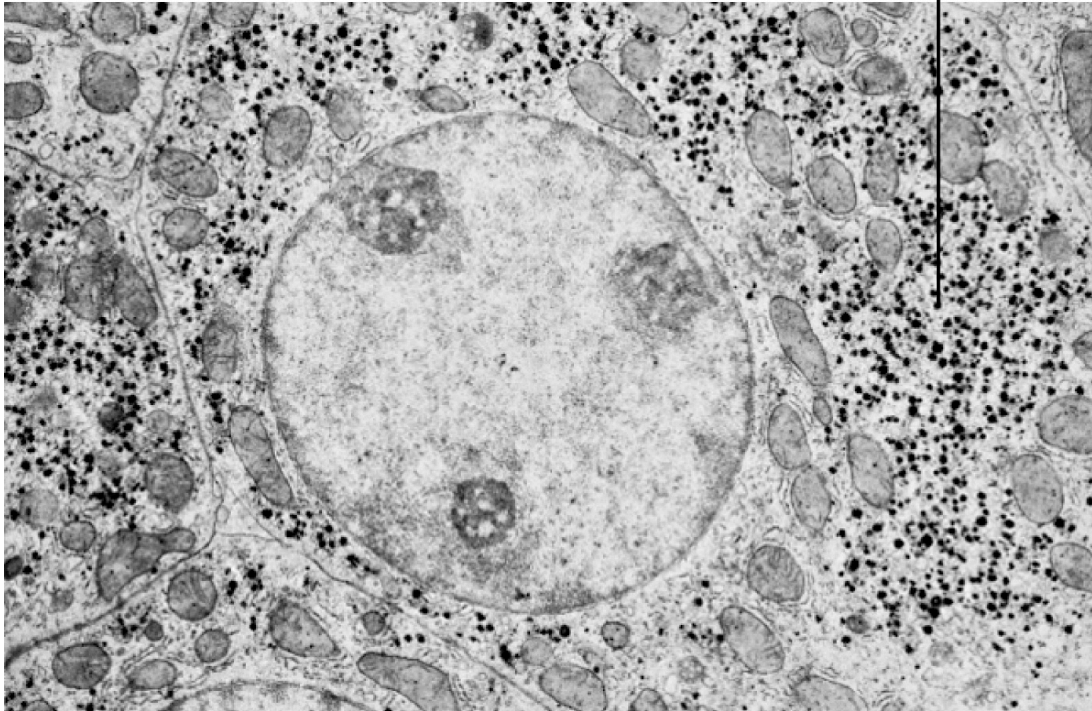


# Metabolismo del glicogeno

## Granuli di glicogeno



**Il glicogeno** è il polisaccaride di riserva delle cellule animali. E' localizzato nel fegato, muscolo, ed in minor misura nel rene.

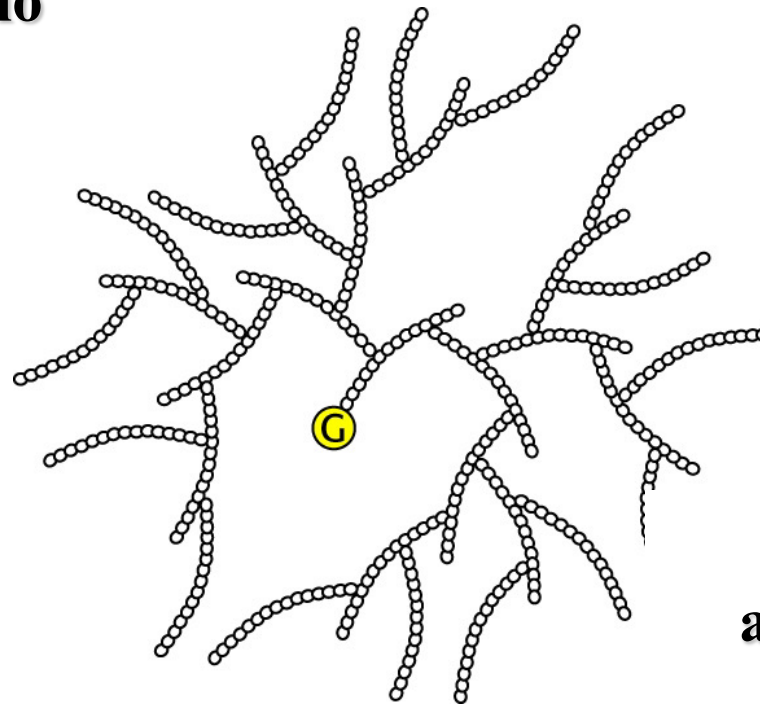
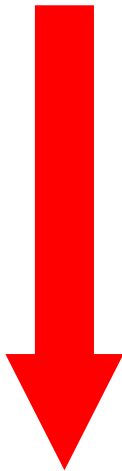
**Il glicogeno si accumula nelle cellule formando dei granuli.**

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

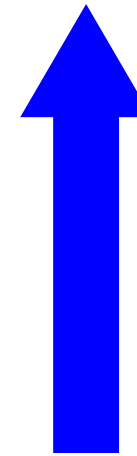
**In questi granuli sono anche contenuti gli enzimi che sono preposti alla sintesi e alla demolizione del glicogeno e molte proteine regolatrici.**

# Metabolismo del glicogeno

**Glicogenolisi: rimozione  
di unità di glucosio**



**Glicogenosintesi:  
aggiunta di molecole di  
glucosio**



**Le ramificazioni sono importanti sia perché aumentano la solubilità del glicogeno sia perché sono i siti di attacco degli enzimi della degradazione e biosintesi**

# Ruolo del glicogeno

La disponibilità del glucosio come unica fonte di energia in alcuni tipi cellulari (cellule nervose, eritrociti) deve essere continuamente assicurata.

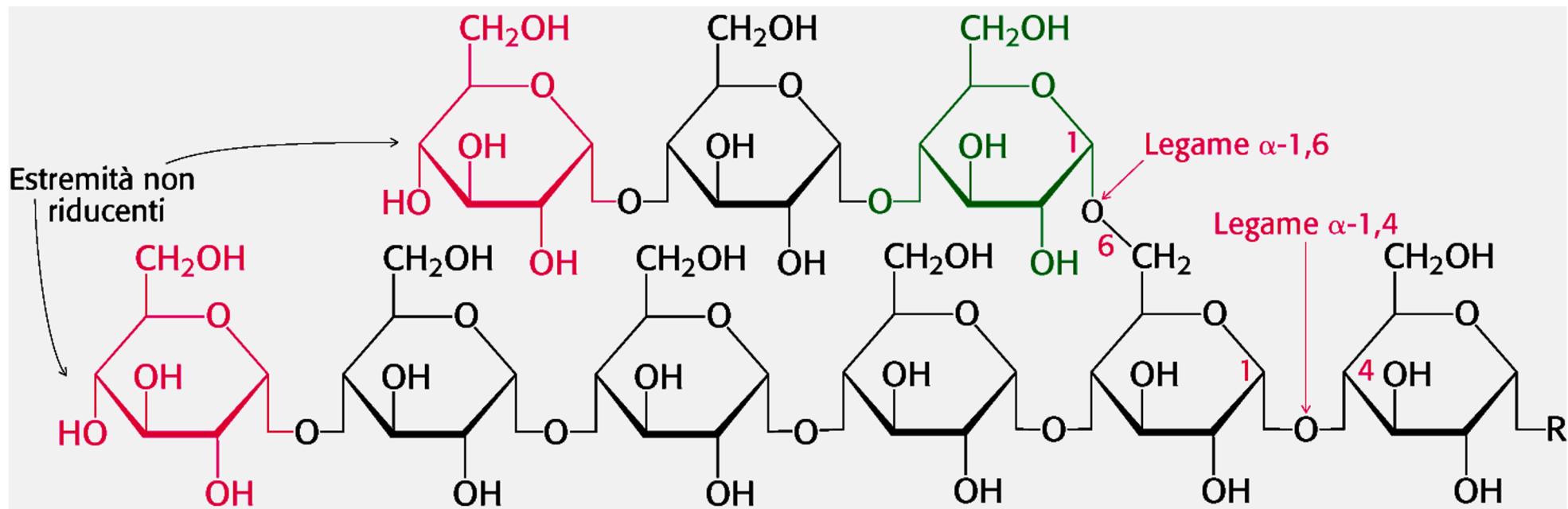
Questa disponibilità viene assicurata attraverso un sistema integrato di idrolisi (glicogenolisi) e di sintesi (glicogenosintesi) del glicogeno.

## Fegato: controllo della glicemia

Nelle cellule epatiche sono attivi gli enzimi del metabolismo del glicogeno. Il bilancio tra glicogenolisi e glicogenosintesi a livello epatico, assicura la costanza della concentrazione **ematica del glucosio** (~ 5 mM).

