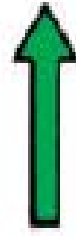


GLICOGENO

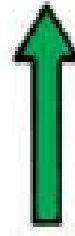
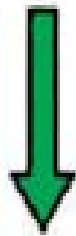
Glicogenolisi



Glicogenosintesi

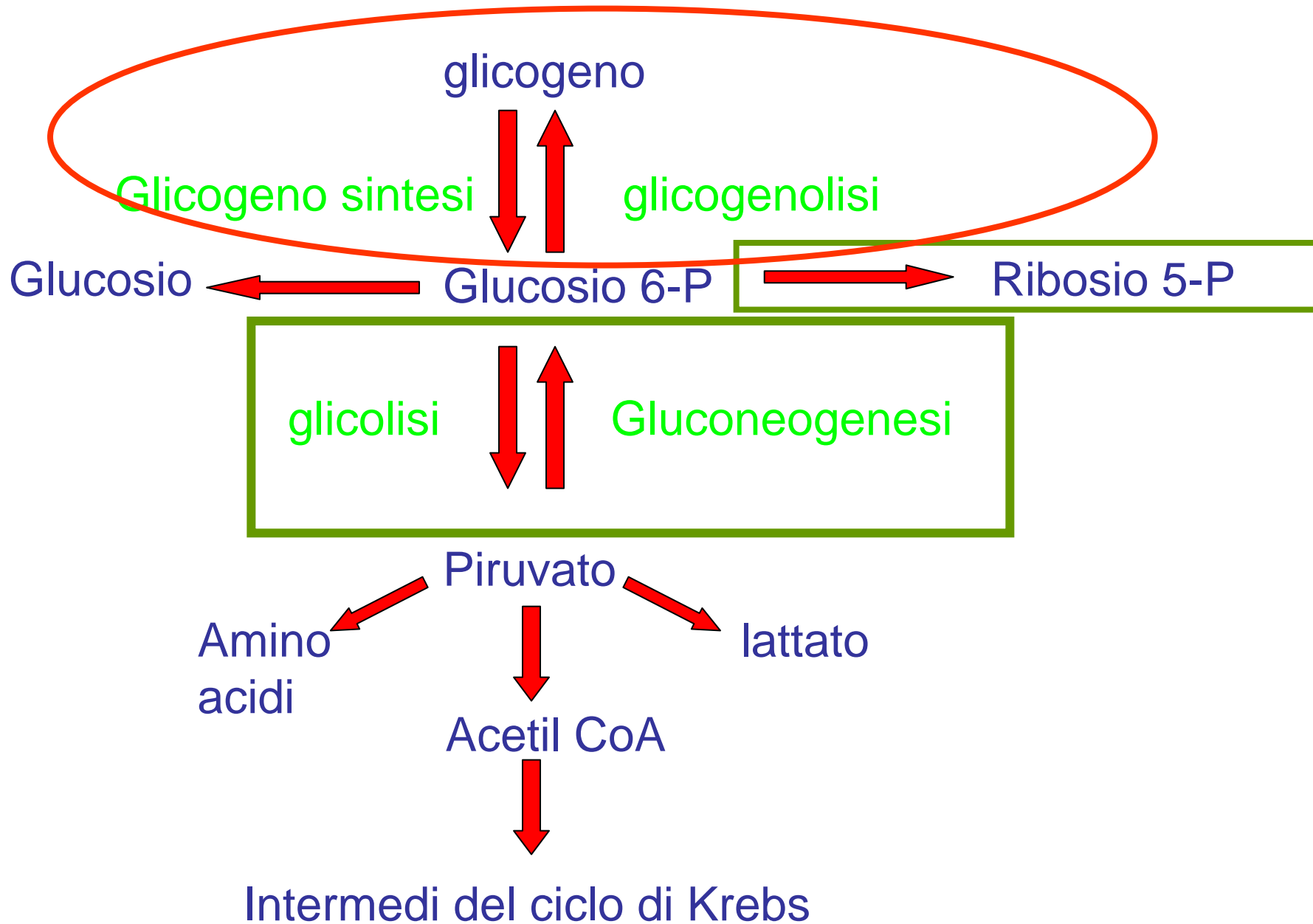
GLUCOSIO

Glicolisi

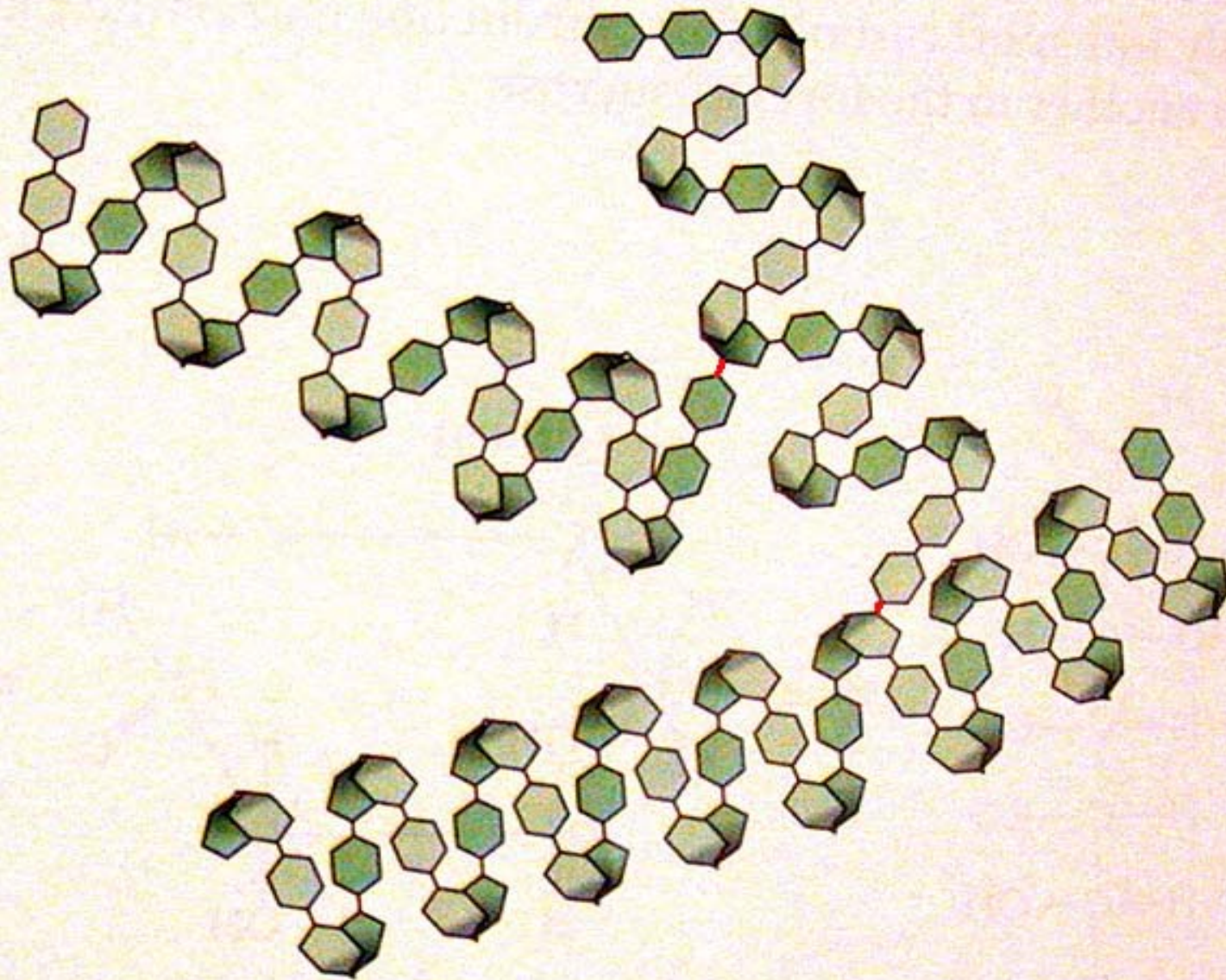


Gluconeogenesi

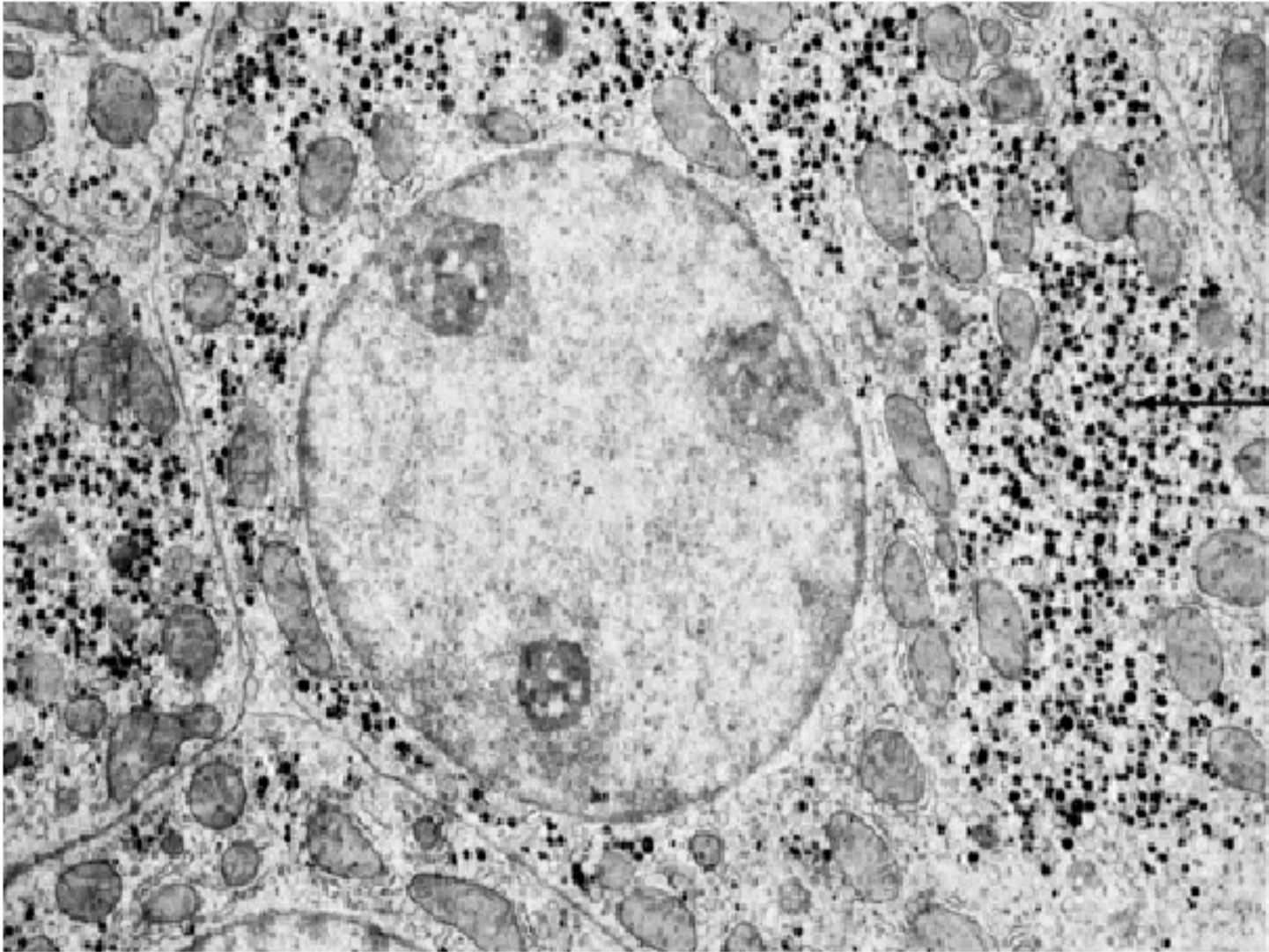
PIRUVATO







(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**

