

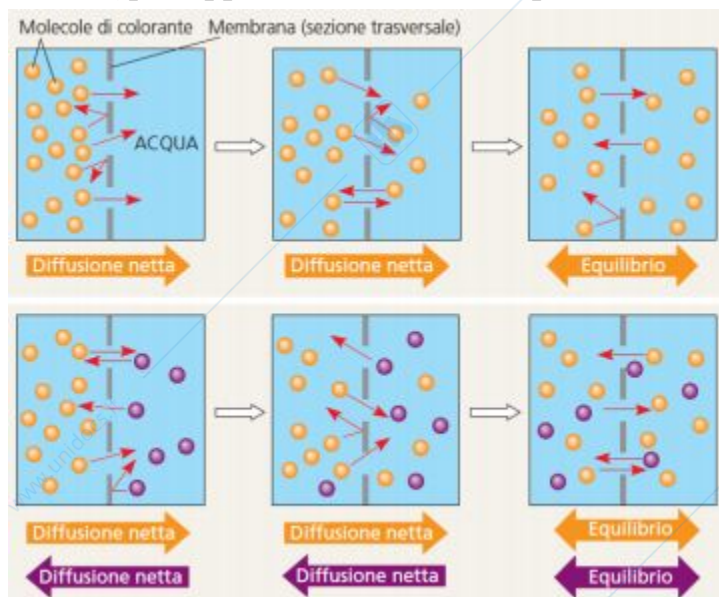
LE MEMBRANE: STRUTTURA, FUNZIONE E CHIMICA

Avevamo iniziato ad accennare i processi di trasferimento di soluti da dentro a fuori la cellula (e viceversa). Abbiamo anche parlato di meccanismi legati a una eventuale spesa energetica e di meccanismi che potevano procedere spontaneamente.

Come esempio abbiamo utilizzato quello dei **globuli rossi**, in cui c'è un passaggio di gas (CO_2 e O_2) per diffusione semplice e di bicarbonato e cloruri per diffusione facilitata (sono due ioni quindi non possono attraversare liberamente la membrana e soprattutto il **doppio strato fosfolipidico**).

Data una panoramica di questi meccanismi della membrana ora vediamoli più in dettaglio e iniziamo dal primo processo, quello della diffusione semplice attraverso una membrana permeabile.

Questo meccanismo è riferito al passaggio di molecole (e quindi soluti) attraverso una membrana che abbia dei varchi (delle piccole perforazioni oppure degli spazi) fra le molecole, come la membrana plasmatica che divide due varchi (qui rappresentati come comparto di sinistra comparto di destra).



Nel'immagine è ben visibile che all'inizio il soluto è più concentrato nel comparto di sinistra e assente o meno concentrato in quello di destra. Spontaneamente, in modo *esoergonico*, quindi senza bisogno di fornire energia a questo processo, il soluto passa dal comparto dove inizialmente è più concentrato a quello dove è più diluito, fino al raggiungimento di un equilibrio (condizione alla quale non cessa lo spostamento del soluto da un comparto all'altro, ma è equilibrato il movimento che porta le molecole a muoversi da sinistra a destra e viceversa).

Fintanto che c'è **gradiente di concentrazione** (differenza di concentrazione fra i due compartimenti) allora il movimento per diffusione semplice avviene dal compartimento *più concentrato* a quello *più diluito*.

Quando si raggiunge l'equilibrio, il movimento del soluto che va da una parte all'altra e dall'altra alla prima si equivale, quindi c'è un uguale movimento da destra a sinistra e da sinistra a destra.

Il **movimento netto**, quello che fa la differenza, avviene fin quando c'è gradiente di concentrazione, e solo in virtù di un disequilibrio si può avere movimento da una parte all'altra.

Questo processo è spontaneo, il ΔG (variazione di energia libera tra condizione iniziale e finale) è **minore di 0** = processo spontaneo.

Ma questo processo dato che è spontaneo ed esoergonico, non necessita e non rilascia energia, giusto? L'energia del processo **esoergonico** è quella che viene utilizzata per compiere un lavoro, un lavoro di movimento, quindi questo non è un processo che produce calore ed energia, però dobbiamo sempre ricordare che questi processi esoergonici possono essere accoppiati con processi endoergonici.

Ne abbiamo parlato quando abbiamo citato **l'accoppiamento energetico**. L'energia prodotta nei processi esoergonici viene usata per alimentare i processi endoergonici.

L'energia non può essere né creata né distrutta ma può essere trasformata in un'altra forma di energia. E' in questo senso che dobbiamo intendere l'accoppiamento tra processi esoergonici ed endoergonici perché l'energia che viene liberata da un processo può essere sfruttata da un altro processo che può avvenire solo con un supporto energetico.

Questo processo può essere eseguito anche in presenza di due soluti diversi, che inizialmente sono distribuiti in modo ordinato, uno in un compartimento, uno in un altro e poi spontaneamente ciascuno di essi si distribuisce nei compartimenti in modo tale da annullare il proprio gradiente di concentrazione.

Questo significa che la stessa concentrazione di molecole gialle e viola saranno presenti alla fine del processo in un compartimento e nell'altro. Ciò significa a sua volta che l'equilibrio è relativo a una specifica specie: non dobbiamo pensare a una concentrazione totale di tutte le molecole diverse presenti in un compartimento, ma per ciascuna diversa molecola dobbiamo valutare l'eventuale gradiente di concentrazione e l'eventuale raggiungimento dell'equilibrio.

Ogni molecola ha una storia a sé relativamente al gradiente e ha la possibilità di attraversare la membrana, in questo caso con diffusione facilitata.

Nelle membrane biologiche le specie gassose apolari e le piccole polari, possono attraversare la membrana in modo spontaneo con un **processo esoergonico** che non richiede spesa di energia.

Vediamo ora il meccanismo di osmosi che riguarda l'attraversamento della membrana da parte del solvente.

La diffusione semplice riguarda il soluto, mentre l'osmosi riguarda appunto il solvente che può attraversare la membrana selettivamente permeabile in modo da equilibrare la concentrazione del soluto nell'uno e nell'altro comparto.



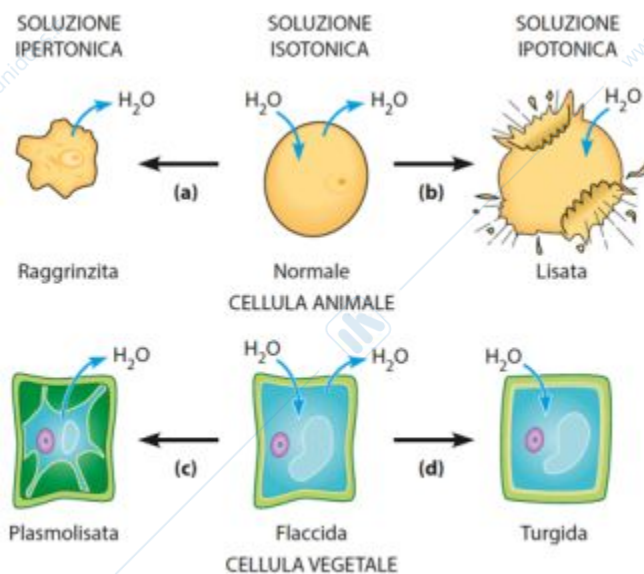
Se guardate il disegno potete rendervi bene conto che in una condizione iniziale, i due compartimenti A e B, sono separati da una membrana permeabile al solvente acqua ma non al soluto rappresentato dai triangolini neri.

L'acqua può passare **per osmosi** attraverso una membrana e si sposterà dal comparto dove la sua concentrazione è maggiore rispetto al soluto a dove la concentrazione è minore, quindi dove l'acqua (solvente) è meno abbondante. Anche qui c'è un passaggio di acqua dalla zona dove l'acqua è più abbondante del soluto a quella dove l'acqua è meno abbondante. Il **passaggio** di acqua **monodirezionale** termina all'equilibrio, cioè quando si ha pari concentrazione di soluto nel comparto A e nel comparto B.

In questo caso è avvenuto un passaggio di solvente e non di soluto perché la membrana è impermeabile al soluto. Anche questo è un processo spontaneo (quindi con ΔG minore di 0) che non richiede un apporto energetico.

I due compartimenti possono essere intesi come **comparto intracellulare** ed **extracellulare**, sia nel caso di cellule animali che nel caso di cellule vegetali.

Nei due casi avremo reazioni diverse da parte della cellula, nel caso in cui si trovi in un ambiente ipotonico o ipertonico.



Analizziamo questa parte alta della figura in cui al centro è rappresentata una condizione in cui la cellula si trova in un ambiente isotonico, cioè ha la stessa concentrazione di sali all'esterno della cellula pari a quelle che ci sono all'interno.

In questa condizione siamo in **equilibrio**, l'acqua entra e esce dalla cellula e la forma della cellula si mantiene stabile. Questo è ciò che si verifica anche in una cellula vegetale che ha, in queste condizioni di normalità di isotono dell'ambiente esterno (una consistenza flaccida, né troppo gonfia né troppo sgonfia). Analizziamo nei due tipi di cellula (animale e vegetale) cosa accade se nei due ambienti cambia la concentrazione salina.

In una soluzione ipotonica l'ambiente extracellulare ha una concentrazione minore di sali rispetto all'ambiente intracellulare. Accade che **per osmosi** l'acqua tende ad andare a diluire l'ambiente intracellulare che è più concentrato di quello extracellulare, quindi entra massicciamente dentro alla cellula al punto tale che essa non riesce a contenere il volume d'acqua fortemente aumentato e scoppia: si ha la **lisi** della cellula.

