

La **BIOLOGIA** è lo studio della vita

La **cellula** è il livello più basso dell' organizzazione biologica dotata di vita autonoma cioè capace di sopravvivere e di riprodursi naturalmente fin quando ha accesso ad una fonte di energia utilizzabile e si trova in condizioni ambientali adatte.

Tuttavia una cellula è viva finchè è organizzata a formare una cellula, infatti se separata nelle parti che la compongono una cellula non è più viva anche se le sue stesse parti non sono modificate.

Esistono forme di vita

unicellulari come batteri e protozoi

ed

organismi pluricellulari come le piante e gli animali le cui cellule sono organizzate in tessuti o organi e coordinati e specializzate a tal punto da non poter vivere da sole.

La cellula sopravvive in quanto capace di attività metabolica.

Il metabolismo rappresenta l'abilità di una cellula o di un organismo di ottenere energia dal suo ambiente circostante e di utilizzare questa energia per provvedere al proprio sostentamento, alla crescita, alla riproduzione.

L'enorme diversità biologica ossia la **biodiversità** rappresenta il modo diverso in cui la materia vivente si è combinata ed espressa per sopravvivere e riprodursi.

La **classificazione** degli esseri viventi

La maggior parte dei biologi considera la **specie** come l'unità base per la classificazione della diversità biologica.

Una **specie** è un gruppo di popolazioni in cui gli individui sono così strettamente imparentati da un punto di vista strutturale, biochimico e comportamentale che si possono incrociare con successo tra di loro.

A livello direttamente superiore alla specie viene riconosciuto il **genere** che rappresenta un gruppo di specie simili che condividono un progenitore comune recente.

Ad ogni specie è assegnato un nome scientifico composto da due parti la prima parte identifica il genere a cui appartiene la specie, mentre la seconda parte definisce una particolare specie allo interno di quel genere. Per es. *Canis familiaris*, *Canis lupus*.

Ad un livello più alto i generi imparentati formano una **famiglia**.

Le famiglie imparentate formano un **ordine**.

Gli ordini imparentati formano una stessa **classe**.

Le classi imparentate sono raggruppate in un **phylum** o **phyla**
I phyla imparentati sono assegnati allo stesso **regno**.
Recentemente è stato aggiunto il dominio come **gruppo**
maggiormente comprensivo.



La **tassonomia** è la disciplina che raggruppa gli organismi secondo la loro storia evolutiva e le correlazioni con altri organismi.

La tassonomia è una scienza in continuo cambiamento, dato che le conoscenze sulle specie diventano sempre più ampie e gli strumenti di indagine sempre più sofi-

sticati (per esempio l'analisi del DNA). Le categorie tassonomiche tradizionali, dette taxa (taxon al singolare), dalla più piccola alla maggiore, sono appunto: la specie, il genere, la famiglia, l'ordine, la classe, il phylum, il regno e il dominio (►tabella1.4).

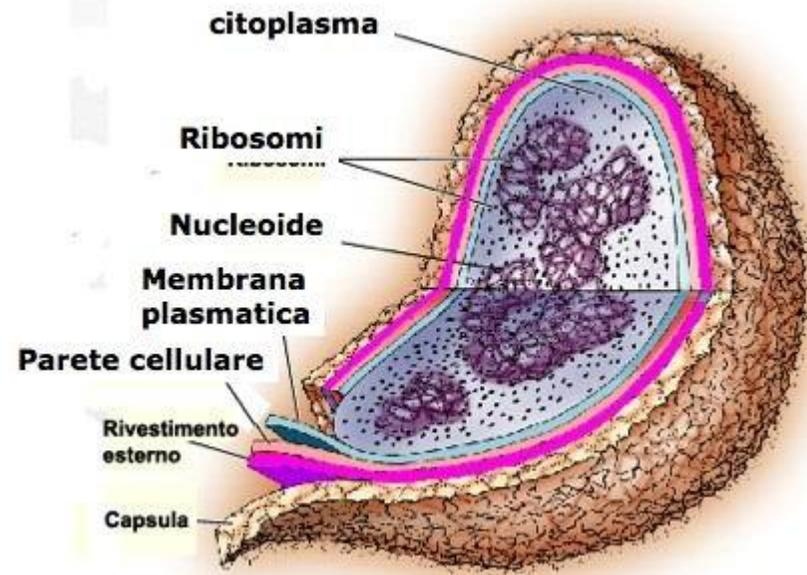
Gli organismi viventi vengono classificati in tre domini principali

EUBATTERI (**o BACTERIA**)

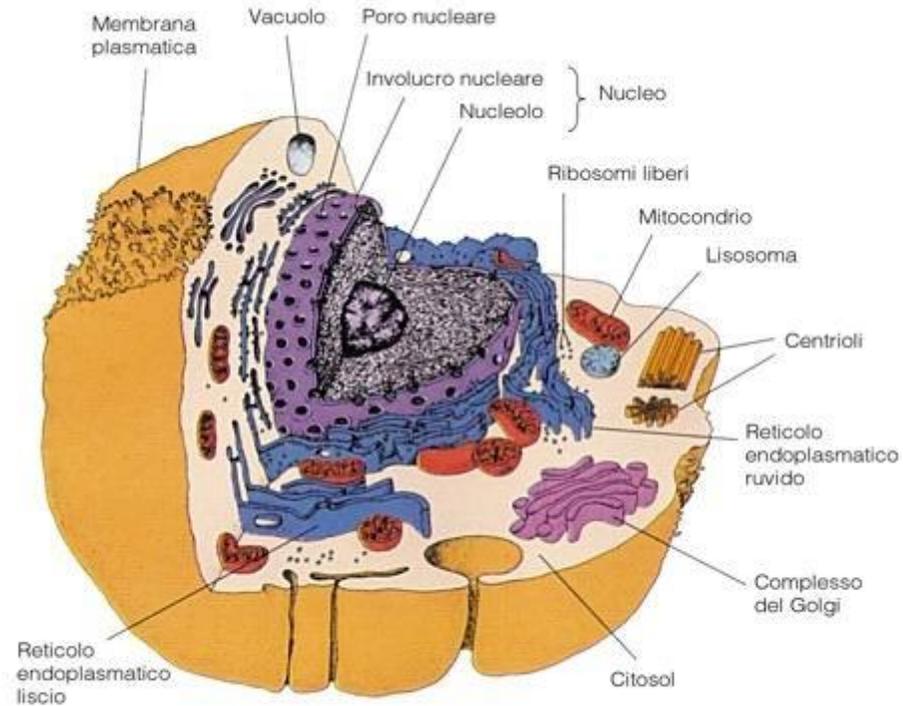
ARCHEOBATTERI (**ARCHEA**)

EUCARIOTI (**EUKERIA**)

Agli **eubatteri** ed agli **archeobatteri** appartengono organismi procarioti, organismi unicellulari che non hanno un nucleo cellulare ben organizzato, ma hanno la caratteristica di avere il materiale genetico DNA sospeso nel citoplasma.



Agli **eukeria** appartengono organismi eucarioti (eu vero) perché il loro DNA è



2,5µm n

racchiuso ed organizzato in un vero e proprio nucleo all'interno della cellula.

Il dominio degli Eubatteri comprende organismi unicellulari di dimensioni microscopiche, ubiquitariamente diffusi su tutto il pianeta con attività di produttori o decompositori di attività metaboliche.



Al dominio degli Archeobatteri appartengono ugualmente organismi microscopici unicellulari produttori e decompositori ma che hanno la caratteristica di vivere in ambienti estremi come le sorgenti termofile molto calde, stagni estremamente salati, ambienti con ridotto o assente concentrazione di ossigeno. Gli archeobatteri si differenziano per una forma primitiva di fotosintesi a loro esclusiva e per alcune caratteristiche degli acidi nucleici e della sintesi proteica simili agli eucarioti.

Agli Eukeria appartengono organismi pluricellulari gli animali e le piante comuni.

Gli organismi di questo dominio tutti eucariotici sono suddivisi in quattro regni:

il regno dei **PROTISTI** organismi unicellulari quali protozoi ed alghe

il regno delle **PIANTE**

il regno dei **FUNGHI** organismi sia uni che pluricellulari come lieviti e funghi.

Il regno degli **ANIMALI**

Tabella 1.4

Categoria	Specie umana	Mais
Dominio	Eukarya (eucarioti)	Eukarya (eucarioti)
Regno	Animalia (animali)	Plantae (piante)
Phylum	Chordata (cordati)	Antophyta (antofite)
Classe	Mammalia (mammiferi)	Monocotyledones (monocotiledoni)
Ordine	Primates (primati)	Commelinales
Famiglia	Hominidae (ominidi)	Poaceae (poacee)
Genere	Homo Zea	
Specie*	H. sapiens	Z. mays

ORGANIZZAZIONE DELLA MATERIA VIVENTE

La **materia vivente** è composta da un insieme di **elementi**.

Gli elementi più rappresentati negli organismi viventi sono

il carbonio, l'idrogeno, l'ossigeno e l'azoto.

Seguono il calcio, il fosforo, il potassio, lo zolfo, il sodio, il cloro e il magnesio.

Altri elementi sono rappresentati in piccole quantità quasi in tracce.

Gli elementi sono composti da singoli **atomi**

.

Gli atomi sono le più **piccole unità della materia** che mantengono le caratteristiche proprie dell' **elemento**.

Gli atomi combinati chimicamente secondo rapporti stabiliti costituiscono le **molecole** della materia, per es. l'ossigeno che respiriamo, l'anidride carbonica che espiriamo

Questi elementi sono presenti per oltre il 98% della massa di qualsiasi organismo

Anche questi elementi si ritrovano in tutti gli esseri viventi, ma in quantità ridotta

H	Questi elementi sono presenti per oltre il 98% della massa di qualsiasi organismo																He																	
Li	Be	Anche questi elementi si ritrovano in tutti gli esseri viventi, ma in quantità ridotta										B	C	N	O	F	Ne																	
Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	Ar	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr									
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	Cs	Ba	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra																	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu		
																		Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr		

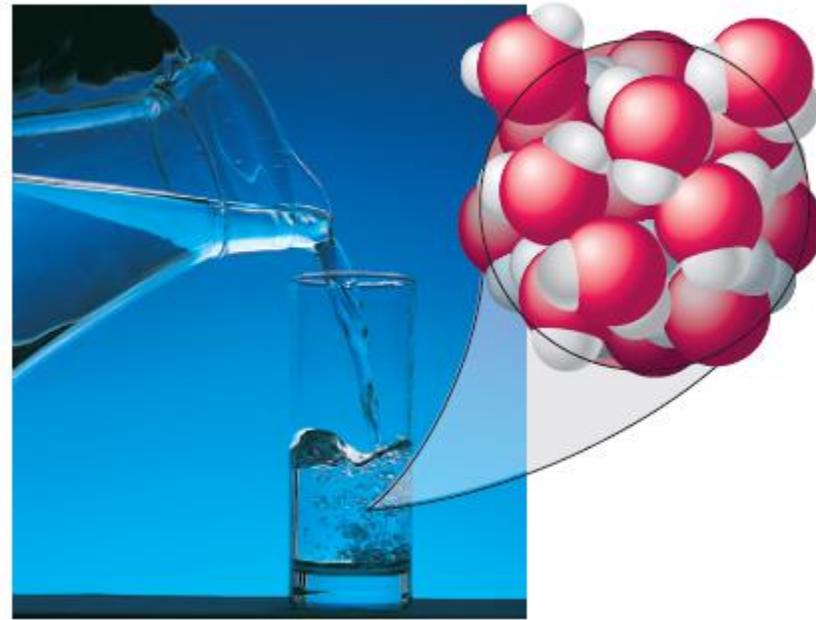
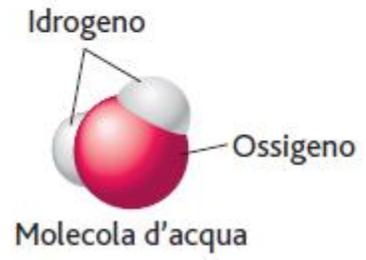
TAVOLA PERIODICA Mendeleev, 1869

TEORIA ATOMICA

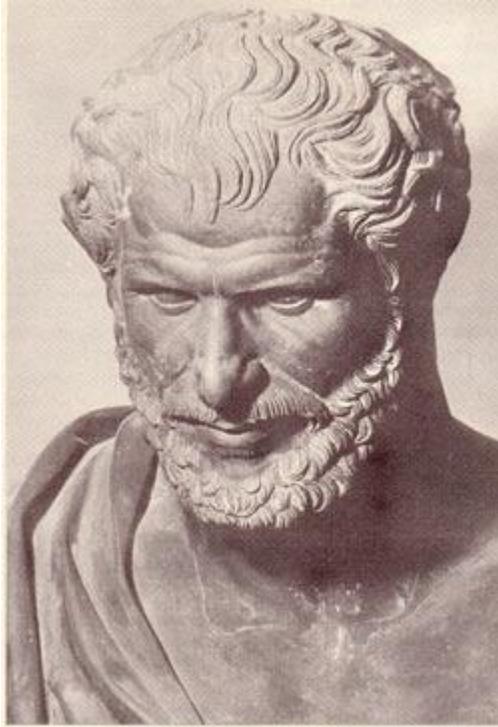
Secondo la teoria atomica, tutte le sostanze chimiche sono costituite da particelle minuscole chiamate **atomi**.

I singoli atomi si combinano tra loro in vari modi per formare particelle più complesse, le **molecole**.

Moltissime sostanze chimiche che troviamo nel nostro ambiente sono costituite da atomi di vario tipo, combinati in proporzioni specifiche.



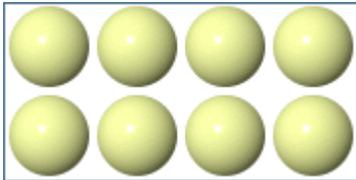
La prima teoria atomica è stata formulata dal filosofo greco **Democrito** (IV sec)



Democrito 460 a.C.

il quale affermava che la materia fosse costituita da piccole **particelle indivisibili** di tipo diverso, gli **atomi** (il termine significa proprio *indivisibile*), e da *spazio vuoto*.

Si trattava tuttavia di un'ipotesi filosofica, non sostenuta da alcuna verifica sperimentale.



Aristotele

La teoria atomica di Democrito è stata respinta fino al XVII secolo perché contraddiceva gli insegnamenti di Aristotele (384 – 322 a.C.).

Se l'atomo è il pieno di essere e per esistere richiede il vuoto, cioè il non-essere e la questione su cui si dibatterono i filosofi greci è se può esistere il non-essere. Per Aristotele lo spazio doveva essere pieno di materia per poter trasmettere gli effetti meccanici di movimento da un corpo all'altro. Egli affermava che la natura

ha orrore del vuoto, perciò sostenne che la materia doveva avere una struttura continua, cioè non poteva essere suddivisa all'infinito senza perdere le sue caratteristiche.

L'ESISTENZA DEGLI ATOMI FU DIMOSTRATA TRAMITE LE LEGGI PONDERALI

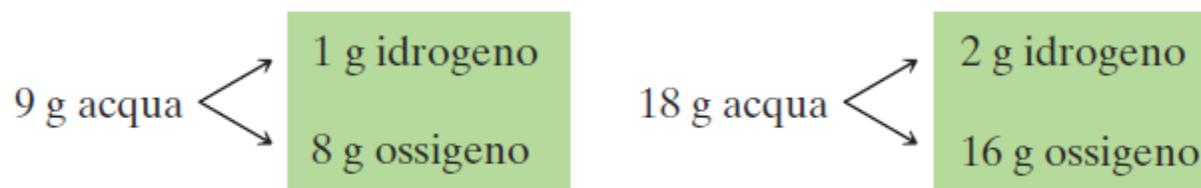
Il concetto di atomo è rimasto un'astrazione filosofica, senza alcuna utilità scientifica, fino a quando non sono state scoperte due leggi quantitative sulla combinazione chimica tra la fine del XVII e gli inizi del XIX secolo.

Si noti che entrambe le leggi si riferiscono alla massa delle sostanze, ed ecco perché vengono dette leggi ponderali (dal latino pondus, peso).

Il ***principio della conservazione della massa*** afferma che, quando una reazione chimica avviene in un recipiente chiuso che impedisce scambi di materia con l'esterno, la massa del recipiente e del suo contenuto al termine della reazione è identica a quella iniziale.



Se decomponiamo un campione d'acqua (un composto) nei suoi elementi costitutivi, ossigeno e idrogeno, troviamo sempre che il rapporto di massa tra ossigeno e idrogeno è 8 a 1. In altre parole, la massa dell'ossigeno ottenuta è sempre otto volte superiore alla massa dell'idrogeno.



Allo stesso modo, quando l'idrogeno e l'ossigeno reagiscono per formare l'acqua, la massa di ossigeno consumato sarà sempre otto volte maggiore rispetto alla massa di idrogeno.

Ciò si verifica anche nel caso in cui una delle due sostanze sia presente in largo eccesso.

Ossigeno dato	Idrogeno dato	Acqua prodotta	Avanzo di ossigeno	Avanzo di idrogeno
8 g	1 g	9 g	0	0
16 g	2 g	18 g	0	0
16 g	1 g	9 g	8 g	0
8 g	10 g	9 g	0	9 g

Questo vale per tutti i composti. Da qui Proust (1754-1826) definì un'altra importante legge ponderale, la **legge delle proporzioni definite**.

La **legge delle proporzioni definite** afferma che un composto è una sostanza in cui due o più elementi si combinano tra loro in rapporti di massa fissi, definiti e costanti.

Le leggi della conservazione della massa e delle proporzioni definite servirono come basi sperimentali per la formulazione della teoria atomica. Esse suggerirono una domanda:

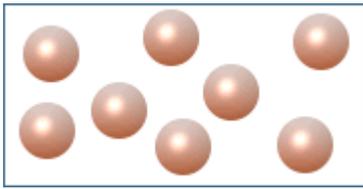
«Com'è fatta la materia se queste leggi sono valide?».

DALTON POSE LE BASI TEORICHE SULL'ESISTENZA DEGLI ATOMI

Teoria atomica di Dalton (1808)

Dalton (1766 – 1844) ha riproposto la teoria degli atomi quali particelle indivisibili costituenti la materia, ma le sue affermazioni si basavano su osservazioni sperimentali.

Poiché, infatti come enunciava la legge delle proporzioni definite, si osservava che il rapporto tra le quantità di un elemento che si combinavano con quantità fisse di un altro elemento era sempre esprimibile con numeri interi, se ne deduceva che la materia non aveva una struttura continua, come affermava Aristotele, ma era costituita da particelle elementari indivisibili.



La teoria atomica proposta da Dalton,

rispettava i criteri del metodo scientifico in quanto dava una giustificazione alle esperienze, però la prova della reale esistenza degli atomi avvenne in realtà solo un secolo dopo grazie a nuove ricerche di fisici e chimici.

La teoria di Dalton afferma che:

1. la materia è costituita da atomi, particelle piccolissime, sferiche, indivisibili e indistruttibili;
2. gli atomi sono la parte più piccola di un elemento;
3. gli atomi di uno stesso elemento sono uguali tra loro e hanno la stessa massa;
4. gli atomi dei diversi elementi sono differenti e non hanno la stessa massa;
5. in una reazione gli atomi non sono né creati né distrutti, né trasformati in altri elementi; restano inalterati ma si aggregano in modo diverso, conservandosi interi nel passaggio da un composto all'altro.

Le prime teorie atomiche consideravano **gli atomi indistruttibili e assolutamente indivisibili.**

Diversi esperimenti scientifici condotti fra la fine del 1800 e l'inizio del 1900 dimostrarono che gli atomi non sono indivisibili, ma costituiti da particelle subatomiche più piccole

PARTICELLE SUBATOMICHE: particelle fondamentali

Gli atomi, e quindi tutta la materia, sono costituiti principalmente da tre particelle fondamentali:

elettroni

protoni
e
neutroni.

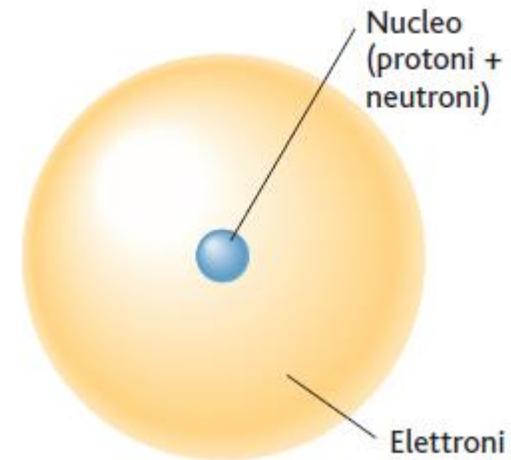
Particella Massa(uma)

Carica(scala relativa)

Elettrone (e-) 0.00054858 -1

Protone (p o p+) 1.0073 +1

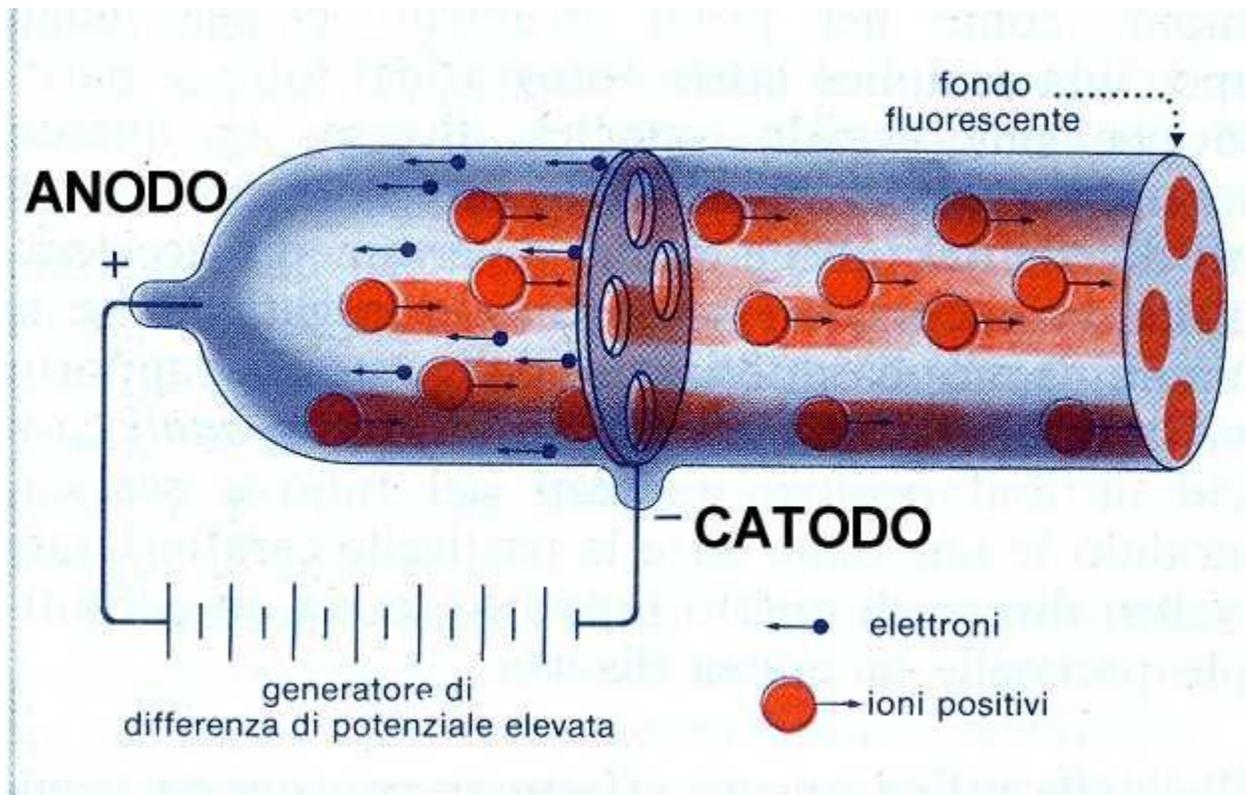
Neutrone (n o n0) 1.0087 nessuna



La scoperta degli elettroni si deve a Thomson



1897, in seguito alla scoperta della natura corpuscolare dei raggi catodici da parte di Perrin, il fisico Joseph John Thomson ipotizzò l'esistenza di una carica negativamente, l'elettrone



Se a due elettrodi posti alle estremità di un tubo, contenente un gas a pressione ridotta, viene applicato un elevato voltaggio, dall'elettrodo negativo (**catodo**) si dipartono dei raggi detti **raggi catodici**.

Thomson dimostrò che tali raggi sono costituiti da un flusso di particelle cariche negativamente che chiamò **elettroni**.

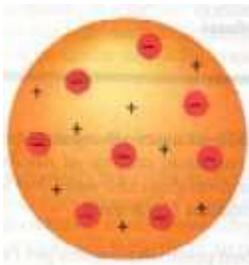
- Passaggio di corrente attraverso alcune sostanze decomposizione: gli elementi di un composto sono tenuti insieme da forze elettriche (*H. Davy, inizio '800*)
- Elettrolisi: relazione tra quantità di elettricità e quantità di materia prodotta dalla reazione chimica (*M. Faraday, 1832-1833*)
- *G. Stoney nel 1874*, esaminando gli esperimenti di Faraday, ipotizzò che unità di carica elettrica fossero associate agli atomi. Nel 1891 suggerì per queste il nome di **elettroni**.
- La più convincente dimostrazione dell'esistenza degli elettroni fu fornita da esperimenti che utilizzavano **tubi a raggi catodi**



Modello di Thomson

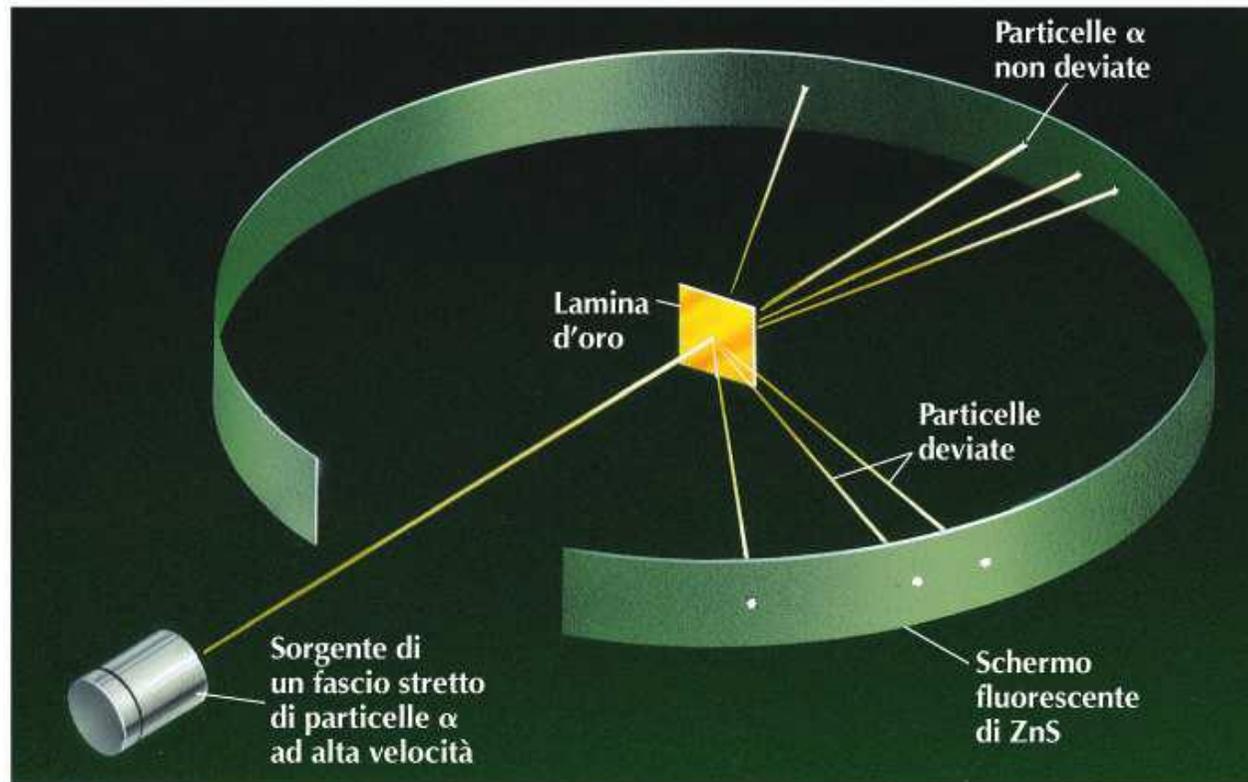
Thomson immaginò l'atomo formato da regioni di **carica positiva** e regioni di **carica negativa**

e formulò il primo modello atomico, secondo il quale l'atomo, che nel suo insieme era neutro, era costituito da una sfera il cui raggio era di circa 10^{-10} m.

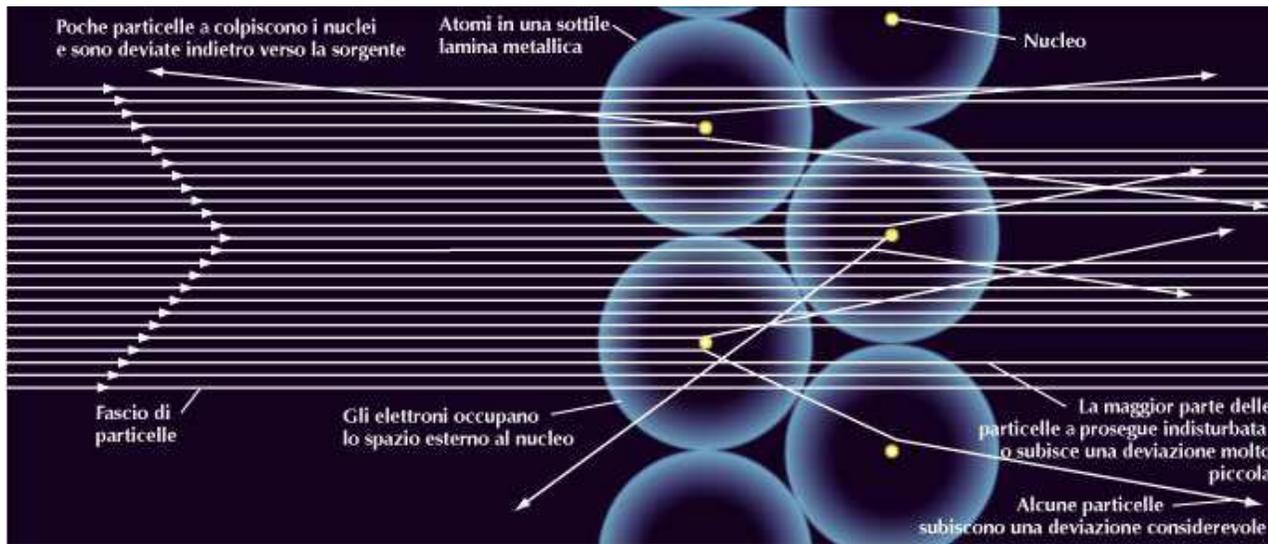


La sfera era carica positivamente ed i corpuscoli negativi erano disseminati in essa come l'uvetta nel panettone .
Questo modello è infatti passato alla storia come
“modello a panettone”

L'esperimento di Rutherford **atomo nucleare**



“E’ stato l’evento più incredibile che mi sia mai capitato. E’ come sesparaste un proiettile da 15 pollici contro un foglio di carta e questorimbalzasse indietro a colpirvi”



Dimensioni atomiche: circa $1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m} = 0.1 \text{ nm}$

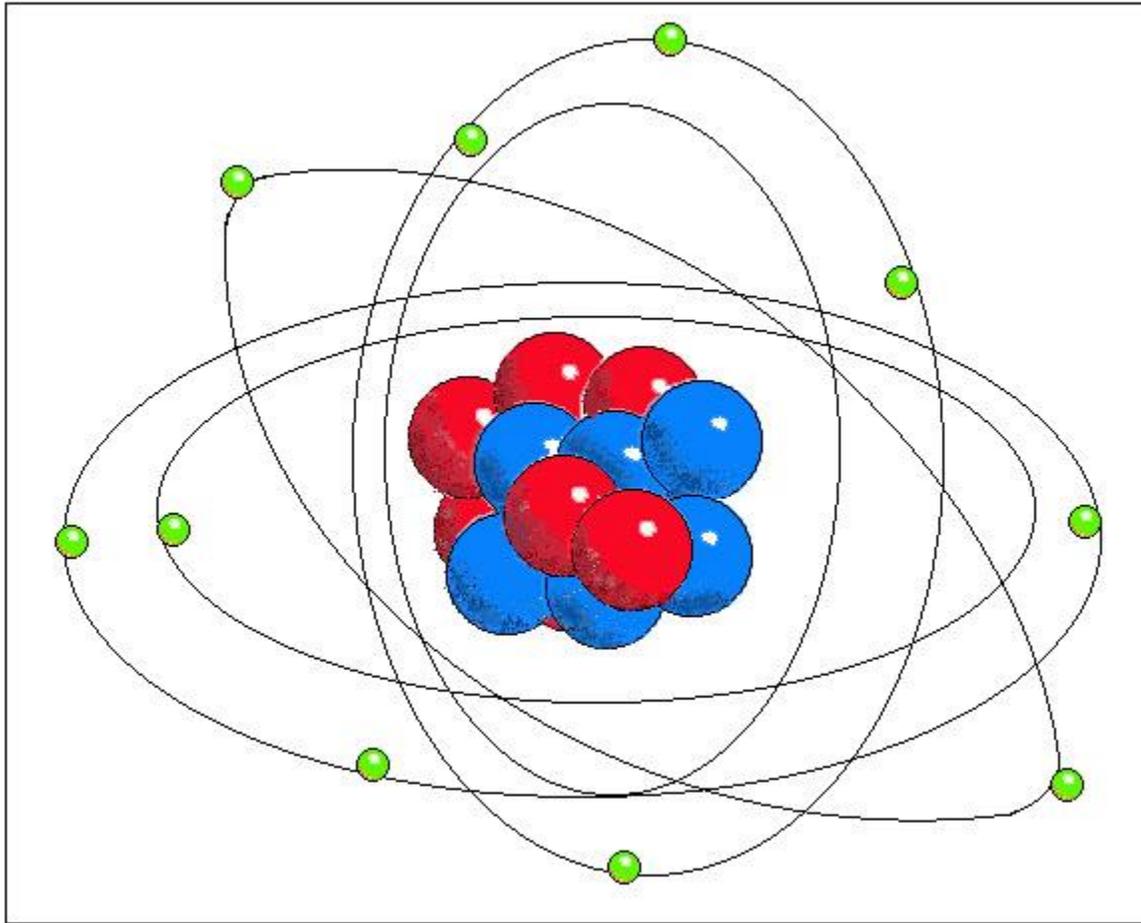
Dimensioni nucleari: circa 10^{-5} \AA

La maggior parte dell'atomo è vuoto

Quasi tutta la massa atomica è quindi concentrata nel **nucleo**

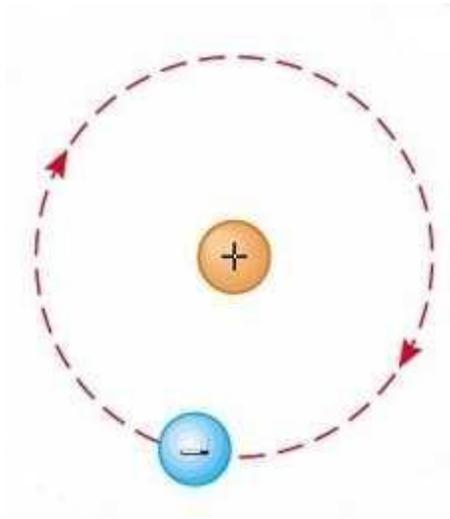
In seguito allo studio della deflessione di particelle α da partedi una sottile lamina d'oro,

Rutherford elaborò tra il 1908 e il1911 il modello planetario dell'atomo.



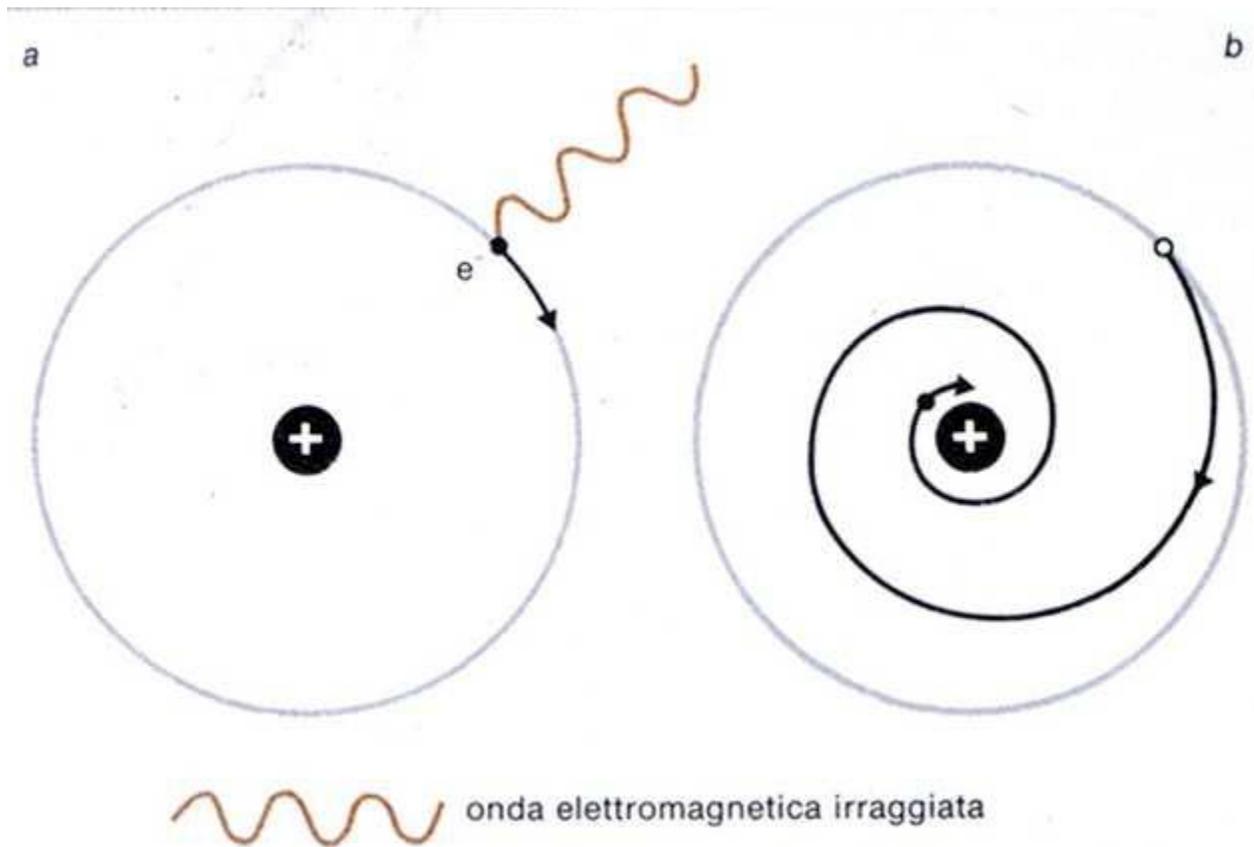
I PROBLEMI DEL MODELLO PLANETARIO

Secondo Rutherford l'elettrone si muoverebbe sulla sua orbita in equilibrio tra la forza elettrica di attrazione del nucleo e la forza centrifuga derivante dalla sua velocità



Una particella elettrica in movimento perde energia sotto forma di *radiazioni elettromagnetiche*

L'elettrone che perde energia si avvicina sempre di più al nucleo fino a caderci sopra.



Il modello di Rutherford non giustifica quindi la stabilità dell'atomo
Nella realtà ciò non avviene.

Limitazioni del modello atomico di Rutherford

Non riesce a spiegare la **stabilità dell'atomo** e non consente di rispondere alle seguenti domande:

- Perché diversi elementi hanno proprietà fisiche e chimiche così differenti?
- Perché esistono i legami chimici?
- Perché ogni elemento forma composti con formule caratteristiche?
- Come possono gli atomi dei diversi elementi emettere o assorbire luce solo di colori ben precisi?

La nuova teoria che riesce a spiegare l'organizzazione degli elettroni negli atomi, giustificandone la stabilità e le proprietà, si basa sullo studio della luce emessa ed assorbita dagli atomi e consente di **sviluppare un modello dettagliato della configurazione elettronica** dei diversi elementi utile per comprendere la tavola periodica e il legame chimico.

IL MODELLO ATOMICO DI BOHR

Bohr riprese così il modello planetario, mantenendo il concetto di nucleo e introducendo due postulati:



1. (quantizzazione delle orbite): solo un numero discreto di orbite circolari sono permesse agli elettroni che ruotano intorno al nucleo.
2. (quantizzazione dell'energia): quando un elettrone si trova in una di queste orbite non irradia energia; gli elettroni possono variare la propria energia solo in seguito alla transizione tra due orbite permesse.

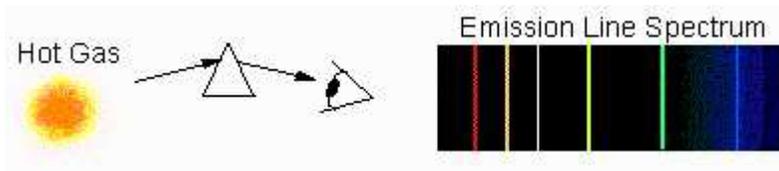
Le teorie relative all'energia ed alla disposizione degli elettroni all'interno degli atomi sono basate su studi sperimentali dell'interazione della materia con le radiazioni elettromagnetiche (es. luce visibile).

SPETTROSCOPIA

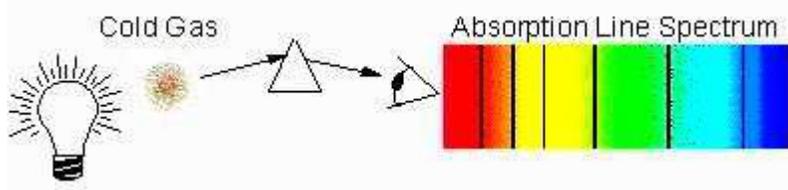
Gustav Kirchoff (1824 – 1884)



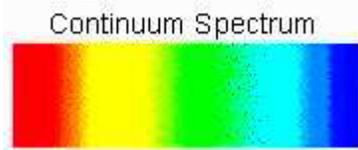
Intorno alla metà dell'800 Kirchhoff inizia l'analisi spettroscopica
Gas e vapori riscaldati producono **spettri di**
emissione a righe



Gas e vapori freddi
producono **spettri di**
assorbimento a righe



Gli spettri di emissione e di assorbimento sono complementari



Le righe hanno una posizione (e quindi una lunghezza d'onda) caratteristica della sostanza

Le teorie relative all'energia ed alla disposizione degli elettroni all'interno degli atomi sono basate su studi sperimentali dell'interazione della materia con le radiazioni elettromagnetiche (es. luce visibile).

LA TEORIA QUANTISTICA DI PLANCK

Planck studiò la radiazione emessa da un corpo riscaldato.

Es. stufa elettrica con resistenza

Quando l'energia elettrica fluisce attraverso la resistenza gli atomi acquistano energia e la emettono sotto forma di radiazione. Dapprima la resistenza emette una piccola quantità di calore che si può percepire (radiazioni infrarosse). Quando la resistenza si scalda di più, inizia a diventare incandescente (emette luce visibile), emettendo prima luce rossa e successivamente arancione. Se la resistenza diventa molto calda sembra quasi bianca.

Nel 1900 Planck fornì una spiegazione per lo spettro di un corpo caldo: quando un atomo di un oggetto caldo emette radiazioni, c'è una quantità minima di energia che può essere emessa ogni volta. Questa quantità minima di energia fu chiamata **QUANTO**

L'emissione di luce è prodotta dal movimento eccitatorio degli elettroni provocato dal calore

La fisica dell'800 non è capace di spiegare gli spettri a righe.

LA TEORIA QUANTISTICA

Nel 1900 Max Planck propone la quantizzazione dell'energia

Max Planck (1857 – 1947)



L'energia non si trasferisce in modo continuo, ma per quantità discrete, dette **quanti**

Per le onde elettromagnetiche l'energia dei vari **quanti** dipende dalla **lunghezza d'onda** della radiazione associata

Legge di Planck $E = h\nu$

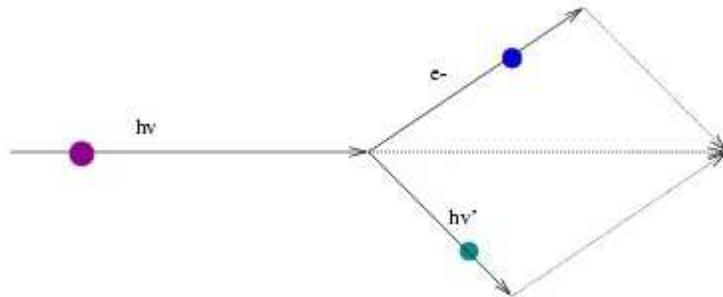
Planck era tuttavia un fisico teorico e non approfondì quindi le possibili applicazioni della sua rivoluzionaria teoria

Albert Einstein (1879 – 1955)



Nel 1905 Einstein utilizza la teoria quantistica per spiegare l'effetto fotoelettrico. A qualsiasi onda luminosa è associabile un **quanto**, la cui energia dipende dalla frequenza, secondo la legge di Planck $E = h\nu$.

Un quanto di sufficiente energia, che colpisce un elettrone del metallo, lo mette in movimento come avviene in un urto tra le palle di un biliardo.



IL MODELLO ATOMICO DI BOHR (1913)

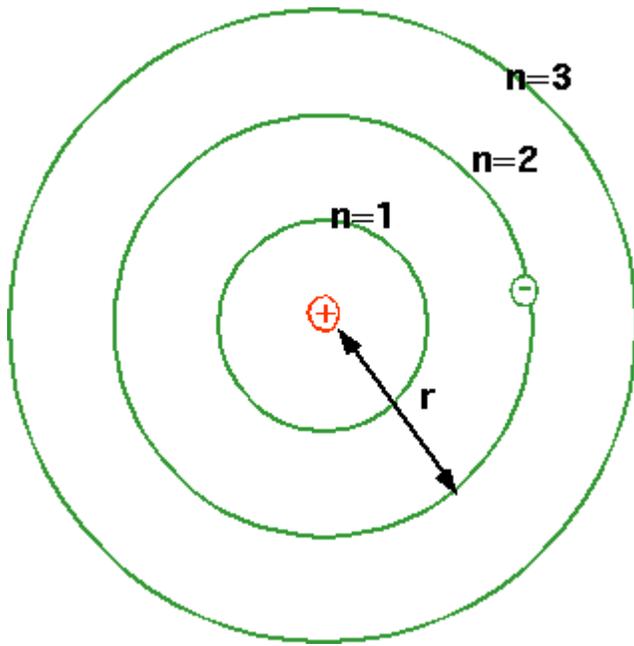
Nils Bohr (1885 – 1962)



L'elettrone non può stare a una distanza qualsiasi dal nucleo, perché ruota intorno ad esso solo su orbite circolari determinate.

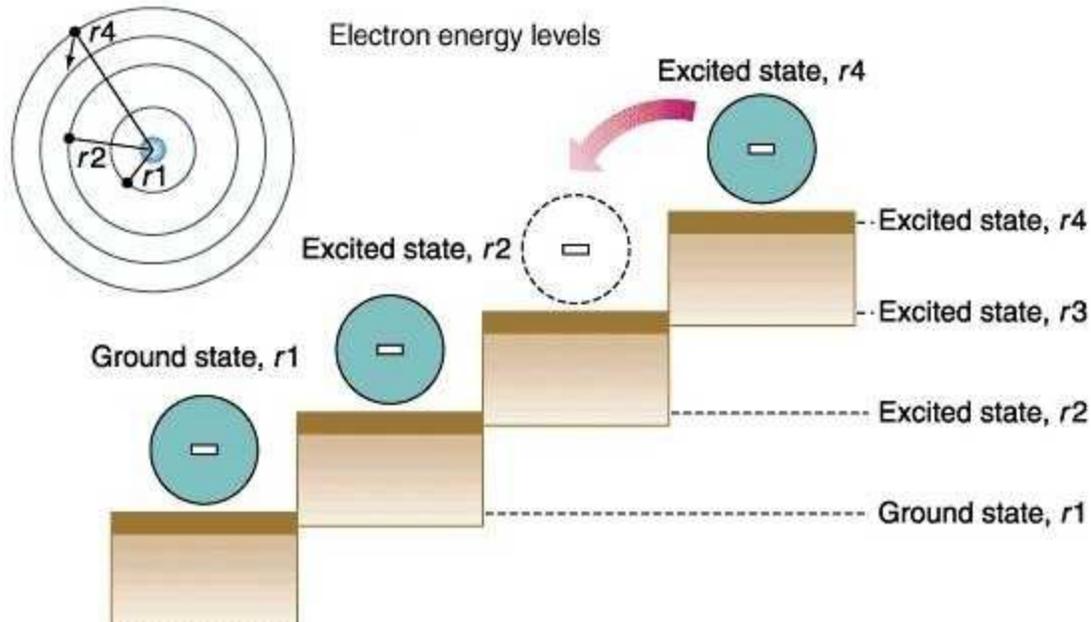
Il raggio delle orbite può assumere solo valori fissati, definiti da **n** (*numero quantico principale*), che assume solo valori **interi**)

Maggiore è **n**, tanto più lontani dal nucleo ruotano gli elettroni e tanto più alta è la loro energia



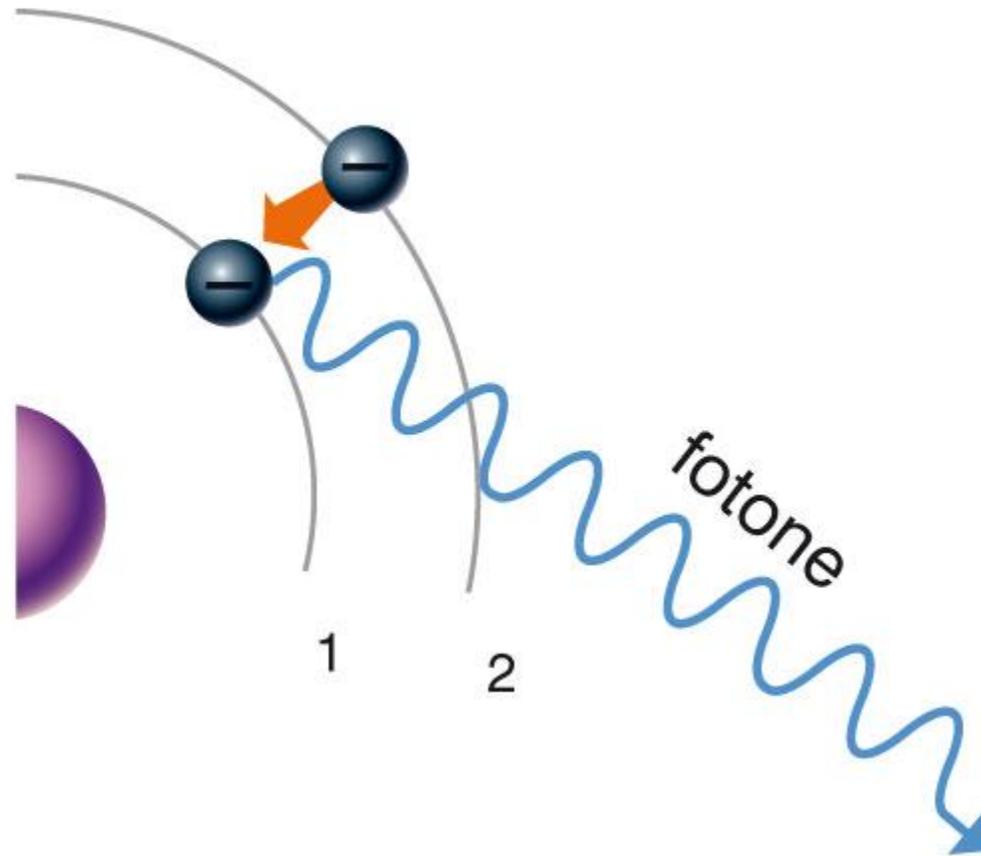
Quando l'elettrone percorre una di queste orbite, dette *orbite stazionarie*, non emette, né assorbe energia: ecco perché non può cadere sul nucleo, come conseguiva invece dal modello di Rutherford

L'elettrone assorbe o emette energia solo quando passa da un'orbita all'altra (*salto quantico*)



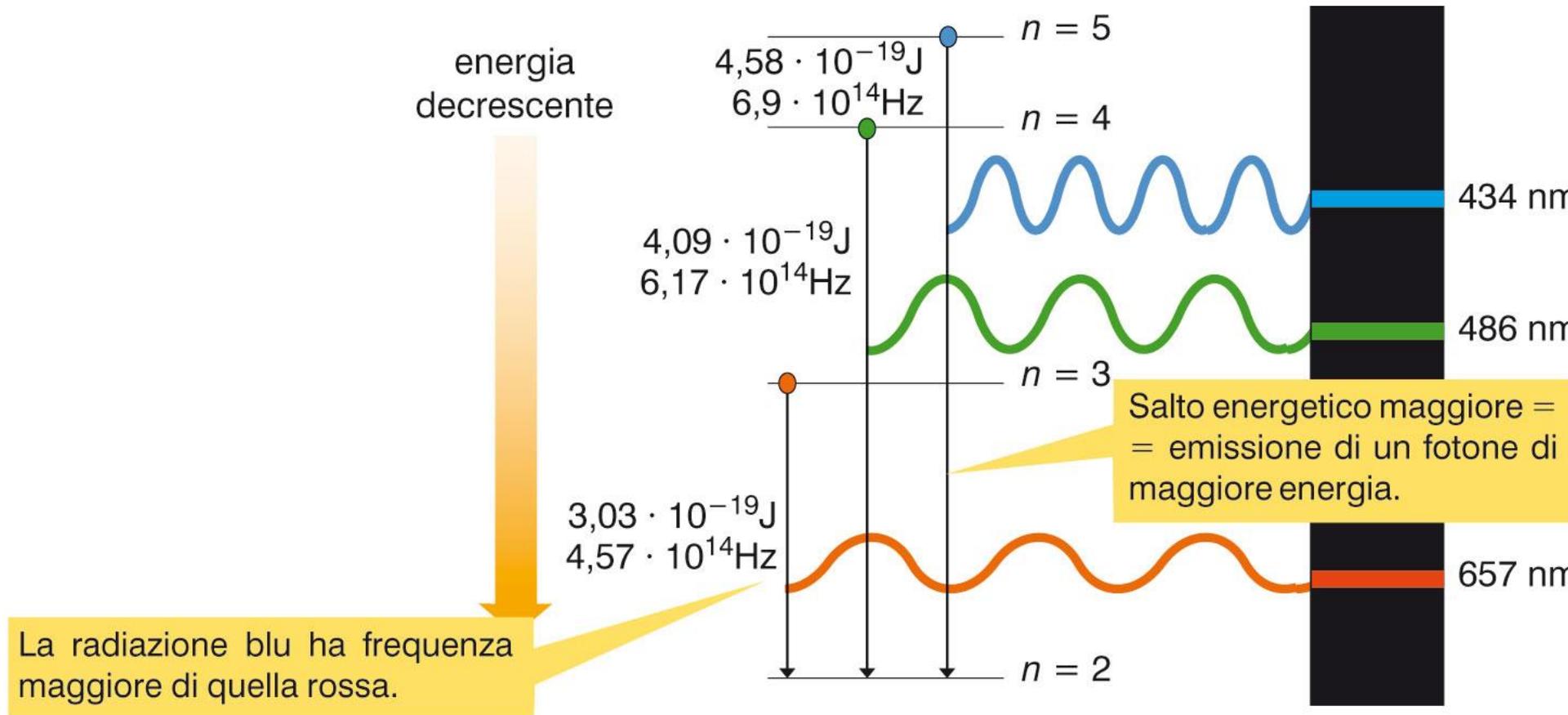
Gli elettroni di ogni elemento scambiano (*assorbono/emettono*) solo l'energia esattamente necessaria per passare da una all'altra delle proprie orbite

A ogni salto di orbita si ha una transizione energetica,



ovvero emissione di energia
sotto forma di fotone

Ogni transizione dell'elettrone da uno stato eccitato ad un livello energetico inferiore è caratterizzata da una riga nello spettro di emissione.



Salto quantico

(solo quella necessaria a caratteristico di ogni elemento)

Energia

(solo quella necessaria)

Frequenza

$$E = h\nu$$

Colori degli spettri

Gli spettri di emissione e di assorbimento sono complementari
L'energia dell'elettrone è quantizzata

Bohr dimostrò che non era possibile ricostruire la struttura dell'atomo utilizzando solo la **fisica classica**, ma che era necessario ricorrere alla **teoria quantistica**.

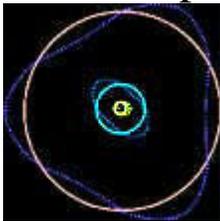
Tuttavia il suo modello atomico valeva solo per il più semplice degli atomi (quello di idrogeno), mentre non era più capace di spiegare gli spettri degli appena più complessi

MODELLO ATOMICO DI BOHR PER L'ATOMO DI IDROGENO

- L'unico elettrone dell'atomo di idrogeno può occupare solo alcuni livelli energetici
- L'energia dell'elettrone è quantizzata
- I livelli energetici sono definite ORBITE e le differenze di energia tra due qualsiasi orbite adiacenti sono rappresentate da un unico quanto di energia
- A ciascuna orbita consentita è assegnato un numero intero, n , definito numero quantico principale il cui valore per le possibili orbite varia da 1 all'infinito
- I raggi delle orbite aumentano all'aumentare di n

Il modello atomico di Bohr presentò presto tutti i suoi limiti: non era applicabile ad atomi con molti elettroni e non spiegava gli spettri atomici in presenza di un campomagnetico

Il modello di Bohr venne perfezionato da Sommerfeld che introdusse delle orbite ellittiche per gli elettroni.



L'ELETTRONE: PARTICELLA O ONDA?

L. de Broglie (1892 – 1987)

De Broglie estese il dualismo onda corpuscolo della luce anche alla materia.
Anche gli elettroni presentano fenomeni propri delle onde (interferenza e diffrazione)



Nel 1924 il fisico francese de Broglie, ribaltando la tesi di Einstein, sostenne che, se un'onda luminosa corrisponde ad una particella (fotone), allora anche una particella (elettrone) corrisponde ad un'onda elettromagnetica

Gli elettroni possono comportarsi come particella e come onda.

Lunghezza
dell'onda

cm

h

λ □ □ Massa
dell'elettrone

$$mc = h/\lambda = p$$

$$mc^2 = hc/\lambda = h \square \square = E$$

L'onda è *stazionaria*, ovvero oscilla in modo costante, coprendo le orbite circolari di Bohr con un numero intero di lunghezze d'onda

Ciò tuttavia non risolve i limiti del modello di Bohr ed anzi introduce nuovi problemi: come stabilire la **posizione** dell'elettrone-onda?

Bohr aveva fatto un primo passo in avanti, sostenendo la quantizzazione dell'energia dell'elettrone; tuttavia continuava a immaginare il suo moto regolare e prevedibile, come quello dei pianeti intorno al Sole. La realtà dell'atomo richiedeva invece passi ulteriori verso una nuova fisica.

Nel mondo macroscopico, ad esempio, non abbiamo problemi nel calcolare contemporaneamente sia la velocità (e quindi l'energia) che la posizione corpo.

Heisenberg escluse la possibilità di conoscere posizione e velocità dell'elettrone contemporaneamente in un punto.

È più accurato dire che in meccanica quantistica le particelle hanno alcune proprietà tipiche delle onde, non sono quindi oggetti puntiformi, e non possiedono una ben definita coppia posizione e velocità

Il processo di misura perturba irreparabilmente ciò che stiamo misurando

E' possibile conoscere con precisione la posizione di una particella

E' possibile conoscere con precisione la sua velocità

Non è possibile conoscere contemporaneamente queste variabili con precisione



W. Heisenberg (1901 – 1976)

IL PRINCIPIO DI INDETERMINAZIONE (1927)

W. Heisenberg (1901 – 1976)

Non è possibile conoscere, in modo esatto, sia la posizione che l'energia posseduta da un

elettrone

Se si misura con molta precisione una delle due grandezze, allora si commette un grosso

errore nella misurazione dell'altra

Ciò accade perché misurando si interferisce con la grandezza del sistema che vogliamo

misurare

Questo porta al definitivo superamento della concezione meccanicista dell'atomo, ove l'elettrone percorre traiettorie fisse con moto regolare.

$$\Delta x \Delta p > h$$

Il principio di Indeterminazione

conseguenze

Fenomeni macroscopici:

Nessuna conseguenza pratica

Dimensioni atomiche:

- **Non è possibile definire la traiettoria di un elettrone intorno al nucleo**
- **Si può parlare della posizione dell'elettrone solo in termini probabilistici: si troverà in una regione dello spazio con una certa probabilità**

La natura ondulatoria dell'elettrone non risolve i limiti del modello di Bohr, anzi introduce nuovi problemi: come stabilire la **posizione** dell'elettrone-onda? Bohr aveva fatto un primo passo in avanti, sostenendo la quantizzazione dell'energia dell'elettrone; tuttavia continuava a immaginare il suo moto regolare e prevedibile, come quello dei pianeti intorno al Sole. La realtà dell'atomo richiedeva invece passi ulteriori verso una nuova fisica.

Nel mondo macroscopico, ad esempio, non abbiamo problemi nel calcolare contemporaneamente sia la velocità (e quindi il momento e l'energia), che la posizione di un qualsiasi corpo.

Nel mondo microscopico ciò non è più possibile.

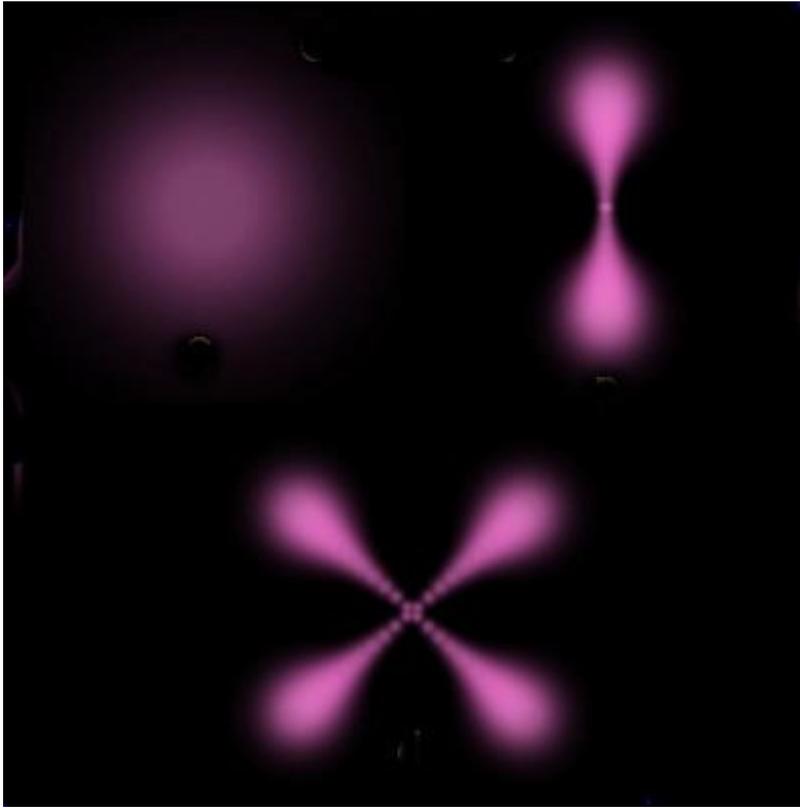
Le scoperte di Planck, di De Broglie, di Heisenberg, mostravano che esiste un'onda associata alla materia, con proprietà molto particolari. Nel caso dell'elettrone libero si sapeva com'era fatta. Ma negli altri casi? Per esempio se un elettrone è legato ad un atomo?

Ci voleva un'equazione che, risolta, desse la corretta funzione d'onda in grado di descrivere il comportamento dell'elettrone o di altre particelle nelle diverse situazioni.

Tutte le scoperte sul comportamento della materia fatte tra la fine dell'ottocento e il 1925 sono state inglobate nella cosiddetta Meccanica Quantistica o Ondulatoria, che ha la sua base nell'equazione di Schrödinger.

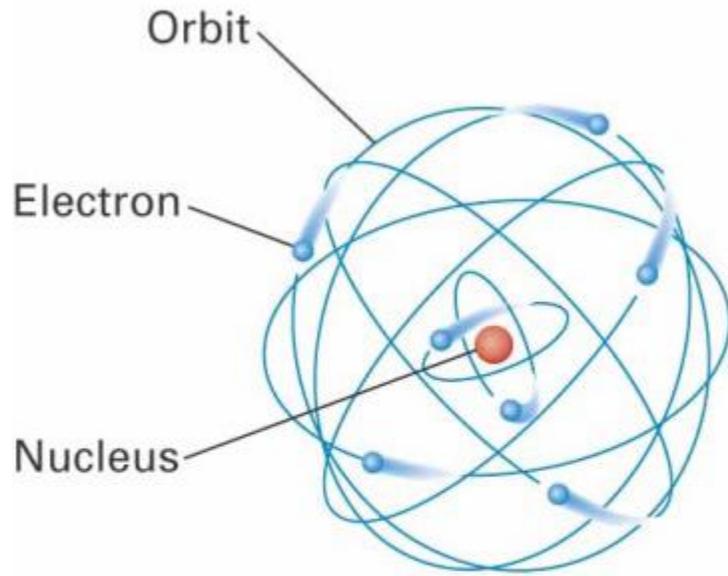


Schroedinger nel 1926 riunì in una sola equazione l'intuizione di De Broglie del dualismo onda-corpuscolo e il principio di indeterminazione di Heisenberg



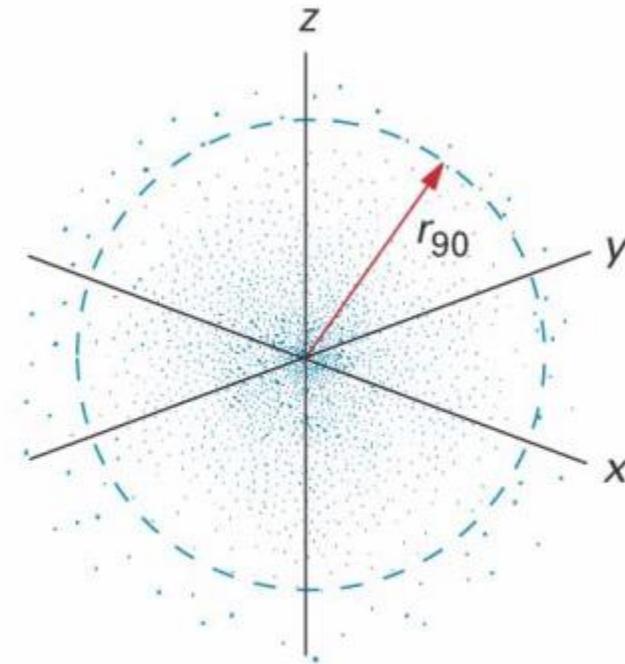
Ogni elettrone è quindi descritto da un'onda, la cui ampiezza dà la probabilità di trovare l'elettrone in una data posizione intorno al nucleo.

Il Modello di Bohr ed modello Quantistico



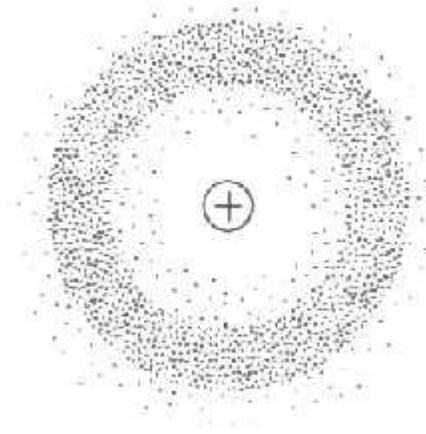
Bohr model

© 2004 Thomson/Brooks Cole



Quantum model

L'orbita: un percorso circolare



L'orbitale: una mappa di probabilità

L orbitale è la regione di spazio nelle quali è più elevata la probabilità di trovare l'elettrone

Regione dello spazio intorno al nucleo delimitata da una superficie all'interno della quale c'è il 99% di probabilità di trovare l'elettrone

Essi sono le funzioni d'onda □ □ ottenute dalla risoluzione della equazione di Schroedinger

In meccanica quantistica l'equazione di Schrödinger è un'equazione fondamentale che determina l'evoluzione temporale dello stato di un sistema, ad esempio di una particella, di un atomo o di una molecola.

Formulata dal fisico austriaco Erwin Schrödinger nel 1925 e pubblicata nel 1926,[[] si tratta di un'equazione differenziale alle derivate parziali, lineare e complessa, che ha come incognita la funzione d'onda, Ψ , introdotta basandosi sull'ipotesi di de Broglie, secondo la quale anche le particelle che costituiscono la materia, come l'elettrone, hanno un comportamento ondulatorio. Il modulo quadro della funzione d'onda ha il significato di probabilità di trovare una particella in una determinata configurazione.

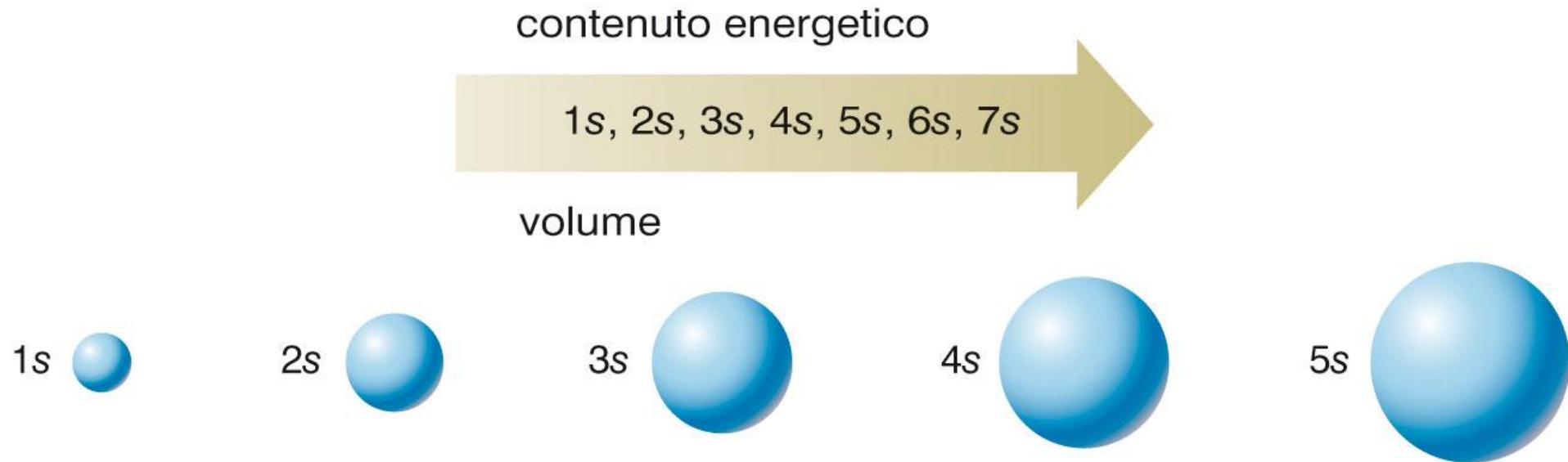
L'equazione di Schrödinger ha avuto un ruolo determinante nella storia della meccanica quantistica, ad esempio permettendo di comprendere perché soltanto alcuni valori discreti di energia sono ammessi per l'elettrone nell'atomo di idrogeno.

Nella meccanica classica, la seconda legge di Newton ($\mathbf{F}=\mathbf{ma}$) è utilizzata per ricavare una predizione matematica sulla traiettoria che un dato sistema seguirà date certe condizioni iniziali. Nella meccanica quantistica, invece, l'analogo di questa legge è rappresentato proprio dall'equazione di Schrödinger, in grado di descrivere la propagazione della "onda di materia" associata ad una particella.

