

SCIENZA • SALUTE • LONGEVITÀ



GUIDE
LOVE YOUR LIFE

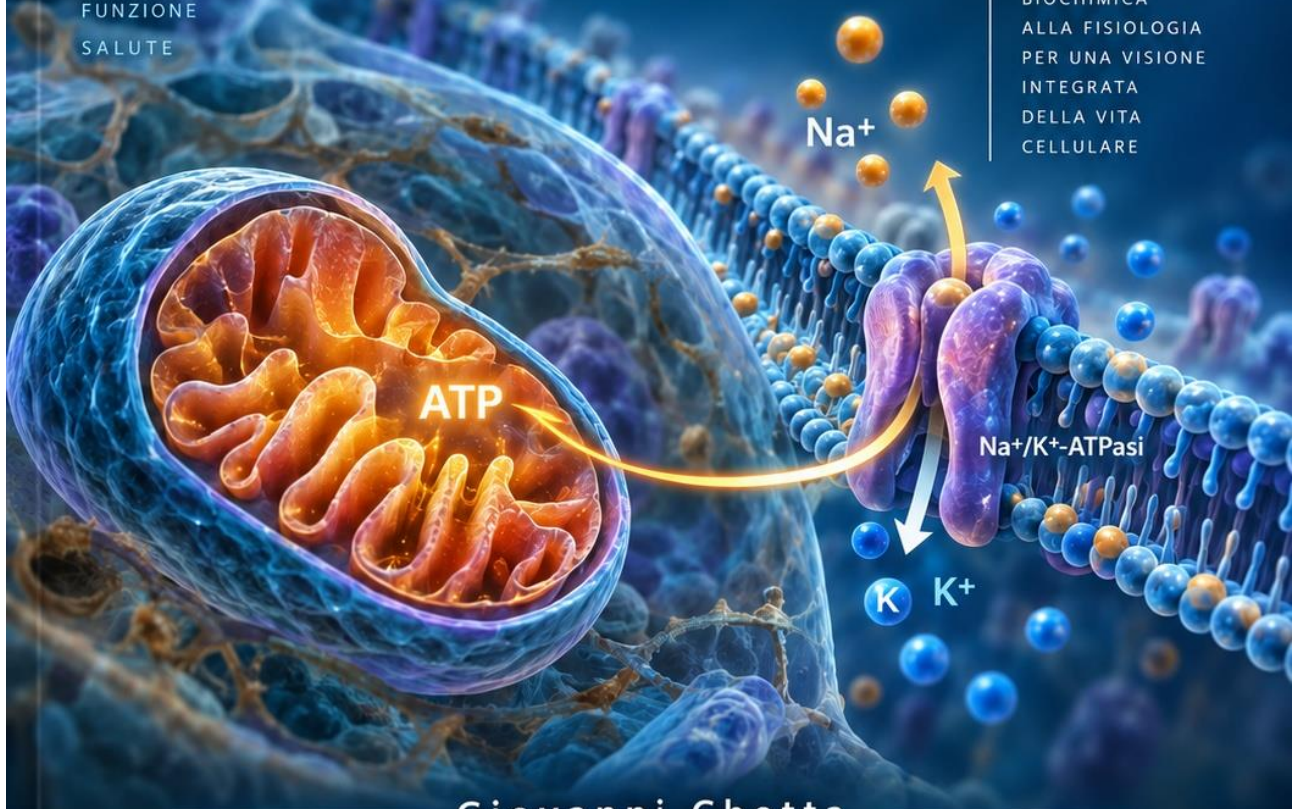
Bioenergetica della cellula

Mitocondri, membrane e pompa sodio-potassio

Energia, gradienti ionici e omeostasi
dalla biochimica alla fisiologia umana

ENERGIA
GRADIENTI
FUNZIONE
SALUTE

DALLA
BIOCHIMICA
ALLA FISILOGIA
PER UNA VISIONE
INTEGRATA
DELLA VITA
CELLULARE



Giovanni Chetta



MITOCONDRI
Produzione di energia
e metabolismo



MEMBRANA CELLULARE
Struttura, funzione
e trasporto



POMPA Na⁺/K⁺
Gradienti ionici
e potenziale di membrana



**DALLA CELLULA
ALL'ORGANISMO**
Salute, performance
e longevità

LA CELLULA VIVE PERCHÉ MANTIENE DIFFERENZE



BIOENERGETICA DELLA CELLULA

Mitocondri, membrane e pompa sodio-potassio

Energia, gradienti ionici e omeostasi dalla biochimica alla fisiologia umana

Giovanni Chetta

Le Guide Love Your Life – 2026

Sommario

Guida alla lettura.....	5
Introduzione – La cellula come sistema lontano dall’equilibrio	6
PARTE I – PRINCIPI DI BIOENERGETICA CELLULARE.....	8
1. Energia libera, lavoro biologico e accoppiamento delle reazioni	8
2. Gradienti, potenziali e compartimenti.....	9
PARTE II – LA MEMBRANA CELLULARE: STRUTTURA, DINAMICA E INFORMAZIONE.....	11
3. Il doppio strato lipidico non è una parete inerte	11
4. Proteine di membrana, canali e trasportatori	12
5. Membrana, glicocalice e segnalazione	14
PARTE III – IL MITOCONDRIO: DALLE ORIGINI ALLA PRODUZIONE DI ATP	15
6. Origine endosimbiotica, doppia membrana e DNA mitocondriale	15
7. Architettura mitocondriale e creste	18
8. Catena respiratoria e fosforilazione ossidativa	19
9. Specie reattive dell’ossigeno (ROS), redox e segnalazione mitocondriale	21
10. Dinamica mitocondriale, mitofagia e biogenesi	23
PARTE IV – LA Na^+/K^+ -ATPasi: IL MOTORE DEI GRADIENTI IONICI	24
11. Dalla scoperta di Skou al ciclo della pompa.....	24
12. Subunità α , β e proteine regolatrici FXYD.....	25
13. Pompa ionica e piattaforma di segnale	27
14. Quando la pompa perde funzione: inibizione, internalizzazione, degradazione e perdita stabile.....	28
15. Ripristinare la pompa e il gradiente di K^+ : possibilità, limiti e strategie.....	31
PARTE V – IL TRIANGOLO ATP, Na^+/K^+ E Ca^{2+}	33
16. Il calcio collega segnale e metabolismo.....	33
17. Potenziale di membrana, eccitabilità e recupero ionico	34
PARTE VI – MATRICE EXTRACELLULARE (MEC), MEMBRANA E MITOCONDRIO: IL CONTINUUM BIOENERGETICO	36
18. La matrice extracellulare come regolatore della bioenergetica.....	36
PARTE VII – QUANDO IL SISTEMA PERDE EFFICIENZA	42

19. Ipossia, ischemia e collasso dei gradienti	42
20. Insulino-resistenza, infiammazione e flessibilità metabolica	43
21. Invecchiamento, senescenza e qualità mitocondriale.....	44
PARTE VIII – ESERCIZIO, NUTRIZIONE, CRONOBIOLOGIA E TECNOLOGIE BIOFISICHE	46
22. L'esercizio come stimolo bioenergetico	46
23. Nutrienti, micronutrienti e membrane	48
24. Ritmi circadiani, sonno e distribuzione della domanda energetica.....	53
25. Fotobiomodulazione, infrarosso vicino (NIR) e tecnologie di supporto	55
PARTE IX – FRONTIERE DELLA BIOENERGETICA: COERENZA, RISONANZA E IPOTESI QUANTISTICHE	59
26. Dalla meccanica quantistica alla coerenza biologica: fatti, modelli e limiti	59
27. Ascorbato di potassio e D-ribosio: evidenze, ipotesi e contesto biologico	60
PARTE X – DALLA CELLULA ALL'ORGANISMO	64
28. Tessuti diversi, stessa logica bioenergetica	64
29. Dalla fisiologia alla valutazione clinica	66
30. Una visione integrata della longevità cellulare.....	67
Conclusioni – La cellula vive perché mantiene differenze.....	69
Glossario e sigle.....	70
Bibliografia essenziale e di approfondimento	74
L'Autore.....	79



Guida alla lettura

Il volume segue un filo conduttore preciso: la cellula conserva la propria organizzazione mantenendo differenze di concentrazione, carica elettrica, pH e potenziale redox. Il mitocondrio costruisce una forza proton-motrice e la utilizza per sintetizzare adenosina trifosfato (ATP); la membrana plasmatica impiega una quota rilevante di quell'energia per mantenere i gradienti ionici da cui dipendono trasporto, segnalazione, eccitabilità, contrazione e controllo del volume cellulare.

La lettura procede dal generale al particolare. Le prime parti definiscono i principi della bioenergetica e della membrana; le parti centrali approfondiscono struttura e funzione mitocondriale, Na^+/K^+ -ATPasi e omeostasi del Ca^{2+} ; le parti finali collegano questi meccanismi ai tessuti, alla fisiopatologia, all'esercizio, alla nutrizione e all'invecchiamento. Le sezioni cliniche hanno finalità interpretativa e non trasformano i meccanismi cellulari in indicazioni terapeutiche automatiche.

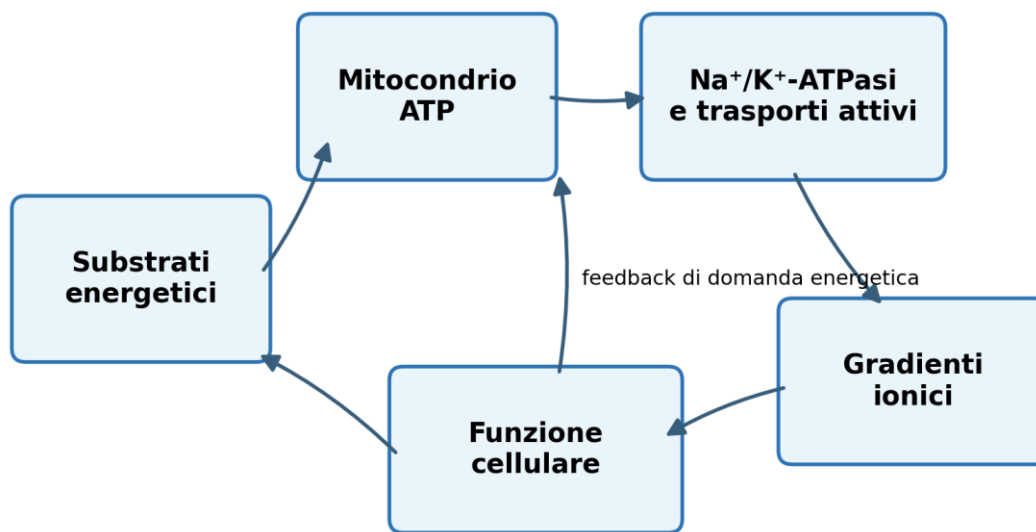
Nelle parti applicative il testo distingue tre livelli di certezza. Il primo comprende meccanismi fisiologici e biochimici consolidati; il secondo comprende modelli plausibili sostenuti da dati sperimentali ma ancora dipendenti dal contesto; il terzo riguarda ipotesi di frontiera, comprese alcune proposte di coerenza collettiva e di biofisica quantistica. Questa gerarchia evita di confondere una possibilità teorica con un meccanismo terapeutico dimostrato.

Messaggio chiave

Il lettore non deve immaginare ATP, membrane e ioni come capitoli indipendenti. La funzione cellulare nasce dalla loro interdipendenza: una variazione in uno dei tre livelli modifica rapidamente gli altri due.

Le sigle e gli acronimi vengono esplicitati alla prima occorrenza utile nei singoli capitoli. Il Glossario e sigle, collocato prima della bibliografia, permette di recuperarne rapidamente il significato e chiarisce anche i principali termini bioenergetici usati nel volume.

La cellula vive perché mantiene differenze



La relazione circolare tra disponibilità di substrati, produzione di ATP, trasporti attivi, gradienti ionici e funzione cellulare.

Introduzione – La cellula come sistema lontano dall'equilibrio

Una cellula vivente non coincide con un contenitore pieno di reazioni chimiche. La cellula è un sistema aperto che scambia continuamente materia, energia e informazione con l'ambiente e conserva un ordine interno che non esisterebbe in condizioni di equilibrio termodinamico. Il mantenimento di questo ordine richiede lavoro. La cellula deve separare soluti, pompare ioni, sintetizzare macromolecole, riparare strutture, rinnovare organelli e modulare migliaia di reazioni in rapporto alla domanda funzionale.

Il concetto di gradiente rappresenta il punto di incontro fra biochimica, fisiologia e biofisica. Un gradiente di concentrazione contiene energia potenziale; una differenza di carica attraverso una membrana genera un potenziale elettrico; una differenza di protoni combina componente chimica e componente elettrica. Le cellule eucariotiche sfruttano questi principi sia sulla membrana plasmatica sia sulle membrane degli organelli. Il mitocondrio ne costituisce l'esempio più evidente: la catena respiratoria usa l'energia degli elettroni per pompare protoni e l'ATP sintasi recupera l'energia accumulata nel gradiente.

La Na⁺/K⁺-ATPasi applica la stessa logica in una direzione diversa. L'enzima consuma ATP per creare un'asimmetria stabile fra sodio e potassio. Il gradiente di sodio alimenta trasporti secondari, influenza il pH intracellulare, partecipa al controllo del calcio e contribuisce alla regolazione del volume cellulare. Nel neurone e nella fibra muscolare la stessa asimmetria rende possibile l'eccitabilità elettrica.



Il volume adotta quindi una prospettiva integrata. La bioenergetica viene descritta come la capacità della cellula di convertire energia e di distribuirla là dove serve; la membrana viene considerata come una struttura selettiva e dinamica; la pompa sodio-potassio viene interpretata sia come macchina molecolare sia come nodo di controllo dell'omeostasi. Questa impostazione permette di comprendere perché il deficit energetico, l'alterazione della composizione lipidica, la disfunzione dei trasporti ionici e la perdita della gestione del Ca^{2+} tendano a convergere in numerosi quadri fisiopatologici.

Fermati un attimo

La vita cellulare non elimina la tendenza verso l'equilibrio: la contrasta continuamente. Quando l'energia utilizzabile diminuisce in modo critico, i gradienti si riducono e la cellula perde progressivamente la capacità di distinguere il proprio interno dall'ambiente.



PARTE I – PRINCIPI DI BIOENERGETICA CELLULARE

1. Energia libera, lavoro biologico e accoppiamento delle reazioni

Energia disponibile ed energia utilizzabile

La presenza di glucosio, acidi grassi o corpi chetonici non garantisce che la cellula disponga di energia utilizzabile. I substrati devono essere trasportati, ossidati e accoppiati a sistemi capaci di conservare una parte dell'energia liberata. L'adenosina trifosfato (ATP) rappresenta il principale intermediario di questo processo ma la cellula utilizza anche gradienti ionici, potenziali redox e tioesteri ad alta energia come forme temporanee di conservazione e trasferimento.

L'energia libera di Gibbs permette di stabilire se una trasformazione può procedere spontaneamente nelle condizioni considerate. Una reazione con variazione di energia libera negativa può fornire lavoro; una reazione con variazione positiva richiede un accoppiamento con un processo energeticamente favorevole. La cellula sfrutta questa strategia in modo sistematico. L'idrolisi dell'ATP viene accoppiata al trasporto ionico, alla fosforilazione di proteine, alla contrazione e alla biosintesi.

Il significato biologico dell'ATP

L'ATP non è un deposito energetico a lungo termine. La concentrazione intracellulare di ATP risulta relativamente limitata rispetto al turnover giornaliero; la cellula deve quindi rigenerarlo continuamente a partire da adenosina difosfato (ADP) e fosfato inorganico. Questo ricambio molto rapido spiega perché il mantenimento dell'ATP dipenda dalla corrispondenza fra produzione e consumo più che dalla semplice quantità presente in un dato istante.

Il rapporto ATP/ADP e lo stato energetico cellulare influenzano numerosi sensori. La protein-chinasi attivata da AMP (AMPK) risponde soprattutto a segnali di ridotta disponibilità energetica; mTOR (mechanistic target of rapamycin, bersaglio meccanicistico della rapamicina) integra disponibilità di nutrienti, fattori di crescita e stato anabolico. Le due vie non funzionano come interruttori isolati: esse partecipano a reti che regolano sintesi proteica, autofagia, biogenesi mitocondriale e adattamento metabolico.

Potenziale elettrochimico

Il movimento di uno ione attraverso una membrana dipende sia dal gradiente di concentrazione sia dal campo elettrico. Il potenziale elettrochimico combina le due componenti. Per uno ione monovalente la direzione netta del flusso può cambiare quando il potenziale di membrana raggiunge il potenziale di equilibrio definito dall'equazione di Nernst. Nelle cellule reali più specie ioniche contribuiscono contemporaneamente al potenziale di membrana e la permeabilità relativa assume quindi un ruolo decisivo.

Take Home Message

La cellula non “produce energia” in senso assoluto. La cellula trasforma energia e la conserva temporaneamente in ATP, gradienti e coppie redox; la funzione dipende dalla capacità di accoppiare queste forme di energia al lavoro biologico.

Fosfati ad alta energia e rapporto ATP/ADP

La funzione dell'ATP dipende anche dal rapporto fra ATP, ADP e fosfato inorganico. Una cellula che conserva una concentrazione di ATP apparentemente normale può trovarsi comunque sotto pressione energetica se aumenta l'ADP o se diminuisce la capacità di rigenerare rapidamente ATP. Il rapporto ATP/ADP partecipa alla regolazione di numerosi enzimi e contribuisce a rendere percepibile la domanda energetica ai sistemi di controllo metabolico.

La fosfocreatina offre un tampone particolarmente importante nel muscolo e in altri tessuti ad alta richiesta. La creatina chinasi trasferisce rapidamente un gruppo fosfato dalla fosfocreatina all'ADP e sostiene la rigenerazione locale dell'ATP quando la domanda aumenta bruscamente. Questo sistema non sostituisce i mitocondri: collega temporalmente produzione e consumo e riduce le oscillazioni dell'energia disponibile nelle microregioni cellulari.

2. Gradienti, potenziali e compartimenti

Le membrane creano spazi funzionalmente diversi

La compartimentazione permette alla cellula di mantenere condizioni chimiche differenti in volumi adiacenti. Il citosol, il reticolo endoplasmatico, il lisosoma, il nucleo e il mitocondrio possiedono composizioni ioniche e sistemi di trasporto specifici. Questa separazione aumenta la precisione della regolazione e permette di far convivere processi che richiedono condizioni incompatibili.

La membrana mitocondriale interna conserva un gradiente protonico; la membrana lisosomiale mantiene un ambiente acido; il reticolo endoplasmatico accumula Ca^{2+} ; la membrana plasmatica separa un citoplasma ricco di K^+ da un liquido extracellulare ricco di Na^+ . Ogni compartimento richiede pompe, canali e trasportatori e quindi possiede un costo energetico.

Il prezzo dell'ordine

La diffusione tende ad annullare le differenze di concentrazione. Le pompe ioniche devono quindi lavorare continuamente per compensare i flussi passivi. La permeabilità di una membrana non rappresenta un difetto: la cellula utilizza canali e trasportatori regolabili per ottenere velocità e selettività. Il costo dell'omeostasi nasce proprio dal fatto che un sistema dinamico deve mantenere differenze nonostante scambi continui.

Il concetto di “energia di mantenimento” aiuta a interpretare condizioni molto diverse. Un tessuto eccitabile consuma adenosina trifosfato (ATP) per ristabilire i gradienti dopo i potenziali d'azione; una cellula epiteliale usa il gradiente di Na^+ per assorbire nutrienti; una cellula in ipossia deve ridistribuire rapidamente la propria spesa energetica. La priorità biologica diventa allora la conservazione delle funzioni essenziali.



Equilibrio elettrochimico: Nernst e Goldman come mappe concettuali

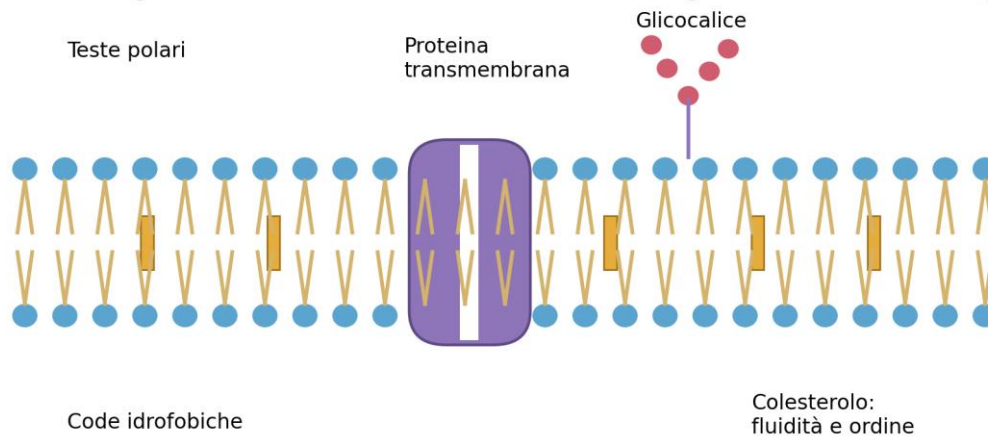
L'equazione di Nernst descrive il potenziale al quale la forza chimica che spinge un singolo ione lungo il proprio gradiente viene bilanciata dalla forza elettrica. Il potenziale di membrana reale dipende invece da più specie ioniche e dalle rispettive permeabilità; l'equazione di Goldman-Hodgkin-Katz offre un modello più vicino alla condizione fisiologica. Queste relazioni non rappresentano formule isolate: mostrano perché una piccola variazione della permeabilità al K^+ , al Na^+ o al Cl^- possa modificare rapidamente il comportamento elettrico della cellula.

La distribuzione ionica non coincide con un equilibrio passivo. La cellula deve spendere energia per conservare concentrazioni lontane dall'equilibrio e sfrutta in seguito l'energia potenziale così accumulata. La membrana plasmatica funziona per questo come un convertitore: separa cariche e soluti, immagazzina energia elettrochimica e la rende disponibile ai processi di trasporto e segnalazione.

PARTE II – LA MEMBRANA CELLULARE: STRUTTURA, DINAMICA E INFORMAZIONE

3. Il doppio strato lipidico non è una parete inerte

Membrana plasmatica: barriera dinamica e piattaforma di segnale



Rappresentazione schematica della membrana plasmatica con fosfolipidi, colesterolo, proteine transmembrana e componenti del glicocalice.

Fosfolipidi, sfingolipidi e colesterolo

I lipidi di membrana sono molecole anfipatiche. La presenza simultanea di una regione idrofila e di una regione idrofoba favorisce l'autoassemblaggio in doppi strati che costituiscono una barriera efficace per molti soluti polari. La composizione del doppio strato varia tra membrane e tra i due foglietti della stessa membrana; questa asimmetria possiede conseguenze funzionali e viene mantenuta da enzimi che trasferiscono selettivamente i lipidi.

Il colesterolo modula ordine e fluidità in modo dipendente dalla temperatura e dalla composizione degli acidi grassi. Gli sfingolipidi partecipano alla formazione di domini più ordinati e contribuiscono sia alla struttura sia alla segnalazione. La membrana non possiede quindi una fluidità unica e uniforme: regioni diverse possono presentare proprietà fisiche differenti e reclutare specifiche proteine.

Acidi grassi e proprietà fisiche

La lunghezza delle catene e il numero di doppi legami modificano il comportamento del doppio strato. Gli acidi grassi insaturi introducono pieghe che riducono l'impacchettamento e possono aumentare la fluidità; catene più lunghe e più sature favoriscono invece interazioni idrofobiche più strette. La cellula regola la composizione lipidica per mantenere proprietà compatibili con temperatura, funzione e stato metabolico.



La qualità della membrana non può essere ridotta al rapporto tra “grassi buoni” e “grassi cattivi”. La funzione dipende da classi lipidiche, distribuzione, rimodellamento, ossidazione e interazioni con le proteine. Un eccesso di perossidazione lipidica può modificare curvatura, permeabilità e attività dei trasportatori; una composizione corretta deve quindi essere considerata nel contesto dell'intero sistema redox.

Tabella 1. Componenti della membrana e principali funzioni

Componente	Funzione prevalente	Aspetto funzionale
Fosfatidilcolina	Struttura del doppio strato	Contribuisce a superficie e curvatura
Fosfatidiletanolamina	Curvatura e fusione	Favorisce geometrie di membrana non planari
Fosfatidilserina	Asimmetria e segnale	L'esposizione esterna può segnalare apoptosi
Sfingolipidi	Domini ordinati e segnale	Interagiscono con colesterolo e proteine
Colesterolo	Ordine e permeabilità	Modula fluidità e stabilità
Glicolipidi e glicoproteine	Riconoscimento e protezione	Contribuiscono al glicocalice

Asimmetria lipidica e curvatura della membrana

I due foglietti della membrana plasmatica non possiedono la stessa composizione. Fosfatidilserina e fosfatidiletanolamina sono più rappresentate sul versante citosolico, mentre sfingomielina e numerosi glicolipidi prevalgono sul versante extracellulare. Flippasi, floppasi e scramblasi contribuiscono a mantenere o a modificare questa asimmetria. L'esposizione esterna della fosfatidilserina assume un significato specifico durante apoptosi, attivazione piastrinica e altri processi regolati.

