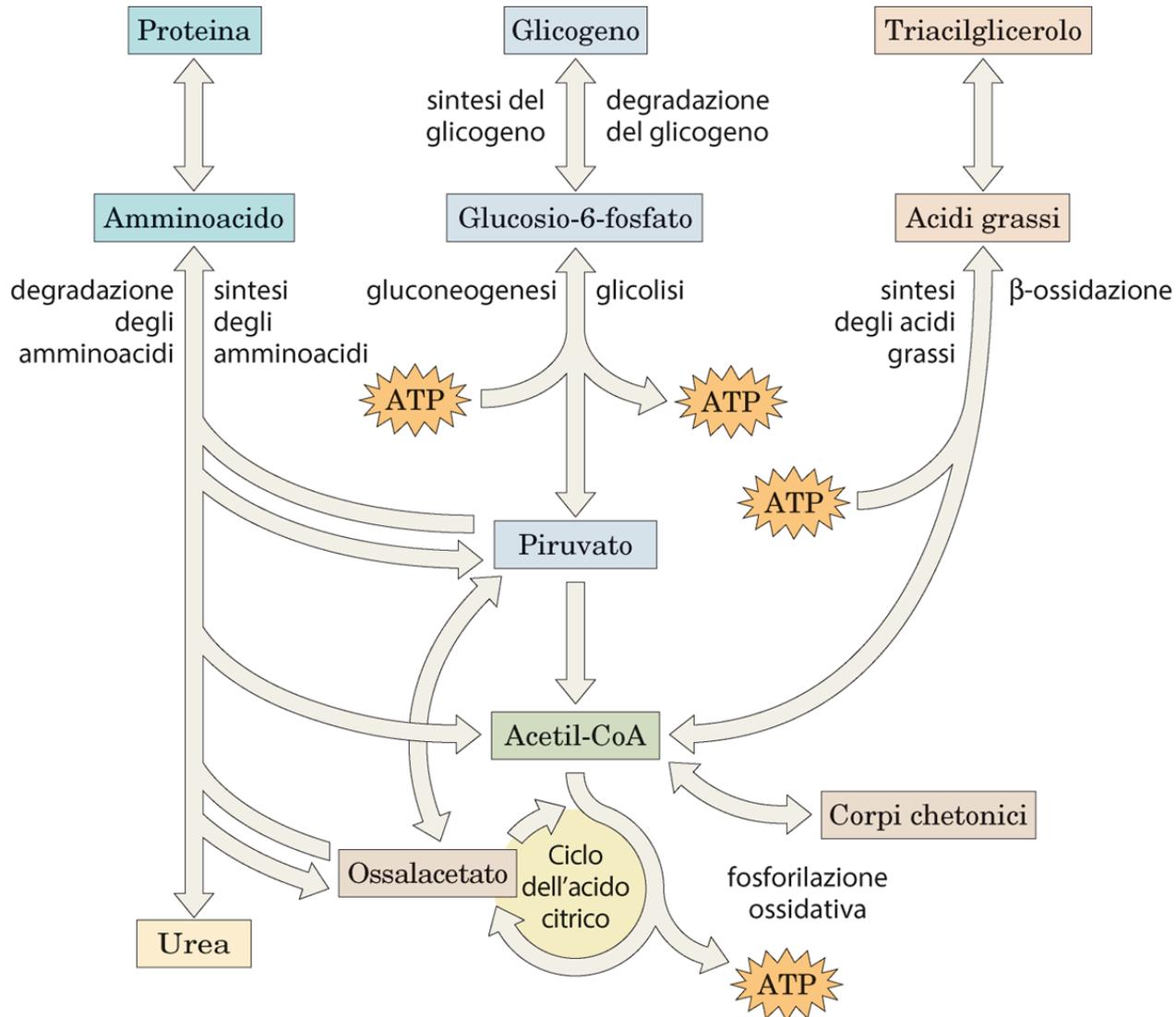


# INTEGRAZIONE E REGOLAZIONE DEL METABOLISMO



# Le principali vie del metabolismo energetico



Ogni via metabolica e la sua regolazione devono essere considerate nel contesto dell'organismo

Due caratteristiche essenziali degli organismi multicellulari sono

il differenziamento cellulare

e

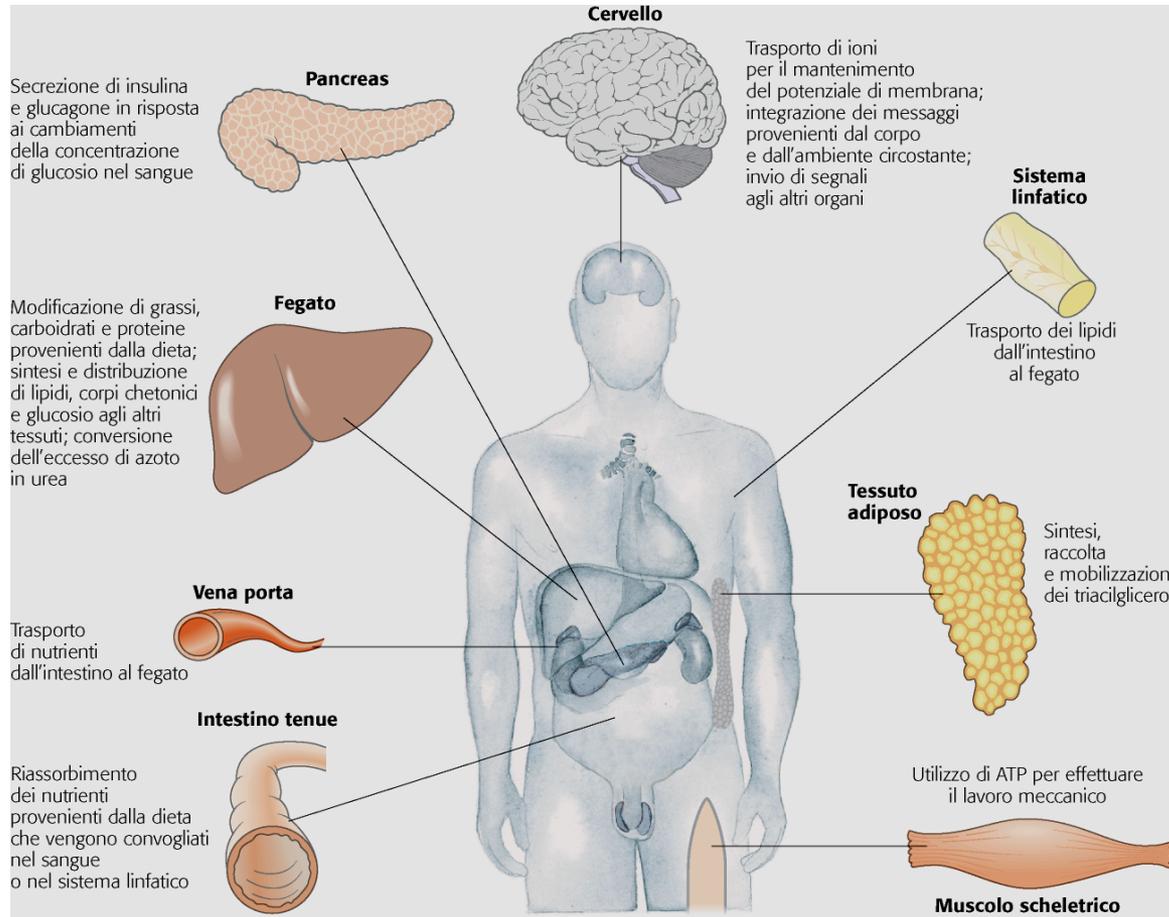
la divisione del lavoro

Oltre alle vie principali del metabolismo energetico presenti in tutte le cellule, i tessuti e gli organi degli organismi complessi, come l'uomo, hanno funzioni specializzate e di conseguenza presentano richieste nutrizionali e sequenze di reazioni particolari.

Il flusso lungo una data sequenza di reazioni dipende dalla presenza dei catalizzatori enzimatici appropriati e dalle richieste di prodotti di reazione da parte dell'organismo.

# VIE METABOLICHE TESSUTO-SPECIFICHE: LA DIVISIONE DEL LAVORO

Ogni tessuto o organo del corpo umano ha una sua funzione specifica che si riflette nella sua anatomia e nella sua attività metabolica.



**Centralità funzionale del fegato**

**Si parla di “fegato” e di “organi extraepatici periferici”**

# **IL FEGATO MODIFICA E DISTRIBUISCE LE SOSTANZE NUTRIENTI**

Dopo essere stati assorbiti, la maggior parte degli zuccheri e degli aminoacidi ed una parte dei triacilgliceroli passano nel sangue e vengono assunti dagli epatociti.

Gli epatociti trasformano le sostanze nutrienti in composti che possono generare energia e in precursori necessari agli altri tessuti e li inviano alla loro destinazione finale attraverso il flusso sanguigno.

I tipi e le quantità di sostanze nutrienti prodotte dal fegato variano in base a diversi fattori tra cui

composizione della dieta

intervallo di tempo tra un pasto e l'altro

La richiesta di energia e di precursori dei tessuti extraepatici varia da organo a organo e si basa anche sull'attività dell'organismo.

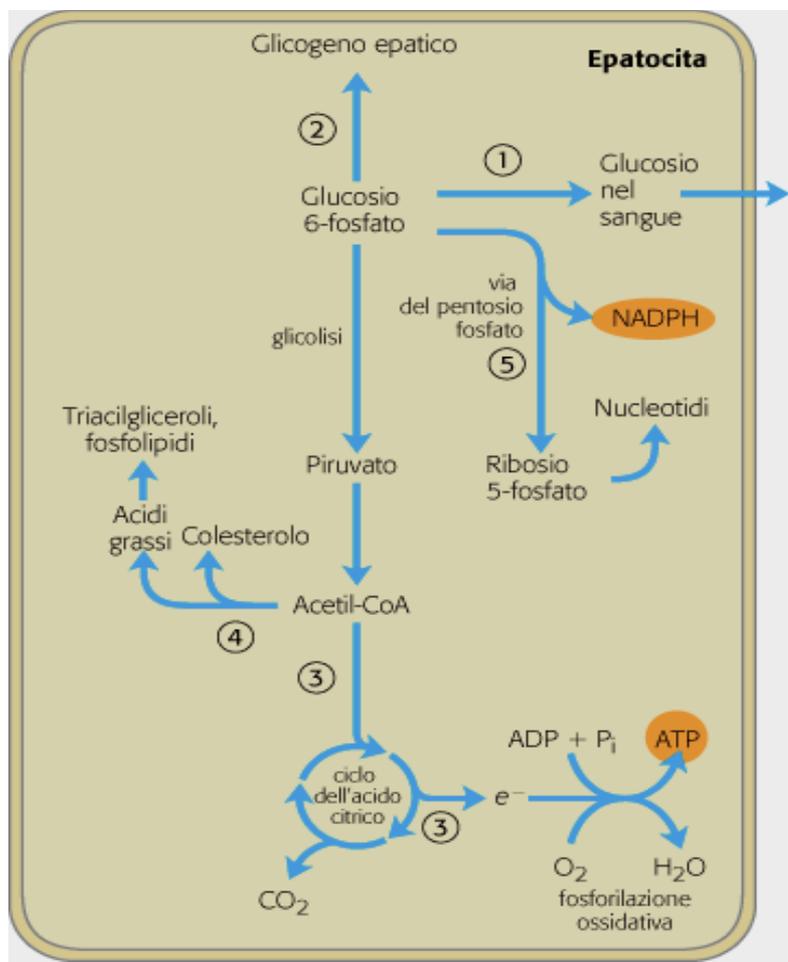
**Destino di zuccheri, aminoacidi e lipidi che entrano in un epatocita dal flusso sanguigno**



# ZUCCHERI

Una volta entrato nel fegato, il glucosio viene fosforilato a glucosio-6-fosfato. Fruttosio, galattosio e mannosio sono convertiti in glucosio-6-fosfato.

