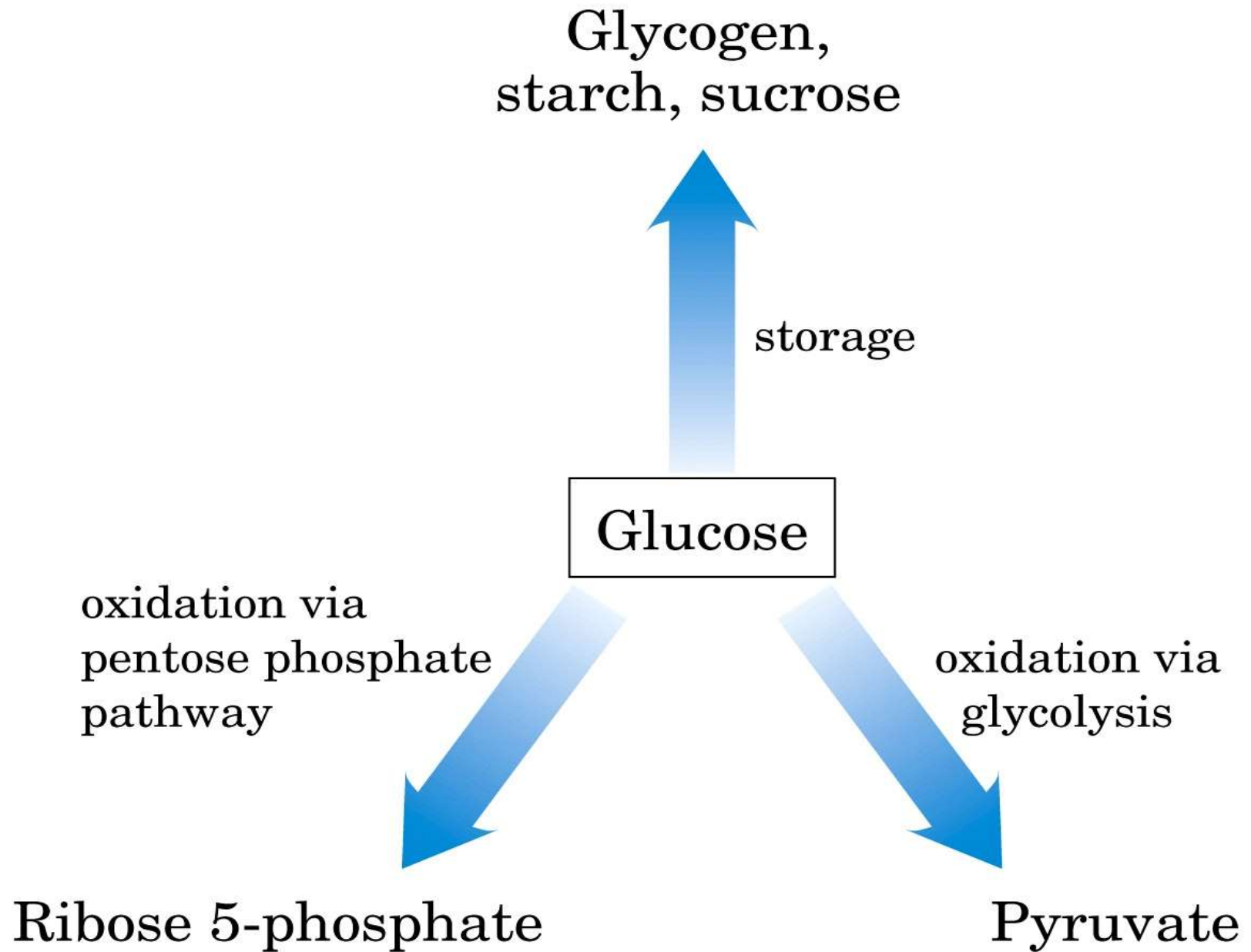
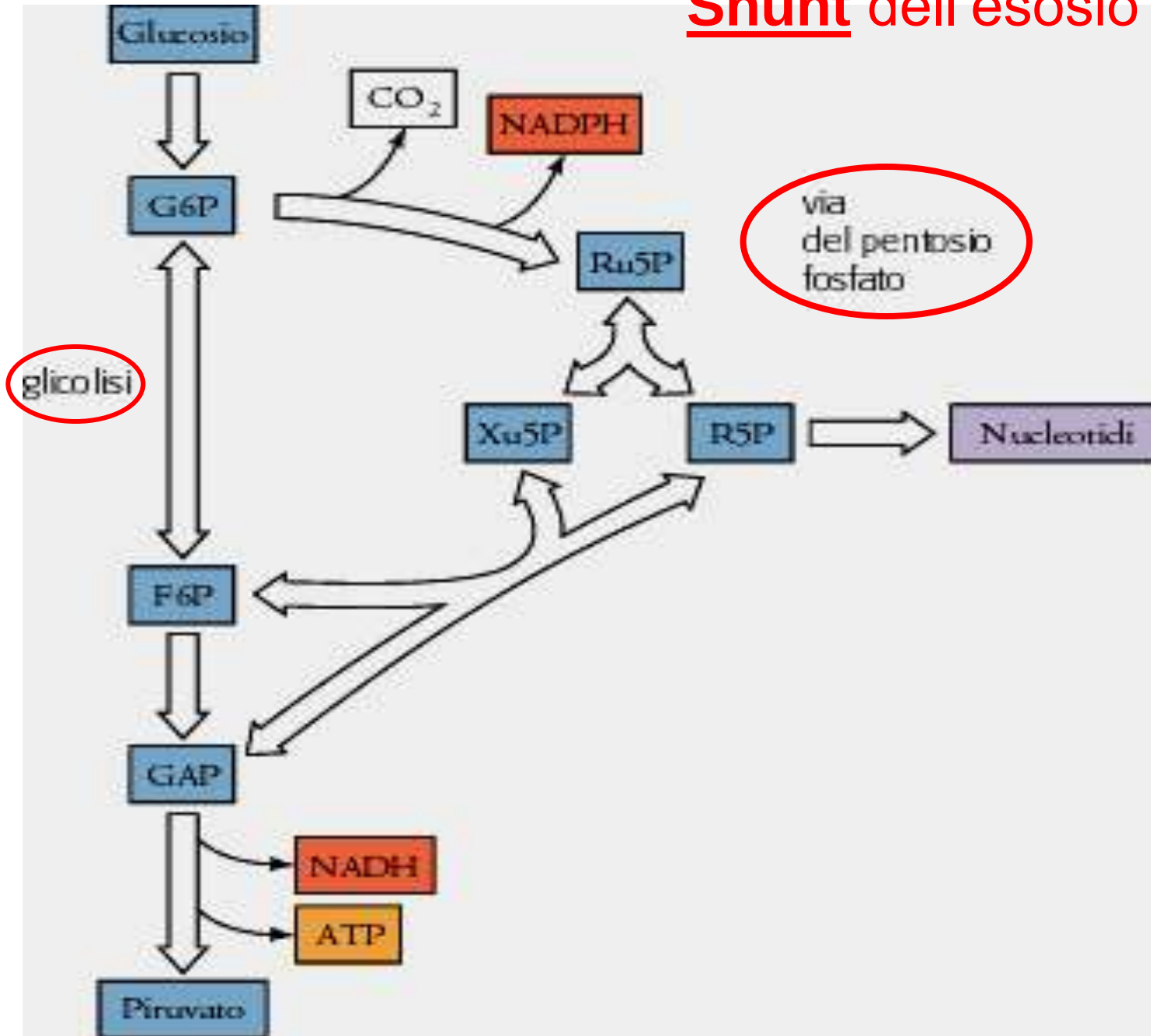




NADH e NADPH

- ATP = 1° moneta (energetica) della cellula
- NADH, **NADPH** = 2° moneta (potere riducente)
- NADH e NADPH non sono funzionalmente intercambiabili.
- $[NAD^+]/[NADH] \simeq 1000 \rightarrow$ favorisce ossidazione
- $[NADP^+]/[NADPH] \simeq 0.01 \rightarrow$ favorisce riduzione
- Il NADPH viene generato dall'ossidazione del glucosio-6-fosfato mediante una via alternativa alla glicolisi, chiamata **via del pentosio fosfato** o **shunt dell'esosio monofosfato**.

Shunt dell'esosio monofosfato



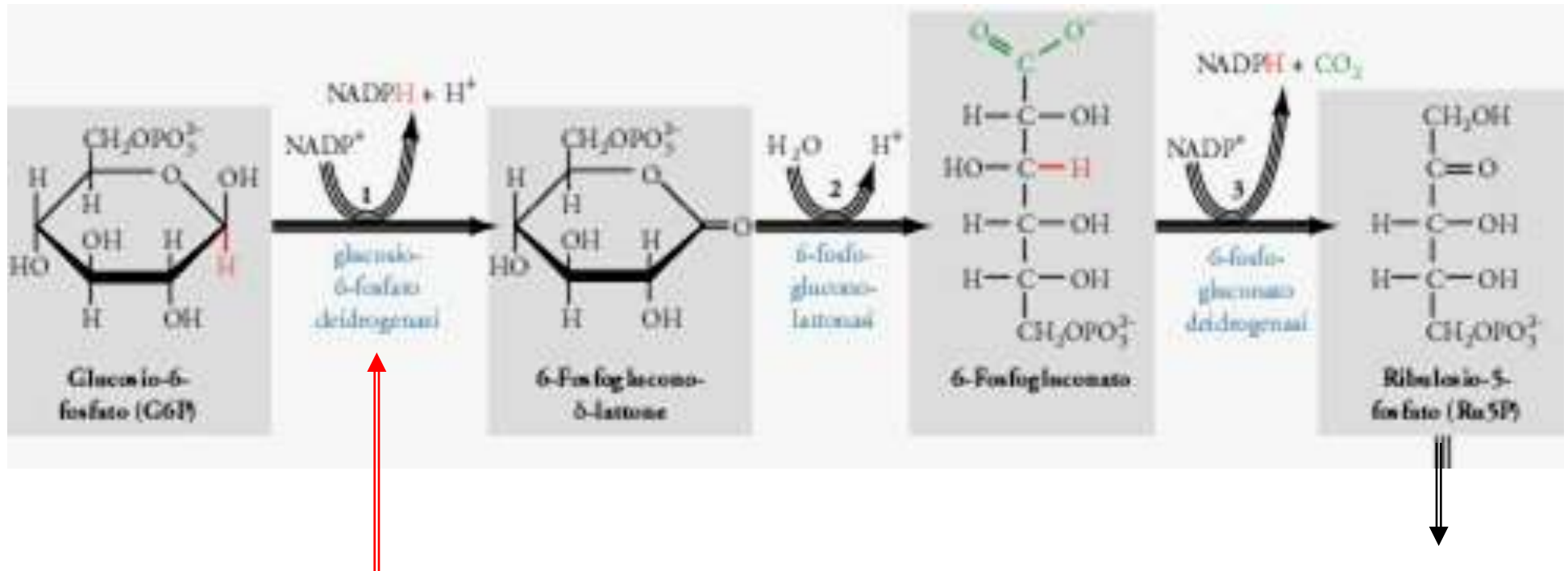
Nei tessuti altamente coinvolti nella **biosintesi di lipidi** il NADPH viene generato mediante la reazione complessiva



In 3 fasi :

1. Reazioni ossidative (1-3)
2. Reazioni di isomerizzazione e di epimerizzazione (4-5)
3. Reazioni di rottura e formazione di legami C-C (6-8)

