

# METABOLISMO GLUCIDICO

Il glucosio viene assunto con la dieta e, una volta entrato nell'organismo, ha tre differenti destini:

- Polimerizzazione per formare **glicogeno** e avere una fonte di riserva energetica.
- Ossidazione attraverso la **via del pentosio fosfato**. La via del pentosio fosfato ha una funzione importante che serve per sintetizzare due molecole: NADPH e ribosio.
- Ossidazione attraverso la **glicolisi**. La glicolisi è una via metabolica che permette di trasformare il glucosio a 6C, in due composti semplici, cioè il piruvato a 3C. Ogni atomo di carbonio del glucosio perde elettroni e va a formare CO<sub>2</sub>. Gli elettroni vanno a formare il NADH e il FADH<sub>2</sub>, che servono a formare ATP.

## Degradazione del glucosio come combustione

Se si prendono del glucosio, una fonte di ossigeno e un'energia di attivazione, il glucosio brucia, cioè avviene la reazione di **combustione**. La combustione non è che un'ossidazione ed è un processo esoergonico, che produce luce e calore (fuoco). Nella combustione, il glucosio rilascia un'enorme quantità di energia di circa 800Kcal/mol. Quello che avviene durante glicolisi, ciclo di Krebs e fosforilazione ossidativa, non sono altro che fenomeni leggermente più complessi della combustione. Nella cellula avviene la combustione di glucosio a CO<sub>2</sub> e acqua e l'energia non è sotto forma di calore e luce, ma sotto forma di ATP.

## GLICOLISI

La **glicolisi** è la degradazione del **glucosio** a 6C per formare due molecole di **piruvato** a 3C. Nella glicolisi c'è una parziale ossidazione e l'energia rilasciata è conservata sotto forma di ATP. Il piruvato contiene ancora buona parte dell'energia che era contenuta nel glucosio e solo i processi successivi la estrarranno tutta.

La glicolisi può essere suddivisa in due fasi:

- Fase preparatoria (iniziale): fosforilazione del glucosio e sua trasformazione in gliceraldeide 3-fosfato.
- Fase di recupero energetico (finale): conversione ossidativa della gliceraldeide 3-fosfato.

### Fase preparatoria

1) **Fosforilazione del glucosio** (esochinasi): una molecola di ATP trasferisce un gruppo fosfato al C6 del glucosio, formando il glucosio 6-fosfato. Il glucosio 6-fosfato non può essere trasportato fuori dalla cellula, perché non è compatibile con i trasportatori del glucosio, quindi vi rimane intrappolato.

2) **Conversione del glucosio 6-fosfato a fruttosio 6-fosfato** (fosfoglucosio isomerasi): l'isomerizzazione del glucosio consiste nel prendere i singoli atomi e organizzarli in un altro modo. Il glucosio è uno zucchero aldoso a 6C e forma un anello piranosico, mentre il fruttosio è uno zucchero chetoso a 6C e un anello furanosico. C'è l'apertura dell'anello del glucosio, il glutammato distacca il protone a sinistra con una catalisi basica e nella fase successiva succede che viene ceduto il protone al primo carbonio e di conseguenza si forma un C=O.

3) **Fosforilazione del fruttosio 6-fosfato a fruttosio 1,6-bifosfato** (fosfofrutto chinasi): una molecola di ATP trasferisce un gruppo fosfato nel C1 del fruttosio 6-fosfato, formando il fruttosio 1,6-bifosfato. Ora si è pronti ad effettuare la scissione.

4) **Scissione del fruttosio 1,6-bifosfato e interconversione dei treosi fosfato** (aldolasi): c'è la rottura dell'anello, cioè del legame emiacetalico e avviene una scissione tra i carboni 1 e 4, quindi si ha uno zucchero a 6C che viene trasformato in due molecole a 3C, che sono il **diidrossiacetone fosfato** e la **gliceraldeide 3-fosfato**. I due zuccheri treosi formati sono due isomeri: esiste un enzima che è il **treoso fosfato isomerasi**, in grado di trasformare uno zucchero nell'altro. L'azione di massa deciderà dove la reazione va: se si comincia a togliere gliceraldeide 3-fosfato, l'equilibrio

si sposta verso la gliceraldeide 3-fosfato e quindi il diidrossiacetone fosfato viene trasformato in gliceraldeide 3-fosfato. La gliceraldeide 3-fosfato è la molecola che continua nella glicolisi.

#### Fase di recupero energetico

1) **Ossidazione della gliceraldeide 3-fosfato a 1,3-bifosfoglicerato** (gliceraldeide 3-fosfato deidrogenasi): dalla gliceraldeide 3-fosfato vengono tolti due elettroni e un protone che vanno al NAD<sup>+</sup> formando NADH. Questa reazione rilascia così tanta energia che viene conservata dalla cellula con un trucco molto interessante: parte dell'energia rilasciata durante la reazione viene conservata tramite un fosfato presente nel citosol (libero, non in ATP), questo viene legato alla gliceraldeide 3-fosfato, formando la 1,3-bifosfoglicerato. Al gruppo tiolico libero della cisteina si lega una gliceraldeide 3-fosfato, che forma un tioemiacetale. Il NAD<sup>+</sup> prende un ione idruro dall'emiacetale e forma NADH. Non si avrà più un gruppo idrossile, ma un gruppo chetonico alla gliceraldeide 3-fosfato. La cellula poi prende un gruppo fosfato e fa una reazione di fosfolisi, in cui va a sostituire l'atomo di zolfo con un gruppo fosfato.

2) **Trasferimento del gruppo fosfato dall'1,3-bifosfoglicerato all'ADP** (fosfoglicerato chinasi): il fosfato in posizione C1 lascia 1,3-difosfoglicerato e si lega all'ADP a formare ATP. Si formano quindi il 3-fosfoglicerato e l'ATP.

3) **Conversione del 3-fosfoglicerato in 2-fosfoglicerato** (fosfoglicerato mutasi): il fosfato in posizione C3 va in posizione C2 e si forma il 2-fosfoglicerato.

4) **Deidratazione del 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato** (enolasi): è una reazione di disidratazione, quindi il 2-fosfoglicerato perde una molecola d'acqua. In sostanza vengono persi un protone e un idrossile e si forma il fosfoenolpiruvato, che ha un doppio legame in posizione C2-C3.

