

Tema 8.- Metabolismo del glucógeno: Metabolismo de polisacáridos de reserva. Degradación y Síntesis del glucógeno. Regulación metabólica y hormonal de la glucogenolisis y glucogénesis.

Lehninger, cap. 15, ps. 560-591 ; Mathews.- cap. 13, ps. 527-535 y cap.16. ps 641-648; Stryer.- cap. 21, ps. 592-611.; Voet.-cap. 15, ps 473-500.

El glucógeno es un polímero de almacenamiento de glucosa; las unidades de glucosa están unidas por dos tipos de enlaces, linealmente por enlaces **glucosídicos ($\alpha 1 \rightarrow 4$)** y formando ramificaciones por enlaces **glucosídicos ($\alpha 1 \rightarrow 6$)**.

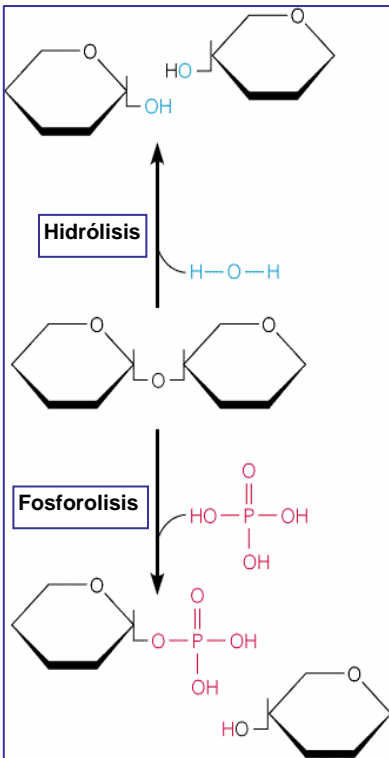
Las unidades de glucosa se pueden separar desde el glucógeno por digestión o hidrólisis y por movilización o fosforólisis. En el organismo (HÍGADO Y MÚSCULO) son fácilmente movilizables por fosforólisis.

GLUCOGENOLISIS: es la movilización del glucógeno en los tejidos para su degradación por fosforólisis

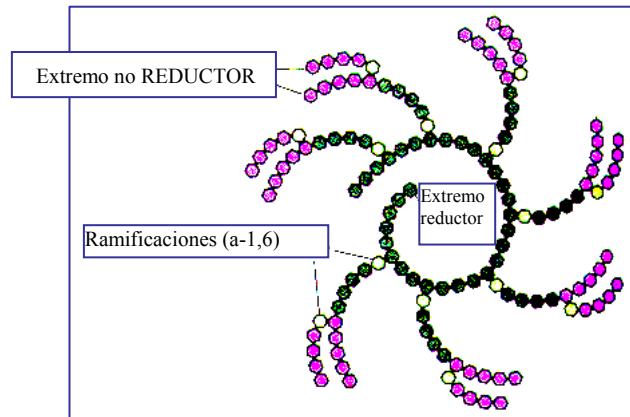
La *glucógeno fosforilasa* cataliza la escisión fosforolítica (fosforólisis) del glucógeno para dar glucosa-1-P. La escisión fosforolítica del glucógeno es energéticamente ventajosa porque el azúcar liberado ya está fosforilado (G-1-P).

El piridoxal-P participa como cofactor en la escisión fosforolítica del glucógeno, ejerciendo como un catalizador ácido.

