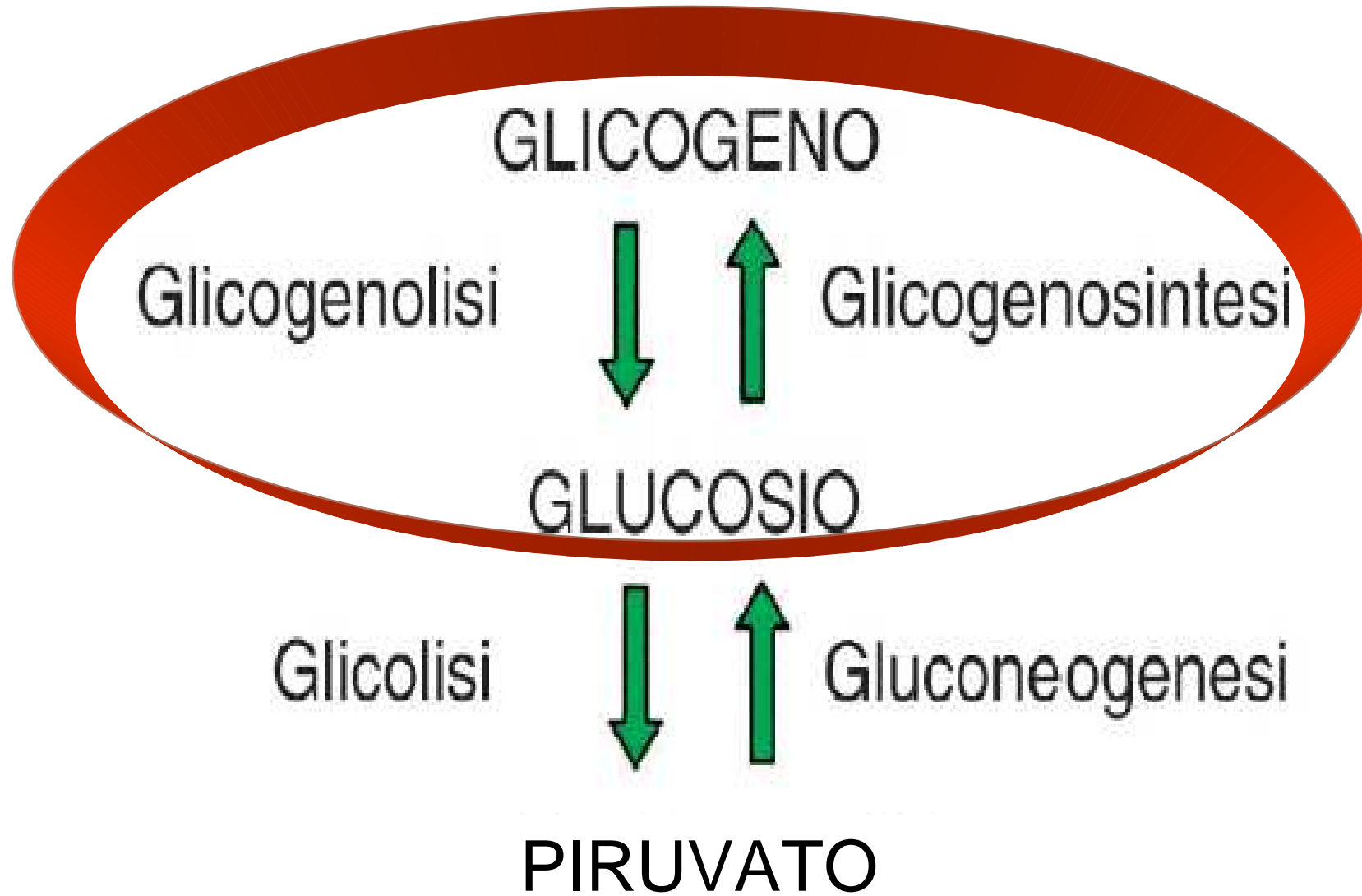
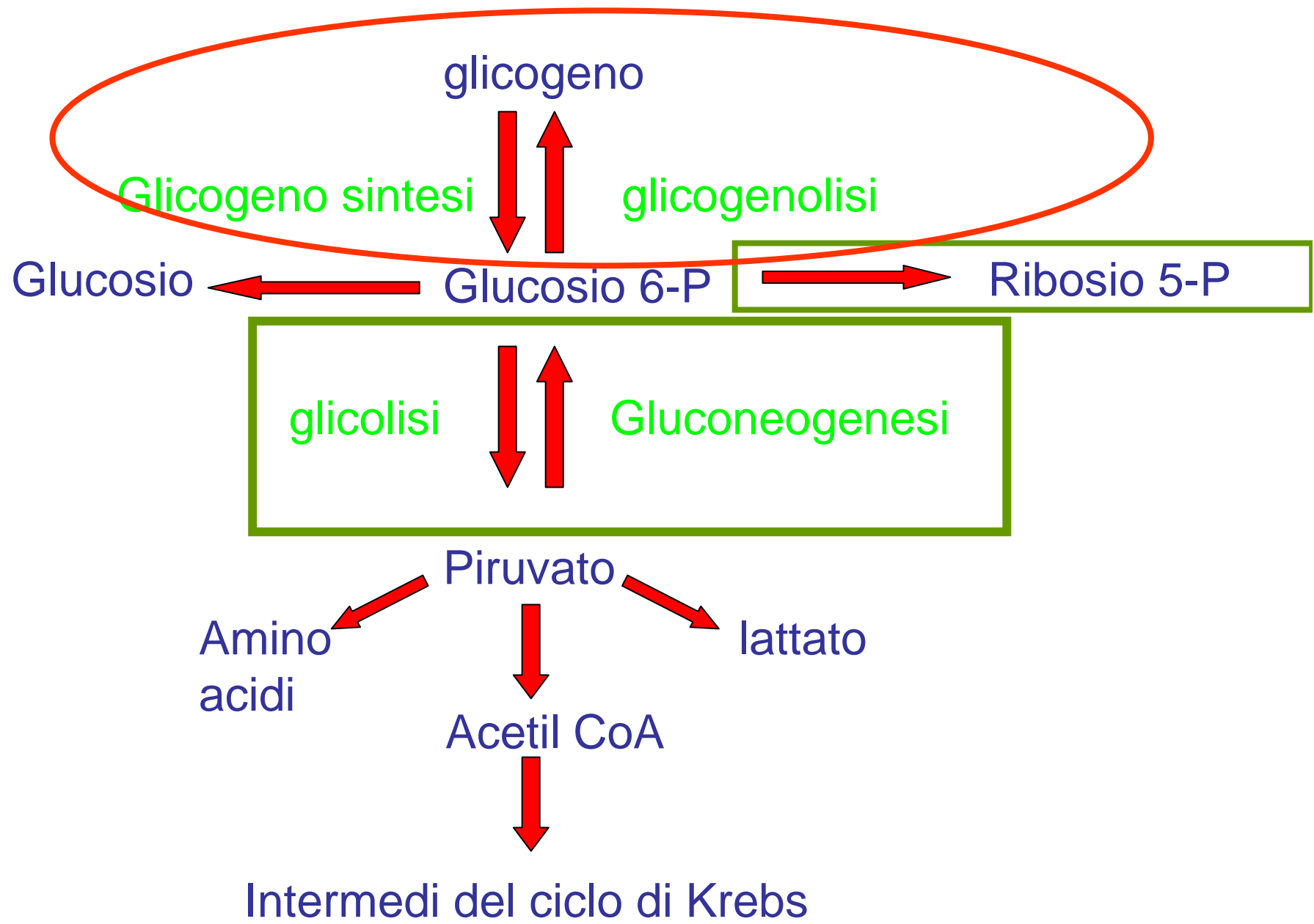
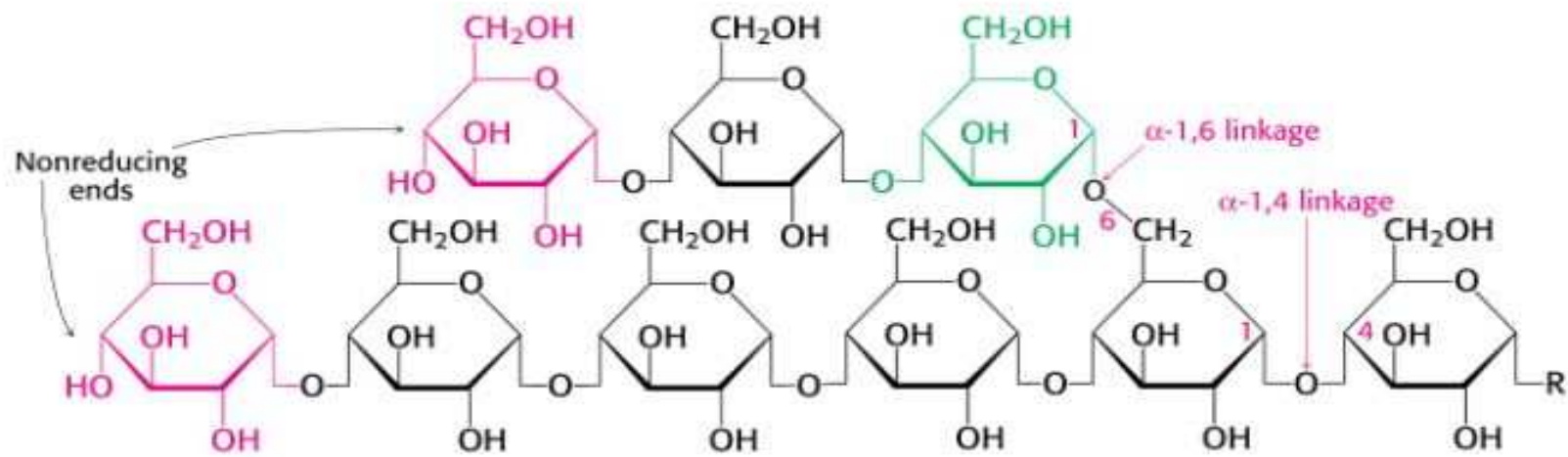


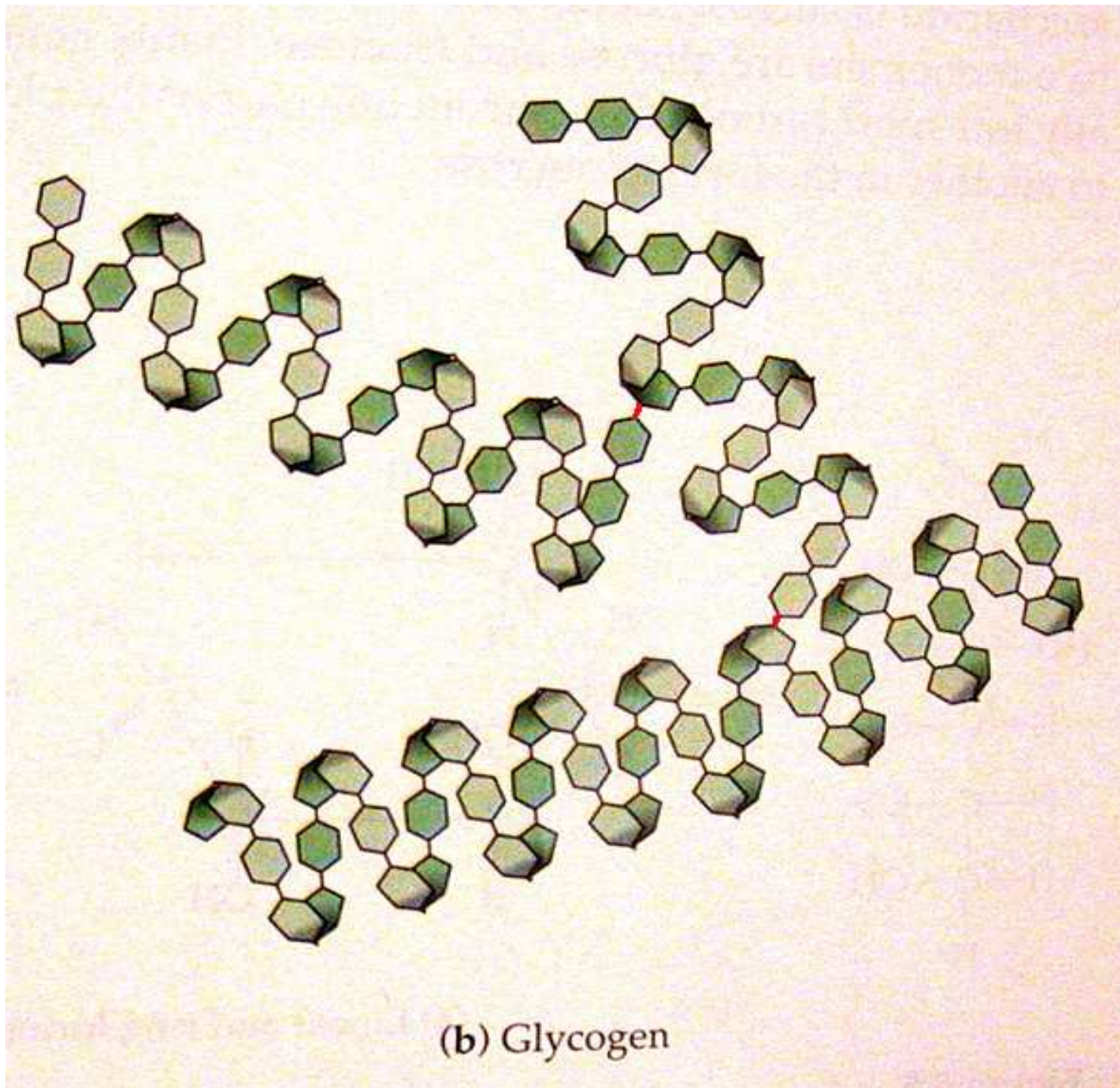
Glicogenolisi e glicogenosintesi

Glicogenolisi e glicogenosintesi

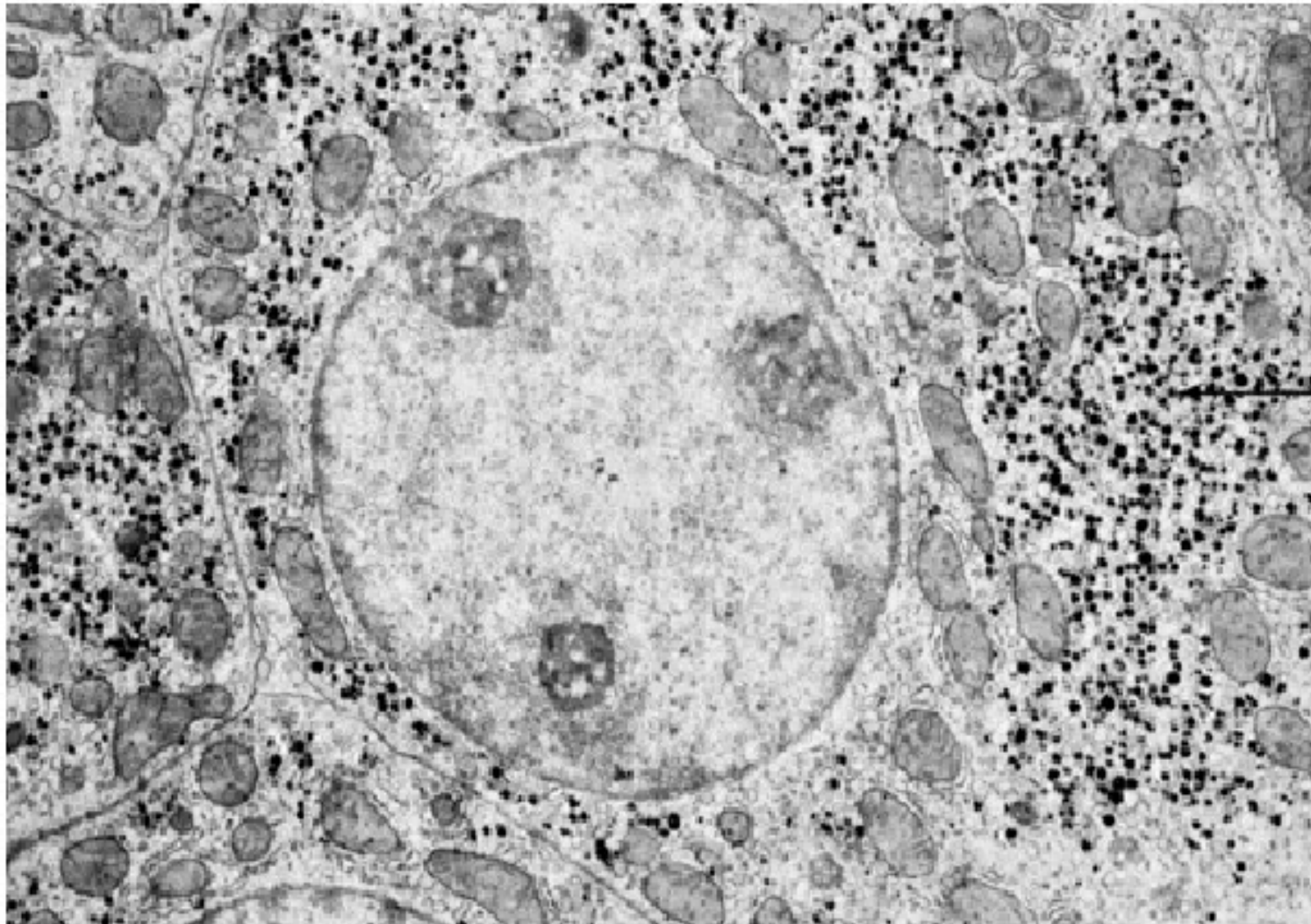








(b) Glycogen



Glycogen granules

Concentrazione di glicogeno

Epatico = 400 mmoli residui glucosidici
(65gr)/Kg.

