

**FACULTATEA DE MEDICINĂ
NUTRIȚIE ȘI DIETETICĂ ANUL I
ȘEF LUCRĂRI DR. FELICIA SFRIJAN**
sfrijan.felicia@umft.ro

**BIOCHIMIE
Cursul nr. 6**

METABOLISMUL ENERGETIC

Introducere

Metabolismul reprezintă totalitatea transformărilor de substanță, energie și informație din materia vie. Cronologic, studiile de metabolism au început de la organismul integral ajungând la nivele moleculare. Cercetările moderne pornesc de la analiza substanțelor proprii materiei vii (biomolecule) și de la studiul reacțiilor în care acestea sunt implicate. Studiul lor are loc la început pe biomolecule pure, cărora li se studiază proprietățile, iar ulterior pe sisteme tot mai complexe până la organismul întreg.

Metabolismul cuprinde două părți: **catabolismului și anabolismului**. Organismul heterotrof preia continuu din mediul înconjurător biomolecule complexe (proteine, glucide, lipide) pe care le descompune în compuși simpli în reacții care produc energie, proces numit **catabolism**. Catabolismul utilizează de asemenea și propriile structuri organice ale organismului, ce suferă un proces permanent de reînnoire. Energia rezultată, precum și compușii simpli, rezultați în catabolism, sunt utilizați în susținerea funcțiilor organismului, în construcția și în reînnoirea structurilor organismului, proces numit **anabolism**.

Cele două procese, anabolismul și catabolismul, sunt interdependente și în echilibru, iar intermediarii extremi ai celor două procese pot fi **comuni** și sunt menținuți în concentrație constantă.

În metabolism, procesele catabolice și anabolice au loc prin intermediul unor succesiuni de reacții chimice, numite **căi metabolice**. Acestea sunt reglate prin mecanisme proprii (pH, concentrație de substrat sau de produs final, reglare enzimatică) sau prin mecanisme de control (nervos sau hormonal).

Organismul se găsește într-o comunicare permanentă cu mediul înconjurător, celula reprezentând un sistem deschis ce realizează schimburi de materie și energie cu acesta. Aceste schimburi permit existența celulei într-o stare dinamică staționară, stare în care constituenții celulei se mențin constanți.

1. METABOLISMUL ENERGETIC

Metabolismul energetic studiază aspectele energetice ale metabolismului și urmărește lămurirea următoarelor aspecte:

1. explicarea nevoilor de energie ale materiei vii,
2. procese capabile să furnizeze energie celulei,
3. stocarea energiei în molecule bogate în energie.

**1.1. Aspecte termodinamice privind necesitățile energetice
ale materiei vii**

Într-un univers în expansiune, caracterizat printr-un înalt nivel al entropiei, materia vie apare ca un sistem complex, cu un înalt nivel de organizare: organism → organe →

țesuturi → celule → organite subcelulare → complexe macromoleculare → molecule organice (aminoacizi, hexoze, acizi grași), cu entropie mică.

Existența materiei vii în univers se supune principiilor universale ale termodinamicii.

Principiul I – al conservării energiei. Energia nu se creează și nu se pierde, ci doar se transformă (ex. energia chimică din ATP → energie pentru contracția musculară).

Principiul II. Procesele din univers se desfășoară în sensul creșterii entropiei.

Menținerea organizării materiei vii se realizează numai prin consum de energie. Astfel, organismul trebuie să obțină energie din mediul înconjurător (catabolism), pe care să o utilizeze la construcția structurilor proprii și în asigurarea funcțiilor biologice (anabolism), activități ce necesită energie utilă, fapt ce va duce la scăderea nivelului entropiei.

Din acest motiv metabolismul mai poate fi considerat ca fiind procesul prin care materia vie își menține entropia la valori mici, opunându-se tendinței generale a universului de creștere a entropiei. Acest lucru se realizează printr-un consum permanent de energie, conform ecuației:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

S - entropia – energia ce nu este disponibilă pentru un lucru util

H - entalpia – cantitatea totală de energie construită în sistem

G - energia liberă de reacție – partea din energia totală a unui sistem, disponibilă pentru realizarea unui lucru util.

În cazul reacțiilor chimice din organism de tipul $A + B \leftrightarrow C + D$, energia liberă de reacție depinde de raportul de concentrație în care se găsesc componentele. Ecuația devine:

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

ΔG^0 – este energia disponibilă pentru reacție, în condiții fiziologice, atunci când concentrațiile $[A], [B], [C], [D]$ au valoarea egală cu 1 mol/litru (cu excepția $[H^+] = 10^{-7}$ M) și temperatura este 25°C.

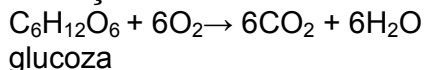
Mecanismul menținerii entropiei la nivelul scăzut implică utilizarea unor surse de energie cu entropie mică – energie chimică (organisme heterotrofe) și solară (autotrofe).

Căldura, având entropie mare, nu poate asigura desfășurarea reacțiilor metabolice.

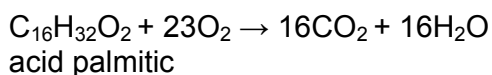
Reacții endergonice și exergonice

Reacțiile exergonice sunt reacții producătoare de energie, pentru care $\Delta G^0 < 0$ (energia liberă de reacție standard la 25°C și concentrația 1M) trebuie să fie negativă. Principalele tipuri de reacții exergonice sunt:

- **reacțiile de oxidare**

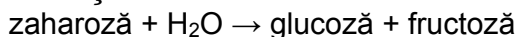


$$\Delta G^0 = -686 \text{ kcal/mol}$$

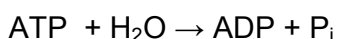


$$\Delta G^0 = -2338 \text{ kcal/mol}$$

- **reacțiile de hidroliză**

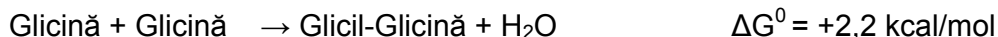


$$\Delta G^0 = -5,5 \text{ kcal/mol}$$



$$\Delta G^0 = -7,3 \text{ kcal/mol}$$

Reacțiile endergonice sunt reacții consumatoare de energie, pentru care $\Delta G^0 > 0$. Aceste reacții sunt utilizate de căile anabolice și sunt reacții de sinteză a unor compuși de construcție a organismului.



