

## 1) LA TRASFORMAZIONE DI ENERGIA

### 1.1) I convertitori biologici

I sistemi biochimici degli organismi viventi sono capaci di operare una notevole varietà di trasformazioni di energia, come esemplificato nella Tabella 1.1; si ricorda che per trasduzione o trasformazione di energia si intende ogni processo per cui l'energia che lascia un sistema (es. energia chimica) differisce nella forma dall'energia che entra nel sistema (es. energia luminosa, nella fotosintesi clorofilliana del regno vegetale).

Ogni trasformazione di energia richiede quindi un sistema convertitore: ad esempio, il motore elettrico, la macchina a benzina, la macchina a vapore, ecc., sono alcuni « trasduttori » fatti dall'uomo per convertire una forma di energia in un'altra; analogamente, i sistemi biologici sono dotati di macchine trasduttrici che compiono le trasformazioni di energia. Tuttavia le macchine biologiche sono differenti da quelle sopra citate: prima di tutto esse hanno dimensioni estremamente piccole; si tratta cioè di macchine molecolari nel senso che gli elementi trasformativi sono costituiti da singole macromolecole o da gruppi di macromolecole specializzate. Per questo, le macchine biologiche sono contenute in gran numero all'interno delle singole cellule e la trasformazione biologica di

TRASFORMAZIONE DELL'ENERGIA NEI SISTEMI VIVENTI

SISTEMA	FORMA DI ENERGIA DI ENTRATA (Input energy)	FORMA DI ENERGIA DI USCITA (Output energy)
GLICOLISI	Trasferimento di elettroni	Energia di legame dell' ATP
MITOCONDRI	Trasferimento di elettroni Trasferimento di elettroni	Energia di legame dell' ATP Lavoro di trasferimento (trasporto di ioni attraverso una membrana contro un gradiente di concentrazione chimica)
CLOROPLASTI	Luce Trasporto di elettroni Trasporto di elettroni	Trasporto controcorrente di elettroni Energia di legame dell' ATP Lavoro di trasporto
MEMBRANA NERVOSA	Energia di legame dell'ATP	Flusso di corrente elettrica
TUBULI RENALI	Energia di legame dell'ATP	Lavoro di trasporto
MUSCOLO SCHELETRICO	Energia di legame dell'ATP	Lavoro meccanico di accorciamento

TABELLA 1.1

energia non è operata da un singolo elemento trasformatore, ma da centinaia o migliaia di elementi identici disposti in parallelo od in serie all'interno dei singoli organuli cellulari, quali appunto i mitocondri. Le macchine biologiche sono perciò sistemi chimici miniaturizzati e « collettivizzati », in cui gli elementi trasformatori sono specifiche macromolecole o specifici insiemi di macromolecole, idonei unicamente a svolgere una specifica trasformazione.

Le macchine biologiche del muscolo, ossia i mitocondri, hanno una distribuzione cellulare ubiquitaria; anche in questo caso, sussiste il carattere ripetitivo della costituzione generale delle macchine biologiche, poiché le membrane mitocondriali contengono un gran numero di macromolecole trasduttrici tutte uguali, ciascuna delle quali è una completa unità trasformatrice.

I principali dispositivi trasformatori cellulari si trovano in tutti i sistemi viventi, anche se non si può dire che tutte le cellule contengano gli stessi gruppi di elementi trasformatori; tuttavia tutti i dispositivi legati ad uno stesso processo di trasformazione sono essenzialmente identici, o per lo meno analoghi, in qualunque cellula essi si trovino presenti.

L'intenzione di questa trattazione non è quella di descrivere dettagliatamente tutti i sistemi biologici trasformatori conosciuti, ma piuttosto di analizzare a fondo un particolare sistema di trasformazione: i mitocondri, i quali hanno una importanza risolutiva nella trasduzione di energia, tanto che alcune caratteristiche funzionali muscolari (quali, ad esempio, la potenza del meccanismo aerobico) sono proprio dipendenti dalla funzionalità mitocondriale.