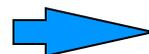
Nel fegato il glucosio-6-fosfato può prendere 5 diverse vie metaboliche sulla base delle necessità dell'organismo. Il flusso di glucosio verso una o più delle 5 vie è modulato dall'azione di enzimi allosterici e da regolazione ormonale.



Vie anaboliche

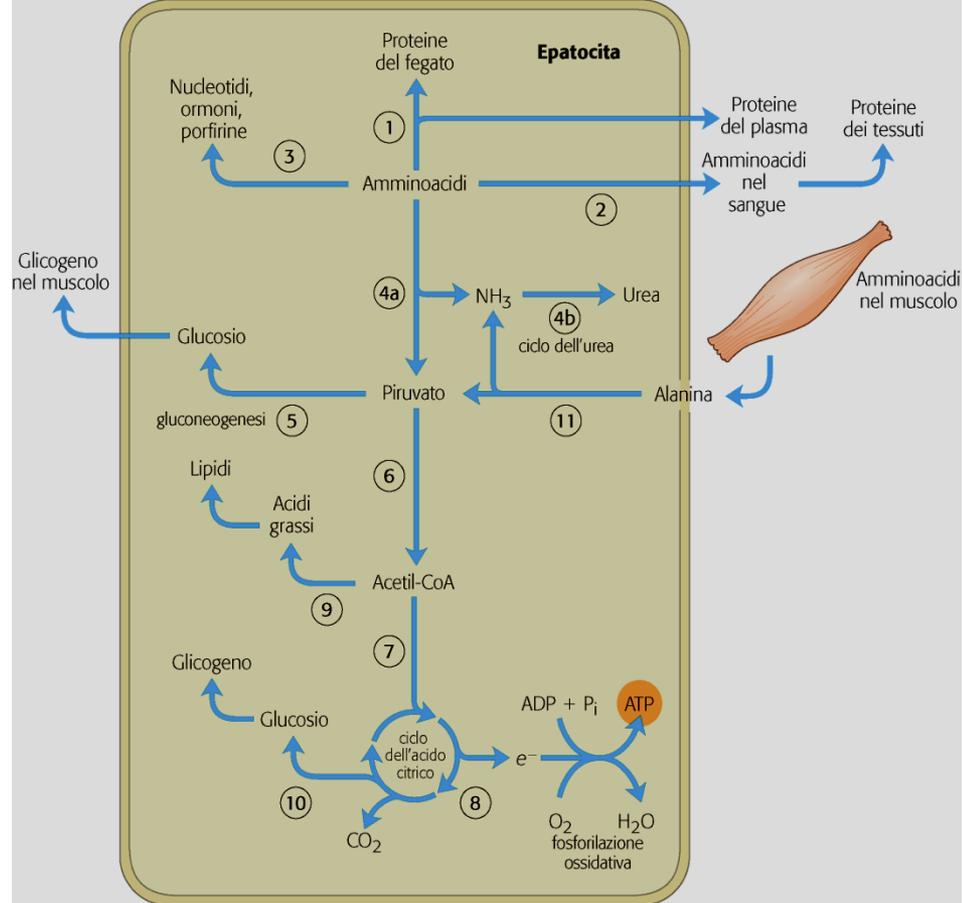


Vie cataboliche



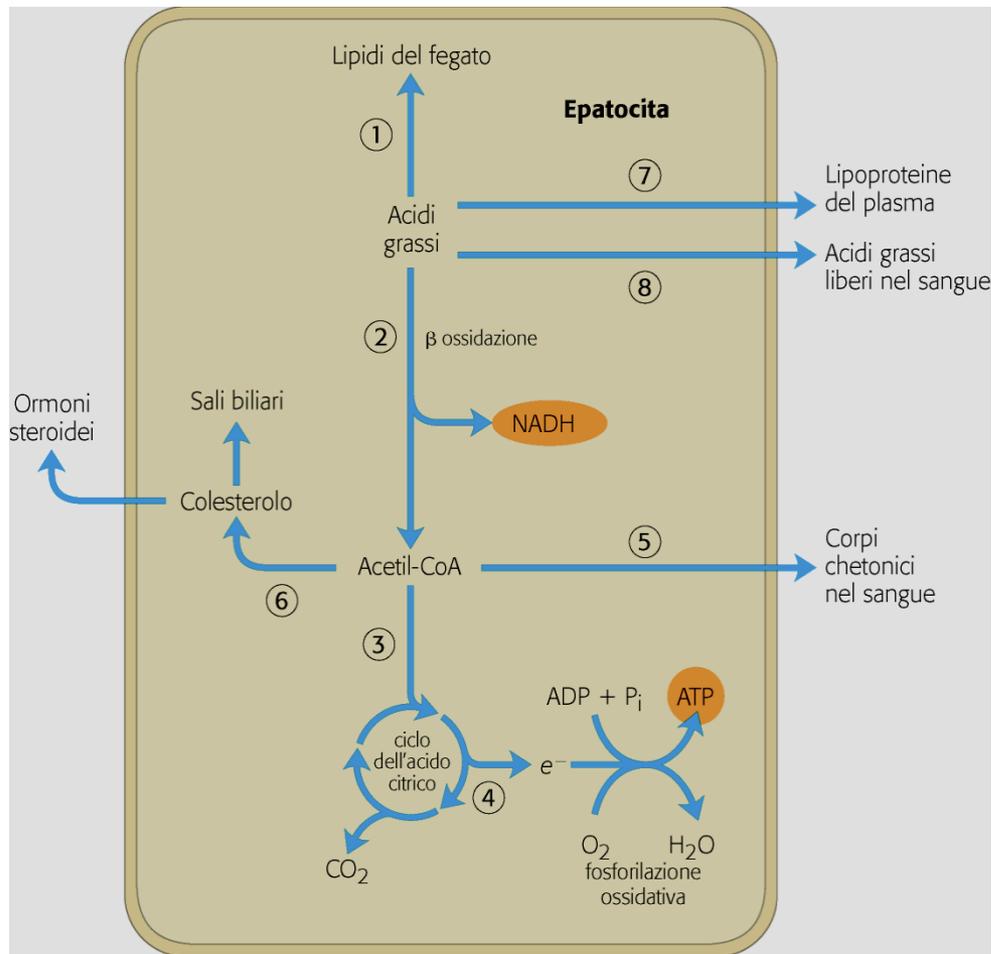
Vie di distribuzione ad altri organi

# AMINOACIDI



- 1 Le proteine epatiche hanno un turnover piuttosto elevato (la vita media è di pochi giorni).
- 5 Negli intervalli tra un pasto e l'altro, specialmente se lunghi, il fegato utilizza aminoacidi provenienti dalla degradazione delle proteine muscolari sotto forma di alanina, che nel fegato viene deaminata a piruvato, trasformata in glucosio e rimandata al muscolo (ciclo glucosio-alanina).  
Il ciclo glucosio-alanina è importante per rendere meno rilevanti le variazioni di glucosio ematico nei periodi tra un pasto e l'altro.

# LIPIDI



**5** L' eccesso di acetilCoA viene trasformato in corpi chetonici Rappresentano un' importante fonte di energia per i tessuti periferici durante un digiuno prolungato

il cuore ricava fino al 30%  
il cervello ricava fino al 60-70%

**7** Gli acidi grassi sono convertiti in fosfolipidi e triacilgliceroli e legati alle lipoproteine plasmatiche, che li trasportano al tessuto adiposo

**8** Una parte degli acidi grassi liberi è legata all' albumina serica che li trasporta a cuore e muscolo scheletrico che li assorbono e li ossidano per ricavare energia

Il fegato si comporta quindi come un **centro di distribuzione** per tutto il corpo:

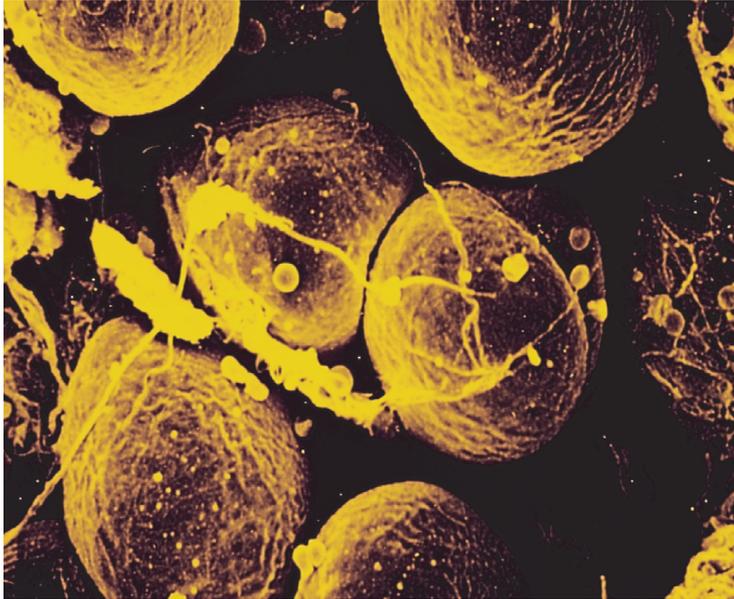
- esporta nutrienti nella corretta misura per gli altri organi
- annulla le fluttuazioni del metabolismo determinate dalla natura intermittente dell'assunzione del cibo
- trasforma i gruppi amminici in eccesso in urea o altri prodotti che vengono eliminati dai reni

Il fegato agisce come **tampone** della concentrazione di glucosio nel sangue

Il fegato è anche attivo nella **detossificazione** di composti organici estranei all'organismo, come farmaci, additivi degli alimenti, conservanti, etc.

La detossificazione comporta modificazioni chimiche necessarie per rendere solubili queste molecole in maniera tale da poter essere escrete.

# IL TESSUTO ADIPOSO IMMAGAZZINA E DISTRIBUISCE ACIDI GRASSI



10  $\mu\text{m}$

-il tessuto adiposo bianco costituisce il 15% della massa corporea di un uomo adulto. Circa due terzi è presente sotto forma di triacilgliceroli.

-gli adipociti sono metabolicamente molto attivi e sotto stimolo ormonale modificano il loro metabolismo integrandolo con quello del fegato, del muscolo scheletrico e del cuore.

-metabolismo glucidico molto attivo via ciclo acido citrico e fosforilazione ossidativa.

-sintesi di acidi grassi da glucosio via piruvato-acetilCoA durante i periodi di elevata assunzione di glucosio.

Immagazzinamento sotto forma di triacilgliceroli.

(Nell'uomo la maggior parte di acidi grassi sono sintetizzati nel fegato)

-rilascio di acidi grassi dalle riserve  $\longrightarrow$  muscolo scheletrico e cuore.

Regolazione da adrenalina-insulina.

