

METABOLISMO DEL GLICOGENO

STRUTTURA DEL GLICOGENO

(c) Glycogen

Highly branched
glycogen molecule

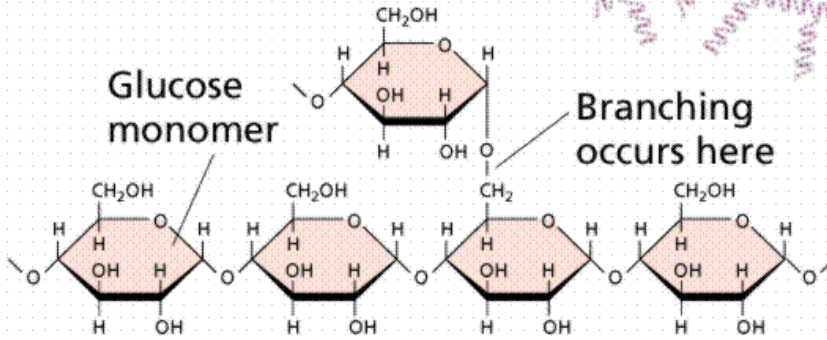
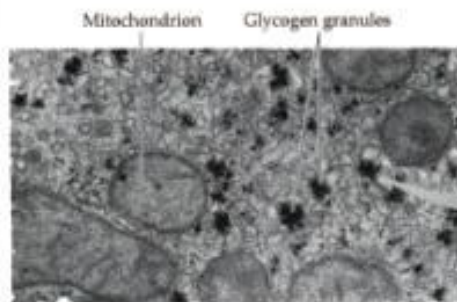
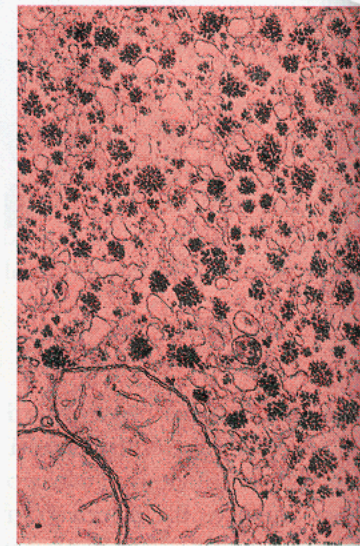
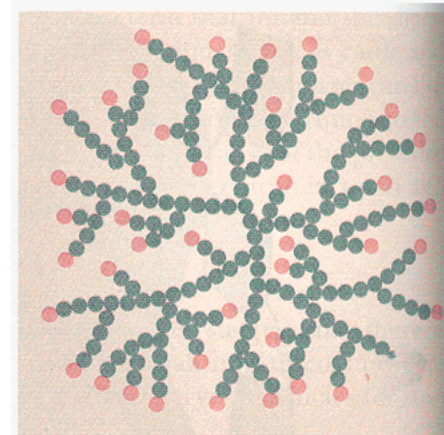


Figure 3.12 (3)

