

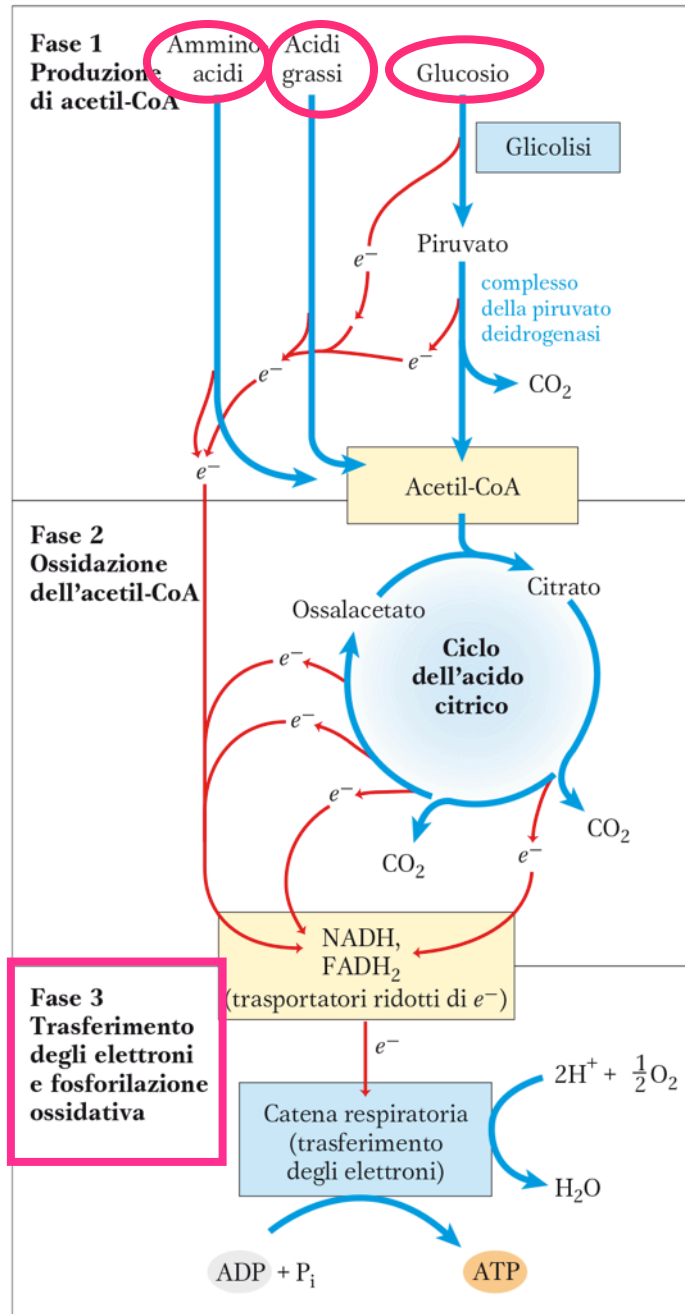
AVVERTENZA

Il presente materiale didattico è messo a disposizione degli studenti per facilitare la comprensione degli argomenti trattati nel corso delle lezioni e lo studio individuale

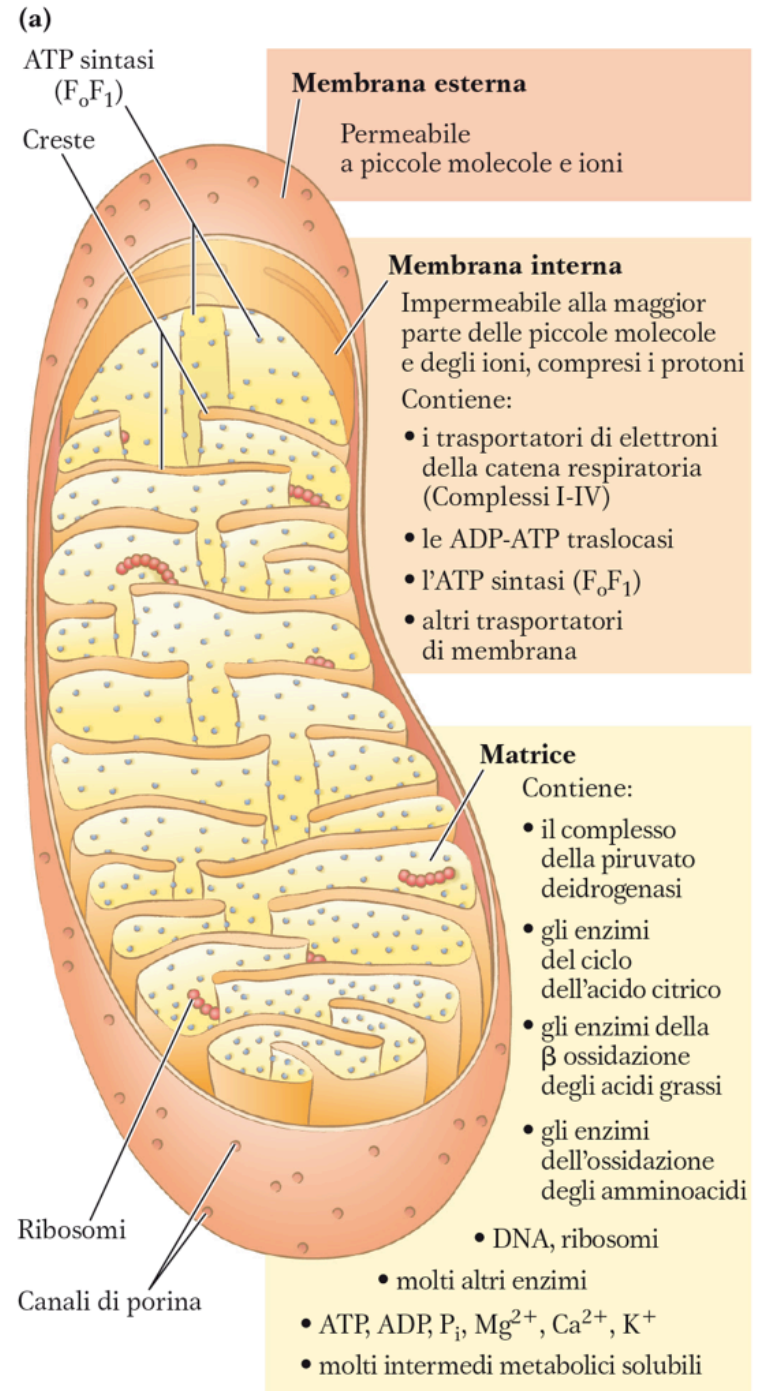
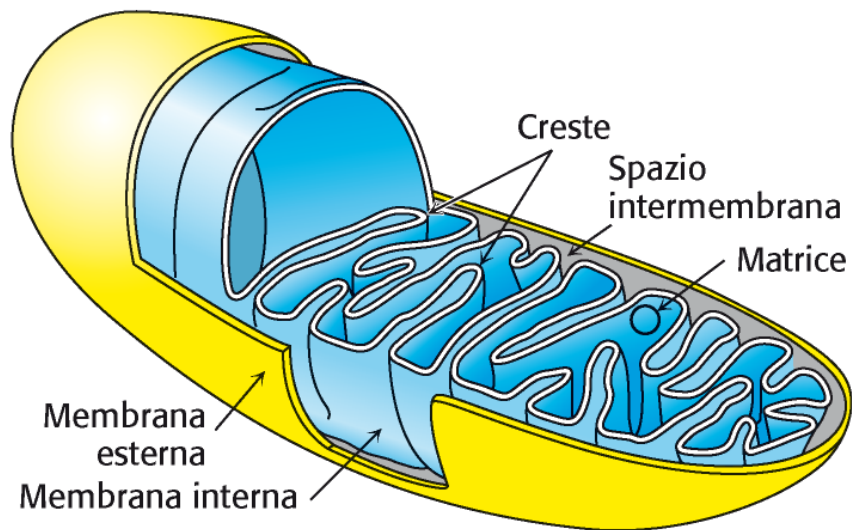
Non sostituisce il libro di testo che rappresenta lo strumento fondamentale per lo studio della **Biochimica generale e molecolare**

Le immagini utilizzate sono tratte dal libro di testo consigliato e da quelli da consultare indicati nelle diapositive 3-7 del file
INTRODUZIONE

Fasi della respirazione cellulare

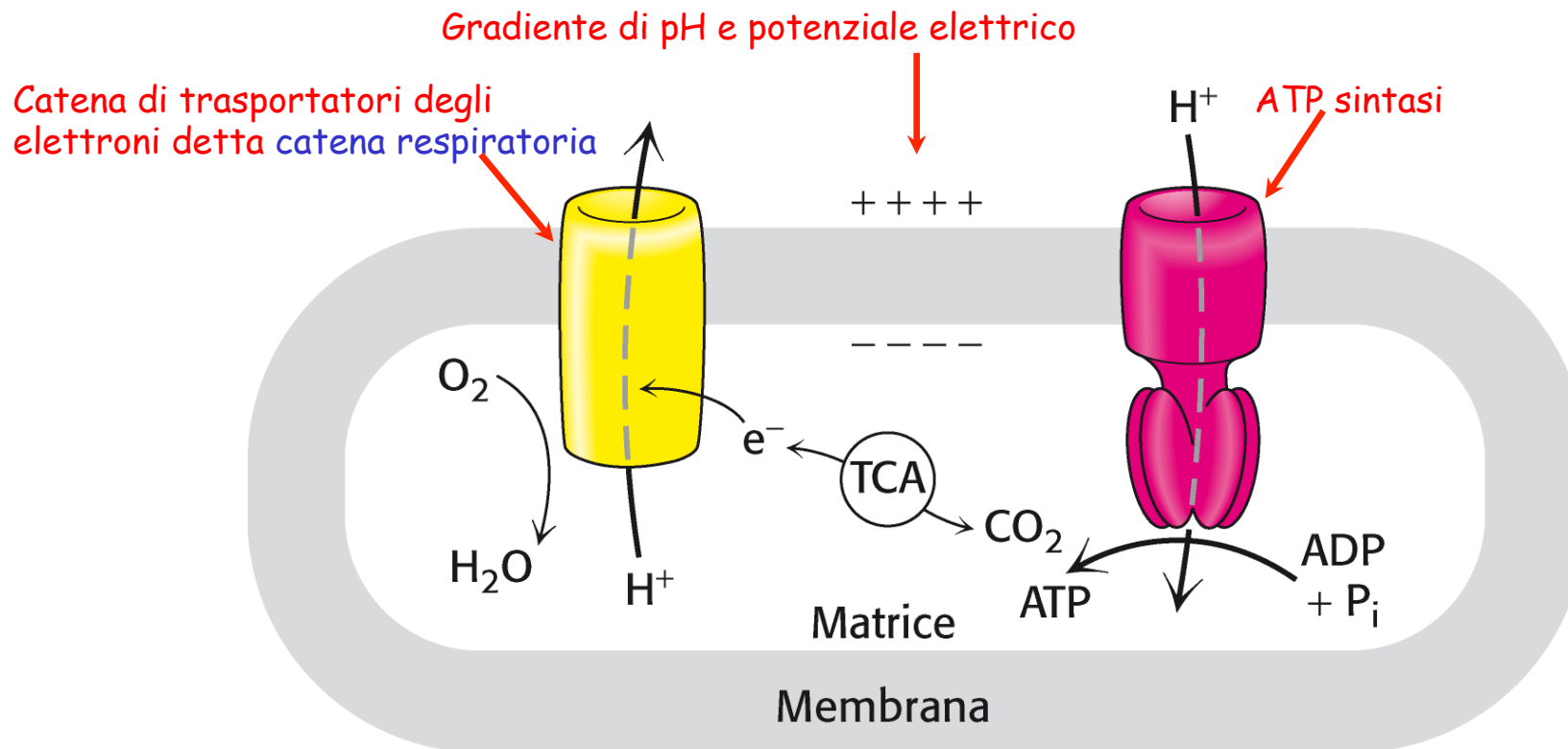


MITOCONDRIO



TRASFERIMENTO DEGLI ELETTRONI E FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA

- OSSIDAZIONE DEI COENZIMI RIDOTTI
- FOSFORILAZIONE DELL'ADP



Vi sono tre tipi di trasferimento di elettroni

- Trasferimento diretto di 1 elettrone con la riduzione di Fe^{3+} a Fe^{2+}
- Trasferimento diretto di 1 elettrone con la riduzione di Cu^{2+} a Cu^{1+}
- Trasferimento di un atomo di H ($\text{H}^+ + \text{e}^-$) che porta con sé 1 elettrone
- Trasferimento di uno ione idruro ($:\text{H}^-$) che porta con sé 2 elettroni

Indipendentemente dalla forma di trasferimento, il termine "equivalente riducente" indica sempre un singolo elettrone che viene trasferito in una reazione redox

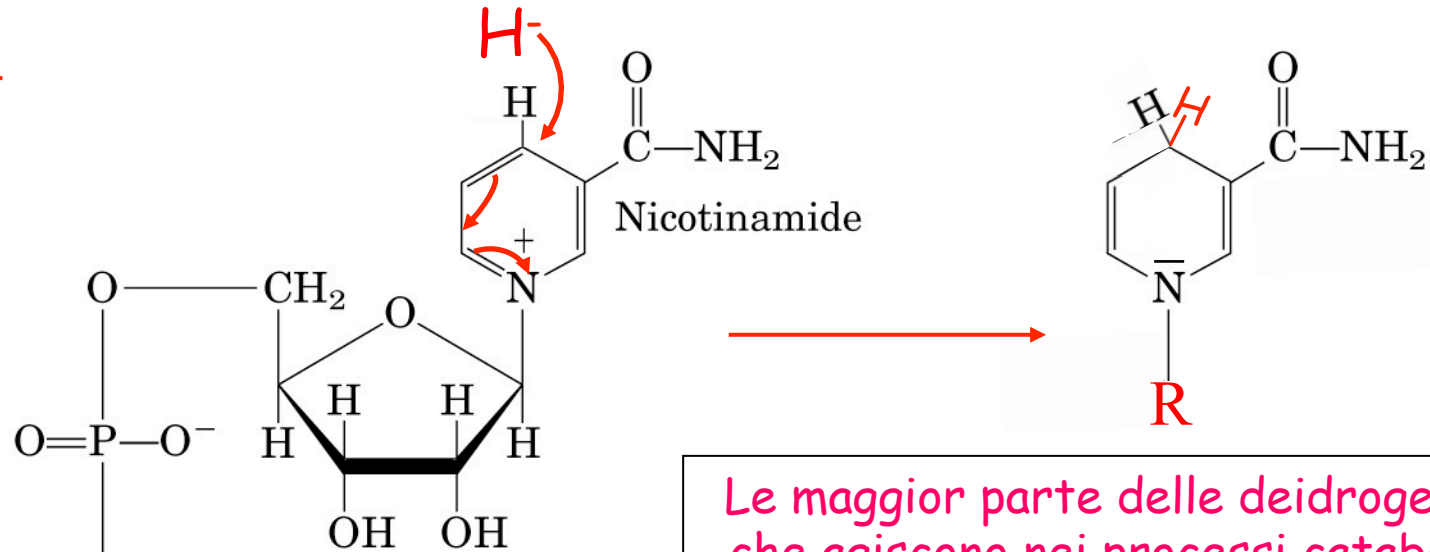
TRASPORTATORI DI ELETTRONI

- NON PROTEICI
 - NAD^+ , FAD, FMN
 - Coenzima Q (Ubichinone)
- PROTEICI
 - Citocromi
 - Centri Fe-S
 - Cu-proteina

Nicotinamide adenin dinucleotide (NAD⁺)

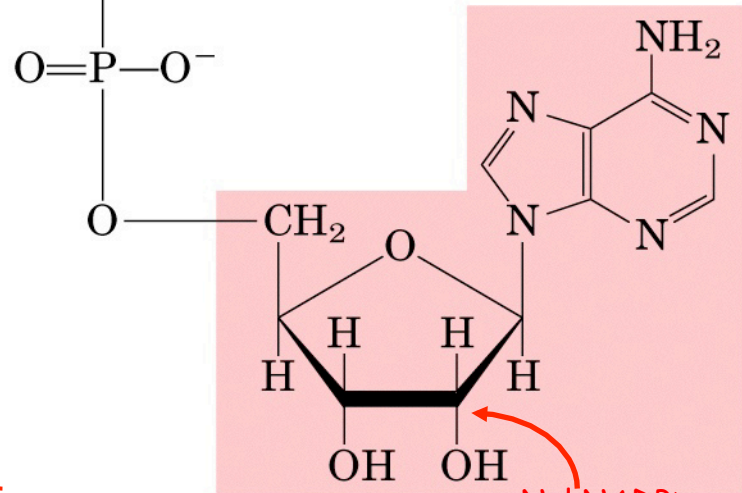
TRASPORTATORI DI ELETTRONI NON PROTEICI

NMN



Le maggior parte delle deidrogenasi che agiscono nei processi catabolici sono specifiche il NAD⁺

AMP



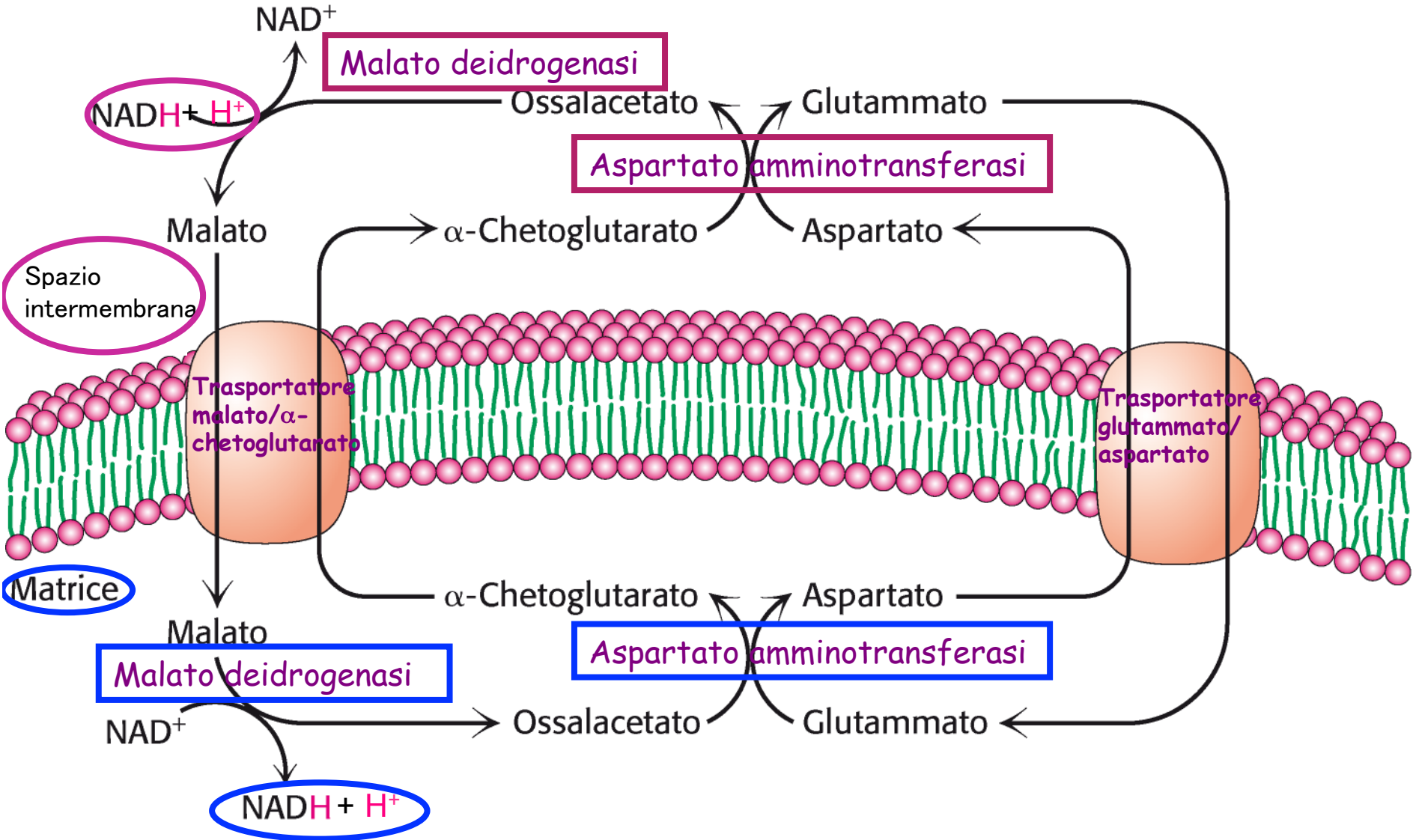
Nel NADP⁺ questo gruppo ossidrilico è esterificato con un gruppo fosforico

TRASFERIMENTO DEGLI EQUIVALENTI RIDUCENTI DEL NADH CITOSOLICO ALLA CATENA DI TRASPORTO DEGLI ELETTRONI MITOCONDRIALE

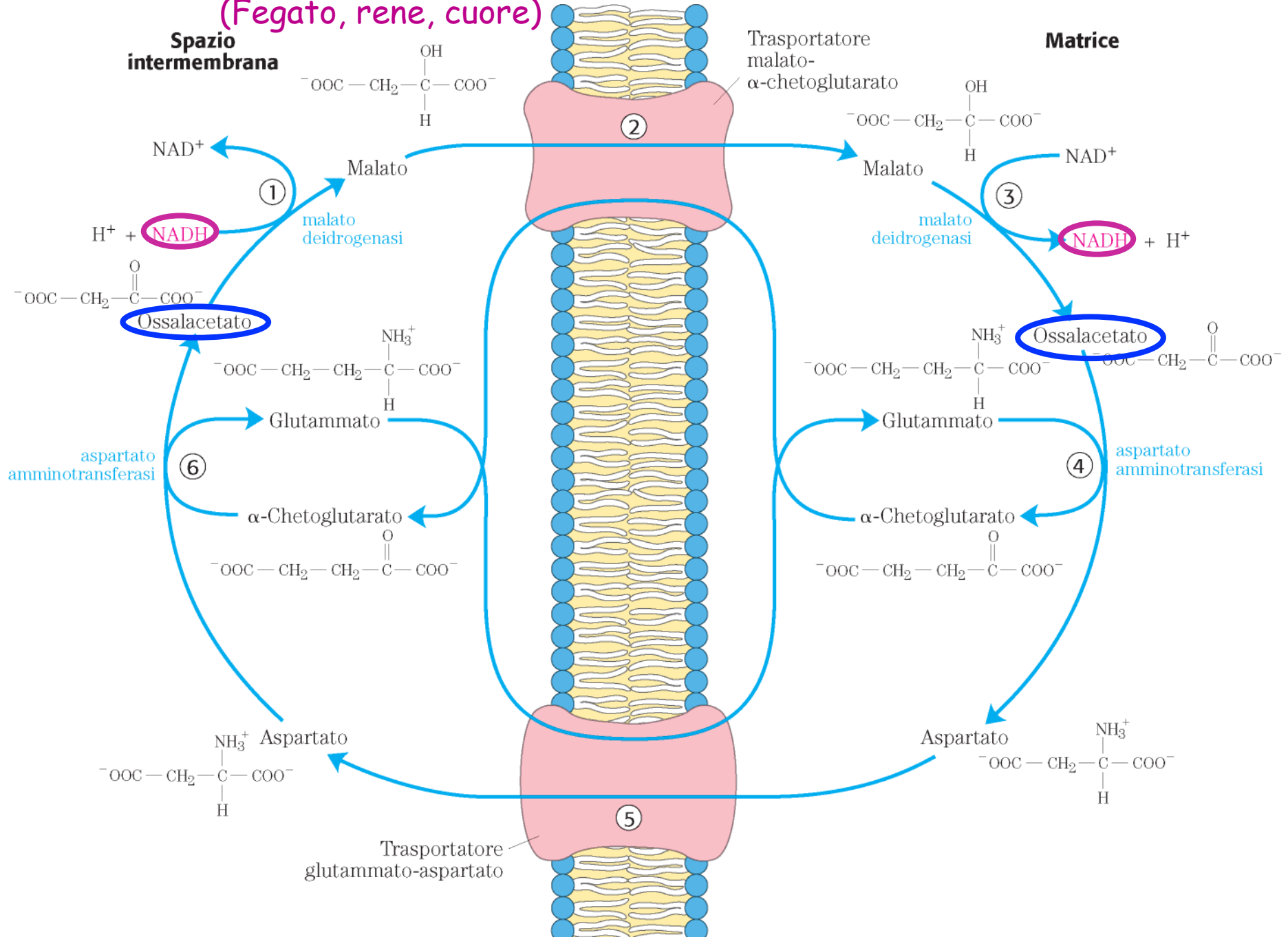
Per il trasferimento del **NADH** della sesta reazione della **glicolisi** catalizzata dalla gliceraldeide 3Pi deidrogenasi viene utilizzato uno dei seguenti sistema **shuttle**:

- Shuttle del malato/aspartato
- Shuttle del glicerolo 3-fosfato

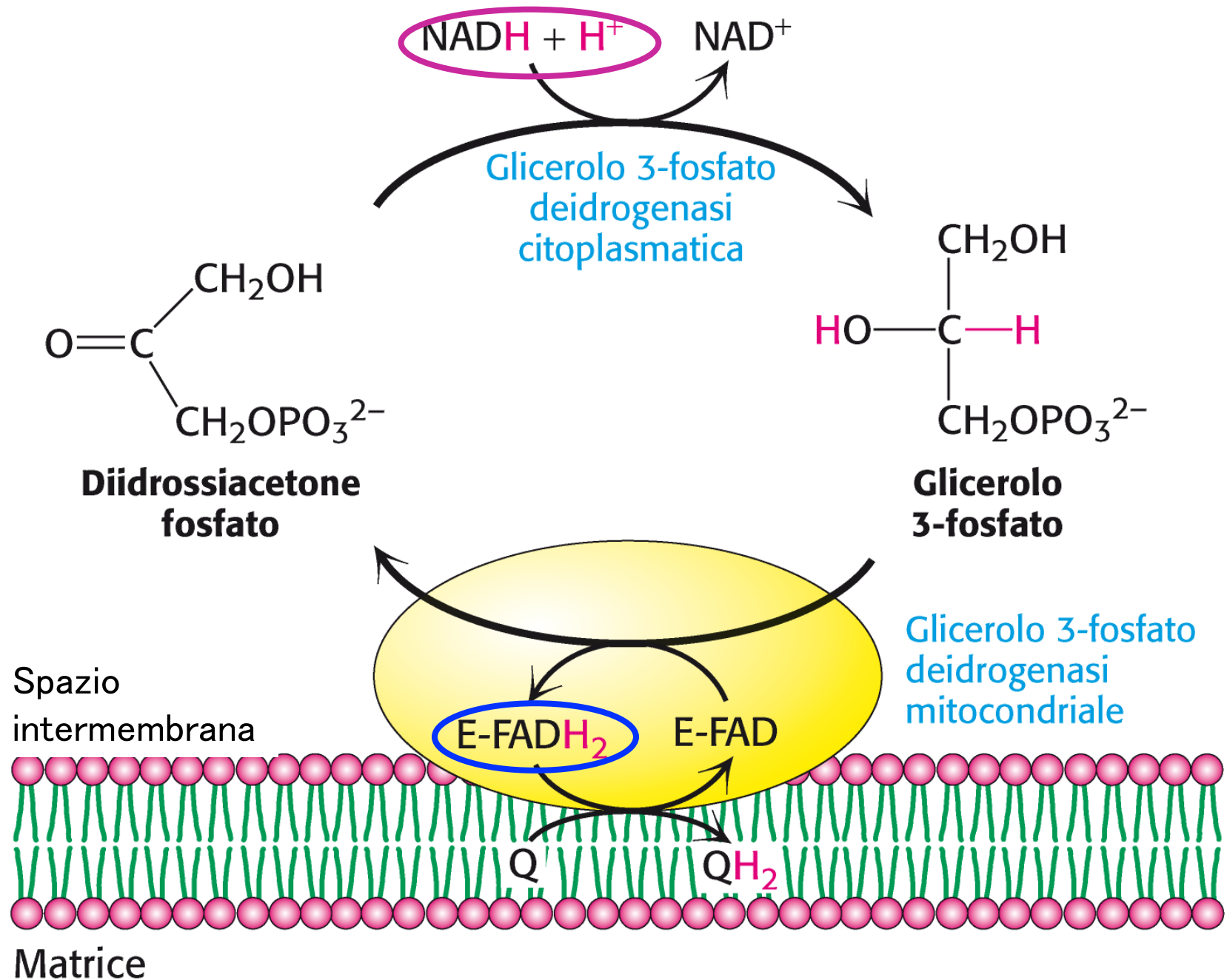
SHUTTLE DEL MALATO/ASPARTATO



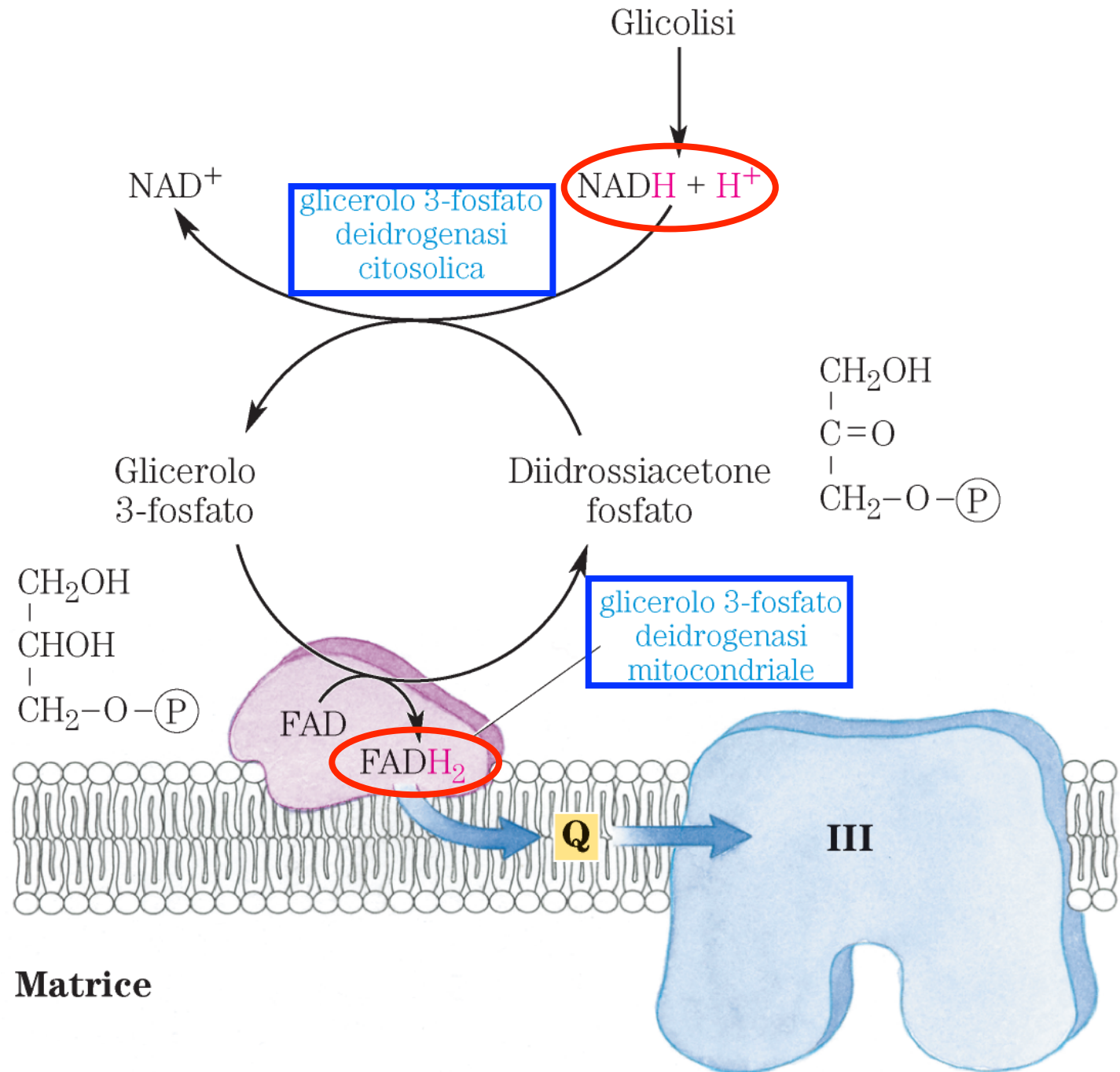
SHUTTLE DEL MALATO/ASPARTATO (Fegato, rene, cuore)



