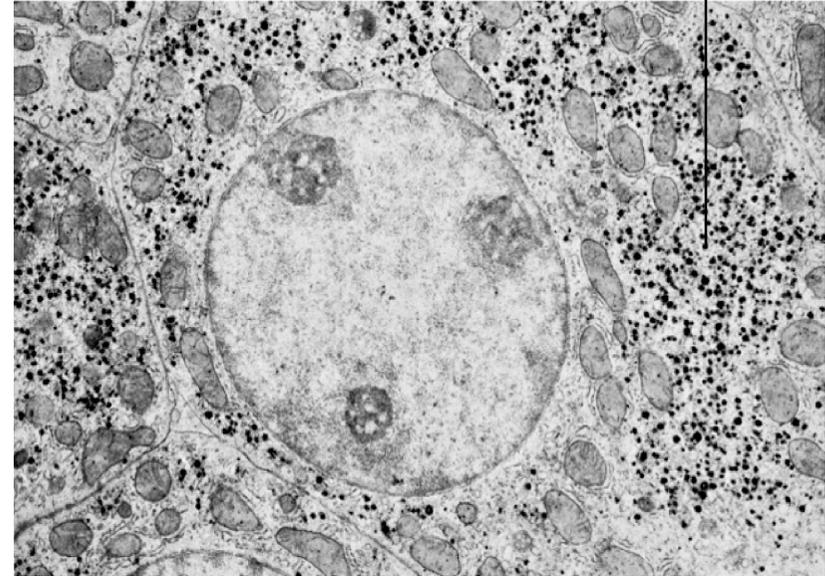


Il glicogeno

Il glicogeno è il polisaccaride di riserva delle cellule animali. E' localizzato nel fegato (circa 8-10%), muscolo (circa 2-4%), ed in minor misura nel rene.

Granuli di glicogeno

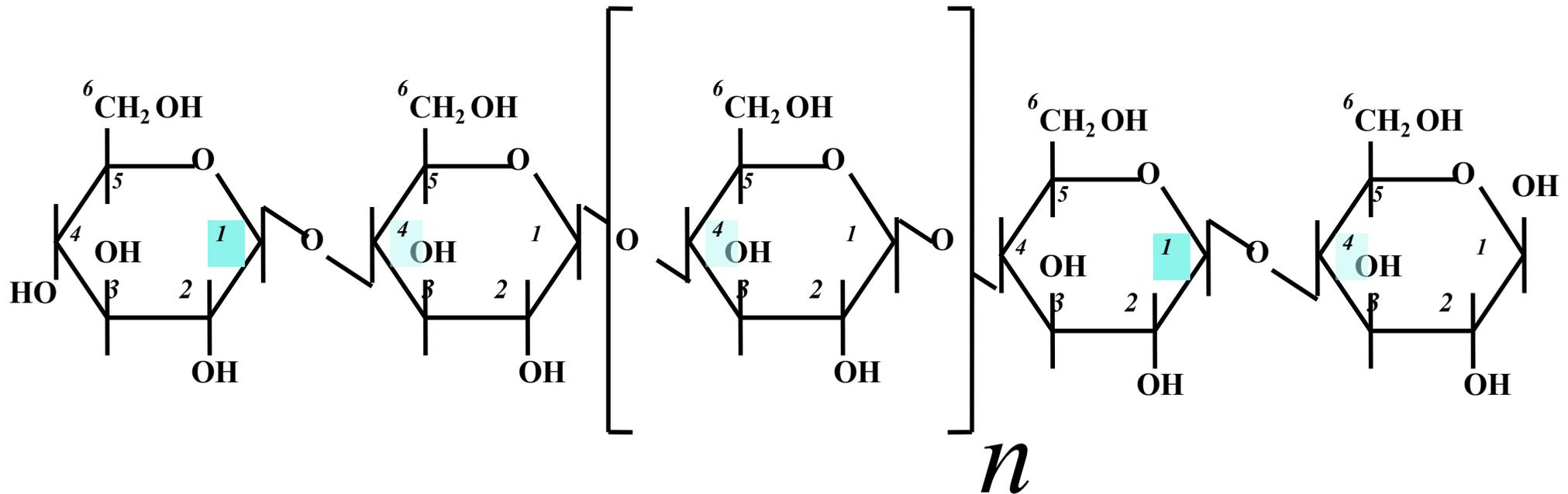


Il glicogeno si accumula nel citoplasma delle cellule formando dei granuli.

In questi granuli sono anche contenuti gli enzimi che sono preposti alla sintesi e alla degradazione del glicogeno e molte proteine regolatrici.

Polisaccaridi: cellulosa

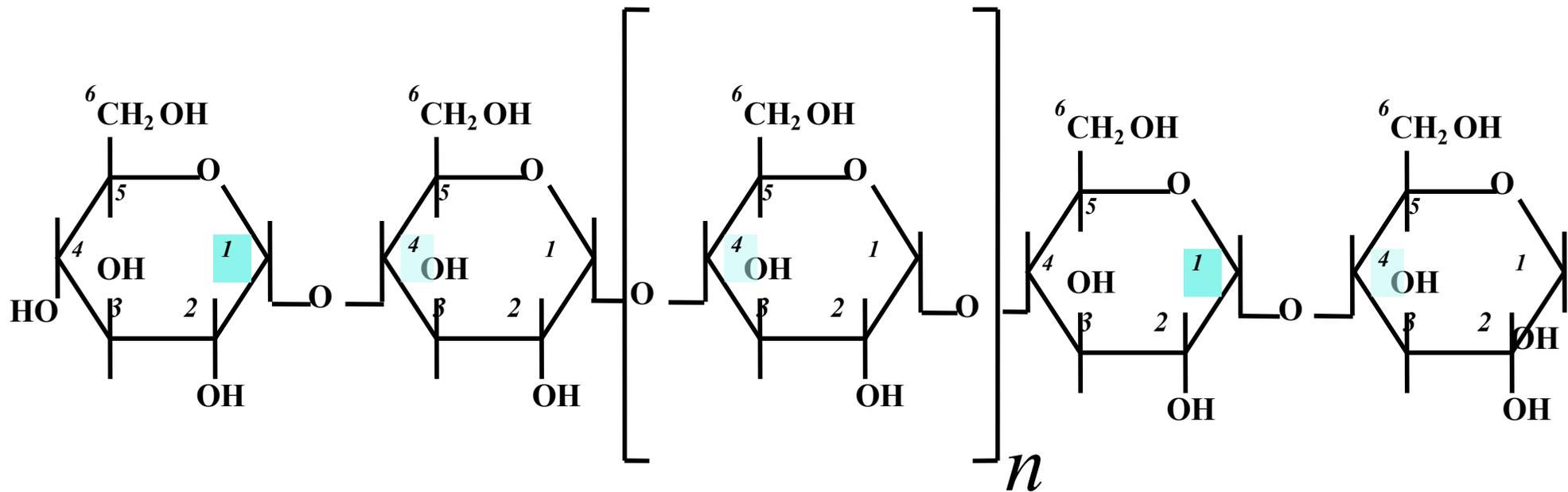
Polimero lineare costituito da molecole di β D-glucopiranosio legate da legami β -1-4 glicosidici



Il numero di molecole di β -D-glucosio legate può essere anche di diverse migliaia. La cellulosa nelle piante svolge le stesse funzioni delle proteine fibrose del mondo animale.