Energia reprezintă factorul de legătură între procesele catabolice, producătoare de energie și anabolice, consumatoare de energie. Această energie este stocată tranzitoriu în compuși intermediari bogați în energie, ce reprezintă legătura între cele două laturi ale metabolismului.

Diagram illustrating the coupling of two reactions:

- Left side (Catabolic):** Reaction A → B, labeled "reacții catabolice exergonice". The free energy change is $\Delta G^0 < 0$.
- Right side (Anabolic):** Reaction I* → C, labeled "reacții anabolice endergonice". The free energy change is $\Delta G^0 > 0$.
- Intermediate:** I is the intermediate for the catabolic reaction, and I* is the intermediate for the anabolic reaction. The diagram shows a coupled step where I is converted to I*.

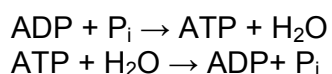
În cazul în care, la hidroliza legăturilor, se degajă mai puțin de 7 kcal/mol avem legături microergice, iar compușii ce le conțin, sunt compuși microergici.

O=P([O-])([O-])OP(=O)([O-])OP(=O)([O-])OC1[C@H](O)[C@@H](O)[C@H](O)N1c2ncnc3c2ncn3

ATP + H ₂ O → ADP + H ₃ PO ₄	ΔG ⁰ = -7,3 kcal/mol
ATP + 2H ₂ O → AMP + PP (pirofosfat)	ΔG ⁰ = -7,3 kcal/mol
AMP + H ₂ O → Adenozina + H ₃ PO ₄	ΔG ⁰ = -3.4 kcal/mol

3

catabolice cu cele anabolice, fiind sintetizat sau hidrolizat în funcție de necesitățile energetice ale organismului.



$$\begin{aligned} \Delta G^0 &> 9,2 \text{ kcal/mol} \\ \Delta G^0 &= -7,3 \text{ kcal/mol} \end{aligned}$$

Principalii compuși microergici și macroergici sunt prezentați în tabelele 1 și 2.

Tabel 1. Principalii compuși fosfoesterici microergici ($\Delta G^0 < 7,3 \text{ kcal/mol}$)

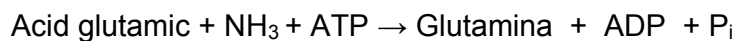
Glicerol-3-P	$\Delta G^{0'} = -2,2 \text{ kcal}$
Glucoză-6-P	$\Delta G^{0'} = -3,3 \text{ kcal}$
AMP	$\Delta G^{0'} = -3,4 \text{ kcal}$
Fructoză-6-P	$\Delta G^{0'} = -3,8 \text{ kcal}$
Glucoză-1-P	$\Delta G^{0'} = -5,0 \text{ kcal}$

Tabel 2. Principalii compuși macroergici ($\Delta G^0 > 7,3 \text{ kcal/mol}$)

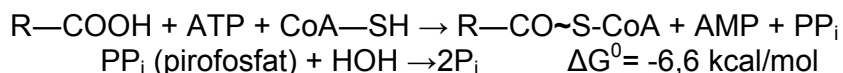
Compusul macroergic	Structură	$\Delta G_o'$ kcal/mol
Fosfoenol piruvat (PEP)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}-\text{O} \sim \text{PO}_3\text{H}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	-14,8
Carbamoil fosfat	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}-\text{O} \sim \text{PO}_3\text{H}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-12,3
Acid 1,3-bisfosfo-gliceric (1,3-BPG)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}-\text{O} \sim \text{PO}_3\text{H}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}_3\text{H}_2 \end{array}$	-11,8
Creatinfosfat	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{C}-\text{NH} \sim \text{PO}_3\text{H}_2 \\ \\ \text{N}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$	-10,3
ATP		-7,3
UDP-glucoză		-7,3
CDP-colină		-7,3
Acetil-CoA	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \sim \text{SCoA} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-7,7

Energia conținută în molecula ATP poate fi utilizată:

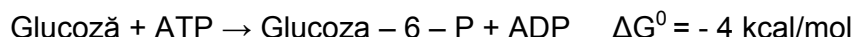
- ca suport energetic în reacții endergonice:



- în reacții de formare de compuși activați energetic (energizați):

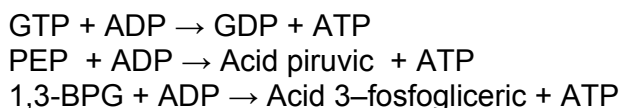


- ca donator de energie și componentă chimică:



Ceilalți compuși macroergici eliberează de asemenea energia conținută prin reacții de hidroliză dar, spre deosebire de ATP, ce reprezintă intermediarul energetic universal, sunt utilizați în procese metabolice specifice: PEP și 1,3-BPG în glicoliză, UTP în metabolismul glucidic, CTP în metabolismul fosfolipidic, iar GTP în metabolismul proteic.

Unii din compușii macroergici transferă energia prin intermediul ATP, conform reacțiilor:

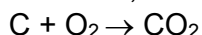


1.2. Mecanismele formării compușilor macroergici

Energia necesară formării compușilor macroergici este asigurată în primul rând de reacțiile de oxidare, din acest motiv acestea sunt incluse în termenul generic de „oxidare biologică”.

Energia obținută din ardere sau oxidare biologică este aceeași, dar mecanismul și etapele de desfășurare sunt diferite. Deosebirea fundamentală între cele două tipuri de oxidări este dată de reacția ce produce energie.

În ardere, energia (căldura) rezultă din reacția:



În cazul oxidării biologice energia rezultă din reacția:



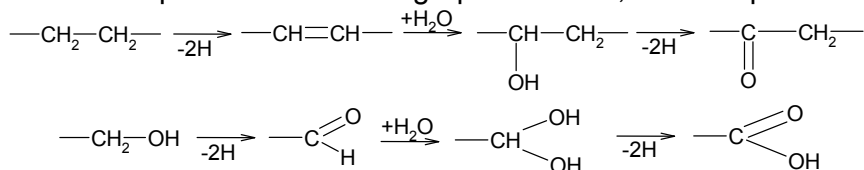
(CO₂ rezultând din reacții de decarboxilare secundare, fără aport energetic).