5) **Trasferimento del gruppo fosforico dal fosfoenolpiruvato all'ADP** (piruvato chinasi): consiste nel trasferimento del gruppo fosfato all'ADP e quindi si forma piruvato, che è il fosfoenolpiruvato senza fosfato. La forma enolica del piruvato si trasforma subito nella forma chetonica (tautomerizzazione), che è molto più stabile, quindi sale l'energia libera del piruvato, rendendo minore quella della reazione. Si parla di fosforilazione a livello del substrato, che è differente dalla fosforilazione ossidativa.

La glicolisi dà una resa netta di **2ATP** e **2NADH**.

#### Destino del piruvato

Dopo che il piruvato si è formato, questo ha destini differenti:

- Ciclo di Krebs (piruvato trasformato in acetilcoenzima-A): avviene in presenza di ossigeno. E' la via metabolica preferibile, poiché rappresenta l'unico modo con cui gli elettroni vengono estratti completamente dal glucosio. Gli elettroni, per passare dal NADH citosolico al NADH mitocondriale, utilizzano un meccanismo che gli consente il passaggio, senza che avvenga l'effettivo trasporto del NADH citosolico nel mitocondrio.

- Fermentazione: avviene in assenza di ossigeno. Quando non c'è ossigeno, si toglie l'accettore finale di elettroni e gli elettroni non fanno a finire da nessuna parte, quindi si ferma tutto, compresa la glicolisi. Ma se si prende una cellula di lievito e si mette in condizioni anaerobiche essa non muore, poiché accade che tramite il processo di fermentazione, è in grado di consumare NADH in maniera alternativa, quindi trasformando il NADH in NAD<sup>+</sup> e recuperando le molecole di ATP prodotte dalla glicolisi.

- **Fermentazione lattica** (es. uomo e batteri dello yogurt): è una reazione semplice: il piruvato viene ridotto a lattato, cioè il gruppo chetonico del piruvato viene trasformato in gruppo idrossilico e gli elettroni del NADH vengono liberati per generare NAD<sup>+</sup>. Un muscolo in elevata attività, consuma ossigeno e, quando questo è stato tutto consumato, si crea la fermentazione lattica. Nell'organismo dei mammiferi, la fermentazione lattica avviene anche nei globuli rossi ed è un fenomeno drastico, poiché gli eritrociti non hanno i mitocondri. Tutto l'acido lattico prodotto dagli eritrociti può essere riciclato nel processo di gluconeogenesi: in pratica si prende l'acido lattico e si sintetizza glucosio.

- **Fermentazione alcolica** (es. lieviti): si ha il piruvato che è un  $\alpha$ -chetoacido e viene trasformato in etanolo e  $\text{CO}_2$ . La prima reazione è catalizzata dal piruvato decarbossilasi con l'aiuto di TPP (tiamina pirofosfato). In questo modo si forma acetaldeide, che viene ridotta dall'alcol deidrogenasi. Gli elettroni che riducono l'acetaldeide provengono dal NADH, che si trasforma in  $\text{NAD}^+$ . L'acetaldeide diventa etanolo.

## VIA DEL PENTOSIO FOSFATO

Con la **via del pentosio fosfato**, il glucosio viene ossidato e il prodotto di questa ossidazione non è ATP, ma sono il **ribosio** (pentoso fosfato) e un altro composto che è il **NADPH**. Il NADPH è il NADH con un fosfato legato al C3 del ribosio. Il NADPH, anche se è molto simile al NADH, ha una funzione completamente diversa, dato che non va nella catena respiratoria, ma il NADPH serve per alimentare un enzima che è il glutatione reduttasi, che crea una molecola molto ridotta che permette di evitare la formazione di radicali liberi. Il NADPH serve anche per mantenere lo stato redox della cellula ed è il secondo riducente richiesto per le vie anaboliche.

In base al tipo cellulare, la **fase ossidativa** può essere l'unica fase, oppure può esserci anche una **fase non ossidativa**.

Se la cellula che consideriamo è in una continua fase replicativa, avviene solo la fase ossidativa, perché c'è bisogno di sintetizzare molto ribosio, ma se una cellula non è in continua fase replicativa, c'è bisogno anche della fase non ossidativa, che produca NADPH. Il NADPH serve per la sintesi di acidi grassi, vitamine e amminoacidi. Il ribuloso 5-fosfato e il ribosio, possono essere riconvertiti per sintetizzare il glucosio.

### Fase ossidativa

La fase ossidativa consiste in quattro reazioni:

- 1) **Ossidazione del glucosio 6-fosfato a 6-fosfoclucono- $\delta$ -lattone** (glucosio 6-fosfato deidrogenasi): viene ossidato il gruppo del C1 del glucosio 6-fosfato. L'accettore degli elettroni è il  $\text{NADP}^+$  e l'equilibrio della reazione è spostato nella direzione della formazione del NADPH.
- 2) **Idrolisi del 6-fosfoclucono- $\delta$ -lattone e formazione del 6-fosfogluconato** (lattonasi): formazione di un gruppo carbossilico al C1 del 6-fosfogluconato.
- 3) **Decarbossilazione del 6-fosfogluconato e formazione del D-ribuloso 5-fosfato** (6-fosfocluconato deidrogenasi): liberazione della  $\text{CO}_2$  data dal C1, ossidazione del C2 e liberazione di una seconda molecola di NADPH.
- 4) **Conversione del D-ribuloso 5-fosfato a D-ribosio 5-fosfato** (fosfopentoso isomerasi): il D-ribuloso 5-fosfato viene isomerizzato nel D-ribosio 5-fosfato.



### Fase non ossidativa

Se si prendono 6 zuccheri a 5C di carbonio, e si compongono in modo diverso, si ottengono 5 zuccheri a 6C.

La fase non ossidativa consiste in tre reazioni:

- 1) **Conversione del ribuloso 5-fosfato in xilulosio 5-fosfato** (ribuloso 5-fosfatoepimerasi): il ribuloso 5-fosfato viene epimerizzato in xilulosio 5-fosfato.
- 2) **Trasferimento di 2C dello xilulosio 5-fosfato al ribosio 5-fosfato** (transchetolasi): si formano un prodotto a 7C, il sedoeptulosio 7-fosfato, e un prodotto a 3C, la gliceraldeide 3-fosfato.
- 3) **Trasferimento di 3C del sedoeptulosio 7-fosfato alla gliceraldeide 3-fosfato** (transaldolasi): si formano un prodotto a 6C, il fruttosio 6-fosfato, e un prodotto a 4C, l'eritrosio 4-fosfato.
- 4) **Trasferimento di 2C dello xilulosio 5-fosfato all'eritrosio 4-fosfato** (transchetolasi): si formano un prodotto a 6C, il fruttosio 6-fosfato, e un prodotto a 3C, la gliceraldeide 3-fosfato.
- 5) **Conversione delle molecole di gliceraldeide in una molecola di fruttosio 1,6-bisfosfato** (aldolasi): le due molecole di gliceraldeide formate nei punti 2 e 4 reagiscono a formare fruttosio 1,6-bisfosfato.

