

HANS A. KREBS

UNIVERSITÀ DI OXFORD

4. - IL CONTROLLO DEI PROCESSI METABOLICI (*)

E' ben noto che la velocità dei processi metabolici non è costante, ma varia con lo stato fisiologico della cellula. La velocità di molte reazioni aumenta quando una cellula, per esempio un tessuto muscolare o una glandola, passa dallo stato di riposo a quello di attività. Il tipo di processo metabolico può variare quando varia l'ambiente della cellula. Il pH e la disponibilità del nutrimento, in particolare dell'ossigeno, sono tra i fattori ambientali che possono influenzare il metabolismo; ne segue che le cellule possiedono meccanismi che regolano le attività metaboliche al variare delle necessità e delle circostanze. Per esempio la energia può essere ottenuta mediante ossidazione in ambiente aerobico, o mediante fermentazioni di zuccheri se le condizioni sono anaerobiche.

Mi occuperò in questa conferenza dei meccanismi che controllano la velocità delle attività metaboliche e che sono responsabili della regolazione di queste attività al variare delle necessità. Nel considerare il controllo dei processi biologici, vengono immediatamente in mente gli ormoni e il sistema nervoso. Benchè sia vero che ormoni e sistema nervoso sono responsabili di alcune delle variazioni delle velocità di reazione che avvengono nei tessuti degli organismi superiori, pur tuttavia meccanismi di controllo esistono anche in forme inferiori di vita, quali quelle unicellulari, dove gli ormoni e il sistema nervoso sono assenti. Questi meccanismi di controllo cosiddetti « primitivi » sono presenti anche negli organismi superiori: essi sono in effetti i sistemi base cui si sovrappongono le azioni degli ormoni e del sistema nervoso.

La conoscenza del metabolismo intermedio è progredita nei recenti anni abbastanza per preparare il terreno allo studio di questi meccanismi cosiddetti primitivi, che agiscono sul controllo della velocità del metabolismo, e per tentare di chiarire il problema dell'adattamento dei processi metabolici delle cellule alle richieste funzionali ed ambientali.

(*) Conferenza tenuta nell'Aula Magna dell'Istituto Superiore di Sanità il 1° ottobre 1956.

Mi propongo di discutere alcuni aspetti di questo problema e di esaminare in particolare le reazioni associate con il metabolismo energetico.

IL RUOLO DELL'ENZIMA E DEL SUBSTRATO.

L'unità base che determina le velocità di tutte le reazioni metaboliche è il sistema enzima-substrato. La quantità dell'enzima e quella del substrato determinano le velocità massime che possono essere raggiunte in date condizioni. Tali velocità massime sono eccezionali in condizioni fisiologiche, il fattore limitante essendo normalmente, ma non sempre, la quantità del substrato. Il fatto che i prodotti intermedi non si accumulino nei tessuti mostra che i substrati degli enzimi intermedi sono rimossi con la stessa rapidità con cui sono formati. Nel caso di un tessuto che respira rapidamente, quale il rene o il cuore, la vita media degli intermedi del ciclo degli acidi tricarbossilici è dell'ordine di pochi secondi. Così la quantità dell'enzima nel tessuto è sufficiente a reagire con l'intermedio appena esso si forma; in altre parole la quantità del substrato disponibile è il fattore limitante la velocità con cui procede la tappa intermedia.

Un'ulteriore prova a sostegno di questa conclusione è il fatto che l'aggiunta di intermedi spesso aumenta la velocità dei processi intermedi. Per esempio il citrato, l'alfa cheto-glutarato, il succinato, il fumarato, il malato, aumentano tutti la velocità del consumo di ossigeno di adatte preparazioni di tessuto. Questo indica che gli enzimi che attaccano il substrato aggiunto non sono usati nella loro intera capacità quando un substrato endogeno, come il glucosio, viene ossidato.

« REGOLATORI DI VELOCITÀ » DEL METABOLISMO.

Benchè la velocità di molte tappe del metabolismo energetico dipenda principalmente dalla concentrazione dei substrati intermedi, ciò non accade per tutte le tappe. Vi sono infatti delle reazioni, sia pur in numero limitato, in cui le velocità dipendono da altri fattori oltre che dalla quantità degli enzimi o del substrato. Queste sono reazioni che io chiamo i « regolatori di velocità » del metabolismo; di particolare interesse nello studio del controllo del metabolismo, tali reazioni presentano due problemi principali: il primo è l'identificazione del « regolatore di velocità », il secondo l'analisi del meccanismo per mezzo del quale le loro velocità sono controllate.

