

5. METABOLISMO del GLUCÓGENO

- En condiciones saludables, el exceso de glucosa nunca se elimina, sino que se convierte en formas poliméricas de almacenamiento: glucógeno (en vertebrados y muchos microorganismos) o almidón (en plantas).

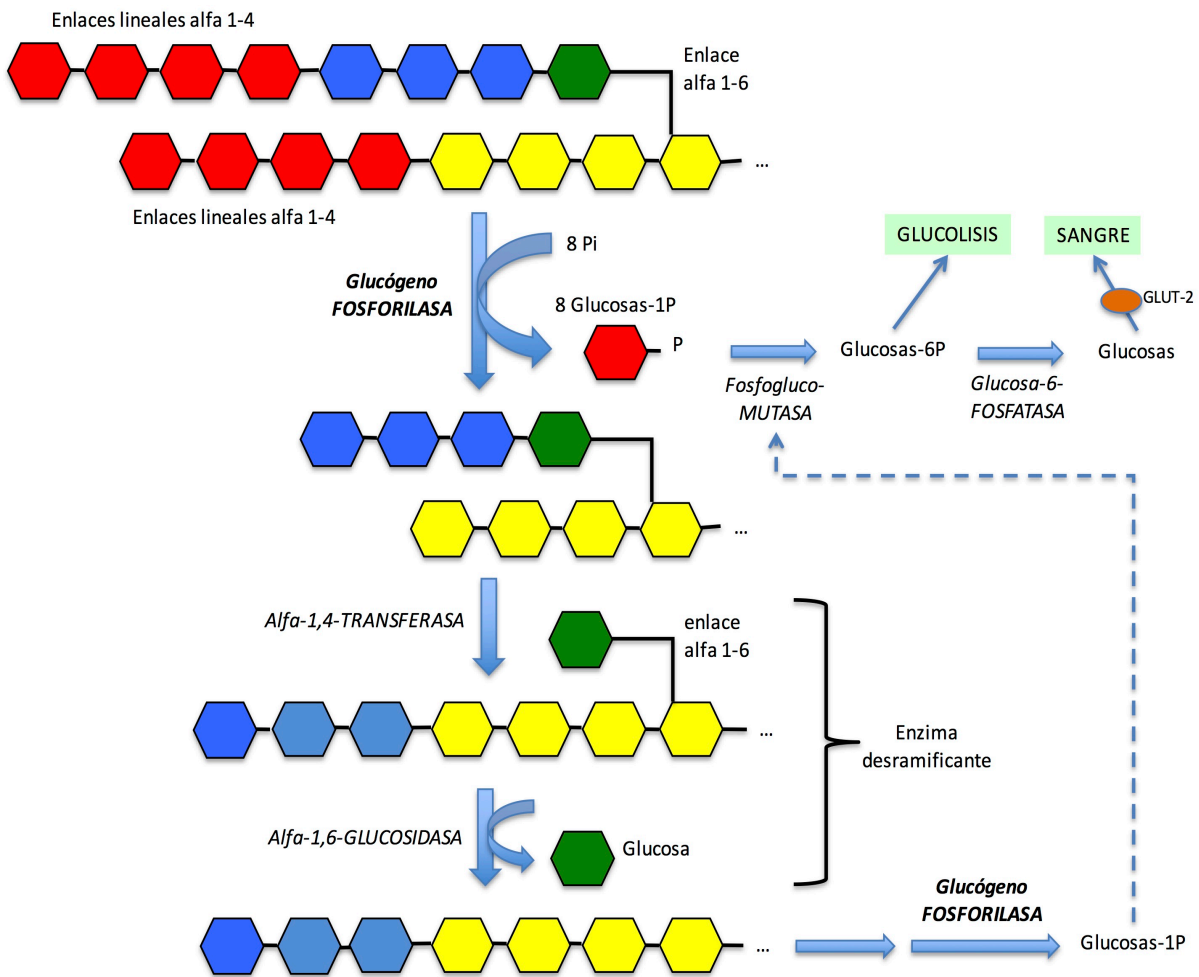
- En vertebrados el glucógeno se sintetiza/acumula, en forma de **gránulos intracitoplasmáticos** (que contienen también los enzimas metabólicos), en solo 2 órganos:

* HÍGADO: es el que contiene mayor cantidad de glucógeno/gramo tejido. Este glucógeno **sirve para** reponer o sustraer glucosa de los tejidos extrahepáticos → en c.n. sirve para el mantenimiento adecuado (durante 12-24 h) de la glucemia (en condiciones de ayuno esto lo hace la GNG).