HIDRÓLISIS Y FOSFORÓLISIS de enlaces glucosídicos



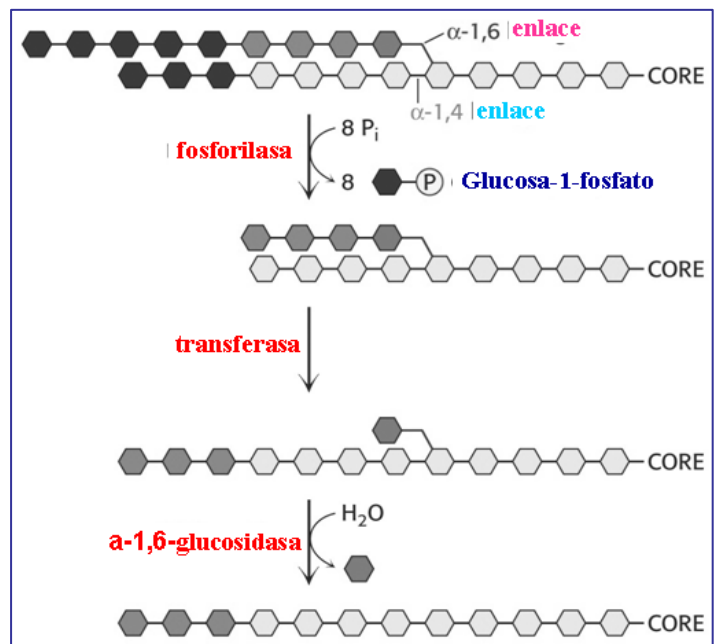
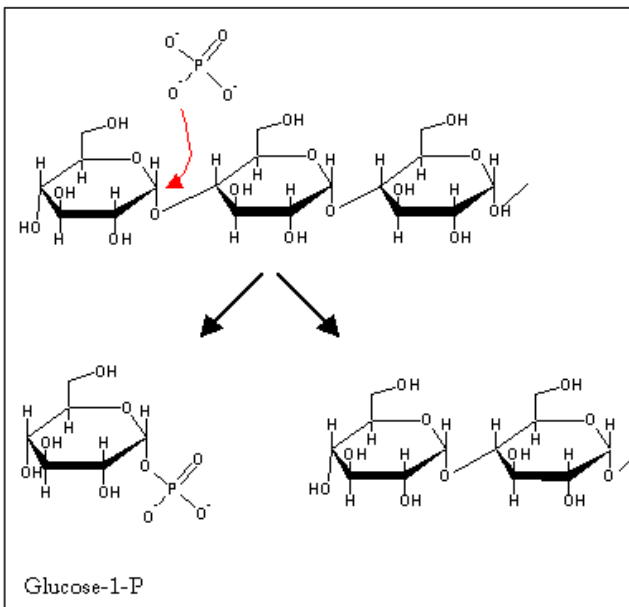
ESQUEMA DE UNA MOLÉCULA DE GLUCÓGENO



DEGRADACIÓN del glucógeno o GLUCOGENOLISIS

- a) fosforólisis por *glucógeno fosforilasa*, que produce G-1-P
- b) transferencia de varios restos de glucosa e hidrólisis de los enlaces de las ramificaciones ($\alpha 1 \rightarrow 6$) por la *enzima desramificante*.

Fosforólisis de los enlaces $\alpha-1,4$ -glucosídicos



La *enzima desramificante* actúa con dos actividades:

transferasa u oligo (α 1->4) a (α 1->4) glucantransferasa,

que cataliza la transferencia del resto de la cadena lineal (de 4 a 6 unidades) hasta otro extremo formando enlaces (α 1->4) y

(α 1->6) glucosidasa.,

que libera el último resto de glucosa de la ramificación (α 1->6), como glucosa libre.

La G-1-P que se libera en la fosforólisis se transforma en G-6-P mediante una isomerización catalizada por *fosfoglucomutasa*, que requiere como cofactor glucosa-1,6-bisfosfato. Las células hepáticas contienen *glucosa-6-fosfatasa*, una enzima hidrolítica ausente en músculo y en cerebro, que permite al hígado poder exportar glucosa a la sangre.

