

Vie Metaboliche e omeostasi

Co-regolazione anabolismo e catabolismo

Catabolismo: la cellula ricava energia e precursori per le reazioni anaboliche.

- corretta disponibilità di precursori e la giusta quantità di prodotti di sintesi, in base ai suoi fabbisogni energetici.

Omeostasi: equilibrio per mantenere costanti le funzioni dell'organismo e le caratteristiche chimico-fisiche dell'**ambiente interno**.

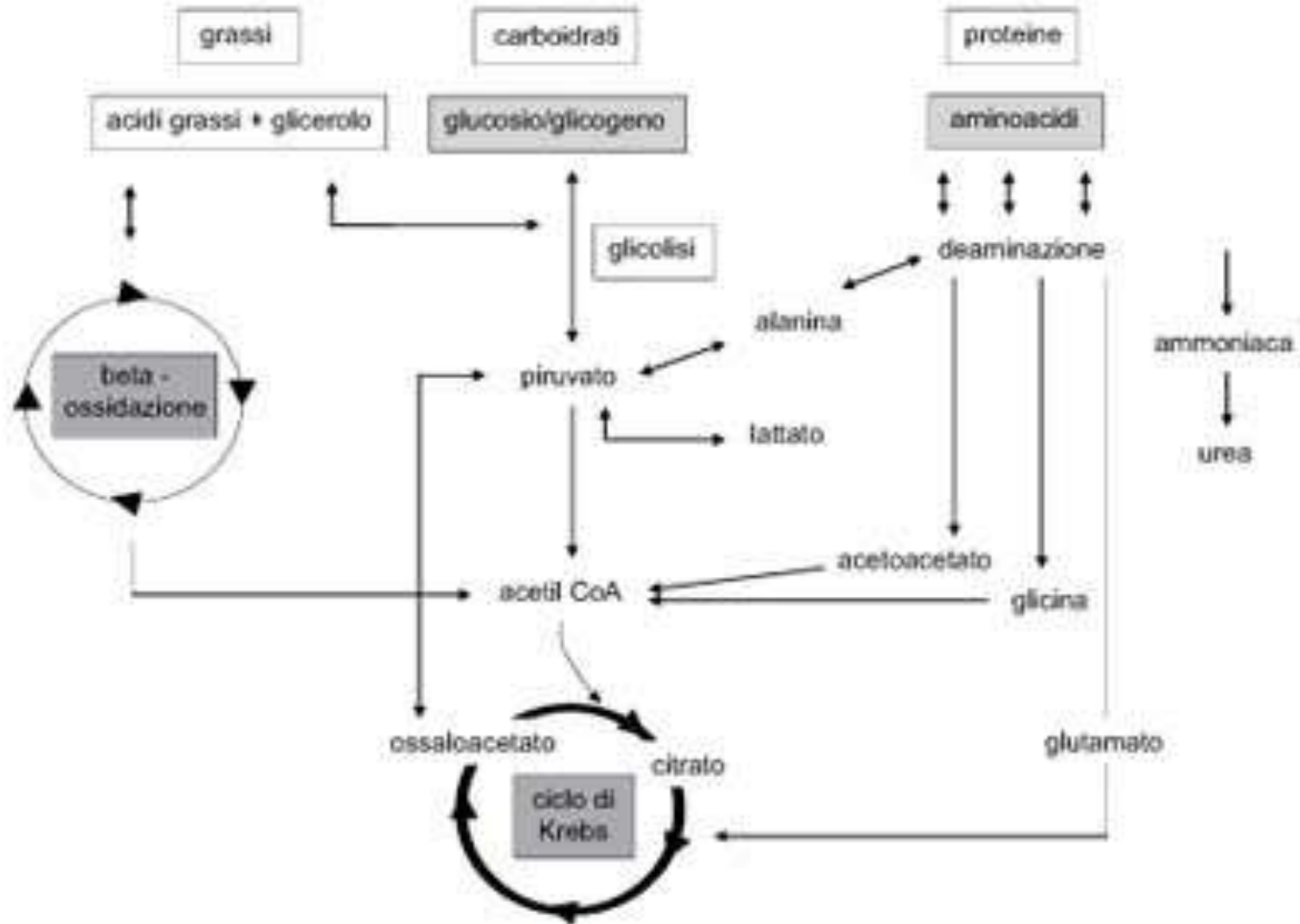
Le vie metaboliche seguono il principio di massima economia

La **velocità** del catabolismo e dell'anabolismo è determinata **dalle effettive esigenze** dell'organismo, **attimo per attimo**.

Catabolismo: sensibile alla necessità di **energia** (ATP),

Anabolismo: sintetizza le biomolecole in rapporto alla loro **richiesta**. Si evita sia l'eccessivo accumulo di sostanze sia la loro carenza.

Intersezione vie metaboliche



CATABOLISMO DEI LIPIDI

40% energia

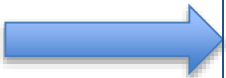
- Trigliceridi:

- Glicerolo

- Acidi Grassi



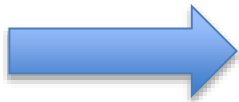
Gliceraldeide-3 P



MITOCONDRIO



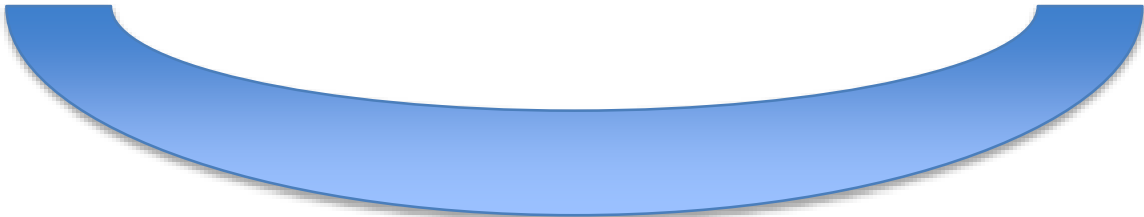
Acetil-CoA



CICLO
KREBS

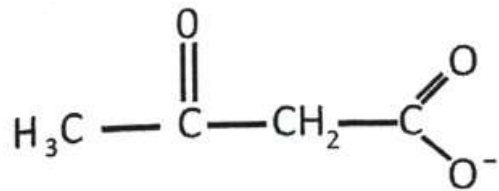
CORPI CHETONICI

- ACETONE
- ACETOACETATO
- BETA
IDROSSIBUTIRRATO

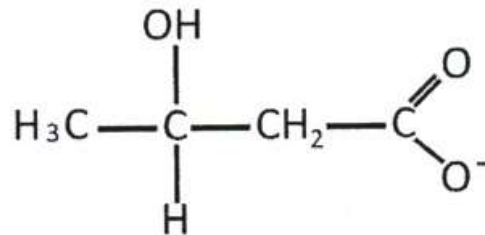


Fonte alternativa di energia

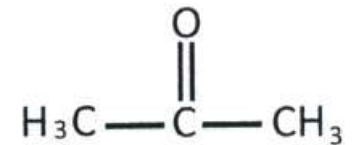
- Acetone è eliminato con la respirazione
- Gli altri due vengono trasformati in AcetilCoA e ossidati (Krebs)
- Ok per muscolo, cuore e rene. Cervello solo digiuno prolungato
- Se in eccesso: acidosi (chetosi)



