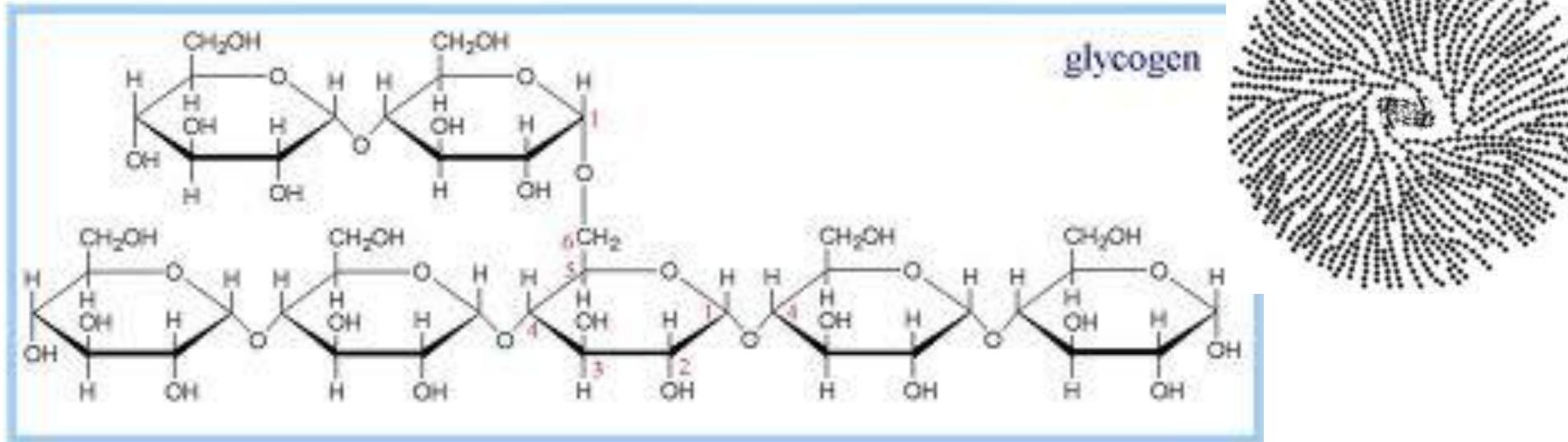


## IL GLICOGENO



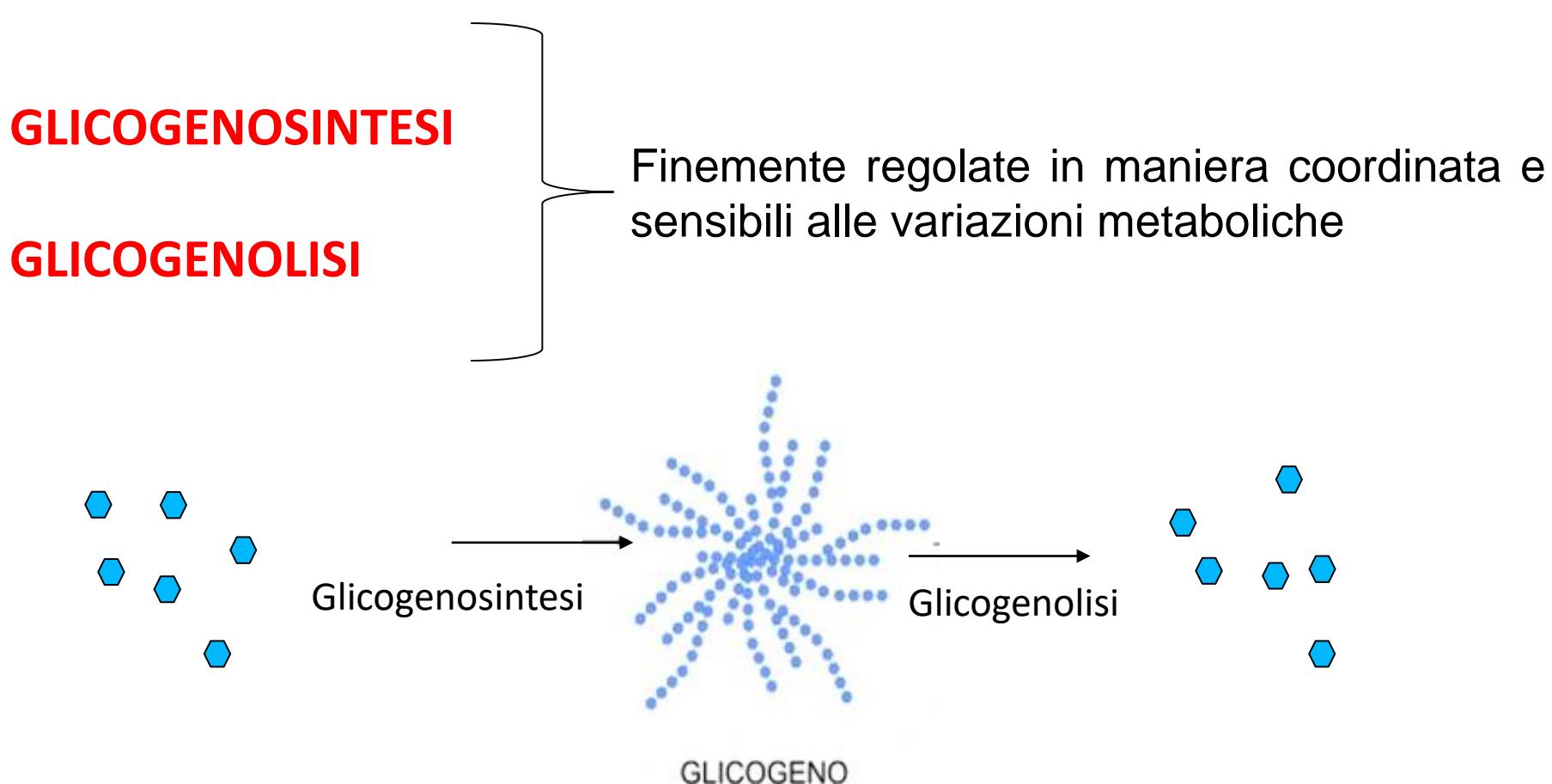
### Nei muscoli e nel fegato

Fino a 30.000 unità di glucosio possono partecipare alla formazione di un' molecola di glicogeno (peso molecolare  $5 \times 10^6$ ).

Il fegato ha una straordinaria capacità di immagazzinare glicogeno. In un uomo ben nutrito il contenuto di glicogeno epatico può ammontare a più del 10% del peso totale dell'organo. Il muscolo ha una concentrazione di glicogeno inferiore (al massimo 1-2%). Tuttavia, poiché la massa complessiva del tessuto muscolare (35 kg) è nettamente superiore a quella del fegato (1,8 Kg), in totale il glicogeno muscolare è circa il doppio di quello epatico.

*I depositi di glicogeno muscolare ed epatico hanno ruoli funzionali differenti.*