* MÚSCULO: contiene mayor cantidad de glucógeno en términos absolutos. El glucógeno muscular solo **sirve para** las necesidades energéticas del músculo, ya que carece, al igual que el cerebro, del enzima gluconeogénico glucosa-6-fosfatasa (glu-6P → glu).

DEGRADACIÓN DEL GLUCÓGENO = glucógeno-lisis

- No requiere gasto de ATP. Básicamente, ocurre en 4 etapas:



1º) “Glucógeno fosforilasa”:

- Es el “enzima regulador de la degradación de glucógeno” (OJO: a menudo denominada solo como “fosforilasa”, ya que fue la primera fosforilasa descubierta).

- Cataliza la salida secuencial de glucosas (en forma glucosa-1P) según la reacción:



- Rompe los enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ en presencia de fosfórico (Pi); esta reacción de “fosforolisis” es más ventajosa para la célula, en comparación con una de simple hidrólisis. Las glucosa-1P se producen a partir de los extremos no reductores (y serán convertidas posteriormente en glucosa-6P).

- La reacción es irreversible y requiere de piridoxal-fosfato (= vit. B6) que actúa como grupo prostético de la glucógeno fosforilasa (@idem ALA-sintasa y transaminasas).

- El enzima va liberando, de una en una, unidades de glucosa hasta que quedan 4 unidades para la ramificación (“dextrina limite”).

- La estructura ramificada del glucógeno favorece la actuación del enzima, debido a la existencia de múltiples extremos no reductores.

2º) Enzima desramificante (= oligo $\alpha 1\rightarrow 6$ a $\alpha 1\rightarrow 4$ glucantransferasa):

- La glucógeno fosforilasa no puede escindir los enlaces O-glicosídicos en alfa(1-6).

- El enzima desramificante del glucógeno es un complejo enzimático que posee dos actividades:

* alfa(1-4) glucosil TRANSFERASA: transfiere restos glucídicos de pocos residuos (aprox. 3) de una parte a otra del glucógeno.

* alfa(1,6)-GLUCOSIDASA: rompe enlaces $\alpha(1\rightarrow 6)$ liberando glucosa* (**¡ en lugar de glucosa-1P !**). *Supone un aprox. 10% del total de restos de glucosa liberados del glucógeno.

- Una vez realizada su función desramificante, la gluc.fosforilasa continúa su actividad.

- El déficit de este enzima produce la glucogenosis tipo III = enferm. de Forbes-Cori.

3º) Fosfoglucomutasa:

- Cataliza el paso de: Glucosa-1P (de la primera reacción) \rightleftharpoons Glucosa-6P

- En músculo, esta glucosa-6P irá a glucólisis, pero....

- Pero en hígado será transformada (por la glucosa-6-fosfatasa) en glucosa \rightarrow sangre.

4º) Glucosa-6-fosfatasa:

- Cataliza el paso de: Glucosa-6P ----> Glucosa (+ Pi) \rightarrow salida a sangre.

- Está presente en retículo endoplásmico de HÍGADO (y riñón), pero está ausente en otros tejidos -> por eso, el glucógeno muscular no sirve para mantener la glucemia.

- La glucosa generada sale del hepatocito mediante el transportador GLUT-2 y pasa a sangre (lista para ser utilizada por tejidos extrahepáticos).

- El déficit de este enzima produce la glucogenosis tipo I = enfermedad de Von Gierke.

- En ausencia de conversión a glucosa, otros posibles destinos de la glucosa-6P serían:

- Glucólisis muscular.
- Vía de las pentosas fosfato.
- Vía del glucuronato.

SÍNTESIS GLUCÓGENO = glucógeno-génesis

- Para iniciar la síntesis de glucógeno SON NECESARIOS:

- a) Un cebador → la "glucogenina" es un enzima glucoproteico con actividad autocatalítica que añade, a su propia estructura, 8 restos de glucosa unidos a la tirosina¹⁹⁴ de la proteína, y que actúa como iniciador de la cadena de glucógeno.
- b) Moléculas de glucosa: es necesario que estén activadas como UDP-glucosa para poder incorporarse a la cadena.
- c) Energía: se requieren 2 ATP / molécula de glucosa incorporada.

