

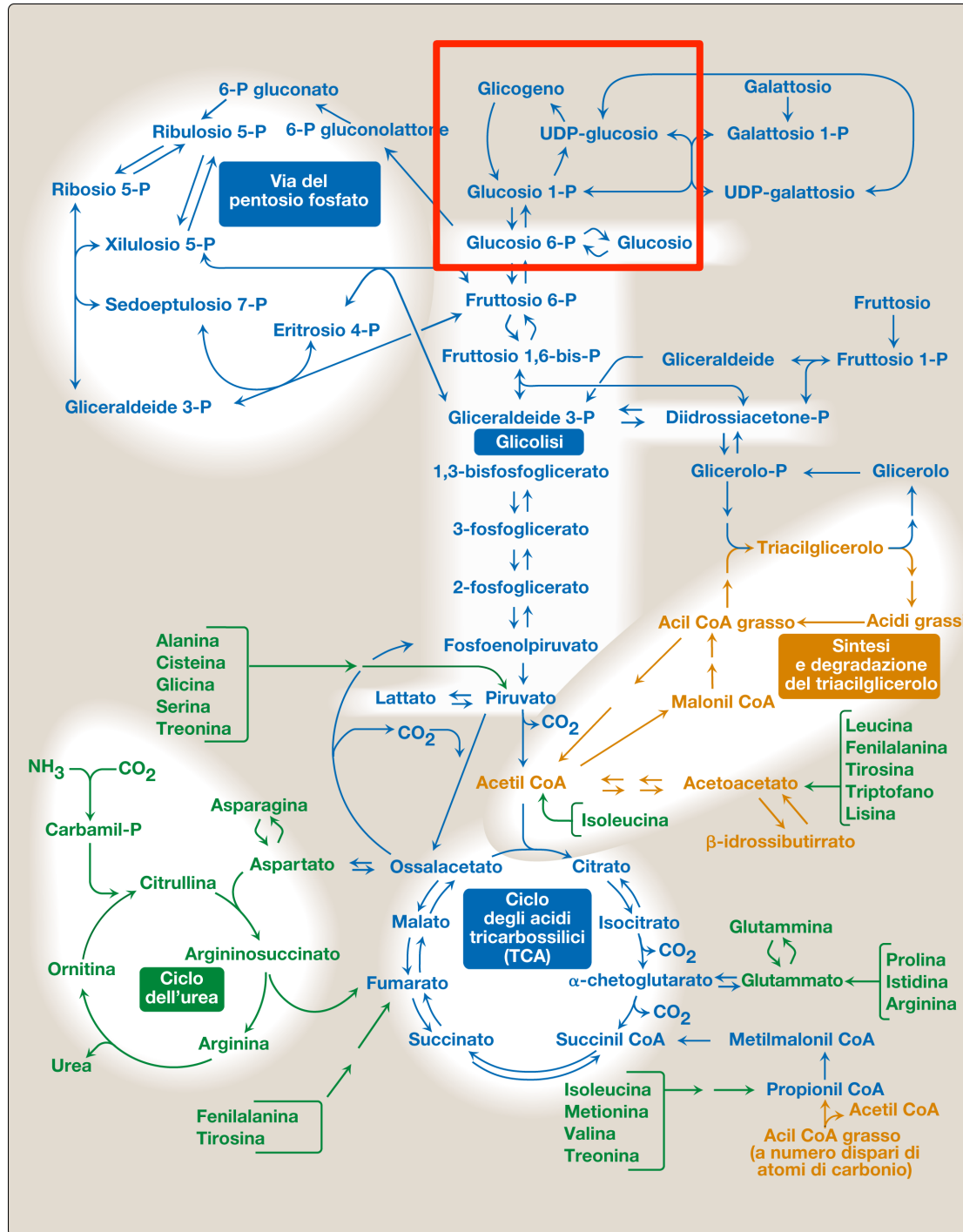
AVVERTENZA

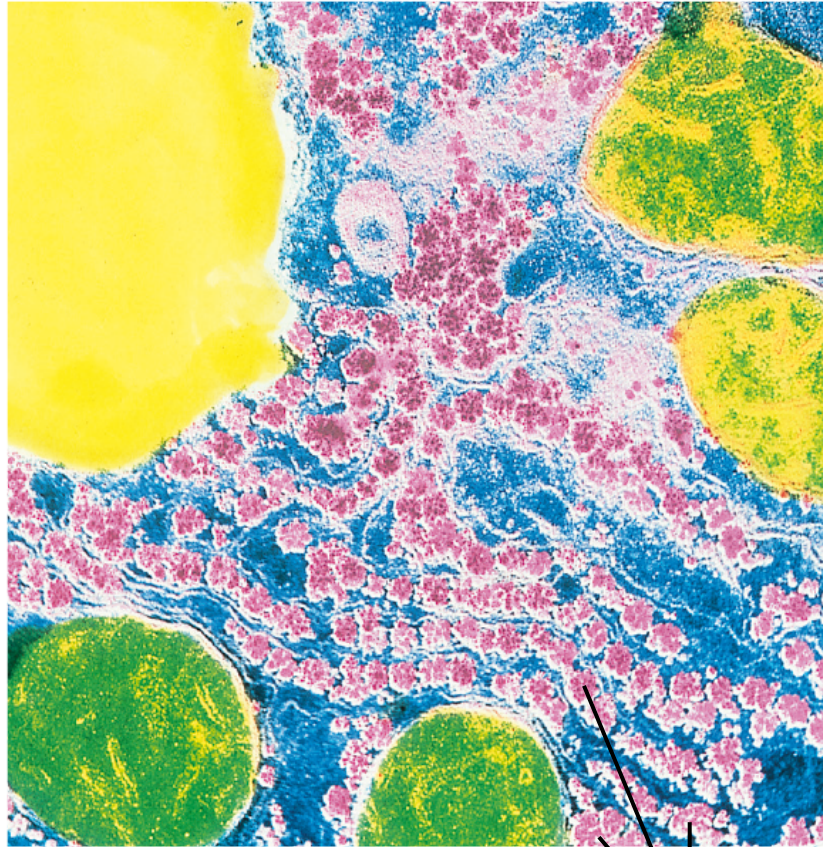
Il presente materiale didattico è messo a disposizione degli studenti per facilitare la comprensione degli argomenti trattati nel corso delle lezioni e lo studio individuale

Non sostituisce il libro di testo che rappresenta lo strumento fondamentale per lo studio della **Biochimica generale e molecolare**

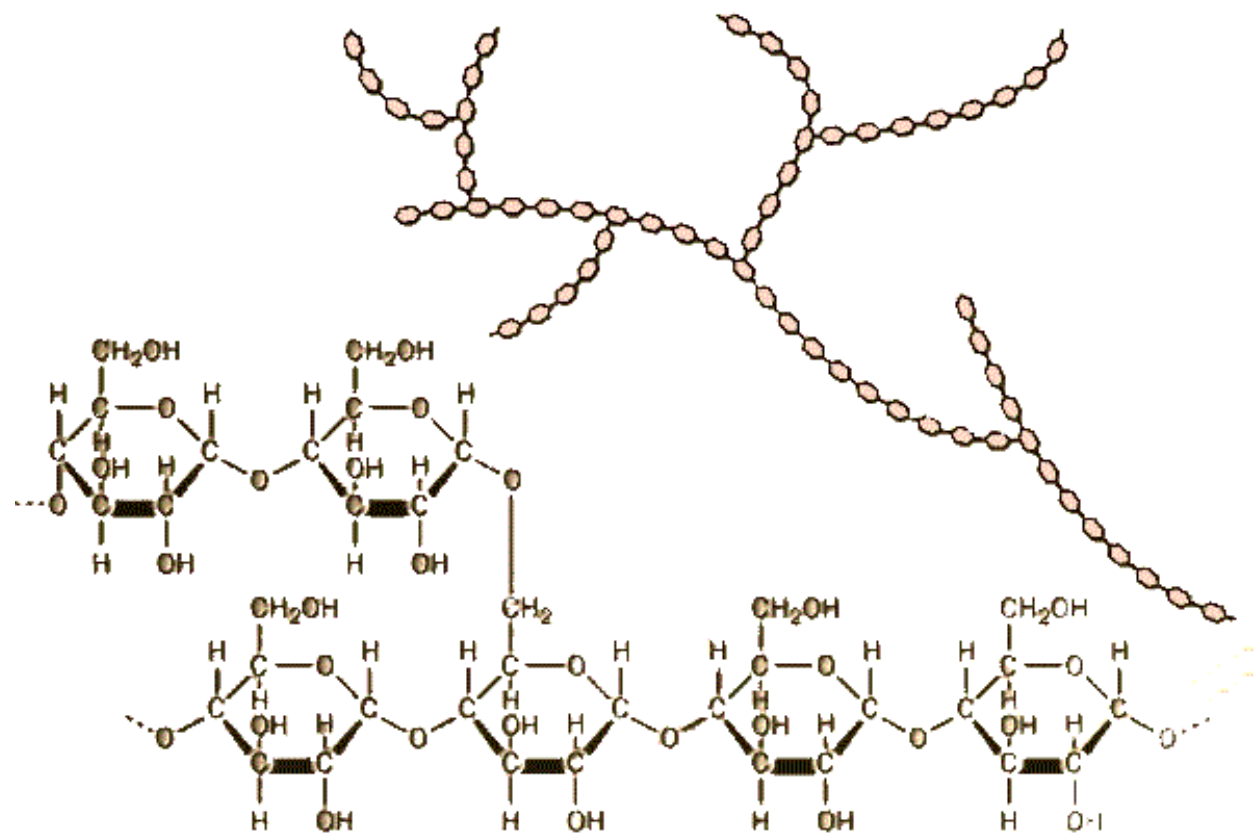
Le immagini utilizzate sono tratte dal libro di testo consigliato e da quelli da consultare indicati nelle diapositive 3-7 del file
INTRODUZIONE

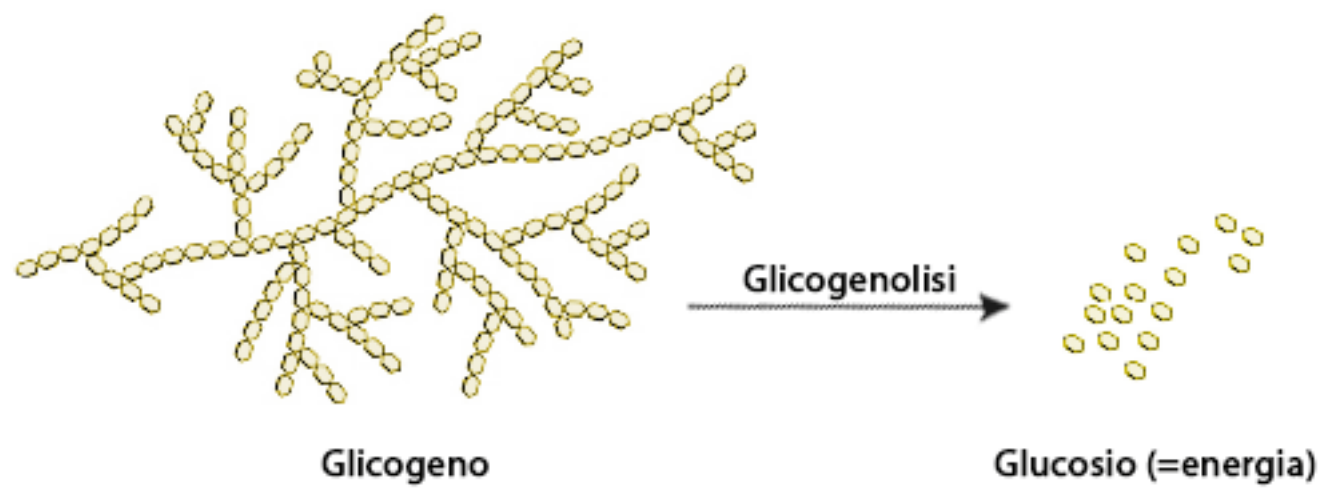
Mappa del metabolismo contenente le vie centrali del metabolismo energetico





