CAPITOLO

10

Il metabolismo di carboidrati, lipidi e proteine e la sua regolazione

Il corpo non ha un magazzino solo, ma tre: gli zuccheri per la giornata, i grassi per la stagione, le proteine per non morire. Il metabolismo è l'arte di decidere da quale prendere.

OBIETTIVI

1. Descrivere la sintesi e la demolizione del glicogeno e spiegare perché solo il fegato libera glucosio nel sangue.
2. Spiegare la gluconeogenesi, il ciclo di Cori e la via dei pentoso fosfati, e i loro costi e prodotti.
3. Descrivere il trasporto dei lipidi, la β-ossidazione con il suo bilancio in ATP, la chetogenesi e la sintesi degli acidi grassi.
4. Spiegare la transaminazione, la deaminazione ossidativa e il ciclo dell'urea, e il destino degli scheletri di carbonio.
5. Collegare l'azione di insulina, glucagone e adrenalina agli enzimi e ai ruoli dei diversi organi nel nutrimento, nel digiuno, nell'esercizio e nel diabete.

INDICE DEL CAPITOLO

10.1 Una rete di vie con pochi incroci 2
10.2 Il metabolismo del glicogeno 4
10.3 Produrre glucosio e NADPH 6
10.4 Il metabolismo dei lipidi 9
10.5 Il metabolismo delle proteine 13
10.6 Integrazione e regolazione del metabolismo 17

Scienze naturali 5 · Parte II · Biochimica: le molecole della vita e il metabolismo · versione 1.0
Capitolo 10: Il metabolismo di carboidrati, lipidi e proteine e la sua regolazione · pagine 263–288 del volume completo · estratto per lo studio

Dopo una cena abbondante il tuo corpo mette da parte zucchero e grassi; durante la notte, mentre dormi, il cervello continua a consumare glucosio senza che tu mangi nulla; la mattina dopo, una corsa di mezz'ora brucia prima il glicogeno dei muscoli e poi sempre più grassi. Nessuna di queste situazioni ti chiede di pensarci: le gestisce una rete di vie metaboliche che si accendono e si spengono a seconda dei segnali. Nel capitolo 9 hai seguito il glucosio fino all'ATP. In questo capitolo vedrai come la cellula costruisce e demolisce le sue riserve (il glicogeno e i trigliceridi), come produce glucosio quando manca, come smaltisce l'azoto degli amminoacidi e, soprattutto, come gli ormoni e i singoli organi coordinano tutte queste vie in un unico sistema, che funziona in modo diverso dopo un pasto, durante un digiuno o durante una gara.

10.1 Una rete di vie con pochi incroci

Le vie che studierai non sono strade separate ma tratti di una stessa rete, e conviene guardarla dall'alto prima di entrare nei dettagli (Figura 10.1). Al centro ci sono tre molecole che fanno da incroci: il **glucosio-6-fosfato**, da cui partono la glicolisi, la sintesi del glicogeno e la via dei pentoso fosfati; il **piruvato**, che può diventare lattato, acetil-CoA, ossalacetato o alanina; l'**acetil-CoA**, in cui convergono la demolizione degli zuccheri, degli acidi grassi e di molti amminoacidi, e da cui partono il ciclo di Krebs, la sintesi degli acidi grassi, del colesterolo e dei corpi chetonici.

Due regole generali rendono leggibile la mappa. La prima: una via di sintesi non è mai la via di demolizione percorsa al contrario. Le due vie condividono molti passaggi reversibili, ma almeno una tappa, quella con un ΔG fortemente negativo, è diversa e catalizzata da un enzima diverso; così la cellula può accendere l'una e spegnere l'altra in modo indipendente, evitando che lavorino insieme in un *ciclo futile* che consumerebbe ATP senza produrre nulla. La seconda: proprio quelle tappe irreversibili sono i **punti di controllo**, dove agiscono gli effettori allosterici e la fosforilazione degli enzimi che hai studiato nel capitolo 8.

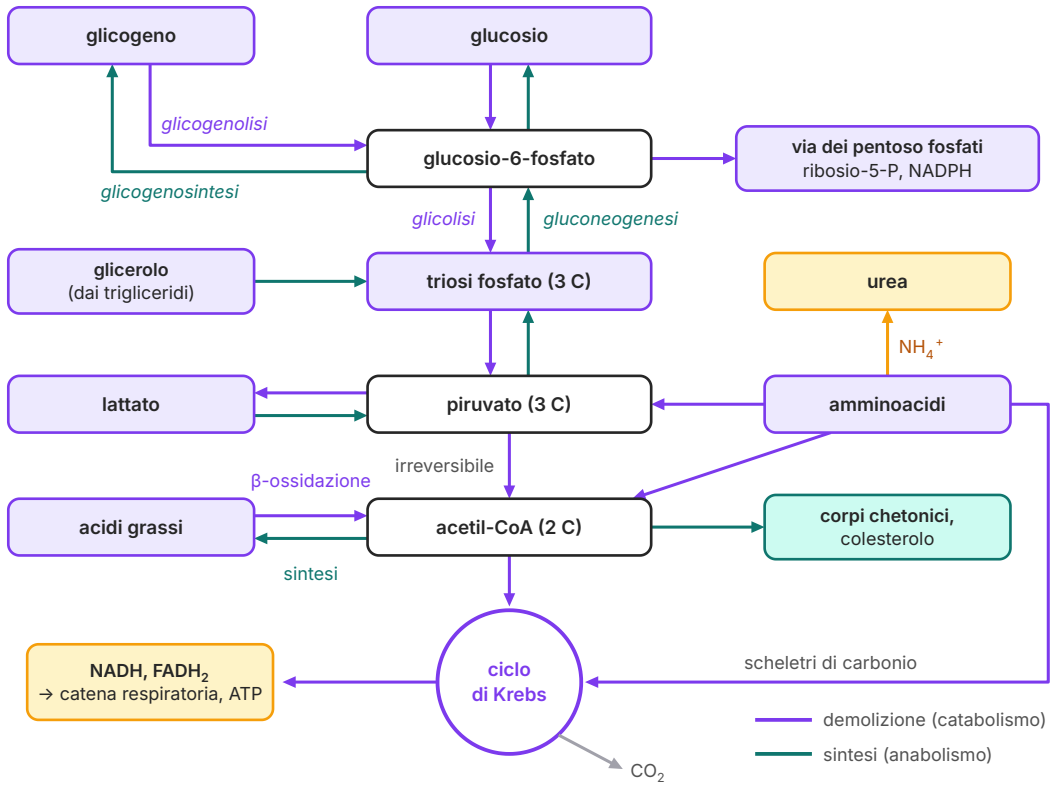


Figura 10.1 Mappa semplificata del metabolismo energetico. In viola le vie di demolizione, in verde quelle di sintesi; dove due frecce di colore diverso collegano gli stessi composti, le due vie usano in parte enzimi diversi. Il passaggio da piruvato ad acetil-CoA è irreversibile: per questo l'acetil-CoA, e quindi gli acidi grassi a numero pari di atomi di carbonio, non può dare un aumento netto di glucosio.

DA RICORDARE

Richiamo · Insulina e glucagone. In *Scienze naturali 4*, cap. 12, hai visto che l'insulina, liberata dalle cellule β del pancreas quando la glicemia sale, la fa scendere, mentre il glucagone, liberato dalle cellule α quando la glicemia scende, la fa risalire; l'adrenalina, ormone dello stress e dell'esercizio, agisce nello stesso senso del glucagone. Glucagone e adrenalina usano come secondo messaggero il cAMP, che attiva la proteina chinasi A (PKA). In questo capitolo vedrai su quali enzimi agiscono questi segnali.

10.2 Il metabolismo del glicogeno

Il glicogeno è la riserva di glucosio degli animali: un polimero ramificato con legami α(1→4) lungo le catene e α(1→6) nei punti di ramificazione, che compaiono circa ogni 8–12 residui (capitolo 7). Le ramificazioni non sono un dettaglio: ogni ramo termina con un'estremità non riducente, e gli enzimi lavorano proprio sulle estremità; molte estremità significano che molte unità di glucosio possono essere aggiunte o staccate contemporaneamente. Il glicogeno si trova soprattutto nel **fegato**, dove arriva a circa il 10 % della massa dell'organo, e nei **muscoli**, dove è solo l'1–2 % ma, data la massa muscolare, nel complesso è più abbondante.

10.2.1 Costruire la riserva: la glicogenosintesi

La **glicogenosintesi** parte dal glucosio-6-fosfato, che un enzima, la fosfoglucomutasi, trasforma in glucosio-1-fosfato. Questo reagisce con l'UTP, un nucleotide simile all'ATP, e forma l'**UDP-glucosio**, la forma «attivata» del glucosio, liberando pirofosfato (PP_i), che viene subito idrolizzato: è questa idrolisi a rendere il passaggio praticamente irreversibile. La **glicogeno sintasi** trasferisce poi il glucosio dall'UDP-glucosio all'estremità di una catena, formando un nuovo legame α(1→4); l'**enzima ramificante** stacca un tratto di catena e lo riattacca più indietro con un legame α(1→6). Una nuova molecola di glicogeno non nasce dal nulla: si costruisce su una proteina, la glicogenina, che fa da innesco (Figura 10.2).

10.2.2 Usare la riserva: la glicogenolisi

La **glicogenolisi** è la demolizione del glicogeno. L'enzima chiave, la **glicogeno fosforilasi**, non usa l'acqua ma il fosfato inorganico per rompere i legami α(1→4) a partire dalle estremità: è una **fosforolisi**, che libera direttamente glucosio-1-fosfato. Vicino alle ramificazioni la fosforilasi si ferma, e interviene l'**enzima deramificante**, che sposta un breve tratto di catena e idrolizza il legame α(1→6) liberando una molecola di glucosio libero. Il glucosio-1-fosfato diventa glucosio-6-fosfato, e qui la strada si divide a seconda dell'organo.

Nel **fegato** l'enzima **glucosio-6-fosfatasi**, nella membrana del reticolo endoplasmatico, toglie il fosfato: il glucosio libero esce dalla cellula e passa nel sangue. Il fegato demolisce il glicogeno per tutto il corpo, e soprattutto per il cervello e i globuli rossi. Il **muscolo** invece non ha la glucosio-6-fosfatasi: il glucosio-6-fosfato, carico negativamente, non attraversa la membrana e resta nella fibra, dove entra nella glicolisi e fornisce ATP per la contrazione. Il glicogeno muscolare è una riserva privata del muscolo.