La forma dei lipidi e le interazioni con il citoscheletro favoriscono curvature locali che rendono possibili endocitosi, esocitosi, formazione di vescicole e rimodellamento degli organelli. La membrana risulta quindi una struttura meccanicamente attiva. La sua organizzazione dipende da composizione lipidica, tensione, proteine di curvatura e forze generate dal citoscheletro.

4. Proteine di membrana, canali e trasportatori

Una membrana selettiva richiede proteine specializzate

Il doppio strato lipidico limita il passaggio spontaneo di ioni e molte molecole polari. Le proteine di membrana risolvono questo vincolo attraverso meccanismi diversi. I canali creano pori selettivi che permettono flussi rapidi lungo il gradiente elettrochimico; i carrier alternano conformazioni e trasportano uno o più soluti; le pompe accoppiano il trasporto contro gradiente a una fonte di energia.

La distinzione tra trasporto passivo e attivo riguarda la direzione rispetto al potenziale elettrochimico. Un canale non “spinge” lo ione: il canale rende possibile un flusso che il gradiente già favorisce. Una pompa può invece accumulare uno ione contro gradiente perché utilizza energia

chimica, luminosa o di altra natura. Nei mammiferi l'idrolisi dell'adenosina trifosfato (ATP) rappresenta la fonte principale per le ATPasi di membrana.

Trasporto secondario

Il trasporto secondario utilizza l'energia immagazzinata in un gradiente costruito in precedenza da una pompa primaria. Il gradiente di Na^+ creato dalla Na^+/K^+ -ATPasi alimenta numerosi simporti e antiporti. Il cotrasportatore sodio-glucosio dell'epitelio intestinale e renale rappresenta un esempio classico: l'ingresso di Na^+ secondo gradiente rende energeticamente possibile l'ingresso di glucosio anche contro il suo gradiente.

Lo scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ dimostra quanto una variazione del sodio intracellulare possa influenzare il calcio. In molte cellule lo scambiatore favorisce l'espulsione di Ca^{2+} sfruttando l'ingresso di Na^+ . La direzione può però invertirsi in condizioni particolari e dipende dai gradienti e dal potenziale di membrana.

Tabella 2. Alcuni sistemi che dipendono dal gradiente di Na^+

Sistema	Direzione funzionale	Ruolo
SGLT	Na^+ e glucosio nella stessa direzione	Assorbimento di glucosio
Trasportatori $\text{Na}^+/\text{aminoacidi}$	Na^+ e aminoacido nella stessa direzione	Assorbimento e recupero di aminoacidi
NCX	Na^+ e Ca^{2+} in direzioni opposte	Omeostasi del Ca^{2+}
NHE	Na^+ e H^+ in direzioni opposte	Regolazione del pH e del volume
Trasportatori $\text{Na}^+/\text{fosfato}$	Cotrasporto	Recupero del fosfato in tessuti specifici

Messaggio chiave

La Na^+/K^+ -ATPasi non svolge soltanto un compito elettrofisiologico. Il suo lavoro alimenta una rete di trasporti secondari che collega nutrienti, pH, calcio e volume cellulare.

Canali ionici e trasportatori non svolgono lo stesso lavoro

Un canale crea un poro selettivo attraverso il quale gli ioni possono muoversi molto rapidamente secondo il gradiente elettrochimico. Un trasportatore lega invece il proprio substrato e cambia conformazione; il flusso risulta più lento ma può essere accoppiato al movimento di un secondo soluto. Questa differenza spiega perché i canali siano ideali per segnali rapidi e perché i cotrasportatori siano adatti a utilizzare in modo controllato l'energia dei gradienti.

Il trasporto secondario costituisce un esempio centrale di economia cellulare. La Na^+/K^+ -ATPasi consuma direttamente ATP per creare il gradiente di Na^+ ; cotrasportatori sodio-glucosio (SGLT), scambiatori Na^+/H^+ e numerosi cotrasportatori utilizzano in seguito quel gradiente senza idrolizzare ATP a ogni passaggio. Il costo energetico rimane reale ma viene pagato a monte dalla pompa primaria.

5. Membrana, glicocalice e segnalazione

La superficie cellulare è un'interfaccia informativa

Il glicocalice comprende catene glucidiche legate a lipidi e proteine. Questa struttura contribuisce a protezione, riconoscimento, adesione e interazione con la matrice extracellulare. Nelle cellule endoteliali il glicocalice partecipa anche alla percezione delle forze emodinamiche e alla regolazione della funzione vascolare.

Le proteine recettoriali convertono segnali extracellulari in modificazioni intracellulari. Recettori accoppiati a proteine G, recettori tirosin-chinasici e canali regolati da ligando utilizzano principi differenti ma condividono una caratteristica: la membrana organizza spazialmente il segnale. La vicinanza tra recettori, lipidi e proteine adattatrici modifica velocità e specificità della risposta.

Lipid rafts: utili come modello, non come isole rigide

Il concetto di lipid raft descrive domini dinamici arricchiti in colesterolo e sfingolipidi che possono concentrare specifiche proteine. Le evidenze moderne suggeriscono strutture piccole, transitorie e altamente regolabili più che piattaforme statiche. Il modello rimane utile quando viene impiegato per descrivere un'organizzazione dinamica e non una suddivisione fissa della membrana.

L'organizzazione laterale della membrana influenza anche le pompe ioniche. L'adenosina-trifosfatasi sodio-potassio (Na^+/K^+ -ATPasi) può associarsi a proteine strutturali e di segnalazione e alcune sue funzioni non si esauriscono nel trasporto di Na^+ e K^+ . La letteratura descrive ruoli di scaffolding e di trasduzione del segnale; i dettagli molecolari di alcune vie rimangono oggetto di discussione e richiedono una distinzione chiara tra funzioni consolidate e modelli ancora controversi.

Meccanotrasduzione e continuità tra membrana, citoscheletro e matrice

Integrine, caderine e complessi di adesione collegano la membrana al citoscheletro e permettono alla cellula di tradurre forze meccaniche in segnali biochimici. La rigidità della matrice extracellulare, la tensione del citoscheletro e la geometria cellulare possono modificare attività di chinasi, traffico di canali e programmi trascrizionali. La superficie cellulare non separa soltanto due ambienti: integra informazione chimica e informazione meccanica.

Il legame tra matrice, membrana e citoscheletro chiarisce perché lo stato energetico influenzi anche la meccanica cellulare. Il mantenimento del citoscheletro, l'adesione, la migrazione e il riciclo delle membrane richiedono adenosina trifosfato (ATP). Quando l'energia utilizzabile diminuisce in modo rilevante possono alterarsi contemporaneamente forma, trasporto, segnalazione e rapporto con la matrice extracellulare.



PARTE III – IL MITOCONDRIO: DALLE ORIGINI ALLA PRODUZIONE DI ATP

6. Origine endosimbiotica, doppia membrana e DNA mitocondriale

Un organello con una storia batterica

La teoria endosimbiotica interpreta il mitocondrio come il risultato di un'antica integrazione tra una cellula ancestrale e un batterio capace di respirazione ossidativa. La presenza di un genoma circolare, la doppia membrana, la traduzione mitocondriale e numerose omologie molecolari sostengono questo modello. Nel corso dell'evoluzione la maggior parte dei geni dell'antico simbionte è stata persa o trasferita al nucleo; il mitocondrio moderno dipende quindi da una collaborazione stretta tra due genomi.

L'acido desossiribonucleico mitocondriale (DNA mitocondriale) umano codifica tredici subunità della fosforilazione ossidativa, due molecole di acido ribonucleico (RNA) ribosomiale e ventidue RNA di trasferimento (tRNA). La grande maggioranza delle proteine mitocondriali viene codificata dal nucleo, sintetizzata nel citosol e importata attraverso complessi specializzati. Questa dipendenza reciproca crea un sistema di controllo che coordina biogenesi mitocondriale, disponibilità di substrati e stato funzionale della cellula.

Numero, densità e distribuzione: non esiste una cellula “media”

La quantità di mitocondri varia di ordini di grandezza in rapporto alla funzione della cellula. Nelle cellule somatiche dotate di mitocondri si osservano da poche decine a diverse migliaia di organelli; negli epatociti le stime classiche si collocano spesso intorno a 1.000–2.000 mitocondri per cellula. Nel cardiomiocita adulto il numero assoluto è meno informativo della densità volumetrica, perché i mitocondri occupano circa il 20–30% del volume cellulare. L'ovocita maturo rappresenta un caso estremo e può contenere fino a circa 100.000 mitocondri.

Il conteggio deve essere interpretato con cautela. I mitocondri possono fondersi in reti oppure frammentarsi in unità più piccole, perciò due cellule con la stessa massa mitocondriale possono mostrare numeri differenti di strutture visibili. La fisiologia utilizza anche altri indicatori, fra i quali volume mitocondriale, densità delle creste, copie di DNA mitocondriale (mtDNA), capacità respiratoria, riserva ossidativa e distribuzione subcellulare.

Tabella 2A. Esempi di dotazione mitocondriale in cellule con richieste energetiche differenti

Tipo cellulare	Dotazione mitocondriale indicativa	Significato bioenergetico
Eritrocita maturo	0	L'ATP deriva dalla glicolisi; le pompe ioniche di membrana continuano a richiedere ATP anche in assenza di fosforilazione ossidativa.
Fibra matura del cristallino nella zona priva di organelli	0	La perdita programmata di mitocondri e altri organelli riduce la diffusione della luce e contribuisce alla trasparenza.
Epatocita	Circa 1.000–2.000	La dotazione sostiene β -ossidazione, ciclo degli acidi tricarbossilici, gluconeogenesi, chetogenesi e biosintesi.
Cardiomiocita adulto	Circa 20–30% del volume cellulare	La grande densità sostiene contrazione, rilassamento, SERCA, Na^+/K^+ -ATPasi e continuo turnover dell'ATP.
Fotorecettore retinico	Densità molto elevata nel segmento interno	I segmenti interni dei fotorecettori concentrano oltre il 60% dei mitocondri retinici e sostengono una domanda energetica eccezionale.
Ovocita maturo	Fino a circa 100.000	La riserva sostiene maturazione, fertilizzazione e prime fasi dello sviluppo embrionale; il mtDNA viene trasmesso per via materna.
Spermatozoo	Circa 50–75	I mitocondri sono concentrati nel tratto intermedio e sostengono la motilità; dopo la fecondazione i mitocondri paterni vengono normalmente eliminati.
Fibra muscolare scheletrica ossidativa	Migliaia; densità variabile secondo fibra e allenamento	La quantità si adatta alla richiesta contrattile, alla capillarizzazione e all'allenamento.

Cellule senza mitocondri: eccezioni che chiariscono la regola

L'eritrocita maturo perde nucleo e mitocondri durante la maturazione e ricava l'adenosina trifosfato (ATP) dalla glicolisi. Questa scelta impedisce alla cellula di consumare attraverso la propria fosforilazione ossidativa l'ossigeno che deve trasportare ai tessuti. L'eritrocita dimostra anche un punto essenziale per questo volume: la Na^+/K^+ -ATPasi non dipende direttamente dal mitocondrio bensì dalla disponibilità di ATP; nell'eritrocita l'ATP che sostiene l'omeostasi di membrana proviene dal metabolismo glicolitico.

Anche le fibre mature del cristallino eliminano mitocondri, nucleo, reticolo endoplasmatico e altri organelli nella zona otticamente trasparente. Le piastrine offrono il contrasto opposto: esse sono prive di nucleo ma conservano mitocondri funzionali. L'assenza del nucleo non implica pertanto l'assenza dei mitocondri e la perdita degli organelli rappresenta una scelta di differenziamento specifica, non una regola generale.

Dove si trovano i mitocondri conta quanto il loro numero

La distribuzione subcellulare segue la geografia della domanda energetica. Nel cardiomiocita i mitocondri si dispongono fra le miofibrille, sotto il sarcolemma e intorno al nucleo; nei fotorecettori si concentrano nel segmento interno mentre il segmento esterno, sede della fototrasduzione, ne è privo; nei neuroni il trasporto lungo microtubuli porta mitocondri verso assoni, nodi e sinapsi che richiedono ATP e controllo del Ca^{2+} . La cellula organizza quindi non soltanto quanta energia può produrre ma anche dove la capacità di produrla deve essere disponibile.

Cardiolipina: una firma funzionale della membrana interna

La cardiolipina è un fosfolipide caratteristico della membrana mitocondriale interna e di molte membrane batteriche. La sua struttura possiede quattro catene aciliche e favorisce interazioni particolari con proteine e curvature di membrana. La presenza della cardiolipina non costituisce da sola una prova dell'origine batterica del mitocondrio ma rappresenta un elemento coerente con l'eredità endosimbiotica e con la specializzazione della membrana interna.

La cardiolipina contribuisce alla stabilità di complessi della catena respiratoria, ATP sintasi e supercomplessi; il suo rimodellamento influenza anche curvatura delle creste, apoptosi e mitofagia. La perossidazione della cardiolipina può alterare la funzione respiratoria e favorire la mobilitazione del citocromo c in specifici contesti di morte cellulare. La qualità della cardiolipina collega quindi struttura della membrana, bioenergetica e segnalazione.

Fermati un attimo

La somiglianza tra membrane batteriche e membrana mitocondriale interna è importante ma il mitocondrio attuale non è un "batterio dentro la cellula". Centinaia di milioni di anni di coevoluzione hanno trasformato l'antico simbionte in un organello integrato con nucleo, reticolo endoplasmatico e metabolismo cellulare.

Eteroplasmia, soglia e cooperazione mitonucleare

Ogni cellula possiede molte copie del DNA mitocondriale e queste copie non devono essere necessariamente identiche. La coesistenza di varianti differenti viene definita eteroplasmia. L'effetto funzionale di una variante patogena dipende spesso dalla sua proporzione, dal tipo di tessuto e dalla riserva bioenergetica; la comparsa di un fenotipo può richiedere il superamento di una soglia che non è uguale in tutte le cellule.

Il mitocondrio moderno dipende soprattutto da geni nucleari. Replicazione del mtDNA, importazione proteica, dinamica delle membrane, sintesi della cardiolipina e controllo di qualità richiedono prodotti codificati nel nucleo. La funzione mitocondriale nasce perciò da una cooperazione mitonucleare continua. I segnali retrogradi permettono inoltre al mitocondrio di comunicare al nucleo variazioni di redox, Ca^{2+} , metaboliti e stress.

Cardiolipina, supercomplessi e rimodellamento

La cardiolipina interagisce con numerose proteine della membrana interna e contribuisce a stabilizzare l'ambiente nel quale operano i complessi respiratori. Il rimodellamento delle sue catene aciliche viene regolato da enzimi specifici; la tafazzina rappresenta un esempio clinicamente rilevante perché alterazioni del gene TAZ, che codifica la tafazzina causano la sindrome di Barth, nella quale cardiomiopatia e disfunzione mitocondriale mostrano il peso funzionale di questo fosfolipide.

La cardiolipina partecipa anche alla transizione fra bioenergetica e morte cellulare. La sua ossidazione e la riorganizzazione delle creste possono facilitare la mobilizzazione del citocromo c. Il medesimo lipide collega in questo modo origine evolutiva, architettura della membrana interna, efficienza respiratoria e programmi di eliminazione della cellula danneggiata.

7. Architettura mitocondriale e creste

Membrana esterna, spazio intermembrana e matrice

La membrana mitocondriale esterna contiene porine che la rendono relativamente permeabile a piccole molecole; la membrana interna è invece altamente selettiva e ospita la catena respiratoria, l'adenosina-trifosfato sintasi (ATP sintasi) e numerosi trasportatori. Lo spazio intermembrana separa le due membrane e partecipa alla formazione della forza proton-motrice. La matrice contiene enzimi del ciclo degli acidi tricarbossilici, della β -ossidazione e di numerose altre vie.

Le creste aumentano la superficie disponibile per la fosforilazione ossidativa ma non rappresentano semplici pieghe casuali. La loro geometria viene controllata da proteine che regolano giunzioni, curvatura e oligomerizzazione dell'ATP sintasi. La struttura delle creste può cambiare con lo stato metabolico e contribuisce alla distribuzione locale dei protoni e all'organizzazione dei complessi respiratori.

Mitochondrial contact site and cristae organizing system

Il mitochondrial contact site and cristae organizing system (MICOS) partecipa all'organizzazione delle giunzioni delle creste e al collegamento tra membrana interna e membrana esterna. La

proteina mitocondriale optic atrophy 1 (OPA1) contribuisce sia alla fusione della membrana interna sia alla regolazione della struttura delle creste. Alterazioni di queste proteine possono compromettere distribuzione dei complessi respiratori, rilascio del citocromo c e stabilità dell'intero organello.

La forma segue quindi la funzione. Un mitocondrio con creste ben organizzate può mantenere microambienti utili alla conversione energetica; un'alterazione strutturale persistente può diventare sia conseguenza sia causa di disfunzione bioenergetica. La microscopia elettronica e le tecniche di super-risoluzione hanno reso evidente la natura dinamica di questa architettura.

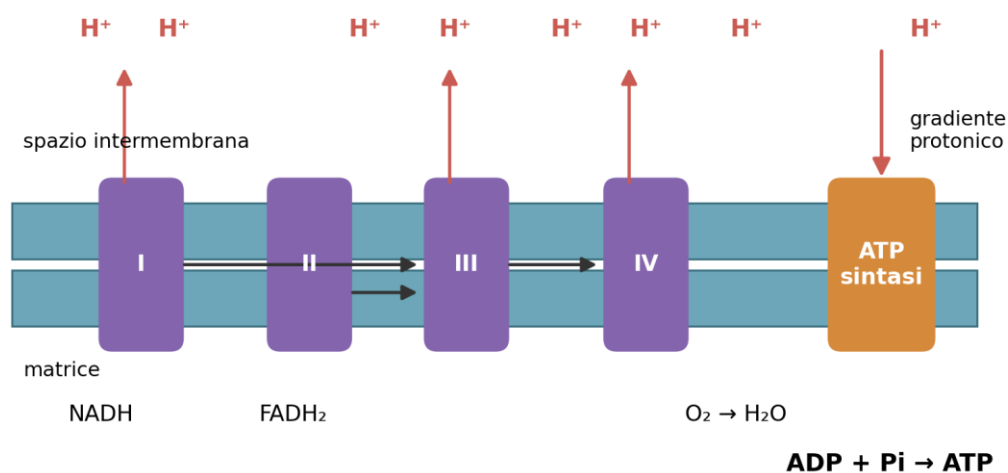
Contatti tra organelli e microdomini metabolici

I mitocondri non funzionano come organelli isolati nel citoplasma. Contatti stabili ma dinamici con reticolo endoplasmatico, lisosomi, perossisomi e gocce lipidiche facilitano trasferimenti di lipidi, Ca^{2+} e segnali. Le regioni di contatto con il reticolo endoplasmatico hanno un ruolo particolare nella fissione mitocondriale e nella gestione del calcio.

La vicinanza fisica crea microdomini nei quali le concentrazioni locali possono differire da quelle medie del citosol. Questo principio è fondamentale per la fisiologia del Ca^{2+} : un mitocondrio vicino a un sito di rilascio del reticolo può ricevere un segnale intenso senza che l'intera cellula raggiunga la stessa concentrazione. L'organizzazione spaziale diventa così una componente della regolazione bioenergetica.

8. Catena respiratoria e fosforilazione ossidativa

Fosforilazione ossidativa: flusso di elettroni e forza proton-motrice



Schema essenziale della catena respiratoria. I complessi I, III e IV contribuiscono al pompaggio di protoni; la forza proton-motrice alimenta l'adenosina-trifosfato sintasi (ATP sintasi).

Dagli equivalenti riducenti all'ossigeno

NADH (nicotinammide adenina dinucleotide ridotto) e FADH_2 (flavina adenina dinucleotide ridotto) trasferiscono elettroni alla catena respiratoria attraverso vie differenti. Il complesso I riceve elettroni dal NADH; il complesso II collega il ciclo degli acidi tricarbossilici alla catena attraverso il FADH_2 . Il coenzima Q trasferisce elettroni verso il complesso III e il citocromo c li convoglia al complesso IV. L'ossigeno rappresenta l'accettore terminale e viene ridotto ad acqua.

I complessi I, III e IV utilizzano l'energia liberata dal flusso elettronico per spostare protoni dalla matrice allo spazio intermembrana. Questa separazione crea una forza proton-motrice formata dalla differenza di potenziale elettrico e dalla differenza di pH. L'ATP sintasi permette il ritorno dei protoni e usa l'energia del flusso per favorire la sintesi di ATP da adenosina difosfato (ADP) e fosfato.

Accoppiamento e rendimento

La fosforilazione ossidativa non possiede un rendimento fisso. Il numero di ATP ottenuto per ossigeno consumato varia con substrati, trasportatori, perdite protoniche e stato fisiologico. I valori didattici di circa 2,5 ATP per NADH e circa 1,5 ATP per FADH_2 costituiscono stime utili ma non descrivono ogni situazione cellulare.

Una quota di perdita protonica può avere funzioni fisiologiche. L'accoppiamento perfetto massimizzerebbe l'efficienza chimica ma aumenterebbe in alcune condizioni la pressione riducente sulla catena respiratoria. Le proteine disaccoppianti e altre conduttanze protoniche possono contribuire alla termogenesi o alla regolazione del potenziale e della produzione di specie reattive.

Tabella 3. Complessi principali della fosforilazione ossidativa

Complesso	Funzione essenziale	Contributo al gradiente
I – NADH deidrogenasi	Trasferisce elettroni dal NADH al coenzima Q	Pompa protoni
II – succinato deidrogenasi	Trasferisce elettroni dal succinato al coenzima Q	Non pompa protoni
III – citocromo bc_1	Trasferisce elettroni dal Q al citocromo c	Pompa protoni
IV – citocromo c ossidasi	Riduce O_2 ad acqua	Pompa protoni
V – ATP sintasi	Usa il ritorno dei protoni per sintetizzare ATP	Dissipa in modo produttivo il gradiente

Ingresso dei substrati e navette degli equivalenti riducenti

La catena respiratoria riceve elettroni soltanto se il metabolismo a monte produce NADH e FADH_2 e se i substrati raggiungono i compartimenti appropriati. Il piruvato entra nella matrice attraverso il mitochondrial pyruvate carrier; gli acidi grassi a lunga catena utilizzano il sistema della carnitina; gli equivalenti riducenti citosolici possono raggiungere indirettamente la matrice attraverso la navetta malato-aspartato o la navetta del glicerolo-3-fosfato.

La fosforilazione ossidativa richiede anche ADP e fosfato. L'adenine nucleotide translocase scambia ATP mitocondriale con ADP citosolico, mentre il trasportatore del fosfato rende disponibile il fosfato inorganico nella matrice. La produzione di ATP dipende quindi da una rete di trasportatori e non soltanto dai complessi I-IV e dall'ATP sintasi.

Disaccoppiamento e perdita protonica

La forza proton-motrice può essere dissipata senza produrre ATP. Una quota di perdita protonica appartiene alla fisiologia normale e contribuisce al rapporto fra consumo di ossigeno ed efficienza di sintesi. La proteina disaccoppiante 1 (UCP1) nel tessuto adiposo bruno realizza un disaccoppiamento regolato che converte l'energia del gradiente in calore; altre vie di proton leak partecipano in modo più modulato all'efficienza respiratoria.

Una maggiore dissipazione non rappresenta automaticamente un vantaggio né un danno. Il significato dipende dalla sede, dall'entità e dal contesto. Un lieve disaccoppiamento può ridurre in alcune condizioni la pressione riducente sulla catena respiratoria, mentre una perdita eccessiva del gradiente costringe la cellula a ossidare più substrati per ottenere la stessa quantità di ATP.

Il mitocondrio informa il nucleo: metaboliti, ossigeno ed epigenetica

I metaboliti mitocondriali non rappresentano soltanto intermedi del ciclo degli acidi tricarbossilici. Il citrato esportato dal mitocondrio può alimentare la produzione citosolica e nucleare di acetil-CoA, che fornisce gruppi acetile per l'acetilazione degli istoni. L' α -chetoglutarato agisce come cofattore per diossigenasi che comprendono enzimi ten-eleven translocation (TET) e demetilasi istoniche; succinato, fumarato e 2-idrossiglutarato possono invece ostacolare queste reazioni quando si accumulano.

Le stesse famiglie enzimatiche sensibili all' α -chetoglutarato partecipano alla percezione dell'ossigeno attraverso le prolin-idrossilasi che regolano il fattore inducibile dall'ipossia (HIF). Il metabolismo mitocondriale collega così disponibilità di ossigeno, stato redox, metaboliti e programma trascrizionale. Le alterazioni di succinato deidrogenasi o fumarato idratasi mostrano con particolare chiarezza come una modifica del metabolismo mitocondriale possa produrre una conseguenza epigenetica stabile e favorire la trasformazione neoplastica.

