

Lezione 13 (Sbodinatrice: Erica Belcastro)

Argomenti: beta ossidazione, sintesi e degradazione del glicogeno.

La regolazione della beta ossidazione avviene a carico dell'enzima *acilcarnitina transferasi 1* che è quella proteina presente nel sistema shuttle sullo spazio intermembrana che trasferisce l'acile sulla carnitina per poi mandare l'acido grasso verso la degradazione.

Questo enzima subisce una regolazione da parte del substrato chiamato *malonil-CoA*.

Questa inibizione da parte del malonil-CoA si spiega perché il malonil-CoA sarà il primo substrato che verrà sintetizzato quando dovremo fare la sintesi degli acidi grassi, quindi la logica metabolica è sempre la stessa: se abbiamo una degradazione chiaramente non possiamo avere contemporaneamente una sintesi e se noi abbiamo un eccesso di malonil-CoA, questo eccesso ci va a inibire la degradazione di acidi grassi.

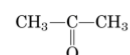
Tra l'altro la sintesi e la degradazione degli acidi grassi sono strettamente correlate perché mentre la β -ossidazione è inibita solo dalla presenza di questo substrato (malonil-CoA), la sintesi del malonil-CoA sarà regolata dalle cascate enzimatiche di insulina e glucagone, così come la degradazione.

L'Acetil-CoA ha un substrato che può essere utilizzato per vari momenti metabolici, uno dei quali è quello durante la sintesi dei cosiddetti corpi chetonici.

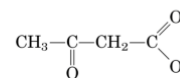
I **corpi chetonici** sono tre molecole delle quali si ha la sintesi: l'**acetone**, l'**acetoacetato** e il **β -idrossibutirrato**.

Questa sintesi avviene nel fegato che sintetizza i corpi chetonici in condizioni di digiuno prolungato oppure quando abbiamo stati di diabete non controllati perché il fegato è l'organo che sintetizza il glucosio, quindi, quando abbiamo uno stato di digiuno prolungato, per mantenere l'omeostasi del glucosio, tutti i substrati che possono sintetizzare glucosio (e tra questi chiaramente l'ossalacetato) vengono deviati verso la sintesi del glucosio da parte del fegato.

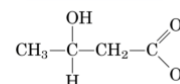
Corpi
Chetonici



Acetone



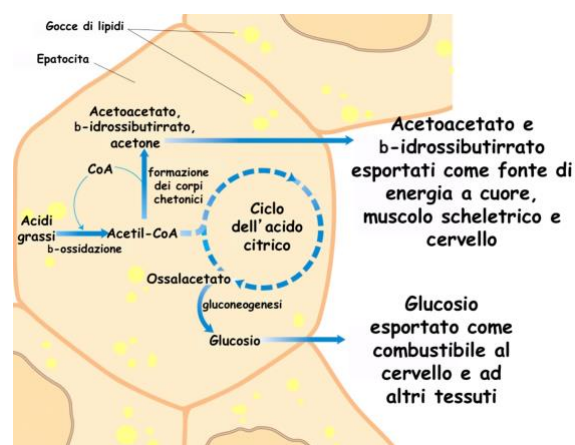
Acetoacetato



D- β -Idrossibutirrato

L'ossalacetato però, oltre ad essere substrato per la sintesi di glucosio, è quel substrato che determina la velocità del ciclo di Krebs. Quindi se noi prendiamo l'ossalacetato (che dovrebbe essere incanalato nel ciclo di Krebs) e lo mandiamo verso la sintesi di glucosio, blocchiamo il ciclo di Krebs. Nel frattempo però, poiché siamo in condizioni di digiuno prolungato, abbiamo degradazione di acidi grassi, quindi produzione di acetil-CoA. Ma se abbiamo produzione di acetil-CoA e non abbiamo l'ossalacetato, l'acetil-CoA non può essere degradato nel ciclo di Krebs.

Vi è quindi questa sintesi di corpi chetonici perché quando siamo in difetto di glucosio il fegato utilizza l'ossalacetato che dovrebbe entrare nel ciclo dell'acido citrico per sintetizzare glucosio e mandarlo sia al cervello che agli altri tessuti e mantenere l'omeostasi. Quindi la degradazione degli acidi grassi (che produce acetil-CoA) accumula questi acetil-CoA che vengono utilizzati per sintetizzare i corpi chetonici.



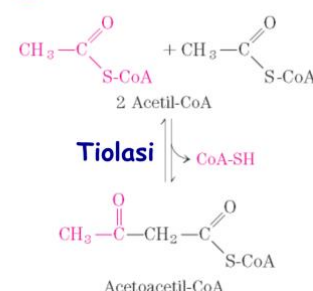
Quando siamo in uno stato di digiuno prolungato, l'organo che principalmente ne risente è il cervello perché è quello che utilizza principalmente in maniera preferenziale come fonte di energia il glucosio. Questa sintesi di corpi chetonici quindi in realtà serve principalmente al cervello, è un meccanismo di difesa per mandare sostanze al cervello che possano essere utilizzate per estrarre energia.

Abbiamo la sintesi di corpi chetonici nelle fasi di digiuno prolungato ma anche in stati di cosiddetto diabete non controllato perché un organismo che sia in uno stato diabetico, non rispondendo all'insulina, crede di essere sempre sotto l'effetto del glucagone, quindi degrada glucosio e di conseguenza sintetizza i corpi chetonici.

La sintesi di corpi chetonici che avviene nel fegato parte dalla condensazione di *due molecole di Acetil-CoA* e l'enzima che condensa le due molecole è la *tiolasi*. (Questo enzima è lo stesso che abbiamo visto nell'ultima tappa della β -ossidazione che allontanava l'AcetilCoA dall'acido grasso.)

La reazione della tiolasi è una reazione reversibile, quindi possiamo avere rottura del legame oppure condensazione, in questo caso abbiamo una condensazione che ci dà l'*acetoacetil-CoA*.

Nel fegato



Nel fegato



Dopo la sintesi dell'acetoacetil-CoA abbiamo l'introduzione di una terza molecola di acetil-CoA che viene inserita sulla molecola di acetoacetil-CoA per darci il β -Idrossi- β -metilglutaril-CoA.

L'enzima che catalizza questa reazione è la *sintasi*.