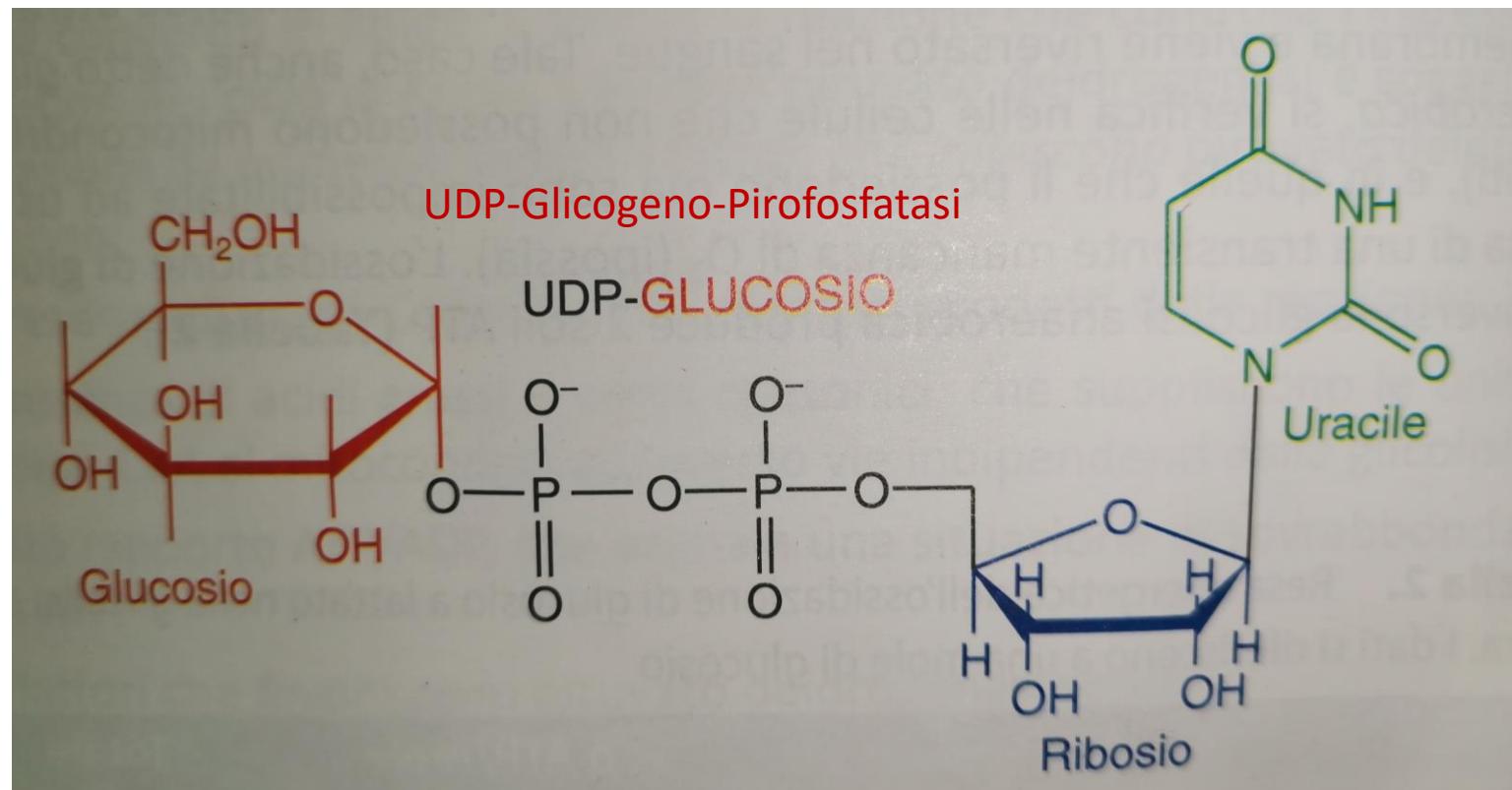
Il glicogeno muscolare serve come deposito di glucosio per la fibrocellula muscolare in cui è contenuto. Il glicogeno epatico è invece una riserva di glucosio per il mantenimento dei livelli glicemici e, quindi, a disposizione degli altri tessuti dell'organismo.



## SINTESI del GLICOGENO

Diretto da tre enzimi, è un processo energeticamente sfavorito, ecco perché deve intervenire l'UTP (un analogo dell'ATP) per far sì che la reazione si verifichi

Sono utilizzate unità di glucosio sotto forma di **GLUCOSIO-URININ-DIFOSFATO (UDP-glucosio)** che si forma a partire da glucosio-6-P e UTP



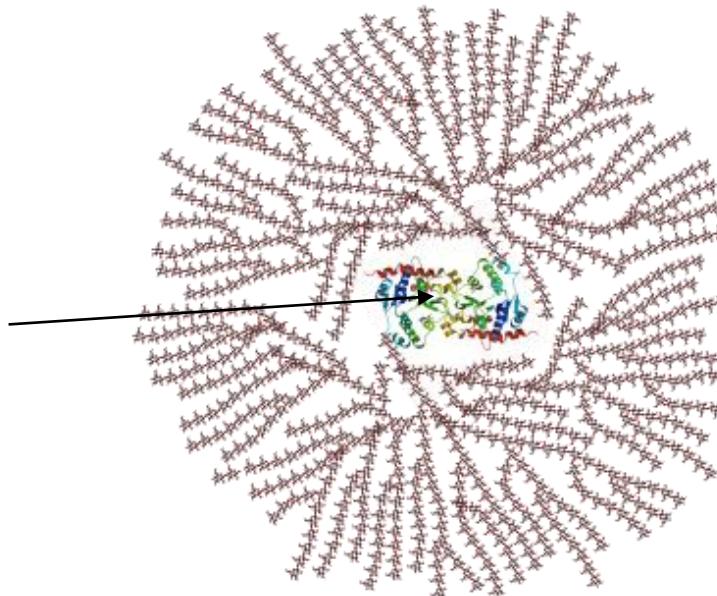
La **glicogeno sintasi** - preposta alla formazione della catena lineare di glicogeno

La **glicosil-(4 → 6)-transferasi** - preposta alla formazione delle ramificazioni

La glicogeno sintasi, affinché possa iniziare la formazione di una nuova catena di glicogeno, necessita che sia presente un primer, cioè un punto specifico dal quale iniziare la sintesi.

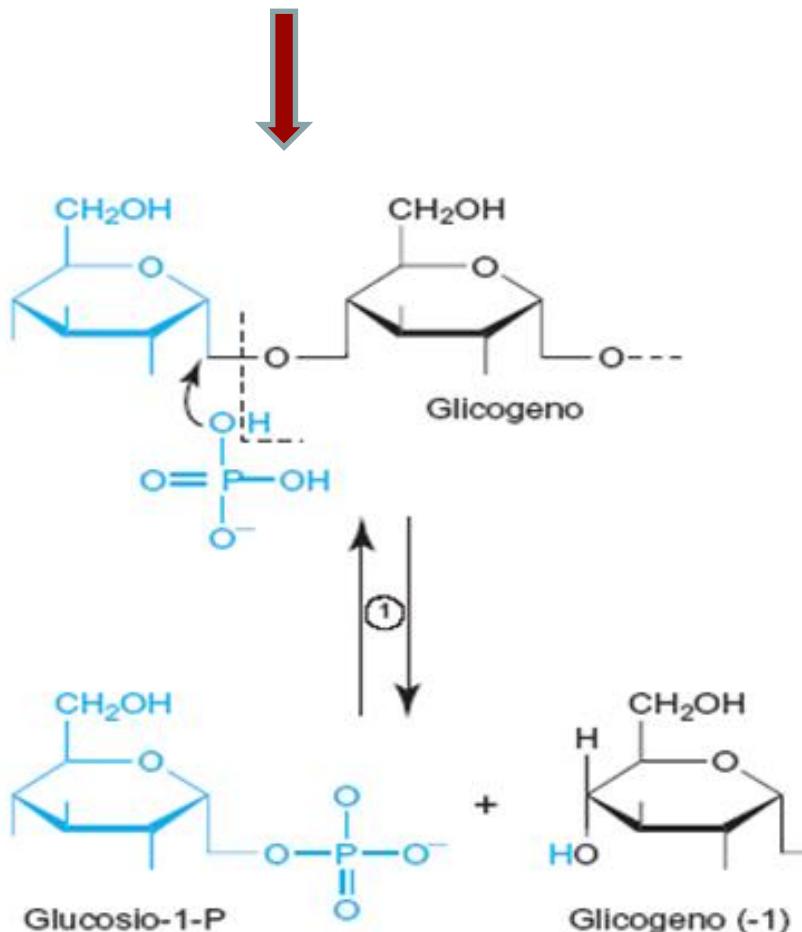
Questo primer è la **glicogenina**, una proteina a cui viene legata la prima molecola di glucosio.

