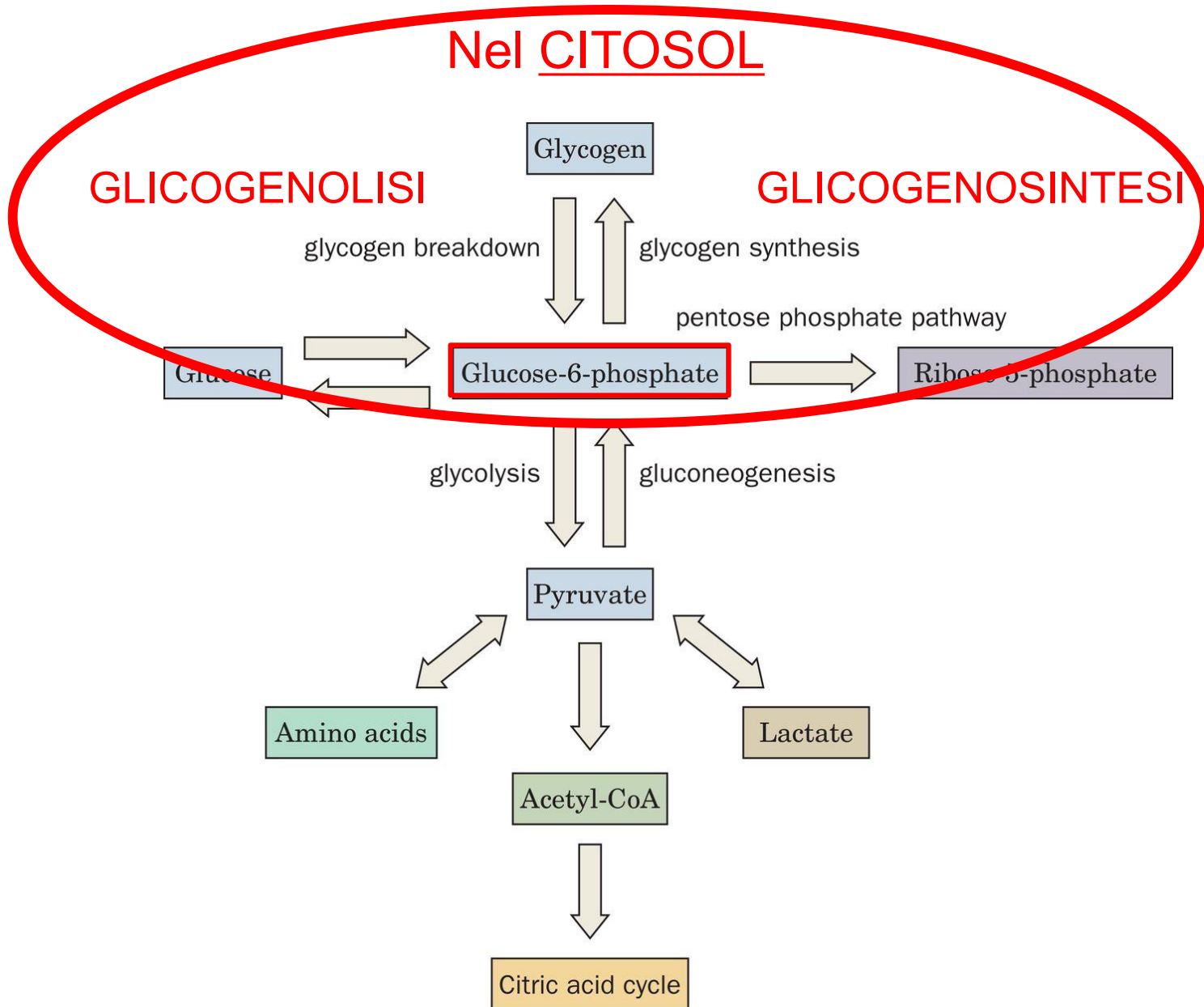


Overview of Glucose Metabolism





I granuli di glicogeno sono conservati nel **MUSCOLO (1-2%)** e nel **FEGATO (10%)** e contengono al loro interno gli enzimi che catalizzano la loro sintesi e degradazione.

Glicogeno assente dopo 12 ore di digiuno (dopo interviene la GLUCONEOGENESI)

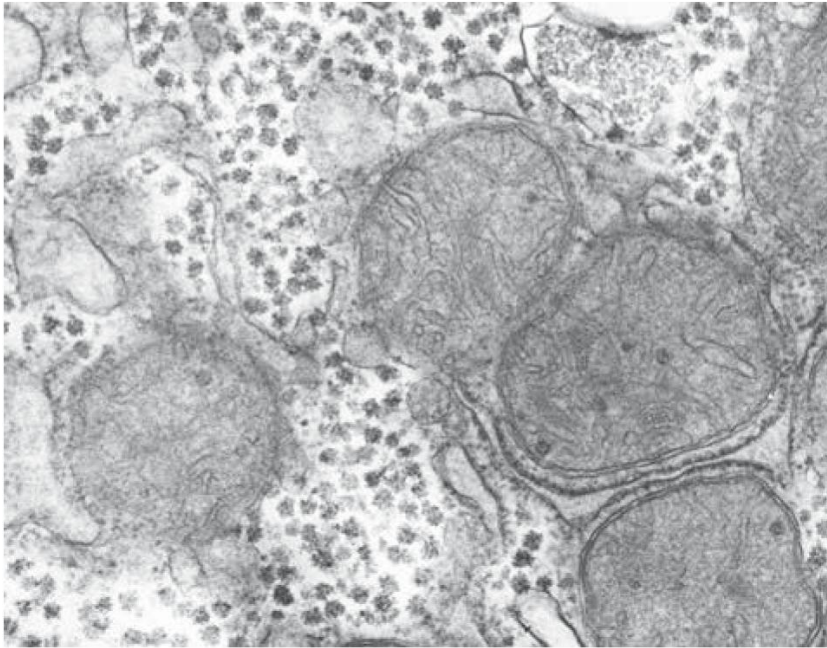
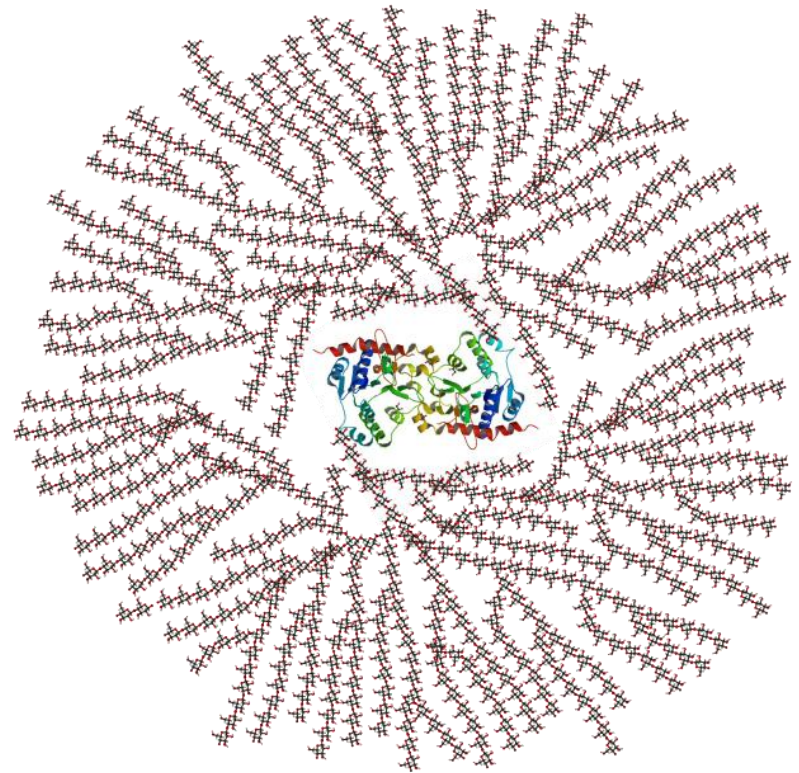


Figura 15.26 Granuli di glicogeno in un epatocita. Il glicogeno, un tipo di deposito dei carboidrati, appare sotto forma di particelle dense agli elettroni, spesso sotto forma di aggregati o rosette. Negli epatociti il glicogeno è strettamente associato ai tubuli del reticolo endoplasmatico liscio. In questa fotografia al microscopio elettronico sono riconoscibili anche molti mitocondri. [Fonte: BCC Microimaging. Riprodotta con autorizzazione.]

Granulo «beta» nel citosol

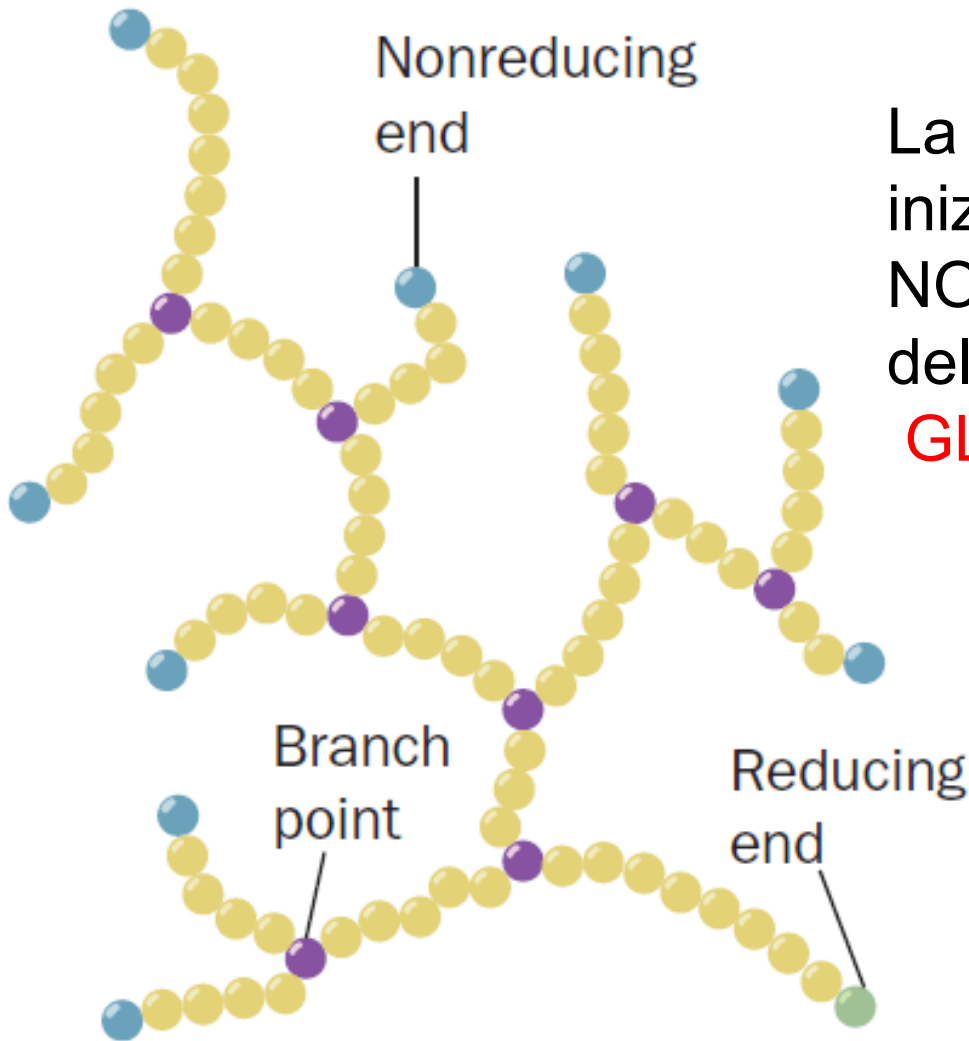




Key Concepts 16.1

- Glycogen, the storage form of glucose, is a branched polymer.
- Glucose mobilization in the liver involves a series of conversions from glycogen to glucose-1-phosphate to glucose-6-phosphate and finally to glucose.