SHUTTLE DEL GLICEROLO 3-FOSFATO

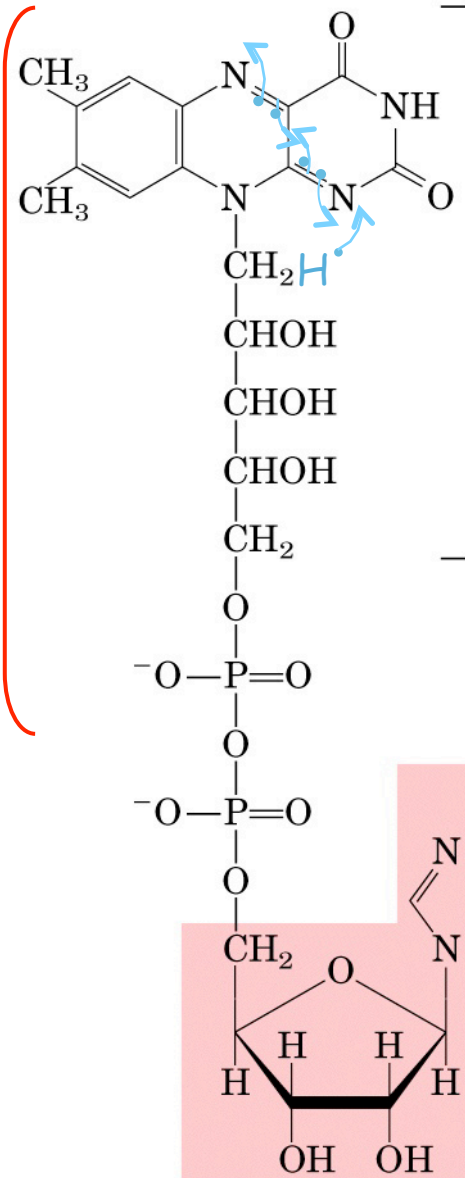


SHUTTLE DEL GLICEROLO 3-FOSFATO (Muscolo e cervello)



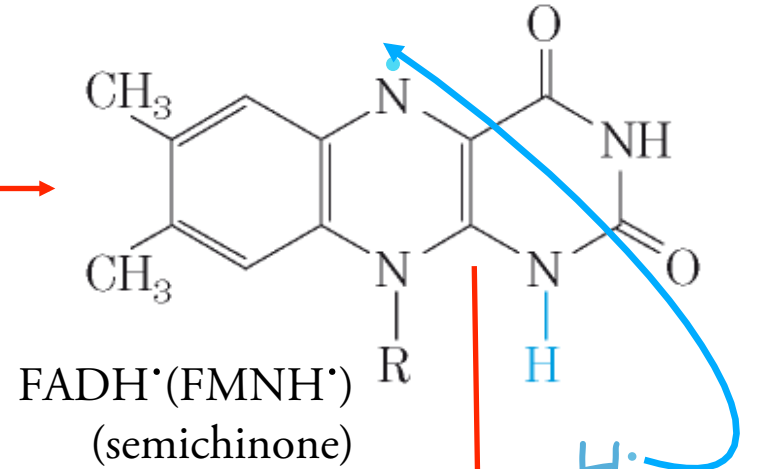
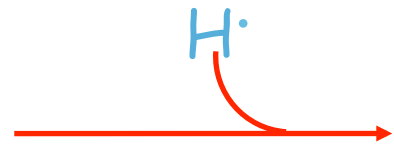
TRASPORTATORI DI ELETTRONI NON PROTEICI

FMN

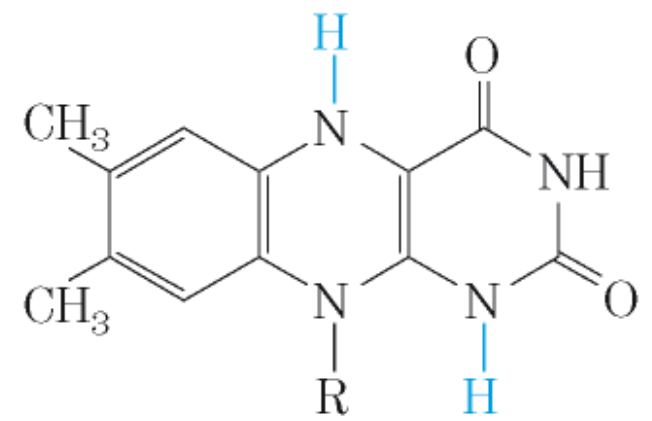


FAD

Un legame corrisponde
a 2 elettroni — = ..



FADH· (FMNH·)
(semichinone)



FADH₂ (FMNH₂)
(completamente ridotto)

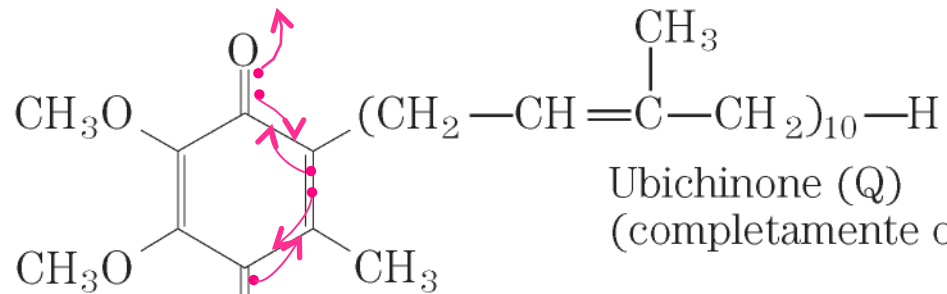
AMP

Flavin adenin dinucleotide (FAD)

FLAVOPROTEINE

- IL potenziale di riduzione standard di un coenzima flavinico (FAD o FMN) dipende dalla proteina a cui è associato perché le interazioni locali con i gruppi funzionali della proteina alterano gli orbitali elettronici dell'anello flavinico, modificando la stabilità della forma ossidata e di quella ridotta
- Poiché le flavoproteine trasferiscono un elettrone alla volta servono come intermedi tra le reazioni redox a due elettroni (deidrogenasi NAD-dipendenti) e quelle in cui viene accettato un solo elettrone per volta (es. centri Fe/S)

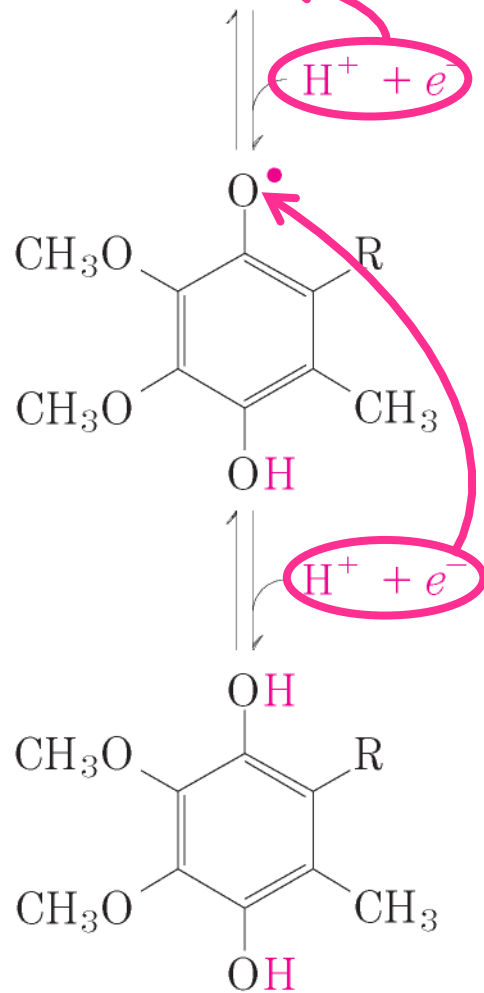
TRASPORTATORI DI ELETTRONI NON PROTEICI



Ubichinone (Q)
(completamente ossidato)

COENZIMA Q

Come le flavoproteine,
l'ubichinone può collegare
processi di trasferimento a
due elettroni con quelli ad
un elettrone



Radicale semichinonico
(•QH)

Ubichinolo (QH₂)
(completamente ridotto)

TRASPORTATORI DI ELETTRONI

- NON PROTEICI

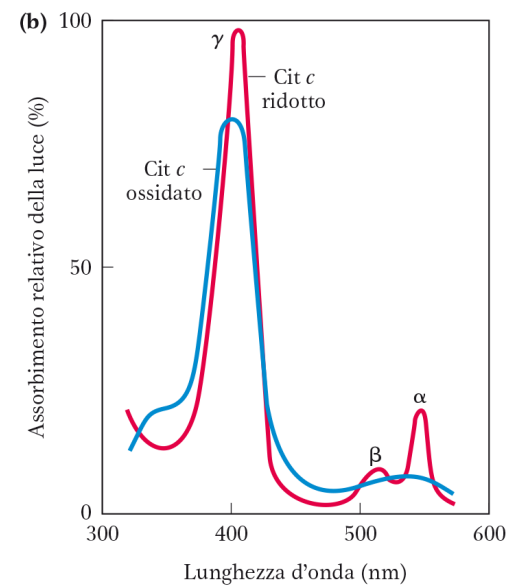
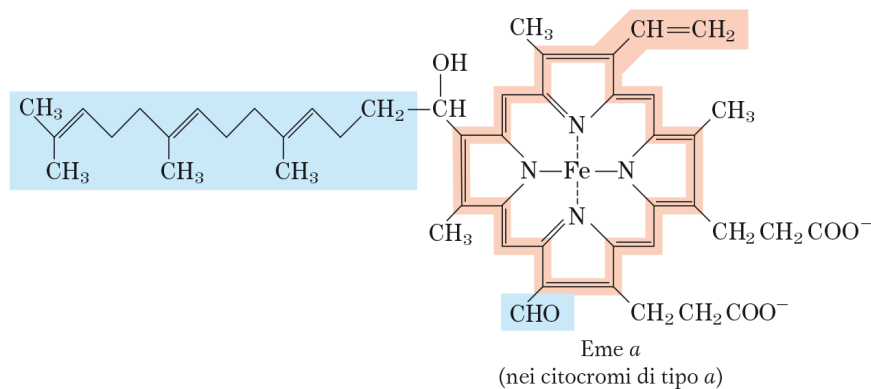
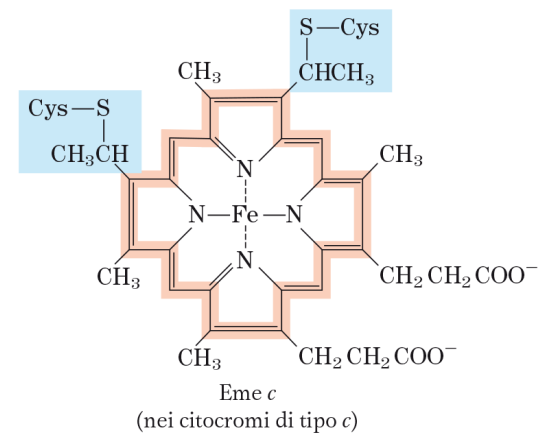
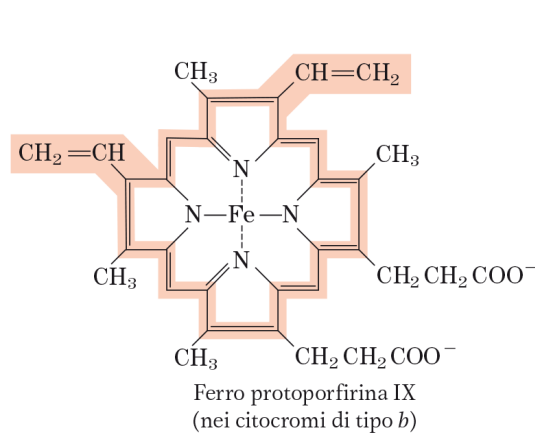
- NAD^+ , FAD, FMN
- Coenzima Q (Ubichinone)

- PROTEICI

- Citocromi
 - Centri Fe-S
 - Cu-proteina
- Contenenti ferro

TRASPORTATORI DI ELETTRONI PROTEICI

CITOCROMI

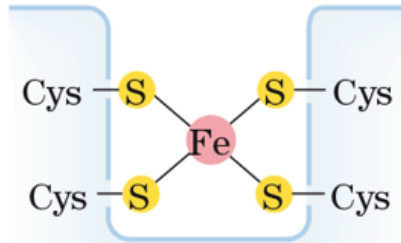


CITOCROMI

- IL potenziale di riduzione standard dello ione ferrico (Fe^{+3}) all'interno del gruppo eme, come per i coenzimi flavinici (FAD e FMN), dipende dalle sue interazioni locali con i gruppi funzionali della proteina a cui è associato e quindi risulta diverso in ogni tipo di citocromo
- I citocromi di tipo a, b ed alcuni di tipo c sono proteine integrali della membrana mitocondriale interna
- Il citocromo c è una eccezione perché è una proteina solubile che si lega alla superficie esterna della membrana mitocondriale interna

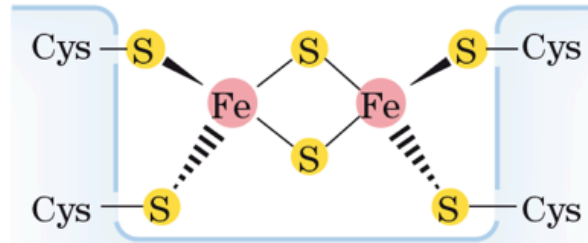
CENTRI Fe-S

(a)



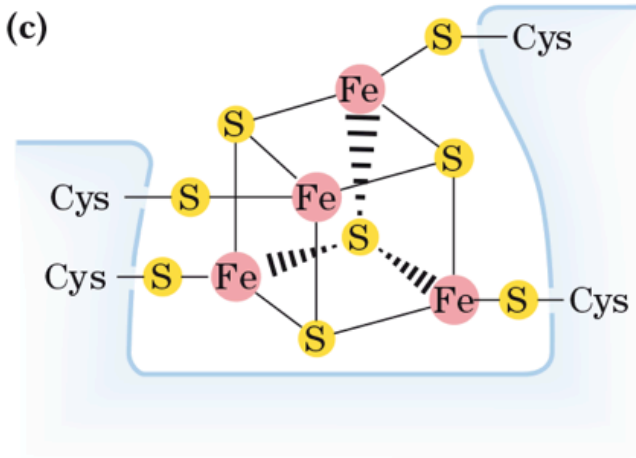
Proteina

(b)



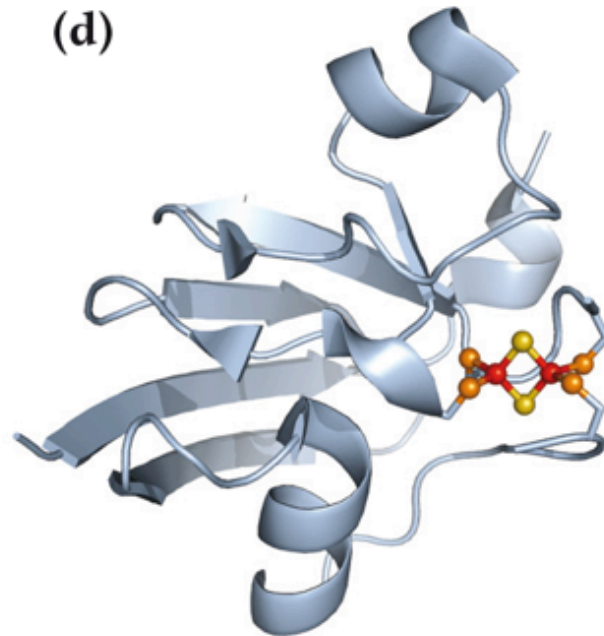
2Fe-2S

(c)



4Fe-4S

(d)



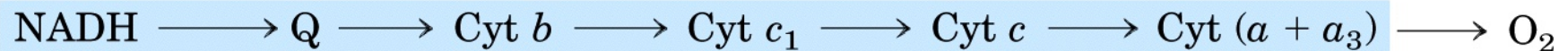
CENTRI Fe-S

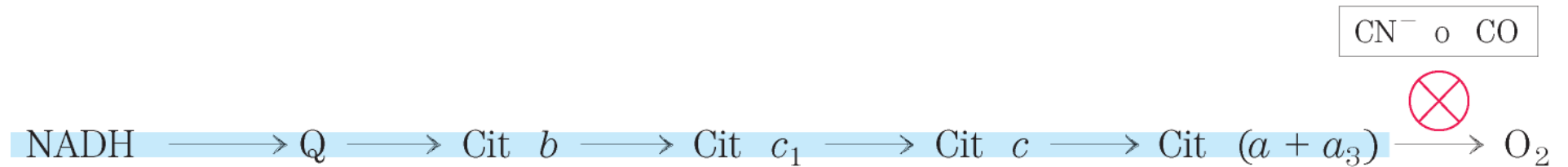
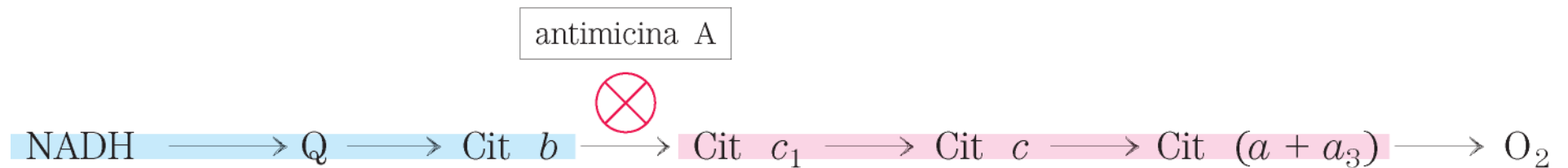
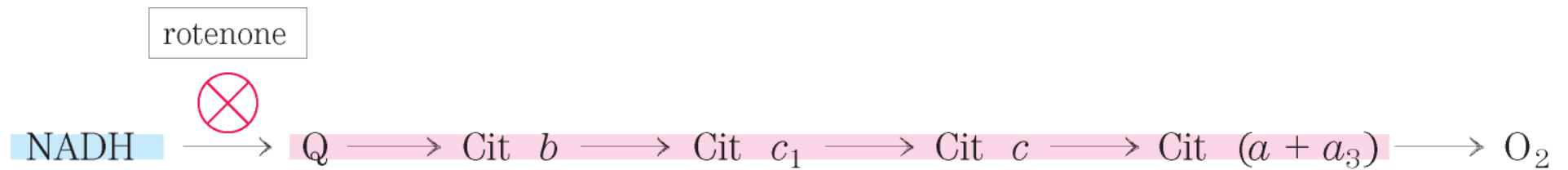
- IL potenziale di riduzione standard dello ione ferrico (Fe^{+3}) nei centri Fe-S dipende dal tipo di centro e, come per i coenzimi flavinici (FAD e FMN) ed i gruppi eme, dalle sue interazioni specifiche con i gruppi funzionali della proteina a cui è associato

Il potenziale di riduzione è una misura quantitativa della tendenza di una specie chimica ad accettare elettroni in una reazione redox

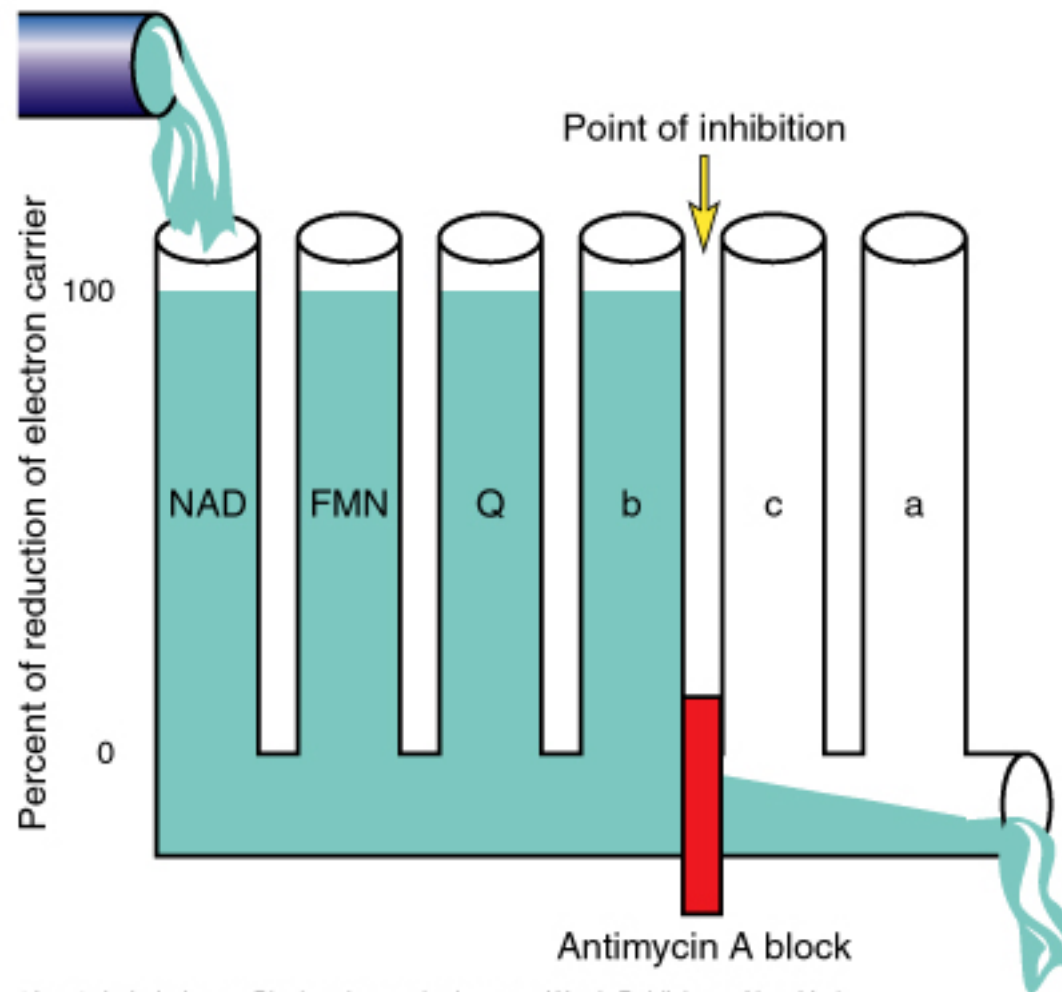
Potenziali di riduzione standard dei trasportatori di elettroni della catena respiratoria

Reazione redox (semi-reazione)	E° (V)
$\text{NAD}^+ + \text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{NADH}$	-0.320
$\text{NADP}^+ + \text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{NADPH}$	-0.324
$\text{NADH deidrogenasi (FMN)} + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{NADH deidrogenasi (FMNH}_2\text{)}$	-0.30
$\text{Ubichinone} + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{Ubichinolo}$	0.045
$\text{Citocromo b (Fe}^{3+}\text{)} + e^- \longrightarrow \text{Citocromo b (Fe}^{2+}\text{)}$	0.077
$\text{Citocromo c}_1 \text{ (Fe}^{3+}\text{)} + e^- \longrightarrow \text{Citocromo c}_1 \text{ (Fe}^{2+}\text{)}$	0.22
$\text{Citocromo c (Fe}^{3+}\text{)} + e^- \longrightarrow \text{Citocromo c (Fe}^{2+}\text{)}$	0.254
$\text{Citocromo a (Fe}^{3+}\text{)} + e^- \longrightarrow \text{Citocromo a (Fe}^{2+}\text{)}$	0.29
$\text{Citocromo a}_3 \text{ (Fe}^{3+}\text{)} + e^- \longrightarrow \text{Citocromo a}_3 \text{ (Fe}^{2+}\text{)}$	0.55
$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2e^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$	0.816



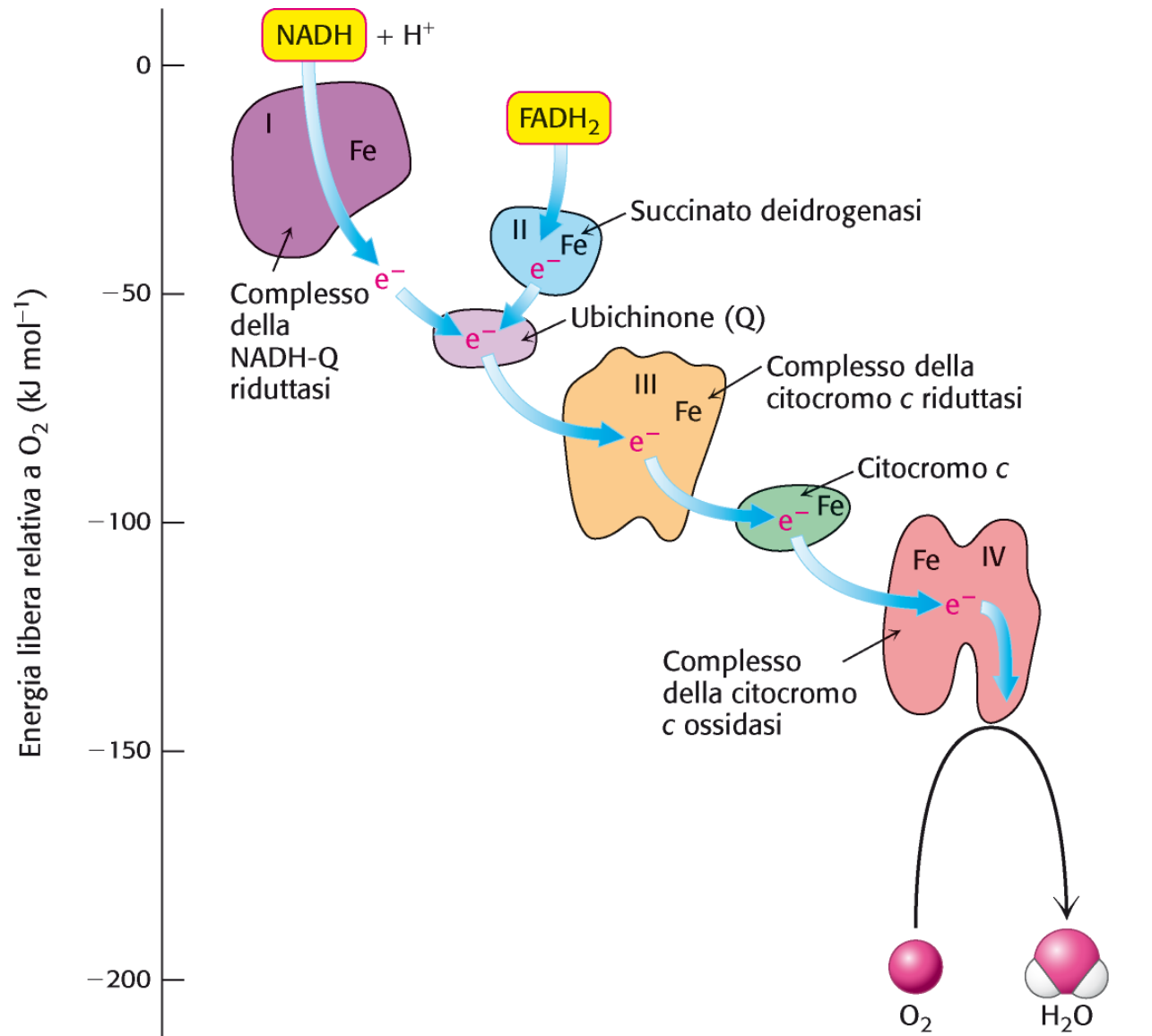


I trasportatori che si trovano **prima** dell'inibizione saranno completamente **ridotti**, quelli che si trovano **a valle** saranno completamente **ossidati**



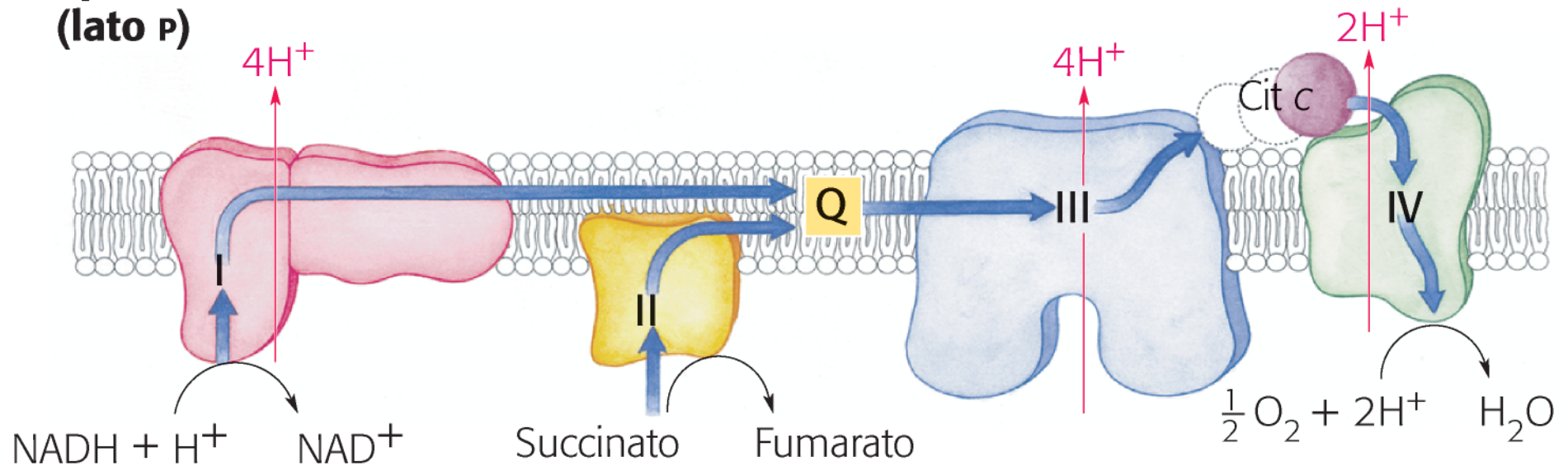
After A. L. Lehninger, *Biochemistry*, 2d ed., 1975, Worth Publishers, New York.
Copyright 1999 John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Gli elettroni fluiscono secondo un gradiente energetico favorevole dal NADH o dal FADH_2 all' O_2 attraverso i componenti dei complessi della catena di trasporto degli elettroni