L'ingresso di acqua avviene anche nella cellula vegetale per lo stesso motivo, ma la cellula vegetale riesce a sopportare una pressione idrostatica all'interno di essa di gran lunga superiore rispetto a quella animale grazie alla parete cellulare che contiene, come una corazza, la pressione dell'acqua entrata all'interno. La cellula diventa turgida ma non scoppia.

In un ambiente **ipertonico** invece avviene il contrario: l'acqua interna della cellula tende a diluire l'ambiente extracellulare, e quindi tende ad uscire. La cellula animale si raggrinzisce e questo è incompatibile con la vita della cellula stessa, nella cellula vegetale avviene la **plasmolisi** che consiste nel collasso della membrana plasmatica rispetto alla parete cellulare, quindi la membrana si

stacca dalla struttura a corazza che rimane comunque rigida (ma anche in questo caso, in certe condizioni di disidratazione severa, la cellula non può vivere).

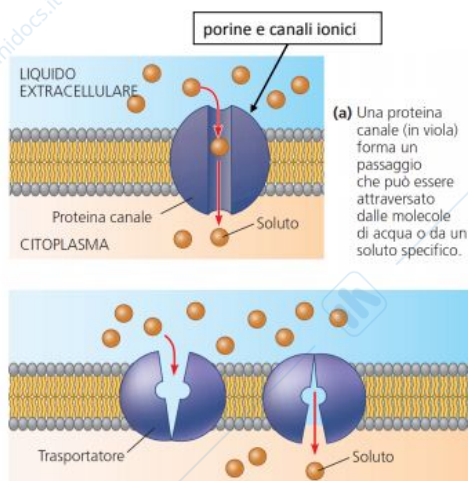
Essendo *esoergonici* la tendenza è quella di un aumento dell'**entropia** (un parametro termodinamico che individua la **tendenza al disordine**) che si ha quando un processo avviene spontaneamente.

Nella diffusione l'ordine, quindi la minore entropia, è rappresentato dall'accumulo di soluto in un comparto. La condizione di maggiore entropia è rappresentata a sua volta dalla distribuzione pari del soluto nei due comparti al momento in cui si raggiunge l'equilibrio.

Nella soluzione isotonica abbiamo sempre il passaggio di acqua all'interno e all'esterno della cellula? Esattamente, abbiamo sempre passaggio di soluti in condizioni di equilibrio. Il sistema non è mai immobile, è immobile quando è congelato, quando non c'è un residuo di energia cinetica; ma nelle condizioni della cellula che sta a 37°C c'è sempre una condizione, se non altro termica, di apporto di calore generato dai sistemi di termoregolazione (un'altra forma di spesa di energia) che garantisce il moto delle molecole e quell'energia cinetica di base che le molecole devono avere per trovarsi vicine e avere urti efficaci che portano le molecole a reagire, e i substrati ad entrare in contatto con gli enzimi. Tutto si basa su un'energia cinetica di base, un movimento costante di soluti all'interno della cellula che è indispensabile perché le reazioni biochimiche e chimiche possano avvenire.

Ora vediamo un altro processo di attraversamento della membrana: **la diffusione facilitata**.

Può avvenire per molecole polari, troppo grandi, o di dimensioni contenute ma troppo polari. Queste molecole hanno bisogno di un aiuto da proteine di trasporto che le legano, cambiano conformazione, e in questo modo, fanno attraversare alle molecole il doppio strato fosfolipidico in un percorso alternativo che non porta a contatto queste molecole con le code idrofobiche della membrana, ma le fa passare attraverso canali sottoscritti dalle proteine stesse oppure nella compagine stessa della proteina di trasporto.

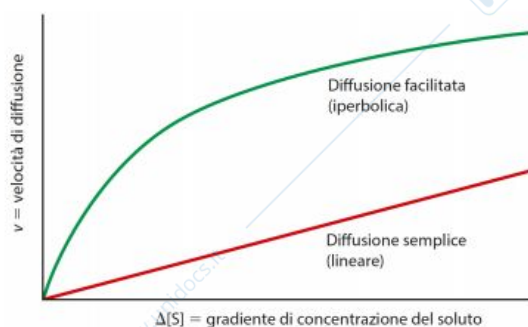


Questo processo è **esoergonico**, quindi spontaneo, e non richiede apporto energetico.

Le proteine sono proteine trasportatrici che vengono chiamate *carrier* o *permeasi* nel caso in cui siano proteine transmembrana che non descrivono un vero e proprio canale, ma agiscono come macchine molecolari che si aprono da una parte, si chiudono e si riaprono dall'altra, oppure sono veri e propri canali, quindi delle proteine ancora transmembrana che sono distribuite nello spessore della membrana in modo da isolare un canale attraverso il quale ioni o specie molto polari possono passare.

Paragonando diffusione semplice e facilitata possiamo dire che entrambi sono esoergonici, quindi sempre con ΔG **negativo**, ma mentre con la diffusione semplice avviene direttamente tramite i fosfolipidi, con quella facilitata ha bisogno di proteine che aiutano questo paesaggio (siano essi canali o proteine che, cambiando conformazione con la possibilità di aprirsi verso l'esterno, catturano il soluto e si aprono verso l'interno o viceversa).

La diffusione facilitata ci richiama alla memoria alcuni aspetti caratteristici degli enzimi, per i quali abbiamo parlato di velocità di catalisi. Qui parliamo di **velocità di diffusione**, queste macchine devono poter agganciare le molecole da trasportare come gli enzimi agganciano i substrati, quindi hanno un sito di legame per il quale può essere descritta una specificità di legame e una saturabilità. Questi sono tutti parametri che ricordano gli enzimi.

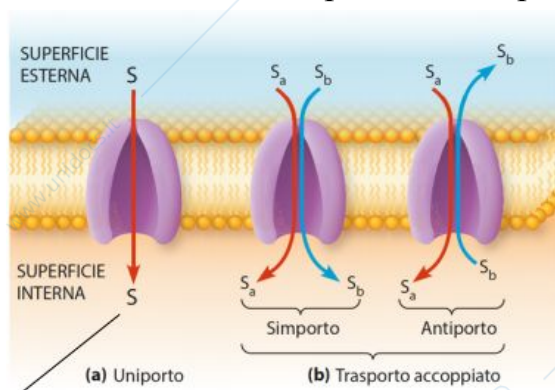


Il grafico ci dice che la diffusione semplice è **direttamente proporzionale** al gradiente di concentrazione del soluto: più è alto il gradiente, più massiccio sarà il passaggio di soluto da una parte e dall'altra.

Nel grafico sopra, che riporta la velocità di diffusione in rapporto al gradiente, lo indichiamo con una retta perché c'è diretta proporzionalità.

Nella diffusione facilitata dobbiamo fare i conti con un soluto che si lega a un sito specifico quindi non è poi così disponibile a legarsi, se il gradiente di concentrazione aumenta oltre la disponibilità del trasportatore non c'è più un aumento lineare della velocità di diffusione, quindi se il sito è occupato, la molecola non passa, e tanto più c'è gradiente di concentrazione, tanto più ci saranno molecole che pressano per occupare il sito per la diffusione facilitata. Allora ecco il discorso di **saturabilità** e anche della **specificità**: se non è la molecola giusta, un certo trasportatore non la trasporta, un certo trasportatore trasporta solo il suo specifico soluto. Ancora ricordiamo gli enzimi parlando di un effetto di inibizione operato da altri soluti sul trasporto di uno specifico soluto, o cooperazione. Quindi rispettivamente gli effetti negativi o positivi che altri soluti non specifici possono comunque eseguire sul trasporto specifico di un certo soluto da parte del suo trasportatore, quindi un'altra molecola che da fastidio o aiuta il trasporto di una molecola specifica.

Il nostro immaginario di membrana si popola di tante proteine di trasporto per diversi soluti. Il trasporto dei soluti può essere a **singolo soluto** o **doppio soluto**. Nel primo caso parleremo di uniporto, cioè del trasporto da una parte all'altra di una sola molecola da parte del trasportatore.

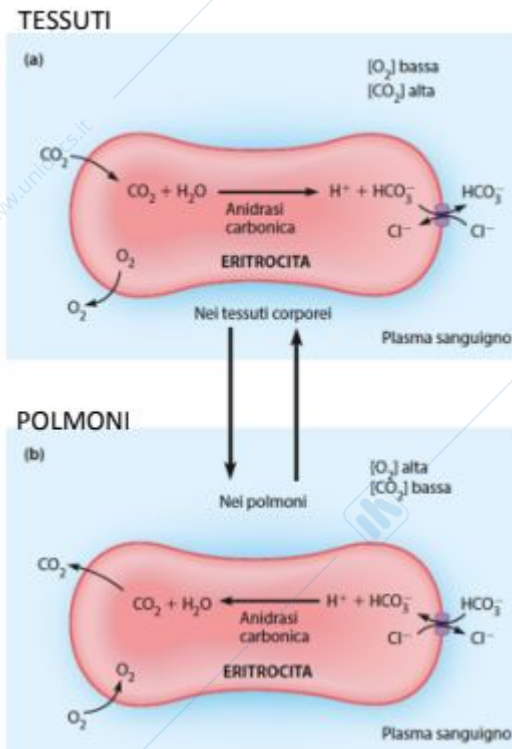


Stiamo parlando di diffusione facilitata che non è unidirezionale: quindi anche se in questo disegno la freccia ha un solo verso, la diffusione facilitata può avvenire in tutti e due i versi. Ciò che comanda il verso è la direzione imposta dal gradiente di concentrazione, a seconda di dove è più concentrato il soluto, è da quella parte che arriva la spinta. La diffusione facilitata da un *carrier* può avvenire anche per due molecole che contemporaneamente vengono trasferite, con un meccanismo di simporto (in questo caso entrambe hanno lo stesso verso

di trasferimento) oppure come antiporto se le due molecole contemporaneamente trasferite hanno una un verso e una un altro (nell'esempio dell'eritrocita abbiamo visto bicarbonato e cloruro che avevano una diffusione facilitata di tipo antiporto).

