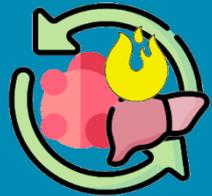


Modulo A4

Regolazione ed integrazione del metabolismo



Modulo A4_A

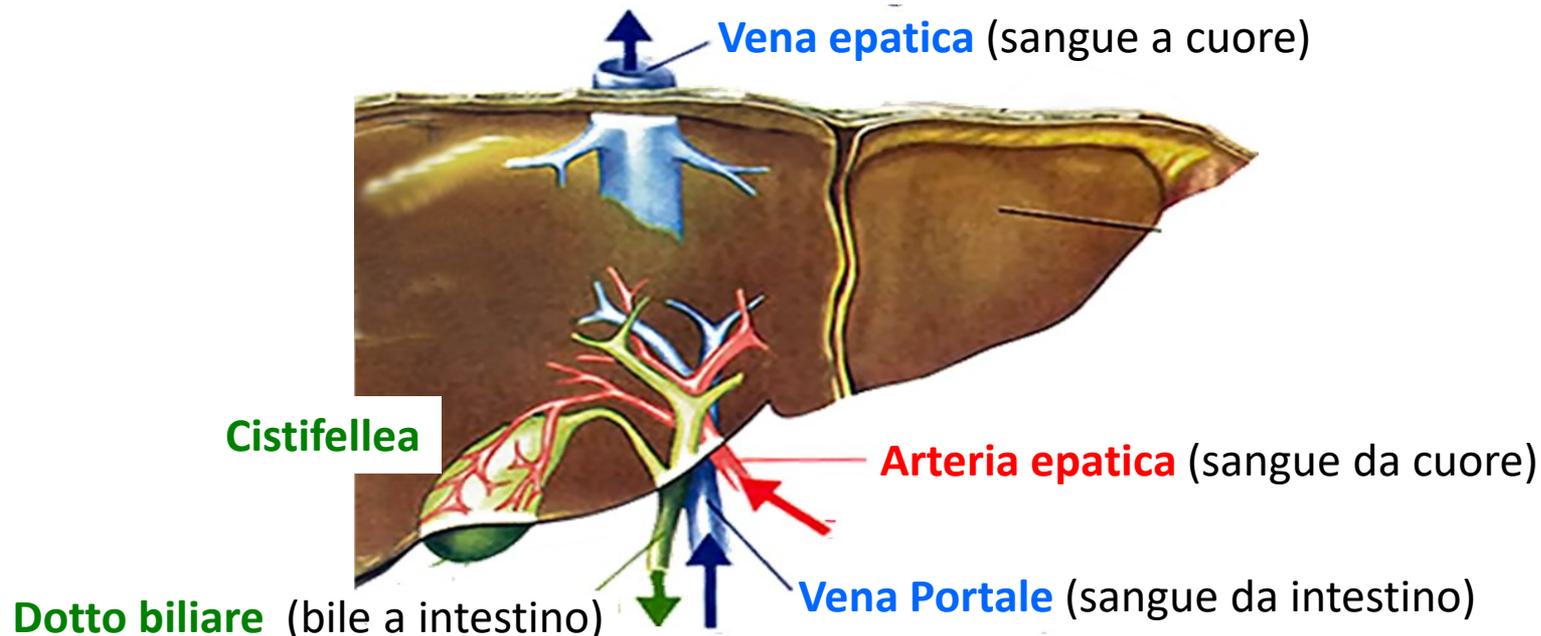
Metabolismo d'organo

2023-24

RUOLO METABOLICO DEL FEGATO

► Il fegato ha un ruolo centrale nel metabolismo

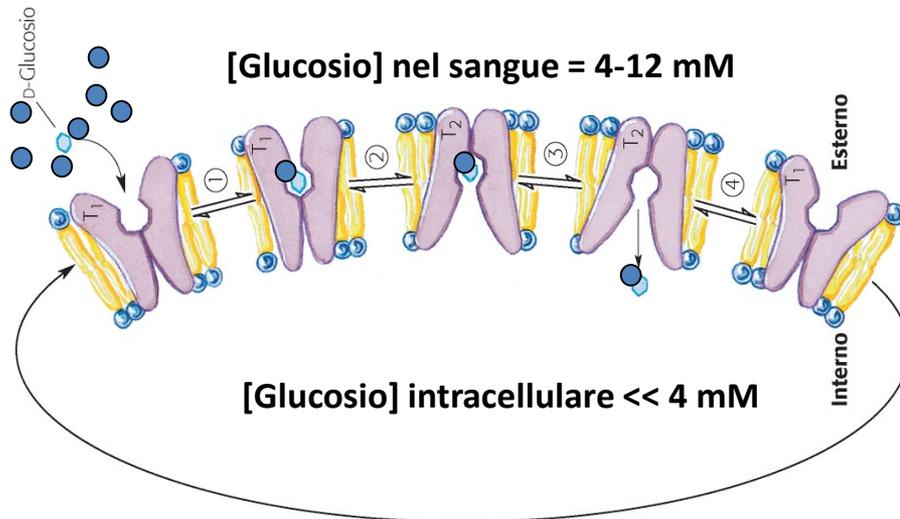
- 1) ghiandola esocrina: produce **bile** → **cistifellea** → *intestino tenue*
- 2) organo a secrezione interna (endocrina): **Gluc, TAG, colesterolo, corpi chetonici** → **torrente circolatorio**
- 3) regola la concentrazione dei costituenti plasmatici (**omeostasi**)
- 4) raccoglie **substrati nutrizionali elementari** (**Gluc, AA, AG**, ecc.) dalla digestione o catabolismo dei tessuti
- 5) adegua l'attività enzimatica alle variazioni dei substrati (**flessibilità metabolica**)
- 6) assiste la **Digestione AG** (secrezione biliare)
- 7) **Immagazzina il glucosio in eccesso (glicogeno)**
- 8) **Ricicla il lattato** prodotto dal **muscolo** ed **eritrociti (ciclo di Cori)**
- 9) **Elimina sostanze** non escrete dal rene
- 10) **Trasforma le scorie metaboliche** prodotte dai tessuti (es. NH_3 da AA)
- 11) **Detossifica gli xenobiotici**



Ruolo metabolico del fegato (cont.)

► Il fegato ha una attività glucostatica

- Esprime **GLUT2** e la **Glucochinasi** (K_M elevati ma elevata efficienza a **[Gluc]** elevate)



Nome	Espressione	K_M	Dipendenza dall'insulina
GLUT1	Globuli rossi; capillari del SNC; rene	5	No
GLUT2	Fegato; pancreas, intestino; rene	> 17	No
GLUT3	Neuroni; glia	1.8	No
GLUT4	Fibrocellule muscolari striate; cellule adipose	4.6	Si
GLUT5	Intestino	(6)	No

- Il fegato possiede la **G-6-P fosfatasi**, e può sia internalizzare che esportare il glucosio
- **Glut 2** funziona in entrambe le direzioni e il K_M non varia
- l'omeostasi glucidica si esplica con: **1)** riserve di glicogeno; **2)** rilascio dal glicogeno; **3)** utilizzo nella **glicolisi** e **via dei pentosi fosfato**; **4)** sintesi nella **gluconeogenesi**; **5)** conversione in **acidi grassi**
- La **maggior parte del glucosio** catabolizzato non viene utilizzato per produrre energia, ma per la **sintesi di Acidi Grassi** che necessita NADPH (via dei pentosi fosfati attiva).

Metabolismo epatico a digiuno (fasting state)

[Glucosio] ↓ Glucagone → G_{as} → PKA^{attiva}

Sintesi glicogeno inibita (Glicogeno sintasi-P ↓)

Degradazione " attiva (Glicogeno fosforilasi-P ↑)

Glicolisi inibita (PFK-II-P, PK-P ↓)

Gluconeogenesi attiva (F-2,6-bP-P ↑)

PEP CK (mRNA ↑)

Esportazione glucosio

Sintesi AG inibita

(ACC -P ↓) [malonil-CoA] ↓

Sintesi colesterolo inibita (HMG-CoAR-P ↓)

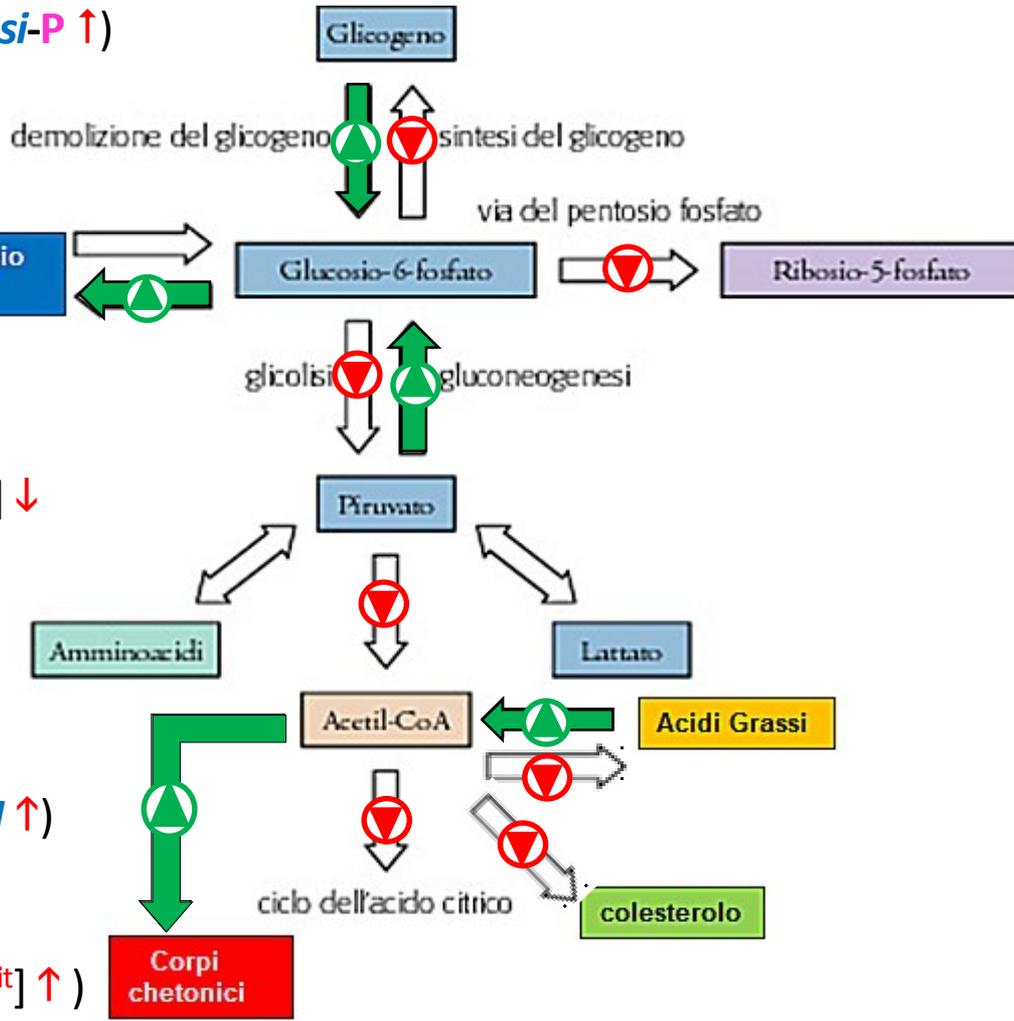
VPF inibita [NADPH] ↓

β-ossidazione AG attiva (carnitina trasferasi I ↑)