Il concetto di funzione d'onda è un fondamentale postulato della meccanica quantistica. Sebbene possa sembrare come un'interpretazione diversa della quantistica,

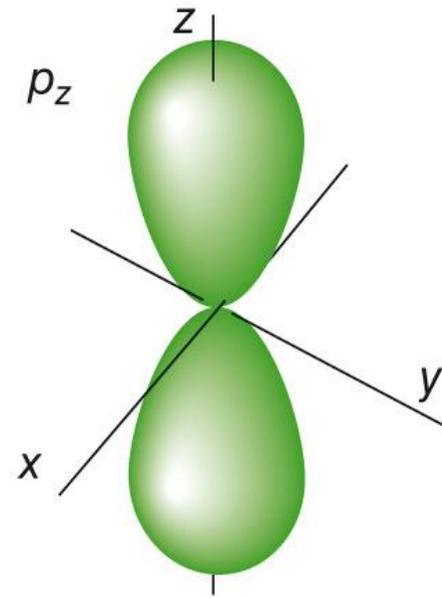
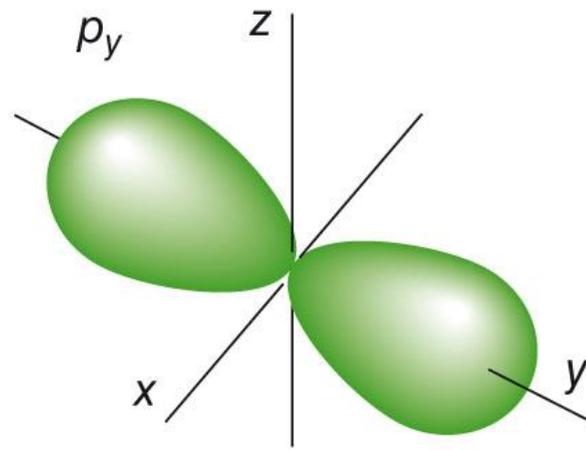
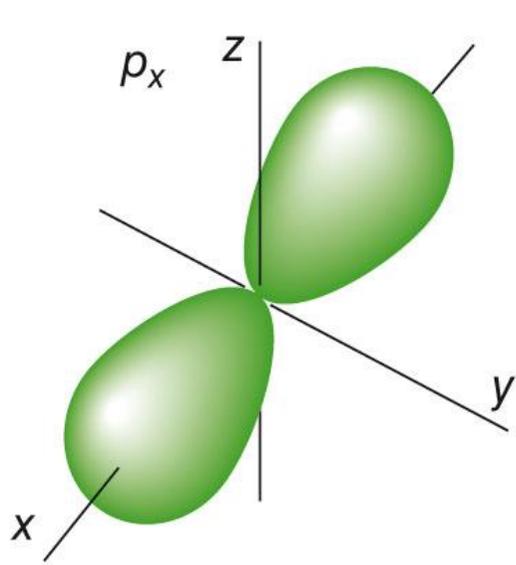
Il modello a orbitali

La superficie di contorno degli orbitali s è una sfera il cui volume aumenta all'aumentare del numero quantico principale n .



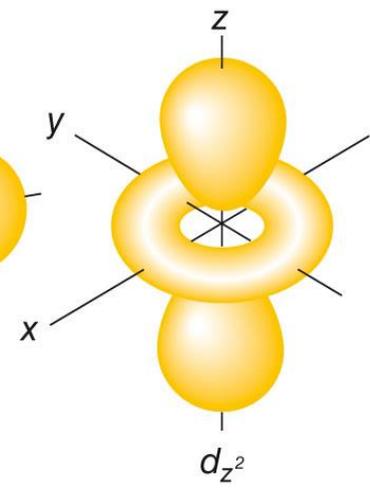
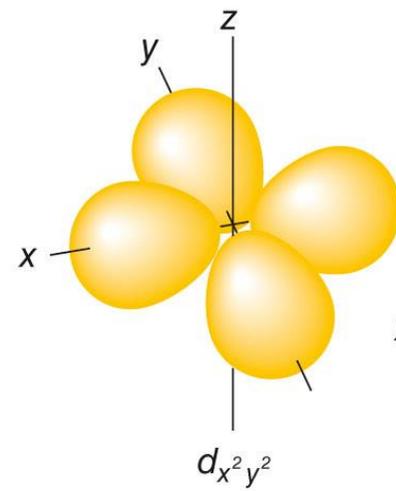
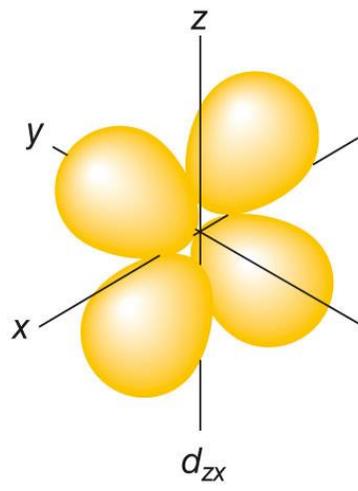
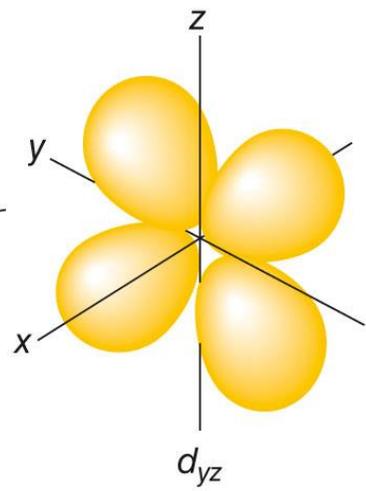
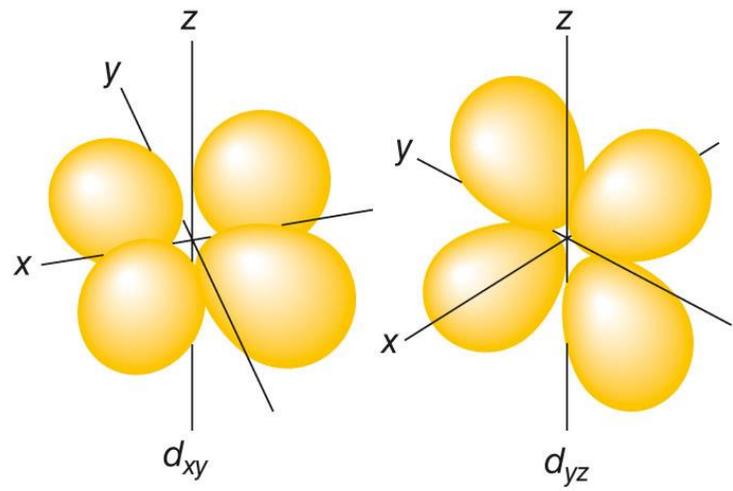
Il modello a orbitali

La superficie di contorno degli orbitali p è un doppio lobo che si espande lungo gli assi x , y e z .



Il modello a orbitali

La superficie di contorno degli orbitali d è a quattro lobi



n	Numeri quantici		Tipo di orbitali	Numero massimo di elettroni per tipo di orbitale
	l da 0 a $(n-1)$	m $(-l, 0, +l)$		
4	3	-3 -2 -1 0 +1 +2 +3	4f	14
	2	-2 -1 0 +1 +2	4d	10
	1	-1 0 +1	4p	6
	0	0	4s	2
3	2	-2 -1 0 +1 +2	3d	10
	1	-1 0 +1	3p	6
	0	0	3s	2
2	1	-1 0 +1	2p	6
	0	0	2s	2
1	0	0	1s	2

La scoperta del quarto numero quantico, portò **Pauli** a enunciare il **principio di esclusione**, secondo il quale in un orbitale possono essere presenti al massimo due elettroni con spin opposto o antiparallelo.

$\uparrow+$. $\downarrow-$.

Ogni orbitale è rappresentato da un quadratino (\square).
Per mostrare gli elettroni si usano le frecce (\uparrow , \downarrow) e per disegnare le frecce ci sono tre regole

1. ogni orbitale può contenere al massimo due elettroni, purché di spin opposto (principio di esclusione di Pauli);

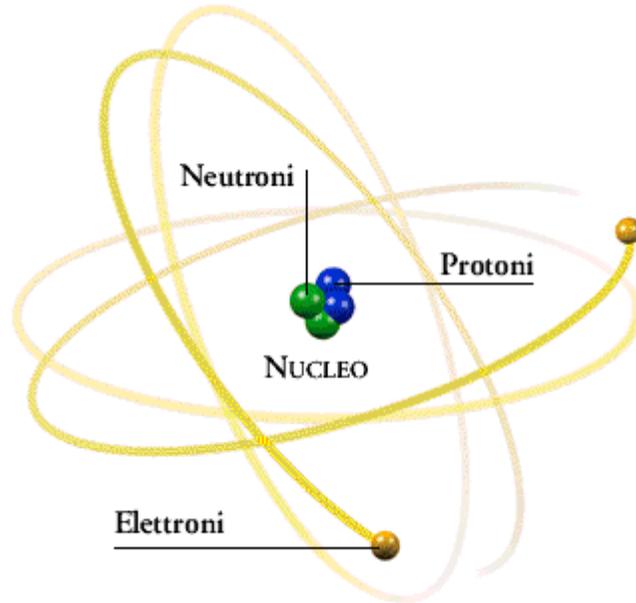
2. si occupano prima gli orbitali a più bassa energia e poi quelli a energia più elevata (**principio della costruzione progressiva** o di **Aufbau**);

3. se ci sono orbitali della stessa energia, prima si colloca un elettrone su ciascun orbitale vuoto e poi si completano gli orbitali semipieni (**regola di**

Hund).

LA STRUTTURA DELL' ATOMO

Ogni atomo è composto da un nucleo circondato da una o più particelle in rapido movimento chiamate elettroni. Il nucleo costituisce il 99,9 % della massa atomica.



I nuclei atomici contengono una o più particelle cariche positivamente che prendono il nome di **protoni**.

Il numero di protoni presenti nel nucleo di ogni tipo di atomi rappresenta il **numero atomico**.

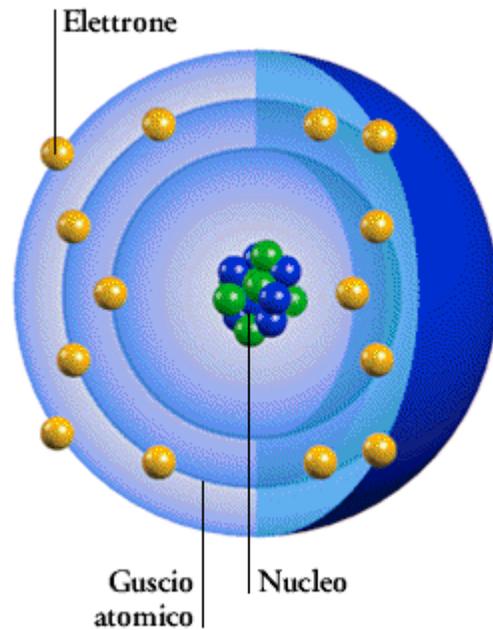
I nuclei di tutti gli atomi contengono anche particelle neutre chiamate **neutroni**

Gli atomi di un elemento con lo stesso numero di protoni ma con un numero diversi di neutroni si chiamano **isotopi**.

I vari isotopi di un atomo si distinguono per la massa e per caratteristiche fisiche, ma possiedono le stesse caratteristiche chimiche. Un neutrone ed un protone possiedono una massa quasi identica la cui unità di misura è il **dalton**.

I nuclei di alcuni isotopi sono instabili e si scompongono o decadono dando origine a particelle di materia ed energia che possono essere misurate come **radioattività**. Il decadimento trasforma l'isotopo radioattivo instabile chiamato **radioisotopo** in un atomo di un altro elemento.

In un atomo il numero degli **elettroni** che circondano il nucleo è **uguale** al numero di **protoni** presenti nel nucleo. L'elettrone porta carica negativa identica ed opposta alla carica positiva del protone. Si realizza così il bilanciamento tra cariche positive e negative e la struttura globale dell'atomo è elettricamente neutra. Gli elettroni sono in costante movimento intorno al nucleo ad una velocità simile a quella della luce e si trovano con maggiore frequenza in alcune traiettorie piuttosto che in altre. Queste traiettorie vengono definite **orbitali**. Un orbitale può essere occupato da un elettrone o da una coppia di elettroni condizione questa di gran lunga più stabile.



Gli orbitali assumono forma diversa a seconda della loro distanza dal nucleo e dal grado di repulsione tra gli orbitali.

Gli orbitali si dispongono secondo **strati discreti** intorno al nucleo atomico.

All'interno di un atomo gli elettroni si trovano in regioni di spazio definiti **livelli energetici**.

All'interno di ogni singolo livello energetico gli elettroni sono raggruppati in **orbitali**.

Il livello energetico più basso di un atomo, ossia quello più vicino al nucleo può essere occupato da un massimo di **due elettroni** all'interno di un singolo orbitale.

Questo orbitale che presenta una forma sferica è chiamato orbitale **1s**. Il numero 1 indica che l'orbitale è nel livello energetico più prossimo al nucleo mentre la lettera s indica la forma dell'orbitale.

Gli atomi con numeri atomici compresi tra tre e dieci hanno due livelli energetici con due elettroni sistemati nell'orbitale 1s e da uno a otto elettroni situati nel livello energetico superiore.

Nel secondo livello energetico è presente un orbitale sferico chiamato orbitale **2s** e al massimo tre orbitali **2p**. Gli orbitali 2p si dispongono in tre piani x y e z ognuno perpendicolare rispetto all'altro.

Gli atomi con dimensioni maggiori possiedono un numero maggiore di livelli energetici.

Il terzo livello energetico può contenere fino ad un massimo di 18 elettroni distribuiti in nove orbitali.

Il quarto livello energetico può contenere fino ad un massimo di 32 elettroni distribuiti in 16 orbitali.

In tutti i casi il numero totale degli elettroni alloggiati negli orbitali è identico al numero di protoni presenti nel nucleo.

Qualunque siano le dimensioni di un atomo il livello energetico più esterno tipicamente contiene da uno a otto elettroni che occupano al massimo un numero di quattro orbitali.

Regola dell' ottetto

Gli elettroni presenti nel livello energetico più esterno sono conosciuti come elettroni di **valenza**.

Gli atomi, il cui livello energetico più esterno non è completamente riempito con elettroni tendono ad essere chimicamente reattivi, gli atomi che possiedono il livello energetico più esterno completo di elettroni sono meno reattivi o addirittura inerti.

Gli atomi che differiscono dalla configurazione stabile per più di uno o due elettroni tendono a raggiungere la stabilità condividendo gli elettroni in orbitali comuni con altri atomi che acquisire o perdere gli elettroni completamente.

I LEGAMI CHIMICI

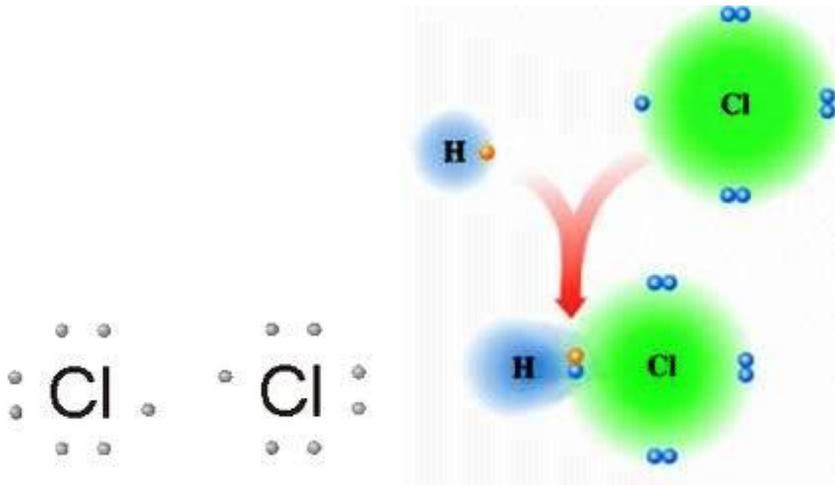
Gli atomi degli elementi reattivi tendono a combinarsi in molecole tramite legami chimici.

Si distinguono quattro tipi di legami chimici .

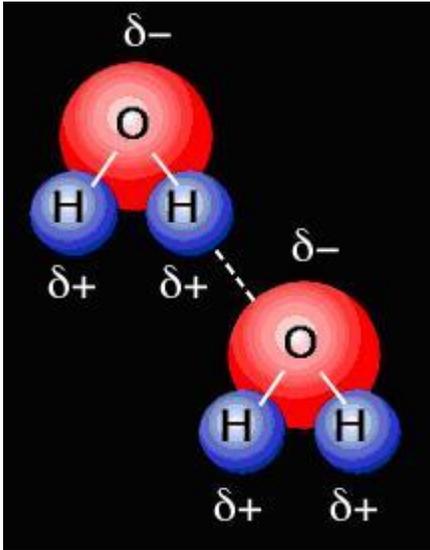
Legami ionici



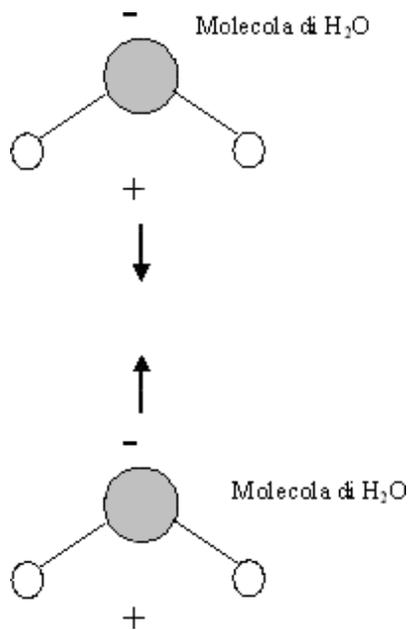
Legami covalenti



Legami idrogeno



Forze di van der Waals



I **legami ionici** sono il risultato di attrazioni elettriche tra atomi che hanno perso o acquisito elettroni di valenza.

Un esempio di legame ionico è quello che si stabilisce nella molecola del cloruro di sodio.

Un atomo di Na perde un elettrone per raggiungere la configurazione più stabile mentre il Cl acquisisce un elettrone.

Ora l'atomo di Na con 11 protoni e 10 elettroni acquisisce una carica positiva diventa uno ione positivo catione mentre il Cl è uno ione negativo chiamato anione. Il legame ionico, legame chimico molto forte è dovuto all'attrazione tra anione e catione.

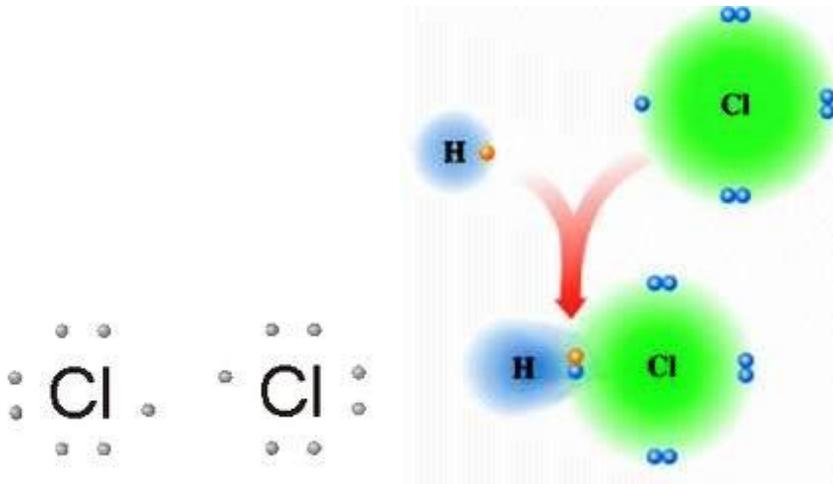


I **legami covalenti** si formano quando gli atomi **condividono una coppia di elettroni di valenza**.

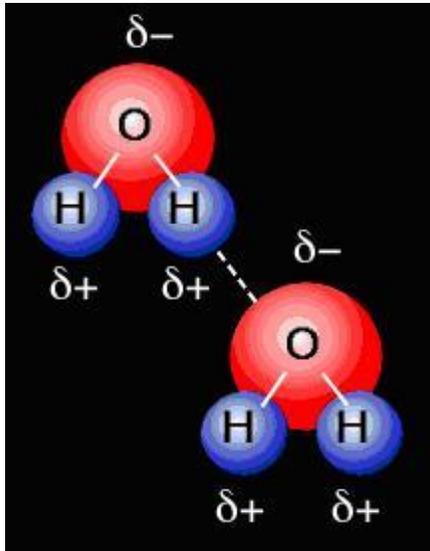
I legami covalenti possono essere polari o apolari a seconda del grado di condivisione degli elettroni dovuta alla **elettronegatività**.

Con il termine elettronegatività si intende la misura dell'attrazione di un atomo nei confronti degli elettroni che condivide con un altro atomo in un legame chimico.

L'elettronegatività incrementa con l'aumento del numero dei protoni presenti nel nucleo e con l'aumento della distanza del nucleo.



Legame idrogeno



Le forze di van derWaals sono deboli attrazioni che si manifestano su distanze molto ridotte.

Le forze di van derWaals sono interazioni debolissime, più deboli dei legami idrogeni, e si sviluppano tra molecole o porzioni di molecole polari. Le porzioni polari delle molecole si attraggono elettricamente l'un l'altra per un breve periodo.

Le molecole, anche quando sono elettricamente neutre, cioè non ionizzate, hanno al loro interno una distribuzione asimmetrica delle cariche elettriche positive e negative. Questa asimmetria può essere permanente, come nel caso della molecola di acqua (rappresentata in figura) o di acido cloridrico, o transitoria, come nell'azoto o nel propene. Tale fatto dà luogo a deboli forze di attrazione elettrostatica tra le molecole, che vanno a formare **dipoli**. È possibile dimostrare che dette forze sono inversamente proporzionali alla quinta potenza della distanza media tra le molecole. Questo significa che la forza diminuisce rapidamente con l'aumentare della distanza

CELLULA

Composizione chimica del Protoplasma: **acqua**

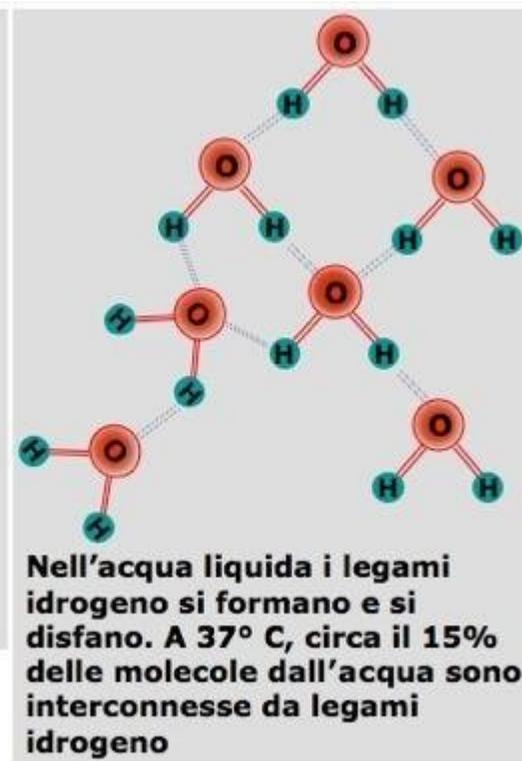
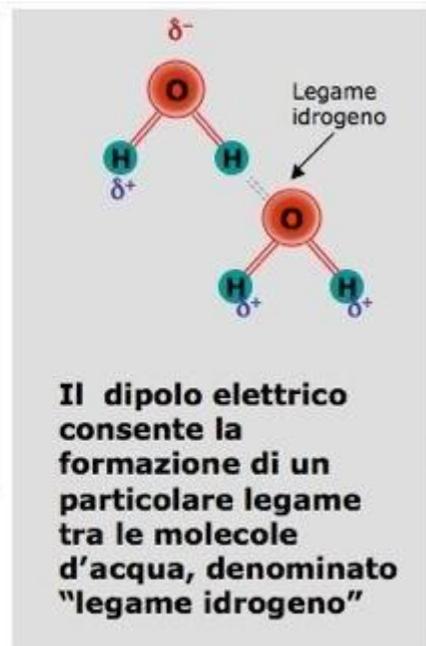
- Costituisce dal 70 all'85 % degli organismi viventi.
- E' disponibile nei tre stati: liquida, solida e gassosa.
- E' il solvente di sali ed altre molecole idrosolubili ed è il mezzo disperdente dei colloid cellulari.
- Tutte le reazioni metaboliche avvengono in acqua.
- A causa del suo calore specifico è un ottimo sistema termostatico.
- Comportandosi come un dipolo, si orienta attorno ai gruppi polari delle macromolecole. L'acqua ha pertanto un elevato potere di solvatazione.

- L'acqua può essere libera e legata.

Acqua libera e legata

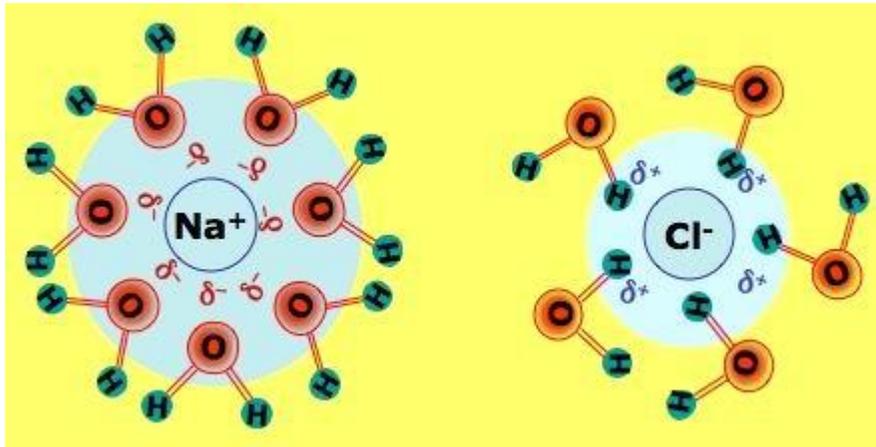
L'acqua libera è quella che circola liberamente dentro i vacuoli o cavità e che talvolta la cellula può cedere in condizioni di disidratazione senza grossi danni.

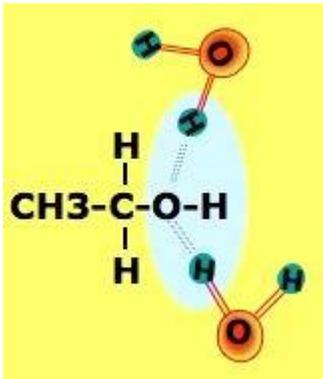
L'acqua legata è quella unita alle macromolecole elettrostaticamente. Non viene ceduta anche in condizioni di disidratazione. La sua asportazione comporta la morte cellulare.



Acqua, interazioni idrofiliche

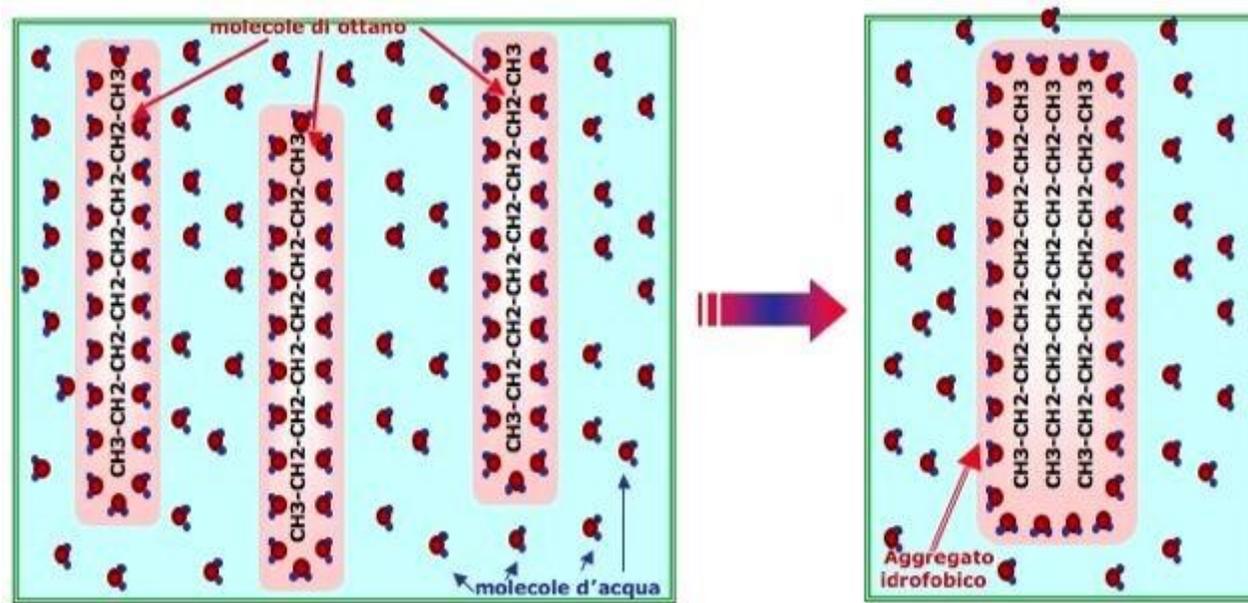
Gli ioni e le molecole polari legano l'acqua mediante interazioni elettriche e pertanto sono dette sostanze idrofiliche o polari. Sono solubili in acqua in quanto gli ioni o le molecole superficiale vengono circondati da molecole d'acqua, passando pertanto in soluzione.





Acqua

Le molecole che contengono prevalentemente legami non polari non interagiscono con l'acqua e pertanto sono dette sostanze idrofobiche o apolari. Risultano insolubili in acqua, che forma attorno a ciascuna molecola idrofobica una sorta di gabbia. In acqua le molecole idrofobiche tendono ad aggregarsi insieme (interazione idrofobica) per ridurre al minimo la superficie di contatto con l'acqua.



Gli esseri viventi sono capaci di sintetizzare macromolecole organiche con struttura ben definita stabile e specifica, non sempre rigida, che è riprodotta da una generazione all'altra con una precisione assoluta.

Le macromolecole comprendono proteine, acidi nucleici, glucidi o carbidrati e lipidi (I lipidi non si associano a formare macromolecole ma complessi molecolari).

Si chiamano macromolecole le catene costituite da unità molecolari relativamente semplici. Le unità monomeriche – amminoacidi per le proteine (nucleotidi per gli acidi nucleici, esosi e pentosi per gli zuccheri, acidi grassi per i lipidi) si associano a costruire molecole di dimensioni enormi per il chimico (pesi molecolari enormi) ma appena percettibili per il biologo.

Le macromolecole sono in genere eteropolimeri, costituiti cioè da unità monomeriche differenti (4 nucleotidi per gli acidi nucleici; 20 amminoacidi per le proteine; diversi tipi di esosi o pentosi per i glucidi;

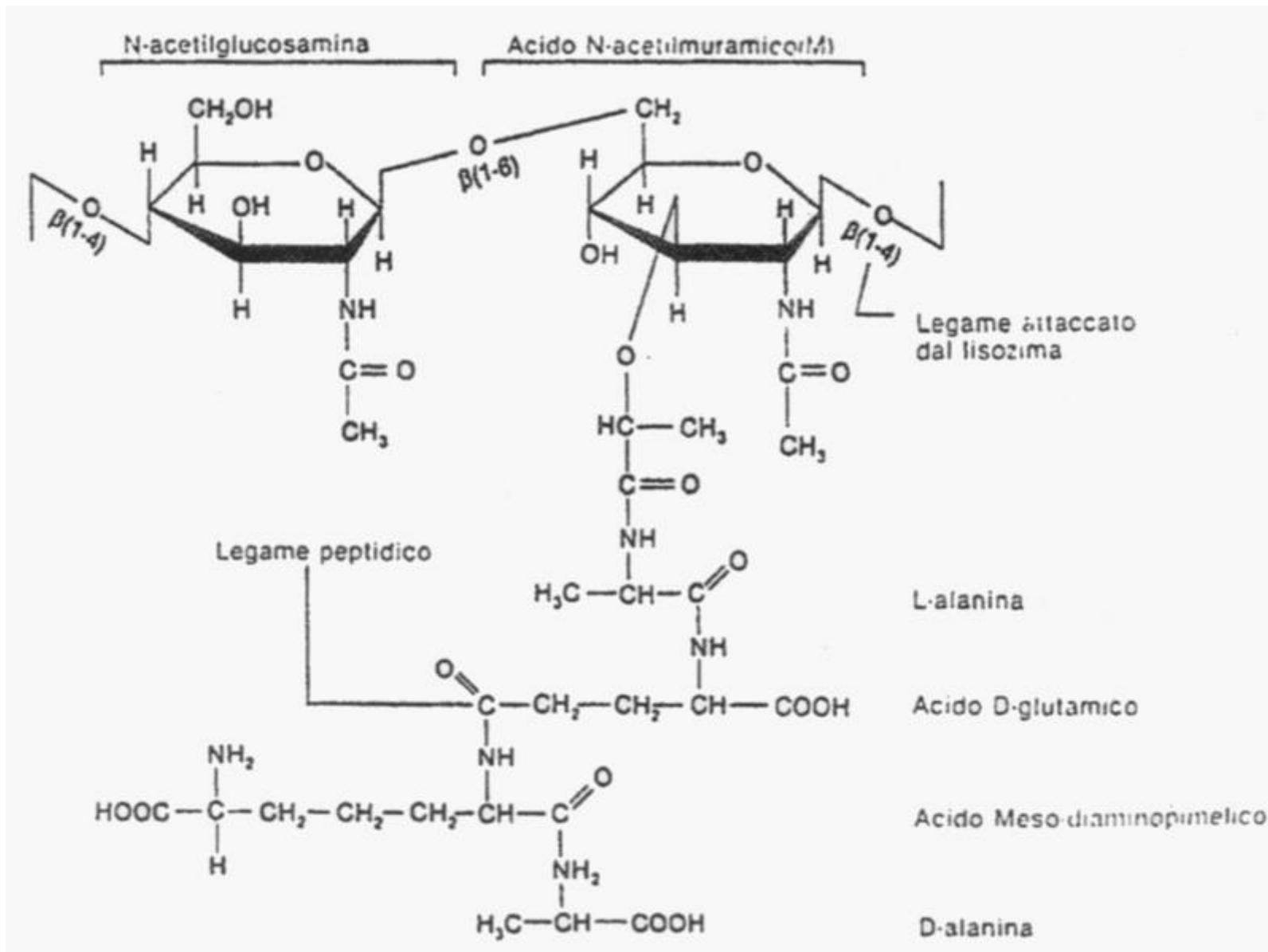
La struttura degli eteropolimeri presenta vari livelli di complessità

CARBOIDRATI

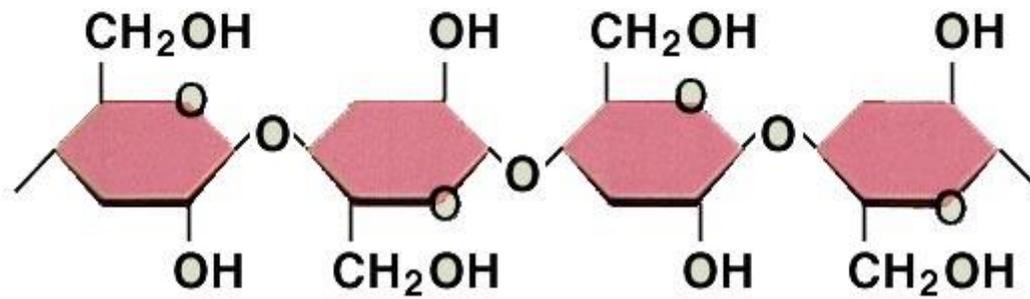
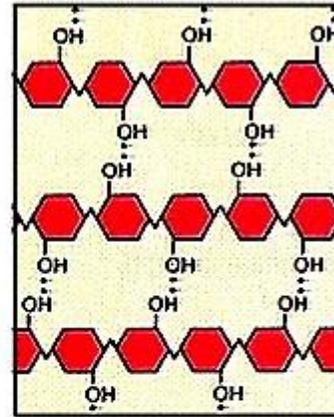
I **CARBOIDRATI** rappresentano le più abbondanti biomolecole e assolvono a diverse funzioni soprattutto funzione **energetica**



e funzione di **supporto**.



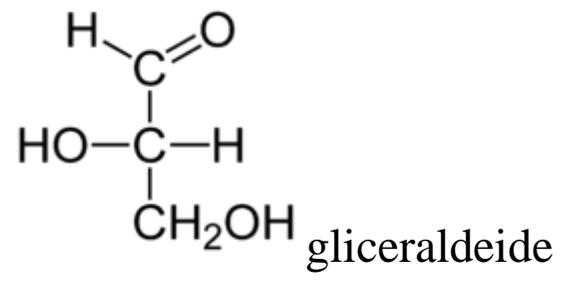
Cellulosa



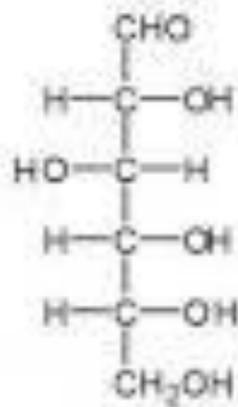




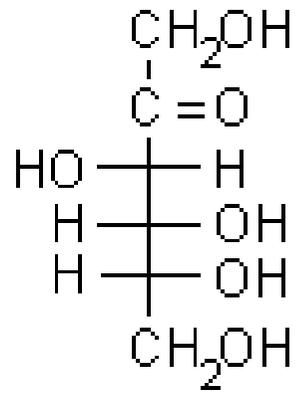
Essi sono costituiti da carbonio, idrogeno e ossigeno in rapporto 1 carbonio 2 idrogeno 1 ossigeno con la formula empirica $(CH_2O)_n$ con carbonio preso n volte.



Glucosio

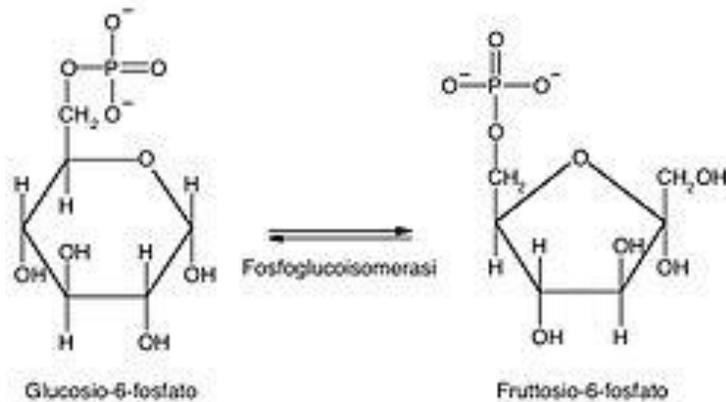


glucosio



fruttosio

I monosaccaridi possono trovarsi in una conformazione **lineare** ed in una conformazione **ciclica**.



Nella configurazione lineare ogni atomo di carbonio eccetto uno, forma un legame sia con l'idrogeno (H) sia con un gruppo ossidrilico (OH)

Il carbonio rimanente fa parte di un gruppo carbonilico che può essere localizzato al termine della catena carboniosa nel caso dell'aldeide oppure trovarsi all'interno della catena nel caso del chetone.

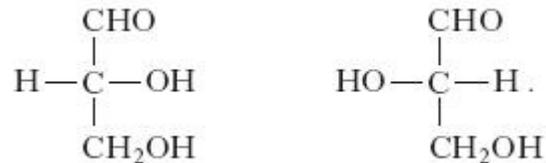
Se il gruppo carbonilico è ad un estremità si tratta di un **aldoso** per es. glucosio, se il gruppo carbonilico si trova in qualunque altra posizione si tratta di un **chetoso**.

I monossacaridi formati da cinque o più atomi di carbonio possono presentarsi in struttura ciclica ad anello, ripiegandosi su stessi.

La struttura ciclica è la struttura più rappresentata a livello cellulare.

I monosaccaridi in natura possono esistere in forma **isomerica**.

Per es. il carbonio centrale del triosogliceraldeide è asimmetrico in quanto condivide elettroni in un legame covalente con quattro gruppi chimici diversi in particolare H e OH possono presentarsi in due posizioni alternative, ossia con il gruppo OH a destra o alla sinistra dell'atomo di carbonio, rappresentando l'una l'immagine **speculare** dell'altra



Due molecole con stessa formula chimica ma diversa struttura molecolare sono chiamate **isomeri**

Coppie di isomeri che sono l'una l'immagine speculare dell'altra sono chiamate **enantiomeri** o isomeri ottici.

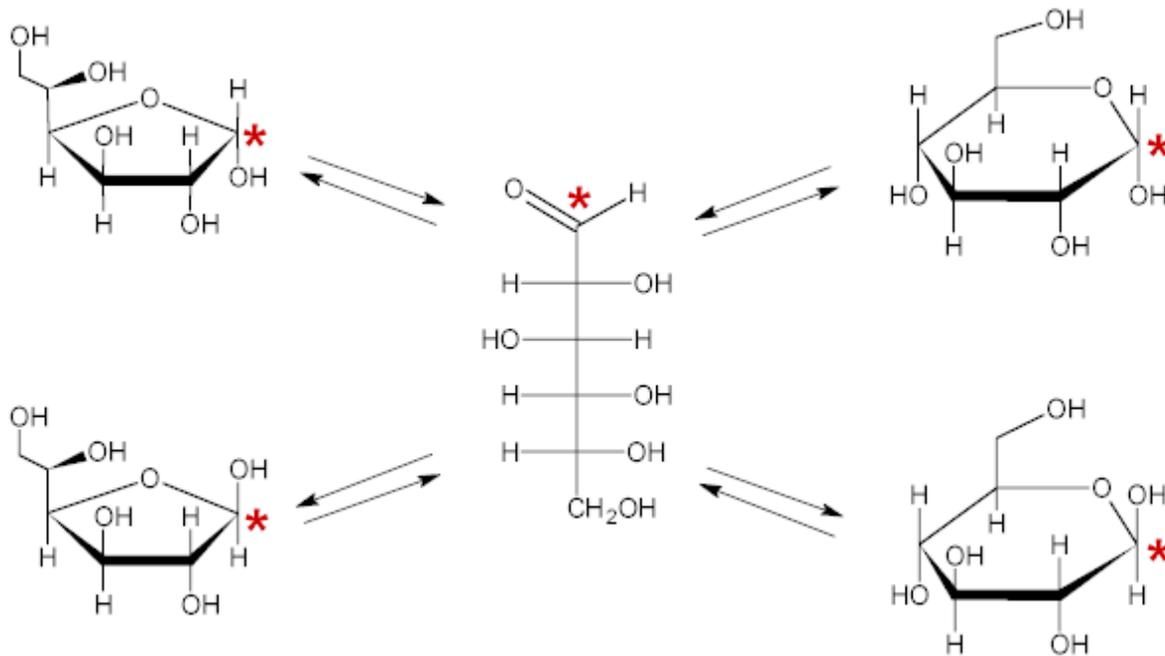
L'enantiomero che proietta il gruppo idrossilico a sinistra è detto **L enantiomero** o **levogiro** da laevus (sinistro) l'enantiomero che proietta il gruppo idrossilico verso destra è detto **D destrogiro da dexter (destro)**

La differenza fra forma destrogira e forma levogira è cruciale a livello della funzione biologica. Una delle forme entra più facilmente nelle reazioni biologiche, infatti gli enzimi si adattano più facilmente ad una forma piuttosto che ad un'altra per favorire l'accelerazione delle reazioni chimiche.

Nelle strutture cicliche di molti carboidrati a cinque o a sei atomi di carbonio il carbonio in posizione 1 risulta essere asimmetrico, pertanto essi possono esistere in due diversi enantiomeri.

L'enantiomero del glucosio per es. con il gruppo OH diretto al di sotto del piano dell'anello è definito alfa-glucosio mentre l'enantiomero che presenta il gruppo OH diretto al di sopra del piano dell'anello è definito beta glucosio.

Le conformazioni cicliche alfa e beta dei monossacaridi possono influenzare profondamente le proprietà chimiche dei polissacaridi sintetizzati a partire da questi.



I DISSACARIDI derivano dal legame di due monossacaridi mediante una reazione di condensazione.

Il legame che unisce due monossacaridi che avviene mediante una liberazione di una molecola di H₂O è detto **legame glicosidico**.

I dissaccaridi più comuni sono

il **maltosio** derivato dalla condensazione di due molecole di glucosio,

il **saccarosio** che contiene una molecola di glucosio e una di fruttosio ed

il **lattosio** che contiene una molecola di glucosio ed una di galattosio.

I **POLISSACCARIDI** sono macromolecole costituite dal legame di numerosi monossacardi uniti insieme mediante reazioni di condensazione dette anche di **polimerizzazione**.

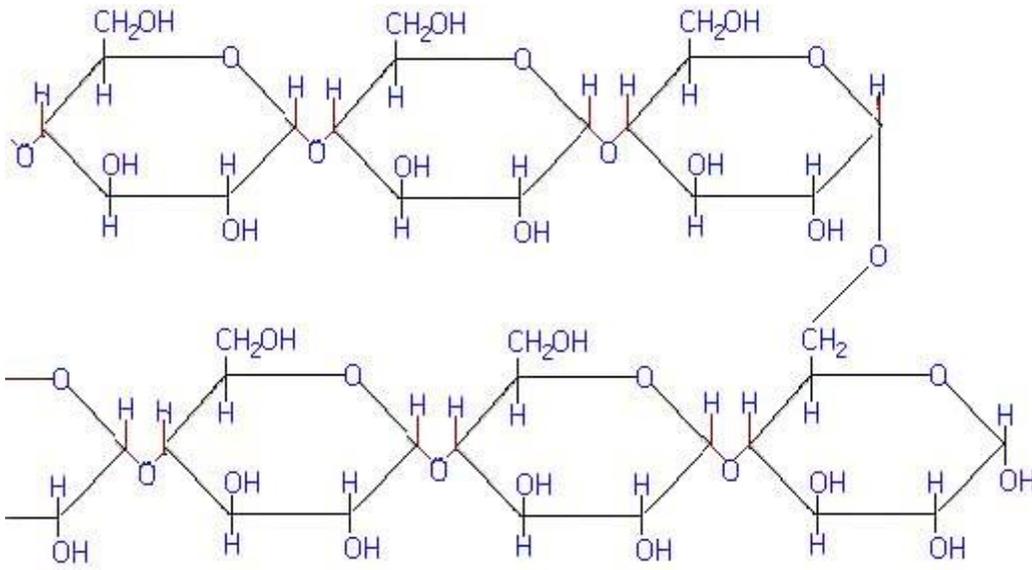
I polisaccaridi più diffusi sono il **glicogeno** e la cellulosa.

Il **glicogeno** è un polisaccaride altamente ramificato che può andare incontro a rapida sintesi o ad una rapida degradazione allo scopo di immagazzinare zuccheri di riserva o di rilasciare rapidamente glucosio a scopi energetici.

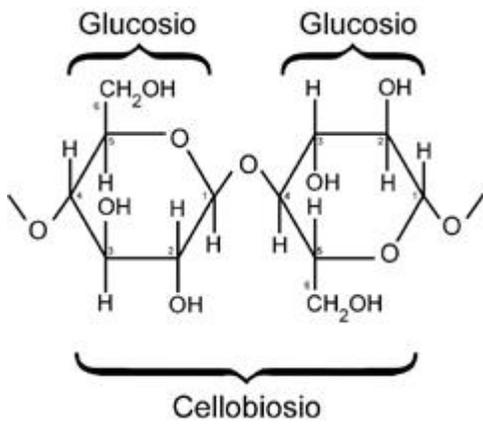
E' contenuto in grandi quantità nel fegato e nel tessuto muscolare striato.

La **cellulosa** è un polissaccaride non ramificato composto da unità di glucosio unite da legami di tipo beta. La cellulosa rappresenta la fibra strutturale primaria delle parete vegetali.

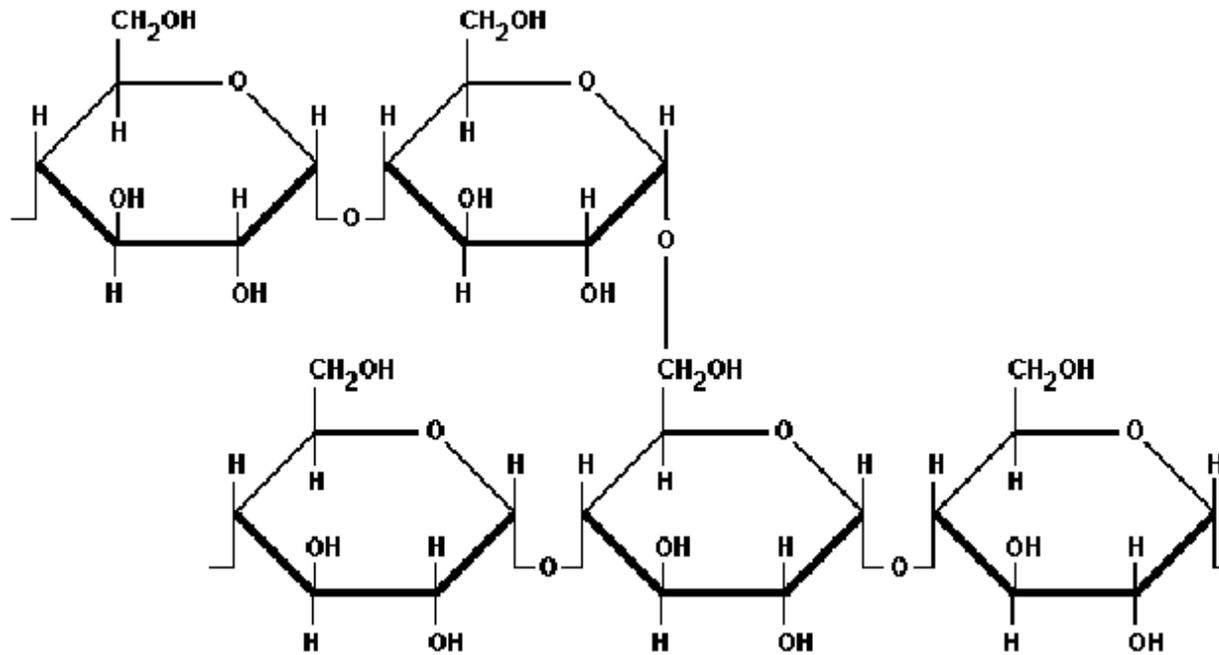
I polisaccaridi sono ampiamente abbondanti anche sulle superfici cellulari, soprattutto nelle cellule animali. A livello delle membrane cellulari questi polisaccaridi di superficie sono legati sia a molecole proteiche sia a molecole lipidiche, contribuendo da un lato a mantenere le cellule animali in contatto tra di loro e, dall'altro, funzionando come sito di riconoscimento tra molecole diverse.



Glicogeno



Cellulosa



AMIDO

Metabolismo del glucosio

Il glucosio occupa una posizione centrale nel **metabolismo** di tutti gli organismi.

Le principali vie metaboliche del glucosio sono:

- **Glicolisi** (ossidazione del glucosio a piruvato).
- **Fermentazione** (trasformazione in acido lattico o etanolo).

- **Via del pentoso-fosfato** (via ossidativa alternativa del glucosio).
- **Ciclo di Krebs** o ciclo dell'acido citrico (ossidazione completa a CO₂ e H₂O).
- **Gluconeogenesi** (sintesi di glucosio).
- **Glicogenosintesi** (sintesi di glicogeno).
- **Glicogenolisi**(degradazione del glicogeno).

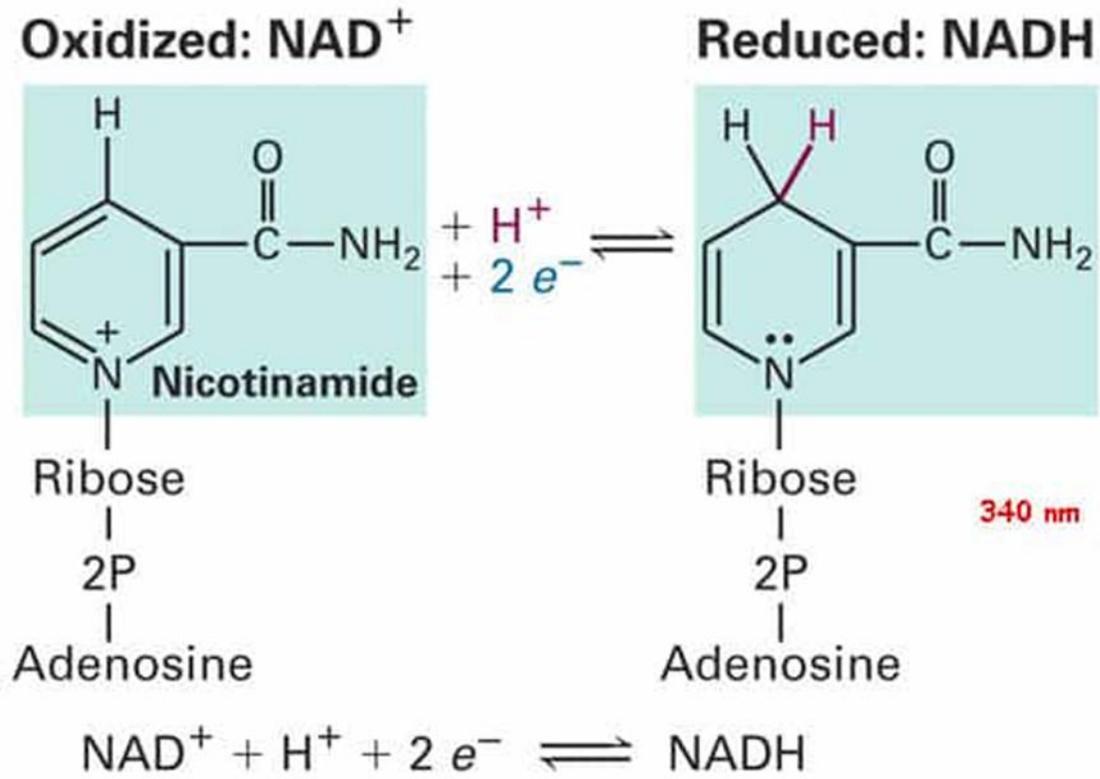
Glicolisi

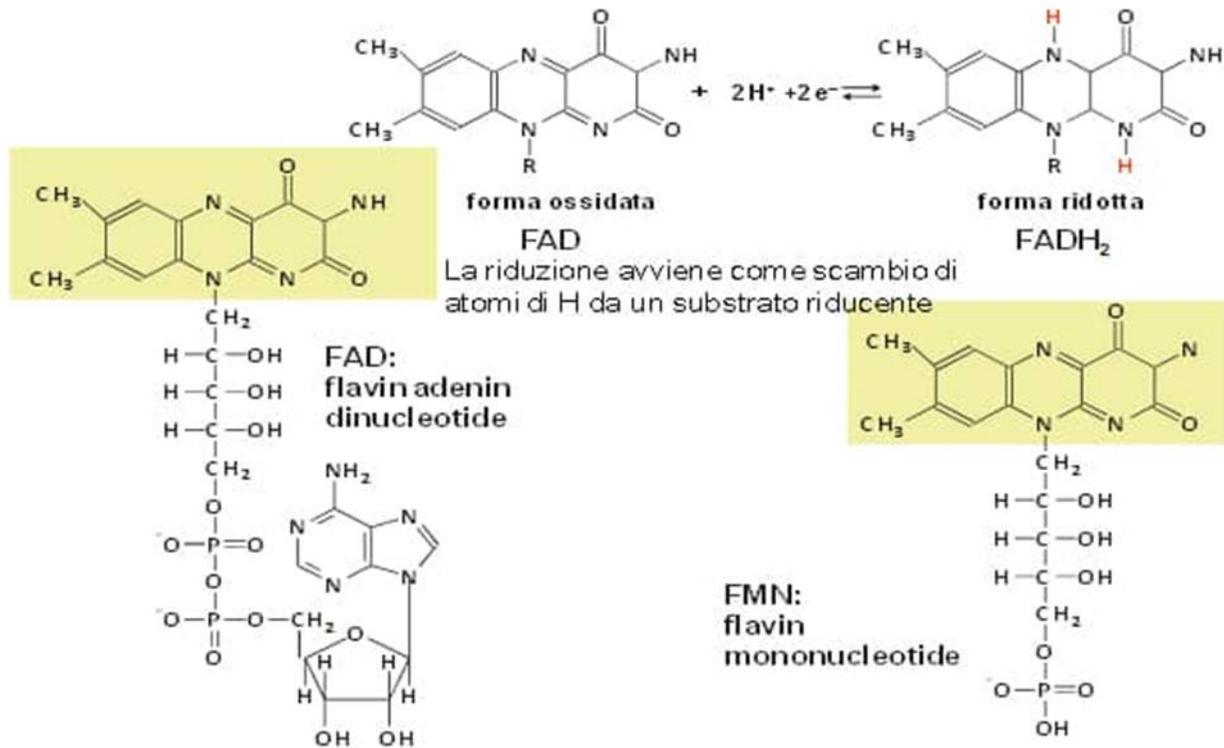
come il galattosio e il fruttosio). Il termine glicolisi deriva infatti dal greco glykys (dolce) e, lysis (scissione).

Il glucosio (C₆H₁₂O₆) è lo zucchero più diffuso nel nostro pianeta e gli esseri viventi sono in grado di metabolizzarlo attraverso la glicolisi, che rappresenta la prima via di demolizione del glucosio e degli altri carboidrati esosi (ovvero a 6 atomi di carbonio)

La glicolisi è una via metabolica universale mediante la quale una molecola di glucosio è ossidata a due molecole di piruvato con produzione di energia sotto forma di ATP e NADH.

Per alcune cellule (globuli rossi, cellule del cervello) la glicolisi rappresenta la principale fonte di energia metabolica.





La glicolisi consiste in 10 reazioni che hanno luogo nel **citosol**.

Nel corso della glicolisi si ha produzione di intermedi indispensabili per altri processi biochimici.

Fasi della glicolisi

La glicolisi si divide in due fasi:

Fase preparativa

Il glucosio viene fosforilato e scisso in due molecole di gliceraldeide-3-fosfato (reazioni 1-5). In questa fase vengono utilizzate 2 molecole di ATP.

Fase di recupero

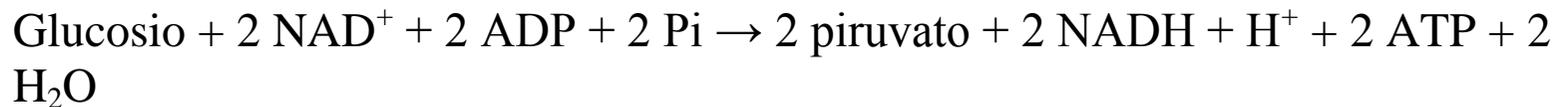
Le due molecole di gliceraldeide-3-fosfato vengono trasformate in due molecole di piruvato con produzione di 4 molecole di ATP (reazioni 6-10).

La fase preparativa consuma 2 molecole di ATP.

La fase di recupero produce 4 molecole ATP.

Il rendimento netto è di 2 molecole di ATP per ogni molecola di glucosio ossidata a piruvato.

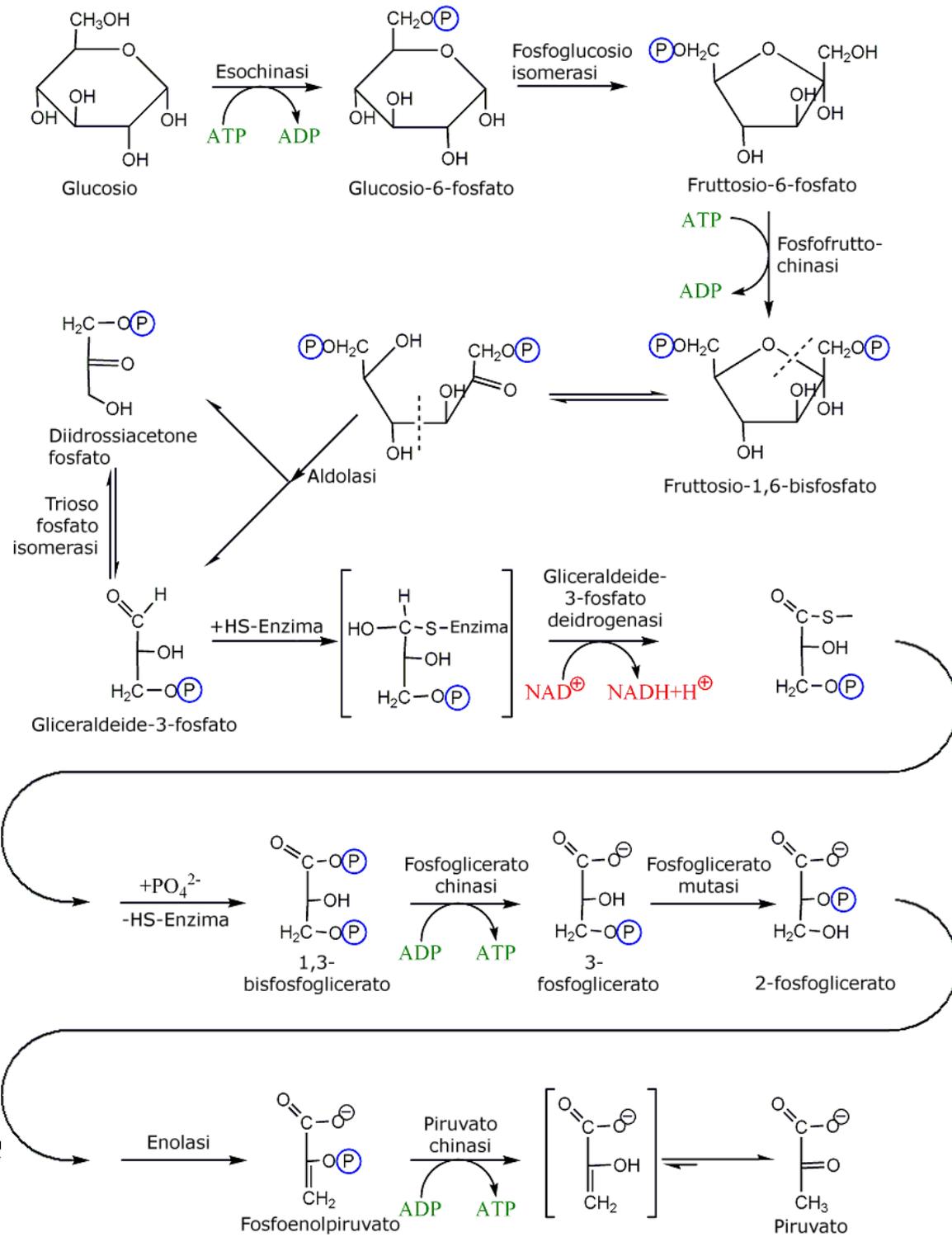
L'equazione complessiva dell'intera via è:



Questa reazione avviene nel citosol, quindi è comune ai **procarioti e agli eucarioti**, ed è una delle più diffuse fra i viventi. La sequenza delle reazioni che potete vedere nell'immagine di seguito è necessaria per la riuscita del processo, ed enzimi specifici permettono che ciò accada correttamente.

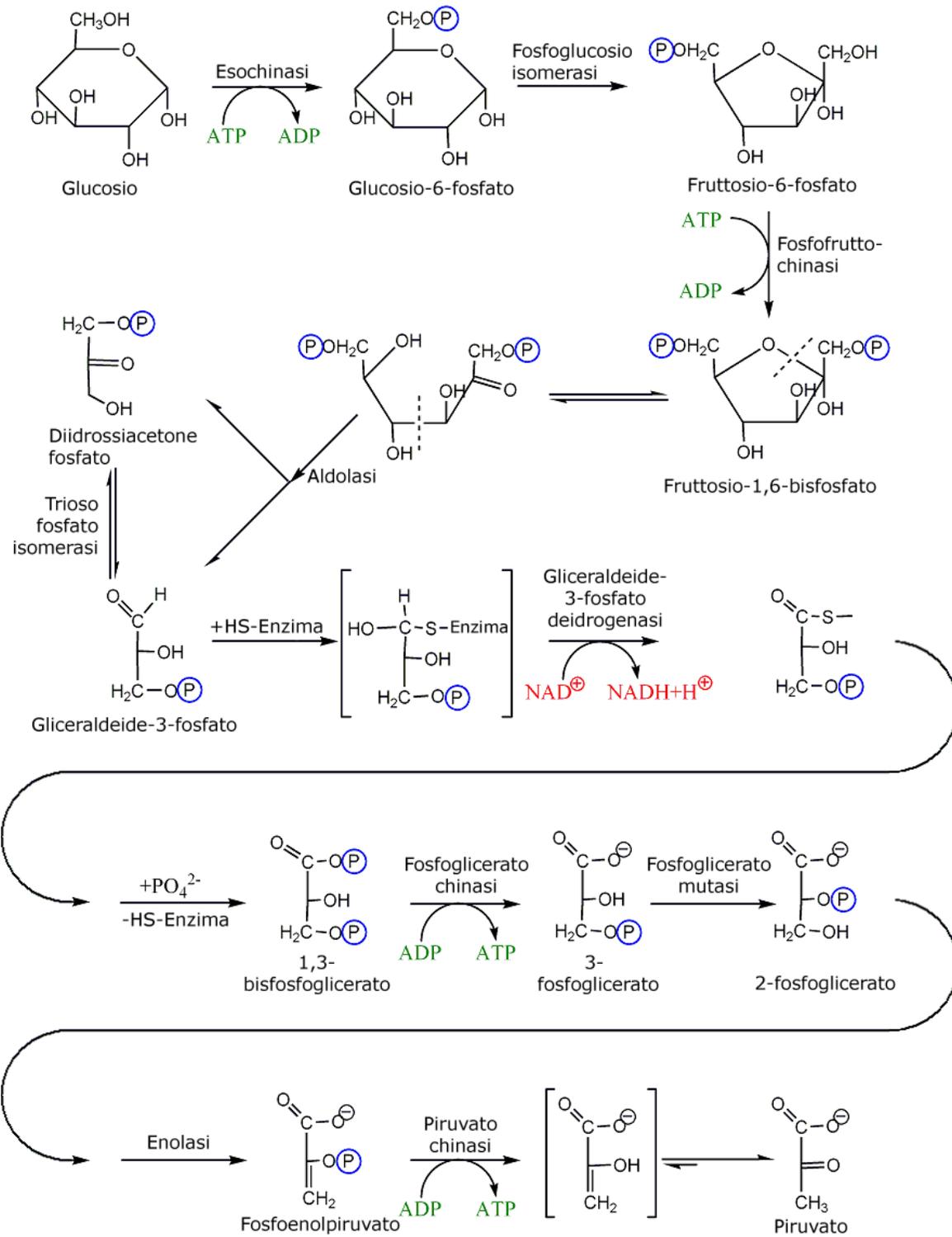
La glicolisi porta in definitiva a un guadagno netto di 2 molecole di ATP e 2 di NADH per ciascuna molecola di glucosio.

10 passaggi della glicolisi sono quindi i seguenti. Tra parentesi le più comuni abbreviazioni delle molecole coinvolte in questo pathway metabolico.



1. Il glucosio (Glu) viene fosforilato a glucosio-6-fosfato (G6P) dall'enzima **esochinasi**, che utilizza ATP come donatore di fosfato, idrolizzandolo ad ADP.
2. G6P viene convertito in fruttosio-6-fosfato (F6P) dall'enzima **fosfoglicocisomerasi**.
3. F6P viene fosforilato a fruttosio-1.6-bisfosfato (FBP) dall'enzima **fosfofruttochinasi-1 (PFK1)**, che idrolizza ATP ad ADP.
4. FBP viene scisso in due molecole, il diidrossiaceton fosfato (DHAP) e la gliceraldeide-3-fosfato (G3P) dall'enzima **aldolasi**.
5. DHAP viene convertito nel suo isomero G3P dall'enzima **triosio fosfato isomerasi**.
6. Ogni G3P viene fosforilato e poi ossidato a 1,3 bifosfoglicerato (1-3BPG) dall'enzima **gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi**, che non consuma ATP per la fosforilazione, ma usa direttamente fosfato inorganico presente nella cellula. L'altro cofattore usato dell'enzima è il **NAD⁺** che viene qui ridotto a **NADH**. La reazione presenta un intermedio in cui il substrato e l'enzima risultato legati covalentemente mediante l'amminoacido cisteina, che presenta un gruppo -SH (chiamato tiolo).
7. 1-3BPG cede uno dei due gruppi fosfato (quello legato al carbonio 1, C1) all'ADP, ottenendo ATP e 3-fosfoglicerato (3PG), in una reazione catalizzata dall'enzima **fosfoglicaratochinasi**. Questo tipo di aggiunta di un gruppo fosfato viene chiamato fosforilazione a livello del substrato.

8. 3PG viene convertito nell'isomero 2-fosfoglicerato (2PG) dall'enzima **fosfoglicerato mutasi**.
9. 2PG perde una molecola d'acqua a causa dall'enzima **enolasi**, che sintetizza il fosfoenolpiruvato (PEP), molecola in grado di cedere facilmente il proprio gruppo fosfato.
10. PEP cede il gruppo fosfato all'ADP, fosforilandolo ad ATP, nella reazione catalizzata dalla **piruvato chinasi**. PEP si trasforma nella forma enolica del piruvato (Pyr), che immediatamente isomerizza nella forma chetonica, molto più stabile: questo processo viene chiamato tautomeria cheto-enolica. Questo dettaglio non è per niente superfluo, in quanto la sottrazione del prodotto finale della piruvato chinasi spinge questa reazione (e le altre della glicolisi) verso la sintesi di ATP e la fine della glicolisi.



La glicolisi può essere quindi divisa in una fase preparatoria (passaggi 1-5), in cui la cellula “investe” 2 ATP per aggiungere un gruppo fosfato al substrato (fosforilazione), mediante le due chinasi, e in una fase di recupero energetico (passaggi 6-10), nella quale la cellula produce 4 ATP e 2 NADH. Questo avviene perché in questa fase si parte dalle 2 molecole di gliceraldeide-3-fosfato (G3P) prodotte alla fine della fase precedente.

Il NAD^+ viene ridotto a NADH in quanto utilizzato nel passaggio di ossidazione del substrato (G3P) dall'enzima deidrogenasi: di fatto la reazione completa della glicolisi è una ossido-riduzione. I cofattori ridotti possono essere utilizzati nei mitocondri per sintetizzare ulteriore ATP sulla membrana interna, in caso di presenza di ossigeno (aerobiosi), o sulla membrana esterna (anaerobiosi).

Dalle due molecole di piruvato ottenute si può ricavare altra energia con ulteriori **ossidazioni nei mitocondri** mediante il ciclo di Krebs. In alternativa il piruvato può essere trasformato in altre molecole in modo da recuperare i cofattori ossidati (NAD^+) mediante la fermentazione. Esempi classici di fermentazione sono quelle che portano alla produzione di etanolo (fermentazione alcolica) e di acido lattico (fermentazione lattica).

La glicolisi è finemente regolata soprattutto a livello dei passaggi fortemente esoergonici, ovvero quei passaggi dove viene liberata energia. In particolare le reazioni della glicolisi che hanno questa caratteristica sono la n°1, 3 e 10. Le altre reazioni sono in equilibrio fra prodotti e substrati, per questo motivo esiste la

gluconeogenesi, ovvero la reazione che permette la sintesi di glucosio a partire da piruvato. Questa via viene attivata in particolari condizioni cellulari, per esempio quando è presente un substrato non fermentabile, come l'etanolo, come unica fonte di carbonio: la necessità di "risalire" la glicolisi è principalmente legata al fatto che i vari intermedi sono utili anche in altre vie metaboliche vitali per la cellula, come per esempio la sintesi degli acidi grassi.

La glicolisi è considerata la via di metabolismo centrale dei viventi e per questo motivo i geni che codificano per questi enzimi sono costitutivi, ovvero sempre espressi fra le varie specie. Poichè il glucosio è la fonte di carbonio ed energia prediletta dalle cellule, i pathway metabolici di altri zuccheri, come per esempio il galattosio, risultano repressi. Questo fenomeno viene chiamato *glucoserepression*, e consiste nella [regolazione dell'espressione genica](#) dei geni coinvolti per esempio nel metabolismo del galattosio (geni GAL) da parte del glucosio

Destino del piruvato

Il **piruvato** prodotto durante la glicolisi può andare incontro a tre diversi destini in funzione della presenza o meno dell'ossigeno.