(Il β -Idrossi- β -metilglutaril-CoA è così chiamato perché sul carbonio β abbiamo l'idrossido, il metile e poi il glutaril-CoA, quindi una molecola di glutarile che lega una molecola di coenzima A.)

Partendo dal β -Idrossi- β -metilglutaril-CoA si ha la sintesi del primo dei corpi chetonici.

Interviene in questo caso una *liasi* che allontana una molecola di acetil-CoA costituendo l'**acetoacetato**.

Nel fegato

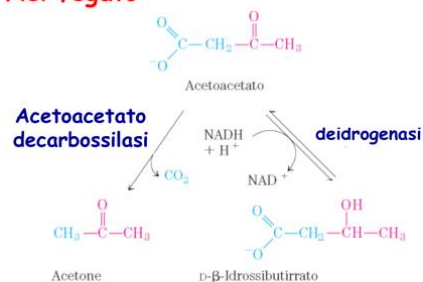


A partire dall'acetoacetato si ha la sintesi degli altri due corpi chetonici. Uno dei due corpi chetonici è l'**acetone** che si forma per *decarbossilazione* dell'acetoacetato. L'acetone di fatto però non è un substrato che viene utilizzato dall'organismo perché, essendo un substrato volatile, viene espulso con la respirazione. Tant'è vero che i pazienti che hanno chetoacidosi, quindi questo accumulo di corpi chetonici, hanno l'alito con questo caratteristico odore proprio per l'espulsione dell'acetone in forma aerea.

L'Acetoacetato però può anche essere ossidato attraverso una *deidrogenasi* in **β-Idrossibutirrato**. In questo caso abbiamo la riduzione dell'acetoacetato in β-Idrossibutirrato e l'ossidazione del $\text{NADH} + \text{H}^+$ in NAD^+ .

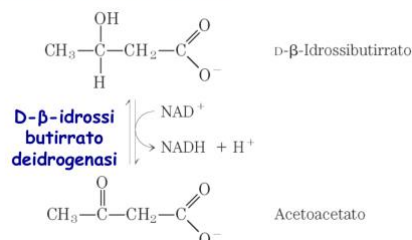
Il fegato una volta che ha sintetizzato il β-Idrossibutirrato può riversarlo nel sangue e portarlo agli altri tessuti che lo utilizzeranno.

Nel fegato

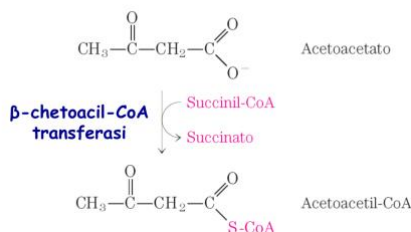


Nei tessuti extraepatici (perché non è il fegato ad utilizzare i corpi chetonici) avviene la *reazione inversa*, quindi si forma nuovamente l'acetoacetato.

Nei tessuti extraepatici



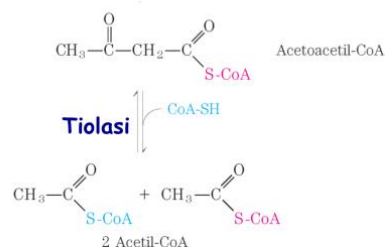
Nei tessuti extraepatici



Su questo acetoacetato dobbiamo nuovamente legare una molecola di Coenzima A per avere l'*acetoacetyl-CoA* (che è una molecola a 4 atomi di carbonio), ma questa volta il Coenzima A viene legato alla molecola di acetoacetato prendendolo dal Succinil-CoA che è uno degli intermedi del ciclo di Krebs. Il Succinil-CoA scinde il suo coenzima A all'acetoacetato dando acetoacetyl-CoA e succinato che continua a essere intermedio del ciclo di Krebs.

Una volta ottenuto l'acetoacetyl-CoA, questa molecola può essere scissa sempre da una *tiolasi* (perché questo enzima fa una reazione reversibile) in *due molecole di Acetyl-CoA* che a questo punto possono essere incanalate nel ciclo di Krebs degli organi periferici per estrarre energia.

Nei tessuti extraepatici

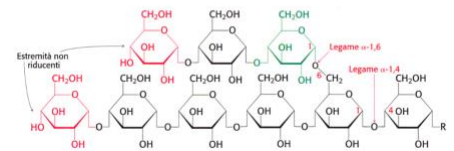


SINTESI E DEGRADAZIONE DEL GLICOGENO

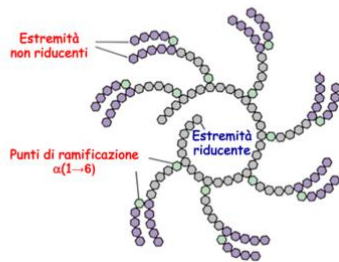
Le reazioni che avvengono durante la sintesi e la degradazione del glicogeno sono piuttosto elementari. Ciò che invece è più complessa è la loro regolazione perché è diversa nel fegato e nel muscolo a causa del fatto che muscolo e fegato utilizzano il glicogeno per scopi diversi.

Il **glicogeno** è una molecola costituita da una catena principale lineare formata da legami $\alpha(1-4)$ -glicosidici sui quali poi vengono legate delle cosiddette ramificazioni in posizione $\alpha(1-6)$.

Glicogeno



Glicogeno



Una molecola di glicogeno presenta un'unica estremità riducente e molteplici estremità non riducenti.

Poiché la degradazione della molecola di glicogeno avviene a carico delle estremità non riducenti è evidente che quando noi degradinghiamo il glicogeno abbiamo massivamente un rilascio di glucosio.

Perché il nostro organismo non deposita tutto l'eccesso di zuccheri sotto forma di acidi grassi, ma utilizza una parte degli zuccheri per sintetizzare il glicogeno?

Perché il glicogeno può essere utilizzato per l'omeostasi del glucosio, quindi da parte del fegato può essere utilizzato per mantenere costante la glicemia.

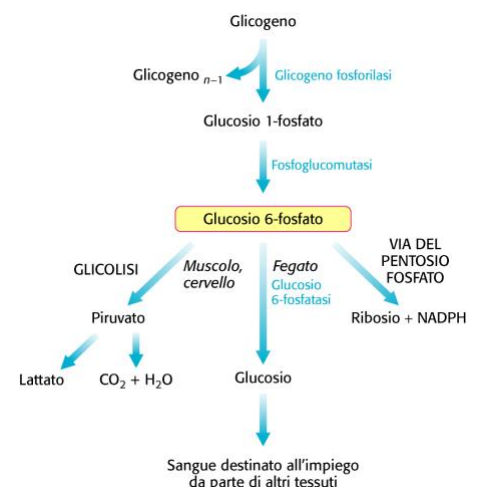
Inoltre il glicogeno può essere rapidamente mobilizzato, quindi utilizzato per estrarre energia.

