

Glicogeno

E' un polimero di riserva energetica immediatamente disponibile

Polimero **lineare** e **ramificato** di **glucosio** (**ramificazioni** ogni **8-14 residui**)

Nella **catena lineare** le molecole di glucosio sono legate mediante **legami glicosidici α 1-4**

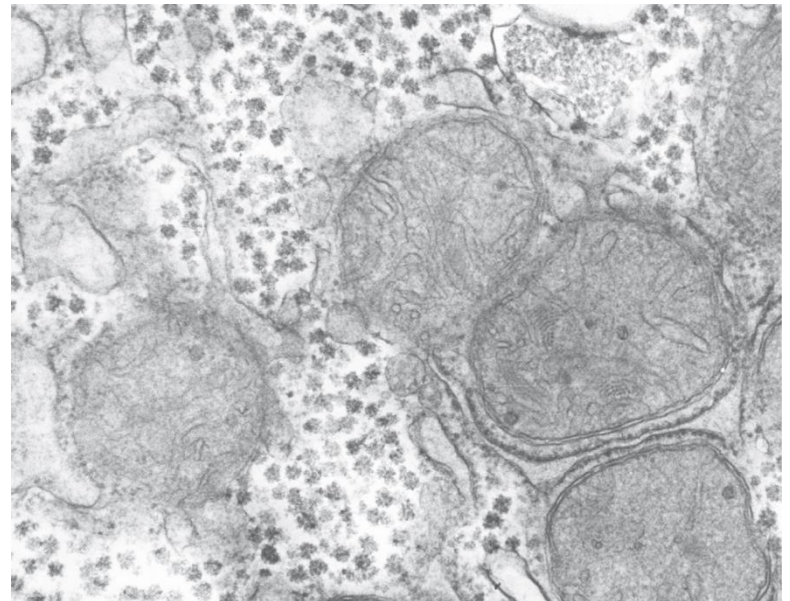
Nelle **ramificazioni** il glucosio è legato mediante **legami glicosidici α 1-6**

Viene conservato nel **citosol** sotto forma di **granuli**

Nei **granuli** sono presenti anche gli **enzimi** che **degradano** e **sintetizzano** il glicogeno e proteine che regolano i processi

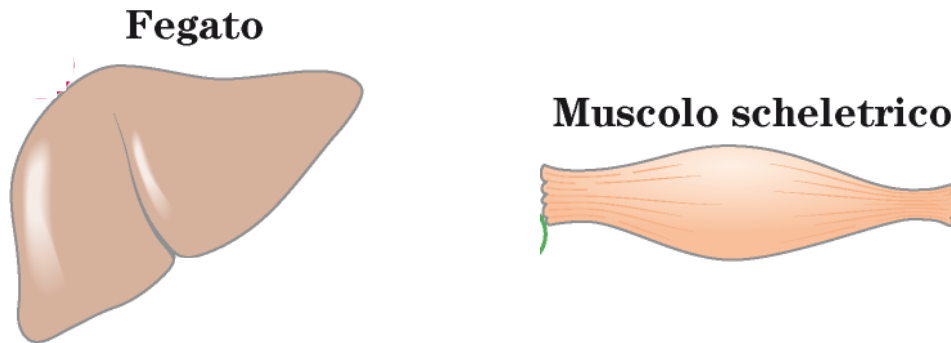
Diametro **100-400 Å**

Fino a **120000 unità** di glucosio



Principali siti di accumulo

Si **accumula** nel **fegato** e nel **muscolo**, dove svolge il ruolo di riserva di glucosio

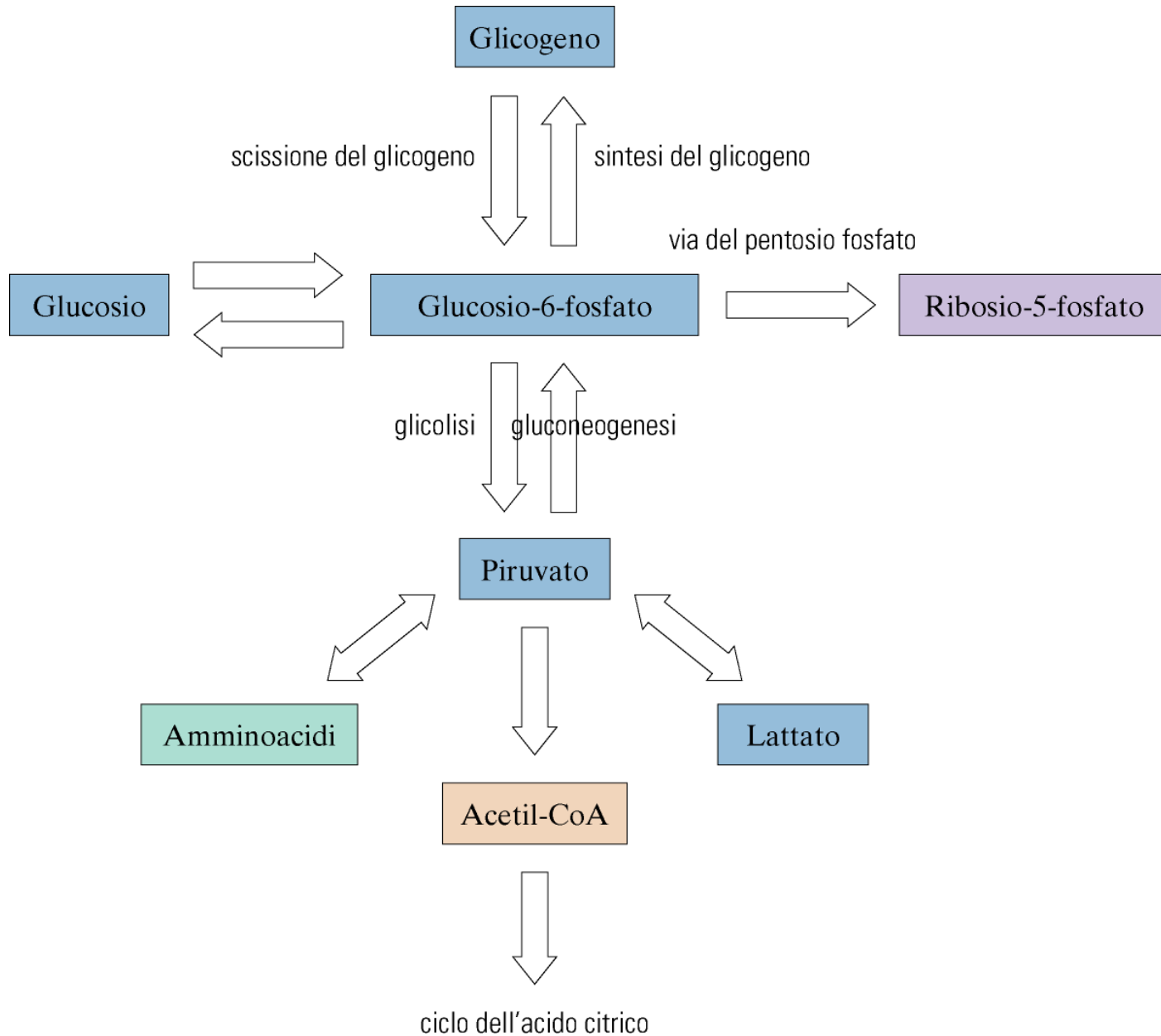


In caso di digiuno

La quantità di **glicogeno** immagazzinata nel **fegato** è sufficiente a **rifornire** di glucosio il **cervello** per circa **12 h**

La maggior parte delle **richieste di glucosio** sono soddisfatte dalla **Gluconeogenesi** a partire da **precursori non glucidici**