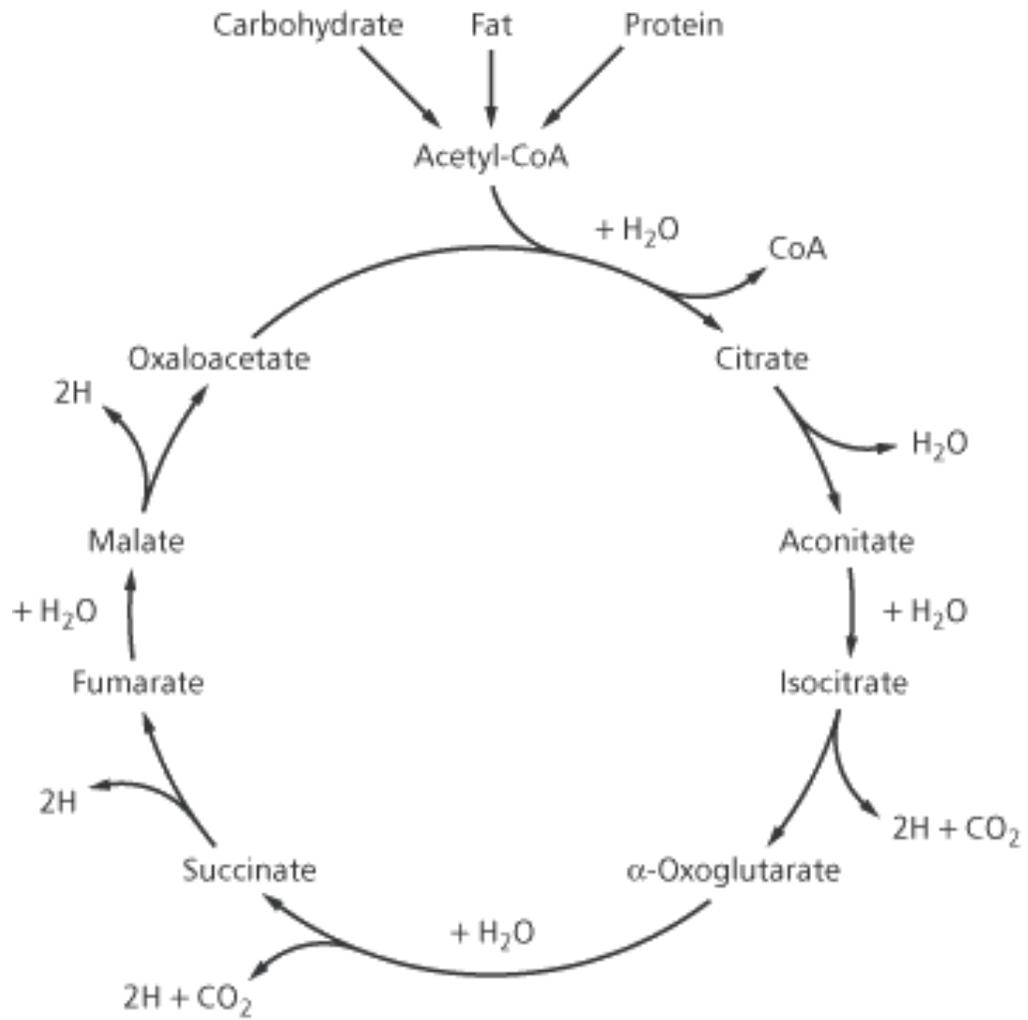
In presenza di ossigeno il piruvato entra nel ciclo dell'**acidocitrico** dopo essere stato trasformato in acetyl-CoA.

.

Il **ciclo di Krebs** (anche detto ciclo degli acidi tricarbossilici o ciclo dell'acido citrico) è un ciclo metabolico di importanza fondamentale in tutte le cellule che utilizzano **ossigeno** nel processo della respirazione cellulare. In questi organismi aerobici, il ciclo di Krebs è **l'anello di congiunzione** delle vie metaboliche responsabili della degradazione (catabolismo) dei carboidrati, dei grassi e delle proteine in anidride carbonica e acqua con la formazione di energia chimica.

Il ciclo di Krebs è una via metabolica **anfibolica**, poiché partecipa sia a processi catabolici che anabolici. Il ciclo fornisce infatti anche molti precursori per la produzione di alcuni amminoacidi (ad esempio l' α -chetoglutarato e l'ossalacetato) e di altre molecole fondamentali per la cellula.

Il ciclo è così denominato in onore dello scienziato anglo-tedesco Sir Hans Adolf Krebs, che propose nel 1937 gli elementi chiave della via metabolica. Per questa scoperta ricevette nel 1953 il Premio Nobel per la medicina.



In assenza di ossigeno il destino del piruvato è la **fermentazione**.

Nella Figura 3 sono schematizzati i tre possibili destini metabolici del piruvato.



Fermentazione

Il NADH formatosi durante la glicolisi (reazione n. 6) deve essere riconvertito in NAD^+ .

Il NAD^+ è necessario quale accettore di elettroni nella reazione della glicolisi catalizzata dalla gliceraldeide 3-fosfato deidrogenasi (reazione n. 6).

In presenza di ossigeno (condizioni aerobiche) il NADH dona gli elettroni alla catena di trasporto degli elettroni.

In assenza di ossigeno (condizioni anaerobiche) il NAD^+ viene rigenerato mediante la fermentazione

Fermentazione lattica

La fermentazione lattica consiste in una reazione di ossido-riduzione che avviene in un'unica tappa.

L'acido piruvico viene ridotto a lattato utilizzando gli equivalenti riducenti del NADH.

Il NADH viene ossidato a NAD^+ .



La reazione è catalizzata dall'enzima **lattico deidrogenasi**.

In questo modo viene rigenerato il NAD^+ necessario alla glicolisi.

La fermentazione lattica ha luogo nel muscolo sotto sforzo ed in alcuni microrganismi.

- Lo **yogurt** è il risultato della fermentazione lattica operata da ceppi selezionati di **lattobacilli** sul **latte**, intero o trattato. L'abbassamento del **pH** dovuto all'accumulo dell'**acido lattico** protegge il latte da altre alterazioni che lo renderebbero inadatto all'alimentazione e ne permettono quindi la conservazione a temperatura ambiente. L'abbassamento del pH dovuto all'accumulo dell'acido lattico determina la **denaturazione** della **caseina** che coagula conferendo al prodotto la caratteristica consistenza. Nella produzione industriale, spesso si usa aggiungere lo yogurt di zucchero o di marmellate per migliorare la gradibilità.

yogurt



Fermentazione alcolica





Il lievito ed altri microrganismi fermentano il glucosio ad etanolo e CO_2 .

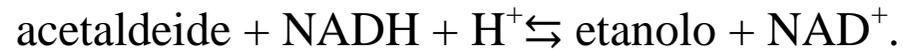
La fermentazione alcolica consiste in una reazione di ossido-riduzione che avviene in due tappe.

Nella prima tappa il piruvato viene decarbossilato formando acetaldeide, un composto a due atomi di carbonio



La reazione è catalizzata dall'enzima piruvato decarbossilasi.

Nella seconda tappa l'acetaldeide viene ridotta ad etanolo a spese del NADH prodotto durante la reazione n. 6 della glicolisi.



La reazione è catalizzata dall'enzima alcol deidrogenasi.

In questo modo viene rigenerato il NAD^+ necessario alla glicolisi

I LIPIDI

I lipidi sono biomolecole insolubili in acqua, ma solubili in solventi apolari come acetone e cloroformio. La loro insolubilità in acqua è alla base della loro capacità di formare membrane cellulari che delimitano la membrana dall'ambiente esterno e i compartimenti interni.

Inoltre i lipidi sono immagazzinati all'interno della cellula e utilizzati come fonte di energia.

I lipidi vengono classificati in

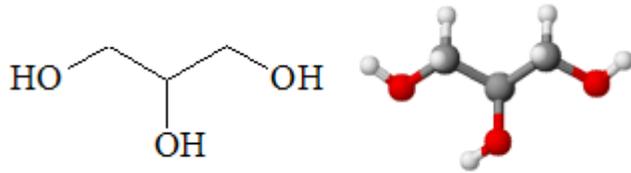
lipidi neutri

e

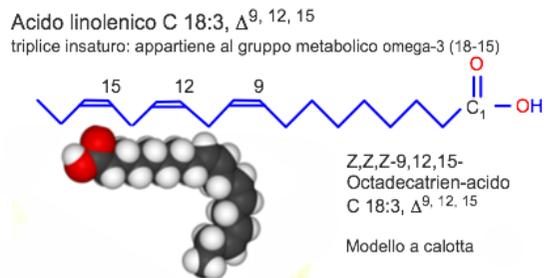
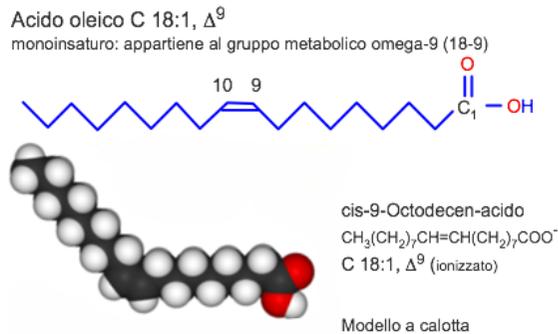
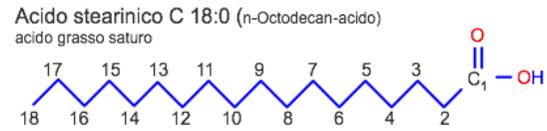
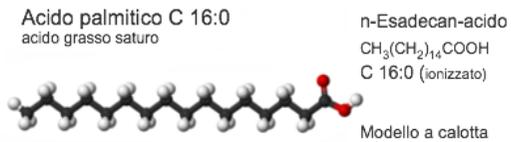
acidi grassi

I principali **lipidi neutri** sono gli oli e i grassi. Alle temperature paragonabili a quelle cellulari gli oli si presentano come liquidi, i grassi presentano una consistenza semisolida.

I lipidi neutri sono insolubili in acqua e quasi tutti sono sintetizzati a partire dal glicerolo, un alcol a tre atomi di carbonio che porta tre gruppi ossidrilici; dalla struttura portante del glicerolo, in corrispondenza di ogni OH si dirama una catena laterale formata da un acido grasso.



Gli acidi grassi sono composti da una singola catena idrocarburica che presenta un gruppo carbossilico (-COOH) ad una estremità. Il gruppo carbossilico fornisce agli acidi grassi le loro proprietà acide. La catena idrocarburica degli acidi grassi è costituita da 4 o più atomi di carbonio fino a 14-22 atomi di carbonio. Solo le catene degli acidi grassi più corte sono idrosolubili. Man mano che la lunghezza della catena idrocarburica aumenta diminuisce la solubilità in acqua degli acidi grassi, che diventano sempre più oleosi.



Gli acidi grassi si classificano in acidi grassi saturi e acidi grassi insaturi
Gli acidi grassi saturi sono caratterizzati dall'avere solo legami singoli tra i vari carboni della catena,

Gli acidi grassi insaturi presentano uno più doppi legami tra gli atomi di carbonio con riduzione del numero degli atomi di idrogeno.

Gli acidi grassi con un solo doppio legame sono **monoinsaturi** , quelli con più di un doppio legame sono **polinsaturi**.

Le catene degli acidi grassi insaturi hanno la caratteristica di piegarsi in corrispondenza di un doppio legame. La curvatura strutturale rende l'acido grasso più fluido a temperature biologiche

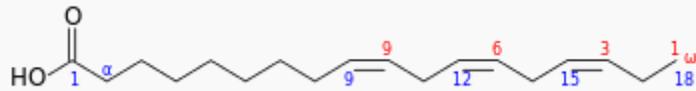
Gli acidi grassi insaturi e i lipidi di cui fanno parte si liquefanno a temperature più basse rispetto agli acidi grassi saturi della stessa lunghezza mostrando caratteristiche simili agli oli piuttosto che ai grassi.

Negli alimenti, gli acidi grassi saturi si possono trovare principalmente nei grassi animali come il burro, mentre gli acidi grassi insaturi si possono trovare negli oli vegetali per es. olio di oliva.

Omega 3 e Omega 6

Gli **omega-3** sono una categoria di acidi grassi essenziali (come gli omega 6) caratterizzati dalla posizione del primo doppio legame che, iniziando il conteggio dal carbonio terminale, occupa la terza posizione, da cui il termine Omega-3 (vedi figura).

Sono noti soprattutto per la loro presenza nelle membrane cellulari e per il mantenimento della loro integrità.



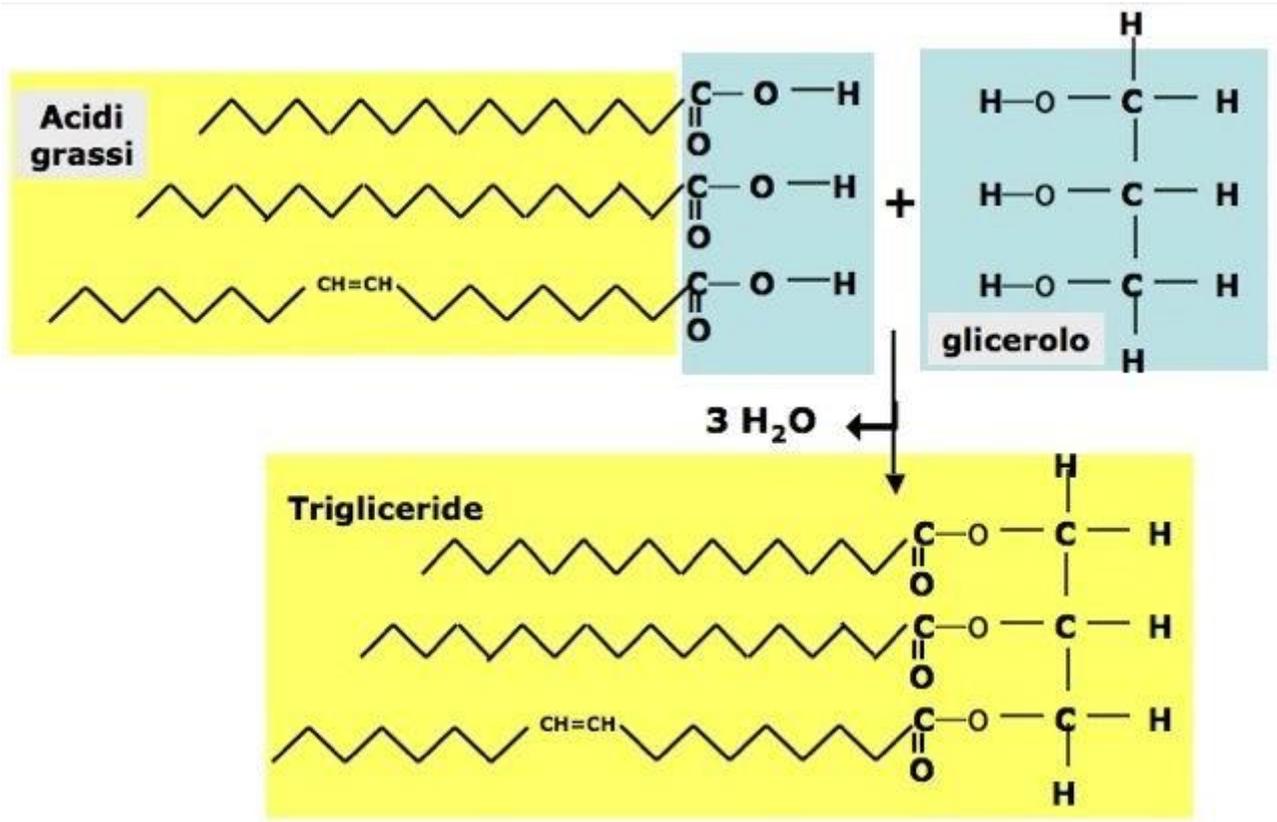
Questi grassi acidi insaturi sono definiti “essenziali” in quanto non sono sintetizzabili nell’organismo e come tali devono essere introdotti mediante l’alimentazione

Sintesi dei trigliceridi La sintesi dei trigliceridi avviene mediante condensazione di una molecola di glicerolo con tre acidi grassi e con liberazione di molecole di acqua.

La molecola di glicerolo che forma la struttura portante dei lipidi porta tre gruppi ossidrilici OH a cui gli acidi grassi possono legarsi.

Il glicerolo è un sostanza polare , solubile in acqua e ha le proprietà dell’alcool. Se ad ognuno dei tre gruppi OH si lega un acido grasso mediante una reazione di condensazione, tutti i gruppi polari vengono eliminati e si genera una molecola apolare conosciuta con il nome di trigliceridi . i trigliceridi sono la riserva energetica immagazzinata nelle cellule.

Gli acidi grassi legati al glicerolo possono essere tutti e tre diversi oppure identici tra loro



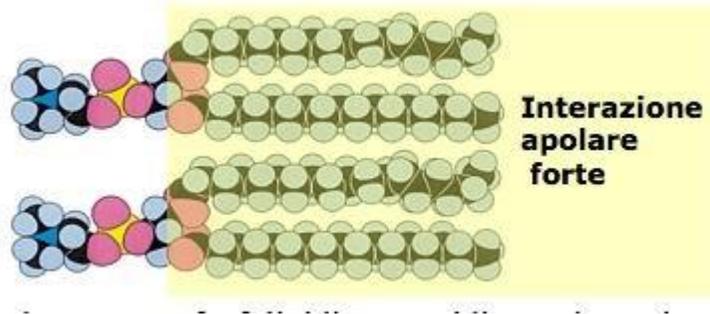
Le cere Gli acidi grassi possono combinarsi con alcoli a lunga catena per dare origine a cere, sostanze insolubili in acqua ma più consistenti e meno untuose dei grassi .

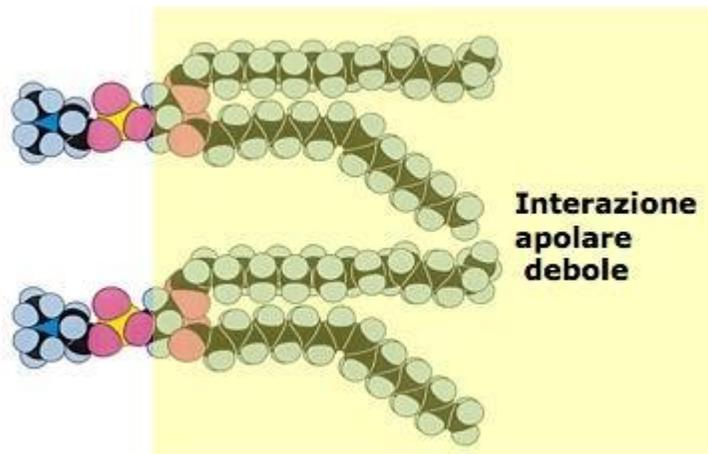
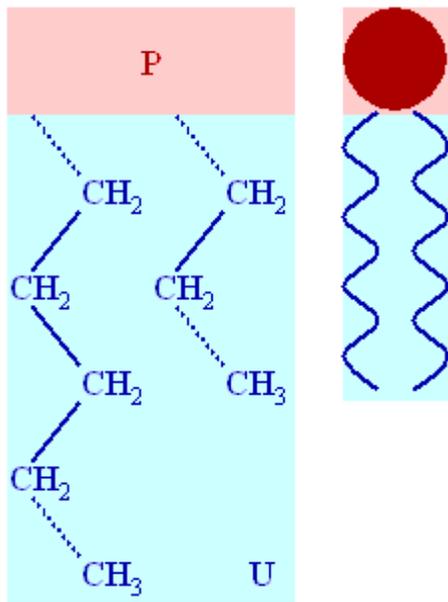
Esempi sono la cera secreta dalle api, cerume del cavo timpanico.

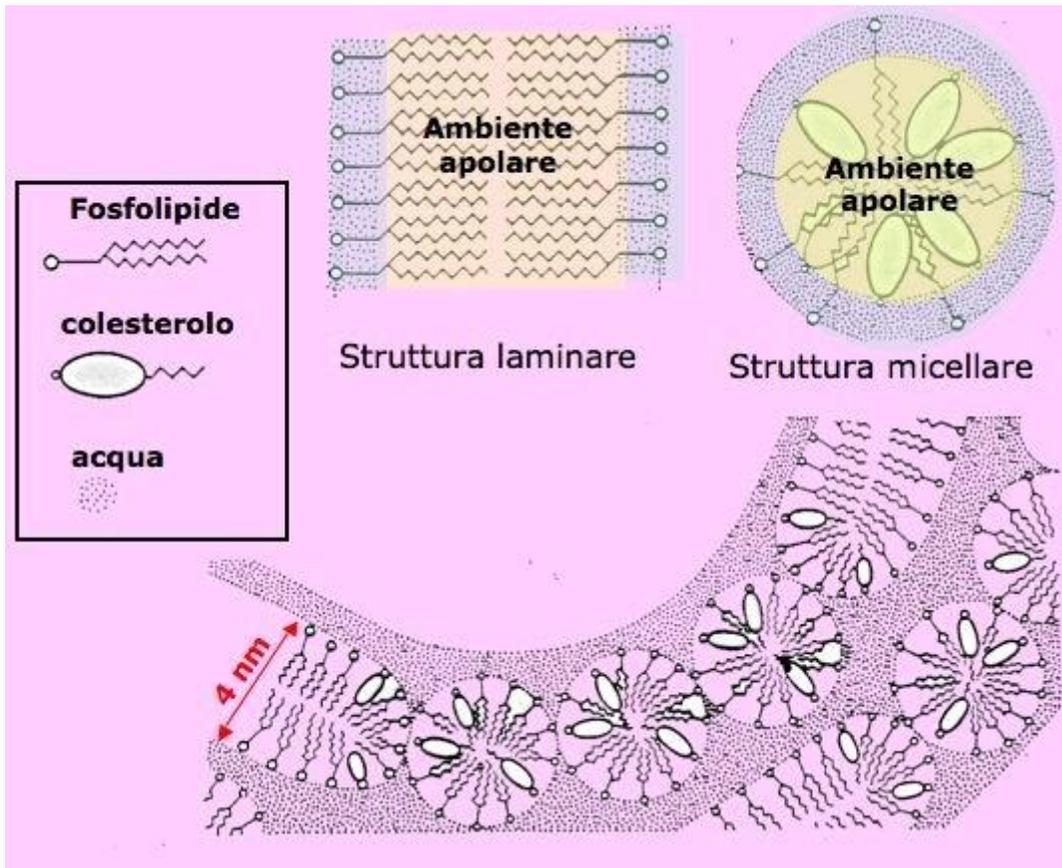
I **fosfolipidi** sono lipidi che contengono un gruppo fosfato. I fosfolipidi costituiscono la struttura base della membrana plasmatica.

I fosfolipidi sono formati da un glicerolo con due siti di legame legati ad acidi grassi ed un sito legato ad un gruppo fosfato polare, pertanto l'estremità della molecola che contiene gli acidi grassi è apolare e idrofobica mentre l'estremità recante il gruppo fosfato è polare e idrofilica.

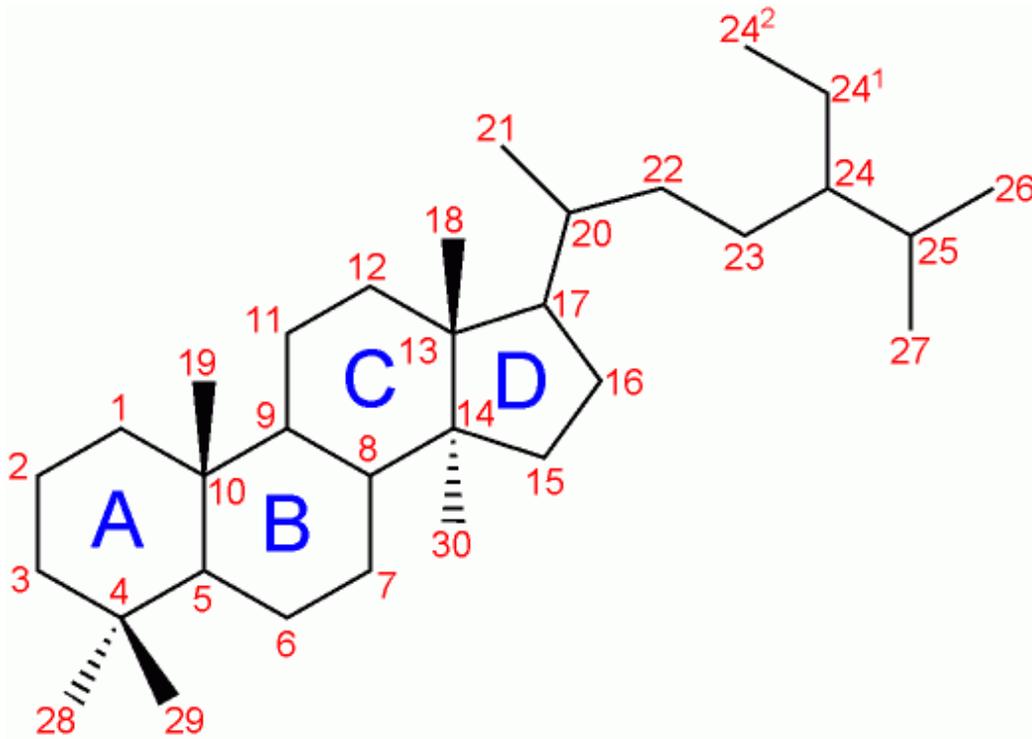
In ambienti polari come soluzioni acquose i fosfolipidi si organizzano a formare strutture in cui le teste polari vengono esposte all'ambiente acquoso mentre le estremità apolari si raggruppano a formare strutture che escludono la presenza dell'acqua come le membrane plasmatiche.





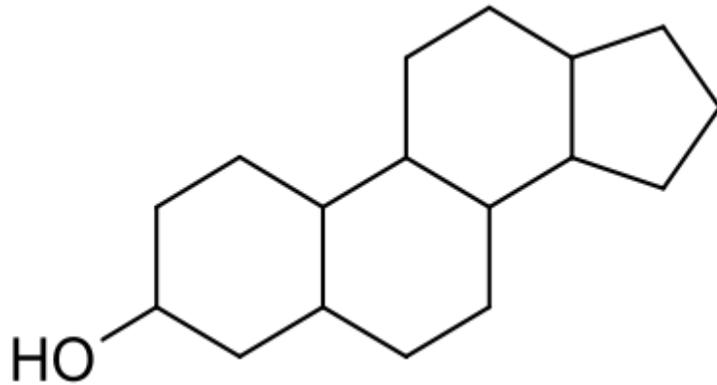


Gli **steroidi** sono lipidi caratterizzati da una struttura formata da quattro anelli carboniosi a cui sono legate catene idrocarburiche.



Gli **steroli** presentano ad una estremità un gruppo OH che conferisce loro una leggera idrofilia. Pertanto nelle membrane plasmatiche si dispongono con il gruppo polare

verso l'ambiente acquoso e con il gruppo apolare verso la parte interna della membrana.



Il colesterolo è un componente fondamentale delle membrane plasmatiche delle cellule animali e anche delle cellule vegetali dove viene chiamato fitosterolo.

Una classe importante di steroidi sono gli ormoni steroidei ad es. ormoni sessuali che svolgono una parte molto importante nella espressione e nel regolamento degli esseri viventi.

METABOLISMO DEI LIPIDI

La maggior parte dei lipidi della dieta è costituita da triacilgliceroli che devono essere degradati ad acidi grassi per poter essere assorbiti a livello intestinale .

Le lipasi sono enzimi intestinali secreti dal pancreas che, grazie all'azione dei sali biliari, degradano i triacilgliceroli consentendone l'assorbimento.

I sali biliari, sintetizzati nel fegato a partire dal colesterolo, contengono molecole anfipatiche indispensabili per solvatare le molecole lipidiche ed esporle all'azione degli enzimi digestivi.

Nelle cellule della mucosa intestinale, i triacilgliceroli sono risintetizzati e “impacchettati” in particelle lipoproteiche di trasporto, note come chilomicroni, che attraverso il circolo ematico e linfatico trasportano i lipidi della dieta a tutti i distretti dell'organismo.

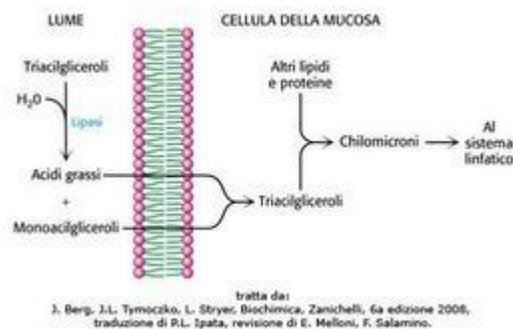


Fig. 5 Assorbimento dei lipidi della dieta e formazione dei chilomicroni

Mobilizzazione degli acidi grassi dai depositi metabolici

Prima di poter essere utilizzati come combustibili, i triacilgliceroli devono essere idrolizzati per rilasciare gli acidi grassi mediante una reazione sottoposta a controllo ormonale.

L'intero processo, noto come lipolisi, ha origine dalla stimolazione di specifici recettori posizionati sulla membrana degli adipociti .

Gli acidi grassi rilasciati nel torrente ematico ad opera di lipasi tissutali, si legano all'albumina sierica che funge da trasportatore, mentre il glicerolo viene captato e metabolizzato dal fegato (Figura 7).

.

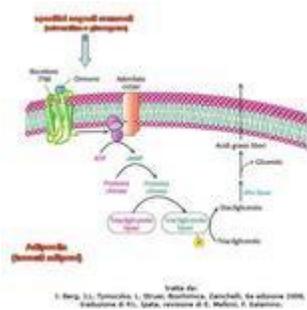
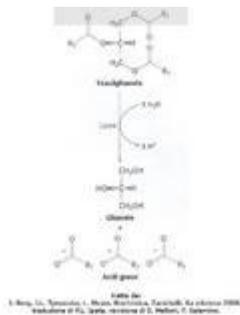


Fig. 6 Mobilizzazione degli acidi grassi stimolata da specifici segnali ormonali.



Metabolismo lipidico dopo la lipolisi

Nel fegato, il glicerolo può essere convertito in piruvato attraverso la glicolisi o in glucosio attraverso la gluconeogenesi.

Nei tessuti extra-epatici, gli acidi grassi liberati dalla lipolisi sono utilizzati come combustibili metabolici per fornire energia .

Prima di essere trasferiti nei mitocondri, sede del loro catabolismo ossidativo, gli acidi grassi devono essere attivati mediante un legame di tipo tioestere con il coenzima A (CoA).

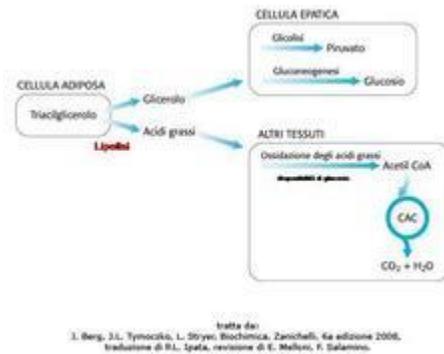


Fig. 8 Destino del glicerolo e degli acidi grassi

Attivazione degli acidi grassi

La reazione di attivazione degli acidi grassi ha luogo sulla membrana mitocondriale esterna ed è catalizzata dall'enzima acilCoAsintetasi, che utilizza ATP ed una molecola di coenzima A (Figura 9).

Per rendere possibile questa reazione è necessario rompere due legami fosfoanidridici ad elevata energia attraverso una reazione di adenilazione che origina un intermedio aciladenilato.

Il risultato è la formazione di un legame tioestereo ad elevato potenziale di trasferimento del gruppo acilico, che consente l'attivazione dell'acido grasso.

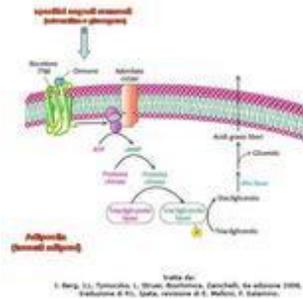
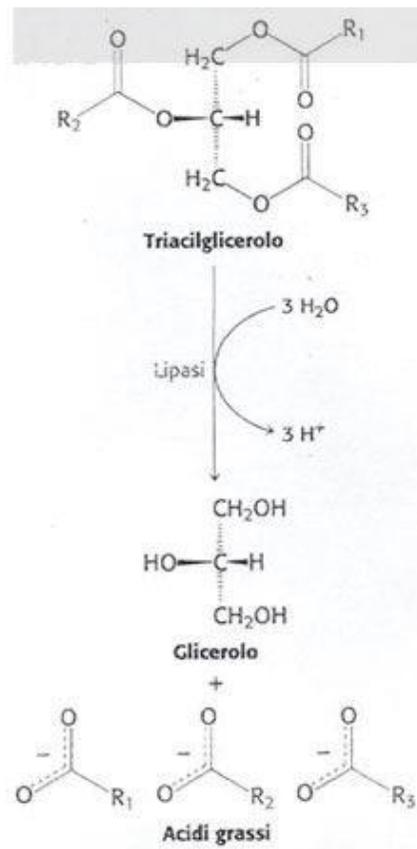


Fig. 6 Mobilizzazione degli acidi grassi stimolata



tratta da:

J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochimica*, Zanichelli, 6a edizione 2008,
traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

Trasporto nei mitocondri

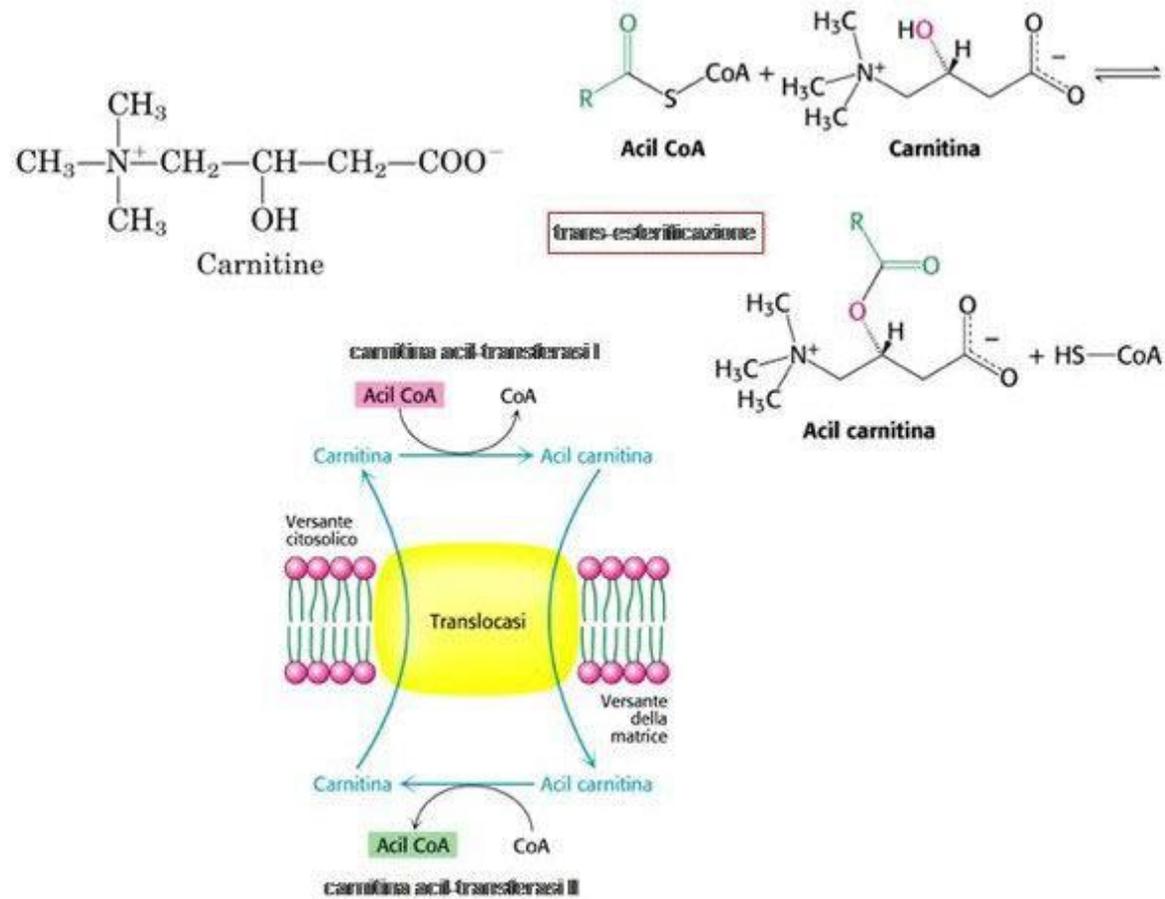
Per attraversare la membrana mitocondriale interna, gli acidi grassi a lunga catena attivati vengono enzimaticamente coniugati alla carnitina mediante una reazione reversibile di transesterificazione.

La carnitina è un alcol che può formare un legame estereo ad elevato contenuto energetico con la funzione acilica degli acidi grassi attivati.

La reazione di transesterificazione è catalizzata da specifiche aciltransferasi.

Una translocasi trasporta il complesso acil carnitina all'interno del mitocondrio e permette di riciclare la carnitina

La Figura 10 riassume l'intero processo.



tratta da:
 J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochimica, Zanichelli, 6a edizione 2008,
 traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

Degradazione ossidativa degli acidi grassi

La degradazione ossidativa degli acidi grassi attraverso il processo della β -ossidazione converte le molecole in una serie di unità acetiliche attivate (acetil-CoA), che possono essere ulteriormente ossidate nel ciclo dell'acido citrico (Figura 11).

Tutte le reazioni della β -ossidazione avvengono nella matrice mitocondriale e consentono, mediante specifici trasportatori, come il NADH ed il FADH₂, di incanalare gli elettroni derivanti dall'ossidazione dei substrati direttamente nella catena di trasporto degli elettroni.

Se l'acido grasso ha un numero dispari di atomi di carbonio, nell'ultimo processo di β -ossidazione si genera una molecola di propionil-CoA, che verrà poi metabolizzata in modo specifico.

Per degradare acidi grassi insaturi e poli-insaturi occorrono strategie catalitiche alternative garantite da enzimi addizionali.

.

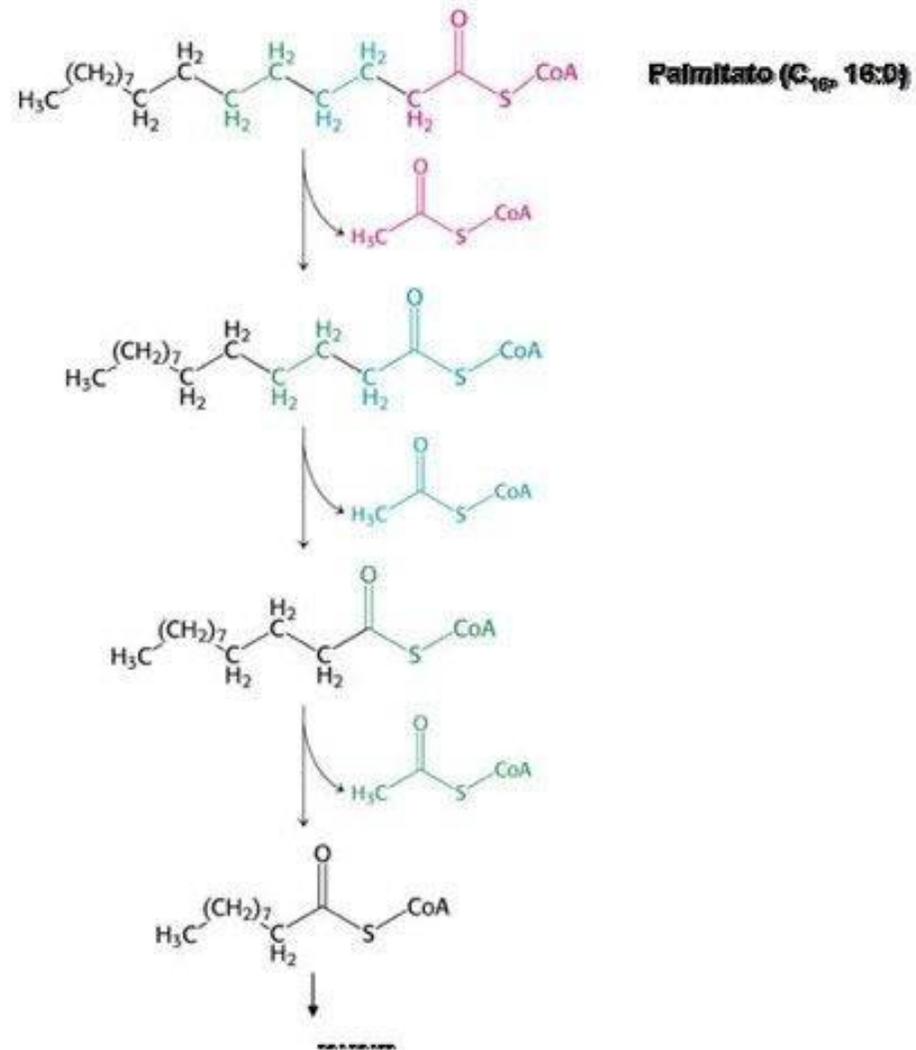
rimozione sequenziale di
unità bicarboniose (Ac-CoA)

↓

7 cicli β-ossidazione (palmitato)

↓

8 molecole Ac-CoA



tratta da:

J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochimica, Zanichelli, 6a edizione 2008,
traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

β -ossidazione degli acidi grassi

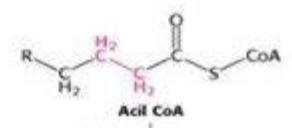
Gli acil-CoA vengono degradati attraverso una serie di 4 reazioni sequenziali che compongono ciascun ciclo di β -ossidazione (Figura 12):

1. Ossidazione catalizzata da una acilCoA deidrogenasi FAD-dipendente con formazione di un trans- Δ^2 -enoil CoA;
2. Idratazione dell'enoilCoA con formazione del 3-idrossiacil CoA ad opera della enoilCoA idratasi;
3. Ossidazione del 3-idrossiacil CoA a 3-chetoacil CoA, catalizzata da una specifica deidrogenasi NAD⁺-dipendente;
4. Scissione del 3-chetoacil CoA ad opera del gruppo -SH di una seconda molecola di CoA e formazione di acetil-CoA e di una nuova molecola di acil-CoA accorciata di due atomi di carbonio. Questa reazione è catalizzata dalla β -chetotiasi.

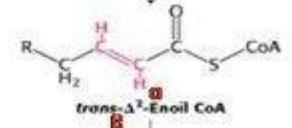
Le prime tre reazioni della β -ossidazione ossidano il carbonio metilenico in posizione 3 lungo la catena dell'acido grasso a gruppo chetonico.

Si forma quindi un derivato 1,3-dicarbonilico che può essere facilmente scisso per azione della chetotiasi.

1.

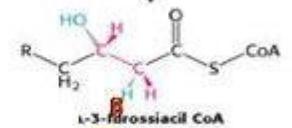


FAD → FADH₂
 Ossidazione



2.

H₂O → H₂O
 Idratazione



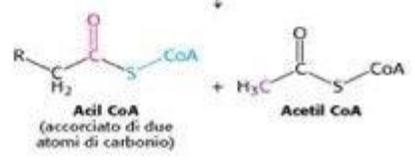
3.

NAD⁺ → NADH + H⁺
 Ossidazione



4.

HS-CoA → HS-CoA
 Tiosi



varie isoforme Acil-CoA deidrogenasi (flavoproteine)
 $\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R} \xrightarrow{\text{E-FAD}} \text{ETF-FADH}_2 \xrightarrow{\text{Fe-S (ossidato)}} \text{Ubichinolo (QH}_2\text{)}$
 $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R} \xrightarrow{\text{E-FADH}_2} \text{ETF-FAD} \xrightarrow{\text{Fe-S (ridotto)}} \text{Ubichinone (Q)}$

Enoil-CoA idratasi
 ossidasi
 (forma anche il doppio legame che
 degli enoilacilacilati)

L-3-Hidroxiacil-CoA deidrogenasi

β-chetotiolasi (tiolasi)

tratta da:

J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochimica, Zanichelli, 6a edizione 2008,
 traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

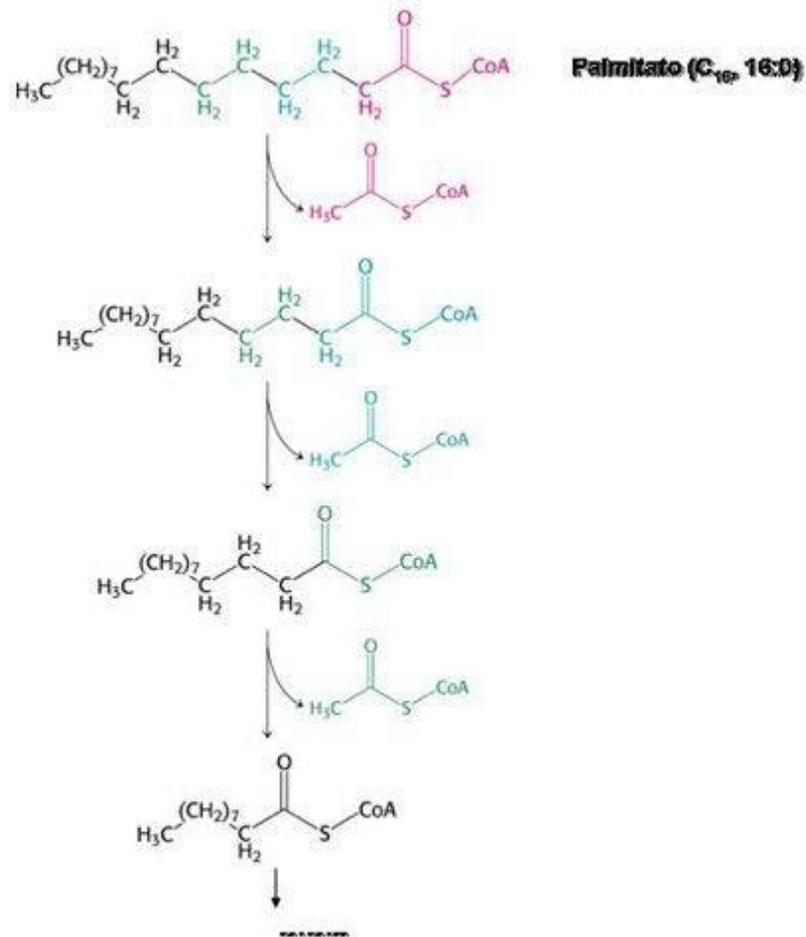
rimozione sequenziale di
unità bicarboniose (Ac-CoA)

↓

7 cicli β-ossidazione (palmitato)

↓

8 molecole Ac-CoA



tratta da:
J. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Biochimica, Zanichelli, 6a edizione 2008,
traduzione di P.L. Ipata, revisione di E. Melloni, F. Salamino.

Bilancio energetico

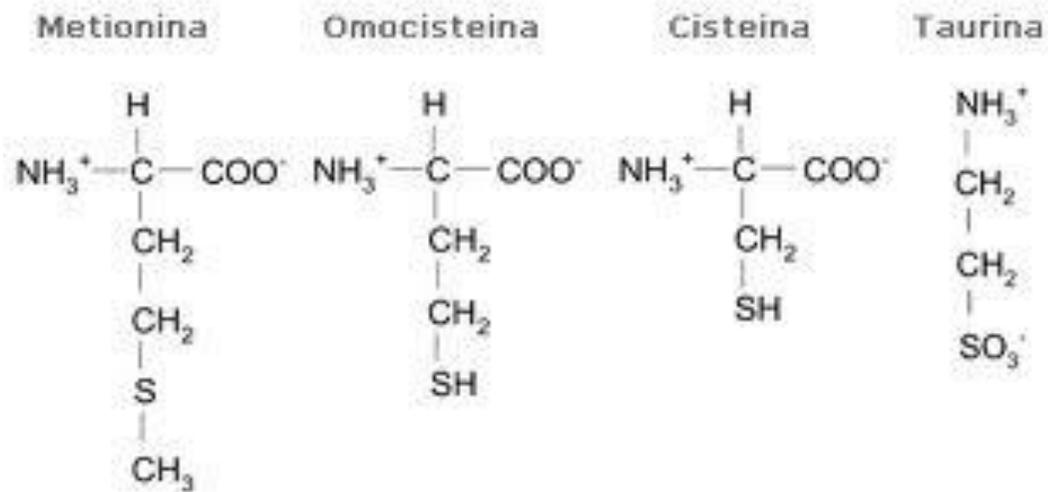
La degradazione ossidativa del palmitato richiede sette cicli di β -ossidazione e genera:

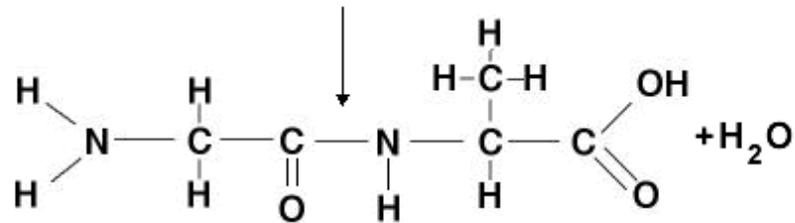
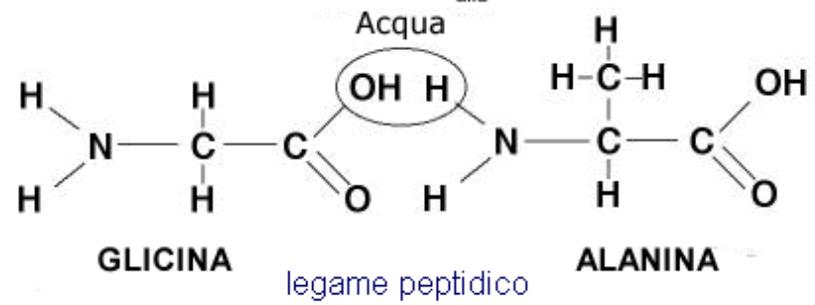
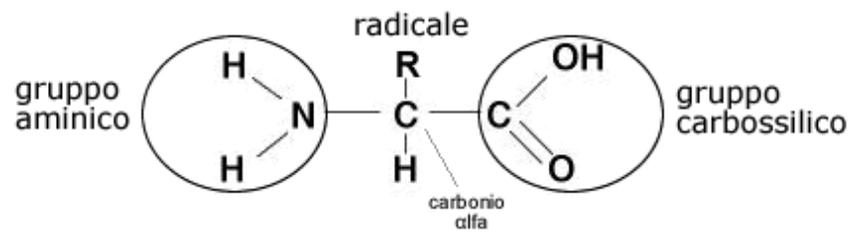
- 8 molecole di acetil-CoA;
- 7 molecole di FADH_2 ;
- 7 molecole di NADH.

Per fosforilazione ossidativa si formano 2,5 molecole di ATP per ogni molecola di NADH riossidata, e 1,5 molecole di ATP per ogni molecola di FADH_2 riossidata. La successiva ossidazione di ciascun acetil-CoA nel ciclo dell'acido citrico produce ulteriori 10 molecole di ATP.

Pertanto, l'ossidazione completa del palmitato produce 106 molecole di ATP (Figura 13).

Le proprietà e le funzioni specifiche di una proteina dipende sia dal tipo di amminoacidi che la compongono sia dalla sequenza specifica degli stessi nella catena proteica.



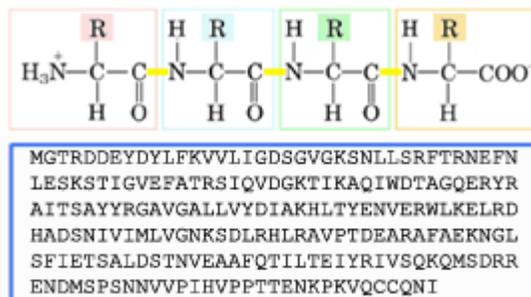


Una proteina è una catena polipeptidica formata da tanti amminoacidi legati insieme da un legame covalente legame peptidico che deriva dalla condensazione di un gruppo amminico con un gruppo carbossilico.

Una catena polipeptidica presenta sempre un gruppo NH- ad una estremità terminale ed un gruppo COOH all' altra estremità.

Le proteine possono mostrare **quattro gradi di complessità strutturale**

La struttura primaria è determinata dalla **specificità sequenza amminoacidica** nella catena polipeptidica. La sequenza specifica degli amminoacidi determina la funzione specifica delle proteine. La sostituzione di un amminoacido con un altro può alterare la funzione proteica.



Struttura primaria. In alto: peptide di 4 amminoacidi uniti da legame peptidico. Il gruppo R è specifico e diverso per ogni amminoacido. In basso: sequenza di una proteina di 215 amminoacidi indicati con il codice a singola lettera.

La **struttura secondaria** è determinata dalla particolare forma di ripiegamento nello spazio. Esistono due forme di struttura secondaria

l' **alfa elica e il foglietto beta** che sono conformazioni abbastanza stabili.

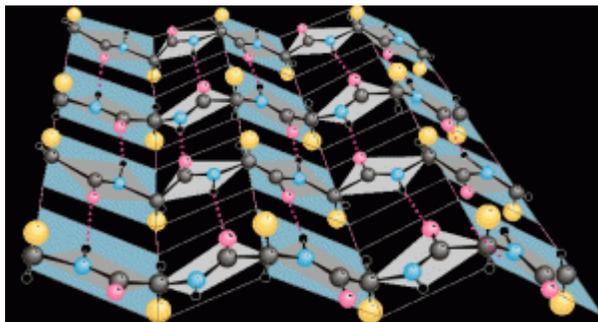
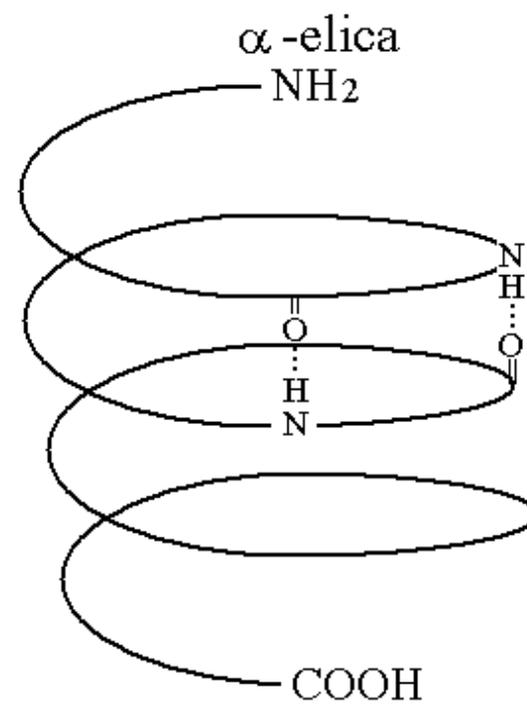
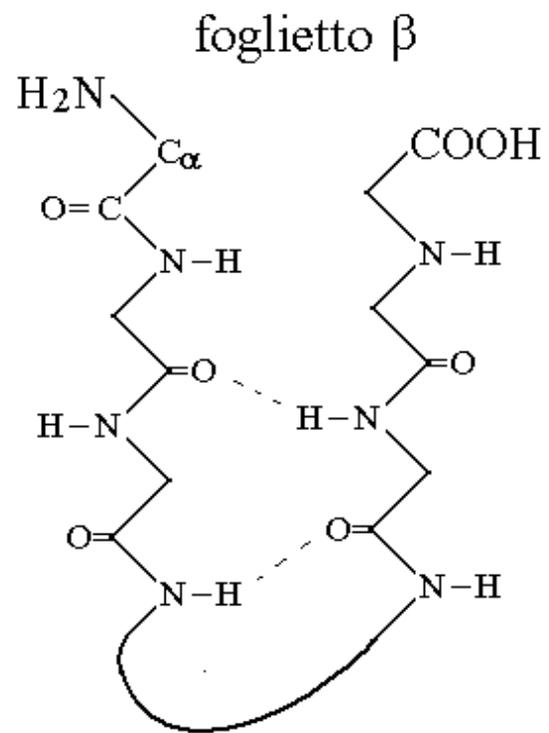
Nell'alfa elica la catena polipeptidica si ripiega su stessa a formare una spirale destrorsa nella quale i gruppi laterali degli amminoacidi si protendono esternamente rispetto alla struttura centrale.

La struttura dell' alfa elica è stabilizzata dalla presenza di legami idrogeno, intervallati regolarmente tra gli atomi dell' ossatura principale.

Nel **foglietto beta la catena amminoacidica si sviluppa a zig zag in un piano lineare.**

In molte proteine i filamenti beta sono affiancati l'uno all'altro nella stessa direzione o in direzione opposte a formare strutture note con il nome di foglietti.

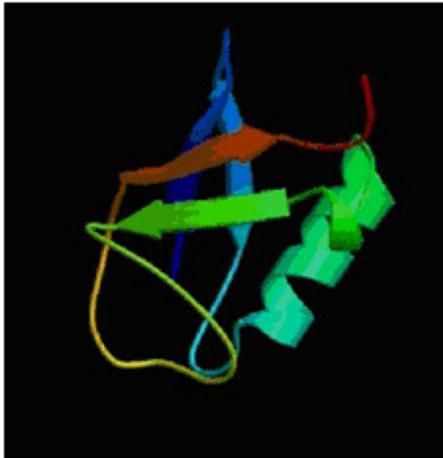
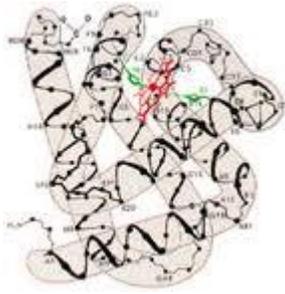
A conferire stabilità ai foglietti beta intervengono legami idrogeno tra i vari filamenti beta adiacenti



La struttura terziaria è la forma complessiva tridimensionale assunta da ciascuna proteina.

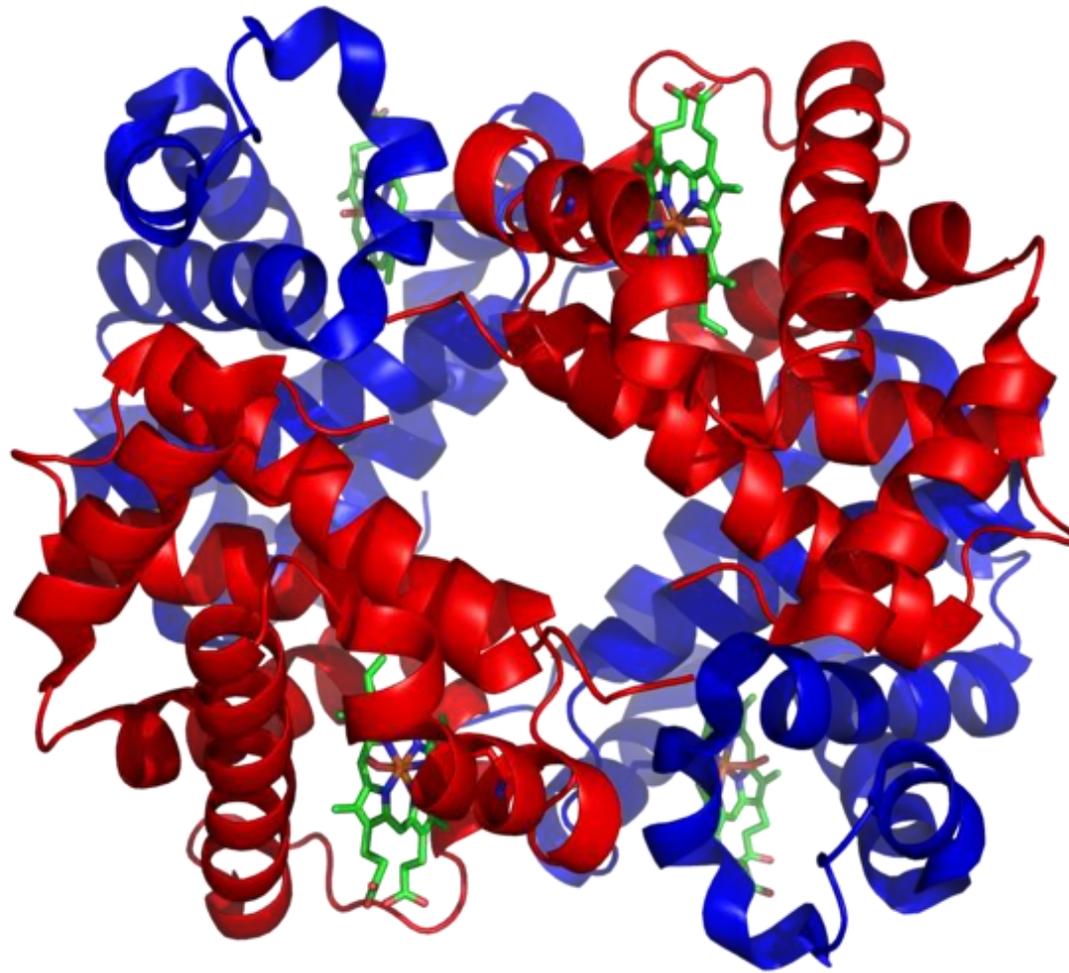
La struttura tridimensionale è determinata e stabilizzata dalle interazioni e dai legami tra le catene laterali ad es.

- 1) legami a idrogeno che si formano tra i gruppi R di alcune sub unità amminoacidiche.
- 2) legami ionici tra i gruppi R carichi positivamente e quelli carichi negativamente
- 3) interazioni idrofobiche dovute alla tendenza dei gruppi R apolari a disporsi all'interno della struttura globulare lontano dall' acqua circostante.
- 4) legami covalenti, noti come ponti disolfuro (S-S) che legano gli atomi di zolfo di due unità di cisteina.



Struttura terziaria. Struttura conformazionale di una proteina. Le frecce indicano i beta-foglietti, le spirali le alfa-eliche.

La struttura quaternaria deriva dalle interazioni tra più polipeptidi. Alla stabilizzazione della struttura quaternaria contribuiscono legami idrogeno, legami ionici, interazioni idrofobiche e ponti disolfuro. Esempi di proteine con strutture quaternarie sono gli anticorpi e la emoglobina.



Emoglobina :due sub unità sono indicate in rosso, due sub unità sono indicate in blu

La conformazione strutturale di una proteina ne determina la sua funzione.

Ogni proteina può avere varie regioni strutturali ciascuna con una propria funzione.

Molte proteine sono modulari, costituite da due o più regioni globulari dette **DOMINI** collegate da regioni meno compatte della catena polipeptidica.

Ogni dominio ha una funzione diversa, per es. una proteina ha un dominio che la fa attaccare ad una membrana ed un altro che la fa funzionare da enzima.

L'attività biologica di una proteina può essere modificata da cambiamenti nella sequenza amminoacidica che portano a cambiamenti nella conformazione come nella anemia falciforme dovuta alla sostituzione di un amminoacido.

Cambiamenti della struttura tridimensionale di una proteina possono alterare la sua attività biologica. Un eccesso di calore, un significativo cambiamento di pH o prodotti chimici possono rompere i ponti idrogeno o le interazioni che stabilizzano la conformazione terziaria della proteina. La proteina viene aperta e perde la sua funzione biologica.

Il cambiamento di conformazione e la conseguente perdita di attività biologica della proteina vengono definite **denaturazione**.

Le proteine sono in grado di assemblarsi con altre molecole biologiche

Le **lipoproteine** derivano dal legame tra proteine e lipidi.

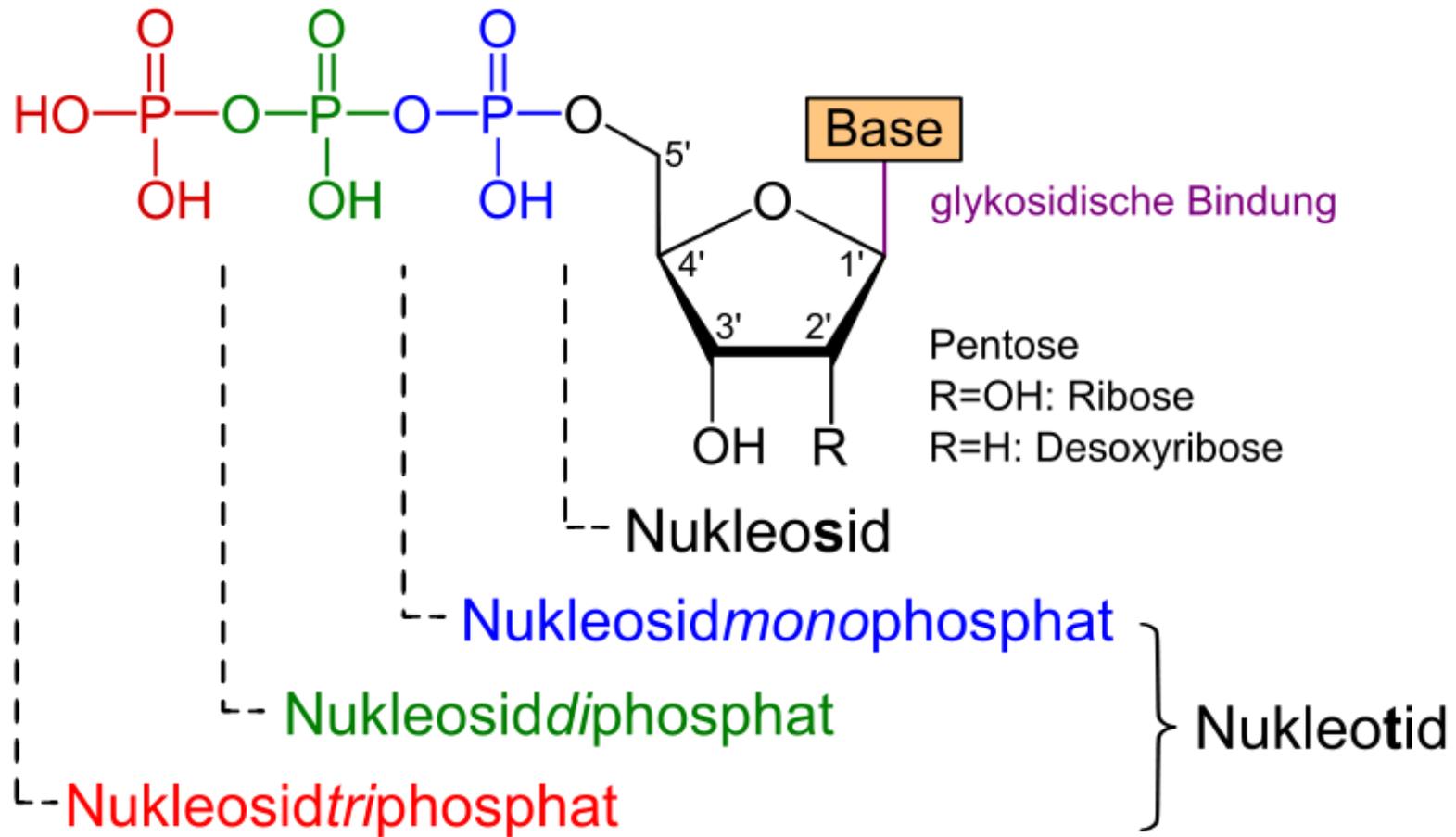
Le **glicoproteine** derivano dal legame tra proteine e carboidrati

GLI ACIDI NUCLEICI

Gli acidi nucleici sono macromolecole biologiche ossia polimeri costituiti dal legame di unità base detti nucleotidi.

Esistono due tipi di acidi nucleici il DNA (acido deossiribonucleico) e l'RNA (acido ribonucleico)

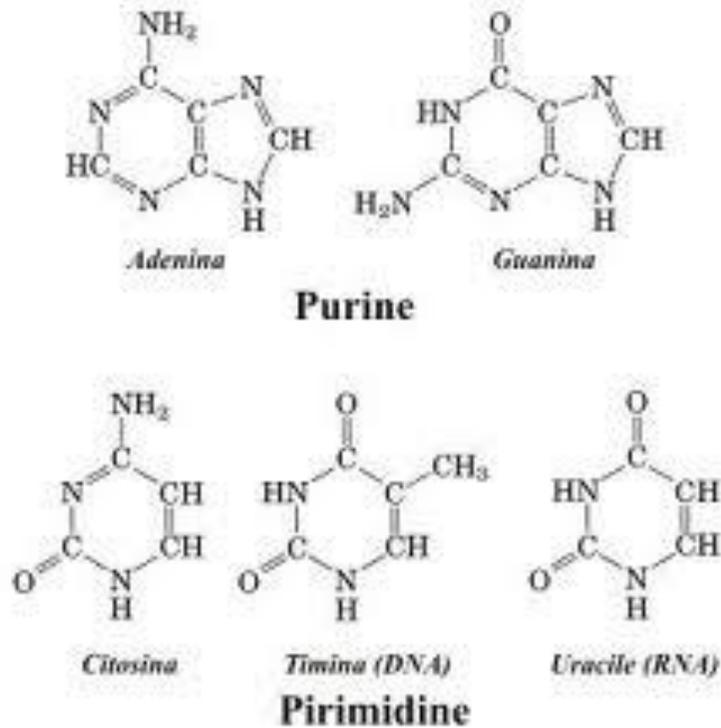
I nucleotidi sono formati da una base azotata (formata da anelli di atomo di carbonio ed azoto ed aventi caratteristiche di una base), uno zucchero a cinque atomi di carbonio con struttura ciclica e da uno a tre gruppi fosfati.



Esistono due classi di BASI AZOTATE

Purine che composte da due anelli molecolari contenenti carbonio ed azoto.

Pirimidine che hanno un singolo anello di carbonio e azoto come uracile, timina e citosina.



Nei nucleotidi la base azotata è legata covalentemente ad un pentoso che può essere il ribosio o il desossiribosio

Il **ribosio** è presente nel RNA, il **desossiribosio** è presente nel DNA.

Gli acidi nucleici DNA ed RNA sono catene polinucleotidiche in cui un nucleotide è legato al nucleotide successivo tramite un gruppo fosfato che funziona da ponte tra il carbonio 5' del primo zucchero ed il carbonio 3' dello zucchero che segue nella catena con un legame detto fosfodiesterico.

Ogni nucleotide della catena del DNA è composto dallo zucchero desossiribosio e da una delle quattro basi A, T, G o C.

Ogni nucleotide della catena di RNA contiene ribosio ed una delle quattro basi A, U, G e C

DNA

Nelle cellule il DNA assume una configurazione a **doppia elica** che consiste di due catene nucleotidiche avvolte l'una attorno all'altra a formare una spirale che assomiglia ad una scala a chiocciola.

I lati della scala sono costituiti dalle strutture portanti della scala formate da zucchero e fosfato che girando reciprocamente l'una sull'altra in direzione destrorsa danno origine alla struttura a doppia spirale. I gradini della scala sono rappresentati dalle basi azotate che si proiettano all'interno della doppia elica. S

Ogni gradino della scala è formato da una coppia di basi azotate appaiate tra di loro e legate con legami ad idrogeno.

Ogni giro completo della doppia elica è composto da poco più di 10 coppie di basi.

Nello spazio tra le due eliche trovano perfetta collocazione una purina ed una pirimidina. Basi purine purine creerebbero ingombro sterico, mentre pirimidina pirimidina sarebbero troppo piccole.

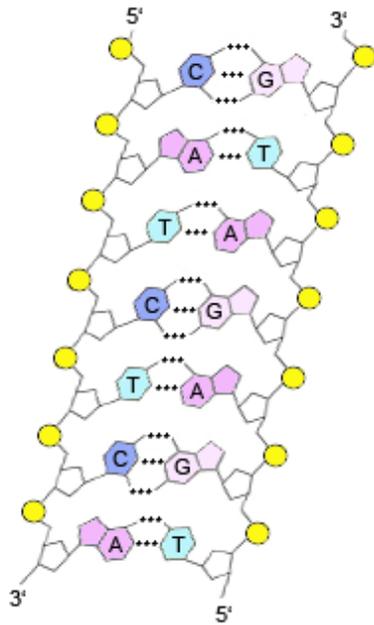
La coppia adenina- citosina è stabilizzata da due legami idrogeno, mentre la coppia guanina-citosina è consolidata da tre legami idrogeno.

La formazione di accoppiamenti specifici A-T e G-C fa sì che la sequenza di una delle catene nucleotidiche determini la sequenza dell' altra catena all' interno di una doppia elica.