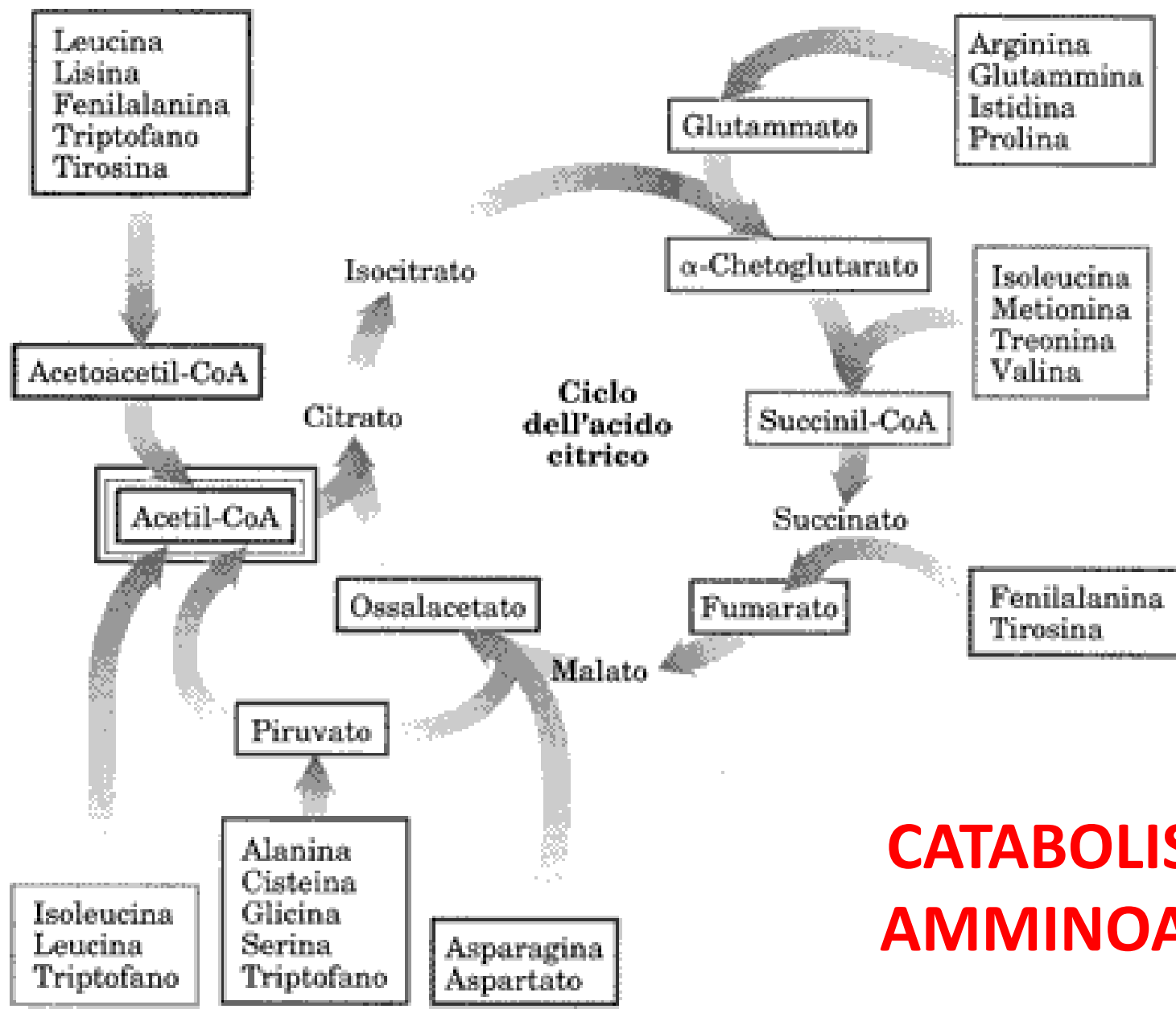
Acetoacetato



β - Idrossibutirrato

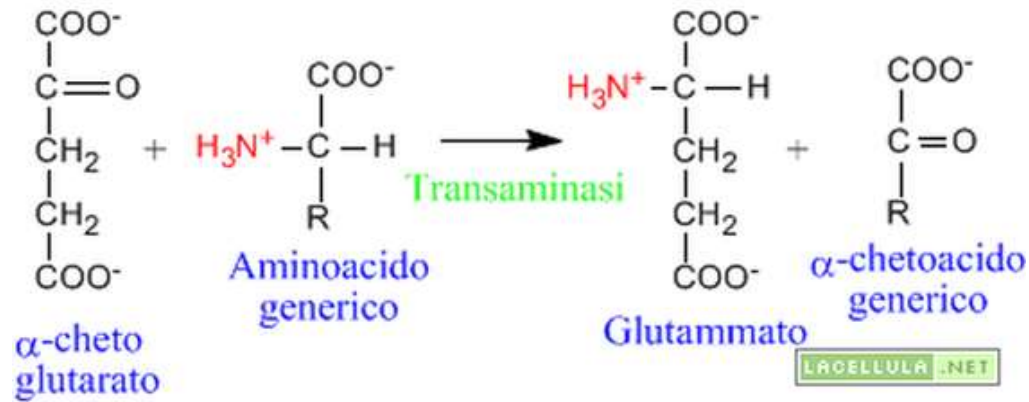


Acetone

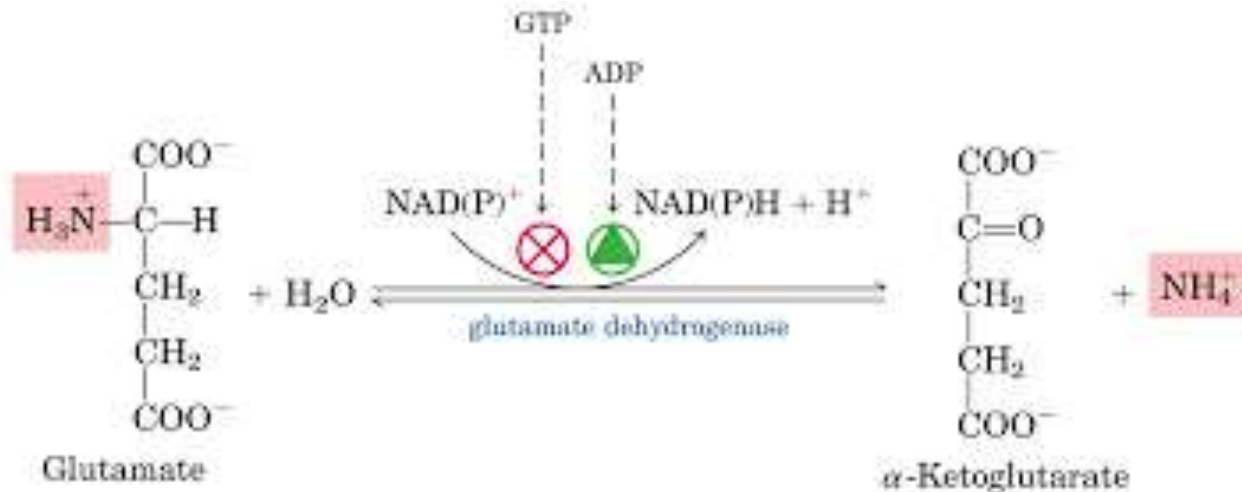


CATABOLISMO AMMINOACIDI

Transaminazione (fegato)

