

Capitolo 23

Regolazione ormonale e integrazione del metabolismo nei mammiferi

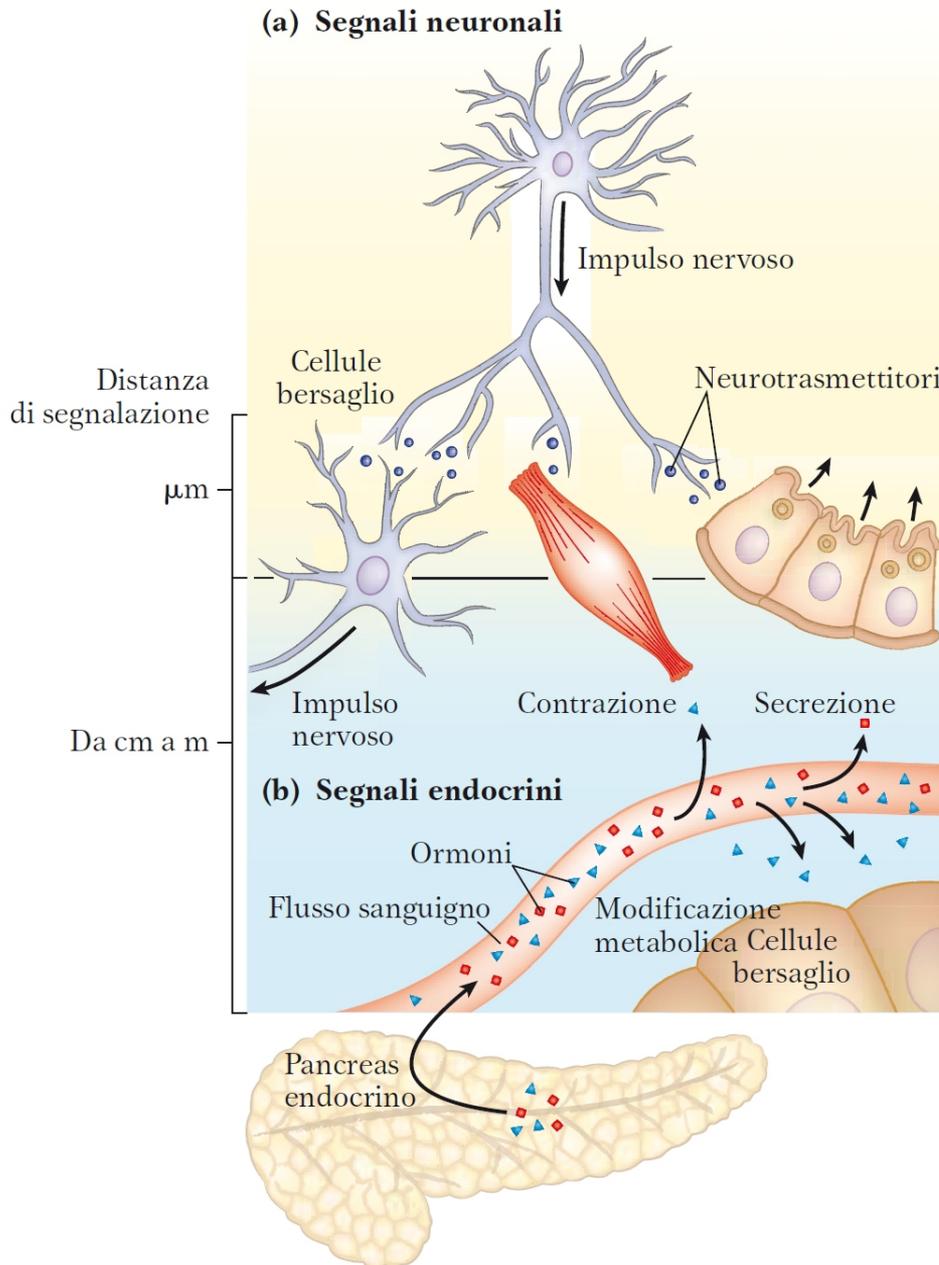
Sistema Neuroendocrino

Deposto al coordinamento del metabolismo.

Organi/tessuti diversi sono **specializzati** in determinate funzioni e la loro attività deve essere **coordinata**.

Sistema di comunicazione basato su neurotrasmettitori e ormoni

(che sostanzialmente si diversificano per la distanza alla quale agiscono: molto piccola per i neurotrasmettitori, anche molto elevata per gli ormoni).

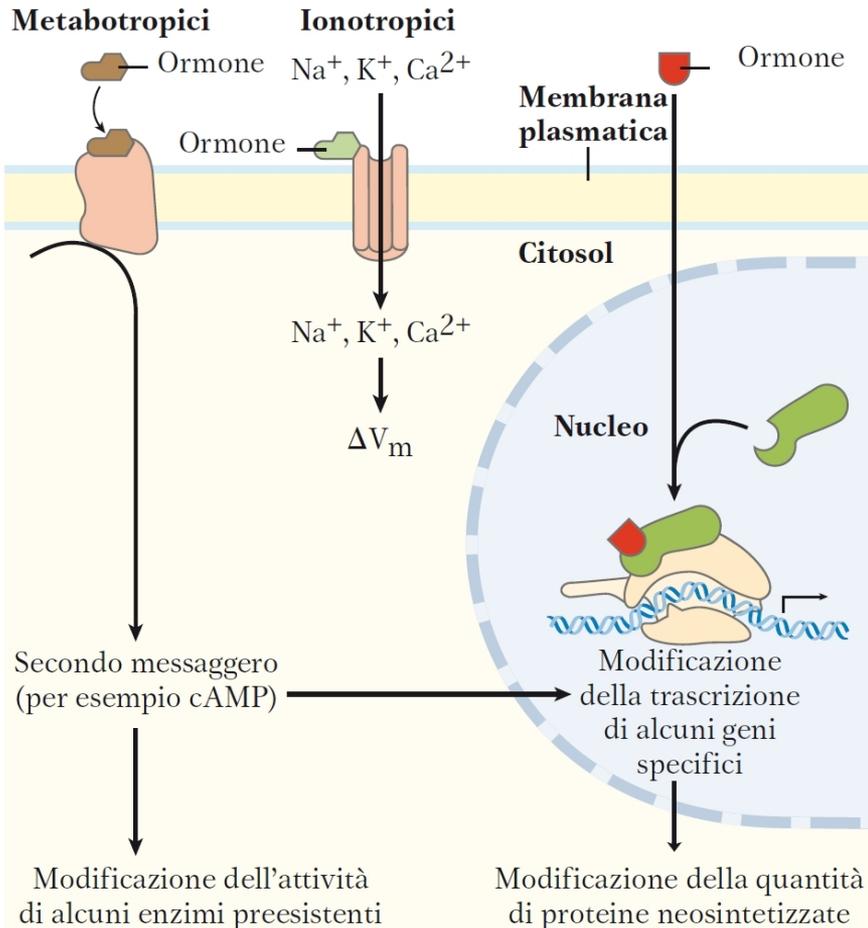


Recettore sulla superficie cellulare

L'ormone peptidico o amminico si lega al recettore posto sulla parte esterna della cellula; agisce attraverso il recettore senza entrare nella cellula.

Recettore nucleare

L'ormone steroideo o tiroideo entra nella cellula; il complesso ormone-recettore agisce nel nucleo.



Interazione ormone/recettore

Interazione ad alta affinità e specificità - complementarietà strutturale - che comporta alterazione strutturale nel recettore a cui è connessa una variazione funzionale. Simile alla **modulazione allosterica**

Azione rapida

- Attivazione di attività enzimatica che genera un secondo messaggero;
- Attivazione di una chinasi;
- Alterazione attività canale ionico;

Azione lenta

- Legame con un recettore ormonale nucleare - fattore/cofattore trascrizionale attivato dal legame con un ormone steroideo (capacità di attraversare la membrana plasmatica data la sua **idrofobicità**)

Famiglie ormonali

Peptidici

i.e. insulina e glucagone
Sintetizzati sotto forma di proormoni e attivati per processamento proteolitico

Catecolaminici

Sintetizzate a partire dalla tirosina. Adrenalina e noradrenalina (particolarità è che possono essere sia ormoni che neurotrasmettitori)

Eicosanoidi

Derivati dagli omega 3 e omega 6 (acidi grassi a 20 C poliinsaturi).
Ormoni paracrini

Ossido di Azoto (NO°)

Prodotto a partire dall'arginina e ossigeno molecolare. Attiva una proteina che porta alla produzione di cGMP.

Steroidei

Derivati dal colesterolo.
glucocorticoidi: metabolismo carboidrati
mineralcorticoidi: concentrazione di elettroliti
Ormoni sessuali (estrogeni e androgeni)

Retinoidi

Derivano da beta-carotene poi convertito in retinolo

Tiroidei

T3 e T4, coinvolti nel metabolismo energetico.
Derivano da un precursore proteico con residui di tirosina iodinati

Derivati dalla vitamina D

Regola la deposizione / mobilizzazione del Ca⁺⁺

endocrini

(torrente circolatorio)

paracrini

(prossimità)

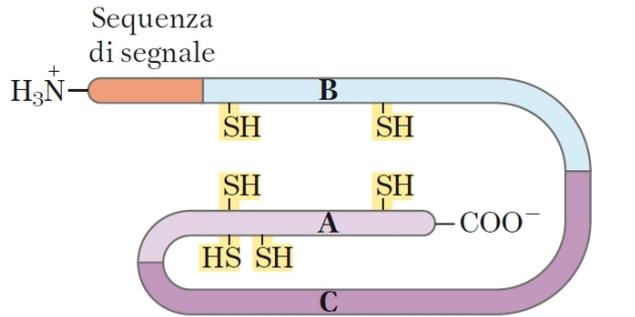
autocrini

(azione sulle stesse cellule secernenti)

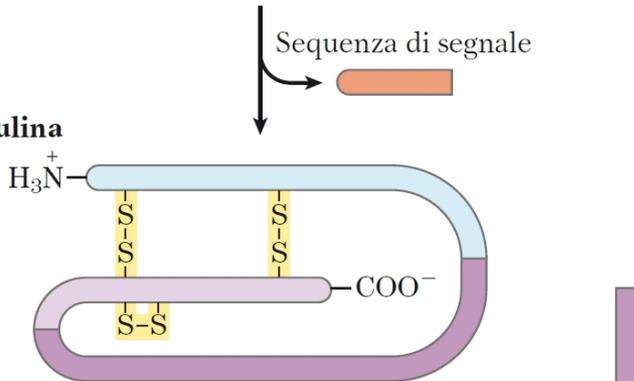
Pancreas - Ghiandola endocrina

INSULINA

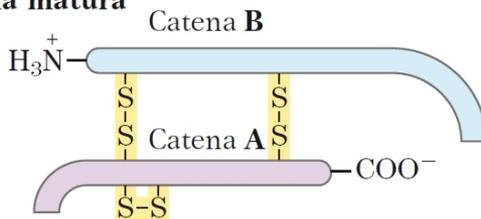
Preproinsulina



Proinsulina



Insulina matura



Produzione da parte delle cellule Beta del pancreas

PREPROINSULINA:

Sequenza segnale (PRE) indirizza la PREPROINSULINA nelle vescicole di secrezione

Nelle vescicole di secrezione:

Rimozione sequenza PRE e formazione di 3 ponti disolfuro => **PROINSULINA**

In seguito ad innalzamento della concentrazione di glucosio

ATTIVAZIONE di PROTEASI

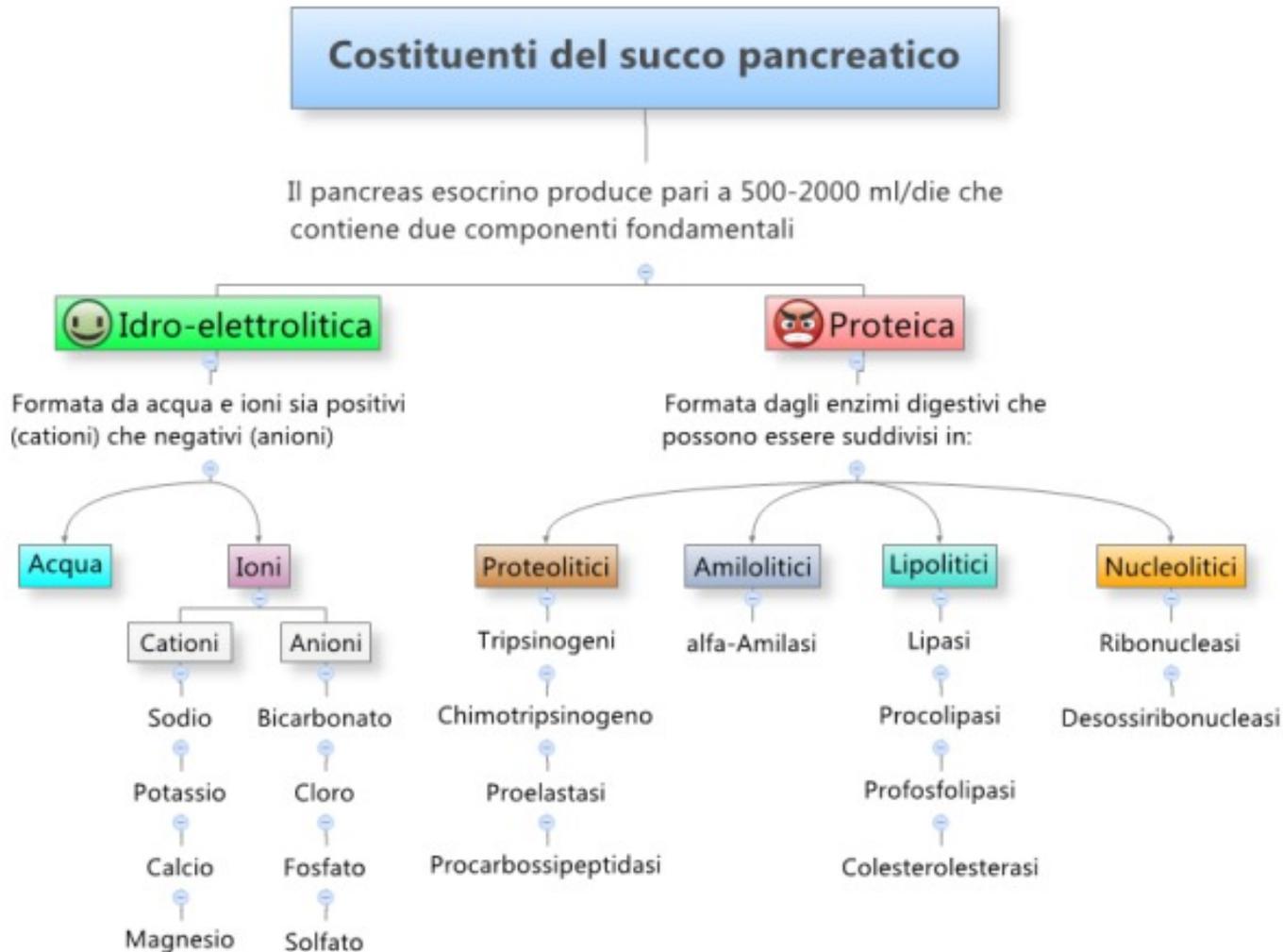
INSULINA e **PEPTIDE C** (non uno scarto!)

Rilascio per Esocitosi all'esterno

Passaggio in circolo attraverso i capillari Fenestrati che irrorano il Pancreas (Ghiandola endocrina).

