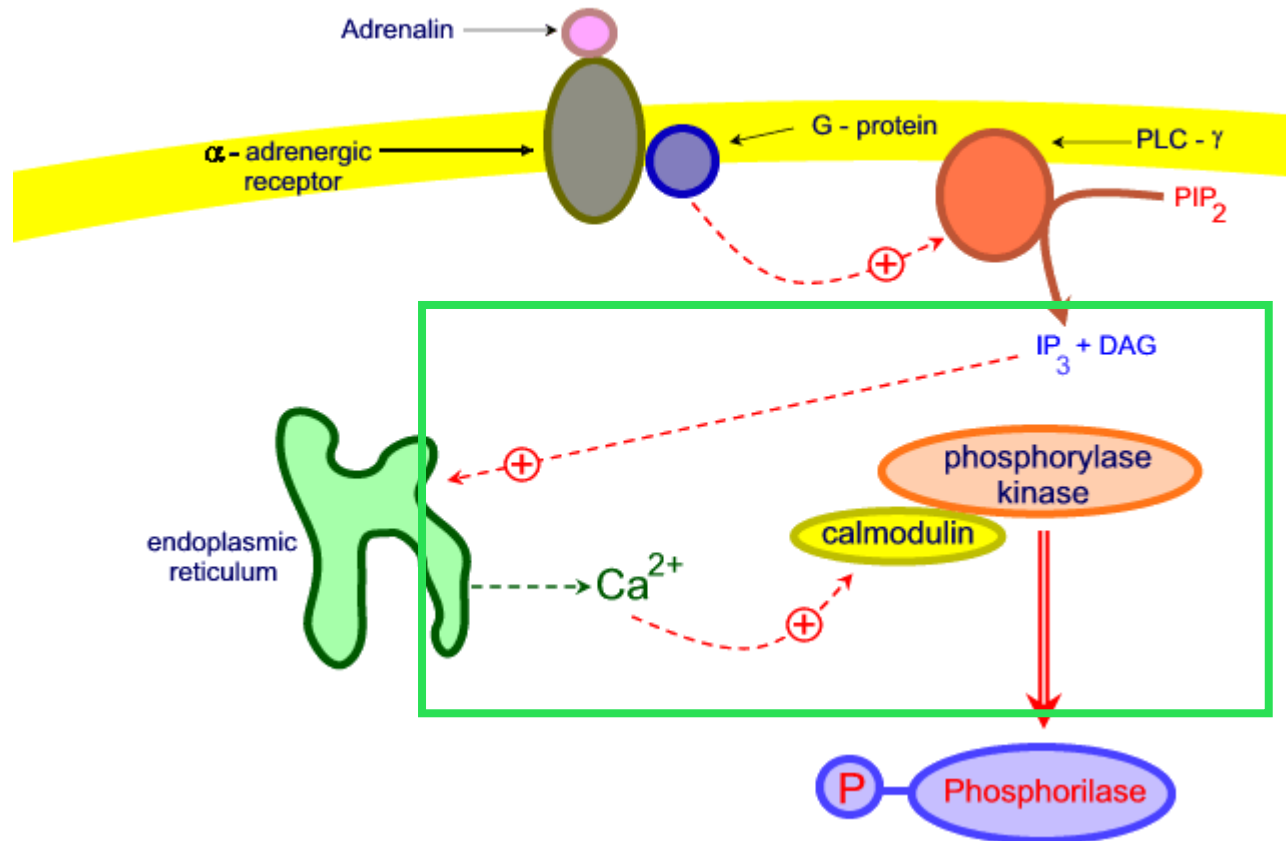
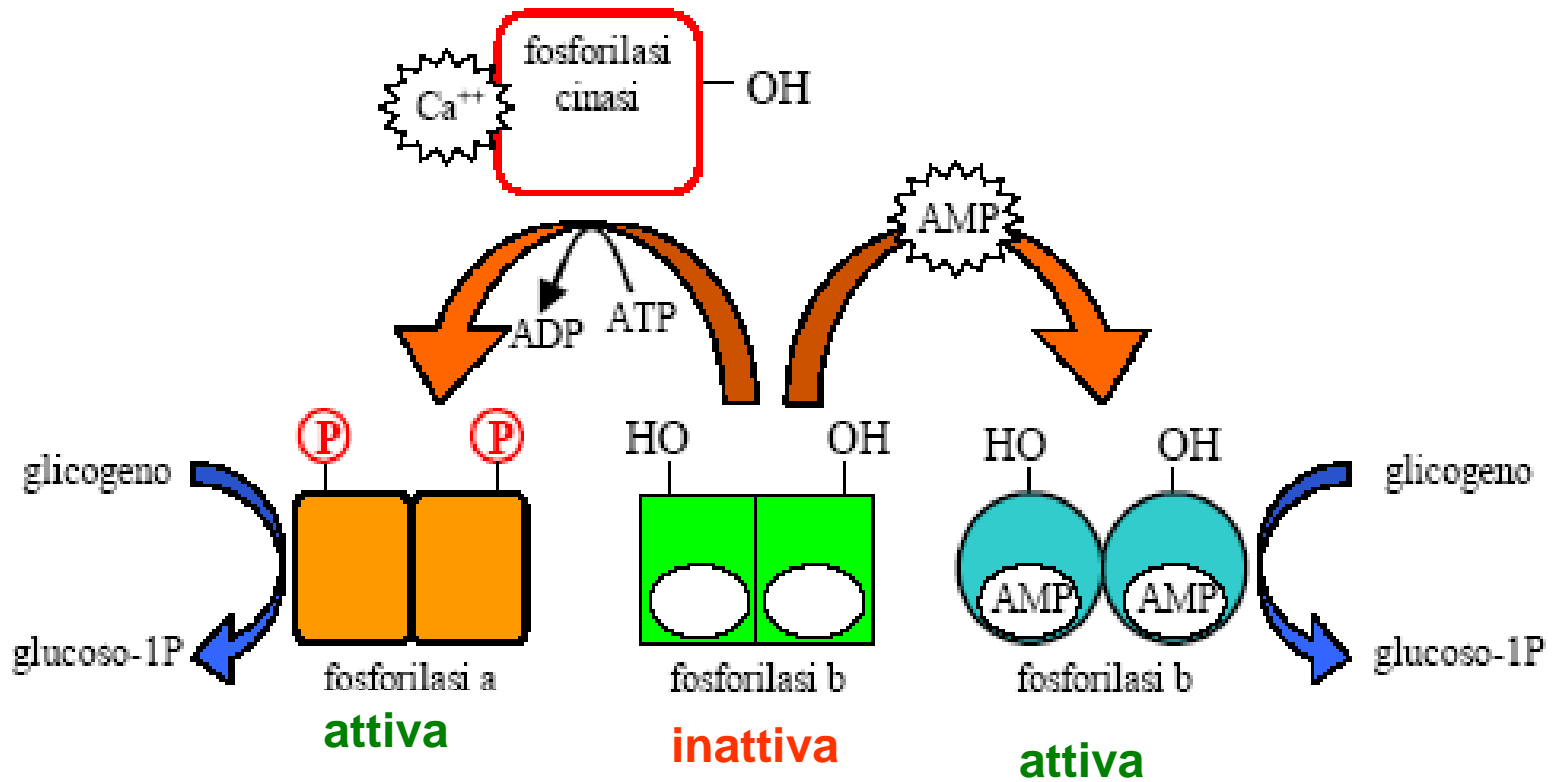