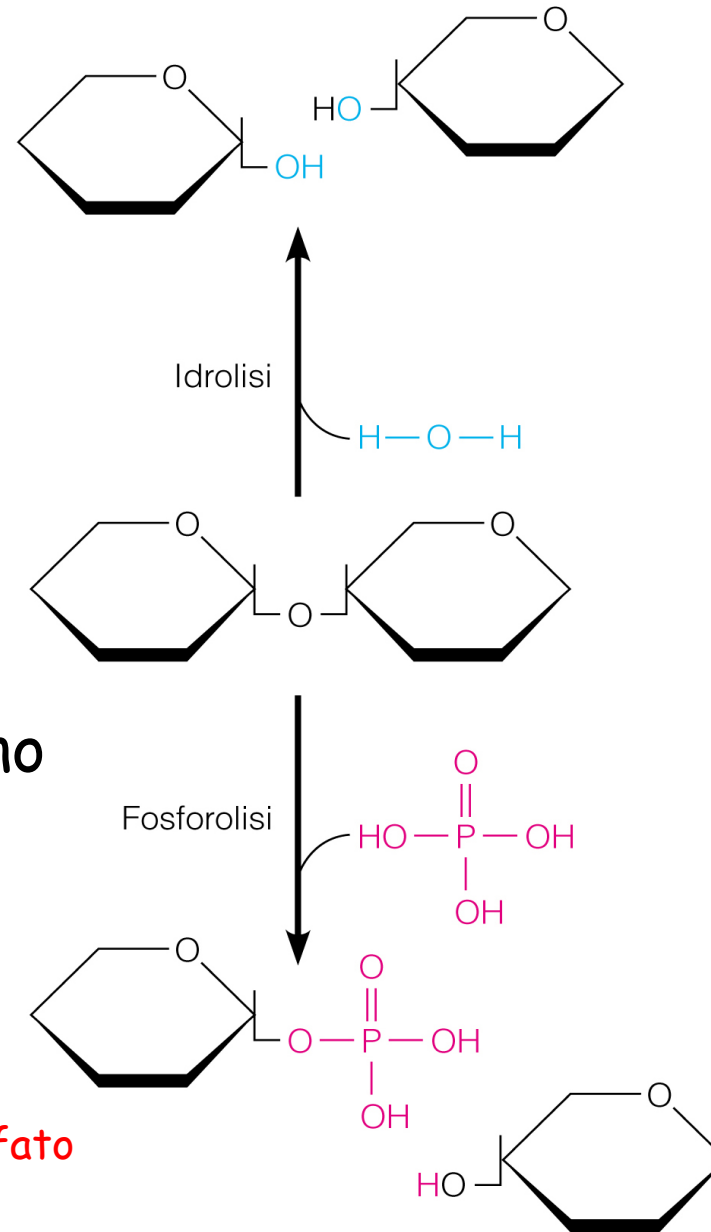
Granuli di glicogeno in una cellula epatica
La sua concentrazione, $0,01 \mu\text{M}$, equivale ad una
concentrazione di glucosio pari a $0,4 \text{ M}$





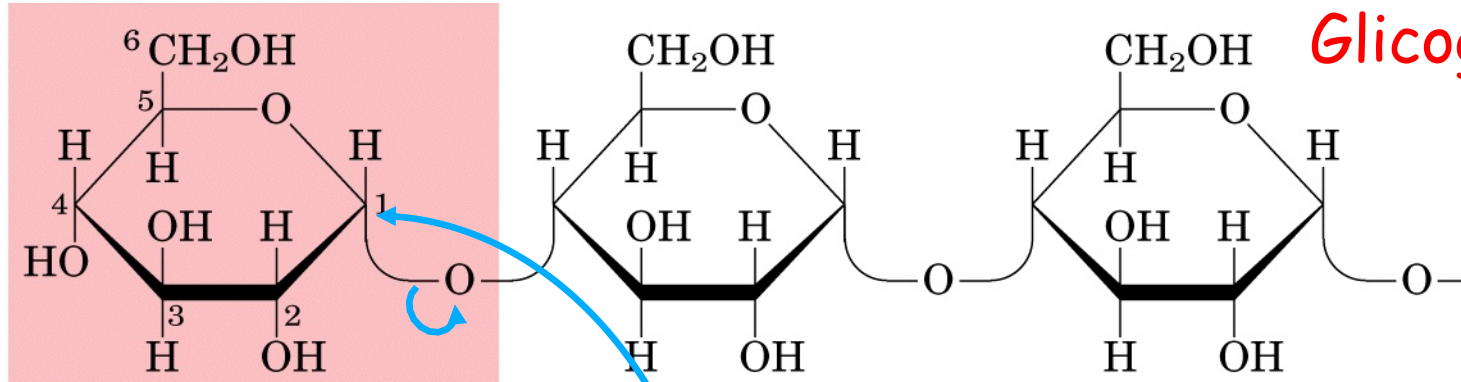
CATABOLISMO DEL GLICOGENO

La **glicogenolisi** è una **fosforolisi** e il prodotto è uno zucchero-Pi che può essere immesso nella glicolisi dopo isomerizzazione

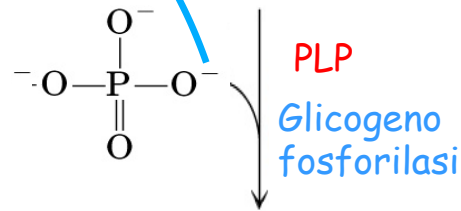


Glucosio 1-fosfato

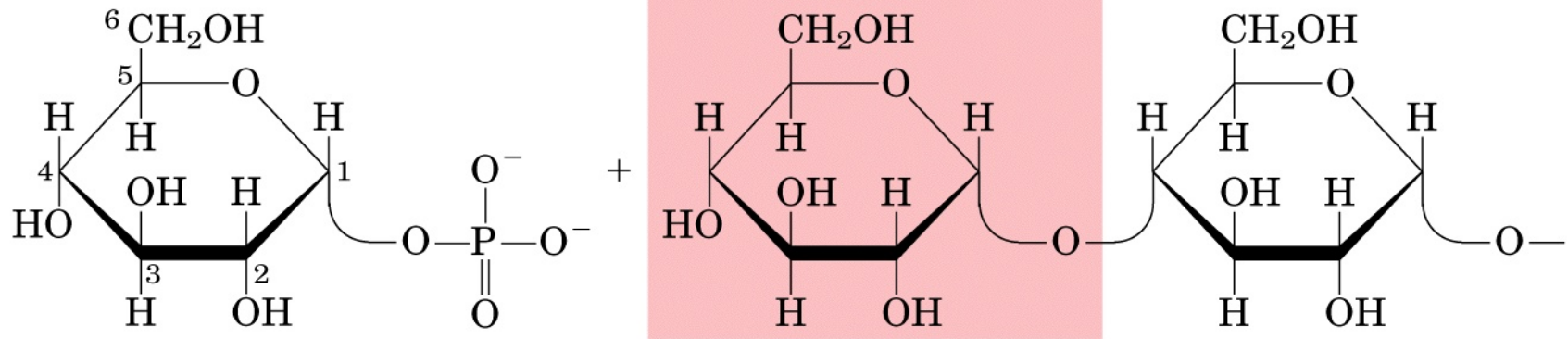
Glicogenolisi



Estremità non riducente

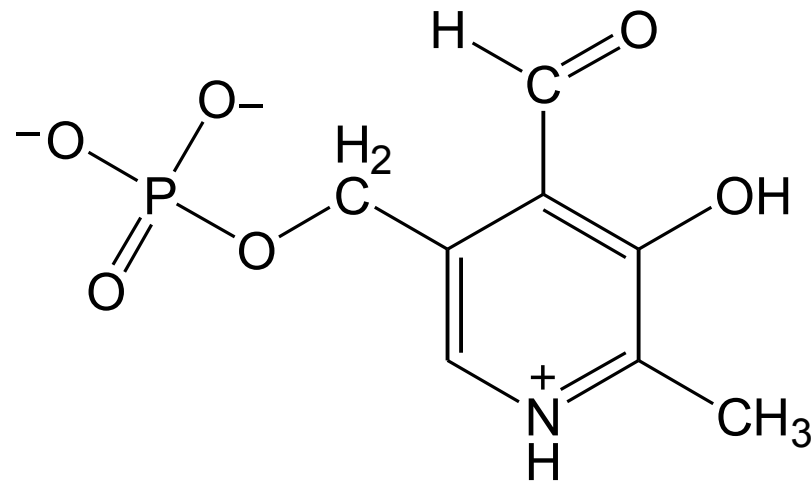


Catena del glicogeno
(glucosio)_n

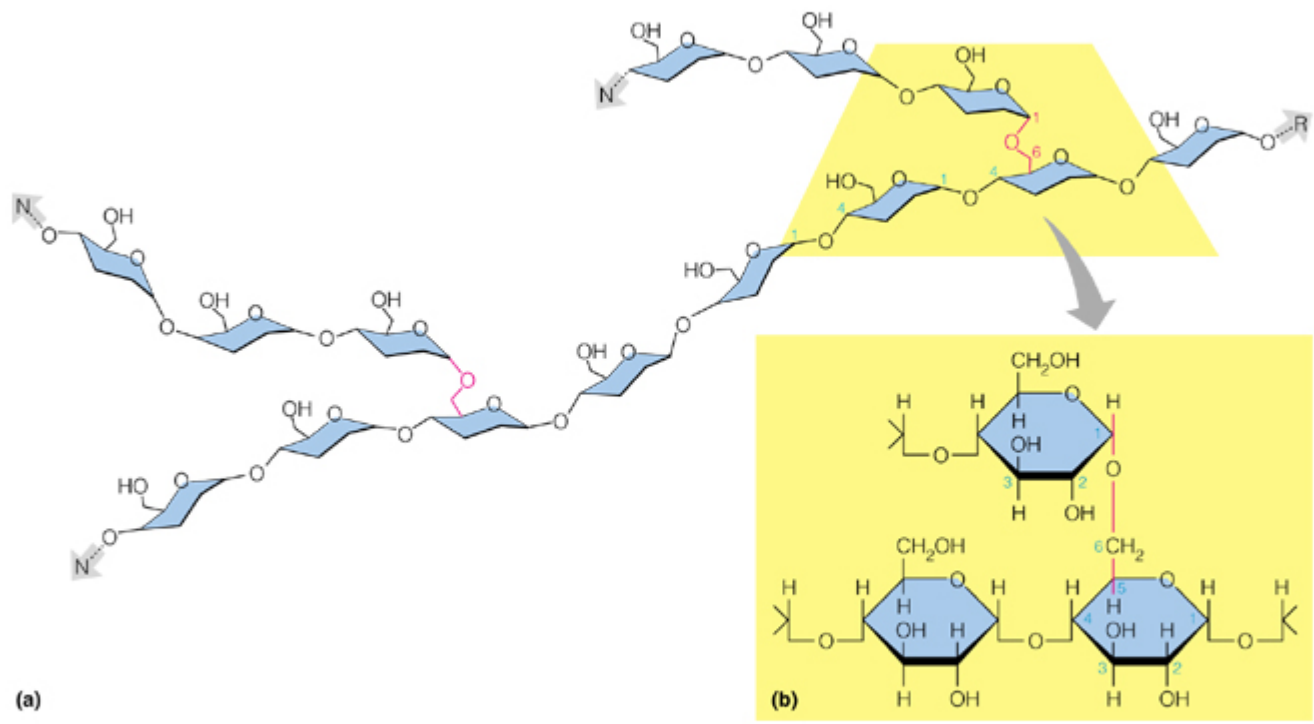


Glucosio 1-fosfato

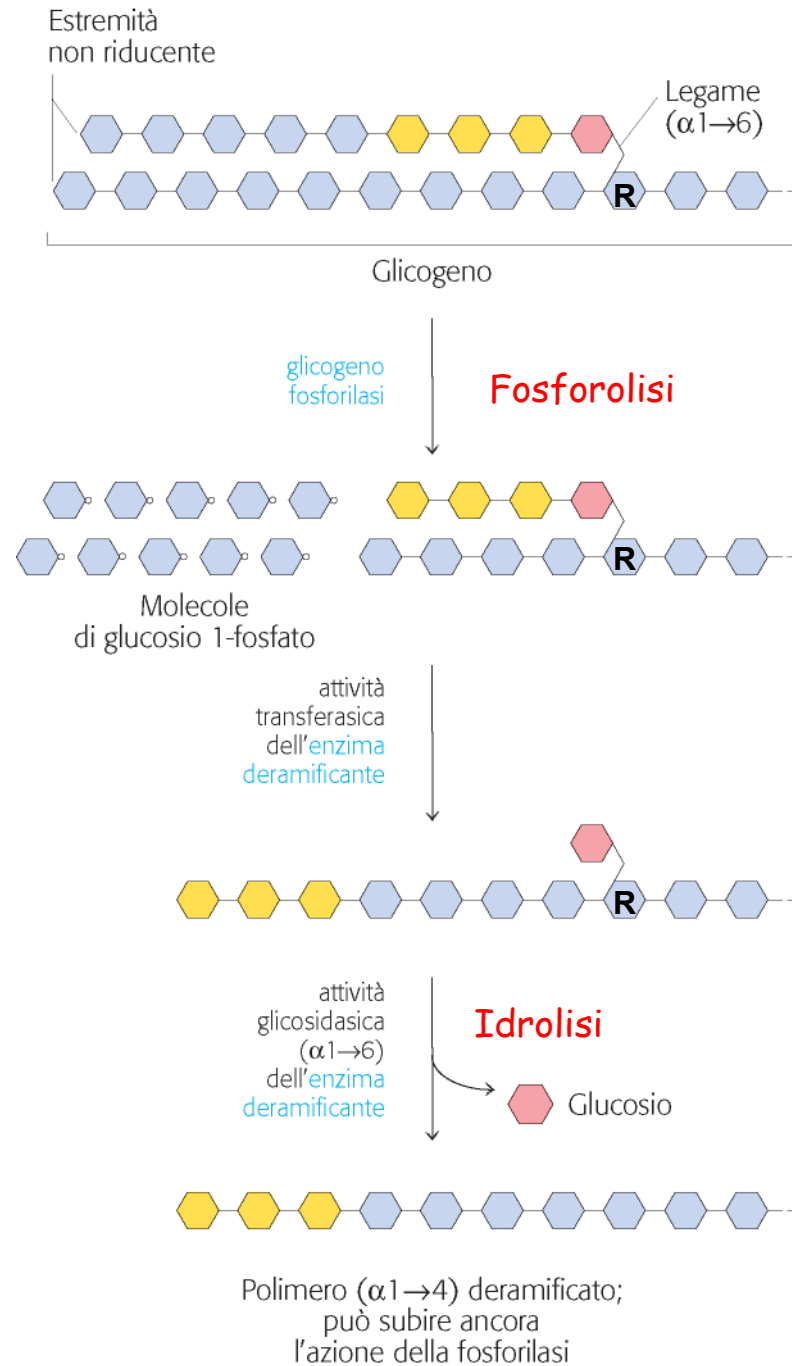
Glicogeno accorciato
di un residuo
(glucosio)_{n-1}



