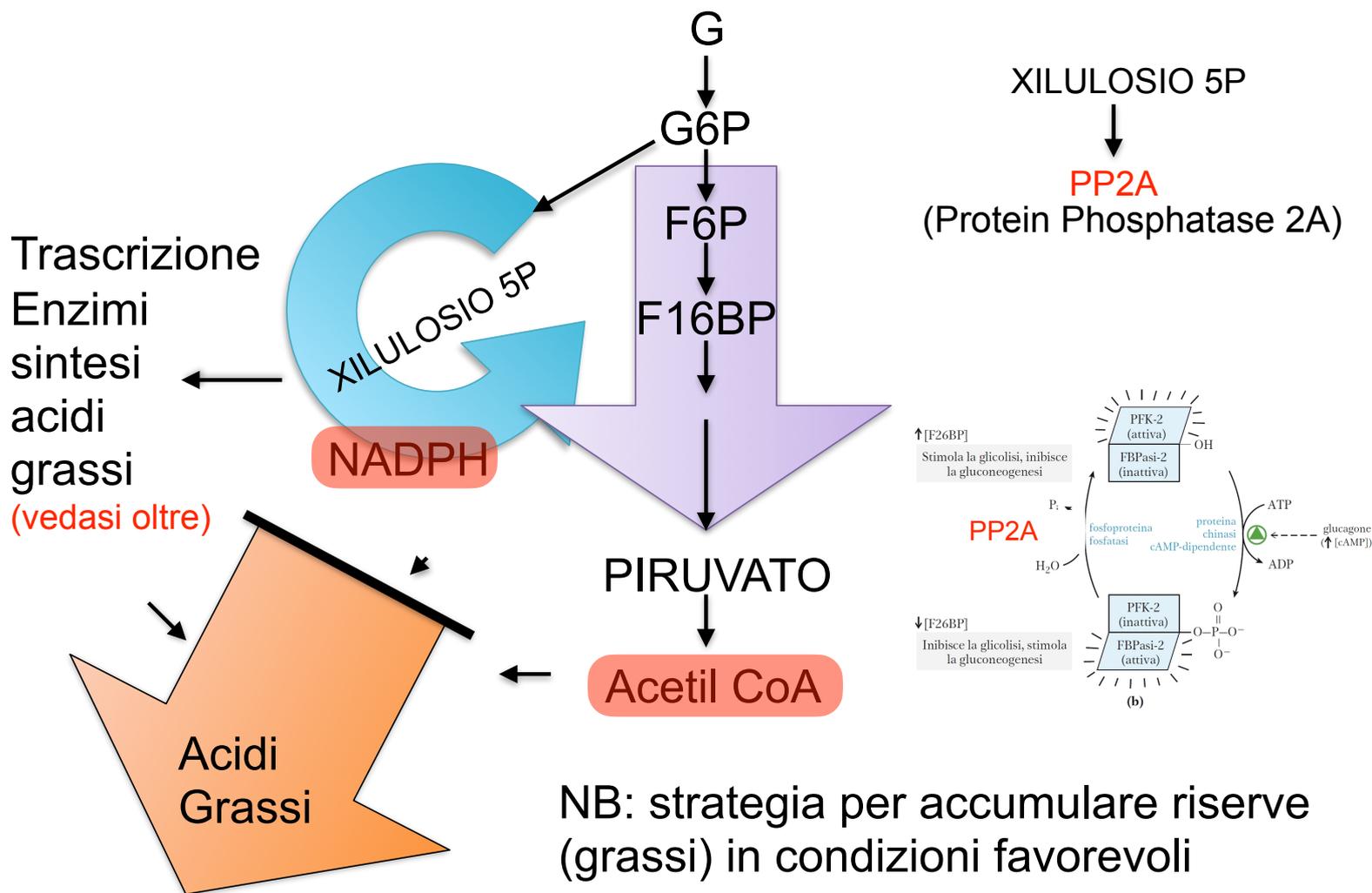


## XILULOSIO 5P: attivatore allosterico della PP2A

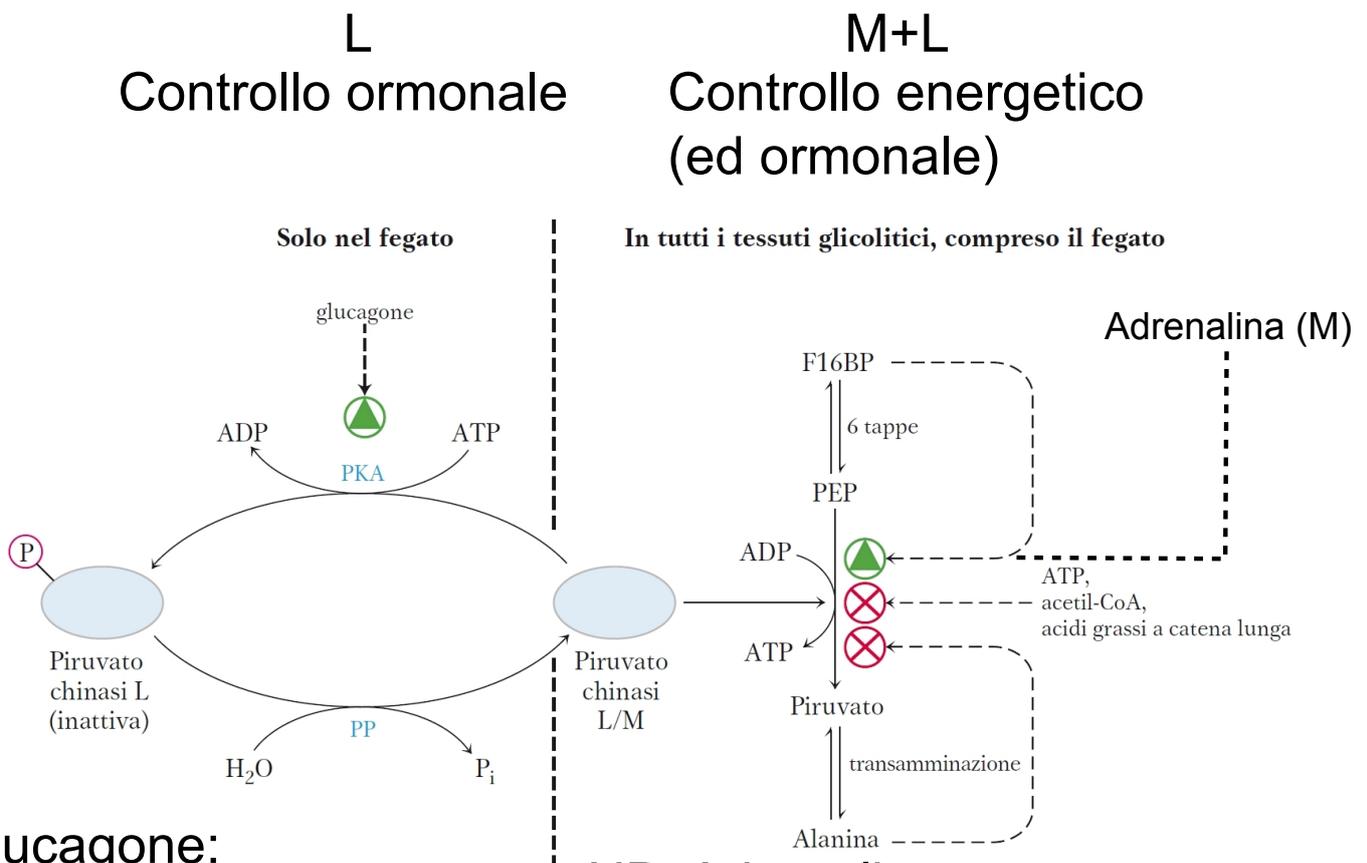


**NB: strategia per accumulare riserve (grassi) in condizioni favorevoli**

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)

