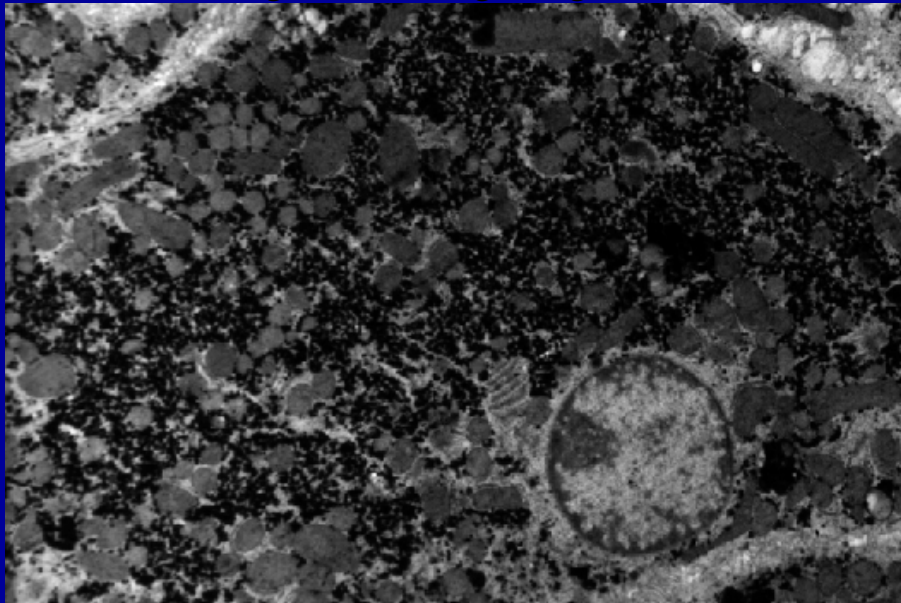


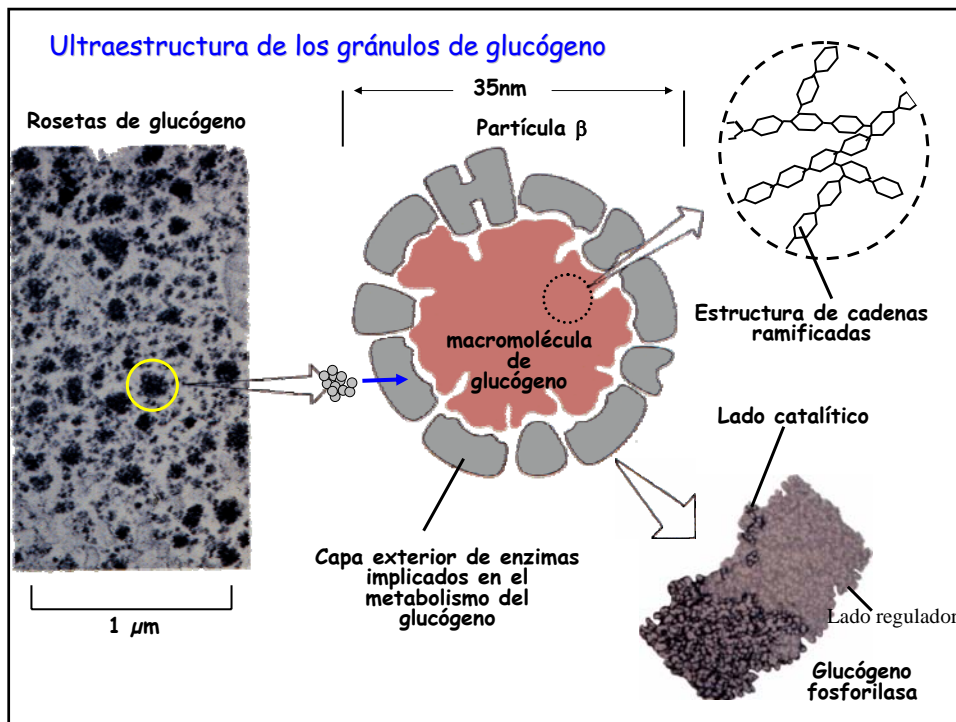
Bioquímica hepática

(II) El metabolismo del glucógeno. Glucogenolisis

Prof. J.V. Castell

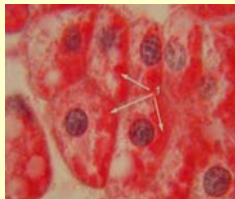
El hepatocito muestra abundantes
gránulos de glucógeno





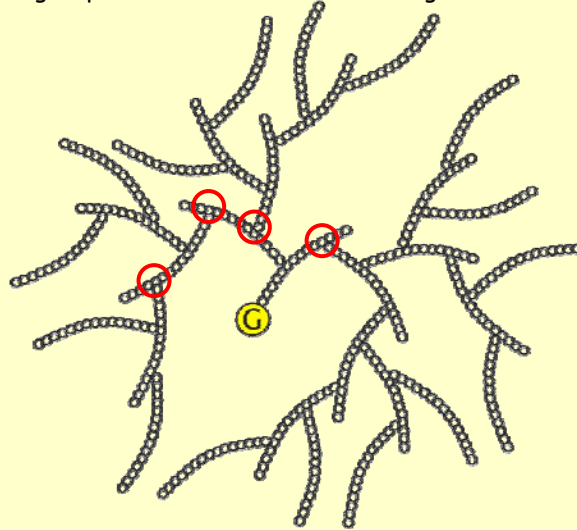
El glucógeno...