Muscolare = 85 mmoli residui glucosidici
(14gr)/Kg.

In un individuo di 70 Kg il peso della massa muscolare è pari a 28 Kg e quello del fegato è 1,6 Kg.

Pertanto:

GLICOGENO TOTALE:

0,6 moli nel fegato (circa 120g)

2,4 moli nei muscoli (circa 980g)

Glicogeno Muscolare

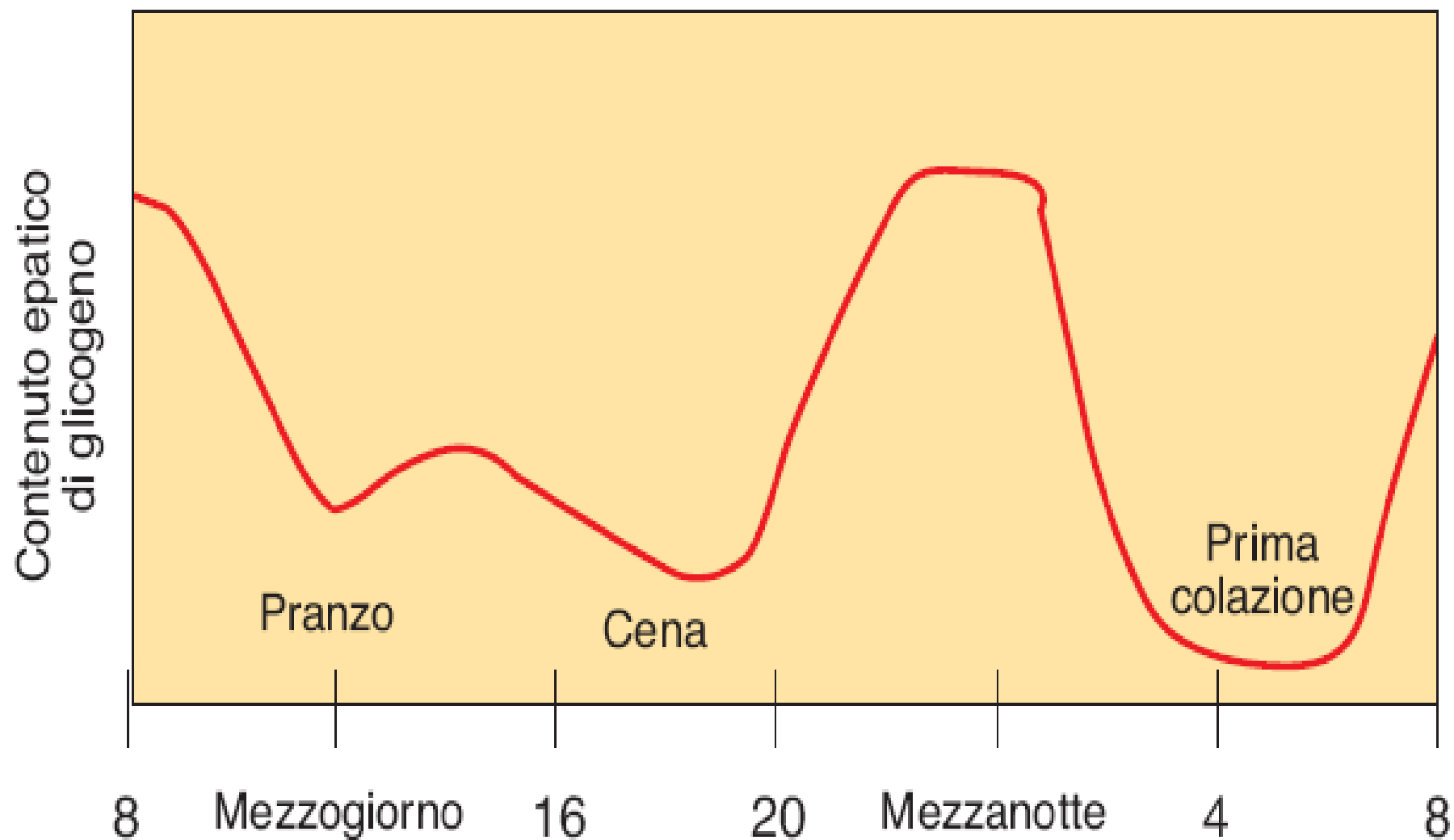
Riserva di carburante per la sintesi di ATP necessaria all'attività muscolare

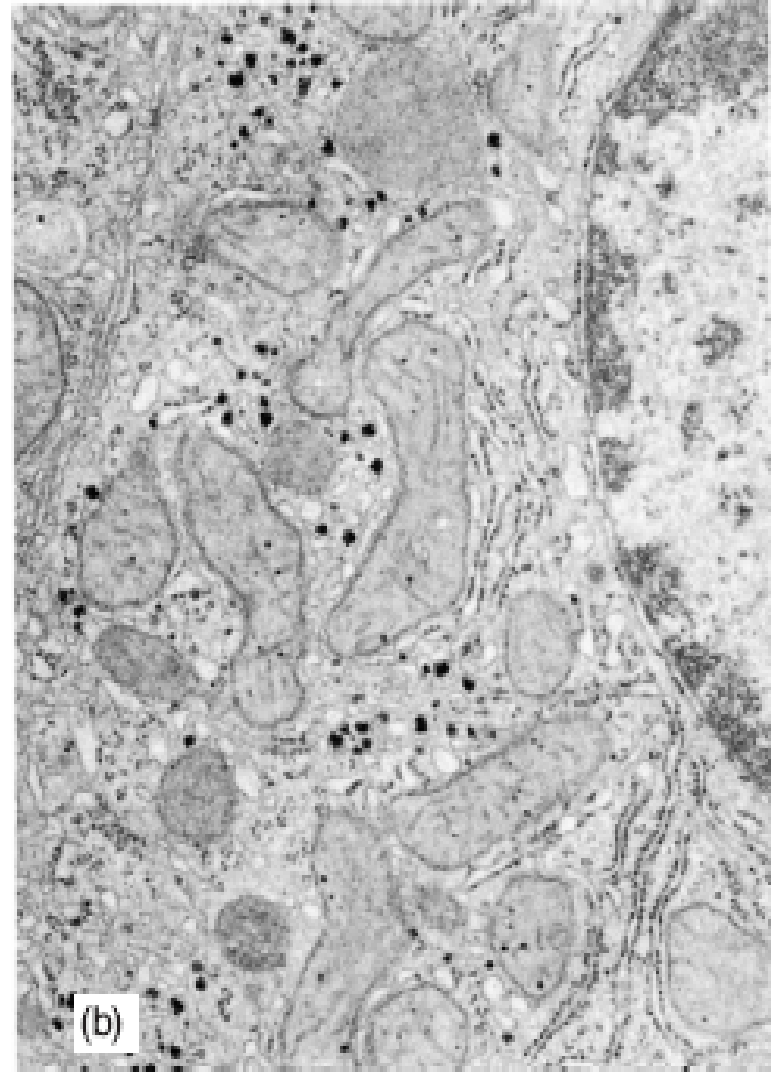
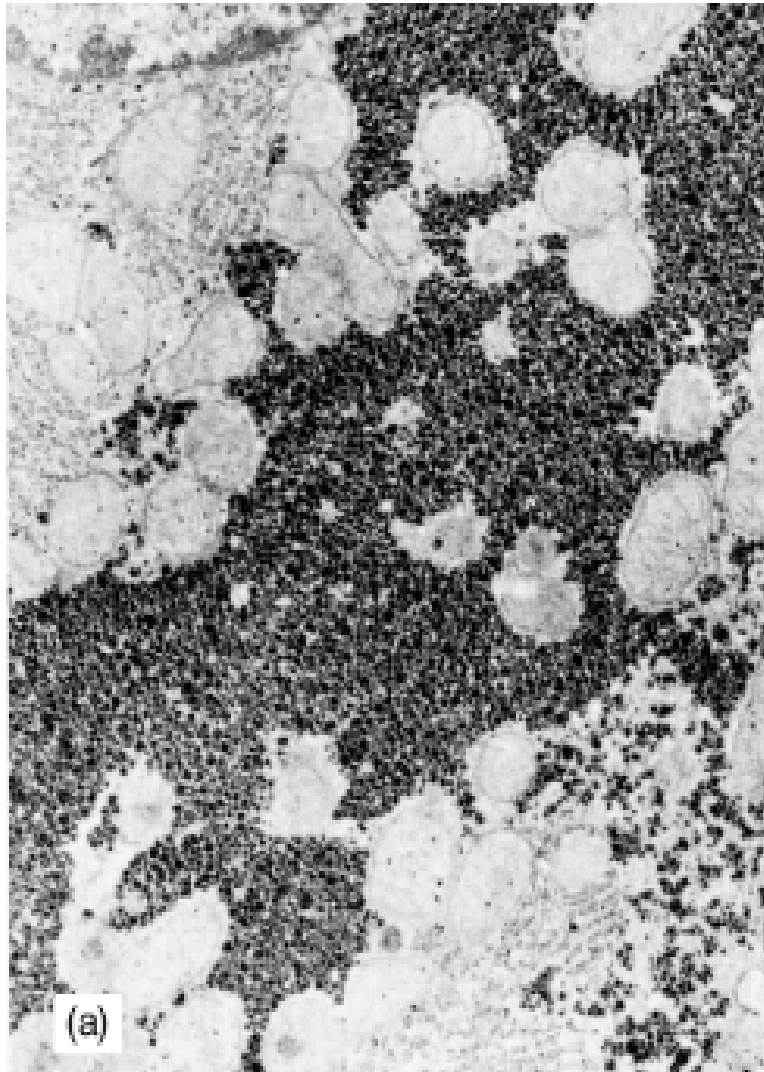
Glicogeno Epatico

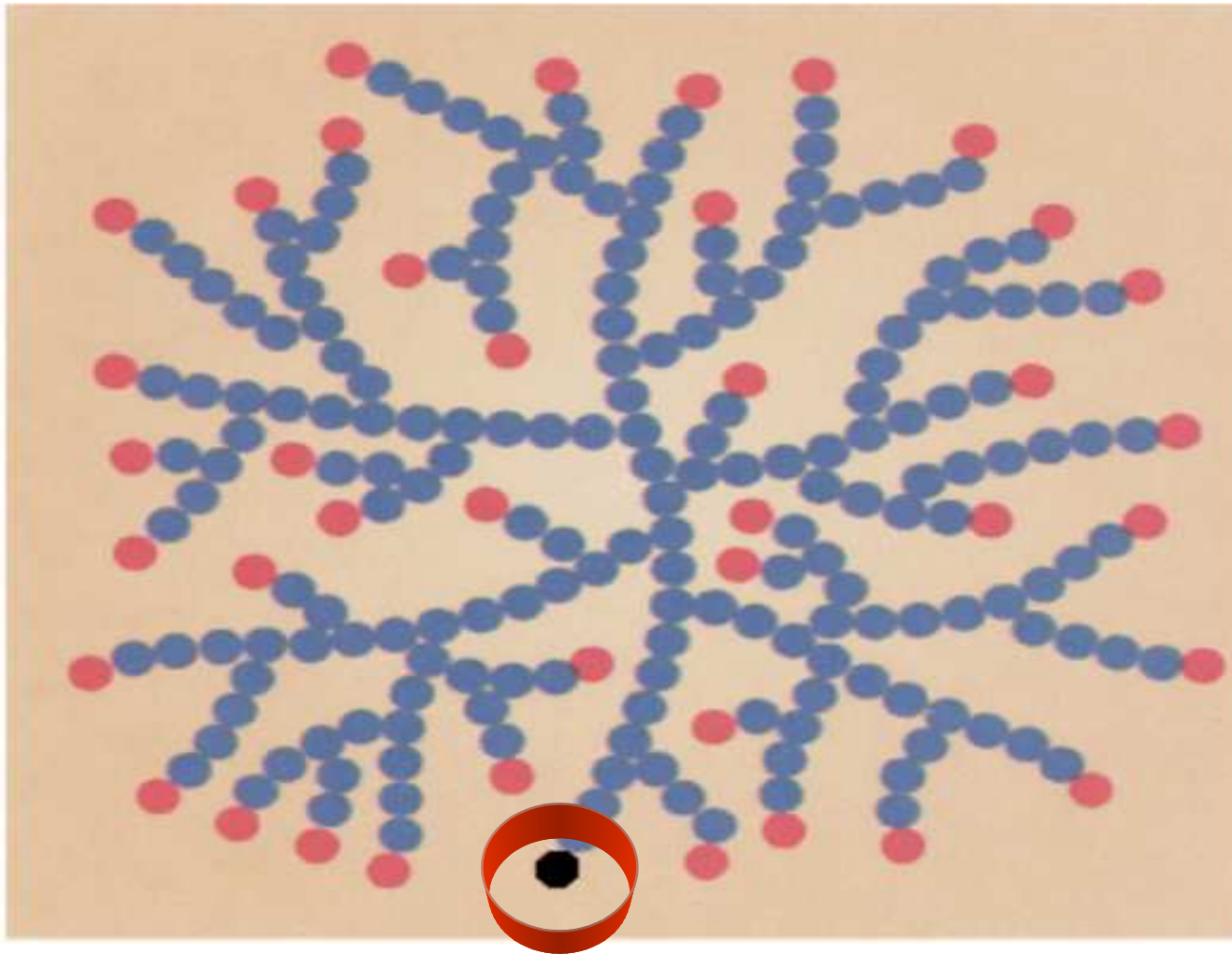
Riserva di glucosio per il mantenimento dei livelli ematici di tale zucchero.

I livelli di glicogeno epatico variano notevolmente in risposta all'assunzione di cibo.

A digiuno i depositi di glicogeno epatico durano dalle 12 alle 24 ore, in dipendenza dall'attività fisica