Via del pentosio fosfato: fase 1 Reazioni ossidative

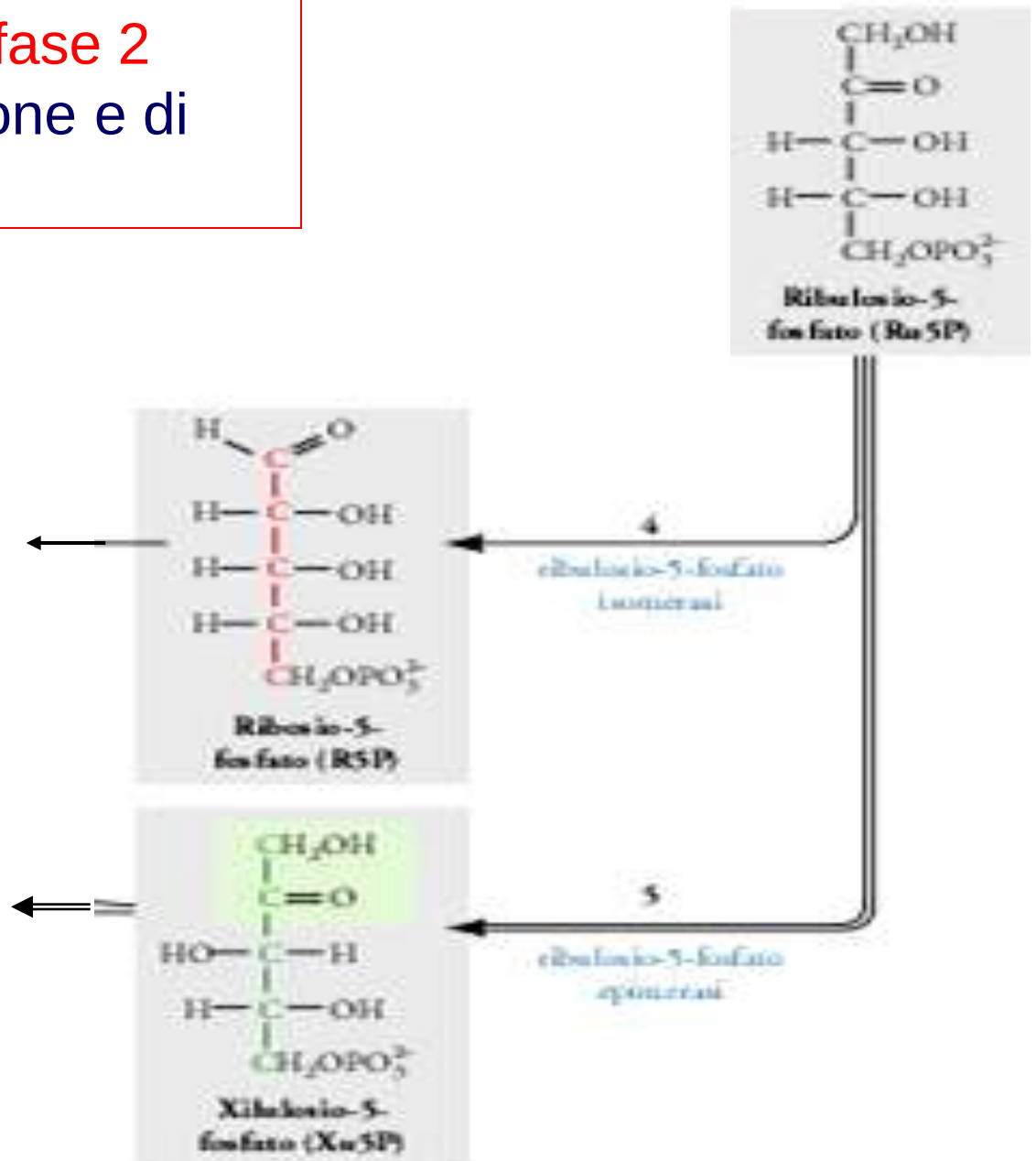


Controllo velocità totale

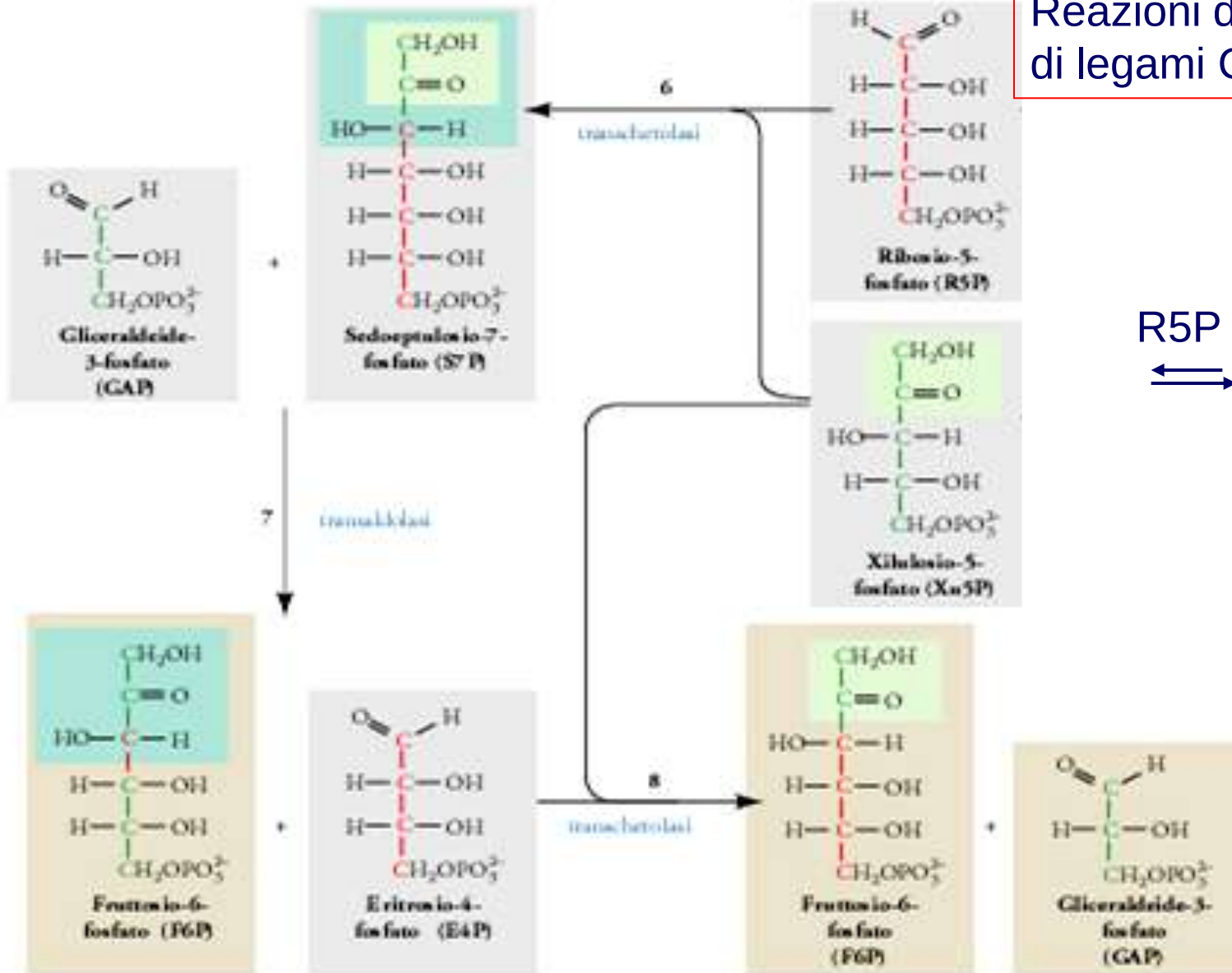


Via del pentosio fosfato: fase 2

Reazioni di isomerizzazione e di epimerizzazione

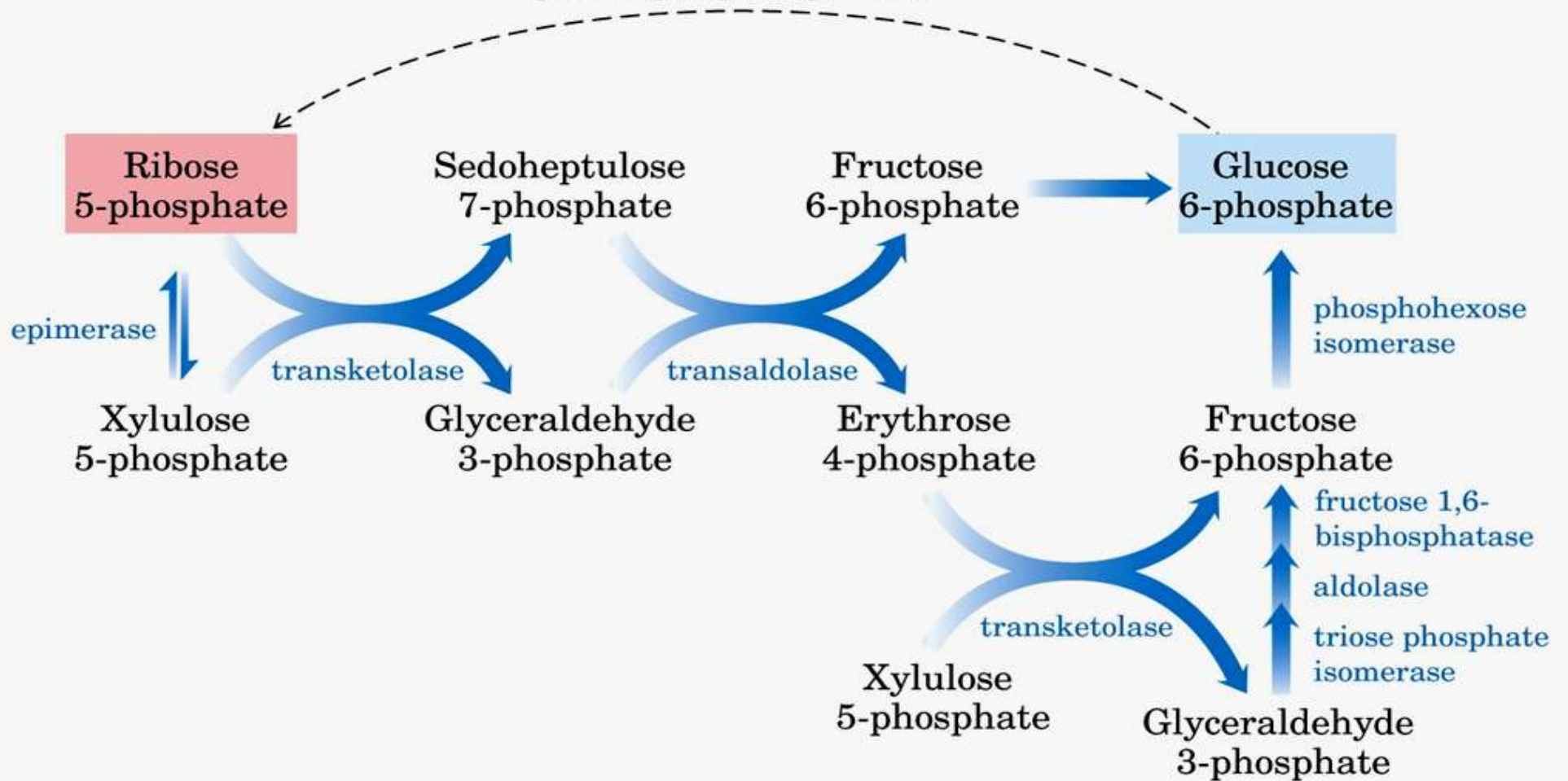


Via del pentosio fosfato: fase 3
Reazioni di rottura e formazione
di legami C-C



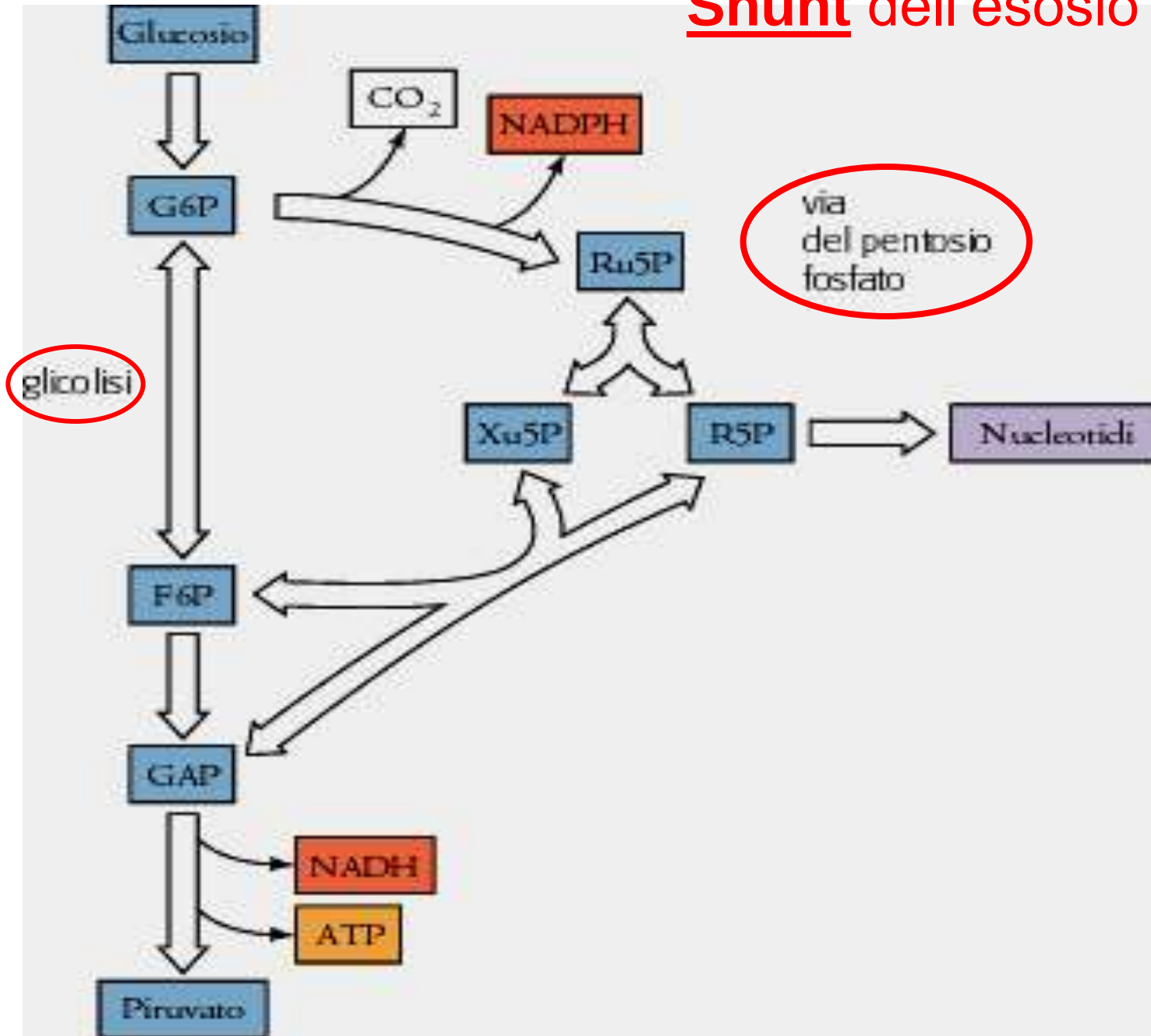
(Reaz. I + II)

oxidative reactions of
pentose phosphate pathway

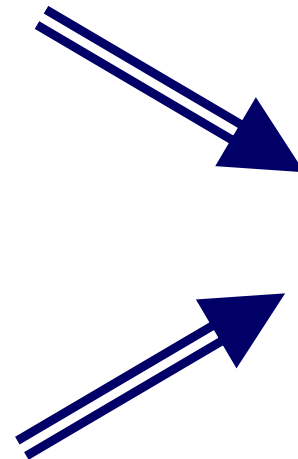


(a)

Shunt dell'esosio monofosfato



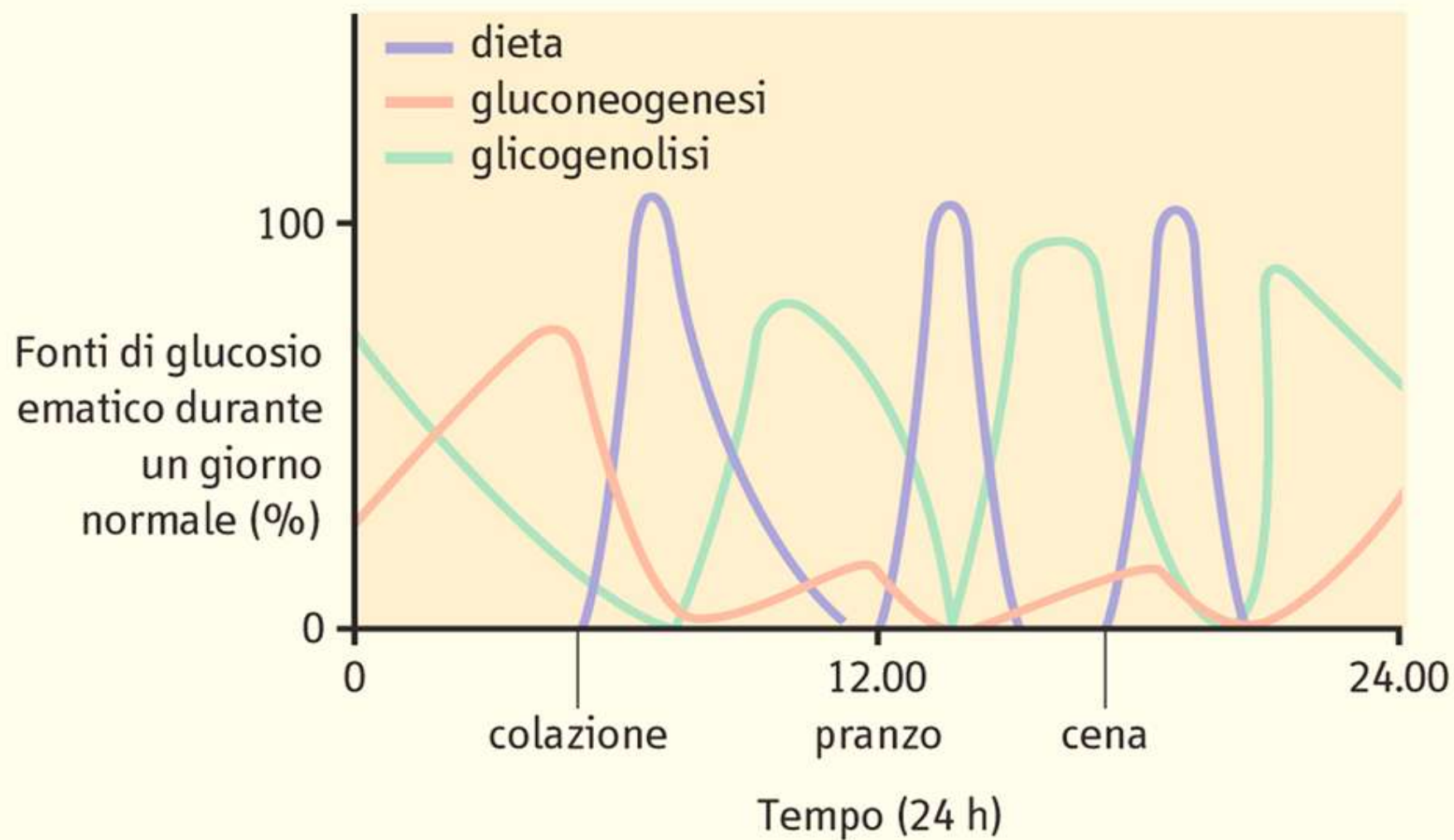
DEGRADAZIONE di polisaccaridi
(glicogeno epatico, amido o
glicogeno dalla dieta)



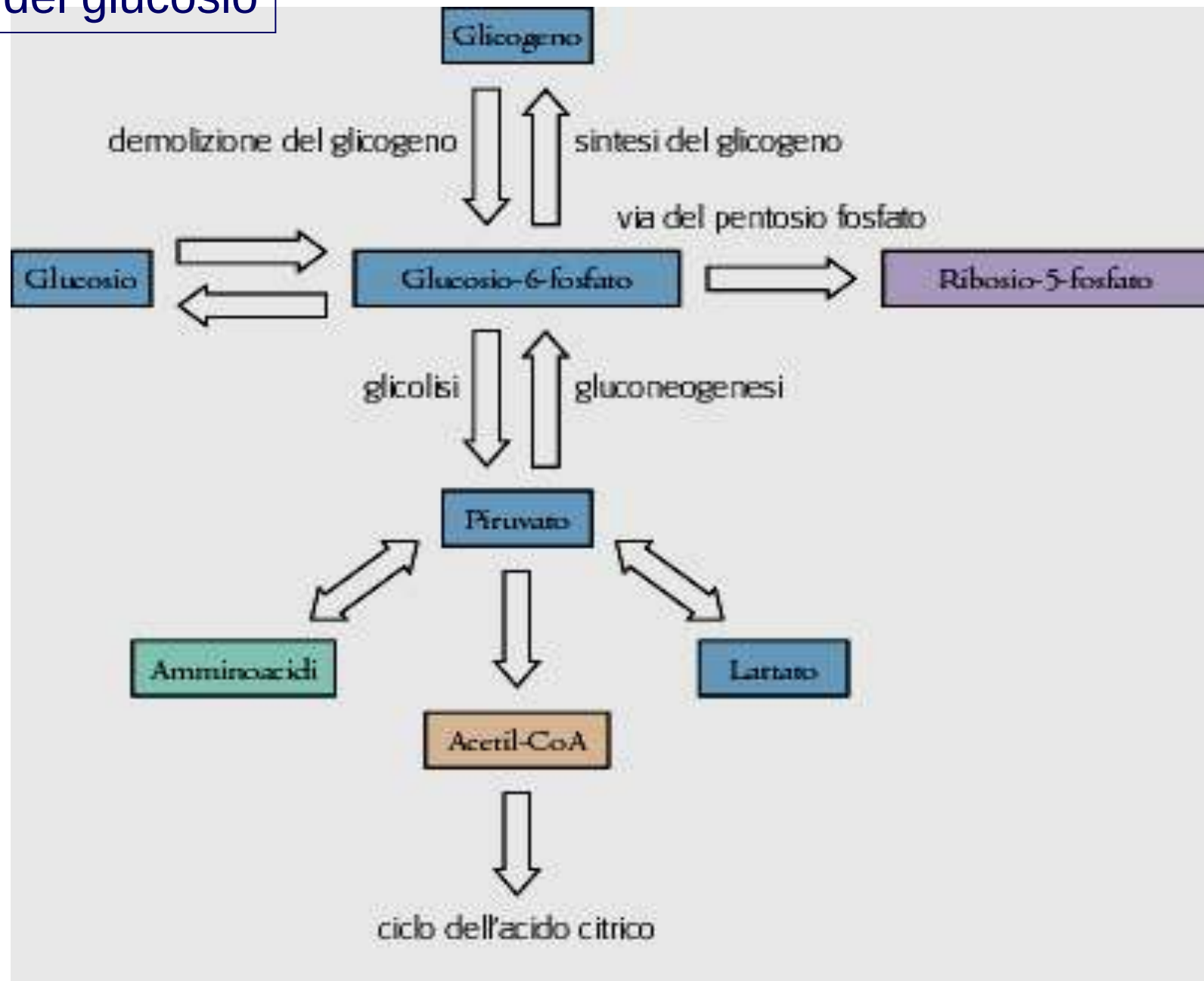
Glucosio

GLUCONEOGENESI (sintesi da
precursori non glucidici)