- Está presente en la mayoría de las células animales
- Abunda en el hígado (10% peso) y en músculo esquelético (fibra muscular blanca, 3% peso)
- Es un polímero de la glucosa y, por tanto, una forma de almacenamiento de glucosa dentro de la célula que le sirve de reservorio energético
- Es de elevado peso molecular, y sin embargo es soluble en agua
- Una función similar la desempeña el almidón en el mundo vegetal

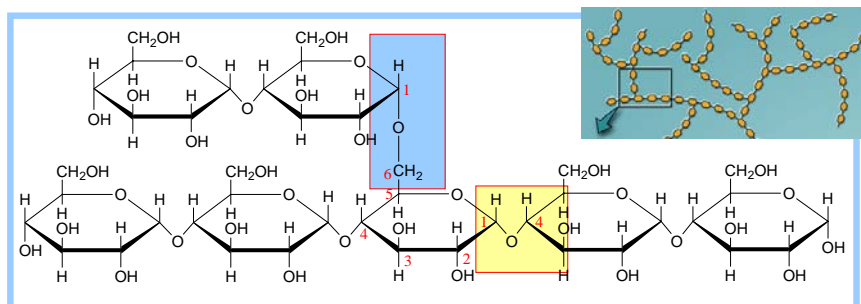


Glucógeno en hepatocitos, visualizado por la tinción de PAS

El glucógeno es una macromolécula de estructura muy ramificada. Las ramificaciones son más frecuentes en la zona central que en la periférica. La molécula de glucógeno tiene un peso molecular $\geq 10.000.000$. En su núcleo central existe una proteína, la glicogenina. Puede formalmente hablarse de que se trata de una glicoproteína extraordinariamente glicosilada.



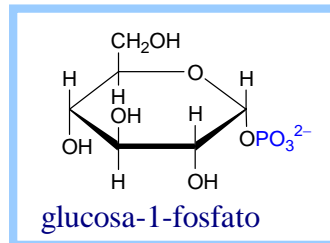
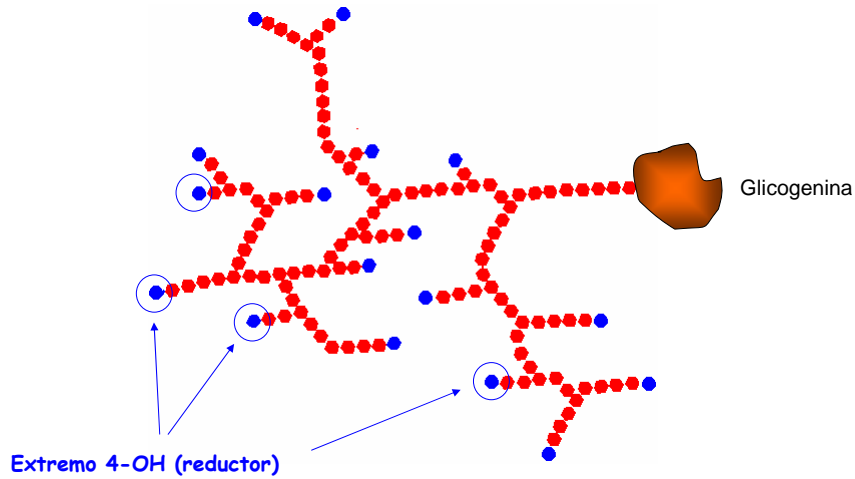
Dos tipos de enlace en la estructura del Glucógeno



El glucógeno es un polímero formado por unidades de glucosa unidas por dos tipos de enlaces:

- ♦ $\alpha(1 \rightarrow 4)$ glicosídicos (*mayoritariamente*)
- ♦ $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glicosídicos (*en las ramificaciones*)

La degradación del glucógeno ocurre desde los extremos 4-OH de las cadenas.
El enzima clave es la *glucógeno fosforilasa*