NB: Pancreas funziona anche come ghiandola esocrina - processo digestivo

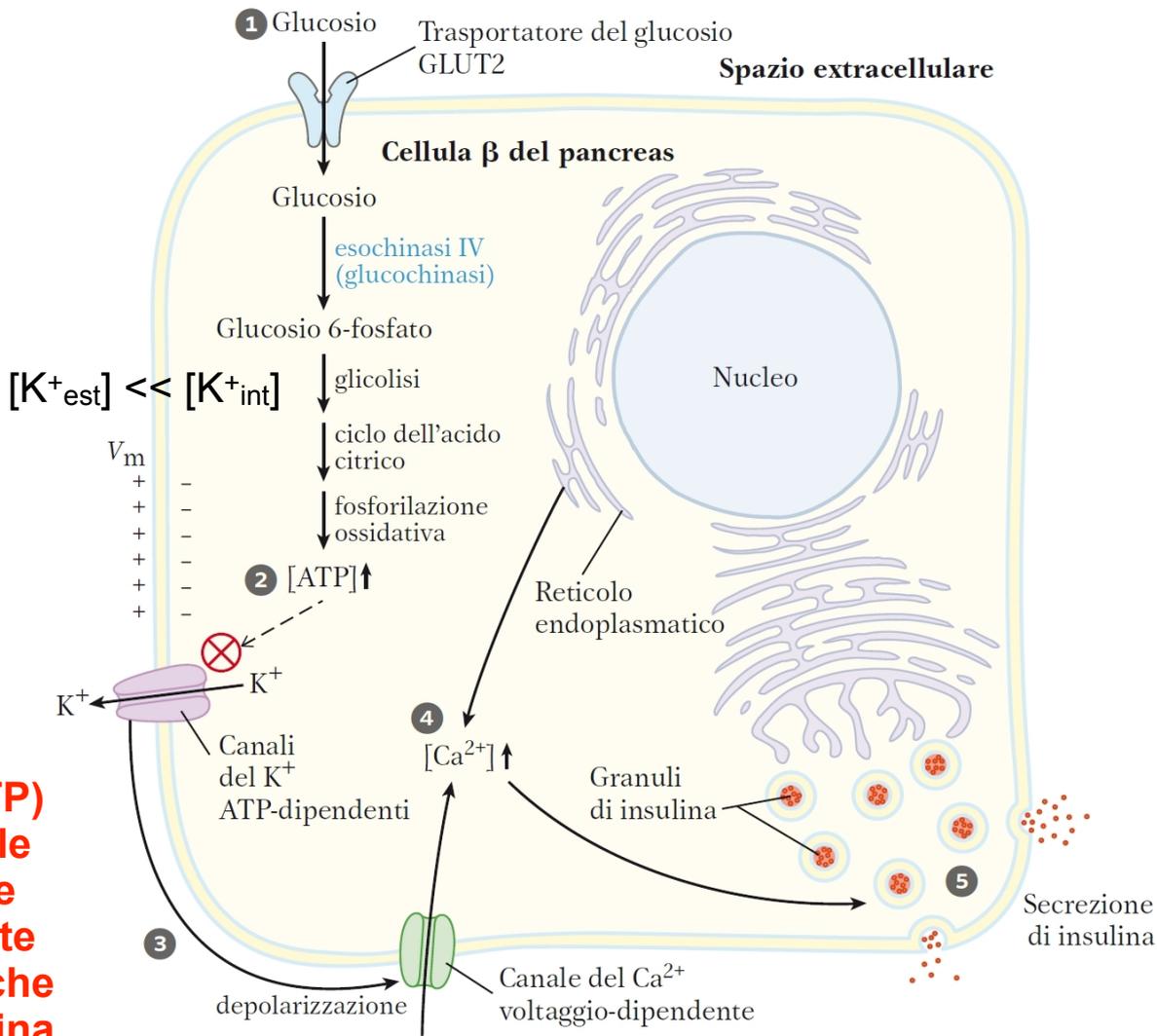
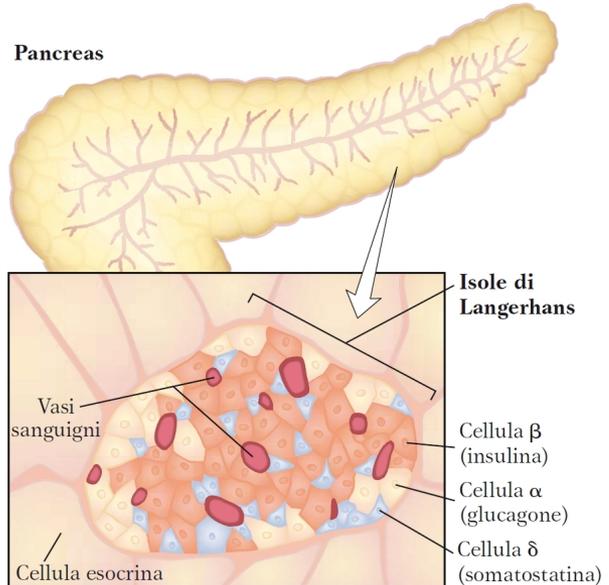
Pancreas - Ghiandola esocrina



Secrezione dell'Insulina da parte delle cellule beta delle isole di Langerhans

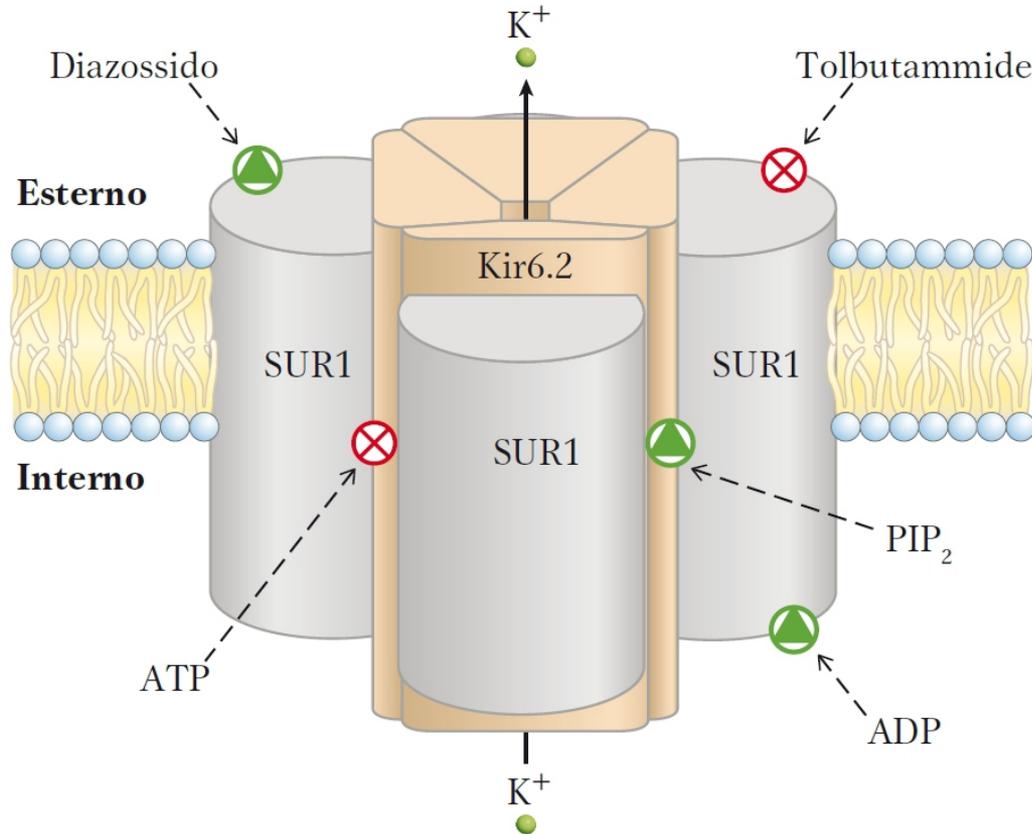
GLUT2: trasportatore glucosio per diffusione, sempre presente a livello della membrana plasmatica (come nell'epatocita)

Pancreas:
organo esocrino (enzimi digestivi)
ed endocrino (insulina, glucagone e somatostatina)



E' la disponibilità energetica (ATP) che porta alla chiusura del canale K^+ e quindi alla depolarizzazione della membrana con conseguente aumento di Ca^{++} intracellulare che determina la secrezione di insulina

Dall'individuazione di un meccanismo allo sviluppo di molecole in grado di regolarlo



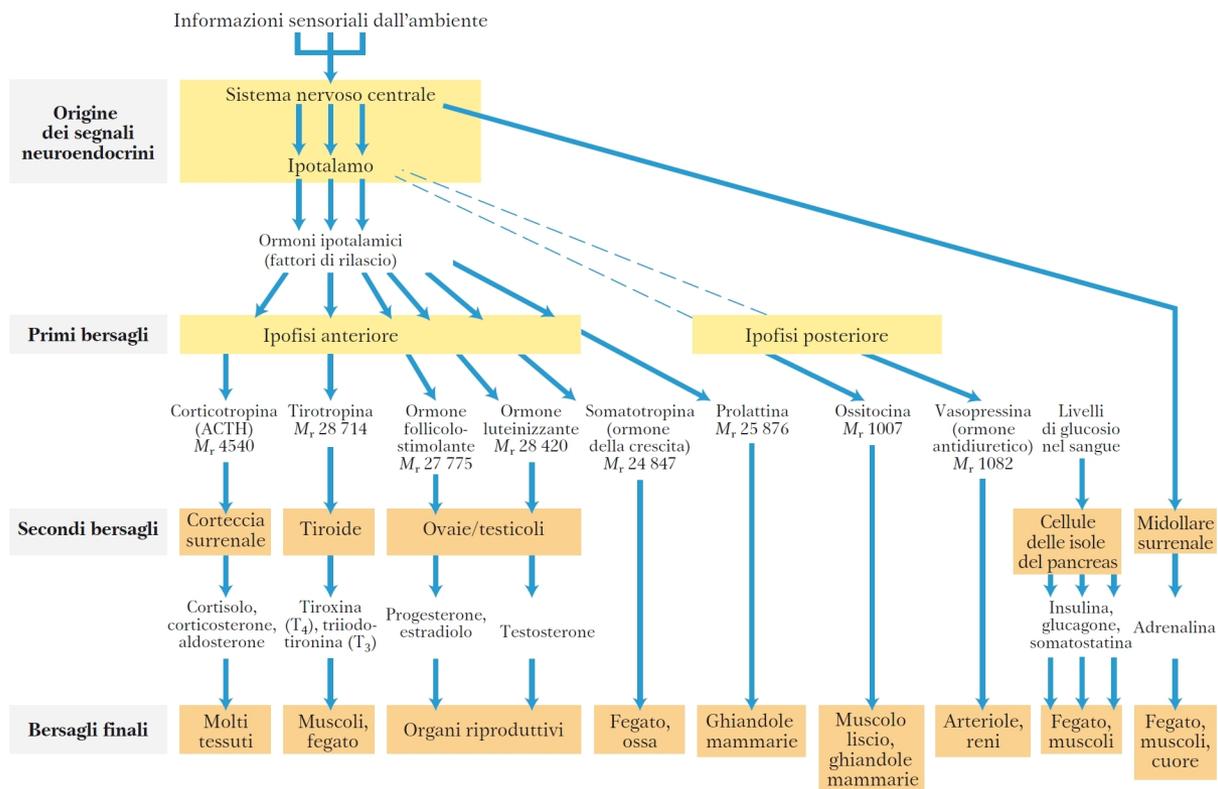
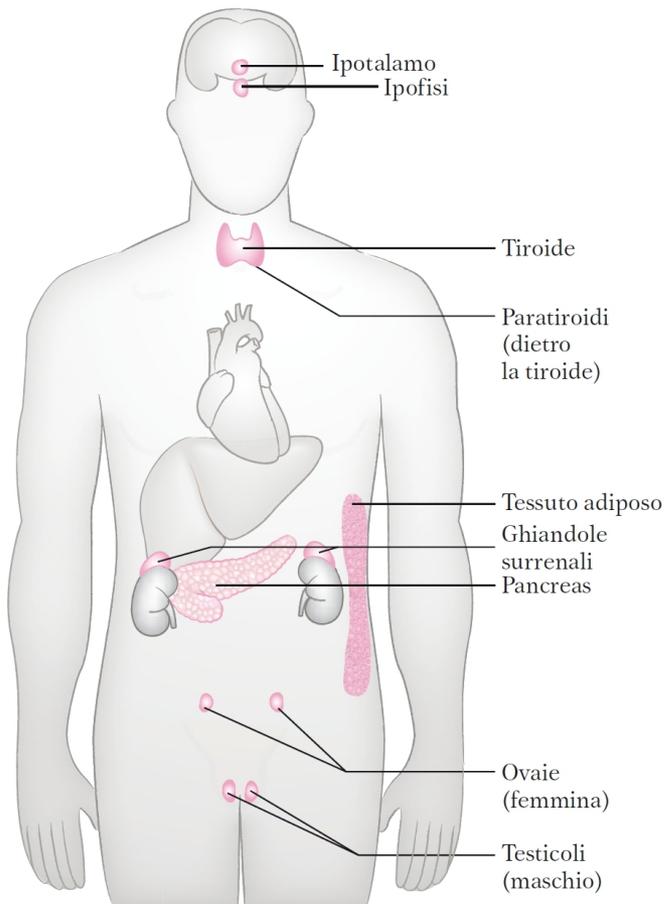
Gliburide, glipizide, glimepiride:

Molecole in grado di legare il canale del K⁺ e di causarne la chiusura; in questo modo si accentua la secrezione di insulina

[ci sono voluti circa 30 anni (1957 - 1985) per arrivare dall'effetto (abbassamento indice glicemico) a capire il meccanismo d'azione che porta all'innalzamento della secrezione (inibizione canale K⁺)]

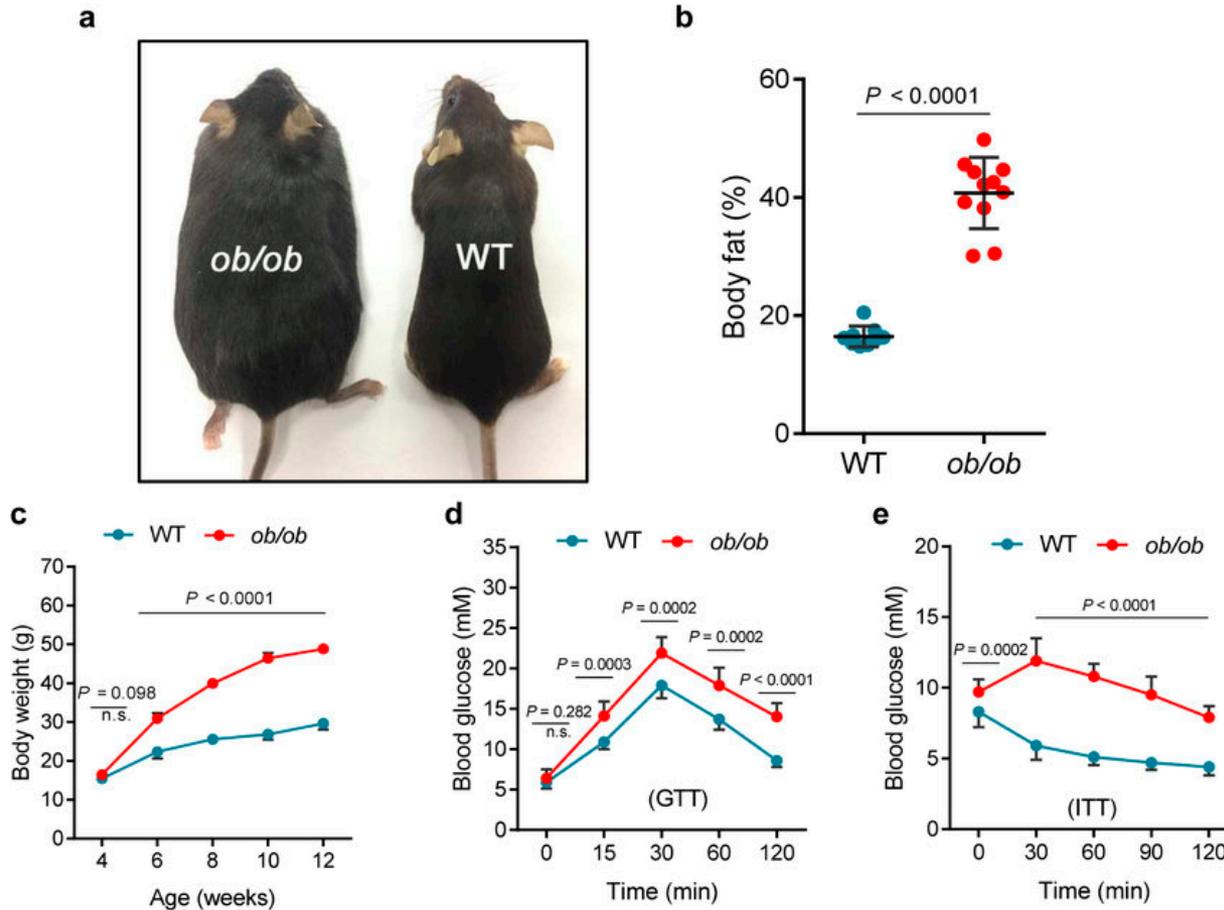
Gerarchia nella segnalazione ormonale (dall'alto verso il basso)

Il sistema prevede un'amplificazione del segnale e un sistema di controllo a feedback negativo (inibizione retroattiva). Il sistema nervoso centrale è la "centralina di comando" che riceve gli stimoli e li trasmette all'asse ipotalamo/ipofisi. Dall'ipofisi (anteriore e/o posteriore partono i segnali (ormoni) che attivano i secondi bersagli.