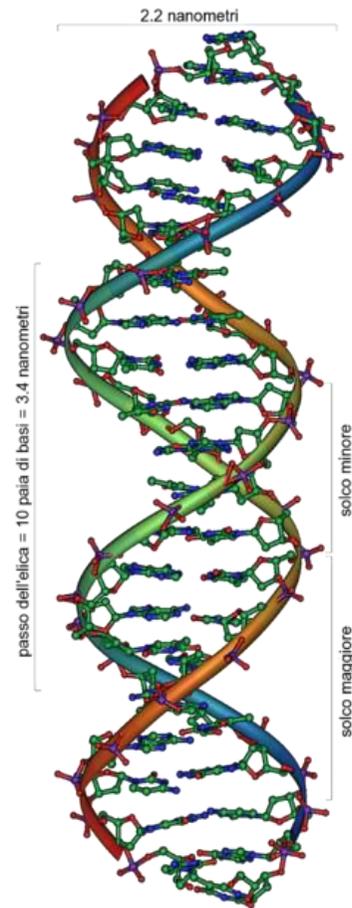
Pertanto quando c'è la timina in un filamento di DNA in corrispondenza nell'altro filamento troviamo una adenina e se è presente la C (citosina) in una catena è

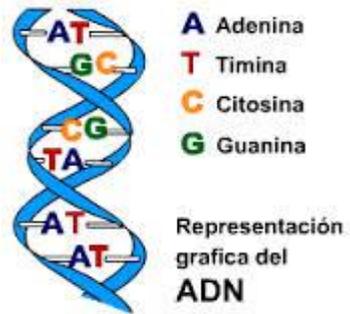
Si può affermare che la sequenza nucleotidica di una catena è complementare alla sequenza nucleotidica dell'altra catena.

Questa disposizione è alla base della replicazione degli acidi nucleici, nonché nella trascrizione del messaggio nel RNA.



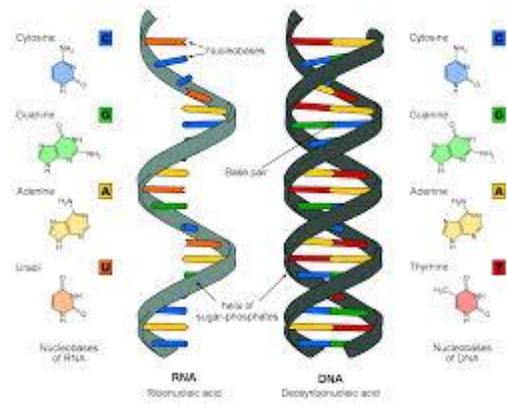
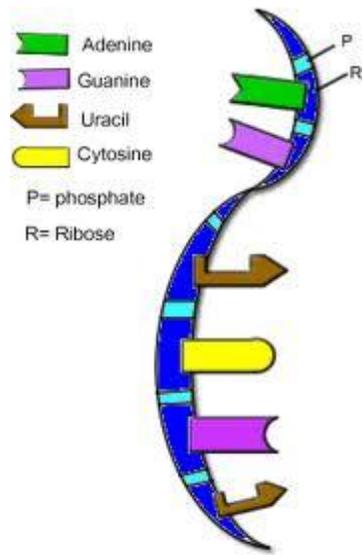
Doppia elica di DNA. La figura mostra una molecola di DNA, formata da due lunghi filamenti appaiati a formare una doppia elica.





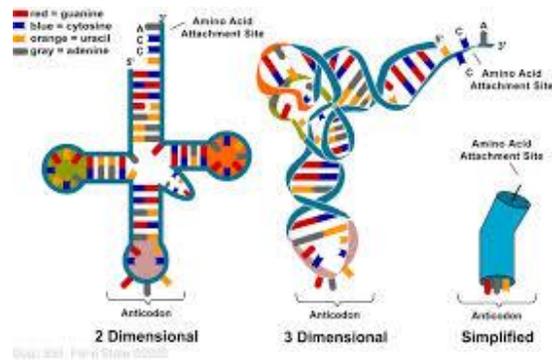
RNA

La molecola di RNA è prevalentemente presente in forma di filamento singolo, in qualche circostanza persino la molecola di RNA può ripiegarsi a formare un doppio filamento.

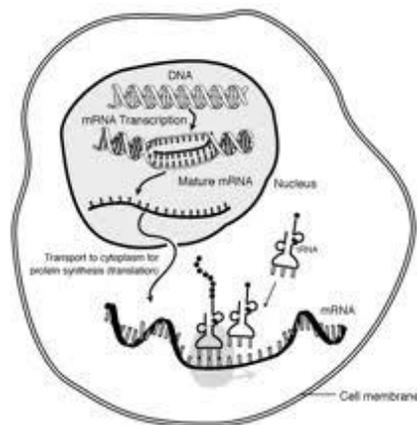


Differenze tra RNA e DNA

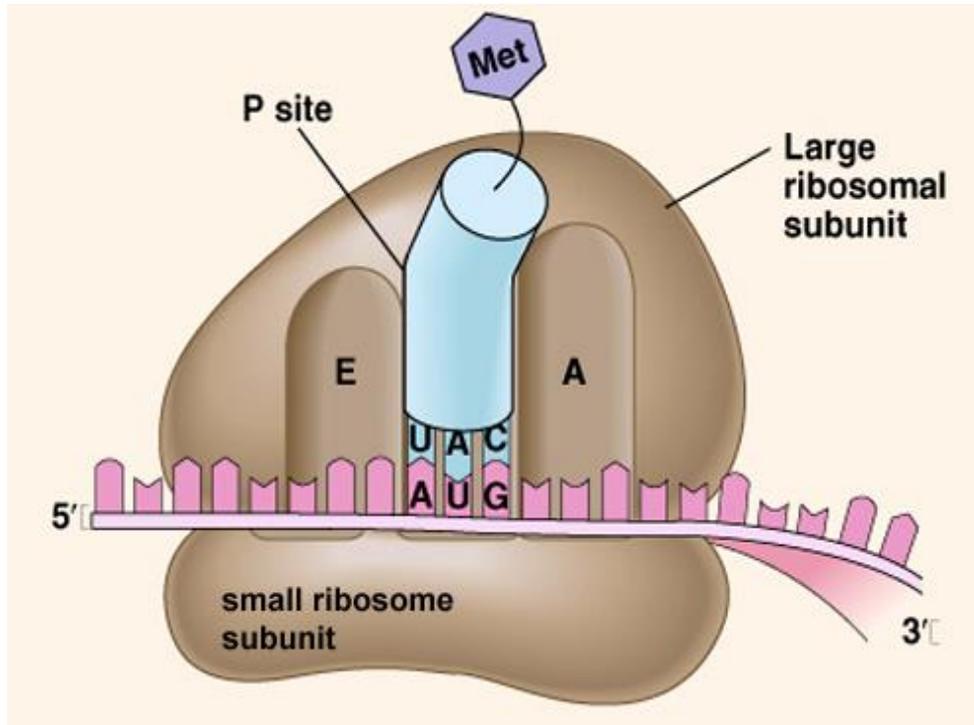
- Gli acidi ribonucleici sono:
 - **RNA transfer (tRNA)**: sono deputati al trasporto degli amminoacidi durante la sintesi proteica e al riconoscimento della tripletta nucleotidica che codifica l'amminoacido trasportato



- **RNA messaggeri (mRNA):** trasferiscono l'informazione genetica dal DNA ai ribosomi, dove avviene la sintesi proteica



- **RNA ribosomiali (rRNA):** sono legati alle proteine e costituiscono gli elementi strutturali del ribosoma

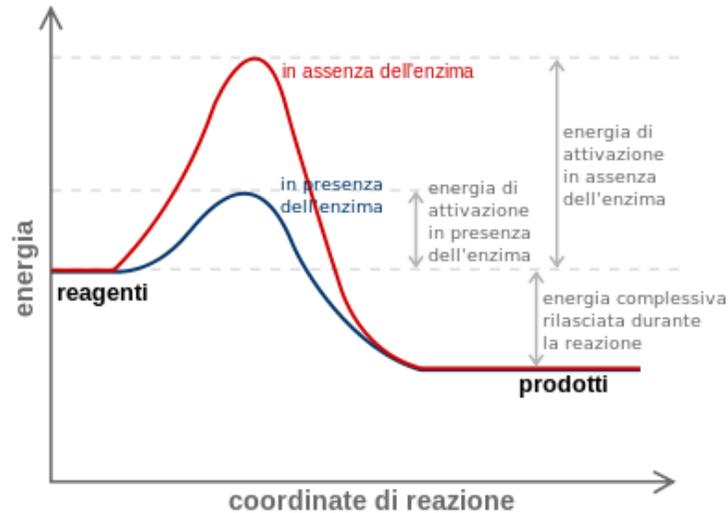


Gli enzimi

- Gli enzimi sono **catalizzatori biologici** che permettono di aumentare la velocità delle reazioni tanto da farle avvenire in tempi brevissimi (al massimo

millisecondi), in condizioni di temperatura, pressione e pH, moderate e costanti.

- I catalizzatori accelerano la **velocità delle reazioni chimiche** senza influenzare in alcun modo la **termodinamica della reazione stessa**.



- Come si conviene per un catalizzatore l'enzima **non viene consumato** durante la reazione.

Classificazione degli enzimi

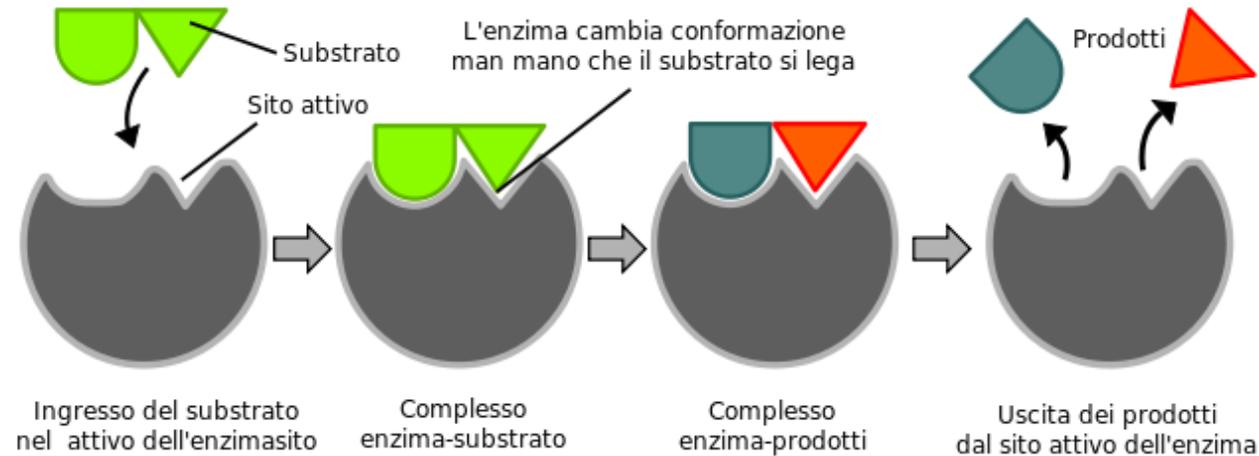
- Gli enzimi sono suddivisi in sei classi principali a seconda del tipo di reazione catalizzata. Le classi enzimatiche sono riportate in Tabella 1.

Classi	Isomerasi : catalizzano le reazioni di isomerizzazione
	Ossidoreduttasi : catalizzano le reazioni di ossidoriduzioni
	Transferasi : catalizzano il trasferimento di gruppi
	Idrolasi : catalizzano la rottura dei legami con aggiunta di H ₂ O
	Liasi : catalizzano l'addizione ai doppi legami
	Ligasi : catalizzano la formazione di legami

- Il nome dell'enzima deriva generalmente dal nome dei substrati e dal tipo di reazione catalizzata.

Sito attivo

- Un enzima ha nella sua struttura terziaria una regione deputata alla catalisi della reazione. Tale regione viene definita **sito attivo** (Figura 1).



- Nelle proteine solubili in acqua i siti attivi sono spesso di natura idrofobica: da essi infatti è esclusa l'acqua.
- Un enzima forma legami di diversa natura (ad esempio legami ad idrogeno, ponti salini etc.) con i reagenti della reazione che vengono chiamati **substrati** dell'enzima.

Coenzimi

- Molti enzimi hanno bisogno di una piccola molecola organica per poter catalizzare la reazione.
- Questa molecola si chiama **coenzima** ed è deputata al trasferimento di specifici gruppi funzionali
- Il termine **Oloenzima** definisce l'enzima completo ed attivo. Il termine **Apoenzima** indica la proteina senza il coenzima.

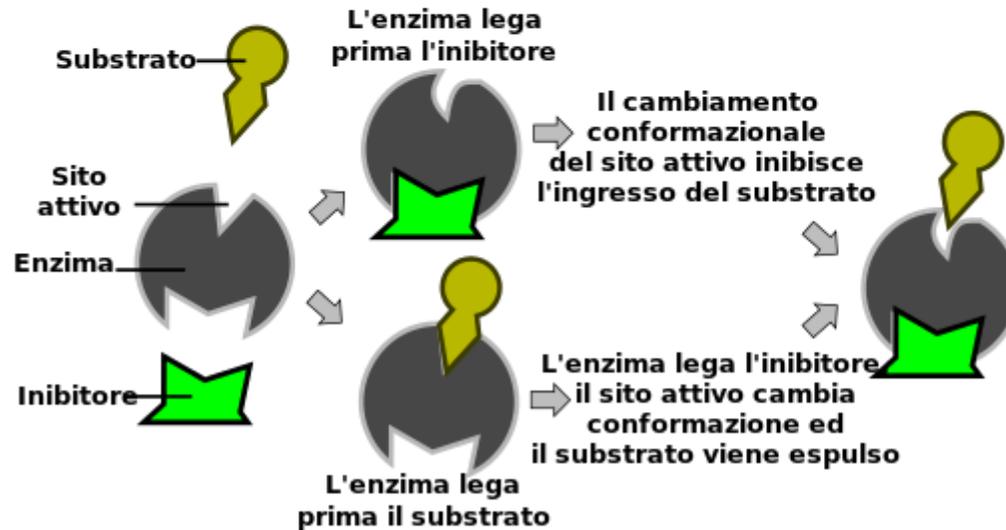
Cofattori e gruppi prostetici

- Si parla di cofattore nel caso in cui il coenzima sia uno ione metallico o ione inorganico.
- Quando il coenzima è legato covalentemente all'enzima si definisce gruppo prostetico.

Inibizione può essere competitiva o non competitiva



Inibizione non competitiva



DEGRADAZIONE PROTEICA:

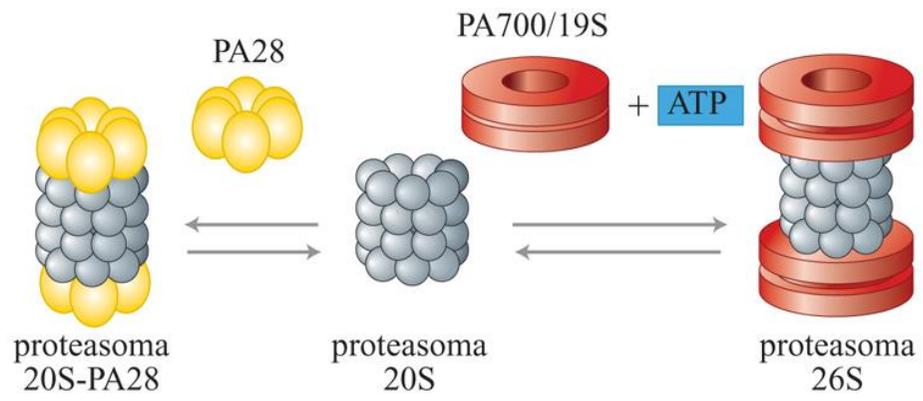
La cellula ha diverse strategie per eliminare le proteine mal assemblate o non funzionali o semplicemente per abbassare la concentrazione intracellulare di una

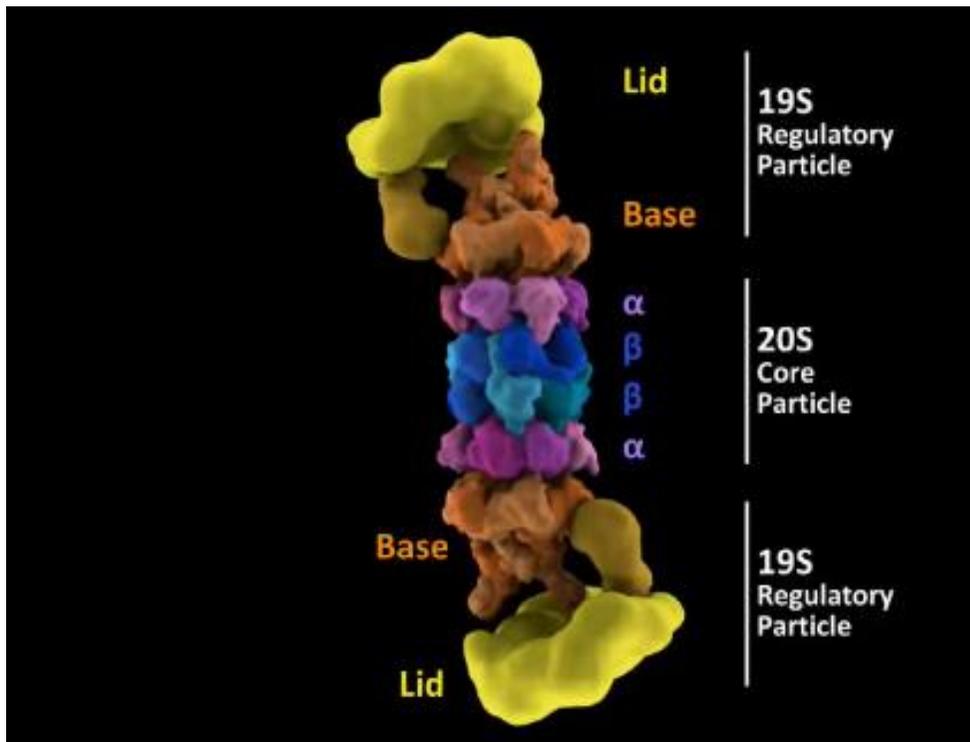
certa specie proteica. Una di queste è la degradazione enzimatica svolta dai *lisosomi*, organelli cellulari delimitati da una membrana monostratificata. Oltre ai lisosomi c'è anche un meccanismo di demolizione proteica citosolico che vede coinvolto un enorme complesso macromolecolare denominato *proteasoma*, che ora verrà trattato in dettaglio.

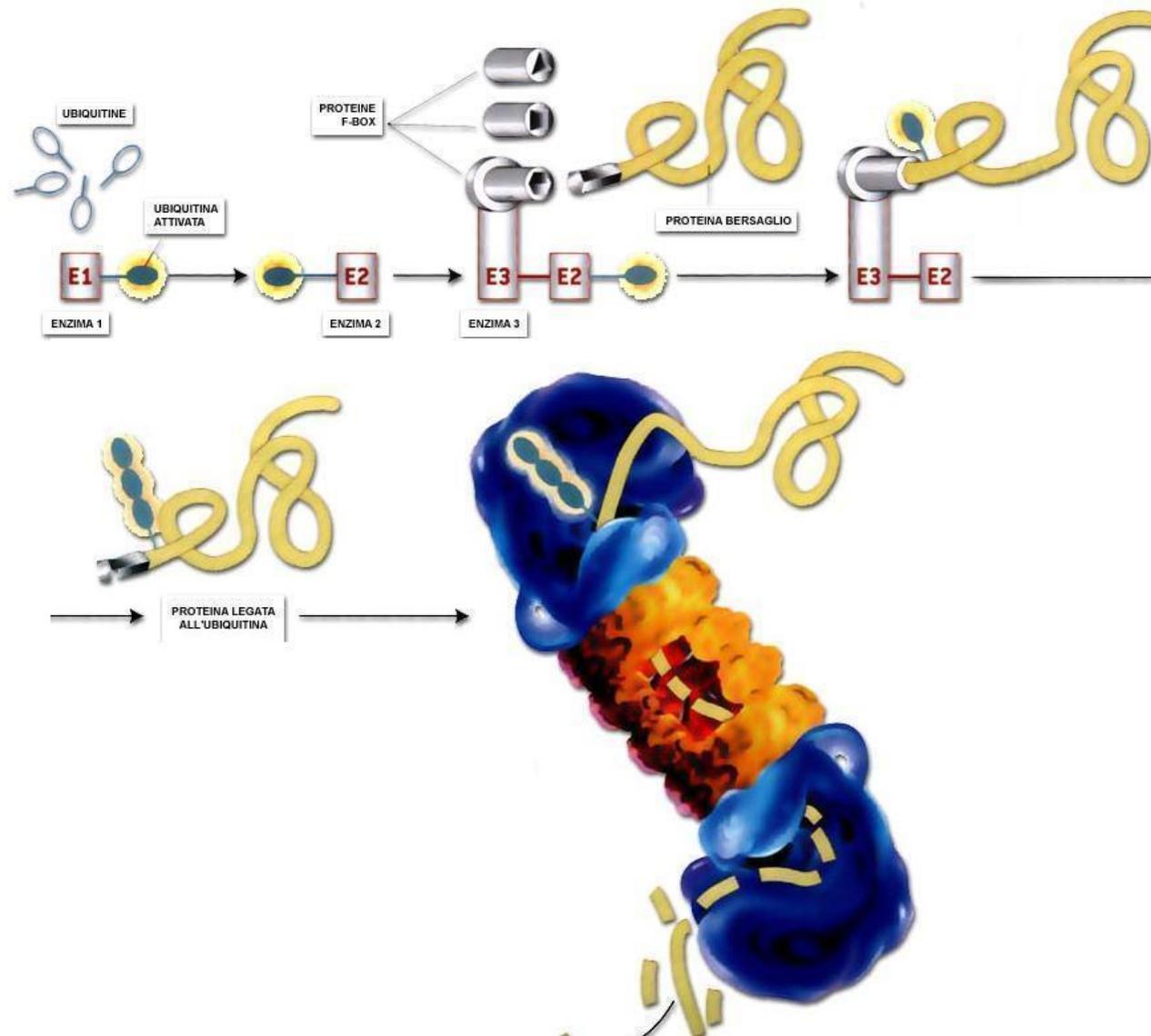
Consideriamo il **proteasoma 26s**: si tratta di una macromolecola enorme, formata da **un'unità basecentrale** e **2 cappucci** agli estremi. L'unità è formata a sua volta da **4 rings** (anelli), ciascuno costituito da **7 unità proteiche** (per un totale di 28 proteine), chiamate β nei 2 rings centrali ed α nei due rings esterni. I cappucci sono formati da **un'unità** ed un **lid**(cappuccio).

Negli organismi superiori non tutte le subunità α e β sono uguali tra di loro, alcune sono funzionali ed altre no ed inoltre le funzioni possono essere differenti. Negli organismi inferiori invece tali subunità sono solitamente identiche, questo indica che c'è stata un'evoluzione.

I vari tipi di subunità dell'unità base centrale sono stati evidenziati tramite marcatura delle metionine con ^{35}S , purificazione del proteasoma tramite tecniche immunologiche ed infine elettroforesi bidimensionale SDS-PAGE, nella quale si fa una prima separazione in funzione del peso e una seconda separazione in funzione del potenziale isoelettrico

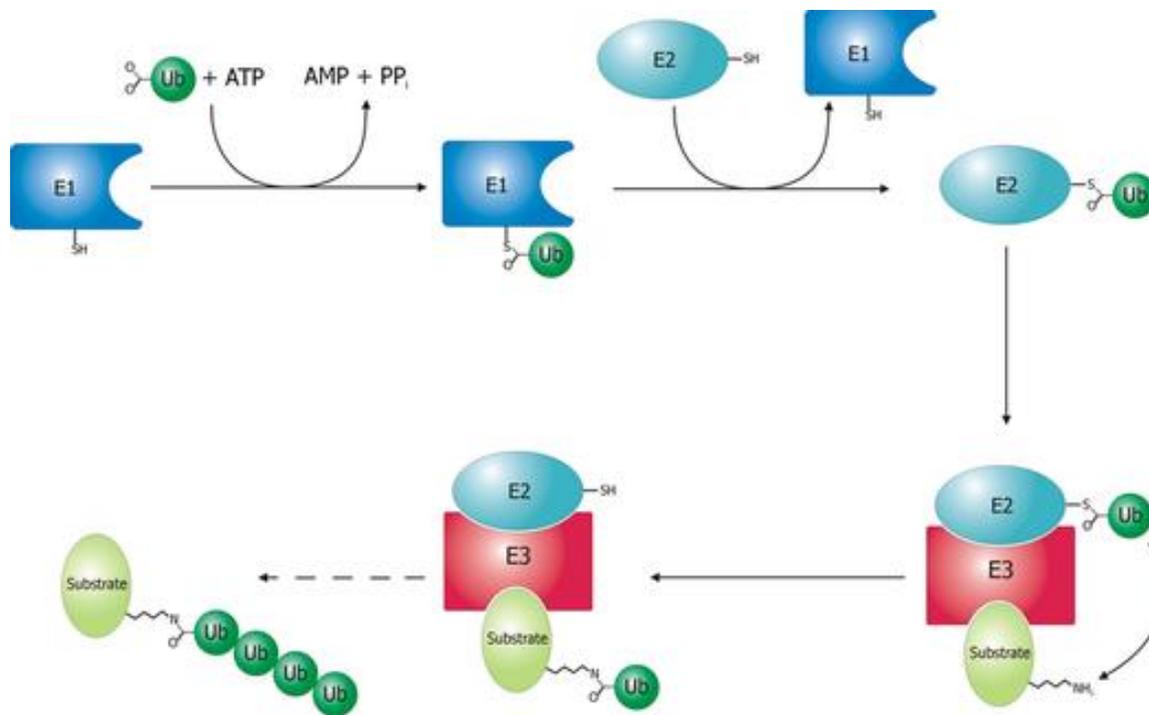






MECCANISMO D'AZIONE:

Per la via di degradazione proteolitica del proteasoma sono indispensabili 3 proteine: **E1, E2 ed E3**. Queste sono in grado di legarsi alla proteina target e di cedervi molecole di **ubiquitina** fino a formare una catena di poliubiquitina. La fase cruciale di questo processo è proprio il riconoscimento di E2 ed E3 delle proteine da distruggere, mentre E1 fornisce per primo l'ubiquitina alle altre componenti. Il meccanismo di poliubiquitinizzazione può variare a seconda del tipo di proteine E2 ed E3 coinvolte. Ad esempio in alcuni casi l'ubiquitina viene passata da E2 ad E3 e poi alla proteina bersaglio, in altri casi viene ceduta direttamente da E2 alla proteina.



Il riconoscimento del proteasoma nei confronti delle proteine da degradare è di tipo aspecifico, esso infatti le individua soltanto per il fatto che sono legate alla catena di poliubiquitina. Successivamente, con consumo energetico, srotola la proteina e la degrada. Una volta avvenuta la proteolisi le molecole di poliubiquitina vengono depolimerizzate per essere riciclate, grazie anche alla famiglia proteica delle DUBs.

Il sito attivo del proteasoma è dato da treonine attive appartenenti ad alcune subunità β dei rings centrali, queste treonine sono responsabili del taglio proteolitico per cessione del loro gruppo ossidrilico. Grazie alla differenza delle varie subunità β il taglio proteolitico può avvenire accanto ad un aminoacido idrofobico, basico oppure acido. Per evitare danni cellulari, le varie subunità β vengono all'inizio sintetizzate come precursori inattivi (pre- β), con un peptide aggiuntivo all'estremità N-terminale e solo dopo il completo assemblaggio dei 2 rings verranno attivate tramite taglio proteolitico

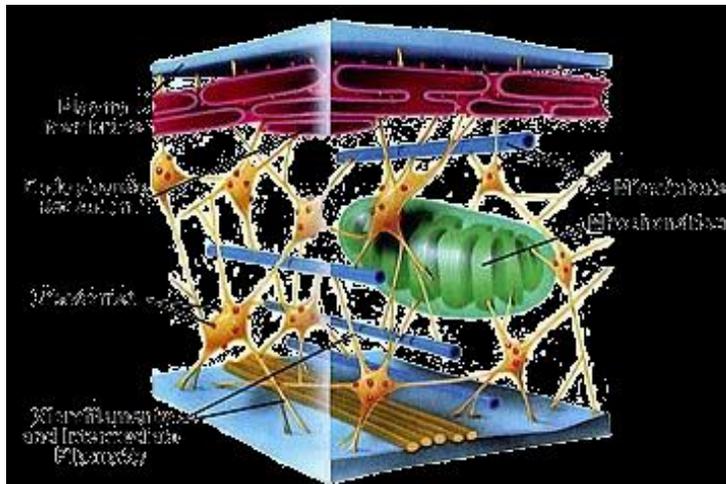
Citoscheletro

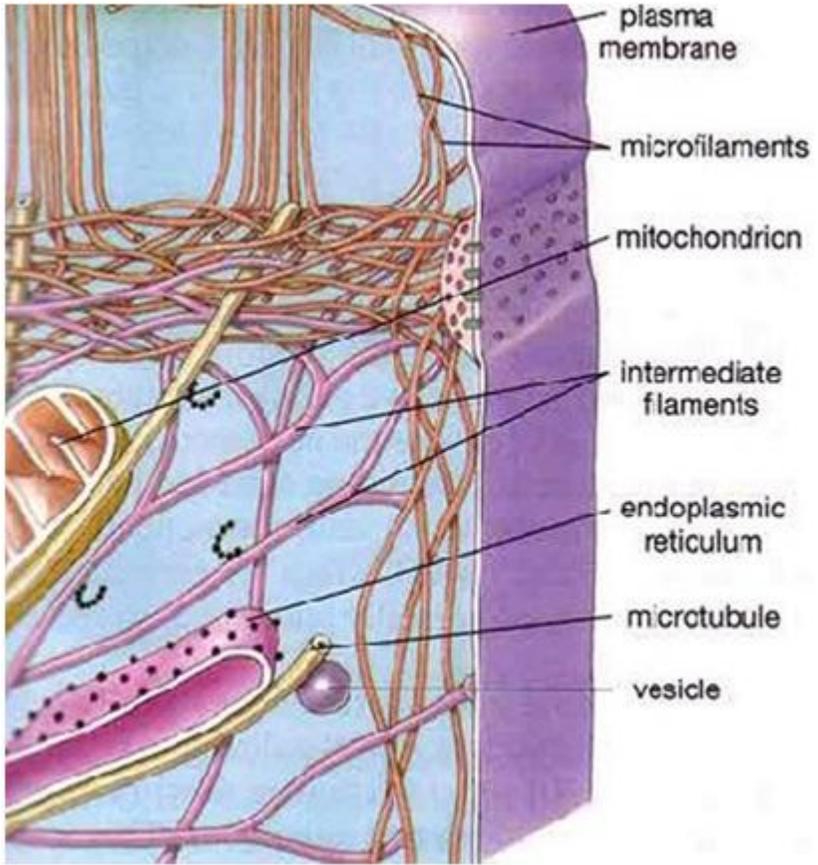
Il citoscheletro è una complessa rete di strutture filamentose ben definite – **microtubuli,** **microfilamenti o filamenti sottili,** **filamenti intermedi** e proteine loro associate.

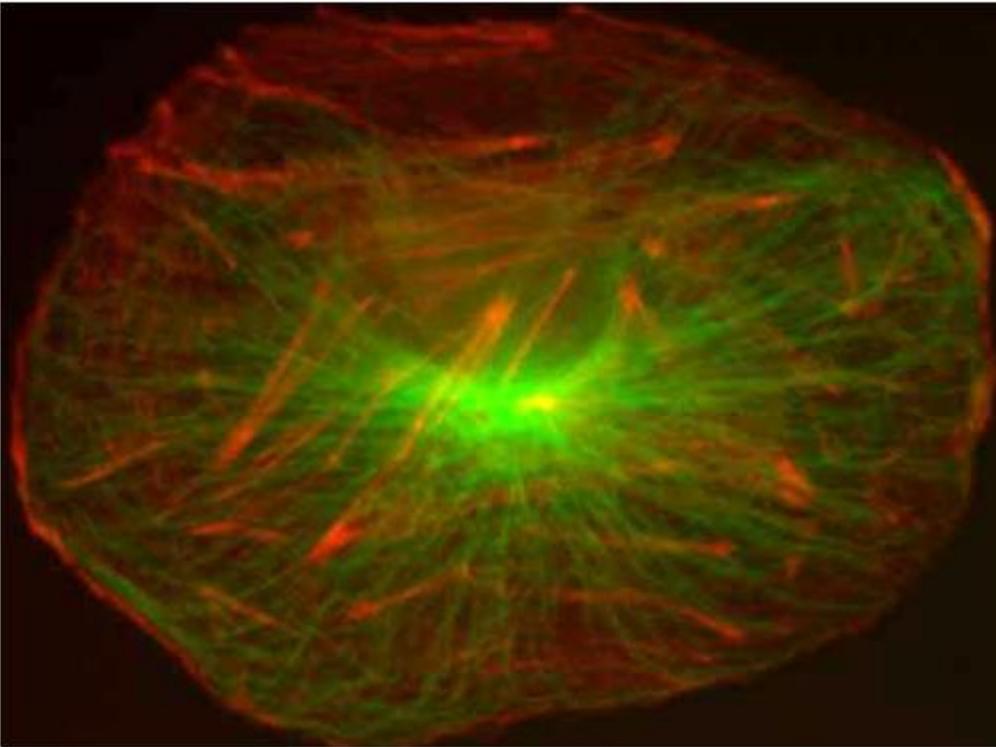
I tre tipi di filamenti sono polimeri di sub-unità proteiche tenute insieme da legami non covalenti.

Il citoscheletro è una struttura altamente dinamica.

La polimerizzazione e depolimerizzazione delle subunità è finemente regolata







Il citoscheletro concorre a determinare la **forma delle cellule** ed il **movimento cellula**.

Il citoscheletro è una complessa impalcatura in grado di fornire resistenza e supporto strutturale alla cellula e provvede ai vari tipi di movimento cellulare (es la contrazione delle cellule muscolari)

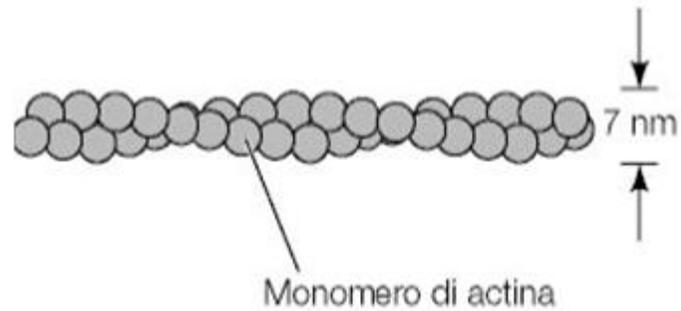
MICROFILAMENTI

Sono strutture cilindriche aventi un diametro di circa 7nm costituiti da molecole globulari di actina avvolte ad doppia catena

- Sono presenti in tutte le cellule eucariotiche
- Contribuiscono al mantenimento della forma delle cellule
- Formano la porzione centrale dei microvilli

Sono la componente contrattile.

Sono costituiti da monomeri di G actina a costituire fibre di F actina di diametro di



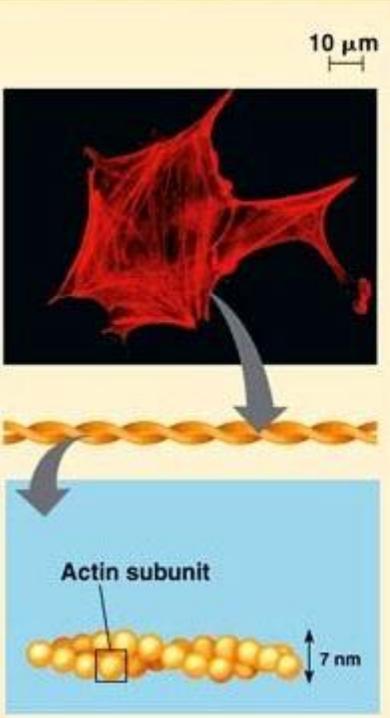
I **microfilamenti** sono costituiti da catene filamentose della proteina actina e spesso interagiscono con i filamenti costituiti da altre proteine. Sono responsabili delle variazioni della forma della cellula e ne determinano i movimenti, compresi la contrazione, le correnti citoplasmatiche e i processi cinetici correlati alla formazione del solco che divide l'una dall'altra le due cellule figlie nel corso della citodieresi. I microfilamenti di actina e quelli spessi di miosina cooperano nei processi di contrazione muscolare.

57 nm in attiva polimer

arizzazione e

depolimerizzazione

Microfilaments (Actin Filaments)	
Structure	Two intertwined strands of actin, each a polymer of actin subunits
Diameter	7 nm
Protein subunits	G-actin a globular "conserved" eukaryotic protein of 375 aa + 1 ATP molecule. 3 types of G-actins: α -actin (muscle cells), β - & γ -actin (non muscle cells)
Main functions	Maintenance of cell shape (tension-bearing elements) Changes in cell shape Muscle contraction Cytoplasmic streaming Cell motility (as in pseudopodia) Cell division (cleavage furrow formation)



Sono formati da polimeri di actinache si intrecciano a formare ifilamenti.

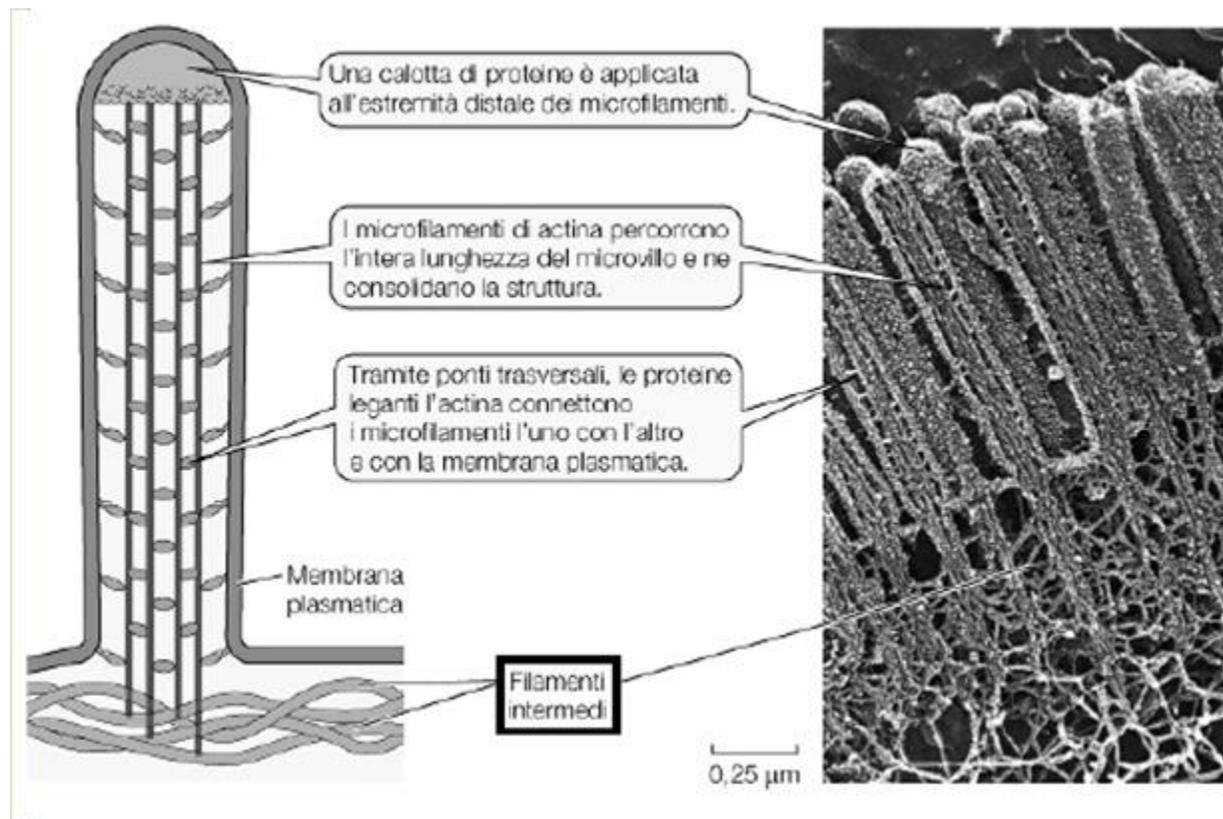
Hanno 3 funzioni:

1. Legandosi alle proteine di membranaaumentano la resistenza meccanicadella cellula.

2. Sono coinvolti in associazione con lamiosina (che costituisce i filamentspessi), nei fenomeni di

movimentodella cellula come la contrazionemuscolare.

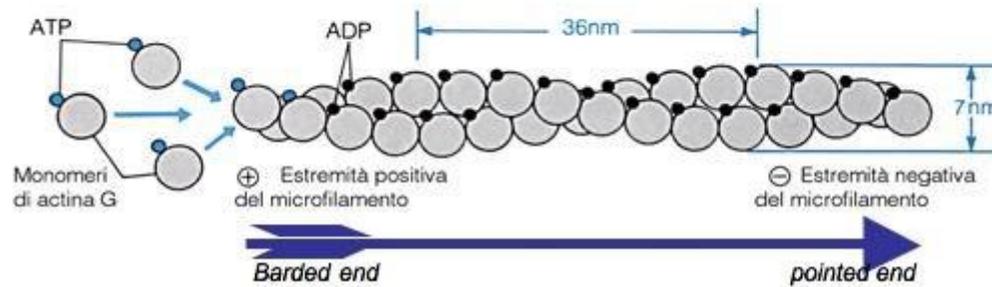
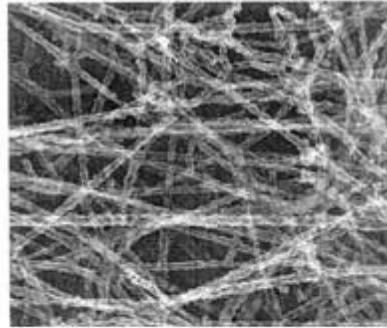
3. Costituiscono i microvilli



Assemblaggio dei filamenti sottili

I filamenti di F-actina si formano per l'aggiunta di monomeri di G-actina-ATP. L'aggiunta delle unità monomeriche avviene preferenzialmente alla estremità del filamento di F-actina denominata "barbed" o positiva (l'estremità opposta è detta "pointed" o negativa). Dopo l'aggiunta l'ATP legata alla G-actina è idrolizzata ad ADP

microfilamenti di F-actina osservati al Microscopio elettronico dopo colorazione negativa. Sotto raffigurazione schematica di un microfilamento.



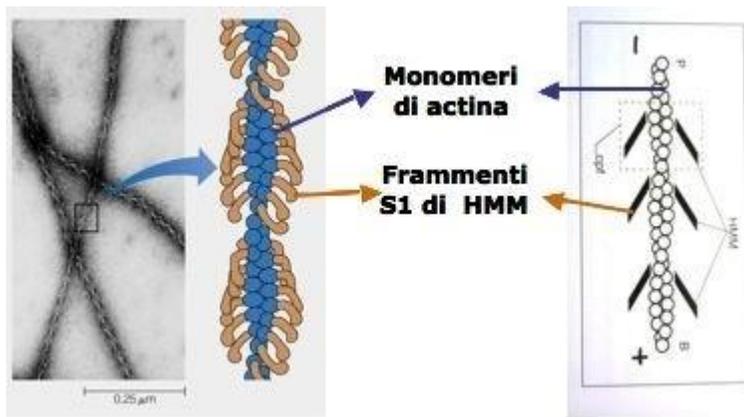
Estremità pointed (-) e barbed (+) dei filamenti sottili

I microfilamenti di F-actina sono orientati

Decorazione dei filamenti sottili con meromiosina pesante HMM

I frammenti S1 di MEROMIOSINA PESANTE (HMM) hanno una alta affinità con i filamenti di F-actina, a cui si legano obliquamente. Quando osservati al microscopio i filamenti di actina decorati con S1 risultano come una serie di punte di frecce, da cui i nomi dati alle estremità: POINTED (negativa) a quella appuntita e BARBED (positiva) a quella sfrangiata del barbiglio.

In figura: a sinistra, filamenti di F-actina decorati con frammenti S1 di meromiosina pesante osservati al microscopio elettronico dopo colorazione negativa, con, a destra, la rappresentazione schematica di un tratto di uno di tali filamenti.

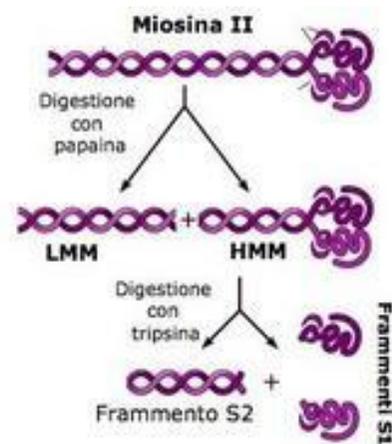


Miosina 1, frammenti di S1 meromiosina pesante HMM

I frammenti S1 di HMM si possono ottenere mediante due successive, blande, digestioni enzimatiche di molecole di miosina II.

La Miosina II o miosina sarcomerica è la miosina delle cellule muscolari. La molecola è costituita da due lunghe code intrecciate tra loro e due teste ad attività ATPasica – è una proteina motore che si muove lungo i filamenti di F-actina in direzione dell'estremità barbed (positiva).

In figura: schema della produzione di frammenti S1 di meromiosina pesante HMM mediante digestione enzimatica di molecole di Miosina II.



Proteine che legano l'actina – (a)

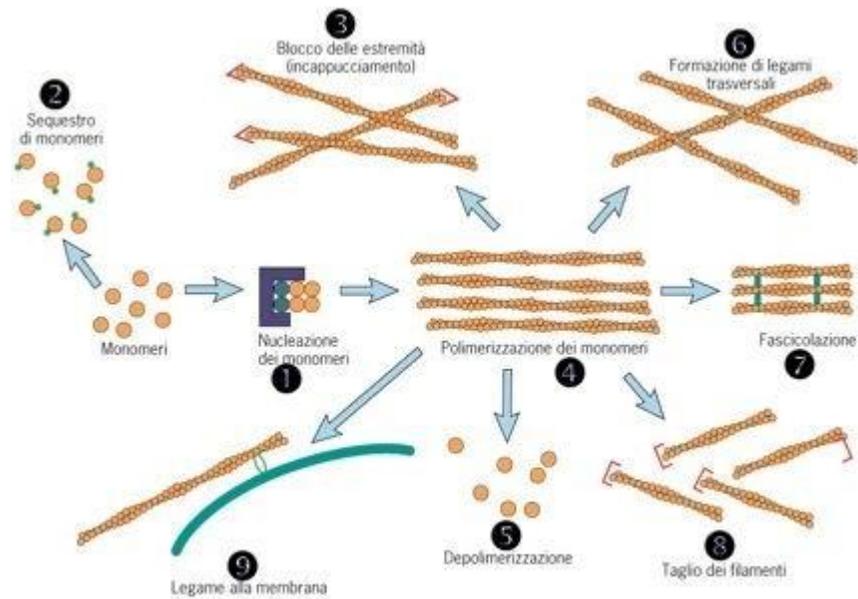
Nelle cellule i microfilamenti si organizzano in svariati modo, ad esempio in fasci, in complessi gelificati tridimensionali. La loro organizzazione è regolata da una miriade (oltre 100) di **proteine che legano l'actina**.

1 – Proteine di nucleazione (complesso *Arp2/3*, *formina*)

2 – Proteina che sequestrano i monomeri (*timosine*)

3 – Proteine di incappucciamento (*CapZ* – estremità barbed o +) (*tropomodulina* estremità pointed o -)

4 – Proteine che promuovono la polimerizzazione dei monomeri (*profilina*)



Da Karp 2007. *biologia cellulare e molecolare*. Edises ed.

Proteine che legano l'actina – (b)

5 – Proteine che depolimerizzano i filamenti di actina (*cofiline*)

6 – Proteine che formano legami crociati (*filamina* – reti lasse tridimensionali)

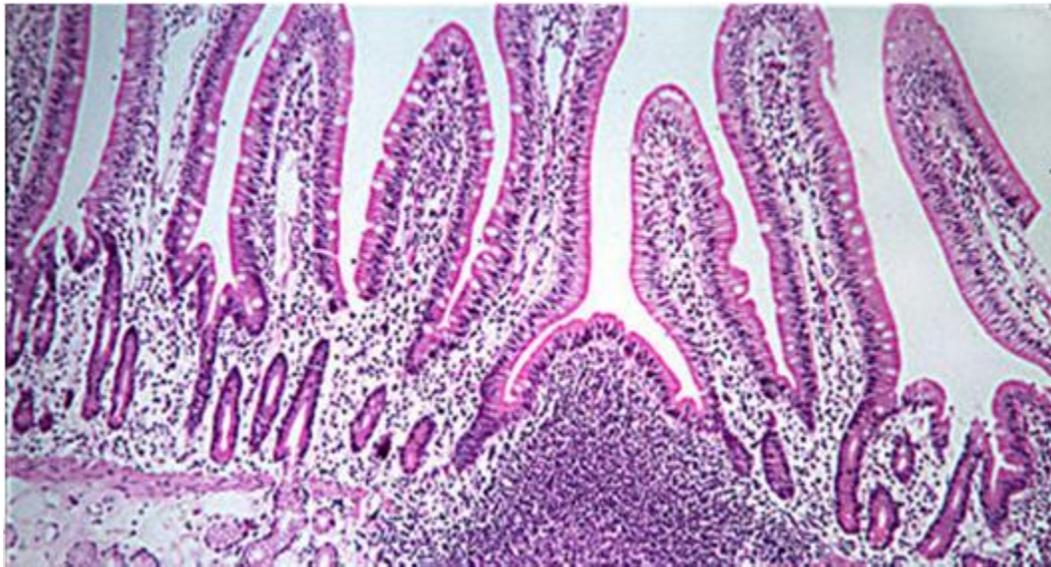
7 – Proteine che formano fasci compatti paralleli (*villina*)

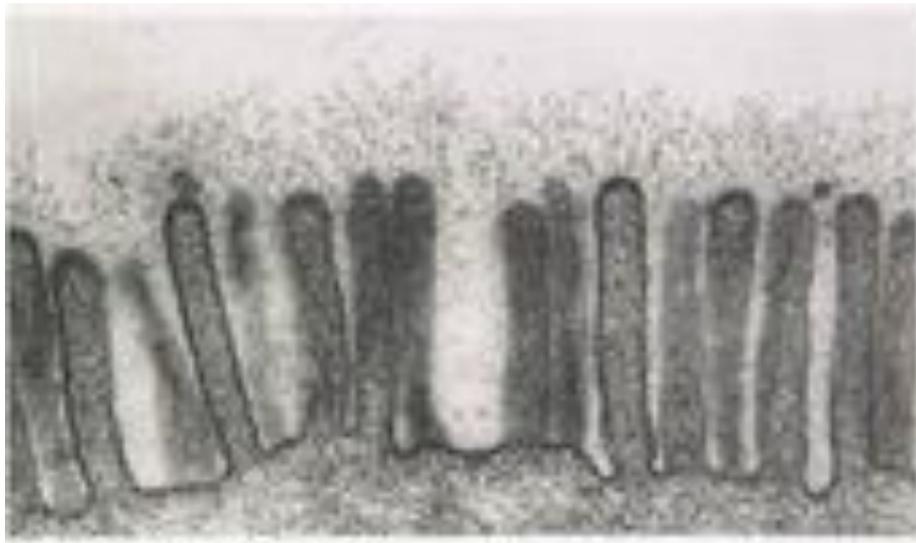
8 – Proteine che tagliano i filamenti (*gelsolina*)

9 – Proteine che legano proteine di membrana (*vinculina, spectrina, distrofina*)

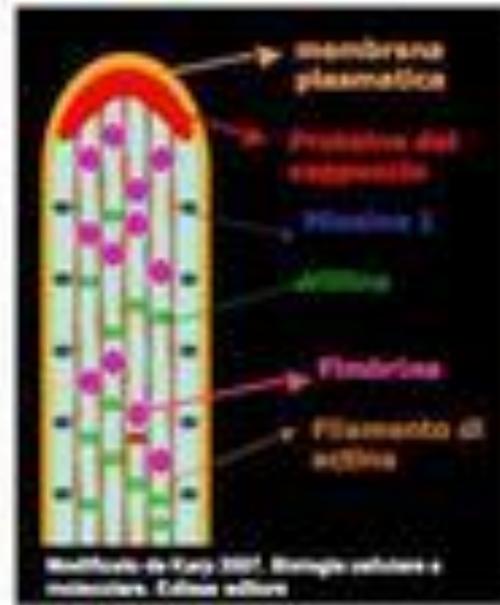
Microvilli

Sono delle estroflessioni digitiformi della membrana plasmatica sorrette da una serie compatta di filamenti paralleli di actina che si osservano nella porzione apicale delle cellule dell'intestino e del rene. Hanno il ruolo di aumentare la superficie di assorbimento e mediante coordinati movimenti di flessioni rinnovano il liquido extracellulare da assorbire



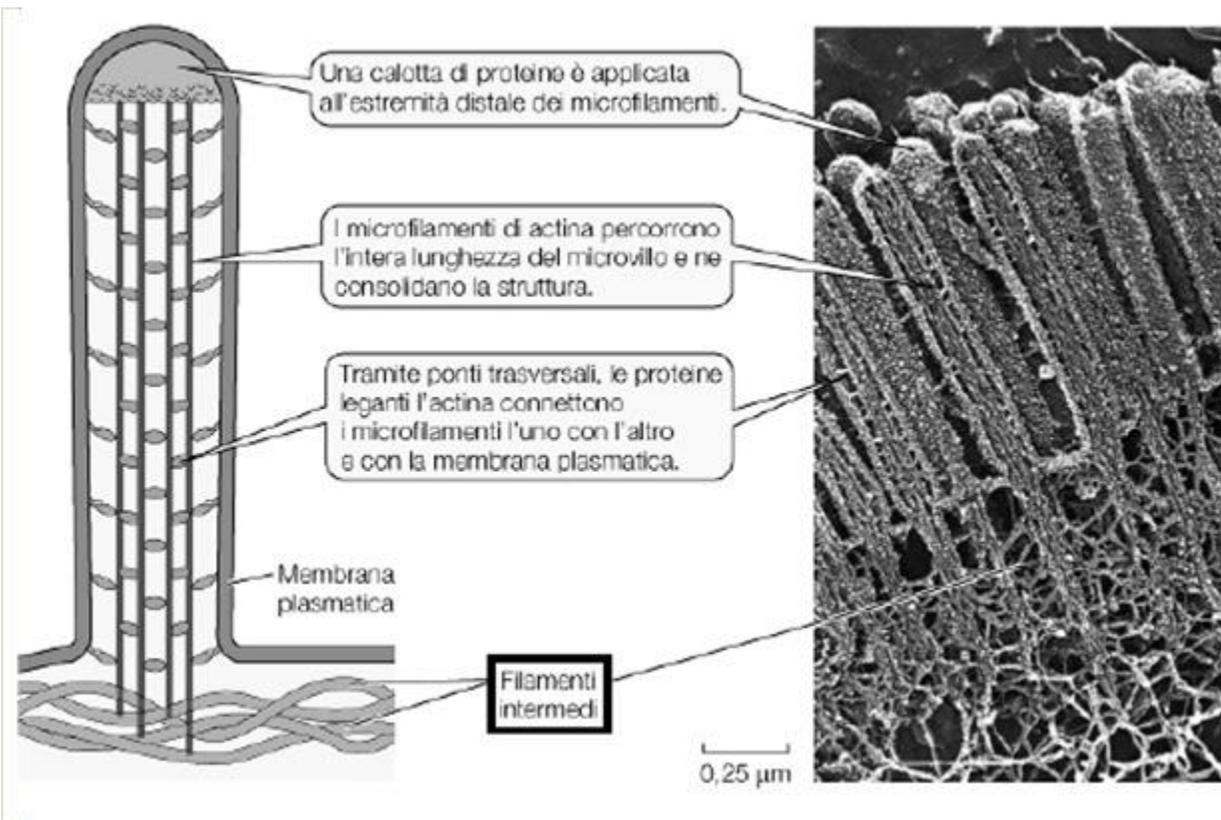


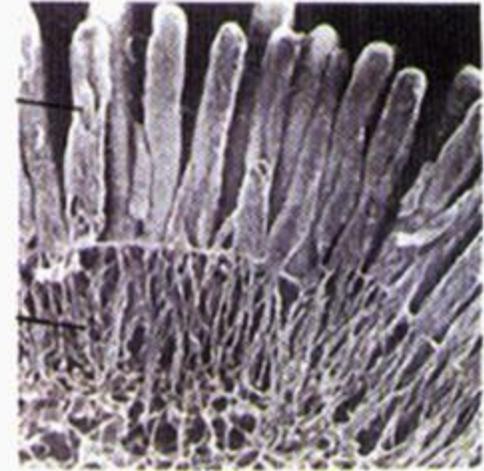
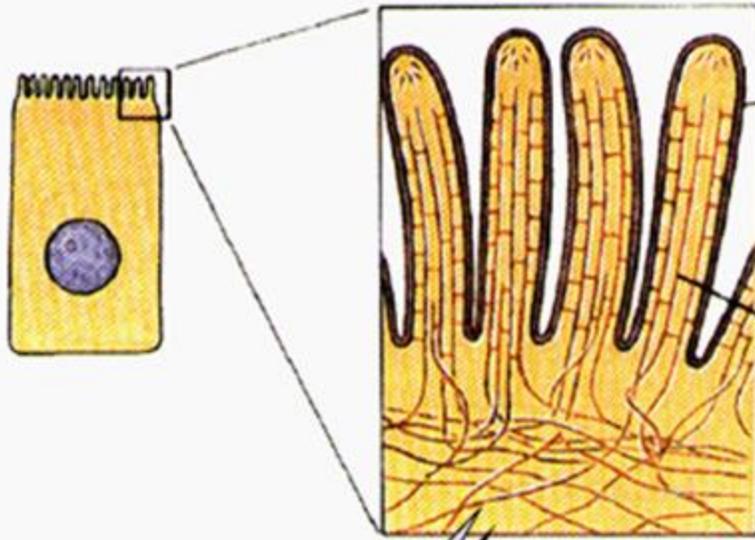
Da Haeckel, 1866 *Intrologia* Ediz. Hoepli



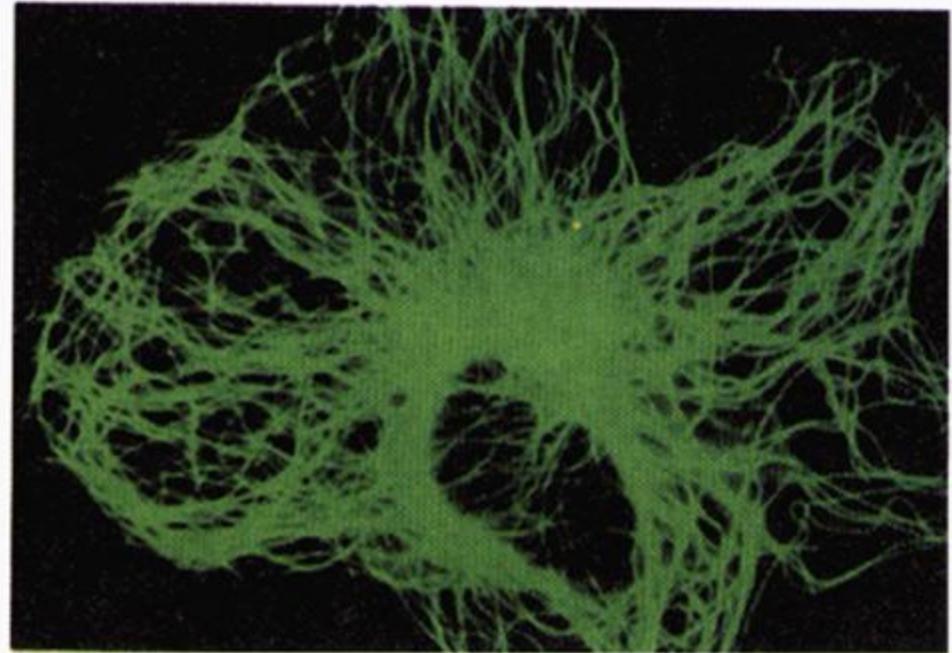
Modificato da Kary 1997, *Struttura cellulare e molecolare*, Ediz. Hoepli

2





lo scheletro
dei **microvilli**
è formato da
microfilamenti
di actina



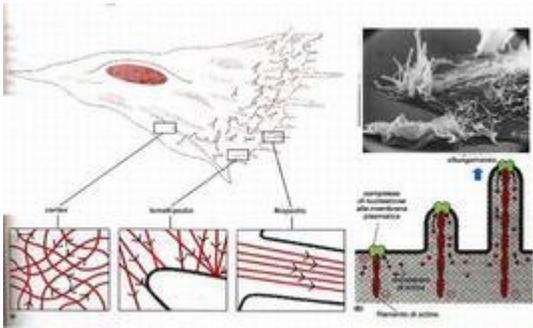
Estroflessioni della membrana cellulare formate da microfilamenti

Si trovano principalmente in quelle cellule la cui funzione è quella di assorbire materiale dal liquido extracellulare come l'intestino tenue e rene, dove formano una struttura specializzata nell'assorbimento, visibile al MO chiamata orletto a spazzola.

Movimento di vescicole actino-mediato e contrazione

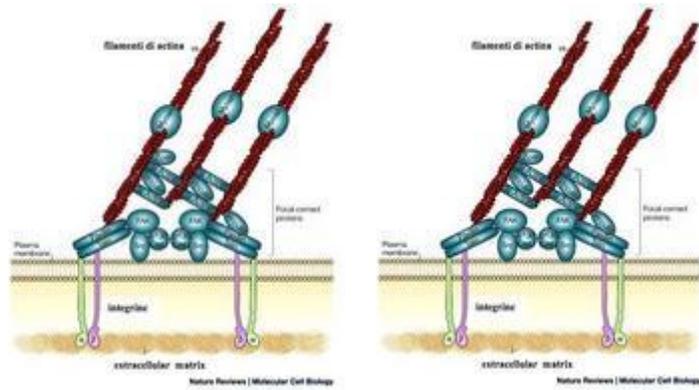
Nelle cellule non sarcomeriche ai fasci paralleli di actina si possono legare molecole di miosina I (differiscono dalla Miosina II principalmente per la mancanza della lunga coda).

Tali strutture actino-miosiniche possono operare la contrazione del citoplasma (1), veicolare vescicole (2) o flettere la membrana plasmatica, come ad esempio nei microvilli (4). Nelle cellule sarcomeriche ai fasci paralleli di actina si legano le molecole di Miosina II.



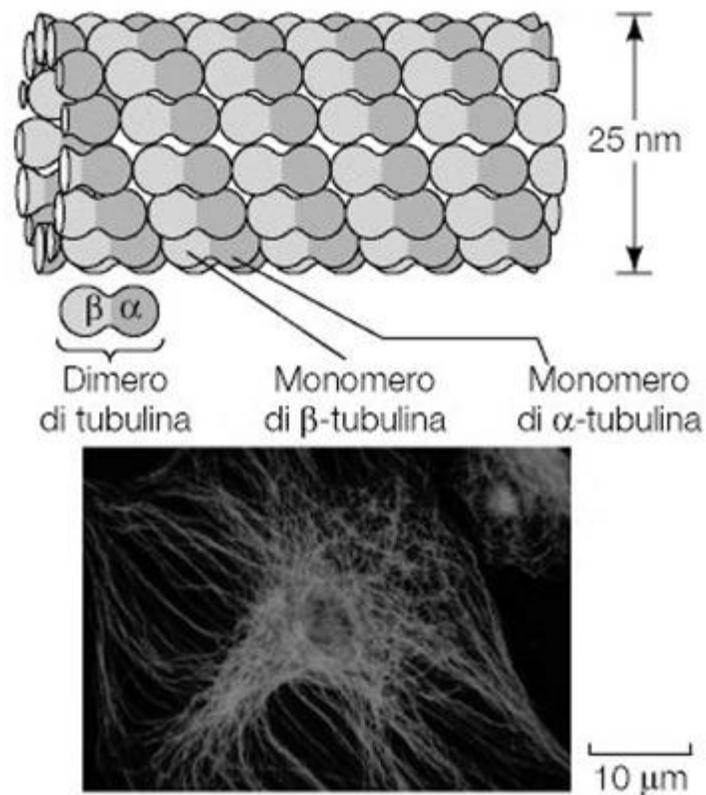
Legame a proteine di membrane

I filamenti di actina si legano alla membrana plasmatica tramite uno svariato numero di proteine che fanno da ponte a proteine transmembrana, quale ad esempio le integrine, le quali a loro volta si legano a specifici componenti della matrice extracellulare. Nella figura sono rappresentate le proteine coinvolte nel “contatto focale”, un tipo di adesione cellulare alla matrice extracellulare.



Microtubuli

I microtubuli sono strutture citoplasmatiche cave, di 25 nm di diametro, presenti in tutte le cellule eucariotiche.



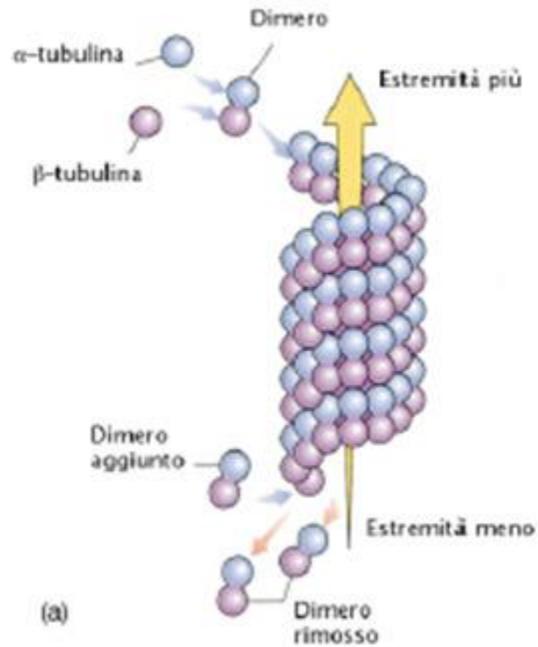
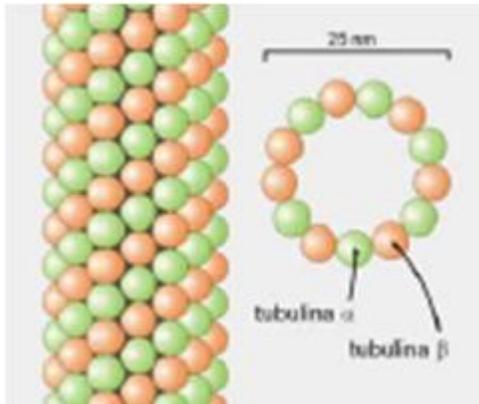
I **microtubuli** sono lunghi cilindri cavi, costituiti da un gran numero di molecole di tubulina; ogni unità di quest'ultima è a sua volta composta da due subunità: l' α -tubulina e la β -tubulina. I microtubuli sono in grado di aumentare e di diminuire in lunghezza per l'aggiunta o l'eliminazione di dimeri di tubulina. L'accorciamento dei microtubuli determina il movimento dei cromosomi, mentre le loro interazioni reciproche promuovono il movimento delle cellule. Infine, i microtubuli rappresentano i "binari" molecolari lungo i quali si muovono vescicole con funzioni di trasporto.

Sono strutture a forma di tubo cavo formate dall'aggregazione di diverse molecole di tubulina.

Si trovano a livello del centrosoma, la regione di citoplasma vicino al nucleo a partire dal quale i microtubuli di irradiano verso la periferia.

Hanno diverse funzioni:

1. Sono i costituenti principali del citoscheletro e aumentano la stabilità della cellula
2. Durante il processo di divisione cellulare formano l'apparato del fuso che permette la divisione dei cromosomi tra le cellule figlie.
3. Si aggregano a formare ciglia e flagelli



Strutture cilindriche cave di

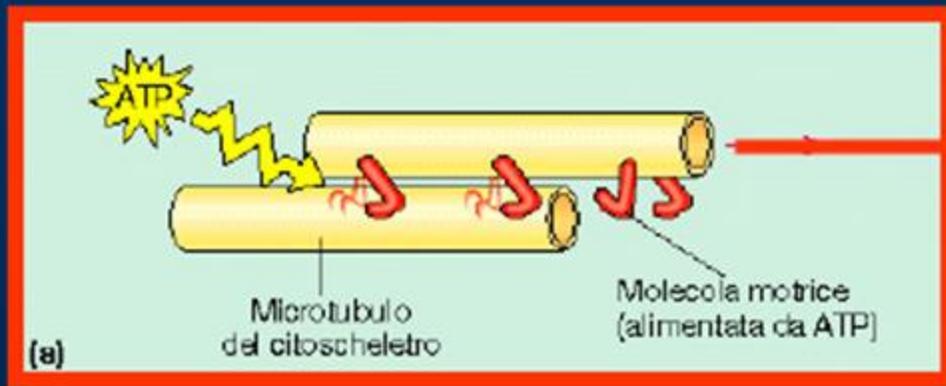
lunghezza 0.2nm-25 μ e diametro 25nm

La loro parete e costituita da 2 tipi di proteine:

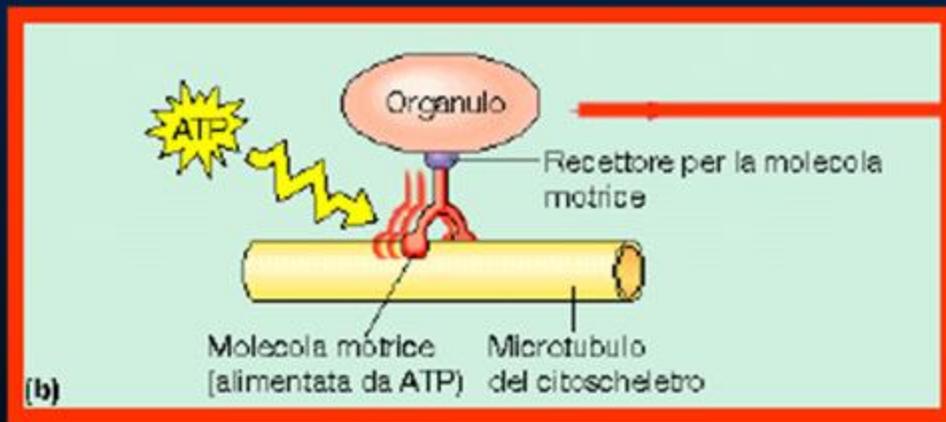
- α -tubulina e

- β -tubulina unite a formare un dimero

_ Conferiscono sostegno e forma alle cellule e consentono il movimento degli organuli



Lo scorrimento dei tubuli produce il movimento

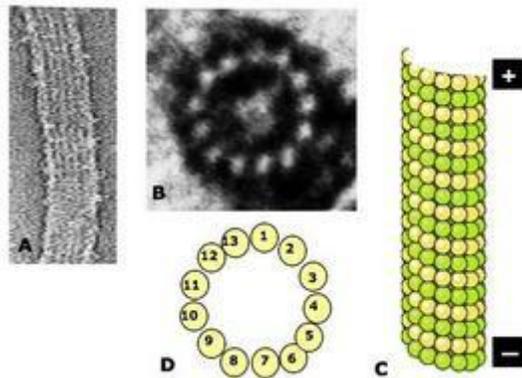


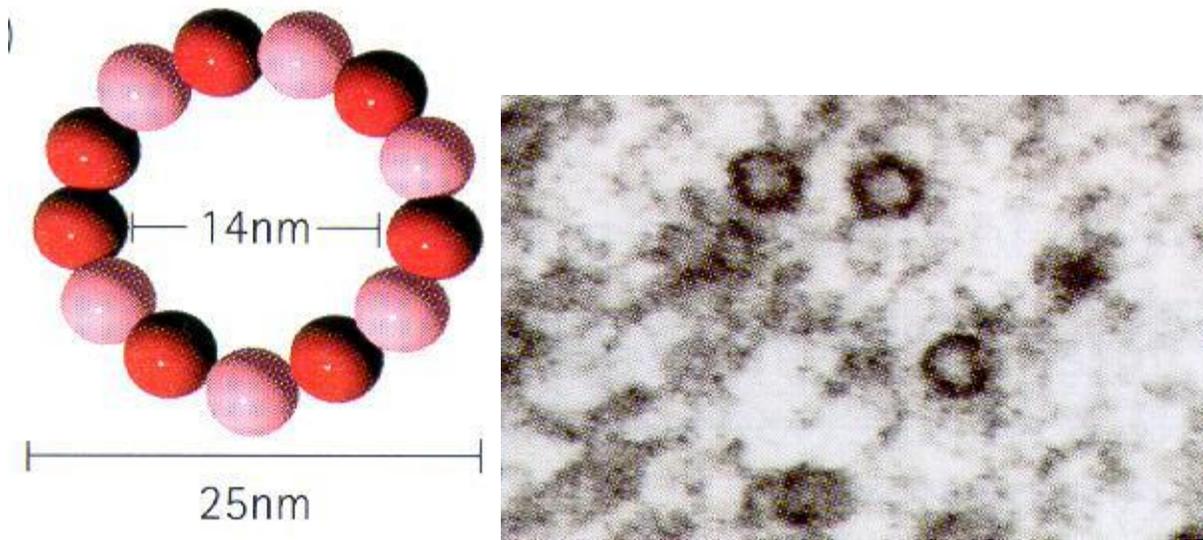
Il movimento degli organuli è dovuto all'attacco di particolari recettori dell'organulo alle molecole motrici

Caratteristiche strutturali dei microtubuli

I microtubuli sono elementi cavi orientati con una estremità **positiva** e l'altra **negativa**. Sono polimeri di un eterodimero, l' α - e β -**tubulina**. Il diametro esterno è di 25 nm, quello interno di 15 nm. In sezioni trasversali si osservano 13 sub-unità. Pertanto i microtubuli sono costituiti da 13 protofilamenti affiancati.

