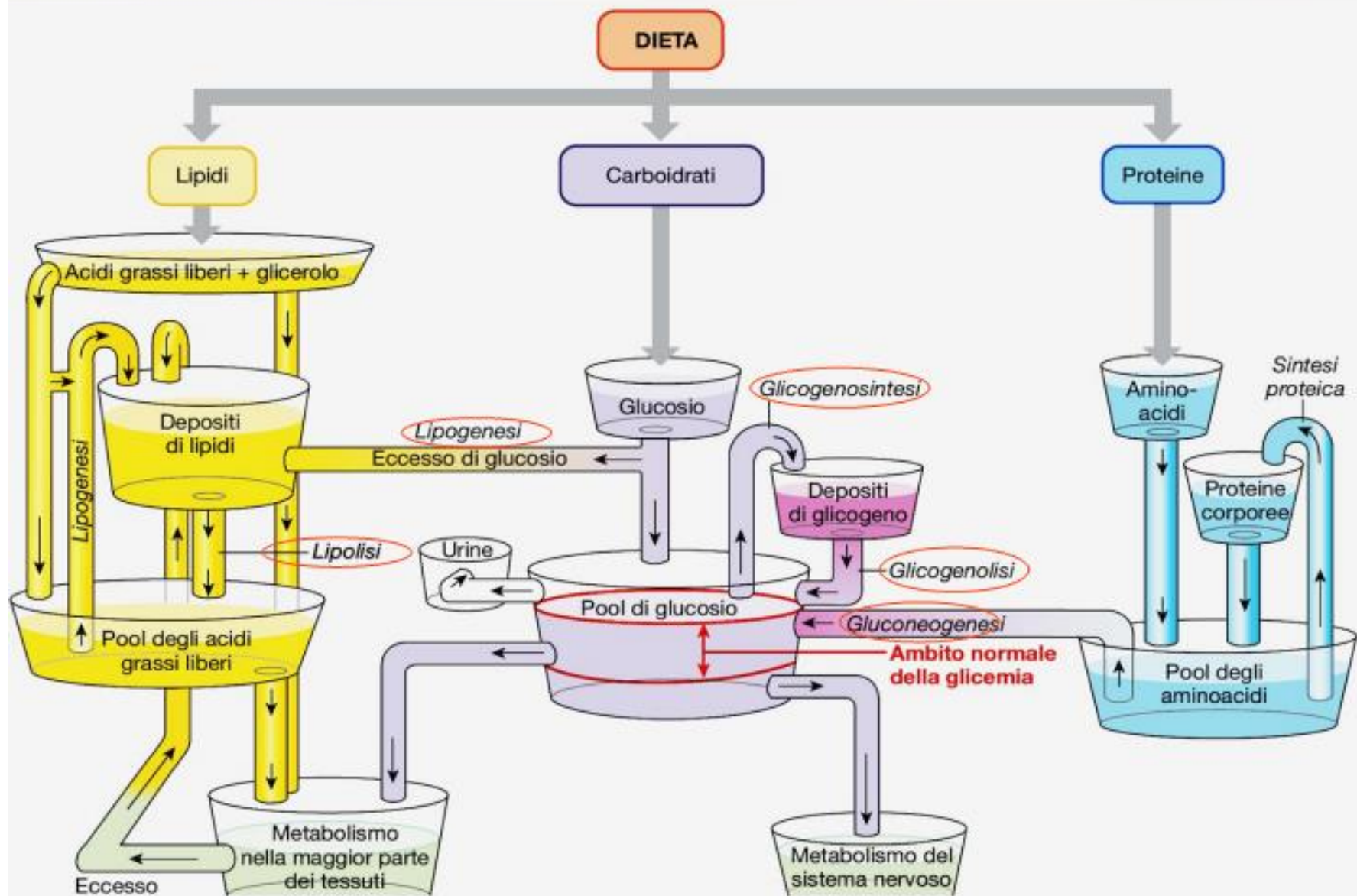


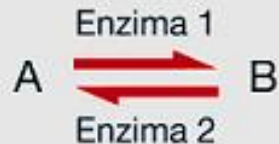
CONTROLLO ENDOCRINO DEL METABOLISMO

POOL DI NUTRIENTI E METABOLISMO



DUPLICE CONTROLLO (*PUSH-PULL*)

(a) Senza regolazione dell'attività enzimatica, la via seguirà un circolo vizioso. Non c'è produzione netta del substrato A o B.



Nessuna produzione netta di A o B

CONTROLLO OMEOSTATICO DEL METABOLISMO

(b) Il metabolismo dello stato assimilativo è sotto l'influenza dell'insulina, aumenta l'attività enzimatica per la reazione verso l'avanti. Gli enzimi per la demolizione del glicogeno sono inibiti. Ne risulta sintesi netta di glicogeno.



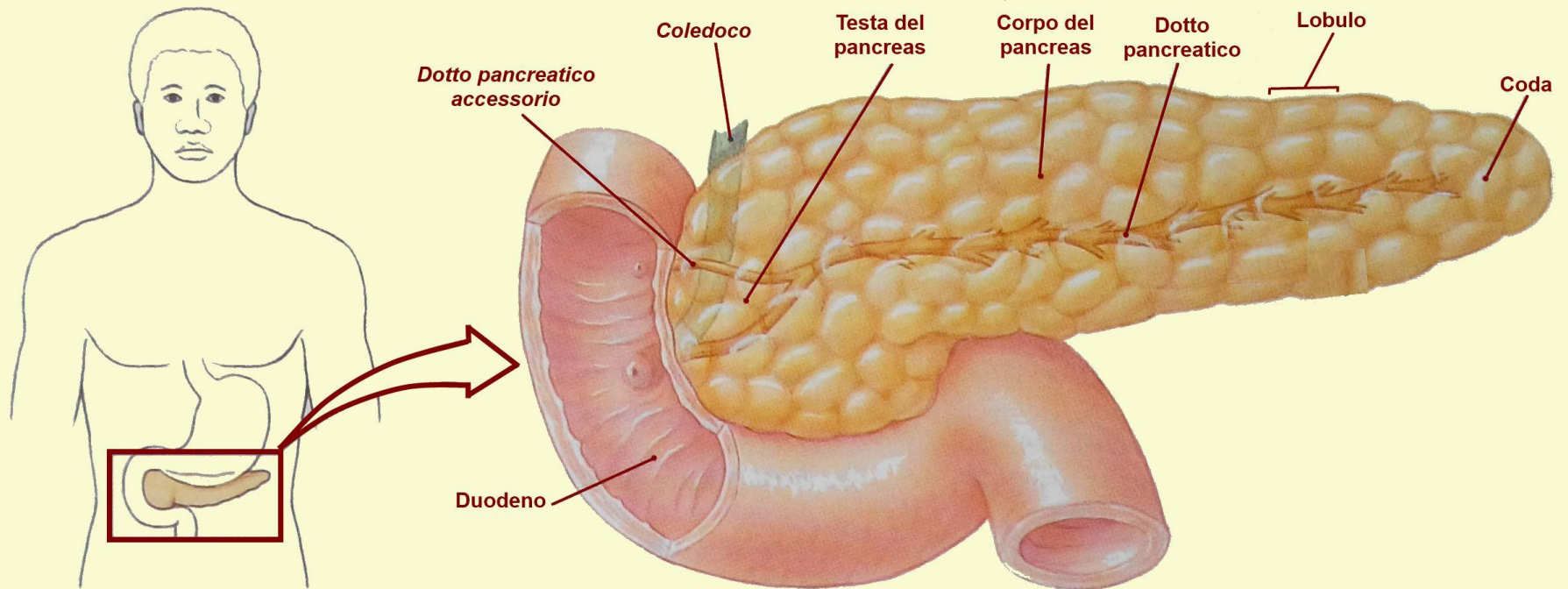
Sintesi netta di glicogeno

(c) Nel metabolismo dello stato post-assimilativo sotto l'influenza del glucagone, gli enzimi che demoliscono il glicogeno sono più attivi, e gli enzimi per la sintesi del glicogeno sono inibiti. Ne risulta sintesi netta di glucosio.

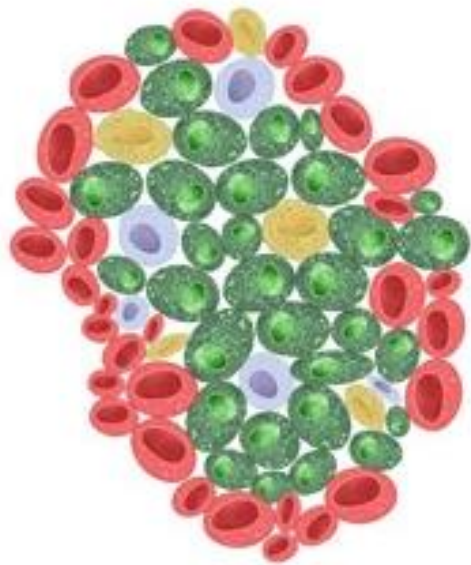


Sintesi netta di glucosio

PANCREAS



Traditional islet



α



β



δ



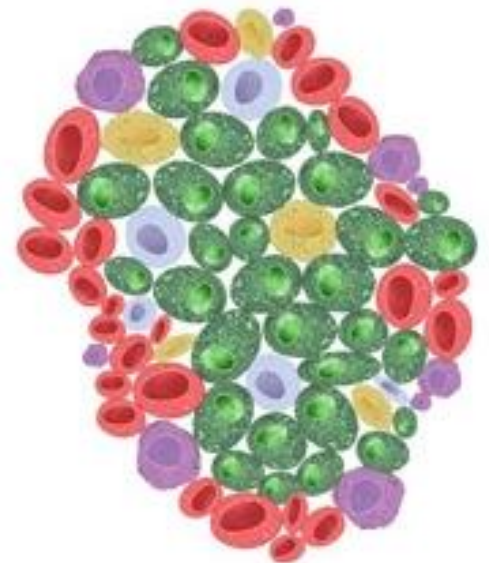
PP



ϵ



Islet with ϵ -cells



Islets of Langerhans

Alpha cells that produce glucagon, and make up 15–20% of total islet cells. Glucagon is a hormone that raises blood glucose levels by stimulating the liver to convert its glycogen into glucose.