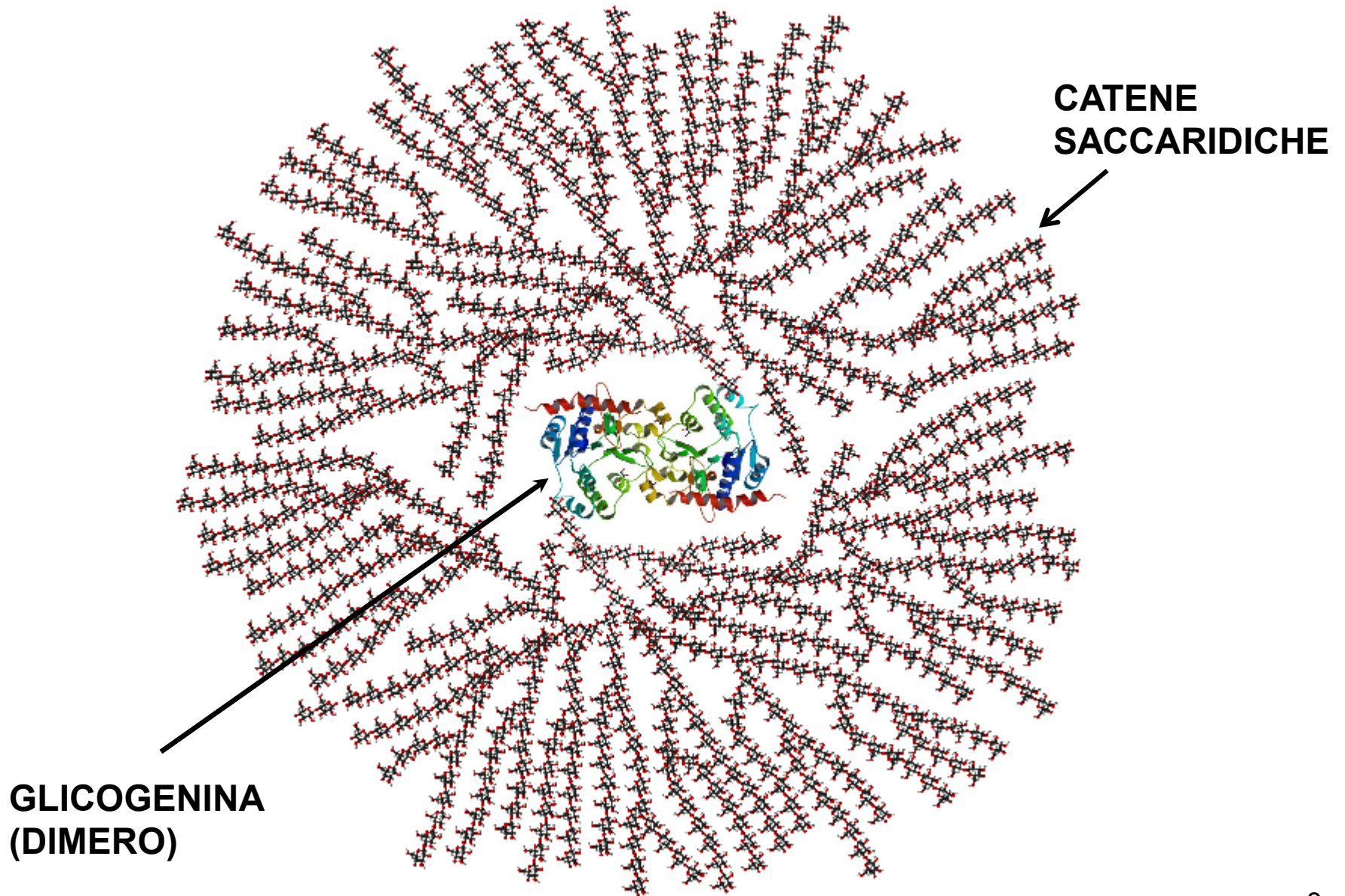


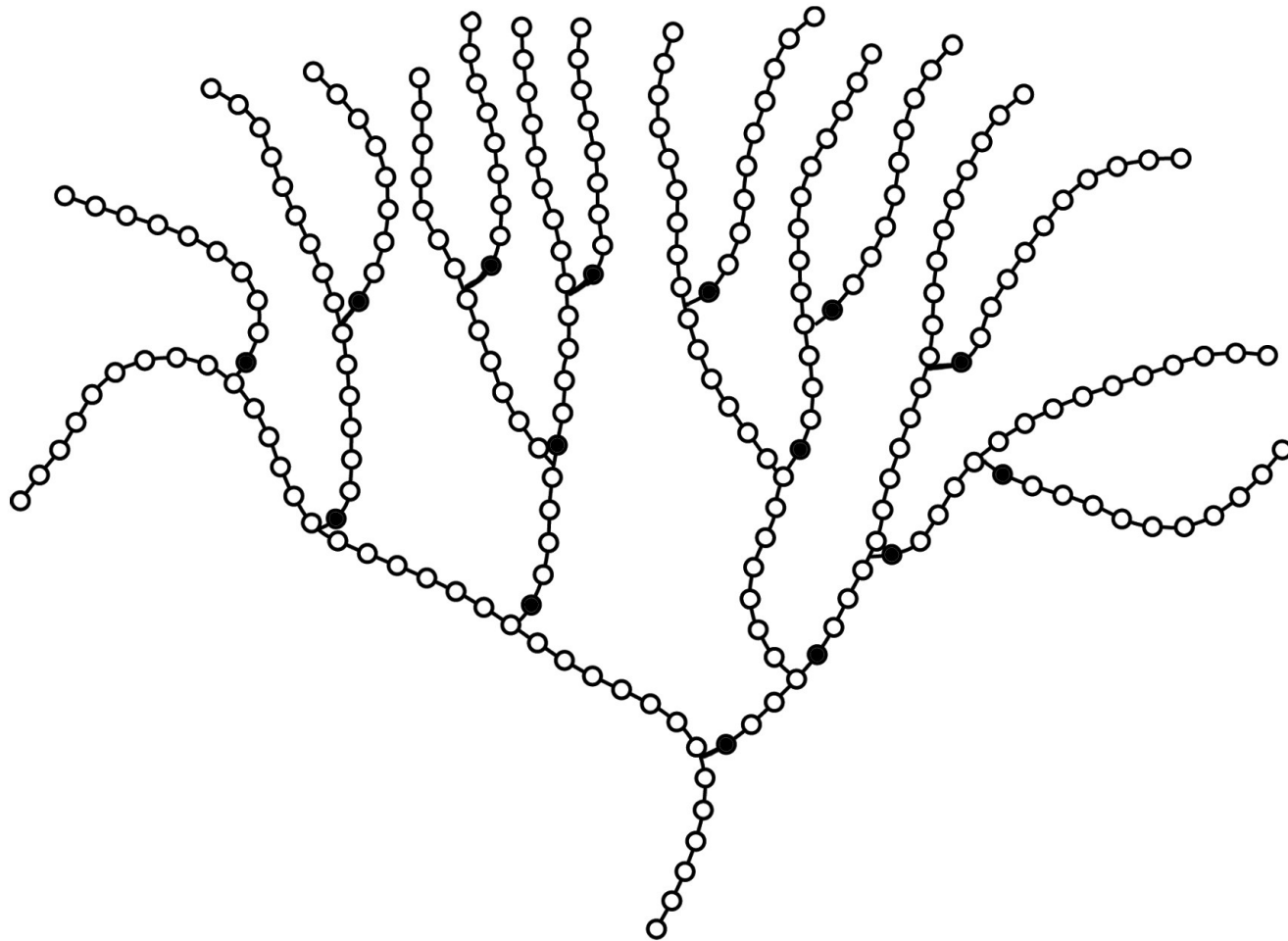
(b) Glycogen

0.5 μm



STRUTTURA DEL GLICOGENO

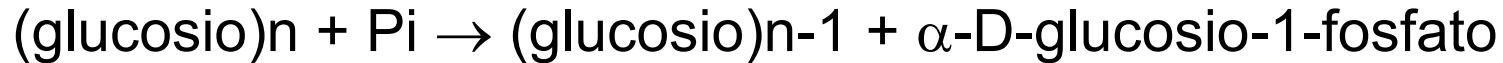




Rappresentazione schematica di una porzione di una molecola di glicogeno. I cerchi vuoti rappresentano le molecole di glucosio collegate tra loro tramite legami α -1,4. I pallini neri rappresentano le molecole di glucosio legate mediante legami α -1,6. Ogni pallino nero rappresenta un punto di ramificazione nella molecola.

DEGRADAZIONE DEL GLICOGENO

degradazione delle ramificazioni esterne:



glicogeno fosforilasi

Questo enzima agisce fino ad arrivare a 4 residui dal punto di ramificazione.

α -(1→6) glucosidasi (enzima deramificante) catalizza due reazioni:

1) rimozione di 3 residui di glc e li trasferisce ad una ramificazione esterna

2) glc legato α -(1→6) viene rimosso come glucosio



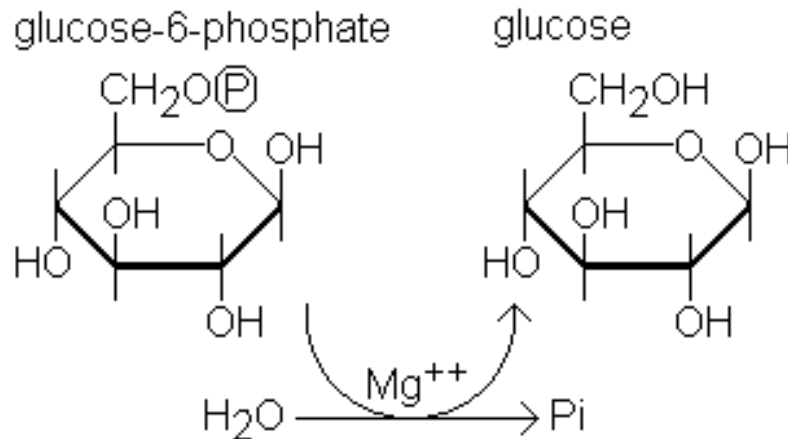
fosfoglucomutasi

Nel muscolo scheletrico:

Glc-6-P entra nella glicolisi e serve come fonte energetica per la contrazione muscolare

Nel fegato:

Glucosio-6-fosfatasi interviene nell'omeostasi del glucosio. L'enzima catalizza l'idrolisi del gruppo fosfato dal glucosio 6 fosfato.



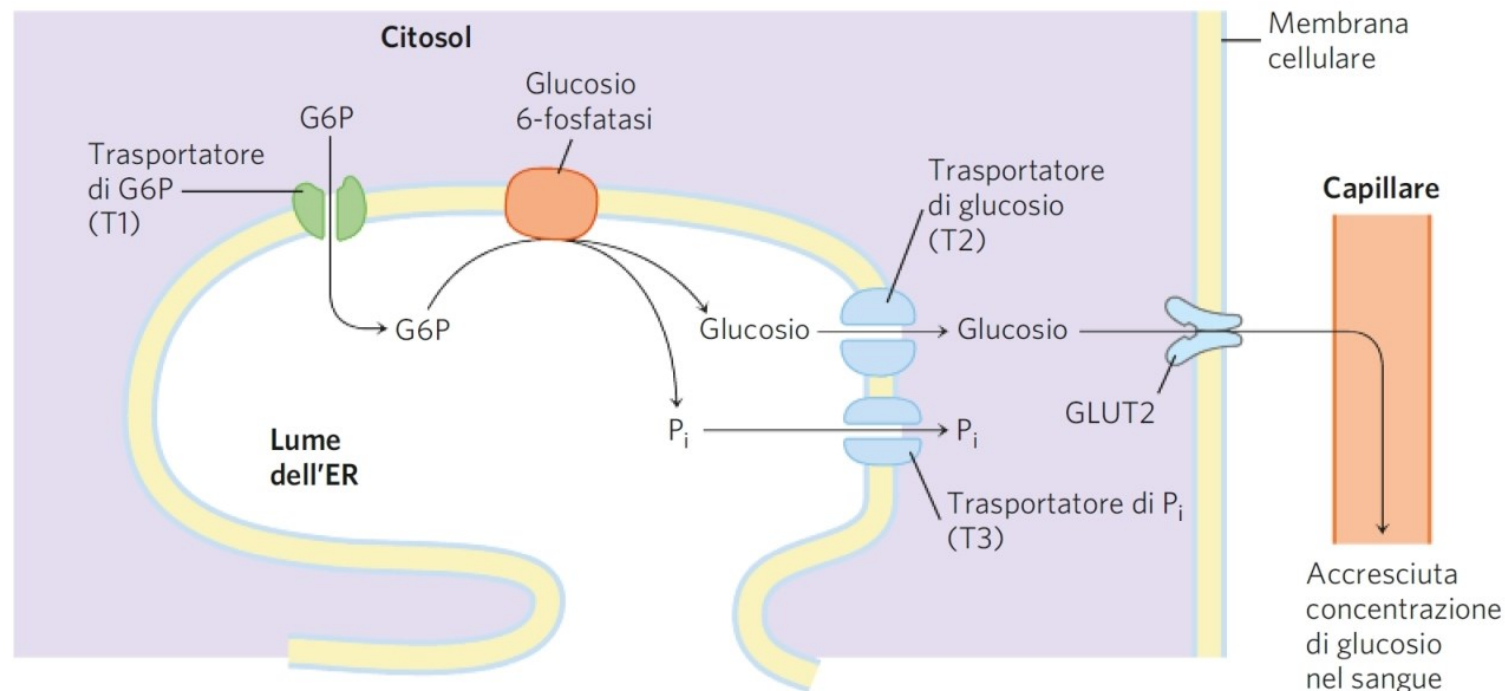
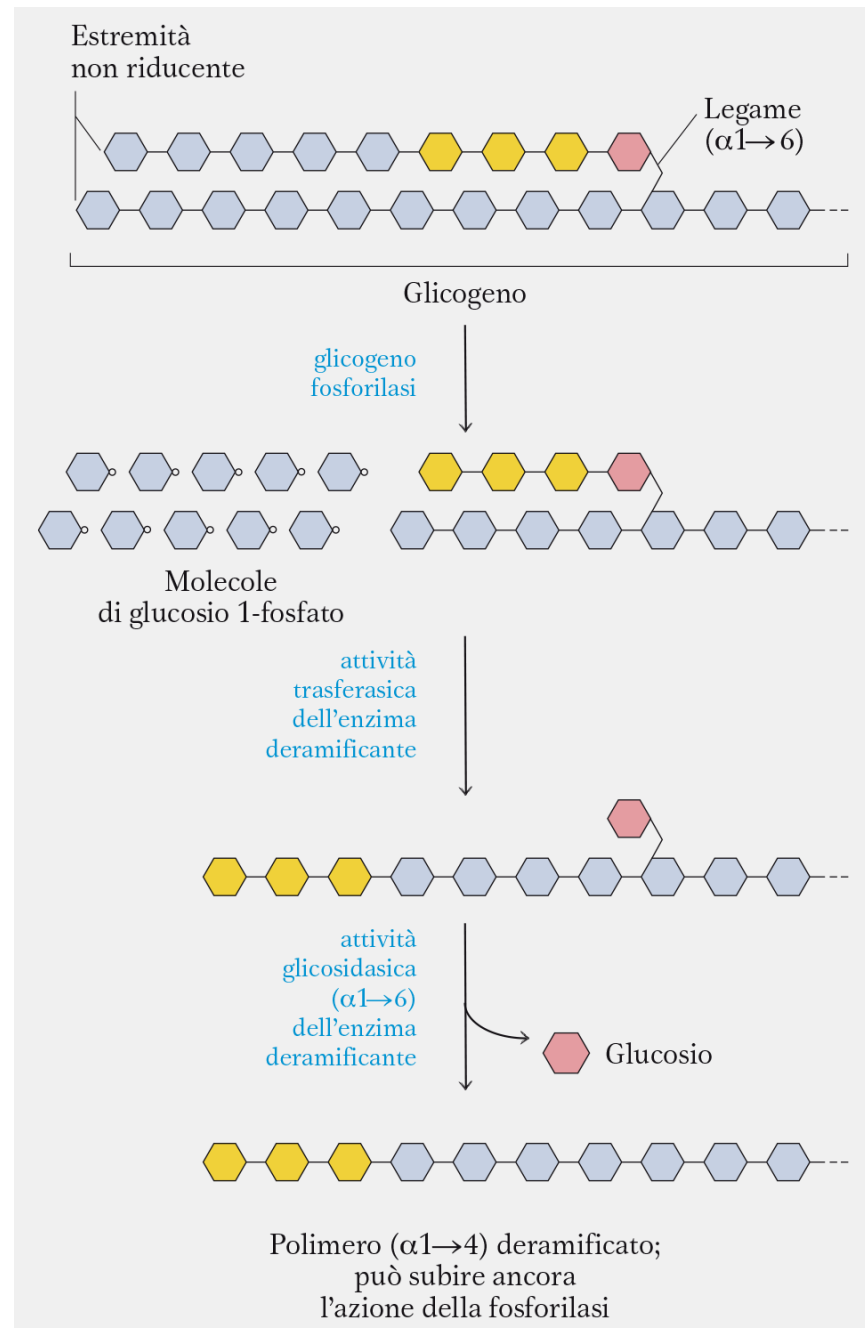


