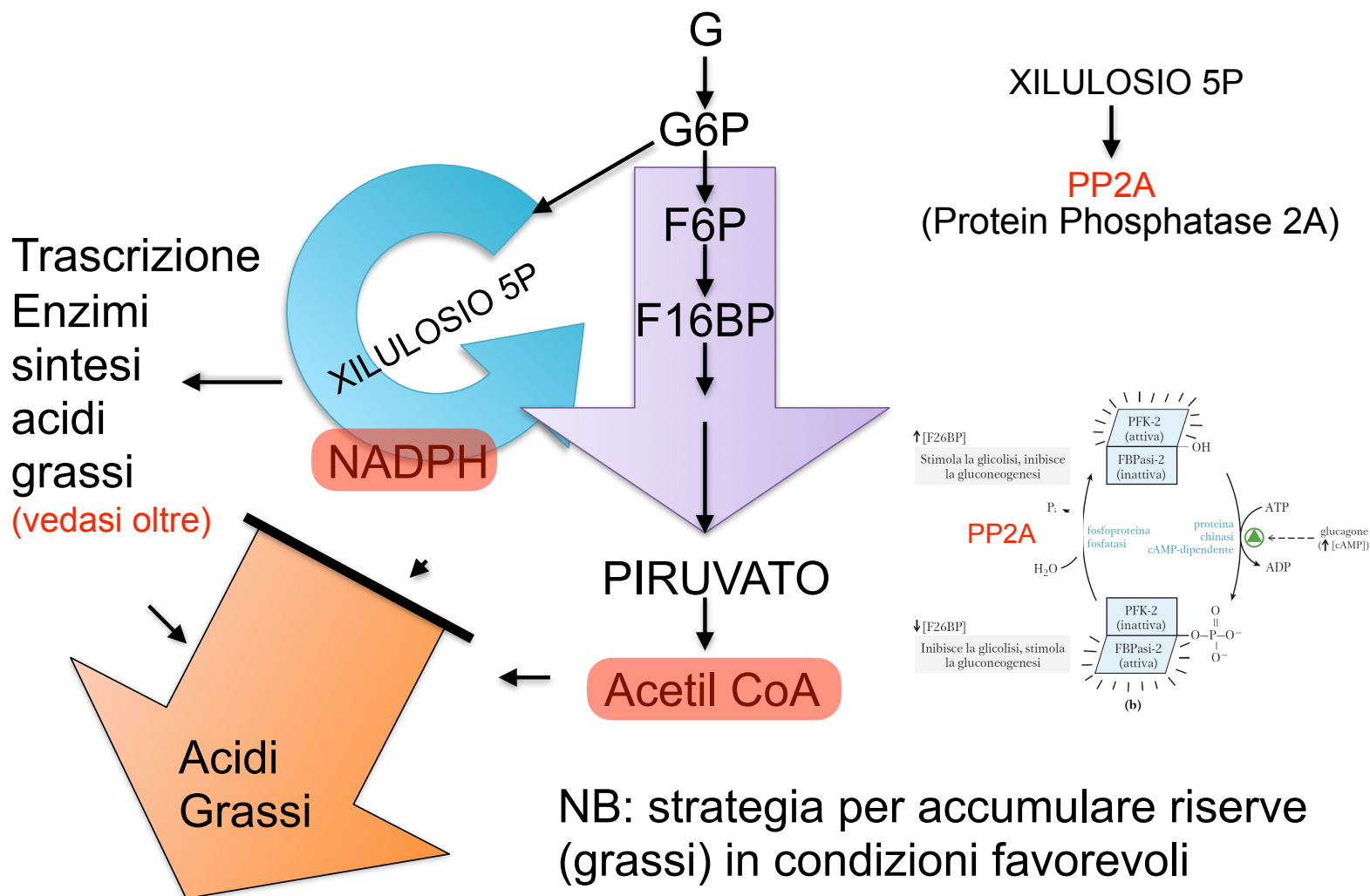


XILULOSIO 5P: attivatore allosterico della PP2A

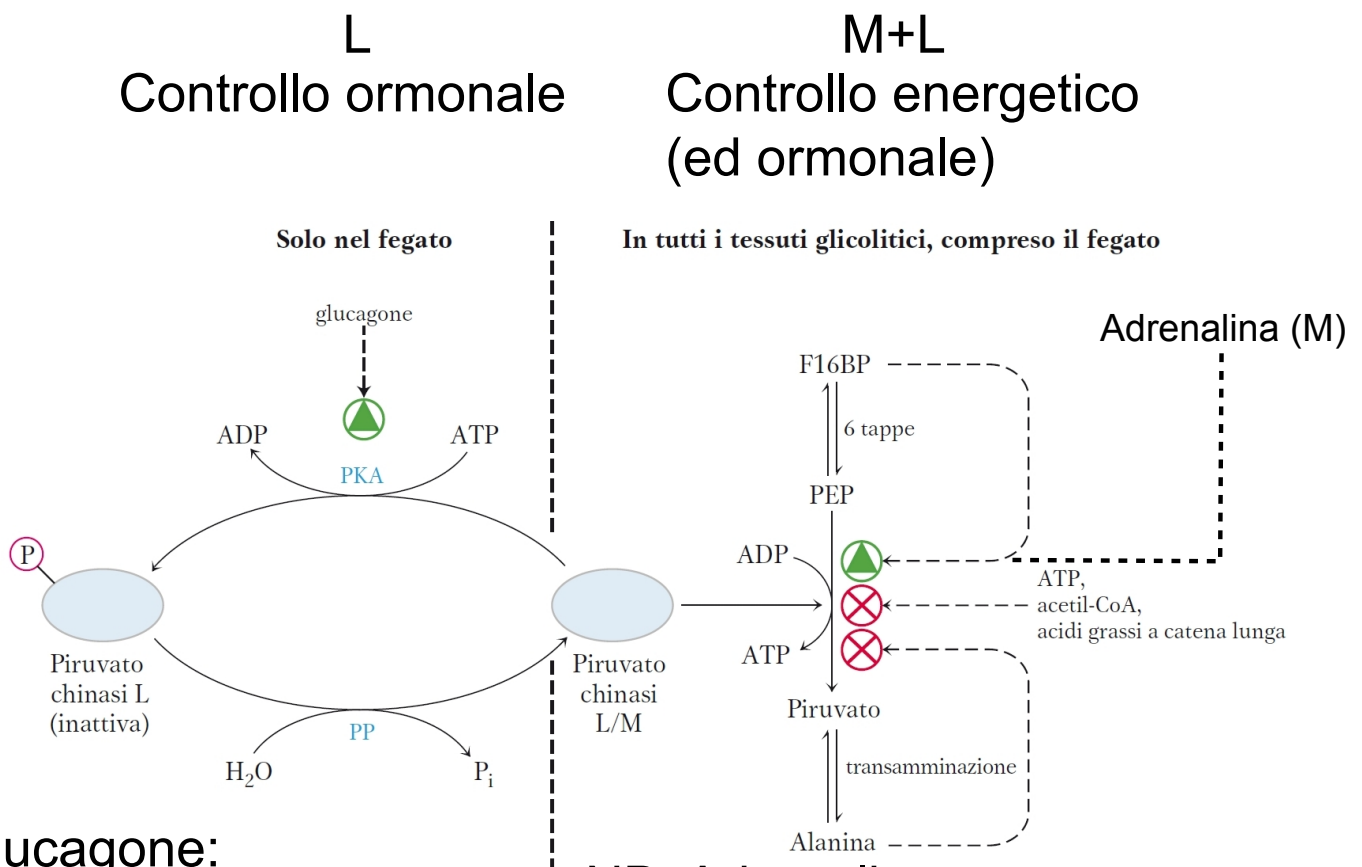


NB: strategia per accumulare riserve (grassi) in condizioni favorevoli

Notare la coordinazione della produzione di acetil-CoA e dell'induzione degli enzimi della via biosintetica degli acidi grassi

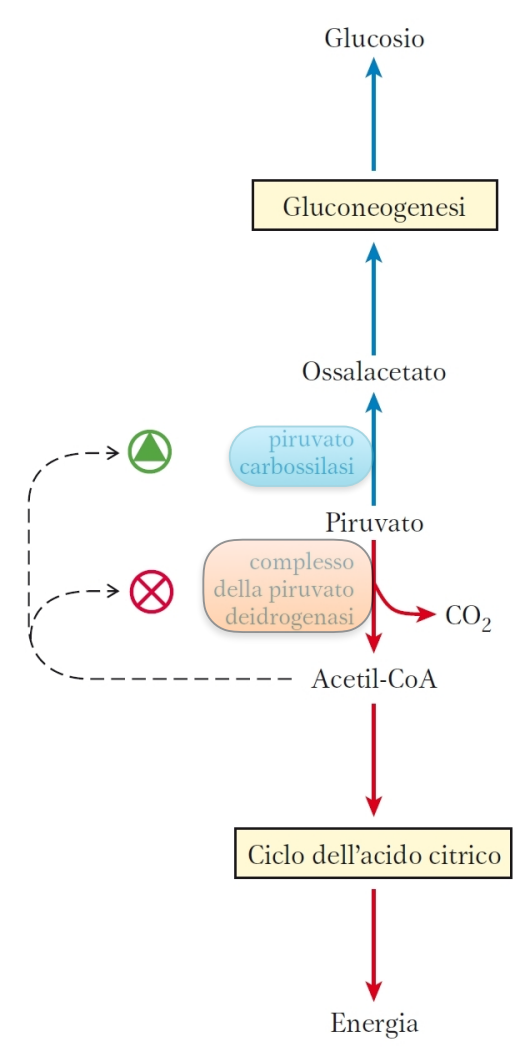
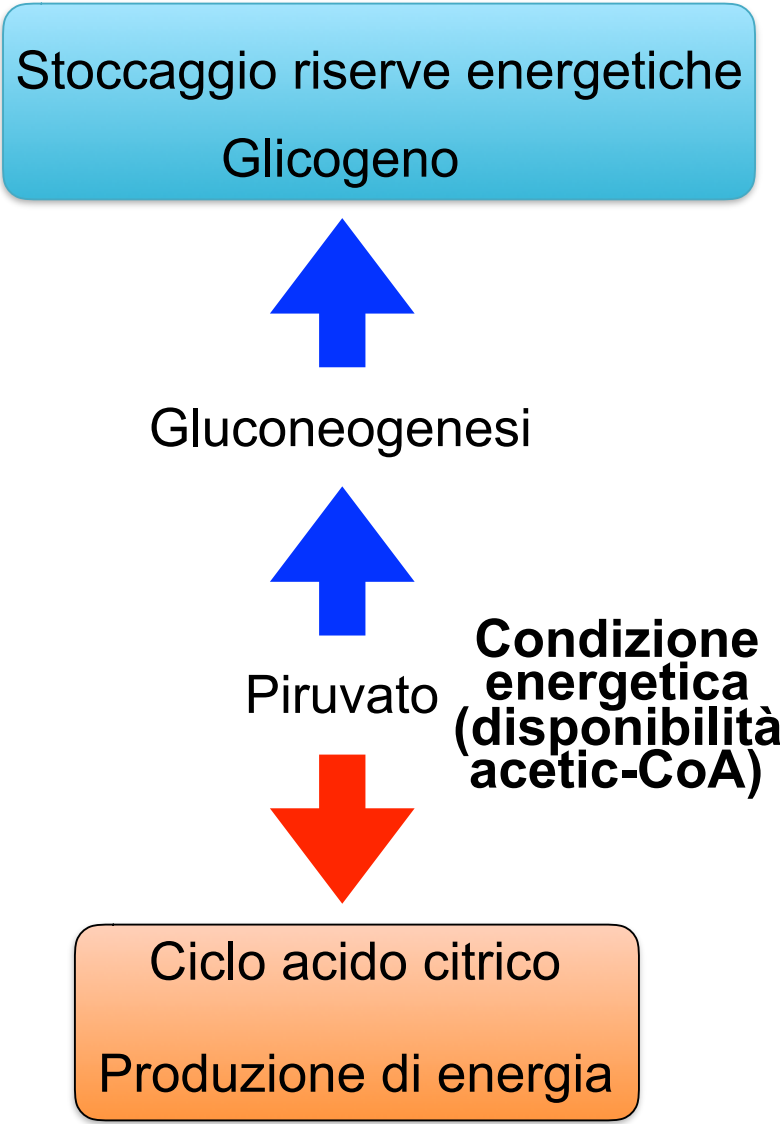
Piruvato Chinasi