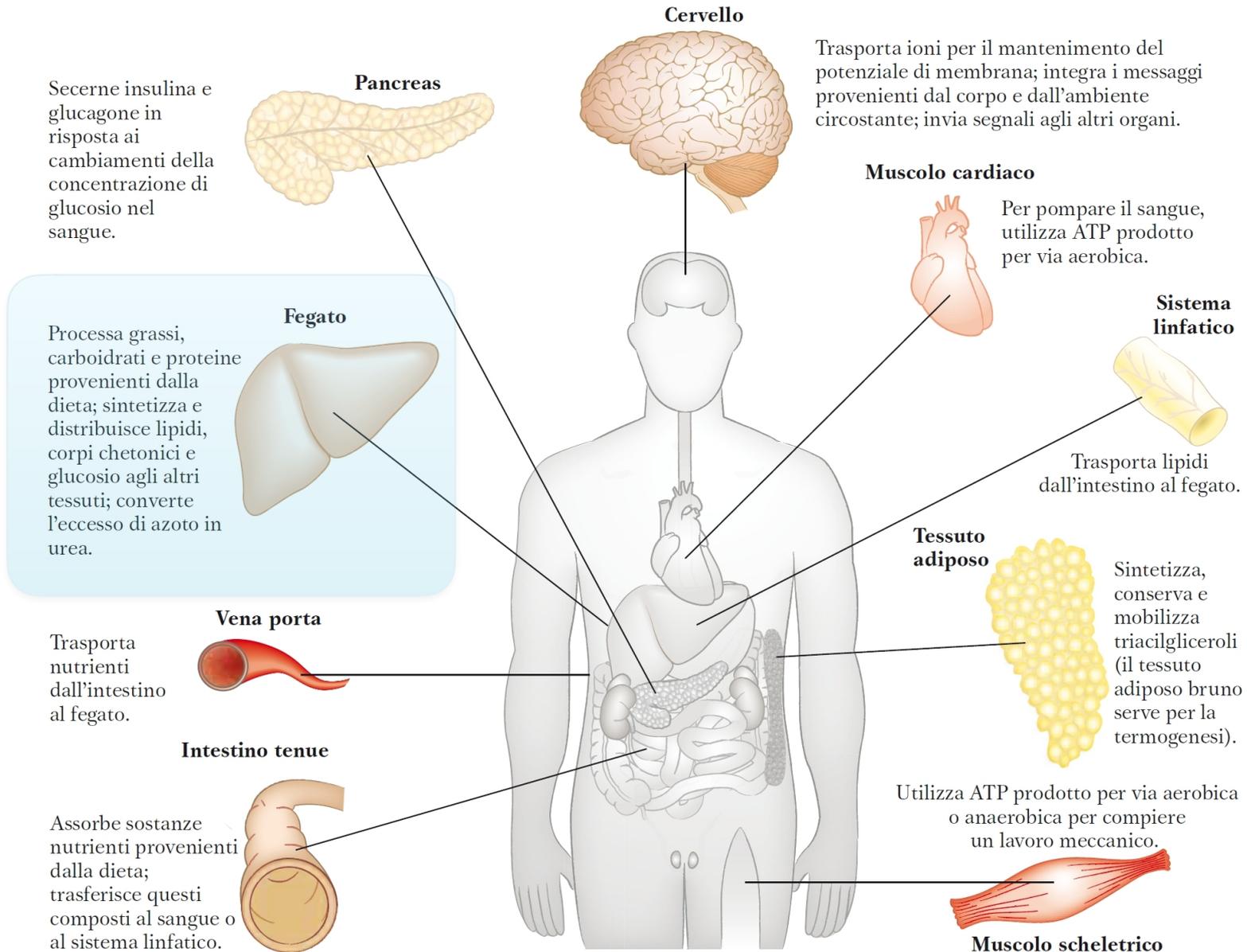
Topo knock-out per il gene LEPTIN (*ob/ob*)

(manca il senso di sazietà e quindi il too mangia in modo incontrollato)



ITT (insulin tolerance test)
(topi sviluppano insulino-resistenza)

Metabolismo: integrazione tra diversi organi

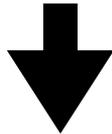


Fase di assorbimento

AA - TG ↑
Glicemia ↑

Pancreas: INSULINA

Fase anabolica



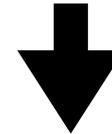
Fegato: Glicogeno, AG, proteine
Muscolo: Glicogeno, proteine
Tess. adiposo: accumulo TG ↑

Fase di post-assorbimento

AA - TG ↓
Glicemia ↓

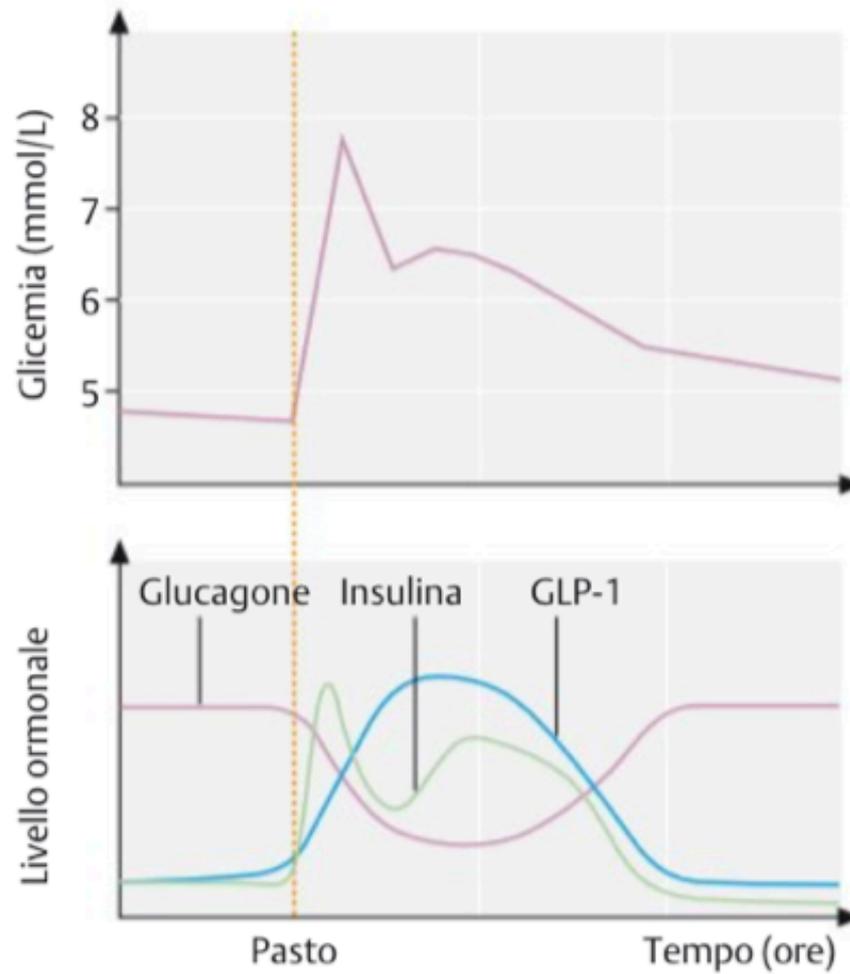
Pancreas: Glucagone ↑

Fase catabolica



Degradazione riserve
per fornire energia

B. Glicemia dopo un pasto



Fase di assorbimento

INTESTINO =>

immette zuccheri (glucosio) e aa nel sangue destinazione fegato (prevalentemente) e TG (chilomicroni)

FEGATO => organo tampone e di immagazzinamento equilibrante

glucosio => glicogeno.

Glucosio => acetil-CoA => AG => TG => VLDL

AA => SINTESI PROTEICA

TESSUTO ADIPOSO => organo tampone e di immagazzinamento equilibrante

chilomicroni e VLDL => AG (*lipoproteina lipasi (LPL)*) => TG

Insulina => GLUT4 => glucosio internalizzato => Glicerolo

MUSCOLO =>

Insulina => GLUT4 => glucosio internalizzato

ATP (glicolisi)

GLICOGENO

AA => Sintesi proteica

Fase di assorbimento

FEGATO => organo tampone e di immagazzinamento equilibrante

MECCANISMI MESSI IN ATTO:

GLUCOCHINASI:

Km elevata (10 mM)

indotta espressione da **insulina**

Non è inibita da G6P

Sotto controllo GKRP (proteina regolatrice che la sequestera nel nucleo (Glucosio inibisce l'azione di sequestro, F6P viceversa)

=> aumento flusso glicolisi => PPP, Acetil-CoA, Glicogeno

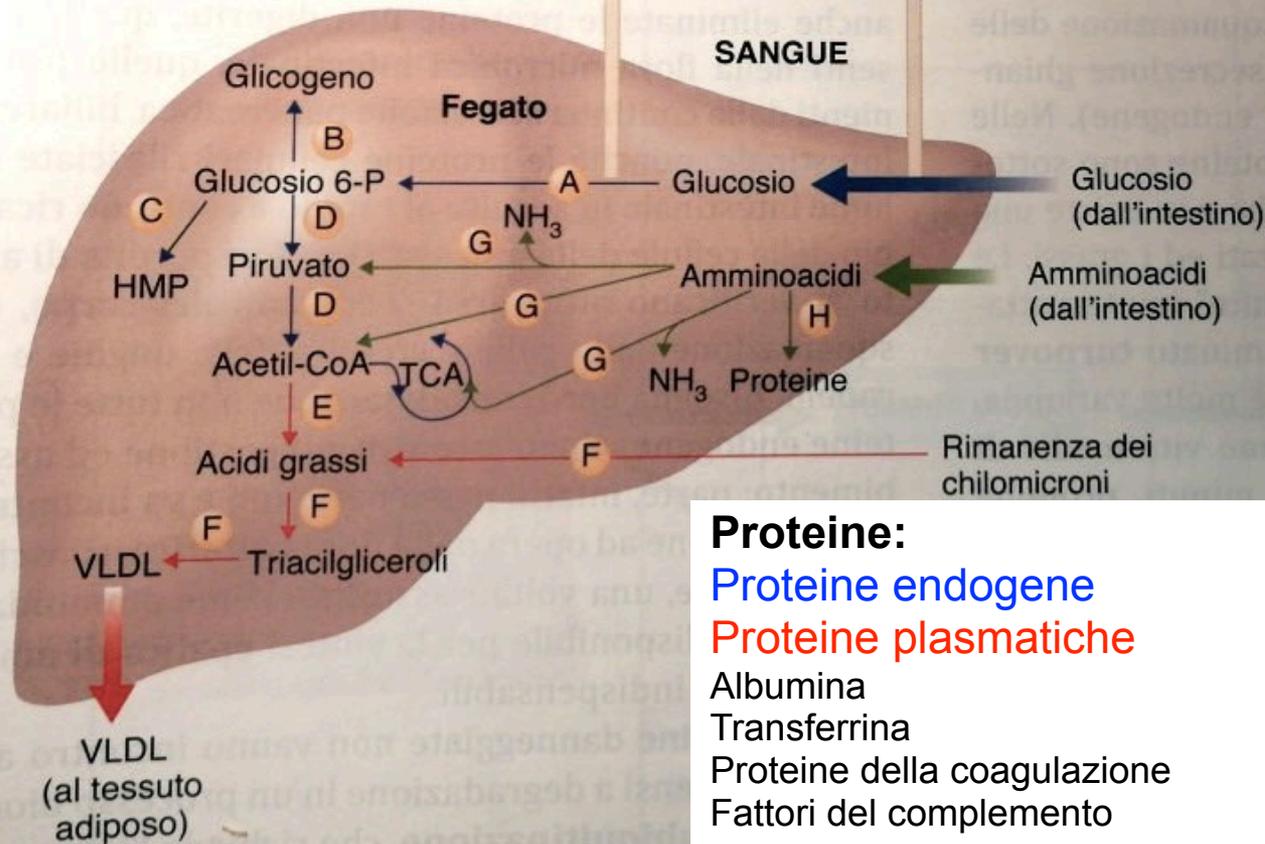
Insulina => attiva PP1 => Glicogeno sintasi attiva (a) / Glicogeno fosforilasi inattiva (b).

Insulina => attiva Acetil-CoA carbossilasi => malonil-CoA↑

PPP↑ => NADH => AG.↑ => Fosfolipidi e TG => VLDL

Il fegato risponde a un livello ematico elevato del glucosio con un aumento della fosforilazione del glucosio da parte della glucochinasi, la quale ha una K_M alta per questo zucchero

Data l'abbondanza di trasportatori del glucosio GLUT2, l'assunzione del glucosio da parte degli epatociti non limita la velocità del processo



Proteine:

Proteine endogene

Proteine plasmatiche

Albumina

Transferrina

Proteine della coagulazione

Fattori del complemento

...