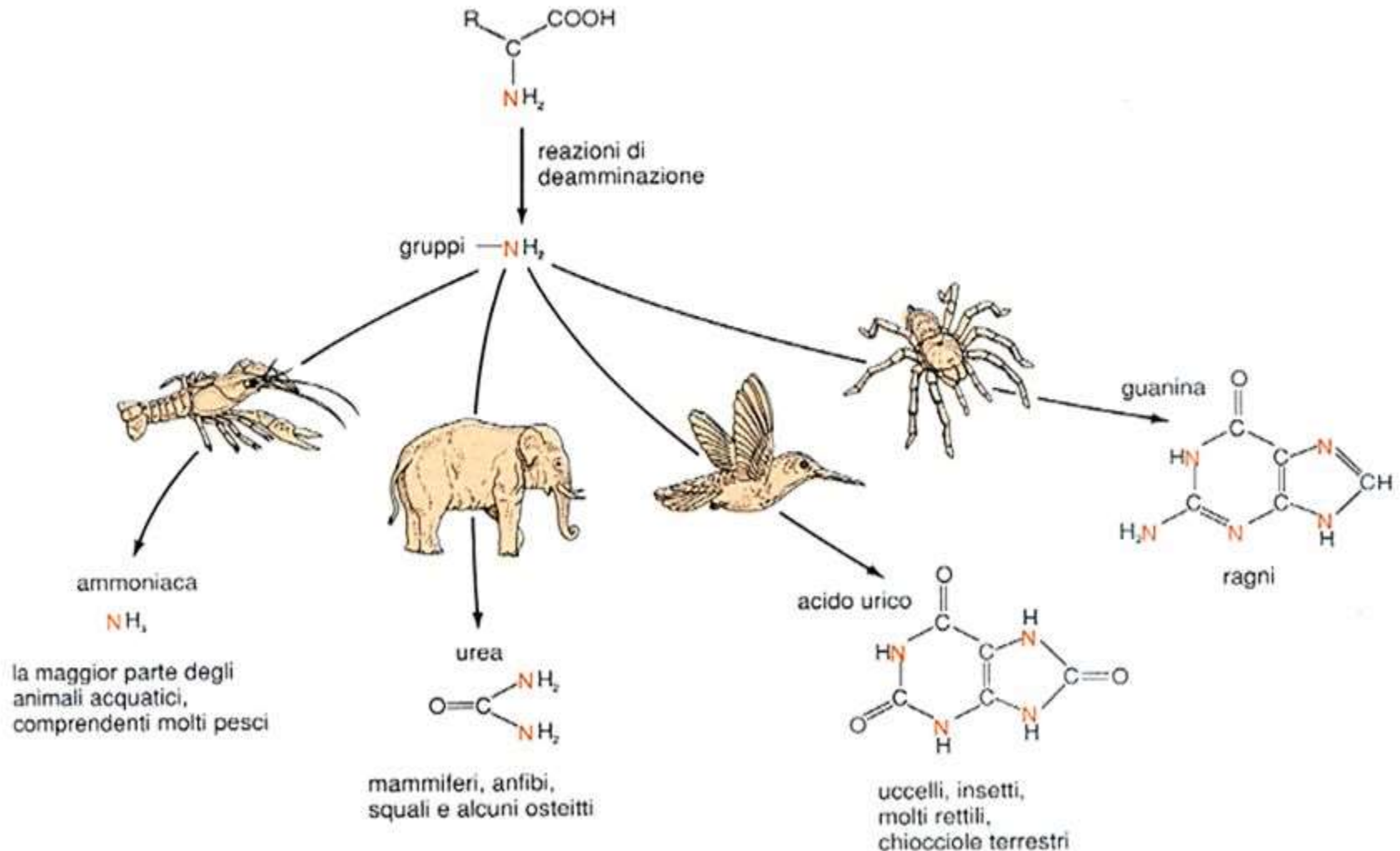


Deaminazione ossidativa



Strategie Chimiche

La disponibilità di acqua per i vari organismi ha indotto variazioni evolutive nelle modalità di escrezione dell'azoto:



Regolazione delle vie metaboliche

Una singola via metabolica è regolata a tre livelli:

- **velocità delle reazioni enzimatiche** (controllo del pH e dei substrati/cofattori);
- **regolazione degli enzimi** attraverso **l'inibizione da feedback**: il prodotto di reazione inibisce la reazione stessa;
- **regolazione a livello genico** della produzione degli enzimi (trascrizione/traduzione/degradazione).

Omeostasi Glucidica

60% energia

Dove agisce la regolazione?

- GLICOGENOLISI (glicogeno fosforilasi)
- GLICOGENOSINTESI (glicogeno sintasi)
- GLUCONEOGENESI
- REGOLAZIONE GLICOLISI (enzimi chiave)
- TRASF. GRASSI

I sistemi di regolazione agiscono attraverso stimoli opposti

La regolazione richiede molecole effettrici sia positive che negative.

Per esempio, la regolazione della glicemia si basa sull'induzione di due ormoni ad attività **antagonistica**:

- **l'insulina**, che promuove l'assorbimento e il catabolismo del glucosio (azione **ipoglicemizzante**);
- il **glucagone**, che promuove la liberazione di glucosio nel sangue (azione **iperglicemizzante**).

Grazie all'equilibrio tra i livelli di questi due ormoni, la glicemia è mantenuta costante.

Un esempio di regolazione: l'insulina (I)

L'aumento del glucosio nel sangue viene rilevato dalle **cellule β del pancreas** che rilasciano **insulina**.

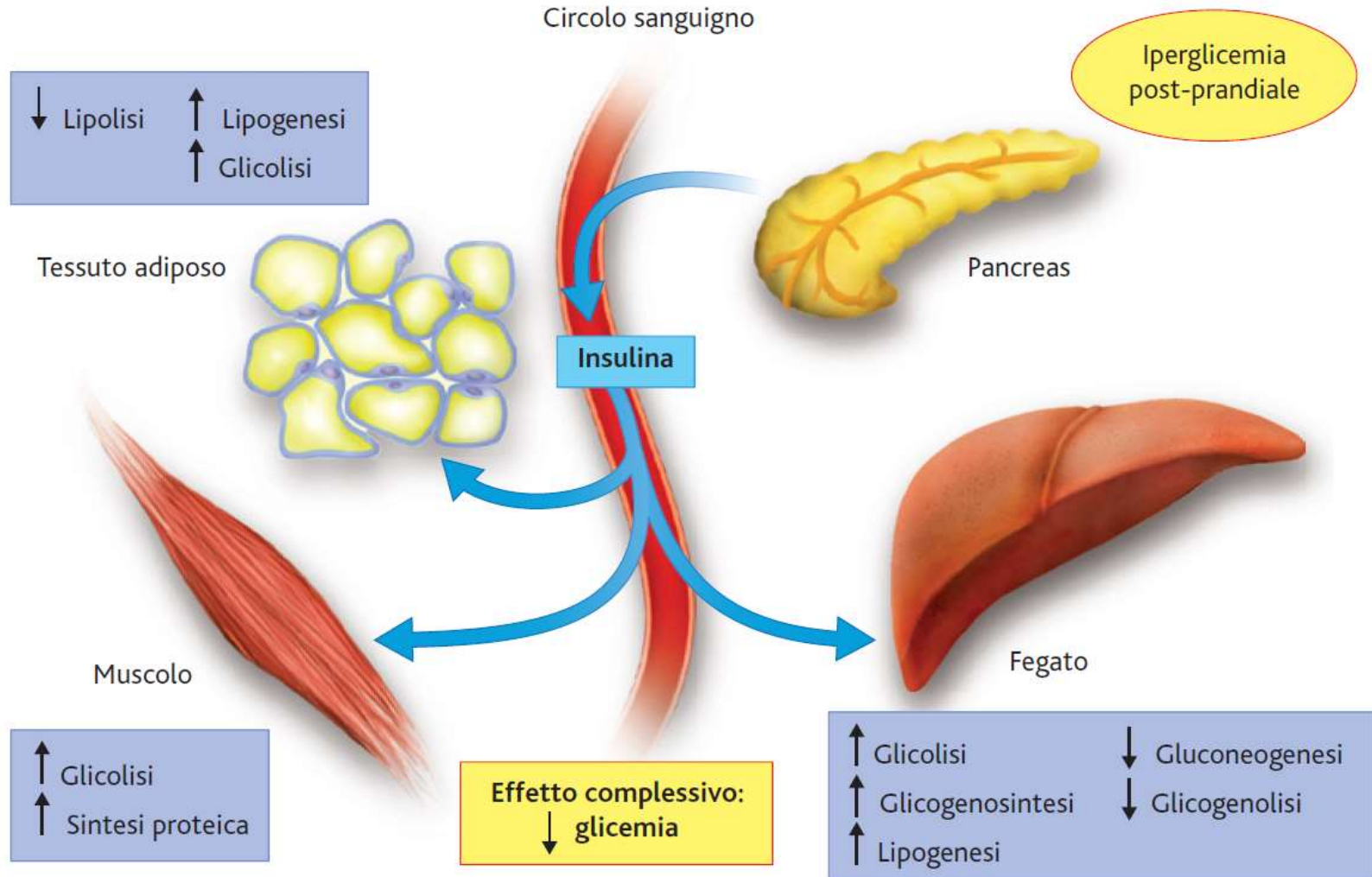
L'insulina si lega a recettori presenti sulle cellule di diversi organi e induce una cascata di reazioni che portano alla diminuzione della concentrazione del glucosio nel sangue.

Il pancreas contiene mediamente **10 mg** di insulina e ne rilascia **1-2 mg al giorno**.

Un esempio di regolazione: l'insulina (II)

L'insulina ha un **emivita** molto breve nel sangue (3-4 minuti) ed una elevata affinità per i recettori (ogni cellula ha 10 recettori per μm^2 e basta che 100 di essi vengano attivati per scatenare la risposta), consentendo quindi un dosaggio molto sensibile della **risposta ipoglicemizzante**.