Stoccaggio riserve energetiche  
Glicogeno



Gluconeogenesi

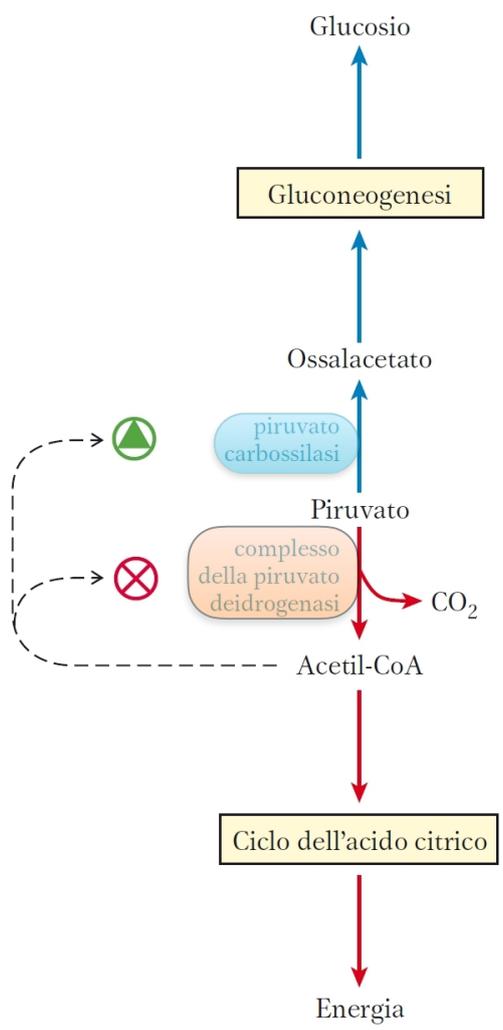


Piruvato

**Condizione energetica (disponibilità acetic-CoA)**



Ciclo acido citrico  
Produzione di energia



## 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

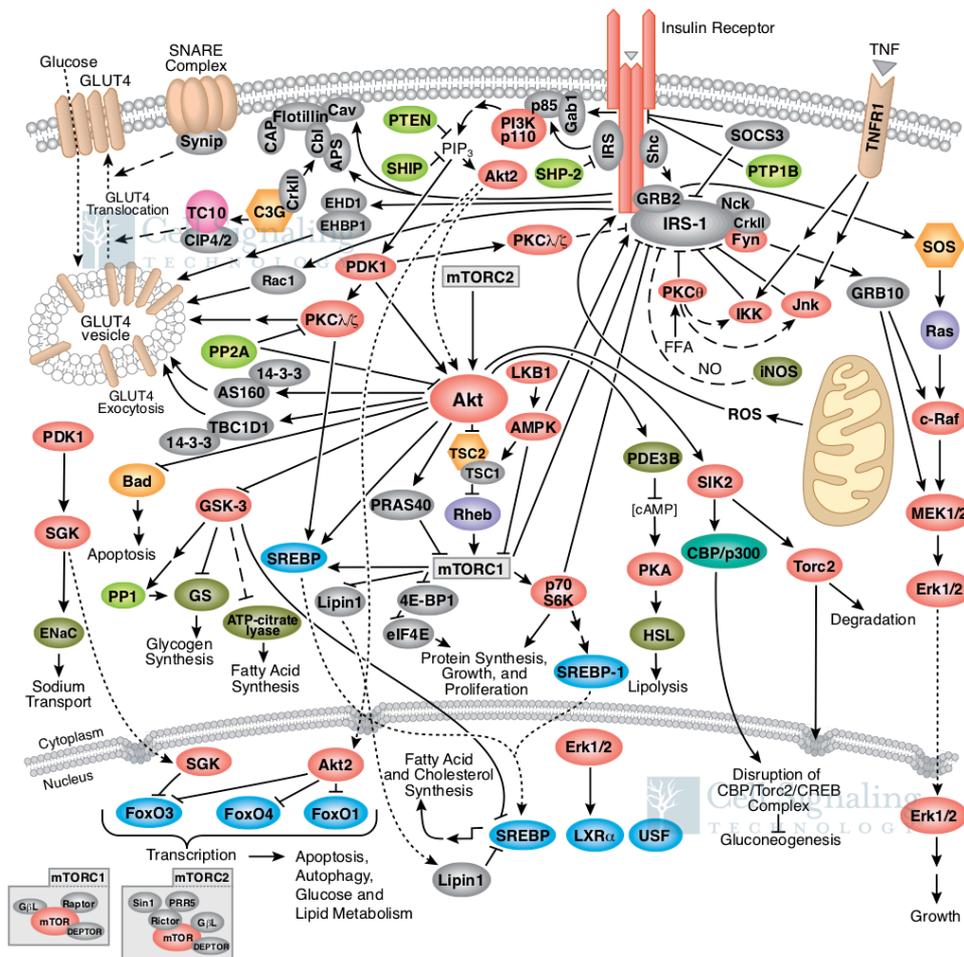
Acidi grassi

Gluconeogenesi

Glicolisi (ATP)



# Regolazione trascrizionale del metabolismo (TF influenzati dall'insulina)



Regolazione **positiva**

**Glicolisi:** Esocinasasi II e IV,

PFK-1, Piruvato chinasi, etc

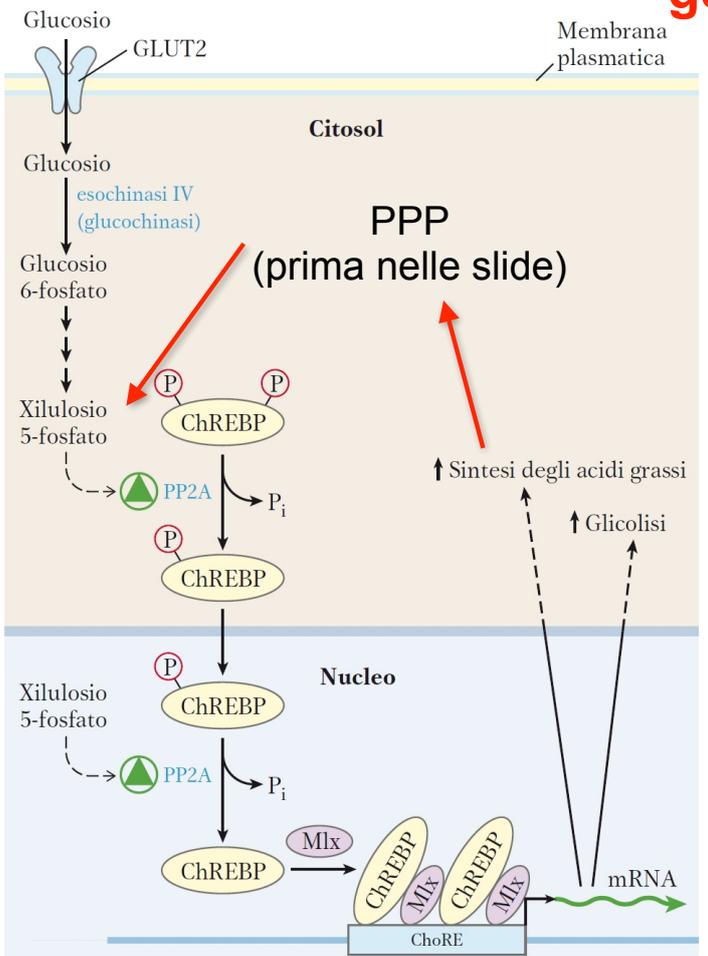
**Via del pentosio fosfato:** Glucosio 6 fosfato deidrogenasi, etc

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

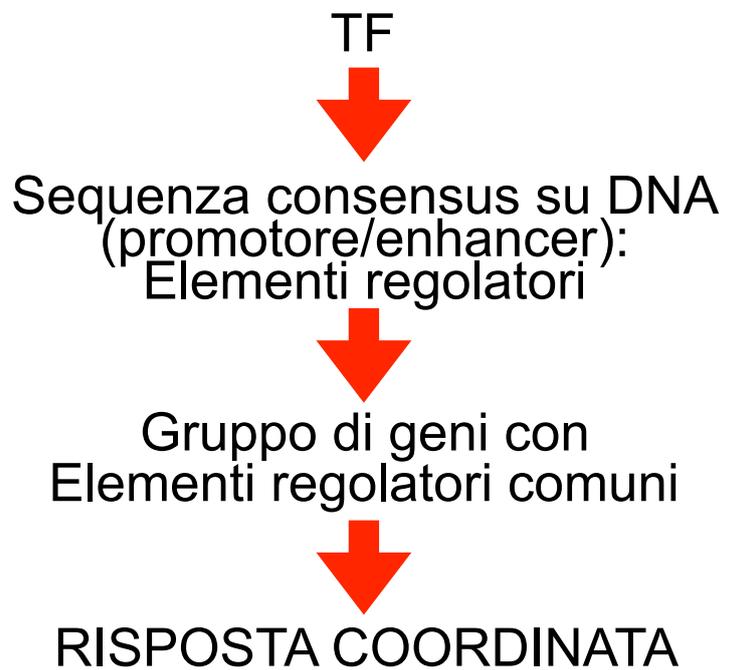
Regolazione **negativa**

**Gluconeogenesi:** PEP carbossichinasi, etc.

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

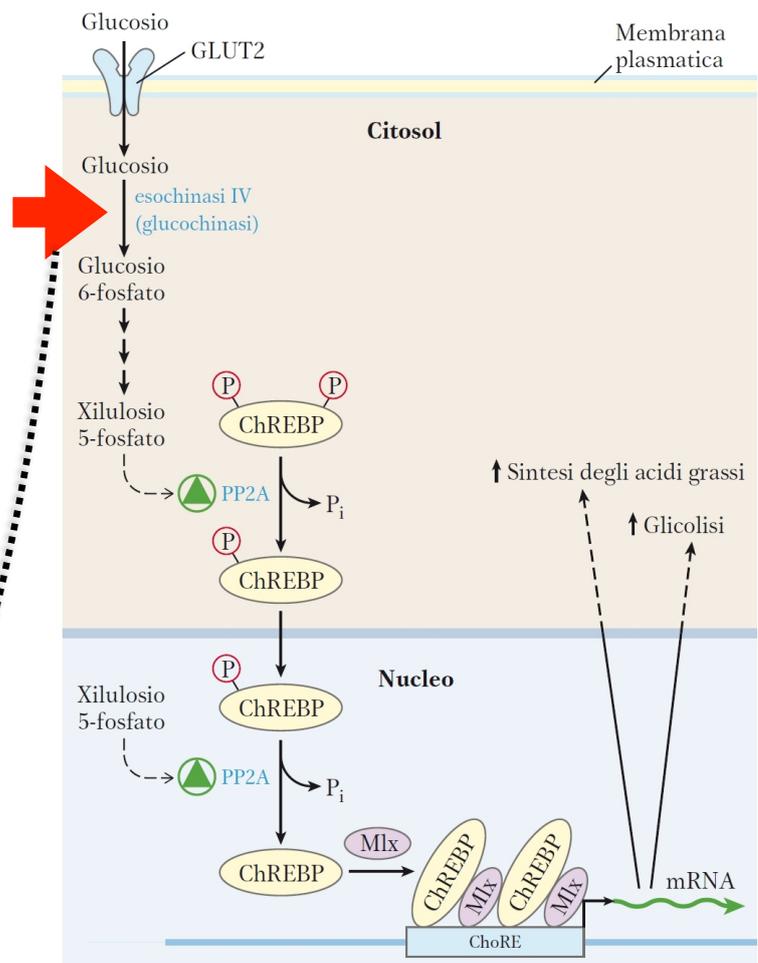
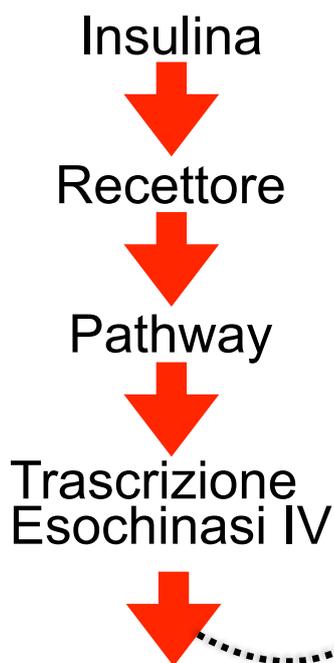