I mitocondri si trovano dispersi nel citoplasma cellulare; essi sono particelle cilindriche aventi la lunghezza di  $1-4\mu$  e lo spessore di  $0,3-0,7\mu$ , limitate da una doppia membrana proteica, relativamente impermeabile, all'interno della quale è situato un doppio strato di lipidi complessi. Tale membrana si prolunga all'interno del mitocondrio mediante delle creste (« cristae ») in una matrice che si ritiene costituita da proteine solubili (Fig. 1.1). I caratteri generali della struttura dei mitocondri sembrano comuni a tutte le cellule delle diverse specie fino ad ora studiate. Per quanto riguarda la composizione chimica, i mitocondri contengono una

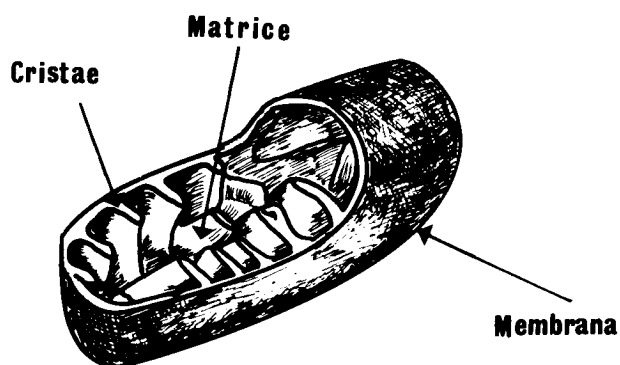


FIGURA 1.1

elevata quantità di fosfolipidi, protidi, vitamine e ioni fondamentali, quali  $K^+$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Na^+$  e  $Ca^{++}$ .

I mitocondri sono la sede della fosforilazione ossidativa, ossia del processo per cui, in presenza di ossigeno e di fosfato inorganico, l'ADP è rapidamente trasformato in ATP; pertanto i mitocondri possono essere considerati la centrale energetica della cellula. Essi infatti operano la trasformazione dell'energia chimica, insita nella configurazione molecolare dei prodotti di metabolizzazione degli alimenti, in energia di legame (legami fosforici altamente energetici, contenuti in alcune molecole particolari, quali ATP, ADP, creatinfosfato). Tale energia di legame è l'unica utilizzabile dalla cellula e viene trasportata per mezzo delle unità trasformative mitocondriali costituite dal complesso degli enzimi della catena del trasporto elettronico e degli enzimi della fosforilazione ossidativa. Altri sistemi enzimatici localizzati nei mitocondri sono: (a) il sistema che opera le reazioni del ciclo di KREBS (cioè la completa ossidazione del piruvato a  $CO_2$  e  $H_2O$ ); (b) il sistema della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi; (c) il sistema della biosintesi dei fosfolipidi. I mitocondri contengono quindi anche sistemi enzimatici che non sono assolutamente correlati ai processi di trasformazione energetica in quanto catalizzano la sintesi delle proteine o la sintesi dei fosfolipidi; e queste sequenze metaboliche non sono direttamente collegate con la trasformazione dell'energia ossidativa in energia di legame dell'ATP. Il complesso dei vari sistemi mitocondriali connessi con la trasduzione di energia è riassunto nella Figura 1.2.: la

