

I VIRUS: CARATTERISTICHE GENERALI

A causa delle loro dimensioni estremamente piccole, solo dopo gli anni '30, grazie al microscopio elettronico, è stato possibile essere consapevoli di strutture molecolari estremamente complesse in grado di comportarsi come agenti patogeni: i *virus*.

La struttura di un virus è quella che prevede un acido nucleico al suo interno, DNA o RNA, ma non un misto dei due, ovvero i virus possono essere o a RNA o a DNA (non possono contenere entrambi gli acidi nucleici contemporaneamente).

La porzione che contiene il patrimonio genetico del virus è ricoperta da un *capside* (calotta proteica) che è il rivestimento che protegge l'acido nucleico e che permette anche l'interazione del virus con le strutture che esso infetta, ovvero le strutture cellulari. Infatti sono infatti *agenti patogeni endocellulari*, ovvero infettano un organismo entrando nelle cellule e possono replicarsi solo all'interno di cellule vive, al di fuori delle quali sono quindi "in pericolo" in quanto di fatto sono strutture chimiche fragili.

Per eseguire il suo "*ciclo vitale*" ("vitale" anche se non può essere effettivamente considerato un'entità viva), il virus ha bisogno di cellule vive nelle quali entrare.

Per "*ciclo vitale*" del virus intendiamo la **replicazione e la generazione di virioni**, cioè di strutture virali complete che possono poi infettare altre cellule che vengono prodotte non grazie alla struttura autonoma, ma sfruttando il biochimismo cellulare. Quindi solo una cellula viva che ha un apparato enzimatico , un metabolismo attivo funzionante, vitale , il virus può riprodursi (al di fuori di essa no).I virus sono quindi delle entità al confine tra organismi viventi e reagenti chimici che portano avanti le proprie reazioni grazie agli enzimi della cellula infettata.

CARATTERISTICHE CHE ACCOSTANO I VIRUS AGLI ORGANISMI VIVENTI:

- la possibilità di riprodursi anche se non in modo autonomo, ma in modo assistito dalle cellule che essi infettano;
- la capacità di mutare: è una caratteristica di tipo evolutivo, ovvero la mutazione del genoma di un virus va vista come la possibilità di cambiare, anche in modo casuale, in modo tale da rendere una combinazione genetica più adatta all'ambiente in cui il virus si trova.

Questo mutare casuale del virus è quindi in fin dei conti una via evolutiva del virus stesso che attraverso generazioni virali che si sono riprodotte può portare avanti un vero e proprio percorso di selezione naturale in cui, i virus mutati meno adatti all'ambiente, ovvero quelli che riescono a penetrare meno in cellule ospiti e meno resistenti all'ambiente, soccombono, cioè non riescono ad avere le caratteristiche giuste per essere replicati. Al contrario i virus che mutano in modo efficace sono quelli che fanno un salto evolutivo e possono avere più chance di replicazione.

Un esempio attuale è rappresentato dal covid-19, il quale virus si pensa che abbia subito una mutazione che ha permesso al virus di evolversi arrivando ad infettare le

cellule umane, dopo aver infettato il pangolino o pipistrello (ultimo ospite prima del salto di specie).

CARATTERISTICHE DEI VIRUS COME ORGANISMI NON VIVENTI:

- non sono costituiti da cellule (ovvero non sono delimitati da una membrana), non hanno citoplasma e non hanno un sistema metabolico
- non conducono metabolismo autonomo e devono replicarsi utilizzando il macchinario metabolico della cellula ospite, per questo essi sono **parassiti endocellulari obbligati** ovvero che obbligatoriamente per poter essere replicati devono sfruttare la penetrazione in una cellula ospite e il macchinario enzimatico della cellula ospite;
- non percepiscono stimoli ambientali e non rispondono ad essi, quindi non c'è un dialogo tra ambiente e virus e l'evoluzione di cui essi sono capaci non è condizionata dall'ambiente.

Tutto ciò che questi patogeni possono fare è un gioco di grandi numeri di virus replicati che sono pronti alla variabilità del genoma e quindi con queste casuali ,piccole o grandi mutazioni nel corso delle generazioni si hanno delle generazioni di virus più o meno resistenti.

Quando i virus vengono replicati possono subire delle mutazioni puntiformi (per difetto dei meccanismi di riproduzione);tuttavia anche infettando delle cellule ospiti possono ricombinarsi, e i nuovi virioni che escono dalla cellula non sono identici, ma può capitare che ci sia un rimescolamento interno del genoma.

Al di fuori di una cellula i virus sono *inerti e inattivi*, praticamente sono composti chimici.

STRUTTURA DEI VIRUS:

Il capside che riveste il core di acido nucleico del virus è costituito da glicoproteine che servono a riconoscere le cellule bersaglio. Le glicoproteine sono proteine glicosilate, ovvero addizionate di una catena polisaccaridica. Queste glicoproteine non sono solo una protezione, ma sono uno strumento per eseguire l'ancoraggio alla cellula ospite che riescono a infettare. I virus riescono ad infettare una certa cellula ospite solo se riesce ad ancorarsi (per il covid ad esempio la proteina ACE), se manca l'ancoraggio il virus non penetra.

Perchè alcuni virus infettano solo le vie aeree e non l'intestino? Questo perché c'è una specificità tessutale di infezione proprio a seconda della proteina di ancoraggio situata nel capside.

Il capside a sua volta può essere avvolto da un rivestimento lipoproteico: **il pericapside** (in inglese envelope). Il pericapside non è altro che un brandello della cellula infettata che si porta via uscendo dalla cellula stessa, (virus envelope). Le *glicoproteine del virus* sono il *ligando*, mentre i *recettori* sono le altre *glicoproteine* presenti sulla *cellula ospite*.

Ci sono diversi tipi di classificazione di virus, ad esempio a seconda del tipo di acido nucleico ovvero virus a DNA o virus a RNA.

Un'altra classificazione fa riferimento all'organizzazione strutturale del virus, per esempio quella a *elica* come quella del virus del mosaico del tabacco oppure altri virus hanno una *struttura poliedrica* e sono rivestiti da envelope come quello dell'HIV.

I virus si possono poi distinguere in base all'organismo nel quale si riproducono, in:

- **batteriofagi** (o fagi), che hanno una tipica struttura binaria la quale consta di una *testa* dove viene conservato l'acido nucleico a DNA e una *coda* dove il DNA può passare durante l'infezione; il batteriofago si appoggia con questa sorta di zampe e grazie agli enzimi litici presenti nella piastra basale della coda, la parete batterica viene perforata e il DNA passa dalla testa del batteriofago attraverso un canale fin dentro la cellula batterica;
- **virus vegetali**, che infettano le cellule delle piante (come il virus del mosaico del tabacco);
- **virus animali**, che infettano le cellule animali (come *Herpes virus* che provoca la varicella).