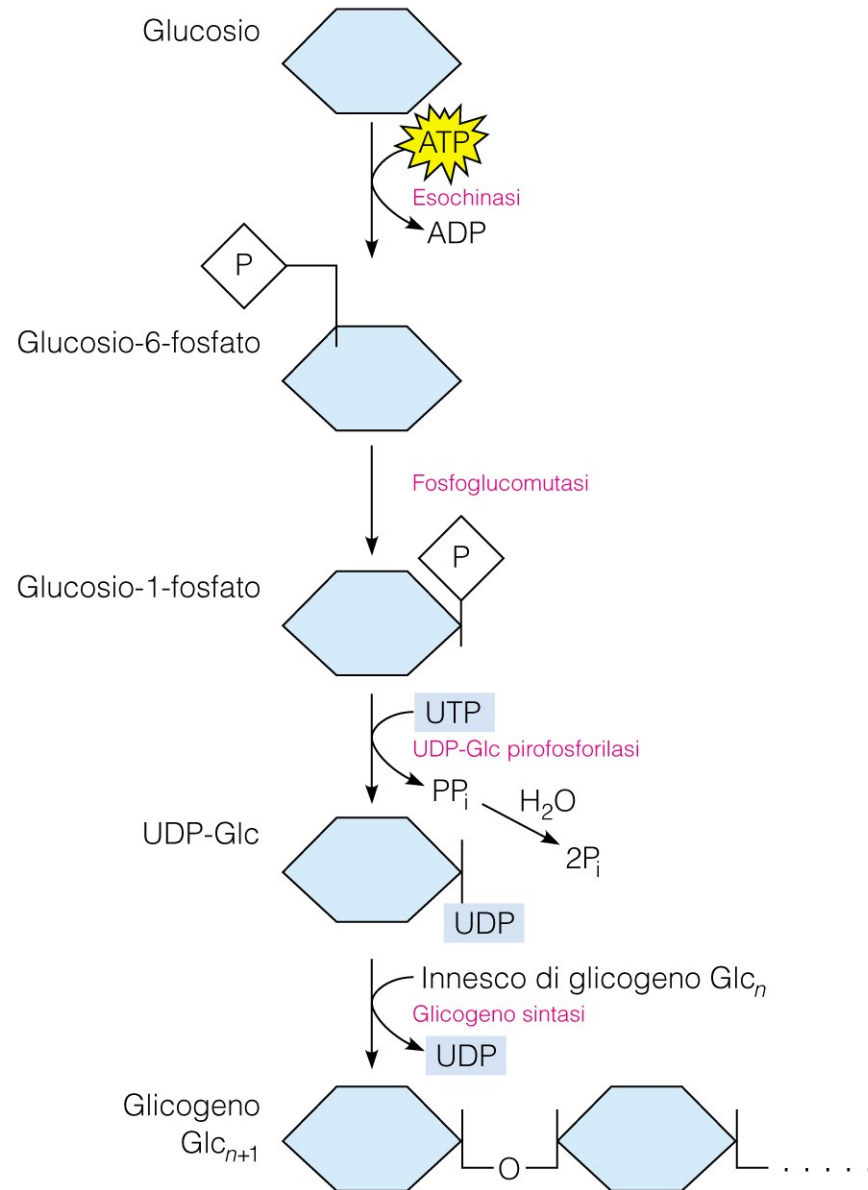
Figura 15.6 Idrolisi del glucosio 6-fosfato a opera della glucosio 6-fosfatasi dell'ER. Il sito catalitico della glucosio 6-fosfatasi si affaccia nel lume dell'ER. Un trasportatore (T1) del glucosio 6-fosfato (G6P) trasferisce il substrato dal citosol al lume; da qui

il glucosio e il P_i prodotti passano al citosol attraverso trasportatori specifici (T2 e T3). Il glucosio lascia la cellula attraverso il trasportatore GLUT2 presente sulla membrana cellulare.