Isoenzima muscolare (M), isoenzima epatico (L)



NB: Glucagone:
carenza di Glucosio ematico

NB: Adrenalina => emergenza:
Necessità energia (scappare o combattere)



Tipi di regolazione metabolica

Allosterica

PTMs

Proteine regolatrici

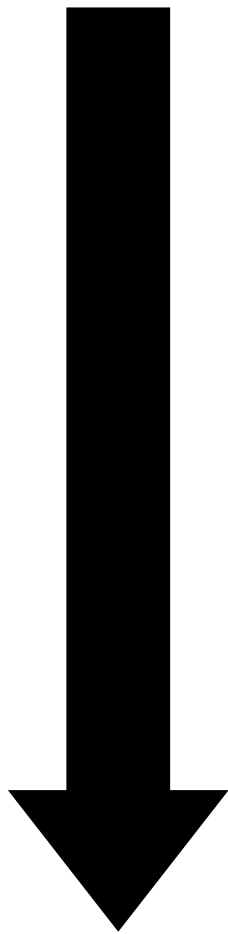
VELOCE

Abbondanza
enzimi

(trascrizionale,
post-trascrizionale,
degradazione)

LENTA

Regolazione trascrizionale del metabolismo



Assunzione cibo
(carboidrati)

Glucosio (ematico)

Pancreas (cellule beta)
Insulina

Tessuto adiposo

METABOLISMO
GLUT4

Fegato

METABOLISMO
GLUT2

Muscoli

METABOLISMO
GLUT4

Glucose metabolism / Uptake glucosio

Glicolisi

Acidi grassi

Triacilgliceroli

Glicolisi

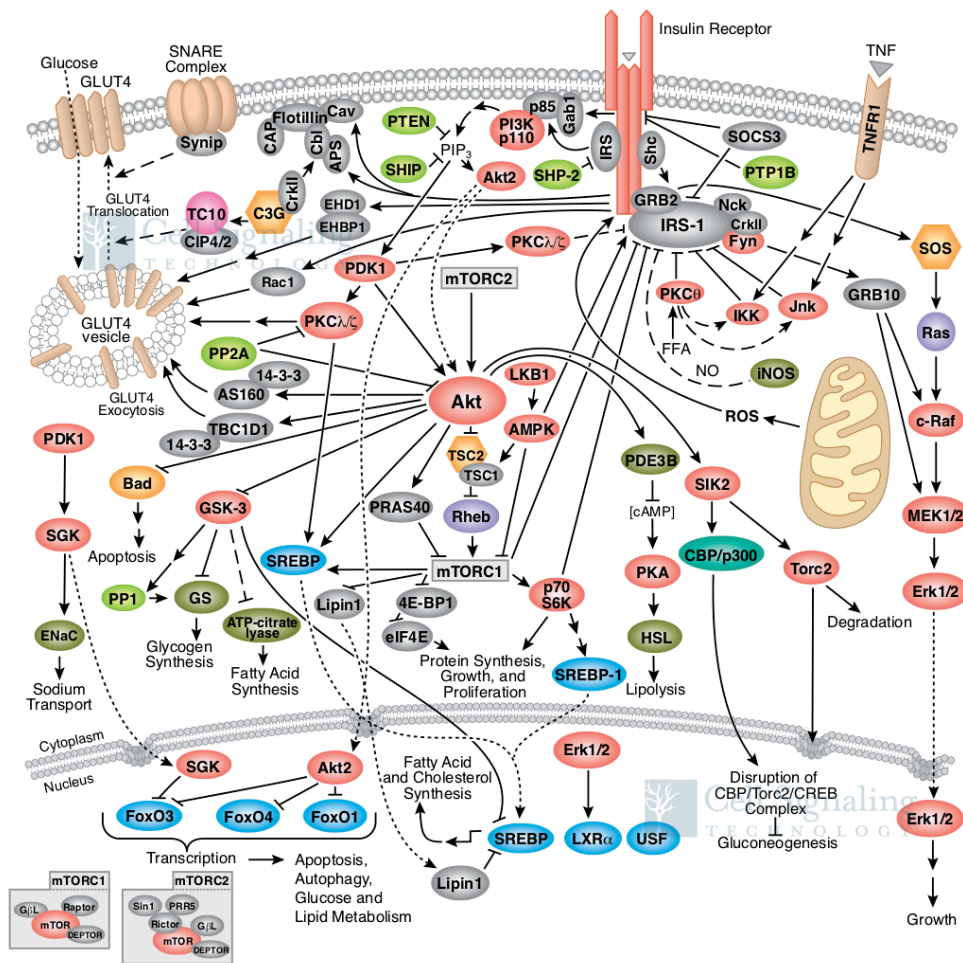
Glicogeno

Acidi grassi

Gluconeogenesi

Glicolisi (ATP)

Regolazione trascrizionale del metabolismo (TF influenzati dall'insulina)



Regolazione **positiva**

Glicolisi: Esocinasasi II e IV, PFK-1, Piruvato chinasi, etc

Via del pentosio fosfato:

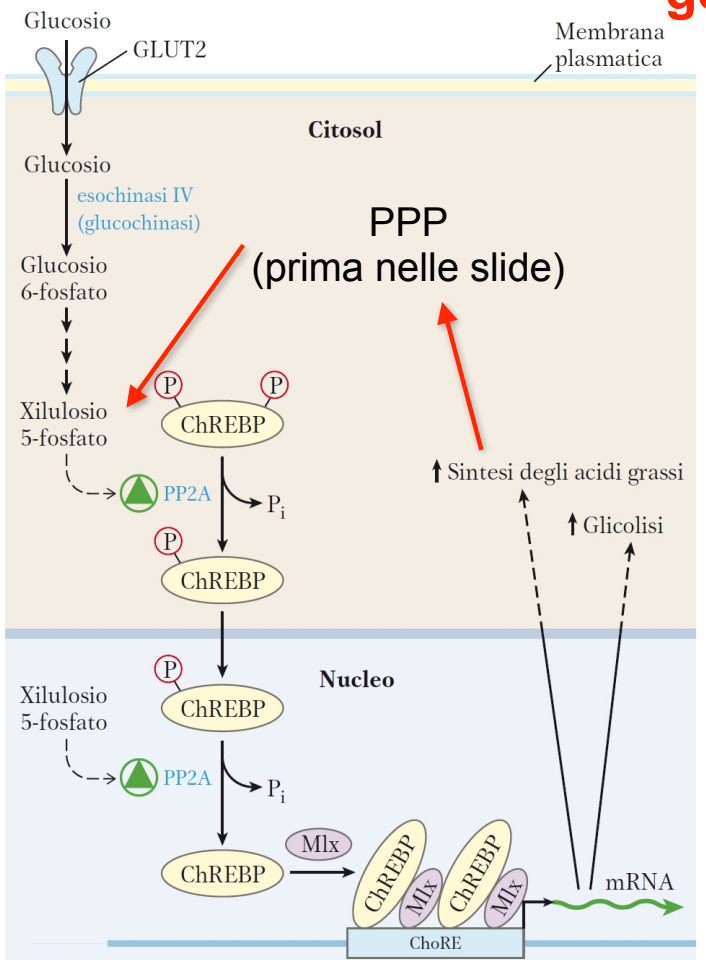
Glucosio 6 fosfato deidrogenasi, etc

Enzimi per la produzione di Acetil CoA e per la sintesi acidi grassi

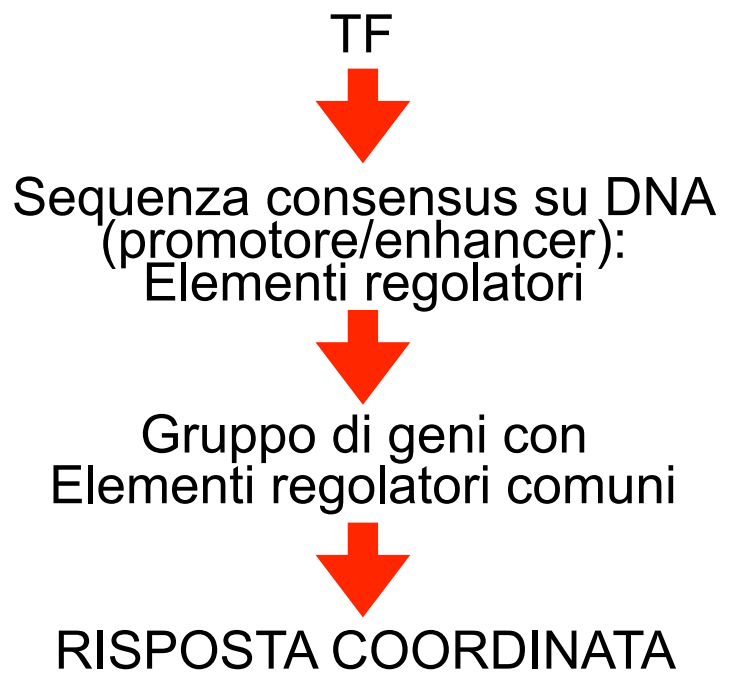
Regolazione **negativa**

Gluconeogenesi: PEP carbossichinasi, etc.