9. Specie reattive dell'ossigeno (ROS), redox e segnalazione mitocondriale

Le specie reattive non sono soltanto scorie

La catena respiratoria può trasferire prematuramente elettroni all'ossigeno e generare superossido. Il superossido viene convertito in altre specie reattive e il sistema antiossidante cellulare ne limita concentrazione e durata. La semplice presenza di ROS non equivale a danno: piccole variazioni localizzate possono partecipare alla segnalazione redox e modulare proteine sensibili allo stato ossidativo.

Il danno ossidativo emerge quando produzione, localizzazione e capacità di controllo diventano incompatibili con l'omeostasi. Lipidi, proteine e acidi nucleici possono essere modificati; la

perossidazione lipidica può alterare la membrana interna e la cardiolipina. La distinzione tra segnale redox e stress ossidativo evita l'errore di considerare ogni ROS come un bersaglio da eliminare indiscriminatamente.

Mitormesi

Il termine mitormesi descrive l'idea che uno stimolo mitocondriale moderato possa attivare risposte adattative che aumentano la capacità di gestione di stress successivi. L'esercizio fisico rappresenta un contesto fisiologico nel quale segnali redox, variazioni del rapporto adenosina monofosfato/adenosina trifosfato (AMP/ATP), Ca^{2+} e tensione meccanica convergono nell'adattamento. Il beneficio dipende dalla dose e dal recupero; uno stress eccessivo o prolungato può invece superare la capacità adattativa.

La risposta integrata allo stress mitocondriale coinvolge comunicazioni retrograde verso il nucleo, modificazioni trascrizionali e controllo della sintesi proteica. Il mitocondrio funziona quindi come centrale energetica e come sensore che informa la cellula sulla qualità dell'ambiente metabolico.

Difese antiossidanti e segnale redox

Superossido e perossido di idrogeno vengono controllati da una rete che comprende superossido dismutasi, glutazione, tioredossine, perossiredossine, catalasi e sistemi che rigenerano nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ridotto (NADPH). La capacità antiossidante non deve annullare ogni specie reattiva, perché il segnale redox partecipa alla risposta adattativa. Il sistema deve mantenere le specie reattive entro un intervallo compatibile con segnalazione e integrità molecolare.

La distinzione fra stress ossidativo e segnalazione redox dipende da quantità, durata, compartimento e bersaglio. Un aumento breve e localizzato del perossido di idrogeno può modificare reversibilmente residui di cisteina e regolare enzimi; un eccesso persistente può ossidare lipidi, proteine e DNA e favorire disfunzione. La stessa molecola assume quindi significati diversi secondo il contesto.

Perossidazione lipidica e ferroptosi: quando la membrana diventa il bersaglio finale

La ferroptosi è una forma regolata di morte cellulare distinta dall'apoptosi e caratterizzata dall'accumulo di perossidi lipidici dipendenti dal ferro nelle membrane. La vulnerabilità aumenta quando i fosfolipidi ricchi di acidi grassi polinsaturi vengono ossidati e quando i sistemi che limitano la propagazione della perossidazione, fra i quali l'asse glutazione–glutazione perossidasi 4 (GPX4) e altre difese lipidiche, non riescono più a contenere il danno.

La ferroptosi collega direttamente bioenergetica, composizione di membrana, ferro e redox. La perdita dell'integrità lipidica modifica permeabilità e trasporto ionico e può compromettere anche l'ambiente nel quale operano Na^+/K^+ -ATPasi, canali e recettori. Il ruolo dei mitocondri varia secondo il tipo cellulare e il contesto; il fenomeno non deve essere ridotto a un semplice eccesso di ROS mitocondriali.

10. Dinamica mitocondriale, mitofagia e biogenesi

Fusione e fissione

I mitocondri formano reti che cambiano in rapporto a tipo cellulare e domanda energetica. Le mitofusine e la proteina optic atrophy 1 (OPA1) promuovono eventi di fusione; la dynamin-related protein 1 (DRP1) e proteine associate partecipano alla fissione. La fusione permette la condivisione di componenti e può sostenere la funzione di una rete; la fissione consente distribuzione, adattamento e separazione di porzioni danneggiate.

Fusione e fissione non devono essere etichettate rispettivamente come “buona” e “cattiva”. Entrambe risultano necessarie. Un eccesso cronico di frammentazione può associarsi a disfunzione in molti contesti ma una fissione transitoria rappresenta una risposta fisiologica e può precedere la rimozione selettiva di organelli compromessi.

Mitofagia

La mitofagia elimina mitocondri che non possono essere recuperati in modo efficiente. Le vie PTEN-induced kinase 1 (PINK1)/Parkin costituiscono il modello più noto ma non sono l'unico meccanismo disponibile. Recettori mitocondriali e segnali lipidici possono attivare percorsi alternativi. La qualità della rete dipende dall'equilibrio tra riparazione, fusione, fissione, mitofagia e sintesi di nuovi organelli.

La biogenesi mitocondriale richiede coordinamento tra nucleo e mitocondrio. Il coattivatore 1-alfa del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (PGC-1 α) agisce come coattivatore importante in numerosi tessuti e integra segnali derivati dalla protein-chinasi attivata da AMP (AMPK), Ca²⁺ e altre vie. L'esercizio di resistenza aerobica e gli stimoli metabolici ripetuti possono aumentare capacità ossidativa soprattutto quando la programmazione rispetta recupero e disponibilità di substrati.

Take Home Message

La qualità mitocondriale non dipende dal numero degli organelli. Una rete efficiente richiede struttura delle creste, cardiolipina, controllo redox, corretta dinamica e sistemi di rimozione selettiva.

Biogenesi e controllo integrato della qualità

La biogenesi mitocondriale richiede coordinamento fra trascrizione nucleare, replicazione del mtDNA, sintesi proteica, importazione delle proteine e produzione di membrane. PGC-1 α agisce come coattivatore in numerosi tessuti e integra segnali provenienti da attività contrattile, disponibilità energetica e ormoni. La biogenesi non consiste però nel semplice aumento del numero dei mitocondri: deve accompagnarsi a controllo di qualità e integrazione nella rete esistente.

Fusione, fissione e mitofagia lavorano insieme. La fusione può diluire danni locali e condividere componenti; la fissione può segregare porzioni meno efficienti; la mitofagia può eliminare organelli che non recuperano la funzione. Un aumento indiscriminato della massa mitocondriale senza rimozione delle unità danneggiate non garantisce una migliore bioenergetica.

Mitocondrio e morte cellulare

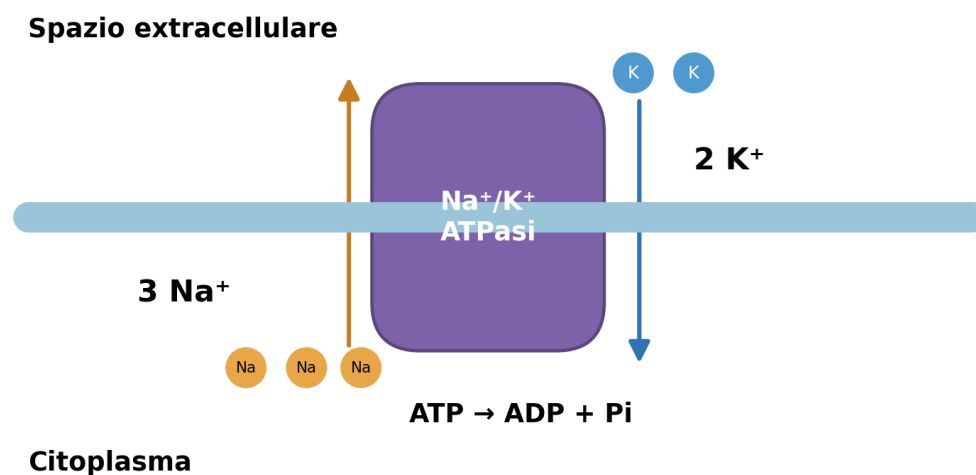
Il mitocondrio partecipa anche alla decisione fra sopravvivenza e morte. La permeabilizzazione della membrana esterna può liberare citocromo c e altre proteine che attivano la cascata apoptotica. Il processo dipende dall'equilibrio fra proteine della famiglia B-cell lymphoma 2 (BCL-2), dallo stato delle creste e da segnali di danno cellulare.

La produzione di ATP non è l'unico obiettivo della bioenergetica. Una cellula irreversibilmente danneggiata può diventare un rischio per il tessuto; i programmi di morte controllata permettono all'organismo di eliminare unità che non sono più compatibili con l'omeostasi.

PARTE IV – LA Na^+/K^+ -ATPasi: IL MOTORE DEI GRADIENTI IONICI

11. Dalla scoperta di Skou al ciclo della pompa

Una molecola di ATP mantiene l'asimmetria ionica



La Na^+/K^+ -ATPasi usa l'energia di una molecola di adenosina trifosfato (ATP) per esportare tre Na^+ e importare due K^+ . Il ciclo è elettrogenico.

Una P-type ATPasi

Jens Christian Skou identificò nel 1957 un'attività ATPasica dipendente da Na^+ e K^+ nella membrana dei nervi di granchio. La scoperta chiarì il meccanismo capace di mantenere le differenze ioniche richieste dall'eccitabilità e valse a Skou il premio Nobel per la Chimica nel 1997. La Na^+/K^+ -ATPasi appartiene alla famiglia delle P-type ATPasi perché il ciclo catalitico comprende una fosforilazione transitoria della subunità α .



Nel ciclo classico la proteina lega tre Na^+ sul versante citoplasmatico. L'ATP fosforila l'enzima e induce un cambiamento conformazionale che espone i siti verso l'esterno e riduce l'affinità per il Na^+ . La pompa lega quindi due K^+ extracellulari; la defosforilazione riporta la proteina verso la conformazione citoplasmatica e libera il K^+ all'interno. Il bilancio netto corrisponde a tre cariche positive verso l'esterno e due verso l'interno.

Perché la pompa è elettrogenica

La stechiometria 3:2 produce un trasferimento netto di una carica positiva verso l'esterno per ogni ciclo. La pompa contribuisce quindi direttamente al potenziale di membrana oltre a creare i gradienti che determinano la componente diffusiva del potenziale. Il contributo diretto varia tra cellule e condizioni, mentre l'effetto indiretto dei gradienti rimane essenziale.

La velocità della pompa aumenta quando cresce il Na^+ intracellulare o il K^+ extracellulare entro specifici intervalli. Questa proprietà crea un feedback utile: l'attività elettrica che fa entrare Na^+ stimola successivamente il lavoro della pompa e favorisce il ripristino dell'omeostasi.

Il costo energetico del mantenimento ionico

La Na^+/K^+ -ATPasi può assorbire una quota molto rilevante del consumo di ATP nei tessuti eccitabili e negli epitelii trasportanti. Il costo aumenta quando crescono i flussi passivi di Na^+ e K^+ o quando l'attività elettrica produce grandi perturbazioni dei gradienti. Il cervello e il rene mostrano in modo particolarmente evidente quanto metabolismo energetico e trasporto ionico siano inseparabili.

La pompa non lavora per riportare ogni ione a una posizione immobile. La membrana mantiene un continuo stato stazionario nel quale perdite passive, canali, cotrasportatori e pompe si bilanciano. L'ATP sostiene perciò un flusso permanente. Una membrana più permeabile al Na^+ richiede più lavoro alla Na^+/K^+ -ATPasi anche se le concentrazioni medie sembrano ancora normali.

complesso magnesio-ATP (MgATP) e dipendenza dal magnesio

L'ATP intracellulare opera in larga misura complessato con Mg^{2+} . La Na^+/K^+ -ATPasi e molte altre ATPasi utilizzano MgATP come vero substrato. Il magnesio partecipa inoltre alla stabilizzazione dei nucleotidi e alla funzione di numerosi enzimi del metabolismo energetico. Una carenza significativa può quindi interferire con più passaggi contemporaneamente, mentre un apporto supplementare in assenza di carenza non implica automaticamente un aumento della velocità della pompa.

12. Subunità α , β e proteine regolatrici FXYD

Isoforme e specializzazione tissutale

La Na^+/K^+ -ATPasi è formata da una subunità α catalitica e da una subunità β necessaria per maturazione, stabilità e corretta localizzazione. Le proteine della famiglia FXYD modulano le proprietà cinetiche in modo tessuto-specifico. L'esistenza di diverse isoforme permette di adattare affinità, regolazione e distribuzione alle esigenze di muscolo, neurone, glia, rene e altri tessuti.

L'isoforma $\alpha 1$ possiede una distribuzione molto ampia; $\alpha 2$ e $\alpha 3$ risultano particolarmente importanti in tessuti eccitabili e in popolazioni cellulari specifiche. Le subunità β contribuiscono anche a interazioni cellula-cellula. Le proteine FXD possono modificare affinità apparente per Na^+ e K^+ e risposta a fosforilazioni o ormoni.

Tabella 4. Specializzazione della Na^+/K^+ -ATPasi

Elemento	Caratteristica	Significato
Subunità α	Contiene siti per ATP, ioni e glicosidi cardiaci	Catalisi e trasporto
Subunità β	Favorisce maturazione e stabilità	Espressione e localizzazione di membrana
FXD1	Importante in cuore e muscolo	Modulazione della pompa in rapporto alla fosforilazione
FXD2	Espressa soprattutto nel rene	Regolazione tessuto-specifica e relazione con omeostasi minerale
Isoforme $\alpha 2/\alpha 3$	Arricchite in tessuti eccitabili	Adattamento a microdomini e carichi di Na^+

Regolazione ormonale e traffico di membrana

Insulina, catecolamine, angiotensina II e altri segnali possono modulare attività o distribuzione della pompa in modo dipendente dal tessuto. La regolazione non avviene soltanto modificando la cinetica dell'enzima: il numero di pompe presenti sulla membrana può cambiare attraverso traffico vescicolare, endocitosi e riciclo.

La regolazione dinamica consente di adeguare la capacità di pompaggio alla richiesta. Dopo attività muscolare o stimolazione neuronale la pompa deve gestire un carico ionico maggiore; nel rene la regolazione si integra con il riassorbimento di sodio e con il controllo della pressione e del volume extracellulare.

Le isoforme rispondono a carichi diversi

Le isoforme α non rappresentano copie ridondanti. Nel sistema nervoso l'isoforma $\alpha 3$ possiede proprietà che la rendono adatta a gestire aumenti importanti del Na^+ intracellulare dopo scariche ripetute; $\alpha 2$ assume ruoli rilevanti in astrociti, muscolo e altri compartimenti. Le differenze di localizzazione e cinetica permettono alla stessa reazione di essere adattata a richieste funzionali molto diverse.

Le alterazioni genetiche di i geni ATP1A2 e ATP1A3 dimostrano la rilevanza clinica di questa specializzazione. Alcune varianti sono associate a disturbi neurologici nei quali eccitabilità, recupero ionico e funzione di reti specifiche risultano compromessi. La relazione genotipo-fenotipo rimane complessa e dipende dalla variante, dal tessuto e dalla compensazione offerta dalle altre isoforme.



13. Pompa ionica e piattaforma di segnale

Una funzione oltre il trasporto

La letteratura descrive complessi della Na^+/K^+ -ATPasi con la tirosin-chinasi Src, caveolina e altre proteine di segnalazione. I glicosidi cardiaci possono attivare vie intracellulari a concentrazioni che non producono necessariamente un blocco completo del trasporto. Questo campo ha generato un modello nel quale una frazione della pompa agisce come piattaforma di segnale oltre a svolgere la funzione di trasportatore.

Il significato fisiologico e la sequenza molecolare esatta di alcune vie rimangono discussi. Una parte della controversia riguarda la difficoltà di separare effetti dovuti alla variazione di Na^+ e Ca^{2+} da effetti di scaffolding indipendenti dal trasporto. Un testo rigoroso deve quindi riconoscere l'esistenza di dati sperimentali solidi senza trasformare ogni modello proposto in un meccanismo definitivamente dimostrato.

Glicosidi cardiaci

Digossina e altri glicosidi cardiaci si legano alla subunità α e riducono l'attività della pompa. Nel cardiomiocita l'aumento del Na^+ intracellulare può ridurre la forza motrice dello scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ e aumentare indirettamente la disponibilità di Ca^{2+} per la contrazione. Il margine terapeutico ristretto rende però indispensabile una gestione farmacologica accurata e impedisce di interpretare l'inibizione della pompa come una strategia generale di "potenziamento" cellulare.

Messaggio chiave

Le funzioni di segnalazione della Na^+/K^+ -ATPasi ampliano il ruolo della pompa ma il nucleo fisiologico rimane il trasporto ionico. Ogni interpretazione deve distinguere gli effetti diretti di segnalazione dagli effetti secondari prodotti dalla variazione dei gradienti.

Na^+/K^+ -ATPasi, caveole e interpretazione dei segnali

La localizzazione della pompa in microdomini di membrana può avvicinarla a recettori, chinasi e trasportatori e creare unità funzionali locali. In alcuni modelli sperimentali la Na^+/K^+ -ATPasi interagisce con Src e caveolina e influenza vie che comprendono extracellular signal-regulated kinase (ERK), specie reattive dell'ossigeno (ROS) e altri mediatori. La rilevanza di questi complessi varia però con tipo cellulare, isoforma e condizioni sperimentali.

L'interpretazione richiede un controllo metodologico rigoroso. Un'inibizione anche parziale della pompa modifica Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , volume e potenziale di membrana; ognuna di queste variazioni può attivare segnali secondari. La dimostrazione di una funzione recettoriale indipendente dal trasporto deve quindi separare gli effetti di scaffolding dagli effetti provocati dal cambiamento ionico.

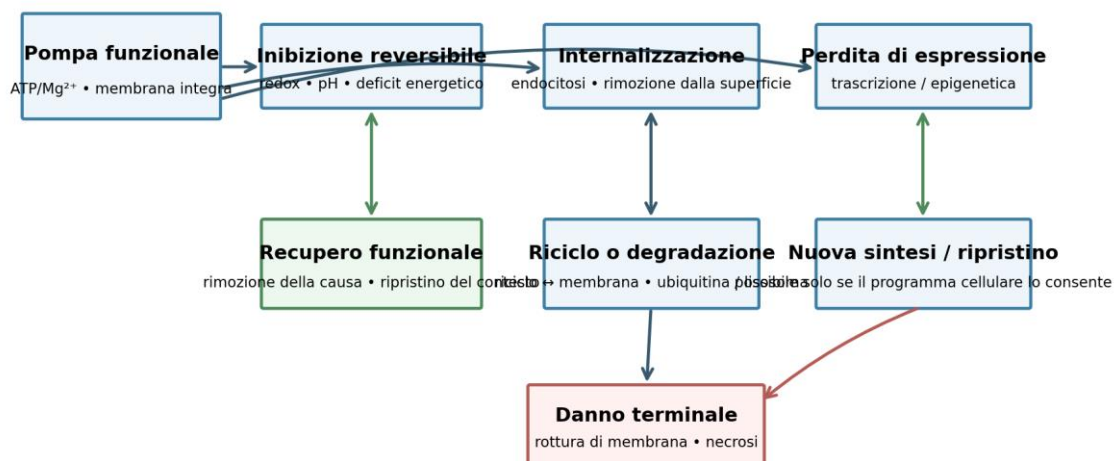
14. Quando la pompa perde funzione: inibizione, internalizzazione, degradazione e perdita stabile

Non esiste un solo modo di “spegnere” la Na^+/K^+ -ATPasi

Una riduzione dell'attività della Na^+/K^+ -ATPasi può nascere da eventi molto diversi. Una pompa ancora presente nella membrana può funzionare meno perché manca ATP, perché il MgATP è insufficiente, perché il pH o la composizione ionica sono sfavorevoli oppure perché residui sensibili al redox vengono modificati in modo reversibile. In altri casi la proteina viene internalizzata, ubiquitinata e avviata alla degradazione. Nei quadri più gravi la cellula perde stabilmente l'espressione di specifiche subunità oppure la membrana stessa viene distrutta. Queste condizioni hanno prognosi biologiche differenti e non devono essere indicate con lo stesso termine generico di “inibizione”.

Per interpretare il danno della Na^+/K^+ -ATPasi conviene distinguere almeno cinque livelli: inibizione funzionale reversibile; rimozione temporanea dalla superficie con possibile riciclo; degradazione della molecola proteica; perdita persistente dell'espressione per cambiamenti trascrizionali o epigenetici; distruzione terminale della membrana e della cellula. La degradazione rende irrecuperabile la singola molecola di pompa, non necessariamente la cellula: una cellula ancora vitale può ristabilire la funzione solo sintetizzando nuove subunità e inserendole correttamente nella membrana.

Destini della Na^+/K^+ -ATPasi durante lo stress cellulare



La perdita di una singola pompa è irreversibile per quella molecola; la cellula può recuperare soltanto se resta vitale e può ricostruire la funzione.

Dall'inibizione reversibile alla perdita della Na^+/K^+ -ATPasi. I meccanismi di recupero cambiano secondo il livello del danno.

Stress ossidativo e nitrosativo

La Na^+/K^+ -ATPasi è sensibile all'ambiente redox perché possiede residui e domini la cui funzione può essere modificata da specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto. Ossidazione di gruppi tiolici, S-glutathionilazione, S-nitrosilazione, carbonilazione e perossidazione dei lipidi circostanti possono

modificare attività, affinità ionica, traffico di membrana e stabilità della proteina. Alcune modificazioni sono reversibili e svolgono anche funzioni regolatorie; altre diventano strutturali quando lo stress supera la capacità di riparazione.

Esperimenti classici condotti sulla Na^+/K^+ -ATPasi purificata hanno mostrato che perossido di idrogeno, superossido e radicale ossidrilico possono indurre inibizione irreversibile, frammentazione o reticolazione (cross-linking) delle subunità e aumentare la suscettibilità alla proteolisi. Lo stress ossidativo può pertanto superare il livello della semplice modulazione catalitica e arrivare alla perdita fisica della macchina molecolare quando intensità e durata eccedono le capacità di difesa e riparazione.

Ipossia: dalla regolazione al turnover della pompa

L'ipossia offre un esempio nel quale mitocondrio e pompa diventano un unico circuito patologico. La diminuzione della fosforilazione ossidativa riduce l'ATP disponibile; contemporaneamente i ROS mitocondriali possono favorire l'endocitosi e l'ubiquitinazione della subunità $\alpha 1$. In modelli cellulari la quota di Na^+/K^+ -ATPasi presente sulla membrana può ridursi rapidamente e, con esposizioni più prolungate, diminuisce anche il pool proteico totale attraverso vie proteasomali ed endo-lisosomiali. Se l'ossigenazione viene ristabilita prima di un danno strutturale esteso, una parte della funzione può recuperare; se le proteine sono state degradate, il recupero richiede nuova sintesi e traffico verso la membrana.

Metalli tossici e danno renale

Il cadmio offre un modello particolarmente chiaro di danno ossidativo associato a degradazione della pompa. Nelle cellule del tubulo prossimale renale l'esposizione sperimentale al cadmio aumenta ROS e ubiquitinazione e riduce i livelli della subunità $\alpha 1$ attraverso vie proteasomali ed endo-lisosomiali. Una tossicità cronica può così compromettere nello stesso tempo produzione energetica, integrità di membrana e trasporto transepiteliale.

Proteostasi e perdita della proteina

La Na^+/K^+ -ATPasi può essere perduta anche quando la sintesi, il ripiegamento o l'assemblaggio delle subunità non producono una proteina stabile. Varianti genetiche, stress del reticolo endoplasmatico e difetti dei sistemi di controllo della qualità proteica possono favorire ritenzione, ubiquitinazione e degradazione di subunità prima che raggiungano correttamente la membrana. La singola molecola eliminata non è recuperabile; un eventuale recupero funzionale richiede la produzione di nuove subunità correttamente ripiegate, assemblate e trafficate. Il significato clinico dipende dal gene coinvolto, dall'isoforma, dal tessuto e dalla capacità di compensazione.

Ischemia, riperfusione e necrosi

Nell'ischemia severa il deterioramento della pompa può attraversare più fasi. All'inizio prevale il deficit di ATP con una perdita funzionale ancora potenzialmente reversibile. Se l'evento persiste aumentano Na^+ intracellulare, edema, Ca^{2+} , attività di fosfolipasi e proteasi; la riperfusione può aggiungere un picco di stress ossidativo. Quando la membrana plasmatica perde integrità o la

cellula entra in necrosi non esiste più una pompa da riattivare. L'eventuale recupero appartiene allora al tessuto e dipende dalla sopravvivenza, dalla riparazione o dalla sostituzione cellulare.

