

Dal sole alla cellula: il viaggio dell'energia

COMPENDIO REDATTO DAL M^o FLAVIO DI MITRI



Dal sole alla cellula: il viaggio dell'energia

© 2013 FIPE

Compendio redatto dal M^e Flavio Di Mitri

Direzione: Antonio Urso

Realizzazione grafica: Olga Yurchenko



Scuola Nazionale FIPE

PREFAZIONE

L'UNIVERSO È VIVO!

Un continuo flusso di energia lo percorre dando, pur sotto forme assai diverse, un movimento alla materia. Senza energia ogni piccola particella di materia sarebbe fredda e immobile, tutto resterebbe sempre uguale a se stesso, non ci sarebbero né il tempo, né la vita, e non si realizzerebbe l'evoluzione. Il moto delle galassie, dei pianeti, delle particelle, delle onde elettromagnetiche dipende da questo flusso che si trasforma continuamente. Ogni sistema ha energia, che insieme a quella dell'ambiente che lo contiene, non può essere creata né distrutta. Anche la luce è una forma di energia che può essere trasformata in energia elettrica; questa, a sua volta, può essere trasformata in luce (basta farla passare attraverso il filamento di tungsteno di una lampadina). In un automobile, l'energia chimica contenuta nel carburante si trasforma in energia meccanica e questa provoca il moto delle ruote.

Potremmo esporre tanti esempi sul "modus operandi" dell'energia, tuttavia per il nostro argomento, quella che ci interessa è immagazzinata sotto forma di legami chimici. Quando bruciamo carboidrati, come quelli del legno e della carta, gran parte di questa energia viene liberata sotto forma di calore; quando gli animali a sangue caldo bruciano (ossidando) gli zuccheri, allo scopo di mantenere la propria temperatura corporea, non fanno altro che trasformare l'energia chimica degli alimenti in energia termica che viene poi dissipata nell'aria o nell'acqua. La vita sulla terra dipende dal flusso d'energia che origina dalle reazioni termonucleari che hanno

luogo al centro del sole. Pur essendo il sole una stella di media grandezza, essa è pari a 13×10^{23} calorie annue. Per comprendere questa quantità (immaginate il numero 13 seguito da 23 zeri) basta considerare che l'energia che colpisce la terra ogni giorno è l'equivalente di quella che scatenerebbero un milione di bombe atomiche del tipo di quella, tristemente famosa, che colpì Hiroshima.

Un terzo di questa energia viene riflessa nello spazio sotto forma di luce, gran parte dei rimanenti due terzi viene assorbita e trasformata in calore che serve all'evaporazione delle acque degli oceani, dei laghi e di tutti i corsi d'acqua producendo nubi che determinano le precipitazioni (ciclo dell'acqua); inoltre l'energia solare, insieme ad altri fattori, è responsabile degli spostamenti d'aria, delle correnti marine e della divisione della terra in zone climatiche.

Le sonde spaziali hanno scoperto che sulla superficie di Venere la temperatura raggiunge quasi 500° e la pressione atmosferica è circa 90 volte maggiore di quella terrestre. La ragione sta nel fatto che nell'atmosfera di Venere opera un potentissimo effetto serra.

Si sa che la serra è un ambiente con pareti costituite da vetri che lasciano filtrare la luce ma che impediscono al calore di sfuggire. Venere ha un'atmosfera costituita quasi interamente di anidride carbonica e questa si comporta come le pareti di vetro della nostra serra, poiché consente alla luce di filtrare, ma trattiene il calore producendo quell'effetto che riscalda la superficie del pianeta.

Tornando sulla terra, un terzo dell'energia solare che la colpisce, come abbiamo detto, viene riflessa nello

spazio, ciò fa sì che non esista effetto serra tale da impedire la vita. Una piccola parte (circa l'1%) di questa energia che raggiunge la terra viene trasformata, attraverso una serie di reazioni fisico-chimiche, ed è responsabile di tutti i processi vitali.

Le piante trasformano materiale inorganico in materiale organico; gli erbivori, mangiando i vegetali, immagazzinano questa energia per i loro bisogni, costituendo nello stesso tempo un fonte di energia per i carnivori.

Questo è un esempio della seconda legge della termodinamica che, enunciata nella sua forma più semplice, afferma che "in tutti i processi naturali, l'energia, purché sia in una forma tale da poter compiere lavoro, può essere convertita in energia termica che viene dissipata nell'ambiente". La legge si può anche enunciare affermando che il disordine o la dispersione di un sistema è inevitabile e in termodi-

namica a questa dispersione viene dato il nome di *Entropia*.

Le leggi della termodinamica si applicano anche a sistemi biologici. Le cellule, infatti, sono dei centri specializzati per la trasformazione d'energia dato che sono capaci di farla passare da un tipo di legame chimico a un altro in forma più conveniente.

Poiché la fonte primaria di energia è il sole, nonostante l'entropia, l'immensa quantità che la nostra stella ci fornisce continuamente rende possibile il trionfo della vita nel nostro pianeta.

A questo punto, prima di iniziare l'affascinante viaggio che ci porterà a conoscere come l'energia solare giunge alla cellula umana, dobbiamo richiamare, anche se in maniera elementare, alcune nozioni che ci saranno necessarie per comprendere i processi che in seguito saranno illustrati.

Capitolo 1

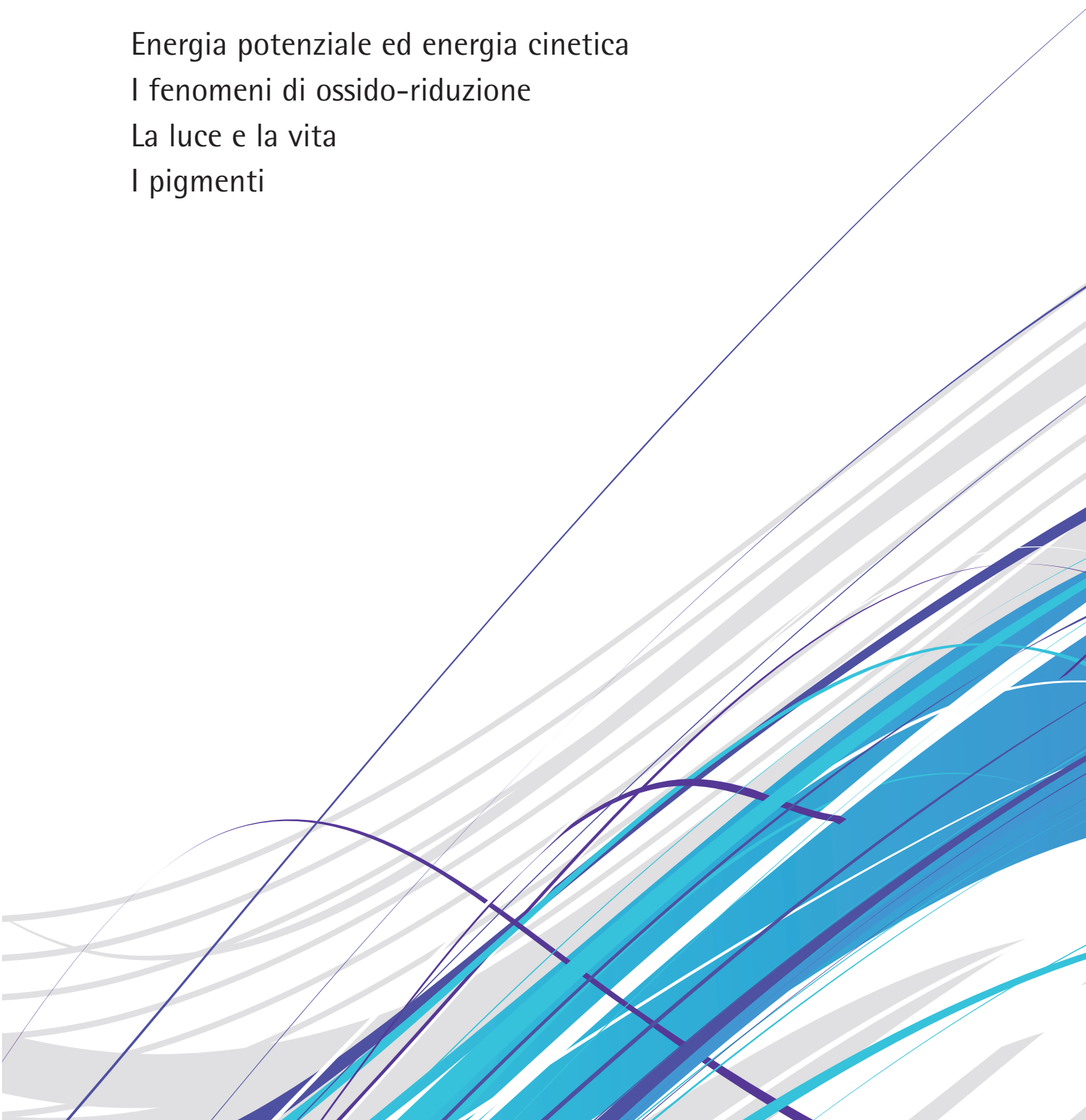
FORME DI ENERGIA

Energia potenziale ed energia cinetica

I fenomeni di ossido-riduzione

La luce e la vita

I pigmenti



ENERGIA POTENZIALE ED ENERGIA CINETICA

Quando diciamo che l'energia è perduta sotto forma di calore affermiamo, in maniera molto imprecisa, che non è più capace di compiere lavoro.

Cosa significa questo?

L'energia immagazzinata in un semplice candelotto di dinamite può compiere lavoro, ma una volta che viene liberata dall'esplosione non è più utilizzabile in quanto il calore prodotto dall'esplosione tende a distribuirsi uniformemente. Da quanto detto risulta chiaro che, affinché l'energia possa compiere lavoro essa deve necessariamente essere concentrata e poi liberata (naturalmente a spese di altra energia). Prendiamo un sasso, portiamolo ad una certa altezza e, senza trasmettergli nessuna forza, lasciamolo cadere al suolo. Il sasso nel cadere al suolo assume velocità via via crescenti come se avesse energia propria. Se ci riflettiamo, nel portarlo ad una certa altezza abbiamo speso energia (per vincere la forza di gravità) che viene immagazzinata nel sasso e poiché essa è legata alla posizione dello stesso (altezza dal suolo) viene detta *energia di posizione* o *energia potenziale*.

Quando il sasso precipita al suolo, oppure rotola a valle da un'altura sulla quale è stato posto, l'energia potenziale si trasforma in energia cinetica.

Un fenomeno simile accade quando l'acqua cade da una collina o da un contenitore posto in una posizione elevata, sempre rispetto al suolo.

Trascurando, ovviamente, gli attriti che si generano (non è questa la sede per approfondire tali argomenti), questi esempi sono sufficienti per comprendere il rapporto che c'è tra energia potenziale ed energia cinetica.

Se sostituiamo questo sasso o questa quantità di acqua di cui abbiamo parlato con un elettrone, risulta ben chiaro che quanto detto può essere applicato anche nei fenomeni che avvengono nella struttura atomica, sia pure con le dovute differenze.

L'atomo è, infatti, costituito da un nucleo centrale, contenente un variabile numero di protoni e neutroni, i primi con carica positiva e i secondi con carica neutra, attorno al quale ruota un pari numero di elettroni, con carica negativa, che si dispongono su orbite differenti, cioè, a varia distanza dal nucleo.

Immaginiamo una scala posta in posizione verticale rispetto al suolo, ed immaginiamo di voler porre un sasso su ogni gradino. L'operazione comporta un utilizzo di energia, per vincere la forza di gravità, che sarà maggiore man mano che l'altezza aumenta, ne deriva che anche l'energia potenziale dei singoli sassi sarà proporzionale a quella spesa per portarli sui vari gradini.

Possiamo paragonare i gradini della scala a livelli energetici differenti, quindi se i sassi dovessero cadere al suolo anche l'energia cinetica resa sarebbe proporzionale.

La stessa cosa si verifica negli atomi quando un apporto di energia, ad esempio quella luminosa, spinge un elettrone ad un livello energetico più elevato, cioè in un'orbita più lontana dal nucleo.

Finché l'elettrone rimane in quest'orbita possiede energia potenziale, che rende, passando ad un livello energetico inferiore.

Vedremo in seguito che la *fotosintesi* è il processo attraverso il quale l'energia luminosa del sole innalza gli elettroni a livelli energetici superiori, per poi utilizzare questa energia nei processi biochimici.

I FENOMENI DI OSSIDO-RIDUZIONE

Il movimento “in salita” e quello “in discesa” di un elettrone può determinare il suo passare da un atomo o da una molecola ad un altro atomo o molecola. Questo passaggio è alla base di quei fenomeni che vengono chiamati di *ossido-riduzione*.

La perdita di un elettrone è nota come ossidazione e, quindi, il composto che perde l’elettrone è detto ossidato, il guadagno di un elettrone viene indicato come fenomeno di riduzione, e il composto che guadagna l’elettrone viene detto ridotto.

La ragione per cui la perdita di un elettrone è chiamata ossidazione sta nel fatto che non si avrà nessuna altra perdita d’elettrone senza la presenza dell’ossigeno in grado di accettarli. Tutti sanno che per spegnere un fuoco basta togliergli la fonte di ossigeno e, analogamente, si può impedire il processo

che produce energia in un animale soffocandolo, in altre parole, togliendogli l’ossigeno necessario affinché le cellule possano disgregare i composti del carbonio.

L’ossidazione e la riduzione hanno luogo simultaneamente perché un elettrone che è perso da un atomo viene accettato da un altro; tuttavia, se una reazione dà luogo ad un aumento di energia viene chiamata di riduzione ed è del tipo di quella che si ha nella fotosintesi (riduzione del carbonio), al contrario se c’è un calo di energia, anche se dovesse esserci uno scarico in forma di calore o di luce, la reazione è definita di ossidazione.

Lo zucchero viene ossidato in biossido di carbonio e acqua e a causa di ciò, si libera quell’energia che era stata immagazzinata durante la fotosintesi.

LA LUCE E LA VITA

Quando sir Isaac Newton (1642-1727) fece passare la luce visibile attraverso un prisma dimostrò che quella che sembrava essere luce bianca era, in realtà, un miscuglio di differenti colori che vanno dal violetto al rosso.

La luce bianca si dimostrò così come costituita da più colori differenti che attraversando il prisma si evidenziavano, essendo i vari raggi piegati a diverse angolazioni.

Newton riteneva che la luce fosse una corrente di particelle o corpuscoli con la tendenza a viaggiare in linea retta.

James Clerk Maxwell (1831-1879) evidenziò il fatto che ciò che noi avvertiamo come luce è in realtà una piccolissima parte di un vasto spettro di radiazioni: lo *spettro elettromagnetico*.

Tutte le radiazioni comprese in questo spettro viaggiano sotto forma di onde, e le lunghezze d'onda, cioè la distanza tra un picco e il successivo, variano da quelle dei raggi x, misurabili in Ångstrom, a quelle delle radio onde misurabili in chilometri.

Tanto più breve è la lunghezza d'onda tanto più grande è l'energia, quindi, nell'ambito dello spettro della luce visibile, la luce rossa ha minore energia rispetto al violetto.

Tutte queste radiazioni hanno la comune caratteristica di viaggiare nel vuoto alla stessa velocità: 300.000 km/s.

La teoria corpuscolare però non riusciva a spiegare tutti i fenomeni osservabili. Se, per esempio, si mette dinanzi ad una sorgente luminosa uno schermo opaco in cui è stato praticato un forellino di diametro inferiore a 1/10 di mm, non si ottiene, come ci si aspetterebbe un sottile fascio di luce rettilineo. Ponendo

uno schermo di fronte al forellino, si forma una serie di anelli alternativamente luminosi e oscuri.

Alcuni fisici si convinsero che la luce consistesse di onde e non di corpuscoli, e così, la teoria corpuscolare fu sostituita da quella ondulatoria della luce, e questa teoria finì per affermarsi grazie all'opera dell'inglese Thomas Young. Certamente la teoria ondulatoria chiariva molti fenomeni luminosi di difficile interpretazione, tuttavia anch'essa aveva dei punti deboli difficili da chiarire.

Tutte le onde, infatti, si propagano attraverso un mezzo; per esempio le onde sonore, si possono propagare nei gas, nei liquidi, e anche nei solidi, ma non nel vuoto. Si può comprovare facilmente quanto abbiamo detto, mettendo dentro una campana di vetro, in cui viene fatto il vuoto, un orologio con la sveglia puntata ad una certa ora. Quando la sveglia suonerà non riusciremo a sentire alcun suono e tuttavia continueremo a vederla, e quindi, o le onde luminose viaggiano nel vuoto, oppure si deve ipotizzare l'esistenza di una sostanza, talmente tenue da non essere rilevabile da alcuno strumento, che consenta loro di propagarsi. Gli studiosi optarono per la seconda ipotesi e diedero a questa sostanza il nome di "etere", e dovette passare un bel po' di tempo prima che si capisse che questa non esisteva.

Nel 1905 Albert Einstein dimostrò che la luce consiste certamente di onde, ma che queste onde si comportano come corpuscoli, o per meglio dire ammassi di corpuscoli, detti da Einstein fotoni, che si spostano ad onde con un'energia che non è uguale in tutti i tipi di luce ma è inversamente proporzionale alla lunghezza d'onda. Cosa sorprendente, se un fisico considera la luce come un'onda e la misura come tale, essa si com-

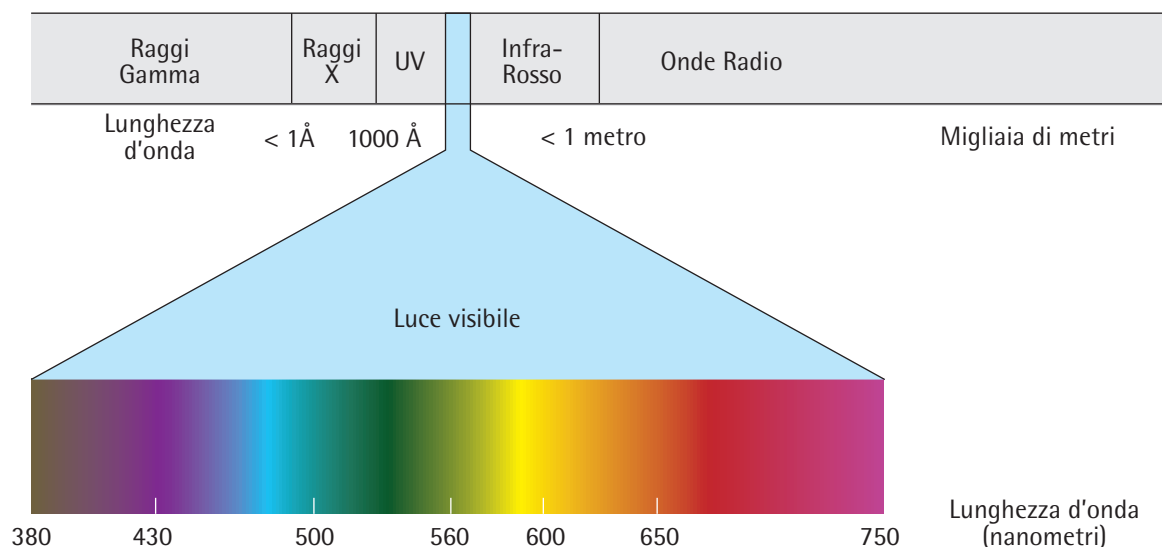


FIGURA 1.1

porta come onda; se lo stesso fisico la considera come un insieme di particelle, essa assume tale aspetto. Einstein, il cui umorismo era famoso, ebbe, a tal proposito a dire che "È la teoria a determinare ciò che si può osservare".

Da quanto sinteticamente esposto, risulta evidente che la luce visibile rappresenta una strettissima banda di uno spettro continuo.

Sembra assurdo che la differenza tra il buio e la luce, per noi così netta, dal punto di vista fisico consiste soltanto in pochi nanometri di lunghezza d'onda.

Eppure, proprio questo piccolo gruppo di radiazioni, inondando il nostro pianeta, determina lo sviluppo, la crescita, la riproduzione, l'alimentazione, insomma la vita degli organismi viventi.

Conosciamo tutti le varie teorie sulla possibilità o no di vita tra gli enormi ammassi di stelle e pianeti che esistono nell'Universo. Allo stato attuale delle nostre conoscenze è impossibile provare una o l'altra tesi, ma è certo che affinché la vita si realizzi e possa affermarsi, sono indispensabili una serie di eventi e di condizioni che sembrano non facili a realizzarsi e che tuttavia sono imprescindibili. Le macromolecole che compongono gli esseri viventi sono tenute insieme

da particolari legami, detti idrogeno, che sono molto deboli anche se facili a ricostituirsi, e non potrebbe essere altrimenti poiché legami chimici molto forti impedirebbero i processi biologici.

Radiazioni solo di poco superiori a quelle della luce violetta, romperebbero questi legami continuamente, mentre radiazioni di lunghezza d'onda inferiori ai 200 nanometri allontanerebbero gli elettroni dagli atomi (radiazioni ionizzanti).

Solo le radiazioni comprese nell'ambito della luce visibile hanno la proprietà di eccitare le molecole, cioè di innalzare gli elettroni da un livello energetico ad un altro e produrre processi biologici.

Giova ricordare che la maggior parte delle radiazioni solari che giungono sulla terra, se nell'ambito dell'infrarosso, vengono schermate dal vapore acqueo e dall'anidride carbonica; altre radiazioni pericolose, di energia più elevata, vengono schermate dall'ossigeno e dall'ozono nell'alta atmosfera.

È questo un esempio di ciò che viene chiamato "ambiente idoneo".

Ambiente e vita sono strettamente correlate: se il primo non è idoneo, la seconda non può esistere.

I PIGMENTI

Affinché l'energia luminosa possa essere utilizzata è necessario che venga assorbita.

A questo importantissimo compito provvedono i pigmenti, particolari sostanze chimiche che presentano una colorazione: un pigmento nero, ad esempio, è tale perché assorbe la luce di tutte le lunghezze d'onda, uno rosso assorbe tutti i colori ad eccezione della luce rossa e così via dicendo.

L'utilizzo dell'energia luminosa da parte delle piante a foglia verde è causato da un pigmento importantissimo: la *clorofilla a*.

La *clorofilla a* è una molecola molto grossa ed è così strutturata (figura 1.2).

Un atomo di Mg (magnesio) si trova al centro di un anello detto *porfirinico*.

Niente paura! Un anello porfirinico non è altro che un insieme di quattro anelli contenenti azoto e atomi di carbonio.

All'anello è attaccata poi una lunga catena insolubile di idrocarburi che serve per ancorare la molecola alle membrane interne del cloroplasto.

Questo ancoraggio è molto importante, infatti, basta che venga interrotto perché la clorofilla si disattivi e basta che si riattacchi questa lunga catena al cloroplasto per far sì che la clorofilla riprenda la sua funzione.

Esiste una *clorofilla b*.

Essa differisce dalla "a" solo per avere un gruppo CHO nella posizione in cui la *clorofilla a* ha un gruppo CH₃ e svolge un ruolo secondario di supporto.

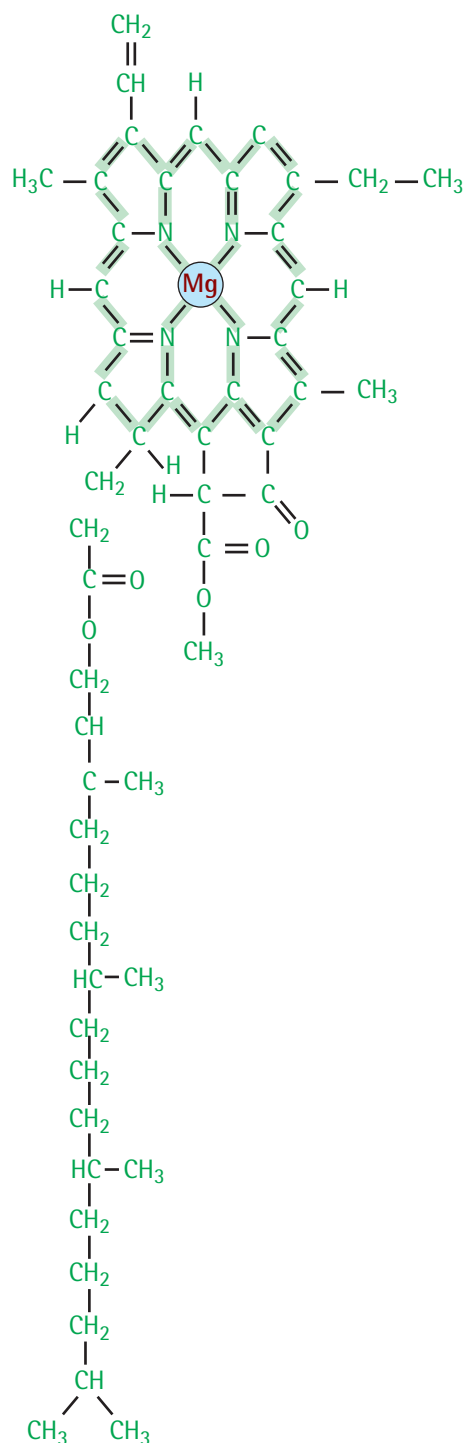


FIGURA 1.2 Molecola di clorofilla a con i suoi 4 anelli contenenti azoto e atomi di carbonio.