REGULACION de la glucogenolisis:

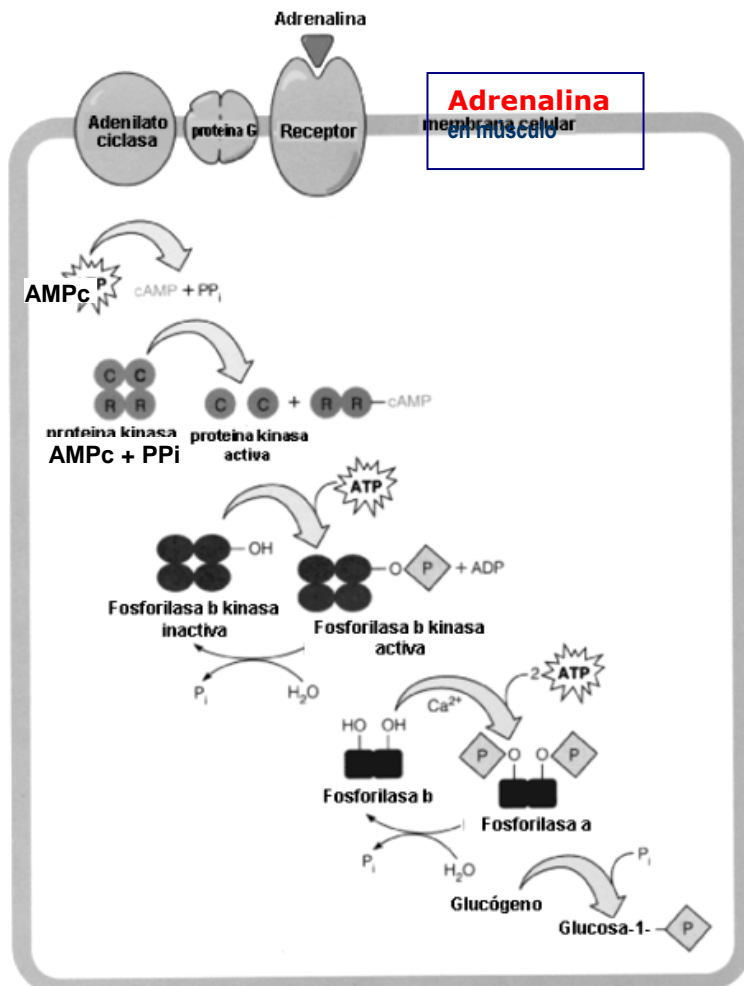
La *glucógeno fosforilasa* es la enzima reguladora y está regulada mediante dos mecanismos:

- a) **Regulación alostérica** por metabolitos: EN MUSCULO el **AMP** y EN HIGADO la **glucosa**.
- b) **Modificación covalente** reversible, por fosforilación-defosforilación, como respuesta a la **acción hormonal**

Aquí ya hay que considerar que la regulación del metabolismo glucídico es muy diferente en músculo y en hígado. En el músculo el objetivo de esta vía es la degradación de glucosa para la producción de ATP para la contracción y en el hígado cumple otras funciones, mantener un nivel de glucosa constante en sangre; para lo cual la moviliza desde el glucógeno y la exporta, o bien la importa y la almacena en forma de glucógeno, para cuando la necesita; e incluso la produce.

B) Modificación covalente de las enzimas: mediante una **CASCADA DE FOSFORILACIONES** en respuesta a la **acción hormonal**: (adrenalina en músculo y glucagon en hígado)

Existen dos formas de la enzima que degrada el glucógeno, *glucógeno fosforilasa a* (R, fosforilada y catalíticamente muy activa) y *fosforilasa b* (T, defosforilada y normalmente inactiva). La fosforilación en un resto de SER de cada subunidad de la fosforilasa **b** hace que se convierta en la fosforilasa **a**, y esa fosforilación la cataliza la *fosforilasa b quinasa* (fig. sig).



. La *fosforilasa b quinasa* se activa a su vez, por fosforilación (también por alto nivel de Ca^{2+} en músculo).

. La enzima que cataliza esta última fosforilación, de la fosforilasa b quinasa, es la *proteína quinasa*, que a su vez se activa por la unión del AMP_c .