## Muscolo: funzione energetica

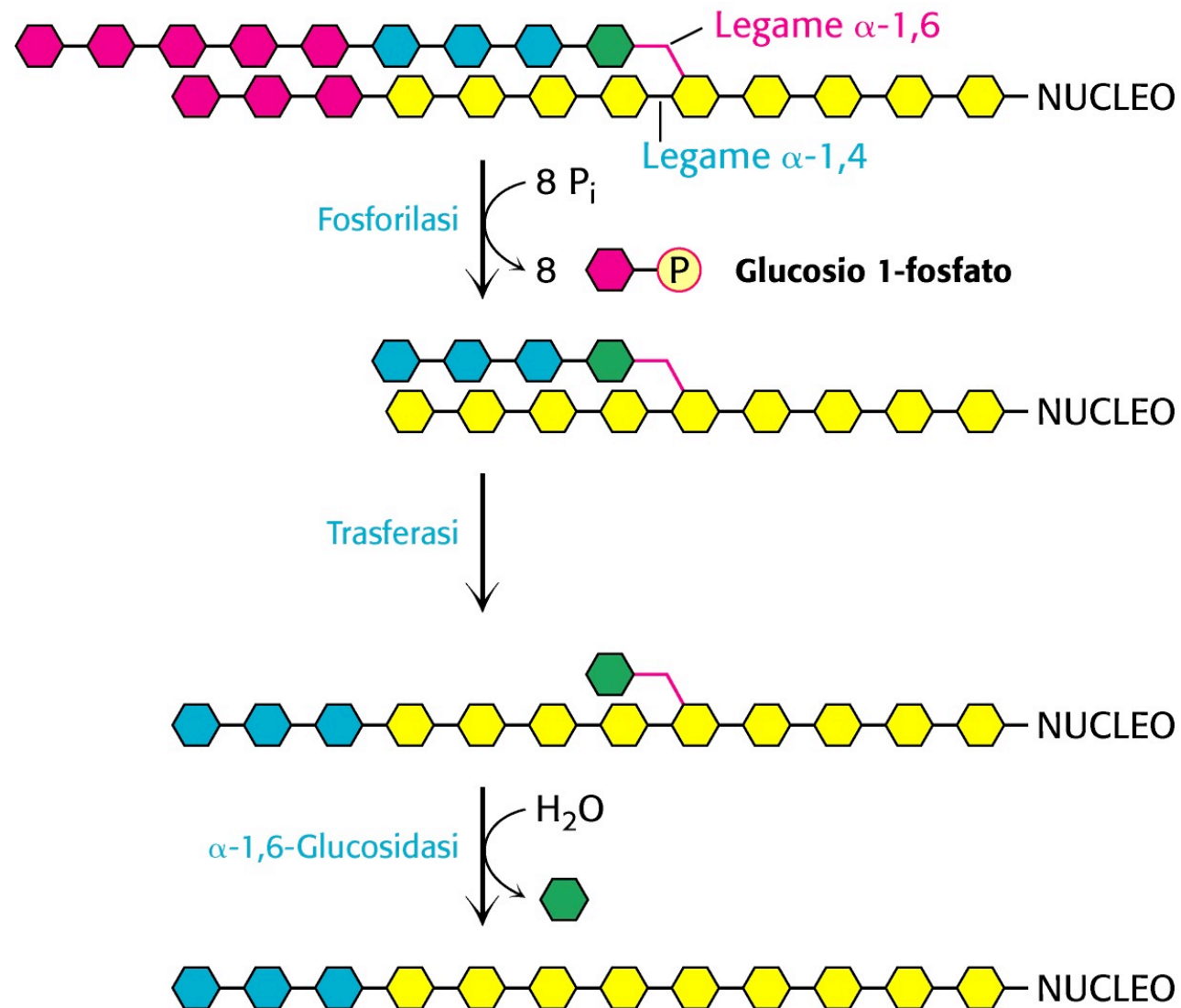
# Struttura del glicogeno



**Estremità non riducente: un OH libero in posizione 4**

**Estremità riducente: l'atomo di C anomero C<sub>1</sub> è libero**

# Glicogenolisi



# Catabolismo del glicogeno: glicogenolisi

La glicogenolisi è catalizzata da tre enzimi che rilasciano glucosio 6-fosfato (G 6-P)

**L'enzima 1 della glicogenolisi: la *glicogeno fosforilasi* catalizza la fosforolisi dei legami  $\alpha(1-4)$  glicosidici con produzione di glucosio-1-fosfato (G 1-P).**



L'enzima riesce a rilasciare G 1-P solo dall'estremità non riducente e solo se il residuo di glucosio si trova ad almeno 4 residui dal punto di ramificazione.

La glicogeno fosforilasi è un enzima processivo: catalizza molte volte una reazione senza doversi dissociare e riassociare dopo ogni catalisi.

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

## **Catabolismo del glicogeno: glicogenolisi**

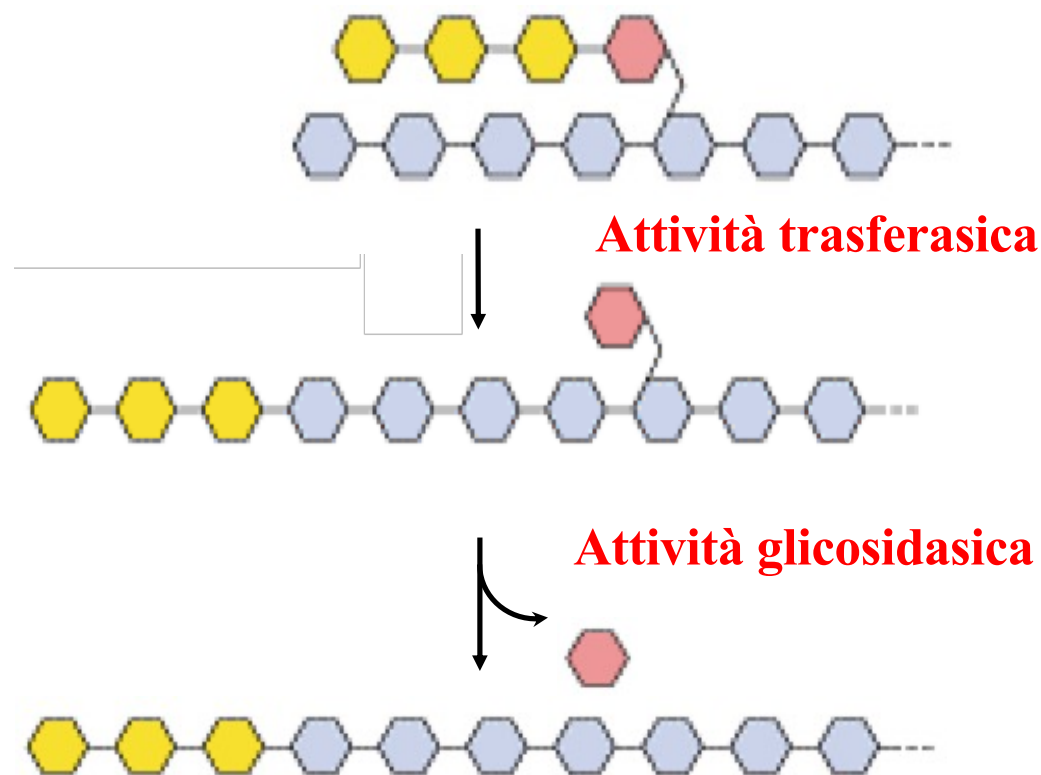
**La glicogeno fosforilasi può rimuovere residui di glucosio fino alla quarta unità dal punto di ramificazione perché non riesce ad agire oltre tale punto.**

**Interviene un altro enzima (**deramificante**) bifunzionale, che catalizza 2 reazioni consecutive.**



## Scissione del glicogeno in un punto di ramificazione (legame $\alpha$ 1-6)

L'enzima 2 della glicogenolisi: l'enzima *deramificante* ( $\alpha$  1-4 *transglicosidasi*,  $\alpha$  1-6 *glicosidasi*) agisce a 4 residui dal punto di ramificazione