Un fattore trascrizionale può attivare in modo coordinato più geni...

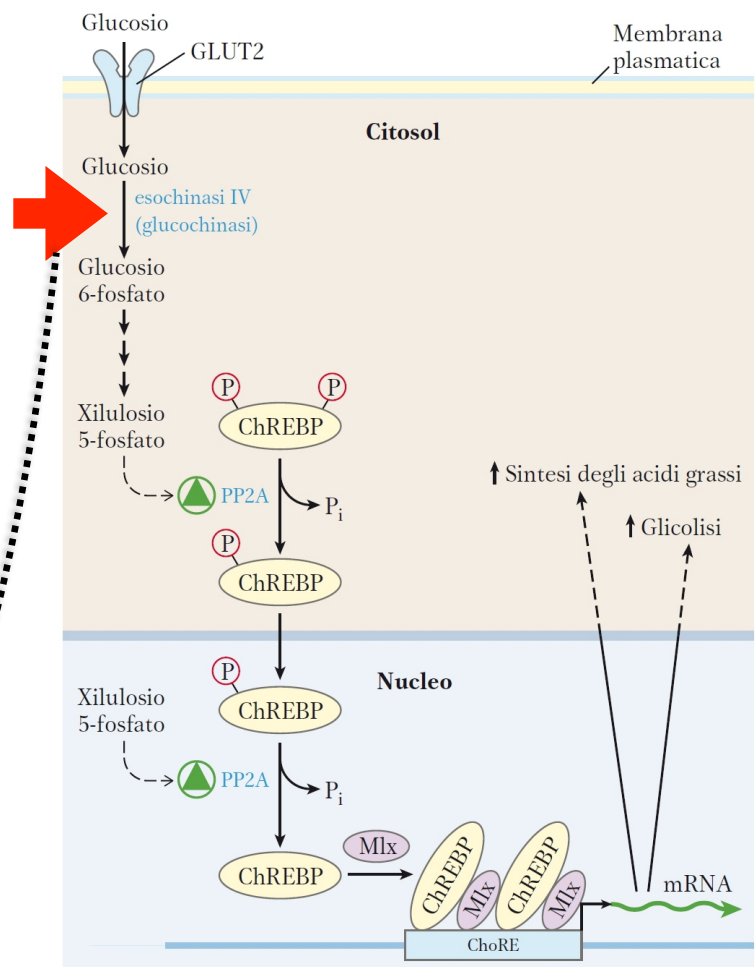
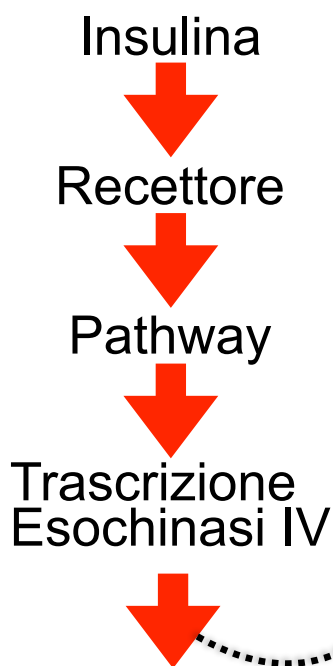


ChREBP: Carbohydrate Response Element Binding Protein

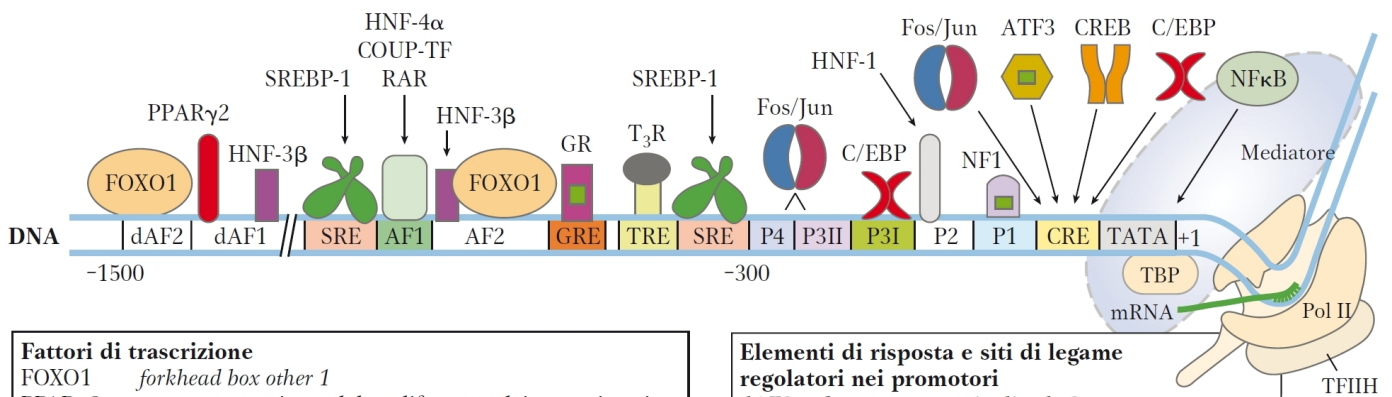


...ed esistono più livello di interconnessione tra i vari sistemi di modulazione...

Nel fegato:



Perchè la natura ha scelto il sistema a cascata?
Amplificazione e Modulazione



Fattori di trascrizione

FOXO1	<i>forkhead box other 1</i>
PPAR γ 2	recettore γ -attivato dal proliferatore dei perossisomi
HNF-3 β	fattore nucleare epatico 3 β
SREBP-1	proteina-1 che lega l'elemento di regolazione degli steroli
HNF-4 α	fattore nucleare epatico 4 α
COUP-TF	fattore di trascrizione che lega il promotore per la sintesi dell'ovalbumina di pollo
RAR	recettore dell'acido retinoico
GR	recettore dei glucocorticoidi
T ₃ R	recettore dell'ormone tiroideo
C/EBP	proteina che lega il CAAT enhancer
HNF-1	fattore nucleare-1 epatico
NF1	fattore nucleare-1
ATF3	fattore 3 di attivazione della trascrizione
CREB	proteina che lega l'elemento di risposta al cAMP
NF κ B	fattore nucleare κ B
TBP	proteina che lega il TATA-box
TFIIH	fattore di trascrizione IIH

Elementi di risposta e siti di legame regolatori nei promotori

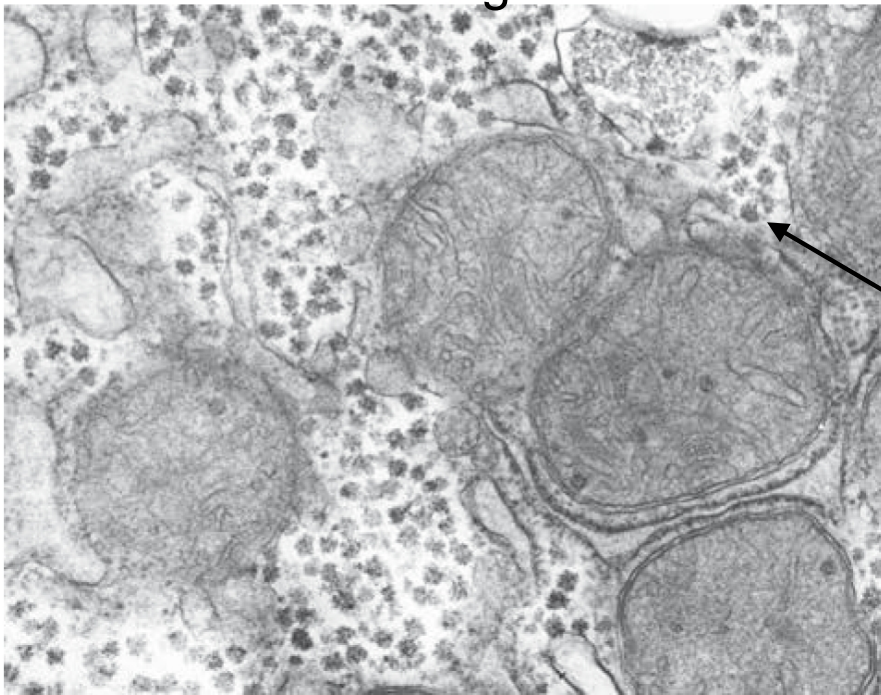
dAF2	fattore accessorio distale 2
dAF1	fattore accessorio distale 1
SRE	elemento di regolazione degli steroli
AF1	fattore accessorio 1
AF2	fattore accessorio 2
GRE	elemento di regolazione dei glucocorticoidi
TRE	elemento di regolazione dell'ormone tiroideo
CRE	elemento di regolazione del cAMP

L'attivazione di un singolo gene necessita dell'azione congiunta e coordinata di molteplici fattori trascrizionali. Ciascuno di essi a sua volta è sottoposto ad una serie di sistemi regolativi che ne determinano concentrazione ed attività.

Glicogeno

(Scopo: deposito di glucosio senza alterare l'osmolarità cellulare)

