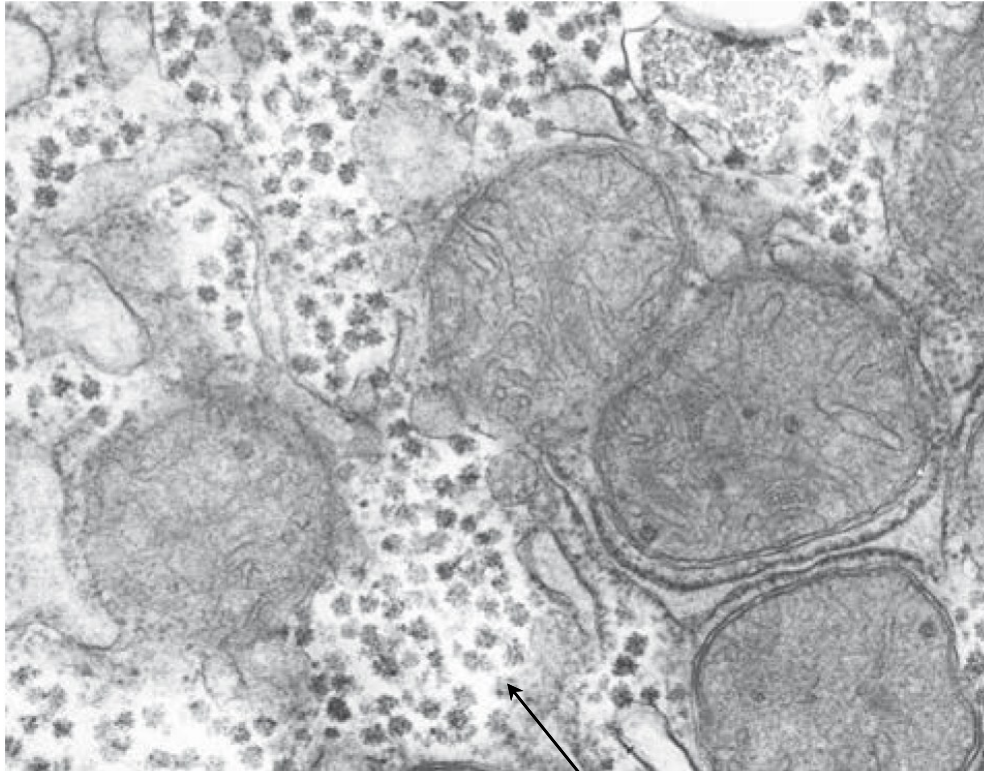


Modulo 10 metabolismo del glicogeno

CdS in MCdS in Medicina e chirurgia ,
Odontoiatria e protesi dentaria 2025-26

Il glicogeno: Riserva Energetica del Glucosio



Granuli di glicogeno in un epatocita

rosette α

Il **glicogeno**: grande polimero ramificato del **glucosio**, è organizzato in strutture sferiche che permettono un rapido rilascio di energia.

Struttura molecolare:

La **particella β** è un polimero di **glucosio** che si sviluppa attorno a una proteina centrale chiamata **Glicogenina**.

Le particelle **β** (20 nm) **nel fegato** si aggregano in gruppi di 20-40, formando le **rosette α** .

Queste strutture non sono solo depositi, ma complessi enzimatici che contengono gli enzimi per la sintesi e la degradazione e la loro regolazione.

Distribuzione nei tessuti:

Muscolo: 1-2 % massa – riserva disponibile per scopi energetici propri.

Fegato: fino 10% massa, fornisce glucosio ad altri tessuti quando la glicemia è bassa



La Struttura del Glicogeno: Efficienza e Velocità

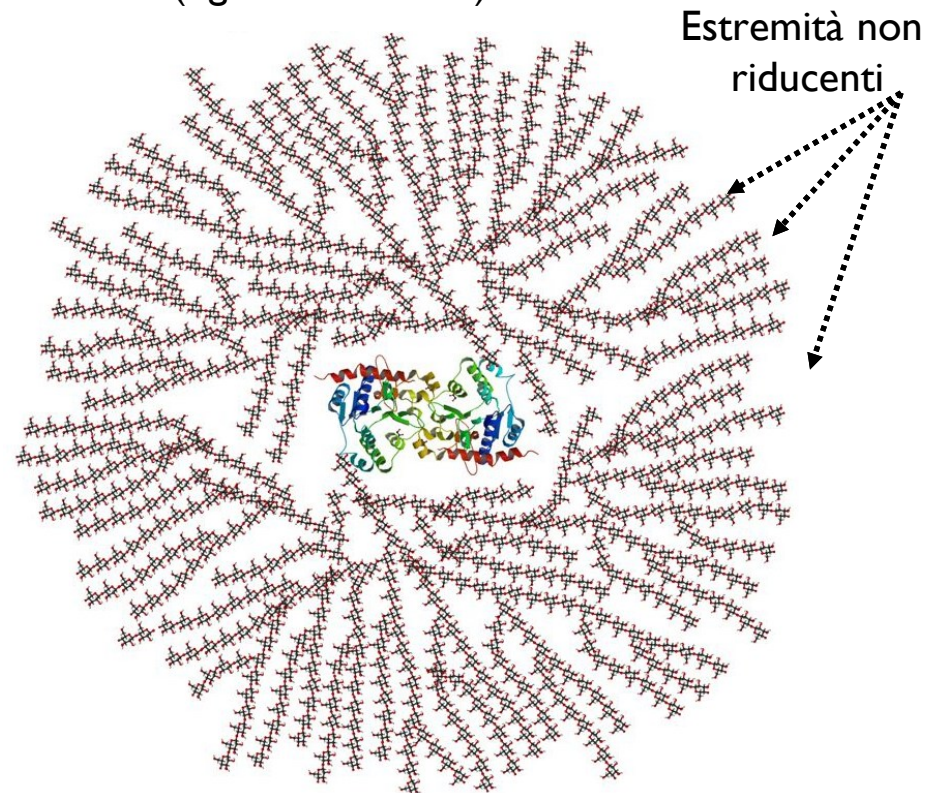
Il glicogeno non è solo un deposito passivo, ma una struttura progettata per un **rilascio rapidissimo** di energia. Architettura: una enzima centrale, **glicogenina**, funge da innesco e da ancora per le catene di glucosio.

È un'unica molecola (particella β) comprendente fino a 50000 unità di glucosio con catene altamente ramificate (ogni 8-12 residui)

La struttura ramificata massimizza il numero delle estremità non riducenti (di «punte» esterne), garantendo: **accesso multiplo**: Gli enzimi degradativi agiscono esclusivamente sulle estremità non riducenti.