Ciclo di Krebs inibito

(PDH-P ↓ ma [Ac-CoA^{mit}] ↑)

Sintesi corpi chetonici attivata



Ruolo del fegato nel catabolismo degli aminoacidi

► Il fegato è il principale organo demolitore di amino

- gli **amminoacidi** non utilizzati per la sintesi di proteine sono **catabolizzati per ricavare energia**

- l'utilizzo è analogo a quello di **Gluc** e **AG** anche se gli **AA** non hanno una funzione preminentemente **bioenergetica**, infatti non esistono riserve di **AA** analoghe al **glicogeno** (glucosio) o i **trigliceridi** (AG)

- li **AA** sono soggetti a degradazione ossidativa:

1) se non sono necessari per la sintesi di nuove proteine

2) se la dieta è ricca di proteine: **AA in eccesso** rispetto alle richieste di sintesi proteica

3) se i carboidrati non sono disponibili o non sono utilizzati (digiuno o diabete)



► Mobilitazione degli aminoacidi

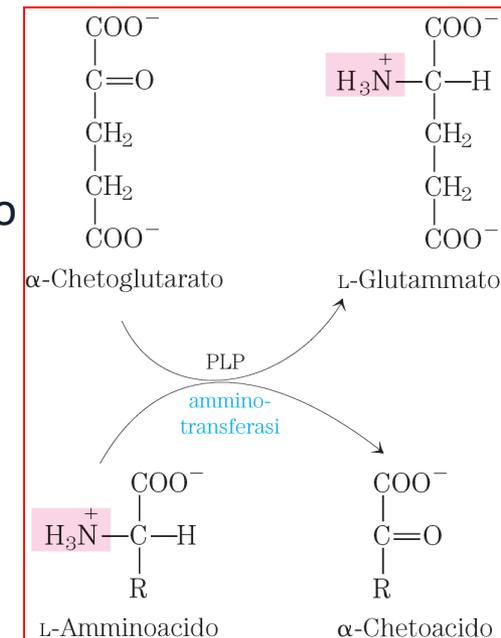
- Il catabolismo degli AA necessita l'**eliminazione del gruppo amminico**

- le **Amminotransferasi** catalizzano la reazione di **transaminazione**, passando il gruppo amminico all' **α -chetoglutarato (α KG)** \rightarrow **glutammato (Glu)**

- **NH_3** \rightarrow altri processi biosintetici o **Ciclo dell'Urea** ($[\text{NH}_4^+] > 50\mu\text{M}$ sono tossiche per l'organismo)

- **tessuti:** **α -chetoacido** \rightarrow **Ciclo di Krebs** \rightarrow **CO_2** (produzione **ATP**)

- **fegato:** **α -chetoacido** \rightarrow **Gluconeogenesi** \rightarrow **Gluc** per esportazione



Ruolo del fegato nel catabolismo degli aminoacidi (cont.)

► ruolo delle *Transaminasi* (*Amminotransferasi*)

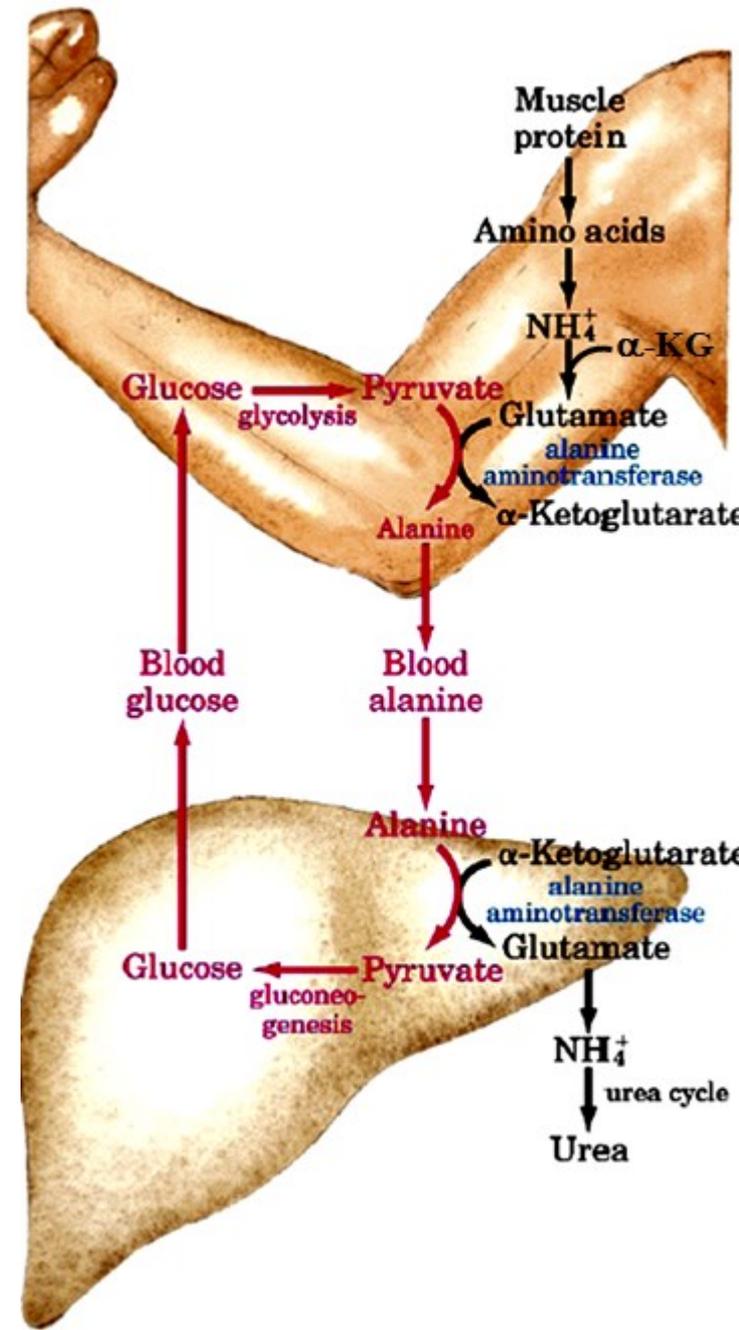
- enzimi **citosolici** presenti in tutti i tessuti, specifici per uno o pochi tipi di donatori di gruppi amminici, ma l'accettore è sempre **α KG**
- *alanina amminotransferasi* (**ALT**) e *asparatato amminotransferasi* (**AST**) sono molto attive nel fegato; **ALT** molto attiva anche nel muscolo



- **Glu** è il raccoglitore universale di NH_3

► Ciclo Piruvato-Alanina (CPA)

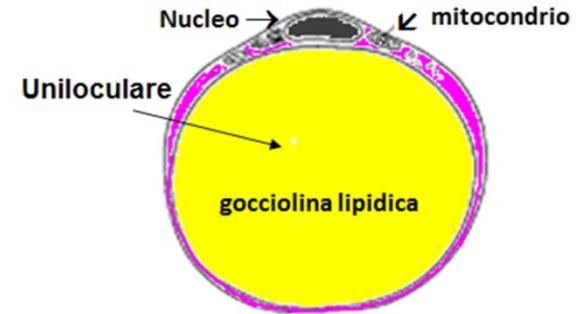
- detossificazione di NH_3 nel muscolo a parte del fegato
- *Ciclo di Cori* (**piruvato-lattato**) e CPA permettono il costante rifornimento di glucosio al muscolo sotto sforzo.
- **lattato** trasporta potenziale riduttivo, **Ala** trasporta NH_3



METABOLISMO DEL TESSUTO ADIPOSO

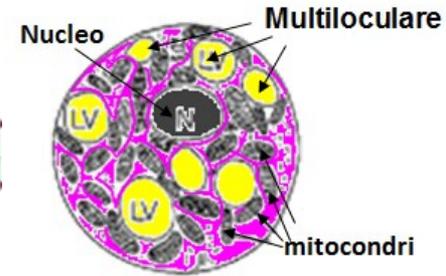
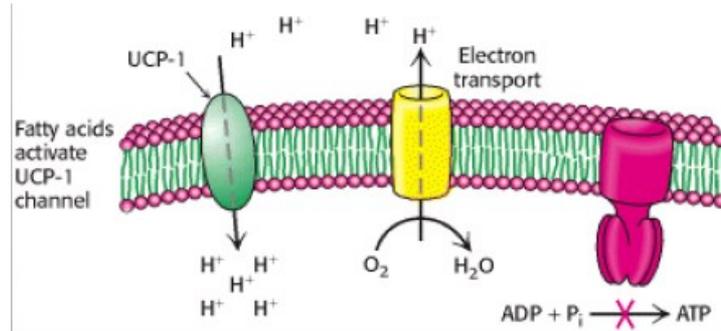
► Tessuto adiposo bianco (WAT)

- ruolo: immagazzinamento **TAG**, rilascio **AG** e **glicerolo**
- **diffuso**, con funzioni meccanica, termoisolante e di **riserva**
- **quantità e distribuzione variano** in relazione al sesso e all'età
- **β -ossidazione AG poco attiva**



► Tessuto adiposo bruno (BAT)

- ruolo: **funzione termogenica**
- **localizzato** (tronco e addome)
- **decresce con l'età** (elevato alla nascita)
- esprime la **termogenina (UCP) (uncoupling protein)** che dissipa il gradiente protonico mitocondriale producendo calore
- **β -ossidazione AG molto attiva**



	BAT	WAT
Distribuzione	Estesa	Ristretta
Funzione	Riserva	Termogenesi
Gocci lipidiche	Uniloculari	Multiloculari
Mitocondri	Scarsi	Numerosi
Vascularizzazione	Poco estesa	Estesa
Metabolismo AG	Rilascio	β -ossidazione
UCP	Assente	Presente