Come possono essere identificati i « regolatori di velocità »? Poichè i « regolatori di velocità » sono reazioni di velocità variabile, il livello

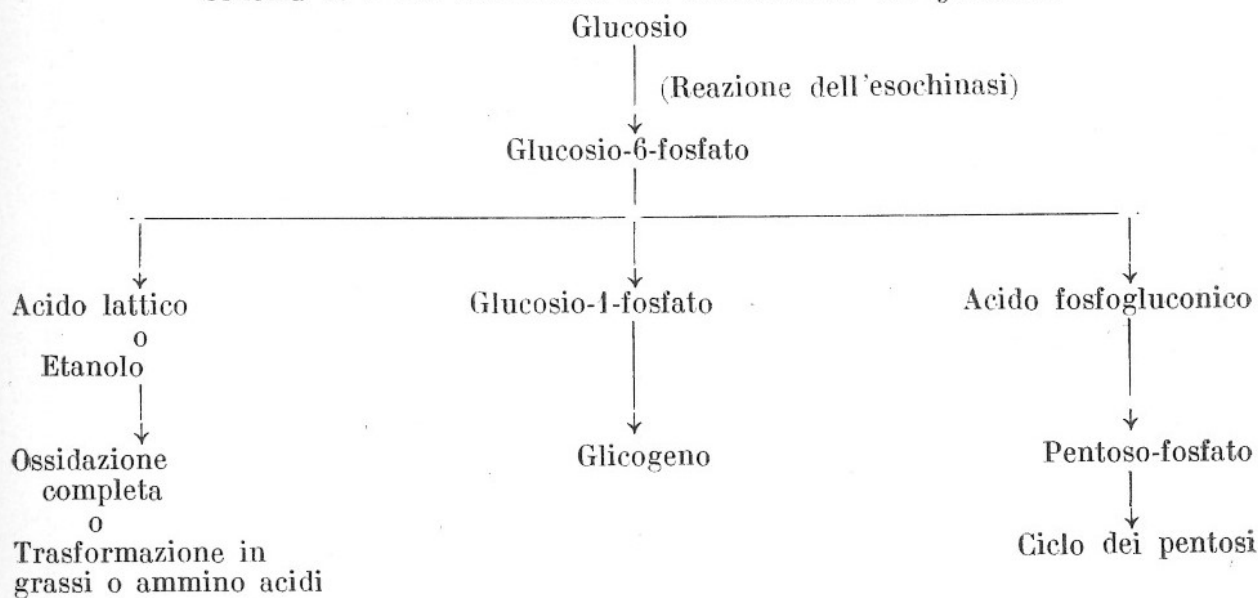
del substrato del « regolatore di velocità » deve variare con la velocità: deve aumentare quando diminuisce la velocità con cui il substrato è metabolizzato. Se l'aumento è apprezzabile o meno, dipende dalla posizione di equilibrio delle precedenti tappe. Così lo studio della concentrazione dei metaboliti intermedi, in particolare la variazione delle concentrazioni nello stato stazionario, causata da una variazione delle condizioni fisiologiche o ambientali, può fornire informazioni sulla natura dei « regolatori di velocità » e del meccanismo di controllo. LYNEN, per esempio, ha trovato che la variazione dalle condizioni aerobiche a quelle anaerobiche in cellule di lieviti in fermentazione, è accompagnata da un aumento della concentrazione dell'ortofosfato intracellulare, il che indica che una reazione che implica il fosfato è uno dei « regolatori di velocità » della fermentazione.

« REGOLATORI DI VELOCITÀ » E GLICOLISI ANAEROBICA.

Mi propongo di discutere ora più in particolare alcuni dei « regolatori di velocità » delle reazioni che forniscono energia, cominciando con la glicolisi anaerobica.

Vari Autori hanno supposto che due delle dodici maggiori tappe della glicolisi anaerobica agiscano come « regolatori di velocità » della glicolisi anaerobica. La prima è quella dell'esochinasi, che è considerata la reazione che dà inizio a tutte le maggiori reazioni metaboliche del glucosio, cioè a dire la fermentazione anaerobica, la completa ossidazione, e la trasformazione in glicogeno, grassi, ammino acidi o altri costituenti cellulari. Questo ruolo chiave della reazione esochinasica è mostrato nello schema 1; in questo contesto mi riferisco alla reazione

Schema 1. - Vie alternative nel metabolismo del glucosio.