In figura: Micrografia elettronica di un microtubulo ottenuta per colorazione negativa (A), sua sezione trasversale (B) e loro rappresentazione schematica (C) e (D).

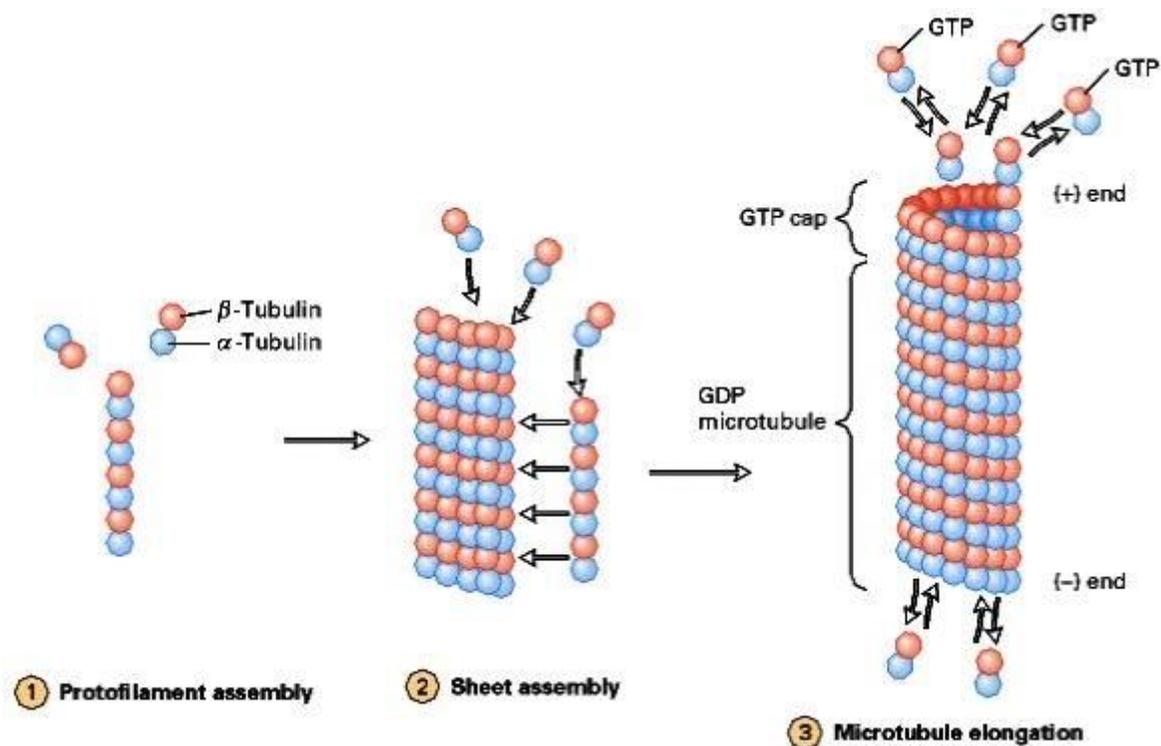


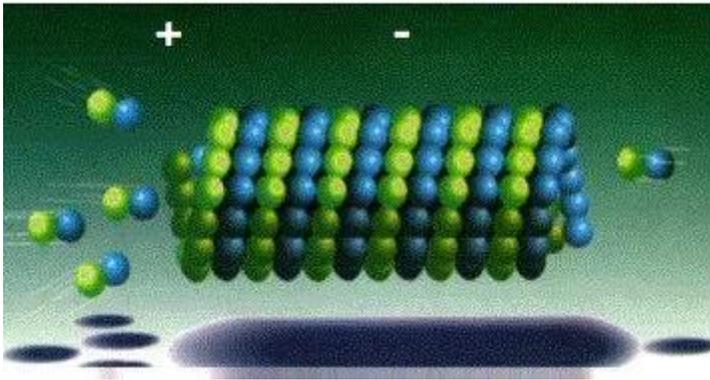


Microtubuli – Assemblaggio in vitro

Le sub-unità di α - e β -tubulina si trovano sempre associate a formare un eterodimero di tubulina. Entrambe le sub-unità legano una molecola di GTP, ma solo quella della β -tubulina è idrolizzabile a GDP. In vitro la polimerizzazione degli eterodimeri avviene a 37°C, in presenza di GTP, di Mg^{++} , di EGTA (una sostanza che sequestra il Ca^{++}) e di proteine collettivamente denominate MAPs (Microtubule-Associated Proteins). Gli eterodimeri polimerizzano a tandem ordinati a formare i protofilamenti lineari orientati. Iniziano con la sub-unità α (estremità negativa) e terminano con la sub-unità β (estremità positiva). Tredici

protofilamenti si associano lateralmente a registro per poi chiudersi a formare il microtubulo. L'aggiunta di nuovi eterodimeri avviene preferenzialmente all'estremità positiva, dove costituiscono il cappuccio a GTP. Tuttavia poco dopo la GTP idrolizza a GDP.



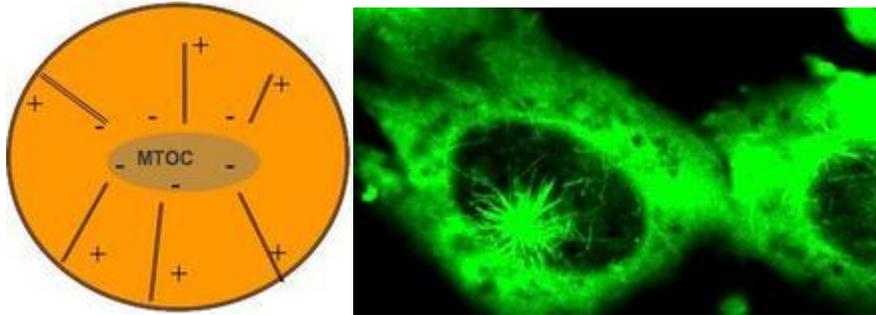


Microtubuli – Assemblaggio in vivo

In vivo i microtubuli si assemblano a partire da specifiche regioni del citoplasma denominate MTOC (Centri che Organizzano i MicroTubuli). Da tale regione i microtubuli si irradiano nel citoplasma formando una rete dinamica di filamenti microtubulari che presentano l'estremità negativa infissa nel MTOC. Al microscopio elettronico gli MTOC appaiono come aggregati di materiale amorfo elettrondenso.

In figura 1: Fibroblasti in coltura esposti per un breve periodo alla colchicina (un veleno microtubulare che provoca la depolimerizza i microtubuli) e

successivamente trattati con anticorpi antitubulina. Si osserva che i nuovi microtubuli si assemblano a partire dagli MTOC



Microtubuli labili e stabili – Veleni microtubulari

Microtubuli labili e stabili

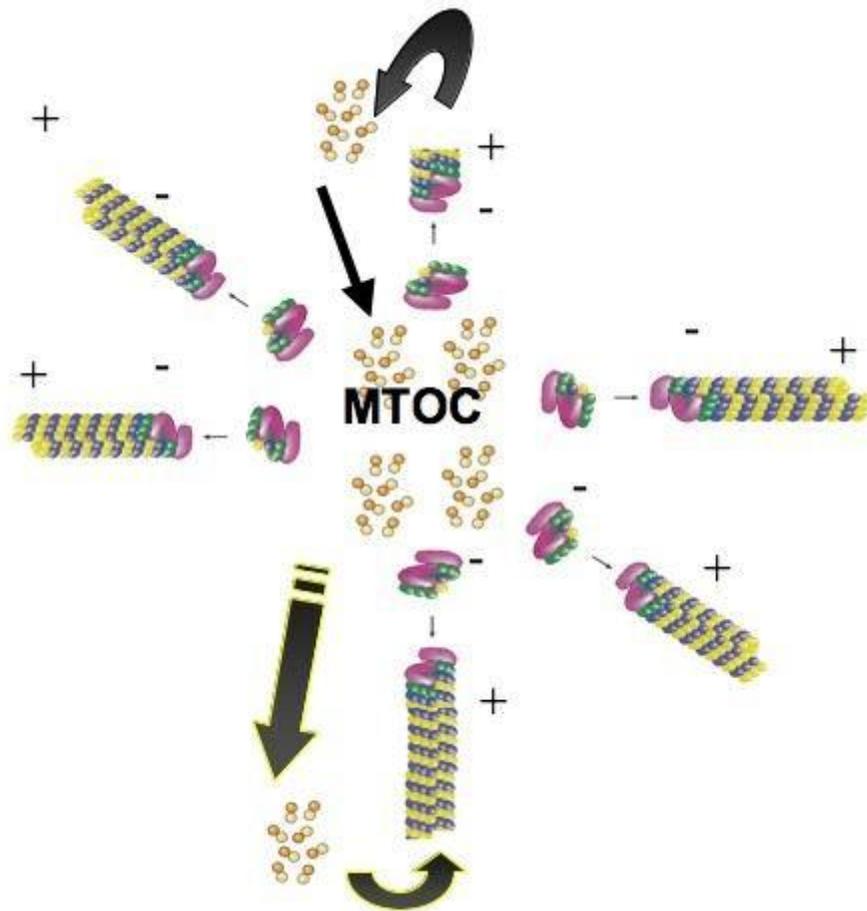
I microtubuli finora trattati sono soggetti a cicli di assemblaggio e di frammentazione. Per tali motivi sono detti “microtubuli labili”. A fianco a questi nella cellula sono presenti strutture microtubulari, quali i centrioli, ciglia e flagelli, i cui microtubuli non vanno incontro a processi di assemblaggio/frammentazione. Sono detti, pertanto, “microtubuli stabili”

Veleni microtubulari

Sono note ed in uso in citologia alcune sostanze (veleni) che interferiscono con la polimerizzazione dei microtubuli. Si distinguono in quelle che:

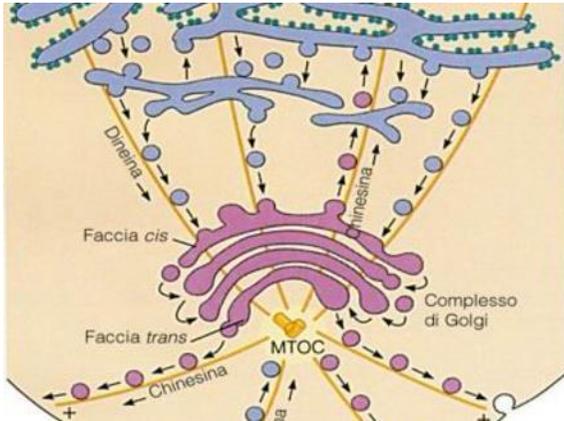
- destabilizzano i microtubuli: ad es., la colchicina, la vinblastina, il nocadazolo;
- stabilizzano i microtubuli impedendone la depolimerizzazione: ad es. Il taxolo.

Anche il freddo influenza l'assemblaggio dei microtubuli. Nei mammiferi l'esposizione delle cellule a temperature inferiori a 30°C provoca la frammentazione dei microtubuli labili



Traffico vescicolare

I microtubuli formano piste dinamiche per il traffico direzionato di vescicole o organelli



I microtubuli in molte cellule derivano dal centrosoma all'interno del quale è presente 1

coppia di centrioli ognuno costituito da 9 triplete di microtubuli disposti a cerchio

La divisione cellulare e preceduta dalla divisione dei centrioli

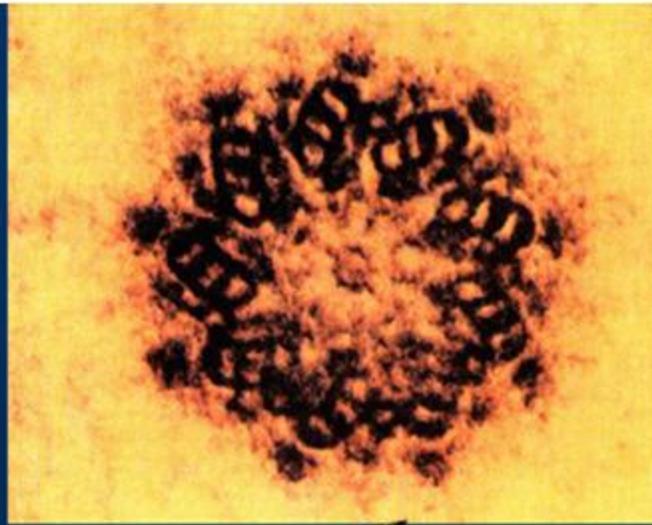
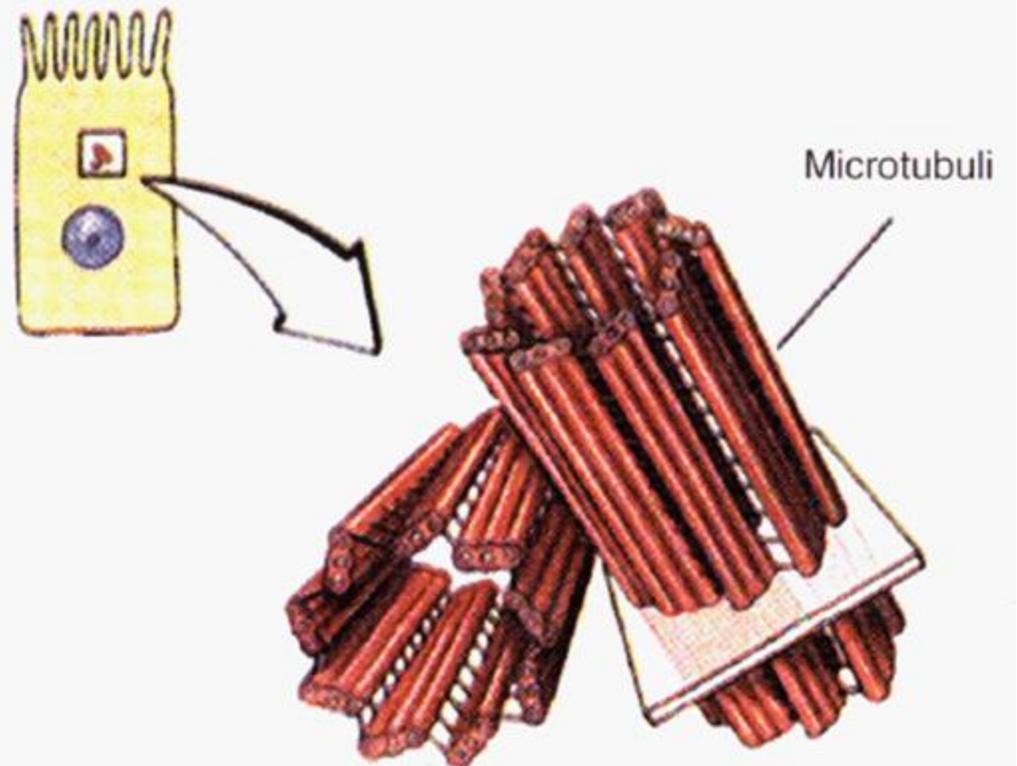


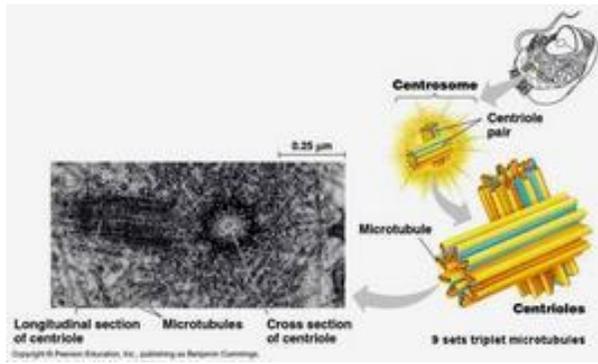
immagine al microscopio elettronico a trasmissione di un **centriolo** in sezione trasversale

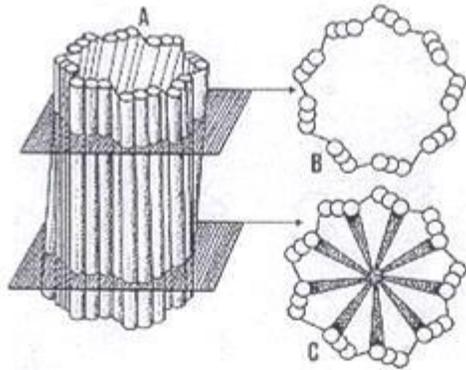
i **centrioli** sono costituiti da microtubuli



Centrosoma e centrioli

Il **centrosoma** è il più importante MTOC cellulare. Rappresenta il centro cellulare, da cui, in mitosi, derivano i microtubuli del fuso mitotico. Nel centrosoma delle cellule animali è presente una struttura costituita da microtubuli stabili, denominata diplosoma in quanto costituita da due centrioli disposti ortogonalmente tra loro





L'MTOC puo' essere il:

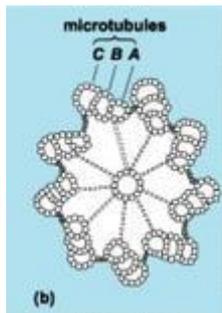
- centrosoma:** struttura formata da due centrioli e dal materiale pericentriolare. I centrioli sono siti vicino al nucleo e sono implicati nella formazione del fuso mitotico.
- corpo basale:** si trova nel citosol, sotto la membrana plasmatica da dove organizza la formazione di ciglia e flagelli

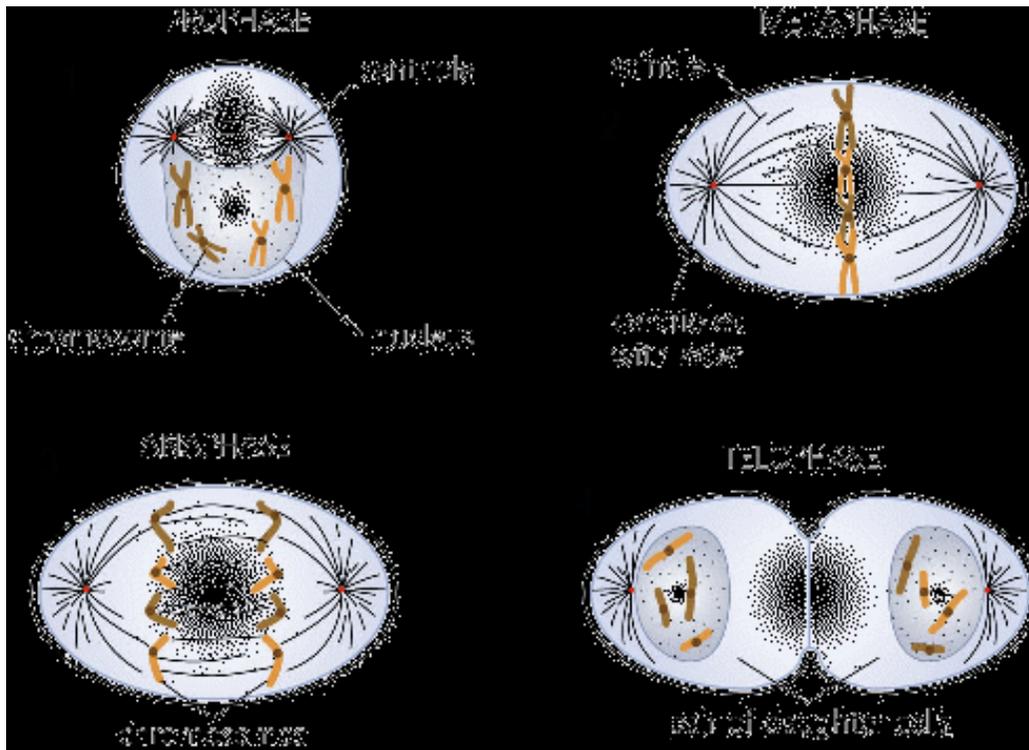
Centrioli – Struttura

I centrioli sono lunghi 1-2 μm e spessi 0,25 μm . Sono costituiti da 9 triplette di microtubuli stabili disposti in periferia a delimitare un lume. In ciascuna tripletta i microtubuli sono indicati con le lettere A (quello più interno), B (quello intermedio) e C (quello esterno). Il microtubulo A è completo, presentando la parete con 13 protofilamenti, I microtubuli B e C sono incompleti, ma si completano addossandosi, rispettivamente al microtubulo A e B.

Il ruolo dei centrioli non è ben definito. Si suppone che siano importanti nel concentrare il materiale del centrosoma e per la formazione dei microtubuli.

I centrioli costituiscono il corpuscolo basale delle ciglia e dei flagelli

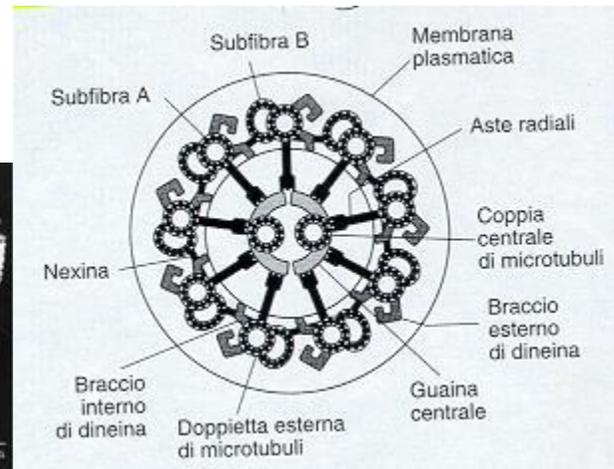
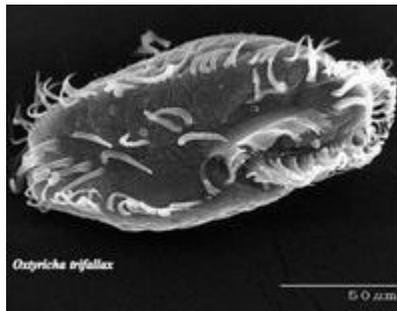


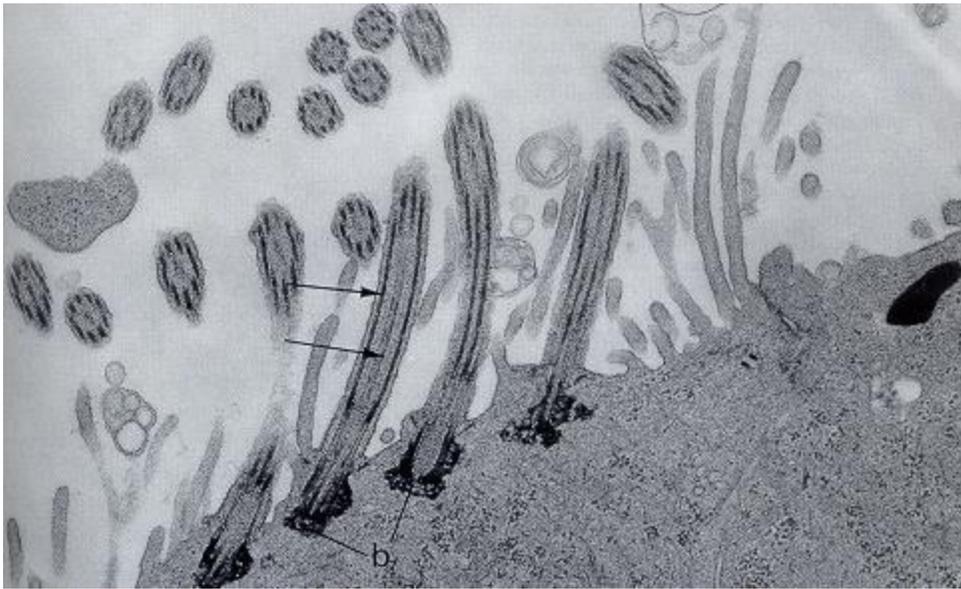


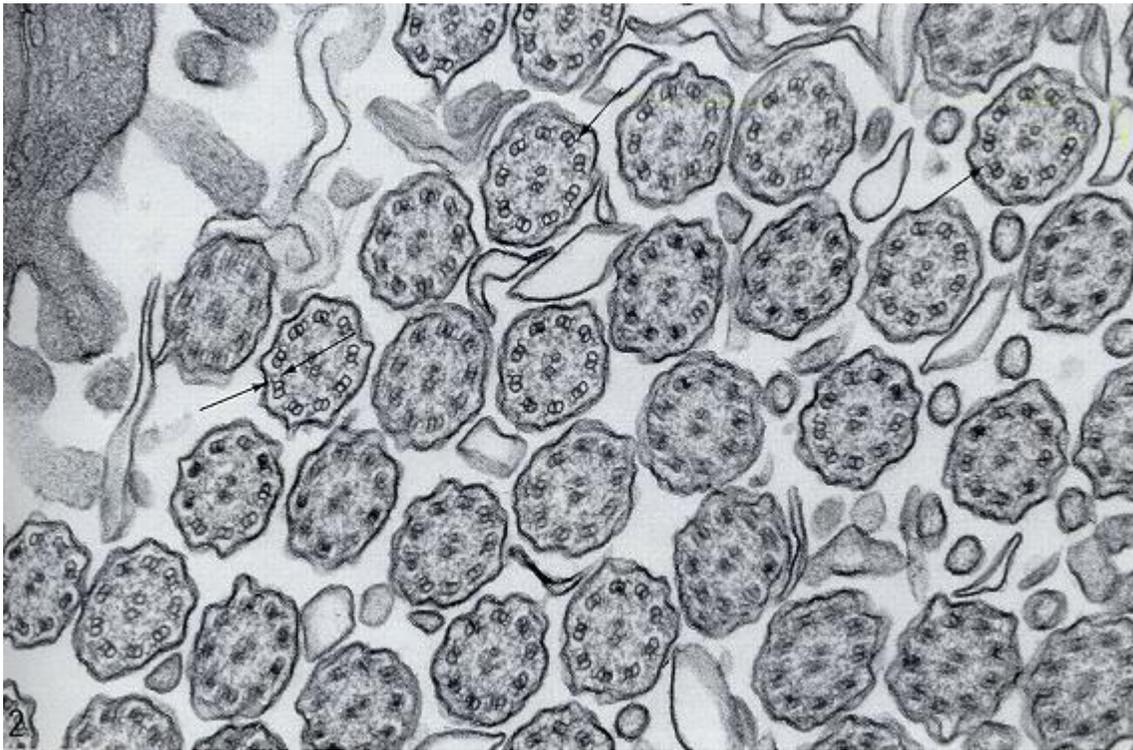
Prima della mitosi si duplicano e costituiscono i centri di organizzazione del fuso mitotico nei Protisti, e nelle cellule animali.

Ciglia, flagelli e motilità microtubulare

I microtubuli sono alla base di due importanti sistemi di motilità cellulare: le ciglia e flagelli. Sono sottili espansioni della membrana plasmatica. Sono presenti in tutti gli organismi animali. Costituiscono il mezzo di locomozione di due importanti classi di protozoi, a cui devono il nome: i Ciliati e i Flagellati.







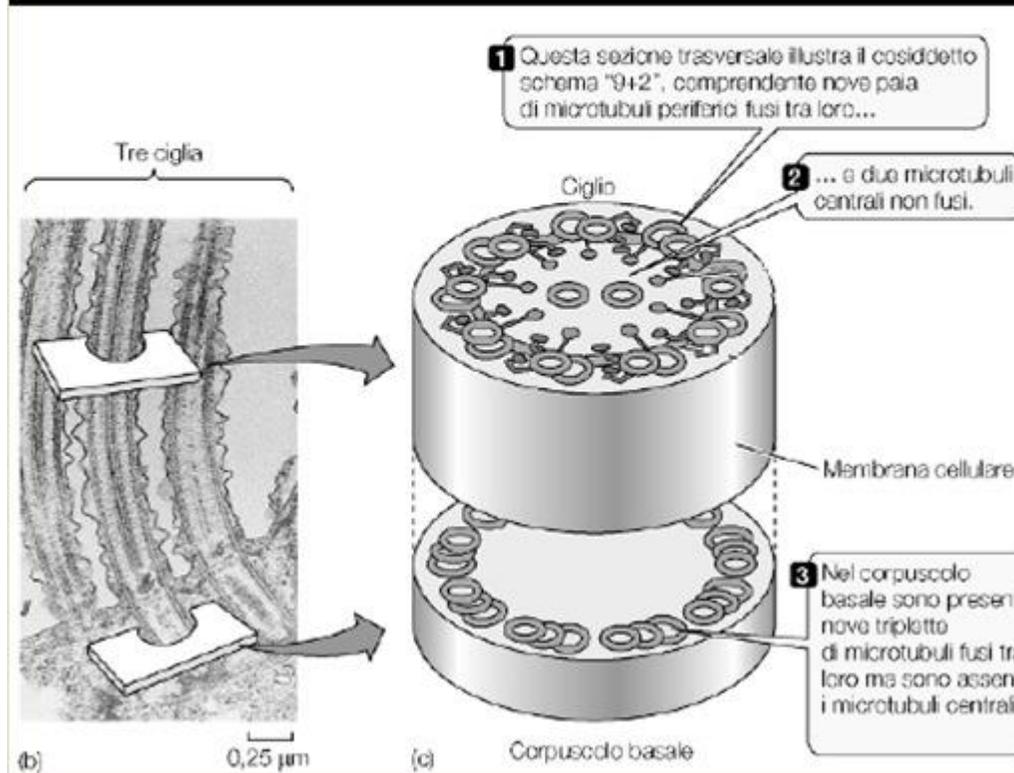
Ciglia e flagelli

Si proiettano entrambi dalla superficie cellulare e determinano il movimento

- **Flagelli** se l'estroflessione è una o comunque in numero limitato e se la struttura di tale estroflessione è lunga e sottile (200 μ).
- **Ciglia** se le estroflessioni sono numerose e di dimensioni più ridotte (2-10 μ); sono strutture molto comuni negli organismi unicellulari o pluricellulari di piccole dimensioni

_ Negli animali: coda degli spermatozoi (flagelli) vie aeree (ciglia)

sia nei flagelli che nelle ciglia i microtubuli sono organizzati secondo uno schema universale detto 9+2



I microtubuli possono associarsi fra loro a formare strutture complesse:

1. **Le ciglia:** sono costituite da 9+2 coppie di microtubuli e sono ancorate ad un corpo basale;

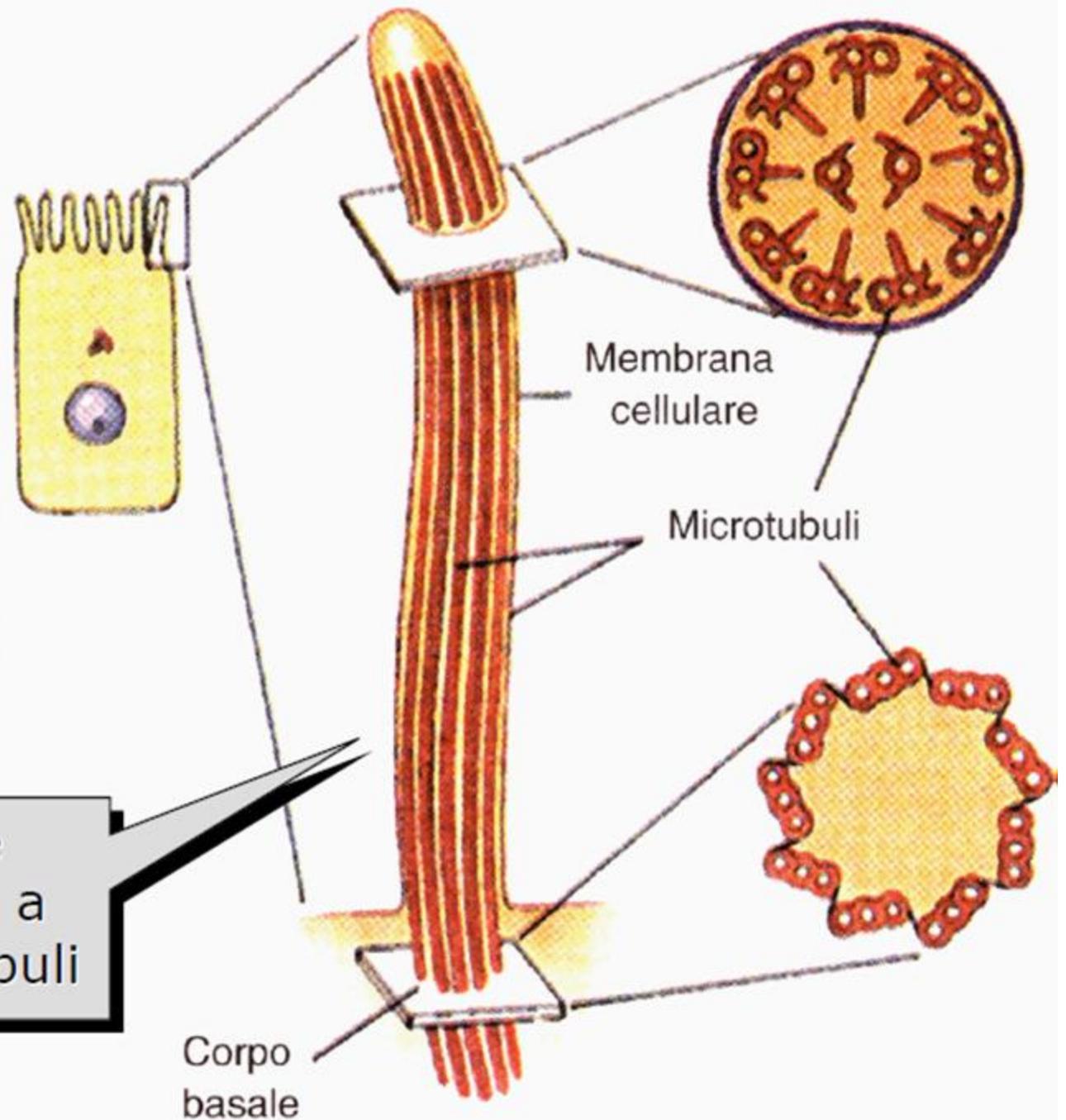
sono più corte dei flagelli ma più numerose. Si muovono in modo sincrono.

Il loro movimento coordinato sposta i liquidi e le secrezioni presenti sulla superficie.

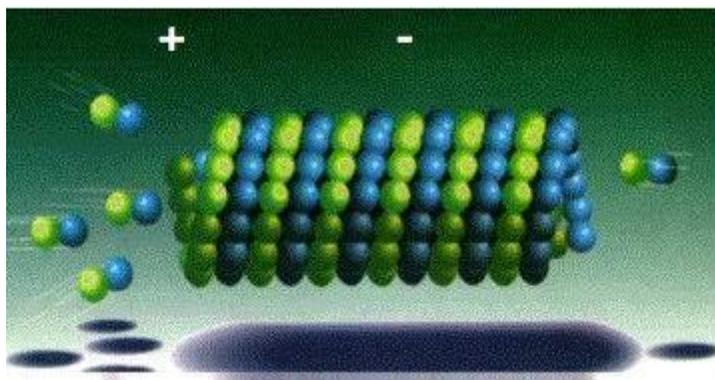
2. **I flagelli:** sono simili alle ciglia ma molto più lunghi. I flagelli spostano le cellule all'interno

di un mezzo liquido. Le uniche cellule umane dotate di flagelli sono gli spermatozoi

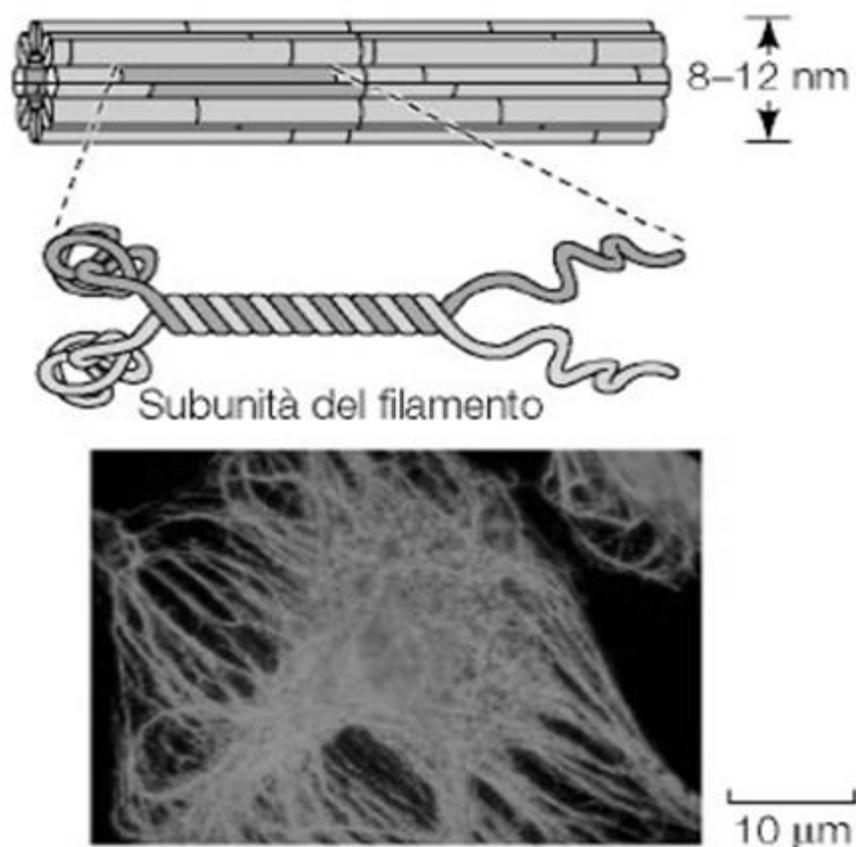
il **ciglio** contiene un citoscheletro a base di microtubuli



Filamenti intermrdi



FILAMENTI INTERMEDI



I **filamenti intermedi** sono costituiti da proteine fibrose organizzate a formare spesse strutture intrecciate che stabilizzano l'architettura cellulare e contribuiscono a mantenerne la forma. Alcuni filamenti intermedi entrano in gioco nell'adesione delle cellule tra loro, altri costituiscono la lamina nucleare.

I filamenti intermedi sono una componente abbondante del citoscheletro delle cellule animali. La loro presenza nelle cellule vegetali è dubbia.

Si trovano solo negli organismi pluricellulari.

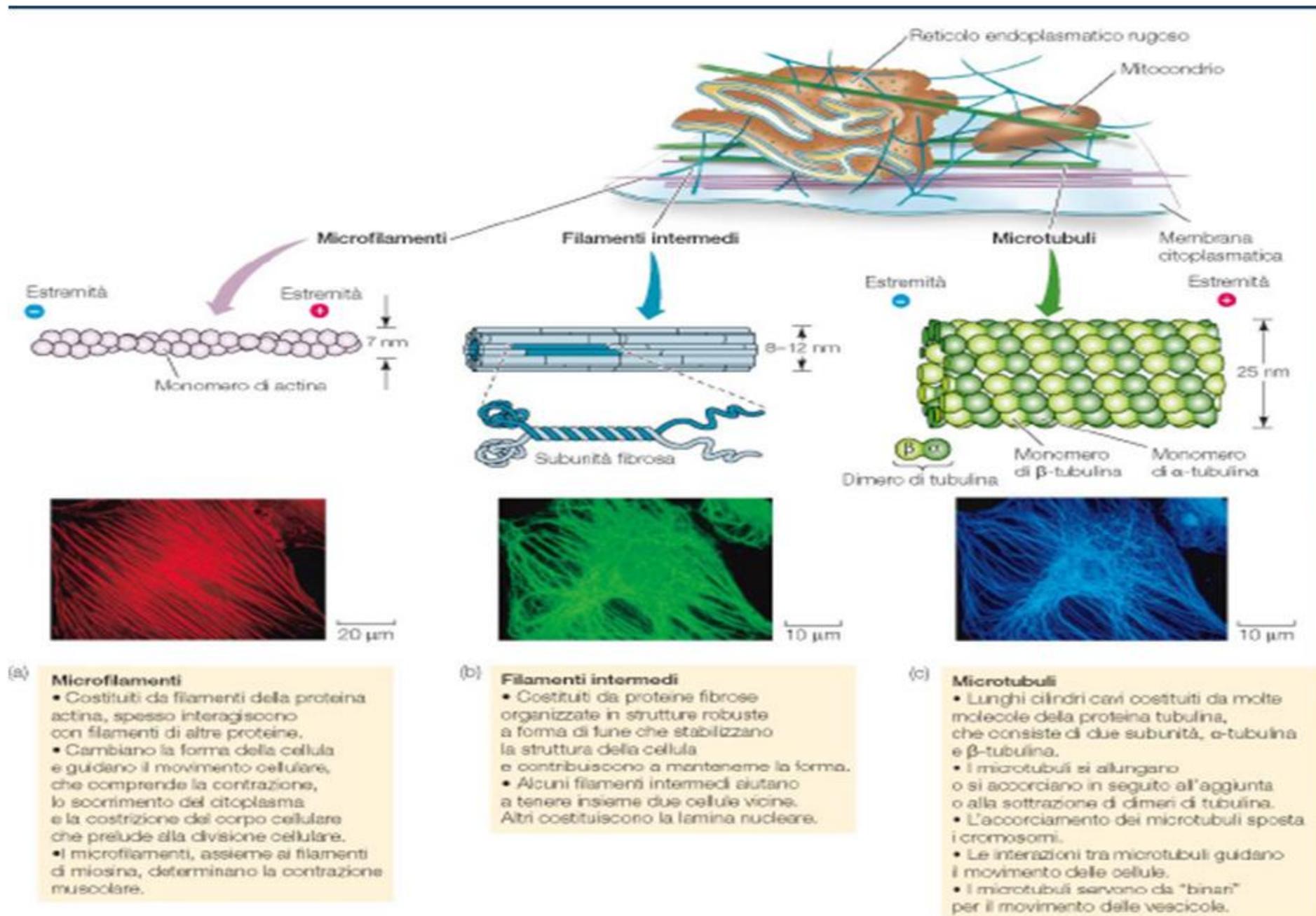
La loro composizione varia a seconda del tipo cellulare.

Hanno le seguenti funzioni:

1. Forniscono resistenza
2. Stabilizzano la posizione degli organuli
3. Trasportano materiale nel citoplasma

Si distinguono dai microfilamenti sottili e dai microtubuli:

- per il loro spessore che è di 8-12 nm e pertanto intermedio tra quello dei microfilamenti di actina (6 nm) e dei microtubuli (25 nm);



- per costituire una popolazione eterogenea di filamenti, ciascuna specifica per un tipo cellulare

principali categorie di filamenti intermedi

Filamenti intermedi			
citoplasmatici			nucleari
cheratine	Vimentina e vimentino-simili	neurofilamenti	Lamine nucleari (lamina A, B e C)
Negli epitelii	Nel tessuto connettivo, muscolare e gliale	Nelle cellule nervose	In tutte le cellule eucariotiche

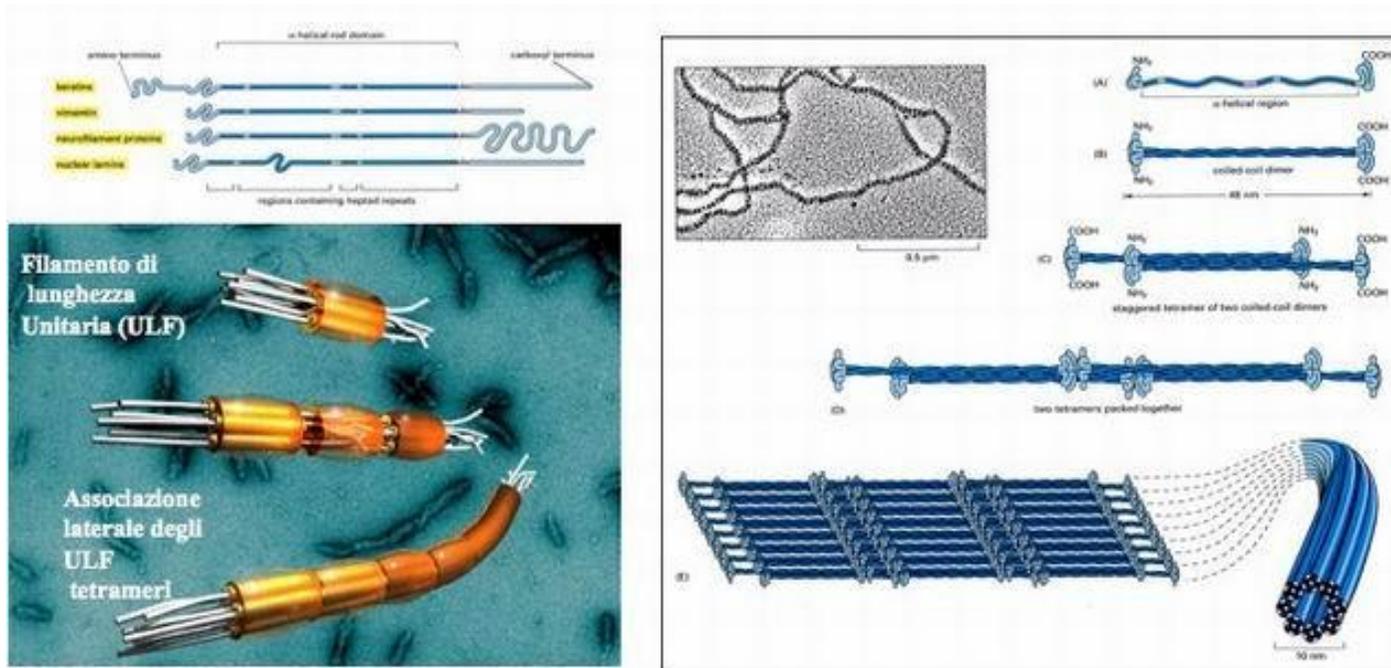
Filamenti intermedi: assemblaggio

Le unità monomeriche dei filamenti intermedi presentano domini comuni.

L'assemblaggio dei filamenti intermedi avviene tramite formazione di dimeri, i quali si associano lateralmente a formare i tetrameri. Da questi si formano i lunghi cordoni solidi, altamente resistenti alla trazione, secondo modalità non

completamente accertate. Nell'immagine sono riportate due ipotetici schemi dell'assemblaggio dei filamenti intermedi.

In figura: Struttura delle unità monomeriche dei filamenti intermedi e due ipotetici schemi del loro assemblaggio. Il modello a sinistra prevede l'associazione laterale dei tetrameri a costituire i filamenti di lunghezza unitaria (ULFs) che si assemblano a tandem a formare i lunghi cordoni solidi. A destra i tetrameri si associano lateralmente e a tandem a costituire piani che poi si ripiegano in strutture cave.



Filamenti intermedi: le lamine nucleari

Le lamine nucleari presentano caratteristiche peculiari rispetto agli altri filamenti intermedi:

- non formano cordoni solidi, ma si assemblano a formare una solida rete, che riveste la membrana interna dei nuclei;
- sono presenti in tutte le cellule eucariotiche

Diversamente dai filamenti sottili di actina e dai microtubuli, nei filamenti intermedi l'incorporazione delle subunità può avvenire in qualsiasi regione.

Si ritiene che l'incorporazione delle nuove subunità sia necessaria per il regolare mantenimento della rete di filamenti intermedi

Proteine associate con i filamenti intermedi

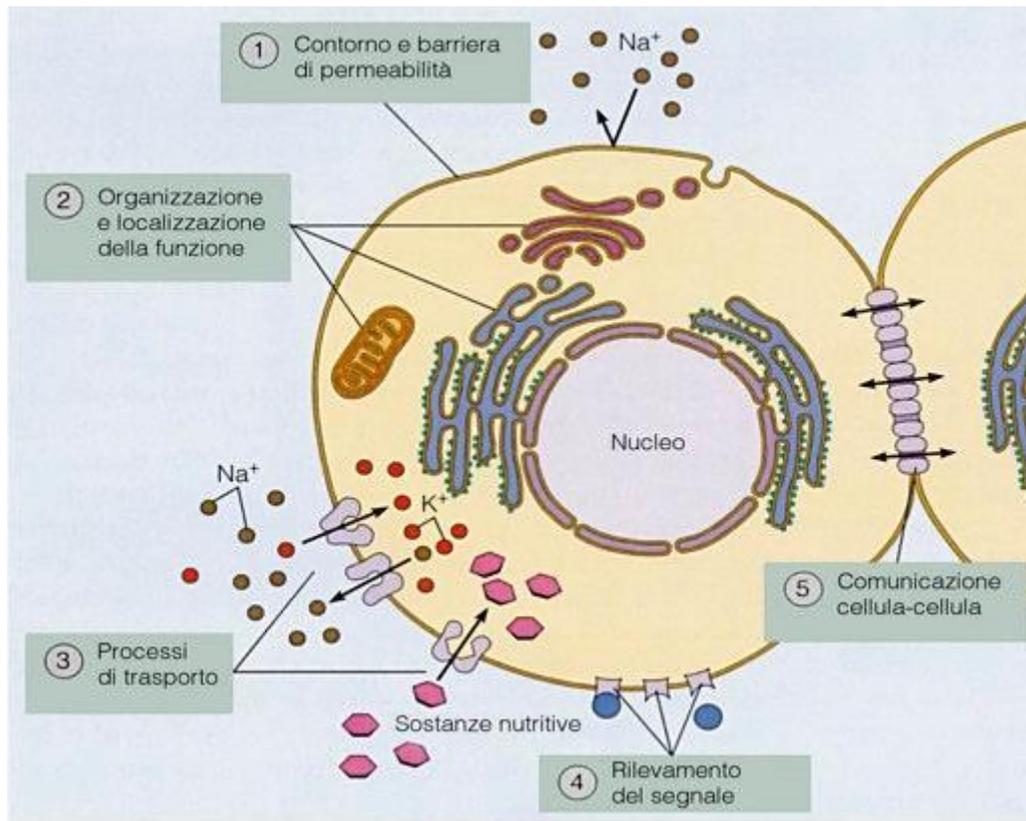
Tali proteine hanno la funzione:

- Di supportare la rete di filamenti intermedi (IFs).
- Di connettere i filamenti intermedi ad altre strutture. Tra queste degne di nota sono:
 - la plectina: connette gli IFs ai microtubuli;
 - il recettore della Lamina B ancora la lamina fibrosa alla membrana nucleare;
 - l'Ankyrina: lega gli IFs ai microfilamenti;
 - la desmoplacchina: lega gli IFs ai desmosomi e emidesmosomi.

MEMBRANA PLASMATICA

La membrana è un sottile strato lipidico (4-5 nm), con proteine ad esso associate, che delimita ogni cellula (Membrana plasmatica) e circonda molti organelli endocellulari (Membrane interne).

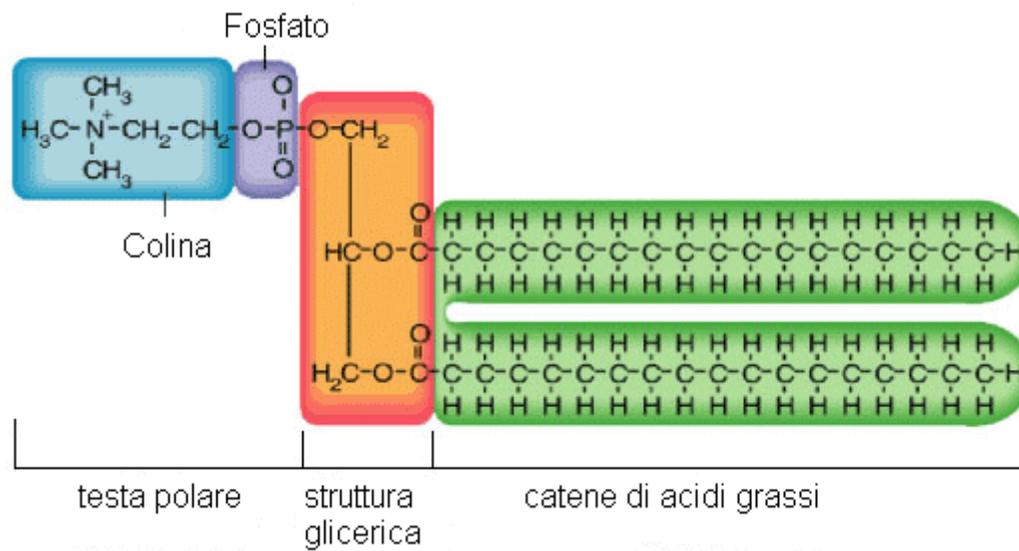
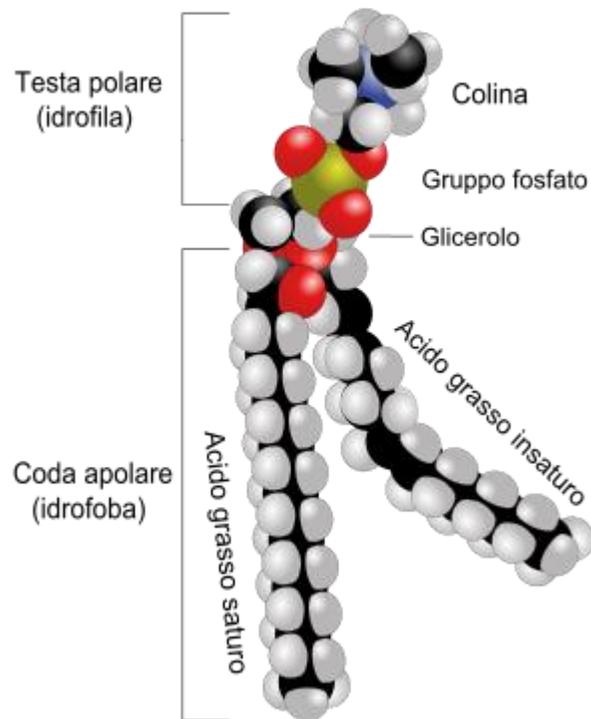
Le membrane racchiudono uno spazio interno, mediandone le relazioni con l'ambiente esterno.



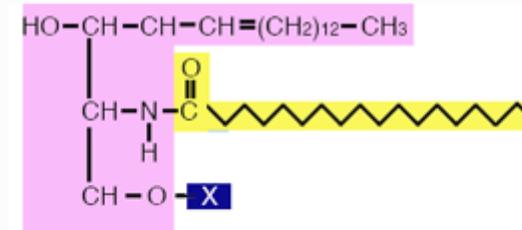
La membrana è costituita da lipidi, proteine e glucidi. In tutte le cellule tali elementi sono organizzati secondo il medesimo piano strutturale, tuttavia, la loro composizione varia sia tra le differenti cellule sia tra le membrane degli organelli cellulari

Fosfolipidi: è la classe più abbondante dei lipidi di membrana. Sono molecole anfipatiche con la parte apolare (costituita da due acidi grassi saturi o insaturi a 16 o 18 atomi di C), legati al glicerolo e la parte polare costituita dal gruppo fosfato, esterificato con la colina, l'etanolamina, la serina o l'inositolo) anch'essa legata al glicerolo.

Fosfolipide di membrana (fosfatidilcolina)

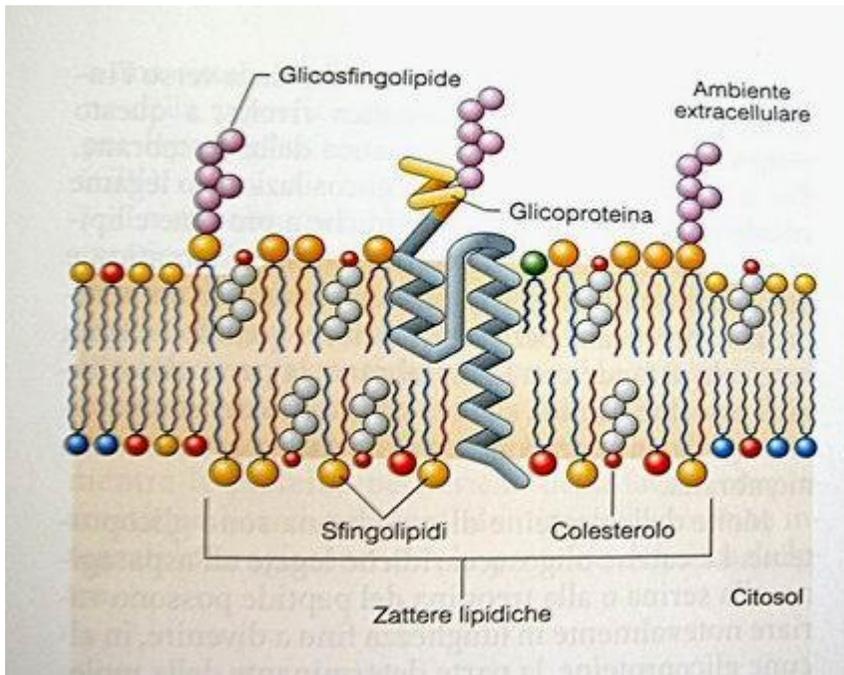


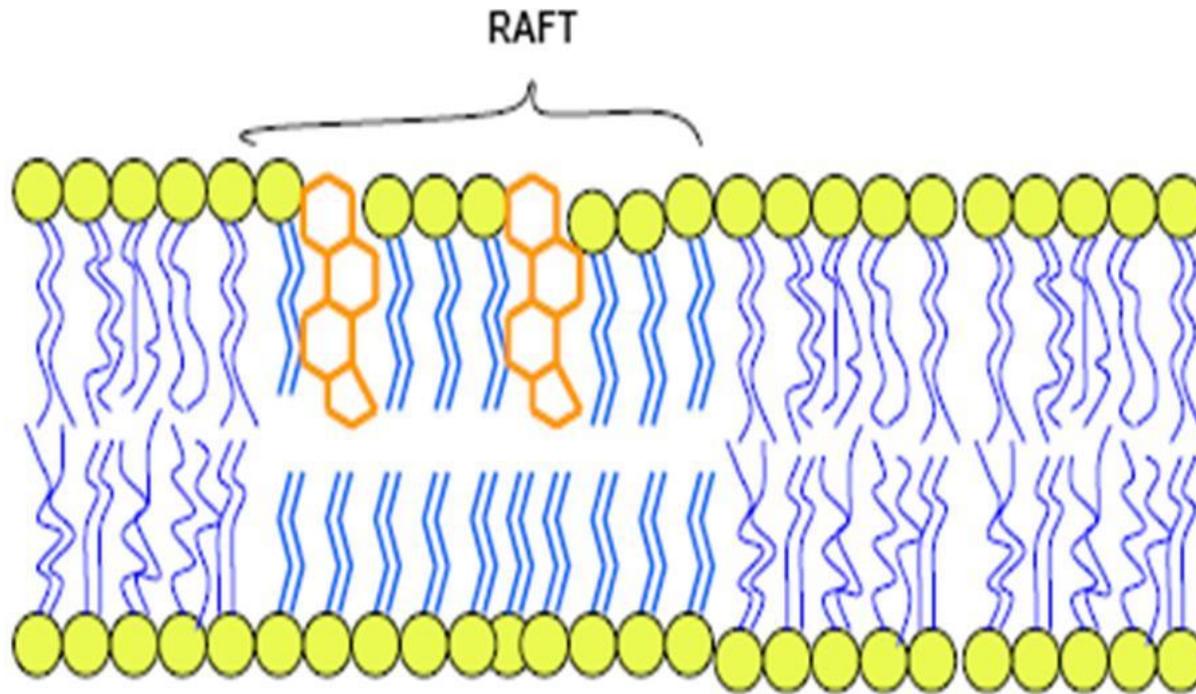
Sfingolipidi: è la seconda classe più abbondante dei lipidi di membrana. La parte apolare è costituita da un amino alcool (la sfingosina) a cui è legata un acido grasso; la parte polare, nella sfingomielina, è costituita dal gruppo fosfato esterificato con la colina.



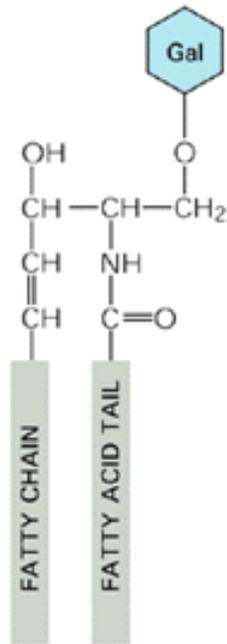
Sfingolipide. le porzioni idrofobiche che consentono l'inserimento in membrana sono la sfingosina (in viola), la lunga catena acilica dell'acido grasso (in giallo). La X costituisce il gruppo variabile che conferisce polarità alla molecola determinandone il comportamento.

Gli sfingolipidi si dispongono nella membrana formando delle zattere chiamate raft. Le zattere servono per spostare o solubilizzare certe molecole. il colesterolo ad es. trova una ottima collocazione all' interno dei raft. Molte proteine a base lipidica possono collocarsi allo interno dei raft. I raft possono essere spostati per avvicinare proteine ostruttore che servono per compiere uno stesso processo.

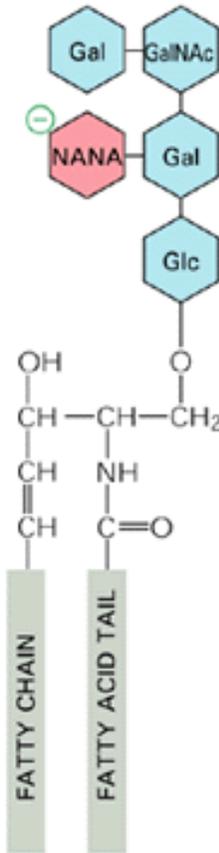




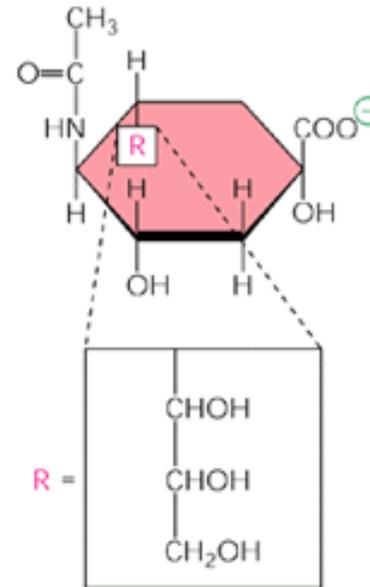
Glicolipidi: è una classe di lipidi di membrana. Alla sfingosina, che è il gruppo apolare (in viola), è legato, il gruppo polare (in giallo), il quale è uno zucchero o una piccola catena di zuccheri (glicolipidi semplici) oppure una lunga catena ramificata di zuccheri (glicolipidi complessi).



(A) galactocerebroside



(B) G_{M1} ganglioside

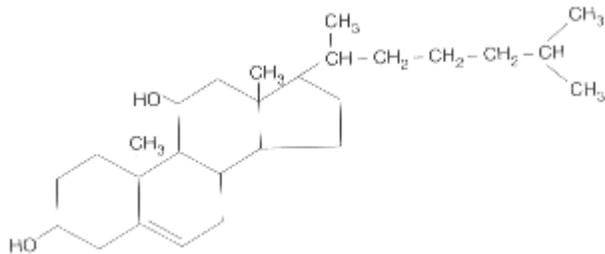


(C) sialic acid (NANA)

Colesterolo: è lo sterolo più abbondante nelle membrane delle cellule animali.

E' costituito da un nucleo ciclopentanoperidrofenantrene a cui è legato un lungo gruppo carbonioso e un gruppo ossidrilico che si dipone tra le teste polari dei fosfolipidi

La parte apolare è costituita da quattro anelli idrocarburici, mentre la parte polare è costituita dal solo gruppo idrossilico (-OH).



Che nella membrana si dipone tra le teste polari dei fosfolipidi

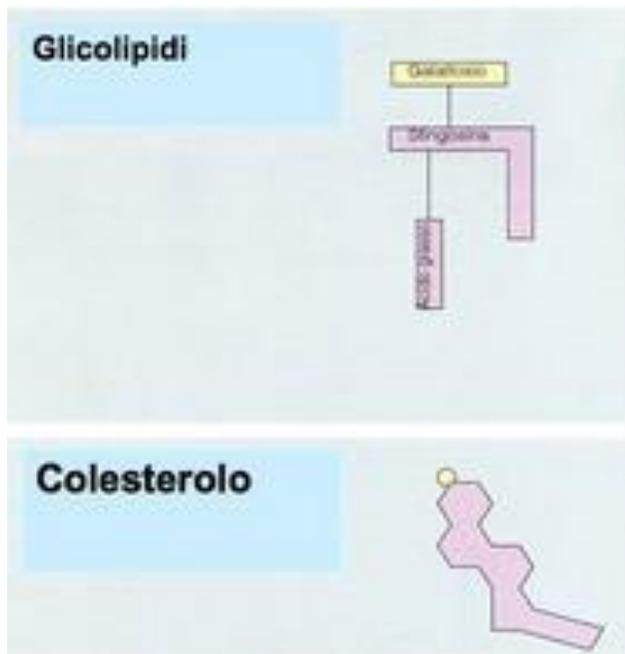
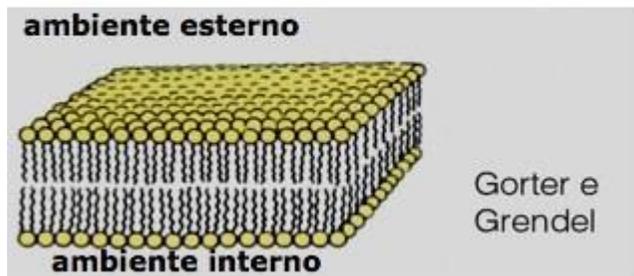
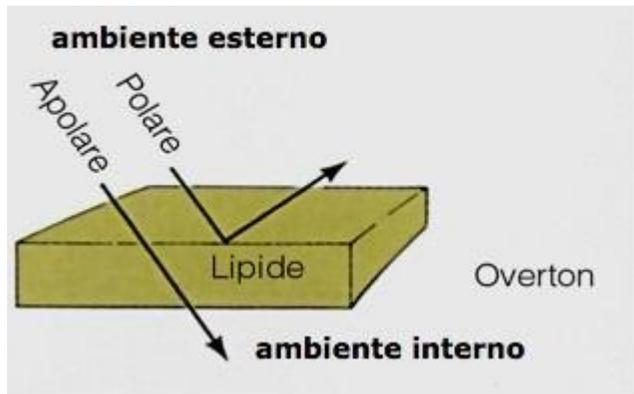


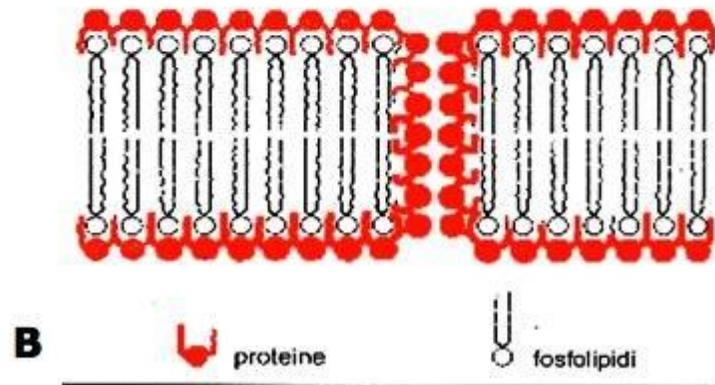
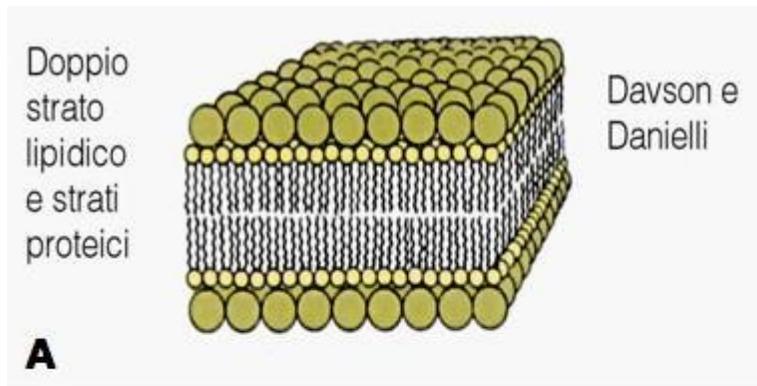
Figura 1

La natura lipidica delle membrane cellulari era nota già dalla fine del 1800 grazie agli esperimenti di **Overton** il quale dimostrò che le molecole apolari attraversano la membrana cellulare, la quale è impermeabile alle molecole polare. Overton propose che i lipidi nelle membrane erano disposti a formare un monostrato. **Gorter e Grendel** (1925) dimostrarono che nelle membrane i lipidi sono organizzati a formare un doppio strato lipidico continuo con le lunghe code apolari giustapposte fra loro e le teste polari rivolte verso l'ambiente acquoso esterno ed interno della cellula. Le membrane cellulari presentano quindi due monostrati o foglietti, uno esterno o esoplasmatico e l'altro interno citoplasmatico.

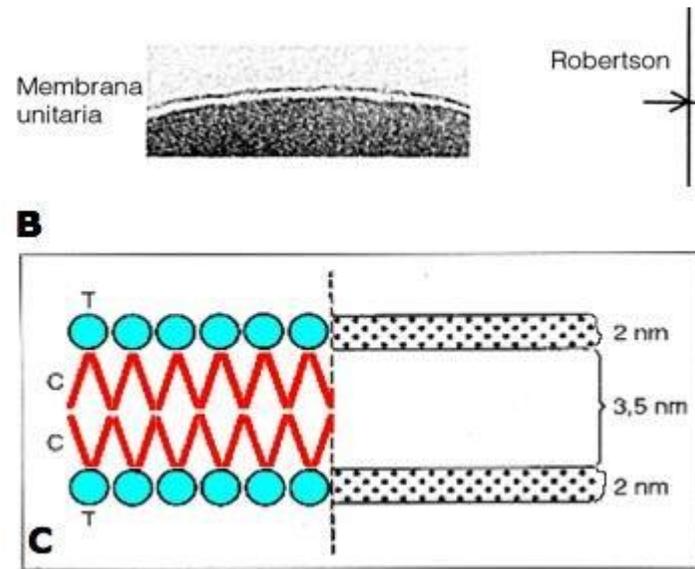


Davson e Danielli nel 1937 proposero che al doppio strato fosfolipidico fossero associati due strati proteici (proteine esterne o estrinseche) che aderivano elettrostaticamente alle teste polari dei fosfolipidi (A).

Gli stessi autori per spiegare il passaggio di acqua e sostanze varie attraverso il doppio strato lipidico proposero l'esistenza di pori, originati per introflessione dello strato proteico (B).



Le prime immagini delle membrane cellulari al microscopio elettronico di **Robertson** (1960) sembravano confermare il modello proposto da Davson e Danielli. In tali immagini la membrana appare come una struttura trilaminare con due strati esterni elettrondensi e un strato interno elettronchiaro (A e B). Robertson ne definì le dimensioni dei vari strati della membrana (C) e propose la teoria della membrana unitaria: le membrane interne dei vari organelli, avendo la stessa struttura di quella Ma la diversità nella composizione dei lipidi della membrana plasmatica e dei vari organelli invalidò la teoria della membrana unitaria).