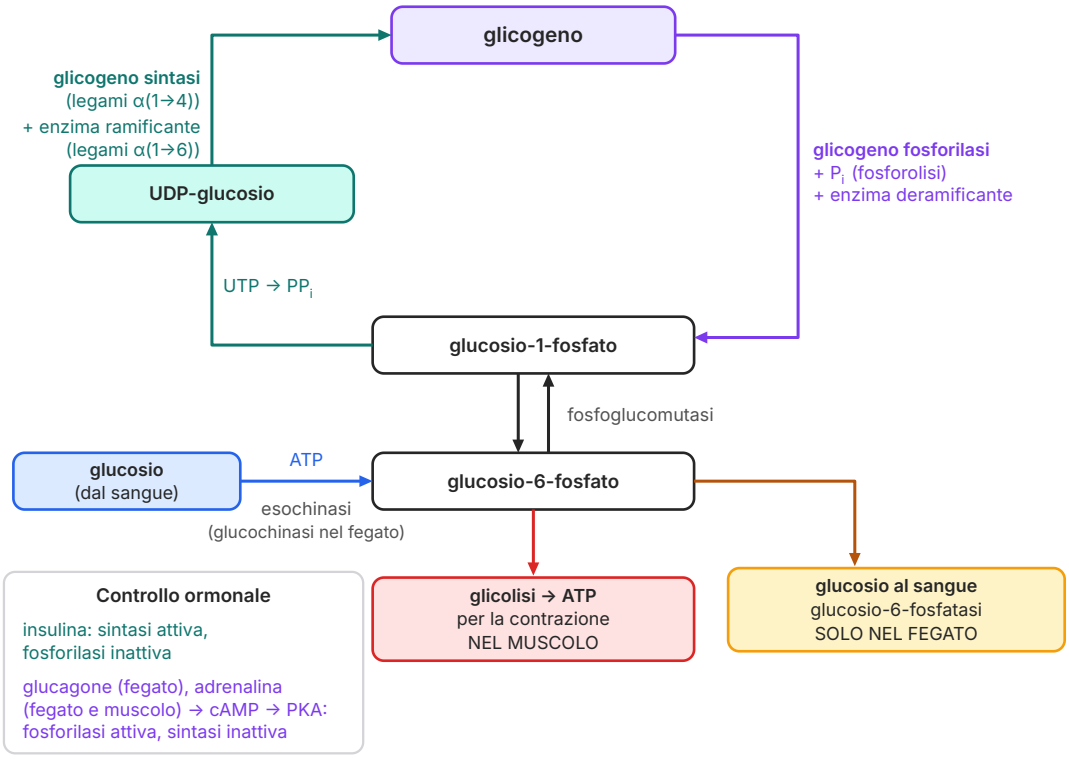


Figura 10.2 Sintesi (in verde) e demolizione (in viola) del glicogeno e loro controllo ormonale. Nel fegato il glucosio-6-fosfato può perdere il fosfato e uscire nel sangue; nel muscolo, che non ha la glucosio-6-fosfatasi, entra soltanto nella glicolisi.

ESEMPIO SVOLTO

Il vantaggio della fosforolisi. Quante molecole di ATP ricava un muscolo da un'unità di glucosio del glicogeno trasformata in lattato, e quante da una molecola di glucosio presa dal sangue?

Ragionamento. La glicolisi di una molecola di glucosio produce 4 ATP, ma ne consuma 2: una nel passaggio da glucosio a glucosio-6-fosfato (esochinasi) e una nella fosforilazione del fruttosio-6-fosfato (capitolo 9); il guadagno netto è 4 − 2 = 2 ATP. Un'unità staccata per fosforolisi esce già fosforilata, come glucosio-1-fosfato, e diventa glucosio-6-fosfato senza spendere ATP: la spesa scende a 1 ATP e il guadagno netto sale a 4 − 1 = **3 ATP**. Non è gratis: per inserire quell'unità nel glicogeno la cellula aveva speso un UTP (oltre all'ATP dell'esochinasi). Per le unità liberate come glucosio libero dall'enzima deramificante, invece, il guadagno resta 2 ATP.

10.2.3 Chi decide: ormoni e fosforilazione

Glicogenosintesi e glicogenolisi sono regolate in modo reciproco, con lo stesso meccanismo: l'aggiunta o la rimozione di un gruppo fosfato sugli enzimi, cioè la **modificazione covalente** del capitolo 8. Quando la glicemia scende, il **glucagone** agisce sul fegato (il muscolo non ha recettori per il glucagone); in caso di stress o di esercizio l'**adrenalina** agisce sul fegato e sul muscolo. Entrambi fanno salire il cAMP e attivano la PKA, che avvia una cascata di fosforilazioni: la glicogeno fosforilasi, fosforilata, diventa attiva, mentre la glicogeno sintasi, fosforilata, diventa inattiva. Un unico segnale accende la demolizione e spegne la sintesi.

Dopo un pasto l'**insulina** fa l'opposto: attiva una fosfatasi che toglie i gruppi fosfato, così la sintasi si attiva e la fosforilasi si spegne; nel muscolo e nel tessuto adiposo, inoltre, porta sulla membrana i trasportatori del glucosio, che entra più rapidamente. Al controllo ormonale si somma quello allosterico: nel muscolo l'AMP, che aumenta quando l'ATP si consuma, attiva la fosforilasi anche senza ormoni, e il glucosio-6-fosfato attiva la sintasi. La cellula, cioè, «sente» direttamente il proprio stato energetico.

> **ERRORE FREQUENTE**
> **«Durante il digiuno il glicogeno dei muscoli mantiene la glicemia».** No: il muscolo non ha la glucosio-6-fosfatasi e non può liberare glucosio nel sangue. La glicemia a digiuno è mantenuta dal fegato, prima con il suo glicogeno e poi con la gluconeogenesi. Il muscolo contribuisce solo in modo indiretto, mandando al fegato lattato e alanina, che il fegato trasforma in glucosio.

10.3 Produrre glucosio e NADPH

10.3.1 La gluconeogenesi

Il cervello consuma circa 120 g di glucosio al giorno e i globuli rossi, che non hanno mitocondri, possono usare solo il glucosio. Il glicogeno del fegato, però, basta per circa un giorno di digiuno. Per questo il fegato, e in misura minore il rene, sanno fabbricare glucosio a partire da molecole che non sono zuccheri: è la **gluconeogenesi**. I precursori principali sono tre: il **lattato**, prodotto dai muscoli in attività e dai globuli rossi; il **glicerolo**, liberato dalla demolizione dei trigliceridi, che entra come diidrossiacetone fosfato; molti **amminoacidi**, soprattutto l'alanina che arriva dal muscolo.

La gluconeogenesi percorre a ritroso sette delle dieci tappe della glicolisi, quelle vicine all'equilibrio, ma deve **aggirare le tre tappe irreversibili** con enzimi propri (Figura 10.1):

- la conversione del piruvato in fosfoenolpiruvato richiede due passaggi: nel mitocondrio la **piruvato carbossilasi** aggiunge una CO_2 al piruvato e forma ossalacetato, spendendo un

ATP; poi la **fosfoenolpiruvato carbossichinasi** toglie la CO_2 e forma fosfoenolpiruvato, spendendo un GTP;

- la **fruttosio-1,6-bisfosfatasi** idrolizza il fruttosio-1,6-bisfosfato a fruttosio-6-fosfato, aggirando la fosfofruttochinasi;
- la **glucosio-6-fosfatasi** idrolizza il glucosio-6-fosfato a glucosio, aggirando l'esochinasi.

Il conto per una molecola di glucosio, costruita da due molecole di piruvato, è di **6 legami ricchi di energia** (4 ATP e 2 GTP) e 2 NADH, contro i 2 ATP che la glicolisi ricava dalla stessa trasformazione in senso opposto. La differenza è il prezzo che rende irreversibili entrambe le vie. La gluconeogenesi è stimolata dal glucagone e dal cortisolo e inibita dall'insulina; il fruttosio-2,6-bisfosfato, un regolatore allosterico, attiva la fosfofruttochinasi e inibisce la fruttosio-1,6-bisfosfatasi, così che nel fegato glicolisi e gluconeogenesi non procedono insieme a pieno ritmo.

Gli **acidi grassi a numero pari di atomi di carbonio** non possono essere trasformati in glucosio in quantità netta. La loro demolizione dà solo acetil-CoA, e il passaggio da piruvato ad acetil-CoA è irreversibile: non esiste una via che torni indietro. L'acetil-CoA può entrare nel ciclo di Krebs, ma per ogni giro i due atomi di carbonio che entrano escono come due molecole di CO_2, e l'ossalacetato alla fine del giro è tanto quanto all'inizio. Le piante e molti batteri, che hanno due enzimi in più (il *ciclo del gliossilato*), possono farlo; noi no. Dei trigliceridi, quindi, solo il glicerolo, cioè 3 atomi di carbonio su circa 50, diventa glucosio.

10.3.2 Il ciclo di Cori

Durante uno sforzo intenso il muscolo produce lattato più in fretta di quanto riesca a ossidarlo (capitolo 9). Il lattato passa nel sangue, raggiunge il fegato, ritorna piruvato e poi glucosio, che il sangue riporta al muscolo: è il **ciclo di Cori**, dal nome di Carl e Gerty Cori, che lo descrissero studiando il metabolismo del glicogeno (Nobel 1947). Il ciclo sposta il lavoro dal muscolo al fegato: il muscolo continua a produrre ATP con la glicolisi anaerobica, e il fegato paga il conto con l'energia che ricava ossidando acidi grassi (Figura 10.3). Un ciclo simile, il **ciclo glucosio–alanina**, porta al fegato anche l'azoto del muscolo sotto forma di alanina.

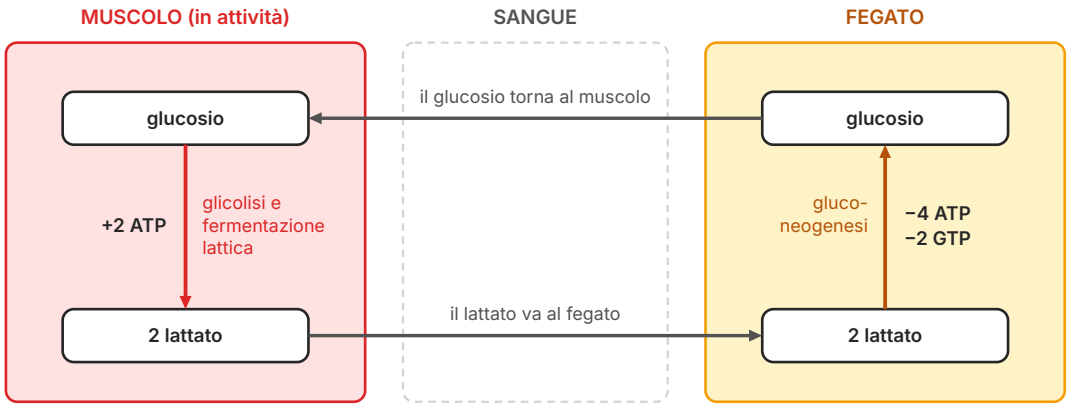


Figura 10.3 Il ciclo di Cori collega il muscolo in attività e il fegato attraverso il sangue. È un trasferimento di carico, non un guadagno: il fegato spende più ATP di quanti il muscolo ne ricavi.