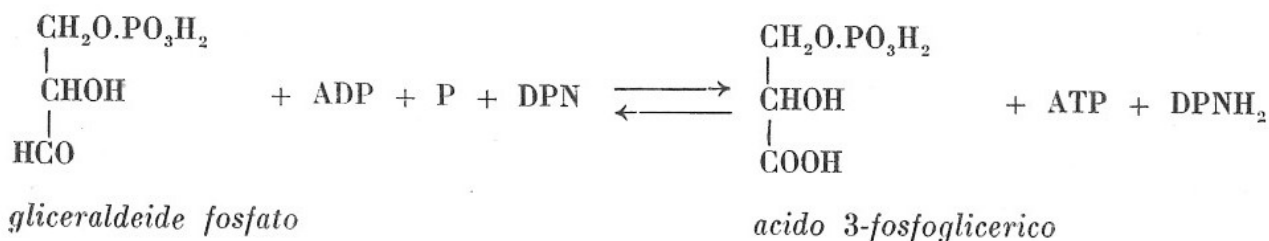


esochinasica come al processo che trasforma il glucosio in glucosio-6-fosfato. Ciò può implicare più di una tappa, specialmente quando include il trasferimento dello zucchero dal mezzo esterno entro la cellula. Mentre la reazione dell'esochinasi (o una reazione strettamente connessa con essa, quale potrebbe essere la penetrazione del glucosio nel luogo in cui è situata l'esochinasi) evidentemente determina la velocità del consumo di glucosio, essa non può controllare la produzione di energia da glucosio, a causa della varietà delle vie aperte al glucosio-6-fosfato, cioè a dire la formazione di glicogeno, la formazione del lattato o l'ossidazione a fosfogluconato.

La reazione della triosofosfato deidrogenasi, la quale decide la velocità di produzione di energia dal glucosio-6-fosfato, è considerata il secondo regolatore di velocità. E' noto che la triosofosfato deidrogenasi è un sistema complesso, in cui prendono parte, come mostrato nello schema 2, il difosfopiridin nucleotide, l'adenosindifosfato e l'ortofosfato. E'

Schema 2. - Sistema triosofosfato-deidrogenasi.

(Risultato delle due tappe principali: quella catalizzata dalla triosofosfato-deidrogenasi e quella catalizzata dalla fosfoglicero-chinasi).



(Bücher, 1947).

ovvio che la reazione non può aver luogo senza la presenza di adenosindifosfato e fosfato, le due uniche sostanze che divengono disponibili quando l'energia è consumata. Ne segue anche che la velocità della reazione della triosofosfato deidrogenasi può essere influenzata da ogni processo che o rimuove o fornisce ADP o fosfato. La principale reazione che rimuove l'ADP ed il fosfato è la respirazione, accoppiata con la fosforilazione ossidativa. Quindi la respirazione deve inibire la fermentazione; questa è l'interpretazione dell'effetto Pasteur (inibizione della fermentazione per opera dell'ossigeno) proposta da LYNEN e JOHNSON. D'altra parte ogni processo che richiede energia fornendo adenosindifosfato e fosfato, stimolerà, entro certi limiti, la fermentazione.

Mentre è molto probabile che questo meccanismo giuochi un ruolo nel controllo della velocità, rimangono ancora inspiegati alcuni aspetti dell'utilizzazione del glucosio, come hanno fatto osservare LYNEN e Kö-

NIGSBERGER. Il blocco della reazione della triosofosfato deidrogenasi può spiegare l'arresto della formazione dell'acido lattico, ma non la diminuita utilizzazione dello zucchero. La mancata rimozione del triosofosfato porterebbe ad un accumulo del fruttosio-difosfato, a causa della rapida reversibilità della reazione dell'aldolasi. Ma lo stadio tra il fruttosio-1-6-difosfato ed il fruttosio-6-fosfato non è rapidamente reversibile; quindi l'accumulo del triosofosfato o del fruttosio-1-6-difosfato non possono, per azione di massa, impedire la reazione dell'esochinasi o la trasformazione del glucosio-6-fosfato in fruttosio-6-fosfato e fruttosio-1-6-difosfato. Al contrario, la concentrazione relativamente alta dell'ATP richiesta per inibire la reazione della triosofosfato deidrogenasi è ritenuta facilitare la formazione sia del glucosio-6-fosfato che del fruttosio-1-6-difosfato da glucosio o da glicogeno. Pertanto altri fattori devono essere responsabili della diminuzione del consumo dello zucchero, quando le condizioni cambiano dalla anaerobiosi alla aerobiosi. LYNEN e KÖNIGSBERGER hanno posto il problema se la velocità della reazione dell'esochinasi possa o meno essere controllata dalla formazione degli esofosfati. Un'importante osservazione a questo riguardo è l'inibizione non competitiva dell'esochinasi ad opera del glucosio-6-fosfato, scoperta da WEIL-MALHERBE e BONE e ulteriormente studiata da CRANE e SOLS. Il glucosio-6-fosfato alla bassa concentrazione $0,5 \times 10^{-3}$ molare causa una inibizione del 40%. E' senz'altro possibile che questa inibizione, o effetti analoghi in altri stadi della glicolisi, giuochino la loro parte nel meccanismo di controllo, ma prima che questo possa essere accettato, sono necessarie ulteriori ricerche, specialmente sulle concentrazioni dello stato stazionario degli intermedi fosforilati, sulla cinetica dei sistemi enzimatici interessati e sulle inibizioni specifiche ad opera dei metaboliti intermedi.