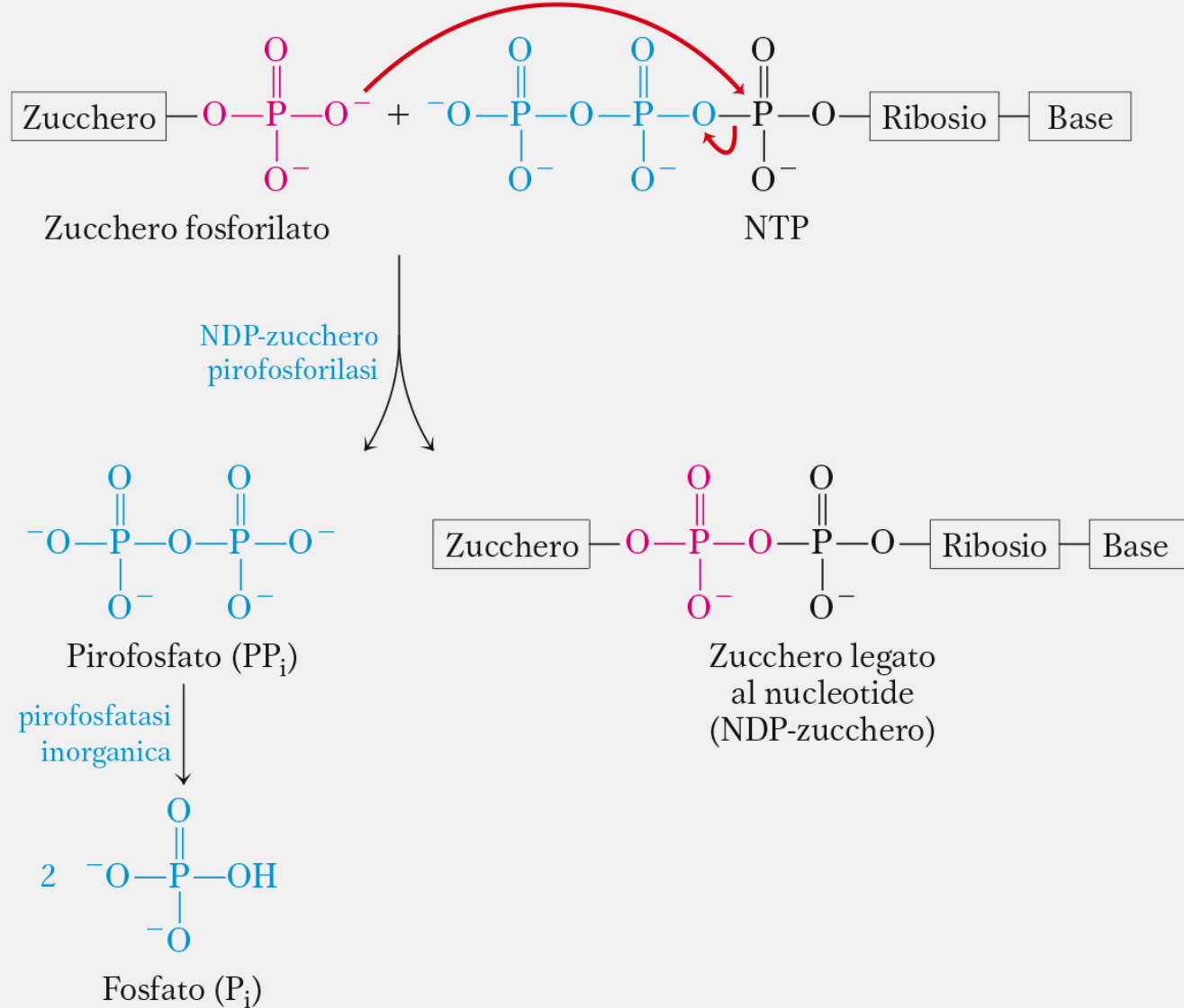
DEGRADAZIONE DEL GLICOGENO



BIOSINTESI DEL GLICOGENO



FORMAZIONE DI UNO ZUCCHERO LEGATO AD UN NUCLEOTIDE



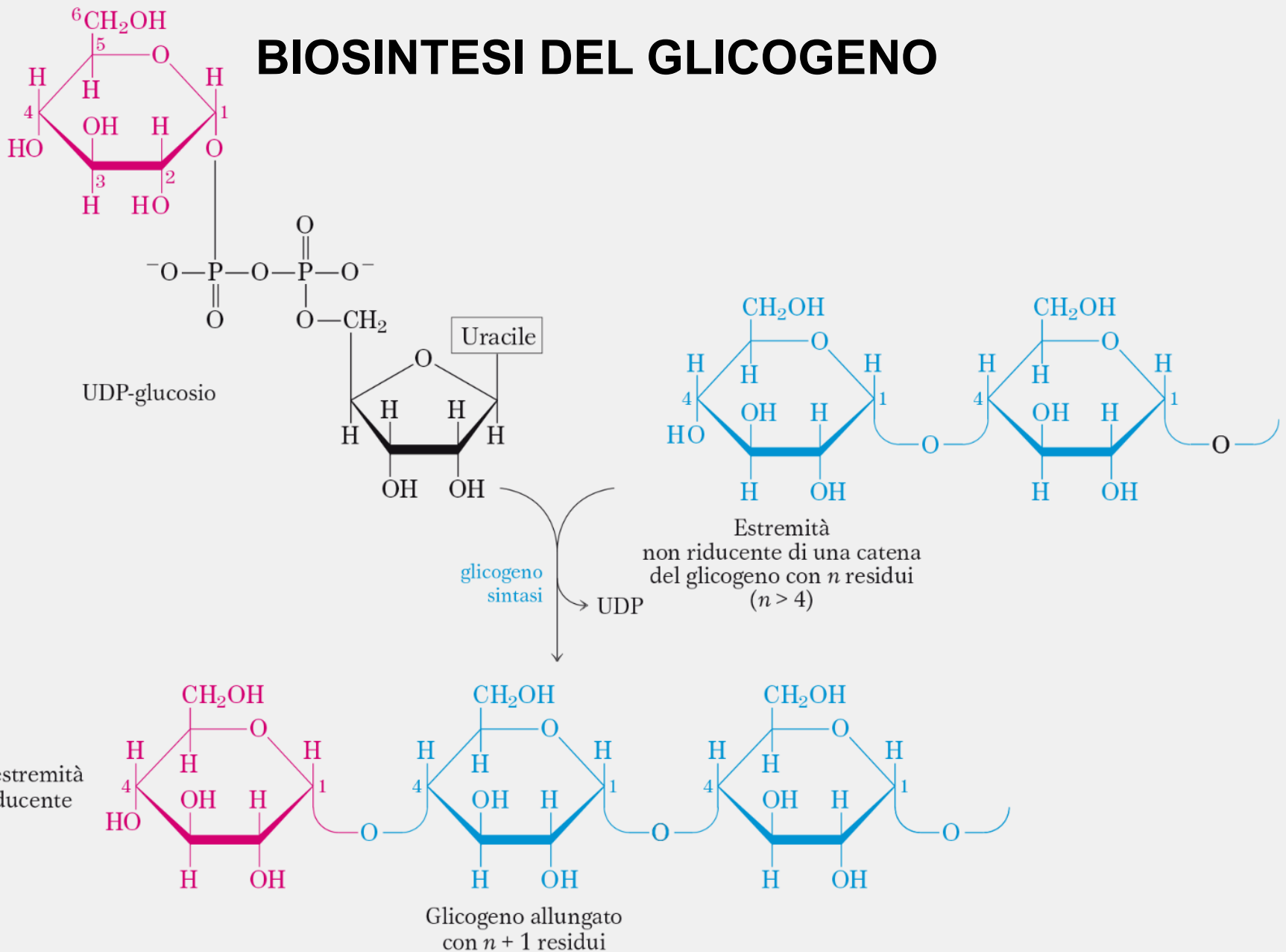
Reazione complessiva: Zucchero fosforilato + NTP $\longrightarrow$ NDP-zucchero + 2P_i

proprietà degli zuccheri-nucleotidi nelle reazioni biosintetiche

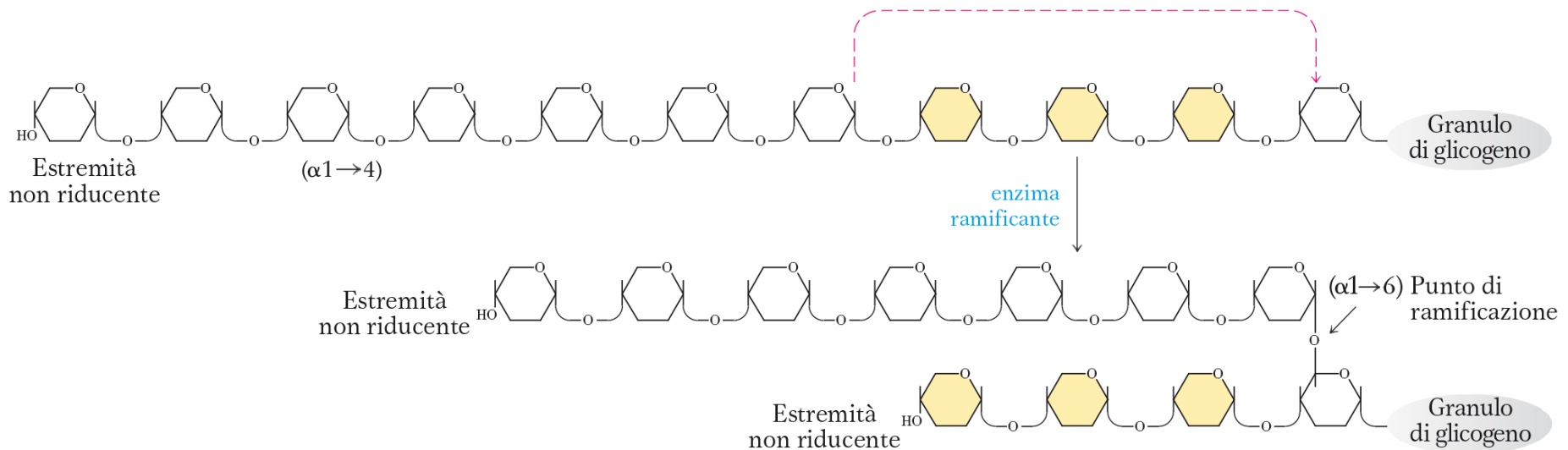
1. formazione metabolicamente irreversibile, per cui contribuisce a rendere irreversibili i processi biosintetici di cui sono intermedi. La condensazione di un nucleoside trifosfato con un esosio 1-fosfato per formare uno zucchero legato a un nucleotide ha una piccola variazione positiva di energia libera; la reazione rilascia però PPi, che viene rapidamente idrolizzato dalla pirofosfatasi inorganica in una reazione fortemente esoergonica ($\Delta G'^{\circ} = -19,2 \text{ kJ/mol}$). La rapida rimozione del prodotto, guidata dalla variazione di energia libera dell'idrolisi di PPi fortemente negativa, favorisce la reazione biosintetica. Questa è una strategia utilizzata in molte altre reazioni di polimerizzazione
2. Il nucleotide contiene molti gruppi che potenzialmente possono dare origine a interazioni non covalenti con enzimi. L'energia libera di legame può contribuire in modo determinante all'efficienza catalitica dell'enzima