Glicogenina

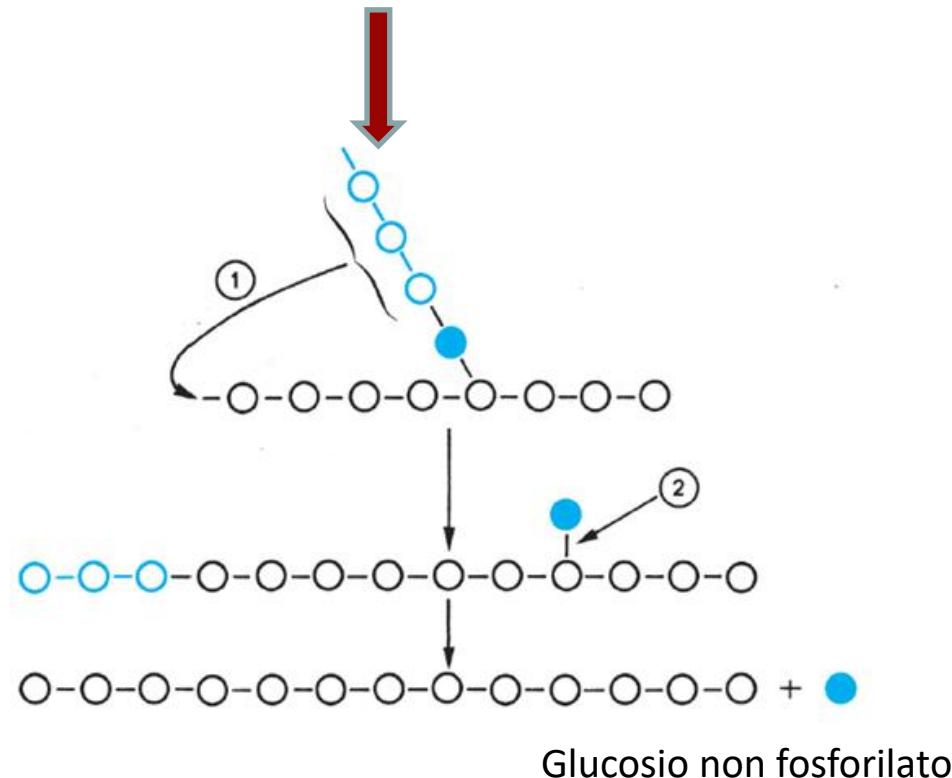


# Glicogenolisi

## Glicogeno fosforilasi

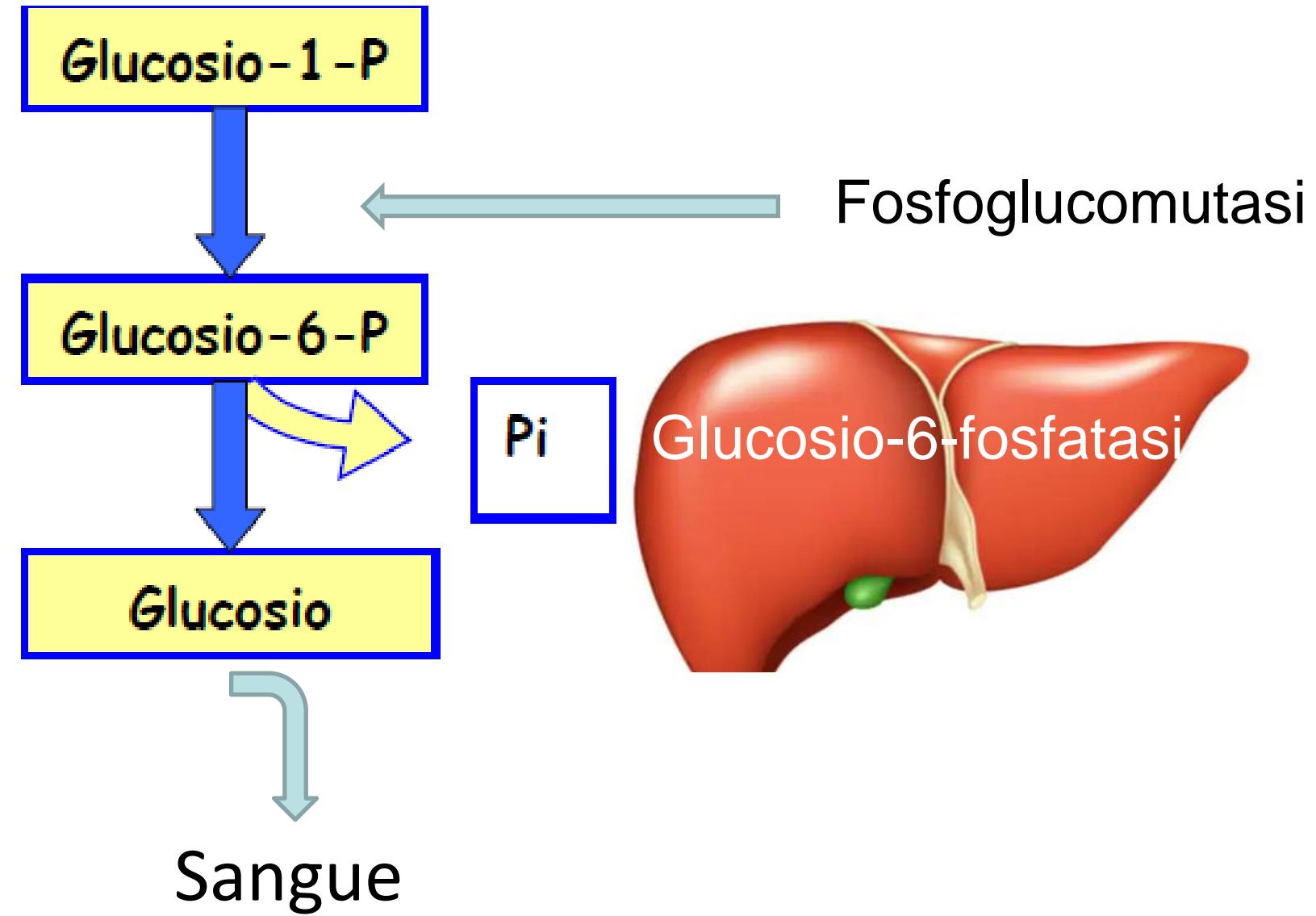


## Enzima deramificante



1. Transglycosilazione (trasferimento frammento triglucosidico sull'estremità di una catena)

2. Idrolisi (liberazione 1 glucosio)



## Regolazione della glicogenolisi Nel muscolo

Fosforilasi a (attiva)  $\leftrightarrow$  Fosforilasi b (inattiva)

Regolazione allosterica:

Concentrazione di AMP (attivatore allosterico)

Regolazione covalente:

Adrenalina



Fosforilasi chinasi



**Fosforilazione** della glicogeno fosforilasi che viene attivata prendendo la conformazione di fosforilasi a

Insulina



Fosfatasi



**De-fosforilazione** della glicogeno fosforilasi che viene inattivata prendendo la conformazione di fosforilasi b

# Regolazione della glicogenolisi Nel fegato

Regolazione allosterica:

Concentrazione di glucosio intracellulare (inibitore allosterico)

Regolazione covalente:

Adrenalina e glucagone → Fosforilasi chinasi



Fosforilazione della glicogeno fosforilasi che viene attivata

Insulina → Fosfatasi → De-fosforilazione della glicogeno fosforilasi che viene inattivata

## Regolazione della glicogenosintesi

Regolazione covalente:

Adrenalina e glucagone → Chinasi



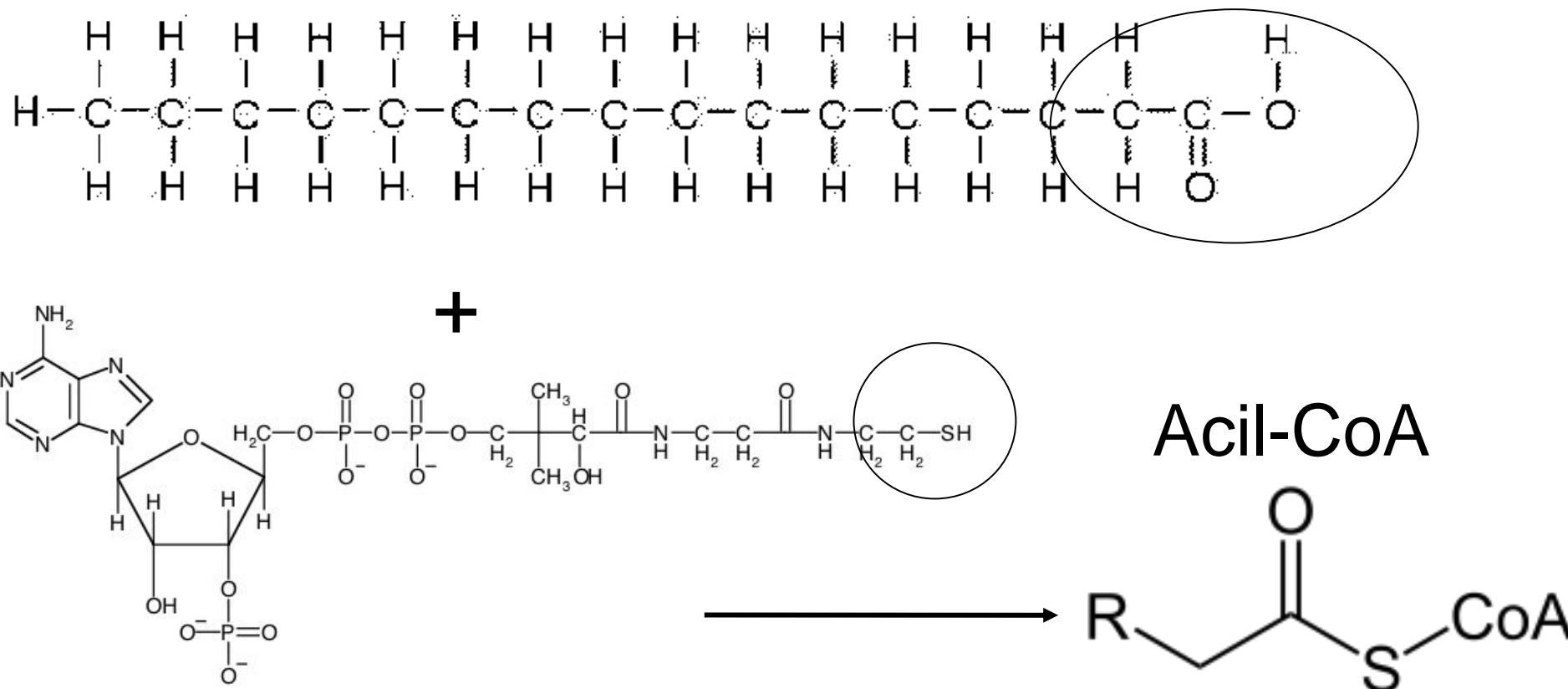
**Fosforilazione** della glicogeno sintetasi che viene **inattivata**