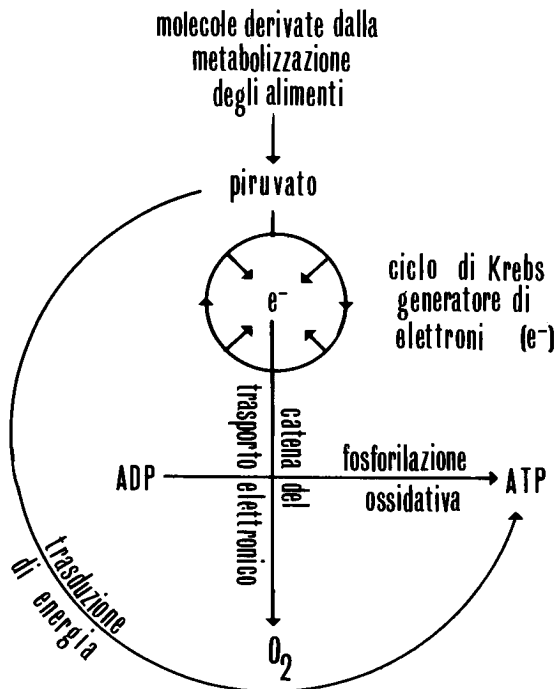
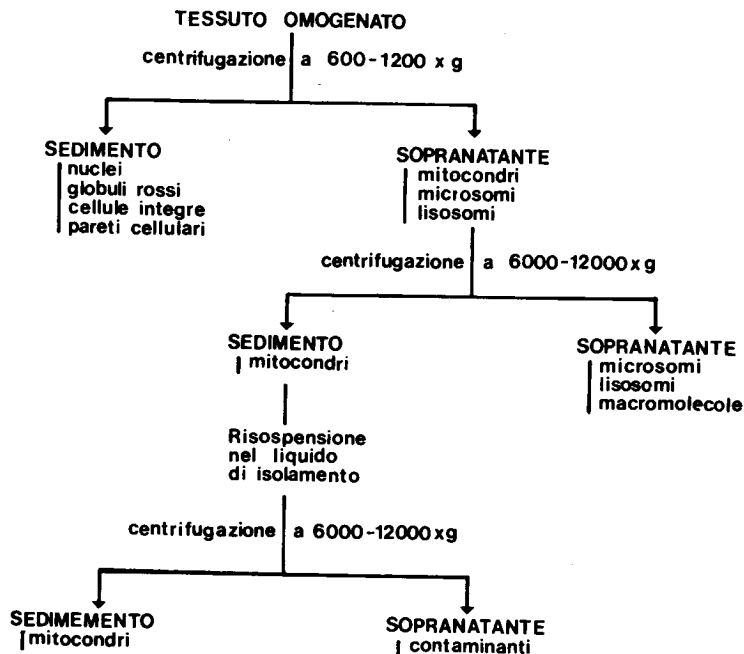


FIGURA 1.2



g = accelerazione costante di gravità = 981 cm/sec<sup>2</sup>

TABELLA 1.2

fosforilazione dell'ADP ad ATP è qui aggettivata come « ossidativa » in quanto si svolge sincronicamente ad un trasferimento di elettroni all'ossigeno molecolare.

In laboratorio, i mitocondri si possono ottenere allo stato puro con il metodo della centrifugazione frazionata, che permette di separare tutti i costituenti morfologici fondamentali della cellula, applicando intensi campi gravitazionali a sospensioni di cellule, previamente rotte mediante omogenizzazione e sospese in opportune soluzioni (Tabella 1.2).

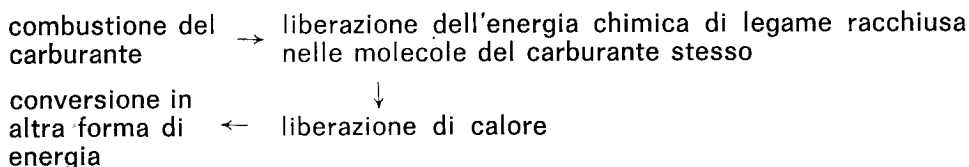
## 1.2) Il metabolismo energetico

Con il termine di « energia » si indica la « capacità a produrre un lavoro » nelle sue molteplici forme; la miofibrilla, come gli altri elementi cellulari del nostro organismo, non può né produrre né consumare energia, ma può solo convertirla in altre forme (legge fisica della conservazione dell'energia). E' facile pensare che per operare una contrazione (attività funzionale), si debba liberare parte dell'energia immagazzinata nell'elemento muscolare; è tuttavia fondamentale ricordare anche che la cellula è un sistema instabile, il quale mantiene l'ordine complesso della sua specifica struttura (condizione vitale di base) attraverso una costante liberazione ed utilizzazione di energia: se manca il rifornimento energetico la cellula degrada in uno stato di disorganizzazione.

