

LA RESPIRAZIONE CELLULARE → fase aerobica

In presenza di ossigeno il piruvato prodotto dalla glicolisi viene ulteriormente ossidato a CO_2 e H_2O . Avviene nei mitocondri, organuli avvolti da una doppia membrana:

- la membrana mitocondriale *esterna* è liscia e permeabile a piccole molecole e ioni che si muovono attraverso i canali formati da proteine (porine)
- la membrana mitocondriale *interna*, estesa e ripiegata a formare le creste, è impermeabile alle molecole di piccole dimensioni e agli ioni.

Compartimento dei mitocondri: spazio intermembrana e matrice mitocondriale.

La respirazione cellulare comprende 3 vie metaboliche:

1. Decarbossilazione ossidativa del piruvato: il piruvato deve essere trasformato in acetil-CoA → nei procarioti avviene nel citoplasma, negli eucarioti deve entrare nella matrice mitocondriale grazie a una proteina di trasporto. La reazione è catalizzata dalla *piruvato deidrogenasi* (enzima chiave del metabolismo del cervello, che dipende dall'ossidazione del glucosio) e comprende:

- la *decarbossilazione e l'ossidazione del piruvato* (a 3 atomi di C) *ad acetile* (a 2 atomi di C) con liberazione di una molecola di CO_2 e la riduzione di una molecola di NAD^+ e NADH
- la *formazione di un legame tra un gruppo acetile e il CoA* per produrre acetil-CoA. Il CoA è derivato dalla vitamina B_5 che ha un gruppo -SH; trasporta e attiva i gruppi acilici grazie alla formazione di un legame estere.

Per ogni molecola di glucosio si ottengono due CO_2 , due acetil-CoA e due NADH.

2. Ciclo di Krebs o ciclo dell'acido citrico: [VEDI PAG.B70]

L'energia liberata dalle reazioni per un giro del ciclo è impiegata per:

- riduzione di molecole di NAD^+
- riduzione di una molecola di FAD
- sintesi di una molecola di ATP mediante la fosforilazione a livello del substrato

Le reazioni portano all'ossidazione completa dei due atomi di C del gruppo acetile, con produzione di 2 molecole di CO_2 .

3. Fosforilazione ossidativa: in questo processo, per sintetizzare l'ATP, viene usata l'energia contenuta nelle molecole di NADH e FADH_2 . Abbiamo due processi:

La catena respiratoria → è paragonabile a un processo a cascata in cui gli elettroni scendono lungo un pendio costituito da trasportatori. L'ossigeno si trova ai piedi del pendio e rappresenta l'accettore finale degli elettroni. Ciò che fa muovere gli elettroni è il fatto che ogni trasportatore ha un'affinità maggiore per gli elettroni rispetto a quello precedente. Questa reazione è talmente esoergonica da risultare praticamente indomabile: rilascia 52 kcal di energia libera per ogni molecola di NADH.

I complessi della catena respiratoria → i trasportatori di elettroni sono organizzati in 4 grandi complessi proteici di membrana. Tutti sono in grado di svolgere reazioni di ossidoriduzione ma i complessi I, III, IV sono anche delle *pompe protoniche*, cioè accoppiano al trasferimento esoergonico degli elettroni lungo la catena lo spostamento endoergonico di protoni dalla matrice allo spazio intermembrana.

- *complesso I o NADH deidrogenasi*: è formato da 42 catene polipeptidiche, tra le quali flavoproteina e varie proteine con centri ferro-zolfo. Questo complesso catalizza il trasferimento di 2 elettroni del NADH al coenzima Q
- *complesso II o succinato deidrogenasi*: Rappresenta il punto d'ingresso nella catena respiratoria degli elettroni provenienti dal FADH_2 (anche questi trasferiti al coenzima Q). Questo non è una pompa protonica
- *complesso III*: contiene i citocromi, piccole proteine appartenenti a 3 classi con un gruppo prostetico eme
- *complesso IV*: trasferisce 4 elettroni all'accettore finale. Contemporaneamente preleva 4 protoni dalla matrice, operando così la riduzione dell'ossigeno molecolare a 2 molecole d'acqua.

La chemiosmosi → il trasferimento di elettroni lungo la catena respiratoria è accompagnato dal trasferimento di protoni dalla matrice mitocondriale verso lo spazio intermembrana. Questo processo genera un gradiente elettrochimico (che costituisce una fonte di energia potenziale, detta *forza proton-motrice*, che tende a spingere i protoni verso la matrice mitocondriale per riequilibrare la differenza nella concentrazione delle cariche elettriche) tra i due lati della membrana mitocondriale interna dovuta a due componenti:

- *un gradiente chimico* dovuto alla differenza di concentrazione di protoni ai due lati della membrana interna
- *un gradiente elettrico* generato dalla diversa distribuzione delle cariche positive dei protoni

Per attraversare liberamente la membrana mitocondriale le cariche positive devono passare attraverso un complesso proteico chiamato *ATP sintasi*, che svolge due funzioni:

- agisce come proteina canale, lanciando diffondere i protoni nella matrice
- utilizza energia associata alla diffusione dei protoni per sintetizzare ATP (reazione reversibile)

Di solito la reazione avviene nella direzione della sintesi perché l'ATP è appena prodotto e lascia la matrice mitocondriale per essere impiegato nel metabolismo cellulare. La concentrazione di ATP nella matrice rimane bassa e la reazione procede *verso sinistra*. L'ATP sintasi è composta da due parti:

- l'unità F_0 è la regione transmembrana che forma il canale attraverso cui passano i protoni
- l'unità F_1 contiene i siti attivi per la sintesi dell'ATP; è formato da 6 subunità disposte come gli spicchi di un'arancia a formare una testa di forma sferica, che si dispongono intorno a un polipeptide centrale che interagisce con l'unità F_0 .

Quando gli ioni H^+ diffondono attraverso il canale dell'unità F_0 , l'energia potenziale della forza si trasforma in energia cinetica e provoca la rotazione del polipeptide centrale dell'unità F_1 . Questa energia induce un *cambiamento conformazionale* che si trasmette alle subunità catalitiche dell'unità F_1 e porta alla sintesi di ATP.

La glicolisi seguita dalla fermentazione produce 2 molecole di ATP per ogni molecola di glucosio ossidata. Quando la glicolisi è seguita dalla respirazione cellulare il rendimento per ogni molecola di glucosio è di circa 32 molecole di ATP. Grazie al processo di chemiosmosi si ottengono in media 2,5 molecole di ATP per ogni molecola di NADH e 1,5 molecole di ATP per ogni molecola di $FADH_2$ che entra nella catena respiratoria. La resa energetica in ambiente aerobico è tanto maggiore perché glicolisi e fermentazioni insieme ossidano solo parzialmente il glucosio; nei prodotti finali della fermentazione rimane una grande quantità di energia, molto maggiore di quella contenuta nel CO_2 .