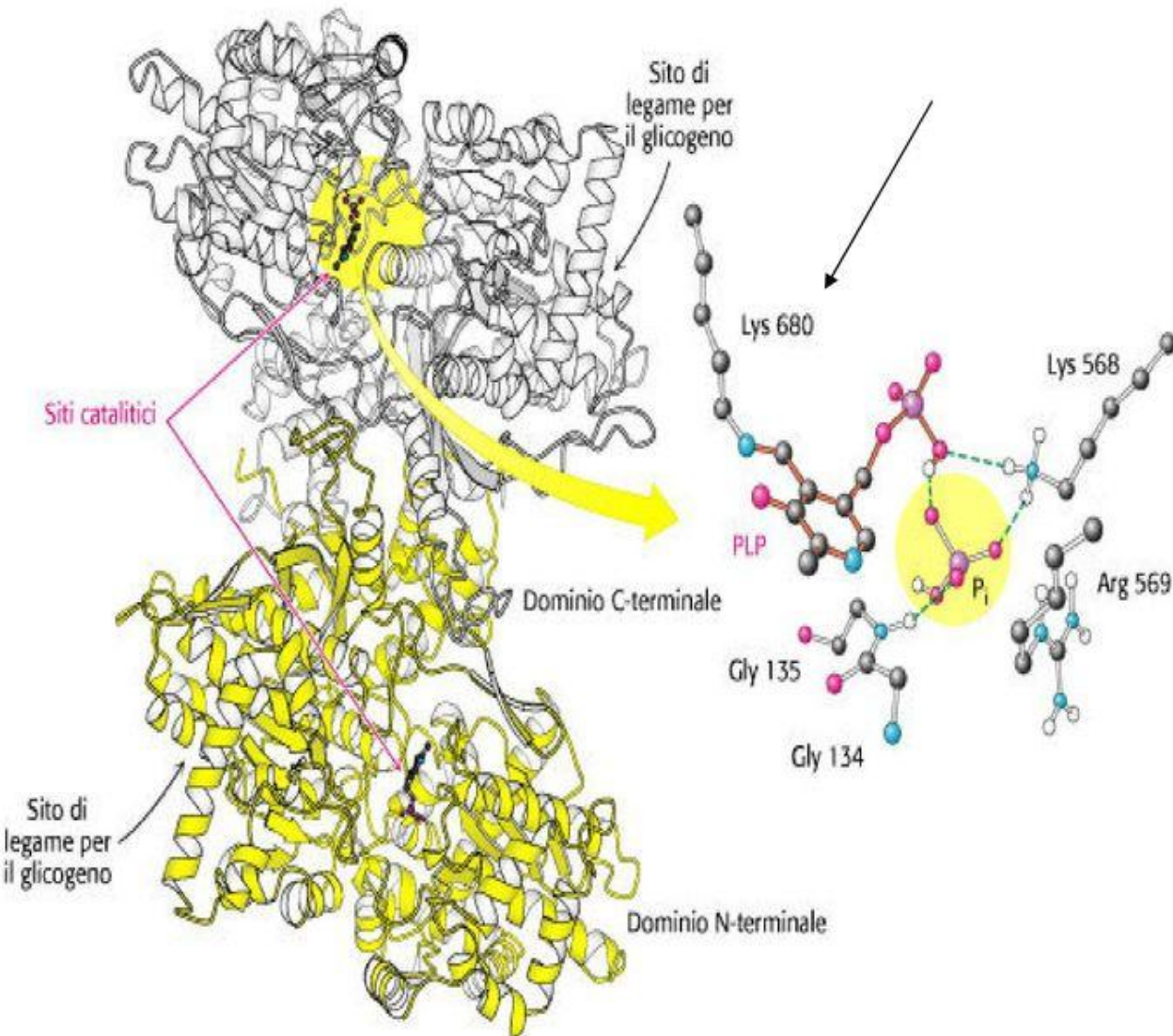
Branched Structure of Glycogen



La demolizione del glicogeno inizia a partire dalle estremità **NON RIDUCENTI** ad opera della:

GLICOGENO FOSFORILASI

GLICOGENO FOSFORILASI



- è un omodimero
- ciascun sito catalitico comprende un gruppo piridossalfosfato (PLP)
- il PLP è legato alla lisina 680 dell'enzima



La **GLICOGENO FOSFORILASI** catalizza la **FOSFOROLISI** del glicogeno staccando **G1P** solo se questo si trova ad almeno 5 unità di distanza dalla ramificazione

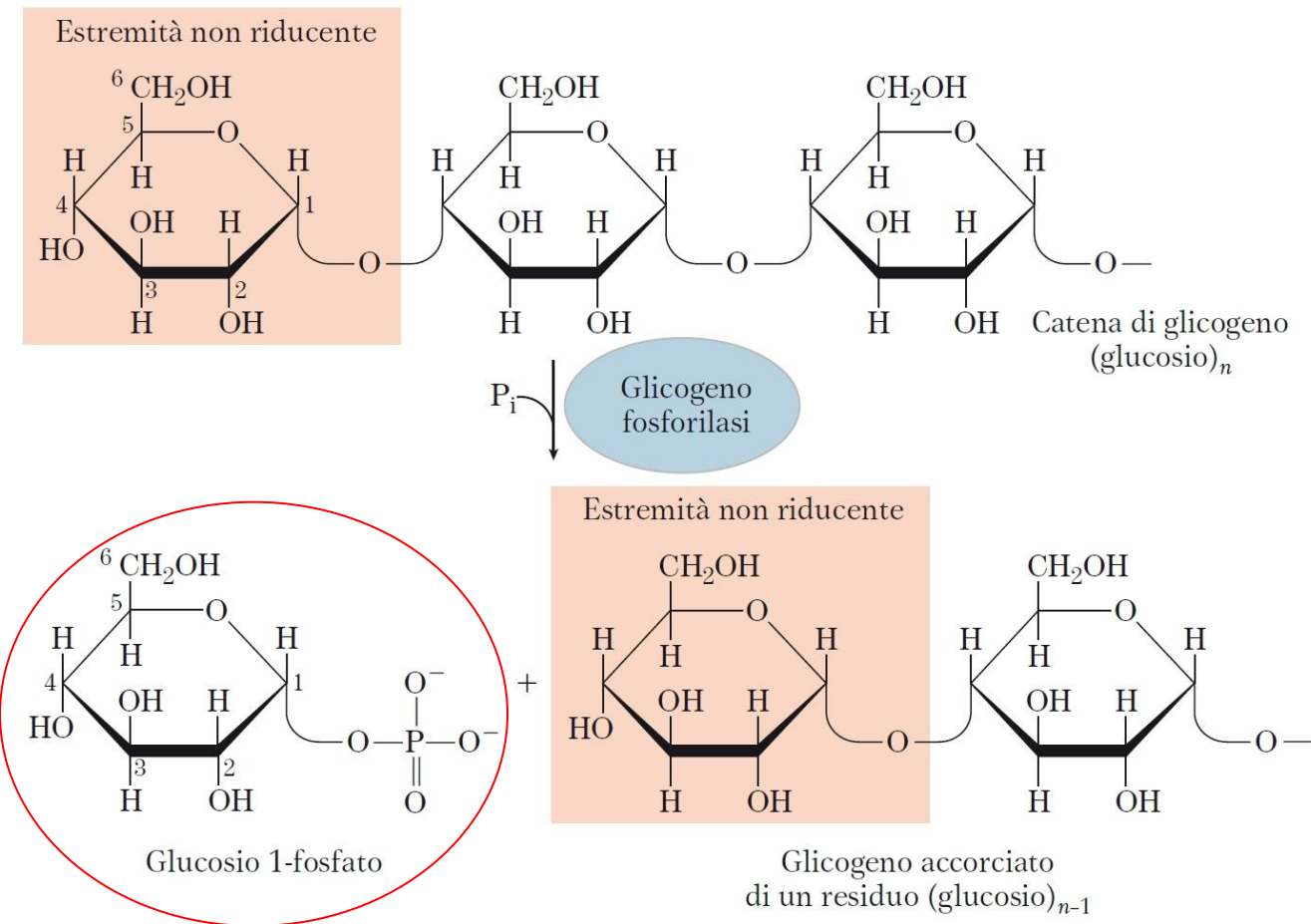
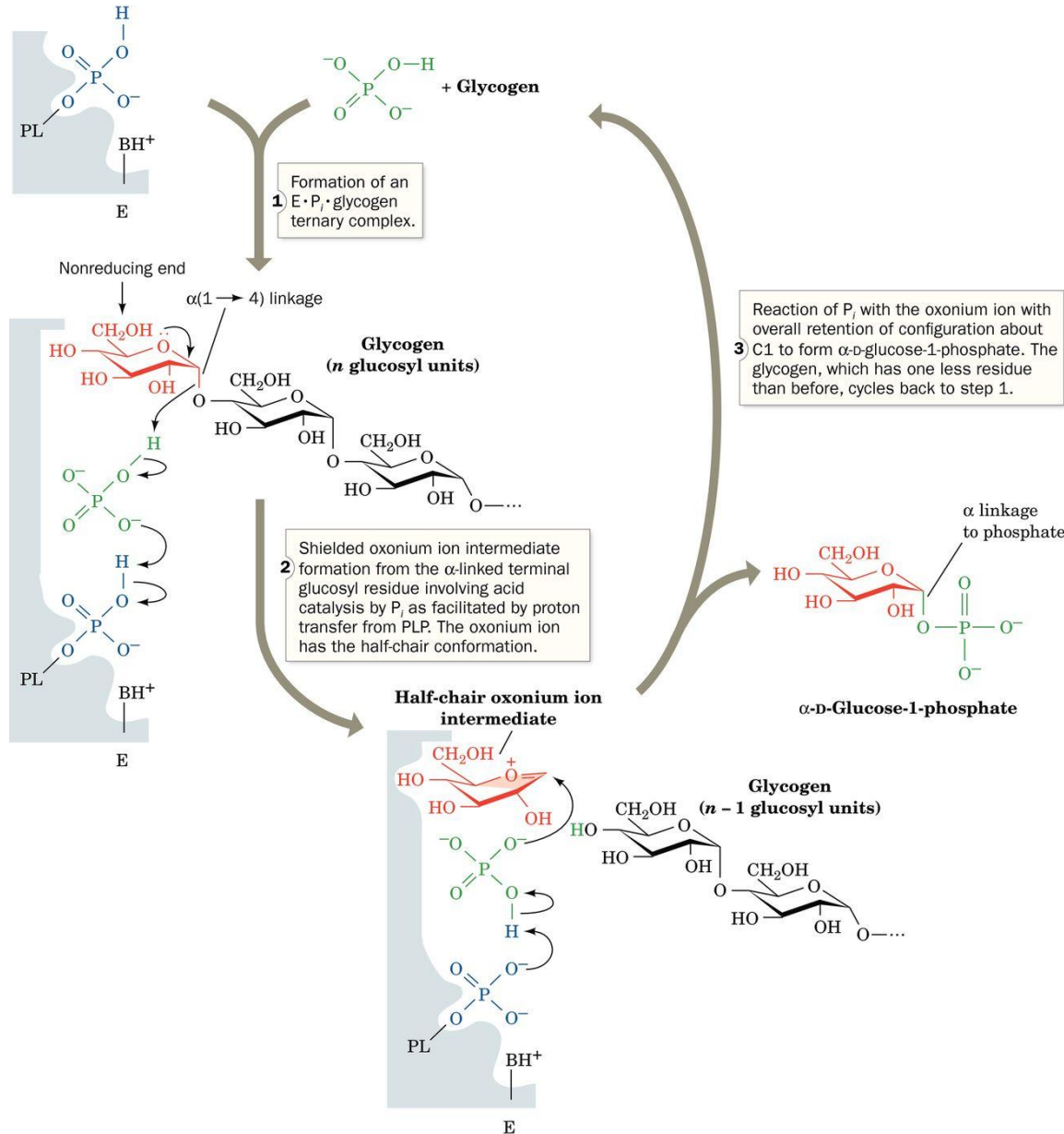
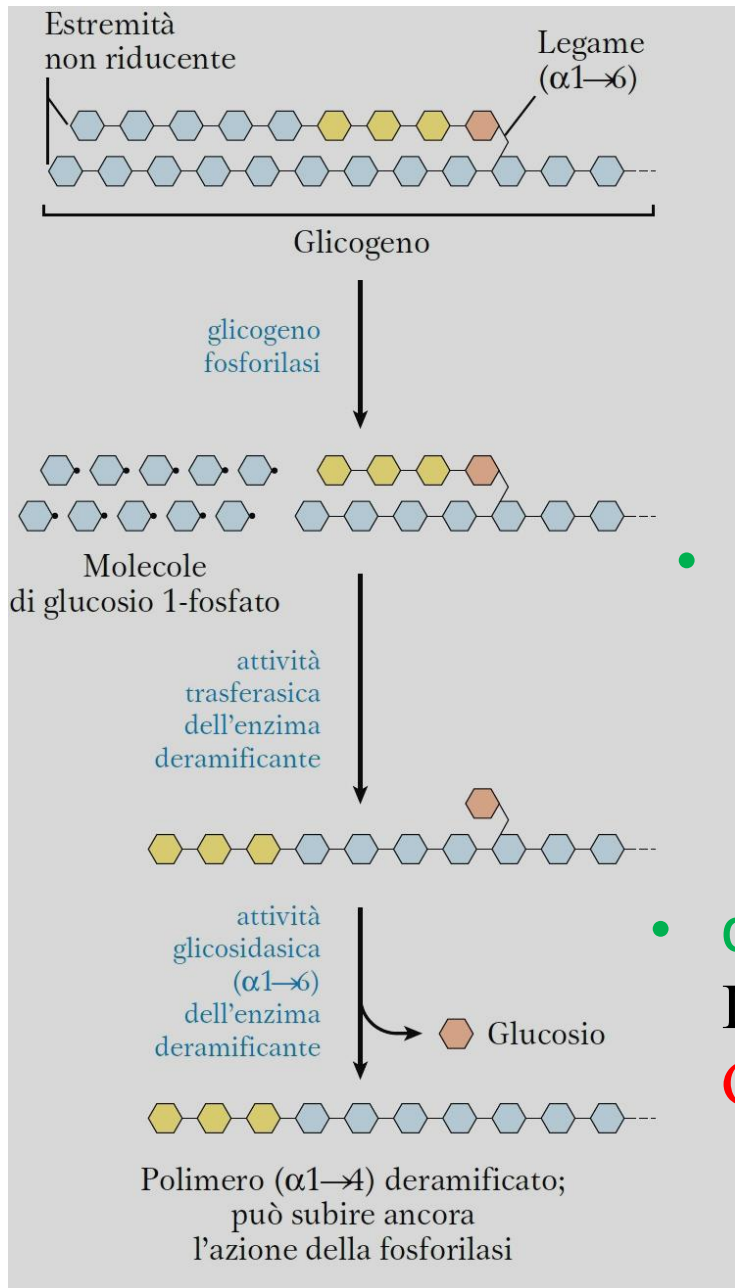