**2,4 moli nei muscoli**

## **Glicogeno Muscolare**

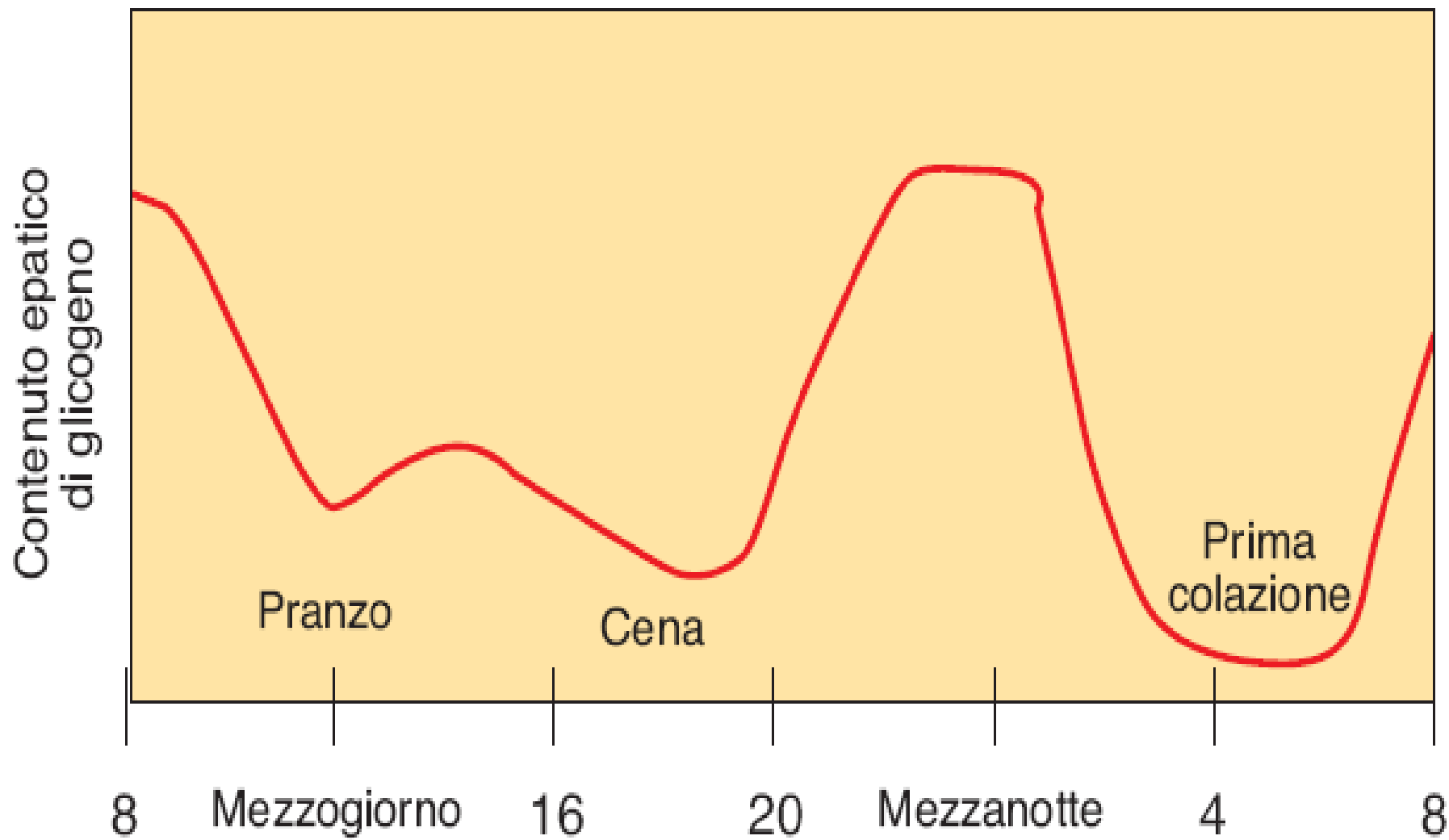
**Riserva di carburante per la sintesi di ATP necessaria all'attività muscolare**

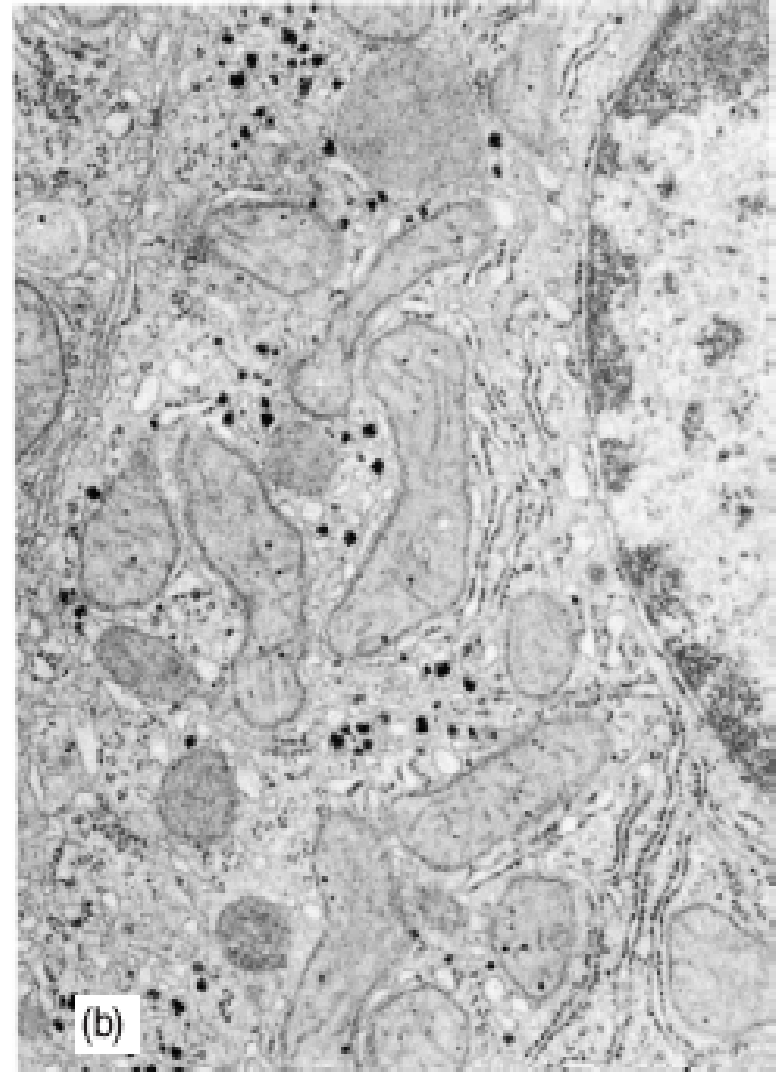
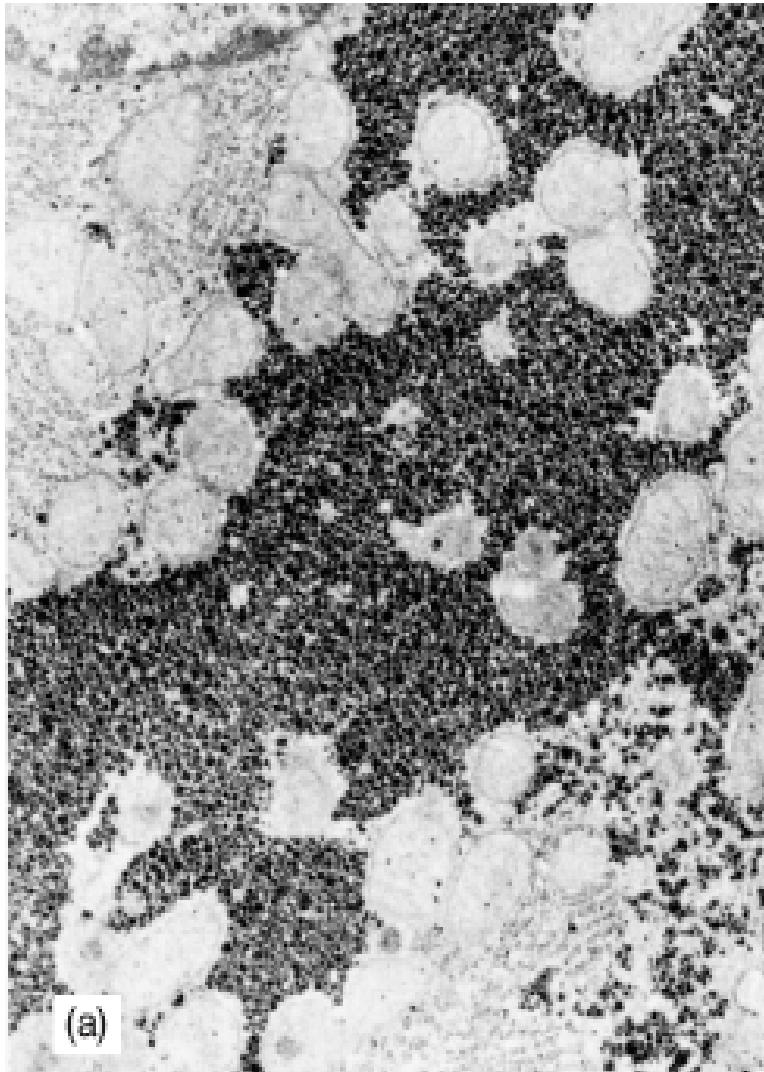
## **Glicogeno Epatico**

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

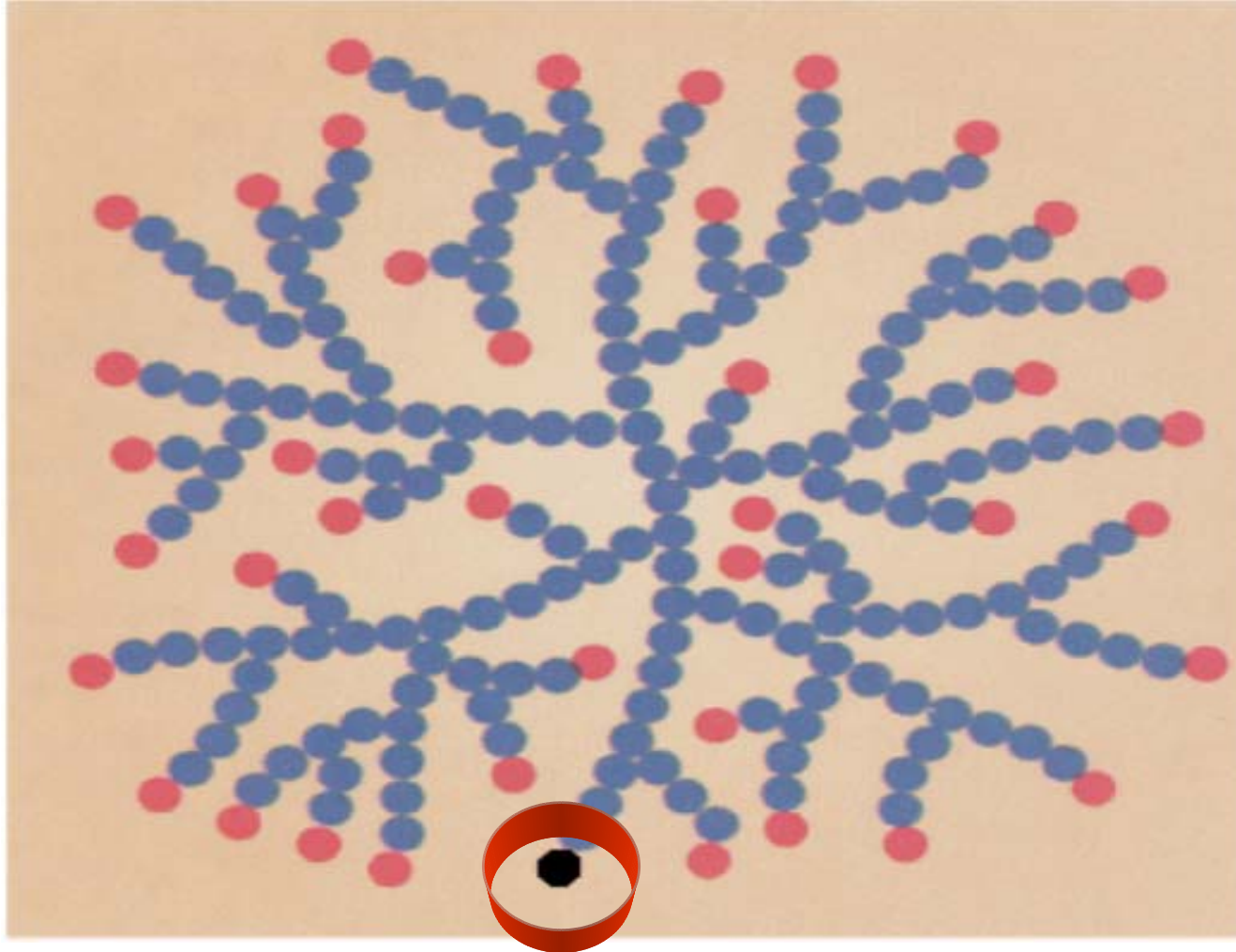
**I livelli di glicogeno epatico variano notevolmente in risposta all'assunzione di cibo.**