10.3.3 La via dei pentoso fosfati

Non tutto il glucosio-6-fosfato serve a produrre ATP. Una parte entra nella **via dei pentoso fosfati**, nel citoplasma, che ha due prodotti utili. Nella sua fase ossidativa l'enzima **glucosio-6-fosfato deidrogenasi** (G6PD) e un secondo enzima ossidano il glucosio-6-fosfato e liberano una CO_2, producendo per ogni molecola un pentoso fosfato (ribulosio-5-fosfato) e **2 NADPH**. Il NADPH, come hai visto nel capitolo 9, è il trasportatore di elettroni delle sintesi: serve a costruire acidi grassi e colesterolo, e per questo la via è molto attiva nel fegato, nel tessuto adiposo e nella ghiandola mammaria, che sintetizzano molti lipidi. Il ribosio-5-fosfato serve a sintetizzare i nucleotidi e quindi il DNA e l'RNA. Una fase non ossidativa riarrangia gli zuccheri a 3, 4, 5, 6 e 7 atomi di carbonio e permette alla cellula di produrre più NADPH o più ribosio, secondo le necessità.

COLLEGAMENTI

Salute e storia del Mediterraneo · Il favismo. Nei globuli rossi la via dei pentoso fosfati è l'unica fonte di NADPH, che serve a mantenere ridotto il glutatione, un tripeptide che protegge la cellula dagli ossidanti. Il gene della G6PD si trova sul cromosoma X, e le sue varianti difettose causano uno dei difetti enzimatici ereditari più diffusi al mondo. Chi ne è portatore non ha di solito alcun sintomo, ma se mangia fave o assume alcuni farmaci ossidanti i suoi globuli rossi possono distruggersi in massa (emolisi). Queste varianti sono frequenti nelle popolazioni dove la malaria è stata a lungo diffusa, perché offrono una certa protezione contro il parassita; in Italia è particolarmente frequente in Sardegna. È un esempio di come la storia di un ambiente lasci tracce nel patrimonio genetico di una popolazione (*Scienze naturali 2*, l'evoluzione).

10.4 Il metabolismo dei lipidi

10.4.1 Il trasporto dei lipidi nel sangue

I lipidi non si sciolgono nel plasma, e viaggiano dentro **lipoproteine**: particelle con un nucleo di trigliceridi e di esteri del colesterolo e un guscio di fosfolipidi, colesterolo libero e proteine (le apoproteine). Si distinguono per densità: più trigliceridi contengono, più sono leggere. I **chilomicroni**, che hai incontrato in *Scienze naturali 4*, cap. 7, portano i grassi della dieta dall'intestino ai tessuti; le **VLDL** portano i trigliceridi prodotti dal fegato. Nei capillari del muscolo e del tessuto adiposo l'enzima **lipoproteina lipasi** idrolizza i loro trigliceridi, e gli acidi grassi entrano nelle cellule. Ciò che resta delle VLDL, più ricco di colesterolo, diventa **LDL**, che porta il colesterolo alle cellule dei tessuti; le **HDL** raccolgono il colesterolo in eccesso dai tessuti e lo riportano al fegato. Per questo un eccesso di LDL nel sangue favorisce il deposito di colesterolo nella parete delle arterie, mentre le HDL lo sottraggono: i nomi popolari di colesterolo «cattivo» e «buono» si riferiscono ai trasportatori, non alla molecola, che è la stessa.

10.4.2 La lipolisi e la β-ossidazione

Quando l'organismo ha bisogno di energia, nel tessuto adiposo comincia la **lipolisi**: le lipasi degli adipociti idrolizzano i trigliceridi in glicerolo e acidi grassi. Uno degli enzimi chiave, la lipasi ormono-sensibile, è attivato dalla fosforilazione dovuta a adrenalina e glucagone e inibito dall'insulina. Il glicerolo va al fegato (gluconeogenesi); gli acidi grassi viaggiano nel sangue legati all'albumina e sono usati da muscoli, cuore e fegato.

Nella cellula l'acido grasso viene prima **attivato** nel citoplasma: si lega al coenzima A formando un acil-CoA, una reazione che consuma un ATP ma lo trasforma in AMP e PP_i, cioè spende l'equivalente di 2 ATP. L'acil-CoA non attraversa la membrana interna del mitocondrio: il gruppo acile viene trasferito su una piccola molecola, la **carnitina**, che lo porta nella matrice, dove torna a legarsi al CoA. Questo trasporto è il punto di controllo della via.

Nella matrice avviene la **β-ossidazione**, una sequenza di quattro reazioni che si ripete come una spirale (Figura 10.4): 1) un'**ossidazione** forma un doppio legame *trans* fra il carbonio α (C-2) e il carbonio β (C-3), e gli elettroni passano al FAD, che diventa $FADH_2$; 2) un'**idratazione** aggiunge acqua al doppio legame e forma un ossidrile sul carbonio β; 3) una seconda **ossidazione** trasforma l'ossidrile in un gruppo chetonico, e gli elettroni passano al NAD^+; 4) una **tiolisi**: una nuova molecola di CoA spezza il legame fra il carbonio α e il carbonio β, liberando un acetil-CoA e un acil-CoA più corto di due atomi di carbonio. Il nome della via viene dal carbonio β, quello che viene ossidato. È la stessa logica che conosci dal ciclo di Krebs, da succinato a ossalacetato: ossidazione con FAD, idratazione, ossidazione con NAD^+.

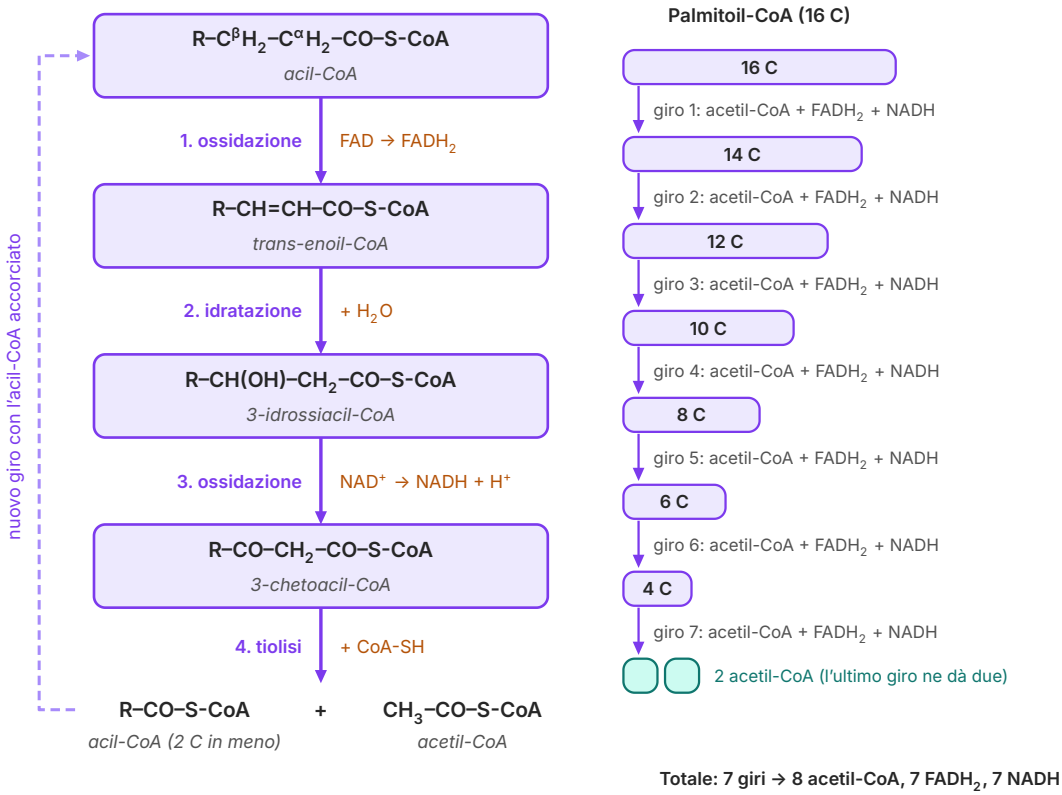


Figura 10.4 La β-ossidazione. A sinistra le quattro reazioni di un giro (R è il resto della catena); a destra la «spirale» del palmitoil-CoA, che dopo sette giri è tutto trasformato in acetil-CoA. Gli acidi grassi insaturi richiedono uno o due enzimi in più, che spostano i loro doppi legami *cis*.

ESEMPIO SVOLTO

Quanto ATP da un acido palmitico? L'acido palmitico (esadecanoico, $C_{16}H_{32}O_2$) è l'acido grasso saturo più comune nei nostri trigliceridi. Calcola l'ATP prodotto dalla sua ossidazione completa, usando circa 2,5 ATP per NADH e 1,5 ATP per $FADH_2$ (appendice, Tabella E.1).

1) Giri di β-ossidazione. Ogni giro accorcia la catena di 2 atomi di carbonio; l'ultimo giro, su un acil-CoA a 4 atomi, dà due acetil-CoA. Da 16 atomi: 16/2 − 1 = **7 giri**, che producono 8 acetil-CoA, 7 $FADH_2$ e 7 NADH. Controllo degli atomi di carbonio: 8 × 2 = 16.

2) Il ciclo di Krebs. Ogni acetil-CoA dà 3 NADH, 1 $FADH_2$ e 1 GTP: 3 × 2,5 + 1,5 + 1 = 10 ATP; per 8 acetil-CoA, 80 ATP.

3) La β-ossidazione. 7 × 1,5 + 7 × 2,5 = 10,5 + 17,5 = 28 ATP.

4) Attivazione. −2 ATP (l'ATP diventa AMP).

Risultato: 80 + 28 − 2 = **circa 106 ATP** per molecola di acido palmitico, contro i circa 30–32 del glucosio. Per grammo: 106/256,4 = 0,413 mol di ATP per grammo di acido palmitico, contro 32/180,2 = 0,178 mol per grammo di glucosio, cioè circa 2,3 volte di più. Inoltre i trigliceridi si accumulano senza acqua, mentre il glicogeno ne trattiene molta: per conservare energia a lungo i grassi sono imbattibili.

10.4.3 I corpi chetonici

Nel fegato, durante un digiuno, molto ossalacetato è usato per la gluconeogenesi, e l'acetil-CoA prodotto dalla β-ossidazione è più di quanto il ciclo di Krebs possa accogliere. I mitocondri del fegato lo trasformano allora nei **corpi chetonici**: due acetil-CoA si uniscono e, attraverso un intermedio chiamato HMG-CoA, formano l'**acetoacetato** (4 atomi di carbonio), che può essere ridotto a **3-idrossibutirrato** o perdere spontaneamente una CO_2 e diventare **acetone**, volatile, che si elimina con il respiro e gli dà un caratteristico odore fruttato.