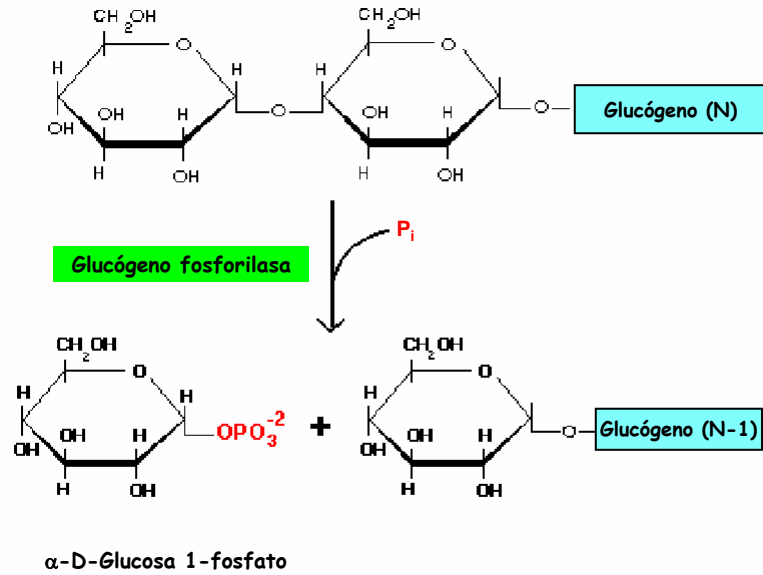


El enzima **glucógeno fosforilasa** cataliza la **fosforólisis** de los enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ glicosídicos, liberando glucosa-1-fosfato:

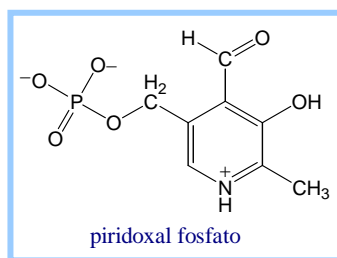


Fosforólisis: $R-O-R' + HO-PO_3^{2-} \rightarrow R-OH + R'-O-PO_3^{2-}$

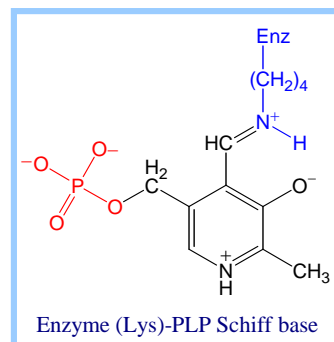
La fosforólisis está catalizada por la glucógeno fosforilasa



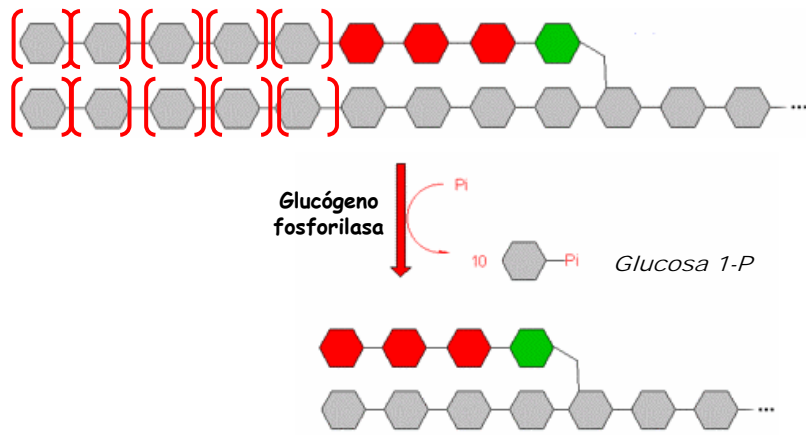
El **piridoxal fosfato**, un derivado de la vitamina B₆, actúa de grupo prostético de la glucógeno fosforilasa



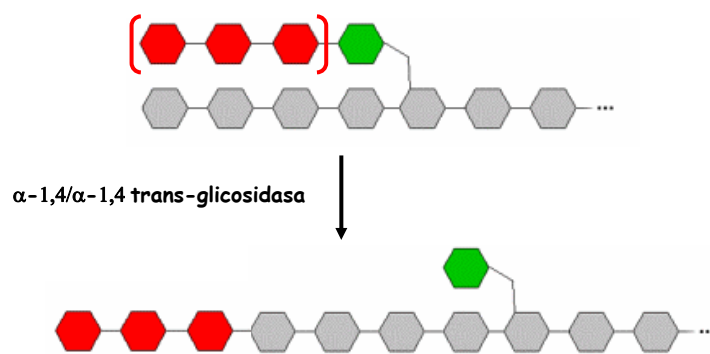
El coenzima está anclado al sitio activo del enzima a través de un enlace de **base Schiff** (formado por la condensación del aldehído y un ε-amino de una **lisina**).