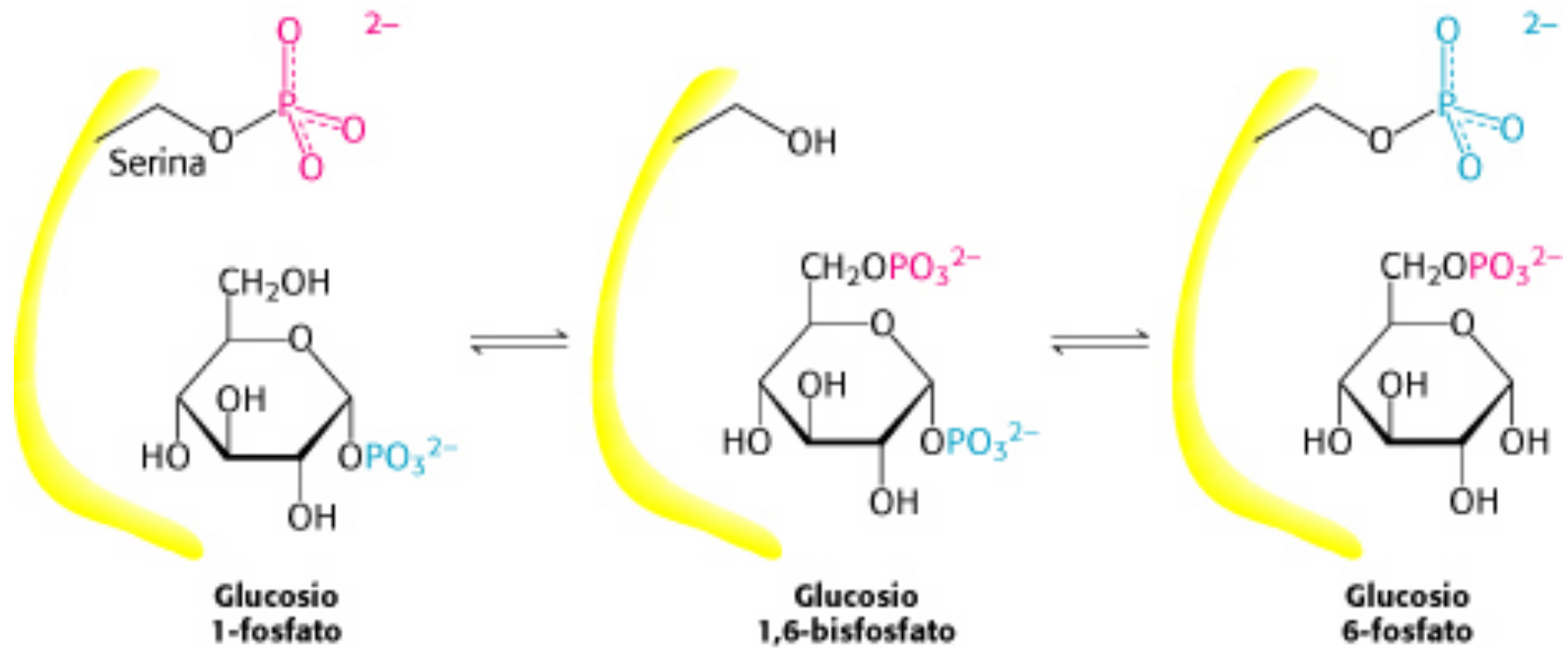
Piridossal fosfato (PLP)