Un'altra importante classificazione è classificare il virus in base alla patologia che provoca: ad esempio l'HIV è il virus dell'immunodeficienza umana, Il SARS per esempio è un virus che provoca una sindrome respiratoria acuta.

Abbiamo quindi virus capaci di infettare specie diverse e questa capacità infettante dipende dalla **capacità di ancoraggio**. Le glicoproteine sulle cellule animali non vengono trovate sulla superficie delle cellule vegetali che possono essere invece ancorate da virus vegetali.

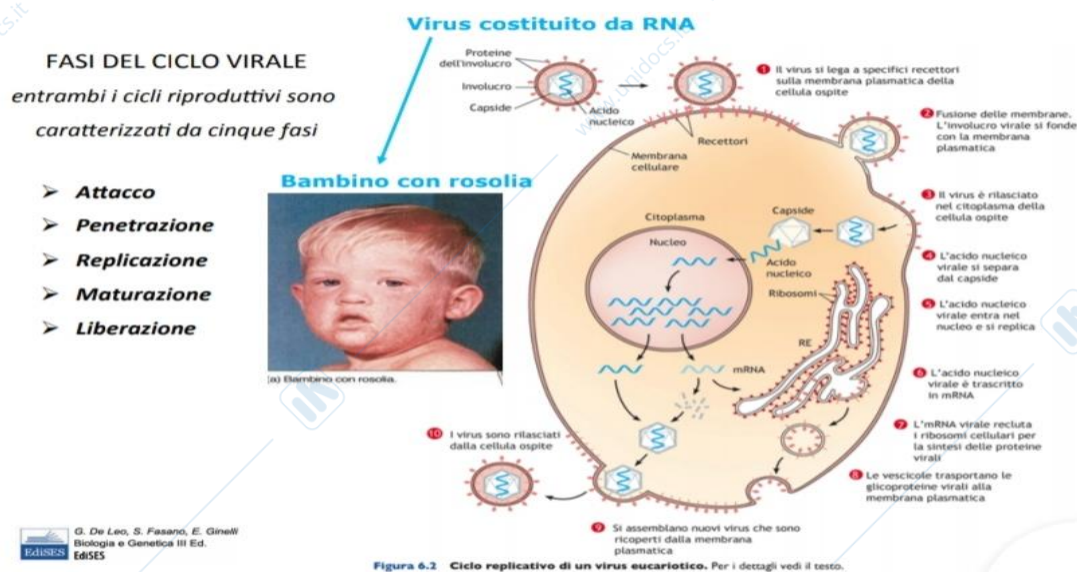
MECCANISMI DI RIPRODUZIONE DEI VIRUS:

Analizziamo come i batteriofagi possono infettare cellule batteriche e consideriamo due cicli possibili e che hanno esiti diversi:

- 1) **ciclo litico**, porta alla lisi della cellula; il DNA penetra nella cellula attraverso la struttura binaria e a questo segue una reazione della cellula che disasta il macchinario enzimatico, infatti il genoma virale che viene iniettato ha come effetto non solo di distogliere l'attività enzimatica replicativa, ma anche quello di digerire il DNA della cellula batterica che è destinata a morire per questo effetto; tuttavia prima di morire lavorerà per il virus che lo ha infettato e nel giro di 15 minuti al massimo il DNA virale viene replicato in quantità molto elevate e, nell'arco di pochi minuti, la cellula provvede non solo a replicare il genoma virale, ma anche a sintetizzare tutte le proteine necessarie per l'assemblaggio dei *nuovi virioni* in modo tale che prima della lisi della cellula si avrà l'assemblaggio di tutti i virioni capaci a loro volta di infettare altre cellule; (il ciclo litico quasi dopo mezz'ora dall'infezione della cellula batterica porta alla lisi della cellula infettata);

- 2) il **ciclo lisogeno** è invece un ciclo che genera lisi che pre-constituisce le condizioni per una lisi futura, ma non immediata; il genoma virale viene infettato, non muore, ed ha la possibilità di replicarsi, e replicandosi replica all'interno del suo genoma anche il DNA virale portando ad una moltiplicazione dell'informazione virale che in certe condizioni particolari ambientali può prendere il sopravvento e distaccarsi dal genoma batterico che la include ed essere replicata entrando in un ciclo litico (l'esito di un ciclo lisogeno è un ciclo litico).

Le fasi del ciclo virale dei virus che infettano una cellula animale possono essere rappresentate come in figura (qui si considera per esempio un virus a RNA come la rosolia).



Dall'interazione della glicoproteina del virus e un recettore della cellula animale si permette questo attacco che è la tappa imprescindibile perché poi avvenga la penetrazione. La penetrazione prevede per esempio (figura) la fusione del pericapside (envelope) con la membrana; è un modo in cui il capsid viene liberato all'interno lasciando l'envelope legato alla membrana. Il capsid all'interno della cellula viene degradato e l'esito finale è che il genoma esce dal capsid e l'acido nucleico virale verrà poi replicato grazie al macchinario biologico della cellula infettata. Vengono prodotte quindi molte copie del genoma virale e anche molte copie dell' mRNA virale che codifica per proteine virali.

Queste proteine hanno 2 destinazioni:

- una serve per ricostituire il capsid;
- un altro set di proteine segue il percorso classico di maturazione delle proteine cellulari attraverso il RER e poi il Golgi per formare delle vescicole che poi si fondono con la membrana plasmatica e questo allo scopo di predisporre l'envelope che ricoprirà il capsid quando il virione confezionato con le sue

nuove glicoproteine spingerà la membrana plasmatica strappando quel brandello di membrana che ricoprirà il virione con un envelope che non è soltanto un pezzo di membrana di cellula infettata ma è corredato di quelle proteine virali fondamentali per l'ingresso dei nuovi virioni in altre cellule che possono essere infettate.

Quindi l'informazione genetica del virus contiene anche le armi di penetrazione dell'infezione. Il virus non si ricopre solo della membrana della cellula infettata, ma viene trasformata grazie all'infezione virale e arricchita grazie alle proteine virali.

LATENZA:

Adesso aggiungiamo informazioni riguardanti la latenza che riguarda alcuni tipi di virus (sia a DNA che a RNA).

La **latenza** è il periodo in cui il genoma virale si integra con il genoma della cellula infettata e rimane custodito nella cellula infettata e può anche non subito mostrare dei danneggiamenti e può addirittura replicarsi e trasmettere queste informazioni virali anche alle cellule figlie.

È questo appunto il periodo di incubazione che può far riferimento sia al tempo necessario perché il virus venga replicato dato che non tutti sono veloci come i batteriofagi, quindi il tempo di incubazione fa riferimento sia al tempo necessario dell'incubazione virale sia ai casi in cui si verifica il caso della latenza che può essere di giorni, mesi, anni nei diversi casi. Ad esempio l'*Herpes simplex* che in certe condizioni di stress fa comparire delle vesciche dovute all'infezione trasmessa anche anni prima che in particolari condizioni di stress, favorendo la replicazione virale rendendo possibile il fenomeno dell'innesco della replicazione del virus e la formazione di virioni .