Insulina → Fosfatasi → **De-fosforilazione** della  
glicogeno sintetasi che viene  
attivata

## Beta-ossidazione : catabolismo degli acidi grassi

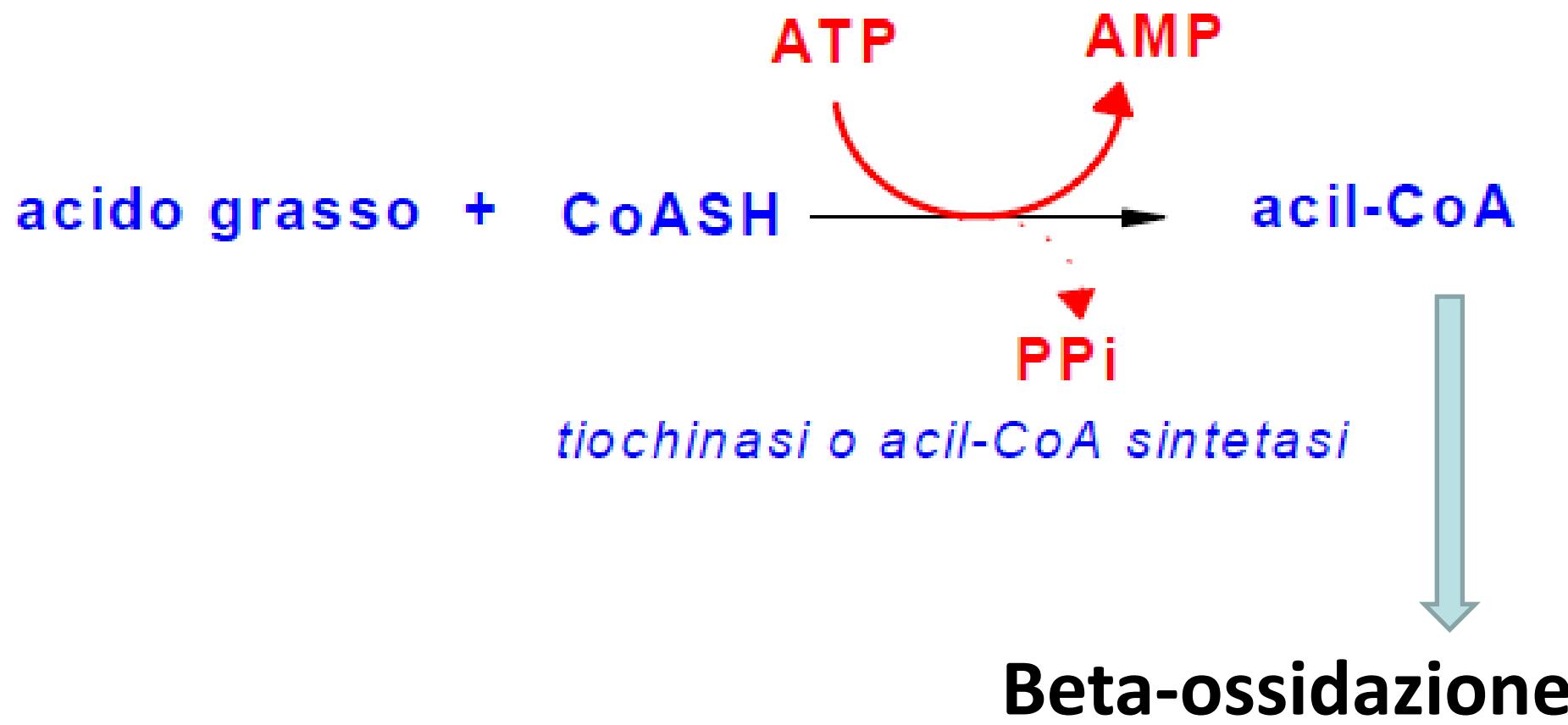
Usati come combustibile quando il bilancio energetico è negativo e in caso di esercizio muscolare prolungato e di moderata intensità

Devono essere **attivati** da condensazione con CoA-SH

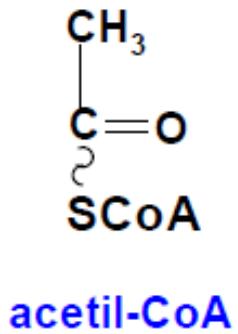


Gli acidi grassi a catena corta entrano per diffusione nel mitocondrio e qui vengono attivati ad Acil-CoA

Quelli a catena lunga attivati già nel citosol e trasportati nel mitocondrio da una proteina di trasporto



Le molecole dell'acido grasso vengono accorciate sequenzialmente di due molecole di carbonio per volta liberando acetil-CoA

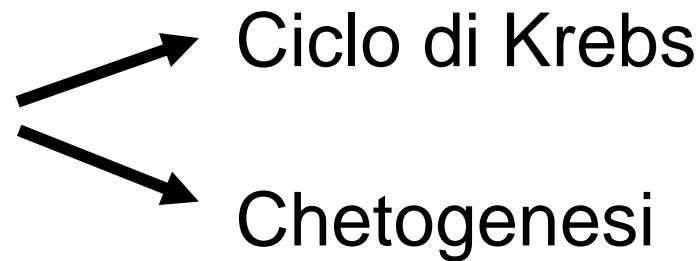
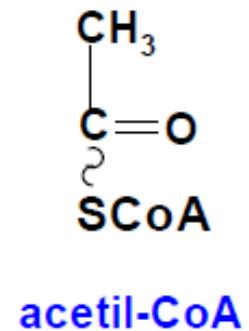


Ogni acetil-CoA rimosso da **4 reazioni enzimatiche in sequenza**

L'acil-CoA viene così accorciato di due carboni e può diventare substrato per un nuovo ciclo di 4 reazioni e liberare un altro acetil-CoA  
E così via.....

**Alla fine un acido grasso con un numero pari n di atomi di C genera  $n/2$  molecole di acetil-CoA**

**Se l'acido grasso a numero dispari di atomi di C si libera acetil-CoA e una molecola di propionil-CoA a 3 atomi di carbonio**



Delle 4 reazioni che si ripetono ciclicamente nella beta-ossidazione due sono reazioni redox che generano una molecola di **NADH** e una di **FADH<sub>2</sub>**

3 ATP      2 ATP

## LIPOGENESI (BIOSINTESI DI ACIDI GRASSI)

Nel citosol cellule fegato e tessuto adiposo, cellule intestinali, ghiandola mammaria - consente **immagazzinare energia chimica quando livelli energetici alti**



acetyl CoA

Acetyl-CoA  
carbossilasi

malonyl CoA



Substrato per la **sintesi degli acidi grassi** che può iniziare l'allungamento della catena (aggiunta di molecole di acetyl-CoA all'estremità carbossilica del malonyl-CoA)