Fase di post-assorbimento

FEGATO => organo tampone e di immagazzinamento equilibrante

MECCANISMI MESSI IN ATTO:

GLUCOCHINASI:

Km elevata (10 mM) - Glicemia bassa => glicolisi ↓

Glucagone. ↑ => cAMP ↑ => Fosforilasi attivata (a)
=> Glicogeno sintasi disattivata (b)

Glicogeno 6P fosfatasi => immissione G in circolo

Glucagone => F2,6P ↓ => Gluconeogenesi ↑
=> Glicolisi ↓

Glucagone => PK (inibita) ↓

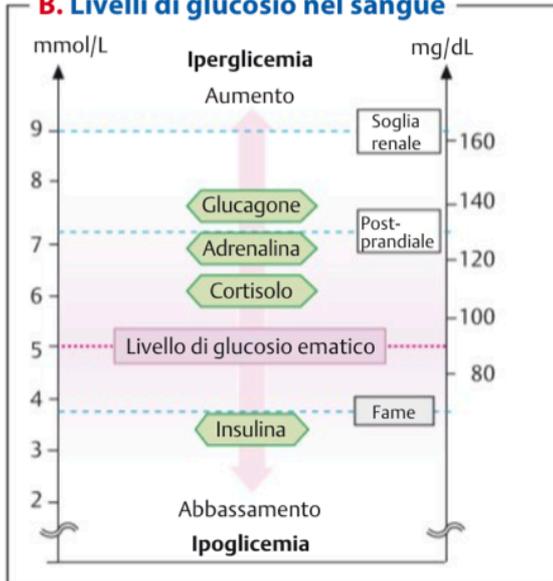
Energia fornita da AG derivanti da lipolisi tessuto adiposo (sotto controllo del glucagone)

Controllo della Glicemia

Ormone **ipoglicemizzante**: INSULINA
 Ormoni **iperglicemizzanti**: GLUCAGONE, ADRENALINA e CORTISOLO

Ormoni iperglicemizzanti agiscono con meccanismi parzialmente diversi

B. Livelli di glucosio nel sangue



D. Effetti ormonali sul metabolismo degli organi

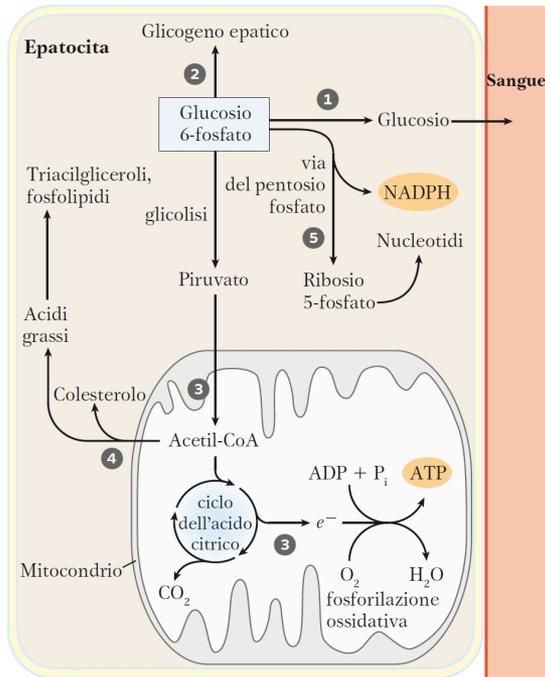
| Ormone | Fegato | | | | Muscolo | | Tessuto adiposo | | |
|------------|------------------------|----------------|----------------------|---------------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------|----------|
| | Assunzione di glucosio | Gluconeogenesi | Sintesi di glicogeno | Degradazione di glicogeno | Assunzione di glucosio | Sintesi proteica | Assunzione di glucosio | Lipogenesi | Lipolisi |
| Insulina | ↑ a) | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ b) | ↑ | ↑ b) | ↑ | ↓ |
| Glucagone | — | ↑ | ↓ | ↑ | — | — | — | — | ↑ |
| Adrenalina | — | ↑ | — | ↑ | — | — | — | — | ↑ |
| Cortisolo | — | ↑ | ↑ | — | ↓ | ↓ c) | — | — | ↑ |
| Tiroxina | — | ↑ | — | — | — | ↑ | — | — | — |

a) Attraverso glucochinasi b) Attraverso GLUT4 c) In tessuti extraepatici

Fegato: una centrale metabolica

Tramite la vena porta il fegato riceve i nutrienti che arrivano dall'intestino tenue

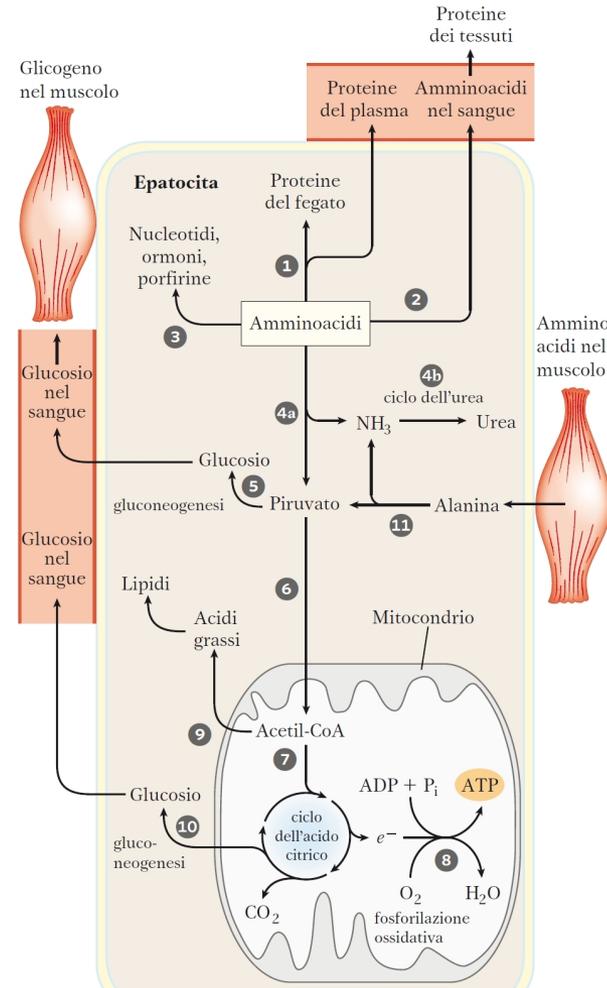
Zuccheri



GLUT2: trasporto glucosio per diffusione passiva.

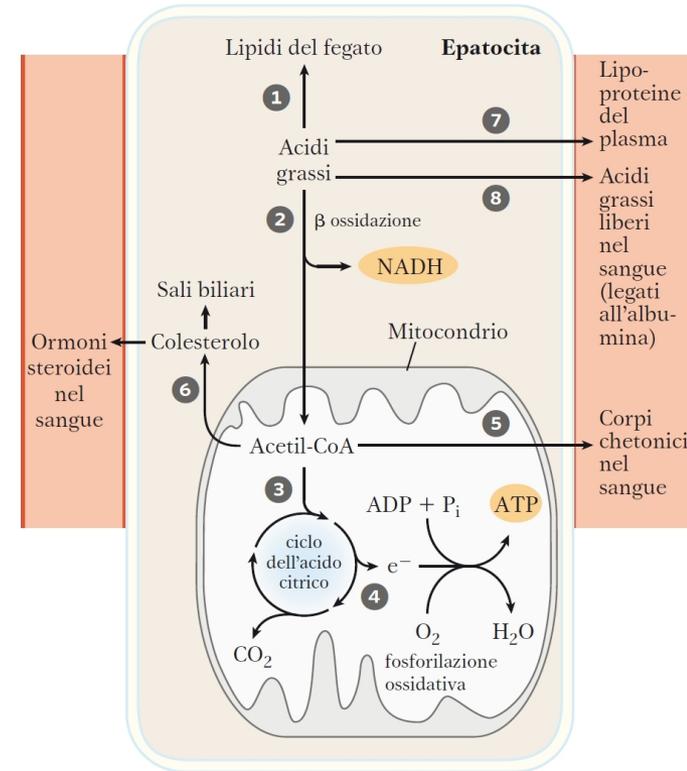
Esocinas: non inibita da glucosio 6 fosfato
 Km esochinasi molto elevata => a basse concentrazioni di glucosio la velocità di fosforilazione del glucosio è bassa => disonibile per gli altri organi.

Amminoacidi



AA deaminati => intermedi del ciclo dell'acido citrico (reazioni **anaplerotiche**).
 Fegato: => risposta rapida a cambiamenti dei livelli proteici

Acidi grassi



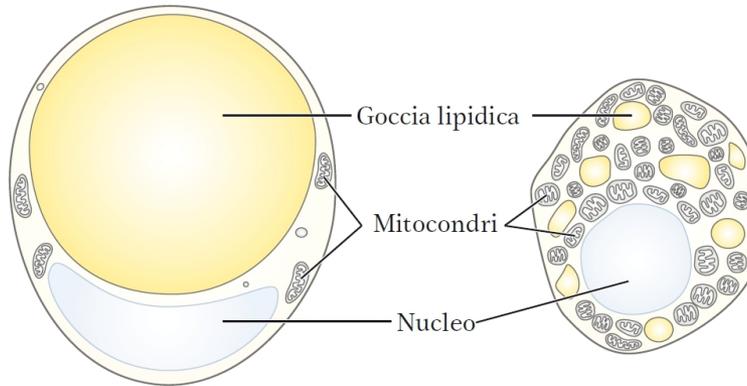
Lipo-proteine del plasma

Acidi grassi liberi nel sangue (legati all'albumina)

Corpi chetonici nel sangue

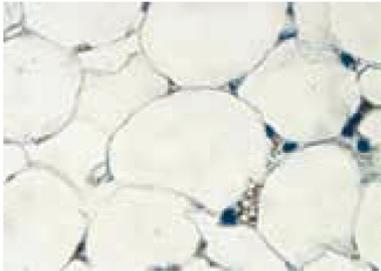
Ormoni steroidei nel sangue

Tessuto adiposo: un deposito attivo

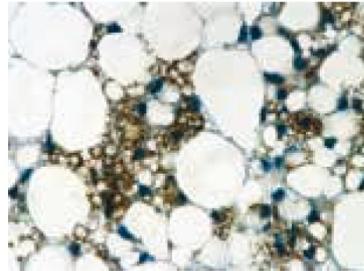


(a) Adipociti bianchi

(b) Adipociti bruni



(c)



(d)

Si distingue in WAT (white adipose tissue) e BAT (brown adipose tissue)

WAT: principale funzione di riserva energetica

BAT: funzione termogenica

WAT: secrezione di ormoni - indicatori della condizione di riserva energetica:

LEPTINA => riserve buone

ADIPONECTINA => riserve basse

Altre adipochine (ruoli diversi)

BAT: caratterizzati dalla presenza della proteina UCP1, uncoupling protein 1 che serve a dissipare il gradiente protonico mitocondriale portando alla generazione di calore.

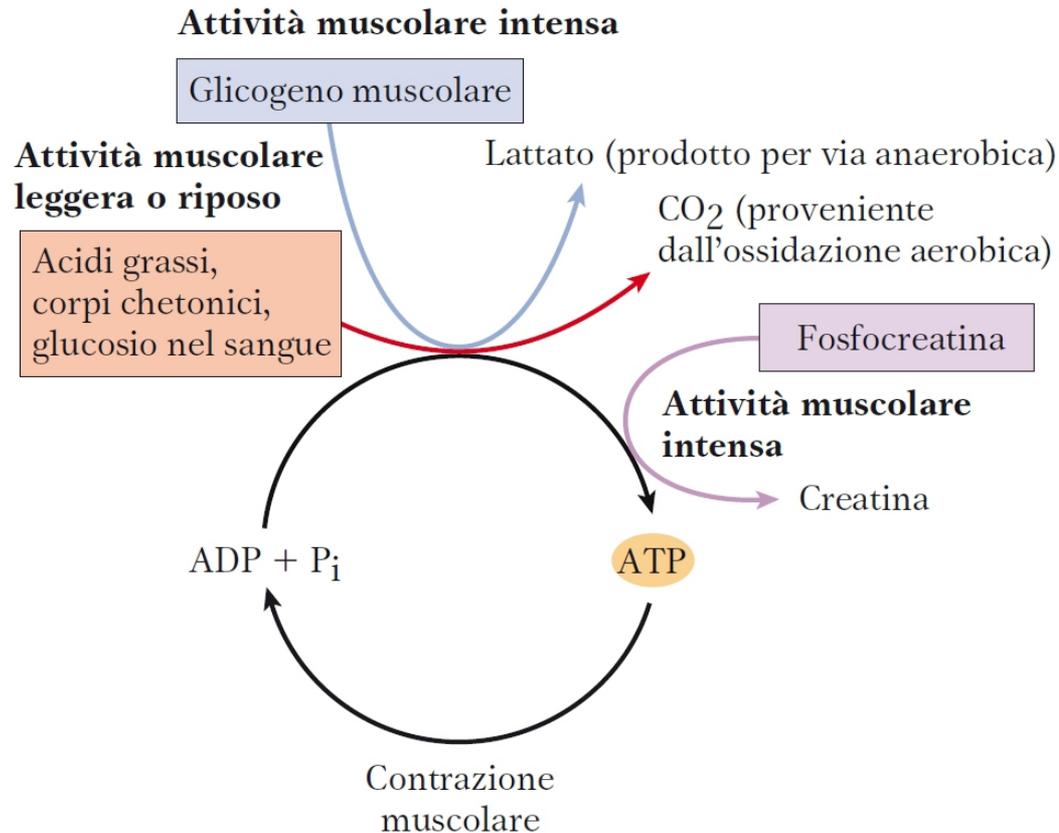
WAT => Beige AT sotto stimolazione beta-adrenergica, esposizione al freddo o attività fisica

Tessuto muscolare

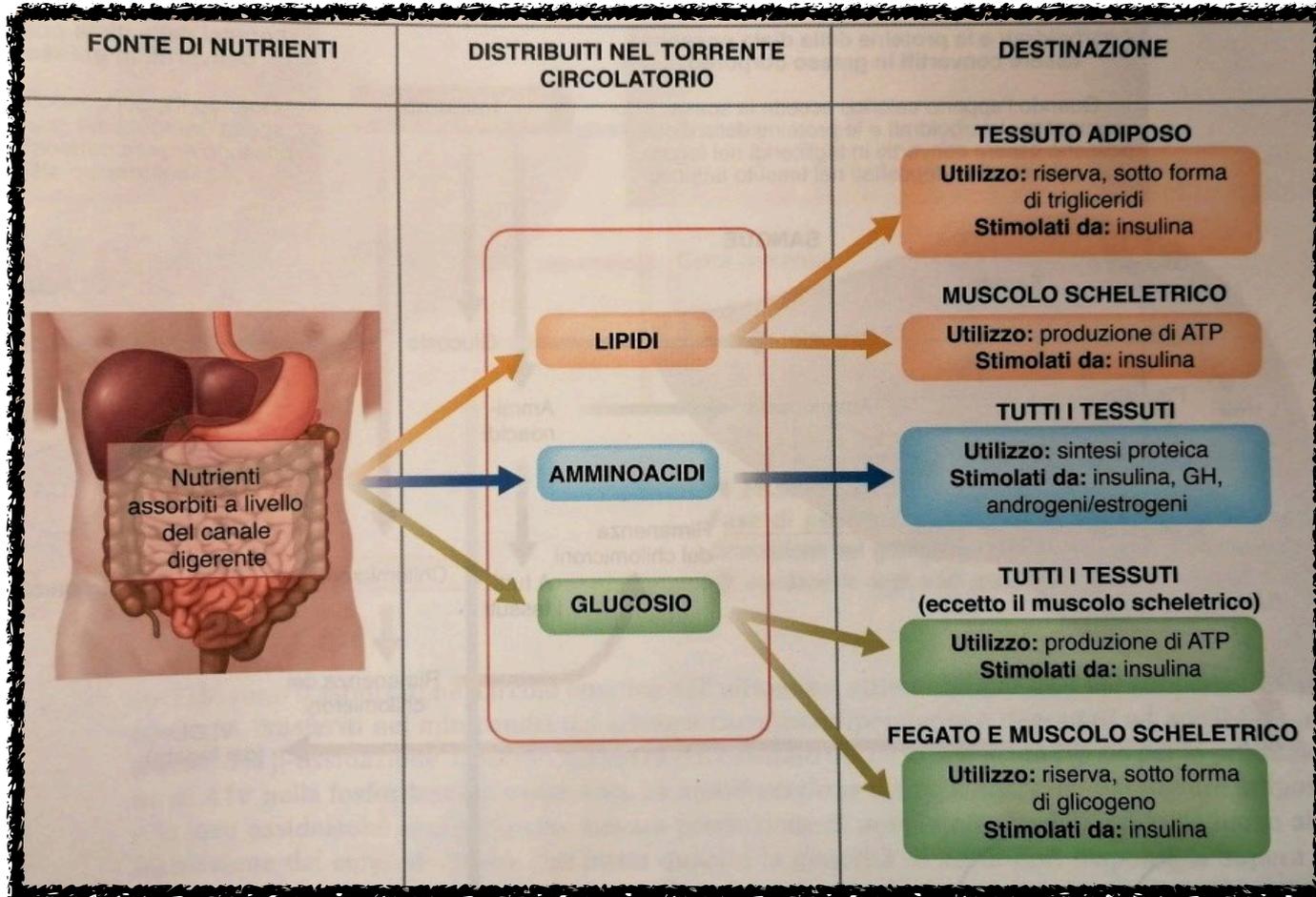
Fibre lente: ciclo di Krebs e fosforilazione ossidativa.
(uso prevalente di acid grassi)
Attività aerobica prevalente.