ChREBP: Carbohydrate Response Element Binding Protein

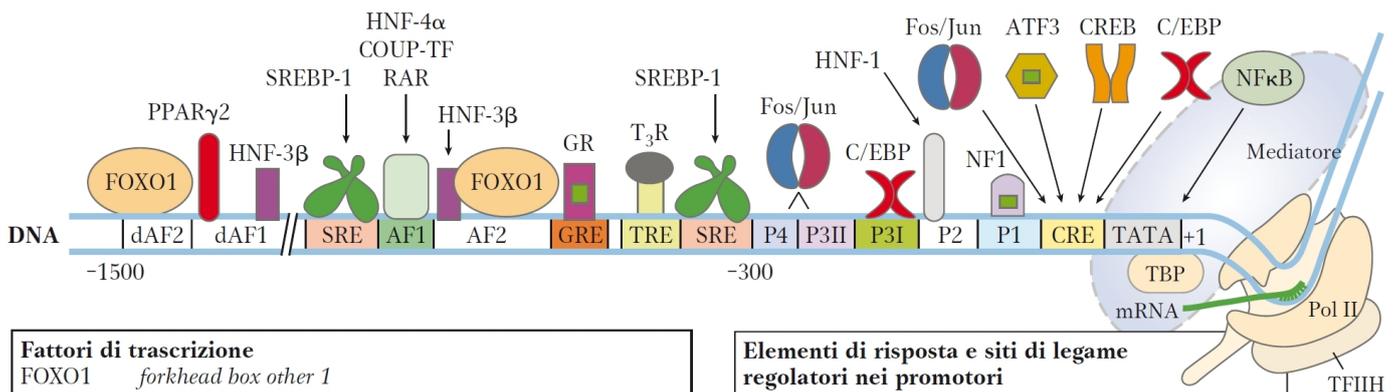


...ed esistono più livello di interconnessione tra i vari sistemi di modulazione...

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 $\gamma$ 2	recettore $\gamma$ -attivato dal proliferatore dei perossisomi
HNF-3 $\beta$	fattore nucleare epatico 3 $\beta$
SREBP-1	proteina-1 che lega l'elemento di regolazione degli steroli
HNF-4 $\alpha$	fattore nucleare epatico 4 $\alpha$
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 <sub>3</sub> 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 $\kappa$ B	fattore nucleare $\kappa$ B
TBP	proteina che lega il TATA-box
TFIIH	fattore di trascrizione IIH

**Elementi di risposta e siti di legame regolatori nei promotori**

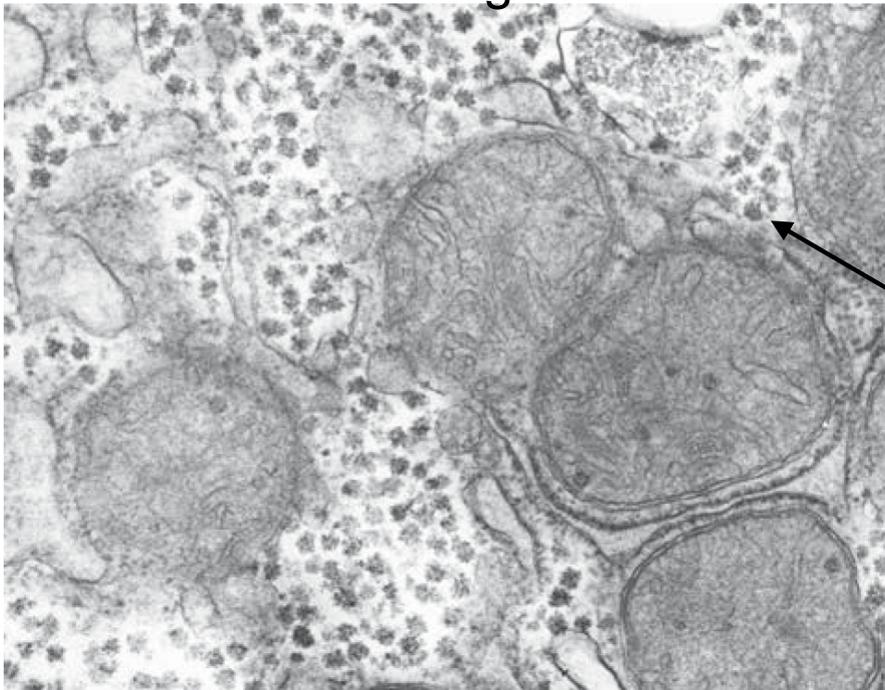
dAF2	fattore accessorio distale 2
dAF1	fattore accessorio distale 1
SRE	elemento di regolazione degli steroli
AF1	fattore accessorio 1
AF2	fattore accessorio 2
GRE	elemento di regolazione dei glucocorticoidi
TRE	elemento di regolazione dell'ormone tiroideo
CRE	elemento di regolazione del cAMP

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



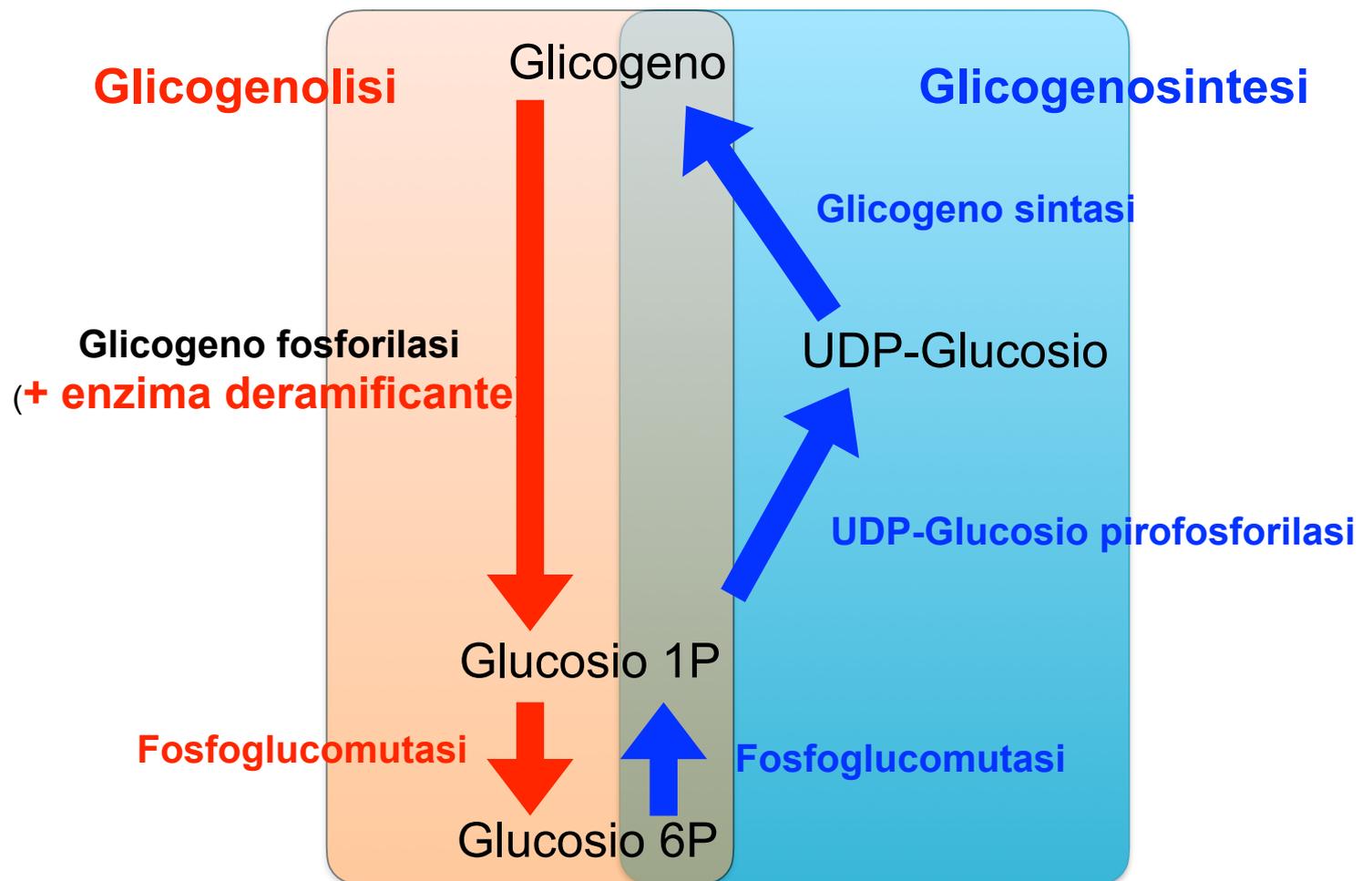
Rosetta alfa

**Particelle beta:** circa 50000 residui di glucosio

**Rosette alfa:** 20-40 particelle beta

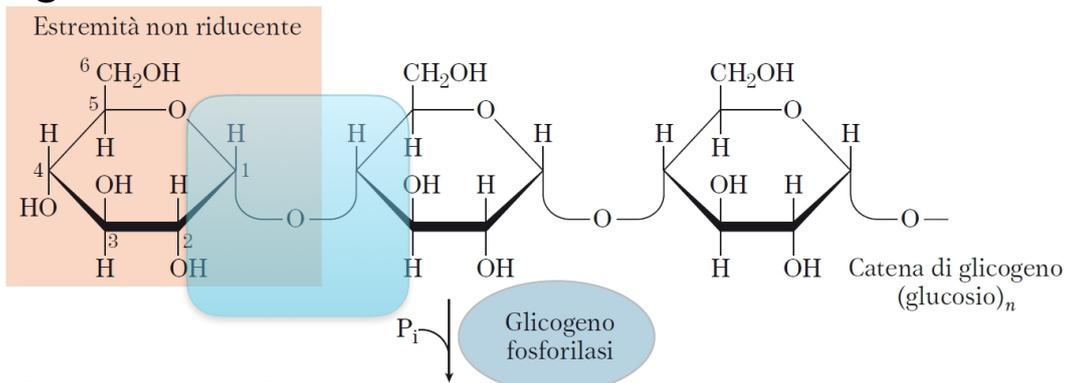
Strutture complesse che contengono anche gli enzimi per la sintesi, degradazione e modulazione di queste due attività