Il glicogeno dà quell'effetto Pasteur, cioè una degradazione massiva del glicogeno nel muscolo quando siamo in assenza di ossigeno perché l'unico substrato che possiamo utilizzare per estrarre energia quando siamo in anaerobiosi è il glucosio.

Oltre che il glicogeno, il glucosio in generale è preferito come combustibile del cervello per estrarre energia.

Quindi quando studiamo le regolazioni della sintesi e degradazione del glicogeno dobbiamo fare attenzione all'organo che stiamo considerando perché il ruolo di questa molecola è diverso: nel fegato è utilizzato per l'omeostasi del glucosio, mentre nel muscolo è utilizzato per estrarre energia.

A partire dal glicogeno il *fegato* sintetizzerà *glucosio*, mentre il *muscolo* sintetizzerà *glucosio-6-fosfato* che non può essere defosforilato in quanto manca la pentoso-6-fosfatasi, quindi può essere solo indirizzato verso la glicolisi.

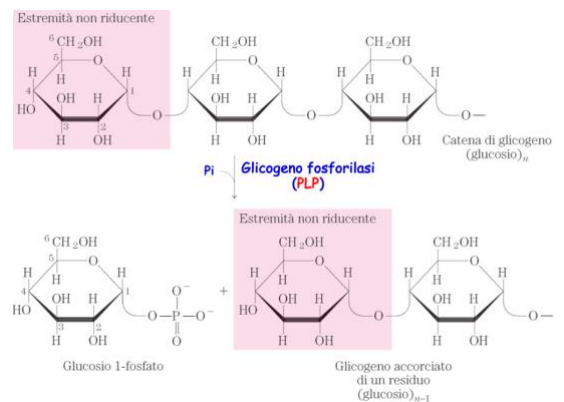


La **degradazione** del glicogeno da un punto di vista enzimatico è piuttosto semplice.

Sono necessari 3 enzimi: la **glicogeno fosforilasi**, l'**enzima deramificante** (che deve risolvere le ramificazioni presenti sulla struttura) e la **fosfoglucomutasi**.

Il primo enzima a intervenire durante la degradazione del glicogeno è la **glicogeno fosforilasi** che ha il compito di rompere il legame sulla catena principale del glucosio ($\alpha(1-4)$ -glicosidica) mediante l'aggiunta di un fosfato inorganico legandolo sull'ossidrilico in posizione 1 di un glucosio presente su un'estremità non riducente.

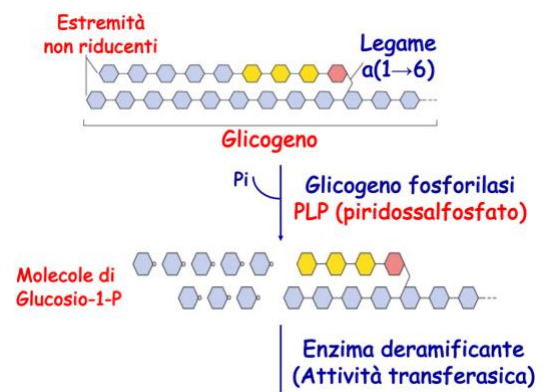
Al termine dell'azione di questo enzima avremo la molecola di glicogeno accorciata di un certo numero di unità (una unità per ogni molecola che allontaniamo) e la sintesi di una molecola di glucosio-1-fosfato.



L'azione di questo enzima va avanti contemporaneamente su tutte le estremità non riducenti fino ad arrivare alle cosiddette ramificazioni.

L'enzima può allontanare tutti i monomeri che sono presenti rispetto a una ramificazione $\alpha(1-4)$ fino a fermarsi a 4 monomeri prima della degradazione, quindi lascia una molecola che avrà una ramificazione costituita da 4 monomeri.

Il coenzima della glicogeno fosforilasi è il *piridossalfosfato*.

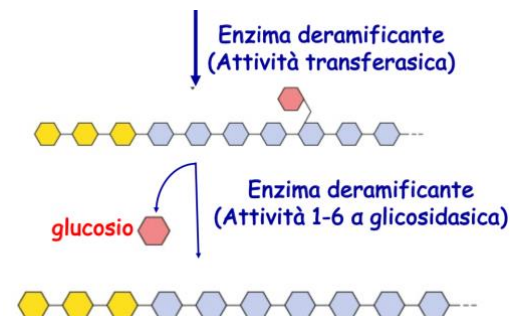


Una volta che ha agito la glicogeno fosforilasi (enzima principale della degradazione del glicogeno) deve intervenire l'**enzima deramificante** perché dobbiamo risolvere queste ramificazioni.

L'enzima deramificante ha una doppia attività: una **transferasica** che consiste nel rimuovere tre residui presenti sulla ramificazione e legarli su un'estremità non riducente in modo che la fosforilasi possa ricominciare a degradare questa estremità non riducente.

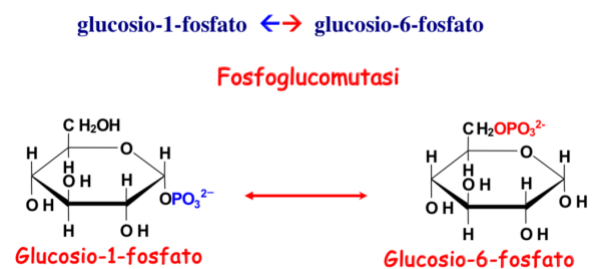
La seconda azione è **glicosidica** su questo legame $\alpha(1-6)$, quindi è in grado di rompere il legame $\alpha(1-6)$ senza aggiunta di gruppi fosfato.

In questo caso si libera una molecola di glucosio che è l'unica molecola di glucosio che viene liberata direttamente dall'azione dei due enzimi glicogeno fosforilasi ed enzima deramificante.