Fibre veloci: utilizzo di glucosio (anche tramite degradazione del glicogeno) in modalità anaerobica: produzione di lattato => nel fegato riconvertito a glucosio Ciclo di Cori).

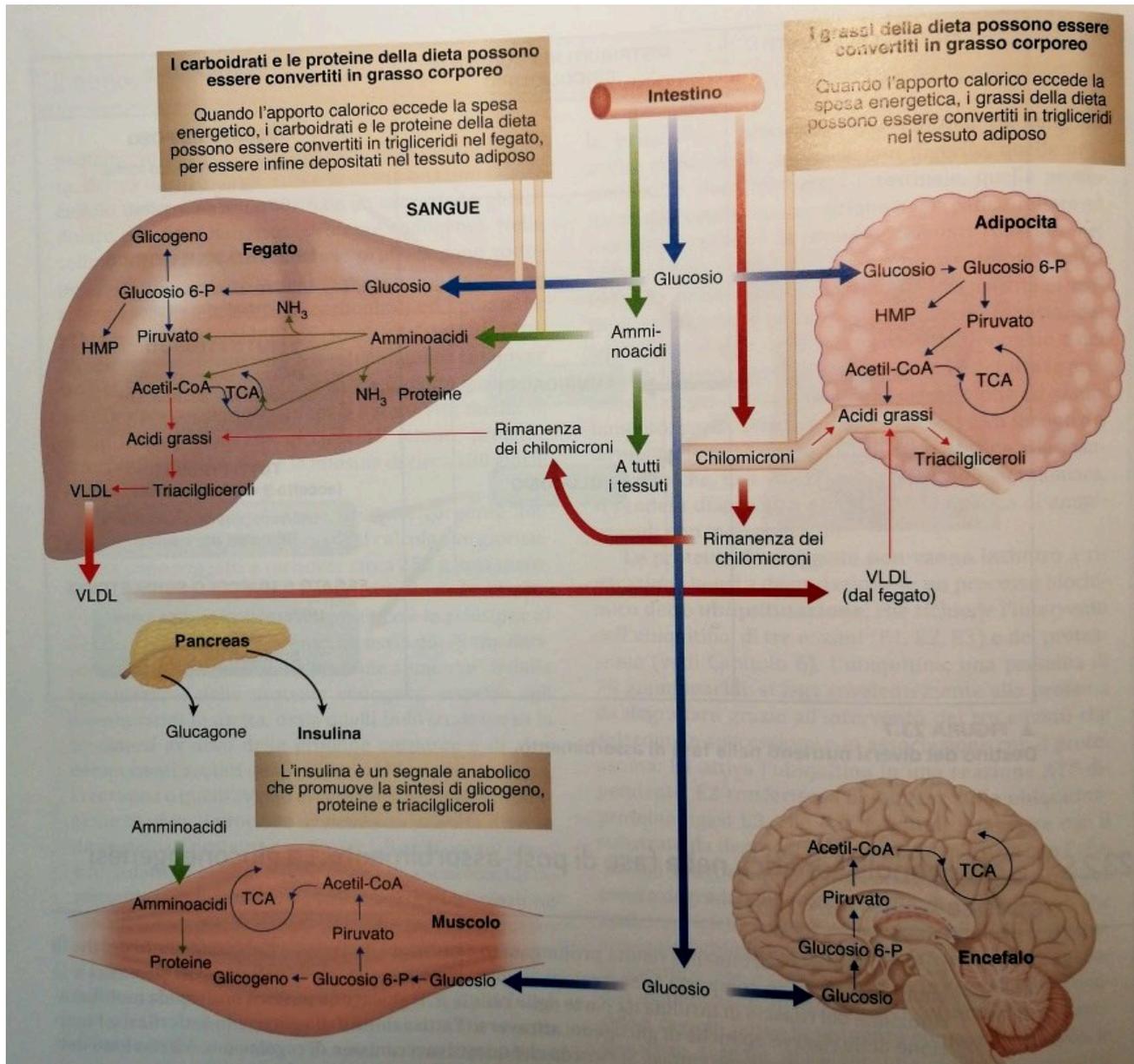
Fosfocreatina usata come riserva rapida.



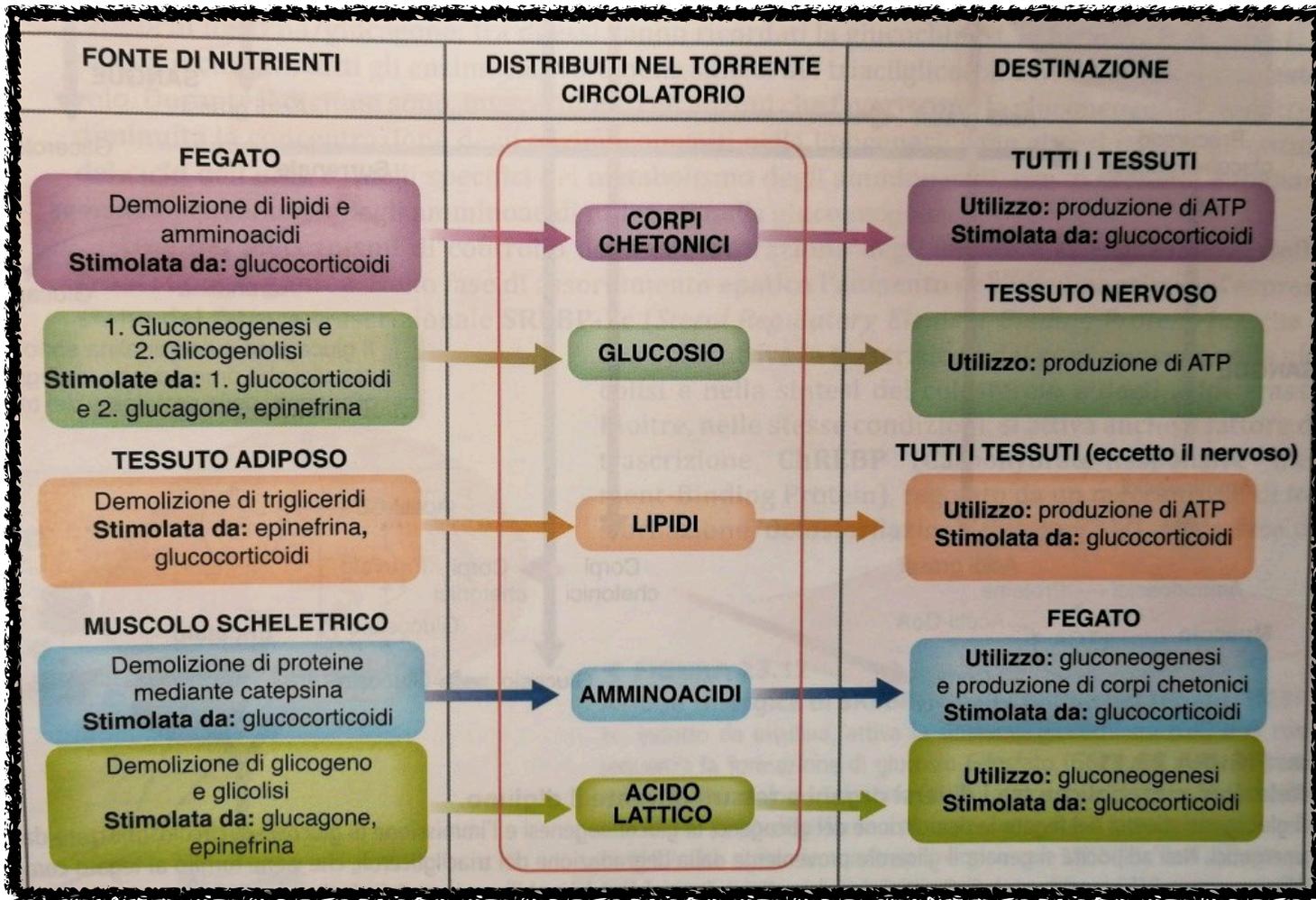
Fase di assorbimento



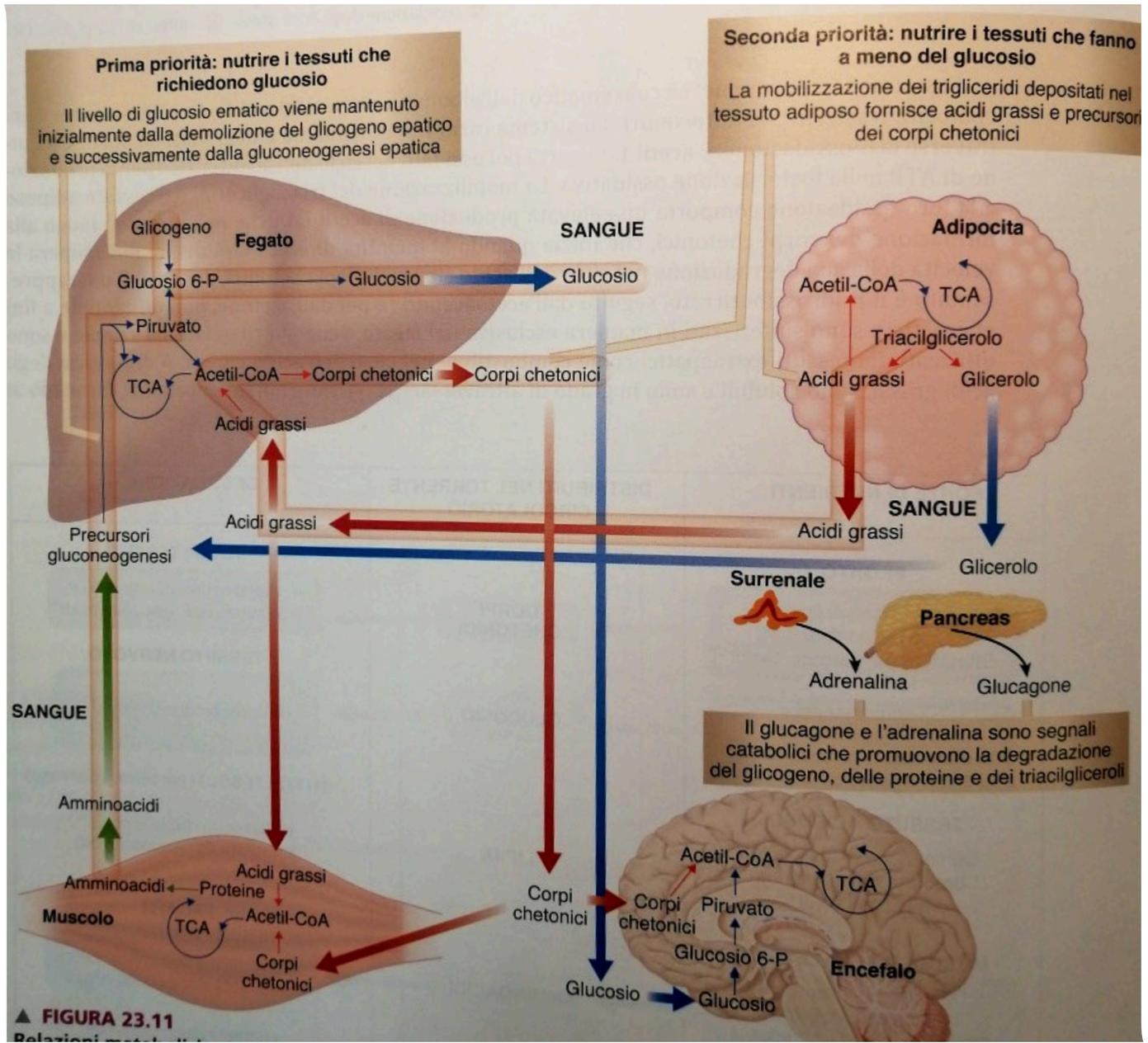
Fase di assorbimento



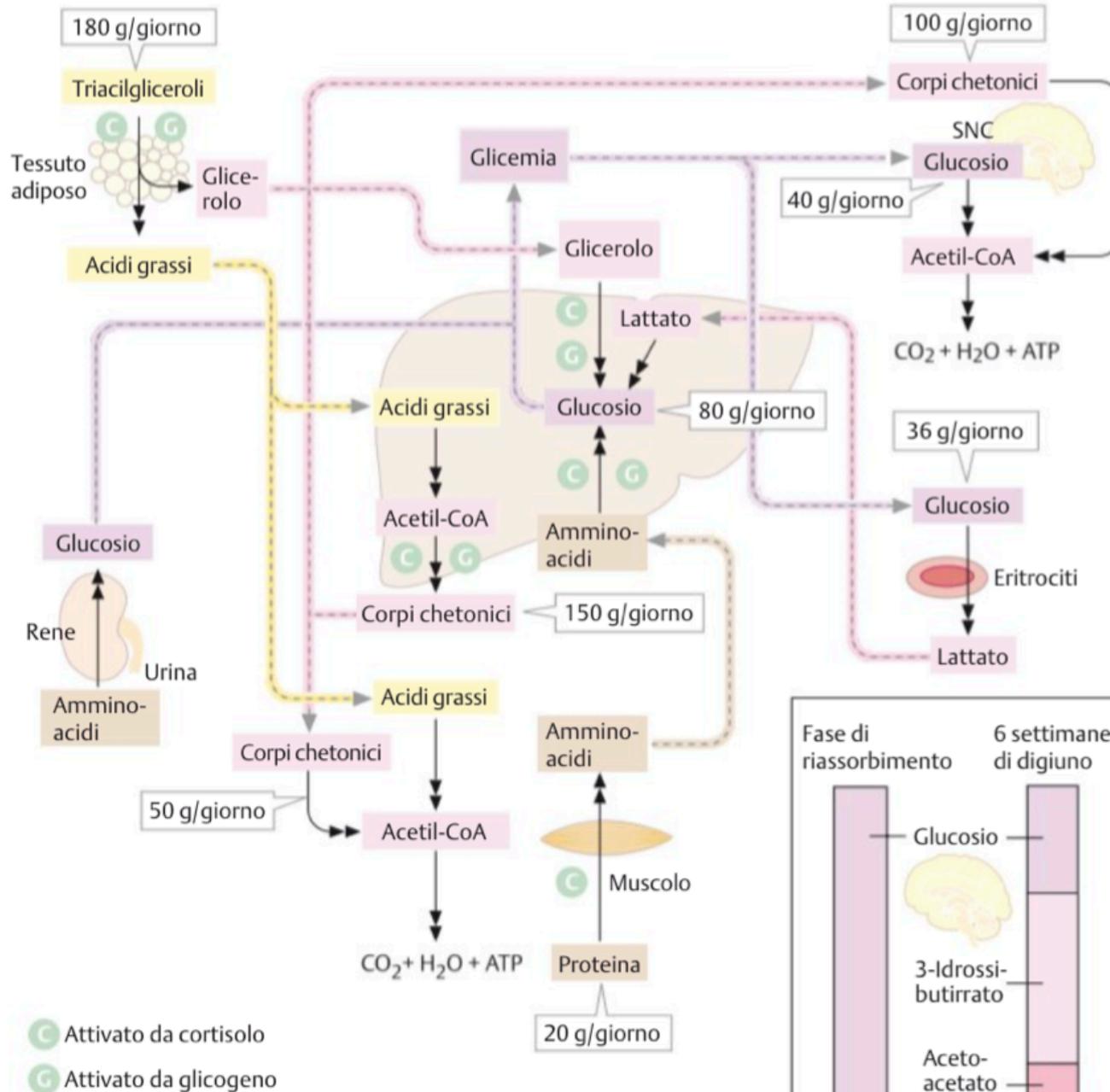
Fase di post-assorbimento (digiuno)



