

Meccanismi energetici della contrazione muscolare

La sintesi dell'ATP per la contrazione muscolare avviene essenzialmente mediante tre meccanismi diversi

Meccanismi anaerobici

Alattacidi, basati sull'utilizzo di ATP di sintesi da creatin-chinasi e miochinasi

Lattacido, basato sull'ossidazione parziale di glucosio mediante glicolisi e fermentazione lattica

Meccanismi aerobici

Basati sull'utilizzo di:

- carboidrati,
- acidi grassi,
- amminoacidi

ossidati in presenza di O₂

La prevalenza/utilizzo di tali meccanismi dipende dal tipo di muscolo scheletrico e/o dal lavoro (anaerobico/aerobico) svolto.

I meccanismi aerobici si verificano nel tessuto muscolare formato prevalentemente da fibre rosse, ricche di mitocondri, mioglobina e ben vascolarizzate.

Meccanismi aerobici di sintesi dell'ATP

Nelle prove di lunga durata ma di intensità non massimale (es. maratona) l'energia viene fornita dall'ossidazione aerobica di carboidrati, acidi grassi ed amminoacidi.

SUBSTRATO

**Glicogeno —> Glucosio
(Muscolo e fegato)**

**Trigliceridi —> Acidi grassi
(adipociti)**

**Proteine —> Amminoacidi
(muscolo e fegato)**

VIA CATABOLICA

**Glicolisi; decarbossilazione
ossidativa del piruvato;
ciclo di Krebs**

Lipolisi e β -ossidazione

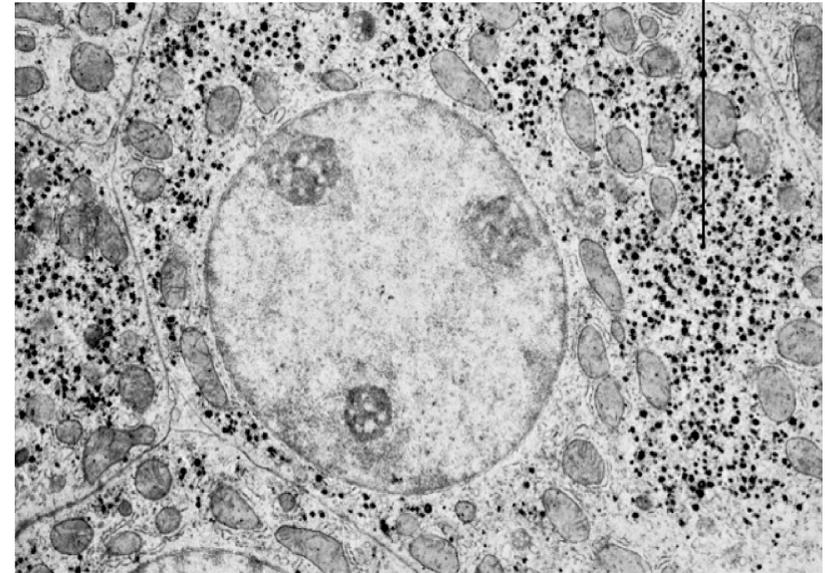
**Transamminazione e ciclo
dell'urea (gruppo NH_2); via
ossidativa (gruppo R)**

Dal catabolismo di questi substrati viene prodotto NADH e FADH_2 (ciclo di Krebs) che attraverso la catena respiratoria porta alla sintesi di ATP mediante fosforilazione ossidativa

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

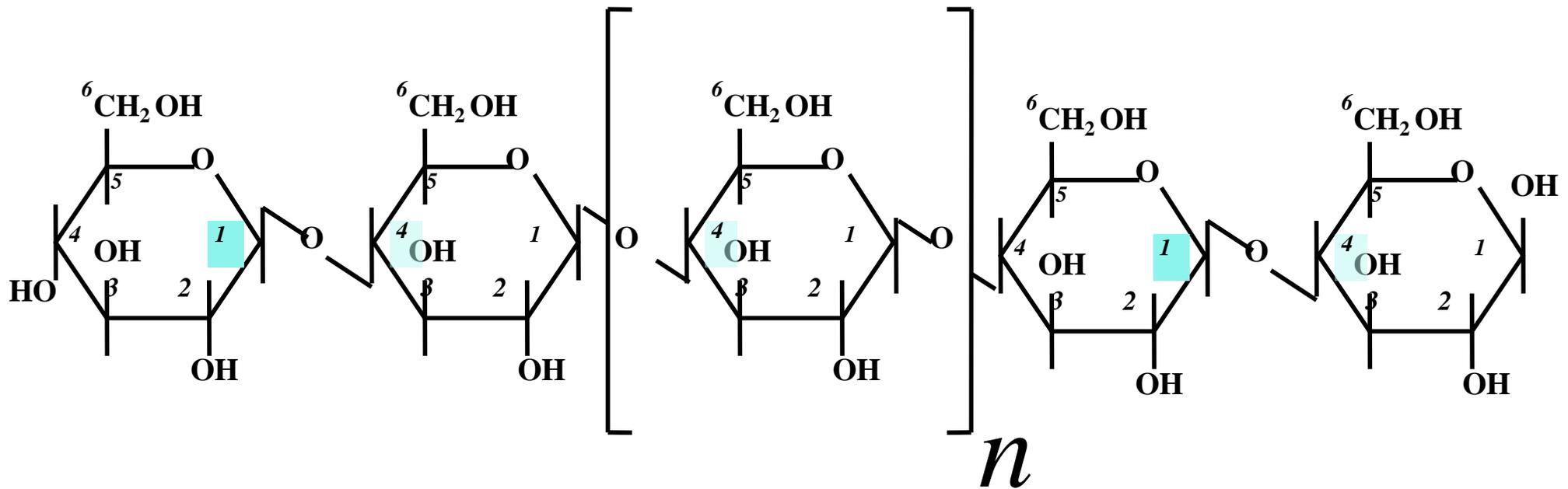


Il glicogeno si accumula nel citoplasma delle cellule formando dei granuli.