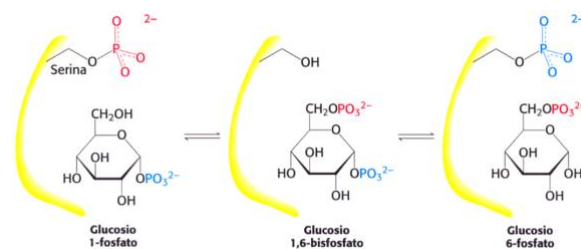
Il substrato reale della sintesi e degradazione del glucosio però non è il glucosio-1-fosfato ma è il glucosio-6-fosfato.

Deve quindi intervenire la **fosfoglucomutasi** in una reazione reversibile (quindi senza dispendio di energia) per trasformare il glucosio-1-fosfato in glucosio-6-fosfato.



La fosfoglucomutasi ha un gruppo fosfato legato sul residuo di serina che viene trasferito inizialmente alla molecola di glucosio-1-fosfato. Abbiamo quindi la sintesi di una molecola di *glucosio-1,6-bisfosfato*. Successivamente il gruppo fosfato presente in posizione 1 viene di nuovo legato alla serina in maniera tale da ripristinare il sito catalitico dell'enzima e ottenere una molecola di *glucosio-6-fosfato*.

Questa è la degradazione del glicogeno, diversa è la sua regolazione.



La **regolazione** del glicogeno avviene principalmente a carico della *fosforilasi* e su questo enzima noi avremo una **regolazione di tipo allosterico**, una **regolazione di tipo covalente** (insulina, glucagone e adrenalina) e una **regolazione dovuta alla presenza di proteine inibitrici**.

Noi abbiamo sempre visto le regolazioni covalenti dirette da insulina e glucagone.

Nel caso della degradazione del glicogeno, mentre l'insulina regola la sua sintesi, la sua degradazione viene regolata da due cascate enzimatiche diverse: nel fegato dal glucagone, mentre nel muscolo dall'adrenalina.

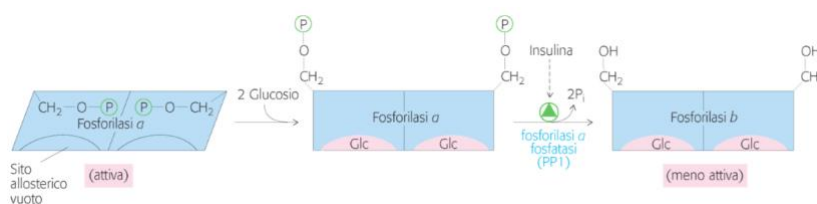
La **regolazione allosterica** della glicogeno fosforilasi è diversa nel muscolo rispetto a quella del fegato, sempre perché bisogna tener presente del ruolo che queste molecole hanno nei due organi.

Nel muscolo abbiamo l'AMP e l'ATP che competono per il sito di legame dei nucleotidi presenti sull'enzima.

L'ATP inibisce perché noi dobbiamo degradare il glicogeno quando non abbiamo ATP, se ne abbiamo un eccesso è inutile mandare altro glucosio a degradarsi. L'AMP è attivatore allosterico.

Anche il *glucosio-6-fosfato*, che di fatto può essere considerato il substrato finale della degradazione del glicogeno, è un inibitore allosterico della glicogeno fosforilasi nel muscolo.

Invece **nel fegato** la regolazione allosterica è dovuta dalla presenza di *glucosio* che fungerà da inibitore allosterico della degradazione perché, poiché il ruolo del fegato è quello di mantenere l'omeostasi del glucosio, se il glucosio è sufficiente è inutile continuare a mandare avanti questa degradazione.



Questo legame del glucosio all'enzima glicogeno fosforilasi (l'enzima è attivo quando è fosforilato perché è sotto la cascata enzimatica del glucagone) determina un cambio conformazionale, abbiamo l'esposizione dei siti fosforilati e quindi l'insulina può agire su questo enzima bloccandone l'ulteriore degradazione.

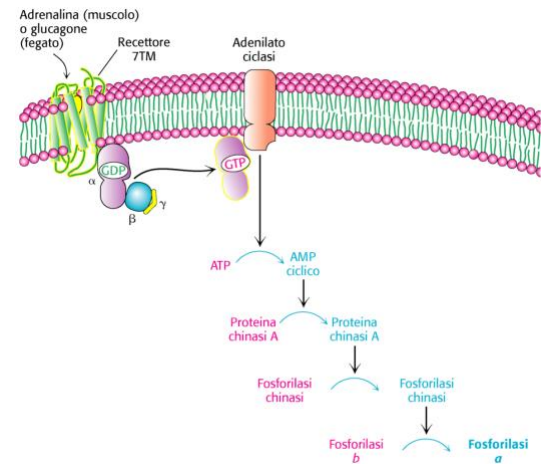
La glicogeno fosforilasi è **regolata covalentemente** dalle cascate enzimatiche del *glucagone* nel fegato e dell'*adrenalina* nel muscolo, mentre l'*insulina* regola allo stesso modo sia il fegato che il muscolo nella sintesi.

Questo sostanzialmente perché l'adrenalina è quell'ormone che viene secreto a seguito di uno spavento o stress, siccome il muscolo si deve contrarre rapidamente, quindi deve estrarre energia e l'adrenalina regola questa degradazione di glicogeno.

Entrambe le *cascate enzimatiche di adrenalina e glucagone* funzionano però con lo stesso principio: si legano a un recettore di membrana, attivano una proteina G che a sua volta da luogo, attraverso l'attivazione dell'adenilato ciclasi, alla sintesi di un AMP ciclico che attiva una proteina chinasi A. Ma le regolazioni che abbiamo visto finora sono quelle in cui la proteina chinasi va direttamente a fosforilare l'enzima di nostro interesse. Questo non avviene nella degradazione del glicogeno.

La proteina chinasi non va a fosforilare direttamente l'enzima della degradazione, bensì fosforila una fosforilasi chinasi, quindi un enzima che non è l'enzima diretto della degradazione.

È la fosforilasi chinasi che poi va a fosforilare la glicogeno fosforilasi, quindi abbiamo un passaggio in più rispetto alla cascata enzimatica che normalmente abbiamo visto.