**8 acetil-CoA** → **palmitato (16 C)**

*sintasi degli acidi grassi*

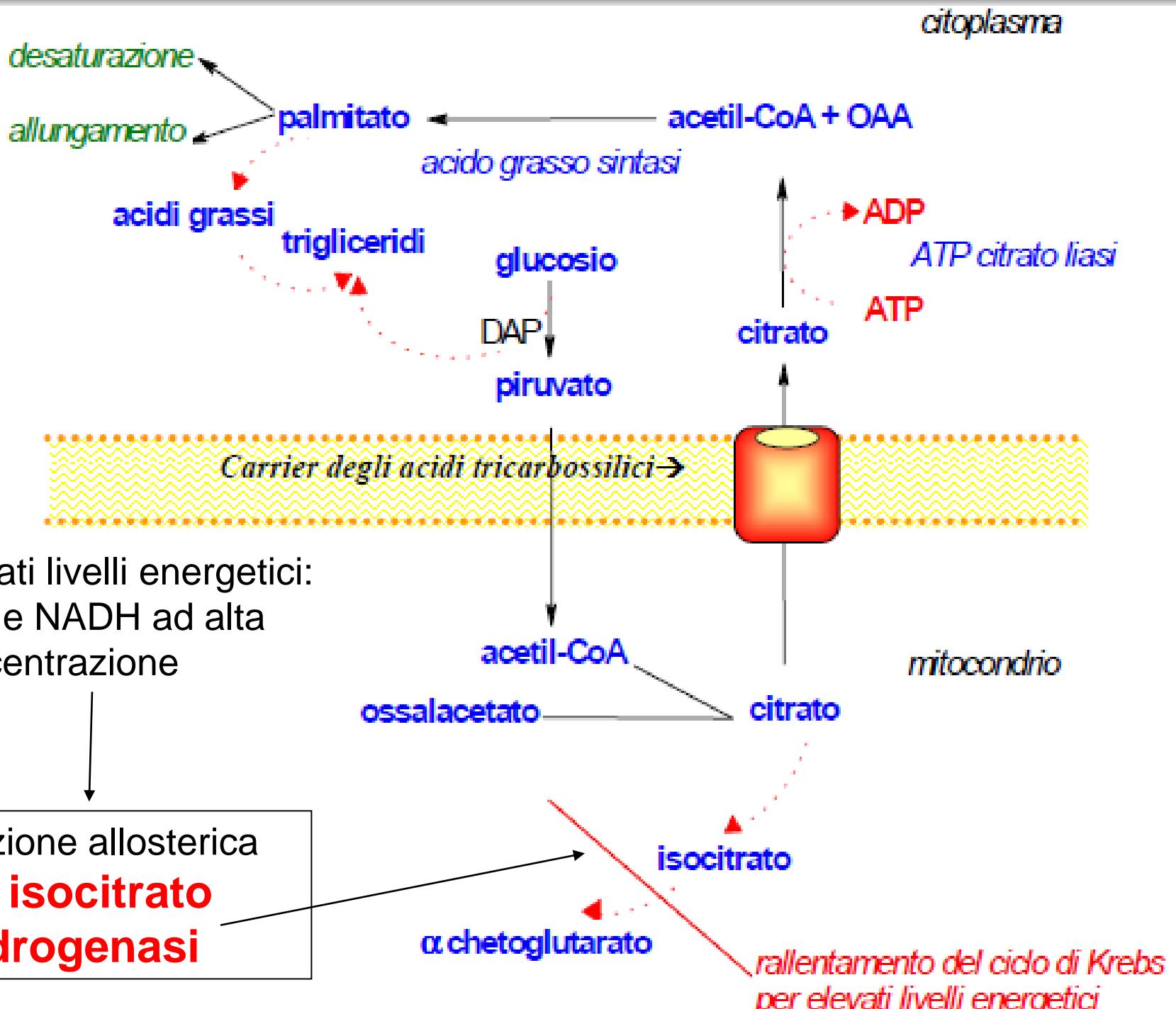
Nel RE

Allungamento (acido grasso elongasi)

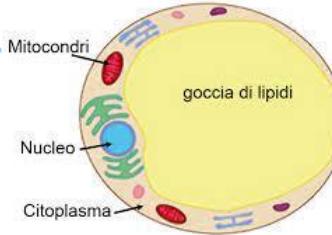
Desaturazione (desaturasi - richiede ossigeno e NADPH)

L'Acetyl CoA carbossilasi è l'enzima chiave a livello del quale avviene la regolazione della lipogenesi – la regolazione è affidata allo stato nutrizionale

	+	-
Metaboliti	Citrato (attivatore allosterico)	Palmitoil-CoA (inibitore allosterico)
Ormonale	Insulina	Glucagone Adrenalina

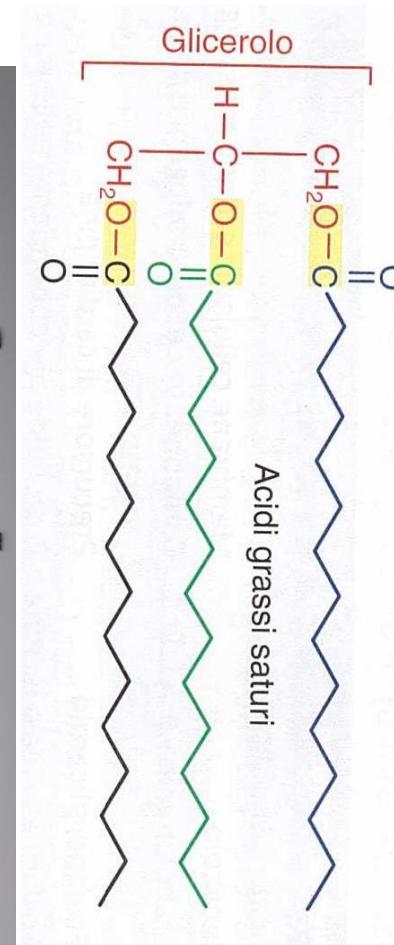
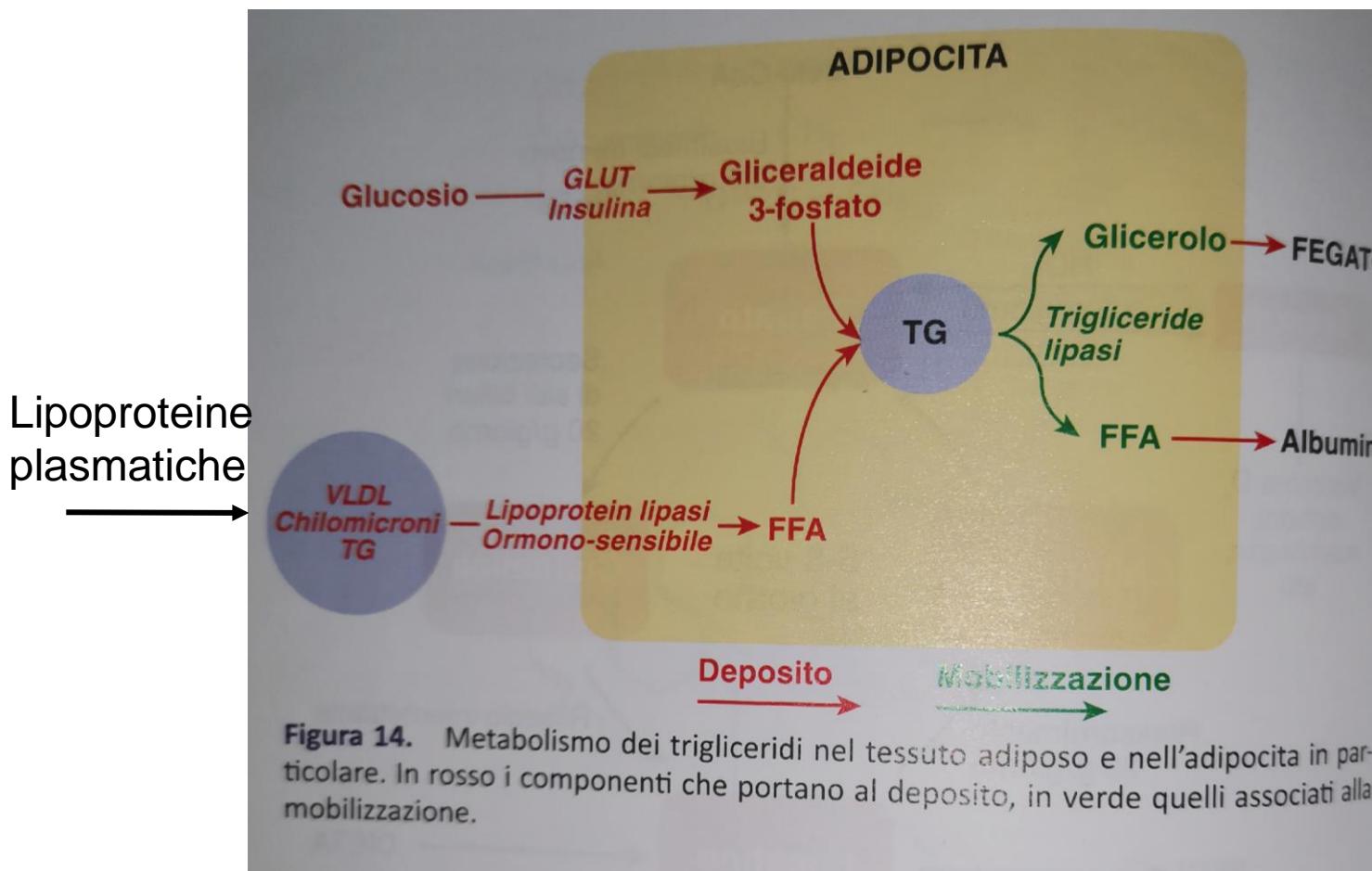


L'adipocita, la cellula costituente il tessuto adiposo, contiene tutti gli organelli presenti nelle cellule eucariotiche ma il 95-99% del volume citoplasmatico è occupato dai trigliceridi.

