

The Fractal Structure of Glycogen: A Clever Solution to Optimize Cell Metabolism

Ruth Meléndez,* Enrique Meléndez-Hevia,# and Enric I. Canela*

*Universitat de Barcelona, Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Martí y Franquès 1, 08028 Barcelona, and #Universidad de La Laguna, Departamento de Bioquímica, 38206 Tenerife, Canary Islands, Spain

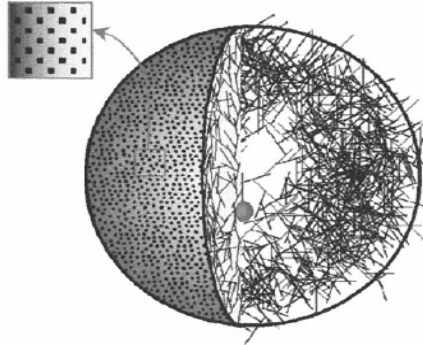


FIGURE 3 General view of the glycogen molecule. Glycogenin, the small protein, primer for the molecule synthesis, is in the core. The cut allows us to see the interior. The nonreducing ends, terminals of the last tier, form a surface where the enzymes can work.

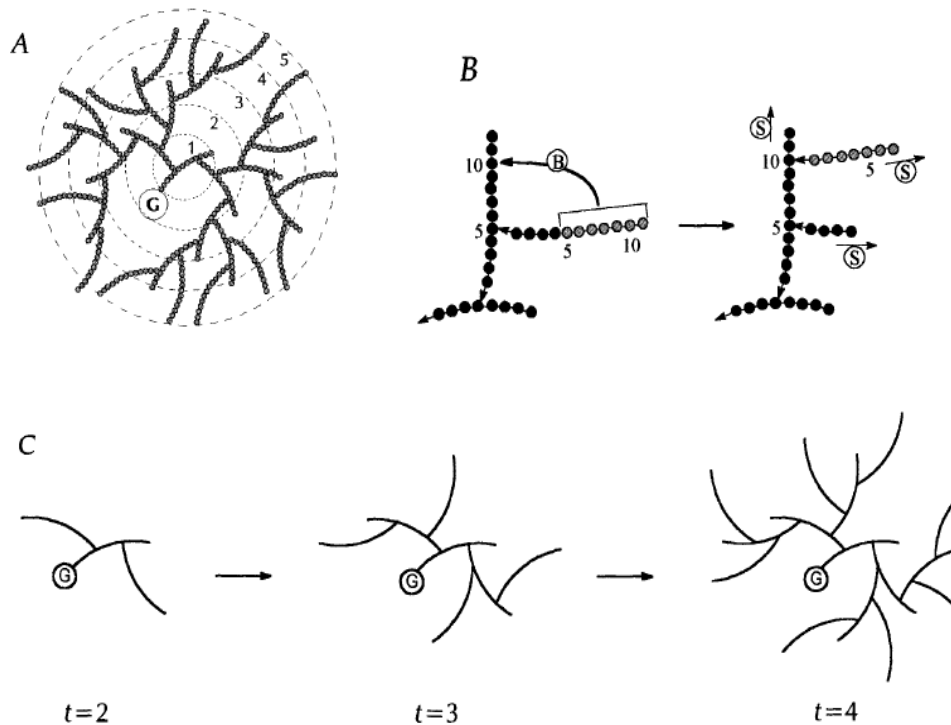
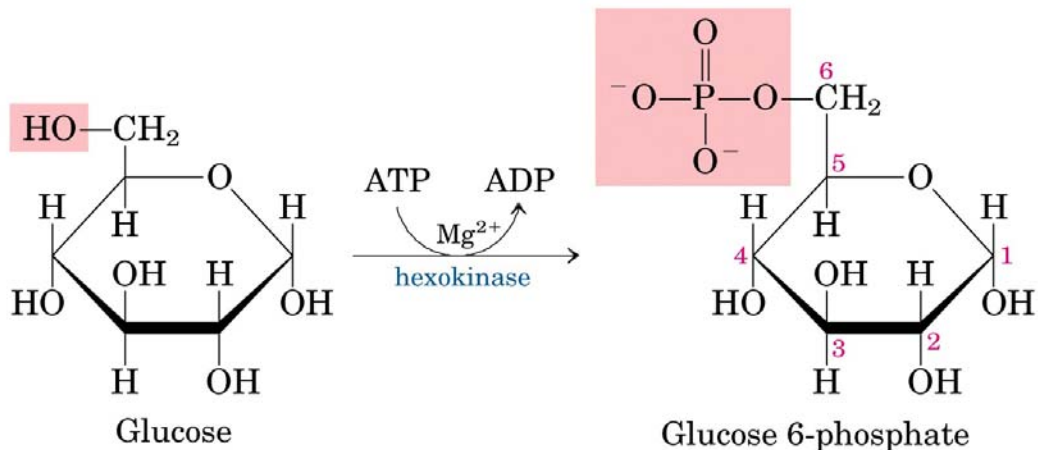