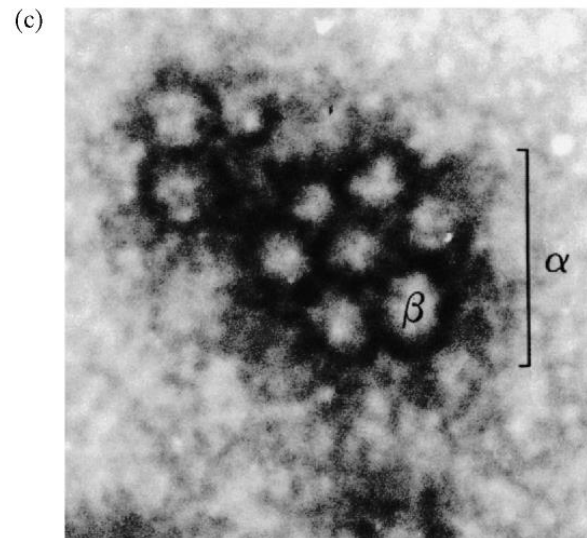
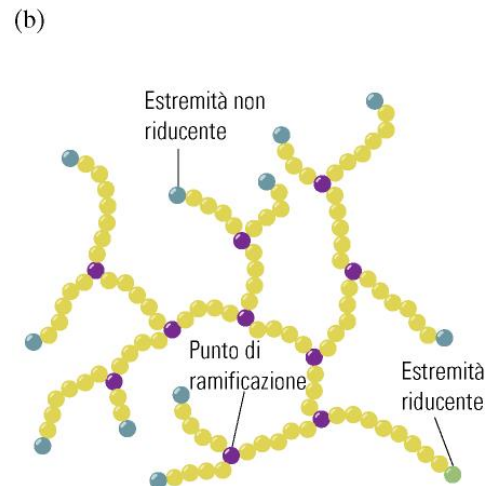
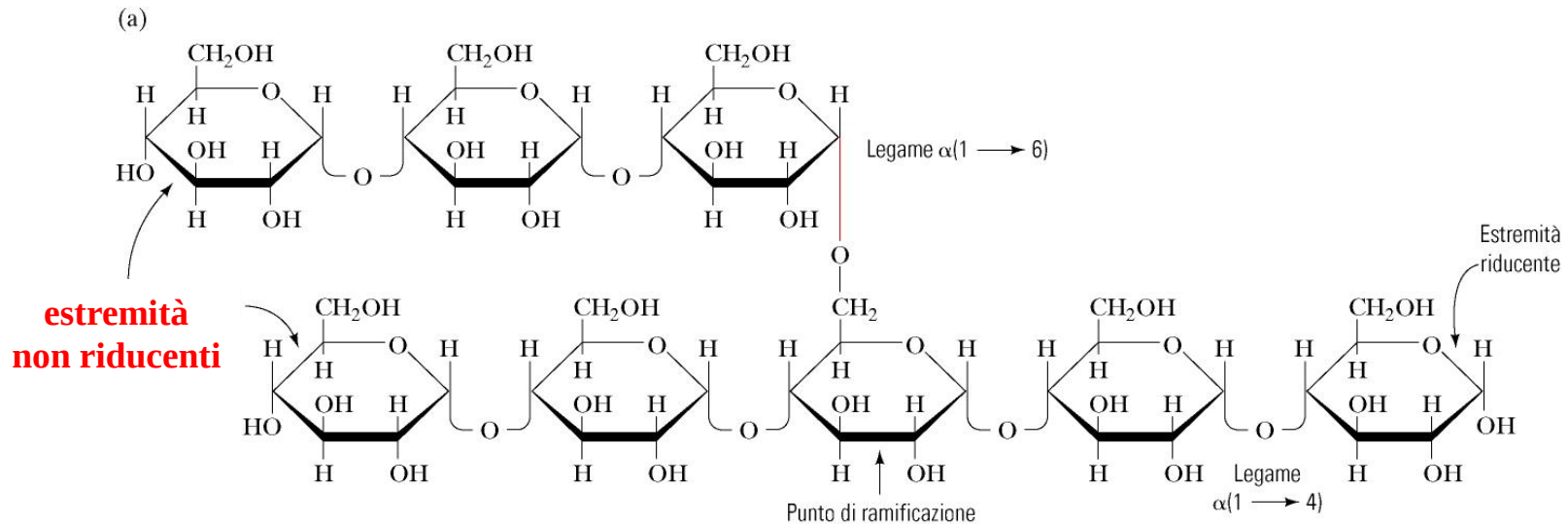
Principali utilizzi del glucosio



La demolizione del glicogeno **inizia** alle **estremità non riducenti**

Tali estremità sono **presenti** su **tutte le ramificazioni**

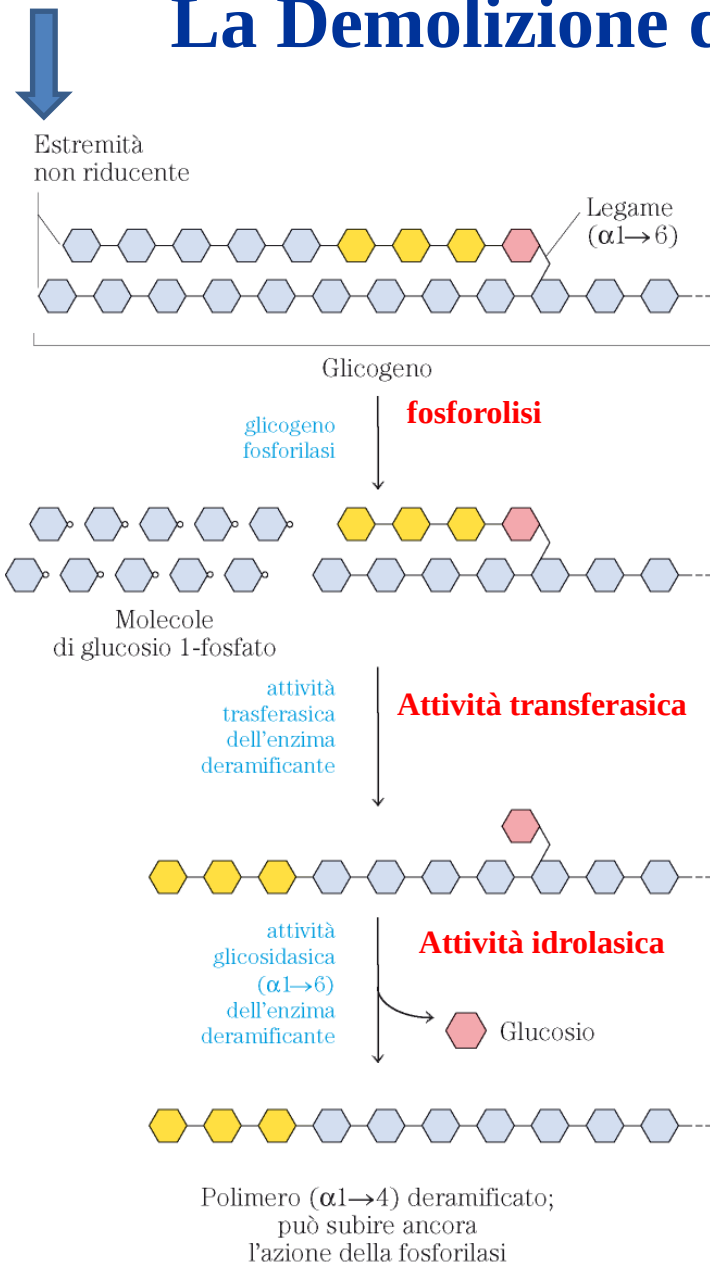
La **struttura ramificata** consente la **rapida rimozione** di glucosio da tutte le estremità non riducenti contemporaneamente



Demolizione e Sintesi del Glicogeno

Sono due vie metaboliche distinte
regolate in maniera concertata
quando una è attiva l'altra è inattiva

La Demolizione del Glicogeno richiede 3 enzimi



1 Glicogeno fosforilasi

Catalizza una reazione di **fosforolisi**.

Questo enzima inizia a tagliare residui di glucosio **dall'estremità non riducente** del glicogeno e si ferma **4 residui prima della ramificazione**

2 Enzima Deramificante

2 attività in due siti diversi

Attività trasferasica

Trasferisce la ramificazione all'estremità non riducente della catena lineare

Attività idrolasica

catalizza la reazione di rilascio del residuo di glucosio $\alpha 1-6$

Il ciclo di reazioni ricomincia sulla catena di glicogeno restante

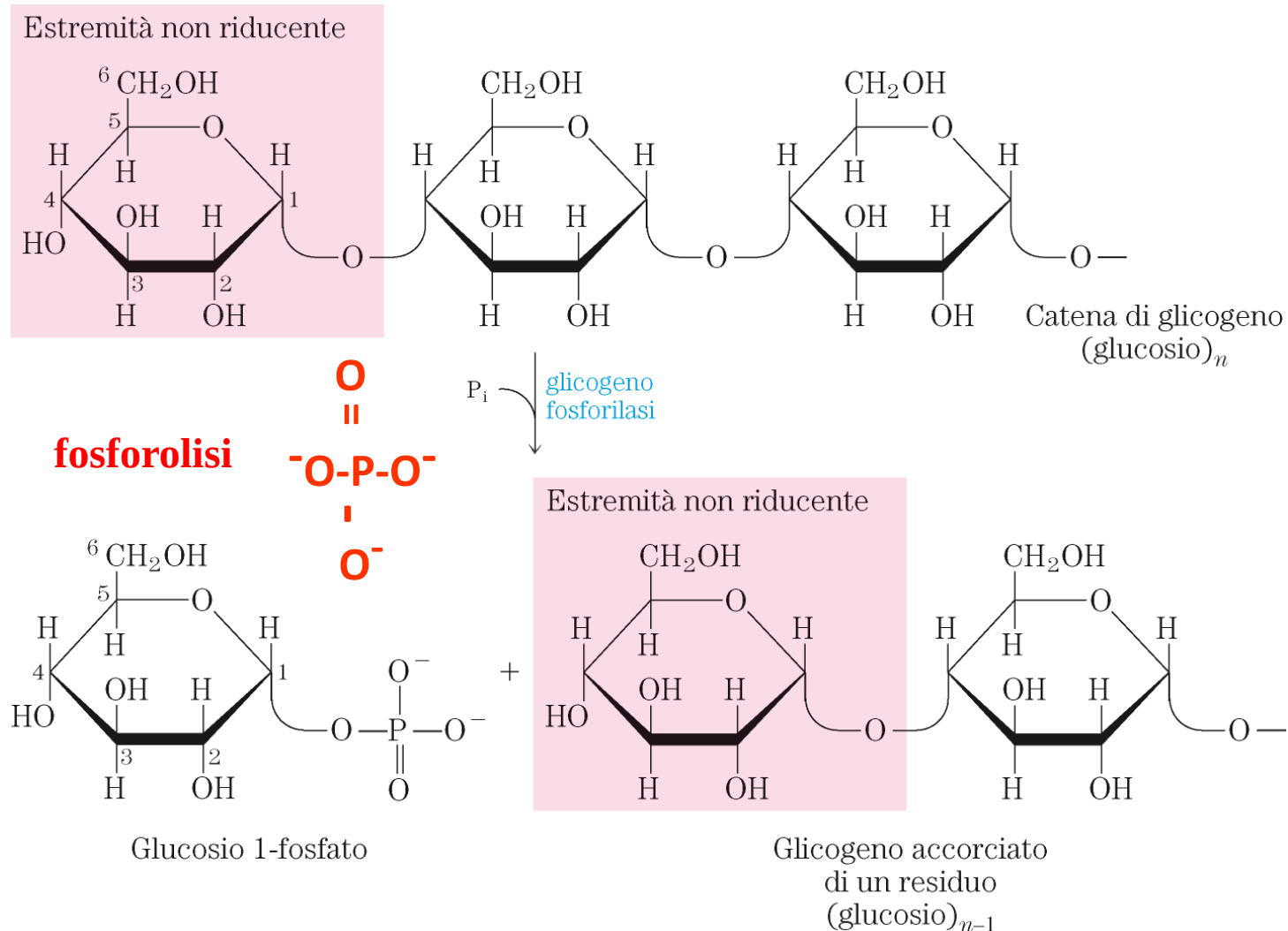
3 Fosfoglucomutasi

Trasforma il **G1P** in **G6P** che può avere vari destini metabolici

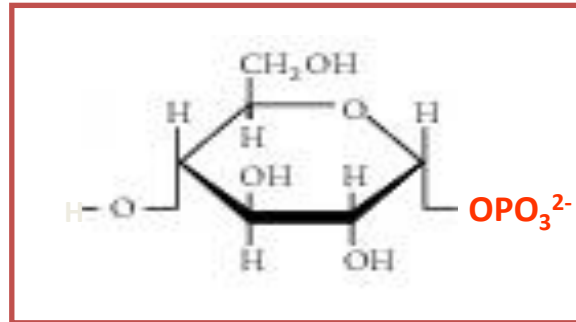
1 La Glicogeno Fosforilasi

Reazione di fosforolisi

il legame glucosidico α 1-4 che congiunge 2 residui di glucosio nella catena lineare viene attaccato dal **fosfato inorganico**, con conseguente distacco della unità di glucosio terminale e produzione di **α -D-glucosio 1P (G1P)**