Un altro esempio è l'HIV che ha un periodo di latenza molto alto che penetra nella fusione della membrana e insieme all'RNA viene immessa all'interno della cellula anche un enzima virale che è la **trascrittasi inversa** associata all' RNA virale, già pronta e conservata all'interno del capsido che retro- trascrive l'RNA.

Ciò vuol dire che la DNA-polimerasi è RNA- dipendente, ovvero la sintesi del DNA che produce avviene sullo stampo del RNA, (ne riparleremo meglio più avanti).

Il DNA virale viene prodotto sulla base dell'attività della trascrittasi inversa e quindi questo DNA virale può essere integrato nel genoma dell'ospite. Questa integrazione permette il periodo di latenza che può essere anche molto lungo ad un certo punto comunque, da questa sequenza virale (pro-virus) può essere prodotto un RNA virale con un normale meccanismo di trascrizione. Questo RNA virale poi codificherà per proteine virali che permettono il confezionamento del capsido e di quelle proteine che poi vengono posizionate nella membrana che poi verrà strappata via nel confezionamento finale dei prioni . Quindi questo è come i *retro virus a RNA* possono replicarsi e come possono avere un periodo di latenza nella cellula infettata.

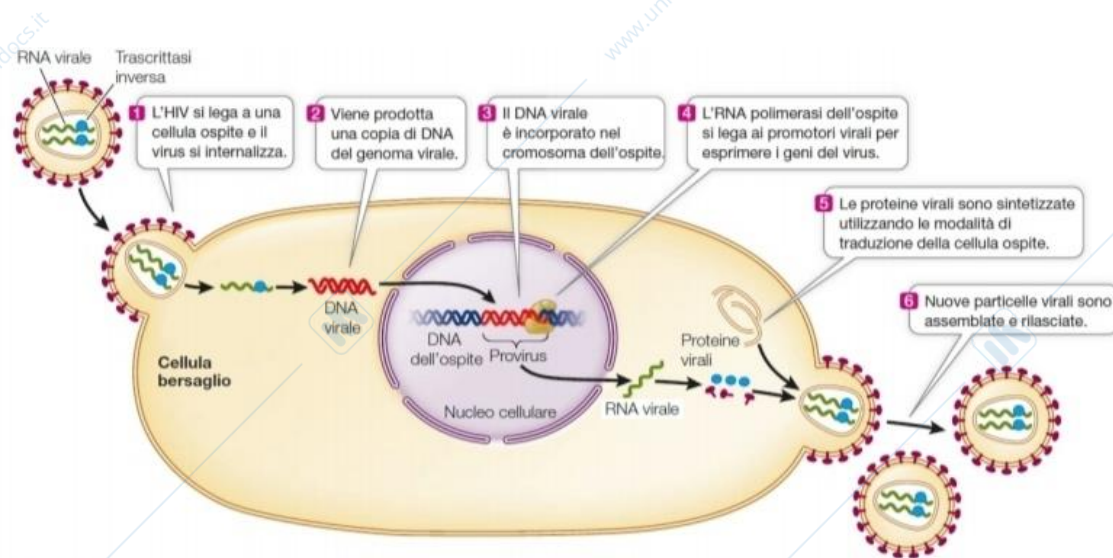


Figura 16.13 Il ciclo riproduttivo dell'HIV Il retrovirus entra nella cellula ospite per fusione del suo involucro fosfolipidico con la membrana plasmatica dell'ospite. La trascrizione inversa dell'RNA retrovirale produce poi un provirus a DNA - una molecola di DNA complementare che si inserisce nel genoma dell'ospite.

Sadava - Zanichelli editore

I VIROIDI:

I **viroidi** sono forme ancora più distanti dalla vita, sono cioè agenti ancora più semplici dei virus che possono infettare le cellule eucariotiche.

I viroidi sono piccole molecole di RNA circolare a singolo filamento, costituiti da sequenze di 250-500; i loro genomi non sono capaci di codificare per alcuna proteina. Sono qual cosa di molto vicino ai primordi della vita, molecole che hanno una capacità di penetrazione che replicano questo RNA e che vengono quindi distolte dai meccanismi metabolici, hanno cioè azione patogena per interferenza dei virioni con i normali processi di espressione dei geni della cellula ospite.

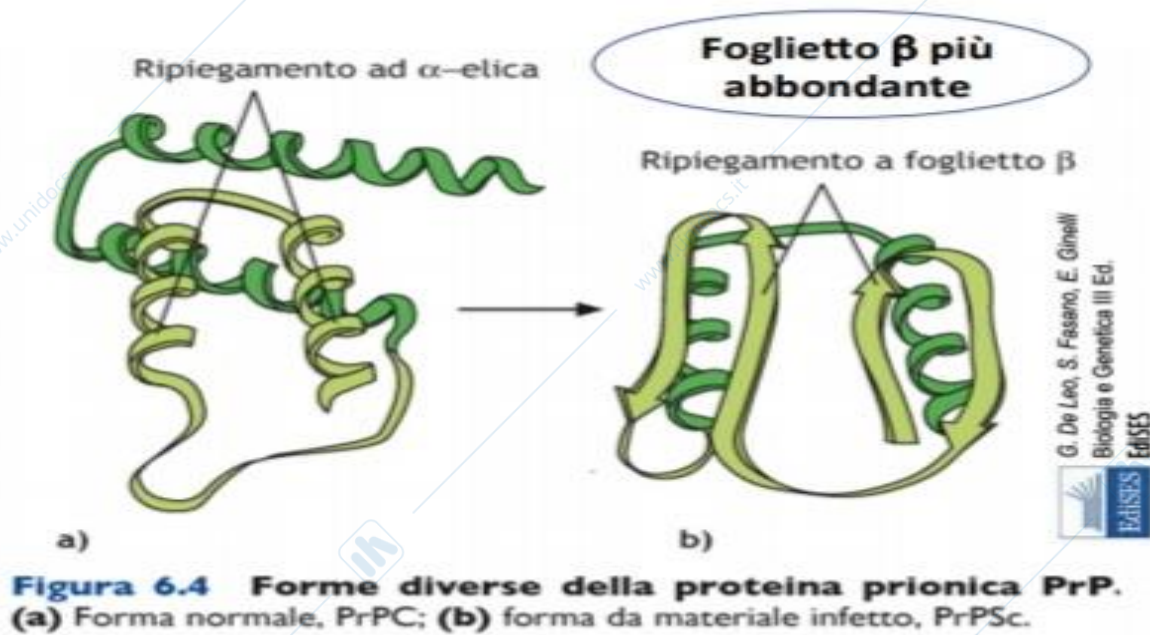
I viroidi infettano le *cellule vegetali* (ad esempio il viroide del tubero fusiforme) le quali possono essere danneggiate portando ripercussioni sull'intero individuo, ad esempio le palme che non riescono a raggiungere l'altezza di quelle della stessa specie, o i tuberi che assumono forme diverse.