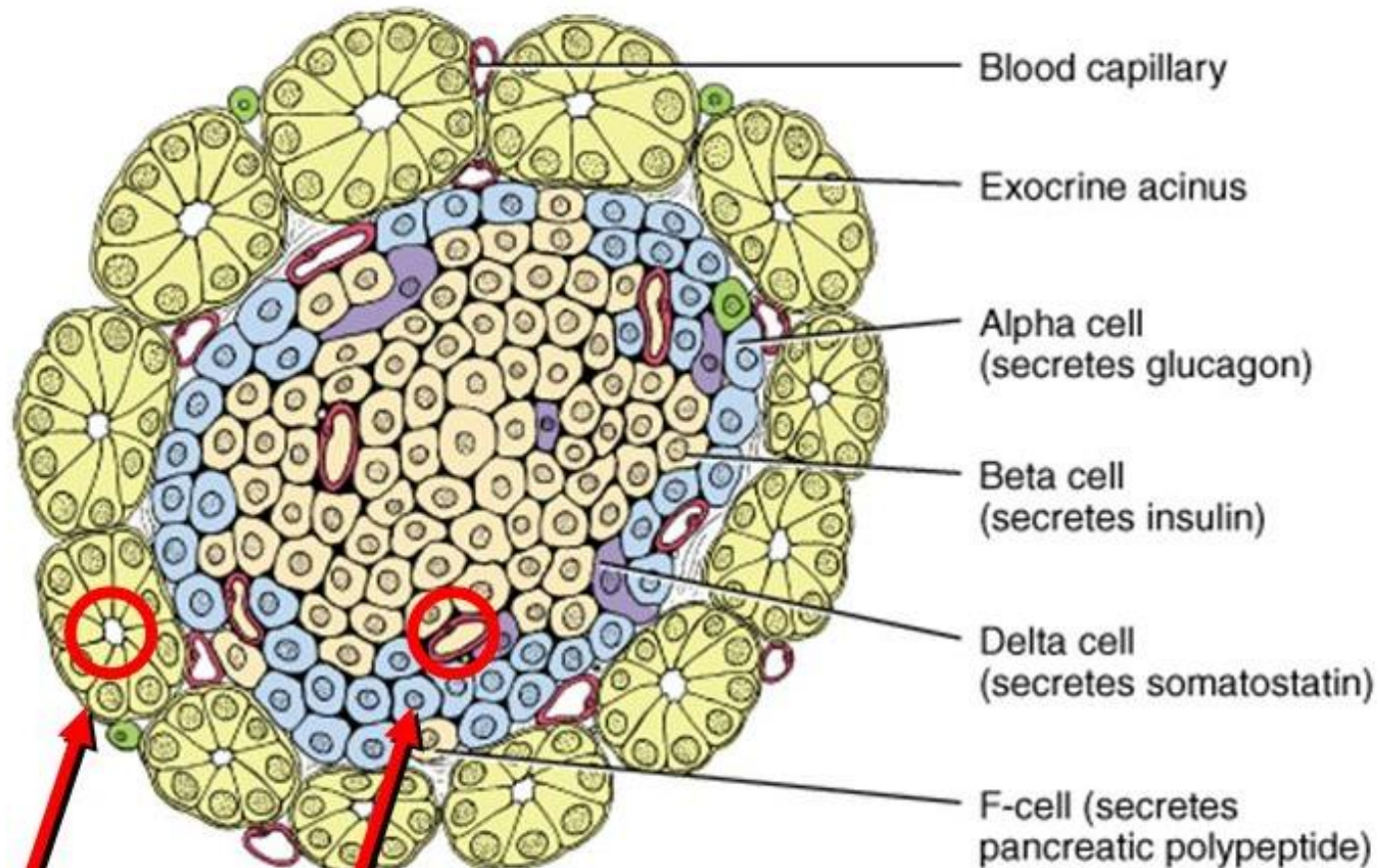
Beta cells that produce insulin and amylin, and make up 65–80% of the total islet cells. Insulin lowers blood glucose levels by stimulating cells to **take up glucose out** of the blood stream. Amylin slows gastric emptying, preventing spikes in blood glucose levels.

Delta cells that produce somatostatin, and make up 3–10% of the total islet cells. Somatostatin is a hormone that **suppresses** the release of the other hormones made in the pancreas.

Gamma cells that produce pancreatic polypeptide, and make up 3–5% of the total islet cells. Pancreatic **polypeptide regulates both the endocrine and exocrine pancreatic secretions**.

Epsilon cells that produce ghrelin, and make up less than 1% of the total islet cells. Ghrelin is a protein that **stimulates hunger**.

Cell Organization in Pancreas



- Exocrine acinar cells surround a small duct
- Endocrine cells secrete near a capillary

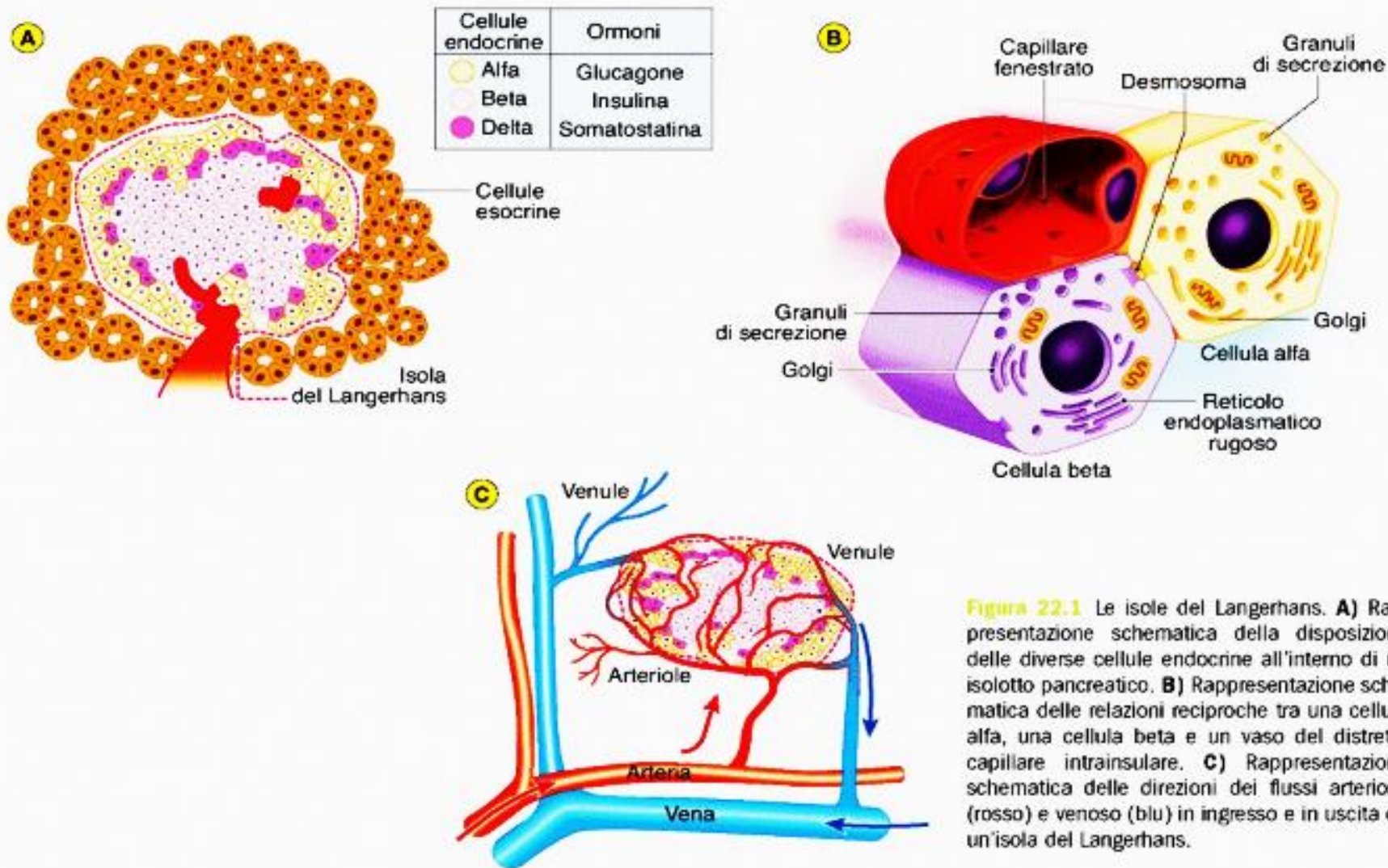
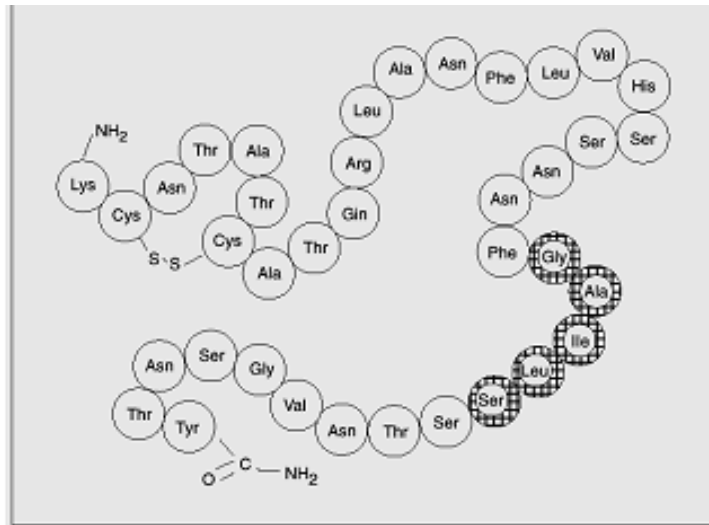


Figura 22.1 Le isole del Langerhans. **A)** Rappresentazione schematica della disposizione delle diverse cellule endocrine all'interno di un isotto pancreatico. **B)** Rappresentazione schematica delle relazioni reciproche tra una cellula alfa, una cellula beta e un vaso del distretto capillare intransulare. **C)** Rappresentazione schematica delle direzioni dei flussi arterioso (rosso) e venoso (blu) in ingresso e in uscita da un'isola del Langerhans.