Quindi, contrariamente a quanto comunemente si crede, la trasduzione di energia non serve solo a permettere delle « attività funzionali », ma è indispensabile per mantenere « la organizzazione cellulare di base ». Pertanto, per attuare quanto su esposto, sono necessarie a livello cellulare le seguenti due condizioni: (a) la capacità a liberare energia; (b) la capacità a ripristinare l'energia utilizzata.

A prima vista sembrerebbe possibile l'utilizzazione di svariate fonti di energia biologica, dal momento che qualsiasi forma di energia può venire convertita completamente in un'altra qualsiasi forma di energia. Tuttavia questo principio della « interconversione energetica » non si adatta all'organismo umano in generale ed alla cellula muscolare in particolare.

Infatti, nella macchina umana, la più comune forma di energia, ossia quella termica, non può venire scambiata in alcuna altra forma di energia, contrariamente a quanto avviene nelle macchine costruite dall'uomo che, ad esempio, funzionano così:



Il suddetto processo richiede forti differenze di temperatura, mentre i processi dell'organismo in generale sono essenzialmente: (a) isotermi, ossia si attuano a temperatura costante ed essenzialmente poco elevata; (b) isoionici, ossia si attuano in condizioni di equilibrio acido-basico.

Le cellule possiedono dei meccanismi molecolari che lavorano con elevati rendimenti; il calore, non potendo essere scambiato in altre forme energetiche, deve essere allontanato dalla cellula come prodotto di rifiuto. L'unica fonte di energia utilizzabile dall'organismo umano in generale è quella insita nelle configurazioni molecolari specifiche dei glucidi, dei protidi e dei lipidi (fonti di energia ad alto livello energetico) che vengono trasformati in  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , urea, ecc. (prodotti di rifiuto a basso livello energetico).

Due sono i tipi di energia che concorrono a costituire l'energia totale dei composti chimici utilizzati: (a) l'energia che ha origine dalle forze di legame che connettono gli atomi fra loro: energia che può essere direttamente utilizzata in lavoro; (b) l'energia che è legata ai movimenti di vibrazione, di rotazione e di traslazione degli atomi, ed al grado di disordine con cui essi sono distribuiti nella materia: energia che (b.1) è definita come « energia entropica »; (b.2) assume valori diversi con il variare della temperatura; (b.3) è proporzionale alla cosiddetta « entropia » della sostanza, ossia alla capacità a possedere, in base alla sua configurazione strutturale, questa energia.

Orbene, nei processi trasformativi la quota di energia non utilizzata ai fini di trasformazione in lavoro, e persa come calore, è direttamente proporzionale alla entropia del sistema.

La possibilità che una determinata reazione ergogenica si svolga spontaneamente a temperatura quasi costante è legata alla condizione che l'entropia aumenti; ossia che nel sistema in trasformazione vi sia un

graduale mutamento nella distribuzione degli atomi e delle molecole verso uno stato di maggiore disordine; quando l'entropia del sistema raggiunge il valore massimale, la capacità del sistema stesso a fornire energia è minima, fino ad annullarsi.