. El AMP_c se forma por la adenilato ciclasa, en respuesta a la **acción hormonal** de la **adrenalina** en músculo y del **glucagon** en hígado.

Luego la cascada de fosforilaciones y activaciones es:

HORMONA: Adrenalina

Adenilato ciclasa **AMPc**

Proteína quinasa A

fosforilasa quinasa

glucógeno fosforilasa a

FUNCIONES:

Músculo: la glucosa se degrada en la glicólisis para obtener ATP.

Hígado: se libera glucosa a la sangre para mantener su nivel.

A) Regulación alostérica de la fosforilasa: AMP en músculo y GLUCOSA en hígado

A1) Efecto de AMP en músculo

El AMP es un **efector alostérico** positivo o activador de la fosforilasa b de músculo, se une a la fosforilasa b y provoca un cambio de conformación que la activa, actuando así cuando el estado energético del **músculo** es bajo. El ATP puede revertir este efecto activador sobre la glucogenolisis.

A2) EFECTO de la GLUCOSA en HÍGADO

La elevada concentración de **glucosa** en sangre **desconecta o desactiva** la glucogenolisis en hígado.

La glucosa se une a la fosforilasa a, provocando un cambio de conformación que conlleva la liberación de la fosfatasa; ésta hidroliza los restos fosfato de la fosforilasa a transformándola en fosforilasa b.

Por otra parte, la fosforilasa A (R) es capaz de mantener unida e inactiva a la *fosfatasa*, mientras que con el cambio de conformación provocado por la glucosa a fosforilasa A (T), ésta no la mantiene unida, siendo en estado libre como tiene actividad *fosfatasa* y, por tanto, defosforila a la fosforilasa A convirtiéndola definitivamente en fosforilasa B (defosforilada e inactiva).

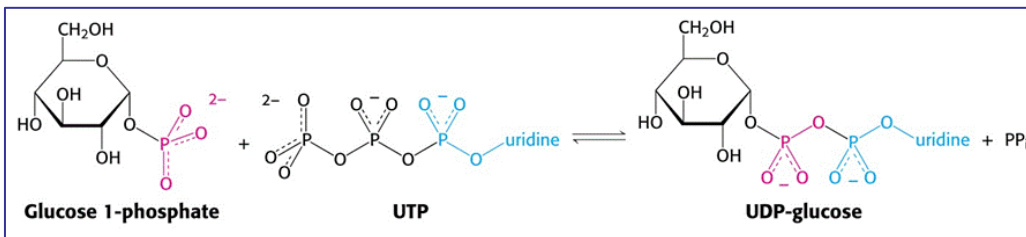
La glucógeno **fosforilasa A** de hígado es un sensor del nivel de glucosa en sangre.

GLUCOGENOGÉNESIS o SÍNTESIS DEL GLUCÓGENO

El glucógeno se sintetiza y se degrada por vías diferentes, que proporcionan mayor flexibilidad para la producción de energía mediante su degradación o para el almacenamiento en su síntesis y así mantener el control de ambas vías metabólicas.

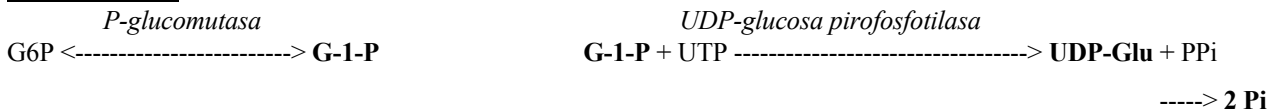
1°.- activación de las unidades de glucosa a UDP-glucosa,

La UDP-glucosa es una forma activada de la glucosa, que se forma en una reacción catalizada por la *UDP-glucosa pirofosforilasa*. Esta reacción es un ejemplo de las reacciones biosintéticas que están dirigidas por la hidrólisis del pirofosfato (PPi → 2Pi).



