

## LA BIOCHIMICA DEL CORPO UMANO

Attraverso l'alimentazione il nostro organismo riceve tutti i nutrienti necessari sia per le funzioni plastiche che per quelle energetiche. Il glucosio è la nostra principale fonte di energia, ma lo sono anche i lipidi. Le proteine svolgono un ruolo prevalentemente plastico e sono catabolizzate a scopo energetico solo in condizioni di digiuno prolungato. Il nostro metabolismo si è evoluto per mantenere l'*omeostasi*, in particolar modo per far sì che le nostre cellule si dispongano in ogni istante di un adeguato contenuto energetico sotto forma di ATP. E' necessario che le vie metaboliche vengano opportunamente regolate per garantire tale omeostasi in tutti gli organismi e tessuti:

- dopo i pasti prevalgono le vie che utilizzano i nutrienti per produrre energia e immagazzinare quelli in eccesso sotto forma di glicogeno, trigliceridi e proteine
- nelle ore di digiuno le vie metaboliche attive sono quelle che demoliscono le sostanze di riserva che sintetizzano glucosio a partire da altri composti

In questo modo la glicemia è mantenuta costante ed è garantito il mantenimento dei parametri fisiologici. Questo sistema di regolazione delle vie metaboliche è controllato principalmente da due ormoni, l'*insulina* e il *glucagone*, entrambi prodotti dal pancreas.

Metabolismo degli zuccheri: Dopo un pasto ricco di carboidrati il livello del glucosio nel sangue aumenta. Per ripristinare i livelli normali della glicemia, il glucosio è metabolizzato per ottenere energia oppure immagazzinato come glicogeno nel fegato e nei muscoli scheletrici, sotto forma di granuli citoplasmatici. Lontano dai pasti la sintesi del glicogeno è inibita e si attiva la sua demolizione per liberare le unità di glucosio. La *glicogenosintesi* ha inizio con l'isomerizzazione del glucosio 6-fosfato a glucosio 1-fosfato mediata dall'enzima *fosfoglucomutasi*. Il glucosio 1-fosfato è quindi attivato tramite l'intervento dell'UTP, che lo converte in UDP-glucosio rilasciando due gruppi fosfato sotto forma di *pirofosfato*. L'enzima *glicogeno sintasi* trasferisce la molecola del glucosio dall'UDP a un'estremità non riducente di una molecola di glicogeno, formando un legame  $\alpha(1\rightarrow4)$  glicosidico e allungando così la catena lineare. I legami  $\alpha(1\rightarrow6)$  glicosidici che costituiscono i punti di ramificazione si formano successivamente, grazie all'intervento delle *dell'enzima ramificante*, che trasferisce 6-8 unità di glucosio al gruppo ossidrilico C-6 di un residuo di glucosio all'interno della catena. La *glicogenolisi* è operata dal glicogeno *fosforilasi* che rompe i legami  $\alpha(1\rightarrow4)$  glicosidici introducendo fosfato inorganico e rilasciando glucosio 1-fosfato. Quando si avvicina una ramificazione la fosforilasi si blocca e interviene l'enzima *deramificante*, che rende nuovamente possibile l'azione della fosforilasi. Il glucosio 1-fosfato è poi riconvertito in glucosio 6-fosfato dell'enzima *fosfoglucomutasi*.

Gluconeogenesi: via metabolica che produce glucosio da altri precursori, poiché l'unica riserva del glucosio è il glicogeno epatico. nei vertebrati avviene nel citoplasma del fegato e del rene. 7 delle reazioni della glicolisi sono reversibili e possono avvenire nella direzione opposta, le altre 3 non sono utilizzabili nella gluconeogenesi. Quest'ultima è alimentata da precursori non glicidici derivati da altre vie:

- il piruvato deriva dal lattato, prodotto nei muscoli e trasferito al fegato tramite il ciclo di Cori
- l'ossalacetato può essere sottratto al ciclo di Krebs ma è anche ottenibile dalla demolizione di un amminoacido
- il diidrossiacetone fosfato si può ottenere dal glicerolo, che a sua volta deriva dalla digestione dei trigliceridi

Metabolismo dei lipidi: Circa il 40% dell'energia richiesta ogni giorno viene dai trigliceridi della dieta; il problema è la loro insolubilità in ambiente acquoso. I sali biliari disperdono i trigliceridi in micelle nell'ambiente acquoso intestinale. Qui sono degradati dalle *lipasi* ad acidi grassi, assorbiti e riassemblati formando con colesterolo e fosfolipidi, i *chilomicroni*. Il catabolismo degli acidi grassi,  *$\beta$ -ossidazione*, avviene nella matrice dei mitocondri e consiste in cicli ripetuti di ossidazione a livello del carbonio  $\beta$ , ovvero il C-3 della catena dell'acido grasso, da cui si stacca un frammento bicarbonioso sotto forma di acetil-CoA. Il processo avviene con riduzione di una molecola di NAD<sup>+</sup> a NADH e di una di FAD a FADH<sub>2</sub>. In alcuni casi non tutto l'acetil-CoA entra nel ciclo di Krebs: questo accade perché l'ossalacetato viene dirottato verso la gluconeogenesi; il fegato usa quello in eccesso per produrre i corpi *chetonici*: acetoacetato,  *$\beta$ -idrossibutirrato* e l'*acetone*. I primi due vengono distribuiti attraverso il sangue nei vari tessuti; l'ultimo viene eliminato con urine e respirazione.