I vari membri di un sistema in trasformazione metabolica (ad es. la catena di trasformazioni biochimiche da glucosio ad H<sub>2</sub>O e CO<sub>2</sub>) aumentano man mano la loro entropia; ciò condiziona un aumento della quota di energia non utilizzata (rispetto all'energia teoricamente disponibile) ai fini di trasformazioni in lavoro, passando dai membri superiori (ad alto contenuto energetico, es. glucosio) a quelli inferiori (a basso contenuto energetico, es. CO<sub>2</sub> ed H<sub>2</sub>O). Parte dell'energia derivata dalle sostanze fornitrici di energia (glucidi, protidi, lipidi) è quindi termodinamicamente obbligata alla conversione in calore, per cui, anche se da esse viene estratta la massima quantità di energia utile, si produce sempre una certa quantità di calore; infatti l'entropia dei prodotti del metabolismo è superiore a quella dei substrati iniziali.

Risulta quindi che l'energia potenziale di una molecola è solo in parte disponibile come energia libera, in quanto se ne perde una parte come calore durante le trasformazioni metaboliche: perdita energetica trasformativa.

L'energia libera disponibile, per potere essere utilizzata, deve trovarsi sotto la forma chimica adatta; quale prototipo di questa condizione chimica possiamo indicare la reazione:



che si serve dell'energia libera disponibile per dare origine ai legami fosforici, e che poi libera l'energia di tali legami ai fini di svolgere svariate attività.

Tale conversione di energia di sostanza, ad es., del glucosio, in composti biochimici altamente energetici, ad es., in ATP, non è molto efficiente. Infatti:

una mole di glucosio :	energia libera	= 686 Kcal
	↓ metabolismo ossidativo	
36 moli di ATP :	energia libera standard	= 7,2 Kcal/mole
	× 36 moli	= 260 Kcal
	oppure energia libera fisiologica	= 9,0 Kcal/mole
	× 36 moli	= 320 Kcal

ossia più di metà dell'energia libera potenzialmente disponibile va dispersa per insufficienza biochimica del sistema e viene smaltita come calore.

Una parte dell'energia utilizzabile viene poi impiegata per il mantenimento della integrità biochimica e strutturale della cellula: (a) integrità biochimica, perché la cellula deve contenere sostanze altamente energetiche, in concentrazioni maggiori di quelle di equilibrio; ciò comporta una continua demolizione di tali composti altamente energetici che devono essere subito risintetizzati con utilizzazione di energia; (b) integrità strutturale, perché gli elementi cellulari e subcellulari, essendo costituiti da com-

posti altamente organizzati in concentrazione superiore a quella di equilibrio, tendono anch'essi a distruggersi spontaneamente; ciò comporta una continua risintesi a spese dell'energia libera. Pertanto l'integrità strutturale e biochimica dell'elemento cellulare dipende da un adeguato rifornimento di energia.

Un'altra forma di utilizzazione dell'energia libera è quella occorrente per il lavoro interno; ad es. per il mantenimento delle normali funzioni di base della cellula, si attua la propagazione di potenziali di azione, disperdenti energia elettrica in calore; l'energia elettrica deve venire ripristinata a mezzo del trasporto attivo di ioni, richiedente l'utilizzazione di energia libera.

Le cellule muscolari subiscono poi delle attivazioni che portano all'espletamento delle loro varie attività funzionali, di cui le contrazioni sono le più importanti e che si possono attuare solo mediante un aumento della quantità di energia chimica convertita in energia di legame.

Il complesso quadro dell'energia potenziale di sostanza e della sua trasformazione intracellulare, è indicato nella Tabella 1.3.