Glicogenolisi



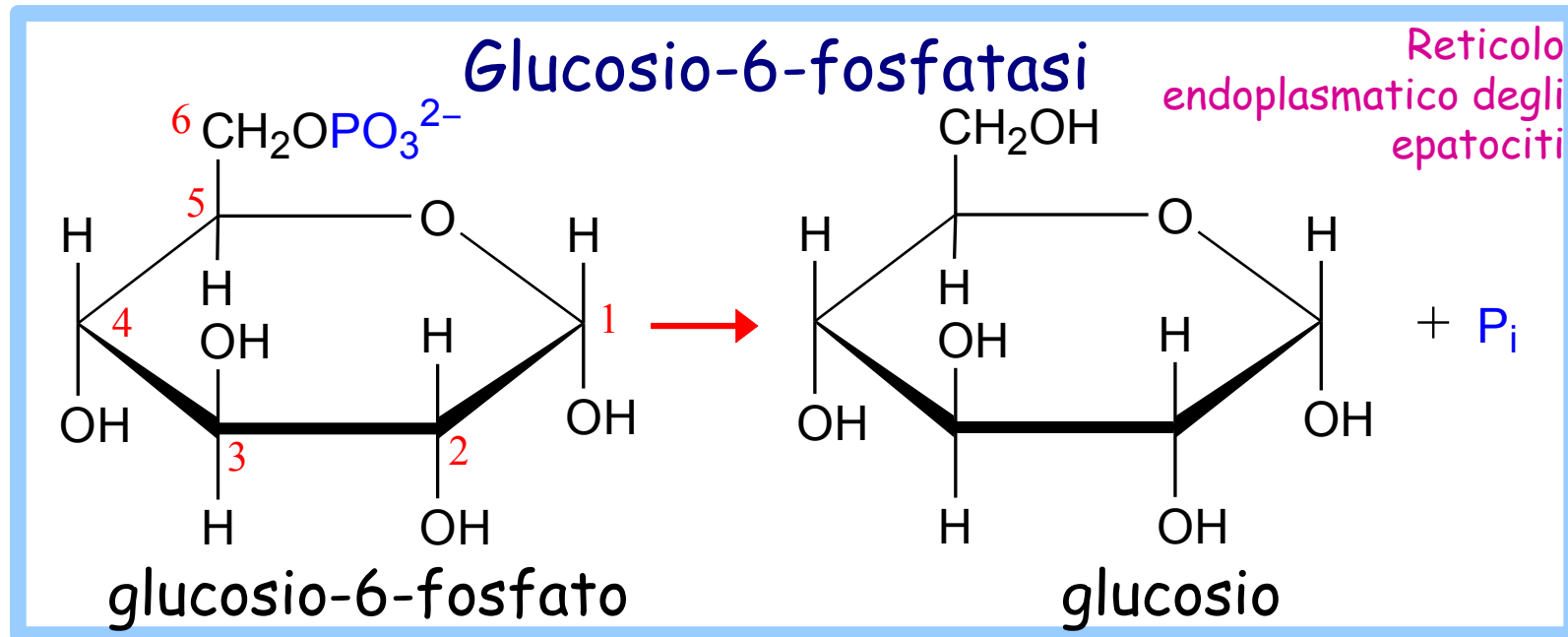
Fosfoglucomutasi



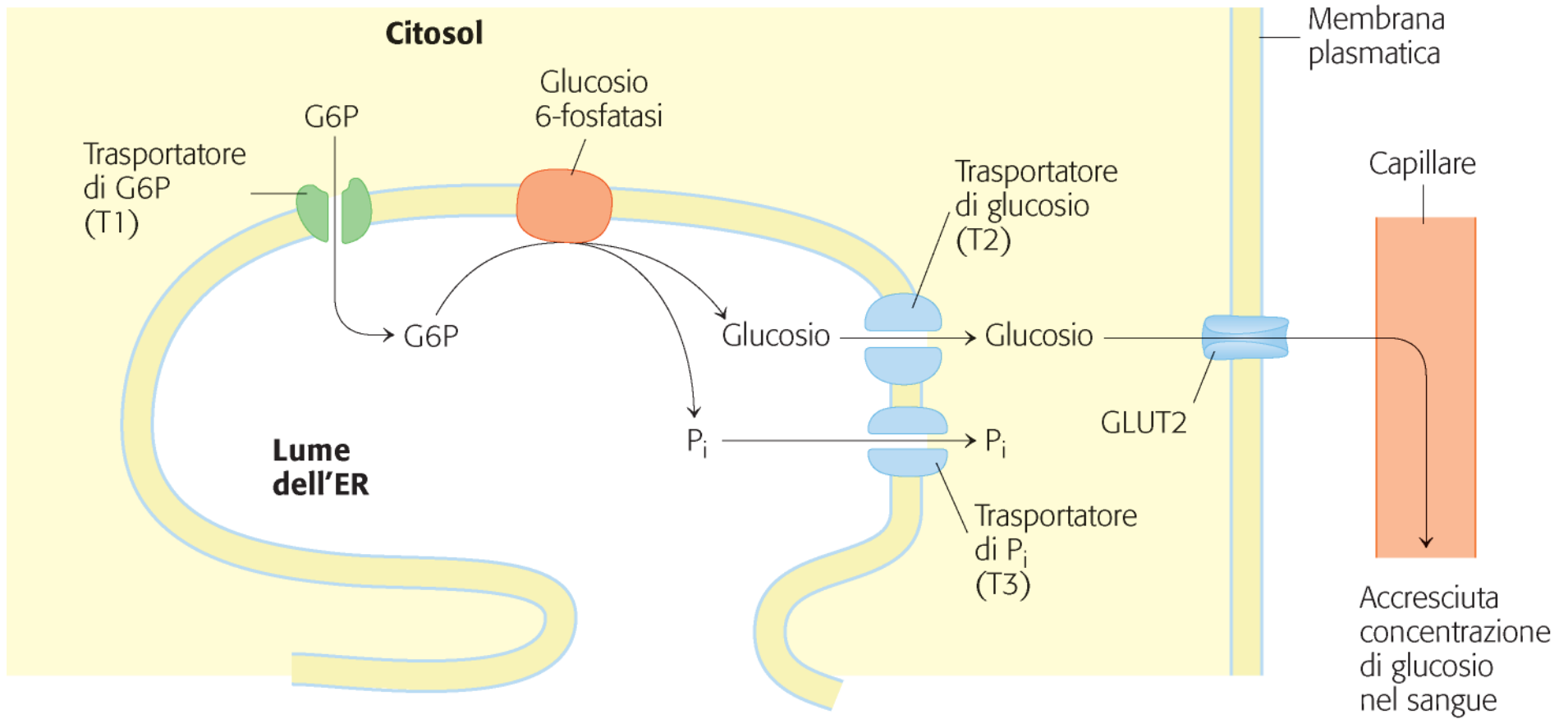
La reazione procede verso destra



Nel fegato



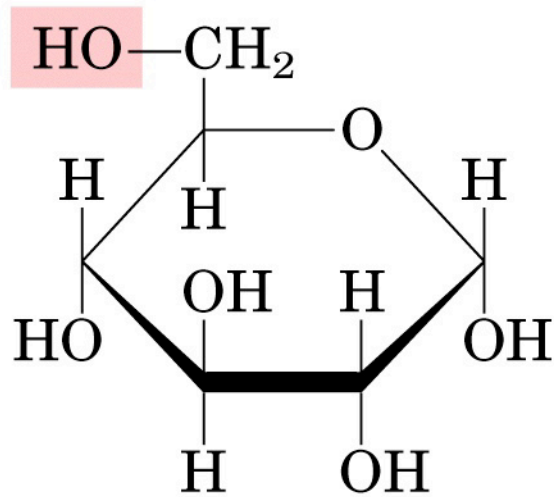
Nel fegato



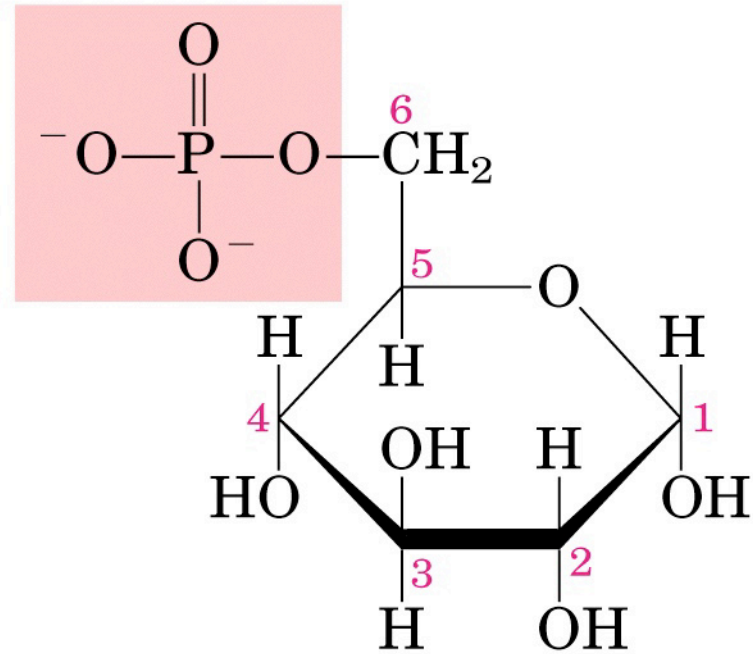
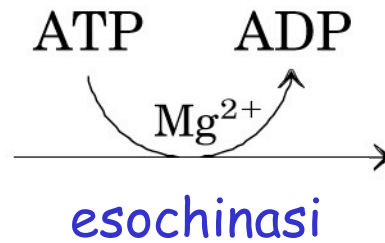
1

Nel muscolo

Glicogenosintesi



Glucosio

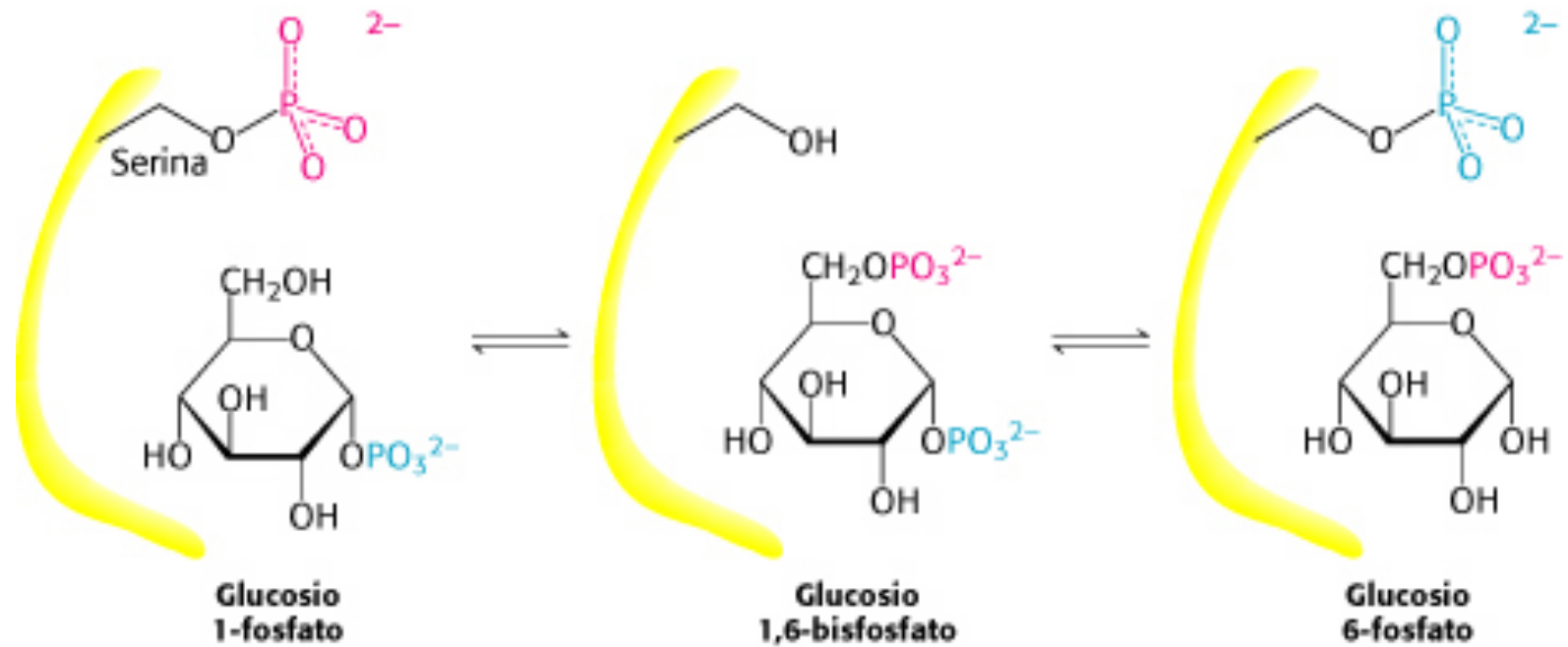


Glucosio 6-fosfato

$$\Delta G'^{\circ} = -16.7 \text{ kJ/mol}$$

Glicogenosintesi

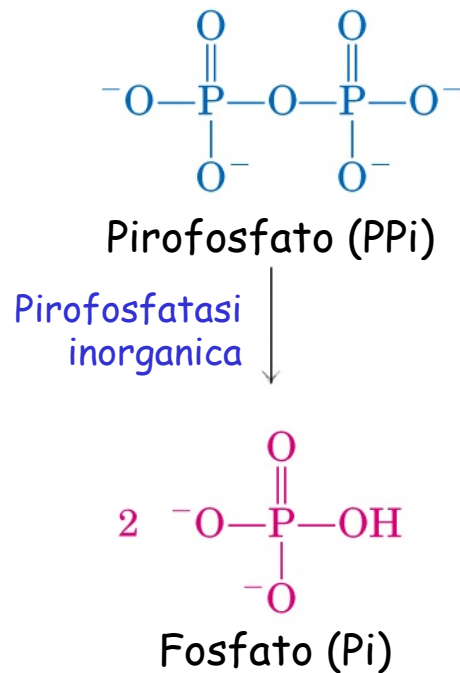
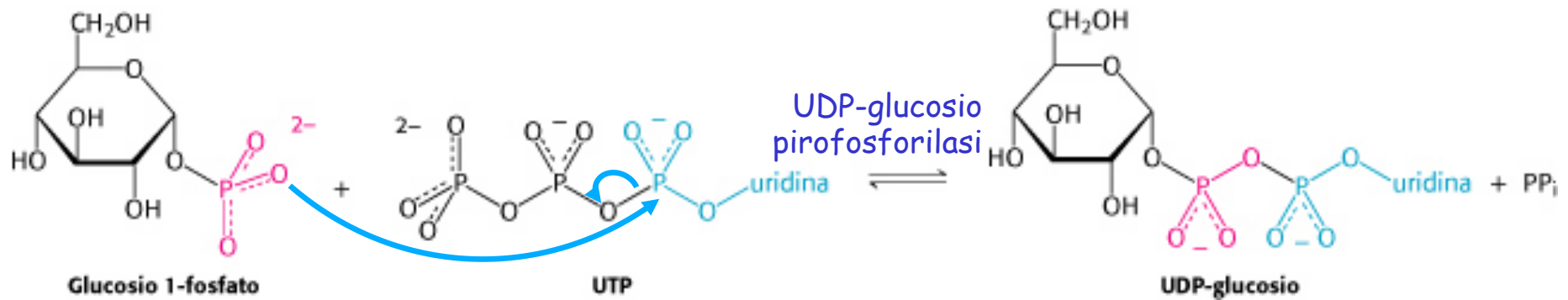
Fosfoglucomutasi