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





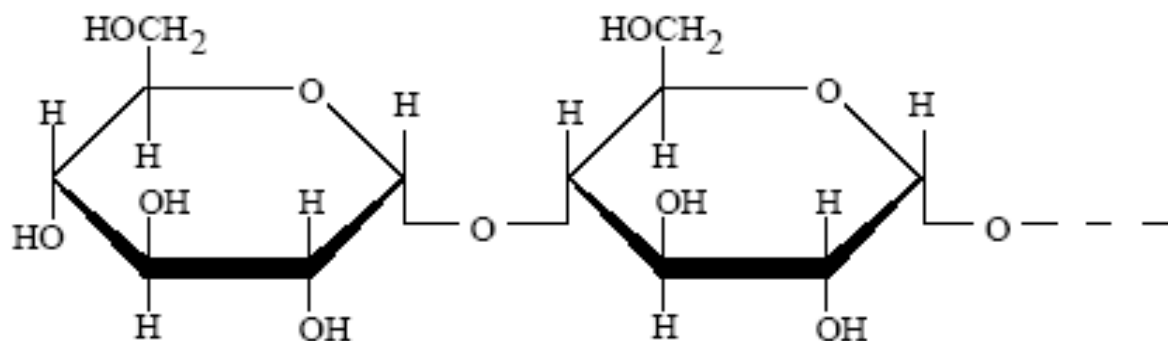
Poiché la struttura del glicogeno presenta **molte ramificazioni**, ognuna termina con un **glucosio** che ha **impegnato** il proprio carbonio anomero, per cui vi sono **molte** **estremità non riducenti.**



**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.**

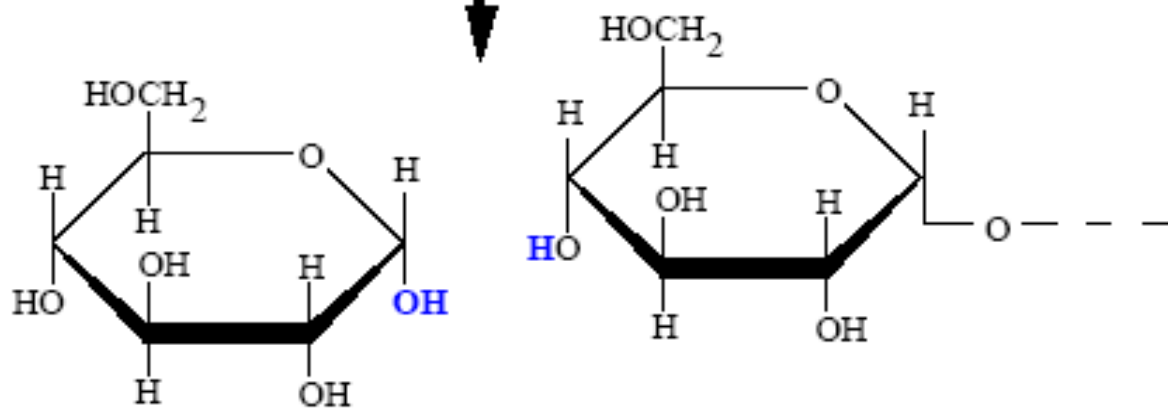
**L'allungamento del polimero** in fase di sintesi ed **il rilascio del glucosio** in fase di degradazione **avvengono alle estremità non riducenti**

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***

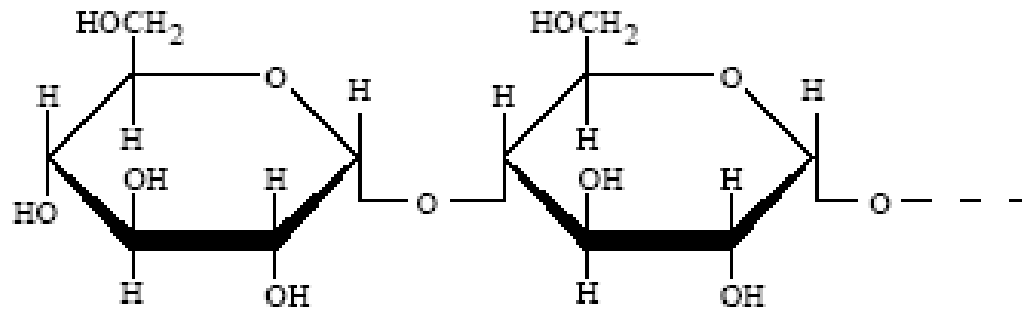


**idrolisi**

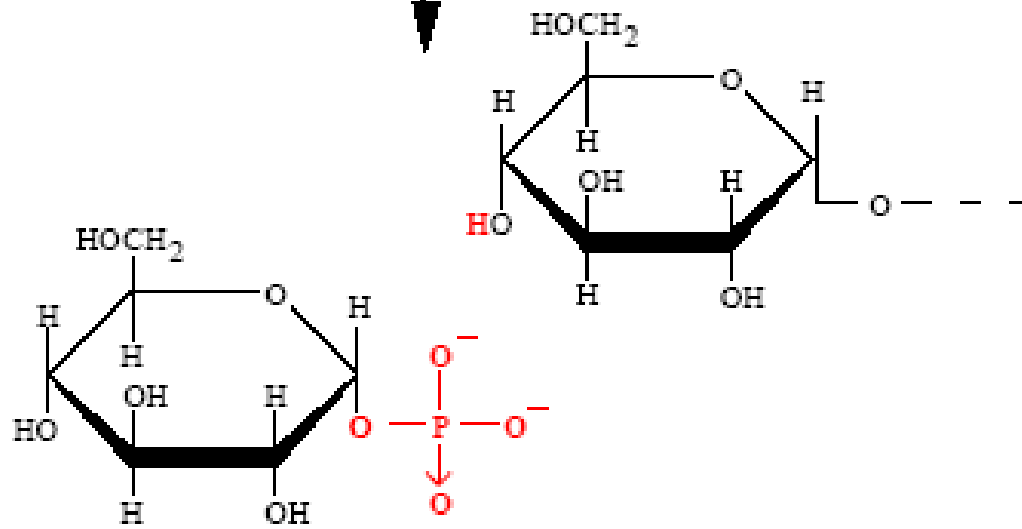
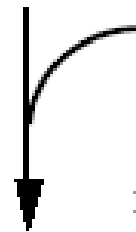
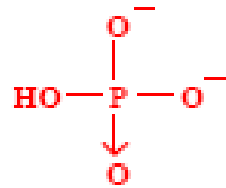
$H_2O$