# IL TESSUTO ADIPOSO BRUNO E' TERMOGENICO

(b) White adipocyte

(c) Brown adipocyte

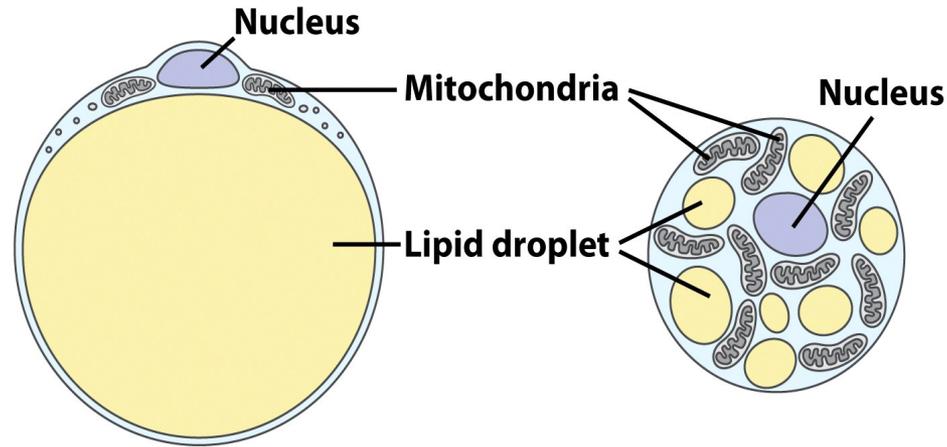


Figure 23-16bc  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

**Grasso bianco:** adipociti di grosse dimensioni (30-70  $\mu\text{M}$ ), forma sferica, una sola grande goccia lipidica (65% della massa cellulare)

**Grasso bruno (BAT, Brown Adipose Tissue):** cellule più piccole (20-40  $\mu\text{M}$ ), forma poligonale, molte piccole gocce lipidiche, molti mitocondri, maggiore capillarizzazione (mitocondri ed emoglobina conferiscono il caratteristico colore bruno)

Espressione specifica del gene *UNC1* che codifica la **termogenina**.

**Nel feto umano il differenziamento dei fibroblasti "preadipociti" in tessuto adiposo bruno inizia alla 20° settimana di gestazione.**



**Alla nascita il grasso bruno costituisce l'1% del peso corporeo.**

**E' localizzato dove il calore generato dalla termogenesi impedisce il raffreddamento dei tessuti vitali (vasi sanguigni che portano il sangue al cervello, vasi addominali, visceri) quando il neonato entra in contatto con un ambiente più freddo.**



**Subito dopo la nascita inizia a svilupparsi il tessuto adiposo bianco mentre quello bruno comincia a scomparire.**

**Negli individui adulti sono presenti solo alcuni adipociti bruni sparsi in quelli bianchi (circa l'1% di tutte gli adipociti).**

**Gli adulti possiedono preadipociti che possono essere indotti a differenziarsi in cellule brune nei fenomeni di adattamento in seguito all'esposizione cronica alle basse temperature.**

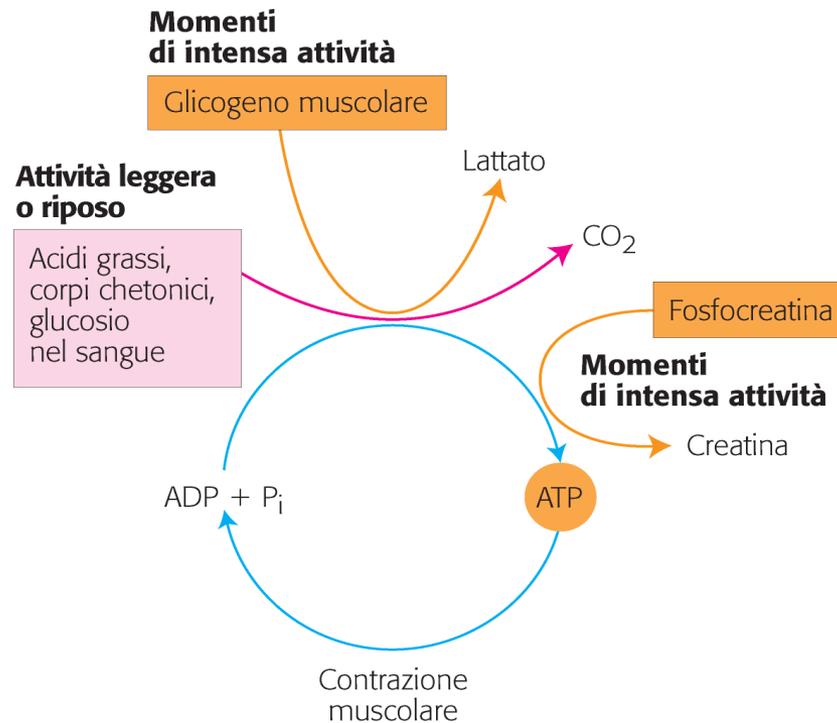
# IL MUSCOLO UTILIZZA GLUCOSIO, ACIDI GRASSI E CORPI CHETONICI

In condizioni di riposo e nutrizione abbondante il muscolo sintetizza e accumula glicogeno, che costituisce l'1-2% della sua massa.

- il glicogeno è trasformato in glucosio-6-fosfato per entrare nella glicolisi, ma non può essere esportato perché manca la glucosio-6-fosfatasi
- è attiva la glicogeno sintesi ma non la gluconeogenesi perché non sono espressi gli enzimi necessari

*Nel muscolo il metabolismo dei carboidrati è a uso esclusivo di questo tessuto*

# IL MUSCOLO USA ATP PER PRODURRE LAVORO MECCANICO

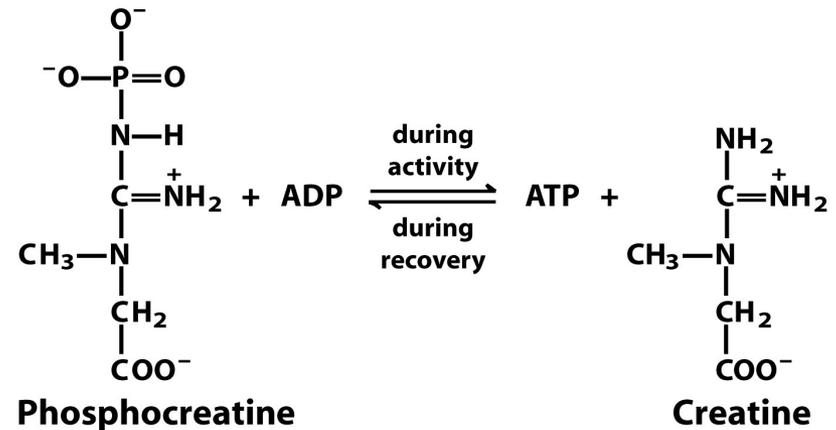
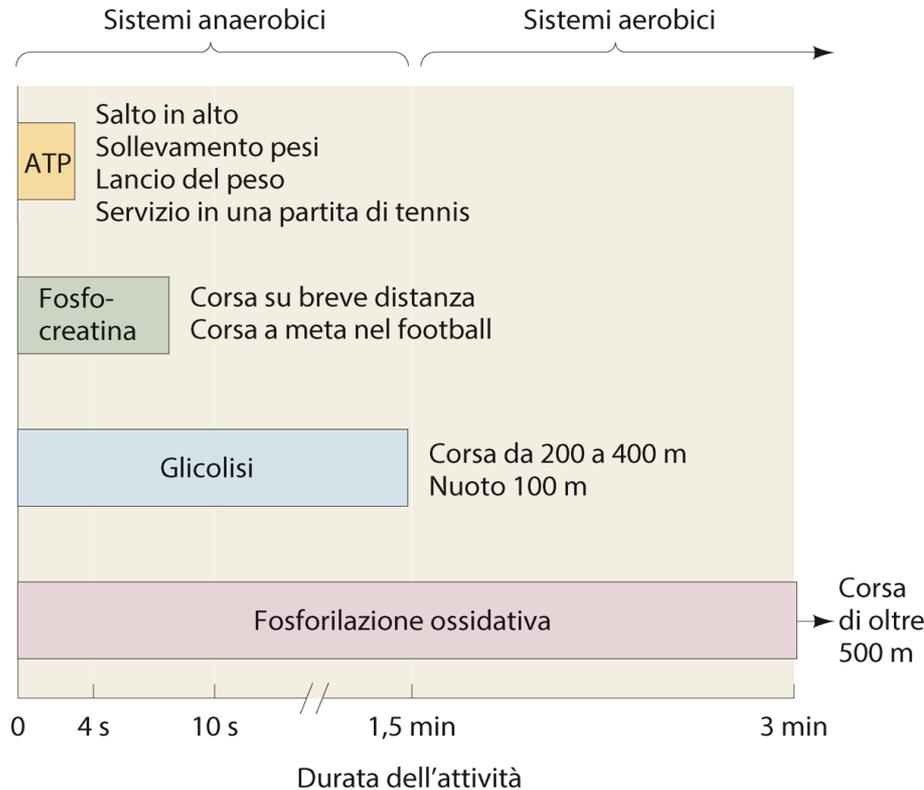


La contrazione muscolare è indotta dall'idrolisi di ATP.

Il muscolo scheletrico a riposo utilizza circa il 30% dell'O<sub>2</sub> consumato dal corpo umano.

In risposta a un pesante carico di lavoro la velocità di respirazione può aumentare anche di 25 volte, ma la velocità di idrolisi di ATP può aumentare ancora di più.

# Fonti di ATP durante l'esercizio fisico



Unnumbered 23 p918  
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
 © 2008 W.H. Freeman and Company

- Il rifornimento di ATP endogeno è inizialmente prolungato dalla fosfocreatina
- In seguito ATP viene prodotto principalmente da G-6-P mediante glicolisi/ fermentazione lattica, il cui flusso supera di gran lunga quello del ciclo dell'acido citrico/fosforilazione ossidativa
- Lo spostamento dal metabolismo anaerobico a quello aerobico (produzione di ATP più lenta ma più efficiente) avviene dopo circa 90 secondi.



# Muscolo cardiaco

E' continuamente attivo con un ritmo regolare di contrazione e rilassamento.

Il cuore ha un metabolismo prevalentemente aerobico.

I mitocondri sono molto più abbondanti rispetto al muscolo ed occupano circa la metà del volume della cellula.

Utilizza come sostanze nutrienti

- glucosio
- acidi grassi
- corpi chetonici

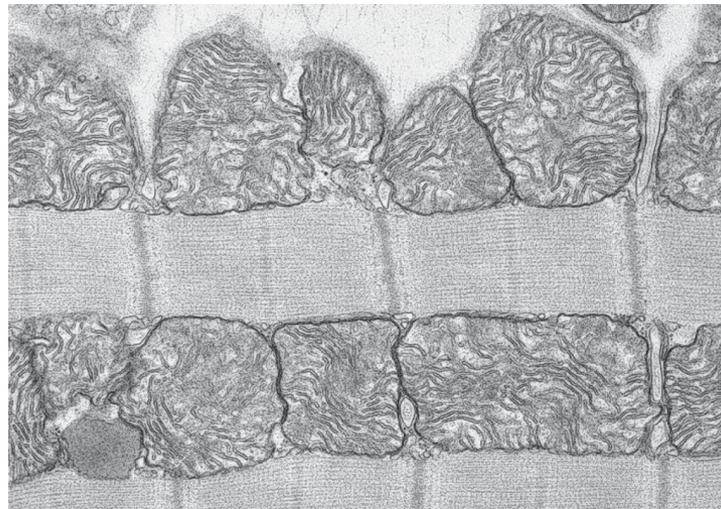
ossidandoli nel ciclo dell'acido citrico-fosforilazione ossidativa.