Cellule β



AMILINA

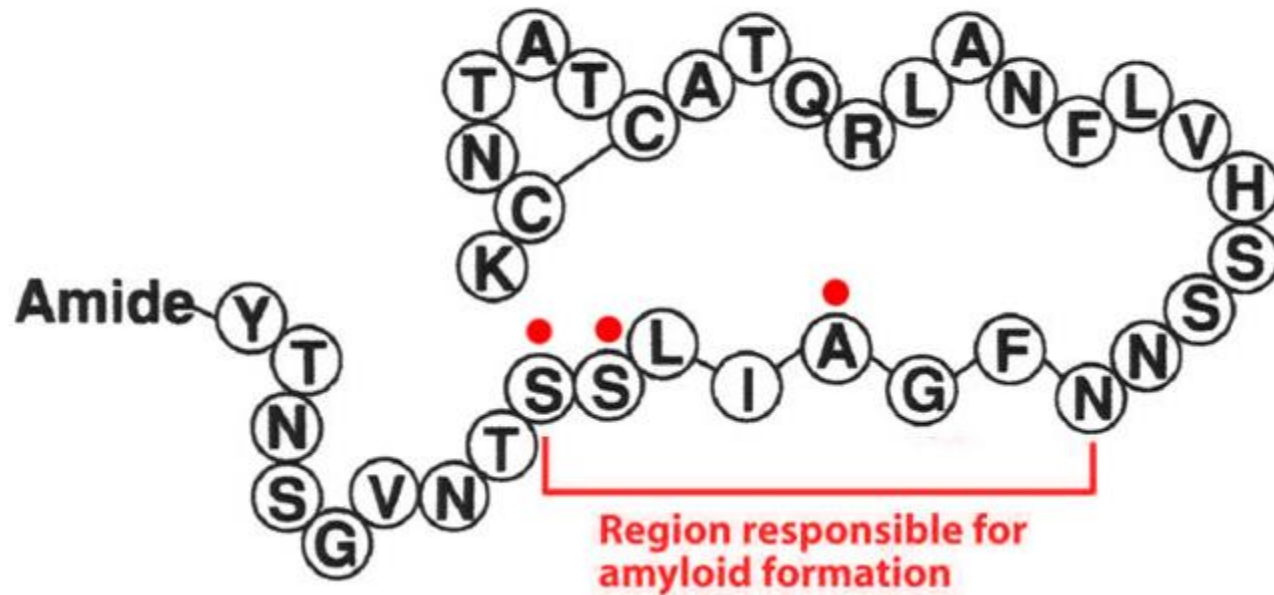
L'amilina umana, o Human Islet Amyloid Precursor Polypeptide (hIAPP), è una proteina altamente conservata costituita da 37 residui amminoacidici secreta nelle cellule beta del pancreas insieme all'insulina. Il gene che la codifica è situato nel braccio corto del cromosoma 12.

L'amilina è un ormone cosecreto con l'insulina in risposta alla presenza di alte concentrazioni nutrienti nel sangue ed è assente sia nel diabete tipo 1 che in quello tipo 2. L'amilina è prodotta insieme all'insulina e la sua glicazione provoca deposito di sostanza amiloide a livello pancreatico

FUNZIONI:

- rallenta lo svuotamento gastrico
- riduce le secrezioni digestive (bile, succhi gastrici, enterici e pancreatici)
- riduce il glucagone plasmatico, ormone catabolico dagli effetti iperglicemizzanti
- aumenta il senso di sazietà

Human Amylin



Cellule β

INSULINA

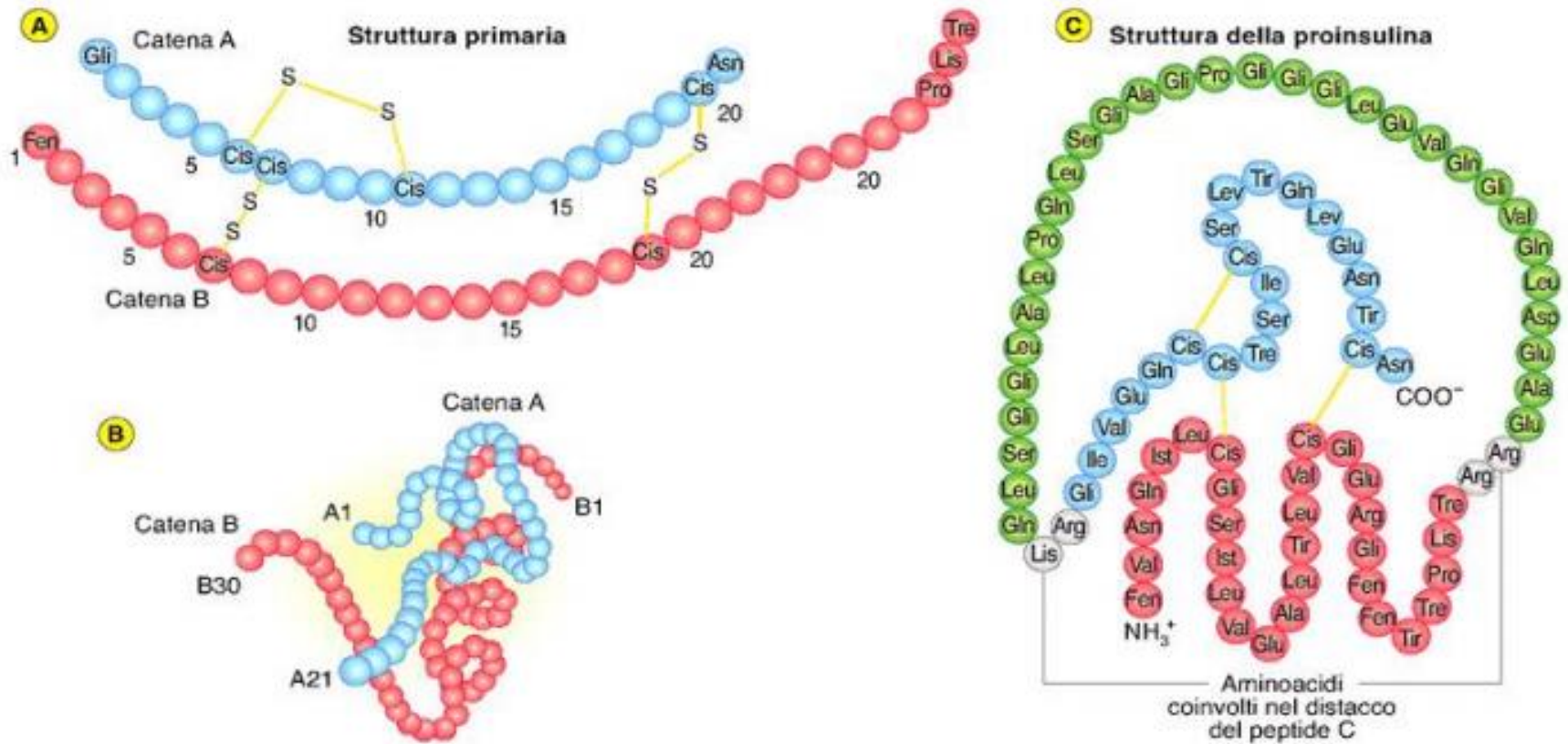


Figura 22.2 Struttura chimica dell'insulina. **A)** Struttura primaria della molecola di insulina, in cui sono riportate le posizioni delle cisteine coinvolte nella formazione dei punti disolfuro. **B)** Conformazione tridimensionale della molecola di insulina. **C)** Struttura della proinsulina, in cui sono evidenziati gli aminoacidi coinvolti nel taglio operato dagli enzimi proteolitici.