Acetoacetato e 3-idrossibutirrato sono solubili in acqua, passano nel sangue e sono combustibili eccellenti per il cuore, i muscoli e, dopo alcuni giorni di digiuno, per il cervello, che non può usare gli acidi grassi. Nei tessuti tornano acetil-CoA ed entrano nel ciclo di Krebs. Il fegato li produce ma non li usa, perché gli manca l'enzima che riattiva l'acetoacetato ad acetoacetil-CoA: li fabbrica per gli altri organi. Così, durante un digiuno prolungato, il cervello ricava dai corpi chetonici una parte crescente della sua energia e risparmia glucosio, cioè le proteine dei muscoli che servirebbero a produrlo.

I corpi chetonici sono però acidi: l'acido acetoacetico e l'acido 3-idrossibutirrico sono acidi carbossilici e al pH del sangue sono quasi del tutto dissociati, liberando ioni H^+. In un digiuno o in una dieta molto povera di carboidrati la loro concentrazione nel sangue sale fino a pochi millimoli per litro, una condizione chiamata **chetosi**, che i tamponi del sangue controllano. Nel diabete di tipo 1 non trattato, senza insulina, la lipolisi e la chetogenesi non hanno freni: la con-

centrazione sale molto di più, i tamponi non bastano e il pH del sangue scende. È la **chetoacidosi diabetica**, un'emergenza medica.

> **ERRORE FREQUENTE**
>
> **«I corpi chetonici sono sostanze tossiche che compaiono solo nella malattia».** No: sono un combustibile normale, prodotto ogni volta che il digiuno si prolunga, anche durante la notte e dopo un esercizio lungo, e permettono al cervello di risparmiare glucosio. È patologico il loro accumulo incontrollato, che acidifica il sangue: la chetoacidosi, non la chetosi.

10.4.4 La sintesi degli acidi grassi e del colesterolo

Quando entrano più nutrienti di quanti se ne consumino, il fegato e il tessuto adiposo trasformano l'eccesso di acetil-CoA in acidi grassi. La sintesi avviene nel **citoplasma**, separata dalla β-ossidazione, che è nei mitocondri, e usa reazioni diverse. L'acetil-CoA esce dal mitocondrio sotto forma di citrato; nel citoplasma l'enzima **acetil-CoA carbossilasi** gli aggiunge una CO_2 e forma il **malonil-CoA** (3 atomi di carbonio), spendendo un ATP. È la tappa di controllo: l'insulina e il citrato la attivano, il glucagone e l'adrenalina la bloccano. Poi un grande complesso enzimatico, l'acido grasso sintasi, allunga la catena di 2 atomi di carbonio alla volta: a ogni giro aggiunge un malonil-CoA, che perde la CO_2, e riduce il gruppo chetonico formato con 2 NADPH. Dopo sette giri la catena ha 16 atomi di carbonio, ed esce acido palmitico. Il malonil-CoA ha anche un secondo ruolo: inibisce il trasporto degli acidi grassi nel mitocondrio attraverso la carnitina, così che la cellula non sintetizzi e demolisca acidi grassi contemporaneamente.

Dall'acetil-CoA il fegato produce anche il **colesterolo**, una molecola indispensabile per le membrane, gli ormoni steroidei e i sali biliari (capitolo 7). La via passa per lo stesso HMG-CoA dei corpi chetonici, ma nel citoplasma; la sua tappa di controllo è l'enzima **HMG-CoA reduttasi**, che è il bersaglio delle **statine**, i farmaci che riducono la sintesi di colesterolo.

IN SINTESI

- Glicogeno → lattato: 3 ATP netti per unità liberata per fosforolisi; glucosio → lattato: 2 ATP.
- Gluconeogenesi: 2 piruvato → glucosio, costo 4 ATP + 2 GTP + 2 NADH. Ciclo di Cori: 6 − 2 = 4 ATP spesi per giro.
- β-ossidazione di un acido grasso con n atomi di carbonio (n pari): $n/2 - 1$ giri, $n/2$ acetil-CoA, $(n/2 - 1)$ $FADH_2$ e $(n/2 - 1)$ NADH; attivazione −2 ATP.
- ATP = 10 × (acetil-CoA) + 1,5 × ($FADH_2$) + 2,5 × (NADH) − 2; palmitato (16 C): 80 + 10,5 + 17,5 − 2 = 106.
- Via dei pentoso fosfati (fase ossidativa): glucosio-6-fosfato → ribulosio-5-fosfato + CO_2 + 2 NADPH.
- Ciclo dell'urea: 1 urea = 1 N da NH_4^+ + 1 N dall'aspartato + 1 C da HCO_3^-; costo 3 ATP (4 legami fosfoanidridici).

10.5 Il metabolismo delle proteine

Le proteine del corpo non sono costruite una volta per tutte: vengono continuamente demolite e risintetizzate, a ritmi molto diversi (alcuni enzimi durano minuti, il collagene anni). Questo **ricambio proteico** permette alla cellula di adattare le proprie proteine alle necessità e di eliminare quelle danneggiate. Gli amminoacidi liberati sono in gran parte riutilizzati; quelli in eccesso, a differenza del glucosio e degli acidi grassi, non si possono immagazzinare: vengono demoliti. La demolizione ha due parti, con destini diversi: il gruppo amminico, che va eliminato, e lo scheletro di carbonio, che viene usato come combustibile o per fare glucosio.

10.5.1 Togliere il gruppo amminico

Il primo passo è quasi sempre una **transaminazione**: un enzima, una transaminasi (o amminotransferasi), sposta il gruppo amminico dall'amminoacido all'**α-chetoglutarato**, che diventa glutammato, mentre l'amminoacido diventa l'α-chetoacido corrispondente. È una reazione reversibile, che non elimina azoto ma lo raccoglie su un'unica molecola. Il coenzima di tutte le transaminasi è il **piridossal fosfato**, che deriva dalla vitamina B_6 (capitolo 8) e forma temporaneamente con l'amminoacido un'immina (capitolo 5). Due esempi:

$$\text{alanina} + \alpha\text{-chetoglutarato} \rightleftarrows \text{piruvato} + \text{glutammato}$$

$$\text{aspartato} + \alpha\text{-chetoglutarato} \rightleftarrows \text{ossalacetato} + \text{glutammato}$$

Gli enzimi delle due reazioni, l'alanina amminotransferasi (ALT) e l'aspartato amminotransferasi (AST), sono abbondanti nel fegato; quando gli epatociti sono danneggiati passano nel sangue,

e per questo la loro misura è uno degli esami di laboratorio della funzione del fegato (l'AST è presente anche nel cuore e nei muscoli).

Il glutammato raccoglie così l'azoto di molti amminoacidi. Nei mitocondri del fegato l'enzima glutammato deidrogenasi lo ossida e libera il gruppo amminico come ione ammonio: è la **deaminazione ossidativa**, che rigenera l'α-chetoglutarato e produce un NADH (o NADPH):

$$\text{glutammato} + NAD^+ + H_2O \rightarrow \alpha\text{-chetoglutarato} + NH_4^+ + NADH + H^+$$

10.5.2 Il ciclo dell'urea

L'ammoniaca è tossica soprattutto per il sistema nervoso già a concentrazioni basse. Il fegato la trasforma in **urea**, $CO(NH_2)_2$, neutra, poco tossica e molto solubile, che i reni eliminano con le urine (*Scienze naturali 4*, cap. 11). La trasformazione avviene con il **ciclo dell'urea**, che è diviso fra il mitocondrio e il citoplasma degli epatociti (Figura 10.5):

1. nella matrice mitocondriale lo ione ammonio, lo ione idrogenocarbonato e 2 ATP formano il **carbamil fosfato**;
2. il carbamil fosfato cede il suo gruppo carbamile all'**ornitina**, un amminoacido che non entra nelle proteine, e si forma la **citrullina**, che esce nel citoplasma;
3. la citrullina si condensa con l'**aspartato**, che porta il secondo atomo di azoto, consumando un ATP trasformato in AMP: si forma l'argininosuccinato;
4. l'argininosuccinato si scinde in **arginina** e **fumarato**;
5. l'enzima **arginasi** idrolizza l'arginina in **urea** e ornitina, che rientra nel mitocondrio per un nuovo giro.

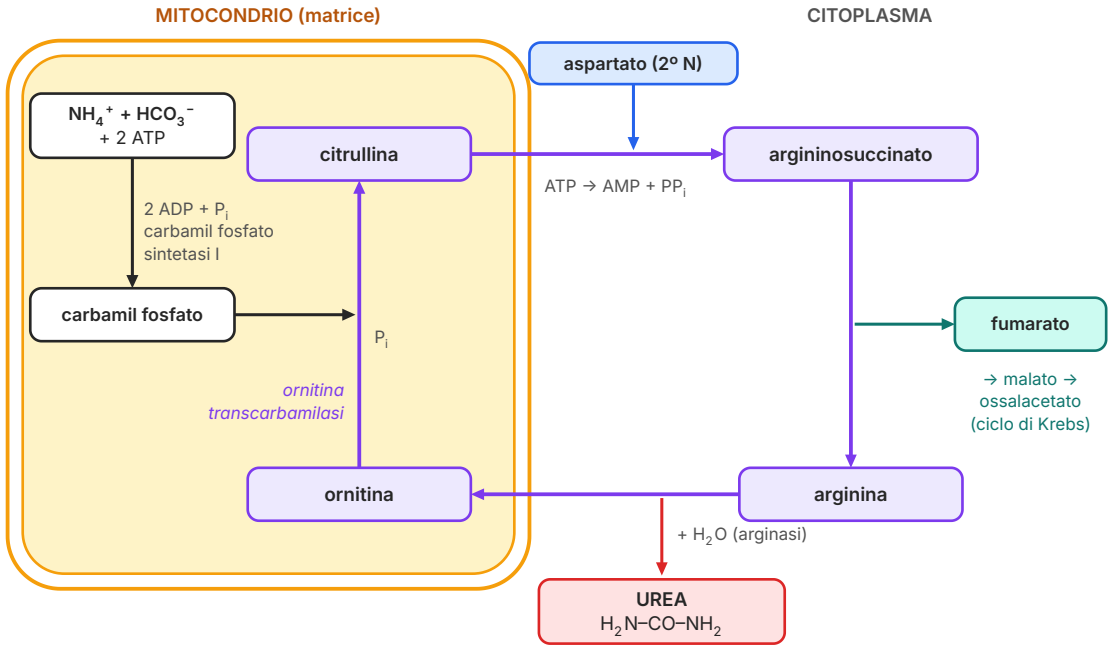


Figura 10.5 Il ciclo dell'urea negli epatociti (schema semplificato). Le prime due reazioni avvengono nella matrice del mitocondrio, le altre nel citoplasma; l'ornitina è rigenerata a ogni giro. In blu l'ingresso del secondo atomo di azoto, in rosso l'uscita dell'urea.