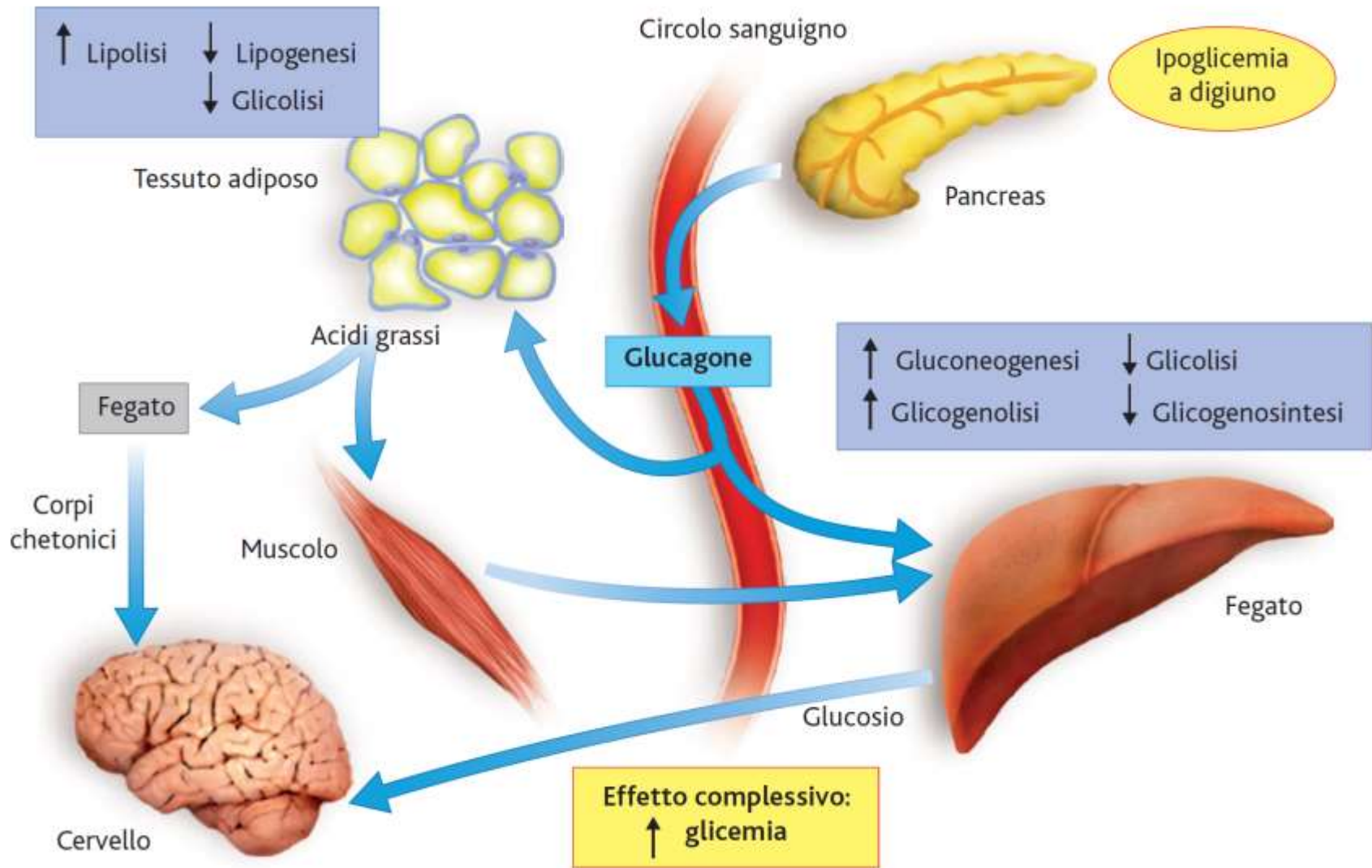
Un esempio di regolazione: l'insulina (III)



Un esempio di regolazione: il glucagone (I)

Il glucosio viene continuamente consumato dall'organismo. Le **cellule α del pancreas** sono sensibili alla diminuzione del glucosio e rilasciano l'ormone **glucagone**, che si lega a recettori presenti sulle cellule del fegato e adipose. Promuove il rilascio del glucosio dal fegato e la demolizione dei grassi nelle cellule adipose, svolgendo un'**azione iperglicemizzante**.

Un esempio di regolazione: il glucagone (II)



Integrazione dei segnali di regolazione (I)

Il mantenimento dell'omeostasi di un organismo implica la capacità delle cellule di **comunicare** tra di loro e di rispondere all'azione delle molecole effettrici (ad es. gli ormoni glucagone e insulina), rilasciati nel circolo sanguigno e sono in grado di agire su specifiche cellule bersaglio

Questa capacità si esplica a livello molecolare, grazie alla presenza di particolari complessi proteici, i **recettori**, presenti alla superficie delle cellule bersaglio.

I recettori fanno parte di circuiti regolatori cellulari

I **recettori** sono i **sensori** di circuiti di regolazione cellulare di tipo modulare.

Gerarchicamente al di sotto di essi ci sono delle **proteine modulatorici** in grado di trasmettere il segnale a **proteine effettrici**, solitamente fattori che modulano l'attività o promuovono la sintesi di specifiche proteine.

Il circuiti dell'insulina e del glucagone (I)

I recettori dell'insulina e del glucagone hanno una **porzione esposta alla superficie** esterna della cellula e una **porzione rivolta all'interno** della cellula (citoplasmatica).

La **porzione esterna** contiene la **tasca di legame** per l'ormone.

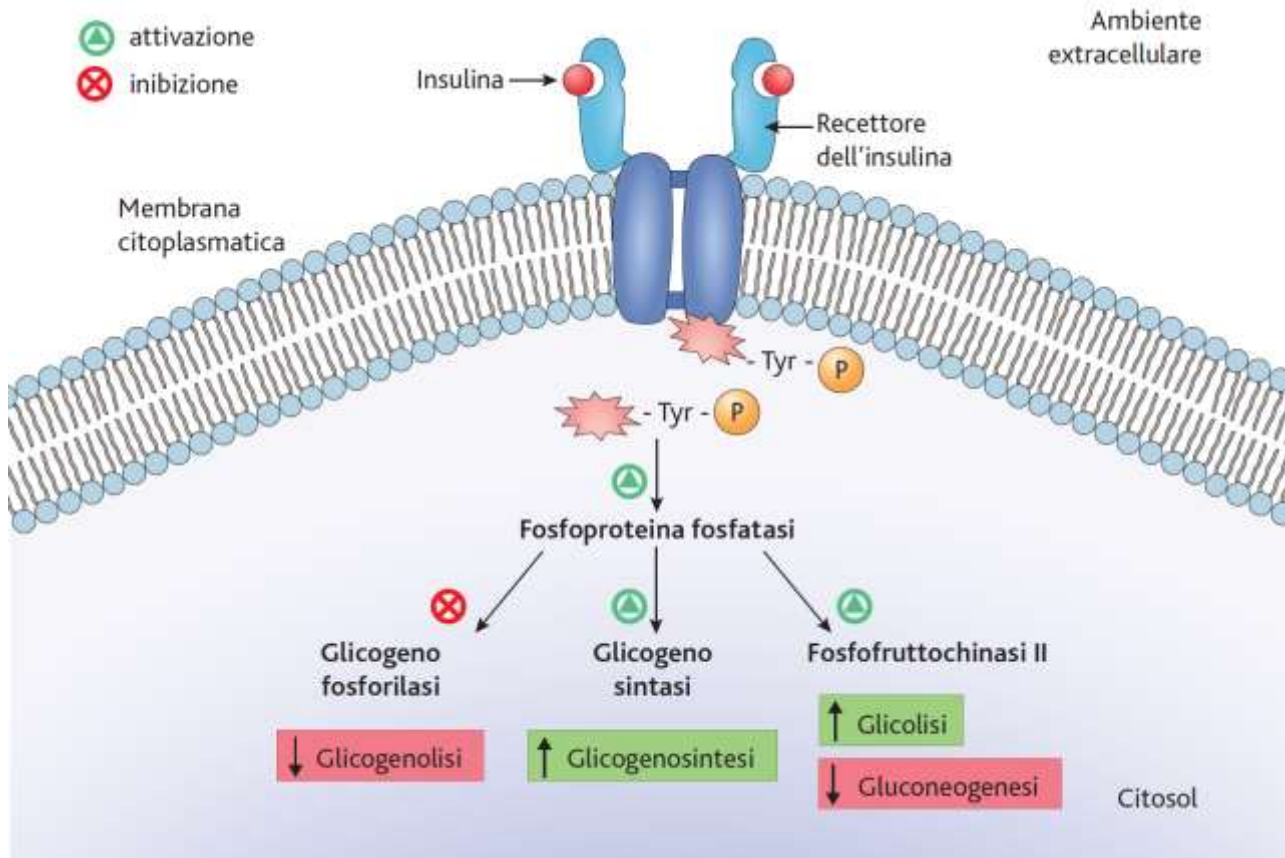
La **porzione interna** è in grado di attivare **specifici enzimi** che causano una cascata di segnali che determina l'attivazione o inattivazione di specifiche proteine o geni.

