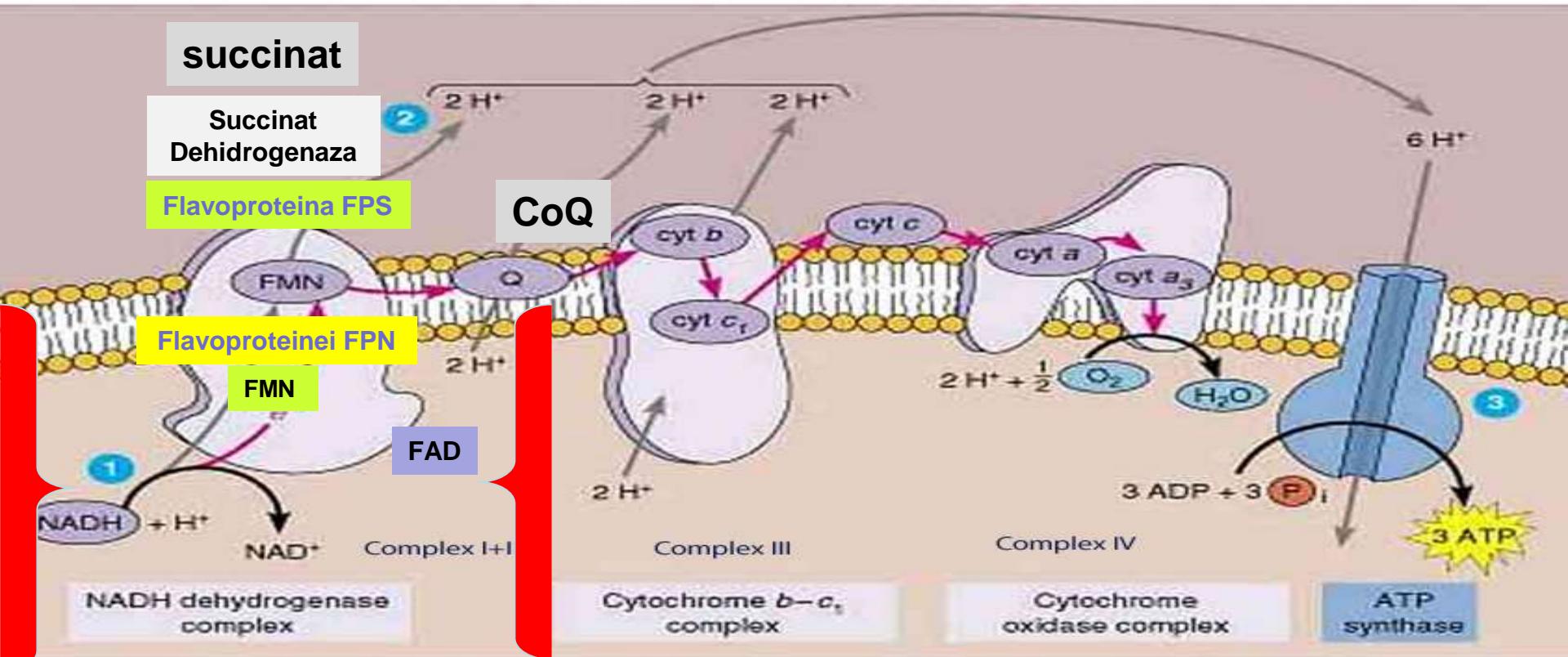
$$\text{Cit Fe}^{3+} + 1\text{e}^- \rightarrow \text{Cit Fe}^{2+}$$

Proteinele fier-sulf

- Se presupune ca există 7 centrii **fier-sulf** diferiti, inclusi în proteinele care participă în lanțul respirator
 - Patru localizate în complexul NADH-dehidrogenazei,
 - Două asociate cu citocromul b
 - Unul asociat cu citocromului c_1