Fonti di glucosio ematico



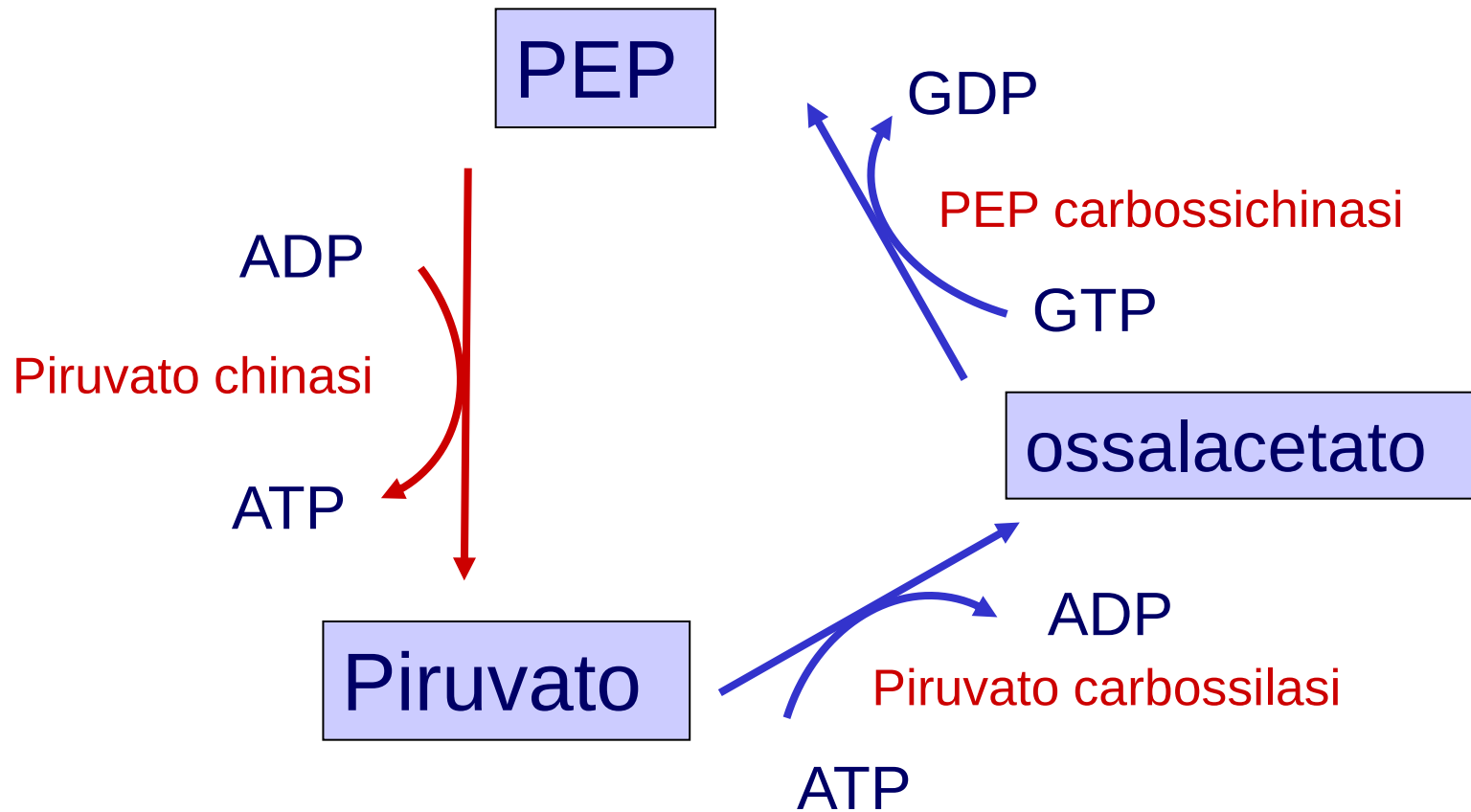
Metabolismo del glucosio

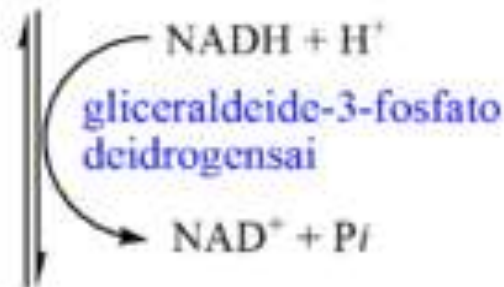
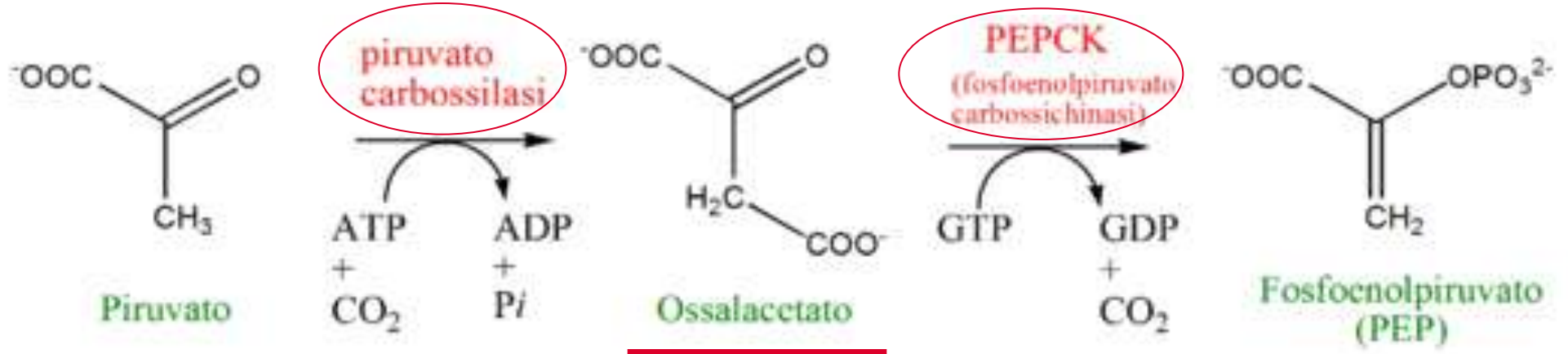


La Gluconeogenesi

1. Avviene principalmente nel fegato, quando il fegato ha esaurito la riserva di glicogeno
2. Utilizza precursori non glucidici (lattato, piruvato, aminoacidi)
3. È paragonabile all'inverso della glicolisi, MA differisce per 3 reazioni, quelle in cui $\Delta G < 0$ (1-3-10)

Reazione 10 (nella glicolisi)



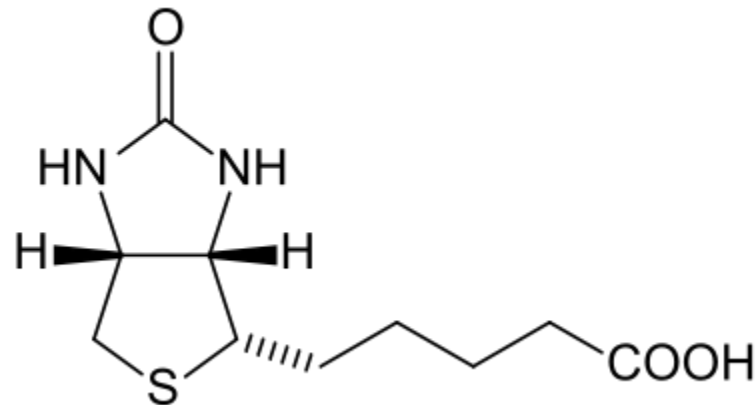


Gluconeogenesi

La piruvato carbossilasi catalizza la reazione :



Il suo gruppo prostetico è la **biotina** (vitamina H o I o B7 o B8)

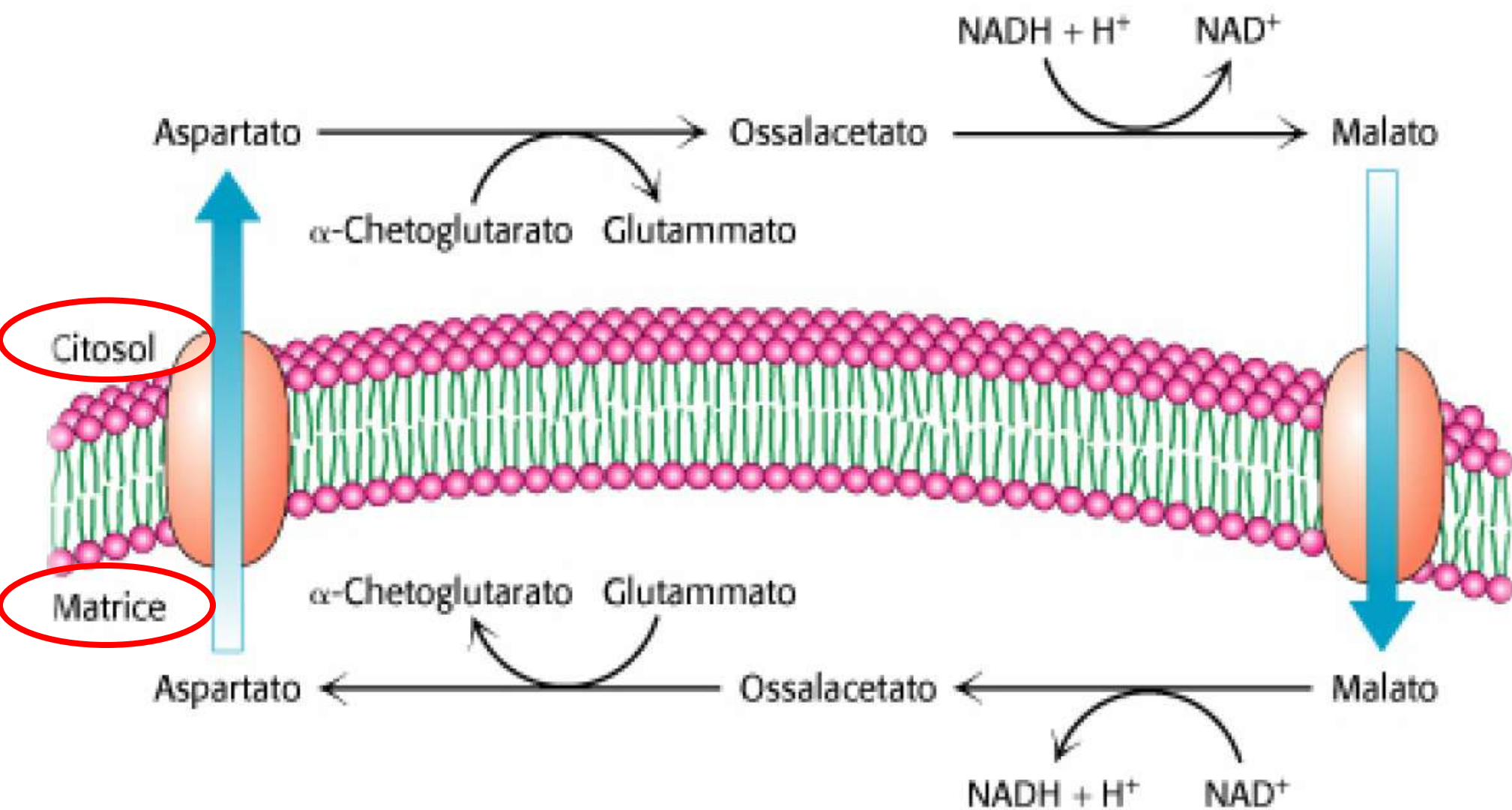


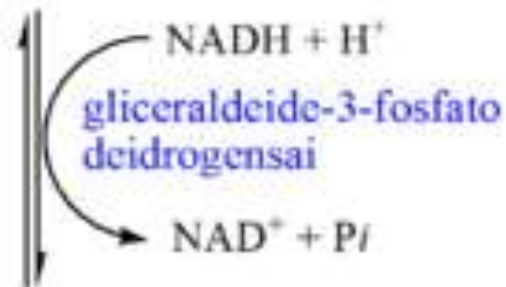
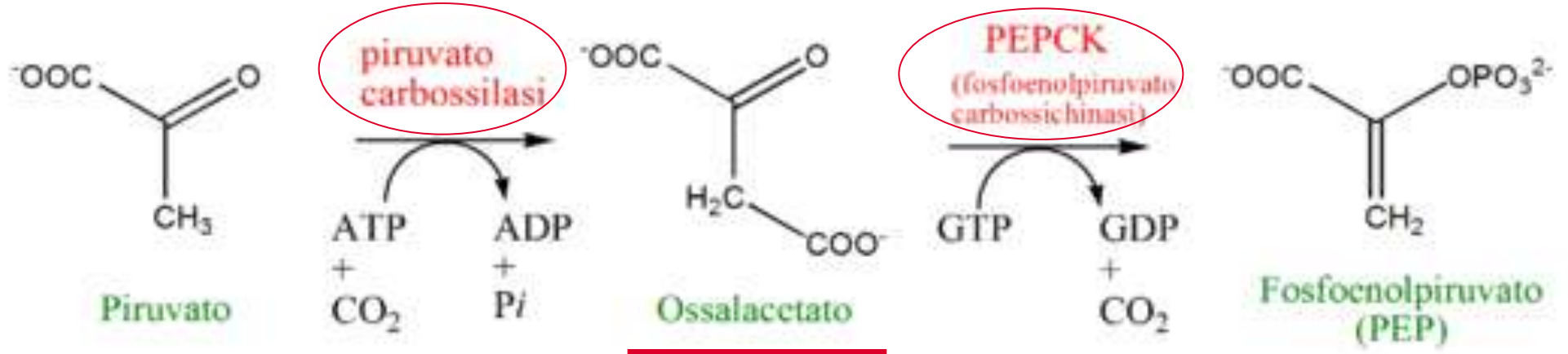
Problema (in molte specie) :

Piruvato → ossalacetato nei mitocondri

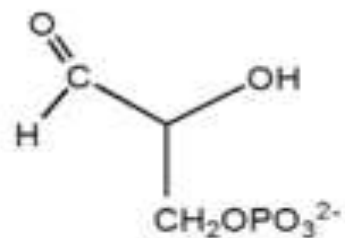
Ossalacetato → PEP nel citosol

→ l'ossalacetato deve uscire dai mitocondri, ma non c'è un trasportatore

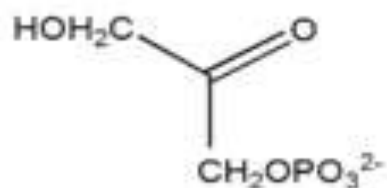




Gluconeogenesis

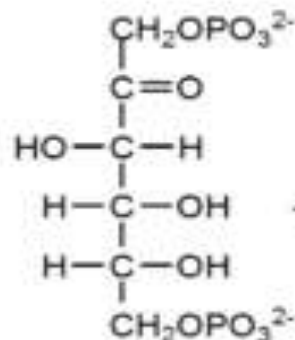


Gliceraldeide fosfato (GAP)

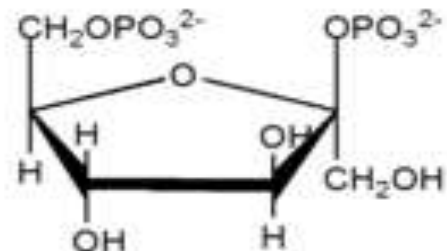


Diidrossiacetone fosfato

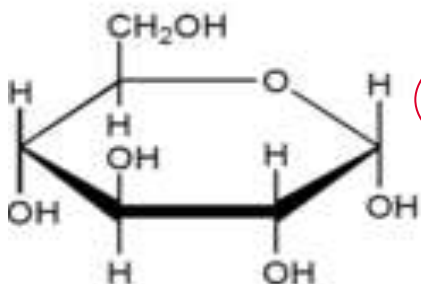
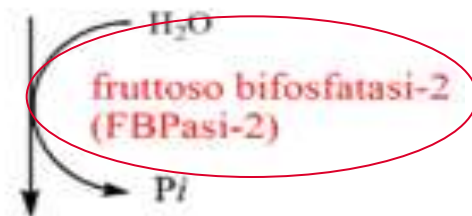
aldolasi



Fruttosio-1-6-bifosfato

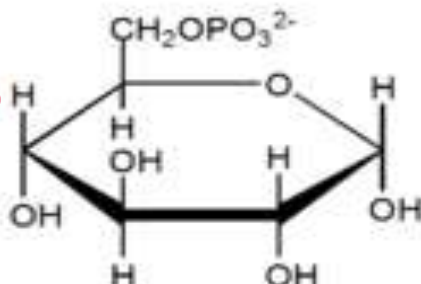
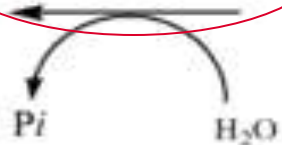


β -D-Fruttosio-1-6-bifosfato



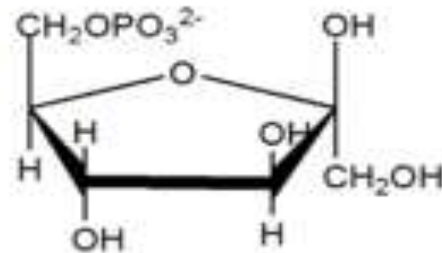
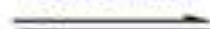
Glucoso