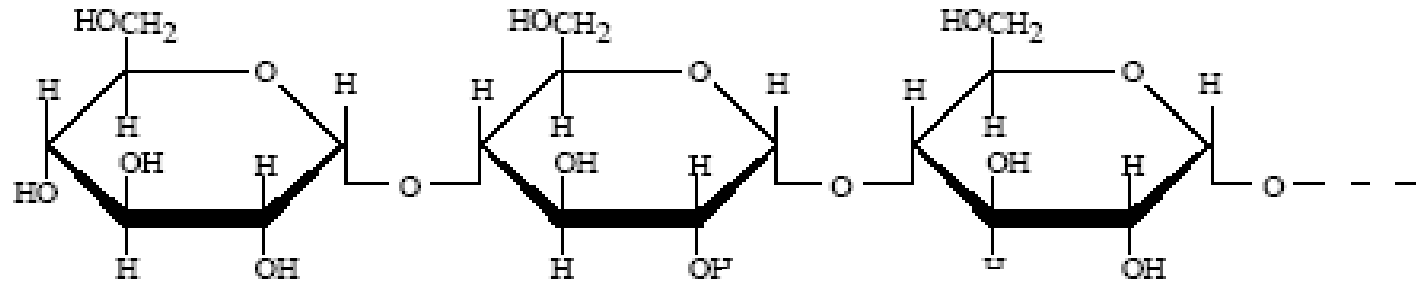
glucoso



**fosforolisi**

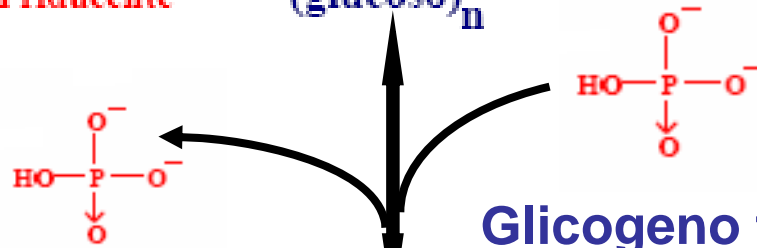


glucoso-1-fosfato

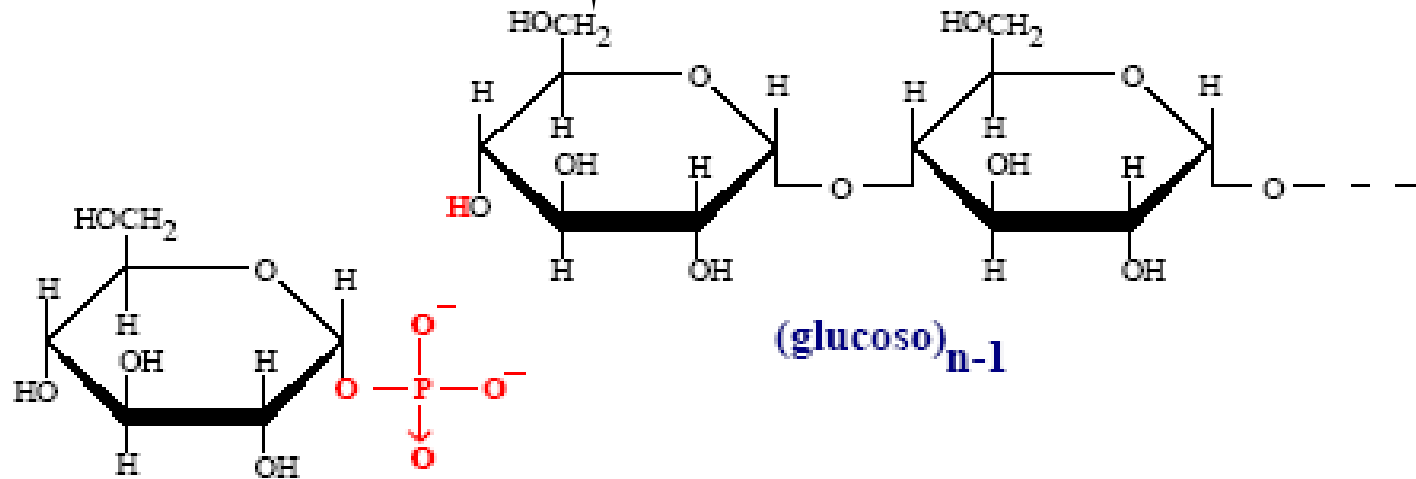


estremo non riducente

(glucoso)<sub>n</sub>



Glicogeno fosforilasi



glucoso-1-fosfato

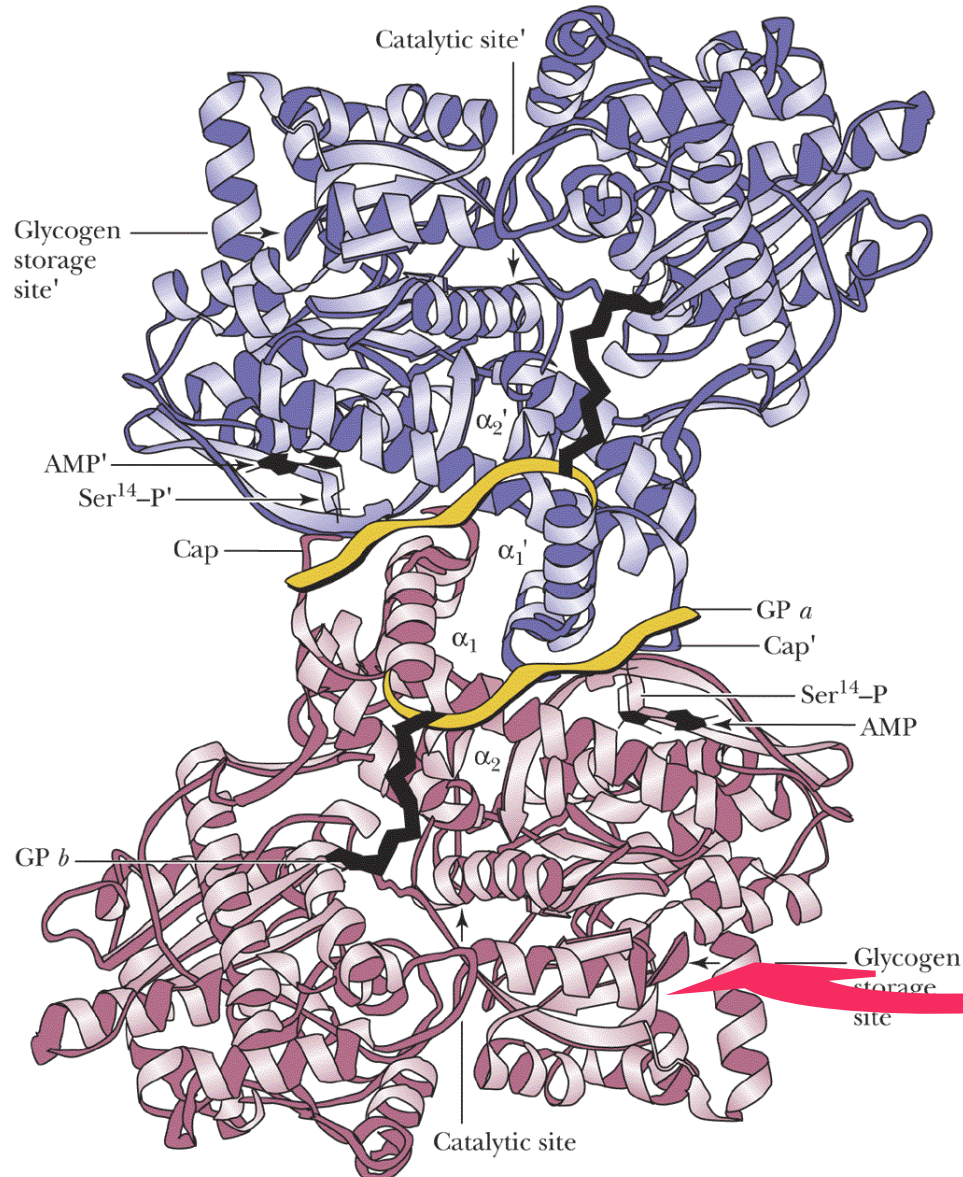
**La reazione catalizzata dalla  
fosforilasi è facilmente reversibile  
La reazione è all'equilibrio se**

$$[Pi] / [Glc 1-P] = 3,6$$

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

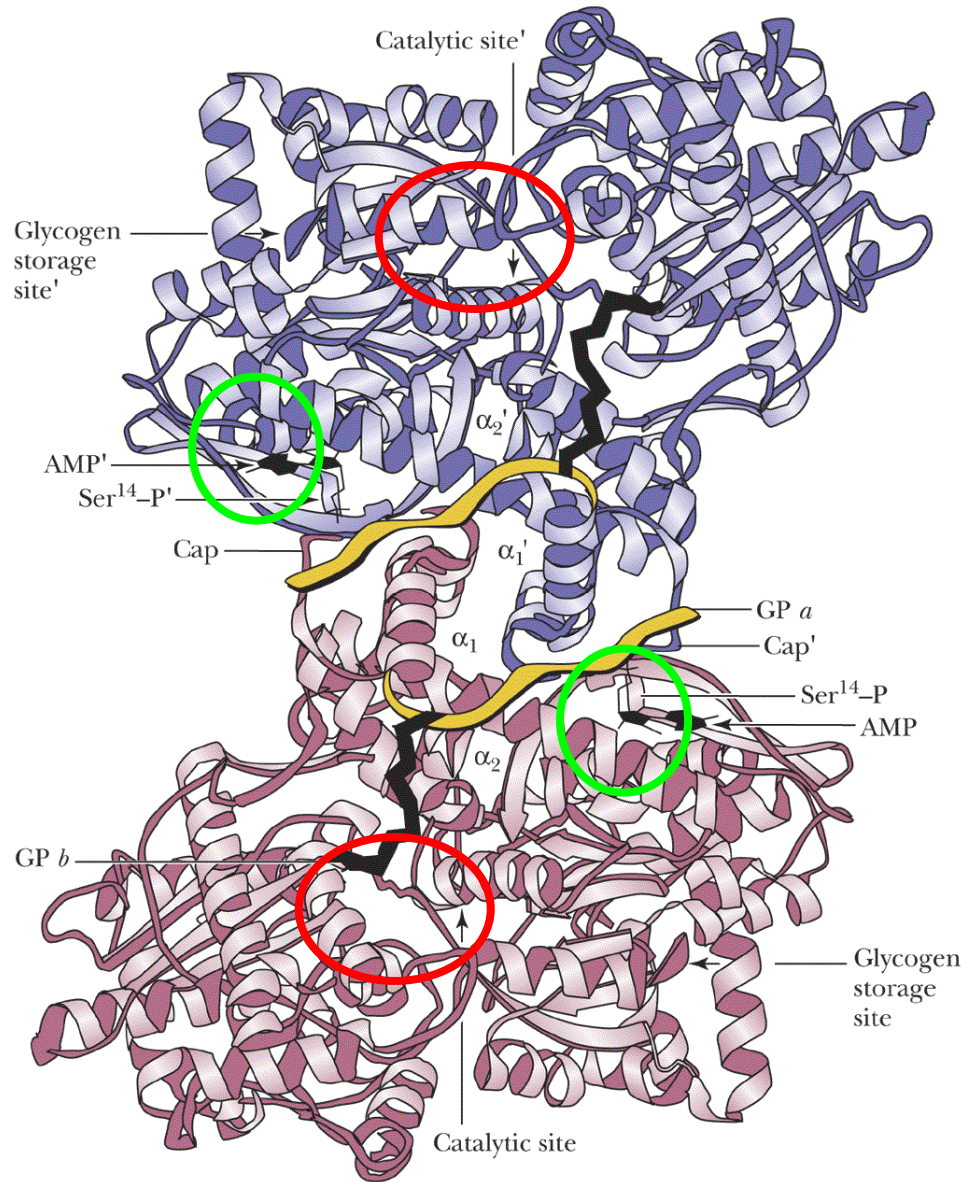
**La reazione procede verso la  
demolizione del glicogeno.**

# 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.**

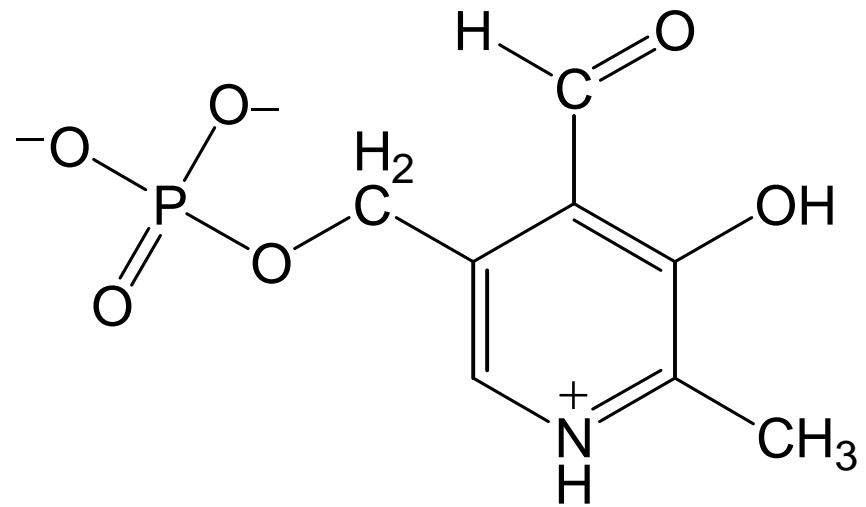
**Sulla  
superficie  
esterna si  
riconoscono  
il sito che  
lega i  
nucleotidi  
adenilici  
(ATP e AMP)  
e la serina  
che viene  
fosforilata.**