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

Polisaccaridi: cellulosa

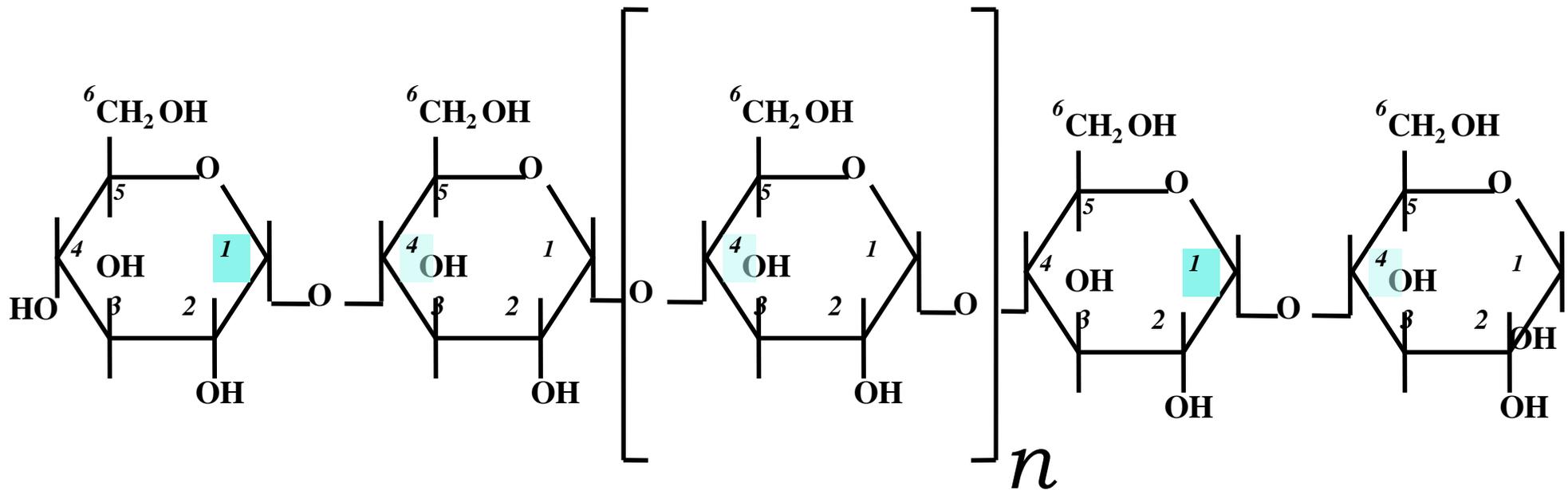
Polimero lineare costituito da molecole di β D-glucopiranosio legate da legami β -1-4 glicosidici



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

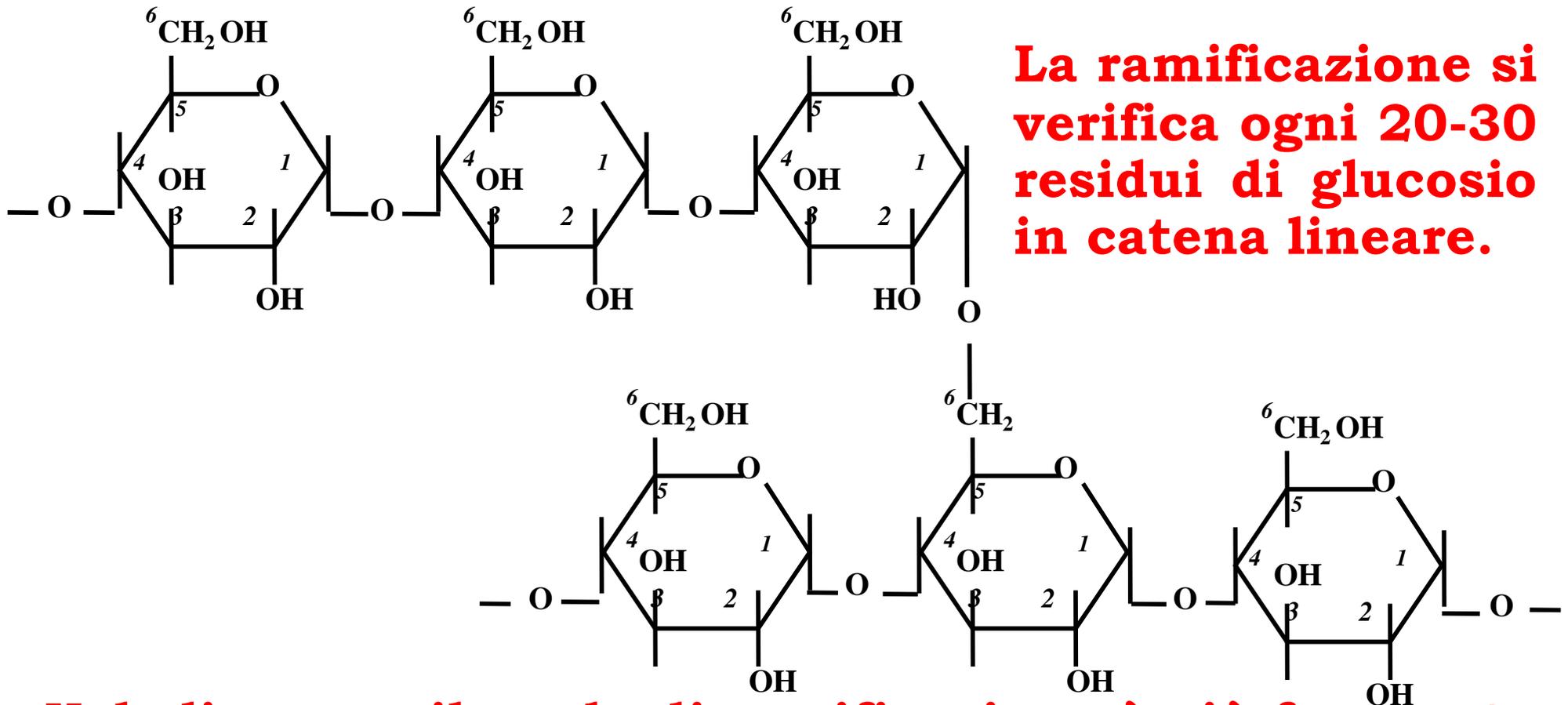


Per idrolisi fornisce molecole di maltosio e/o α -D-glucosio.