Nel muscolo un incremento della concentrazione di Ca^{2+} attiva la glicogenolisi.

Il Ca^{++} si lega alle subunità δ (calmodulina) della *fosforilasi chinasi* attivando l'enzima

α - Receptor - Mediated Responses on Phosphorylase





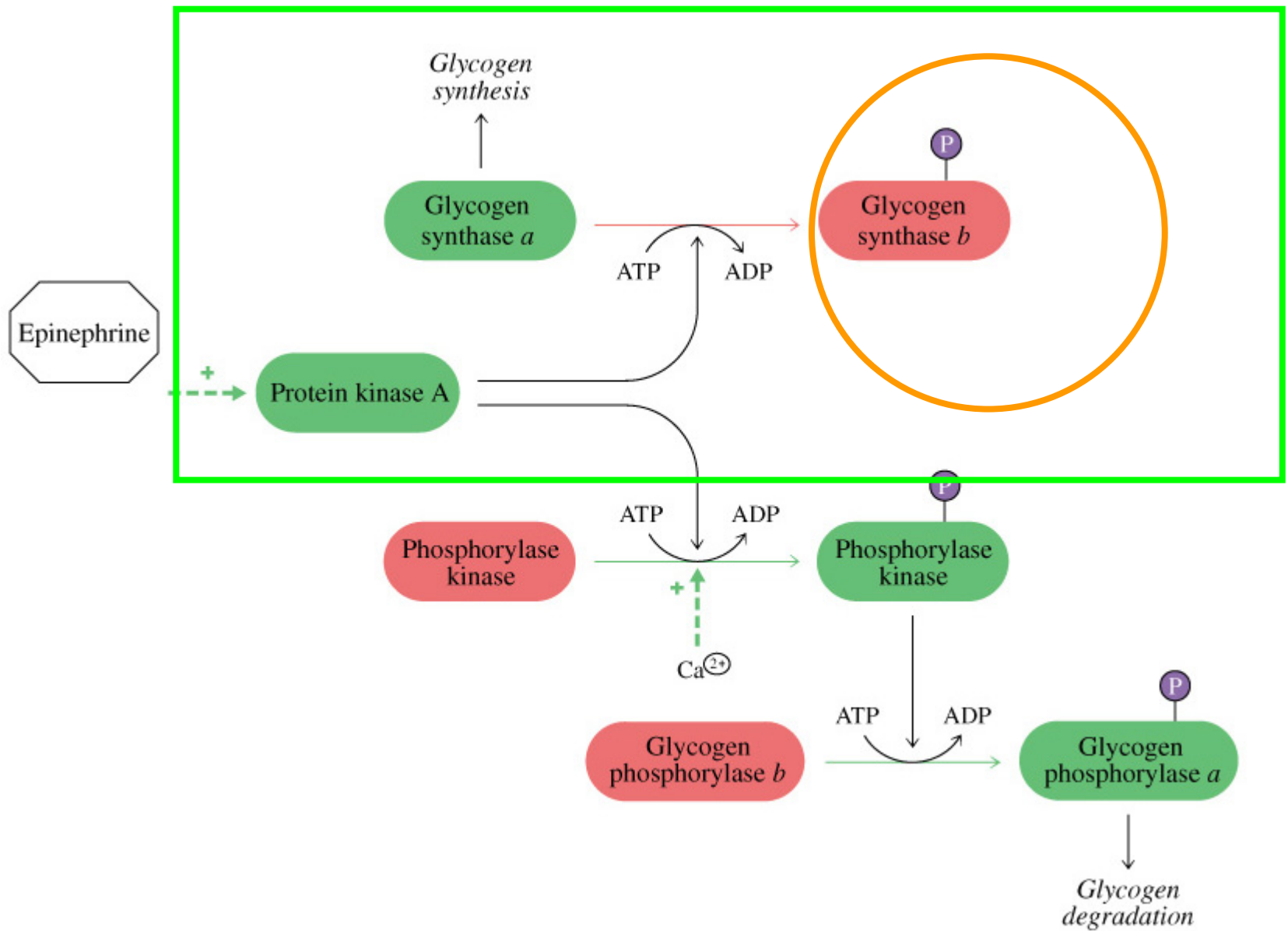
La *fosforilasi chinasi defosforilata* è inattiva, può essere attivata dal Ca^{2+} a valori di $\text{pH} > 6,8$.