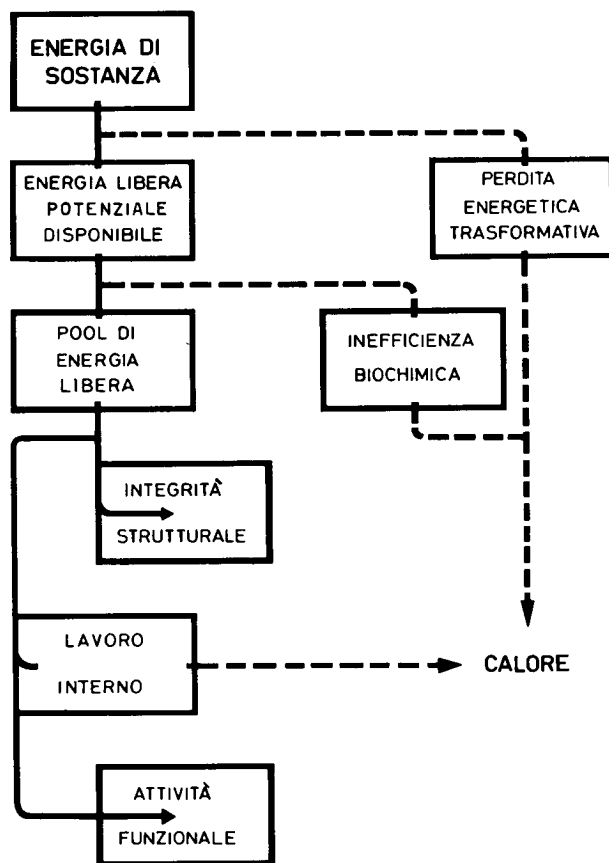


TABELLA 1.3

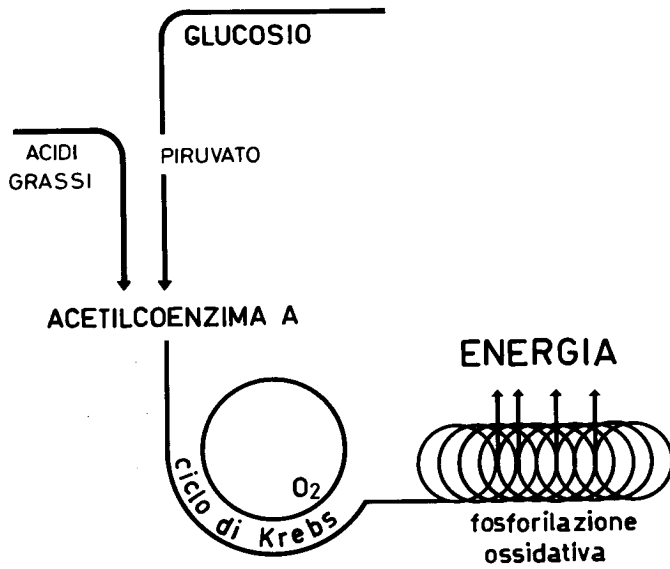


FIGURA 1.3

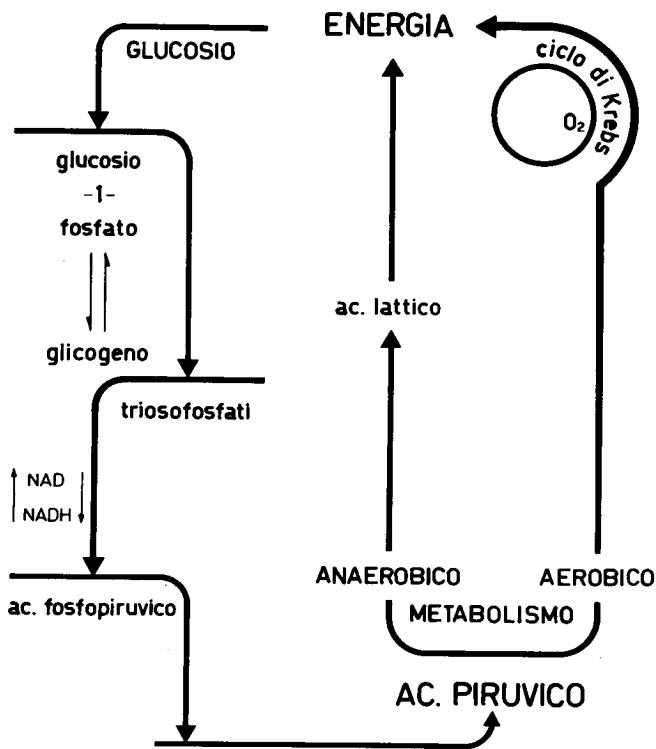


FIGURA 1.4



Le reazioni chimiche, per cui da sostanze ad alto livello energetico si passa a sostanze a basso livello energetico, costituiscono il metabolismo, che permette di fornire l'energia indispensabile per la vita e la funzionalità cellulare. L'organismo utilizza sia i glucidi, che i lipidi ed, in minor misura, anche i protidi per liberare energia; come si può vedere nel semplice schema della Figura 1.3, i prodotti del metabolismo intermedio glucidico, lipidico e protidico possono inserirsi nel sistema enzimatico ossidativo che, come verrà delucidato in seguito, si trova nei mitocondri.

Il metabolismo energetico dei glucidi si articola su due fasi: la fase anaerobia (o glicolisi) e la fase aerobia, come è sinteticamente indicato nella Figura 1.4: la fase anaerobica si svolge nel citoplasma fondamentale, mentre la fase aerobica si attua nei mitocondri.

La fase anaerobia o glicolisi porta alla formazione di acido piruvico, tappa fondamentale del metabolismo stesso. L'acido piruvico, in condizione di anaerobiosi, si riduce ad acido lattico: tuttavia la reazione « glucosio  $\rightarrow$  acido lattico » sviluppa solo il 7% dell'energia fornita in condizione di aerobiosi dalla reazione « glucosio  $\rightarrow$   $H_2O + CO_2$  ».