Nell'immagine, perché va verso il basso?

Parla comunque di diffusione facilitata che non è unidirezionale, cioè non ha razionalità intrinseca, significa che i soluti possono passare da dentro a fuori la cellula e viceversa utilizzando sempre la stessa proteina trasportatrice, che non ha un unico verso per il trasporto di queste molecole.



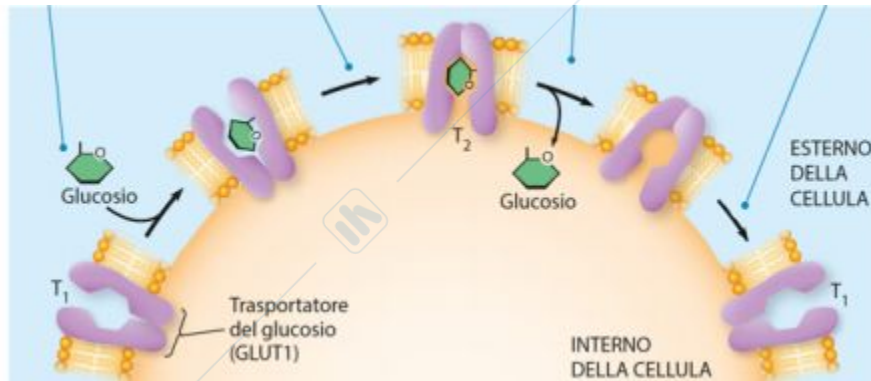
Nel caso dell'eritrocita, un antiporto, che a seconda che si trovi a livello tissutale o a livello polmonare, media sempre il trasferimento in verso opposto di bicarbonato e di cloruro, ma il bicarbonato a livello tissutale esce perché è spinto dalla CO₂ (che entra per diffusione semplice a causa del gradiente di concentrazione) e l'anidrasi carbonica la trasforma in bicarbonato. C'è quindi un accumulo di bicarbonato dentro l'eritrocita, e questo è il gradiente di concentrazione che comanda e che fa sì

che in questo antiporto il bicarbonato venga fatto uscire.

Viceversa, a livello polmonare, c'è un risucchio inverso perché la CO₂, grazie alla respirazione polmonare, viene eliminata nell'ambiente esterno e quindi la sua concentrazione diminuisce costantemente, localmente nel capillare alveolare nel sangue, quindi la CO₂ viene risucchiata e l'anidrasi carbonica lavora in senso opposto, diminuisce la concentrazione di bicarbonato. Di conseguenza dentro l'eritrocita il bicarbonato è meno concentrato rispetto al sangue. Ecco come in questo antiporto la direzionalità non è intrinseca perché bicarbonato così come il cloruro può uscire dell'eritrocita sempre utilizzando la stessa proteina di trasporto e ciò che comanda è la concentrazione.

Come esempio di carrier uniporto (cioè di un trasportatore che lega la sua molecola specifica), analizziamo il legame con il glucosio il quale impone un

cambiamento della conformazione del trasportatore che da aperto verso l'esterno diventa aperto verso l'interno.

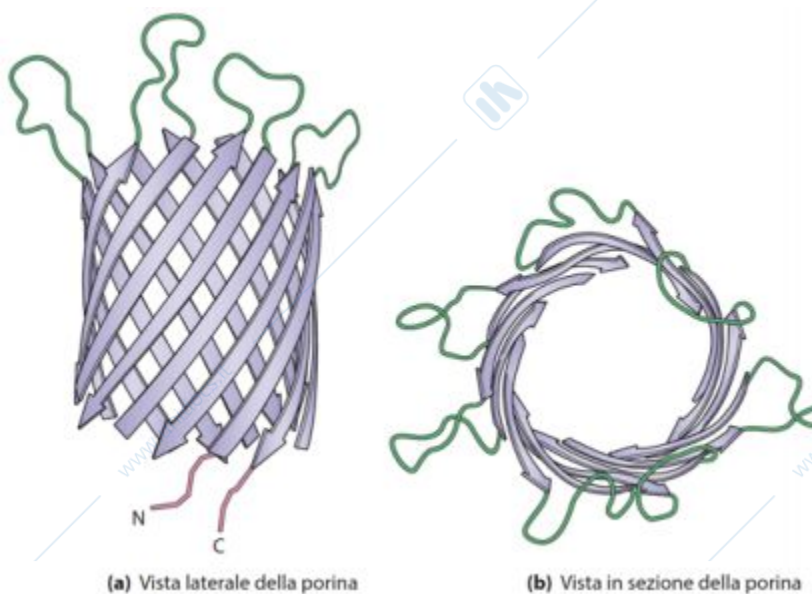


Il **glucosio** in questa conformazione ha minore affinità per il trasportatore e quindi si stacca. A glucosio staccato il trasportatore come una molla scatta verso l'altra conformazione che lo rende disponibile ad un nuovo legame con una nuova molecola di glucosio. Tenete bene in mente che stiamo parlando di proteine, che ci sono **residui amminoacidici** che reagiscono con la molecola trasportata e che quindi la conformazione della proteina trasportatrice nella sua flessibilità, può scattare in una conformazione o in un'altra a seconda di come si lega.

Parlando di energia libera posseduta, possiamo dire che il trasportatore è stabile finché lega il glucosio, dopodiché non ha la stessa stabilità, cioè è carico di energia che gli permette di muoversi e di compiere un lavoro di cambiamento conformazionale (in seguito al quale si ha di nuovo una certa energia libera intrinseca che porta il glucosio a staccarsi perché esso non è più stabile).

Ecco perché si stacca, ed è quello che deve avvenire perché possa essere portato all'interno. A glucosio staccato questa conformazione non è più stabile come lo era prima e quindi di nuovo scatta verso l'altra conformazione, più stabile per una proteina priva di glucosio legato all'interno.

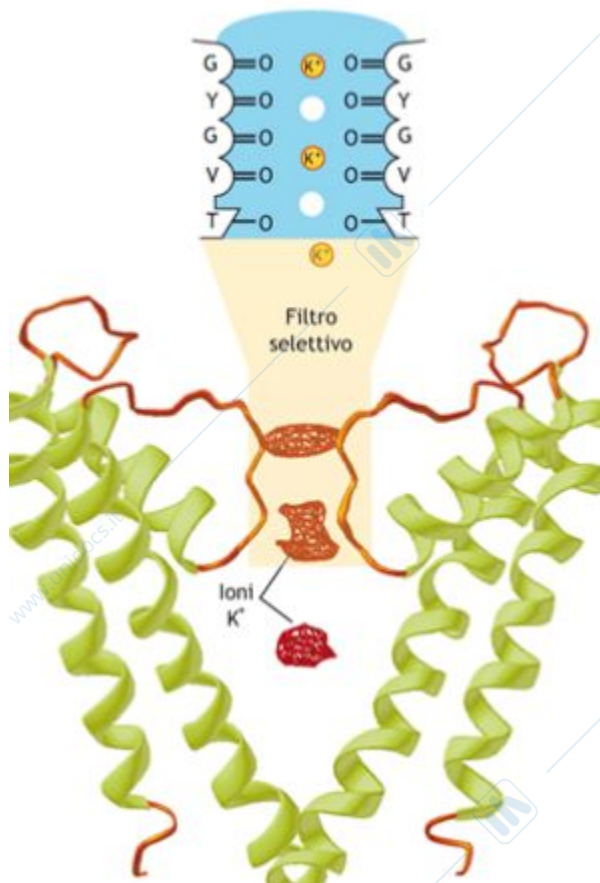
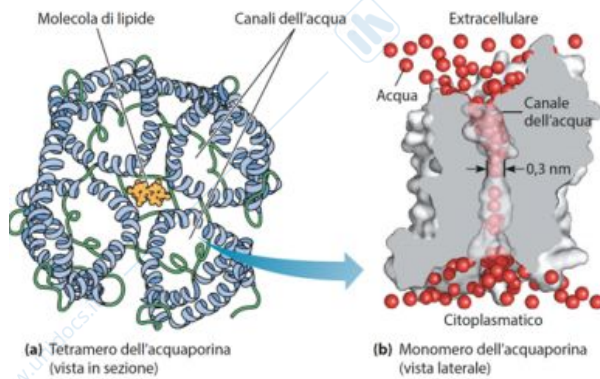
Altri trasportatori sono le proteine canali che possono avere una distribuzione delle strutture secondarie ad alfa elica tali da descrivere un vero e proprio poro.



Le proteine di canale sono possedute sia dai batteri che dalle cellule eucariotiche, in particolare delle importantissime proteine canale sono le **acquaporine** che hanno una struttura

molto complessa nell'organizzazione del filamento polipeptidico, che è tale da delimitare uno stretto canale attraverso il quale le molecole di acqua possono passare.

