

Aggiornamento dalla letteratura

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi, Bari

Articolo n. 1/il Diabete n. 2/Giugno 2009

AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity.

AMPK regola la spesa energetica modulando il metabolismo dell'NAD⁺ e l'attività di SIRT1.

Nature, 2009 Apr 23; 458(7241): 1056–1060.

Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, Lagouge M, Noriega L, Milne JC, Elliott PJ, Puigserver P, Auwerx J.

Riassunto

La proteina chinasi AMPK è una proteina che ha il compito di monitorare lo stato energetico della cellula; negli organismi eucariotici questa proteina è molto conservata lungo la scala evolutiva. A livello intracellulare il rapporto AMP/ATP regola l'attivazione di AMPK. Studi recenti hanno dimostrato il coinvolgimento di AMPK nel meccanismo alla base dell'effetto terapeutico ipoglicemizzante di alcuni farmaci, quali la metformina e i tiazolidinedioni, nonché di condizioni fisiologiche, quali l'attività fisica. In generale, l'attivazione di AMPK mantiene le riserve energetiche stimolando vie cataboliche che producono ATP (soprattutto attraverso la stimolazione del metabolismo ossidativo e della biogenesi mitocondriale) e spegnendo vie anaboliche che consumano ATP. Questa regolazione può avvenire in maniera rapida attraverso la regolazione degli eventi post-traduzionali precoci (esempio la fosforilazione di proteine), ma anche mediante una riprogrammazione trascrizionale delle cellule con la finalità di soddisfare i bisogni energetici. Questo lavoro dimostra che AMPK controlla l'espressione dei geni che regolano il metabolismo energetico nel muscolo scheletrico di topo, agendo in stretta coordinazione con un altro target metabolico, la deacetilasi di tipo III NAD⁺-dipendente SIRT1. AMPK stimola l'attività di SIRT1 aumentando i livelli di NAD⁺ intracellulari, cui fa seguito la deacetilazione e la modulazione dell'attività di proteine target a valle di SIRT1, tra cui il coattivatore c-1α di PPAR (PGC-1α) e i fattori di trascrizione FOXO1 e FOXO3a. La deacetilazione indotta da AMPK e mediata da SIRT1 di queste proteine target spiega molti degli effetti biologici convergenti di AMPK e di SIRT1 sul metabolismo energetico.

Commento

AMPK è una proteina che regola la biogenesi mitocondriale in risposta alla deprivazione energetica. Sebbene i meccanismi attraverso cui AMPK modula l'espressione dei geni mitocondriali non siano ancora interamente chiariti, essi sembrano richiedere il coinvolgimento della proteina PGC-1, che si realizza attraverso un incremento dei suoi livelli di espressione e di fosforilazione. È noto che PGC-1 viene attivata mediante un processo di deacetilazione che coinvolge la deacetilasi SIRT1 (notoriamente attivata dal resveratrolo, contenuto in particolare nel vino rosso). In questo lavoro si è ipotizzato e dimostrato che AMPK attiva PGC-1, inducendo un cambiamento del suo stato di ace-

tilazione. La deacetilazione di PGC-1 rappresenta così un meccanismo chiave attraverso cui AMPK stimola l'attività di PGC-1 in cellule muscolari in coltura e nel muscolo scheletrico. È stato dimostrato che SIRT1 è il mediatore principale, anche se non l'unico, della capacità di AMPK di stimolare l'attivazione di PGC-1 e questo si traduce nella regolazione dei livelli di espressione dei geni del metabolismo mitocondriale, del metabolismo lipidico, nonché del consumo di O_2 . Le azioni acute di AMPK sull'ossidazione lipidica alterano il bilancio tra NAD^+ cellulare e NADH e questo agisce come messaggero in grado di attivare SIRT1.

Questo studio rappresenta un passo in avanti nella comprensione dei meccanismi attraverso cui AMPK regola, a livello trascrizionale, la spesa energetica. L'implicazione di SIRT1 nella regolazione dell'attività trascrizionale di AMPK fornisce una possibile spiegazione per la sovrapposizione degli effetti metabolici degli attivatori di SIRT1 e di AMPK. L'interazione tra SIRT1 e AMPK potrebbe essere reciproca: gli agonisti specifici di SIRT1 (es. il resveratrolo) promuovono l'ossidazione degli acidi grassi e, indirettamente, attivano AMPK attraverso adattamenti metabolici. Pertanto, la regolazione interdipendente di SIRT1 e AMPK fornisce un meccanismo di amplificazione ottimizzato per l'omeostasi energetica in condizioni di bassa disponibilità di nutrienti. Nel complesso, questi risultati dimostrano, per la prima volta, che la relazione esistente tra AMPK e SIRT1 media l'effetto benefico della restrizione calorica sull'omeostasi metabolica e sulla sopravvivenza cellulare.

Articolo n. 2/il Diabete n. 2/Giugno 2009

Insulin signaling in alpha-cells modulates glucagon secretion in vivo.

Il segnale insulinico nelle cellule alfa-pancreatiche modula la secrezione del glucagone in vivo.

Cell Metab, 2009 Apr; 9(4): 350–361.

Kawamori D, Kurpad AJ, Hu J, Liew CW, Shih JL, Ford EL, Herrera PL, Polonsky KS, McGuinness OP, Kulkarni RN.

Riassunto

Il glucagone svolge un ruolo importante nella regolazione dell'omeostasi glucidica regolando la produzione epatica di glucosio sia in condizioni di normoglicemia sia di ipoglicemia. In questo studio è stato creato e caratterizzato un modello di topi geneticamente modificati privi del recettore insulinico nelle cellule alfa-pancreatiche (topi alfaIRKO), utile per chiarire direttamente il ruolo dell'insulina nella regolazione della secrezione del glucagone in vivo. Topi maschi adulti alfaIRKO mostravano una leggera intolleranza ai carboidrati, iperglicemia e iperglucagonemia in fase post-prandiale e presentavano, in risposta alla stimolazione da parte della L-arginina, un incremento della secrezione del glucagone. Studi di clamp ipoglicemico iperinsulinemico hanno evidenziato una esaltata risposta del glucagone e una alterata risposta della noradrenalina allo stimolo ipoglicemico. I topi alfaIRKO mostravano anche un incremento della massa beta-cellulare età-dipendente. Inoltre, il silenziamento genico del recettore dell'insulina, ottenuto mediante l'utilizzo dell'siRNA in cellule InR1G che secernono glucagone, produceva un incremento della secrezione del glucagone, a complemento dei risultati in vivo. Nel complesso, questi risultati dimostrano il ruolo fondamentale del segnale insulinico all'interno dell'isola pancreatica nella regolazione della funzione delle cellule alfa sia in condizioni di normoglicemia sia di ipoglicemia.

Commento

La regolazione della secrezione del glucagone coinvolge differenti fattori, tra cui il glucosio, la secrezione di sostanze ad azione paracrina prodotte dalle stesse isole del Langerhans e una complessa regolazione nervosa che si realizza attraverso il coinvolgimento del cervello e del sistema nervoso autonomo. È stato ipotizzato che l'insulina, secreta dalle cellule beta-pancreatiche, regoli, mediante un'azione paracrina sulle isole, la secrezione del glucagone da parte delle vicine cellule alfa-pancreatiche. Sebbene numerosi approcci *in vivo* e *in vitro* siano stati utilizza-