I PRIONI:

I **prioni** non sono acidi nucleici ma *proteine* con una capacità infettiva che deriva dal fatto che a causa della conformazione che essi assumono in cui è molto abbondante il foglietto beta sono molto "appiccicose" nei confronti delle omologhe proteine (simili ad esse) che legano e deformano imponendo loro una struttura di ripiegamento non fisiologico in cui è abbondante il beta foglietto rispetto all'alpha-elica e che quindi diventano a loro volta delle proteine non funzionanti e capaci di eseguire lo stesso meccanismo su altre proteine.

L'infettività di questi prioni risiede quindi nella capacità di deformare altre proteine che a cascata, a loro volta, formano altre proteine dello stesso tipo. Le proteine di cui stiamo parlando vengono chiamate *Prion-Related Protein Cellular* (forma normale localizzata a livello del sistema nervoso centrale) che hanno una forma prionica

deformata nel modo che ho descritto e che viene denominata *Prion-Related Protein Scrapie*. La proteina mal ripiegata colpisce il Sistema nervoso centrale ed è responsabile della malattia neurologica della mucca pazza, ma anche di una malattia umana che è collegata ad una mutazione di una proteina prodotta a livello dei neuroni. Un'altra malattia neurodegenerativa simile a questa di *Creutzfeldt-Jakob* (nell'uomo) che deriva dall'ingestione del tessuto nervoso di animali come le mucche pazze nelle quali questa proteina prionica è espressa.



BIOENERGETICA: IL FLUSSO DI ENERGIA NELLA CELLULA

LAVORO ED ENERGIA LIBERA:

La cellula compie un lavoro e per compiere questo lavoro ha bisogno di energia. Questa energia la definiremo con l'aiuto di alcune leggi termodinamiche.

In fisica il lavoro è $L = F \times s$ (forza per spostamento) ovvero c'è il concetto della forza e quindi dell'utilizzo dell'energia per compiere uno spostamento.

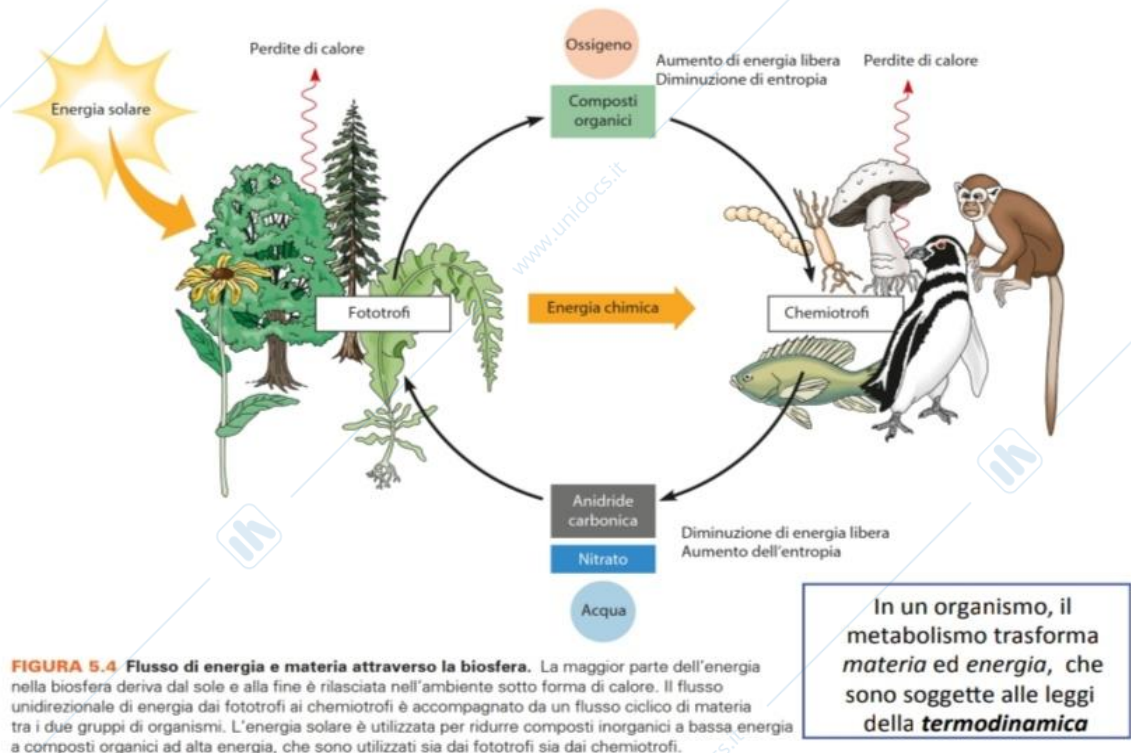
In chimica l'energia viene utilizzata dalla cellula per eseguire una trasformazione o una modificazione. Si parla di lavoro anche per processi di sintesi, come ad esempio la fotosintesi clorofilliana che permette di sintetizzare composti organici a partire da composti inorganici (acqua e CO_2 con il supporto dell'energia luminosa del sole). Altri esempi di lavoro sono: il lavoro di bioluminescenza, quindi anche qui reazione chimiche accompagnate da emissione luminosa, per non parlare del più intuitivo lavoro muscolare che permette di spostare oggetti o del lavoro muscolare che durante una contrazione produce calore che è il motivo per cui rabbriviamo quando sentiamo freddo.

Sul nostro pianeta, possiamo individuare due grandi gruppi di organismi che utilizzano l'energia in modo diverso per vivere e quindi per mandare avanti i tanti processi biochimici necessari alla cellula vivente:

- il gruppo degli **autotrofi** (le piante) che producono il nutrimento da soli, più precisamente per loro potremmo parlare di *fototrofi*, cioè di organismi che utilizzando l'energia solare riescono a produrre composti organici che possono essere utilizzati dai fototrofi stessi come fonte di nutrimento, ma anche composti organici che possono essere la base nutrizionale di altri organismi viventi, i chemiotrofi;
- i **chemiotrofi**, tra i quali anche noi come molti altri animali o anche funghi ad esempio (non fotosintetizzati). La produzione di composti organici da parte dei fototrofi è associata alla liberazione di ossigeno nell'atmosfera e questo non è un dettaglio, perché affinché i chemiotrofi possano utilizzare i composti organici come fonte di energia, nel processo di respirazione cellulare è fondamentale l'ossigeno. E' fondamentale l'ossigeno perché così ci siamo evoluti, in un ambiente in cui le piante per prime hanno caricato l'atmosfera di ossigeno e poi i chemiotrofi si sono evoluti in questo ambiente che ha come caratteristica la presenza di ossigeno per produrre con massima efficienza energia dalla demolizione di composti organici in presenza di ossigeno.