Quindi l'acqua attraversa la membrana plasmatica in piccole quantità per diffusione semplice, ma la maggior parte di molecole di acqua entra ed esce dalla cellula attraverso questi canali che si chiamano acquaporine.



comparto all'altro con una direzionalità intrinseca così che il soluto possa accumularsi in un comparto.

Il processo è endoergonico, non spontaneo, e la cellula deve spendere atp perché questo processo possa avvenire.

Un altro esempio importante di canale ionico sono ad esempio i **canali per il potassio** che hanno un percorso definito per lo ione stesso che può passare tra residui amminoacidici che sporgono dal canale.

Questi canali sono selettivi per gli ioni che hanno dimensioni diverse, quindi il filtro di selettività viene effettuato in virtù della dimensione dello ione. I canali per gli ioni sono selettivi in virtù alla dimensione del canale che è giusta per le dimensioni dello ione alla quale sono dedicati.

L'ultimo aspetto dell'attraversamento della membrana da trattare è il **trasporto attivo**, cioè quel passaggio che grazie alla spesa energetica dell'idrolisi dell'atp permette di spostare un determinato soluto da un

Il trasporto attivo, contrariamente agli altri due tipi di passaggio attraverso la membrana, è un meccanismo in base al quale si può accumulare soluto, quindi è un meccanismo con il quale ci si allontana dalle condizioni di equilibrio. Si crea ordine perché si accumula soluto da una parte e quindi il tutto è compatibile con un processo endoergonico in cui l'entropia diminuisce.

Questo meccanismo di accumulo quindi va contro gradiente di concentrazione: durante un trasporto attivo il gradiente di concentrazione non diminuisce come invece avviene nella diffusione semplice e facilitata, ma aumenta e si ha l'accumulo. **Il delta G è positivo.**

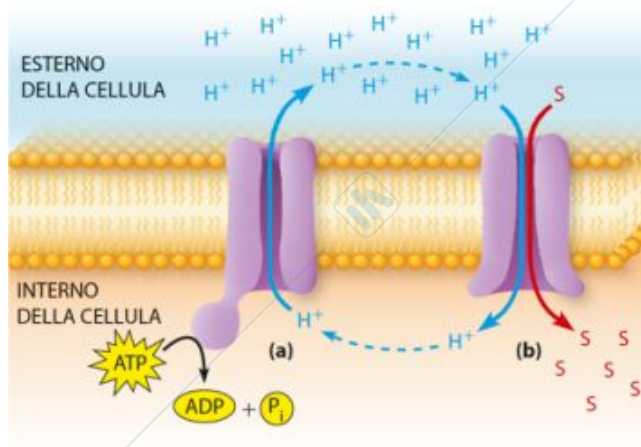
Quando e perché avviene il trasporto attivo?

Se un processo è svantaggioso (in termini energetici) per la cellula, significa che si verifica per ottenere un risultato molto importante per le cellule, e quindi ad esempio, per far entrare all'interno della cellula sostanze nutritive (è ovvio che si spenda energia per avere nutrienti o per espellere sostanze di rifiuto, una cellula che accumula sostanze di rifiuto diventerebbe la pattumiera di se stessa).

Si fa trasporto attivo per **mantenere la concentrazione intracellulari di ioni** specifici in disequilibrio, cioè creare disequilibrio come mezzo per continuare a vivere: il disequilibrio di concentrazione di alcune specie ioniche è la condizione fondamentale perché poi altri processi vitali possono avvenire spontaneamente, quindi è il **prezzo che si paga per poter avvantaggiarsi dal punto di vista energetico** e sfruttare queste condizioni di disequilibrio ionico.

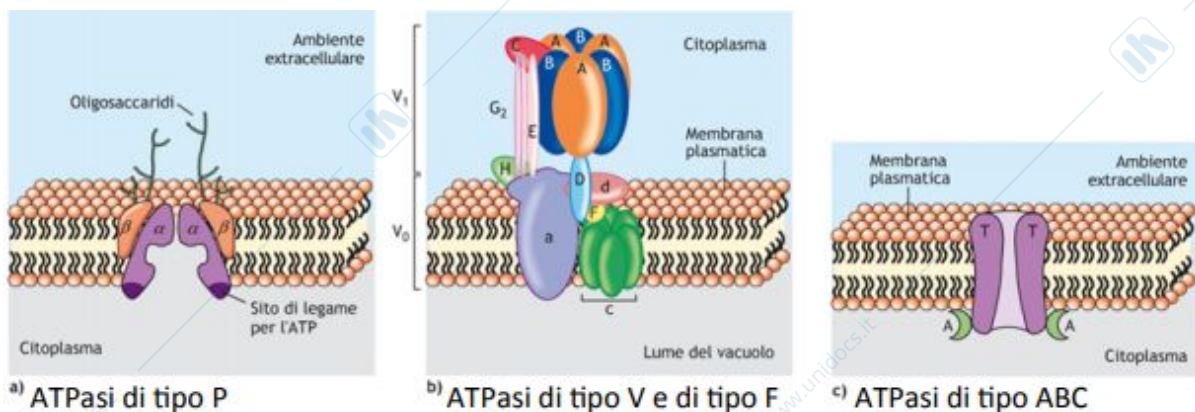
Ad esempio, valutiamo l'accoppiamento di trasporto attivo con un trasferimento di soluto, nella parte sinistra dell'immagine vedete che c'è una proteina integrale di membrana che accumula ioni H^+ fuori dalla cellula spendendo energia, idrolizzando atp. Questa è una spesa energetica che serve per creare un gradiente di concentrazione di H^+ che ha una sua forza intrinseca, quella appunto del gradiente di concentrazione, che permette con un meccanismo di simporto, di far rientrare spontaneamente H^+ all'interno della cellula. Questa spinta di un processo esoergonico viene sfruttata anche da un altro soluto generico (indicato con S) che entra nella cellula per simporto con H^+ . Quindi la spesa energetica che permette di creare un gradiente di concentrazione di H^+ serve in questo caso per far entrare S, perché si è accumulata abbastanza energia libera, in termini di gradienti di concentrazione di H^+ da permettere un processo esoergonico di diffusione facilitata spontanea. Questo è un meccanismo che prende il nome di **trasporto attivo indiretto** che viene sfruttato per far entrare nutrienti all'interno della cellula, come ad esempio il glucosio, non accoppiato all' H^+ . Quindi nel trasporto attivo diretto si spende energia per creare un gradiente di concentrazione ad esempio di H^+ o di altri ioni, nel trasporto attivo

indiretto si spende energia per creare un gradiente di concentrazione di uno ione che subito dopo, per diffusione facilitata, aiuta l'ingresso di un altro soluto.



I diversi trasportatori di ioni differenti, li trovate elencati in questa tabella in cui vedete che sono denominate le classi di pompe, cioè di proteine transmembrana, che attivamente

trasferiscono ioni qui elencati, e vengono chiamate pompe per dare l'idea del lavoro che viene fatto per far passare ad un certo ione la membrana, quindi non li chiamiamo canali, perché attraverso essi passano gli ioni per diffusione facilitata.



Queste proteine sono **pompe atp dipendenti**, dette anche **atpasi** di trasporto, perché possono compiere il lavoro di trasferimento degli ioni, accoppiando questo lavoro endoergonico all'idrolisi esoergonica dell'atp. Quindi il trasferimento avviene a spesa di energia sotto forma di atp ed è un accoppiamento di reazioni endoergoniche (che accumulano soluto in un comparto) e di reazioni esoergoniche (che idrolizzano ATP).

Le atpasi possono essere di varie classi. Sono di tipo P se vengono fosforilate durante l'idrolisi dell'ATP, (P sta per phosphorylation) e queste pompe le troviamo in batteri, piante, funghi e in animali, quando ad esempio trasportano sodio e potassio oppure protoni e potassio.

TABELLA 8.2 Principali tipi di ATPasi di trasporto (pompe)			
Soluti trasportati	Tipi di membrana	Tipi di organismi	Esempio di funzione dell'ATPasi
ATPasi di tipo P (P sta per "fosforilazione")			
P_1 K^+ , Cu^+ , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+}	Membrana plasmatica	Batteri, Archaea, piante, funghi, animali	Trasporto di potassio o di ioni di metalli pesanti
P_2 Ca^{2+}/H^+ Na^+/K^+	RS^+ o membrana plasmatica	Eucarioti	Mantiene bassa la $[Ca^{2+}]$ nel citosol
	Membrana plasmatica	Animali	Mantiene il potenziale di membrana (-60 mV)
H^+/K^+	Membrana plasmatica	Animali	Pompa H^+ per acidificare lo stomaco
P_3 H^+	Membrana plasmatica	Piante, funghi	Pompa protoni fuori dalla cellula; genera un potenziale di membrana (-180 mV)
P_4 Fosfolipidi	Membrana plasmatica	Eucarioti	Flippasi che mantengono l'asimmetria del doppio strato lipidico
P_5 Vari cationi	ER, vacuolo, lisosomi	Eucarioti	Non ben caratterizzata
ATPasi di tipo V (V sta per "vescicola")			
H^+	Lisosomi, vescicole secretorie	Animali	Mantiene basso nell'organello il pH, che attiva gli enzimi idrolitici
	Membrana vacuolare	Piante, funghi	
ATPasi di tipo F (F sta per "fattore"); chiamate anche ATP sintetasi			
H^+	Membrana mitocondriale interna	Eucarioti	Utilizza un gradiente di H^+ che attiva la sintesi dell'ATP
	Membrana plasmatica	Batteri	
	Membrana tilacoideale	Piante	
ATPasi ABC (ABC sta per "cassetta per il legame all'ATP")			
Importatori Una varietà di soluti**	Membrana plasmatica, membrane degli organelli	Batteri	Assunzione di sostanze nutritive quali la vitamina E_{12}
Esportatori Farmaci antitumorali tossine, antibiotici, lipidi	Membrana plasmatica	Batteri, Archaea, eucarioti	Proteina di trasporto per la resistenza a più farmaci, rimuove farmaci e antibiotici dalla cellula

Vorrei leggere questa tabella analizzando una proteina per volta. Le atpasi di tipo P sono costituite da 4 subunità di cui due attraversano completamente la membrana e nella porzione citosolica hanno dei siti di legame per l'ATP, le altre due subunità beta sono complessate con le precedenti e hanno una caratteristica glicosilazione nella parte extracellulare che sporge fuori dal foglietto esterno della membrana. Queste

atpasi sono varie, la più importante è la pompa sodio-potassio ATP dipendente, che è strutturata in modo analogo a quanto detto: ha le **tre subunità *alfa*, *beta* e *gamma*** esterne e lega ioni sodio all'interno della cellula.