În ambele cazuri, cantitatea de energie rezultată la oxidarea aceluiași compus este aceeași, mecanismul de obținere este diferit.

Oxidarea biologică cuprinde 2 etape.

a. Etapa anaerobă (se desfășoară în absența oxigenului), în care are loc preluarea hidrogenului de pe diferite substraturi (dehidrogenare), în etape succesive, și transferul acestuia în mitocondrie. La aceste reacții participă, ca transportori de hidrogen, coenzime piridinice (NAD⁺, NADP⁺) sau flavinice (FAD, FMN).

Hidrogenul mobilizat provine din diferite grupări chimice, de exemplu:

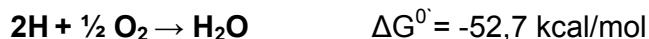


Enzimele ce catalizează reacțiile de mobilizare a hidrogenului de pe diferite substraturi sunt denumite **dehidrogenaze anaerobe**. Ele mobilizează hidrogenul de pe substrat fără a putea transfera oxigenului. Ele transferă hidrogenul în reacții cuplate de

oxido-reducere. Dehidrogenazele acționează în tandem cu cofactorii enzimatici care preiau H sau e⁻ rezultați în cursul reacției de oxidare.

Dehidrogenaze porfirinice sunt hemoproteine, în care gruparea prostetică este o moleculă de hem modificat, ce permite trecerea reversibilă a atomului de fier în două stări de ionizare $\text{Fe}^{2+} \leftrightarrow \text{Fe}^{3+}$, fapt ce facilitează transferul celor 2e⁻ proveniți de la atomii de hidrogen, electroni ce vor fi transportați în lanțul respirator mitocondrial.

b. Etapă aerobă se desfășoară în mitocondrie, unde are loc reacția:



Hidrogenul necesar reacției este transportat în mitocondrie de diferiți cofactori enzimatici, care, cedând hidrogenul transportat, se regenerează, putând participa la un nou ciclu de dehidrogenare. Enzimele ce catalizează această etapă se numesc **oxidaze**. Dintre acestea, o importanță deosebită prezintă citocrom oxidaza, enzimă ce catalizează etapa finală a lanțului respirator din mitocondrie.

Cele două etape sunt succesive și interdependente. Etapa anaerobă mobilizează H de pe diferite substraturi pe care apoi îl transferă etapei aerobe unde reacționează cu oxigenul, formând apă și degajând energie. Energia se eliberează și în faza anaerobă, dar contribuția energogenă este inegală. De exemplu, în cazul oxidării glucozei:

- etapa anaerobă: $\Delta G^0 = -78 \text{ kcal/mol}$
- etapa aerobă: $\Delta G^0 = -608 \text{ kcal/mol}$

În cazul organismului uman marea majoritate a celulelor sunt aerobe, realizând oxidarea biologică în care oxigenul este acceptorul final al echivalenților reducători de pe diferitele substraturi oxidate. Eritrocitele (nu au mitocondrii), țesutul muscular în efort intens (anaerobioza parțială și temporară), etc. obțin energia în condiții anaerobe.

Utilizarea energiei rezultate din oxidarea biologică

Energia provenită din oxidarea biologică poate fi utilizată în reacția de sinteză a ATP (fosforilare a ADP): $\text{ADP} + \text{P}_i \rightarrow \text{ATP} + \text{H}_2\text{O}$.

Reacția fiind puternic endergonică (sunt necesare > 9 kcal/mol) se va cupla cu acele etape ale oxidării biologice în care se degajă această energie și acest proces se numește **reacție de fosforilare oxidativă**. Cuplarea reacției de fosforilare a ADP are loc prin:

- Cuplare cu reacții de oxidare specifice a unor substraturi – **fosforilare oxidativă de substrat**.
- Cuplare cu lanțul respirator, etapa finală comună a oxidării majorității substraturilor – **fosforilare oxidativă de lanț respirator**.

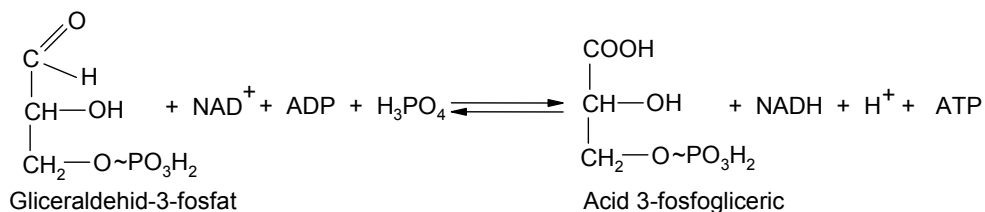
1.3. Fosforilarea oxidativă de substrat

Are ca mecanism general:

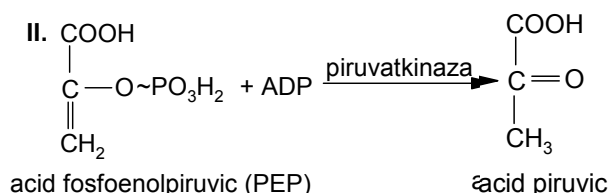
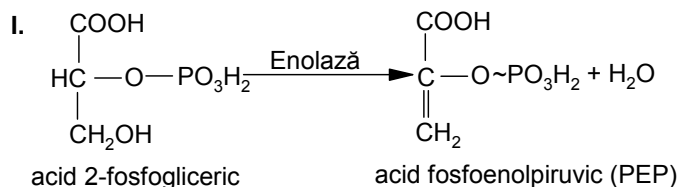
- obținerea într-o primă reacție a unui compus ce conține o legătură macroergică cu fosfat
- reacția compusului macroergic fosfat cu ADP cu obținerea de ATP (reacția de fosforilare)

Reacțiile ce se pot cupla direct cu reacția de fosforilare a ADP sunt puține, deoarece este obligatorie existența unei relații structurale a reactanților, pe lângă cea energetică. Acestea sunt:

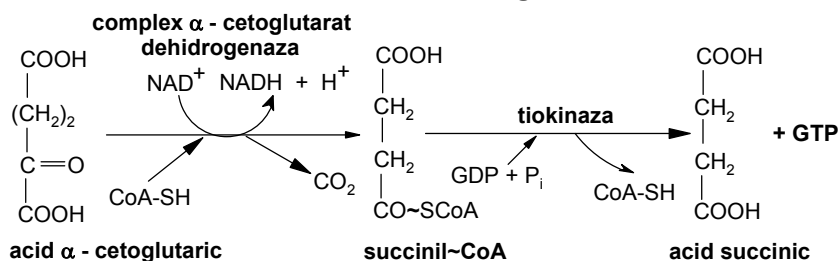
1. Oxidarea gliceraldehidei-3-fosfat la acid 3-fosfoglicerice:



2. Transformarea acidului fosfoenolpiruvic în acid piruvic:



3. Decarboxilarea oxidativă a acidului α-cetoglutaric



GTP poate fi utilizat ca atare pentru furnizarea de energie sau poate fi transformat în ATP conform reacției: $\text{GTP} + \text{ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{GDP}$.