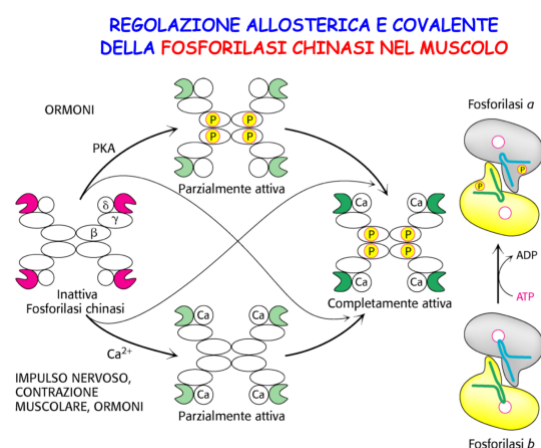


Un'ulteriore complicazione della regolazione della degradazione del glicogeno è nel muscolo a carico di questa *fosforilasi chinasi*. Perché la fosforilasi chinasi del muscolo viene a sua volta *regolata allostericamente* dalla presenza di *calcio* e attraverso *fosforilazione* e *defosforilazione*. La presenza di calcio attiva questo enzima perché durante la contrazione muscolare viene riversato dal sarcolemma una grossa quantità di calcio, quindi quello è un segnale che dobbiamo estrarre energia e dobbiamo aumentare la degradazione probabilmente del glicogeno.

La **fosforilasi chinasi** ha quindi una doppia regolazione: *covalente* e *allosterica*.

L'enzima, per essere completamente attivo deve subire entrambe le regolazioni, sia allosterica che covalente. Quando abbiamo o solo la regolazione allosterica o solo la regolazione covalente l'enzima è parzialmente attivo.

Non è importante l'ordine in cui avvengono le due regolazioni per avere la completa attivazione dell'enzima (quindi può legare prima il calcio e poi essere fosforilato o può essere prima fosforilato e poi legare il calcio), l'importante è che siano attivi entrambi i meccanismi.



Questa regolazione è ulteriormente controllata da meccanismi che utilizzano le cosiddette **proteine inibitrici**.

Quando noi abbiamo una degradazione del glicogeno dobbiamo averne una massiva degradazione, ma poiché in un organismo noi non abbiamo due meccanismi tutto o nulla (cioè se abbiamo la

degradazione non è vero che non esistono più gli enzimi della sintesi) allora è necessario bloccare fortemente gli enzimi della sintesi per aumentare la degradazione del glicogeno.

Quindi per bloccare fortemente gli enzimi della sintesi del glicogeno (poiché la sintesi del glicogeno è sotto il controllo dell'insulina) noi dobbiamo andare a bloccare il meccanismo di azione dell'insulina che porta all'attivazione di una proteina fosfatasi.

Per bloccare quindi questo meccanismo dell'insulina (sia pur minimo) presente durante la degradazione del glicogeno viene bloccata la fosfoproteina fosfatasi legandola a una proteina inibitrice.

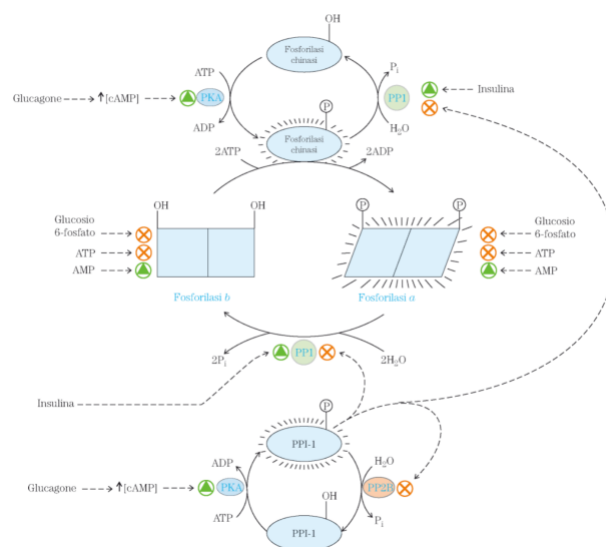
Si ha così una fosforilazione della proteina inibitrice che a questo punto è in grado di legarsi alla fosfoproteina fosfatasi (proteina della cascata enzimatica dell'insulina) e questa aumenta l'azione della degradazione del glicogeno.

Quindi la glicogeno fosforilasi, che è l'enzima della degradazione, viene inattivata per defosforilazione dalla fosfoproteina fosfatasi che invece è l'enzima della cascata enzimatica dell'insulina (sintesi). Per evitare che venga defosforilata e quindi inattivata, viene attivata una proteina inibitrice che si lega alla fosfatasi e blocca l'azione dell'insulina.

A destra è mostrata tutta la regolazione della glicogeno fosforilasi contemporaneamente.

Il primo passaggio è l'attivazione della chinasi (quindi non dell'enzima in maniera diretta) che deve essere attivata dalla cascata enzimatica del glucagone fosforilandola. Inoltre la cascata enzimatica del glucagone fosforila la proteina inibitrice che si lega alla fosfoproteina fosfatasi (enzima della cascata enzimatica dell'insulina).

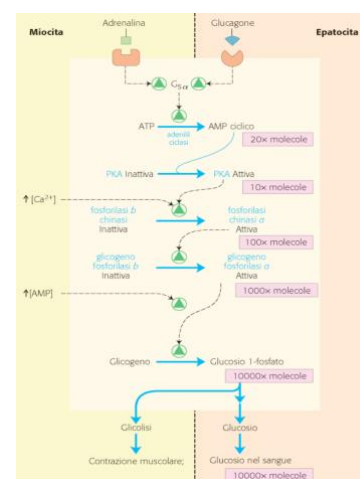
Abbiamo un'attivazione di tipo covalente e quindi abbiamo la completa attivazione dell'enzima.



Chiaramente tutto questo meccanismo viene invertito quando dobbiamo passare dalla sintesi alla degradazione e quindi quando siamo sotto la cascata enzimatica dell'insulina. L'insulina andrà a defosforilare la proteina inibitrice in maniera tale da sbloccare la sua proteina fosfatasi e a defosforilare la chinasi in modo che non possa continuare a fosforilare l'enzima della degradazione.

Questo meccanismo così complesso è utile perché è un meccanismo che amplifica il segnale in maniera esponenziale e ci permette un rilascio di glucosio massivo.

Quando abbiamo l'azione di tutti questi meccanismi di controllo in una frazione di tempo estremamente limitata possiamo liberare da una molecola di glicogeno 10000 di glucosio.