Metabolismo dei WAT: fonti di TAG

► Fonti di AG

- le cellule importano **AG** e **GLICEROLO** con un processo passivo (diffusione) e/o mediato da trasportatori
- una fonte importante di **AG** sono i **TAG esogeni**, assunti con la dieta
- le fonti **endogene** di **AG** sono quelle di **TAG** prodotti nelle cellule stesse, o gli **AG** esportati da dal tessuto adiposo e dal fegato
- per mobilitare **AG** e glicerolo dai **TAG**, i legami estere devono essere idrolizzati da specifiche **LIPASI**
- le **lipasi** liberano gli **AG** in maniera sequenziale [**Triacilglicerolo lipasi** (a **DAG**) poi le **Diacilglicerolo lipasi** (a **MAG**), poi le **Monoacilglicerolo lipasi** (ad **AG**)



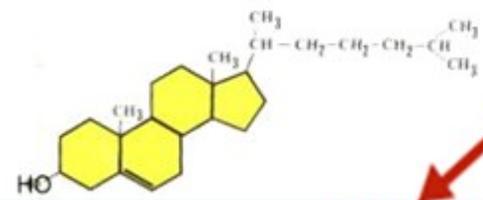
► LIPASI EXTRACELLULARI

- **Lipasi linguale, Lipasi gastrica** e **Lipasi pancreaticata**: idrolizzano **TAG esogeni** a **DAG, MAG, AG** e **Glicerolo**
- **Lipoproteina lipasi**: sugli **endoteli di capillari** dei tessuti adiposi, muscolo, cuore ecc., agiscono sui **TAG** nei **sistemi di trasporto ematico** (chilomicroni e lipoproteine)
- La **digestione di TAG esogeni** è complicata dal fatto che **sono insolubili in acqua**, mentre le **Lipasi** sono **proteine idrosolubili** – enzima e substrato sono in **fasi diverse**

► LIPASI INTRACELLULARI

- **Lipasi ormone-sensibili**: tessuto adiposo, muscolo (agiscono sui TAG di riserva nelle cellule)

Digestione dei TAG esogeni: *Lipasi pancreatica* & sali biliari



2 Primary Bile Acids

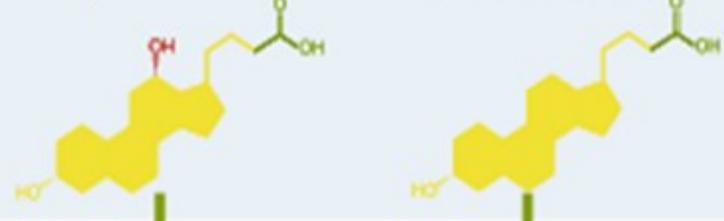
Cholesterol → **Cholic Acid** **Chenodeoxycholic Acid**



2 Secondary Bile Acids

dehydroxylation
in gut by bacteria

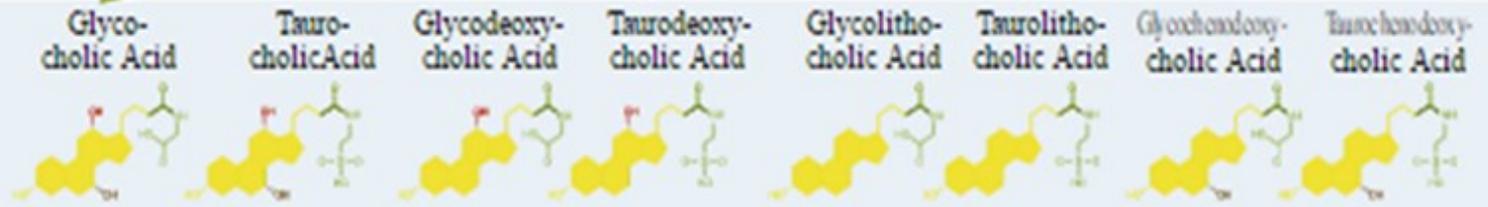
Cholic Acid → **Deoxycholic Acid** Chenodeoxycholic Acid → **Lithocholic Acid**



conjugation
in liver

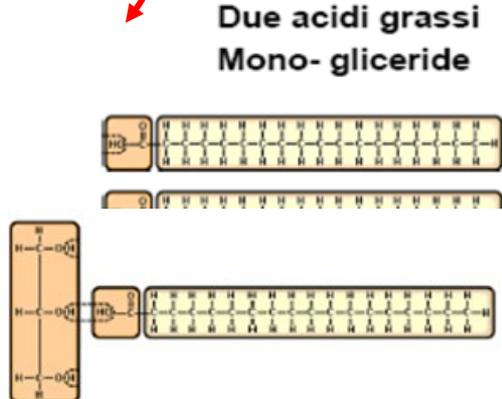
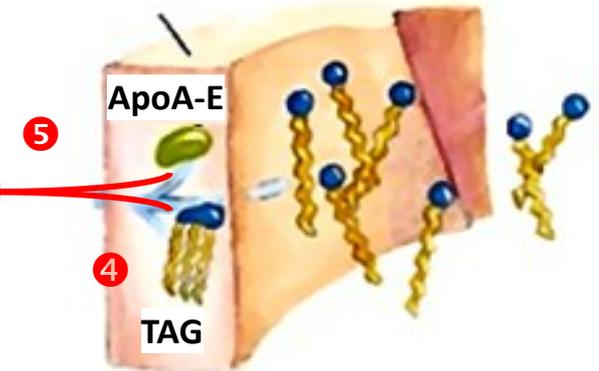
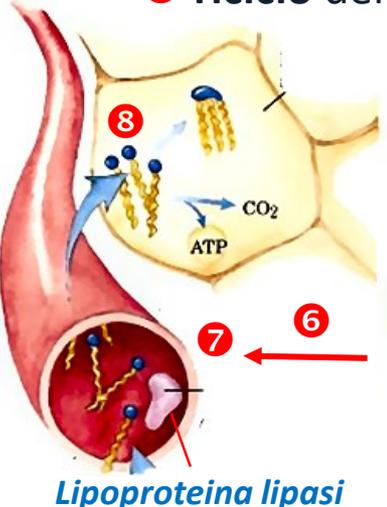
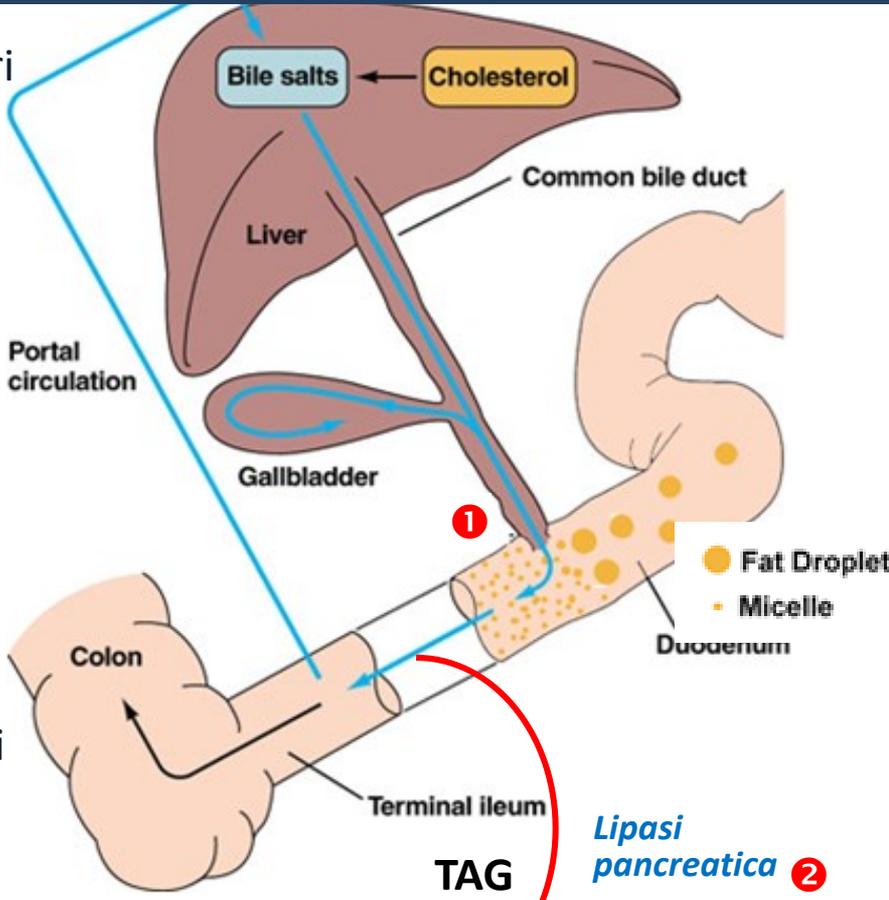
Cholic Acid → Glycocholic Acid, Taurocholic Acid
 Deoxycholic Acid → Glycodeoxycholic Acid, Taurodeoxycholic Acid
 Lithocholic Acid → Glycolithocholic Acid, Tauroolithocholic Acid
 Chenodeoxycholic Acid → Glycochenodeoxycholic Acid, Taurochenodeoxycholic Acid