COMPLESSI PER IL TRASFERIMENTO DEGLI ELETTRONI

**Spazio intermembrana
(lato P)**



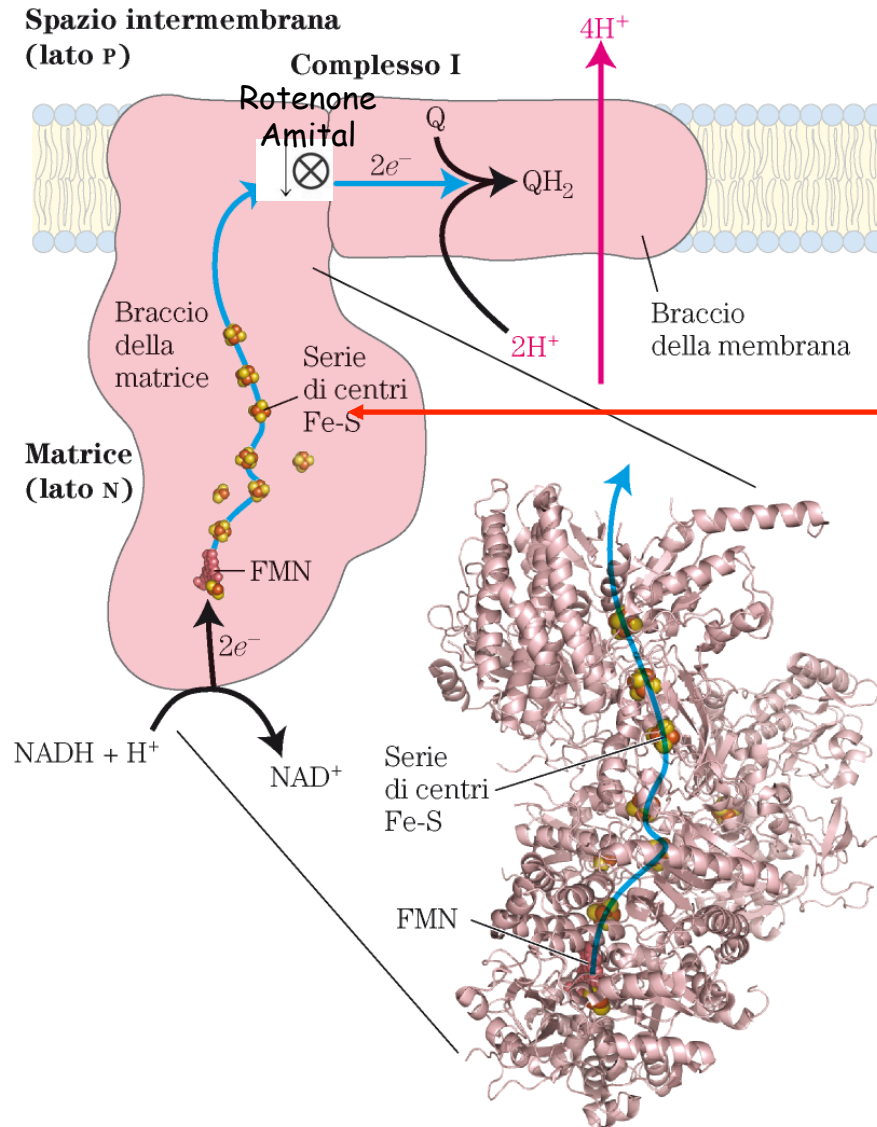
Matrice (lato N)

- L'energia libera resa disponibile dal flusso esoergonico di elettroni è accoppiata al trasporto endoergonico di protoni attraverso la membrana

Componenti proteici della catena di trasporto degli elettroni

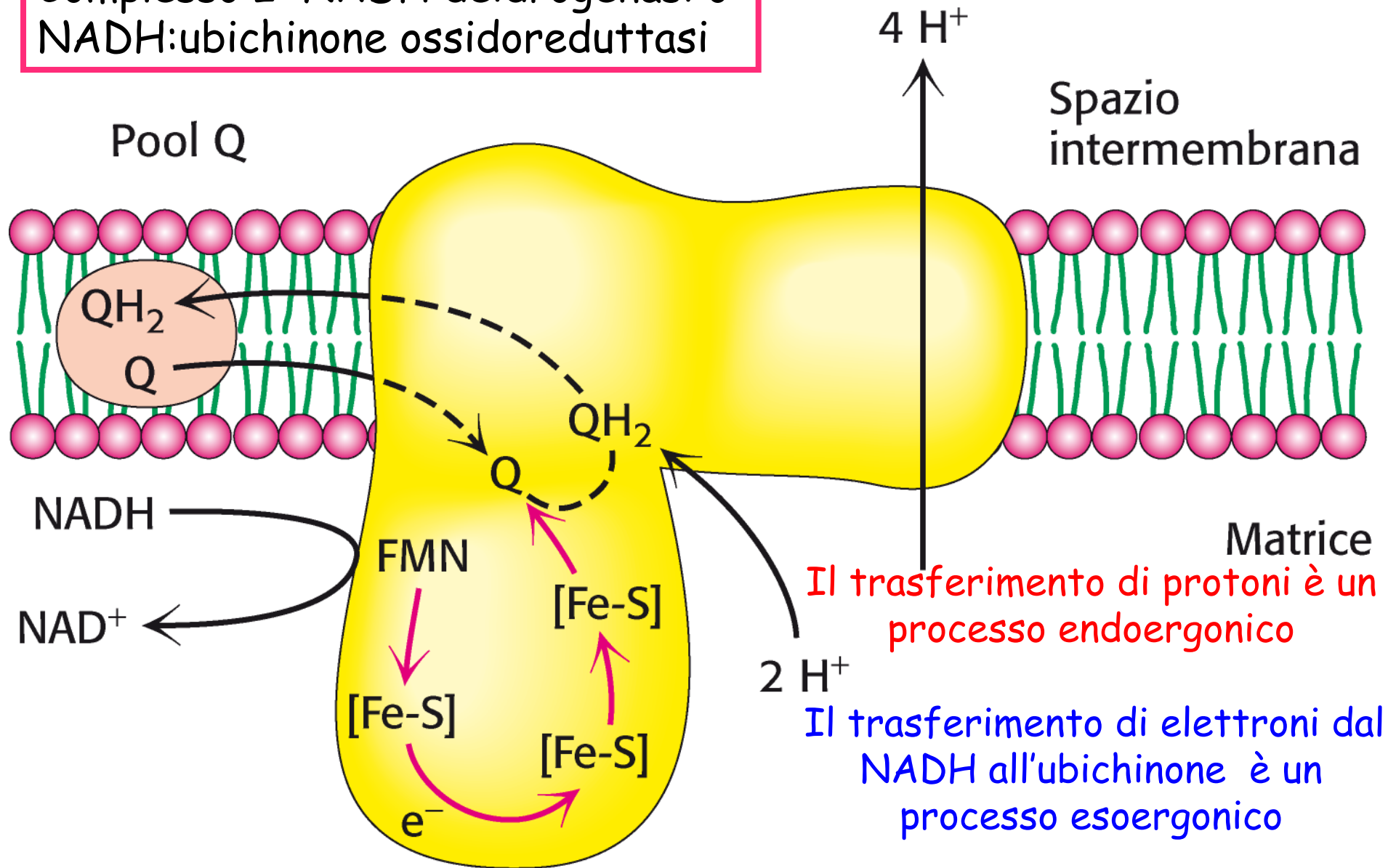
Complesso enzimatico/proteina	Numero di subunità	Gruppo prostetico
I NADH deidrogenasi	45	FMN, Fe-S (8)
II Succinato deidrogenasi	4	FAD, Fe-S (3)
III Ubichinone-citocromo c ossidoreduttasi	11	Eme Fe-S (1)
Citocromo c	1	Eme
IV Citocromo ossidasi	13	Eme Cu _A , Cu _B

Complesso I: NADH deidrogenasi o NADH:ubichinone ossidoreduttasi

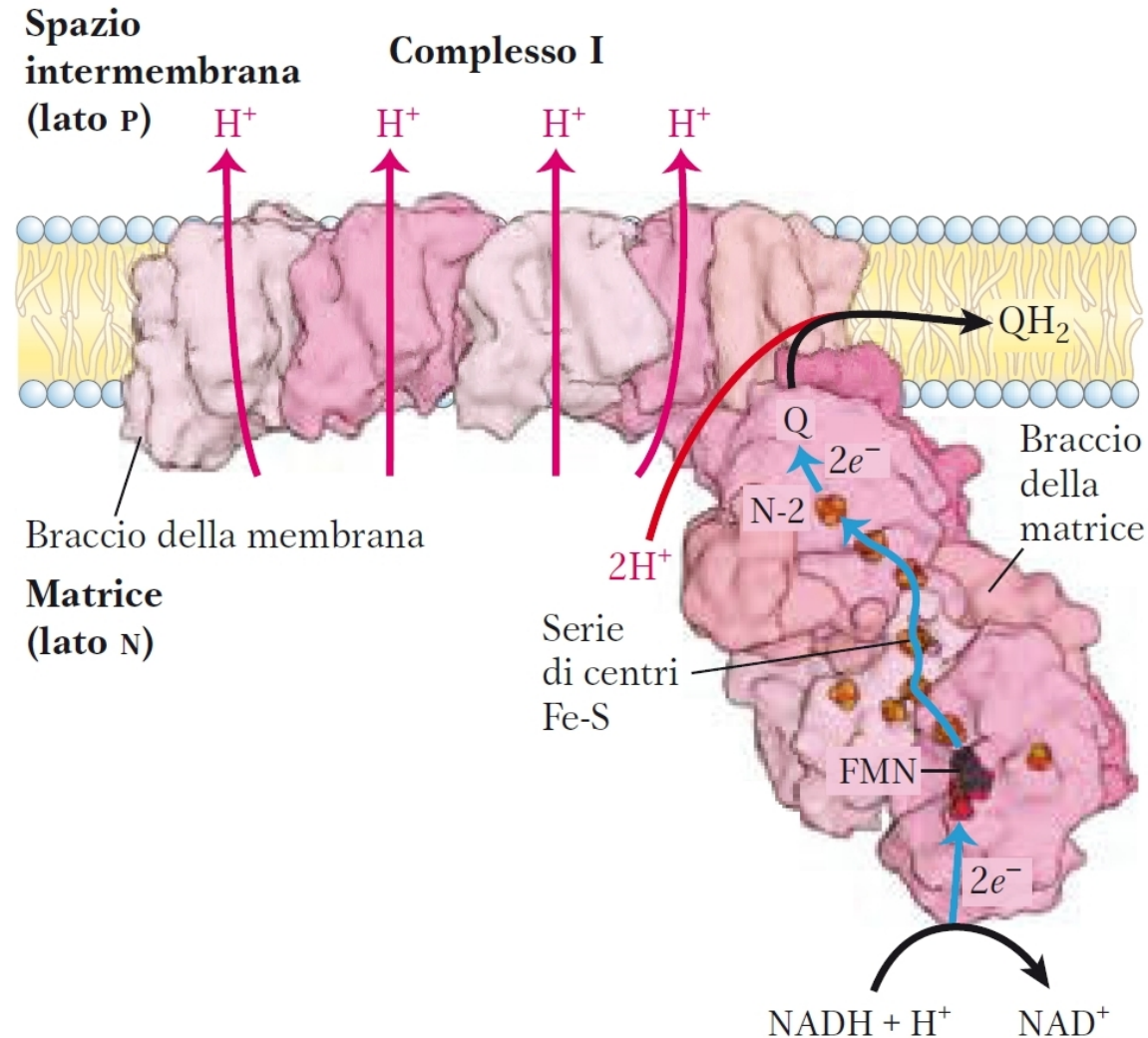


La NADH ubichinone ossidoriduttasi contiene sia centri $2Fe-2S$ che $4Fe-4S$ che passano ciclicamente dallo stato Fe^{3+} allo stato Fe^{2+}

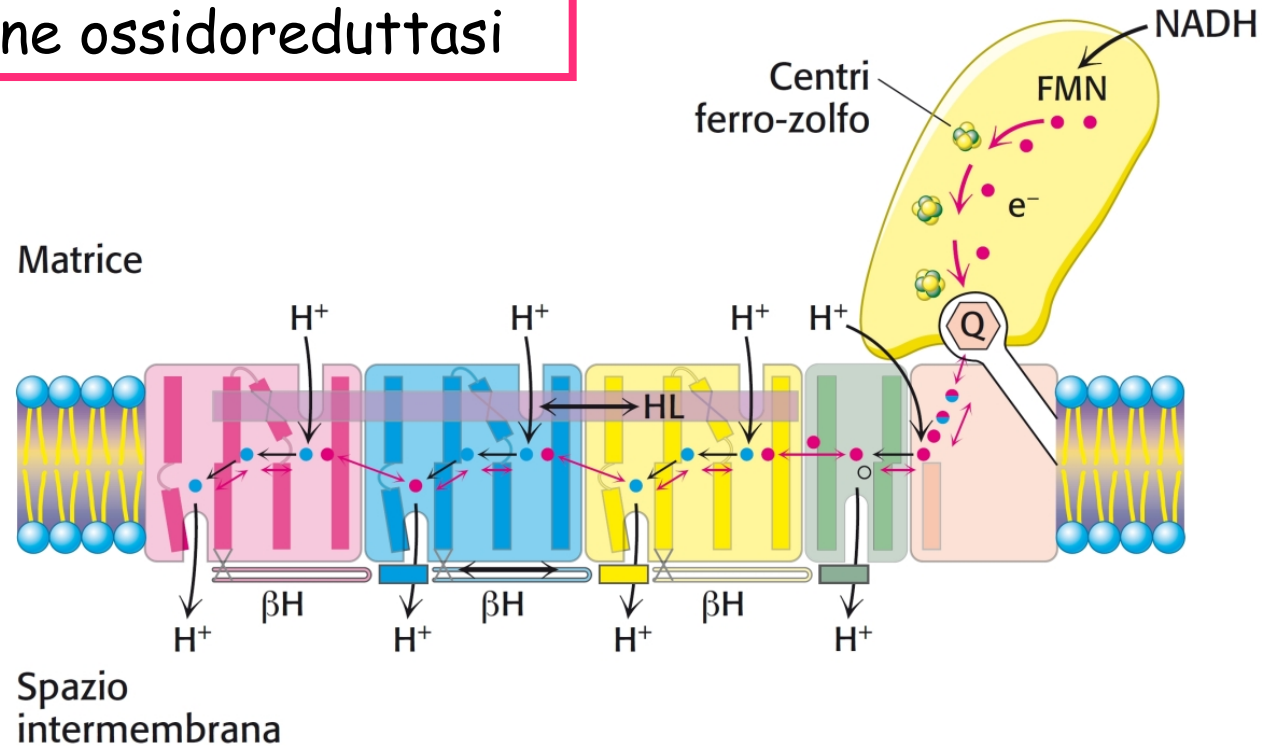
Complesso I: NADH deidrogenasi o NADH:ubichinone ossidoreduttasi



Complesso I: NADH deidrogenasi o NADH:ubichinone ossidoreduttasi



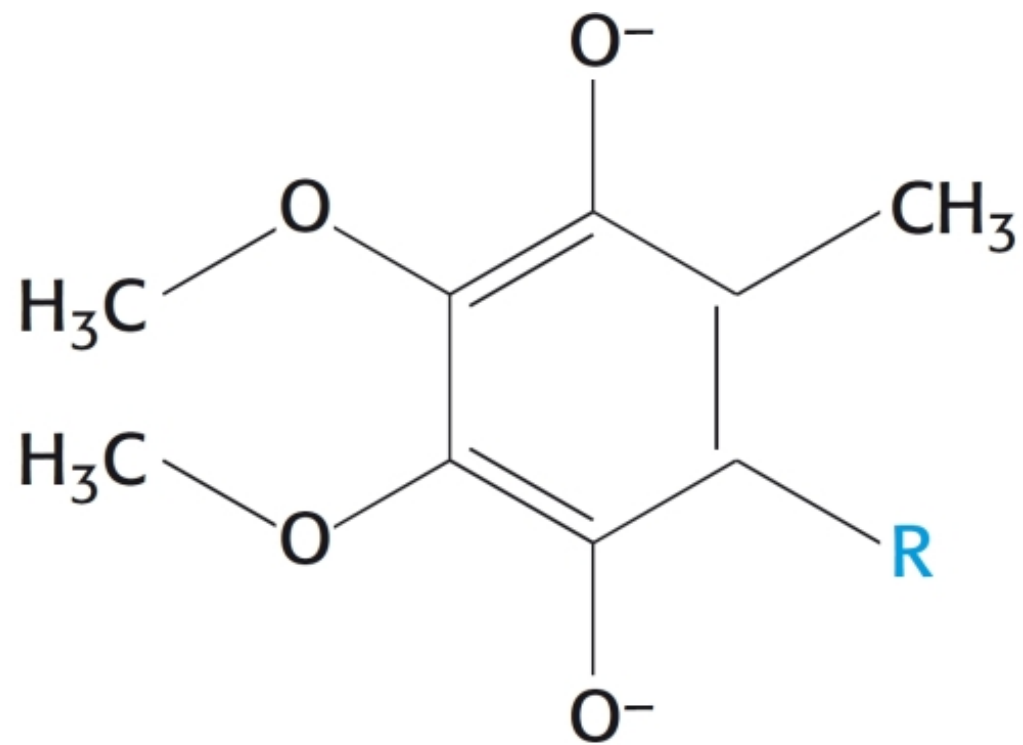
Complesso I: NADH deidrogenasi o NADH:ubichinone ossidoreduttasi



In che modo la riduzione dell'ubichinone è accoppiato al pompaggio dei protoni?

E' logico pensare che la riduzione dell'ubichinone induca un cambiamento conformazionale delle proteine immerse nella membrana che rappresentano i canali degli H⁺.

Le cariche negative di Q²⁻ interagiscono elettrostaticamente con i residui degli amminoacidi carichi negativamente del braccio intramembrana causando cambiamenti conformazionali della lunga elica orizzontale (HL) e degli elementi βH



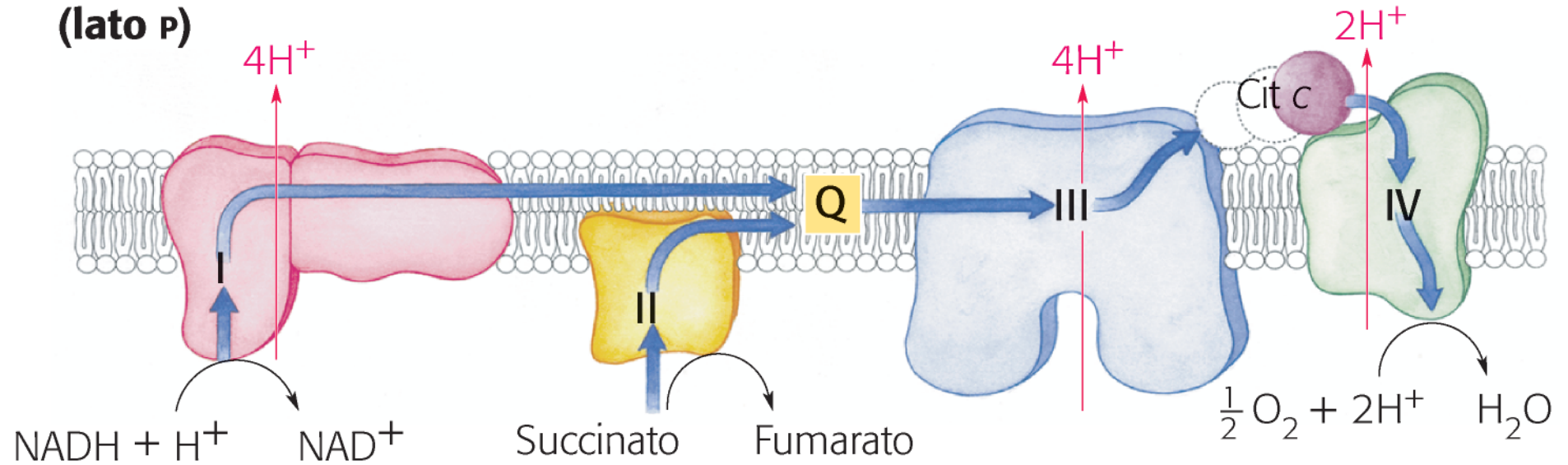
Ubichinone ridotto
(Q²⁻)

Componenti proteici della catena di trasporto degli elettroni

Complesso enzimatico/proteina	Numero di subunità	Gruppo prostetico
I NADH deidrogenasi	45	FMN, Fe-S (8)
II Succinato deidrogenasi	4	FAD, Fe-S (3)
III Ubichinone-citocromo c ossidoreduttasi	11	Eme Fe-S (1)
Citocromo c	1	Eme
IV Citocromo ossidasi	13	Eme Cu _A , Cu _B

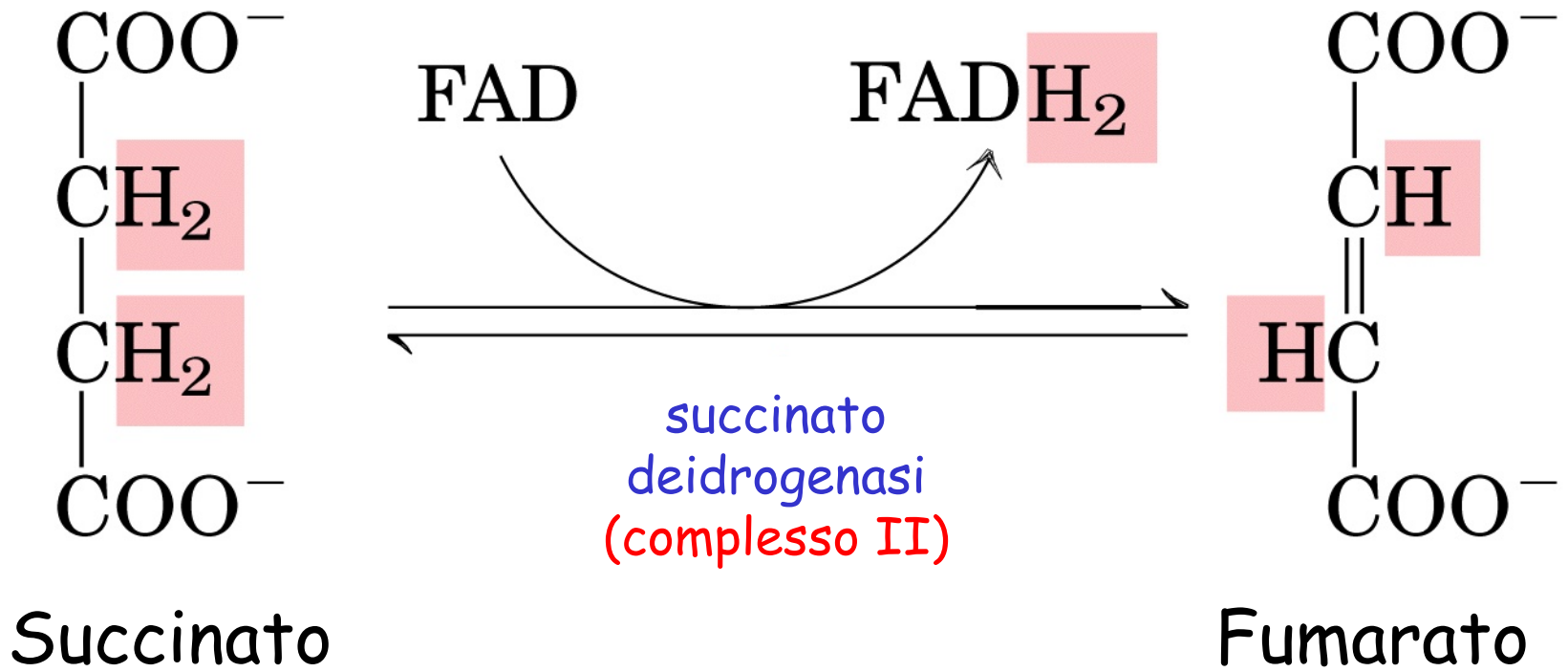
COMPLESSI PER IL TRASFERIMENTO DEGLI ELETTRONI

**Spazio intermembrana
(lato P)**



Matrice (lato N)