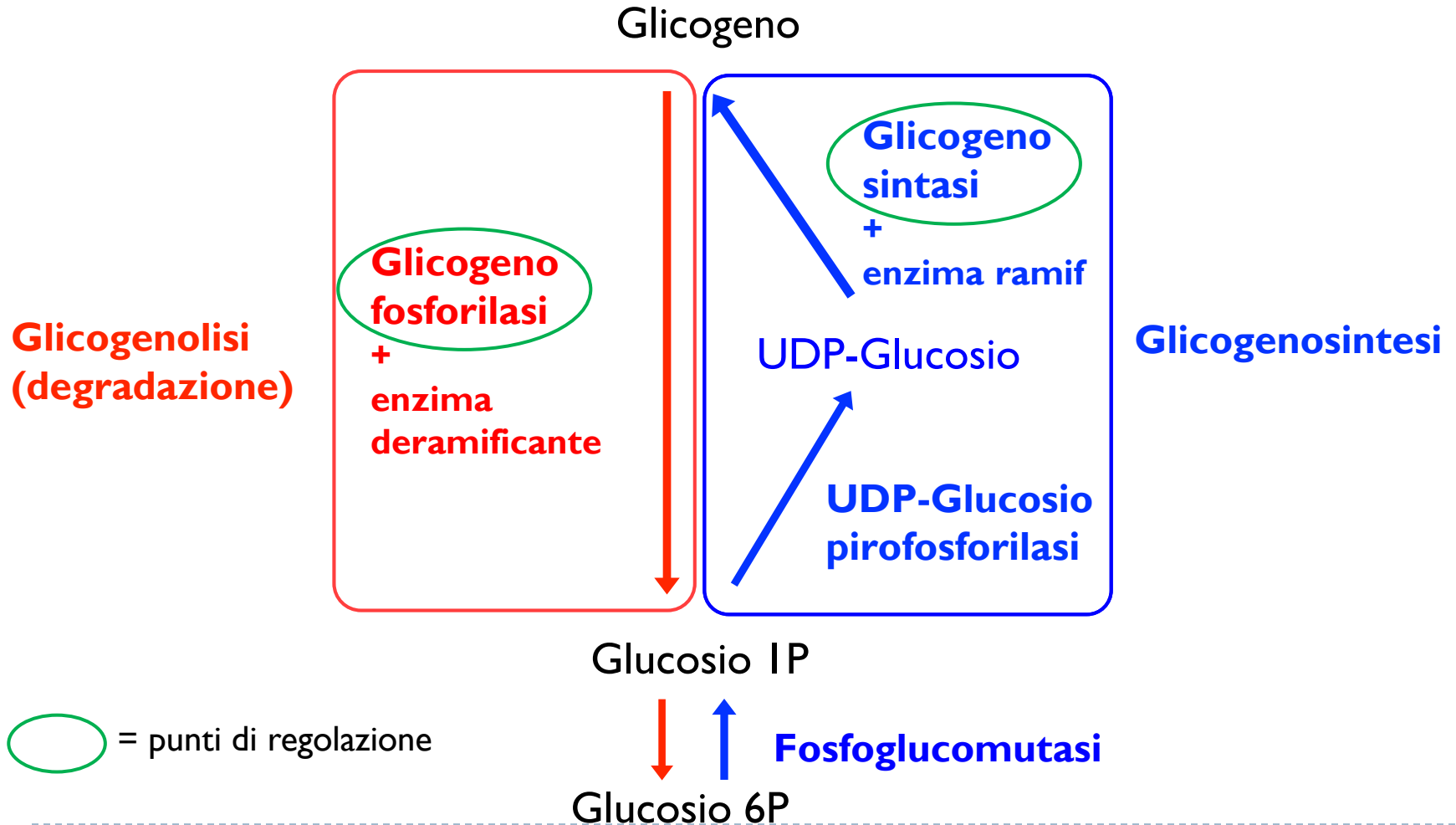
Azione Simultanea: migliaia di enzimi possono lavorare allo stesso tempo sulla stessa particella di glicogeno.

Risposta Istantanea: Permette la liberazione massiva di **Glucosio IP** in pochi secondi, ideale per sforzi improvvisi (es. scatto).

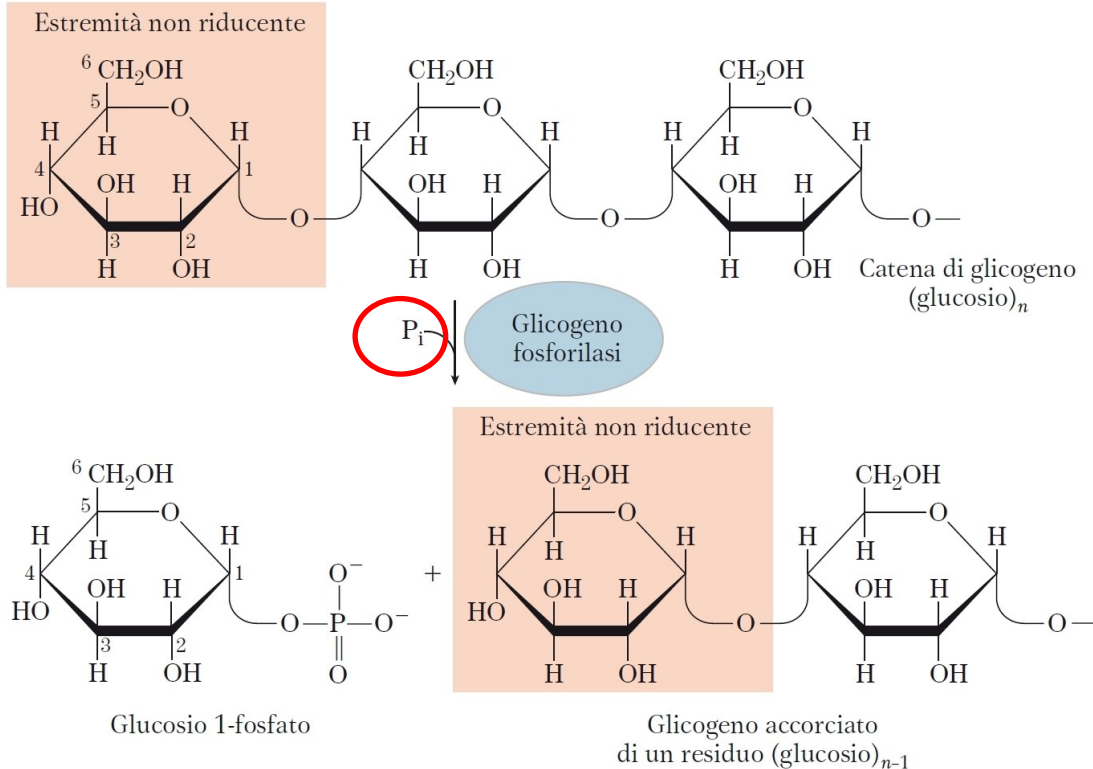


Sintesi e degradazione del glicogeno

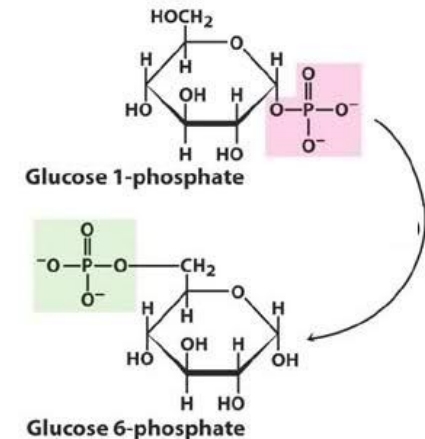
Glicogenolisi e glicogensintesi avvengono tramite due vie metaboliche distinte. La regolazione enzimatica evita che i due processi possano avvenire contemporaneamente.



La glicogenolisi: la demolizione del glicogeno

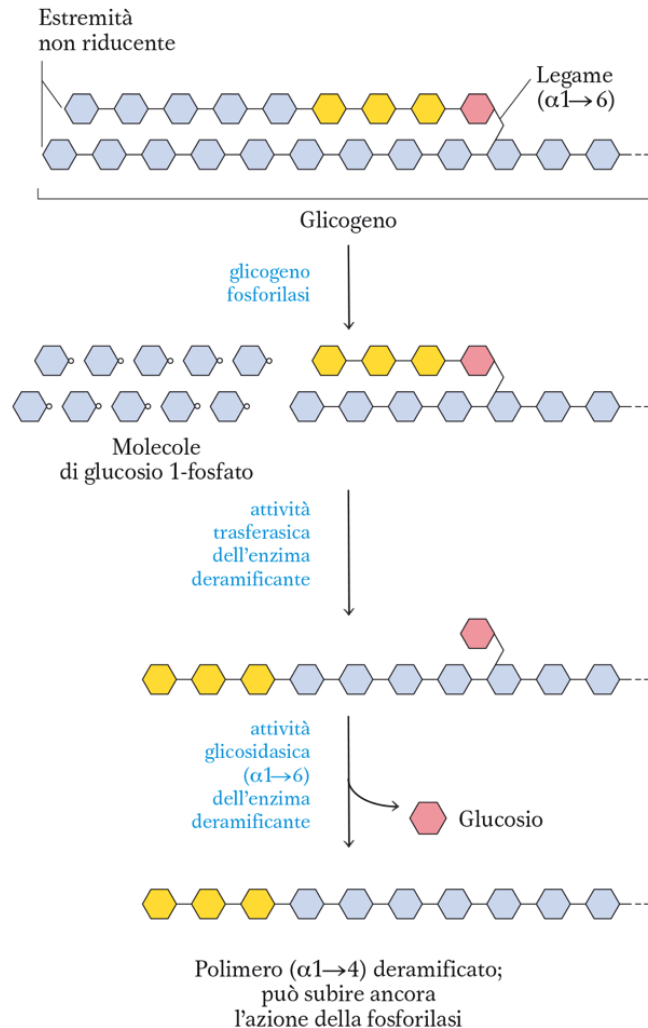


La demolizione del glicogeno nel **muscolo scheletrico** e nel **fegato** è catalizzata dalla **glicogeno fosforilasi** che catalizza una reazione di **fosforolisi** (rottura legame utilizzando P e non H₂O) a partire dalle **estremità non riducenti**



Glucosio 1P \rightleftharpoons Glucosio 6P
(fosfoglucomutasi) Reazione reversibile

L'azione dell'enzima deramificante linearizza i punti di ramificazione



Quando la **glicogeno fosforilasi** arriva a 4 residui di distanza da una ramificazione (legame $\alpha 1 \rightarrow 6$), si blocca. Interviene quindi **l'enzima deramificante**, che possiede due attività catalitiche distinte:

1) trasferisce un blocco di 3 unità di **glucosio** (giallo) della ramificazione all'estremità non riducente della catena principale.