glucoso-6-fosfatasi



Glucoso-6-fosfato

fosfogluco isomerasi



β -D-Fruttosio-6-fosfato

Reazione 3

Fructose 6-phosphate

Glycolysis

ATP

PFK-1

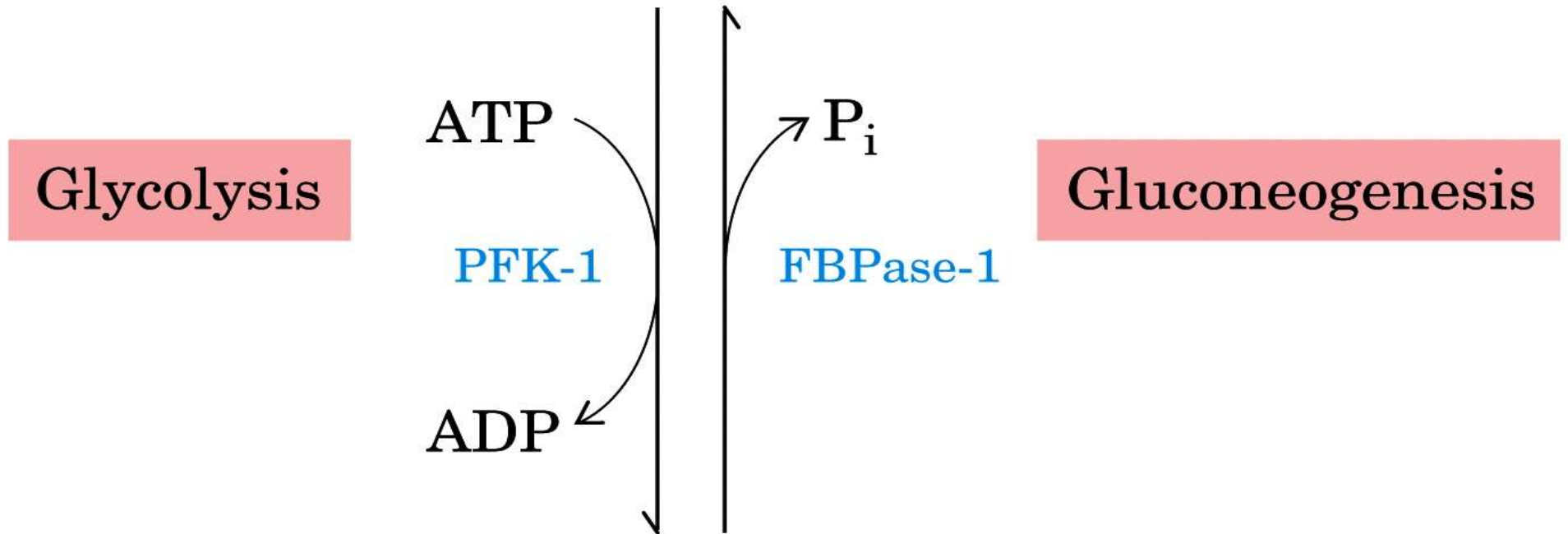
ADP

P_i

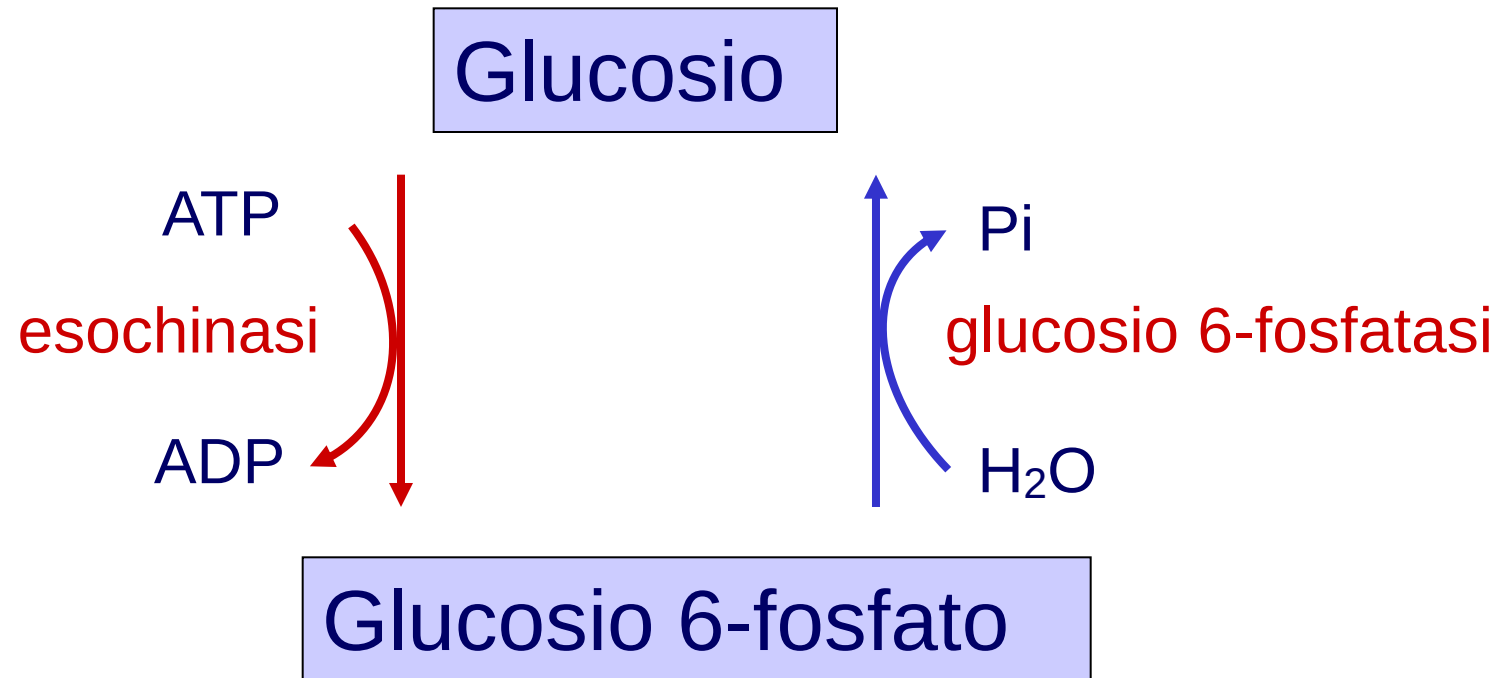
FBPase-1

Gluconeogenesis

Fructose 1,6-bisphosphate

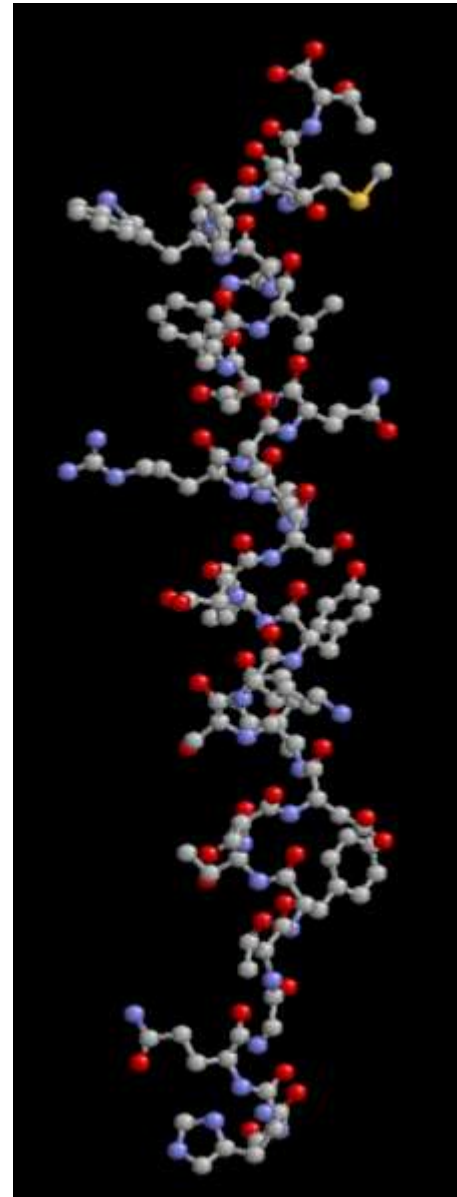


Reazione 1



La gluconeogenesi epatica è regolata dalla concentrazione ematica di glucosio

La glicemia è regolata da due ormoni, insulina e glucagone, prodotti dal pancreas



Glucagone - Premio Nobel 1974 Christian de Duve

Struttura: polipeptide di 29 aa (PM 3485).

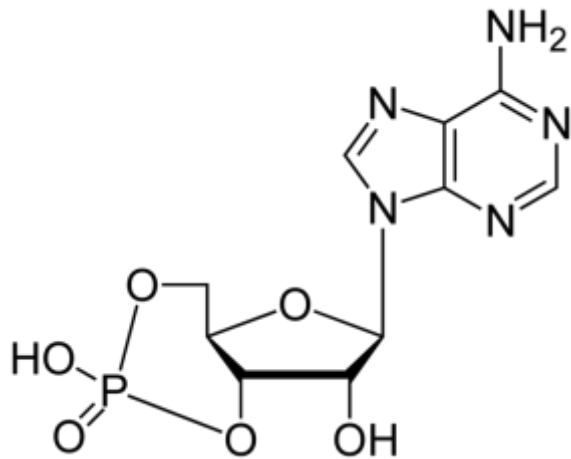
Il precursore primario (proglucagone) è costituito da 160 aa.

Viene sintetizzato nelle cellule α del pancreas in forma di pre-ormone e accumulato in vescicole di secrezione.

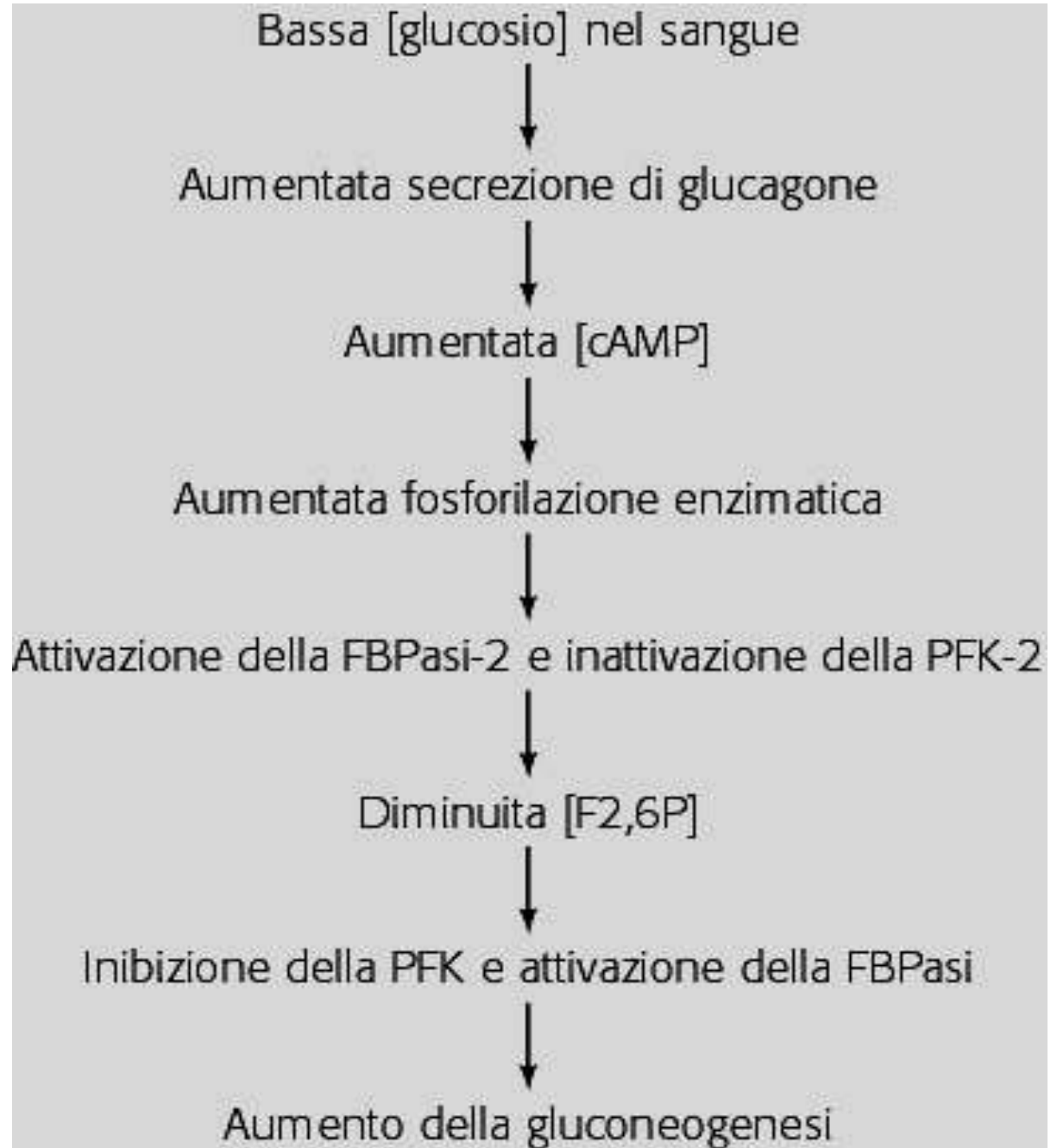
La secrezione del glucagone (esocitosi) è stimolata da un basso livello di glucosio nel sangue (ipoglicemia).

Viene anche prodotto dalle cellule L dell'intestino tenue con l'ingresso del bolo alimentare (enteroglucagone), la sua funzione è quella di produrre un anticipato stato di iperglicemia e di stimolare la secrezione dell'insulina.

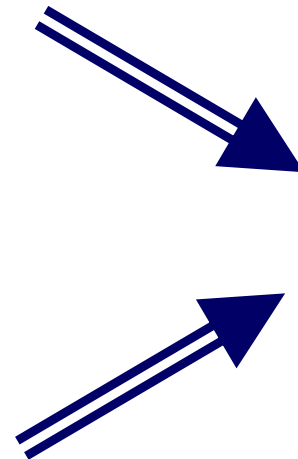
La gluconeogenesi epatica è regolata dalla concentrazione ematica di glucosio



cAMP

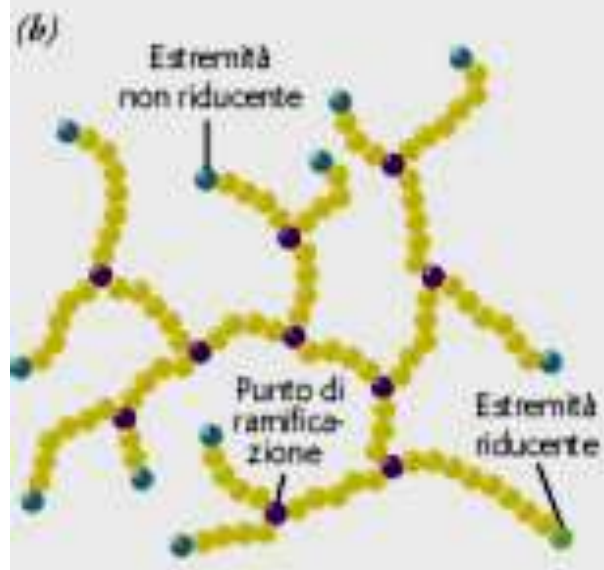
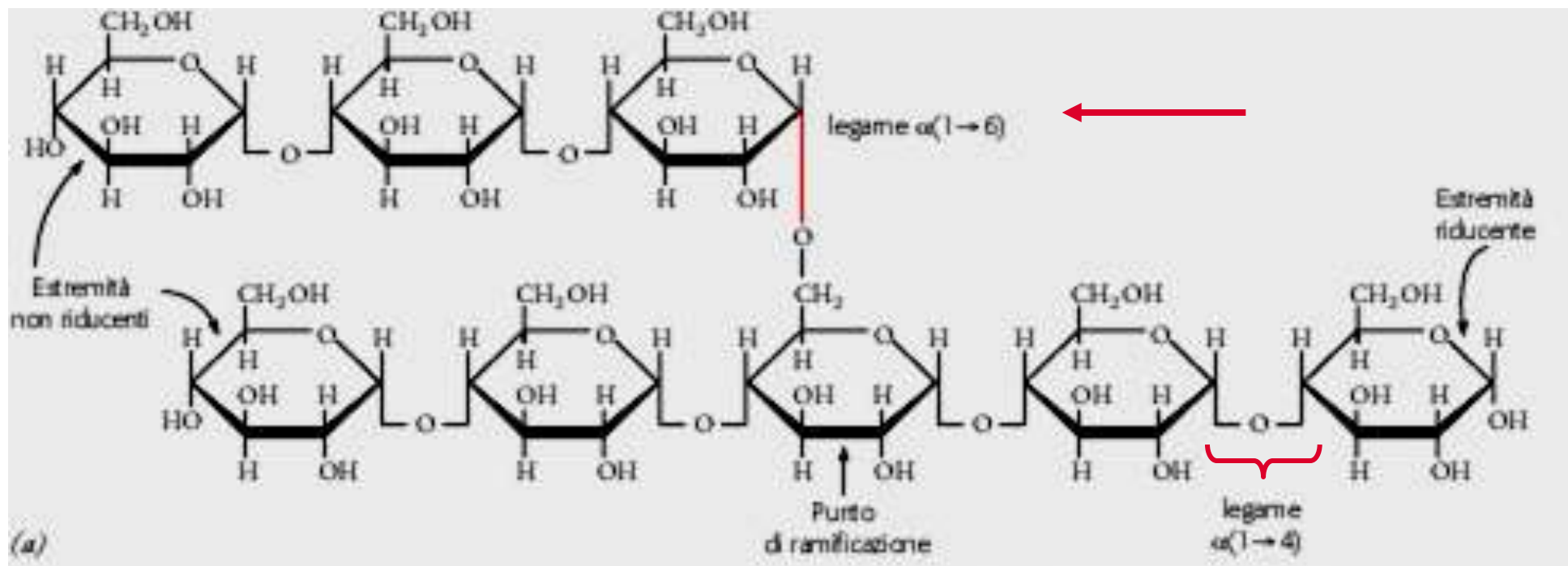


DEGRADAZIONE di polisaccaridi
(glicogeno epatico, amido o
glicogeno dalla dieta)



Glucosio

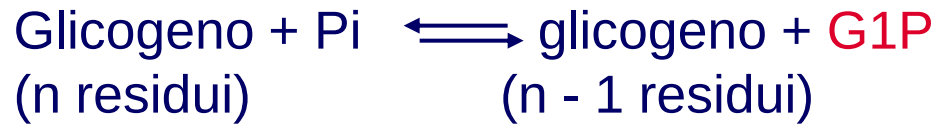
GLUCONEOGENESI (sintesi da
precursori non glucidici)



Muscolo, fegato

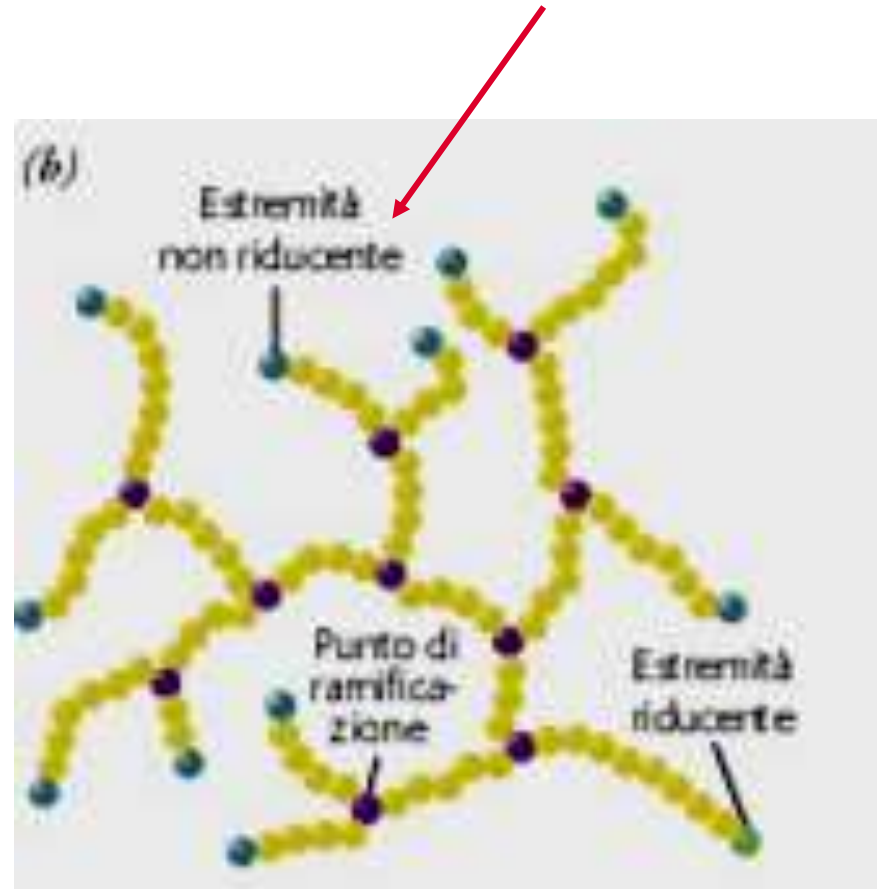
Demolizione del glicogeno 1.