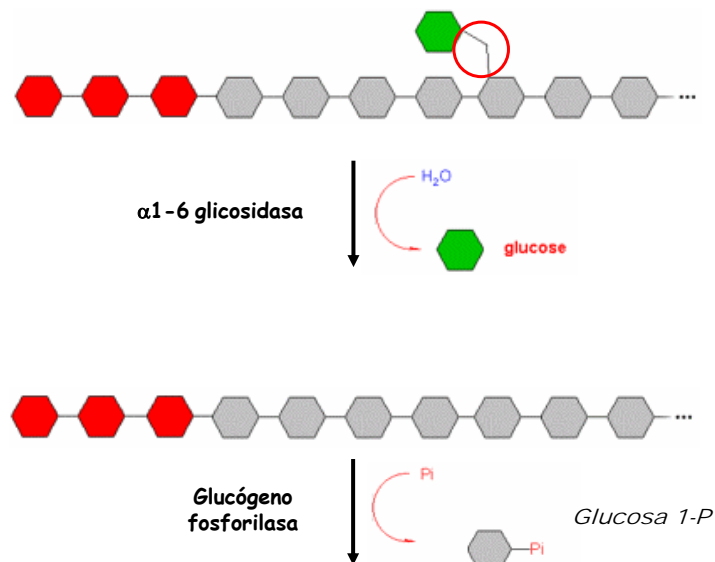
¿Cómo actúa la glucógeno fosforilasa?



¿Cómo actúa el enzima desramificante? (I)



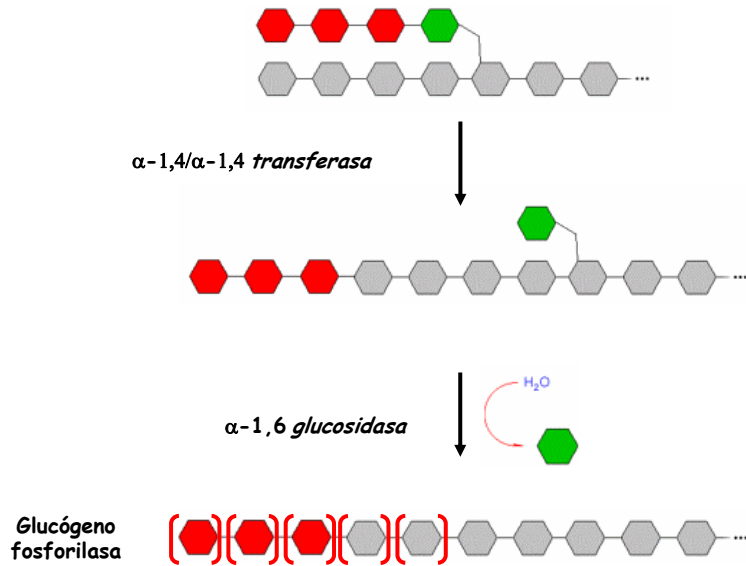
¿Cómo actúa el enzima desramificante? (II)



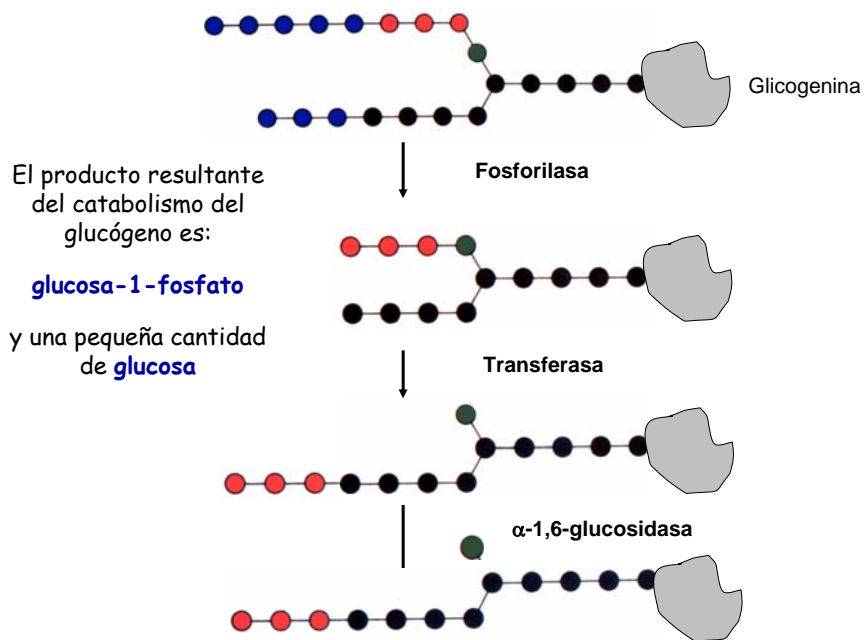
El **enzima desramificante** tiene dos centros catalíticos independientes, resultante del plegamiento de una única cadena polipeptídica:

- ♦ La actividad **transferasa** permite hidrolizar un trisacárido de glucosa, y transferirlo al extremo de otra cadena. Queda una glucosa unida por un enlace **$\alpha(1\rightarrow4)$** .
- ♦ La actividad **$\alpha(1\rightarrow6)$ glucosidasa** hidroliza el enlace **$\alpha(1\rightarrow6)$** y libera **glucosa**. Es la única ocasión en la que se libera glucosa del glucógeno.