Anche la **sintesi** del glicogeno non è particolarmente complessa, necessita di **zuccheri attivati** (nel caso dell'organismo umano si avrà la sintesi di UDP-glucosio che poi sarà legato alla molecola di glicogeno), di una **glicogeno sintasi** che è l'enzima principale della sintesi e di una **glicosil-transferasi** che è l'enzima cosiddetto ramificante, quindi quello che serve per sintetizzare le ramificazioni del glucosio.

Perché una molecola di glucosio venga aggiunta a una molecola di glicogeno è necessario che lo zucchero arrivi sotto forma di zucchero attivato.

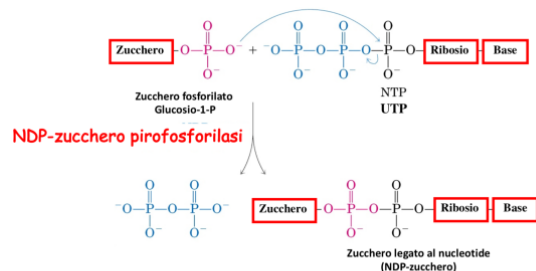
Il meccanismo di attivazione di questo zucchero è il seguente: partendo da una molecola di *glucosio-1-fosfato* abbiamo un attacco nucleofilo da parte del fosfato legato allo zucchero sul fosfato in α di una molecola di UDP con la formazione di uno *zucchero difosfato* e la fuoriuscita di una molecola di *pirofosfato*.

Questa reazione viene resa irreversibile dalla *degradazione del pirofosfato* perché questa degradazione libera energia, quindi spinge la reazione verso la sintesi.

Nell'uomo lo zucchero che viene sintetizzato è un UDP-glucosio, negli altri organismi può essere legato un altro tipo di nucleotide ma il meccanismo resta lo stesso.

Chiaramente le sintesi sono sempre più dispendiose delle degradazioni.

Qui abbiamo usato due legami ad alto contenuto energetico per sintetizzare la molecola che dobbiamo legare al substrato.

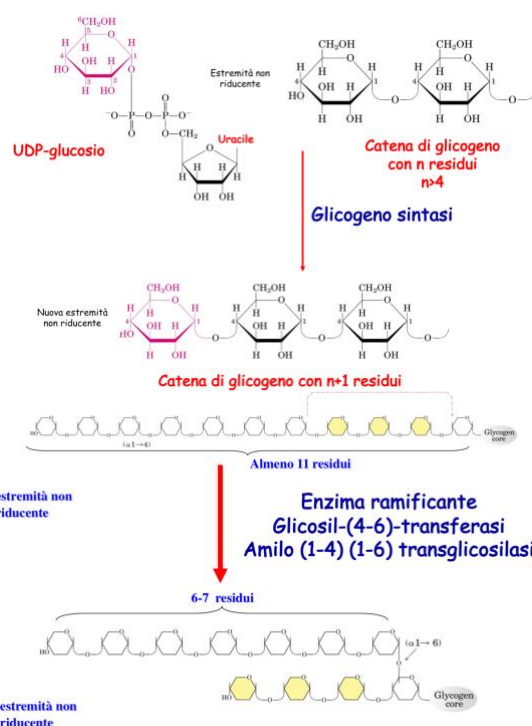


REAZIONE COMPLESSIVA:



Una volta che abbiamo ottenuto gli zuccheri in forma attivata interviene la **glicogeno sintasi**.

La glicogeno sintasi è l'enzima che catalizza la formazione del *legame $\alpha(1-4)$ -glicosidico*. Partendo da una molecola di glicogeno costituita da un certo numero di residui (indicati con n) più una molecola di glucosio, quindi di zucchero attivato, viene aggiunto un nuovo monomero di zucchero in posizione (1-8) alla molecola di glicogeno sull'estremità non riducente.



La glicogeno sintasi può fare solo legami di tipo $\alpha(1-4)$, quindi per determinare la sintesi delle ramificazioni è necessario l'intervento del cosiddetto **enzima ramificante** che prende i nomi di: **glicosil-(4-6)-transferasi** e **Amilo (1-4) (1-6) transglicosilasi** (che noi chiamiamo più semplicemente enzima ramificante).

L'enzima ramificante deve avere una molecola di almeno 11 residui di glucosio e partendo da questa molecola può tagliare 6/7 residui di glucosio (quindi un oligosaccaride formato da 6/7 residui) e legarli in posizione $\alpha(1-6)$.

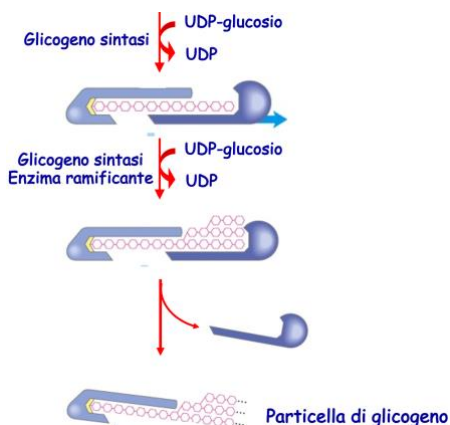
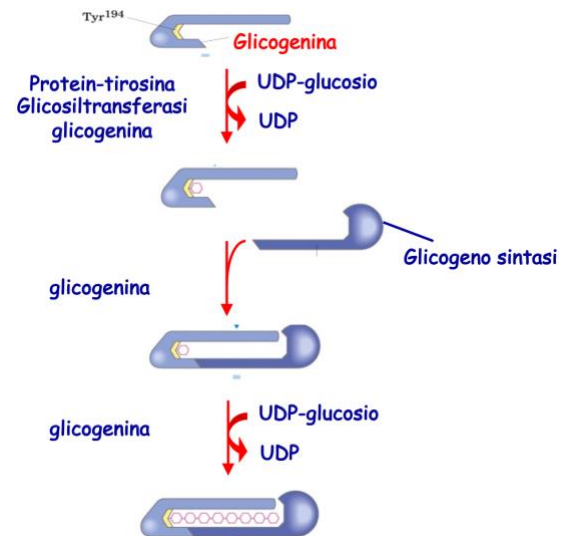
La *sintasi*, l'enzima principale della sintesi di glucosio, può agire solo su molecole di glicogeno preesistenti sul nostro organismo, non può effettuare la sintesi di una molecola di glicogeno ex novo.

Per avere la sintesi di una molecola di glicogeno ex novo, quindi partendo da due molecole di glucosio, è necessario l'intervento di un'altra proteina che è chiamata **glicogenina**.