Quindi, i fototrofi forniscono il materiale organico e l'ossigeno affinché i chemiotrofi producano con il metabolismo cellulare l'energia da utilizzare e il residuo, o scarto, ovvero l'anidride carbonica che noi e altri animali espiriamo (oltre ad altri composti come nitrato ed acqua) e che i fototrofi utilizzano come reagente inorganico necessario per costruire composti organici.

In questo sistema quindi possiamo individuare un cerchio della produzione di componenti e utilizzo di energia, comunque rimane un punto fondamentale da capire e da individuare che il flusso di energia va dal sole fino ai chemiotrofi, perché in questo percorso descritto l'energia solare viene immagazzinata nei legami chimici dei composti organici che vengono poi demoliti dai chemiotrofi. Quindi, c'è una progressiva diminuzione dell'energia utilizzabile, via via che si va dalla radiazione luminosa al composto organico demolito dai chemiotrofi.



L'energia luminosa serve per alimentare il processo sintetico biochimico che dall'anidride carbonica e dall'acqua costruisce molecole organiche più complesse e questa costruzione è un immagazzinamento dell'energia chimica nei legami chimici tra carbonio e carbonio che poi potranno liberare altra energia durante la fase di demolizione da parte dei chemiotrofi. C'è una progressiva diminuzione (come vuole la legge della termodinamica) della utilizzabilità dell'energia in un flusso di trasformazione dell'energia stessa e appunto questa trasformazione dell'energia è ciò che viene studiato dalla termodinamica e proprio le leggi della termodinamica possono essere applicate ai sistemi biologici per comprendere bene come viene regolato questo flusso di energia e come l'energia non venga consumata o distrutta, ma solo trasformata in diverse forme energetiche che trasformazione dopo trasformazione sono sempre meno utilizzabili fino a che non c'è una dissipazione dell'energia sotto forma di calore.

Ad un sistema biologico possono essere applicati i principi della termodinamica in senso di bioenergetica. Un *sistema biologico* è un sistema in termini termodinamici ed è un **sistema aperto**, cioè un sistema che può scambiare materiale ed energia con l'ambiente circostante (dalla fisica si parla di ambiente, sistema, universo).

Il *sistema chiuso*, è un sistema in cui non c'è scambio di calore e di materiale. In queste condizioni un sistema vivente non potrebbe sopravvivere perché non avrebbe un approvvigionamento energetico dall'esterno, (né in senso di radiazione luminosa, né in senso di nutrienti). Non ci rimane che concludere che gli organismi viventi sono dei sistemi aperti, come la pianta riceve energia luminosa dal sole e attiva un biochimismo che è responsabile anche della dissipazione di calore, quindi c'è un flusso di energia in entrata e in uscita che rende il sistema biologico un sistema aperto.

Un altro concetto termodinamico è quello dello **stato**, cioè la condizione in cui vengono definiti alcuni parametri fisici (temperatura, pressione, volume). In un sistema biologico questi parametri, sono *parametri fissi* (le cellule sistema isotermici, dove la temperatura non cambia e i flussi di calore non sono così tanto consistenti).

Per calore, in fisica si intende, il flusso di energia che c'è tra due corpi a temperatura diversa che scambiano calore proprio per raggiungere equilibrio termico (se c'è un corpo più caldo e uno più freddo, c'è un passaggio di calore dal più caldo al più freddo, fino all'equilibrio termico).

Fornendo calore e quindi aumentando la temperatura in un sistema biologico, non è una strada percorribile per far avvenire le reazioni più velocemente, cosa che si verifica in un laboratorio chimico, in provetta o per far progredire il processo di solubilizzazione del sale in acqua, si può riscaldare la soluzione e i cristalli di sale si sciolgono più velocemente.

In biologia, il fornire calore non lo dobbiamo considerare come un meccanismo utile per fornire energia e quindi per far andare avanti le reazioni biochimiche. La possibilità che c'è affinché un lavoro venga compiuto o una trasformazione vada avanti è una strada diversa per fornire energia ed è proprio il lavoro, cioè il progredire di un processo di trasformazione che può mandare avanti un altro lavoro per un altro processo di trasformazione. Nella cellula i processi di trasformazione sono reazioni biochimiche, il movimento di molecole da un comparto ad un altro, che possono avvenire soltanto usando il lavoro come fonte di energia. L'energia è definita come la capacità di compiere lavoro e di causare degli specifici cambiamenti *fisici* (spostamento) o *chimici* (di trasformazione sintetica). Per dare alla cellula l'energia di cui ha bisogno per eseguire una trasformazione è necessario che venga compiuto un lavoro.



Figura 8.7 Equilibrio e lavoro in un sistema idroelettrico isolato. Il flusso dell'acqua a valle è in grado di far girare una turbina che alimenta un generatore che fornisce elettricità a una lampadina, ma solo fino al raggiungimento dell'equilibrio del sistema.

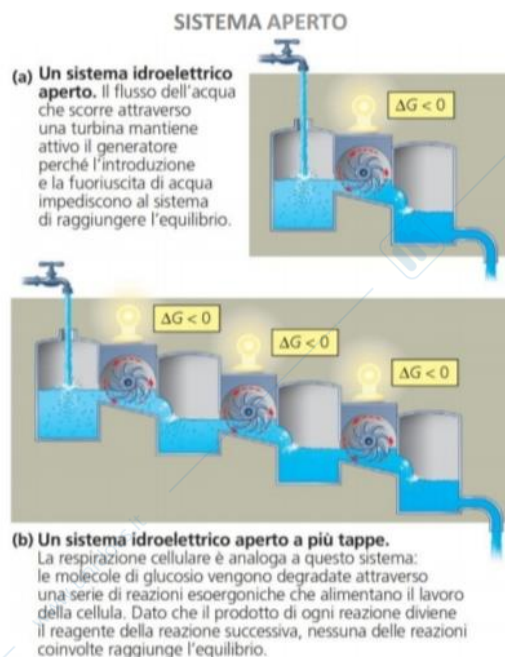


Figura 8.8 Equilibrio e lavoro in sistemi aperti.

Campbell – Biologia e genetica © Pearson Italia S.p.A.