Quindi gli ioni sodio vengono catturati dal citoplasma che li porta fuori dalla cellula, cambiando conformazione, espellendo ioni di sodio fuori e catturando dall'ambiente extracellulare due ioni di potassio che porta all'interno della cellula. Provvede a una distribuzione asimmetrica di questi due importantissimi ioni (sodio e potassio) accumulando sodio fuori dalla cellula e potassio dentro alla cellula.

Questa pompa è espressa da quasi tutte le cellule ed è importante per il potenziale di membrana e perché le cellule eccitabili possano propagare l'impulso nervoso.

La **fosforilazione** è l'evento che permette alla pompa di cambiare conformazione: infatti non è più aperta solo verso l'interno, a è aperta anche verso l'esterno, in modo tale che il sodio si affacci verso l'esterno.

In questa conformazione la pompa non ha più la stessa affinità per il sodio che aveva prima: è per questo che il sodio si stacca (nonostante fuori dalla cellula il gradiente di concentrazione non sia favorevole al suo passaggio).

Ciò che spinge il sodio fuori è una sorta di calcio che la "macchinetta macromolecolare pompa sodio-potassio ATPasi" dà agli ioni sodio.

In questa conformazione il sodio perde affinità ed è costretto a staccarsi proprio perché non ci sono quelle interazioni deboli che lo tengono legato come avveniva prima nell'altra conformazione.

In questa nuova conformazione la pompa è non più affine al sodio, ma affine al potassio, che si lega ad essa. Il legame del potassio fa sì che venga idrolizzato e dunque staccato questo gruppo fosfato. La perdita del gruppo fosfato fa cambiare conformazione alla pompa che si apre verso l'interno. In questa conformazione il potassio non è più affine alla pompa, come era prima. Dunque nonostante la sua concentrazione all'interno della cellula sia alta, il potassio passa e si accumula dentro la cellula. In questa nuova conformazione la pompa è affine per l'ATP che ad essa si lega. È tutto un gioco di cambio di conformazione di questa proteina flessibile (come flessibili sono tutte le proteine che possono cambiare conformazione a seconda delle specie che vengono legate).

Qui chi comanda non è il gradiente ma è un meccanismo endoergonico, è un processo che compie un lavoro e quindi è controllato da un'idrolisi dell'ATP e da una conformazione di pompa. È del tutto diverso dal processo spontaneo in cui non c'è un intervento "superiore". Qui è proprio un agente, una molecola che agisce con energia e prende il controllo di una situazione che non è più affidata alla spontaneità del processo, ma è controllata dalla spesa energetica e dalla struttura della pompa che è adatta a compiere questo lavoro.

NB! Prendiamo con le pinze quello che ci ha detto riguardo a "nonostante dentro/ fuori sia più concentrato si accumula...è giusto per farci capire quanto questo processo sia diverso dalla diffusione.

Qui c'è un attore che muove i fili e comanda il processo: l'energia spesa e l'ATPasi capace di prendere gli ioni e di spostarli.

La spesa energetica deriva dall'ATP e quest'ultimo può essere sintetizzato nel nostro organismo grazie al catabolismo di nutrienti, quindi degradando in modo ossidativo substrati organici con un complesso meccanismo che comprende la respirazione cellulare. Questo accumulo asimmetrico di ioni dipende dall'investimento energetico che viene fatto con questa pompa sodio-potassio ATPasi che crea disequilibrio ionico.

Altre pompe che vengono fosforilate sono ad esempio presenti nei funghi, nei batteri, nelle cellule vegetali e pompano i protoni.

Quando arriva alle cellule lo stimolo dell'ingestione del cibo e della produzione di istamina in risposta a questo, le cellule ricevono un input perché queste

vescicole si fondono con la membrana esterna della cellula e quindi vengono esposte in corrispondenza del tratto di membrana che si affaccia all'interno dello stomaco (nel lume, all'interno del sacco gastrico).

Queste pompe espellono protoni nello stomaco e fanno entrare potassio con spesa di ATP. Sono pompe che vengono fosforilate per fare questo lavoro. Questo è il meccanismo grazie al quale si ha la **secrezione gastrica-acida**. Quindi l'acido cloridrico (H^+Cl^-) viene riversato all'interno dello stomaco grazie anche a questo tipo di pompa di tipo p.

STRUTTURA DELLE POMPE ATP-DIPENDENTI (ATPasi)

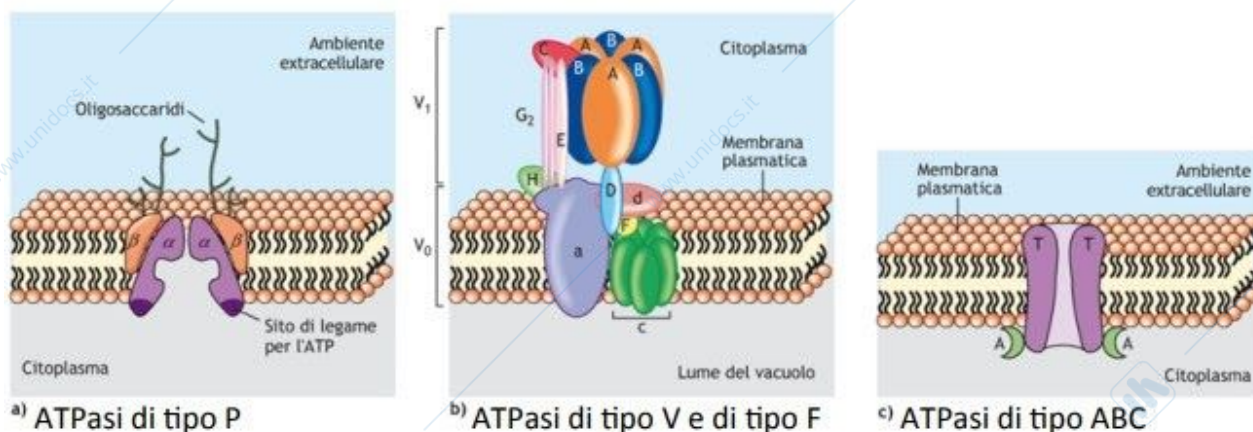


Figura 5.10 Struttura delle pompe ATP-dipendenti. Il trasporto attivo diretto dipende da quattro tipi di ATPasi: **(a)** ATPasi di tipo P, costituite da una subunità catalitica α (che lega ATP a livello citoplasmatico) e una subunità β (con probabile funzione modulatoria) nella maggior parte dei casi organizzate in tetrametri $\alpha_2\beta_2$. **(b)** ATPasi di tipo V e ATPasi di tipo F. Le ATPasi di tipo V sono strutture complesse costituite da due domini, uno citoplasmatico (V_1) ed uno transmembrana (V_0). Il dominio V_1 (che lega e idrolizza ATP) è costituito da almeno 8 subunità (A-H), di cui le subunità A e B sono presenti in tre copie; il dominio V_0 (responsabile della traslocazione degli ioni H^+) contiene almeno 4 diverse subunità. Il canale per i protoni è rappresentato da una struttura a barile costituita da 6 subunità c del dominio V_0 . Le pompe F_0F_1 dei batteri, dei cloroplasti e dei mitocondri sono strettamente correlate, dal punto di vista strutturale, alle pompe ATPasi di tipo V, mentre è differente il loro ruolo funzionale. **(c)** ATPasi di tipo ABC, costituite da 4 domini: 2 transmembrana (T) e 2 citoplasmatici leganti ATP (A), che accoppiano l'idrolisi di ATP al trasporto del soluto. In alcune ATPasi ABC, i domini sono presenti come subunità separate, mentre in altre sono regioni di un singolo polipeptide.

POMPE DI TIPO V (V sta per vescicola)

Hanno una struttura molto più complessa delle ATPasi di tipo P e sono costituite da 2 componenti: una di membrana e una che sporge fuori dalla membrana. Le troviamo nelle piante, nei funghi e anche negli animali.

Negli animali sono presenti all'interno dei **LISOSOMI** (che contengono enzimi idrolitici, che per vivere hanno bisogno di ambiente acido). Questo tipo di pompa riesce a far entrare ioni H^+ all'interno del lisosoma e quindi può creare un ambiente acido perché gli enzimi idrolitici contenuti nei lisosomi si attivino e funzionino nel loro processo di digestione.