6) **Conversione del fruttosio 1,6-bisofosfato in fruttosio 6-fosfato** (fruttosio 1,6-bisofosfatasi).

7) **Conversione del fruttosio 6-fosfato in glucosio 6-fosfato** (fosfoesosio isomerasi).

Il ciclo ora è completo: 6 molecole a 5C sono state convertite in 5 molecole a 6C.

### Importanza del NADPH

Le molecole ossidanti causano danni non enzimatici, ma a danno di proteine e lipidi, come deformazioni strutturali dei lipidi di membrana. È necessario che la cellula abbia dei sistemi che vadano a detossificarla dagli ossidanti e per far questo viene utilizzato NADPH.

Il globulo rosso trasporta emoglobina, quindi ossigeno. Dove c'è tanto ossigeno anche la sola interazione è un ambiente a forte rischio di ossidazione. Il globulo rosso ha quindi una grande produzione di NADPH, che, grazie a enzimi e composti che trasportano elettroni, è in grado di inibire gli effetti dell'acqua ossigenata o le altre forme ossidate dell'acqua.

Esiste però una patologia genetica che in sostanza è caratterizzata da difetti funzionali della glucosio 6-fosfato deidrogenasi. Si supponga che non esista questo enzima, quindi non si ha la produzione di NADPH. Persone che hanno questo difetto non presentano sintomi gravi immediati, ma la situazione può peggiorare in determinate situazioni, come mangiando fave, che sono ossidanti: la malattia è il favismo. I pazienti che hanno difetti di questo enzima non saranno in grado di combattere l'ossidazione, fino alla rottura della membrana cellulare per lisi. Questo dà un decorso netto di quanto sia importante avere un sistema che produca NADPH.

Un effetto simile è dato quando le persone affette da favismo prendono farmaci antimalarici, poiché i farmaci antimalarici vanno ad aumentare il carico ossidante, causando danni ai globuli rossi, che non rendono possibile il ciclo vitale del parassita. Il paziente di per sé normalmente sta bene, ma se il farmaco è preso da una persona con deficienza di glucosio 6-fosfato deidrogenasi, questo causa gravissimi danni.

Il glucosio 6-fosfato può scegliere di andare in direzioni diverse: verso la glicolisi o verso la via del pentosio fosfato. Questo è determinato dalla quantità di NADPH: se c'è tanto NADPH, dovrà avvenire la glicolisi, perché non è necessario produrne altro con la via del pentosio fosfato, mentre se ce n'è poco, dovrà avvenire la via del pentosio fosfato, che lo produce.

### **GLUCONEOGENESI**

Nei mammiferi, alcuni tessuti dipendono quasi completamente dal glucosio per l'approvvigionamento di energia metabolica. Per il cervello e il sistema nervoso dell'uomo, il glucosio presente nel sangue è la sola o la principale sostanza nutriente. Non sempre la quantità di glucosio fornito dalle riserve è sufficiente al fabbisogno dell'organismo; tra i pasti e durante gli esercizi fisici più lunghi, o più impegnativi, il glicogeno viene consumato. In queste occasioni per gli organismi è necessario un modo per sintetizzare il glucosio da precursori non glucidici. La formazione di glucosio da precursori non saccaridici è chiamata **gluconeogenesi**: questo processo utilizza il piruvato e i composti a 3C o 4C ad esso correlati.

La gluconeogenesi avviene in tutti gli animali, piante, funghi e microrganismi. Le reazioni sono sostanzialmente le stesse in tutti i tessuti e in tutte le specie. Negli animali i precursori del glucosio sono i composti a 3C come il lattato, il piruvato e il glicerolo, oltre ad alcuni amminoacidi. Negli animali superiori, la gluconeogenesi avviene prevalentemente nel fegato; il glucosio prodotto passa poi nel sangue per rifornire gli altri tessuti.

La gluconeogenesi e la glicolisi non sono vie metaboliche identiche percorse in direzioni opposte, anche se condividono diverse tappe. Tre reazioni della glicolisi sono irreversibili e non sono utilizzabili nella gluconeogenesi:

- Conversione del glucosio del glucosio in glucosio 6-fosfato da parte dell'esochinasi.
- Fosforilazione del fruttosio 6-fosfato a fruttosio 1,6-bisfosfato da parte della fosfofruttochinasi-1.
- Conversione del fosfoenolpiruvato in piruvato da parte della piruvato chinasi.

Nelle cellule, queste reazioni hanno  $\Delta G < 0$ . Nella gluconeogenesi, queste tre tappe sono superate mediante un diverso gruppo di enzimi, che catalizzano reazioni sufficientemente esoergoniche da

essere ugualmente irreversibili nella direzione della sintesi del glucosio. Pertanto sia la glicolisi sia la gluconeogenesi sono processi irreversibili nelle condizioni cellulari. Negli animali, entrambe le vie sono per la maggior parte nel citosol e necessitano di una regolazione reciproca e coordinata. Le due vie metaboliche sono regolate indipendentemente l'una dall'altra, tramite controlli esercitati sulle reazioni che appartengono specificamente a ognuna di esse.