L'azione dell'insulina

- Il recettore dell'insulina ha nella porzione esterna una doppia catena α (sito di legame).
- L'insulina induce un cambiamento nella conformazione delle doppie catene β (lato citoplasmatico) - dominio intracitoplasmatico **tirosin-chinasi** – che trasferisce un gruppo fosfato dall'ATP ad un residuo di tirosina di una proteina substrato (IRS)
- Le proteine **fosforilate** funzionano da modulatori e trasduttori del segnale e attivano una **proteina fosfatasi**, in grado di rimuovere i gruppi fosfati di altre proteine.

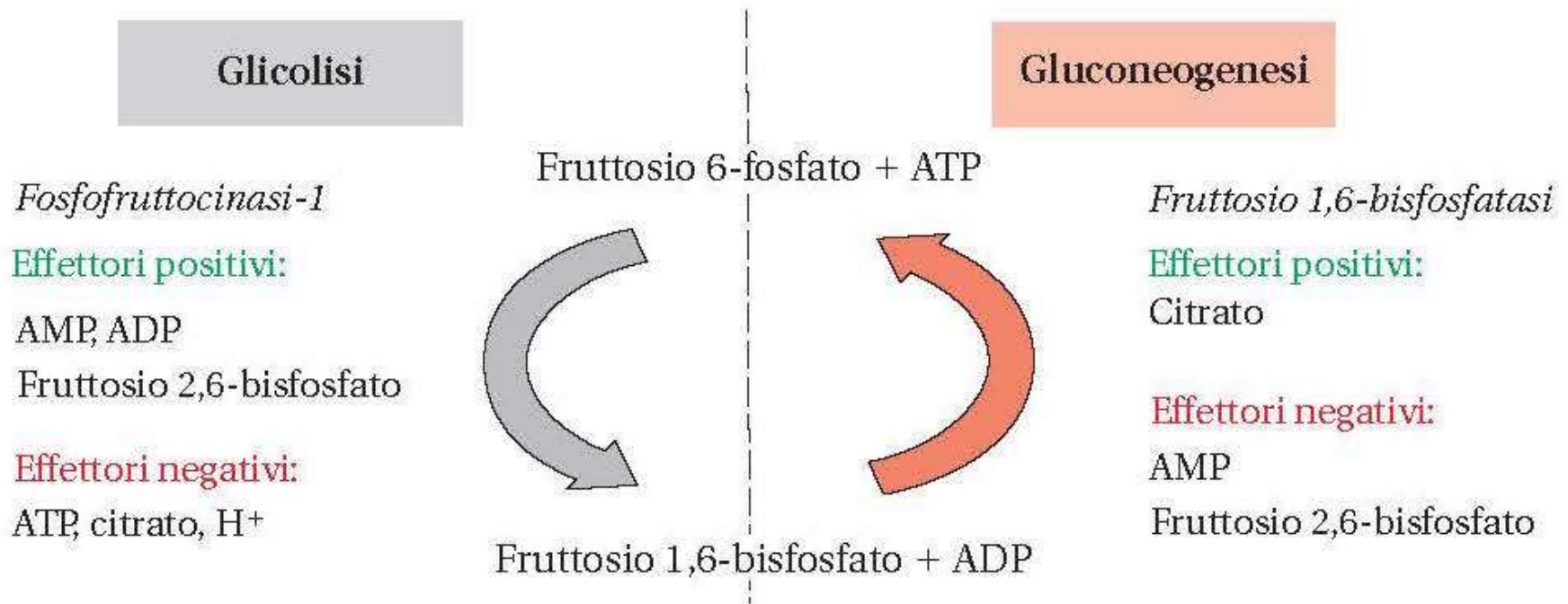
L'azione dell'insulina

- la **glicogeno sintasi si attiva**, promuovendo la sintesi di glicogeno
- la **glicogeno fosforilasi si inattiva**, inibendo la demolizione del glicogeno.

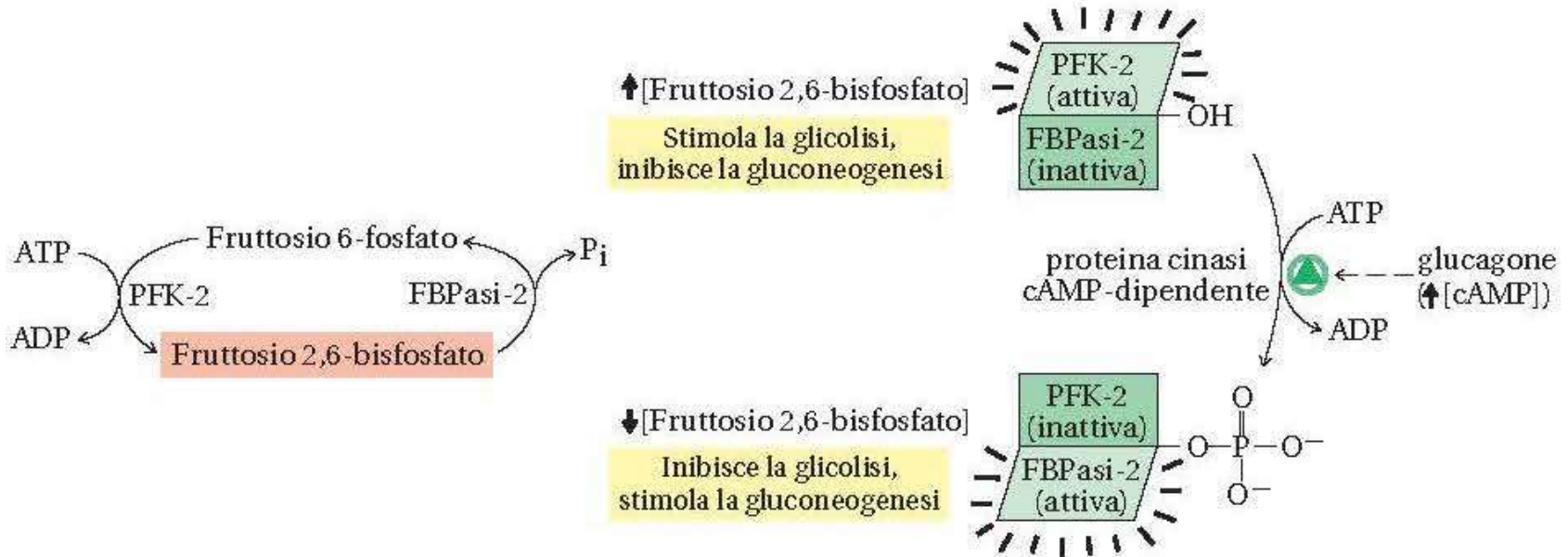


La regolazione glicolisi /gluconeogenesi

La Gluconeogenesi è la biosintesi di glucosio da piruvato, lattato e amminoacidi. E' attuata dal fegato. NON è una glicolisi al contrario! La regolazione è opposta a quella della Glicolisi e si realizza tramite il controllo della fruttosio 1,6 difosfatasi,



La fosfofruttochinasi II



La defosforilazione dell'enzima è indotta dall'insulina, quindi rende attiva la PFK2.

Quindi aumenta il consumo di glucosio che viene tolto dal sangue, ciò spiega l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina.

L'azione del glucagone

Il legame del glucagone al recettore stimola l'attività dell'enzima **adenilato ciclasi**, che trasforma ATP in un'importante molecola messaggera l'**AMP ciclico** (cAMP).