Queste pompe utilizzano ATP idrolizzandolo.

Anche qui si tratta di un processo esoergonico accoppiato con quello endoergonico di accumulo di ioni H^+ all'interno della vescicola.

POMPA DI TIPO F

È un ATPasi presente a livello delle creste mitocondriali e catalizza la sintesi di ATP (dunque non degrada ATP) grazie ad un meccanismo di transito di ioni H^+ da una parte all'altra della membrana della cresta mitocondriale. È strutturalmente simile alla pompa di tipo V, ma quella di tipo V idrolizza ATP per accumulare protoni all'interno del lisosoma; quella di tipo F è un complesso proteico che sintetizza ATP e interviene nel processo di respirazione cellulare.

POMPA ATPasi ABC (*ATP binding cassette*, cioè una proteina che possiede una cassetta, un dominio, che lega ATP).

C'è un unico polipeptide che descrive un canale attraverso l'intero spessore della membrana e altre due subunità distinte che legano ATP. Queste pompe hanno un ruolo molto importante nei batteri e nelle cellule eucariotiche. Servono nei batteri per introdurre nutrienti all'interno della cellula, dunque hanno un'importante funzione di approvvigionamento della materia prima da cui si estrae energia. Servono anche per espellere materiale sempre e comunque spendendo energia in termini di idrolisi di ATP.

L'espulsione di materiale da dentro a fuori la cellula riguarda anche delle **molecole tossiche** per la cellula. E questo si verifica nelle cellule batteriche, in cui queste ATPasi ABC hanno un ruolo importante nei meccanismi di resistenza agli antibiotici (alcuni antibiotici vengono pur assorbiti dal batterio, rispuntati fuori per mezzo di queste ATPasi ABC).

Un meccanismo analogo avviene anche nelle cellule eucariotiche tumorali, in cui una forma di resistenza ai chemioterapici anti-tumorali è proprio mediata da questo tipo di pompe ATPasi che riespellono il farmaco pur assorbito.

Sia nel caso dei batteri che nel caso delle cellule tumorali il farmaco è visto come un agente tossico, che quindi per salvaguardia cellulare viene espulso.

Queste pompe permettono inoltre la fuoriuscita di cloruro da dentro la cellula, un meccanismo con cui il cloruro viene accumulato fuori della cellula.

Questo processo (regolato dal mp ciclico) fisiologicamente deve avvenire e se non avviene in modo corretto si va incontro a complicanze ... (es: nella **fibrosi cistica** questa proteina è mutata in vario modo tanto che non è funzionalmente attiva e non riesce a espellere cloruro. Perciò accade che al di fuori delle cellule, soprattutto a livello dei dotti delle ghiandole esocrine, si accumuli muco, perché diminuendo il flusso di cloruro, c'è anche un flusso di acqua minore che era invece indispensabile nel bilanciamento degli elettroliti fuori dalla cellula in condizioni normali. L'accumulo di muco porta alla formazione di un tessuto fibroso localizzato a livello di diversi organi target di questa patologia).

TRASPORTO ATTIVO INDIRETTO:

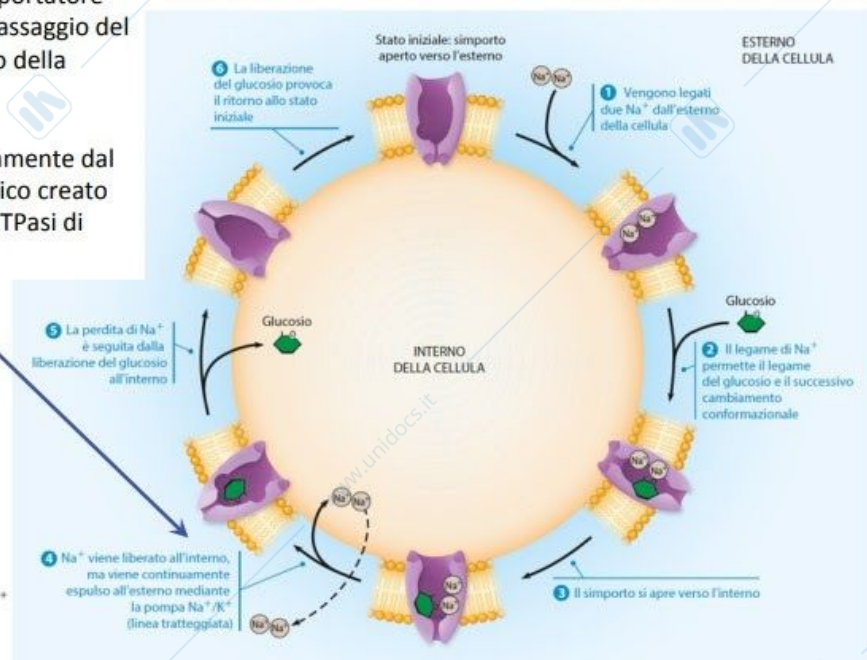
TRASPORTO ATTIVO INDIRETTO

- mediato da un trasportatore per **simporto** (ad es. il trasportatore Na^+ /glucosio guida il passaggio del glucosio verso l'interno della cellula)
- è sostenuto energeticamente dal potenziale elettrochimico creato dalla **pompa Na^+/K^+** (ATPasi di trasporto)

FIGURA 8.15 Un modello di meccanismo per il trasportatore per simporto $\text{Na}^+/\text{glucosio}$. È riportato il meccanismo del trasporto in sei fasi disposte sul perimetro di una cellula.

Il trasporto all'interno del glucosio contro il suo gradiente di concentrazione è azionato dal contemporaneo trasporto all'interno degli ioni sodio, secondo il loro gradiente elettrochimico.

Il gradiente dello ione sodio è a sua volta mantenuto dal continuo trasporto all'esterno degli ioni sodio (freccia tratteggiata) per mezzo della pompa Na^+/K^+ della Figura 8.14.



Non riguarda solo la pompa di trasporto sodio-potassio ATPasi, ma anche l'accumulo di protoni nelle cellule di funghi e di piante. Questo tipo di trasporto serve per creare le condizioni per un sinporto di ioni sodio e nutrienti nelle cellule eucariotiche. Questo permette di far entrare nella cellula zuccheri, aminoacidi e altre sostanze nutritive.

Il **sodio** si trova accumulato fuori dalla cellula, perché la pompa sodio-potassio ATPasi ha provveduto a espellere 3 ioni sodio ogni 2 ioni potassio. In questo trasporto attivo indiretto 2 ioni sodio dall'ambiente extracellulare legano il trasportatore che esegue il sinporto a livello di due siti di legame specifico. Questo **trasportatore sodio-glucosio** rimane aperto verso l'esterno fintanto che anche il glucosio oltre al sodio si è legato. Perché il trasportatore cambi conformazione non basta che si sia legato il sodio, ma serve che anche il glucosio si leghi. Solo allora c'è il **cambio conformazionale** che porta il trasportatore ad aprirsi verso l'interno della cellula. In questa conformazione il sodio perde affinità e si stacca e entra dentro la cellula. L'esportazione di sodio con la pompa sodio-potassio è in parte con questo meccanismo compensata dalla importazione di sodio. Quindi il sodio esce con la pompa sodio-potassio ATPasi e entra con il trasportatore di glucosio.

Staccato il sodio, la pompa cambia ancora la sua conformazione perché anche il glucosio si stacchi ed entra dentro la cellula. Staccato il glucosio la pompa cambia di nuovo conformazione riaprendosi verso l'esterno. Allora il sinporto è quello di 2 ioni sodio e 1 molecola di glucosio ed è un trasporto attivo indiretto, perché non c'è direttamente spesa di energia per accumulare glucosio dentro la cellula (non ci sono idrolisi di ATP, ma l'ATP sappiamo che è stato

speso quando il sodio è stato portato fuori dalla cellula). L'energia è intrinseca e contenuta nel gradiente di concentrazione alto fuori dalla cellula.

Se vogliamo parlare di accoppiamento energetico di processi, l'endoergonico è quello della pompa sodio-potassio ATPasi, l'esoergonico è quello che sfrutta questa energia intrinseca per far entrare il glucosio dentro la cellula.

Dunque esoergonicamente entra, ma a monte ha una spesa energetica.

Ovviamente il sodio che è entrato qua dentro verrà poi espulso immediatamente dalla pompa sodio-potassio ATPasi.

Capiamo dunque che il disequilibrio creato dalla cellula in termini di concentrazione ionica è di vitale importanza.

Dobbiamo a questo punto capire come l'ATP utilizzato ad esempio nel trasporto attivo ma anche in tantissimi processi cellulari viene prodotto (quindi in altri termini ancora, da quale sorgente la cellula trae l'energia che utilizza per vivere). Per rispondere a queste domande ci occuperemo del cosiddetto **metabolismo energetico chemiotrofo** che si verifica nella cellula animale ma anche in quella vegetale.

Nella **cellula animale** il **metabolismo energetico è esclusivamente chemiotrofo** perché riguarda l'estrazione di energia da composti organici: come già visto gli autotrofi e gli eterotrofi vengono inseriti in un cerchio energetico alimentato dall'energia luminosa che sta a rappresentare il flusso di energia all'interno dell'ecosistema.