Nella fase aerobia l'acido piruvico, in presenza di  $O_2$ , viene trasformato in acetil-coenzima A e, come tale, entra nel ciclo degli acidi tricarbossilici o ciclo di Krebs. L'acetil-coenzima A è estremamente importante perché rappresenta il punto di convergenza del metabolismo degli acidi grassi (attraverso le unità bicarboniose). A mezzo di una serie successiva di reazioni, che verranno descritte nei capitoli seguenti, si attua la degradazione ossidativa a  $CO_2$  e  $H_2O$ , con trasduzione di energia che viene utilizzata per operare la conversione dell'ADP (adenosindifosfato) in ATP (adenosintrifosfato): l'energia è quindi « conservata » nei legami altamente energetici di quest'ultimo e resa disponibile mediante la trasformazione inversa. Poiché l'ATP ha un attivo ricambio energetico, esiste un « accumulatore di energia », il creatinfosfato, che funge quale dinamico depositario di legami fosforici altamente energetici, atti a realizzare una pronta risintesi di ATP, come indicato nella Figura 1.5.

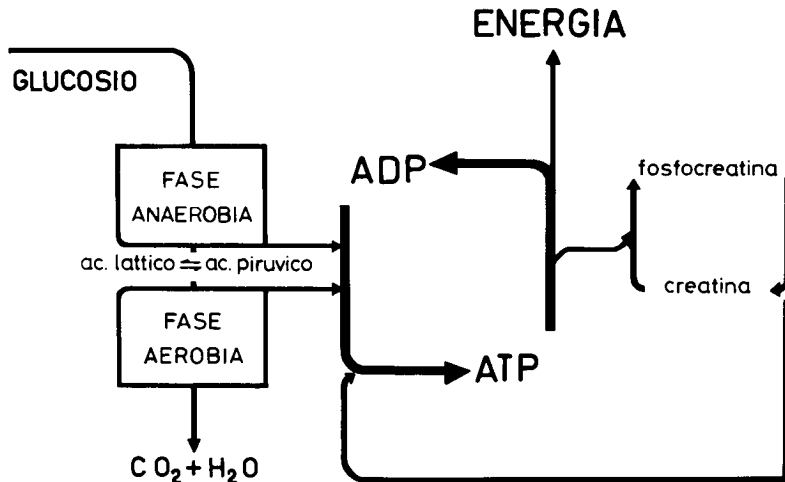


FIGURA 1.5