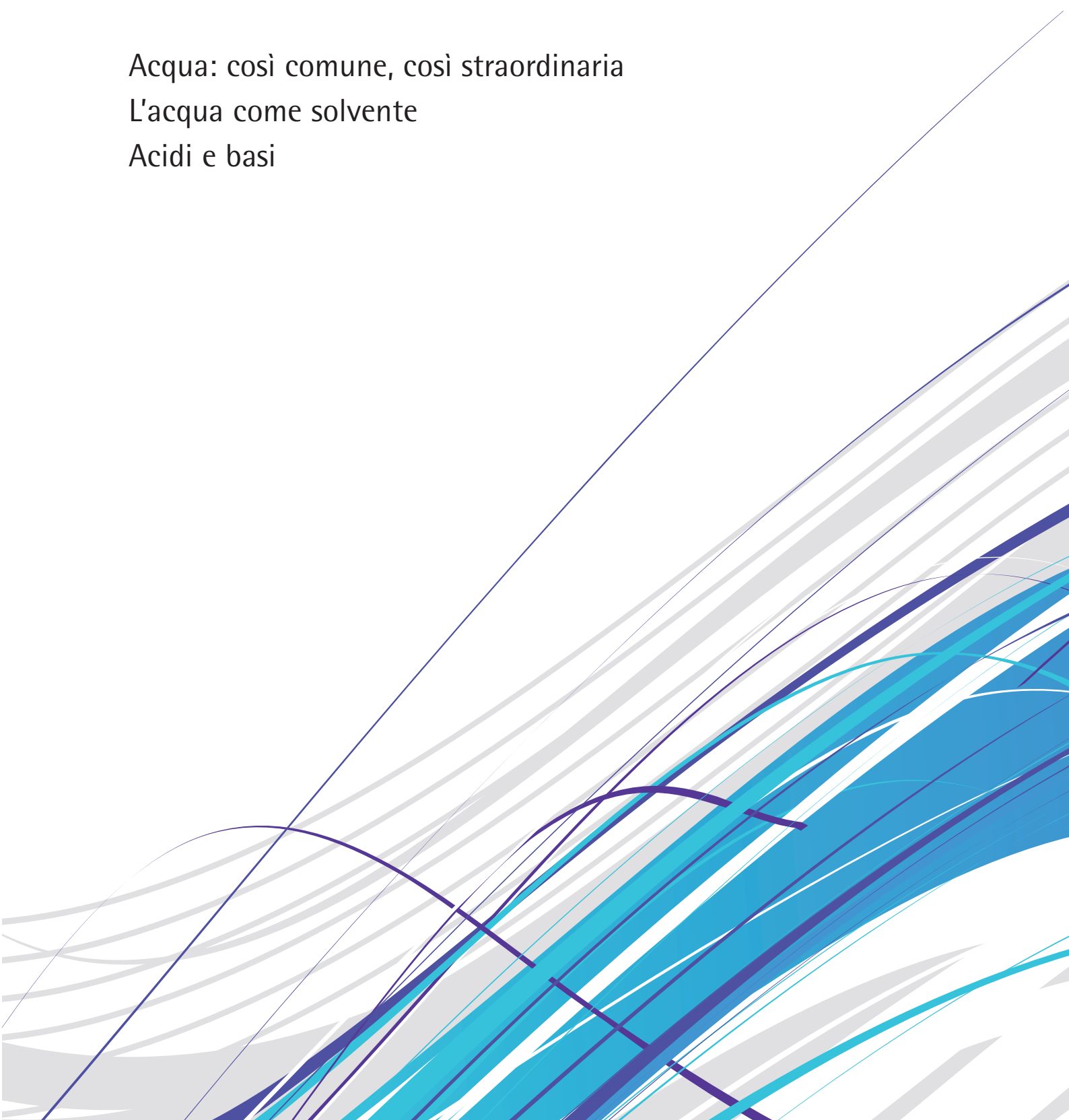
Capitolo 2

LE ORIGINI

Acqua: così comune, così straordinaria

L'acqua come solvente

Acidi e basi

The bottom half of the page features an abstract graphic design. It consists of several overlapping, flowing lines in shades of blue, teal, and grey. These lines originate from the bottom left and sweep upwards and to the right, creating a sense of movement and depth. The lines vary in thickness and opacity, with some appearing as solid bands and others as more ethereal, translucent strokes. The overall effect is a modern, artistic representation of water or fluid dynamics, complementing the chapter's theme of 'Origins'.

I INTRODUZIONE

Nulla sappiamo sull'origine dell'Universo. In un lavoro a carattere scientifico, per quanto modesto esso sia, non c'è naturalmente posto né per teorie metafisiche, né per verità di Fede, ci restano quindi soltanto le ipotesi che in questi ultimi decenni hanno fatto gli studiosi. Quella che è stata più accreditata è la teoria del *Big-bang* che parla di una grande esplosione, verificatasi circa 18 miliardi di anni fa, causata dalla compressione della materia tutta in un volume relativamente piccolo tale da avere innescato l'esplosione stessa.

Osservando le galassie al telescopio, gli astronomi si sono accorti che esse si allontanano, e questa osservazione ha confortato la teoria del big-bang.

Continuerà per sempre questa espansione?

Se l'energia che ha proiettato la materia nel vuoto inevitabilmente è destinata ad esaurirsi, molti pen-

sano che ad un certo punto il moto delle galassie si invertirà fino a riportare tutta la materia in una nuova fase di estrema concentrazione.

Questa seconda teoria è detta *dell'universo oscillante*. Attualmente si parla di un'altra ipotesi detta del *Big-bounce* il cosiddetto grande rimbalzo.

Si pensa che ci possa essere stata, e che forse ci sarà ancora, una serie di universi multipli che si succedono nel tempo con la strana particolarità, però, che il successivo è l'esatta copia del primo ma rovesciato. Immaginiamo di togliere il laccetto ad un palloncino gonfio per lasciarlo sgonfiare libero in aria, e immaginiamo che quando il palloncino collassa, arrivando alle minime dimensioni, esso si rovesci e ricominci a crescere di nuovo, solo che quello che prima era all'esterno ora è all'interno e viceversa.

Origine delle più vecchie galassie	18-12
Origine degli elementi	5,5-5,3
Origine del nostro sistema planetario	5
Formazione della terra	oltre 4,5
Formazione di una crosta terrestre semi-solida	4
Formazione dei più antichi minerali	3,7
Formazione di un'atmosfera riducente	3,6
Formazione degli oceani	3,2
Arricchimento in O ₂ dell'atmosfera	2
Formazione di una atmosfera come l'attuale	1

TABELLA 2.1

Tutte queste ipotesi, nessuna provata, non tengono conto, a mio avviso, della domanda principale: da dove viene la materia? Non sappiamo se mai si potrà dare una risposta a questo interrogativo, ma è innegabile che l'universo e lo stesso globo terrestre hanno subito e continuano a subire un'evoluzione le cui tappe sono qui elencate con il tempo indicato in miliardi di anni (tabella 2.1).

Il carbonio si è originato prima della formazione dei metalli pesanti e, mentre alle alte temperature stellari non poteva dar luogo a composti, non appena le condizioni lo permisero si legò all'idrogeno e all'azoto.

L'esistenza dei radicali CH, OH, NH, CN è comprovata dall'analisi spettroscopica dell'atmosfera solare ed è stato anche provato che le molecole interstellari comprendono composti organici della serie acetilenica, cioè del gruppo CN, dei derivati di NH e molecole solforate come H₂S, CS, e H₂CS.

Ora, l'evoluzione dei composti del carbonio, in un pianeta dotato di acqua allo stato liquido, posto alla giusta distanza dal suo Sole, con ottimali fonti di energia (geotermica, vulcanica, elettrica quale quella dei fulmini, etc.) inevitabilmente porta alla formazione degli stessi costituenti organici ed alla realizzazione degli stessi processi biochimici che sono alla base dello sviluppo della vita.

Nell'atmosfera riducente che si costituì sul nostro pianeta intorno a 3,6 miliardi di anni fa, troviamo grande abbondanza di idrogeno e quindi la presenza, anche, dei suoi composti gassosi quali: metano (CH₄), ammoniaca (NH₃), idrogeno solforato (H₂S).

Nel 1953 Miller riuscì a produrre amminoacidi in un semplice apparecchio facendo scoccare scintille

elettriche in una miscela gassosa composta da metano, ammoniaca, idrogeno, vapore acqueo, che simulava l'antica atmosfera riducente.

Un'origine antichissima la deve avere avuta l'*adenina*, la cui presenza è preminente nei sistemi biochimici.

L'adenina è una sostanza organica che si può formare o riscaldando una miscela di HCN, NH₃, H₂O oppure bombardando con radiazioni ionizzanti metano ammoniaca e acqua.

Con la sola azione dei raggi ultravioletti, nel 1963, Ponnamperna ottenne la sintesi in acqua di AMP, ADP, ATP, a partire da fosfati, adenina e ribosio.

Tutta questa massa di composti organici, costituitasi nell'atmosfera e caduta poi nelle calde rocce della terra, giunse ai mari formando soluzioni colloidali. In questi mari si formarono così degli aggregati i *coacervati* e in seguito delle microsfele di due micron di diametro. Ovviamente tutte queste macromolecole, di varia composizione e di varia grandezza, ebbero brevissima esistenza e solo alcune trovarono il modo di liberare e utilizzare energia chimica, finendo poi per unirsi a formare molecole più complesse.

Era l'inizio di una organizzazione più elevata e quando l'energia da utilizzare non fu più quella dei fulmini o dei raggi ultravioletti, alcuni sistemi furono in grado di far sì che qualche polipeptide cominciasse a funzionare da enzima.

Si pensa che i primi enzimi fossero dei nucleotidi, visto che, anche ora, i coenzimi delle attività metaboliche di base sono nucleotidi (NAD, FAD, ATP, CoenzimaA).

Quando alcuni aggregati molecolari, capaci di liberare energia, formarono uno strato di lipoproteine orientate in un certo modo, dando origine alle membrane, apparvero i primi organismi unicellulari.

La specificità di alcune reazioni e la possibilità della loro ripetizione erano insite nella natura stessa delle molecole proteiche.

Le proteine interagiscono con lipidi e anche glucidi dando origine a tipiche strutture, tuttavia è l'interazione tra peptidi e acidi nucleici che rese possibile la duplicazione degli acidi nucleici stessi. Da ciò risultò possibile la sintesi di polipeptidi con l'ausilio di quattro nucleotidi trifosfato ATP, GTP, CTP, UTP.

Si può ragionevolmente affermare che nei coacervati avvenne l'organizzazione biochimica, nelle microsfere l'organizzazione genetica.

Non possiamo sapere quanti e quali sistemi diversi nacquero e subito dopo morirono agli albori della vita; sappiamo che quelli che poterono affermarsi furono organismi capaci di nutrirsi dei composti del *"brodo primitivo"*.

I più antichi di questi organismi furono chiamati *eobionti* o *protobionti*, e qualche centinaio di milioni di anni dopo comparvero i *protocarioti*, cioè le prime cellule con entrambi gli acidi nucleici e i primi *ribosomi* (derivati da RNA e eobionti fagocitati).

In assenza di ossigeno questi organismi utilizzavano l'energia chimica delle molecole organiche demolendole con processi di fermentazione.

La fermentazione oltre alla conversione del glucosio in acido piruvico portava alla liberazione di grandi quantità di CO₂ e, nel contempo, l'atmosfera si arricchiva di ossigeno e ozono che iniziarono a bloccare l'arrivo sulla terra delle radiazioni solari a breve lunghezza d'onda.

Dipendendo soltanto dalla fermentazione, i protobionti cominciarono ad esaurire il brodo primitivo che non aveva possibilità di rinnovamento e quindi sarebbero stati prossimi all'estinzione se, nel contempo, non fossero comparsi i pigmenti.

Queste porfirine avevano la capacità di assorbire la luce nel campo del visibile, e con questa immensa fonte di energia cominciarono a compiere quei processi di ossido-riduzione che altrimenti non sarebbero stati possibili.

Le porfirine che contengono metallo sono capaci di attività foto-catalitica, infatti la clorofilla contiene magnesio capace di assorbire un "quantum" di luce. Nella successiva evoluzione, i pigmenti, che avevano iniziato ad agire come semplici molecole foto-catalitiche, divennero foto-sintetici, capaci di operare con il carbonio a partire dalla anidride carbonica accumulatasi nell'atmosfera.

Dai protocarioti si staccarono due linee evolutive: in una il genoma si accrebbe per progressivo aumento dell'unica molecola di DNA; nell'altra il genoma si accrebbe per incremento del numero delle molecole di DNA (cromosomi), e questa seconda linea porterà ai proeucarioti, ancora senza membrana cellulare e agli eucarioti dotati di membrana.

L'ulteriore evoluzione non decretò la fine delle forme più primitive, bastava solo che esse trovasse una nicchia ecologica in grado di assicurare la sopravvivenza (batteri, virus, etc.), così si stabilì un giusto equilibrio tra gli *autotrofi* e gli *eterotrofi* con la nascita dei primi ecosistemi.

La tendenza all'aggregazione portò a forme di simbiosi nelle quali produttori e consumatori, associandosi, ottennero un reciproco vantaggio.

Il massimo del vantaggio si ebbe quando i partners destinati a compiti diversi furono fagocitati all'interno di un organismo superiore riducendosi a strutture specializzate (mitocondri). I rappresentanti degli eucarioti primitivi sono attualmente i *saccaromiceti*. Ecco la probabile cronologia delle tappe dell'evoluzione biologica in miliardi di anni:

Eobionti (virus)	3,4-3,3
Protocarioti	3,2
Procarioti	3,1-2,8
Eucarioti unicellulari	2
Eucarioti pluricellulari	1,7
Vertebrati	0,5
Mammiferi	0,25
Ominidi	0,006

TABELLA 2.2

La comparsa degli ominidi avvenne nell'era quaternaria, in un periodo chiamato pleistocene.

L'evoluzione di questo ramo di primati portò all'Homo Sapiens Sapiens e a causa della enorme cerebralizzazione di questa creatura, le forze evolutive sul pianeta non furono più regolate solo dai processi fisico-chimici, ma anche da processi psicologici e culturali.

L'uomo è una manifestazione dell'universo, fenomeno evoluto e particolare dell'energia cosmica ma, evolvendosi, ha iniziato una lotta contro le cieche forze della natura contribuendo a rimodellare il pianeta che lo ospita, anche se non deve mai dimenticare di essere sempre figlio delle forze che nell'universo si esprimono.

L'ACQUA: COSÌ COMUNE, COSÌ STRAORDINARIA

L'acqua rappresenta dal 50 al 95 per cento del peso di un sistema vivente metabolicamente attivo.

Nonostante la sua diffusione (3/4 della terra sono coperti d'acqua), il ruolo che essa svolge in natura è del tutto straordinario.

Prima di approfondire le sue particolari caratteristiche, esaminiamo la sua struttura molecolare.

La molecola di acqua è costituita da 2 atomi di idrogeno e da 1 atomo di ossigeno, e la sua formula chimica è H_2O .

L'atomo di idrogeno è il più semplice tra quelli esistenti, infatti il suo nucleo contiene un solo protone, e in orbita circolare al nucleo ruota un solo elettrone. Sappiamo che gli elettroni si muovono ad alta velocità mantenendosi ad una distanza dal nucleo che può variare solo entro certi limiti.

Si può dire che gli spostamenti degli elettroni si hanno nell'ambito di uno strato ben definito.

Se l'atomo di idrogeno perde l'elettrone, la presenza

del solo protone gli conferisce carica positiva e così l'atomo di idrogeno diviene *ione idrogeno* o *idrogenione* e viene indicato con H^+ .

L'atomo di ossigeno è molto più grande e complesso, contiene infatti 8 protoni e, chiaramente, 8 elettroni.

Nel caso di atomi con più protoni e uguale numero di elettroni, questi ultimi orbitano su varie traiettorie o strati.

In tutti gli atomi comunque lo strato interno *deve necessariamente* avere due elettroni e quello esterno deve averne 8.

Se l'atomo di ossigeno ha 8 elettroni e due di essi si pongono nell'orbita interna è chiaro che in quella esterna ne rimangono 6, quindi l'atomo di ossigeno si trova nella necessità di trovare 2 elettroni che possano completare lo strato esterno. È una legge naturale, valida per tutti gli atomi, questa continua ricerca tendente a completare l'orbita esterna.

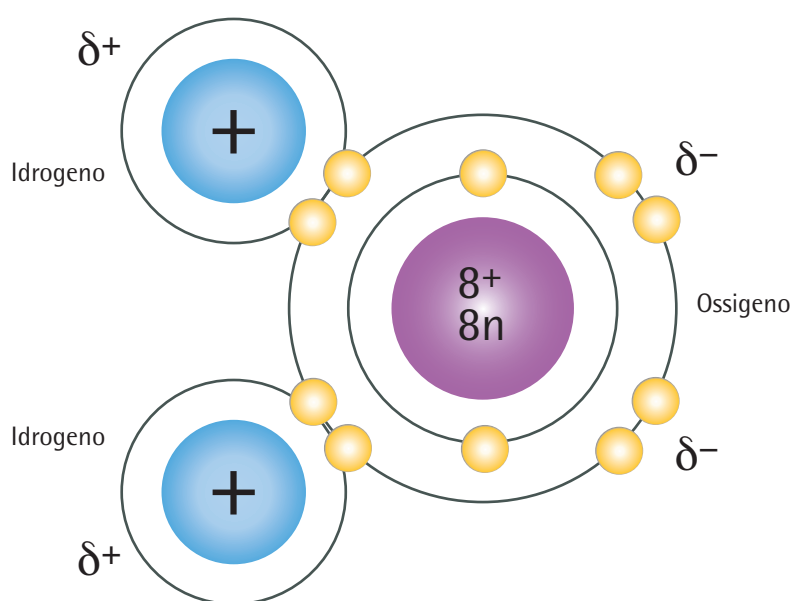


FIGURA 2.1 Molecola dell'acqua.

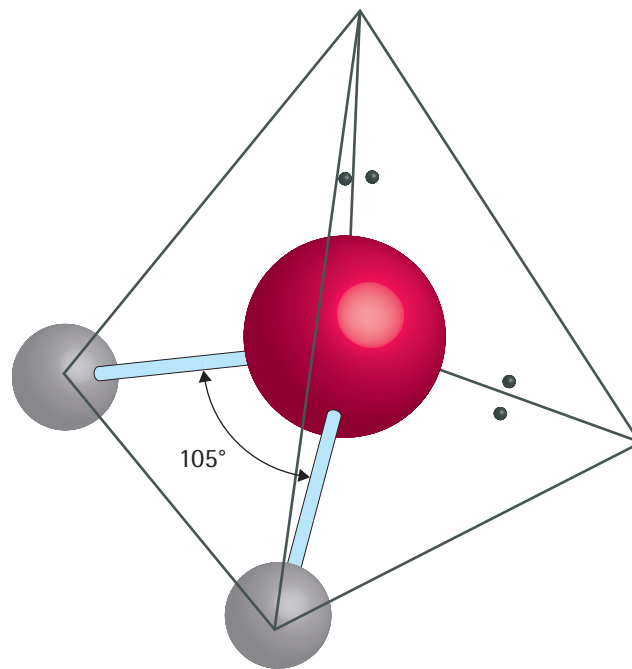


FIGURA 2.2 Orientamento polare della molecola d'acqua.

Uno dei modi mediante il quale si può raggiungere lo scopo consiste nel condividere gli elettroni mancanti con quelli di altri atomi. Questa compartecipazione di elettroni produce la formazione di un particolare legame chimico detto *covalente*.

Questo legame è relativamente forte e la maggior parte delle molecole nei sistemi biologici devono la loro struttura ai legami covalenti.

L'atomo di ossigeno si unisce a 2 atomi di idrogeno e così trova i due elettroni mancanti, ed anche l'idrogeno completa l'unico suo strato con gli elettroni dell'ossigeno.

La molecola d'acqua è elettricamente neutra, avendo un egual numero di elettroni e di protoni, tuttavia, l'unico elettrone di ciascuno dei due atomi dell'idrogeno viene più fortemente attratto dal nucleo dell'ossigeno, e quindi è localizzato più vicino a quest'ultimo, che al nucleo dell'idrogeno. Di conseguenza, la molecola d'acqua forma un tetraedro con due cariche locali positive, portate dall'idrogeno, e due

cariche locali negative portate dall'ossigeno. Abbiamo quindi che dei quattro vertici del tetraedro, due sono positivi e due negativi.

Una molecola che, pur essendo elettricamente neutra, ha zone con cariche positive e zone con cariche negative, per analogia con i poli di un magnete è detta polare.

Quando la zona positiva di una molecola d'acqua viene a trovarsi di fronte alla parte con carica negativa di un'altra molecola d'acqua si forma, fra di esse, un debole legame detto legame idrogeno; ciascuna molecola d'acqua può, quindi, formare un tale legame con altre quattro.

L'acqua allo stato liquido è costituita da molecole d'acqua legate tra loro da legami idrogeno.

Questi legami sono molto deboli e, quindi, instabili, la loro durata è di circa 10^{-11} sec ma tuttavia si sfaldano e ricostituiscono continuamente e così l'acqua ha una notevole tensione superficiale ed è nel contempo fluida.

Quando scaldiamo acqua in un pentolino non facciamo altro che apportare energia calorica allo scopo di spezzare i legami idrogeno esistenti nelle molecole, e solo una piccola parte di calore rimane disponibile per aumentare il movimento delle molecole stesse.

Sappiamo che il passaggio di una sostanza dallo stato liquido a quello gassoso avviene perché le molecole del liquido, muovendosi sempre più rapidamente, abbandonano la superficie e passano all'aria. Affinché una molecola di acqua evapori è necessario un notevole apporto di energia, infatti sono necessarie oltre 500 calorie perché un grammo di acqua possa passare dallo stato liquido a quello gassoso, parimenti, con la stessa quantità di calore si può ottenere l'innalzamento di 1° C della temperatura di 500 grammi d'acqua.

In definitiva, l'acqua, quando evapora, preleva una notevole quantità di calore dalle immediate vicinanze e se questo fenomeno ha luogo a livello della superficie esterna di un essere vivente, produce un effetto di raffreddamento eliminando il calore in eccesso.

La coesione delle molecole d'acqua è seconda solo a quella del mercurio (almeno nei liquidi) e, insieme alla adesione (forza attrattiva che si verifica tra sostanze diverse) posseduta in modo notevole dall'acqua stessa, consente l'effetto di capillarità, cosicché, in presenza di un tubo sottilissimo di vetro o di un foglio di carta assorbente, l'acqua tende a salire vincendo le forze di gravità.

L'acqua riesce poi a penetrare anche nei corpi solidi, ad esempio il legno, facendoli aumentare di volume

e, all'inizio della germinazione, penetrando nei semi li gonfia, fenomeno chiamato *imbibizione*.

Ma le meravigliose proprietà dell'acqua non sono ancora finite, infatti questo liquido così *comune* ha un calore specifico incredibile.

Dicesi calore specifico la quantità di calore richiesta da una sostanza perché si verifichi un determinato aumento della sua temperatura.

La caloria è la quantità di calore necessaria per elevare di un grado centigrado la temperatura di un grammo di acqua.

Sappiamo che l'energia, qualunque sia la sua forma, è sempre capacità di compiere lavoro e poiché l'unità di misura del lavoro è il *Joule*, anche l'energia si misurerà in *Joule*. Ma l'energia può anche essere misurata in *calorie* e tra il Joule e la caloria intercorre la seguente relazione di equivalenza:

$$1 \text{ Caloria} = 4,2 \text{ Joule}$$

Il calore specifico dell'acqua è quasi il doppio di quello dell'alcool o del petrolio, quattro volte superiore a quello dell'aria o dell'alluminio, nove volte superiore a quello del ferro, ne consegue che è molto difficile produrre un aumento della sua temperatura.

Questo fatto è di vitale importanza per i processi biologici, e così gli organismi che vivono nelle acque trovano un ambiente nel quale la temperatura è relativamente costante, e gli organismi terrestri (animali e piante) solo grazie al loro elevato contenuto in acqua possono superare le difficoltà che altrimenti ci sarebbero a mantenere una costante temperatura interna.

L'ACQUA COME SOLVENTE

Prima di parlare di un'altra singolare proprietà dell'acqua, illustriamo brevemente cos'è un legame ionico.

Abbiamo già parlato dei legami covalenti, quelli nei quali si ha una compartecipazione di elettroni tra atomi diversi, in modo tale che questi elettroni divengono, per così dire, proprietà comune di due atomi, muovendosi sotto la contemporanea influenza di ambedue i nuclei atomici.

I legami ionici tra gli atomi avvengono, invece, quando un elettrone passa da un atomo all'altro.

Il sodio (Na), per esempio, nel suo guscio esterno ha un solo elettrone, e poiché il guscio sottostante ne contiene 8, perdendo questo elettrone il sodio diventa stabile.

Il cloro (Cl) ha nel guscio esterno solo 7 elettroni, diviene quindi stabile quando ne acquista 1.

Quando gli atomi di sodio e di cloro interagiscono il primo perde l'elettrone e il cloro lo acquista.

Tuttavia questo passaggio stabilizza certamente gli atomi, solo che il sodio assume carica positiva e il cloro negativa, diventando in pratica ioni con carica positiva opposta che si attraggono disponendosi in struttura cristallina, con cariche positive e negative alternate.

Grazie a questo processo abbiamo sulla nostra tavola il sale da cucina (NaCl) con il quale insaporiamo le nostre pietanze.

Le molecole d'acqua tendono a dividere i composti negli ioni che li compongono, ecco perché il sale da tavola si scioglie in acqua.