Nel muscolo a riposo il pH è 7,0 ed all'inizio della contrazione aumenta fino a 7,2.

Quando la contrazione si prolunga il pH si abbassa e l'attivazione ad opera del Ca non può essere più operante.

La fosforilazione della *fosforilasi chinasi* da parte della *proteina chinasi cAMP dipendente* consente l'attivazione dell'enzima anche in ambiente acido e a basse concentrazioni di Ca^{2+} .

La *glicogeno sintetasi* nel muscolo è regolata in maniera opposta dagli stessi fattori che regolano la *glicogeno fosforilasi*



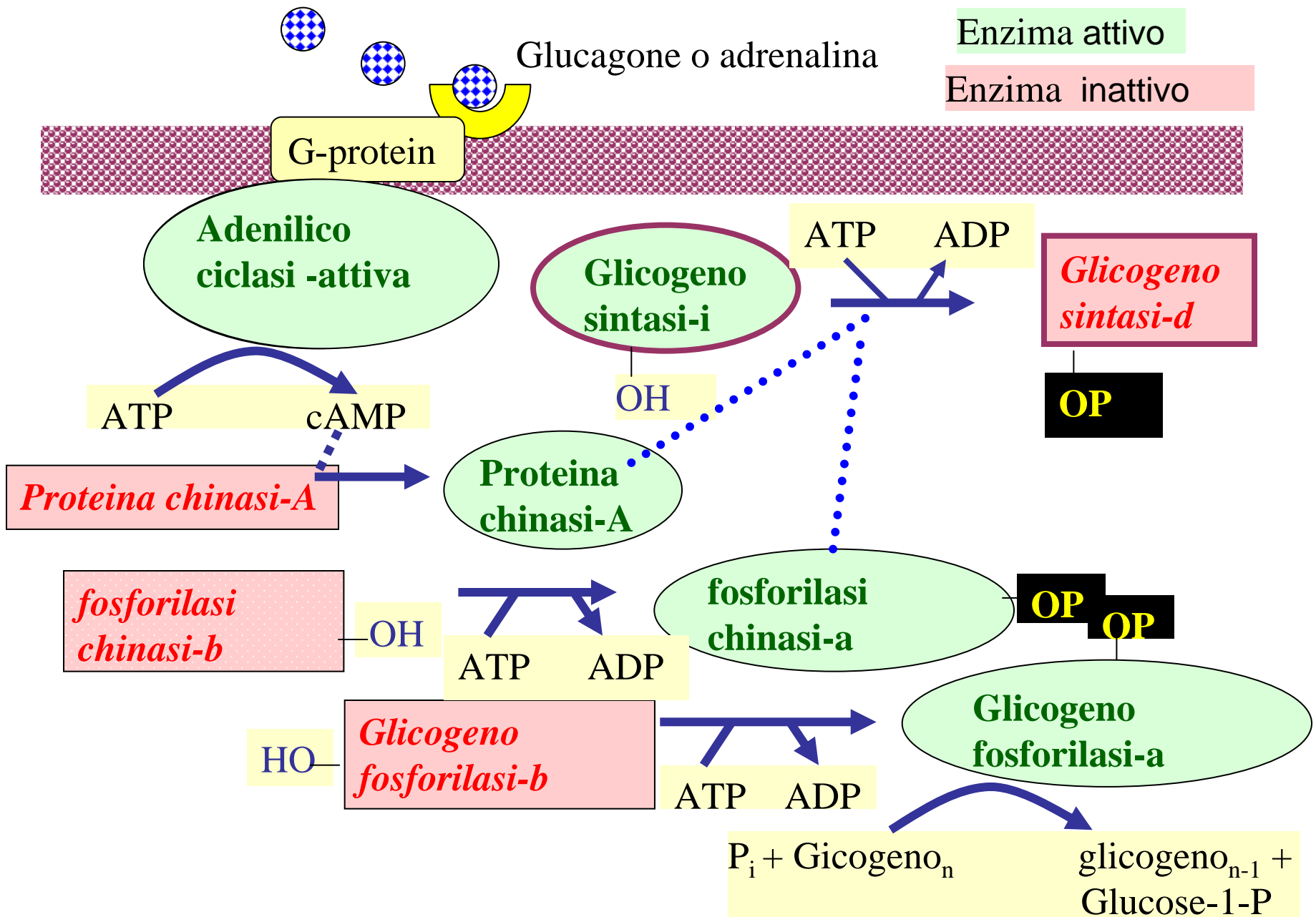
La glicogeno sintetasi è regolata allostericamente da

ATP

AMP

Glucosio 6P

Il glucosio 6-P attiva la glicogeno sintetasi aumentando la V_{max} dell'enzima ed abbassando la K_m per l'UDPglucosio



La fosforilazione degli enzimi coinvolti nel metabolismo del glicogeno è revertita per azione *delle fosfatasi*

Anche le proteine fosfatasi sono regolate mediante un meccanismo di attivazione a cascata.