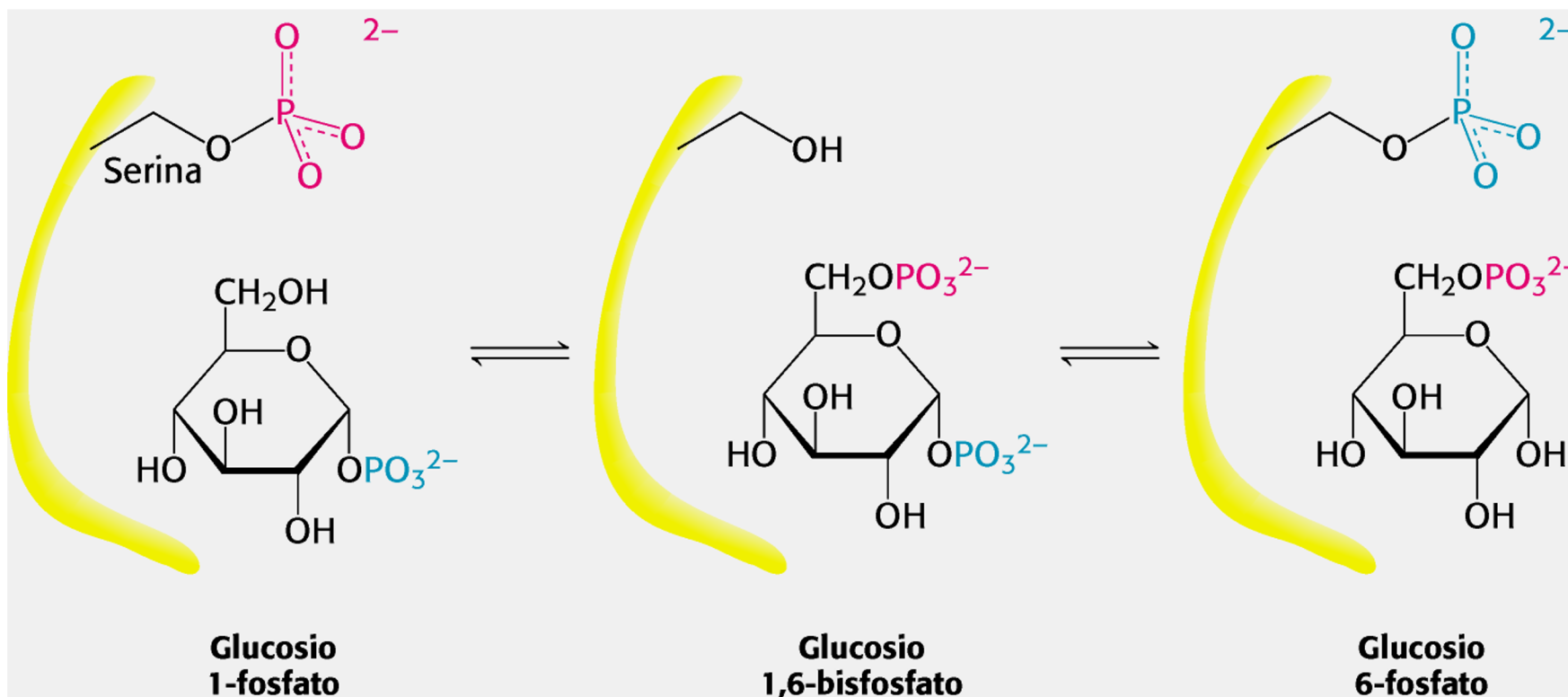


L'enzima *deramificante* catalizza prima il trasferimento di una unità trisaccaridica da questo punto all'estremità non riducente dell'altra catena (**legame  $\alpha$  1-4 glicosidico**).

Successivamente, catalizza l'idrolisi del **legame  $\alpha$  1-6 glicosidico** dell'ultimo residuo della ramificazione. *Si ottiene così una molecola di glucosio non fosforilata.*

# Catabolismo del glicogeno: glicogenolisi

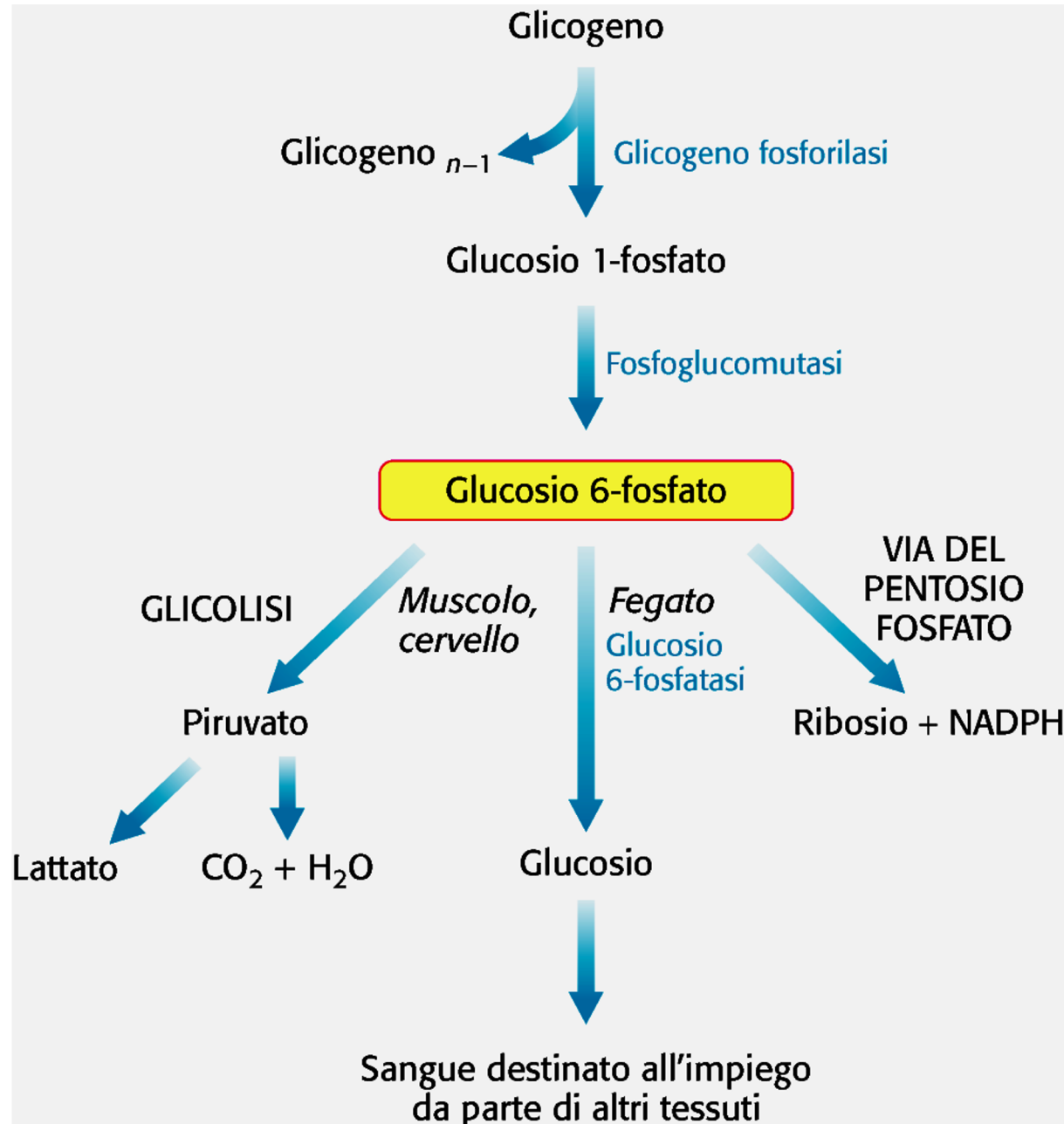
L'enzima 3 della glicogenolisi: *la fosfoglucomutasi* catalizza l'isomerizzazione del glucosio 1-P a glucosio 6-P.



*Formazione di un intermedio 1,6-bisfosfato con il secondo fosfato proveniente dal fosfoenzima*

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

# Destini del Glucosio 6-fosfato



## Destini del Glucosio 6-fosfato (2)

1) Il glucosio 6-P può entrare direttamente nella glicolisi o nella via dei pentosi fosfato, secondo le necessità. In questo caso l'azione della *esochinasi* non è richiesta (*risparmio di una molecola di ATP*).

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

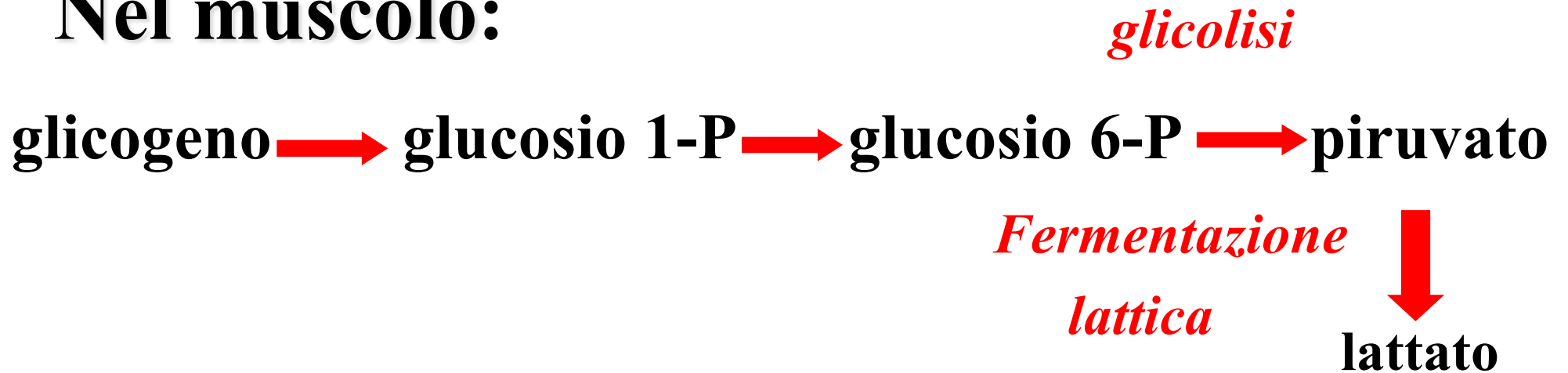


Questa reazione è notevole importanza per il mantenimento costante della concentrazione di glucosio ematico. Infatti, solo il glucosio e non la sua forma fosforilata, può attraversare la membrana degli epatociti e quindi entrare nel circolo sanguigno.

## Destini del Glucosio 6-fosfato (3)

3) Gli altri tessuti, principalmente quello muscolare e nervoso, sono privi dell'enzima *glucosio 6-fosfatasi* e pertanto mantengono il glucosio, sotto forma fosforilata, al loro interno.