- Los ENZIMAS PARTICIPANTES son 5:

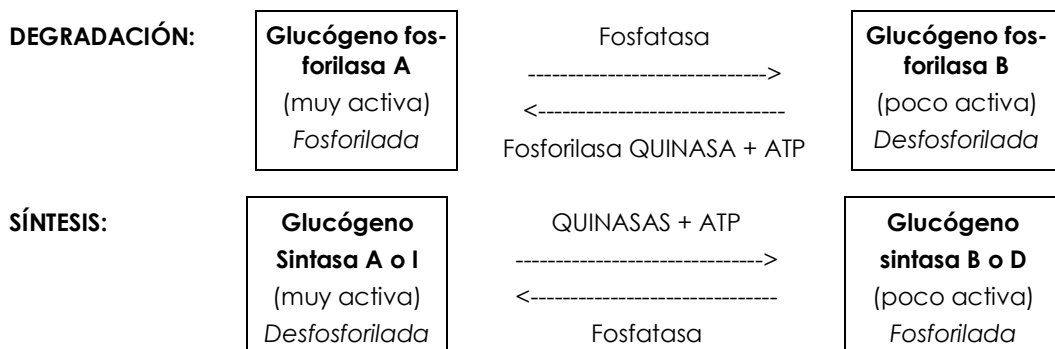
Enzima	Reacción	Observaciones
1º Hexoquinasa (o glucoquinasa)	Glucosa + ATP ↓ Glucosa-6P	ⓂDiferencias entre HK y GK → página.....
2º Fosfoglucomutasa	↓↑ Glucosa-1P	¡Es una mutasa (no una epimerasa)! Única enzima que está en glucógeno-síntesis y en glucógeno-lisis
3º Glucosil-1P uridiltransferasa o UDP-glucosa pirofosforilasa	↓ ← UTP* UDP-glucosa + PPi	Activación de glucosas: requiere UTP*, que se regenerará posteriormente
4º Glucógeno sintasa (= uridil-difosfato-glucosa glucosiltransferasa) = <u>enzima limitante</u>	↓ → UDP* Glucógeno _{n+1} [uniones α(1→4)]	*Este UDP: UDP + ATP → regeneración del UTP*
5º Enzima ramificante (= amilo 1,4→1,6 glucosiltransferasa o transglucosilasa)	De un resto lineal de glucosas (enlazadas α[1→4]), transfiere unos 6-7 restos a una posición α(1→6)	Se encarga de formar las ramificaciones α(1→6)

REGULACIÓN del METABOLISMO del GLUCÓGENO

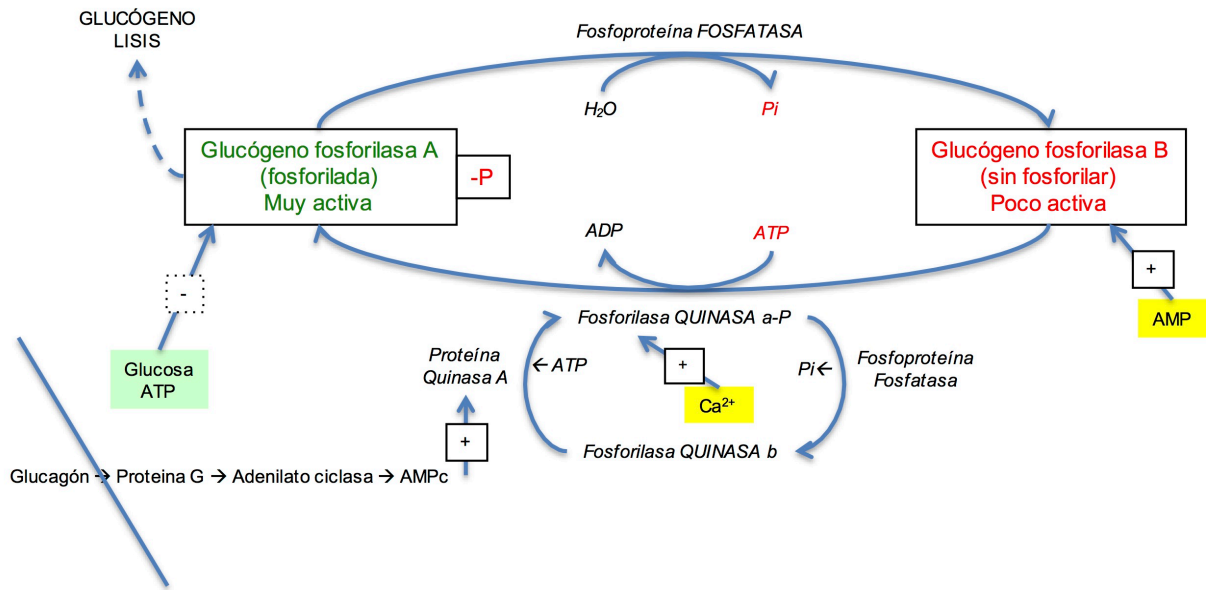
- Los enzimas reguladores (glucógeno fosforilasa y glucógeno sintasa) están regulados hormonalmente (mediante modificación covalente) y por efectores alostéricos.
- Degradación y síntesis de glucógeno tienen una regulación contrapuesta --> lógicamente cuando esté activada la degradación deberá estar inactivada la síntesis, y viceversa.