Figura 15.27 Rimozione di un residuo di glucosio dall'estremità non riducente di una catena di glicogeno a opera della glicogeno fosforilasi. Questo processo è ripetitivo; l'enzima rimuove residui di glucosio successivi fino a che raggiunge la quarta unità di glucosio a partire da una ramificazione (vedi la Figura 15.28).

Glycogen Phosphorylase Mechanism



La glicogeno fosforilasi utilizza il **PLP** come gruppo prostetico il quale catalizza con il suo gruppo fosforico la fosforolisi:
Si forma un complesso ternario ENZIMA+Pi+GLIC



L'enzima DERAMIFICANTE del glicogeno rimuove le ramificazioni rendendo accessibili nuove unità saccaridiche all'azione della glicogeno fosforilasi
- DOPPIA AZIONE!

- $\alpha(1 \rightarrow 4)$ transglicosilasi (glicosiltransferasi) >> trasferisce una unità trisaccaridica da una ramificazione ad una estremità non riducente
- $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glicosidasi >> rimuove mediante IDROLISI (non fosforolisi) il glucosio (non G1P) della ramificazione

Process Diagram: Phosphoglucomutase Mechanism

Glucosio-1-P

[Glucosio-1,6-P]

Glucosio-6-P

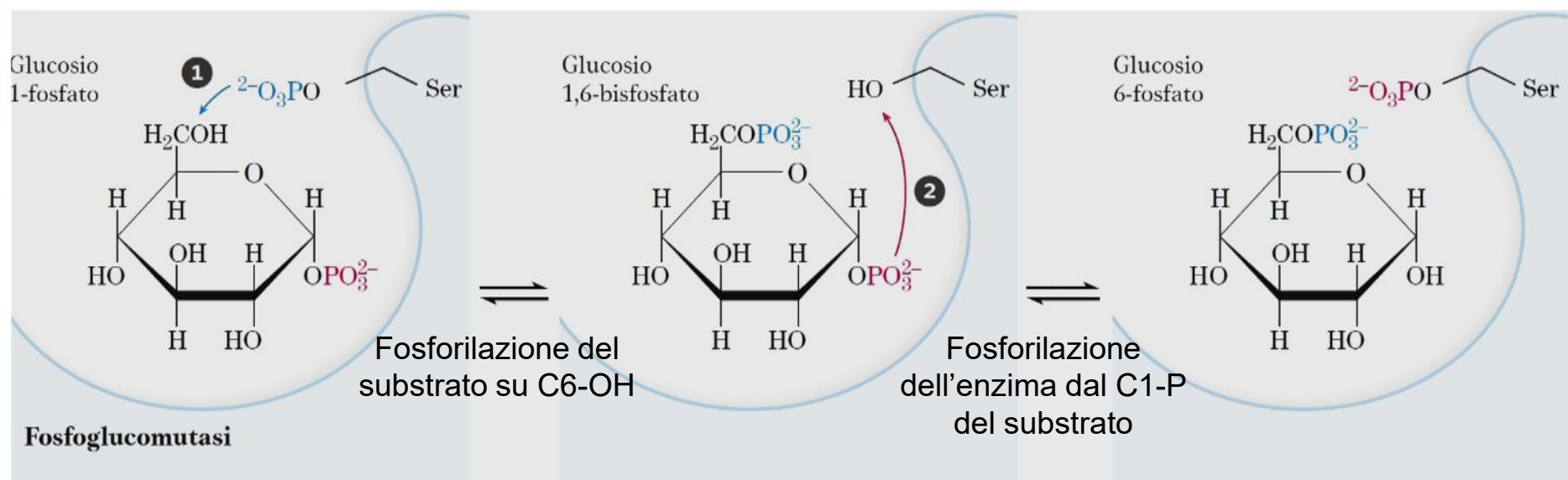


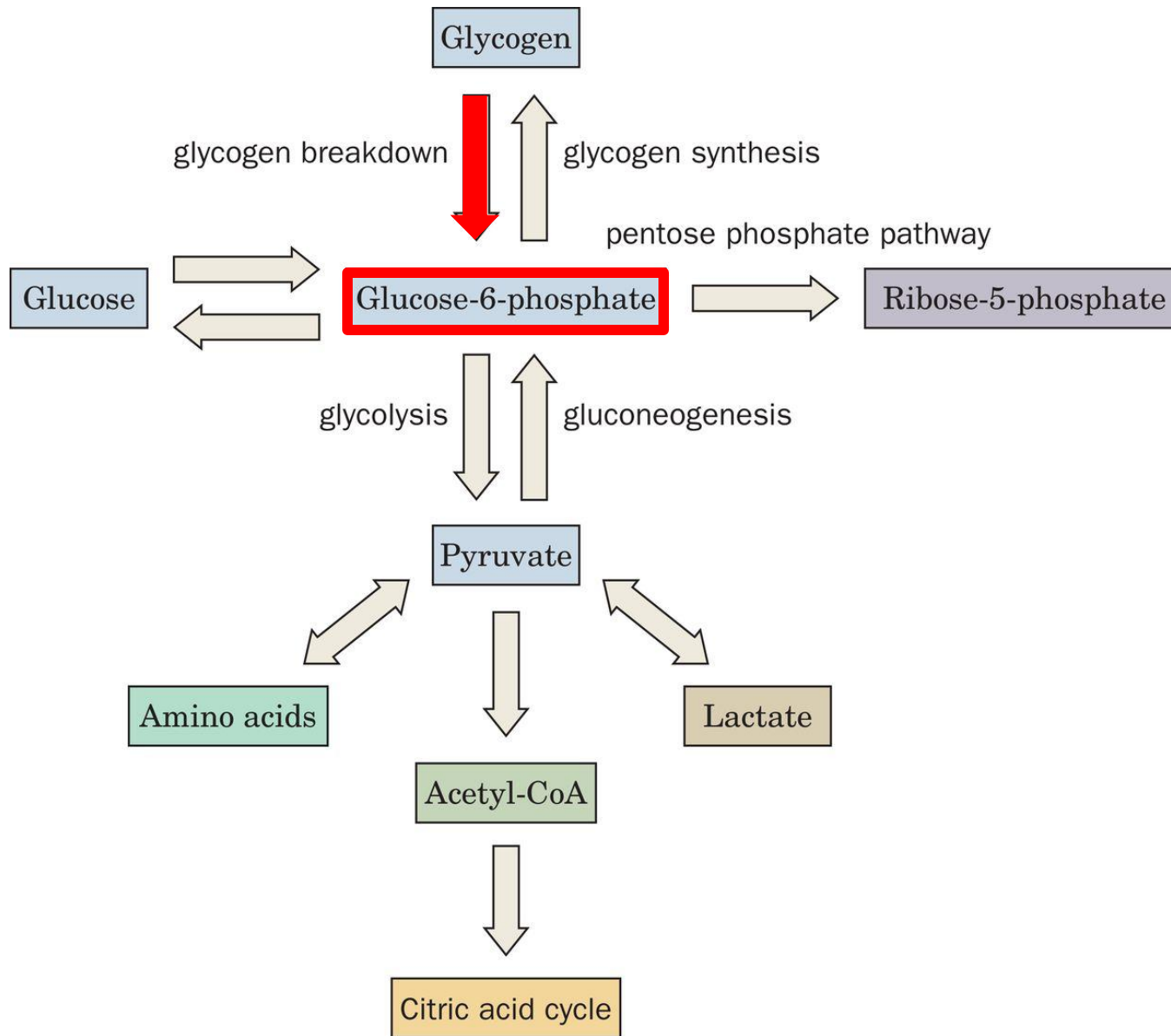
Figura 15.29 La reazione catalizzata dalla fosfoglucomutasi. La reazione ha inizio con la fosforilazione dell'enzima su un residuo di Ser. Nella tappa ①, l'enzima cede il suo gruppo fosforico (in blu) al glucosio 1-fosfato, producendo glucosio

1,6-bisfosfato. Nella tappa ②, il gruppo fosforico sull'atomo C-1 del glucosio 1,6-bisfosfato (in rosso) viene riportato sull'enzima, riformando il fosfoenzima e producendo glucosio 6-fosfato.

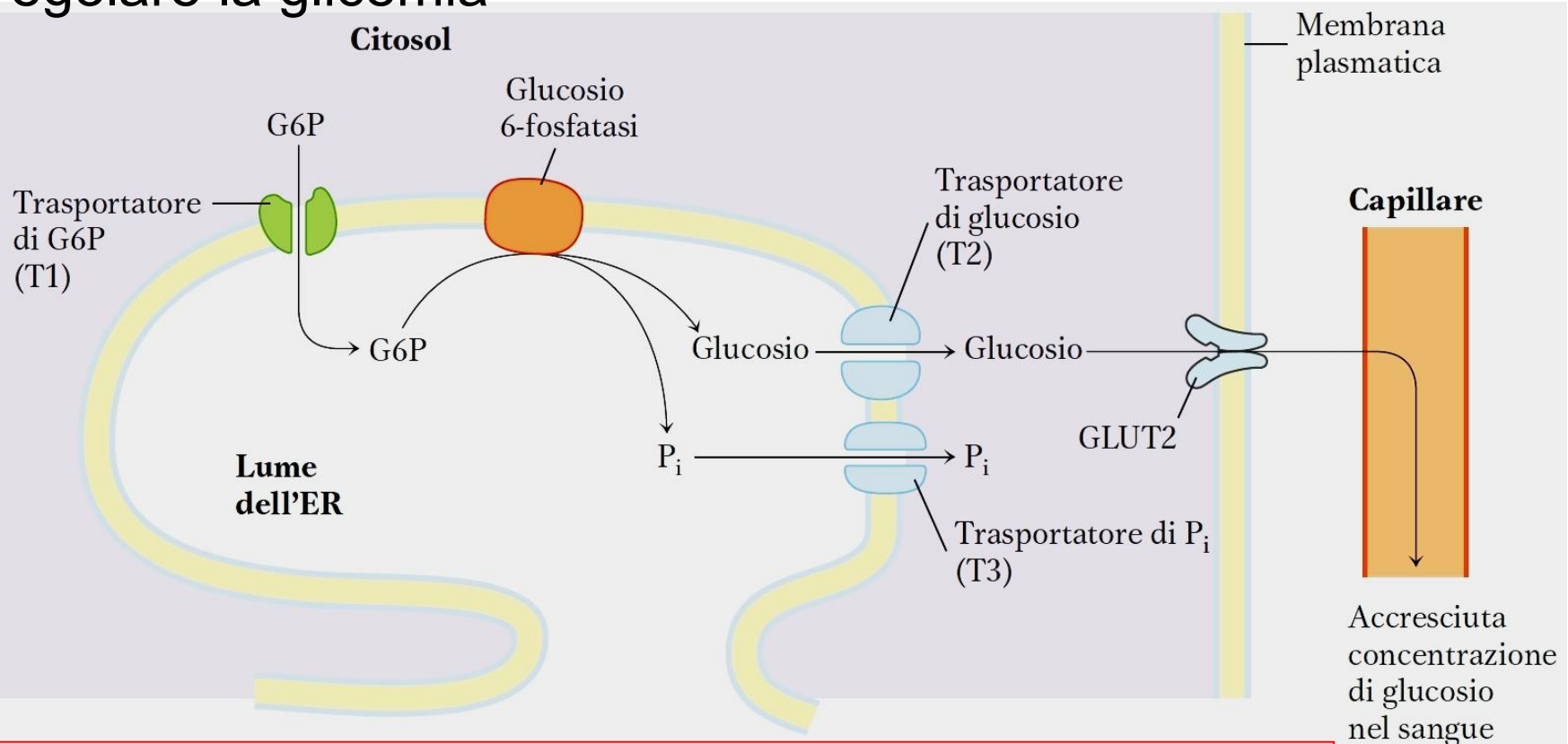
Abbiamo già incontrato la fosfoglicerato mutasi...dove?