La reazione procede verso sinistra

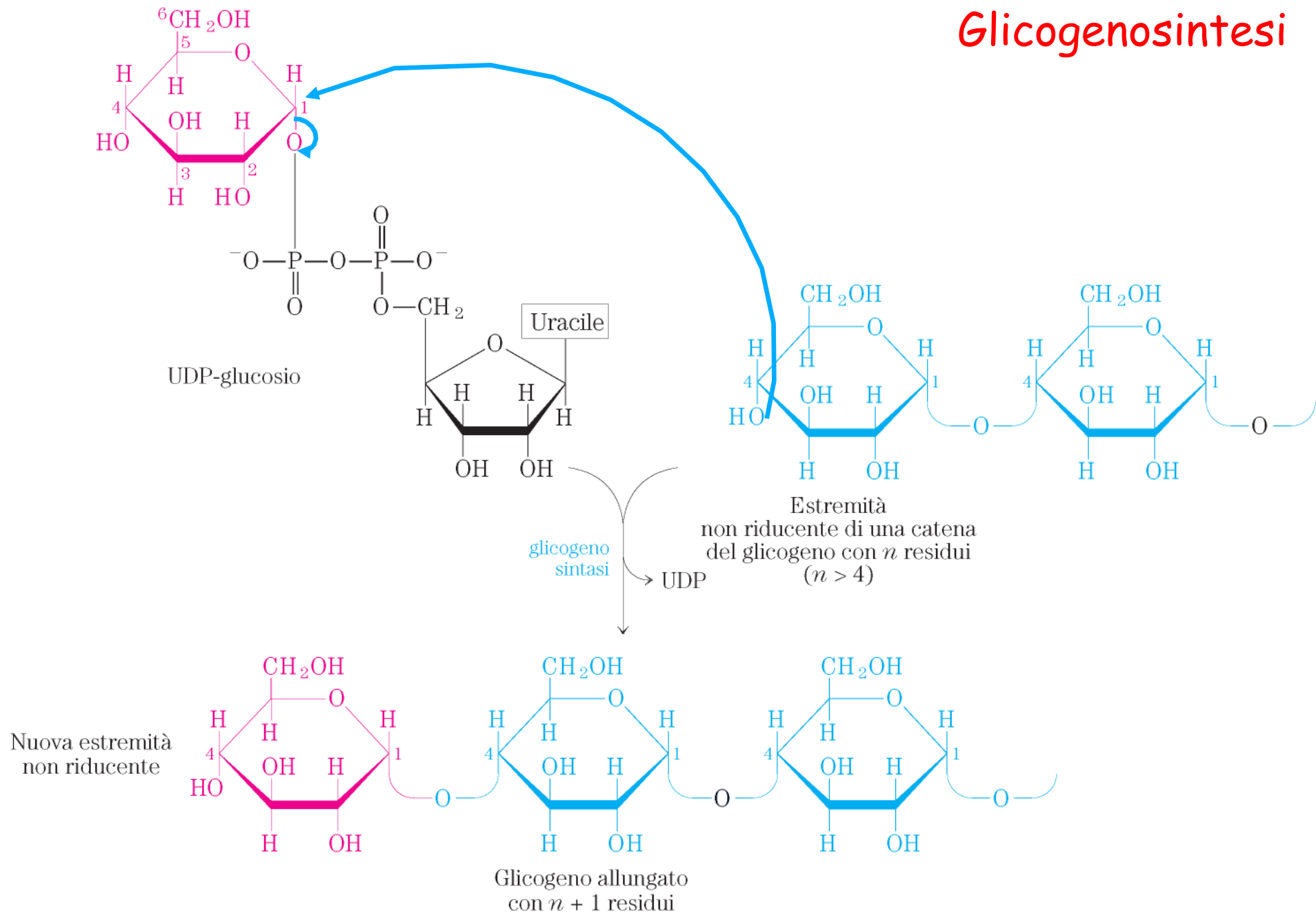


Glicogenosintesi

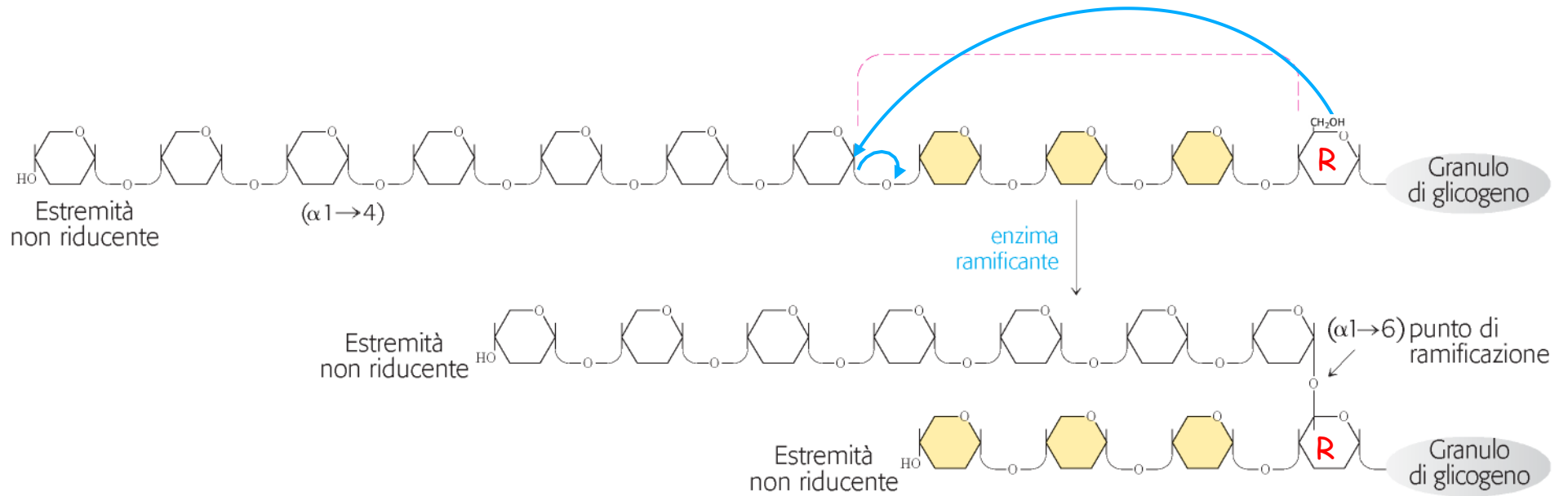


Il **glucosio 1-fosfato** deve essere legato al **nucleotide uridilico** affinché il glucosio sia incorporato nel glicogeno

Glicogenosintesi

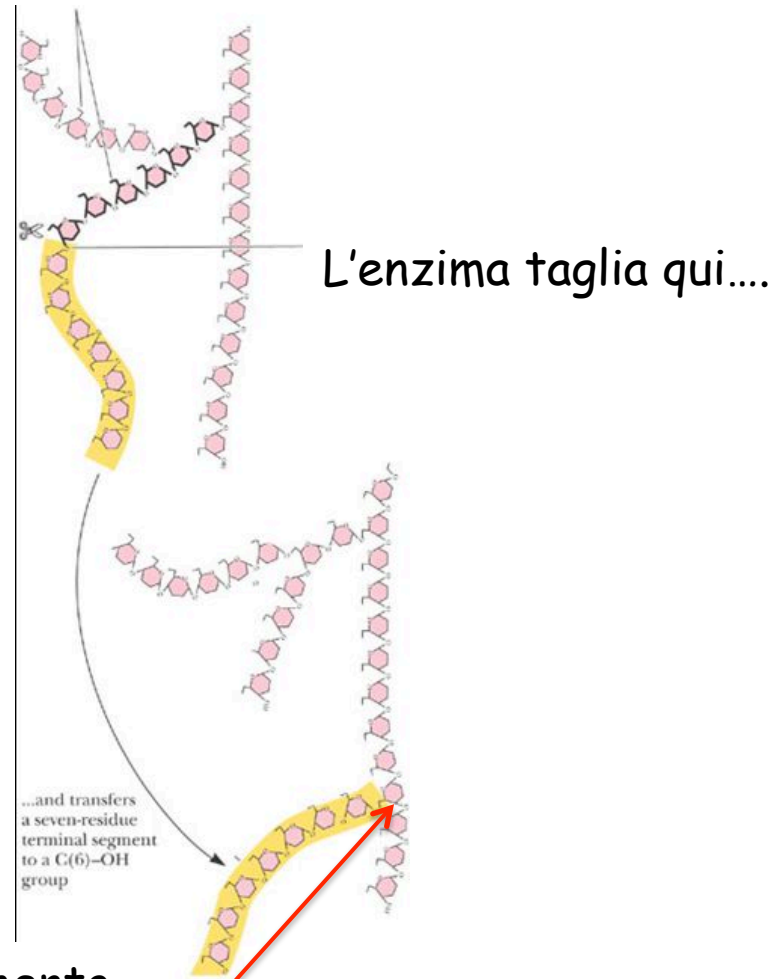


Glicogenosintesi



Glicogenosintesi

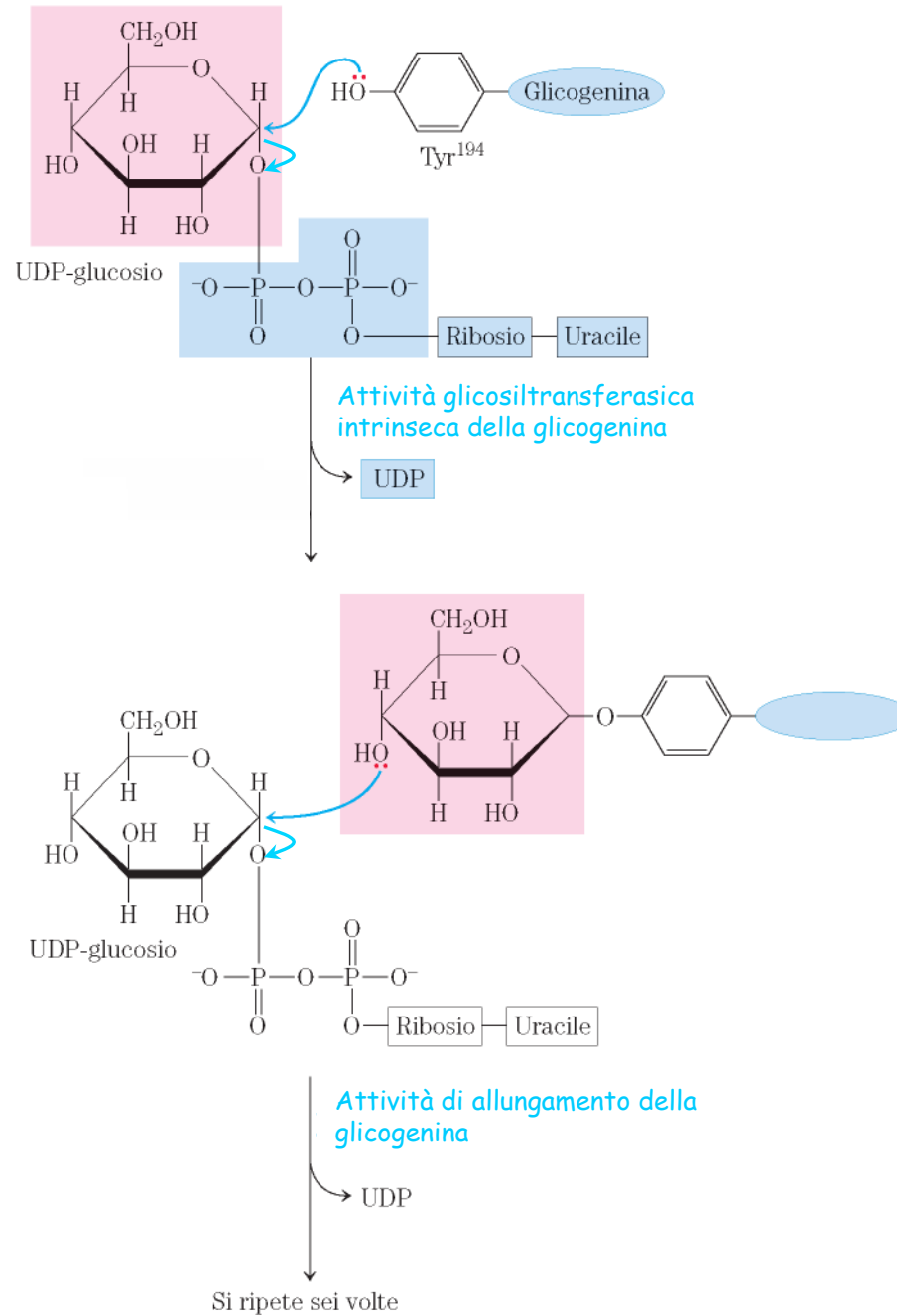
Catene di glicogeno con legami $\alpha 1 \rightarrow 4$



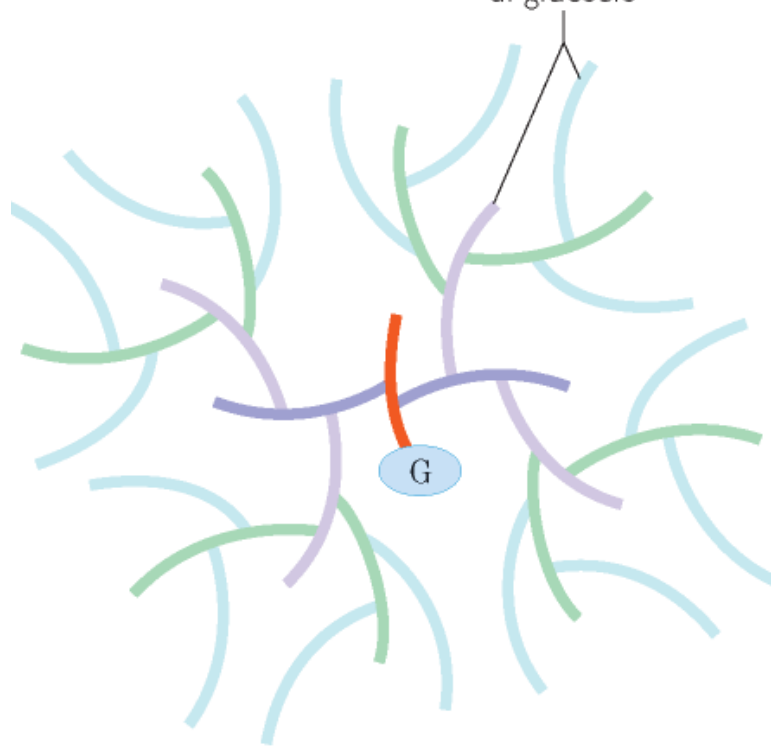
....e trasferisce un segmento terminale di 7 residui al gruppo -OH del C₆ di questo glucosio






Glicogenosintesi

(a)