La glicogenina presenta nella sua struttura un ossidril, dovuto alla presenza di una tirosina, sul quale la glicogenina ha un'attività enzimatica tale che può legare su questo ossidril della tirosina una molecola di glucosio che deve arrivare sempre sotto forma di zucchero attivato.

Una volta che sulla glicogenina è stata legata la prima molecola di glucosio, la glicogenina si lega alla glicogeno sintasi e comincia l'allungamento della catena preesistente.

Man mano che vengono aggiunti nuovi monomeri di glucosio queste due proteine scivolano una sull'altra fino ad allontanarsi.



Quando le due proteine si allontanano termina l'azione della glicogenina e inizia l'azione della **glicogeno sintasi** che effettua la sintesi dell'intera particella di glicogeno.

Al termine dell'azione della glicogeno sintasi, quest'ultima lascia la particella di glicogeno, mentre tutte le particelle di glicogeno che sono presenti nel nostro organismo sono sempre legate a una molecola di glicogenina (proteina di cui abbiamo bisogno per avere l'inizio della sintesi).

Mentre la sintesi sembra abbastanza semplice, anche qui la regolazione della sintesi è più complessa.

La **regolazione** della sintesi del glicogeno è sia **allosterica** che **covalente**.

Il glucosio-6-fosfato e il glucosio attivano la sintesi del glicogeno.

Il **glucosio-6-fosfato** si lega alla *sintasi* facendolo diventare un substrato per la *fosfoproteina fosfatasi* (quindi agisce sull'enzima della sintesi rendendolo un buon substrato per l'attivazione da parte dell'insulina), mentre il **glucosio** si lega alla *glicogeno fosforilasi* determinandone la sua defosforilazione e quindi la sua inattivazione (va quindi ad inibire la degradazione del glicogeno legandosi all'enzima della degradazione).

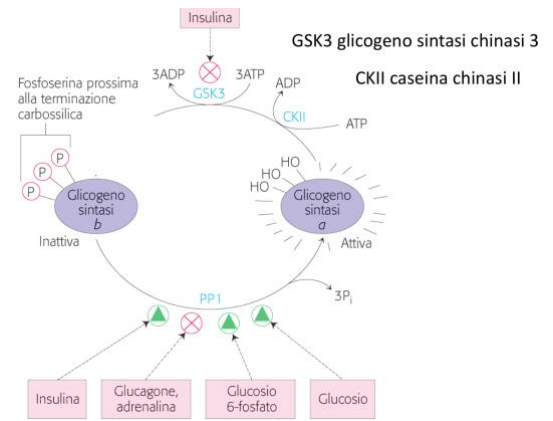
L'enzima della sintesi, la *glicogeno sintasi*, è inattivata quando è fosforilata e la fosforilazione di questo enzima può avvenire attraverso l'azione di numerose chinasi.

In questo caso abbiamo una serie di chinasi che vanno a fosforilare su vari siti la glicogeno sintasi effettuando un meccanismo a cascata: la prima chinasi è la **caseina chinasi II** che va ad attivare la **glicogeno sintasi chinasi 3** che massivamente fosforila il nostro enzima.

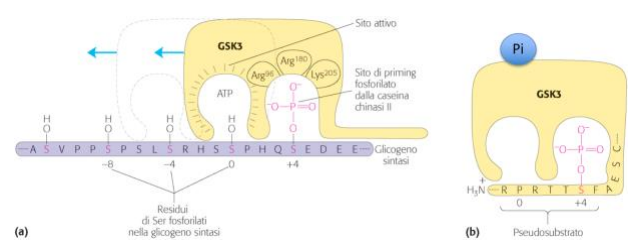
Quando questo enzima è fosforilato è inattivo, quindi per avere azione da parte dell'insulina dobbiamo defosforilare la glicogeno sintasi, ma per defosforilare la glicogeno sintasi dobbiamo interrompere il meccanismo della glicogeno sintasi chinasi 3 che è quella che lo sta fosforilando.

Quindi l'insulina deve agire sulla GSK3 (glicogeno sintasi chinasi 3) andandola a disattivare.

La GSK3 (enzima che fosforila l'enzima della sintesi) è attiva e fosforila la sintasi quando è defosforilata. L'insulina deve bloccare questo enzima, per farlo non può agire attraverso la sua fosfatasi perché per poterlo inattivare lo deve fosforilare.



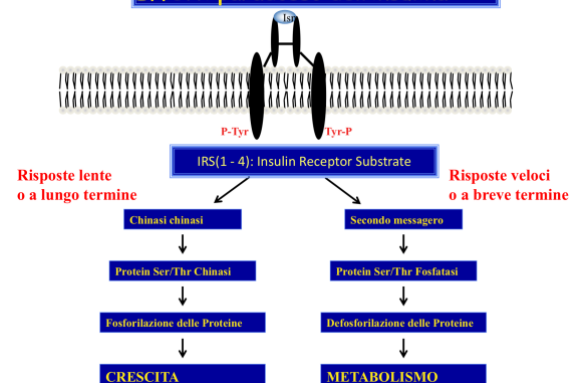
Noi finora abbiamo sempre detto che l'insulina attiva o inibisce gli enzimi defosforilandoli, quindi poiché questa chinasi deve essere bloccata perché non deve continuare a fosforilare l'enzima della sintesi, noi ci aspetteremmo che questa chinasi debba essere defosforilata dall'insulina. Non è così, perché questa chinasi è attiva quando è defosforilata, quindi l'insulina per portarla inattivare la deve fosforilare, non la deve defosforilare.



Quando abbiamo visto la cascata enzimatica dell'insulina abbiamo detto che in realtà l'insulina può fare tutte e due le cose. Attraverso la sua cascata enzimatica attiva due meccanismi di regolazione, da una parte quello delle risposte veloci che portano all'**attivazione della fosfatasi** (è questo il meccanismo che noi abbiamo continuamente visto perché è quello che regola il metabolismo veloce), ma l'insulina ha anche un'altra cascata enzimatica che è quella che porta all'**attivazione di una serie di chinasi**.