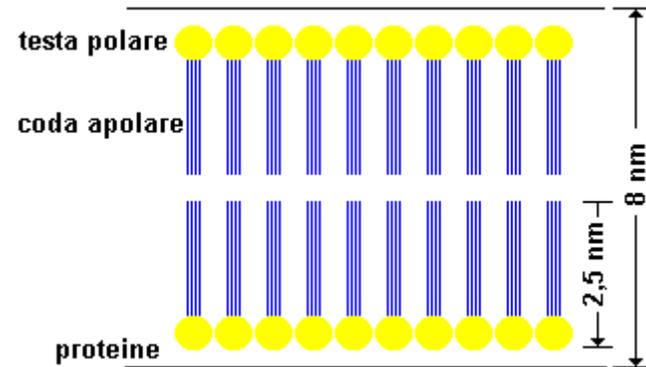
Gli esperimenti di freeze- etching ,effettuate negli anni 1970 evidenziarono che nel doppio strato fosfolipidico erano presenti proteine (intrinseche). Tali evidenze invalidarono definitivamente il modello strutturale della membrana plasmatica di Davson e Danielli.

Immagine da Becker et al. Il mondo della cellula. 2002. Edises editore



Gli esperimenti di freeze- etching effettuate negli anni 1970 evidenziarono che nel doppio strato fosfolipidico erano presenti proteine (intrinseche) alcune delle quali lo attraversavano a tutto spessore . Tali evidenze invalidarono definitivamente il modello strutturale della membrana plasmatica di Davson e Danielli.

Il modello a mosaico fluidodi Singer e Nicolson. Tale modello formulato nel 1972 è tutt'ora a grosse linea ancora valido. Secondo questo modello membrana è un mosaico costituito da un doppio strato fosfolipidico cui si trovavano associate due tipi di proteine:



• **Alcune proteine** sono disposte esternamente al doppio strato fosfolipidico e sono legate elettrostaticamente alle teste dei fosfolipidi. Tali proteine non formano uno strato continuo per cui i fosfolipidi in alcuni punti risultano scoperti. Tali proteine sono denominate **ESTRINSECHE**.

• **Altre proteine** sono invece inserite all'interno del doppio strato fosfolipidico e sono legate covalentemente alle code dei fosfolipidi. Queste proteine possono sporgere da un lato o dall'altro o da entrambi i lati (proteine trans-membrana) del doppio strato lipidico. Tali proteine sono denominate **INTRISECHE**.

Dobbiamo distinguere tra queste proteine monotopiche che attraversano la membrana e sorgono solo da un lato, monopasso che sono proteine trans membrana che la attraversano essa per tutto lo spessore e sporgono da entrambi i lati e proteine multipasso che sono proteine transmembrane che attraversano la membrana per tutto il suo spessore sporgono da entrambi i lati e che una volta uscite si ripiegano e rientrano all'interno di essa.

Dobbiamo infine menzionare le **lipoproteine**. si intercalano tra tra le code idrofobe solo con una piccola parte, un piccolissimo dominio entra all' interno della membrana.

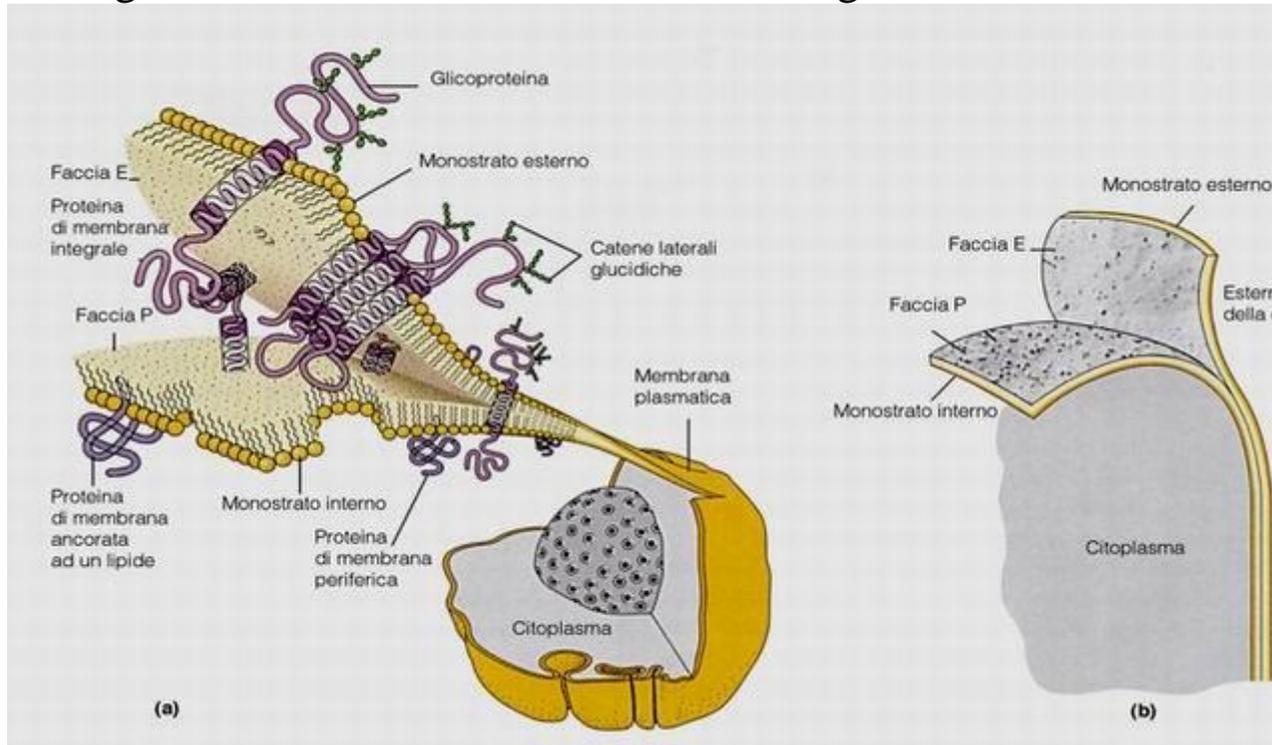
La componente glucidica nelle membrane è presente esclusivamente nel versante esterno. Gli zuccheri possono essere legati alle proteine (glicoproteine) o ai lipidi (glicolipidi).

La componente **glucidica** formata da glicoproteine e glicolipidi che sono inseriti tramite la parte idrofoba nel doppio strato fosolipidico mentre la parte zuccherica fortemente idrofila si dispone all' esterno.

In alcuni tipi cellulari la componente glucidica delle proteine e dei lipidi è molto abbondante e forma uno spesso strato esterno, una fitta intelaiatura definita "**Glicocalice**" dai ricercatori che per la prima volta lo descrissero.

Ogni membrana ha un suo caratteristico **set di lipidi e di proteine**. e la percentuale della componente proteica varia da membrana a membrana potendo arrivare dal 30 al 50%

Immagine modificata da Purves et al. Biologia. 2002. Zanichelli editore



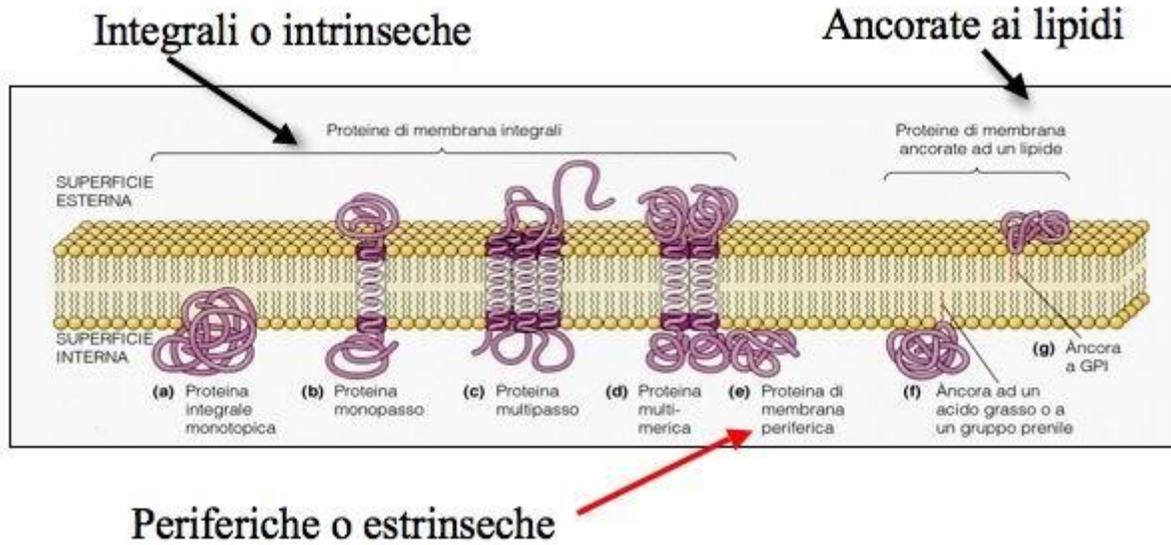
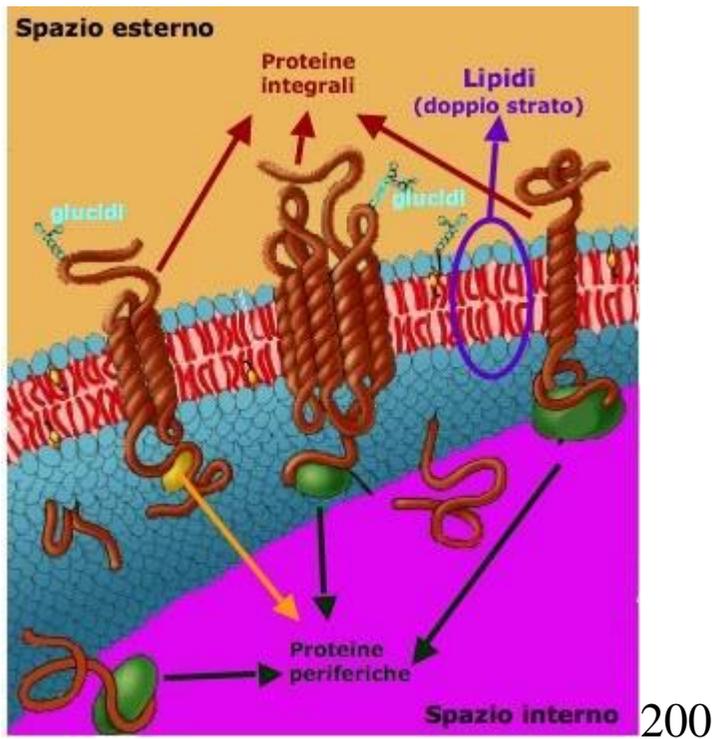
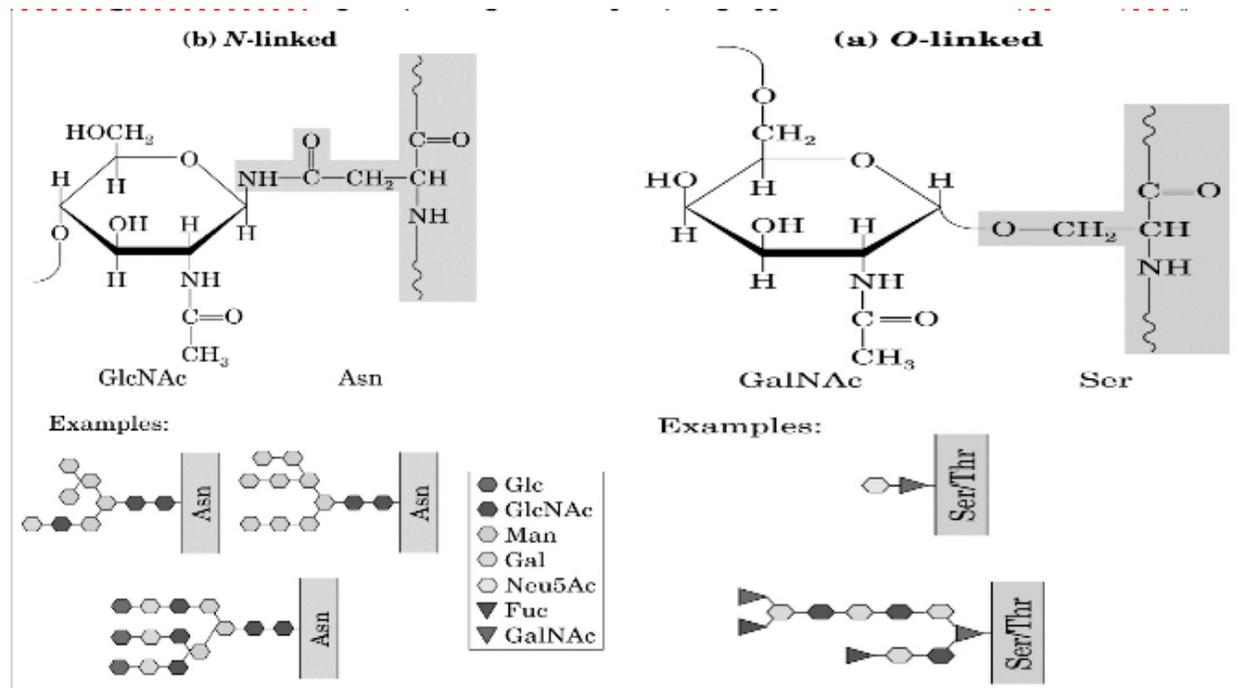
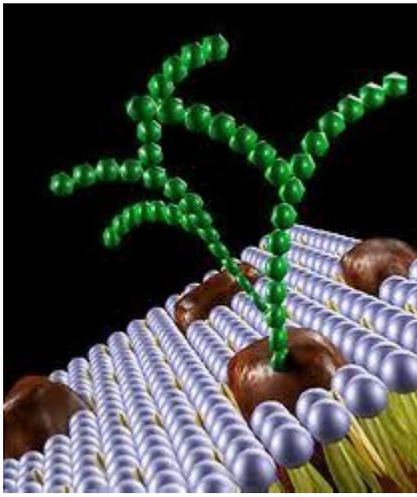
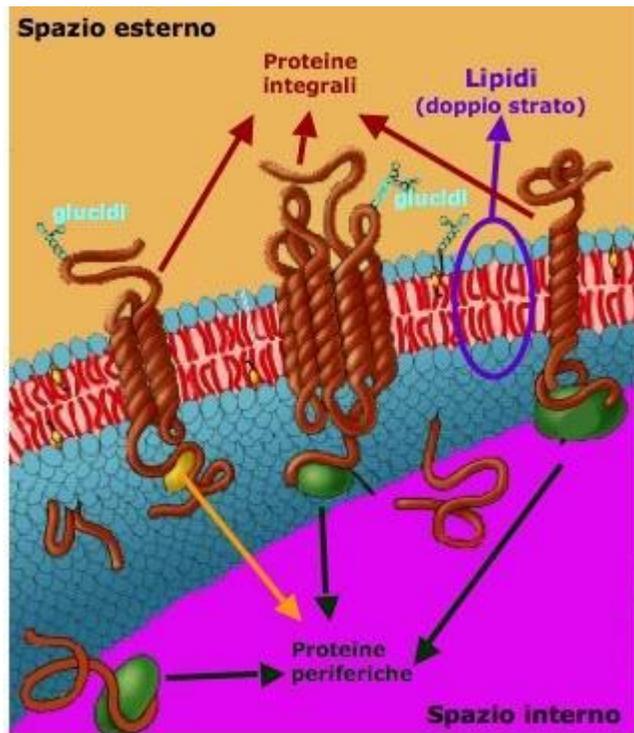


Immagine in cui sono schematizzate i diversi tipi proteine che possono essere associate alla membrana plasmatica. Sono rappresentati anche i differenti tipi di proteine integrali e di quelle ancorate ai lipidi mediante legame covalente







Nel modello a mosaico fluido di Singer e Nicolson la membrana plasmatica è **discontinua, fluida e asimmetrica.**

Discontinuità – Il doppio strato fosfolipidico, contrariamente ai precedenti modelli, non è continuo essendo presenti nel doppio strato le proteine integrali. Pertanto la membrana è un mosaico di parti, con le proteine incastonate in un letto di fosfolipidi.

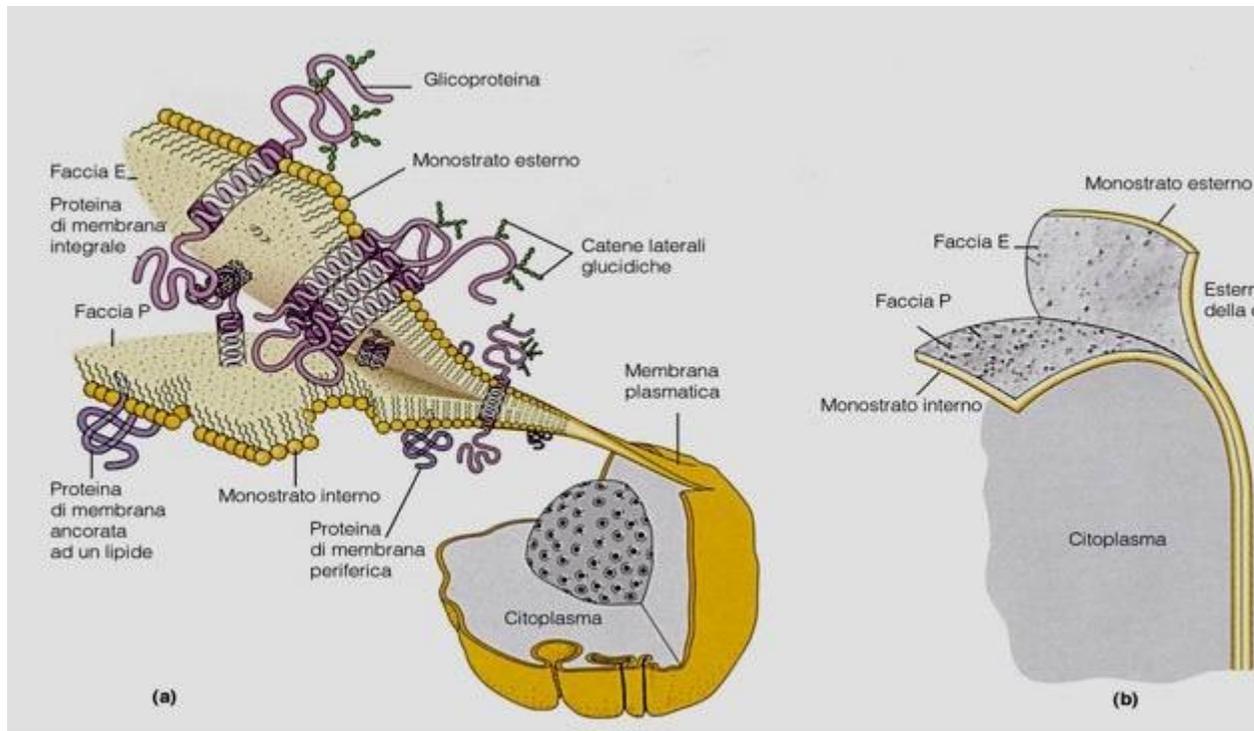
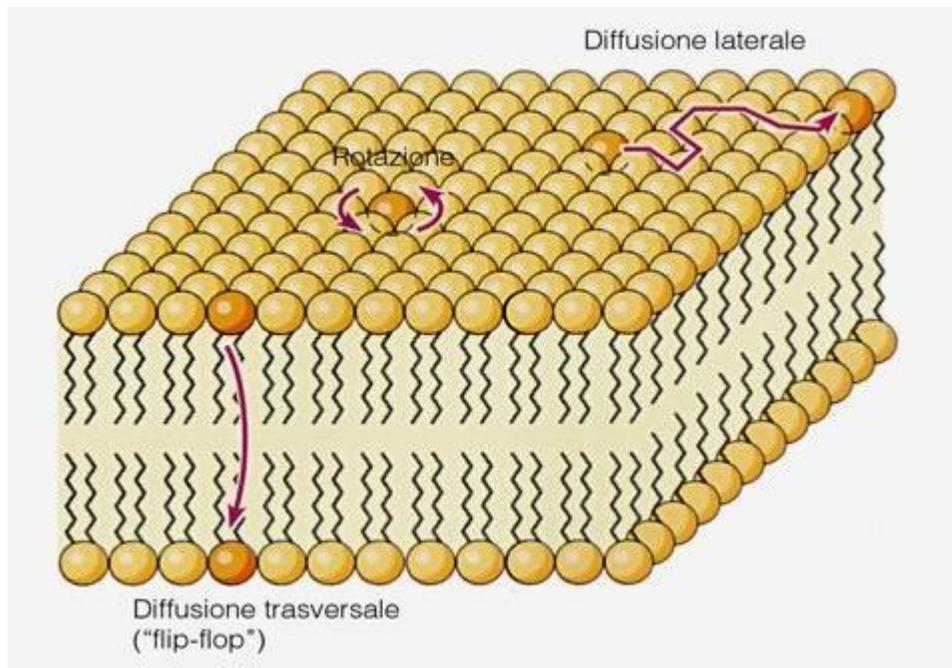


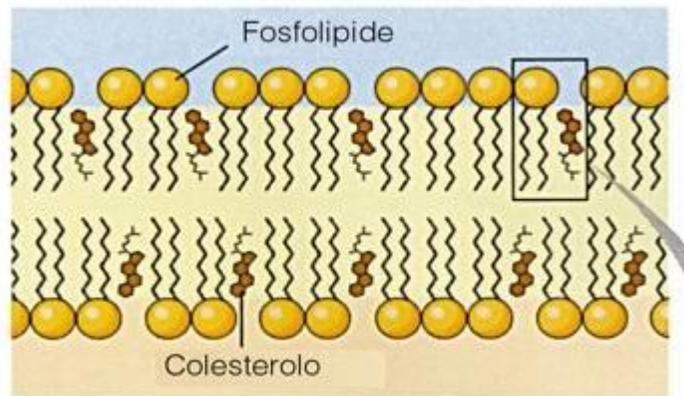
Immagine modificata da Purves et al. Biologia. 2002. Zanichelli editore

La membrana si comporta come un fluido con i lipidi liberi di ruotare su se stessi e diffondere lateralmente nel proprio monostrato.

La diffusione trasversale- il passaggio da un monostrato all'altro (denominato flip-flop) è termodinamicamente sfavorito (come si vedrà nella lezione dedicata al Reticolo endoplasmatico liscio tale movimento è mediato da specifiche proteine, le flippasi).

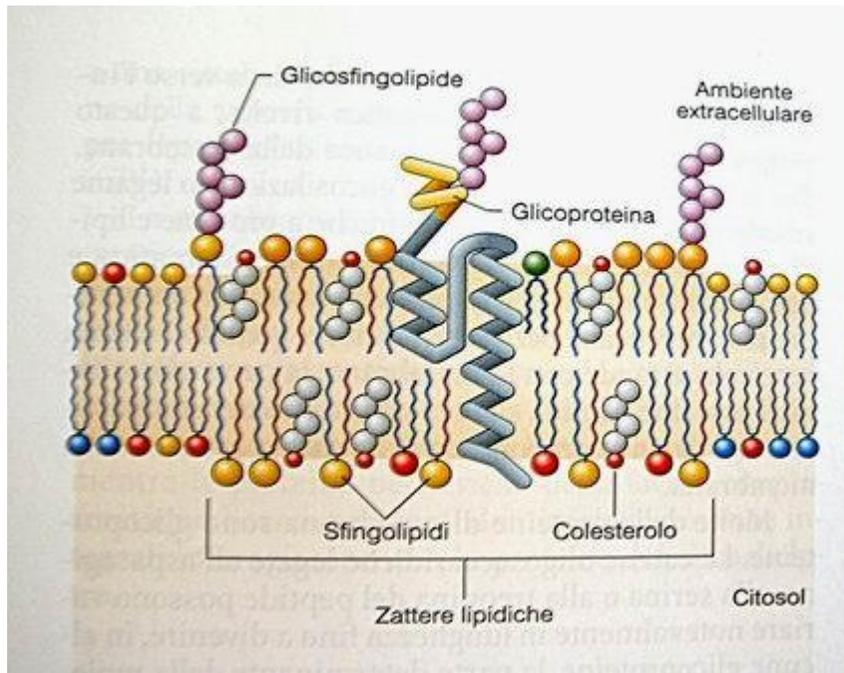


La fluidità della membrana dipende dal tipo di lipidi di cui è composta. Membrane i cui fosfolipidi hanno acidi grassi saturi sono più rigide rispetto a membrane con acidi grassi insaturi. Altro elemento che influenza la fluidità delle membrane è il colesterolo. Le molecole di colesterolo si inseriscono tra i fosfolipidi di ciascun monostrato restringendo la mobilità sia delle teste idrofiliche sia delle code idrofobiche. Il colesterolo in definitiva ha il ruolo di stabilizzare le membrane.



Immagini da Becker et. al. Il mondo della cellula. 2002. Edises editore; Alberts et. al. L'essenziale di Biologia cellulare e molecolare. 2002. Zanichelli editore

Nella membrana esistono determinate regioni ricche in sfingolipidi e colesterolo che formano dei domini ordinati, denominati “zattere lipidiche” per il fatto che “nuotano” in un “mare” di fosfolipidi. A tali particolari regioni della membrana sono, in genere, associate specifiche proteine coinvolte nella comunicazione cellulare.



Come dimostrato dall'elegante esperimento di Frye e Edidin (1970) di fusione tra una cellula di topo e di uomo, le proteine integrali di membrana sono in grado di diffondere lateralmente. Tuttavia, spesso il loro movimento è limitato se non del tutto impedito dagli elementi del citoscheletro a cui sono legate.

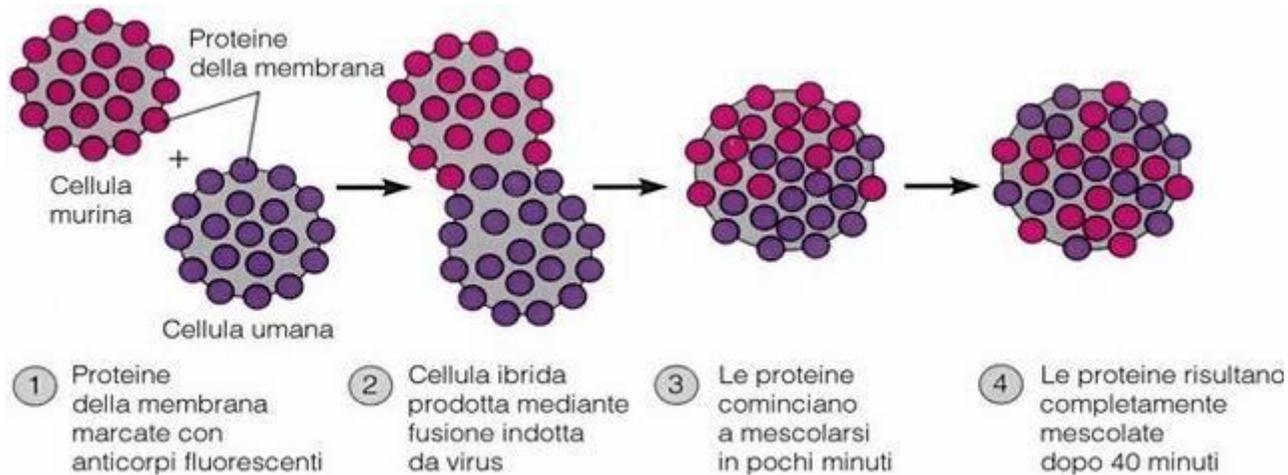


Immagine da Becker et. al. Il mondo della cellula

L'asimmetria della membrana riguarda la differente distribuzione dei lipidi, dei peptidi e, in particolare, dei glucidi nei due monostrati fosfolipidici. I glucidi, infatti, che nella membrana sono coniugati ai lipidi (glicolipidi) o alle proteine (glicoproteine) sono presenti esclusivamente nel versante extracellulare, dove costituiscono il Glicocalice.

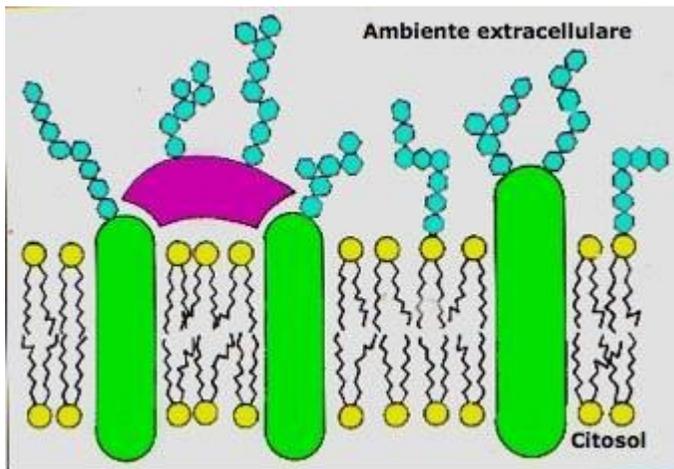
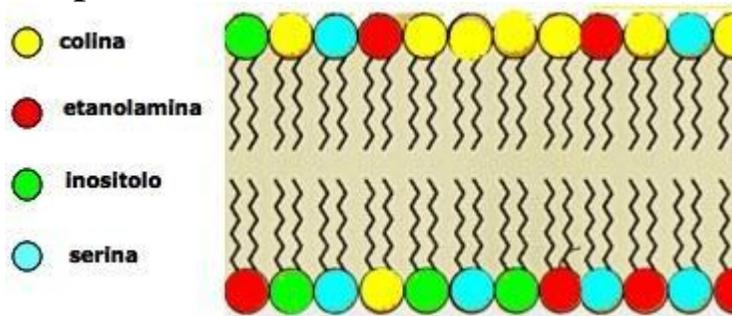


Immagine modificata da Rosati e Colombo. Citologia. 2000. Ediermes editore
 Nella membrana plasmatica la distribuzione dei lipidi è fortemente asimmetrica. Nella membrana dei globuli rossi, ad esempio, gli sfingolipidi e la fosfatidilcolina è maggiormente distribuita nel monostrato esoplasmatico, mentre la fosfatidilserina, -inositolo e -etanamina maggiormente distribuiti nel 1 monostrato citoplasmatico (B).



Le cellule, in quanto viventi, non sono mondi isolati: molte sostanze devono poter entrare in esse (come ad esempio le sostanze nutritive) e altre devono poter uscire (come ad esempio le sostanze di rifiuto).

Per questo i principali compiti della membrana plasmatica sono quelli di rendere possibile questo transito controllato e impedire l'ingresso di sostanze dannose per proteggere e mantenere inalterato l'ambiente cellulare interno, e allo stesso tempo permettere l'ingresso di sostanze necessarie.

Le cellule hanno inoltre bisogno di comunicare tra loro per lavorare in equipe, come accade a tutti gli organismi pluricellulari. La membrana plasmatica svolge allora anche un ruolo fondamentale nella comunicazione intercellulare, permettendo la trasmissione di quei segnali chimici che le cellule si scambiano tra loro per coordinare le loro varie attività.

FUNZIONI DELLA MEMBRANA PLASMATICA

LA MEMBRANA PLASMATICA HA QUATTRO FUNZIONI PRINCIPALI

FUNZIONE DI FILTRO

FUNZIONE DI COMUNICAZIONE

FUNZIONE DI INTERAZIONE

FUNZIONE DI RICONOSCIMENTO

FILTRO può essere **passivo** o **attivo**

Il filtro **passivo** può essere

semplice

o

facilitato tramite carrier e canali

IL FILTRO ATTIVO può essere PRIMARIO o SECONDARIO

Il filtro attivo primario avviene tramite pompe o trasportatori

**Il filtro attivo secondario avviene tramite Uniporto
Sinporto
Antiporto**

Concentrazione ionica intra- ed extra-cellulare

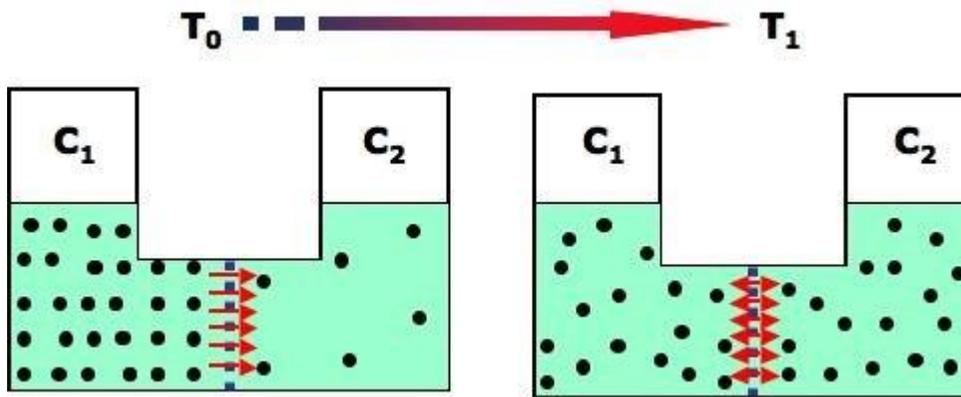
La membrana plasmatica è semipermeabile. Separa l'ambiente intracellulare (citoplasmatico) da quello extracellulare (negli organismi pluricellulari, è la matrice extracellulare), i due ambienti differiscono per composizione e/o per concentrazione dei componenti.

Nella tabella è riportata la differenza nella concentrazione dei principali ioni.

Cationi	Conc.intracell. (mEq/L)	Conc. extracell. (mEq/L)
Na ⁺	5-15	145
K ⁺	140	5
Mg ⁺⁺	30	1-2
Ca ⁺⁺	1-2	2.5-5
Anioni		
Cl ⁻	4	110

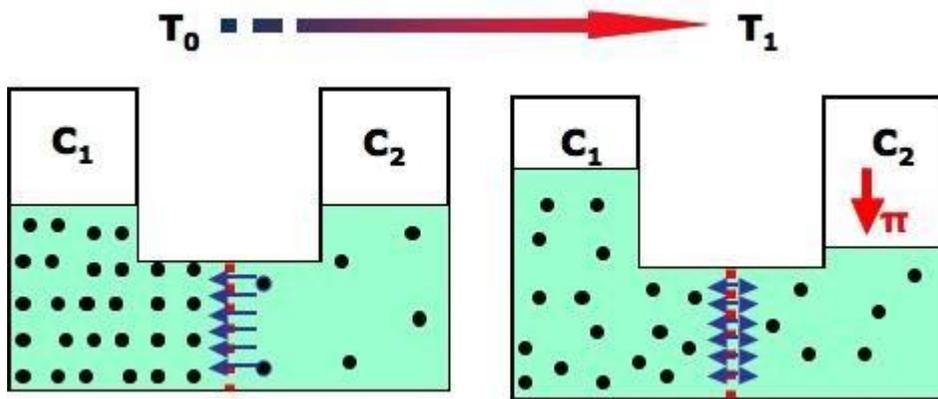
Diffusione soluti in membrane permeabili

In due soluzioni a differente concentrazione ionica ($C_1 > C_2$) separati da una membrana permeabile si osserva la diffusione dei soluti verso il compartimento a minore concentrazione. La diffusione avviene finché $C_1 = C_2$

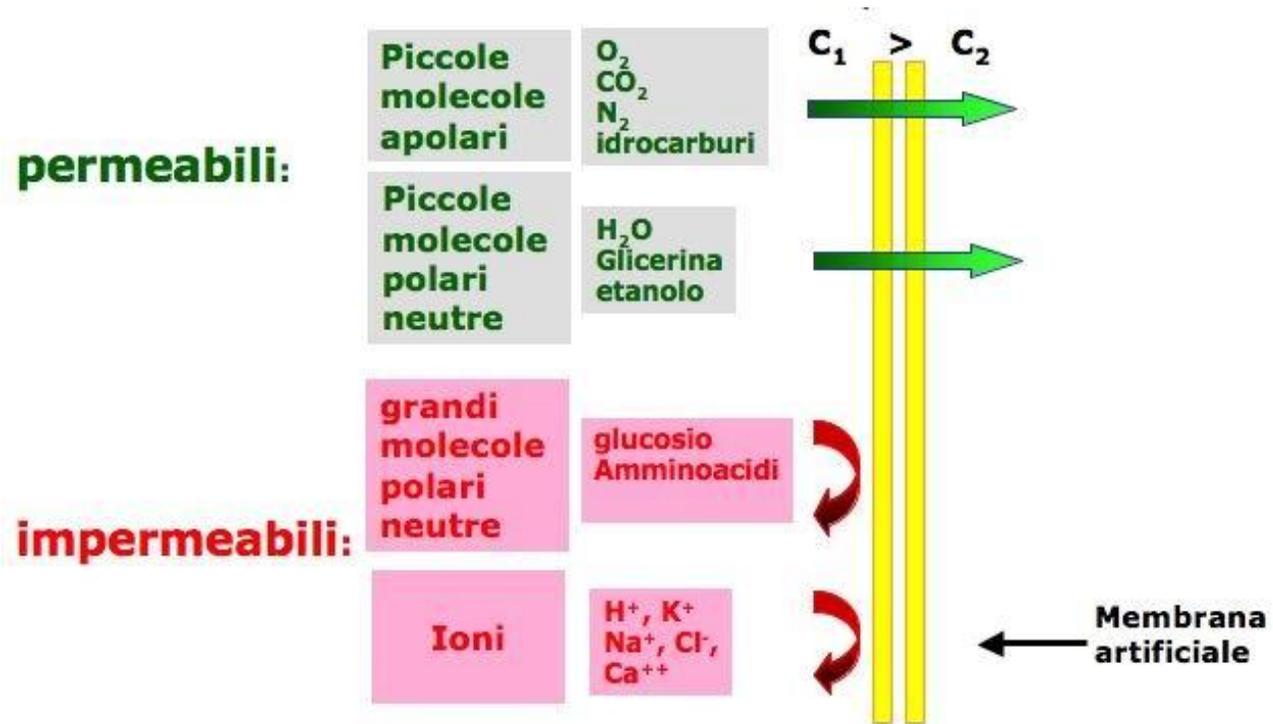


Diffusione soluti in membrane semipermeabili

In due soluzioni a differente concentrazione ionica ($C_1 > C_2$) separati da una membrana semipermeabile si osserva la diffusione del solvente (acqua) verso il compartimento a maggiore concentrazione di soluti. Tale fenomeno è denominato osmosi; la pressione all'origine del fenomeno, è la Pressione osmotica (π).

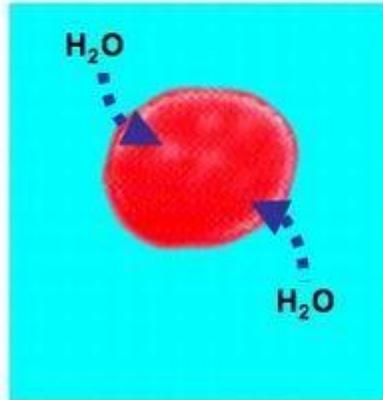


Permeabilità relativa di alcuni composti



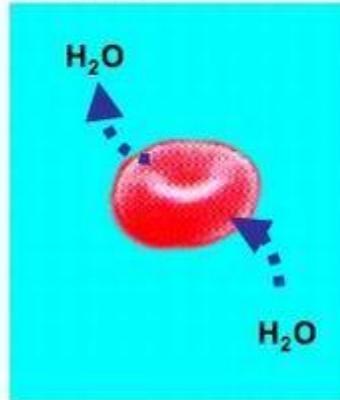
Riposta delle cellule alle variazioni di osmolarità

La cellula in una soluzione ipotonica (soluzione dei soluti minore di quella del citoplasma) si rigonfia a causa dell'ingresso di acqua per osmosi



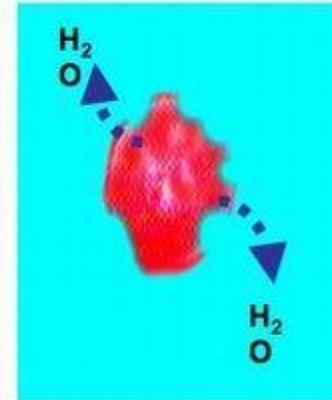
Soluzione ipotonica

La cellula in una soluzione isotonica (soluzione dei soluti uguale a quella del citoplasma) mantiene la sua forma, perché il flusso di acqua che entra è uguale a quello che esce



Soluzione isotonica

La cellula messa in una soluzione ipertonica (soluzione dei soluti maggiore di quella del citoplasma) si contrae per la perdita di acqua per osmosi

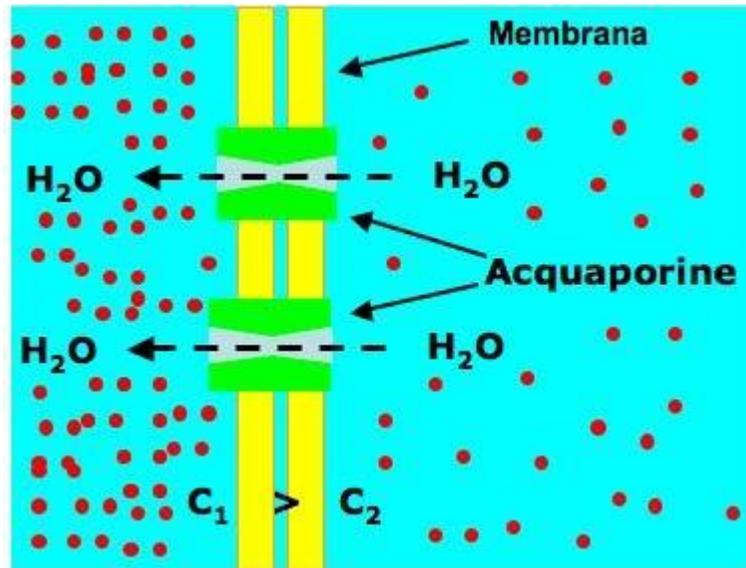


Soluzione ipertonica

Acquaporine e diffusione dell'acqua

Molte cellule, e particolarmente quelle del tubulo renale o delle radici delle piante, sono più permeabili all'acqua di quanto atteso dalla semplice diffusione attraverso il doppio strato fosfolipidico. Il maggiore flusso dell'acqua (diffusione facilitata) avviene grazie a piccole proteine integrali di membrana, denominate

acquaporine. Tali proteine formano nella membrana dei canali che permettono il selettivo passaggio passivo di milione molecole di acqua/secondo in direzione del flusso osmotico



Tipi di trasporto attraverso le membrane cellulari

Trasporto passivo: diffusione semplice, diffusione facilitata e osmosi (che è un particolare tipo di diffusione)

Si verifica sotto la spinta del gradiente di concentrazione e si annulla quando la concentrazione della sostanza è la stessa ai due lati della membrana . Non richiede energia. Tale tipo di trasporto è noto come diffusione, che è distinto in:

•**diffusione semplice**: le molecole diffondono per loro proprietà intrinseche attraverso il doppio strato fosfolipidico;

•**diffusione facilitata o trasporto facilitato**: è mediato da specifiche proteine di membrana:

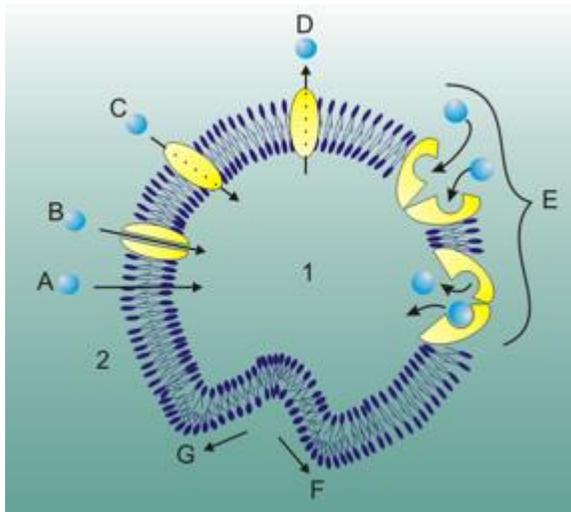
- proteine canali o canali ionici;
- proteine vettrici o trasportatori).

Ciascun canale o trasportatore è selettivo per una determinata molecola

– *LA DIFFUSIONE SEMPLICE*

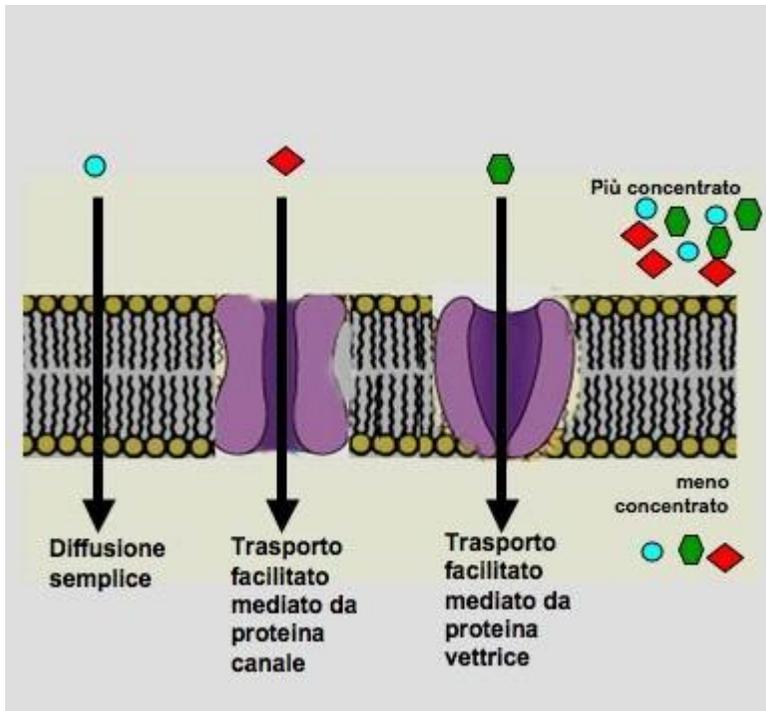
E' un fenomeno in cui le sostanze tendono a muoversi spontaneamente da una regione in cui la loro concentrazione è elevata verso una regione in cui la loro concentrazione è più bassa. La differenza di concentrazione fra le due zone è detta gradiente di concentrazione. La diffusione semplice si verifica solo se, tra gli ambienti situati ai due lati della membrana, vi è una differenza nella concentrazione delle sostanze, e solo se le sostanze possono effettivamente attraversare la membrana stessa. La diffusione delle sostanze procede fino a quando non si è **raggiunta una uguale concentrazione ai due lati della membrana.**

La velocità con cui una sostanza diffonde attraverso la membrana plasmatica dipende dalla temperatura, dalla pressione e da molti altri fattori, come per esempio la distanza che la sostanza deve percorrere, la sua concentrazione all'interno e all'esterno della membrana e le dimensioni delle sue molecole o dei suoi ioni e soprattutto dalla lipofilia.



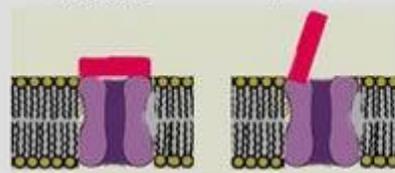
LADIFFUSIONE FACILITATA

La diffusione facilitata avviene quando, le molecole strutture presenti nella membrana (pori o proteine di trasporto), ne aumentano la velocità di passaggio. Per esempio, una molecola di glucosio, trasportata dal sangue, attraversa la membrana grazie ad una proteina adibita al trasporto specifico per il glucosio. Molto probabilmente, il cambiamento di forma è tale da permettere alla molecola di glucosio di attraversare la membrana. Anche altre molecole idrofile, come gli aminoacidi attraversano la membrana in questo modo. Questa forma di trasporto non richiede consumo, la concentrazione è favorevole al passaggio; la concentrazione del glucosio è infatti maggiore all'esterno della cellula che all'interno di essa, per cui il glucosio entra nella cellula sospinto dal suo gradiente di concentrazione. Pertanto, come la diffusione semplice, anche la diffusione facilitata ha come elemento motore il gradiente di concentrazione e non richiede consumo di energia da parte della cellula.

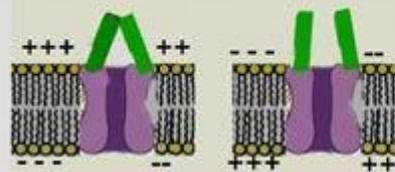


I canali ionici sono proteine integrali di membrana che circondano un poro acquoso. Quasi tutti i canali ionici esistono nella conformazione chiusa o aperta (N.B. i canali di fuga del K^+ sono sempre aperti). L'apertura e la chiusura dei canali è mediata da vari fattori:

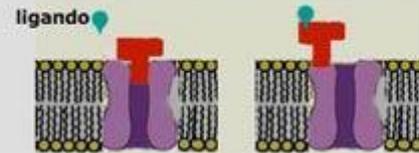
chiuso aperto



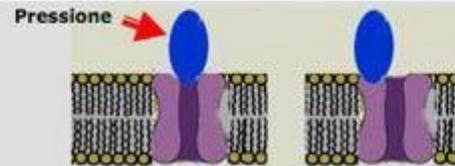
A) I canali ionici a controllo di voltaggio: l'apertura è mediata da una variazione nella carica tra i due versanti della membrana



B) I canali ionici a controllo di ligando: l'apertura è mediata dal legame con una specifica sostanza (ormone, fattore di crescita, neurotrasmettitore)

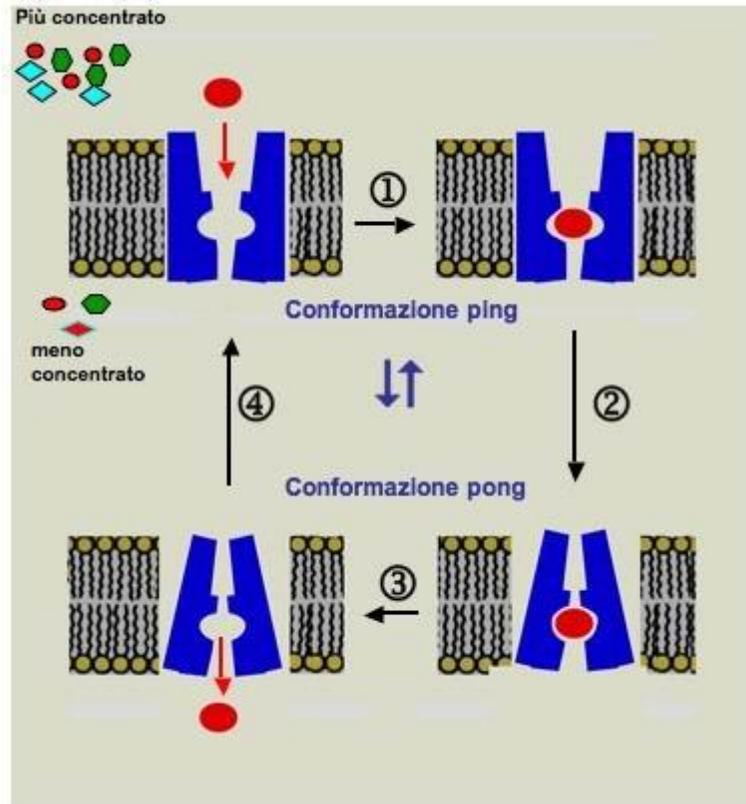


C) I canali ionici a controllo meccanico: l'apertura è mediata forze meccaniche (variazioni di pressione, di tensione)



Proteine vettrici o trasportatori

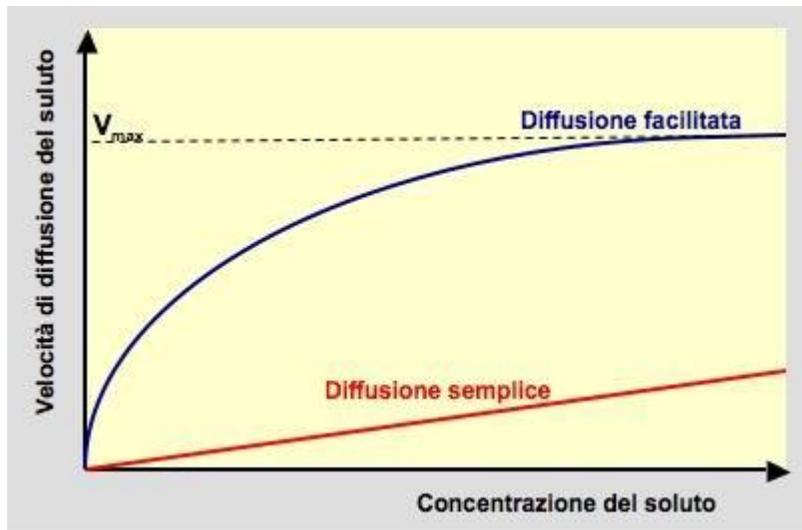
La diffusione (o trasporto facilitato) mediata da proteine vettrici comporta il cambiamento di conformazione del trasportatore che espone il sito di legame per il ligando alternativamente all'interno o all'esterno della membrana (in effetti il trasportatore per sue proprietà intrinseche oscilla da una conformazione all'altra, da alcuni autori chiamate conformazioni "ping" e "pong").



Cinetica della diffusione facilitata

La cinetica dei trasportatori è del tipo a saturazione. Una volta saturati i siti di ingresso delle varie molecole di trasportatore presenti nella membrana, la velocità di diffusione diventa costante (V_{max}).

A differenza dei canali ionici, dove possono passare milioni di molecole di soluto per secondo, i trasportatori consentono il passaggio da cento a mille molecole di soluto al secondo



L'OSMOSI

Il processo di diffusione attraverso la membrana plasmatica interessa anche le molecole d'acqua; la diffusione delle molecole d'acqua attraverso una membrana semipermeabile prende il nome di **osmosi**.

L'osmosi è il movimento spontaneo delle molecole d'acqua attraverso una membrana semipermeabile da una regione in cui la concentrazione del soluto è minore ad una regione in cui la concentrazione del soluto è maggiore.

IL TRASPORTO ATTIVO

Abbiamo visto che alcune semplici molecole attraversano la membrana plasmatica per diffusione semplice o per diffusione facilitata o l'acqua per osmosi ed hanno come elemento fondamentale il gradiente di concentrazione. Questi processi non richiedono alcuna spesa di energia e per questo motivo questi tipi di transito attraverso la membrana sono chiamati passivi. Se il trasporto passivo fosse l'unico sistema disponibile attraverso la membrana plasmatica, le cellule dipenderebbero totalmente dai gradienti di concentrazione. In tal caso, se per esempio un aminoacido avesse la stessa concentrazione da entrambe i lati della membrana plasmatica, le sue molecole attraverserebbero la membrana, ma ne fuoriuscirebbero in ugual misura.

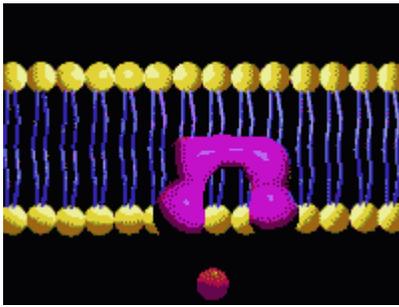
In realtà, alle cellule occorre che certi soluti siano presenti in maggior concentrazione al loro interno che al loro esterno (o viceversa), mentre per sua natura il trasporto passivo tende a rendere uguale su entrambe i lati della membrana la concentrazione di qualsiasi soluto.

Per esempio le cellule del fegato devono trattenere una grande quantità di glucosio, poiché il fegato è il principale organo in cui questa sostanza viene immagazzinata. Il trasporto passivo tenderebbe invece a far diffondere le molecole di glucosio, così

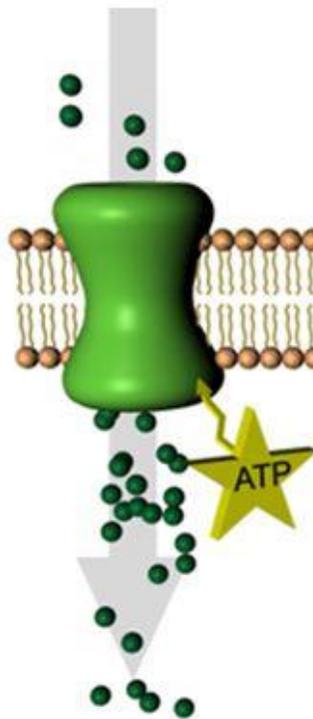
abbondanti nelle cellule del fegato, al di fuori di queste e ariammetterle nel flusso sanguigno.

La soluzione adottata dalla cellula per muovere i soluti in senso contrario al loro gradiente di concentrazione si chiama trasporto attivo il quale, per funzionare, richiede sempre, da parte della cellula, proteine trasportatrici e una spesa di energia. Per far ciò la cellula si avvale di pompe chimiche, per far funzionare le quali la cellula spende energia. La fonte di energia necessaria per far funzionare queste pompe chimiche è costituita in genere dall'ATP. Uno dei più importanti e meglio studiati meccanismi di trasporto attivo è quello che va sotto il nome di pompa sodio-potassio.

La cellula usa la pompa sodio-potassio per mantenere un'alta concentrazione di ioni Na^+ al suo esterno.



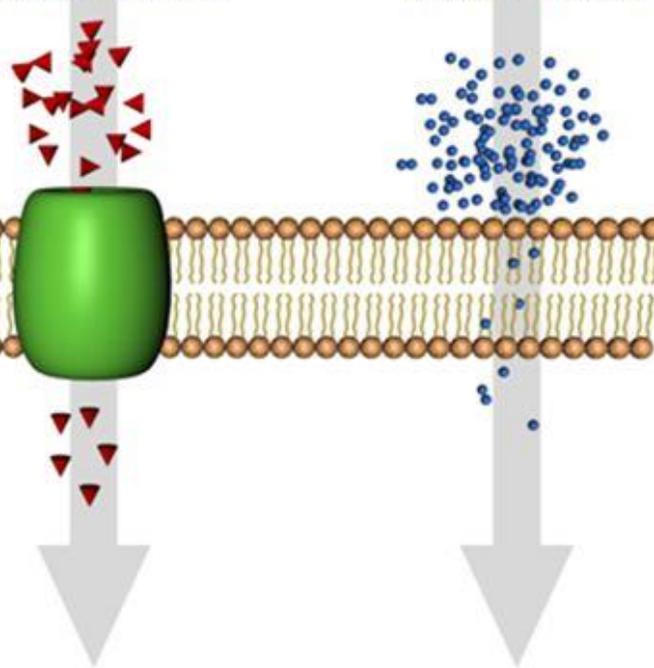
Trasporto attivo



Trasporto passivo

Diffusione facilitata

Diffusione passiva



Trasporto attivo

Trasporto attivo è basato sul principio del trasporto contro gradiente. Esistono proteine chiamate pompe che riescono a trasportare molecole contro gradiente di concentrazione spendendo energia accumulata sotto forma di ATP.

DIFFERENZE tra trasporto attivo primario e trasporto attivo secondario

Nel **trasporto attivo primario** una molecola viene fatta passare allo interno della cellula attraverso una proteina spendendo energia, nel trasporto attivo secondario una molecola viene fatta passare spendendo energia, ma l'energia viene spesa per creare un gradiente e poi trasportandola all'interno con lo stesso meccanismo della diffusione facilitata.

Il trasporto attivo primario avviene attraverso l'utilizzo di molecole aventi funzioni di pompe.

Pompe di tipo P REGOLATE dalla calmodulina e che legano una molecola di ATP che rilascia una molecola di P e che trasportano all'interno molecole molto grandi. (na k). SI trovano sulla membrana citoplasmatica.

Pompe di tipo V che legano la molecola di ATP per trasportare ioni piccolissimi quali gli ioni idrogeno contro gradiente acidificando il citoplasma. Si trovano sui lisosomi.

Pompe di tipo P che sfruttando il ritorno esoergonico del H dai mitocondri nel citoplasma creano energia sintetizzando ATP. Sono di grandi dimensioni.

Il trasporto attivo primario può avvenire attraverso **l'uniporto**.

Nell'uniporto una molecola viene trasportata contro gradiente dentro o fuori la cellula semplicemente spendendo energia sulla pompa stessa che la trasporta.

L' **antiporto** spende energia su una pompa ma nello stesso tempo sposta alcune molecole all' interno e altre fuori dalla cellula.

Le molecole con funzioni di antiporto hanno un sito attivo per le molecole che devono essere trasportate all' interno e un sito attivo per le molecole che devono essere trasportate all' esterno. Hanno un sito per ATP che le consente di cambiare conformazione ed esporre all' esterno la molecola che deve uscire fuori dalla cellula e nel contempo caricare interno una molecola che deve entrare per poi ritornare alla conformazione originale.

Nel **trasporto attivo secondario** la molecola viene trasportata dentro o fuori della cellula con consumo di energia. Ma l'energia viene consumata per creare un gradiente.

L **Uniporto** nel trasporto attivo secondario è basato sulla formazione di gradiente con spesa di energia che permetterà alla molecola di grandi dimensioni di entrare attraverso un carrier come nella diffusione facilitata

Nel **simporto** una molecola che deve entrare per es. glucosio non può entrare a causa del gradiente. Vengono portate fuori numerose molecole che rientrano secondo gradiente favorendo anche l' ingresso del glucosio viene accoppiato .

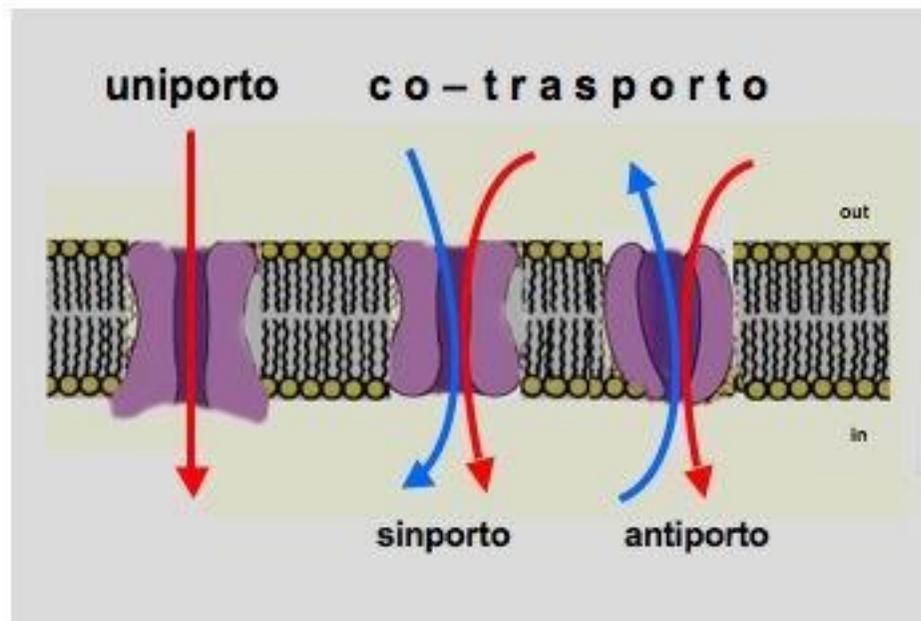
Il passaggio secondo gradiente viene accoppiato al trasporto contro gradiente grazie a delle proteine che presentano due siti attivi: uno per la molecola che entra contro gradiente ed uno per la molecola che entra contro gradiente.

Viene sfruttato il gradiente di concentrazione della prima molecola per trasportare anche le seconda molecola.

L'energia per il trasporto passivo deve essere superiore al trasporto attivo

L' **antiporto secondario** prevede che per far uscire una molecola che non potrebbe uscire dalla cellula per uguale concentrazione venga portata fuori una altra molecola per creare un gradiente opposto che permetta lo scambio non c'è consumo di energia per il trasporto della molecola il gradiente è stato creato con spesa di energia.

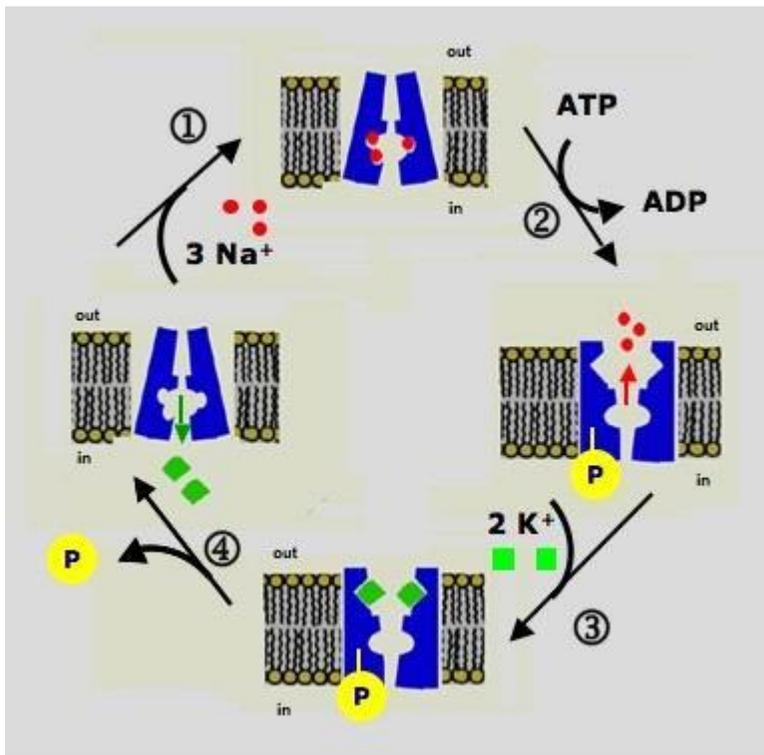
La pompa Na^+/K^+ ATP dipendente è un esempio di trasporto accoppiato o co-transporto: la pompa media il trasporto di due specie ioniche, il Na^+ e il K^+ che si muovono in direzione opposta. Tale tipo di cotrasporto è denominato antiporto



Pompa sodio/potassio

Schema del ciclo di trasporto della pompa Na^+/K^+ ATP dipendente

(1) Tre ioni sodio si legano alla pompa all'interno della membrana. (2) Il legame con Na^+ attiva una ATPasi che trasferisce un gruppo fosfato (P) alla proteina. (3) Il P aggiunto determina una modificazione conformazionale della proteina, che da una parte provoca la perdita di affinità agli ioni Na^+ , che vengono espulsi all'esterno, dall'altra fa acquisire il sito di legame per due ioni K^+ che si legano all'esterno della membrana. (4) Il Legame con K^+ attiva una fosfatasi che elimina il P; Ciò da una parte fa perdere l'affinità per K^+ , che vengono portati all'interno del citoplasma, dall'altra fa acquisire alla proteina i siti di legame agli ioni Na^+ .

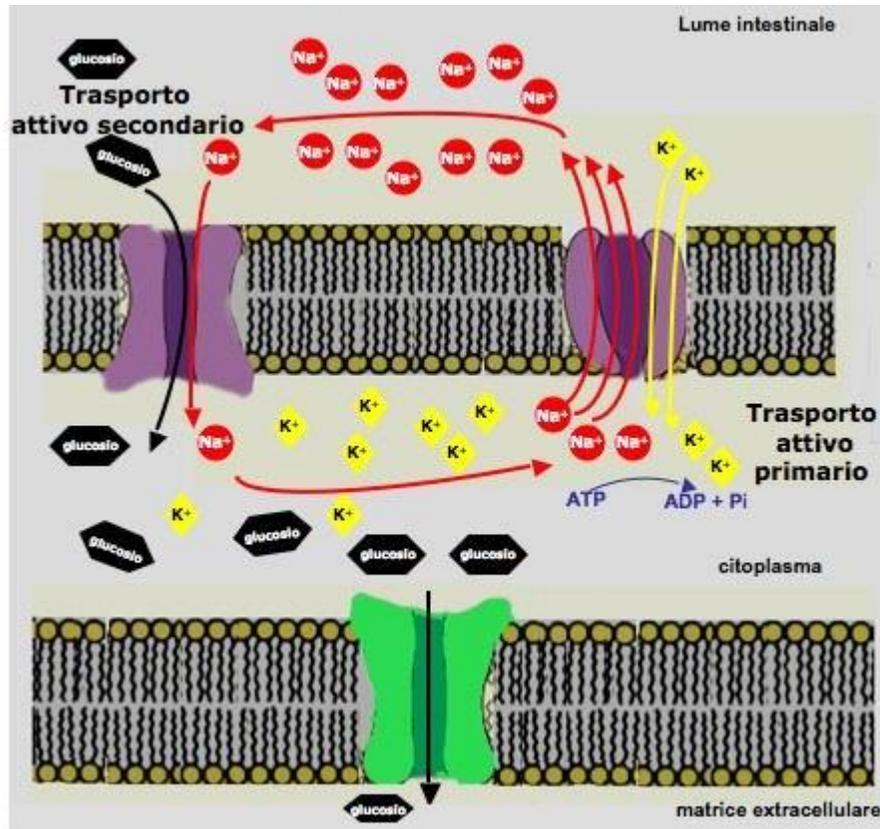


Il bilancio netto della pompa Na^+/K^+ è di 3 ioni Na^+ espulsi e 2 ioni K^+ importati nel citoplasma.

Trasporto attivo primario e secondario

Nelle membrane spesso ad un trasporto attivo definito primario di una molecola, nella figura a lato rappresentato dalla pompa Na^+/K^+ ATP dipendente è accoppiato il trasporto attivo detto secondario di una altra molecola, nella figura accanto rappresentato dal glucosio. Il gradiente concentrazione di Na^+ , che è

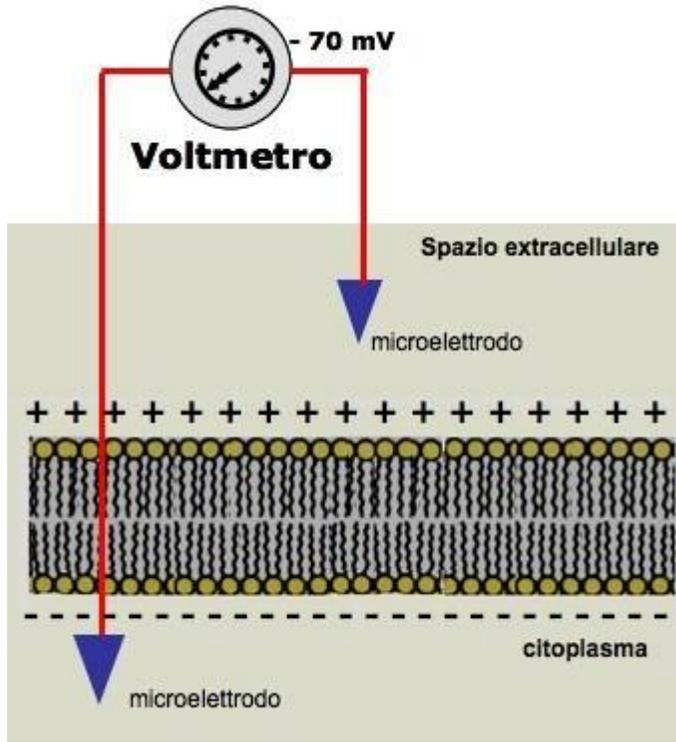
sostenuto dalla pompa Na^+/K^+ , permette il trasporto contro gradiente del glucosio attraverso il cotrasportatore $\text{Na}^+/\text{glucosio}$.



Il glucosio dal citoplasma può, per diffusione facilitata, passare nella matrice extracellulare e quindi in circolo nel sangue.

Potenziale di membrana

La membrana plasmatica presenta un potenziale elettrico, il versante citoplasmatico presenta cariche negative e quello extracellulare cariche positive. Tutte le cellule presentano un potenziale, che varia da -15 mV a -100 mV.



In figura: Schema della registrazione del potenziale di membrana a riposo in una cellula nervosa, dove vale -70 mV.

Il potenziale di membrana può essere misurato ponendo due microelettrodi di vetro, collegati ad un voltmetro, all'interno e all'esterno di una cellula. Nelle cellule nervose e muscolari il potenziale di membrana è detto potenziale di membrana a riposo perché soggetto a brusche variazioni.