Anche molte piccole molecole importanti nei sistemi biologici sono polari e attraggono le molecole d'acqua, ad esempio gli zuccheri formano legami idrogeno con le molecole d'acqua.

ACIDI E BASI

Abbiamo già detto della relativa debolezza dei legami idrogeno, le molecole d'acqua essendo legate in questo modo tendono continuamente a dissociarsi in ioni e a ricostituirsi in molecole.

Quando si dissociano si dividono in H^+ e OH^- e in un determinato volume d'acqua vi è sempre un numero esiguo ma costante di molecole dissociate.

Nell'acqua pura il numero di H^+ e OH^- è esattamente uguale, ma se nell'acqua si trovano sostanze in soluzione, tale rapporto può variare.

Se il numero di ioni di H^+ è superiore agli ioni di OH^- la soluzione si dice acida, viceversa la soluzione si dice basica o alcalina.

L'acidità o la basicità di una soluzione viene espressa mediante la scala del pH.

Poiché in un litro di acqua pura si trova 1/10.000.000 di mole (la mole è la quantità di una sostanza presente in dato fenomeno) di ioni di idrogeno possiamo trascrivere 1/10.000.000, che è una frazione, sotto la forma più semplice di potenza 10^{-7} .

Possiamo affermare che l'acqua pura ha pH 7, visto che ioni positivi e negativi sono di pari numero.

Nell'acqua con sostanze in soluzione il rapporto si altera e quindi, se il pH è inferiore a 7 vira verso l'acidità, se è superiore a 7 vira verso l'alcalinità, da ciò ne deriva che più basso è il pH più elevata è la concentrazione degli ioni idrogeno.

Capitolo 3

UN LUNGO VIAGGIO: DAL SOLE SINO ALLE CELLULE

Introduzione

Fotosintesi clorofilliana

Ciclo di Calvin



I INTRODUZIONE

Il nucleo dell'atomo di idrogeno è costituito da un solo protone; esiste una varietà di idrogeno il cui nucleo comprende un protone e un neutrone: il *deuterio* o idrogeno pesante.

In presenza di temperature altissime (qualche milione di gradi) due nuclei di deuterio possono fondersi fra loro dando luogo ad un nucleo di elio con due protoni e due neutroni. Questo processo di fusione avviene nella parte più interna del nostro sole e durante il fenomeno va perduta della materia che si trasforma in energia. È questa l'energia che il sole ci irradia, ed è questa l'energia che le speciali strutture esistenti nelle foglie delle piante verdi catturano usandola per trasformare l'acqua e l'anidride carbonica in glucosio, amido e altre molecole, liberando nel contempo ossigeno.

Quando bruciamo legno o combustibili fossili, ossidiamo il carbonio e liberiamo energia termica che viene dissipata nell'ambiente.

Quando invece demoliamo carboidrati nelle nostre cellule, una notevole parte dell'energia viene immagazzinata in modo tale da poter compiere lavoro per la cellula stessa.

Sappiamo che la molecola nella quale viene catturata l'energia prende il nome di *adenosintrifosfato* (ATP).

L'ATP è il conto in banca della cellula; quasi tutte le reazioni energetiche cellulari richiedono il suo intervento, è quindi necessario studiare la sua struttura per meglio capire come funziona.

Abbiamo già conosciuto l'adenina.

Presente negli acidi nucleici, facente parte del gruppo delle purine, è una base azotata che unendosi al ribosio e a 3 radicali fosforici forma la molecola di ATP.

I radicali fosforici sono formati da un atomo di fosforo legato a 4 atomi di ossigeno e hanno la caratteristica di formare legami altamente energetici.

Nell'ATP si formano due di questi legami che uniscono tra loro i 3 radicali fosforici.

Normalmente, nel corso delle trasformazioni energetiche cellulari, solo uno di questi legami viene rotto, e così la molecola di ATP diviene ADP (adenosindifosfato) e l'energia liberata è pari a circa 7000 calorie per mole.

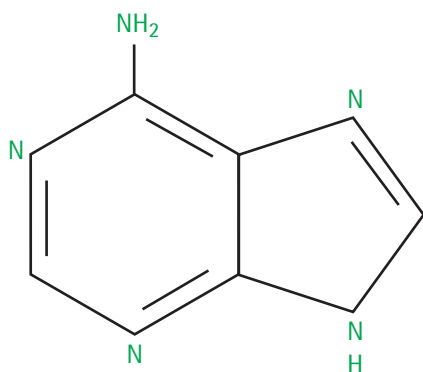


FIGURA 3.1 Adenina.

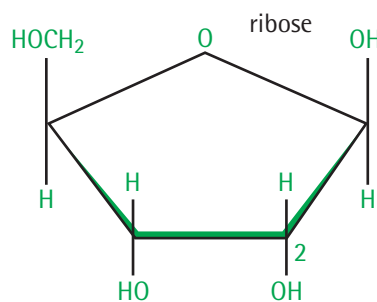
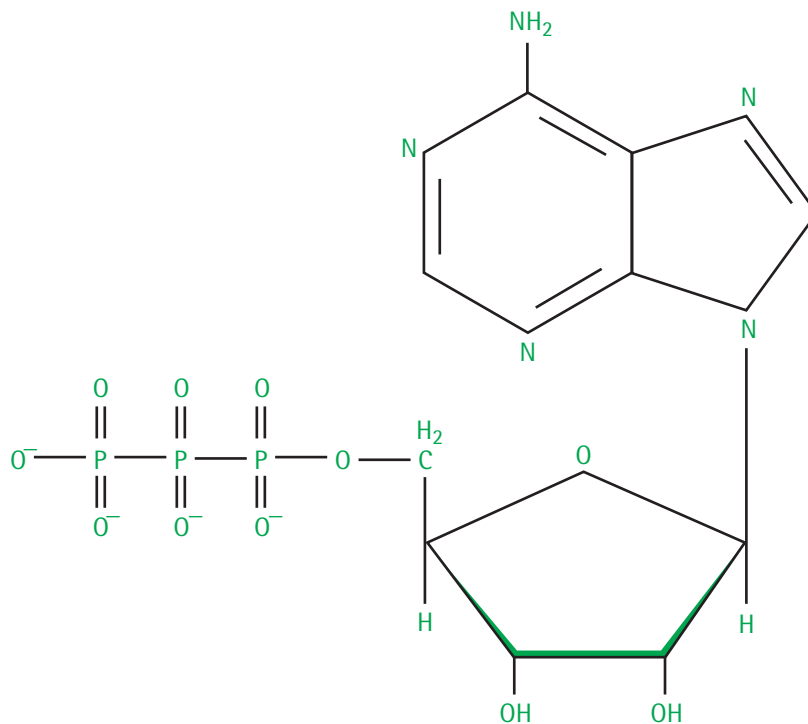


FIGURA 3.2 Ribosio.

**FIGURA 3.3** ATP.

La molecola di ADP viene successivamente ricaricata – con impiego di 7000 calorie – per mezzo di particolari processi di cui parleremo successivamente.

Nelle cellule eucariote il trasferimento dell'energia dagli zuccheri o da altri carboidrati all'ATP avviene attraverso delle reazioni in serie che iniziano nel citoplasma e vengono poi completate nei mitocondri.

FOTOSINTESI CLOROFILLIANA

La fotosintesi negli eucarioti ha luogo nei *cloroplasti*. Una singola cellula ne può contenere da 40 a 50 e in un millimetro quadrato di superficie se ne possono avere circa mezzo milione.

I cloroplasti agiscono come antenne poiché non sono immobili ma possono orientarsi in direzione della luce.

Allo stesso modo dei mitocondri, sono costituiti da due membrane che all'interno contengono lo *stroma*, un materiale acquoso diverso chimicamente da quello del citoplasma circostante.

All'interno dei cloroplasti esistono dei grani di colore verde che, all'osservazione effettuata con il microscopio elettronico, non sono altro che un sistema di membrane simili a lamelle e disposte in coppie parallele a formare delle specie di sacculi di forma discoidale chiamati *tilacoidi*.

Ogni grano è in realtà un ammasso di tilacoidi al cui interno si trovano le molecole di clorofilla.

La clorofilla, abbiamo già detto, se isolata dalle membrane non è in grado di effettuare la fotosintesi.

Nei vegetali superiori i sistemi di pigmenti contengono oltre alla *clorofilla a*, la *clorofilla b* e il *carotene*.

Tutti questi sistemi di pigmenti sono strutture, su di una base comune, con delle piccole differenze e sono atti a catturare bande di luce diverse, e così l'insieme di essi consente al cloroplasto di assorbire una più vasta gamma di lunghezze d'onda.

Nelle foglie delle piante vi sono due differenti tipi di sistemi di pigmenti detti *sistema 1* e *sistema 2*. Il primo contiene maggior clorofilla *a*, mentre in entrambi, i carotenoidi sono di differenti tipi.

Nei foto-sistemi abbiamo un insieme di molecole di pigmenti disposti in modo da circondare una mole-

cola di clorofilla e così l'energia del fotone viene passata di molecola in molecola fino al raggiungimento della clorofilla.

Nel foto-sistema 1 la molecola di clorofilla viene eccitata da una lunghezza d'onda di 700 nm; mentre nel foto-sistema 2 la molecola viene eccitata da una lunghezza d'onda di 680 nm.

I due foto-sistemi sono quindi dei catturatori di luce LHC (*light harvesting complex*) e il foto-sistema 1 è costituito da circa 70 molecole di *clorofilla a* e *b* e tredici diversi tipi di catene polipeptidiche con un centro di reazione che comprende circa 130 molecole di *clorofilla a* e P_{700} (la P_{700} è quel tipo particolare di clorofilla che ha il massimo assorbimento a 700 nm).

Nel foto-sistema 2 abbiamo che l'LHC è composto da 200 molecole di *clorofilla a* e *b*, nonché da catene polipeptidiche e il centro di reazione contiene 50 molecole di *clorofilla a* e P_{680} (cioè con capacità massima di assorbimento di 680 nm).

Tutte queste molecole sono in grado di catturare energia luminosa e sono chiamate *antenne*, ma solo alcune sono in grado di passare ad uno stato eccitato che attiva la reazione fotosintetica (centro di reazione).

Nella fotosintesi gli elettroni vengono estratti dalla molecola della clorofilla, catturati e mantenuti a un alto livello energetico per poi essere trasferiti a un livello energetico più basso. Per capire questo fenomeno, dobbiamo conoscere due tipi di molecole particolari detti accettori di elettroni. Una di queste è il NADP (nicotinammideadenindinucleotidofosfato).

Il NADP è composto da diverse sub unità tra le quali l'adenina (sempre lei); in forma ridotta (con due elet-

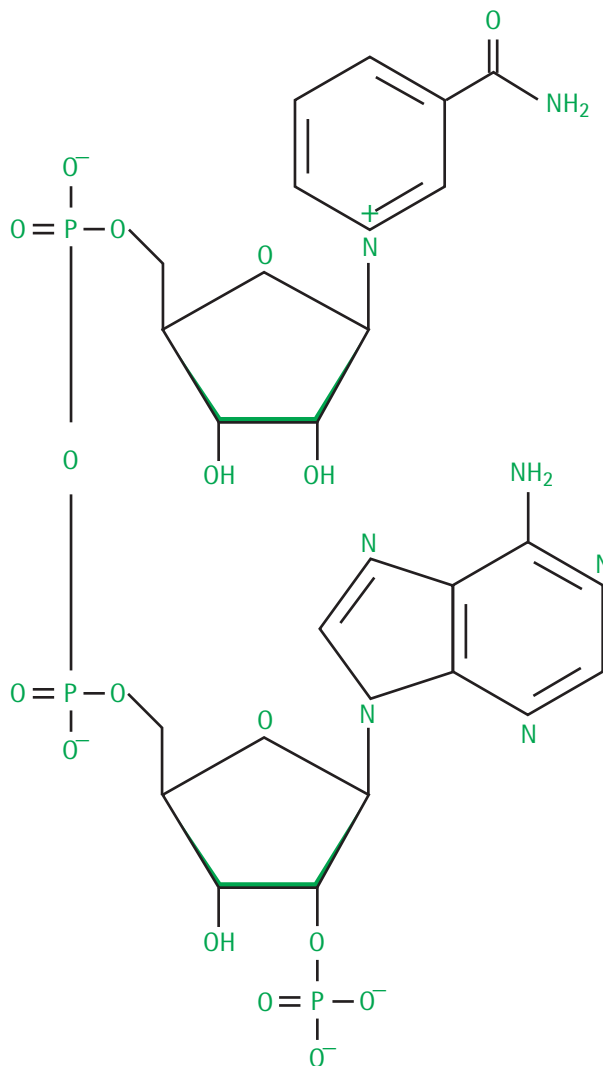


FIGURA 3.4 NADP.

troni in più) viene indicato come NADP_{rid} , mentre in forma ossidata (privato dei due elettroni) viene indicato come NADP_{oss} .

Altri tipi di molecola di accettori di elettroni sono i *citocromi*, contenenti un atomo di ferro situato al centro di un anello porfirinico (simile a quello che nella clorofilla circonda il magnesio) e avvolto da una proteina che contiene più di 100 amminoacidi. Ricordate l'esempio della scala a pioli?

Ciascuno dei citocromi differisce per il livello energetico al quale trattiene gli elettroni e così si instaura una catena di trasporto nella quale gli elettroni

scorrono da un livello energetico più alto a uno più basso, liberando energia che, in parte è assorbita dai citocromi stessi, in parte viene utilizzata per formare ATP da ADP e fosfati.

La catena di trasporto degli elettroni permette di regolare la liberazione di energia e appunto per questo è presente sia nei cloroplasti che nei mitocondri.

La fotosintesi è l'insieme delle reazioni durante le quali le piante verdi producono sostanze organiche a partire da CO_2 e H_2O . Le reazioni della fotosintesi avvengono in due fasi: nella prima l'energia luminosa viene usata per formare ATP e per ridurre le molecole di trasportatori di elettroni.

Poiché queste reazioni richiedono la luce, esse sono note come *reazioni luminose*.

Nella seconda fase, i prodotti ricchi di energia vengono usati per ridurre il carbonio dell'anidride carbonica a zucchero semplice e, come sottoprodotto della reazione, vengono liberate nell'atmosfera, dagli stomi delle foglie, molecole di ossigeno.

In questo secondo stadio non si richiede luce, e pur avvenendo di giorno, le reazioni vengono chiamate *reazioni oscure*.

L'energia luminosa catturata dalla molecola reattiva presente nel sistema di pigmenti 2 spinge gli elettroni della clorofilla al più elevato livello energetico di un accettore primario (sistema fotochimico 2).

Gli elettroni caricati vengono rimpiazzati da quelli che sono estratti dalle molecole d'acqua che si dividono formando protoni e ossigeno gassoso.

Dall'accettore primario del sistema fotochimico 2, gli elettroni vengono riportati, passando attraverso una catena di trasporto, a livelli energetici più bassi, sino a giungere al centro di reazione del sistema di pigmenti 1.

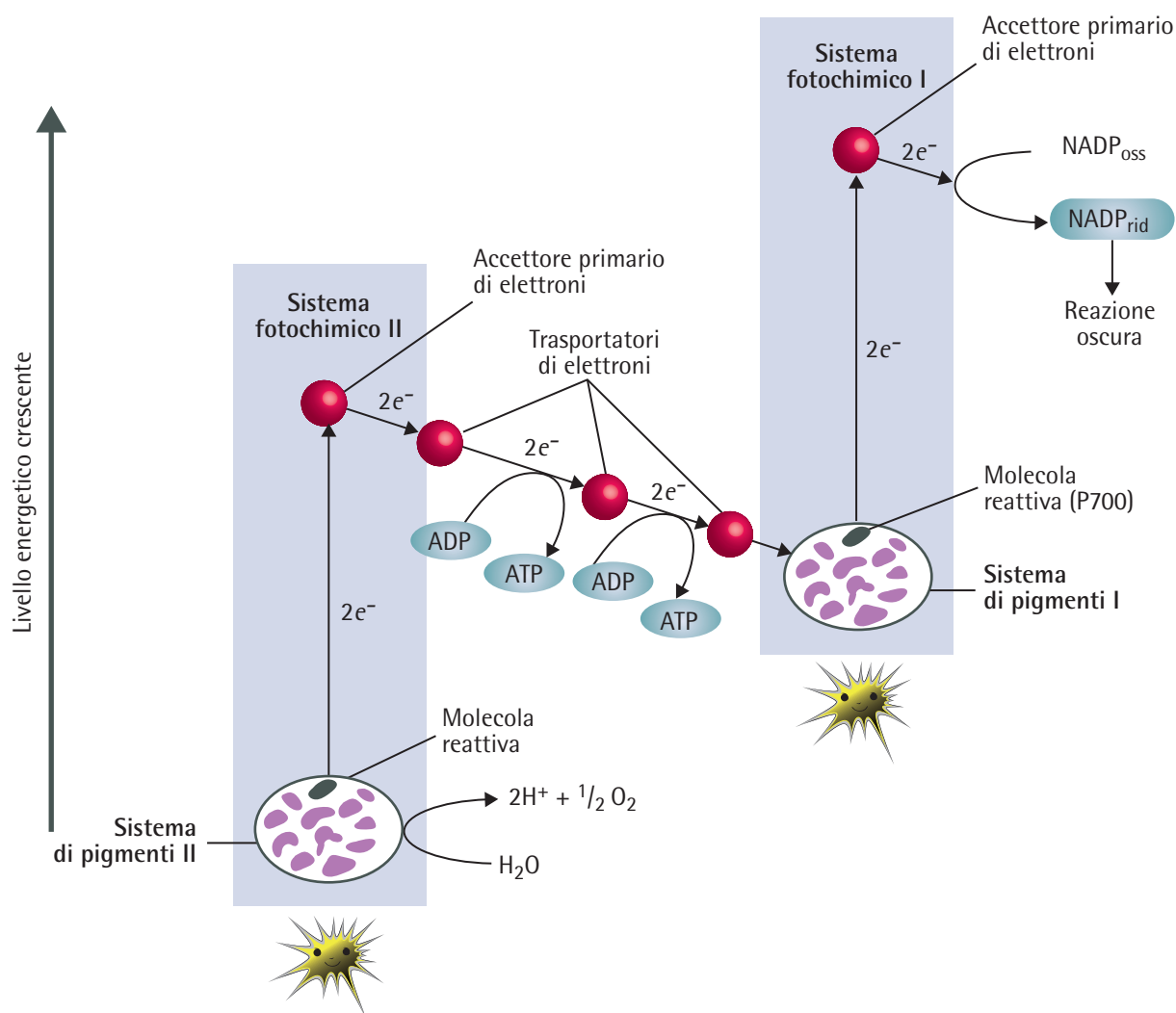


FIGURA 3.5 Fotosintesi fase luminosa.

Durante questo passaggio graduale a livelli energetici più bassi, si libera parte della loro energia che viene immagazzinata sotto forma di ATP.

Giunti al sistema di pigmenti 1, è ancora l'energia luminosa che rispinge gli elettroni verso un altro accettore primario: quello del sistema di pigmenti 1. L'accettore primario del sistema di pigmenti 1 accoglie, per così dire, gli elettroni ricaricati, che ripassando attraverso altri trasportatori al $NADP_{oss}$ lo trasformano in $NADP_{rid}$.

Gli elettroni rimossi dal sistema di pigmenti 1 vengono, ovviamente, rimpiazzati da quelli provenienti dal sistema 2.

Alla fine di questa fase luminosa l'ATP e il $NADP_{rid}$ rappresentano il ricavo energetico, e questa energia chimica sarà usata per ridurre il carbonio nella fase oscura. Il fatto che ci siano due sistemi fotochimici è dovuto alla necessità di reintegrare gli elettroni che vengono rimossi ed evitare i cosiddetti *buchi elettronici*.

Nel corso della fase luminosa l'energia della luce viene convertita in energia elettrica (flusso di elettroni) e l'energia elettrica in energia chimica immagazzinata nell'ATP e nel $NADP_{rid}$.

Il premio Nobel Albert Szent-Gyorgyi ebbe a dire "ciò che spinge la vita è una piccola corrente elettrica mantenuta dalla luce solare".

CICLO DI CALVIN

Nel secondo stadio della fotosintesi l'energia delle reazioni luminose viene utilizzata per incorporare il carbonio nelle molecole organiche attraverso una serie di reazioni che avvengono nello stroma dei cloroplasti e vengono definite, come si è detto, reazioni oscure.

Nella chimica cellulare le reazioni possono essere a catena ma molto spesso sono a cicli, ciò è un vantaggio per il fatto che la cellula può usare più volte uno stesso processo metabolico dato che, ad ogni giro completo, viene nuovamente rigenerato il prodotto di partenza.

L'energia dell'ATP e del NADPH viene convertita in forme più adatte all'immagazzinamento e trasporto, costituendo strutture a base di carbonio, in grado di produrre tutte le altre molecole organiche.

Nel ciclo di Calvin (dal nome di Melvin Calvin dell'Università di Berkeley, in California) il composto di partenza è uno zucchero a cinque atomi con due fosfati attaccati:

Ribuloso difosfato (RuDP)

All'inizio del ciclo l'anidride carbonica viene incorporata in questa molecola che si divide formando due molecole di fosfoglicerato (PGA).

A questa prima reazione fa da catalizzatore un enzima specifico RuDPCarbossilasi e per ogni tappa del ciclo avremo sempre l'intervento di un enzima specifico.

Grazie all'energia della fase luminosa, il fosfoglicerato si trasforma in *gliceraldeide fosfato*, e sono neces-

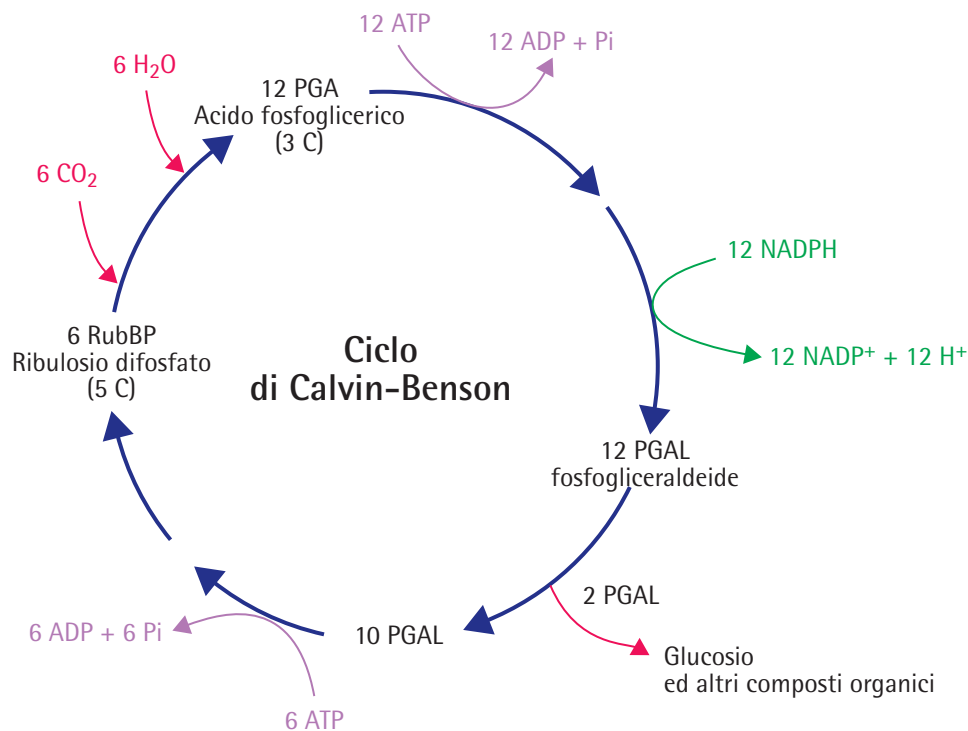


FIGURA 3.6 Ciclo di Calvin-Benson.

sari tre giri del ciclo, con l'introduzione di tre atomi di carbonio, per produrre una molecola di gliceraldeide fosfato.

Poiché tre giri del ciclo fanno interagire 3 molecole di RuDP e 3 di CO_2 si producono 6 molecole di fosfoglicerato, e con l'energia di 9 ATP e NADP_{rid} si convertono in 6 molecole di gliceraldeide fosfato. Di queste 5 rientrano nel ciclo, ritrasformandosi in RuDP, per continuarlo, e una fa da prodotto finale di ogni giro.

Con 2 molecole di gliceraldeide fosfato si possono formare glucosio, saccarosio, cellulosa e amminoacidi con l'aggiunta di un gruppo amminico.

Per mezzo della fotosintesi viene creato un flusso di energia dal sole ai viventi.

La ribuloso difosfato carbossilasi che è l'enzima chiave nel ciclo di Calvin ha un doppio comportamento.

Comunemente ha un'azione che, ad alte concentrazioni di O_2 , predilige svolgere il compito di *ossidasi*, ossia l'eliminazione dell' O_2 in eccesso, anziché prendere parte preponderante alla fissazione della CO_2 .

Le alte pressione di O_2 atmosferico provocano uno stop della fotosintesi allo scopo di prevenire la formazione di radicali liberi (dannosissimi alle cellule); quando le pressioni diminuiscono in favore della pressione cellulare di CO_2 il processo di fotosintesi aumenta.

In pratica, sulla $\text{RuDP}_{\text{carbossilasi}}$ gravita un meccanismo competitivo tra CO_2 e O_2 basato sulle loro concentrazioni.