Si è anche esaminato se la riduzione del consumo dello zucchero in presenza di ossigeno potesse essere causata da una diretta azione dell'ossigeno sull'enzima, per esempio dall'ossidazione di un gruppo SH che potrebbe inattivare un enzima reversibilmente, ma i risultati sono contro questo tipo di meccanismo, poichè la fermentazione può, sotto varie condizioni, raggiungere un livello anaerobico in presenza di ossigeno, come per esempio quando si aggiunge il dinitrofenolo, l'acido cianidrico o l'isonitrile.

Questo è tutto quello che avevo da dire sul controllo della velocità della fermentazione.

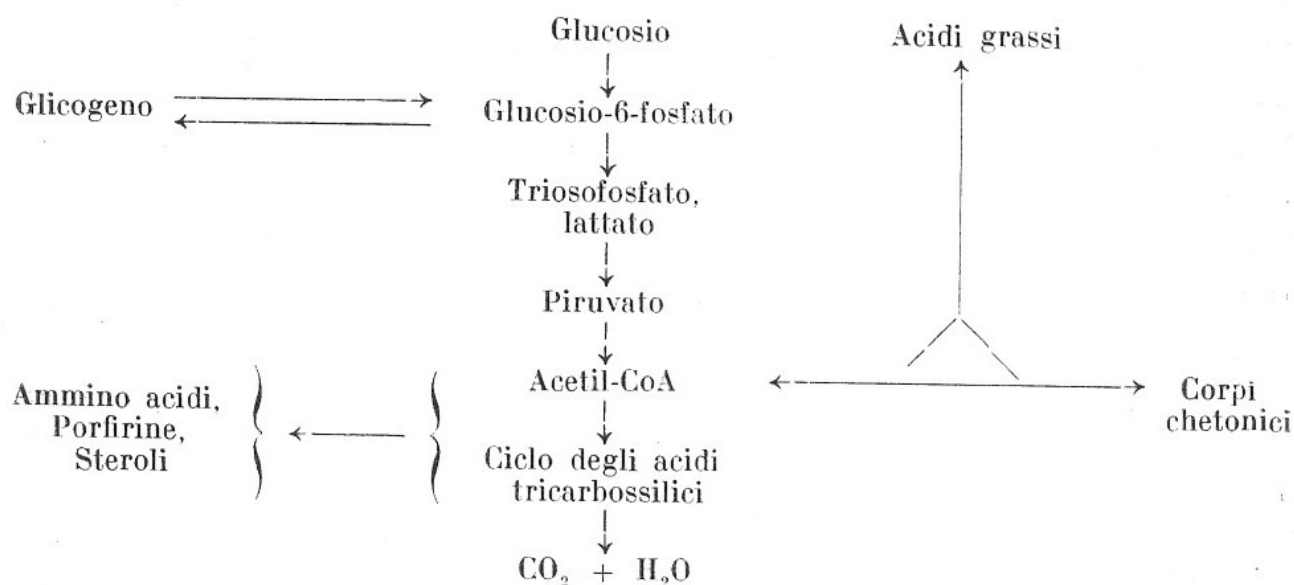
Sebbene le nostre conoscenze siano incomplete, noi possiamo dire di comprendere alcuni dei principi implicati nel controllo.

« REGOLATORI DI VELOCITÀ » DELLA RESPIRAZIONE.

Esamineremo ora i regolatori di velocità della respirazione. Quando l'energia è liberata per ossidazione di carboidrati, grassi e ammino acidi, vi sono più di un centinaio di tappe intermedie identificate. Solo pochissime di queste sono regolatori di velocità. Vi sono tre tipi di stadi, in cui ci si potrebbe aspettare una azione dei regolatori di velocità. Come nel caso della glicolisi, anche nella respirazione gli intermedi non si accumulano, e ne segue pertanto che quelle tappe che iniziano l'ossidazione di un substrato devono essere considerate tra i regolatori di velocità della respirazione. Queste reazioni decidono anche quale substrato, in una miscela, è preferibilmente attaccato, e se i carboidrati o gli acidi grassi o gli ammino acidi servono, o meno, come sorgente di energia.