Perché la fosforolisi è più vantaggiosa energeticamente dell'idrolisi?



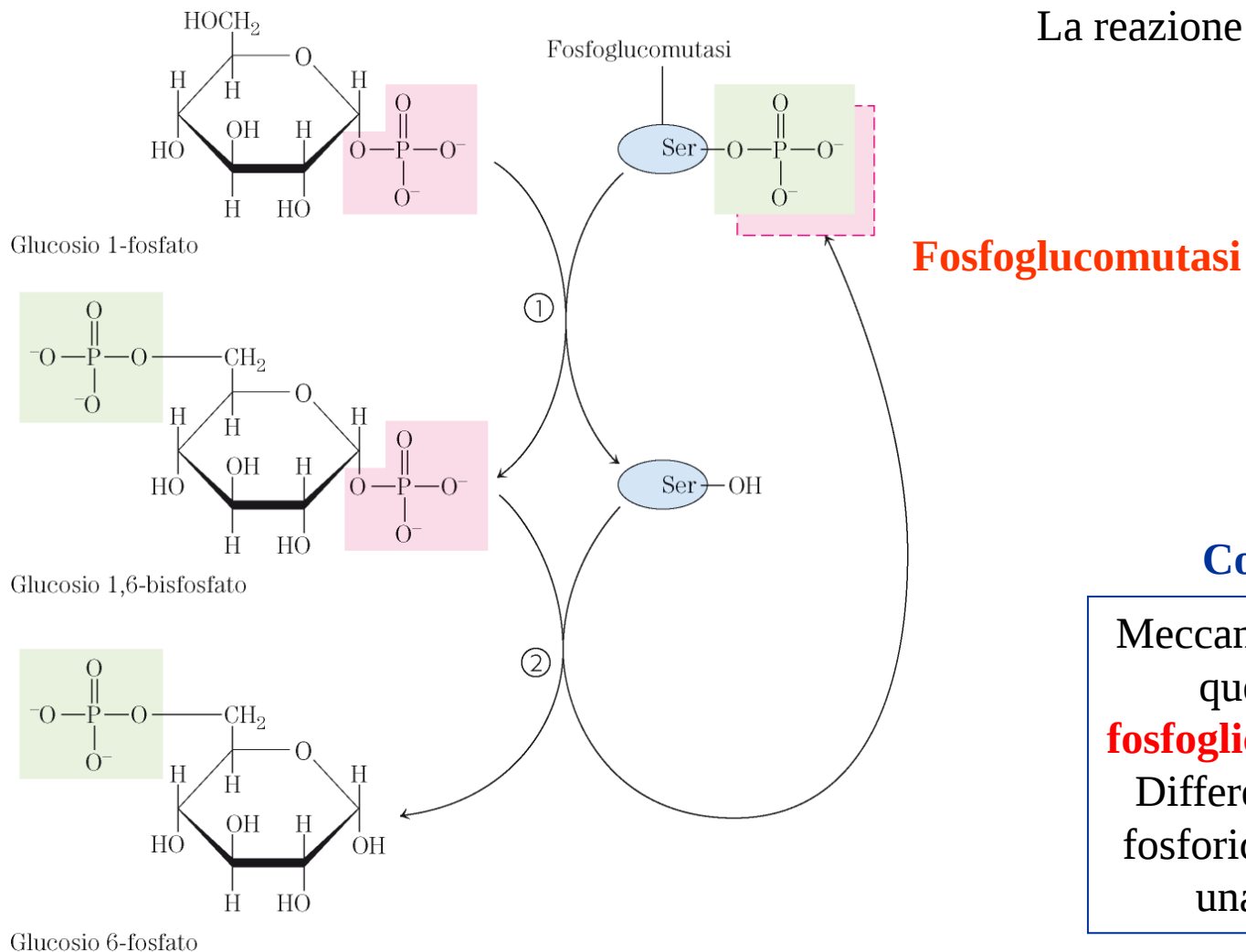
1. lo zucchero rilasciato è **già fosforilato**
2. il **glucosio 1-P** *non può diffondere fuori dalle cellule* come tale ma viene *convertito* in **Glucosio 6P**, che come tale può entrare nel processo **glicolitico**.

Destino del glucosio 1-fosfato

3 Fosfoglucomutasi

Convertito in **glucosio-6 fosfato**

La reazione è **reversibile**

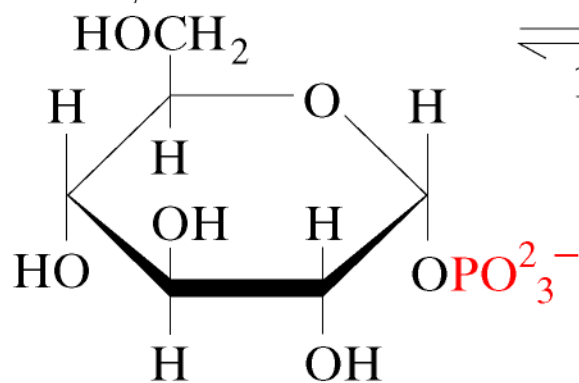
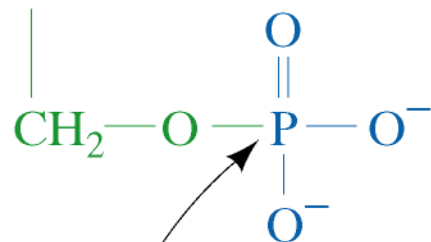


Confronto

Meccanismo simile a quello della **fosfoglicerato mutasi**
Differenza: gruppo fosforico è legato ad una **istidina**

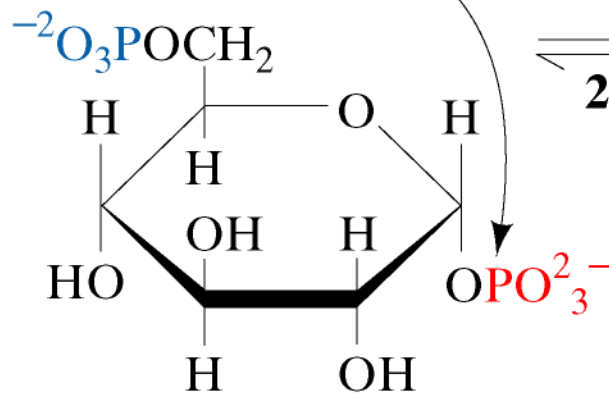
Enzima

Ser



**Glucosio-1-
fosfato
(G1P)**

$\rightleftharpoons$
1

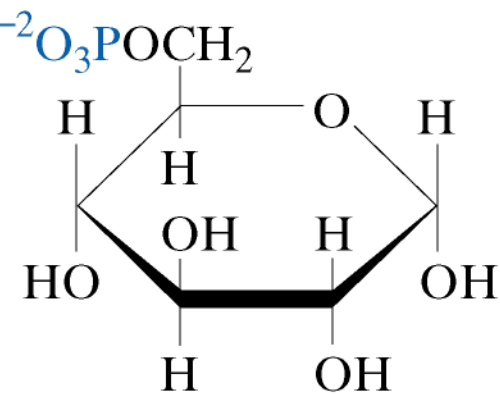
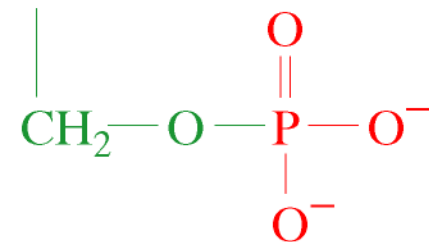