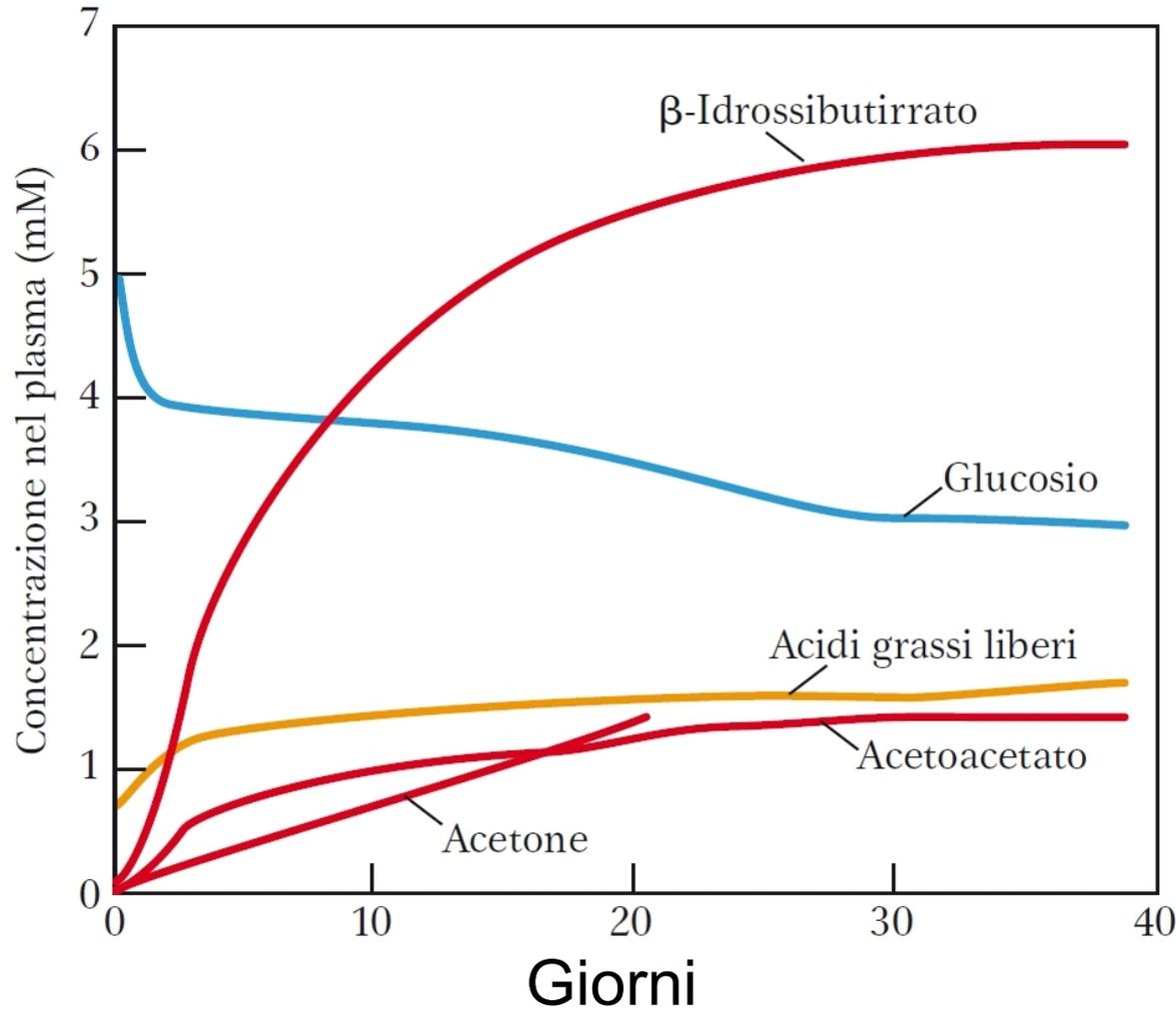
Fase di post-assorbimento (digiuno)



A. Metabolismo durante il digiuno



Condizione di scarsa nutrizione - digiuno prolungato



Fegato riesce a continuare a fornire glucosio anche grazie al “riempimento” di intermedi del ciclo di Krebs dato dalla degradazione delle proteine (reazioni anaplerotiche)

Meccanismi coinvolti nel passaggio tra stato di alimentazione a digiuno nel fegato

1) **Disponibilità di substrati**

Gluconeogenesi e **chetogenesi**, dipendono dalla [] di substrati

(**Glicerolo**, **AA (i.e. alanina)**, **Acidi grassi**)

2) **Effettori allosterici**

Glucosio (glucochinasi [+]), citrato (Acil-CoA carbossilasi [+]), Acetil-CoA (Piruvato carbossilasi [+], Piruvato deidrogenasi [-]), malonil-CoA (Carnitina aciltrasferasi I [-])

3) **PTMs**

Ad esempio la fosforilasi e la glicogeno sintasi (eventi insulina/glucagone dipendenti)

4) **Sintesi degradazione proteica**

Aumento rapporto insulina/glucagone => Glucochinasi, fosfofruttochinasi-1, piruvato chinasi, enzimi sintesi AG, sintesi colesterolo => aumento

Digiuno => aumento enzimi gluconeogenesi, diminuzione enzimi lipogenesi, aumento enzimi ciclo urea

Digiuno

1) Glicemia si abbassa => elevato livello di glucagone

TESSUTO ADIPOSO =>

degradazione TG

20% AG muscolatura e da altri tessuti => ATP

80% AG => fegato => corpi chetonici (CC)

Glicerolo liberato durante la lipolisi => Fegato => gluconeogenesi.

FEGATO =>

Glicogenolisi (esaurito rapidamente)

Gluconeogenesi da amminoacidi, lattato e glicerolo.

corpi chetonici risulta enormemente aumentata.

1/3 muscolatura - 2/3 SNC

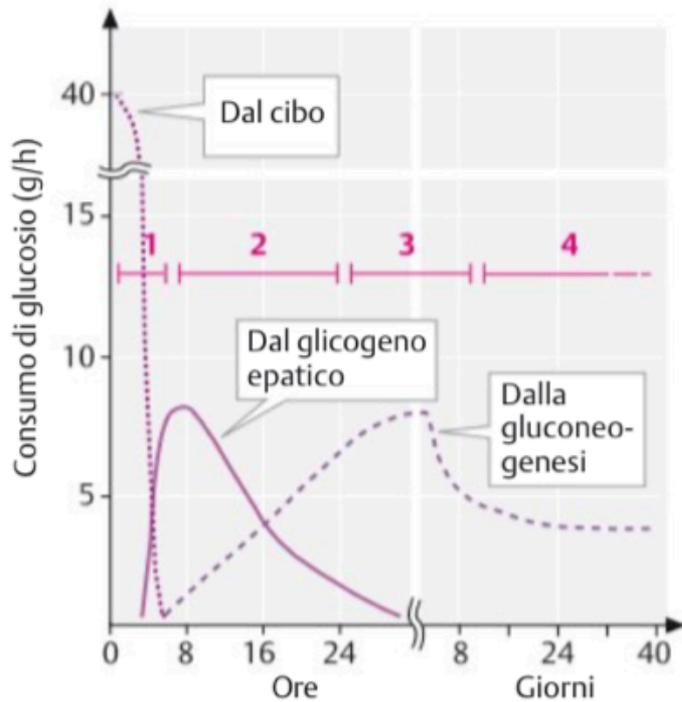
MUSCOLO =>

Prima fase (precoce) => degradazione Proteine =>

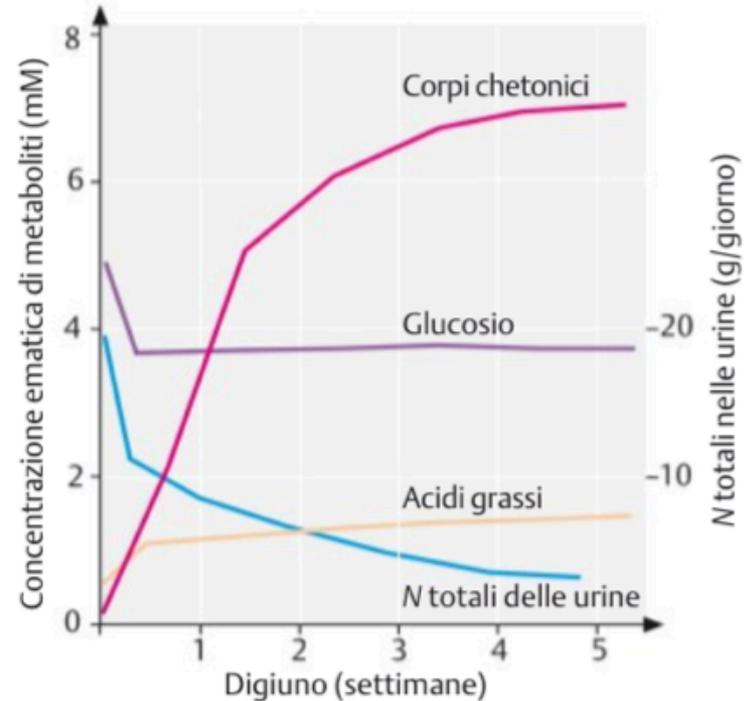
Gluconeogenesi epatica

Seconda fase (tardiva) => degradazione proteine fortemente ridotta (protezione) coincide con switch a CC del SNC.

B. Origine del glucosio ematico



C. Livello dei metaboliti durante il digiuno

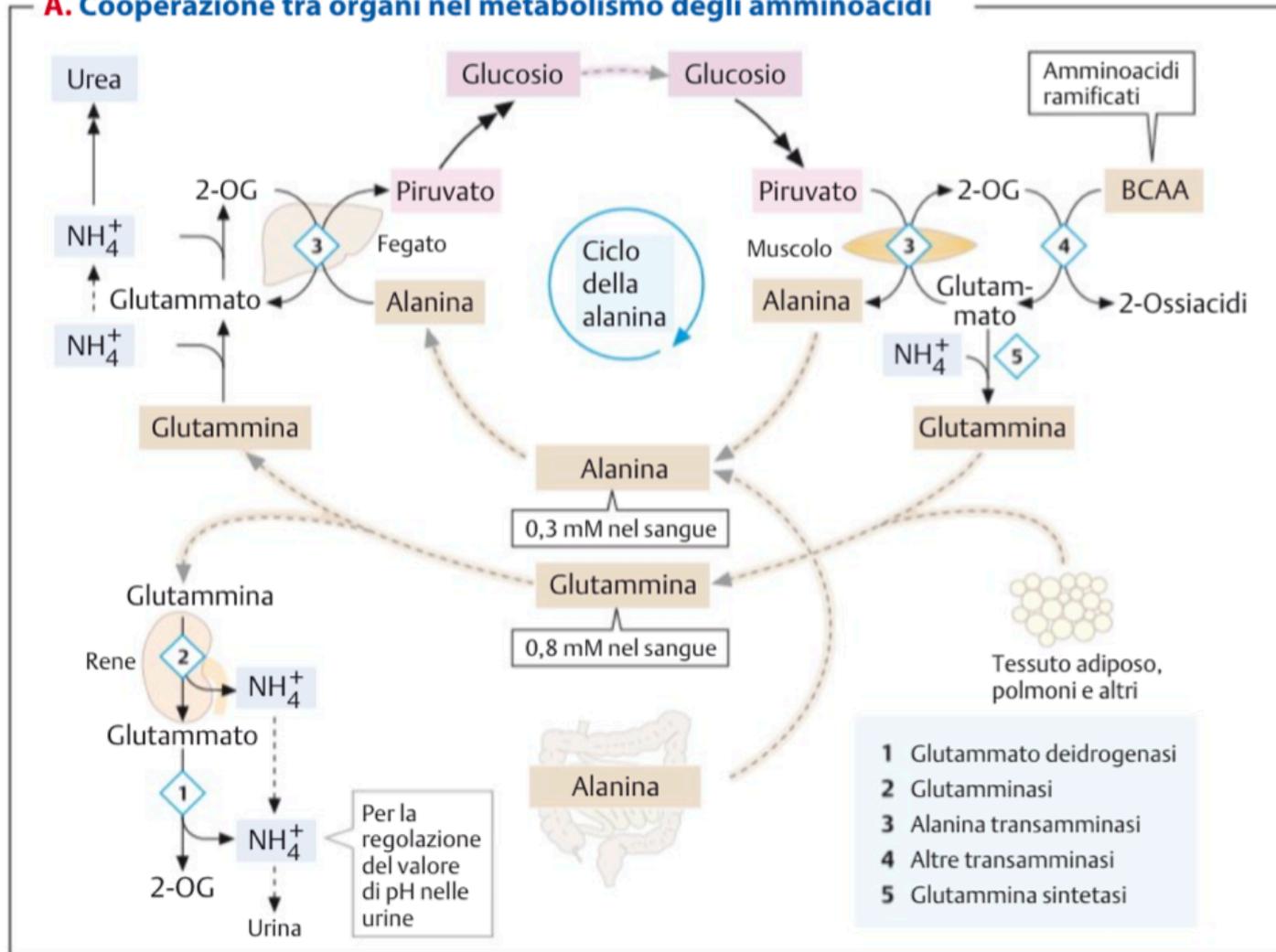


Gluconeogenesi:

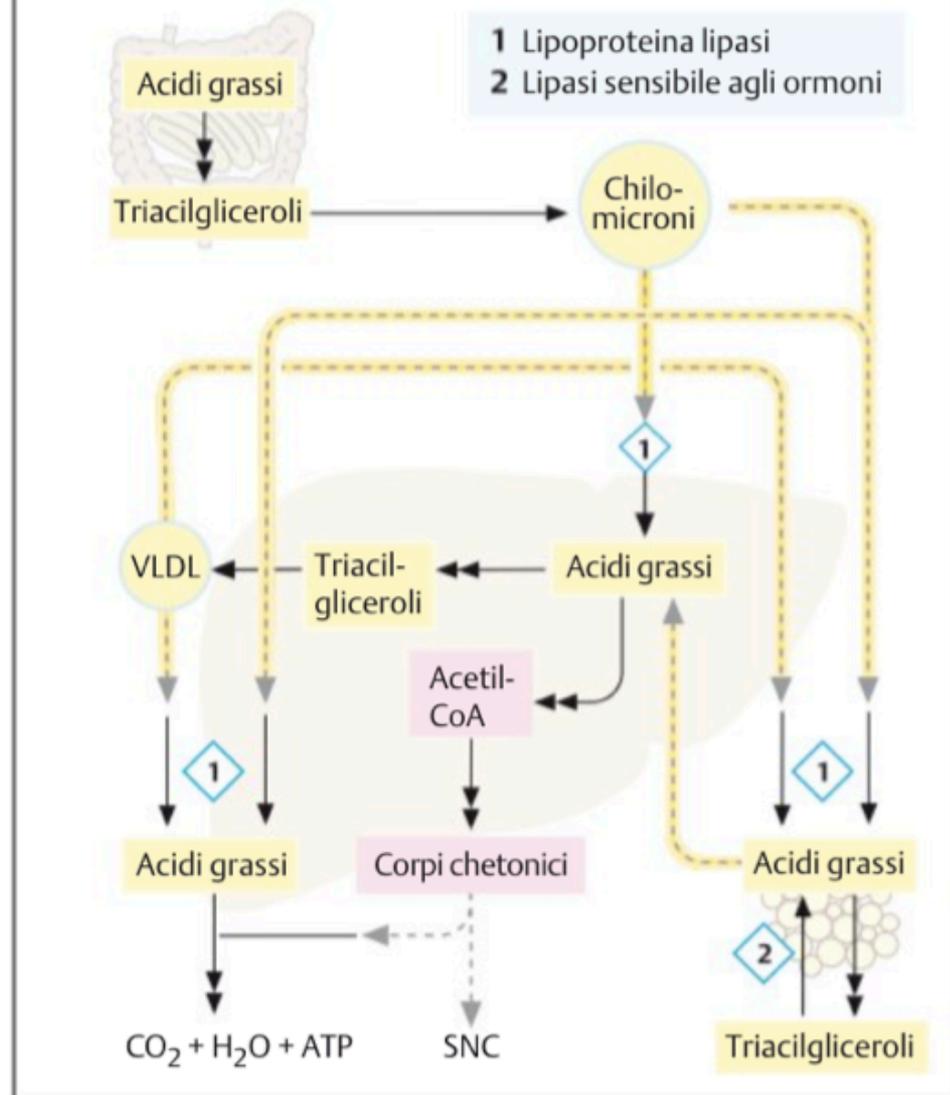
da Proteine e da glicerolo derivante dalla degradazione dei TG

Glucosio essenziale per SNC ed eritrociti

A. Cooperazione tra organi nel metabolismo degli aminoacidi



B. Trasporto dei lipidi



Adrenalina e cortisolo

Adrenalina

Midollare del surrene

Risposta rapida tramite
modificazioni post-traduzionali

Secrezione stimolata da
“paura/stress improvviso”

Effetto “combatti o fuggi”

Rende disponibile
immediatamente energia

=>

Stimola gluconeogenesi, glicolisi,
demolizione del glicogeno e
mobilizzazione acidi grassi.

Stimola secrezione glucagone
inibendo quella di insulina.

Cortisolo

Corteccia surrenale

Risposta lenta mediante
eventi trascrizionali

Secrezione stimolata anche
da “stress duraturo, tra cui
ansia, e digiuno

Risposta sotto certi punti di
vista parallela a quella
dell’adrenalina ma, **se
protratta nel tempo**, porta
ad alterazioni negative sul
metabolismo energetico.

“Mental stress leads to chronic activation of the neuroendocrine systems. **Cortisol** favors central fat deposition, a **decrease** in the adipostatic signal **leptin** and an **increase** in the orexogenic signal **ghrelin**, inducing increased appetite and food intake. This phenomenon contributes to the current epidemic of **obesity**.”

Diabete mellito

(patologia che prevede una anomalia nel metabolismo del glucosio)

Tipo I

(insulino dipendente)

(5%)

Mancata produzione di insulina

Tipo II

(non insulino dipendente)

(95%)

Insensibilità all'insulina
(insulino-resistenza)

Livelli ematici glucosio troppo elevati

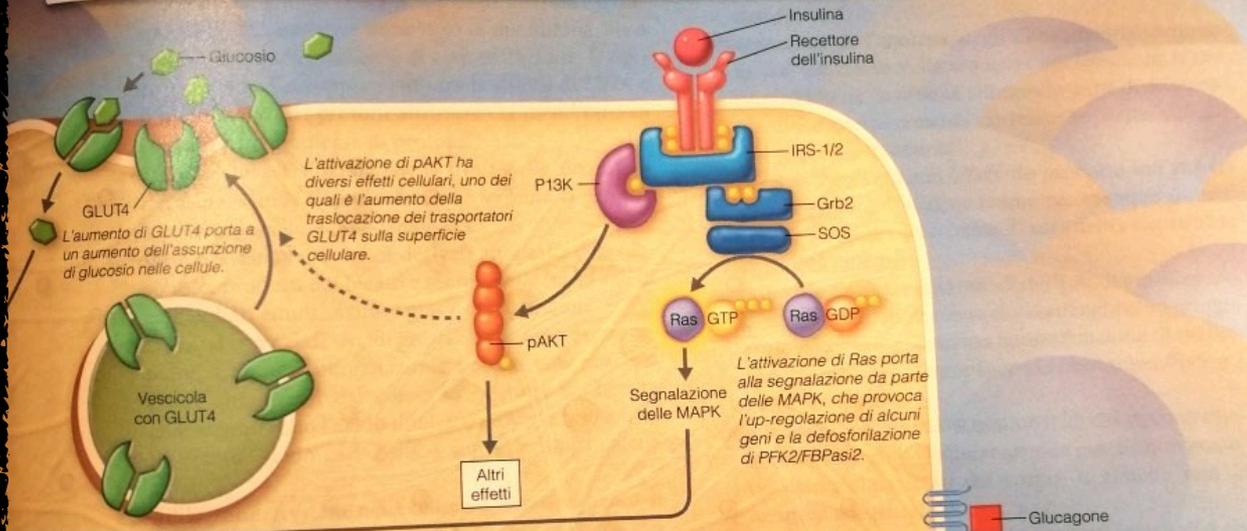
**Metabolismo spostato sull'utilizzo degli acidi
grassi e produzione di corpi chetonici
=> acidificazione del sangue (chetoacidosi)**

Terapia basata su
somministrazione insulina

Terapia basata su controllo
dell'indice glicemico attraverso
dieta e attività fisica

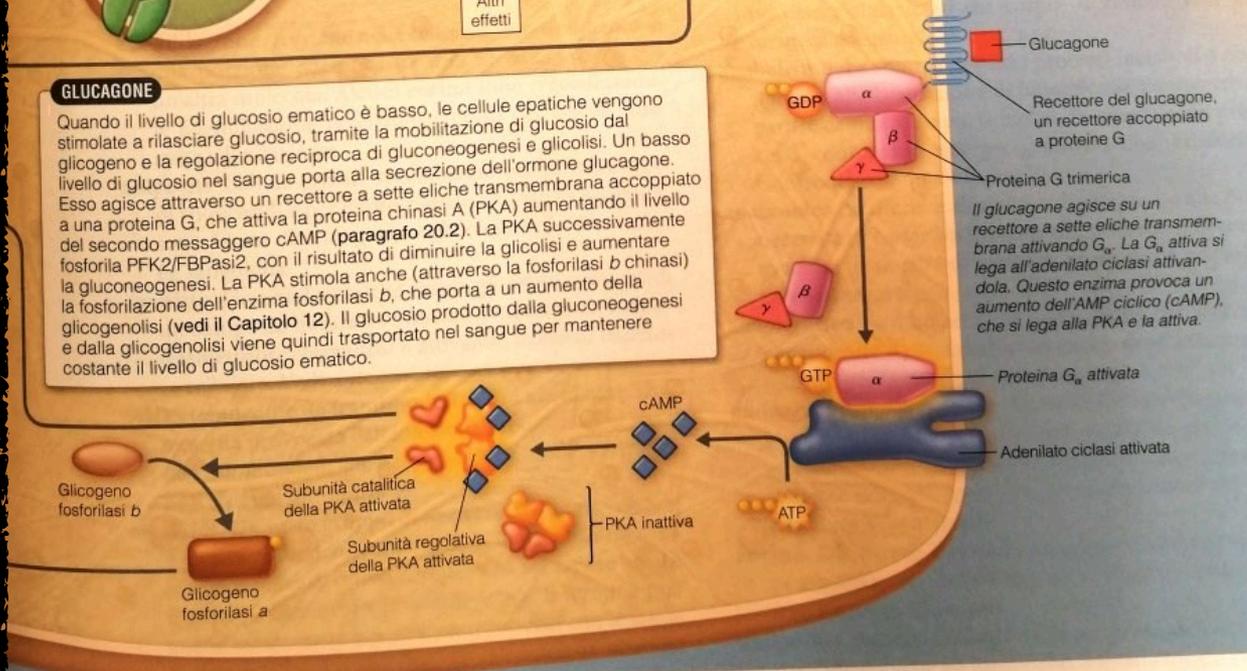
INSULINA

In condizioni di glucosio ematico elevato, le cellule β del pancreas secernono l'ormone insulina. Questo si lega al suo recettore sulla cellula epatica, provocandone l'autofosforilazione e l'attivazione. L'attivazione della via di trasduzione del segnale dell'insulina (Paragrafo 20.3) porta all'attivazione di due proteine principali: pAKT e Ras. La forma defosforilata di PFK2/FBPasi-2 aumenta la glicolisi mentre provoca una diminuzione della gluconeogenesi (vedi Capitolo 12). Queste due attività dell'insulina (l'aumento del trasporto di glucosio nelle cellule e l'aumento del consumo di glucosio) hanno come risultato una diminuzione complessiva del livello di glucosio ematico.



GLUCAGONE

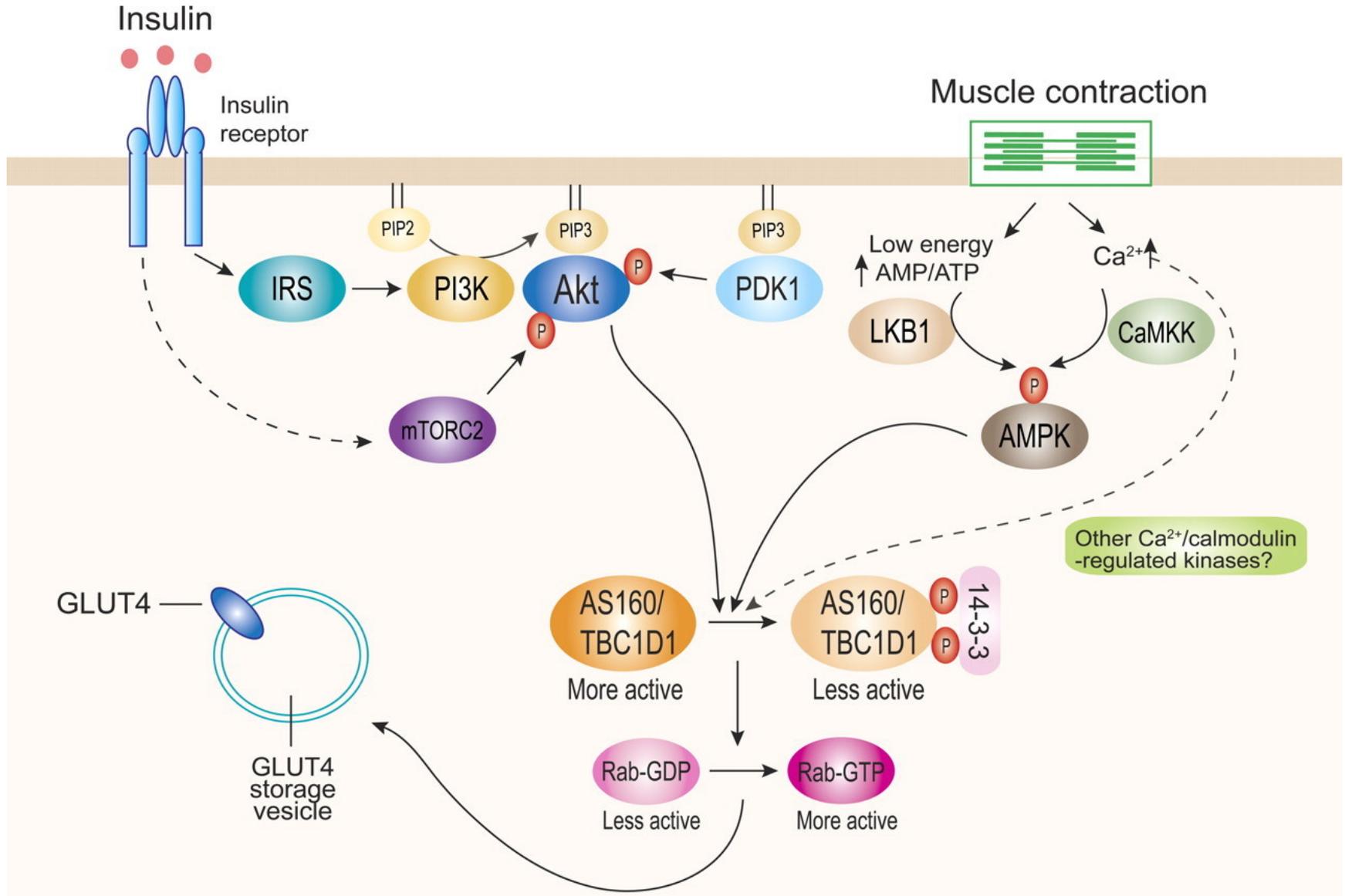
Quando il livello di glucosio ematico è basso, le cellule epatiche vengono stimolate a rilasciare glucosio, tramite la mobilitazione di glucosio dal glicogeno e la regolazione reciproca di gluconeogenesi e glicolisi. Un basso livello di glucosio nel sangue porta alla secrezione dell'ormone glucagone. Esso agisce attraverso un recettore a sette eliche transmembrana accoppiato a una proteina G, che attiva la proteina chinasi A (PKA) aumentando il livello del secondo messaggero cAMP (paragrafo 20.2). La PKA successivamente fosforila PFK2/FBPasi2, con il risultato di diminuire la glicolisi e aumentare la gluconeogenesi. La PKA stimola anche (attraverso la fosforilazione di alcuni geni e la defosforilazione di PFK2/FBPasi2) l'aumento della glicogenolisi (vedi il Capitolo 12). Il glucosio prodotto dalla gluconeogenesi e dalla glicogenolisi viene quindi trasportato nel sangue per mantenere costante il livello di glucosio ematico.