Muchas reacciones biosintéticas están dirigidas por la hidrólisis del pirofosfato, que cataliza la pirofosfatasa, y es termodinámicamente muy favorable.

REACCIONES:



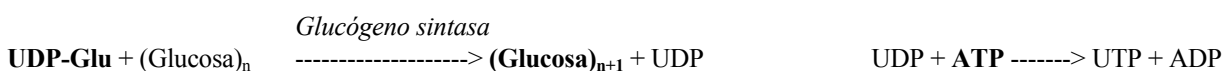
2°.- polimerización o adición de las unidades de glucosa al glucógeno. Dos pasos: adición y ramificación.

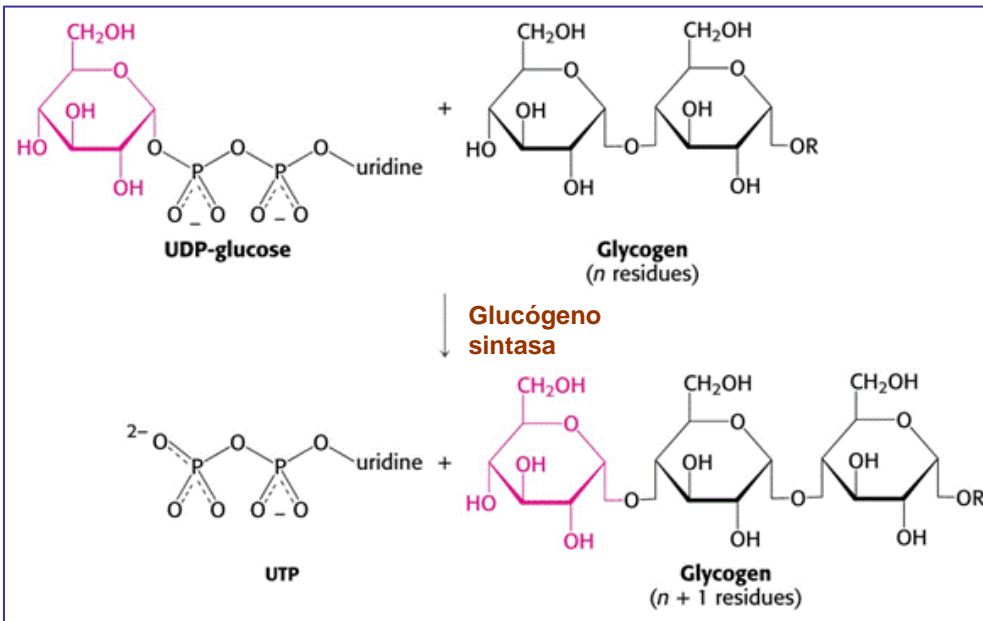
La UDP-glucosa actúa como el dador de las unidades de glucosa para la síntesis del glucógeno. La transferencia de glucosa desde la UDP-glucosa a una cadena de glucógeno en crecimiento está catalizada por la *glucógeno sintasa*.

. Una *enzima ramificante [amiló (1,4 →1,6)-transglucosidasa]*, traslada una cadena de unos siete residuos de glucosa, para formar enlaces (α1→6) en los puntos de ramificación.