Polisaccaridi: amido

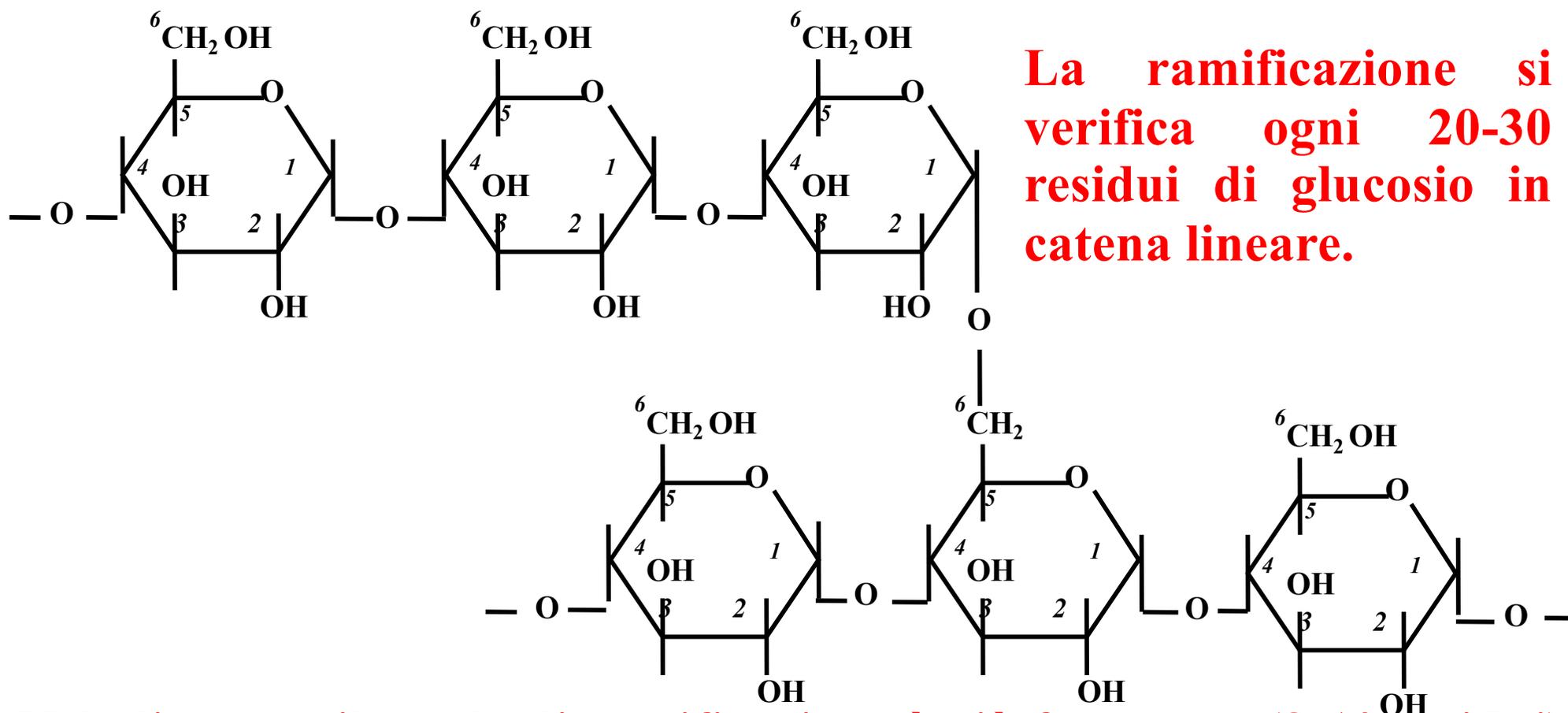
Costituito da due componenti: α -amilosio ed amilopectina. L' α -amilosio è un polimero lineare in cui molecole di α -D-glucopiranosio sono legate da legami α -1-4 glicosidici



Per idrolisi fornisce molecole di maltosio e/o α -D-glucosio.
Rappresenta la principale fonte di carboidrati nella dieta umana

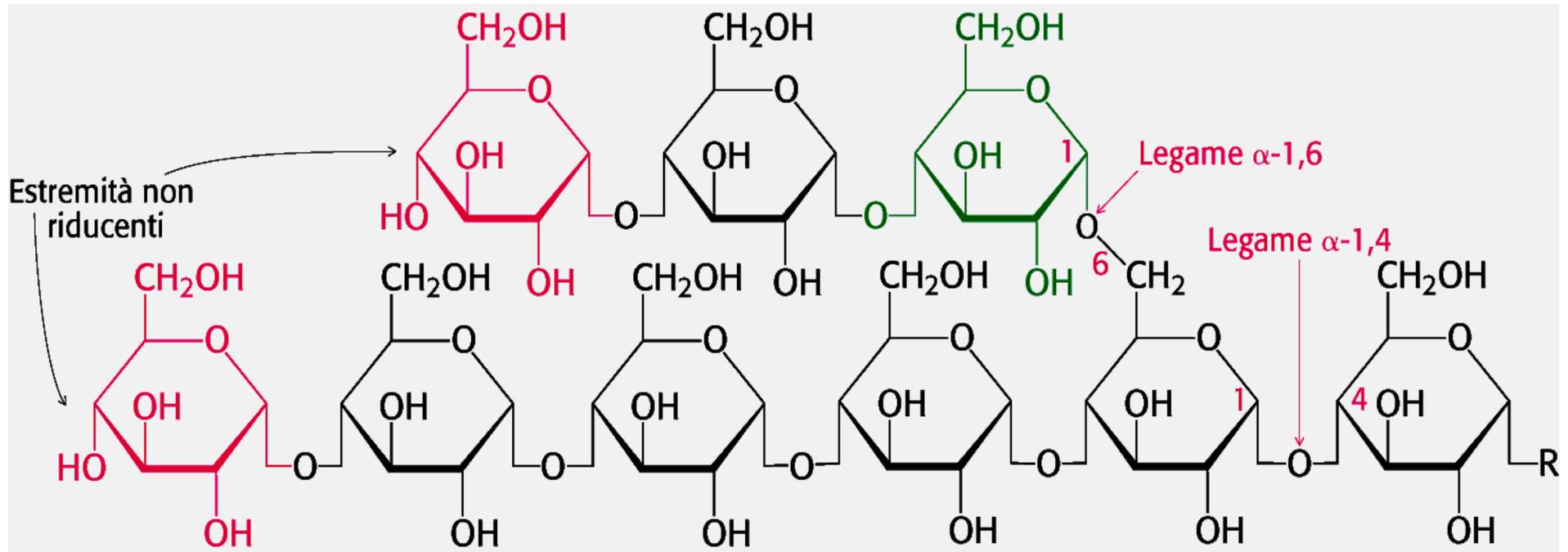
Polisaccaridi: amilopectina

Nell'amilopectina, i polimeri lineari di α -amilosio sono uniti da legami α -1-6 glicosidici che coinvolgono l'ossidrile semiacetalico libero di una catena di α -amilosio e quello in posizione 6 di un'altra catena.



Nel glicogeno il grado di ramificazione è più frequente (8-10 residui).

Struttura del glicogeno



Estremità non riducente: un OH libero in posizione 4

Estremità riducente: l'atomo di C anomero C₁ è libero

Funzione del glicogeno

Il **glicogeno** rappresenta la forma di **conservazione del glucosio** all'interno delle cellule degli organismi superiori ed è un **polisaccaride ramificato**.

Si accumula nelle cellule formando dei granuli.