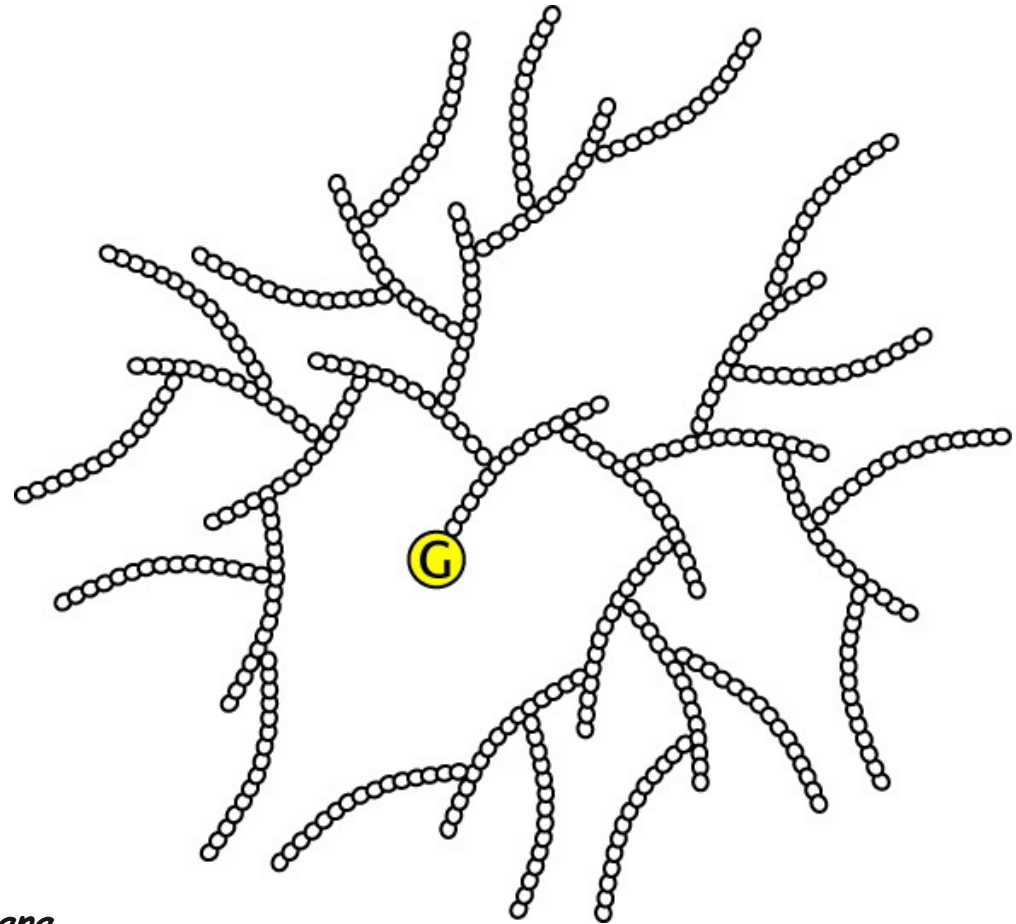
**Nel muscolo:**



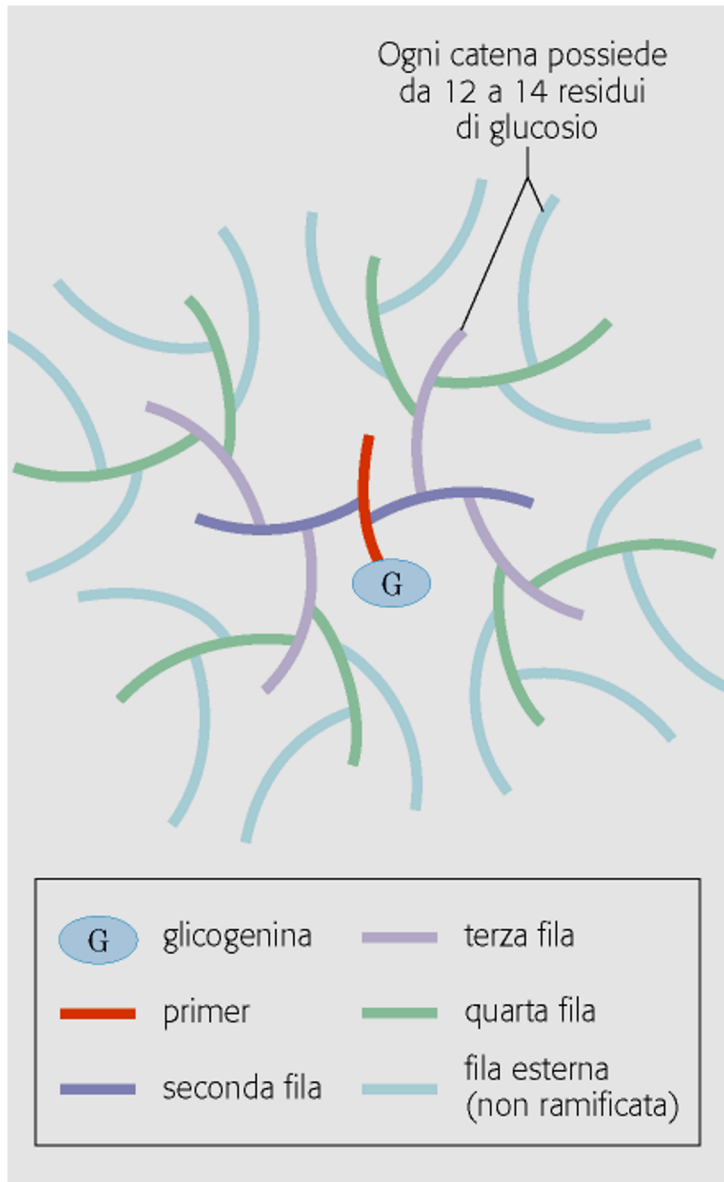
# Anabolismo del glicogenosintesi: glicogenosintesi

Avviene in tutti i tessuti animali, ma soprattutto  
nel fegato e muscolo scheletrico

**G= glicogenina**



# La glicogenina svolge funzioni d'innescio della biosintesi del glicogeno



La glicogeno sintasi può aggiungere residui di glucosio solo ad una catena polisaccaridica che già contiene 4 residui di glucosio.

La funzione d'innescio della biosintesi è svolta dalla **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.

# Glicogenosintesi

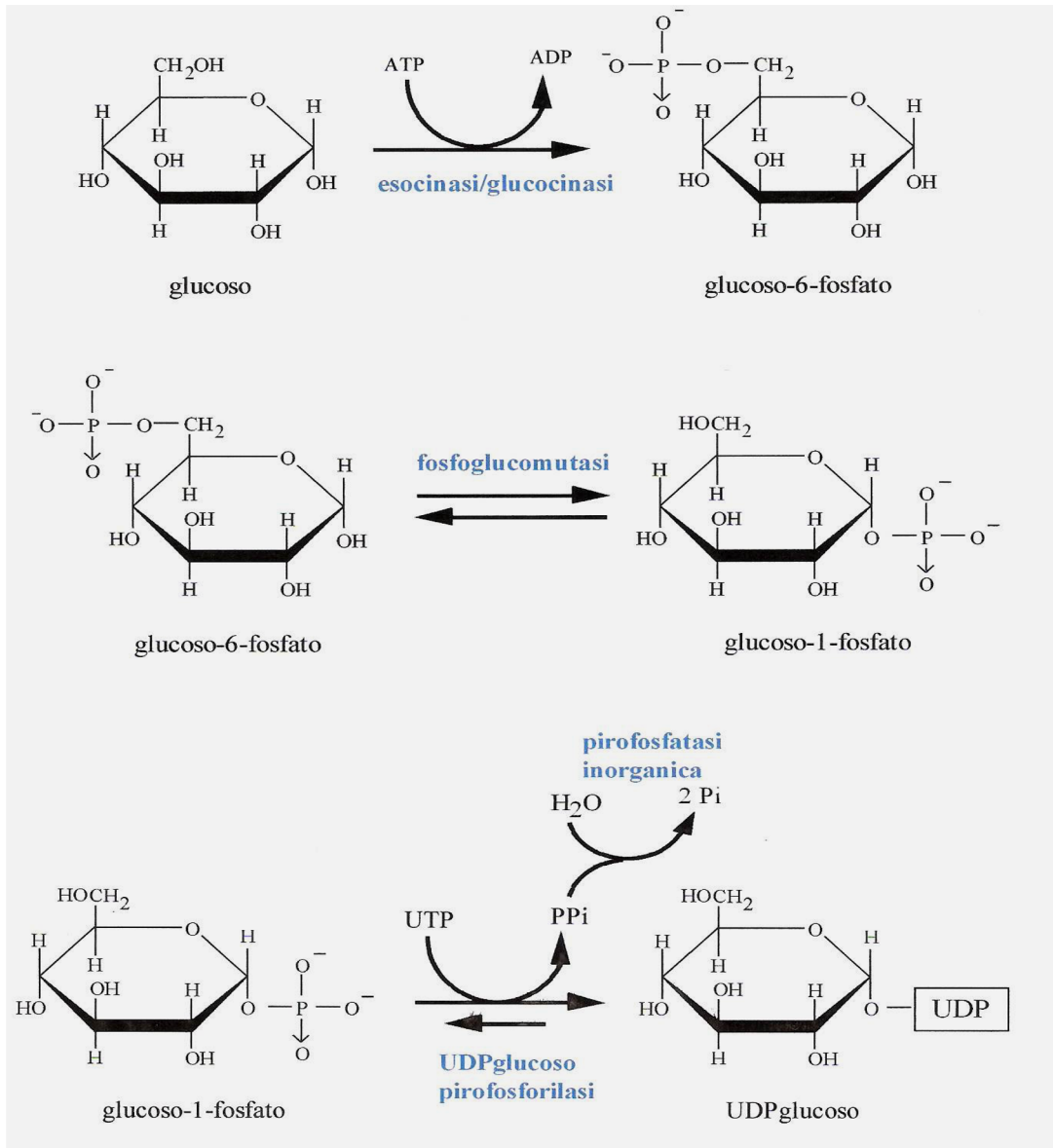
La sintesi del glicogeno viene effettuata attraverso una via biosintetica con reazioni diverse da quelle della glicogenolisi.