FIGURE 1 Glycogen: structure and mechanism of synthesis. (A) Glycogen structure according to Whelan's model (Gunja-Smith et al., 1970; and more data in Goldsmith et al., 1982; Meléndez-Hevia et al., 1993). The molecule has a spherical shape with 12 concentric tiers ($t = 12$) in the full molecule (only 5 are drawn in the picture). It is formed by chains of glucose polymerized by $1 \rightarrow 4$ glycosidic bonds, with an average length of $g_c = 13$ glucose residues per chain, with two branching points ($r = 2$) by means of $1 \rightarrow 6$ glycosidic bonds generating new chains. In the degradation of the molecule, phosphorylase releases glucose residues from the nonreducing ends of the external (nonbranched) chains, supplying the fuel that can be used immediately. Many glycogens from different sources showed to have the same values of the parameters and to have a homogeneous structure $r = 2$, $t_{max} = 12$; $g_c = 13$. (B) Iterative mechanism of glycogen synthesis: Glycogen synthase (S) promotes the growth of the chains adding glucose units by $1 \rightarrow 4$ bonds. When a chain has at least 11 residues, the branching enzyme (B) transfers a stretch of 7 glucose residues to another chain making $1 \rightarrow 6$ bonds between glucoses, and producing the growth of new branches. The new branch point must be at least at the fifth residue from a preexisting one. Then, glycogen synthase promotes the growth of every chain again, and the process is repeated (see Manners, 1968; Alonso et al., 1995). (C) General view of molecular growth by means of synthesis of new tiers. The value of t is increased in each iteration.

SÍNTESIS DEL GLUCÓGENO

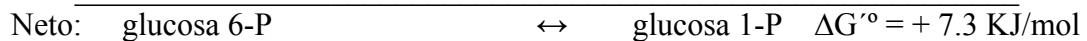
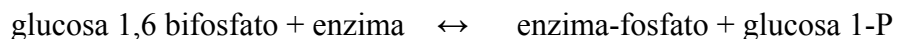
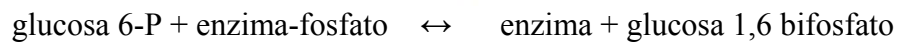
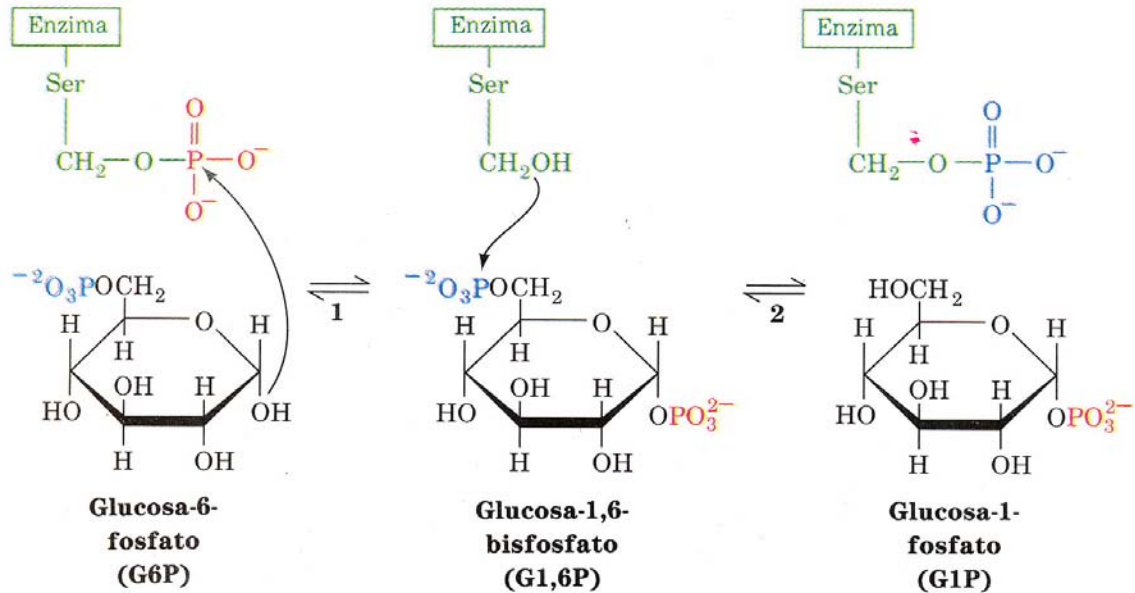
Reacción 1. La glucosa entra en las células a través del transportador de glucosa, es fosforilada a glucosa-6-fosfato por la Hexoquinasa (músculo u otros tejidos), ó glucoquinasa (en hígado)



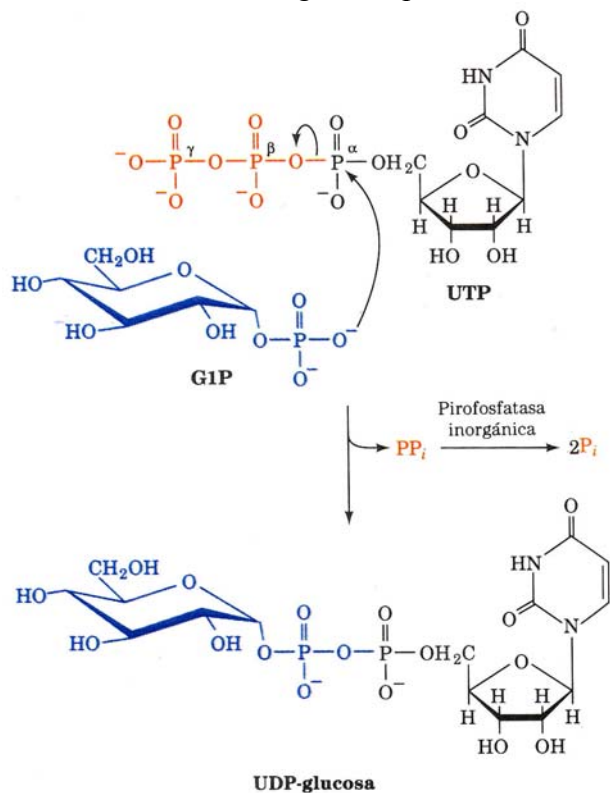
$$\Delta G'^{\circ} = -16.7 \text{ kJ/mol}$$

Reacción 2. La glucosa 6-fosfato se isomeriza a glucosa-1-fosfato por la fosfoglucomutasa.