Biosintesi e struttura della insulina

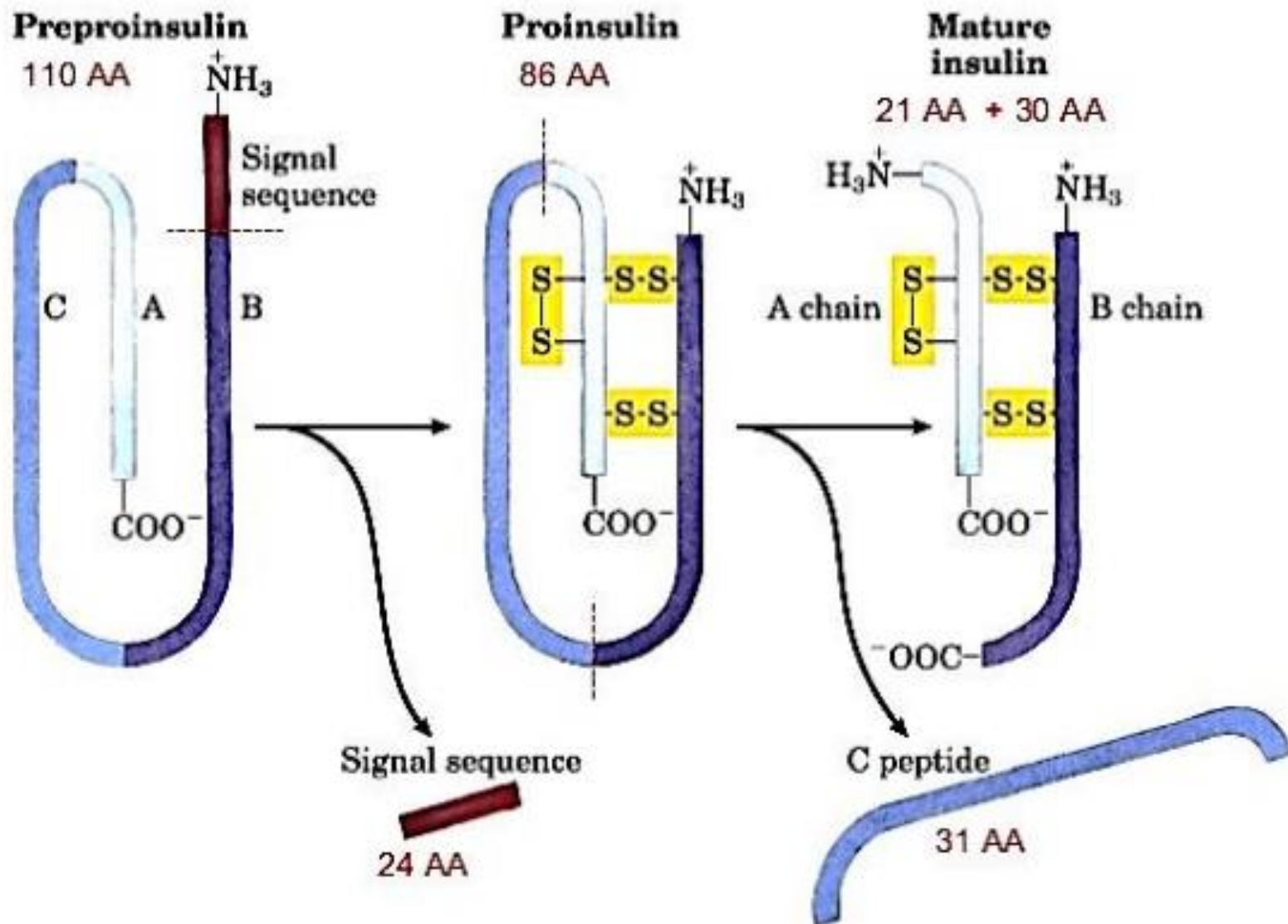
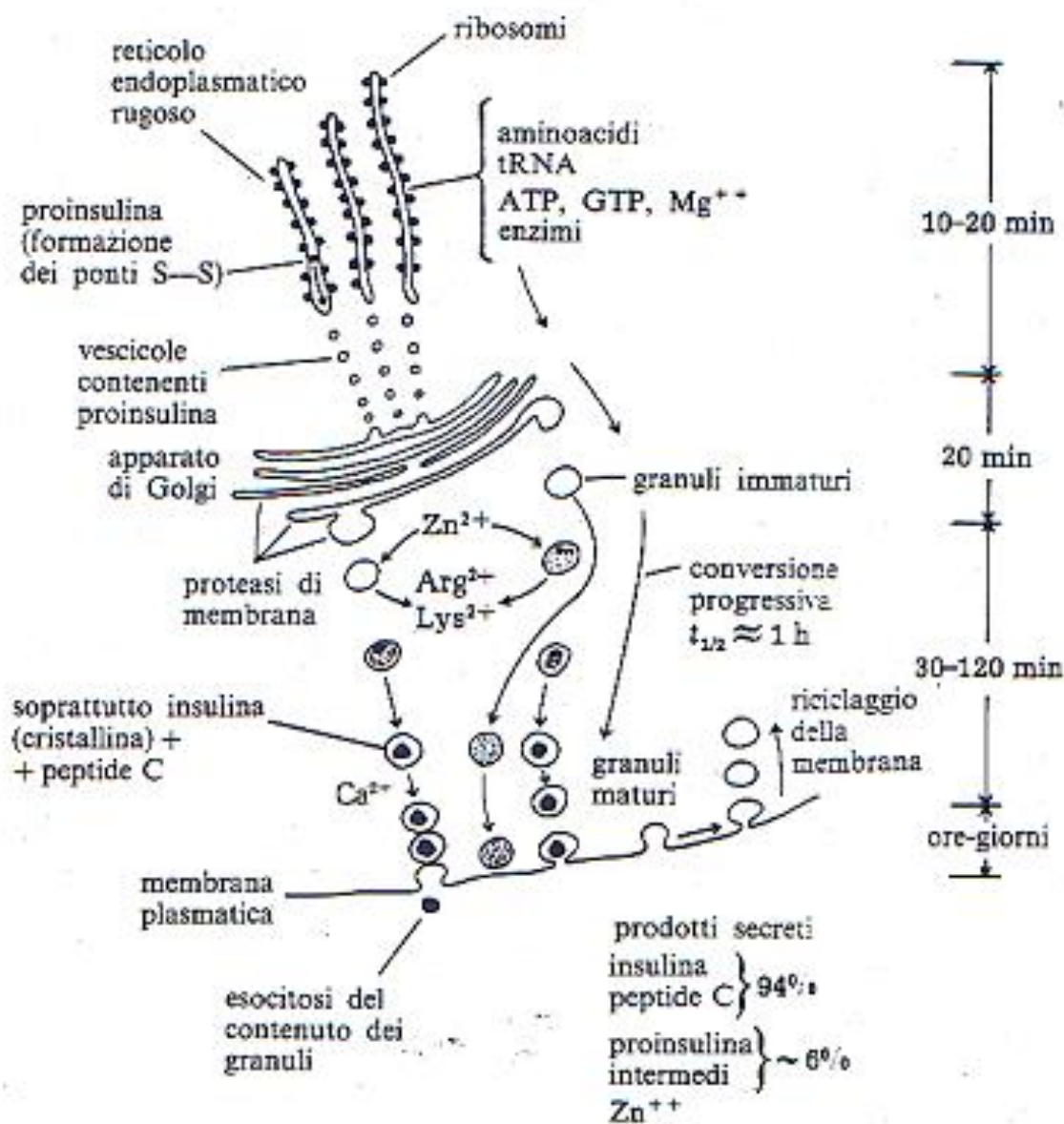
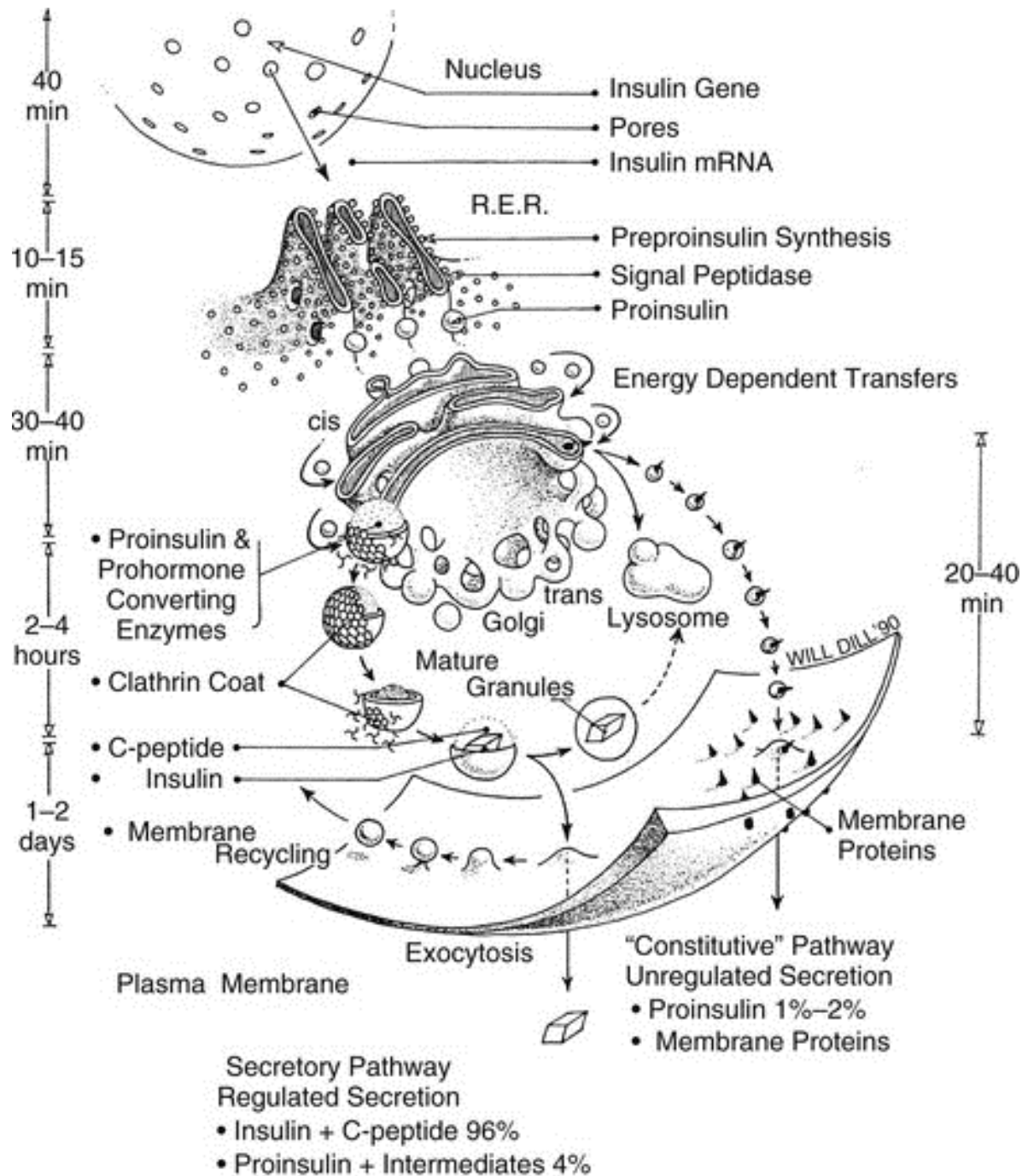
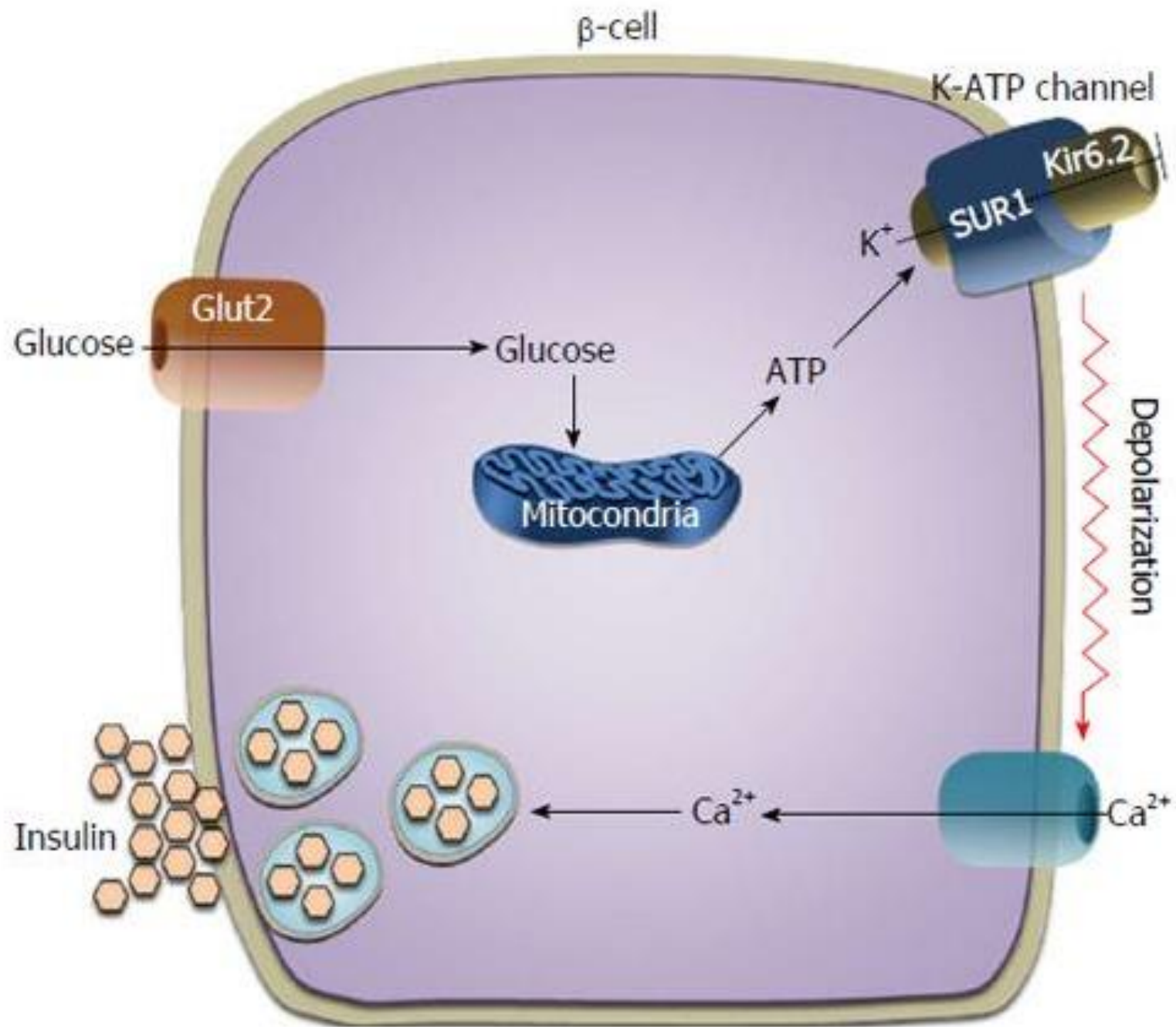