Questa proprietà è stata messa in evidenza dalla scoperta di una malattia (**Malattia di McArdle**) associata alla mancanza 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. Pertanto la sintesi di glicogeno non può essere dovuta all'azione della *fosforilasi*.

Anche nella sintesi del glicogeno sono coinvolti tre enzimi che catalizzano la conversione del glucosio 1-fosfato in glicogeno.





## Biosintesi del glicogeno: sintesi di UDP-glucosio

**Glucosio 6-fosfato**



**Glucosio 1-fosfato**



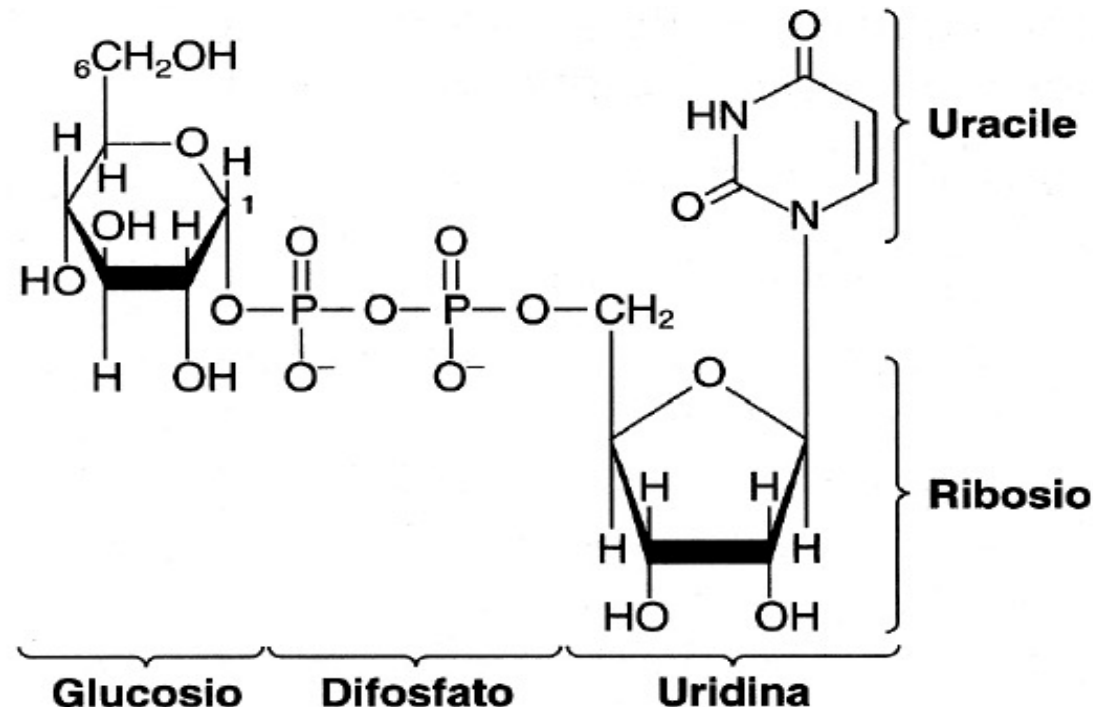
**UDP-glucosio**

**L'idrolisi del PP<sub>i</sub> ad opera della pirofosfatasi, spinge la reazione verso la sintesi di UDP-glucosio**

# Glicogenosintesi

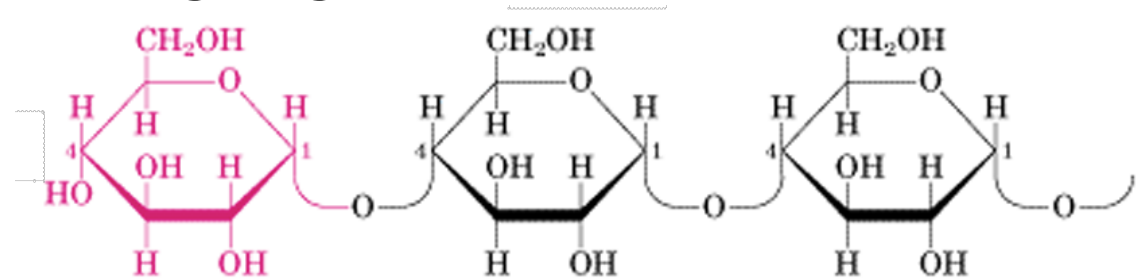
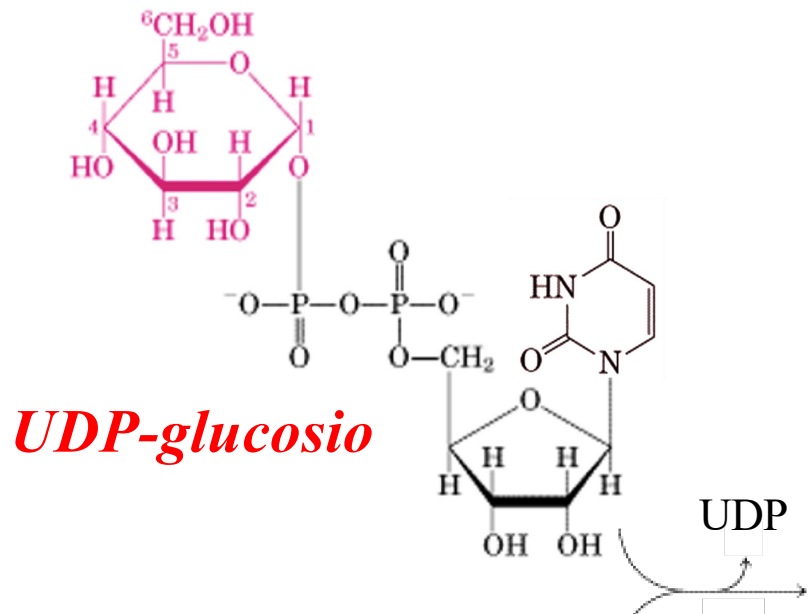
La glicogenosintesi è un processo endoergonico ( $\Delta G > 0$ ) che necessita di una tappa esoergonica.

L'UDP-glucosio è il donatore della unità di glucosio nella biosintesi del glicogeno; la glicogeno sintasi catalizza il trasferimento del residuo glucosidico dell'UDP-glucosio all'estremità non riducente del glicogeno.

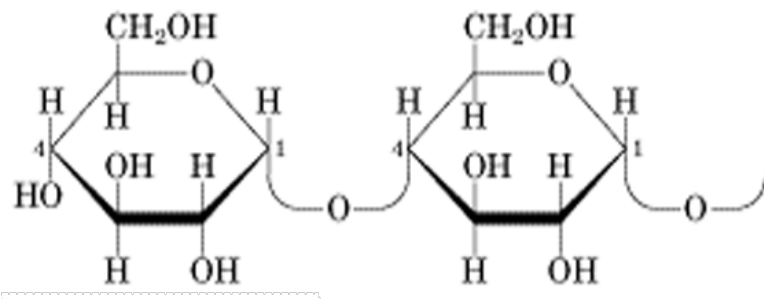


# Biosintesi del glicogeno: formazione del legame $\alpha$ 1-4 glicosidico catalizzata dalla glicogeno sintasi

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



*Catena di glicogeno allungata di un residuo*

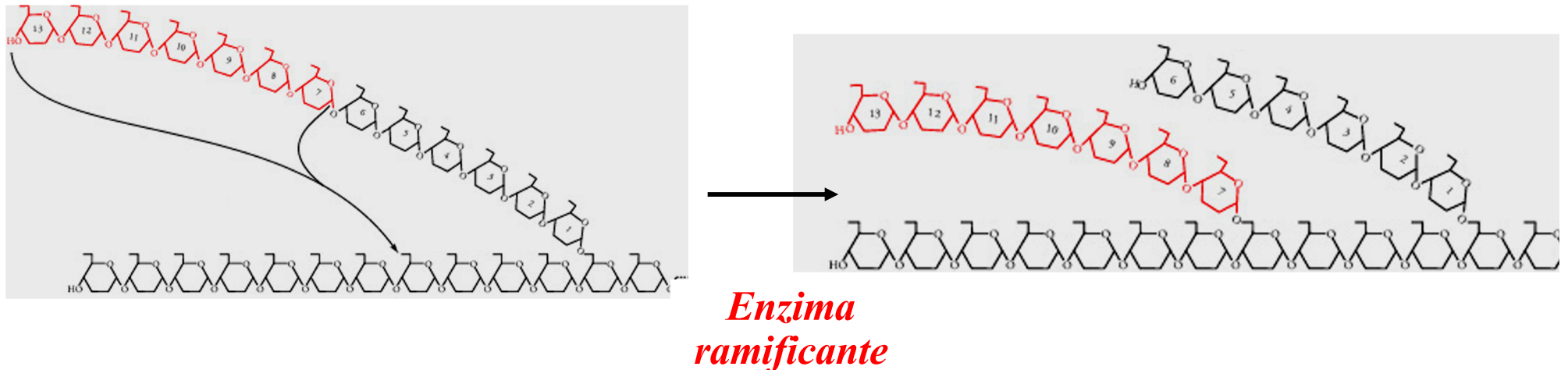


*Estremità non riducente di una catena di glicogeno con n residui*

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 della **glicogenina**.