Mecanismo de acción de la fosfoglucomutasa

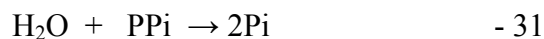


Reacción 3. La UDP-glucosa pirofosforilasa sintetiza UDP-glucosa a partir de UTP y glucosa-1-fosfato.



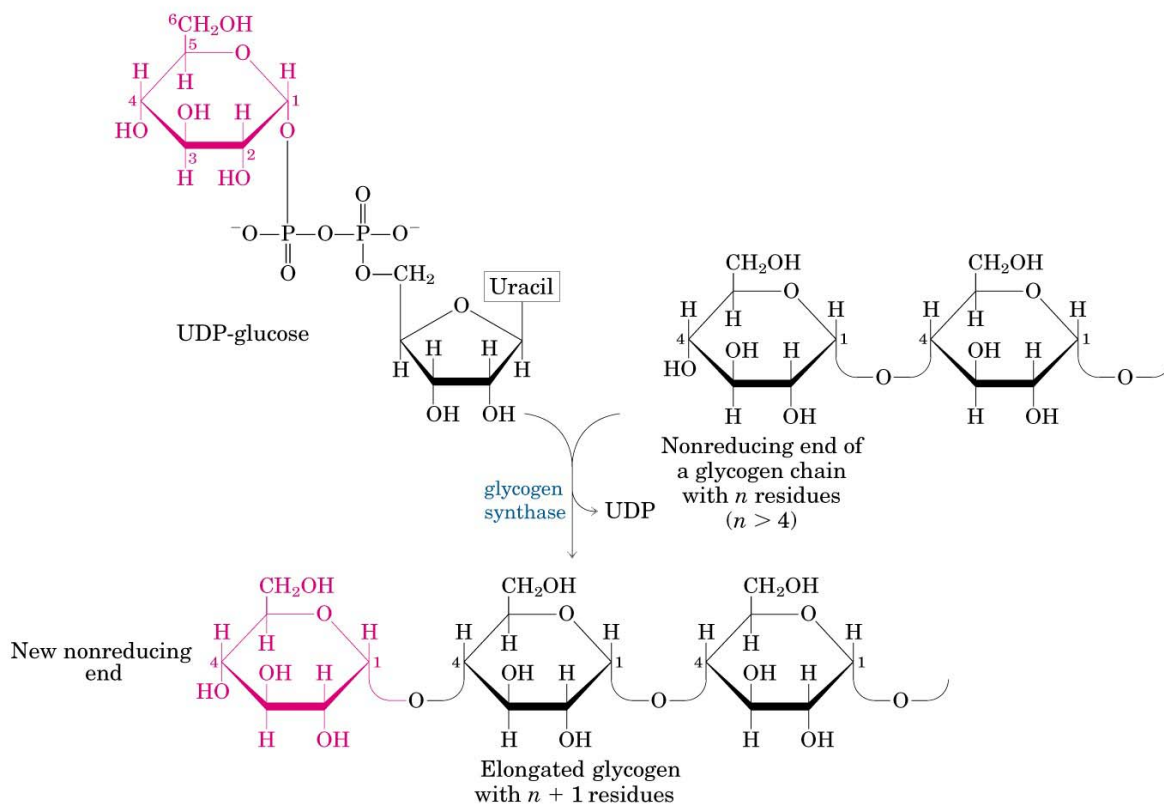
Reacción catalizada por la UDP-glucosa pirofosforilasa. La reacción consiste en un intercambio de fosforhidro en el que el oxígeno del fosforilo de la Glucosa 1-fosfato ataca el átomo α de fósforo del UTP para formar UDPG y liberar PPi, que es rápidamente hidrolizado por la pirofosfatasa inorgánica.