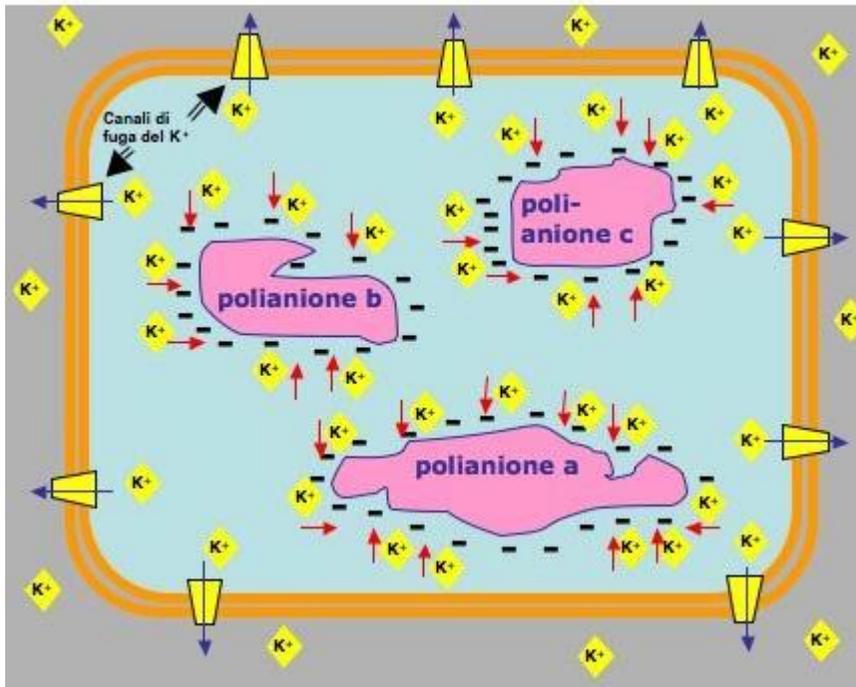
La pompa Na^+/K^+ ATP dipendente, sebbene elettrogenica (esporta 3 cariche + e ne importa due), non è all'origine del potenziale di membrana. Nella cellula sono presenti molte macromolecole che al pH intracellulare presentano molte cariche negative (polianioni). Tali cariche sono bilanciate dal K^+ , il contranione più abbondante nel citoplasma. Nella membrana sono presenti i canali di fuga del K^+ , attraverso i quali, essendo aperti, gli ioni K^+ possono passare in obbedienza al gradiente chimico (E_{chimica} ; freccia blu nella figura a lato). Gli ioni K^+ sono trattenuti dalle cariche negative dei polianioni ($E_{\text{elettrica}}$; freccia rossa nella figura a lato). Il flusso di K^+ è nullo all'equilibrio ($E_{\text{elet}} - E_{\text{chim}} = 0$), ovvero:

$$zVF - 2,303 \cdot \log_{10} [\text{K}^+_{\text{out}}]/[\text{K}^+_{\text{int}}] = 0;$$

da cui:

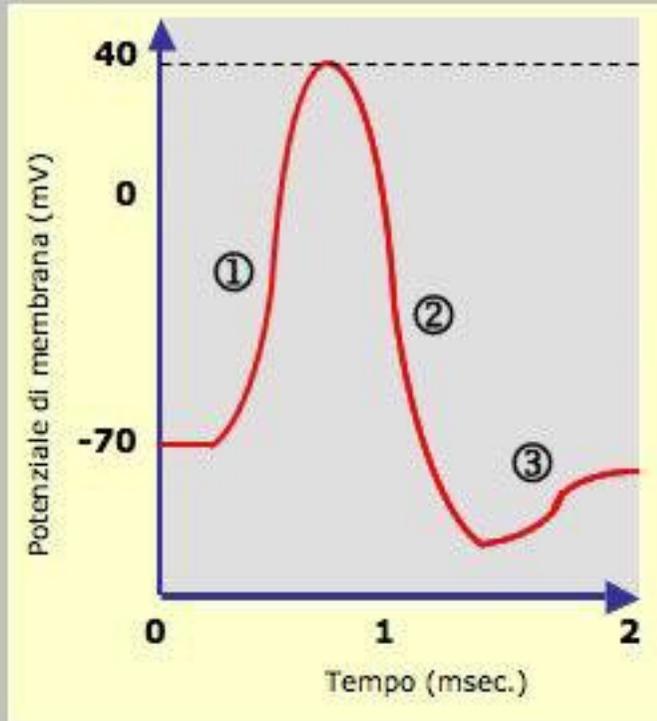
$$V_{\text{K}} = - 2,303 \text{ RT}/zF \cdot \log_{10} [\text{K}^+_{\text{out}}]/[\text{K}^+_{\text{int}}]$$

Tale formula è nota come: Equazione di Nernst.



Gli studi su assoni giganti del calamaro (spessi 1 mm) hanno evidenziato che stimoli con aghi sottili o con corrente elettrica molto bassa provocano la locale apertura di canali Na^+ a controllo di voltaggio . L'ingresso di Na^+ fa diminuire (depolarizzare) il potenziale di membrana a riposo. Entro un valore soglia di depolarizzazione (-60 mV) la membrana riesce a recuperare il potenziale a riposo.

Superato il valore soglia scatta il potenziale d'azione, cioè una serie di eventi che producono nella membrana una serie di variazioni di voltaggio (in figura). Il potenziale d'azione è una proprietà di tutte le cellule ma quelle del tessuto nervoso sono specializzate nel propagare il potenziale d'azione in direzione centripeta lungo l'assone fino al bottone sinaptico.



Cambiamenti di voltage durante un potenziale d'azione.

(1) L'ingresso di Na^+ tramite l'apertura dei canali Na^+ a controllo di voltage provoca l'inversione del potenziale di membrana a circa +40 mV. (2) Dopo circa 1 msec i canali Na^+ a controllo di voltage si chiudono, mentre si aprono quelli di K^+ a controllo di voltage.

L'aumentata permeabilità della membrana agli ioni

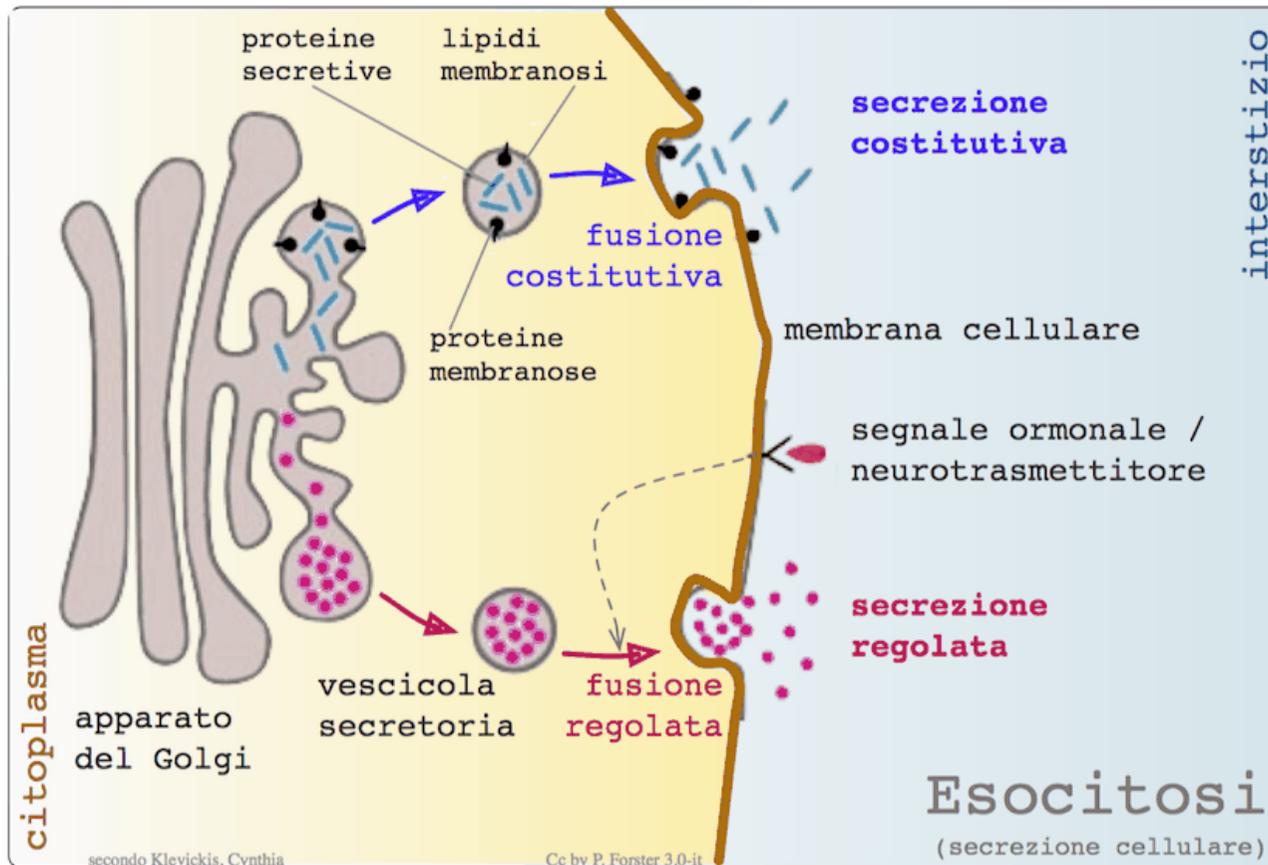
K^+ consente la loro fuoriuscita. Ciò conduce ad un eccesso di cariche negative nel citoplasma, per cui il potenziale di membrana raggiunge un valore più basso rispetto di quello a riposo. (3) l'iperpolarizzazione fa chiudere i canali K^+ a controllo di voltage. Pertanto la sola via di diffusione a tale ione sono solo i canali di fuga del K^+ , cosa che consente alla pompa Na^+/K^+ ATP dipendente di ristabilire il potenziale di membrana a riposo.

COME AVVIENE IL TRASPORTO DI MATERIALI DI GRANDI DIMENSIONI

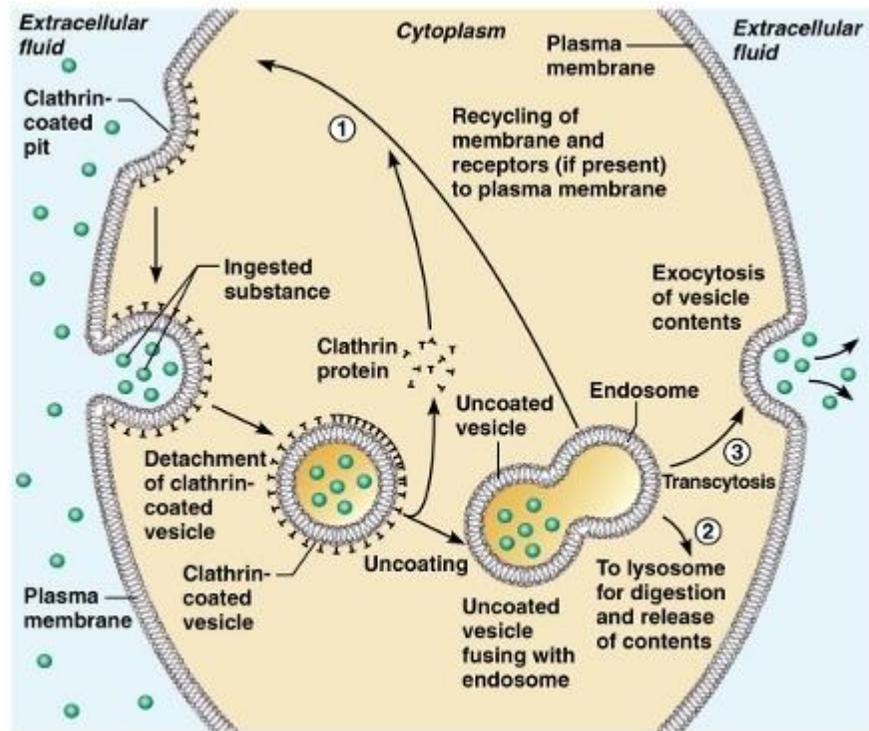
Pompe proteiche e proteine-canale, diffusione ed osmosi sono tutti meccanismi che servono a far passare attraverso la membrana plasmatica particelle relativamente piccole. Abbiamo accennato precedentemente a cellule del sistema immunitario che pattugliano l'organismo e verificano se le cellule in cui si imbattono sono familiari o no. Ebbene può accadere che, se una di queste cellule sentinella si imbatte in una cellula nemica ovvero non self o batterica la ingerisca tutta intera. Evidentemente, una cellula non può fare questo servendosi di proteine canale o di pompe proteiche.

I meccanismi impiegati in casi del genere sono l'**ENDOCITOSI** meccanismo che entra in azione quando si tratta di introdurre materiale nella cellula, e l'**ESOCITOSI** quando c'è necessità si tratta di espellerli. Ciò che hanno in comune questi meccanismi è l'uso di vescicole, cioè di minuscoli sacchetti delimitati da una membrana che, a seconda dei casi, si staccano dalla membrana plasmatica o si fondono con essa.

a. **ESOCITOSI** – Si definisce esocitosi l'espulsione di materiali relativamente grossi dalla cellula mediante la fusione di vescicole con la membrana plasmatica. Nell'esocitosi una vescicola di trasporto carica per esempio di proteine o prodotti di rifiuto migra fino alla membrana plasmatica e si fonde con essa. Successivamente questo tratto della membrana si apre e cioè è il contenuto della vescicola viene rilasciato nel liquido extracellulare.



ENDOCITOSI – Nell'endocitosi si verifica l'introduzione nella cellula di materiali relativamente grossi mediante una inflessione della membrana cellulare a forma di tasca che accoglie le molecole da inglobare. La tasca si chiude formando una vescicola, che contiene al suo interno le molecole da portare dentro la cellula. La vescicola si stacca dalla membrana e migra nel citoplasma.



(a) Clathrin-mediated endocytosis

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

b1. FAGOCITOSI – (letteralmente “cellula che mangia”). E’ un tipo di endocitosi per mezzo della quale le cellule inglobano particelle solide. Un tratto di membrana plasmatica si infossa, ingloba le particelle solide e poi si racchiude intorno ad esse; si stacca poi una vescicola che viene trasportata nel citoplasma ; la vescicola si fonde con un lisosoma che contiene gli enzimi necessari a demolire le particelle o la cellula inglobata.

PINOCITOSI – (letteralmente significa “ cellula che beve”). E’ un meccanismo di endocitosi con il quale vengono inglobate piccole goccioline di sostanze allo stato liquido (si tratta soprattutto di acqua con qualche soluto in soluzione). Diversamente dalla fagocitosi, non si forma una sola vescicola, ma tante piccole vescicole, visibili solo al microscopio elettronico.

L’ apparato di Golgi

L’Apparato del Golgi fu scoperto alla fine dell’800 da Camillo Golgi in cellule nervose impregnate con acido osmico. In tale cellule risultava evidente un reticolo perinucleare che Camillo Golgi chiamò “apparato reticolare interno”. La presenza di tale apparato, variabilmente evidente in altri tipi cellulari, venne definitivamente confermata in tutte le cellule eucariotiche da immagini di microscopia elettronica. In onore del suo scopritore l’Apparato Reticolare Interno è stato denominato Apparato del Golgi.

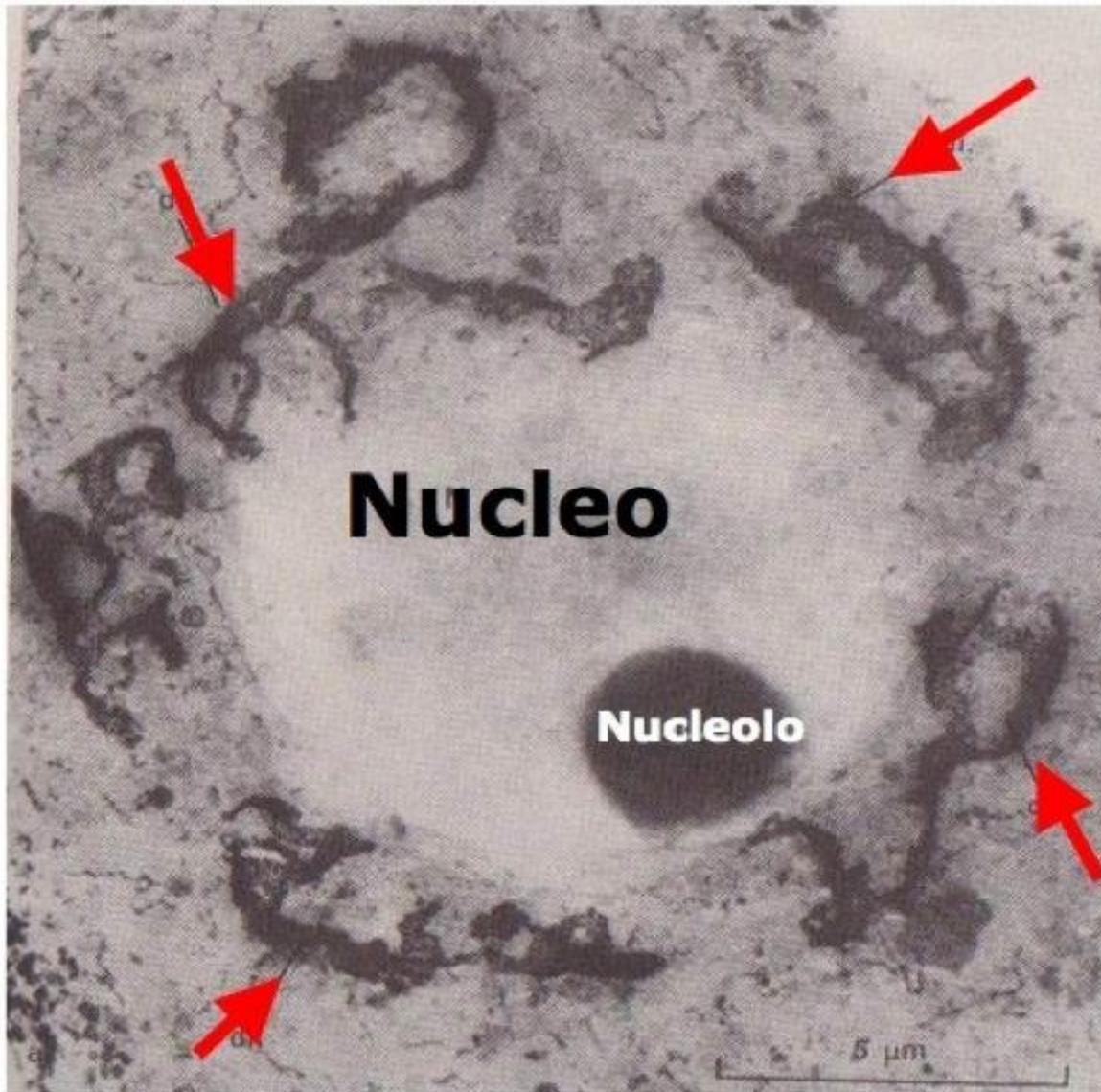


Figura 1: Cellula nervosa impregnata con tetrossido di osmio. Le frecce indicano gli Apparatii di Golgi, noti anche come pile golgiane e dittiosomi.

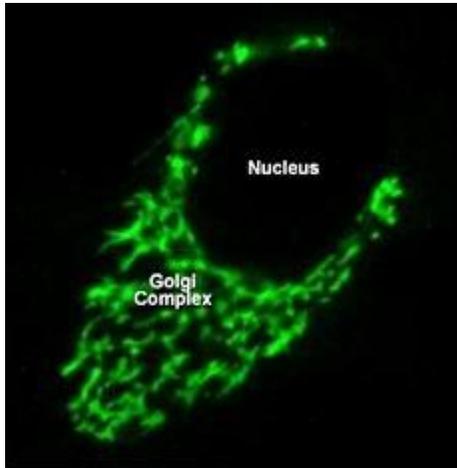
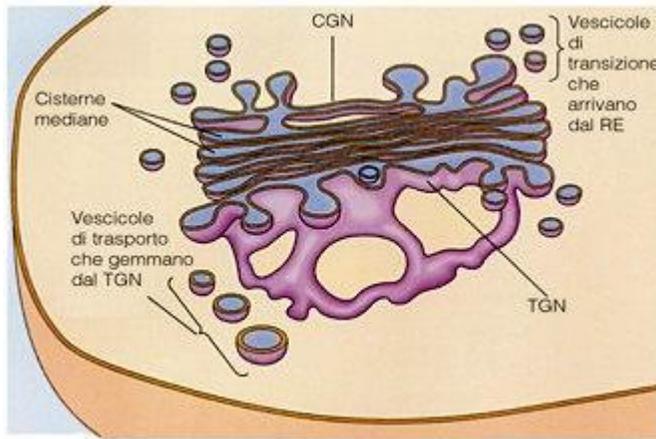


Figura 2: Cellule epiteliali del rene di opossum transgenici per una proteina che marca l'apparato di Golgi fusa con la GFP. Il segnale verde localizza il Golgi.

L'apparato del Golgi è costituito da una serie di cisterne (pile golgiane o, nelle cellule vegetali, dittiosomi) ciascuna contenente un distintivo set di enzimi, in maggioranza glicosidasi. Le cisterne sono slargate in periferia, impilate l'una sull'altra e non intercomunicanti tra loro. Nelle pile golgiane si distinguono:

- faccia CIS o prossimale – contigua al Reticolo endoplasmatico, da cui riceve le microvescicole, le quali fondono tra loro a costituire una rete di vescicole interconnesse detta CIS Golgi Network (CGN).
- faccia trans o distale – lontana dal reticolo endoplasmatico – Dalla cisterna si staccano vescicole,interconnesse tra loro a costituire il Trans Golgi Network (TGN), da cui si staccano vescicole che diventano lisosomi, oppure vescicole di secrezione, o che si fondono con la membrana plasmatica



Apparato del Golgi – **numero per cellula di pile golgiane**

Il numero delle pile golgiane varia da uno (nei protozoi) a un centinaio (nelle alghe) e fino a mille (nelle cellule gigante salivari degli insetti ditteri). In media sono presenti circa 20 pile golgiane per cellula; in ciascuna pila, in genere, sono presenti 4-5 cisterne.

Apparato del Golgi – **interconnessioni tra le pile golgiane**

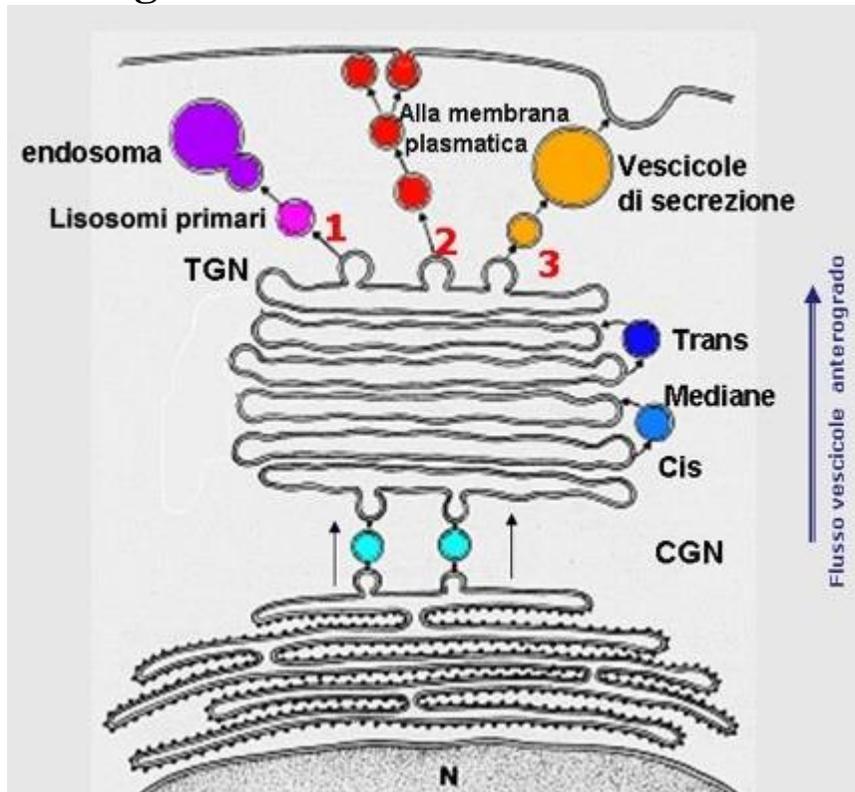
In ciascuna pila golgiana le cisterne non sono interconnesse. Tuttavia l'interconnessione può avvenire tra cisterne di pile golgiane contigue. Tali connessioni incrementano la velocità di transito delle proteine. La fusione tra le cisterne di pile differenti deve avvenire in modo rigorosamente corrispondente, ovvero che una cisterna di una pila, ad esempio la Cis, può fondersi solo con la corrispondente Cis dell'altra pila, per assicurare che sia mantenuto il controllo della direzionalità e della specificità dei processi che competono a ciascuna cisterna. Nel Golgi, quindi, anche in presenza di fusione tra differenti pile deve essere conservata l'ordinata progressione del processing enzimatico che compete a ciascuna cisterna.

L'apparato del Golgi riceve, elabora e smista ad altri compartimenti il materiale (le glicoproteine) che riceve dal Reticolo endoplasmatico tramite microvescicole di trasporto. Nel Golgi l'elaborazione del materiale può avvenire secondo due modalità:

- **progressione delle vescicole**
- **progressione delle cisterne**

Secondo il modello della progressione delle vescicole il materiale, elaborato in un cisterna, viene incluso in microvescicole di trasporto che gemmano lateralmente dai margini della cisterna per fondersi con la membrana della cisterna immediatamente successiva. Il processo continua fino alla cisterna TRANS. Dal

TRANS si staccano vescicole che possono costituire i **lisosomi primari** (1) oppure le **vescicole di secrezione** (2) o anche fondersi con la membrana plasmatica (3). Nel modello della progressione delle vescicole si ha il movimento delle vescicole in direzione Cis-Trans. Tale movimento costituisce il “**flusso vescicolare anterogrado**”.



Apparato del Golgi – traffico vescicolare- progressione delle cisterne

Il modello della progressione delle cisterne, valido soprattutto per le molecole di notevole dimensioni (quali ad esempio la cellulosa, la lattoalbumina), troppo grandi per essere contenute nelle micovescicole di trasporto, prevede che il materiale permanga nelle cisterne le quali avanzano maturando progressivamente in Cis, Mediana e Trans. Lateralmente, dalle cisterne gemmano delle microvescicole che trasportano nella cisterna precedente gli enzimi caratteristici di quella cisterna. Il materiale lascia il Golgi tramite vescicole si staccano dal TGN per formare i lisosomi, oppure le vescicole di secrezione o anche fondersi con la membrana plasmatica.

Secondo tale modello le cisterne, progredendo in direzione CIS-TRANS, realizzerrebbero il Flusso delle cisterne anterogrado, mentre le vescicole, scorrendo nella direzione opposta TRANS-CIS , darebbero origine al flusso vescicolare retrogrado

E' probabile che nelle cellule coesistano le due modalità di smistamento e elaborazione del materiale da parte dell'apparato di Golgi; ovvero che in una pila golgiana il materiale venga processato secondo il modello della progressione delle vescicole, mentre in una altra pila il materiale è elaborato secondo la modalità della progressione delle cisterne. A seconda del tipo cellulare e del materiale da elaborare una modalità può prevalere l' una o l'altra modalità. La gemmazione

delle vescicole dal Reticolo endoplasmatico è mediato da specifiche proteine di rivestimento le COP-II, COat Proteins type II. Una volta che la vescicola si stacca dal RE le COP-II ritornano al RE.

Le vescicole arrivano al CIS- Golgi e scaricano il materiale. Dal CIS vengono riciclate al RE le vescicole che presentano sulla membrana una proteina con il segnale di ritenzione al RE. Tale segnale è costituito da 4 a.a. lisina, asparagina, glucina, leucina (K,D,E, L), il cui recettore è presente sulla membrana del RE. La gemmazione di tali vescicole è mediata dalle proteine di rivestimento del tipo COP-I. Alere sull'altra

La gemmazione delle vescicole dal Reticolo endoplasmatico è mediato da specifiche proteine di rivestimento le COP-II, COat Proteins type II. Una volta che la vescicola si stacca dal RE le COP-II ritornano al RE.

Le vescicole arrivano al CIS- Golgi e scaricano il materiale. Dal CIS vengono riciclate al RE le vescicole che presentano sulla membrana una proteina con il segnale di ritenzione al RE. Tale segnale è costituito da 4 a.a. lisina, asparagina, glucina, leucina (K,D,E, L), il cui recettore è presente sulla membrana del RE. La gemmazione di tali vescicole è mediata dalle proteine di rivestimento del tipo COP-I.

Apparato del Golgi – Riciclo vescicole RE-CIS Golgi

Le proteine COP-II rivestono solo le vescicole che gemmano dal Reticolo Endoplasmatico. Le proteine COP-I , invece, rivestano tutte le proteine che gemmano dalle cisterne golgiane, sia quelle del flusso vescicolare anterogrado sia quelle del flusso vescicolare retrogrado

Apparato del Golgi – indirizzamento delle vescicole di trasporto

Le vescicole di trasporto presentano sulla membrana un particolare recettore per il materiale da trasportare. A ciascuno di tale recettore è associato dal lato citosolico una specifica proteina v-SNARE (vesicular-SNARE) che ne segnala il compartimento di destinazione. Su tale compartimento è presente una t-SNARE, che interagisce con la v-SNARE.

Coppie specifiche di proteine transmembrana v-SNARE e t-SNARE determinano la destinazione delle vescicole

Apparato del Golgi – fusione delle vescicole di trasporto

La specifica segnalazione e fusione delle vescicole è mediata dall'interazione di coppie complementari di proteine SNAREs: v-SNAREs (nella membrana della vescicola) e t-SNARE (nella membrana del comparto bersaglio). L'adesione delle vescicole al comparto di destinazione è mediato dal legame tra le SNAREs, mentre la fusione delle vescicole e lo scarico del materiale nel comparto di destinazione è mediato da specifiche proteine di fusione (Rab e SNAPs,).

Le cisterne golgiane differiscono sia strutturalmente sia funzionalmente. Le membrane, infatti, presentano una differente composizione lipidica e proteica che rendono ciascuna cisterna funzionalmente differenziata dalle altre.

La **componente proteica** è costituita particolarmente da **enzimi, glicosidasi e glicosiltransferasi**, che modificano l'oligosaccaride, costituito da 10 residui zuccherini legati alle asparagine, che il Golgi riceve dal RE. Gli enzimi contenuti nelle cisterne conducono a due tipi di oligosaccaridi: oligosaccaridi complessi o oligosaccaridi ad alto contenuto di mannosio.

Le cisterne golgiane presentano uno specifico set di enzimi che modificano le glicoproteine durante il loro transito nelle cisterne in direzione Cis-Trans.

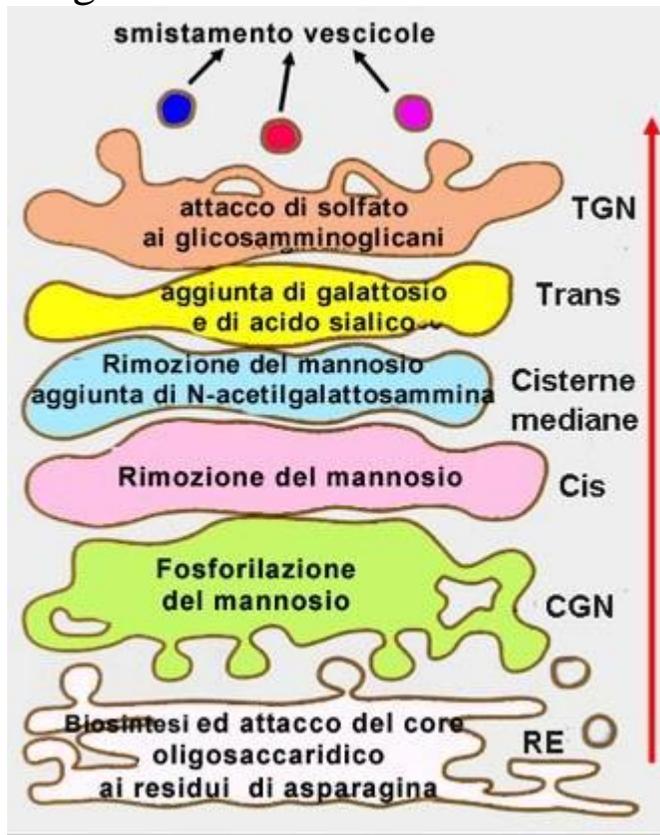
Nella immagine a fianco sono riportate le principali modifiche che in ciascuna cisterna possono essere apportate ai residui oligosaccaridici.

In dipendenza delle modifiche apportate ai residui oligosaccaridi le glicoproteine vengono indirizzate ai lisosomi o alle vescicole di secrezione o alla membrana plasmatica.

Le cisterne golgiane presentano uno specifico set di enzimi che modificano le glicoproteine durante il loro transito nelle cisterne in direzione Cis-Trans.

Nella immagine a fianco sono riportate le principali modifiche che in ciascuna cisterna possono essere apportate ai residui oligosaccaridici.

In dipendenza delle modifiche apportate ai residui oligosaccaridi le glicoproteine vengono indirizzate ai lisosomi o alle vescicole di secrezione o alla mem



brana plasmatica.

Il modello proposto per le glicoproteine transmembrana della membrana plasmatica prevede che esse vengano sintetizzate nel RER. Il segnale di arresto blocca la traslocazione nel lume del RER, dove vengono glicosilate le asparagine della porzione sporgente nel lume. Dal RE si staccano le microvescicole con le glicoproteine transmembrana, che poi fondono con il Golgi. Nel transitare attraverso le cisterne gli oligosaccardi legati alle asparagine vanno incontro a modifiche, quali ad esempio:

- nel CIS l'eliminazione di residui di mannosio;
- nelle cisterne mediane l'aggiunta di N-acetilglucosammina;
- nel TRANS l'aggiunta di fucosio e acido sialico.

Dal TGN si staccano le vescicole con la componente glucidica delle glicoproteine transmembrana che sporgono nel lume delle vescicole. Dopo la fusione delle vescicole con la membrana plasmatica, le glicoproteine diventano proteine integrali della membrana plasmatica, con i residui zuccherini esposti solo nel versante extracellulare. Ciò spiega la esclusiva distribuzione della componente glucidica delle glicoproteine o dei glicolipidi nel versante extracellulare della membrana plasmatica.

Secrezione costitutiva e secrezione regolata

Le proteine di secrezione vengono immesse in due tipi di vescicole di secrezione:

- Vescicole non rivestite da clatrina ma da coatomeri che ininterrottamente gemmano dal TGN, fondono con la membrana plasmatica e riversano (Esocitosi) nella matrice extracellulare le glicoproteine contenute nel lume. Tale modalità di esocitosi rappresenta la “**secrezione costitutiva**” che è generalizzata in tutti i tipi cellulari, ad esempio i fibroblasti (esocitosi costitutiva di fibre collagene, la fibronectina, GAG, ect) plasmacellule (esocitosi costitutiva di immunoglobuline).
- Vescole rivestite da clatrina che si staccano dal TGN, si accumulano nel citoplasma e vengono successivamente rilasciate in seguito a specifici segnali

provenienti dalla matrice extracellulare. Tale modalità di Esocitosi, denominata “**secrezione regolata**”, è tipica delle cellule ghiandolari endocrine (secrezione regolata di ormoni) e soprattutto delle cellule degli epiteli ghiandolari esocri (esocitosi di secreti mucosi, sierosi, misti, ect) .

Da notare che la clatrina media anche la gemmazione delle vescicole contenenti le proteine lisosomiali.

Il modello proposto per la maturazione e smistamento delle proteine lisosomiali prevede che esse siano sintetizzate e traslocate nel lume del RER, dove avviene la glicosilazione delle asparagine. Le glicoproteine poi passano nella cisterna Cis dell'apparato del Golgi. In tale cisterna si ha la fosforilazione dei residui del mannosio (M-6-P). Le proteine così marcate, senza subire altre modifiche, arrivano al TGN, dove sono riconosciute dal recettore del M-6-P ed incluse in vescicole rivestite da clatrina. Le vescicole successivamente trasportano le proteine lisosomiali ad un endosoma tardivo da cui gemmano le vescicole che riciclano al TGN i recettori del M-6-P.

La gemmazione delle vescicole dal TGN è mediata da due tipi di proteine di rivestimento:

- Clatrina che media la gemmazione di vescicole della secrezione regolata o che contengono proteine lisosomiali.
- Coatomeri che mediano la gemmazione di vescicole della secrezione costitutiva

LISOSOMI

I lisosomi furono scoperti dapprima biochimicamente da De Duve su cellule di ratto, da cui riuscì ad isolare ed purificare i lisosomi attraverso delle semplici tecniche di centrifugazione. De Duve osservò che nella frazione lisosomiale l'attività delle idrolasi acide da lui studiati (fosfatasi acida, DNasi, RNasi, glucosidasi, ect) era molto alta nel sedimento e bassa nel supernatante quando utilizzava metodi di isolamento dolci (preservanti le membrane cellulari). Tuttavia, dopo il congelamento della frazione lisosomiale o il suo isolamento con metodi drastici (destabilizzanti le membrane cellulari) l'attività delle idrolasi risultava alta nel supernatante e bassa nel sedimento. Da tali esperimenti De Duve dedusse che le idrolasi acide dovevano essere contenute in organelli delimitati membrana che furono denominati "lisosomi" in base alle definizioni date da De Duve a tali organelli: "This Small Particle acts as the digestive tract of the living cell. Its enzymes dissolve the substances ingested by the cell and under certain circumstances can dissolve the cell itself".

Le indagini di microscopia elettronica confermarono le evidenze biochimiche di De Duve dimostrando che le idrolasi acide sono contenute in organelli citoplasmatici elettrondensi, delimitati da una membrana propria, dal diametro variabile da 50 nanometri a 5 µm. Successive indagini dimostrarono la presenza dei lisosomi in tutte le cellule eucariotiche.

Il set degli enzimi lisosomiali (proteasi, fosfatasi, lipasi, solfatasi, glicosidasi, RNasi e DNasi) può variare a seconda del tipo di cellula e dell'organismo considerato, in tutti i casi, però, è sempre presente la fosfatasi acida, che è quindi l'enzima marcatore dei lisosomi.

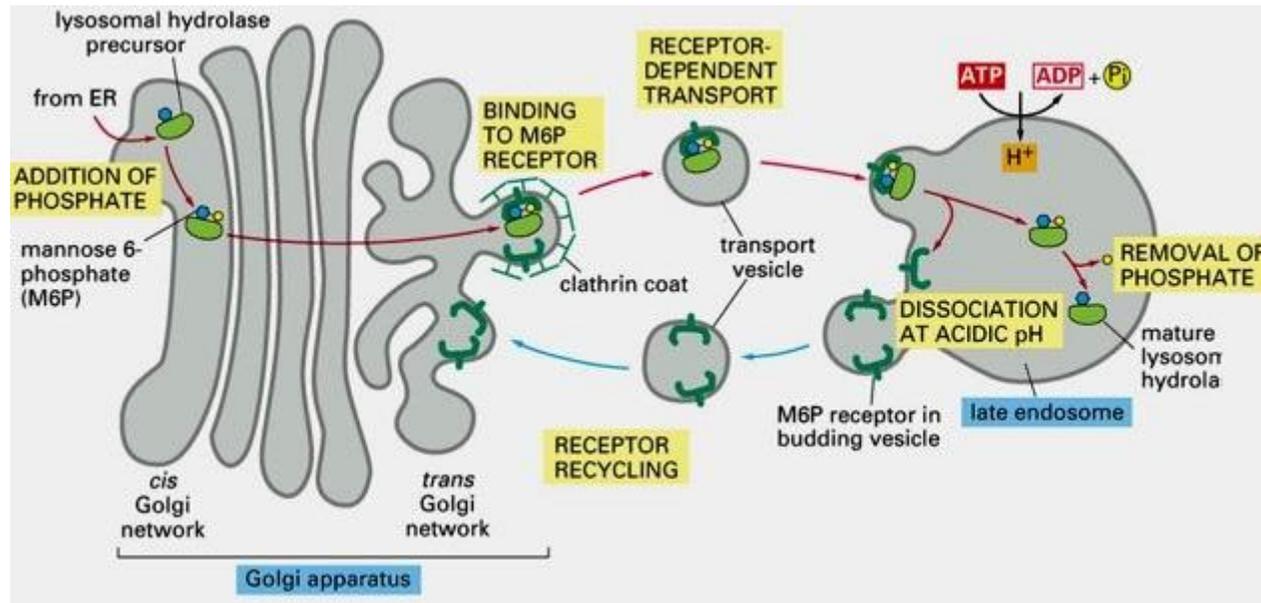
Le proteine lisosomiali vengono sintetizzati dal RER, che ne opera la glicosilazione a livello delle asparagine. Nella cisterna Cis dell'apparato del Golgi i residui di mannosio delle proteine lisosomiali vengono fosforilati (M-6-P). Le proteine lisosomiali così marcate nel TGN vengono riconosciute dal recettore del M-6-P ed incluse in vescicole rivestite da clatrina. Le vescicole che si staccano dal TGN costituiscono i lisosomi primari. Tali organelli sono fortemente elettrofondensi. Le idrolasi non digeriscono i lisosomi primari per vari motivi, tra cui:

- pH circa 6,5 (quello ottimale è pH 3- 5)
- la scarsità di acqua disponibile
- la membrana è resistente all'azione delle idrolasi grazie a specifiche glicoproteine transmembrana che rivestono la sua superficie interna.
- il fosforo legato al mannosio inattiva tutte le idrolasi, eccetto la fosfatasi che tuttavia non può agire per la scarsità di acqua e per il pH non ottimale.

Quando i lisosomi primari si fondono con gli endosomi tardivi diventano endolisosomi. Qui avviene il riciclaggio dei recettori del M-6-P mentre le idrolasi lisosomiali trovano le condizioni ottimali per la loro azione (l'acqua e il pH tra 3 e 5).

Le proteine lisosomiali vengono sintetizzati dal RER, che ne opera la glicosilazione a livello delle asparagine. Nella cisterna Cis dell'apparato del Golgi i residui di mannosio delle proteine lisosomiali vengono fosforilati (M-6-P). Le proteine lisosomiali così marcate nel TGN vengono riconosciute dal recettore del M-6-P ed incluse in vescicole rivestite da clatrina. Le vescicole che si staccano

dal TGN costituiscono i lisosomi primari. Tali organelli sono fortemente elettrondensi. Le idrolasi non digeriscono i lisosomi primari per vari motivi, tra cui:

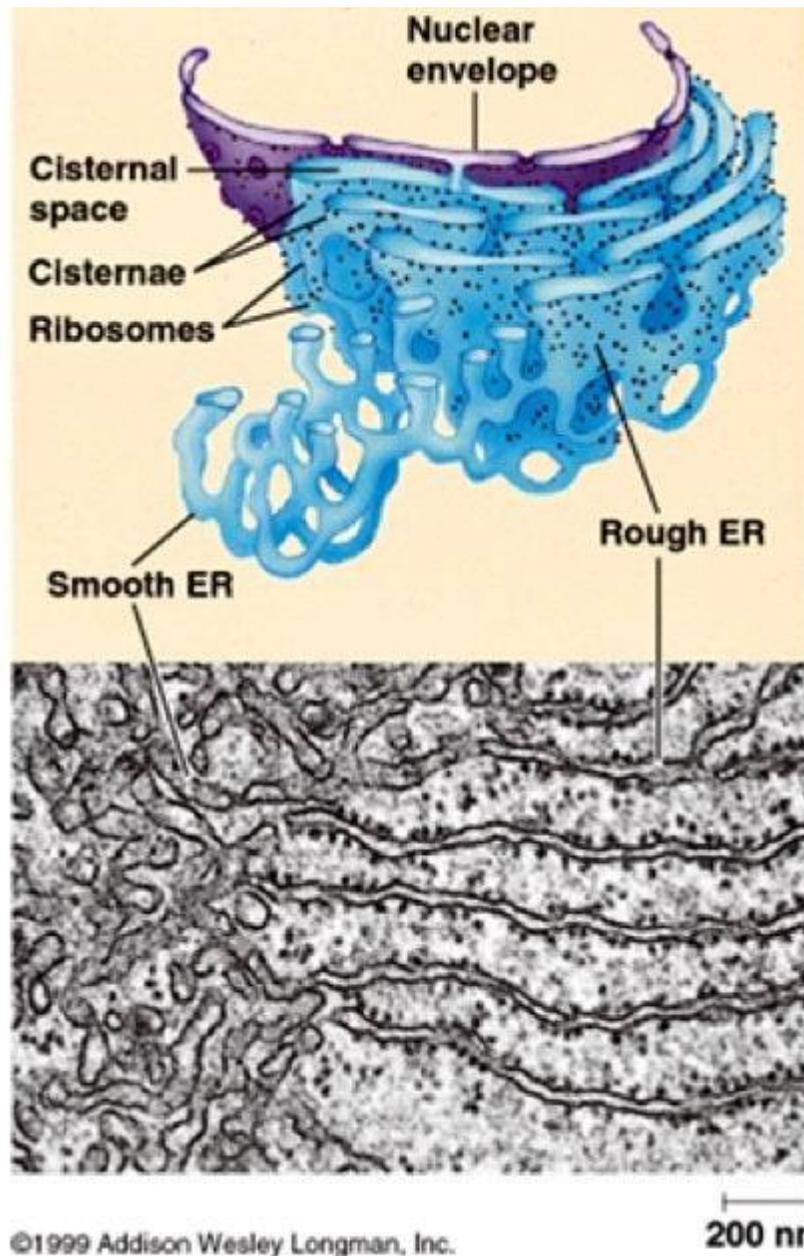


Reticolo endoplasmatico

Il Reticolo Endoplasmatico (RE) è presente in tutte le cellule eucariotiche. E' una intricata rete di cisterne e tubuli intercomunicanti tra loro.

E' compartimento unico con porzioni morfologicamente e funzionalmente differenti, distinte in:

- Reticolo endoplasmatico Rugoso (RER): i tratti del RE che portano i ribosomi legati sul versante citoplasmatico.
- Reticolo endoplasmatico liscio (REL): i tratti di RE privi di ribosomi.



Reticolo endoplasmatico Rugoso – struttura

Il Reticolo Endoplasmatico Rugoso è costituito da cisterne appiattite intercomunicanti, con i ribosomi legati alla superficie citosolica.

Il RER è molto sviluppato nelle cellule che attivamente secernono proteine o glicoproteine (ad esempio i neuroni, le cellule del pancreas esocrino, le plasmacellule).

Sul RER vengono sintetizzate le proteine che penetrate nel lume del RER, passano al Golgi e da qui smistate alla membrana plasmatica, ai lisosomi e alla vescicola di secrezione.

Il reticolo endoplasmatico liscio (REL o SER da Smooth Endoplasmatic Reticulum) si differenzia dal RER soprattutto per la mancanza di ribosomi sul versante citosolico.

E' costituito essenzialmente da tubuli interconnessi tra loro.

Il REL è molto sviluppato nelle cellule steroidogenetiche, quali ad esempio le cellule di Leydig o quelle mineralcorticoidi del surrene, nelle fibre muscolari scheletriche dove è denominato Reticolo sarcoplasmatico.

Reticolo Endoplasmatico Liscio: funzioni

Il REL assolve a numerose funzioni; le principali sono di seguito elencate:

- Biosintesi delle membrane.

- Partecipa alla biosintesi degli ormoni steroidei.
- Metabolismo dei carboidrati.
- Immagazzinamento del Calcio.
- Detossificazione dei farmaci.

REL: sintesi di membrane

Nel RE gli enzimi della sintesi dei fosfolipidi hanno il sito attivo sul lato citoplasmatico. Durante la sintesi si ha pertanto la crescita asimmetrica della membrana plasmatica (sintesi di un monostrato).

Particolari enzimi (le scramblasi- dall'inglese to scramble = mescolare) operano il mescolamento casuale dei fosfolipidi, ripristinando le dimensioni corrette dei due foglietti.

Successivamente, altri enzimi (le flippasi) operano il trasferimento selettivo dei fosfolipidi da un monostrato all'altro, ripristinando l'asimmetria della composizione in fosfolipidi tra i due foglietti della membrana.

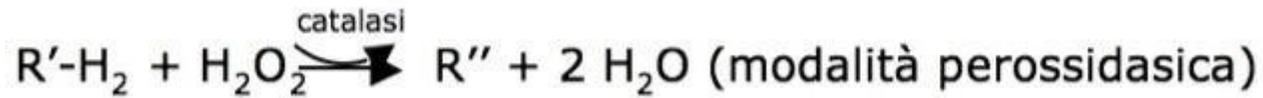
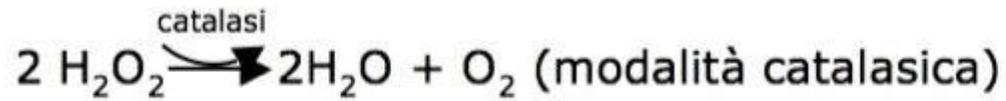
Perossisomi

I perossisomi sono organelli di **forma** solitamente **sferica** dal diametro di **0,5 -0,7 μm** . Sono circondati da una singola membrana e si trovano nel citoplasma di tutte le cellule eucariotiche in un numero che varia da uno (nei lieviti) a **centinaia**, ad esempio nelle cellule renali o epatiche dei mammiferi.

Il perossido di idrogeno prodotto è un potente ossidante, velenoso per la cellula, che viene immediatamente convertito in acqua e ossigeno negli stessi organelli grazie all'enzima catalasi.

Gli enzimi solubili presenti nei perossisomi variano da cellula a cellula, ma in tutti i casi è sempre presente la catalasi, che, pertanto, ne è l'enzima marcatore. Le funzioni metaboliche dei perossisomi variano secondo la specie, il tipo cellulare, lo stadio di sviluppo e le condizioni ambientali. In tutti i casi, la maggior parte delle attività metaboliche conduce alla formazione di H_2O_2 da parte delle perossidasi, secondo la reazione indicata in figura 1.

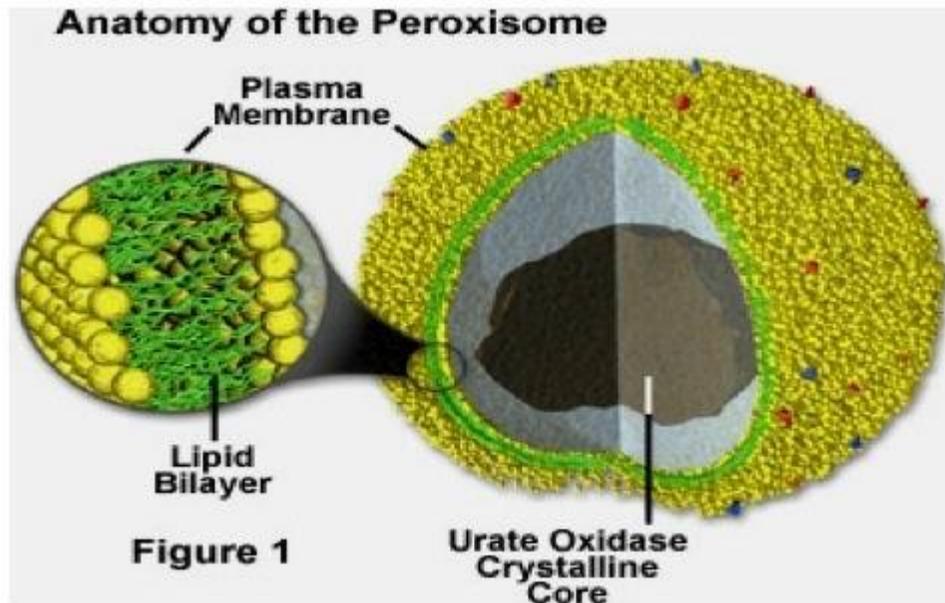
L' H_2O_2 prodotto è ridotto nei perossisomi stessi ad opera della catalasi secondo la modalità catalasica o perossidasi, come indicato in figura 2



Principali

funzioni dei perossisomi sono:

- Detossificazione: nei perossisomi vengono degradate sostanze nocive introdotte negli organismi, quali: alcol etilico, alcol metilico, fenoli, nitriti, xenobionti.
- Rimozione dei radicali liberi e ROS: in collaborazione con enzimi citoplasmatici i perossisomi provvedono a rimuovere i radicali liberi e le forme reattive dell'Ossigeno (ROS) che si formano durante le normali attività metaboliche della cellula

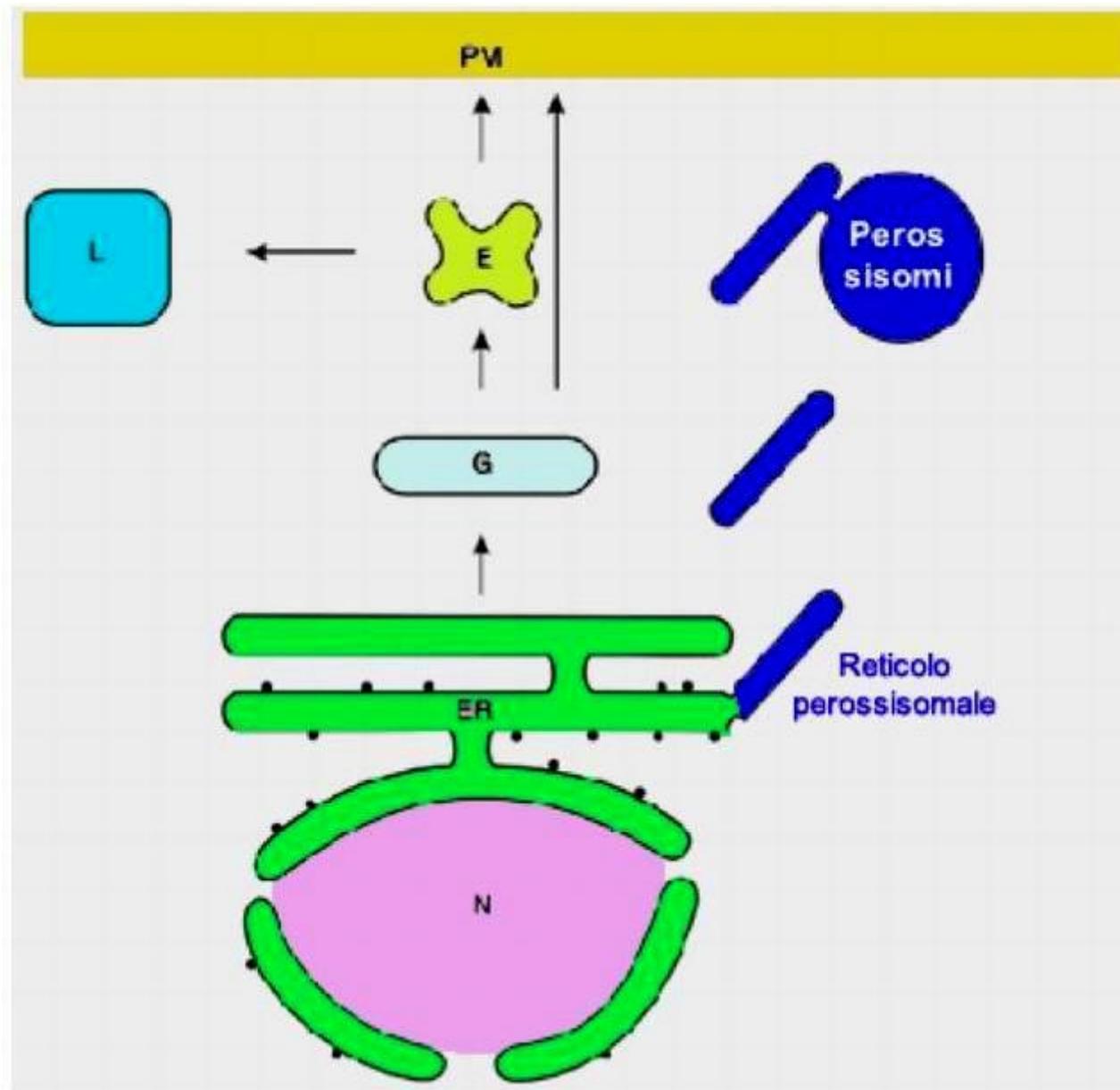


- Ossidazione degli acidi grassi: in tutti gli eucarioti, eccetto i mammiferi, i perossisomi costituiscono il solo sito in cui avviene l'ossidazione degli acidi grassi. Nei mammiferi, nei perossisomi inizia la degradazione degli acidi grassi a catena lunga(C16-24) o ramificati fino alla produzione di acidi grassi a catena corta (C12) o lineari, che vengono degradati a acetilcoenzima A nei mitocondri).
- Ossidazione dell'acido urico: l'acido urico è prodotto nella degradazione delle purine degli acidi nucleici. Nelle specie che possiedono l'enzima urato-ossidasi, l'acido urico è trasformato in allantoina, che a sua volta è degradata ed espulsa. I primati, non possedendo l'urato-ossidasi, espellono l'acido urico tal quale nelle urine.

Biogenesi

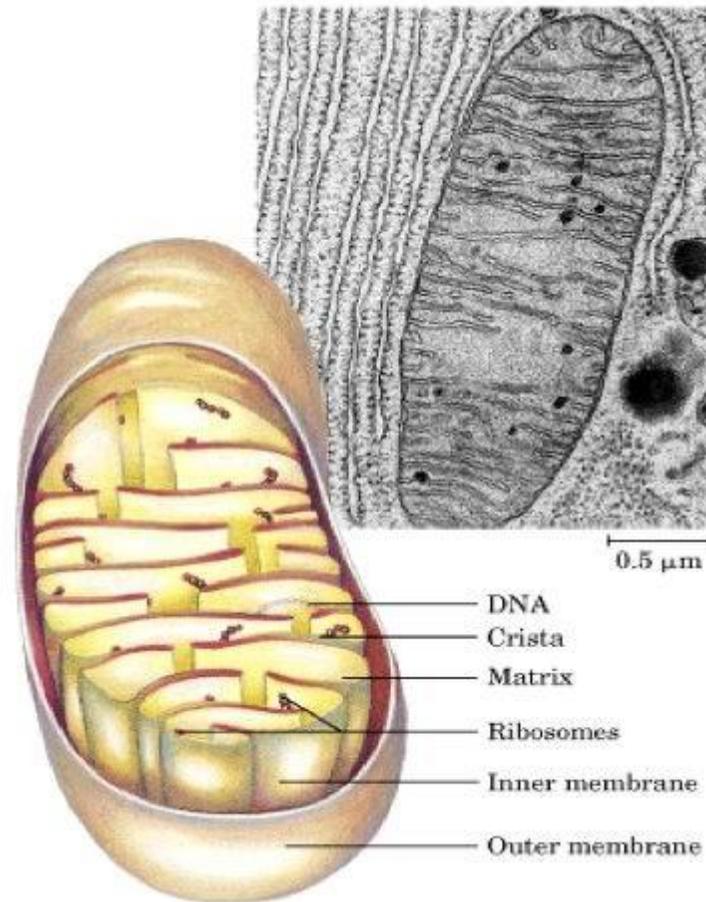
Per lungo tempo i perossisomi, al pari dei mitocondri e cloroplasti, sono stati considerati organelli semiautonomi, i quali si accrescono per poi scindersi.

A partire dal 2005 si sono accumulate evidenze che hanno chiaramente dimostrato che le vescicole perossisomali derivano da una regione specializzata del Reticolo endoplasmatico, il reticolo perossisomale dove è anche sintetizzata una proteina integrale di membrana, la Pex3p (le proteine di membrana dei perossisomi vengono indicate con la sigla Pex – La Pex3p è la sola perossina ad essere sintetizzata nel RE, le altre Pex e gli enzimi perossisomiali contenuti nella matrice, sono sintetizzati nel citoplasma e indirizzate ai perossisomi). Dal reticolo perossisomale si staccano lamelle che poi fondono tra loro o con preesistenti perossisomi (il distacco delle lamelle è mediata dalla Pex19p che si lega alla Pex3, mentre la fusione è mediata tramite le Pex1p e Pex6p. Le altre perossine vengono incorporate nelle membrana e fungono da recettori/traslocatori per gli enzimi solubili della matrice).



Gli enzimi solubili dei perossisomi sono sintetizzati nel citoplasma. Presentano specifici segnali per l'importo ai perossisomi (PTS1 o PTS2). Gli enzimi che presentano il segnale PTS1, come ad esempio la catalasi, sono riconosciuti da una particolare perossina-spola, la Pex5p (step 1 e 2 dell'immagine a fianco). Il complesso catalasi-Pex5p sono riconosciuti dal recettore/traslacatore presente sulla membrana dei perossisomi (step3). La catalasi è traslocata all'interno dei perossisomi (step4 dell'immagine) mentre la pex5 è riciclata e può iniziare un n

I MITOCONDRI



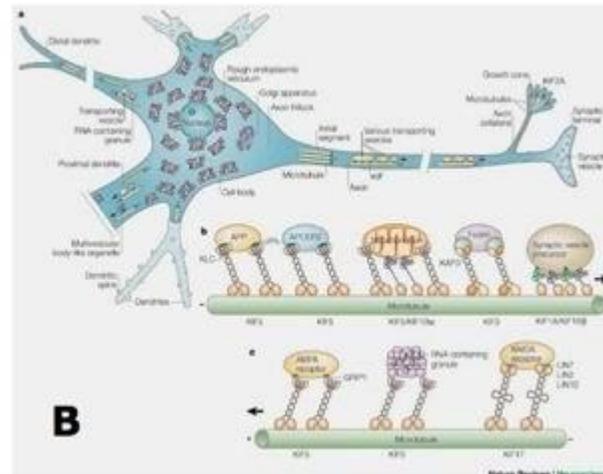
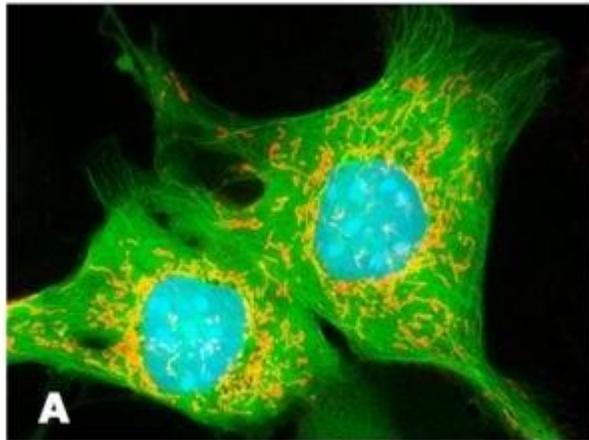
I mitocondri sono presenti in tutte le cellule eucariotiche, ad eccezione dei globuli rossi dei mammiferi.

Costituiscono la maggiore fonte dell'energia intracellulare

Hanno forma ovoidale di 1 – 6 μm x 0,2-1 μm

Il numero dei mitocondri/cellula varia da 1.000 a 2.000, fino a 30.000 negli ovociti. Nelle cellule i mitocondri si concentrano maggiormente nelle zone a più elevata attività metabolica, ovvero dove è richiesto una maggiore quantità di energia

I mitocondri sono organelli dinamici, dotati di rapidi movimenti. Si muovono lungo piste microtubulari.



I Mitocondri

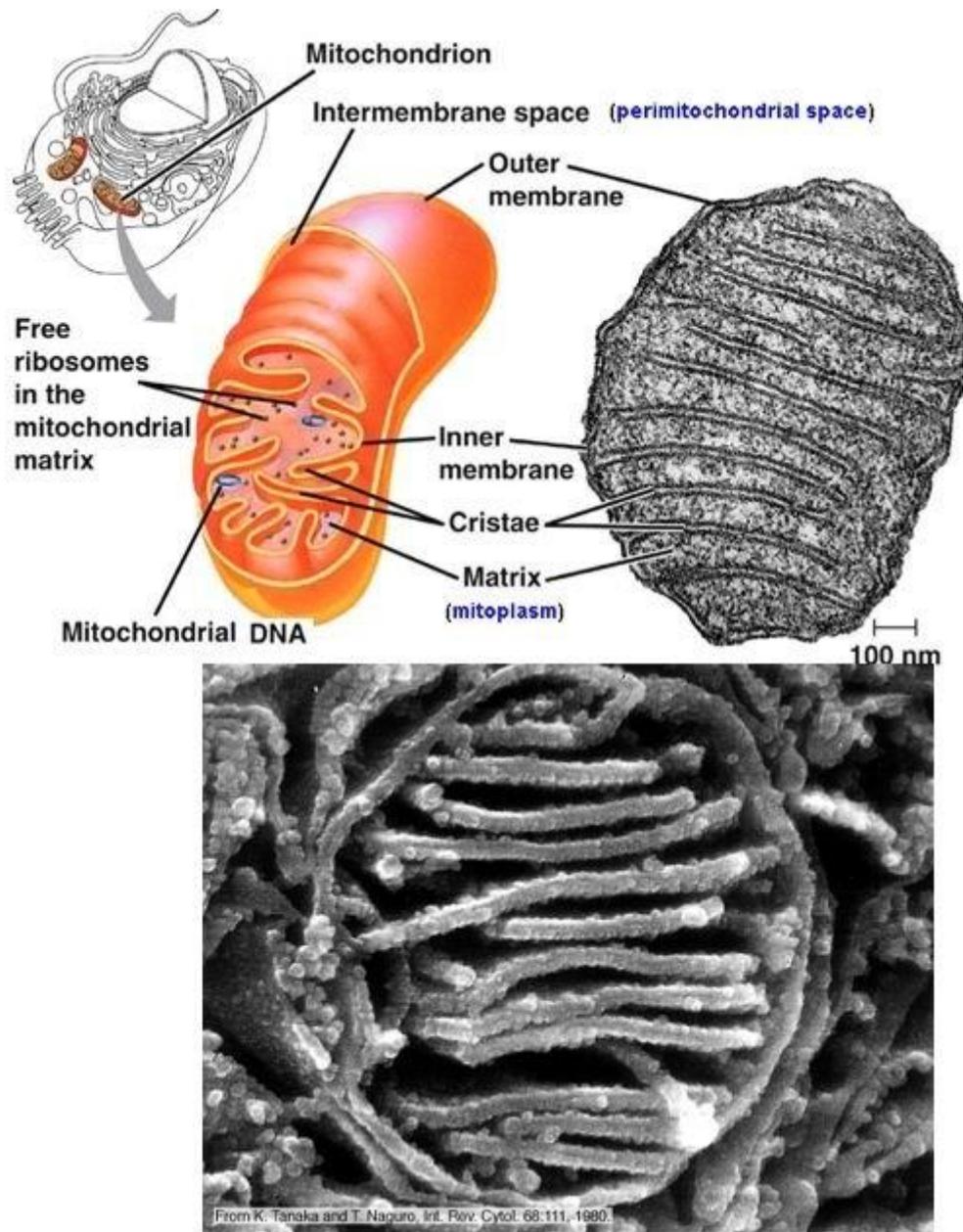
sono rivestiti da una doppia membrana:

- la membrana mitocondriale esterna;
- la membrana mitocondriale interna, che presenta numerose invaginazioni (creste mitocondriali) nello spazio da essa racchiuso,

che è denominato **matrice mitocondriale o mitoblasto** e che è sede di importanti vie metaboliche come il ciclo di Krebs, la beta-ossidazione degli acidi grassi, la sintesi dei corpi chetonici e parte del ciclo dell'urea

Lo spazio tra le due membrane costituisce lo **spazio intermembrana**

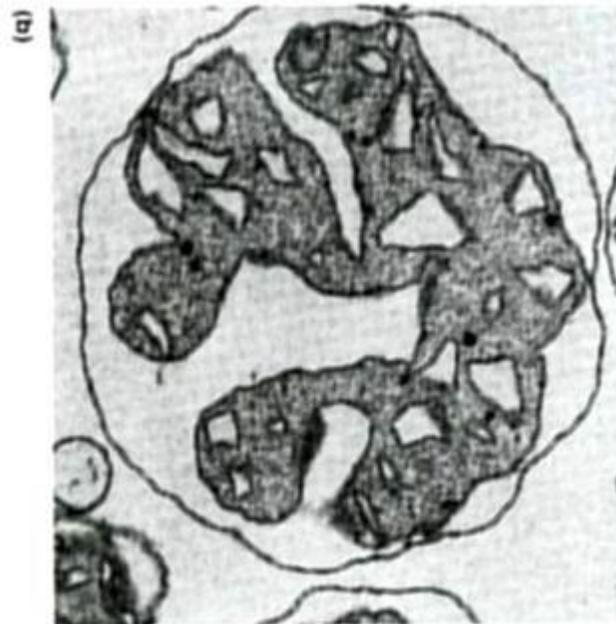
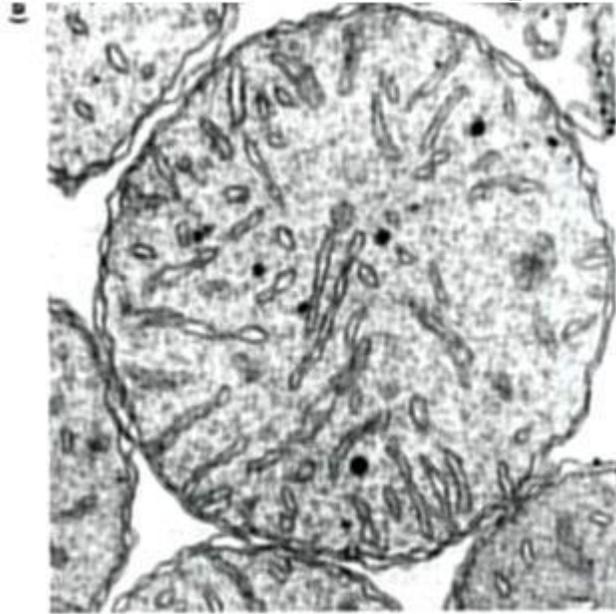
Nei **mitocondri a riposo** la maggior parte dello spazio è occupato dalla matrice mitocondriale (rappresenta la forma convenzionale o ortodossa); nello stato di attività



della matrice si riduce sensibilmente mentre

tà metabolica lo spazio

aumenta notevolmente lo spazio intermembrana (

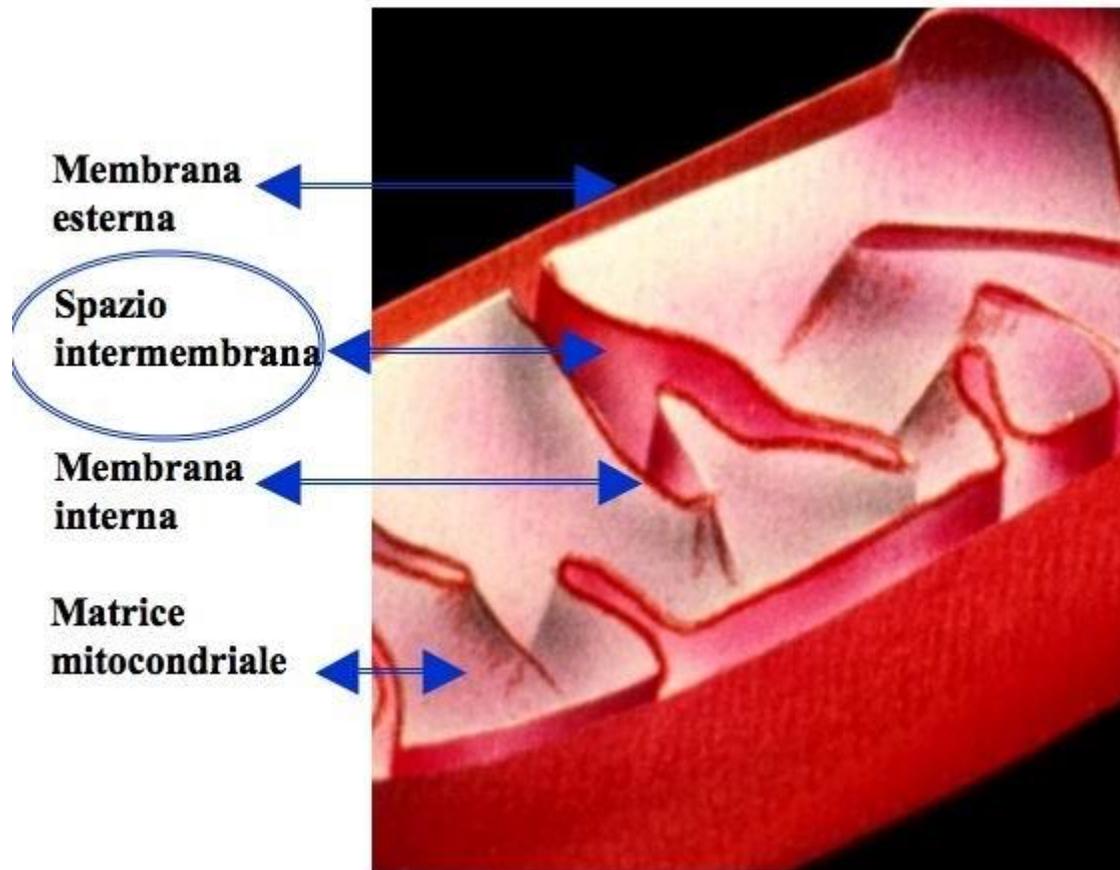


esenta la forma condensata).