## DEGRADAZIONE E SINTESI GLICOGENO

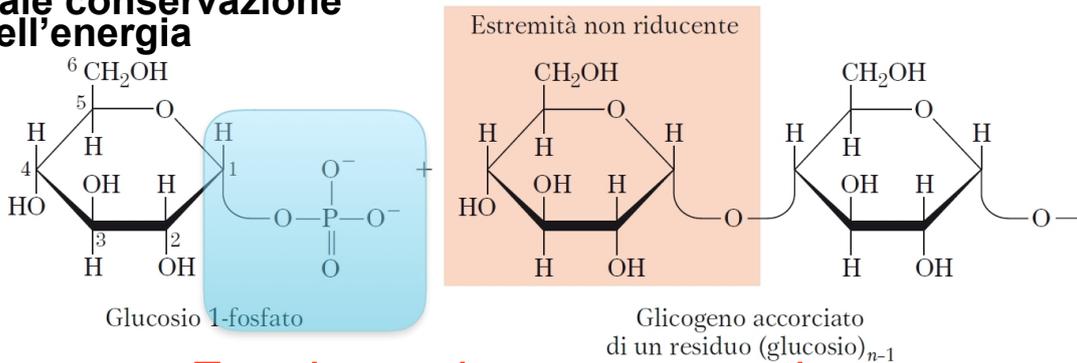


# Glicogeno

Legami alfa 1→4 con ramificazioni alfa 1→6



**NB: parziale conservazione dell'energia**



**Funzione: riserva energetica**

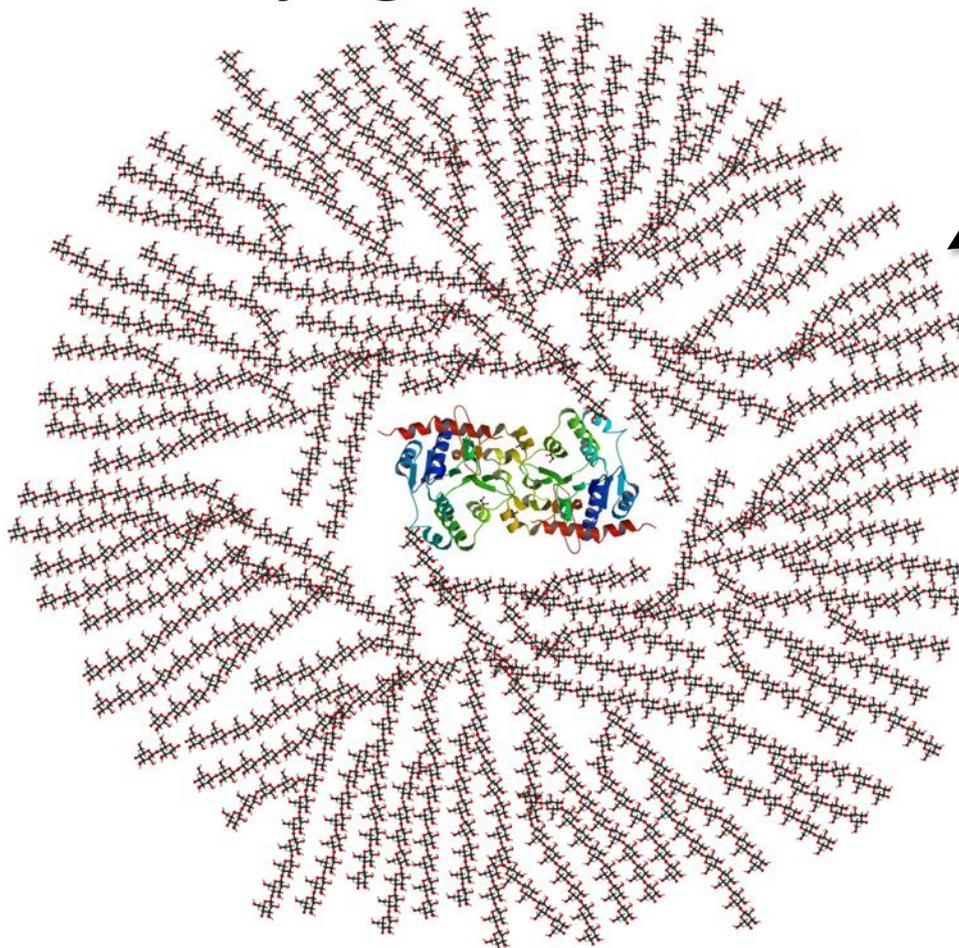
**Fegato:** quando glucosio ematico è basso (fornire glucosio a tutto l'organismo)

**Muscolo:** in seguito ad elevato consumo locale

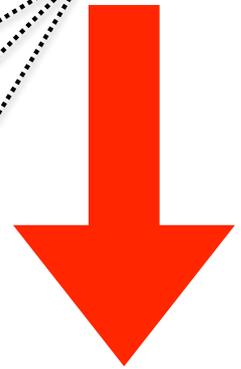
NB: **Fosforolisi** => degradazione endogena del glicogeno (**fosforilasi**)

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

## Glycogen structure



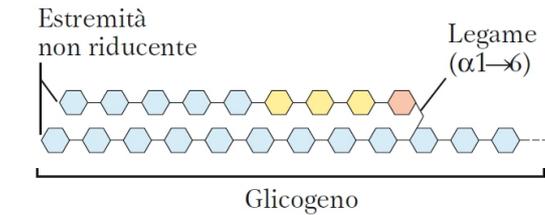
Estremità non  
riducenti



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.

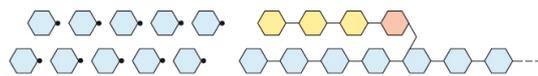
# Deramificazione del glicogeno



glicogeno fosforilasi



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

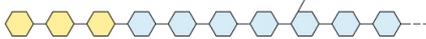


Molecole di glucosio 1-fosfato

attività trasferasica dell'enzima deramificante



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



attività glicosidasica ( $\alpha 1 \rightarrow 6$ ) dell'enzima deramificante

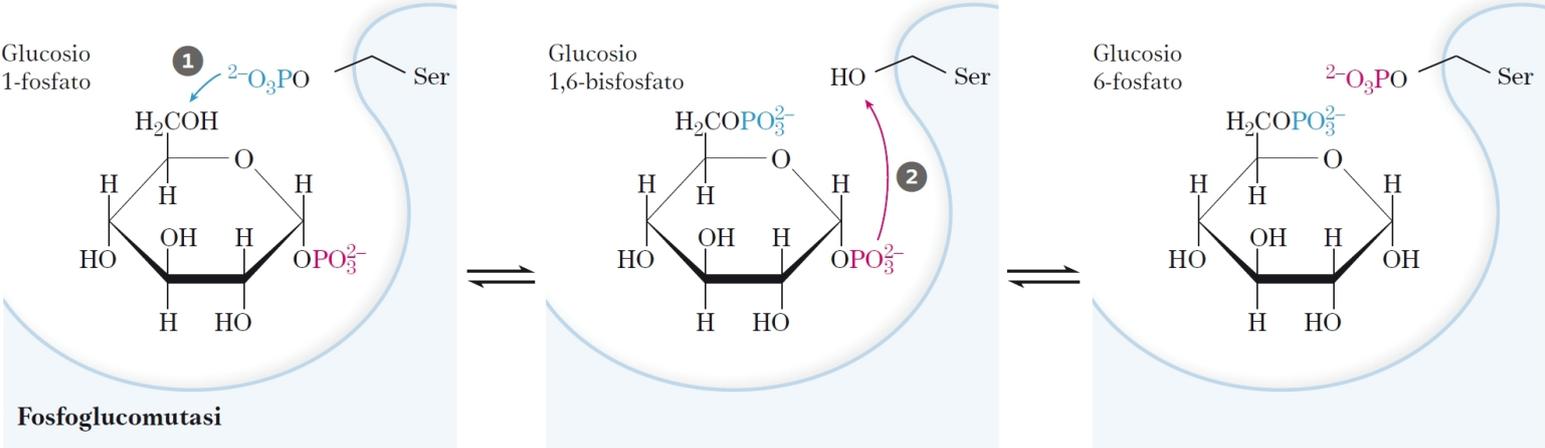


Ramificazione:

