

La regolazione della glicolisi e della gluconeogenesi

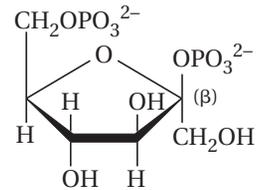
Nel fegato, glicolisi e gluconeogenesi sono regolate in modo tale che, quando una via è attiva, l'altra è quiescente, e viceversa. L'enzima chiave della *glicolisi* è la *fosfofruttocinasi* mentre quello della *gluconeogenesi* è la *fruttosio 1,6-bisfosfatasi*. Si tratta in entrambi i casi di *enzimi allosterici* (figura 1).

Quando nel citoplasma sono presenti livelli elevati di AMP e ADP, a testimonianza di un attivo consumo di ATP, significa che la cellula è in uno stato di bassa carica energetica; ciò determina l'attivazione della glicolisi (↑ produzione di energia). Al contrario, livelli elevati di ATP e citrato (una molecola che si forma nel mitocondrio quando il metabolismo ossidativo terminale è attivo) indicano una condizione di elevata carica energetica cellulare che determina l'inibizione della glicolisi (↓ produzione di energia).

Il citrato è la molecola che spiega l'effetto Pasteur, un importante fenomeno legato alla regolazione della glicolisi. Nel corso dei suoi studi sulle fermentazioni nella seconda metà del diciannovesimo secolo, Louis Pasteur, illustre chimico francese, osservò che il consumo di glucosio in presenza di ossigeno diminuiva rispetto a quello registrato in condizioni anaerobiche. Pasteur propose che l'ossigeno stesso esercitasse una sorta di inibizione sulla glicolisi. In realtà, l'ossigeno attiva la respirazione cellulare che, a parità di glucosio consumato nella glicolisi, libera una quantità di energia, anche in termini di molecole di ATP prodotte, nettamente superiore a quella liberata in condizioni anaerobiche. Pertanto, in presenza di ossigeno nel mitocondrio si producono notevoli quantità di citrato che, spostandosi nel citoplasma, inibiscono l'enzima fosfofruttocinasi e quindi la glicolisi.

La gluconeogenesi nel fegato viene regolata in modo opposto rispetto alla glicolisi. Gli effettori allosterici positivi della glicolisi inibiscono la fruttosio 1,6-bisfosfatasi e pertanto rallentano la gluconeogenesi; al contrario, gli effettori allosterici negativi della glicolisi attivano la gluconeogenesi. In tal modo viene sempre rispettato il principio della massima economia che consente alla cellula di rispondere in maniera ottimale alle proprie esigenze energetiche.

Glicolisi e gluconeogenesi subiscono anche una regolazione di tipo ormonale mediata dalla molecola **fruttosio 2,6-bisfosfato**, il più potente effettore allosterico positivo della fosfofruttocinasi e negativo della fruttosio 1,6-bisfosfatasi. Questa molecola è prodotta nella reazione catalizzata dalla *fosfofruttocinasi di tipo 2* (da non confondere con l'enzima glicolitico, detto anche *fosfofruttocinasi di tipo 1*) ed è demolita nella reazione catalizzata dalla *fruttosio 2,6-bisfosfatasi* (un'attività enzimatica diversa da quella riconducibile all'enzima che partecipa alla gluconeogenesi).



Fruttosio 2,6-bisfosfato

Queste due attività enzimatiche sono contenute nella stessa molecola. Si tratta quindi di un'enzima *bifunzionale* che, in quanto dotato di due siti attivi, catalizza due reazioni opposte; per tale motivo questa molecola è nota anche come *enzima tandem*.

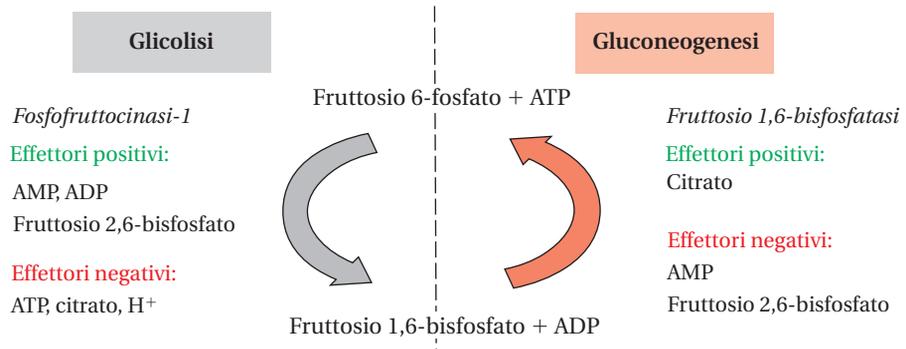


Figura 1 Regolazione degli enzimi chiave di glicolisi (a sinistra) e gluconeogenesi (a destra).