La proteina fosfatasi-1 è regolata da una **proteina inibitrice-1** che esiste sia in forma **fosforilata** che in forma **defosforilata**

La proteina inibitrice quando è **fosforilata** forma un **complesso inattivo** con la **proteina fosfatasi-1**

Proteina fosfatasi 1

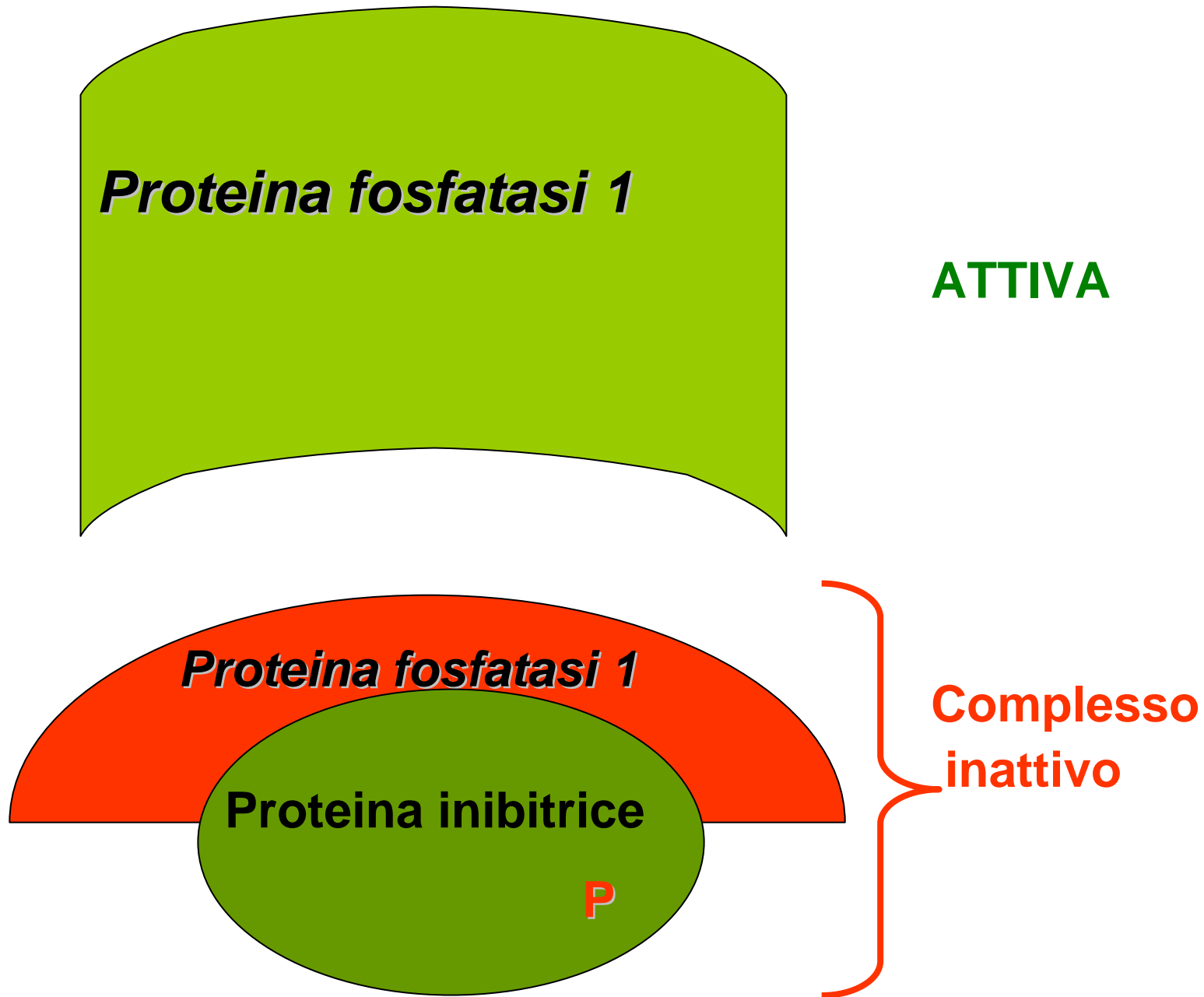
ATTIVA

Proteina fosfatasi 1

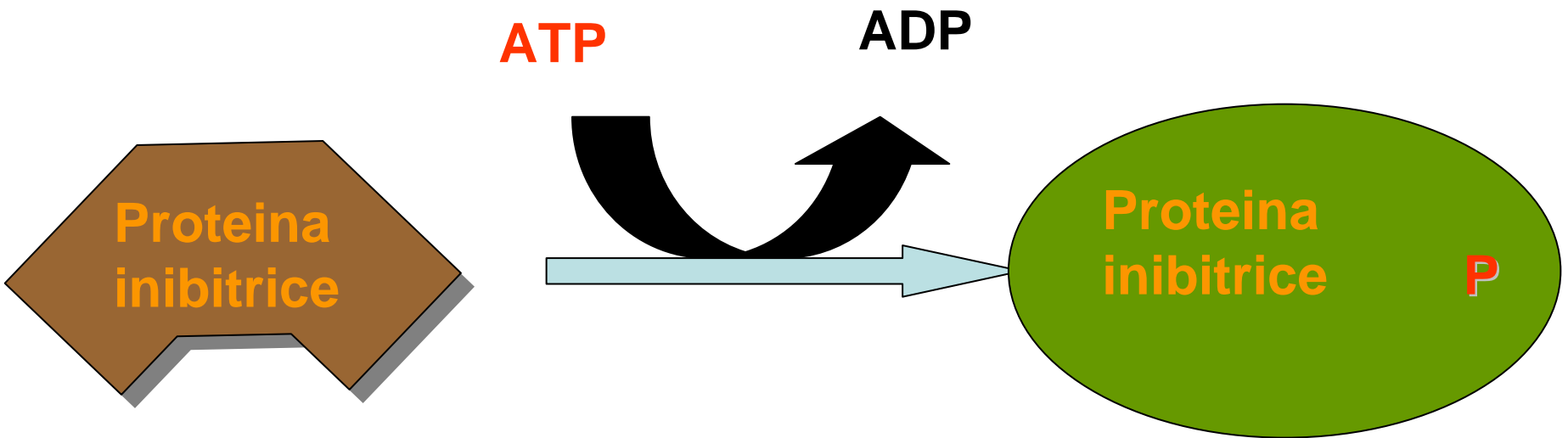
Proteina inibitrice

P

**Complesso
inattivo**



La **proteina inibitrice** viene fosforilata dalla **proteina chinasi cAMP dipendente**.