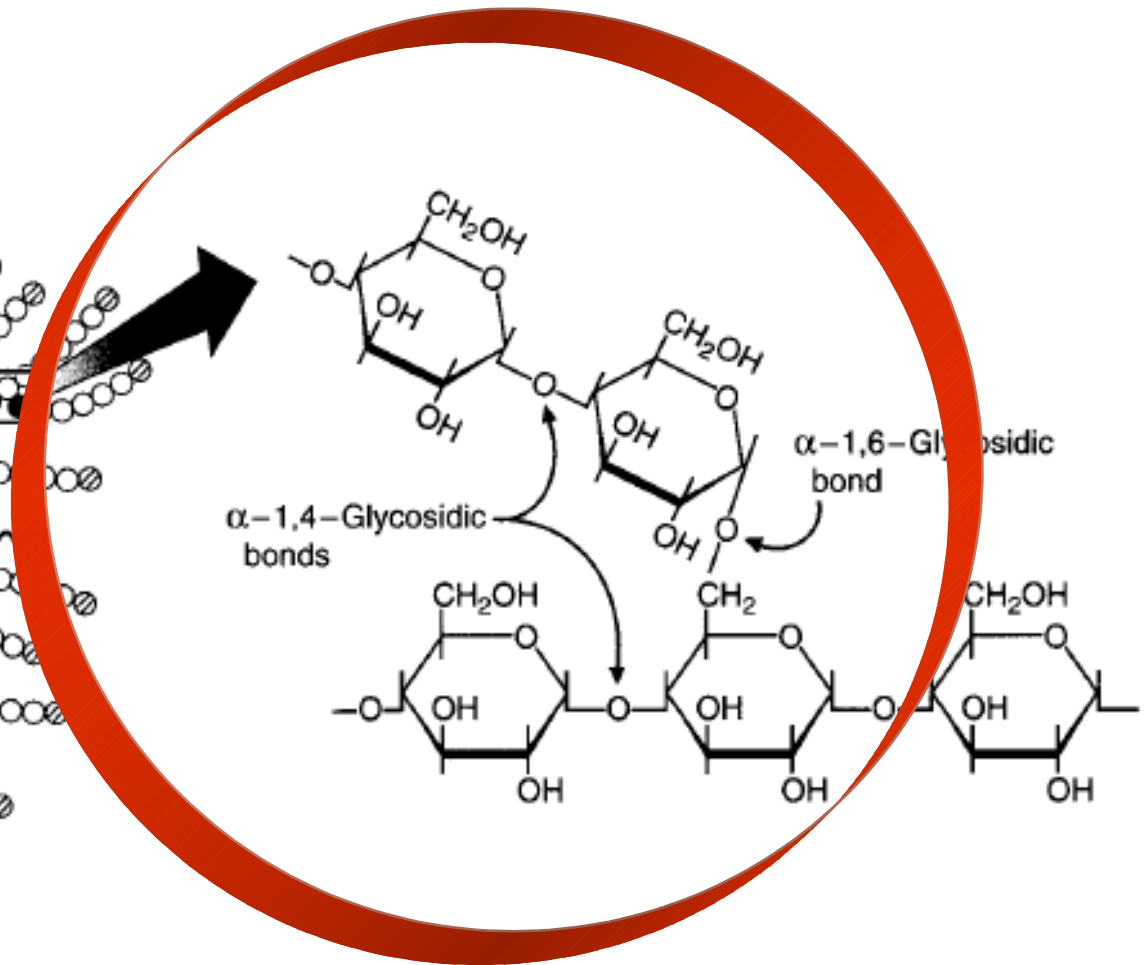
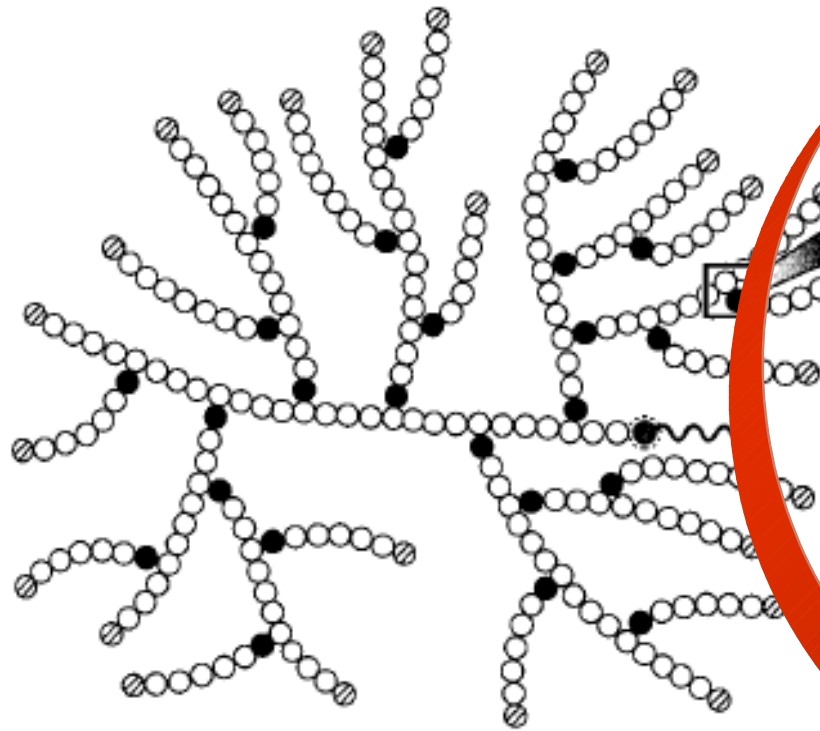






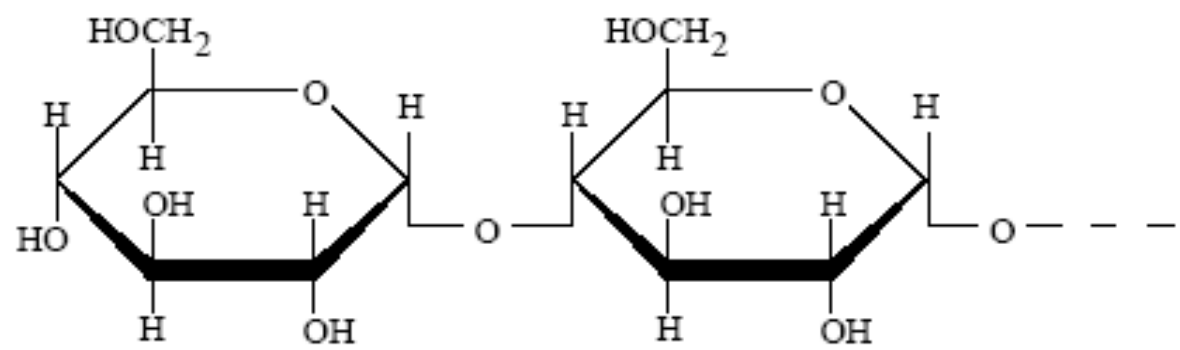
C'è una sola unità di glucosio con un carbonio anomero libero a un'estremità di ciascuna molecola di glicogeno, che è quindi l'estremità riducente.

Poiché la struttura del glicogeno presenta **molte ramificazioni**, ognuna termina con un **glucosio** che ha **impegnato** il proprio carbonio anomero, per cui vi sono **molte** **estremità non riducenti.**

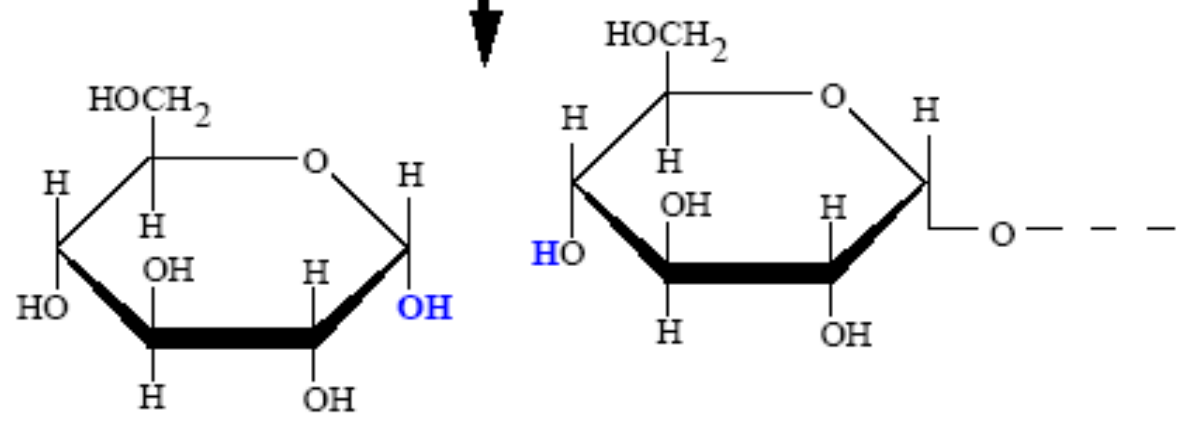
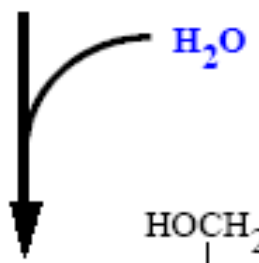


L'allungamento del polimero in fase di sintesi ed **il rilascio del glucosio** in fase di degradazione **avvengono alle estremità non riducenti**

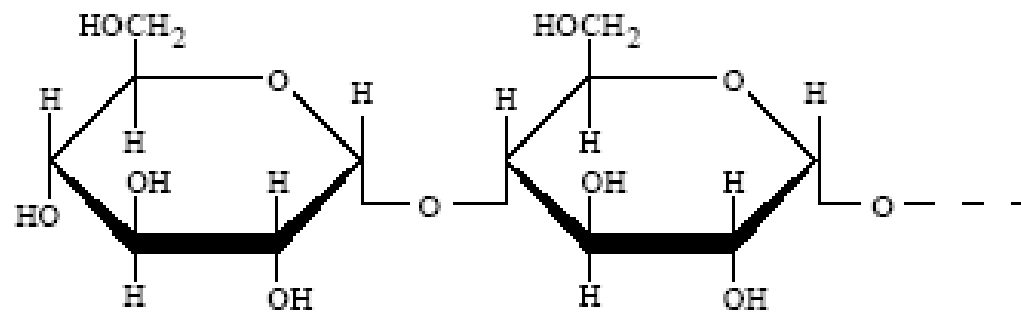
La degradazione del glicogeno avviene mediante **scissione fosforolitica** dei legami **1,4-glicosidici** con **liberazione di glucosio 1-P**. Tale reazione è catalizzata dall'enzima ***glicogeno fosforilasi***



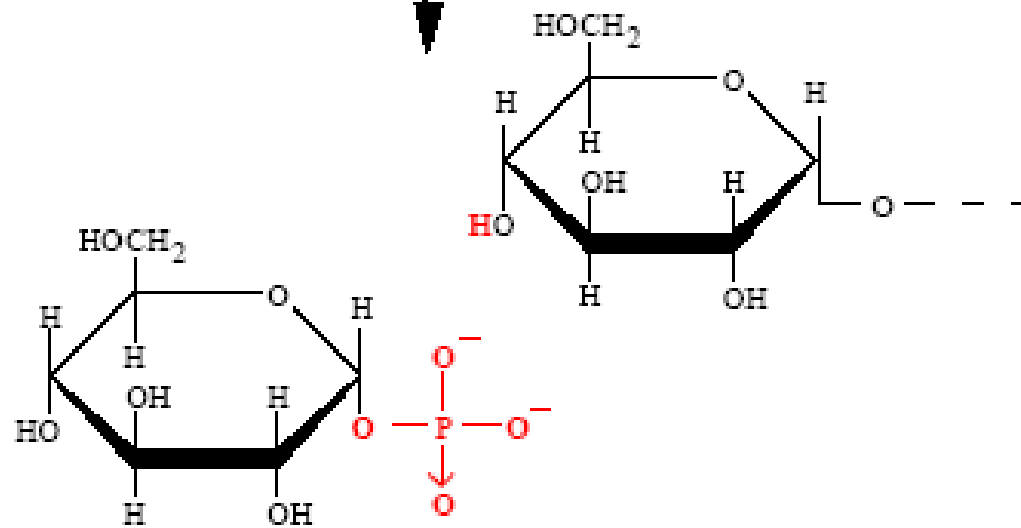
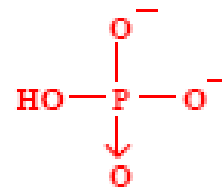
idrolisi



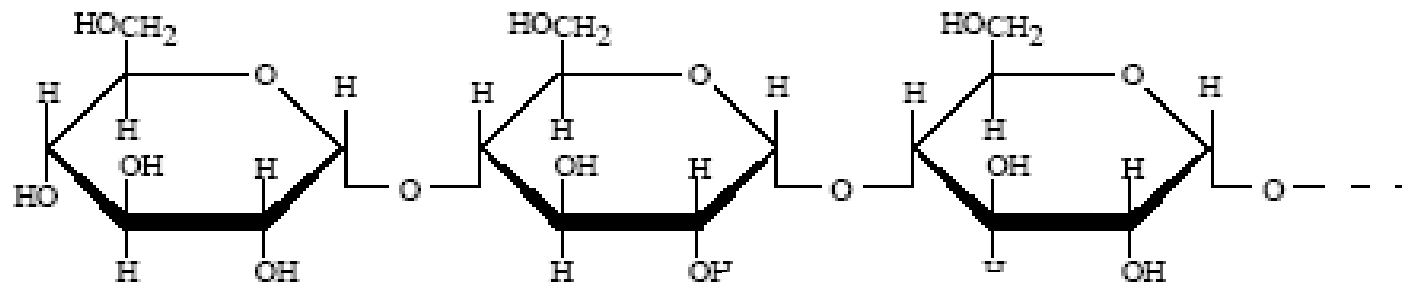
glucoso



fosforolisi

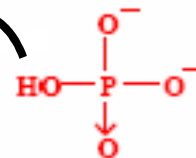


glucoso-1-fosfato

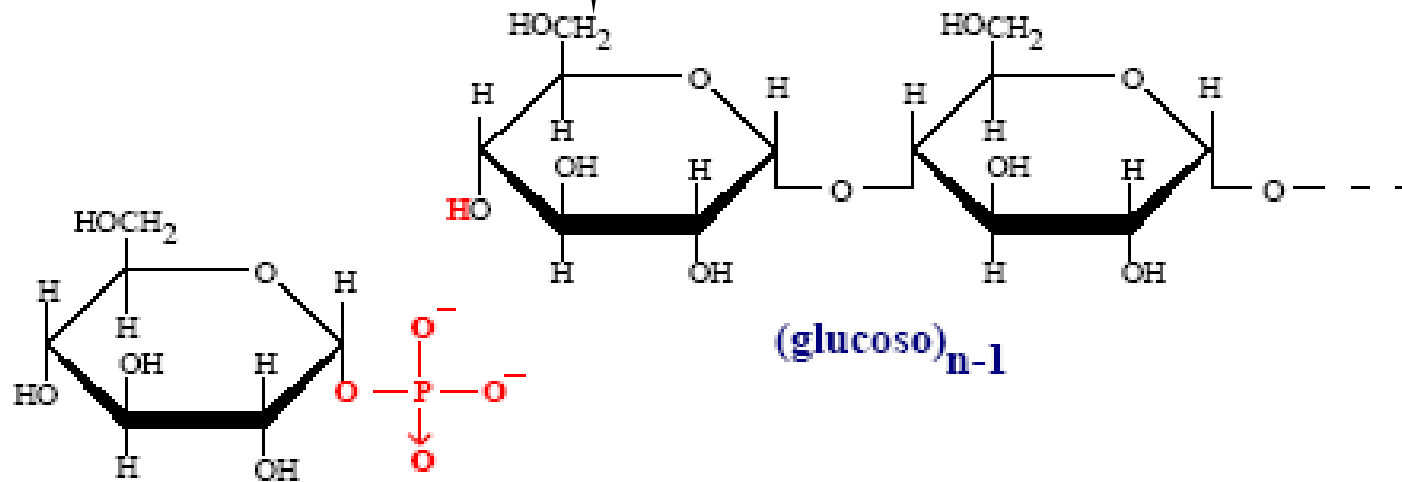


estremo non riducente

(glucoso)_n



Glicogeno fosforilasi



glucoso-1-fosfato

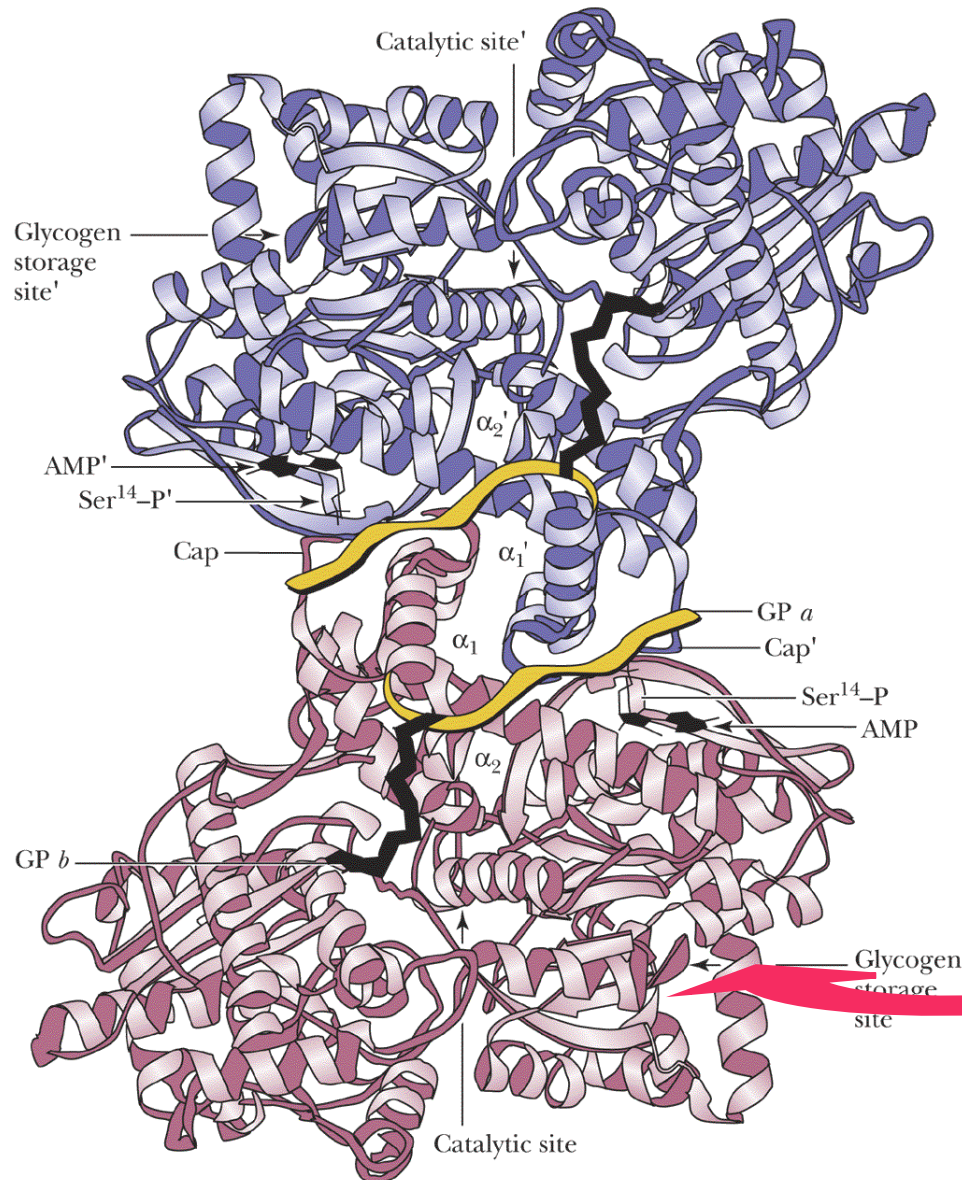
**La reazione catalizzata dalla
fosforilasi è facilmente reversibile
La reazione è all'equilibrio se**

