

## FEGATO:

- formato da due lobi
- afflusso di sangue arriva dalla vena porta (nutrienti, comunicazione milza-pancreas) e dall'arteria epatica > due flussi si mescolano e fuoriescono dalla vena centrale
- reticoli capillari: sinusoidi
- dotti biliari raccolgono secrezioni biliari e li portano alla cistifellea > flusso biliare: opposto alla direzione del flusso del sangue
- composto da:
  - epatociti:
    - periportalari:
      - massiccia attivazione attività mitocondriale (fosforilazione ossidativa e beta-ossidazione)
      - attivazione della gluconeogenesi
      - attivazione della glicogenosintesi
      - biosintesi dell'urea
    - perivenosi: prevalgono processi anabolici (sintesi delle glutammine, chetogenesi, sintesi proteica, glicolisi e ciclo dei pentosi)
  - cellule sinusoidali (endoteliali)
  - cellule di Kupffer (macrofagi)
  - cellule stellate (deposito lipidico)
  - pit cells (cellule natural killer)
- funzioni del fegato:
  1. distribuzione dei nutrienti
  2. presenta tutti i metabolismi
  3. attività secretoria della bile
  4. immagazzinamento di vitamine (sop. cellule stellate > vitamina A)
  5. deposito di ferro (legato alla ferritina)
  6. modificazione di sostanze xenobiotiche: al fine di renderle più idrosolubili > att. due reazioni:
    - di fase I: reazioni attivazione, sop. idrossilazione (es. reazione del citocromo P450)
    - di fase II: reazioni di coniugazione (es. glucuronazione e sulfatazione)
  8. sintesi di:
    - sali biliari
    - proteine plasmatiche
    - VLDL
    - corpi chetonici
    - urea
  8. degradazione eme > bilirubina
  9. metabolismo dell'etanolo
- caratterizzato da: elevato flusso ematico e elevato turn over proteico
- presenta GLUT2 e glucochinasi: impedisce l'utilizzo del glucosio a meno che non ce ne sia in eccesso:
  - regolazione della glucochinasi:
    - acetilasi e deacetilasi
    - regolazione trascrizionale
    - sequestro della glucochinasi da parte del mitocondrio
    - inibizione da parte del fruttosio 6-fosfato
    - attivazione da parte del fruttosio 1-fosfato > favorisce glicolisi
    - super-attivazione da parte dell'enzima bifunzionale in forma defosforilata (insulina) > aumenta  $V_{max}$  (no  $K_m$ )

## METABOLISMO GLICIDICO:

- elevato metabolismo del glicogeno: abbassamento glucosio>attivazione glicogeno fosforilasi>glicogenolisi (nel muscolo: controllo da parte del cAMP)
- gluconeogenesi: precursori possibili>lattato (lattato>piruvato>glucosio che torna al muscolo: ciclo di Cori), amminoacidi (da muscoli e rene), glicerolo
  - difetti glucosio-6-fosfatasi: glicogenosi di tipo 1
- avviene glicolisi ma non molto attiva
- pathways da Gal e Fru a glucosio 6-P

#### METABOLISMO LIPIDICO:

- sintesi dei TAG
- insaturazioni acido grassi
- sintesi lipoproteine
- sintesi colesterolo
- sintesi corpi chetonici
- lipolisi e beta-ossidazione (provengono da acidi grassi liberi, sintesi de novo, rimanenze chilomicroni)
- metabolismo degli acidi grassi a catena lunga e a catena ramificata (perossisomi epatici>difetto: malattia di Zellweger)
  - patologia: steatosi epatica per aumento di apporto di grasso con la dieta, aumentata mobilizzazione di acidi grassi, incapacità di produrre lipoproteine, abuso di etanolo

#### METABOLISMO DELL'AZOTO:

- sintesi proteine plasmatiche (tranne Ig)> sono prodotte apoproteine, fattori di coagulazione, albumina,..
- sintesi dell'urea
- catabolismo proteine
- sintesi molecole azotate (acido sialico, amminozuccheri, nucleotidi, ..)

#### METABOLISMO DELL'ETANOLO:

fegato: unico organo in grado di metabolizzarlo

- non può essere accumulato>dev'essere subito smaltito

#### >>OSSIDAZIONE DELL'ETANOLO A ACETALDEIDE

Sistemi enzimatici per il metabolismo dell'etanolo (a seconda della concentrazione di etanolo):

##### 1. ALCOL DEIDROGENASI

- enzima citosolico
- converte etanolo in acetaldeide e produce NADH>modificando rapporto lattato/piruvato (conseguenze: si rischia di andare in crisi ipoglicemica perchè non ci sono i substrati per gluconeogenesi> nè piruvato, nè ossalacetato) e beta-idrossibutirrato/acetoacetato
- ha grande affinità per etanolo e Km molto bassa>predominante quando alcol: basse concentrazioni

##### 2. SISTEMA MICROSOMALE

- agisce nel REL
- si attiva quando concentrazioni di etanolo sono elevate per lungo periodo
- gli enzimi che agiscono sono inducibili da substrato
- ossidazione dell'etanolo in acetaldeide att. CYP2E1 (monossigenasi contenente citocromo p450)
  - $\text{NADPH} + \text{H}^+ + \text{O}_2 + \text{etanolo} > \text{etanolo idrossilato} + \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}$
  - rilascio  $\text{H}_2\text{O} > \text{acetaldeide}$

##### 3. CATALASI:

- avviene nei perossisomi
  - $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{etanolo} > 2\text{H}_2\text{O} + \text{acetaldeide}$

- Km elevata > agisce solo quando etanolo presente in alte concentrazioni

2-3 > producono quantità elevata di ROS che danneggiano fegato

>> OSSIDAZIONE DELL'ACETALDEIDE A ACETATO

- reazione mitocondriale
- mediata dall'ACETALDEIDE DEIDROGENASI
- acetaldeide + NAD<sup>+</sup> > acetato + NADH + H<sup>+</sup>

Conseguenze:

- ipoglicemia: per eccesso NADH
- acidosi: per eccesso di lattato
- chetoacidosi e steatosi per ipoglicemia
- sistema microsomale interferisce con capacità metabolizzare farmaci

Marker diagnostici:

- aminotransferasi
- fosfatasi alcalina
- bilirubina
- abbassamento ematocrito
- riduzione vitamina B12 e ferro