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.



La ramificazione si verifica ogni 20-30 residui di glucosio in catena lineare.

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

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.

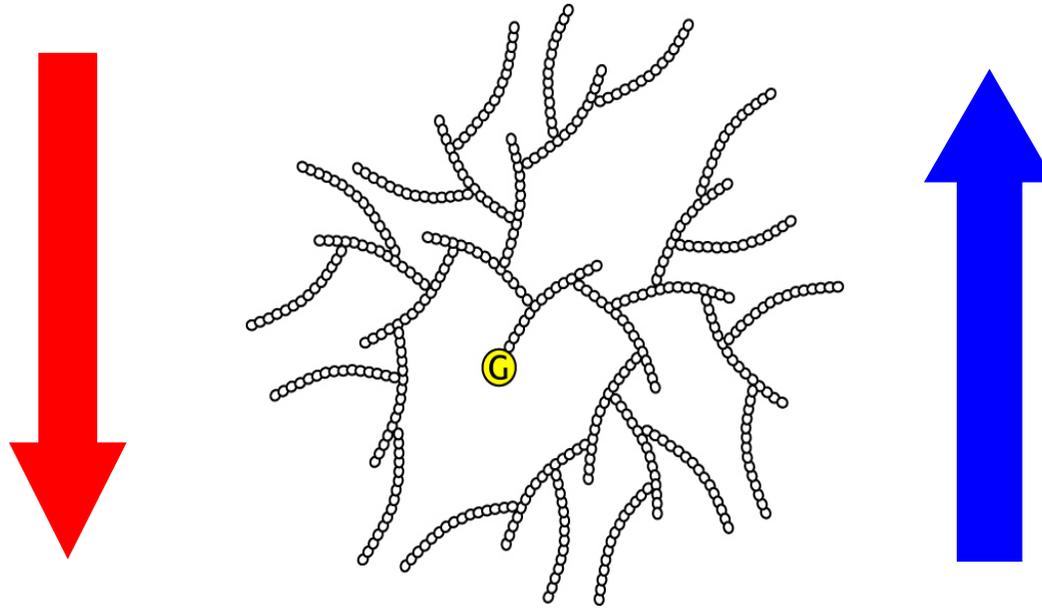
Questo processo avviene essenzialmente nelle cellule epatiche e muscolari, dove sono anche presenti gli enzimi del metabolismo del glicogeno.

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**

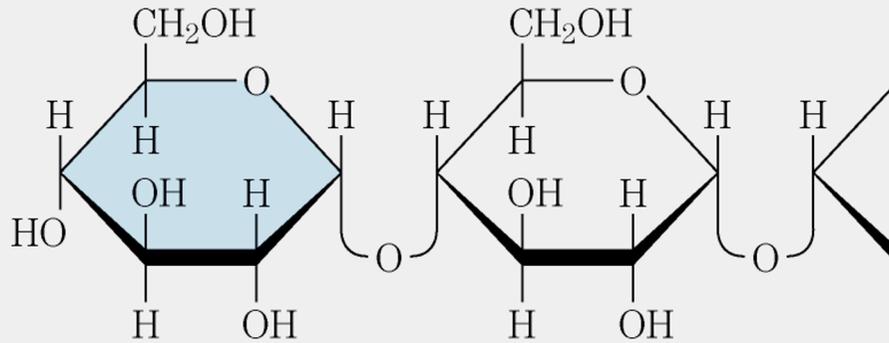
L'enzima 1 della glicogenolisi: ***glicogeno fosforilasi***

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

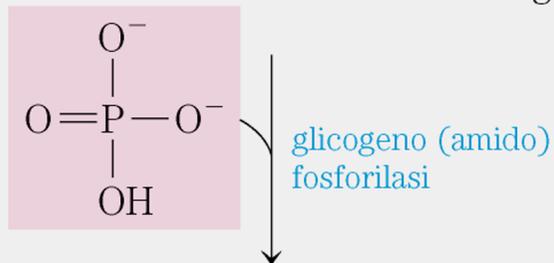


La glicogeno fosforilasi

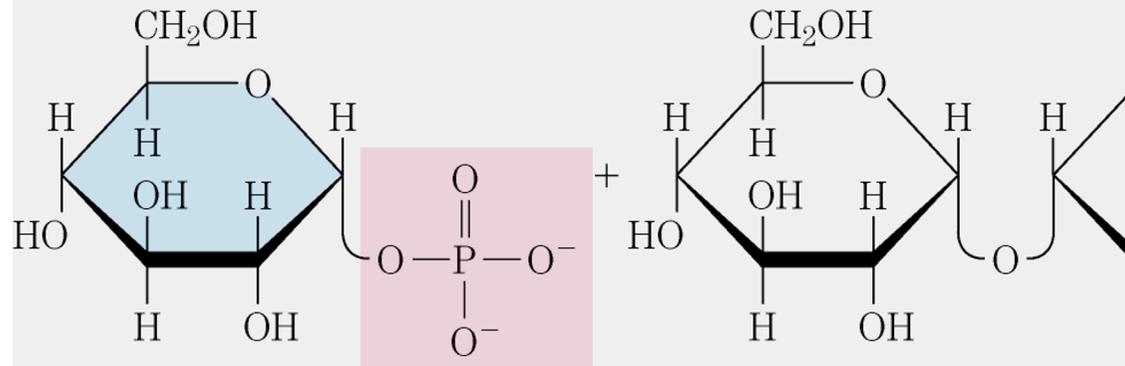
Estremità non riducente



Catena di glicogeno (amido)
con n unità di glucosio



glicogeno (amido)
fosforilasi



Glucosio
1-fosfato

Glicogeno (amido)
con $n-1$ unità di glucosio

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.