**Glucosio-1,6-
bisfosfato
(G1,6P)**

$\rightleftharpoons$
2

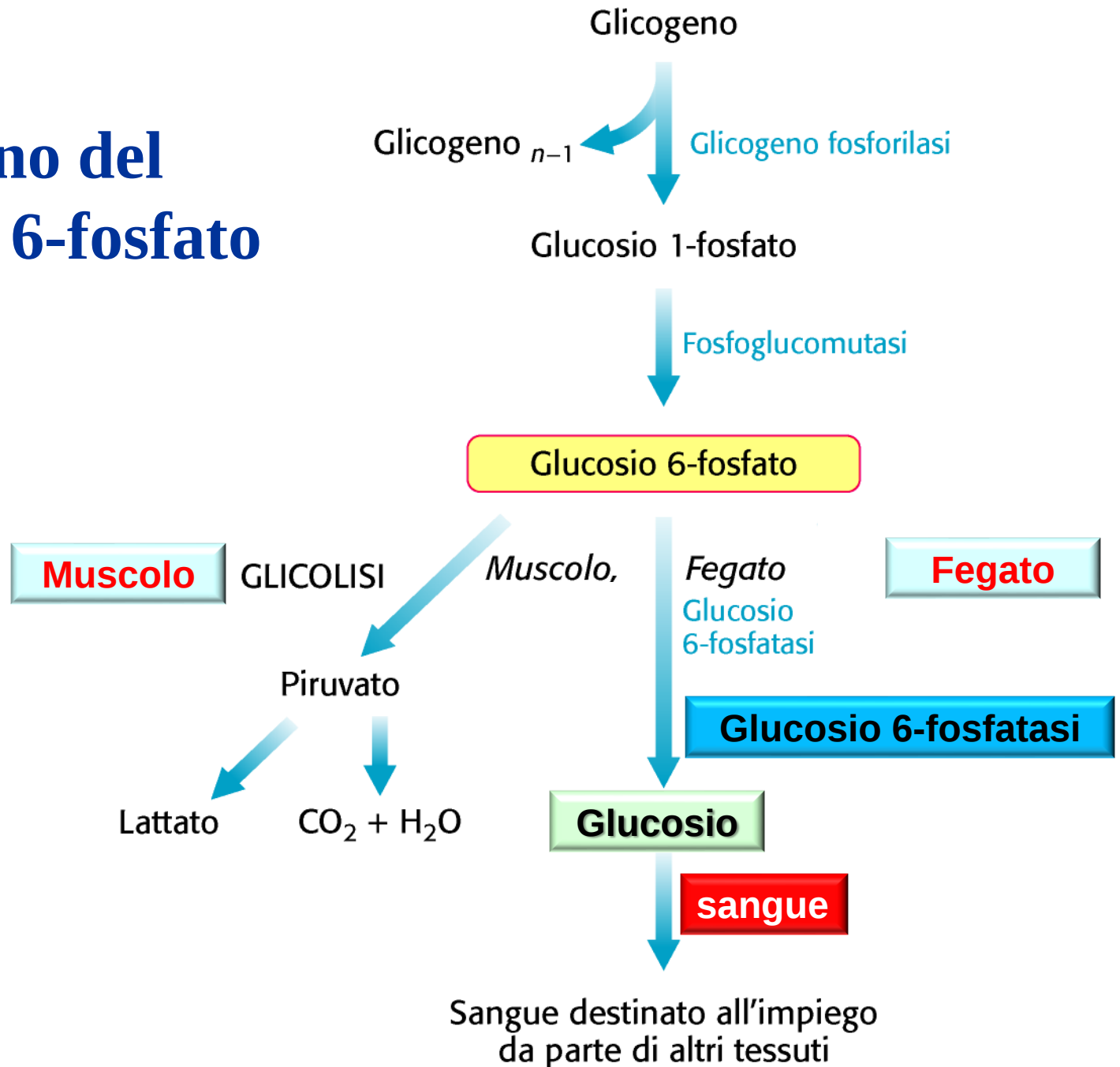
Enzima

Ser

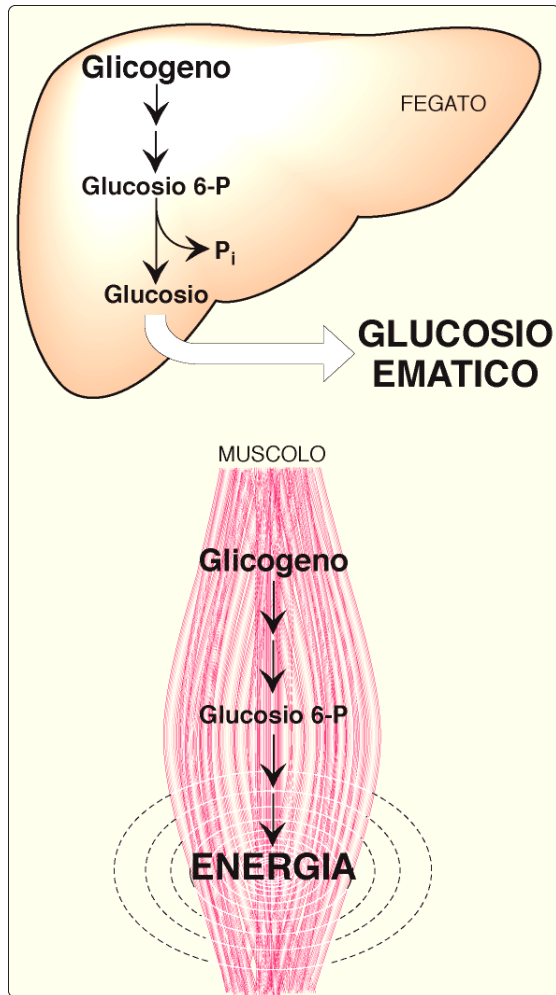


**Glucosio-6-
fosfato
(G6P)**

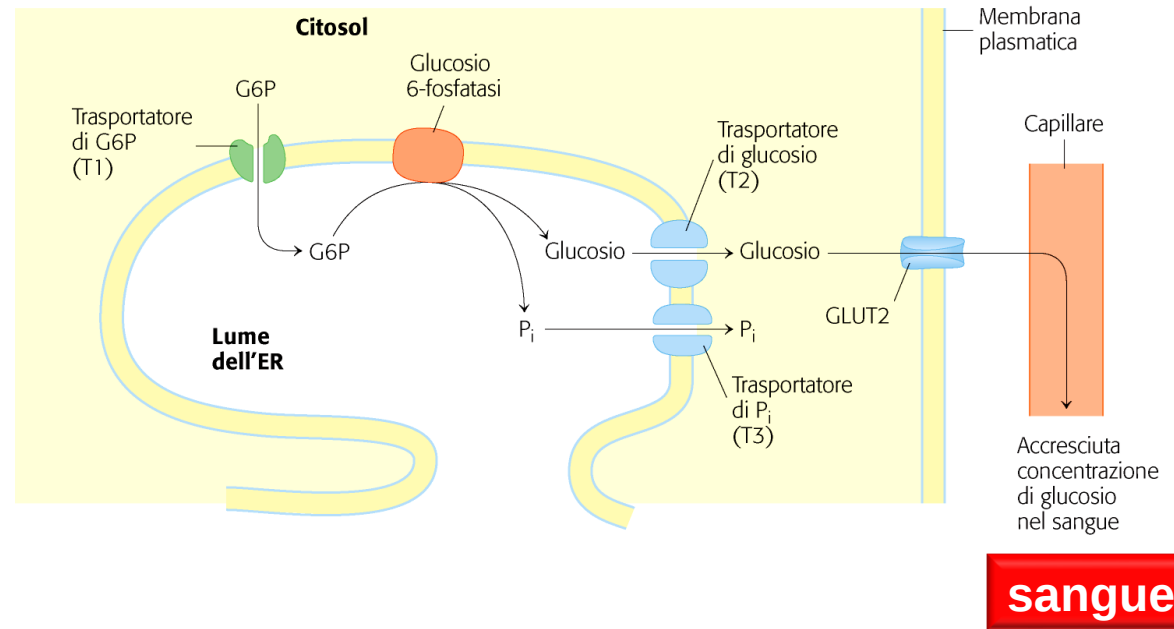
Destino del glucosio 6-fosfato



Glucosio 6-fosfatasi



Nel **fegato**, il glucosio 6-fosfato può venire defosforilato dalla glucosio 6-fosfatasi (un enzima del reticolo endoplasmatico) e raggiungere altri organi attraverso il **circolo ematico**



Nel **muscolo** scheletrico il Glu-6P entra nella glicolisi e serve come **fonte di energia**

La Sintesi del Glicogeno

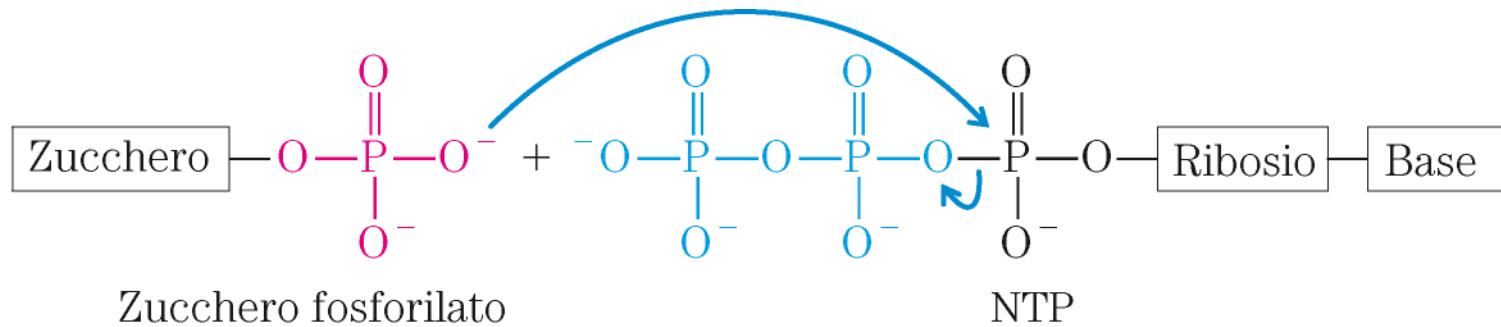
La **demolizione** del glicogeno è un processo **esoergonico**

La **sintesi** del glicogeno a partire dal G1P è **termodinamicamente sfavorevole**

*La **Sintesi** e la **Demolizione** del glicogeno devono dunque avvenire per **vie separate***

