

Risposte metaboliche a condizioni fisiologiche particolari

Alcuni esempi illustrano bene come la regolazione enzimatica e l'integrazione e regolazione metabolica siano essenziali per assicurare il buon funzionamento degli organismi.

■ IL CONTROLLO DELLA GLICEMIA

Il ciclo alimentazione-digiuno si svolge in tre fasi: l'*assorbimento post-prandiale*, che avviene subito dopo il pasto, il *digiuno* notturno e la *rialimentazione* con la colazione del mattino. Lo scopo ultimo delle modificazioni metaboliche che accompagnano questo ciclo è di garantire una concentrazione costante di glucosio nel sangue.

I più importanti regolatori del metabolismo sono due ormoni: l'**insulina** e il **glucagone**. L'*insulina* segnala un buono stato di alimentazione e favorisce l'accumulo di riserve energetiche, stimolando la formazione del glicogeno, dei trigliceridi e la sintesi delle proteine. Al contrario, il *glucagone* segnala che il livello del glucosio nel sangue è basso, pertanto questo ormone stimola la demolizione del glicogeno per generare glucosio nel fegato e la demolizione dei trigliceridi negli adipociti (le cellule del tessuto adiposo) (*fig. 26a*).

Subito dopo un pasto, l'aumento del glucosio nel sangue causa un incremento della secrezione di insulina e una diminuzione della secrezione di glucagone, con conseguente sintesi di glicogeno nel fegato, e nei muscoli, e successiva sintesi di grassi nel tessuto adiposo.

Dopo qualche ora, il glucosio ematico comincia a

diminuire, e parallelamente, diminuisce la secrezione di insulina e comincia ad aumentare quella di glucagone, il cui ruolo è segnalare la condizione di fame. Il glucagone, che ha come principale bersaglio il fegato, stimola la produzione di glucosio dalla demolizione delle riserve di glicogeno; contemporaneamente ne inibisce la sintesi, insieme a quella degli acidi grassi. Anche nei muscoli e negli adipociti si assiste a un cambiamento metabolico: infatti, per risparmiare glucosio e lasciarlo disponibile per cervello e globuli rossi, il fegato e i muscoli utilizzano gli acidi grassi derivanti dalla degradazione dei trigliceridi.

Nella fase di rialimentazione, di norma in corrispondenza della colazione mattutina, mentre i lipidi seguono lo stesso destino metabolico per lo stato di sazietà, il glucosio segue un destino diverso.

Esso infatti resta per un breve periodo a disposizione dei tessuti e non entra subito in circolazione.

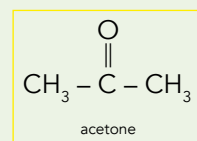
Inoltre, nel fegato, continua a prevalere la *gluconeogenesi* (la formazione di glucosio) sulla *glicolisi* (la demolizione del glucosio) fino a quando il livello di glucosio diventa sufficientemente alto da ricostituire la riserva epatica di glicogeno: solo a questo punto il fegato ricomincia a metabolizzare l'eccesso di glucosio.

Che cosa succede se il digiuno viene prolungato? Gli adattamenti metabolici che si verificano in questo caso hanno lo scopo di ridurre al minimo la degradazione delle proteine, favorendo quella degli acidi grassi e dei corpi chetonici (come l'acetone) da essi derivati (*fig. 26b*).