La glicogeno **fosforilasi** catalizza la rottura di un legame con la sostituzione di un gruppo fosforico (fosforolisi) per dare glucosio-1-fosfato

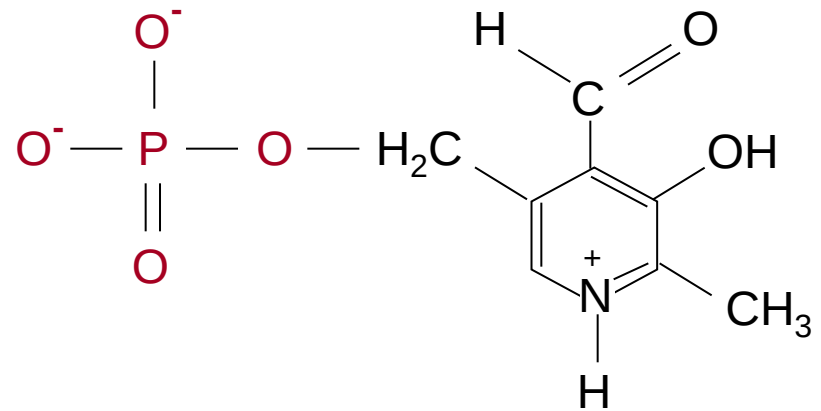


Solo se $n \geq 5$ dal punto di ramificazione

La reazione è catalizzata
dalla **glicogeno fosforilasi**



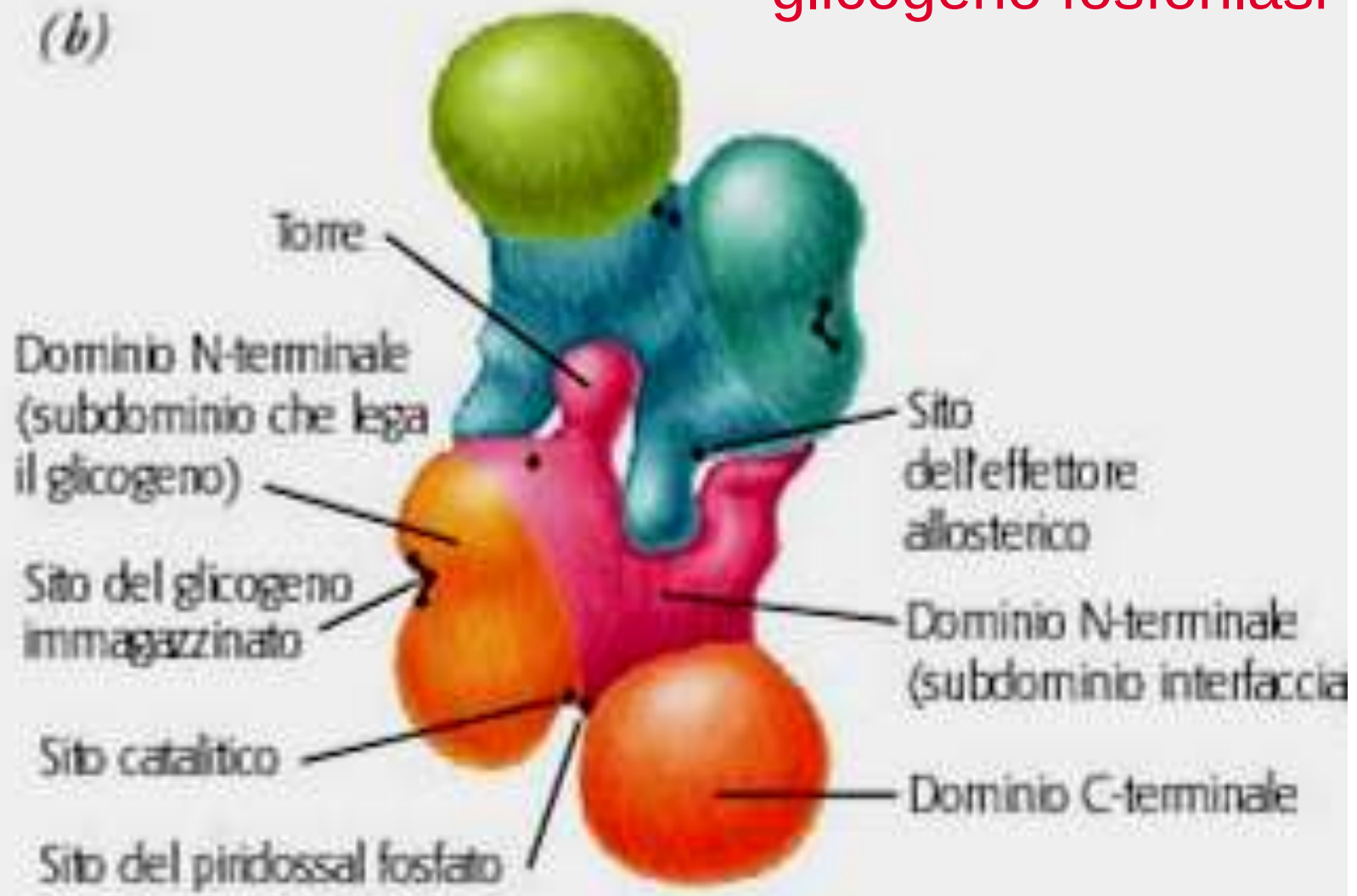
La attività enzimatica della **glicogeno fosforilasi** richiede il cofattore piridossal-5'-fosfato (PLP) legato covalentemente. Il PLP fornisce il gruppo **fosforico** che si comporta da catalizzatore agendo come acido-base.



PLP = forma attiva della **Vitamina B6**
Presente negli alimenti, depositata nel fegato

glicogeno fosforilasi

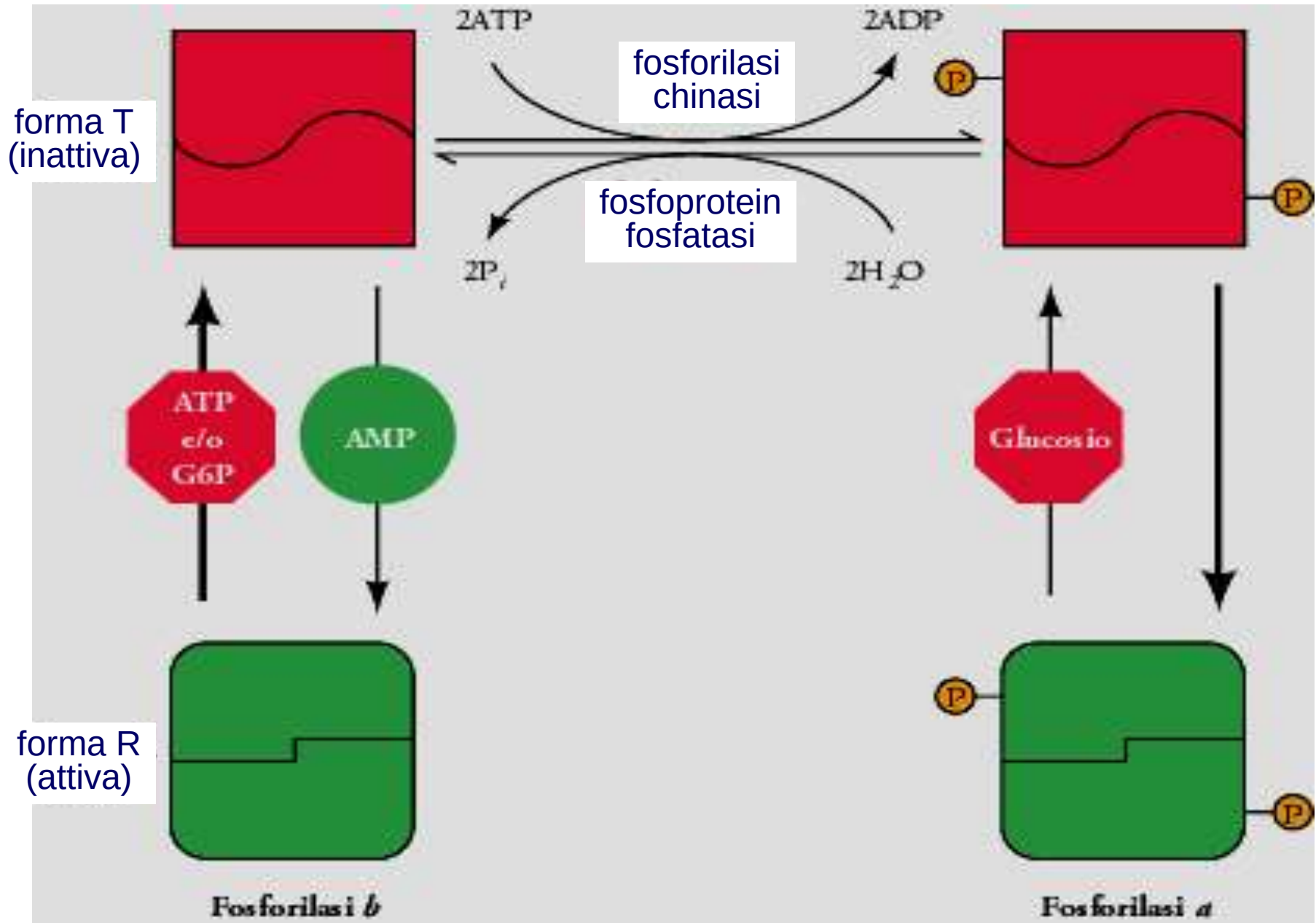
(b)



La glicogeno fosforilasi è un dimero regolato da

- interazioni allosteriche
(ATP legato alla forma T, G6P, glucosio = inibitori;
AMP legato alla forma R = attivatore)
- modificazione covalente
(fosforilazione (*forma a*) e defosforilazione (*forma b*)
della Ser14).

Controllo della attività della glicogeno fosforilasi

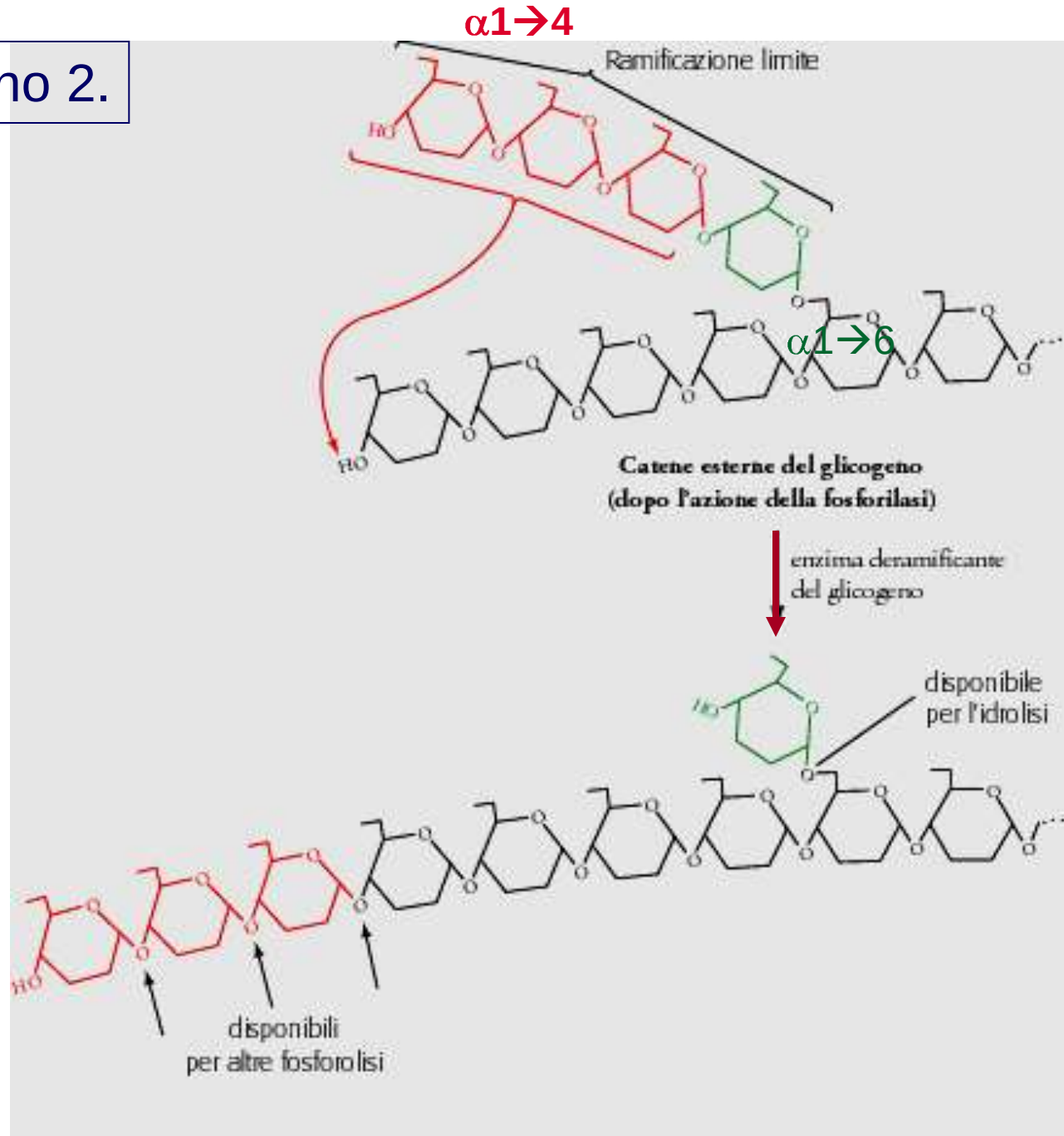


Demolizione del glicogeno 2.

L'enzima deramificante del glicogeno

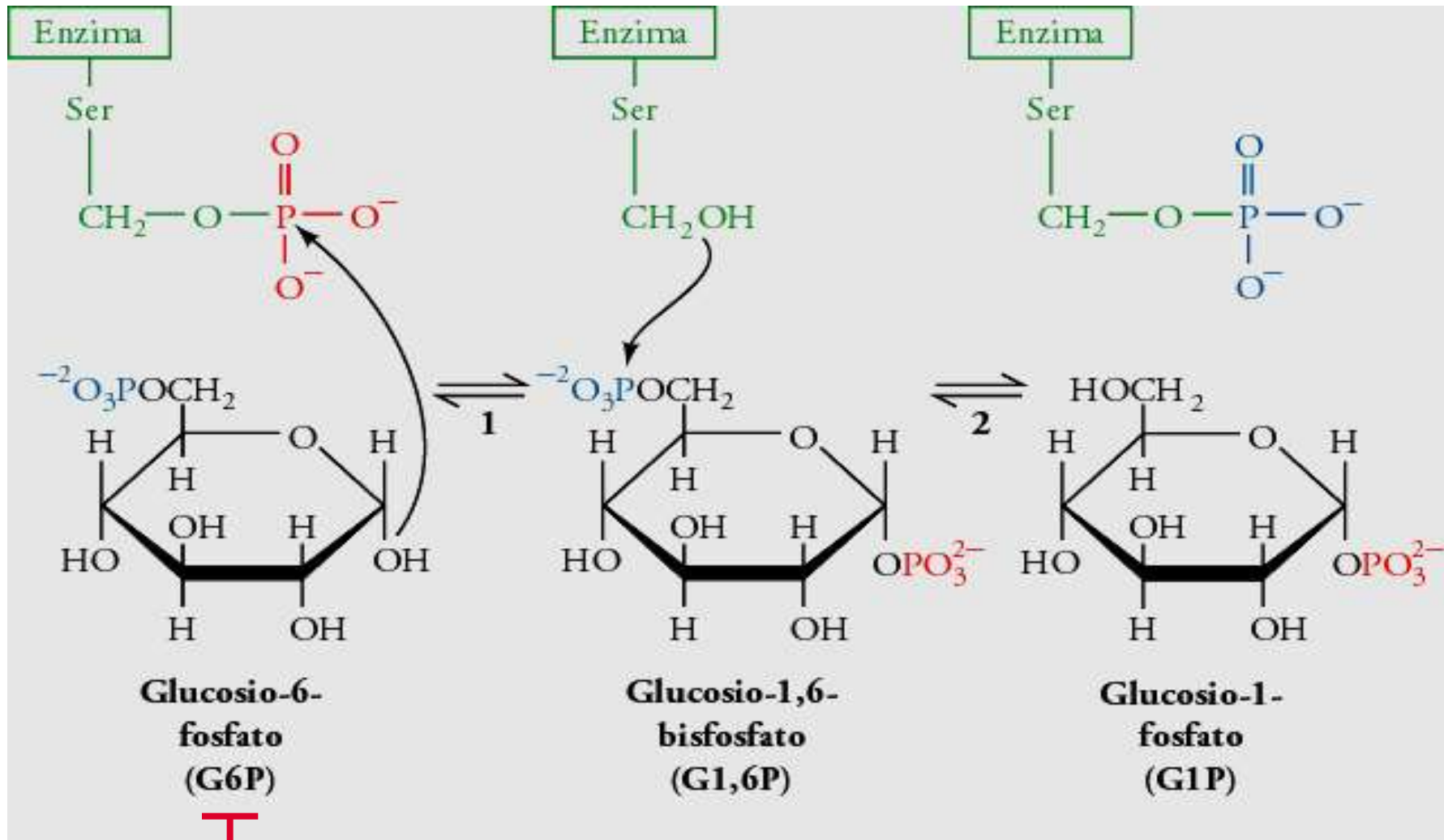
1. agisce da $\alpha(1\rightarrow4)$ transglicosilasi e rimuove le ramificazioni del glicogeno, rendendo altre subunità accessibili

2. agisce da $\alpha(1\rightarrow6)$ glicosilasi e rimuove il residuo legato in $\alpha 1\rightarrow6$ (senza fosforilarlo), liberando glucosio



Demolizione del glicogeno 3.