8 Conjugated Bile Acids



Fasi del catabolismo dei TAG esogeni

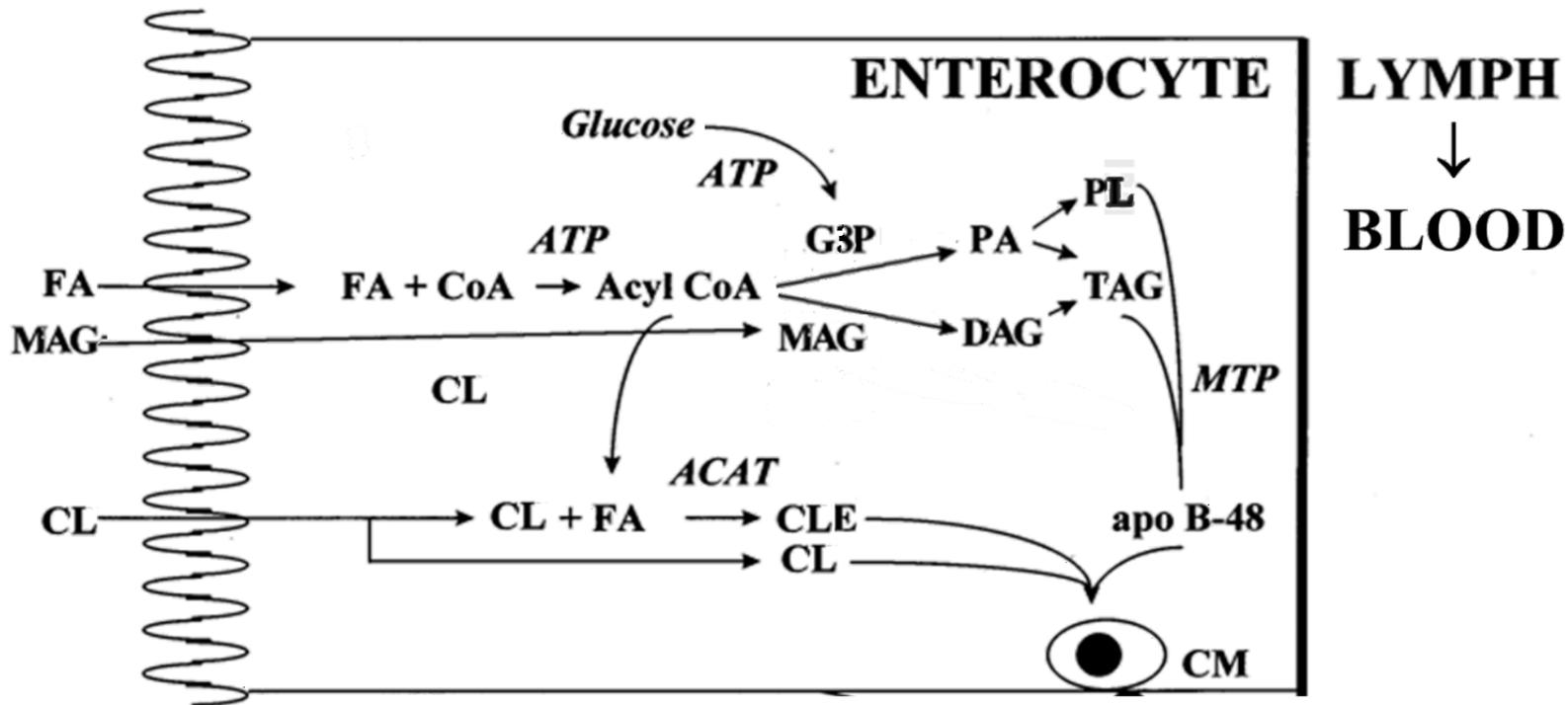
- 1 emulsione dei TAG in micelle con sali biliari
- 2 idrolisi dei TAG dalla *Lipasi pancreatica*
- 3 traslocazione nelle cellule intestinali
- 4 riformazione dei TAG nelle cellule intestinali
- 5 incorporazione nei chilomicroni di TAG, colesterolo, colesterolestere, e apolipoproteine
- 6 esocitosi dei chilomicroni nel sistema linfatico e nel flusso sanguigno – trasporto ai tessuti
- 7 idrolisi di TAG nei capillari, da parte della *Lipoproteina lipasi*, attivata da Apo CII
- 8 traslocazione nelle cellule del muscolo e adipociti
- 9 riciclo delle rimanenze dei chilomicroni al fegato



Chilomicroni

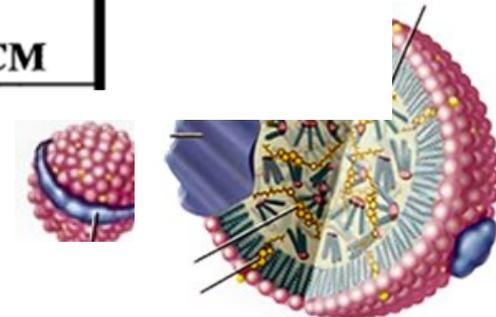
► Risintesi enterica dei TAG e trasporto ai tessuti

- TAG riformati negli enterociti, da **AG (FA)** attivati con **CoA (Acil-CoA)** (*AcilCoA sintetasi – ACS*)
- 25% usando **Glicerolo-3-P (G-3-P)** (*Glicerolofosfato aciltraferasi - GPAT*) → anche sintesi di **fosfolipidi (PL)**, 75% convertiti in **monoacilglicerolo (MAG)** (dalla *Glicerolo aciltraferasi - GAT*)
- **chilomicroni** assemblati con TAG, **colesterolo (CL)**, il suo **acilestere (CLE)**, **apolipoproteina** e PL in un processo mediato da una **Transfer protein (MTP)** in presenza di **APO B-48**



G3P = glicerol-3-phosphate
MAG = monoacylglycerol (AG)
CL = colesterolo
PA = Phosphatidic acid

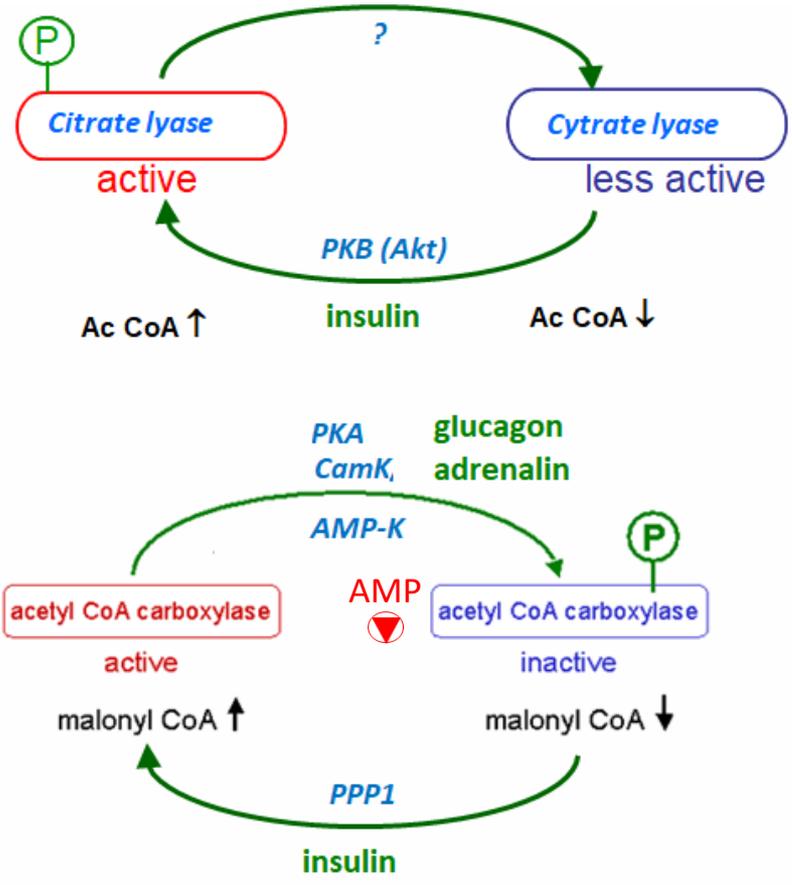
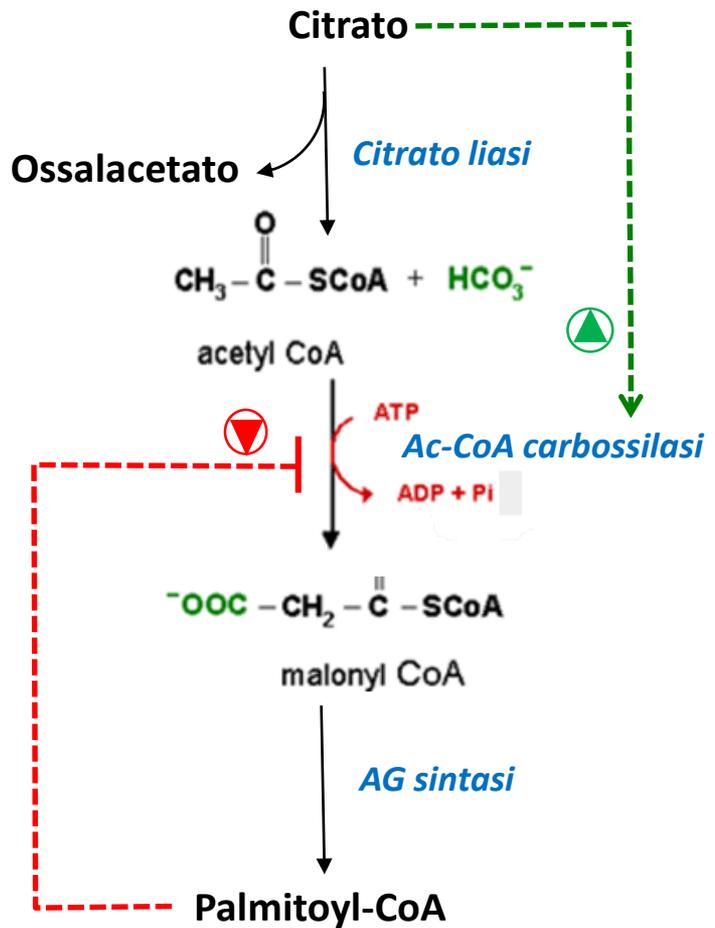
FA = fatty acid
DAG = diacylglycerol (DG)
CLE = colesterolo ester
PL = Phospholipid



Biosintesi degli AG endogeni – regolazione

Enzimi regolati: *Citrato liasi* e *AcCoA carbossilasi*

- bersaglio di 2 chinasi diverse (*PKA* e *PKB*), attivate da segnali differenti (**glucagone** e **insulina**)
- non sono mai fosforilati contemporaneamente

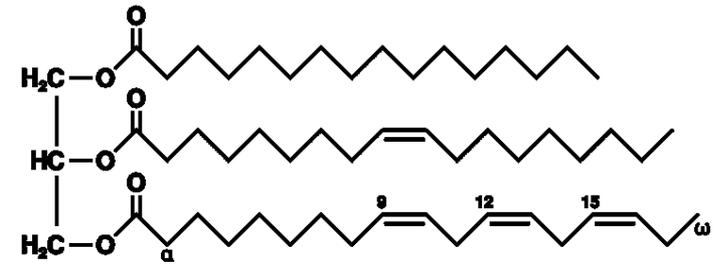


- Saturazione **Palmitoil-CoA** inibisce la sintesi di **AG**, e l'eccesso di AcCoA viene usato per la sintesi del colesterolo

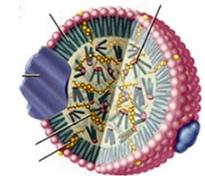
Sintesi dei Trigliceridi endogeni

► La sintesi dei TAG avviene principalmente :

- nell'intestino (TAG → chilomicroni)
- nel fegato (TAG → VLDL) (lipoproteine)
- nel tessuto adiposo (deposito per TAG)
- nel muscolo (piccoli depositi)
- nella ghiandola mammaria (TAG → latte)