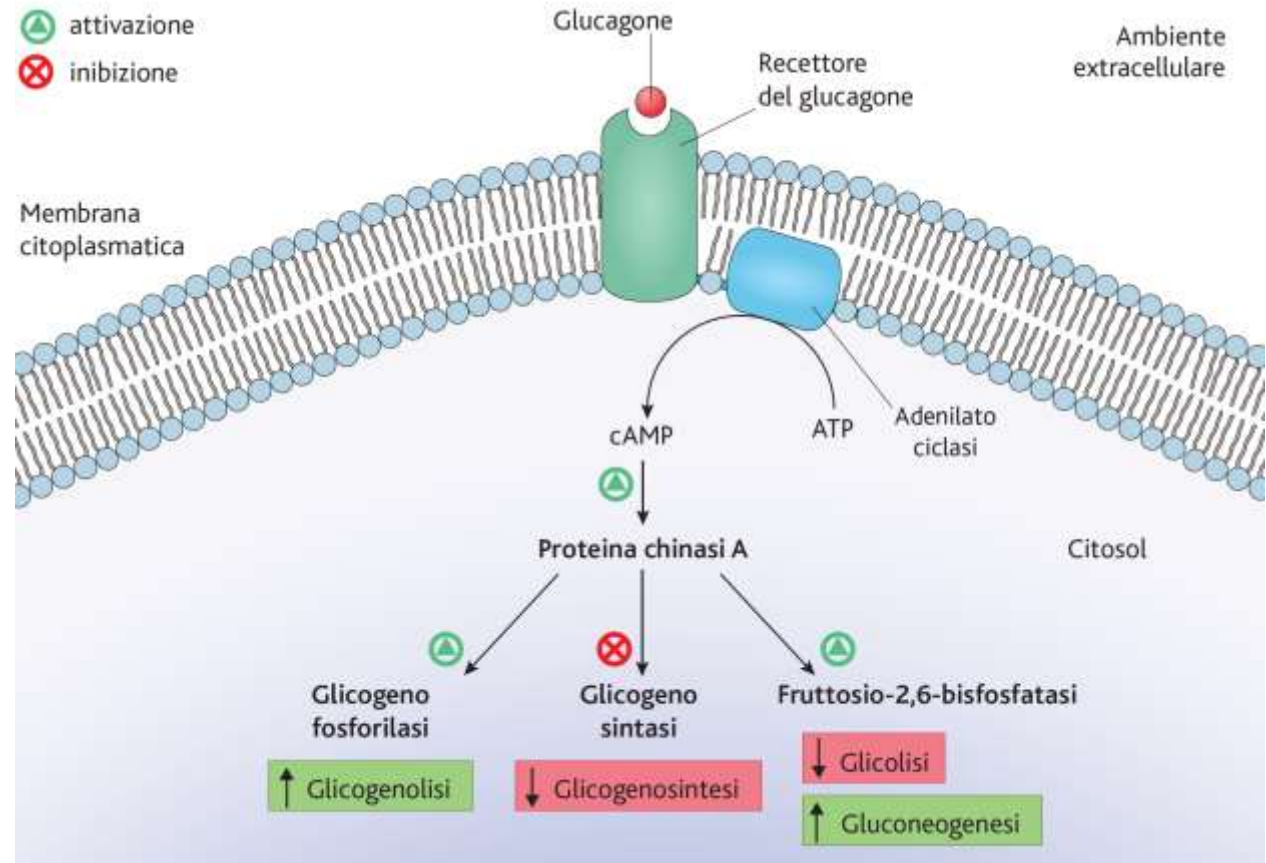
Il cAMP attiva la **proteina chinasi A**, che utilizza ATP per fosforilare gli enzimi bersaglio.

La **glicogeno fosforilasi si attiva**, stimolando il rilascio del glucosio contenuto nel glicogeno,

La **glicogeno sintasi si inattiva**, inibendo la sintesi di glicogeno.

Gli effetti del glucagone

L'azione del glucagone



La fosforilazione è un interruttore molecolare generale

L'aggiunta o la rimozione di gruppi fosfato è un meccanismo che interviene nel regolare pressoché tutti i circuiti a livello molecolare.

il circuito della fosforilazione si basa **sull'azione antagonista di chinasi (aggiunta P) e fosforilasi (eliminazione P).**

La presenza o assenza dei gruppi fosfato è in grado di modulare l'attività enzimatica sia in senso inibente che attivante.

Regolazione del metabolismo del glicogeno attraverso la fosforilazione degli enzimi chiave di glicogenolisi e glicogenosintesi

| | NON FOSFORILATA | FOSFORILATA |
|---|-----------------|-----------------|
| GLICOGENO FOSFORILASI (demolisce il glicogeno) | INATTIVA | ATTIVA |
| GLICOGENO SINTASI (stimola la glicogenosintesi) | ATTIVA | INATTIVA |

Il metabolismo è differenziato

Il metabolismo dipende dall'espressione dell'informazione genetica delle cellule. **Tutte le cellule** dell'organismo contengono l'intera informazione genetica dell'organismo e quindi **potenzialmente** potrebbero esprimere **qualsiasi via metabolica**. Tuttavia, durante lo sviluppo dell'organismo, le cellule si differenziano in tipi diversi (circa 200 tipi nel corpo umano) e danno origine a tessuti e organi con differenti caratteristiche metaboliche. Quindi, nel corpo umano, le **diverse vie metaboliche** sono presenti in **modo differenziato nei diversi organi**.

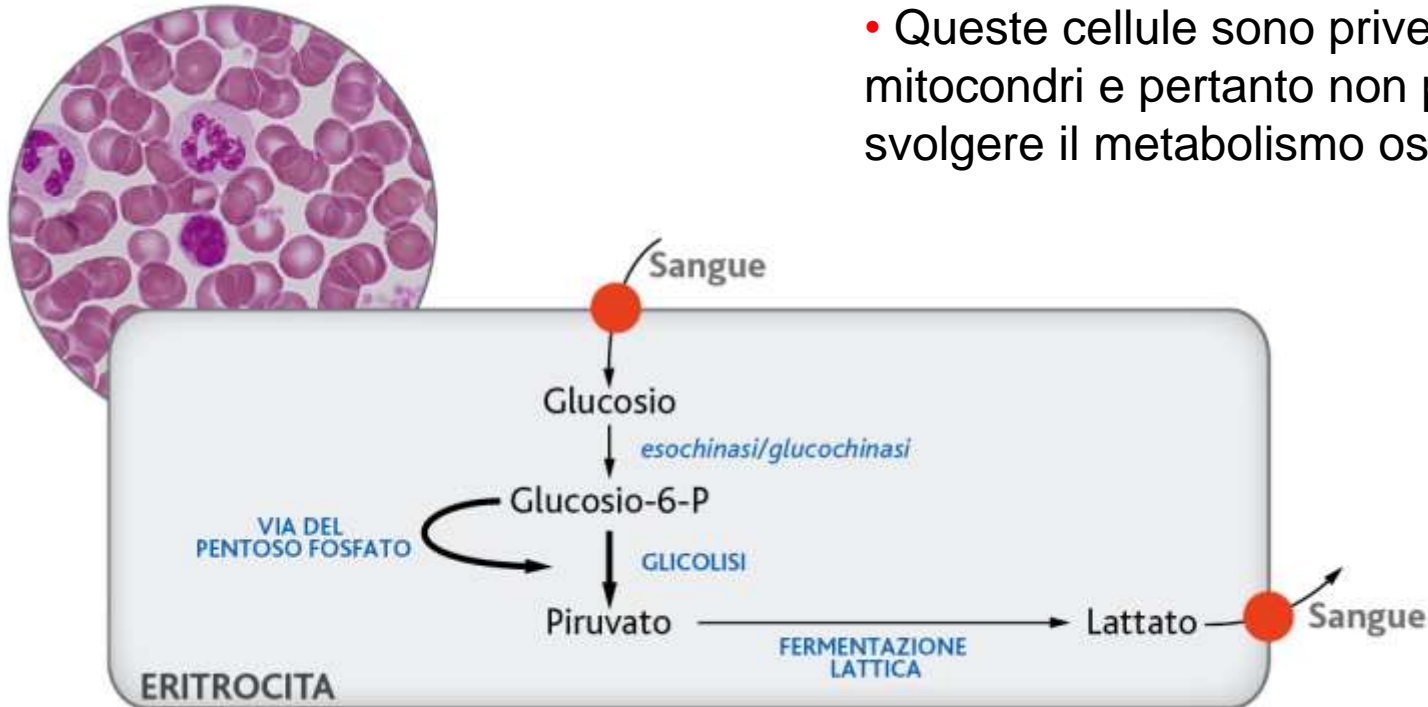
Differenti richieste metaboliche

È possibile rendersi conto della **diversità** dei metabolismi confrontando la quantità relativa (%) di **ossigeno consumato** dai vari organi a riposo.

| Organo | Riposo |
|-----------------------------------|--------|
| Cuore | 10% |
| Muscolo scheletrico | 30% |
| Fegato/Stomaco/Pancreas/Intestino | 25% |
| Cervello | 20% |
| Reni | 7% |
| Altri | 8% |

I globuli rossi

- Queste cellule sono prive di mitocondri e pertanto non possono svolgere il metabolismo ossidativo.



- Il metabolismo glicidico si limita alla glicolisi in condizioni anaerobiche e alla via del pentoso fosfato, da cui viene tratta l'energia necessaria alla cellula.