Ogni molecola di urea contiene quindi un atomo di azoto proveniente dallo ione ammonio e uno dall'aspartato, che a sua volta lo ha ricevuto dal glutammato per transaminazione, e il suo carbonio viene dall'idrogenocarbonato. Il costo è di 3 ATP, pari a 4 legami fosfoanidridici, perché uno degli ATP si scinde in AMP e PP_i. Il fumarato non va sprecato: nel citoplasma diventa malato e poi ossalacetato, che per transaminazione rigenera l'aspartato; il ciclo dell'urea e il ciclo di Krebs sono collegati.

APPROFONDIMENTO

Approfondimento · Il primo ciclo metabolico. Nel 1932, a Friburgo, Hans Krebs e lo studente Kurt Henseleit misuravano quanta urea producevano fettine di fegato di ratto immerse in soluzioni con ammonio e con diversi amminoacidi. Trovarono che una piccola quantità di ornitina aumentava di molto la produzione di urea, più di quanta l'ornitina stessa avrebbe potuto fornirne: l'ornitina si comportava come un catalizzatore, cioè non si consumava. Krebs ne dedusse che l'ornitina veniva trasformata e poi rigenerata, e propose il primo ciclo metabolico della storia. Nell'aprile 1933, con le prime leggi antiebraiche del regime nazista, Krebs perse il posto e si trasferì in Inghilterra (vedi *Storia 5*, cap. 8), dove nel 1937 propose con lo stesso ragionamento il ciclo che porta il suo nome (Nobel 1953).

10.5.3 Il destino degli scheletri di carbonio

Tolto il gruppo amminico, i venti amminoacidi danno, con vie diverse, solo sette prodotti: piruvato, acetil-CoA, acetoacetil-CoA e quattro intermedi del ciclo di Krebs (α-chetoglutarato, succinil-CoA, fumarato e ossalacetato). Gli amminoacidi il cui scheletro dà piruvato o un intermedio del ciclo di Krebs possono diventare glucosio attraverso l'ossalacetato, e si chiamano **amminoacidi glucogenici**; quelli che danno acetil-CoA o acetoacetil-CoA possono diventare solo corpi chetonici o acidi grassi, e si chiamano **chetogenici**. La maggior parte degli amminoacidi è glucogenica; solo la leucina e la lisina sono esclusivamente chetogeniche, e alcuni (come la fenilalanina, la tirosina e il triptofano) sono entrambe le cose. Per questo, in un digiuno prolungato, le proteine dei muscoli diventano la principale fonte di glucosio dopo l'esaurimento del glicogeno: un prezzo alto, che i corpi chetonici aiutano a ridurre.

Gli intermedi del ciclo di Krebs, dunque, non servono solo a ossidare l'acetil-CoA: vengono prelevati per fare glucosio, amminoacidi e grassi, e reintegrati dagli amminoacidi e dal piruvato (la piruvato carbossilasi). Per questo il ciclo si dice **anfibolico**: è insieme un crocevia della demolizione e della sintesi.

COLLEGAMENTI

Educazione civica e salute · Lo screening neonatale. Alcune malattie ereditarie colpiscono un enzima del metabolismo degli amminoacidi. Nella **fenilchetonuria** manca l'enzima che trasforma la fenilalanina in tirosina: la fenilalanina si accumula e, se la malattia non viene riconosciuta, danneggia il cervello in sviluppo. Con una dieta povera di fenilalanina, iniziata nelle prime settimane di vita, i bambini crescono normalmente. Per questo in Italia ogni neonato viene sottoposto a uno screening, con poche gocce di sangue prelevate dal tallone, che cerca questa e altre malattie metaboliche; e per questo la normativa europea sull'etichettatura impone che le confezioni di alimenti con il dolcificante aspartame avvertano che il prodotto contiene una fonte di fenilalanina. È un esempio di come la biochimica diventi una politica di salute pubblica.

10.6 Integrazione e regolazione del metabolismo

10.6.1 Ogni organo ha il suo ruolo

Le vie del capitolo non funzionano allo stesso modo in tutte le cellule. Ogni organo ha un proprio profilo metabolico, e gli organi si scambiano combustibili attraverso il sangue (Tabella 10.1). Il **fegato** è il centro di smistamento: riceve per primo, con la vena porta, i nutrienti assorbiti dall'intestino; immagazzina glicogeno, produce glucosio, corpi chetonici, lipoproteine e urea. Il **tessuto adiposo** conserva i trigliceridi e li libera come acidi grassi e glicerolo. Il **muscolo** usa glucosio, acidi grassi e corpi chetonici, e tiene il suo glicogeno per sé. Il **cervello** usa quasi solo glucosio, perché gli acidi grassi non attraversano in quantità utile la barriera ematoencefalica, e solo nel digiuno prolungato passa in parte ai corpi chetonici.

Tabella 10.1 Il profilo metabolico dei principali organi (semplificato).

Organo	Combustibili usati	Riserve	Che cosa esporta nel sangue
fegato	acidi grassi, amminoacidi	glicogeno	glucosio, corpi chetonici, VLDL, urea
muscolo scheletrico	glucosio, acidi grassi, corpi chetonici	glicogeno, fosfocreatina	lattato, alanina (nessun glucosio)
tessuto adiposo	glucosio, acidi grassi	trigliceridi	acidi grassi, glicerolo
cervello	glucosio; corpi chetonici nel digiuno prolungato	quasi nessuna	—
globuli rossi	solo glucosio (glicolisi)	nessuna	lattato

10.6.2 Dopo il pasto, nel digiuno, durante lo sforzo

Nelle ore dopo un pasto, nello **stato di nutrizione**, la glicemia sale e prevale l'insulina. Il fegato e i muscoli sintetizzano glicogeno; il fegato trasforma il glucosio in eccesso in acidi grassi, che esporta con le VLDL; il tessuto adiposo li accumula come trigliceridi; gli amminoacidi sono usati per sintetizzare proteine. Ogni via di demolizione delle riserve è frenata.

Quando l'assorbimento finisce comincia il **digiuno**, che ogni notte viviamo per qualche ora. Ora prevale il glucagone: il fegato demolisce il glicogeno, poi, mentre questo si esaurisce nel giro di circa un giorno, accende la gluconeogenesi; il tessuto adiposo libera acidi grassi, che diventano il combustibile principale di muscoli, cuore e fegato. Dopo alcuni giorni i corpi chetonici salgono e il cervello ne usa sempre di più; la gluconeogenesi da amminoacidi rallenta, e le proteine dei muscoli vengono risparmiate. La Figura 10.6 e la Tabella 10.2 mostrano questo passaggio da una fonte all'altra.

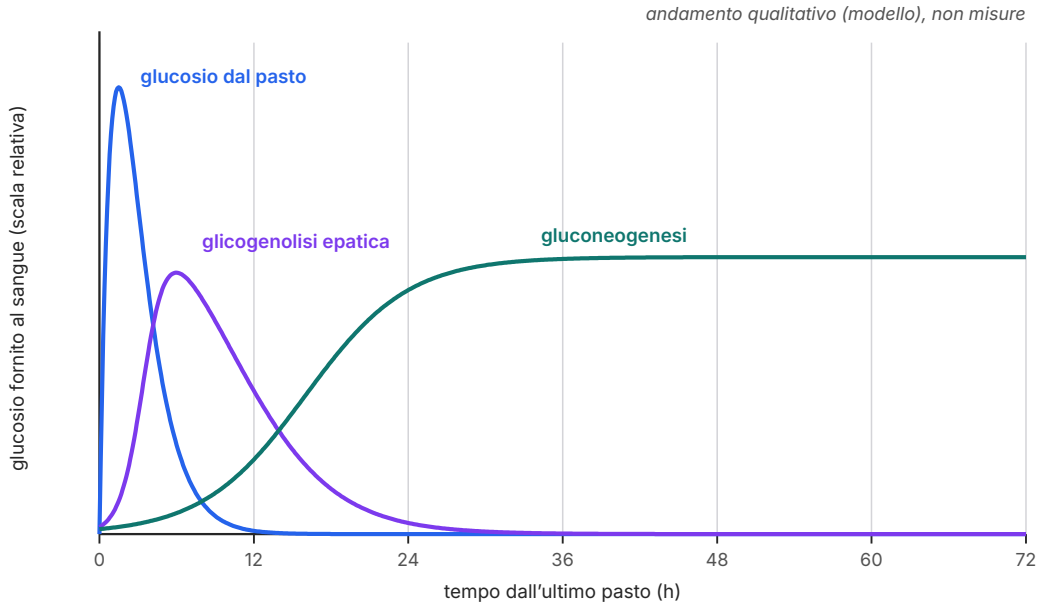


Figura 10.6 Le fonti del glucosio che entra nel sangue nelle prime 72 ore dopo un pasto: il glucosio assorbito dall'intestino, quello liberato dal glicogeno del fegato e quello prodotto dalla gluconeogenesi. Le curve sono calcolate con un modello semplice e mostrano solo l'andamento qualitativo; i tempi reali variano da persona a persona e con il contenuto del pasto.

Tabella 10.2 Concentrazioni nel sangue durante un digiuno di 48 ore (dati di esempio, costruiti per mostrare gli andamenti tipici, non misure di una persona reale).

Tempo dall'ultimo pasto	Glucosio (mmol/L)	Insulina (pmol/L)	Glucagone (pg/mL)	Corpi chetonici (mmol/L)
2 h	6,5	300	60	0,05
12 h	4,8	50	80	0,1
24 h	4,4	35	100	0,4
48 h	4,0	25	130	1,2

Durante l'**esercizio fisico** il muscolo può aumentare il suo consumo di ATP di decine di volte, e usa i sistemi che hai conosciuto in *Scienze naturali 3*, cap. 16, in successione: per i primi secondi la fosfocreatina (o creatina fosfato); per sforzi intensi di qualche decina di secondi la glicolisi anaerobica, che produce lattato (ciclo di Cori); per gli sforzi lunghi l'ossidazione aerobica, prima soprattutto del glicogeno muscolare e del glucosio, poi sempre più degli acidi grassi. L'adrenalina accelera tutto: glicogenolisi nel muscolo e nel fegato, lipolisi nel tessuto adiposo.

Quando il glicogeno muscolare si esaurisce, l'intensità che si può sostenere cala, perché gli acidi grassi non bastano a produrre ATP con la stessa rapidità: è la «crisi» che i maratoneti conoscono intorno al trentesimo chilometro.