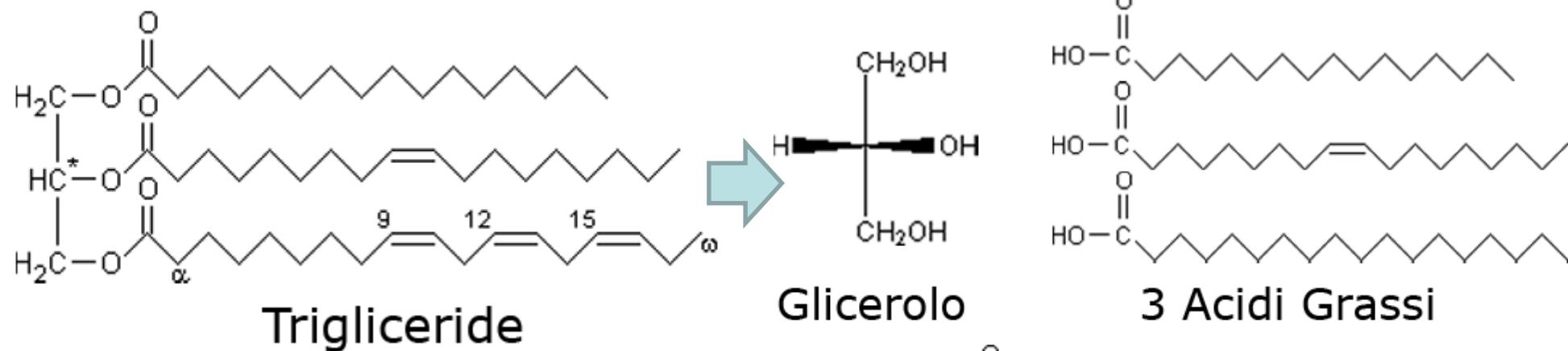


FFA = Free Fatty Acid

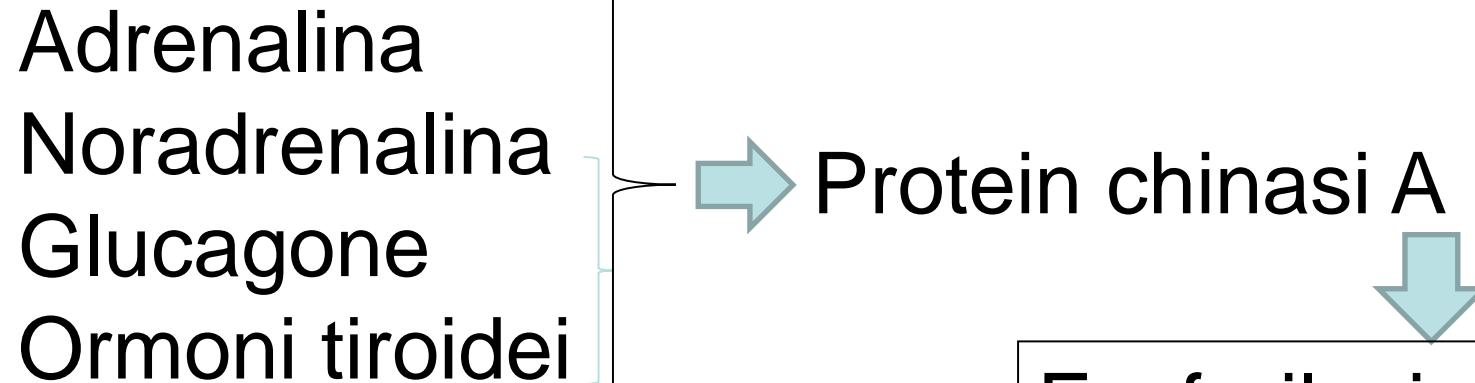
TG = TriGlyceride



# Mobilizzazione dagli adipociti: **LIPOLISI**

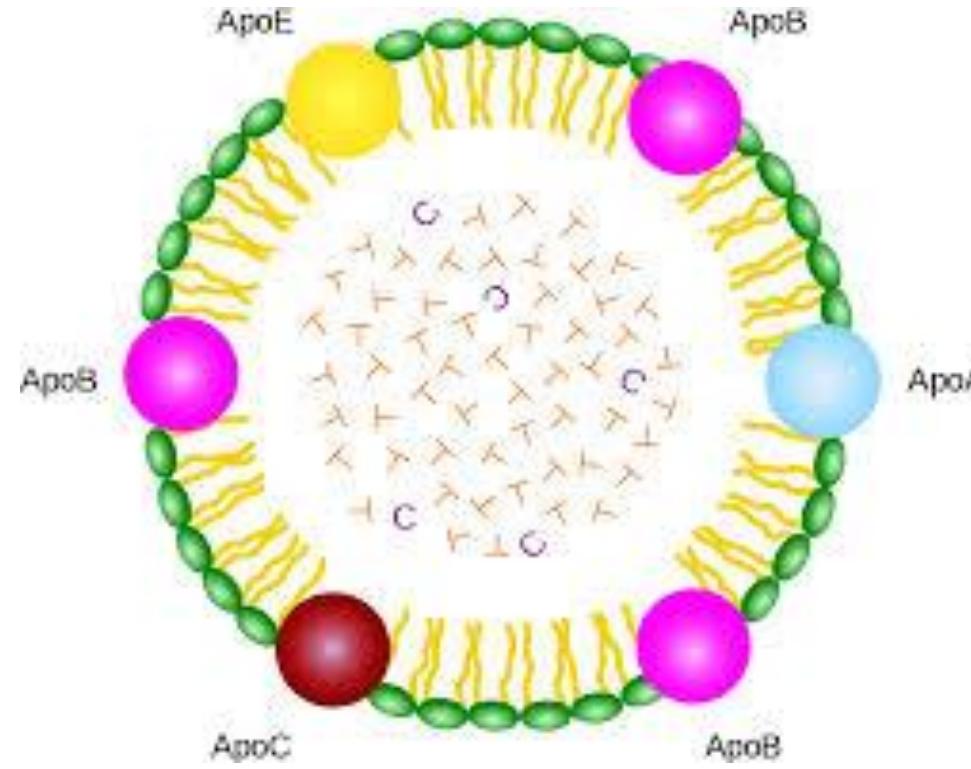


*Lipasi lipolitica o Lipasi ormone sensibile-**HSL***



**INSULINA- EFFETTO INIBITORIO** = attiva una  
fosfatasi che defosforila HSL e lo inattiva

## LIPOPROTEINE PLASMATICHE – TRASPORTO EMATICO DEI LIPIDI



Guscio di **fosfolipidi** in cui inserite proteine chiamate **APOPROTEINE** o **APOLIPOPROTEINE** o **PROTEINE APO** – nucleo idrofobico: **colesterolo libero** ed **esterificato** e i **trigliceridi**

Le Apoproteine così come gli altri costituenti lipidici sono associati **non covalentemente** ai fosfolipidi, ciò consente lo **scambio dei lipidi e delle apoproteine** sia tra le stesse lipoproteine sia tra lipoproteine e membrane cellulari

**Funzione delle apoproteine:** riconosciute da recettori presenti sulla membrana delle cellule, modulando il trasferimento dei grassi all'interno delle cellule ed attivano alcuni enzimi coinvolti nel loro metabolismo

# Differiscono per il tipo di proteine APO proteine e per la composizione quantitativa in grassi

Le *Very Low Density Lipoproteins (VLDL)*, lipoproteine a bassissima densità;

Le *Intermediate Density Lipoproteins (IDL)*, lipoproteine a densità intermedia;

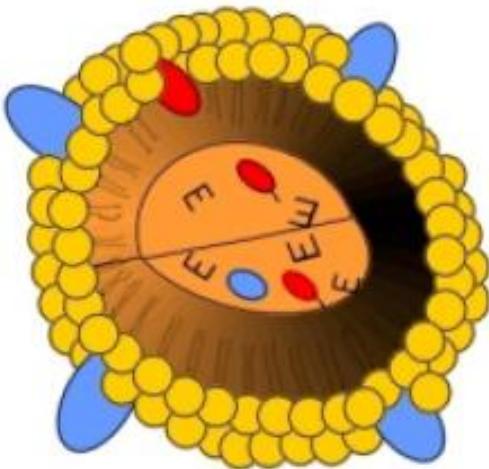
Le *Low Density Lipoproteins (LDL)*, lipoproteine a bassa densità