Gli acidi grassi sono la fonte energetica preferita in condizioni di riposo.

Durante uno sforzo intenso aumenta fortemente il consumo di glucosio

Riserve limitate di glicogeno

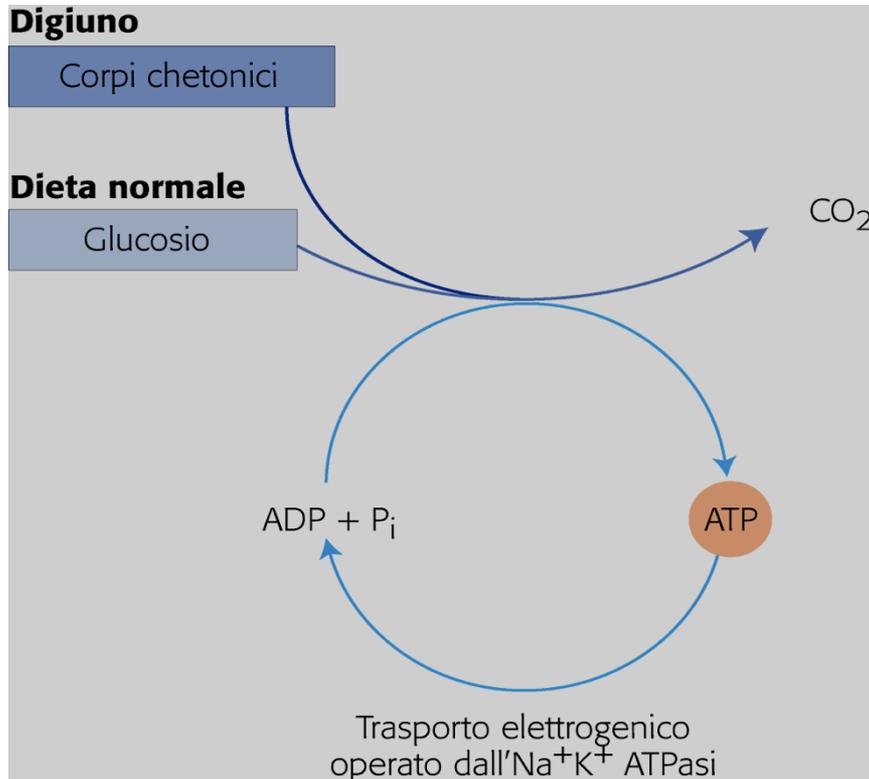
Piccole quantità di energia sono conservate sotto forma di fosfocreatina.



1  $\mu$ m

# IL CERVELLO NECESSITA UTILIZZA ENERGIA PER TRASMETTERE IMPULSI NERVOSI

1. Metabolismo respiratorio molto attivo (circa 20% di  $O_2$  consumato da un uomo adulto a riposo). Il consumo di  $O_2$  non si modifica molto in funzione delle diverse attività dell'organismo. La maggior parte dell'energia prodotta è utilizzata per alimentare la  $Na^+-K^+$  ATPasi della membrana plasmatica che mantiene il potenziale di membrana necessario per la trasmissione dell'impulso nervoso.



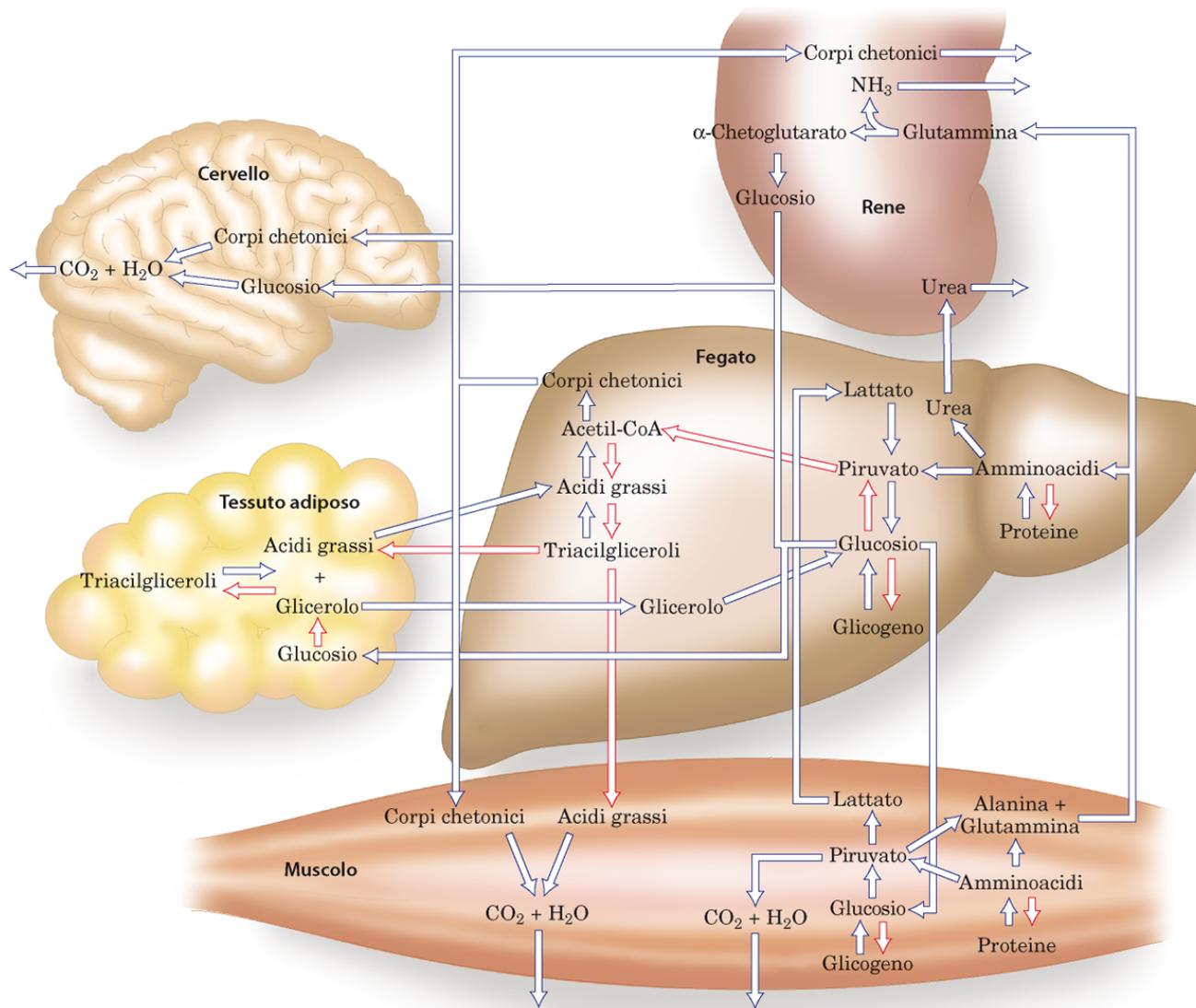
2. In condizioni normali il glucosio è il carburante metabolico principale (durante un digiuno prolungato di adatta a consumare  $\beta$ -idrossibutirrato)

3. Poiché contengono quantità molto piccole di glicogeno, le cellule del cervello necessitano di un rifornimento continuo di glucosio da parte del sangue

# Il rene filtra i prodotti di scarto e mantiene il pH del sangue

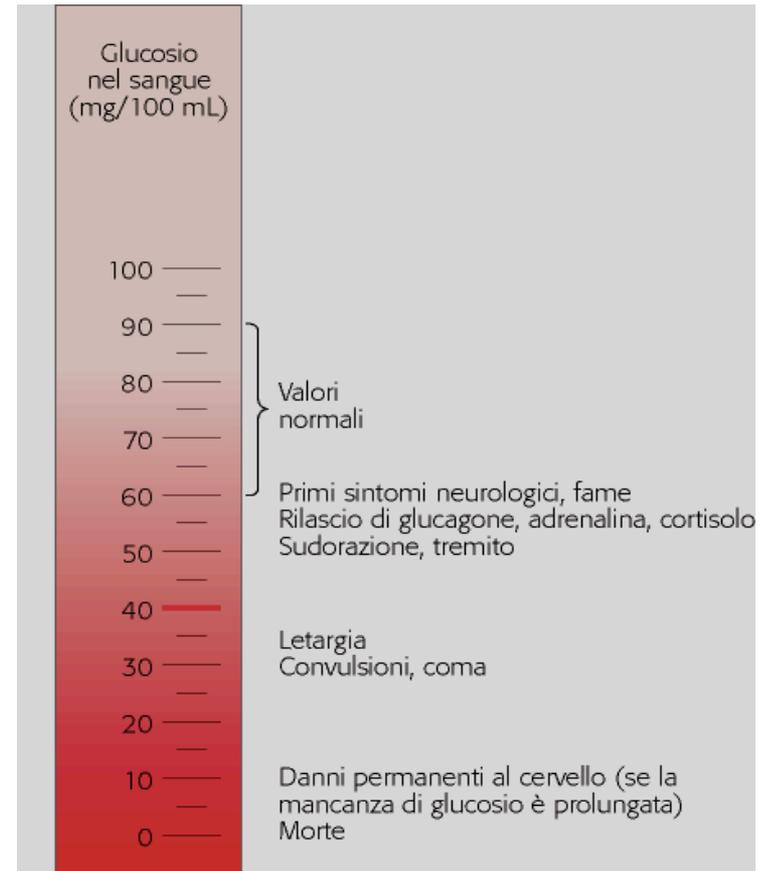
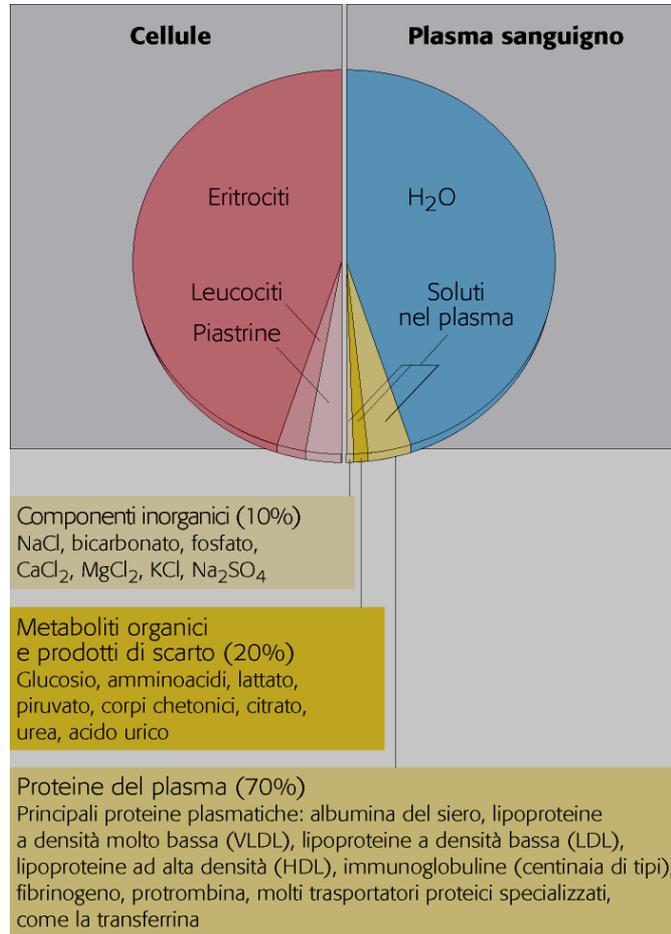
- ✓ Filtra l'urea e altri prodotti di scarto del sangue, recuperando i metaboliti importanti, come glucosio
- ✓ Mantiene il pH del sangue
  - ripristinando le riserve esaurite di tamponi, come il bicarbonato (perduto tramite l'espiazione di  $CO_2$ )
  - eliminando gli ioni  $H^+$  in eccesso insieme alle basi coniugate di acidi metabolici in eccesso (come acetato e  $\beta$ -idrossibutirrato)
- ✓ E' l'unico organo, oltre al fegato, in grado di attivare la gluconeogenesi (durante un digiuno prolungato può produrre fino al 50% del fabbisogno corporeo di glucosio)

# Relazioni metaboliche tra cervello, tessuto adiposo, muscolo, fegato e rene



# IL SANGUE TRASPORTA OSSIGENO, METABOLITI E ORMONI

Il flusso sanguigno mette in connessione tutti gli organi e i tessuti



La concentrazione ematica di glucosio è sottoposta a stretto controllo.