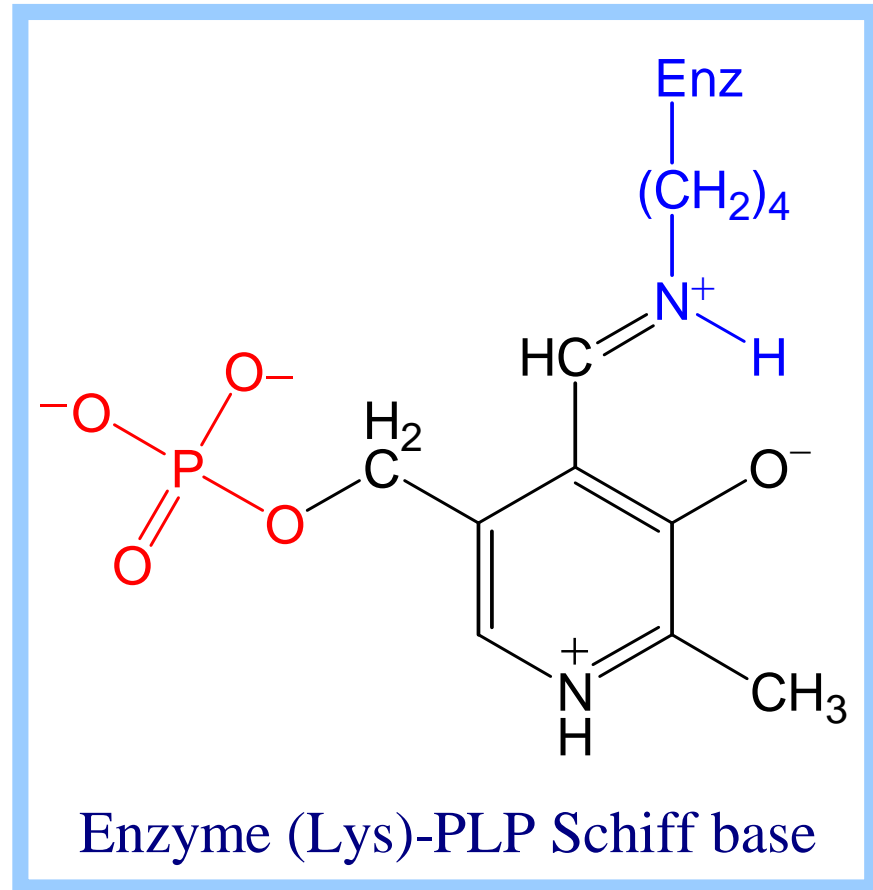
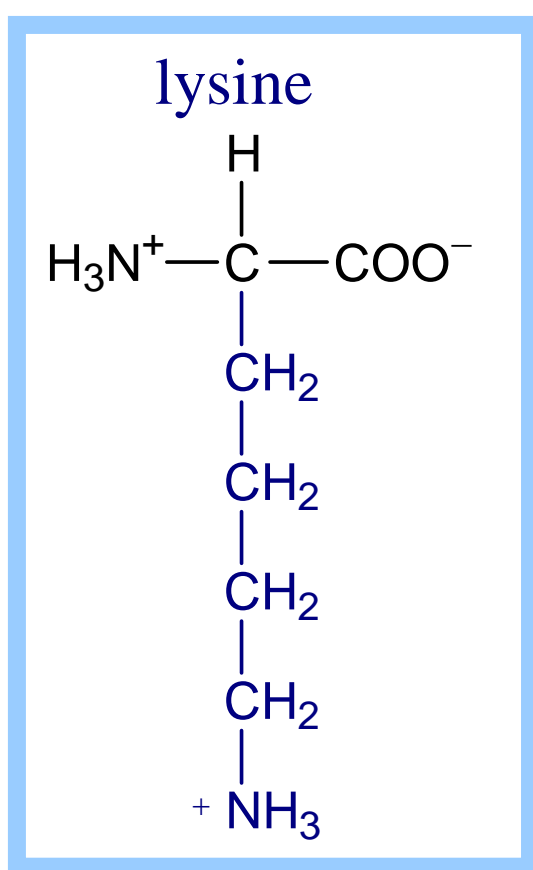
**Nel sito  
catalitico si  
trova una  
molecola  
di  
piridossal  
fosfato  
legato ad  
un residuo  
di lisina**

## Piridossal fosfato

(**PLP**), forma attiva della vitamina B<sub>6</sub>, è il gruppo prostetico della Glicogeno fosforilasi.



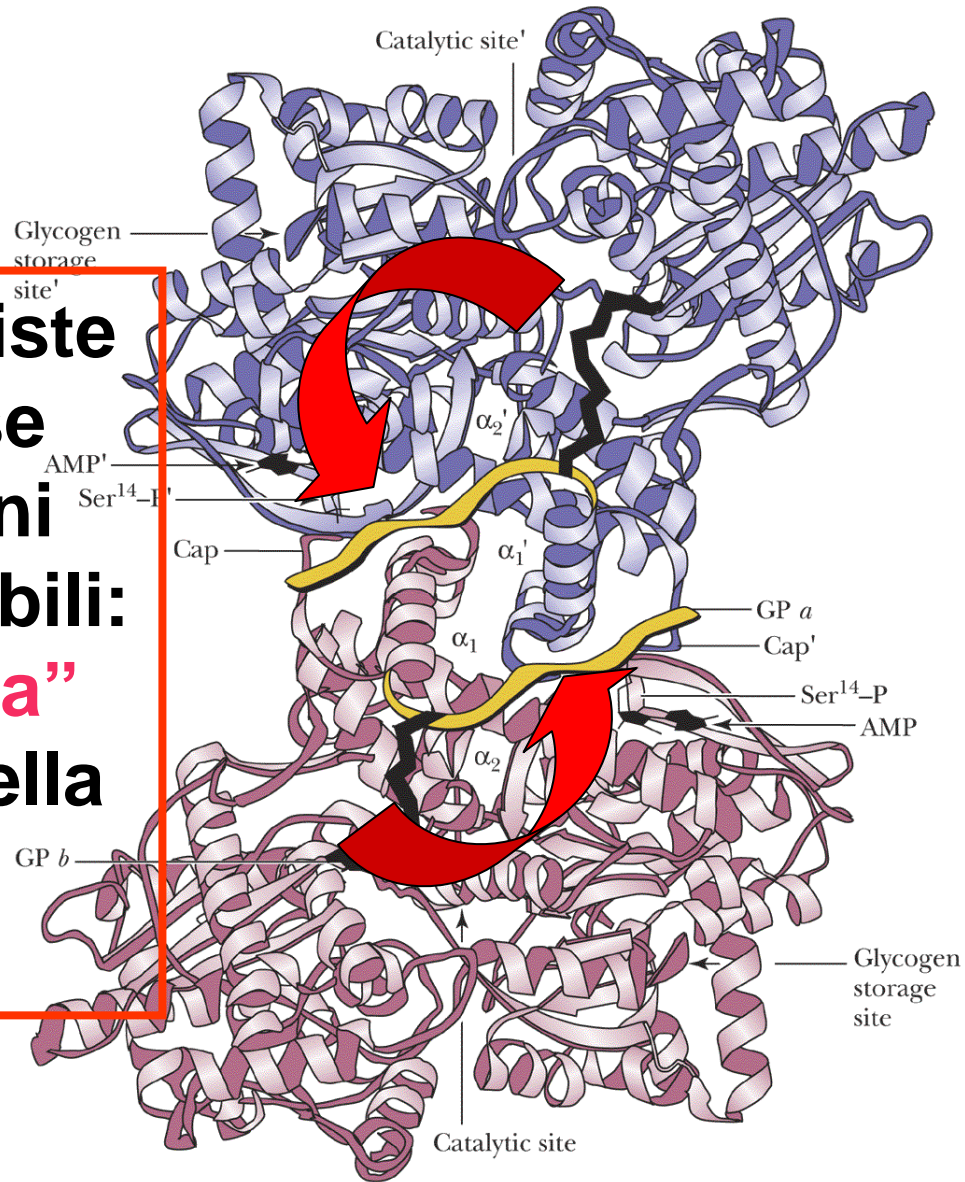
pyridoxal phosphate (PLP)



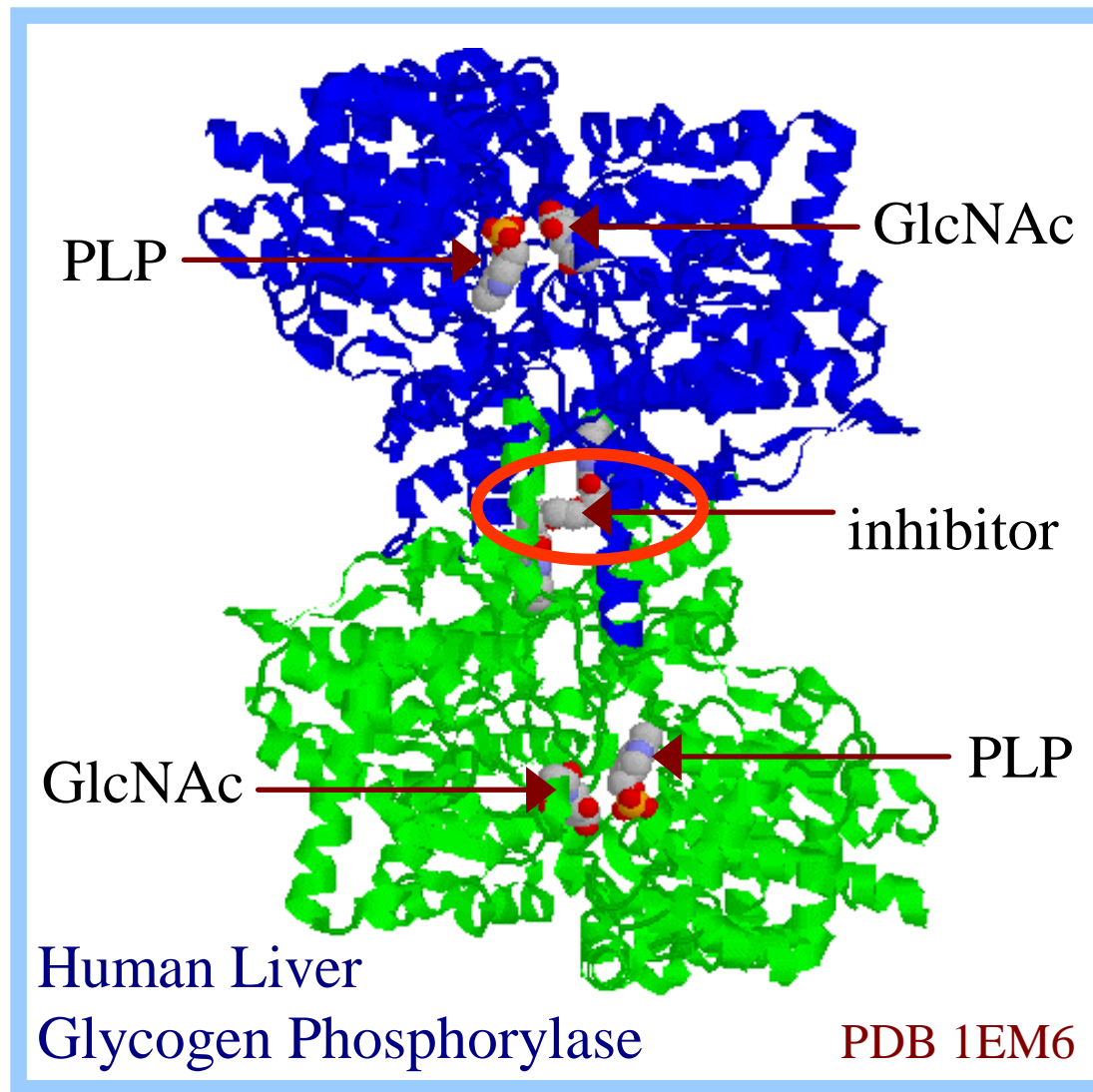
Il PLP è localizzato nel sito attivo dell'enzima legato come **base** di **Schiff** al gruppo  $\epsilon$ -aminico di un residuo di **lisina**.