# Biosintesi del glicogeno: punti di ramificazione, formazione del legame $\alpha$ 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.

# 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.*
  - ✓ *Regolazione e coordinazione delle 2 vie metaboliche.*

## Controllo allosterico del metabolismo del glicogeno

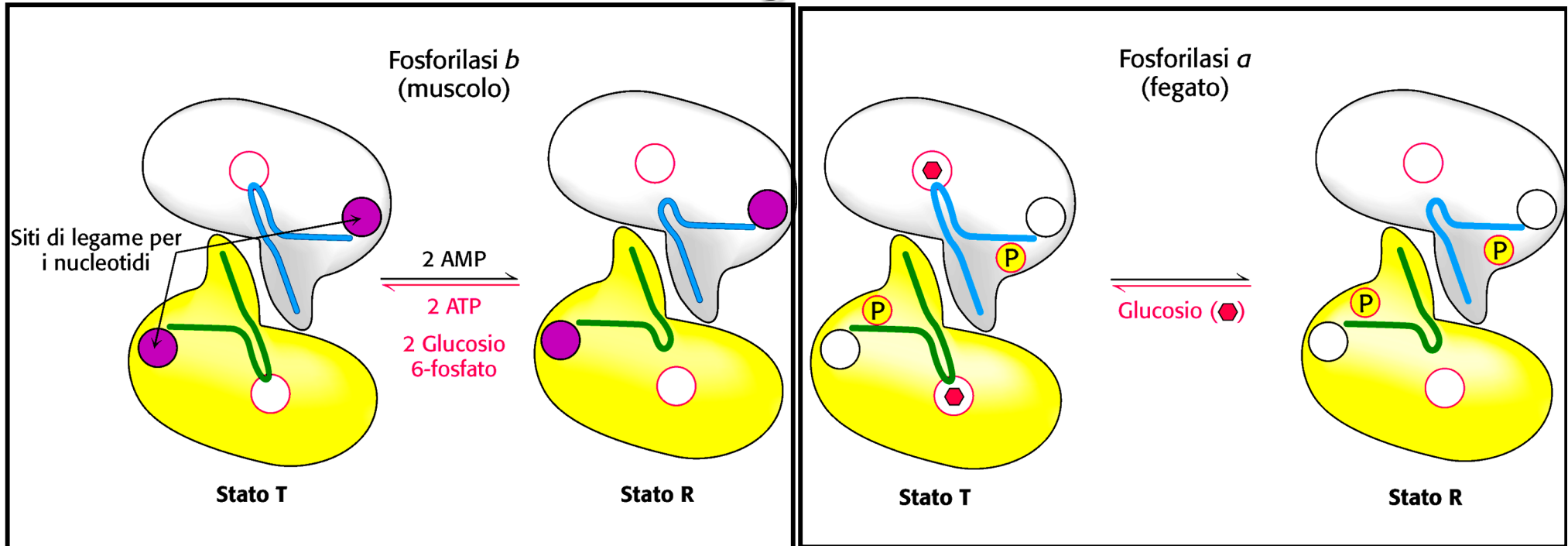
- ✓ La glicogeno fosforilasi e la glicogeno sintasi presentano comuni modulatori allosterici che regolano l'attività in maniera opposta.
- ✓ Gli attivatori di un enzima sono generalmente inibitori dell'altro.
- ✓ Nel muscolo scheletrico è la carica energetica (ATP e AMP) che regola l'attività enzimatica.

### 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

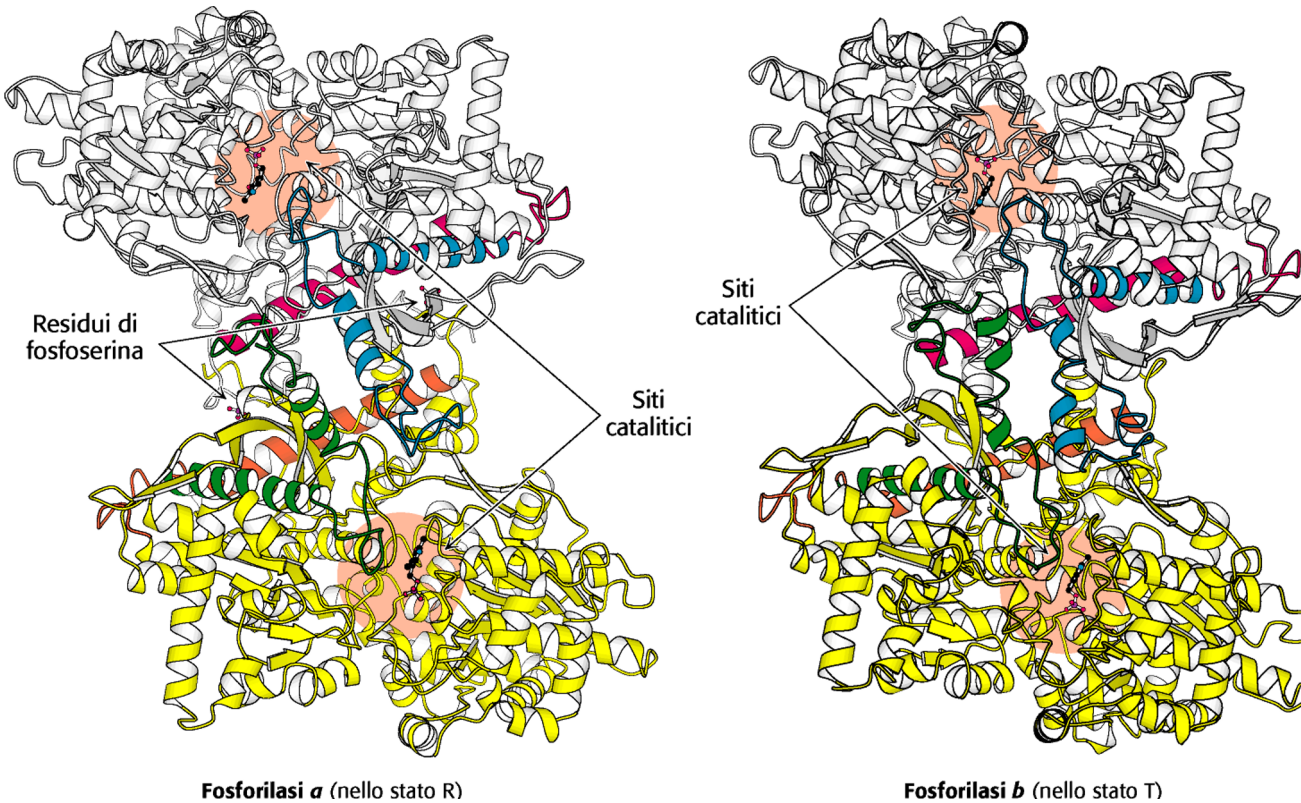
ATP e AMP sono effettori allosterici che segnalano lo stato energetico della cellula



**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 T e quindi inattiva l'enzima, impedendo la demolizione del glicogeno.