3 enzimi partecipano alla Sintesi del Glicogeno

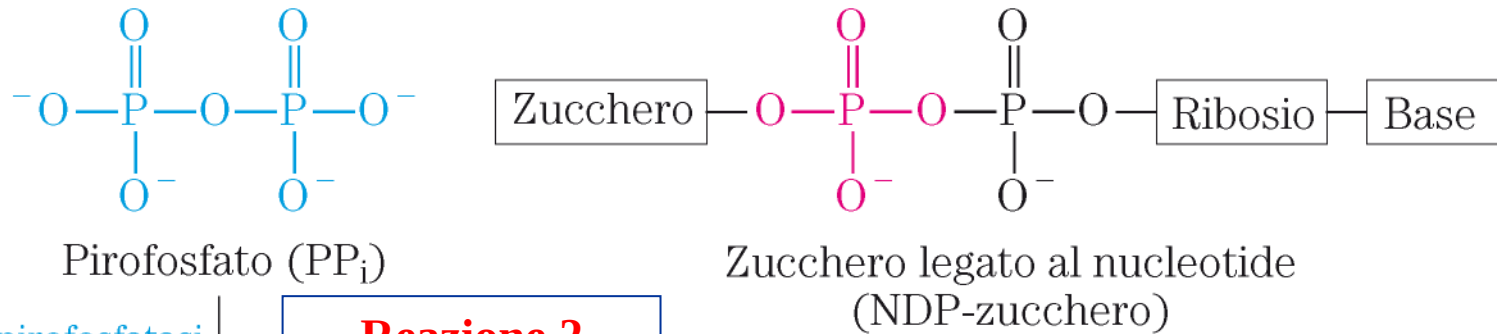
UDP-Glucosio Pirofosforilasi
Glicogeno Sintasi
Enzima ramificante del glicogeno



UDP-Glucosio Pirofosforilasi

Reazione 1
 $\Delta G \sim 0$

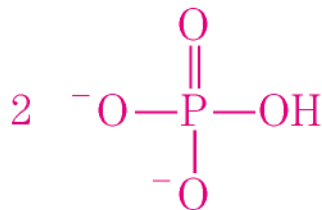
NDP-zucchero
pirofosforilasi



pirofosfatasi
inorganica

Reazione 2
 $\Delta G \sim \text{negativo}$

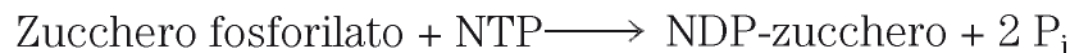
Il processo complessivo è
esoergonico



Fosfato (P_i)

L'energia libera rilasciata dall'idrolisi del pirofosfato viene utilizzata per completare una reazione sfavorevole

Reazione complessiva:

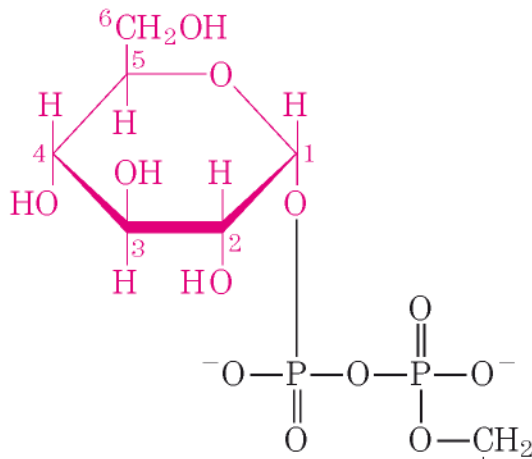


Glicogeno Sintasi

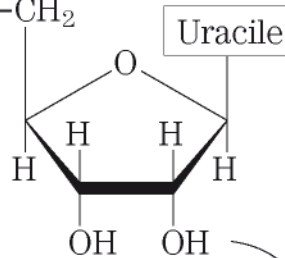
UDP-Glucosio

È un **composto attivato** donatore di una unità glicosidica alla catena

$\Delta G \sim$ **negativo**

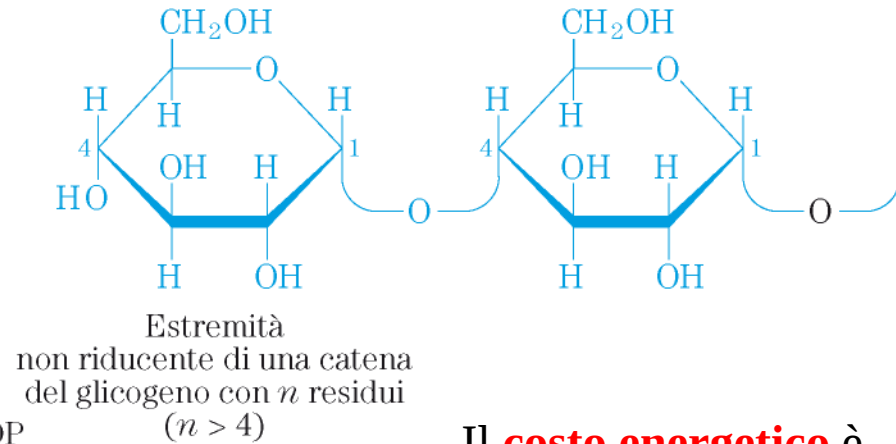


UDP-glucosio

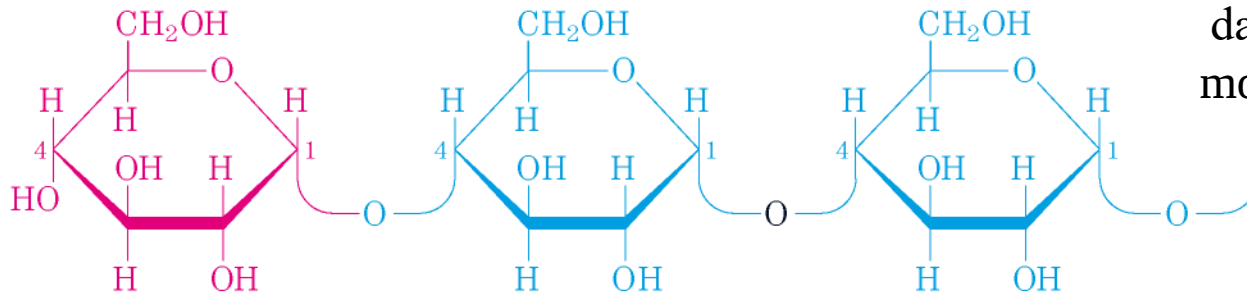


glicogeno
sintasi

→ UDP



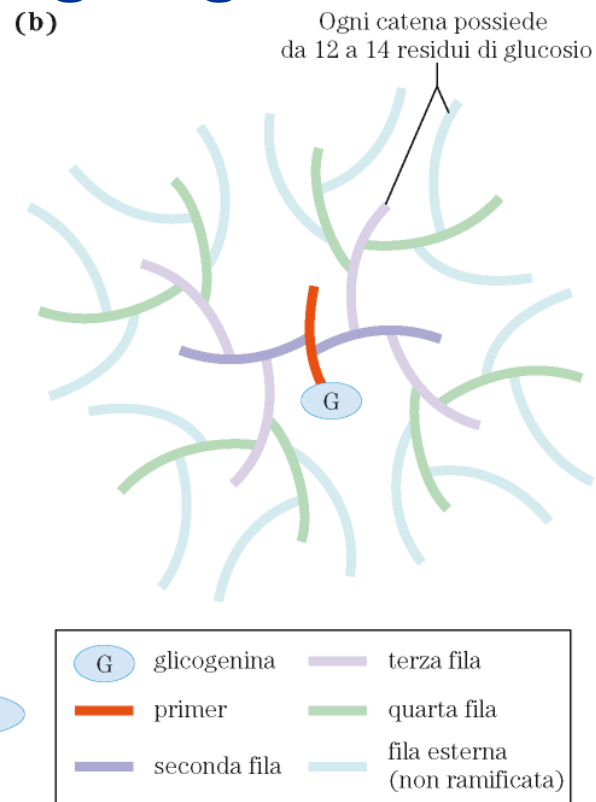
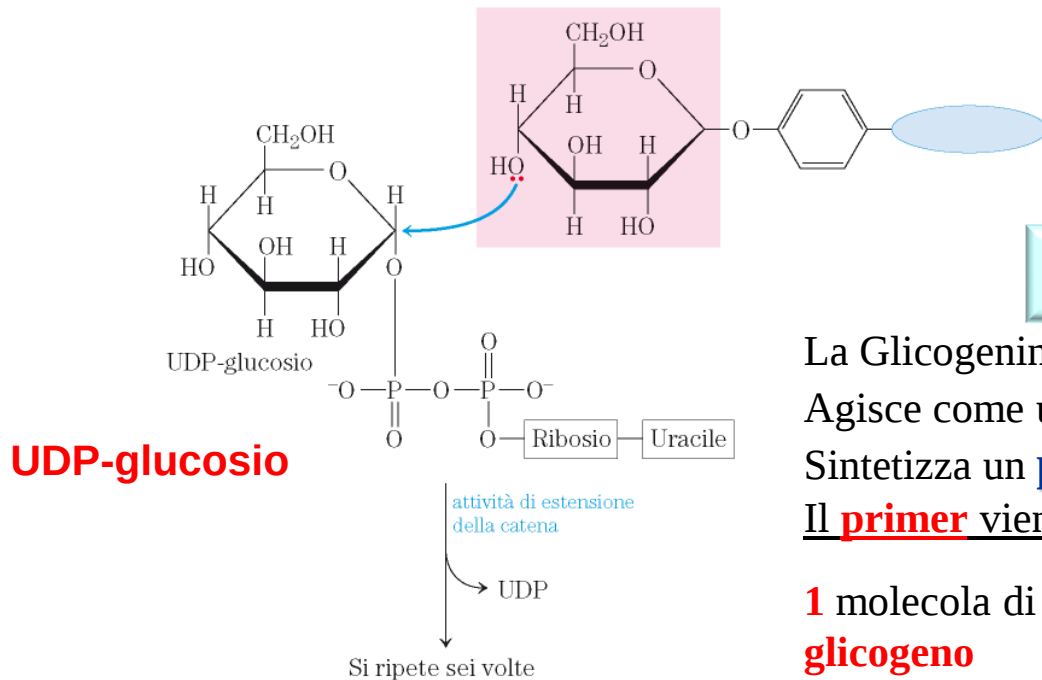
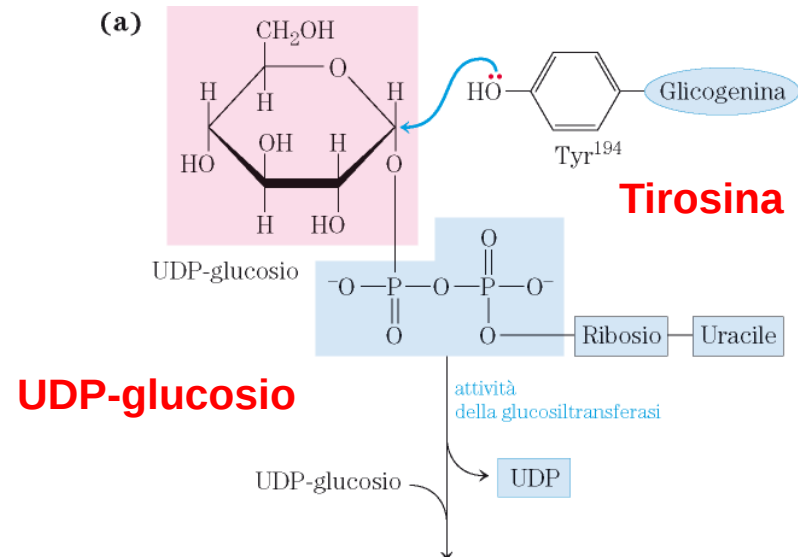
Il **costo energetico** è rappresentato dall'**idrolisi** di una molecola di **UTP** in **UDP**