Il G6P così ottenuto può seguire diversi destini metabolici.....



....ma **SOLO** nel fegato la **glucosio-6-fosfatasi (G6Pasi)** del ER produce **glucosio libero** che può abbandonare la cellula e regolare la glicemia



II MUSCOLO non ha glucosio-6-fosfatasi (G6Pasi)

Figura 15.30 Idrolisi del glucosio 6-fosfato a opera della glucosio 6-fosfatasi dell'ER. Il sito catalitico della glucosio 6-fosfatasi si affaccia nel lume dell'ER. Un trasportatore (T1) del glucosio 6-fosfato (G6P) trasferisce il substrato dal citosol al lume, da qui il glucosio e il P_i prodotti passano al citosol attraverso trasportatori specifici (T2 e T3). Il glucosio lascia la cellula attraverso il trasportatore GLUT2 presente sulla membrana plasmatica.

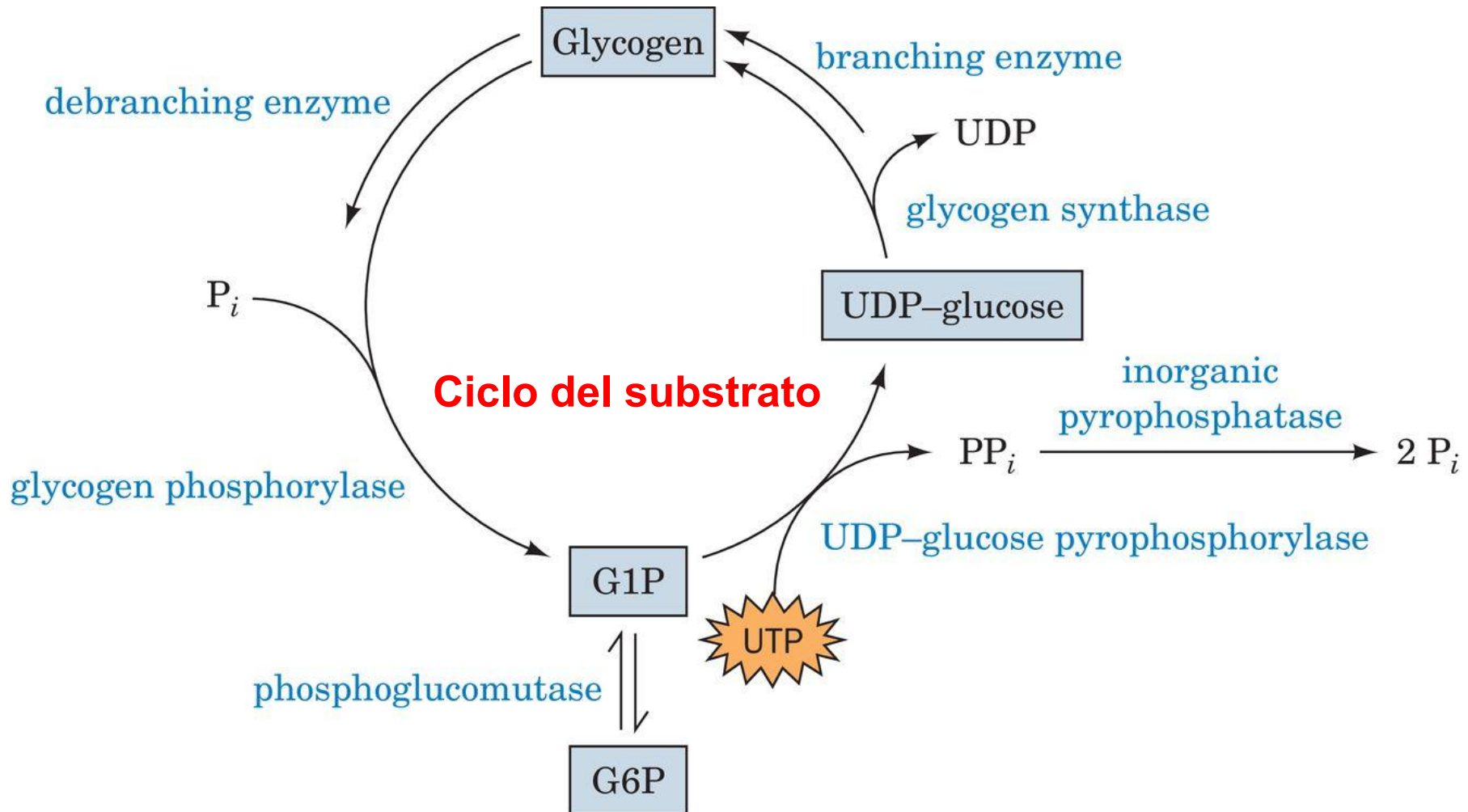


Key Concepts 16.2

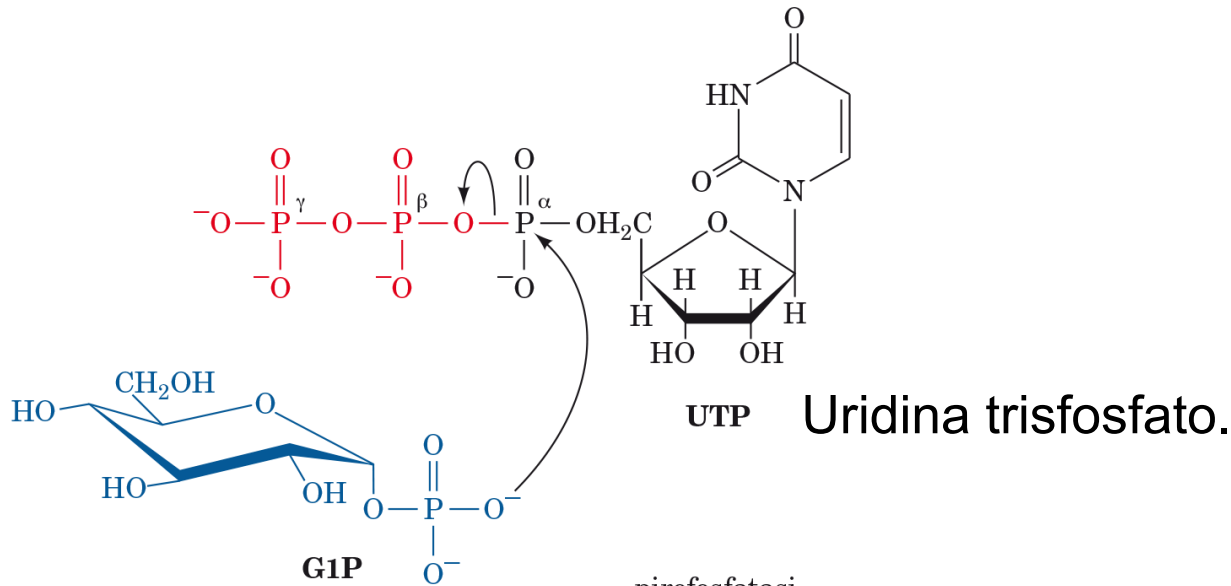
- Liver glycogen synthesis involves a series of conversions from glucose to glucose-6-phosphate, to UDP–glucose, and finally to glycogen.
- **UDP–glucose is an activated molecule.**
- Glycogen is extended from a primer built on and by the protein glycogenin.



Opposing Glycogen Pathways: Synthesis & Degradation



La biosintesi del glicogeno passa attraverso la formazione di uno **zucchero legato ad un nucleotide**



UDP-glucosio pirofosforilasi

Attacco sull'atomo di fosforo α dell'UTP.



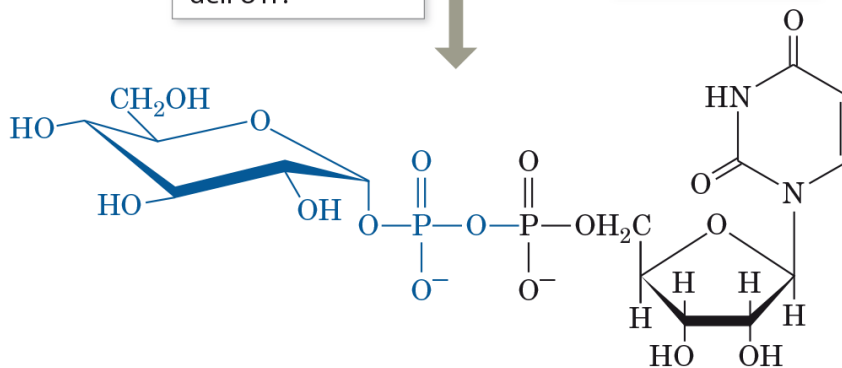
PP_i

pirofosfatasi inorganica

Idrolisi del PP_i

$2 P_i$

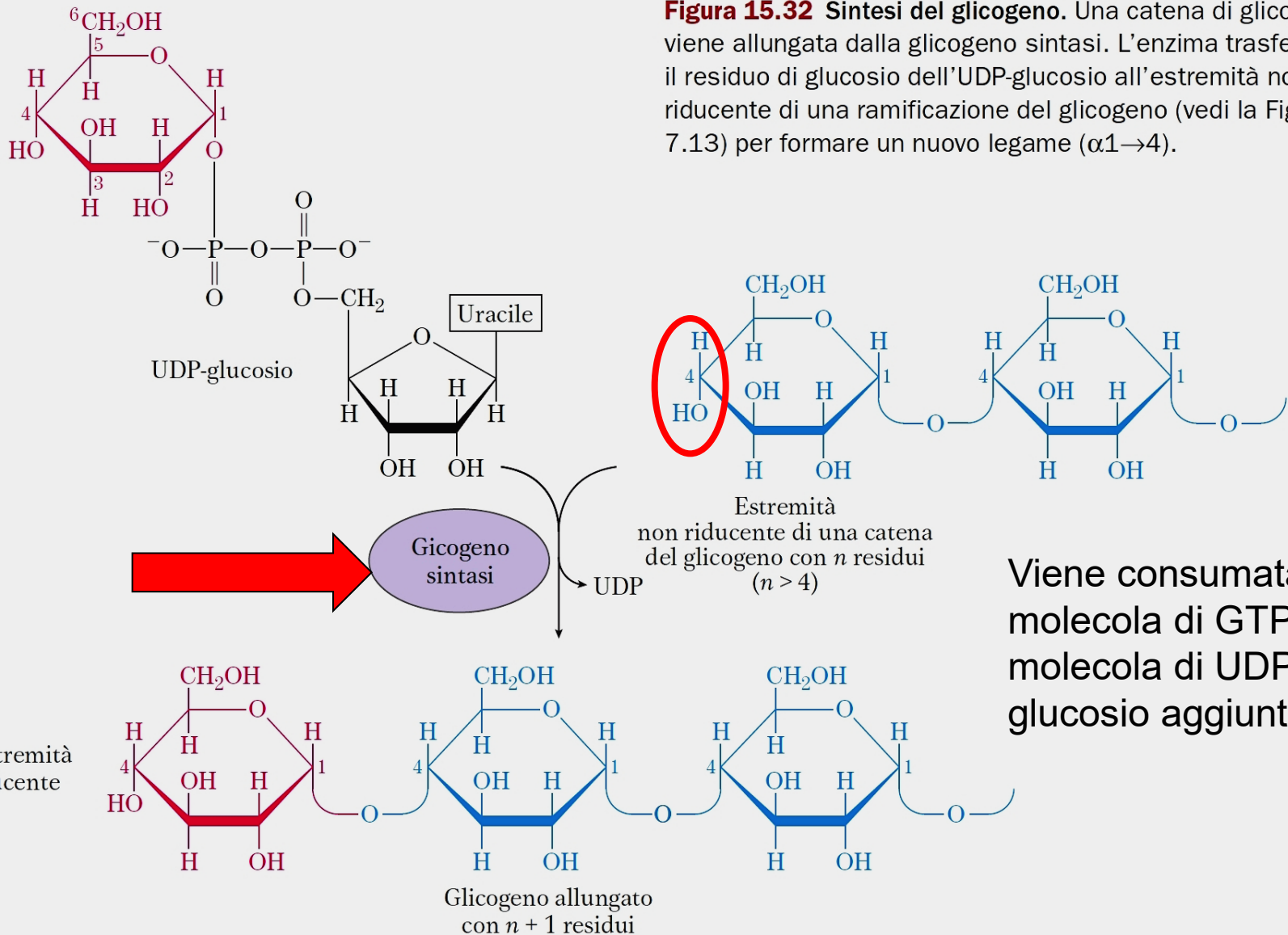
L'idrolisi del pirofosfato in P_i rende la reazione **ESOERGONICA** (-19kJ/mol) quindi spontanea