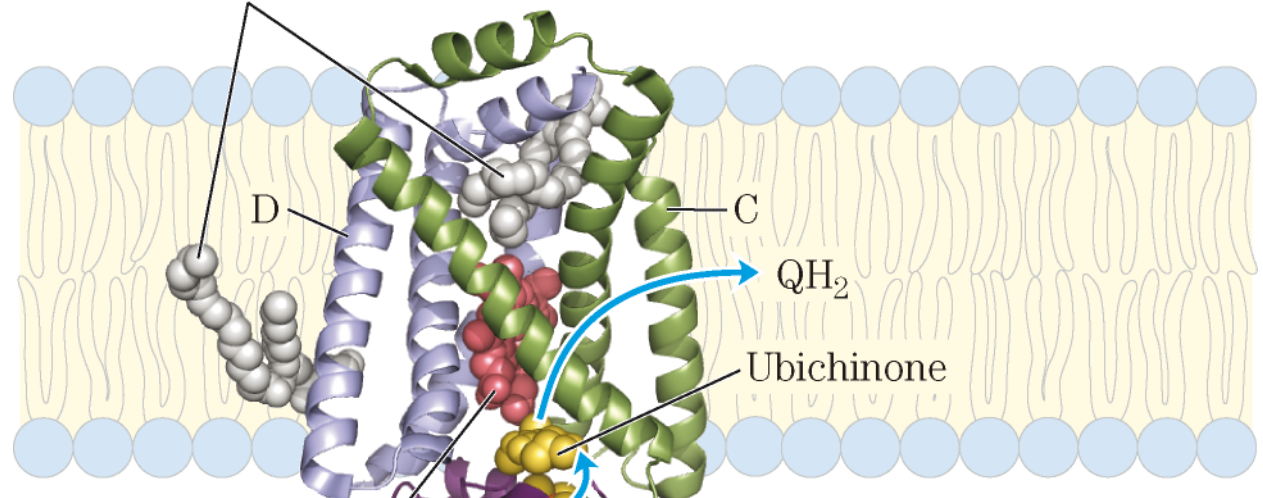
6 Reazione del ciclo di Krebs



**Complesso II:
succinato
deidrogenasi**

**Spazio intermembrana
(lato P)**

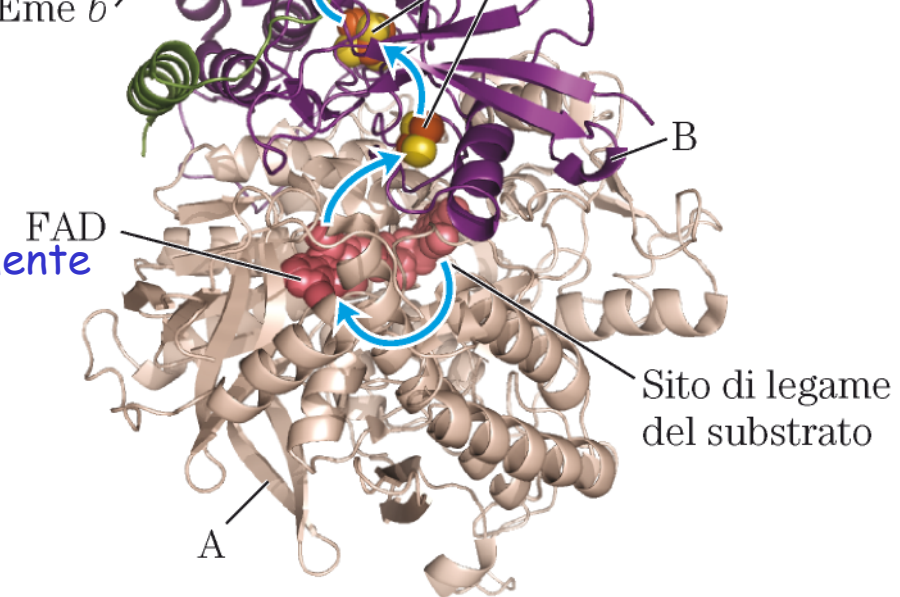
Fosfatidiletanolamina



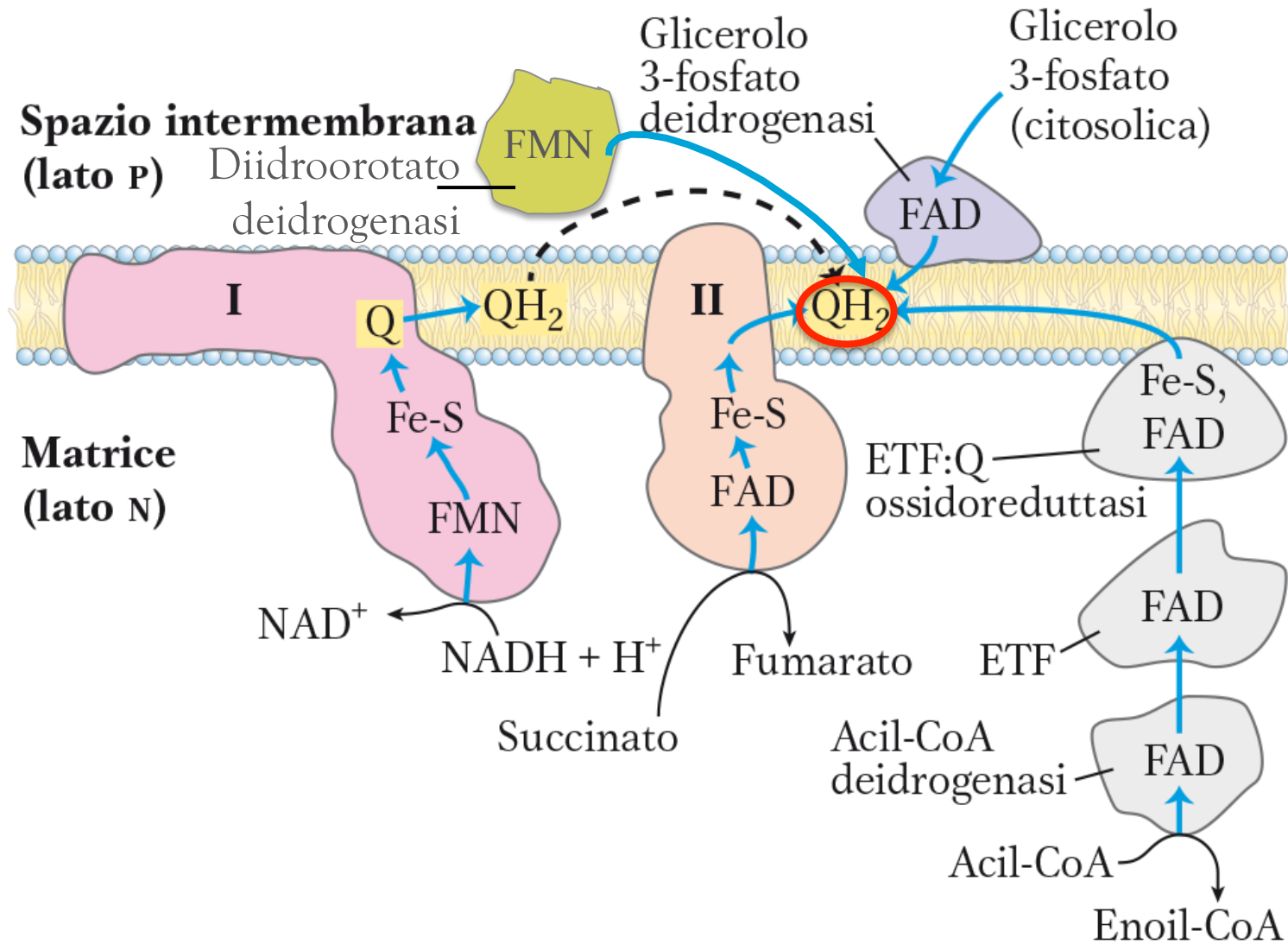
**Matrice
(lato N)**

Eme *b* Centri Fe-S
tre centri 2Fe-2S

FAD legato covalentemente

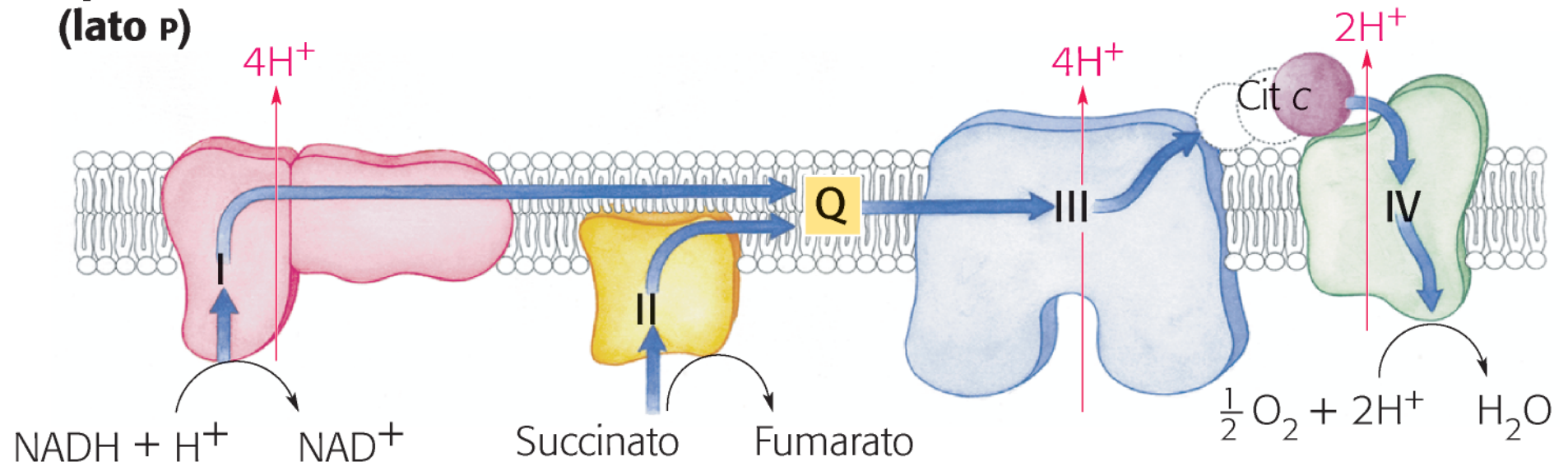


VIE DI TRASFERIMENTO DEGLI ELETTRONI ALL'UBICHINONE



COMPLESSI PER IL TRASFERIMENTO DEGLI ELETTRONI

**Spazio intermembrana
(lato P)**

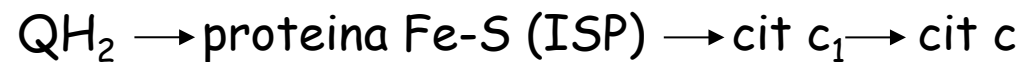
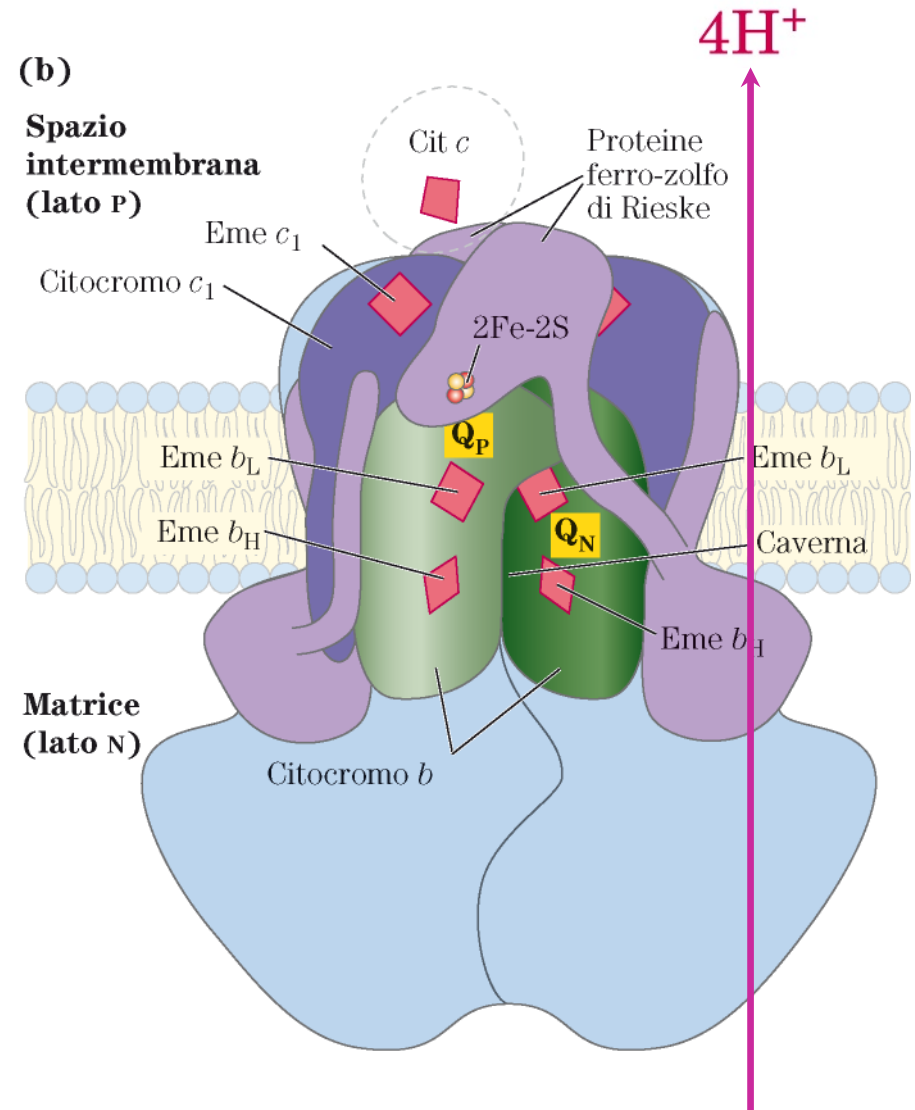
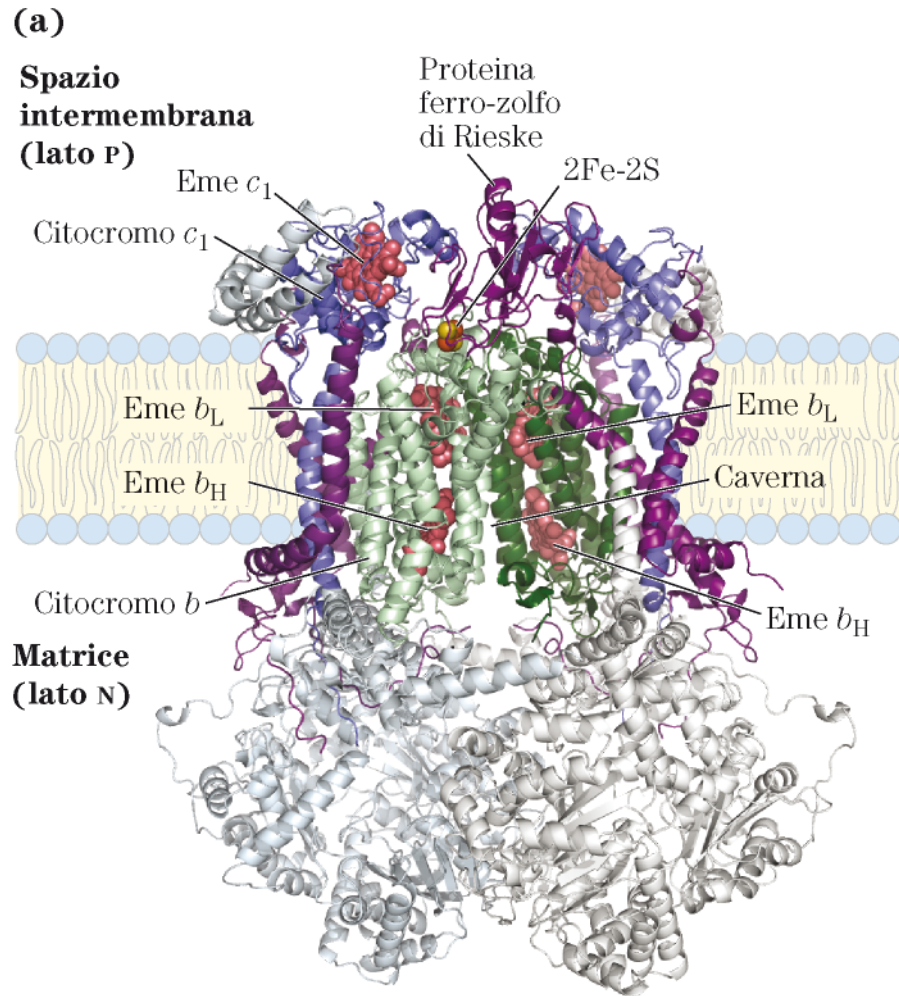


Matrice (lato N)

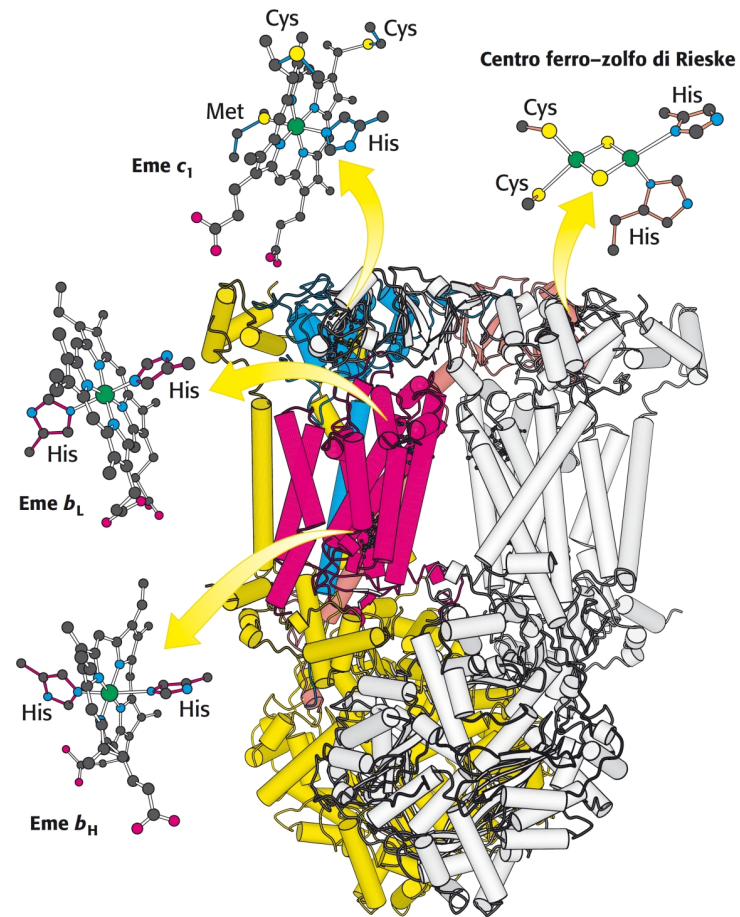
Componenti proteici della catena di trasporto degli elettroni

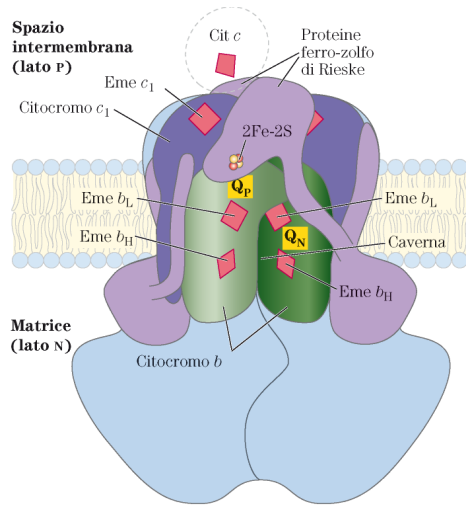
Complesso enzimatico/proteina	Numero di subunità	Gruppo prostetico
I NADH deidrogenasi	45	FMN, Fe-S (8)
II Succinato deidrogenasi	4	FAD, Fe-S (3)
III Ubichinone-citocromo c ossidoreduttasi	11	Eme Fe-S (1)
Citocromo c	1	Eme
IV Citocromo ossidasi	13	Eme Cu _A , Cu _B

Complesso III: complesso bc_1
Ubichinone: citocromo C ossidoreduttasi



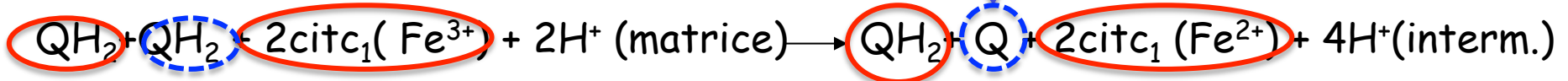
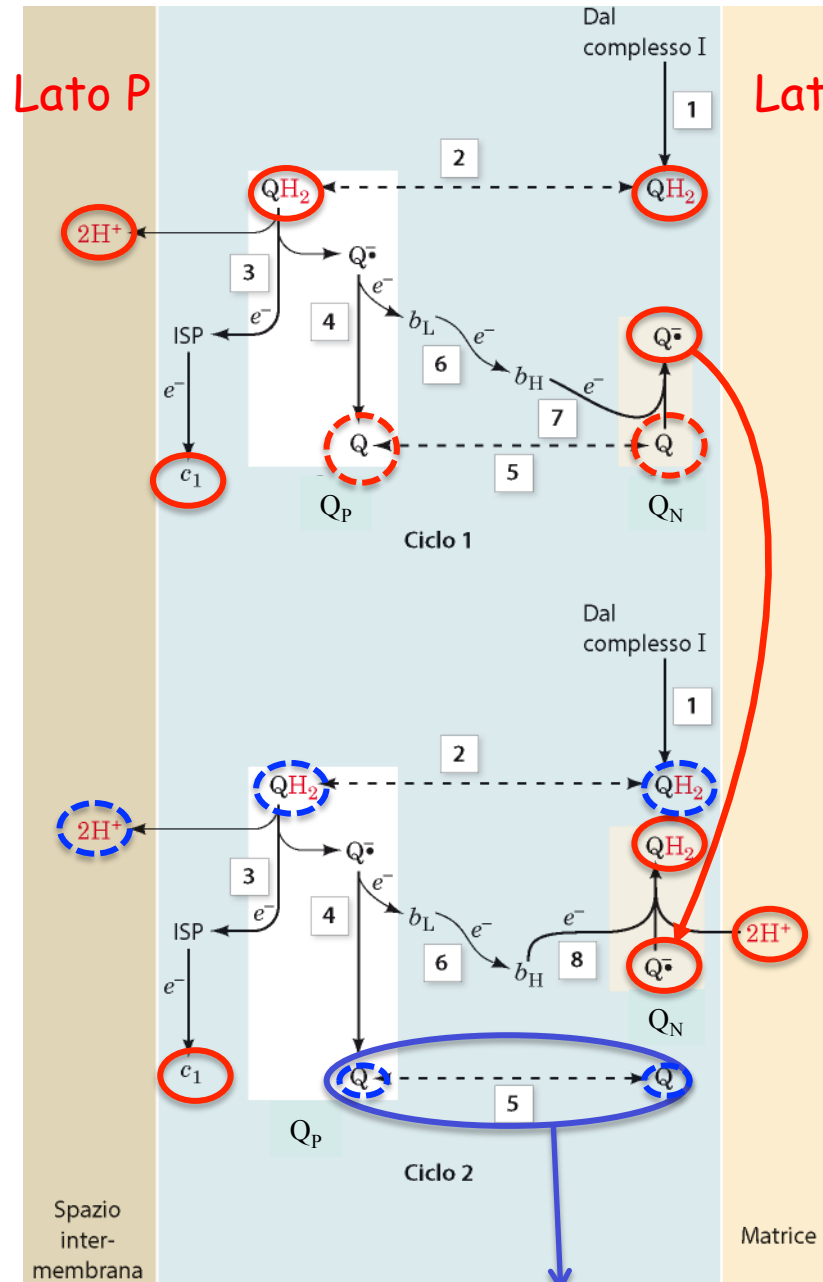
Complesso III: complesso bc_1
Ubichinone:citocromo C ossidoreduttasi

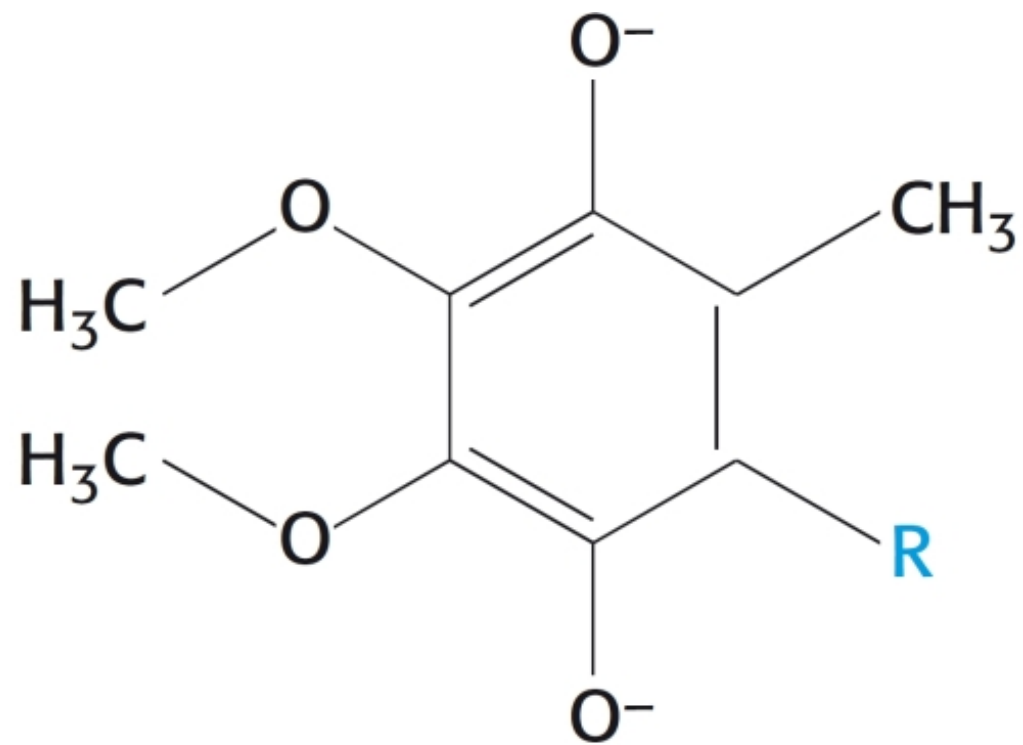




Ciclo Q

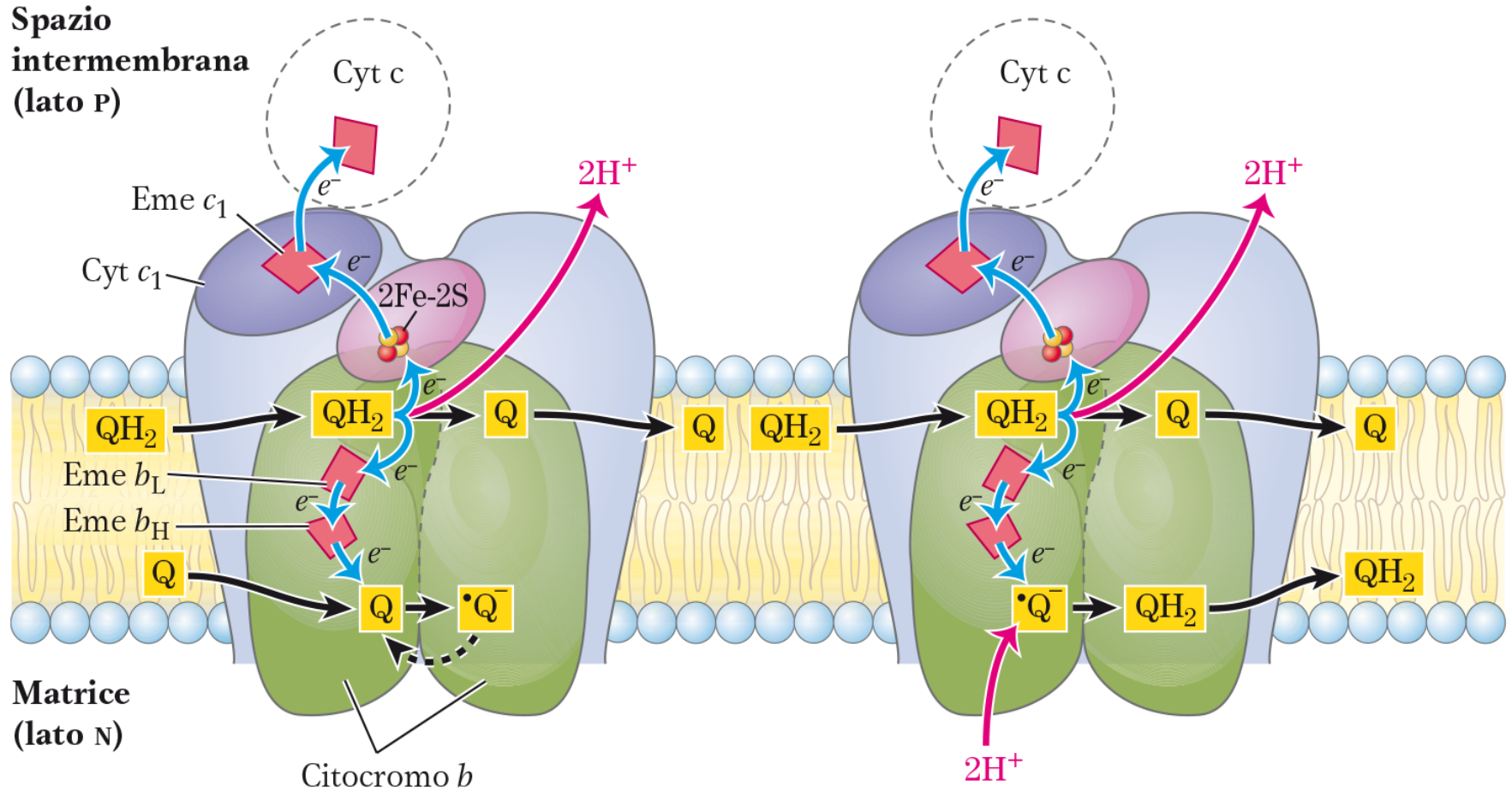
Il Ciclo Q regola il trasferimento degli e^- da un trasportatore a 2 e^- (QH_2) a trasportatori a 1 solo e^- (eme b_L e b_H del Cit b e eme c dei Cit c_1 e Cit c)





Ubichinone ridotto
(Q²⁻)

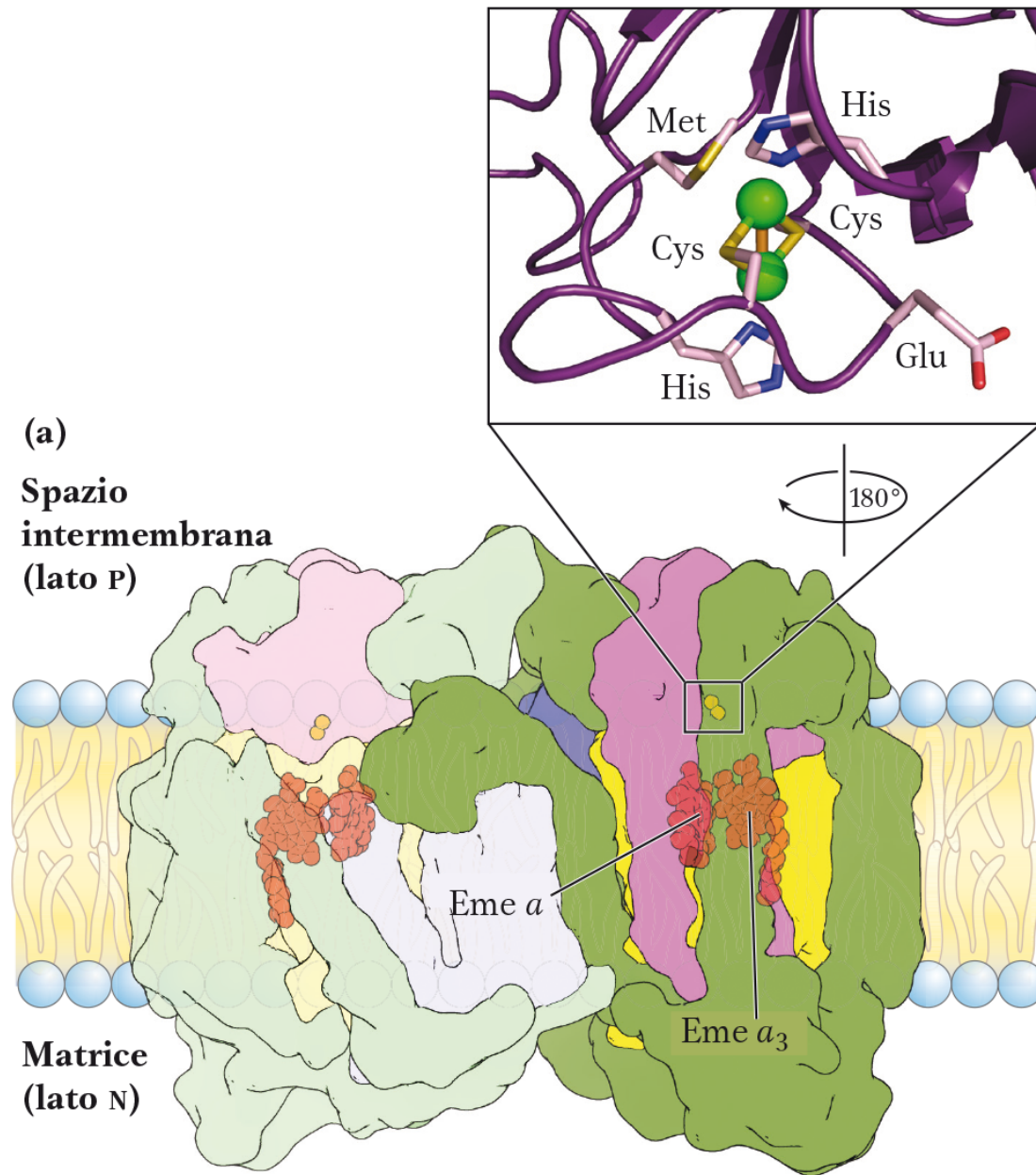
Ciclo Q



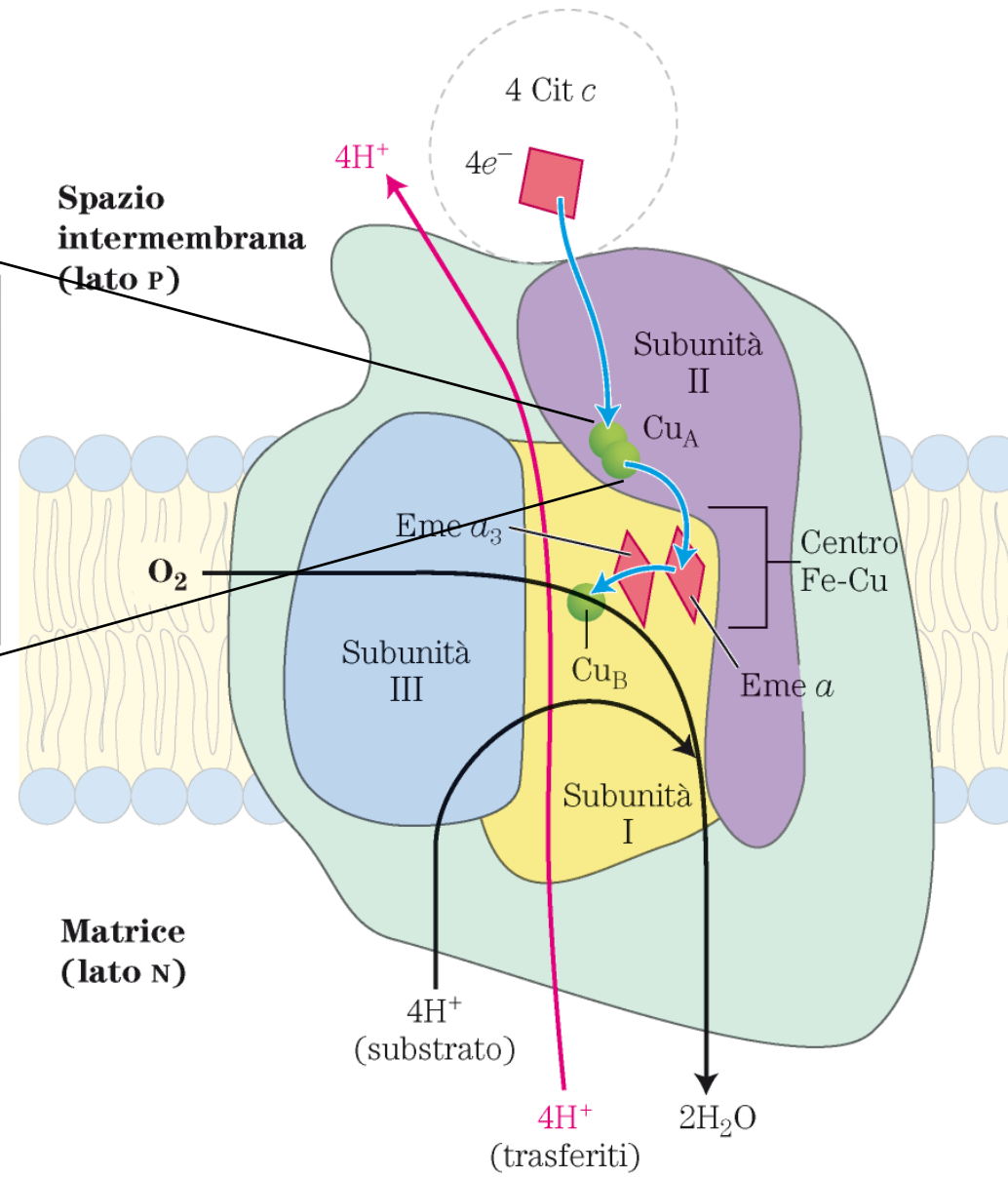
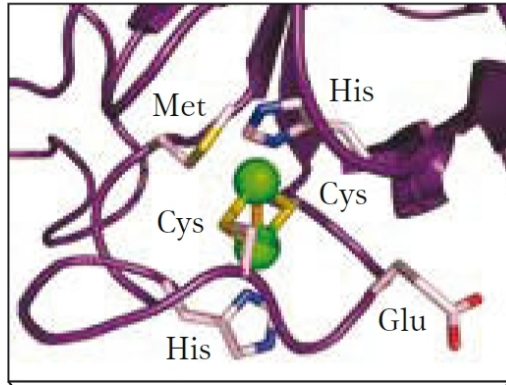
Componenti proteici della catena di trasporto degli elettroni