3. Come i gruppi fosfato, i gruppi nucleotidilici (per esempio UDP o ADP) sono eccellenti gruppi uscenti, in quanto attivano l'atomo di carbonio a cui sono legati rendendolo più suscettibile agli attacchi nucleofili.
4. Legando alcune molecole di esosi a un gruppo nucleotidilico che può essere considerato un'"etichetta" molecolare, le cellule le possono accumulare per vari usi (per esempio la sintesi del glicogeno), mantenendole separate dalle molecole di esosi fosfato destinate ad altri scopi (come la glicolisi).

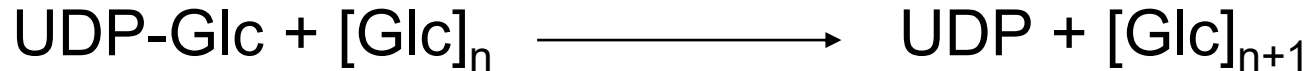
BIOSINTESI DEL GLICOGENO



Azione dell'enzima ramificante o glicosil (4→6) transferasi



BIOSINTESI GLICOGENO

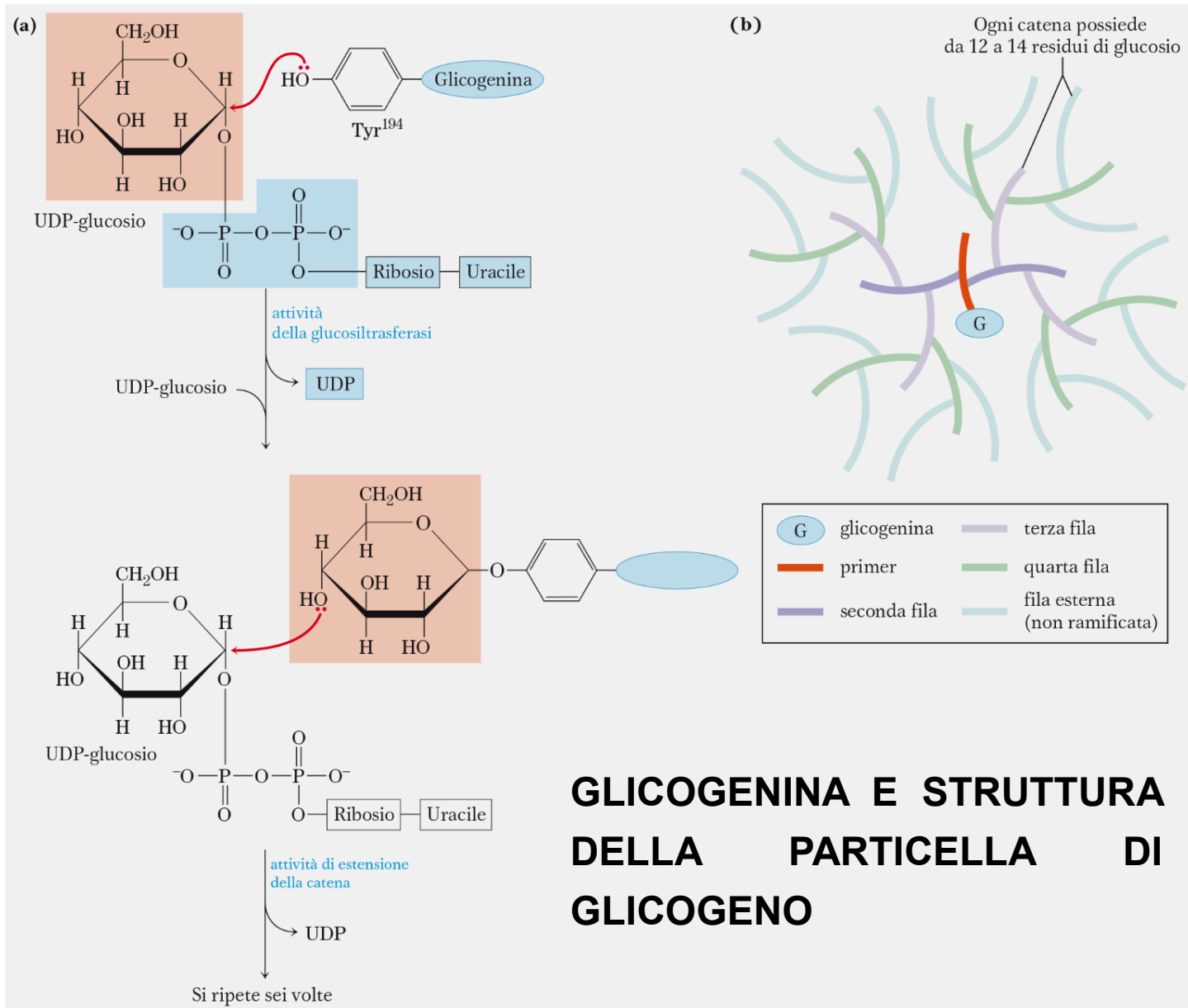


La **glicogeno sintasi** necessita di una catena di glucosio α -(1 $\rightarrow$ 4) preformata di almeno 8 residui.

Per formare il legame α -(1 $\rightarrow$ 6):

glicosil (4 $\rightarrow$ 6)-transferasi: catalizza il trasferimento di un oligosaccaride (6 o 7 residui) dall'estremità non riducente ad un C-6 di un Glc in un punto più interno, creando una ramificazione.

La sintesi di **una nuova molecola di glicogeno** avviene sulla proteina glicogenina che svolge le funzioni di innesco (primer) e di enzima. Vengono legati 8 residui di Glc a Tyr, e poi interviene la glicogeno sintasi.



REGOLAZIONE DELLA GLICOGENO FOSFORILASI

1. Regolazione da parte di effettori allosterici che segnalano lo stato energetico cellulare;
2. Regolazione da parte degli ormoni insulina, glucagone e adrenalina mediante fosforilazione reversibile dell'enzima

Fegato: lo scopo finale della glicogenolisi è il mantenimento della concentrazione di glucosio ematica entro i valori normali.

Muscolo: lo scopo finale della glicogenolisi è la produzione di ATP.

REGOLAZIONE DELLA GLICOGENO FOSFORILASI

GLICOGENO FOSFORILASI NEL MUSCOLO

Prevale la **glicogeno fosforilasi b** nel muscolo a riposo.