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

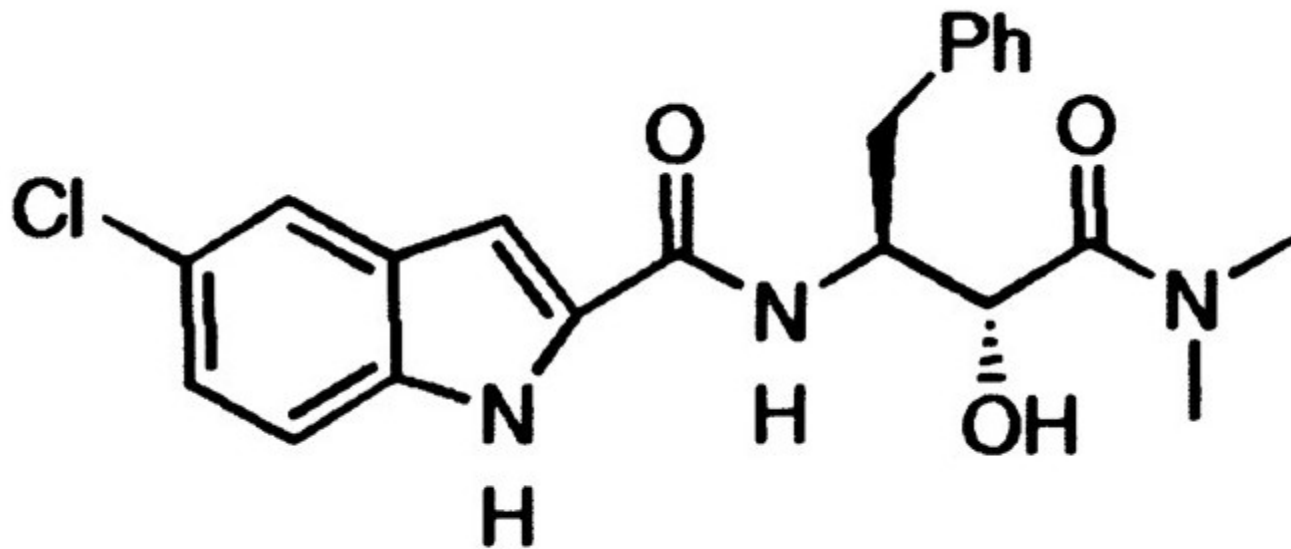
L'enzima esiste  
in due diverse  
conformazioni  
interconvertibili:  
la forma “tesa”  
inattiva e quella  
“rilasciata”  
attiva



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

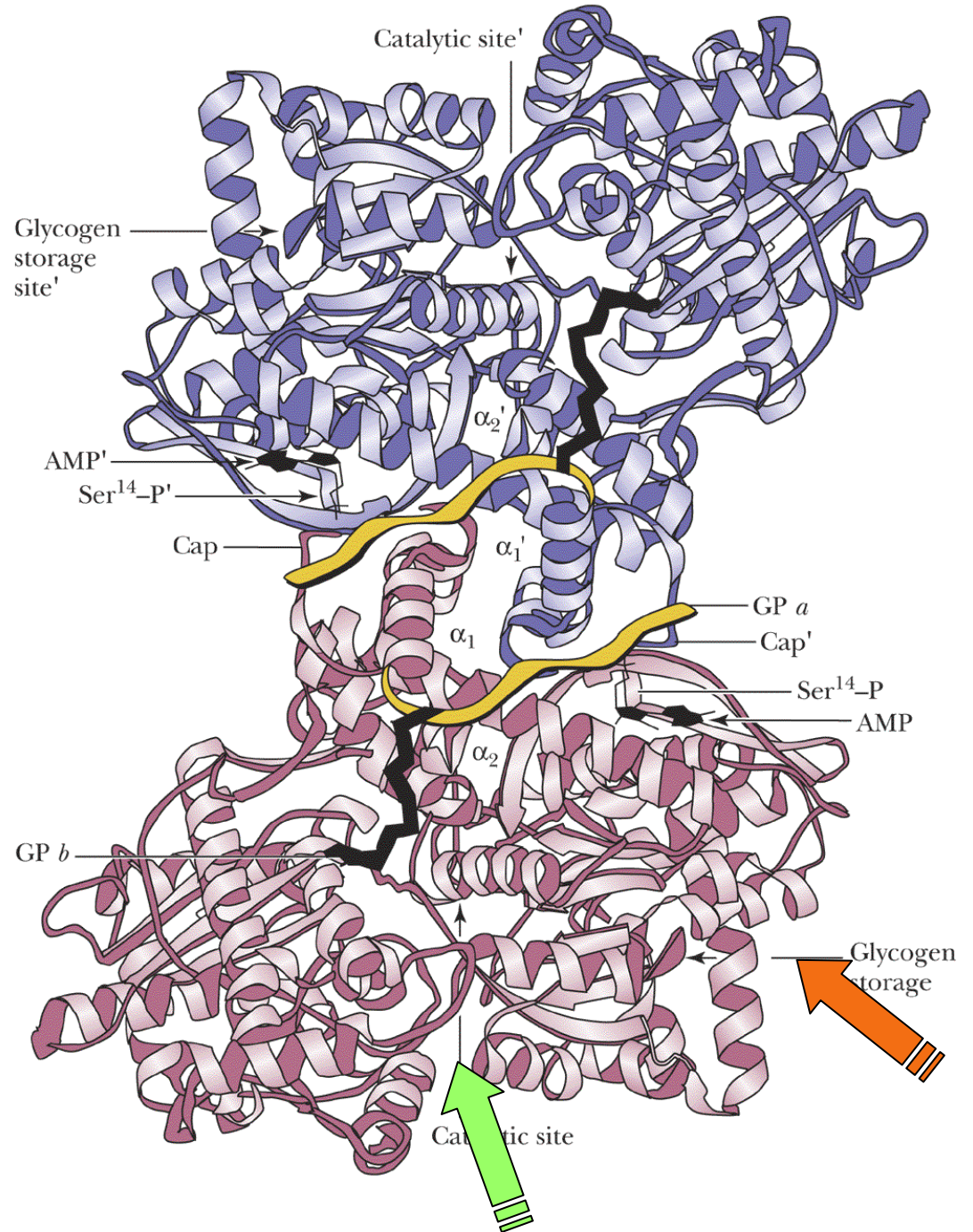


Questi **inibitori** si legano all'interfaccia del dimero stabilizzando la conformazione "tesa" inattiva.

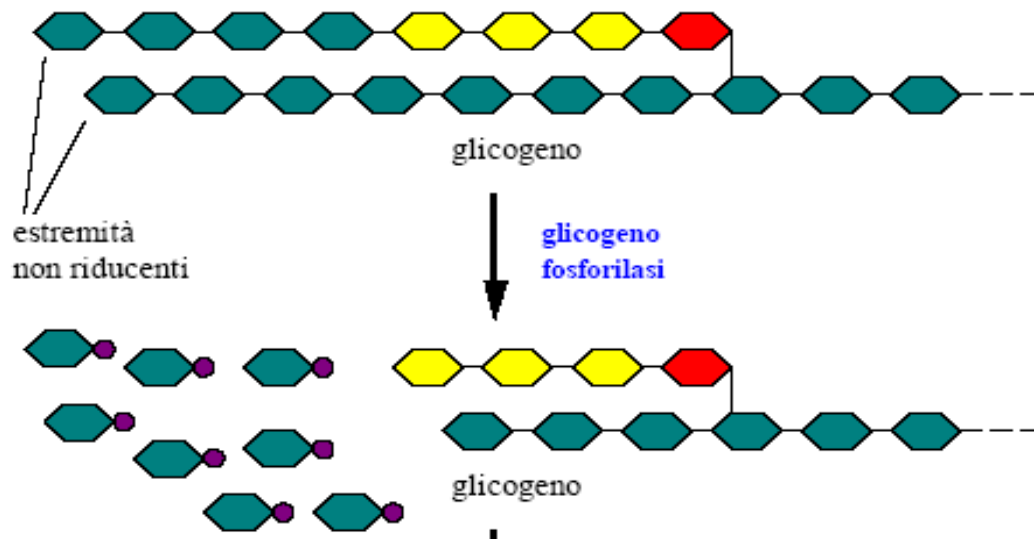


Cloroindol carbossamide

A causa della distanza tra il sito di legame del glicogeno ed il sito attivo, la Glicogeno fosforilasi può scindere i legami  $\alpha(1\rightarrow4)$  solo sino a 4 residui da una ramificazione [legame  $\alpha(1\rightarrow6)$ ]

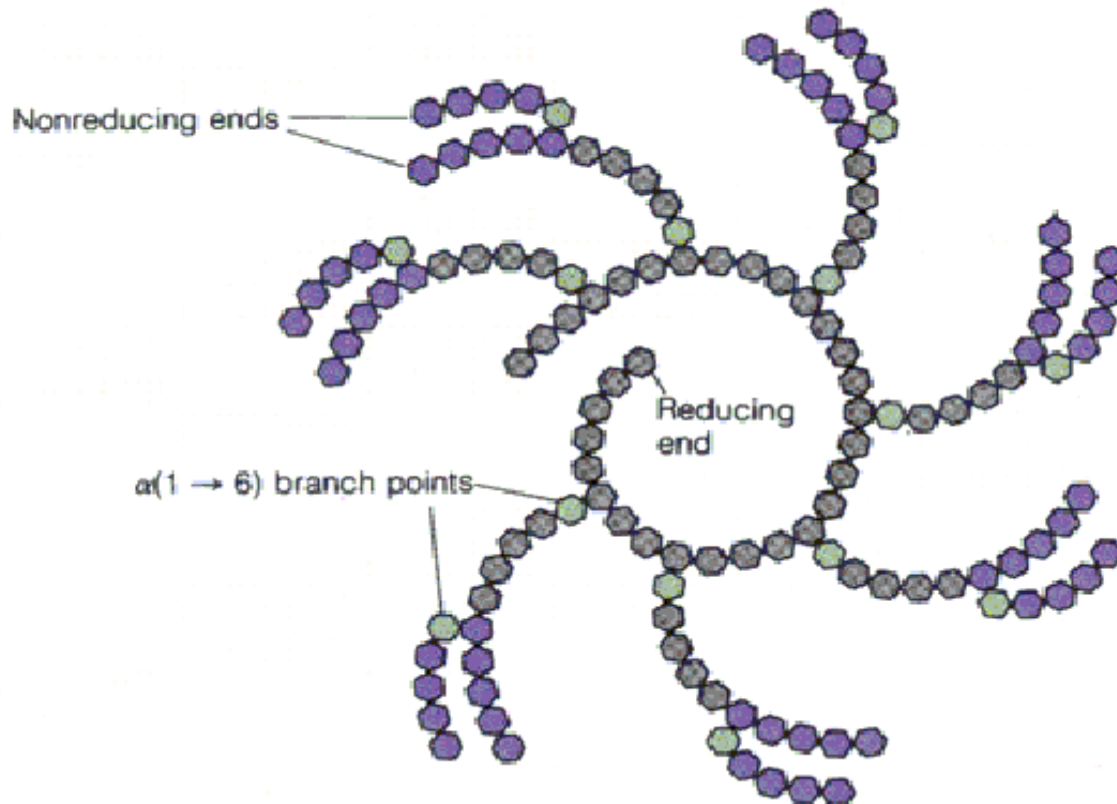


La specificità dell'enzima è tale che *il legame  $\alpha$ -1,4* per essere scisso deve trovarsi ad una **distanza di almeno 4 residui da una ramificazione.**



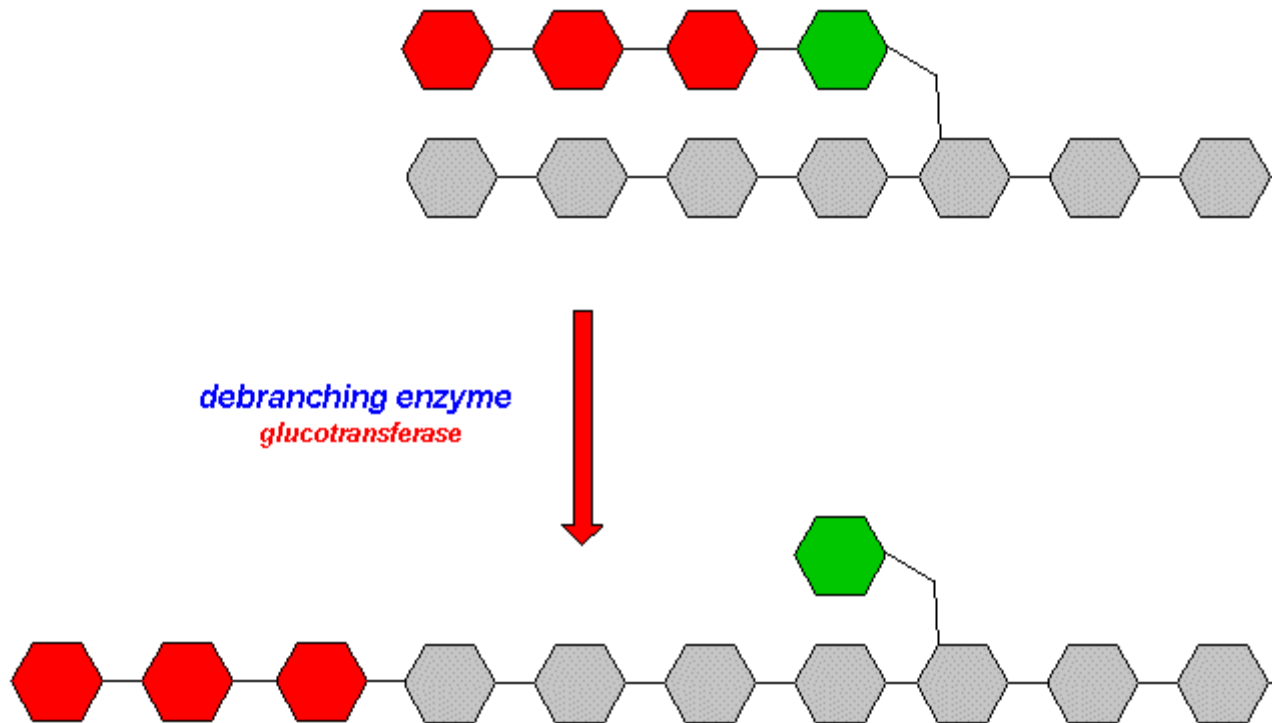
L'azione della **fosforilasi** si arresta **4 residui prima** di un punto di ramificazione