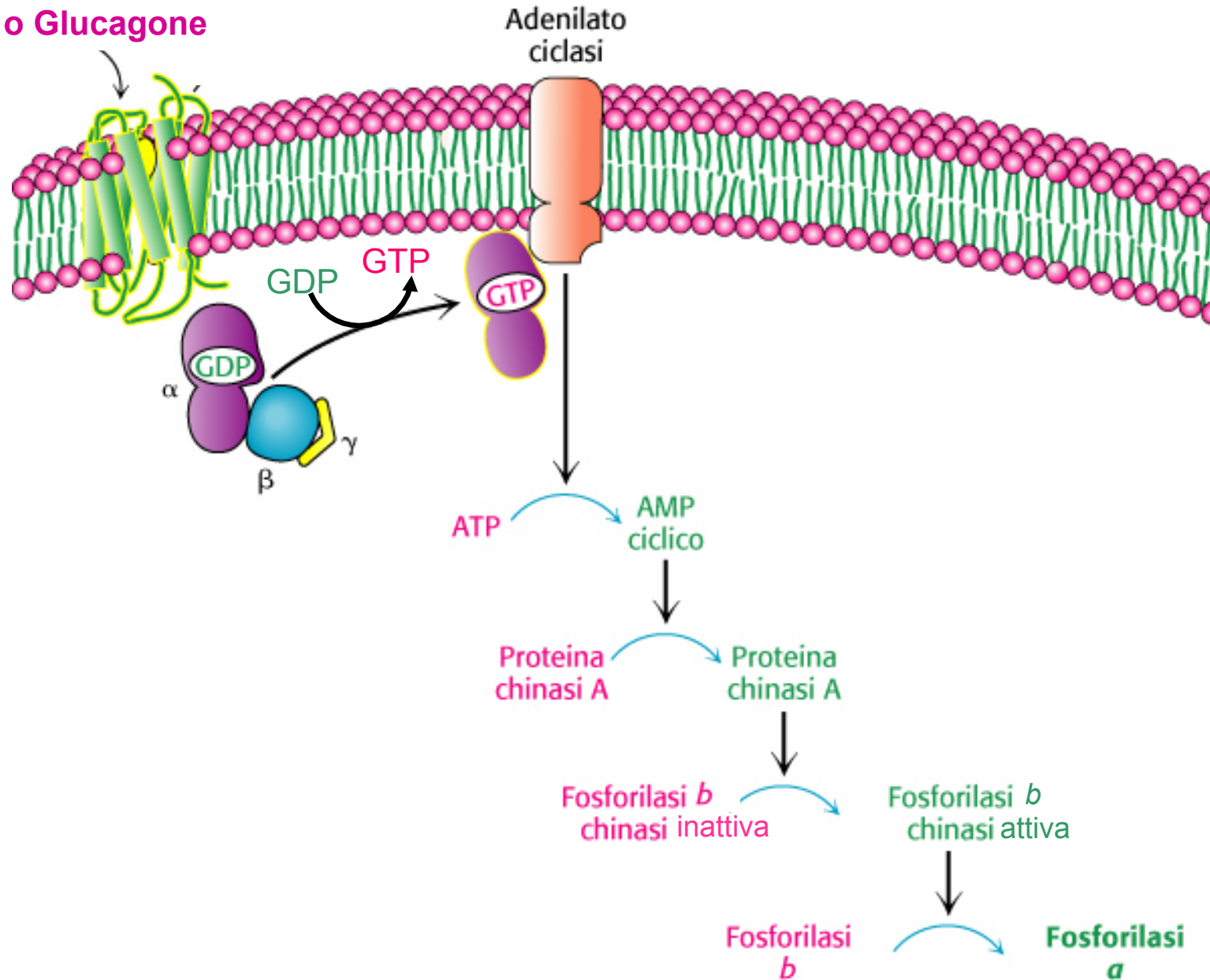


Ogni catena possiede
da 12 a 14 residui
di glucosio



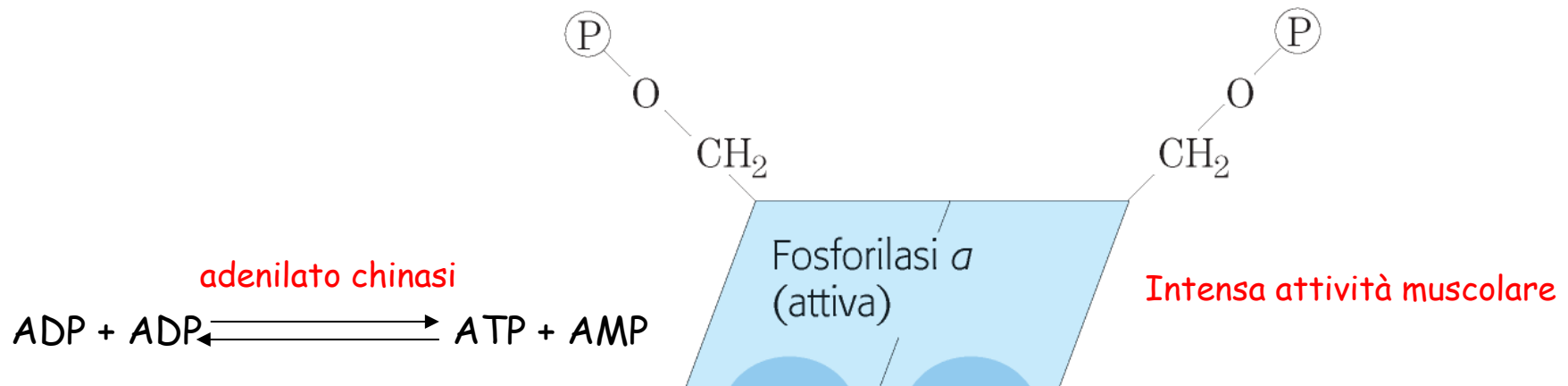
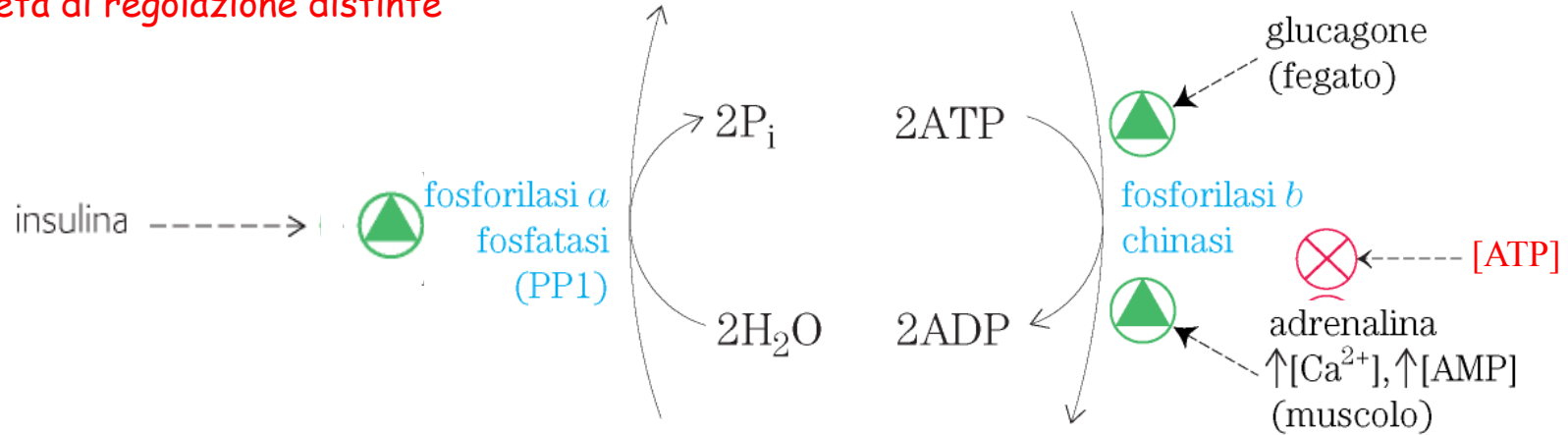
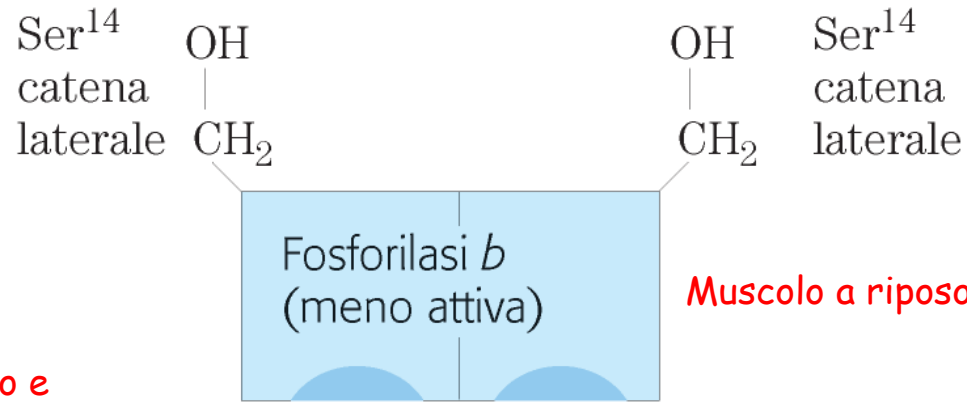
 G	glicogenina		terza fila
	primer		quarta fila
	seconda fila		fila esterna (non ramificata)

Adrenalina
o Glucagone



Regolazione della glicogenolisi

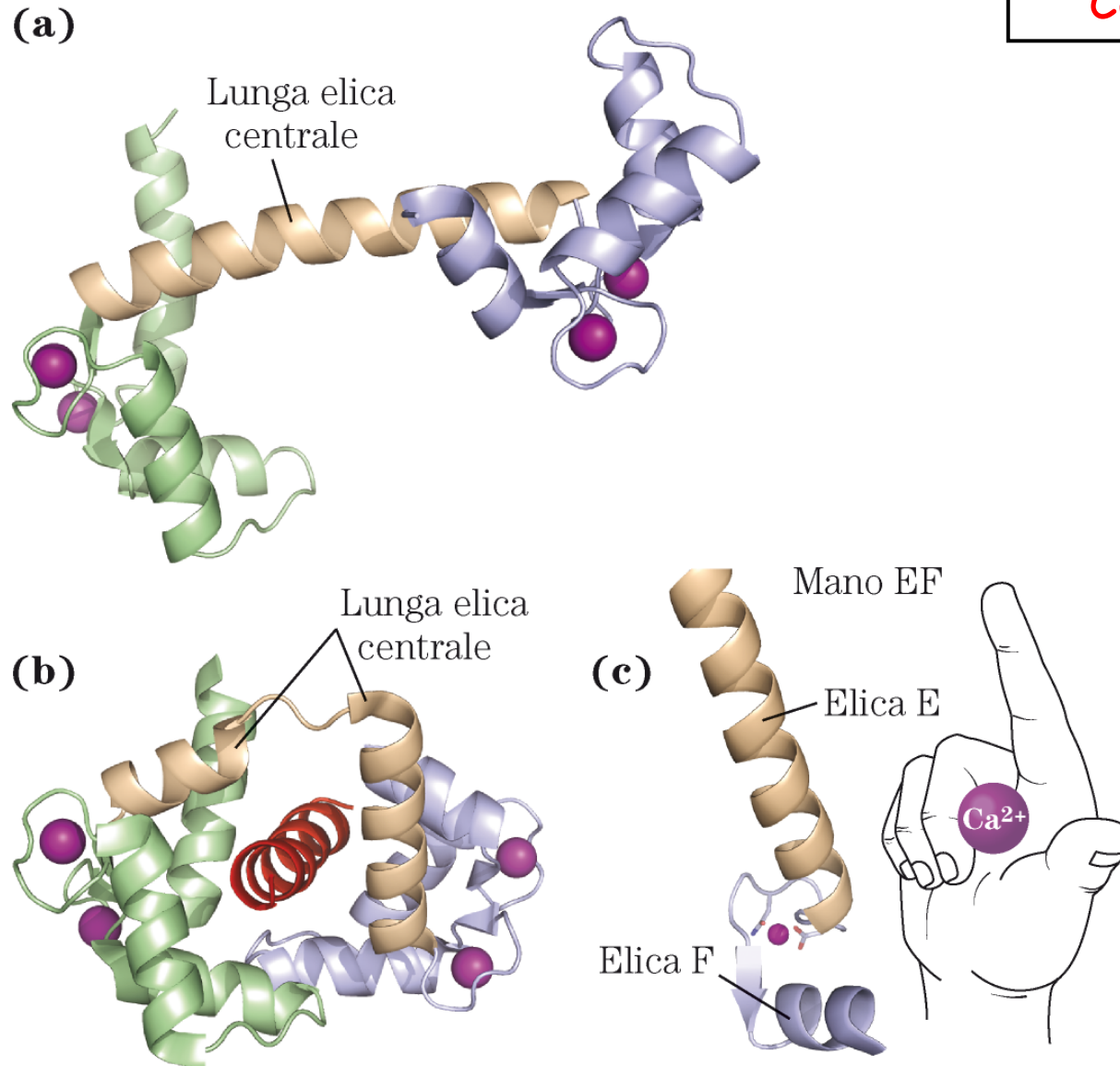
La glicogeno fosforilasi del fegato e del muscolo sono due isozimi con proprietà di regolazione distinte



La glicogeno fosforilasi chinasi muscolare ha numerose subunità $\alpha_4\beta_4\gamma_4\delta_4$ e tra queste le subunità α e β sono siti di fosforilazione la γ è catalitica e la δ è calmodulina

La glicogeno fosforilasi chinasi attivata trasforma la glicogeno fosforilasi b in glicogeno fosforilasi a