Capitolo 4

LE TAPPE DEL METABOLISMO UMANO CATABOLISMO

Introduzione

Glicolisi

Decarbossilazione ossidativa

Beta ossidazione

Ciclo di Krebs

Fosforilazione ossidativa

Riassunto



I INTRODUZIONE

Le mappe geografiche del metabolismo umano sono costituite dagli "ingranaggi" con cui funziona il corpo umano. Esistono comunque delle diversità non solo tra individui, ma anche tra i popoli causate dalla genetica, dalla geografia dei luoghi, dal clima, dalle risorse alimentari e non ultime dalla cultura e dalle tradizioni.

Pensiamo, ad esempio, a quegli individui che sulla base di una scelta culturale non si cibano di proteine animali o di quei popoli per i quali determinate razze di mammiferi sono considerate sacre.

In questi ultimi anni si sta tentando di capire se è possibile codificare una specie di "carta metabolica individuale" allo scopo di, non solo curare meglio eventuali malattie, ma prevenirle.

Un risultato positivo in tal senso potrebbe avere risvolti utili in campi diversi oltre a quello primario della sanità.

Nei sistemi degli esseri viventi il mantenimento di un alto livello di organizzazione ha luogo grazie a un dispendio energetico.

Il problema più importante è quello di ricavare energia utile dal cibo ingerito per trasformarlo in molecole che possono essere utilizzate insieme all'ossigeno e all'acqua da tutte le cellule del corpo.

Il processo che risolve il problema è detto *metabolismo*.

Se vogliamo, in una sintesi molto ristretta ma onnicomprensiva, esporre tutto il processo metabolico trattandolo come un bilancio redatto per una qualunque contabilità, possiamo dire che il bilancio metabolico è rappresentato nella tabella 4.1.

Il metabolismo viene suddiviso in due fasi:

- » Catabolismo.
- » Anabolismo

Nel catabolismo si scompongono e nell'anabolismo si costruiscono macromolecole e le reazioni devono essere sempre in equilibrio altrimenti l'organismo viene danneggiato.

Questo equilibrio è detto *omeostasi* e viene controllato rigorosamente da due sistemi:

- » Sistema nervoso.
- » Sistema endocrino.

Questi due sistemi agiscono in maniera diversa, il sistema nervoso entra in azione subito, con risposte

ENTRATE	USCITE
Ossigeno 830 g	Anidride carbonica 1140 g
Acqua 3300 g	Evaporazione 1820 g / Urina 1500 g
Cibo 630 g	Feci 300 g
Energia 2800 kcal	Calore 2800 kcal

TABELLA 4.1

rapide, nell'ordine di secondi, il sistema endocrino è responsabile invece dei cambiamenti che si verificano in un periodo di tempo relativamente lungo che va da alcuni minuti a mesi.

Rimandando a un'altra trattazione più accurata, il sistema nervoso si può dividere in (figura 4.1):

Il catabolismo comporta la degradazione di molecole complesse in molecole più semplici e produce energia, l'anabolismo produce molecole complesse a partire da molecole semplici.

I processi anabolici sono endoergonici e richiedono energia, quelli catabolici sono isoergonici e l'energia

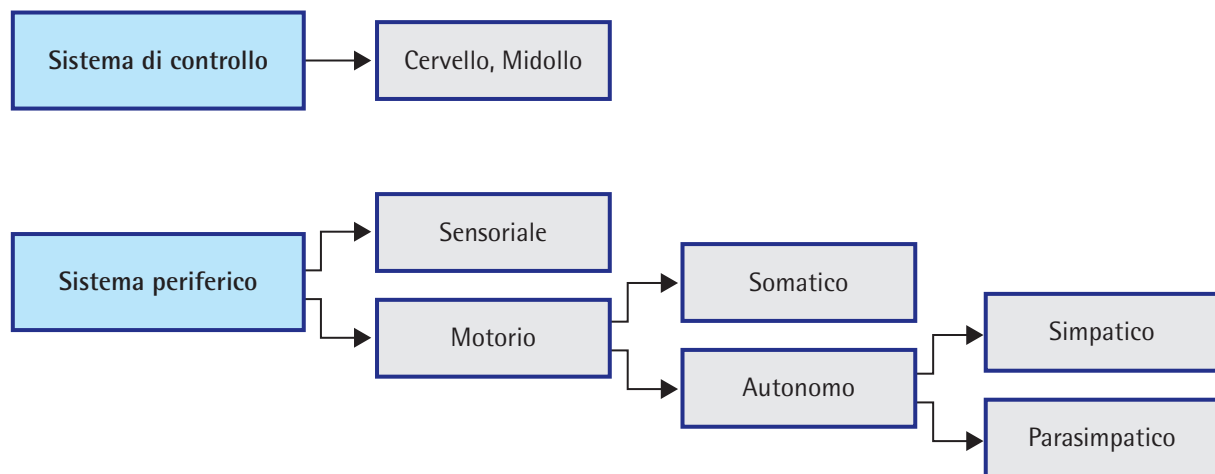


FIGURA 4.1

La caratteristica del complesso di reazioni che costituiscono il metabolismo umano è la *reversibilità*, perché esso è legato alle variazioni della condizione energetica e dell'ambiente.

liberata viene conservata nella cellula tramite molecole che si comportano come "accumulatori" di energia e vengono dette *carrier*.

La più importante di queste molecole è l'*ATP*.

CATENE E CICLI

I processi metabolici anche negli organismi più semplici, formano una rete complessa di "catene e cicli".

Ogni molecola che partecipa attivamente al metabolismo viene detta *metabolita*, ogni composto che funge da catalizzatore è detto *enzima* (tabella 4.2).

Altri importantissimi eventi metabolici sono:

- » Ciclo di Cori.
- » Degradazione degli amminoacidi.
- » Ciclo dell'urea

È opportuno ricordare che a monte di questi eventi ci sono i processi che abbiamo illustrato di:

- » Fotosintesi.
- » Fotorespirazione.
- » Ciclo di Calvin.

Nella catena metabolica le reazioni *devono* avvenire in sequenza, in quanto il prodotto della prima reazione è reagente della seconda, il cui prodotto è reagente della terza e così via.

Naturalmente, il ciclo metabolico è una serie, in circuito, di reazioni che avvengono contemporaneamente

e che, solo per comodità di studio, si fanno cominciare da una tappa scelta per convenzione.

La capacità di produrre energia non è la stessa in tutti i processi metabolici di tipo catabolico, tuttavia bisogna tener presente che l'efficienza di un sistema non sempre si coniuga con l'efficacia, e così, la glicolisi, che è un processo poco efficiente, risulta molto efficace perché la resa energetica, pur non molto elevata, è immediata.

La glicolisi è sicuramente il più antico processo per ottenere energia grazie al fatto che non utilizza ossigeno e le sue reazioni, catalizzate da enzimi specifici, avvengono nel citoplasma (tranne in alcuni protozoi dove avvengono in una struttura detta glicossoma).

I catabolizzatori sono delle proteine particolari dette *enzimi*.

Esistono molecole dette *inibitori enzimatici*, che legandosi agli enzimi né rallentano o addirittura né bloccano l'attività.

Possiamo affermare che la maggior parte dei farmaci sono degli inibitori enzimatici.

Vediamo, adesso, nel dettaglio i processi metabolici più importanti.

CATABOLISMO	ANABOLISMO
Glicolisi	Gluconeogenesi
Beta ossidazione	Sintesi proteica
Decarbossilazione ossidativa del piruvato	Sintesi acidi grassi
Ciclo di krebs	Glicogenosintesi
Fosforilazione ossidativa	Via del pentoso fosfato
Glicogenolisi	
Chetogenesi	

TABELLA 4.2

GLICOLISI

Giunto nella cellula eucariota, dopo i processi digestivi, il glucosio viene utilizzato per produrre energia chimica utile alla cellula.

Nei muscoli l'ATP è presente in quantità relativamente sufficienti a poche contrazioni muscolari e in caso di impiego più prolungato può essere ricaricato dalla Pcr (fosfocreatina) che si trova anch'essa nel muscolo in quantità, certamente più elevate, ma sempre limitate.

Per ricaricare l'ATP il substrato ideale è il glucosio che si trova nel flusso ematico o immagazzinato nel muscolo e nel fegato sotto forma di glicogeno.

I processi che rendono possibile la produzione e quindi il ricaricamento dell'ATP, tramite il glucosio, sono la glicolisi e il ciclo di Krebs. Il primo avviene nel citoplasma e il secondo nei mitocondri.

Nel ciclo di Krebs oltre al glucosio sono utilizzati anche gli acidi grassi e anche gli amminoacidi possono fare da substrato.

Certamente il processo è sicuramente più lento, ma il catabolismo è più completo e i prodotti finali saranno CO_2 e H_2O .

Prima di addentrarci nella complessità dei processi metabolici cellulari giova capire cosa si intende con la parola: *energia*.

Le sostanze organiche come il legno, il carbon fossile, il petrolio, etc., possono liberare energia per combustione.

Anche uno zucchero può essere bruciato e, in tal caso, l'energia che ha assunto durante la fotosintesi viene liberata sotto forma di energia termica.

Quindi la quantità di energia contenuta in un composto si indica sulla base del numero di calorie prodotte dalla sua combustione (ossidazione).

Come già sappiamo, in queste reazioni vengono spezzati dei legami chimici e, nel contempo, se ne formano altri, ma i primi sono altamente energetici, mentre i secondi hanno meno energia, un po' come succede agli elettroni quando passano da certi livelli energetici ad altri più vicini al nucleo.

Come si misurano le variazioni e le rese energetiche? Mediante un calorimetro; uno strumento nel quale una nota quantità di sostanza viene fatta bruciare e, poiché il crogiuolo che contiene la sostanza è posto all'interno di un recipiente contenente una massa d'acqua di peso noto, basta misurare l'aumento della temperatura dell'acqua per determinare il numero di calorie prodotte dalla combustione di quella sostanza.

Ebbene, quando una mole di glucosio viene demolita in anidride carbonica e acqua, vengono liberate 686.000 calorie o 686 Kcal.

Fatta questa premessa possiamo adesso scrivere la formula dell'ossidazione del glucosio:



La glicolisi fu studiata dai biochimici Gustav Embden, Otto Meyerhof, Jakub Parnas.

Nella glicolisi la molecola a 6 atomi di carbonio del glucosio viene suddivisa in due molecole, a 3 atomi di carbonio di acido piruvico.

Del glucosio bruciato viene utilizzato il 40% per sintetizzare ATP, il resto viene dissipato sotto forma di calore che andrà a caratterizzare la temperatura corporea. Poiché non richiede ossigeno, il processo glicolitico si è sicuramente evoluto prima del processo aerobico, in quella atmosfera primitiva di cui abbiamo parlato.

Attualmente i *lieviti* utilizzano questo processo per convertire lo zucchero in acido piruvico che poi si trasforma in alcool (per la delizia del nostro palato) mentre nell'essere vivente si trasforma in acido lattico.

Nella glicolisi abbiamo una prima fase che consta di cinque passaggi e che è detta di *investimento*, dato che in questa prima fase viene consumata energia, per ottenere dal glucosio molecole derivate a più alta energia.

Queste molecole verranno, nella fase successiva, trasformate in molecole meno energetiche di piruvato con una produzione di energia superiore a quella consumata nella prima fase.

Ogni tappa ha come catalizzatore un enzima specifico (giova ricordare che nel Patway possono entra-

re esosi diversi dal glucosio come fruttosio e galattosio) e in questa fase l'energia che si spende viene impiegata nel primo e nel terzo step.

Anche la seconda fase consta di cinque passaggi e il processo è di tipo catabolico.

ESOCHINASI

L'esochinasi interviene sulla struttura del glucosio. Un gruppo fosfato viene tolto dall'ATP e trasferito alla molecola di glucosio che lo accoglie sul sesto atomo di carbonio, e così il glucosio diventa glucosio-6-fosfato.

Questa reazione ha lo scopo di impedire che il glucosio vaghi libero nella cellula, naturalmente l'ATP diventa ADP.

TAPPE	ENZIMI
1)	Esochinasi
2)	Fosfoglucosio isomerasi
3)	Fosfofruttochinasi
4)	Aldolasi
5)	Trioso fosfato isomerasi
6)	Gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi
7)	Fosfoglicerato chinasi
8)	Fosfoglicerato mutasi
9)	Enolasi
10)	Piruvato chinasi

TABELLA 4.3

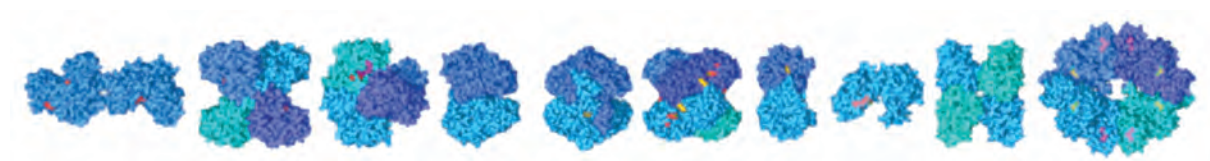
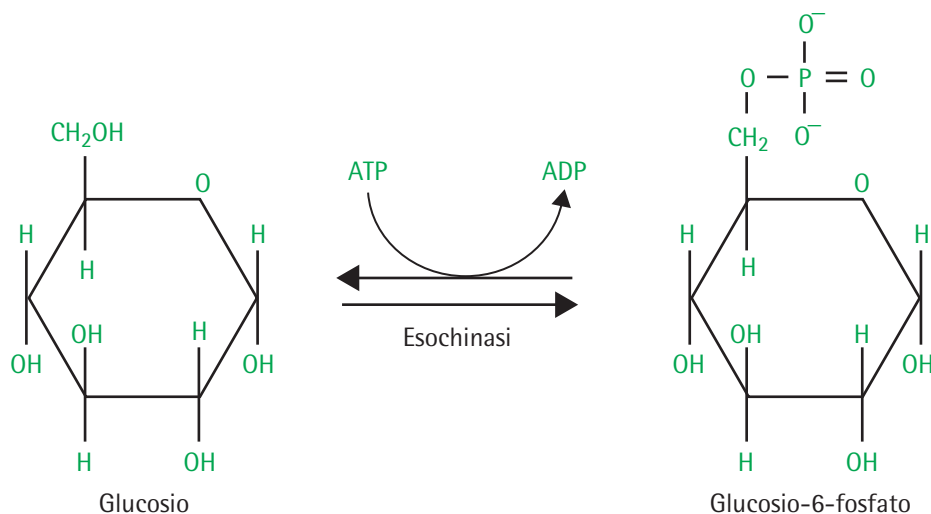


FIGURA 4.2 Enzimi glicolitici.

**FIGURA 4.3** Glucosio fosforilato.

Il glucosio fosforilato, oltre a non potere più uscire dalla membrana cellulare, si destabilizza, diventando più pronto a seguire la via catabolica.

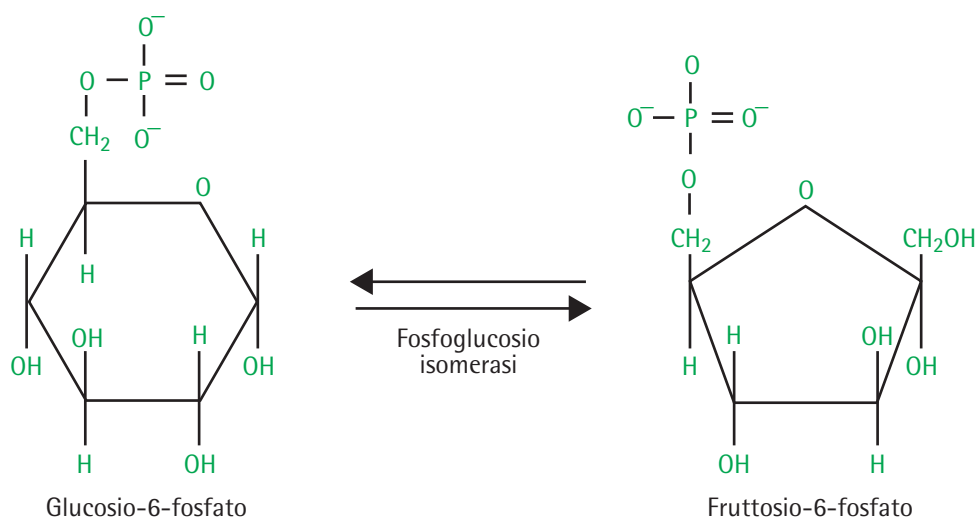
La esochinasi è un enzima la cui attività è dipendente dagli ioni Mg e infatti uno ione magnesio bivalente è presente nel sito attivo dell'enzima e agisce formando un complesso ternario: esochinasi-ATP- Mg^{2+} .

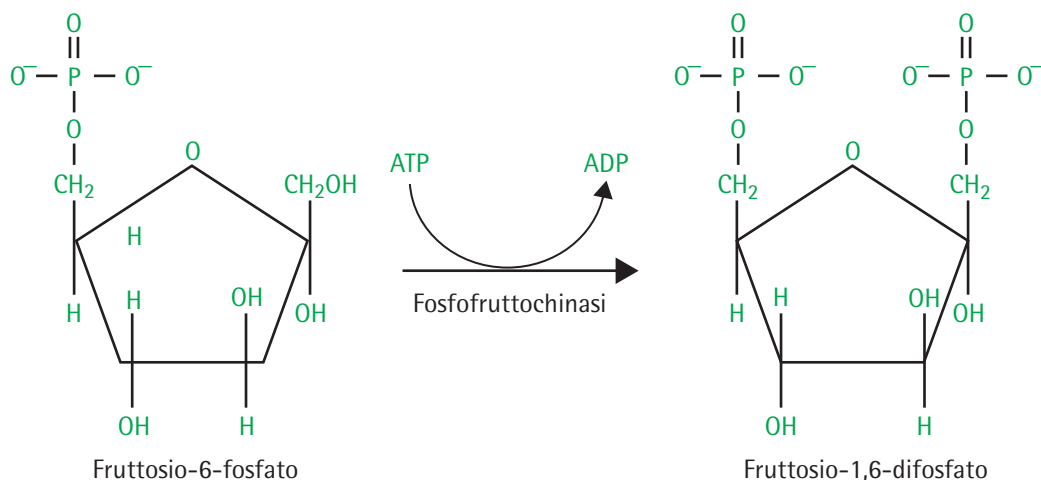
Il glucosio-6-fosfato intracellulare può avere differenti destini, nel fegato e nei muscoli può prendere la via della *glicogeno sintesi*, il 3% viene ossidato

nella *via dei pentoso-fosfati*, che è preposta alla sintesi di NADPH e alla sintesi di ribosio-5-fosfato. Il NADPH serve alla cellula per i propri processi biosintetici, mentre il ribosio-5-fosfato ha un compito importantissimo: la sintesi di tutti i nucleotidi.

FOSFOGLUCOSIO ISOMERASI

Questo enzima converte il glucosio-6-fosfato in fruttosio-6-fosfato, conferendogli una struttura da esagono a pentagono.

**FIGURA 4.4** Fosfoglucoisomerasi.

**FIGURA 4.5** Fosfofruttochinasi.

Anche questo enzima è magnesio dipendente e opera, attraverso passaggi intermedi, aprendo la struttura ciclica del glucosio, che ha un anello a 6 atomi di carbonio, isomerizzando la molecola e richiudendola nella struttura, sempre ciclica, del fruttosio che è un anello a 5 termini.

FOSFOFRUTTOCHINASI

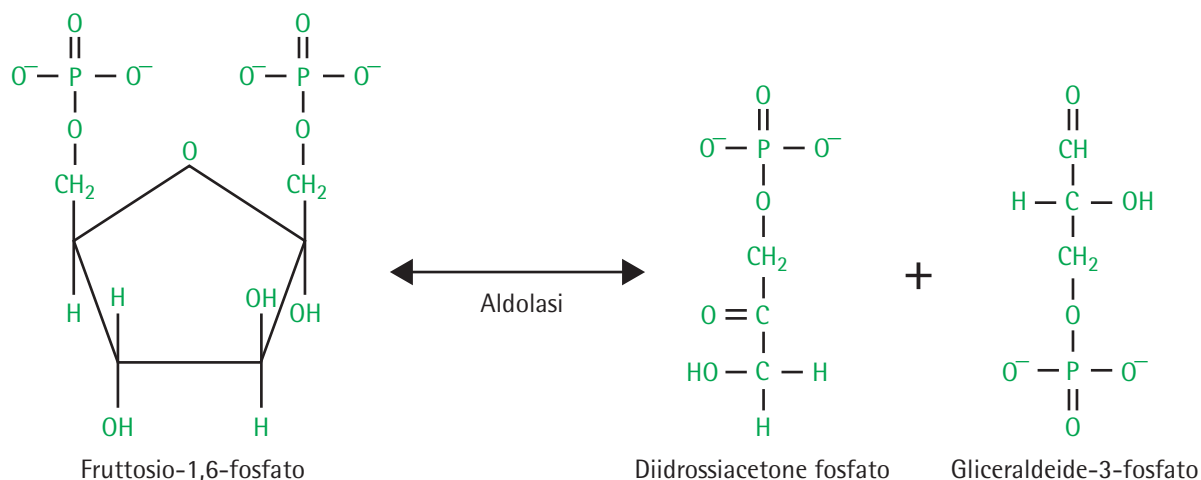
In questa fase c'è un secondo trasferimento di gruppo fosfato, preso da un ATP, sul carbonio 1 del fruttosio e quindi si produce fruttosio-1,6-difosfato.

ALDOLASI

L'aldolasi scinde il fruttosio-1,6-difosfato in due molecole a tre atomi di carbonio dette appunto triosio che sono il:

- » Diidrossiacetone fosfato.
- » Gliceraldeide-3-fosfato.

Per evitare di seguire due vie metaboliche, avendo due substrati, nella quinta fase interviene un isomerasi.

**FIGURA 4.6** Aldolasi.

TRIOSO FOSFATO ISOMERASI

Il trioso fosfato converte il diidrossiacetone pure in gliceraldeide attraverso il semplice spostamento di un H^+ da un atomo di carbonio ad un altro vicino e così si formano, alla fine del processo di investimento, due molecole di gliceraldeide-3-fosfato.

GLICERALDEIDE-3-FOSFATO DEIDROGENASI

A questo punto, dopo la fase di investimento, entriamo nella fase di rendimento.

Gli step precedenti hanno prodotto due molecole di gliceraldeide fosfato a spese però di due molecole di ATP. Vedremo che, nello step successivo la gliceraldeide viene convertita in una molecola ad altissima energia l'1,3 bifosfoglicerato.

L'operazione consta di due processi che si sommano: le due gliceraldeide sono sottoposte all'inserimento di un altro gruppo fosfato che va a posizionarsi sul primo carbonio al posto di un atomo di H. L'H libero deve essere però subito imprigionato e a questo provvede l'enzima deidrogenasi caricandolo

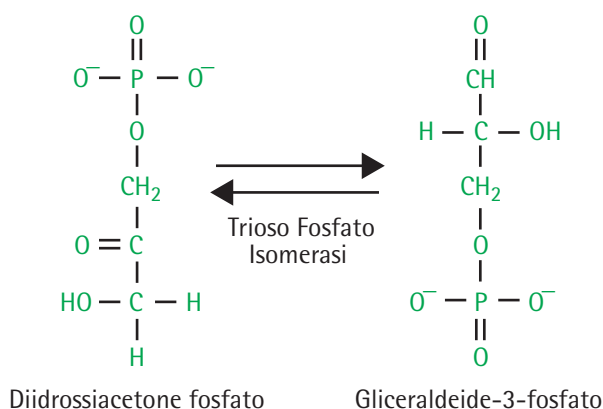


FIGURA 4.7 Trioso fosfato isomerasi.

su di una molecola di NAD^+ che diventa $NADH$ e si porta ai mitocondri dove, vedremo in seguito, produrrà energia nel processo della fosforilazione ossidativa.

FOSFOGLICERATO CHINASI

L'1,3 bifosfoglicerato è molto energetico. Il problema nasce dal fatto che è una molecola instabile e quindi, per evitare "esplosioni incontrollate di energia" la chinasi lo costringe a cedere due fosfati a due ADP che diventano due ATP.

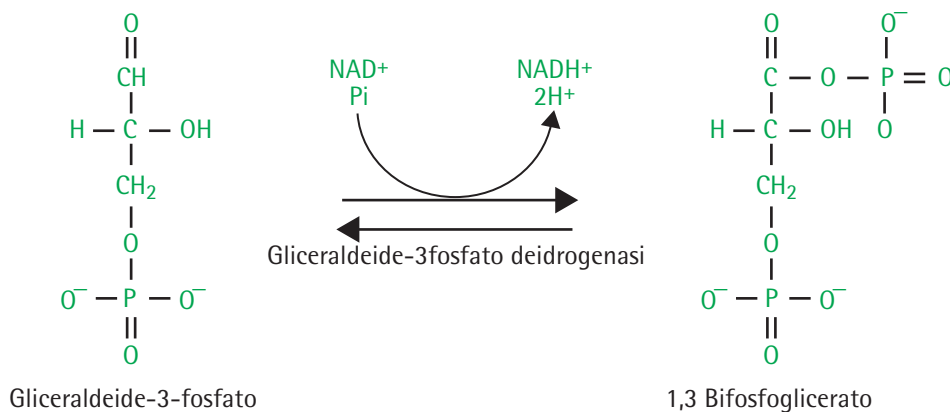


FIGURA 4.8 Gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi.