Rappresenta circa il **10%** in peso delle **cellule epatiche** e **2%** di quelle **muscolari**.

La sua funzione è quella di assicurare un apporto costante di glucosio alla cellula. Tale funzione viene garantita da un bilancio tra l'idrolisi (**glicogenolisi**) e la sintesi (**glicogenosintesi**) del glicogeno.

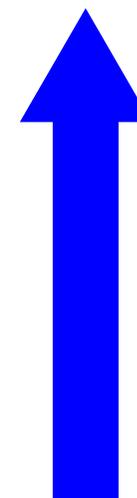
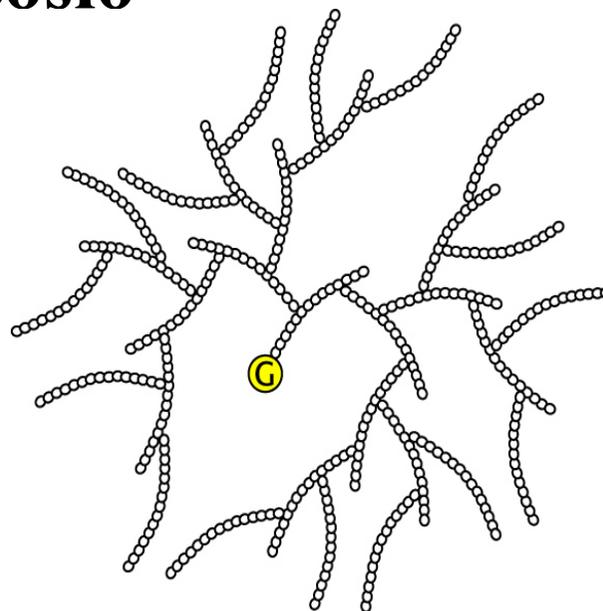
Questo processo avviene essenzialmente nelle cellule epatiche e muscolari, dove sono anche presenti gli enzimi del metabolismo del glicogeno.

Il **metabolismo epatico** del glicogeno assicura la **costanza** della **concentrazione** sanguigna del **glucosio** (~ 5 mM).

Il **metabolismo muscolare** del glicogeno assicura la **costante fornitura** di glucosio nei meccanismi **anaerobici lattacidi** ed **aerobici** per la produzione di ATP.

Metabolismo del glicogeno

**Glicogenolisi: rimozione
di unità di glucosio**



**Glicogenosintesi:
aggiunta di unità di glucosio**

Quale è il significato delle ramificazioni ?

Le ramificazioni sono importanti perché:

- aumentano la solubilità del glicogeno**
- sono i siti di attacco degli enzimi della degradazione e biosintesi**

Il **glicogeno** è un **polisaccaride ramificato** costituito da molecole di **glucosio** legate mediante legami **$\alpha(1-4)$ -glicosidici**. I punti di **ramificazione** vengono introdotti da legami **$\alpha(1-6)$ glicosidici** tra molecole di glucosio.

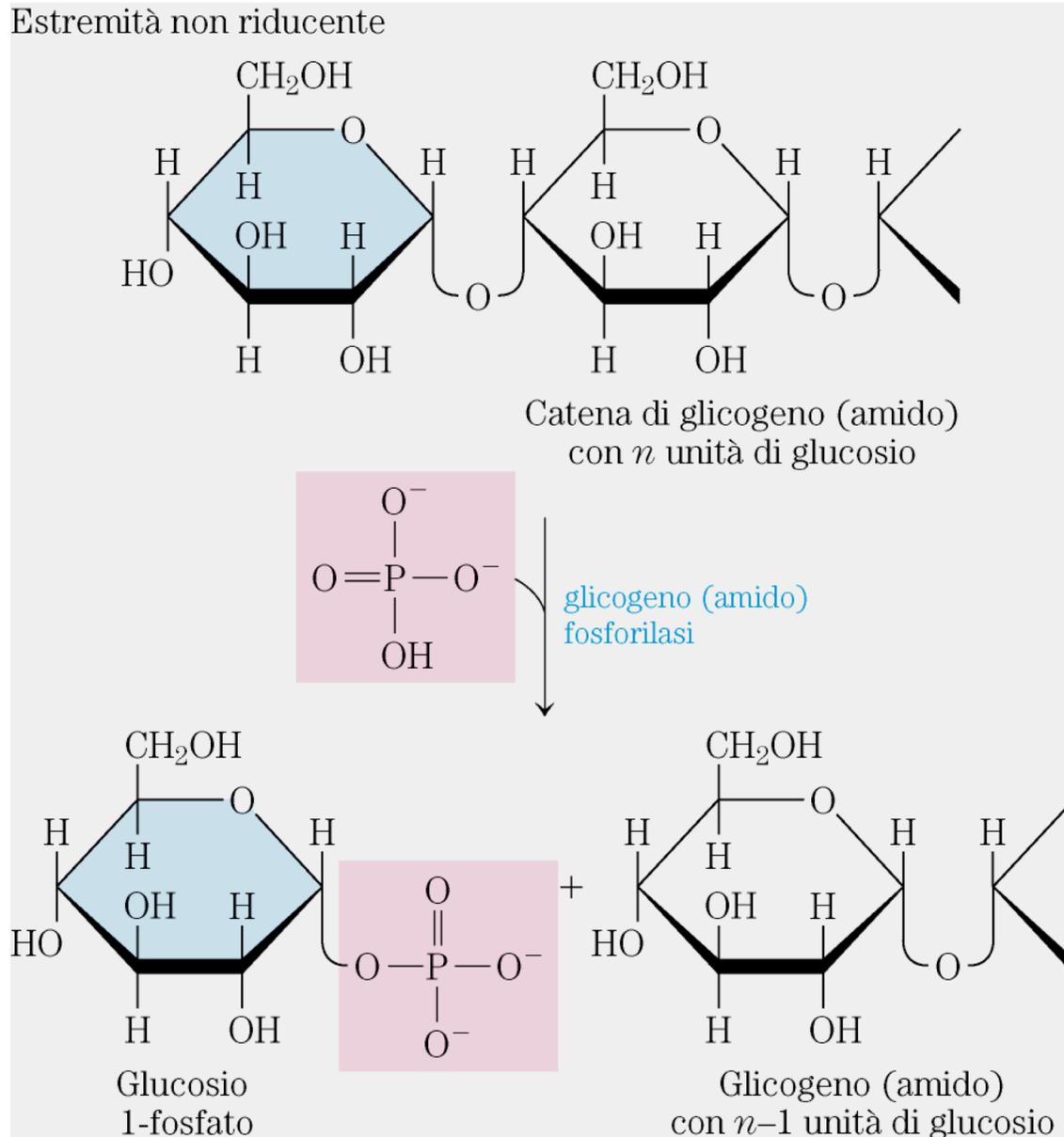
Nel suo catabolismo (**glicogenolisi**) intervengono **tre enzimi**

L'enzima 1 della glicogenolisi: ***glicogeno fosforilasi***

La ***glicogeno fosforilasi*** catalizza la **fosforolisi** dei legami **$\alpha(1-4)$ glicosidici** con produzione di glucosio-1-fosfato (G-1P).



La glicogeno fosforilasi



La **glicogeno fosforilasi** catalizza l'attacco da parte del fosfato inorganico (rosa) sul residuo di glucosio terminale (blu) all'estremità non riducente di una molecola di glicogeno (**reazione di fosforilasi**).

Viene rilasciata una molecola di glucosio 1-fosfato.