Dove: citosol di Fegato - Muscolo



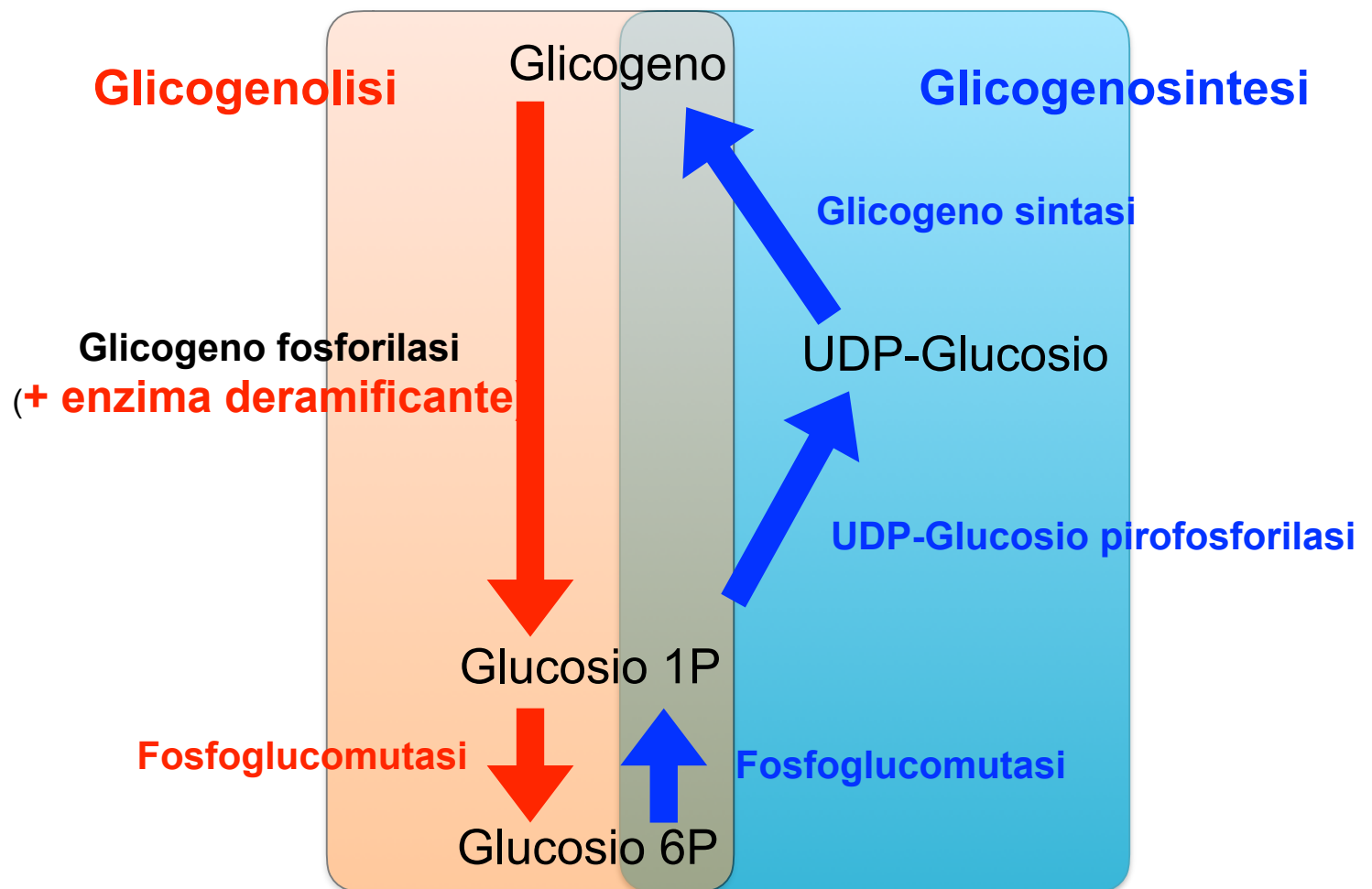
Rosetta alfa

Particelle beta: circa 50000 residui di glucosio

Rosette alfa: 20-40 particelle beta

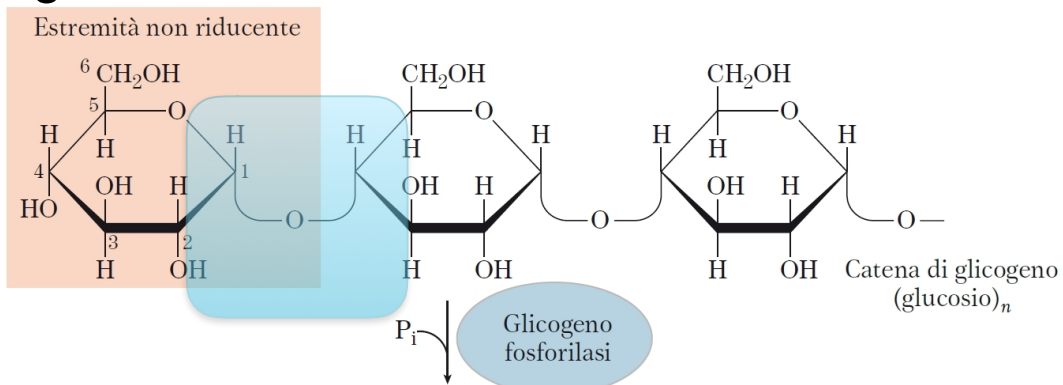
Strutture complesse che contengono anche gli enzimi per la sintesi, degradazione e modulazione di queste due attività

DEGRADAZIONE E SINTESI GLICOGENO

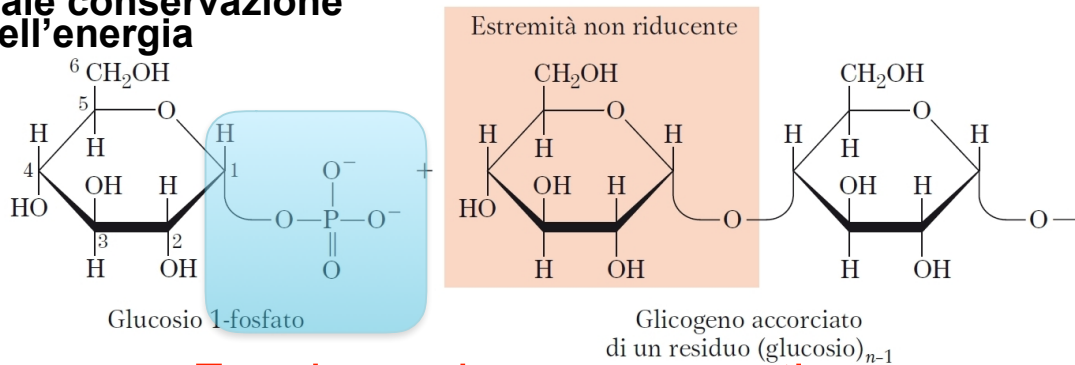


Glicogeno

Legami alfa 1→4 con ramificazioni alfa 1→6



NB: parziale conservazione dell'energia



Funzione: riserva energetica

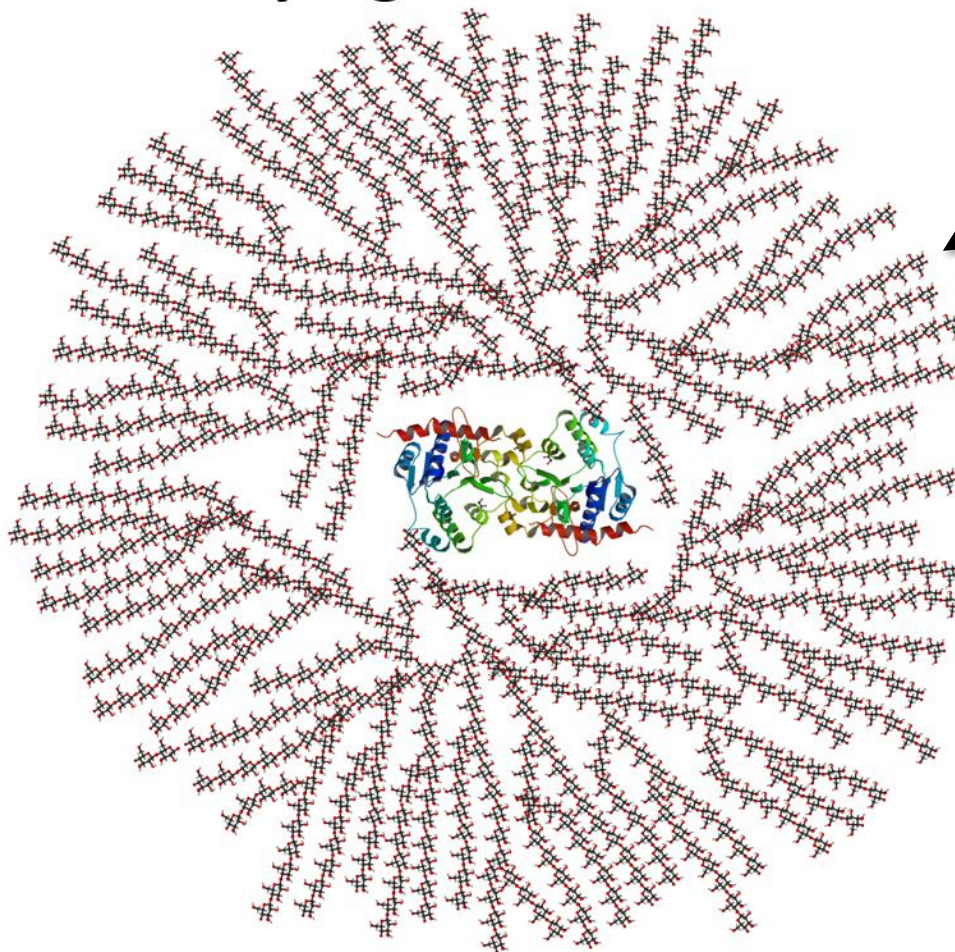
Fegato: quando glucosio ematico è basso (fornire glucosio a tutto l'organismo)

Muscolo: in seguito ad elevato consumo locale

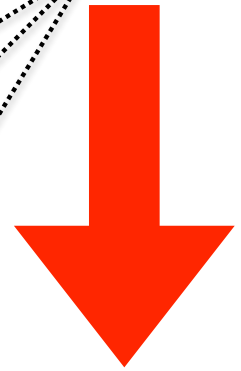
NB: **Fosforolisi** => degradazione endogena del glicogeno (**fosforilasi**)

Idrolisi => degradazione del glicogeno durante assorbimento (**amilasi**)

Glycogen structure



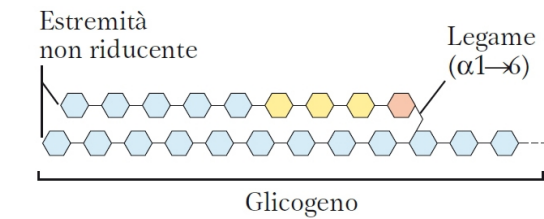
Estremità non
riducenti



Incremento della
possibilità di
procedere con la
reazione della
glicogeno fosforilasi

A core protein of glycogenin is surrounded by branches of glucose units.
The entire globular complex may contain approximately 30,000 glucose units.