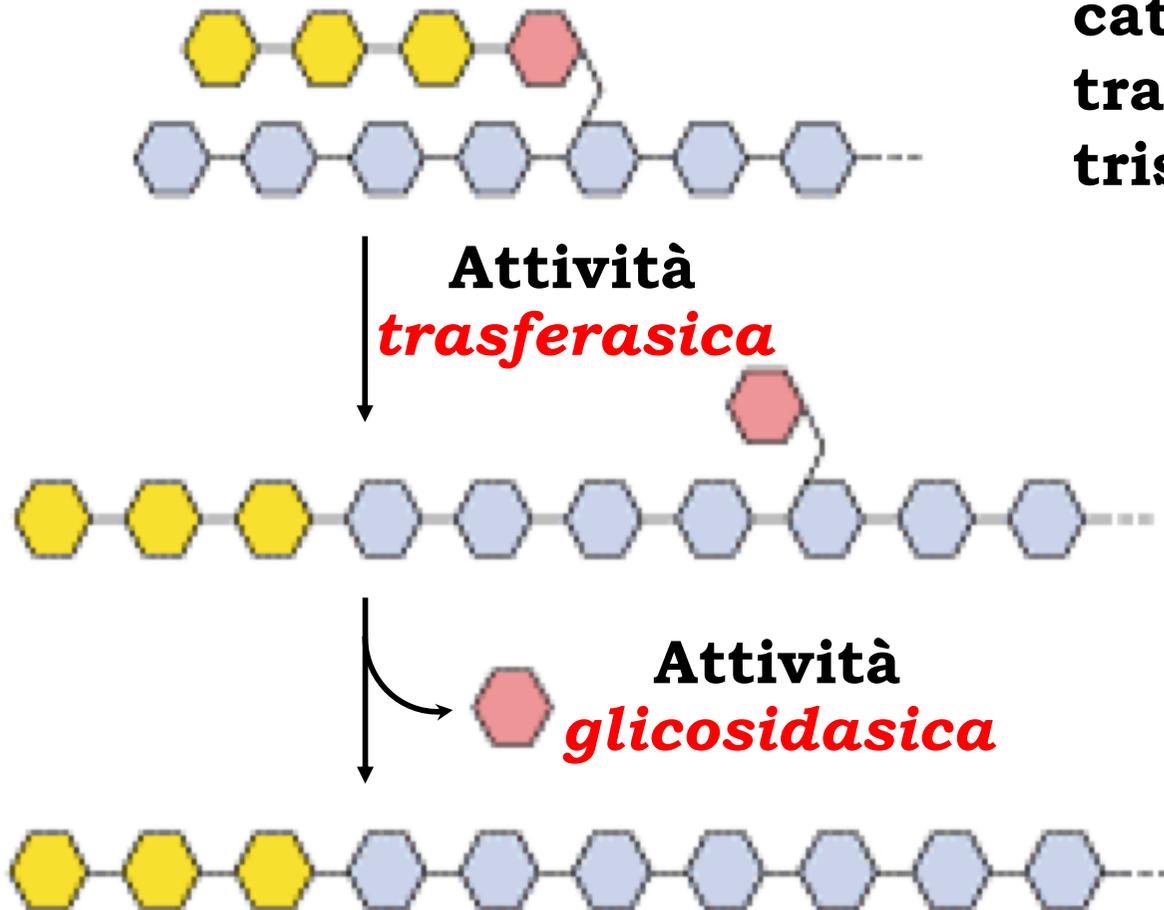
Esiste in due forme: una **fosforilata** più **attiva** (***fosforilasi a***) ed una **defosforilata** (***fosforilasi b***) **meno attiva**. I modulatori allosterici (inibitori o attivatori) hanno effetto opposto sull'attività delle due forme.

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.

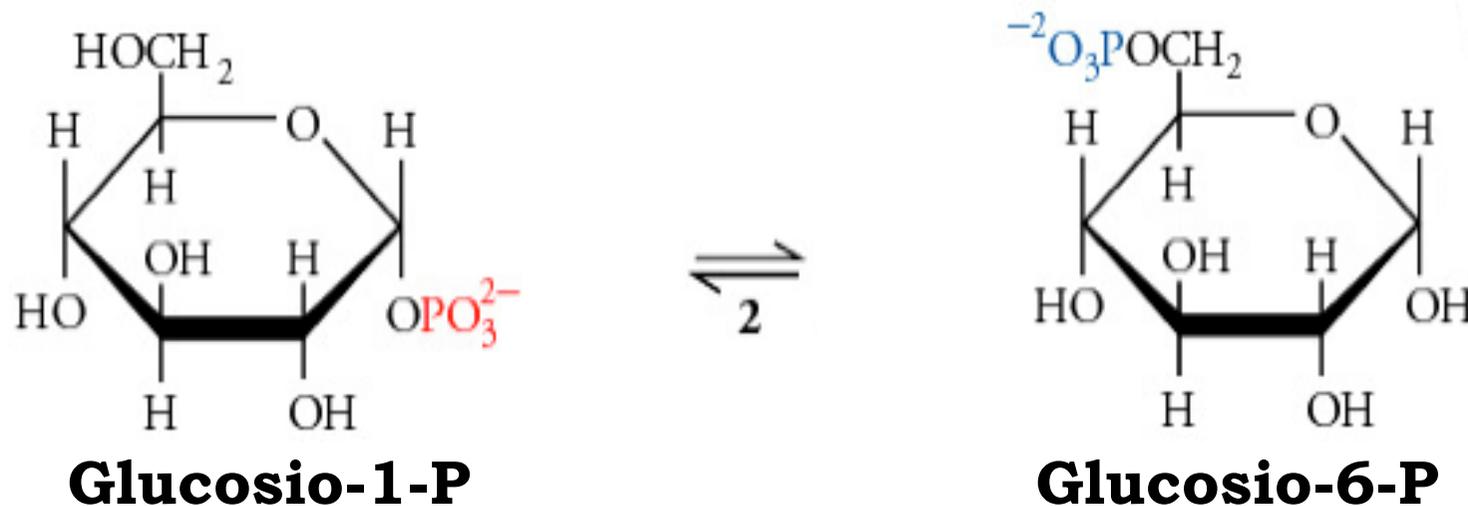


Successivamente l'enzima catalizza l'**idrolisi** del legame α (1-6) glicosidico. Si ottiene così una molecola di glucosio non fosforilata.