# Regolazione della glicogeno fosforilasi per fosforilazione reversibile



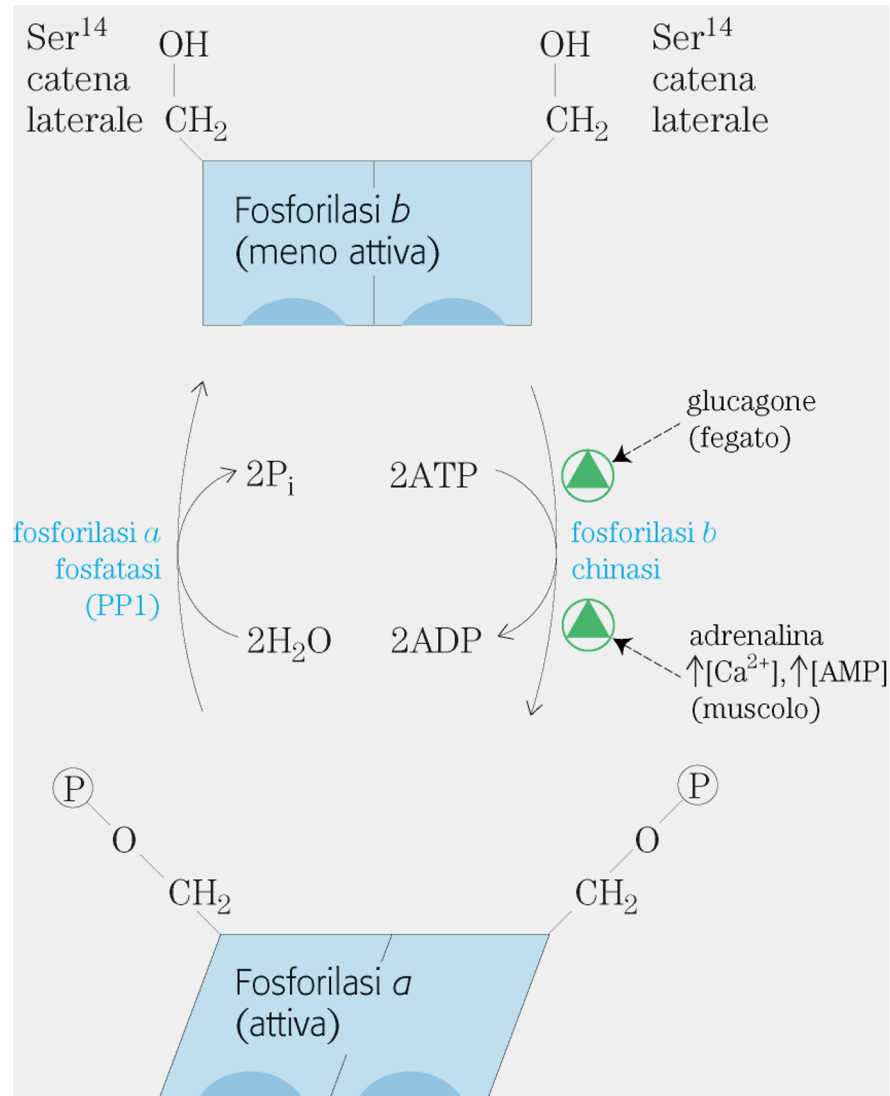
La glicogeno fosforilasi è costituita da 2 subunità uguali, ed è presente in 2 forme:

- **fosforilasi a (più attiva)**, ciascuna subunità con un residuo di Ser14 fosforilato
- **fosforilasi b (meno attiva)**, identica alla fosforilasi a ma con i residui di Ser14 non fosforilati



# Regolazione della glicogeno fosforilasi mediante fosforilazione

**Fosforilasi a  
fosfatasi**

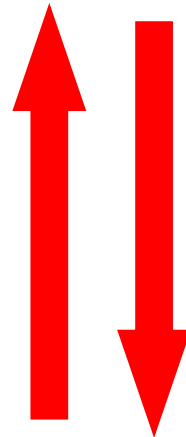


**Fosforilasi  
b chinasi**

# Regolazione della glicogeno sintasi per fosforilazione reversibile

**Glicogeno sintasi a (forma attiva) non fosforilata**

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

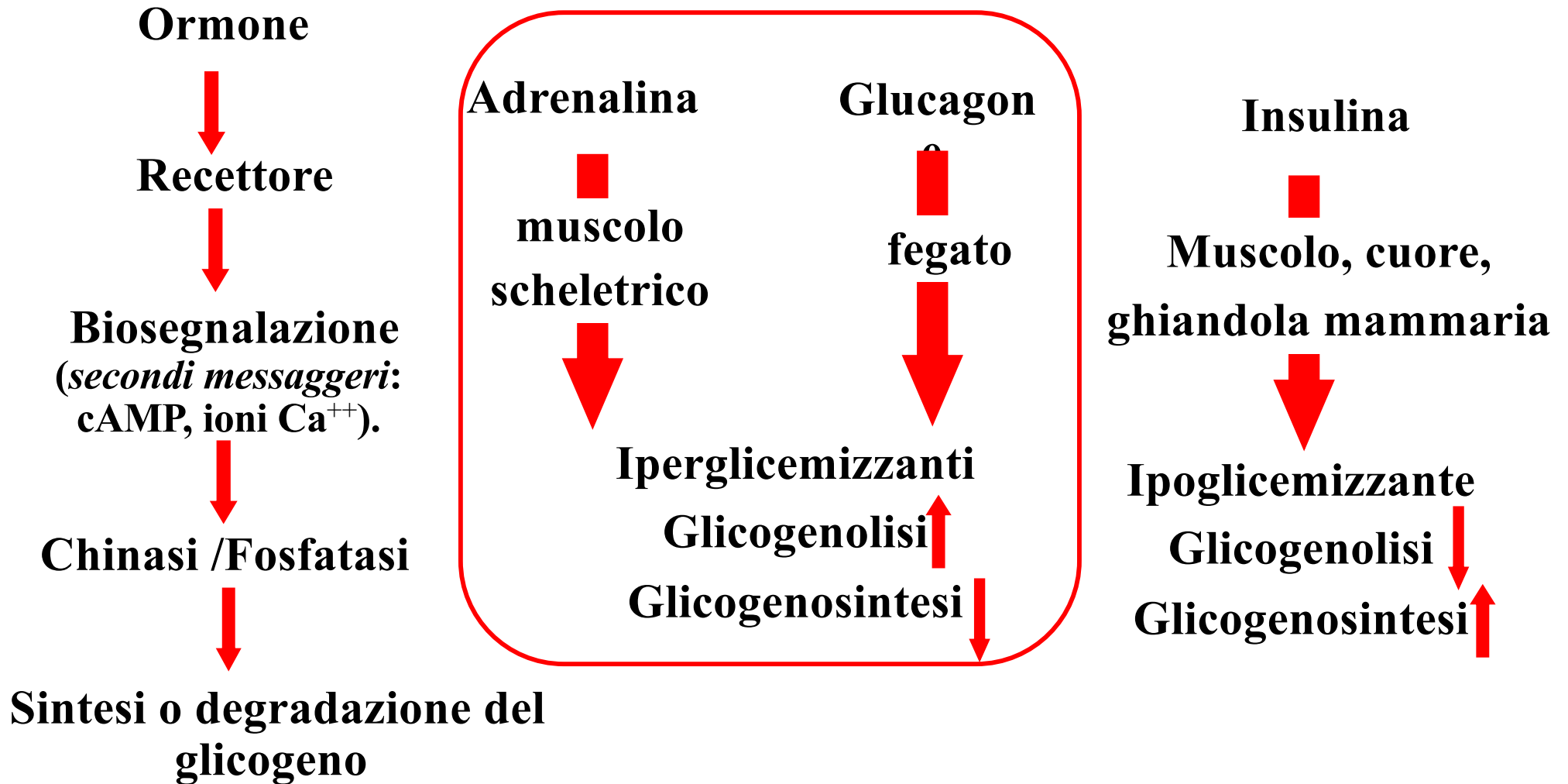


**Fosforilazione**  
diverse chinasi tra cui  
la *Glicogeno sintasi chinasi 3 (GSK3)*  
(3 residui dei Ser in ogni subunità)

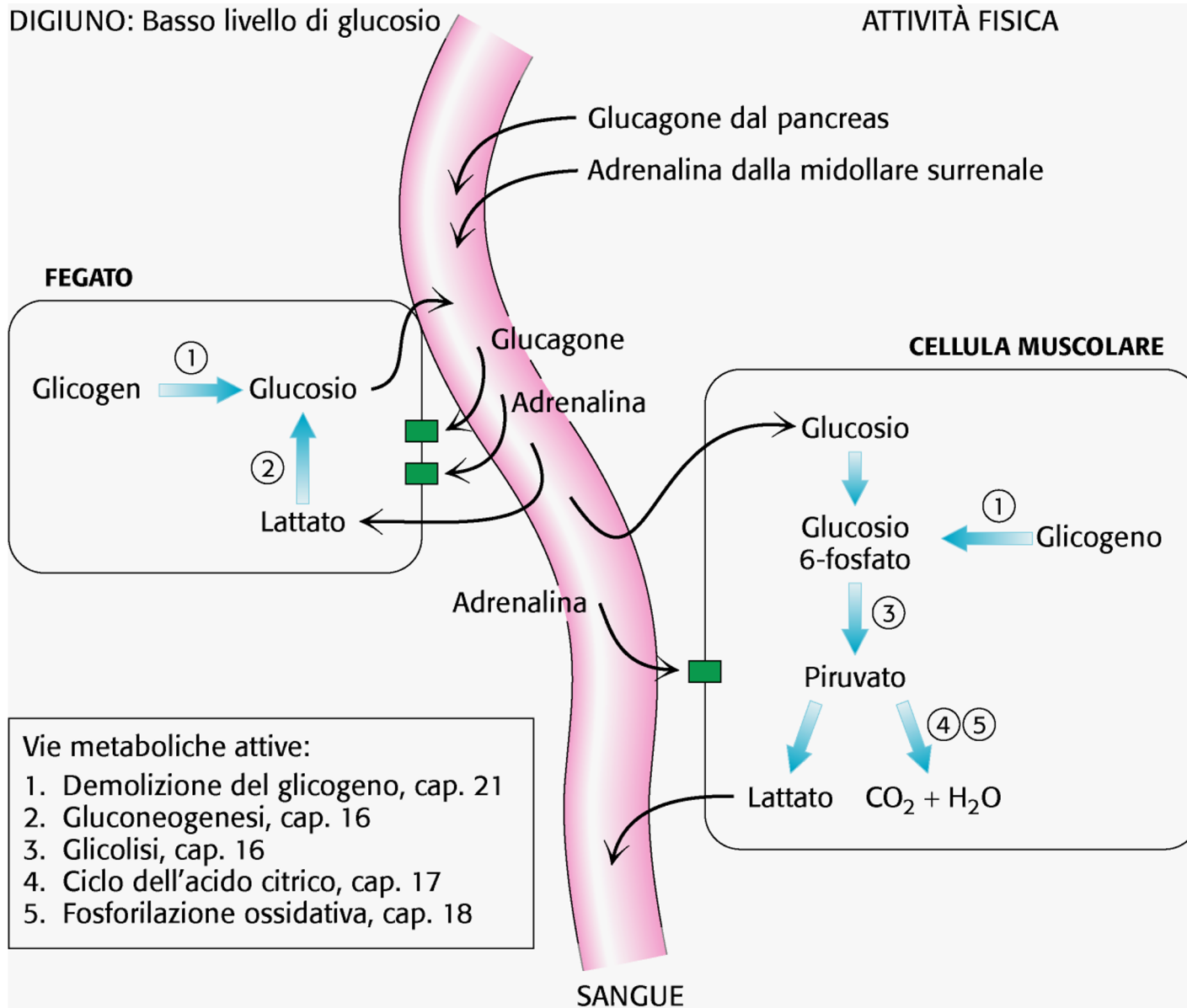
**Glicogeno sintasi b (forma inattiva) fosforilata**