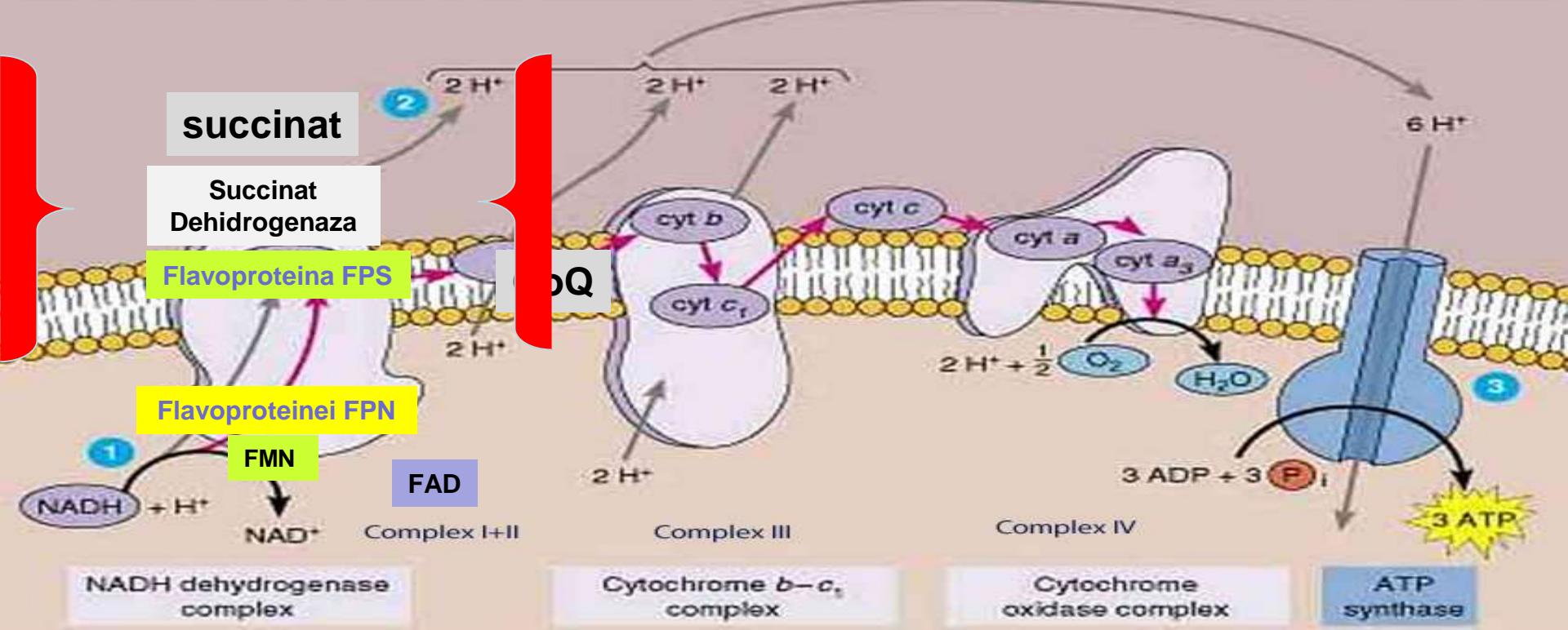
Complexul I sau NADH-coenzima Q reductaza sau NADH-dehidrogenaza



Complex I

- Are functia de a transfera H⁺ si electronii de la **NADH** la CoQ
- Transferul de H⁺ si electroni se realizeaza cu ajutorul **NADH Dehidrogenazei** sau **Flavoproteinei FPN**, care participa in reactia de dehidrogenare a NADH, avand coenzima **Flavin mononucleotid** (FMN)