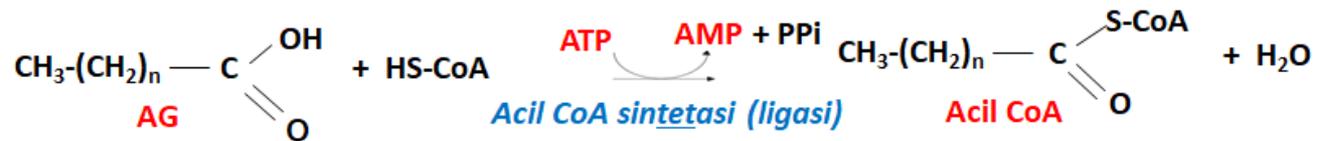


lipoproteine

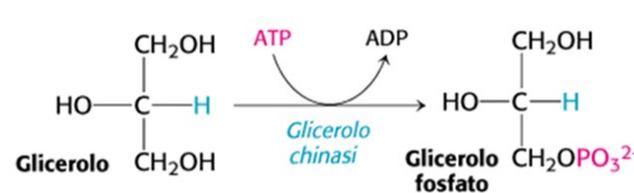


► TAG endogeni sono sintetizzati a partire da Acil-CoA e Glicerolo

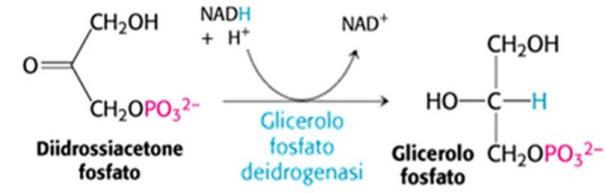
- Sintesi di Acil CoA



- Sintesi di Glicerolo 3-fosfato



Fegato



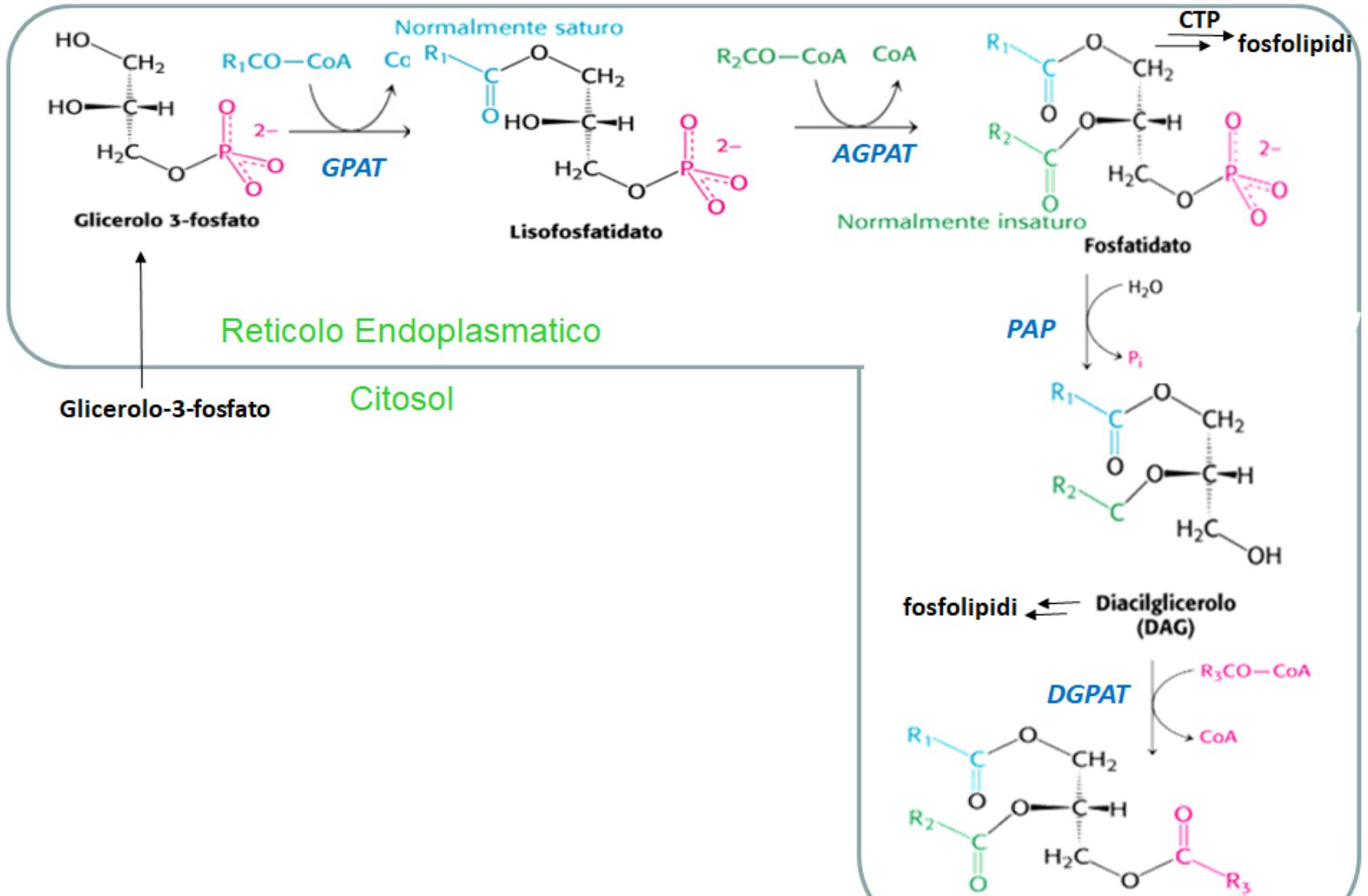
Muscolo / Tessuto adiposo

- la sintesi di TAG nel tessuto adiposo e nel muscolo richiede DHAP; i TAG si depositano solo se la glicolisi è attiva (fornisce DHAP e AcCoA per sintesi AG)

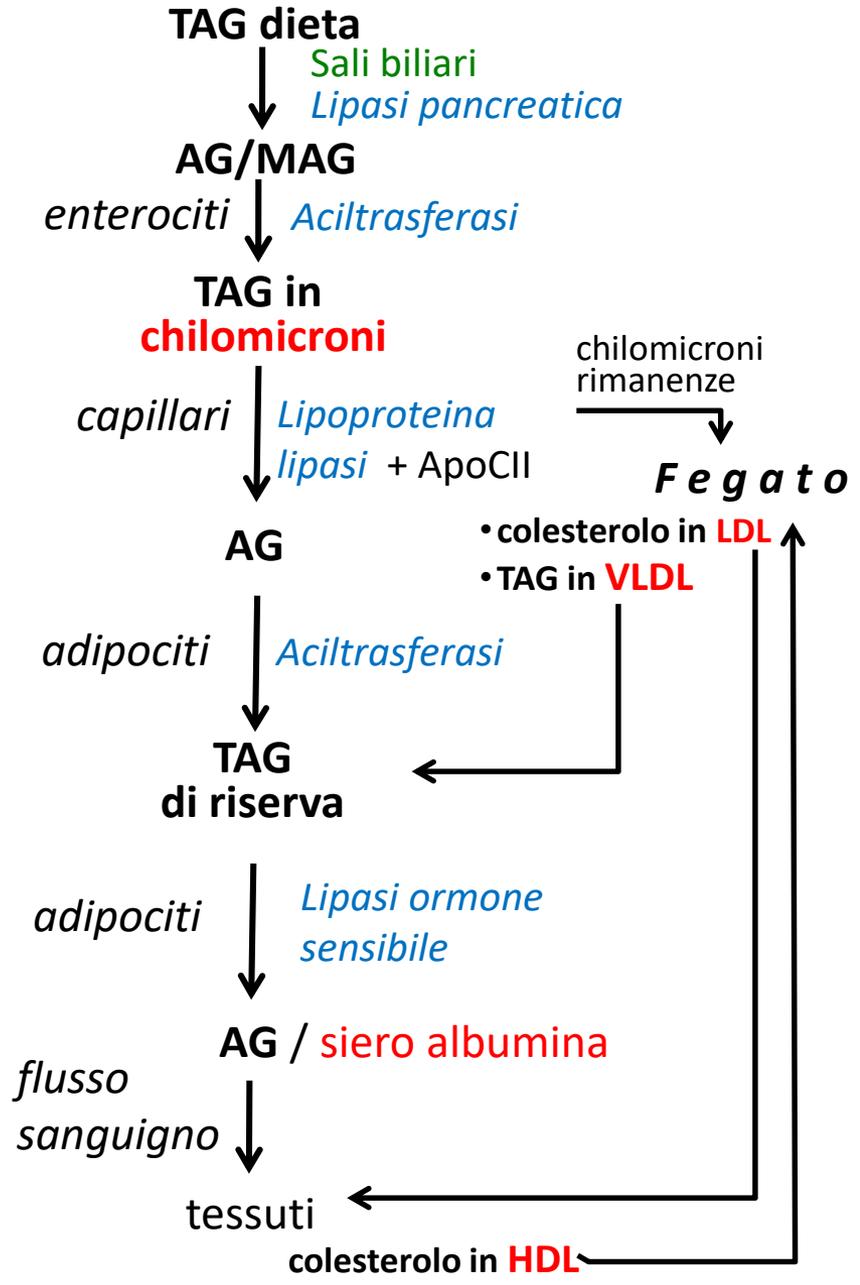
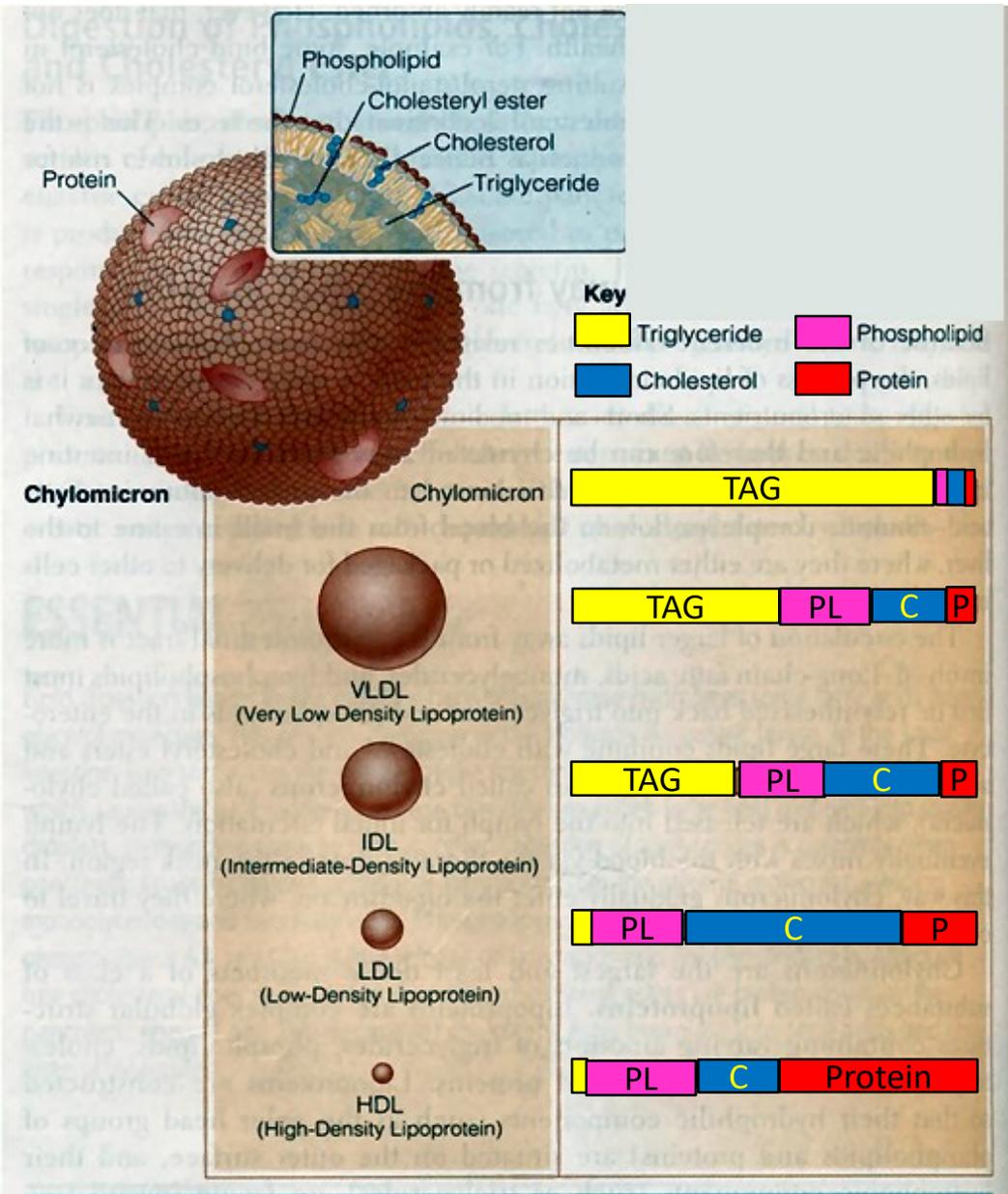
- la sintesi di TAG nel fegato può usare fonti alternative (glicerolo e AG esogeni, piruvato derivato da AA)