È regolata in modo allosterico da:

AMP effettore positivo (si accumula nella cellula quando il muscolo è in intensa attività)

ATP e Glc-6 P: effettori negativi

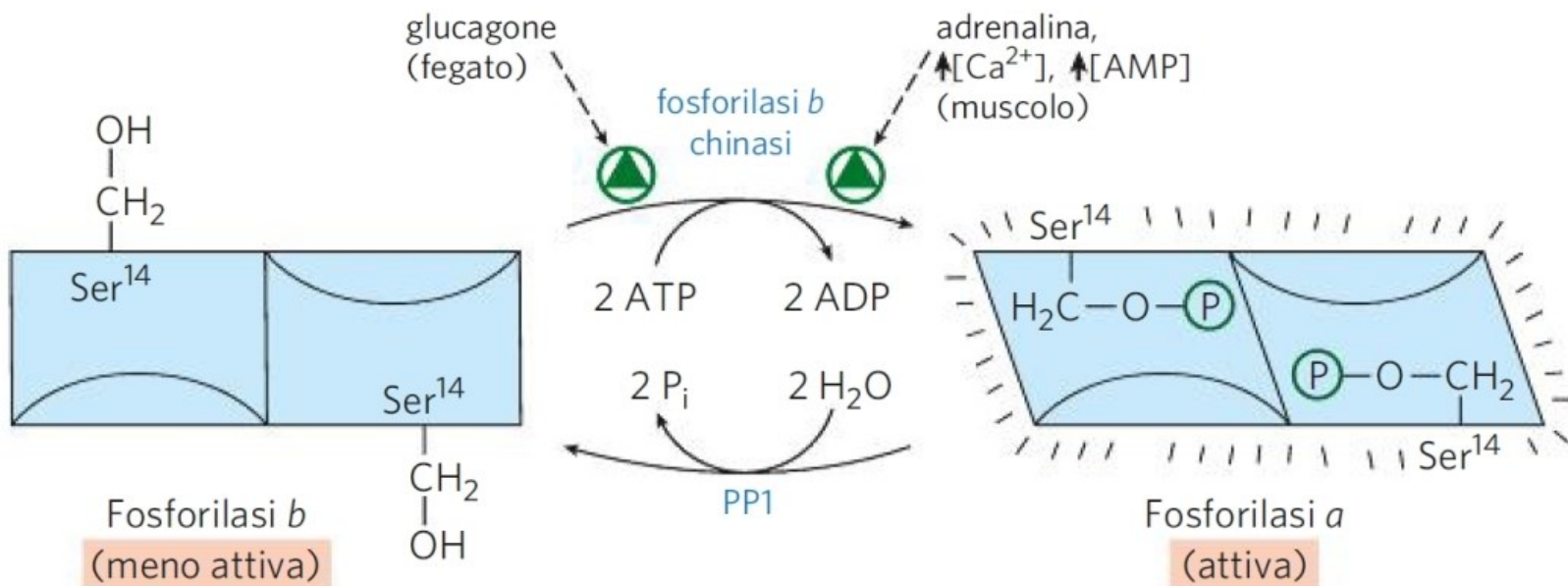
Il **Ca²⁺** è un **attivatore** allosterico della **fosforilasi b chinasi**, che converte la glicogeno fosforilasi *b* nella forma *a*. Ricordiamo che la contrazione muscolare viene innescata da un aumento della concentrazione di Ca²⁺ intracellulare.

GLICOGENO FOSFORILASI NEL MUSCOLO

È regolata in modo **covalente** mediante fosforilazione (glicogeno fosforilasi a) e defosforilazione (glicogeno fosforilasi b). La velocità di demolizione del glicogeno dipende dal rapporto fra le forme *a* e *b* dell'enzima. Questo rapporto è controllato dall'azione di ormoni (es: adrenalina), che modulano le attività della fosforilasi chinasi deputata alla fosforilazione e della fosfoproteina fosfatasi (PP1) che catalizza la defosforilazione. L'adrenalina, un ormone prodotto dalla corteccia surrenale quando l'organismo si trova improvvisamente in uno stato di emergenza, attraverso una catena di reazioni sequenziali, stimola l'attività della fosforilasi chinasi e in questo modo aumenta la concentrazione della fosforilasi *a* (forma attiva).

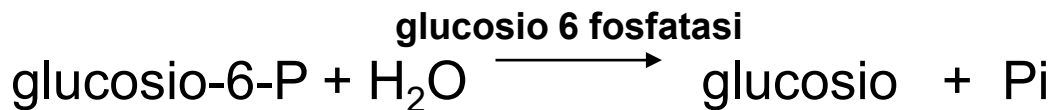
Nel muscolo a riposo la PP1 rimuove i gruppi fosforici dalla fosforilasi *a* convertendola nella forma *b*.

REGOLAZIONE DELLA GLICOGENO FOSFORILASI



GLICOGENO FOSFORILASI NEL FEGATO

Prevale la glicogeno fosforilasi a. La struttura dell'enzima è simile a quella del muscolo. È regolato in modo **covalente**, come l'enzima muscolare, e allosterico. Quando [Glc] nel sangue è bassa, il glucagone attiva la fosforilasi b chinasi, che converte la glicogeno fosforilasi b in a. Il glicogeno viene demolito per mantenere costante la glicemia. Il glucosio-1-P, che si forma dalla degradazione del glicogeno, come nel muscolo, viene convertito dalla fosfoglucomutasi in glucosio-6-P e successivamente avviene la reazione catalizzata dall'enzima glucosio 6 fosfatasi che è presente nel fegato ma NON nel muscolo:



Il glucosio va nel flusso sanguigno.

Il **glucosio** è anche un **inibitore allosterico** della glicogeno fosforilasi a

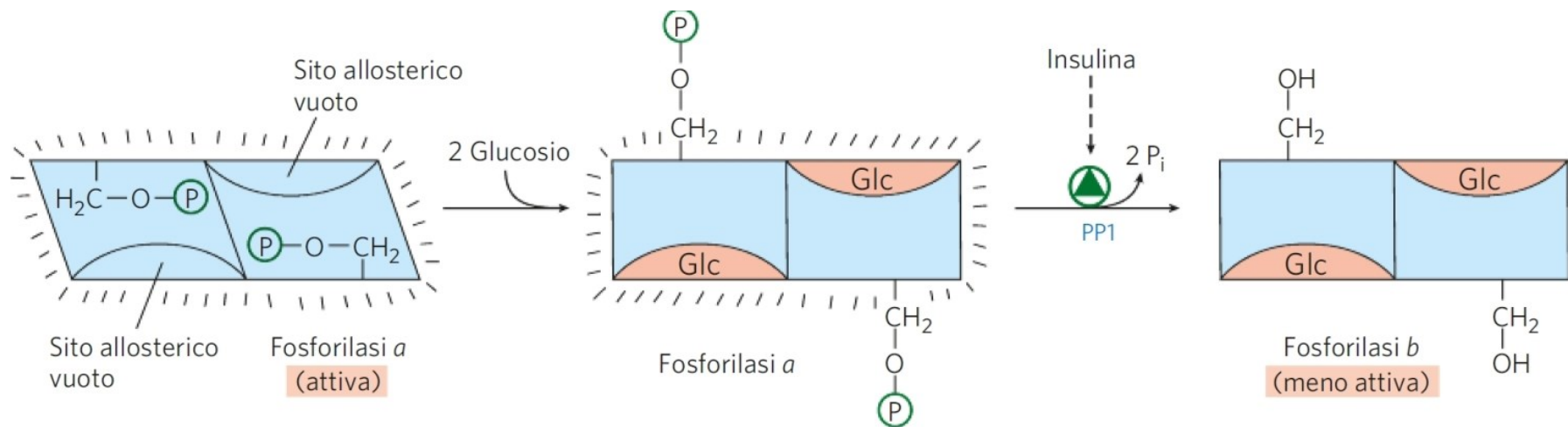
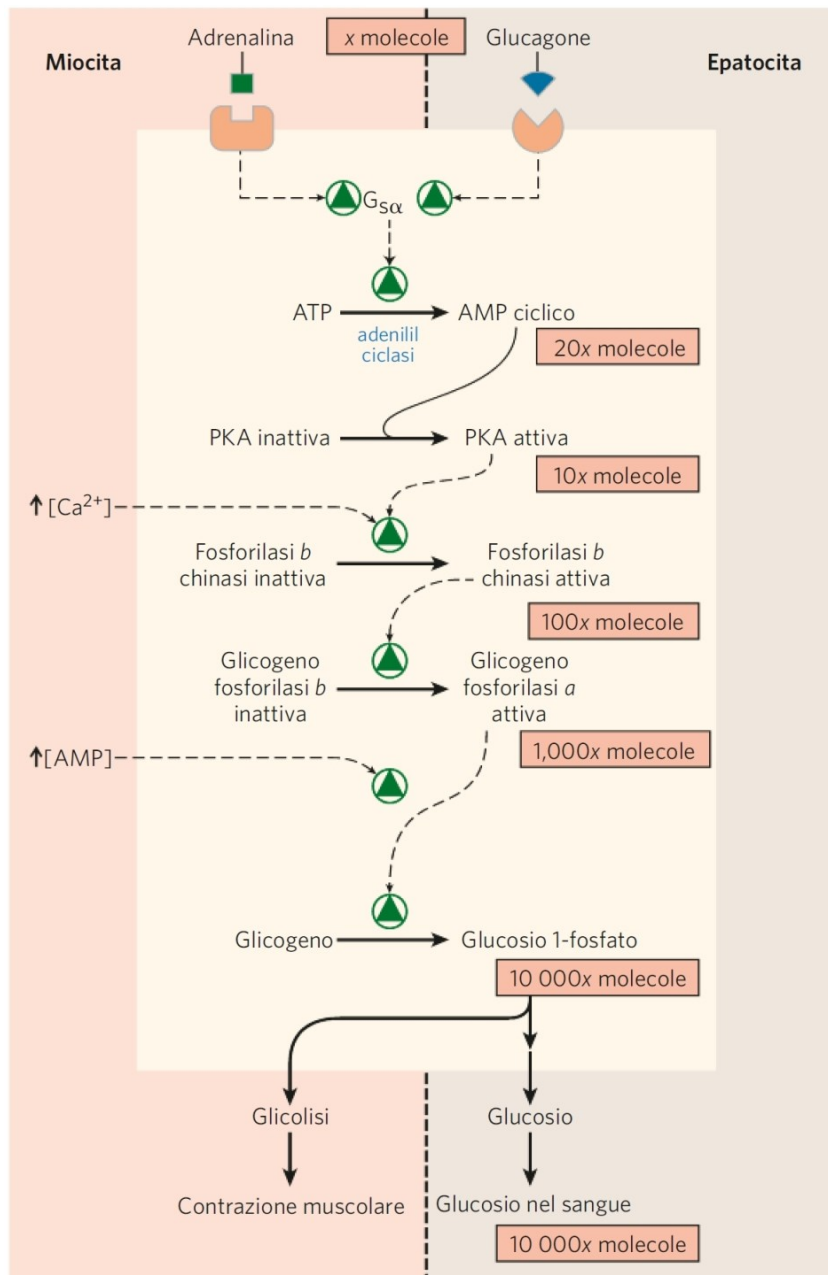