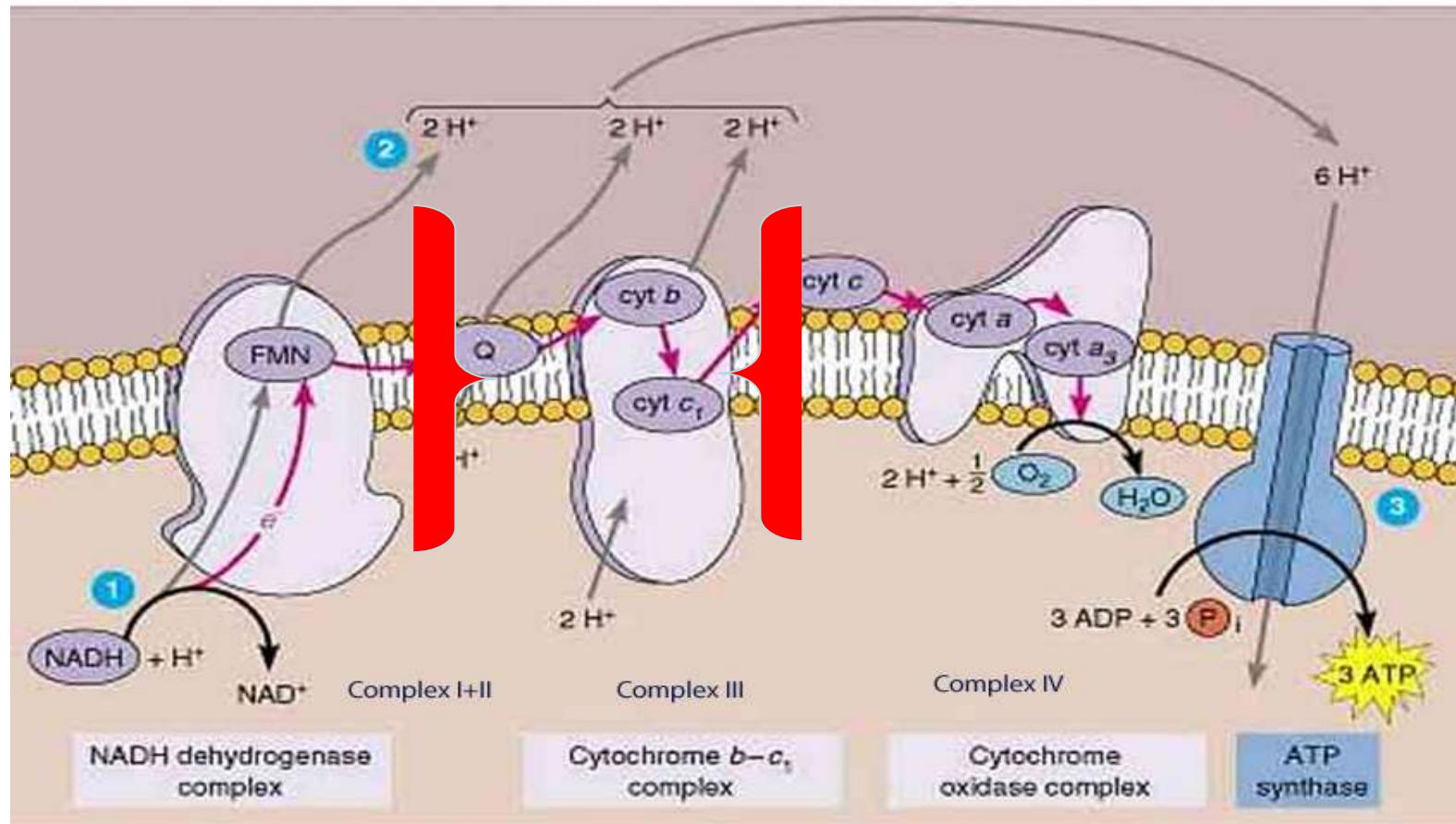
Complexul II sau succinat –CoQ reductaza