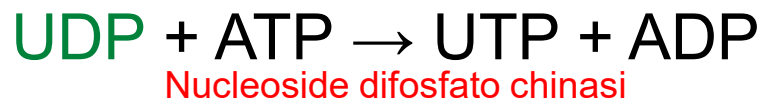
UDP-Glucosio (UDPG)



Figura 15.32 Sintesi del glicogeno. Una catena di glicogeno viene allungata dalla glicogeno sintasi. L'enzima trasferisce il residuo di glucosio dell'UDP-glucosio all'estremità non riducente di una ramificazione del glicogeno (vedi la Figura 7.13) per formare un nuovo legame ($\alpha 1 \rightarrow 4$).



Viene consumata una molecola di GTP per molecola di UDP-glucosio aggiunta

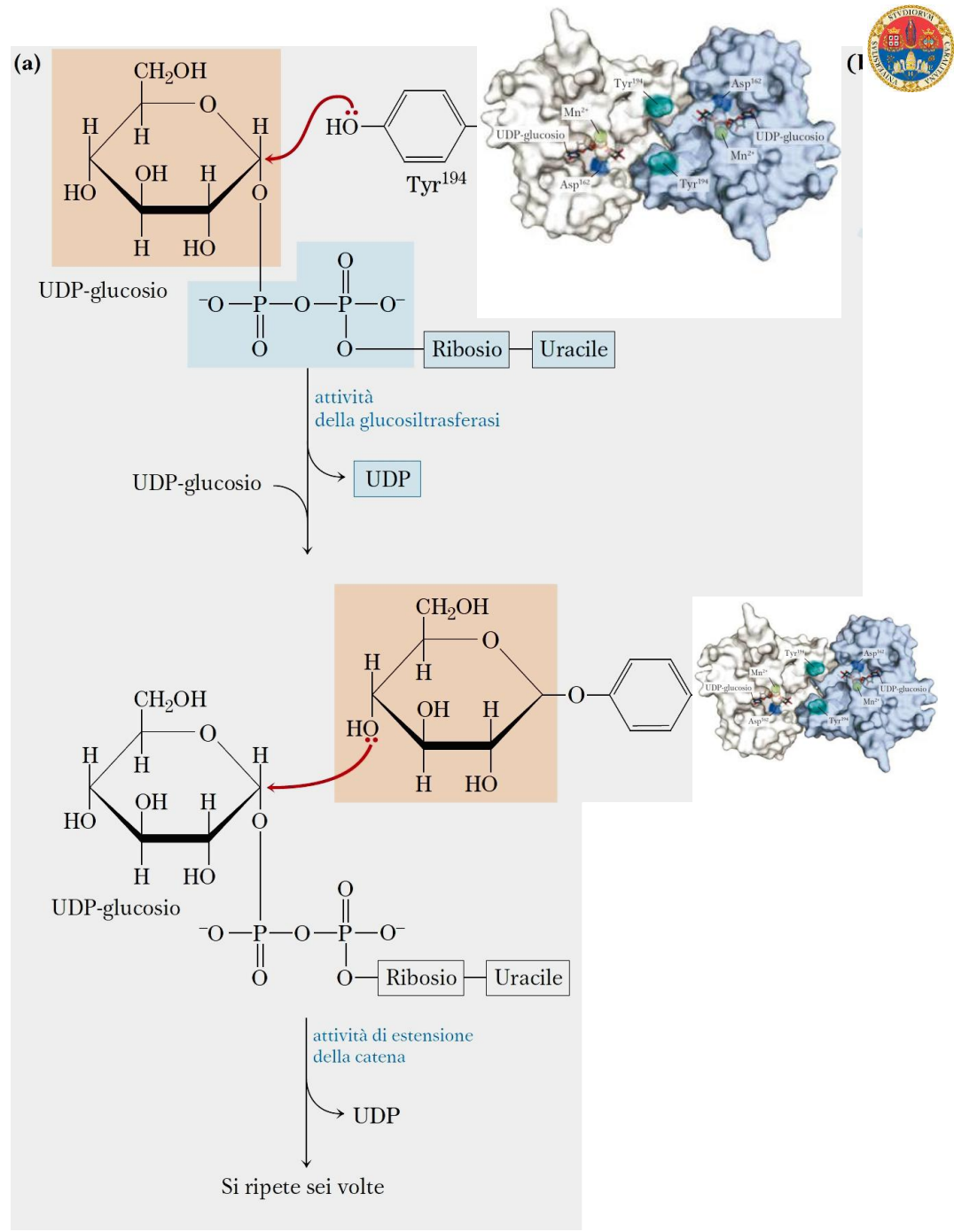


La **GLICOGENO SINTASI** non può creare de novo una molecola di glicogeno, ma solo allungare una molecola preesistente .

La proteina **GLICOGENINA** attacca **8** unità di glucosio donato dall'UDP-G al gruppo OH del suo residuo di tirosina formando un **PRIMER** su cui può agire la glicogeno sintasi

Esiste una molecola di glicogenina per molecola di glicogeno!

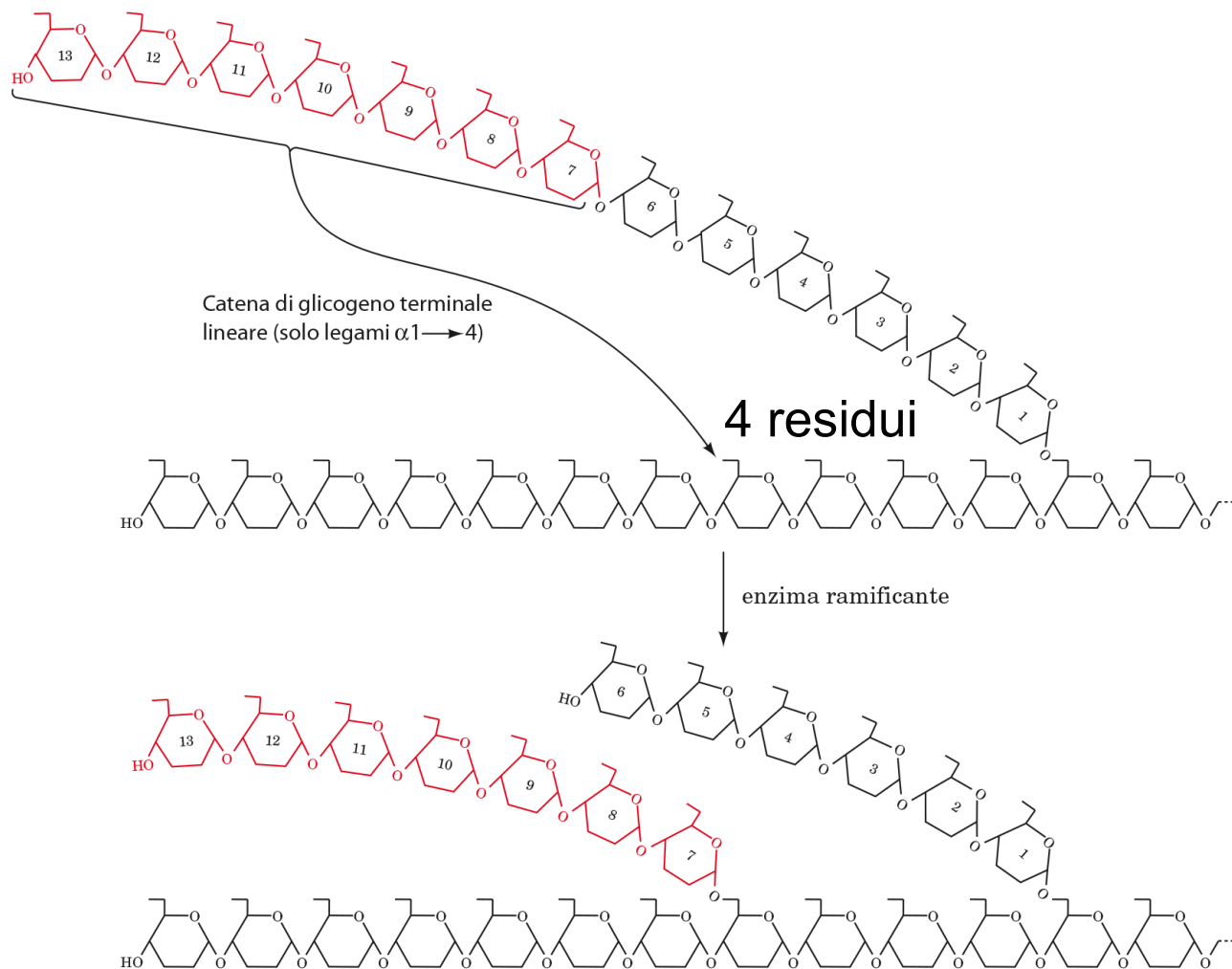
La glicogeno sintasi produce solo alpha amilosio, le ramificazioni vengono introdotte da un altro enzima...