Glicogeno allungato
con $n + 1$ residui

La Glicogeno Sintasi può solo **allungare** la **catena** di **glicogeno**

Come inizia la sintesi del glicogeno?



Glicogenina

La Glicogenina è una proteina di **349 aa**

Agisce come una **glucosiltransferasi**

Sintetizza un **primer** di **8 residui** di **glucosio**

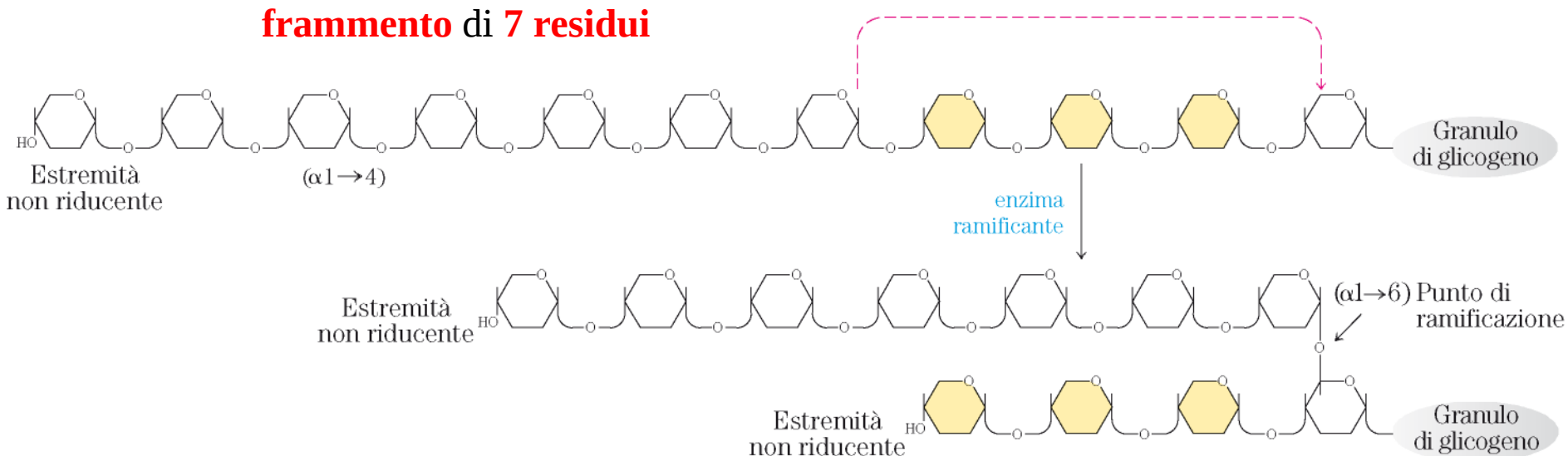
Il **primer** viene **esteso** dalla **Glicogeno sintasi**

1 molecola di **glicogenina** per ogni molecola di **glicogeno**

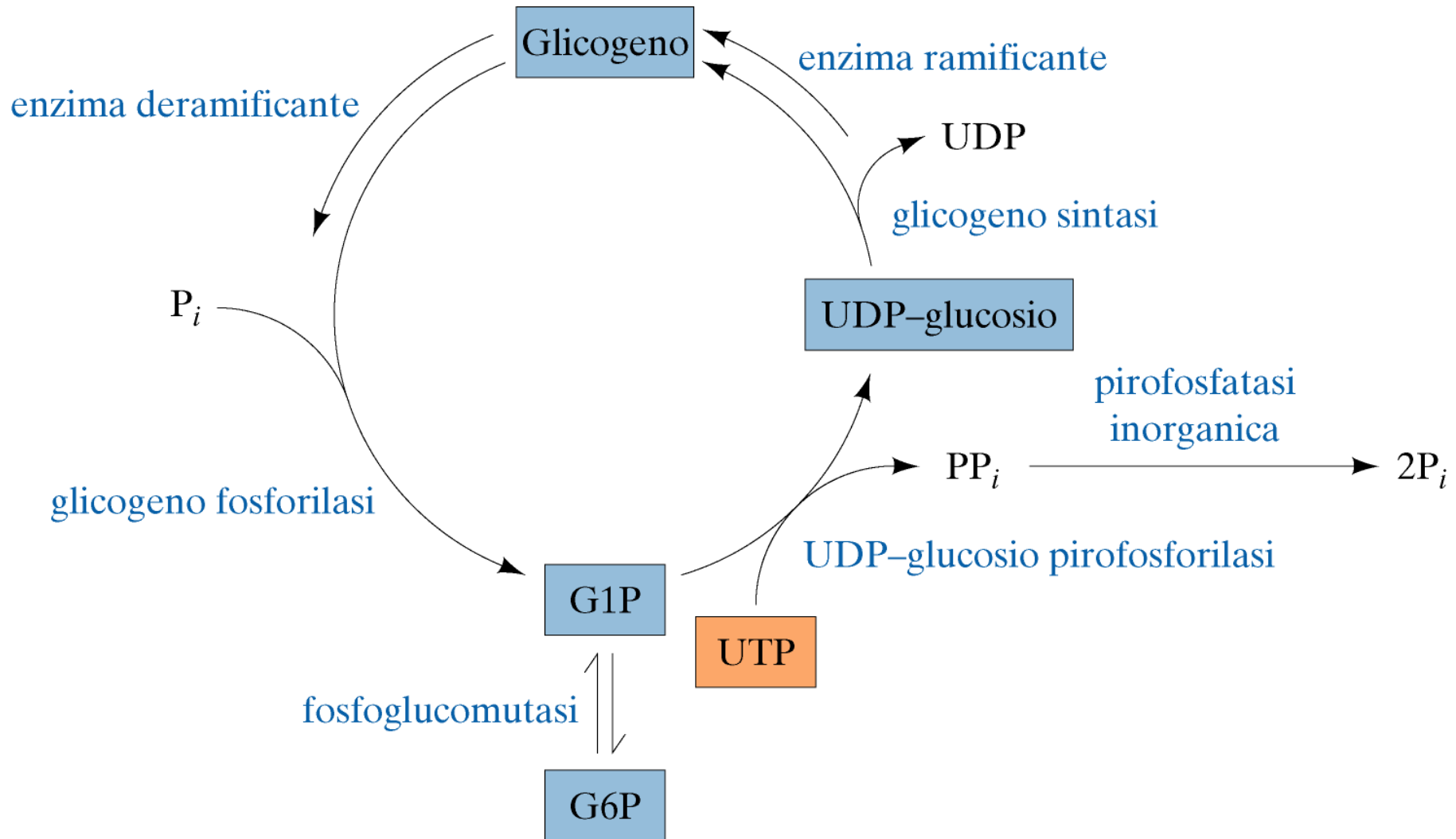
Enzima ramificante del glicogeno

Trasferimento di un **frammento** di **7 residui** di glucosio dall'estremità di una catena al gruppo **OH** del **C6** di un **residuo di glucosio** situato sulla stessa o su un'altra catena di glicogeno

Il segmento originario deve derivare da una catena costituita da almeno **11 residui**



Schema delle vie di sintesi e demolizione del Glicogeno



Regolazione della Glicogenosintesi e Glicogenolisi

La regolazione del metabolismo del glicogeno è **diversa** nel **fegato** e nel **muscolo** perché le funzioni dei due tessuti sono diverse



Muscolo

Usa le riserve di glucosio per
produrre ATP



Fegato

Mantiene l'**omeostasi** del
glucosio in tutto l'organismo

Regolazione della sintesi e della degradazione del glicogeno

Sintesi e **degradazione** del glicogeno sono **co-regolate** in modo da **non funzionare simultaneamente**

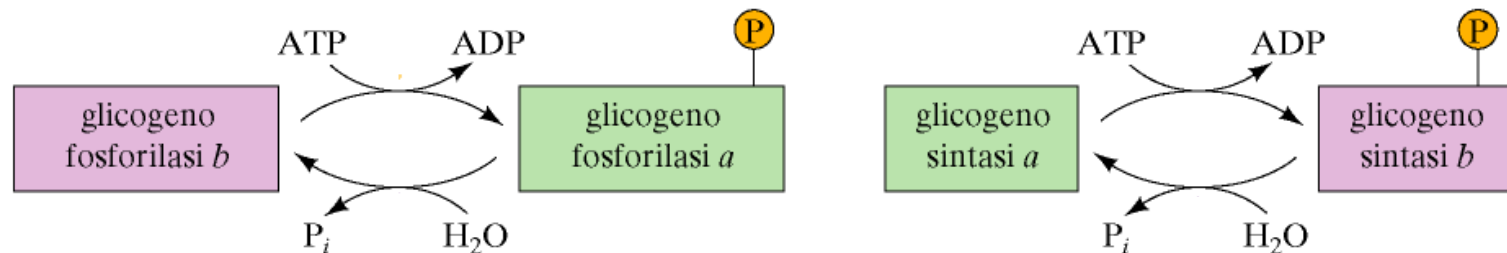
La regolazione comporta sia un **controllo allosterico** sugli enzimi, sia un **controllo ormonale** che induce una **modificazione covalente** degli enzimi coinvolti (**glicogeno sintasi e glicogeno fosforilasi**).