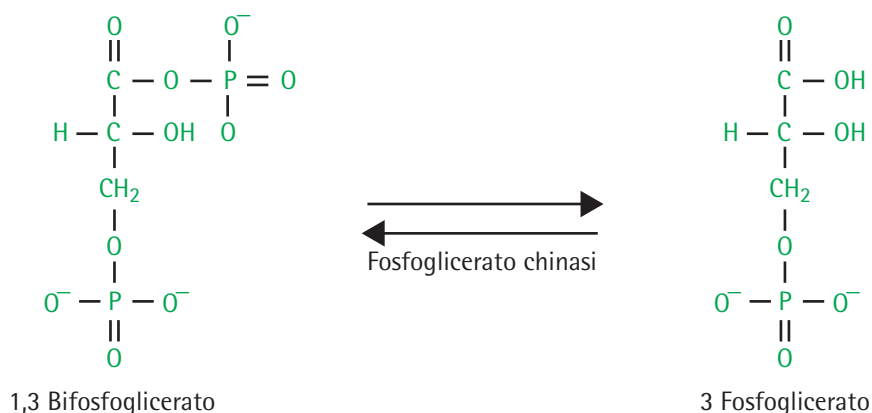


FIGURA 4.9 Fosfoglicerato chinasi.

La settima tappa consiste nell'inizio della vera e propria fase di recupero.

Questa fosforilazione deve avvenire lontano da ambiente acquoso e per questo l'enzima è dotato di una tasca in grado di riparare i substrati.

FOSFOGLICERATO MUTASI

Il precedente step ha prodotto 3-fosfoglicerato, l'enzima mutasi trasferisce il gruppo fosfato dal terzo al secondo atomo di carbonio e si ottiene 2-fosfoglicerato.

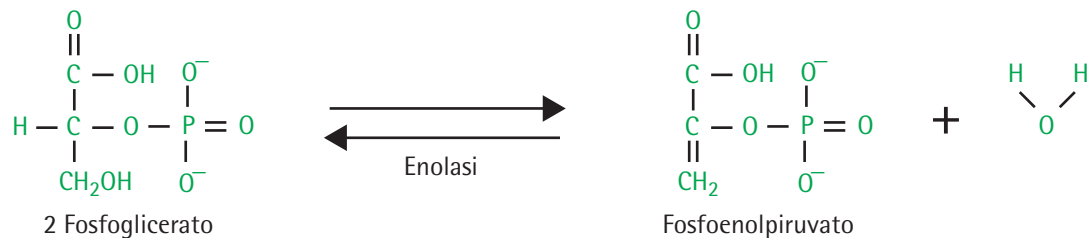
ENOLASI

La penultima reazione è essenzialmente una disidratazione del 2-fosfoglicerato che porta alla formazione di *fosfoenolpiruvato*, composto ad alta energia e acqua. Questa disidratazione è dovuta all'enolasi, e innalza notevolmente il potenziale di trasferimento del gruppo fosfato.

La molecola risulta fortemente instabile nella sua forma enolica e questa instabilità cessa quando raggiunge la forma chetonica, che è molto più stabile, ossia il piruvato.



FIGURA 4.10 Fosfoglicerato mutasi.

**FIGURA 4.11** Enolasi.

Ricordiamo che l'enolasi si attiva in presenza di magnesio e manganese, e si inibisce in presenza di ione di fluoruro.

PIRUVATO CHINASI

Il fosfoenolpiruvato ad opera di questo enzima viene idrolizzato in enolpiruvato, il gruppo fosfato viene ceduto ad un ADP per formare ATP.

La piruvato chinasi è un enzima fortemente regolato perché bisogna garantire che l'ATP venga prodotto solo in caso di effettivo bisogno.

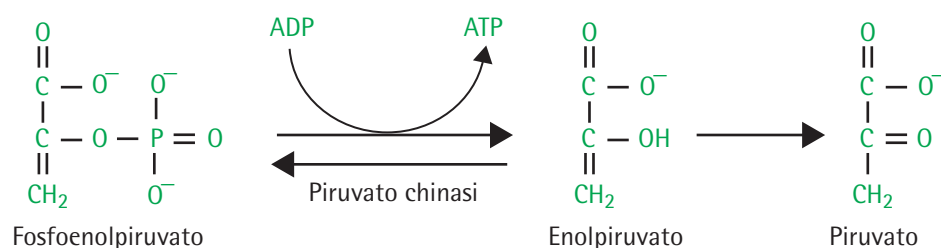
Il piruvato è il prodotto finale della glicolisi.

Il piruvato a seconda degli organismi e delle necessità fisiologiche può andare incontro a diversi destini tra cui la sua trasformazione in: [AcetilCoA](#).

Il compito di questa trasformazione è affidato alla [decarbossilazione ossidativa](#).

Sebbene il glucosio sia il monosaccaride più utilizzato, anche altri zuccheri possono essere utilizzati dalla via metabolica e cioè: [fruttosio](#) e [galattosio](#).

Il fruttosio è, per la maggior parte, metabolizzato a livello epatico attraverso il cosiddetto pathway del fruttosio-1-fosfato con l'enzima fruttochinasi che lo

**FIGURA 4.12** Piruvato chinasi.

fosforila. Un altro ingresso del fruttosio può essere la fosforilazione a fruttosio-6-fosfato attraverso l'opera dell'esochinasi, solo che l'esochinasi ha con il glucosio una affinità venti volte maggiore.

I tessuti metabolicamente attivi intrappolano attraverso l'esochinasi principalmente glucosio; i tessuti poco attivi (adiposi) si trovano a metabolizzare più il fruttosio.

Il galattosio viene convertito in glucosio-6-fosfato attraverso 4 step.

1. Galattosio in galattosio-1-fosfato; enzima galattochinasi.
2. Il galattosio 1-fosfato si lega ad una molecola di uridina con l'azione della galattosio-1-fosfato uridil transferasi (UDP).
3. Essendosi prodotto glucosio-1-fosfato e UDP, lo scheletro dell'UDP galattosio è epimerizzato a glucosio attraverso galattosio-epimerasi cioè l'ossidrilico in 4, viene invertito nella sua posizione.
4. Il glucosio-1-fosfato è isomerizzato a 6 fosfati dall'enzima fosfoglucomutasi che è utilizzato nella sintesi del glicogeno.

I CONTROLLI

La velocità di flusso nel processo glicolitico si adatta in risposta a stimoli provenienti dall'interno e dall'esterno della cellula.

Nella glicolisi solo le reazioni catalizzate da: esochinasi, fosfofruttochinasi, piruvatochinasi sono irreversibili e così il controllo del flusso è di fatto legato alla regolazione dell'attività di questi tre enzimi.

Esistono diversi modi per regolare l'attività di un enzima: uno immediato è dato dalla regolazione

allosterica o modificazione covalenti (ad es. fosforilazione), una più lenta che coinvolge l'espressione genica dei singoli enzimi.

Per esempio: l'esochinasi è inibita da elevate concentrazioni di glucosio-6-fosfato prodotto dalla sua stessa fosforilazione. Ciò è molto utile al processo metabolico perché il glucosio, senza l'azione dell'enzima, sarebbe libero di diffondersi verso il circolo sanguigno e raggiungerebbe altri siti, mentre, quando viene fosforilato, non è più in grado di attraversare la membrana e un eccessivo accumulo causerebbe un elevato rigonfiamento della cellula.

Nelle cellule epatiche il glucosio-6-fosfato in eccesso viene accumulato in glicogeno perché in queste cellule non è presente la comune esochinasi ma la glucochinasi che, non essendo inibita dalle alte concentrazioni, può accumulare energia in forma di glicogeno. Questo meccanismo è importante per regolare la glicemia, dal momento che il glicogeno può essere nuovamente convertito in glucosio-6-fosfato entrando nella via glicolitica.

La fosfofruttochinasi è, probabilmente, il più importante sito di controllo, dal momento che si trova a valle del punto di ingresso degli esosi alternativi al glucosio. Alti livelli di ATP inibiscono la fosfofruttochinasi mentre, naturalmente, alti livelli di AMP producono l'effetto opposto.

Dal momento che la glicolisi è anche fonte di scheletri carboniosi per la biosintesi, un controllo a feedback negativo viene anche da molecole come il citrato, che sono in grado di aumentare l'effetto inibitorio esercitato dall'ATP sull'enzima.

Anche i bassi livelli di pH inibiscono la fosfofruttochinasi prevenendo un'eccessiva produzione di acido lattico che può generare un crollo ulteriore del pH stesso.

Il fruttosio-2,6-bisfosfato è, infine, un potente attivatore di fosfofruttochinasi, specie quella di tipo 1.

Tale molecola viene prodotta dalla fosforilazione del fruttosio-6-fosfato da parte della fosfofruttochinasi 2.

La via glicolitica è correlata anche al sistema ormonale, sia il glucagone che l'adrenalina generano alti livelli di AMP e bassi livelli di fruttosio 2,6 bisfosfato e ciò stimola nel fegato una elevata gluconeogenesi in grado di rendere disponibile per l'organismo elevate quantità di glucosio.

Il controllo della piruvatochinasi, che è l'enzima che catalizza la terza reazione irreversibile della via metabolica che produce ATP e piruvato è dovuto al fatto che esistono, nei mammiferi, diverse isoforme di questo enzima.

Il tipo L è predominante nel fegato, il tipo M nel muscolo e nel cervello.

Entrambe le due forme legano il fosfoenolpiruvato cooperativamente. Il fruttosio-1,6-bisfosfato è in grado di attivare entrambe gli isoenzimi, mentre l'ATP li inibisce allostericamente, riducendo la velocità della glicolisi.

Anche l'*alanina*, segnalando l'abbondanza di amminoacidi per la sintesi proteica, inibisce le due isoforme,

le quali però differiscono per la loro suscettibilità alle modificazioni covalenti, il tipo L può essere modulato in una fosforilazione reversibile quando, in presenza di bassa glicemia, il glucagone interviene inducendo la fosforilazione della piruvatochinasi. Ciò impedisce al fegato di consumare il glucosio inutilmente, specie se è necessario ai muscoli e/o al cervello.

CONCLUSIONE

In condizioni anaerobiche la glicolisi è l'unico meccanismo in grado di fornire ATP rapidamente.

In presenza di ossigeno i mitocondri, però, internalizzano il piruvato ossidandolo ulteriormente sino ad ottenere CO_2 e H_2O .

Il numero di molecole di ATP che possono essere ottenute dalla completa ossidazione del piruvato è diciotto volte maggiore di quello proveniente dalla glicolisi.

NB. Il prefisso *bis* si riferisce alla presenza di due gruppi fosfato in posizioni diverse. Il prefisso *di* si riferisce alla presenza di due gruppi fosfato nella stessa posizione.

DECARBOSSILAZIONE OSSIDATIVA

Questo processo converte il piruvato prodotto dalla glicolisi in AcetilCoenzimaA che costituisce il substrato del ciclo di Krebs.

La decarbossilazione è quindi il ponte di collegamento tra le vie metaboliche anaerobiche e aerobiche e, di conseguenza, essa è una parte fondamentale del catabolismo dei carboidrati.

La reazione avviene nel mitocondrio all'interno del quale il piruvato viene trasportato, con consumo di ATP, ed è catalizzata dal complesso enzimatico della piruvato deidrogenasi.

Il complesso enzimatico che catalizza tale ossido riduzione è composto, nell'uomo, da 60 sub-unità di tre diverse unità funzionali che sono:

- » Piruvato deidrogenasi – E₁.
- » Diidrolipoil transacetilasi – E₂.
- » Diidrolipoil deidrogenasi – E₃.

Queste sub-unità intervengono non solo in sequenza ma concatenate tra loro (figura 4.13).

Inizialmente il carbonio carbonilico in posizione 2 si lega ad opera di E₁ ad un carbonio carico negativo della *tiammina pirofosfata* (TPP) che è un cofattore dello stesso E₁ derivata dalla vitamina B₁, inoltre un protone H⁺ attacca l'ossigeno di questo stesso carbonio trasformando il gruppo carbonilico in un gruppo alcolico. Da questa molecola appena formata si stacca il C carbossilico sotto forma di CO₂

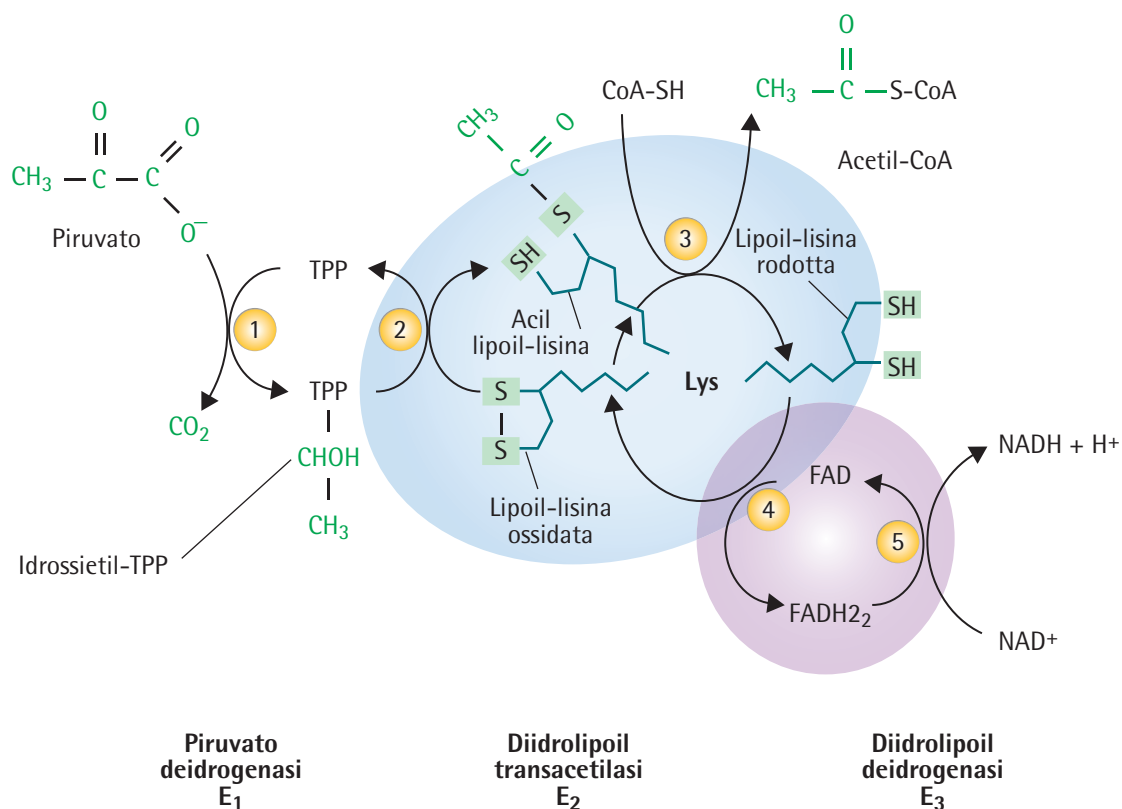


FIGURA 4.13 Decarbossilazione ossidativa.

lasciando al C in posizione 2 una carica negativa. Il piruvato si trova così decarbossilato e legato alla TPP con il nome di idrossiacetil-TPP. In seguito la diidrolipoil transacetilasi E_2 , che è legata covalentemente alla lipoammide diventa la seconda unità funzionale del complesso.

La lipoammide è dotata di due gruppi SH (tiolici) i quali possono essere legati tra di loro privi di H e quindi in stato ossidato, oppure separati in stato ridotto. Un H^+ attacca la lipoammide nel suo stato ossidato, consentendo la rottura del legame tra i due atomi di zolfo. Uno dei due atomi rimane carico positivamente, e quindi capace di legarsi al carbonio negativo dell'idrossiacetil TPP.

Con l'intervento di un amminoacido basico si ottiene il distacco del gruppo acetile del gruppo TPP, che rimane così legato alla sola lipoammide prendendo il nome di acetildiidropoliammide.

Lo stesso enzima E_2 media il trasferimento del coenzimaA sull'acetile della lipoammide e quindi si fa uno scambio e questo scambio è permesso dalla presenza di un gruppo $-SH$ al termine della molecola di coenzimaA.

La lipoammide ridotta viene trattata dalla diidrolipoil deidrogenasi che la ossida di nuovo attraverso la riduzione di un'altra coppia di gruppi SH dati da una molecola di FAD.

Gli idrogeni degli atomi di zolfo della lipoammide passano sugli atomi di zolfo legati al FAD che diventa $FADH_2$. Il processo di riconversione dello stesso $FADH_2$ si conclude con l'ossidazione, accoppiata alla riduzione, di una molecola di NAD^+ .

Il piruvato in caso di carenza o di forti richieste energetiche può essere convertito in lattato dalla lattato deidrogenasi, o in etanolo dai saccaromiceti.

BETA OSSIDAZIONE

Nella via metabolica aerobica ogni substrato deve essere trasformato in acetilCoA.

Oltre al piruvato anche gli acidi grassi possono essere degradati per produrre acetilCoA, il processo che consente ciò è detto Beta ossidazione. Si tratta di quattro reazioni cicliche al termine delle quali viene rilasciata una molecola a due atomi di carbonio sotto forma di acetilCoA, e una molecola di acilCoA che naturalmente ha perso due atomi di carbonio. La via metabolica è ciclica poiché acilCoA, accorciato di due atomi di carbonio viene sottoposto ad un nuovo ciclo di beta ossidazione con un ulteriore perdita di due atomi di carbonio. Per ogni ciclo (ogni

serie di 4 reazioni) vengono contemporaneamente formate 1 FADH_2 + 1 NADH e la beta ossidazione si arresta quando tutto l'acile è stato trasformato in acetilCoA.

L'acile è la molecola di acido grasso che viene modificata per consentirle l'entrata all'interno del mitocondrio.

I coenzimi FADH_2 e NADH cedono la loro energia nella catena respiratoria e dal primo otteniamo 2 ATP, dal secondo 3 ATP.

Nel dettaglio: l'enzima acilCoA deidrogenasi catalizza la prima reazione e usa come coenzima FAD che viene ridotto a FADH_2 che, a sua volta, attraverso la

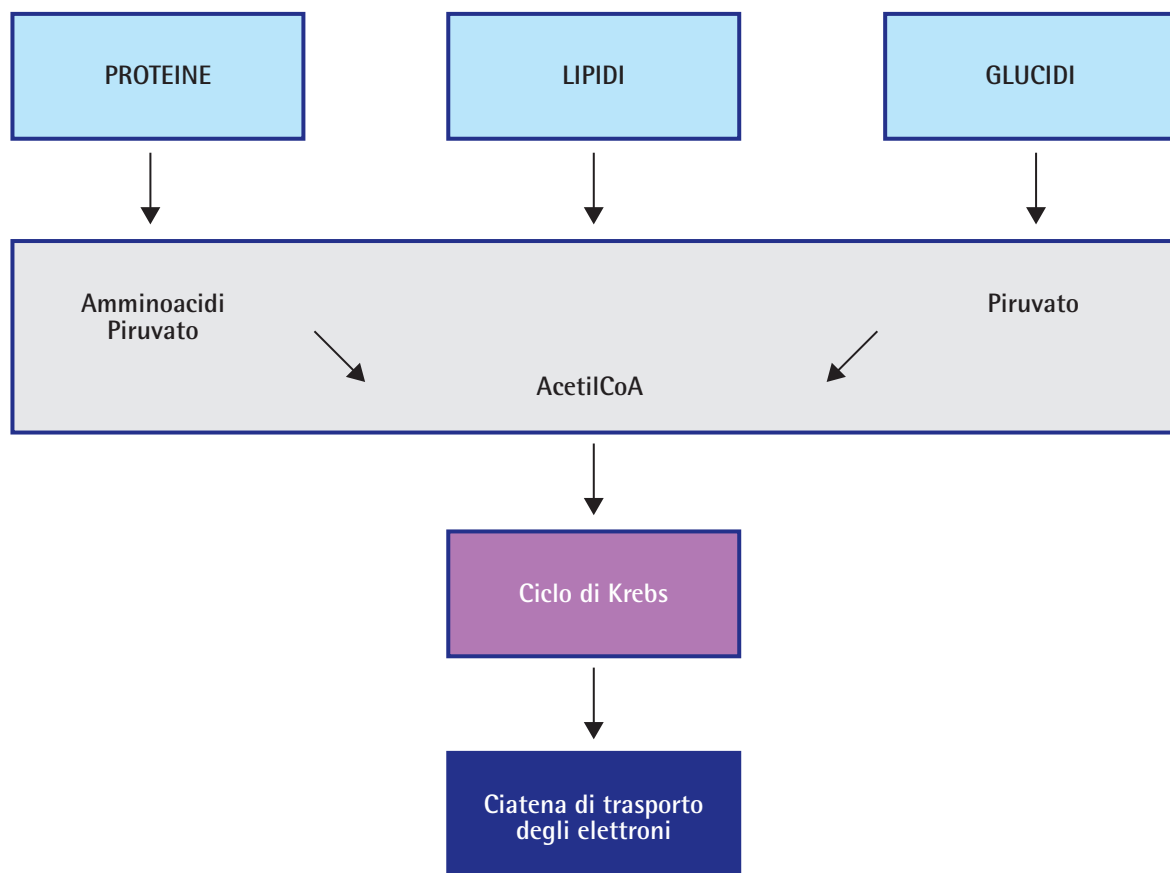


FIGURA 4.14 Posizione del ciclo di Krebs nelle vie metaboliche.

ETFP (Flavo-proteina di trasferimento elettroni) trasferisce due elettroni al coenzima Q della catena di trasporto degli elettroni (la reazione è catalizzata da ETF-Q ossido-riduttasi).

La seconda reazione è catalizzata da enoil-CoA idratasi, il substrato è l'enoil che con l'aggiunta di una molecola di acqua diventa β -idrossi-acil-CoA.

La terza reazione, attraverso l'azione di β -idrossi-acil-CoA deidrogenasi che usa NAD^+ come coenzima riducendolo a $\text{NADH}^+ + \text{H}^+$, forma Beta-chetoacil-CoA.

La quarta reazione utilizza Betachetotiolasi oppure acilCoA acetiltransferasi. In entrambi i casi, con l'aggiunta di un CoA, il chetoacilCoA viene diviso in acetilCoA e acilCoA che ritorna in ciclo per continuare il processo.

Anche le proteine possono servire a produrre energia quando sono degradate da enzimi detti proteasi che le spezzettano in amminoacidi. L'aspartato, la valina, l'isoleucina possono convertirsi in molecole glucidiche e l'alanina può convertirsi in piruvato.

CICLO DI KREBS

Scoperto da Sir Hans Adolf Krebs nel 1937 (scoperta premiata con il premio Nobel), il ciclo avviene nei mitocondri delle cellule eucariote e nel citoplasma delle cellule procariote.

Il ciclo di Krebs è detto anche degli acidi tricarbossilici o ciclo dell'acido citrico ed è un processo metabolico presente in tutte le cellule che utilizzano ossigeno nella respirazione.

La molecola di glucosio, diventata piruvato nella glicolisi, si trasforma ancora ed ha altre compagne, che provengono dai grassi e dalle proteine, che trasformandosi anch'esse, cooperano per cedere alle cellule tutta l'energia di cui hanno bisogno dando come prodotti ultimi CO_2 e H_2O .

Nel ciclo di Krebs abbiamo però anche un'attività anabolica, perché il processo fornisce molti precursori per la produzione di alcuni amminoacidi, come ad esempio α -chetoglutarato e ossalacetato.

Evidenziamo adesso le fasi o tappe attraverso il nome degli enzimi che le determinano.

Le fasi o tappe sono:

1. Citrato sintasi.
2. Aconitasi.
3. Isocitrato deidrogenasi.
4. α -chetoglutarato deidrogenasi.
5. Succinil-CoA sintetasi.
6. Succinato-deidrogenasi.
7. Fumarasi.
8. Malato deidrogenasi.

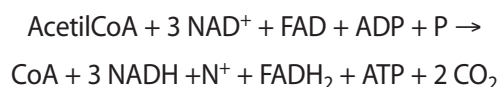
Ci sono delle interazioni tra il ciclo di Krebs e altre vie metaboliche sia a monte che a valle.

I catabolismi precedenti sono, come abbiamo visto, la glicolisi, il cui prodotto finale il piruvato, viene attraverso la decarbossilazione ossidativa trasformato in acetilCoA, e la beta ossidazione che ci dà lo stesso substrato dalla degradazione degli acidi grassi. L'acetilCoA è costituito da un gruppo acetile legato al coenzima A che entra nel ciclo di Krebs condensandosi con ossalacetato per generare acido citrico. Al termine del ciclo i 2 atomi di carbonio immessi dall'acetilCoA verranno ossidati in due molecole di CO_2 rigenerando nuovamente ossalacetato in grado di condensare con acetilCoA e generare acido citrico. La produzione energetica è quella di una molecola di GTP, 1 ATP, 3 NADH, 1 FADH_2 .

NADH e FADH_2 si comportano come intermedi ossido riduttivi e quando sono ridotti, sono in grado di trasportare elettroni ad alta energia fino alla catena respiratoria mitocondriale.

Presso tale catena sono ossidati e cedono gli elettroni per rigenerare molecole di ATP da ADP

La catena



L'energia che si ricava dalla completa demolizione di una molecola di glucosio attraverso i tre diversi stadi della respirazione cellulare (glicolisi, Krebs, catena di trasporto degli elettroni) è idealmente di 36 molecole di ATP.

In realtà dovrebbero essere 38, solo che due di esse vengono consumate per il trasporto attivo dal citoplasma ai mitocondri delle due molecole di NADH prodotte dalla glicolisi.

L'attività del ciclo viene continuamente modulata per venire incontro alle varie necessità energetiche della cellula.