### Conversione del piruvato in glucosio

#### 1) **Conversione del piruvato in fosfoenolpiruvato**

- **Carbossilazione del piruvato in ossalacetato** (piruvato carbossilasi; coenzima biotina): il piruvato viene trasferito dal citosol al mitocondrio. La reazione di carbossilazione coinvolge la biotina come trasportatore del bicarbonato verso il piruvato. Il bicarbonato viene fosforilato dall'ATP con formazione di un'anidride mista. Quindi la biotina rimuove il fosfato, formando la carbossibiotina. Il piruvato viene prodotto nel citosol, ma la piruvato carbossilasi è presente solo nel mitocondrio, quindi il piruvato deve entrare nel mitocondrio. E' necessario che ci sia il passaggio al mitocondrio. La biotina è legata all'enzima tramite la lisina e serve per due funzioni: la prima estremità catalitica dell'enzima utilizza la biotina per legare CO<sub>2</sub>, dopodiché il braccio mobile della biotina si sposta sul secondo sito catalitico. L'enzima carica CO<sub>2</sub> sulla biotina, il braccio mobile della biotina si sposta sul secondo sito e la CO<sub>2</sub> viene ceduta all'ossalacetato per produrre piruvato.
- **Riduzione dell'ossalacetato in malato** (malato deidrogenasi): poiché la membrana mitocondriale non ha trasportatori per l'ossalacetato, prima di essere trasportato nel citosol, deve essere ridotto a malato. Una molecola di NADH diventa NAD<sup>+</sup>.
- **Ossidazione del malato in ossalacetato** (malato deidrogenasi): il malato esce dal mitocondrio mediante un trasportatore specifico localizzato sulla membrana interna del mitocondrio. Una molecola di NAD<sup>+</sup> diventa NADH.
- **Conversione dell'ossalacetato in fosfoenolpiruvato** (fosfoenolpiruvato carbossichinasi): l'enzima utilizzato è Mg<sup>2+</sup>-dipendente e richiede GTP come donatore del gruppo fosforico. La formazione di un composto ad alta energia è bilanciata dall'idrolisi di un altro composto ad alta energia, che è il GTP. In questo modo si libera CO<sub>2</sub> prodotta nel primo meccanismo.

2) **Conversione del fruttosio 1,6-bisfosfato in fruttosio 6-fosfato** (fruttosio 1,6-bisfosfatasi): l'enzima utilizzato è Mg<sup>2+</sup>-dipendente, che promuove l'idrolisi irreversibile del gruppo fosforico sul C1. Questo è uno dei punti più noti del meccanismo che va in direzione opposta.

3) **Conversione del glucosio 6-fosfato in glucosio** (glucosio 6-fosfatasi): l'enzima utilizzato è Mg<sup>2+</sup>-dipendente ed è presente solo nel RE degli epatociti, i quali sono gli unici a poter rimettere glucosio nel sangue.

### Conversione del lattato in fosfoenolpiruvato

Quando la molecola iniziale non è il piruvato, ma il lattato, si forma subito piruvato grazie alla lattato deidrogenasi, che riduce NAD<sup>+</sup> in NADH, nel citosol; successivamente, il piruvato entra nel mitocondrio e si converte in ossalacetato, grazie alla piruvato carbossilasi; infine, nel mitocondrio viene prodotto fosfoenolpiruvato dalla conversione dell'ossalacetato, dopodiché il fosfoenolpiruvato torna nel citosol. L'ossalacetato va direttamente incontro alla formazione del PEP, perché nel citosol è già disponibile NADH, dato che è stata usata lattato deidrogenasi che ha liberato NADH. Se non si parte dal lattato, manca il NADH iniziale, poiché la piruvato carbossilasi non libera NADH, ma viene preso direttamente dal mitocondrio.

Questo è il pagamento del debito di ossigeno. Rimane il fatto che il piruvato, per trasformarsi in ossalacetato, deve entrare nel mitocondrio.

Sia partendo dal piruvato, che dal lattato, si ha la formazione di NADH, il quale è molto importante, perché verrà utilizzato per la sintesi di gliceraldeide 3-fosfato.

## **METABOLISMO DEL GLICOGENO**

Nei diversi organismi, l'eccesso di glucosio viene convertito in forme polimeriche di deposito, cioè il glicogeno nei vertebrati e in molti microrganismi, l'amido nelle piante. Nei vertebrati il glicogeno si trova pressoché in due posti:

- **Muscoli:** il glicogeno detiene l'1% del peso totale del muscolo. Il glicogeno muscolare costituisce una riserva di energia immediatamente disponibile per il metabolismo del muscolo stesso. Esso può essere totalmente consumato in meno di un'ora di esercizio fisico intenso. Nel muscolo, il glucosio 6-fosfato, prodotto dalla degradazione del glicogeno, può entrare nella glicolisi e servire come fonte energetica per la contrazione muscolare. Poiché il muscolo non contiene la **glucosio 6-fosfatasi**, non può convertire il glucosio 6-fosfato in glucosio, quindi non contribuisce al mantenimento del livello di glucosio nel sangue.

- **Fegato:** il glicogeno detiene fino al 10% del peso totale del fegato. Il glicogeno epatico costituisce una riserva di glucosio per gli altri tessuti quando non è disponibile il glucosio della dieta (tra un pasto e l'altro o durante il digiuno). Questo è particolarmente importante per i neuroni, che non possono utilizzare gli acidi grassi come combustibile metabolico. Nel fegato, la scissione del glucosio ha un ulteriore scopo: il rilascio del glucosio nel sangue quando il livello di glucosio tende a diminuire, come nell'intervallo tra due pasti. La scissione richiede l'intervento della **glucosio 6-fosfatasi**, presente nel fegato, ma non in altri tessuti.

Il glicogeno viene immagazzinato nel citosol sotto forma di grossi granuli. I granuli di glicogeno sono aggregati abbastanza complessi, formati dal glicogeno e dagli enzimi che lo sintetizzano e lo degradano come pure dai componenti del sistema di regolazione di questi enzimi. I meccanismi generali deputati all'immagazzinamento e alla mobilitazione del glicogeno sono gli stessi nel muscolo e nel fegato, ma gli enzimi differiscono per alcune importanti proprietà, che riflettono i differenti ruoli del glicogeno nei due tessuti il glicogeno può anche derivare dalla dieta e in questo caso il polisaccaride viene demolito nel tratto intestinale, attraverso una serie di enzimi, che lo convertono in glucosio libero.

### Demolizione del glicogeno

Nel muscolo scheletrico e nel fegato, le unità di glucosio delle ramificazioni del glicogeno entrano nella glicolisi per azione di tre enzimi:

- **Glicogeno fosforilasi:** catalizza una reazione nella quale un legame  $\alpha$ -1,4 glicosidico, tra due residui di glucosio all'estremità non riducente di una ramificazione, viene scisso usando il fosfato inorganico, con la formazione di glucosio 1-fosfato. Questo enzima ha un cofattore molto importante che è il piridossal fosfato, il quale ha un gruppo fosforico che agisce come catalizzatore acido generale, promuovendo l'attacco da parte del fosfato inorganico sul legame glicosidico. La glicogeno fosforilasi agisce ripetitivamente sulle estremità non riducenti delle ramificazioni di glicogeno, fino a che non raggiunge un punto che dista quattro residui di glucosio da una ramificazione  $\alpha$ -1,6, dove la sua azione di blocca.

- **Enzima deramificante:** catalizza altre due reazioni di trasferimento delle ramificazioni. Una volta avvenuto il trasferimento della ramificazione e l'idrolisi del residuo di glucosio in C6, l'azione della glicogeno fosforilasi può continuare.