Neurodegenerazione e vulnerabilità delle isoforme

Nel sistema nervoso la vulnerabilità dipende anche dall'isoforma espressa. Studi sperimentali sulla malattia di Alzheimer hanno identificato la subunità $\alpha 3$ neuronale come bersaglio di specifici oligomeri di β -amiloide, con riduzione dell'attività, alterazioni del Ca^{2+} e danno mitocondriale a valle. Il dato non consente di ricondurre la neurodegenerazione a un difetto della pompa; mostra però come una proteina deputata all'omeostasi ionica possa diventare un punto di convergenza tra aggregazione proteica, Ca^{2+} e bioenergetica.

Tumori, transizione epitelio-mesenchimale (EMT) e perdita di espressione: un quadro eterogeneo

Il rapporto tra Na^+/K^+ -ATPasi e cancro richiede particolare precisione perché non segue una direzione unica. Alcune neoplasie aumentano determinate isoforme mentre altri carcinomi mostrano una forte riduzione di specifiche subunità. Linee cellulari scarsamente differenziate di colon, mammella, rene e pancreas hanno mostrato una diminuzione della subunità $\beta 1$ associata all'aumento del fattore di trascrizione Snail. Nella transizione epitelio-mesenchimale indotta da transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta 1$) può ridursi precocemente l'espressione di superficie della $\beta 1$; nei tessuti renali fibrotici risultano ridotte sia subunità α sia subunità β .

Nel carcinoma renale a cellule chiare è stato descritto anche il silenziamento epigenetico di gene ATP1B1 mediante metilazione del promotore. Campioni di carcinoma prostatico, mammario e renale hanno mostrato una riduzione della subunità $\alpha 1$ e in alcune metastasi la perdita è risultata ancora più marcata. In questi contesti il problema non consiste in una semplice carenza di K^+ extracellulare: la cellula ha modificato il programma che produce, stabilizza o localizza la pompa. La reversibilità dipende dalla possibilità di modificare quel programma cellulare, non dalla sola aggiunta di substrati.

Messaggio chiave

Una pompa può essere presente ma frenata, può essere rimossa dalla membrana, può essere degradata oppure può non essere più espressa in quantità adeguata. Soltanto il primo caso può essere assimilato a una semplice inibizione reversibile; negli altri casi il recupero richiede riciclo, nuova sintesi, ripristino del fenotipo cellulare o, nel danno terminale, sostituzione della cellula.

Tabella 4A. Spettro del danno della Na^+/K^+ -ATPasi

Livello	Meccanismi tipici	Possibilità di recupero
Inibizione funzionale	Deficit di ATP/MgATP, pH, modificazioni redox reversibili, regolazione ormonale	Spesso possibile se il contesto metabolico viene corretto

Livello	Meccanismi tipici	Possibilità di recupero
Internalizzazione	Endocitosi regolata, ipossia, segnalazione	Possibile se la pompa viene riciclata alla membrana
Degradazione proteica	ROS intensi, ubiquitinazione, proteasoma/lisosoma, cadmio, ipossia prolungata	Richiede sintesi di nuove subunità e corretto traffico
Perdita stabile di espressione	EMT, repressione trascrizionale, silenziamento epigenetico in specifici tumori/fibrosi	Dipende dalla reversibilità del programma cellulare
Danno terminale	Necrosi, rottura di membrana, distruzione cellulare	Non recuperabile nella stessa cellula

15. Ripristinare la pompa e il gradiente di K^+ : possibilità, limiti e strategie

Prima domanda: la pompa esiste ancora?

Il primo passaggio consiste nel riconoscere la natura del difetto. Una proteina integra ma rallentata da deficit energetico o da una modificazione reversibile richiede soprattutto il recupero del contesto metabolico. Una pompa internalizzata deve essere riportata alla membrana attraverso il corretto traffico vescicolare. Una proteina degradata deve essere nuovamente sintetizzata, assemblata con la subunità β e inserita nella regione appropriata della membrana. Se l'espressione è stabilmente repressa da EMT o da alterazioni epigenetiche, la sola disponibilità di potassio non risolve il problema.

Energia utilizzabile, magnesio e ossigenazione

La Na^+/K^+ -ATPasi utilizza il complesso magnesio-ATP (MgATP). Per questo motivo il recupero funzionale richiede sia produzione di adenosina trifosfato (ATP) adeguata sia disponibilità di magnesio sufficiente per le reazioni ATP-dipendenti. Ossigenazione, perfusione, trasporto di substrati, funzione mitocondriale e sistemi fosfageni diventano parte dello stesso problema. Aumentare un singolo cofattore non corregge un difetto situato a monte, a esempio un'ischemia o una perdita della capacità respiratoria.

Membrana e ambiente redox

La pompa lavora dentro un doppio strato lipidico che ne condiziona mobilità, interazioni e microambiente. La riduzione della perossidazione lipidica, il ricambio dei fosfolipidi e la conservazione del glicocalice possono quindi essere importanti quanto la quantità totale di proteina. Il controllo redox non coincide però con l'abolizione dei ROS: una quota di segnalazione ossidativa è fisiologica e partecipa all'adattamento. L'obiettivo biologico è ricostruire una finestra redox compatibile con segnale e integrità molecolare.

Il K⁺ intracellulare non dipende soltanto dal K⁺ ingerito

La concentrazione intracellulare di K⁺ nasce dall'equilibrio fra disponibilità extracellulare, attività della Na⁺/K⁺-ATPasi, canali del K⁺, potenziale di membrana, osmolarità, segnali ormonali e funzione renale. Un apporto adeguato di potassio è necessario ma non garantisce che lo ione venga mantenuto nel citoplasma quando la pompa è insufficiente o la membrana perde selettività. Rifornire il compartimento extracellulare e ristabilire il gradiente intracellulare sono dunque problemi collegati ma non equivalenti.

L'insulina favorisce l'ingresso cellulare di K⁺ in diversi tessuti anche attraverso il reclutamento e l'attivazione della Na⁺/K⁺-ATPasi. Catecolamine, aldosterone e altri segnali modificano la distribuzione del potassio con meccanismi differenti. Di conseguenza insulino-resistenza, farmaci, funzione renale e stato acido-base possono modificare l'esito di qualsiasi intervento rivolto al K⁺.

D-ribosio: substrato per i nucleotidi, non scorciatoia universale per l'ATP

Il D-ribosio può essere fosforilato a ribosio-5-fosfato e contribuire alla sintesi di fosforibosil-pirofosfato e nucleotidi. Alcuni studi sull'esercizio hanno utilizzato dosi nell'ordine dei grammi per valutare il recupero dei nucleotidi adenilici, con risultati non uniformi. Questa letteratura deve restare distinta dalle formulazioni che impiegano pochi milligrammi di D-ribosio insieme ad ascorbato e potassio, nelle quali la quantità è troppo bassa per essere interpretata automaticamente come un rilevante apporto di substrato energetico.

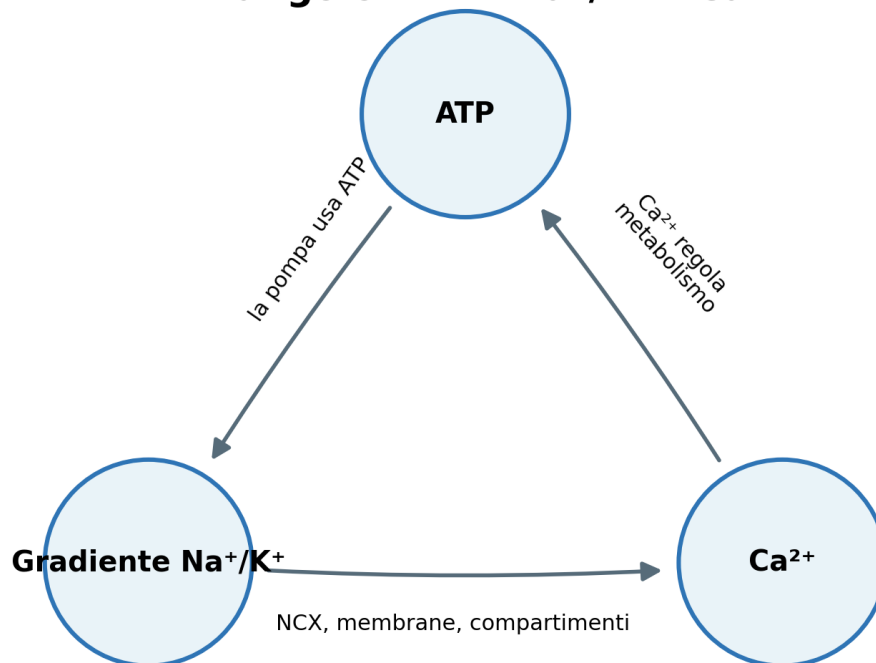
Tabella 4B. Che cosa richiede il recupero della pompa

Condizione	Nodo da correggere	Limite principale
Pompa integra ma rallentata	ATP/MgATP, pH, redox, disponibilità ionica, segnali ormonali	Il fattore limitante deve essere identificato
Pompa internalizzata	Traffico vescicolare e riciclo alla membrana	Il recupero dipende dal contesto cellulare
Pompa degradata	Nuova sintesi, assemblaggio α/β , inserimento in membrana	Il K ⁺ da solo non ricrea la proteina
Perdita trascrizionale/epigenetica	Ripristino del fenotipo e dell'espressione genica	Può essere persistente e malattia-specifica
Membrana gravemente danneggiata	Riparazione o sostituzione cellulare	La funzione non è recuperabile se la cellula è necrotica

PARTE V – IL TRIANGOLO ATP, Na^+/K^+ E Ca^{2+}

16. Il calcio collega segnale e metabolismo

Il triangolo ATP - Na^+/K^+ - Ca^{2+}



Il triangolo adenosina trifosfato (ATP)– Na^+/K^+ – Ca^{2+} . La pompa usa adenosina trifosfato (ATP), il gradiente di Na^+ influenza la gestione del Ca^{2+} e il Ca^{2+} modula la produzione energetica mitocondriale.

Il Ca^{2+} come secondo messaggero

La concentrazione di Ca^{2+} libero nel citosol viene mantenuta molto più bassa rispetto al liquido extracellulare e ai principali depositi intracellulari. Questa differenza permette alla cellula di usare piccoli ingressi o rilasci come segnali di grande efficacia. Il Ca^{2+} regola contrazione, secrezione, metabolismo, trascrizione e attività enzimatica; concentrazioni elevate e persistenti possono invece attivare proteasi, fosfolipasi e percorsi di morte cellulare.

La membrana plasmatica, il reticolo endoplasmatico e i mitocondri cooperano per modellare ampiezza, durata e localizzazione del segnale. Le pompe Ca^{2+} -ATPasi consumano ATP direttamente; lo scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ utilizza invece il gradiente di sodio. La Na^+/K^+ -ATPasi influenza quindi il calcio anche senza trasportarlo direttamente.

Calcio mitocondriale

Il mitocondrio capta Ca^{2+} soprattutto attraverso il mitochondrial calcium uniporter quando la concentrazione locale raggiunge livelli sufficienti. Il Ca^{2+} della matrice può attivare enzimi che aumentano la produzione di equivalenti riducenti e sostiene la risposta energetica alla domanda. Il sistema crea un accoppiamento elegante: lo stesso segnale che aumenta il lavoro cellulare può stimolare la produzione di ATP necessaria a sostenerlo.

Un eccesso persistente di Ca^{2+} mitocondriale può però favorire perdita del potenziale, aumento di ROS e apertura del permeability transition pore in condizioni patologiche. Il beneficio o il danno dipendono quindi da concentrazione, durata, microdominio e stato energetico.

Microdomini Ca^{2+} e contatti reticolo-mitocondrio

Il reticolo endoplasmatico e il reticolo sarcoplasmatico costituiscono i principali depositi intracellulari di Ca^{2+} . Nei punti di contatto con il mitocondrio il rilascio attraverso i recettori dell' IP_3 o, nel muscolo, attraverso i recettori rianodinici può creare microdomini ad alta concentrazione. Il mitocondrio può così captare Ca^{2+} in modo efficace anche quando l'aumento medio citosolico rimane più contenuto.

Il mitochondrial calcium uniporter permette l'ingresso del Ca^{2+} nella matrice sfruttando il potenziale negativo della membrana interna. L'uscita dipende in larga misura dallo scambiatore mitocondriale $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, scambiatore mitocondriale $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCLX). L'equilibrio deve essere preciso: un segnale moderato sostiene la produzione energetica, mentre un sovraccarico persistente può favorire disfunzione, aumento delle specie reattive e apertura del permeability transition pore in condizioni patologiche.

SERCA, PMCA e NCX: il ritorno alla quiete costa energia

Dopo un segnale di Ca^{2+} la cellula deve ripristinare rapidamente le basse concentrazioni citosoliche. La Ca^{2+} -ATPasi del reticolo sarco/endoplasmatico (SERCA) usa ATP per riportare Ca^{2+} nel reticolo; la Ca^{2+} -ATPasi della membrana plasmatica (PMCA) usa ATP per estrarlo attraverso la membrana plasmatica; lo scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) sfrutta il gradiente di Na^+ creato dalla Na^+/K^+ -ATPasi. Una parte importante del costo energetico dell'eccitazione deriva quindi dal recupero successivo e non dal solo evento elettrico o contrattile.

Questo collegamento chiude il triangolo $\text{ATP}-\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{Ca}^{2+}$. Una riduzione dell'ATP indebolisce sia le pompe del Ca^{2+} sia la Na^+/K^+ -ATPasi; l'aumento del Na^+ intracellulare riduce a sua volta la capacità di NCX di estrarre Ca^{2+} . Il deficit energetico può perciò trasformarsi in sovraccarico di Ca^{2+} attraverso più vie convergenti.

17. Potenziale di membrana, eccitabilità e recupero ionico

Il potenziale di riposo

Il potenziale di membrana a riposo nasce dalla permeabilità selettiva e dai gradienti ionici. In molte cellule eccitabili la permeabilità al K^+ contribuisce in modo dominante; la Na^+/K^+ -ATPasi mantiene i gradienti che rendono possibile questa relazione e aggiunge una componente elettrogenica diretta. Il valore reale dipende da canali aperti, concentrazioni ioniche e geometria cellulare.

Il potenziale d'azione altera rapidamente la distribuzione locale di Na^+ e K^+ senza annullare i gradienti globali. Dopo scariche ripetute la pompa aumenta il lavoro per ristabilire l'assetto. Il cervello spende una quota molto elevata della propria energia per mantenere e ripristinare



gradienti ionici; questa caratteristica spiega la vulnerabilità del tessuto nervoso all'interruzione dell'apporto di ossigeno e glucosio.

Muscolo scheletrico e cuore

Nel muscolo scheletrico la Na^+/K^+ -ATPasi sostiene eccitabilità e capacità di ripetere contrazioni. L'esercizio modifica rapidamente K^+ extracellulare e Na^+ intracellulare; l'attivazione della pompa limita la perdita di eccitabilità e partecipa all'adattamento. Nel cuore la relazione tra Na^+ , Ca^{2+} , ATP e potenziale d'azione assume un significato ancora più stringente perché ogni ciclo deve integrare eccitazione, contrazione e rilassamento.

L'efficienza energetica non coincide quindi con il massimo ATP prodotto. Un tessuto funziona bene quando la produzione di ATP segue la domanda e quando i sistemi che consumano ATP conservano l'omeostasi senza creare instabilità ionica. La rapidità della risposta conta quanto la capacità massima.

Volume cellulare, osmolarità e potassio

La distribuzione asimmetrica degli ioni contribuisce al controllo osmotico. Le macromolecole intracellulari impermeanti attirano controioni e acqua; la Na^+/K^+ -ATPasi limita l'accumulo di Na^+ nel citosol e aiuta a impedire un ingresso eccessivo di acqua. La cosiddetta pump-leak balance descrive l'equilibrio fra permeabilità passive e trasporto attivo che mantiene volume e composizione cellulare entro limiti compatibili con la funzione.

Quando l'ATP cala gravemente la pompa rallenta, il Na^+ intracellulare aumenta e il K^+ tende a uscire. L'acqua segue le variazioni osmotiche e può comparire edema cellulare. Questo fenomeno assume particolare importanza nell'ischemia cerebrale e in altri contesti nei quali la perdita del controllo ionico precede il danno strutturale irreversibile.



PARTE VI – MATRICE EXTRACELLULARE (MEC), MEMBRANA E MITOCONDRIO: IL CONTINUUM BIOENERGETICO

18. La matrice extracellulare come regolatore della bioenergetica

La matrice extracellulare (MEC) non è un riempitivo tra le cellule

La matrice extracellulare comprende collagene, elastina, proteoglicani, glicoproteine adesive, acido ialuronico, acqua, ioni e numerose molecole legate o transitoriamente presenti. La sua organizzazione definisce proprietà meccaniche e diffusionali del microambiente e influenza il modo in cui le cellule ricevono forze, nutrienti e segnali. La MEC non occupa quindi uno spazio passivo tra le cellule: partecipa alla regolazione del loro comportamento.

Una matrice fisiologica non è necessariamente “morbida” e una matrice patologica non è semplicemente “rigida”. Ogni tessuto possiede una finestra meccanica appropriata. Il problema emerge quando composizione, cross-linking, idratazione o turnover si discostano stabilmente dalle necessità del tessuto e impongono alla cellula segnali meccanici e metabolici non coerenti con la sua funzione.

Dal glicocalice alle integrine e al citoscheletro

Glicocalice, integrine e complessi di adesione collegano l'esterno della cellula al citoscheletro. Le forze applicate alla matrice extracellulare (MEC) possono modificare focal adhesion kinase (FAK), tirosin-chinasi Src, Rho-GTPasi e i regolatori trascrizionali YAP/TAZ e altri nodi di meccano-trasduzione; in senso inverso actina e miosina modificano la tensione esercitata sulla matrice. La membrana occupa la zona di passaggio tra questi due sistemi e integra stimoli meccanici, elettrici e chimici.

Canali e trasportatori risentono dello stesso continuum meccanico. Tensione di membrana, caveole, citoscheletro corticale e traffico vescicolare possono modificare la localizzazione delle proteine di membrana. La Na^+/K^+ -ATPasi non lavora come una pompa isolata in un foglio lipidico immobile; opera in un'architettura dinamica, sottoposta a forze e collegata alla MEC.

Continuum MEC - glicocalice - citoscheletro - membrana - mitocondrio



Forze, composizione interstiziale e segnali extracellulari modificano la cellula; metabolismo, traffico, secrezione e rimodellamento cellulare modificano a loro volta la MEC.

Continuum MEC–glicocalice–integrine–citoscheletro–membrana–mitocondrio. Le frecce indicano una comunicazione bidirezionale.

Dalla MEC ai mitocondri

La relazione MEC-mitocondrio non è soltanto deduttiva. Un lavoro pubblicato su Cell nel 2024 ha mostrato che il rimodellamento della matrice e la degradazione dell'acido ialuronico possono attivare una risposta al transforming growth factor beta (TGF- β) capace di indurre fissione mitocondriale e risposta mitocondriale alle proteine mal ripiegate. Il modello suggerisce che il danno o il rimodellamento extracellulare possano essere letti dalla cellula come informazione metabolica e di stress.

I mitocondri rispondono a tensione, Ca^{2+} , ROS e domanda di ATP modificando posizione, morfologia e funzione. Una cellula sottoposta a forte tensione citoscheletrica può avere una distribuzione locale della domanda energetica diversa da quella di una cellula rilassata. Nei siti di adesione, nel bordo migrante e nelle regioni di traffico vescicolare l'ATP deve essere disponibile dove viene consumato; la bioenergetica acquista quindi anche una dimensione spaziale.

Il ritorno dal mitocondrio alla matrice

Il dialogo è bidirezionale. ATP, redox, Ca^{2+} , acetil-CoA, α -chetoglutarato e altri metaboliti influenzano trascrizione, modificazioni epigenetiche e attività degli enzimi che sintetizzano o rimodellano la MEC. Fibroblasti attivati e cellule infiammatorie modificano a loro volta consumo di ossigeno, produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e composizione interstiziale. Si può così creare un circuito nel quale matrice alterata e bioenergetica inefficiente si rinforzano reciprocamente.

Fibrosi, diffusione e microcircolo

La fibrosi può aumentare distanza di diffusione, comprimere microvasi, modificare il trasporto interstiziale e alterare la meccano-trasduzione. L'ipossia risultante può ridurre la produzione di ATP e favorire ulteriore rimodellamento della matrice. Questo circuito MEC-ipossia-mitocondrio-pompe ioniche fornisce una chiave di lettura comune a numerosi tessuti senza implicare che ogni fibrosi condivida lo stesso meccanismo dominante.

Microbiota ed eubiosi: relazione indiretta ma biologicamente plausibile

Il microbiota non controlla direttamente la MEC in modo uniforme ma può modificarne il contesto attraverso metaboliti, barriera intestinale, immunità e infiammazione sistemica. Acidi grassi a corta catena, prodotti biliari, endotossine e segnali immunitari possono influenzare endotelio, fibroblasti, metabolismo e stato redox. Per questo l'eubiosi può essere considerata un modulatore a monte dell'ambiente bioenergetico, senza trasformarla in una spiegazione universale della funzione mitocondriale.

Fermati un attimo

La MEC è esterna alla membrana ma non è esterna alla fisiologia cellulare. Essa definisce una parte delle condizioni al contorno entro le quali membrana, pompe, citoscheletro e mitocondri devono funzionare.

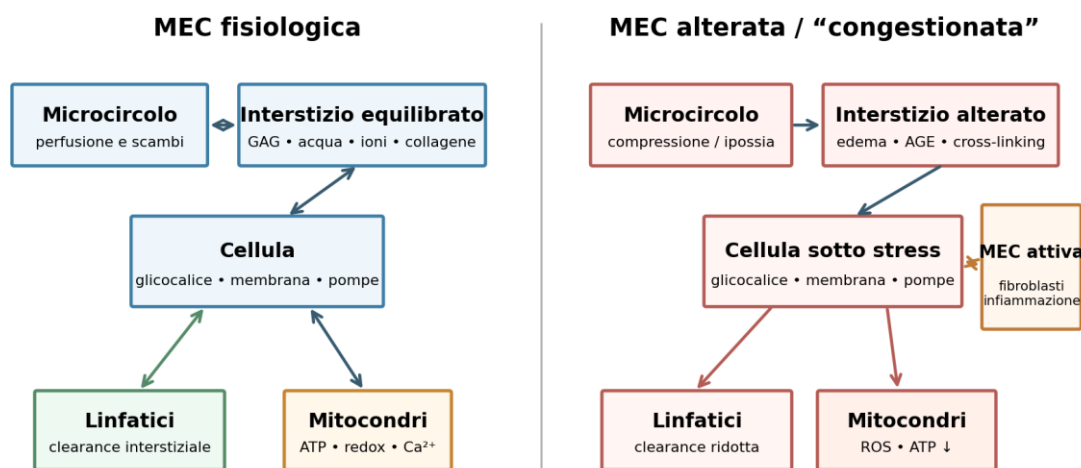
Quando la MEC è “congestionata”: distinguere edema, infiammazione e fibrosi

Nel linguaggio clinico e funzionale si usa talvolta l'espressione “MEC congestionata” per indicare un interstizio nel quale scambi, idratazione, drenaggio o turnover risultano meno efficienti.

L'espressione è utile come immagine operativa ma non corrisponde a una singola diagnosi istopatologica. Edema interstiziale, infiammazione, stasi linfatica, fibrosi, glicazione e aumento dei cross-link del collagene possono coesistere ma richiedono letture differenti.

La distinzione è decisiva anche per gli interventi. Un eccesso di liquido richiede soprattutto di comprendere perfusione, pressione idrostatica e oncotica, funzione venosa e linfatica; una matrice fibrotica implica invece deposizione e rimodellamento anomalo delle proteine; una matrice glicata presenta legami chimici che ne modificano rigidità e turnover. Nessun nutraceutico può essere considerato, in modo generico, un “decongestionante” capace di risolvere tutti questi quadri.

Matrice extracellulare: equilibrio e rimodellamento patologico



Edema, fibrosi e glicazione possono coesistere ma non sono sinonimi: cambiano i meccanismi e cambiano gli interventi prioritari.

Confronto schematico tra una matrice in equilibrio e alcune condizioni che possono essere descritte, in senso funzionale, come “congestione” o rimodellamento patologico. Edema, fibrosi e glicazione non sono sinonimi e richiedono meccanismi interpretativi differenti.

Turnover della matrice: metalloproteinasi (MMP) e inibitori tissutali (TIMP), un equilibrio dinamico

Le metalloproteinasi della matrice (MMP) costituiscono una famiglia di enzimi che può degradare collagene, proteoglicani e altre componenti extracellulari. Gli inibitori tissutali delle metalloproteinasi (TIMP) ne modulano l'attività. Il turnover fisiologico nasce dall'equilibrio fra sintesi, assemblaggio, degradazione e sostituzione della matrice; aumentare indiscriminatamente le MMP non equivale quindi a "pulire" la MEC e può produrre danno tissutale, mentre un eccesso di inibizione può favorire accumulo in alcuni contesti.