I siti primari sono gli enzimi allosterici come ad esempio l'isocitrato deidrogenasi stimolata dall'ADP

e inibita da NADH, oppure l'alfachetoglutarato deidrogenasi che è inibita dal succinilCoA o, genericamente, da un alto livello energetico della cellula.

In definitiva, più ATP è presente meno acetilCoA viene immesso nel ciclo.

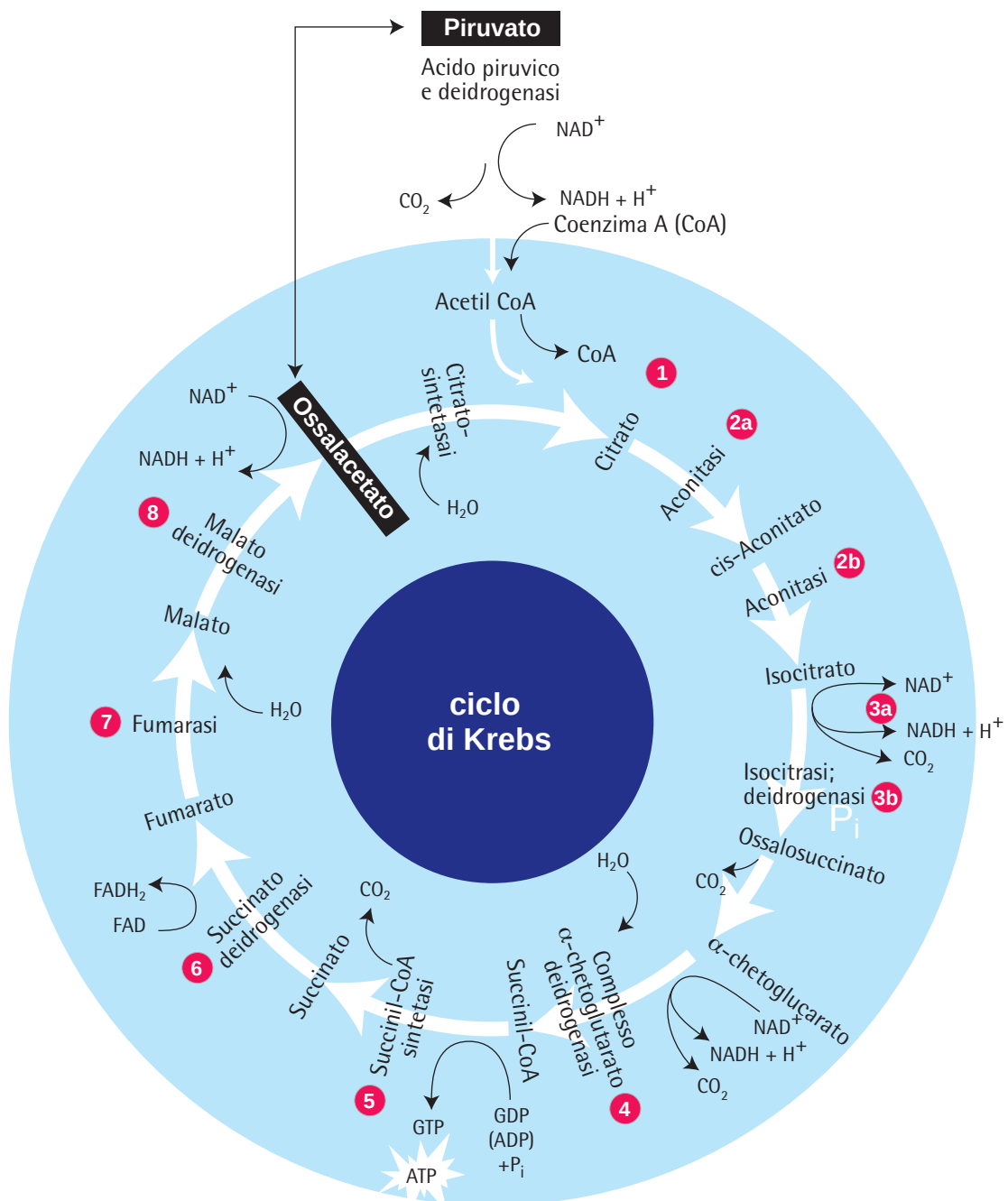


FIGURA 4.15 Ciclo di Krebs.

LE TAPPE

1. Substrato ossalacetato

Coenzimi: acetilCoA, H₂O.

Enzima: citrato sintasi.

Reazione: condensazione.

Prodotto: citrato.

L'enzima catalizza la condensazione dell'ossalacetato con l'acetilCoA per ottenere citrato.

Il sito attivo dell'enzima attiva acetilCoA per renderlo affine ad un centro carbonioso dell'ossalacetato e in seguito al legame tra le due molecole, il gruppo CoA viene idrolizzato e si forma la molecola di citrato.

La reazione è altamente isoergonica ed è irreversibile, la regolazione è data dal citrato stesso che può inibire l'enzima diventando così il pace-maker dell'intero ciclo.

2. Substrato: a) citrato, b) cis Aconitato

Coenzima: acqua.

Enzima: Aconitasi 2a e 2b.

Reazione: deidratazione, idratazione.

Prodotto: cis Aconitato, isocitrato.

La Aconitasi catalizza la isomerizzazione del citrato a isocitrato. La reazione può essere reversibile ma nel ciclo di Krebs è unidirezionale, perché il citrato si trova a una concentrazione del 91% (legge di azione di massa) e quindi deve convertirsi in isocitrato.

Il legame al substrato viene assicurato da un cluster ferro-zolfo e da alcuni residui amminoacidi polari di serina, arginina, istidina e aspartato.

3) Substrato: a) isocitrato, b) ossalsuccinato

Coenzimi: NAD⁺, H⁺.

Enzima: isocitrato deidrogenasi.

Reazione: ossidazione, decarbossilazione.

Prodotto: ossalsuccinato NADH, α-chetoglutarato + CO₂.

La isocitrato deidrogenasi mitocondriale è un enzima dipendente dalla presenza di NAD⁺, MN²⁺, e/o Mg²⁺. Inizialmente l'enzima catalizza l'ossidazione dell'isocitrato ad ossalsuccinato che genera una molecola di NADH a partire da NAD⁺.

Successivamente la presenza di ione bivalente fa sì che gli ossigeni del gruppo carbossile in posizione aumentino l'elettronegatività della reazione molecolare, ciò genera un riposizionamento degli elettroni della molecola stessa.

Si ha, allora, una decarbossilazione (ossia una fuoriuscita di una molecola di CO₂) che porta alla formazione di α-chetoglutarato con due carbossili all'estremità e un chetone in α rispetto a uno dei carbossili.

4) Substrato: α-chetoglutarato

Coenzimi: NAD⁺, coA-SH.

Enzima: α-chetoglutarato deidrogenasi.

Reazione: decarbossilazione ossidativa.

Prodotto: succinil-coA, NADH, CO₂.

La conversione che porta alla formazione di succinil-coA è simile a quella del piruvato. L'enzima è composto di 3 sub-enzimi E₁, E₂, E₃.

5. Substrato: succinil-coA

Coenzimi: GDP, P.

Enzima: succinil-coA sintetasi.

Reazione: trasferimento di P.

Prodotto: succinato GTP, coA-SH.

Il succinil-coA è un tioestere ad alta energia simile a quella dell'ATP e l'enzima sintetasi se ne serve per

fosforilare un nucleoside di fosfato purinico come GDP.

L'energia del tioestere viene convertita in energia legata ad un legame fosfato.

Nel primo passaggio si genera un intermedio come succinil-fosfato, poi una istidina, presente nel sito catalitico, rimuove il fosfato dalla molecola glucidica generando succinato e una molecola di fosfoistidina che dona il fosfato ad un nucleoside bifosfato ricaricandolo a trifosfato.

6. Substrato: succinato

Coenzima: FAD.

Enzima: succinato deidrogenasi.

Reazione: ossidazione.

Prodotto: fumarato, FADH₂.

La parte finale del ciclo vede il riarrangiamento di molecole a 4 atomi di carbonio fino alla rigenerazione dell'ossalacetato.

Affinché ciò sia possibile il gruppo metile presente sul succinato deve essere convertito in carbonile attraverso un'ossidazione, una idratazione e una seconda ossidazione.

Questi tre passaggi oltre a rigenerare ossalacetato permettono l'estrazione di ulteriore energia dalla formazione di FADH₂ e NADH.

La prima reazione di ossidazione è catalizzata dal complesso della succinato deidrogenasi che è l'unico enzima del ciclo ad avere come accettore di H il FAD anziché il NAD.

L'enzima si serve del FAD perché l'energia associata alla reazione non è sufficiente per ridurre NAD⁺.

Il complesso enzimatico è anche l'unico del ciclo ad essere annidato all'interno della membrana mitocondriale e tale posizione è dovuta anche al coinvol-

gimento dell'enzima nella catena di trasporto degli elettroni.

7. Substrato: fumarato

Coenzima: acqua.

Enzima: fumarasi.

Reazione: idratazione.

Prodotto: L-malato.

La fumarasi catalizza l'aggiunta in trans di un protone e di un OH provenienti da H₂O.

Dal momento che l'enzima è in grado di legare OH⁻ solo da un lato, il fumarato può essere convertito solo in L-malato.

8. Substrato: L-malato

Coenzima: NAD⁺.

Enzima: malato deidrogenasi.

Reazione: ossidazione.

Prodotto: ossalacetato, NADH.

L'ultima reazione del ciclo consiste nella ossidazione del malato a ossalacetato. L'enzima utilizza una molecola di NAD⁺ come accettore di H producendo NADH.

Si libera una energia decisamente positiva mentre l'ossalacetato si condensa con l'acetylCoA per ottenere citrato e iniziare nuovamente il ciclo.

L'attività del ciclo di Krebs viene continuamente modulata per venire incontro alle varie necessità energetiche della cellula.

In presenza di un alto livello energetico alcuni enzimi come l'isocitrato deidrogenasi e l' α -chetoglutarato deidrogenasi sono inibiti, in definitiva più ATP è presente, meno acetylCoA viene immesso nel ciclo.

FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA

Il ciclo di Krebs è sempre seguito dalla fosforilazione ossidativa che è costituita da una catena di trasporto degli elettroni.

L'ATP e il GTP prodotti dal ciclo di Krebs sono pochi e la produzione di NADH e FADH₂ porterebbe ad un ambiente mitocondriale eccessivamente ridotto.

La fosforilazione ossidativa estrae energia da NADH e FADH₂ ricreando NAD⁺ e FAD permettendo al ciclo di continuare.

Il ciclo di Krebs non usa ossigeno che è invece utilizzato nella fosforilazione.

Siamo partiti da quel raggio di sole che ha innescato i processi della fotosintesi, abbiamo esaminato poi la glicolisi e il ciclo di Krebs e siamo giunti alla fosforilazione ossidativa che costituisce la fase finale della respirazione cellulare.

Negli eucarioti la zona interessata è quella delle creste mitocondriali, nei procarioti presso la membrana cellulare.

Questo processo ossidativo è stato scoperto agli inizi degli anni '60 del secolo scorso da Peter D. Mitchell e consta di due parti:

- » La catena di trasporto vera e propria.
- » Sintesi di ATP tramite fosforilazione di ADP da parte dell'enzima ATP sintetasi.

La catena di trasporto degli elettroni consiste nel fatto che gli elettroni trasportati da NADH e FADH₂ vengono scambiati dalla catena enzimatica transmembrana che provvede a sfruttare questo movimento per generare un gradiente protonico.

Il processo cellulare provoca la riduzione dell'ossigeno ad opera di NADH e FADH₂ tramite trasferimento di elettroni nei mitocondri.

Una serie di complessi proteici e composti lipo-solubili produce un potenziale elettrochimico attraverso la membrana mitocondriale mediante la creazione di un gradiente di concentrazione di ioni H⁺ tra i due lati della membrana. Questo potenziale è sfruttato per attivare i canali di trasporto presenti sulla membrana stessa e per promuovere la sintesi di ATP da parte dell'ATP sintetasi.

Negli eucarioti la catena di trasporto avviene nella membrana interna dei mitocondri, dove si accettano atomi di H da molecole donatrici (NADH e FADH₂) e si separano gli elettroni dai protoni, liberando questi ultimi all'interno dello spazio intermembrana, mentre gli elettroni vengono trasportati verso l'accettore finale, l'ossigeno.

I trasportatori sono disposti in maniera tale da avere potenziali di riduzione crescenti e così gli elettroni passano da uno stato energetico più alto ad uno più basso, con conseguente liberazione di energia che viene utilizzata in parte per la sintesi di ATP e in parte dispersa come calore (temperatura corporea).

DETTAGLIO DEL PROCESSO

I complessi proteici sono 4 principalmente:

- » NADH deidrogenasi, detto anche coenzima Q reduttasi, che riceve due atomi di H dal NADH e li trasferisce al secondo trasportatore. L'energia serve per trasportare 4 protoni nello spazio intermembrana.
- » Succinato deidrogenasi che fa parte del ciclo di Krebs.

- » Citocromo reduttasi, riceve gli elettroni dal coenzima Q e li cede al citocromo C, in seguito trasporta 4 protoni nello spazio intermembrana.
- » Citocromo C ossidasi trasferisce gli elettroni direttamente all'ossigeno e trasporta 2 protoni nello spazio intermembrana.

Tutti questi complessi contengono flavina, cluster ferro-zolfo e rame, e si comportano come pompe protoniche, che formano un gradiente a cavallo della membrana mitocondriale interna che viene utilizzato dall'enzima $\text{ATP}_{\text{ sintetasi}}$ per formare ATP a partire da $\text{ADP} + \text{P}$ (fosforilazione ossidativa).

Il coenzima Q viene chiamato anche *ubichinone*, e ha la funzione di ricevere atomi di idrogeno e di donare elettroni al complesso successivo che è il responsabile della separazione degli elettroni e dei protoni.

Il FADH_2 ha minore energia del NADH per cui dona direttamente al coenzima Q i suoi atomi di idrogeno senza passare per il complesso 1.

L'ubichinone è liposolubile e si trova in cluster disciolti all'interno del doppio strato lipidico della membrana mitocondriale interna.

Il citocromo C è una proteina periferica di membrana, liposolubile, trasferisce elettroni tra i complessi 3

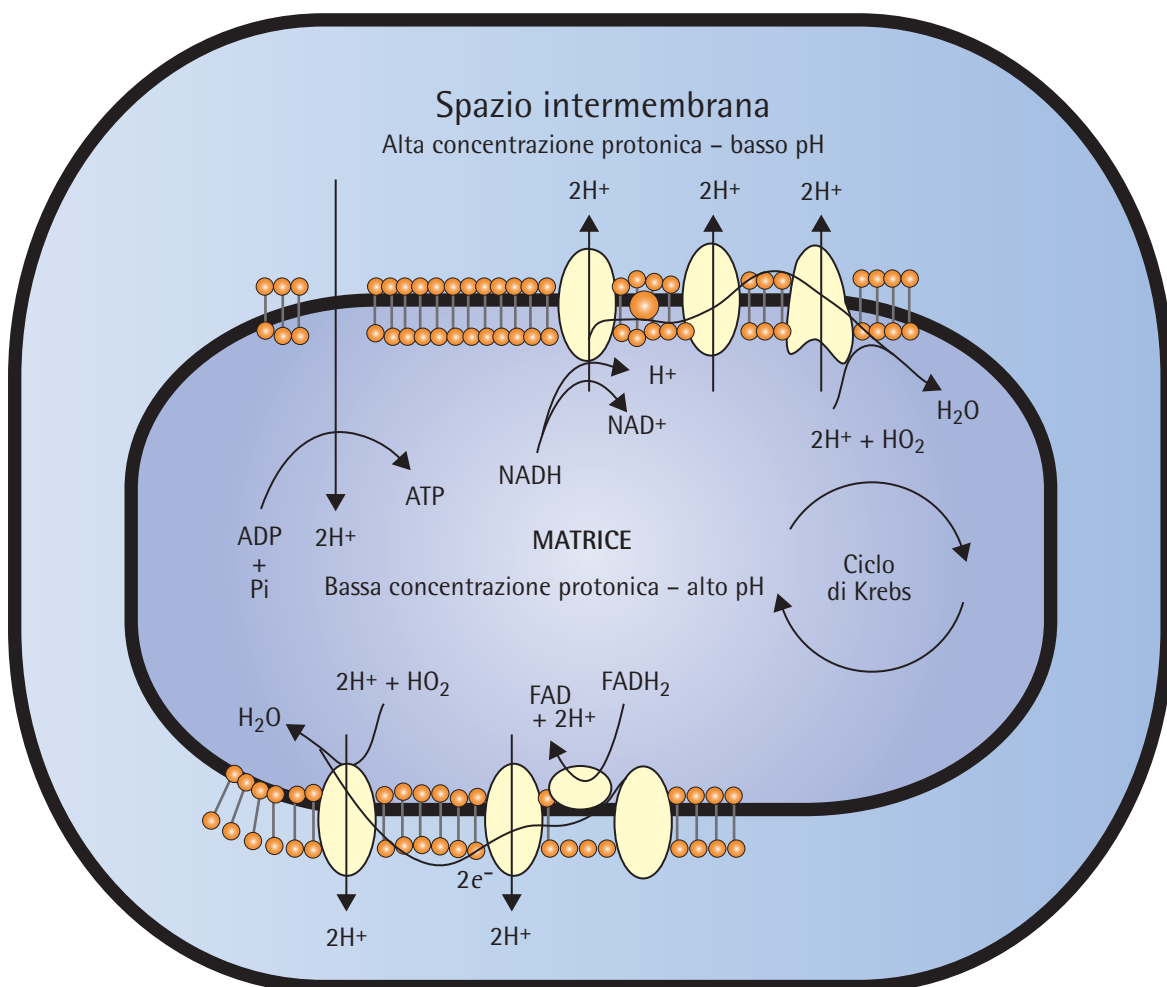


FIGURA 4.16 Catena degli elettroni.

e 4 ed è dotata di un gruppo prostetico chiamato EME costituito da un anello tetrapirrolico con un atomo di ferro legato al centro.

Il passaggio degli elettroni, in questo caso, è attuato tramite l'oscillazione del ferro, dalla forma ferrica a quella ferrosa.

Quando gli elettroni arrivano all'ossigeno, la catena di trasporto si interrompe per un breve tempo necessario affinché avvenga il riequilibrio protonico.

Si annullano le differenze di potenziale e la variazione del pH e i protoni ritornano attraverso il complesso proteico dell'ATP_{sintetasi}.

L'enzima ATP_{sintetasi} è un grande complesso proteico inserito nella membrana mitocondriale che permette ai protoni di attraversarla in entrambe le direzioni, ma il passaggio netto, secondo un processo di chemio-osmosi, avviene sempre in una direzione.

La cellula potrà utilizzare l'ATP prodotto tramite un processo chiamato idrolisi catalizzato dall'ATPasi che è Mg²⁺ dipendente.

Dopo la sintesi di ATP per ristabilire la concentrazione di NADH all'interno della matrice si sfruttano due trasportatori: malato e aspartato.

RIASSUNTO

La prima fase della demolizione del glucosio avviene con la glicolisi, con questo processo la molecola di glucosio a 6 atomi di carbonio viene scissa in due molecole, a 3 atomi di carbonio, di acido piruvico e si formano due nuove molecole di ATP e due di NADrid. La glicolisi avviene nel citoplasma e dà energia immediata, ma nella molecola di glucosio rimane la maggior parte dell'energia, ecco che entra in azione il ciclo di Krebs. Per entrare in questa seconda fase di demolizione, abbiamo visto come sia l'acido piruvico sia gli acidi grassi devono trasformarsi in acetilCoA.

Nel ciclo di Krebs il gruppo acetile segue un lungo percorso e vengono ridotti quattro accettori di elettroni 3 NAD e 1 FP e si forma un'altra molecola di ATP.

Lo stadio finale è dato dalla fosforilazione ossidativa, che coinvolgendo una serie di trasportatori ed enzimi legati alla membrana interna del mitocondrio, instaura un trasporto di quegli elettroni, ad elevato livello energetico, accettati dal NAD e dal FAD nel corso del ciclo di Krebs. Passando via via ad un livello energetico più basso per trasferirsi all'ossigeno, si formano molecole di ATP dall'ADP + P.

La resa totale è di 38 ATP (figura 4.17):

GLICOGENOLISI

Riteniamo opportuno illustrare dei processi metabolici che affiancano quelli principali. Sappiamo che il glucosio introdotto nel nostro organismo non può essere contenuto nel flusso ematico se non in misura determinata (indice glicemico).

Il glucosio in eccesso viene inviato al fegato (come vedremo illustrando le attività anaboliche) e trasformato in materiale energetico di riserva sotto forma di glicogeno.

La glicogenolisi è quel processo che degradando le molecole di glicogeno lo riporta a glucosio.

Quando la concentrazione di glucosio nel sangue è inferiore ad una certa soglia, si attiva un ormone prodotto dalle cellule del pancreas che è iperglicemizzante: il *glucagone*.

Il glucagone agisce a livello epatico avviando una serie di eventi biochimici che portano alla liberazione di glucosio nel sangue.

Azione: sotto lo stimolo ormonale viene attivata una proteina chinasi che è capace di legare un gruppo fosfato sui residui di serina dell'enzima attivandolo.

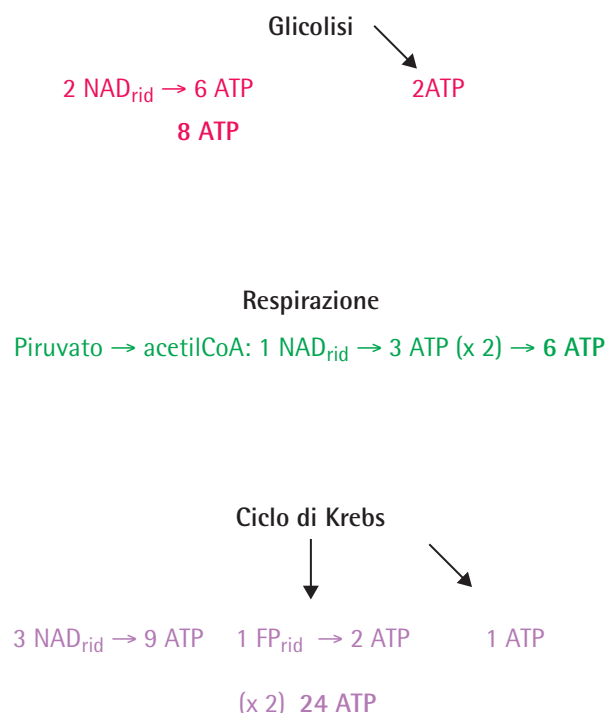


FIGURA 4.17

L'enzima principale della glicogenolisi è: *glicogeno fosfatasi*.

Quest'enzima è attivo nella forma fosforilata detta "a", mentre nella forma "b" con la rimozione dei gruppi fosfato dai residui di serina diventa inattivo.

Le unità di glucosio rimosse dal glicogeno dalla glicogenofosforilasi si trovano così in un primo momento sotto forma di glucosio-1-fosfato, e con l'azione successiva della fosfoglucomutasi vengono convertite in glucosio-6-fosfato.

Lo stesso compito che svolge il glucagone lo assolve l'adrenalina che però non agisce a livello epatico ma a livello muscolare.

CORPI CHETONICI

Quando si ha un eccesso di acetilCoA il fegato sintetizza tre composti che si trovano nel sangue in piccole quantità e vengono chiamati corpi chetonici.

Essi sono: *acetone* – *acido aceto acetico* – *acido beta-idrossibutirrico*.

Lo squilibrio nel sangue di corpi chetonici è di notevole rilevanza in eventi fisiologici e patologici.

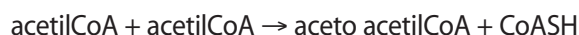
I corpi chetonici possono accumularsi, ad esempio durante il digiuno o in caso di diabete mellito, e questo accumulo è definito *chetosi*. Infatti, in caso di digiuno prolungato, la gluconeogenesi, di cui parleremo trattando gli eventi anabolici, porta alla sottrazione di intermedi al ciclo di Krebs indirizzando l'acetilCoA verso la produzione di corpi chetonici.

Nel diabete mellito (non trattato) dovuto ad insufficienza di insulina, o a mal funzionamento dei recettori per l'insulina stessa, i tessuti non sono in grado di internalizzare e usare il glucosio presente nel san-

gue. Di conseguenza non viene prodotto il malonilCoA e la carnitina aciltransferasi non viene inibita.

LE FASI DELLA CHETOGENESI

Quando i livelli di ossalacetato sono bassi e ciò inibisce la formazione del citrato da parte della citrato-sintasi, 2 moli di acetilCoA possono andare incontro alla sintesi di acetoacetilCoA con liberazione di un CoASH:



Se poi al prodotto ottenuto si aggiunge un'altra molecola di acetilCoA con l'intervento dell'HMG-CoAsintetasi si ha la formazione di HMG-CoA che è il nome abbreviato del:



L'HMG se sintetizzato nel citosol è uno dei primi intermedi del colesterolo, se si trova nei mitocondri, va incontro a lisi e libera acetoacetato e acetilCoA.

L'acetoacetato può subire un'ulteriore riduzione a beta-idrossi-butirrato oppure, se è decarbossilato, diventare acetone.

L'HMGCoAsintetasi è particolarmente presente nel fegato, per cui è lì che avviene la chetogenesi anche se i corpi chetonici vengono in seguito distribuiti ai tessuti dove, se in piccole dosi, possono essere riconvertiti in acetilCoA, specie quando il glucosio disponibile è scarso, e soprattutto quando aumenta la richiesta di organi delicatissimi come il cervello e il cuore.