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

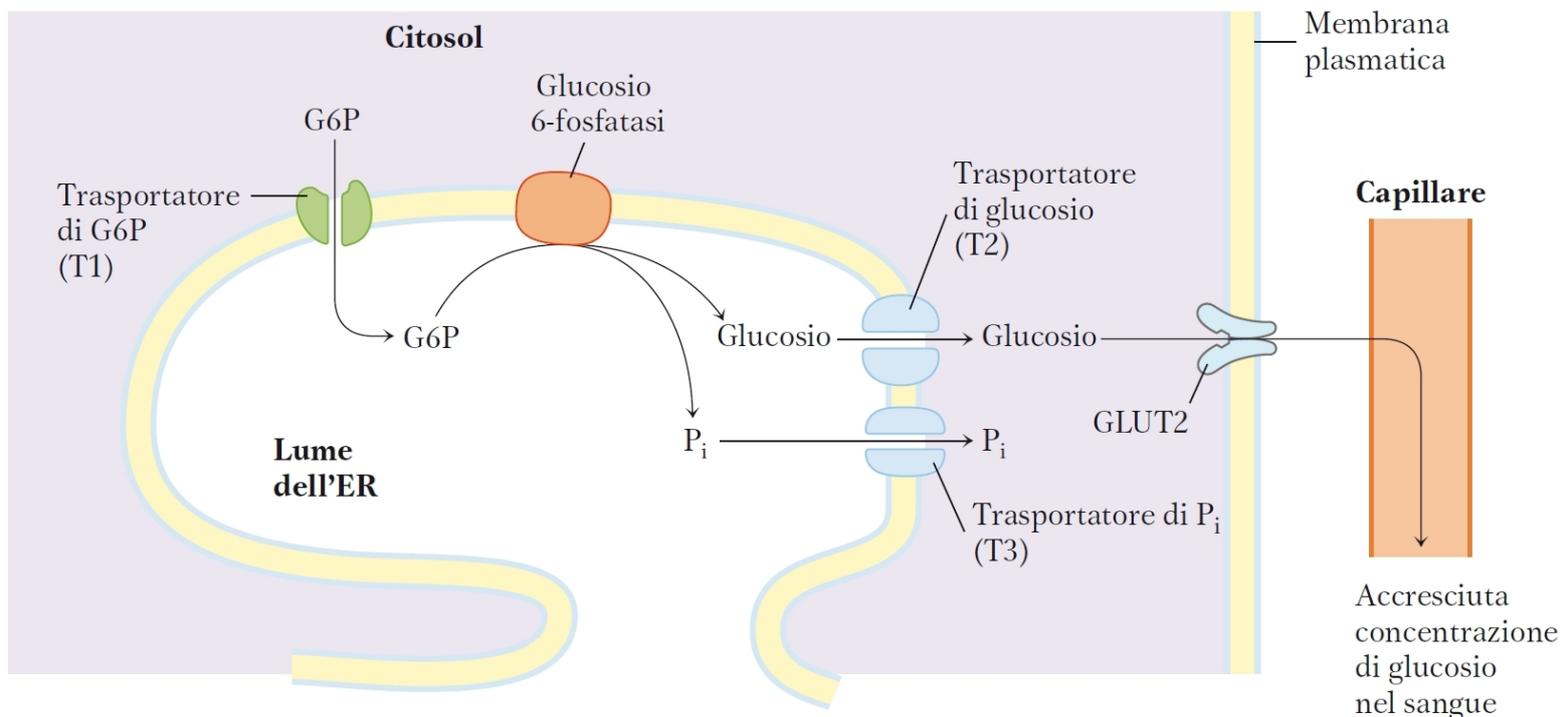
Glucosio

# Fosfoglucomutasi

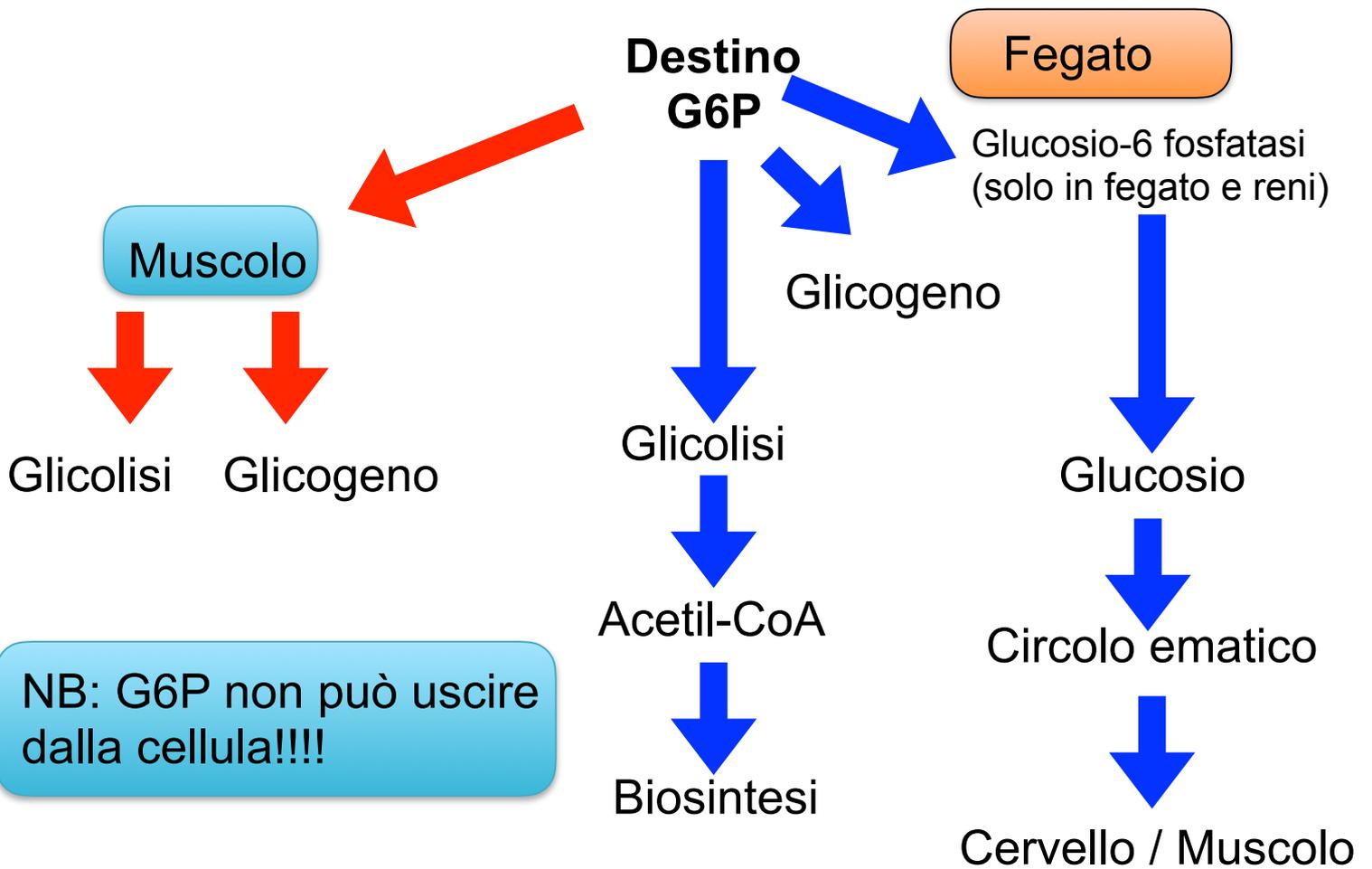


## Disponibilità Glucosio dal FEGATO

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

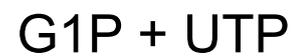
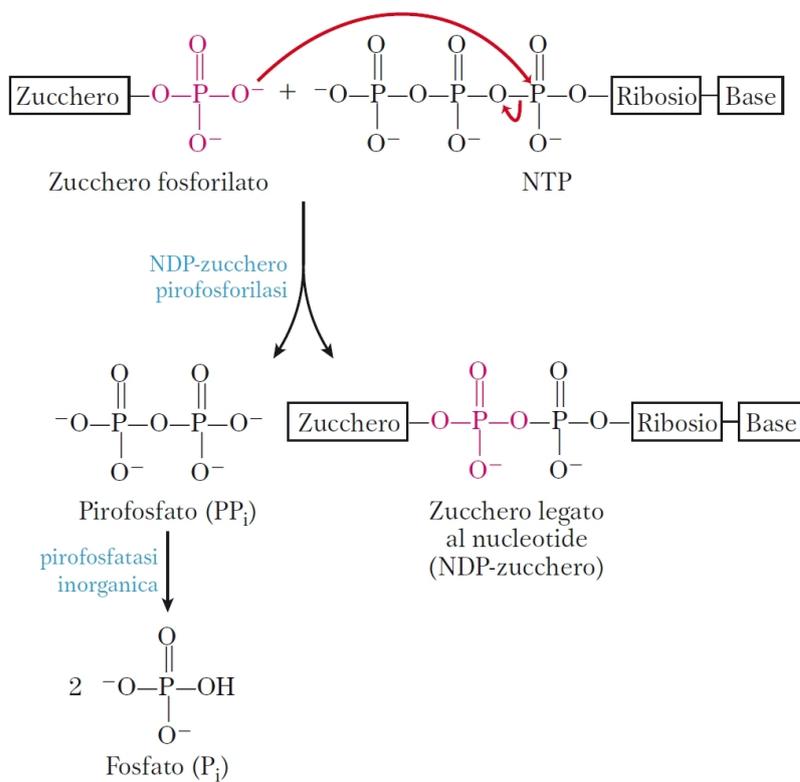