$$[\text{Pi}] / [\text{Glc 1-P}] = 3,6$$

**In vivo tale rapporto è >>> 100
PERTANTO**

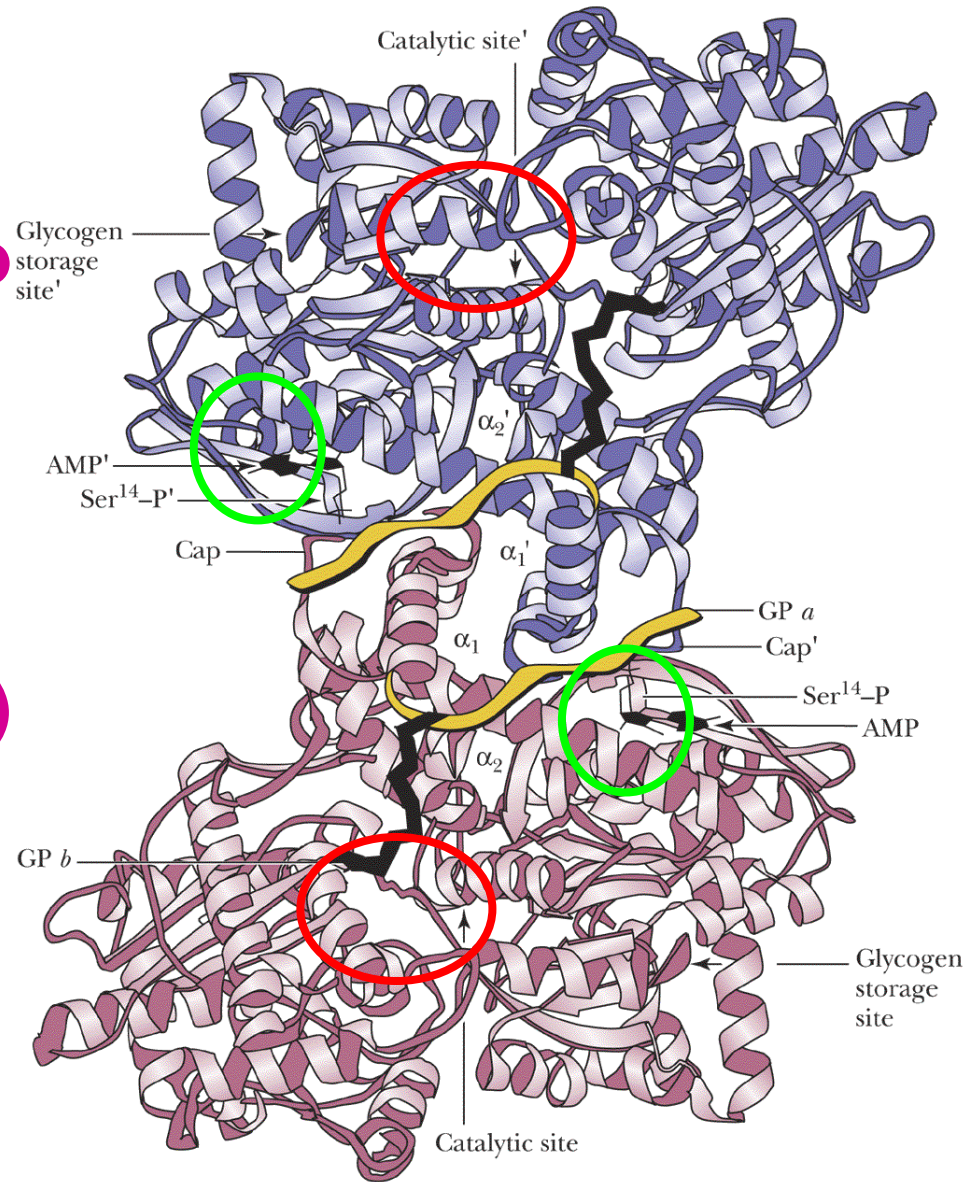
**La reazione procede verso la
demolizione del glicogeno.**

La fosforilasi è costituita da 2 subunità identiche che presentano siti di legame multipli



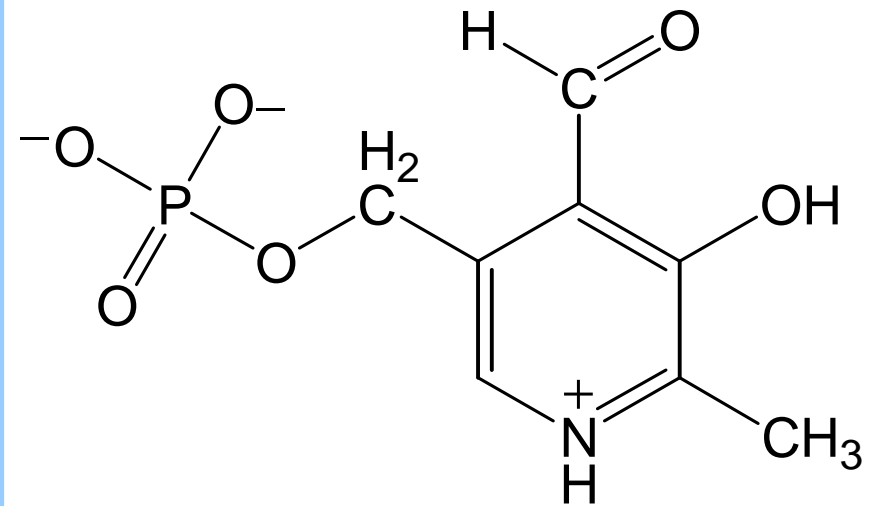
L'E si lega saldamente ad una particella di glicogeno avvolgendosi al segmento terminale di una catena lineare.

Sulla superficie esterna si riconoscono il sito che lega i nucleotidi adenilici (ATP e AMP) e la serina che viene fosforilata.

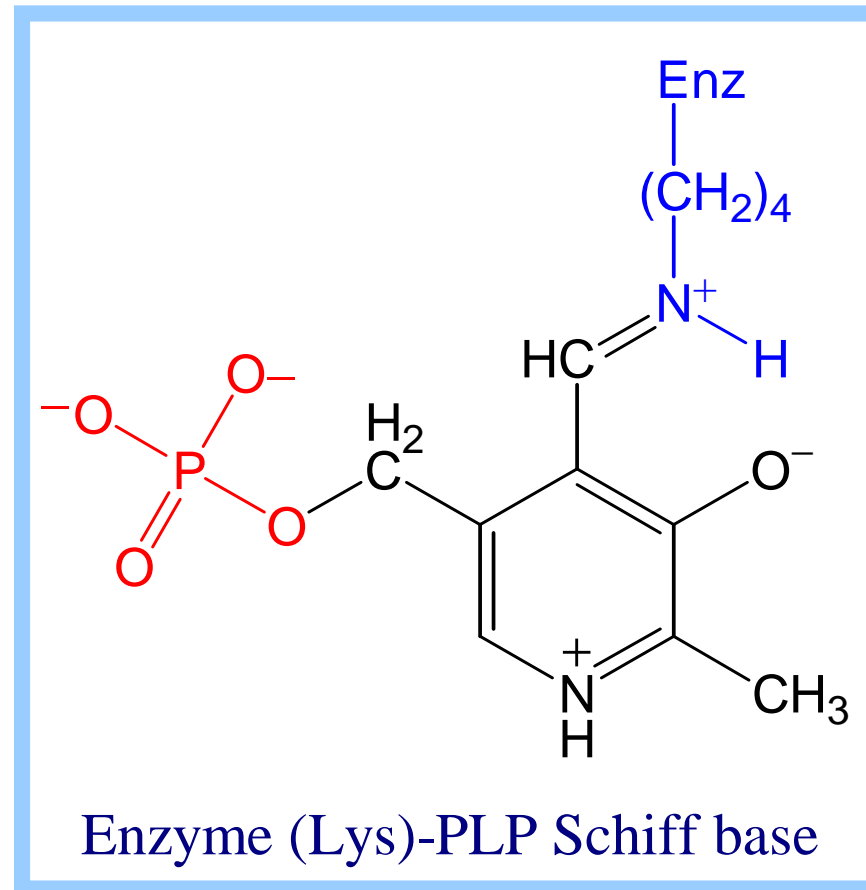
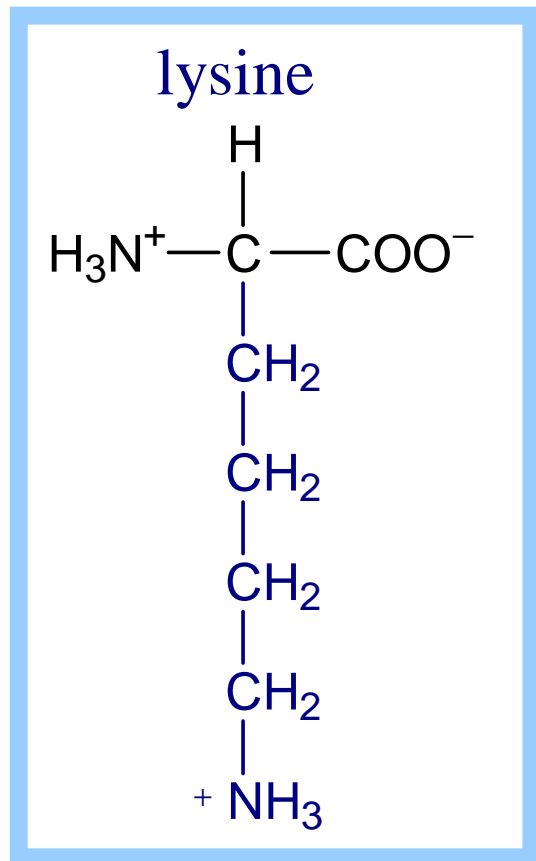


Nel sito catalitico si trova una molecola di piridossal fosfato legato ad un residuo di lisina

Piridossal fosfato
(**PLP**), forma attiva della
vitamina B₆, è il gruppo
prostetico della
Glicogeno fosforilasi.



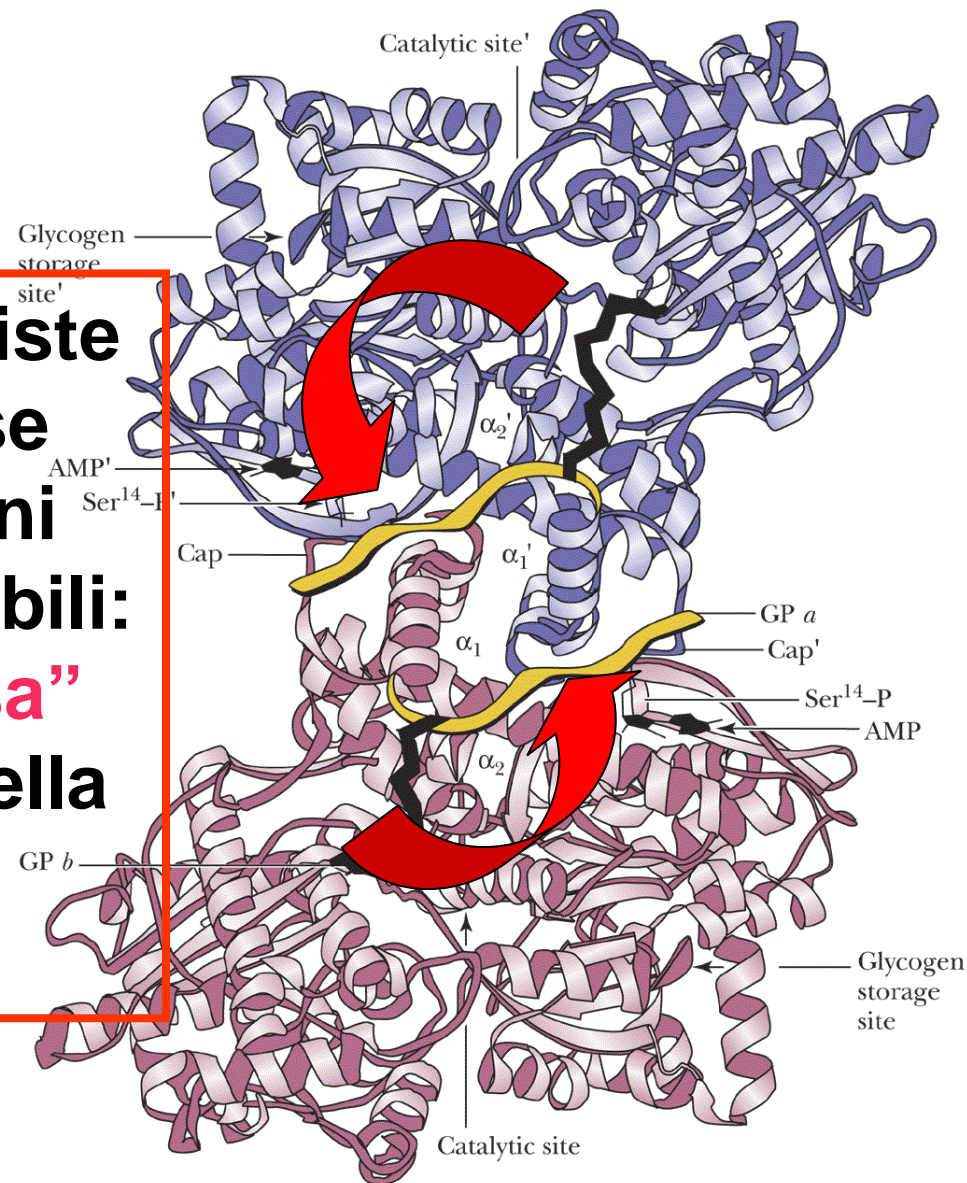
pyridoxal phosphate (PLP)



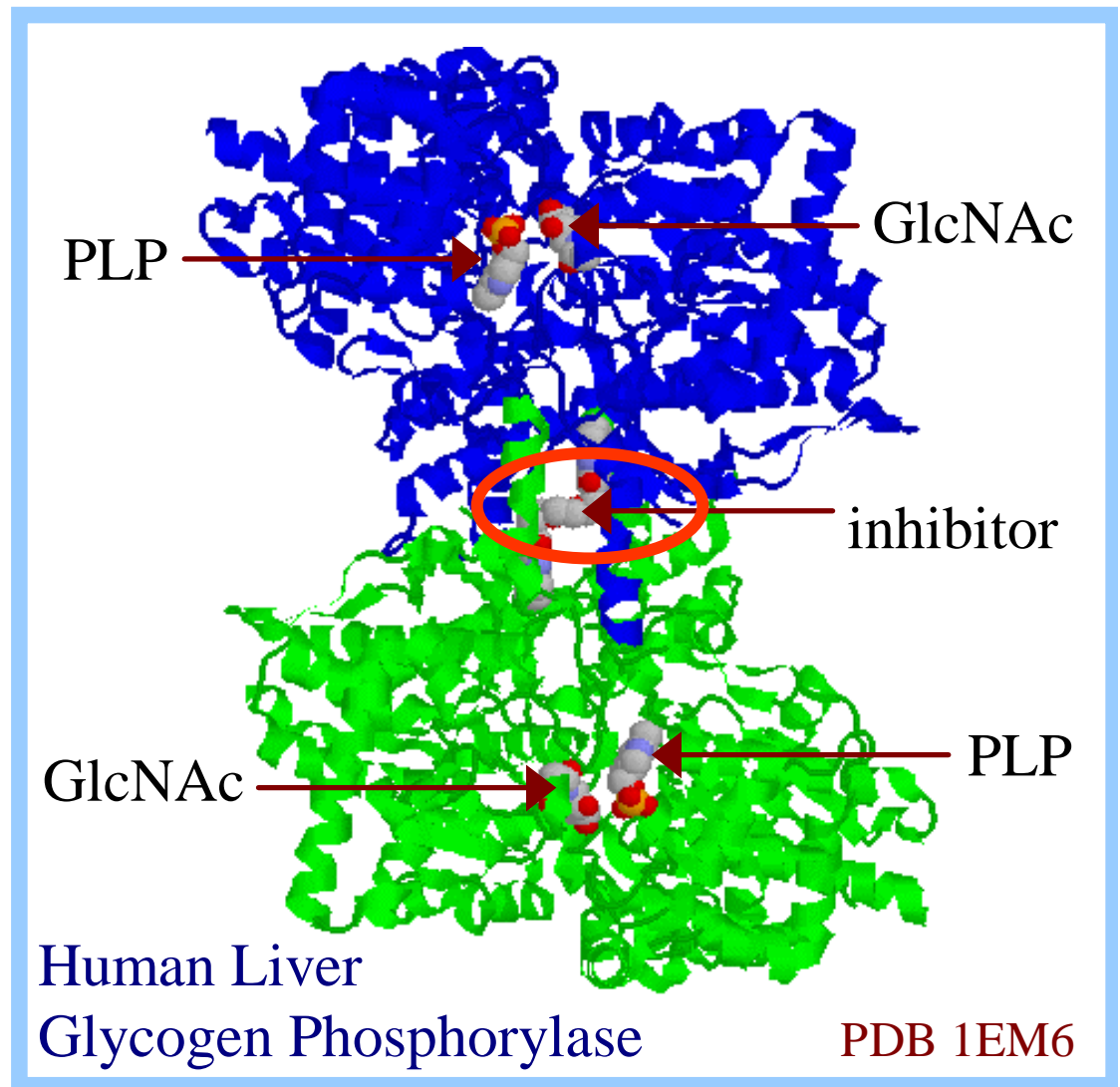
Il PLP è localizzato nel sito attivo dell'enzima legato come **base** di **Schiff** al gruppo ϵ -aminico di un residuo di **lisina**.