1.4. Fosforilare oxidativă de lanț respirator

Lanțul respirator reprezintă ansamblul sistemelor redox și a enzimelor responsabile de transferul echivalenților reducători (H și e^-) de la coenzimele reduse la oxigen. În fosforilarea oxidativă de lanț respirator sinteza ATP din ADP și P_a are loc prin utilizarea energiei produse în lanțul respirator. Lanțul respirator și fosforilarea oxidativă de lanț respirator se desfășoară în **mitocondrie care este astfel centrul energetic al celulei**. Prin **respirație celulară** se înțelege procesul ce transformă energia produsă în reacțiile controlate ale hidrogenului cu oxigenul, cu formare de apă, în energie ATP.

Echivalenții reducători provin din citoplasmă, de unde sunt transferați utilizând diferite sisteme de navetare, sau din căi metabolice ce se desfășoară chiar în mitocondrie, cum sunt β-oxidarea acizilor grași și ciclul citric (Figura 1).

Rezultatul principal al acestor principale căi metabolice este acetil-CoA. Acetil-CoA este oxidată în cadrul ciclului citric (Krebs) cu formare de dioxid de carbon, H și energie. Echivalenții reducători produși în reacțiile ciclului Krebs, legați de NAD^+ sau FAD, sunt imediat transferați lanțului respirator vecin, iar o parte din energia eliberată este cuplată direct cu reacția de fosforilare a GDP cu formare de GTP.

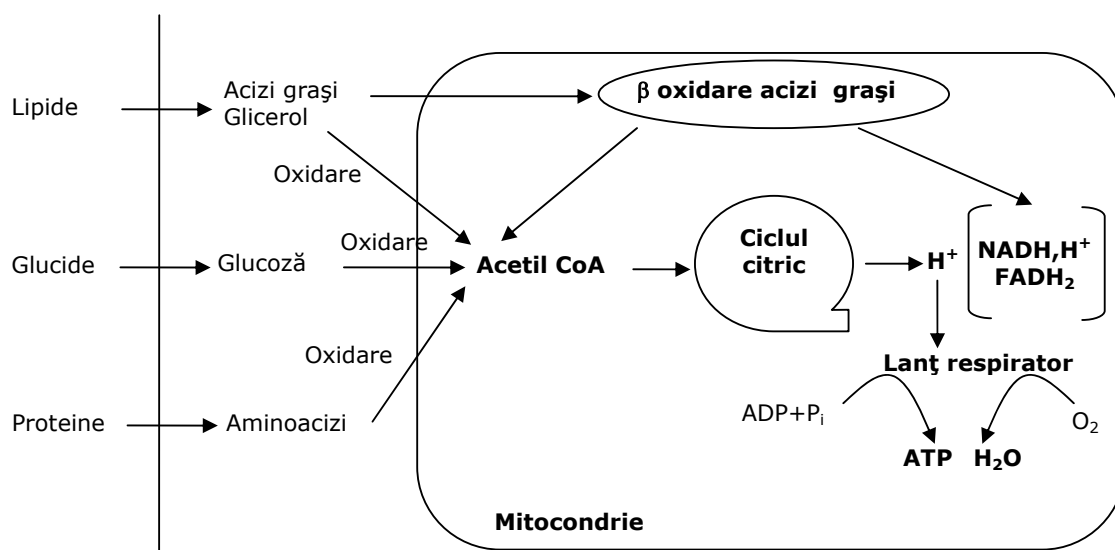


Figura 1. Căi metabolice care aprovizionează lanțul respirator

Comparativ cu fosforilarea oxidativă de substrat, fosforilarea oxidativă de lanț respirator este o variantă mai simplă și mult mai eficientă.

Etapele desfășurării oxidării aerobe:

1. În citoplasmă, sub acțiunea dehidrogenazelor piridinice și flavinice, are loc mobilizarea H de pe substrat, H ce este transferat cofactorilor enzimatici specifici NAD^+ sau FAD.
2. Atomii de hidrogen mobilizați în citoplasmă sunt transferați în matricea mitocondrială prin sistemele de navetare de hidrogen citoplasmă \rightarrow mitocondrie.
3. În mitocondrie reacția de oxidare a hidrogenului $2\text{H} + 1/2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ are loc în mai multe trepte (catena respiratorie sau lanțul respirator), fiecare treaptă fiind reprezentată de un sistem redox.
4. Componentele catenei respiratorii generează un transfer de H^+ în spațiul mitocondrial intermembranar, care generează un potențial electrochimic ce constituie forța motoare a sintezei ATP prin fosforilarea ADP.
5. Oxidarea hidrogenului transferat prin NADH, H^+ și FADH_2 în reacția cu oxigenul produce, prin cuplare cu fosforilarea $\text{ADP} + \text{P}_i$, circa 2,5 molecule ATP în cazul NADH, H^+ și respectiv 1,5 molecule ATP pentru FADH_2 .

A. Ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul citric sau ciclul lui Krebs)

Este localizat în mitocondrie, în matrice și pe fața internă a membranei interne a mitocondriei, în apropierea componentelor lanțului respirator, căruia îi transferă astfel direct echivalenții reducători produși. Ciclul citric realizează oxidarea acetil-CoA la CO_2 , H^+ și energie. Hidrogenul, legat de coenzime NAD^+ sau FAD este imediat transferat lanțului respirator vecin, iar o parte din energie este cuplată direct cu reacția de fosforilare a GDP cu formare de GTP. Sursele din care provine Acetil-CoA sunt prezentate în Figura 2.