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**.

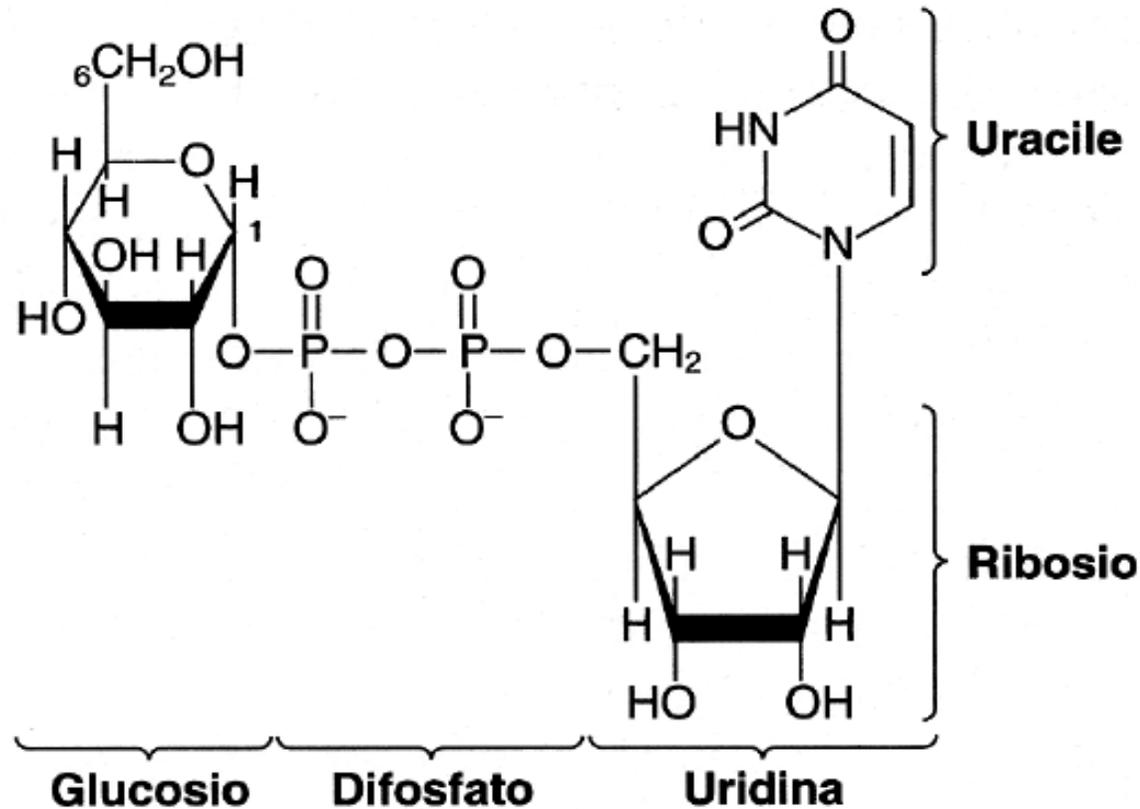
Siccome la conversione diretta del glucosio-1-P in glicogeno è un processo endoergonico ($\Delta G > 0$) la sintesi necessita di una tappa esoergonica accoppiata.

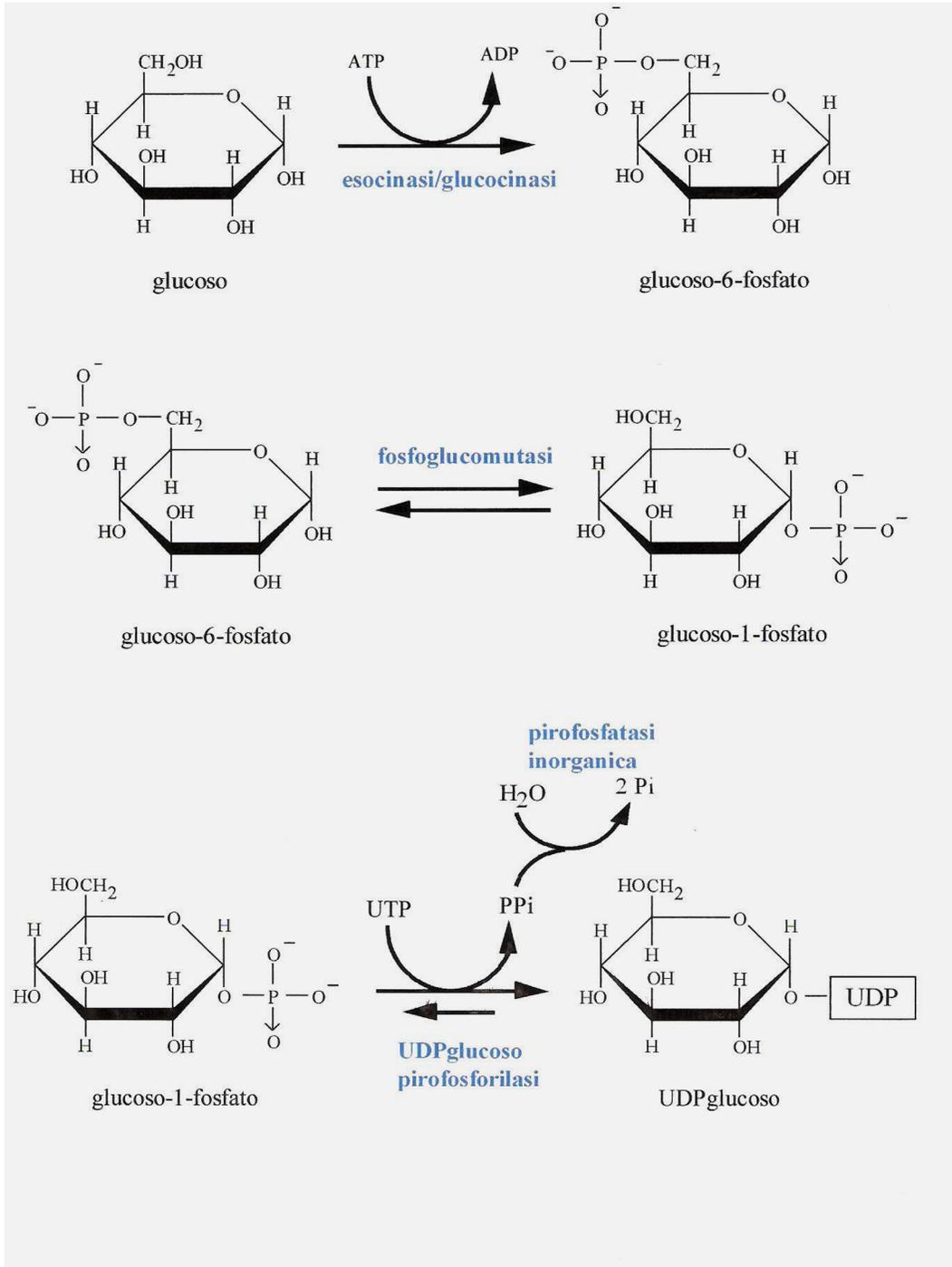
L'energia necessaria viene fornita dall'idrolisi di una molecola ad alto contenuto energetico: **UTP**.