Complex II

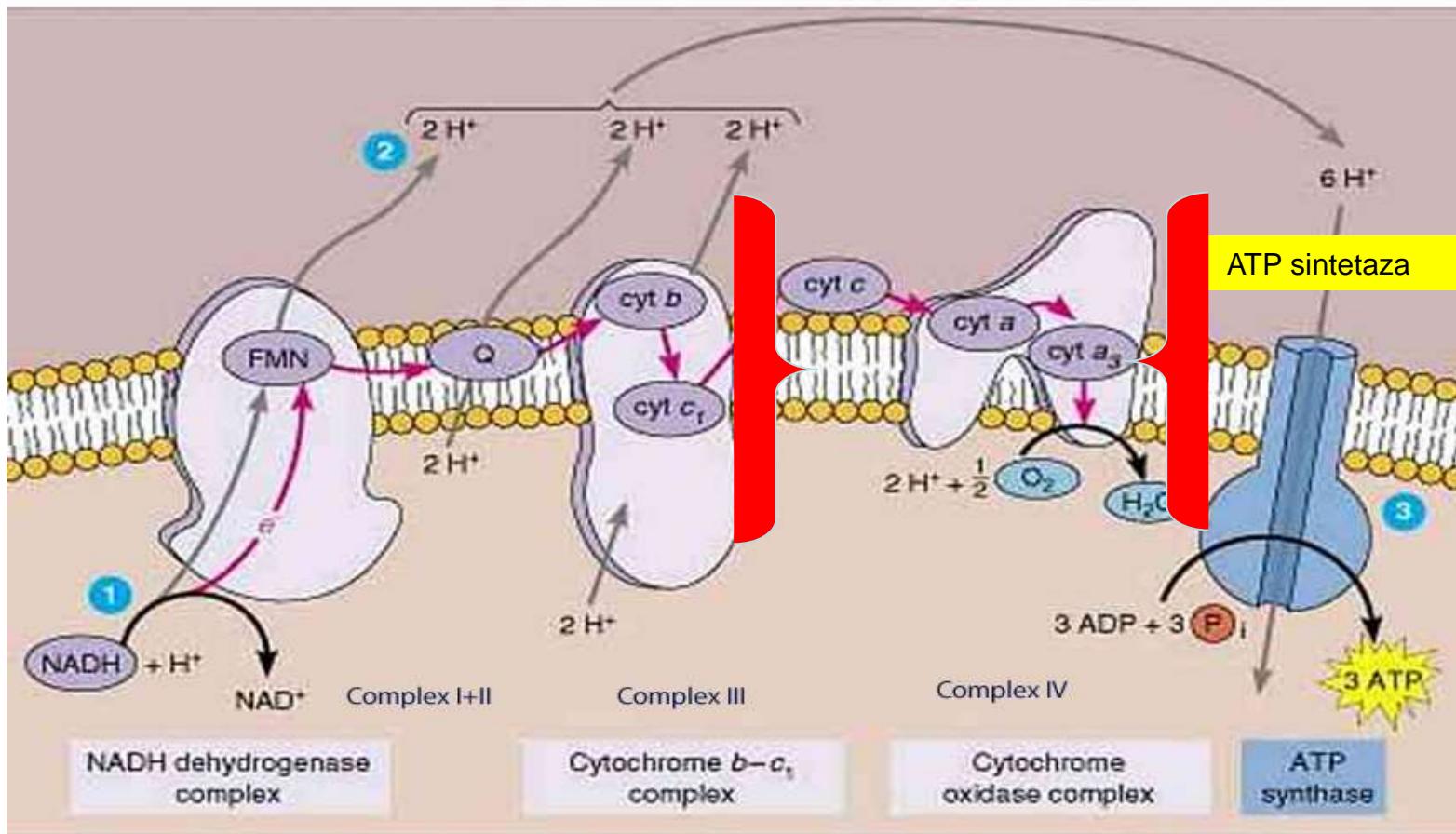
- Are functia de a transfera H^+ si electronii de la **succinat** la CoQ
- Transferul de H^+ si electronii se realizeaza cu ajutorul **Succinat Dehidrogenazei** sau **Flavoproteinei FPS**, care participa in reactia de dehidrogenare a acidului succinic, avand coenzima **Flavin-Adenin-Dinucleotid** (FAD)