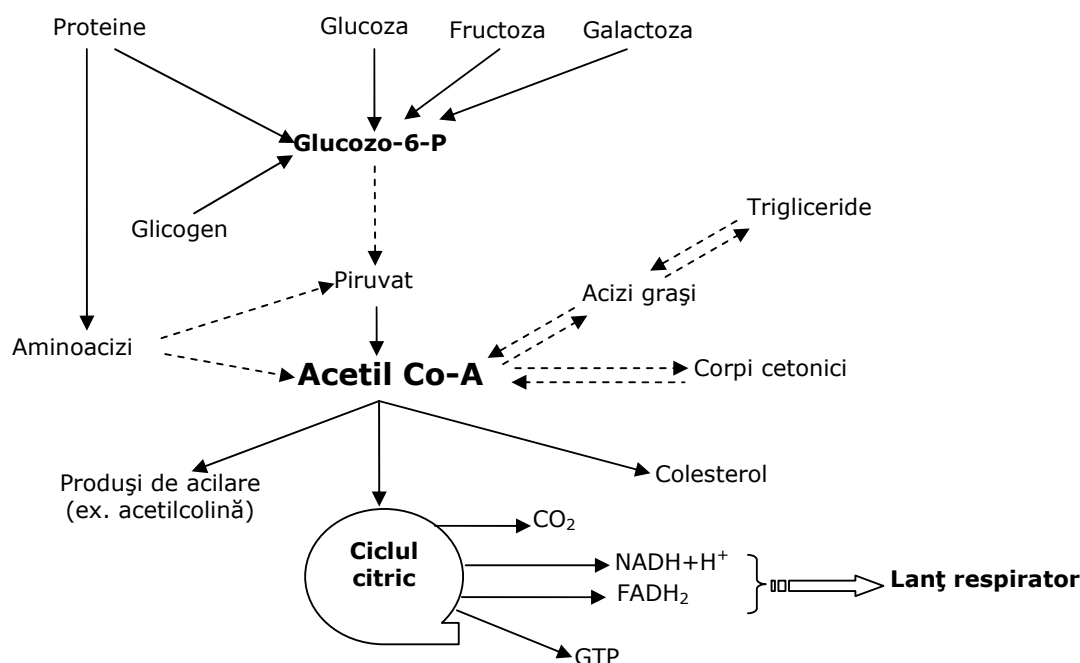


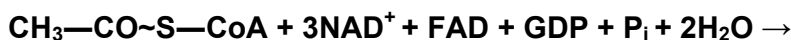
Figura 2. Surse de Acetil-CoA pentru ciclul citric (Krebs)

Molecula precursor acetil-CoA este produsul final comun al metabolismelor glucidic, lipidic și proteic, dar și locul de întâlnire a acestora. Acest fapt face din calea ciclului citric intersecția principalelor căi metabolice, fiind numit din acest motiv placa turnată a metabolismului intermediar.

Etapele ciclului citric

1. Formarea acidului citric
2. Izomerizarea acidului citric la acid izocitric
3. Oxidarea acidului izocitric la acid α -cetoglutaric cu eliberare de NADH, H⁺
4. Decarboxilarea oxidativă a acidului α -cetoglutaric la acid succinic, cu eliberare de NADH, H⁺ și GTP (care transferă fosfatul și energia pentru sinteza unui ATP)
5. Oxidarea acidului succinic la acid fumaric, cu eliberare de FADH₂
6. Hidratarea acidului fumaric la acid malic
7. Oxidarea acidului malic la acid oxalacetic, cu eliberare de NADH, H⁺

Reacția globală este:



$$\text{TOTAL ATP} = 1 \text{ ATP} + 3 \times 2,5 \text{ ATP} + 1 \times 1,5 \text{ APT} = 10 \text{ ATP}$$

Funcționarea ciclului citric depinde strict de prezența O₂.

Ciclul citric are un caracter amfibolic, având atât un rol catabolic (energogen), cât și un rol anabolic. În cadrul rolului anabolic:

- toți intermediarii pot fi precursori în gluconeogeneză
- majoritatea intermediarilor pot fi precursori în sinteza aminoacizilor biosintetizabili
- succinil-CoA este precursor în sinteza de porfirine
- acidul α -cetoglutaric este precursor în sinteza de acid glutamic, baze purinice și pirimidinice

- acidul oxalacetic este precursor în sinteza de acid aspartic, baze purinice și pirimidinice

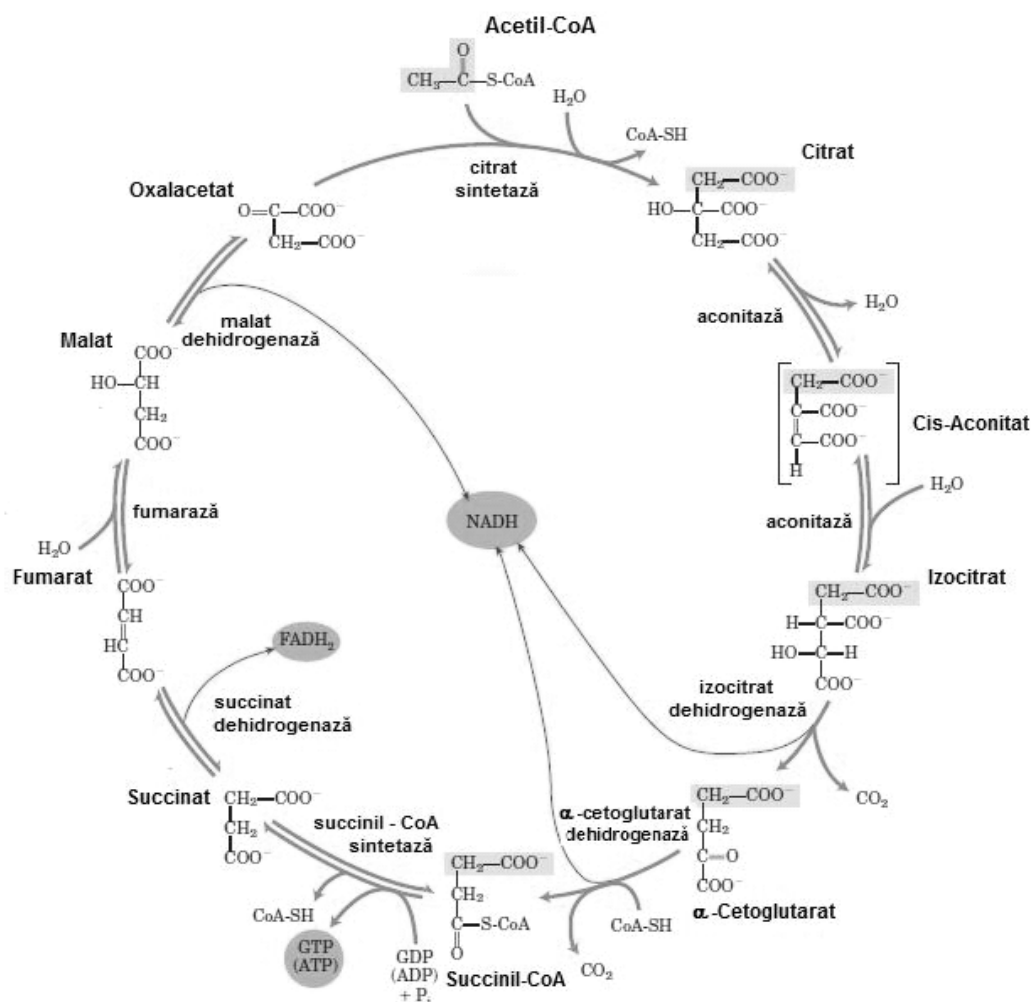
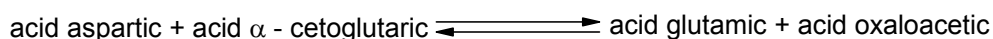
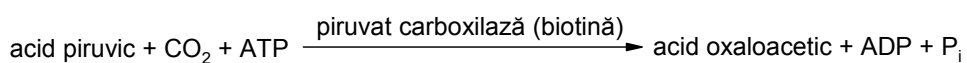