L'**energia luminosa** può essere usata dagli eterotrofi per sintetizzare composti organici o per mezzo della fotosintesi clorofilliana o che possono essere utilizzati dagli organismi vegetali stessi per estrarre nuovamente energia ma anche dagli eterotrofi, come gli erbivori, che mangiano organismi vegetali. Dobbiamo capire oggi come l'energia solare può essere immagazzinata in composti organici per mezzo della fotosintesi clorofilliana e poi riestrata dai **composti organici** per mezzo della **respirazione aerobica nei mitocondri** che produce oltre all'energia di cui stiamo parlando anche anidride carbonica e acqua che nel nostro ecosistema può essere ulteriormente utilizzata dagli organismi autotrofi. Quindi ciò che serve ad oggi capire è che l'energia solare può essere immagazzinata nei legami chimici tra C-C ed altri atomi di composti organici che poi possiamo degradare durante il nostro metabolismo. La degradazione dei composti organici nei mitocondri è molto importante perché proprio qui che viene prodotto ATP.

L'energia da dove viene estratta e come viene immagazzinata?

VIE METABOLICHE

- **vie anaboliche**: sintesi dei componenti cellulari
endoergoniche (diminuzione dell'entropia, richiedono energia)
- **vie cataboliche**: demolizione dei componenti cellulari (metaboliti)
esoergoniche (aumento dell'entropia, liberano energia)

VIE ANABOLICHE E CATABOLICHE

Le **vie anaboliche** sono quelle in cui viene costruito un materiale biologico, una macromolecola polimerica di scorta come ad esempio il glicogeno ma anche costituenti strutturali della cellula come acidi nucleici; in generale le macromolecole ottenute per mezzo di un assemblaggio, per una costruzione ed è per questo che si parla di anabolismo infatti "*ana*" in greco significa "su" vuol dire che è una spinta che va verso l'alto, verso la costruzione. Questo processo costa lavoro ed è quindi un processo **endoergonico** che è sempre associato alla **diminuzione di entropia** infatti quando si costruisce si fa ordine, si compone.

Con queste vie metaboliche l'energia viene immagazzinata nel prodotto di costruzione. Le vie cataboliche sono l'opposto "*cata*" infatti vuol dire "giù" ovvero qualcosa che distrugge, che abbatte, che spezzetta che fa aumentare l'entropia (ovvero il disordine) ed è un processo **esoergonico** che libera energia. Allora con il catabolismo può essere liberata quell'energia che prima era stata immagazzinata con l'anabolismo.

Capiremo infine come, spezzettando molecole attraverso opportuni e ben orchestrati passaggi enzimatici, è possibile estrarre energia.

L'energia che viene liberata è in parte dissipata come calore ma ovviamente non tutta se non sarebbe come bruciare materiale organico che non può diversamente essere utilizzato per compiere lavoro.

La degradazione di composti organici prevede una trasformazione dell'energia contenuta all'interno dei legami di questi composti in un'altra forma di energia o comunque trasferita ad altri legami energetici o utilizzata per compiere un lavoro sempre e comunque in parte un'alta quota è dissipata come calore. Quindi i composti organici demoliti vengono utilizzati per compiere lavoro.

Quali sono i processi catabolici? Essi sono diversi a seconda dell'organismo in cui ci troviamo, qui vengono descritti quelli che si svolgono nel nostro organismo ovvero fermentazione e respirazione aerobica ma anche un altro tipo di respirazione che si svolge in organismi procarioti.

La fermentazione è una degradazione di composti organici non totale,

ovvero non si ha come prodotto finale anidride carbonica e acqua, ma solo parziale ad altri composti ad esempio il lattato, l'etanolo (*fermentazione lattica e fermentazione alcolica*).

Questo processo di demolizione ha una resa energetica bassa paragonata con la respirazione aerobica ma è comunque un processo che demolendo parzialmente substrati organici permette di ricavare una certa quota di energia.

Ciò che ci permette di estrarre con **massima efficienza** l'energia dagli alimenti, dai substrati organici che noi utilizziamo è invece la **respirazione aerobica** che porta alla totale demolizione dei substrati organici cioè alla loro trasformazione in anidride carbonica e acqua. Questo processo di demolizione totale è associato ad una **alta resa energetica** il che vuol dire che può essere compiuto lavoro o che comunque l'energia può essere immagazzinata sotto forma di ATP con alta efficienza.

La chiamiamo "*respirazione aerobica*" perché viene utilizzato imprescindibilmente ossigeno affinché questo processo così efficiente possa compiersi; in assenza di ossigeno questi processi che noi chiamiamo respirazione aerobica non possono compiersi.

D'altra parte però alcuni organismi procarioti sono in grado di compiere una **respirazione** (e con questo si intende una degradazione completa dei substrati organici, quindi un'alta resa in termini di produzione di ATP) con alta resa energetica ma questa respirazione la chiamiamo anaerobica perché in questi sistemi viventi il metabolismo dei procarioti si è evoluto in modo da non utilizzare ossigeno nella catena di reazioni che porta a questa estrazione energetica ad alta resa.

Altri substrati che sono accettori di elettroni ovvero possono sostituire l'ossigeno che noi utilizziamo ma meglio sarebbe dire che non è un sostituirsi vero e proprio ma si tratta di due respirazioni che nei tempi filogeneticamente antichi hanno preso due strade diverse, si sono evolute differentemente: la prima, quella aerobica, perché l'ambiente primordiale iniziava ad arricchirsi di ossigeno grazie all'attività biosintetica delle piante e quindi questa abbondanza dell'ossigeno è stata sfruttata da alcuni organismi e poi da altri per eseguire una respirazione ad alta resa.

Altri microrganismi non hanno utilizzato quest'abbondanza di ossigeno ma hanno utilizzato altre molecole esempio l'idrogeno, in generale altri composti a livello di composizione atomica, per completare la catena di reazioni che permette di estrarre anche a loro l'energia dai composti organici che vengono anche da loro demoliti a CO₂ a acqua.

L' ATP

Esso è la nostra “pila ricaricabile” ed è una molecola nella quale l'idrolisi e il legame dell'ultimo gruppo fosfato permettono di mettere a disposizione o di accumulare energia spendibile in modo flessibile.

Si parla in genere di “*moneta energetica*”, di valuta energetica proprio perché è alla base di uno scambio, di un cedere e acquistare energia ma nel metabolismo delle nostre cellule che utilizzano una respirazione aerobica importantissimi come molecole di accumulo, di energia in termini potenziali sono i **coenzimi ridotti**. Quindi produrre ATP e produrre coenzimi ridotti sono due vie di straordinaria importanza per accumulare l'energia estratta dagli alimenti.

L'idrolisi di ATP è altamente esoergonica a causa

- **della repulsione di carica tra i gruppi fosfato**
(→ facilità a reagire nella reazione di idrolisi)
- **della stabilizzazione per risonanza dei prodotti**
ADP + P_i (→ stabilità dei prodotti della reazione di idrolisi)

Perché l'idrolisi è così esoergonica? Perché idrolizzare l'ultimo gruppo fosfato di questo nucleotidi permette di rendere disponibile così tanta energia perché è così importante dal punto di vista energetico?

Sappiamo che la fonte di energia è l'ATP (adenosina trifosfato con i tre gruppi fosfato) perché quando ATP viene idrolizzato a livello di questo legame fosfoanidridico si libera così tanta energia producendo ADP e fosfato inorganico? Evidentemente pensando in termini energetici il livello di energia libera di ATP è più alto dell'energia libera di ADP quindi significa che c'è un gap ovvero un cambiamento di livello energetico tra reagente ATP e prodotti ADP e fosfato inorganico.

La reazione è **esoergonica** vuol dire che il delta G è negativo quindi ADP nel grafico che conosciamo si trova più in alto di ATP. Quindi significa che l'ATP è più instabile dell'ADP e questo è proprio ciò di cui possiamo renderci conto pensando alla struttura delle due molecole.

Nell'ATP ci sono elettroni localizzati a livello degli ossigeni dei gruppi fosfato e si trovano **molto vicini tra loro**, ci sono queste cariche negative degli ossidrili privi del portone che delocalizzano la loro carica tutt'intorno al gruppo fosfato per un fenomeno che si chiama “**di risonanza**” (molecola stabile se isolata) e questa delocalizzazione della carica in realtà fa sì che ci sia una repulsione tra i gruppi fosfato (quando attaccato ad ATP) ed è il motivo per cui ATP che lega 3 fosfati è instabile e ha la tendenza ad idrolizzarsi cioè il prodotto idrolizzato si forma facilmente anche perché questo è invece stabilizzato per risonanza soprattutto il gruppo fosfato.

L'instabilità quindi di ATP per repulsione dei gruppi fosfato da un lato, e la stabilità del fosfato attraverso la risonanza dall'altro fanno sì che ci sia questo gap abbastanza alto tra ATP e ADP+fosfato e quindi motiva il ΔG ampio di questa reazione. L'ATP è il reagente dell'idrolisi e l'ADP+fosfato inorganico sono i prodotti; le reazioni esoergoniche hanno i prodotti con livelli di energia libera minore rispetto ai reagenti. L'ATP non è comunque l'unica molecola in grado di essere idrolizzata con un ΔG negativo.