Un secondo tipo di stadio del metabolismo ossidativo dove ci si potrebbe aspettare la presenza di regolatori di velocità sono le tappe nelle quali, dopo una parziale degradazione, è aperta più di una via. Uno schema del destino dei carboidrati e degli acidi grassi (schema 3) mostra

Schema 3. - *Ramificazioni di vie metaboliche.*



i maggiori stadi nei quali avvengono le diramazioni delle diverse vie metaboliche. A questi punti di diramazione viene deciso: se il glucosio sia decomposto per fornire energia o immagazzinato in forma di glicogeno; se esso, via acetil coenzima A, sia convertito in acidi grassi o se i grassi vengano demoliti per dare energia; se i corpi chetonici siano formati dagli acidi grassi o dall'acetil coenzima A (chetogenesi) o se invece siano allontanati via ciclo degli acidi tricarbossilici (antichetogenesi); se

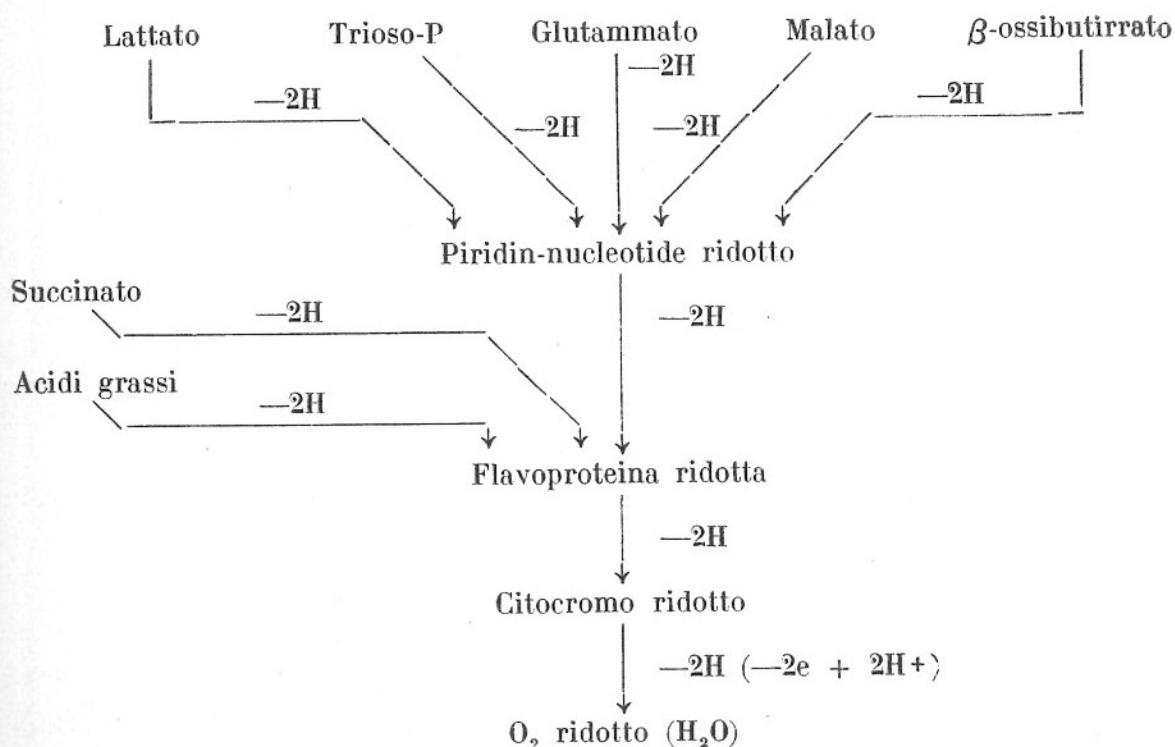
gli intermedi del ciclo degli acidi tricarbossilici siano ossidati o se invece vengano usati per fornire lo scheletro di carbonio necessario alla sintesi degli ammino acidi, delle porfirine o degli steroidi.

Un terzo tipo di regolatore di velocità è possibile prevederlo nel controllo della velocità del consumo di ossigeno, cioè a dire nel rifornimento di energia.

DISPOSIZIONE ENZIMATICA DEL MECCANISMO DI CONTROLLO.