Sintesi dei Trigliceridi endogeni (cont.)

► Via del glicerolo fosfato



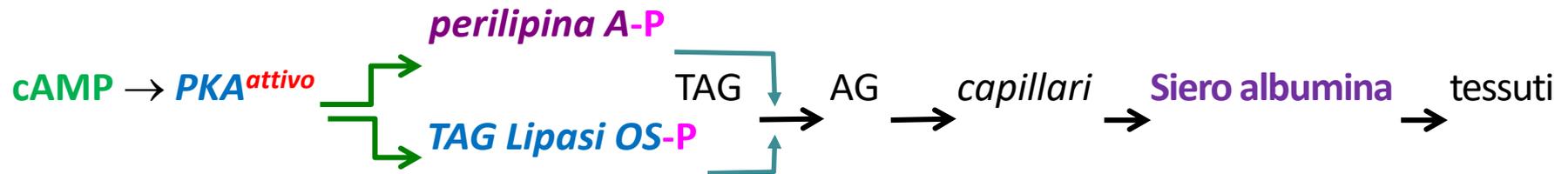
Veicolazione ai tessuti dei Trigliceridi e del Colesterolo



Mobilizzazione dei Trigliceridi di riserva

► TAG di riserva nelle goccioline lipidiche degli adipociti

- **composizione:** CLE e TAG circondate da **monostrato fosfolipidico** nel quale sono inserite le **perilipine**
- **mobilitazione:** **TAG lipasi ormone-sensibile** (lipasi intracellulare soggetta a **regolazione esterna**)
- **segnale:** **glucagone** e **epinefrina** ([glucosio] insufficiente) → cascata del **cAMP**

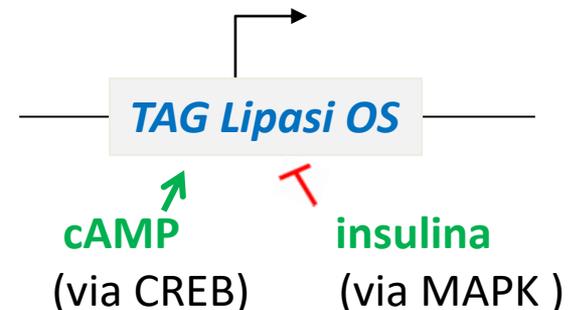


- **regolazione a breve termine** (fosforilazione):

PKA e **CAM chinasi** → fosforilano e attivano **TAGL-OS**
→ fosforilano **Perilipina A**, che recluta **TAGL-OS**

PP1 (insulina) → defosforila e inattiva **TAGL-OS**
→ defosforila **Perilipina A**, che sgancia **TAGL-OS**

- **regolazione a lungo termine** (espressione genica):



Metabolismo WAT dopo un pasto (fed state)

► Il tessuto adiposo bianco immagazina TAG

AG esogeni (**AG^X**) ↑ **Glucosio** ↑ **Insulina** → **PKB^{attiva}** → **PP1^{attiva}**

Metabolismo glicogeno **inattivo** (mancano gli enzimi)

Importazione Gluc **elevata** (**insulina** → **PKB** → **GLUT4**)

Glicolisi **attiva** (**PFK-II**, **PK** non fosforilati)

Piruvato → **Glicerolo** > **Ac-CoA**

Gluconeogenesi **inattiva** (manca **G-6-fosfatasi**)

VPF (parte ox) **attiva** [**NADPH**] ↑

Sintesi AG **poco attiva** (**Citrato liasi-P** ↑ **ACC** ↑ **malonil-CoA** ↑)

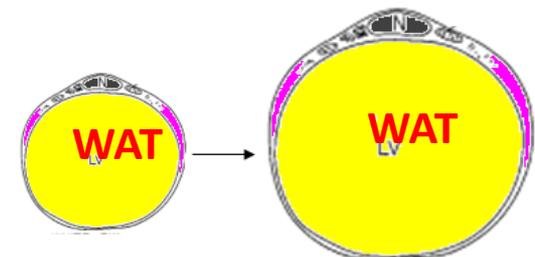
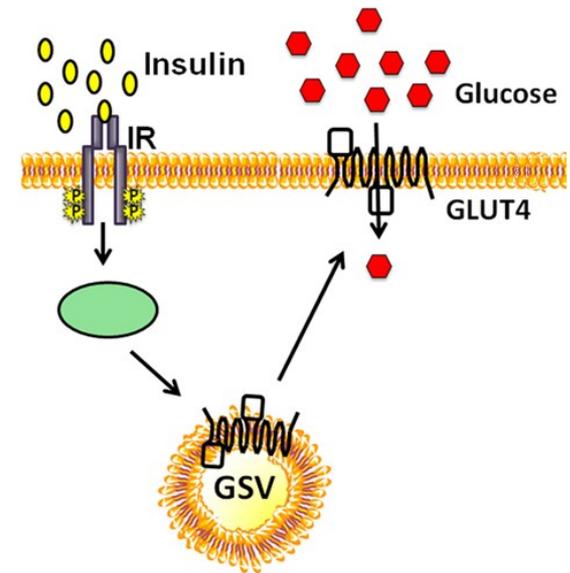
β-ossidazione AG **inattiva** (**Acilcarnitina trasferasi I** ↓)

Ciclo di Krebs **attivo** (**PDH** ↑ piruvato → **Ac-CoA** → **ATP** per sintesi)

Importazione AG **elevata** (**Lipoproteina lipasi** ↑)

gli AG grassi importati sono la maggiore fonte di AG

Acidi Grassi + Glicerolo 3-P → **TAG**



Metabolismo WAT a digiuno (fasting state) o sotto sforzo (stress)

Glucosio ↓ **Glucagone** → cAMP → **PKA attiva**
stress **Adrenalina** → DAG/PIP3 → **CamK attiva**

Glicolisi **inattiva** (**PFK-II-P**, **PK-P** fosforilate)

Metab. glicogeno **inattivo** (mancano gli enzimi)

Gluconeogenesi **inattiva** (manca **G-6-fosfatasi**)

VPF **inattiva** [**NADPH**] ↓

Sintesi AG **inattiva** (**ACC-P** ↓ **malonil-CoA** ↓)

β-ossidazione AG poco **attiva** (**Acilcarnitina trasferasi I** ↑)
 (manca **Oxac** per bilanciare)

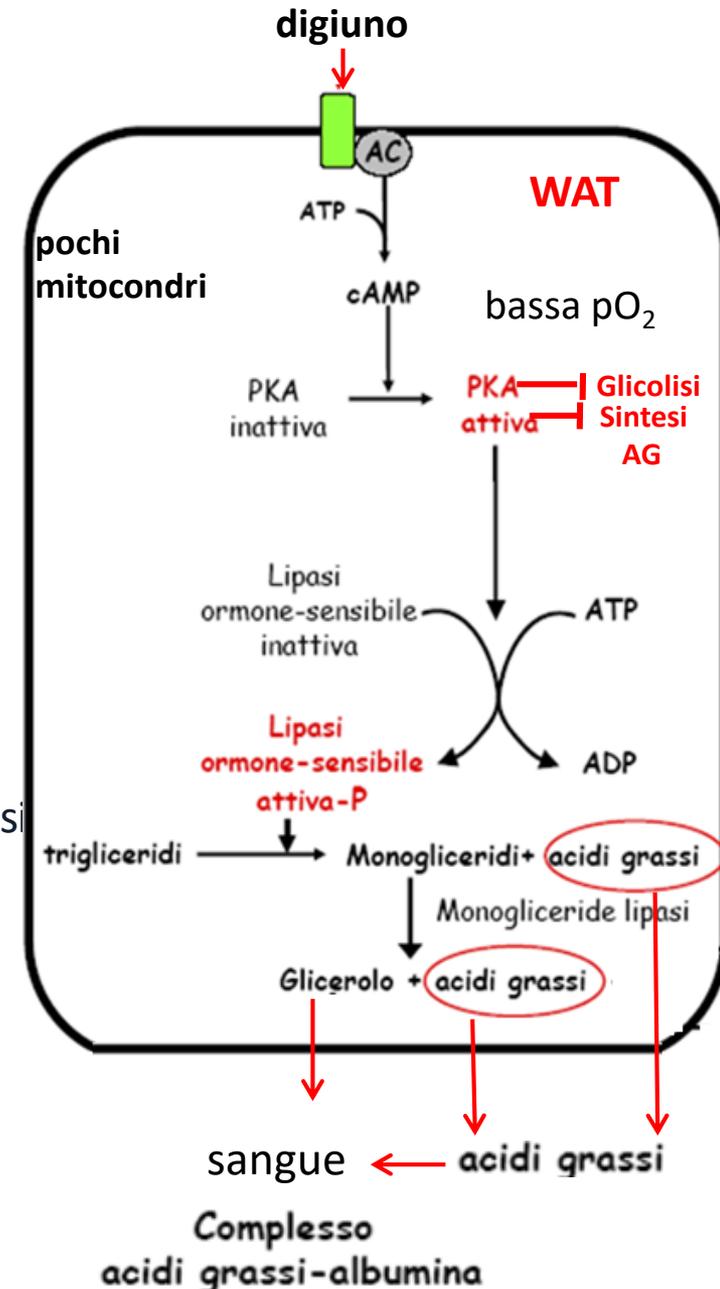
Ciclo di Krebs poco **attivo** (**PDH** | **Ac-CoA** → **ATP** per sintesi)