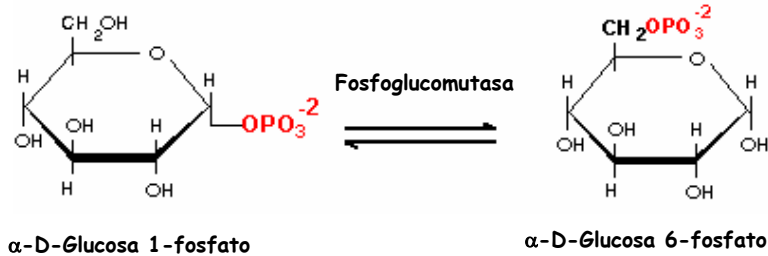
La acción coordinada de los tres enzimas...



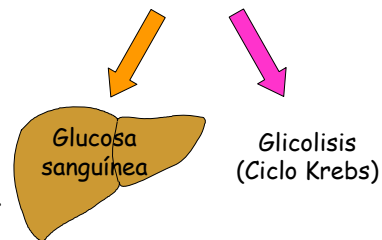
Una visión global de la degradación del glucógeno



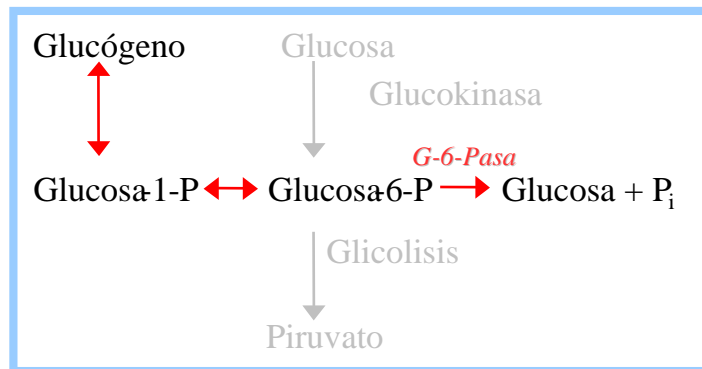
La **glucosa-1-fosfato** no puede utilizarse directamente en el metabolismo energético celular



- La **glucosa-6-fosfato** sí puede ser utilizada en otras rutas metabólicas...



Destino metabólico de la glucosa 6-fosfato en el hígado

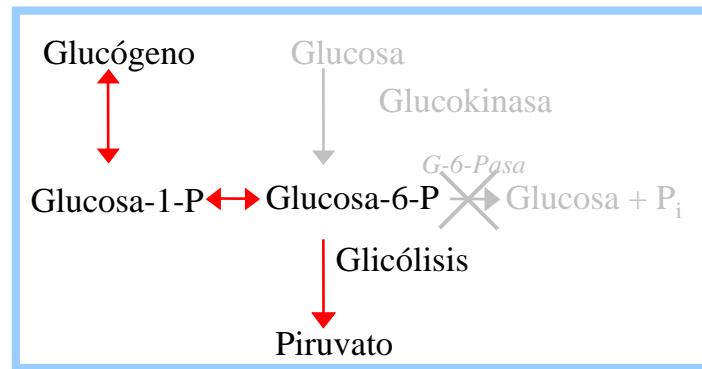


La **glucosa-6-fosfatasa**, que solo existe en el hígado, cataliza la reacción:



Es clave para la función reguladora de la homeostasis de la glucosa que ejerce el hígado. Los demás tejidos carecen de ella

Destino metabólico de la glucosa 6-fosfato en otros tejidos



La ausencia de **glucosa-6-fosfatasa** en los otros tejidos hace que no sea posible la liberación de glucosa; antes bien la Glucosa-6-P proveniente de la glucogenólisis se destina a la glicólisis.

La regulación de la glucogenólisis

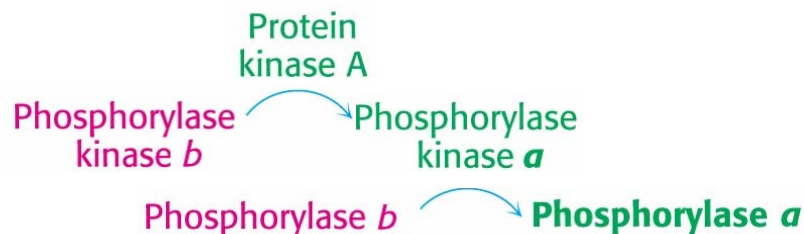
- La glucógeno fosforilasa es, de entre los varios enzimas que participan en el catabolismo del glucógeno, el enzima que más eficazmente regula la glucogenólisis.
- La regulación de la glucógeno fosforilasa hepática y la muscular es diferente
- La regulación de la glucogenólisis puede tener lugar por tres vías diferentes:
 - ❖ *Interconversión enzimática de la glucógeno fosforilasa (mecanismo dependiente de cAMP; hígado)*
 - ❖ *Activación del enzima por mecanismos dependiente de Ca²⁺ (músculo e hígado)*
 - ❖ *Activación alostérica (AMP)*
- Dado que el destino metabólico del glucógeno es diferente, la glucogenólisis está regulada por señales hormonales diferentes en cada tejido (glucagón en el hígado y β-adrenérgicos en el músculo). El glucagón se produce en respuesta a niveles bajos de glucosa. La epinefrina es parte de la respuesta, de "alerta" del individuo ante el peligro.