Le *High Density Lipoproteins (HDL)*, lipoproteine ad elevata densità

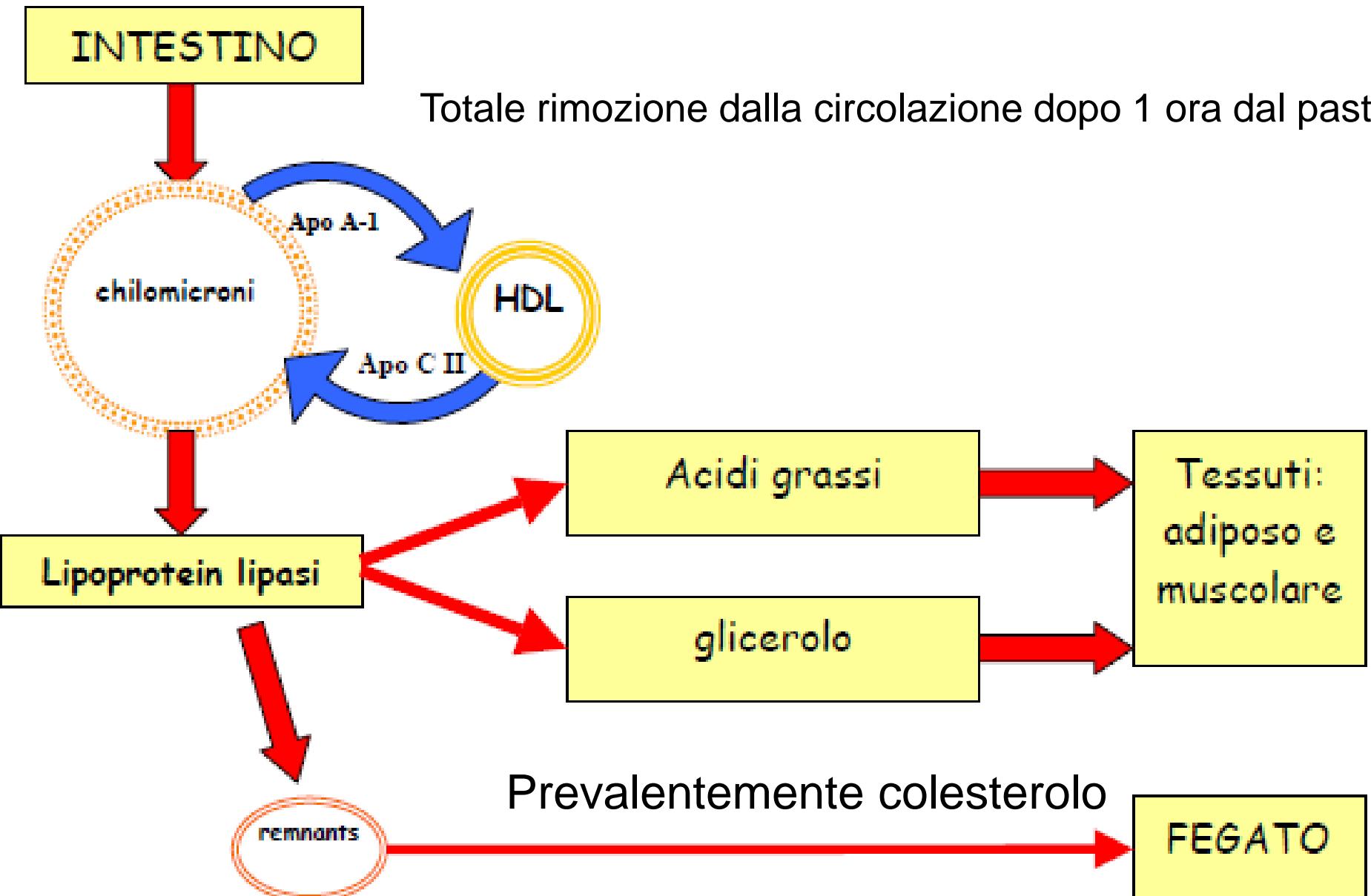
Lipoproteina	densità g/ml	trigliceridi %	fosfolipidi %	colesterolo libero %	colesterolo esterificato %	Proteine %
Chilomicroni	0,90 -0,95	83-88	4-7	1-3	3-5	1-2
VLDL (pre $\beta$ )	0,95 -1,006	50-60	18-20	10-12	4-6	8-15
IDL	1,006-1,019	18-20	24-25	8-12	25-28	20-22
LDL ( $\beta$ )	1,019-1,063	9-11	22-24	8-13	34-36	20-22
HDL ( $\alpha$ )						
HDL <sub>1</sub>	1,019-1,063	1-2	35-36	7-8	22-23	32
HDL <sub>2</sub>	1,063-1,125	10-11	28-29	6-7	20-21	33
HDL <sub>3</sub>	1,125-1,210	5-6	20-21	2-3	12-13	57

# CHILOMICRONI

**Trasporto** dei **grassi esogeni**, acquisiti con la dieta (colesterolo, acidi grassi con più di 10 atomi C esterificati a trigliceridi e fosfolipidi).



- trigliceridi
- proteine
- colesterolo libero
- fosfolipidi
- colesterolo esterificato



I livelli intracellulari di colesterolo epatico regolano la sua sintesi endogena

## VLDL

**Trasporto degli acidi grassi in forma di trigliceridi di origine endogena ( da lipogenesi da zuccheri)**

Circa il 90% sintetizzati nel **fegato**, il rimanente 10% sintetizzati nelle **cellule epitelio intestinale**

Appena immesse in circolo un alto contenuto di trigliceridi e una quantità ridotta di colesterolo libero e esterificato, **apoB100** e **apo D**

**VLDL (nascenti)**

**VLDL mature**

ApoCII ed ApoE  
da HDL

Trigliceridi ai tessuti (tessuto adiposo)

(Apo D) **IDL**

Colesterol esterificato

**HDL**

HTL (lipoprotein-  
lipasi su endotelio  
vasi del fegato)

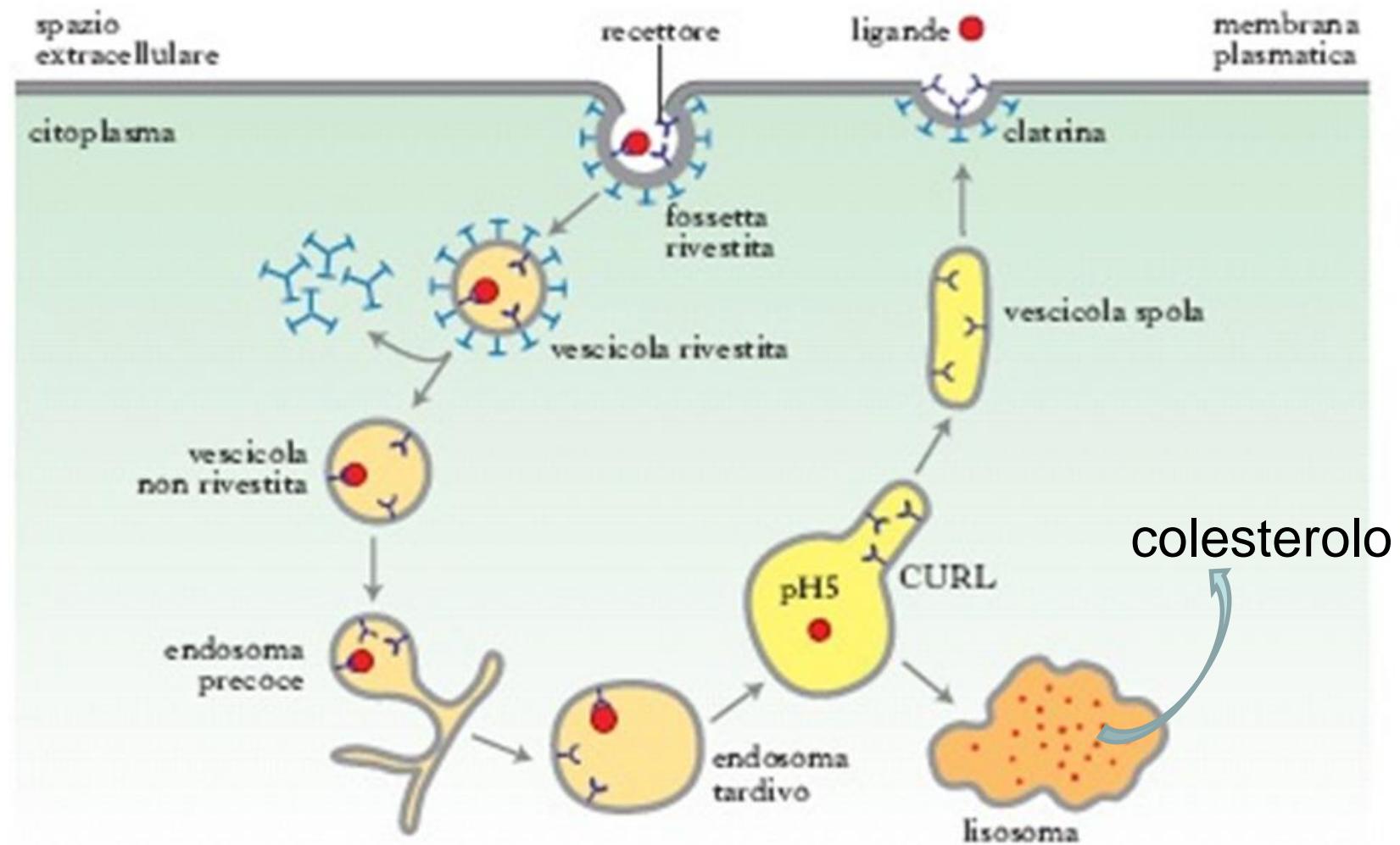
**LDL**

Trigliceridi, colesterolo libero e Apo CII

Internalizzate fegato  
(recettore apoE:LDL-R)

# LDL

Trasporto colesterolo esterificato ai tessuti (corteccia surrenale e tessuti che producono ormoni steroidei)  
endocitosi mediata da ApoB100



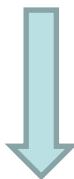
Il colesterolo internalizzato attraverso le LDL esercita 3 effetti regolatori:

1. Inibisce sintesi endogena del colesterolo inibendo la HMG-CoA riduttasi, sopprimendo la trascrizione del gene, accelerando la degradazione dell'enzima
2. Attiva l'enzima ACAT, intracellulare, sintetizza esteri del colesterolo
3. Abbassa la sintesi del recettore per le LDL a livello trascrizionale