L'attività della *glicogeno fosforilasi* viene regolata da interazioni allosteriche ma anche da modifiche covalenti.

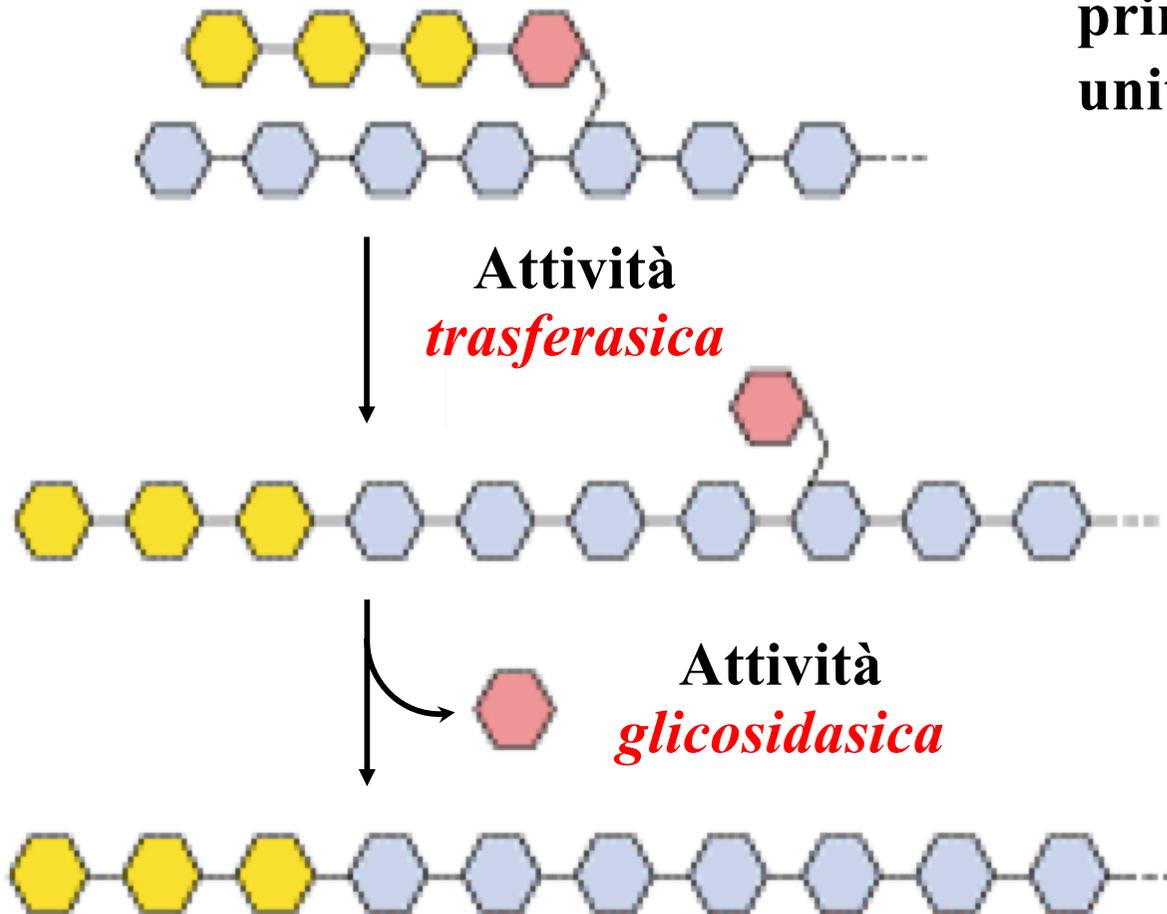
L'enzima esiste in due forme: una **fosforilata** più **attiva** (*fosforilasi a*) ed una **defosforilata** (*fosforilasi b*) **meno attiva**. I modulatori allosterici (inibitori o attivatori) hanno effetto opposto sull'attività delle due forme.

La *glicogeno fosforilasi* rilascia G-1P solo se il residuo di glucosio si trova ad almeno 4 residui dal punto di ramificazione.

L'enzima 2 della glicogenolisi: *enzima deramificante*

L'*enzima deramificante* del glicogeno agisce a 4 residui dal punto di ramificazione

L'*enzima deramificante* catalizza prima il trasferimento di una unità trisaccaridica.



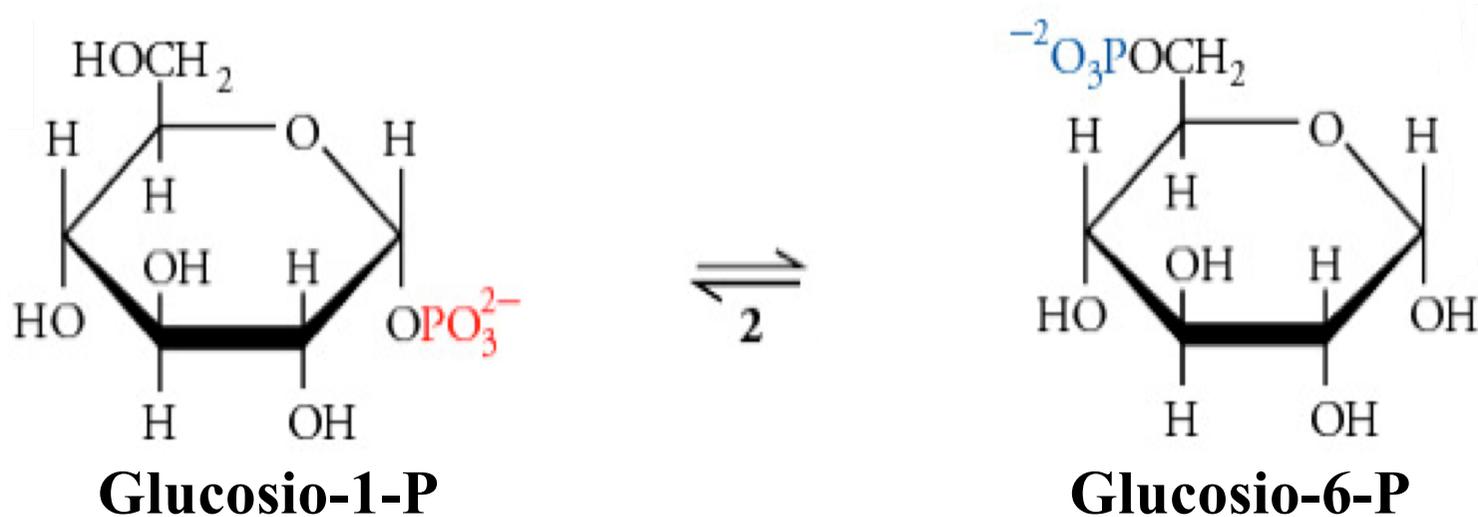
Successivamente l'enzima catalizza l'**idrolisi** del legame **α (1-6) glicosidico**.

Si ottiene così una molecola di glucosio non fosforilata.

I siti attivi per le due attività enzimatiche sono diversi.

L'enzima 3 della glicogenolisi: *fosfoglucomutasi*

La *fosfoglucomutasi* catalizza l'isomerizzazione del glucosio-1-P a glucosio-6-P.



La *fosfoglucomutasi* agisce in condizioni di equilibrio.
Le concentrazioni relative stabiliscono il decorso della reazione.

Il **glucosio-6-P** può entrare direttamente nella **glicolisi** o nella via dei **pentosi fosfato** secondo le necessità. L'azione della *esochinasi* non è richiesta.