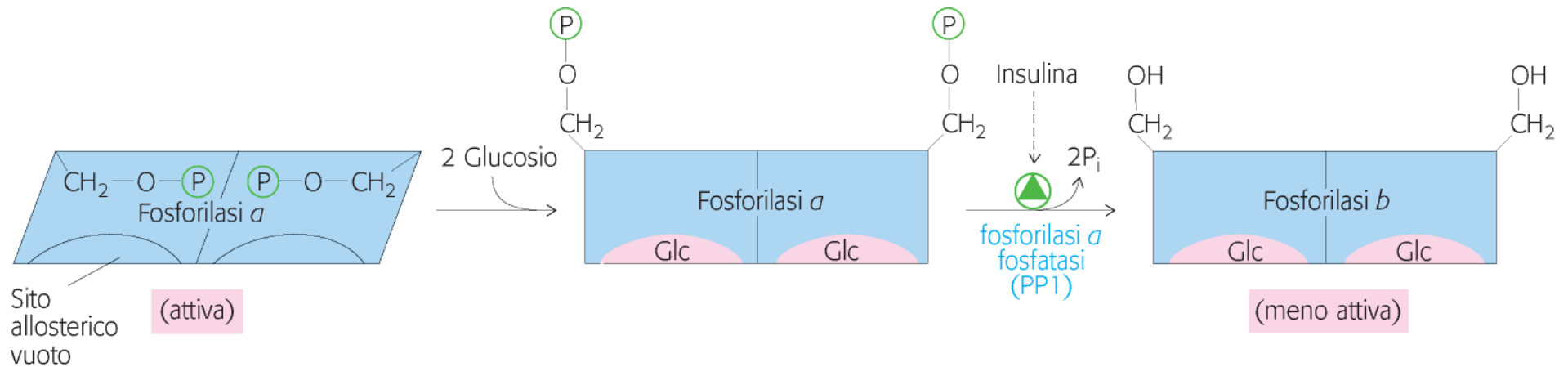
Calmodulina

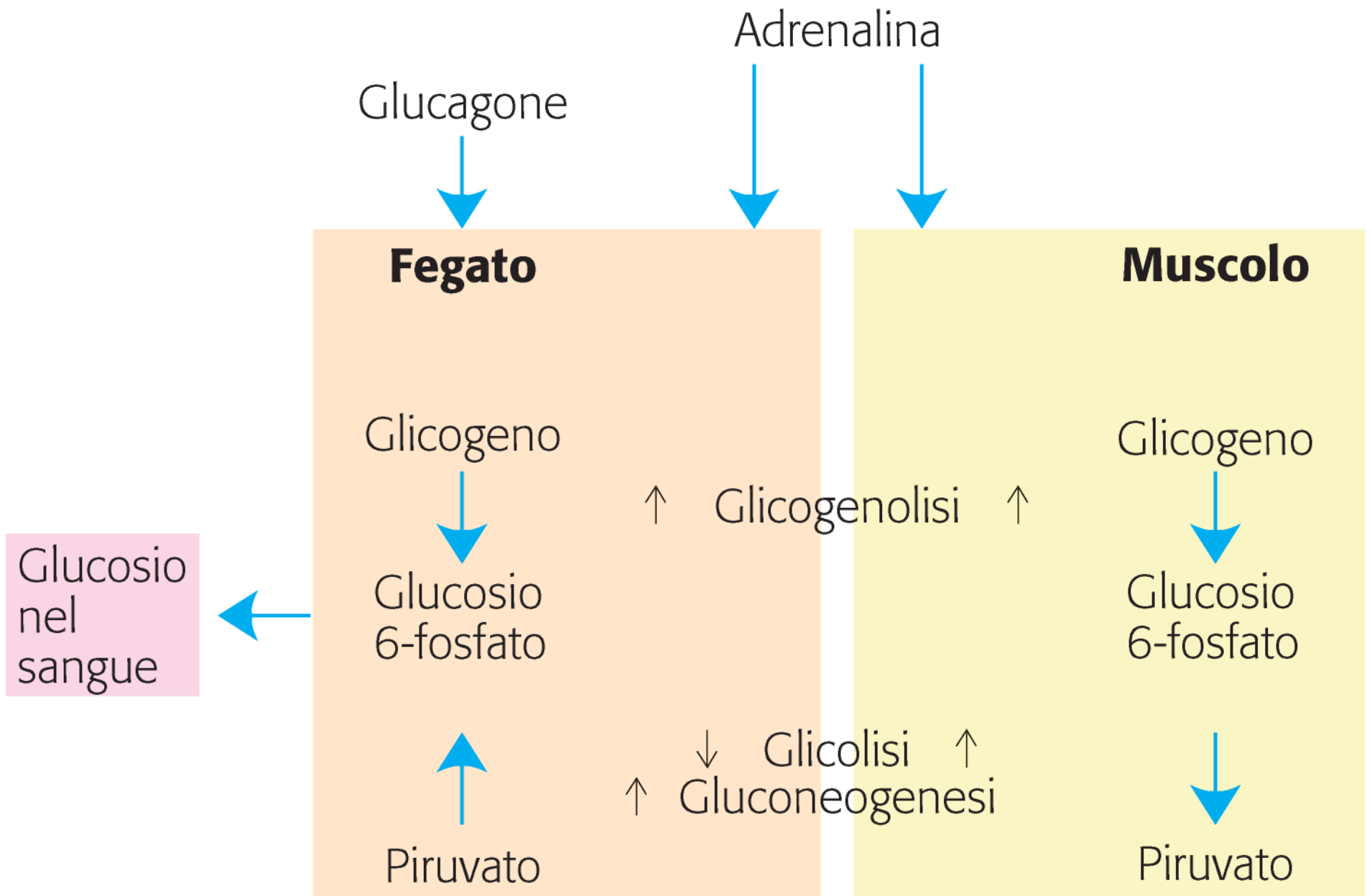


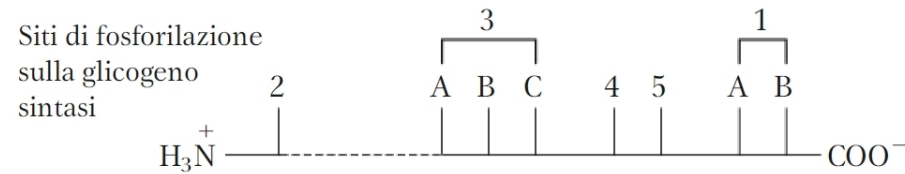
Il Ca^{2+} si comporta da secondo messaggero legandosi a proteine Ca^{2+} dipendenti tra cui la **calmodulina (CaM)**

Regolazione della glicogenolisi

Fegato

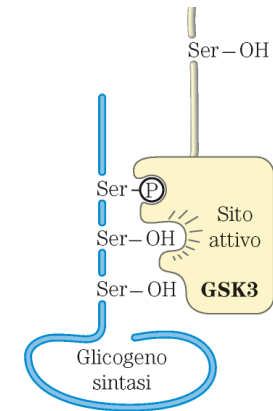
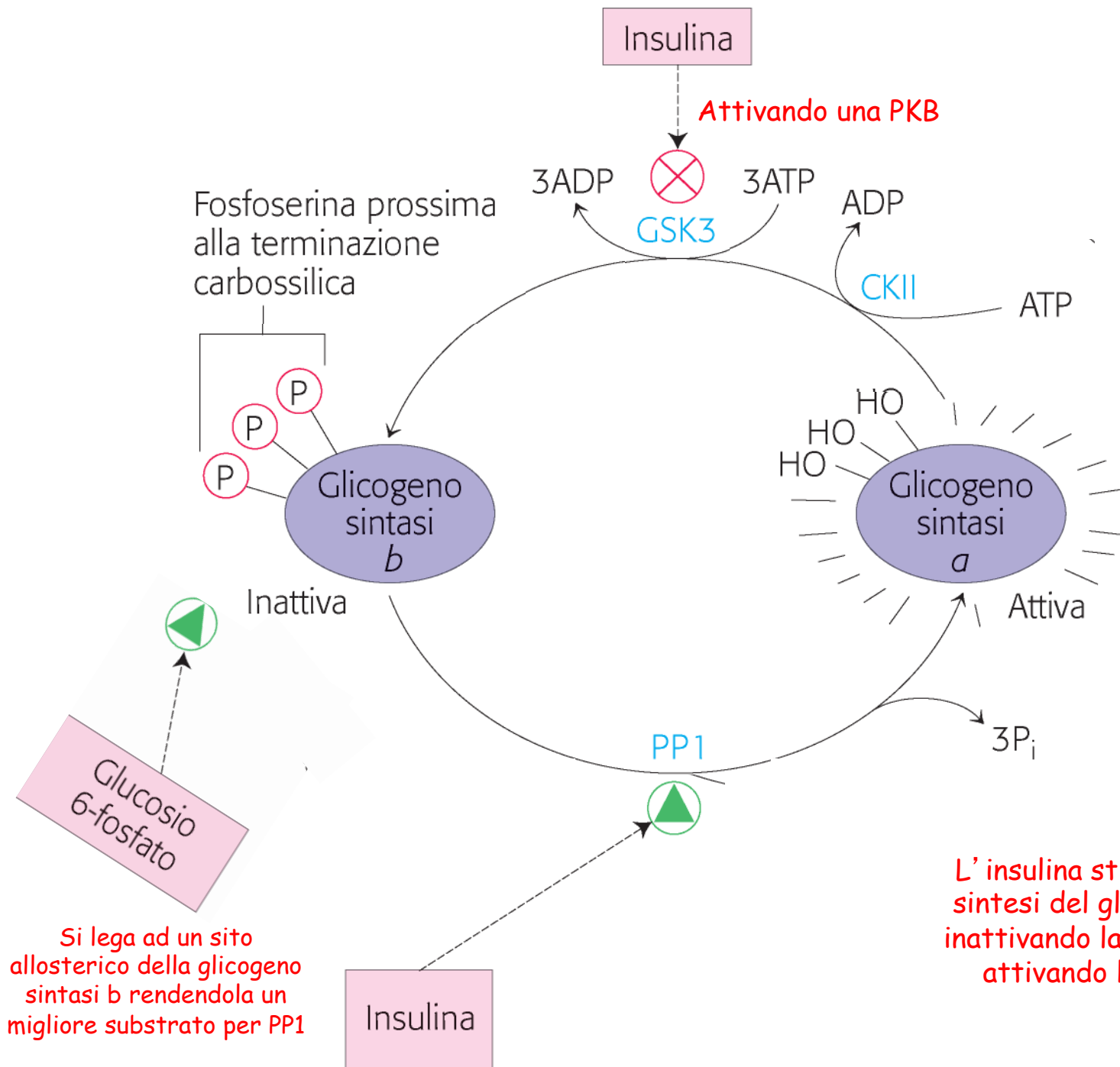




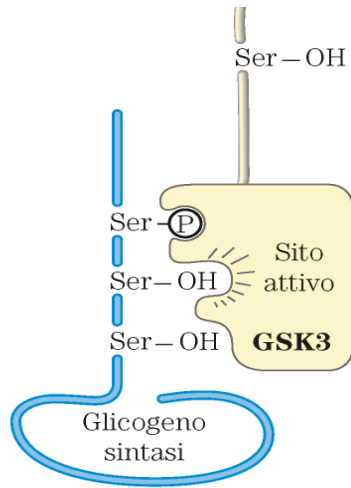


Chinasi	Siti di fosforilazione	Grado di inattivazione della sintasi
Proteina chinasi A	1A, 1B, 2, 4	+
Proteina chinasi G	1A, 1B, 2	+
Proteina chinasi C	1A	+
Proteina chinasi calcio/ calmodulina-dipendente	1B, 2	+
Fosforilasi chinasi <i>b</i>	2	+
Caseina chinasi I	Almeno 9 siti	+ + + +
Caseina chinasi II	5	0
Glicogeno sintasi chinasi 3	3A, 3B, 3C	+ + +
Glicogeno sintasi chinasi 4	2	+

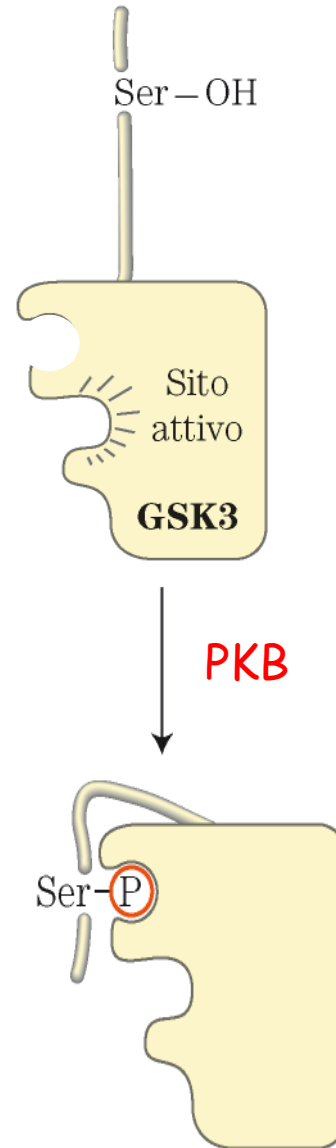
Figura 6.16 Regolazione da fosforilazioni multiple. L'enzima glicogeno sintasi possiede almeno nove siti separati, distribuiti in cinque regioni, che possono essere fosforilati da proteina chinasi cellulari. La regolazione della glicogeno sintasi non dipende da un meccanismo di tipo aperto o chiuso (on/off), ma da un accurato meccanismo di modulazione dell'attività che risponde a un'ampia gamma di segnali.