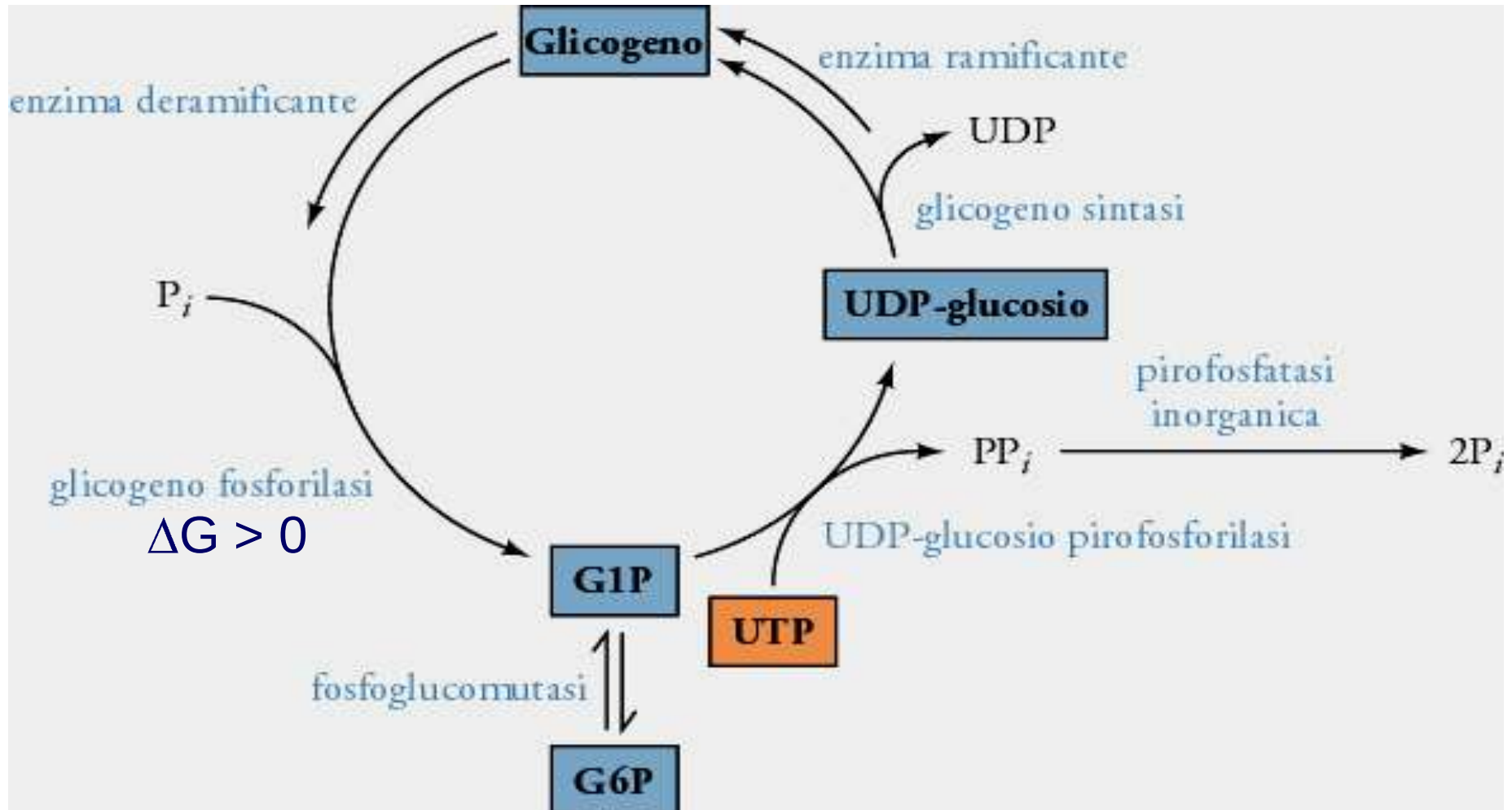
La **fosfoglucomutasi** converte il **G1P** in **G6P**



Glicolisi, via dei pentosi

Sintesi del glicogeno

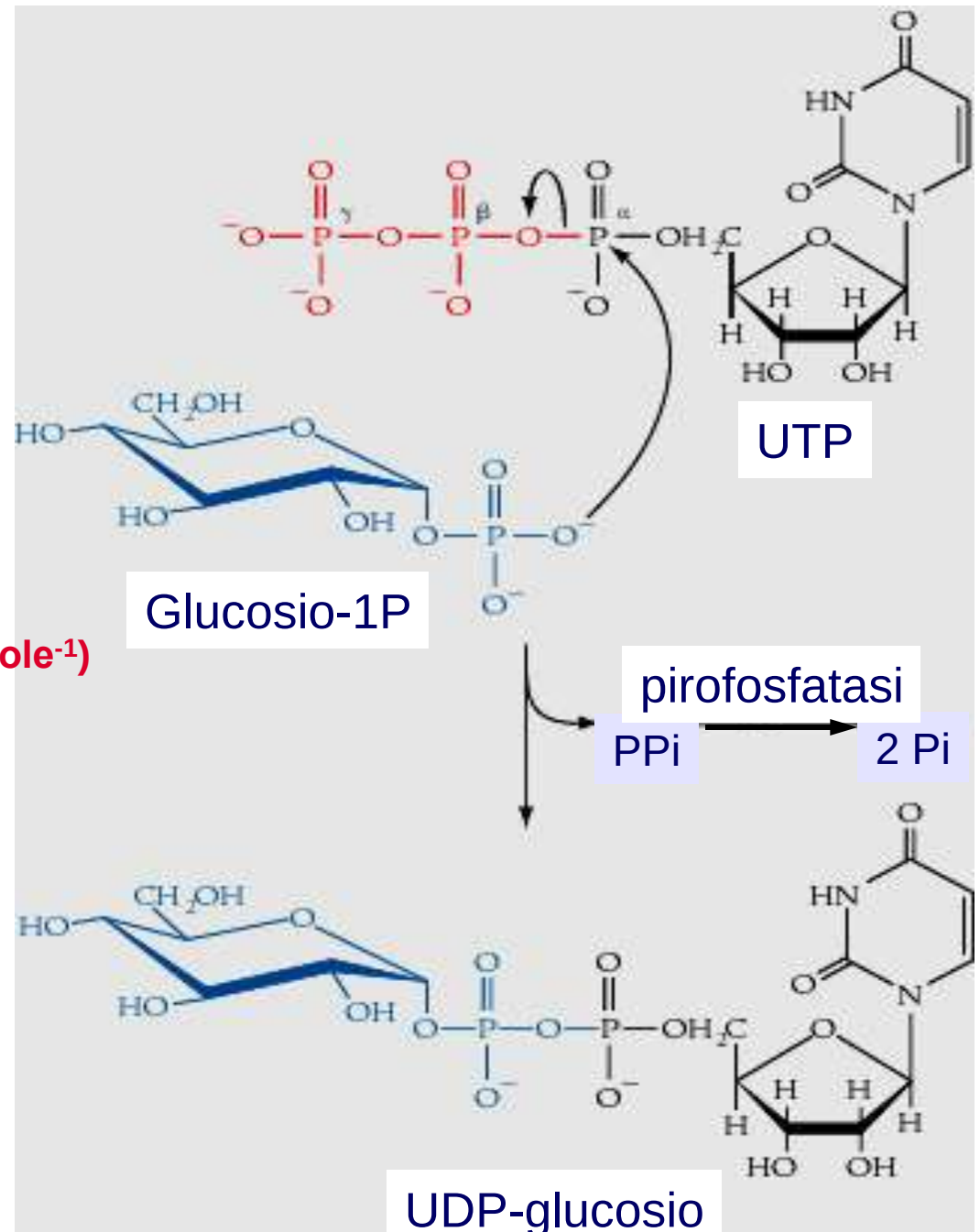
In condizioni fisiologiche il ΔG della glicogeno fosforilasi è $\cong 6 \text{ kJ mole}^{-1}$
→ la sintesi del glicogeno **non** può avvenire per la via inversa alla demolizione.



Sintesi del glicogeno 1.

UDP-glucosio pirofosforilasi

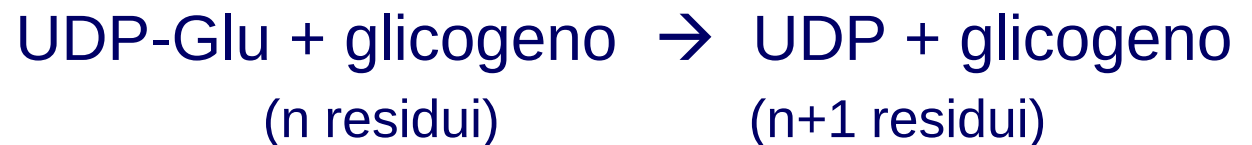
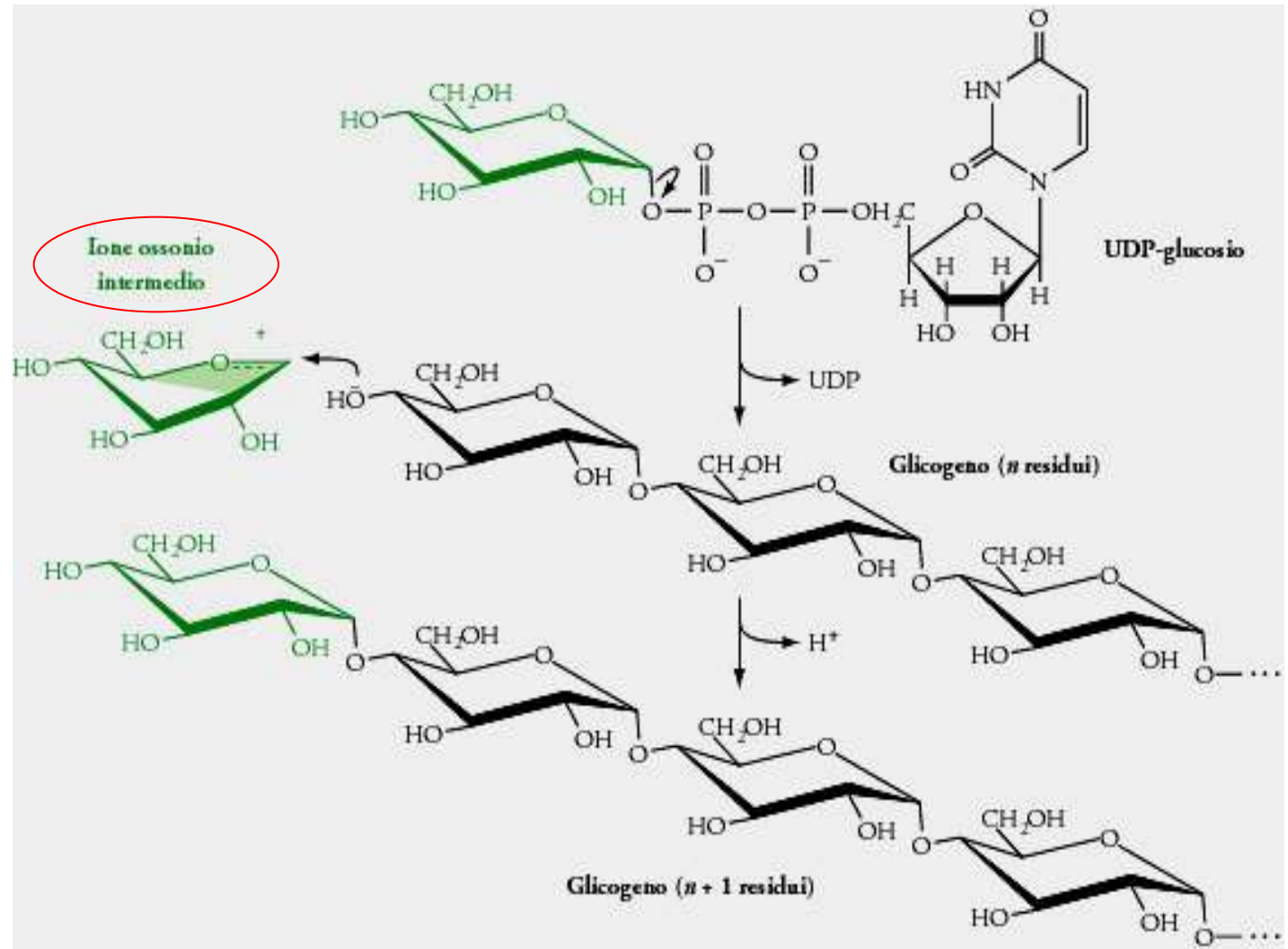
Reazioni accoppiate

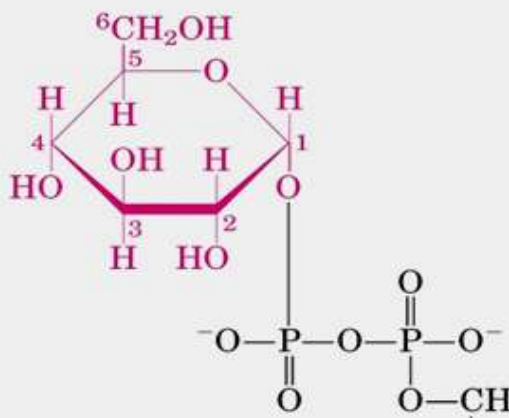


Sintesi del glicogeno 2.

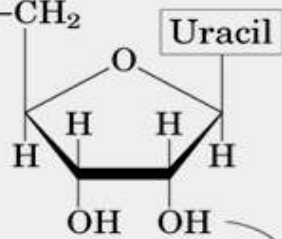
Glicogeno sintasi

La glicogeno sintasi ha una **forma a** defosforilata, più attiva della **forma b** fosforilata. E' inibita allostericamente da ATP, ADP e Pi. La forma **a** è attivata da G6P.



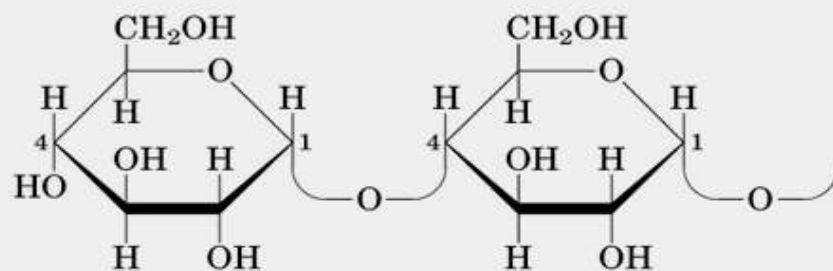


UDP-glucose



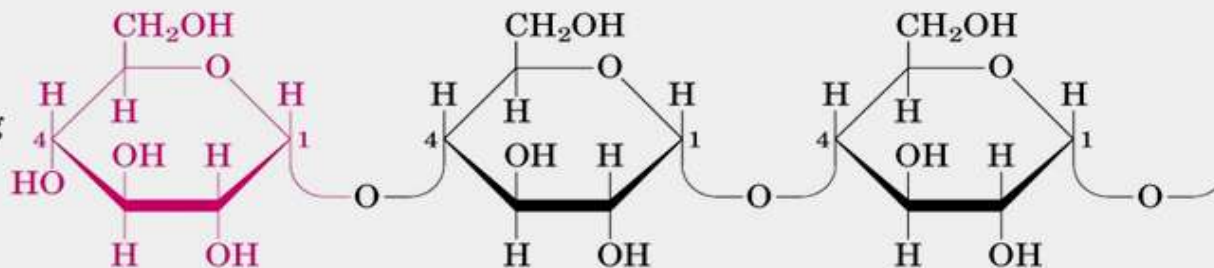
glycogen
synthase

UDP



Nonreducing end of
a glycogen chain
with n residues
($n > 4$)