Complesso enzimatico/proteina	Numero di subunità	Gruppo prostetico
I NADH deidrogenasi	45	FMN, Fe-S(8)
II Succinato deidrogenasi	4	FAD, Fe-S (3)
III Ubichinone-citocromo c ossidoreduttasi	11	Eme Fe-S (1)
Citocromo c	1	Eme
IV Citocromo ossidasi	13	Eme Cu _A , Cu _B

Complesso IV:
citocromo ossidasi



Complesso IV: citocromo ossidasi



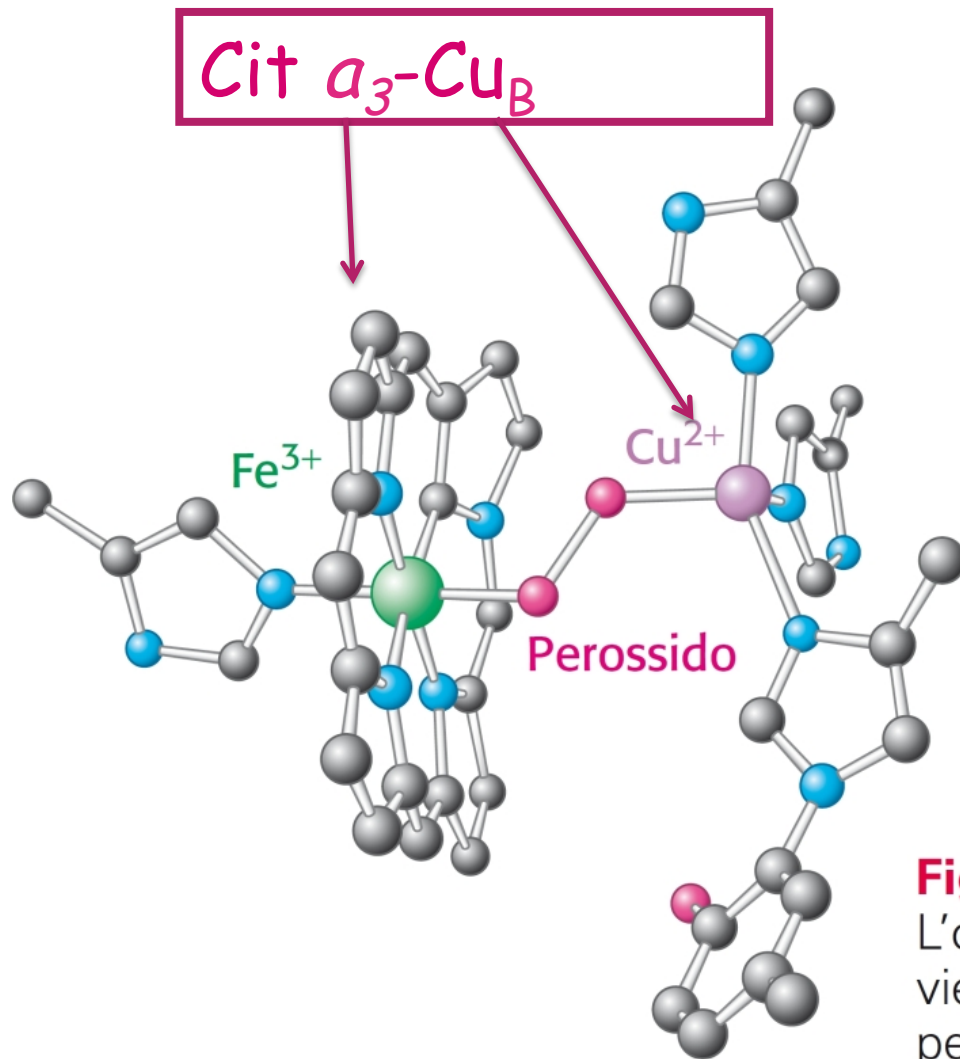
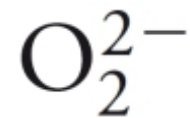
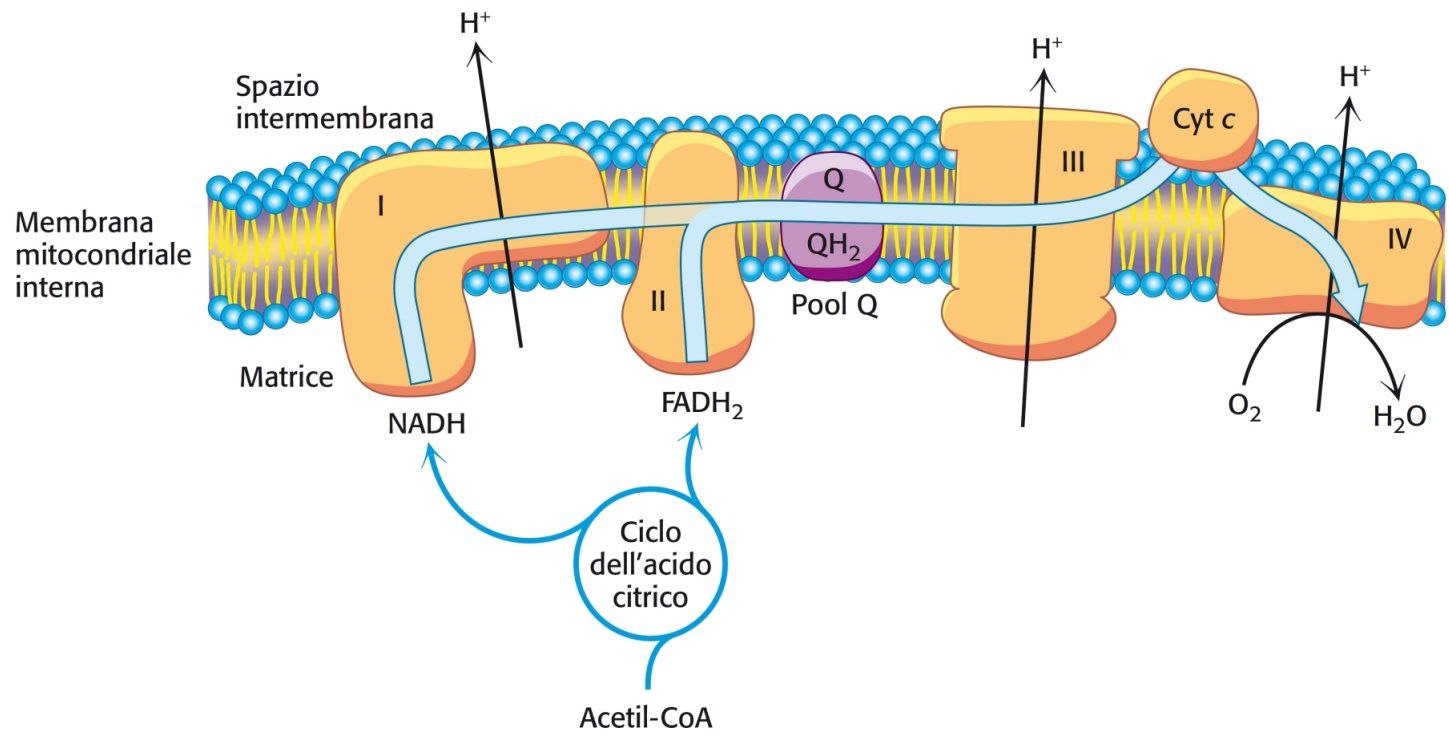


Figura 18.15 Ponte perossido

L'ossigeno legato all'eme a_3
viene ridotto a perossido
per la presenza di Cu_B.

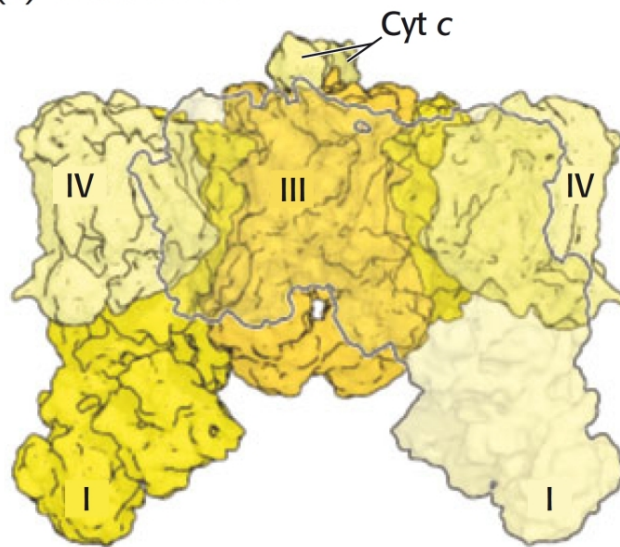


Perossido

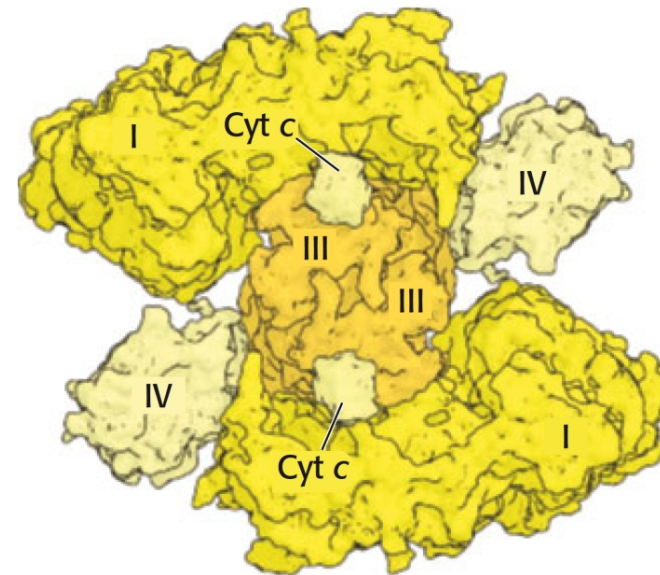


I complessi mitocondriali si associano in respirosomi

(A) Vista laterale



(B) Vista dall'alto



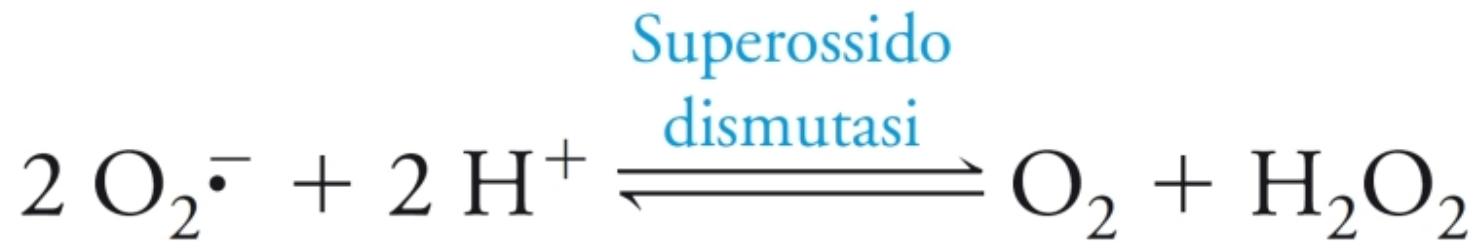
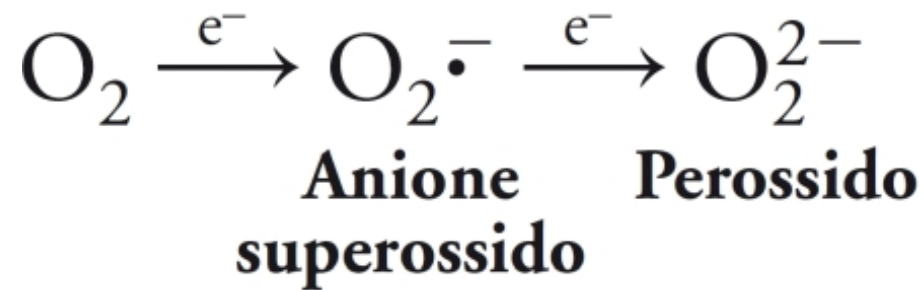
GENERAZIONE DI ROS NEI MITOCONDRI DURANTE LA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA

L'ubichinone parzialmente ridotto ($\cdot Q^-$) può donare l'elettrone all' O_2 generando l'anione superossido ($\cdot O_2^-$) quando la velocità d' ingresso degli elettroni nella catena respiratoria e la velocità di trasferimento non sono uguali, ovvero la velocità del flusso è diminuita

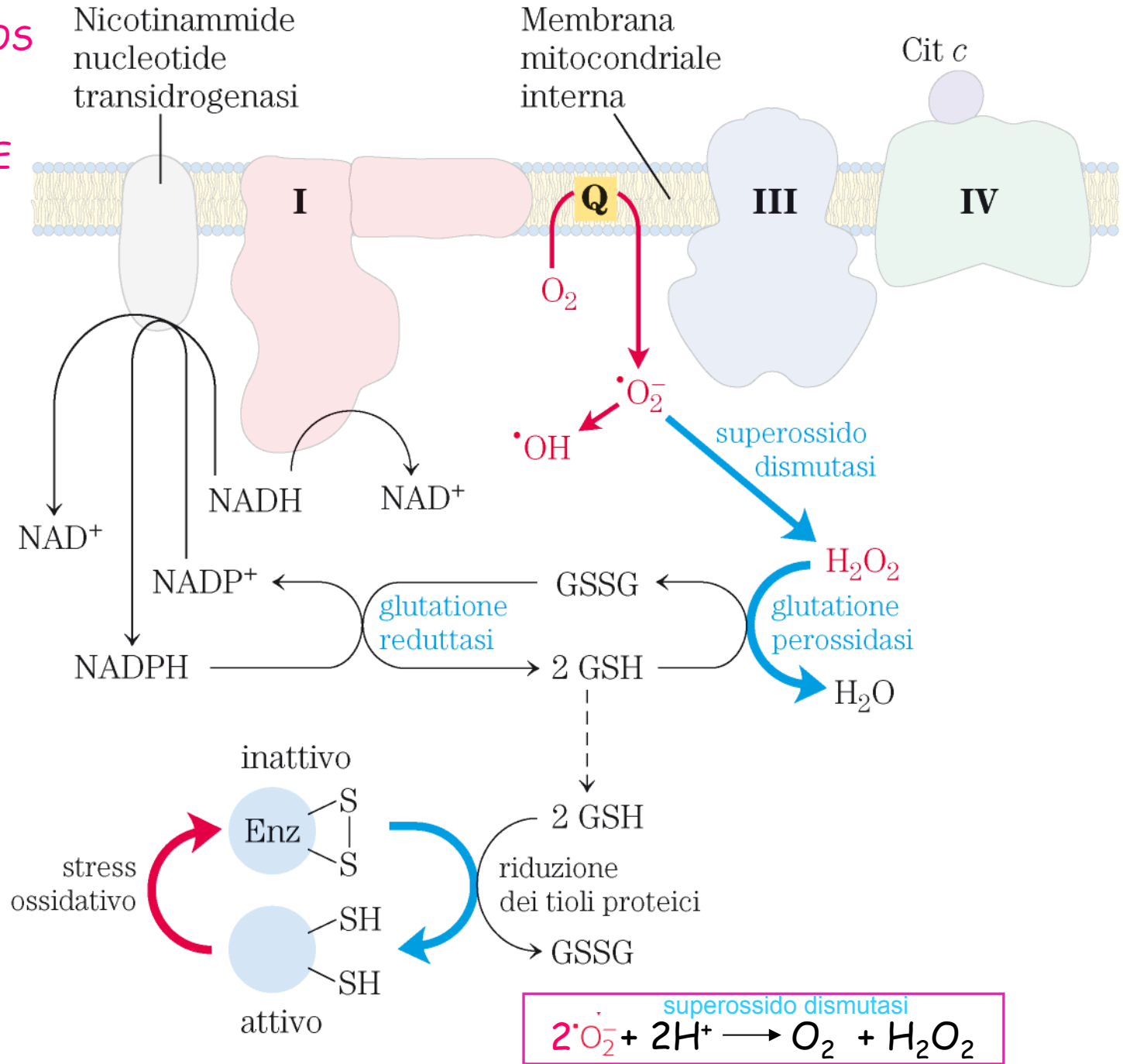
LA GENERAZIONE DEI ROS E' FAVORITA SE NEI MITOCONDRI ESISTE UNA CONDIZIONE DI STRESS OSSIDATIVO, CIOE': CI SONO MOLTI PIU' ELETTRONI IN ATTESA DI ENTRARE NELLA CATENA DI TRASPORTO RISPETTO A QUELLI CHE POSSONO RAGGIUNGERE L'OSSIGENO. CIO' ACCADE SE:

- Manca ADP o O_2 e quindi vi è alta forza motrice protonica ed un alto rapporto QH_2/Q
- Nella matrice è molto alto il rapporto $NADH/NAD^+$

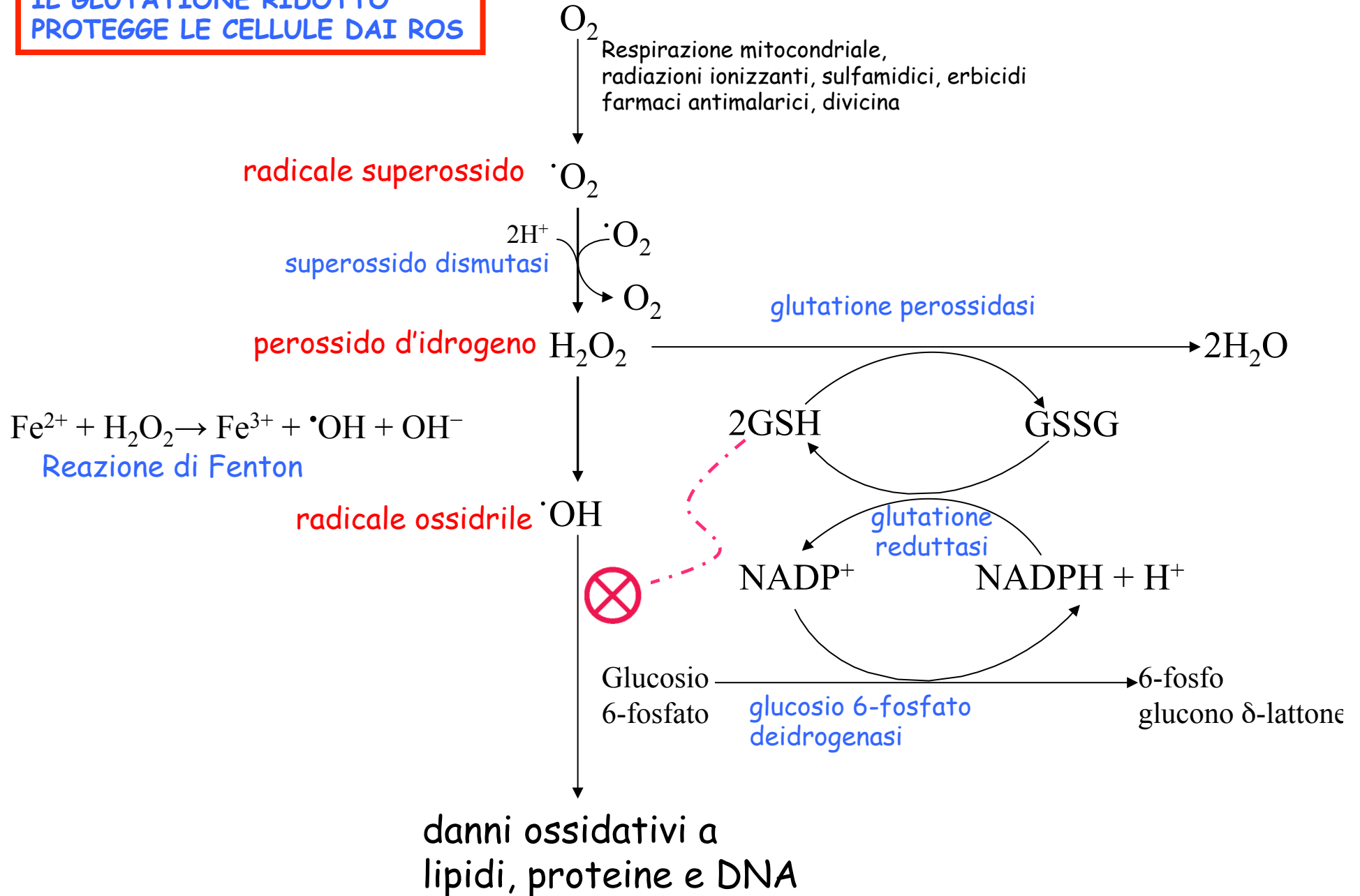
Nei mitocondri che respirano attivamente, dallo 0,2 % al 2 % dell'ossigeno consumato forma $\cdot O_2^-$



**GENERAZIONE DI ROS
NEI MITOCONDRI
E LORO
NEUTRALIZZAZIONE**

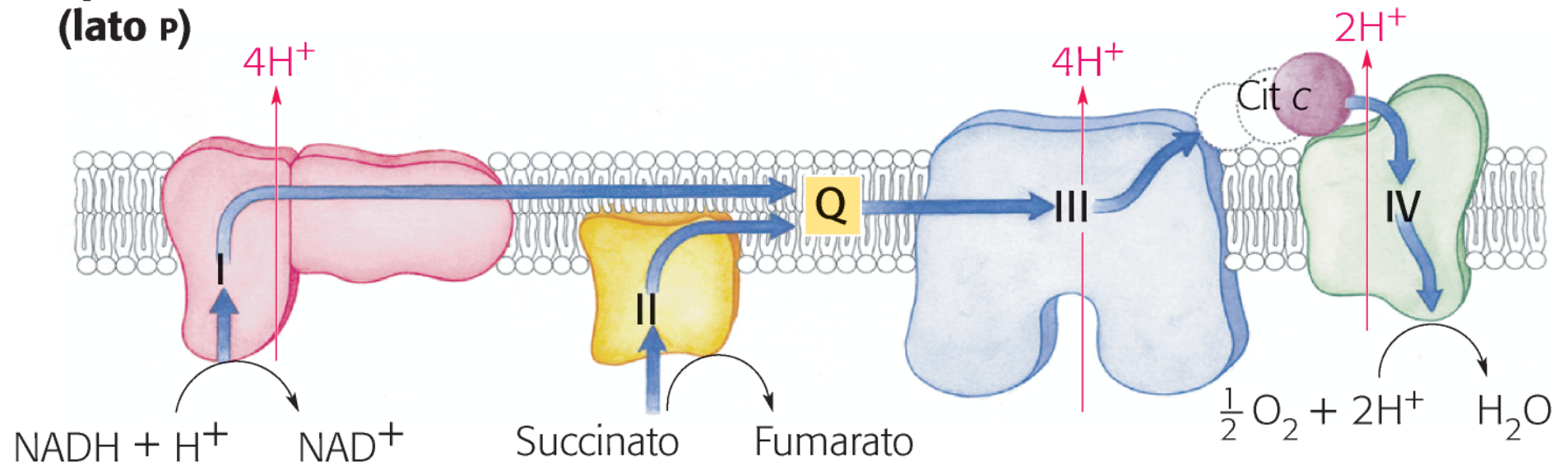


**IL GLUTATIONE RIDOTTO
PROTEGGE LE CELLULE DAI ROS**

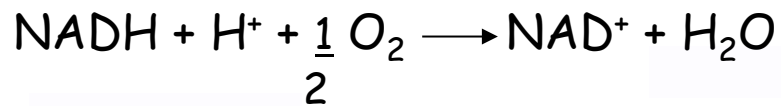
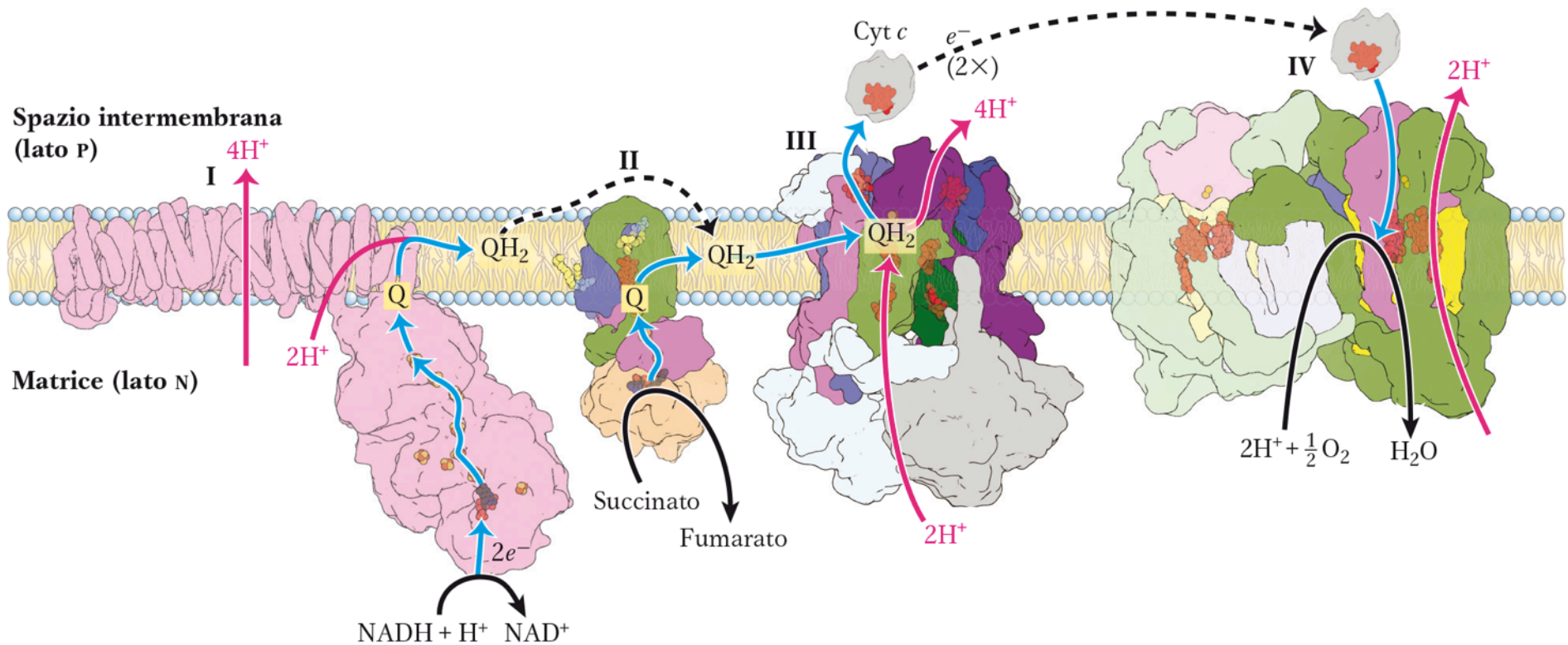


COMPLESSI PER IL TRASFERIMENTO DEGLI ELETTRONI

**Spazio intermembrana
(lato P)**



Matrice (lato N)



NAD⁺/NADH

$$E_1'^{\circ} = -0.320 \text{ V}$$

O₂/H₂O

$$E_2'^{\circ} = 0.816 \text{ V}$$

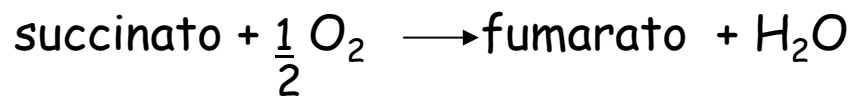
Succinato/fumarato

$$E_1'^{\circ} = -0,031$$

$$\Delta E'^{\circ} = E_2'^{\circ} - E_1'^{\circ} = 1.14 \text{ V}$$

$$\Delta G'^{\circ} = -nF\Delta E'^{\circ} = -2(96,5 \text{ kJ/V mole})(1.14 \text{ V}) = -220 \text{ kJ/mole}$$

Per l'ossidazione del succinato



$$\Delta G'^{\circ} = -nF\Delta E'^{\circ} = -163 \text{ kJ/mole}$$

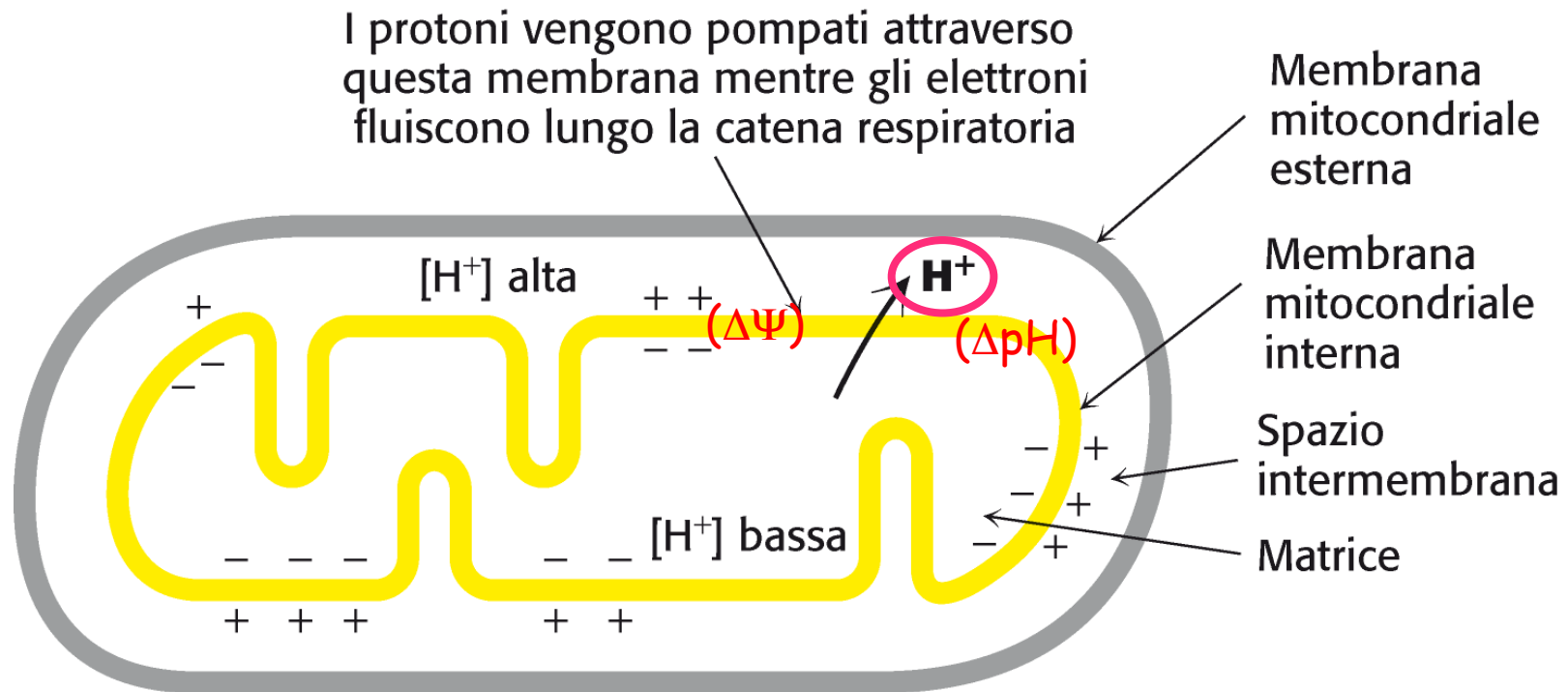
L' **energia liberata** dal trasferimento elettronico attraverso i complessi mitocondriali viene conservata, attraverso il trasferimento di protoni nello spazio intermembrana, come **energia elettrochimica** associata al gradiente di concentrazione protonica (ΔpH) e alla separazione di cariche ai due lati della membrana ($\Delta\Psi$).