Quale combustibile sta usando una persona si può misurare dal suo respiro, con il **quoziente respiratorio** (QR), il rapporto fra le moli di CO_2 prodotte e le moli di O_2 consumate. Le equazioni di combustione lo fissano: per il glucosio, $C_6H_{12}O_6 + 6\ O_2 \rightarrow 6\ CO_2 + 6\ H_2O$, il QR è 6/6 = 1,0; per l'acido palmitico, $C_{16}H_{32}O_2 + 23\ O_2 \rightarrow 16\ CO_2 + 16\ H_2O$, è 16/23 ≈ 0,70, perché un acido grasso è più ridotto, cioè contiene meno ossigeno, e ne consuma di più. Un QR vicino a 1 indica che si stanno ossidando soprattutto carboidrati, uno vicino a 0,7 soprattutto grassi.

ESPERIENZA DI LABORATORIO

Che cosa brucia il corpo? Il quoziente respiratorio

Obiettivo. Ricavare il quoziente respiratorio dalle equazioni di combustione e usarlo per interpretare dati di consumo di O_2 e di produzione di CO_2 raccolti con un metabolimetro, lo strumento dei laboratori di scienze motorie.

Materiale. Foglio di calcolo; la tabella di dati di esempio qui sotto (o, se la scuola collabora con un laboratorio universitario di scienze motorie, dati raccolti da un volontario adulto durante una prova da sforzo, con il suo consenso).

Procedimento. 1) Bilancia le equazioni di combustione del glucosio e dell'acido palmitico e calcola il QR di ciascuno. 2) Per ogni fase della prova calcola QR = $V(CO_2)/V(O_2)$: a temperatura e pressione uguali, il rapporto fra i volumi è uguale al rapporto fra le moli. 3) Assumendo, in prima approssimazione, che il QR vari linearmente fra 0,70 (solo grassi) e 1,00 (solo carboidrati), stima la frazione dell'ossigeno usata per ossidare carboidrati. 4) Riporta i risultati in un grafico fase–QR.

Tabella 10.3 Volumi medi di O_2 consumato e di CO_2 prodotto in quattro fasi di una prova (dati di esempio).

Fase	O_2 (L/min)	CO_2 (L/min)
riposo, a digiuno da 12 h	0,25	0,20
corsa leggera, 10 min	1,60	1,44
corsa intensa, 3 min	3,00	2,97
corsa leggera, dopo 90 min	1,60	1,29

Sicurezza. L'attività sui dati non presenta rischi. Una prova da sforzo con il metabolimetro si fa solo in un laboratorio attrezzato, con personale qualificato, e mai su persone che non abbiano dato il loro consenso informato.

Risultato atteso. QR: 0,80 a riposo; 0,90 nella corsa leggera; 0,99 nella corsa intensa, quasi solo carboidrati (il valore misurato può superare 1 negli sforzi massimali, perché i tamponi del sangue liberano CO_2 per neutralizzare il lattato); circa 0,81 dopo 90 minuti, quando il glicogeno si sta esaurendo e i grassi coprono una quota maggiore. Le frazioni di O_2 usate per i carboidrati sono circa 33 %, 67 %, 97 % e 35 %.

Domande. a) Perché il QR delle proteine, circa 0,8, è intermedio? b) Perché il QR a riposo dopo un pasto ricco di pasta sarebbe più alto di 0,80? c) Che cosa limita l'approssimazione lineare del punto 3?

10.6.3 Il diabete: quando la regolazione si inceppa

Il diabete mellito, che hai studiato in *Scienze naturali 4*, cap. 12, si capisce meglio come un errore di regolazione del metabolismo. Nel **diabete di tipo 1** non trattato l'insulina manca. Il fegato «crede» di essere a digiuno anche quando la glicemia è alta: continua la glicogenolisi e la gluconeogenesi, e il glucosio nel sangue sale ancora; muscoli e tessuto adiposo assorbono poco glucosio; la lipolisi non ha freni, gli acidi grassi arrivano in massa al fegato, che produce corpi chetonici in quantità enorme, fino alla chetoacidosi; le proteine dei muscoli sono demolite per fornire amminoacidi alla gluconeogenesi, e la persona dimagrisce pur mangiando. Nel **diabete di tipo 2** l'insulina c'è ma i tessuti rispondono poco: la glicemia resta alta, ma di solito l'insulina residua basta a frenare la lipolisi e la chetogenesi, e la chetoacidosi è rara. La terapia, in entrambi i casi, la decide il medico; qui conta capire che una sola molecola segnale, l'insulina, governa contemporaneamente decine di enzimi in organi diversi.

COLLEGAMENTI

Fisica e Matematica · Il bilancio energetico. Il corpo obbedisce al primo principio della termodinamica: l'energia introdotta con il cibo è uguale all'energia spesa (metabolismo di base, digestione, attività fisica) più la variazione dell'energia conservata nelle riserve (vedi Fisica 4). Se il **bilancio energetico** è positivo per mesi, l'eccesso si accumula soprattutto come trigliceridi; se è negativo, si consumano le riserve. Per una prima valutazione della massa corporea rispetto alla statura conosci già l'indice di massa corporea, IMC = m/h^2 in kg/m^2 (*Scienze naturali 4*, cap. 7): l'Organizzazione mondiale della sanità considera normopeso, negli adulti, l'intervallo da 18,5 a 24,9 kg/m^2. Ricorda che è solo un indice statistico: non distingue i muscoli dal grasso, e negli adolescenti si usano curve di crescita per età e sesso.

SINTESI

- Le vie metaboliche formano una rete con tre incroci principali: glucosio-6-fosfato, piruvato e acetil-CoA. Una via di sintesi non è mai la via di demolizione al contrario: le tappe irreversibili sono diverse e sono i punti di controllo.
- La glicogenosintesi usa l'UDP-glucosio e la glicogeno sintasi; la glicogenolisi usa la glicogeno fosforilasi (fosforolisi). Solo il fegato, che ha la glucosio-6-fosfatasi, libera glucosio nel sangue; il muscolo usa il suo glicogeno per sé.
- Glucagone e adrenalina, attraverso cAMP e PKA, fosforilano gli enzimi: la fosforilasi si attiva e la sintasi si spegne. L'insulina fa togliere i fosfati e ha l'effetto opposto.
- La gluconeogenesi, nel fegato e nel rene, fa glucosio da lattato, glicerolo e amminoacidi glucogenici, aggirando le tre tappe irreversibili della glicolisi; costa 4 ATP e 2 GTP per glucosio. Gli acidi grassi a numero pari di atomi di carbonio non danno glucosio in quantità netta.
- Il ciclo di Cori riporta al fegato il lattato del muscolo e lo trasforma in glucosio, al costo netto di 4 ATP per giro.
- La via dei pentoso fosfati produce NADPH per le sintesi e per proteggere i globuli rossi, e ribosio-5-fosfato per i nucleotidi; il difetto della G6PD causa il favismo.
- I lipidi viaggiano nel sangue come lipoproteine (chilomicroni, VLDL, LDL, HDL). Gli acidi grassi, attivati e trasportati nel mitocondrio dalla carnitina, sono demoliti dalla β-ossidazione in unità di acetil-CoA; il palmitato rende circa 106 ATP.
- Nel digiuno il fegato trasforma l'acetil-CoA in corpi chetonici, combustibili per cuore, muscoli e cervello; il loro accumulo incontrollato nel diabete di tipo 1 causa la chetoacidosi.
- La sintesi degli acidi grassi avviene nel citoplasma, passa per il malonil-CoA e usa NADPH; il colesterolo deriva dall'acetil-CoA attraverso l'HMG-CoA reduttasi, bersaglio delle statine.
- Gli amminoacidi cedono il gruppo amminico per transaminazione (piridossal fosfato) al glutammato, che lo libera come NH_4^+; il ciclo dell'urea, nel fegato, lo trasforma in urea al costo di 3 ATP. Gli scheletri di carbonio sono glucogenici o chetogenici.
- Fegato, muscolo, tessuto adiposo e cervello hanno profili metabolici diversi; insulina e glucagone spostano l'intero organismo fra lo stato di nutrizione e il digiuno, e il quoziente respiratorio rivela quale combustibile si sta ossidando.

ESERCIZI

Comprendere e ricordare

1. ● Quale organo possiede la glucosio-6-fosfatasi e può quindi liberare glucosio nel sangue dal proprio glicogeno?
   - **A.** il muscolo scheletrico
   - **B.** il cervello
   - **C.** il fegato
   - **D.** il tessuto adiposo

2. ● Il prodotto diretto della glicogeno fosforilasi è:
   - **A.** il glucosio libero
   - **B.** il glucosio-1-fosfato
   - **C.** il glucosio-6-fosfato
   - **D.** l'UDP-glucosio

3. ●● Quale di queste molecole NON può dare un aumento netto di glucosio con la gluconeogenesi?
   - **A.** il lattato
   - **B.** il glicerolo
   - **C.** l'alanina
   - **D.** l'acido palmitico

4. ● La principale fonte di NADPH per la sintesi degli acidi grassi è:
   - **A.** la via dei pentoso fosfati
   - **B.** la glicolisi
   - **C.** la β-ossidazione
   - **D.** il ciclo dell'urea

5. ●● Un giro di β-ossidazione di un acil-CoA saturo produce:
   - **A.** 1 acetil-CoA, 1 $FADH_2$ e 1 NADH
   - **B.** 1 acetil-CoA, 2 NADH e 1 GTP
   - **C.** 2 acetil-CoA e 1 NADPH
   - **D.** 1 acetil-CoA, 1 $FADH_2$ e 1 ATP

6. ●● Il fegato produce corpi chetonici ma non li usa come combustibile perché:
   - **A.** sono tossici per gli epatociti
   - **B.** gli epatociti non hanno mitocondri
   - **C.** gli manca l'enzima che riattiva l'acetoacetato ad acetoacetil-CoA
   - **D.** li trasforma subito in glucosio

7. ●● Nella transaminazione fra alanina e α-chetoglutarato si formano:
   A. ossalacetato e glutammato
   B. piruvato e glutammina
   C. lattato e glutammato
   D. piruvato e glutammato

8. ●● I due atomi di azoto di una molecola di urea provengono:
   A. da due ioni ammonio
   B. da uno ione ammonio (attraverso il carbamil fosfato) e dall'aspartato
   C. dall'ornitina e dalla citrullina
   D. dal glutammato e dal fumarato

9. ●●● Dopo tre giorni di digiuno totale il cervello ricava energia:
   A. dal glucosio e, in misura crescente, dai corpi chetonici
   B. soprattutto dagli acidi grassi del sangue
   C. solo dal glucosio, come sempre
   D. soprattutto dagli amminoacidi, che ossida direttamente

Vero o falso

10. ● Il glicogeno dei muscoli può essere usato direttamente per mantenere la glicemia durante il digiuno.

11. ● La gluconeogenesi è la glicolisi percorsa al contrario, con gli stessi enzimi.

12. ● L'urea si forma nel fegato ed è eliminata dai reni.

13. ●● Gli acidi grassi con un numero pari di atomi di carbonio non possono dare un aumento netto di glucosio.

14. ●● La presenza di corpi chetonici nel sangue è sempre segno di una malattia.