A) Regulación hormonal por modificación covalente:

- Tanto la glucógeno fosforilasa (en degradación) como la glucógeno sintasa (en síntesis), existen en dos estados conformacionales diferentes: la forma **A** (muy activa) y la forma **B** (poco activa). En función del grado de fosforilación:



Regulación de la **glucógeno fosforilasa** por modificación covalente: tanto la Glucógeno fosforilasa como la Fosforilasa quinasa son más activas en sus formas fosforiladas.



Destacar:

*** Glucógeno fosforilasa (o simplemente “fosforilasa”):**

- Forma A (muy activa): se encarga de la degradación del glucógeno. Adicionalmente, en hígado, funciona como un “receptor de glucosa”, de modo que la unión glucosa + fosforilasa hepática A inactiva el enzima --> la degradación de glucógeno se desactivará.

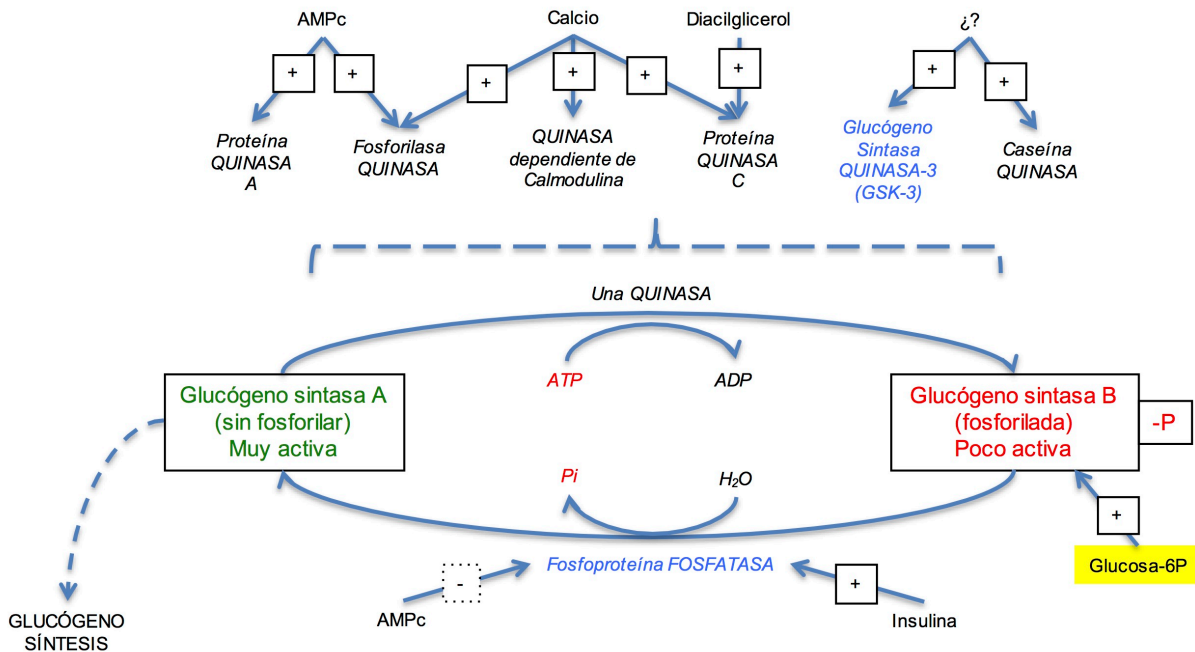
- Forma B (poco activa): depende para su actividad de AMP (= señal de baja carga energética → actúa como efector alostérico positivo en músculo → ↑ glucogenolisis).