Figura 3. Reacțiile ciclului acizilor tricarboxilici

Reglarea ciclului citric se poate face prin:

a) **reglarea de substrat** ce constă în:

- disponibilul de acetil-CoA, dependent de contribuția catabolică a glucozei (acid piruvic), a aminoacizilor sau a acizilor grași.
- disponibilul de vitamine B ce asigură sinteza coenzimelor: TPP, acid lipoic, NAD⁺, FAD.
- disponibil de coenzime sub formă oxidată NAD⁺ și FAD
- concentrația acidul oxalacetic, ceea ce face din acesta principalul reactant cu rol reglator. Din acest motiv, mecanismele ce reglează concentrația acidului oxalacetic vor regla automat și viteza de desfășurare a ciclului citric. Astfel, în cazul unei nevoi energetice crescute, o parte din acidul piruvic în exces se transformă în acid oxalacetic:



Excesul de acid oxalacetic se poate transforma în acid piruvic prin decarboxilare.

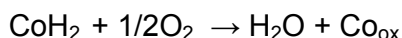
b) Reglarea enzimatică

Enzimele cu rol reglator ale ciclului sunt citrat sintetaza, izocitrat dehidrogenaza și α -cetoglutarat dehidrogenaza care catalizează reacțiile ireversibile ale ciclului Krebs (reacțiile de ritm). Ele sunt inhibitate alosteric de creșterea concentrației de ATP. Deoarece ciclul citric are în principal un rol energogen, iar ATP reprezintă produsul final al căilor metabolice energogene, reglarea prin ATP reprezintă un proces de retroreglare negativă (feed back) a enzimelor de ritm prin produsul final.

Prin acest mod de reglare viteza de realizare a ciclului este corelată cu nevoia de ATP a celulei.

B. Lanțul respirator

Lanțul respirator este faza finală a oxidării aerobe, în care atomii de hidrogen, mobilizați de pe substrat și transportați de coenzime reduse, se combină cu O_2 :

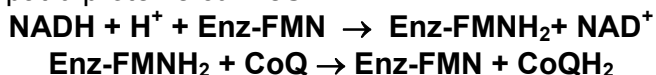


Reacția are loc prin intermediul mai multor etape succesive în cursul cărora energia reacției $2H + 1/2O_2$ se produce treptat. Principiul de bază prin care energia este eliberată treptat este cel al transferului de echivalenții reducători în etape succesive, de la un sistem redox la altul, în concordanță cu valoarea potențialului redox standard de reducere al fiecărui sistem redox implicat. Acest transfer are loc spontan, cu eliberare de energie.

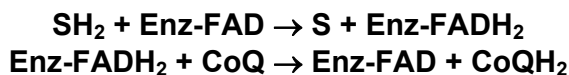
Componentele lanțului respirator

Lanțul respirator este format din 2 componente solubile: **citocrom c + CoQ (ubiquinona)** și 5 componente insolubile numite **complexe I-V**. Funcționarea corectă a acestora asigură oxidarea completă a $NADH, H^+$ sau a succinatului, în prezența O_2 , până la H_2O și formare de ATP.

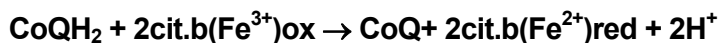
Complex I (NADH dehidrogenaza) - transferă e^- de la $NADH, H^+$ la CoQ. Conține ca și coenzimă FMN și patru proteine cu FeS:



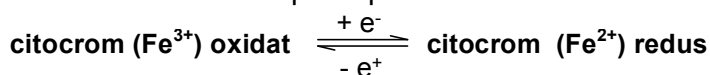
Complex II transferă e^- de la $FADH_2$ la CoQ. Coenzima FAD este asociată cu enzime ca succinat dehidrogenaza (FAD dependentă), glicerol-3-fosfat dehidrogenaza sau acil-CoA dehidrogenaza.



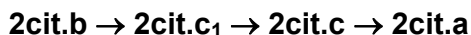
Coenzima Q are rolul de a prelua echivalenții reducători transportați de $NADH, H^+$ (complexul I) și de $FADH_2$ (complexul II) trecând în forma redusă $CoQH_2$, transferând apoi electronii sistemului citocromic, iar H^+ trec în matricea mitocondrială.