Complexul III sau CoQ-citocrom b-c1



- Are functia de a transfera H⁺ si electronii de la CoQ la citocrom c

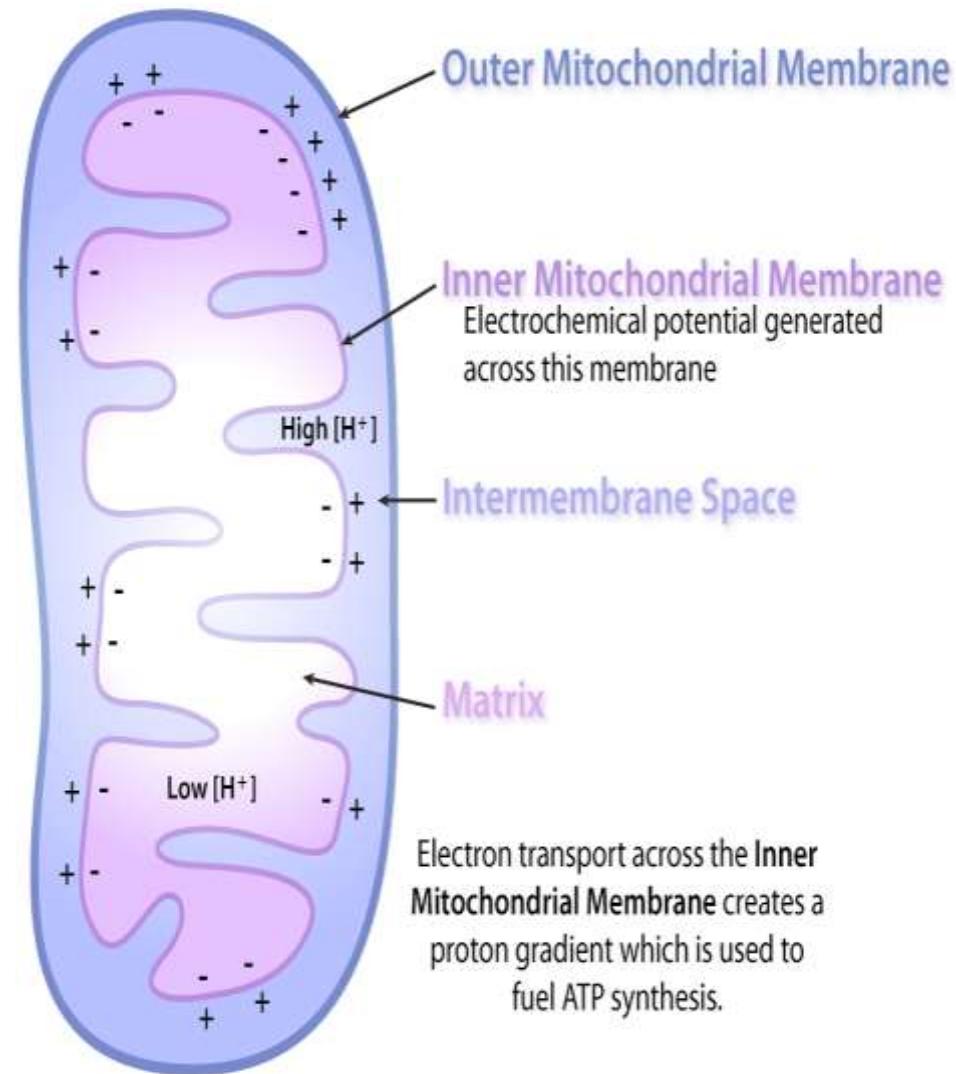
Complexul IV sau citocrom oxidaza sau complexul citocrom aa3



- Accepta electroni de la citocrom c și ii transferă la citocrom a-a₃ și mai departe oxigenului, cu formare de apa

3. Fosforilarea oxidativa

- Prin reactiile de oxidare a NADH si FADH₂ se produce reactia de reducere oxigenului cu formare de apa si se elibereaza energie si protoni.
- Energia eliberata din formarea apei este utilizata pentru expulzarea protonilor din matricea mitocondriala in spatiul intermembranar, cu formarea unui gradient electric care, cu ajutorul ATP sintetazei (gradientul de protoni pune in functiune ATP sintetaza), impinge electronii inapoi in mitocondrie (lantul respirator) si in final se obtine ATP (fosforilarea oxidativa).