**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.**



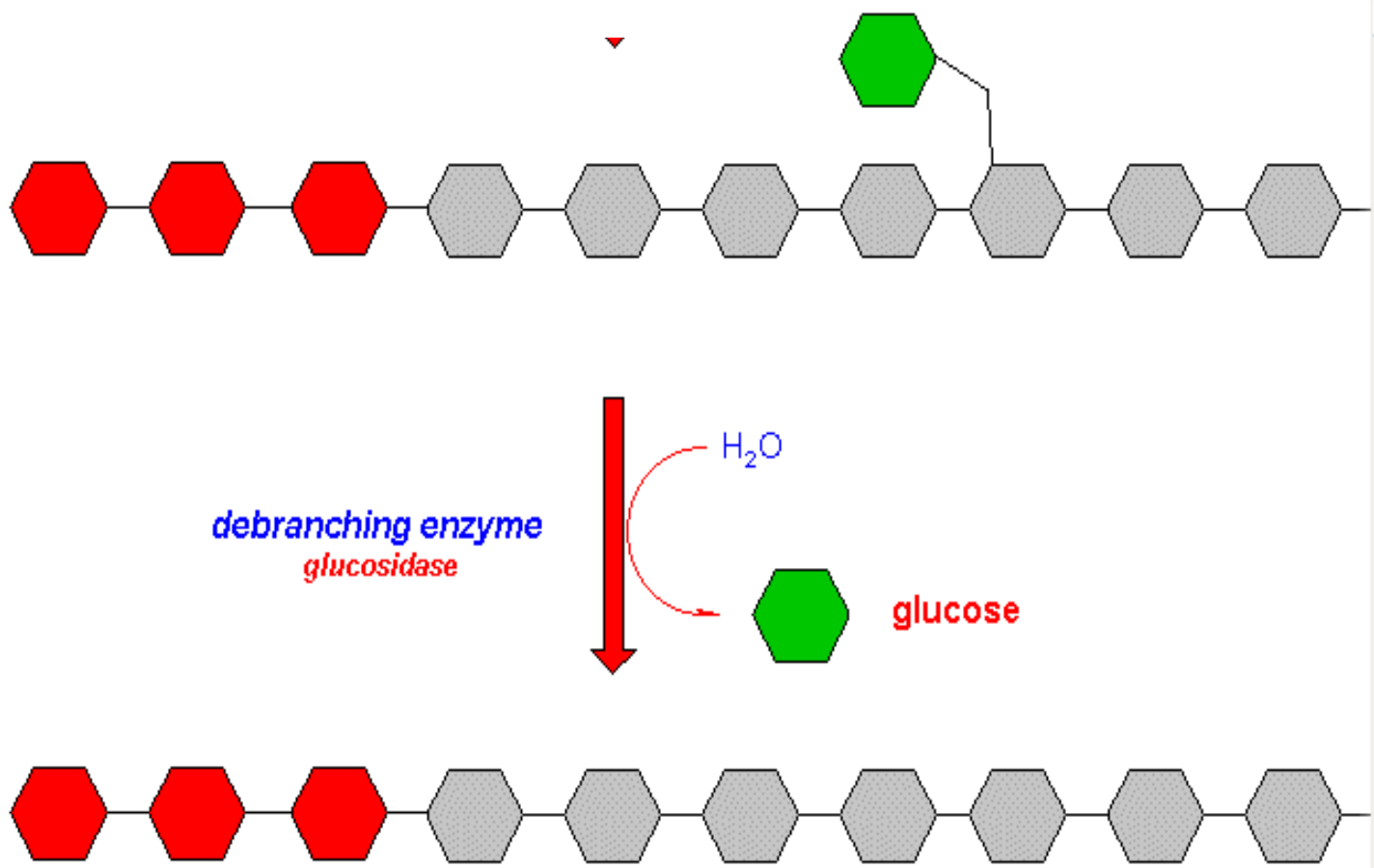
L'ulteriore degradazione del glicogeno richiede un secondo enzima ***l'enzima deramificante***.  
Tale proteina enzimatica catalizza due reazioni successive: .

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

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

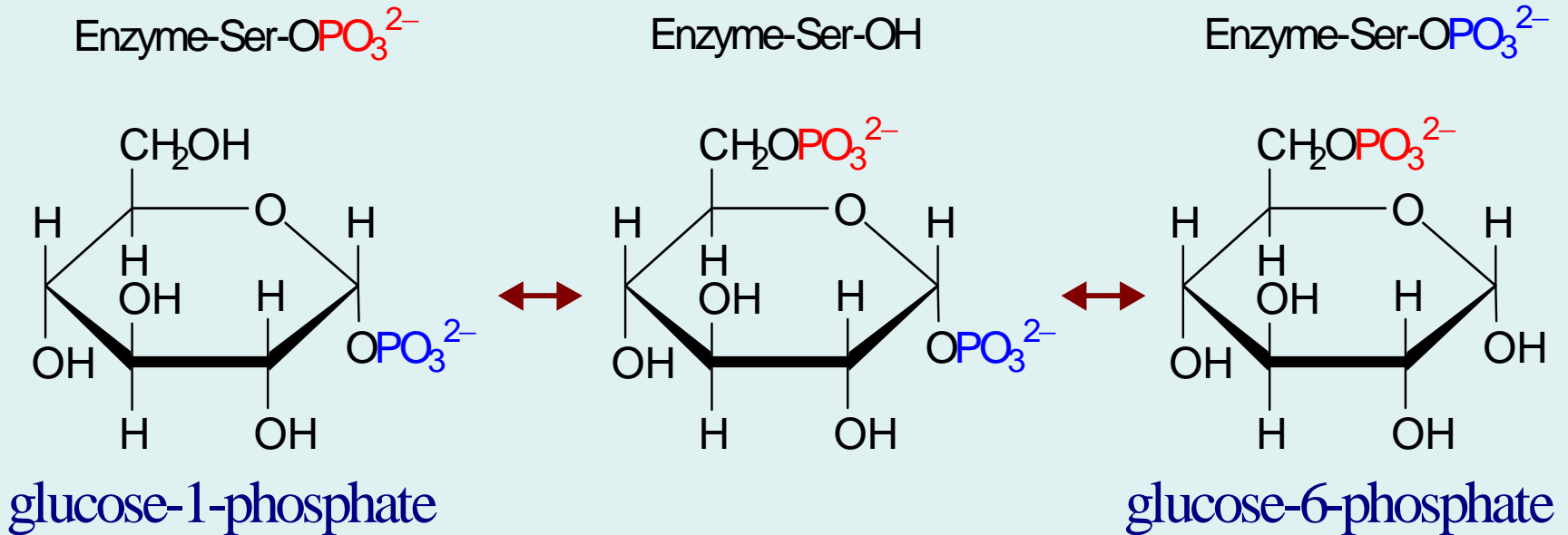


L'enzima deramificante è anche una **amilo-1,6 glucosidasi** che agisce sull'unico residuo di glucosio legato nel punto di ramificazione e forma **glucosio libero**

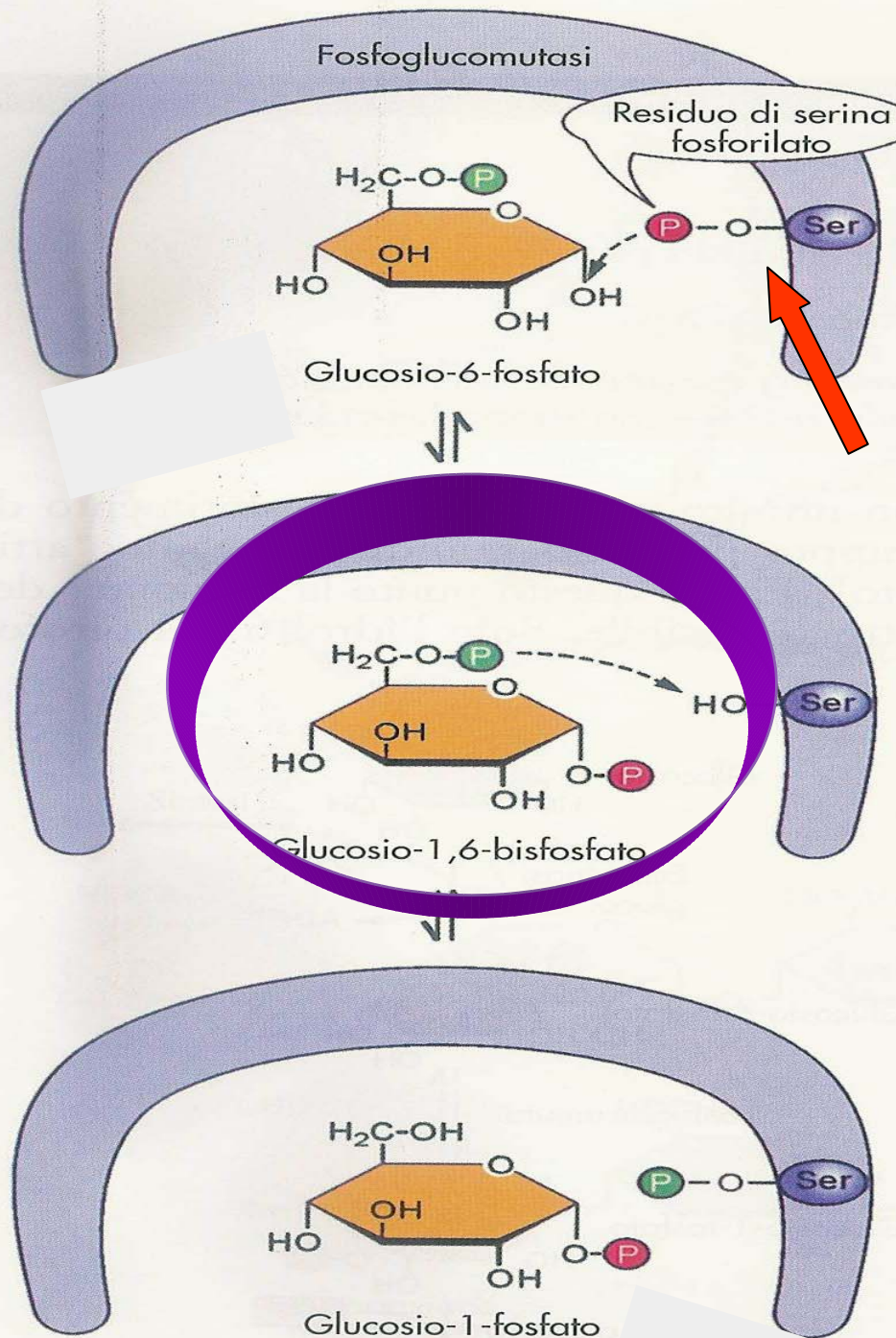
Il grado di ramificazione del glicogeno è tale che per ogni molecola di glucosio non fosforilato si producono da 11 a 14 molecole di Glucosio 1-P