# REGOLAZIONE ORMONALE DEL METABOLISMO ENERGETICO

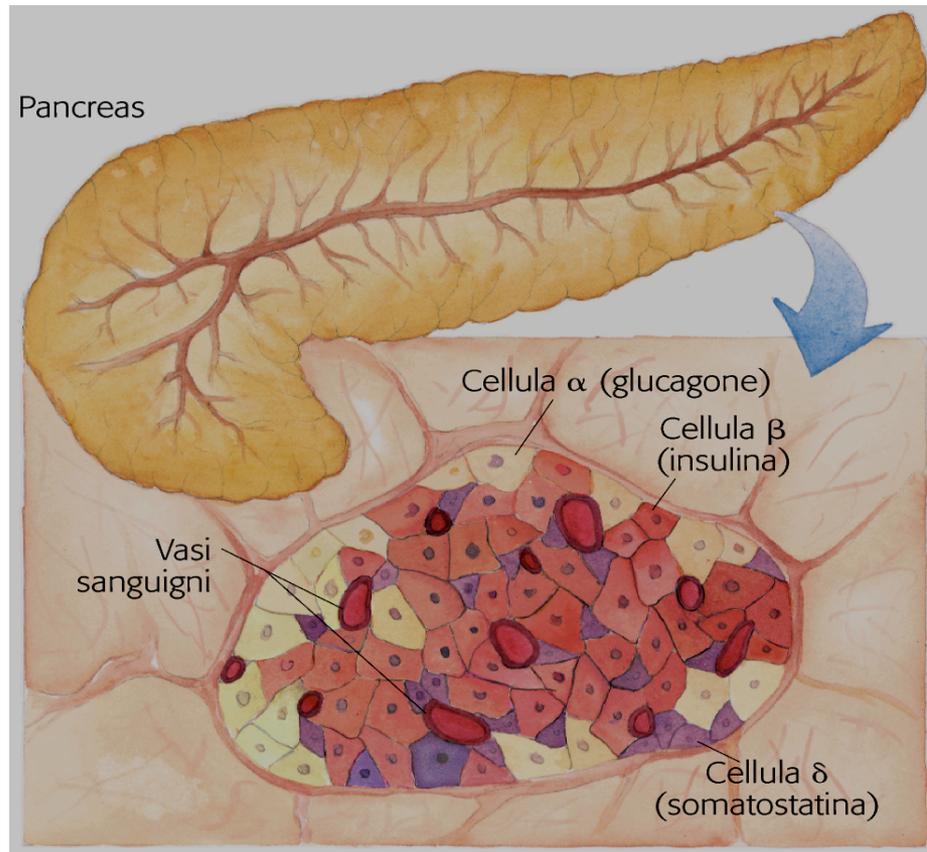
Gli ormoni prodotti dal pancreas e dalle ghiandole surrenali svolgono i ruoli principali nella regolazione del metabolismo dei combustibili nei diversi tessuti dei mammiferi.

Azione coordinata di

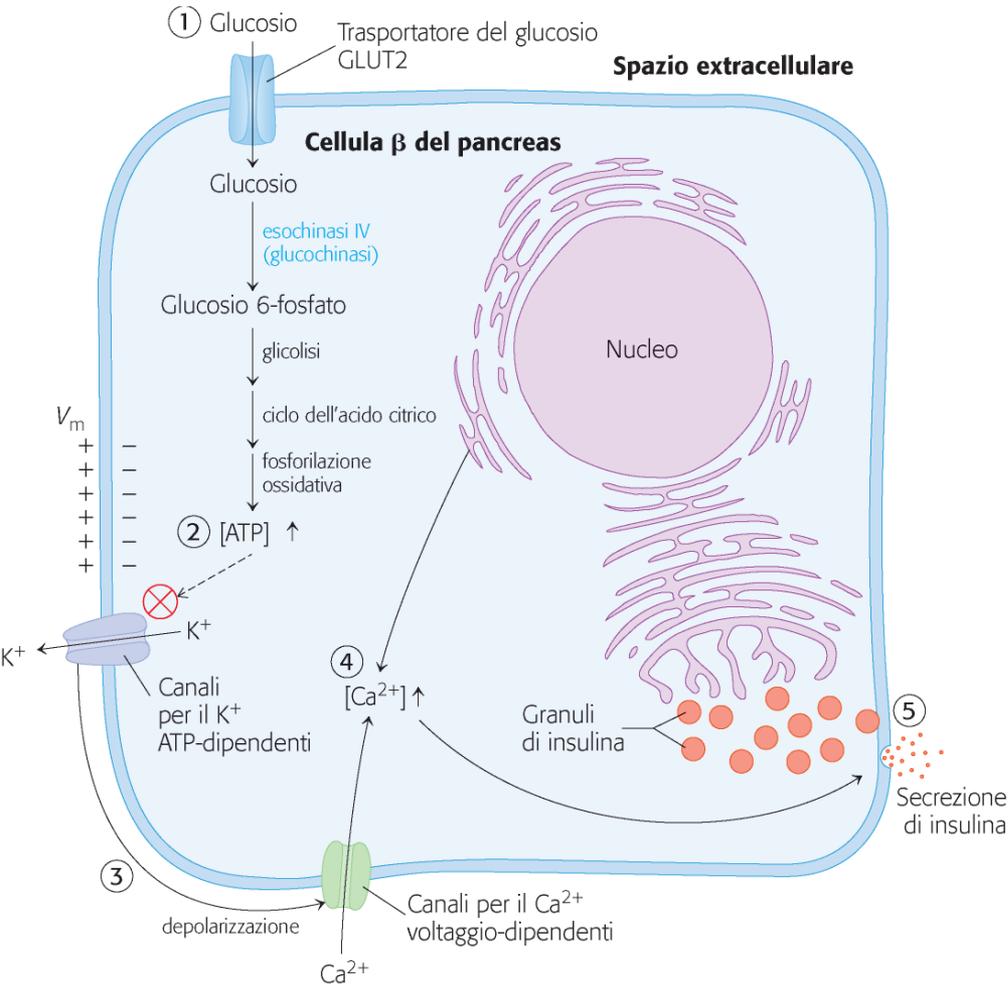
insulina  
glucagone  
adrenalina  
cortisolo

che si esplica in particolare di fegato, muscolo e tessuto adiposo. Contribuiscono istante per istante a mantenere costanti i livelli di glucosio ematico (4,5 mM).

**Il pancreas secerne insulina o glucagone in risposta ai cambiamenti della concentrazione di glucosio nel sangue**



# REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE DI INSULINA PRODotta DALLE CELLULE $\beta$ DEL PANCREAS IN BASE ALLA CONCENTRAZIONE DI GLUCOSIO NEL SANGUE



**Cosa succede nelle cellule  $\beta$  quando i livelli di glucosio nel sangue sono alti:**

**attivazione del metabolismo del glucosio (come nella cellula epatica, la glucochinasi è il sensore del glucosio della cellula  $\beta$ )**

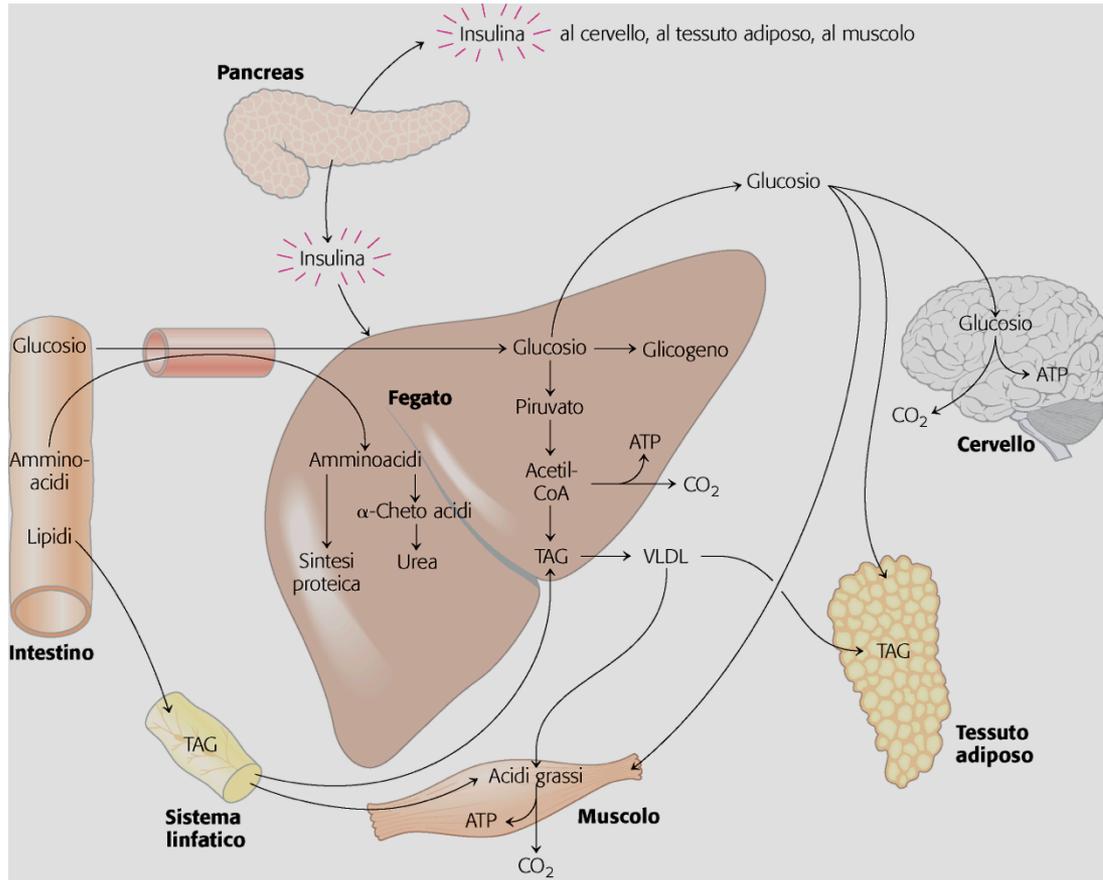
**incremento della concentrazione intracellulare di ATP**

**chiusura dei canali per  $K^+$  sulla membrana plasmatica (depolarizzazione)  
apertura dei canali del  $Ca^{2+}$  voltaggio dipendenti (ingresso degli ioni  $Ca^{2+}$  nella cellula)**