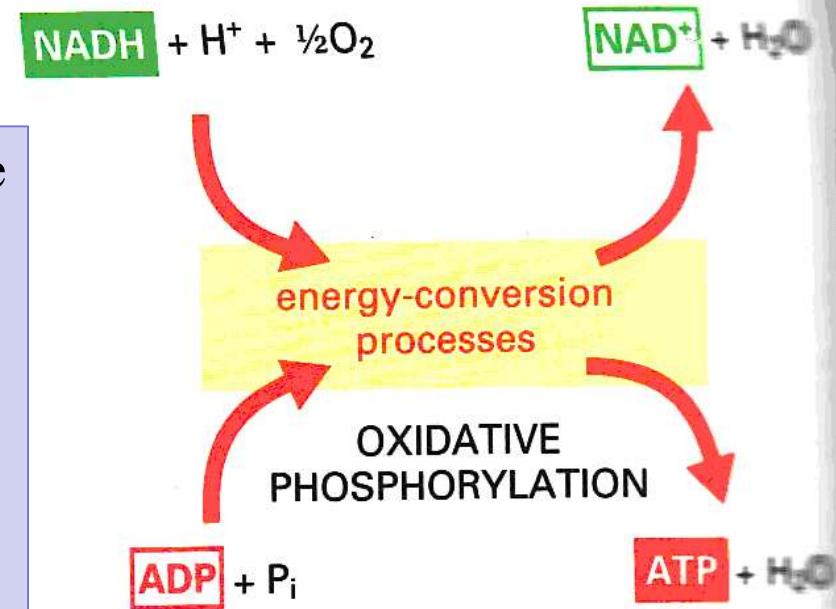


3. Fosforilarea oxidativa

-Formarea apei este însoțită de o mare degajare de energie care se eliberează treptat și este încorporată sub formă de energie chimică în legăturile macroergice ale ATP.

-ATP se formează din ADP și fosfat anorganic:
 $ADP + P_a = ATP$

-Formarea ATP se numește **fosforilare oxidativă**.



- Fosforilarea oxidativă este ultimul stadiu al catabolismului și reprezintă momentul în care majoritatea energiei metabolice este eliberată
- O mare parte din energia eliberată este utilizată pentru formarea de ATP
- Restul energiei este eliminată în mediu sub formă de căldură

Lantul respirator și fosforilarea oxidativă sunt două procese care au loc simultan, de aceea se folosește termenul de “**cuplarea**” catenei de respirație cu fosforilarea oxidativă.