Figura 29.11. Rappresentazione schematica della biosintesi dell'insulina e della sua secrezione dalle cellule β delle isole del Langerhans, e dei tempi necessari a questi processi. I granuli maturi non vengono rilasciati finché il livello del glucosio nel sangue non si eleva al di sopra di un dato valore. [Da D. F. Steiner e coll., Fed. Proc., 33, 2107 (1974)].







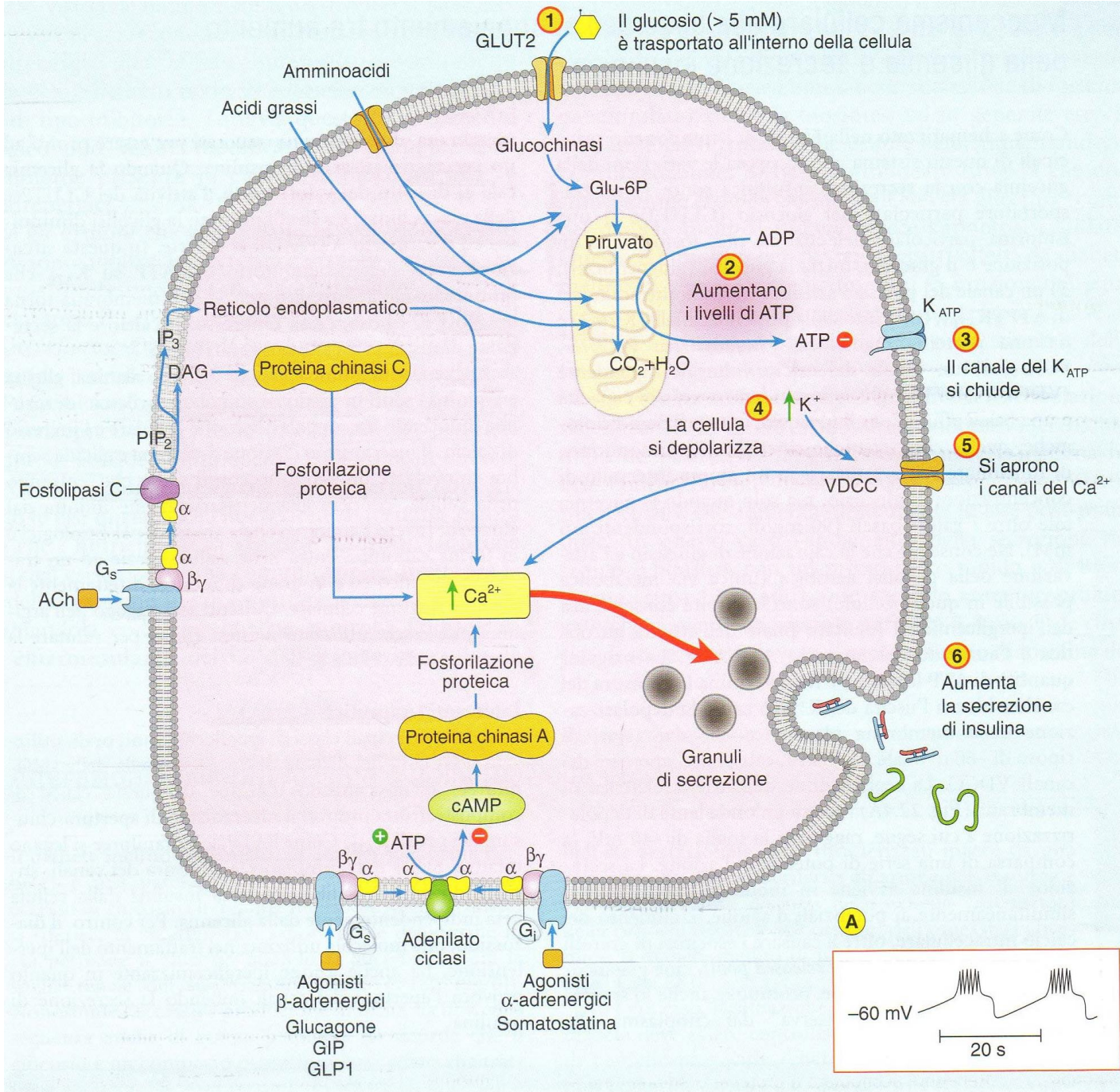
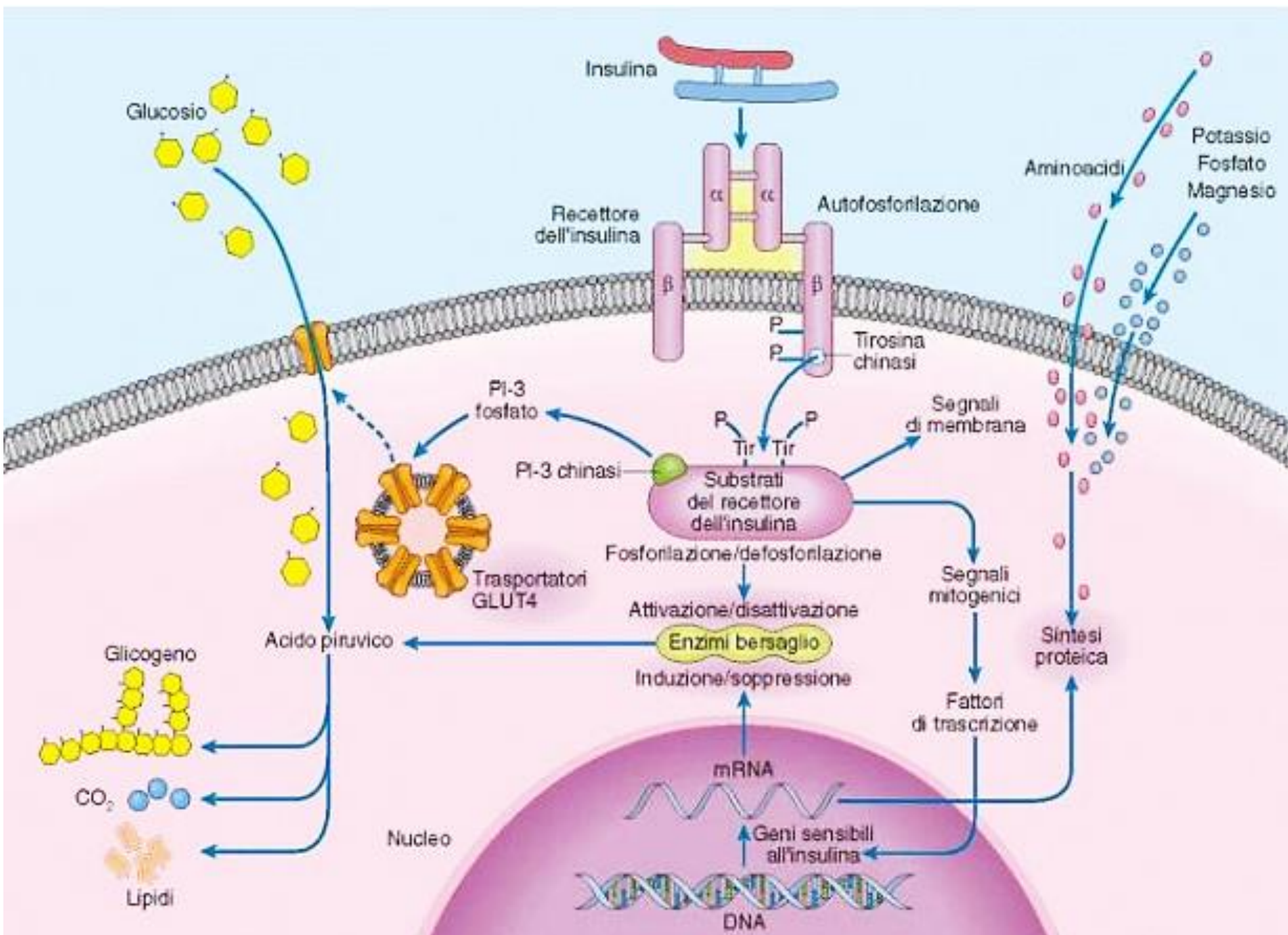


Tabella 22.1 Principali modulatori della secrezione insulinica e relativo meccanismo d'azione.