**aumento del calcio intracellulare**

**liberazione di insulina per esocitosi**

# L'INSULINA FAVORISCE L'ACCUMULO DI RISERVE ENERGETICHE NEL MUSCOLO E NEL TESSUTO ADIPOSO



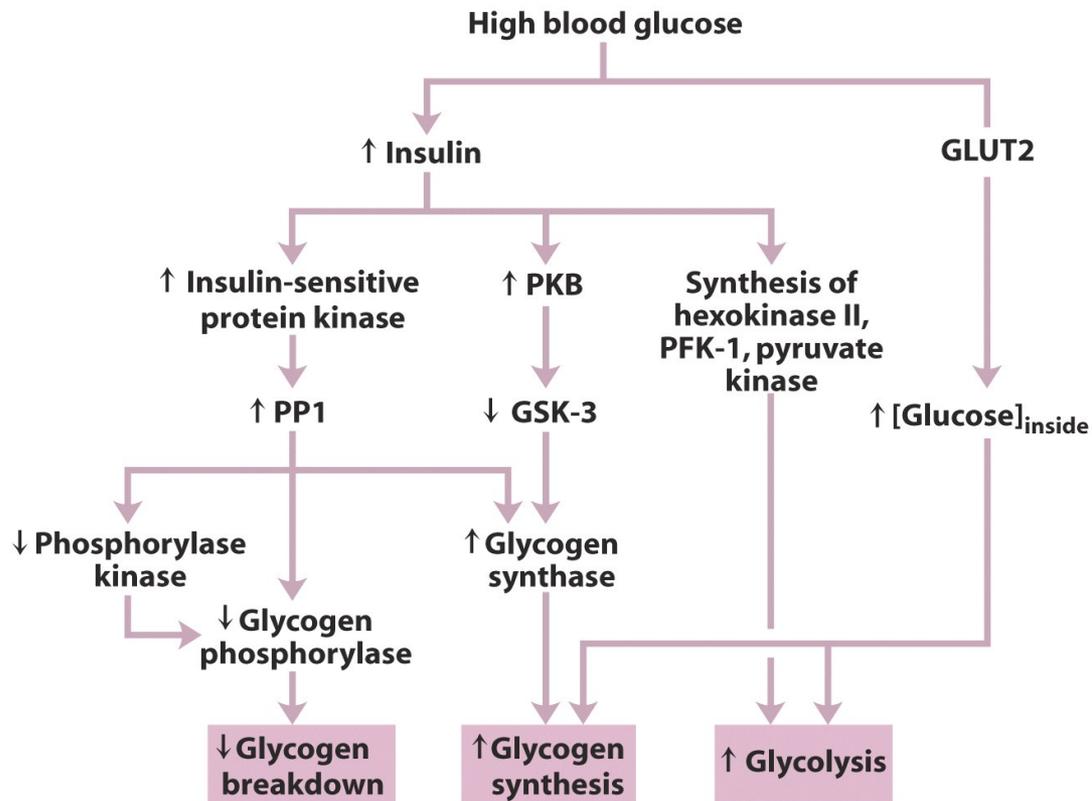
**Stato di buona nutrizione: il fegato lipogenico.**

In risposta all'aumento della concentrazione di glucosio nel sangue viene rilasciata insulina che stimola l'assunzione di glucosio da parte dei tessuti.

Parte del glucosio viene esportato nel cervello come fonte energetica

Parte del glucosio giunge al tessuto adiposo e ai muscoli. Nel fegato l'eccesso di glucosio viene ossidato ad acetilCoA e usato per la sintesi degli acidi grassi (come TAG a muscoli e tessuto adiposo)

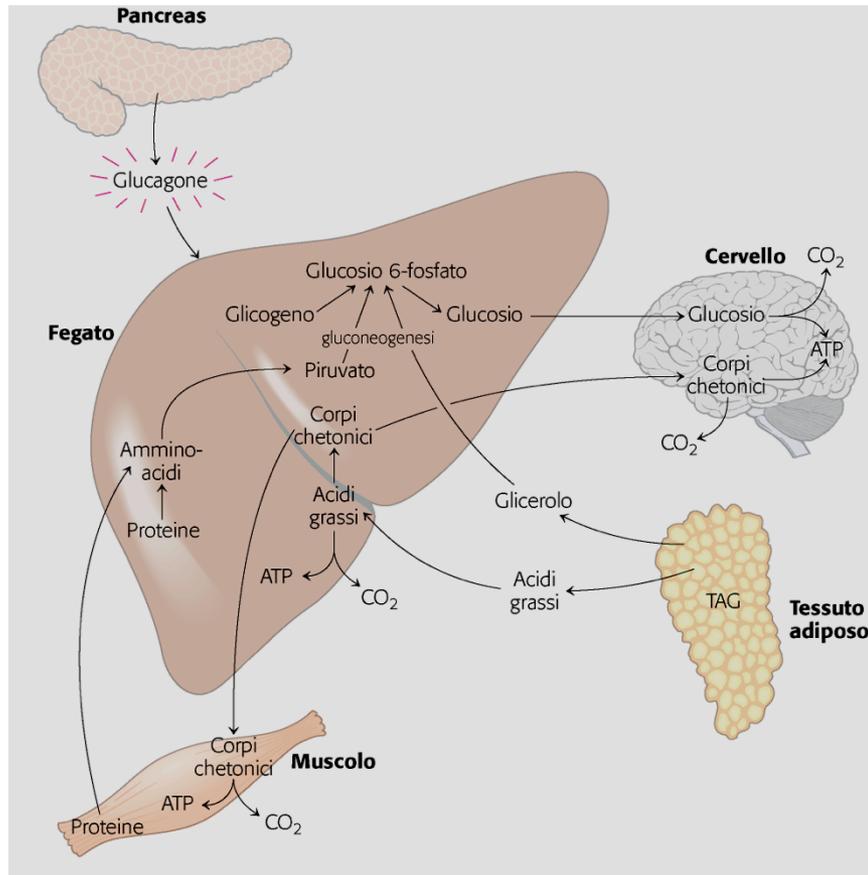
L'eccesso di amminoacidi viene convertito in piruvato e acetilCoA (sintesi lipidica). I grassi vengono assorbiti dall'intestino e arrivano a tessuto adiposo e muscolo attraverso il sistema linfatico.



**TABLE 23-3** Effects of Insulin on Blood Glucose: Uptake of Glucose by Cells and Storage as Triacylglycerols and Glycogen

<i>Metabolic effect</i>	<i>Target enzyme</i>
↑ Glucose uptake (muscle, adipose)	↑ Glucose transporter (GLUT4)
↑ Glucose uptake (liver)	↑ Glucokinase (increased expression)
↑ Glycogen synthesis (liver, muscle)	↑ Glycogen synthase
↓ Glycogen breakdown (liver, muscle)	↓ Glycogen phosphorylase
↑ Glycolysis, acetyl-CoA production (liver, muscle)	↑ PFK-1 (by ↑ PFK-2)
	↑ Pyruvate dehydrogenase complex
↑ Fatty acid synthesis (liver)	↑ Acetyl-CoA carboxylase
↑ Triacylglycerol synthesis (adipose tissue)	↑ Lipoprotein lipase

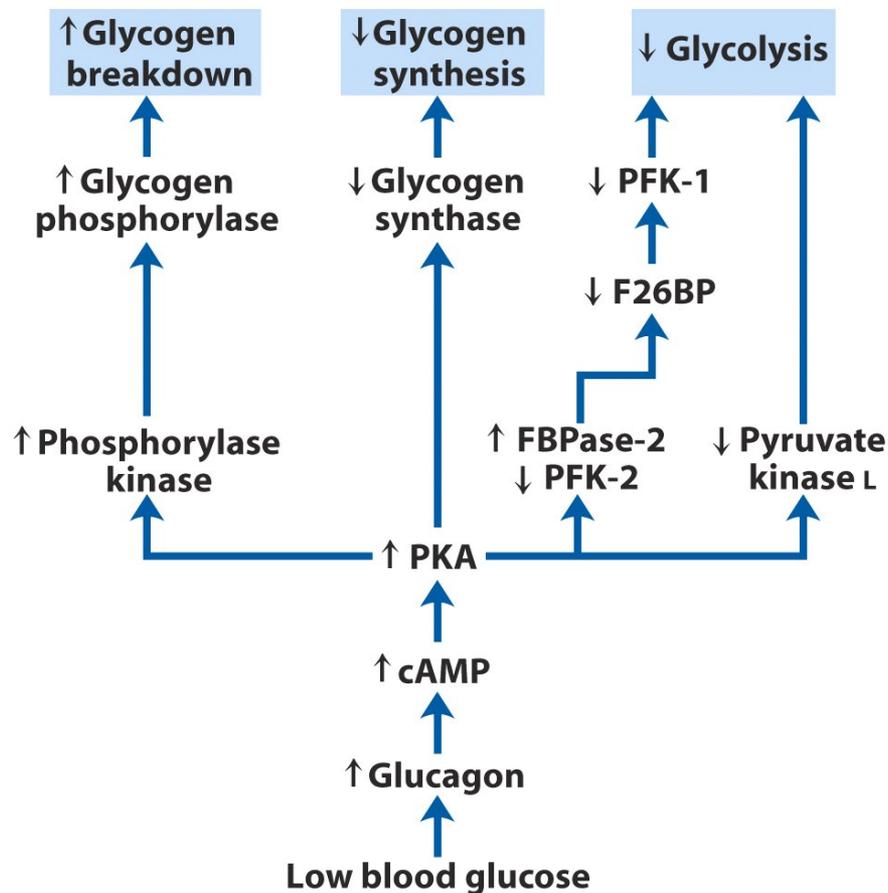
# IL GLUCAGONE CONTRASTA GLI EFFETTI DELL'INSULINA



**Stato di digiuno: il fegato glucogenico**  
Dopo alcune ore di digiuno il fegato diventa per il cervello la fonte principale di glucosio.

Viene demolito il glicogeno epatico; il glucosio 1-fosfato viene convertito prima in glucosio 6-fosfato e poi in glucosio libero che viene rilasciato nel flusso sanguigno. Gli aminoacidi provenienti dalla demolizione delle proteine e il glicerolo dai trigliceridi vengono utilizzati per la gluconeogenesi. Per il fegato i nutrienti principali diventano gli acidi grassi.