Consideriamo i due recipienti riportati nell'immagine qua sopra che sono connessi da un ponte di comunicazione dove c'è una turbina collegata con un circuito elettrico che può far illuminare una lampadina, se c'è flusso di acqua si può produrre lavoro (idroelettrico) e la lampadina si accende. Quando, per il principio di vasi comunicanti, il livello nei due recipienti diventa uguale e si raggiunge l'equilibrio, a quel punto la turbina non gira più e il lavoro non viene più compiuto. Fin tanto che c'è disequilibrio è possibile compiere un lavoro, quando l'equilibrio viene raggiunto non si hanno più le condizioni per compiere un lavoro. E' vero nelle cellule ed è vero che per continuare a far avvenire un lavoro è utile rifornire il sistema a monte. In questo stesso sistema idroelettrico, se riforniamo di acqua il recipiente a monte e facciamo uscire acqua dal recipiente a valle continua a girare la turbina e a produrre energia luminosa. Altrettanto è vero in una catena di recipienti sempre posti in dislivello uno rispetto all'altro, in termini di energia il recipiente più a monte è dotato di una energia potenziale maggiore e quello a valle di una energia potenziale minore. Iniziamo a pensare a queste trasformazioni come a sistemi che carichi di energia (potenziale), si trasformano perdendo parte della loro energia e consentendo la trasformazione verso una condizione di energia potenziale più bassa, questo processo è spontaneo che può essere termodinamicamente individuato dal ΔG cioè dalla variazione di energia libera (G è l'energia libera di Gibbs).

L' **energia libera** è una sorta di energia potenziale (se paragonata al sistema dei contenitori), questa carica che può avere una molla compressa, questo stato di energia

libera costretta in un sistema pronto a modificarsi e che in una trasformazione spontanea, che quindi procede da sola senza che altra energia venga fornita affinché il sistema si trasformi, in un processo spontaneo questa energia libera è tale da essere diversa tra prodotti e reagenti.

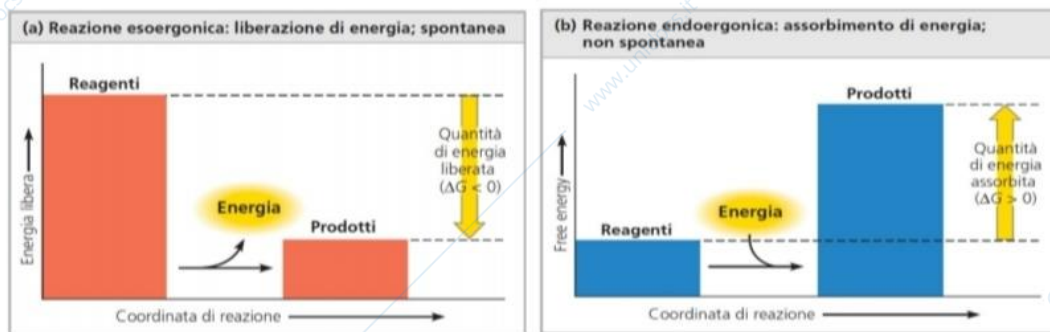
Il cambiamento di energia libera di una reazione indica la tendenza della reazione ad avvenire spontaneamente

$$\Delta G = G_{\text{prodotti}} - G_{\text{reagenti}}$$

L'energia libera può essere considerata una misura dell'instabilità del sistema.

I sistemi instabili (elevato contenuto di G) tendono a cambiare in modo da diventare più stabili (minore contenuto di G).

UN PROCESSO È SPONTANEO E PUÒ COMPIERE LAVORO SOLO QUANDO EVOLVE IN DIREZIONE DELLA CONDIZIONE DI EQUILIBRIO



Processi esoergonici: liberano energia (diminuzione del contenuto di energia libera del sistema)

Processi endoergonici: richiedono energia (aumento del contenuto di energia libera del sistema)

Campbell – Biologia e genetica © Pearson Italia S.p.A.

Oltre ad intendere lo step come prodotti, pensiamolo come *stato finale* della trasformazione e i reagenti intendiamoli come *stato iniziale* della trasformazione: in questa trasformazione (cita grafico di sinistra) il processo avviene spontaneamente perché i reagenti passano da uno stato di energia potenziale più alta ad una più bassa (prodotti, stato finale di una trasformazione), ovvero ad uno stato di quiete, di stabilità, di perdita di quella carica e il ΔG è < 0 , infatti il differenziale di energia libera è definito come la differenza tra l'energia libera dello stato finale e l'energia libera dello stato iniziale. Nelle trasformazioni spontanee prodotti meno reagenti è un valore negativo, prodotti valore energia libera più basso dei reagenti. Il Processo è spontaneo quando il ΔG è negativo. Viceversa, in una trasformazione che per poter avvenire ha bisogno di un implemento di energia dall'esterno e quindi una trasformazione in cui si ha una energia libera dei reagenti o lo stato iniziale più bassa a quello dei prodotti o lo stato finale, il ΔG è > 0 . Questo tipo di reazione *non è spontanea* e perché avvenga bisogna fornire energia dall'esterno. Queste descrizioni

sono valide sia per un processo chimico sia biochimico. In un processo chimico per far avvenire una reazione spontanea più velocemente bisogna sottrarre calore, invece per far avvenire una reazione non spontanea più velocemente bisogna fornire calore. In una reazione chimica sottrarre o fornire calore, ma non in un processo biologico in cui abbiamo detto, non possiamo agire con il calore per fornire energia, ma bisogna agire traendo energia dal lavoro di un processo parallelo. Ecco perché nei processi biologici *non parliamo di reazioni esotermiche o endotermiche* (come in chimica), ma parliamo di processi *esoergonici ed endoergonici*, ovvero di processi che spontaneamente nel procedere liberano energia o lavoro, viceversa processi endoergonici che per poter avvenire hanno bisogno di un lavoro che li spinga.

La variazione di G, è espressa da energia libera dei prodotti meno energia libera dei reagenti, tra condizione iniziale e finale. Se questa variazione è negativa, quindi l'energia libera dei prodotti è minore dell'energia libera dei reagenti, il processo è spontaneo, e non è necessario fornire energia dall'esterno, anzi libera energia o lavoro quindi è esoergonico. Viceversa, quando in un processo i prodotti hanno un livello di energia libera maggiore dell'energia libera dei reagenti, il ΔG è positivo quindi è un processo che può avvenire solamente fornendo energia o lavoro ed è endoergonico che non avviene spontaneamente.