Avendo discusso gli stadi della respirazione in cui è possibile attendersi i regolatori di velocità, mi propongo ora di esaminare i meccanismi che controllano la velocità dei regolatori di velocità. Occorre però tradurre l'analisi di questi meccanismi in termini di chimica enzimatica. Quando il controllo è nella possibilità di scegliere tra due o più differenti strade metaboliche, si possono verificare due casi; nel primo caso le strade metaboliche possono derivare da una scelta di *reazioni* alternative (cioè a dire, per esempio, la decomposizione o dei carboidrati o dei grassi o delle proteine quando l'energia è richiesta); nel secondo caso da una scelta di *direzioni* alternative (cioè a dire la sintesi o la decomposizione degli acidi grassi). Nel primo caso le reazioni che hanno luogo sono essenzialmente differenti, mentre nel secondo le stesse reazioni si muovono in direzioni opposte.

Schema 4. - Vie metaboliche convergenti nel trasporto di idrogeno dal substrato all'ossigeno molecolare.

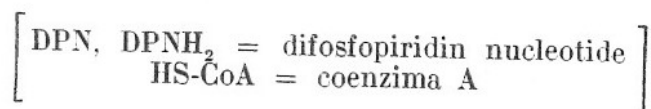
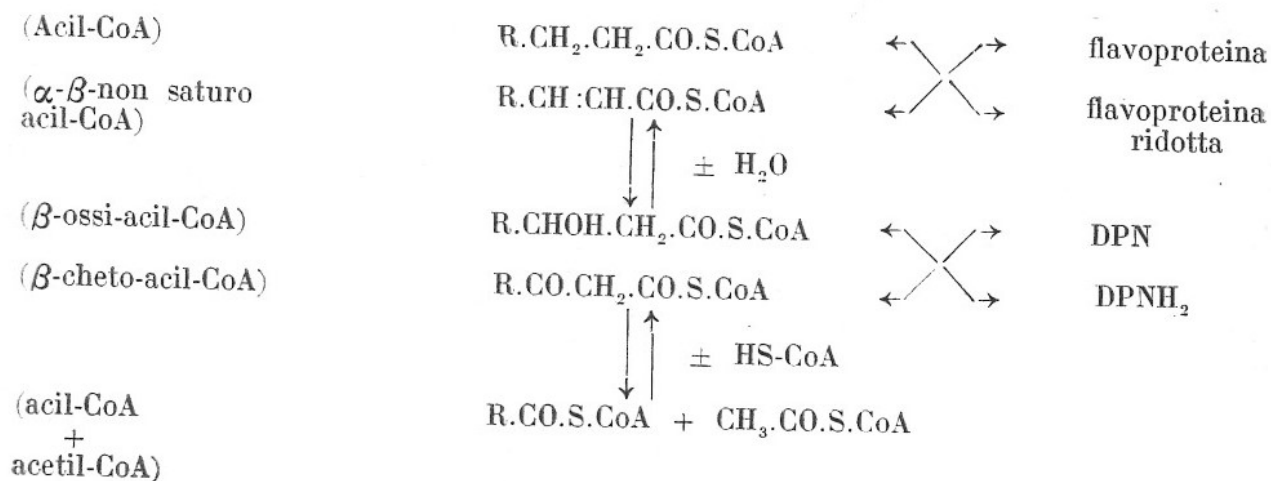


L'esame più minuzioso del primo caso mostra che le reazioni alternative che avvengono quando le cellule possono scegliere la fonte di energia da una varietà di substrati, sono in realtà dei processi non del tutto indipendenti e separati. Soltanto il primo gradino della complessa sequenza, per cui il substrato è portato alla reazione con l'ossigeno molecolare, varia da substrato a substrato. Tutte le altre tappe intermedie sono divise tra le reazioni alternative, come mostrato nello schema 4. Cinque substrati, che rappresentano la maggioranza dei metaboliti che forniscono energia, vengono scelti per illustrare il principio. L'ossidazione comincia in ogni caso con un trasferimento di atomi di idrogeno ad un comune reagente, il difosfopiridin nucleotide, tranne qualche parziale eccezione come gli acidi grassi e il succinato; ma anche in questi casi la maggior parte delle tappe intermedie vengono poi divise con gli altri substrati. Acidi grassi e succinato danno gli atomi di idrogeno direttamente ad una flavoproteina: deviazioni dalla regola che sono rese necessarie da caratteristiche termodinamiche di questi substrati.

La scelta del substrato vuol dire così competizione di varie sostanze per lo stesso catalizzatore. La maggior parte dei substrati compete direttamente col DPN. Acidi grassi, succinato e DPN ridotto competono con la flavoproteina. Quale substrato venga ossidato, dipende dalle proprietà chimico-fisiche che sono definibili, quali quelle delle velocità relative a cui i substrati interagiscono con l'agente comune.