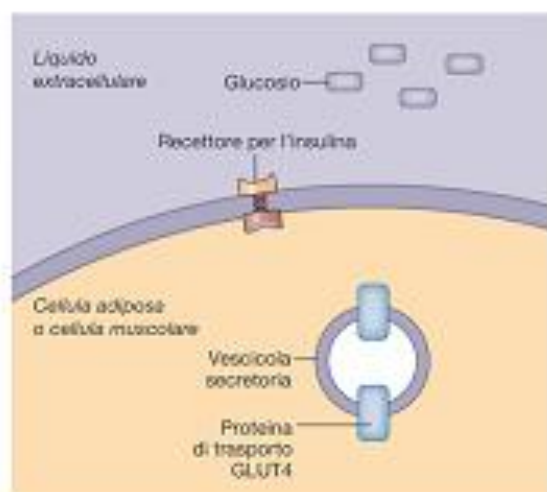
Stimolatori	Meccanismo d'azione	Inibitori	Meccanismo d'azione
Glucosio	Glut2 → glicolisi → ↑ATP → ↓ permeabilità canali K_{ATP} → depolarizzazione → ↑ permeabilità canali del calcio voltaggio-dipendenti → ↑ ingresso calcio → ↑ liberazione di insulina	Somatostatina	Recettore accoppiato a proteine G inibitorie → inibizione del segnale mediato da PKA → ↓ liberazione di insulina
Aminoacidi (Arg, Gli, Ala) e acidi grassi	Trasportatori specifici → metabolismo → ↑ ATP → come il glucosio (azione sinergica)	Catecolammine	Recettore α_2 adrenergico accoppiato a proteine G inibitorie → inibizione del segnale mediato da PKA → ↓ liberazione di insulina
Incretine (GIP, GLP1)	Recettore accoppiato a proteine G stimolatorie → ↑ cAMP → attivazione PKA → ↑ calcio intracellulare → ↑ liberazione di insulina (azione sinergica con glucosio)	Diminuzione della glicemia	Sia per azione diretta, sia per attivazione della secrezione degli ormoni iperglicemizzanti
Acetilcolina	Recettore muscarinico → PLC → ↑ calcio intracellulare → ↑ liberazione di insulina (azione sinergica con glucosio)	Digiuno, esercizio fisico	Azione mediata dalla diminuzione della glicemia
Catecolammine	Recettore beta adrenergico accoppiato a proteine G stimolatorie → ↑ cAMP → attivazione PKA → ↑ calcio intracellulare → ↑ liberazione di insulina (azione sinergica con glucosio)		
Glucagone	Recettore accoppiato a proteine G stimolatorie → ↑ cAMP → attivazione PKA → ↑ calcio intracellulare → ↑ liberazione di insulina (azione sinergica con glucosio)		



STATO POST-ASSIMILATIVO

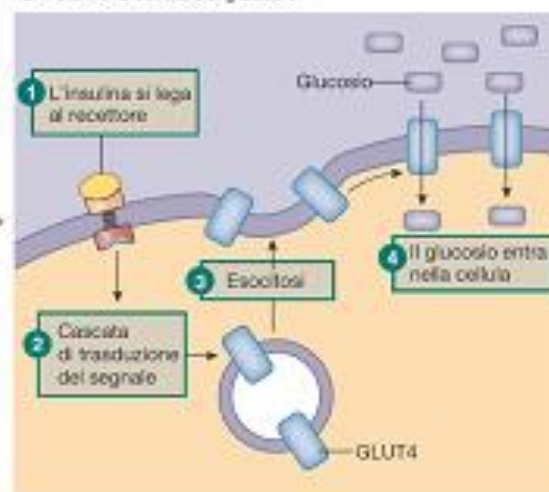
Tessuto adiposo e del tessuto muscolare a riposo

- (a) In assenza di insulina non ci sono trasportatori GLUT4 nella membrana.



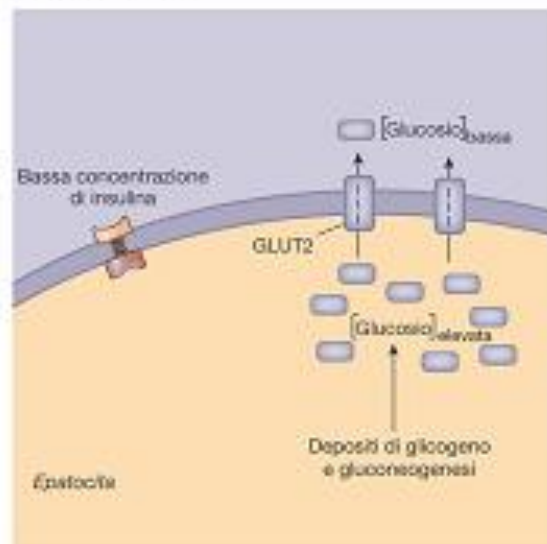
STATO ASSIMILATIVO

- (b) Nello stato assimilativo l'insulina segnala alla cellula di inserire i trasportatori GLUT4 nella membrana per permettere l'entrata nella cellula del glucosio.

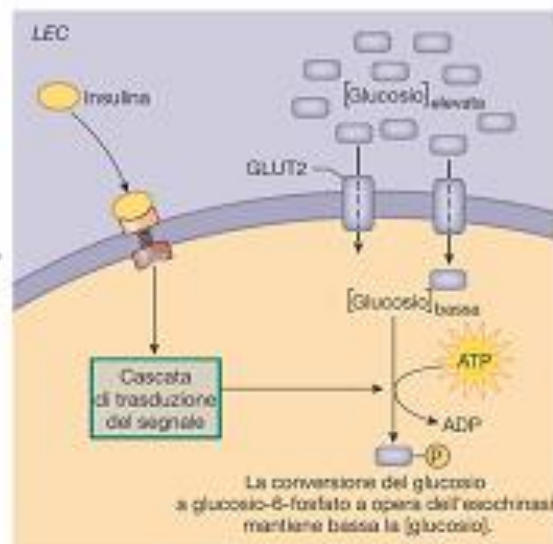


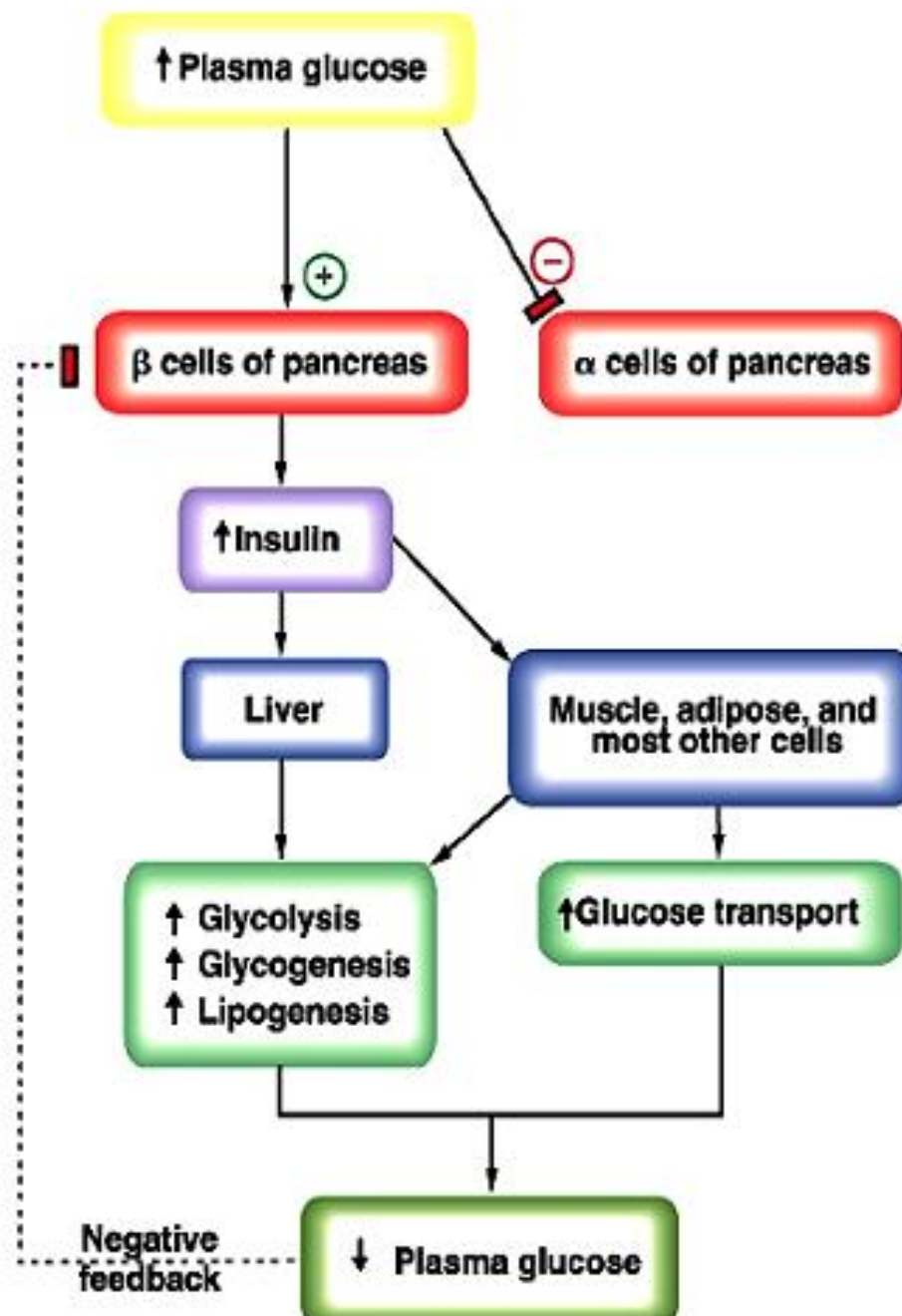
Epatociti

- (c) Nello stato post-assimilativo le cellule del fegato producono glucosio e lo riversano nel circolo sanguigno, usando i trasportatori GLUT2.