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

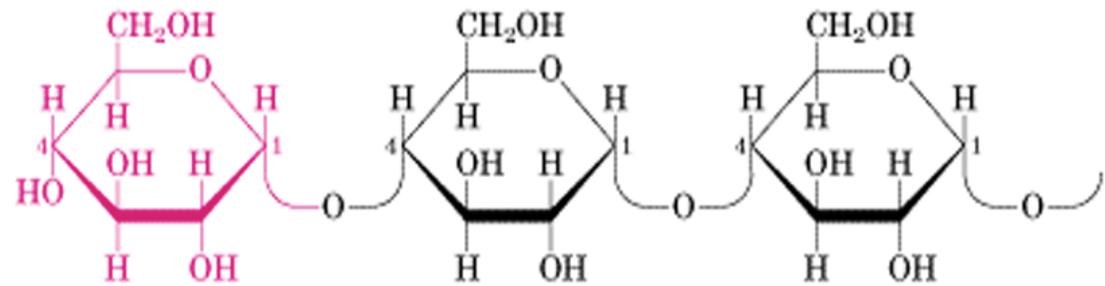
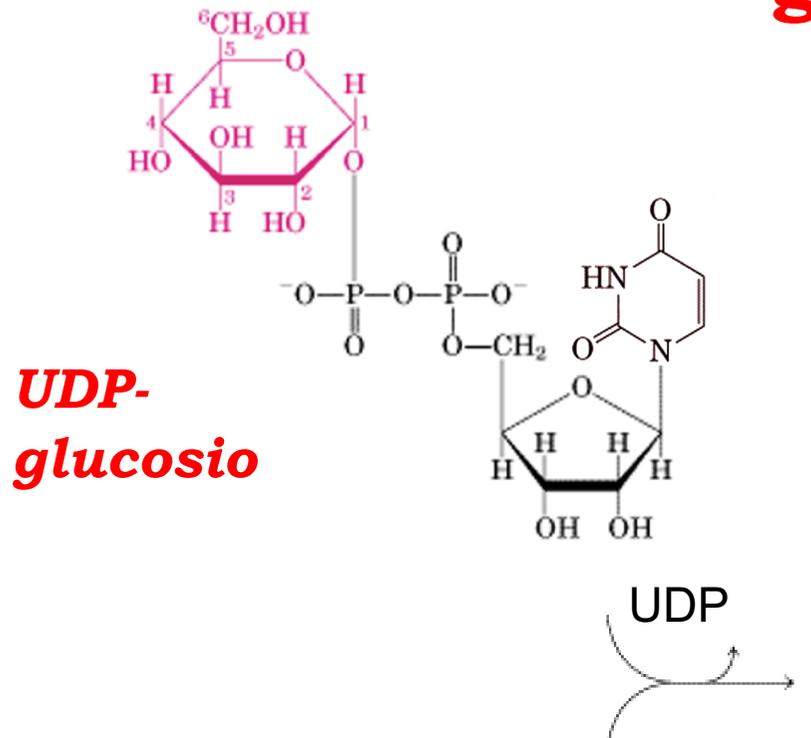