La fosforilazione della proteina inibitrice viene stimolata da adrenalina e glucagone

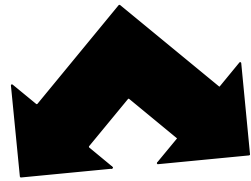
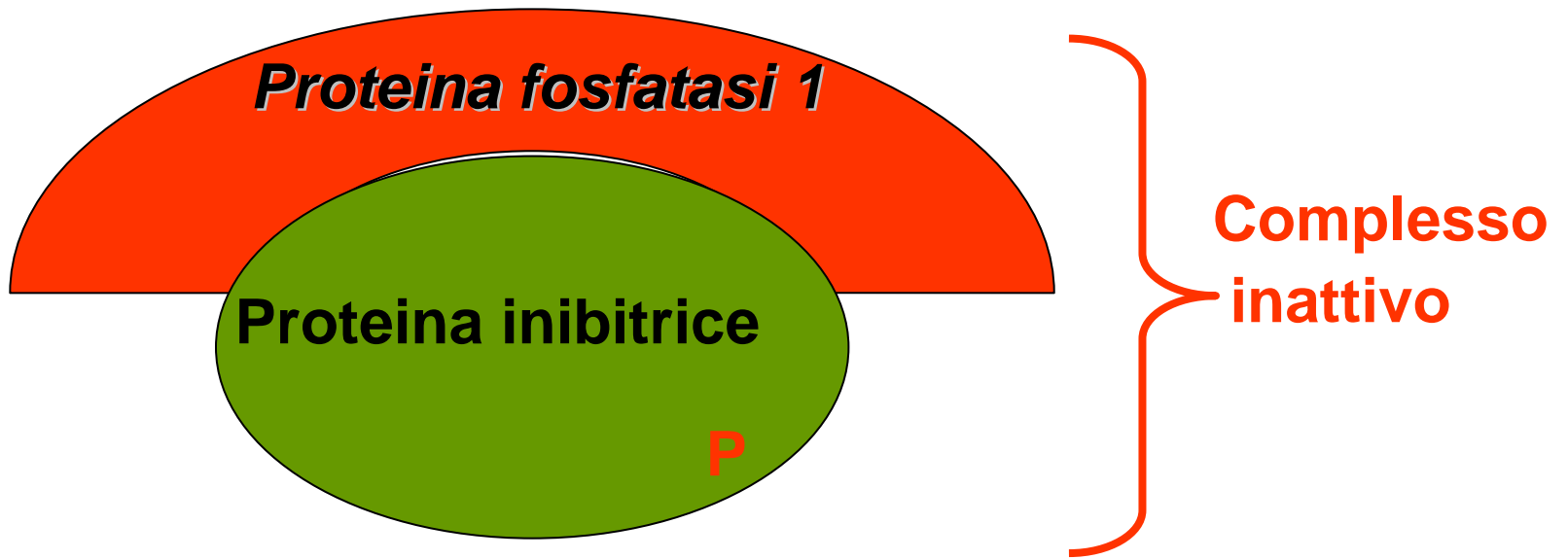
P

Proteina fosfatasi 1

**Proteina
inibitrice**

P





La proteina fosfatasi 1 defosforila:

La glicogeno fosforilasi

inattivandola

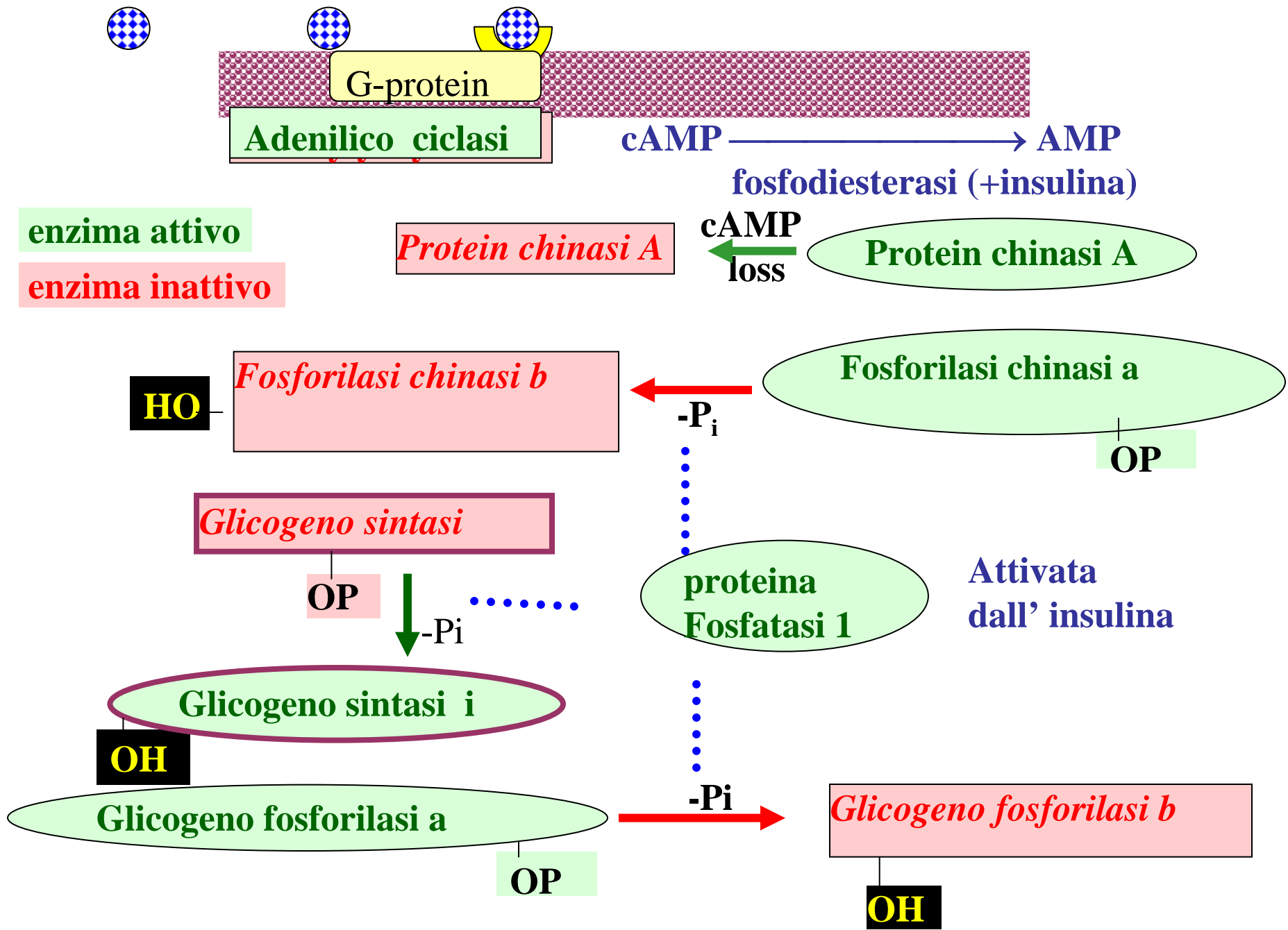
***La fosforilasi chinasi
(subunita b)***

inattivandola

La glicogeno sintasi

attivandola

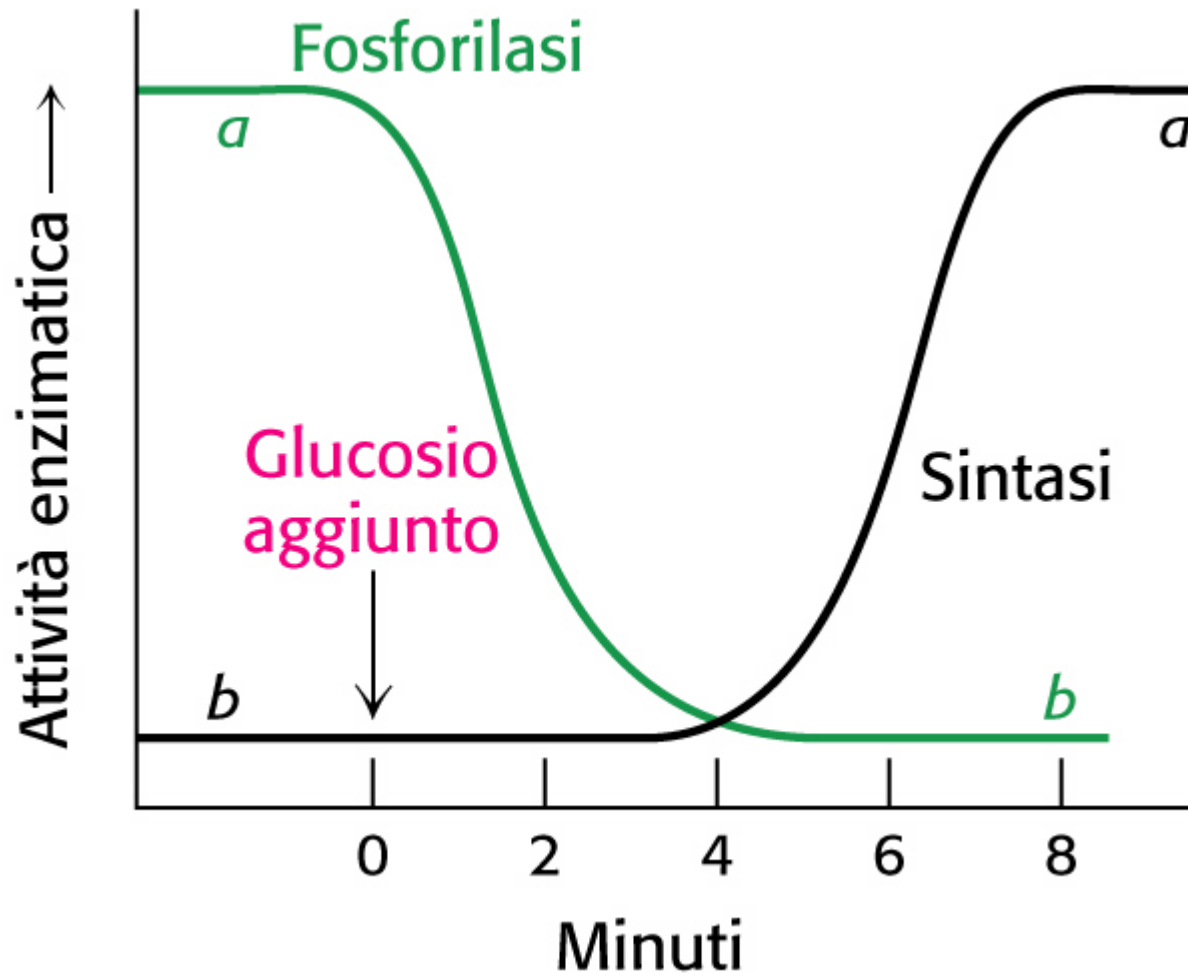
Si arresta la glicogenolisi si ripristina la glicogenosintesi