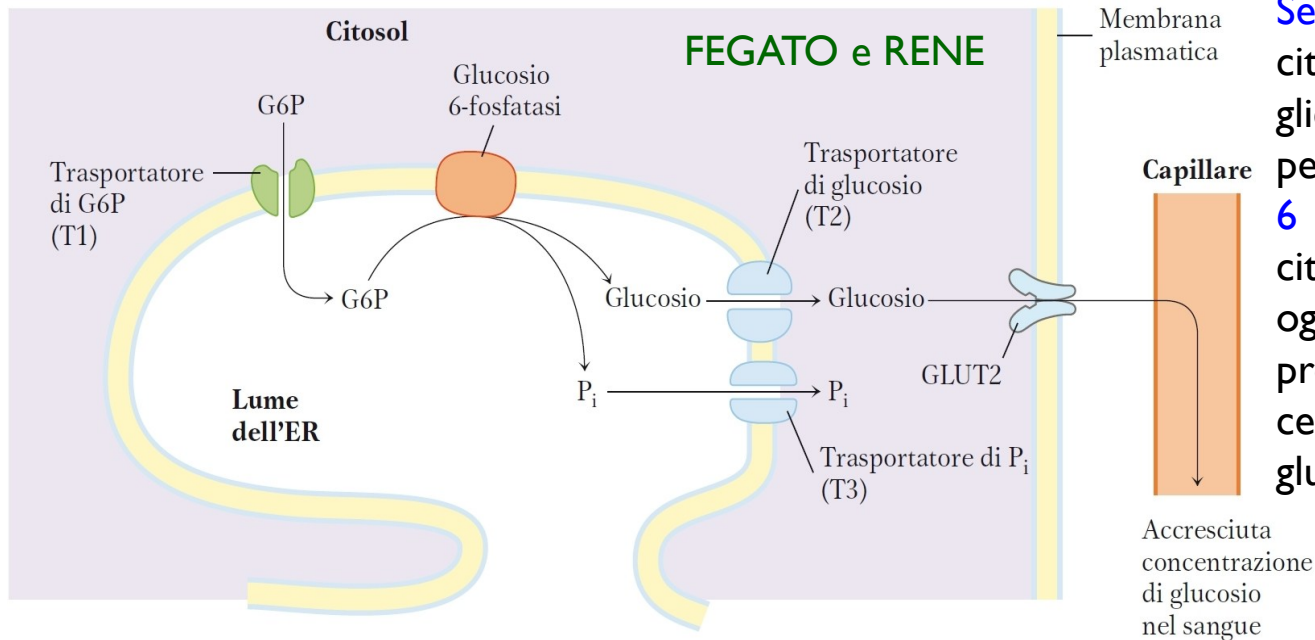
2) Idrolizza il legame $\alpha 1 \rightarrow 6$ dell'ultimo **residuo di glucosio** rimasto al punto di ramificazione (rosso) e rilascia una molecola di glucosio libero.

L'enzima trasforma una struttura complessa in un polimero lineare che la fosforilasi può degradare fino alla ramificazione successiva.

Il fegato come esportatore di glucosio

Il **fegato** ha il compito esclusivo di rifornire di glucosio i tessuti extraepatici (cervello e globuli rossi in primis) durante il digiuno.

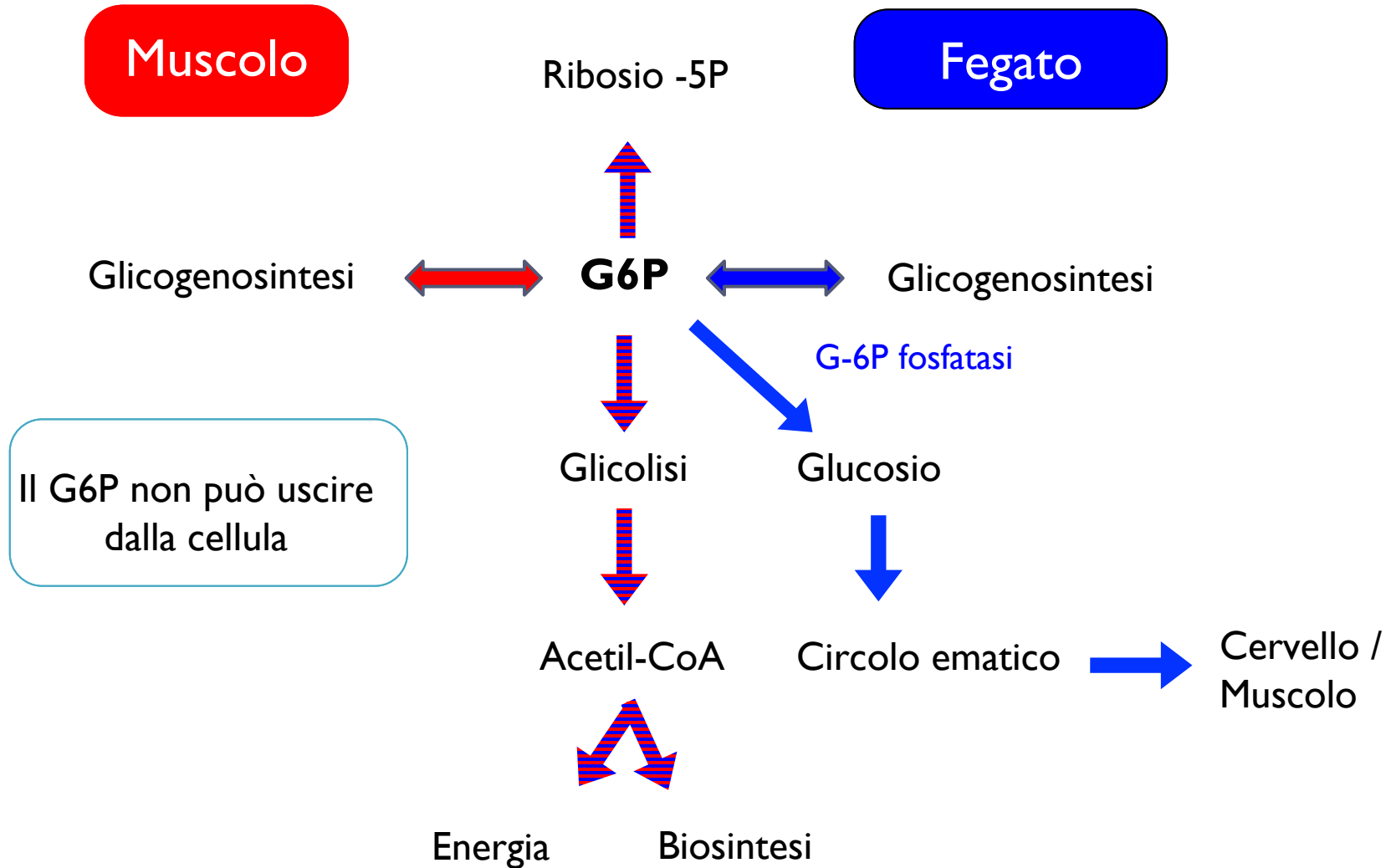
Percorso metabolico: Glicogeno => GIP => G6P => trasporto nel lume del RE => Glucosio dalla glucosio 6 fosfatasi => esportato nel sangue tramite GLUT-2.