Solo nelle cellule epatiche è presente anche un altro enzima, la **glucosio-6-fosfatasi** che catalizza la reazione:



Questa reazione risulta di notevole importanza per il mantenimento **costante** della concentrazione di **glucosio** ematico. Infatti solo il **glucosio** e non la sua forma fosforilata, può attraversare la membrana degli epatociti e quindi entrare nel circolo sanguigno.

Gli altri tessuti, principalmente quello muscolare e nervoso, **sono privi di questo enzima** e pertanto il glucosio sotto forma fosforilata rimane al loro interno e potrà essere **catabolizzato** (tessuto nervoso e muscolare) o conservato sotto forma di **glicogeno** (tessuto muscolare).

Anabolismo del glicogeno: **glicogenosintesi**

La **glicogenisintesi** avviene con reazioni diverse da quelle opposte della glicogenolisi.

Questa proprietà è stata messa in evidenza dalla scoperta di una malattia (Malattia di McArdle) associata alla **manca** della **glicogeno fosforilasi** muscolare. Il tessuto muscolare degli individui affetti da questa sindrome, pur non essendo capace di idrolizzare il glicogeno accumulavano questo polisaccaride nelle loro cellule.

Anche nella **glicogenosintesi** sono coinvolti **tre enzimi**.

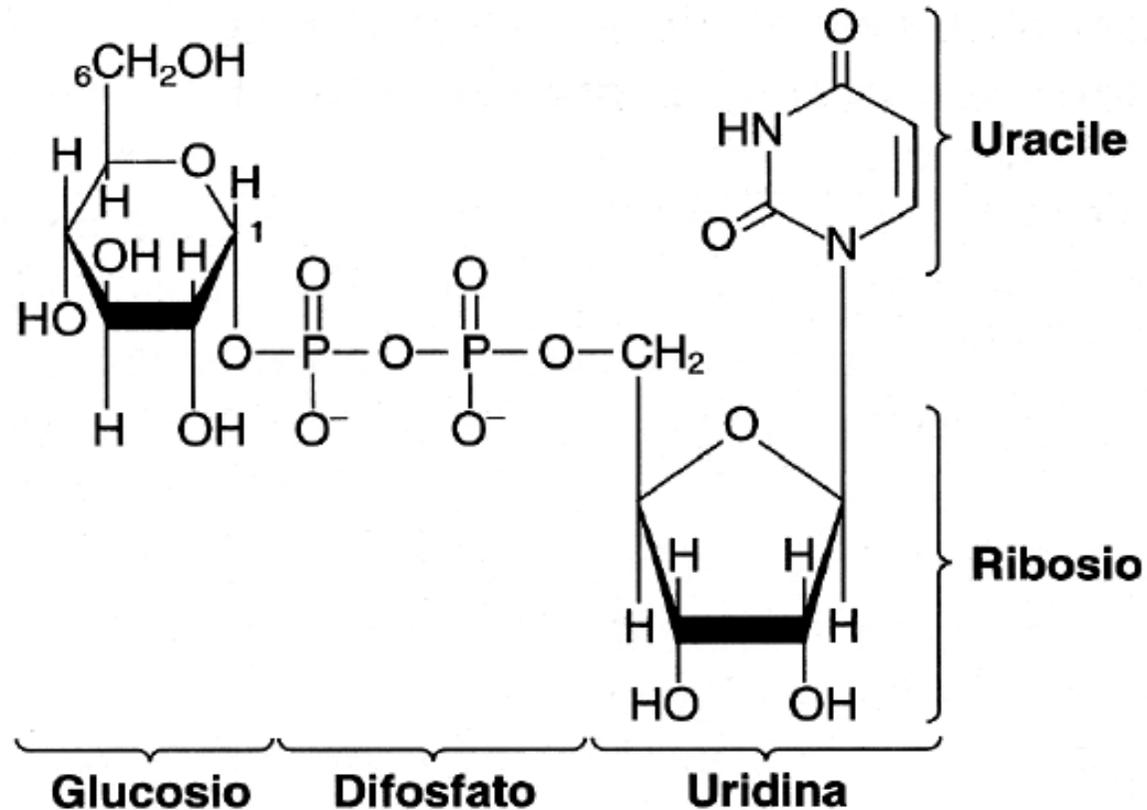
Poiché la conversione diretta del glucosio-1-P in glicogeno è un processo endoergonico ($\Delta G > 0$) la sintesi necessita di una tappa esoergonica accoppiata.

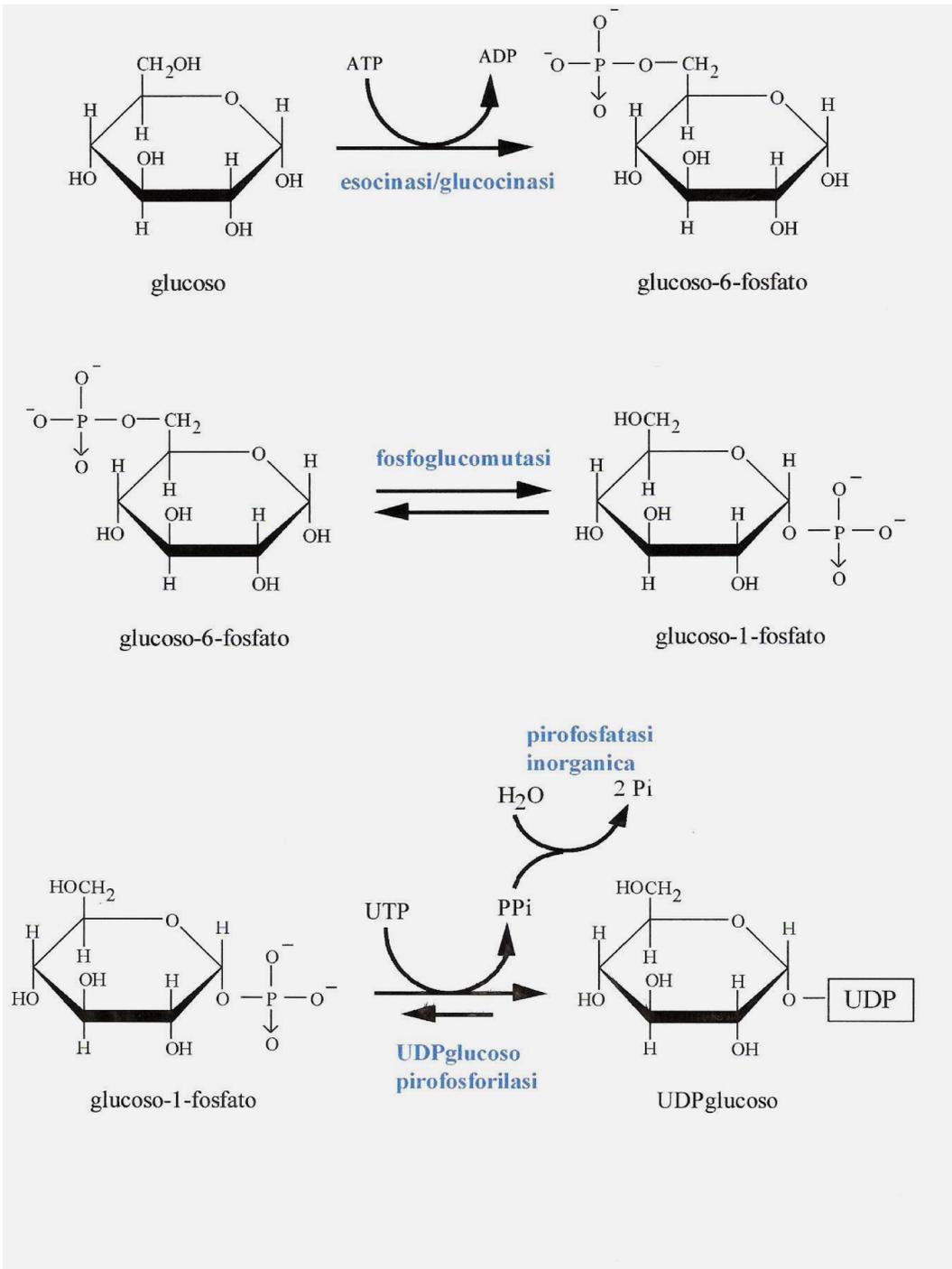
L'energia necessaria viene fornita dall'idrolisi di una molecola ad alto contenuto energetico: **UTP**.