Fibroblasti, cellule immunitarie, tensione meccanica, transforming growth factor beta (TGF- β), stato redox e disponibilità energetica convergono su questo equilibrio. La matrice deve essere abbastanza stabile da sostenere il tessuto ma sufficientemente dinamica da essere riparata e rimodellata. Questa proprietà spiega perché la fisiologia della MEC debba essere letta come turnover e non come semplice quantità di collagene.

Glicazione e prodotti finali di glicazione avanzata (AGE): una rigidità che il solo drenaggio non corregge

La glicazione non enzimatica delle proteine a lento turnover può generare prodotti finali di glicazione avanzata (AGE). Nel collagene gli AGE possono formare cross-link che limitano lo scorrimento fra molecole e fibrille, aumentano la rigidità e riducono la capacità di rimodellamento. L'accumulo cresce con l'età e può essere accelerato da iperglicemia e stress carbonilico. L'attivazione del recettore per gli AGE (RAGE) può inoltre amplificare segnali pro-ossidativi e proinfiammatori.

Una matrice irrigidita dalla glicazione non è equivalente a un interstizio ricco di liquido. La prevenzione del sovraccarico glicemico cronico, il controllo metabolico e il turnover tissutale hanno quindi un significato diverso rispetto alle strategie rivolte al drenaggio. La distinzione evita di attribuire a un singolo intervento effetti che appartengono a processi biologici differenti.

Proteoglicani e glicosaminoglicani (GAG), acqua e ioni: la MEC come compartimento fisico-chimico

I glicosaminoglicani (GAG) sono polisaccaridi fortemente carichi presenti liberi, come l'acido ialuronico, oppure legati a proteine formando proteoglicani. Le loro cariche trattengono acqua, interagiscono con cationi e contribuiscono alla pressione di rigonfiamento e alla resistenza alla compressione. Lo stato di idratazione della matrice dipende quindi dalla sua composizione e non soltanto dalla quantità totale di acqua presente nel tessuto.

Il sodio può essere temporaneamente associato a GAG e glicocalice in compartimenti interstiziali senza comportarsi sempre come un soluto liberamente osmotico. Questo concetto amplia la visione classica della distribuzione del Na^+ ma non sostituisce il ruolo del rene, del volume extracellulare e degli ormoni. Per la bioenergetica è rilevante perché la composizione dell'interstizio definisce il contesto nel quale membrana, canali e Na^+/K^+ -ATPasi devono mantenere i gradienti.

Linfatici, movimento e clearance interstiziale

Il sistema linfatico restituisce al circolo liquidi, macromolecole e cellule immunitarie che non rientrano direttamente nei capillari venosi. La MEC condiziona la funzione dei vasi linfatici attraverso geometria, pressione interstiziale e proprietà meccaniche; a sua volta un drenaggio inefficiente modifica l'ambiente della matrice. Movimento muscolare, respirazione e variazioni di pressione contribuiscono fisiologicamente alla propulsione linfatica.

Quando esiste un vero edema o un linfedema, l'inquadramento della causa e gli interventi fisici o medici appropriati hanno un livello di evidenza più diretto rispetto all'uso di integratori. Il nutraceutico può eventualmente agire sul terreno redox, infiammatorio o metabolico ma non deve essere presentato come sostituto del drenaggio linfatico o della correzione della causa.

Nutraceutici e MEC alterata: supportare il terreno, non "sciogliere" la matrice

La N-acetilcisteina (NAC) è il nutraceutico che merita la discussione più diretta in questo contesto. La NAC fornisce cisteina e può sostenere la sintesi intracellulare di glutathione quando la disponibilità di cisteina o il pool di glutathione sono limitanti. Possiede inoltre gruppi tiolici capaci di ridurre alcuni ponti disolfuro: questo meccanismo spiega l'azione mucolitica sulle glicoproteine del muco ma non autorizza a concludere che la NAC "dissolva" collagene o matrice fibrotica.

In modelli sperimentali di fibrosi la NAC può ridurre segnali ossidativi, transforming growth factor beta (TGF- β), attivazione fibroblastica e deposizione di collagene. I risultati clinici sono però dipendenti dalla patologia e non dimostrano un effetto universale di "decongestione della MEC". Il suo ruolo più solido resta quello di modulatore del sistema cisteina-glutathione e dell'ambiente redox, con potenziali conseguenze indirette sul rimodellamento.

Altri nutraceutici agiscono su nodi differenti. Taurina e glicina partecipano a osmoregolazione, metabolismo e difese cellulari; vitamina C ed E sostengono rispettivamente reazioni redox e protezione delle membrane, mentre la vitamina C è anche indispensabile per la normale maturazione del collagene. Gli acidi grassi omega-3 possono modulare mediatori lipidici dell'infiammazione. Curcuminoidi e altri polifenoli possiedono dati sperimentali su vie redox e TGF- β ma la traduzione clinica sul rimodellamento della MEC rimane eterogenea.

La bromelina è un complesso proteolitico utilizzato in alcuni contesti infiammatori ed edemigeni. Studi clinici hanno riportato riduzioni di dolore o edema in situazioni specifiche ma biodisponibilità, preparazioni e protocolli sono variabili. Non esiste una dimostrazione che la bromelina orale realizzi una proteolisi selettiva della MEC fibrotica. La prudenza è ancora più necessaria in soggetti che assumono anticoagulanti o antiaggreganti o che presentano rischio emorragico.

Tabella. Nutraceutici e MEC alterata: bersaglio plausibile e limiti interpretativi

Intervento	Nodo biologico prevalente	Possibile utilità	Limite da esplicitare
N-acetilcisteina (NAC)	Cisteina, glutathione, stato tiolico/redox	Può sostenere il glutathione in condizioni appropriate e modulare segnali ossidativi/infiammatori	Non "scioglie" il collagene; l'effetto antifibrotico clinico non è universale

Intervento	Nodo biologico prevalente	Possibile utilità	Limite da esplicitare
Taurina / glicina	Osmoregolazione, Ca^{2+} , sintesi del glutatione e metabolismo	Supporto al terreno cellulare e redox	Non sono drenanti linfatici né rimodellatori diretti della MEC
Vitamina C / vitamina E	Collagene normale, fase acquosa e protezione lipidica	Sostegno alla normale sintesi/riparazione e controllo della perossidazione	La vitamina C favorisce anche la maturazione del collagene; non va descritta come antifibrotico diretto
Omega-3: acido eicosapentaenoico (EPA) / acido docosaesaenoico (DHA)	Mediatori lipidici e risposta infiammatoria	Può modulare il contesto infiammatorio e la qualità lipidica delle membrane	Effetto sulla MEC prevalentemente indiretto e dipendente dal contesto
Curcuminoidi / polifenoli	Vie redox, nuclear factor kappa B (NF- κ B), TGF- β in modelli sperimentali	Possibile modulazione di segnali proinfiammatori e profibrotici	Biodisponibilità e risultati clinici eterogenei; evitare conclusioni universali
Bromelina	Proteolisi e modulazione dell'infiammazione	In alcuni contesti clinici può ridurre edema o sintomi infiammatori	Non è dimostrata una proteolisi selettiva della MEC; attenzione al rischio emorragico



PARTE VII – QUANDO IL SISTEMA PERDE EFFICIENZA

19. Ipossia, ischemia e collasso dei gradienti

Quando l'energia non basta: dal deficit bioenergetico al danno strutturale



La velocità e la reversibilità della sequenza dipendono dal tessuto, dalla perfusione residua e dalla durata dello stress.

Sequenza generale che può collegare deficit di ATP, riduzione del pompaggio ionico, aumento del Na⁺ intracellulare, edema e alterata gestione del Ca²⁺.

La priorità cambia in pochi minuti

L'ipossia riduce la disponibilità di ossigeno e quindi la produzione di adenosina trifosfato (ATP) come accettore finale della catena respiratoria. Quando la fosforilazione ossidativa rallenta, la cellula aumenta per quanto possibile la glicolisi e riduce processi meno essenziali. Se la produzione di ATP non soddisfa la domanda, le pompe ioniche diventano uno dei primi punti critici perché richiedono un flusso energetico continuo.

La riduzione dell'attività della Na⁺/K⁺-ATPasi favorisce accumulo intracellulare di Na⁺ e perdita di K⁺. L'aumento di osmolarità intracellulare richiama acqua e favorisce edema. La variazione del Na⁺ modifica il funzionamento dello scambiatore Na⁺/Ca²⁺ e può contribuire all'aumento del Ca²⁺ citosolico. Proteasi, fosfolipasi, endonucleasi e sistemi redox possono quindi trasformare un deficit energetico reversibile in danno strutturale.

Riperfusione

Il ripristino del flusso sanguigno è indispensabile ma può generare una fase di stress aggiuntivo. Il rapido ritorno di ossigeno a una catena respiratoria alterata può favorire una produzione intensa di specie reattive dell'ossigeno (ROS); il Ca²⁺ accumulato e il succinato possono contribuire alla risposta. Il danno da riperfusione dimostra che il problema non consiste soltanto nella quantità di ossigeno ma anche nello stato della macchina metabolica che lo utilizza.

Dal deficit di ossigeno alla necrosi: una sequenza energetica

Durante l'ischemia la disponibilità di ossigeno e substrati diminuisce e la fosforilazione ossidativa perde capacità. La cellula aumenta la dipendenza dalla glicolisi quando possiede substrato sufficiente ma questa compensazione produce meno ATP per molecola di glucosio e favorisce accumulo di protoni e lattato. Le ATPasi continuano a consumare energia e il bilancio può diventare rapidamente negativo.

La riduzione dell'attività della Na^+/K^+ -ATPasi aumenta il Na^+ intracellulare e altera il K^+ extracellulare; il gradiente di Na^+ meno favorevole compromette la gestione del Ca^{2+} . L'edema, il sovraccarico di Ca^{2+} , l'attivazione di enzimi degradativi e il danno mitocondriale possono trasformare una disfunzione reversibile in necrosi. La velocità della sequenza dipende dal tessuto, dalla temperatura e dal grado di perfusione residua.

20. Insulino-resistenza, infiammazione e flessibilità metabolica

La flessibilità metabolica

Una cellula metabolicamente flessibile adatta l'uso dei substrati alla disponibilità e alla domanda. Il muscolo utilizza più lipidi in condizioni di riposo e aumenta l'ossidazione dei carboidrati quando l'intensità cresce; il fegato alterna stoccaggio e produzione di glucosio in rapporto allo stato nutrizionale. L'insulino-resistenza altera questa capacità e si associa spesso a modificazioni del metabolismo lipidico, del redox e della funzione mitocondriale.

La relazione causale non procede in una sola direzione. Un sovraccarico cronico di substrati può aumentare intermedi lipidici e segnali infiammatori; la disfunzione mitocondriale può ridurre la capacità ossidativa; l'inattività fisica diminuisce la richiesta energetica e gli stimoli adattativi. La fisiopatologia nasce quindi da circuiti di rinforzo e non da un unico difetto isolato.

Infiammazione e pompe ioniche

Citochine, ROS e modificazioni della membrana possono alterare espressione o attività di canali e pompe. A loro volta variazioni di Na^+ e Ca^{2+} possono modulare segnalazione, volume e funzione immunitaria. La bioenergetica dell'infiammazione include quindi sia il metabolismo degli immunociti sia la capacità dei tessuti bersaglio di mantenere omeostasi ionica durante lo stress.

La distinzione tra adattamento e disfunzione resta fondamentale. Un aumento transitorio della glicolisi o dei ROS può essere funzionale a una risposta immune; lo stesso pattern prolungato può contribuire a danno e perdita di efficienza. Il tempo biologico modifica il significato del segnale.

mtDNA, DAMP e immunità innata

Un mitocondrio danneggiato può trasformarsi da organello metabolico in sorgente di segnali di allarme. Il rilascio nel citosol o nello spazio extracellulare di mtDNA, RNA mitocondriale (mtRNA), peptidi N-formilati e cardiolipina può attivare recettori dell'immunità innata. Il DNA mitocondriale (mtDNA), soprattutto quando è ossidato, può essere riconosciuto da toll-like receptor 9 (TLR9), cyclic GMP-AMP synthase–stimulator of interferon genes (cGAS–STING) e in specifici contesti dal inflammasoma NLRP3 (NOD-like receptor protein 3).

Questi meccanismi possiedono una funzione difensiva quando la risposta è transitoria e proporzionata. Una liberazione persistente di segnali mitocondriali può invece sostenere infiammazione cronica, senescenza e danno tissutale. Mitofagia, proteostasi e integrità delle membrane assumono perciò anche un significato immunologico: il controllo di qualità mitocondriale limita la possibilità che componenti normalmente segregati diventino segnali proinfiammatori.

Eccesso di nutrienti e sovraccarico mitocondriale

Una disponibilità cronica di substrati superiore alla capacità di utilizzo e stoccaggio può aumentare la pressione riducente sulla catena respiratoria e favorire accumulo di intermedi lipidici. La disfunzione non deriva dall'esistenza di un singolo carburante ma dalla perdita di flessibilità, dalla qualità del tessuto adiposo, dalla massa muscolare e dal rapporto fra introduzione e spesa energetica.

L'insulino-resistenza modifica anche il trasporto ionico. L'insulina può aumentare l'attività e il reclutamento della Na^+/K^+ -ATPasi in specifici tessuti e favorire l'ingresso cellulare di K^+ . La relazione fra metabolismo glucidico ed elettroliti mostra perché le alterazioni endocrine possano avere effetti rapidi sulla fisiologia di membrana oltre agli effetti cronici sul metabolismo energetico.

Effetto Warburg: glicolisi elevata non significa mitocondri spenti

Molte cellule tumorali aumentano la glicolisi anche in presenza di ossigeno, fenomeno descritto come effetto Warburg. Questa caratteristica non implica che i mitocondri siano assenti o inattivi. Numerosi tumori conservano una fosforilazione ossidativa rilevante e utilizzano il metabolismo mitocondriale per biosintesi, anaplerosi, equilibrio redox, gestione del Ca^{2+} e adattamento allo stress.

Il metabolismo neoplastico rimane eterogeneo fra tumori e persino fra regioni della stessa massa. La disponibilità di ossigeno, la MEC, i nutrienti, le mutazioni e la pressione terapeutica possono spostare l'equilibrio fra glicolisi e ossidazione mitocondriale. La stessa prudenza vale per la Na^+/K^+ -ATPasi: alcune neoplasie perdono specifiche subunità mentre altre mantengono o aumentano determinate isoforme, perciò nessun singolo profilo bioenergetico può essere assunto come regola universale del cancro.

21. Invecchiamento, senescenza e qualità mitocondriale

L'età modifica la riserva funzionale

Con l'invecchiamento possono diminuire capacità respiratoria, qualità del controllo proteico, efficienza della mitofagia e risposta agli stimoli adattativi. Le modificazioni non sono uniformi tra persone o tessuti. Attività fisica, stato nutrizionale, sonno, malattie croniche e farmaci possono amplificare o attenuare molte traiettorie.

La senescenza cellulare possiede un programma metabolico complesso e può sostenere un fenotipo secretorio proinfiammatorio. Mitocondri alterati, ROS, danno al DNA e segnali di stress partecipano al mantenimento di questo stato. La rimozione o il recupero della funzione non dipende da un singolo "interruttore della longevità" ma da reti che comprendono nutrient sensing, autofagia, riparazione e comunicazione intercellulare.

NAD⁺, AMPK, sirtuine e mTOR

Il nicotinammide adenina dinucleotide ossidato (NAD⁺) svolge sia un ruolo redox sia un ruolo di substrato per enzimi regolatori come sirtuine e poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP). La protein-



chinasi attivata da AMP (AMPK) risponde a segnali energetici; il mechanistic target of rapamycin (mTOR) integra disponibilità di nutrienti e segnali anabolici; le sirtuine collegano stato metabolico e modificazioni proteiche. Queste vie interagiscono con biogenesi mitocondriale, autofagia e risposta allo stress.

L'interesse per interventi di longevità nasce dalla possibilità di modulare queste reti ma la traduzione clinica richiede prudenza. Una via che favorisce autofagia in una condizione può compromettere crescita o recupero in un'altra; un intervento anabolico utile nel muscolo sarcopenico può essere inappropriato in un contesto differente. La personalizzazione deve quindi partire dalla fisiologia e non dal fascino di una singola molecola.

Fermati un attimo

L'invecchiamento mitocondriale non equivale a una semplice "batteria scarica". Il problema comprende qualità delle membrane, turnover degli organelli, coordinamento nucleo-mitocondrio, gestione del Ca^{2+} , segnali redox e capacità di adattarsi alla domanda.

Proteostasi mitocondriale e risposta allo stress

La qualità mitocondriale dipende anche da proteasi, chaperoni e sistemi di risposta alle proteine non correttamente ripiegate. Quando lo stress supera la capacità locale, segnali mitocondriali possono modificare la trascrizione nucleare e ridistribuire risorse verso riparazione e controllo di qualità. La cellula non tenta soltanto di produrre più ATP: deve conservare la funzionalità delle macchine che lo producono.

Con l'età può ridursi la capacità di sostituire componenti danneggiati e di coordinare biogenesi e mitofagia. L'accumulo di danno non procede in modo uniforme e viene influenzato da attività fisica, malattie, farmaci, stato nutrizionale e genetica. Il concetto di riserva mitocondriale descrive meglio questa variabilità rispetto all'idea di un semplice declino cronologico inevitabile.



UPRmt: la risposta mitocondriale alle proteine mal ripiegate

La mitochondrial unfolded protein response, indicata come risposta mitocondriale alle proteine mal ripiegate (UPRmt), è una risposta retrograda che si attiva quando proteine non correttamente ripiegate o squilibri proteostatici superano la capacità locale del mitocondrio. Il segnale raggiunge il nucleo e aumenta l'espressione di chaperoni, proteasi e programmi di adattamento che riducono il carico proteico e favoriscono il recupero dell'organello.

Una UPRmt transitoria può sostenere resilienza e controllo di qualità. Un'attivazione persistente o sfruttata da cellule patologiche può invece contribuire alla sopravvivenza di sistemi che sarebbe preferibile eliminare, comprese alcune cellule tumorali. La risposta deve quindi essere interpretata come meccanismo di adattamento e non come bersaglio da "attivare" indiscriminatamente.

Peptidi derivati dal mitocondrio e mitokine

Il mtDNA contiene piccoli open reading frames dai quali derivano peptidi bioattivi come humanin, MOTS-c (mitochondrial open reading frame of the 12S rRNA type-c) e gli small humanin-like peptides (SHLP). Queste molecole partecipano alla comunicazione retrograda e possono influenzare metabolismo, risposta allo stress, sopravvivenza cellulare e sensibilità insulinica. Alcuni segnali mitocondriali possono inoltre agire a distanza e assumere la funzione di mitokine, collegando lo stato energetico di un tessuto alla risposta sistemica.

Le osservazioni su humanin e MOTS-c sono particolarmente interessanti nell'ambito di esercizio, invecchiamento e malattie metaboliche. I dati umani rimangono però insufficienti per trasformare questi peptidi in strumenti clinici di routine. Il loro valore attuale consiste soprattutto nel mostrare che il mitocondrio comunica con il nucleo e con l'organismo attraverso segnali più complessi dell'ATP e dei ROS.

PARTE VIII – ESERCIZIO, NUTRIZIONE, CRONOBIOLOGIA E TECNOLOGIE BIOFISICHE

22. L'esercizio come stimolo bioenergetico

Domanda energetica e adattamento

Durante l'esercizio il consumo di adenosina trifosfato (ATP) aumenta nel giro di pochi secondi. Fosfocreatina, glicolisi e fosforilazione ossidativa contribuiscono con pesi diversi in rapporto a intensità, durata e stato di allenamento. La ripetizione dello stimolo induce adattamenti che migliorano trasporto dei substrati, capacità ossidativa, densità capillare e controllo ionico.

Il Ca^{2+} liberato durante la contrazione non serve soltanto ad attivare le proteine contrattili. Il segnale interviene anche nella regolazione di chinasi e fattori trascrizionali; la protein-chinasi attivata da AMP (AMPK) risponde alla pressione energetica e il coattivatore PGC-1 α integra segnali che favoriscono la biogenesi mitocondriale. La contrazione diventa così nello stesso tempo lavoro meccanico e informazione metabolica.



Na⁺/K⁺-ATPasi e allenamento

L'attività contrattile aumenta i flussi di Na⁺ e K⁺ attraverso la membrana. La Na⁺/K⁺-ATPasi deve ristabilire i gradienti e può aumentare la propria attività in modo acuto. L'allenamento regolare può modificare espressione di isoforme e capacità di regolazione; l'adattamento contribuisce alla tolleranza di lavori ripetuti ad alta intensità e alla stabilità dell'eccitabilità muscolare.

La programmazione efficace alterna carico e recupero. Uno stimolo troppo debole non produce un adattamento sufficiente; uno stimolo eccessivo senza recupero può aumentare danno, alterare il sonno e ridurre la qualità della risposta. La dose deve essere costruita sul soggetto e sull'obiettivo.

Resistenza e forza producono adattamenti complementari

L'esercizio di resistenza aumenta la richiesta ossidativa prolungata e può favorire densità mitocondriale, capillarizzazione e capacità di utilizzare lipidi e carboidrati. L'esercizio di forza produce tensioni elevate, stimola sintesi proteica e preserva o aumenta la massa muscolare. I due stimoli non sono equivalenti ma condividono segnali energetici e meccanici che migliorano la capacità del muscolo di sostenere lavoro e recupero.

La combinazione deve rispettare il livello iniziale e il recupero del soggetto. Una persona con bassa riserva cardiorespiratoria, sarcopenia o patologia cronica può beneficiare di progressioni prudenti che conservano continuità. Il principio fisiologico rimane la sovraccaricabilità: lo stimolo deve superare la routine quanto basta per provocare adattamento senza eccedere la capacità di recupero.

La contrazione come segnale multimodale

Durante l'esercizio il muscolo non riceve un unico segnale. Il rapporto AMP/ATP informa sulla pressione energetica; il Ca²⁺ informa sull'attività contrattile; ROS transitori segnalano l'aumento del flusso elettronico; tensione e deformazione attivano vie meccanosensibili. AMPK, Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) e p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK), PGC-1α e altri nodi trasformano questa combinazione in adattamenti che comprendono biogenesi mitocondriale, capillarizzazione, aumento dei trasportatori e rimodellamento della rete mitocondriale.

Continuo aerobico, intervalli e HIIT

Il lavoro aerobico continuo mantiene a lungo la richiesta ossidativa e favorisce adattamenti di capacità e resistenza. Gli intervalli alternano fasi di domanda elevata e recupero e possono produrre un segnale metabolico intenso in tempi relativamente contenuti. L'allenamento intervallato ad alta intensità (HIIT) è una forma impegnativa di lavoro intervallato e può essere molto efficace nei soggetti idonei, senza diventare per questo il metodo universale per aumentare la capacità mitocondriale. Età, livello di allenamento, cardiopatie, farmaci, sonno e capacità di recupero modificano profondamente la dose appropriata.



Forza, massa muscolare e riserva metabolica

Il lavoro di forza sostiene massa muscolare, capacità di reclutamento e turnover proteico. Una massa muscolare funzionale aumenta lo spazio metabolico disponibile per glucosio e lipidi e offre una riserva importante durante malattia e invecchiamento. L'adattamento mitocondriale alla forza differisce da quello dell'endurance ma i due programmi possono essere complementari quando carico totale e recupero sono ben organizzati.

Mitofagia, biogenesi e recupero

L'adattamento avviene soprattutto dopo la seduta, non durante la sola esposizione allo stimolo. Il carico genera segnali e microdanno; nelle ore successive la cellula deve riparare, eliminare componenti inefficienti e sintetizzarne di nuove. Sonno, disponibilità di aminoacidi, stato energetico e intervallo tra gli stimoli determinano se il carico si traduce in adattamento oppure in accumulo di stress. Aumentare continuamente l'intensità senza lasciare spazio al recupero può compromettere proprio i processi che si vorrebbero potenziare.

Tecnologie applicate all'esercizio: NMES e FES

La stimolazione elettrica neuromuscolare (NMES) e la functional electrical stimulation (FES) possono produrre contrazioni muscolari quando il movimento volontario è ridotto oppure quando si desidera aggiungere uno stimolo mirato. Gli studi riportano adattamenti della forza e della massa e, in alcuni contesti, modificazioni degli enzimi ossidativi e della funzione mitocondriale. Il reclutamento indotto elettricamente non replica perfettamente il movimento volontario e i protocolli differiscono molto tra loro. NMES e FES vanno pertanto considerate strumenti di integrazione o riabilitazione, non sostituti universali di cammino, forza, resistenza e attività quotidiana.

Dose, momento e sequenza

Una stessa seduta può produrre risposte diverse in rapporto al momento circadiano, allo stato nutrizionale e al carico precedente. La priorità non è individuare un orario identico per tutti bensì costruire regolarità, esposizione alla luce diurna, sonno adeguato e una sequenza di stimoli compatibile con cronotipo e obiettivi. L'esercizio funziona anche come zeitgeber periferico e contribuisce a sincronizzare metabolismo muscolare e orologio biologico.