**NB: Glucosio 6-fosfatasi - assente in adipociti e cellule muscolari**



**Dipendenza dallo stato energetico e condizione di concentrazione ematica di glucosio**

## Sintesi del glicogeno - UDP glucosio pirofosforilasi

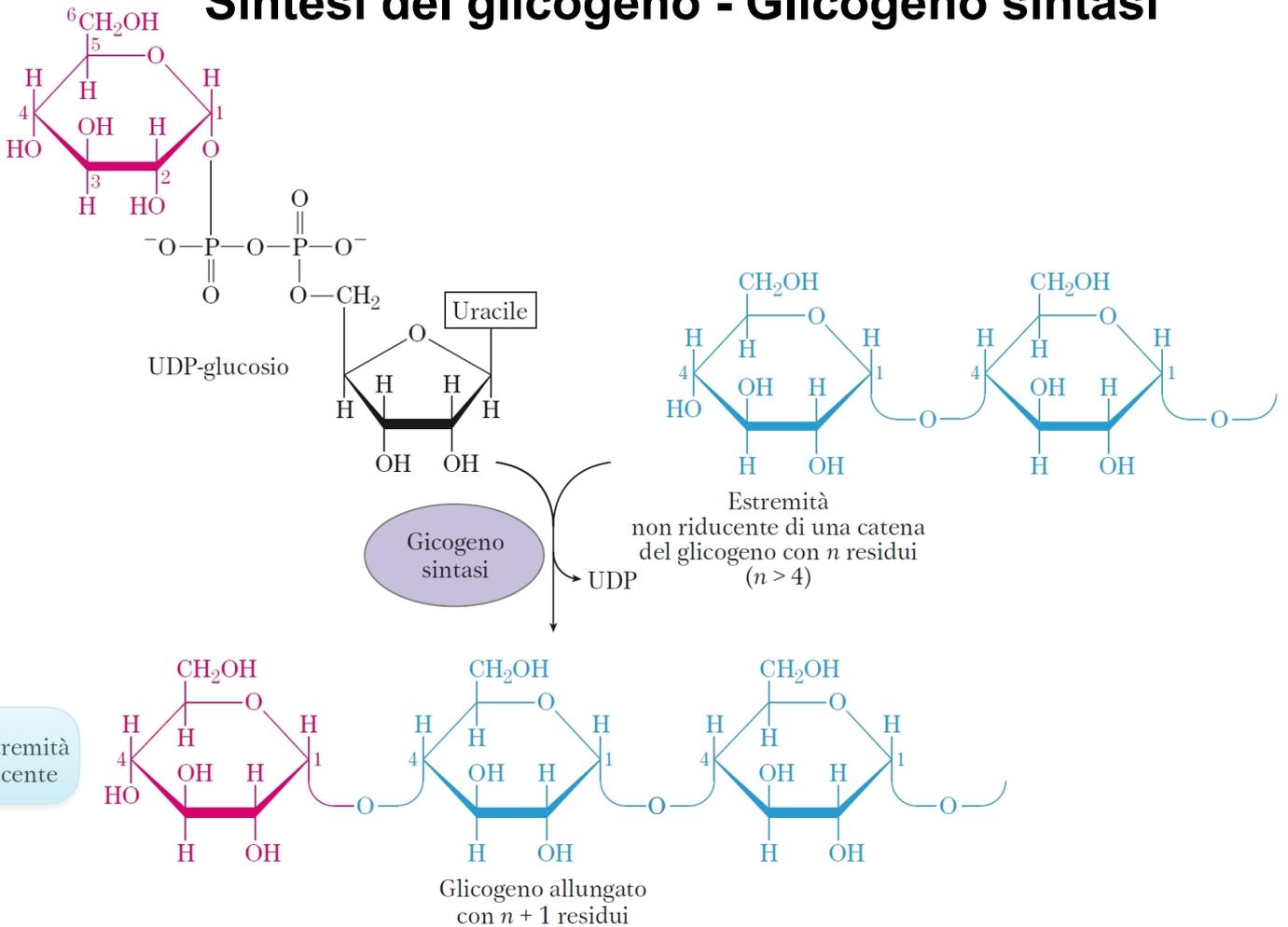


Coniugazione con un nucleotide offre alcuni **vantaggi**:

- 1) reazione irreversibile (rimozione del substrato e idrolisi PP<sub>i</sub>);
- 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

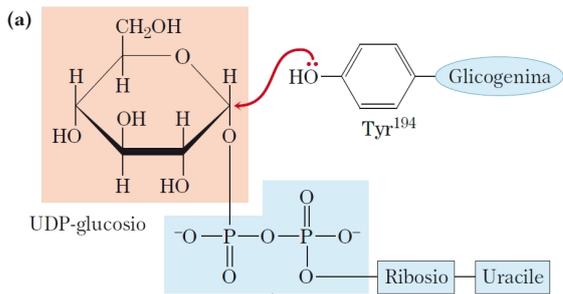
Reazione complessiva: Zucchero fosforilato + NTP  $\longrightarrow$  NDP-zucchero + 2P<sub>i</sub>

## 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

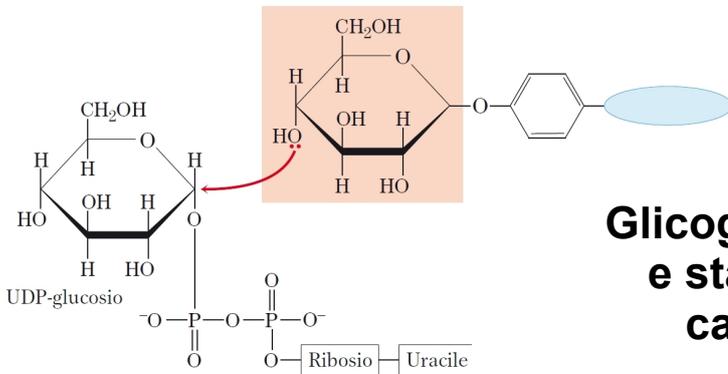


**INNESCO**

UDP-glucosio

attività della glucosiltrasferasi

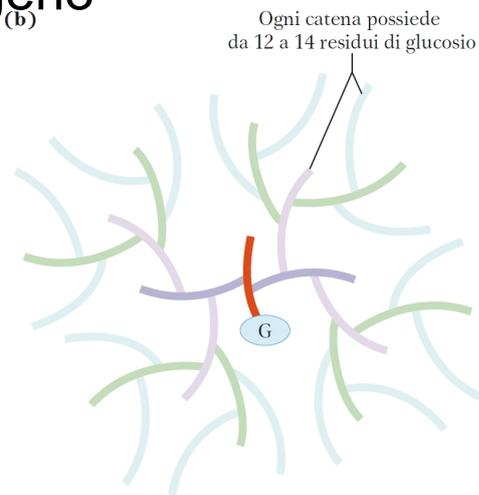
UDP



attività di estensione della catena

UDP

Si ripete sei volte



12 file

-

55000

residui

Glucosio

-

MW

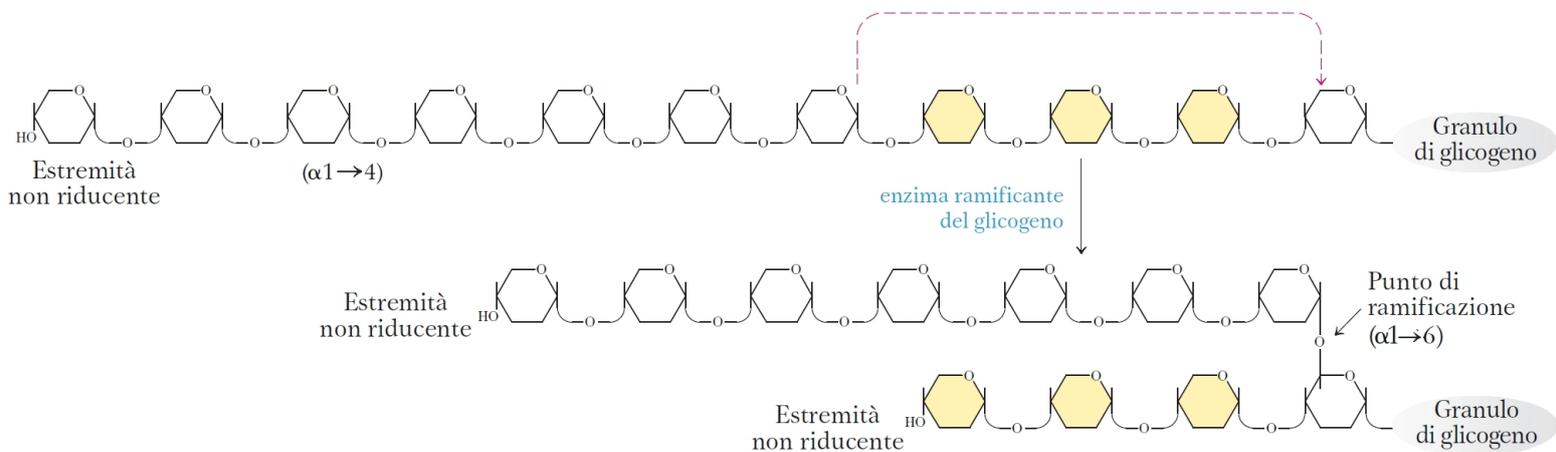
10<sup>7</sup>



**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)**

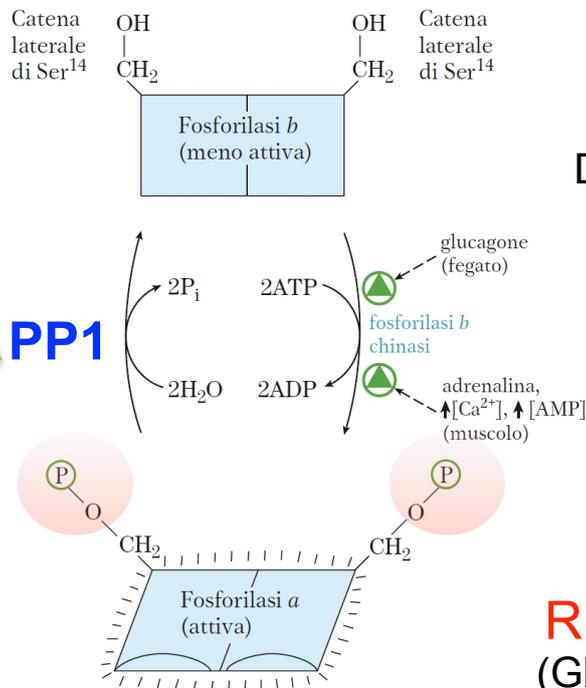
# Sintesi e demolizione del glicogeno - aspetti modulatori

## GLICOGENO FOSFORILASI (demolizione)

**Fosforilasi b**  
(Non modificata)  
**NON ATTIVA**

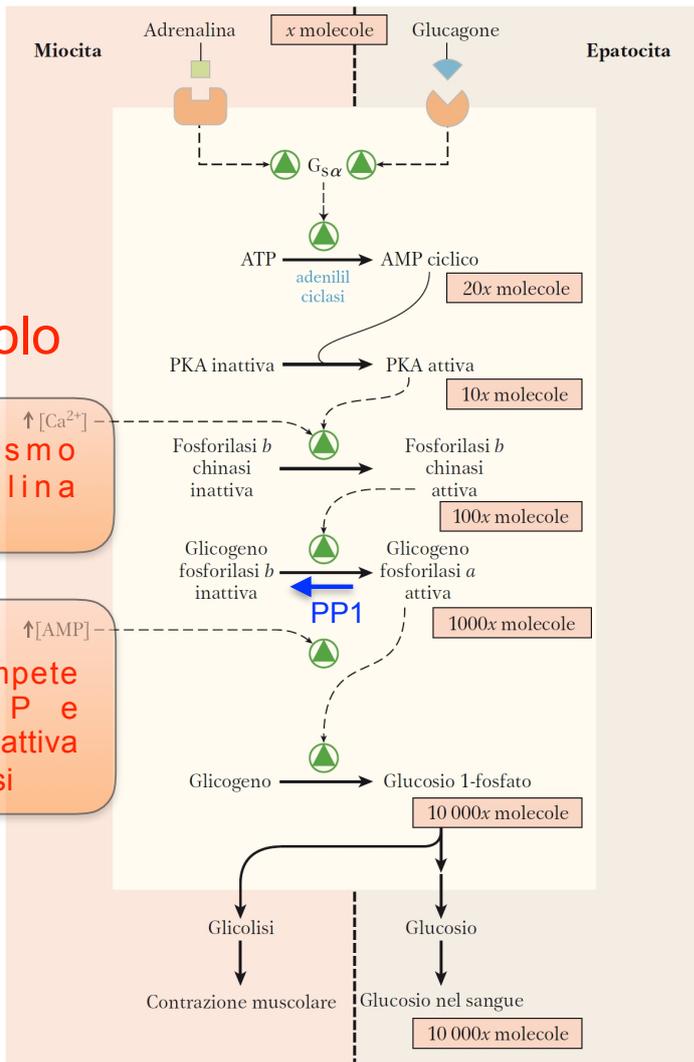
**Accumulo**  
Disponibilità di glucosio