IL **Fosfato** del PLP è coinvolto nel meccanismo di catalisi acido/base della fosforilasi .

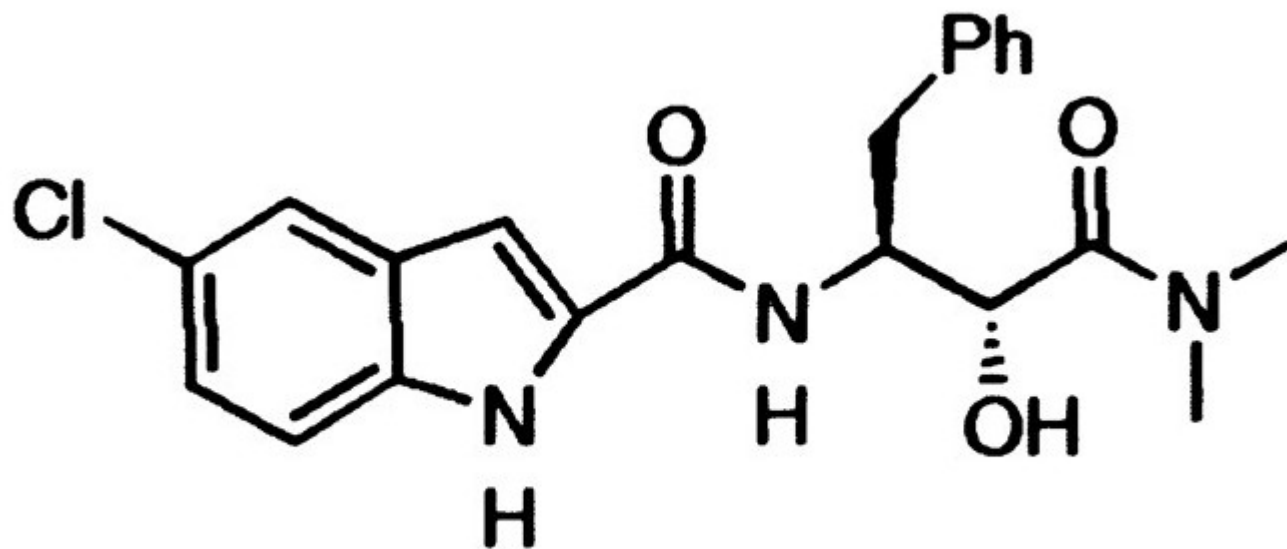
L'enzima esiste in due diverse conformazioni interconvertibili: la forma “tesa” inattiva e quella “rilasciata” attiva



Sono in sperimentazione nuovi farmaci per il trattamento dell'iperglicemia che inibiscono allostericamente la glicogeno fosforilasi epatica

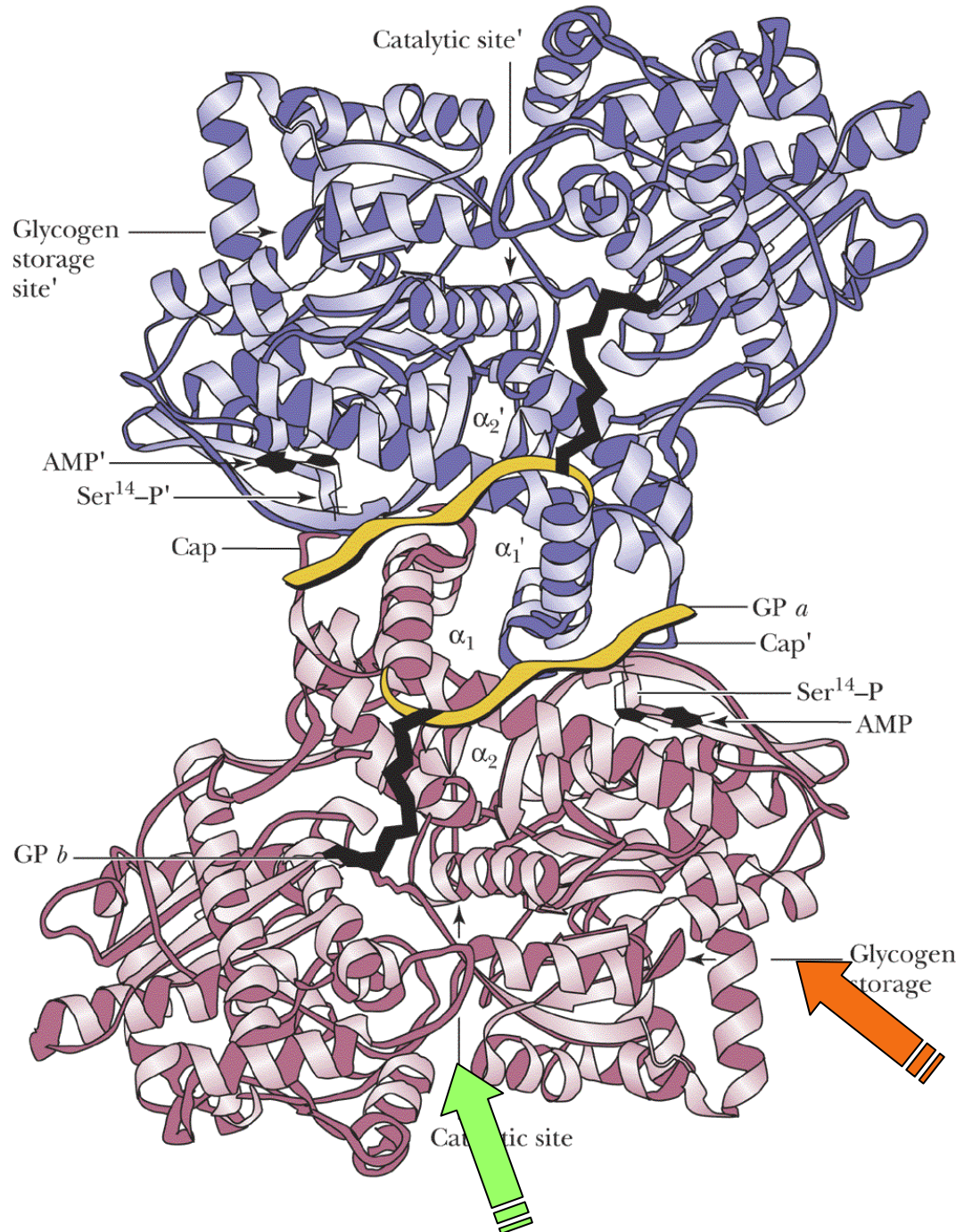


Questi **inibitori** si legano all'interfaccia del dimero stabilizzando la conformazione "tesa" inattiva.

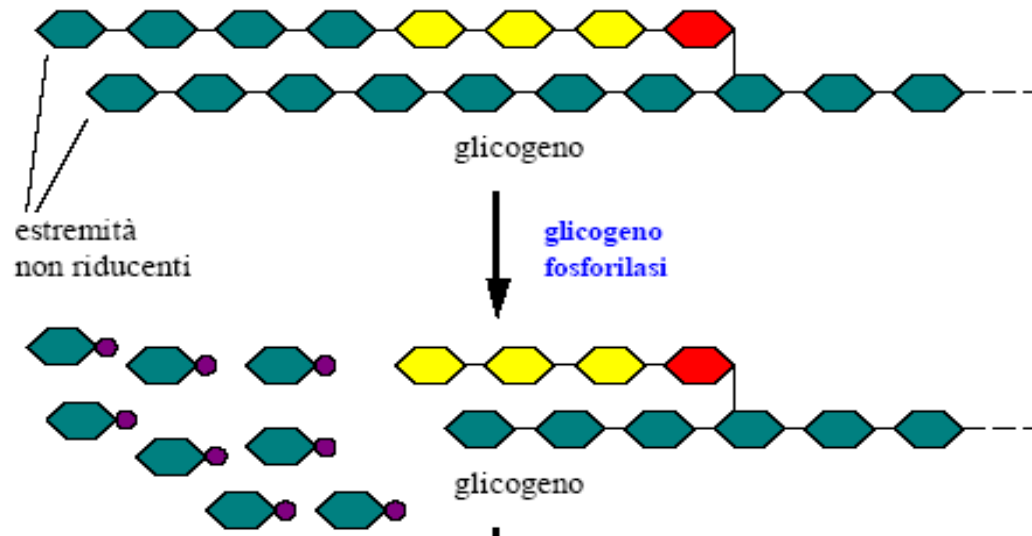


Cloroindol carbossamide

A causa della distanza tra il sito di legame del glicogeno ed il sito attivo, la Glicogeno fosforilasi può scindere i legami **a(1→4)** solo sino a 4 residui da una ramificazione [legame **a(1→6)**]

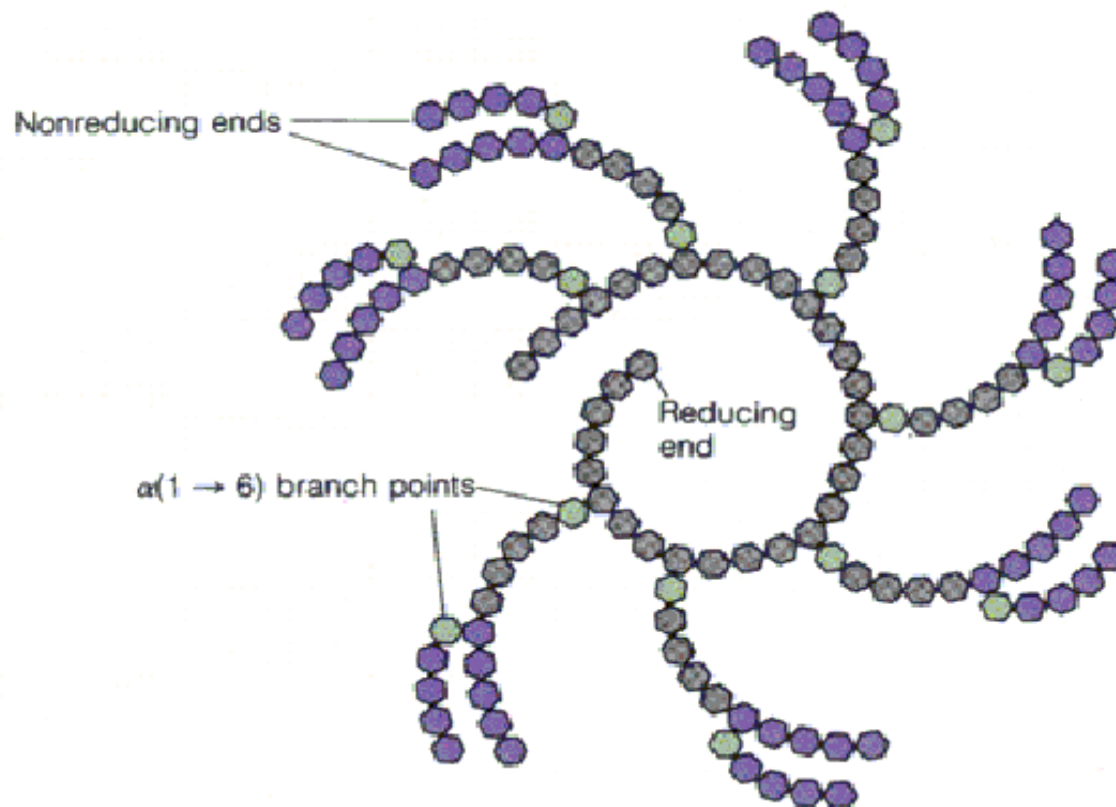


La specificità dell'enzima è tale che ***il legame α -1,4*** per essere scisso deve trovarsi ad una **distanza di almeno 4 residui da una ramificazione.**



L'azione della **fosforilasi** si arresta **4 residui prima** di un punto di ramificazione

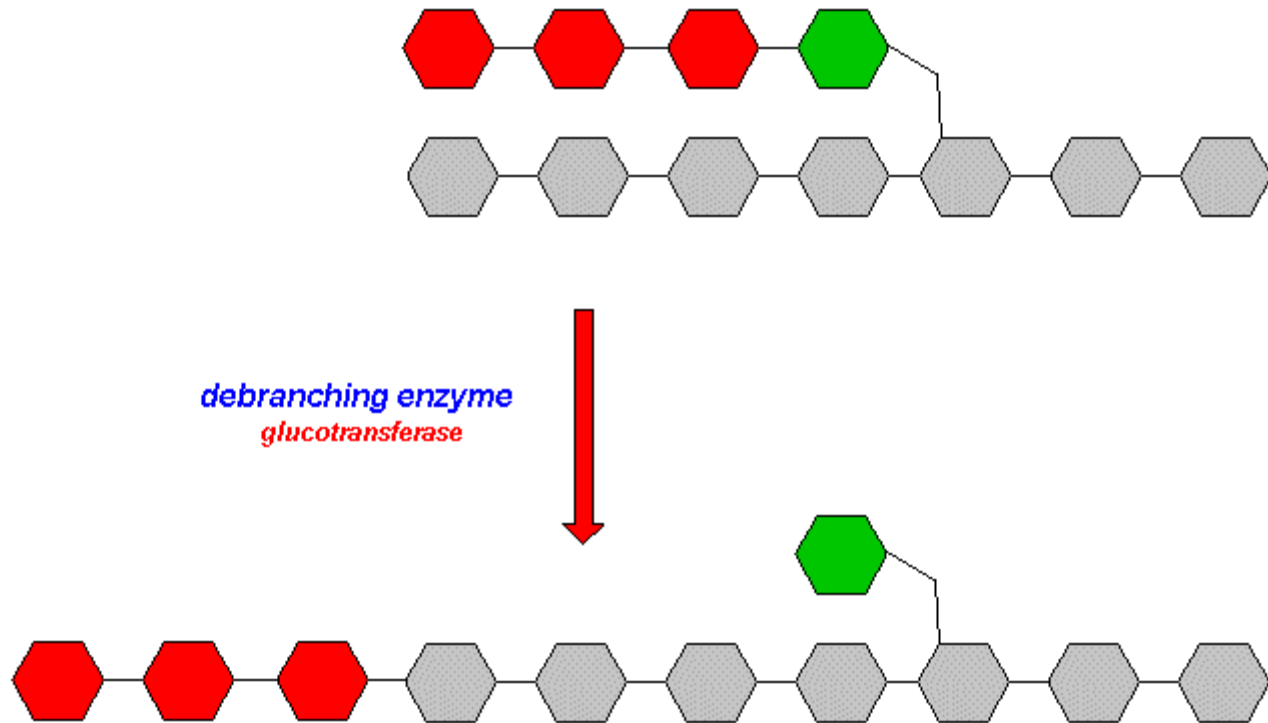
Il prodotto dell'azione della fosforilasi è una molecola di glicogeno che presenta una serie di ramificazioni di 4 residui ciascuna e che viene designata destrina limite.



L'ulteriore degradazione del glicogeno richiede un secondo enzima *l'enzima deramificante*.