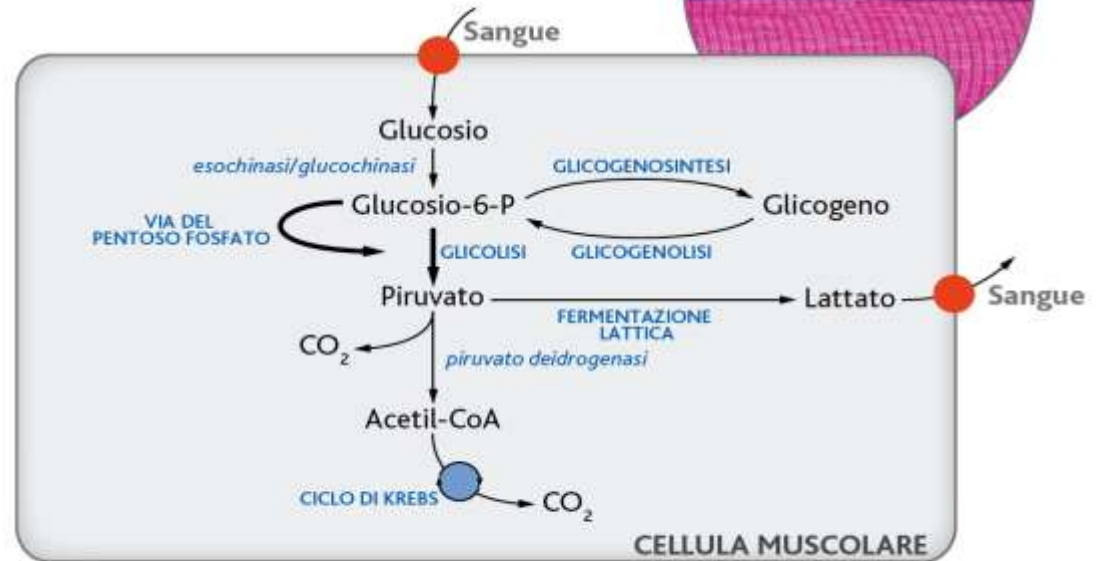
- Il NADPH + H⁺ prodotto dalla via del pentoso fosfato serve da agente riducente per mantenere nello stato Fe²⁺ l'eme dell'emoglobina.

Le cellule muscolari

utilizzano circa il 30% dell'ossigeno totale a riposo, ma fino al 90% durante lo sforzo intenso.

- Il metabolismo glicidico nelle cellule muscolari si può svolgere in condizioni aerobie e anaerobie a seconda dell'intensità e della durata dello sforzo fisico.

- A riposo o durante sforzi di bassa intensità il 90% dell'energia deriva dalla **demolizione degli acidi grassi** e il 10% dalla **glicolisi** e successiva ossidazione nel **ciclo di Krebs**.

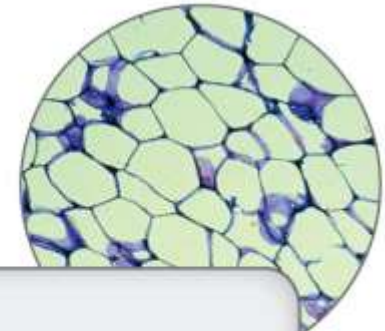


- In condizioni aerobie, le molecole di glucosio sono ossidate completamente a CO₂, mentre se l'ossigeno è insufficiente prendono la via della fermentazione lattica. L'accumulo di lattato provoca il dolore muscolare.

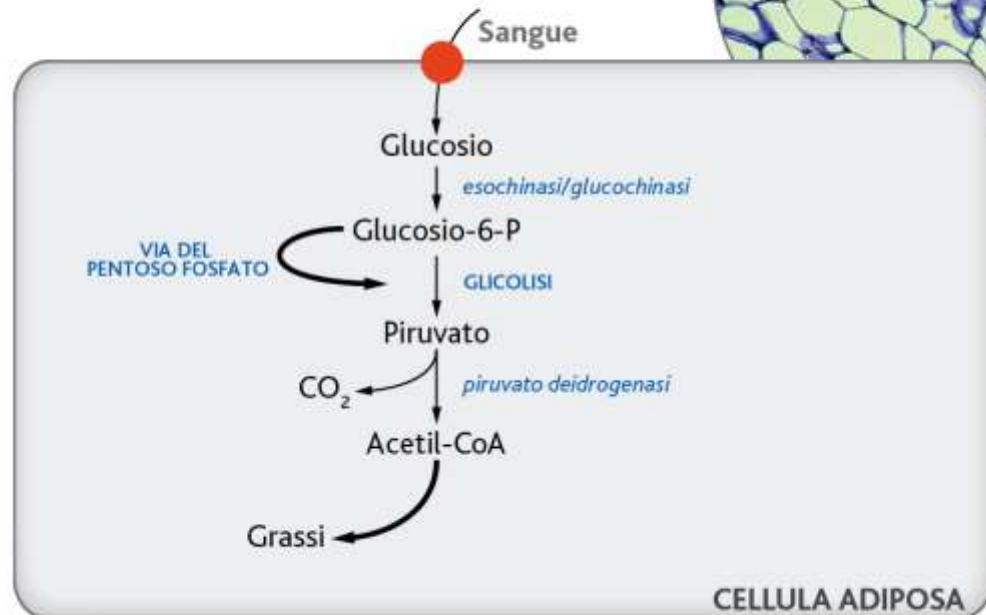
- Le cellule muscolari hanno la possibilità di accumulare riserve sotto forma di glicogeno.

Le cellule adipose

costituite fino al **90%** da **gocce di trigliceridi**



- Nelle cellule adipose la glicolisi è particolarmente attiva.
- Le cellule adipose sono tra i principali bersagli dell'insulina e del glucagone



- In questo caso però il fine ultimo della via non consiste nell'approvvigionamento energetico, bensì nella produzione di molecole necessarie alla biosintesi degli acidi grassi e dei trigliceridi.
- Il potere riducente (NADPH+H⁺) viene ricavato dalla via dei pentoso fosfati.

Il metabolismo del fegato (I)

Dopo l'assorbimento intestinale, la maggior parte delle sostanze ingerite passano direttamente al fegato, che rappresenta l'organo dotato di maggiore **flessibilità metabolica**. Le cellule del fegato (**epatociti**) sono in grado di **adattare il loro metabolismo alla composizione della dieta**. Per esempio passando da una **dieta iperproteica** ad una **iper glucidica**, si nota la riduzione dell'espressione degli enzimi del catabolismo degli aminoacidi e l'aumento di quelli deputati al catabolismo dei carboidrati. Questi cambiamenti avvengono **rapidamente** (pochi giorni o addirittura ore).

Il metabolismo del fegato (II)

Circa due terzi del **glucosio** che arriva al fegato è convertito dalla esochinasi in **glucoso-6-P**, un precursore di diverse vie metaboliche:

- può essere **riconvertito a glucosio** dalla glucoso-6-fosfatasi;
- può essere **precursore del glicogeno** (glicogeno sintasi);
- può entrare nella **glicolisi** oppure generare il **glucoronato**, importante per la **detossificazione**.
- Il fegato inoltre opera la **gluconeogenesi**.

Il metabolismo del fegato (III)

Il fegato è in grado di catabolizzare gli **aminoacidi** per formare **piruvato** e intermedi del ciclo di Krebs, oppure per formare prodotti speciali come le **porfirine** o le **purine**.

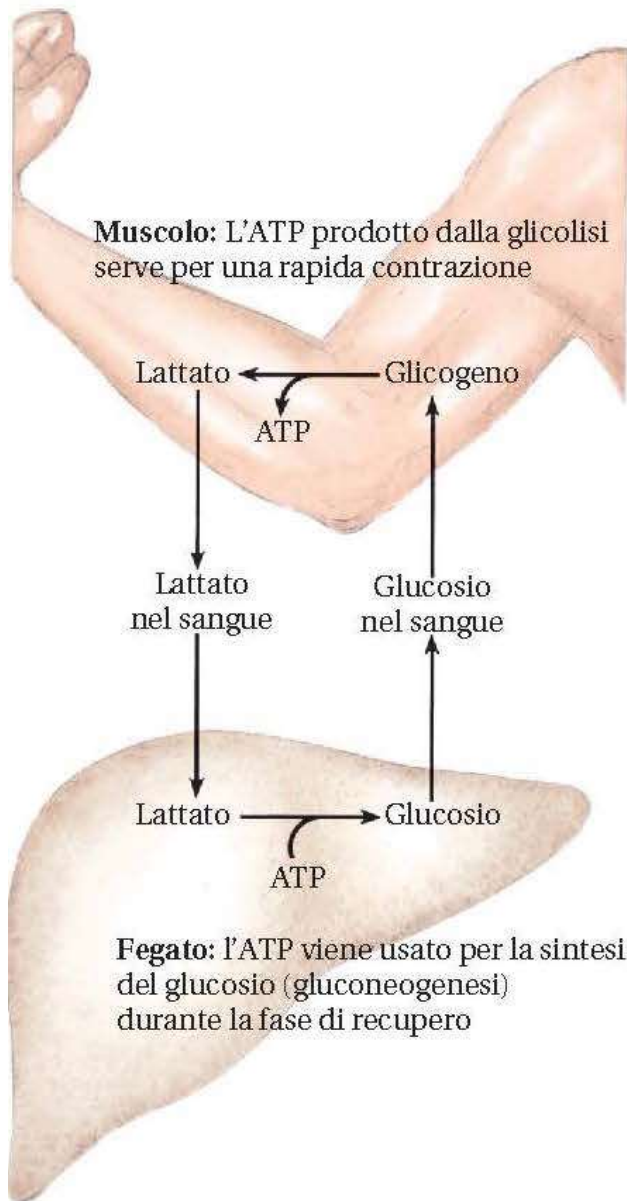
Anche gli **acidi grassi** sono catabolizzati dal fegato e ossidati completamente oppure convertiti in **corpi chetonici** o usati per la sintesi di **colesterolo** e **steroidi**.