Glucosio 1-fosfato

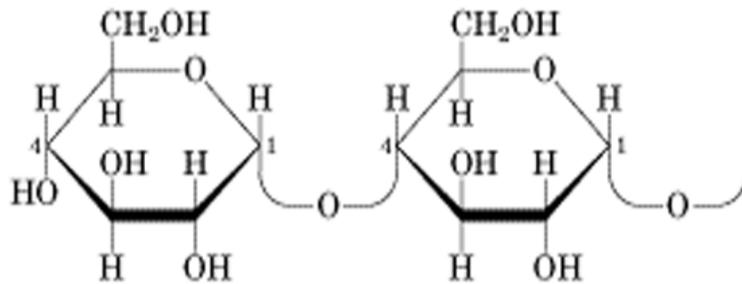


UDP-glucosio

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



Catena di glicogeno allungata di un residuo

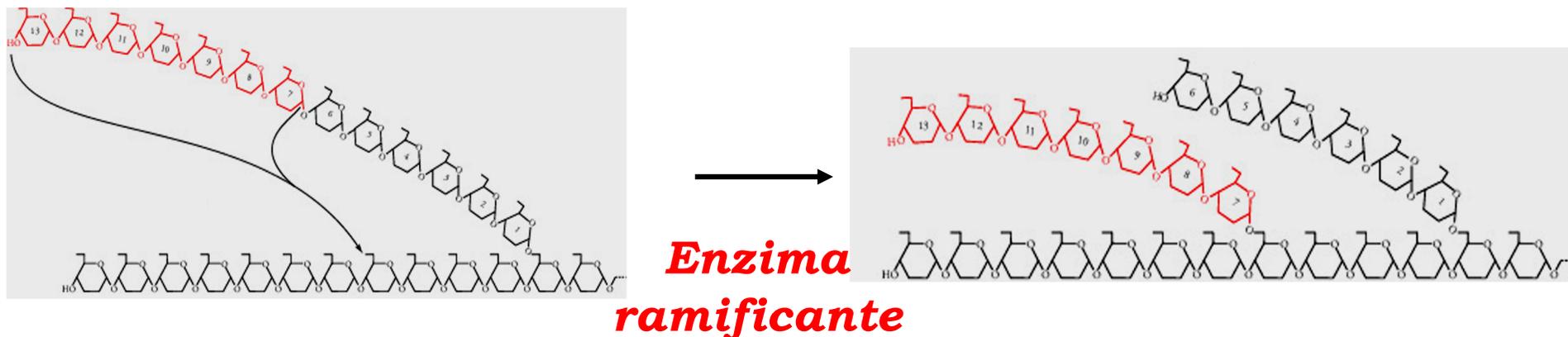


Estremità non riducente di una catena di glicogeno con n residui

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

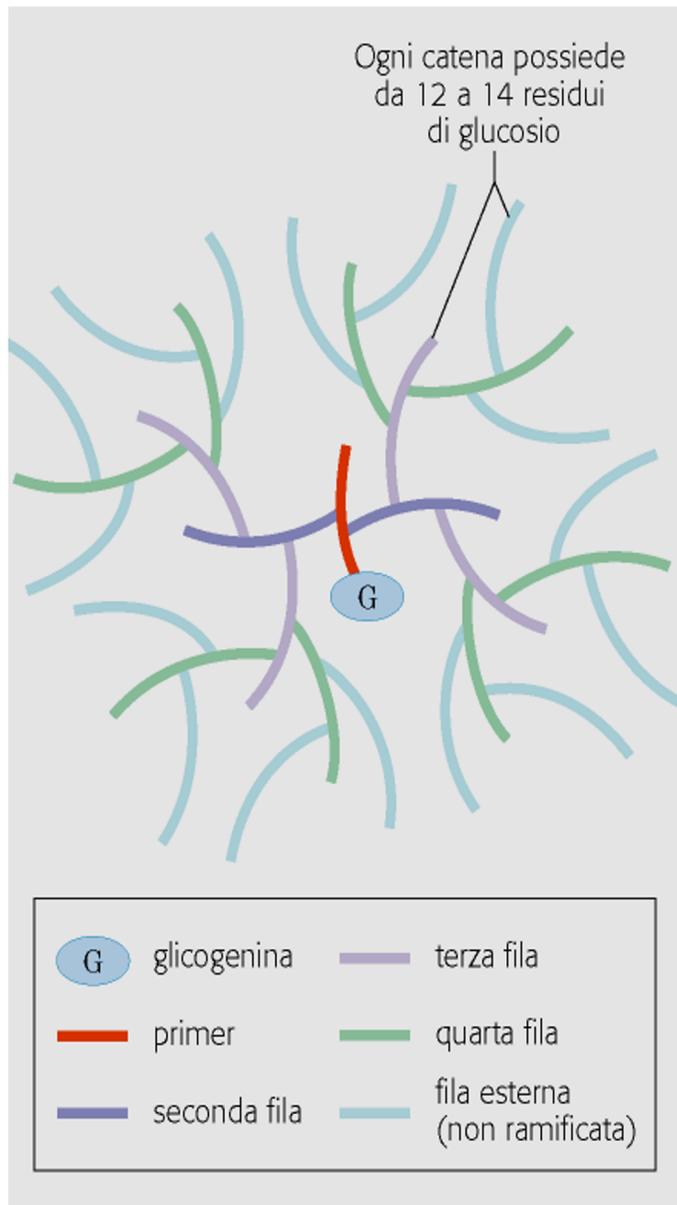
Biosintesi del glicogeno: punti di ramificazione, formazione del legame α 1-6 glicosidico catalizzata dall'enzima *ramificante*