La proteina fosfatasi-1 **NON**
rimuove i gruppi fosforici della
glicogeno fosforilasi finché ad
essa è legato l'**AMP**

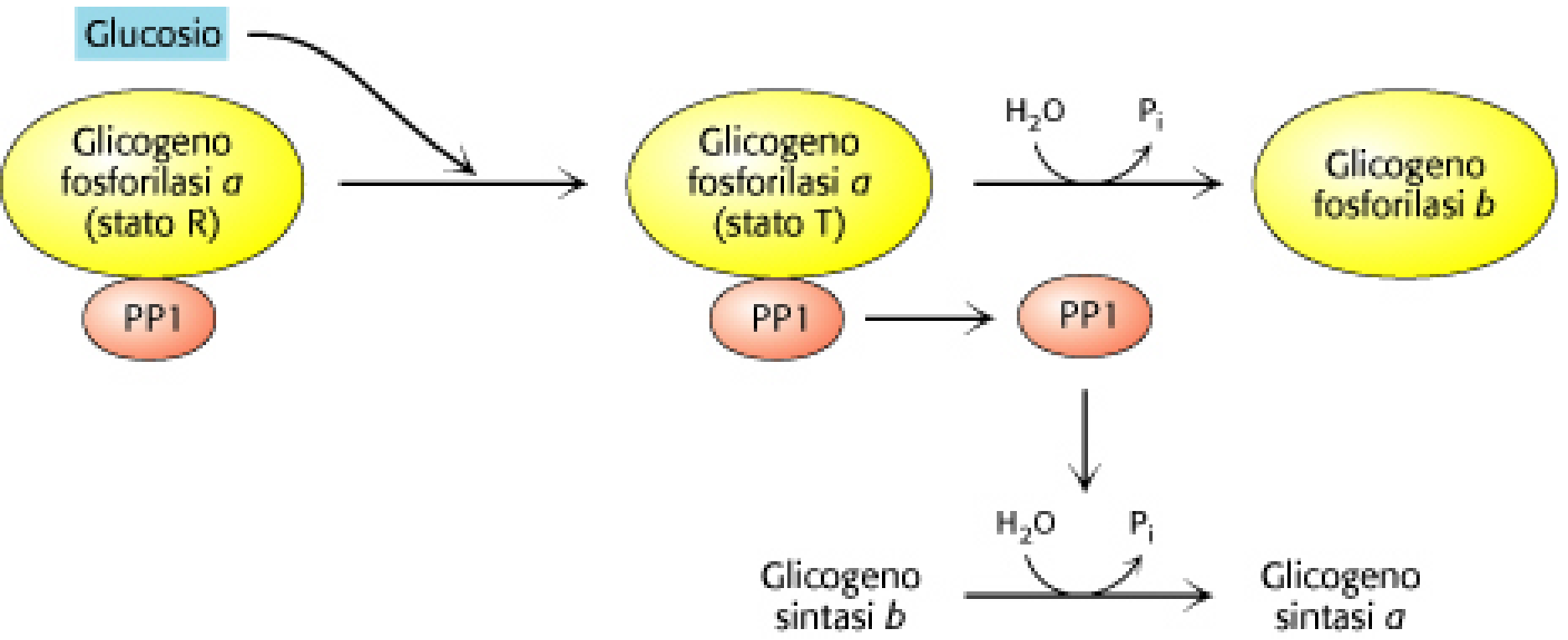
Alte concentrazioni di AMP non
consentono l'arresto della
glicogenolisi