- (d) Nello stato assimilativo il gradiente di concentrazione del glucosio si inverte, e il glucosio entra nell'epatocita.





CELLULE α GLUCAGONE (29 aa; PM 3,5 KDa)

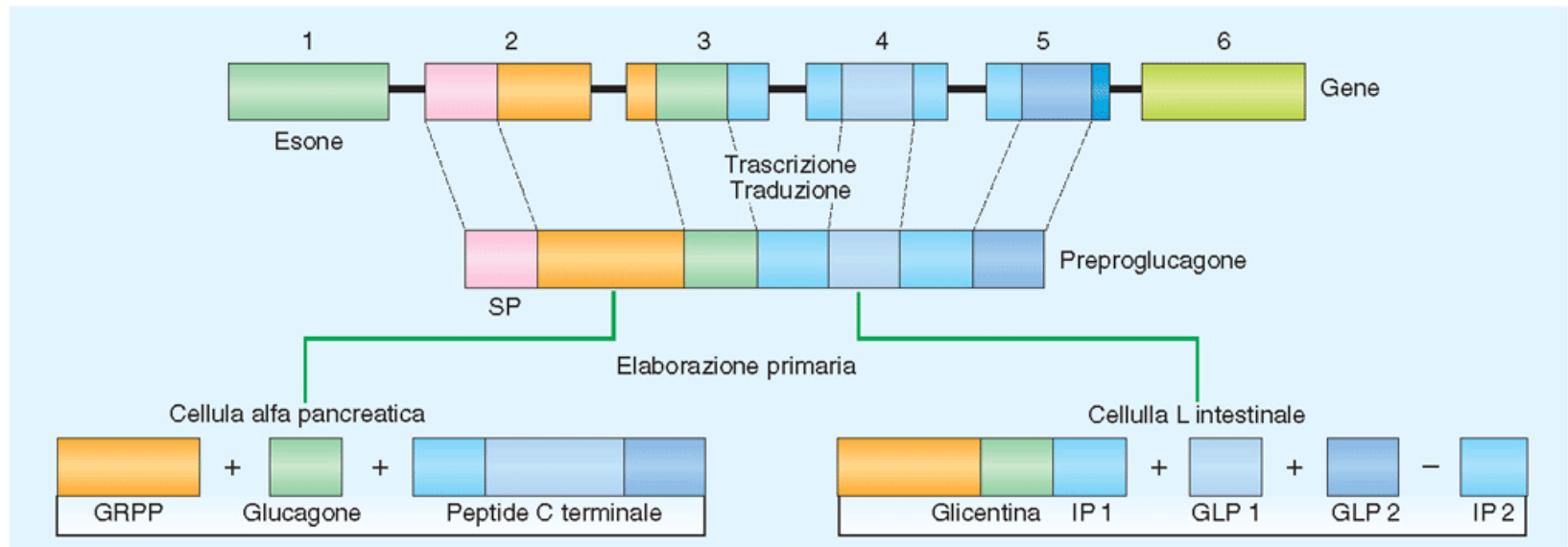


Figura 22.7 Struttura chimica del glucagone. Dal preproglucagone per tagli selettivi si originano: a) nelle cellule alfa pancreatiche: glucagone, un polipeptide correlato al gene del glucagone (GRPP) e un peptide C-terminale; b) nelle cellule L intestinali: non viene prodotto glucagone, ma vengono secreti GLP1, GLP2 e un grosso peptide contenente la sequenza aminoacidica del glucagone (glicentina). IP 1 e 2: peptidi di interposizione SP: peptide di segnale.

PROORMONI: PROGLUCAGONE

Quando il proglucagone
viene trasformato dalla PCS a livello
delle cellule α del pancreas
endocrino da origine a:

Glucagone: che ha un ruolo importante nella
controllo regolazione della glicemia

MPGF (Major-proglucagon-fragmenter):attività biologica
sconosciuta

GRP (Glicentin-Related Polypeptide): attività biologica
sconosciuta

IP-1 (Intervening-Peptide-1): attività biologica sconosciuta

PROORMONI: **PROGLUCAGONE**

Nelle cellule
endocrine intestinali

e

**in neuroni di alcune zone
dell'encefalo**

il proglucagone
viene scisso dalla PCS in
5 differenti peptidi:

PROORMONI: PROGLUCAGONE

Glicentina: inibisce la motilità gastro-intestinale

Oxintomodulina: inibisce la secrezione acida dello stomaco e la motilità intestinale.

GLP-1: stimola la secrezione insulinica e inibisce la secrezione di glucagone. Inibisce la secrezione acida e lo svuotamento gastrico

GLP-2 : ha effetto trofico sulle cellule della mucosa intestinale

IP2 : (intervening peptide-2)

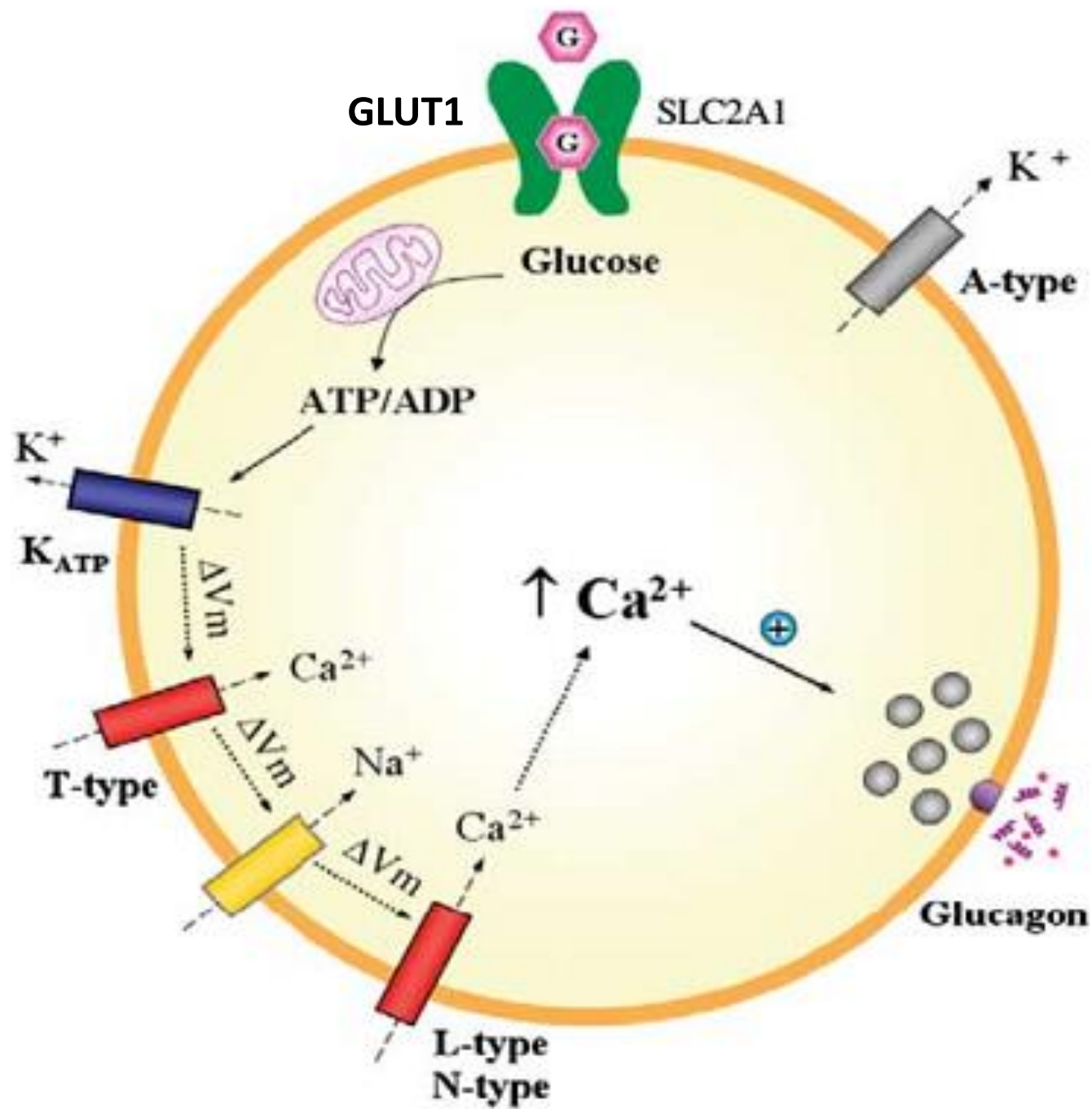
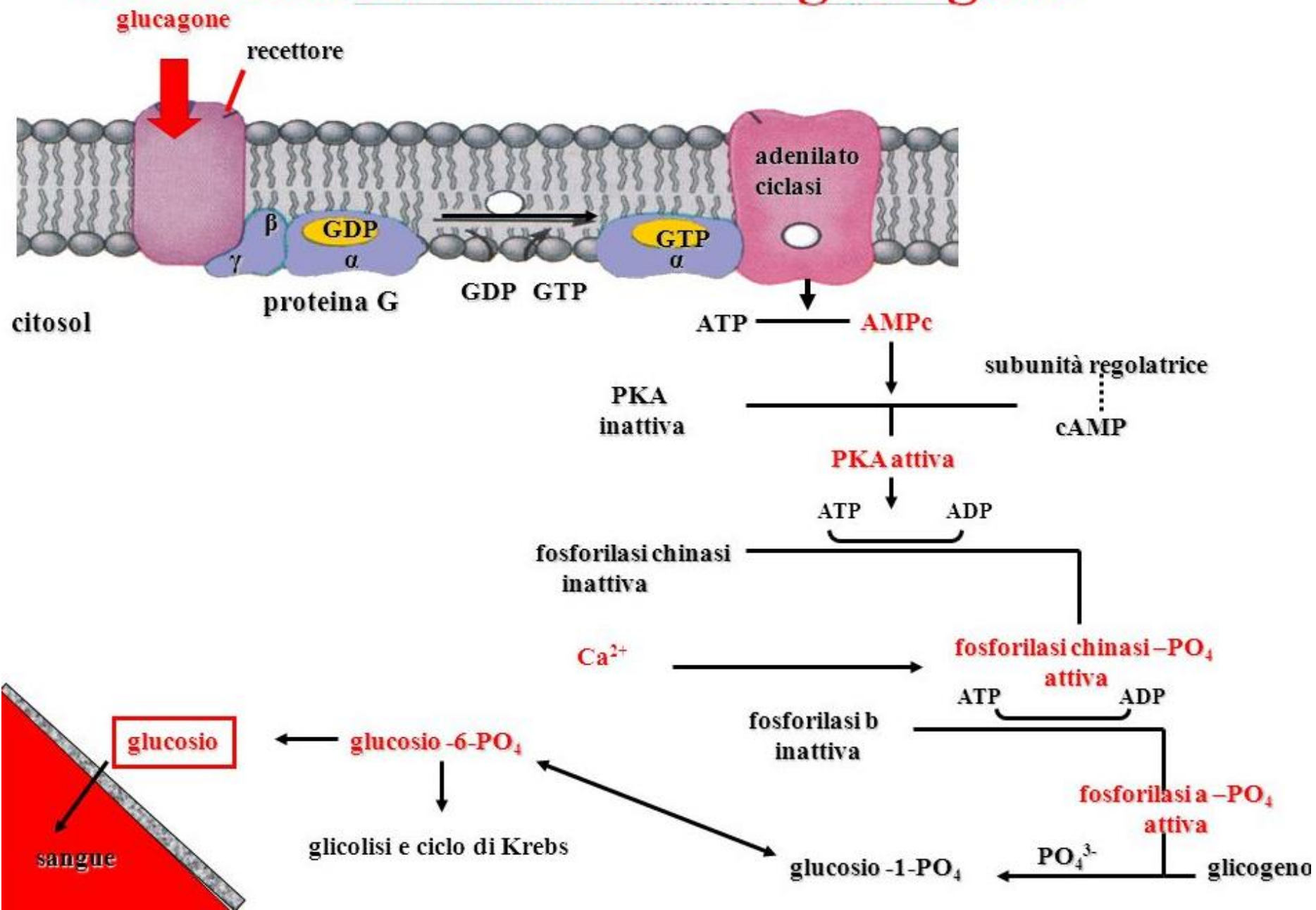