Il metabolismo del fegato (IV)

Il fegato **recupera costantemente il lattato rilasciato dagli eritrociti**, che viene riconvertito a **piruvato**.

Inoltre, **il fegato collabora con il muscolo scheletrico** durante lo sforzo muscolare intenso, **recuperando il lattato prodotto dalla glicolisi anaerobia e utilizzandolo per riformare glucosio** attraverso la gluconeogenesi, che viene liberato nel sangue per sostenere il lavoro muscolare.

Il ciclo di Cori



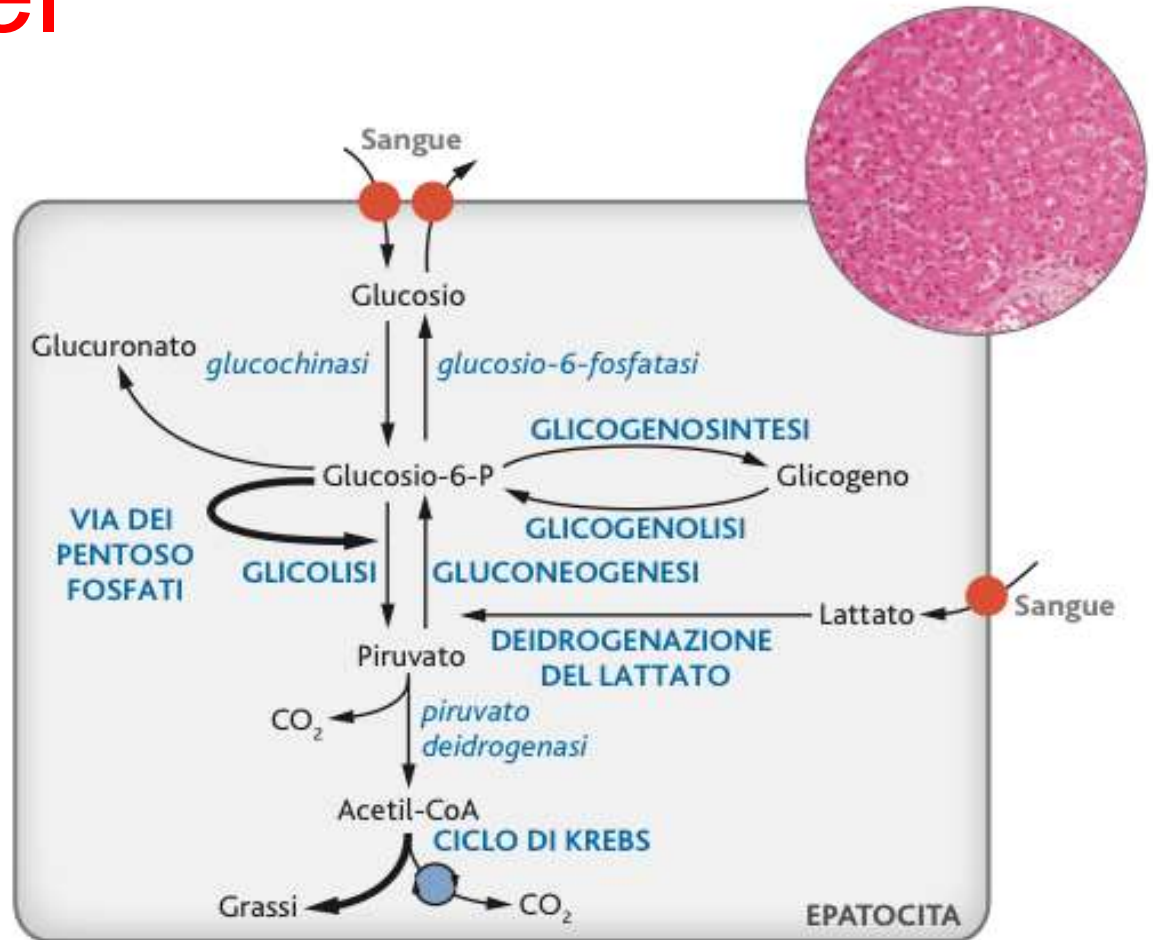
dal nome dei biochimici **Carl e Gerty Cori** che lo hanno descritto. I coniugi Cori hanno anche scoperto le tappe della glicogenosintesi, vincendo il **Nobel per la medicina** nel 1947 (Gerty fu la prima donna a ricevere il Nobel per la medicina).



Il Lattato (muscolo) è trasportato al fegato dove è usato per la gluconeogenesi. Il Glucosio risultante ritorna ai muscoli

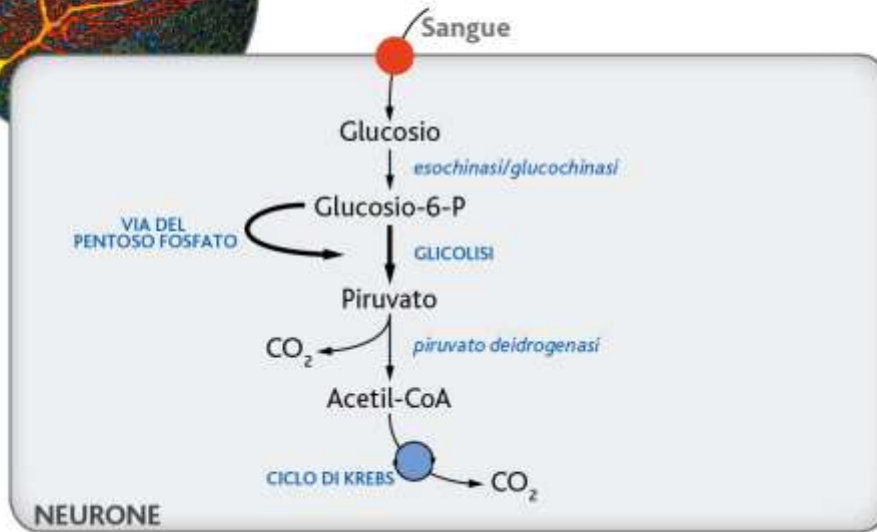
Le cellule del fegato

- Sono le cellule che mostrano le maggiori potenzialità metaboliche.
- Sono in grado di svolgere la glicolisi per produrre energia e per generare precursori dell'anabolismo lipidico; a tale scopo utilizzano anche la via del pentoso fosfato.
- Hanno la capacità di immagazzinare glicogeno da utilizzare come riserva di glucosio nei periodi di digiuno.



- Recuperano dal sangue il lattato prodotto dagli eritrociti e dalle cellule muscolari per generare glucosio mediante la gluconeogenesi.

I neuroni



- Il fabbisogno energetico di queste cellule è soddisfatto mediante l'ossidazione completa del glucosio a CO_2 .
- L'energia è usata per mantenere il **potenziale di membrana** necessario alla trasmissione neuronale (grazie alla ATPasi Na^+/K^+) e alla **biosintesi delle proteine**.

- I neuroni svolgono soltanto un metabolismo di tipo ossidativo in condizioni aerobie.

- Il cervello consuma 120 g di glucosio al giorno e il 20% dell' O_2 totale

- I neuroni necessitano di un apporto continuo di glucosio e O_2 , anche se in condizioni di digiuno si adattano a utilizzare i corpi chetonici (per formare Acetil-CoA) derivati dalla demolizione dei grassi, in modo da preservare le proteine, nel digiuno prolungato.