Esportazione AG **elevata** (**LOS - Lipasi ormone sensibile-P** ↑
Perilipine-P ↑)

TAG → **AG + Glicerolo** **AG + SAB** → **flusso sanguigno**

Nel digiuno la **LOS-P** determina la mobilitazione dei **TAG** di deposito (**glucagone**, **Gαs** → cAMP → **PKA attiva**)

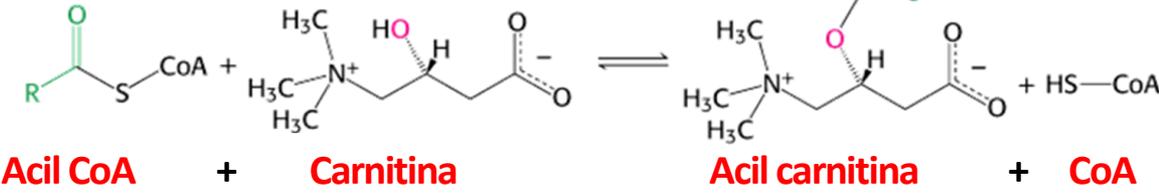
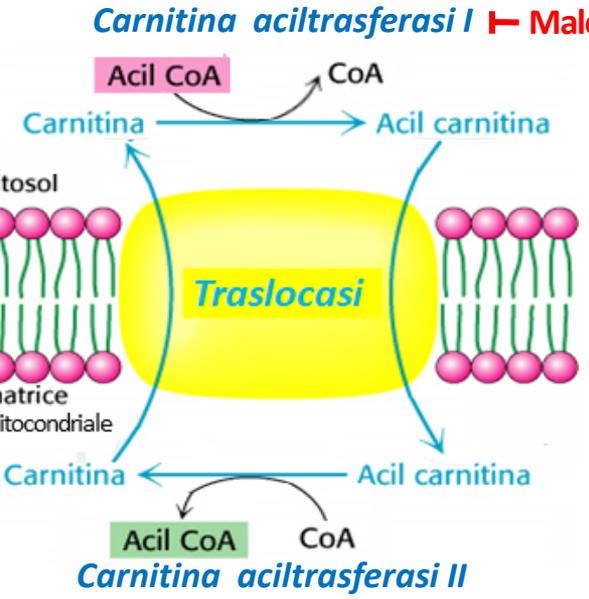
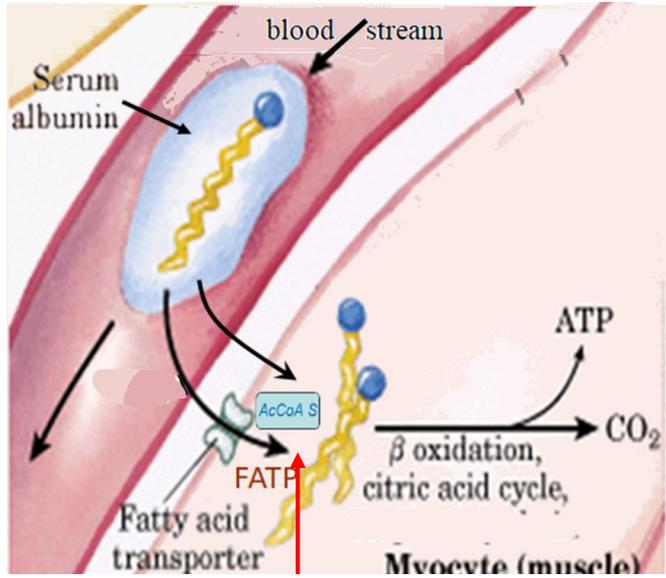
Nello stress acuto sono le **catecolammine** ad attivare la **LOS** mediante **G_q** → DAG/PIP3 → Ca²⁺ → **CaM K attiva**



Metabolismo tissutale degli AG

► Ingresso degli AG nei tessuti e β-ossidazione

- **AG** liberati dagli adipociti raggiungono i tessuti associati alla **siero albumina**
- **traslocano nella cellula** per diffusione semplice o facilitata dalle **Fatty acid transport proteins (FATP)**
- **condensati con CoA** appena entrano nel citoplasma dalla **AcCoA ligasi** (associata a **FATP**) formando **Acil-CoA**
- **costa 2 equivalenti di ATP** (attivazione d

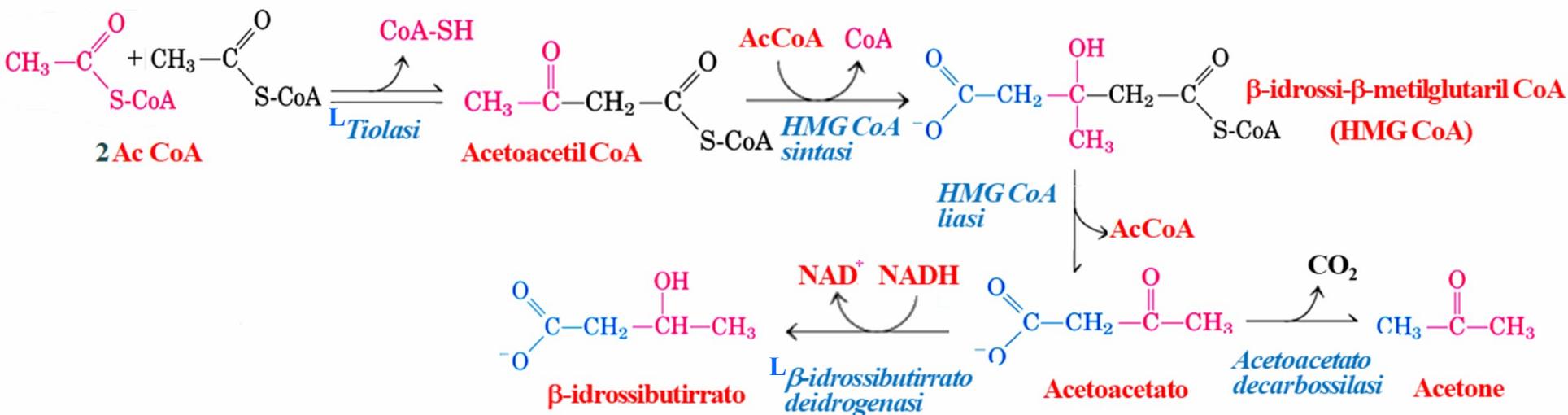


- la **β-ossidazione** poi richiede la traslocazione nei mitocondri di **Acil-CoA**
- la **Carnitina aciltrasferasi** è l'enzima regolatore della **β-ossidazione**
- controllo allosterico da **Malonil-CoA** (prodotto da **ACC** nella sintesi di AG)
- a sua volta l'**Ac CoA carbossilasi** è controllata da fosforilazione (es. **PKA**)

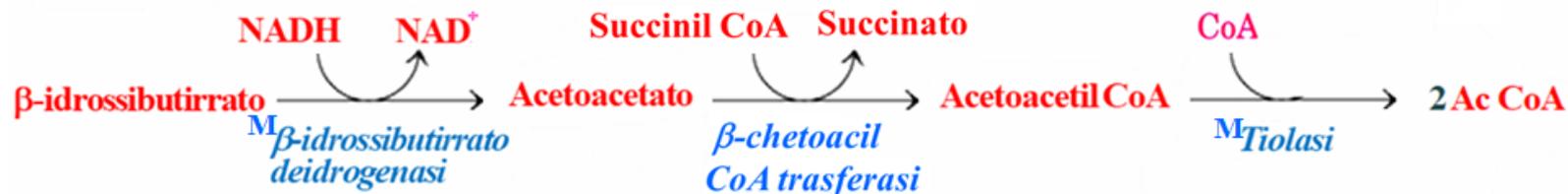
Metabolismo tissutale degli AG (cont.)

► La β -ossidazione degli AG deve essere bilanciata dall'apporto di carboidrati

- Il *Ciclo di Krebs* richiede che **Ac CoA** + **ossalacetato** \rightarrow **citrato**
- In carenza di glucosio, **nel fegato** **oxac** \rightarrow *gluconeogenesi* e il *Ciclo di Krebs* non può consumare **Ac CoA**
- **Ac CoA** prodotti dalla β -ossidazione sono convertiti in **corpi chetonici**
- sono una forma mobile e idrosolubile di Ac CoA rilasciati nel sangue raggiungono i tessuti



- Nei tessuti le reazioni si invertono, ma non nel fegato che non esprime la β -chetoacil CoA trasferasi