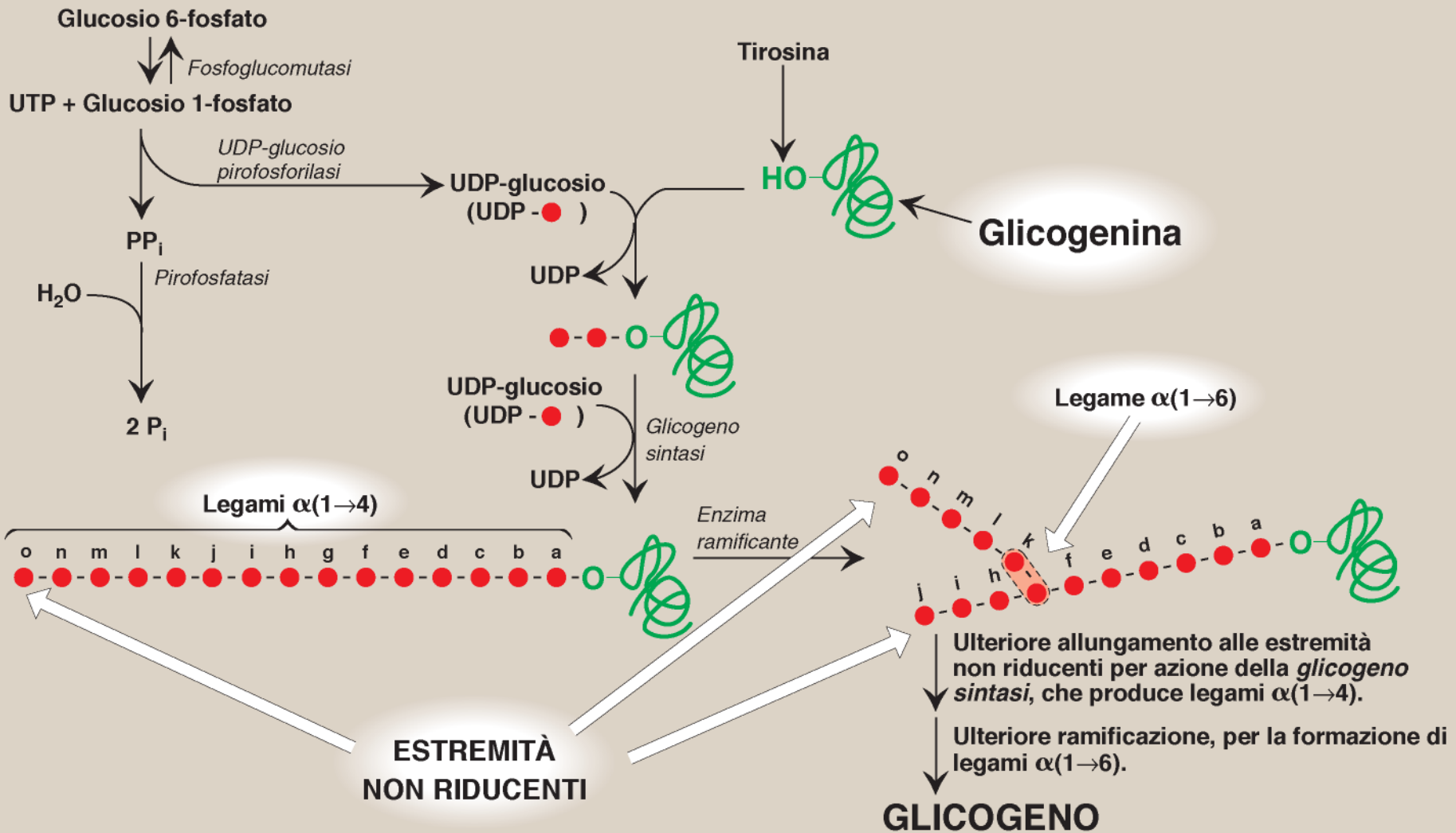




L'enzima ramificante trasferisce 7 unità dall'estremità di una catena al gruppo OH del C6 della molecola di glicogeno.

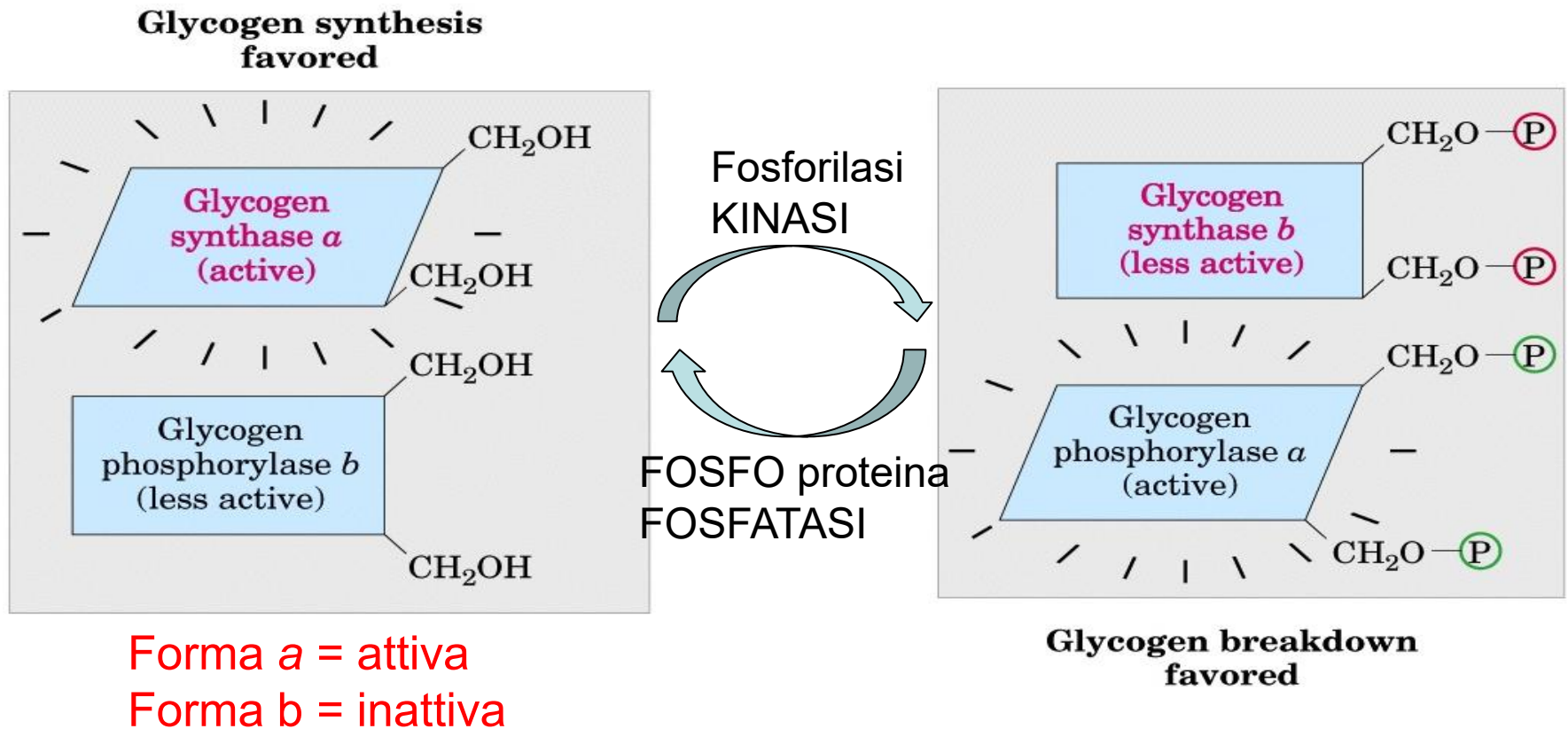
La catena da cui vengono prese le 7 unità saccaridiche deve essere lunga almeno 11 residui e deve essere distante almeno 4 residui dalla ramificazione





Il controllo della sintesi e demolizione del glicogeno sono reciprocamente regolati da:

- INTERAZIONI ALLOSTERICHE
- SEGNALI ORMONALI
- MODIFICAZIONI COVALENTI REVERSIBILI (fosforilazioni)

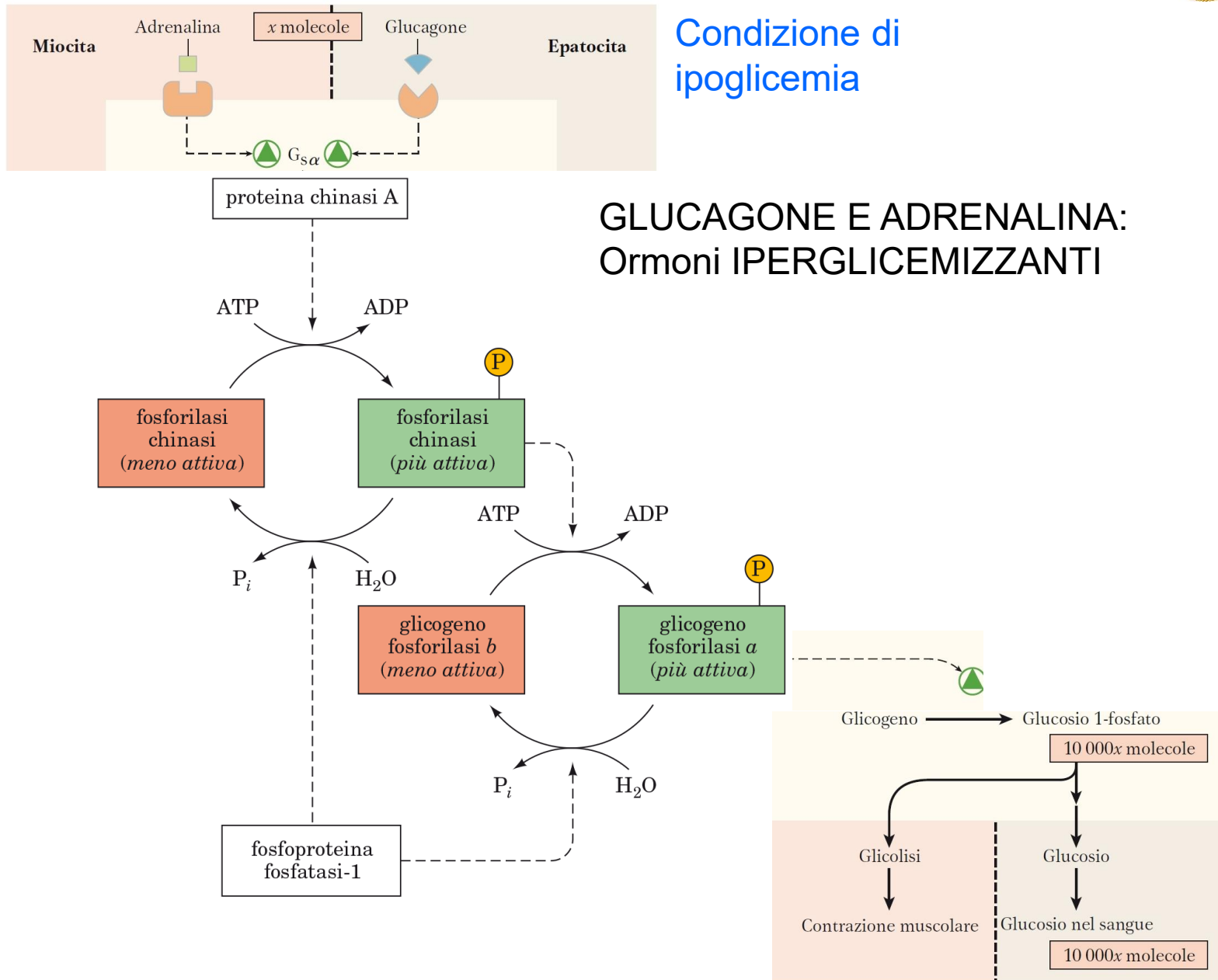




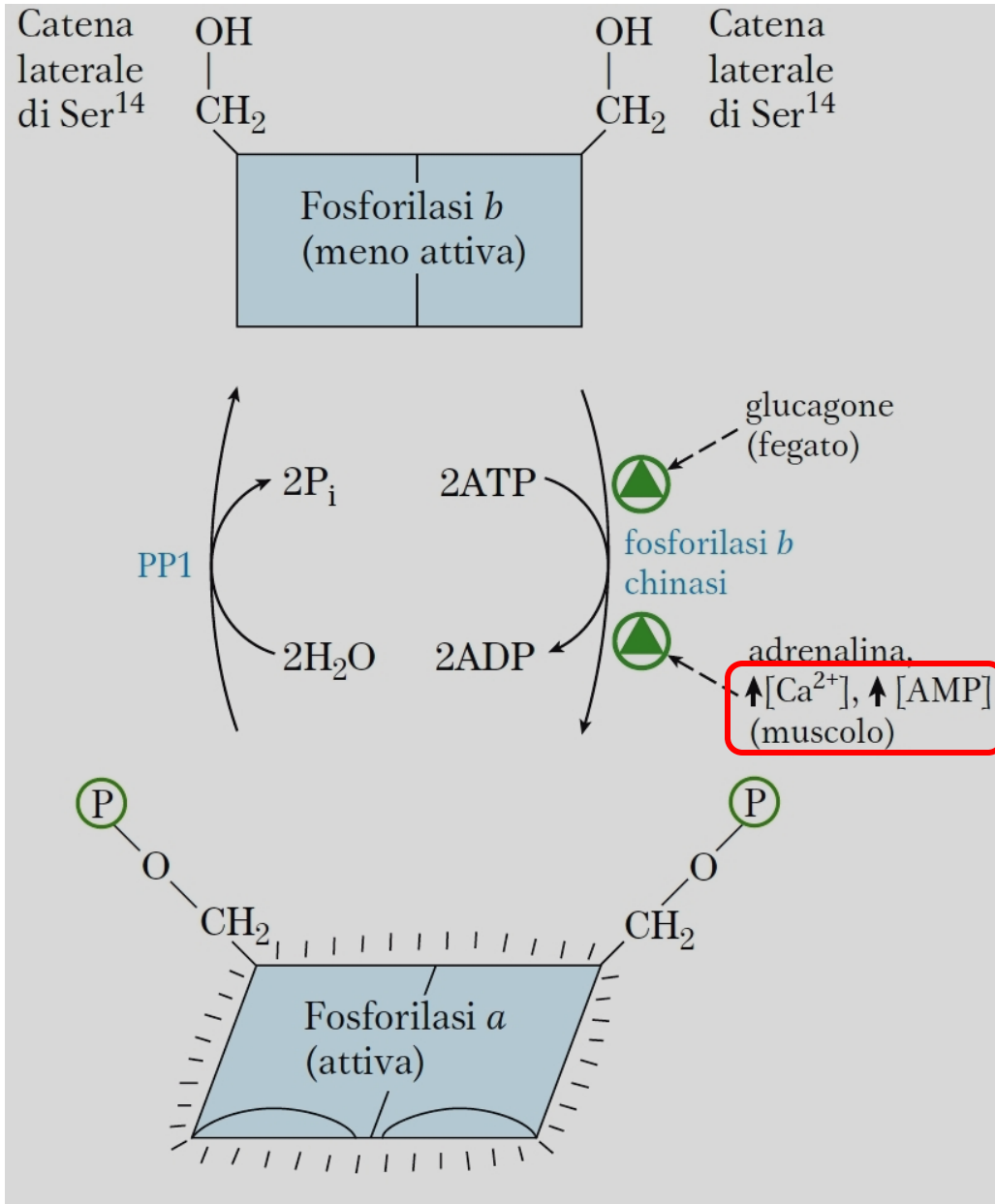
Attivazione della **GLICOGENOLISI** attraverso fosforilazione della **glicogeno fosforilasi**