15. ●● L'insulina favorisce la defosforilazione della glicogeno sintasi, che così si attiva.

Applicare

16. ● Calcola quante molecole di ATP si ottengono dall'ossidazione completa dell'acido stearico (ottadecanoico, 18 atomi di carbonio), con 2,5 ATP per NADH, 1,5 per $FADH_2$ e 2 ATP spesi per l'attivazione.

17. ●● Per l'acido laurico (dodecanoico, 12 C) indica il numero di giri di β-ossidazione e il numero di acetil-CoA, $FADH_2$ e NADH prodotti, poi calcola l'ATP totale. Verifica il conto degli atomi di carbonio.

18. ●●● Usando 32 ATP per il glucosio (M = 180,2 g/mol) e 106 ATP per l'acido palmitico (M = 256,4 g/mol), calcola le moli di ATP ottenibili da 1,0 g di ciascuno e il loro rapporto. Perché, oltre a questo rapporto, conviene conservare energia nei trigliceridi e non nel glicogeno?

19. ●● Durante una corsa di 400 m i muscoli di un atleta producono 0,50 mol di lattato, che il fegato ritrasforma interamente in glucosio con il ciclo di Cori. Quante moli di glucosio si formano? Quante moli di legami ricchi di energia (ATP + GTP) spende il fegato, quante ne aveva guadagnate il muscolo, e qual è il costo netto?

20. ●● Scrivi i prodotti delle transaminazioni: a) aspartato + α-chetoglutarato; b) glutammato + piruvato. Indica il coenzima necessario e la vitamina da cui deriva.

21. ●● Una persona assume 80 g di proteine al giorno e si trova in equilibrio azotato, cioè elimina tutto l'azoto introdotto. Se le proteine contengono il 16 % in massa di azoto e tutto l'azoto viene eliminato come urea, quanti grammi di urea al giorno produce il suo fegato? (M(urea) = 60,06 g/mol; M(N) = 14,01 g/mol)

22. ●●● a) Bilancia l'equazione di combustione dell'acido palmitico e calcola il suo quoziente respiratorio. b) Il QR di una persona a riposo è 0,85: assumendo che vari linearmente fra 0,70 e 1,00, stima la frazione dell'ossigeno usata per ossidare carboidrati.

23. ●●● La sintesi di una molecola di acido palmitico richiede 14 NADPH. Se tutto il NADPH venisse dalla fase ossidativa della via dei pentoso fosfati, quante molecole di glucosio-6-fosfato dovrebbero entrarvi? Quanti atomi di carbonio verrebbero persi come CO_2, e quanti ne resterebbero nei pentoso fosfati?

24. ● Calcola l'indice di massa corporea di due adulti: A, 68 kg e 1,74 m; B, 95 kg e 1,80 m. In quale intervallo dell'OMS cade ciascuno? Indica un limite di questo indice.

Leggere dati e figure

25. ●● Osserva la Figura 10.6. a) In quale intervallo di tempo il glicogeno del fegato fornisce più glucosio della gluconeogenesi? b) Dopo quante ore circa la gluconeogenesi supera la glicogenolisi? c) Perché la curva della glicogenolisi scende verso zero dopo 30–40 ore? d) Quale fonte resta, e da quali precursori?

26. ●●● Analizza la Tabella 10.2. a) Di quanto cala, in percentuale, la glicemia fra 2 h e 48 h, e di quanto cala l'insulina? b) Calcola il rapporto glucagone/insulina (in unità della tabella) a 2 h e a 48 h e spiega che cosa segnala al fegato. c) Perché i corpi chetonici aumentano soprattutto fra 24 e 48 ore? d) Perché la glicemia, nonostante il digiuno, cambia così poco?

27. ●●● Usa la Figura 10.1. a) Quale passaggio la figura indica come irreversibile? Spiega perché impedisce di trasformare i grassi in glucosio, e perché fra glucosio e piruvato la figura disegna invece due frecce distinte, una per verso. b) Seguendo le frecce, indica una via con cui il carbonio di un amminoacido glucogenico, come l'alanina, può diventare glucosio. c) Quale molecola collega il metabolismo dei grassi a quello del colesterolo e dei corpi chetonici?

Indagare e argomentare

28. ●●● Progetta, sulla carta, un esperimento per dimostrare che gli epatociti, ma non le cellule muscolari, liberano glucosio nel terreno di coltura quando sono stimolati con glucagone o adrenalina. Indica la variabile indipendente, quella dipendente, i controlli, le variabili da mantenere costanti e il risultato atteso per ciascun tipo di cellula e ciascun ormone, spiegandolo con gli enzimi del capitolo.

29. ●●● Una persona con diabete di tipo 1 non ancora diagnosticato ha la glicemia molto alta, dimagrisce pur mangiando molto e ha un alito dall'odore fruttato. Spiega ciascuno di questi segni con le vie metaboliche del capitolo e con l'assenza di insulina.

30. ●● Racconta l'esperimento con cui Krebs e Henseleit scoprirono il ciclo dell'urea. Quale osservazione sull'ornitina suggerì che si trattasse di un ciclo, e perché lo stesso ragionamento era valido per il ciclo dell'acido citrico cinque anni dopo?

Verso l'esame

31. ●●● **Dal documento al colloquio.** *Documento* (testo dell'autore): «Nel 1922 due giovani medici nati a Praga, Carl e Gerty Cori, lasciarono l'Europa del primo dopoguerra per gli Stati Uniti. Lavorando insieme per decenni, studiarono come il glicogeno si trasforma in glucosio e in lattato e come il lattato ritorna glucosio nel fegato. Nel 1947 ricevettero il premio Nobel per la medicina, con l'argentino Bernardo Houssay: Gerty Cori fu la prima donna a ottenere quel premio.» 1) Descrivi il ciclo che porta il nome dei Cori e calcolane il bilancio in ATP. 2) Spiega perché il ciclo è utile all'organismo anche se «costa» energia, collegandoti al primo principio della termodinamica (Fisica). 3) Quali eventi della storia europea fra le due guerre spinsero molti scienziati a emigrare? Cita almeno un altro caso incontrato nel capitolo (Storia). 4) Che cosa dice questo documento sulla parità di genere nella scienza, uno degli obiettivi dell'Agenda 2030 (Educazione civica)?

32. ●●● **Collegare.** Nel capitolo 8 hai visto che la cellula regola la quantità di un enzima e la sua attività (regolazione allosterica, modificazione covalente). Spiega questi livelli di regolazione usando come esempi il metabolismo del glicogeno, il controllo di glicolisi e gluconeogenesi e la sintesi degli acidi grassi di questo capitolo, e collegali alla cascata del cAMP di *Scienze naturali 4*, cap. 12.

PER APPROFONDIRE

- [LEH] D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*: i capitoli sulla gluconeogenesi e la via dei pentoso fosfati, sul catabolismo degli acidi grassi, sull'ossidazione degli amminoacidi e il ciclo dell'urea, e sulla regolazione ormonale e l'integrazione del metabolismo nei mammiferi.
- [STR] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*: i capitoli sul metabolismo del glicogeno, sul metabolismo degli acidi grassi e sull'integrazione del metabolismo, con il digiuno e l'esercizio fisico.

Glossario del capitolo

Amminoacido glucogenico
Amminoacido il cui scheletro di carbonio dà piruvato o un intermedio del ciclo di Krebs, e quindi glucosio; si oppone a chetogenico (ingl. *glucogenic amino acid*).

Carnitina
Molecola che trasporta i gruppi acilici degli acidi grassi attraverso la membrana interna del mitocondrio (ingl. *carnitine*).

Chetosi
Aumento moderato e controllato dei corpi chetonici nel sangue, normale nel digiuno; da non confondere con la chetoacidosi (ingl. *ketosis*).

Ciclo dell'urea
Ciclo di reazioni degli epatociti, fra mitocondrio e citoplasma, che trasforma lo ione ammonio e l'azoto dell'aspartato in urea (ingl. *urea cycle*).

Ciclo di Cori
Ciclo fra muscolo e fegato: il lattato prodotto dal muscolo è trasformato in glucosio dal fegato e torna al muscolo con il sangue (ingl. *Cori cycle*).

Corpi chetonici
Acetoacetato, 3-idrossibutirrato e acetone, prodotti dal fegato dall'acetil-CoA nel digiuno e usati come combustibile da altri organi (ingl. *ketone bodies*).

Deaminazione ossidativa
Rimozione del gruppo amminico del glutammato come ione ammonio, con ossidazione ad α-chetoglutarato, catalizzata dalla glutammato deidrogenasi (ingl. *oxidative deamination*).

Glicogenolisi
Demolizione del glicogeno a glucosio-1-fosfato per fosforolisi, catalizzata dalla glicogeno fosforilasi e dall'enzima deramificante (ingl. *glycogenolysis*).

Glicogenosintesi
Sintesi del glicogeno dal glucosio-6-fosfato, attraverso l'UDP-glucosio, con la glicogeno sintasi e l'enzima ramificante (ingl. *glycogenesis*).

Gluconeogenesi
Sintesi di glucosio da precursori che non sono carboidrati (lattato, glicerolo, amminoacidi glucogenici), soprattutto nel fegato (ingl. *gluconeogenesis*).

Lipolisi
Idrolisi dei trigliceridi del tessuto adiposo in glicerolo e acidi grassi (ingl. *lipolysis*).

Lipoproteina
Particella di lipidi e proteine che trasporta trigliceridi e colesterolo nel sangue: chilomicroni, VLDL, LDL, HDL (ingl. *lipoprotein*).

Malonil-CoA
Molecola a tre atomi di carbonio, formata dall'acetil-CoA carbossilasi, che dona due atomi di carbonio a ogni giro della sintesi degli acidi grassi (ingl. *malonyl-CoA*).

Ossidazione β (β-ossidazione)
Sequenza ripetuta di quattro reazioni mitocondriali che demolisce un acil-CoA in acetil-CoA, producendo $FADH_2$ e NADH (ingl. *β-oxidation*).

Quoziente respiratorio
Rapporto fra le moli di CO_2 prodotte e le moli di O_2 consumate; vale 1,0 per i carboidrati e circa 0,7 per i grassi (ingl. *respiratory quotient*).

Ricambio proteico
Demolizione e risintesi continua delle proteine dell'organismo, a ritmi diversi per ciascuna (ingl. *protein turnover*).

Transaminazione
Trasferimento reversibile di un gruppo amminico da un amminoacido a un α-chetoacido, catalizzato da una transaminasi (ingl. *transamination*).

Via dei pentoso fosfati
Via citoplasmatica che ossida il glucosio-6-fosfato e produce NADPH e ribosio-5-fosfato (ingl. *pentose phosphate pathway*).

Soluzioni

1. C. Solo il fegato (e in parte il rene) ha la glucosio-6-fosfatasi; il muscolo usa il glucosio-6-fosfato nella glicolisi.