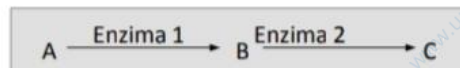
L'**entropia** è un parametro termodinamico, ovvero il disordine del sistema biochimico aumenta quando un prodotto viene degradato, ad esempio la demolizione del glucosio ad anidride carbonica ed acqua in presenza di ossigeno, l'ordine presente nella molecola di glucosio diminuisce per dare delle specie più piccole che libere possono essere più disordinate. Viceversa, nella sintesi del glucosio da CO_2 e acqua a glucosio e ossigeno, l'ordine aumenta, perché da una specie piccola si produce una specie più complessa. *L'entropia appena descritta è in antitesi con l'energia libera posseduta dal sistema*, infatti la molecola di glucosio è una struttura che contiene al suo interno sotto forma di legami chimici carbonio-carbonio una certa quota di energia libera. Nel passare da glucosio a CO_2 e acqua si ha una diminuzione dell'energia libera contenuta (alta quando è contenuta in grande quantità in un sistema carico, il glucosio appunto). La *trasformazione del glucosio* è un processo che vede la diminuzione di energia libera, quindi è un **processo esoergonico** e quindi è un processo che si può ricavare energia e immagazzinarla sotto forma di ATP, perché si passa da un composto a più alta energia libera ad un composto con bassa energia libera con ΔG negativo e il processo è spontaneo. Viceversa la costruzione, la sintesi di glucosio da CO_2 e acqua è un processo biosintetico che richiede energia, in cui si passa da un valore di energia libera dei reagenti più basso a un valore di energia libera dei prodotti più alto, quindi sarà necessario supportare questa trasformazione biochimica con dell'energia fornita da molecole all'interno della cellula, perché questo

processo endoergonico non spontaneo possa procedere. Non è detto che se è un processo endoergonico non va avanti e se è un processo esoergonico va avanti, quando il processo è endoergonico per andare avanti ha bisogno di un supporto energetico, mentre il processo esoergonico quando va avanti spontaneamente libera energia che può essere utilizzata da un'altra trasformazione parallela.

Questo ΔG è negativo o positivo quando c'è una trasformazione, endoergonico o esoergonico. Una cellula in cui $\Delta G = 0$ è una **cellula all'equilibrio** paragonabile ad un sistema che non produce lavoro e non può sostenere la vita della cellula. Una cellula che raggiunge l'equilibrio metabolico è una *cellula morta*. La cellula *si tiene sempre lontana da una condizione di equilibrio*, si dà un gran da fare per avere condizioni di *disequilibrio*, che è appunto la chiave della vita cellulare. Il ΔG è una misura della spontaneità di termodinamica delle reazioni nella direzione in cui la reazione è scritta, cioè i reagenti che danno i prodotti, per certi valori di concentrazione di reagenti e prodotti.

ΔG è una misura della **spontaneità** termodinamica della reazione nella direzione in cui è scritta (da sinistra verso destra), alle concentrazioni specificate di reagenti e di prodotti.

in provetta: continua aggiunta di reagenti;
nella cellula: in una sequenza metabolica, i reagenti e i prodotti di una reazione sono tenuti a concentrazioni abbastanza costanti (DI NON EQUILIBRIO) dalle reazioni che avvengono prima e dopo nella sequenza
 → **PROGRESSO SPONTANEO, ESOERGONICO DELLA REAZIONE**



LA VITA E LO STATO STAZIONARIO

- Le cellule ottengono l'energia necessaria per i loro processi vitali mantenendo molti reagenti e prodotti a concentrazioni stazionarie, lontane dall'equilibrio. Questo permette alle reazioni di tendere esoergonicamente verso l'equilibrio senza mai raggiungerlo.
- Una reazione all'equilibrio ha $\Delta G = 0$, e non può fare lavoro utile.
 Pertanto **una cellula con tutte le reazioni all'equilibrio è una cellula morta**

In delle trasformazioni biochimiche in cui reagenti vengono trasformati in prodotti, come si può mandare avanti continuamente questa trasformazione?

Perché ad un certo punto, in provetta una certa quantità di reagenti viene trasformata in prodotti e poi quando viene raggiunto l'equilibrio questa progressione si interrompe, se voglio più prodotti, devo raggiungere in provetta più reagenti e questo è possibile in una reazione chimica, ma in un sistema cellulare non è esattamente così che funziona, quello che è sovrapponibile è la necessità di spostarsi dalle condizioni di equilibrio di reazione e cioè, come abbiamo visto prima nel sistema aperto, alimentare continuamente i reagenti e eliminare continuamente i prodotti, anche in una cellula in cui questo processo ha delle sfaccettature un pò diverse, perché questo rifornire a monte e sottrarre a valle, in molti casi significa trasformare enzimaticamente un prodotto A in un prodotto B che poi può essere trasformato da un enzima 2 in un prodotto C. Quindi avviare una catena biosintetica, quindi far progredire queste trasformazioni allontanando progressivamente il prodotto per tirare la reazione spontanea sempre verso destra. Questo è un processo spontaneo esoergonico.

La cellula può mantenersi viva grazie al mantenimento di uno stato stazionario che altro non è che una condizione di disequilibrio in cui il processo iniziale ha un energia libera maggiore dello step finale e come ultima notazione quando una reazione all'equilibrio raggiunge un $\Delta G = 0$ siamo in una situazione di stallo perché non può essere compiuto lavoro. Quindi la cellula compie lavoro ed è viva solo quando ha una condizione di disequilibrio tra i processi che possono avvenire in modo spontaneo o non spontaneo fornendo lavoro per mezzo di processi paralleli mentre una cellula all'equilibrio con $\Delta G = 0$ è una cellula morta.

ACCOPIAMENTO ENERGETICO: Perché nella cellula ci sono sia reazioni spontanee che non spontanee? Come sono accoppiate?

L'ATP è una sorta di batteria ricaricabile del nostro organismo e chimicamente parlando è una molecola che conserva all'interno dei suoi legami chimici, scindibili, idrolizzabili e riformabili, un'energia chimica che può essere utilizzata nei diversi processi cellulari. L'idrolisi del terzo gruppo fosfato dell'ATP permette, formando ADP e fosfato inorganico, la liberazione di energia.

Questo processo è *esoergonico* e non avviene a caso nella cellula ma parallelamente ad una reazione endoergonica perché il bilancio energetico tra le due si ha a favore di una trasformazione spontanea quindi praticamente diciamo che si vada più nel senso della spontaneità che non della non spontaneità.