Regulación de la glucogenolisis (I)

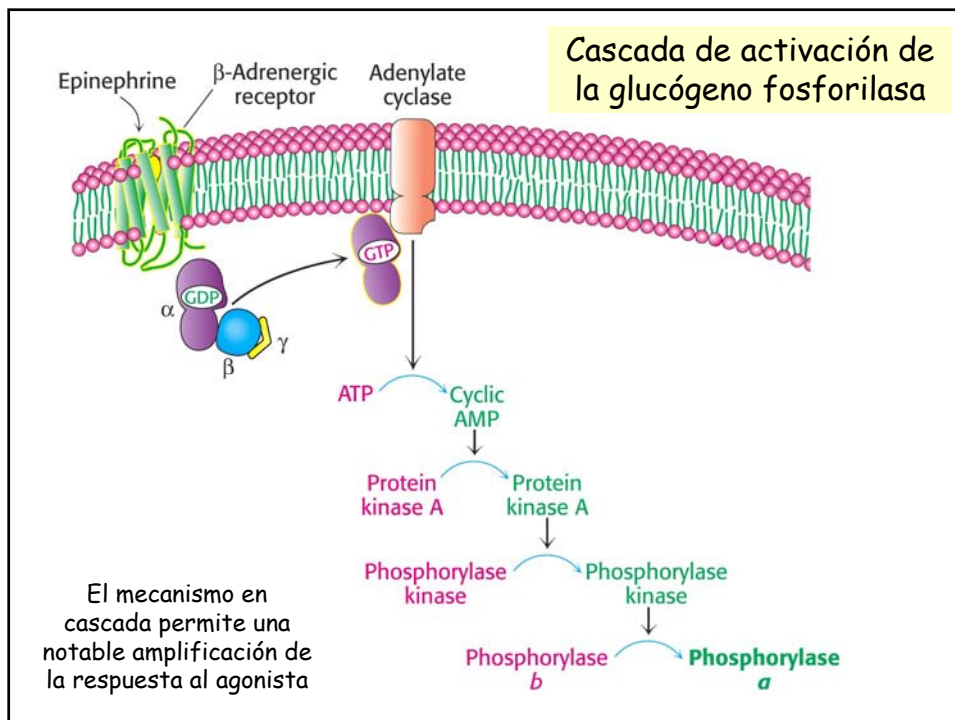
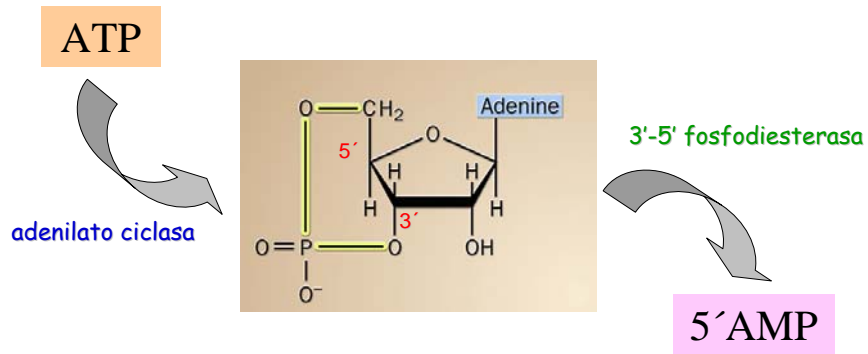
- ♦ La glucógeno fosforilasa (hígado y músculo) existe bajo dos formas:
- ♦ "a" es una forma **activa** del enzima, **fosforilada**, cuya actividad es **poco sensible** a reguladores alostéricos. La de músculo es sensible a glucosa
- ♦ "b" es una forma **defosforilada** del enzima que es mucho menos activa, pero que **puede** ser activada por efectores alostéricos (más en músculo que en hígado).

Regulación de la glucogenolisis (II)

- En el hígado y músculo, la glucógeno fosforilasa es fosforilada, y activada, por la fosforilasa kinasa
- Este enzima existe también bajo dos formas, una *fosforilada* que es activa y otra *no fosforilada* que es mucho menos activa
- En hígado, la fosforilación y *activación* del enzima es catalizada por la proteína kinasa A, dependiente de cAMP



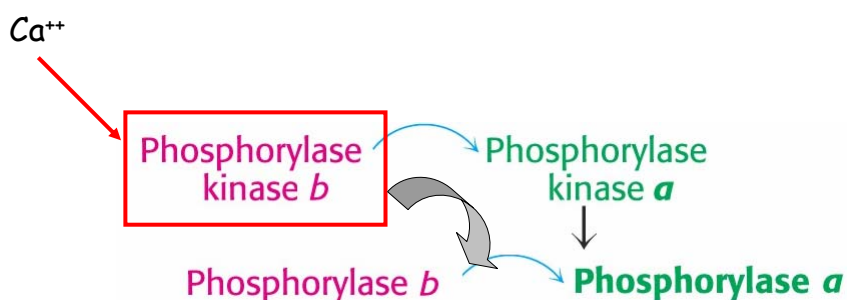
El cAMP es un mensajero intracelular que es sintetizado por la adenilato ciclasa, a partir de ATP, y rápidamente degradado por la 3'-5' fosfodiesterasa



Regulación de la glucogenolisis en el músculo tiene ciertas singularidades...