Questa **energia elettrochimica** è detta:

Forza motrice protonica

La FORZA MOTRICE PROTONICA è formata da due componenti:

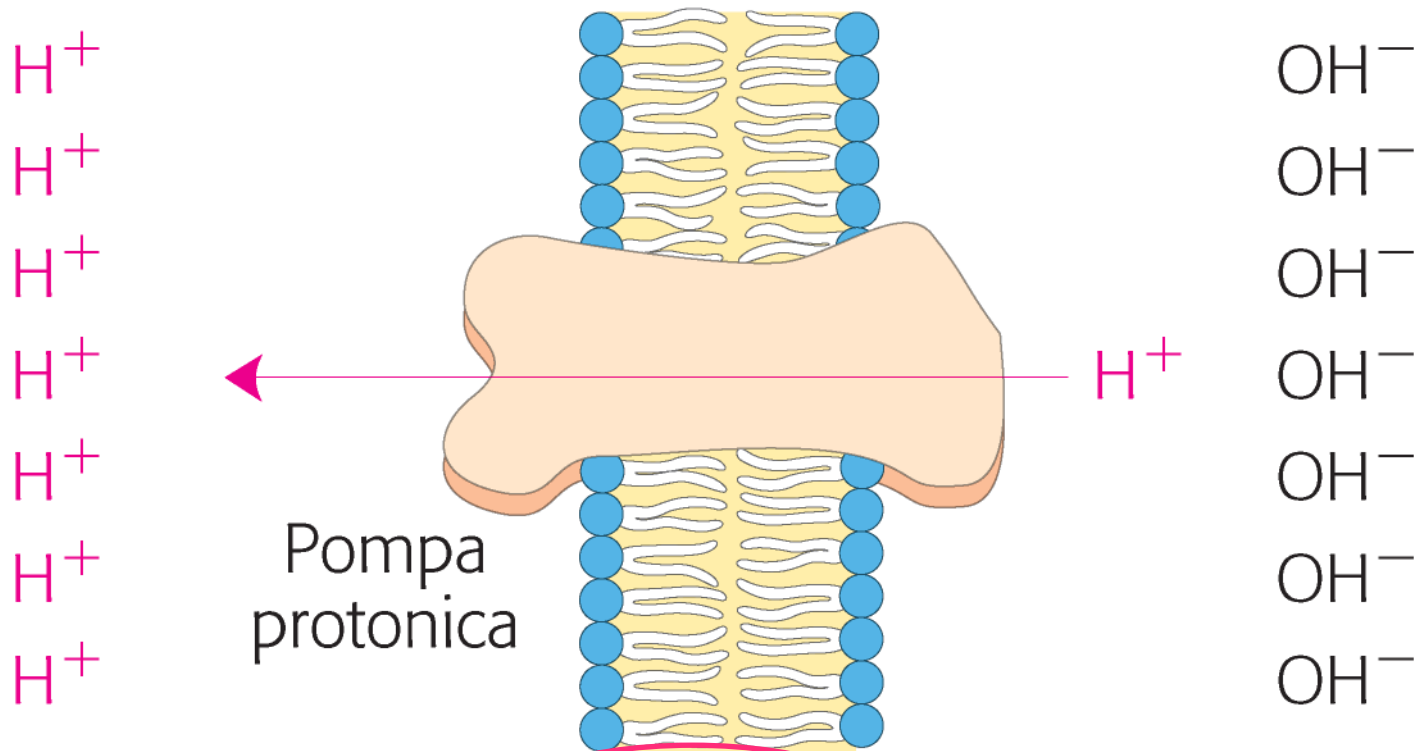
- 1) Energia potenziale chimica legata alla differenza di concentrazione di H^+ nelle due regioni separate dalla membrana (ΔpH)
- 2) Energia del potenziale elettrico ($\Delta\Psi$)



Lato P Forza motrice protonica **Lato N**

$$[H^+]_P = C_2$$

$$[H^+]_N = C_1$$



$$\Delta G = RT \ln (C_2/C_1) + Z \mathcal{F} \Delta \psi$$

$$= 2,3 RT \Delta pH + \mathcal{F} \Delta \psi$$

Energia potenziale chimica

$$\approx 200 \text{ kJ}$$

Energia del potenziale elettrico

Durante l'intensa respirazione cellulare il $\Delta\psi$, differenza di potenziale elettrico transmembrana, è $0,15\div 0,20$ V ed il ΔpH , differenza di concentrazione di protoni tra lo spazio transmembrana e la matrice è di circa $0,75$.

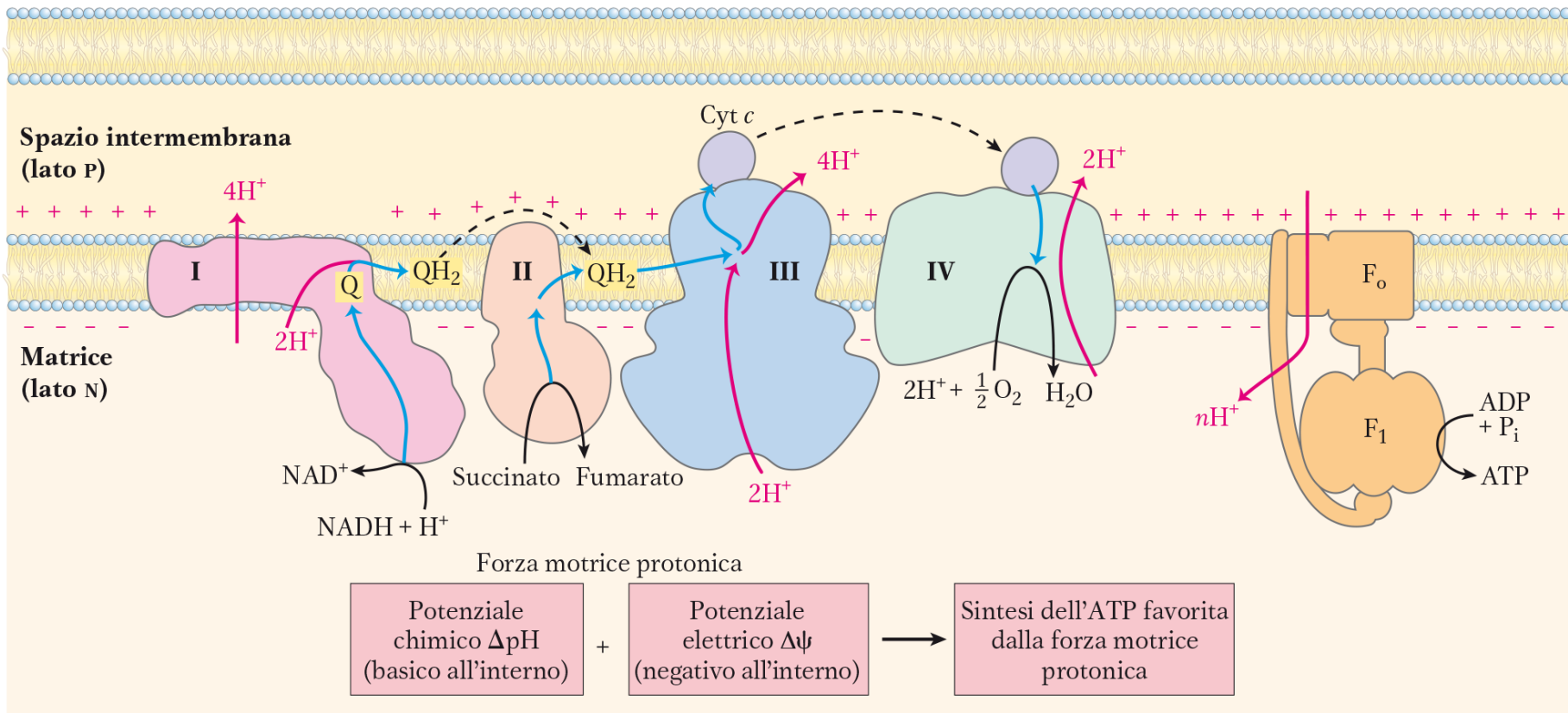
Z è il valore assoluto della carica elettrica per il protone cioè 1

Questa energia elettrochimica, **Forza motrice protonica**, è resa disponibile per produrre un lavoro, **sintesi di ATP**, quando i protoni fluiscono spontaneamente attraverso la membrana secondo il loro gradiente di concentrazione

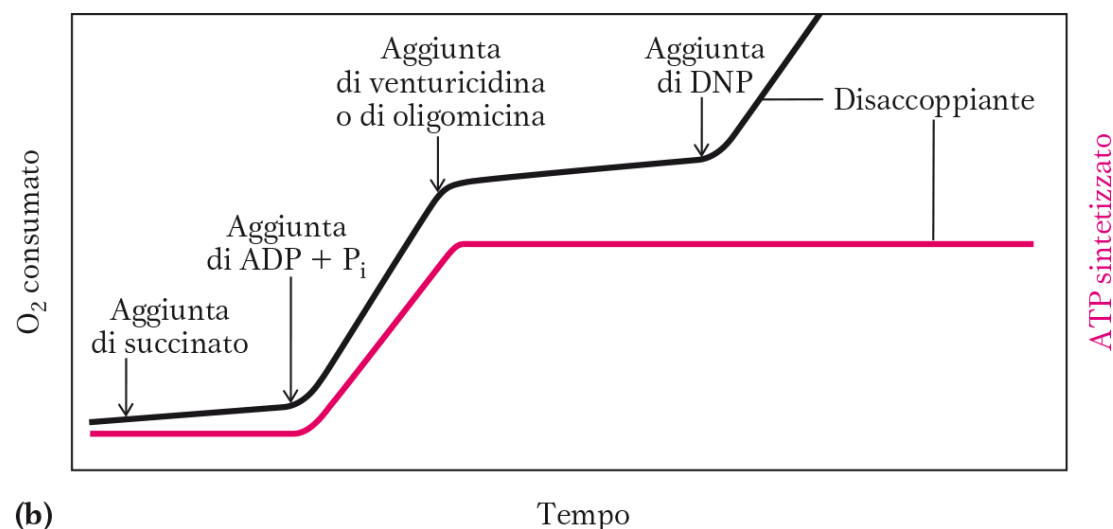
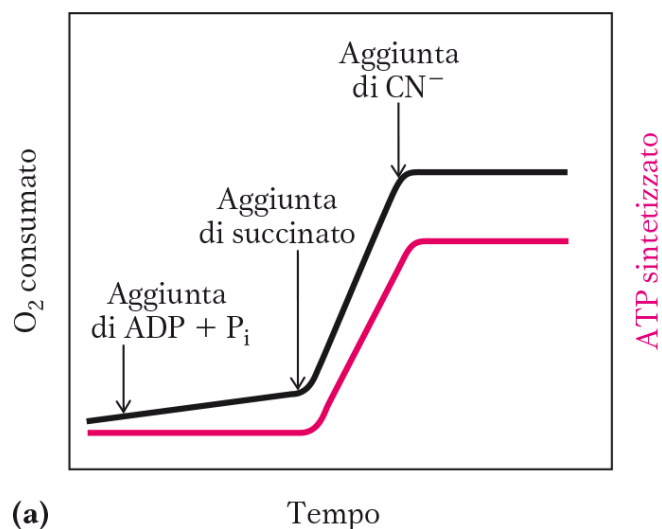
Modello chemiosmotico

Mitchell definì "chemiosmotiche" quelle trasformazioni in cui simultaneamente avviene una reazione chimica (sintesi di ATP) e un trasferimento (flusso di elettroni)
Nessuno dei due processi può avvenire senza l'altro (accoppiamento)

L'ossidazione e la fosforilazione sono necessariamente accoppiate



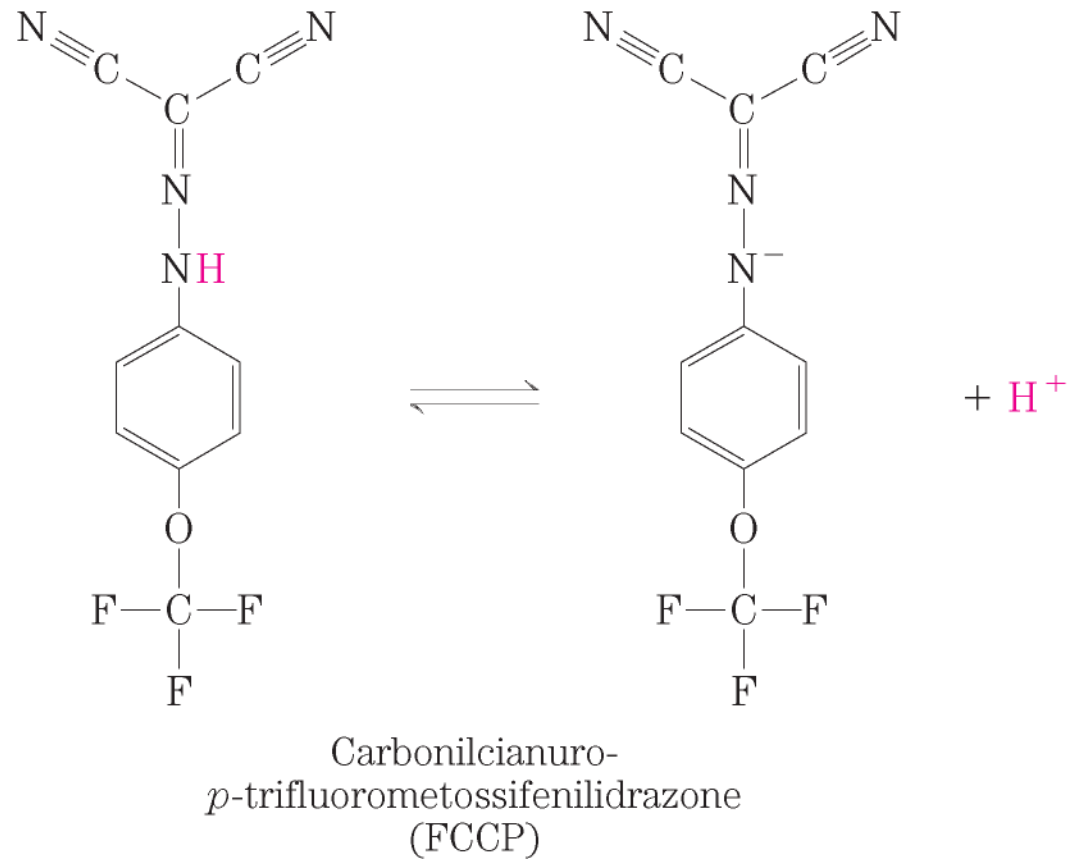
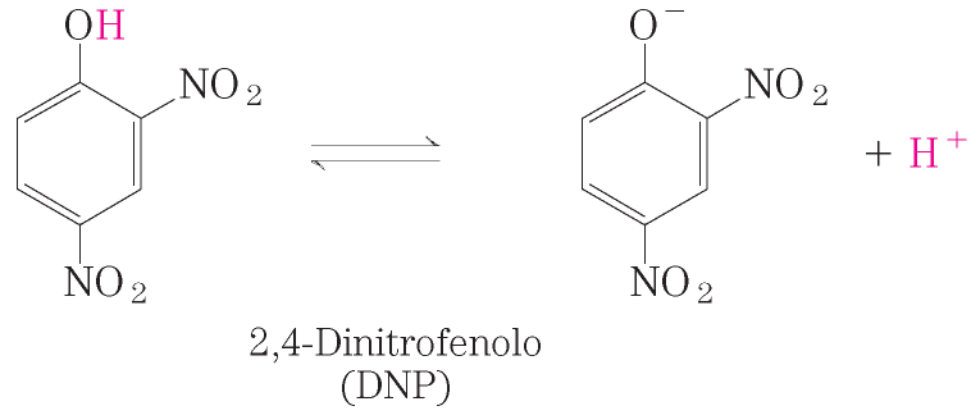
Accoppiamento del trasferimento di elettroni e della sintesi di ATP

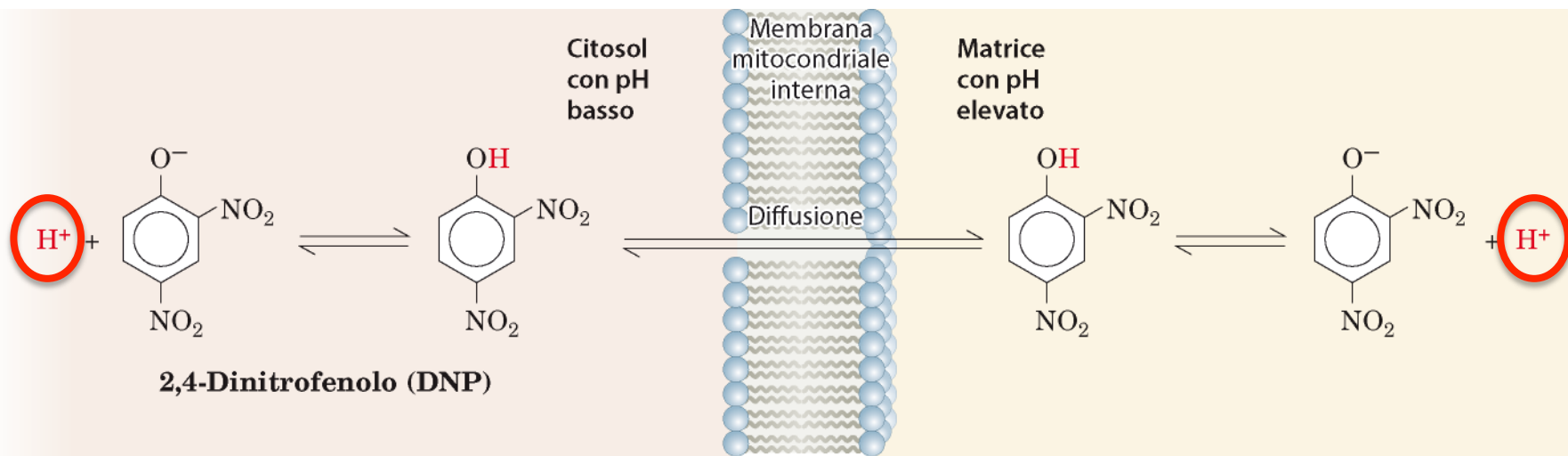


- Succinato è ossidato a fumarato
- Si consuma ossigeno
- E' sintetizzato ATP

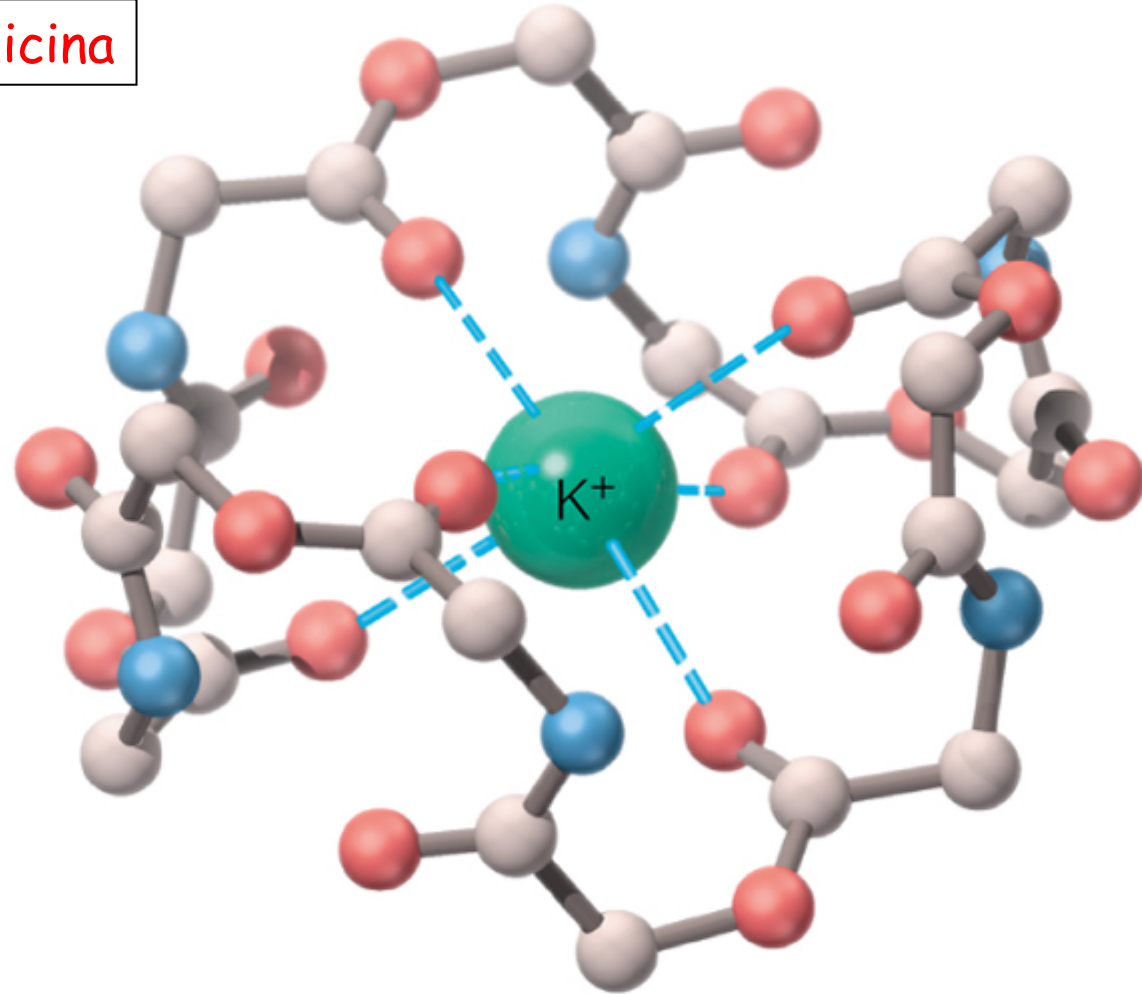
Il consumo di ossigeno e la sintesi d ATP dipendono dalla presenza di un substrato ossidabile