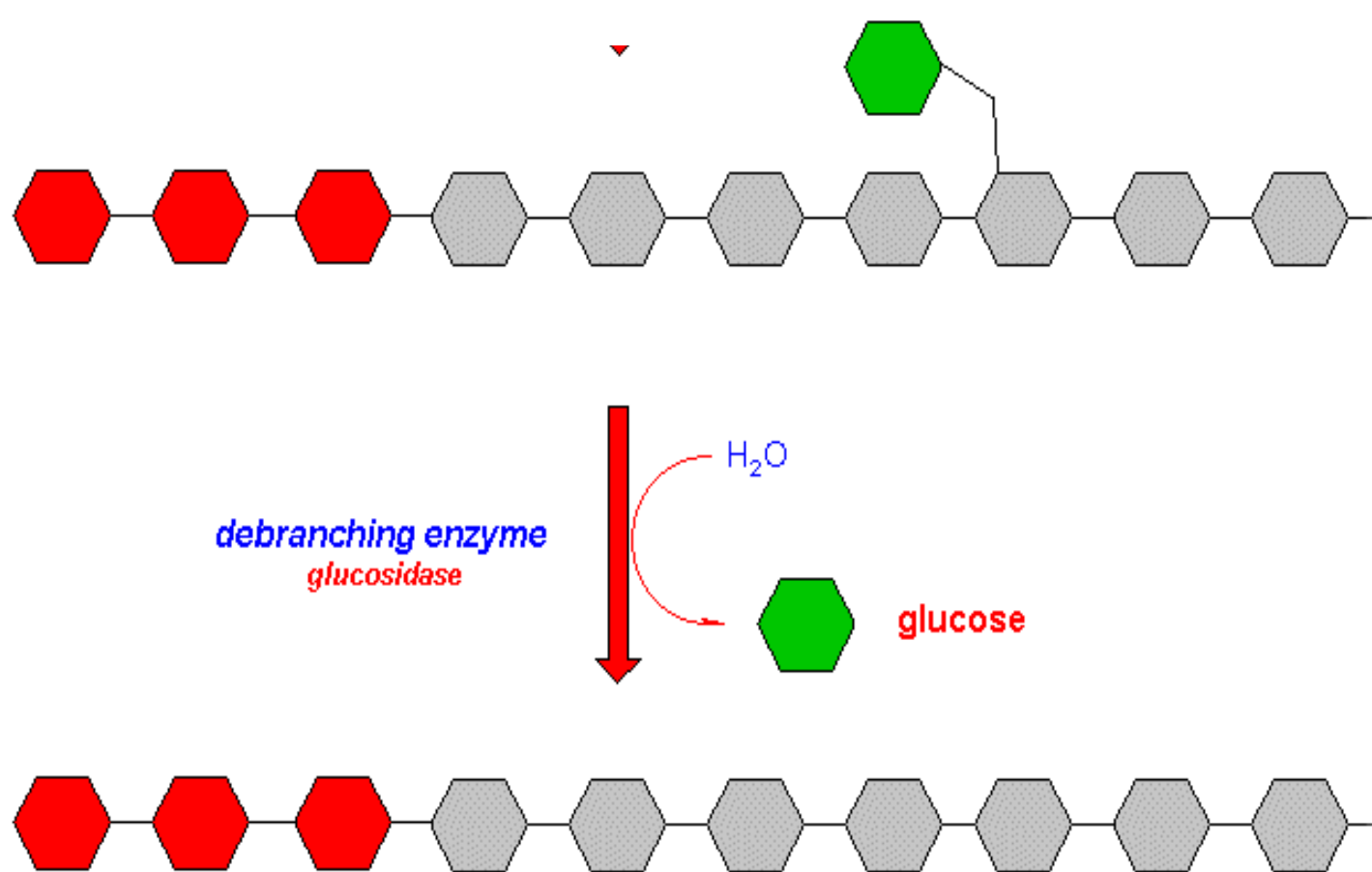
Tale proteina enzimatica catalizza due reazioni successive: .

Nella prima reazione agisce come una *glucosil-4:4 transferasi* che rompe un legame α -1,4 e forma un nuovo legame α -1,4



Esso catalizza la rimozione di un frammento di **tre unità di glucosio** da una ramificazione e li trasferisce **sull'estremità non riducente di una ramificazione vicina** che si allunga e conterrà ora **7 unità glicosidiche (4+3) legate con legami α 1,4**.

Alla fine di tale tappa, nel punto di ramificazione avremo **un'unità glicosidica** legata con un legame **α -1,6**.

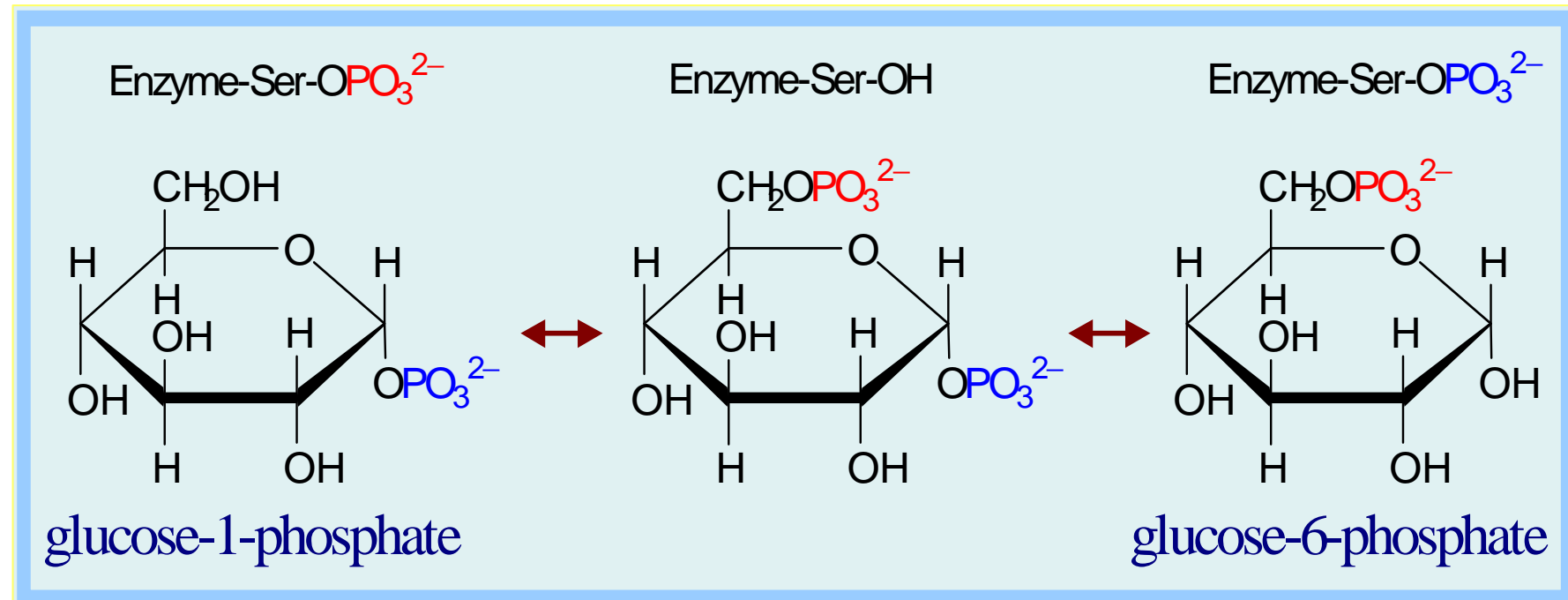


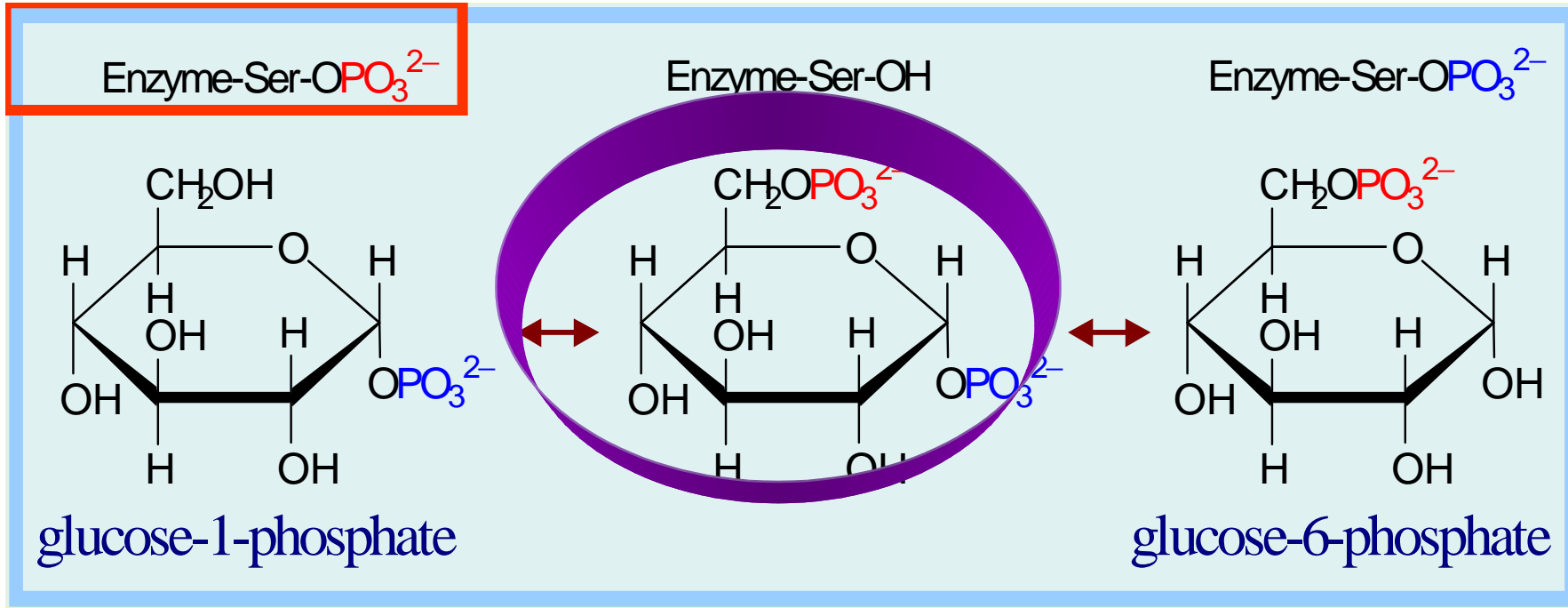
L'enzima deramificante è anche una **amilo-1,6 glucosidasi** che agisce sull'unico residuo di glucosio legato nel punto di ramificazione e forma **glucosio libero**

Il grado di ramificazione del glicogeno è tale che per ogni molecola di glucosio non fosforilato si producono da 11 a 14 molecole di Glucosio 1-P

DESTINO DEL GLUCOSIO 1-P

IL **Glucosio6-P** ed il **Glucosio1-P** sono interconvertibili ad opera di una *Fosfoglucomutasi*





L'enzima contiene nel sito attivo un residuo di **serina** il cui gruppo ossidrilico è esterificato con **H_3PO_4**

Si forma l'intermedio **Glucosio 1,6 difosfato** che non lascia il sito attivo dell'enzima

Le cellule epatiche e quelle renali
contengono una **glucosio 6-fosfatasi**

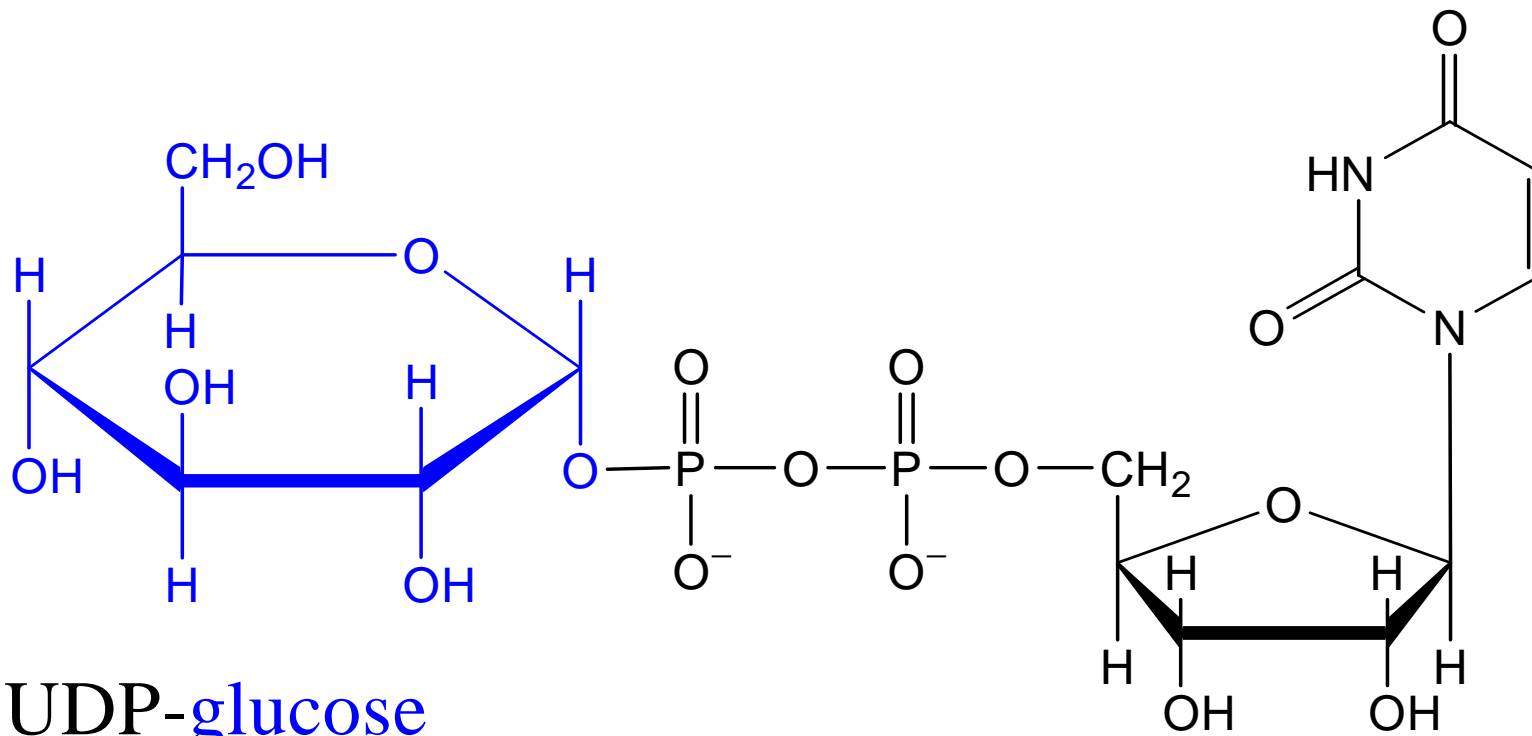


L'enzima è assente nella maggior parte
degli altri tessuti

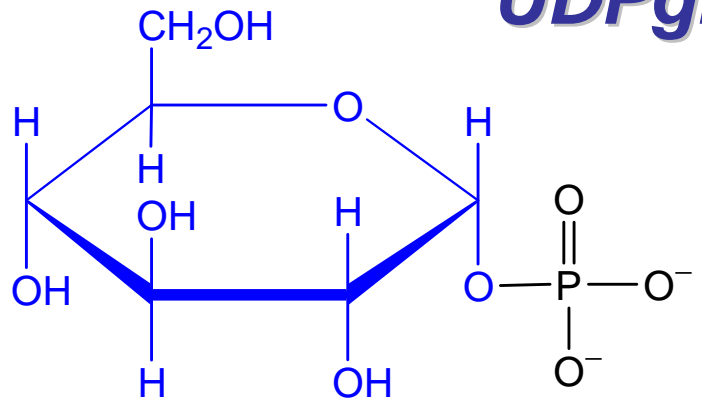
Glicogenosintesi

**La sintesi del glicogeno avviene
per una via diversa da quella
della degradazione**

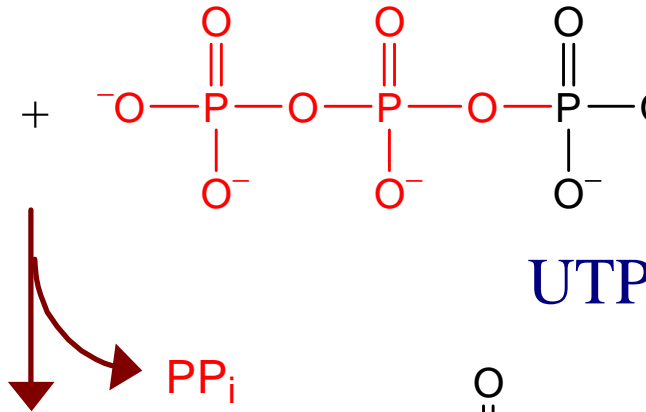
La sintesi richiede l'**attivazione** della molecola di glucosio sotto forma di **UDP-glucosio**