23. Nutrienti, micronutrienti e membrane

Substrati e cofattori

Carboidrati, lipidi e aminoacidi alimentano vie differenti ma convergono in larga misura nella produzione di acetil-CoA, equivalenti riducenti e intermedi del ciclo degli acidi tricarbossilici. Vitamine del gruppo B partecipano come precursori di coenzimi; ferro, rame e altri elementi sono richiesti da proteine della catena respiratoria. Il magnesio stabilizza i nucleotidi fosfato e accompagna molte reazioni che utilizzano ATP.

Una carenza significativa di un cofattore può compromettere la bioenergetica. L'aumento indiscriminato delle dosi non produce però automaticamente più energia: l'effetto dipende dallo

stato di partenza, dalla biodisponibilità e dalla presenza reale di quel fattore tra i colli di bottiglia del sistema.

Acidi grassi di membrana

Gli acidi grassi introdotti con la dieta contribuiscono nel tempo al pool lipidico disponibile per il rimodellamento delle membrane. La composizione finale dipende però anche da desaturasi, elongasi, turnover e stato metabolico. Gli acidi grassi polinsaturi aumentano la suscettibilità alla perossidazione e richiedono quindi un sistema antiossidante adeguato; questa caratteristica non ne annulla il valore strutturale e funzionale.

La cardiolipina viene rimodellata dopo la sua sintesi e la composizione delle catene aciliche può cambiare con tessuto e stato fisiologico. La qualità della membrana mitocondriale nasce dall'interazione tra disponibilità lipidica, enzimi di rimodellamento e controllo dell'ossidazione.

Tabella 5. Fattori nutrizionali rilevanti per la bioenergetica

Fattore	Ruolo biochimico	Principio interpretativo
Vitamina B1 (tiamina)	Tiamina pirofosfato (TPP) per piruvato deidrogenasi (PDH), α -chetoglutarato deidrogenasi (α -KGDH) e altre decarbossilazioni ossidative	Una carenza può frenare l'ingresso dei substrati nel metabolismo ossidativo
Vitamina B2 (riboflavina)	Precursore di flavina mononucleotide (FMN) e flavina adenina dinucleotide (FAD) per flavoproteine e catena respiratoria	Necessaria al flusso redox; dosi elevate non aumentano automaticamente la respirazione
Vitamina B3 / NAD ⁺	Precursori e riciclo di NAD ⁺ /NADP ⁺ ; redox e segnalazione mediata dalle sirtuine	Disponibilità, riciclo e stato energetico sono interdipendenti
Vitamina B5	Precursore del coenzima A	Collega metabolismo di carboidrati, lipidi e aminoacidi
Vitamina B6	Cofattore in metabolismo degli aminoacidi, eme e numerosi enzimi	La carenza altera più vie e può incidere indirettamente sulla bioenergetica
Vitamina B7 (biotina)	Cofattore di carbossilasi, incluse piruvato e acetil-CoA carbossilasi	Sostiene nodi anaplerotici e metabolici; il beneficio supplementare dipende dallo stato di partenza
Folati / vitamina B12	Metabolismo a un carbonio, metilazione ed eritropoiesi	Effetti bioenergetici anche indiretti attraverso trasporto di O ₂ e metabolismo cellulare
Magnesio	Forma MgATP e partecipa a numerosi enzimi ATP-dipendenti	Una carenza può limitare pompa Na ⁺ /K ⁺ e metabolismo; l'eccesso non è un potenziatore aspecifico

Fattore	Ruolo biochimico	Principio interpretativo
Fosfato	Substrato per ATP e fosforilazioni	Una disponibilità inadeguata limita direttamente la chimica energetica
Ferro e rame	Centri ferro-zolfo, eme e citocromo-c-ossidasi	Sia carenza sia eccesso possono compromettere la funzione e il controllo redox
Selenio e zinco	Enzimi redox, proteine regolatorie e difese cellulari	Carenze ed eccessi possono essere sfavorevoli; conta il contesto clinico
Coenzima Q10	Trasporto di elettroni nella membrana mitocondriale interna e protezione della fase lipidica	La rilevanza dell'integrazione dipende da stato biologico, farmaci e reale collo di bottiglia
Carnitina	Trasporto degli acidi a lunga catena nel mitocondrio	Rilevante soprattutto quando il trasporto lipidico o la disponibilità sono limitanti
Creatina / fosfocreatina	Tampone fosfageno e trasferimento spaziale-temporale dell'energia	Sostiene la disponibilità locale di ATP senza sostituire la fosforilazione ossidativa
Taurina e glicina	Osmoregolazione, Ca^{2+} , coniugazione e sintesi del glutathione	Ruoli fisiologici reali; non sono potenziatori mitocondriali universali
Acido α -lipoico	Cofattore dei complessi deidrogenasici e sistema redox	L'integrazione deve essere distinta dal ruolo del lipoato legato agli enzimi
Vitamine C ed E	Rete antiossidante e protezione delle membrane	L'obiettivo è l'equilibrio redox, non l'eliminazione indiscriminata dei ROS
Acidi grassi essenziali	Precursori di lipidi di membrana e mediatori	Conta composizione, rimodellamento e suscettibilità alla perossidazione
Colina / fosfolipidi	Turnover, curvatura e architettura delle membrane	I precursori devono integrarsi con sintesi, distribuzione e rimodellamento lipidico
Proteine e aminoacidi	Turnover di enzimi, trasportatori e strutture	Il fabbisogno dipende da età, massa muscolare, attività e stato clinico

Coenzima Q10, ferro, rame e limiti dell'integrazione

Il coenzima Q10 trasferisce elettroni fra complessi della catena respiratoria e partecipa alla fase lipidica della membrana interna. Ferro e rame sono componenti indispensabili di gruppi eme, centri ferro-zolfo e citocromo c ossidasi. Una carenza documentata può limitare la bioenergetica; un eccesso di metalli redox-attivi può però favorire reazioni ossidative e diventare dannoso.

La stessa cautela vale per la nutraceutica. L'importanza biologica di una molecola non implica che dosi elevate siano sempre utili. L'indicazione deve tenere conto di stato nutrizionale, farmaci, funzione renale ed epatica, diagnosi e obiettivo. La fisiologia aiuta a individuare i possibili colli di bottiglia; la valutazione clinica stabilisce se uno di essi sia realmente presente nel singolo soggetto.

Proteine, turnover e qualità delle membrane

La manutenzione cellulare richiede un ricambio continuo di proteine e lipidi. Un apporto proteico adeguato fornisce aminoacidi per enzimi, trasportatori e strutture ma la sintesi deve restare



coordinata con degradazione e autofagia. La disponibilità di fosfolipidi e acidi grassi influenza il rimodellamento delle membrane senza sostituire l'azione degli enzimi che ne definiscono composizione e asimmetria.

La dieta interviene su più livelli contemporaneamente: disponibilità dei substrati, micronutrienti, composizione lipidica, controllo glicemico e stato infiammatorio. Nessun alimento coincide da solo con la "funzione mitocondriale". Il risultato dipende dall'insieme dell'alimentazione e dal suo rapporto con attività fisica, sonno e condizioni cliniche.

Ormoni tiroidei, mitocondri e Na^+/K^+ -ATPasi

Gli ormoni tiroidei rappresentano regolatori sistemici della spesa energetica e agiscono in modo rilevante sui mitocondri. La triiodotironina (T3) modula l'espressione di geni coinvolti nella biogenesi mitocondriale, nella catena respiratoria, nel turnover dei substrati e nel disaccoppiamento; il coattivatore PGC-1 α e il nuclear respiratory factor 1 (NRF1) partecipano a questo adattamento in diversi tessuti. Lo stato tiroideo modifica quindi sia la capacità ossidativa sia il costo energetico del mantenimento cellulare.

Il rapporto con la Na^+/K^+ -ATPasi completa il quadro. Gli ormoni tiroidei possono aumentare in tessuti sensibili la sintesi o il reclutamento di subunità della pompa e contribuire al consumo di ATP e alla termogenesi. Ipotiroidismo e ipertiroidismo possono pertanto modificare bioenergetica, trasporto ionico e funzione di membrana attraverso meccanismi che non dipendono da un unico organo o da una singola via metabolica.

Stress neuroendocrino, steroidogenesi e carico allostatico

La risposta allo stress è anche un problema energetico. Un aumento acuto della domanda richiede mobilitazione di glucosio e lipidi, adattamento cardiovascolare e una redistribuzione temporanea della spesa di ATP. Catecolamine e glucocorticoidi coordinano una parte di questa risposta; i mitocondri non sono spettatori perché devono adeguare produzione energetica, stato redox e segnali retrogradi alla nuova richiesta funzionale.

Il rapporto è bidirezionale. Nelle cellule steroidogeniche il primo passaggio comune della sintesi degli ormoni steroidei avviene nel mitocondrio: il colesterolo raggiunge la membrana interna e CYP11A1 lo converte in pregnenolone. Da questo precursore derivano glucocorticoidi, mineralcorticoidi e ormoni sessuali attraverso vie che coinvolgono anche il reticolo endoplasmatico e, secondo l'ormone, ulteriori passaggi mitocondriali. Il mitocondrio costituisce perciò un nodo tra bioenergetica e regolazione endocrina, con implicazioni per risposta allo stress, funzione gonadica e transizioni ormonali.

La durata dello stimolo cambia il significato della risposta. Un segnale neuroendocrino acuto può favorire l'adattamento e mettere rapidamente a disposizione substrati; una esposizione protratta, soprattutto quando si associa a sonno insufficiente, disallineamento circadiano, alterazioni glicemiche e infiammazione, può invece accompagnarsi a modificazioni della dinamica mitocondriale, della capacità respiratoria e del controllo redox. Il concetto di carico allostatico mitocondriale descrive questa possibile ricalibrazione cumulativa: è un modello fisiopatologico

utile, non una diagnosi né la prova che ogni condizione di stress produca una specifica lesione mitocondriale.

Anche la membrana e la Na^+/K^+ -ATPasi rientrano nello stesso circuito. Catecolamine e altri segnali ormonali possono modulare in modo tessuto-specifico traffico e attività della pompa; se lo stress diventa persistente, l'effetto complessivo dipende inoltre da ATP disponibile, ROS, infiammazione, perfusione e composizione ionica. Il collegamento tra stress e bioenergetica non si riduce quindi al cortisolo: riguarda l'intero sistema che deve trasformare un segnale ambientale in una risposta energeticamente sostenibile.

Una mappa funzionale dei cofattori

Le vitamine del gruppo B partecipano a nodi differenti e non sono intercambiabili. La B1, come tiamina pirofosfato, è necessaria per piruvato deidrogenasi e α -chetoglutarato deidrogenasi; la B2 fornisce flavina mononucleotide (FMN) e flavina adenina dinucleotide (FAD) a numerose flavoproteine, compresi complessi della catena respiratoria; la B3 alimenta NAD^+ e NADP^+ ; la B5 entra nel coenzima A; la B6 sostiene il metabolismo degli aminoacidi. Folati e B12 partecipano al metabolismo a un carbonio e alla funzione ematologica e possono quindi incidere anche indirettamente sull'ossigenazione tissutale.

Magnesio e fosfato sono indispensabili per la chimica dell'adenosina trifosfato (ATP). Ferro e rame partecipano a centri ferro-zolfo, eme e citocromo-c-ossidasi; selenio e zinco sostengono sistemi redox e proteici differenti. Il principio resta lo stesso: una carenza reale può diventare un collo di bottiglia, mentre l'eccesso di un cofattore non forza una via che è limitata altrove e, per alcuni elementi, può aumentare il rischio ossidativo.

coenzima Q10 (CoQ10), carnitina e sistemi di trasferimento

Il coenzima Q10 trasferisce elettroni nella membrana mitocondriale interna e partecipa alla protezione della fase lipidica. La carnitina consente il trasferimento degli acili a lunga catena attraverso il sistema carnitina-palmitoiltransferasi e diventa particolarmente rilevante quando la β -ossidazione rappresenta una quota importante del metabolismo. In entrambi i casi l'utilità di un'integrazione dipende dal contesto clinico e non può essere dedotta dalla sola importanza biochimica della molecola.

Creatina e tampone fosfageno

Creatina e fosfocreatina costituiscono un sistema di trasferimento rapido dei gruppi fosfato tra siti di produzione e siti di consumo dell'ATP. Nel muscolo questo tampone sostiene i primi secondi di lavoro intenso e attenua le oscillazioni locali del rapporto ATP/ADP; funzioni analoghe assumono rilievo anche in altri tessuti ad alta domanda. Il sistema della creatina non sostituisce la fosforilazione ossidativa ma ne rende più efficiente la distribuzione temporale e spaziale dell'energia.

Taurina, glicina e acido lipoico

Taurina e glicina partecipano a numerosi processi cellulari, compresi osmoregolazione, coniugazione, metabolismo e controllo redox. La taurina possiede anche relazioni con la funzione

mitocondriale e con l'omeostasi del Ca^{2+} ; la glicina entra nella sintesi del glutathione insieme a glutammato e cisteina. L'acido lipoico è un cofattore covalentemente legato a complessi deidrogenasici e possiede proprietà redox. Questi ruoli non autorizzano però a considerare le relative integrazioni come potenziatori mitocondriali universali.

Vitamina C, vitamina E e rete antiossidante

La vitamina C opera nella fase acquosa e contribuisce alla rigenerazione di altri antiossidanti; la vitamina E protegge soprattutto le membrane dalla propagazione della perossidazione lipidica. Glutathione, tioredossina, perossiredossine, catalasi e superossido dismutasi completano una rete che non funziona per semplice somma di molecole. Dosi antiossidanti molto elevate assunte senza indicazione possono interferire con segnali redox fisiologici, compresi quelli che partecipano all'adattamento all'esercizio.

Fosfolipidi, colina e cardiolipina

La qualità delle membrane dipende sia dalla disponibilità dei precursori sia dagli enzimi di sintesi e rimodellamento. Colina e fosfolipidi contribuiscono ai pool strutturali ma la cellula deve distribuirli correttamente tra organelli e foglietti. La cardiolipina della membrana mitocondriale interna possiede una composizione altamente selezionata e viene continuamente rimodellata; proteggerne l'integrità richiede quindi metabolismo lipidico, controllo redox e turnover coordinati.

24. Ritmi circadiani, sonno e distribuzione della domanda energetica

Il metabolismo ha un tempo

L'orologio circadiano coordina espressione genica, sensibilità ormonale, temperatura, sonno e metabolismo. I mitocondri rispondono a segnali circadiani e mostrano variazioni nella dinamica, nell'uso dei substrati e nella capacità ossidativa. Il ritmo non agisce come un comando isolato: viene sincronizzato da luce, alimentazione, attività fisica e sonno.

La distribuzione dei pasti modifica la relazione tra disponibilità di substrati e fase circadiana. Un apporto energetico molto concentrato nelle ore biologicamente notturne può creare una discordanza tra segnali periferici e ritmo centrale in alcuni soggetti. La risposta individuale dipende da cronotipo, attività lavorativa, farmaci e condizioni cliniche.

Sonno e omeostasi

Il sonno insufficiente altera regolazione neuroendocrina, controllo glicemico, appetito e recupero. Il cervello deve mantenere gradienti ionici e attività sinaptica anche durante il sonno ma cambia l'organizzazione delle reti e la domanda energetica. Una strategia di bioenergetica applicata non può quindi limitarsi alla disponibilità di nutrienti e ignorare il ritmo sonno-veglia.

Mitocondri e orologio periferico

L'orologio circadiano modifica l'espressione di enzimi metabolici e di regolatori della dinamica mitocondriale. A sua volta il metabolismo invia segnali all'orologio attraverso rapporti



NAD⁺/NADH, disponibilità di acetil-CoA, stato energetico e vie sensibili ai nutrienti. Ritmo e metabolismo formano quindi un circuito bidirezionale piuttosto che una gerarchia a senso unico.

L'attività fisica e l'orario dei pasti funzionano come zeitgeber periferici. La loro utilità dipende dalla coerenza con il ciclo sonno-veglia e con la vita reale del soggetto. Un modello applicabile deve evitare prescrizioni rigide uguali per tutti e deve ricercare una distribuzione dell'energia compatibile con luce, attività, digestione, terapia farmacologica e qualità del sonno.

Orologio centrale e orologi periferici

Il nucleo soprachiasmatico riceve l'informazione luminosa retinica e coordina ritmi endocrini, temperatura, sonno e comportamento. Quasi tutti i tessuti possiedono però anche orologi periferici. Fegato, muscolo, tessuto adiposo, pancreas e rene integrano segnali provenienti dal sistema centrale con orario dei pasti, attività fisica, nutrienti e ormoni. La bioenergetica quotidiana nasce da questa sincronizzazione distribuita.

circadian locomotor output cycles kaput/brain and muscle ARNT-like 1 (CLOCK/BMAL1), NAD⁺ e sirtuine

Il circuito trascrizionale dell'orologio modula la sintesi di nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) e quindi il riciclo del NAD⁺. A sua volta il rapporto NAD⁺/NADH influenza sirtuine e metabolismo. SIRT1 interagisce con programmi di biogenesi e flessibilità metabolica; SIRT3 modula enzimi mitocondriali nella matrice. PGC-1 α collega segnali circadiani, attività contrattile e biogenesi. Il tempo biologico entra quindi nella bioenergetica attraverso cofattori, trascrizione e modificazioni post-traduzionali.

Fissione, fusione, mitofagia e biogenesi hanno un tempo

La rete mitocondriale non conserva la stessa geometria durante l'intero ciclo circadiano. Dinamica, capacità ossidativa, utilizzo dei substrati e controllo di qualità possono oscillare in modo tessuto-specifico. Il periodo di riposo favorisce alcuni processi di manutenzione ma sarebbe scorretto ridurre il fenomeno alla formula "giorno uguale produzione, notte uguale riparazione". Ogni tessuto possiede una propria fase e il lavoro a turni, il jet lag sociale o pasti notturni possono creare disallineamenti differenti.

Anche le membrane seguono il tempo biologico

Il metabolismo di fosfolipidi, sfingolipidi e colesterolo possiede componenti circadiane. Studi su isole pancreatiche umane hanno collegato la perturbazione dell'orologio a cambiamenti della lipidomica e della fluidità di membrana. Questo dato è concettualmente importante: l'orologio non regola soltanto quanto ATP viene prodotto ma può cambiare le proprietà fisiche dell'interfaccia che ospita recettori, canali e pompe.

Pompe ioniche e ritmo

La gestione renale di Na⁺ e K⁺, la funzione di numerosi canali e diversi trasporti epiteliali mostrano ritmi circadiani. Anche la Na⁺/K⁺-ATPasi può essere regolata temporalmente in modo tessuto-specifico attraverso espressione, ormoni e traffico di membrana. Non esiste però un'unica fase

universale di massima attività valida per tutte le cellule. Il messaggio utile è che domanda energetica e trasporto ionico devono rimanere sincronizzati con il ciclo attività-riposo del tessuto.

Una giornata biologicamente coerente

Una strategia pratica può essere descritta senza imporre orari rigidi. La fase di risveglio beneficia di luce ambientale intensa e progressiva attivazione motoria; la fase attiva concentra la quota maggiore di movimento, lavoro metabolico e alimentazione secondo il cronotipo e le necessità individuali; la sera richiede una progressiva riduzione degli stimoli che ritardano il sonno; il periodo di sonno deve offrire durata e continuità sufficienti perché i sistemi neuroendocrini e metabolici completino il recupero.

Tabella 5A. Tempo biologico e bioenergetica

Fase funzionale	Segnali prevalenti	Implicazioni bioenergetiche
Risveglio e prima fase attiva	Luce, aumento del tono autonomico, movimento	Sincronizzazione centrale e periferica, avvio della domanda energetica
Fase attiva	Attività fisica, pasti, segnali endocrini	Uso dei substrati, lavoro meccanico, adattamento
Transizione serale	Riduzione degli stimoli, calo progressivo della richiesta	Preparazione al sonno e riallineamento dei ritmi
Sonno	Architettura del sonno, ritmi endocrini e autonomici	Recupero sistemico e riorganizzazione della domanda; processi tessuto-specifici di manutenzione
Disallineamento	Luce notturna, turni, pasti irregolari, sonno insufficiente	Perdita di coordinamento tra orologio, substrati, membrane e segnali metabolici
Take Home Message Il mitocondrio non possiede un programma indipendente dall'orologio dell'organismo. Luce, sonno, attività fisica e alimentazione forniscono segnali temporali che modulano sia produzione e utilizzo dell'energia sia qualità delle membrane e trasporto ionico.		

25. Fotobiomodulazione, infrarosso vicino (NIR) e tecnologie di supporto

Luce rossa e vicino infrarosso non equivalgono a semplice calore

La fotobiomodulazione utilizza luce rossa visibile o vicino infrarosso, di solito con densità di potenza e dosi definite, per modulare processi cellulari senza ricercare un danno termico. Il NIR penetra più profondamente dei fotoni rossi in molti tessuti ma la profondità utile dipende da lunghezza d'onda, pigmentazione, vascolarizzazione, geometria e caratteristiche del dispositivo.

Parlare genericamente di “infrarossi” rischia quindi di confondere fotobiomodulazione e riscaldamento.

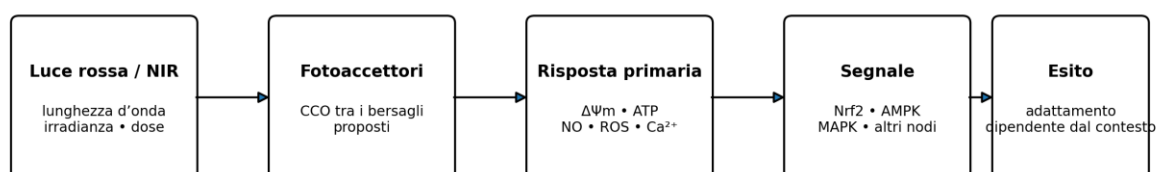
Citocromo-c-ossidasi e altri fotoaccettori

La citocromo-c-ossidasi è uno dei principali fotoaccettori proposti per la luce rossa e NIR. L'assorbimento di fotoni può modificare lo stato del complesso IV e, secondo modelli sperimentali, favorire la dissociazione di NO inibitorio, il trasferimento elettronico e il potenziale mitocondriale. Sono stati proposti anche cromofori e canali sensibili a luce o calore. Per questo la PBM non deve essere ridotta a un singolo bersaglio molecolare.

adenosina trifosfato (ATP), specie reattive dell'ossigeno (ROS), ossido nitrico (NO) e Ca^{2+} come segnali

La risposta primaria può comprendere modificazioni transitorie di ATP, ROS, NO e Ca^{2+} . Questi segnali influenzano il nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), il nuclear factor kappa B (NF- κ B), le mitogen-activated protein kinases (MAPK), la protein-chinasi attivata da AMP (AMPK) e altre vie secondo stato cellulare e dose. Una cellula metabolicamente stressata può rispondere diversamente da una cellula sana; questa caratteristica aiuta a spiegare perché la stessa esposizione non produca un effetto identico in ogni tessuto.

Fotobiomodulazione: dal fotone alla risposta cellulare



Risposta bifasica: una dose utile può diventare inefficace o sfavorevole se i parametri superano la finestra biologica appropriata.

La PBM non coincide con il semplice riscaldamento a infrarossi e non sostituisce esercizio, sonno, nutrizione o terapia medica.

Schema concettuale della fotobiomodulazione. Il risultato dipende dai parametri fisici e dallo stato biologico di partenza.

La risposta bifasica e il problema della dose

La risposta alla PBM è spesso bifasica. Una determinata finestra di dose può produrre il segnale desiderato; una dose troppo bassa può non essere sufficiente e una dose eccessiva può attenuare o persino invertire l'effetto. Lunghezza d'onda, irradianza, fluenza, durata, pulsing, distanza, area



trattata e numero di sedute fanno parte del trattamento. La formula “più luce uguale più mitocondri” non descrive la fisiologia reale.

PBM, esercizio e preconditionamento

Studi sperimentali e clinici hanno valutato la PBM prima o dopo esercizio, esplorando preconditionamento, recupero e modulazione dello stress redox. I risultati cambiano sensibilmente con il protocollo. In un programma integrato la luce può rappresentare un modulatore aggiuntivo; non sostituisce però il segnale meccanico, l’aumento di flusso, il reclutamento neuromuscolare e l’adattamento sistemico prodotti dall’esercizio.

Membrane e trasporto ionico

Le variazioni di ROS, NO, Ca^{2+} e potenziale mitocondriale possono ripercuotersi su canali, pompe e traffico di membrana. Sono state proposte anche azioni più dirette su canali foto- o termo-sensibili. Le evidenze restano eterogenee e non consentono di affermare che la PBM ripari direttamente la Na^+/K^+ -ATPasi in qualsiasi condizione. Il bersaglio più plausibile rimane il contesto bioenergetico e redox nel quale la pompa deve funzionare.