# DESTINO DEL GLUCOSIO 1-P

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



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



L'enzima  
contiene nel  
sito attivo  
un residuo  
di **serina** il  
cui gruppo  
ossidrilico è  
esterificato  
con  **$\text{H}_3\text{PO}_4$**

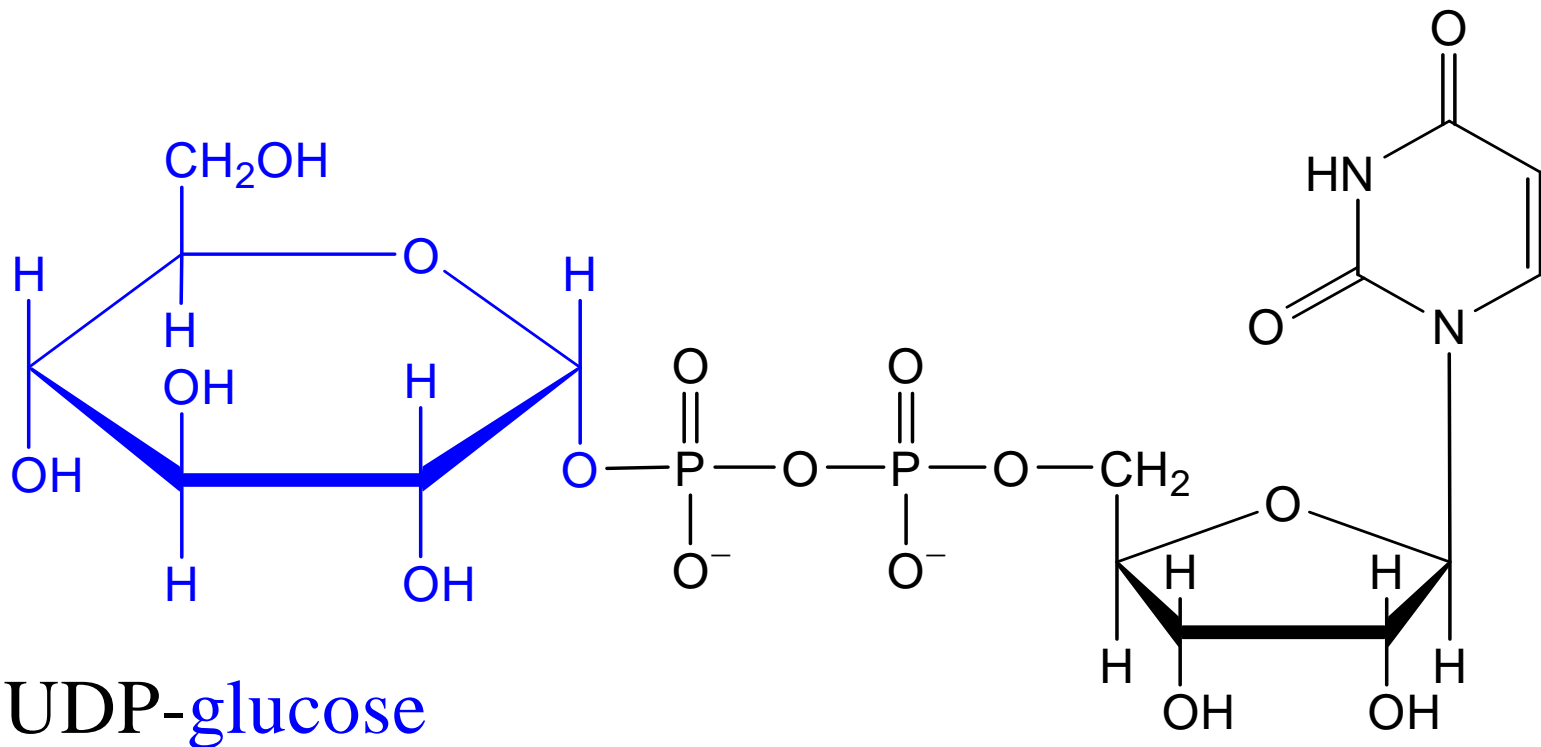
Le cellule epatiche e quelle renali contengono una **glucosio 6-fosfatasi**



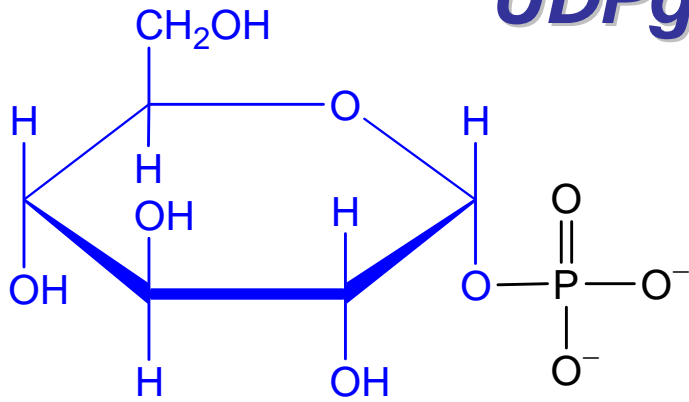
L'enzima è assente nella maggior parte degli altri tessuti

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

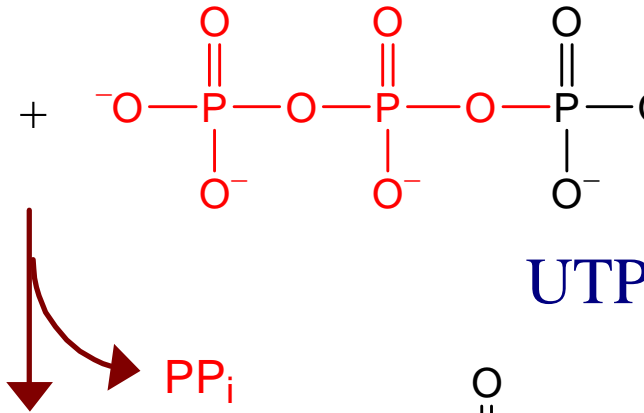
La sintesi richiede l'**attivazione** della molecola di glucosio sotto forma di **UDP-glucosio**



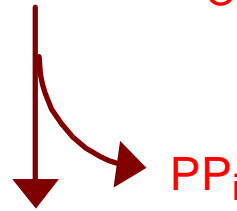
# *UDPglucosio pirofosforilasi*



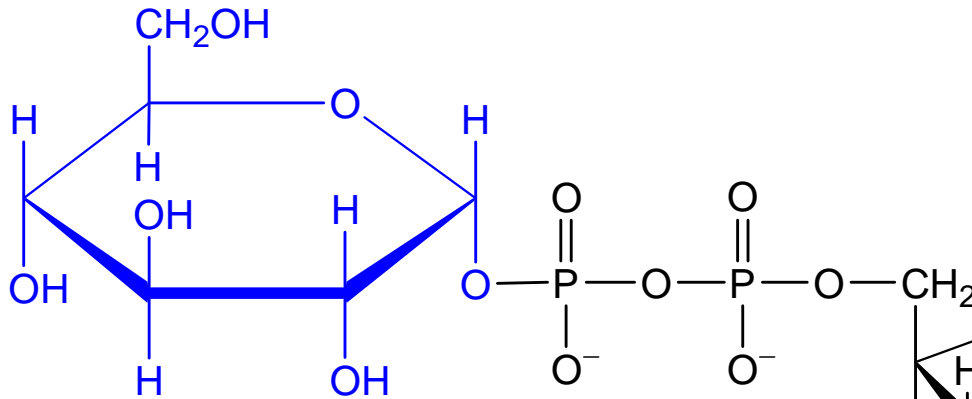
glucose-1-phosphate



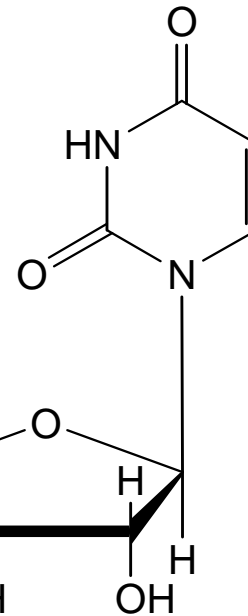
UTP



$PP_i$



UDP-glucose



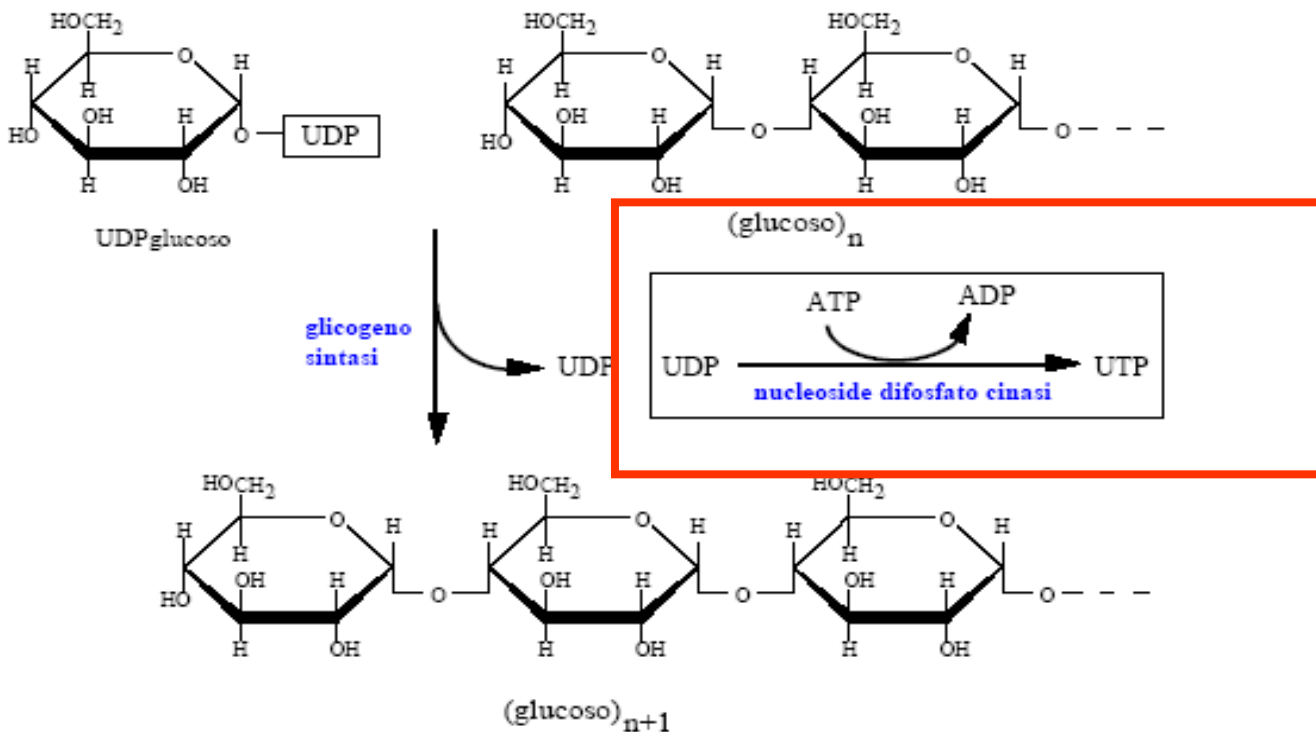


## Reazione globale



L'idrolisi spontanea del legame ~P nel PP<sub>i</sub> (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