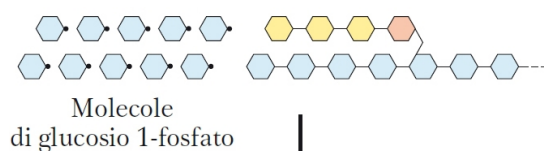
Deramificazione del glicogeno



glicogeno fosforilasi



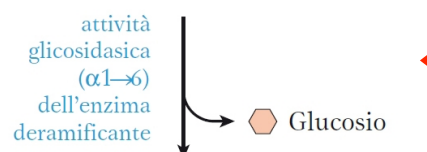
Attiva solo fino a 4 residui da una ramificazione 1 \rightarrow 6



attività trasferasica dell'enzima deramificante



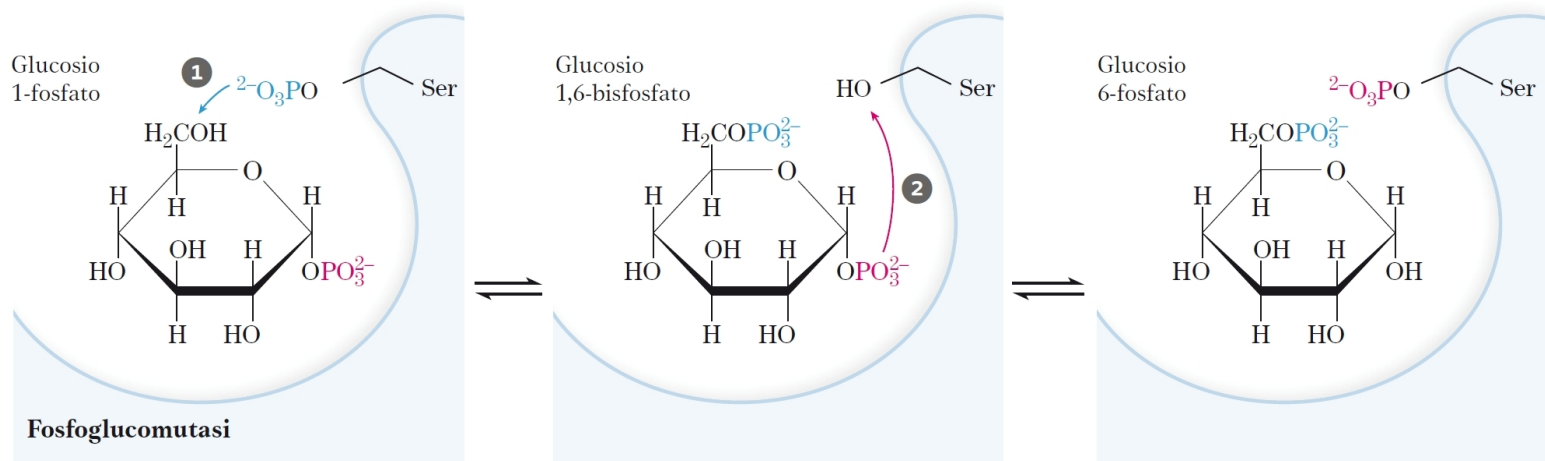
Intervento di un enzima deramificante con attività Glicosidasica (scissione del legame 1 \rightarrow 6 e trasferasica)



Polimero ($\alpha 1 \rightarrow 4$) deramificato; può subire ancora l'azione della fosforilasi

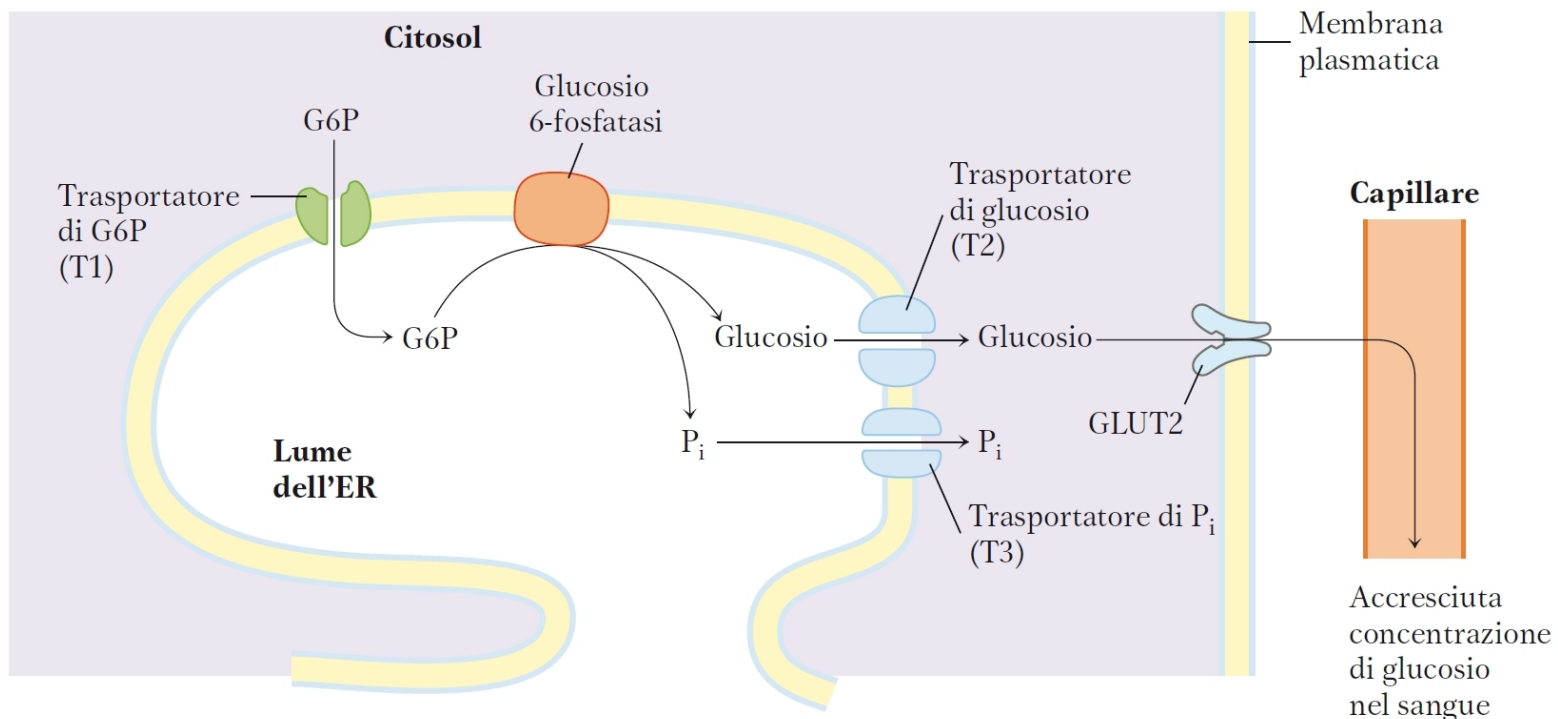
Ramificazione:

Fosfoglucomutasi

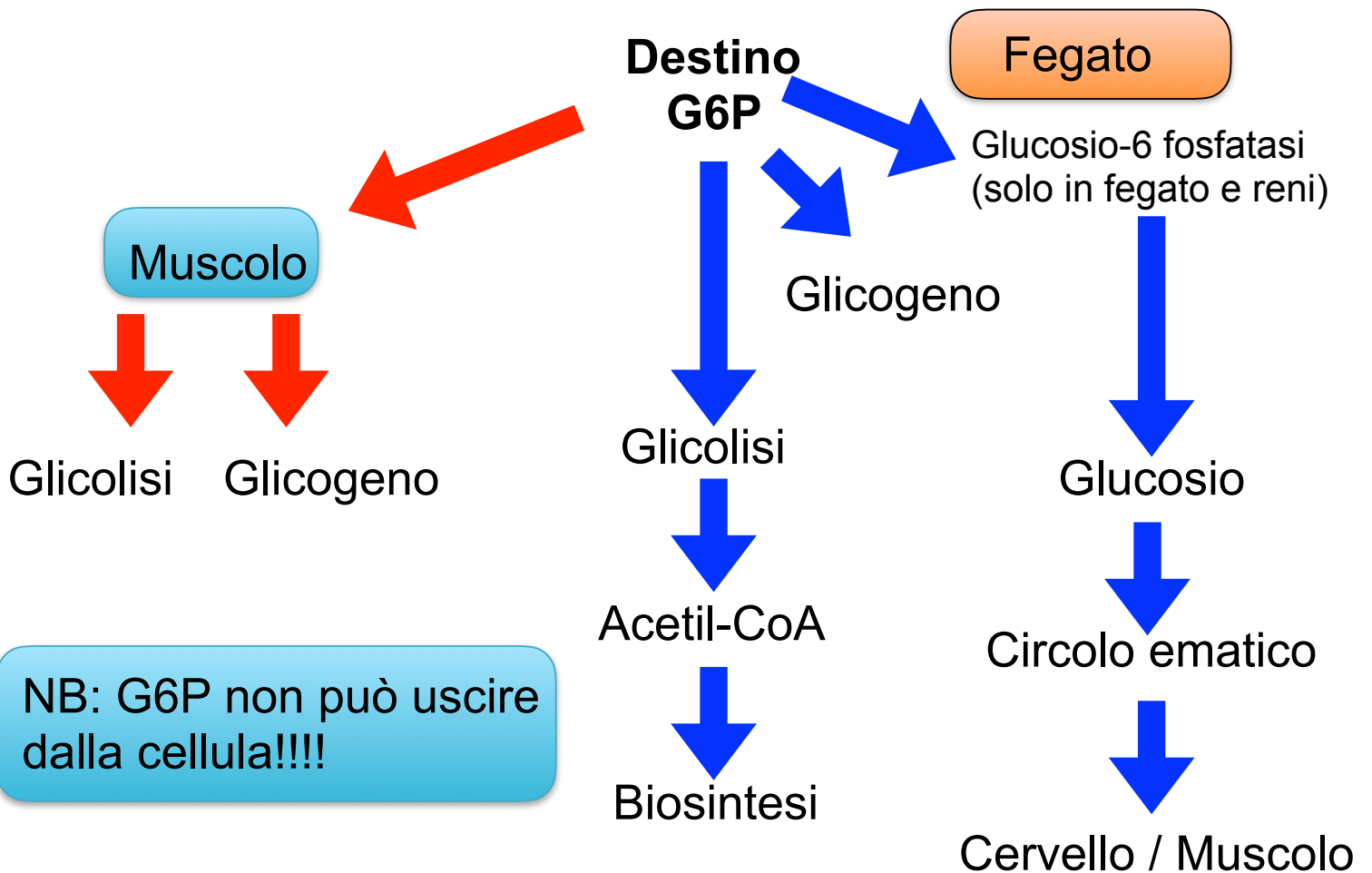


Disponibilità Glucosio dal FEGATO

Glicogeno => Glucosio 6P => Glucosio => esportato
(ruolo chiave anche la Glucochinasi con la sua elevata K_M)