Separazione dei processi: Nel citosol, il G6P serve per la glicolisi o per la via dei pentoso fosfati. Se la **glucosio 6 fosfatasi** fosse libera nel citosol, "smonterebbe" subito ogni molecola di **G6P** prodotta, impedendo alla cellula epatica di usare glucosio per se stessa

Selettività: Solo il G6P destinato all'esportazione entra nel RE per essere defosforilato. La **glucosio 6-fosfatasi** non è presente nel **muscolo** e nel **tessuto adiposo** che quindi non contribuiscono al mantenimento dei livelli di glucosio nel sangue..

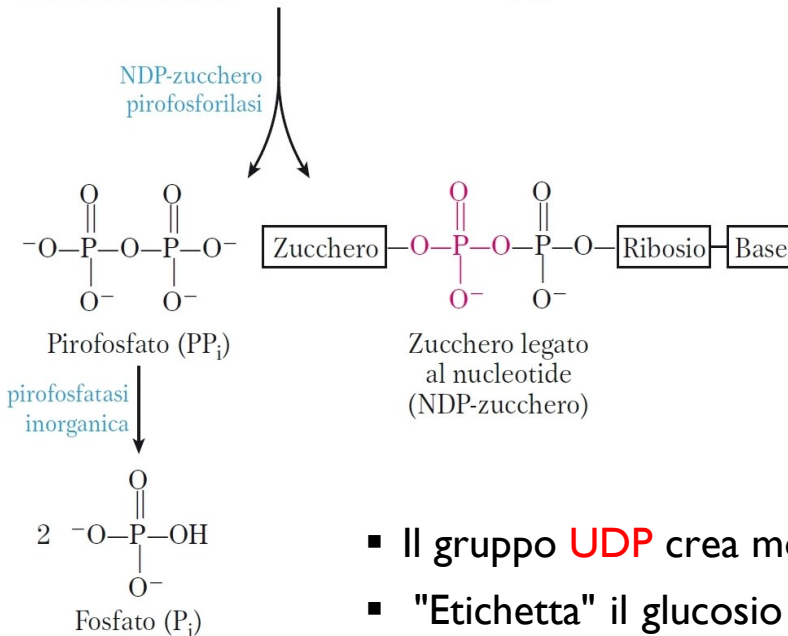
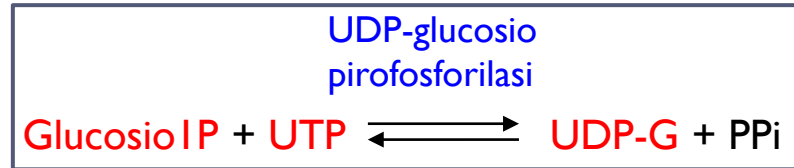
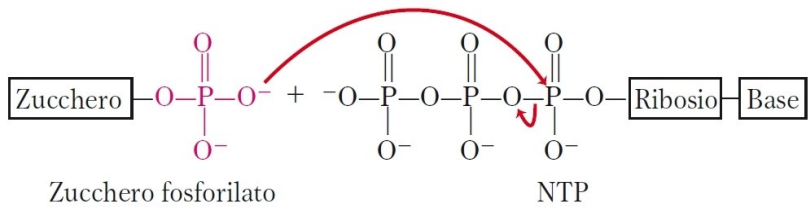
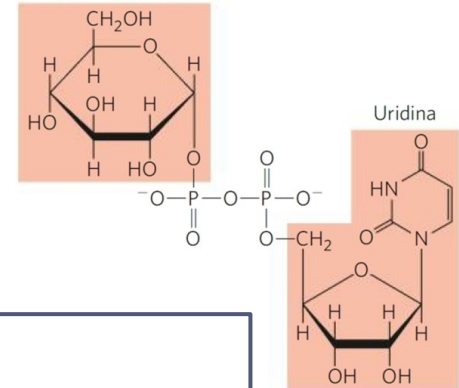
Riassunto: destini alternativi del Glucosio-6P



L'attivazione del substrato (UDP-Glucosio)

La sintesi del glicogeno (glicogenosintesi) avviene nel **citosol** di **fegato** e **muscolo**. Il glucosio deve essere prima "attivato" legandolo a un nucleotide per formare un NDP-zucchero.

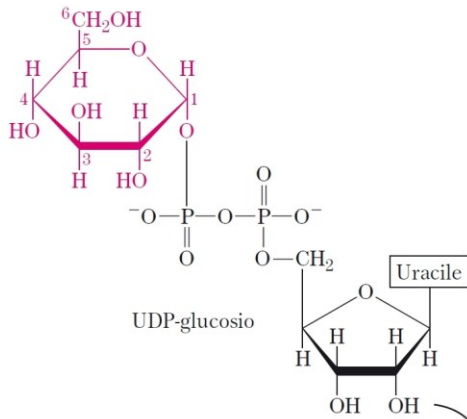
Gruppo d-glucosilico



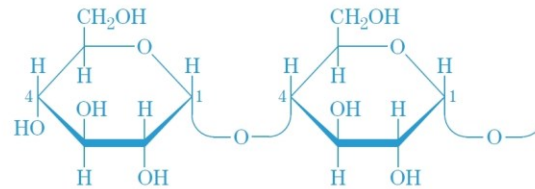
UDP-glucosio pirofosforilasi è l'enzima che catalizza la formazione di un fosfodiester tra **GIP** con **UTP** e formare di un **zucchero-nucleotide**. Perché?

- L'idrolisi rapida del **pirofosfato (PPi)** sposta l'equilibrio verso la sintesi (reazione esoergonica).
- Il gruppo **UDP** crea molti punti di contatto con il sito attivo degli enzimi.
- "Etichetta" il glucosio per la sintesi del glicogeno, impedendogli di entrare in altre vie (come la glicolisi).

La Glicogeno Sintasi e l'allungamento della catena



L'enzima chiave della sintesi è la **glicogeno sintasi** che aggiunge unità di **glucosio** dall'**UDP-glucosio** all'estremità non riducente di una catena di glicogeno preesistente formando legami $\alpha(1 \rightarrow 4)$.



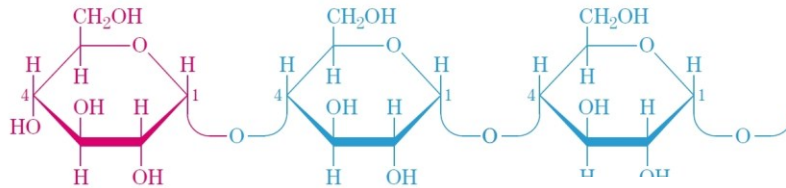
L'enzima non può iniziare una catena *ex novo*; richiede un "primer" (innesco) di almeno 8 residui di glucosio.

Glicogeno sintasi

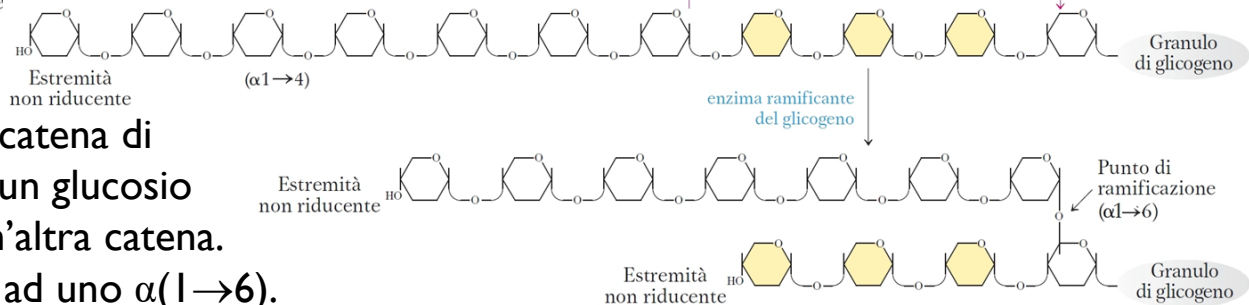
Estremità non riducente di una catena del glicogeno con n residui ($n > 4$)

Un enzima separato (**Enzima ramificante**) crea i legami $\alpha(1 \rightarrow 6)$, fondamentali per aumentare la solubilità e la velocità di sintesi.