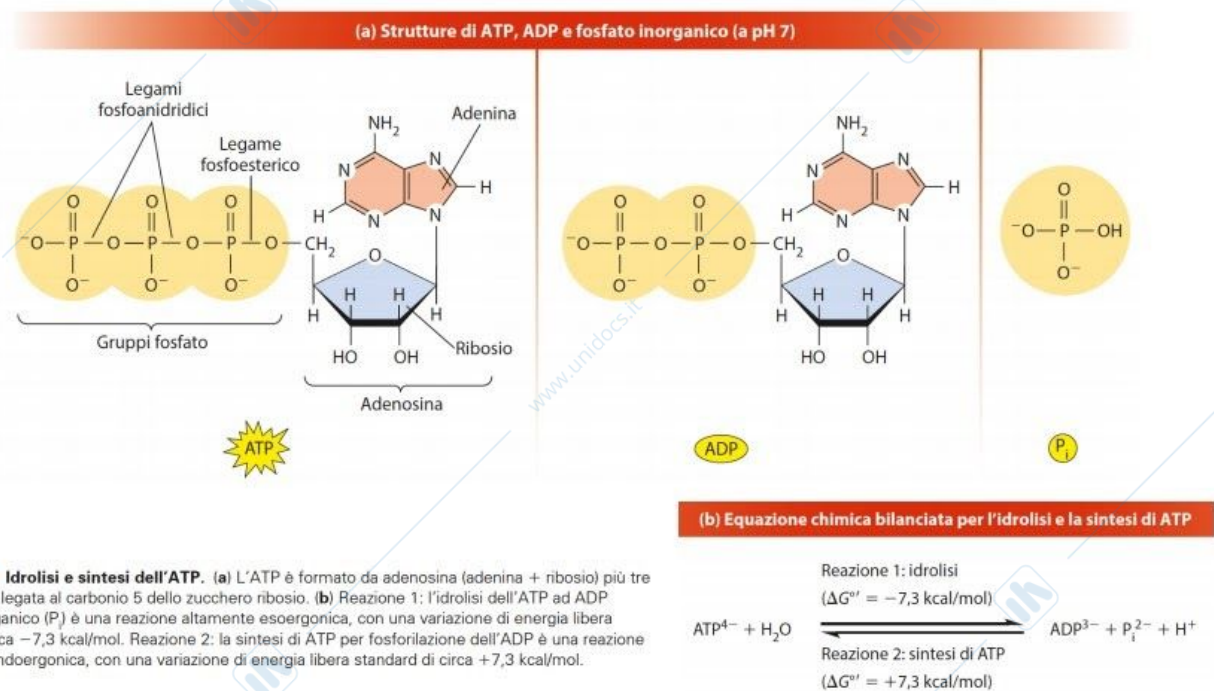


FIGURA 9.1 Idrolisi e sintesi dell'ATP. (a) L'ATP è formato da adenosina (adenina + ribosio) più tre gruppi fosfato legata al carbonio 5 dello zucchero ribosio. (b) Reazione 1: l'idrolisi dell'ATP ad ADP e fosfato inorganico (P_i) è una reazione altamente esoergonica, con una variazione di energia libera standard di circa $-7,3 \text{ kcal/mol}$. Reazione 2: la sintesi di ATP per fosforilazione dell'ADP è una reazione ugualmente endoergonica, con una variazione di energia libera standard di circa $+7,3 \text{ kcal/mol}$.

Nella tabella 9.1 si vedono varie idrolisi di gruppi fosfato di diverse molecole con diversi valori di ΔG quindi con reazioni più esoergoniche e meno esoergoniche.

L'adenosintrifosfato si trova a metà strada tra questi composti e la sua reazione di idrolisi o di legame del gruppo fosfato può essere accoppiata con una delle reazioni scritte sopra o sotto di lui in tabella cioè se l'ATP funziona da pila carica che cede energia significa che l'ATP viene idrolizzato e che dà una reazione esoergonica. Questo processo può essere accoppiato con una reazione endoergonica.

La reazione endoergonica rispetto all'ATP può essere di vari tipi quindi diverse reazioni possono beneficiare della reazione esoergonica di idrolisi del'ATP, dall'altra parte l'ATP pila ormai scarica, dopo aver dato idrolisi, può essere ricaricata cioè il gruppo fosfato può essere legato all'adenosindifosfato in una reazione endoergonica quando essa è accoppiata con una delle reazioni scritte sopra l'ATP in tabella che sono più esoergoniche dell'idrolisi di ATP (ΔG più negativo) quindi ad esempio il fosfoenolpiruvato se si idrolizza si ha un reazione abbastanza esoergonica da fornire l'energia per la sintesi di fosfato inorganico e adenosintrifosfato a dare ATP.

Quelli che si trovano sotto sono reazioni meno esoergoniche quindi che possono beneficiare dell'idrolisi di ATP e quindi della reazione

esoergonica di ATP.

Nella slide successiva si può comprendere meglio proprio grazie all'esempio del fosfoenolpiruvato che ha un delta G di -14,8 e la reazione di idrolisi del gruppo fosfato che può dare piruvato.

TABELLA 9.1		Energie libere standard di idrolisi dei composti fosforilati coinvolti nel metabolismo energetico
Composto fosforilato e sua reazione di idrolisi		ΔG° (kcal/mol)
Fosfoenolpiruvato (PEP)		
+ H ₂ O → piruvato + P _i		-14,8
1,3-bisfosfoglicerato		
+ H ₂ O → 3-fosfoglicerato + P _i		-11,8*
Fosfocreatina		
+ H ₂ O → creatina + P _i		-10,3
Adenosintrifosfato (ATP)		
+ H ₂ O → adenosindifosfato + P _i		-7,3
Glucosio-1-fosfato		
+ H ₂ O → glucosio + P _i		-5,0
Glucosio-6-fosfato		
+ H ₂ O → glucosio + P _i		-3,3
Glicerofosfato		
+ H ₂ O → glicerolo + P _i		-2,2

*Il valore di ΔG° dell'1,3-bisfosfoglicerato si riferisce all'idrolisi del legame fosfoanidridico sul carbonio 1.

Questa reazione esoergonica può essere accoppiata con la reazione endoergonica di sintesi di ATP. Il gap energetico è pari alla differenza dell'energia libera del fosfoenolpiruvato e dell'ATP ovvero $-14,8 - (-7,3) = -7,5$ che rappresenta il delta G, il gap di delta G che permette in modo esoergonico di sintetizzare ATP. Da notare che questo processo di sintesi di ATP associato a una spesa di energia (è una sintesi) quindi endoergonico unito ad uno molto esoergonico (più di quanto

esso non sia endoergonico) fa sì che la somma algebrica della sintesi di ATP è un processo spontaneo a delta G negativo perché in questa trasformazione è stata sfruttata molta dell'energia libera presente nell'idrolisi di fosfoenolpiruvato.

I processi esoergonici sovrappongono i processi endoergonici perché si ha bisogno che nella cellula essi vadano avanti spontaneamente ma questo non significa che la reazione va avanti da sola ma che a monte c'è una spesa, un lavoro, una costruzione di fosfoenolpiruvato che deriva dal glucosio che è stato assunto con l'alimentazione quindi è comunque un prodotto che viene ricavato da un approvvigionamento energetico che è di tipo chimico.

Quindi, perché tutto avvenga spontaneamente nella cellula, è necessario preconstituire le condizioni di spontaneità e questo significa inevitabilmente spendere energia per farlo, costruire i presupposti per poi avere un vantaggio energetico.

Il delta G è negativo per produrre ATP e d'altra parte nella reazione successiva vediamo che un processo endoergonico come è la formazione del glucosio 6-fosfato può beneficiare dell'idrolisi esoergonica dell'ATP: in glucosio 6 fosfato nella sua fosforilazione si trova sotto l'ATP (in tabella), quindi è uno di quei processi endoergonici che possono beneficiare dell'idrolisi esoergonica dell'ATP.

L'idrolisi del fosfato dal glucosio 6-fosfato è un processo esoergonico mentre la sintesi di glucosio 6-fosfato da glucosio+fosfato è un processo endoergonico che costerà +3,3 di energia libera compensato dal delta G negativo dell'idrolisi di ATP. Il tutto permette di avere un processo di fosforilazione spontanea con delta G negativo.

La batteria ricaricabile del nostro organismo è questa che può essere alimentata in senso di sintesi dal catabolismo di nutrienti che sono ossidati a CO₂ e acqua ed è così che viene estratta l'energia necessaria per produrre tante molecole di ATP; esso poi idrolizzato ad ADP e fosfato inorganico permette diversi tipi di lavoro: di *sintesi* (quindi costruzione di altre molecole), di *concentrazione* (ovvero trasferimento di ioni come nel trasporto attivo, un lavoro elettrico che è collegato con l'accumulo di elettroliti in modo differenziale da una parte all'altra della membrana plasmatica), un *lavoro meccanico*, di *movimento* (sia di muscoli striati che di proteine motrici all'interno della cellula), *lavoro di bioluminescenza* (ovvero semplici reazioni chimiche in cui è prodotta luce).

Importante ricordare che parte dell'energia immagazzinata grazie all'ossidazione dei prodotti dei nutrienti viene dissipata come calore (buona parte in lavoro ma il resto dissipata in calore).

Altro aspetto già affrontato ma importante è che la temperatura corporea comunque non subisce una variazione significativa nonostante ci sia questa perdita di calore conseguente all'idrolisi di ATP in quanto i nostri sistemi cellulari sono esotermici e ci sono sistemi metabolici appositi che permettono il controllo dell'isotermia e impediscono che la temperatura aumenti in modo indiscriminato (anche tutti questi passaggi di demolizione delle macromolecole dei nutrienti avvengono in modo controllato in modo che non ci sia una liberazione massiccia di calore, ma a *piccoli step* di estrazione dell'energia dai legami chimici).