- **Fosfoglucomutasi:** catalizza la reazione di conversione del glucosio 1-fosfato, prodotto dalla glicogeno fosforilasi, in glucosio 6-fosfato.

### Sintesi del glicogeno

La sintesi del glicogeno avviene praticamente in tutti i tessuti animali, ma soprattutto nel fegato e nel muscolo scheletrico. Il punto di partenza della sintesi del glicogeno è il glucosio 6-fosfato. Questo metabolita può derivare dal glucosio libero mediante fosforilazione da parte dell'esochinasi. Una parte del glucosio ingerito durante un pasto segue una via più lunga prima di diventare glicogeno. Queste molecole entrano prima negli eritrociti, dove sono convertite in lattato dalla

glicolisi; il lattato esce dai globuli rossi e raggiunge il fegato, dove la gluconeogenesi lo converte in glucosio 6-fosfato.

Per iniziare la sintesi del glicogeno, il glucosio 6-fosfato viene convertito in glucosio 1-fosfato dall'enzima fosfo

Per far sì che si possa sintetizzare glicogeno a partire dal glucosio c'è bisogno di diversi enzimi:

- **Esochinasi**: converte il glucosio in glucosio 6-fosfato.
- **Fosfoglucomutasi**: converte il glucosio 6-fosfato in glucosio 1-fosfato.
- **UDP-glucosio pirofosforilasi**: permette la catalisi della reazione tra glucosio 1-fosfato e UTP, con la formazione di UDP-glucosio (uracile, ribosio, fosfato legato a un altro fosfato e alla C5 del ribosio, il secondo fosfato legato al primo fosfato e alla posizione C1 del glucosio e il glucosio).
- **Glicogeno sintasi**: catalizza il trasferimento del residuo glucosidico dall'UDP-glucosio a un'estremità non riducente di una molecola ramificata di glicogeno.
- **Enzima ramificante**: la glicogeno sintasi non può formare legami  $\alpha$ -1,6 presenti al punto di ramificazione della molecola di glicogeno; questi legami sono formati, appunto, dall'enzima ramificante. Questo enzima catalizza il trasferimento di un segmento terminale di 6 o 7 residui glucosidici dall'estremità non riducente di una catena lineare di glicogeno lunga almeno 11 residui al gruppo ossidrilico sul C6 di un residuo di glucosio della stessa catena o un'altra catena, localizzato in un punto più interno; in questo modo si forma una nuova ramificazione. La glicogeno sintasi può ora aggiungere altri residui glucosidici alla nuova ramificazione. Le ramificazioni presenti sulla molecola di glicogeno servono ad aumentare l'interazione con il solvente acquoso e ad accrescere il numero di estremità non riducenti; queste ultime rappresentano i punti di attacco sul glicogeno sia della glicogeno sintasi, sia della glicogeno fosforilasi, enzimi che agiscono unicamente alle estremità non riducenti.

Nel caso in cui non sia già presente in partenza una molecola di glicogeno, ma bisogna sintetizzarla da capo, l'enzima glicogeno sintasi non ha nessuna funzione. L'enzima richiede un innesco (*primer*), in genere una catena preformata di ( $\alpha$ -1,4) poliglucosio o una ramificazione che abbia almeno 6/7 residui di glucosio. La proteina **glicogenina** svolge sia le funzioni di *primer* con cui iniziare la sintesi di nuove catene, sia di enzima che catalizza il loro assemblaggio. La prima tappa nella sintesi di una nuova molecola di glicogeno è il trasferimento di un residuo di glucosio dall'UDP-glucosio al gruppo ossidrilico della Tyr<sup>194</sup> della glicogenina, catalizzato dall'attività glucosil-trasferasica della stessa glicogenina. La catena nascente si estende per aggiunta successiva di almeno altri cinque residui di glucosio, ciascuno dei quali deriva dall'UDP glucosio. Questa reazione di allungamento è sempre catalizzata dalla glicogenina. A questo punto entra in gioco la **glicogeno sintasi**, che estende ulteriormente la catena del glicogeno. La glicogenina rimane inglobata nella particella, legata covalentemente all'estremità riducente della molecola di glicogeno.

# REGOLAZIONE DEL METABOLISMO GLUCIDICO

Il metabolismo glucidico non è uguale in tutte le cellule. Infatti in alcune cellule può essere semplice, in altre molto più complicato. Addirittura ci sono delle cellule che si sono specializzate in alcuni settori particolari. Ovviamente, ogni metabolismo presenta un meccanismo di regolazione, il quale varia al variare della complessità del metabolismo. Esistono varie tipologie di regolazione:

- Nei casi in cui il metabolismo di una cellula è molto semplice, questa sarà in grado di autoregolarsi modificando la concentrazione dei vari metaboliti utilizzati nel metabolismo. In questo modo la cellula sarà in grado di regolare la velocità di flusso della via metabolica. Ad esempio, se, all'interno di una cellula, la concentrazione di ATP è elevata, la cellula cesserà di svolgere glicolisi, andando incontro ad un processo di autoregolazione

- Nei casi in cui la via metabolica è complessa, la cellula non è più in grado di autoregolarsi, ma necessita di un meccanismo più complesso che deve tener conto non solo dell'esigenza di quella cellula, ma anche delle esigenze di tutte le cellule del corpo. In questo caso entrano in gioco i sistemi di coordinamento generale dell'organismo, come il coordinamento ormonale. Ad esempio, se in una cellula il glucosio può sia andare incontro al processo di glicolisi, sia al processo di gluconeogenesi, deve per forza esistere un meccanismo di regolazione, che permetta la coesistenza delle due vie metaboliche.

Un esempio di cellule in cui coesiste sia il processo di glicolisi che il processo di gluconeogenesi sono gli epatociti, ossia le cellule del fegato. Infatti, all'interno di queste cellule, il glucosio può andare incontro al processo di glicolisi, mediante cui si forma il piruvato, e quest'ultimo andare incontro al processo di gluconeogenesi. Ovviamente, esistono dei meccanismi di regolazione tali da regolare questi due processi. Però, questo meccanismo di regolazione non solo deve fare in modo che vengano soddisfatte le esigenze del fegato, ma deve anche tener conto delle esigenze di tutte le cellule dell'organismo. Quindi, una volta formatosi il G-6-P, esso può andare incontro sia a glicolisi che gluconeogenesi, a seconda delle necessità.