$$\Delta G^{\circ} \text{ (KJ/mol)}$$

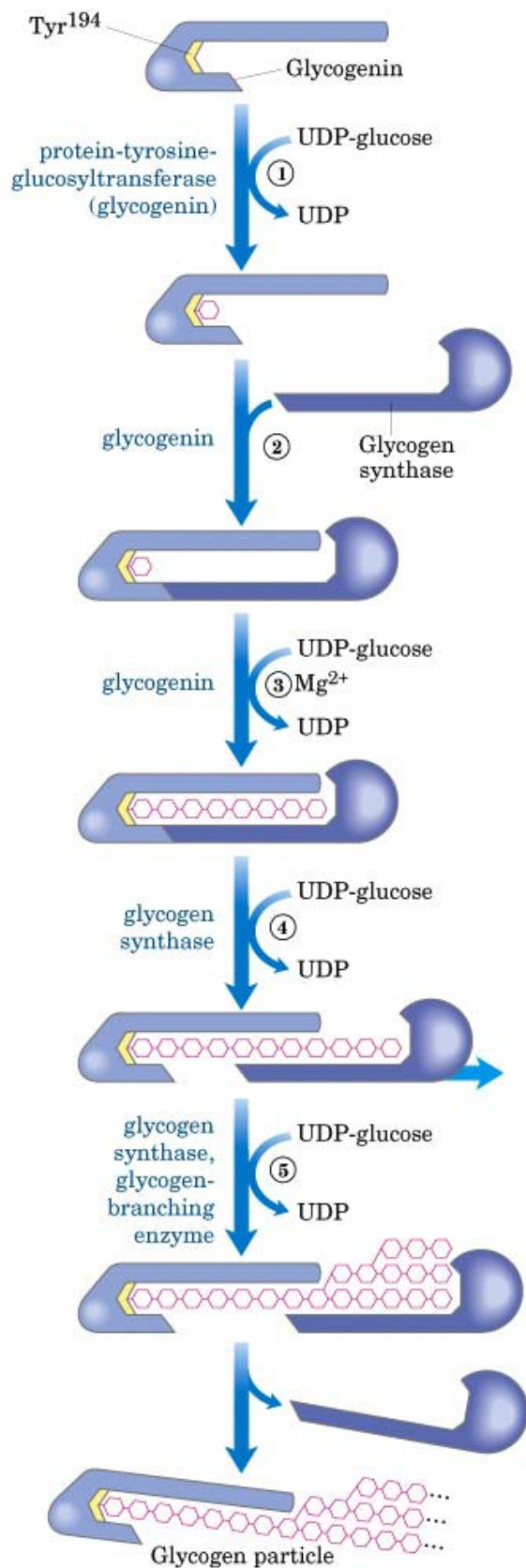


Reacción 4. La glucógeno sintasa transfiere residuos de glucosa de la UDP-glucosa al hidroxilo en el C4 del extremo no reductor del glucógeno en crecimiento (4 residuos como mínimo) formando un enlace α (1 \rightarrow 4).

$\Delta G^{\circ} = -13,4 \text{ kJ/mol}$.

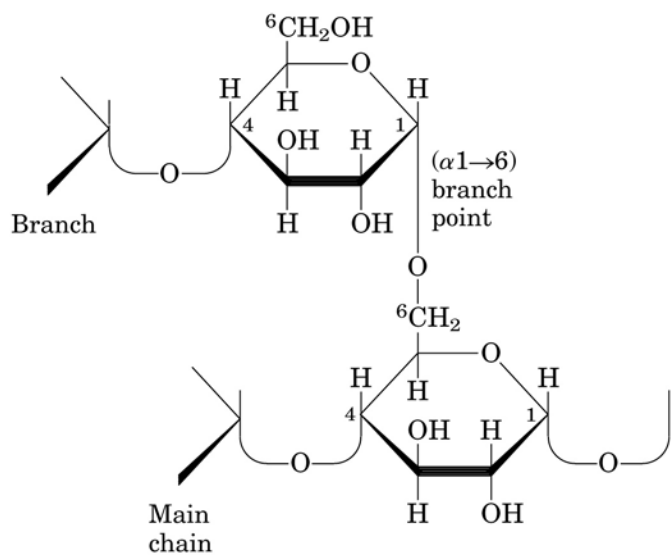


Reacción 5. La glucogenina sintetiza los cebadores para la síntesis de glucógeno. Transfiere glucosa desde UDP-glucosa a un residuo de Tyr de la proteína generando cadenas de hasta 8 residuos.



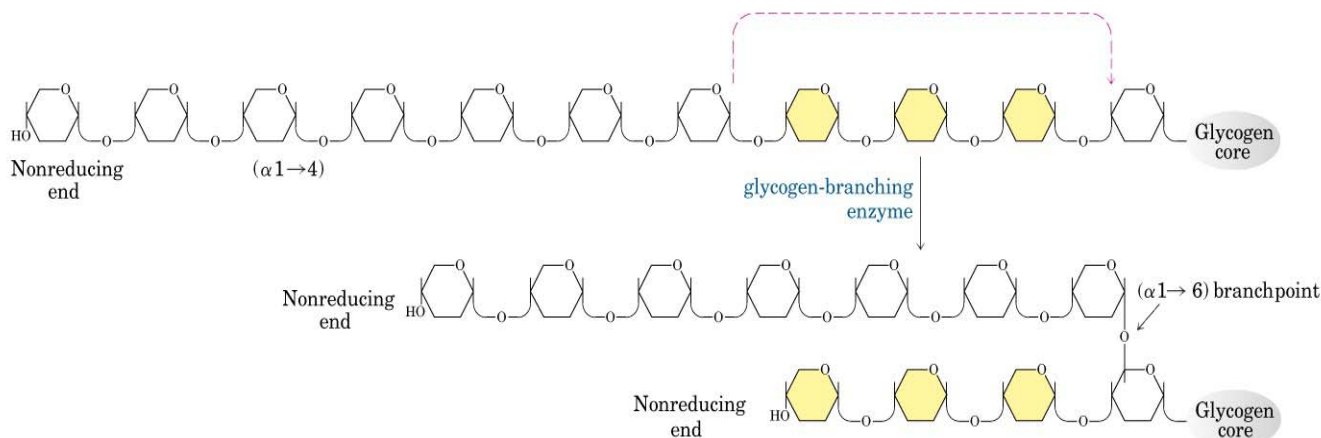
La glucogenina (MW = 37, 2Kda) actúa como cebador sobre el que se ensamblan nuevas cadenas y como catalizador de su ensamblaje. **(1)** Unión covalente de un residuo de glucosa por su extremo reductor (C 1) a la tirosina¹⁹⁴ de la glucogenina, catalizado por la actividad glucosiltransferasa de la proteína. **(2)** Formación de un complejo fuerte con la glucógeno sintasa. Dentro del que transcurren los próximos pasos. **(3)** La cadena naciente se extiende mediante la adición secuencial de hasta otros siete residuos de glucosa procedentes de la UDPG. Las reacciones son autocatalíticas, facilitadas por la actividad glucosiltransferasa de la glucogenina. **(4)** En este punto la sintasa empieza a actuar extendiendo la cadena de glucógeno (por su extremo no reductor) disociándose finalmente de la glucogenina. **(5)** La acción combinada de la glucógeno sintasa y del enzima ramificante completa la partícula de glucógeno

Reacción 6. La enzima ramificante transfiere fragmentos terminales de 6-7 residuos, de una cadena con al menos 11 residuos, a un hidroxilo en el C6 de un residuo de glucosa más interior de la misma o de otra rama generando un enlace α (1 \rightarrow 6).