Capitolo 5

LE TAPPE DEL METABOLISMO UMANO ANABOLISMO

Introduzione

Gluconeogenesi

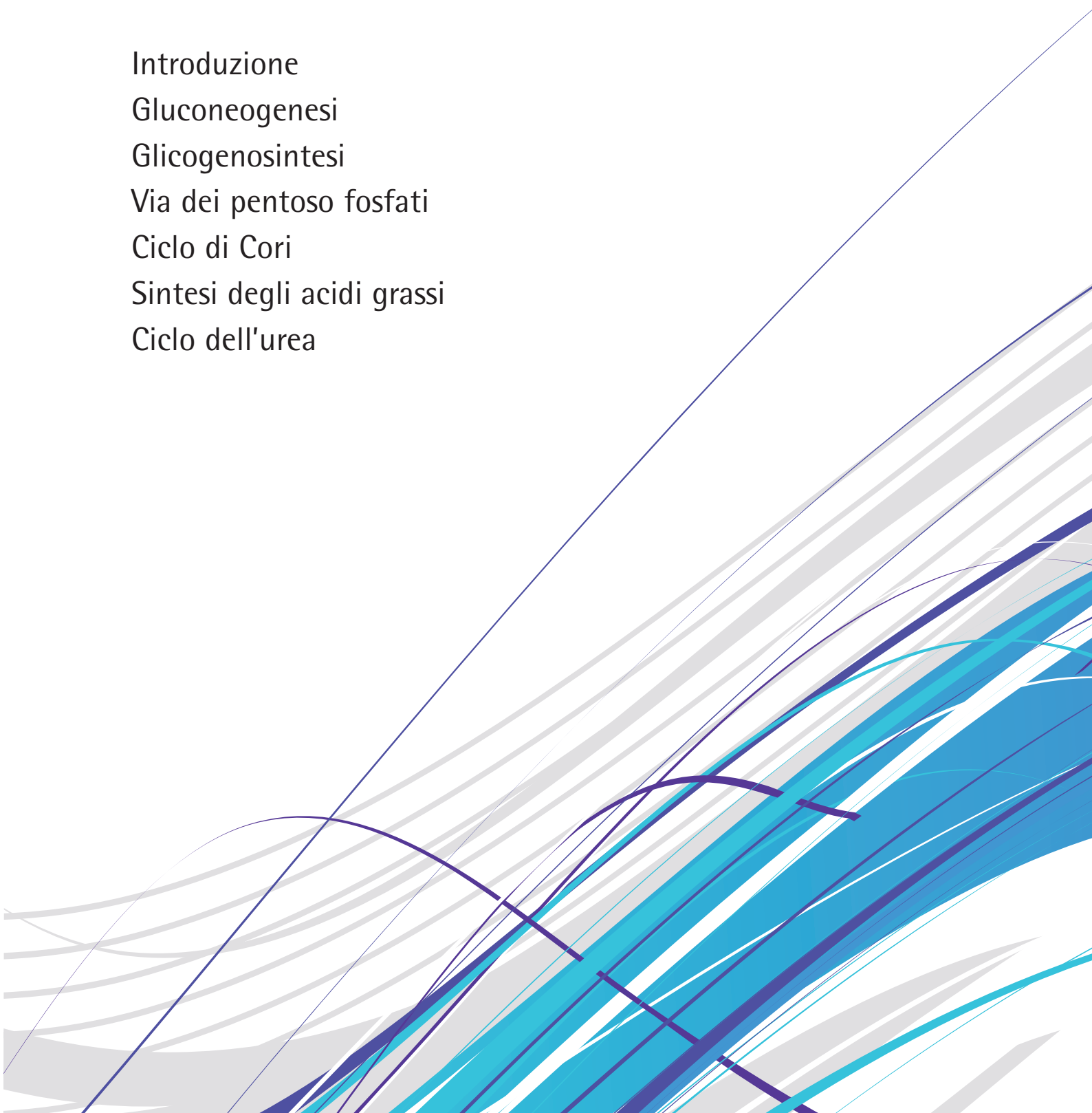
Glicogenosintesi

Via dei pentoso fosfati

Ciclo di Cori

Sintesi degli acidi grassi

Ciclo dell'urea



I INTRODUZIONE

Abbiamo visto che attraverso i processi catabolici, da ogni mole di glucosio (180 gr) si liberano 686 Kcal delle quali quasi il 40% sono catturate nei legami altamente energetici delle molecole di ATP.

Il flusso di energia partito dal sole e immagazzinato nelle cellule organiche è adesso pronto per consentire l'azione e la vita degli organismi viventi.

GLUCONEOGENESI

Questo processo è anche detto neoglucogenesi.

In caso di carenza di glucosio nel flusso ematico, un composto di non glucidico viene convertito in glucosio.

Ma quali sono i substrati non glucidici?

Essi sono:

- » Piruvato.
- » Lattato.
- » Glicerolo.
- » Amminoacidi.

Le tre reazioni irreversibili della glicolisi hanno corrispondenza alle tre reazioni della gluconeogenesi:

- » Formazione di fosfoenolpiruvato a partire dal piruvato. Infatti dal piruvato si ottiene ossalacetato (piruvato carbossilasi), da questo si ottiene malato (malato deidrogenasi), il malato viene

riossidato sino a che si forma il fosfoenolpiruvato (PEP), per mezzo della fosfoenolpiruvato chinasi.

- » Partendo dal fruttosio-1-bisfosfato, per mezzo di una bis-fosfatasi, si ottiene fruttosio-6-fosfato.

- » Si ottiene glucosio a partire da glucosio-6-fosfato.

Il processo di gluconeogenesi consente un costante rifornimento di glucosio necessario affinché il nostro corpo possa svolgere le attività metaboliche in caso di carenza di nutrienti.

Il glucagone svolge la sua attività stimolando dei recettori bersaglio presenti sugli epatociti e sugli adipociti. Nel fegato avviene la gluconeogenesi, negli adipociti viene invece stimolata la lipasi, che è poi l'enzima che scinde i trigliceridi in acidi grassi e glicerolo.

GLICOGENOSINTESI

Avviene nel citoplasma delle cellule del fegato e dei muscoli e consiste nella conversione di glucosio in glicogeno.

Il glicogeno è una molecola molto ramificata, e nella sua costruzione intervengono due enzimi: glicogeno sintasi, che assicura alla molecola la sua linearità, e la glicosil-transferasi, che è preposta alla formazione delle ramificazioni.

Abbiamo quindi una prima forma di glicogeno lineare che poi viene modificato da un enzima ramificante.

La glicogeno sintasi interviene legando una molecola di glucosio all'estremità della catena di glicogeno allungandola via via. Affinché ciò avvenga il glucosio si lega ad un nucleotide formando uridina difosfoglucosio o UDPG, e questa reazione è controllata dall'insulina che ha il compito, come sappiamo, di controllare la concentrazione ematica di glucosio.

Il glucosio del fegato viene convertito dalla glucochinasi in glucosio-6-fosfato e lo stesso avviene nei muscoli ad opera della esochinasi.

Il glucosio-6-fosfato viene convertito dalla fosfoglucomutasi in glucosio-1-fosfato, il cui gruppo fosfato

successivamente reagisce con l'ATP o con un altro trifosfato, e grazie all'UDP-glucosio-pirofosforilasi si giunge alla formazione di UDPG.

Per consentire alla glicogeno sintasi la formazione di una catena di glicogeno è necessario che vi sia un punto specifico di partenza che è la glicogenina, proteina che è capace di legare le prime quattro unità di glucosio e una volta costituitosi il tratto iniziale interviene poi la glicogeno sintasi che prosegue il lavoro.

Da notare che le nuove unità di glucosio vengono aggiunte sempre sulle catene non ramificate, per creare poi le ramificazioni interviene la glicosil transferasi.

La glicogeno sintasi può essere attivata o inattivata, nel primo caso si ha una defosforilazione dei suoi residui di serina ad opera di una fosfoproteina fosfatasi; nel secondo caso si ha la fosforilazione degli stessi residui da parte di una proteina chinasi.

Il glucagone regola la sintesi del glicogeno attivando la fosforilasi chinasi, che a sua volta attiva la glicogeno fosforilasi e inibisce la glicogeno sintasi, mentre l'insulina opera esattamente all'opposto.

VIA DEI PENTOSO FOSFATI

Questo processo metabolico è parallelo alla glicolisi ed è in grado di generare NADPH e zuccheri pentosi.

Il processo ha due fasi ossidative e consiste nella generazione di due molecole di NADPH e di una di ribulosio-5-P.

Non è opportuno addentrarci in questo lavoro nell'esaminare le varie tappe, ma giova ricordare che le funzioni primarie nella via dei pentoso fosfati sono:

- » La generazione di equivalenti riducenti, sotto forma di NADPH per la biosintesi riduttiva all'interno della cellula.

- » Rifornire la cellula di ribosio-5-fosfato per la sintesi di nucleotidi e acidi nucleici.

Tutti gli zuccheri pentosi possono essere metabolizzati attraverso questa via metabolica e gli scheletri carboniosi dei carboidrati possono essere convertiti in intermedi glicolitici o gluconeogenici.

Questa via metabolica, localizzata nel citoplasma, è una delle tre vie principali attraverso le quali l'organismo crea molecole tramite il potere riducente, con una produzione di NADPH pari al 60% dell'intera produzione umana.

La via dei pentoso fosfati assolve poi alla delicata funzione di prevenire lo stress ossidativo.

CICLO DI CORI

Prende il nome dai due ricercatori Carl e Gerty Cori. Questo ciclo lega, tramite la circolazione sanguigna, il fegato e i muscoli.

Come sappiamo, durante sforzi molto intensi, la richiesta di ATP è superiore al flusso ossidativo, per cui le fibre muscolari ricorrono alla produzione di lattato, che viene trasportato dalla fibra muscolare stessa al circolo sanguigno e inviato al fegato.

Nel fegato il lattato viene riossidato dalla lattato deidrogenasi e trasformato in piruvato, che, mediante la gluconeogenesi, si ritrasforma in glucosio.

Il glucosio attraverso il flusso ematico ritorna al muscolo dove può essere utilizzato attraverso il pro-

cesso glicolitico o conservato nelle riserve di glicogeno muscolare.

Ricapitolando, se la richiesta energetica è tale da produrre una bassissima concentrazione di ossigeno può bloccarsi la catena respiratoria. Per evitare ciò le cellule hanno creato questo processo alternativo che si innesca ogni volta che la glicolisi rischia di bloccarsi per mancanza di NAD^+ .

Durante l'esercizio muscolare, oltre al lattato, il muscolo immette in circolo alanina con un ritmo centinaia di volte più elevato di quello a riposo. L'alanina serve per trasportare l'azoto amminico al fegato in una forma non tossica.

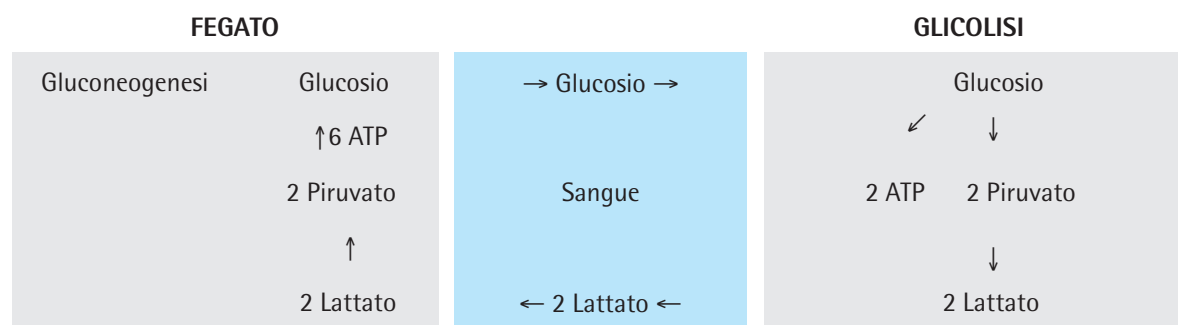


TABELLA 5.1

SINTESI DEGLI ACIDI GRASSI

La sintesi degli acidi grassi è una via metabolica della cellula che, a partire da molecole di acetilCoA genera *acido palmitico*, un acido grasso insaturo a 16 atomi di carbonio.

Abbiamo visto che l'acetilCoA è il principale substrato in ingresso del ciclo di Krebs per produrre ATP attraverso la famosa via del citrato.

Se l'ATP è in quantità abbondante allora l'acetilCoA viene utilizzato per produrre acidi grassi, cioè macro molecole di riserva. Questo processo di sintesi avviene nel citoplasma delle cellule del fegato e del tessuto adiposo, ma poiché l'acetilCoA si trova all'interno del mitocondrio, e non è in grado di attraversare spontaneamente la doppia membrana mitocondriale, la cellula deve attivare prima dei meccanismi in grado di trasportare la molecola all'esterno.

La cellula, poi, deve garantirsi un reclutamento presso il citoplasma di sufficienti molecole di NADH necessarie per la sintesi.

L'uscita dell'acetilCoA è possibile per la sua conversione in acido citrico (navetta del citrato) con l'intervento della citrato sintasi che utilizza, insieme all'acetilCoA, l'ossalacetato. Giunto nel citoplasma l'acido citrico si scinde nuovamente in acetilCoA e ossalacetato.

L'acetilCoA rimane nel citoplasma mentre l'ossalacetato per potere ritornare nel mitocondrio si deve trasformare in malato, poi il malato subisce decarbossilazione ossidativa e diventa, per opera dell'enzima malico piruvato, piruvato, che può attraversare le membrane del mitocondrio ed essere riconvertito in ossalacetato, rilasciando NADPH. Nel citoplasma rimane l'acetilCoA che viene carbossilato (cioè viene aggiunta una molecola di CO_2) dall'acetilCoA carbossilasi, un enzima contenente il cofattore *biotina*.

Questa carbossilazione trasforma l'acetilCoA in malonilCoA con consumo di una molecola di ATP e liberazione di ADP e fosfato inorganico.

Da ricordare che, per ogni molecola di acetilCoA trasportata nel citoplasma, viene prodotta una molecola di NADPH utile per la biosintesi dell'acido grasso. Per produrre palmitato vengono infatti reclutate 14 molecole di NADPH, di cui 8 provengono dal trasporto dell'acetilCoA nel citoplasma e altre 6 provengono dalla via dei *Pentoso-fosfati*.

Giunti alla produzione di malonilCoA ha inizio il processo di biosintesi vero e proprio, che consta dell'aggiunta progressiva di molecole di malonilCoA all'estremità carbossilica.

Questa elongazione ha luogo attraverso reazioni catalizzate dall'acido grasso sintetasi.

A partire da questa molecola, a 16 atomi di carbonio, che è l'acido palmitico, si realizza la produzione di altri acidi grassi.

CONCLUDENDO

Il sistema enzimatico che catalizza la sintesi di acidi grassi saturi da acetilCoA, malonilCoA, NADPH è chiamato, appunto, acido grasso sintetasi, che nei batteri è composto da diversi gruppi polipeptidici, mentre negli organismi superiori consta di una sola macromolecola.

La sintesi degli acidi grassi non è l'inverso della loro degradazione (beta-ossidazione), infatti avviene nel citoplasma e non nel mitocondrio e i suoi coenzimi sono ACP (acyl carrier protein), mentre per l'altra gli intermedi di A, e infine nella beta ossidazione operano NAD^+ e FAD, per la sintesi degli acidi grassi NADPH.

LA DEGRADAZIONE DEGLI AMMINOACIDI

Gli amminoacidi sono un importante riserva energetica, dopo i carboidrati e i lipidi.

Per essere utilizzati è necessario che siano degradati, e ciò può avvenire o durante la sintesi proteica, dove alcuni amminoacidi sono inutilizzati, o quando, a causa di una dieta ricca di proteine, gli amminoacidi si trovano in eccesso nel corpo, ed infine, quando per digiuno forzato, diete errate, etc., i carboidrati e i lipidi non sono presenti in quantità sufficiente nell'organismo.

Noi sappiamo che un amminoacido è costituito da uno scheletro carbonioso a cui si aggiunge un gruppo amminico NH_2 .

Il processo di degradazione parte proprio dalla separazione di queste due componenti grazie alle transaminasi.

Il gruppo amminico, essendo tossico, viene neutralizzato dall' α -chetoglutarato che si unisce ad NH_3 diventando acido glutammico, il resto dell'amminoacido viene utilizzato come forma energetica (α -chetoacido).

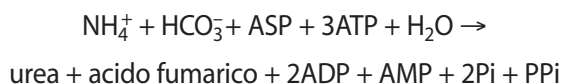
L'acido glutammico che ha catturato l' NH_3 rientra all'interno dei mitocondri e l'enzima α -chetoglutarato deidrogenasi stacca il gruppo amminico, che, condensato con CO_2 , (carbamilsolfo) entra nel *ciclo dell'urea*.

CICLO DELL'UREA

Il ciclo dell'urea ha lo scopo di ridurre la concentrazione di ammoniaca nei liquidi biologici in particolare nel sangue degli organismi superiori.

L'ammoniaca proviene dal catabolismo degli amminoacidi e, oltre una certa concentrazione, è tossica.

La reazione è:



Si parte dalla reazione tra ammoniaca e acido carbonico per avere urea, sino ad ottenere carbamilfosfato e dispendio di 2 ATP (carbamilfosfato sintetasi).

Il carbamilfosfato condensato con una molecola di ornitina da citrullina (enzima ornitina transcarbamilasi), che esce dal mitocondrio si condensa con una molecola di aspartato, ad opera dell'argininosuccinato sintetasi, formando argininosuccinato.

A questo punto, l'argininosuccinato viene scisso in arginina, amminoacido essenziale in età adulta, e fumarato, che viene indirizzato nel ciclo di Krebs, dove sappiamo è un intermedio metabolico per la formazione di ossalacetato.

Infine l'arginina è trasformata in ornitina e urea, attraverso l'argininaliasi e, mentre l'ornitina può essere utilizzata per un altro ciclo, l'urea viene trasportata dal flusso ematico ai reni.

LA SINTESI PROTEICA

La sintesi proteica, importantissima attività anabolica, presenta, dal punto di vista espositivo, una notevole difficoltà.

La sua comprensione presuppone la conoscenza di nozioni di genetica senza le quali tutto l'argomento risulterebbe di difficile lettura.

Le proteine assolvono parecchie funzioni, sia di natura strutturale che energetica, e sono onnipresenti in tutti gli organismi viventi.

Nei muscoli, nel sangue, nel cervello, nello smalto dei denti abbiamo vari tipi di proteine. Numerosi ormoni, ad esempio l'insulina secreta dal pancreas e l'ACTH secreta dall'ipofisi, sono di natura proteica.

I capelli, la pelle, le unghie, le piume, le corna degli animali sono in gran parte costituiti da proteine e anche i virus sono un insieme di proteine e acidi nucleici.

Un tipo altamente specializzato di proteine è quello degli enzimi capaci di innescare reazioni chimiche fondamentali per i processi biologici.

L'olandese Mulder, che per primo usò la parola proteina (dal greco protos), cercò di esprimere con tale termine il carattere primordiale e fondamentale delle proteine nella costituzione di un organismo vivente.

Le proteine sono costituite da venti elementi universali, gli amminoacidi, e hanno come caratteristica una molecola molto più grossa di quella di altre sostanze. Ad esempio, uno zucchero che contiene 12 atomi di carbonio, 22 atomi di idrogeno, 11 atomi di ossigeno ha peso molecolare 342; la caseina del latte, che non ha la molecola più grossa tra le proteine, ha 6000 atomi e peso molecolare 42.000.

Il volume molecolare influenza molto il comportamento di una proteina così come la sequenza degli amminoacidi che la costituiscono.

Composte da carbonio, idrogeno, ossigeno, azoto, gli amminoacidi sono i mattoni con i quali si costruiscono le impalcature proteiche e queste impalcature, con l'ausilio di altre sostanze sono la base costitutiva di ogni essere vivente.

Ma c'è un primo problema!

L'organismo umano non è capace di fabbricare gli amminoacidi e li deve assumere dai vegetali e dagli animali con la nutrizione.

Attraverso i processi digestivi le proteine vengono demolite e gli amminoacidi che le costituiscono, un po' come i mattoni di una vecchia costruzione abbattuta, possono essere riutilizzati.

Ma c'è un secondo problema!

Ogni individuo possiede proteine specifiche, perché specifico è il suo progetto costruttivo, proprio come lo sono le sue impronte digitali.

Solo i gemelli omozigoti che hanno lo stesso progetto hanno le stesse specifiche proteine.

Gli amminoacidi ricavati dalla digestione vengono portati dal sangue alle cellule che, sulla base di un progetto ben definito, sintetizzeranno specifiche proteine per uno specifico organismo.

LA FABBRICA

Come in una grande fabbrica, che ha un centro direzionale e un luogo di produzione, assemblaggio e scarto dei prodotti finiti, la cellula ha nel nucleo il centro direzionale e nel citoplasma il luogo di produzione.

Sia il nucleo che il citoplasma hanno delle membrane che controllano le uscite e le entrate dei materiali.

Il nucleo si comporta in maniera diversa secondo i momenti della vita cellulare. In alcuni momenti le sue principali funzioni sono due. La prima funzione è quella di fornire alla sala produzione le corrette informazioni affinché il processo produttivo segua il progetto in suo possesso (informazioni ereditarie). La seconda funzione è quella di controllare attraverso ordini precisi le attività cellulari provvedendo a che le complesse molecole di cui la cellula ha bisogno vengano prodotte nella forma e nel numero necessari ed assemblate correttamente.

Come ogni essere vivente la cellula, oltre a queste funzioni deve assolvere alla funzione più importante: quella riproduttiva.

In determinati periodi della sua vita il nucleo della cellula eucariote si presenta come un corpo pressoché sferico con all'interno un ammasso di materiale filiforme, simile ad un gomitoletto detto *cromatina*, e una o più sferette dette nucleoli (ove vengono prodotti i principali componenti dei ribosomi).

Ad un certo punto l'aspetto del nucleo cambia, il materiale filamentoso si condensa dando origine a particolari strutture, dette cromosomi, che al microscopio ottico appaiono come dei bastoncelli. Osservando questi bastoncelli al microscopio elettronico si nota che ogni cromosoma è costituito da due parti uguali i *cromatidi* tenuti insieme da una zona di contatto che può essere al centro o agli estremi.

La divisione cellulare avviene negli eucarioti grazie a due processi paralleli: mitosi e citodieresi. Nel corso della mitosi la membrana nucleare va in disfacimento, i cromatidi si separano e ciascuna delle cellule

figlie riceve un corredo completo di cromosomi. La citodieresi inizia mentre è ancora in corso l'ultima fase della mitosi (telofase), il citoplasma non si divide con la stessa precisione ma alla fine le cellule figlie hanno un completo assortimento di strutture citoplasmatiche.

Queste brevi note ci hanno fatto capire che i progetti ereditari sono scritti nei cromosomi e, a questo punto, vediamo di cosa sono fatti i cromosomi.

Da quando Morgan ha dimostrato il ruolo dei cromosomi nel meccanismo dell'eredità biologica, molta strada è stata compiuta dai biologi nello studio sulla conoscenza di queste strutture.

Sappiamo che il loro numero varia da specie a specie, ma è sempre multiplo di due e in tutte le cellule di un organismo sono riunite in coppie, tranne in quelle germinali: l'uovo e lo spermio.

I cromosomi sono costituiti da acido nucleico, avvolti ad elica e suddivisi in particelle a cui è stato dato il nome di geni. Proprio in questi geni ci sono codificati, come nelle varie parti di un grande progetto costruttivo, le fasi e i processi di "lavorazione" che si trasmettono da madre a figlia e rendono possibile l'attuazione del progetto stesso.

L'acido nucleico è il DNA o acido desossiribonucleico la cui struttura fu scoperta da Watson e Crick nel 1953.

Questi due scienziati dimostrarono che la struttura del DNA è molto particolare: una specie di scala a chiocciola che, come ogni scala, dispone di montanti e gradini. La particolarità sta nel fatto che questa scala, se tagliata nel senso della lunghezza, è capace di formare, per ogni sua parte, il corrispettivo di scala mancante.

Per spiegare questo fatto addentriamoci nella struttura intima della scala.

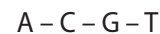
Se osserviamo bene una delle due metà noteremo che essa non è altro che una lunga catena di nucleotidi.

Prendiamo un tratto di scala comprendente un mezzo gradino e il corrispondente tratto del montante che lo sostiene e avremo un nucleotide. Il mezzo gradino è una base azotata e il corrispondente montante è formato da una molecola di fosfato unita ad una molecola di zucchero che, nel caso del DNA è il desossiribosio, mentre, vedremo in seguito, nell'RNA è il ribosio.



FIGURA 5.1 Molecola di DNA.

Lungo tutto i montanti delle mezze scale le molecole di zucchero e di fosfato si ripetono continuamente, sono cioè sempre le stesse, ma le basi, cioè i mezzi gradini, sono di quattro tipi diversi: adenina, citosina, guanina, timina comunemente denominate con le loro iniziali:



Le basi azotate appartengono al gruppo delle pirimidine (citosina, timina, uracile) o al gruppo delle purine (adenina e guanina).

Le pirimidine hanno molecola a 4 atomi di carbonio e 2 di azoto ai vertici di un esagono, le purine, oltre che l'anello pirimidinico hanno un altro anello laterale con 1 atomo di carbonio e 2 di azoto.