La disposizione dei meccanismi enzimatici è talvolta differente quando sono differenti le direzioni alternative della stessa reazione, cioè a dire la sintesi o la decomposizione degli acidi grassi. E' ben noto che lunghe catene di acidi grassi possono essere decomposte, o fabbricate,

Schema 5. - Scissione e sintesi di acidi grassi.



dalla rimozione, o aggiunta, di unità a due atomi di carbonio che reagiscono in forma di acetil coenzima A. Vi sono reazioni reversibili per ogni molecola di acetil coenzima A nella scissione e nella sintesi, che sono mostrate nello schema 5. Nel caso della scissione, la prima tappa è la deidrogenazione della catena degli acidi grassi nella posizione α - β che porta alla formazione di un doppio legame α - β , l'immediato accettore di idrogeno essendo una flavoproteina. La seconda tappa è la idratazione del doppio legame che porta ad un β -ossiacido. Questo è seguito dalla deidrogenazione del β -ossiacido a β -chetoacido con il DPN come primo accettore di idrogeno. La quarta tappa è la cosiddetta « tiolisi » del β -chetoacido mediante la molecola del coenzima A per dare acetil coenzima A e un acil-coenzima A con due atomi di carbonio in meno di quelli che sono entrati nella reazione. Nella direzione contraria queste quattro reazioni portano ad un allungamento della catena dell'acido grasso.

Sorge ora la questione di sapere che cosa determini se in questo sistema reversibile debba avvenire sintesi o degradazione. La somma delle quattro reazioni che causano l'accorciamento o l'allungamento delle catene di acidi grassi è mostrata nello schema 6. Questa reazione pro-

Schema 6. - Scissione e sintesi di acidi grassi.
(Bilancio delle reazioni)



cederà da sinistra a destra quando le concentrazioni dei reagenti a sinistra sono più alte di quelle a destra: in altre parole quando i valori per i tre rapporti

$$\frac{\text{DPN}}{\text{DPNH}_2} \quad , \quad \frac{\text{flavoproteina}}{\text{flavoproteina ridotta}} \quad , \quad \frac{\text{coenzima A}}{\text{acetil-coenzima A}}$$

sono relativamente alti. La reazione procederà in direzione opposta quando questi rapporti sono relativamente bassi.

Nell'organismo il grasso è generalmente sintetizzato quando vi è un surplus di carboidrati, cioè a dire quando il piruvato è disponibile per formare più acetil-coenzima A di quanto non ne sia richiesto per la produzione di energia da parte del ciclo degli acidi tricarbossilici. Simultaneamente alla formazione dell'acetil coenzima A da piruvato, avviene la riduzione del DPN e indirettamente della flavoproteina. Così il surplus di piruvato alza i sopradetti tre rapporti, mentre la mancanza di car-

boidrati li abbassa. Si può pertanto capire, in termini generali, perchè gli acidi grassi sono scissi in assenza, e sintetizzati in presenza, di carboidrati.

Vi sono altre sintesi nelle quali i meccanismi che controllano il bilancio tra la sintesi e la scissione non possono essere soddisfacentemente messi in luce, soprattutto perchè le reazioni enzimatiche non sono state sufficientemente chiarite. I principi che operano nel sistema degli acidi grassi costituiscono probabilmente in molti casi tali fattori.

I due tipi di regolatori di velocità della respirazione che ho discusso illustrano il modo con il quale si può controllare la scelta tra i vari processi metabolici. Rimane da discutere il meccanismo che regola la velocità del consumo di ossigeno, o il rifornimento di energia aerobica, cioè a dire la velocità a cui il DPN ridotto reagisce, via flavoproteine e citocromi, con l'ossigeno. L'ossidazione del DPN ridotto è accoppiata alla sintesi dell'ATP da ADP e ortofosfato, come indicato nello schema 7, e a

Schema 7. - *Ossidazione del DPN ridotto accoppiata con fosforilazione dell'ADP (Fosforilazione ossidativa)*



causa di questo accoppiamento l'ossidazione del DPN ridotto procede a massima velocità soltanto se l'ADP e l'ortofosfato sono presenti (sebbene vi possano essere anche scorciatoie che non implicano la fosforilazione). Il ruolo dei fosfati in questa reazione è analogo a quello nella reazione della triosofosfato deidrogenasi. Così il rifornimento di energia, sia aerobica che anaerobica, è controllato dalla velocità a cui l'ATP è scissa in ADP e fosfato, cioè a dire dalla quantità dell'energia utilizzata. Inoltre, dato che la velocità della interazione fra i substrati ed il DPN dipende dalla velocità a cui il DPN è rigenerato per ossidazione del DPNH_2 , anche la fosforilazione ossidativa controlla la velocità di degradazione del substrato.