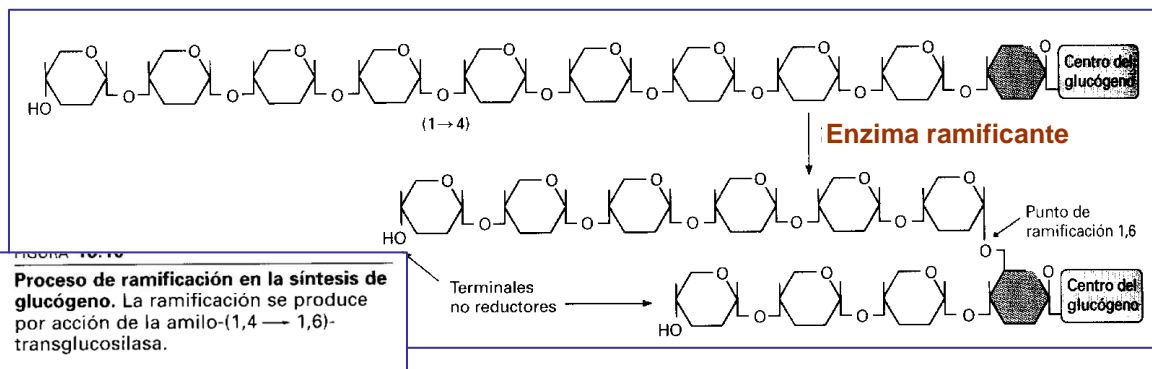
Para comenzar la síntesis del glucógeno, la *glucógeno sintasa* solo es eficaz cuando esta ligada a la glucogenina. La glucogenina es una proteína portadora de un oligosacárido formado por unidades de glucosa con enlaces (α1→4).

Polimerización: REACCION de ADICIÓN de una unidad de GLUCOSA al GLUCÓGENO





PROCESO DE RAMIFICACIÓN



Balance global:

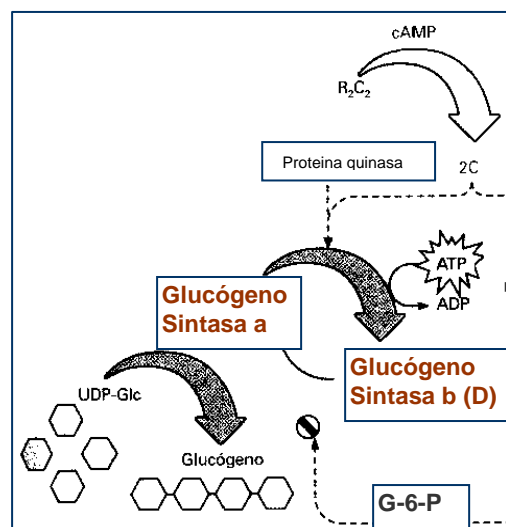


El glucógeno es una forma muy eficiente de almacenamiento de glucosa, requiere poca energía: 1 ATP / glucosa almacenada, si se parte de G6P o de G1P, si fuese desde glucosa libre habría que invertir otro ATP.

REGULACION DE LA GLUCOGENOGÉNESIS.

La actividad de la enzima glucógeno sintasa es regulada por **modificación covalente** (fosforilación-defosforilación) en respuesta a la **acción hormonal** (adrenalina en músculo y glucagon en hígado).

La *glucógeno sintasa A* (activa) es inactivada por fosforilación en un residuo específico de SER a *glucógeno sintasa B* (inactiva) también llamada D, por ser dependiente de la [G-6-P]. A la *glucógeno sintasa A* también se la llama I (independiente)



REGULACION CONJUNTA DE LAS DOS VIAS: glucogenolisis y glucogenogénesis.

De forma coordinada, la **acción hormonal** promueve las cascadas de fosforilaciones que afectan a las enzimas reguladoras que catalizan la degradación (glucógeno fosforilasa) y la síntesis del glucógeno (glucógeno sintasa). La producción de AMPc promueve simultáneamente la activación de glucogenolisis y la inhibición de la glucogenogénesis.

La **adrenalina y el glucagon** se unen a su receptor y provocan la activación de la *adenilato ciclasa*, que cataliza la formación de AMPc a partir de ATP.