Le molecole di DNA si fessurano per tutta la loro lunghezza (o in parte) dando origine a due unità complementari che, per così dire, ricordano com'era costituita l'altra metà e la riformano.

Ogni base azotata né richiama un'altra per legarsi ad essa (legami idrogeno) e, come nelle serrature che possono essere aperte da un determinato tipo di chiave, avremo che A si può legare solo con T e G si può legare solo con C e solo quando ogni mezzo gradino recupererà il suo legittimo "dirimpettaio" la nuova scala sarà completa e sarà identica a quella della cellula madre.

Oltre al DNA, anche gli RNA sono acidi nucleici, eteropolimeri ad elevatissimo peso molecolare, costituiti da fosfato (H_3PO_4) e da un altro tipo di zucchero il ribosio, ed ancora dalle quattro basi azotate con l'uracile che prende il posto della timina.

L'attività del nucleo è attuata dal DNA che in brevi periodi si duplica secondo il processo che abbiamo illustrato sinteticamente e in lunghi periodi sinte-

A	C	G	U
AA	CA	GA	UA
AC	CC	GC	UC
AG	CG	GG	UG
AU	CU	GU	UU

TABELLA 5.2

tizza RNA nelle sue varie forme, RNA messaggero e RNA ribosomiale che, trasferendosi in massima parte nel citoplasma, serviranno nella sintesi proteica.

LA SALA DI PRODUZIONE

Per molto tempo il grande dilemma che ha assillato gli studiosi è stato quello di capire come gli ordini del centro direzionale vengano inviati in sala assemblaggio e come questi ordini vengano recepiti. Ma, ancor più, come solo 4 basi azotate possano presiedere alla produzione di tante varietà organiche attraverso la sintesi di proteine ed enzimi utilizzando 20 amminoacidi soltanto.

Crik e Watson fornirono la chiave per capire l'enigma, formulando una teoria, che si rivelò esatta, in grado di aprire la strada della comprensione di tutto il processo.

Le 4 basi A, C, G, T sono come quattro lettere di un alfabeto, ne bastano tre (triplette) per costruire una parola, più triplette, cioè più parole, possono formare una frase. Dunque, tre nucleotidi (tre basi o tre mezzi gradini con i pezzi di montanti corrispondenti) formano la base di un discorso, più o meno lungo, fatto di frasi del tipo ATG o GTC. Con quattro lettere utilizzate a gruppi di tre è possibile formulare 64

parole e poiché le parole possono ripetersi all'infinito ricombinandosi tra loro, il numero di frasi che si può ottenere è incalcolabile.

A questo punto sorge una domanda: perché 64 parole dato che gli amminoacidi sono 20 soltanto? Facciamo un semplice calcolo matematico.

Se gli amminoacidi fossero di quattro tipi ciascuno dei quattro nucleotidi corrisponderebbe ad un dato aminoacido e tutto sarebbe semplice. Se invece usassimo delle coppie, certamente si avrebbero più combinazioni ma non andremmo oltre le sedici, infatti (tabella 5.2).

Ma gli amminoacidi sono 20 ed è quindi necessario ricorrere alle triplette per codificarli.

Con il sistema delle triplette avremo 64 combinazioni e poiché tanta abbondanza è inevitabile, alcuni amminoacidi sono codificati da più triplette e, inoltre, qualche tripletta addirittura non avrà nessun senso, cioè non corrisponderà a nessun aminoacido.

Tuttavia anche queste triplette senza senso servono per indicare la fine del processo di traduzione.

Ogni tripletta che ha significato viene detta *codone*, e la successione dei codoni corrisponde alle parole che noi usiamo per scrivere frasi di senso compiuto.

Le triplette che non hanno significato sono:

UAG – UAA – UGA

A	C	G	U
AAU asN	CAU his	GAU asp	UAU tyr
AAC asN	CAC his	GAC asp	UAC tyr
AAG lys	CAG gIN	GAG glu	UAG –
AAA lys	CAA gIN	GAA glu	UAA –
ACU thr	CCU pro	GCU ala	UCU ser
ACC thr	CCC pro	GCC ala	UCC ser
ACG thr	CCG pro	GCG ala	UCG ser
ACA thr	CCA pro	GCA ala	UCA ser
AGU ser	CGU arg	GGU gly	UGU cys
AGC ser	CGC arg	GGC gly	UGC cys
AGG arg	CGG arg	GGG gly	UGG try
AGA arg	CGA arg	GGA gly	UGA –
AUU ile	CUU leu	GUU val	UUU phe
AUC ile	CUC leu	GUC val	UUC phe
AUG met	CUG leu	GUG val	UUG leu
AUA ile	CUA leu	GUA val	UUA leu

TABELLA 5.3 Tabella delle triplette con l'aminoacido corrispondente.

LEGENDA: Glicina, Gly; Tirosina, Tyr; Fenilalanina, Phe; Alanina, Ala; Treonina, Thr; Triptofano, Try; Valina, Val; Lisina, Lys; Asparagina, AsN; Leucina, Leu; Arginina, Arg; Ac. Aspartico, Asp; Isoleucina, Ile; Istidina, His; Glutamina, GIN; Prolina, Pro; Cisteina, Cys; Ac. Glutammico, Glu; Serina, Ser; Metionina, Met

Con il sistema delle triplette il DNA emette degli ordini di fabbricazione in codice, solo che il DNA è nel nucleo e il messaggio deve essere trasmesso in sala di produzione, il citoplasma. Abbiamo visto che il DNA fabbrica acidi ribonucleici, ed è appunto uno di questi acidi che è incaricato di portare l'ordine: l'RNA messaggero (RNA_m).

L'RNA_m è un acido nucleico che ha solo mezza scala, con l'uracile al posto della timina, e su questo RNA, il DNA opera un processo di *trascrizione* in codice del messaggio che deve essere portato nel citoplasma ai ribosomi.

Il ribosoma è formato da due, per così dire, corpi uniti tra di loro uno molto più grande dell'altro, e l'RNA_m si attacca con la sua estremità al ribosoma scorrendo all'interno dei due corpi come una pellicola che ha per ogni fotogramma una tripletta, e inizia il processo di *traduzione*.

Secondo gli economisti è molto più difficile adattare la produzione alle richieste del mercato che non semplicemente produrre.

In una fabbrica di automobili il ritmo produttivo deve seguire adeguandosi le richieste del mercato e inoltre deve far sì che tutte le fasi produttive siano

coordinate tra loro. Sarebbe inutile infatti che in alcuni reparti le fasi di produzione fossero più avanzate di quelle di altri reparti.

Nella cellula, senza ritardi né ingorghi, si realizzano migliaia di reazioni ed è necessario che tutti gli elementi che partecipano alla sintesi siano coordinati al momento giusto e in quantità adeguata.

Il problema più importante è quello di regolare la produzione aumentandola se aumentano le richieste e viceversa.

Un semplicissimo errore ha conseguenze catastrofiche e così tutto il processo compresa l'azione svolta dal DNA ha alle spalle un sistema regolatore.

Il rapporto tra sostanze trasformate e substrati presenti nella cellula ha un'importanza essenziale, e così l'attività enzimatica è accelerata sino a quando non si raggiunge un rapporto ottimale, quando poi poco più della decima parte del materiale è trasformata l'attività rallenta per non alterare l'equilibrio.

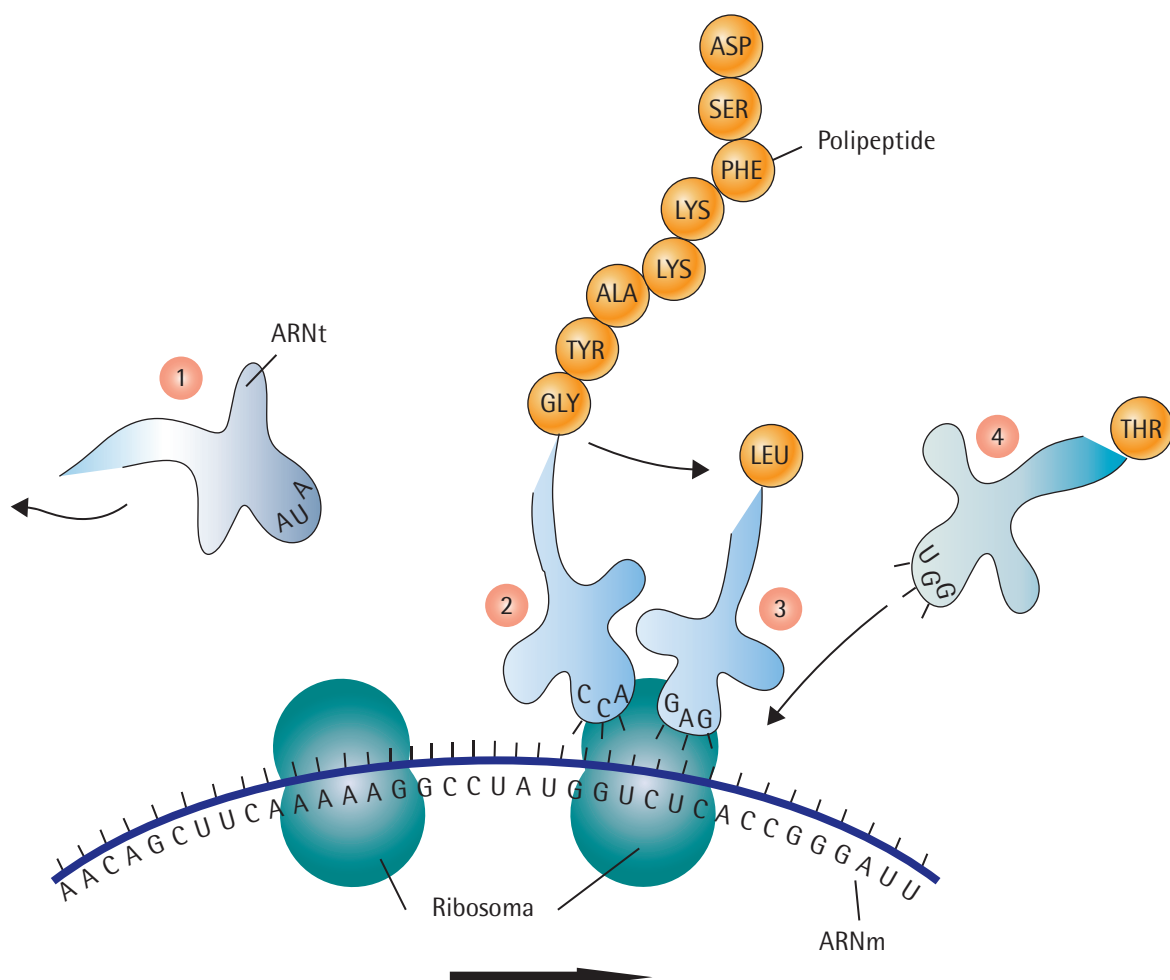


FIGURA 5.2 Sintesi proteica.

I problemi legati alla regolazione sono di estremo interesse sia in campo sportivo (fenomeno della supercompensazione), sia in campo medico e non sono pochi gli studiosi che cominciano a pensare che certe patologie più che ad errori qualitativi sono da attribuire a fenomeni di ipoproduzione o, al contrario, a fenomeni di iperproduzione non più controllata.

Continuando nell'esempio della fabbrica di automobili, una volta che il messaggio è giunto in sala di produzione rimane il problema di prelevare in ordine i vari pezzi che devono essere assemblati dai magazzini.

A questo compito, nella cellula, è preposto un altro acido nucleico l'RNA di trasporto (RNAt).

Poiché l'ordine giunge in codice anche i vari pezzi hanno una sigla in codice che li identifica.

Ogni amminoacido, abbiamo visto, ha una propria sigla di identificazione che è una tripletta e questa sigla deve compararsi con quella scritta nel codice portato dall'RNAm.

Nel citoplasma gli amminoacidi sono presenti liberi, senza un ordine preciso, e in relative grandi quantità.

Come può l'RNAt riconoscerli?

Immaginate venti persone che lavorano nello stesso ufficio e devono raggiungerlo utilizzando come mezzo di trasporto un taxi.

Immaginate che ci siano venti taxi disponibili per ognuno di loro, che hanno esposto sul parabrezza le iniziali in codice di ogni impiegato, allo scopo di rendere il trasporto più semplice e veloce.

Le molecole di RNAt, come i taxi, sono diverse tra di loro perché ognuna può trasportare un solo tipo di amminoacido.

Queste molecole hanno, in genere, una curiosa forma a trifoglio e all'estremità del gambo (coda) si attacca l'amminoacido, con energia fornita da ATP e l'intervento di un enzima specifico (ligasi). Davanti, nella fogliolina centrale, c'è una tripletta di nucleotidi complementare al codone che si chiama appunto anticodone.

Poniamo il caso che un tratto del messaggio dell'RNAm richieda una tale proteina, ad esempio CUC (leucina) quale sarà il taxi che trasporterà la leucina? Sarà quella molecola di RNAt che nella fogliolina centrale presenta come anticodone GAG perché a C corrisponde sempre G ed a U corrisponde solo e solamente A.

Gli amminoacidi trasportati e messi in fila dagli RNAt si legano tra loro grazie all'azione della polimerasi e ogni molecola di RNAt appena scarica il "passeggero" ritorna nello ialoplasma per prelevare un'altra molecola dello stesso amminoacido.

Dopo alcune copie di polipeptidi la molecola di RNAm finisce con l'essere distrutta.

Capitolo 6

L'ENERGIA E L'UOMO

Introduzione

I processi digestivi



I INTRODUZIONE

Il lungo viaggio dal sole fino alla cellula ci ha fatto comprendere come energia e vita siano un binomio inscindibile.

L'esistenza degli organismi viventi dipende dalla continua introduzione di energia che possa sostituire quella spesa nella sua attività giornaliera.

Il metabolismo è la velocità con cui il nostro corpo brucia le calorie per soddisfare i suoi bisogni vitali (metabolismo basale) e quelli che derivano dalle sue varie attività (lavoro, sport, gioco ecc.).

Il *metabolismo basale* è la quantità di energia impiegata in condizioni di neutralità termica da un soggetto sveglio, ma completamente rilassato e a digiuno da almeno 12 ore.

In un organismo sano e con normale vita di relazione circa il 65/75% del dispendio energetico totale serve a mantenere le funzioni vitali, ma la quantità di energia varia tra uomini e donne e varia in base all'età, infatti di norma diminuisce con l'età declinando più velocemente tra i 60 e i 90 anni.

E' stato scientificamente provato però che questo decremento può essere notevolmente rallentato da un sano stile di vita che consiste in un'adeguata attività fisica e una corretta alimentazione.

Il metabolismo basale è influenzato da molti fattori come ad esempio l'innalzamento della temperatura corporea, variazioni della temperatura esterna (quando aumenta si abbassa e viceversa), nutrizione e tipo di dieta, massa magra e massa grassa, attività ormonale, gravidanza e allattamento, stato emotivo, farmaci e droghe.

Il metabolismo basale si esprime come quantità di energia per unità di tempo, si parla quindi di

Kcal/min, Kcal/h, Kcal/h die e, poiché l'energia è lavoro si può anche esprimere in KJ/min/h/die.

Nel nostro corpo non esiste un solo metabolismo perché alcuni tessuti, quali il fegato e il tessuto adiposo, sono in grado di modificare il loro metabolismo, e così anche i muscoli scheletrici che si comportano come veri e propri motori a combustione interna.

I tessuti vitali quali cuore e cervello, invece, mantengono un'attività metabolica costante nel tempo.

Il rapporto tra la massa grassa e quella magra influenza il metabolismo basale.

Questo rapporto ha degli standard acclarati, e poiché la massa grassa è rilevabile attraverso tecniche diverse, la differenza tra questo dato e il peso corporeo complessivo rende possibile conoscere la massa magra.

Innalzare il metabolismo significa in realtà acquisire più massa magra (10 Kg di massa magra innalzano l'M.B. di 200 cal).

Nell'attività aerobica il dispendio energetico aumenta sensibilmente durante la pratica e ciò è compatibile e proporzionale al volume di lavoro svolto, nell'attività anaerobica o durante allenamenti ad alta intensità, i relativi bassi volumi porterebbero ad escludere che questo tipo di pratica possa ridurre la massa grassa.

Si è invece visto che allenamenti ad alta intensità producono un innalzamento del metabolismo che si protrae anche nelle ore successive a quelle strettamente legate all'attività.

A conti fatti, l'aumento della massa muscolare rappresenta la via più facile per dimagrire.

ETÀ	DONNA	UOMO
18-29	$14,7 \times P + 496$	$15,3 \times P + 679$
30-59	$8,7 \times P + 829$	$11,6 \times P + 879$
60-74	$9,2 \times P + 688$	$11,9 \times P + 700$
Oltre 74	$9,8 \times P + 624$	$8,4 \times P + 819$

TABELLA 6.1

Una stima veloce e immediata del metabolismo basale si ottiene moltiplicando il proprio peso corporeo per 21 nelle donne e 23 per gli uomini. Un soggetto di 75 Kg avrà quindi un metabolismo teorico e approssimativo di $75 \times 23 = 1725$ Kcal.

Il termine approssimativo è d'obbligo per il fatto che bisognerebbe conoscere i dati relativi alla massa grassa, cosicché il valore sarà tanto più realistico quanto più il rapporto tra massa grassa e massa magra rispetta l'indice fisiologico, perché la massa grassa non dovrebbe mai eccedere il 15/18% nell'uomo e il 20/22% nella donna.

Ricercando in letteratura ho trovato la seguente tabella per calcolare il metabolismo basale (tabella 6.1).

Il ruolo degli ormoni è molto importante per l'influenza che essi hanno sul metabolismo basale specialmente l'insulina, il glucagone, l'adrenalina, il cortisolo, il GH, gli ormoni tiroidei.

Il fabbisogno calorico quotidiano dipende da tre diversi componenti:

- » Metabolismo basale.
- » Termogenesi degli alimenti (azione dinamico-specifica).
- » Attività fisica.

Possiamo affermare che il metabolismo è un'insieme di processi biochimici ed energetici, che si svolgono all'interno del nostro organismo, con lo scopo di estrarre e utilizzare l'energia racchiusa negli alimenti per destinarla al soddisfacimento delle nostre attività vitali. L'esistenza degli organismi viventi dipende da questo.

L'energia, che processi termonucleari tramutati in luce e innescanti reazioni fisico-chimiche nella materia inorganica è giunta fino a noi, diventa principio di vita.

I PROCESSI DIGESTIVI

Affinché questa energia possa giungere alle nostre cellule è necessario che oltre all'acqua e all'ossigeno tutte le sostanze energetiche siano trasformate in materie prime, che il flusso sanguigno provvederà a trasportare. Questo compito è svolto dall'apparato digerente, un lungo tubo che decorre dalla bocca all'ano, con una serie di stazioni specializzate. La prima di queste stazioni è la bocca, dove speciali ghiandole producono la saliva, un liquido ricco di amilasi capace di operare la scissione dell'amido in zuccheri. Nella bocca vi sono tre paia di ghiandole salivari, parotidi, sottomascellari, sottolinguali e altre più piccole distribuite nella mucosa. L'attività di queste ghiandole è sotto il controllo del sistema nervoso autonomo, basta la presenza del cibo o semplicemente un forte odore per attivarle. Dalla bocca il cibo triturato passa nell'esofago, che è un tubo di circa 25 cm, con muscoli volontari in alto e lisci involontari in basso. Attraverso l'esofago il cibo perviene allo stomaco, un sacco molto elastico che dovrà contenerlo per 2-3 ore. Lo stomaco ha all'interno uno strato di cellule epiteliali che secernono muco, acido cloridrico e pepsinogeno. L'acido cloridrico è fortemente antibatterico e inoltre attiva il pepsinogeno convertendolo in pepsina, un enzima che inizia la scissione delle proteine trasformando le molecole proteiche grosse e insolubili in molecole solubili molto più piccole, dette peptoni.

Nello stomaco dei lattanti la digestione delle proteine viene coadiuvata da un'altro enzima la chimosina o rennina, che provoca la coagulazione del latte.

Le pareti dello stomaco sono costituite da più tuniche sovrapposte e di queste quella muscolare assicura il rimescolamento del cibo con i succhi gastrici

operando attraverso l'azione di tre strati, dei quali il più esterno ha fibre longitudinali, quello intermedio fibre circolari, e quello più interno fibre oblique. Il cibo nello stomaco diviene una massa semiliquida che prende il nome di chimo e questa massa, quando i processi che abbiamo illustrato hanno termine, passando attraverso un'apertura posta nella parte in basso dello stomaco, il piloro, giunge nell'intestino. Lo strato di muco che copre tutta la superficie dello stomaco impedisce che la mucosa si autodigerisca, l'ambiente è comunque fortemente acido e, nel passaggio nell'intestino, si rende necessaria un'azione tendente a ridurre questa acidità. Il controllo dell'attività dello stomaco è affidato alle fibre nervose del vago e a quelle del simpatico del 5° e 8° segmento toracico. Il piloro collega lo stomaco con il primo tratto dell'intestino tenue, il duodeno lungo 25-30 cm. che abbraccia la testa del pancreas ed ha 4 tratti: superiore, discendente, orizzontale e ascendente. Nella parte discendente si riversano la bile e il succo pancreatico che cooperano con le secrezioni della stessa mucosa duodenale (ghiandole di Brunner e di Galeazzi - Lieberkühn). Il succo enterico secreto dalla mucosa duodenale è alcalino e contiene un enzima l'enterochinasi che attiva i proenzimi pancreatici. La mucosa duodenale, stimolata dall'arrivo del chimo, secerne poi altri due ormoni la secretina e la pancreozimina colecistochinina. In questa fase interviene il fegato che secerne la bile che attraverso i vari canali biliari viene convogliata, per mezzo del coledoco, nel duodeno. La bile, sostanza amara, giallastra o giallo-verdastra, è composta in prevalenza di acqua (97%) e contiene in soluzione glicolato e taurolati (sali biliari), i pigmenti bilirubina e biliverdina,

sali minerali e colesterolo. Essa si riversa, tramite il coledoco, nel duodeno sia direttamente sia dopo essere rimasta nella cistifellea e, pur non essendo un succo digestivo vero e proprio non contenendo enzimi, insieme al succo pancreatico, neutralizza l'acidità del chimo proveniente dallo stomaco. Grazie ai sali emulsiona finemente le goccioline di grasso facilitando l'opera della lipasi pancreatica, facilita l'assorbimento intestinale del calcio, svolge un'azione importante nel mantenimento dell'equilibrio batteriologico della flora intestinale. Parimenti importante è l'azione del pancreas che ha doppia funzione. Come ghiandola endocrina produce nelle sue formazioni, denominate isole di Langherhans, insulina e glucagone; mentre come ghiandola esocrina, attraverso gli acini pancreatici, stimolati da meccanismi nervosi e ormonali (secretina e pancreozimina-colecistochinina) riversa il secreto in piccoli canali che sfociano in due doti, il dotto di Wirsung che si unisce al coledoco e il dotto accessorio di Santorini.

Il succo pancreatico, oltre ad essere ricco di ioni bicarbonato che gli consentono con la bile di tamponare l'acidità, contiene diversi enzimi importanti quali il tripsinogeno (che si trasforma in tripsina), l'amilasi e la lipasi che, rispettivamente, attaccano le proteine, i carboidrati e i grassi.

Le cellule del pancreas producono in realtà proenzimi che solo nel duodeno sono attivati per iniziare la loro azione specifica.

Esistono poi due tipi di enzimi alfa e beta, detti *ribo* e *desossiribonucleasi*, che demoliscono DNA ed RNA catalizzando l'idrolisi dei ponti fosfodiesterici presenti in queste macromolecole.

A proposito di proteine, la tripsina catalizza l'idrolisi dei legami peptidici in cui la funzione carbonilica è

fornita da lisina o arginina, invece, se la stessa funzione è fornita da fenilalanina, tirosina, triptofano, opera la chimotripsina.

Nell'intestino si completano i processi digestivi. Il tenue, che è il primo tratto, si divide in duodeno, digiuno, ileo. Così come le piante assorbono le sostanze che sono utili alla loro esistenza attraverso le radici, così l'intestino tenue assorbe le sostanze a noi indispensabili attraverso le sue pareti che, al fine di aumentare la superficie di assorbimento, sono ripiegate a formare i cosiddetti villi. Un centimetro quadrato di parete intestinale è tappezzato da mille villi e un miliardo di microvilli.

I villi intestinali però non sono una struttura semplice, infatti ogni villo ha una rete di capillari sanguigni e un vaso linfatico e così gli amminoacidi, il glucosio, i sali minerali passano attraverso i vasi sanguigni, mentre la maggior parte degli acidi grassi, alcune vitamine insolubili in acqua e il glicerolo passano nel vaso linfatico, solo successivamente affluiscono nel torrente sanguigno.

L'intestino crasso (1,80 m) svolge la funzione di assorbimento dell'acqua dalla massa fluida e convoglia le scorie verso l'esterno. In esso avvengono processi putrefattivi e fermentativi; diviso in cieco, colon e retto contiene una flora batterica che demolisce i residui della digestione e produce vitamina K necessaria per la coagulazione del sangue.

Quando i residui non assorbiti vengono espulsi i processi digestivi hanno svolto la loro opera, le cellule ricevono i nutrienti e li utilizzano, con quei meccanismi che ho avuto la pretesa di spiegare. Adesso l'energia è in noi come la utilizzeremo dipende dalle nostre scelte e dalle circostanze della vita.