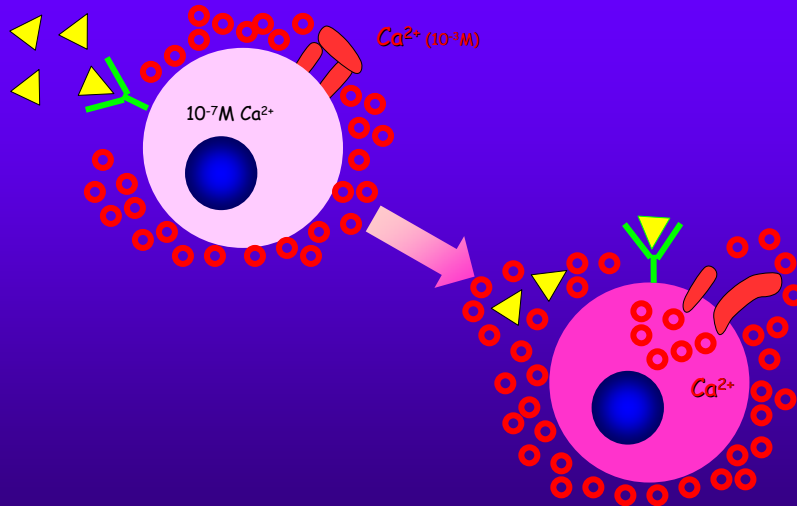
- La **glucógeno fosforilasa de músculo**, además de su interconversión y activación por fosforilización, es también regulable alostéricamente por glucosa, AMP, ATP, y G6P.
 - ♦ **Glucosa** es un efector alostérico negativo de la forma "a" (fosforilada, activa) hepática.
 - ♦ **AMP**, que aumenta cuando los niveles de ATP son bajos, **activa** la forma "b" (no fosforilada) del enzima.
 - ♦ **ATP** y **glucosa-6-fosfato**, poseen sitios de unión que se solapan con los de AMP, e **inhiben** la forma "b" de la fosforilasa activada por AMP
- La degradación del glucógeno se inhibe cuando existe suficiente ATP y glucosa-6-fosfato.

En el músculo, existe también una vía paralela de activación a través de Ca^{++} ...



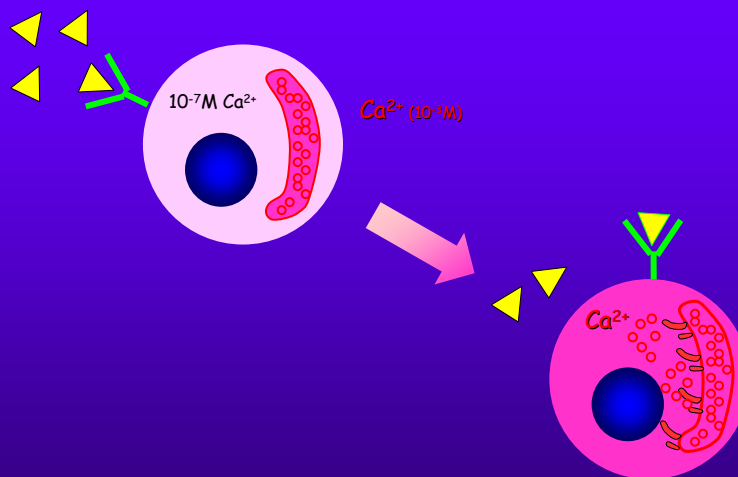
...implica la activación de la fosforilasa quinasa a través de Ca^{++} , sin necesidad de su fosforilización

Señalización ligada a canales de Ca^{2+} (I)



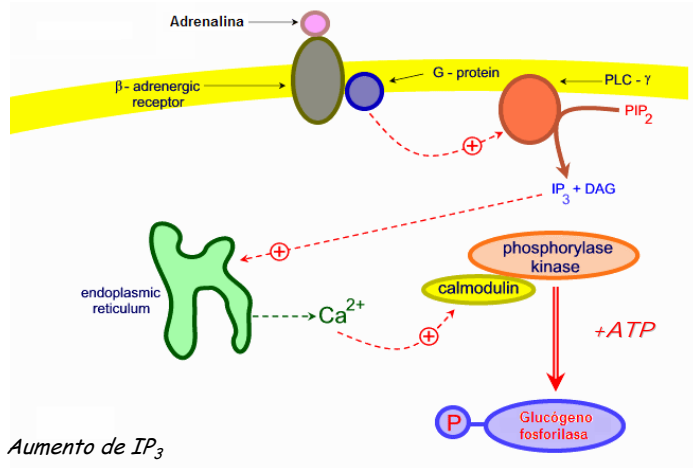
La entrada de Ca^{2+} y su elevación intracelular activa procesos en la célula