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

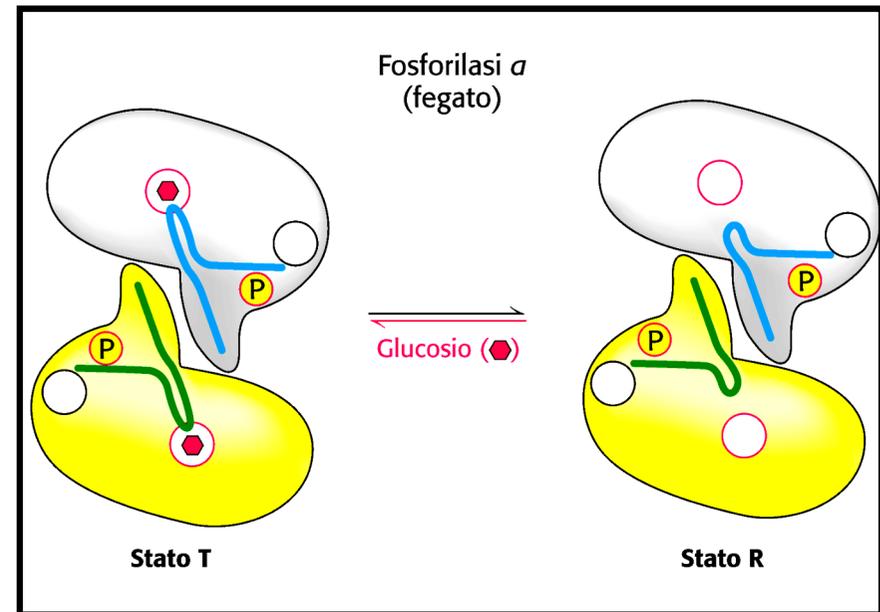
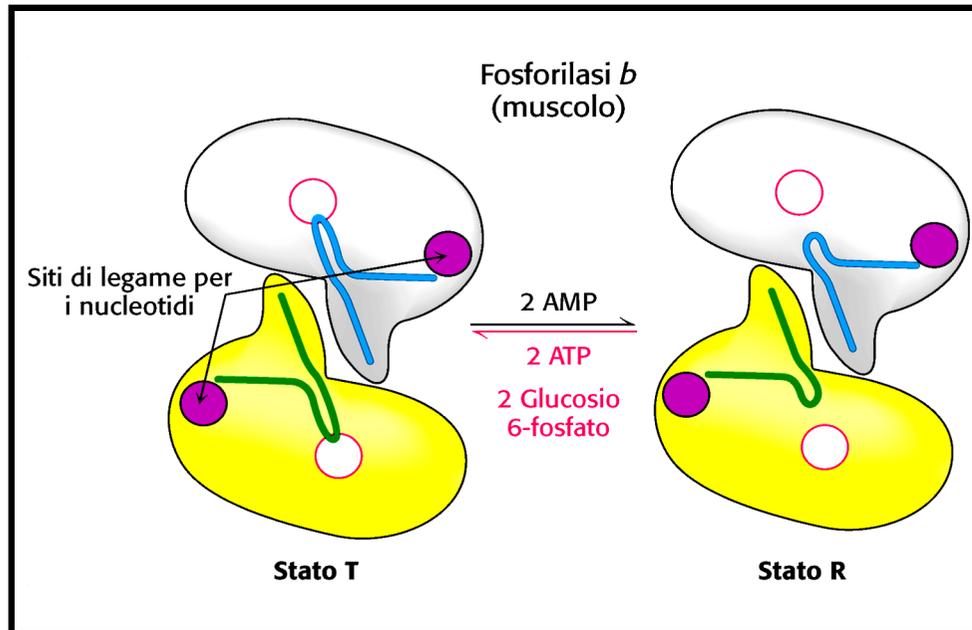
- ✓ **La glicogeno fosforilasi e la glicogeno sintasi presentano comuni modulatori allosterici che regolano l'attività in maniera opposta.**
- ✓ **Gli attivatori di un enzima sono generalmente inibitori dell'altro.**
- ✓ **Nel muscolo scheletrico è la carica energetica (ATP e AMP) che regola l'attività 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 T 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⁺⁺).



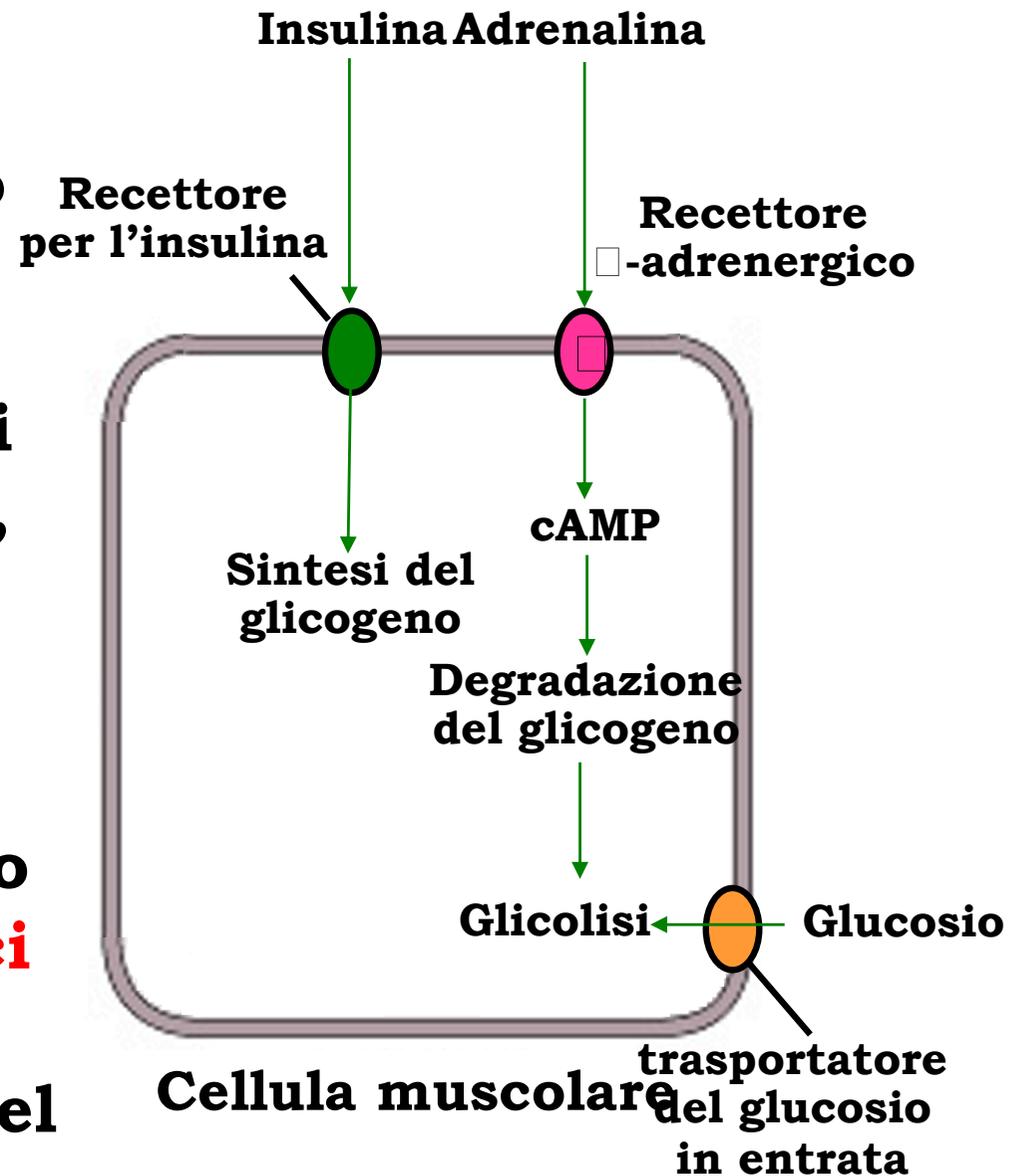
Chinasi/fosfatasi



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