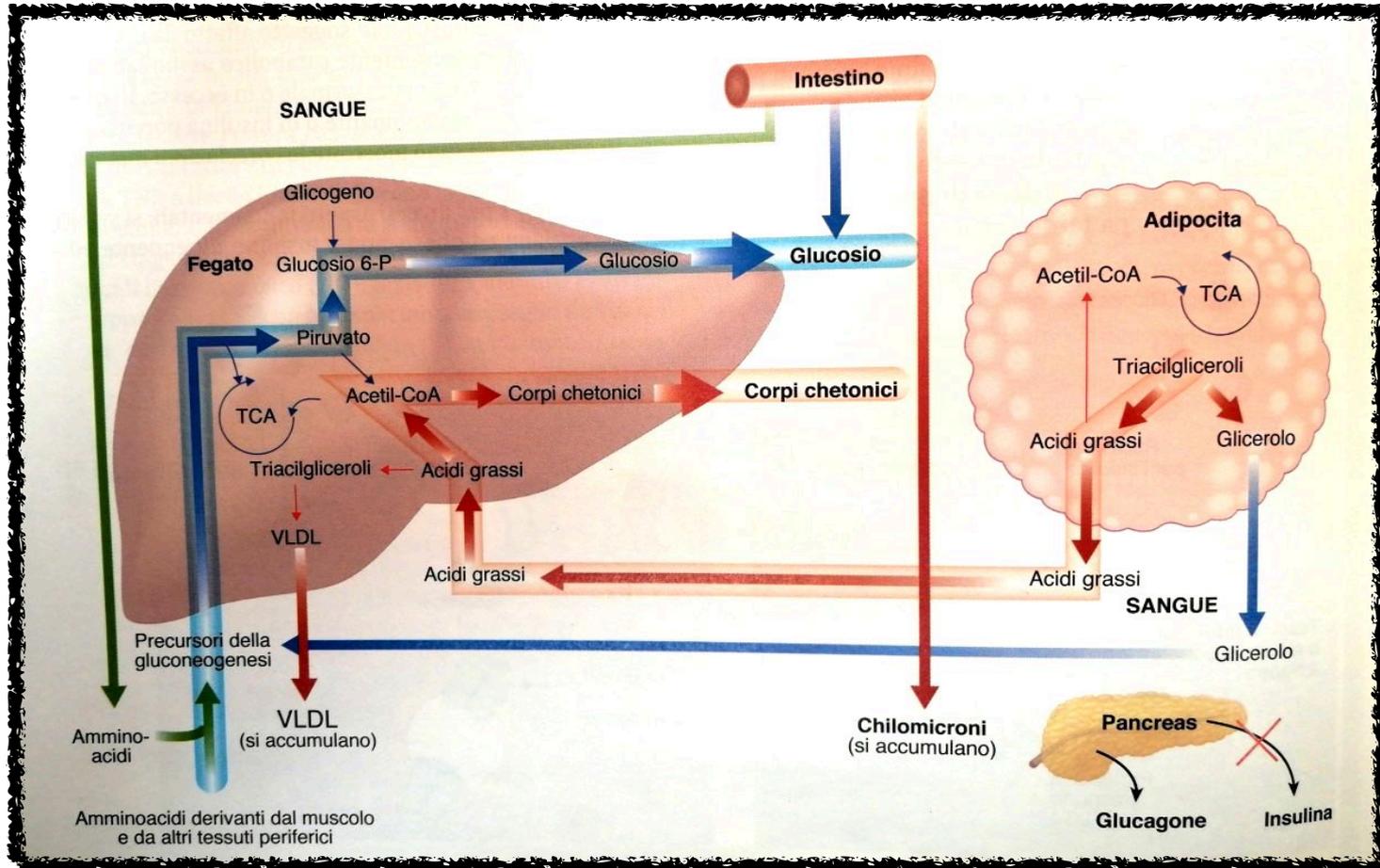
INSULINA & GLUCAGONE

Vie di trasduzione del segnale

Insulina e contrazione muscolare: 2 stimoli che convergono sul Processo di traslocazione di GLUT4



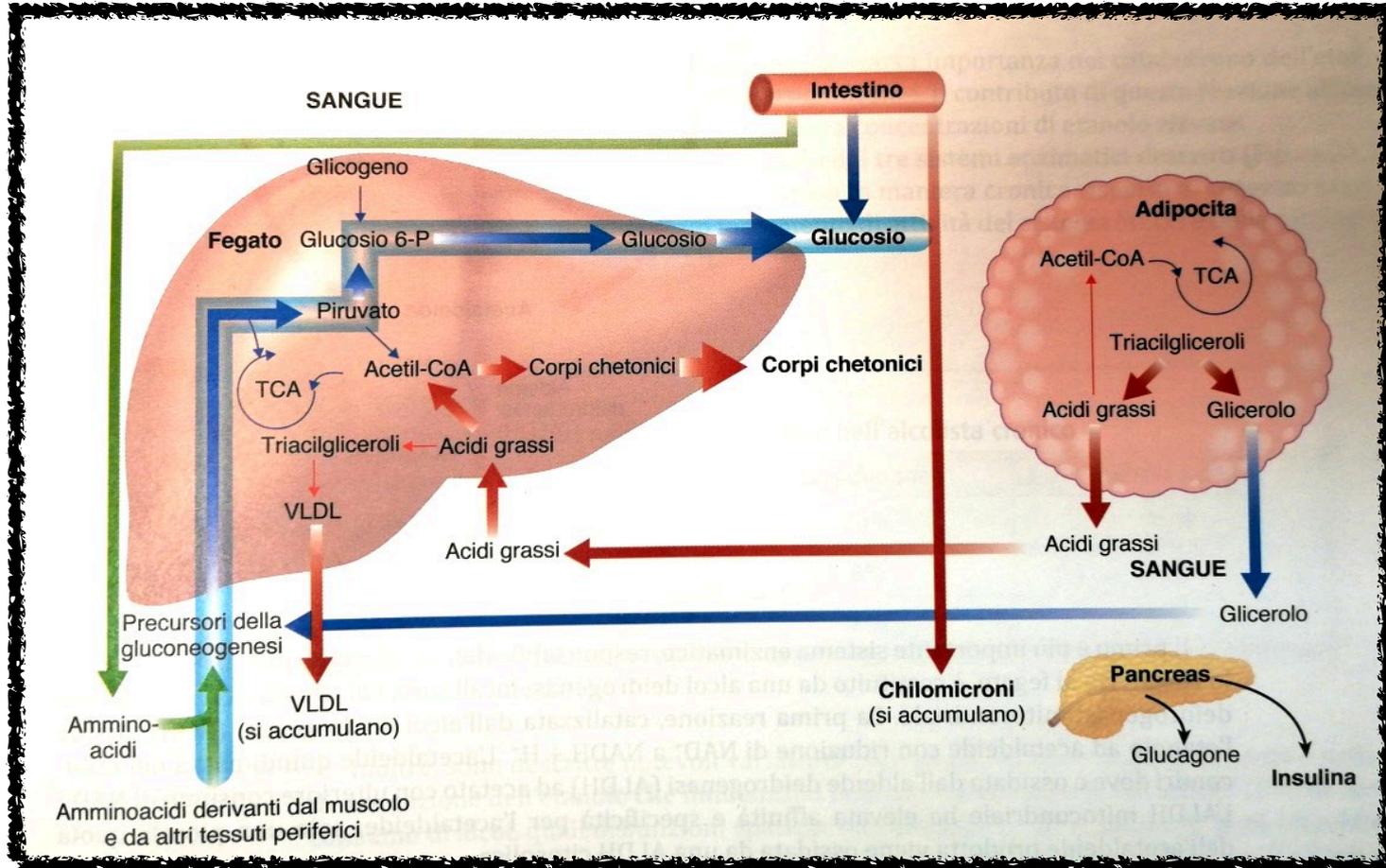
DIABETE di tipo I (Mancanza di insulina)



DIABETE di tipo II

Insulino resistenza

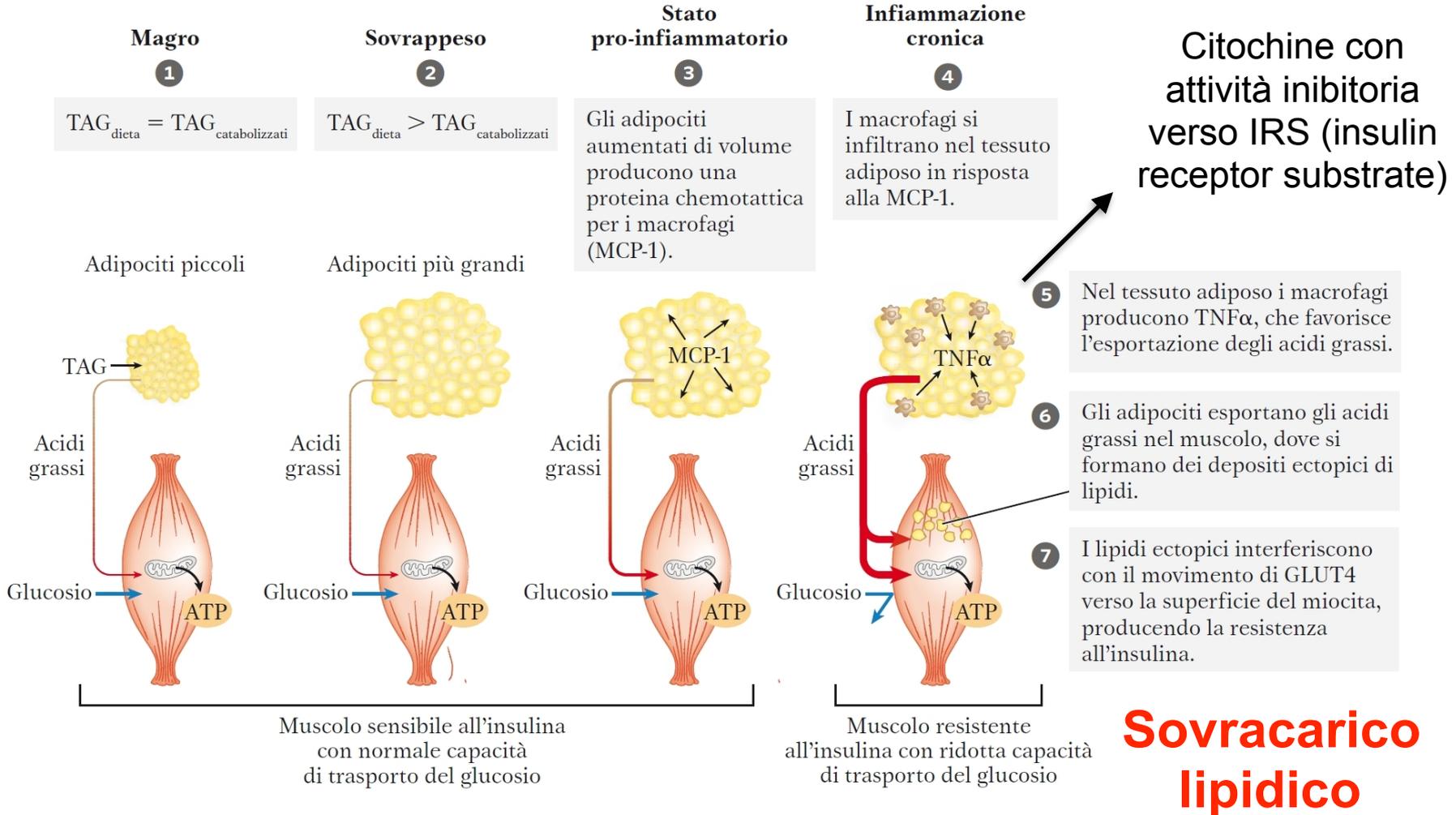
Alterazione delle pathway di segnalazione insulinica



Dalla sindrome metabolica al diabete di tipo II

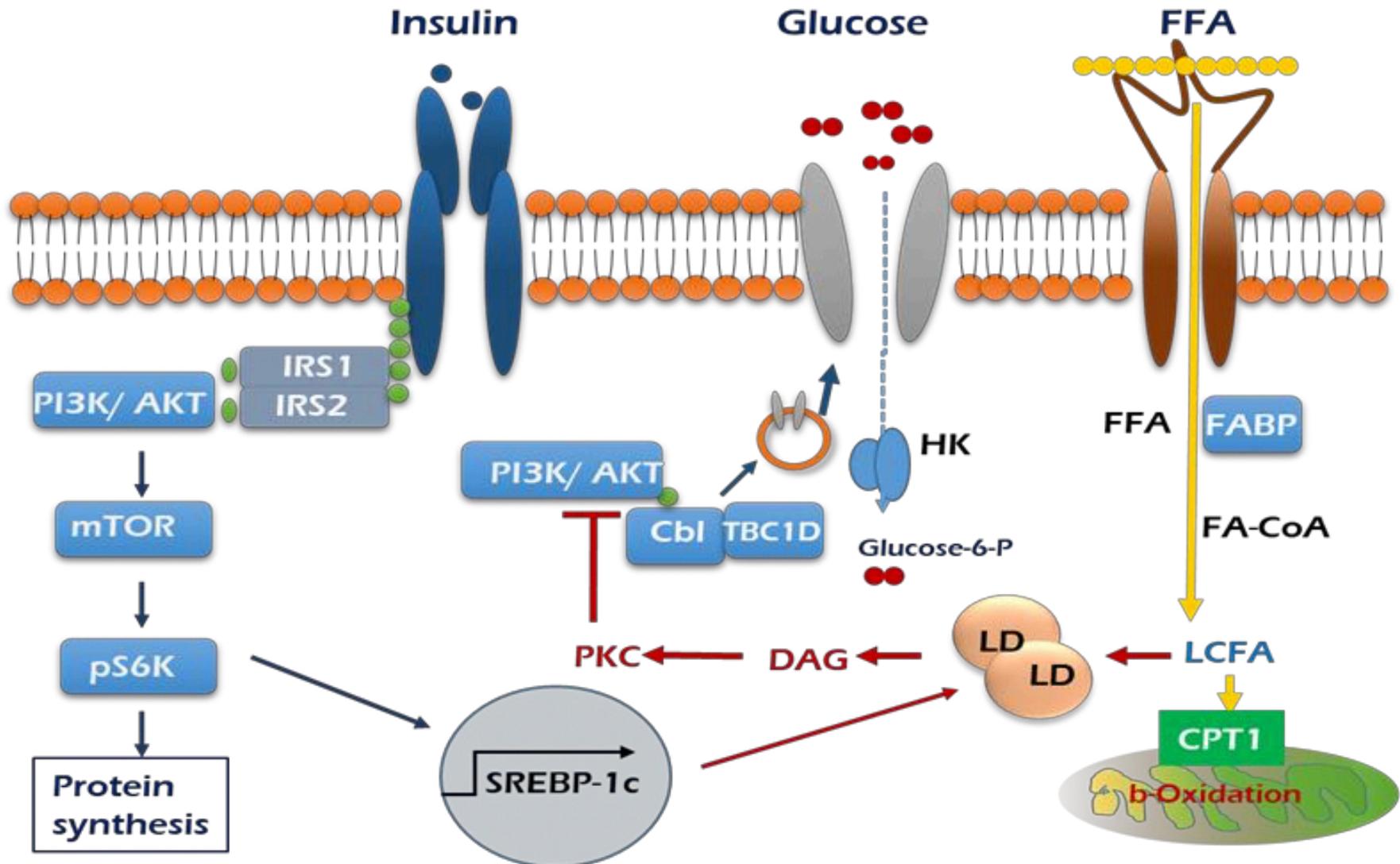
Obesità come fattore di rischio per lo sviluppo di DB II

Infiammazione



Alterazioni importanti avvengono anche a livello epatico attraverso meccanismi parzialmente sovrapponibili => Fegato grasso o steatosi epatica

Ruolo dei lipidi nello sviluppo di insulino resistenza



In una condizione di eccesso di acidi grassi in circolo, questi possono andare a depositarsi anche in altre sedi oltre che nel tessuto adiposo (ad esempio muscolo e fegato - accumuli ectopici). Nel muscolo, vanno a costituire delle LD (lipid droplets) dalle quali si possono liberare DAG (diacilgliceroli) che esercitano un'attività di attivazione nei confronti della PKC che a sua volta va ad inattivare la via di segnalazione di PI3K/AKT, portando alla mancata traslocazione di GLUT4 => resistenza insulinica.