Tabella 6. Parametri che determinano la risposta alla PBM

Parametro	Perché conta	Errore da evitare
Lunghezza d'onda	Determina assorbimento e penetrazione	Considerare tutte le sorgenti rosse/NIR equivalenti
Irradianza	Definisce la potenza per area	Usare potenza alta senza considerare il tessuto
Fluenza / dose	Integra energia per area	Assumere una relazione lineare dose-effetto
Durata e frequenza	Modificano esposizione e adattamento	Ignorare il recupero tra sedute
Modalità pulsata / geometria	Possono modificare distribuzione e risposta	Trasferire protocolli tra dispositivi diversi
Stato del tessuto	Redox, perfusione e patologia cambiano la risposta	Applicare lo stesso protocollo a tutti

PARTE IX – FRONTIERE DELLA BIOENERGETICA: COERENZA, RISONANZA E IPOTESI QUANTISTICHE

26. Dalla meccanica quantistica alla coerenza biologica: fatti, modelli e limiti

La chimica è quantistica; la coerenza macroscopica è un'altra affermazione

Legami chimici, trasferimenti elettronici e numerosi fenomeni molecolari richiedono la meccanica quantistica per una descrizione corretta. Questo dato non implica che un tessuto o un'intera cellula mantengano necessariamente stati quantistici coerenti su grande scala e per tempi lunghi. Nei sistemi biologici caldi e umidi la decoerenza e l'interazione con l'ambiente impongono vincoli severi; ogni proposta di coerenza collettiva deve specificare scala, durata, fonte di energia e osservabile sperimentale.

Fröhlich e l'ipotesi dei modi coerenti

Nel 1968 Herbert Fröhlich propose che un sistema biologico aperto, alimentato continuamente di energia, potesse concentrare parte dell'energia in un modo collettivo fortemente eccitato invece di dissiparla interamente come calore. Il modello prevede correlazioni di fase a lunga distanza ed è spesso indicato come coerenza di Fröhlich o, per analogia, condensazione di Fröhlich. L'ipotesi mette in relazione alimentazione energetica, dissipazione e ordine; la sua dimostrazione nei sistemi biologici complessi rimane però difficile.

Studi successivi hanno inoltre mostrato che comportamenti collettivi simili possono emergere in modelli classici non lineari. Questo punto è metodologicamente importante: osservare sincronizzazione o risonanza non dimostra automaticamente un'origine quantistica. Oscillatori biologici, reti metaboliche e strutture elastiche possono sincronizzarsi anche attraverso dinamiche classiche.

Del Giudice, Preparata e Vitiello: domini di coerenza dell'acqua

Nel 1988 Emilio Del Giudice, Giuliano Preparata e Giuseppe Vitiello proposero, nell'ambito della teoria quantistica dei campi, un modello nel quale l'interazione tra dipoli dell'acqua e campo elettromagnetico quantizzato può generare modi collettivi e polarizzazione intorno a impurità elettricamente polarizzate. Da questa linea teorica derivano i modelli dei cosiddetti domini di coerenza dell'acqua. Vitiello ha sviluppato inoltre modelli dissipativi basati su stati coerenti in altri ambiti della fisica dei sistemi biologici.

I domini di coerenza dell'acqua devono essere presentati come costruzioni teoriche, non come proprietà clinicamente dimostrate dell'acqua intracellulare. La loro eventuale rilevanza biologica richiede misure riproducibili capaci di distinguere un dominio coerente quantistico da organizzazioni collettive classiche, strutture di solvatazione, interazioni elettrostatiche o semplici effetti di concentrazione.

Risonanza e sincronizzazione: concetti utili anche senza invocare il quantistico

La bioenergetica comprende fenomeni oscillatori reali: potenziali di membrana, onde di Ca^{2+} , oscillazioni metaboliche, dinamica mitocondriale e ritmi circadiani. Risonanza, accoppiamento e sincronizzazione sono concetti utili e, in molti casi, possono essere descritti con gli strumenti classici dei sistemi dinamici. La separazione tra questi livelli permette di discutere ipotesi più ardite senza usare il termine “quantistico” come spiegazione generica.

Tabella 7. Livelli di evidenza nella biofisica della coerenza

Livello	Esempio	Stato delle evidenze
Consolidato	Meccanica quantistica di legami, redox e trasferimento elettronico	Fondamento della chimica molecolare
Biologia dei sistemi	Oscillazioni, sincronizzazione, risonanza, reti non lineari	Fenomeni osservabili; spesso descrivibili classicamente
Modello di Fröhlich	Concentrazione di energia in modi collettivi alimentati	Ipotesi biofisica con interesse sperimentale, non universalmente dimostrata in vivo
Domini di coerenza dell'acqua	Modelli QED di Del Giudice, Preparata e Vitiello	Costruzione teorica controversa come spiegazione generale della biologia
Applicazioni terapeutiche specifiche	Attribuire efficacia clinica a domini coerenti	Richiede prove dirette oggi non disponibili
Fermati un attimo Usare correttamente la parola “quantistico” significa essere più rigorosi, non meno rigorosi. Un modello di frontiera acquista valore quando produce previsioni verificabili e quando può essere distinto sperimentalmente da spiegazioni classiche più semplici.		

27. Ascorbato di potassio e D-ribosio: evidenze, ipotesi e contesto biologico

Una formulazione specifica e una domanda scientifica

Una formulazione studiata in piccoli lavori clinici e in modelli cellulari combina 150 mg di acido L-ascorbico, 300 mg di bicarbonato di potassio e 3 mg di D-ribosio, sciolti insieme in circa 20 mL di acqua. Trecento milligrammi di bicarbonato di potassio corrispondono a circa 117 mg di potassio elementare. La soluzione genera ascorbato di potassio in ambiente acquoso; il D-ribosio è presente in una quantità molto inferiore rispetto alle dosi in grammi usate negli studi sull'integrazione di ribosio e recupero dei nucleotidi.

Che cosa mostrano realmente gli studi

La letteratura disponibile comprende case report su marcatori di stress ossidativo e studi in vitro su linee tumorali. Modelli di carcinoma mammario e melanoma hanno mostrato modificazioni della proliferazione, dell'invasività, di vie di segnalazione e delle gap junction. I risultati giustificano interesse sperimentale ma non dimostrano efficacia antitumorale nell'uomo e non autorizzano a utilizzare la formulazione in alternativa alle terapie oncologiche.

I case report relativi a sindromi genetiche hanno rilevato modificazioni di biomarcatori redox durante l'assunzione. Il numero dei soggetti è però troppo ridotto per trarre conclusioni robuste; l'assenza di gruppi di controllo limita l'inferenza causale e la concomitanza di altri interventi rende difficile attribuire gli effetti a un solo fattore. Si tratta pertanto di osservazioni preliminari, non di una prova clinica di efficacia generale.

Potassio intracellulare: ciò che sappiamo

La fisiologia consolidata attribuisce alla Na^+/K^+ -ATPasi il ruolo principale nel mantenimento dell'elevata concentrazione intracellulare di K^+ . Non esistono prove che la formulazione descritta bypassi la pompa e trasporti selettivamente K^+ nel citoplasma attraverso un dominio di coerenza. Se la pompa è distrutta o la sua espressione è stabilmente perduta, la semplice disponibilità extracellulare di potassio non ricostruisce il gradiente. Quando la pompa è ancora presente ma viene frenata da ATP basso, stress redox o alterazioni della membrana, il recupero del contesto biologico può invece favorirne la funzione indipendentemente dalla specifica formulazione.

D-ribosio: due interpretazioni da non confondere

Alle dosi nell'ordine dei grammi il D-ribosio è stato studiato come precursore per la sintesi dei nucleotidi e per il recupero del pool dei nucleotidi adenilici, con risultati non uniformi. Tre milligrammi rappresentano una quantità migliaia di volte inferiore. Attribuire a questa dose un effetto energetico per semplice apporto di substrato appare quindi poco plausibile. La tradizione Pantellini propone per il ribosio un ruolo catalitico o organizzativo; questa interpretazione rimane un'ipotesi e richiede una dimostrazione sperimentale diretta.

Ipotesi di lavoro: il contesto potrebbe decidere il successo o il fallimento

Se si ammette, soltanto come ipotesi di lavoro, che una specifica combinazione di ascorbato, K^+ , D-ribosio e acqua possa favorire uno stato cooperativo o coerente, l'eventuale effetto non dovrebbe dipendere dalla sola composizione chimica. Un sistema biologico aperto è attraversato da gradienti, campi elettrici, flussi d'acqua, proteine, lipidi e forze meccaniche. La stessa preparazione incontrerebbe ambienti profondamente diversi in rapporto allo stato della matrice extracellulare (MEC), della membrana, delle pompe, dei mitocondri, del redox e del ritmo circadiano.

Il modello diventa scientificamente interessante soltanto se produce previsioni verificabili. Se fosse corretto, una cellula con membrana fortemente perossidata, pompa degradata, ATP molto basso e MEC fibrotica dovrebbe rispondere meno di una cellula con strutture ancora recuperabili. Se l'effetto risultasse indipendente da questi fattori, l'ipotesi sistemica perderebbe sostegno. Una buona ipotesi deve indicare anche le condizioni nelle quali può essere smentita.

Facilitatori e ostacoli: fisiologia nota e speculazione separata

Fattore	Rilevanza fisiologica consolidata	Ruolo nell'ipotesi di coerenza
MEC e glicocalice	Regolano meccanotrasduzione, diffusione, adesione e microambiente	MEC integra e ben idratata potrebbe offrire condizioni più stabili; ipotesi non dimostrata
Integrità di membrana	Determina permeabilità, microdomini e attività dei trasportatori	Minore perossidazione potrebbe ridurre perturbazioni del sistema; collegamento alla coerenza non provato
Na ⁺ /K ⁺ -ATPasi	Mantiene il gradiente Na ⁺ /K ⁺ utilizzando MgATP	Pompa presente e recuperabile renderebbe biologicamente possibile trattenere K ⁺ ; nessuna prova di bypass coerente
ATP e Mg ²⁺	Necessari all'attività della pompa e al turnover cellulare	Energia adeguata potrebbe sostenere l'ordine dinamico; interpretazione di coerenza resta teorica
Redox	ROS moderati segnalano; eccesso ossida proteine e lipidi	Stress persistente potrebbe destabilizzare il sistema; nessuna soglia di coerenza definita
Perfusione e O ₂	Sostengono fosforilazione ossidativa e rimozione dei metaboliti	Ambiente ben perfuso potrebbe favorire la risposta indirettamente
Ca ²⁺	Integra segnale, metabolismo e rischio di sovraccarico	Ca ²⁺ controllato potrebbe evitare instabilità bioenergetica; legame con domini non dimostrato
Ritmo circadiano	Coordina metabolismo, membrane, sonno e ormoni	Una fase biologica coerente potrebbe modificare la risposta; nessun orario specifico dimostrato
Eubiosi	Può modulare barriera, immunità, metaboliti e infiammazione	Possibile facilitatore indiretto; nessuna prova di effetto sui domini coerenti
Fibrosi / ipossia / infiammazione	Alterano MEC, perfusione, redox e funzione mitocondriale	Potenziati ostacoli sistemici; il collegamento al modello di coerenza resta ipotetico

Messaggio chiave

L'ipotesi più interessante non è che una soluzione "forzi" il K⁺ dentro qualsiasi cellula. È che un eventuale effetto cooperativo, se esiste, debba confrontarsi con lo stato dell'intero sistema MEC–membrana–pompa–mitocondrio. La fisiologia dei possibili facilitatori è reale; il loro ruolo nel creare o stabilizzare domini di coerenza non è oggi dimostrato.



Sicurezza del potassio

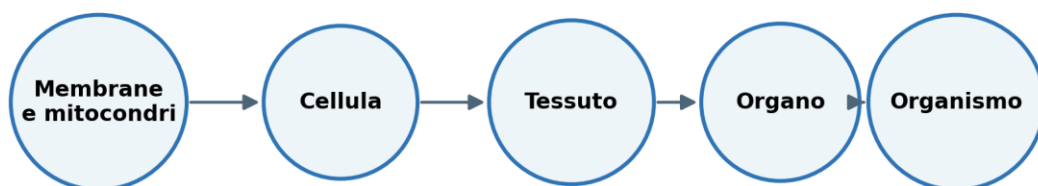
Qualsiasi formulazione contenente potassio richiede prudenza nei soggetti con ridotta funzione renale o con farmaci che aumentano la potassiemia, tra cui antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone e diuretici risparmiatori di potassio. L'assenza di una grande quantità di potassio per dose non elimina la necessità di valutare il contesto clinico. Un test di bioenergetica può descrivere i meccanismi ma non deve trasformarli in automedicazione.



PARTE X – DALLA CELLULA ALL'ORGANISMO

28. Tessuti diversi, stessa logica bioenergetica

La bioenergetica diventa fisiologia



La stessa logica di gradienti, ATP e segnali assume forme diverse in muscolo, cervello, cuore, rene e intestino.

Dalle membrane e dai mitocondri alla funzione dell'organismo: la bioenergetica cellulare diventa fisiologia tissutale.

Cervello

Il cervello possiede un'elevata domanda energetica continua. Neuroni e astrociti cooperano nel controllo del K^+ extracellulare, del glutammato, del Na^+ e dei substrati. Le Na^+/K^+ -ATPasi degli astrociti contribuiscono al recupero del K^+ dopo l'attività neuronale; il consumo di adenosina trifosfato (ATP) necessario a ristabilire i gradienti costituisce una parte fondamentale del costo della segnalazione nervosa.

Retina e fotorecettori

La retina appartiene ai tessuti con maggiore richiesta energetica dell'organismo. I fotorecettori concentrano la maggior parte dei mitocondri retinici nei segmenti interni e sostengono sia il cosiddetto dark current sia la fototrasduzione e il continuo rinnovo dei segmenti esterni. Il segmento esterno non contiene mitocondri e dipende dal trasferimento di energia e metaboliti dalle regioni cellulari più prossime; la distribuzione mitocondriale diventa così parte integrante della funzione visiva.

Cuore

Il cuore richiede produzione continua di ATP per contrazione, rilassamento e omeostasi ionica. La distanza tra domanda media e capacità massima deve rimanere sufficiente a fronteggiare aumenti improvvisi del lavoro. La gestione del Ca^{2+} collega eccitazione e metabolismo: il Ca^{2+} attiva la contrazione e può stimolare enzimi mitocondriali che sostengono la produzione energetica.



Rene

Il rene utilizza una quantità rilevante di ATP per il trasporto transepiteliale. La Na^+/K^+ -ATPasi basolaterale mantiene il gradiente che permette il riassorbimento di Na^+ e di numerosi soluti. La funzione renale mostra quindi in modo esemplare come una pompa primaria possa alimentare un'intera rete di trasporti secondari.

Intestino

L'epitelio intestinale usa il gradiente di Na^+ per assorbire glucosio, aminoacidi e altri nutrienti. La barriera richiede inoltre turnover cellulare, giunzioni, trasporto ionico e gestione del pH. La bioenergetica intestinale si integra con disponibilità di substrati luminali, segnali del microbiota e perfusione della mucosa.

Asse microbiota–mitocondrio

Il microbiota intestinale può modulare indirettamente la bioenergetica attraverso metaboliti e segnali di barriera. Il butirrato rappresenta un substrato importante per i colonociti e gli acidi grassi a corta catena, i derivati degli acidi biliari e gli indoli possono modificare vie metaboliche, redox e immunitarie. La relazione è bidirezionale perché lo stato energetico dell'epitelio condiziona ossigenazione locale, barriera e ambiente nel quale il microbiota si organizza.

Muscolo scheletrico

Il muscolo scheletrico varia la domanda energetica su più ordini di grandezza. La rete mitocondriale, i sistemi fosfageni, la glicolisi e la gestione di Na^+ , K^+ e Ca^{2+} devono coordinarsi in pochi secondi. L'allenamento aumenta la capacità di questa integrazione e non soltanto il numero dei mitocondri.

Ovocita e spermatozoo: due strategie opposte

L'ovocita maturo accumula una quantità eccezionale di mitocondri e mtDNA per sostenere maturazione, fecondazione e prime fasi embrionali prima che la biogenesi mitocondriale riprenda pienamente. Lo spermatozoo possiede invece una dotazione molto più ridotta e concentrata nel tratto intermedio, dove la produzione energetica contribuisce alla motilità. Dopo la fecondazione i mitocondri paterni vengono normalmente eliminati e l'eredità mitocondriale rimane di origine materna.

Il fegato come centro di flessibilità metabolica

Il fegato alterna sintesi, deposito, ossidazione e produzione di substrati secondo lo stato nutrizionale. I mitocondri epatici partecipano a β -ossidazione, chetogenesi, ciclo dell'urea e gluconeogenesi e devono coordinare queste funzioni con il traffico di metaboliti fra citosol e matrice. La flessibilità epatica protegge la glicemia e redistribuisce combustibili agli altri tessuti.

Una disfunzione metabolica epatica può modificare l'intero organismo attraverso lipoproteine, glucosio, corpi chetonici, metaboliti e segnali endocrini. Il fegato mostra perciò che la bioenergetica di un tessuto non rimane confinata alle sue cellule: contribuisce alla disponibilità energetica sistemica.

Endotelio e muscolo liscio vascolare

L'endotelio usa segnali di Ca^{2+} , redox e fosforilazione per regolare tono vascolare, permeabilità e interazione con il sangue. I mitocondri endoteliali producono una quota relativamente limitata dell'ATP rispetto a tessuti altamente ossidativi ma possiedono un ruolo importante nella segnalazione. Nel muscolo liscio vascolare Ca^{2+} , pompe e scambiatori coordinano contrazione e rilassamento.

La perfusione chiude il circuito fra bioenergetica cellulare e fisiologia dell'organismo. Una cellula può possedere mitocondri efficienti soltanto se riceve ossigeno e substrati in quantità adeguata e se può eliminare prodotti metabolici. Microcircolo, funzione cardiaca, emoglobina e ventilazione diventano quindi determinanti della capacità energetica tissutale.

Eritrocita: una bioenergetica senza mitocondri

L'eritrocita maturo costituisce il controesempio più utile rispetto ai tessuti ossidativi. La cellula mantiene forma, deformabilità, equilibrio redox e gradienti ionici utilizzando ATP prodotto dalla glicolisi; la via dei pentoso fosfati fornisce NADPH necessario alla difesa antiossidante. Questa fisiologia dimostra che il problema centrale non consiste nel possedere mitocondri in assoluto ma nel disporre di una sorgente di ATP e di sistemi redox adeguati alla funzione specifica della cellula.

29. Dalla fisiologia alla valutazione clinica

Misurare la bioenergetica senza ridurla a un singolo esame

La bioenergetica cellulare non possiede un unico marcatore clinico. L'interpretazione può integrare capacità cardiorespiratoria, composizione corporea, stato nutrizionale, funzione tiroidea, ematologia, metabolismo glucidico e lipidico, elettroliti, funzione renale e segni di infiammazione. In contesti di ricerca possono aggiungersi respirometria, metabolomica, analisi del DNA mitocondriale e misure di potenziale o flussi ionici.

La valutazione deve distinguere il livello dell'organismo da quello della singola cellula. Una massimo consumo di ossigeno (VO_2max) ridotta può riflettere limitazioni cardiache, polmonari, vascolari, ematologiche, muscolari o motivazionali; un lattato elevato non identifica da solo una malattia mitocondriale. Il ragionamento corretto usa i dati per costruire un modello coerente e verifica le alternative.

BIA, BIS e distribuzione dei fluidi

analisi di impedenza bioelettrica (BIA) e spettroscopia di impedenza bioelettrica (BIS) possono fornire informazioni sulla composizione corporea e sulla distribuzione dei fluidi ma non misurano direttamente la produzione di ATP o l'attività della Na^+/K^+ -ATPasi. Una variazione della resistenza o della reattanza può riflettere cambiamenti di acqua, massa cellulare e proprietà dei tessuti; l'interpretazione deve quindi restare nel perimetro validato della tecnica.

La stessa prudenza vale per marcatori commerciali presentati come misure dirette di "energia cellulare". Un parametro utile deve possedere una definizione fisiologica, una metodologia



riproducibile e un significato clinico dimostrato. La precisione del linguaggio protegge sia la scienza sia il paziente.

Messaggio chiave

Un programma rivolto alla salute cellulare deve essere personalizzato. La fisiologia di base è comune ma il collo di bottiglia può trovarsi in apporto di ossigeno, disponibilità di substrati, massa muscolare, sonno, funzione endocrina, farmaci, malattia o capacità di recupero.

Dalla misura statica alla capacità di risposta

Un valore misurato a riposo descrive soltanto una parte della fisiologia. Molti sistemi bioenergetici rivelano la propria qualità quando la domanda aumenta. Test da sforzo, forza muscolare, recupero della frequenza cardiaca, tolleranza a lavori ripetuti e risposta metabolica ai pasti possono fornire informazioni funzionali che un singolo prelievo non coglie.

Il concetto di riserva aiuta a integrare questi dati. Due soggetti possono mostrare valori simili a riposo ma possedere capacità molto diverse di aumentare la produzione di ATP, mantenere i gradienti e recuperare dopo lo stress. La valutazione funzionale deve essere selezionata in base alla domanda clinica e non trasformata in una batteria indiscriminata di test.

Quando sospettare una malattia mitocondriale primaria

Le malattie mitocondriali primarie possono coinvolgere più organi e presentarsi con combinazioni di miopatia, intolleranza allo sforzo, neuropatia, sordità, diabete, cardiomiopatia, disturbi neurologici o altri segni. Nessuna di queste manifestazioni è specifica. Il sospetto nasce dall'insieme del quadro, dalla familiarità, dall'età di esordio e dalla presenza di pattern compatibili.

L'approfondimento appartiene a percorsi specialistici e può richiedere genetica, biochimica, imaging, biopsia o analisi funzionali mirate. Il termine 'disfunzione mitocondriale' non deve essere usato come diagnosi generica per stanchezza o ridotta performance. La precisione diagnostica evita sia sovradiagnosi sia sottovalutazione delle forme reali.

30. Una visione integrata della longevità cellulare

Conservare differenze, conservare adattabilità

La longevità cellulare non coincide con la massima efficienza energetica in ogni momento. Una cellula sana deve poter aumentare e ridurre il flusso metabolico, usare substrati diversi, tollerare stress brevi, riparare componenti e rimuovere strutture non recuperabili. La caratteristica decisiva è la capacità di adattamento entro limiti compatibili con la funzione.

Il mitocondrio contribuisce a questa adattabilità attraverso produzione di ATP, segnalazione redox, controllo del Ca^{2+} , sintesi di metaboliti e comunicazione con il nucleo. La membrana mantiene l'identità cellulare e organizza i segnali; la Na^+/K^+ -ATPasi difende l'asimmetria ionica che alimenta una parte importante della fisiologia. Le tre componenti formano un sistema unico.

Dalla prevenzione alla gestione della malattia

La logica della longevità non riguarda soltanto persone prive di patologie. Una malattia cronica riduce spesso la riserva funzionale e rende ancora più importante preservare massa muscolare, capacità cardiorespiratoria, stato nutrizionale, sonno e aderenza alla terapia. Gli interventi devono però essere adattati alla diagnosi, ai farmaci, ai limiti funzionali e agli obiettivi clinici.

La personalizzazione resta essenziale anche nel soggetto sano. Età, sesso, genetica, cronotipo, allenamento, alimentazione e storia clinica modificano la risposta. La fisiologia fornisce i principi; la valutazione individuale decide come applicarli.

Take Home Message

Mitocondrio, membrana e Na^+/K^+ -ATPasi descrivono tre aspetti della stessa realtà: conversione dell'energia, separazione di ambienti e conservazione di gradienti. La salute cellulare dipende dalla capacità di coordinare questi processi nel tempo.

Resilienza bioenergetica

La resilienza bioenergetica descrive la capacità di conservare la funzione durante una perturbazione e di recuperarla in seguito. Dipende dalla riserva mitocondriale, dalla disponibilità di substrati, dall'efficienza dei trasporti, dalla stabilità delle membrane, dal controllo del Ca^{2+} e dai sistemi di riparazione. Il valore del sistema non coincide con il massimo flusso raggiungibile in laboratorio; conta soprattutto la capacità di adattarsi senza perdere omeostasi.

L'invecchiamento sano può essere interpretato anche come conservazione di questa resilienza. Attività fisica, alimentazione adeguata, sonno, gestione delle patologie e riduzione dei fattori di rischio contribuiscono a mantenere la riserva funzionale. Nessun intervento elimina il tempo biologico ma la qualità dell'adattamento può modificare in modo sostanziale la traiettoria funzionale.

Un sistema, non tre organi separati

Mitocondrio, membrana e Na^+/K^+ -ATPasi appartengono a livelli diversi della stessa architettura. Il mitocondrio converte energia, la membrana conserva compartimenti e la pompa investe ATP nella costruzione di gradienti. I gradienti alimentano trasporti, eccitabilità e gestione del Ca^{2+} ; il Ca^{2+} e i segnali metabolici ritornano al mitocondrio e ne modulano la risposta.