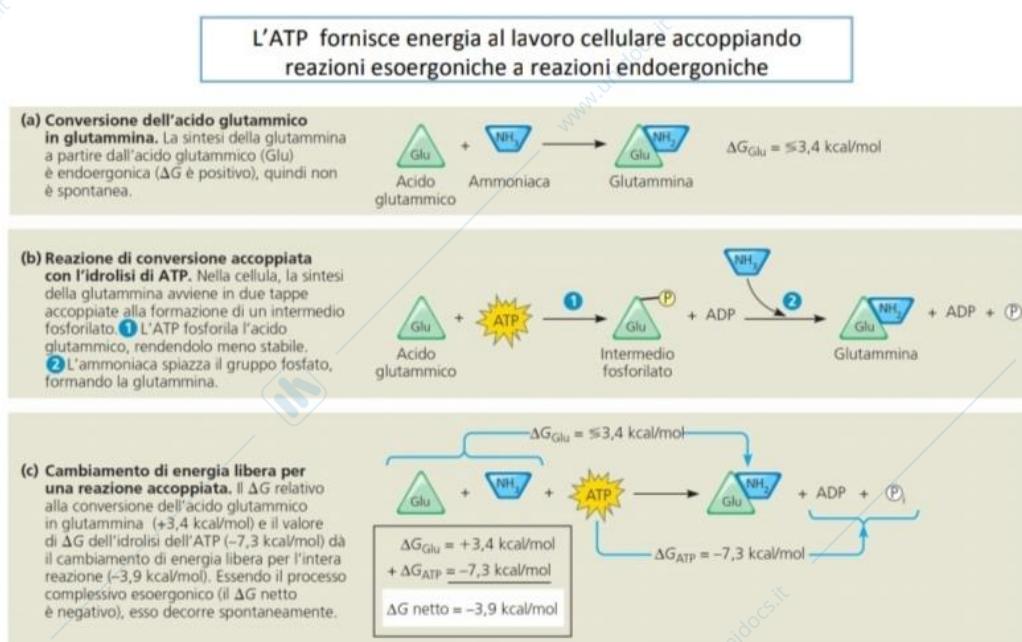


Figura 8.10 Come l'ATP alimenta il lavoro chimico: accoppiamento energetico mediante idrolisi dell'ATP. In questo esempio, il processo esoergonico di idrolisi dell'ATP serve a rendere possibile un processo endoergonico – la sintesi cellulare dell'amminoacido glutammina a partire da acido glutammico e ammoniaca.

Campbell – Biologia e genetica © Pearson Italia S.p.A.

Riportiamo un esempio (immagine sopra): la trasformazione metabolica dell'acido glutammico, un amminoacido che si converte in un altro amminoacido, nella glutammina. In provetta come reazione chimica in presenza di ammoniaca la glutammina può essere ottenuta fornendo calore, dunque la conversione è possibile con un ΔG positivo e si conclude che è un processo non spontaneo. La reazione è endotermica in provetta, endoergonica se parliamo in termini di lavoro. Nella cellula non possiamo usare il calore per far progredire una reazione ma dobbiamo usare lavoro. Il lavoro deriva dalla idrolisi dell'ultimo gruppo fosfato dell'ATP. La reazione di idrolisi che da ADP e gruppo fosfato legato all'acido glutammico è una reazione

esoergonica che produce un intermedio ad alta energia ossia un prodotto instabile che facilmente, ossia spontaneamente, in presenza di ammoniaca da glutammina. Si spende energia per raggiungere una condizione ad alta energia libera di un intermedio fosforilato che spontaneamente in presenza di ammoniaca si trasforma in glutammina. L'intero processo è un processo di trasformazione in cui il ΔG negativo è dato dalla somma algebrica di più 3,4 kcal x mol per formare l'intermedio fosforilato e meno 7,3 kcal x mol che è l'energia liberata dall'idrolisi dell'ATP. Dunque l'accoppiamento energetico di una reazione più esoergonica di quanto sia endoergonica l'altra da un processo che solo se combinato è esoergonico. Si copre dunque la richiesta energetica del processo endoergonico attraverso un processo più efficacemente esoergonico.

L'ATP qui funge da riserva energetica perché viene idrolizzato e in questa idrolisi si ha una trasformazione esoergonica che parte da un intermedio altamente reattivo ma l'ATP non si scende e basta con l'ADP che va da una parte e fosfato inorganico dall'altra. Il fosfato inorganico fosforila l'acido glutammico ed è lì che accumula l'energia che rende quell'intermedio fosforilato carico e instabile pronto a trasformarsi. È una sorta di accumulo transitorio di energia che porta l'intermedio altamente reattivo ad un livello di energia libera molto alto che essendo instabile prende la via della diminuzione di energia libera e quindi di un'ulteriore trasformazione in cui partecipa anche l'ammoniaca per dare la glutammina che è una sostanza che ha un livello di energia libera più bassa dell'intermedio fosforilato. Se dovessimo disegnare i livelli energetici di questi tre reagenti, metteremmo l'intermedio fosforilato più in alto dell'acido glutammico e la glutammina a un punto intermedio tra il reagente iniziale (acido glutammico) e l'intermedio fosforilato. Ciò perché sappiamo che la conversione da acido glutammico a glutammina è endoergonica quindi la glutammina è a un livello di energia libera più alto rispetto all'acido glutammico ma allo stesso tempo è ad un livello più basso rispetto all'intermedio fosforilato da cui deriva.

Altri esempi in cui l'idrolisi dell'ATP può far scattare il processo sono la fosforilazione di una proteina di trasporto che permette di farle assumere una conformazione diversa e farle portare fuori un soluto. Invece la fosforilazione delle chinesine (tipo di proteine) permette di far scattare queste proteine che letteralmente camminano sui microtubuli, sempre cambiando la loro conformazione. L'ATP rappresenta dunque una *batteria ricaricabile* in cui possiamo individuare delle trasformazioni da ADP + fosfato inorganico che da ATP, che non è altro che la reazione di sintesi dell'ATP, endoergonica che può essere accoppiata con processi esoergonici che forniscono l'energia necessaria a questa trasformazione sintetica in cui l'entropia diminuisce. D'altra l'ATP può essere anche idrolizzato ed essere separato in ADP e fosfato inorganico. Questo processo è esoergonico e può alimentare altri processi endoergonici e in questa trasformazione l'energia libera diminuisce e l'entropia aumenta.

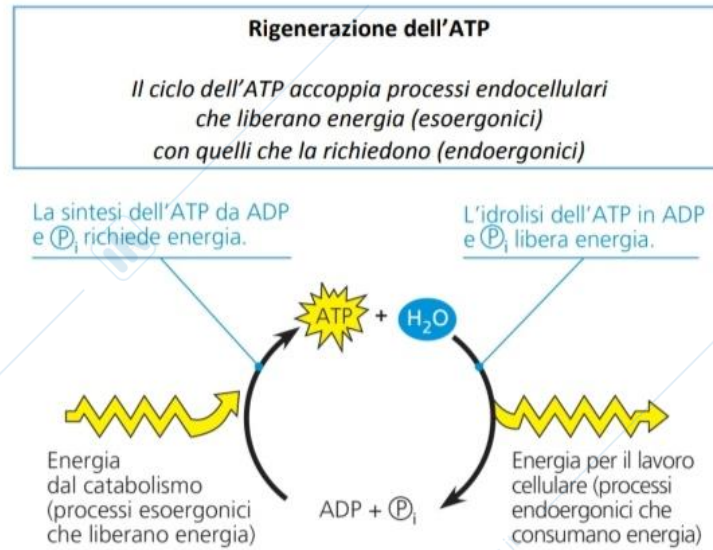


Figura 8.12 Il ciclo dell'ATP. L'energia liberata dalle reazioni endocellulari di degradazione (catabolismo) è utilizzata per fosforilare l'ADP rigenerando l'ATP. L'energia chimica potenziale immagazzinata nell'ATP alimenta la maggior parte del lavoro cellulare.

Campbell – Biologia e genetica © Pearson Italia S.p.A.