2. B. La fosforolisi con P_i libera glucosio-1-fosfato, che la fosfoglucomutasi trasforma in glucosio-6-fosfato.

3. D. L'acido palmitico dà solo acetil-CoA, che non può tornare piruvato; lattato, glicerolo e alanina sono precursori della gluconeogenesi.

4. A. La fase ossidativa produce 2 NADPH per glucosio-6-fosfato.

5. A. Ossidazione con FAD, idratazione, ossidazione con NAD^+, tiolisi: 1 $FADH_2$, 1 NADH, 1 acetil-CoA (due all'ultimo giro).

6. C. Gli manca la tioforasi (β-chetoacil-CoA transferasi); i corpi chetonici sono prodotti per gli altri organi.

7. D. Il gruppo amminico passa all'α-chetoglutarato, che diventa glutammato; l'alanina diventa piruvato.

8. B. Un N entra come NH_4^+ nel carbamil fosfato, l'altro con l'aspartato; l'ornitina è rigenerata a ogni giro.

9. A. Dopo alcuni giorni i corpi chetonici coprono una quota crescente dell'energia del cervello, che però usa ancora glucosio; gli acidi grassi non attraversano in quantità utile la barriera ematoencefalica.

10. F. Il muscolo non ha la glucosio-6-fosfatasi: il suo glicogeno serve solo al muscolo; la glicemia è mantenuta dal fegato.

11. F. Sette tappe sono comuni, ma le tre irreversibili della glicolisi sono aggirate con enzimi diversi (piruvato carbossilasi e fosfoenolpiruvato carbossichinasi, fruttosio-1,6-bisfosfatasi, glucosio-6-fosfatasi).

12. V.

13. V. Danno solo acetil-CoA; il passaggio piruvato → acetil-CoA è irreversibile e nel ciclo di Krebs i 2 C entrati escono come 2 CO_2.

14. F. In piccola quantità sono un combustibile normale nel digiuno e nell'esercizio prolungato (chetosi); è patologica la chetoacidosi.

15. V. L'insulina attiva una fosfatasi: la sintasi defosforilata è attiva, la fosforilasi defosforilata è inattiva.

16. 18/2 − 1 = 8 giri → 9 acetil-CoA, 8 $FADH_2$, 8 NADH. ATP = 9 × 10 + 8 × 1,5 + 8 × 2,5 − 2 = 90 + 12 + 20 − 2 = **120 ATP**.

17. 12/2 − 1 = 5 giri; 6 acetil-CoA (6 × 2 = 12 C), 5 $FADH_2$, 5 NADH. ATP = 60 + 7,5 + 12,5 − 2 = **78 ATP**.

18. Glucosio: 1,0 g = 1,0/180,2 = 5,55 × 10^{-3} mol → × 32 = 0,18 mol ATP. Acido palmitico: 1,0/256,4 = 3,90 × 10^{-3} mol → × 106 = 0,41 mol ATP. Rapporto ≈ 2,3. Inoltre il glicogeno trattiene molta acqua, i trigliceridi no: a parità di massa immagazzinata, il vantaggio dei grassi è ancora maggiore.

19. 0,50 mol lattato → 0,25 mol glucosio. Il fegato spende 0,25 × 6 = 1,5 mol di legami ricchi di energia (1,0 mol ATP + 0,50 mol GTP); il muscolo aveva guadagnato 0,25 × 2 = 0,50 mol di ATP. Costo netto: 1,0 mol.

20. a) ossalacetato + glutammato; b) α-chetoglutarato + alanina. Coenzima: piridossal fosfato, dalla vitamina B_6.

21. Azoto: 80 × 0,16 = 12,8 g. Frazione di N nell'urea: 2 × 14,01/60,06 = 0,467. Urea = 12,8/0,467 = **27 g** al giorno (27,4 g).

22. a) $C_{16}H_{32}O_2 + 23\ O_2 \rightarrow 16\ CO_2 + 16\ H_2O$ (O: 2 + 46 = 32 + 16 = 48); QR = 16/23 = 0,70. b) (0,85 − 0,70)/(1,00 − 0,70) = 0,50: circa metà dell'ossigeno ossida carboidrati, metà grassi.

23. Ogni glucosio-6-fosfato dà 2 NADPH: servono 14/2 = **7** molecole. Su 7 × 6 = 42 atomi di carbonio, 7

escono come CO_2 (uno per molecola) e 35 restano in 7 pentoso fosfati ($7 \times 5 = 35$); la fase non ossidativa può riconvertirli in esosi.

24. A: $68/1{,}74^2 = 22{,}5$ kg/m^2, normopeso (18,5–24,9). B: $95/1{,}80^2 = 29{,}3$ kg/m^2, sovrappeso secondo l'OMS (25,0–29,9). Limite: non distingue muscoli e grasso (un atleta muscoloso può risultare «sovrappeso»), né considera la distribuzione del grasso; negli adolescenti si usano curve per età e sesso.

25. a) Dalle prime ore fino a circa 14 ore dal pasto. b) Dopo circa 14 ore (nel modello le due curve si incrociano a circa 14 h; nelle persone reali il momento varia). c) Il glicogeno del fegato si esaurisce in circa un giorno. d) La gluconeogenesi, da lattato, glicerolo e amminoacidi (soprattutto alanina dai muscoli).

26. a) Glicemia: $(6{,}5 - 4{,}0)/6{,}5 = -38$ %; insulina: $(300 - 25)/300 = -92$ %. b) A 2 h: $60/300 = 0{,}2$; a 48 h: $130/25 = 5{,}2$, circa 26 volte di più: il rapporto alto segnala al fegato di demolire il glicogeno, fare gluconeogenesi e chetogenesi. c) Quando il glicogeno si esaurisce, la lipolisi aumenta, l'ossalacetato è usato per la gluconeogenesi e l'acetil-CoA in eccesso diventa corpi chetonici. d) Fegato (glicogeno, poi gluconeogenesi) e passaggio di muscoli e poi cervello ad altri combustibili mantengono la glicemia quasi costante: è l'omeostasi garantita dai due ormoni antagonisti.

27. a) Il passaggio piruvato → acetil-CoA: non ha una via di ritorno, quindi il carbonio dell'acetil-CoA, e degli acidi grassi che danno solo acetil-CoA, non può diventare piruvato né glucosio. Fra glucosio e piruvato le frecce sono due perché glicolisi e gluconeogenesi aggirano con enzimi diversi le tre tappe irreversibili (esochinasi, fosfofruttochinasi, piruvato chinasi) che si trovano in quei tratti. b) Alanina → piruvato (transaminazione) → ossalacetato → fosfoenolpiruvato → triosi fosfato → glucosio-6-fosfato → glucosio. c) L'acetil-CoA (attraverso l'HMG-CoA).

28. Traccia: due colture (epatociti, cellule muscolari) per tre condizioni (nessun ormone = controllo, glucagone, adrenalina); variabile indipendente: ormone e tipo di cellula; dipendente: glucosio nel terreno dopo un tempo fissato; costanti: numero di cellule, contenuto iniziale di glicogeno (stesso pretrattamento), volume e composizione del terreno senza glucosio, temperatura, tempo. Atteso: epatociti + glucagone o adrenalina → glucosio aumentato (fosforilasi attivata dalla PKA, glucosio-6-fosfatasi presente); epatociti senza ormone → aumento piccolo; cellule muscolari: nessun aumento del glucosio in nessuna condizione (manca la glucosio-6-fosfatasi; il muscolo non ha recettori per il glucagone) ma con adrenalina più lattato nel terreno, prova che il glicogeno è stato demolito.

29. Traccia: glicemia alta: senza insulina i muscoli e il tessuto adiposo assorbono poco glucosio, mentre il fegato, dominato dal glucagone, continua glicogenolisi e gluconeogenesi. Dimagrimento: la lipolisi senza freni consuma i trigliceridi e le proteine muscolari sono demolite per la gluconeogenesi; parte del glucosio è persa con le urine. Alito fruttato: l'eccesso di acetil-CoA nel fegato diventa corpi chetonici; l'acetone, volatile, esce con il respiro (rischio di chetoacidosi).

30. Traccia: fettine di fegato in soluzioni con ammonio e diversi amminoacidi, misura dell'urea prodotta (1932, Friburgo). Una piccola quantità di ornitina aumentava la produzione di urea molto più di quanto l'ornitina stessa potesse fornire: non si consumava, quindi veniva rigenerata, come avviene in un ciclo (ornitina → citrullina → arginina → ornitina + urea). Nel 1937 Krebs applicò lo stesso ragionamento: piccole quantità di acidi dicarbossilici a quattro atomi di carbonio, come il succinato o il fumarato, aumentavano il consumo di ossigeno del muscolo molto più di quanto la loro sola ossidazione potesse spiegare (un effetto già notato da Albert Szent-Györgyi); dunque venivano rigenerati, e la formazione del citrato dall'ossalacetato chiudeva il ciclo.

31. Traccia: 1) Muscolo: glucosio → 2 lattato (+2 ATP); fegato: 2 lattato → glucosio (−4 ATP −2 GTP); netto −4 ATP per giro. 2) L'energia non si crea: il fegato spende l'energia ricavata dall'ossidazione degli acidi grassi per rigenerare glucosio; il ciclo permette al muscolo di produrre ATP rapidamente senza ossigeno sufficiente e evita la perdita del lattato, tra-

sferendo il lavoro a un altro organo (primo principio: il bilancio dell'intero organismo resta in pari, con una parte dissipata come calore). 3) Instabilità del primo dopoguerra in Europa centrale, poi le leggi antiebraiche e le persecuzioni naziste dal 1933: il caso di Hans Krebs (Approfondimento del capitolo), emigrato in Inghilterra. 4) Una donna premiata solo nel 1947, dopo anni in cui aveva lavorato in posizioni inferiori a quelle del marito: obiettivo 5 dell'Agenda 2030 (parità di genere); collegamenti con le altre scienziate studiate (Marie Curie).

32. Traccia: allosterica (AMP attiva la glicogeno fosforilasi nel muscolo; glucosio-6-fosfato attiva la sintasi; fruttosio-2,6-bisfosfato attiva la fosfofruttochinasi e inibisce la fruttosio-1,6-bisfosfatasi; citrato attiva l'acetil-CoA carbossilasi; malonil-CoA inibisce il trasporto con la carnitina); covalente (glucagone/adrenalina → cAMP → PKA → fosforilazione: fosforilasi attiva, sintasi e acetil-CoA carbossilasi inattive; insulina → fosfatasi); quantità di enzima (un digiuno lungo aumenta la sintesi degli enzimi della gluconeogenesi; gli ormoni steroidei come il cortisolo agiscono sulla trascrizione, vol. 4 cap. 12). Concetti chiave: regolazione reciproca, tappe irreversibili come punti di controllo, amplificazione della cascata del cAMP, risposta rapida (minuti) contro lenta (ore).