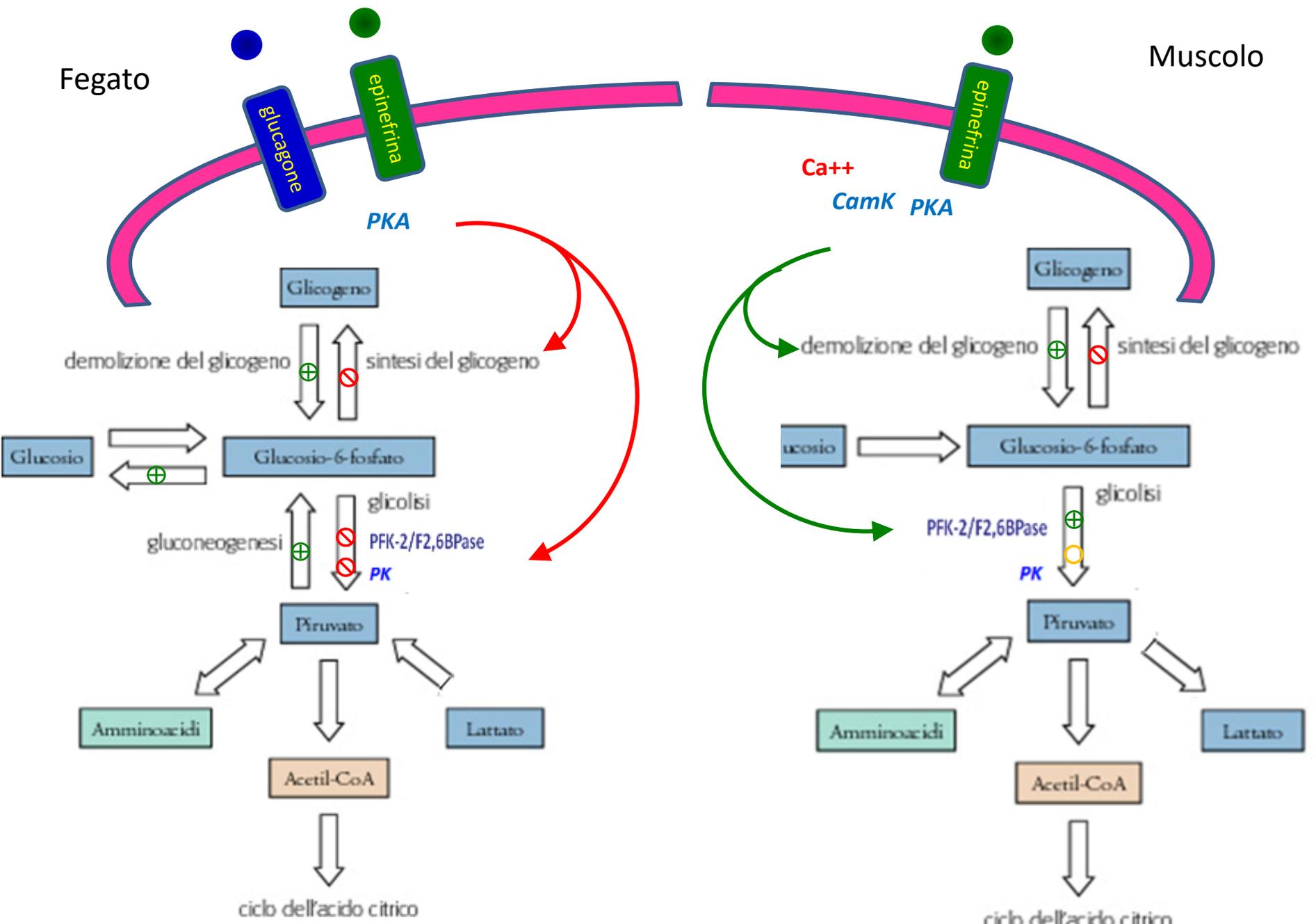
Tessuto muscolare – diversità metabolica

► I diversi tipi di fibre muscolari mostrano diversità metabolica in base alla loro funzione

TIPO	Scheletrico bianco	Scheletrico rosso	Cardiaco	Liscio
FORMA	Striato	Striato	Striato	Non striato
DISTRIBUZIONE	Massa muscolare	Massa muscolare	Cuore	Visceri Vasi sanguigni
FUNZIONE	Contrazione volontaria	Contrazione volontaria	Contrazione involontaria	Contrazione involontaria

Metabolismo	Fibre bianche	Fibre rosse
Irrorazione sanguigna	scarsa	elevata
Liscio	Viscere, vasi sang.	Contrazione involontaria
Scheletrico bianco	Massa muscolare	Contrazione volontaria
Scheletrico rosso	Massa muscolare	Contrazione volontaria

Effetti opposti nel fegato e muscolo a digiuno o sotto sforzo



Metabolismo del tessuto muscolare bianco in contrazione

- 1) Cellule **polinucleate**; elevato contenuto di **FOSFOCREATINA** e basso contenuto di **mitocondri**
- 2) La fusione delle vescicole di **GLUT4** con la membrana citoplasmatica assomiglia alla secrezione per esocitosi; è **stimolata da Ca²⁺**

3) La contrazione richiede elevate concentrazione dello ione calcio ([Ca²⁺] ↑)

Glicogenogenesi: inibita (GS-P ↑) (Gq → DAG + Ca²⁺ → PKC attiva)

Glicogenolisi: attiva (GP-P ↑) (Ca²⁺ → CaMK attiva)

4) in seguito a contrazione il flusso glicolitico **aumenta di alcune centinaia di volte** in pochi secondi:

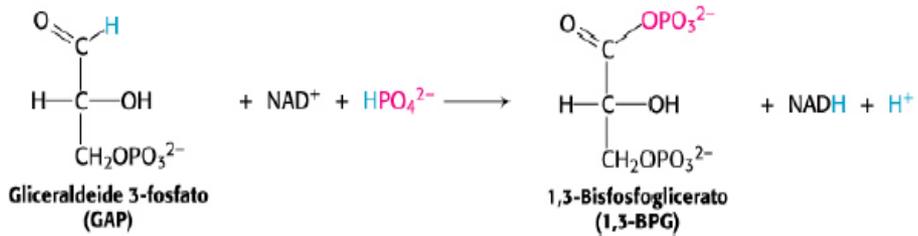
Glicolisi: attiva (PFK-II/F2-6bP*)(Attivata per fosforilazione nel muscolo) → [F-2,6-bP] ↑
(PFK-I ↑)

(PK NON regolata da CaMK o PKA nel muscolo, attiva anche a [Ca²⁺] elevate e Gluc ematico scarso)

(NB: PK inibita allostericamente e sinergicamente da ATP e fosfocreatina, se ATP ↓ PK ↑)

[Piruvato] ↑

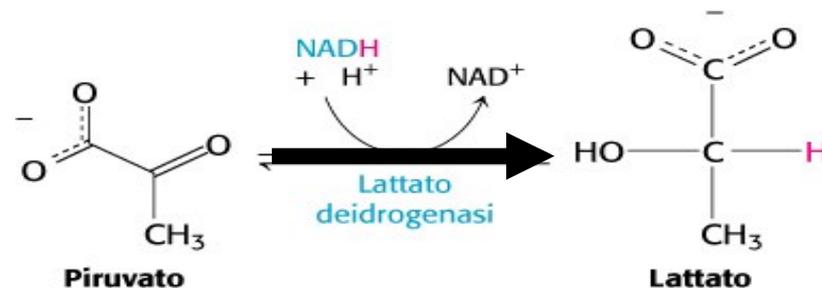
rapporto **NADH/NAD⁺ citosolico** ↑



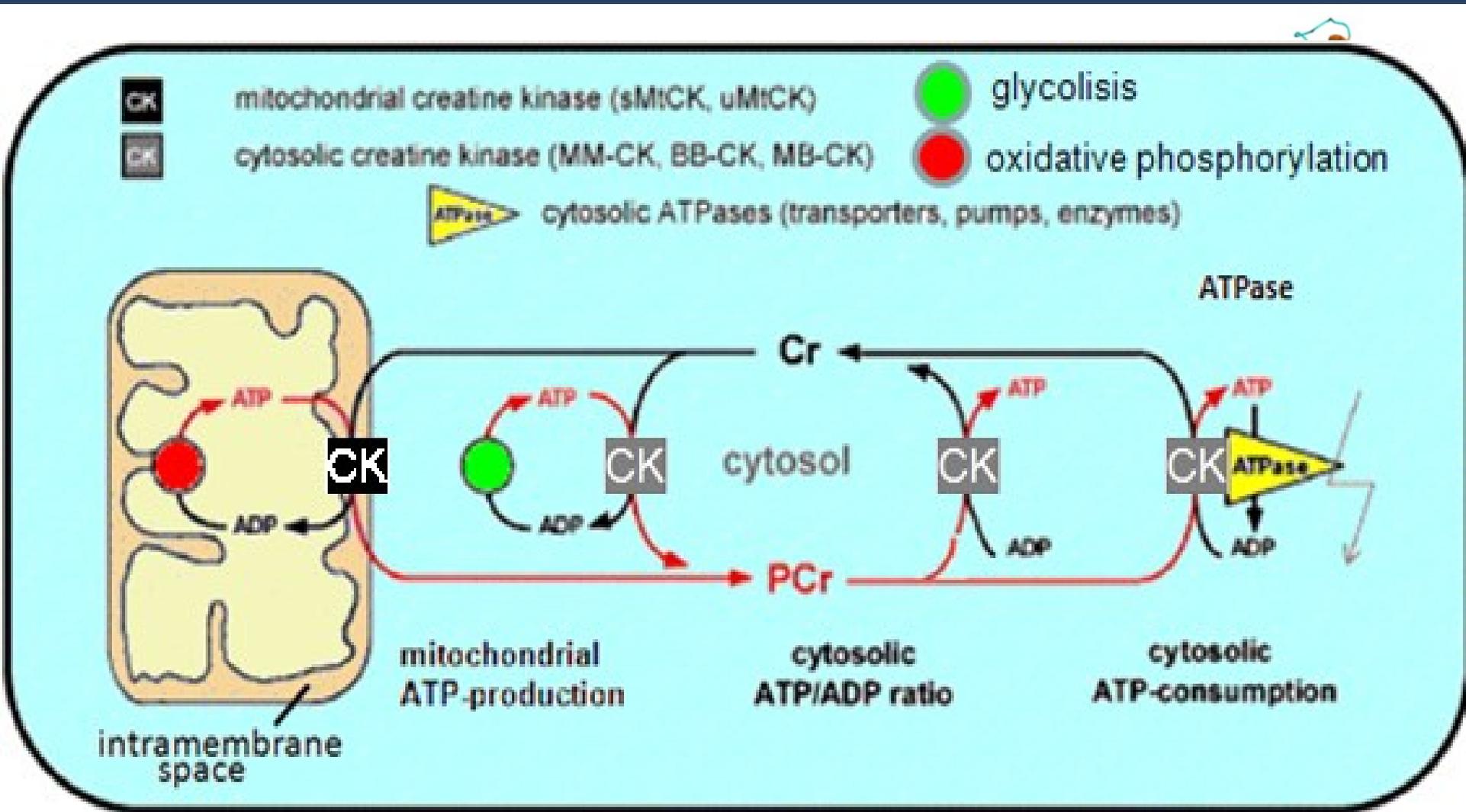
Metabolismo del tessuto muscolare bianco in contrazione (cont.)

5) Ciclo di Krebs: inibito pO_2 insufficiente, $[NADH]^{mit} \uparrow$, (*CitS*, *IdDH*, α *KDH* \downarrow)
 $[Piruvato] \uparrow$ rapporto $NADH/NAD^+$ mitocondriale \downarrow

6a) piruvato \rightarrow lattato $[NAD^+]^{cit} \uparrow$ e $[Lattato] \uparrow$ però $[H^+] \uparrow$ pH \downarrow *PFK* \downarrow *ATP* \downarrow
(affaticamento, Il muscolo cessa di contrarsi)
rapporto $NADH / NAD^+$ citosolico \downarrow



Fonte aggiuntiva di ATP muscolare: la fosfocreatina



- La reazione è **reversibile** . È il “**deposito**” per ATP in eccesso (fino a **6 volte** la [ATP], ~ 30mM).
- In carenza di ATP, conferisce un'autonomia di **8-10 secondi** ed interviene tutte le volte che si effettuano **sforzi di intensità molto elevata e di breve durata** (es. sprint 60-80 m)

Metabolismo aerobico e anaerobico muscolare