(b)

La glucógeno sintasa no puede formar los enlaces α (1 \rightarrow 6) que se encuentran en los puntos de ramificación del glucógeno. La formación de estos enlaces corre a cargo de un enzima ramificador del glucógeno denominado **amilo α (1 \rightarrow 4) a α (1 \rightarrow 6) transglucosilasa o glucosil (4 \rightarrow 6) transferasa.**

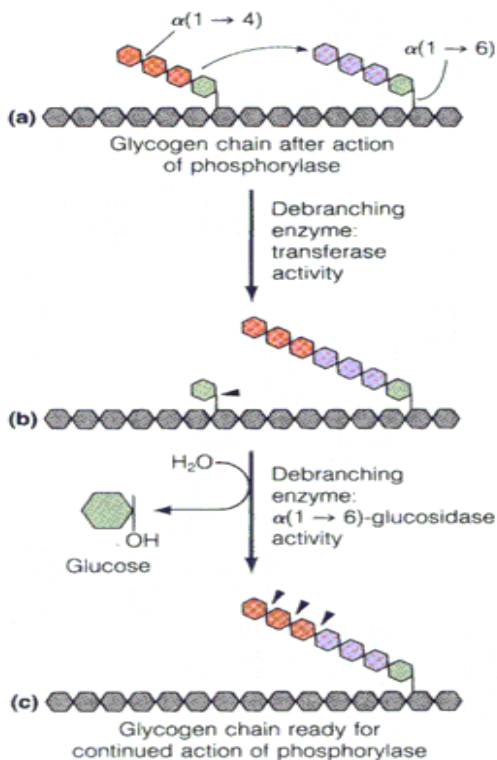
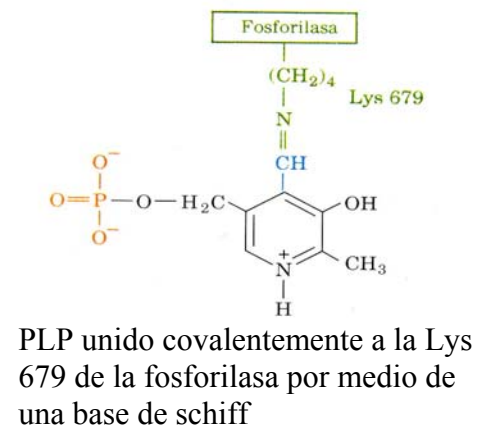
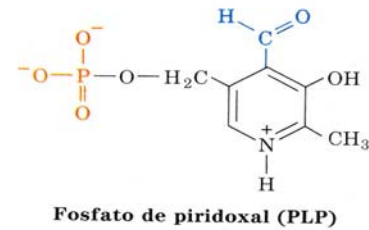
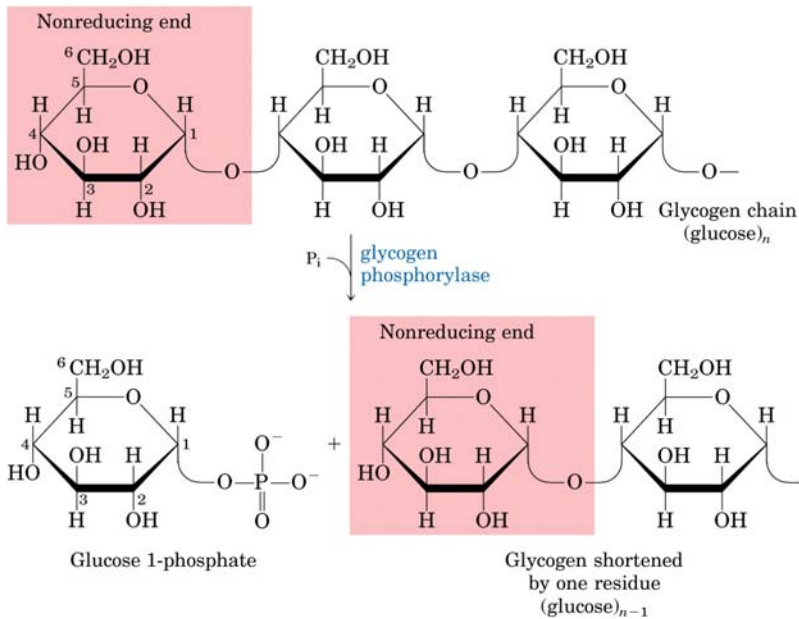


Síntesis de ramas en el glucógeno El enzima ramificante del glucógeno forma un nuevo punto de ramificación durante la síntesis de glucógeno.

MOVILIZACIÓN DEL GLUCÓGENO

Las reservas de glucógeno se encuentran fundamentalmente en el hígado (regulación de la glucosa en sangre) y en el músculo (contracción), en forma de gránulos.

- La **glucógeno fosforilasa** cataliza la liberación de glucosa 1-fosfato del extremo no reductor del glucógeno, por la adición de P_i . ($\Delta G^\circ = +3.1 \text{ kJ/mol}$). La fosforólisis se detiene a 4 residuos de los puntos de ramificación.