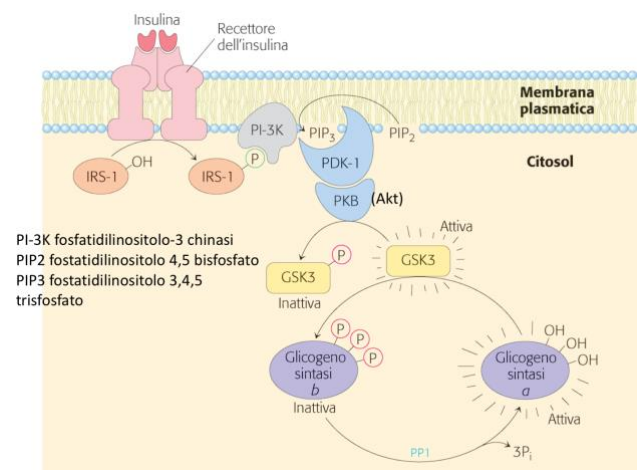
In questo caso funzionano entrambi i meccanismi, da una parte la fosfatasi che agisce direttamente sulla sintasi e dall'altra parte il meccanismo delle chinasi che vengono attivate che agiscono sulla GSK3 fosforilandola e quindi inattivandola.

Effetti paradossali dell'insulina



A destra abbiamo il meccanismo:

viene attivato il *fosfatidilinositolo 4,5 bisfosfato* che abbiamo visto essere uno degli effettori di queste cascate che attiva tutta una serie di chinasi che quindi fosforilano la GSK3 e permettono la defosforilazione della *glicogeno sintasi*.



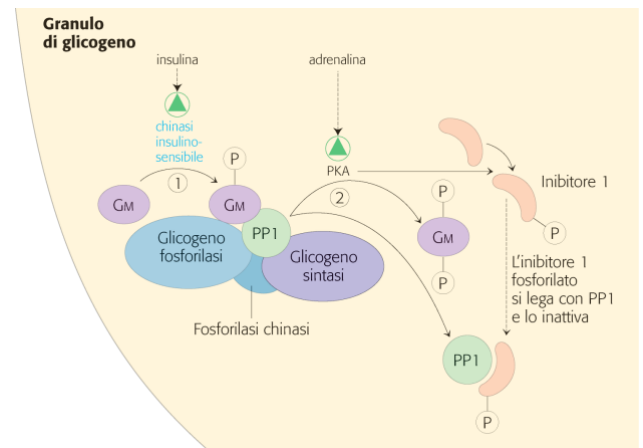
All'interno dell'organismo il **granulo di glicogeno** in realtà costituisce una specie di complesso, nel senso che su di esso sono legati sia gli enzimi della sintesi, sia quelli della degradazione. Quindi per far sì che questo granulo possa essere regolato bisogna fare in modo che agiscano o gli enzimi della sintesi (come la glicogeno sintasi) o quelli della degradazione (cioè della glicogeno fosforilasi).

In questo granulo di glicogeno, dove sono quindi presenti sia l'enzima della degradazione sia quello della sintesi (la fosfatasi regolata dall'insulina), è presente un'altra proteina che è chiamata **proteina G** (che non c'entra niente con le proteine G attivate dalle cascate enzimatiche).

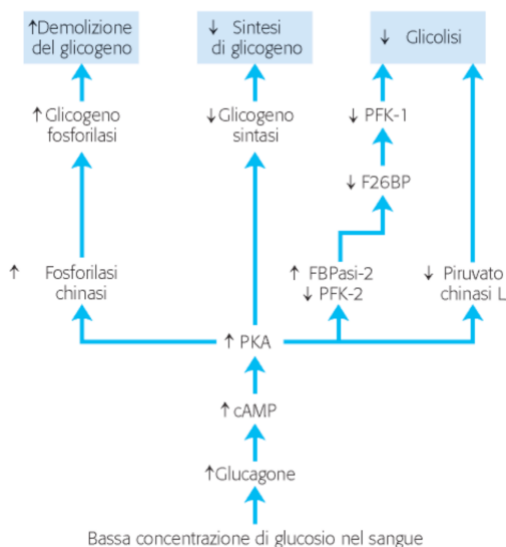
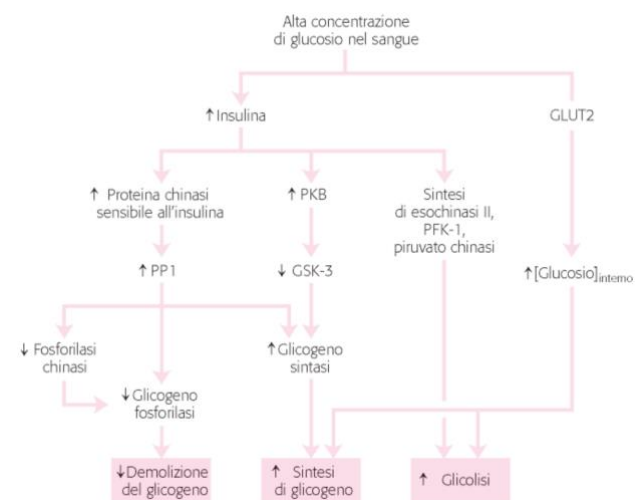
Questa proteina G ha diversi siti di fosforilazione.

Quando siamo *sotto il controllo ormonale dell'insulina* la proteina G viene fosforilata su uno dei suoi siti di fosforilazione attivando la *glicogeno sintasi*.

Quando invece dobbiamo invertire il meccanismo e quindi iniziare la *degradazione*, l'adrenalina nel muscolo va a fosforilare la proteina G sul secondo sito e questo determina l'attivazione della *proteina inibitrice* (quella che fosforilata si andrà a legare alla fosfatasi, cioè l'enzima che dovrebbe attivare la sintasi) allontanando la fosfatasi da questo granulo di glicogeno e quindi aumentando la capacità del granulo di glicogeno di essere degradato.



A destra sono mostrati i metabolismi dei carboidrati *sotto l'azione dell'insulina*. Quando abbiamo un'elevata concentrazione di glucosio nel sangue dobbiamo aumentare l'insulina perché l'insulina favorisce la sintesi del glicogeno e inibisce la sua degradazione attivando la degradazione di glucosio perché dobbiamo abbassare la concentrazione di glucosio nel sangue.



Invece in una condizione di digiuno prolungato si deve aumentare la degradazione di glicogeno e la sintesi di glucosio.

Quindi a sinistra sono indicati tutti gli enzimi attivati e inibiti quando la *concentrazione del glucosio è bassa nel sangue*.