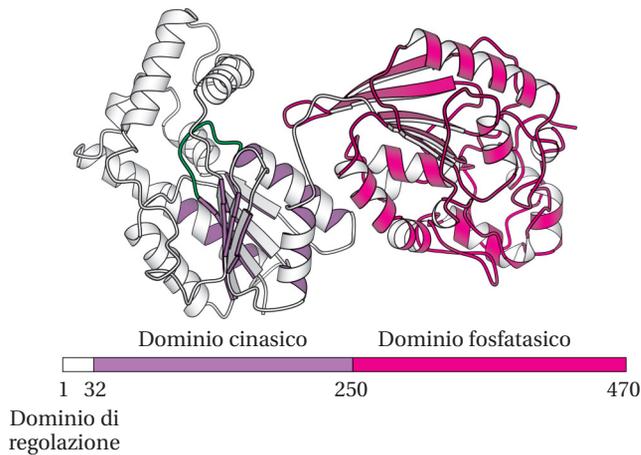


Figura 2 Struttura dell'enzima tandem.

(figura 2). Le due attività enzimatiche si escludono mutuamente: infatti la regolazione dell'enzima è tale che quando un sito attivo funziona l'altro è inattivo e viceversa.

Il fattore che determina il funzionamento dell'enzima tandem come fosfofruttocinasi di tipo 2 oppure come fruttosio 2,6-bisfosfatasi è lo stato di fosforilazione dell'enzima stesso:

- L'enzima tandem *fosforilato* funziona come fruttosio 2,6-bisfosfatasi avendo inibita l'attività cinasica.
- L'enzima tandem *non fosforilato* agisce come fosfofruttocinasi di tipo 2 avendo inibita l'attività fosfataseica.

La fosforilazione dell'enzima tandem è catalizzata da una *proteina cinasi cAMP-dipendente*, un enzima che si attiva sotto stimolo del glucagone. Il glucagone quindi determina il funzionamento dell'enzima tandem come fruttosio 2,6-bisfosfatasi. Ciò provoca l'idrolisi del fruttosio 2,6-bisfosfato la cui concentrazione diminuisce, fa-

cendo venir meno lo stimolo sull'enzima chiave della glicolisi e, allo stesso tempo, l'inibizione su quello della gluconeogenesi. Per effetto di queste modificazioni, le cellule epatiche producono glucosio che immettono in circolo; ciò spiega l'effetto *iperglicemizzante* del glucagone.

La defosforilazione dell'enzima tandem è catalizzata da una *fosfoproteina fosfatasi* che si attiva sotto stimolo dell'insulina, un altro ormone. L'insulina determina quindi il funzionamento dell'enzima tandem come fosfofruttocinasi di tipo 2. Ciò provoca la sintesi del fruttosio 2,6-bisfosfato, la cui concentrazione aumenta, stimolando l'enzima chiave della glicolisi e al contempo inibendo quello della gluconeogenesi. In queste condizioni l'attivazione della glicolisi nelle cellule epatiche (ma anche nelle altre cellule dell'organismo) aumenta il consumo di glucosio, che viene drenato dal circolo; ciò spiega l'effetto *ipoglicemizzante* dell'insulina. La **figura 3** riassume la regolazione ormonale delle due vie metaboliche.

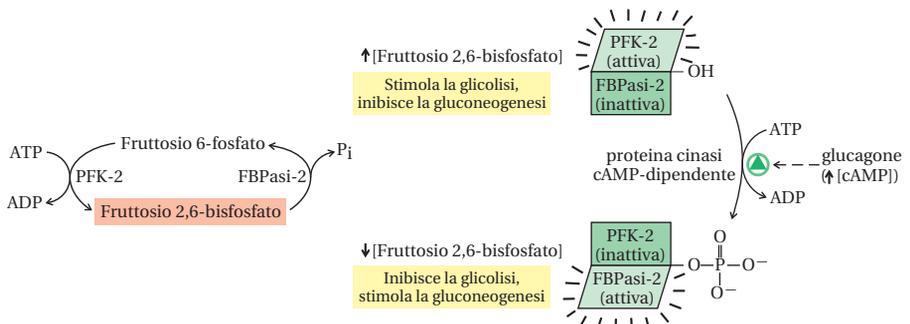


Figura 3 Controllo ormonale dei livelli di fruttosio 2,6-bisfosfato.