*** Fosforilasa quinasa:** se encarga de la fosforilación (en un residuo de Ser) de la glucógeno fosforilasa. También está sujeta a regulación por un mecanismo cíclico de fosforilación-desfosforilación. Notar que:

- proteína quinasa A: cataliza la fosforilación de la fosforilasa quinasa → forma “a” o activa. Esta fosforilación está a su vez mediada por el AMPc.

- fosfoproteína fosfatasa: cataliza la desfosforilación de la fosforilasa quinasa → forma “b” o inactiva. También cataliza de la inactivación de la glucógeno fosforilasa “a”. Efectores: insulina (positivo) y AMPc (negativo).

Regulación de la **glucógeno sintasa** por modificación covalente: la Glucógeno sintasa es menos activa en su forma fosforilada.



Destacar:

***Quinasas:** a diferencia de la glucogenolisis, la fosforilación de la glucógeno sintasa puede ser realizada por distintos tipos de quinasas (como: proteína quinasa A, fosforilasa quinasa, proteína quinasa dependiente de calmodulina, proteína quinasa C, glucógeno sintasa quinasa-3 = GSK-3, caseínas quinasas), las cuales a su vez están reguladas por diferentes segundos mensajeros (AMPc, calcio, DAG,...). La **GSK-3** es la quinasa reguladora más importante (curiosamente su acción es jerárquica: la **caseína quinasa** debe fosforilar primero a la GS para que la GSK-3 pueda seguir fosforilándola → este hecho se denomina “cebado”).

***Glucógeno sintasa A** (= desfosforilada) es un homotetrámero y tiene hasta nueve sitios de fosforilación: cuanto más fosforilada está, menos activa es.

***Glucógeno sintasa B** (= fosforilada) es poco activa: para aumentar su actividad se requiere glucosa-6P (actúa como efector alostérico positivo).



- Debido al diferente papel del glucógeno muscular y el hepático, la regulación difiere en estos órganos → Efectos (y mecanismo de acción) de las hormonas sobre el glucógeno:

* **Glucagón:** actúa en hígado. Vía AMPc, produce la activación de proteínas quinasas AMPc-dependientes, lo que provoca la fosforilación de la glucógeno-fosforilasa --> estimulación de la degradación de glucógeno. ¡¡¡Recordar que el músculo no tiene receptores para el glucagón!!!

* **Catecolaminas** (adrenalina) → OJO: mismo efecto pero distintos mecanismos...

· En músculo predominan los **receptores beta-adrenérgicos**: la unión adrenalina/beta-receptor → activación de adenilato ciclasa → ↑ AMPc → activación de protein-quinasa → activación de fosforilasa quinasa → fosforilación (activación) de glucógeno-fosforilasa → ↑ degradación de glucógeno (al igual que el glucagón en hígado).

ⓂEl AMPc libre es rápidamente hidrolizado por la enzima fosfodiesterasa.

· PERO en hígado, además de receptores beta, existen **receptores alfa-1**: la unión adrenalina/alfa-receptor → ↑ **Ca²⁺** (vía cascada inositoles) → ↑ glucogenolisis. Por tanto, los efectos de la adrenalina (liberada en situaciones de estrés) sobre el glucógeno hepático están mediados también por el Ca²⁺ (en lugar del AMPc como ocurre en músculo).

* **Insulina** (en hígado y en músculo): ↑ glucógeno-síntesis.

* **Excitación nerviosa en músculo:** el Ca²⁺, estimula la glucogenolisis. Cómo?:

· La llegada del impulso nervioso al músculo produce **aumento** intracelular de **Ca²⁺** --> la actividad muscular se incrementa y con ella la necesidad de ATP.

· A su vez, la activación de la fosforilasa quinasa por este Ca²⁺ conlleva la **activación** de la **glucógeno fosforilasa** (y quizás la inactivación de la glucógeno sintasa) → se produce activación de la **degradación** de glucógeno y, por tanto, liberación de glucosa-6P → se producirá más ATP para atender a la contracción muscular.