Controllo mediante **modificazione covalente** della glicogeno fosforilasi e della glicogeno sintasi

La glicogeno sintasi e la glicogeno fosforilasi possono **esistere** in **2 forme**: la forma (**a**) **attiva** e la forma (**b**) **inattiva**.

La **glicogeno sintasi** è nella forma attiva (**a**) quando è **defosforilata**.

La **glicogeno fosforilasi** è nella forma attiva (**a**) quando è **fosforilata**.



Regolazione della Glicogeno Fosforilasi

E' una proteina **omodimerica**

E' regolata da **interazioni allosteriche** e da **modificazioni covalenti (fosforilazioni)**

La **Fosforilasi a** è la forma attiva **fosforilata** (Ser14 esterificata con un gruppo fosforico)

La **Fosforilasi b** è la forma meno attiva **defosforilata**

Le glicogeno fosforilasi del **fegato** e del **muscolo** sono **forme isoenzimatiche**, sottoposte a meccanismi di **regolazione allosterica differenti**

Nel muscolo

Inibitori allosterici:

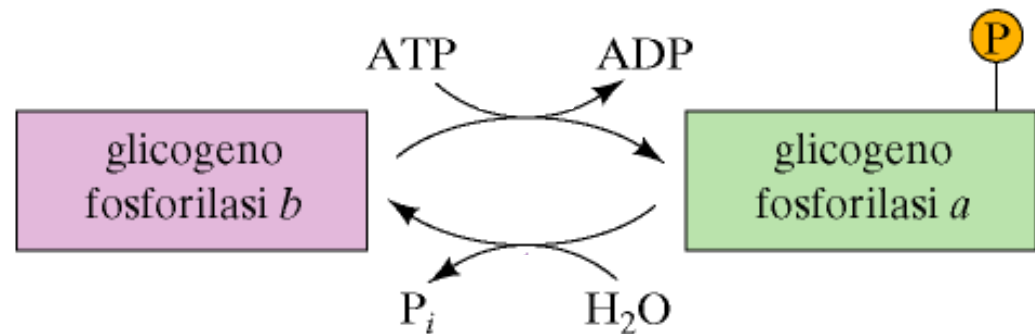
ATP

G6P

Glucosio

Attivatore allosterico:

AMP



Regolazione della Glicogeno Sintasi

E' una proteina **omotetramERICA**

E' regolata da **interazioni allosteriche** e da **modificazioni covalenti (fosforilazioni)**

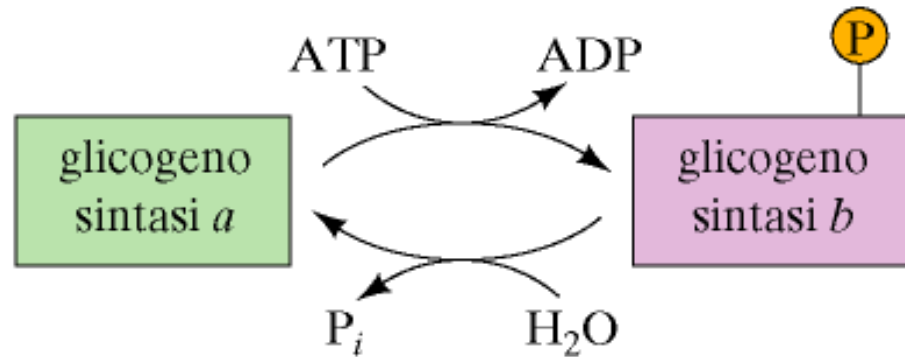
La **Sintasi a** è la forma attiva **defosforilata**

La **Sintasi b** è la forma meno attiva **fosforilata**

Inibitori allosterici:

ADP

P_i



Attivatore allosterico:

La **Sintasi a (attiva) defosforilata** è attivata da **G6P**

Regolazione della demolizione e della sintesi del Glicogeno

La regolazione del metabolismo comporta:

Un controllo ormonale

Un controllo allosterico

Modificazione covalente degli enzimi regolatori della via

La Glicogeno fosforilasi è:

Attivata da AMP

Inibita da ATP e G6P

La Glicogeno sintasi è:

Attivata da G6P

Bassa [ATP], bassa [G6P] e alta [AMP]

La glicogeno fosforilasi è stimolata

La glicogeno sintasi è inibita

È dunque **favorita** la **demolizione** del Glicogeno

Alte [ATP] e [G6P]

È **favorita** la **sintesi** del Glicogeno

Chinasi e **fosfatasi** correlate tra loro generano un **meccanismo** a
cascata di **amplificazione del segnale**

Chinasi e **fosfatasi** sono sotto il **controllo ormonale**

Segnale Ormonale



Chinasi e Fosfatasi

Chinasi e **fosfatasi** correlate tra loro generano un **meccanismo** a cascata di **amplificazione del segnale**

Chinasi e **fosfatasi** sono sotto il **controllo ormonale**



Modificazioni covalenti

Gli ormoni coinvolti nel controllo ormonale

Adrenalina

Ormone secreto dalle cellule della zona midollare del **surrene**, viene rilasciato nel sangue per preparare i muscoli, i polmoni ed il cuore ad un **intensa attività**

Insulina

Ormone proteico secreto dalle *cellule β* del **pancreas** in seguito all'**aumento** del **livello di glucosio** nel sangue
(**Stato alimentato**)

Glucagone

Ormone peptidico secreto dalle *cellule α* del **pancreas**, in seguito alla **diminuzione** del **livello di glucosio** nel sangue
(**Stato di digiuno**)

glucagone

proteina chinasi A
PKA (cAMP dipendente)

Sistema enzimatico di interconversione della Glicogeno fosforilasi

Stimoli ormonali
Insulina e glucagone
ormoni antagonisti

fosforilasi chinasi
(meno attiva)

fosforilasi chinasi
(più attiva)

a indica la **forma attiva** (verde)
b indica la **forma meno attiva** (marrome)

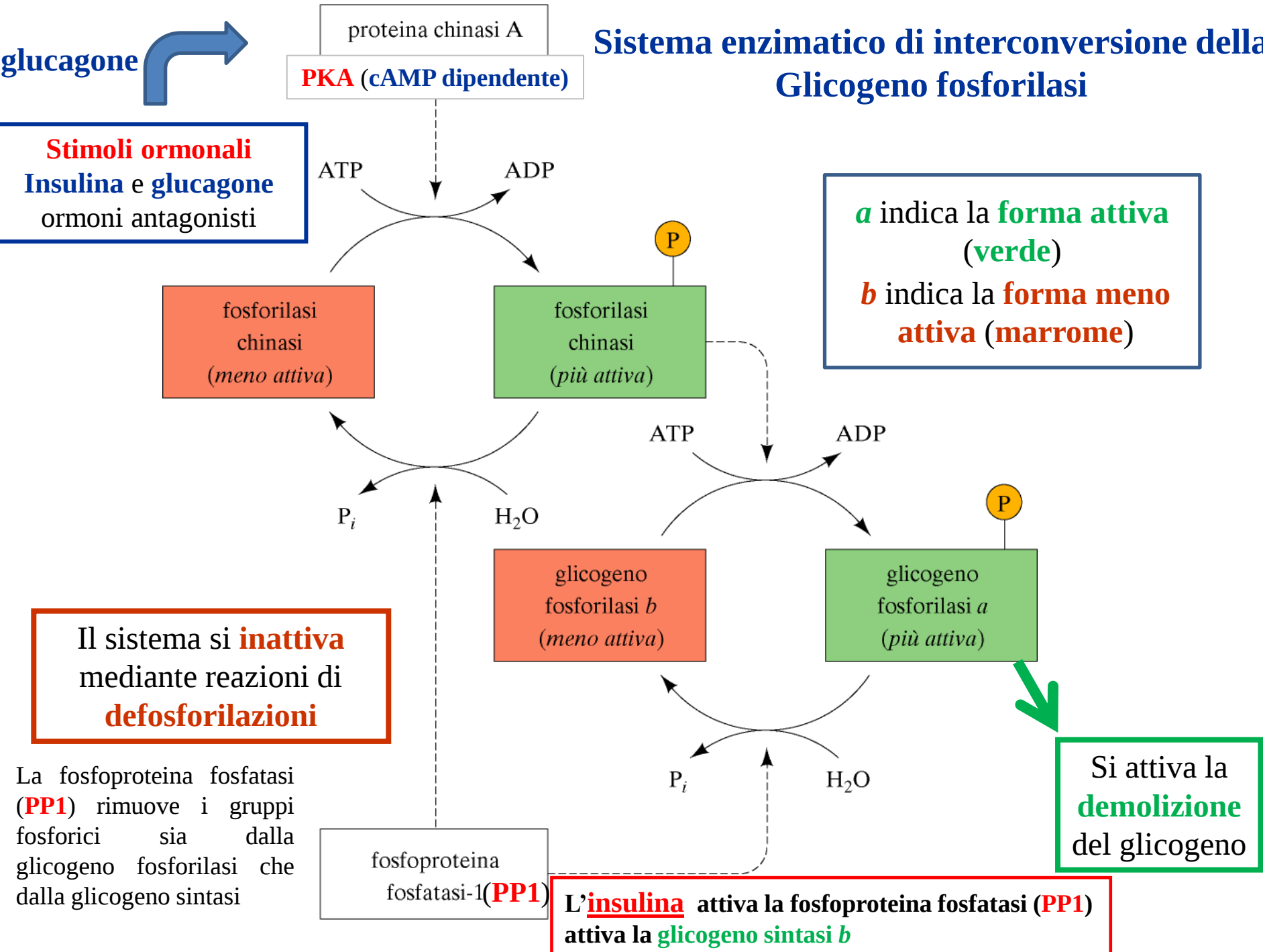
Il sistema si **inattiva** mediante reazioni di **defosforilazioni**