La **membrana esterna** ha composizione in lipidi del 50% e presenta colesterolo; pertanto è simile a quella del RE.

Presenta numerosi enzimi, quali ad esempio quelli dell'allungamento della catena degli acidi grassi. Caratterista della membrana esterna è la presenza di porine: proteine transmembrana che formano canali non selettivi, che consentono il passaggio di molecole fino a 5.000 Dalton. Lo spazio intermembrana contiene enzimi che utilizzano l'ATP per fosforilare i nucleotidi difosfati in nucleotidi trifosfati.

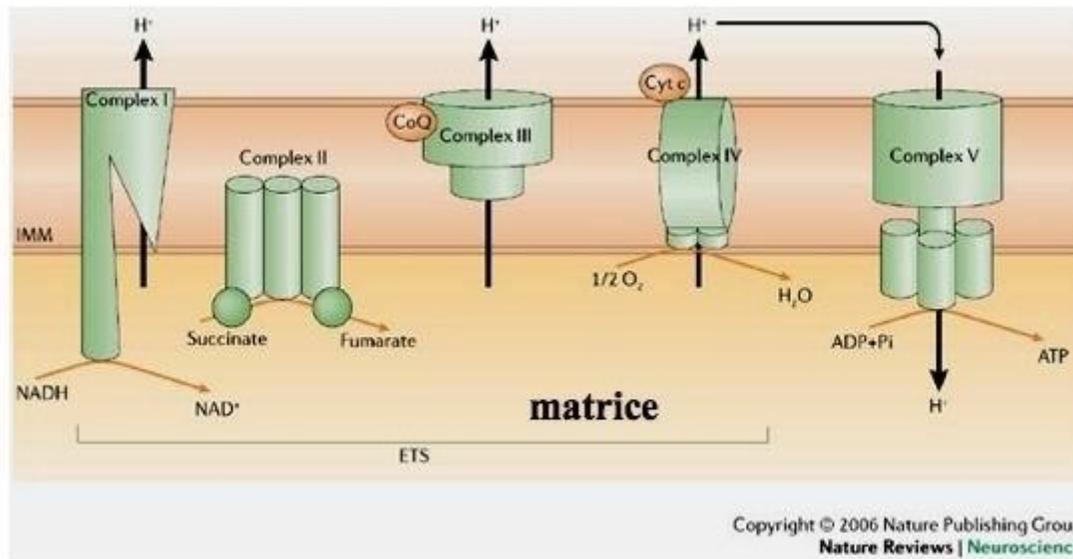
CDP	GDP	TDP	UDP
+	+	+	+
ATP	ATP	ATP	ATP
↓	↓	↓	↓
CTP	GTP	TTP	UTP
+	+	+	+
ADP	ADP	ADP	ADP

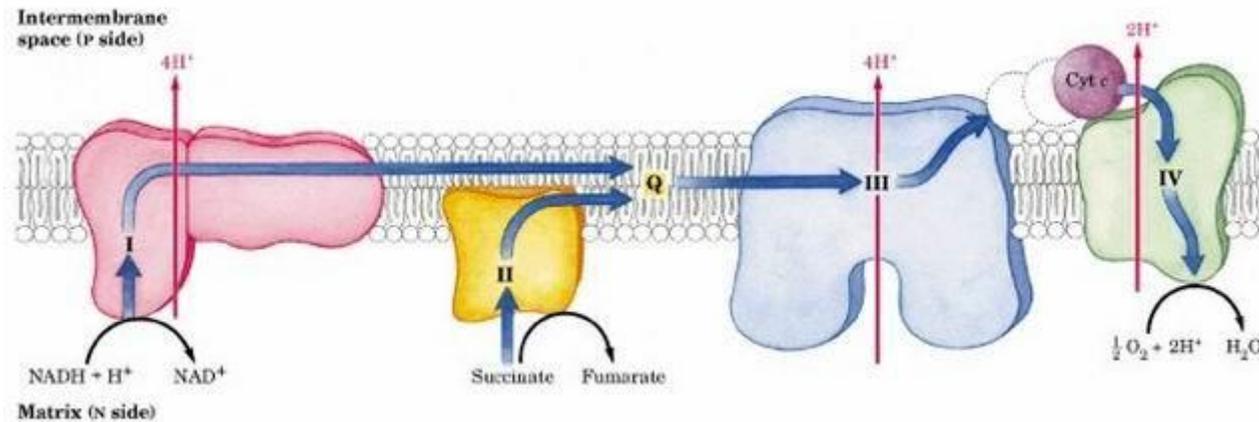


La membrana interna ha un alto contenuto in proteine (circa il 70%). Ha similitudini con la membrana dei batteri: è priva di colesterolo, presenta cardiolipidi.

Sono presenti i complessi della fosforilazione ossidativa o catena respiratoria che comprende:

- Complesso I, NADH: Ubichinone ossidoreduttasi
- Complesso II, Succinato: Ubichinone ossidoreduttasi
- Complesso III, Ubichinolo: Citocromo c ossidoreduttasi
- Complesso IV, Ferrocitocromo c: Ossigeno ossidoreduttasi



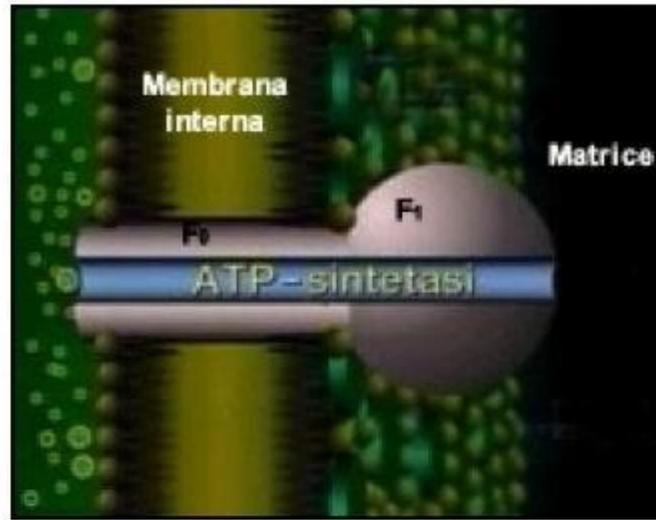
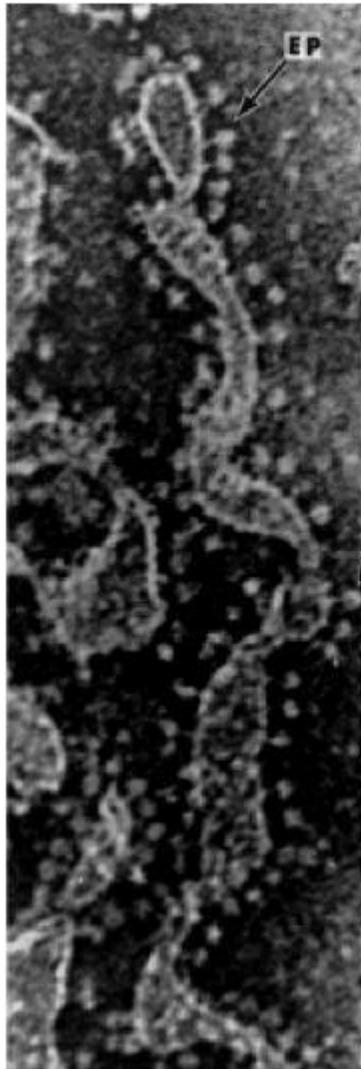


Composizione della membrana interna e delle creste (segue)

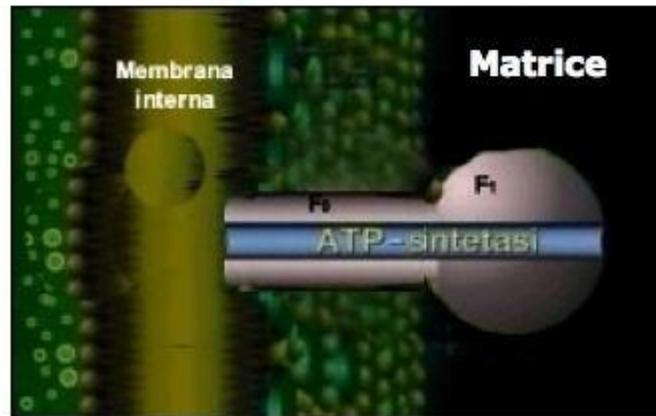
- Il complesso della ATP sintetasi, costituito dalla particella Fo (canale protonico trans-membrana) a cui è accoppiato la particella F1 (dotato di attività ATP sintetasi).

Nella membrana interna sono anche presenti enzimi che in collaborazione con gli enzimi del Reticolo endoplasmatico Liscio, operano la sintesi degli ormoni steroidei.

I **complessi transmembrana** F₀F₁ possono essere messi in evidenza in microscopia elettronica sottoponendo la matrice mitocondriale a shock ipotonico e successiva colorazione negativa: si osserva che le particelle F₀F₁ sporgono in fuori nella matrice, restano attaccate alla membrana interna mediante un peduncolo (la particella F₀); le particelle F₁ appaiono come delle sfere attaccate alle particelle F₀



↓ Shock osmotico



La **matrice mitocondriale** ha una consistenza gelatinosa a causa della elevata concentrazione di proteine e di altre molecole idrosolubili. Sono presenti:

- gli enzimi del ciclo di Krebs:

- enzimi per l'ossidazione degli acidi grassi (nei mammiferi);
- enzimi per l'ossidazione del piruvato.
- molecole DNA:
 - mRNA, rRNA, tRNA;
 - Ribosomi mitocondriali (con caratteristiche più simili; ai ribosomi batterici che a quelli citoplasmatici);
 - DNA e RNA polimerasi;
 - NAD⁺ e FAD e loro forme ridotte (NADH e FADH₂);
 - ioni calcio e magnesio

Nella matrice mitocondriale sono presenti un numero variabile, in genere da 5 a 10, di molecole di **DNA (mtDNA)** per mitocondrio.

L'mtDNA è circolare e non associato a proteine. E', pertanto, simile al **DNA dei batteri.**

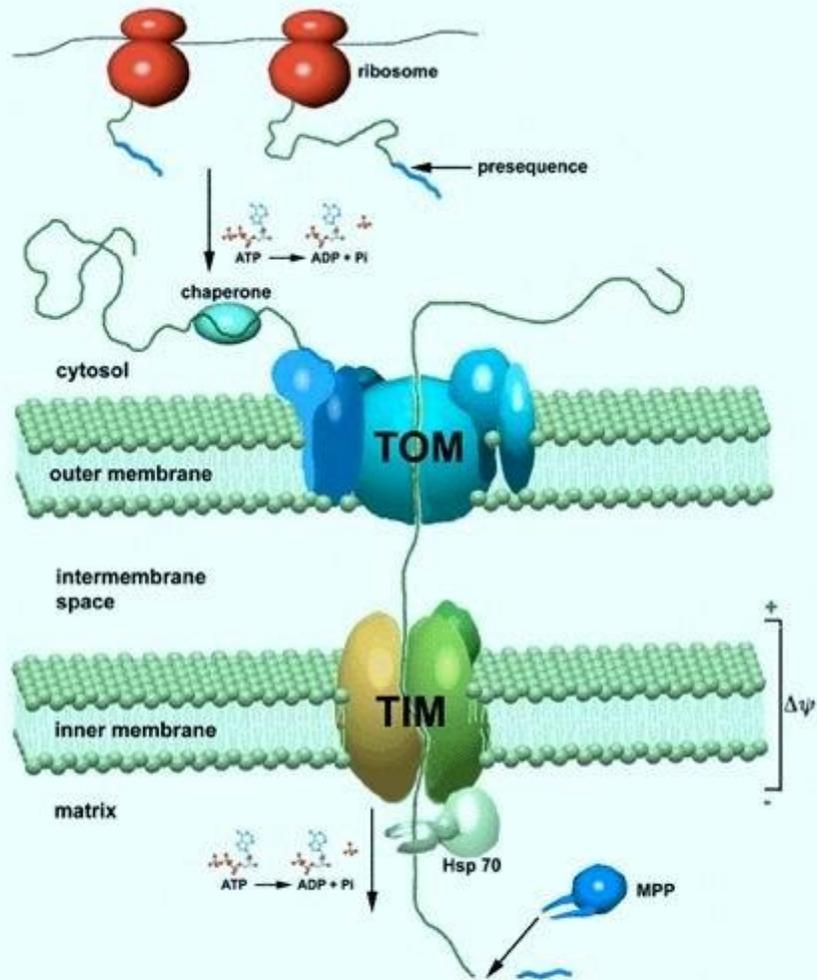
Negli animali l'mtDNA contiene da 16.000 a 19.000 coppie di basi.

L'mtDNA codifica per un numero esiguo di proteine della membrana interna (nell'uomo, ad esempio 13).

La maggior parte delle **proteine mitocondriali** sono sintetizzate nel citoplasma e poi importate ai mitocondri. Ciò comporta l'esistenza di un sistema o di sistemi che coordinano la sintesi proteica mitocondriale e nucleare

Le proteine mitocondriali sintetizzate nel citoplasma presentano specifici segnali che le indirizzano allo spazio intermembrana, oppure alla membrana interna o alla matrice.

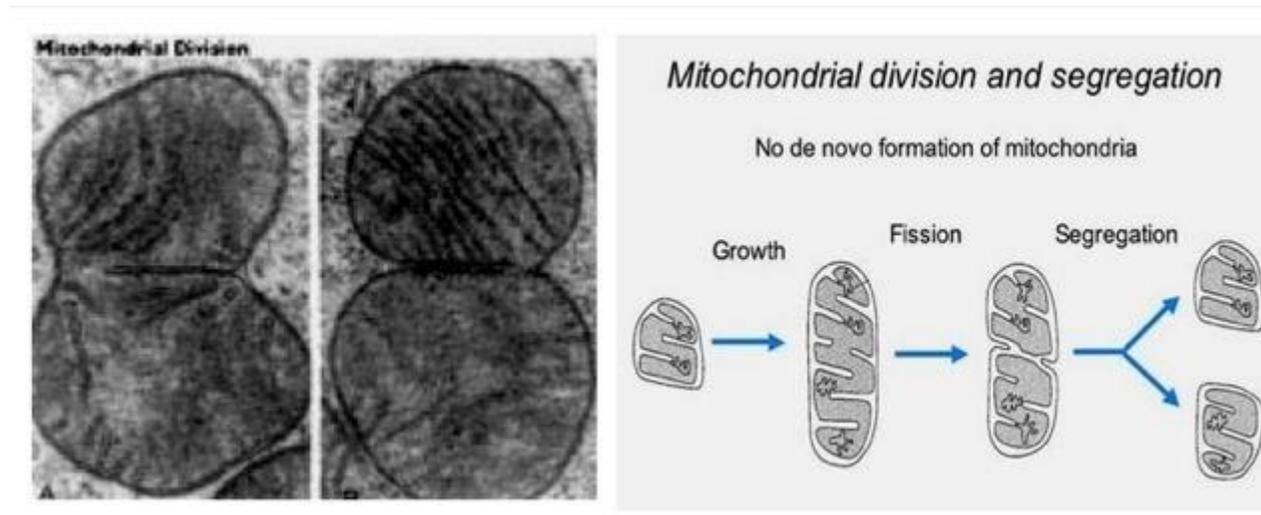
L'importo prevede l'esistenza di specifici recettori/traslocatori presenti sulla membrana esterna (TOM) e sulla membrana interna (TIM)



Import of precursor proteins into mitochondria. Precursor proteins synthesised in the cytosol are maintained in an import competent state by chaperones which hydrolyse ATP. Recognition of the presequence by an outer membrane receptor is followed by translocation of the precursor across the outer and inner membranes, the latter translocation requiring the delta psi component of the membrane potential. The precursor protein is pulled through the membranes by Hsp 70, which hydrolyses ATP. Upon import, the mitochondrial processing peptidase (MPP) removes the presequence.

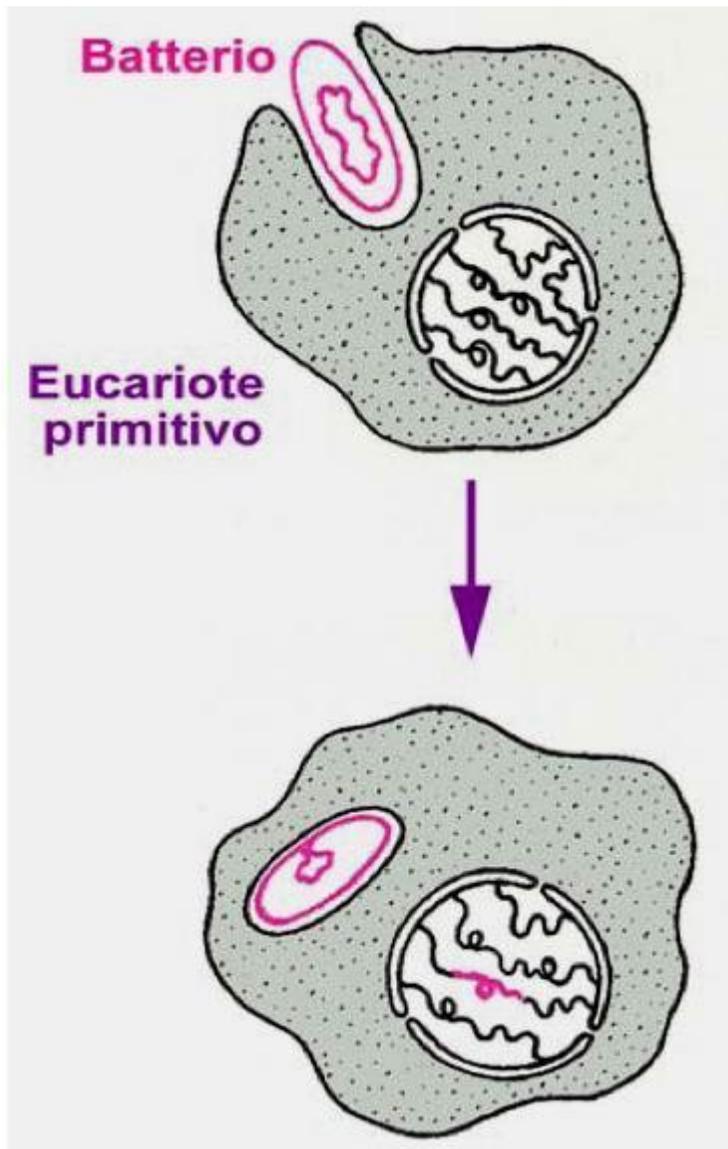
In seguito alla mitosi i mitocondri vengono ripartiti nelle due cellule figlie. Il numero dei mitocondri è successivamente ripristinato in seguito a crescita e fissione.

I mitocondri possono fondersi tra loro a formare una rete mitocondriale.



La teoria più accreditata sull'origine evolutiva dei mitocondri è quella nota come "ipotesi endosimbionte", che è basata sulle somiglianze dei mitocondri con le cellule batteriche.

L'ipotesi prevede che i mitocondri deriverebbero da una simbiosi di un batterio aerobio con una primitiva cellula eucariotica anaerobia. Parte del genoma batterico sarebbe stato successivamente trasferito nel genoma nucleare.

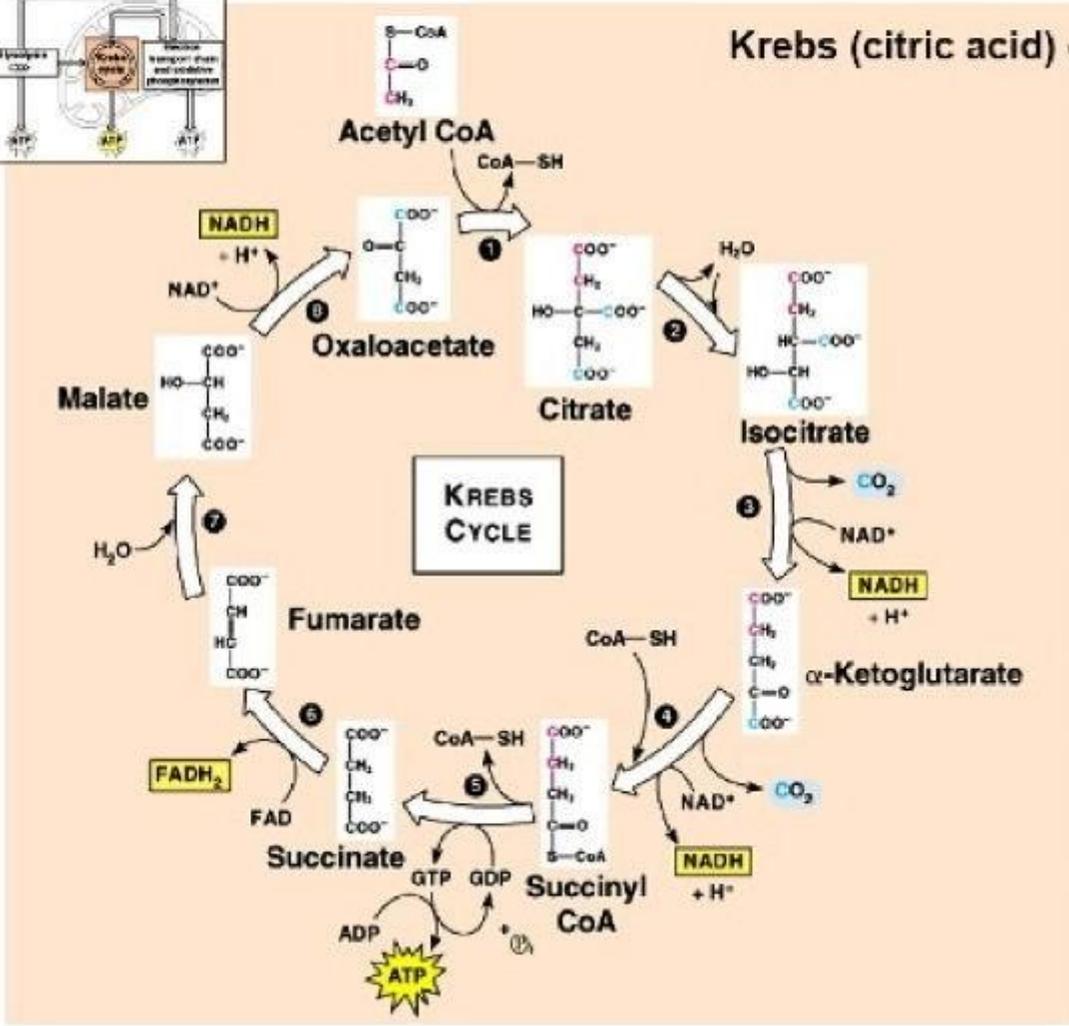
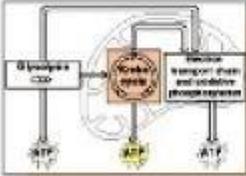
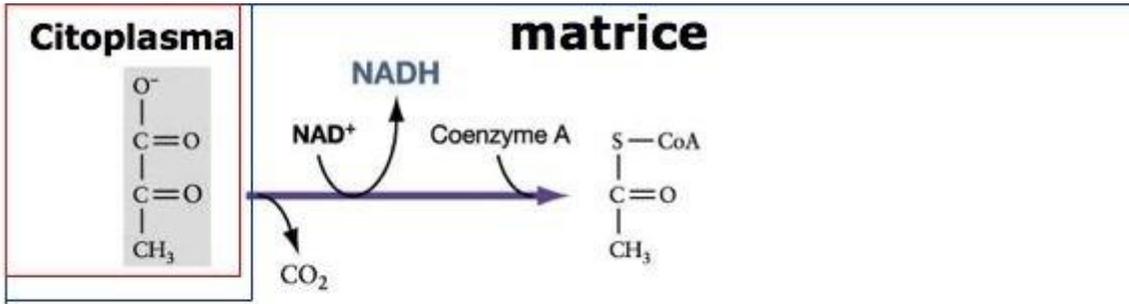


FUNZIONI DEI MITOCONDRI

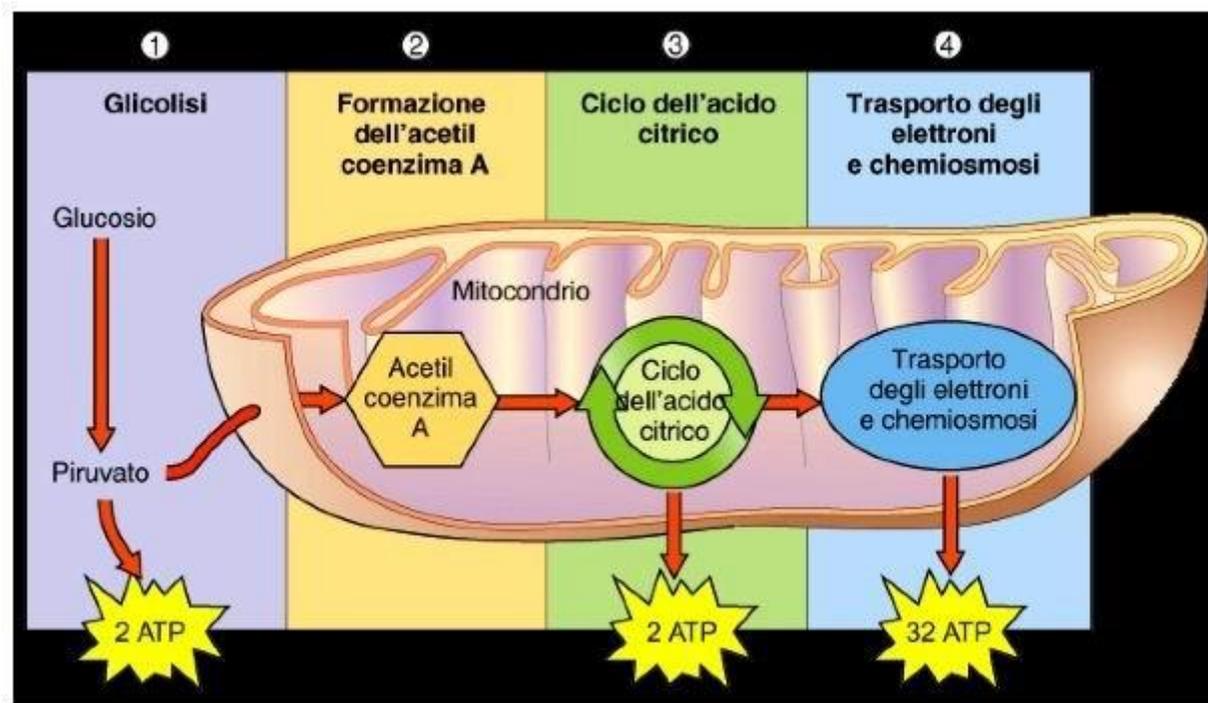
Molte delle attività cellulari richiedono un apporto di energia che è fornita dall'idrolisi dell'ATP ad ADP. Una delle principali funzioni dei mitocondri è di effettuare le trasformazioni energetiche che conducono alla produzione di ATP (ADP \Rightarrow ATP).

Mitocondri – funzioni

Ciclo di Krebs (avviene nella matrice): l'acetil-CoA è ossidato a CO₂ – produzione di (NADH e FADH₂) – Produzione di due molecole di ATP;



Catena di trasporto degli elettroni e fosforilazione ossidativa (avviene sulle creste)
–: trasferimento degli elettroni dal NADH e dal FADH₂; creazione del gradiente protonico e sua utilizzazione da parte delle FoF1 per produrre ATP – Produzione di 32 molecole di ATP

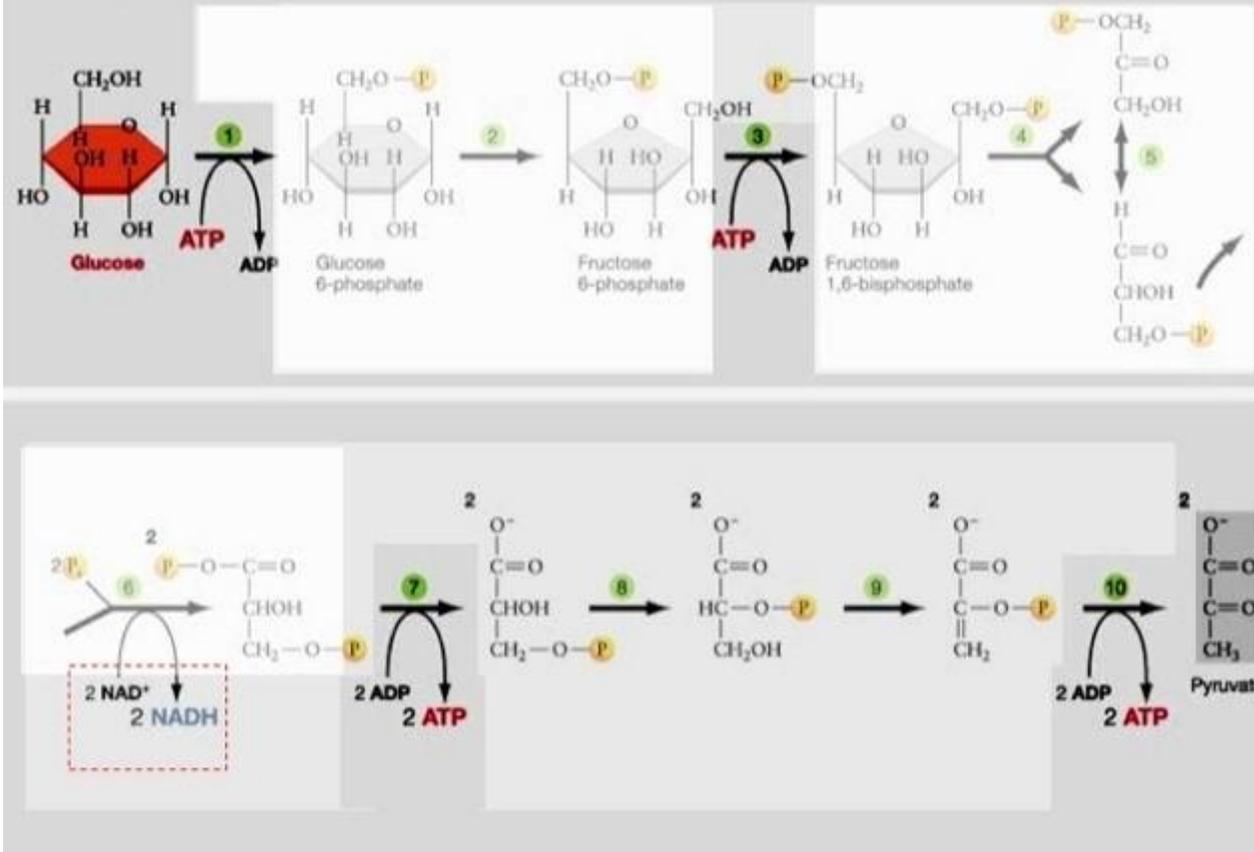


In figura: schema della respirazione cellulare aerobica- la demolizione del glucosio produce 36 molecole di ATP. Immagine da
la glicolisi aerobia si svolge nel citoplasma, fuori dai mitocondri. Attraverso una serie di reazioni, i cui dettagli vengono dati in specifici corsi, il glucosio (molecola a sei atomi di carbonio) viene scisso in due molecole di acido piruvico (molecola a tre atomi di carbonio).

Nella glicolisi vengono idrolizzate due molecole di $2\text{ATP} \Rightarrow 2\text{ADP}$, mentre ne vengono prodotte

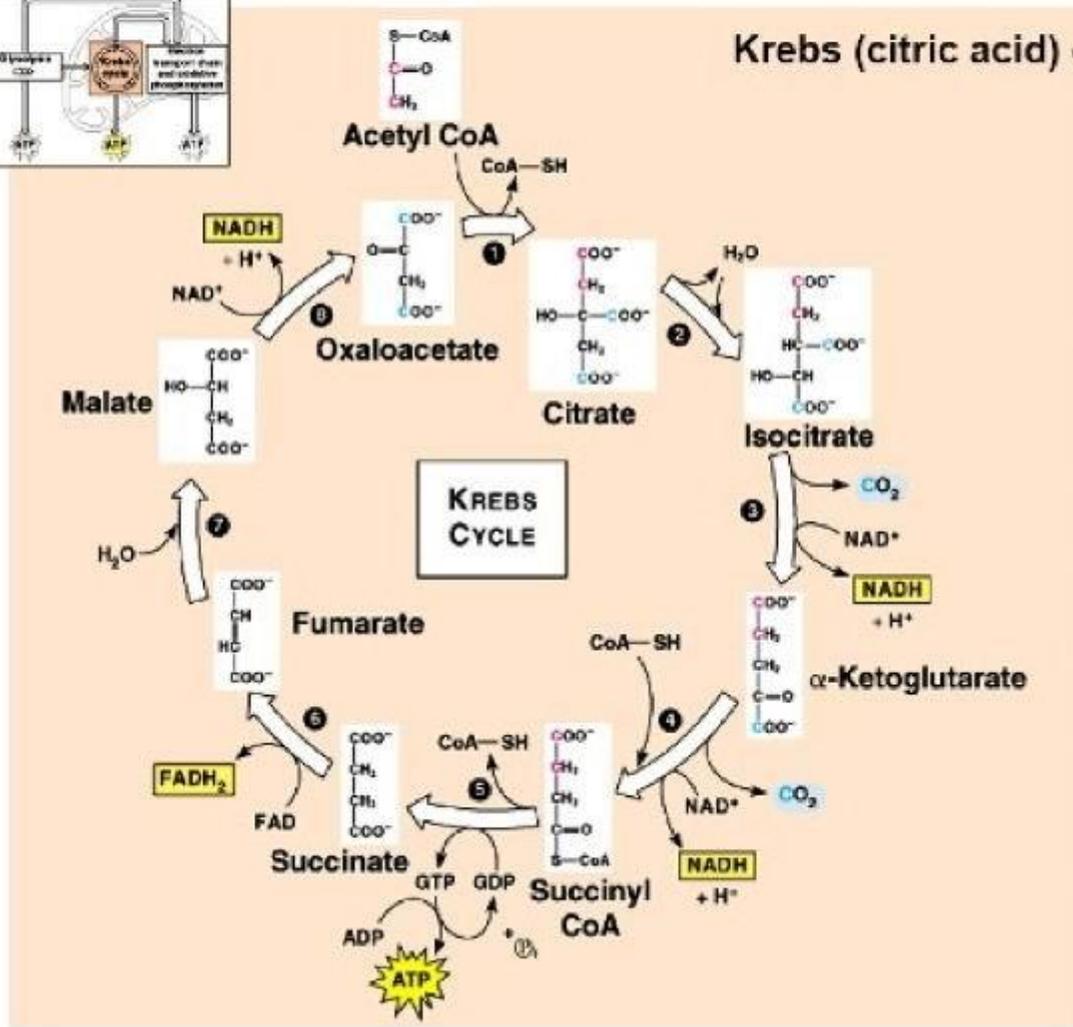
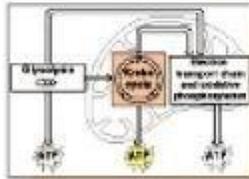
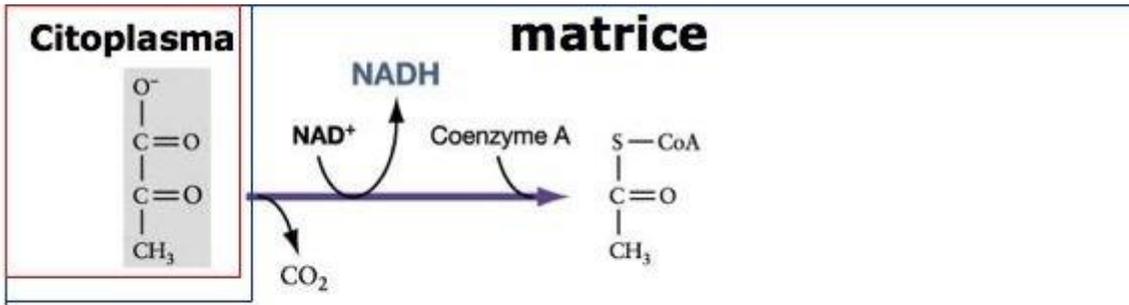
quattro $4\text{ADP} \Rightarrow 4\text{ATP}$. Il bilancio netto della glicolisi è la produzione di due molecole di ATP. Da notare che nella glicolisi vengono prodotte due NADH (accettori di elettroni diffusibili ad alto contenuto energetico)

THE GLYCOLYTIC PATHWAY



L'acido piruvico prodotto nella glicolisi viene traslocato nella matrice mitocondriale dove è ossidato ad acetil-CoA.

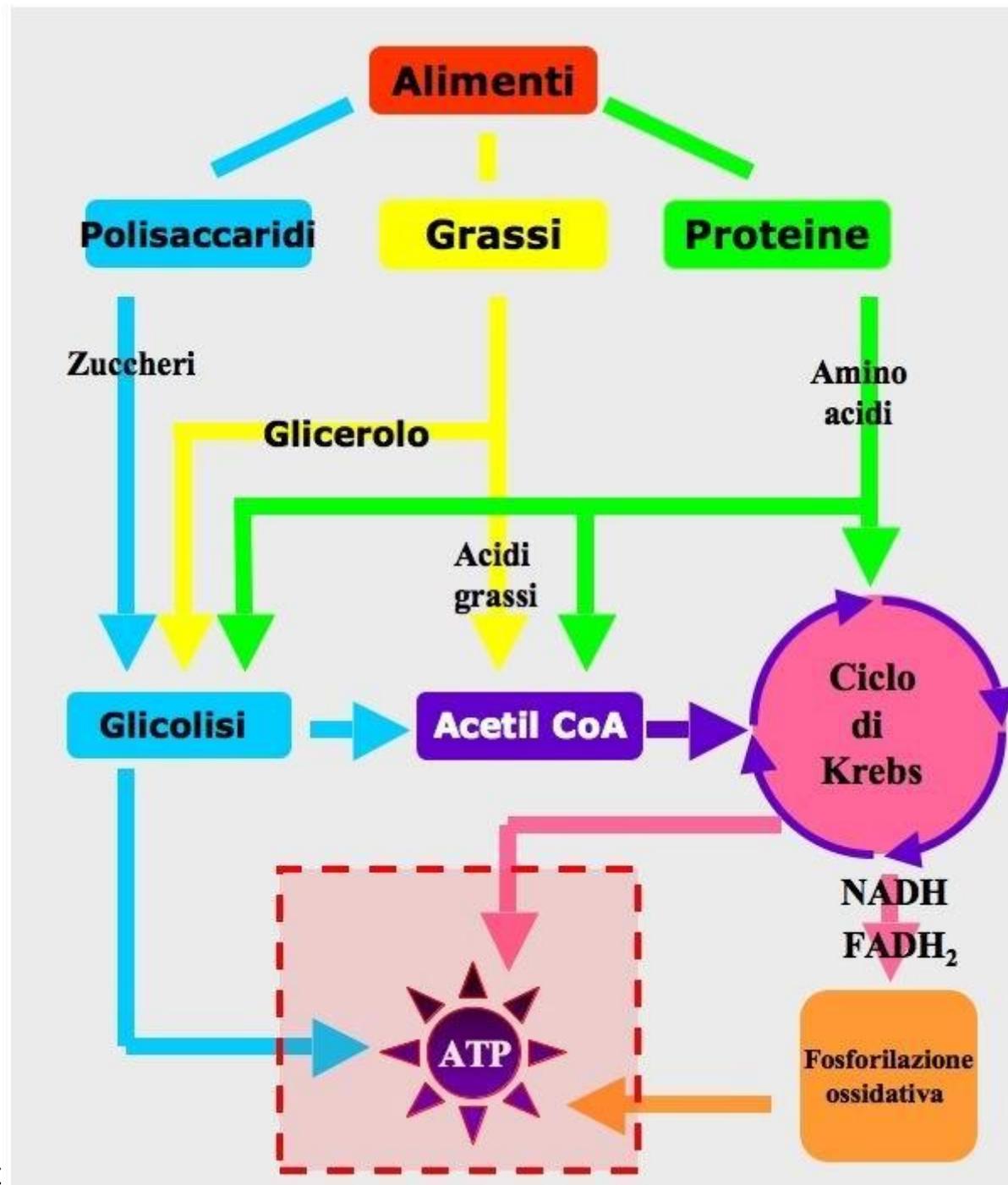
L'acetil-CoA entra nel ciclo di Krebs (o dell'acido citrico). La maggior parte l'energia prodotta dalla demolizione dei legame C-C e C-H viene trasferita agli accettori di elettroni diffusibili, il NADH e il FADH₂



Ciclo di Krebs crocevia di vie cataboliche

Il ciclo di Krebs è una tappa cruciale delle sostanze ingerite con l'alimentazione.

La degradazione degli zuccheri, dei grassi e delle proteine conducono alla formazione di acetil-CoA che entra nel ciclo di Krebs

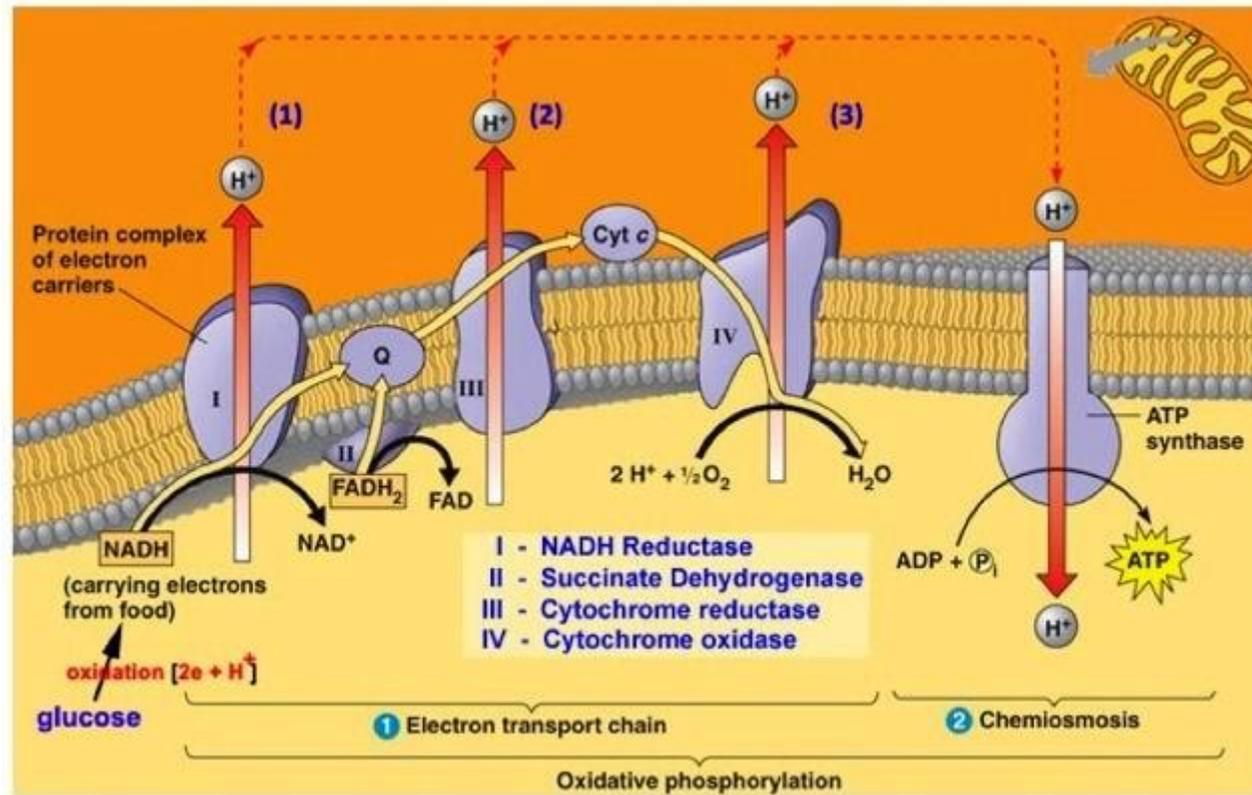


Le molecole di NADH e di FADH₂ prodotte nel ciclo di Krebs (e nella glicolisi) cedono gli elettroni alla catena di trasporto degli elettroni che è una serie di complessi di proteine presenti sulla membrana interna.

Gli elettroni catturati dal NADH e FADH₂ sono trasferiti attraverso questi complessi i quali sono accoppiati con pompe protoniche.

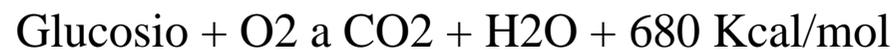
Le pompe protoniche generano un gradiente trasferendo ioni H⁺ nello spazio intermembrana.

Il gradiente protonico è utilizzato dalla ATP sintetasi per produrre ATP (ADP → ATP).



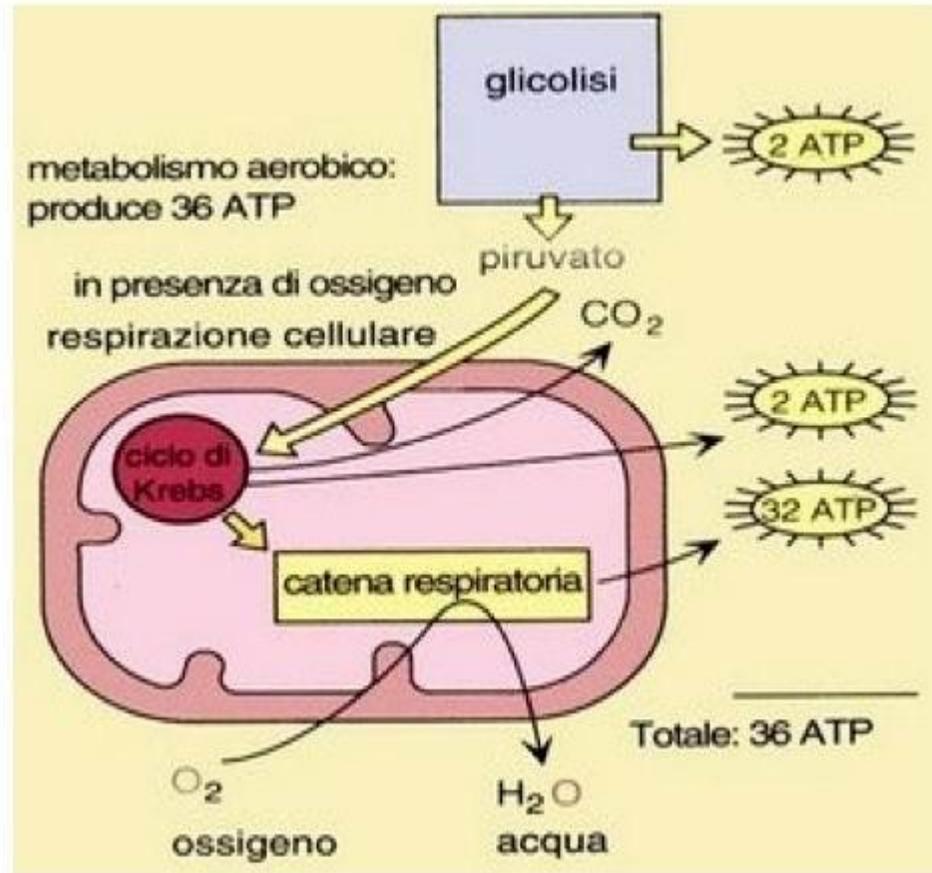
Nel metabolismo anaerobico vengono prodotte solo due molecole di ATP. Il bilancio del metabolismo aerobico è di gran lungo maggiore. Vengono, infatti, prodotte 36 molecole di ATP: due nella glicolisi, 2 nel ciclo di Krebs, 32 nella fosforilazione ossidativa.

Il rendimento è superiore a quello di qualsiasi motore (circa il 40 %):



$36 \text{ ATP} \Rightarrow 36 \text{ ADP} + 36 \text{ Pi} + 36 \times 7,3 = 262,8 \text{ Kcal/mol}$

$\text{Resa \%} = 262,8/680 = 38,9\%$



fosforilazione ossidativa

Le molecole di NADH e di FADH₂ prodotte nel ciclo di Krebs (e nella glicolisi) cedono gli elettroni alla catena di trasporto degli elettroni che è una serie di complessi di proteine presenti sulla membrana interna.

Gli elettroni catturati dal NADH e FADH₂ sono trasferiti attraverso questi complessi i quali sono accoppiati con pompe protoniche.

Le pompe protoniche generano un gradiente trasferendo ioni H⁺ nello spazio intermembrana.

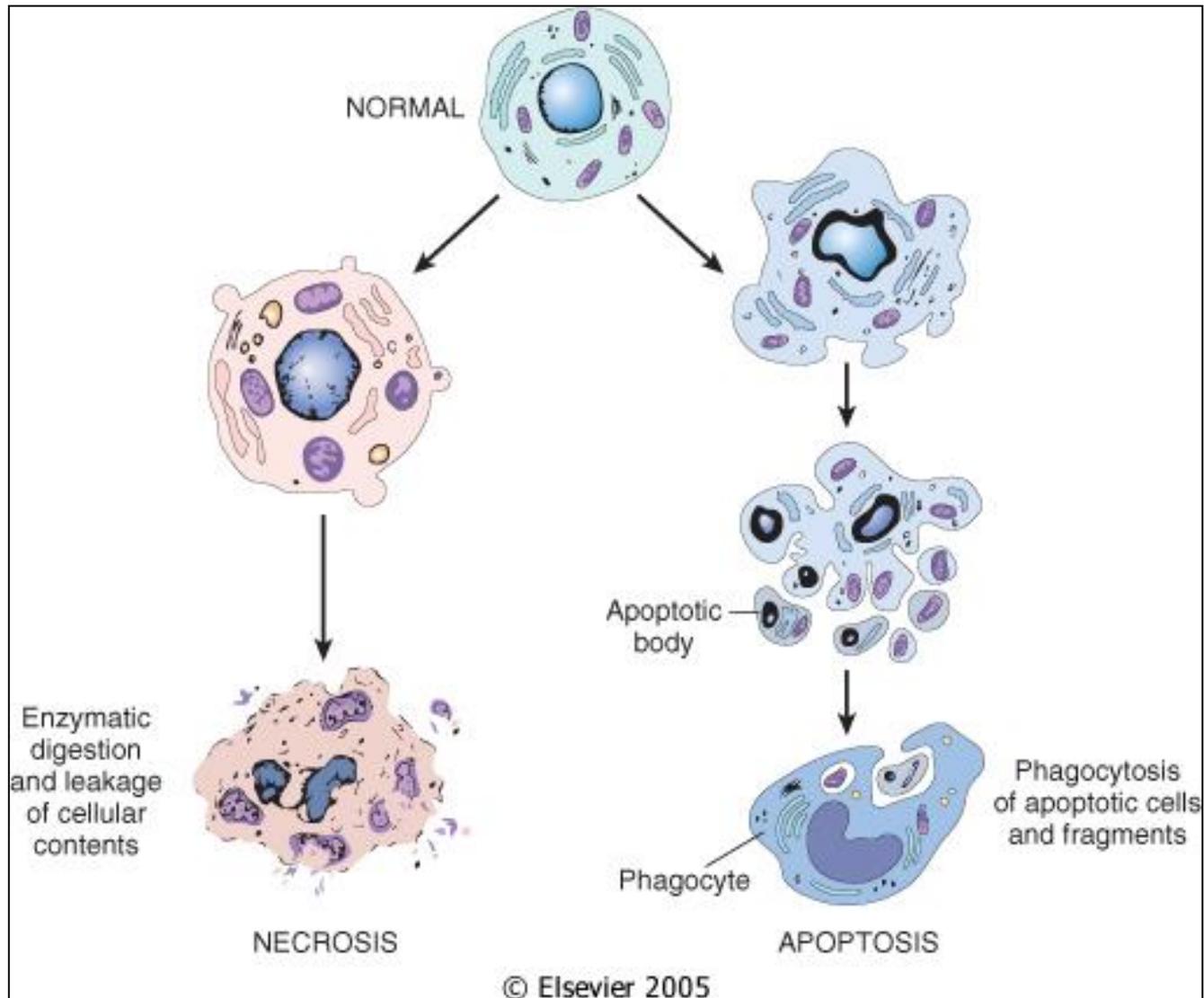
Il gradiente protonico è utilizzato dalla ATP sintetasi per produrre ATP (ADP → ATP).

ulteriori funzioni

Altre funzioni dei mitocondri sono:

- accumulo di ioni calcio;
- produzione di calore (i mitocondri delle cellule del tessuto adiposo bruno, abbondante negli animali ibernanti posseggono nella membrana interna dei mitocondri una proteina che disaccoppia la F₁ dalla F₀. L'energia del gradiente protonico generato dalla catena di trasporto di elettroni è dissipato sotto forma di calore;
- apoptosi (I mitocondri giocano un ruolo fondamentale nella morte cellulare innescando una delle vie dell'apoptosi (quella intrinseca), che porta al rilascio di fattori apoptogenici dallo spazio intermembrana tra cui il citocromo c).

APOPTOSI



La sequenza degli eventi che si susseguono in una cellula che sta morendo per necrosi possono variare a seconda del tessuto e del tipo di danno; tuttavia,

indipendentemente dall'ordine questo è quello che accade in una cellula che va incontro a necrosi:

- La produzione di ATP nei mitocondri si arresta.
- Le pompe ioniche di membrana, che funzionano con l'ATP, si bloccano.
- Nella cellula entrano sodio e acqua.
- La cellula e gli organuli interni si rigonfiano.
- La cellula avvia la risposta allo shock termico (allo stress) con aumento della sintesi di alcune proteine (chaperonine) che tentano di contrastare la denaturazione delle proteine e della ubiquitina (proteina che lega in maniera covalente le proteine denaturate e le indirizza alla distruzione).
- Il pH scende.

- Nella cellula entra il calcio.
- -Il calcio attiva le fosfolipasi che provocano la perdita di fosfolipidi dalle membrane e la formazione di lisofosfolipidi ed acidi grassi che inducono un ulteriore danneggiamento delle membrane.
- -Il calcio attiva le CALPAINE, proteasi che danneggiano le strutture citoscheletriche e le proteine della membrana con conseguente vescicolazione.
- -Il calcio attiva le ATPasi provocando un'ulteriore perdita di ATP.
- -Il calcio attiva le endonucleasi.
- La risposta allo shock termico non riesce più a contrastare la denaturazione proteica che si fa massiccia.

- Il RE e gli altri organuli si rigonfiano
- Ad un certo punto la cellula muore.

APOPTOSI

È la morte cellulare programmata innescata da alcuni segnali

Morte programmata, richiede:

- energia, sintesi di RNA e di proteine
- una ordinata sequenza di eventi
- coinvolge cellule sia malate che sane
- riguarda cellule sparse
- non comporta una risposta infiammatoria

È la morte cellulare programmata innescata da alcuni segnali

e riconosce una

VIA INTRINSECA (quando i segnali di morte programmata derivano dall' interno della cellula)

ed una

VIA ESTRINSECA (quando i segnali di morte programmata derivano dall' esterno della cellula)

Nella cellula che va incontro ad Apoptosi c' è un

Mutamento Morfologico

La cellula che va incontro ad apoptosi cambia la sua forma

RIDUZIONE DI VOLUME

CONDENSAZIONE E FRAMMENTAZIONE DEL DNA

CORPI APOPTOTICI(FAGOCITATI DA CELLULE ADIACENTI)

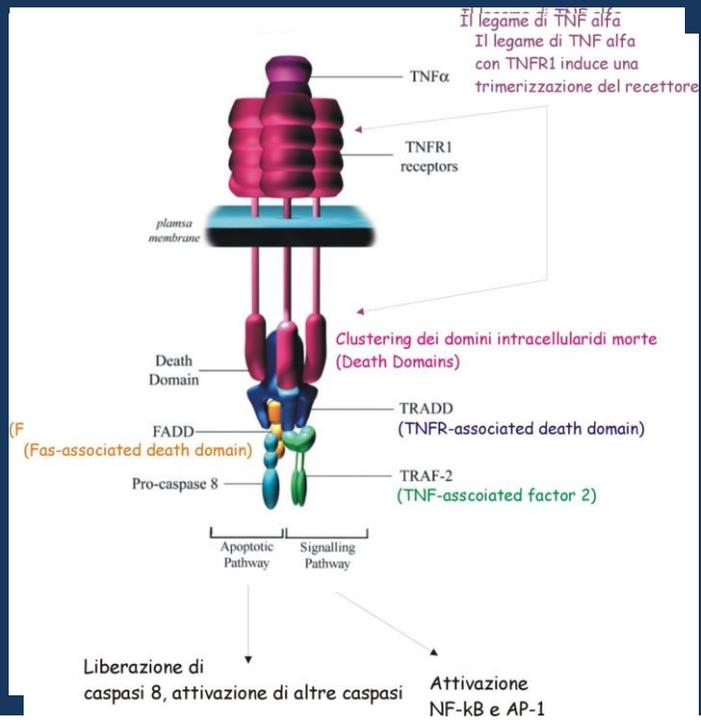
VIA ESTRINSECA DELL' APOPTOSI avviene attraverso la azione di un ligando e di un recettore.

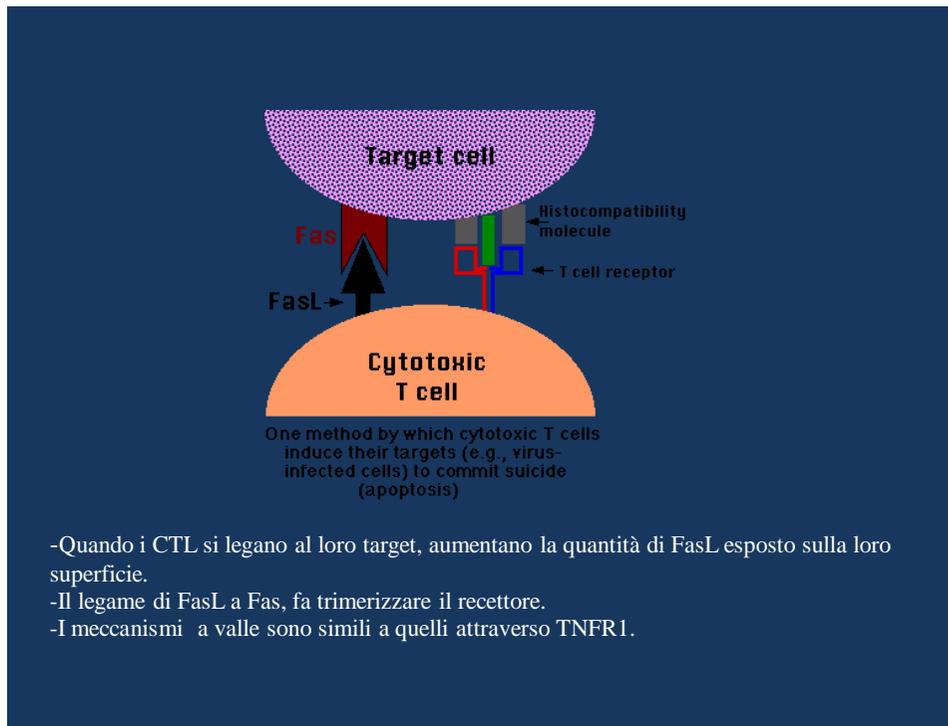
I ligandi della via estrinseca della apoptosi sono tre

TNF-a

Fas-L

Trail





Queste molecole si legano al recettore, questo legame fa sì che si attivano particolari enzimi che prendono il nome di procaspasi 8.

Le caspasi sono gli enzimi della apoptosi. Il termine procaspasi indica che questi enzimi sono presenti in forma inattiva.

Nel momento in cui il ligando si lega al recettore le procaspasi 8 si attivano diventano caspasi 8 si attivano e vanno ad attivare le caspasi 3 che prima erano presenti in forma inattiva appunto procaspasi 3
Le caspasi 3 sono responsabili dell' apoptosi.

La **via intrinseca** vede coinvolti i mitocondri.

Essa viene innescata ogni qualvolta c'è un danno al DNA che non può essere riparata, la cellula non può continuare a vivere in quanto produrrebbe delle proteine alterate che fuoriuscendo dalla cellula produrrebbero danni ad altre cellule e quindi all'organismo

p53

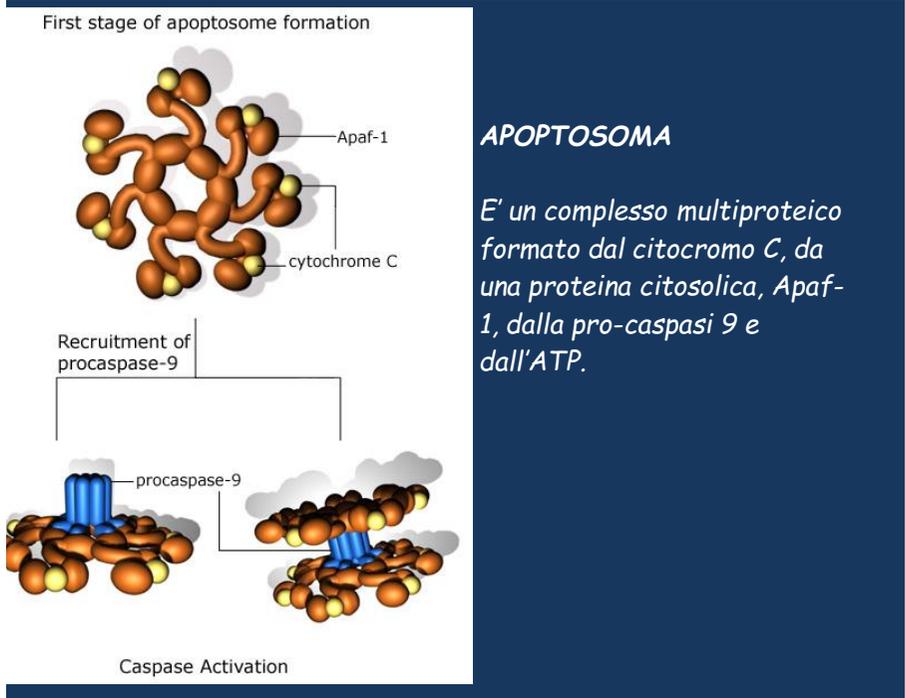
BAX

CITC

APAF-1

La prima molecola ad intervenire è ATM che si trova nel nucleo, RILEVA IL DANNO, scorre lungo la molecola del DNA e scopre il punto dove è avvenuto il danno e si ferma in quel punto, SEGNA A P53, il danno in quella zona richiama P53 MOLECOLA DI SORVEGLIANZA , la quale ATTRAVERSO altre proteine cerca di riparare il danno. Se non riesce a riparare il danno P53 INNESCA L'APOPTOSI e la cellula deve essere distrutta.

P 53 agisce su un' altra molecola che si trova nel citoplasma che chiamiamo BAX. BAX attivata si va a legare sulla membrana esterna del mitocondrio determinando la formazione di pori a tutto spessore tra la membrana interna e la membrana esterna dello stesso MITOCONDRIO COME SE LA MEMBRANA SI SFALDASSE IN alcuni punti CHE PERMETTONO passaggio di molecole dall' interno all' esterno del mitocondrio. La molecola che passa è il **citocromo C** che normalmente è presente sulla membrana interna del mitocondrio. In seguito alla sfaldatura esce fuori dal mitocondrio Il citocromo C. il quale una volta fuoriuscito nel citoplasma va ad agire sulla molecola di APAF -1 che è normalmente presente nel citoplasma ma in forma sparsa. Ma a causa della presenza del citocromo nel citoplasma Apaf1 si va a legare ad altre sei molecole di APAF 1 formando un eptamero, cioè una macromolecola formata da sette molecole di apaf.1 che si dispongono a formare una specie di ruota.ogni Apaf 1 lega un citocromo Oltre al citocromo c ogni Apaf lega una procaspasi9 formando un APOPTOSOMA. Il corpo dell' APOPTOSOMA è formato da sette molecole di APAF 1, Sette MOLECOLE di citC, Sette MOLECOLE procascasi9



Il ruolo dell' APOPTOSOMA è quello di attivare le captasi 3
 AZIONE DELLE CASPASI 3
 ATTIVAZIONE DNAsi
 COLLASSO DEL CITOPLASMA

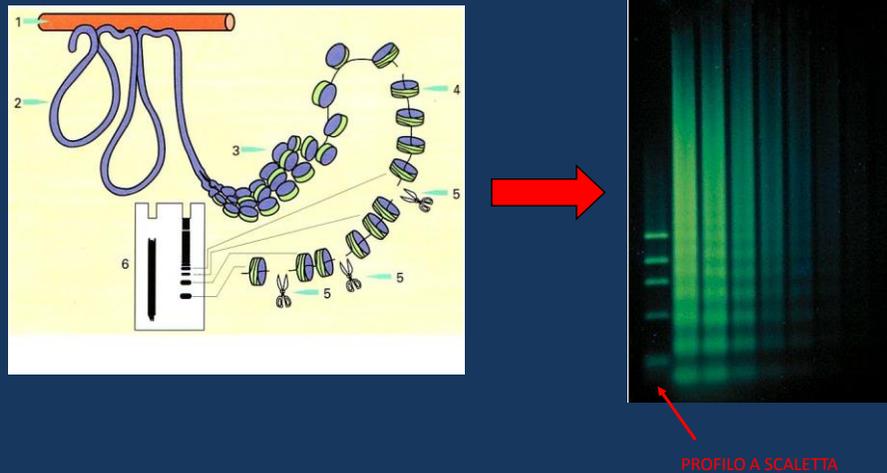
FRAMMENTAZIONE DELLE PROTEINE PLASMATICHE BOLLE APOPTOTICHE

Le azioni delle CASPASI 3 sono 4:

- Attivazione DNAasi**
- Collasso del citoplasma**
- Frammentazione delle proteine citoplasmatiche**
- Bolle apoptotiche**

La DNAasi è un enzima capace di frammentare la molecola di DNA

Le caspasi, oltre a degradare direttamente le proteine del citoscheletro, attivano una DNasi citoplasmatica che produce una caratteristica frammentazione del DNA:

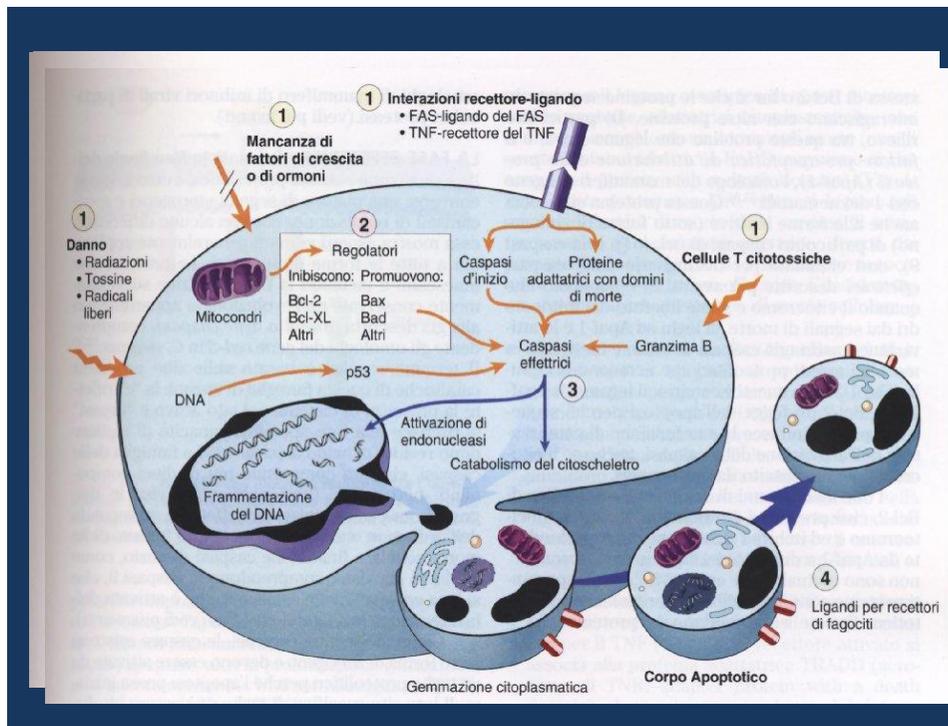


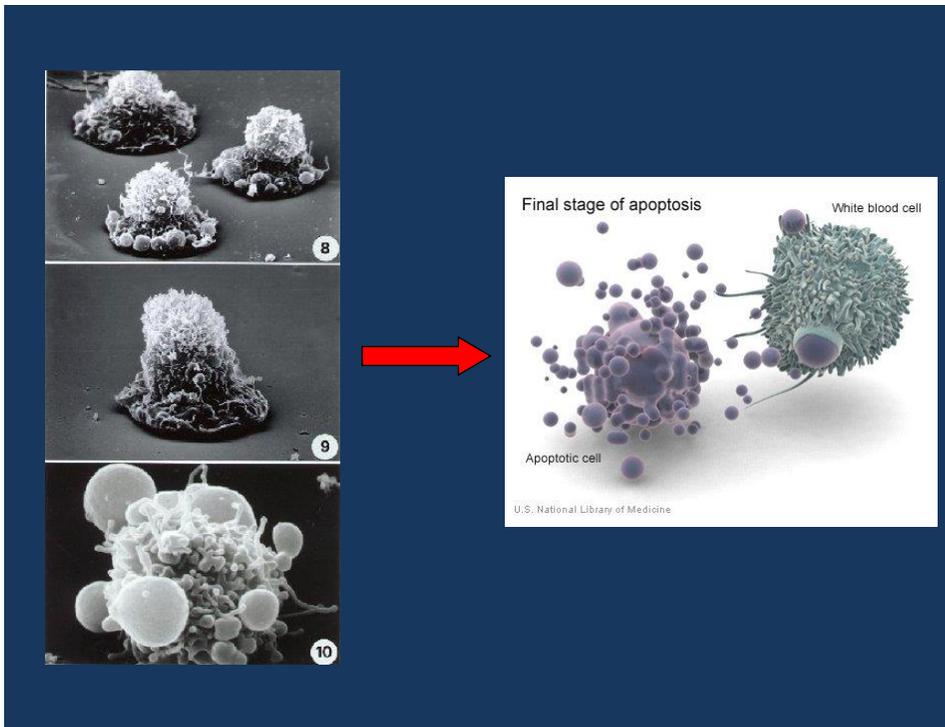
In condizioni fisiologiche la DNasi è legata ad un enzima inibitore. La caspasi rimuovono l'inibitore della DNasi che a questo punto può frammentare il DNA. Le caspasi 3 riescono a rimuovere l'inibitore e quindi la DNasi può frammentare il DNA.

IL collasso del citoplasma comporta che le caspasi 3 demoliscono i filamenti del citoscheletro e determinano il collasso del citoplasma.

La frammentazione delle proteine citoplasmatiche comporta che vengano ridotte in frammenti e quindi non possono più svolgere la loro funzione.

Formazione di bolle apoptotiche. La cellula ingloba il materiale di digestione cellulare, materiale proteico, acidi nucleici e frammenti di membrane in membrane formando bolle. Questo meccanismo favorisce la fagocitosi ed evita che materiale dannoso fuoriesca dalla cellula evitando infiammazione.





l'apoptosi è innescata da stimoli fisiologici o patologici.
Alcune volte l'apoptosi è fisiologica.

Stimoli fisiologici

sviluppo embrionale

turnover o ricambio cellulare
spegnimento della risposta immunitaria
atrofie ormono-dipendenti
(ghiandola mammaria) apoptosi ormono dipendenti

Stimoli patologici

Calore, radiazioni, sostanze tossiche
Processi infettivi
Cellule tumorale
Linfociti citotossici

L' apoptosi è una morte programmata ordinata dalla cellula che va distinta dalla necrosi che è dovuta a distruzione esterna non organizzata, pertanto non sono presenti bolle apoptotiche, ma un unico agglomerato di sostanze mescolate tra di loro.

Nella necrosi che è un meccanismo passivo ed è sempre patologica – la frammentazione del Dna è irregolare, nella necrosi la cellula si rigonfia, la cellula scoppia, si rompe la membrana citoplasmatica ed il materiale compresi enzimi litici e quindi si verifica infiammazione che coinvolgerà cellule circostanti. Nella apoptosi il citoplasma collassa e il materiale di frammentazione è racchiuso in bolle.

Nell' apoptosi essendo programmata vengono colpite singole cellule.

Nella necrosi vengono colpite più cellule contestualmente.

Funzioni secondarie del mitocondrio sono la

Produzione di calore

E

La sintesi del colesterolo