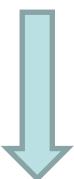
In un organismo sano la sintesi endogeno del colesterolo e quindi il livello di colesterolo sono controllati dal colesterolo stesso e dalle LDL circolanti

# IPERCOLESTROLEMIA FAMILIARE

malattia ereditaria in cui alterazione genetica provoca mancata espressione dei recettori delle LDL o espressione di recettori non funzionali



Manca il controllo della sintesi endogena di colesterolo per inibizione della HMG-CoA



IPERCOLESTROLEMIA

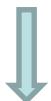
Dieta

Farmaci inibitori della HMG-CoA (statine)

# HDL

In forma nascente dal fegato e da intestino e formate da fosfolipidi e colesterolo libero

funzione di “recuperare” colesterolo dai tessuti periferici, come ad esempio dai vasi arteriosi – *trasporto inverso del colesterolo*



Il meccanismo di recupero è favorito dalla presenza dell'enzima LCAT che aggiunge un gruppo acido grasso al carbonio 3 del colesterolo, rendendo il colesterolo ancor più liposolubile, e favorendo quindi il suo ingresso nel core della HDL

ApoA1 attiva

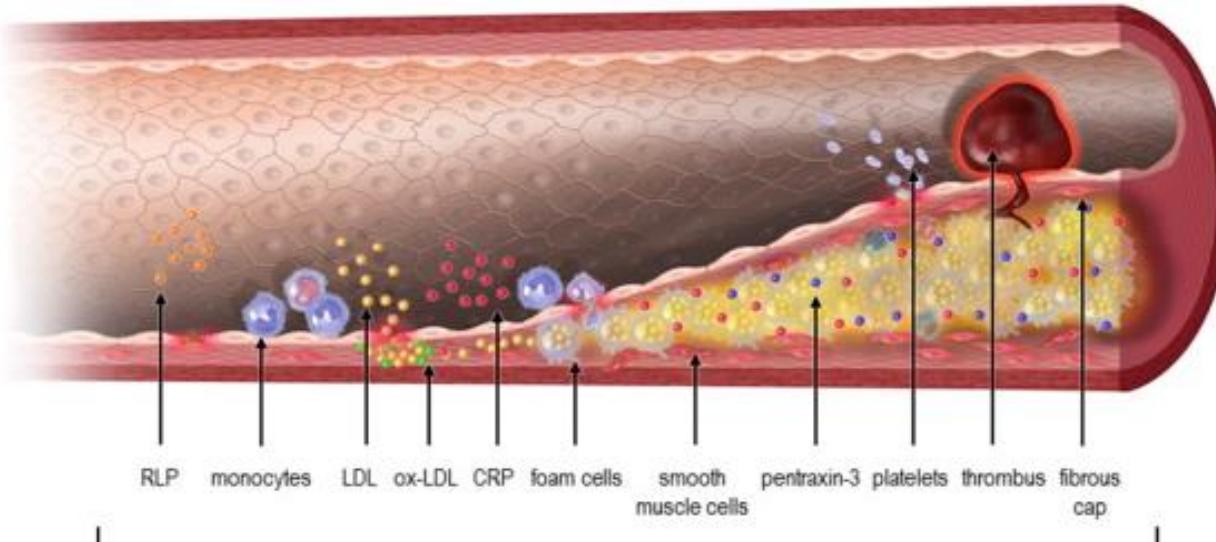
LCAT (LECITINA COLESTEROLO ACIL TRANSFERASI serica)



**Da colesterolo libero a esterificato**

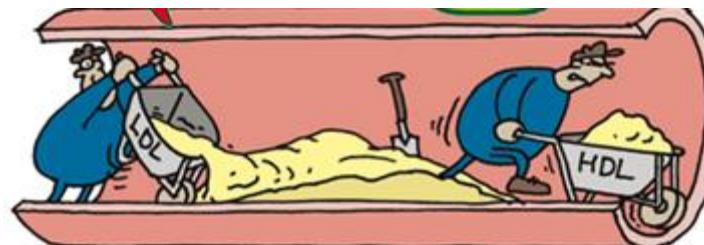
## LDL – colesterolo «cattivo»

Concorre alla formazione delle placche aterosclerotiche



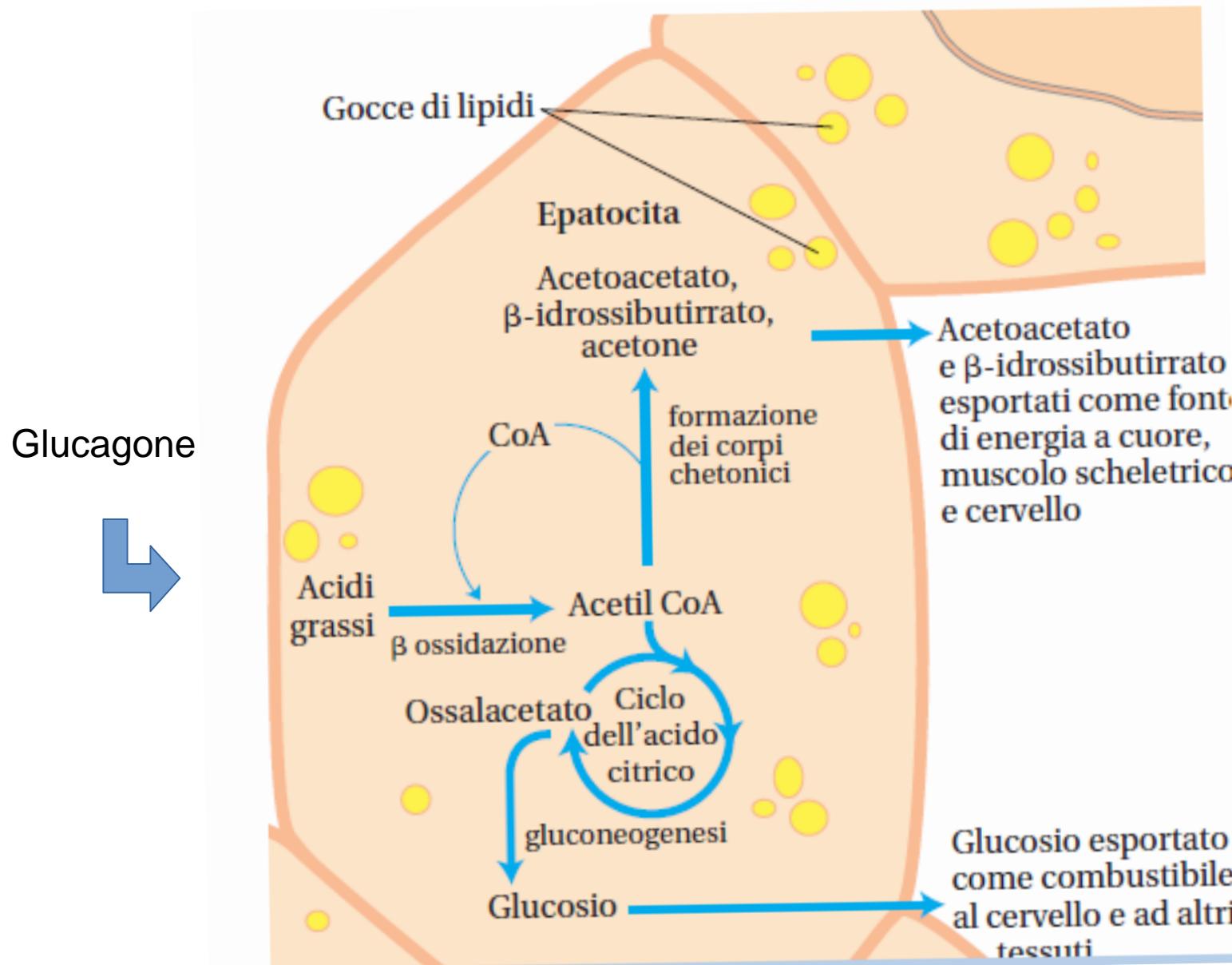
## HDL – colesterolo «buono»

Riporta al fegato il colesterolo in eccesso e  
inibisce l'ossidazione delle LDL



# Metabolismo dei CORPI CHETONICI

In condizioni fisiologiche (digiuno prolungato ed attività muscolare intensa):



I corpi chetonici sono **composti acidi** la cui presenza nel sangue puo' provocare abbassamento del pH del sangue

In condizioni normali e con una dieta equilibrata i corpi chetonici vengono prodotti in piccole quantità perché acetilCoA viene utilizzato principalmente nel ciclo dell'acido citrico e per la gluconeogenesi.

Dieta particolarmente povera di carboidrati o rimaste a digiuno per lungo tempo: **chetosi**

Lo squilibrio nella presenza ematica di corpi chetonici è di notevole rilevanza in eventi patologici

**Chetoacidosi diabetica** è una grave complicanza del diabete mellito

Il glucosio non riesce ad entrare nelle cellule, infatti, queste si adattano ad utilizzare prevalentemente acidi grassi, il fegato sintetizza grandi quantità di corpi chetonici