La “enzima desramificante” es la **oligo ($\alpha 1 \rightarrow 6$) a ($\alpha 1 \rightarrow 4$) glucan transferasa**, que cataliza dos reacciones sucesivas:

- o **Actividad transferasa**: transferencia del trisacárido a un extremo no reductor libre.
- o **Actividad ($\alpha 1 \rightarrow 6$) glucosidasa**: Eliminación de la glucosa unida por un enlace ($\alpha 1 \rightarrow 6$)

- La glucosa-1-fosfato es transformada en glucosa-6-fosfato por la fosfoglucomutasa.
- La estructura ramificada del glucógeno ayuda a que su movilización sea más rápida.
- La movilización del glucógeno, junto con la gluconeogénesis, hace que el hígado pueda mantener la concentración de glucosa en sangre, para lo que interviene la glucosa-6-fosfatasa (presente en hígado, riñón e intestino).

Regulación del metabolismo del glucógeno

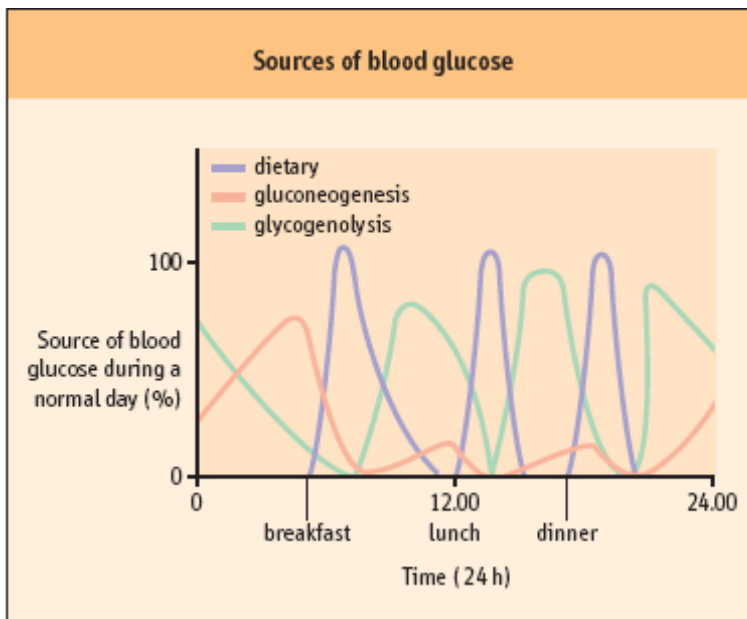


Fig. 12.1 Sources of blood glucose during a normal day. Between meals, blood glucose is derived primarily from hepatic glycogen. Depending on the frequency of snacking, glycogenolysis and gluconeogenesis may be more or less active during the day. Late in the night or in early morning, following depletion of a major fraction of hepatic glycogen, gluconeogenesis becomes the primary source of blood glucose.

Glucose and glycogen stores in the body (70 kg adult)

| Tissue | Type | Amount | % of tissue mass | Calories |
|-------------------------------|----------|--------|------------------|----------|
| liver | glycogen | 75 g | 3–5% | 300 |
| muscle | glycogen | 250 g | 0.5–1.0% | 1000 |
| blood and extracellular fluid | glucose | 10 g | – | 40 |

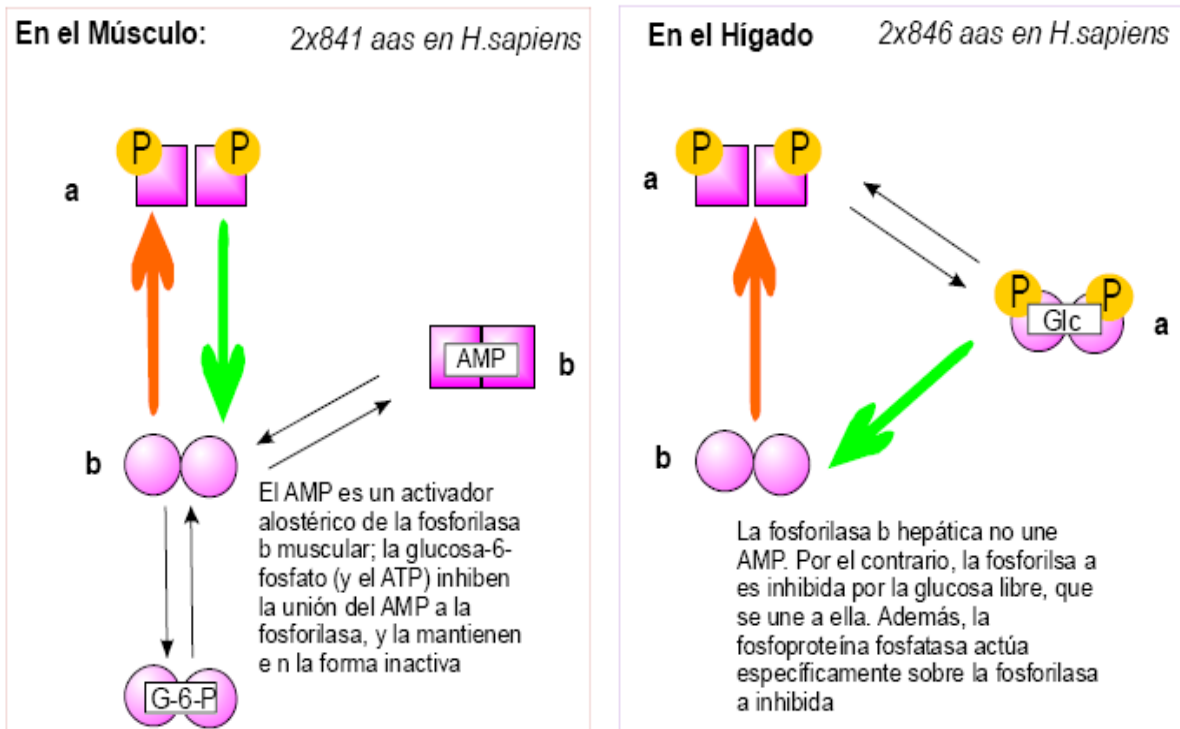
Table 12.1 Tissue distribution of carbohydrate energy reserve (70 kg adult).