Condizione «Combatti o fuggi»

Condizione di ipoglicemia



GLUCAGONE E ADRENALINA: Ormoni IPERGLICEMIZZANTI



Inoltre SOLO nel muscolo la Glicogeno fosforilasi viene regolata ALLOSTERICAMENTE

regolazione allosterica nel MUSCOLO

I segnali che indicano una intensa attività muscolare (Ca e AMP) attivano la fosforilasi per demolire glicogeno>>>glucosio>>>glicolisi >>>ATP

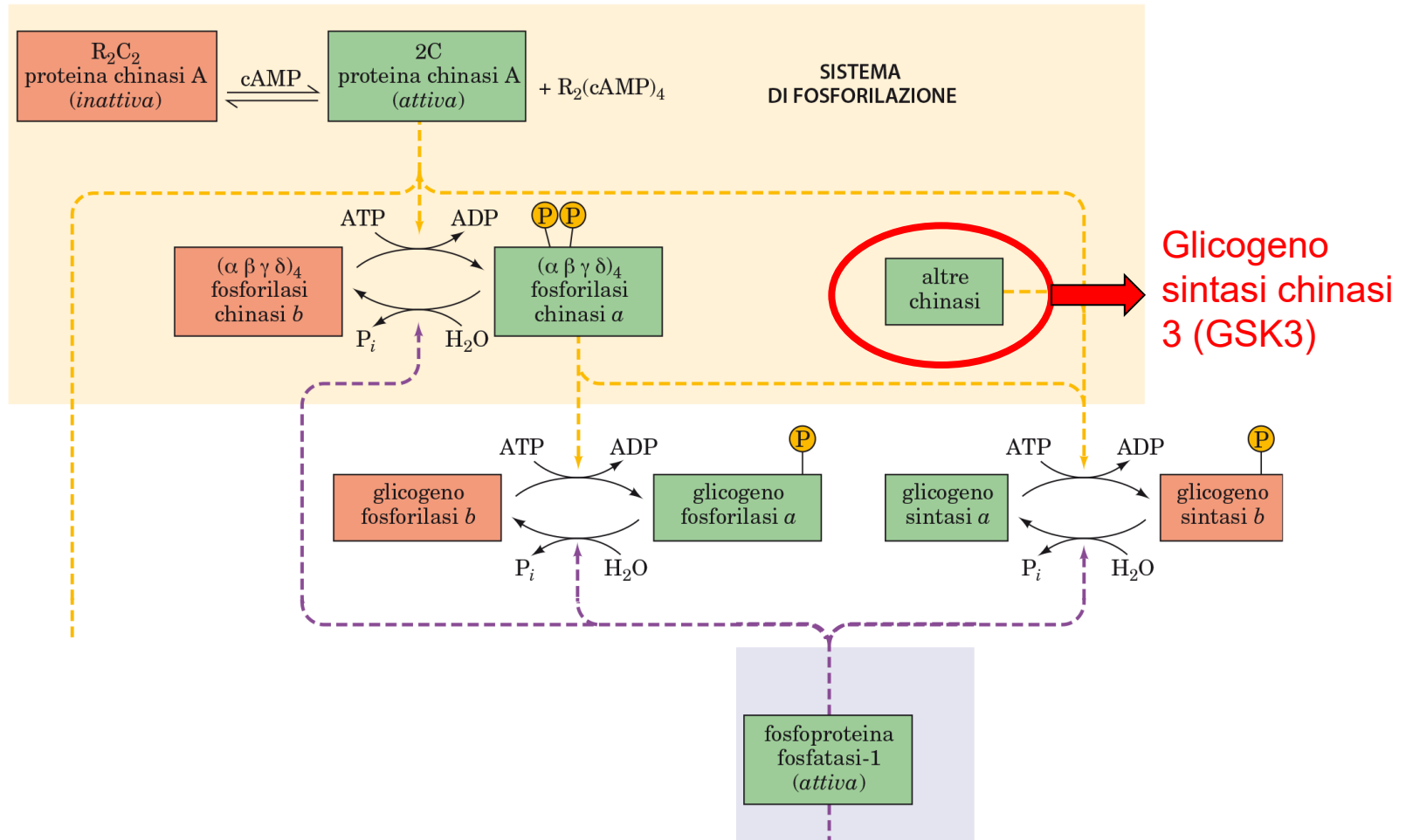
Condizione **COMBATTI O FUGGI**

Ruolo di glucagone e adrenalina come ormoni IPERGLICEMIZZANTI



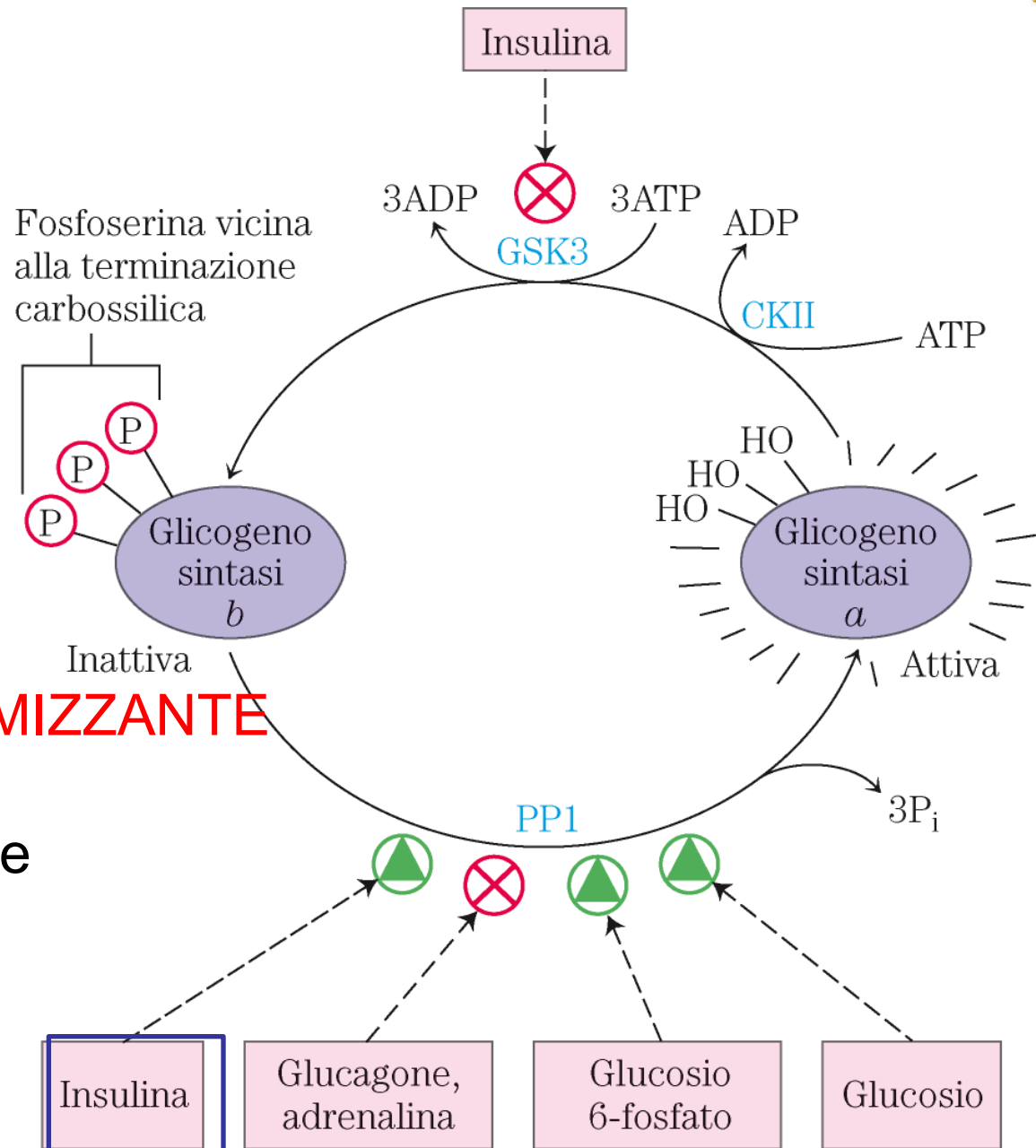
Solo nel Fegato:
↑ GLUCONEOGENESI e
↓ GLICOLISI
Per attivazione della FBPasi-2 (fosforilata)

I due enzimi chiave sono controllati contemporaneamente mediante meccanismi uguali (fosforilazioni) ma di effetto opposto





La glicogeno sintasi attiva la glicogenosintesi: Forma glicogeno quando c'è un **eccesso di glucosio**



INSULINA: IPOGLICEMIZZANTE

blocca la fosforilazione
attiva la defosforilazione

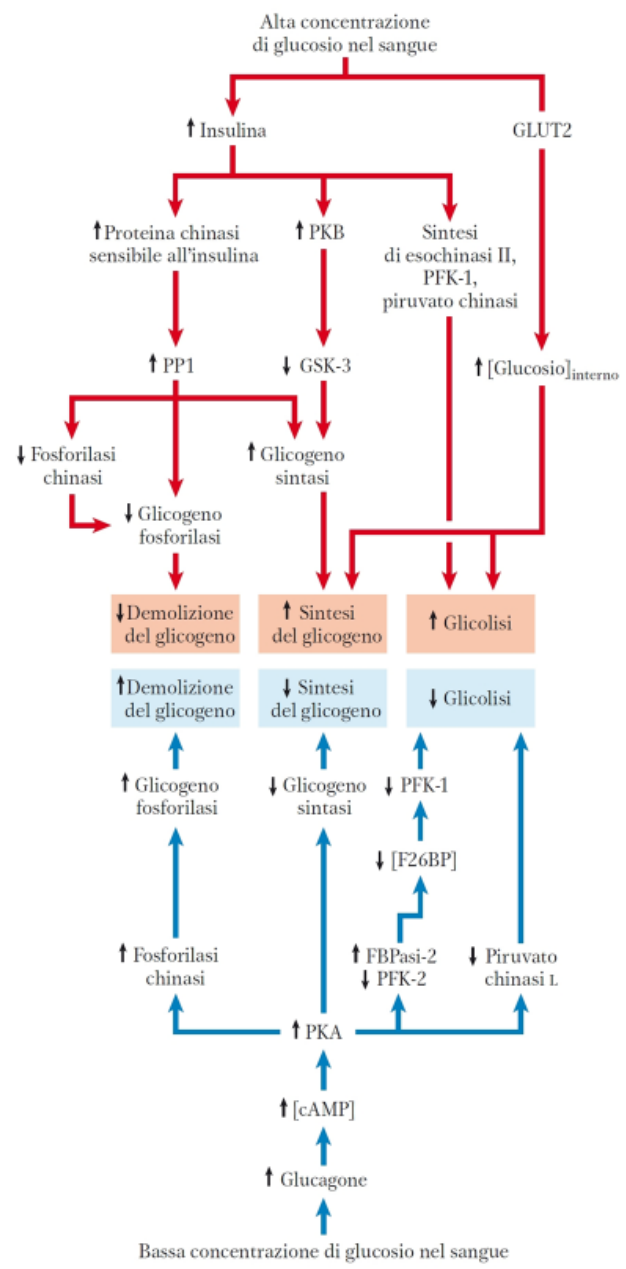
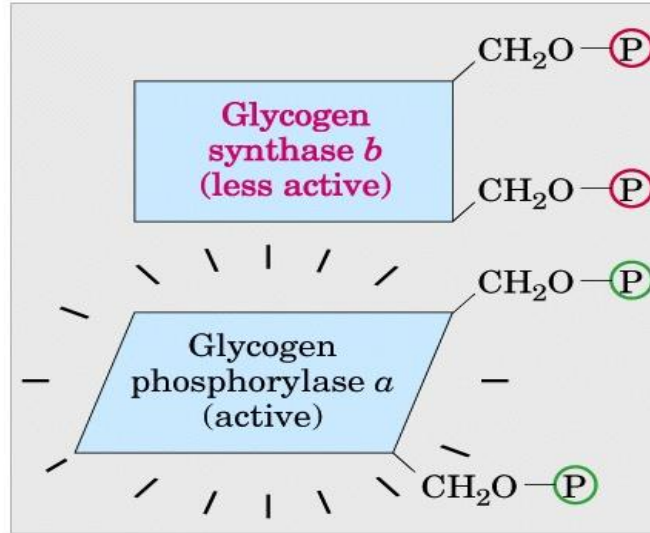
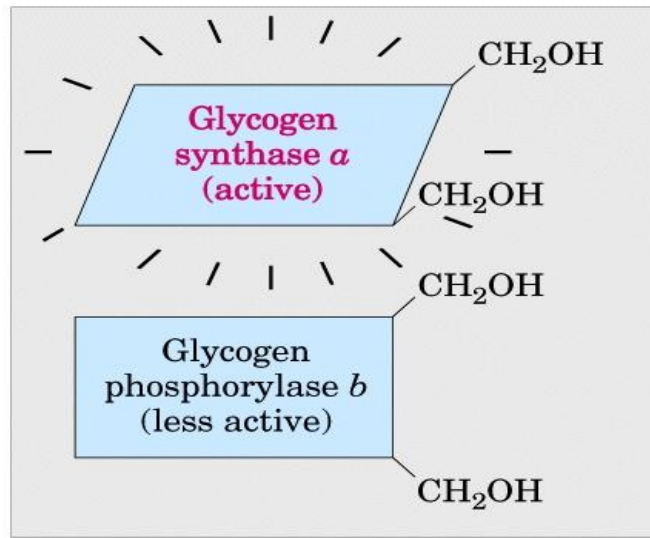