Figura 15.13 La glicogeno fosforilasi del fegato come sensore di glucosio. Il legame del glucosio a un sito allosterico dell'isozima fosforilasi a del fegato induce un cambiamento conformazionale che espone il suo residuo di Ser fosforilato all'azione della fosfoproteina fosfatasi (PP1). Questa fosfatasi converte

la fosforilasi a in fosforilasi b, riducendo drasticamente l'attività dell'enzima e rallentando la degradazione del glicogeno in risposta a un'elevata concentrazione di glucosio nel sangue. L'insulina agisce anche indirettamente stimolando la PP1 e rallentando la demolizione del glicogeno.

CASCATA ENZIMATICA ATTIVATA DALL'ADRENALINA E DAL GLUCAGONE



Chi controlla l'attivazione della fosforilasi chinasi?

Il metabolismo del glicogeno è regolato dalla cascata del cAMP, innescata da **glucagone** nel fegato e **adrenalina** nel muscolo. La sequenza di reazioni che porta all'attivazione della PKA provoca la fosforilazione della glicogeno fosforilasi, trasformandola nella sua forma attiva e la fosforilazione della glicogeno sintasi, trasformandola nella sua forma inattiva. Viene quindi favorita la mobilizzazione del glicogeno e inibita la sua sintesi.

PKA riduce anche l'attività di PP1 (mediante fosforilazione di un suo inibitore, che si lega al sito catalitico di PP1).

Una volta che il fabbisogno energetico è stato soddisfatto, il sistema di degradazione del glicogeno viene inattivato rapidamente.

Quando l'ormone che ha dato il via alla cascata enzimatica non è più presente, la via di attivazione della glicogeno fosforilasi si interrompe. Interviene la PP1 che rimuove i gruppi fosforici dalla fosforilasi chinasi e dalla glicogeno fosforilasi a, inattivandole entrambe. Allo stesso tempo PP1 rimuove i gruppi P_i dalla glicogeno sintasi, attivandola.

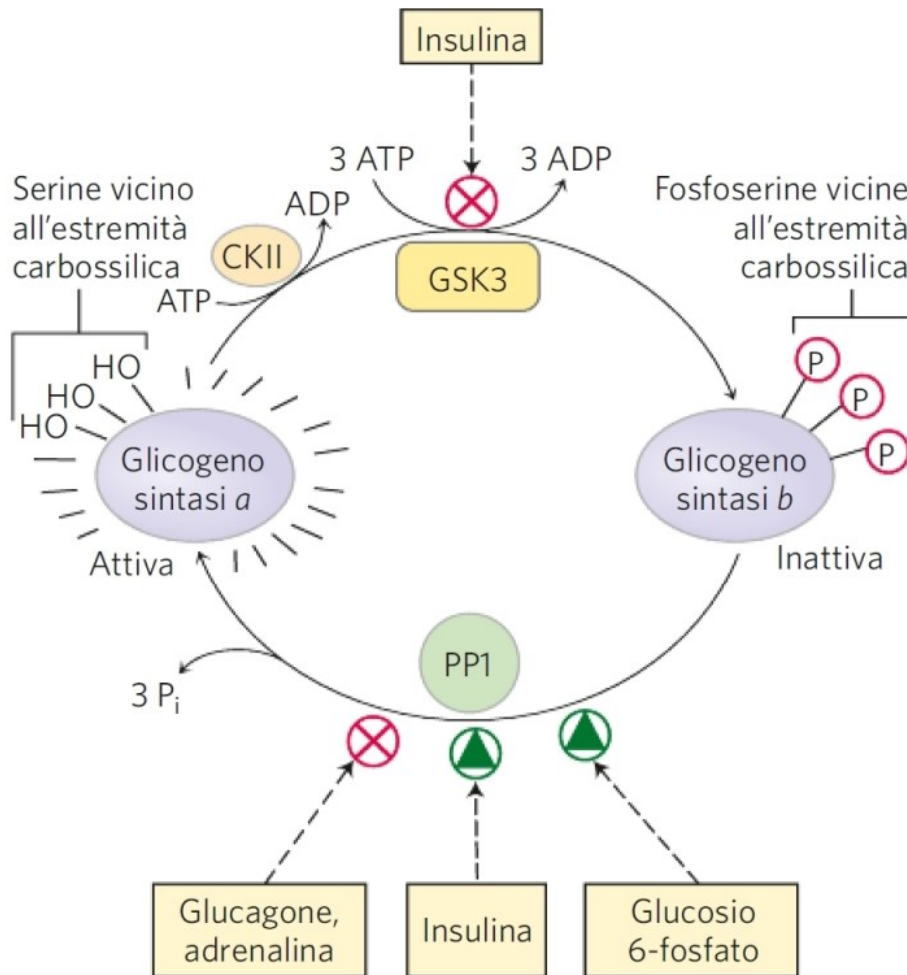
REGOLAZIONE DELLA GLICOGENO SINTASI

È regolata da **modificazioni covalenti** mediante **fosforilazione** e **defosforilazione**, ma in modo opposto rispetto alla glicogeno fosforilasi. 11 diverse PK possono fosforilare la glicogeno sintasi, fra cui la proteina chinasi attivata dall'AMP (**AMPK**) e **GSK3** (glicogeno sintasi chinasi).

PKA, attivata da glucagone e adrenalina, attiva la glicogeno fosforilasi e inibisce la glicogeno sintasi.

L'insulina causa attivazione della glicogeno sintasi (attivando PP1 e inattivando GSK3).

REGOLAZIONE DELLA GLICOGENO SINTASI



GSK3: glicogeno sintasi chinasi 3

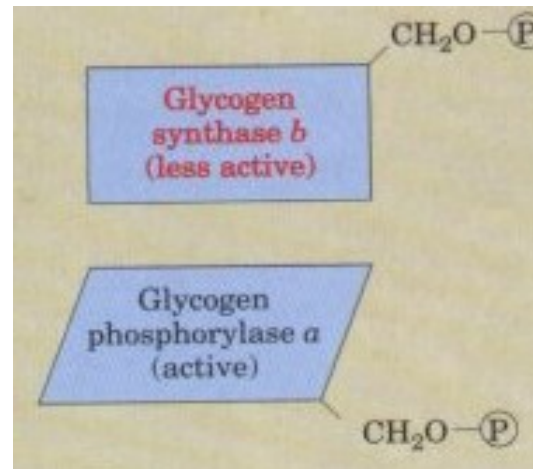
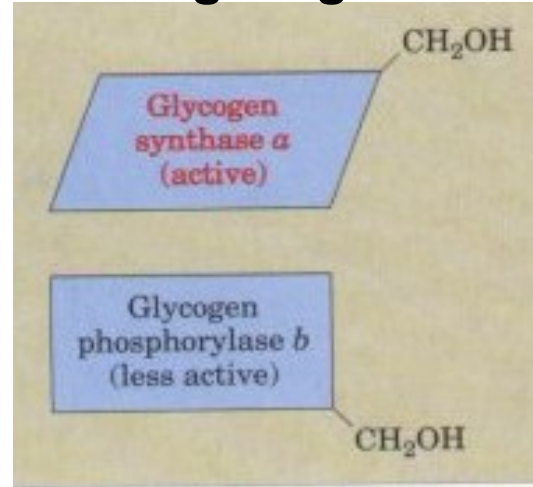
PP1: proteina fosfatasi 1