L'enzima principale è la **glicogeno sintasi**.

Glicogenosintesi

L'energia necessaria viene fornita dall'idrolisi di una molecola ad alto contenuto energetico: **l'uridina trifosfato (UTP) che porta alla formazione di UDP-glucosio**





Biosintesi del glicogeno: sintesi di UDP-glucosio

Glucosio 6-fosfato

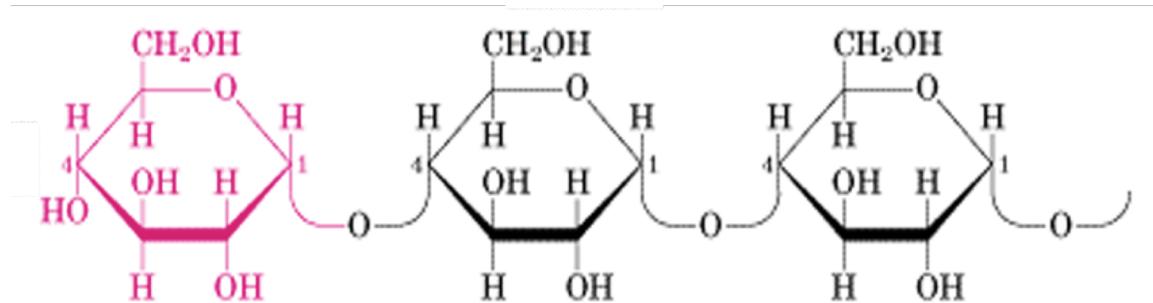
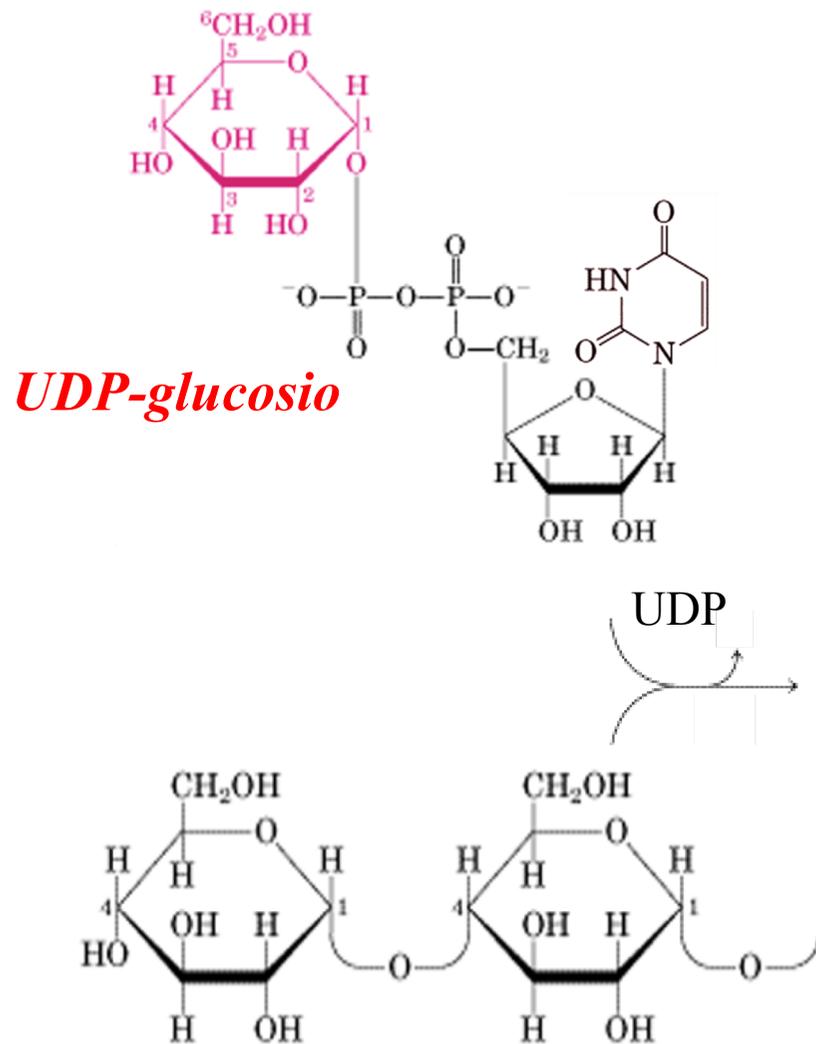


Glucosio 1-fosfato



UDP-glucosio

Biosintesi del glicogeno: formazione del legame alfa 1-4 glicosidico catalizzata dalla glicogeno sintasi



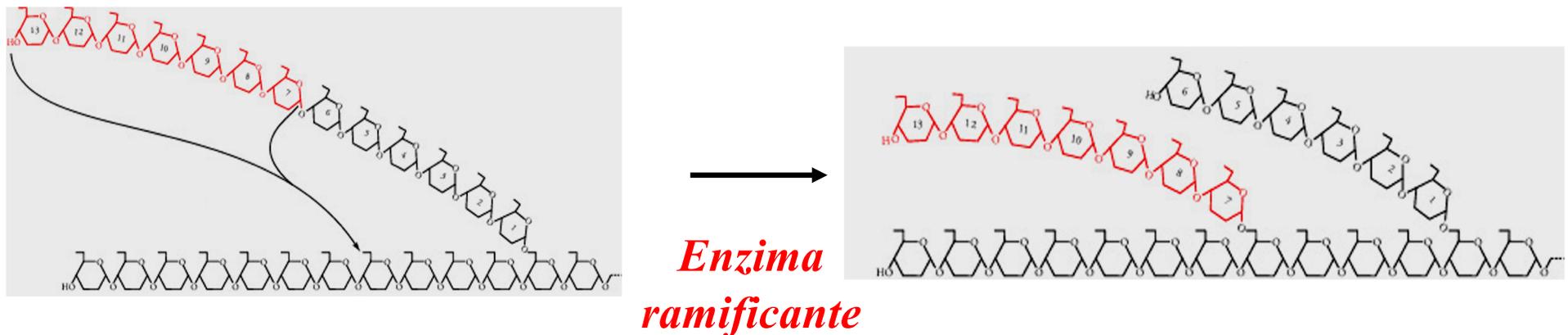
Catena di glicogeno allungata di un residuo

L'unità glicosidica dell'UDP-glucosio viene trasferita sull'OH in posizione 4 di una delle estremità non riducenti del glicogeno.