La fosfoproteina fosfatasi (**PP1**) rimuove i gruppi fosforici sia dalla glicogeno fosforilasi che dalla glicogeno sintasi

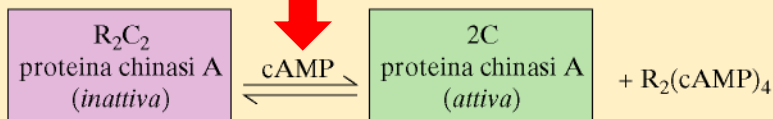
fosfoproteina fosfatasi-1(**PP1**)

L'**insulina** attiva la fosfoproteina fosfatasi (**PP1**)
attiva la **glicogeno sintasi b**

Si attiva la **demolizione** del glicogeno



Stimoli ormonali

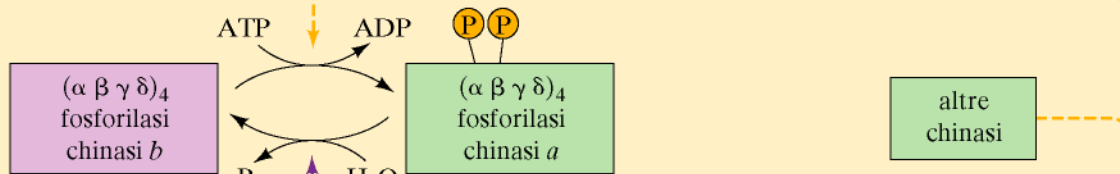


glucagone

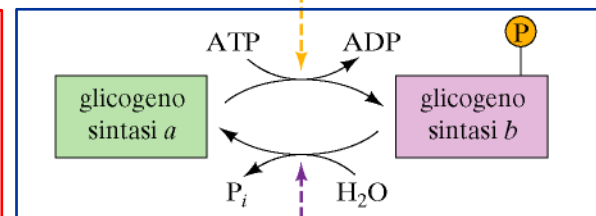
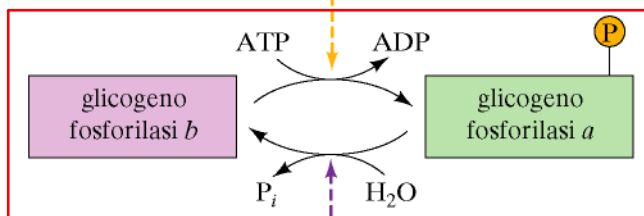
SISTEMA DI FOSFORILAZIONE

a indica la **forma attiva (verde)**

b indica la **forma meno attiva (viola)**



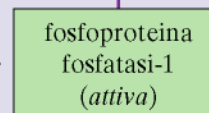
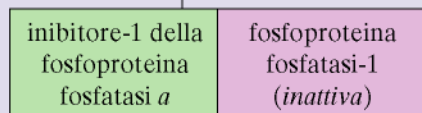
Glicogeno fosforilasi



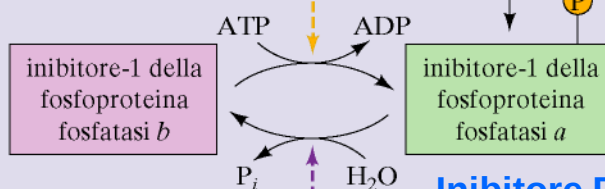
Glicogeno sintasi

Inibitore PP1

PP1



I due enzimi non sono attivi contemporaneamente



Inibitore PP1

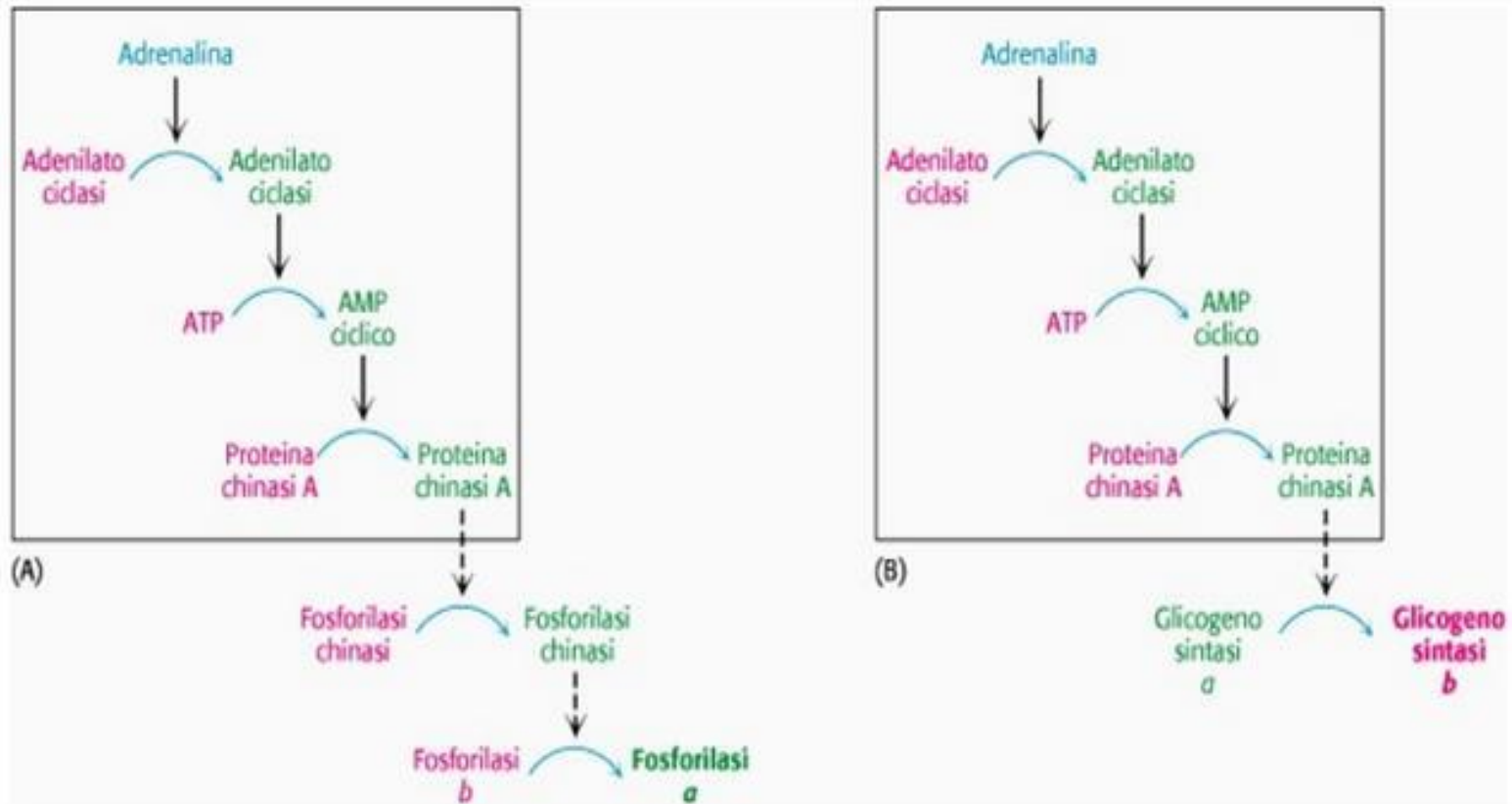
La fosfoproteina fosfatasi-1

SISTEMA DI DEFOSFORILAZIONE

insulina

Effetto dell'Adrenalina sulla regolazione della glicogenosintesi e glicogenolisi

Il tessuto **bersaglio** di questo ormone è tipicamente il **muscolo**



Controllo ormonale

Conclusioni

Il bilancio netto tra la sintesi del glicogeno e la sua demolizione viene controllato dai livelli ormonali di insulina e glucagone

Questi ormoni, **regolando** i **livelli** di **cAMP**, determinano i rapporti tra le forma attive di **glicogeno sintasi** e **glicogeno fosforilasi**

Gli stessi ormoni regolano anche i livelli di fruttosio 2,6-bisfosfato e dunque il **bilancio** tra glicolisi e gluconeogenesi

L'adrenalina ha effetti **simili** a quelli del **glucagone** ma il tessuto **bersaglio** di questo ormone è tipicamente il **muscolo**, mentre il **glucagone** agisce essenzialmente a livello del **fegato**

Schema riassuntivo

Glucagone

Stimola la gluconeogenesi e la demolizione del glicogeno a livello epatico.

Insulina

Stimola la glicolisi e la glicogenosintesi a livello epatico.

Adrenalina

Stimola la demolizione del glicogeno (fegato e muscolo) e la gluconeogenesi (fegato)