Figura 15.43 Regolazione del metabolismo dei carboidrati nel fegato. Le frecce indicano le relazioni tra le variazioni che esse connettono. Per esempio, una freccia (blu o rossa) da ↓ A verso ↑ B significa che una diminuzione di A causa un aumento di B. Le frecce rosse collegano eventi determinati da alti livelli di glucosio nel sangue. Le frecce blu collegano eventi indotti da bassi livelli di glucosio nel sangue.



i due enzimi chiave sono controllati contemporaneamente mediante meccanismi uguali ma di effetto opposto

Glycogen synthesis favored



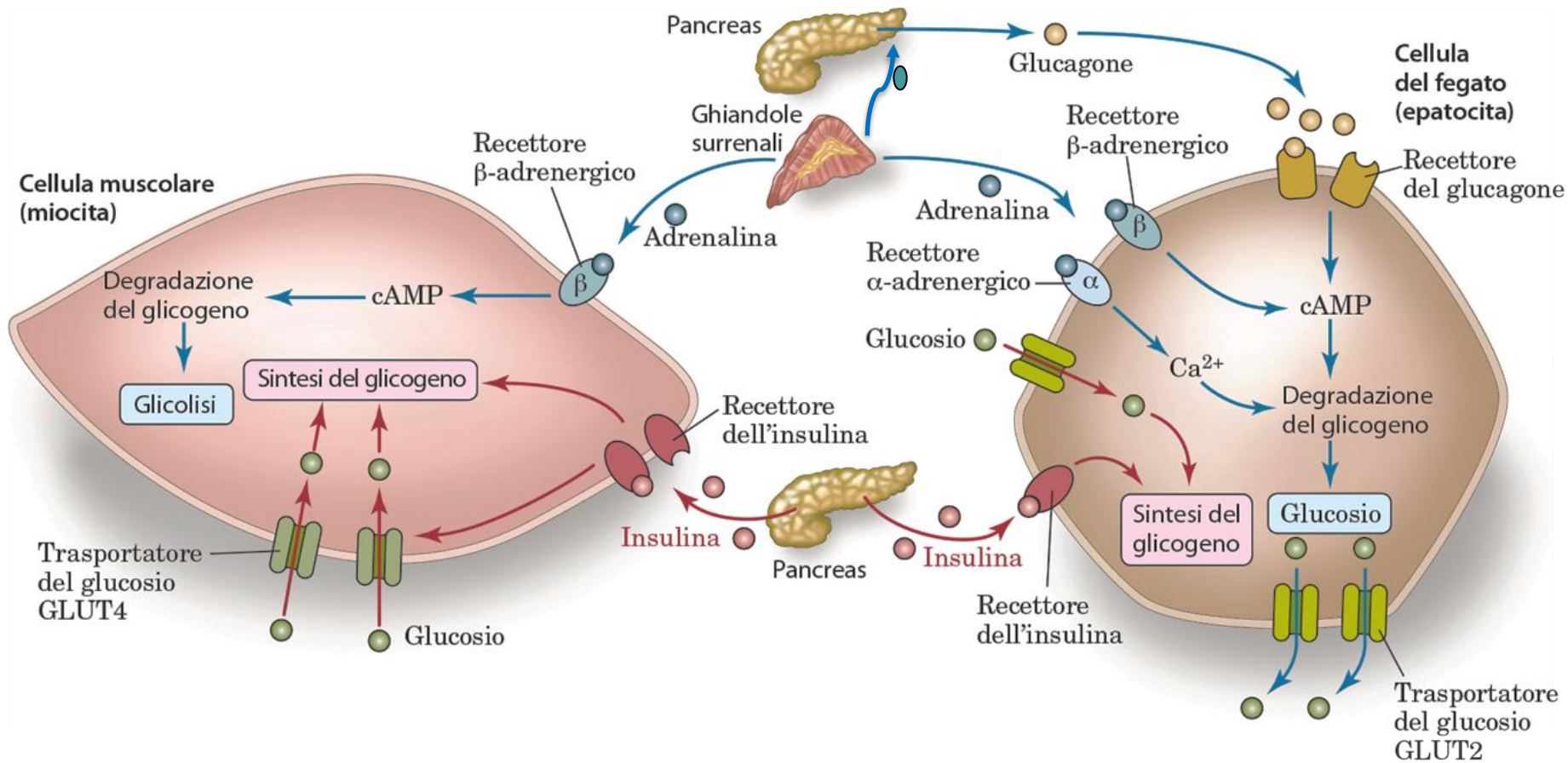
Glycogen breakdown favored

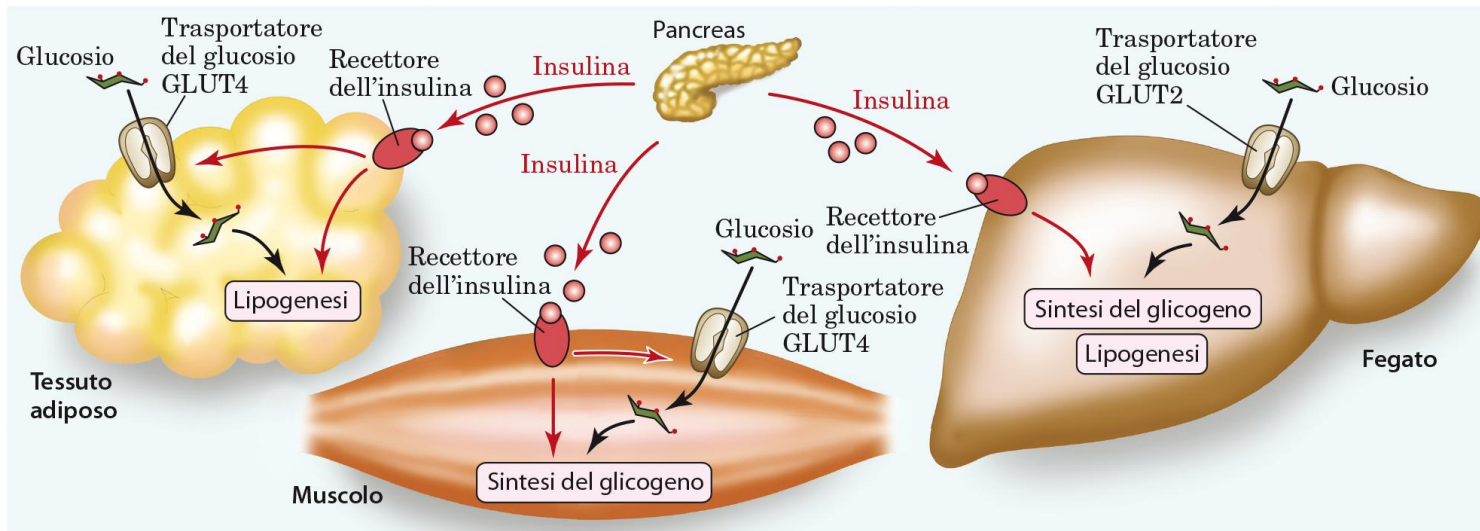
phosphoprotein phosphatase
phosphorylase *a* phosphatase
H₂O
P_i

ATP
protein kinase phosphorylase *b* kinase
ADP

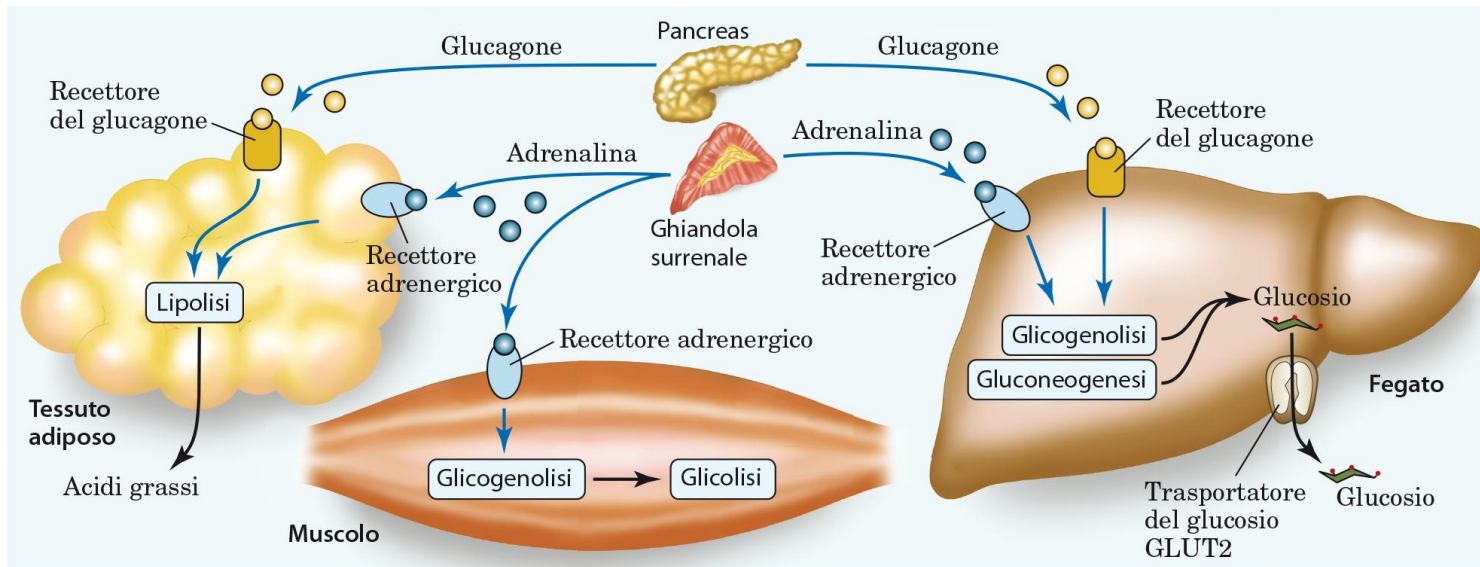
Iperglicemizzanti: GLUCAGONE e ADRENALINA

Ipoglicemizzanti: INSULINA





(a) Stato alimentato



(b) Diguno/stress