Estremità non riducente di una catena di glicogeno con n residui

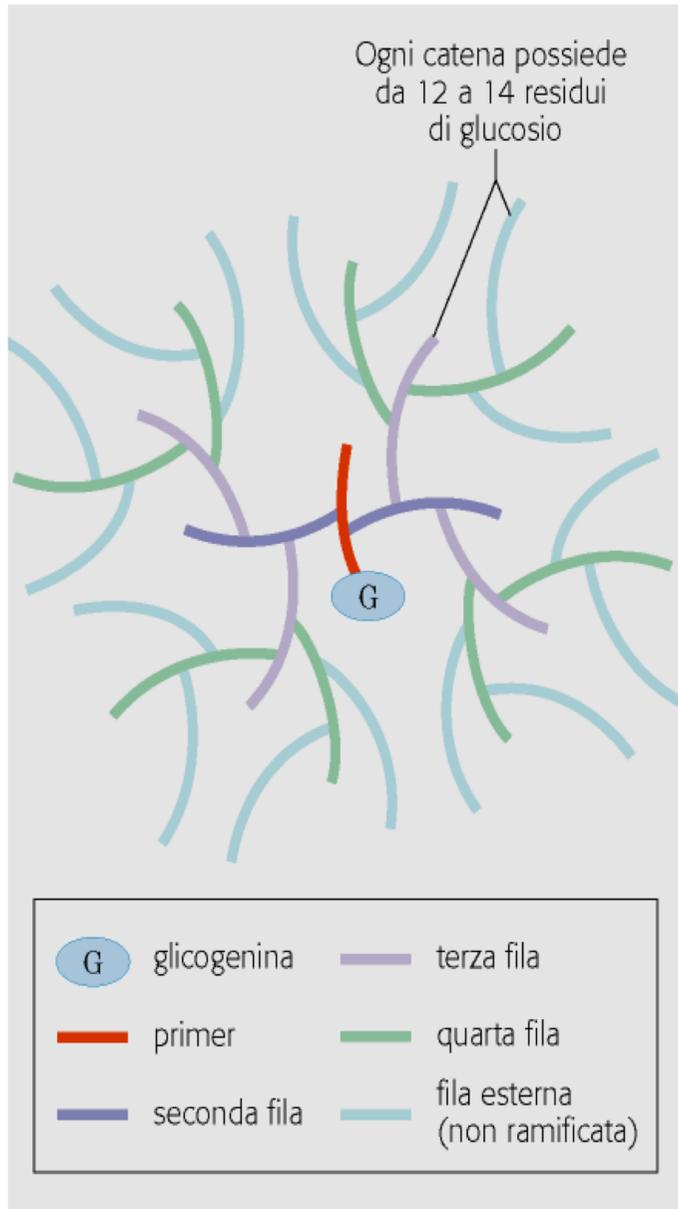
Biosintesi del glicogeno: punti di ramificazione, formazione del legame alfa 1-6 glicosidico catalizzata dall'enzima ramificante

Le catene lineari sintetizzate grazie alla *glicogeno sintasi* vengono ramificate dall'enzima ramificante (*amilo-1,4-1,6 transglicosidasi*). Questo enzima catalizza il trasferimento di un frammento di sette residui glucidici dall'estremità non riducente sull'OH in posizione 6 della stessa catena o di una catena diversa.



Il punto di ramificazione si troverà ad almeno 4 residui dal precedente e la catena da cui deriva il segmento di 7 residui deve contenere almeno 11 unità di glucosio.

Inizio della glicogenosintesi



La glicogeno sintasi riesce solo ad allungare catene polisaccaridiche con almeno 7 residui.

Questo primer (innesco) viene sintetizzato a partire sempre da UDP-G ma per l'azione di un altro enzima: la *glicogenina* (G) una glicosiltrasferasi composta da 2 subunità identiche.

La glicogenina catalizza l'aggiunta di 8 unità di glucosio all'altra subunità, costituendo due corti polimeri iniziali.

Regolazione del metabolismo del glicogeno

La regolazione della velocità di sintesi e di degradazione del glicogeno viene effettuata mediante:

- 1) **controllo allosterico**
- 2) **modifiche covalenti reversibili (fosforilazione e defosforilazione) degli enzimi interessati, la *glicogeno fosforilasi* e la *glicogeno sintasi*.**

Gli eventi di fosforilazione e defosforilazione sono sotto il controllo di ormoni (insulina, adrenalina e glucagone) il cui effetto è mediato da chinasi e fosfatasi.

Controllo allosterico del metabolismo del glicogeno

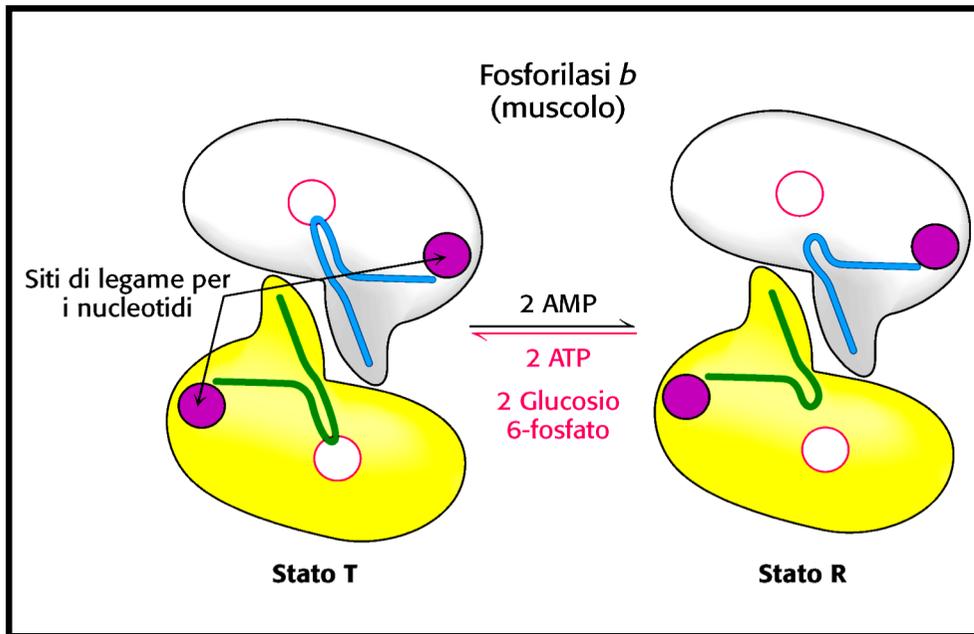
- ✓ La glicogeno fosforilasi e la glicogeno sintasi presentano comuni modulatori allosterici che regolano l'attività in maniera opposta.
- ✓ Gli attivatori di un enzima sono generalmente inibitori dell'altro.
- ✓ Nel muscolo scheletrico è la carica energetica (ATP e AMP) che regola l'attività enzimatica.
- ✓ **Effettori allosterici sono il glucosio 6-fosfato, l'ATP e l'AMP.**

Un aumento dei livelli di G 6-P e ATP attiva la *glicogeno sintasi* ed inibisce la *glicogeno fosforilasi*.