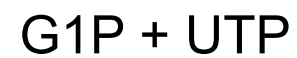
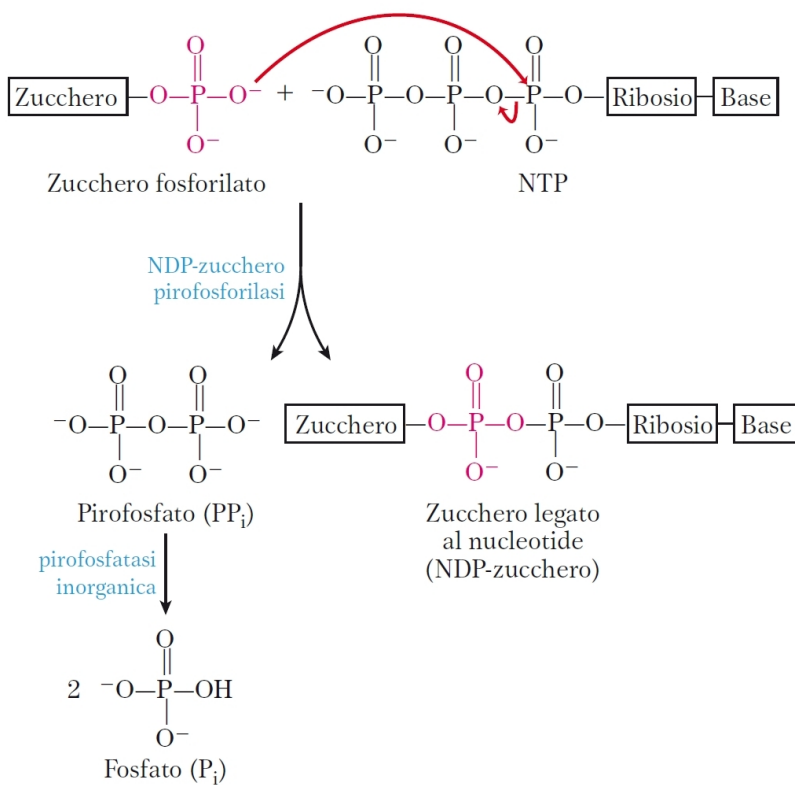


NB: Glucosio 6-fosfatasi - assente in adipociti e cellule muscolari



Dipendenza dallo stato energetico e condizione di concentrazione ematica di glucosio

Sintesi del glicogeno - UDP glucosio pirofosforilasi

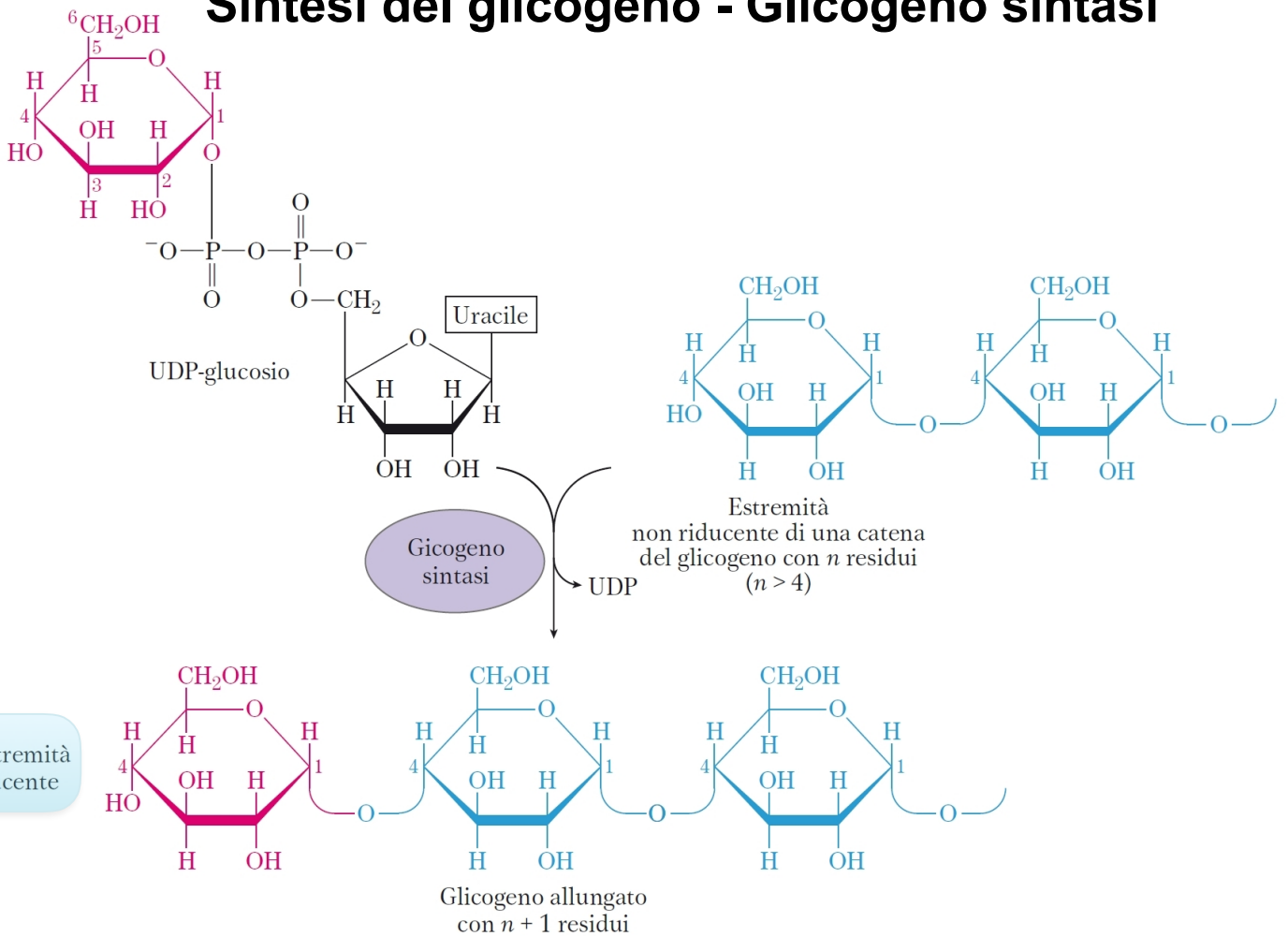


Coniugazione con un nucleotide offre alcuni **vantaggi**:

- 1) reazione irreversibile (rimozione del substrato e idrolisi PP_i);
- 2) Superficie d'interazione con l'enzima molto più ampia;
- 3) Attivazione del C per attacco nucleofilo;
- 4) "etichettatura" molecola, sottratta ad altri destini metabolici

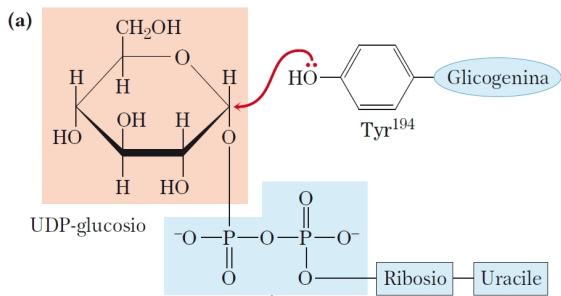
Reazione complessiva: Zucchero fosforilato + NTP \longrightarrow NDP-zucchero + $2P_i$

Sintesi del glicogeno - Glicogeno sintasi



NB: GLICOGENO SINTASI non può innescare la formazione del glicogeno, agisce su una catena preformata!

GLICOGENINA: Supporto e formazione delle prime catene di glicogeno

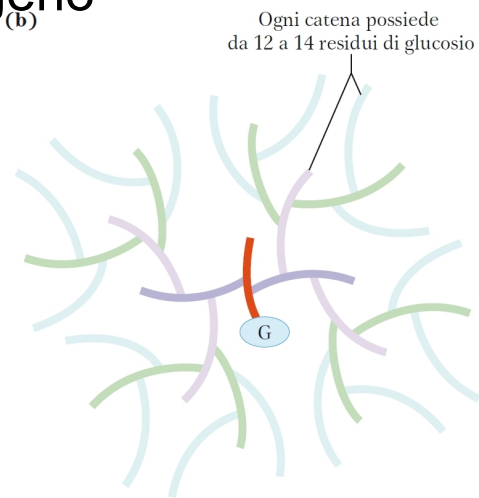


INNESCO

UDP-glucosio

attività della glucosiltrasferasi

UDP



12 file

-

55000

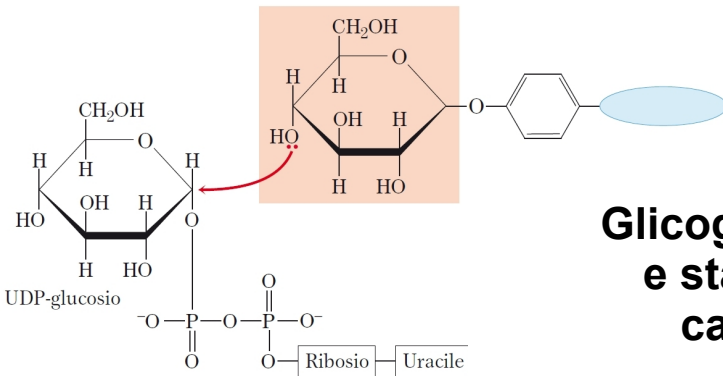
residui

Glucosio

-

MW

10⁷



attività di estensione della catena

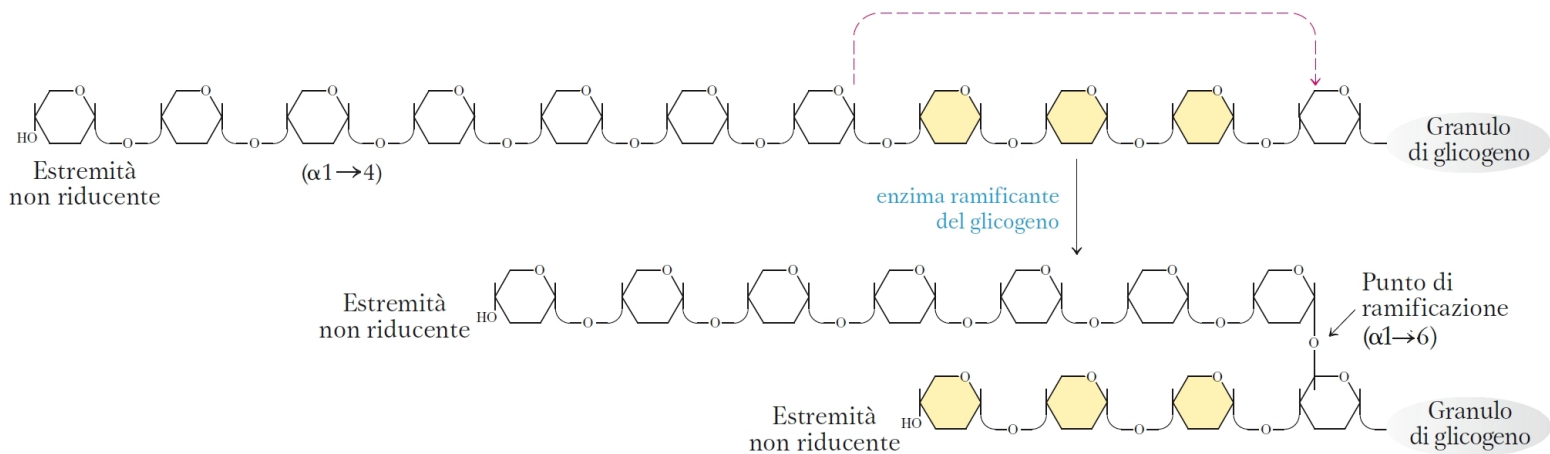
UDP

Si ripete sei volte

Glicogenina: supporto per il glicogeno e starter polimerizzazione per auto catalisi. Forma i PRIMER per la glicogeno sintasi (8 unità)