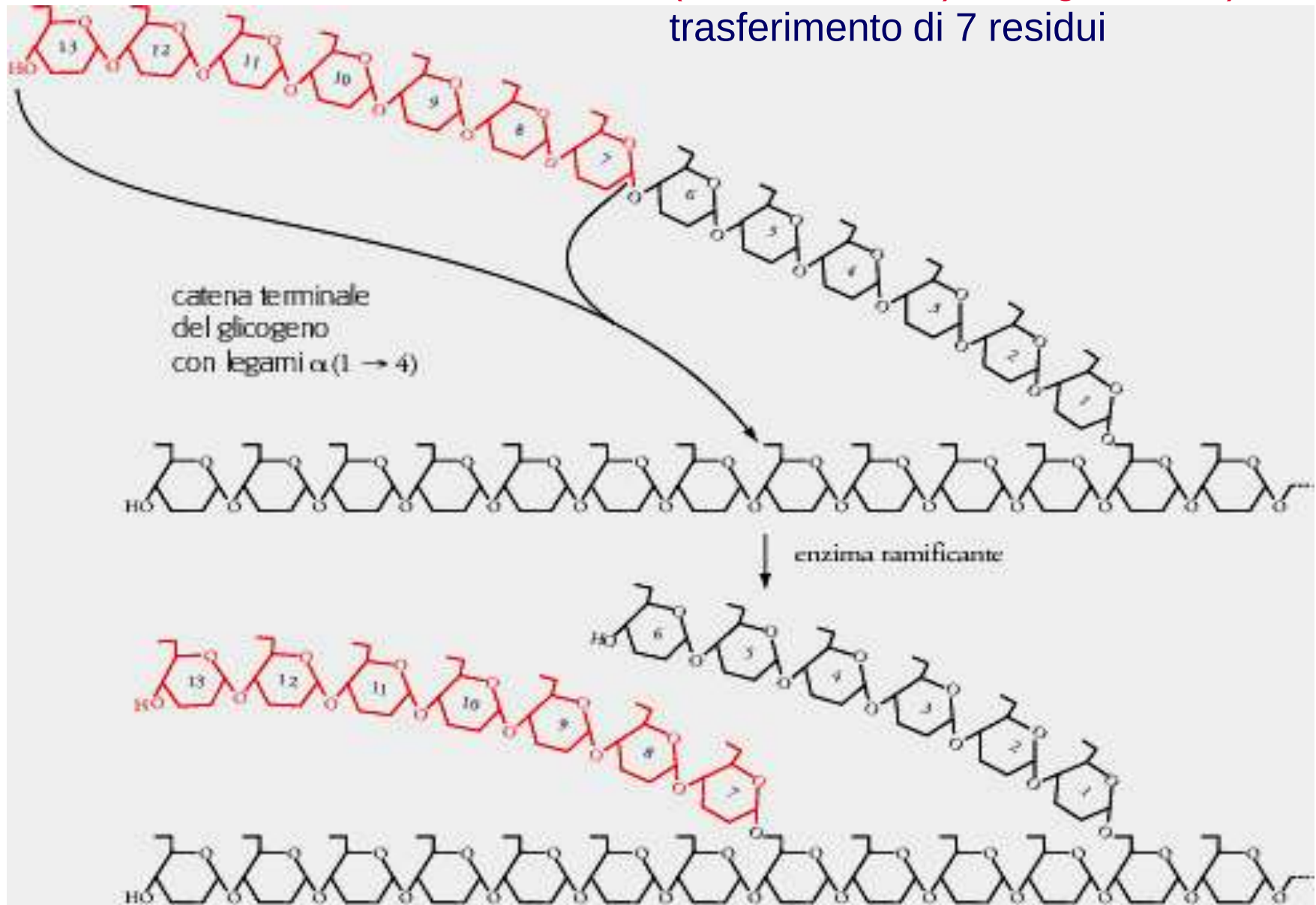
New nonreducing
end

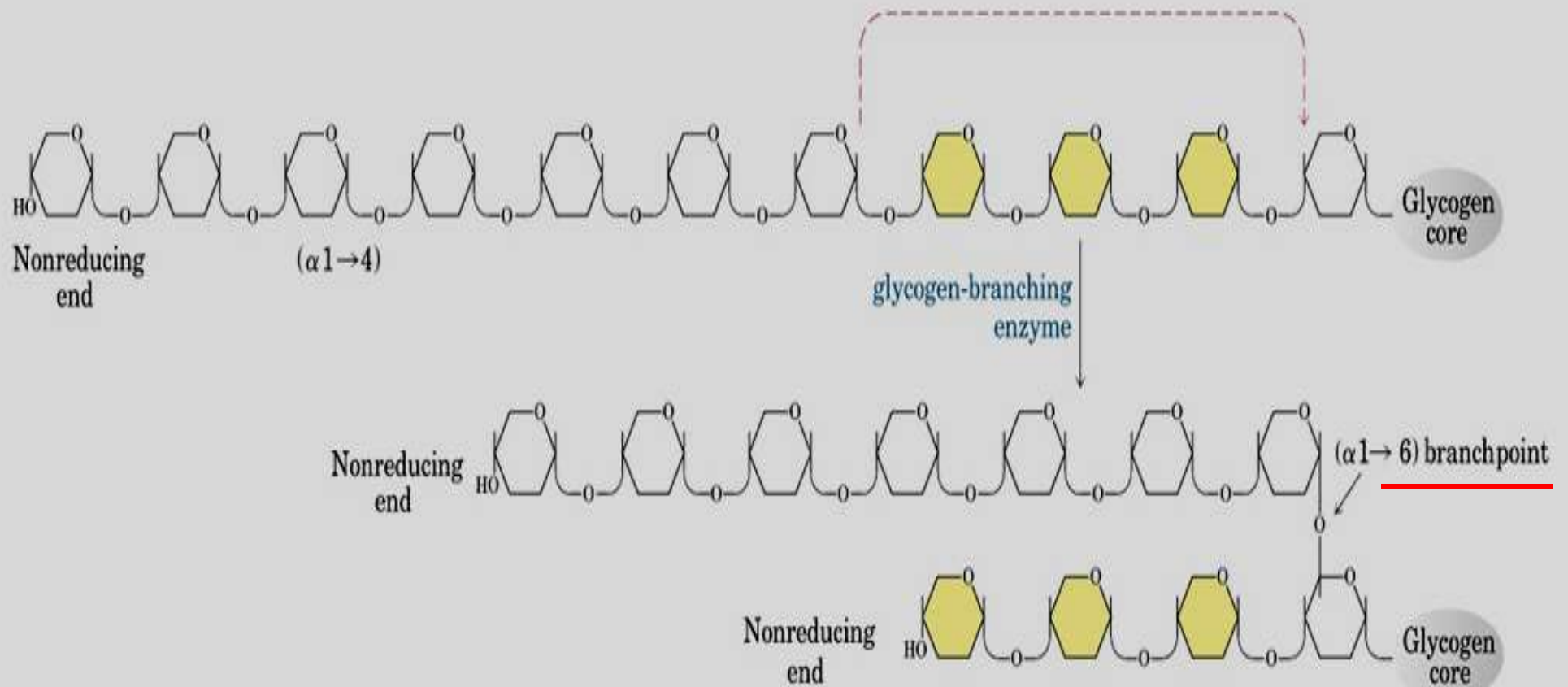


Elongated glycogen
with $n + 1$ residues

Sintesi del glicogeno 3.

Enzima ramificante del glicogeno
(amilo-1,4 $\rightarrow$ 1,6) transglicosilasi)
trasferimento di 7 residui





Regolazione della sintesi e della degradazione del glicogeno.

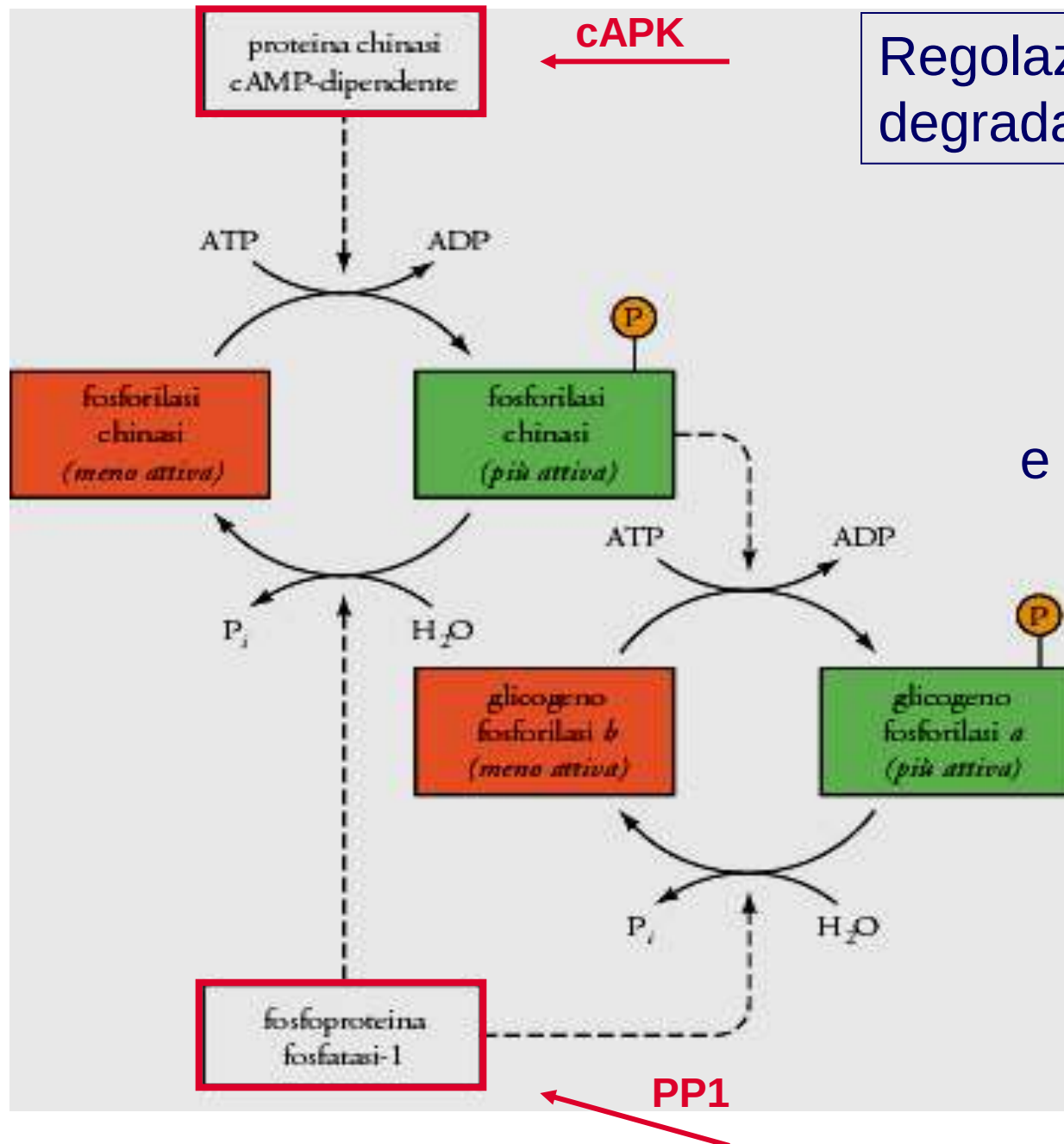
Gli enzimi “opposti” glicogeno fosforilasi e glicogeno sintasi sono regolati in maniera “opposta” da una serie di effettori:

	glicogeno fosforilasi	glicogeno sintasi
ATP	↓	↑
AMP	↑	↓
G6P	↓	↑

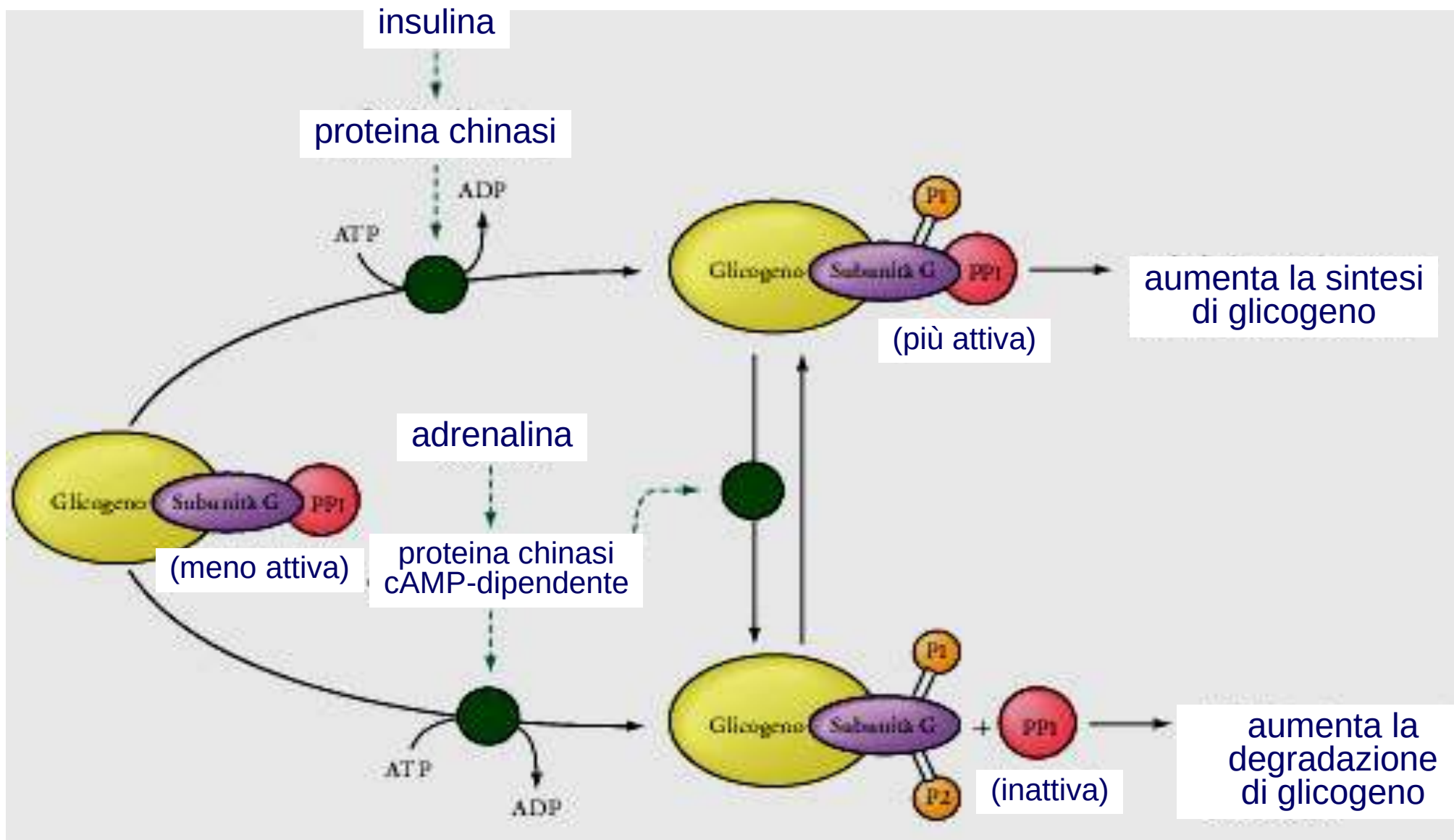
In vivo agisce contemporaneamente anche il sistema di **fosforilazione** che converte le forme attiva/inattiva degli enzimi

Regolazione della sintesi e della degradazione del glicogeno.

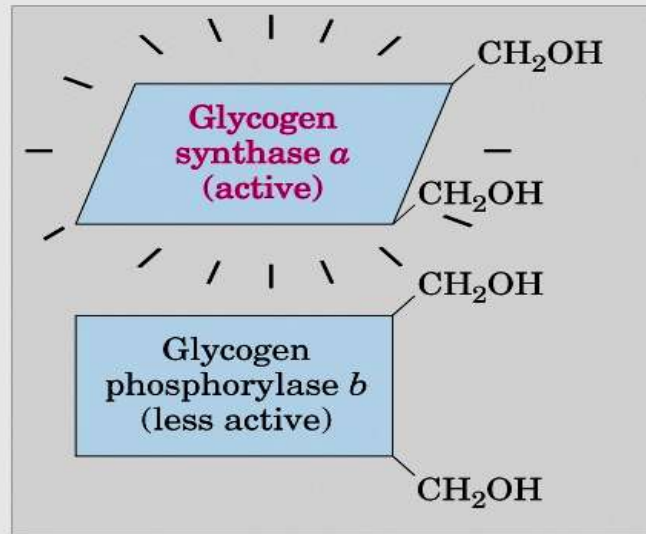
Interconversione della fosforilasi chinasi e della glicogeno fosforilasi



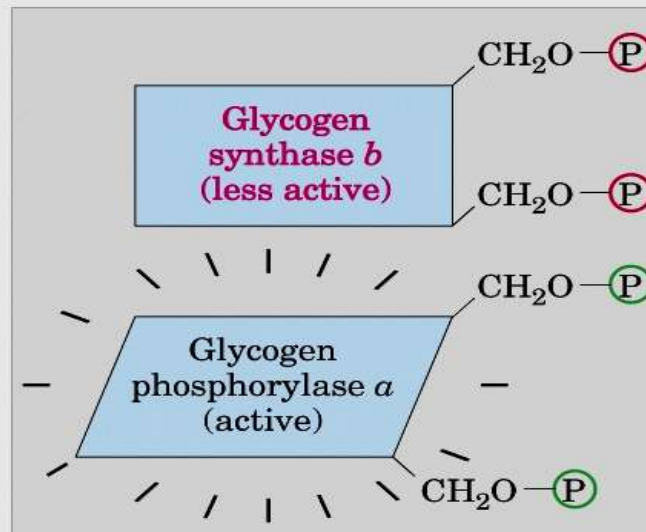
Regolazione della fosforilasi chinasi e della glicogeno fosforilasi da parte della PP1 nel fegato



**Glycogen synthesis
favored**



P_i
phosphoprotein
phosphatase
phosphorylase
a phosphatase
 H_2O

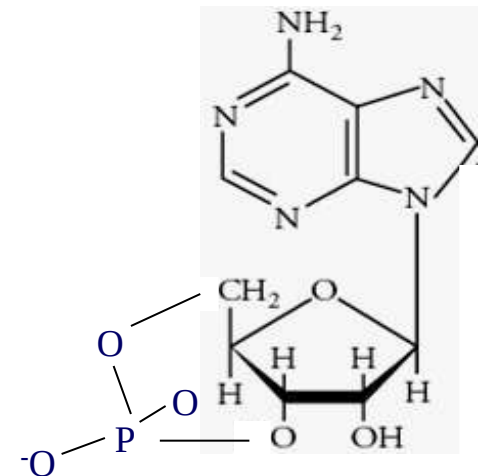
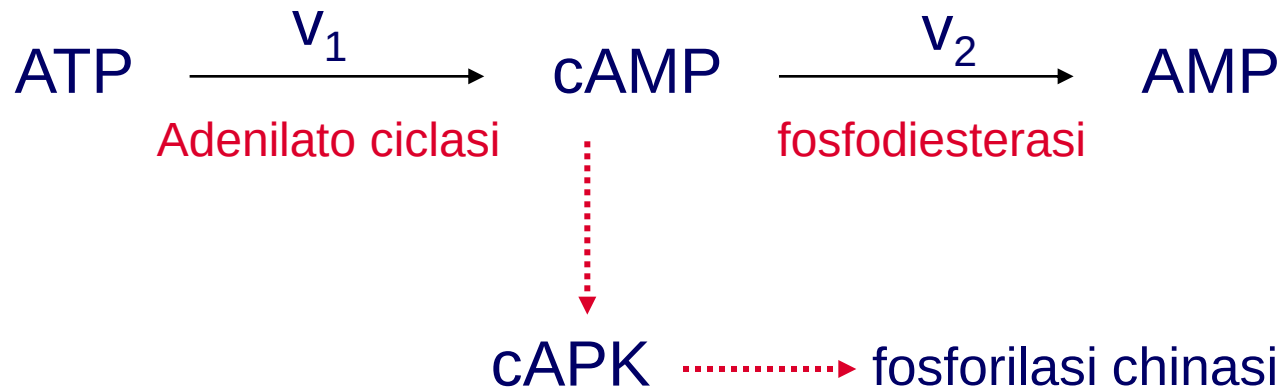