Insulina → **PP1**



**Fosforilasi a**  
(**Fosforilata**)  
**ATTIVA**

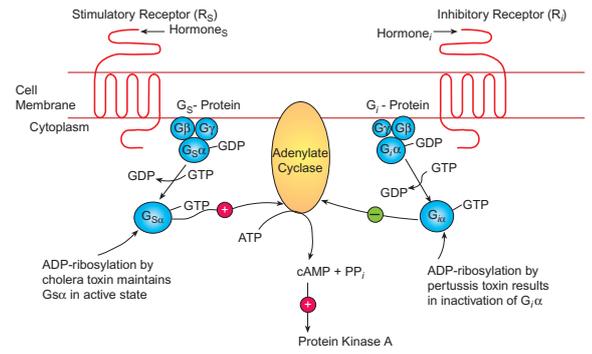
**Richiesta energetica**  
(Glucagone e adrenalina, contrazione muscolare: AMP elevato, Ca<sup>++</sup>)



## Muscolo

↑ [Ca<sup>2+</sup>]  
Meccanismo calmodulina dipendente

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



## Glucagone / ADRENALINA

G<sub>s</sub>α

Adenil Ciclasi

cAMP

PKA

Fosforilasi b chinasi

Fosforilasi b

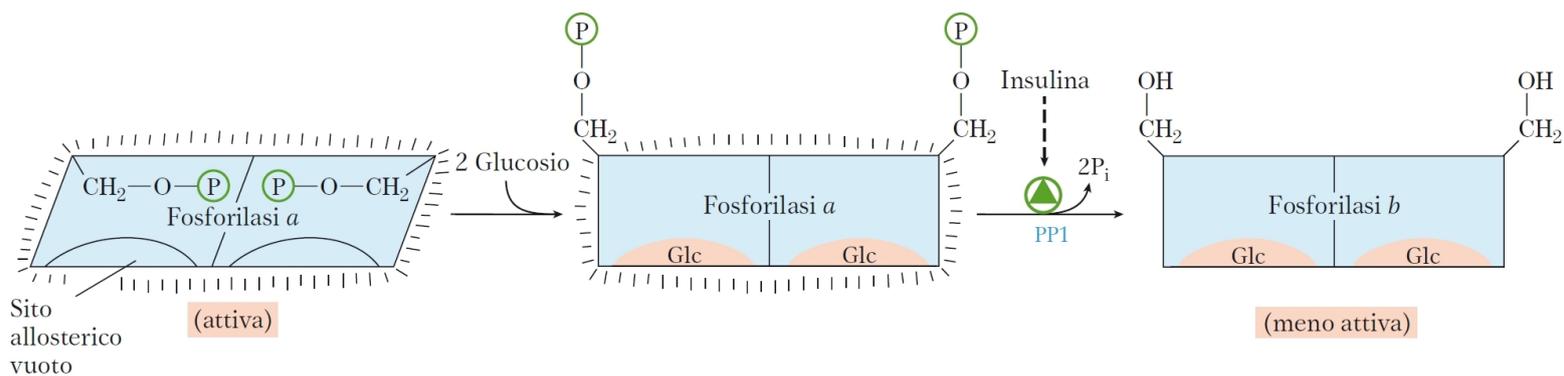
Demolizione glicogeno

# 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

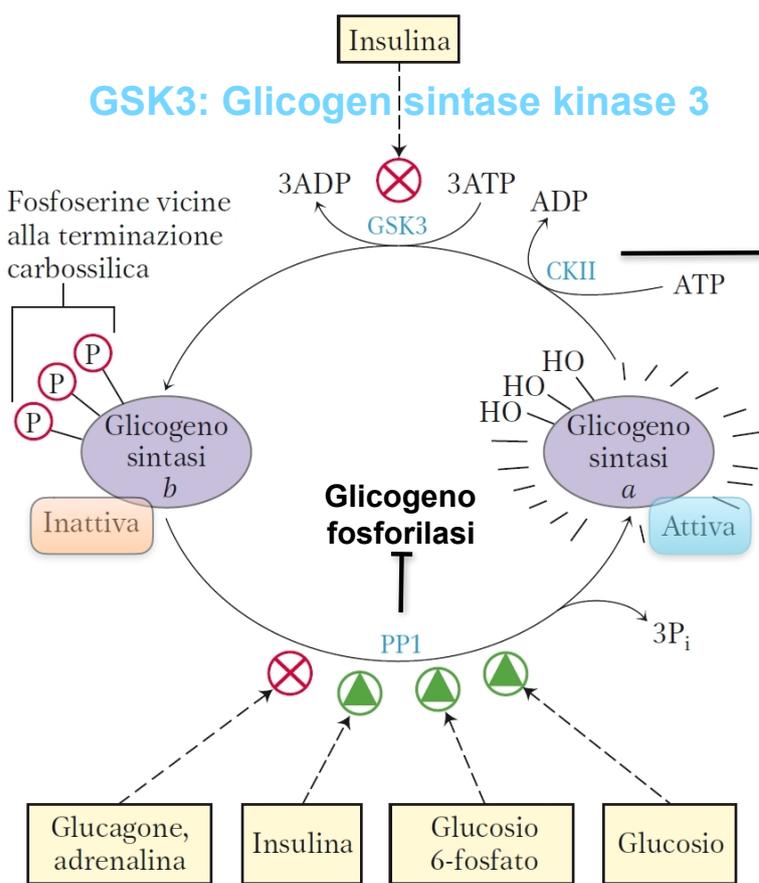
=>

Inattivazione degradazione del glicogeno

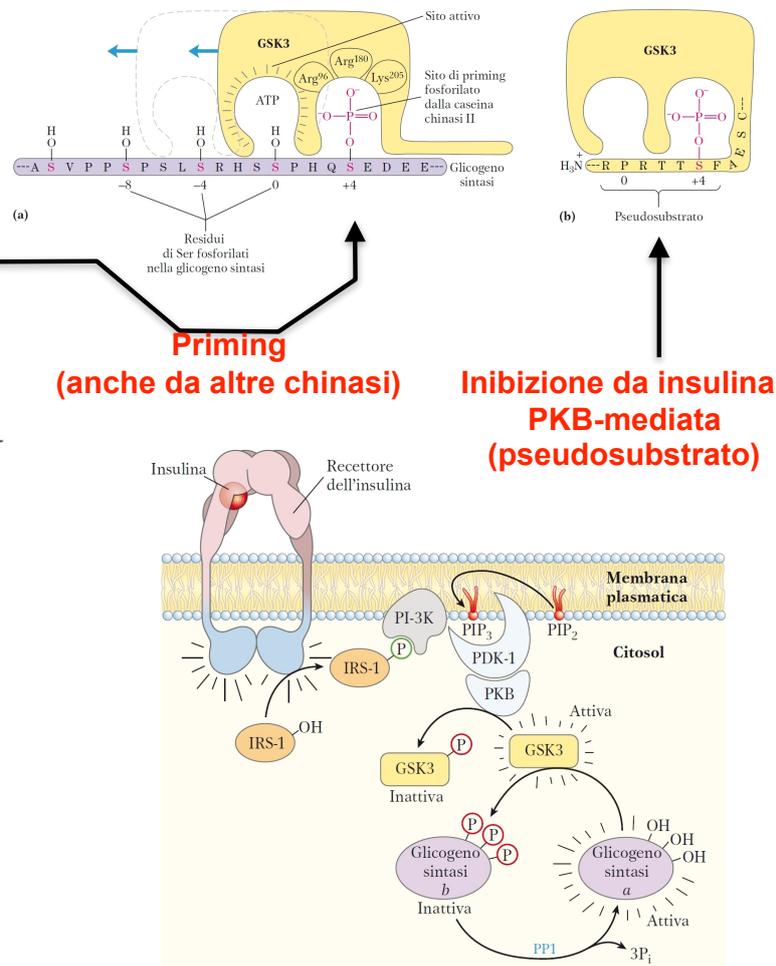
(modificazione conformazione indotta dal legame glucosio favorisce azione protein phosphatase 1 -PP1)