Nuova estremità non riducente



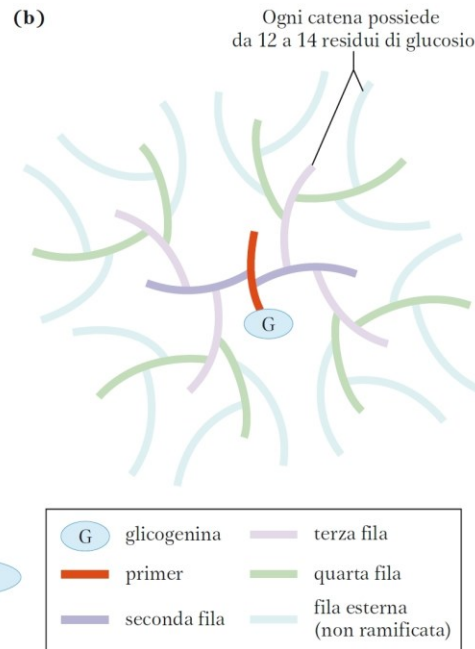
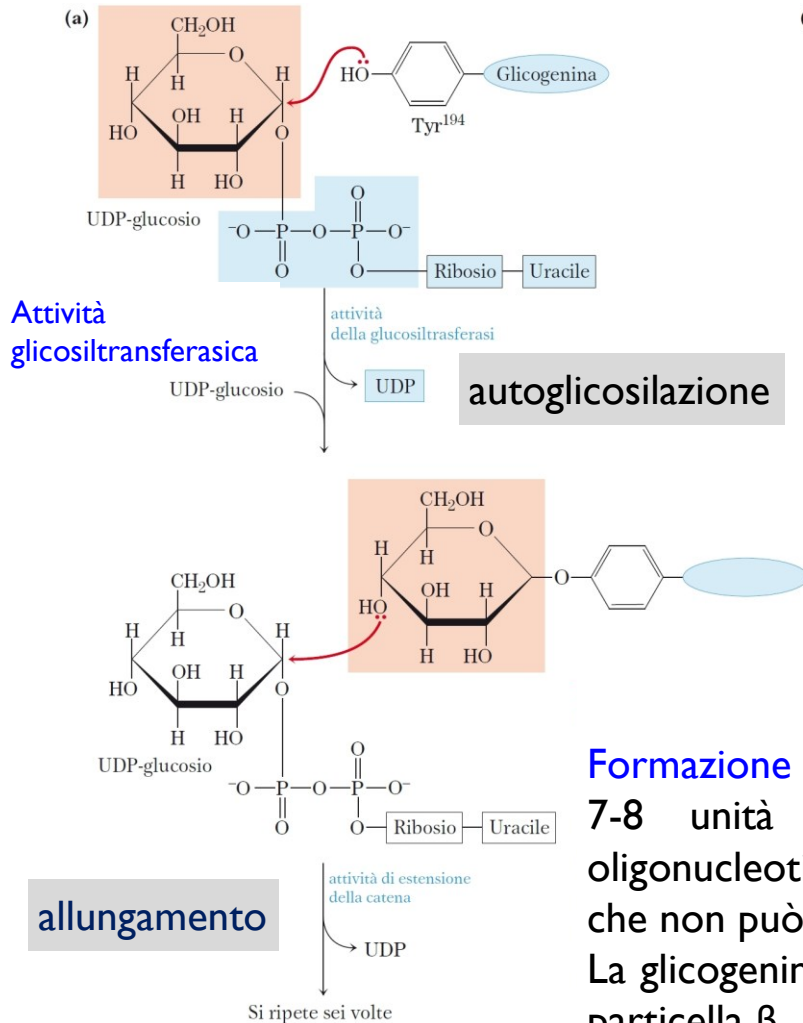
Glicogeno all con $n + 1$ re



L'enzima ramificante

Trasferisce un segmento terminale (6-7 residui) da una catena di almeno 11, legandolo al C6 di un glucosio più interno della stessa o di un'altra catena. Si passa da un legame $\alpha(1 \rightarrow 4)$ ad uno $\alpha(1 \rightarrow 6)$.

Glicogenina: Innesco e Supporto Strutturale



La glicogenina funge sia da "starter" (primer) che da impalcatura centrale per ogni granulo di glicogeno. L'enzima catalizza la propria glicosilazione (autocatalisi), legando il primo residuo di glucosio a un proprio residuo di **Tirosina (Tyr-194)**.

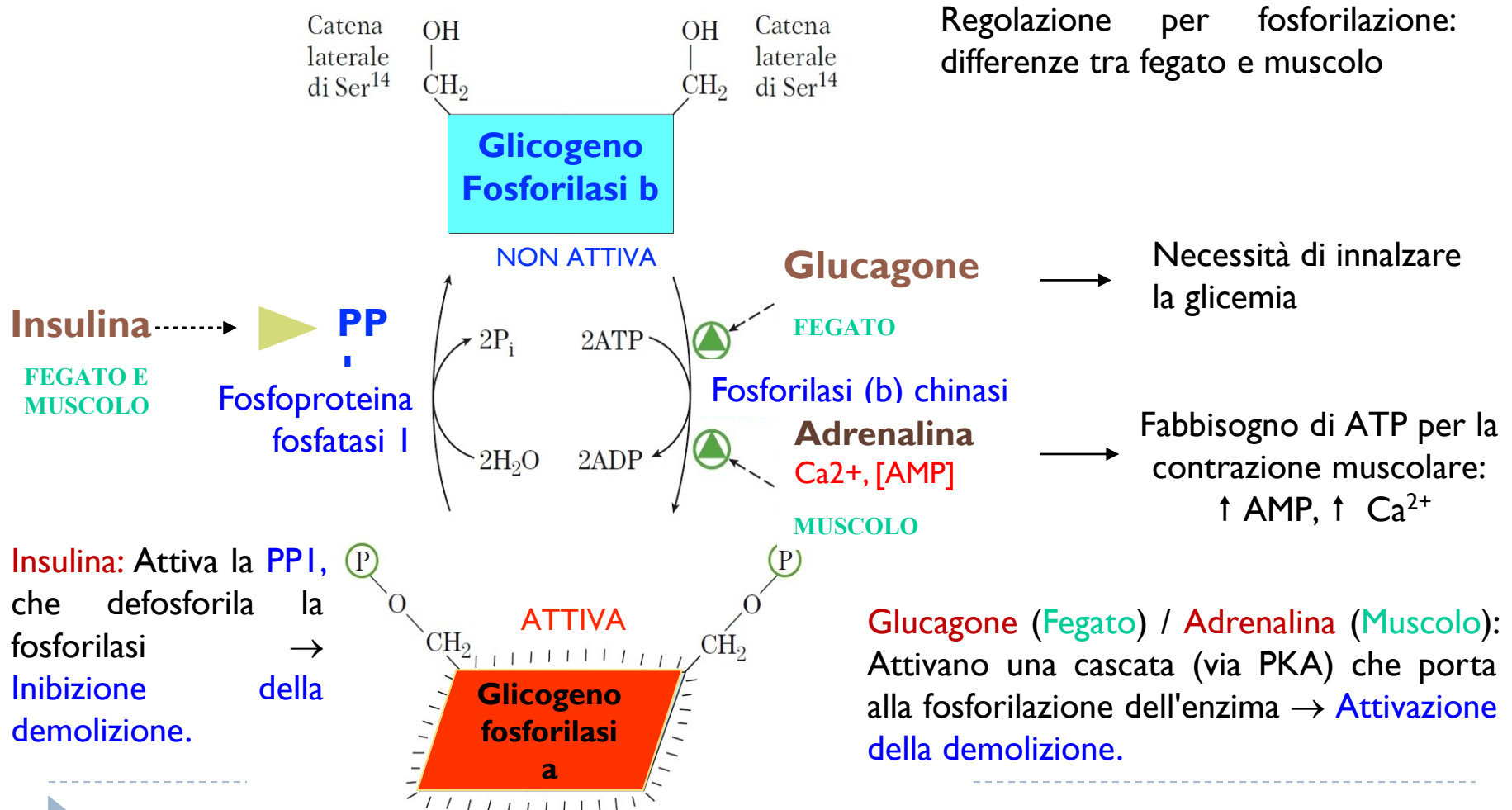
Particella β : ~12 file di catene
50000 residui Glc, MW = 10^7