Hormonal control of glycogenolysis

| Hormone | Source | Initiator | Effect on glycogenolysis |
|-------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| glucagon | pancreatic α -cells | hypoglycemia | rapid activation |
| epinephrine | adrenal medulla | acute stress, hypoglycemia | rapid activation |
| cortisol | adrenal cortex | chronic stress | chronic activation |
| insulin | pancreatic β -cells | hyperglycemia | inhibition |

Table 12.2 Hormones involved in control of glycogenolysis.

Regulación de la glucógeno fosforilasa, en hígado y músculo:

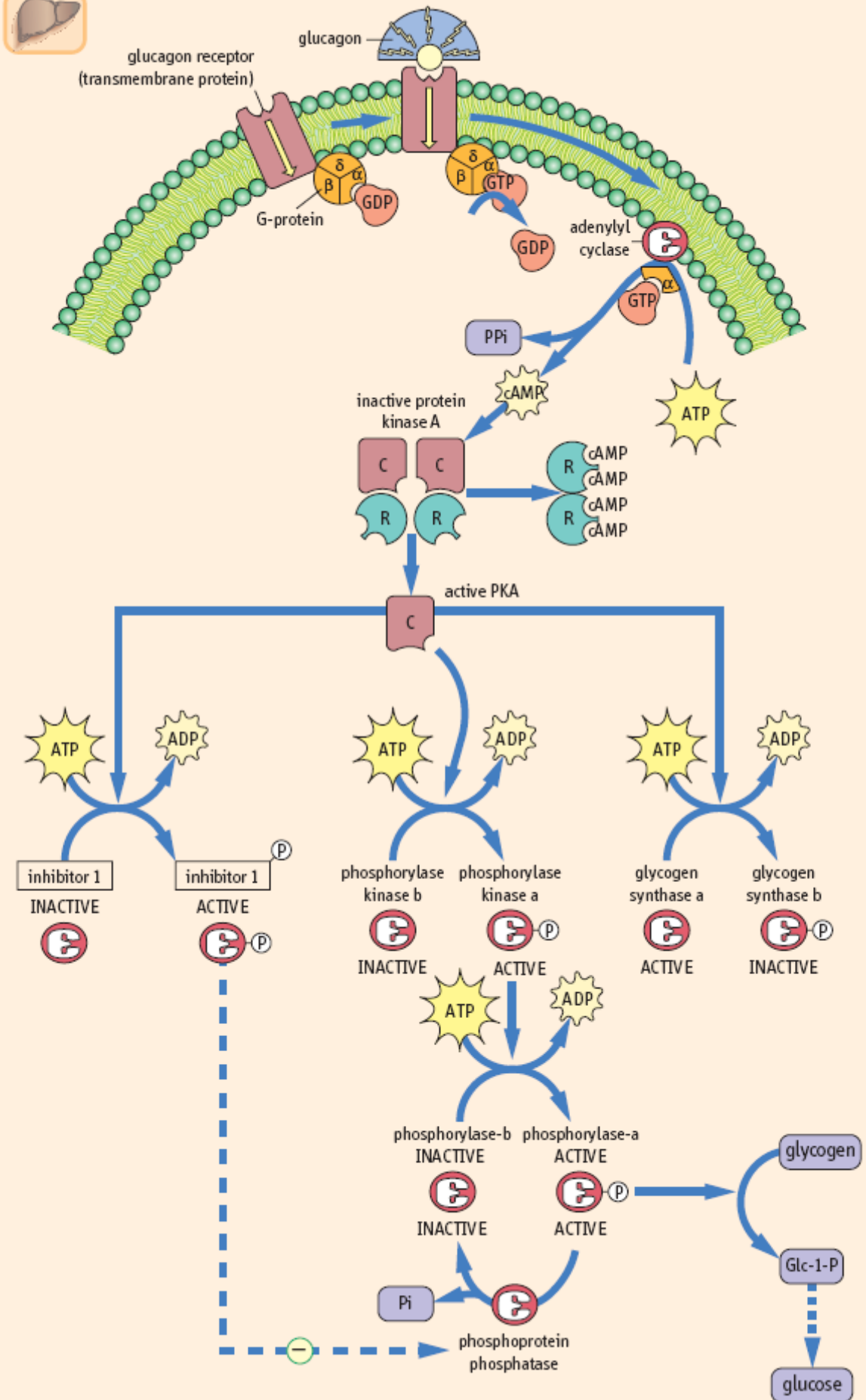


La glucógeno fosforilasa está sometida a regulación alostérica y por modificación covalente, pero si bien ambas isoenzimas se activan por fosforilación, el control alostérico es completamente distinto en el hígado y el músculo.