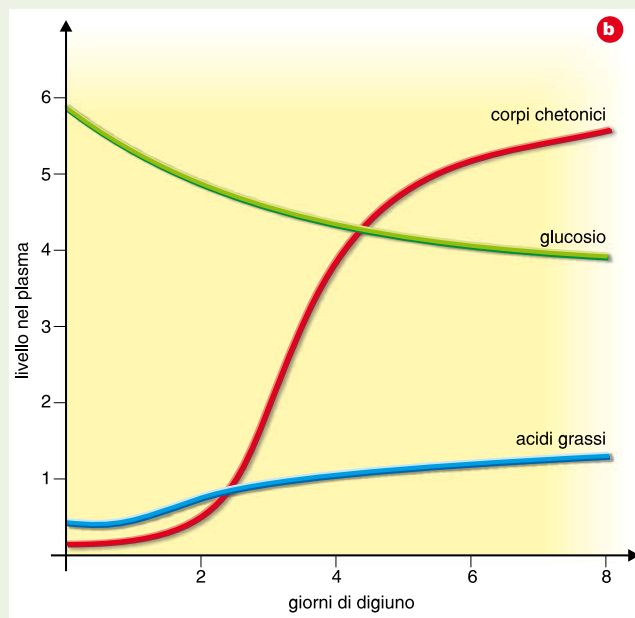
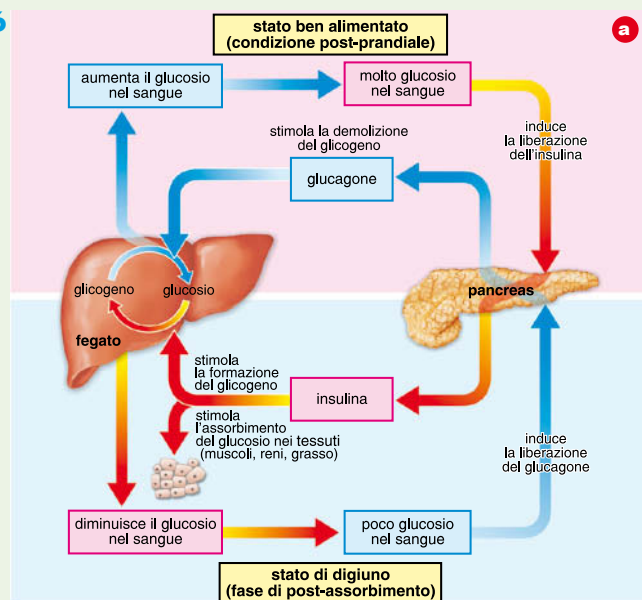
Fig. 26

a. Schema della regolazione del glucosio nel sangue.

b. Utilizzo delle fonti energetiche durante un digiuno prolungato. Con il trascorrere dei giorni, i livelli di acidi grassi e corpi chetonici nel plasma aumentano, mentre quelli di glucosio diminuiscono. Nel riquadro, la formula chimica dell'acetone.



26



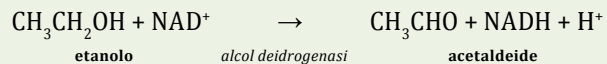
All'inizio le variazioni metaboliche sono molto simili a quelle che avvengono nel digiuno notturno: il fegato soddisfa il proprio bisogno energetico utilizzando gli acidi grassi provenienti dal tessuto adiposo, preservando così i muscoli. Proseguendo il digiuno, tuttavia, anche i muscoli incominciano a demolire acidi grassi in mancanza di glucosio, e cominciano anche a essere degradate le proteine più labili. Per ridurre la degradazione proteica a livello muscolare, il fegato comincia a produrre corpi chetonici che vengono utilizzati dal cervello come principale fonte energetica, in alternativa al glucosio, rallentando così il processo degradativo delle proteine a livello dei muscoli. Con l'esaurimento delle scorte lipidiche aumenta rapidamente la demolizione delle proteine e se non vi è un recupero alimentare l'organismo muore per insufficienza cardiaca, epatica o renale.

■ L'EFFETTO DELL'ETANOLO SUL METABOLISMO DEL FEGATO

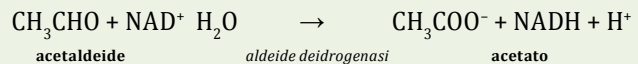
L'etanolo è un componente frequentemente presente nelle bevande alcoliche consumate dall'uomo, come vino e birra. Se un loro consumo moderato sembra addirittura essere salutare, come nel caso del vino rosso, l'abuso di alcolici provoca numerosi danni alla salute, soprattutto a livello epatico.