Quindi, è importante ricordare che le vie metaboliche si svolgono nella cellula ed avvengono tutte insieme, non uno per volta

## REGOLAZIONE DELLA GLICOLISI E DELLA GLUCONEOGENESI

La gluconeogenesi avviene quasi esclusivamente nel fegato, di rado anche nella corteccia surrenale. Le reazioni della gluconeogenesi sono catalizzate, per la maggior parte, dagli stessi enzimi che catalizzano le reazioni della glicolisi, per cui questi enzimi devono presentare dei meccanismi di regolazione, necessari per comprendere quale via bisogna intraprendere.

La gluconeogenesi rappresenta un processo fondamentale, in quanto la maggior parte delle molecole di glucosio presenti nel nostro corpo vengono sintetizzate mediante gluconeogenesi.

Nella glicolisi, il passaggio da fruttosio-6-fosfato al fruttosio-1,6-bisfosfato è catalizzato dall'enzima fosfofruttochinasi, il quale permette questa reazione utilizzando ATP. Nella gluconeogenesi avviene il processo opposto, ossia, mediante l'utilizzo dell'enzima fruttosio-1,6-bisfosfatasi, il fruttosio-1,6-bisfosfato si trasforma nel fruttosio-6-fosfato. A livello di questa reazione avviene uno dei nodi principali di regolazione di vie metaboliche che vanno in direzioni opposti.

### Regolazione dell'enzima fosfofruttochinasi

In tutte le cellule, l'enzima fosfofruttochinasi è un enzima regolatore costituito da 4 sub-unità. Questo enzima è inibito da un'elevata concentrazione di ATP e di citrato. Siccome questo enzima contribuisce alla formazione finale di molecole di ATP, mediante il processo di glicolisi, qualora la concentrazione di ATP fosse elevata, l'enzima rallenta la sua attività catalitica, così da rallentare la produzione di piruvato, causando un rallentamento del ciclo di Krebs e della catena respiratoria, con



una conseguente diminuzione della produzione di ATP. Allo stesso modo, siccome il citrato è il punto di partenza del ciclo di Krebs, se ci fosse una concentrazione elevata di citrato, ci sarebbe un'elevata produzione di ATP. Per questo motivo, in presenza di un'elevata concentrazione di citrato, l'attività catalitica dell'enzima viene rallentata, così da diminuire la produzione finale di ATP. Questo tipo di regolazione è una regolazione da feedback, la quale serve per diminuire la produzione di ATP, qualora la concentrazione fosse in eccesso.

Al contrario, l'enzima fosfofruttochinasi è attivato da concentrazioni elevate di cAMP e ADP, ossia ATP scariche. Quando la concentrazione di queste due molecole è elevata, l'enzima viene attivato e viene spinto a proseguire il processo di glicolisi, così da poter produrre ATP. Tendenzialmente, nelle cellule, la somma totale dei nucleotidi adeninici e guaninici è uguale a costante, quindi se nella cellula c'è una concentrazione elevata di ATP, ci sarà una bassa concentrazione di cAMP. Quindi più è bassa la concentrazione di ATP, più l'enzima sarà attivato. Questo meccanismo di regolazione è una regolazione da energy charge, ed è una forma che misura il rapporto tra ATP e AMP.

### Regolazione della seconda reazione irreversibile nelle cellule del fegato

Nelle cellule del fegato, oltre alla normale regolazione dell'enzima fosfofruttochinasi, esiste un altro metodo di regolazione. Infatti nelle cellule del fegato si produce il fruttosio-2,6-bisfosfato, che è un attivatore della glicolisi. Quindi in presenza di elevate concentrazioni di fruttosio-2,6-bisfosfato si aumenta la velocità dell'enzima, quindi si aumenta la velocità della glicolisi.

Il fruttosio-2,6-bisfosfato è attivatore della fosfofruttochinasi e contemporaneamente inibitore della fruttosio-1,6-bisfosfatasi. Inibendo l'enzima fruttosio-1,6-bisfosfatasi, si riduce la gluconeogenesi, e contemporaneamente si attiva la glicolisi.

Quindi la concentrazione di fruttosio-2,6-bisfosfato rappresenta il principale regolatore delle due vie metaboliche, infatti le sue variazioni influenzano molto più l'attività della fosfofruttochinasi 1.

### Regolazione della formazione di fruttosio-2,6-bisfosfato

Ovviamente, deve esistere un processo in grado di regolare la produzione di fruttosio-2,6-bisfosfato e di fruttosio-6-fosfato. Infatti, nel fegato, esiste un enzima, chiamato fosfofruttochinasi 2, costituito da 2 domini: un dominio chinasi ed un dominio fosfatasi. Questa molecola di enzima è in grado di fosforilare il fruttosio-6-fosfato in posizione 2, ma è anche capace di defosforilare il fruttosio-2,6-bisfosfato, sempre in posizione 2. Queste due reazioni ovviamente non funzioneranno mai contemporaneamente. In questo enzima, ciò che separa la porzione chinasi da quella fosfatasi è la presenza del gruppo OH di una serina, il quale può essere fosforilato. Sulla base della fosforilazione o defosforilazione del gruppo OH della serina, una porzione funziona a discapito dell'altra:

- Quando la fosforilazione non è avvenuta, si attiva la porzione chinasi dell'enzima fosfofruttochinasi 2, quindi l'enzima sarà in grado di sintetizzare il fruttosio-2,6-bisfosfato, mantenendo una concentrazione elevata del fruttosio-2,6-bisfosfato. Siccome il fruttosio-2,6-bisfosfato è un attivatore della glicolisi, aumenta ulteriormente l'attività della fosfofruttochinasi 1.

- Quando avviene la fosforilazione, si attiva la porzione fosfatasi dell'enzima fosfofruttochinasi 2, quindi non viene sintetizzato fruttosio-2,6-bisfosfato. L'attivazione della porzione fosfatasi comporta un rapido smaltimento del fruttosio-2,6-bisfosfato, creato precedentemente. Quindi si abbassa la concentrazione del fruttosio-2,6-bisfosfato, comportando la diminuzione dell'attività della fosfofruttochinasi 1, causando una diminuzione dell'attività della glicolisi.