CKII: caseina chinasi II

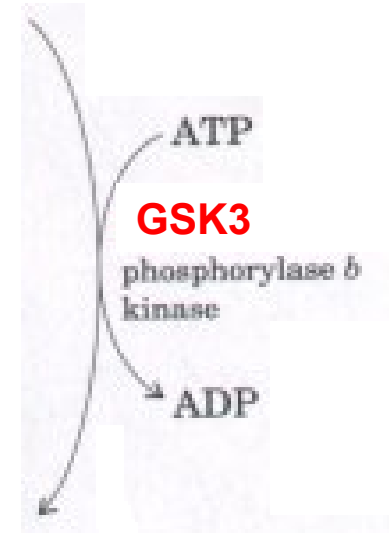
PP1= proteina
fosfatasi 1
oppure
fosfoproteina
fosfatasi.
Rimuove gruppo
fosfato da
fosforilasi chinasi,
glicogeno
fosforilasi e
glicogeno sintasi



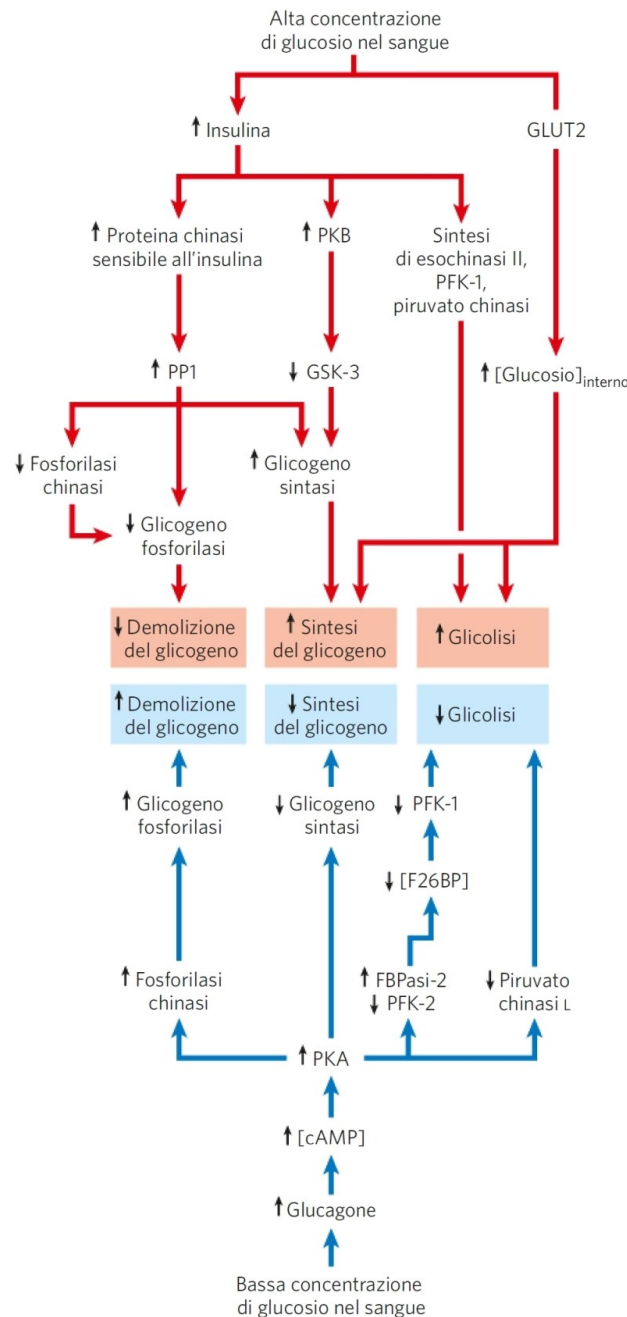
Favorita la sintesi del glicogeno

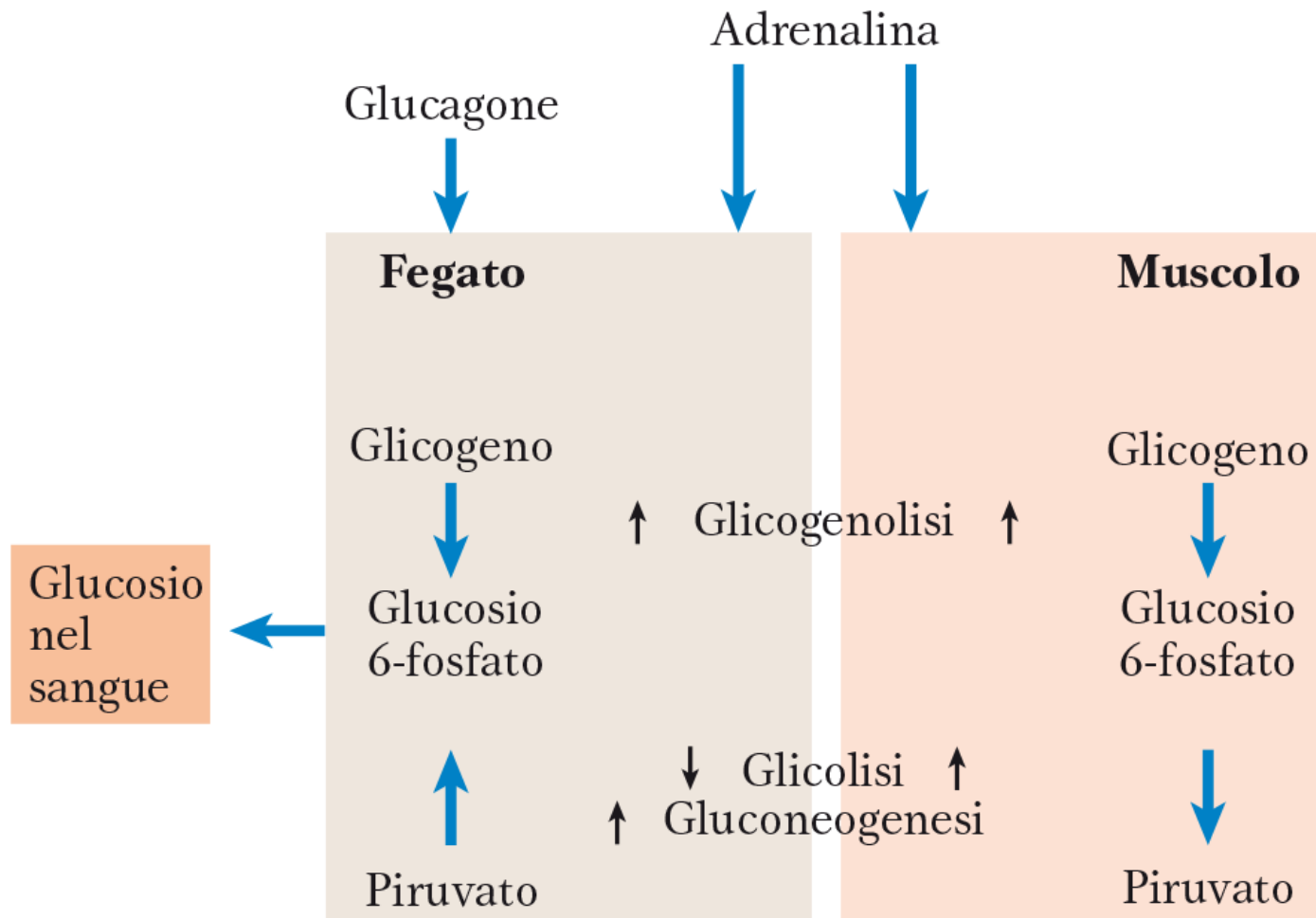


Favorita la degradazione del glicogeno



REGOLAZIONE DEL METABOLISMO DEI CARBOIDRATI NEL FEGATO





Effetto dell'insulina sui miociti:

- aumento della sintesi di glicogeno attraverso l'attivazione della PP1 e l'inattivazione della GSK3.
- trasferimento dei trasportatori GLUT4 dalle vescicole intracellulari alla membrana cellulare
- di conseguenza >> trasporto del glucosio all'interno dei miociti.

Risultato: aumento della velocità di assorbimento del glucosio, della sintesi del glicogeno e della glicolisi.

ABBASSAMENTO DEL LIVELLO DEL GLUCOSIO NEL SANGUE