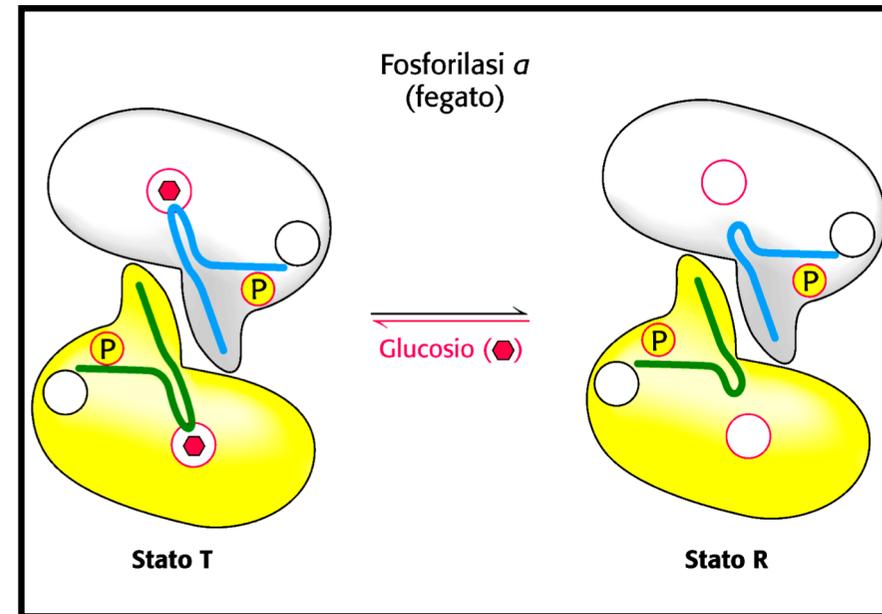
Un aumento di AMP induce un'inibizione della *glicogeno sintasi* ed un'attivazione della *glicogeno fosforilasi*.

Regolazione allosterica della glicogeno fosforilasi

- ATP e AMP sono effettori allosterici che segnalano
- lo stato energetico della cellula



Nel muscolo, elevate concentrazioni di AMP (bassa carica energetica) favoriscono la transizione allo stato R (più attivo); viceversa l'ATP e G 6-P stabilizzano lo stato T (meno attivo).

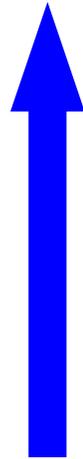


Nel fegato, il legame del glucosio sposta l'equilibrio verso lo stato R e quindi inattiva l'enzima, impedendo la degradazione del glicogeno.

Regolazione della glicogeno sintasi per fosforilazione reversibile

Glicogeno sintasi a (forma attiva) non fosforilata

Defosforilazione
Fosfoproteina
fosfatasi 1 (PP1)
(defosforila i residui di Ser)



Fosforilazione
diverse chinasi tra cui la *Glicogeno sintasi chinasi 3 (GSK3)*
(3 residui dei Ser in ogni subunità)

Glicogeno sintasi b (forma inattiva) fosforilata

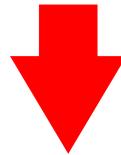
Attivatori allosterici: glucosio 6 fosfato favorisce la defosforilazione

Controllo ormonale e biosegnalazione

Ormone

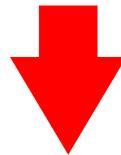


Recettore



Biosegnalazione

(secondi messaggeri: cAMP, ioni Ca⁺⁺).



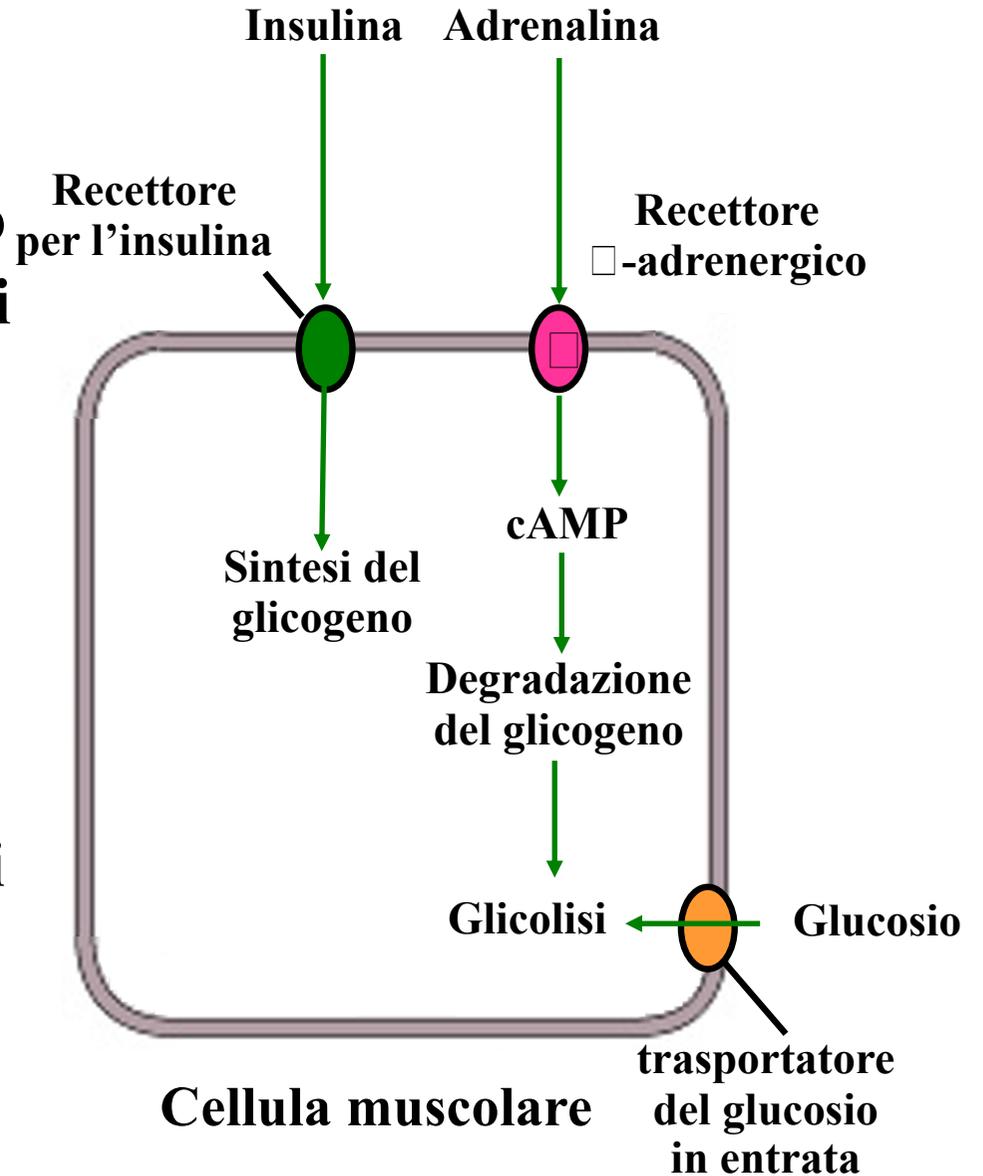
Chinasi/fosfatasi



Sintesi o degradazione del glicogeno

Gli **ormoni** si legano ai recettori delle proprie cellule bersaglio generando una risposta all'interno della stessa, attraverso il rilascio di molecole definiti **secondi messaggeri** (**cAMP**, ioni **Ca⁺⁺**).

Gli ormoni coinvolti nel metabolismo del glicogeno sono gli **ormoni adrenergici** (**adrenalina e nor-adrenalina**), il **glucagone** nel fegato e l'**insulina** nei muscoli e negli altri tessuti.



Controllo ormonale del metabolismo del glicogeno