L' insulina stimola la sintesi del glicogeno inattivando la GSK3 e attivando la PP1

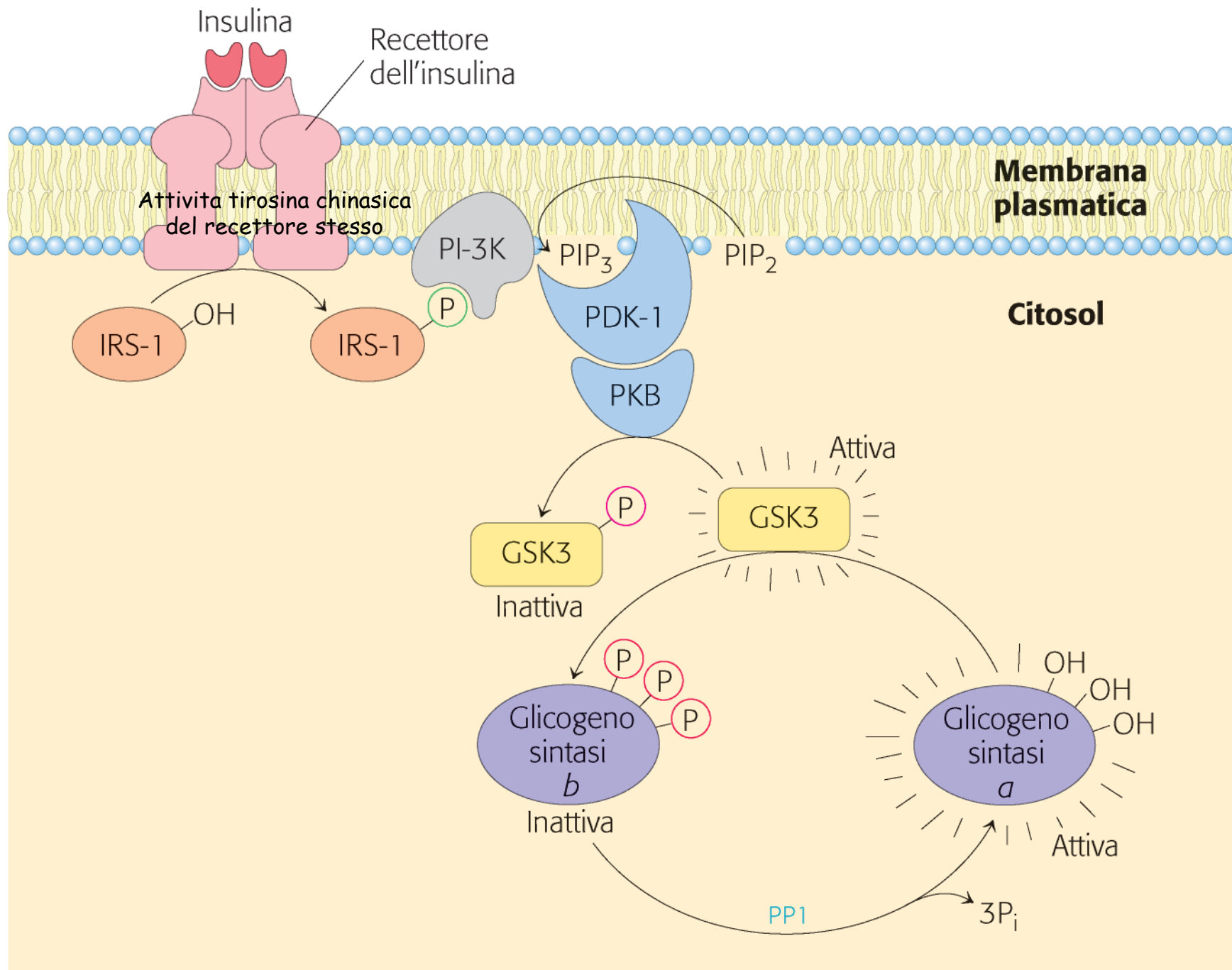


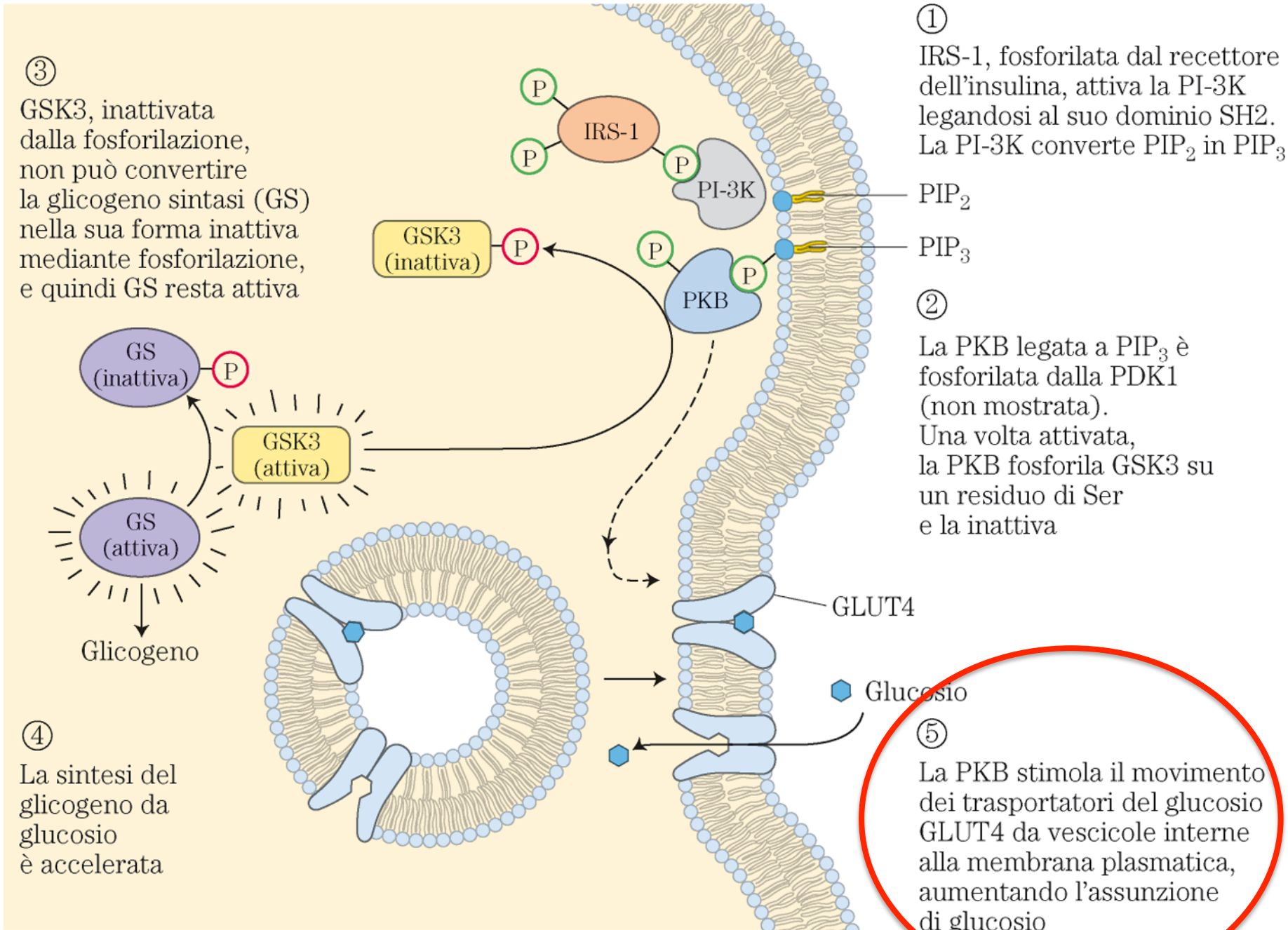
GSK3 attiva che lega la glicogeno sintasi con un fosfato legato



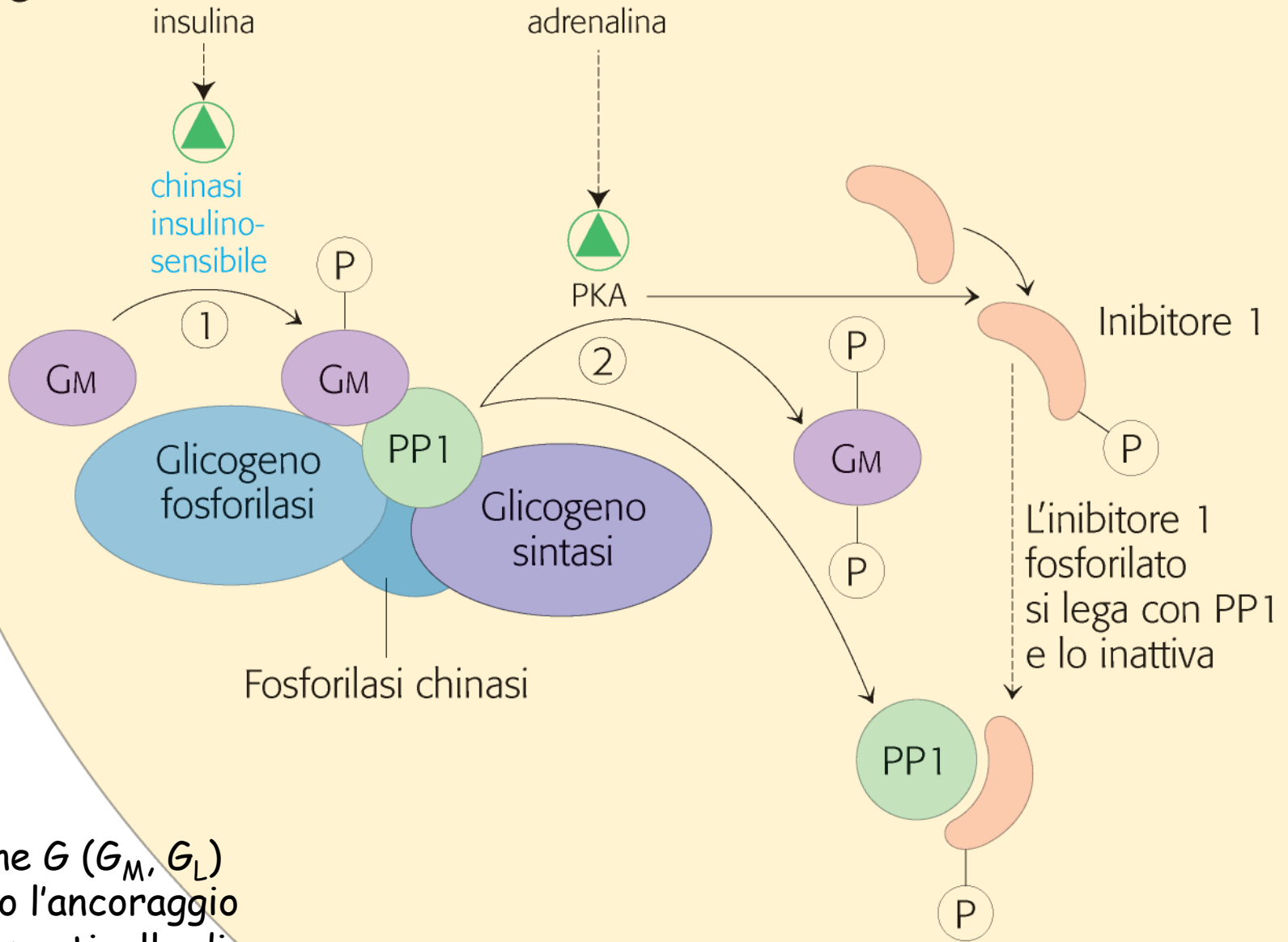
Autoinibita

GSK3 inattiva perché essendo fosforilata, non può legare la glicogeno sintasi





Granulo di glicogeno



Le proteine G (G_M , G_L) permettono l'ancoraggio di PP1 alle particelle di glicogeno

REGOLAZIONE DEL METABOLISMO DEL GLICOGENO

- LA GLICOGENO FOSFORILASI E LA GLICOGENO SINTASI SONO REGOLATE RECIPROCAMENTE
- LA GLICOGENO FOSFORILASI MUSCOLARE E' ATTIVATA ALLOSTERICAMENTE DA **AMP** ED INIBITA DA **ATP** E **GLUCOSIO 6-FOSFATO**
- LA GLICOGENO FOSFORILASI EPATICA E' INIBITA DA **GLUCOSIO**
- LA GLICOGENO SINTASI E' ATTIVATA DA **GLUCOSIO 6-FOSFATO**
- ENTRAMBI GLI ENZIMI SONO REGOLATI DA MODIFICAZIONI COVALENTI: FOSFORILAZIONI E DEFOSFORILAZIONI

ADRENALINA

- ORMONE PER COMBATTERE O FUGGIRE
- GLICOGENOLITICO
- LIBERA GRANDI QUANTITA' DI ENERGIA

GLUCAGONE

- NORMALIZZA LA GLICEMIA
- ATTIVA LA GLICOGENOLISI
- ATTIVA LA GLUCONEOGENESI

INSULINA

- STIMOLA LA GLICOGENO SINTESI
- INIBISCE LA GLICOGENOLISI
- INIBISCE LA GLUCONEOGENESI