Questo meccanismo, che regola la produzione del fruttosio-2,6-bisfosfato, che a sua volta regola l'attività della fosfofruttochinasi 1, a sua volta viene regolato da sistemi ormonali. I due ormoni che entrano in gioco per la regolazione sono:

- Il **glucagone**, ossia un ormone prodotto dal pancreas. Tendenzialmente esso si produce quando si ha un abbassamento dei livelli di glicemia, che solitamente insorgono quando siamo lontani dai pasti. Il glucagone interviene per fare in modo che venga prodotto glucosio. Uno dei meccanismi con cui agisce il glucagone è quello di stimolare la gluconeogenesi, così da produrre glucosio. Il

glucagone porta all'aumento della concentrazione di AMP ciclico, attivando la fosforilazione dell'OH della fosfofruttochinasi 2, così da attivare la porzione fosfataseica dell'enzima, comportando una diminuzione dell'attività della glicolisi ed un conseguente aumento dell'attività di gluconeogenesi. Quindi, in presenza di elevate concentrazioni di glucagone, diminuisce la concentrazione di fruttosio-2,6-bisfosfato, in quanto non sarà più sintetizzato. Quindi, l'intervento del glucagone causa un aumento della gluconeogenesi.

- L'**insulina**, ossia un ormone prodotto dal pancreas. Tendenzialmente viene prodotto quando si ha un innalzamento dei livelli di glicemia. L'insulina è un attivatore della componente chinasi della fosfofruttochinasi 2 e disattivatore della componente fosfataseica. Quindi l'intervento dell'insulina comporta un'elevata produzione di fruttosio-2,6-bisfosfato, causando un aumento della velocità della glicolisi.

### Regolazione della piruvato chinasi

L'enzima piruvato chinasi catalizza l'ultima reazione della glicolisi, ossia la reazione che trasforma il fosfoenolpiruvato in piruvato. Questo enzima può esistere sia nella forma non fosforilata che nella forma fosforilata. Anche la fosforilazione o defosforilazione di questo enzima è soggetta a regolazione da parte di glucagone ed insulina. Infatti, quando siamo in carenza di glucosio ed è necessario velocizzare la gluconeogenesi, interviene il glucagone, comportando una fosforilazione della piruvato chinasi, la quale una volta fosforilata rallenta la sua attività catalitica, causando un rallentamento dell'attività della glicolisi e contestualmente prevale la gluconeogenesi.

### Altre regolazioni

Qualora nelle cellule fosse presente un'elevata quantità di acetil-CoA, ossia la molecola che comporta l'inizio del ciclo di Krebs, si riduce la trasformazione di piruvato in acetil-CoA, rallentando la glicolisi. Quindi anche la presenza di un'elevata concentrazione di acetil-CoA comporta una riduzione dell'attività della glicolisi, con un conseguente aumento dell'attività della gluconeogenesi.

### Regolazione della fosforilasi

L'enzima fosforilasi è il principale enzima che stacca un'unità di glucosio all'estremità di una molecola di glicogeno. Siccome l'enzima fosforilasi comporta una riduzione della lunghezza della catena di glicogeno, questo non può funzionare contemporaneamente con il processo di glicogeno sintasi, ossia il processo mediante cui si porta alla formazione di glicogeno. Per questo motivo anche l'enzima fosforilasi deve presentare un meccanismo di regolazione.

Innanzitutto è importante sapere che l'enzima fosforilasi esiste in due forme differenti: la forma A, ossia la forma attiva, la quale è fosforilata, la forma B, ossia la forma inattiva, quindi non fosforilata. Queste due forme sono interconvertibili tra loro tramite una fosforilazione. Per regolare la produzione di una o dell'altra forma intervengono due ormoni:

- Il **glucagone** e l'**adrenalina**, i quali attivano la componente chinasi dell'enzima fosfofruttochinasi 2, causando la fosforilazione della forma B, che si trasforma nella forma A. Quindi, il glucagone induce questa attivazione, in quanto produce AMP ciclico, il quale nel fegato attiva la forma chinasi dell'enzima fosfofruttochinasi 2.

- L'**insulina**, che porta alla formazione della forma meno attiva, in quanto attiva la forma fosfataseica dell'enzima fosfofruttochinasi 2.

Nel metabolismo glucidico intervengono sempre glucagone e insulina.

## **REGOLAZIONE DELLA SINTESI E DELLA DEMOLIZIONE DI GLICOGENO**

La glicogeno fosforilasi degrada il glicogeno e glucosio 1-fosfato e consente la mobilizzazione del glicogeno immagazzinato; questo è un caso particolarmente istruttivo di regolazione enzimatica.

### Regolazione della glicogeno fosforilasi

La glicogeno fosforilasi è regolata allostericamente e ormonalmente. La **glicogeno fosforilasi A**, cataliticamente attiva, e la **glicogeno fosforilasi B**, cataliticamente inattiva.

- Nel **muscolo**: la fosforilasi B predominava nel muscolo a riposo, ma durante un'intensa attività muscolare l'ormone adrenalina innescava la fosforilazione di uno specifico residuo di serina della fosforilasi B, convertendola nella sua forma più attiva, la fosforilasi A. L'enzima **fosforilasi B chinasi**, responsabile dell'attivazione della fosforilasi B attraverso il trasferimento di un gruppo fosforico a uno specifico residuo di serina dalla proteina substrato, è a sua volta attivato dall'**adrenalina** o dal **glucagone**. Anche il secondo messaggero **cAMP**, la cui concentrazione aumenta in risposta allo stimolo da adrenalina (nel muscolo) o glucagone (nel fegato). Alte concentrazioni di cAMP provocano una cascata enzimatica, nella quale un catalizzatore attiva un catalizzatore, che attiva un altro catalizzatore. Tale meccanismo determina così l'amplificazione del segnale iniziale. L'aumento della concentrazione di cAMP attiva la chinasi cAMP-dipendente, chiamata anche **proteina chinasi A (PKA)**. La PKA fosforila poi la fosforilasi B chinasi, che diventa attiva e catalizza la fosforilazione dei residui di serina in ciascuna delle due identiche sub-unità della glicogeno fosforilasi. La glicogeno fosforilasi si attiva a sua volta e catalizza la demolizione del glicogeno.

Nel muscolo si ha così un rifornimento di sostanze nutrienti da utilizzare nella glicolisi per sostenere la contrazione muscolare, cioè la risposta alla condizione di "combatti o fuggi" segnalata dall'adrenalina. Nel fegato, invece, la degradazione del glicogeno corrisponde alla ridotta concentrazione di glucosio nel sangue segnalata dal glucagone, rilasciando glucosio. Questi diversi ruoli dipendono da piccole differenze esistenti nei meccanismi di regolazione presenti nel fegato e nel muscolo. Nel muscolo due meccanismi di controllo allosterici si sovrappongono alla regolazione della fosforilasi: il **calcio**, il segnale di contrazione muscolare, si lega e attiva la fosforilasi B chinasi, convertendo la fosforilasi B nella forma A; l'**AMP**, che si accumula nella cellula quando il muscolo è in intensa attività come risultato della demolizione dell'ATP, si lega e attiva la fosforilasi, accelerando il rilascio di glucosio dal glicogeno: quando i livelli di ATP sono adeguati, l'ATP blocca il sito allosterico a cui si lega l'AMP, inattivando così la fosforilasi.