La comprensione integrata evita due riduzionismi opposti. Il primo attribuisce ogni sintomo al mitocondrio; il secondo considera la bioenergetica un tema puramente biochimico senza conseguenze cliniche. La fisiologia mostra invece una rete nella quale energia, struttura e informazione si condizionano reciprocamente e nella quale la malattia può emergere da più punti di ingresso.

Dalla singola molecola all'ecosistema cellulare

La resilienza bioenergetica può essere sostenuta agendo su nodi differenti: esercizio e contrazione, adeguatezza nutrizionale, sonno e sincronizzazione circadiana, perfusione, qualità della matrice extracellulare (MEC), integrità delle membrane e controllo delle patologie che aumentano stress

ossidativo o consumo energetico. Tecnologie come fotobiomodulazione (PBM) o stimolazione elettrica neuromuscolare (NMES) possono trovare spazio in contesti selezionati; il risultato dipende comunque dalla capacità residua del sistema di adattarsi.

La variabilità della risposta a un nutriente o a una tecnologia nasce anche da questa architettura. Un intervento produce un effetto apprezzabile quando modifica un nodo realmente limitante e gli altri livelli della rete riescono a utilizzare il nuovo segnale. Una risposta assente non rende automaticamente irrilevante il bersaglio teorico; può indicare che il collo di bottiglia si trova altrove.

Conclusioni – La cellula vive perché mantiene differenze

La vita cellulare richiede una distanza costante dall'equilibrio. Il mitocondrio trasforma l'energia chimica dei nutrienti in una forza proton-motrice e poi in ATP; la membrana crea compartimenti e controlla gli scambi; la Na^+/K^+ -ATPasi utilizza ATP per mantenere un'asimmetria ionica che alimenta potenziale di membrana, trasporti secondari e omeostasi del volume. Il Ca^{2+} integra domanda funzionale e metabolismo e rende evidente quanto i diversi livelli siano inseparabili.

La bioenergetica moderna supera quindi l'immagine del mitocondrio come semplice "centrale energetica". L'organello partecipa a redox, morte cellulare, immunometabolismo, calcio e adattamento; la membrana possiede proprietà fisiche che condizionano recettori e trasportatori; la pompa sodio-potassio agisce come motore dei gradienti e può partecipare a complessi di segnalazione. Ogni elemento acquista significato soltanto all'interno della rete.

Una lettura integrata evita due semplificazioni opposte. La prima riduce la salute cellulare alla disponibilità di ATP; la seconda attribuisce a una singola via molecolare la capacità di spiegare sistemi complessi. L'organismo conserva la funzione attraverso la cooperazione di più livelli di regolazione e attraverso la capacità di cambiare strategia quando cambia la domanda.

La cellula vive perché mantiene differenze. La qualità della vita cellulare dipende però anche da come quelle differenze vengono create, utilizzate, rinnovate e integrate con il tempo biologico dell'intero organismo.

Il quadro diventa più completo quando matrice extracellulare e tempo biologico entrano nella stessa architettura. La MEC modifica forze, diffusione e segnali diretti alla membrana; il citoscheletro trasferisce queste informazioni; i mitocondri adeguano produzione di ATP, redox e dinamica; le pompe utilizzano l'energia disponibile per ricostruire i gradienti. Luce, sonno, pasti e attività fisica contribuiscono inoltre a stabilire quando la rete riceve domanda e quando può dedicare risorse al recupero.

Sostenere la bioenergetica non significa sommare integratori. Occorre riconoscere ciò che limita produzione, distribuzione o utilizzo dell'energia e scegliere strumenti proporzionati: nutrizione quando esiste un deficit o una necessità, esercizio per creare adattamento, recupero per consentire il rimodellamento, tecnologie biofisiche quando possiedono un razionale e un protocollo adeguato, terapia medica quando una patologia richiede interventi che il supporto metabolico non può sostituire.

Le ipotesi di coerenza e di organizzazione collettiva appartengono a un livello diverso. Possono suggerire nuove domande sul rapporto tra acqua, campi, membrane e dissipazione ma devono restare riconoscibili come ipotesi finché non producono prove dirette e riproducibili. Una frontiera scientifica acquista valore quando trasforma ciò che ancora ignoriamo in una domanda sperimentale, non quando lo colma con parole suggestive.

Glossario e sigle

Il glossario raccoglie le sigle e i termini che ricorrono più spesso nel volume. Le definizioni sintetiche facilitano la consultazione ma non sostituiscono le spiegazioni sviluppate nei capitoli.

Sigla / termine	Definizione	Natura o funzione essenziale
ADP	Adenosina difosfato	Nucleotide che riceve un fosfato nella sintesi di ATP
AGE	Prodotti finali di glicazione avanzata	Modificazioni non enzimatiche di proteine/lipidi; possono aumentare cross-linking e rigidità
AMP / AMPK	Adenosina monofosfato / protein-chinasi attivata da AMP	Segnale energetico e sensore cellulare della disponibilità energetica
ATP	Adenosina trifosfato	Principale intermediario energetico immediato della cellula
BIA / BIS	Analisi di impedenza bioelettrica / spettroscopia di impedenza bioelettrica	Tecniche bioimpedenziometriche per composizione corporea e fluidi
CaMK	Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase	Chinasi sensibile ai segnali di Ca ²⁺
cGAS-STING	Cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes	Via dell'immunità innata sensibile a DNA citosolico
CLOCK/BMAL1	Complesso trascrizionale dell'orologio circadiano	Regola oscillazioni circadiane di numerosi geni
CoQ10	Coenzima Q10 / ubiquinone	Trasportatore elettronico della catena respiratoria e componente redox lipidico
DAMP	Damage-associated molecular pattern	Segnale endogeno di danno capace di attivare l'immunità innata
DNA / mtDNA	Acido desossiribonucleico / DNA mitocondriale	Materiale genetico nucleare o mitocondriale
DRP1	Dynamin-related protein 1	Proteina centrale nella fissione mitocondriale
EMT	Transizione epitelio-mesenchimale	Programma cellulare associato a perdita del fenotipo epiteliale e rimodellamento
FAD / FADH ₂	Flavina adenina dinucleotide, forma ossidata/ridotta	Cofattore redox
FAK	Focal adhesion kinase	Chinasi coinvolta nella meccano-trasduzione e nelle adesioni focali
FES	Functional electrical stimulation	Stimolazione elettrica funzionale

Sigla / termine	Definizione	Natura o funzione essenziale
GAG	Glicosaminoglicani	Polisaccaridi della MEC/glicocalice che legano acqua, ioni e proteine
GPX4	Glutathione perossidasi 4	Enzima che limita la perossidazione dei fosfolipidi
HIF	Hypoxia-inducible factor	Fattore di trascrizione regolato dall'ossigeno
HIIT	High-intensity interval training	Allenamento intervallato ad alta intensità
MEC	Matrice extracellulare	Rete di collagene, elastina, proteoglicani, glicoproteine, acqua e segnali extracellulari
MICOS	Mitochondrial contact site and cristae organizing system	Complesso che organizza le giunzioni delle creste mitocondriali
MMP / TIMP	Metalloproteinasi della matrice / inibitori tissutali delle metalloproteinasi	Sistema che contribuisce al turnover proteolitico della MEC
MOTS-c / SHLP	Peptide mitocondriale MOTS-c / small humanin-like peptides	Peptidi codificati da piccoli open reading frames mitocondriali
mTOR	Mechanistic target of rapamycin	Chinasi che integra nutrienti, crescita e segnali anabolici
NAC	N-acetilcisteina	Derivato della cisteina e precursore del glutathione; modulatore tiolico/redox
NAD ⁺ / NADH	Nicotinammide adenina dinucleotide, forma ossidata/ridotta	Coppia redox e nodo metabolico
NADPH	Nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ridotto	Donatore di equivalenti riducenti per biosintesi e difese antiossidanti
NAMPT	Nicotinamide phosphoribosyltransferase	Enzima della via di recupero del NAD ⁺
NCX / NCLX	Scambiatore Na ⁺ /Ca ²⁺ di membrana / mitocondriale	Sistemi di scambio che collegano gradienti di Na ⁺ e Ca ²⁺
NHE	Scambiatore Na ⁺ /H ⁺	Trasportatore coinvolto nel pH e nel volume cellulare
NIR	Near infrared, infrarosso vicino	Banda ottica utilizzata in protocolli di fotobiomodulazione
NLRP3	NOD-like receptor protein 3	Componente dell'inflammasoma NLRP3
NMES	Neuromuscular electrical stimulation	Stimolazione elettrica neuromuscolare
NO	Ossido nitrico	Molecola segnale vascolare e redox
OPA1	Optic atrophy 1	GTPasi della membrana interna coinvolta nella fusione e nelle creste
PARP	Poli(ADP-ribosio) polimerasi	Famiglia enzimatica che utilizza NAD ⁺ nella risposta al danno e nella regolazione
PBM	Fotobiomodulazione	Uso di luce rossa/NIR a parametri controllati per modulare processi biologici
PGC-1α	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha	Coattivatore della biogenesi e dell'adattamento mitocondriale

Sigla / termine	Definizione	Natura o funzione essenziale
PINK1	PTEN-induced kinase 1	Chinasi coinvolta nel controllo di qualità mitocondriale e nella mitofagia
PMCA	Plasma membrane Ca^{2+} -ATPase	Pompa che espelle Ca^{2+} dal citosol consumando ATP
RAGE	Receptor for advanced glycation end products	Recettore capace di trasdurre segnali proinfiammatori associati agli AGE
RNA / mtRNA / tRNA	Acido ribonucleico / RNA mitocondriale / RNA di trasferimento	Molecole coinvolte in espressione e traduzione genica
ROS	Specie reattive dell'ossigeno	Molecole redox che possono fungere da segnale o causare danno secondo dose e contesto
SERCA	Sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase	Pompa che riporta Ca^{2+} nel reticolo consumando ATP
SGLT	Sodium-glucose linked transporter	Cotrasportatore sodio-glucosio
SIRT1 / SIRT3	Sirtuina 1 / sirtuina 3	Deacilasi NAD^{+} -dipendenti con ruoli metabolici e mitocondriali
TET	Ten-eleven translocation dioxygenases	Enzimi α -chetoglutarato-dipendenti coinvolti nella demetilazione del DNA
TGF- β	Transforming growth factor beta	Citochina con ruoli centrali nel rimodellamento e nella fibrogenesi
TLR9	Toll-like receptor 9	Recettore dell'immunità innata sensibile a specifiche sequenze di DNA
UPRmt	Mitochondrial unfolded protein response	Risposta retrograda allo stress proteostatico mitocondriale
VO_2max	Massimo consumo di ossigeno	Indice della massima capacità aerobica integrata
YAP/TAZ	Yes-associated protein / transcriptional coactivator with PDZ-binding motif	Regolatori trascrizionali sensibili alla meccanotrasduzione
BCL-2	B-cell lymphoma 2	Famiglia di proteine che regola permeabilizzazione mitocondriale e apoptosi
DHA	Acido docosaesaenoico	Acido grasso omega-3 a lunga catena con ruoli strutturali e di segnalazione
EPA	Acido eicosapentaenoico	Acido grasso omega-3 precursore di mediatori lipidici
FXD	Famiglia di proteine regolatrici FXD	Modulatori tessuto-specifici della $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATPasi
FMN	Flavina mononucleotide	Cofattore flavinico derivato dalla vitamina B2

Sigla / termine	Definizione	Natura o funzione essenziale
MAPK	Mitogen-activated protein kinases	Famiglia di chinasi coinvolte nella trasduzione dei segnali
NF-κB	Nuclear factor kappa B	Fattore di trascrizione centrale nelle risposte infiammatorie e di stress
NRF1	Nuclear respiratory factor 1	Fattore trascrizionale coinvolto nella biogenesi e funzione mitocondriale
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2	Fattore trascrizionale che coordina risposte antiossidanti ed elettrofile
PDH	Piruvato deidrogenasi	Complesso enzimatico che converte piruvato in acetil-CoA
T3	Triiodotironina	Ormone tiroideo attivo con importanti effetti metabolici e mitocondriali
TPP	Tiamina pirofosfato	Coenzima derivato dalla vitamina B1
α-KGDH	α-Chetoglutarato deidrogenasi	Complesso del ciclo degli acidi tricarbossilici che richiede TPP e altri cofattori

Bibliografia essenziale e di approfondimento

Ahola S. Editorial: Mitochondrial bioenergetics and metabolism: implication for human health and disease. *Front Mol Biosci.* 2024;11:1468758. doi:10.3389/fmolb.2024.1468758.

Alberts B, Heald R, Johnson A, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell.* 7th ed. Garland Science; 2022.

Anichini C, Lotti F, Longini M, Proietti F, Felici C, Perrone S, Buonocore G. Antioxidant effects of potassium ascorbate with ribose therapy in a case with Prader Willi Syndrome. *Dis Markers.* 2012;33(4):179-183. doi:10.3233/DMA-2012-0922.

Anichini C, Lotti F, Pietrini A, et al. Antioxidant effects of potassium ascorbate with ribose in Costello syndrome. *Anticancer Res.* 2013;33(2):691-695.

Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biol.* 2015;44-46:247-254. doi:10.1016/j.matbio.2015.03.005.

Arystarkhova E, Sweadner KJ. Na,K-ATPase Expression Can Be Limited Post-Transcriptionally: A Test of the Role of the Beta Subunit, and a Review of Evidence. *Int J Mol Sci.* 2024;25(13):7414. doi:10.3390/ijms25137414.

Balderas E, Lee SHJ, Rai NK, et al. Mitochondrial Calcium Regulation of Cardiac Metabolism in Health and Disease. *Physiology (Bethesda).* 2024;39(5). doi:10.1152/physiol.00014.2024.

Banerjee M, Cui X, Li Z, et al. Na/K-ATPase Y260 Phosphorylation-mediated Src Regulation in Control of Aerobic Glycolysis and Tumor Growth. *Sci Rep.* 2018;8:12322. doi:10.1038/s41598-018-29995-2.

Birch HL. Extracellular Matrix and Ageing. *Subcell Biochem.* 2018;90:169-190. doi:10.1007/978-981-13-2835-0_7.

Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21:85-100.

Bruni L, Babarinde AA, Ortalli I, Croci S. K-D:rib dampens Hs 578T cancer cell chemoinvasion and proliferation. *Cancer Cell Int.* 2014;14:77. doi:10.1186/s12935-014-0077-9.

Cavicchio C, Benedusi M, Pambianchi E, et al. Potassium Ascorbate with Ribose: Promising Therapeutic Approach for Melanoma Treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:4256519. doi:10.1155/2017/4256519.

Chiaratti MR, Garcia BM, Carvalho KF, et al. Oocyte mitochondria: role on fertility and disease transmission. *Anim Reprod.* 2018;15(3):231-238. doi:10.21451/1984-3143-AR2018-0069.

Clausen MV, Hilbers F, Poulsen H. The Structure and Function of the Na,K-ATPase Isoforms in Health and Disease. *Front Physiol.* 2017;8:371.

Comellas AP, Dada LA, Lecuona E, et al. Hypoxia-mediated degradation of Na,K-ATPase via mitochondrial reactive oxygen species and the ubiquitin-conjugating system. *Circ Res.* 2006;98(10):1314-1322. doi:10.1161/01.RES.0000222418.99976.1d.

de Souza GM, Fernandes IA, Dos Santos CRR, Falci SGM. Is bromelain effective in controlling the inflammatory parameters of pain, edema, and trismus after lower third molar surgery? A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res.* 2019;33(3):473-481. doi:10.1002/ptr.6244.

De Stefani D, Raffaello A, Teardo E, Szabò I, Rizzuto R. A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter. *Nature.* 2011;476:336-340.

Del Giudice E, Preparata G, Vitiello G. Water as a Free Electric Dipole Laser. *Phys Rev Lett.* 1988;61(9):1085-1088. doi:10.1103/PhysRevLett.61.1085.

Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25(6):424-442. doi:10.1038/s41580-024-00703-5.

Dudek J. Role of Cardiolipin in Mitochondrial Signaling Pathways. *Front Cell Dev Biol.* 2017;5:90.

Espineda CE, Chang JH, Twiss J, Rajasekaran SA, Rajasekaran AK. Repression of Na,K-ATPase β 1-subunit by the transcription factor Snail in carcinoma. *Mol Biol Cell.* 2004;15(3):1364-1373. doi:10.1091/mbc.E03-09-0646.

Frajese GV, Benvenuto M, Fantini M, et al. Potassium increases the antitumor effects of ascorbic acid in breast cancer cell lines in vitro. *Oncol Lett.* 2016;11(6):4224-4234. doi:10.3892/ol.2016.4506.

Fröhlich H. Long-range coherence and energy storage in biological systems. *Int J Quantum Chem.* 1968;2(5):641-649. doi:10.1002/qua.560020505.

Geering K. Functional roles of Na,K-ATPase subunits. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17:526-532.

Hamblin MR. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. *Photochem Photobiol.* 2018;94(2):199-212. doi:10.1111/php.12864.

Hoang QV, Linsenmeier RA, Chung CK, Curcio CA. Photoreceptor inner segments in monkey and human retina: mitochondrial density, optics, and regional variation. *Vis Neurosci.* 2002;19(4):395-407. doi:10.1017/S0952523802194028.

Huang S, Dong W, Lin X, Bian J. Na⁺/K⁺-ATPase: ion pump, signal transducer, or cytoprotective protein, and novel biological functions. *Neural Regen Res.* 2024;19(12):2684-2697. doi:10.4103/NRR.NRR-D-23-01175.

Huang WH, Wang Y, Askari A. (Na⁺ + K⁺)-ATPase: inactivation and degradation induced by oxygen radicals. *Int J Biochem.* 1992;24(4):621-626. doi:10.1016/0020-711X(92)90337-Z.

Ismail-Beigi F. Thyroid hormone regulation of Na,K-ATPase expression. *Trends Endocrinol Metab.* 1993;4(5):152-155. doi:10.1016/1043-2760(93)90104-M.

Jørgensen PL, Håkansson KO, Karlsh SJ. Structure and mechanism of Na,K-ATPase: functional sites and their interactions. *Annu Rev Physiol.* 2003;65:817-849.

Kamml J, et al. Advanced-Glycation Endproducts: How cross-linking properties affect the collagen fibril behavior. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2023;148:106198. doi:10.1016/j.jmbbm.2023.106198.

- Kaplan JH. Biochemistry of Na,K-ATPase. *Annu Rev Biochem.* 2002;71:511-535.
- Kühlbrandt W. Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes. *BMC Biol.* 2015;13:89.
- Lane N. *The Vital Question: Energy, Evolution, and the Origins of Complex Life.* Profile Books; 2015.
- Liu RM, Gaston Pravia KA. Oxidative stress and glutathione in TGF-beta-mediated fibrogenesis. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(1):1-15. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.09.026.
- Maffiuletti NA, Dirks ML, Stevens-Lapsley J, McNeil CJ. Electrical stimulation for investigating and improving neuromuscular function in vivo: Historical perspective and major advances. *J Biomech.* 2023;152:111582. doi:10.1016/j.jbiomech.2023.111582.
- Mannella CA. Structure and dynamics of the mitochondrial inner membrane cristae. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1763:542-548.
- Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun.* 2020;11:102. doi:10.1038/s41467-019-13668-3.
- Merry TL, Chan A, Woodhead JST, et al. Mitochondrial-derived peptides in energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(4):E659-E666. doi:10.1152/ajpendo.00249.2020.
- Mishra P, Chan DC. Metabolic regulation of mitochondrial dynamics. *J Cell Biol.* 2016;212:379-387.
- Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature.* 1961;191:144-148.
- Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry.* 8th ed. W.H. Freeman; 2021.
- Nicholls DG, Ferguson SJ. *Bioenergetics 4.* Academic Press; 2013.
- Ohnishi T, Yanazawa M, Sasahara T, et al. Na,K-ATPase $\alpha 3$ is a death target of Alzheimer patient amyloid- β assembly. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(32):E4465-E4474. doi:10.1073/pnas.1421182112.
- Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, Petrosillo G. Cardiolipin and mitochondrial function in health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20:1925-1953.
- Petrenko V, Sinturel F, Loizides-Mangold U, et al. Type 2 diabetes disrupts circadian orchestration of lipid metabolism and membrane fluidity in human pancreatic islets. *PLoS Biol.* 2022;20(8):e3001725. doi:10.1371/journal.pbio.3001725.
- Picard M, McEwen BS, Epel ES, Sandi C. An energetic view of stress: focus on mitochondria. *Front Neuroendocrinol.* 2018;49:72-85. doi:10.1016/j.yfrne.2018.01.001.
- Pickles S, Vigié P, Youle RJ. Mitophagy and Quality Control Mechanisms in Mitochondrial Maintenance. *Curr Biol.* 2018;28:R170-R185.
- Pietrobon D, Conti F. Astrocytic Na⁺, K⁺ ATPases in physiology and pathophysiology. *Cell Calcium.* 2024;119:102851. doi:10.1016/j.ceca.2024.102851.
- Preto J. Classical investigation of long-range coherence in biological systems. *Chaos.* 2016;26(12):123116. doi:10.1063/1.4971963.

- Rajasekaran SA, Huynh TP, Wolle DG, et al. Na,K-ATPase subunits as markers for epithelial-mesenchymal transition in cancer and fibrosis. *Mol Cancer Ther.* 2010;9(6):1515-1524. doi:10.1158/1535-7163.MCT-09-0832.
- Rizzuto R, De Stefani D, Raffaello A, Mammucari C. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13:566-578.
- Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther.* 2014;141(2):150-159. PMID:24080471.
- Sagliocchi S, Restolfer F, Cossidente A, Dentice M. The key roles of thyroid hormone in mitochondrial regulation, at interface of human health and disease. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2024;35(4-5):231-240. doi:10.1515/jbcpp-2024-0108.
- Selvakumar P, Owens TA, David JM, et al. Epigenetic silencing of Na,K-ATPase β 1 subunit gene ATP1B1 by methylation in clear cell renal cell carcinoma. *Epigenetics.* 2014;9(4):579-586. doi:10.4161/epi.27795.
- Skou JC. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *Biochim Biophys Acta.* 1957;23:394-401.
- Sloseris D, Forde NR. AGEing of collagen: The effects of glycation on collagen's stability, mechanics and assembly. *Matrix Biol.* 2025;135:153-160. doi:10.1016/j.matbio.2024.12.007.
- Spinelli JB, Haigis MC. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nat Cell Biol.* 2018;20:745-754.
- Thévenod F, Friedmann JM. Cadmium-mediated oxidative stress in kidney proximal tubule cells induces degradation of Na⁺/K⁺-ATPase through proteasomal and endo-/lysosomal proteolytic pathways. *FASEB J.* 1999;13(13):1751-1761. doi:10.1096/fasebj.13.13.1751.
- Torres AK, Fleischhart V, Inestrosa NC. Mitochondrial unfolded protein response (UPR^m): what we know thus far. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12:1405393. doi:10.3389/fcell.2024.1405393.
- VanPortfliet JJ, Chute C, Lei Y, Shutt TE, West AP. Mitochondrial DNA release and sensing in innate immune responses. *Hum Mol Genet.* 2024;33(R1):R80-R91. doi:10.1093/hmg/ddae031.
- Wiig H, Keskin D, Kalluri R. Interaction between the extracellular matrix and lymphatics: consequences for lymphangiogenesis and lymphatic function. *Matrix Biol.* 2010;29(8):645-656. doi:10.1016/j.matbio.2010.08.001.
- Wride MA. Lens fibre cell differentiation and organelle loss: many paths lead to clarity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;366(1568):1219-1233. doi:10.1098/rstb.2010.0324.
- Youle RJ, van der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science.* 2012;337:1062-1065.
- Zhang H, Tsui CK, Garcia G, et al. The extracellular matrix integrates mitochondrial homeostasis. *Cell.* 2024;187(16):4289-4304.e26. doi:10.1016/j.cell.2024.05.057.
- Zhang K, Petr J. Mitochondrial dynamics: updates and perspectives. *Sci Rep.* 2024;14:9936.



Zhao RZ, Jiang S, Zhang L, Yu ZB. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling. *Int J Mol Med*. 2019;44:3-15.

Zhao X, et al. Molecular Basis of Na,K-ATPase Regulation of Diseases: Hormone and FXR2 Interactions. *Int J Mol Sci*. 2025. PMID:39769162.

Zheng J. Energy metabolism of cancer: glycolysis versus oxidative phosphorylation. *Oncol Lett*. 2012;4:1151-1157.

Sulyok E, Farkas B, Nagy B, Várnagy Á, Kovács K, Bódis J. Tissue Sodium Accumulation: Pathophysiology and Clinical Implications. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(4):750. doi:10.3390/antiox11040750.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha

consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.3 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.