Sistemul citocromilor cuprinde hemoproteine ce au ca grup prostetic hemul, cu o structură modificată față de cea a hemului din hemoglobină pentru a permite transformare reversibilă $Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+}$. Această adaptare permite transferul de electroni conform ecuației:



Sistemul citocromic constituie o succesiune de reacții în care electronii trec de la un sistem redox la altul:



În cadrul fiecărei reacții redox se eliberează o anumită porție de energie ce poate fi calculată, iar formele oxidate ale citocromilor care rezultă din fiecare produs redox sunt capabile să participe la un nou proces în timp ce formele reduse transferă electronii unui nou sistem redox.

Complexul III realizează transferul electronilor de la CoQ la citocromul c. Acest complex cuprinde citocromi de tip b, c₁ și o proteină Fe-S.

Complexul IV - Citocromoxidaza (citocrom a/citocrom a₃). Este citocromul cu cea mai apropiată structură de cea a hemoglobinei, fiind din acest motiv sensibil la acțiunea inhibitoare a CO, HCN, azidă. Conține două componente legate strâns, citocromul a și citocromul a₃ și transferă electronii direct atomului de oxigen.

Reacția finală este:

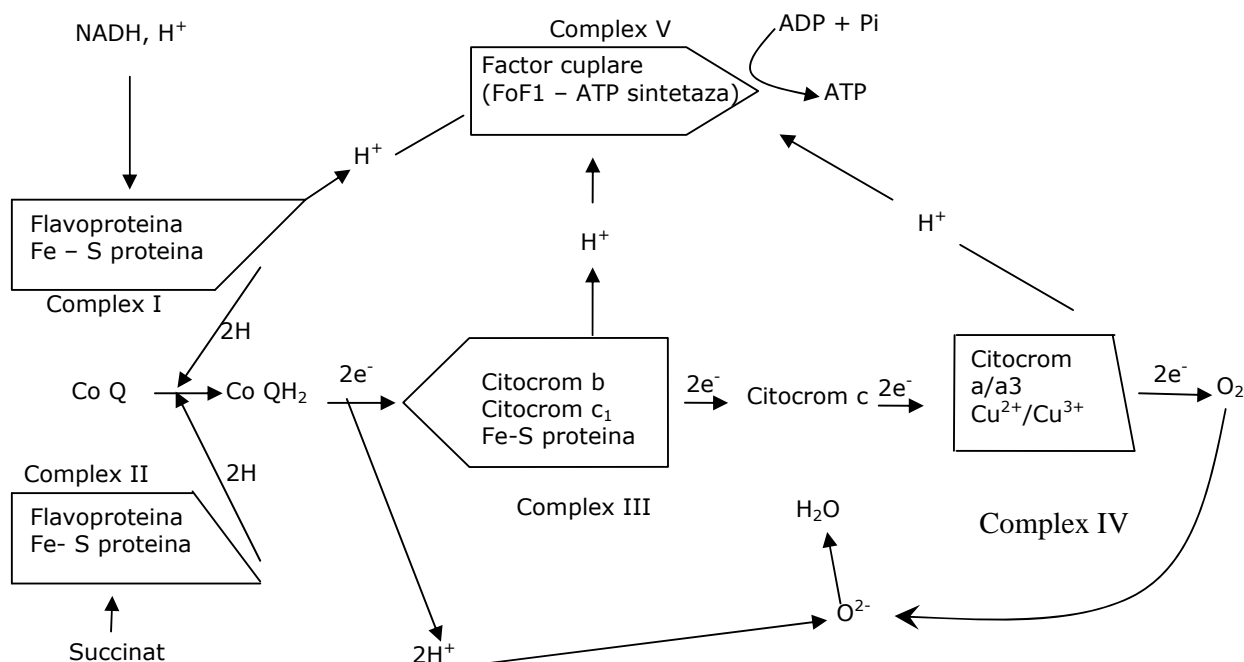
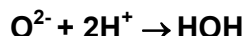


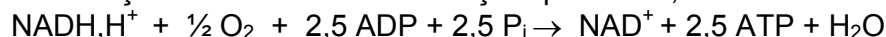
Figura 4. Componentele lanțului respirator

Cuplarea lanțului respirator cu fosforilarea ADP

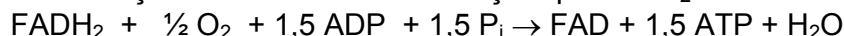
Teoria chemioosmotică presupune că energia eliberată în cursul reacțiilor redox din lanțul respirator este utilizată în transportul activ de H⁺ din matricea mitocondrială în spațiul intermembranar (membrana internă a mitocondriei fiind impermeabilă pentru H⁺). Astfel, la nivelul membranei interne, există un gradient de sarcină electrică, creându-se un potențial electrochimic între matrice și spațiul intermembranar. Forța electromotoare generată de această diferență de potențial se va descărca la nivelul **complexului enzimatic V** numit ATP sintetază prin intermediul unor canale specifice de protoni, F₀. Energia transmisă la nivel F₀ și deschiderea canalului ionic ale subunității F₀ a complexului V va modifica conformația celei de-a doua subunități, numite factor de cuplare F₁, eveniment cuplat cu reacția de fosforilare ADP + P_i → ATP. Subunitatea F₁ reprezintă subunitatea catalitică a complexului V, ea conținând situsuri de legare atât a ADP, a Pa dar și a ATP.

Reacțiile globale ale lanțului respirator sunt:

- a. dacă echivalenții reducători sunt transferați de pe NADH, H^+ :



- b. dacă echivalenții reducători sunt transferați de pe FADH_2 :



Deci, la oxidarea unei molecule NADH, H^+ în lanțul respirator se obțin 2,5 molecule ATP. La oxidarea unei molecule de FADH_2 se obțin 1,5 molecule ATP.