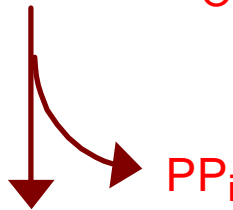
UDPglucosio pirofosforilasi



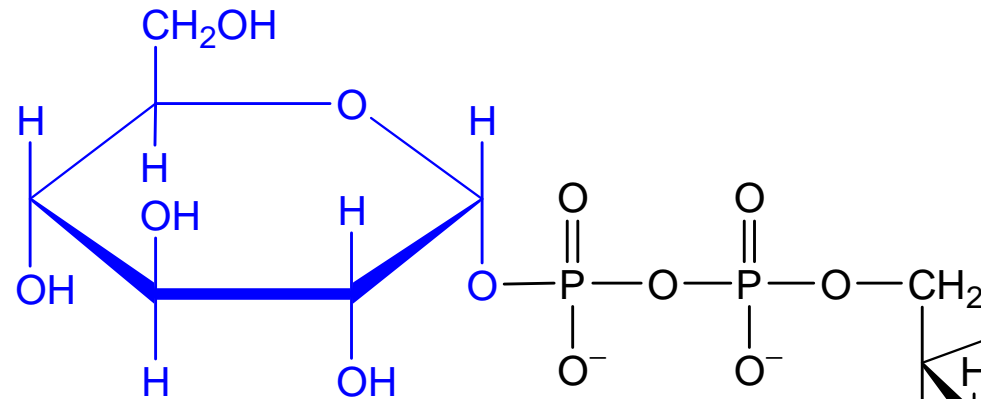
glucose-1-phosphate



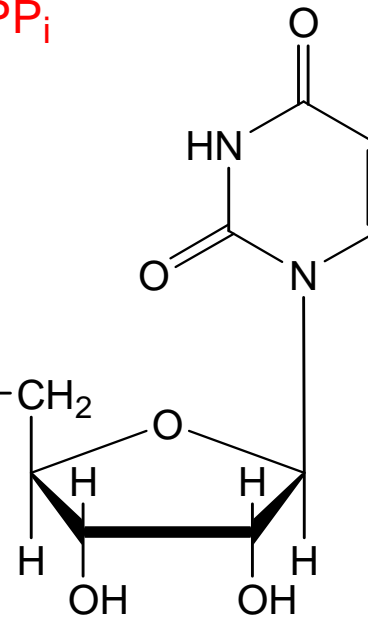
UTP



PP_i



UDP-glucose



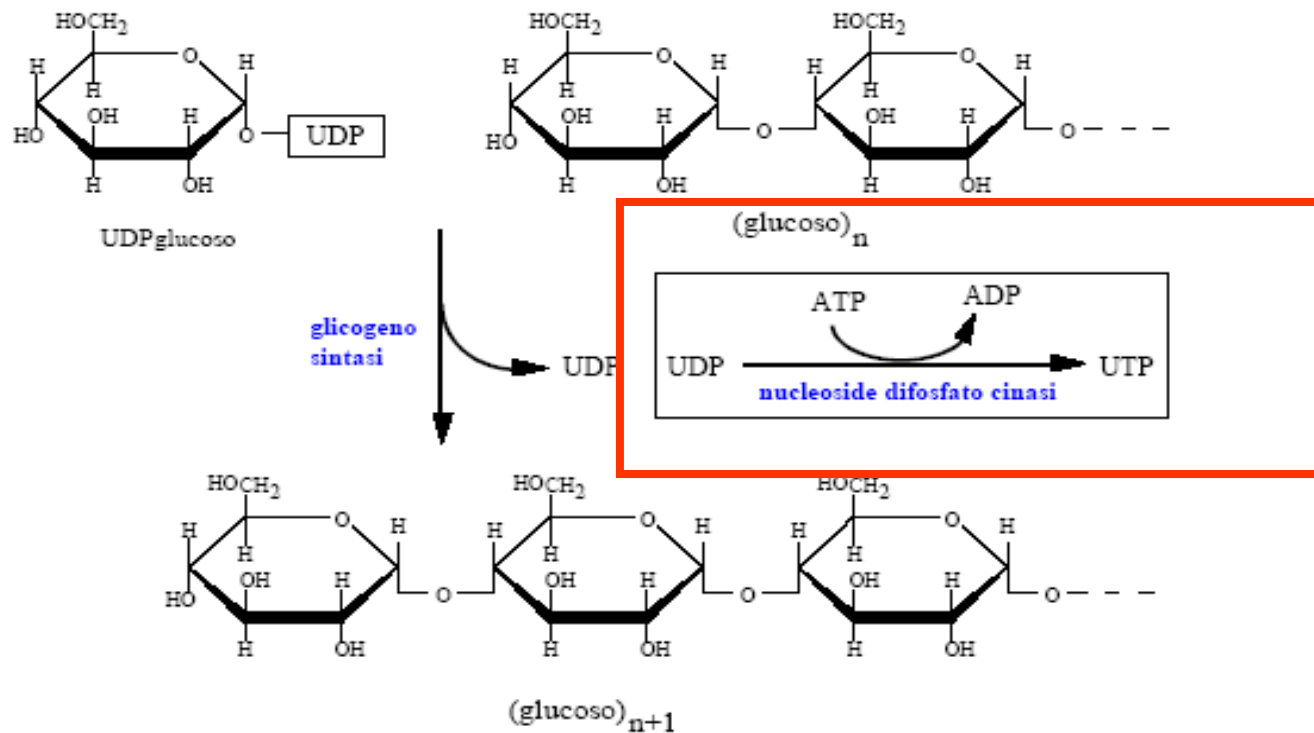


Reazione globale



L'idrolisi spontanea del legame ~P nel PP_i
(P~P) rende la reazione irreversibile

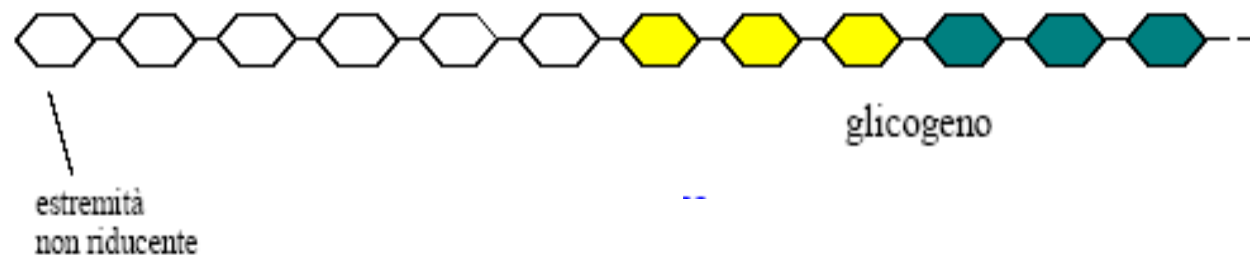
I residui di **glucosio** vengono aggiunti alle estremità **non riducenti delle catene di glicogeno** ad opera della ***glicogeno sintasi***



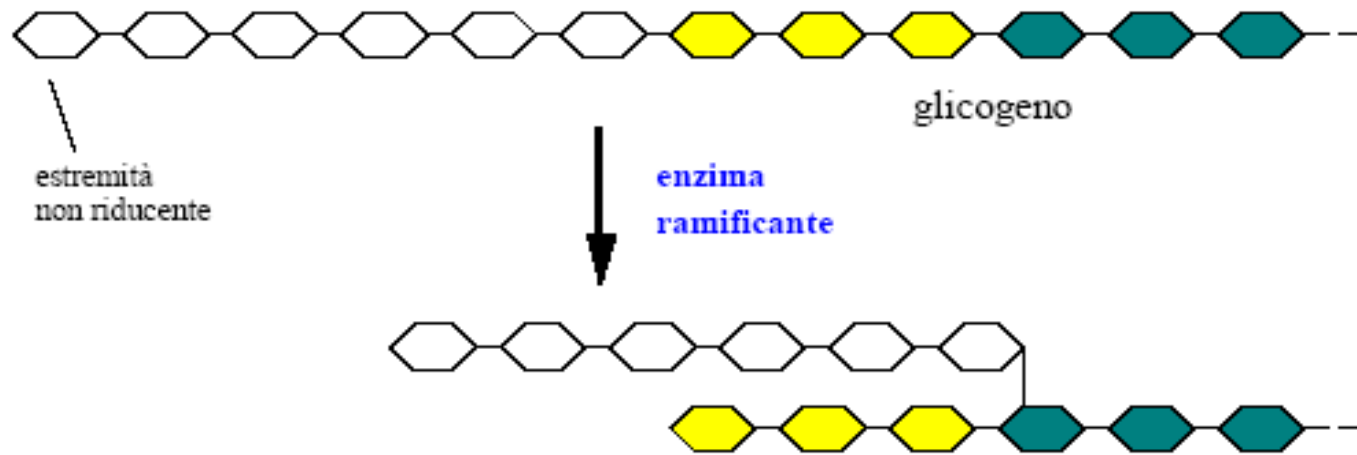


Viene consumato un legame fosforico ad alta energia per ogni molecola di glucosio che si aggiunge al glicogeno

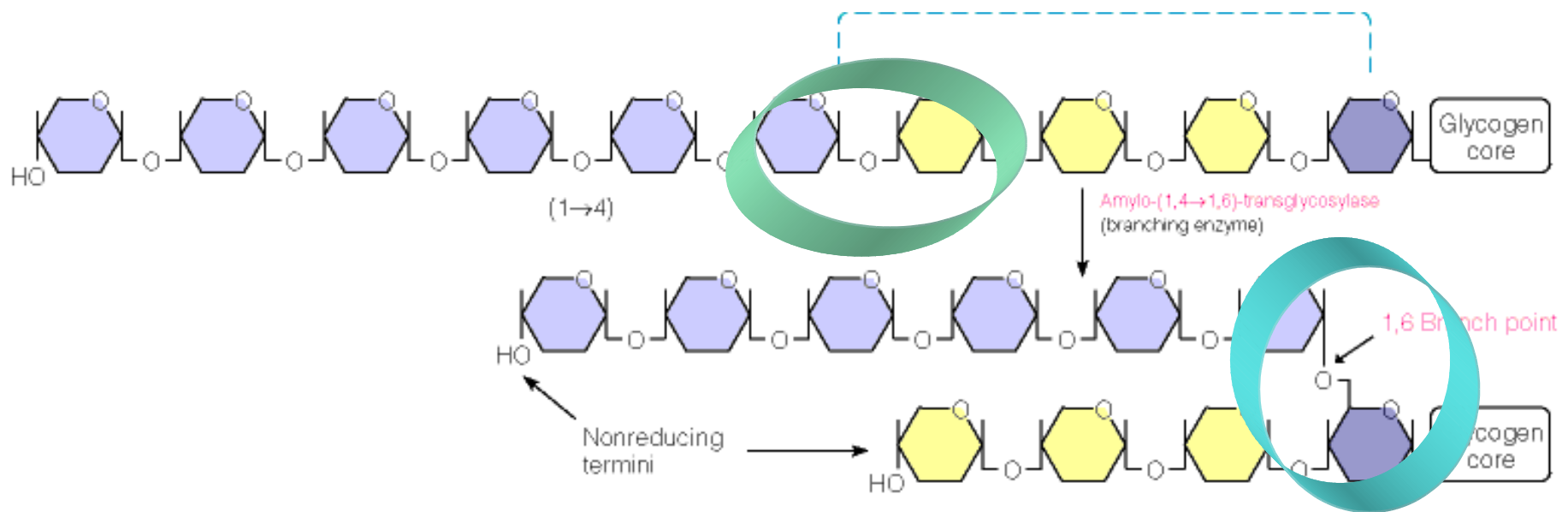
Se la biosintesi del glicogeno dipendesse unicamente dalla glicogeno sintasi il glicogeno sarebbe costituito da lunghe catene lineari simili a quelle dell'amilosio.



Ma nelle cellule devolute all'accumulo di glicogeno è presente un secondo enzima *l'enzima ramificante o glicosil-4:6-transferasi*

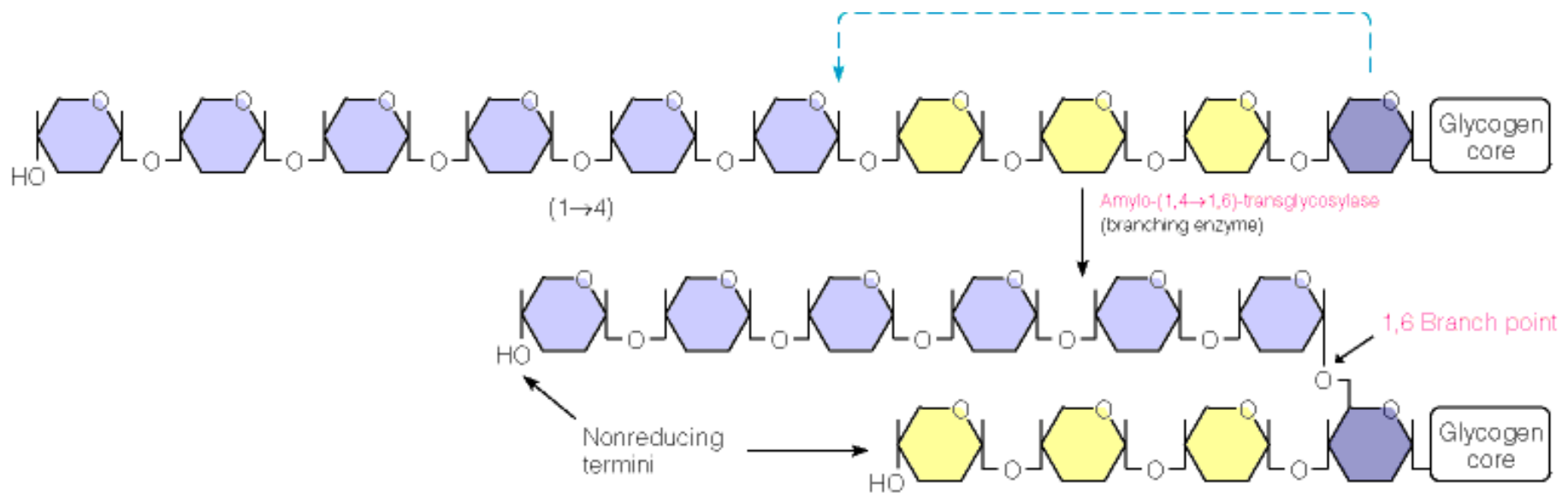


Tale enzima consente lo spostamento di un oligomero di 6-8 residui di glucosio (legati con legame α 1,4) dall'estremità non riducente di una catena ad un residuo di glucosio , lontano almeno 4 residui dalla ramificazione più vicina

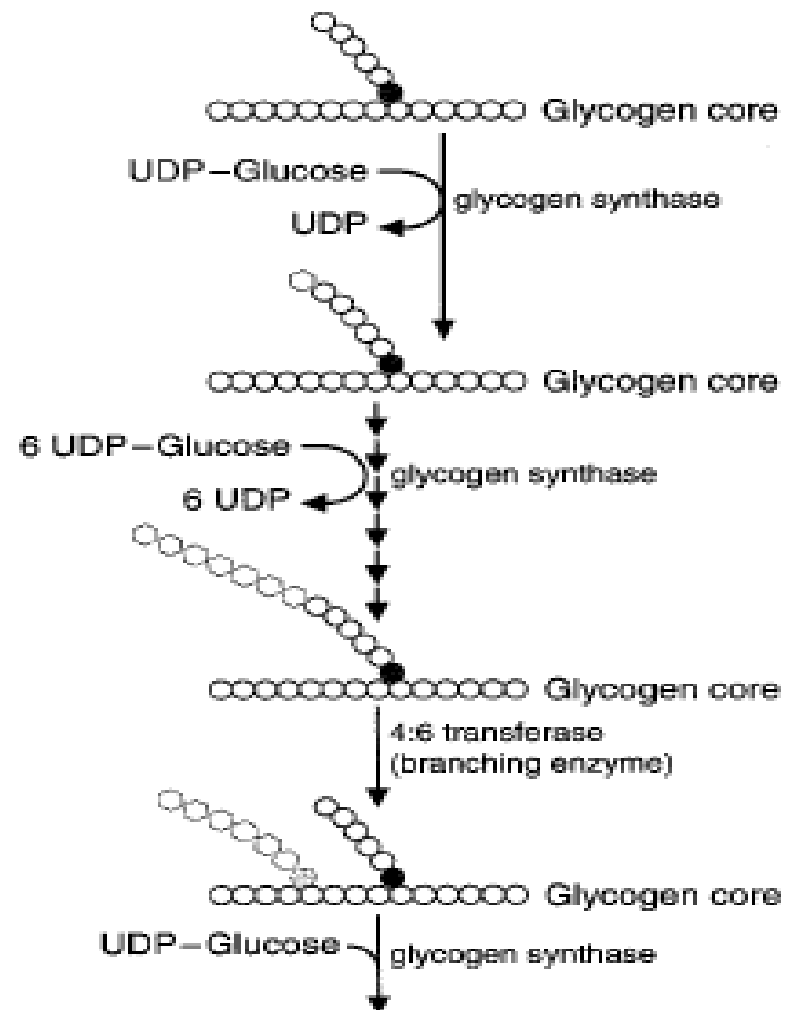


L'enzima è anche denominato
Amilo (1,4->1,6) transglicosilasi in
quanto rompe un legame $\alpha 1,4$