# Sintesi e demolizione del glicogeno - aspetti modulatori

## Glicogeno sintasi

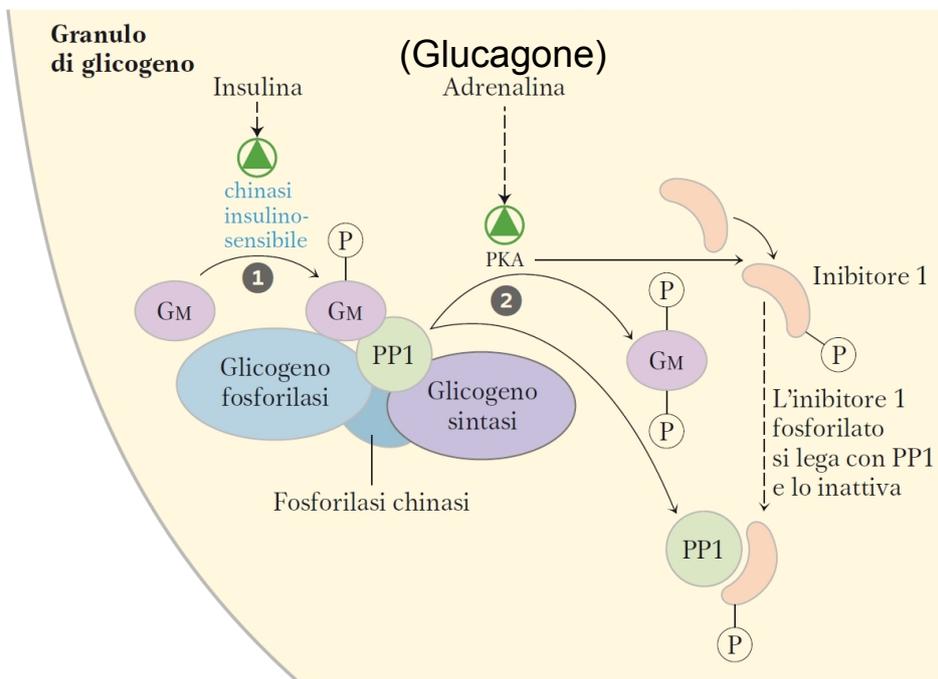


**Glicogeno sintasi:**  
Attiva in condizioni di disponibilità di Glucosio,  
Bloccata quando serve Glucosio.



# 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**

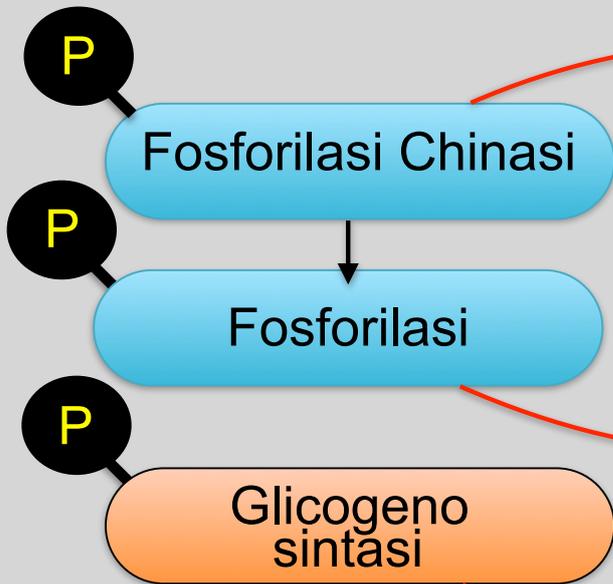
b) Adrenalina (PKA dipendente) => **disattivazione**

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

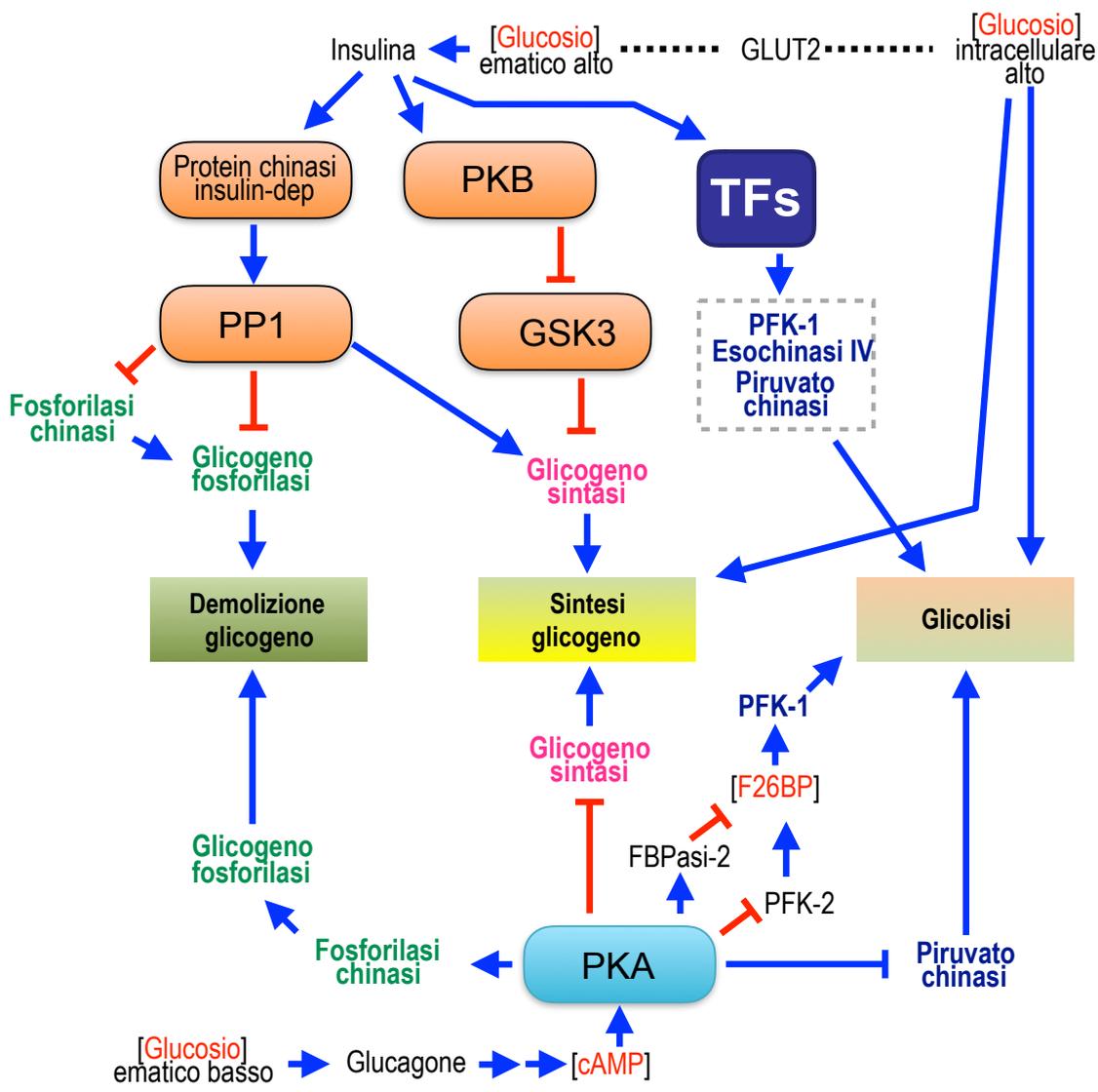
Costruzione scorte glicogeno



PP1

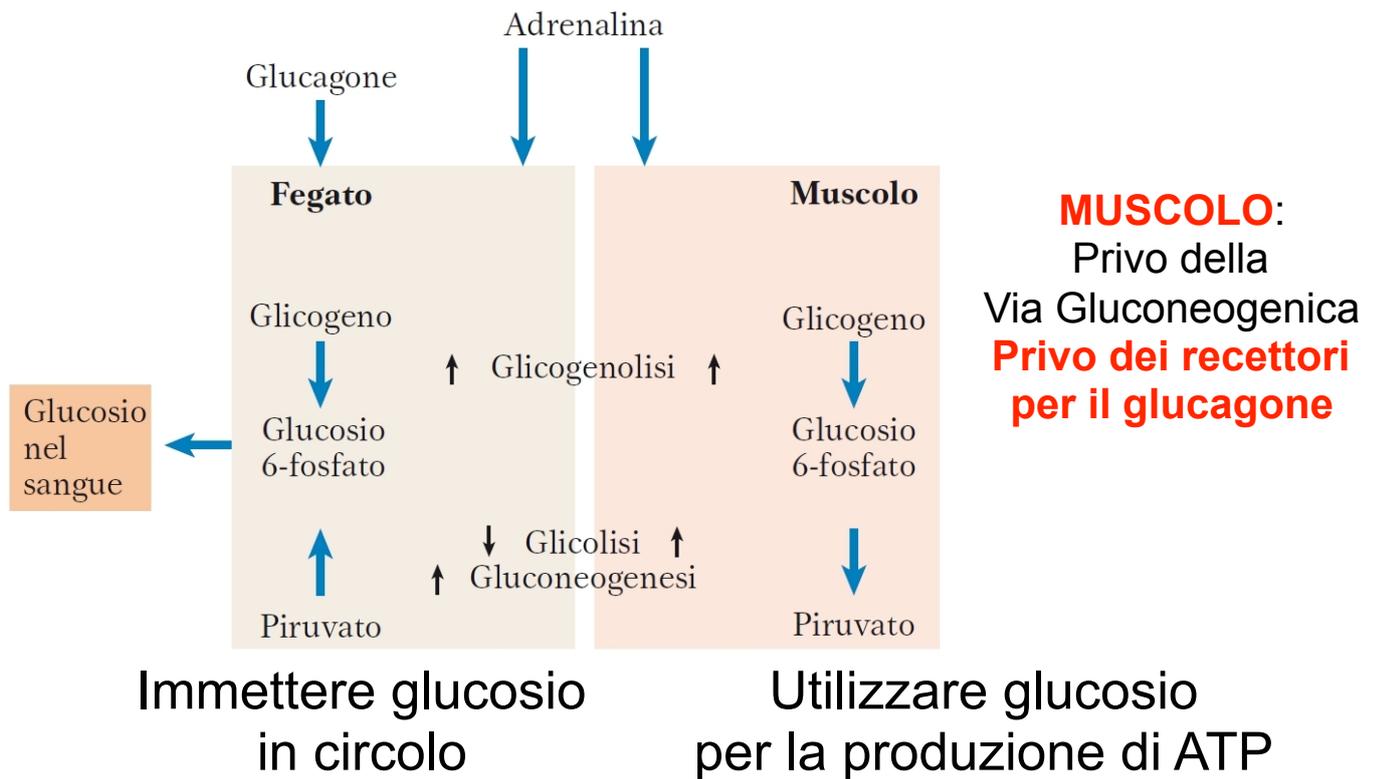
ATTIVA

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**