**Glycogen breakdown
favored**

ATP
protein kinase
phosphorylase *b*
kinase
ADP

Regolazione della fosforilasi chinasi da parte della cAPK

La concentrazione di cAMP cosituisce il **principale segnale intracellulare** per l'attivazione della glicogeno fosforilasi da parte della **fosforilasi chinasi**. La [cAMP] dipende da v_1 e v_2 :

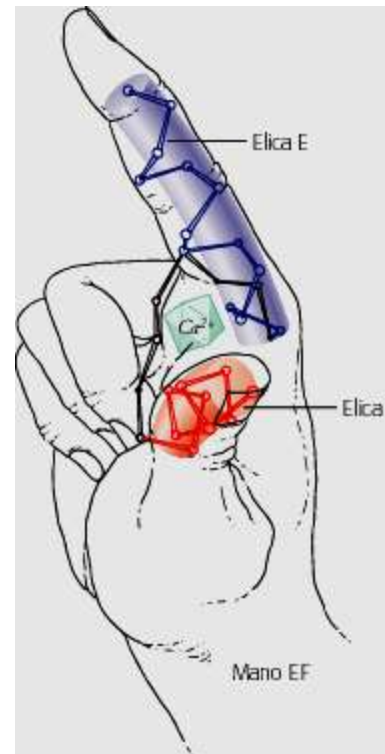
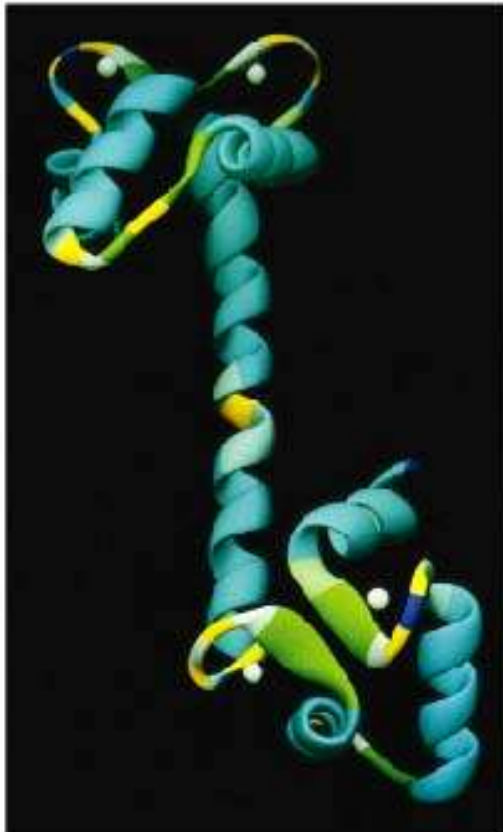


AMP 3'-5'-ciclico (cAMP)

Regolazione della fosforilasi chinasi da parte del Ca^{2+}

↑ Ca^{2+} ↑ attività fosforilasi chinasi

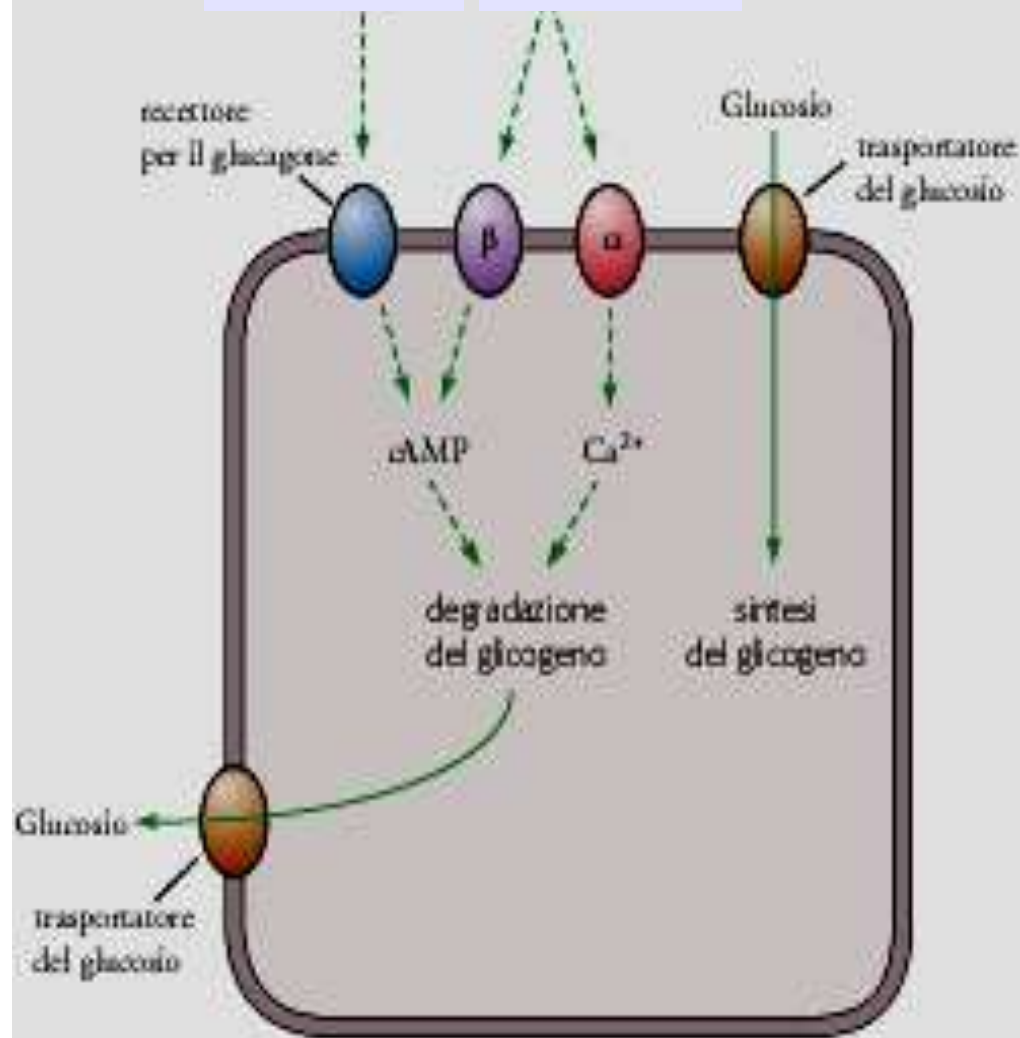
La fosforilasi chinasi ha una subunità di calmodulina (CaM)



Regolazione ormonale del metabolismo del glicogeno

glucagone

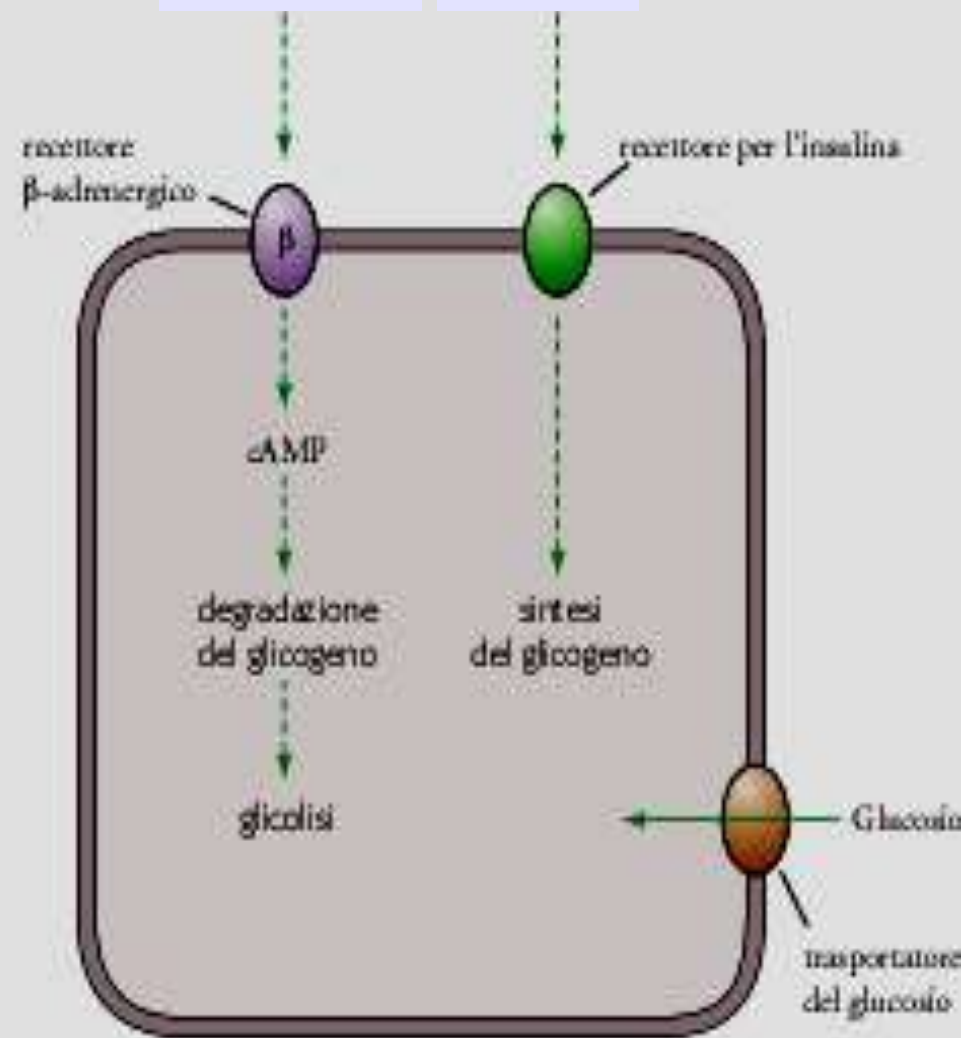
adrenalina



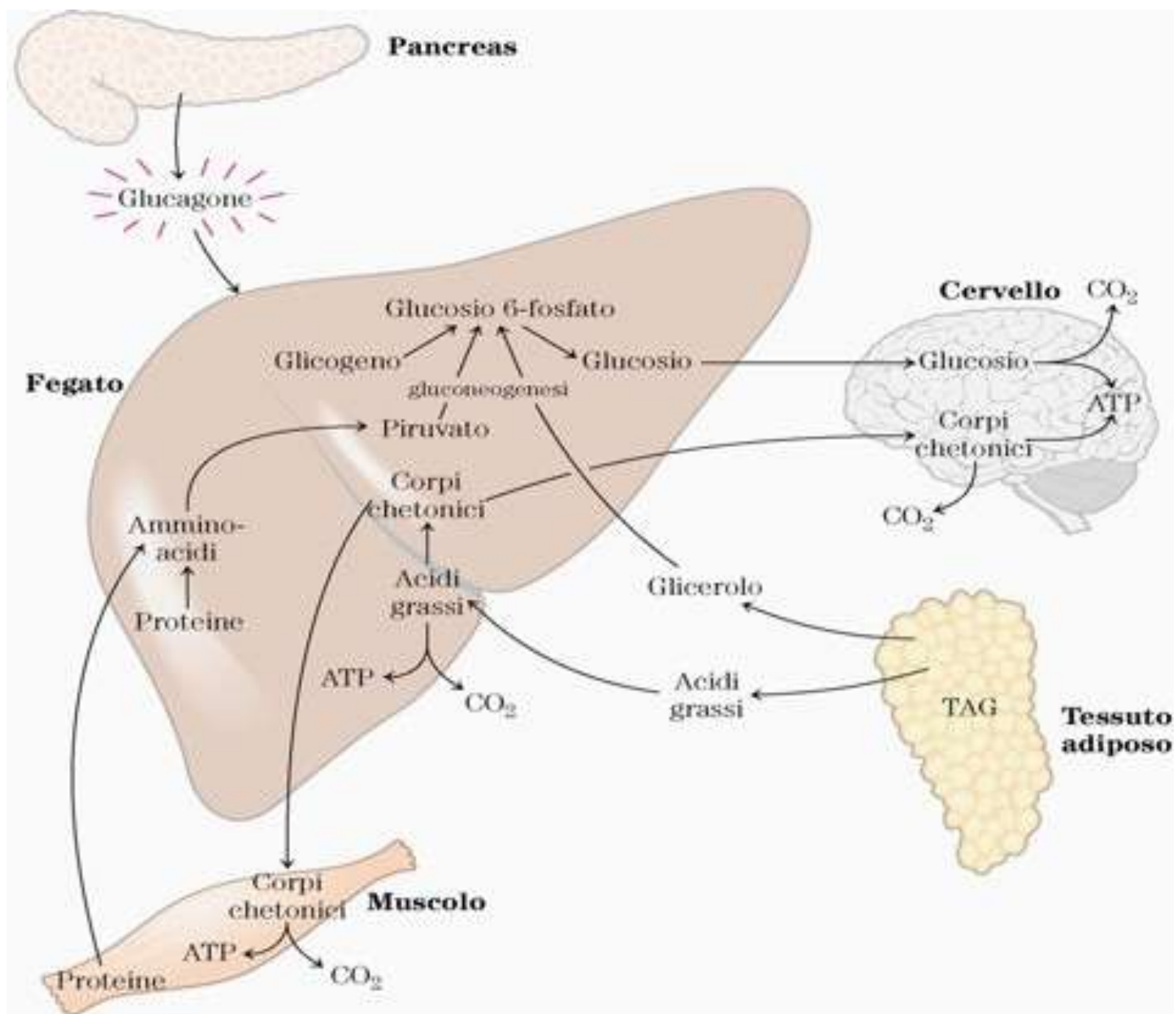
Cellula epatica

adrenalina

insulina

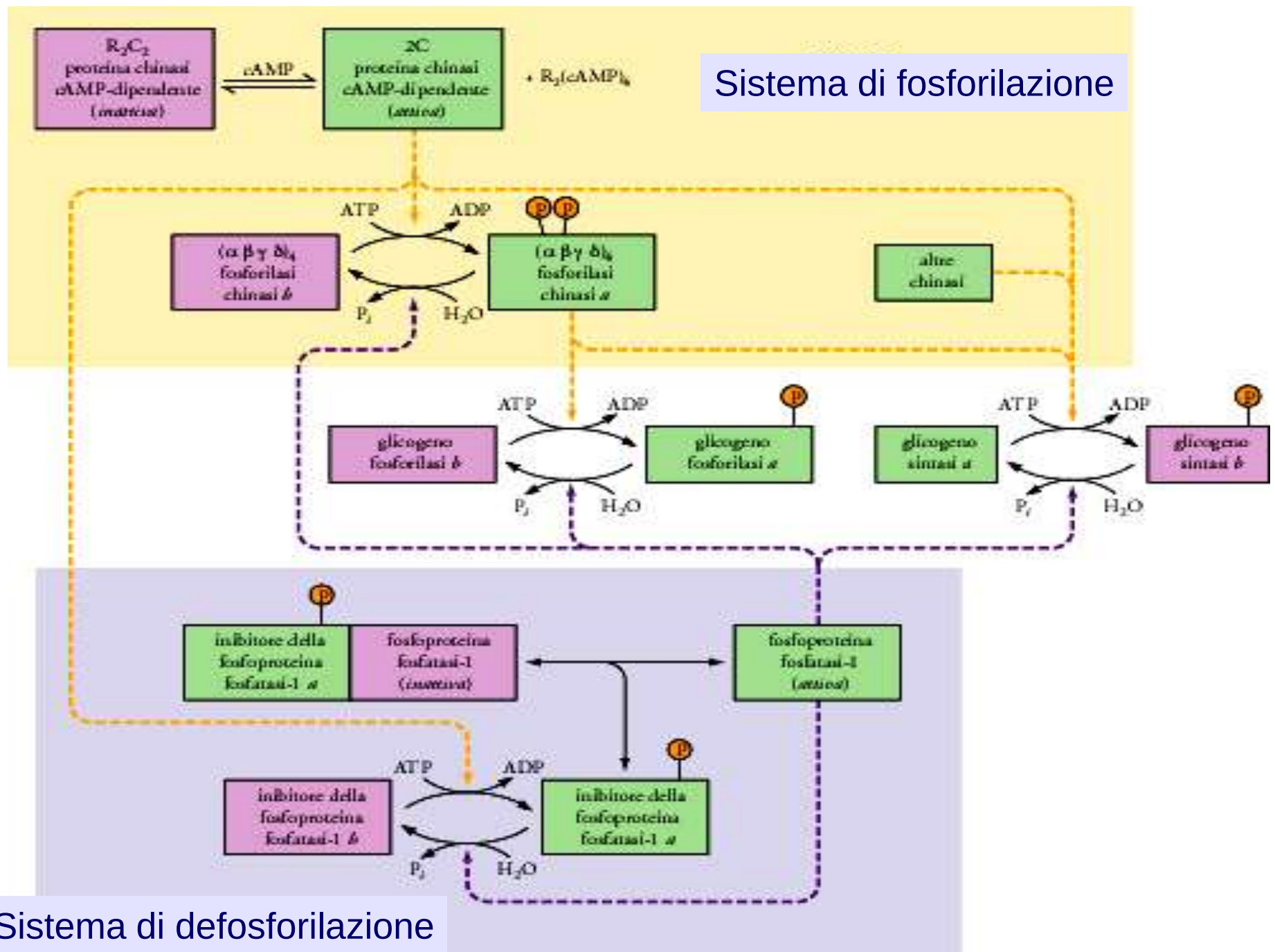


Cellula muscolare



Effetto metabolico	Effetto sul metabolismo del glucosio	Enzima bersaglio
Demolizione del glicogeno (fegato) ↑	Glicogeno → glucosio	Glicogeno fosforilasi ↑
Sintesi del glicogeno (fegato) ↓	Meno glucosio conservato come glicogeno	Glicogeno sintasi ↓
Glicolisi (fegato) ↓	Meno glucosio consumato nel fegato	PFK-1 ↓
Gluconeogenesi (fegato) ↑	Amminoacidi	FBPasi-2 ↑
	Glicerolo	Piruvato chinasi ↓
	Ossalacetato } → glucosio	PEP carbossichinasi ↑
Mobilizzazione degli acidi grassi (tessuto adiposo) ↑	Meno glucosio consumato dal fegato e dal muscolo	Triacilglicerolo lipasi ormone-sensibile ↑
Chetogenesi ↑	Fonte energetica alternativa al glucosio nel cervello	Acetil-CoA carbossilasi ↓

Sistema di fosforilazione



Sistema di defosforilazione