Tutte le sostanze che possono essere convertite in acetil-CoA possono essere trasformate in grasso che si deposita nel tessuto adiposo (quando la disponibilità energetica è maggiore delle necessità). La biosintesi degli acidi grassi porta alla produzione di catene idrocarburiche sature costituite da non più di 16 atomi di carbonio. La produzione avviene sempre a partire dall'acido palmitico grazie agli enzimi del reticolo endoplasmatico liscio. Le cellule del fegato operano anche la sintesi di colesterolo a partire da acetil-CoA e usando NADPH per le reazioni di riduzione.

Metabolismo delle proteine: Gli aminoacidi che derivano dalla digestione delle proteine degli alimenti sono usati per la biosintesi delle proteine endogene o come materiale di partenza per la sintesi di composti azotati non proteici. Solo una piccola frazione viene demolita per ricavare energia, ma questo pone un problema: l'eliminazione del gruppo amminico  $-NH_2$ . Una volta rilasciato sotto forma di ione ammonio ( $NH_4^+$ ) risulta tossico e deve essere subito neutralizzato. Tale processo avviene nel fegato e inizia con una *reazione di transaminazione*, nella quale il gruppo amminico legato al carbonio- $\alpha$  dell'amminoacido è trasferito su un  $\alpha$ -chetoadico (come piruvato o ossalacetato). Va incontro a reazioni chimiche che lo trasformano in glucosio o in grasso. Il glutammato viene invece sottoposto a *deaminazione ossidativa*. In questo processo l'enzima deidrogenasi rigenera l' $\alpha$ -chetoglutarato liberando ioni ammonio: animali ureotelici eliminano ammonio sotto forma di urea (una molecola formata da un gruppo carbonilico legato a due gruppi amminici).

Il fegato: I monosaccaridi, gli aminoacidi e una parte di trigliceridi passano nel sangue e tramite la vena porta raggiungono il fegato (centrale metabolica dell'organismo in grado di rifornire gli altri distretti di glucosio, acidi grassi e diversi metaboliti). Non appena entra in un epatocita, il glucosio è fosforilato a glucosio 6-fosfato:

- Se la glicemia è elevata, il glucosio 6-fosfato viene avviato nella glicolisi producendo piruvato che poi viene trasformato in acetil-CoA: può essere ossidato per produrre ATP attraverso il ciclo di Krebs oppure divenire precursore della sintesi degli acidi grassi. Una parte in eccesso va a rifornire le riserve epatiche di glicogeno
- Se la glicemia è bassa, il glucosio 6-fosfato è defosforilato e immesso nel sangue per rifornire di energia il cervello e gli altri organi

Il tessuto adiposo: Gli *adipociti* ricevono l'energia necessaria per le loro attività tramite la glicolisi e la respirazione cellulare, ma la loro funzione specifica è quella di immagazzinare e mobilizzare gli acidi grassi. Sono cellule di grandi dimensioni e di forma sferica, contenenti una singola grande goccia lipidica composta da trigliceridi provenienti dal fegato. Il tessuto adiposo produce e rilascia ormoni che segnalano lo stato delle riserve energetiche e coordinano il metabolismo dei grassi e dei carboidrati nell'intero organismo.

I muscoli: Il metabolismo del muscolo scheletrico ha lo scopo di produrre rapidamente ATP per sostenere la contrazione. Nel muscolo a riposo, le principali sostanze nutritive sono gli acidi grassi provenienti dal tessuto adiposo e i corpi chetonici prodotti nel fegato. Durante uno sforzo intenso, la richiesta di ATP da parte delle fibre muscolari veloci diventa così elevata che il muscolo deve demolire le proprie riserve di glicogeno formando lattato: entra quindi in gioco il ciclo di Cori. In condizioni di carenza di glucosio, le proteine muscolari possono essere demolite per alimentare la gluconeogenesi epatica e rifornire così il glucosio quei tessuti che non possono usare i grassi come fonte di energia

Il cervello: I neuroni dei mammiferi adulti non possono metabolizzare direttamente gli acidi grassi, ma usano solo il glucosio ematico come nutriente. In carenza di questo, i neuroni sono in grado di utilizzare come fonte di energia i corpi chetonici prodotti dal fegato a partire dagli acidi grassi.

#### La regolazione ormonale del metabolismo energetico:

- L'*insulina* viene secreta dal pancreas in condizioni di iperglicemia e stimola l'assunzione del glucosio da parte del tessuto muscolare. Favorisce la conversione del glucosio ematico in eccesso in due forme di deposito: il glicogeno epatico e muscolare e i trigliceridi del tessuto adiposo. Alcune ore dopo il pasto, i livelli di glucosio nel sangue tendono a scendere perché consumato dal cervello ed altri tessuti. L'abbassamento di glicemia riduce il rilascio di insulina
- Il *glucagone* riporta la glicemia a livello normali, inducendo il fegato a rilasciare glucosio nel sangue mediante diverse vie.
- L'*adrenalina* è responsabile della risposta combatti e fuggi: dilata le vie respiratorie, aumenta la frequenza e la forza cardiaca e innalza la pressione sanguigna. Queste attività consumano energia, dunque l'adrenalina stimola la secrezione di glucagone e inibisce quella di insulina.
- Le situazioni di stress stimolano il rilascio dell'ormone steroideo *cortisolo* da parte della corteccia surrenale. In condizione di ansie e paura l'organismo necessita di un surplus energetico che viene ottenuto stimolando il rilascio di acidi grassi e promuovendo la demolizione delle proteine muscolari.