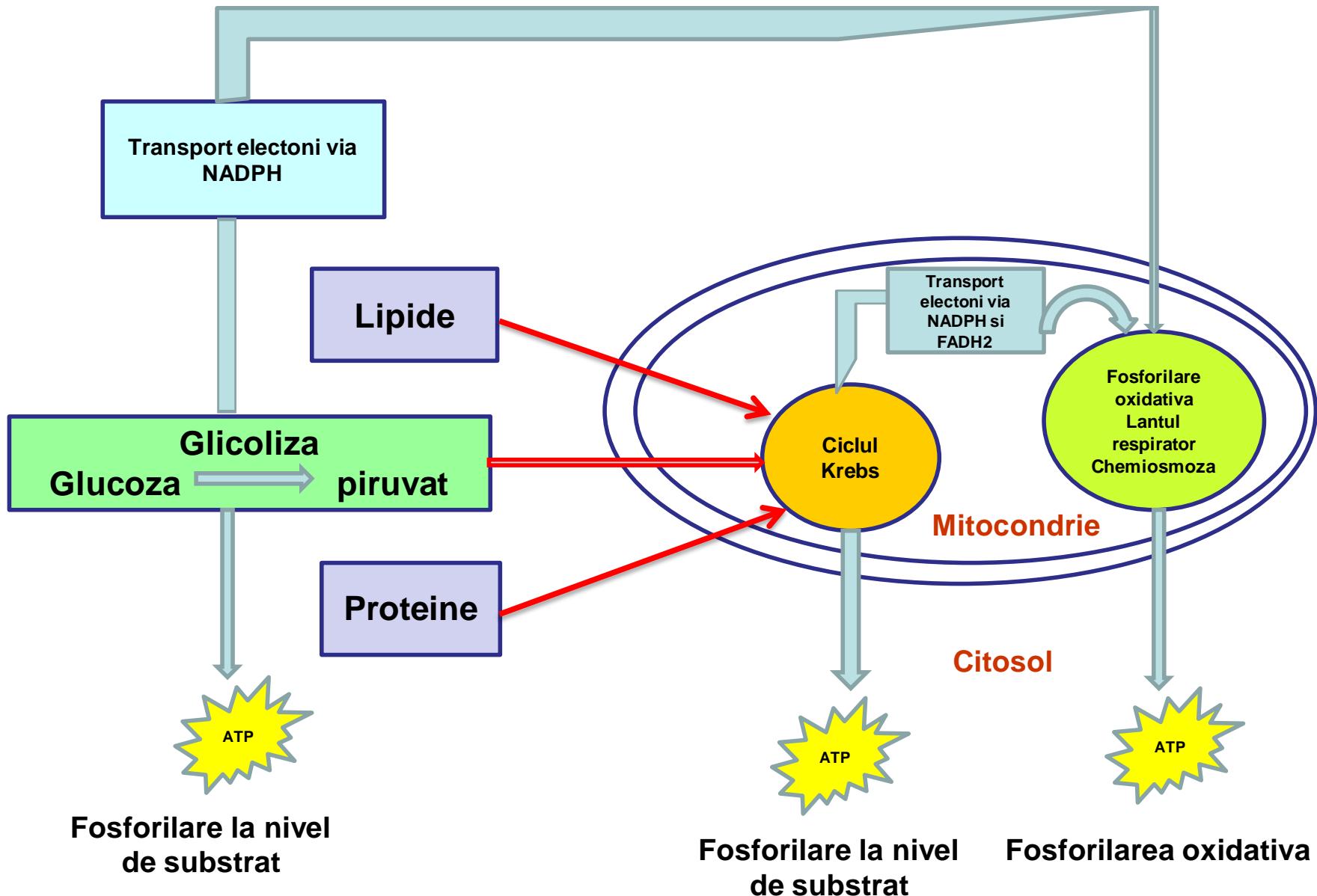
Cele două procese pot decurge și separat (sunt decuplate), dar în acest caz energia rezultată la formarea apei se pierde sub formă de energie termică, nefiind avantajos pentru organism.

Decuplarea catenei de respirație de fosforilarea oxidativă explică supraviețuirea animalelor care hibernează pe timp de iarnă.

Decuplanți ai fosforilării oxidative de catena de respirație: agenții capabili să stopeze utilizarea energiei eliberate în catena de respirație pentru fosforilarea ADP

Decuplanți naturali : **tiroxina, 2,4 -dinitrofenolul**

Sinteza a ATP



Utilizarea ATP

- Procesele consumatoare de energie din organism sunt urmatoarele:
 - **-Lucru chimic:** sinteza moleculelor biologice complexe
 - **-Lucru osmotic sau de concentratie (transport activ)**
 - absorbtia nutrientilor
 - procesele de eliminare a apei
 - mecanismele de mentinere a echilibrului ionic
 - **-Lucru mecanic**
 - contractia
 - motilitate celulară