Una volta assunto, l'etanolo non può essere escreto come tale, deve perciò essere metabolizzato, essenzialmente a livello del fegato. La sua demolizione avviene seguendo due diverse vie:

- La prima via comprende due tappe: la prima, catalizzata dall'alcol deidrogenasi (ADH), avviene nel citoplasma (fig. 27, via 1a):



La seconda tappa, catalizzata dall'aldeide deidrogenasi, avviene in un diverso compartimento cellulare, i mitocondri (fig. 27, via 1b):



Come si può subito osservare, il consumo di etanolo provoca una sovrapproduzione incontrollata di NADH, cosa che ha diverse conseguenze. Vi è un aumento nel sangue di acido lattico e dei corpi chetonici. Il NADH infatti inibisce la gluconeogenesi e impedisce l'ossidazione del lattato a piruvato. Il NADH inibisce anche la degradazione degli acidi grassi, che perciò continuano ad accumularsi.

- La seconda via di degradazione dell'etanolo è chiamata *sistema microsomiale di ossidazione dell'etanolo* (MEOS) (fig. 27, via 2). Anche in questa via si produce acetaldeide e quindi acetato, ma il potere riducente per l'ossidazione viene fornito dal NADPH che diventa NADP⁺. Poiché viene utilizzato ossigeno si producono *radicali liberi*, molecole molto reattive ed estremamente dannose per i tessuti.

Entrambe le vie sopra descritte portano, in conclusione, a un notevole aumento di corpi chetonici che aggravano la condizione di acidificazione del sangue causata dal lattato. Inoltre, l'eccesso di NADH conduce a un'eccessiva sintesi di grassi e acetaldeide, una molecola molto reattiva che può danneggiare gravemente il fegato, provocando la morte delle cellule epatiche e a lungo andare insufficienza epatica.

27

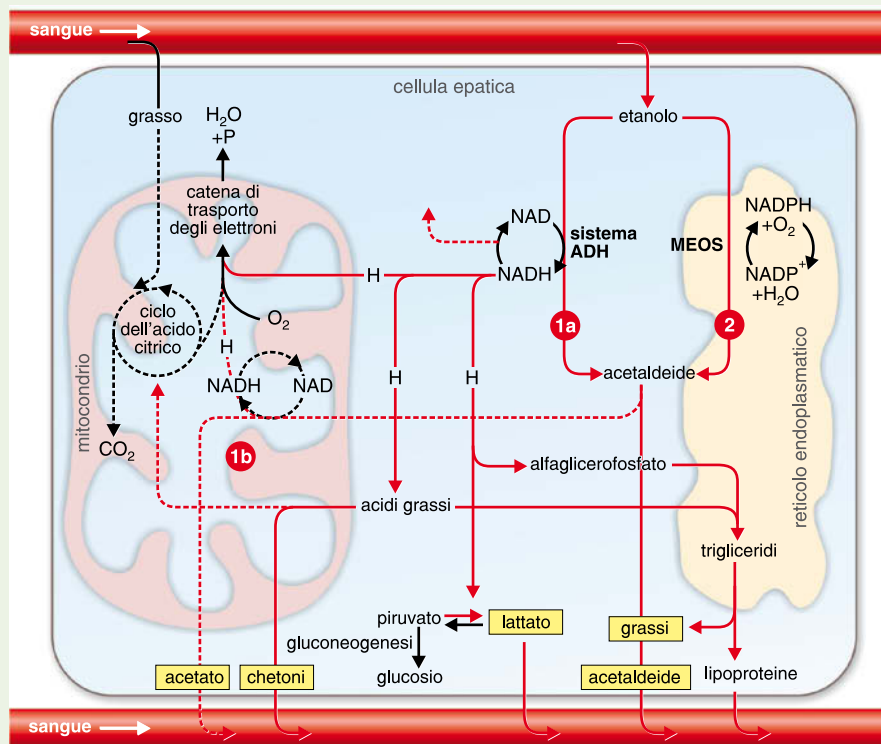


Fig. 27

Schema del metabolismo dell'etanolo (in rosso). In nero, le vie che operano in assenza di etanolo; tratteggiate, le vie la cui attività è diminuita dall'etanolo.