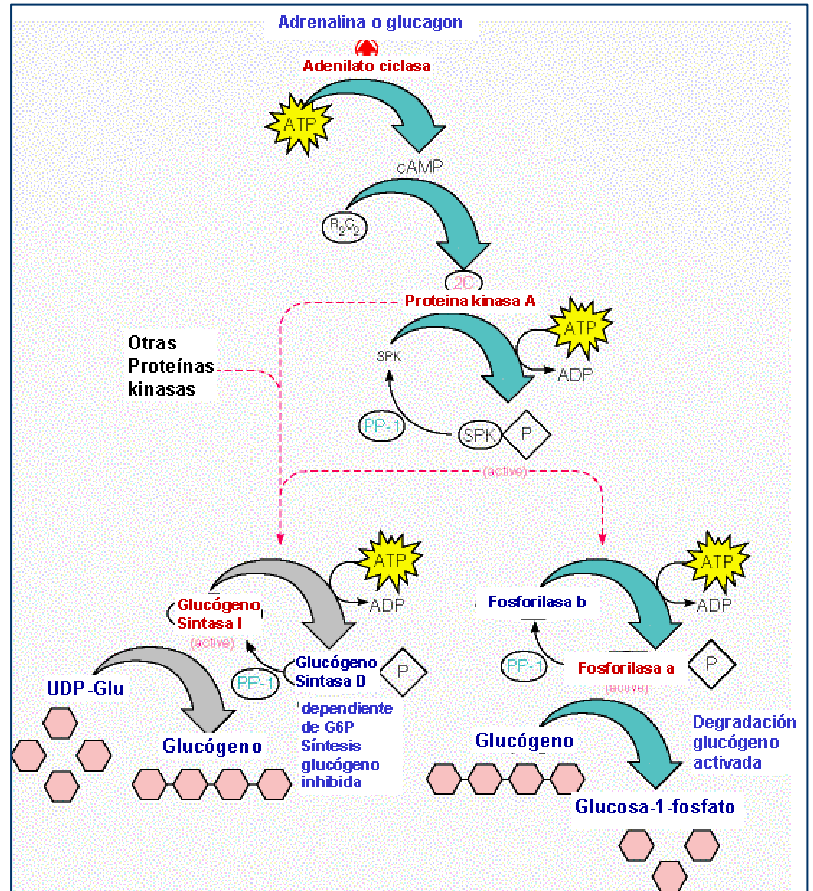
El AMPc activa la *proteína quinasa* y se desencadena la cascada de fosforilaciones. La **proteína quinasa** cataliza la fosforilación de la *fosforilasa b quinasa*. La **fosforilasa b quinasa-P** fosforila a la *fosforilasa b* hasta la *fosforilasa a*, que es activa y degrada al glucógeno.

La fosforilación de la *glucógeno fosforilasa* promueve su **activación** y se **desencadena la degradación** del glucógeno.

La *proteína quinasa* cataliza también la fosforilación de la glucógeno sintasa, haciéndola inactiva para la síntesis.

La fosforilación de la *glucógeno sintasa* promueve su **inactivación** y **detiene la síntesis** del mismo.

Como respuesta a la acción hormonal, el AMPc formado **controla**, mediante la activación de la Protein Kinasa y una cascada de fosforilaciones, **la síntesis y la degradación del glucógeno de forma coordinada**.



La cascada de fosforilaciones amplifica la acción hormonal: una señal de 10 nM de hormona circulante puede provocar que se alcance un nivel de 10 mM de glucosa en sangre.

Desconexión de los efectos de la acción hormonal: DEFOSFORILACIONES: PP-fosfatasa

El nivel de AMP cíclico en el interior celular controla la síntesis y la degradación del glucógeno de forma coordinada, pero no es constante su []. El AMPc se **degrada por la acción de la fosfodiesterasa** hasta AMP.

La caída del nivel de AMPc desencadena las defosforilaciones, por acción de la **fosfoproteína fosfatasa**, que cataliza las defosforilaciones de las proteínas.

La **proteína fosfatasa** cataliza las defosforilaciones de la G-fosforilasa y de la G-sintasa, por tanto provoca la **disminución de la velocidad de degradación del glucógeno y acelera su síntesis**.

- La actividad de la glucógeno sintasa empieza a aumentar sólo después de que la mayor parte de la fosforilasa a se haya desactivado, por defosforilación.