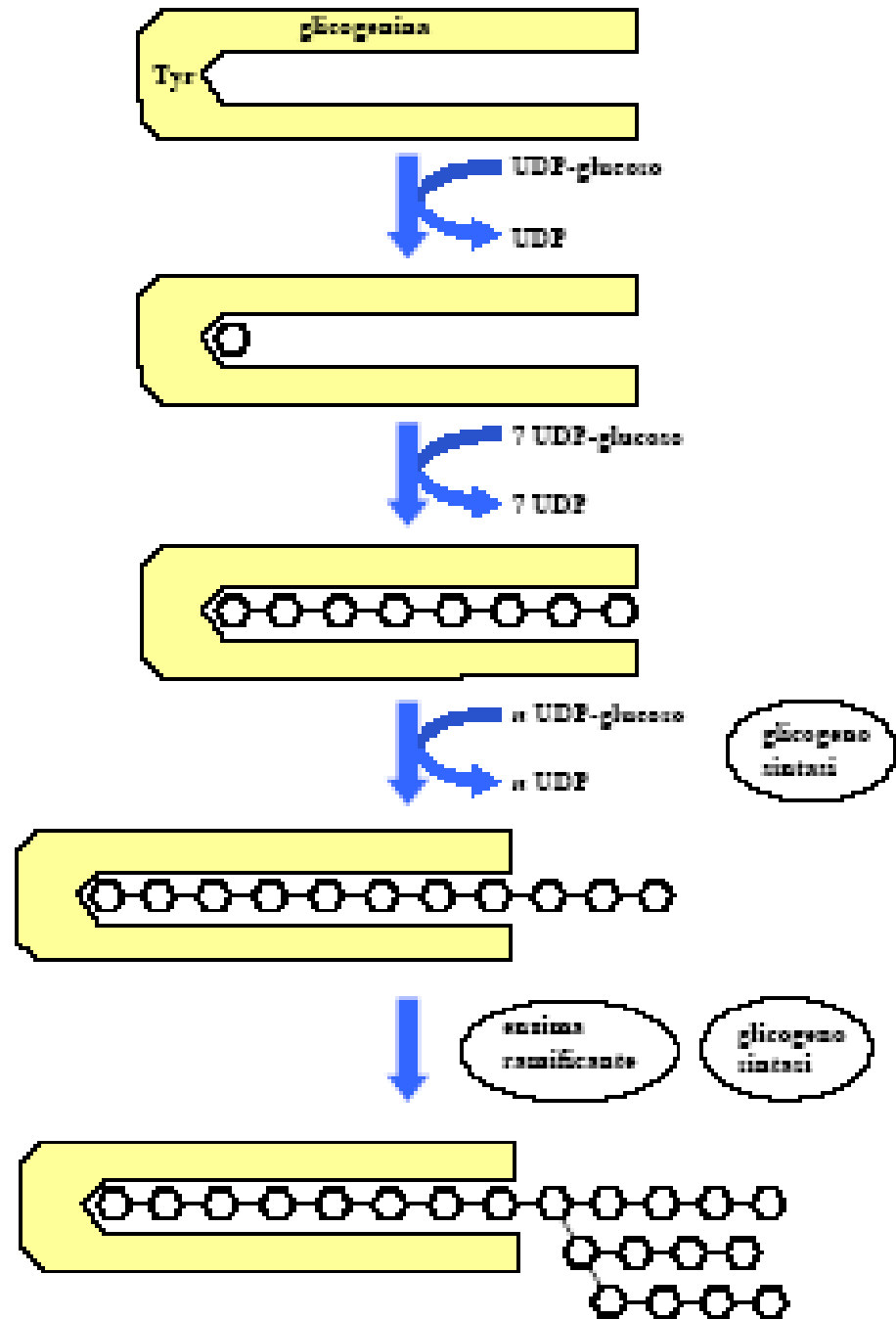
e forma un legame $\alpha 1,6$

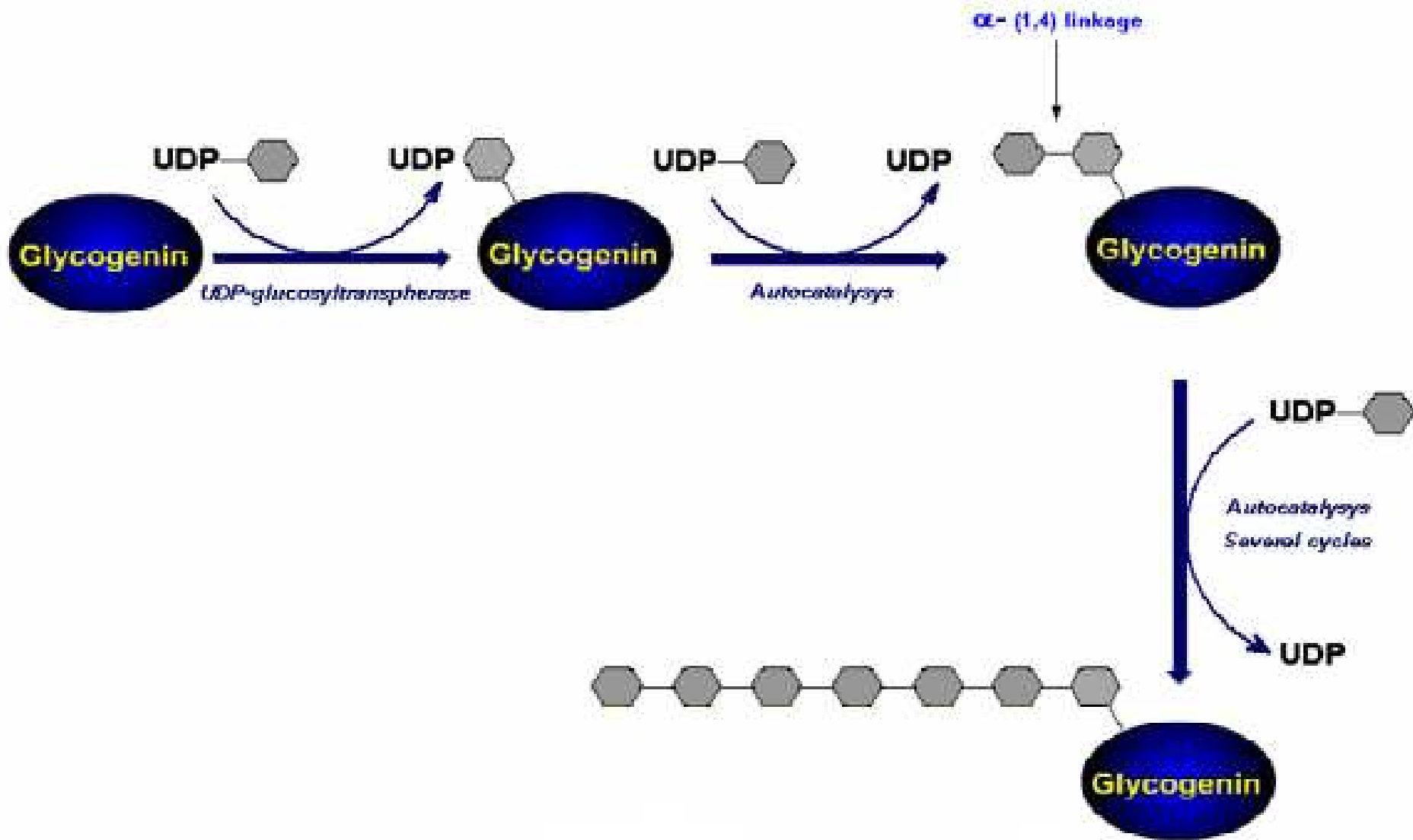


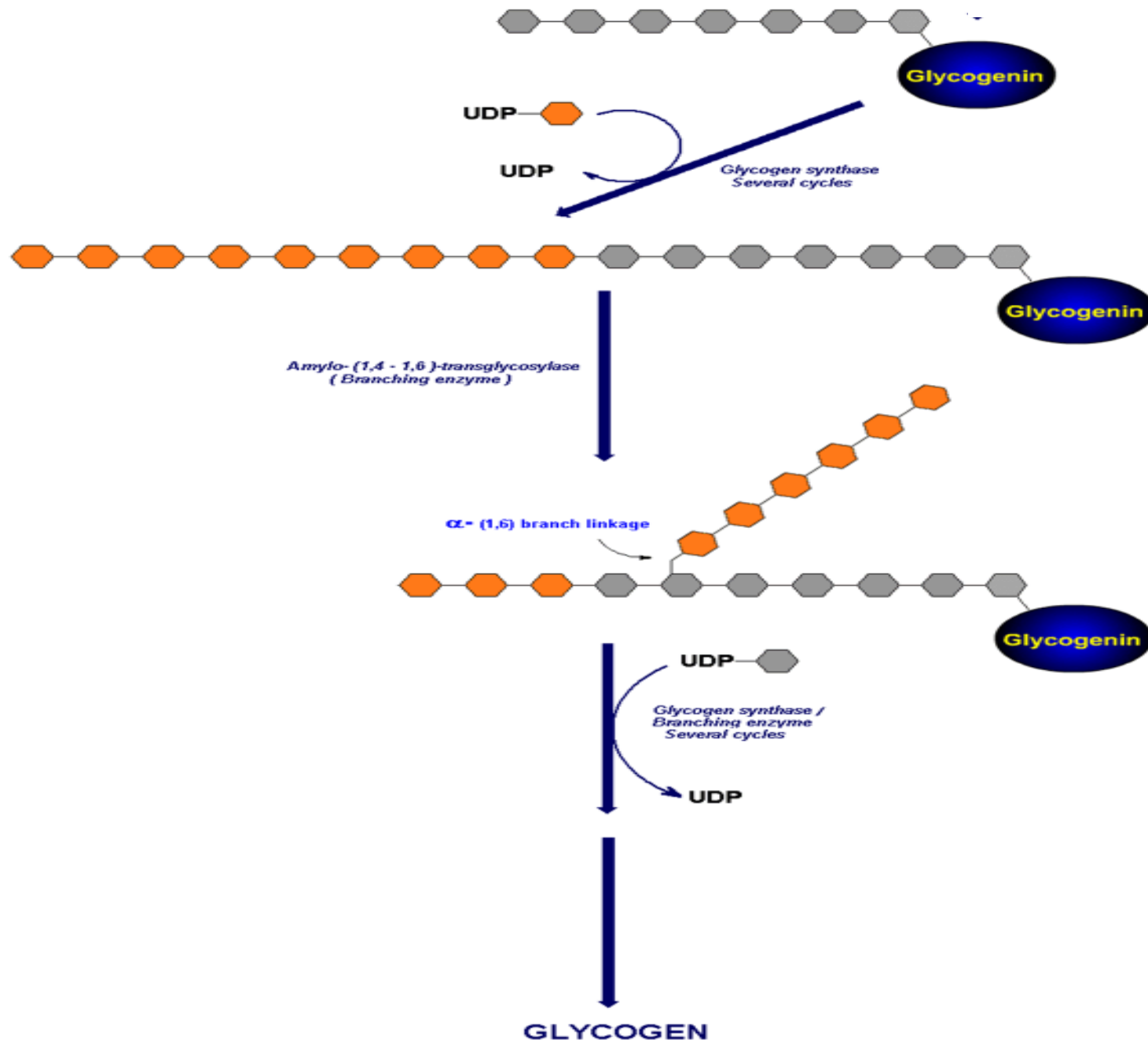
- Le ramificazioni aumentano la solubilità del polimero
- Aumenta, inoltre, il numero delle estremità non riducenti che sono i siti per la demolizione e la sintesi del glicogeno

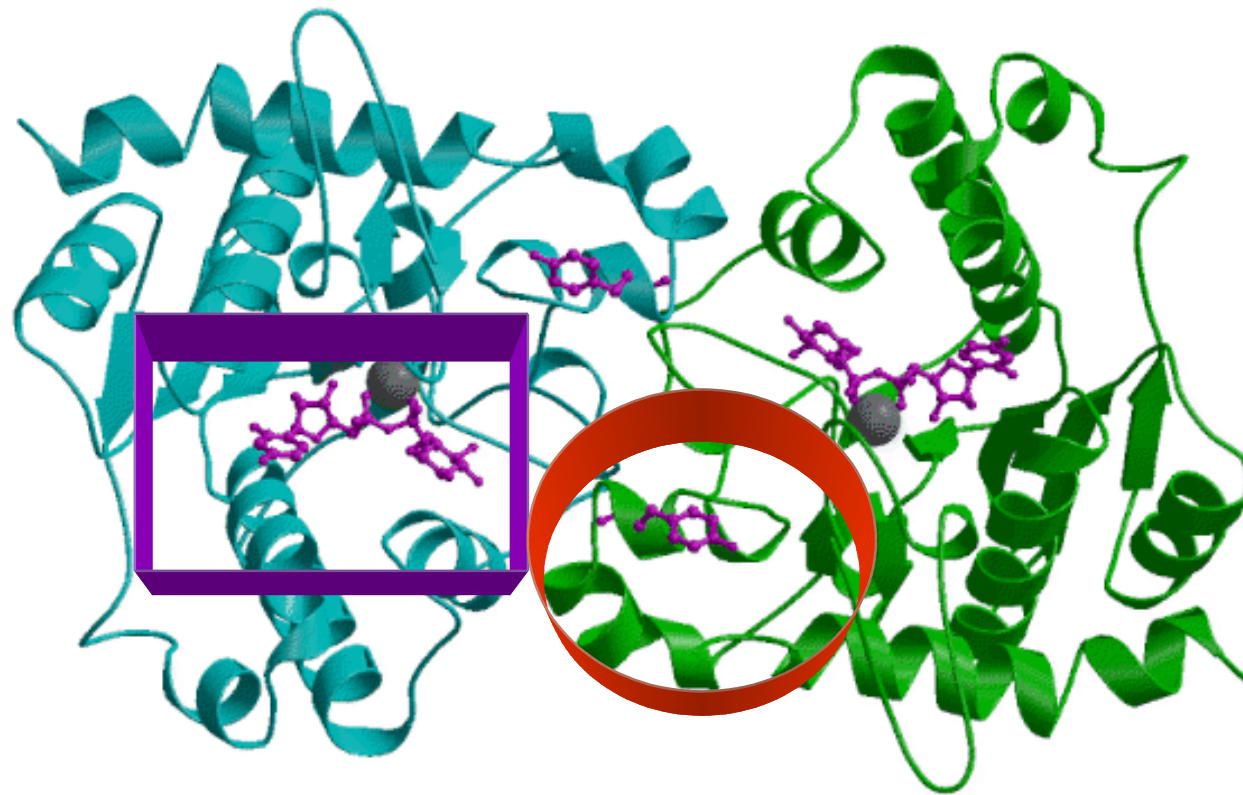


- La sintesi del glicogeno richiede la presenza di un ***“primer”***
- La proteina ***glicogenina*** costituisce il primer
- La glicogenina si autoglicosila legando un residuo di glucosio dall'**UDP-glucosio** ad un residuo di **tirosina**
- Questo serve da **stampo** per la ***glicogeno sintasi***

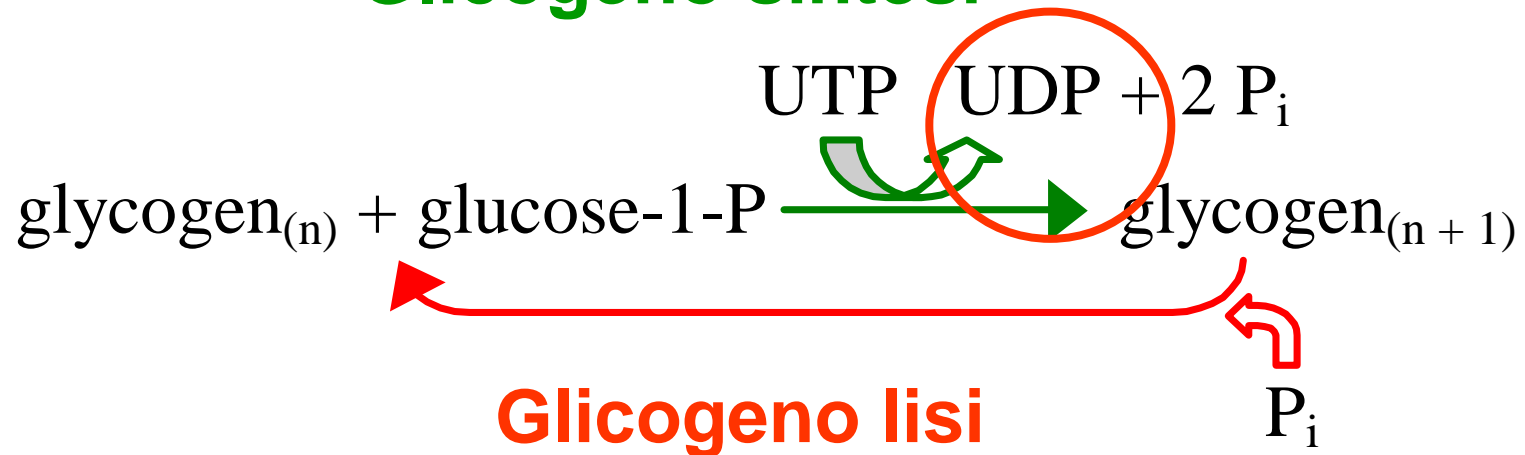








Glicogeno sintesi



Se entrambe le vie fossero attive simultaneamente nella cellula si creerebbe un ciclo futile con il consumo di una molecola di ATP per ciclo, quella spesa per convertire l'UDP in UTP.