Glicogenina catalizza entrambe queste prime reazioni, poi subentra la glicogeno sintasi

Sintesi del glicogeno - enzima ramicante (amilo (1→4) (1→6) transglicosilasi)



RAMIFICAZIONE: UTILITA? Avere più punti dove la glicogeno fosforilasi e la glicogeno sintasi possono agire => amplificazione

Esempio: in caso di forte richiesta di glucosio, avere più estremità velocizza la degradazione del glicogeno (lavoro in parallelo)

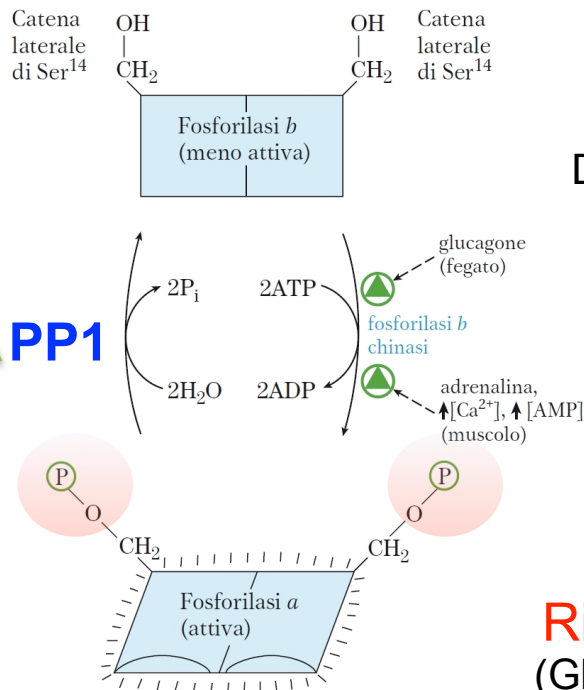
Sintesi e demolizione del glicogeno - aspetti modulatori

GLICOGENO FOSFORILASI (demolizione)

Fosforilasi b
(Non modificata)
NON ATTIVA

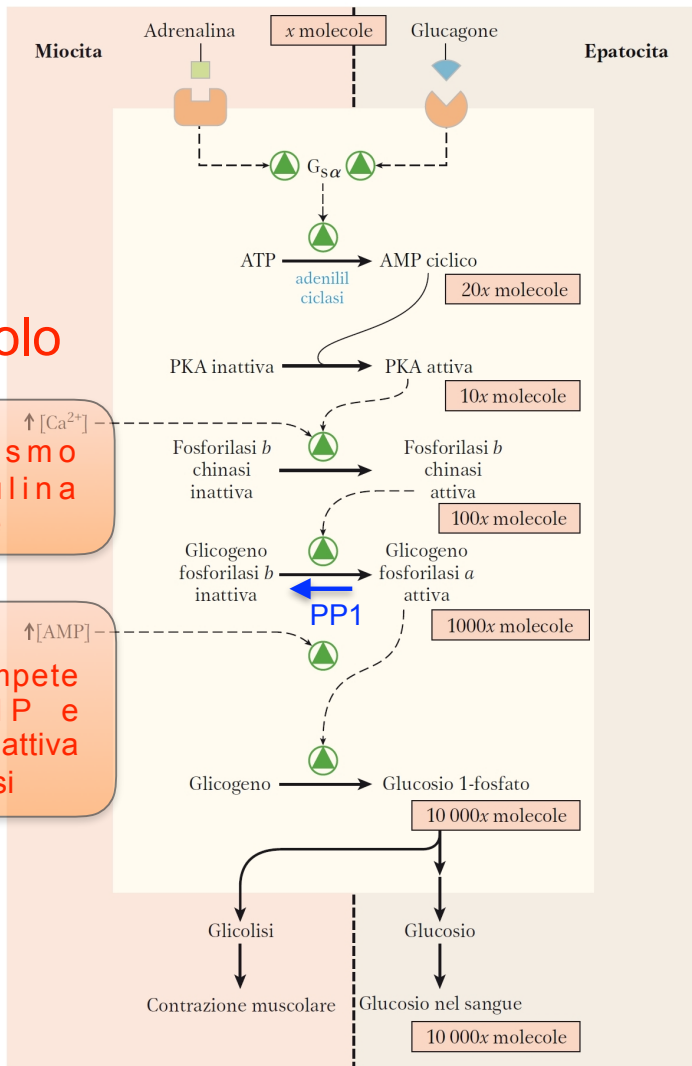
Accumulo
Disponibilità di glucosio

Insulina \rightarrow **PP1**



Fosforilasi a
(**Fosforilata**)
ATTIVA

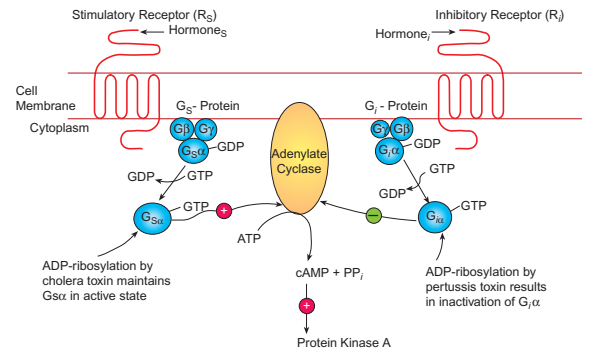
Richiesta energetica
(Glucagone e adrenalina, contrazione muscolare: AMP elevato, Ca⁺⁺)



Muscolo

↑ [Ca²⁺]
Meccanismo calmodulina dipendente

↑ [AMP]
ATP: compete con AMP e quindi disattiva la fosforilasi



Glucagone / ADRENALINA

G_sα

Adenil Ciclasi

cAMP

PKA

Fosforilasi b chinasi

Fosforilasi b

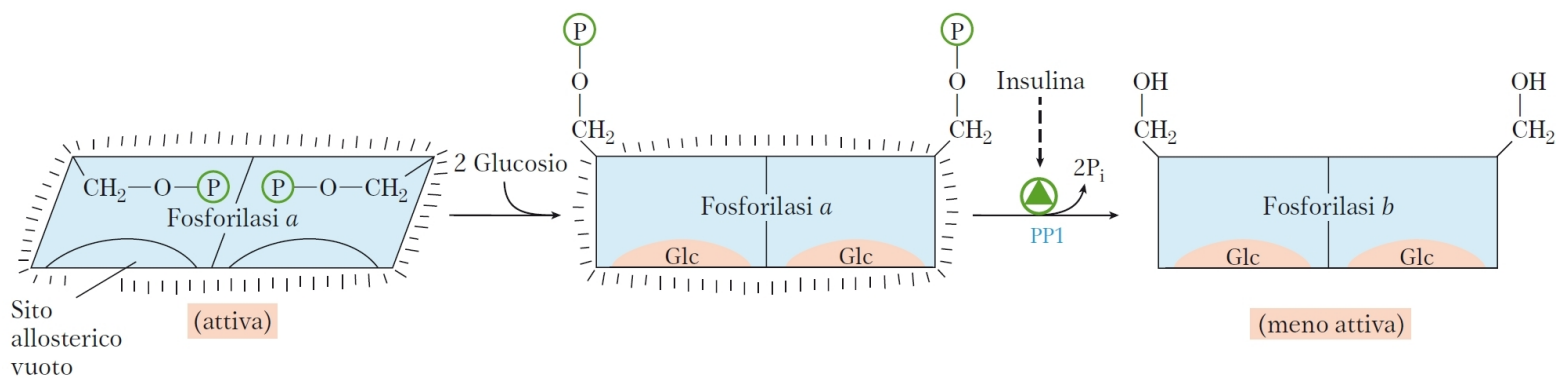
Demolizione glicogeno

Sintesi e demolizione del glicogeno - aspetti modulatori

Glicogeno fosforilasi - epatica

CAMBIAMENTO CONFORMAZIONALE

(esposizione fosfati che in tal modo sono più accessibili all'azione della fosfatasi)