CONTROLLO DEL METABOLISMO DEL GLICOGENO EPATICO DA PARTE DELLE CONCENTRAZIONI EMATICHE DI GLUCOSIO



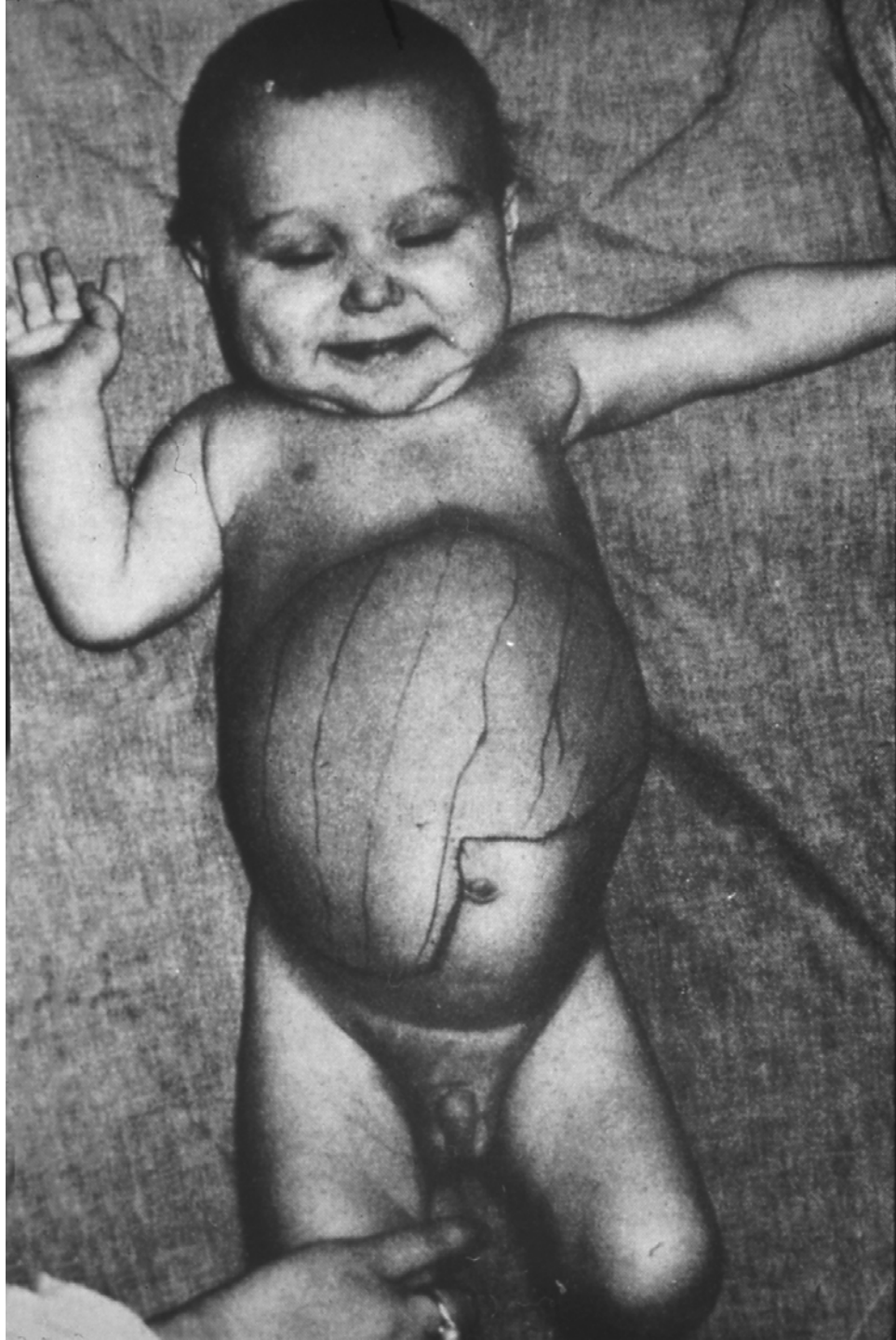
Nel fegato la combinazione del glucosio con la glicogeno fosforilasi a favorisce la defosforilazione dell'enzima ad opera della fosfatasi-1 determinando un arresto della demolizione del glicogeno.

- |
- La proteina fosfatasi si dissocia dalla ***fosforilasi inattiva*** ed è in grado di defosforilare la ***glicogeno sintetasi*** attivandola.



GLICOGENOSI

Difetti genetici del metabolismo del glicogeno caratterizzate dall'accumulo di quantità **abnormi di glicogeno** nel fegato, muscoli scheletrici, reni, cuore, dovute all'assenza o carenza di uno degli enzimi coinvolti nel metabolismo del glicogeno.



**Il glicogeno che si accumula
può essere**

- **strutturalmente normale**

- **molecolarmente anormale**

GLICOGENOSI DI TIPO I

Malattia di von Gierke

ACCUMULO DI GLICOGENO NEL
FEGATO E NEI RENI

glicogenosi epato-renale

Enzima carente:

Glucosio-6-P fosfatasi

SINTOMI CLINICI:

GLICOGENOSI DI TIPO II

Malattia di Pompe

**I lisosomi contengono
oltre 50 diversi enzimi
idrolitici che agiscono su:**

LIPIDI

PROTEINE

MUCOPOLISACCARIDI

GLICOGENO

GLICOGENOSI DI TIPO III

Malattia di Cori

***Aspetti clinici* : Come nel tipo I ma con decorso più favorevole.**

GLICOGENOSI DI TIPO IV

Malattia di Andersen

Aspetti clinici : **Epatomegalia, cirrosi epatica, alterazioni dinamiche del cuore e dei muscoli scheletrici. Morte nei primi anni di vita.**

GLICOGENOSI DI TIPO V

Malattia di McArdle

- - **ESISTONO 2 DIVERSE FORME**
ISOENZIMATICHE DELLA *Glicogeno*
fosforilasi
- **UNA EPATICA**
- **UNA MUSCOLARE.**

- **-UN'EFFICACE UTILIZZAZIONE DEL GLICOGENO MUSCOLARE NON E' NECESSARIA PER LA VITA.**

GLICOGENOSI

Type I: Von Gierke Disease; Glucose-6-phosphatase Defect

- **Hypoglycemia** occurs due to defect of the final step of gluconeogenesis.
- This disease, affects only liver and renal tubule cells
- Decreased mobilization of glycogen produces **hepatomegaly**.
- Decreased gluconeogenesis causes increased lactate leading to **lactic acidemia**.

Type V: McArdle Disease; Skeletal Muscle Glycogen Phosphorylase Defect

- Skeletal muscle is affected, whereas the liver enzyme is normal.
- Temporary weakness and cramping of skeletal muscle occurs after exercise.
- There is no rise in blood lactate during strenuous exercise.
- Muscle contains a high level of glycogen with normal structure

Type VI: Hers Disease; Liver Glycogen Phosphorylase Defect

- Liver is affected, whereas the skeletal muscle enzyme is normal.
- Marked hepatomegaly occurs due to a high level of glycogen with normal structure..
- Following administration of glucagon, there is no increase in blood glucose.