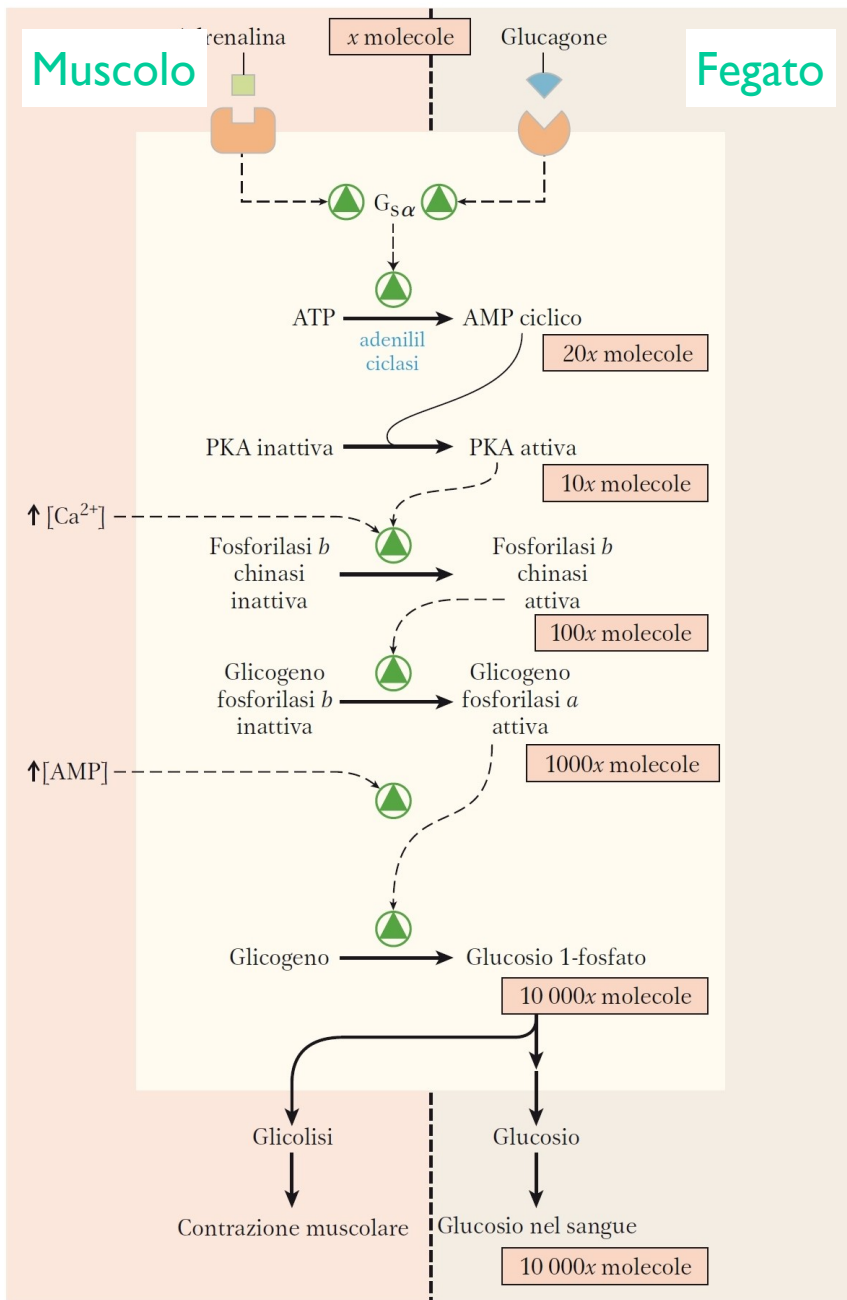
Formazione del Primer: Inoltre allunga la catena aggiungendo fino a 7-8 unità di glucosio (utilizzando UDP-Glucosio). Questo oligonucleotide è il substrato indispensabile per la **Glicogeno Sintasi**, che non può iniziare la sintesi de novo.

La glicogenina rimane permanentemente intrappolata al centro della particella β .

Regolazione della glicogeno fosforilasi

Il controllo della degradazione del glicogeno è mediato dalla regolazione della **glicogeno fosforilasi** omodimero regolato a due livelli: sia allostericamente sia covalentemente (regolazione ormonale).





Cascata di attivazione della glicogeno fosforilasi

Il segnale ormonale viene amplificato attraverso una cascata enzimatica che garantisce una risposta rapidissima e massiva. Innesco: Glucagone (fegato) o Adrenalina (muscolo) attivano l'**adenilato ciclasi** → cAMP.

Amplificazione: Il cAMP attiva la **PKA**, che fosforila e attiva la **Fosforilasi b Chinasi**. La Fosforilasi b Chinasi attiva la **Glicogeno Fosforilasi**, scatenando la demolizione del glicogeno.

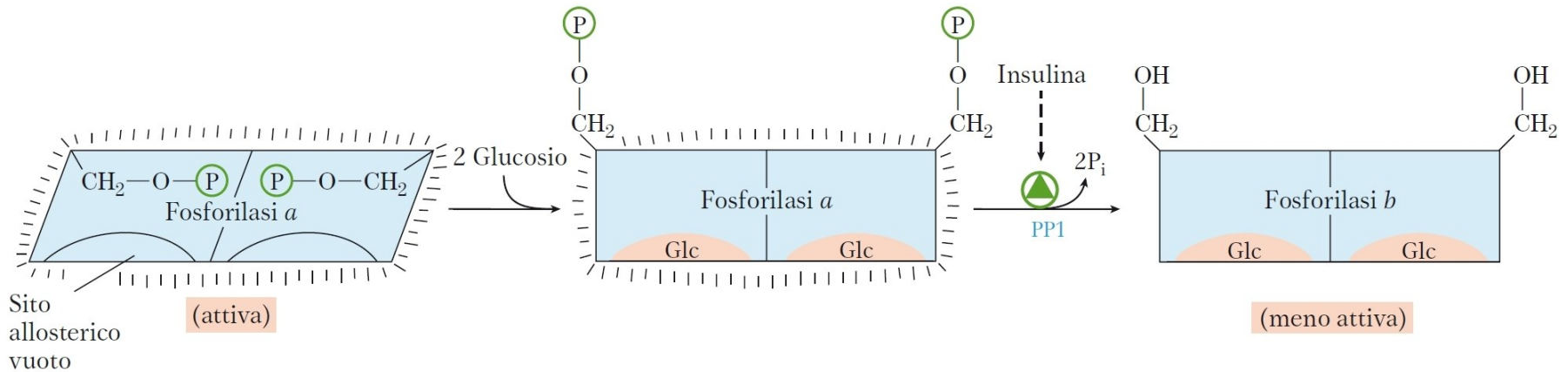
Oltre al controllo ormonale, il muscolo integra 2 segnali locali per rispondere istantaneamente alla contrazione:

↑ **[Ca²⁺]** rilasciati durante la contrazione attivano la **fosforilasi b chinasi** anche in assenza di ormoni

↑ **[AMP]** In condizioni di sforzo intenso (↓ ATP), agisce come attivatore allosterico **Glicogeno Fosforilasi**, forzandone l'attività.

Controllo allosterico della Glicogeno fosforilasi epatica

Nel **fegato** la **glicogeno fosforilasi** viene inibita allostericamente da alte concentrazioni di **Glucosio**.



il **Glucosio** legandosi allostericamente alla **fosforilasi a** induce un cambiamento conformazionale nell'enzima che espone i siti di fosforilazione e li rende più accessibili all'azione della **fosfoproteina fosfatasi. PP1** convertendo l'enzima nella forma inattiva (b).

Il glucosio quindi favorisce la defosforilazione.

Questo meccanismo serve a evitare che il fegato continui a "pompate" glucosio nel sangue se i livelli glicemici sono già tornati alla normalità.

Regolazione della Glicogeno Sintasi (GS)

La sintesi del glicogeno è coordinata per evitare cicli futili: quando la demolizione è attiva, la sintesi deve essere spenta. La **glicogeno sintasi (GS)** viene regolata dallo stato di fosforilazione:

GS a = attiva = defosforilata, prevalente dopo un pasto.

GS b = inattiva = **fosforilata**, prevalente nel digiuno o sotto sforzo.