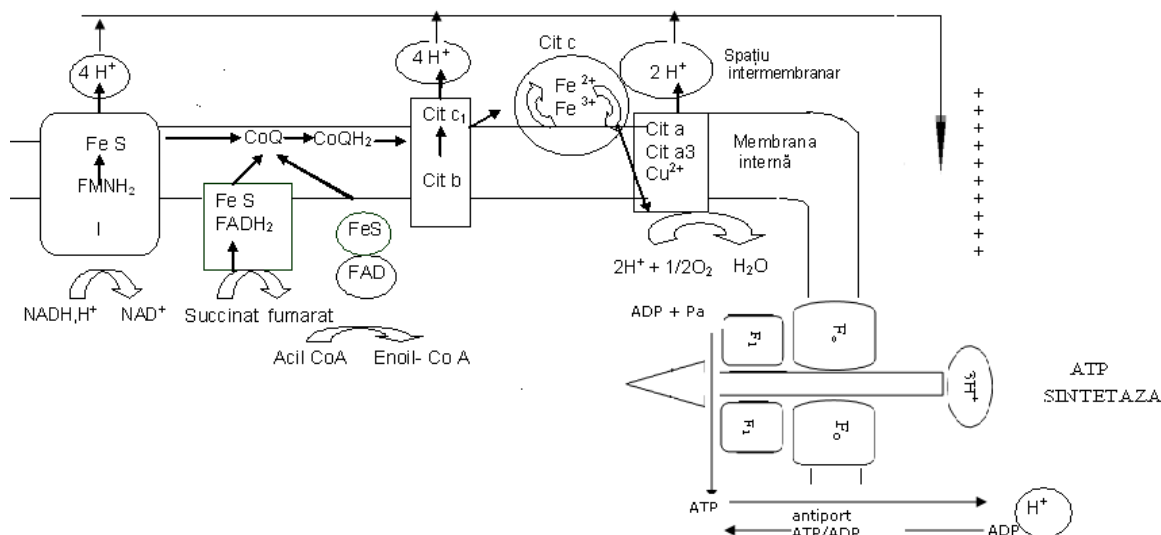


Figura 5. Schema fosforilării oxidative de lanț respirator

Reglarea fosforilării de lanț respirator

Se numește „**control respirator**” al eliberării de energie reglarea intensității respirației celulare (cuplată cu formare de ATP), în funcție de necesarul celular de energie.

Faptele experimentale arată că, în condițiile asigurării necesarului de O_2 , intensitatea respirației celulare (cuantificată prin consum de O_2) variază în funcție de starea funcțională și este corelată cu nevoia de energie a celulei.



Pe baza ecuației de mai sus se observă că oricare din termenii din stânga ecuației poate funcționa ca factor limitativ:

- SH_2 - substrat organic în mod normal asigurat
- O_2 - limitativ doar în cazuri patologice (hipoxie, anoxie)
- P_i - suficient
- ADP - este direct proporțional cu consumul de energie și deci invers proporțional față de concentrația ATP. În cazul unor nevoi energetice reduse, concentrația ATP va fi mare, iar cea a ADP mică. În cazul unor nevoi energetice mari, raportul se va inversa. Deoarece ADP este substratul formării ATP, iar această transformare este cuplată cu lanțul respirator, rezultă că **ADP reglează intensitatea de funcționare a respirației celulare**.

Diferența de energie dintre cea rezultată din oxidarea în lanțul respirator și cea înmagazinată în legăturile macroergice din ATP se eliberează sub formă de căldură, permițând lanțului respirator să fie suficient de exergonic pentru ca procesul să devină ireversibil. De asemenea, căldura degajată contribuie la menținerea temperaturii corpului.

Inhibitori ai fosforilării oxidative de lanț respirator

Sunt substanțe ce acționează la mai multe nivele ale procesului:

1. Agenți decuplanți ai reacției de oxidare din lanțul respirator de reacția de fosforilare a ADP.

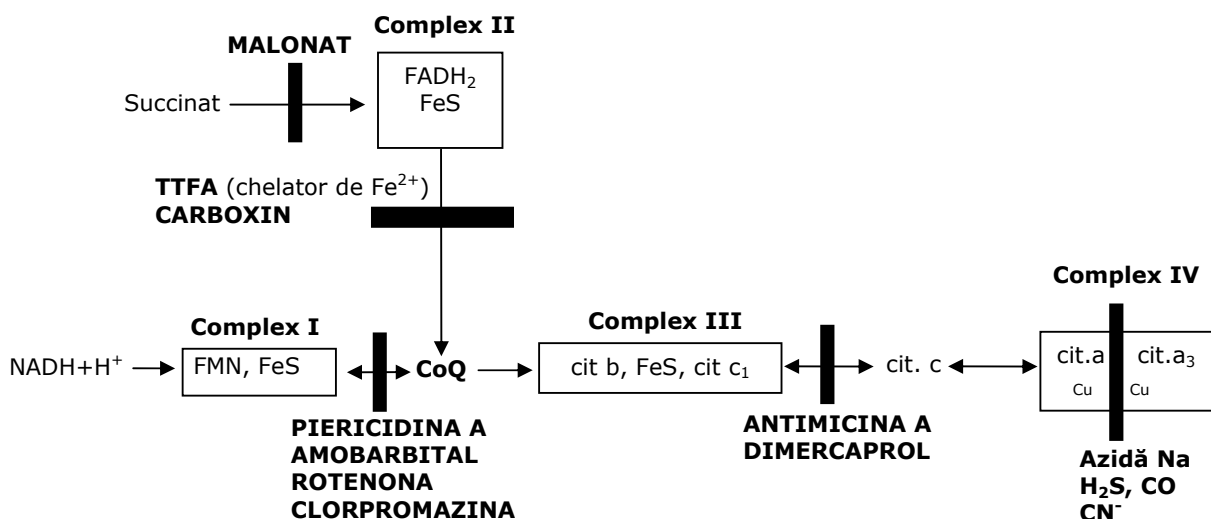


Figura 5. Inhibitori ai lanțului respirator

2. Inhibitorii lanțului respirator care blochează transportul de e⁻ blocând consumul de oxigen. Au 4 situsuri de acțiune:
 1. blocați ai etapei NADH → NADH dehidrogenaza → CoQ (Complexul I), cum ar fi: amobarbital, clorpromazina, piercidin A, rotenona
 2. blocați ai transferului de e⁻ între cit. b → cit. c (Complexul III), cum ar fi: antimicină A, dimercaprol
 3. blocați ai etapei FADH₂ → CoQ (Complexul II), cum ar fi: carboxin, TTFA (chelator Fe²⁺)
 4. inhibitori ai citocromoxidazei (Complexul IV), cum ar fi: H₂S, CO, CN⁻, azidă
3. Inhibitori competitivi al succinat dehidrogenazei, de exemplu malonat
4. Inhibitori ai fosforilării și oxidării (blochează transportul de H⁺ în unitatea F₀). Nu modifică raportul P/O; de exemplu oligomicină.
5. Inhibitori ai transportului de ADP în matrix și ATP în citosol: atractilozid