**Attivatori allosterici: glucosio 6 fosfatato favorisce la defosforilazione**

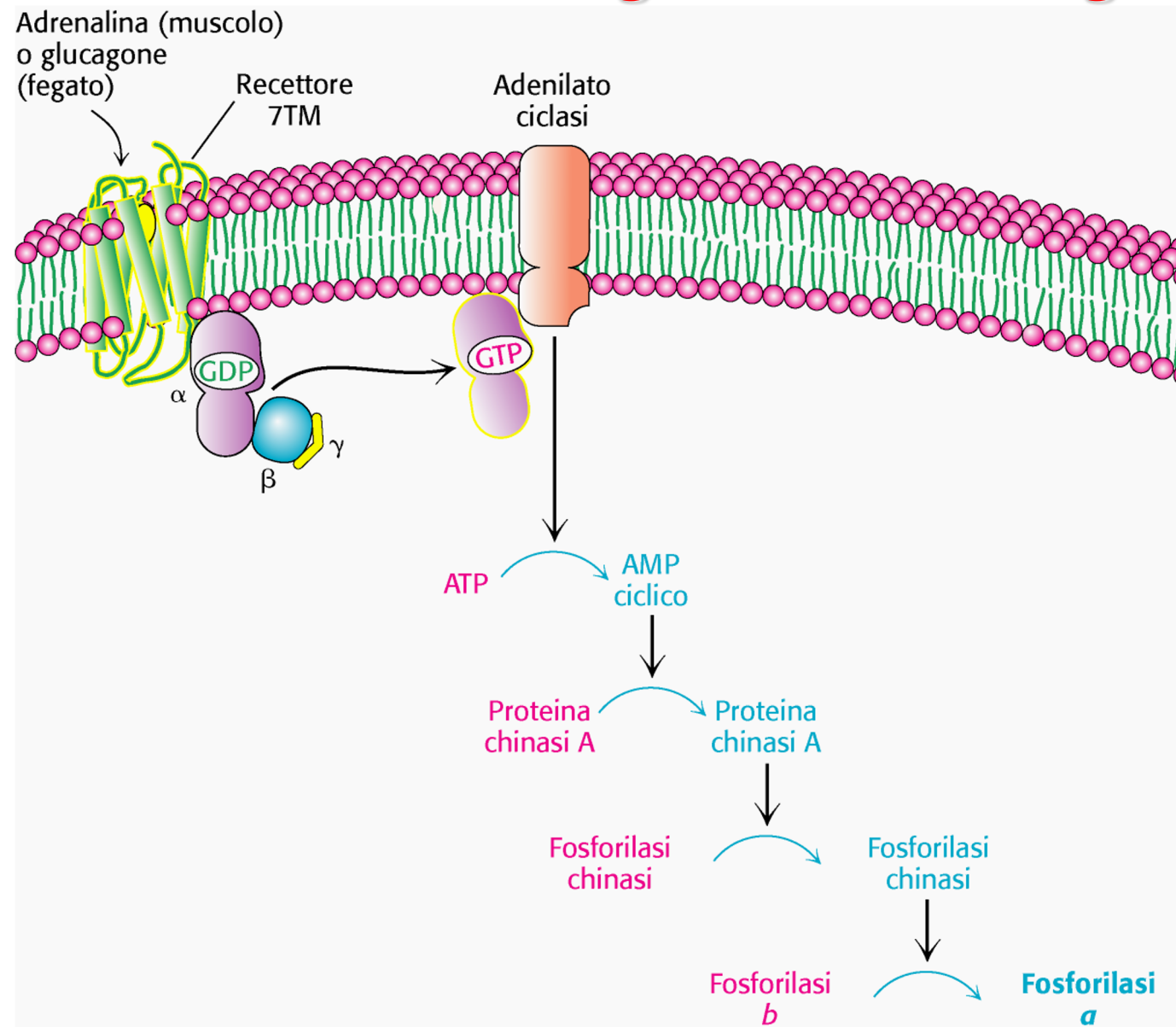
# Controllo ormonale del metabolismo del glicogeno



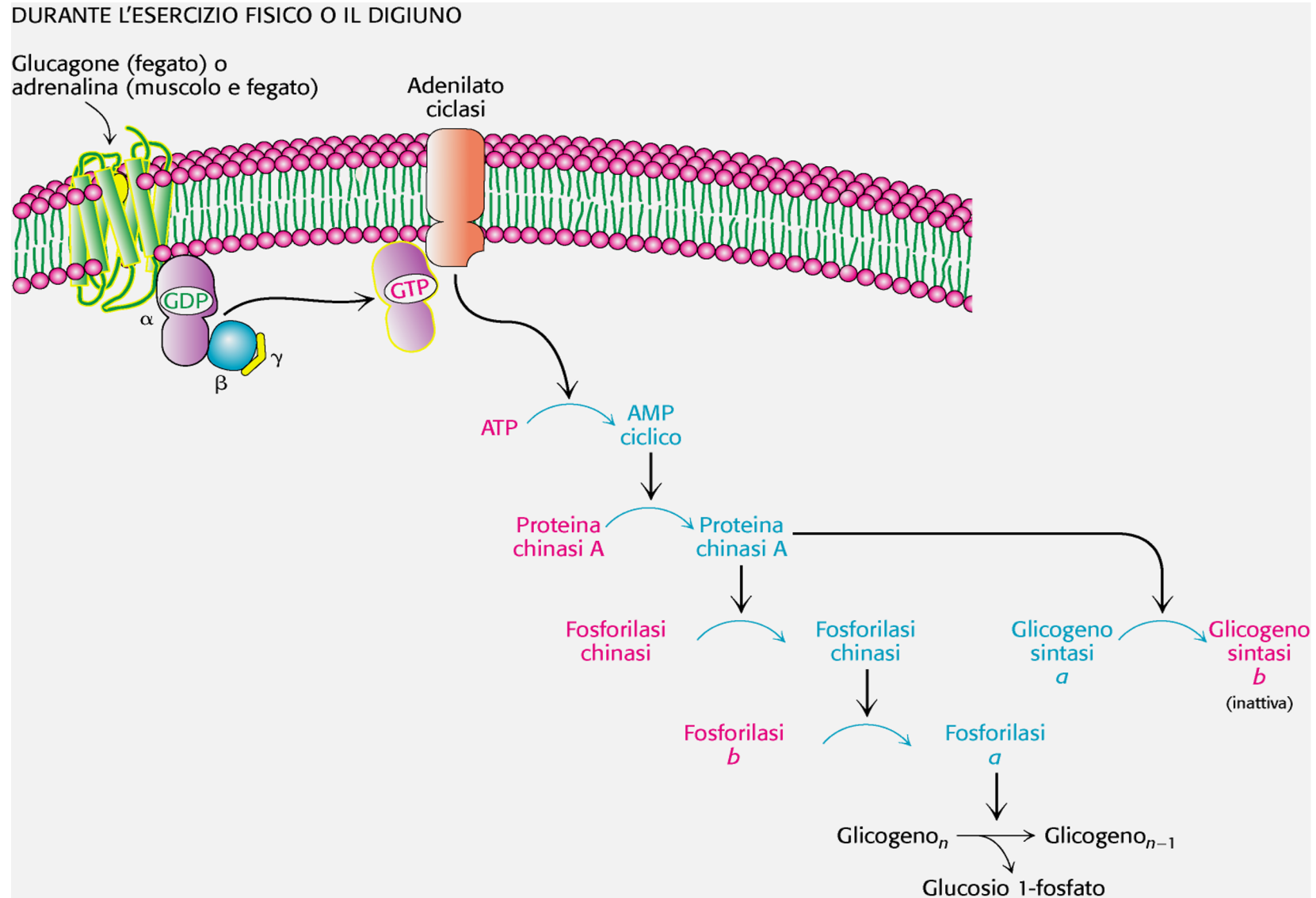
# Controllo ormonale della glicogenolisi



# Cascata enzimatica della regolazione della glicogenolisi



# Controllo coordinato del metabolismo del glicogeno



# Controllo ormonale del metabolismo del glicogeno