Señalización ligada a canales de Ca^{2+} (II)



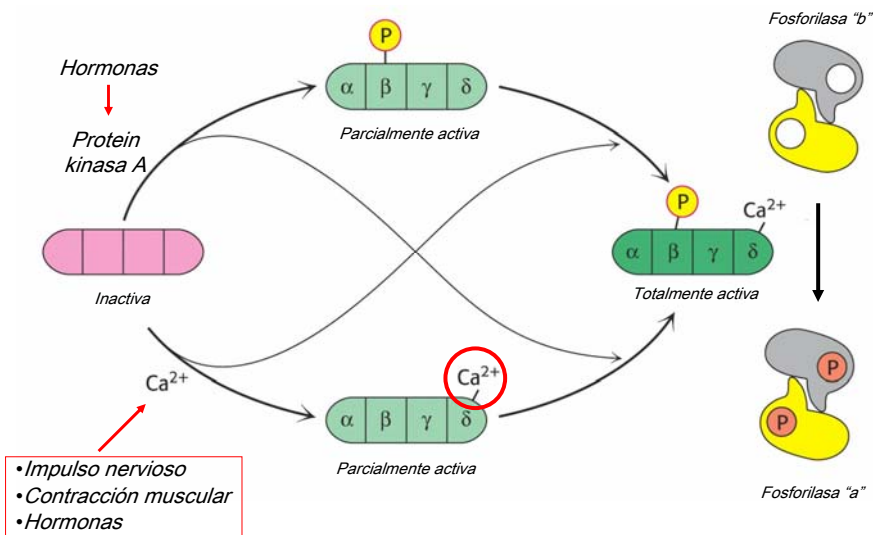
La salida de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares activa procesos en la célula

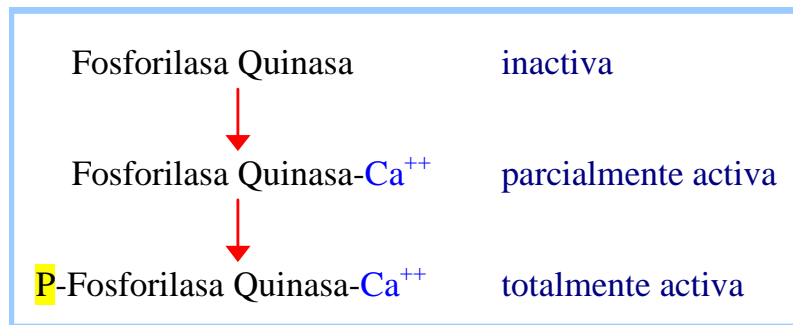
Activación de la fosforilasa a través de receptores α -adrenérgicos



1. Aumento de IP_3
2. Aumento de Ca^{2+} intracelular
3. Unión de Ca^{2+} a calmodulina
4. La calmodulina es la subunidad δ del holoenzima fosforilasa quinasa

Activación de la *fosforilasa quinasa* en músculo: dos alternativas...





La **Fosforilasa quinasa** de músculo, cuya subunidad δ es la **calmodulina**, puede activarse por dos vías: 1) fosforilización de la subunidad β por la proteinkinasa "A" dependiente de cAMP; 2) unión de **Ca^{++} -calmodulina** para formar el holoenzima.

Los mecanismos de desactivación de la glucogenolisis...

- Los mecanismos descritos explican cómo tras una señal apropiada, se pone en marcha la glucogenolisis pudiendo dar la impresión de que una vez activada no cesaría hasta haber degradado totalmente el glucógeno.
- Sin embargo existen en la célula toda una serie de mecanismos de desactivación que garantizan que la glucogenolisis solo estará activa si existe un estímulo continuado para que así sea.
- En cuanto cesa ese estímulo, cesa poco después la degradación del glucógeno...

Los mecanismos de inactivación actúan a varios niveles:

1. Disminución de los niveles de cAMP

- Inactivación de la adenilato ciclasa por separación de *G*-GTP a *G*-GDP y su separación del enzima
- Hidrólisis del cAMP por la fosfodiesterasa
- Inactivación de la Proteína quinasa A

2. Disminución del Ca^{2+} intracelular por bombeo a los correspondientes reservorios

3. Defosforilización de la glucógeno fosforilasa y la fosforilasa quinasa por una *fosfoproteín-fosfatasa* que se inactiva por efecto del glucagón y proteína quinasas

El cAMP es un mensajero intracelular que es sintetizado por la adenilato ciclasa, a partir de ATP, y rápidamente degradado por la 3'-5' fosfodiesterasa