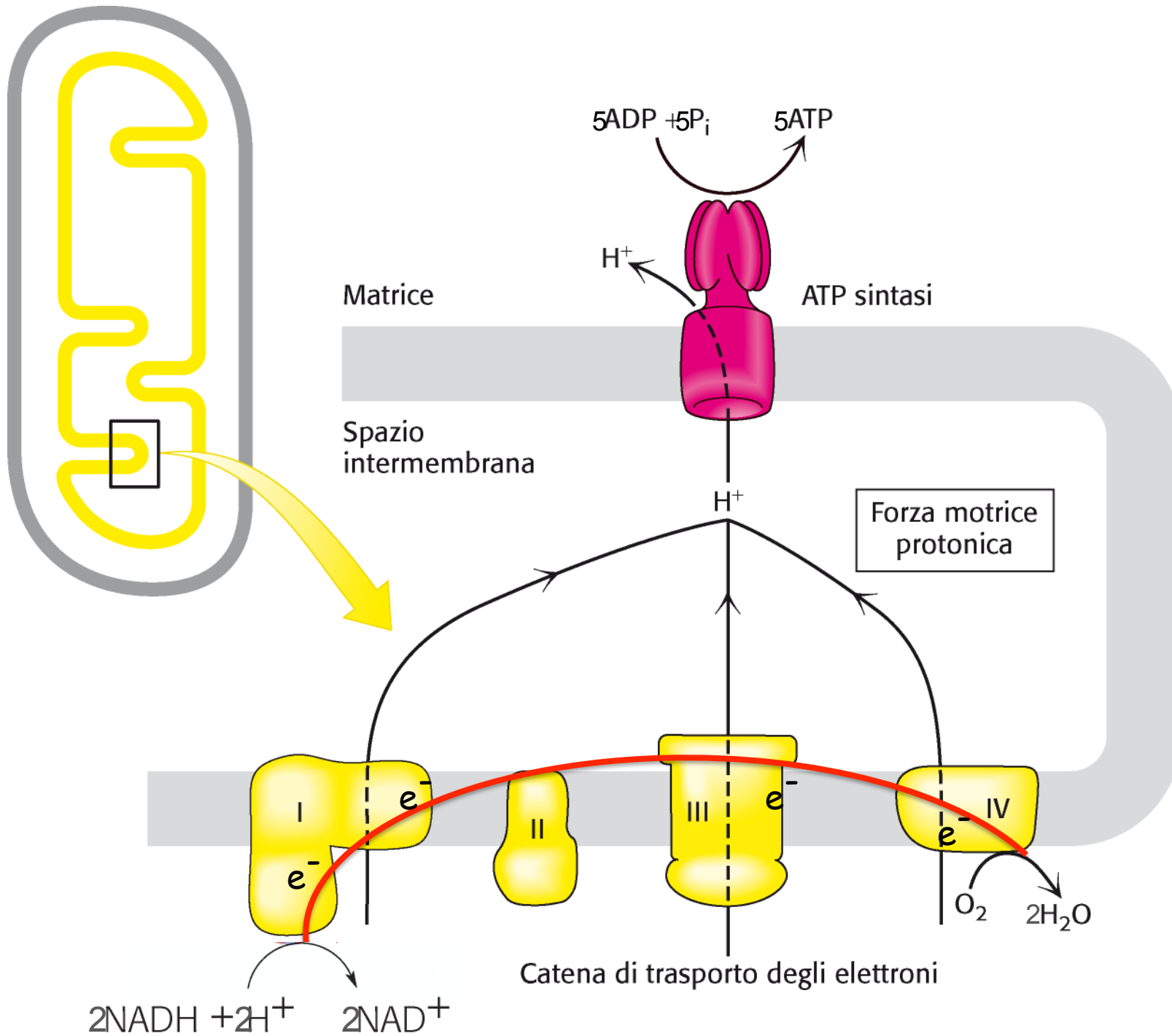
Disaccoppianti chimici



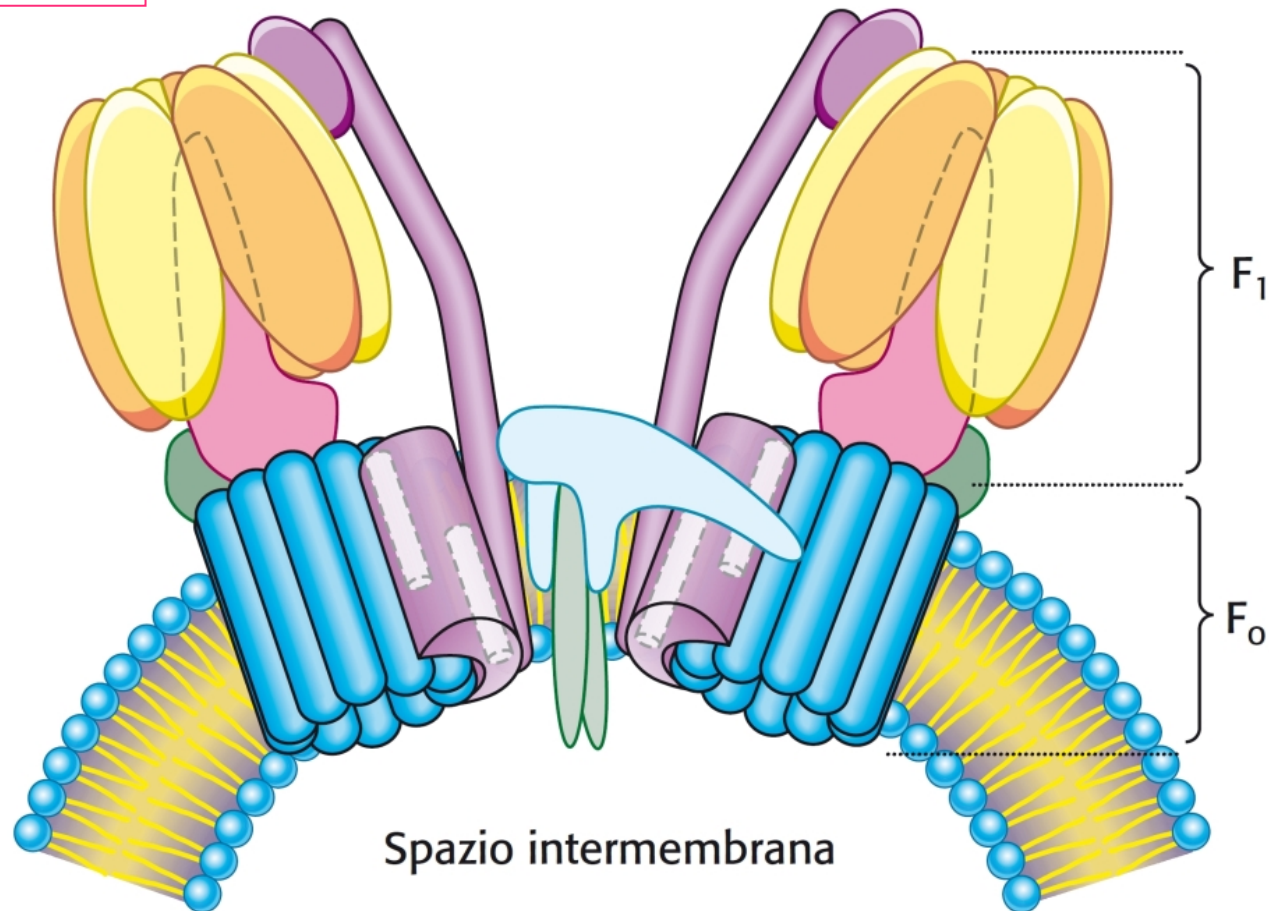


Valinomicina

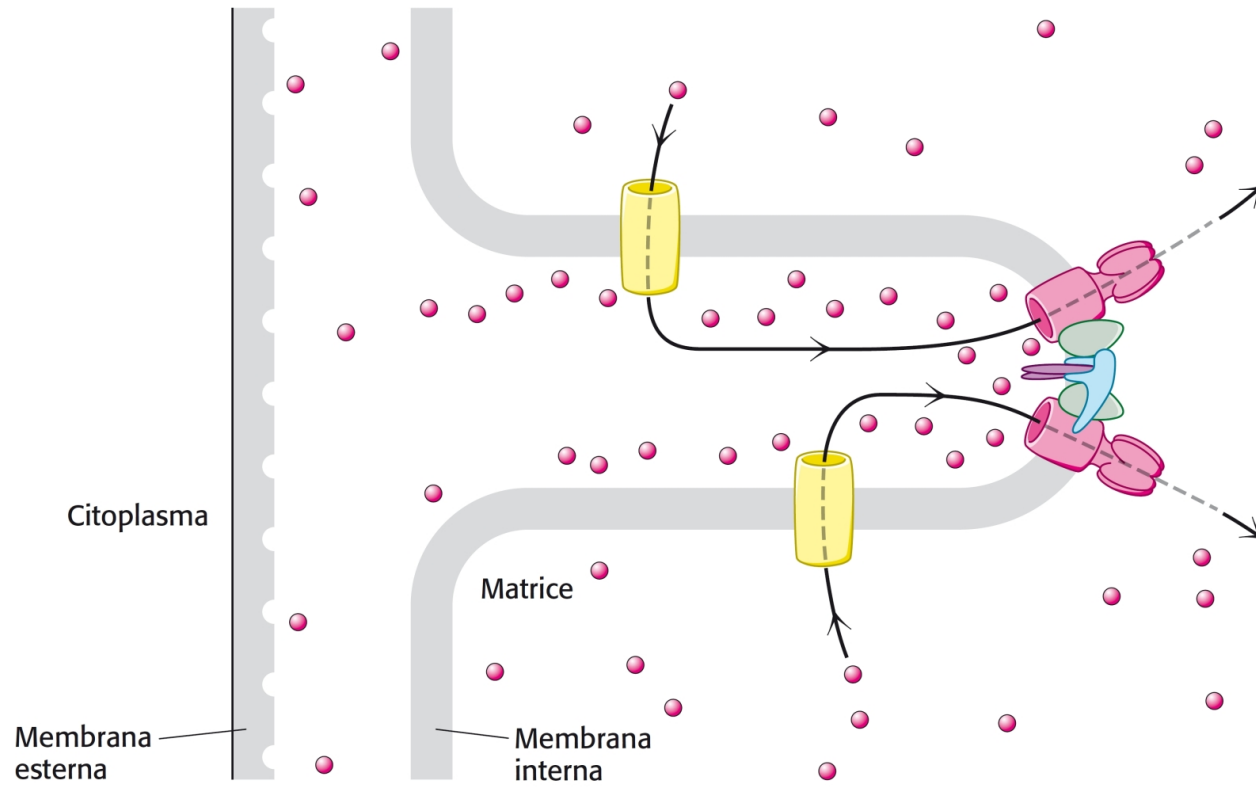




Complesso V
ATP sintasi

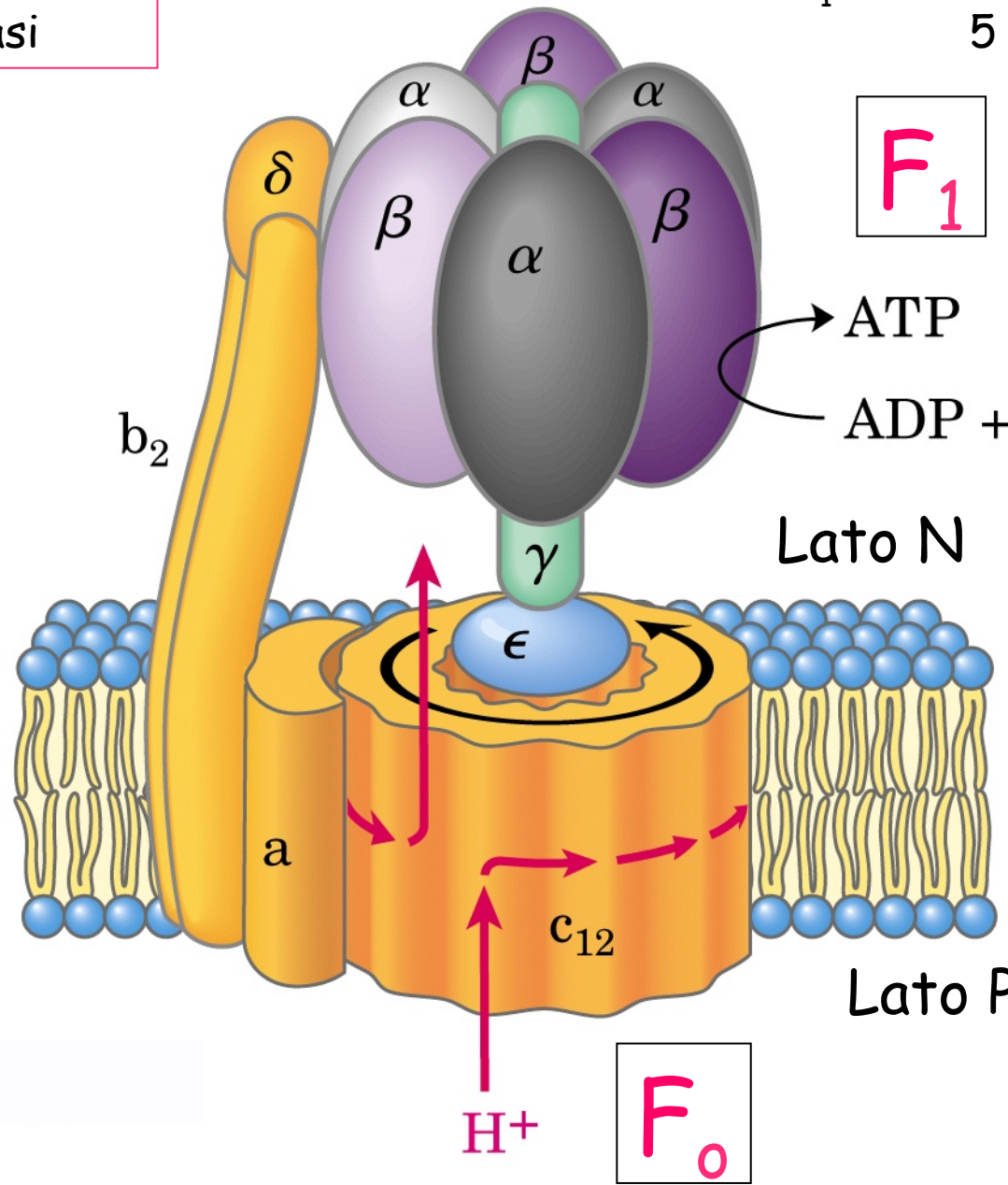


Complesso V ATP sintasi



Complesso V
ATP sintasi

F_1 è formata da 9 subunità di
5 tipi diversi



F_1 $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$

ATP
ADP + P_i

Lato N

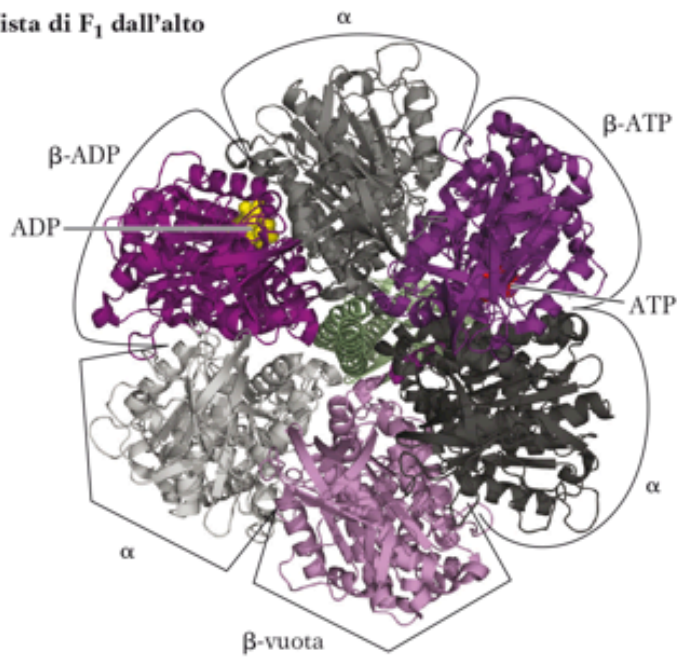
Lato P

H^+ F_0

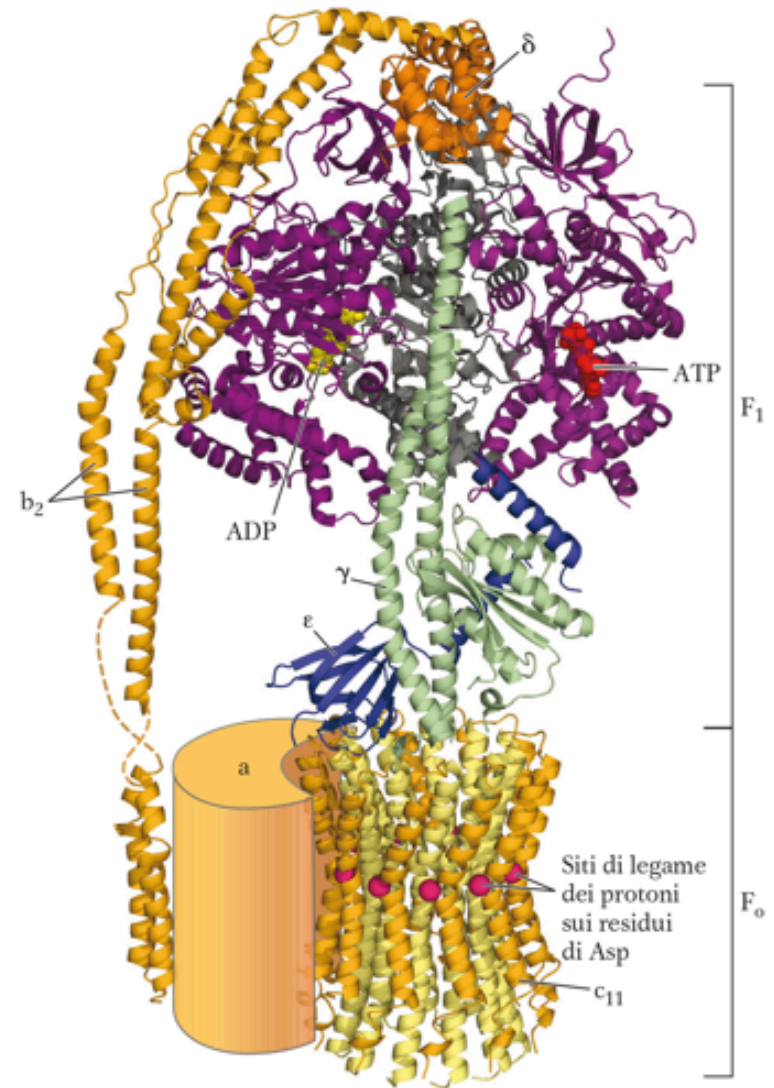
ab_2c_{8-15}

Complesso V ATP sintasi

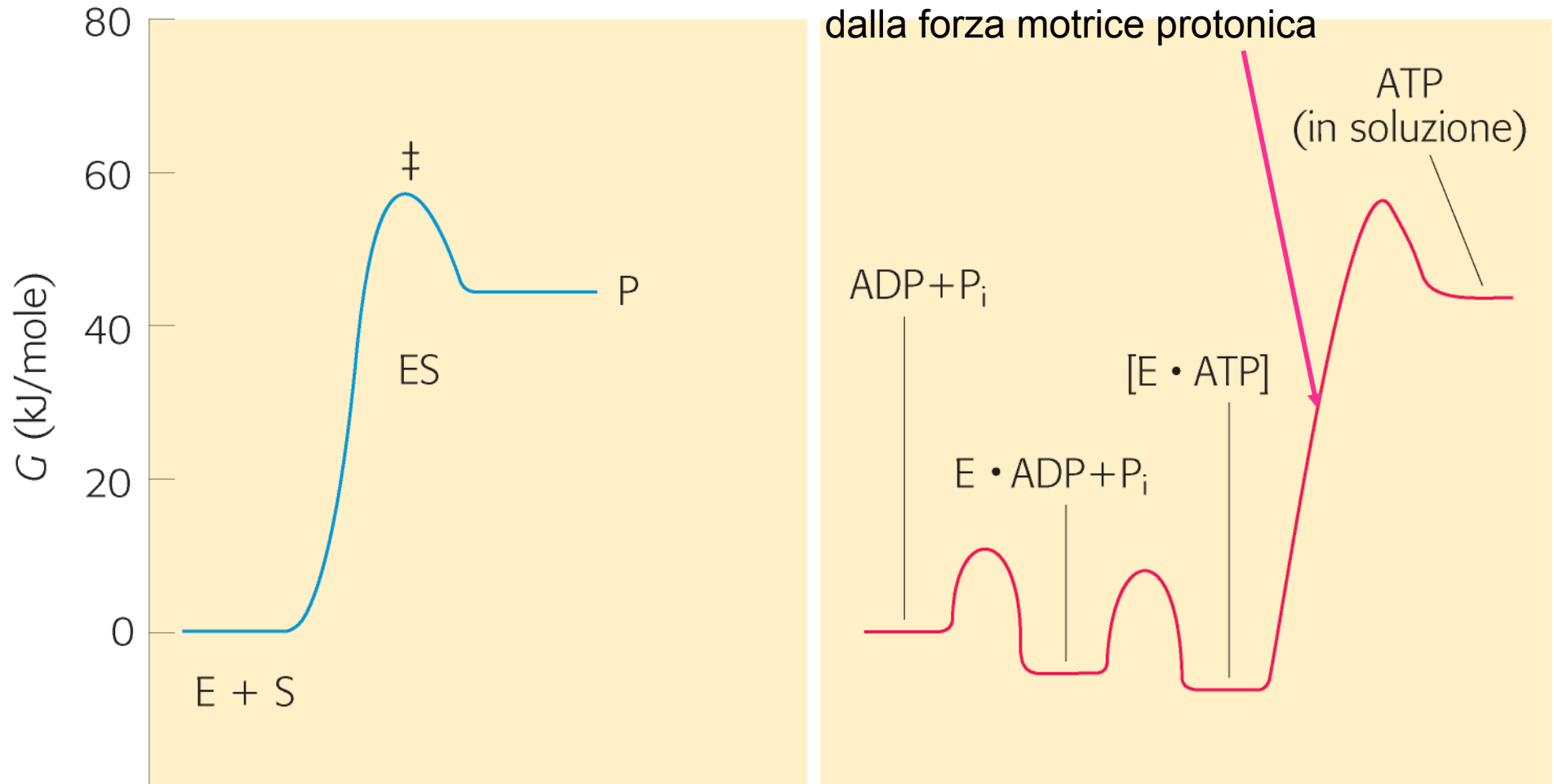
(b) Vista di F_1 dall'alto



(c) Vista laterale di F_0F_1



La principale barriera energetica è il rilascio dell'ATP dall'enzima e l'energia libera è fornita dalla forza motrice protonica

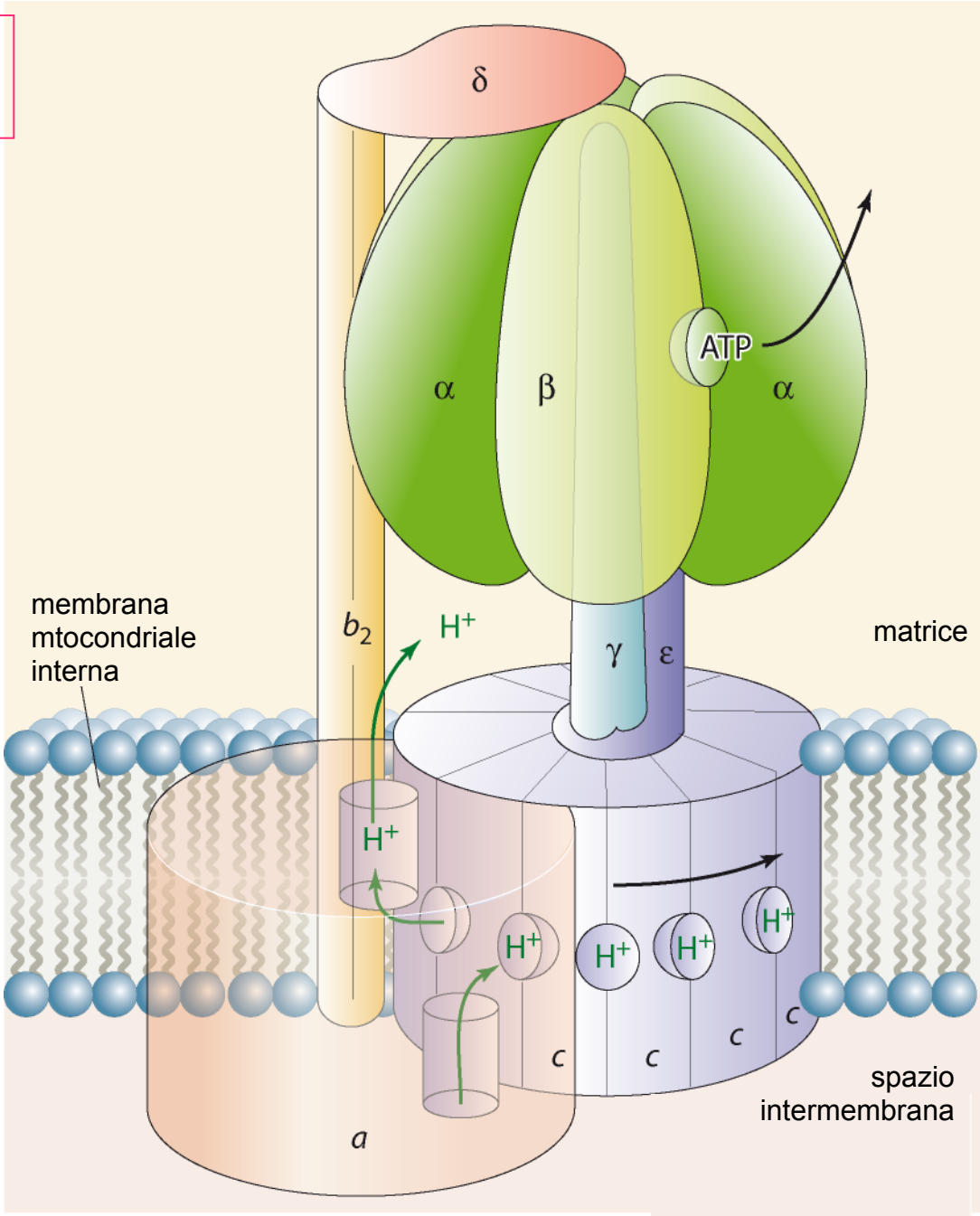


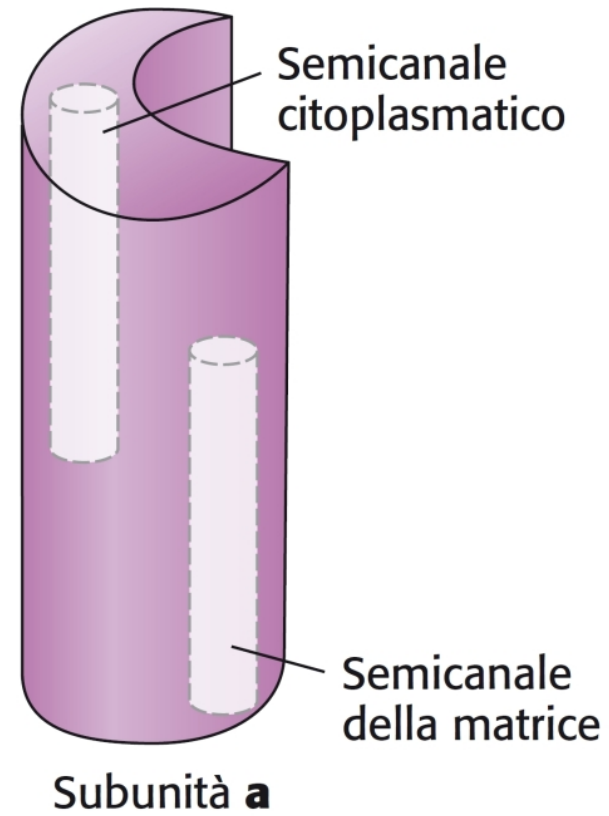
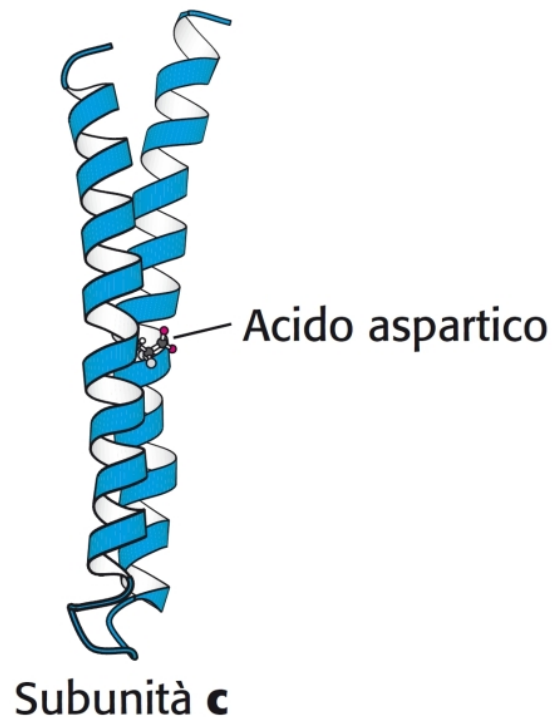
Coordinata di reazione

Enzima tipico

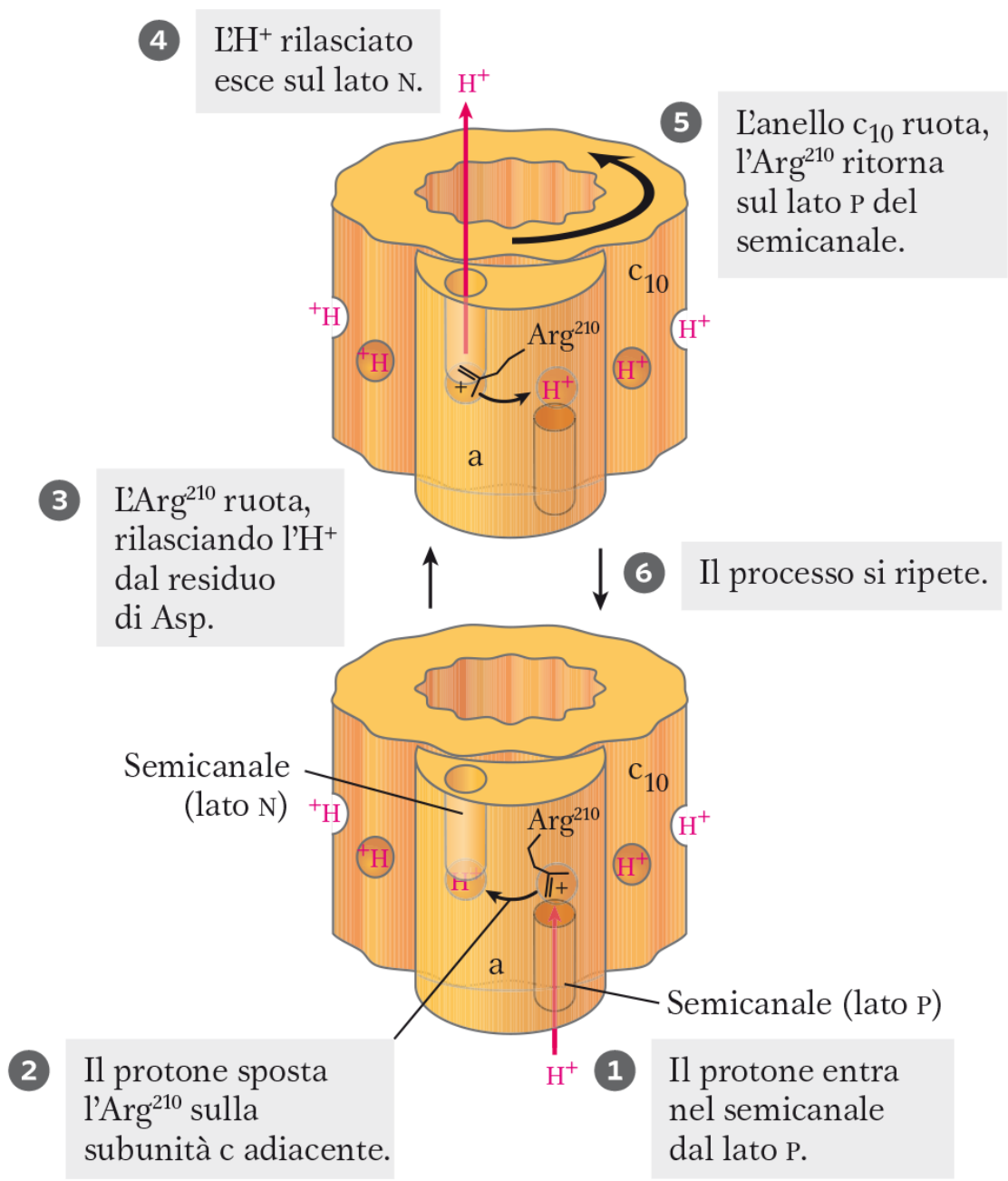
ATP sintasi

Complesso V
ATP sintasi





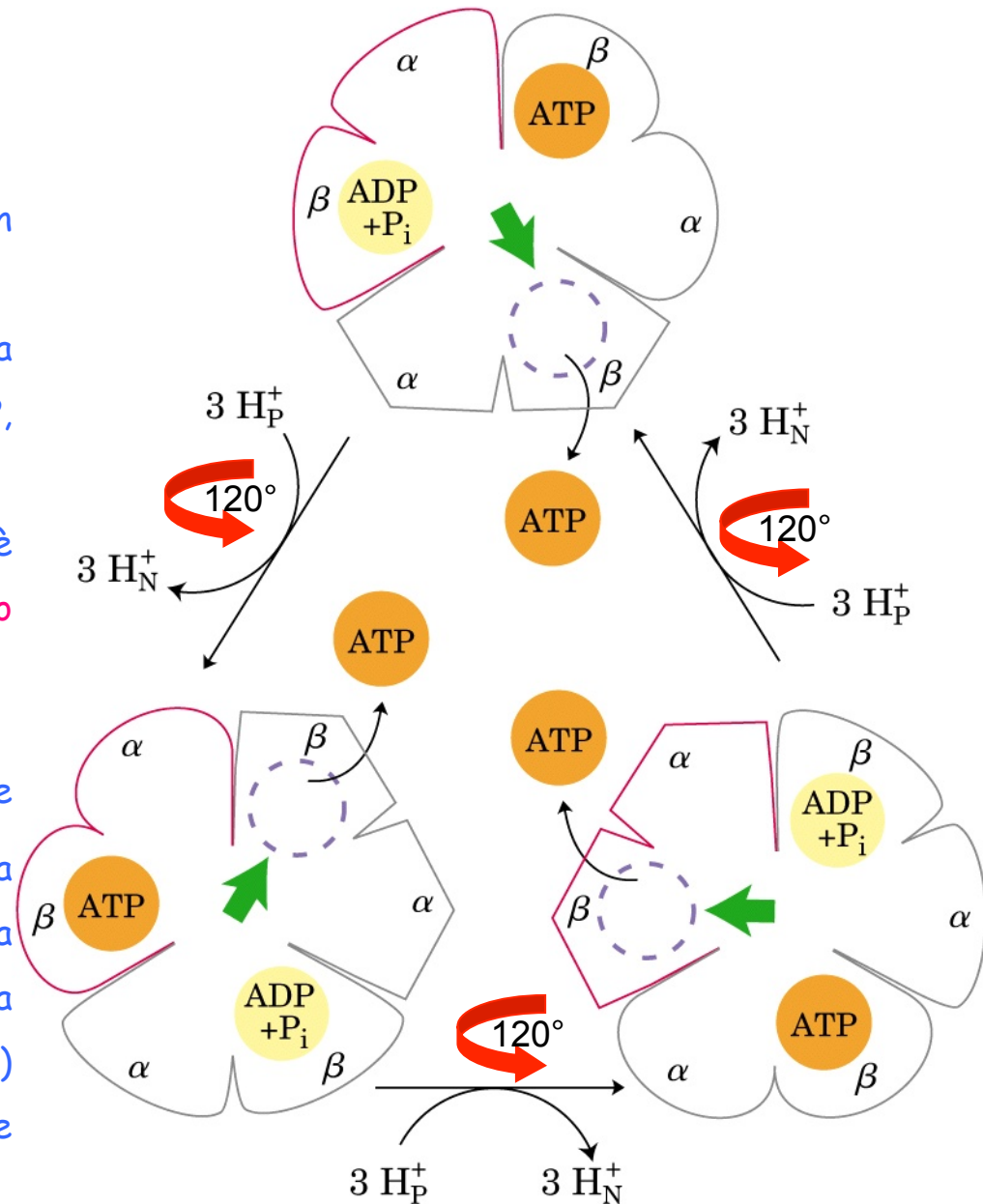
La subunità a ha due semicanali idrofilici per i protoni



Catalisi rotazionale

Il complesso F_1 ha 3 siti (coppia $\alpha\beta$) non equivalenti per il legame agli nucleotidi adenilici. In ogni momento uno di questi siti si trova nella conformazione β -ATP che lega saldamente l'ATP, il secondo si trova nella conformazione β -ADP che lega debolmente l'ATP ed il terzo è nella conformazione β -vuota che lega molto debolmente ATP.