B) Regulación alostérica:

- En general, las formas más activas (A) son poco dependientes de efectores alostéricos, mientras que las formas menos activas (B) son más dependientes de efectores alostéricos:

Proceso	Efectores alostéricos	Hormonas (modificación covalente)
DEGRADACIÓN*	(+) AMP y Ca²⁺ (en músculo) (-) ATP y glucosa	(+) Glucagón (en hígado) (+) Adrenalina (en músculo e hígado)
SÍNTESIS**	(+) glucosa-6P	(+) Insulina (en músculo e hígado) (+) Cortisol (en hígado)

*Adrenalina y glucagón también inhibían la glucólisis hepática --> aumento de la glucemia

**Lógicamente el glucógeno ejerce un retrocontrol sobre su propia síntesis.

ASPECTOS CLÍNICOS: GLUCOGENOSIS

- Son enfermedades por alteración en el metabolismo del glucógeno --> la mayoría de ellas son "enfermedades tesaurismóticas o tesaurismosis" (= enfermedades por acúmulo de sustancias osmóticamente activas, y debidas a un déficit enzimático).

- Las glucogenosis pueden originarse por dos tipos de fallos enzimáticos:

- 1) Fallos en enzimas de síntesis, degradación o regulación del glucógeno.
- 2) Fallos en algunos enzimas de la glucólisis que también conducen al acúmulo de glucógeno (p.e. déficit FFK-muscular --> glucogenosis tipo VII o enfermedad de Tarui).

- Clasificación **CLÍNICA** de las glucogenosis:

a) **Glucogenosis HEPÁTICAS** --> cursan con hepatomegalia y además.....

- Hipoglucemia + hiperlactacidemia y cetosis + hiperuricemia --> tipo I = Von Gierke.
- Hipoglucemia variable sin apenas hiperlactacidemia --> tipos: III, IV, VI y VIII.

b) **Glucogenosis MUSCULARES** --> cursan con miopatías: tipos V y VII.

c) **Glucogenosis GENERALIZADAS** --> Manifestaciones predominantemente cardio-musculares (¡ muy grave !): tipo II = enfermedad de Pompe.



- Clasificación **BIOQUÍMICA** de las glucogenosis (¡ saber el orden !):

Tipo	Enfermedad de...	Enzima deficitario
0	----	Glucógeno sintasa* *(OJO--> déficit glucógeno)
I	VON GIERKE (no diagnóstico prenatal) (= glucogenosis hepatorenal)	Glucosa-6-fosfatasa (glu-6P --X--> glu)
II	POMPE (posible diagnóstico prenatal) (= glucogenosis generalizada)	Alfa(1-4) glucosidasa "ácida" o maltasa "ácida" ("en lisosomas")
III	FORBES-CORI (= dextrinosis --> glucógeno anormal)	Amilo-alfa-1,6-glucosidasa (= enzima <u>desramificante</u>)
IV	ANDERSEN (= amilopectinosis -> glucógeno anormal)	Amilo 1,4--> 1,6 glucosiltransferasa (= enzima <u>ramificante</u>)
V	McARDLE	Glucógeno fosforilasa "m"uscular
VI	HERS	Glucógeno fosforilasa "h"epática
VII	TARUI (enf. ligada a sexo)	FFK-1 muscular
VIII y IX	----	Fosforilasa quinasa
XI	Enfermedad de Fanconi-Bickel	Transportador GLUT-2

Regla: james Von (I), POMPE (II) a llorar con FORes-gump (III) cuando leen el cuento de ANDERSEN (IV).

CONSIDERACIONES:

- En todas se produce acúmulo de glucógeno, excepto en la enfermedad tipo 0 (→ déficit).
- Son enferm. autosómicas recesivas (salvo la tipo VII-enferm. de Tarui que es ligada al sexo).
- **Von Gierke** (tipo I o glucogenosis hepatorenal, por alteración del enzima glucosa-6-fosfatasa) es la más frecuente (25% de los casos de glucogenosis) --> cursa con acúmulo de glucosa-6P, lo que da lugar a: hipoglucemia (ya que la glucosa-6P no puede salir de la célula) + hiperlactacidemia (ya que la glucosa-6P → piruvato → lactato) + cetosis (ya que al no usarse la glucosa se sintetizan CC) + hiperuricemia (ya que el exceso de glucosa-6P -vía PP→ ribosa-5P → síntesis nucleótidos → catabolismo→ ácido úrico).