L'eccesso di acetilCoA viene convertito in corpi chetonici che vengono esportati agli altri tessuti come fonte energetica



**TABLE 23-4** Effects of Glucagon on Blood Glucose: Production and Release of Glucose by the Liver

<i>Metabolic effect</i>	<i>Effect on glucose metabolism</i>	<i>Target enzyme</i>
↑ Glycogen breakdown (liver)	Glycogen → glucose	↑ Glycogen phosphorylase
↓ Glycogen synthesis (liver)	Less glucose stored as glycogen	↓ Glycogen synthase
↓ Glycolysis (liver)	Less glucose used as fuel in liver	↓ PFK-1
↑ Gluconeogenesis (liver)	Amino acids } Glycerol } → glucose Oxaloacetate }	↑ FBPase-2 ↓ Pyruvate kinase
↑ Fatty acid mobilization (adipose tissue)	Less glucose used as fuel by liver, muscle	↑ PEP carboxykinase ↑ Triacylglycerol lipase Perilipin phosphorylation
↑ Ketogenesis	Provides alternative to glucose as energy source for brain	↑ Acetyl-CoA carboxylase

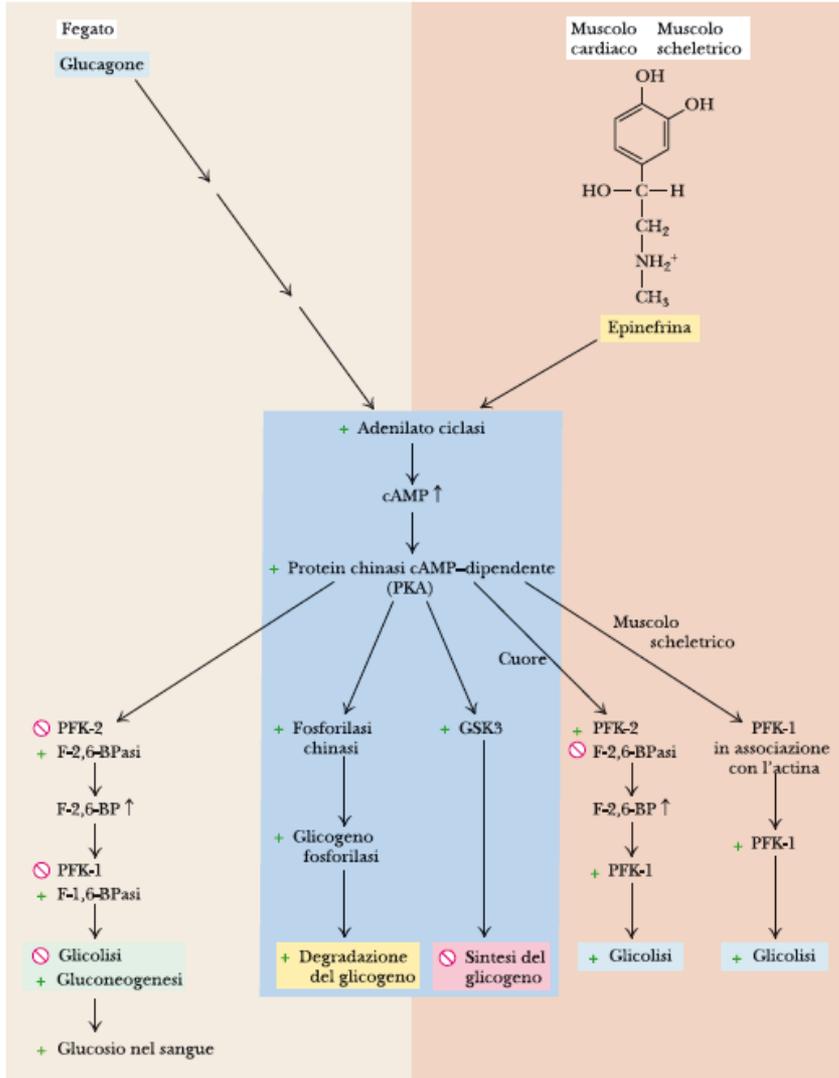
# L'ADRENALINA SEGNA UN' ATTIVITA' IMMINENTE

Adrenalina e noradrenalina sono rilasciati dalla midollare del surrene in risposta ad una situazione di stress, che richiede un aumento dell'attività dell'organismo. Aumentano la velocità e la forza della contrazione cardiaca, la pressione sanguigna ed il flusso di ossigeno e delle sostanze nutrienti verso i tessuti. Dilatano le vie respiratorie facilitando l'assunzione di ossigeno.

**TABLE 23-6** Physiological and Metabolic Effects of Epinephrine: Preparation for Action

<i>Immediate effect</i>	<i>Overall effect</i>
<b>Physiological</b>	
↑ Heart rate	} Increase delivery of O <sub>2</sub> to tissues (muscle)
↑ Blood pressure	
↑ Dilation of respiratory passages	
<b>Metabolic</b>	
↑ Glycogen breakdown (muscle, liver)	} Increase production of glucose for fuel
↓ Glycogen synthesis (muscle, liver)	
↑ Gluconeogenesis (liver)	} Increases ATP production in muscle
↑ Glycolysis (muscle)	
↑ Fatty acid mobilization (adipose tissue)	} Increases availability of fatty acids as fuel
↑ Glucagon secretion	
↓ Insulin secretion	} Reinforce metabolic effects of epinephrine

# Differenze tra la regolazione del metabolismo dei carboidrati nel fegato e nel muscolo



Nel fegato il glucagone (ridotta glicemia) ha l'effetto di favorire il trasferimento di glucosio al flusso ematico.

Nel muscolo l'adrenalina (condizione di "combattimento o fuga") stimola i processi che forniscono combustibile per la produzione di ATP necessario per la contrazione muscolare

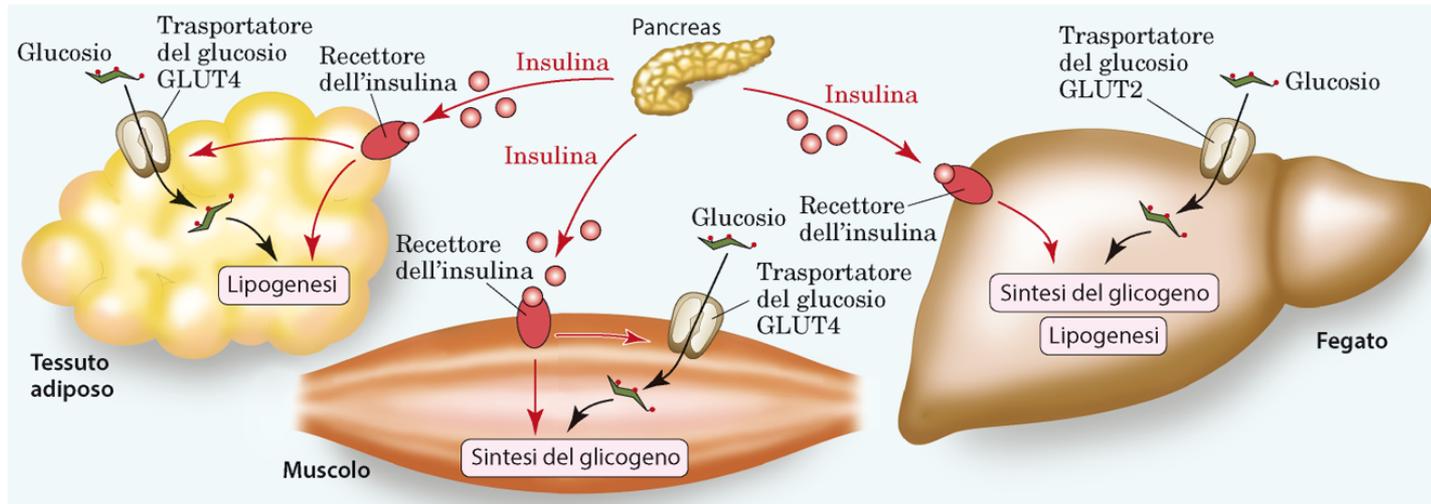
**RIASSUMENDO...**

# Gli effetti degli ormoni sul metabolismo dei tessuti

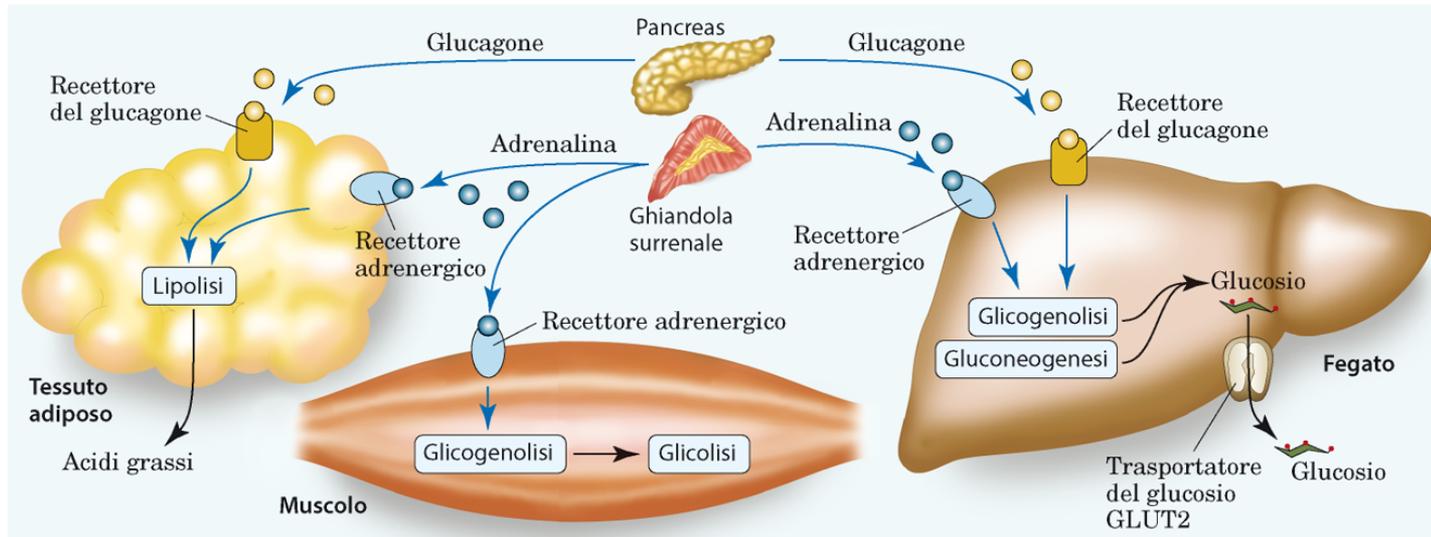
TABELLA 22.1 Effetti ormonali sul metabolismo energetico

Tessuto	Insulina	Glucagone	Adrenalina
Muscolo	↑ Assorbimento di glucosio ↑ Sintesi di glicogeno	Nessun effetto	↑ Glicogenolisi
Tessuto adiposo	↑ Assorbimento di glucosio ↑ Lipogenesi ↓ Lipolisi	↑ Lipolisi	↑ Lipolisi
Fegato	↑ Sintesi di glicogeno ↑ Lipogenesi ↓ Gluconeogenesi	↓ Sintesi di glicogeno ↑ Glicogenolisi	↓ Sintesi di glicogeno ↑ Glicogenolisi ↑ Gluconeogenesi

# Panoramica del controllo ormonale



(a) Stato alimentato



(b) Diggiuno/stress

# **Il cortisolo è un ormone ad attività lenta**

- prodotto dalla corteccia surrenale in risposta a varie situazioni di stress:

ansia

paura

dolore

emorragia

infezioni

bassa concentrazione di glucosio

digiuno

- ormone a struttura steroidea

- agisce tramite recettore intracellulare (fattore di trascrizione)

- altera il metabolismo modificando la velocità di sintesi di enzimi in cellule bersaglio anziché regolando l'attività di molecole enzimatiche già esistenti

- agisce su muscolo, fegato e tessuto adiposo per fornire all'organismo sostanze nutrienti in vista di un'attività intensa

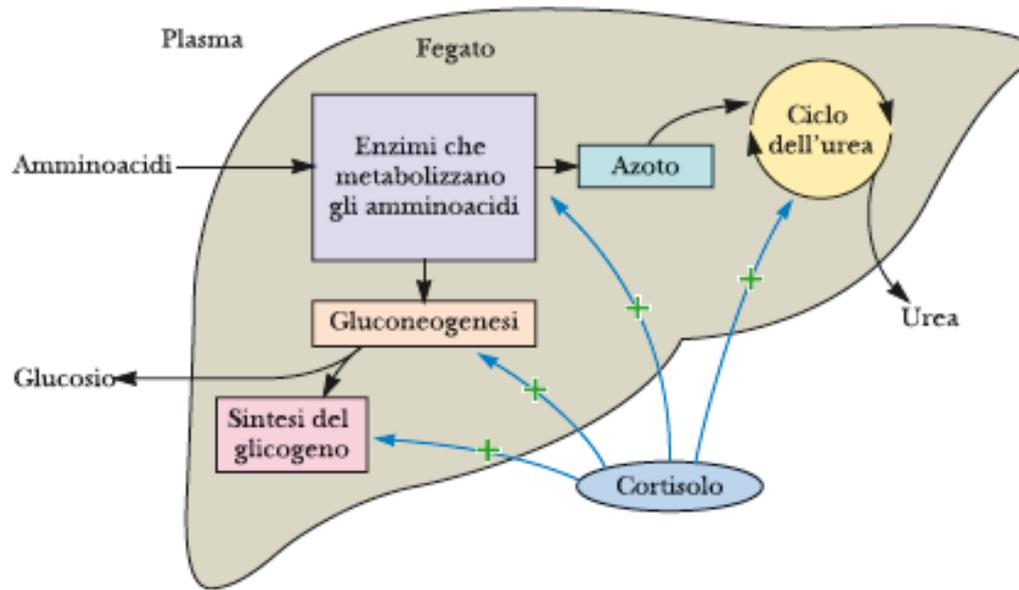


FIGURA 22.21 Gli effetti del cortisolo sul metabolismo dei carboidrati e delle proteine nel fegato.