Diversi segnali mantengono GS spenta tramite fosforilazione:

GSK3: Glicogen sintase kinase 3, principale inibitore, costitutivamente attivo che blocca la sintesi in assenza di insulina.

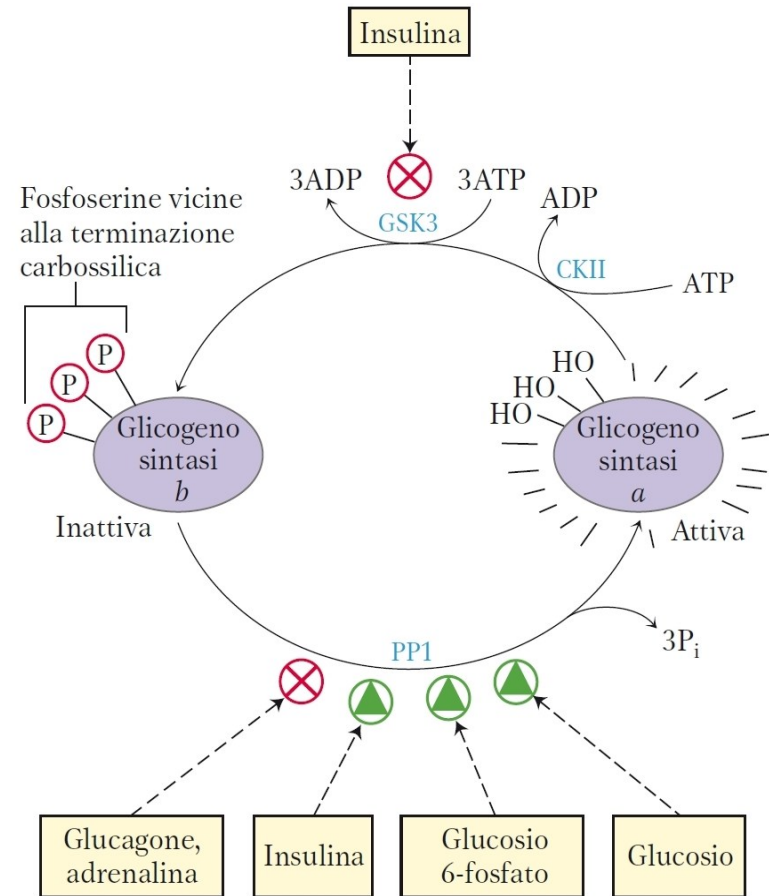
AMPK: Segnala bassa energia cellulare; blocca la sintesi per risparmiare ATP.

GS viene attivata per defosforilazione (PPI) mediata da:

Insulina: stimola **PPI**, inibisce **GSK3** fosforilandola tramite **PKB** (protein chinasi B).

Glc6P (FEGATO): è un attivatore allosterico della GS b la rende un substrato migliore per PPI

Glucagone (FEGATO) e adrenalina agiscono tramite **PKA** che fosforila la GS e che inibisce indirettamente PPI.



Regolazione reciproca della sintesi e demolizione del glicogeno a seconda dello stato di fosforilazione

Carenza/necessità glucosio
Glucagone/adrenalina



Disponibilità glucosio
Insulina



La demolizione delle scorte di glicogeno per controllo ormonale avviene in seguito ad una serie di fosforilazioni mentre la costruzione delle scorte di glicogeno avviene per una serie di defosforilazione degli stessi enzimi. Con un unico segnale ormonale, la cellula controlla due vie opposte.



Regolazione del metabolismo dei carboidrati nel fegato: Stato Nutrito

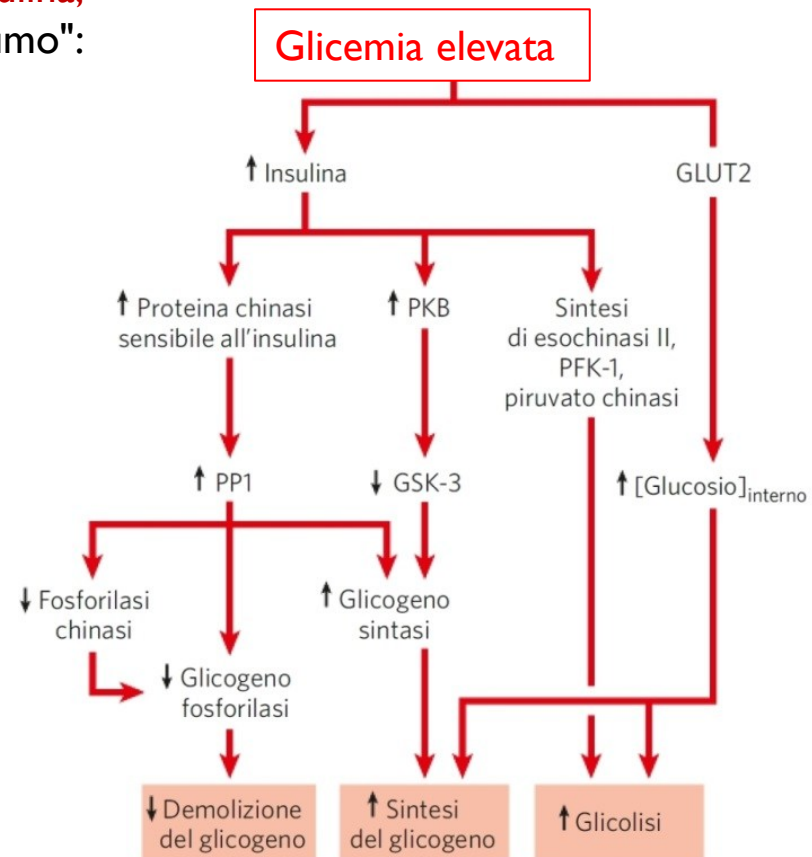
L'aumento del glucosio ematico attiva il rilascio di **Insulina**, portando il fegato in modalità "accumulo e consumo":
principali eventi:

Ingresso del Glucosio: Favorito dal trasportatore GLUT2 (ad alta capacità), che permette all'epatocita di rispondere rapidamente alla glicemia esterna.

Sintesi del Glicogeno: L'insulina promuove la defosforilazione degli enzimi, inibendo la GSK-3 e quindi attivando la GS. Inattivando la Glicogeno Fosforilasi favorisce al sintesi del glicogeno ed il blocco della sua degradazione.

Glicolisi Stimolata: effetto rapido: aumento di Fru-2,6-BP, che attiva allostericamente la PFK-1. Lento Attivazione di ChREBP, che aumenta la sintesi degli enzimi glicolitici (glucochinasi, PFK-1) e lipogenici.

Inibizione della Gluconeogenesi: L'insulina inattiva FOXO1, riducendo la sintesi degli enzimi necessari per produrre glucosio.



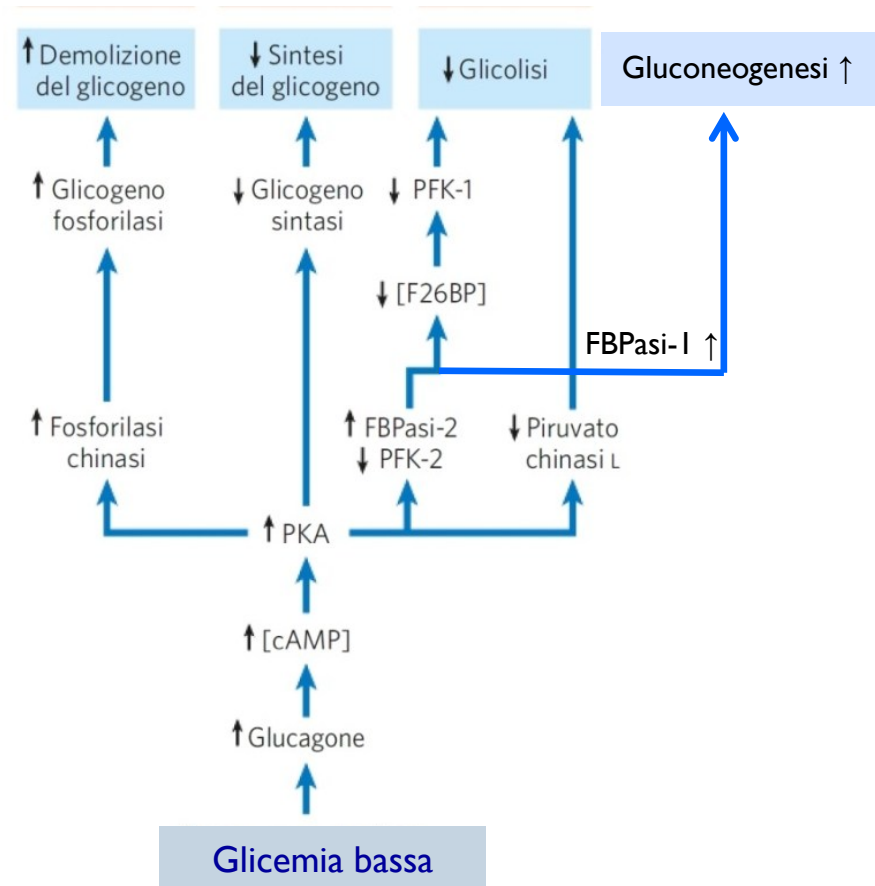
Regolazione del metabolismo dei carboidrati nel fegato: Stato di Digiuno