Disponibilità di glucosio

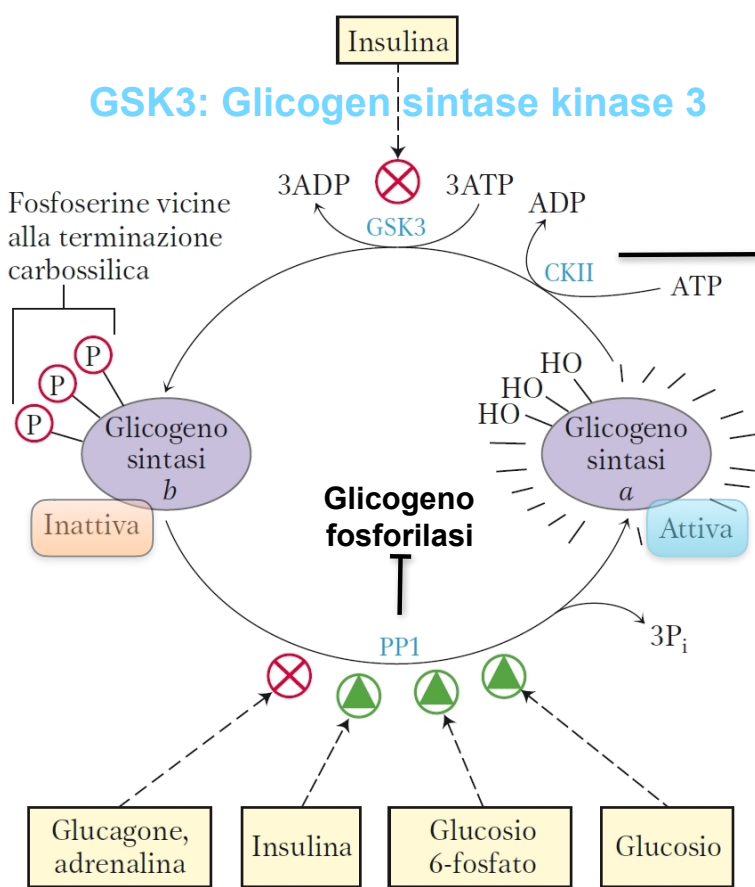
=>

Inattivazione degradazione del glicogeno

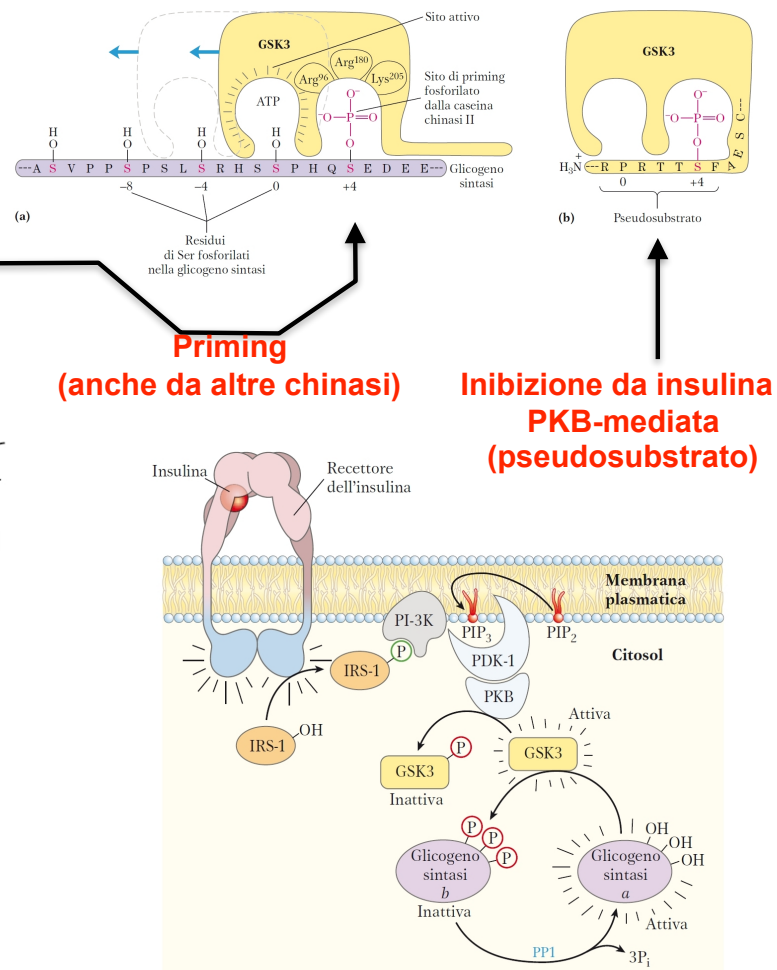
(modificazione conformazione indotta dal legame glucosio favorisce azione protein phosphatase 1 -PP1)

Sintesi e demolizione del glicogeno - aspetti modulatori

Glicogeno sintasi

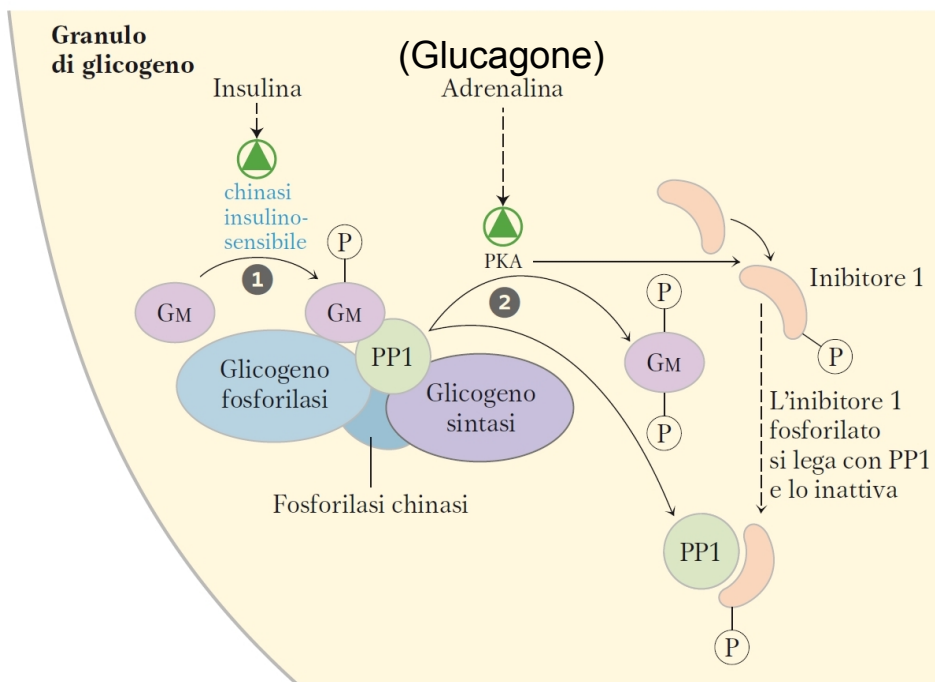


Glicogeno sintasi:
Attiva in condizioni di disponibilità di Glucosio,
Bloccata quando serve Glucosio.



Sintesi e demolizione del glicogeno - aspetti modulatori

Protein phosphatase 1 - PP1



GM: proteina che porta PP1 al glicogeno.

PP1: 2 siti fosforilazione:

a) Insulino dipendente => **attivazione**

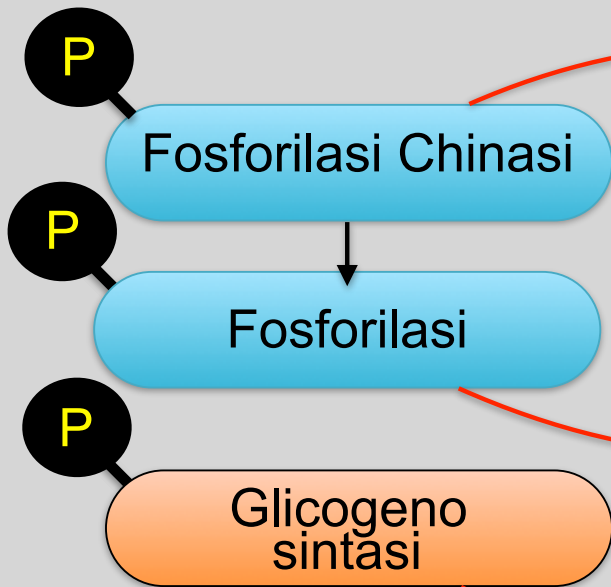
b) Adrenalina (PKA dipendente) => **disattivazione**

PP1 è ancorata al glicogeno assieme alle proteine coinvolte nella sua sintesi/degradazione (**degradazione: Fosforilasi chinasi e glicogeno fosforilasi** - **sintesi: glicogeno sintasi**):
ATTIVAZIONE PP1=> GLICOGENOSINTESI (prima fosforilazione Insulino dip.)
INATTIVAZIONE PP1 => GLICOGENOLISI (seconda fosforilazione - Adrenalina (glucagone) dip.)

Carenza/necessità glucosio

Glucagone/adrenalina

Demolizione scorte glicogeno



Disponibilità glucosio

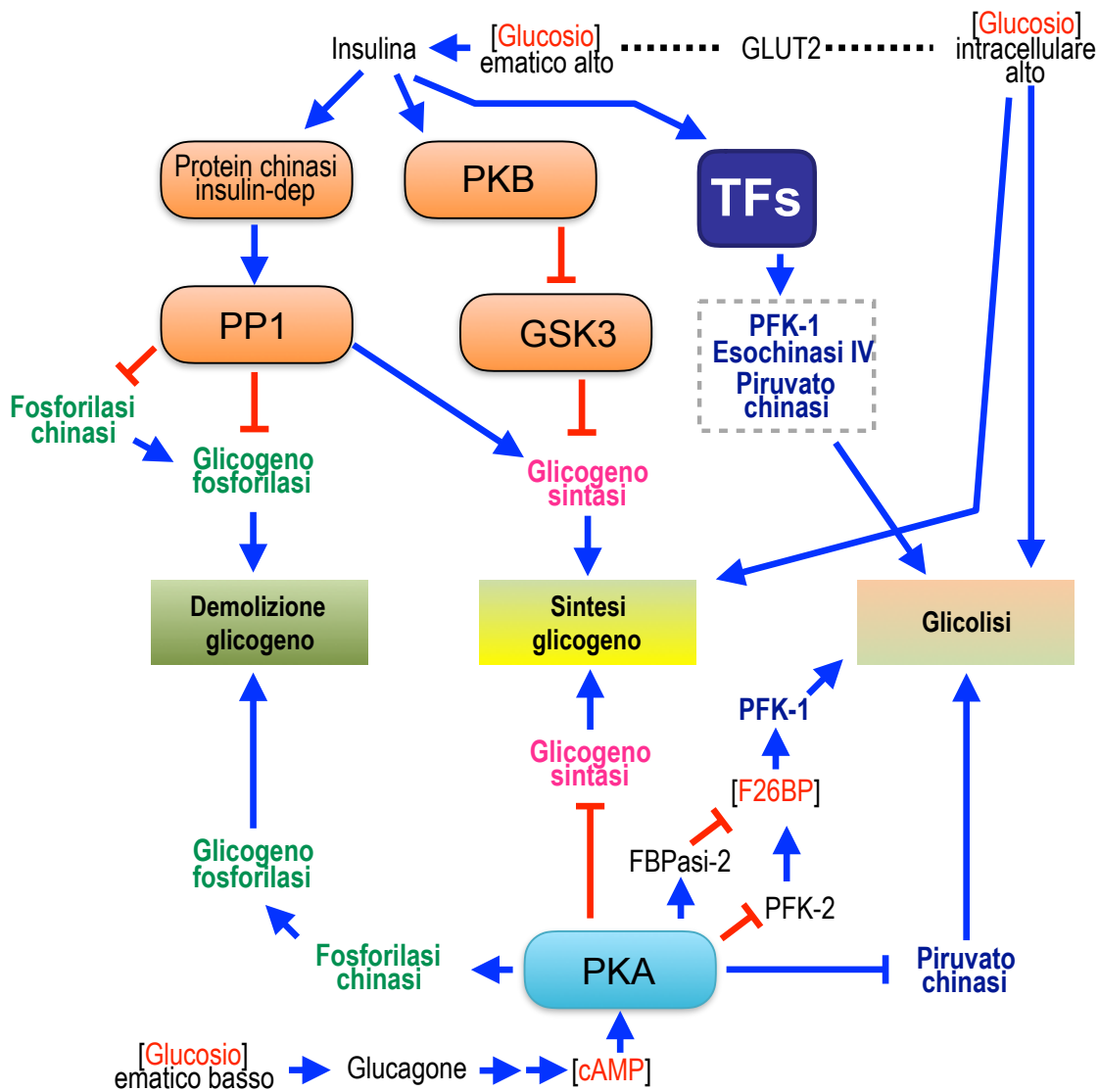
Insulina

Costruzione scorte glicogeno



ATTIVA

DISATTIVA



Regolazione del metabolismo del glucosio nel fegato

Metabolismo del glucosio: fegato / muscolo



Metabolismo: sistema integrato a livello di organismo, ovvero azioni coordinate a livello di organismo in modo da far fronte a specifiche richieste/necessità.

NB: ci sono dei sistemi per l'uptake di glucosio a livello di cellule muscolari che vedono l'utilizzo di GLUT4 ma in modo indipendente dall'insulina, e dipendente dalla contrazione muscolare/attività fisica