**Nel tessuto adiposo:** stimola il rilascio di acidi grassi (combustibili per molti tessuti) e di glicerolo (al fegato per la gluconeogenesi)

**Nel muscolo:** stimola la demolizione di proteine muscolari non essenziali (gli aminoacidi passano al fegato per la gluconeogenesi)

**Nel fegato:** stimola la gluconeogenesi (attivazione della sintesi di PEP carbossichinasi)

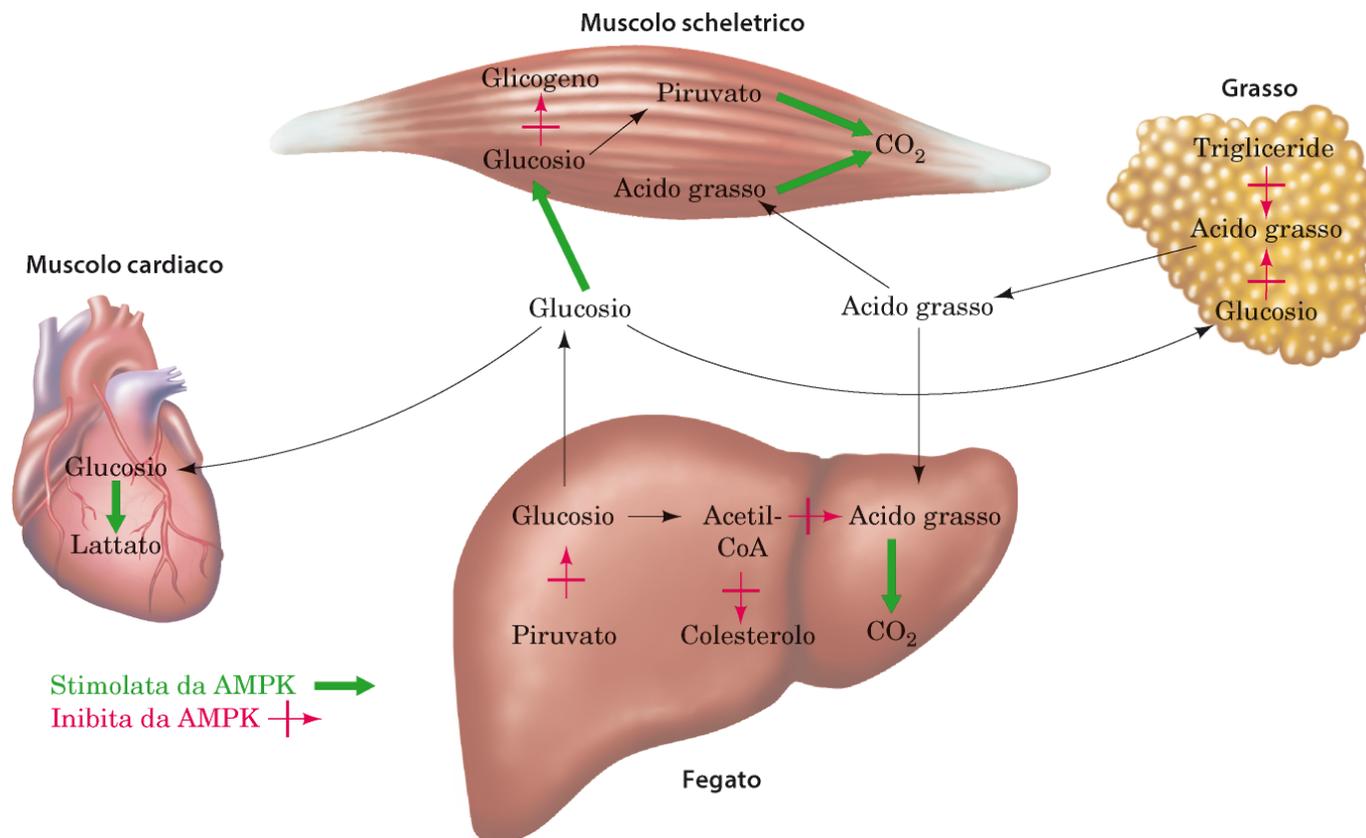
**Effetto netto:** aumento dei livelli di glucosio e della produzione di glicogeno per supportare la risposta cellulare allo stress

# La proteina chinasi AMP-dipendente (AMPK) è il principale regolatore dell'omeostasi metabolica

Tutte le vie del metabolismo energetico sono legate alla necessità di ATP, indicate dal rapporto AMP/ATP della cellula.

Alcuni enzimi sono regolati allostericamente da AMP, mentre altri sono fosforilati da AMPK.

**AMPK attiva i processi che producono ATP e inibisce quelli che consumano ATP.**



# DURANTE IL DIGIUNO L'ORGANISMO ADOTTA CAMBIAMENTI METABOLICI FINALIZZATI A MANTENERE COSTANTI I LIVELLI EMATICI DI GLUCOSIO

TABELLA 22.2 Riserve energetiche di un uomo normale di 70 kg di peso

Riserva energetica	Massa (kg)	Calorie <sup>a</sup>
<b>Tessuti</b>		
Grasso (triacilgliceroli adiposi)	15	141 000
Proteine (principalmente muscolari)	6	24 000
Glicogeno (muscolo)	0,150	600
Glicogeno (fegato)	0,075	300
<b>Riserve energetiche circolanti</b>		
Glucosio (fluido extracellulare)	0,020	80
Acidi grassi liberi (plasma)	0,0003	3
Triacilgliceroli (plasma)	0,003	30
<b>Totale</b>		<b>166 000</b>

<sup>a</sup> 1 caloria (dietetica) = 1 kcal = 4,184 kJ.

Fonte: Cahill, G.E., Jr. (1970). *New Engl. J. Med.* 282, 669.

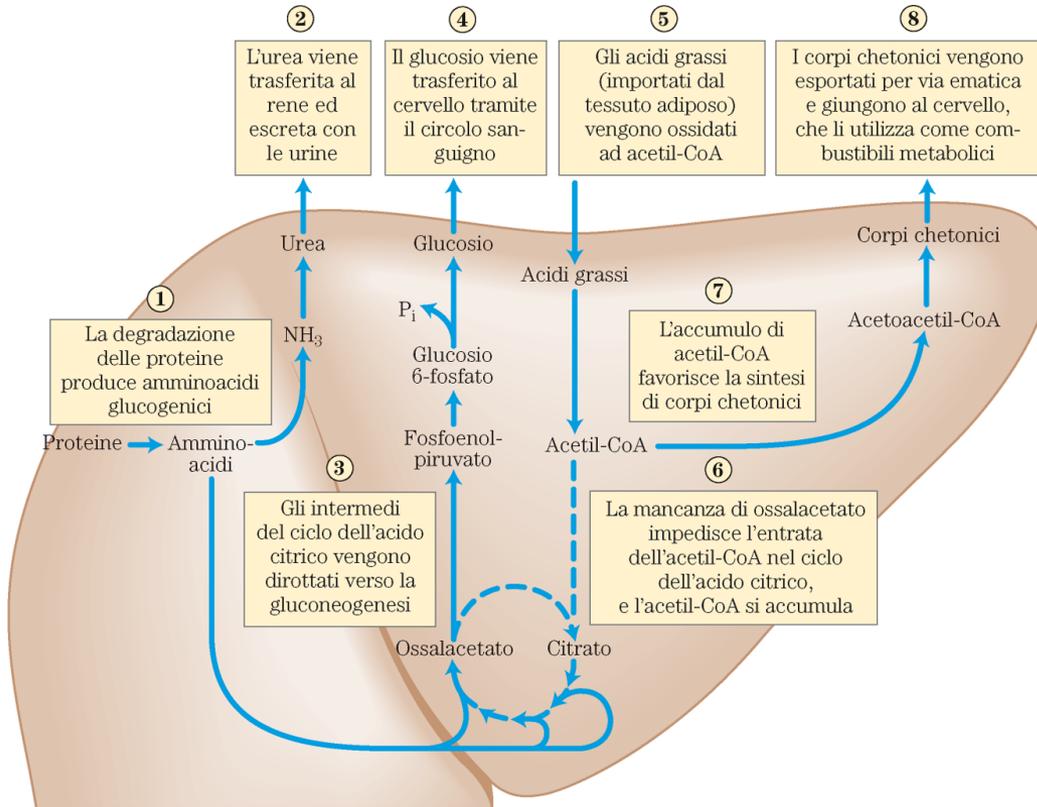
## Che cosa succede durante il digiuno:

Prime due ore dopo il pasto: scende leggermente la concentrazione di glucosio ematico  
si attiva la glicogenolisi epatica  
sintesi dei lipidi molto rallentata o assente

## Dopo 4 ore:

scende ulteriormente la concentrazione ematica di glucosio  
inibizione della secrezione di insulina  
stimolazione della secrezione di glucagone  
mobilizzazione dei triacilgliceroli che diventano la fonte di energia principale per muscolo e fegato

# Durante il digiuno il metabolismo si modifica per rifornire il cervello



1. Per fornire glucosio al cervello il fegato degrada alcune proteine. Gli aa sono transaminati
2. e i gruppi amminici sono trasformati in urea.
3. Gli scheletri carboniosi degli aa glucogenici sono convertiti in piruvato o intermedi del ciclo dell'acido citrico e utilizzati per produrre glucosio
4. che viene esportato al cervello.
5. Gli acidi grassi vengono degradati ad acetilCoA
6. che non può essere utilizzato nel ciclo dell'acido citrico per mancanza di ossalacetato e si accumula nell'epatocita.
7. Aumenta la sintesi dei corpi chetonici
8. che vengono esportati a cuore muscolo scheletrico e soprattutto al cervello che li utilizza come fonte di energia.

Quindi durante il digiuno il cervello si procura nuove sostanze nutritive mediante una modificazione del suo metabolismo

il cervello è l'organo che continua a funzionare mentre l'organismo deperisce