Il contatto della subunità γ (freccia verde che ruota grazie alla forza motrice protonica) con la subunità β che lega saldamente l'ATP (β -ATP) fa cambiare la sua conformazione che diventa quella che lega molto debolmente l'ATP (β -vuota) e si ha il rilascio di ATP. Cooperativamente anche le altre subunità cambiano conformazione



Spazio intermembrana

Matrice

Traslocasi dei nucleotidi adeninici (antiporto)

ATP^{4-}
 ADP^{3-}

ATP^{4-}
 ADP^{3-}

ATP sintasi

H^+

H^+

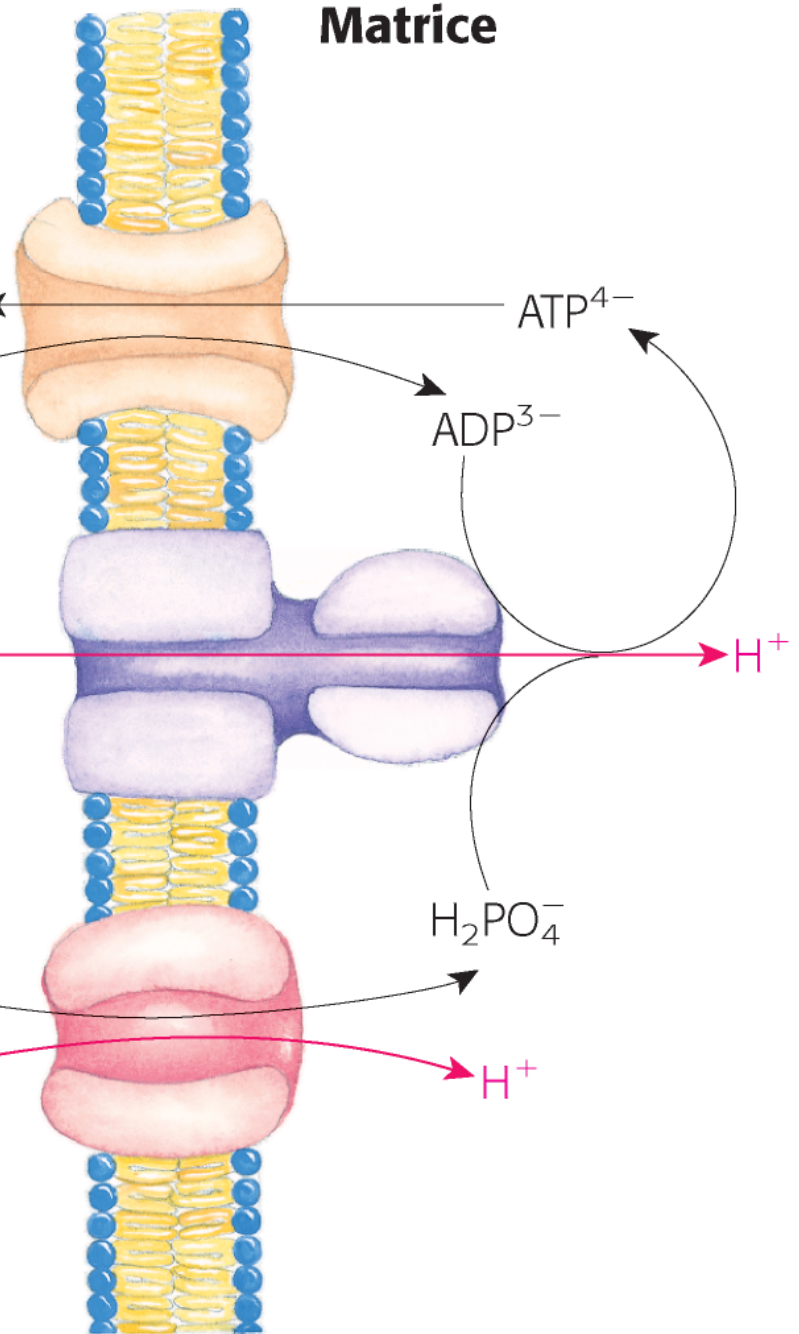
Fosfato traslocasi (simporto)

$H_2PO_4^-$

$H_2PO_4^-$

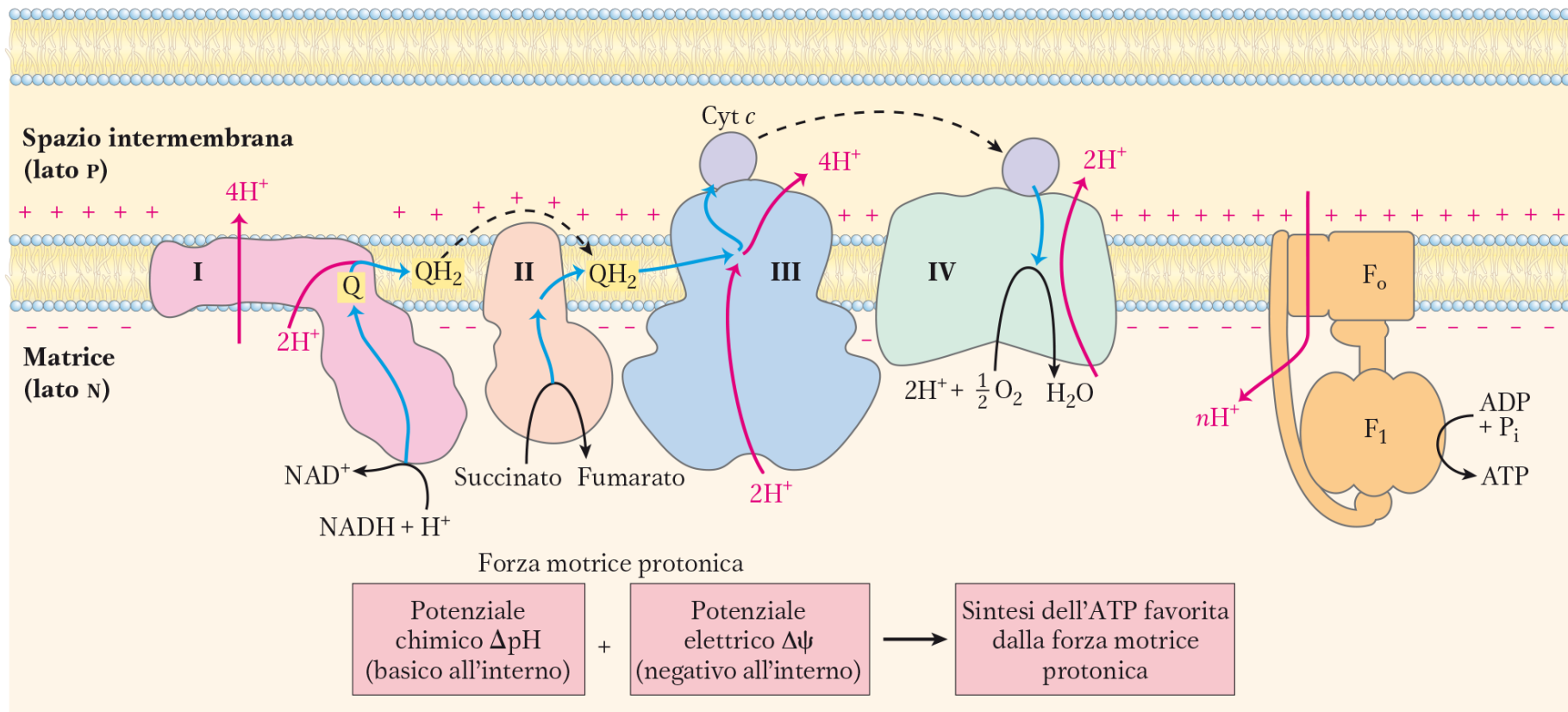
H^+

H^+



Modello chemiosmotico

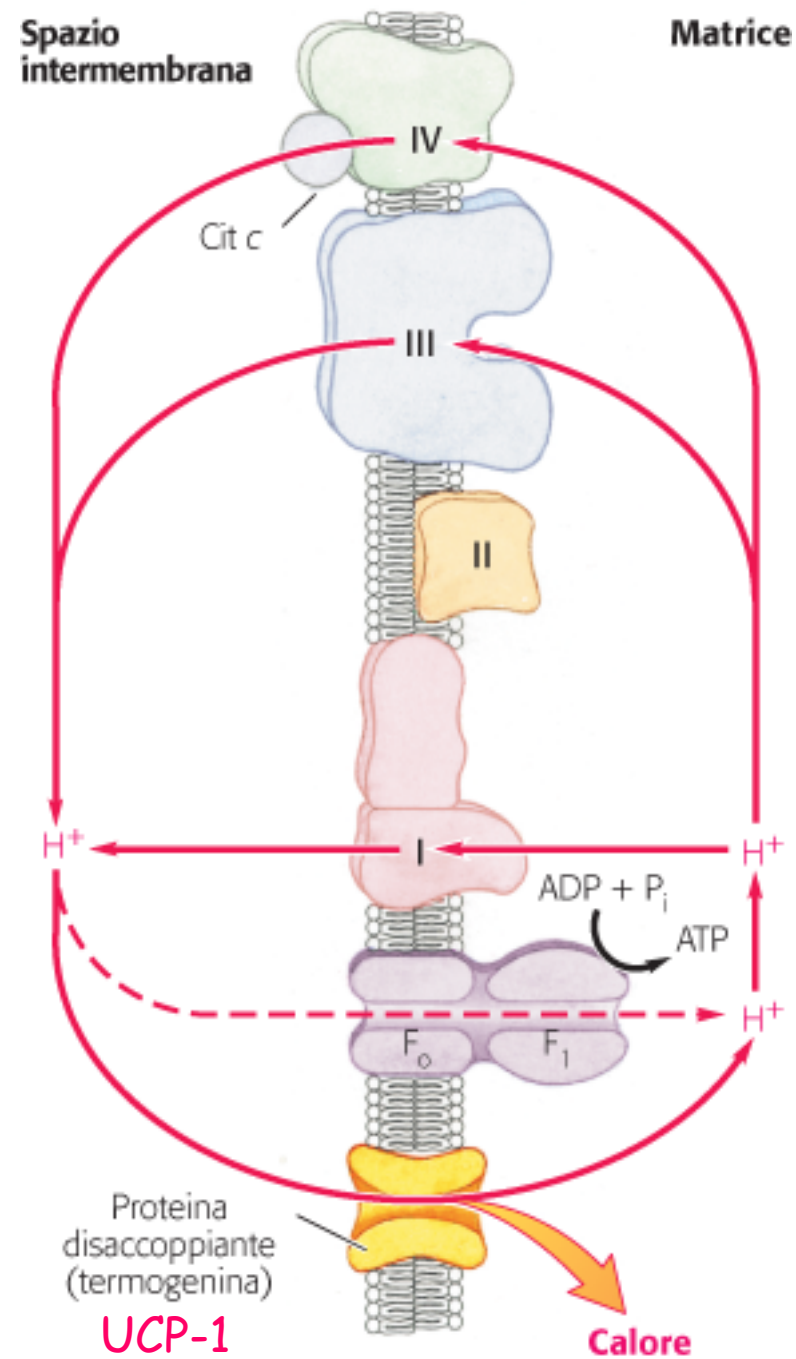
Mitchell definì "**chemiosmotiche**" quelle trasformazioni in cui simultaneamente avviene una reazione chimica (**sintesi di ATP**) e un trasferimento (**flusso di elettroni**)
Nessuno dei due processi può avvenire senza l'altro (**accoppiamento**)



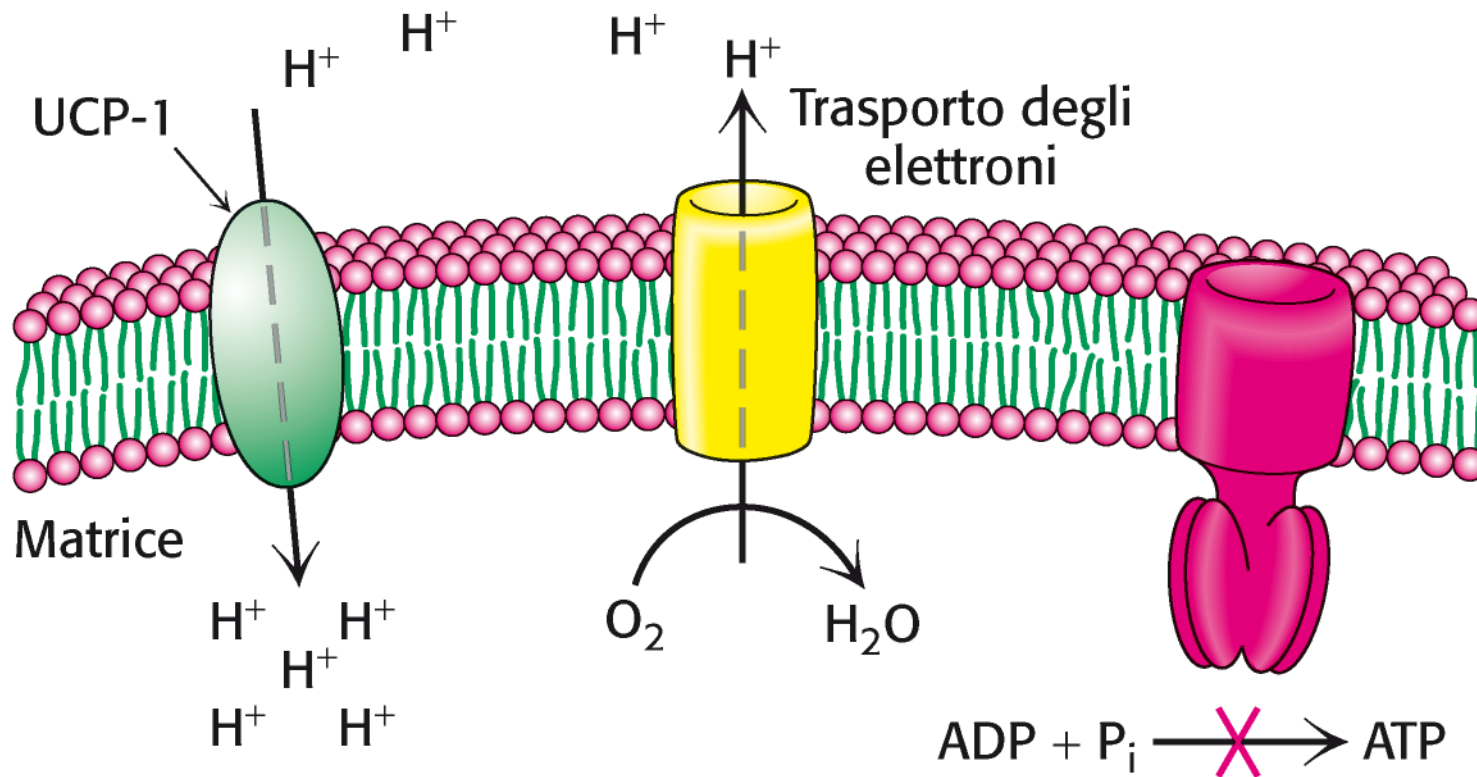
Molecole che interferiscono con il trasferimento degli elettroni e la fosforilazione ossidativa

Tipo di interferenza	Composto	Meccanismo d'azione
Inibizione del trasferimento degli elettroni	Cianuro Monossido di carbonio	Inibiscono la citocromo ossidasi
	Rotenone Amital	Bloccano il trasferimento degli elettroni dal centro Fe-S dell' NADH deidrogenasi all' ubichinone
	Antimicina A	Blocca il trasferimento degli elettroni dal al cit c ₁
Inibizione dell' ATP sintasi	Oligomicina	Inibisce la subunità F _o
Disaccoppiamento della fosforilazione dal trasporto degli elettroni	FCCP DNP	Trasportatori idrofobici di protoni
	Valinomicina	Ionoforo per il K ⁺
	Termogenina	Traslocatore di protoni della membrana mitocondriale interna del grasso bruno
Inibizione dello scambio ATP-ADP	Atrattiloside	Inibisce la traslocasi di nucleotidi adenilici

Nel tessuto adiposo
bruno o grasso bruno

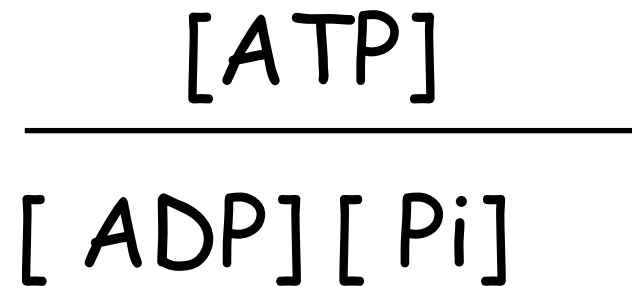


Gli acidi grassi
attivano il
canale UCP-1



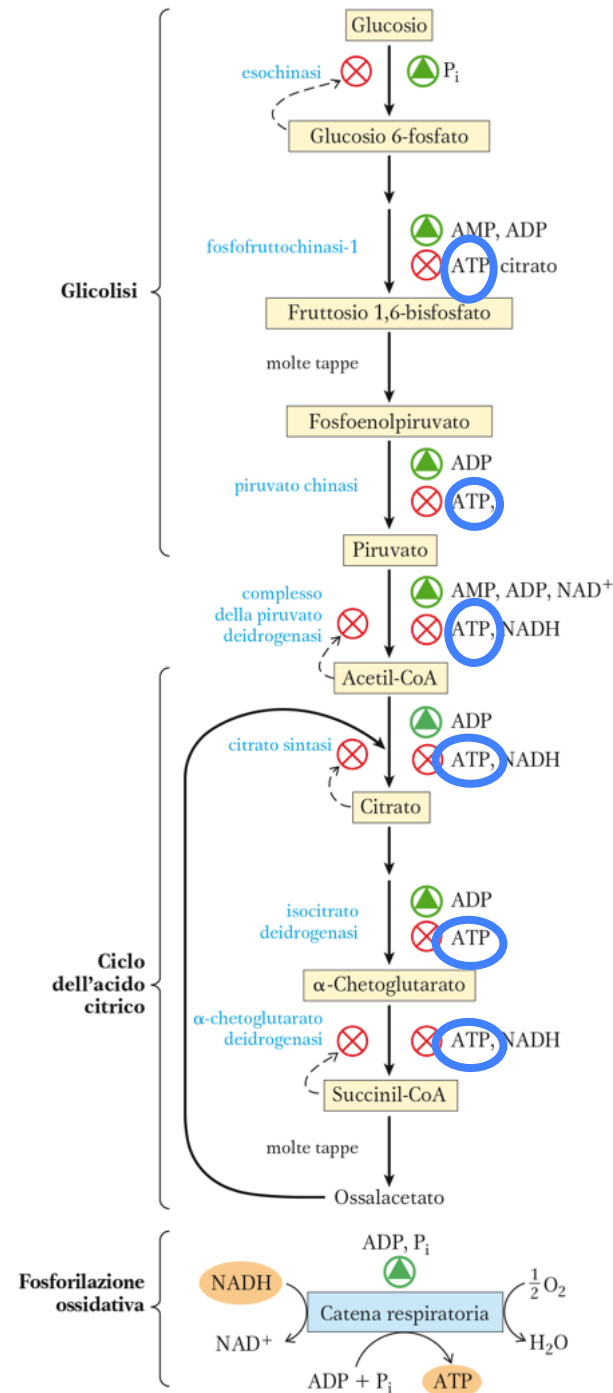
Regolazione della fosforilazione ossidativa

La velocità di consumo di O_2 (respirazione) dipende dalla concentrazione dell'acceptore del gruppo fosforico, l'ADP (controllo da acceptore)

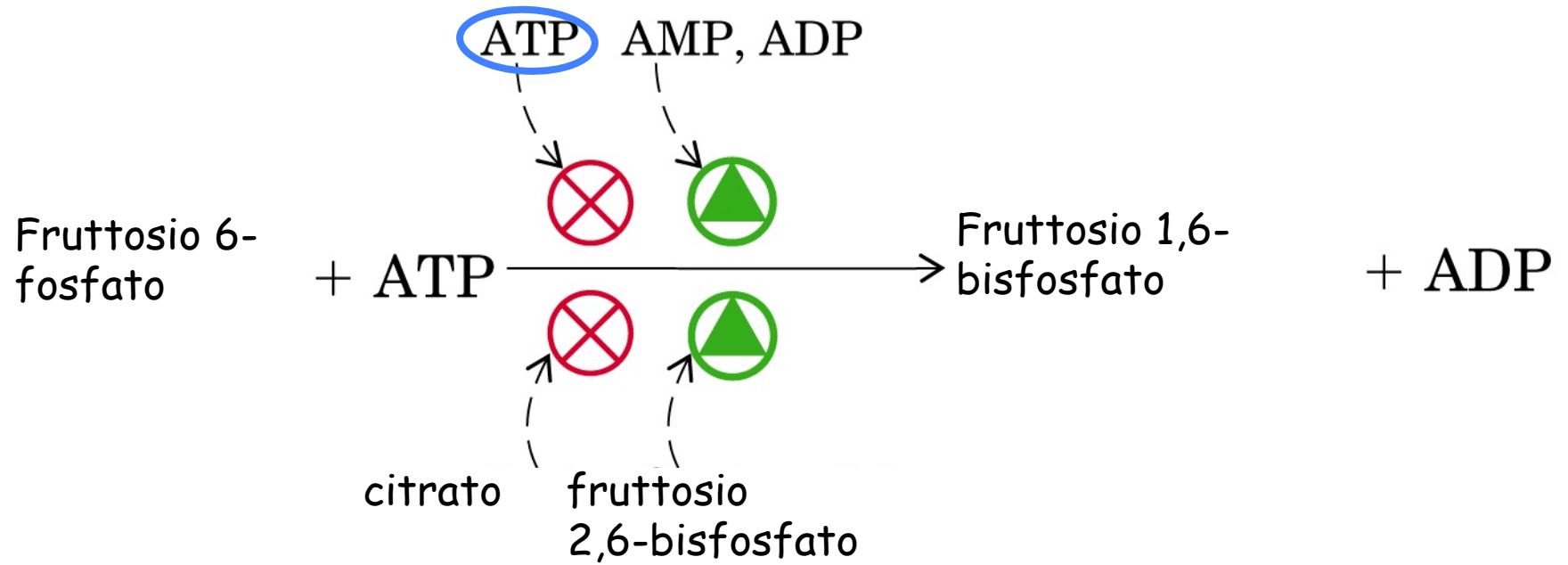


L'ATP nelle cellule viene formata alla velocità con cui viene consumata nelle attività che richiedono energia

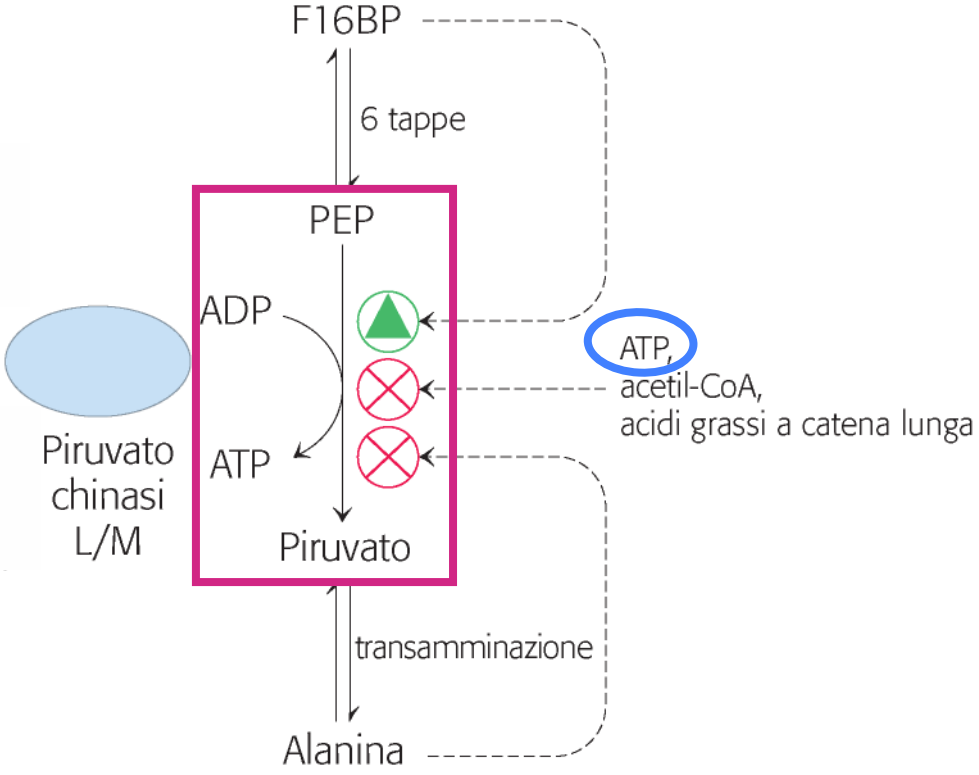
Le vie di produzione dell'ATP sono regolate in modo coordinato



Fosfofruttochinasi-1 (PFK-1)

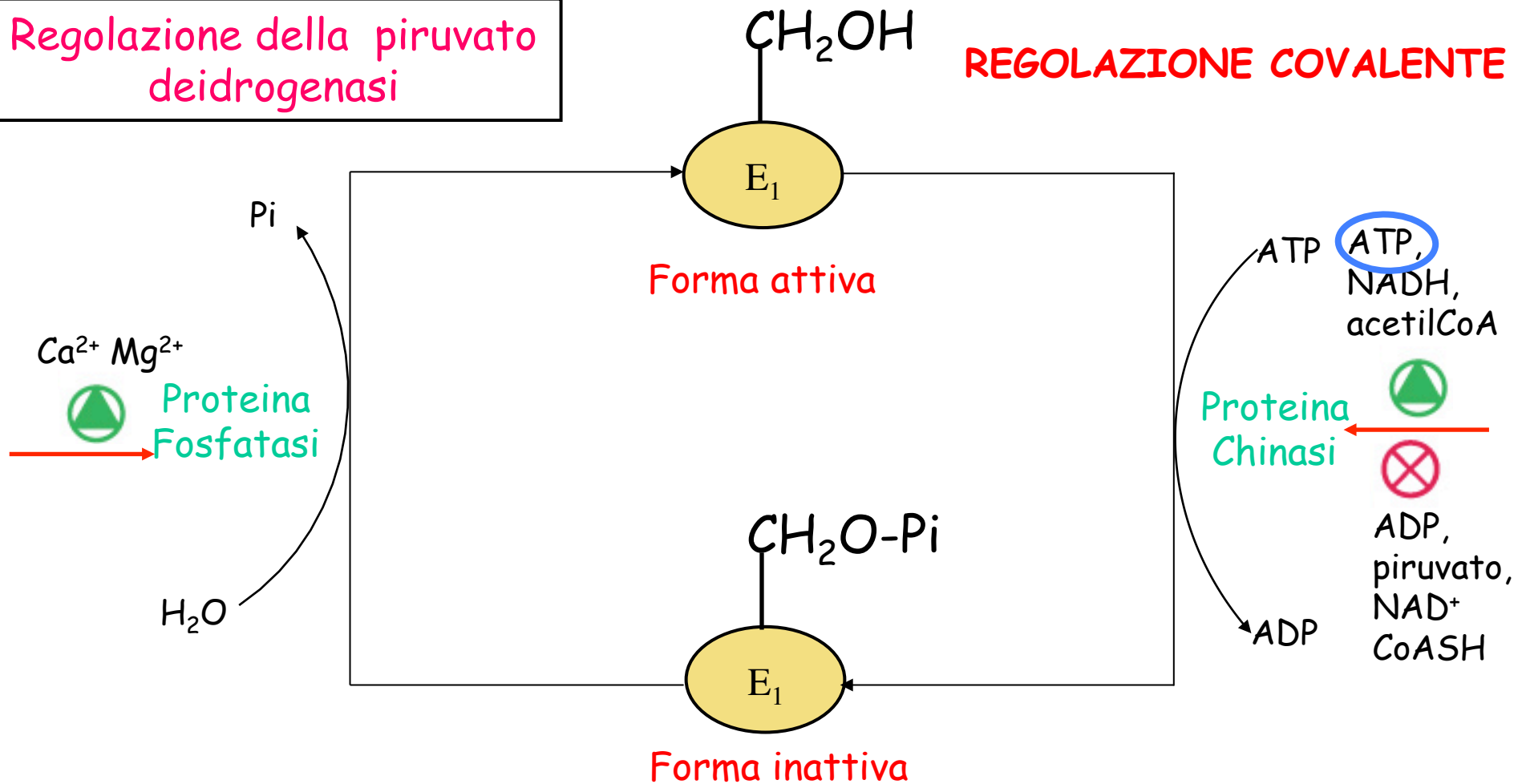


In tutti gli altri tessuti glicolitici



Regolazione della piruvato deidrogenasi

REGOLAZIONE COVALENTE



- La forma attiva della piruvato deidrogenasi (E₁) è quella defosforilata
- La fosforilazione della PDH è catalizzata da una Proteina chinasi specifica
- L'attività della proteina chinasi è aumentata in presenza di elevata carica energetica (ATP, NADH, acetilCoA) ed è inibita da elevate concentrazioni di piruvato, ADP, NAD⁺ e CoASH
- La proteina fosfatasi è attivata da ioni Ca^{2+} e Mg^{2+}

La velocità del ciclo è regolata dalla:

- Disponibilità di substrato (acetilCoA e ossalacetato)
- Inibizione da accumulo di prodotti
- Inibizione allosterica retroattiva (feedback) degli enzimi che catalizzano le prime tappe del ciclo

• Attività della fosforilazione ossidativa