Questi sono soltanto dei tentativi di interpretazione; benchè siano sostenuti da prove convincenti, non possono essere considerati come definiti nei particolari. Quello che è stato ben stabilito è la funzione velocità-limitante del fosfato e degli accettori di fosfato in certe condizioni ben definite. I principali ricercatori in questo campo sono LENNERSTRAND, BELITZER, LARDY, LEHNINGER, CHANCE e BOYER.

In alcune condizioni sperimentali il fattore velocità-limitante è il

fosfato inorganico, in altre è l'accettore di fosfato. E' probabile che ambedue abbiano una funzione in vivo.

COMMENTI GENERALI SULLO SCOPO DEI MECCANISMI DI CONTROLLO.

In quest'ultima parte della mia conferenza mi propongo di fare qualche commento generale sullo scopo dei meccanismi di controllo biologico da me discussi.

Il controllo ormonale delle attività biologiche opera generalmente attraverso un effetto dell'ormone sull'attività di un enzima. Questo può essere accelerante o inibente; è probabilmente più spesso inibente. I meccanismi di controllo non ormonali che ho considerato sono nel principio di un tipo differente, che gli ingegneri elettronici chiamano sistemi « feed back ». Il controllo per mezzo del « feed back » è un accomodamento nel quale il processo controllato, non appena esso progredisce, crea delle condizioni sfavorevoli per l'ulteriore progredire e pertanto determina un rallentamento della velocità. Questo rallentamento ricrea condizioni più favorevoli e quindi rende più veloce il progresso. I termoregolatori sono tra i più semplici esempi di questi sistemi di « feed back ». Un altro modo di descrivere il « feed back » è di definirlo come una alterazione dell'entrata per mezzo dell'uscita. I meccanismi per mezzo dei quali sono controllate le trasformazioni biologiche di energia includono in molti casi accomodamenti proprio di questo tipo. Le sostanze chiave attraverso le quali questi controlli operano sono il fosfato inorganico e l'ADP. La loro presenza, risultato di dispendio di energia, stimola la velocità della degradazione aerobica e di quella anaerobica degli alimenti. L'aumentata velocità della respirazione o della fermentazione causa a sua volta la loro rimozione e pertanto ne diminuisce la velocità.

Meccanismi competitivi, quali quelli in cui il DPN è una delle sostanze chiave, possono anche essere considerati come sistemi di « feed back ». Quando due sostanze sono in competizione per un comune catalizzatore intermedio, ognuna, per la sua presenza, crea condizioni sfavorevoli alla reazione dell'altro substrato. Dato che uno dei substrati scompare, il secondo automaticamente « alimenta » il catalizzatore, cosicchè viene assicurata l'approssimata costanza dell'attività catalitica.

Desidero ora fare alcuni commenti sui contributi dati negli animali superiori dai controlli ormonali da una parte e dai controlli « feed back » dall'altra. Questo può essere illustrato da un esempio di reazioni che forniscono energia. Mentre gli ormoni, in particolare quelli della tiroide, giocano un importante ruolo nel controllo della velocità del metabolismo basale, la richiesta di energia dovuta alla attività funzionale, quale

la contrazione del muscolo o la secrezione delle glandole, sembra essere soprattutto controllata da meccanismi di « feed back ». E' vero che gli ormoni possono controllare la secrezione e pertanto influenzare la velocità del rifornimento di energia, ma questi effetti degli ormoni sulle velocità del rifornimento di energia sono probabilmente indiretti e ottenuti attraverso la mediazione di meccanismi di « feed back ».

Meccanismi di « feed back » si trovano in molti altri livelli della organizzazione biologica. Il noto effetto della pressione alveolare del CO_2 sulla respirazione, scoperto da HALDANE e PRIESTLEY nel 1905, ne è un esempio. Altri concernono l'attività del sistema nervoso, inclusa quella dei centri più elevati. Il comportamento teleologico dei sistemi biologici in particolare può, in molti casi, essere spiegato in modo interamente meccanicistico mediante l'ipotesi basata sul principio di « feed back ».

Fin qui non è stato fatto altro che un tentativo di spiegare i meccanismi chimici che controllano la natura e la velocità dei processi che forniscono energia, sebbene si abbia già un'idea abbastanza precisa su alcuni dei principi coinvolti in questi processi. L'adattamento del rifornimento di energia alle variazioni delle necessità può, almeno in parte, essere spiegato sulla base delle proprietà dei sistemi enzimatici, essendo l'inibizione e il « feed back » la caratteristica dei meccanismi di controllo.

Per i riferimenti alla letteratura vedasi:
KREBS H. A. und KORNBERG H. L. - Ergebnisse der Physiologie, 49: 212 (1956).