Il calo del glucosio innesca il rilascio di **Glucagone** (e Adrenalina), attivando la cascata della PKA per l'esportazione di glucosio. Principali eventi:

Mobilizzazione del Glicogeno: Una serie di fosforilazioni attiva la Glicogeno Fosforilasi e inibisce la Glicogeno Sintasi.

Blocco della Glicolisi: La PKA fosforila l'enzima bifunzionale, abbassando i livelli di Fru-2,6-BP (viene meno l'attivatore della PFK-1). La PKA fosforila e inattiva la Piruvato Chinasi L (isoforma epatica), impedendo il consumo di piruvato.

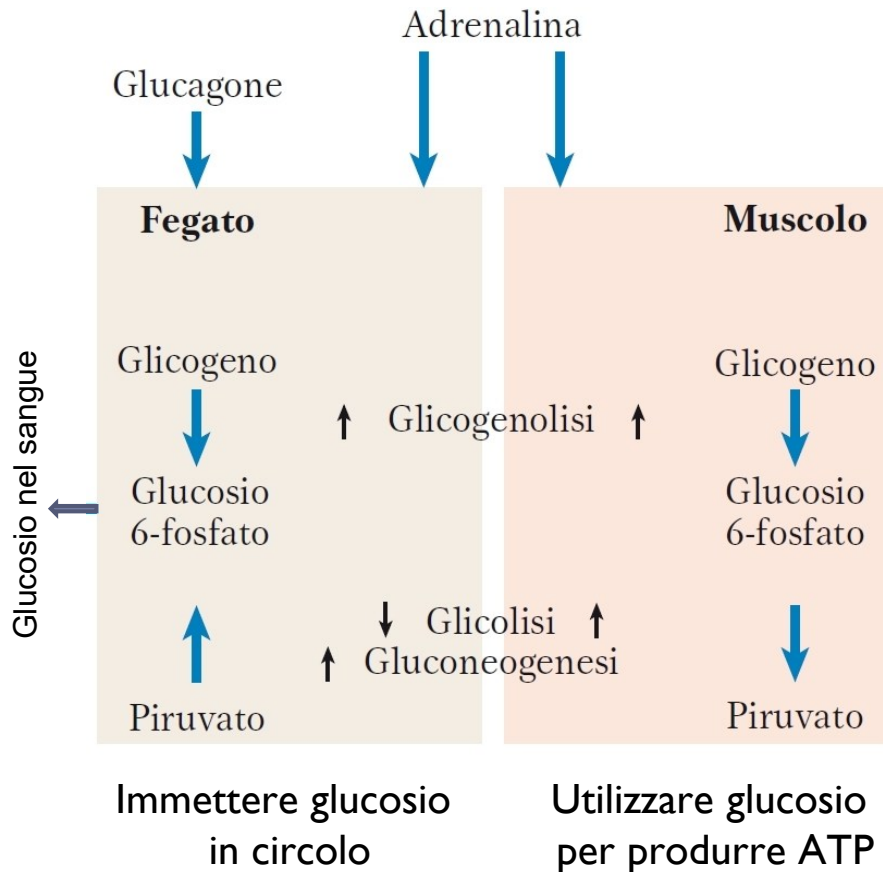
Attivazione della Gluconeogenesi: Il calo di Fru-2,6-BP rimuove l'inibizione sulla FBPasi-1. A livello trascrizionale, FOXO1 e CREB potenziano la sintesi di enzimi chiave (PEPCK, G6Pasi).



Risultato: Il fegato diventa un produttore ed esportatore netto di glucosio per gli altri tessuti

Differenze tra muscolo e fegato nel metabolismo del glucosio

Mentre il fegato agisce come un centro di distribuzione, il muscolo è un organo utilizzatore con priorità energetiche differenti.



Muscolo: No Gluconeogenesi: Il muscolo non possiede la **Glucosio 6-fosfatasi**; il glucosio che entra (o che deriva dal glicogeno) resta "sequestrato" per il consumo interno. Il muscolo non risponde al digiuno (no recettori per il glucagone) ma solo allo stress (Adrenalina) o all'abbondanza (Insulina).

A differenza del fegato, nel muscolo l'adrenalina accende sia la demolizione del glicogeno che la glicolisi: L'adrenalina non inibisce tramite PKA la **piruvato chinasi** e nemmeno la **PFK-1** per cui la glicolisi può procedere velocemente.

Nel muscolo (GLUT4), il glucosio entra solo se c'è insulina (stato nutrito), Nel fegato (GLUT2), l'ingresso del glucosio dipende solo dalla sua concentrazione nel sangue.

Le Glicogenosi (GSD - Glycogen Storage Disease)

Insieme di patologie metaboliche rare caratterizzate da una carenza o difetto di funzione di uno degli enzimi implicati nel metabolismo del glicogeno.

Classificazione e segni clinici:

Tipo 0 (glicogeno sintasi) no scorte di glicogeno → ipoglicemia grave da digiuno, affaticamento, iperglicemia post prandiale.

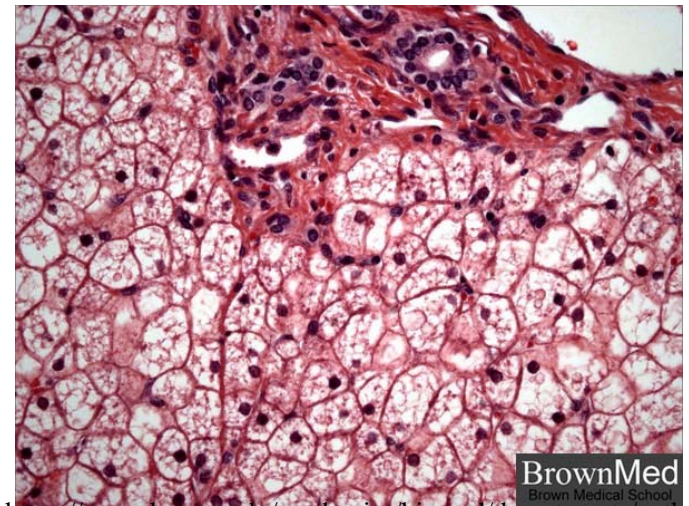
Tipo I-XII: malattie da accumulo: Caratterizzate da un eccesso di glicogeno (spesso strutturalmente anomalo) nei tessuti, che causa danni d'organo . Più comuni:

Tipo I: glucosio 6-fosfatasi: alterazioni fegato, Ipoglicemia grave, gluconeogenesi e glicogenolisi compromessa. Epatomegalia (da ingombro) e acidosi lattica.

Tipo III: enzima deramificante: (fegato/muscolo) sintomi simili al tipo I ma più lievi. Gluconeogenesi intatta.

Tipo V: glicogeno fosforilasi muscolare. Crampi e fatica in esercizio. IL muscolo non può utilizzare il glicogeno (assenza di lattato).

Deficienza di glucosio 6 fosfatasi determina accumulo di glicogeno negli epatociti



<https://www.brown.edu/academics/biomed/departments/pathology/residency/digital-pathology-library/hepatobiliary-pathology/glycogen-storage-disease-type-1>