Tabella 22.2 Principali modulatori della secrezione di glucagone e relativo meccanismo d'azione.

Stimolatori	Meccanismo d'azione	Inibitori	Meccanismo d'azione
Ipoglicemia	<i>Azione indiretta:</i> diminuzione della secrezione di insulina e attivazione del sistema ortosimpatico <i>Azione diretta:</i> GLUT1 \rightarrow glicolisi \rightarrow \uparrow ATP \rightarrow \downarrow permeabilità canali K_{ATP} \rightarrow depolarizzazione \rightarrow \uparrow permeabilità canali voltaggio-dipendenti del Na^+ TTX-sensibili e del Ca^{2+} tipo N \rightarrow \uparrow ingresso Ca^{2+} \rightarrow \uparrow liberazione di glucagone	Normo/iperglicemia	GLUT1 \rightarrow glicolisi \rightarrow $\uparrow\uparrow$ ATP \rightarrow $\downarrow\downarrow$ permeabilità canali K_{ATP} \rightarrow eccessiva depolarizzazione \rightarrow minore o mancata apertura dei canali del Na^+ TTX-sensibili e del Ca^{2+} tipo N \rightarrow \downarrow o blocco liberazione di glucagone
Aminoacidi (soprattutto quelli neoglucogenetici)	Meccanismo non chiarito	Insulina	Raggiunge in elevata quantità le cellule alfa \rightarrow interagisce con recettore insulinico \rightarrow traslocazione di recettori $GABA_A$ sulla membrana \rightarrow aumento dell'azione del GABA
Incretine	Possibili ormoni gastrointestinali coinvolti: CCK e gastrina	GABA (co-secreto con insulina)	Attivazione del recettore $GABA_A$ \rightarrow \uparrow ingresso Cl^- \rightarrow iperpolarizzazione \rightarrow \downarrow liberazione di glucagone
Acetilcolina	Azione mediata dall'attivazione del recettore muscarinico	Somatostatina	Recettore accoppiato a proteine G inibitorie \rightarrow blocco del segnale mediato da PKC \rightarrow \downarrow liberazione di glucagone
Catecolamine	Azione mediata dall'attivazione del recettore beta adrenergico	Zinco (co-secreto con insulina)	Iperpolarizzazione per azione diretta sui canali K_{ATP} (aumento della permeabilità, dimostrata nei roditori, ma non ancora nell'uomo)
Esercizio fisico, infezioni, stress	Effetto mediato probabilmente dall'attivazione del sistema ortosimpatico		

meccanismo d'azione del glucagone



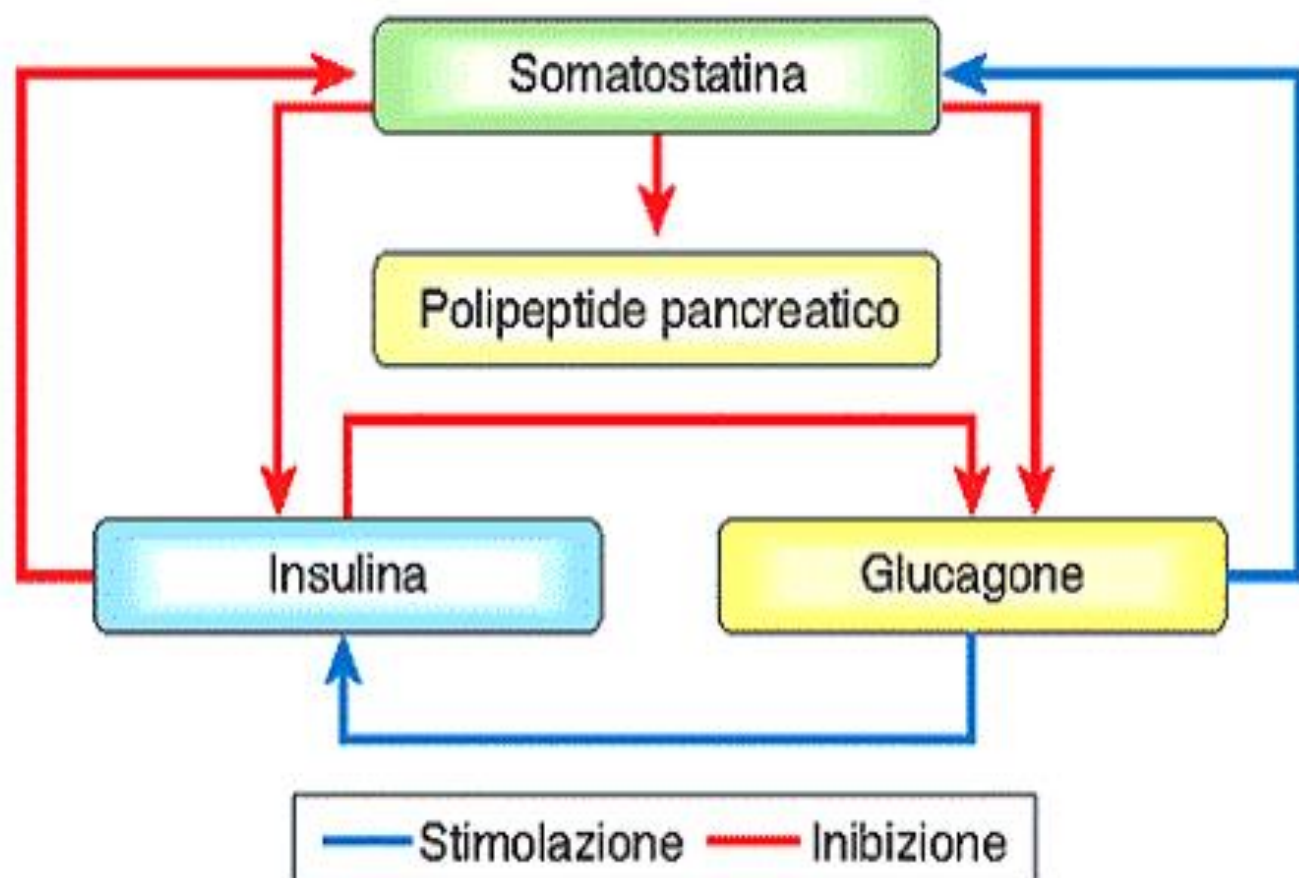


Figura 22.8 Schema che illustra il controllo reciproco della secrezione degli ormoni prodotti nelle isole del Langerhans.

Tabella 22.3 Principali effetti di insulina e glucagone sul metabolismo glucidico, proteico e lipidico.

	Insulina	Glucagone
Glicemia	Diminuzione	Aumento
Diffusione del glucosio nelle cellule muscolari e adipose	Aumento	
Degradazione del glucosio	Aumento	Diminuzione
Gluconeogenesi	Diminuzione	Aumento
Glicogenolisi	Diminuzione	Aumento
Glicogenosintesi	Aumento	Diminuzione
Sintesi proteica	Aumento	Diminuzione
Catabolismo proteico	Diminuzione	Aumento
Produzione epatica di urea	Diminuzione	Aumento
Lipogenesi	Aumento	Diminuzione
Lipolisi	Diminuzione	Aumento
Produzione di corpi chetonici	Diminuzione	Aumento

a) Condizioni di sazietà: prevale l'insulina ed il suo effetto anabolico

GLUCAGONE



INSULINA

- + ossidazione di glucosio
- + sintesi di glicogeno
- + sintesi di lipidi
- + sintesi proteica

b) Condizioni di digiuno: prevale il glucagone ed il suo effetto catabolico

GLUCAGONE



INSULINA

- + glicogenolisi
- + gluconeogenesi
- + lipolisi
- + chetogenesi