Nel muscolo a riposo, un secondo enzima, la **fosforilasi A fosfatasi**, chiamato anche **fosfoproteina fosfatasi 1 (PP1)**, rimuove i gruppi fosforici dalla fosforilasi A, convertendola nella forma meno attiva, la fosforilasi B.

- Nel **fegato**: come l'enzima del muscolo, la fosforilasi del fegato viene regolata ormonalmente e allostericamente. La forma fosforilata è essenzialmente inattiva. Se il livello di glucosio nel sangue è troppo basso, il **glucagone** attiva la **fosforilasi B chinasi**, che a sua volta converte la fosforilasi B nella sua A attiva, innescando il rilascio di glucosio nel sangue. Quando la concentrazione ematica di glucosio ritorna normale, lo zucchero rientra negli epatociti e si lega an sito allosterico inibitore sulla fosforilasi A. Il legame produce una modificazione conformazionale che espone i residui di serina fosforilati alla **PP1**, che catalizza la defosforilazione e l'inattivazione della fosforilasi. Il sito allosterico del glucosio consente di agire come un sensore della concentrazione del glucosio e di rispondere adeguatamente alle variazioni nella concentrazione del glucosio nel sangue.

### Regolazione della glicogeno sintasi

Analogamente alla glicogeno fosforilasi, la glicogeno sintasi può essere in forma fosforilata o defosforilata. Nella forma attiva, **glicogeno sintasi A** non è fosforilata. Fosforilazione delle catene laterali ossidriliche di diversi residui di serina in entrambe le sub-unità dell'enzima converte la glicogeno sintasi A in **glicogeno sintasi B**, che è però inattiva, a meno che non sia presente il suo attivatore allosterico, il **glucosio 6-fosfato**. La glicogeno sintasi può essere fosforilata a livello di residui diversi da almeno 11 differenti proteina chinasi. Il più importante tra questi enzimi è la glicogeno sintasi chinasi 3 (**GSK3**), che aggiunge gruppi fosforici a tre residui di serina posti all'estremità carbossi-terminale della glicogeno sintasi, inattivandola quasi completamente. Questo enzima è attivo se non c'è insulina e diventa inattivo quando c'è l'insulina, cioè, se c'è tanta insulina, viene inattivato l'enzima che trasforma la glicogeno sintasi dalla forma attiva a quella

inattiva. Se l'enzima è inibito, la glicogeno sintasi rimane nella forma attiva. Per questo motivo, l'insulina va ad attivare la trasformazione di una forma attiva in inattiva. L'insulina va ad inibire l'enzima che fosforila, quindi, se c'è tanta insulina, non viene inattivata la glicogeno sintasi che rimane attiva. Se c'è tanto glucosio, che è quello che fa produrre tanta insulina, succede che la glicogeno sintasi rimane attiva per utilizzare il glicogeno in eccesso per aumentare le catene di glicogeno. Quindi il glucosio viene utilizzato in modo tale da essere immagazzinato in glicogeno.

- Nel **fegato**, la conversione della glicogeno sintasi B nella forma attiva è promossa dalla PP1, che è legata alla particella di glicogeno. La PP1 rimuove i gruppi fosforici dai tre residui di serina fosforilati dalla GSK3. Il glucosio 6-fosforato lega a un sito allosterico sulla glicogeno sintasi B; l'enzima diventa un substrato migliore per la defosforilazione da parte della PP1, attivandosi. Mentre la glicogeno fosforilasi si comporta come un sensore per il glucosio, la glicogeno sintasi si comporta invece come un sensore per il glucosio 6-fosfato.

- Nel **muscolo**, il ruolo che ha la PP1 nel fegato può essere svolto da una differente fosfatasi, che attiva la glicogeno sintasi mediante defosforilazione.

La fosforilazione di un residuo vicino all'estremità ammin-terminale di GSK3 converte questa regione della proteina in uno pseudosubstrato, che si ripiega sul sito a cui si lega normalmente il residuo di serina fosforilato. Ciò impedisce che la GSK3 si possa legare al substrato. In questo modo la GSK3 si inattiva e il bilancio si sposta in favore della defosforilazione della glicogeno sintasi da parte della PP1. La glicogeno fosforilasi può anche favorire la fosforilazione della glicogeno sintasi: la glicogeno fosforilasi attivata inibisce direttamente la PP1, impedendo che essa possa attivare la glicogeno sintasi. La GSK3 partecipa ai processi di segnalazione dell'**insulina** e di altri fattori di crescita e nutrienti.

Soltanto l'enzima PP1 può rimuovere i gruppi fosforici di tutti e tre gli enzimi fosforilati in risposta al glucagone (fegato) e all'adrenalina (fegato e muscolo): la fosforilasi chinasi, la glicogeno fosforilasi e la glicogeno sintasi (**complesso mutlienzimatico**). L'insulina stimola la sintesi del glicogeno attivando la PP1 e inattivando la GSK3. La PP1 non si trova libera nel citoplasma, ma è strettamente legata alle sue proteine bersaglio da una delle proteine che identificano il glicogeno e a ciascuno dei tre enzimi. La PP1 è soggetta anche a una regolazione covalente e allosterica: viene inattivata quando è fosforilata dalla PKA ed è attivata allostericamente dal glucosio 6-fosfato.

La **proteina G<sub>M</sub>** fa parte di una famiglia di proteine che legano altre proteine (tra cui la PP1) alle particelle di glicogeno. La proteina G<sub>M</sub> può essere fosforilata in due diverse posizioni in risposta all'insulina o all'adrenalina:

- La fosforilazione stimolata dall'insulina attiva la PP1, che defosforila la fosforilasi chinasi, la glicogeno fosforilasi e la glicogeno sintasi.

- La fosforilazione stimolata dall'adrenalina provoca la dissociazione di PP1 dalle particelle di glicogeno, impedendo il suo accesso alla glicogeno fosforilasi e alla glicogeno sintasi. La PKA fosforila anche una proteina che, quando è fosforilata, inibisce la PP1. Attraverso questi meccanismi, l'insulina inibisce la degradazione e stimola la sintesi di glicogeno, mentre l'adrenalina (o il glucagone nel fegato) ha l'effetto contrario.