En el hígado, la degradación del glucógeno no tiene nada que ver con las necesidades energéticas del hepatocito, sino con la concentración de glucosa libre. Si no hay glucosa libre, la glucógeno fosforilasa se encuentra totalmente activa, ya que la fosfatasa solo puede actuar sobre el complejo fosforilasa-glucosa. En el músculo, la fosforilasa sólo es activa tras el disparo de la cascada de kinasas, o si hay un déficit energético importante en la célula, acompañado de falta de glucosa-6-fosfato.

En presencia de insulina, se activa la fosfoproteína- fosfatasa, con lo que se incrementa la síntesis de glucógeno a partir de glucosa, y se estimula la glucólisis.

Cascade amplification system



Activation of hepatic glycogenolysis by epinephrine

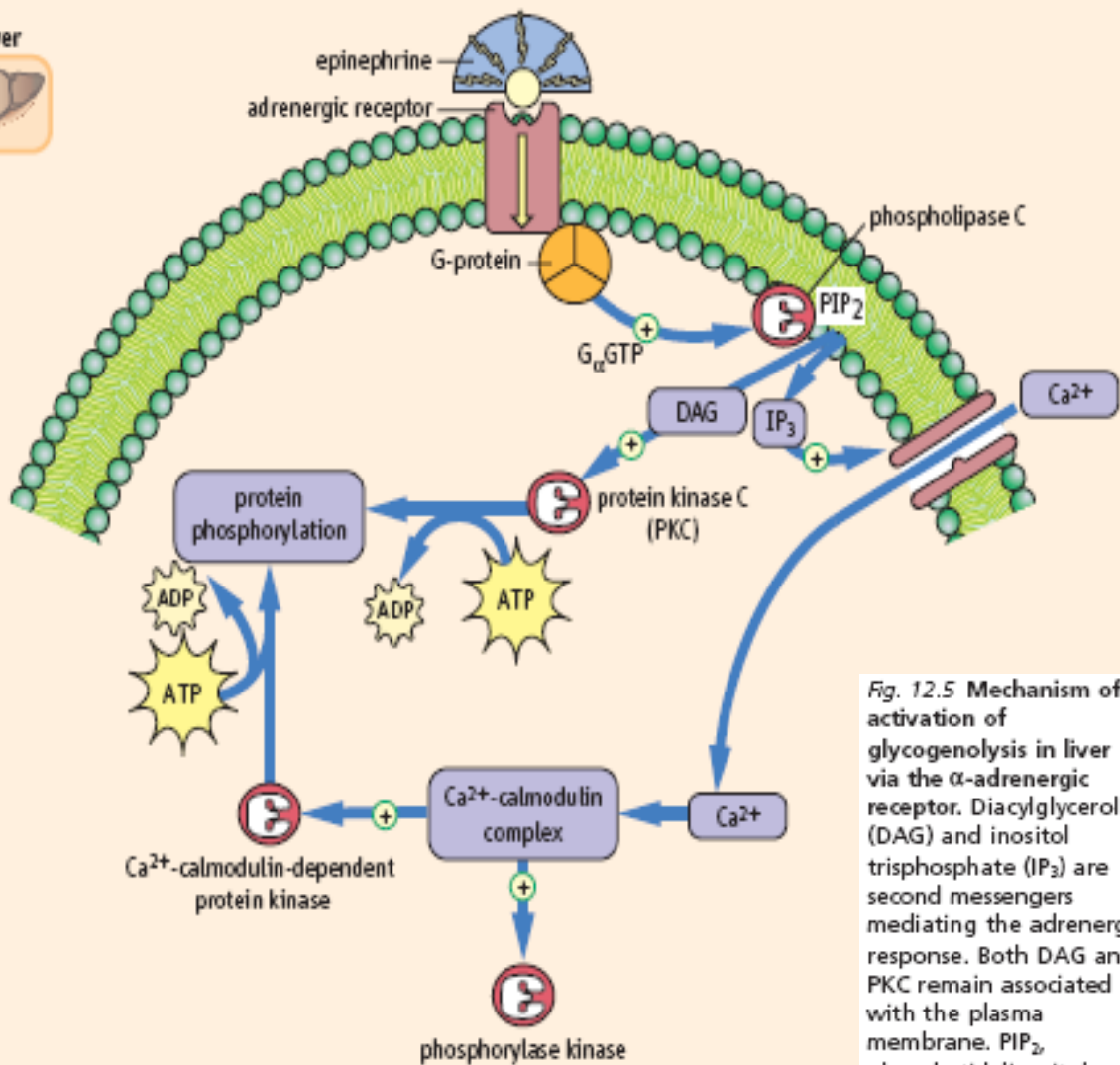
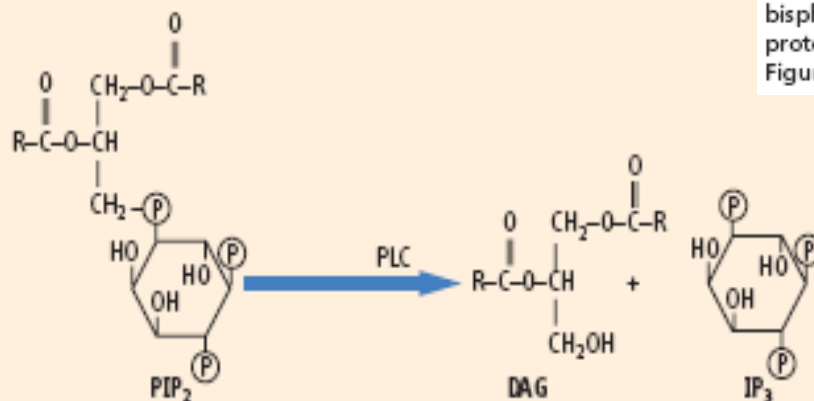
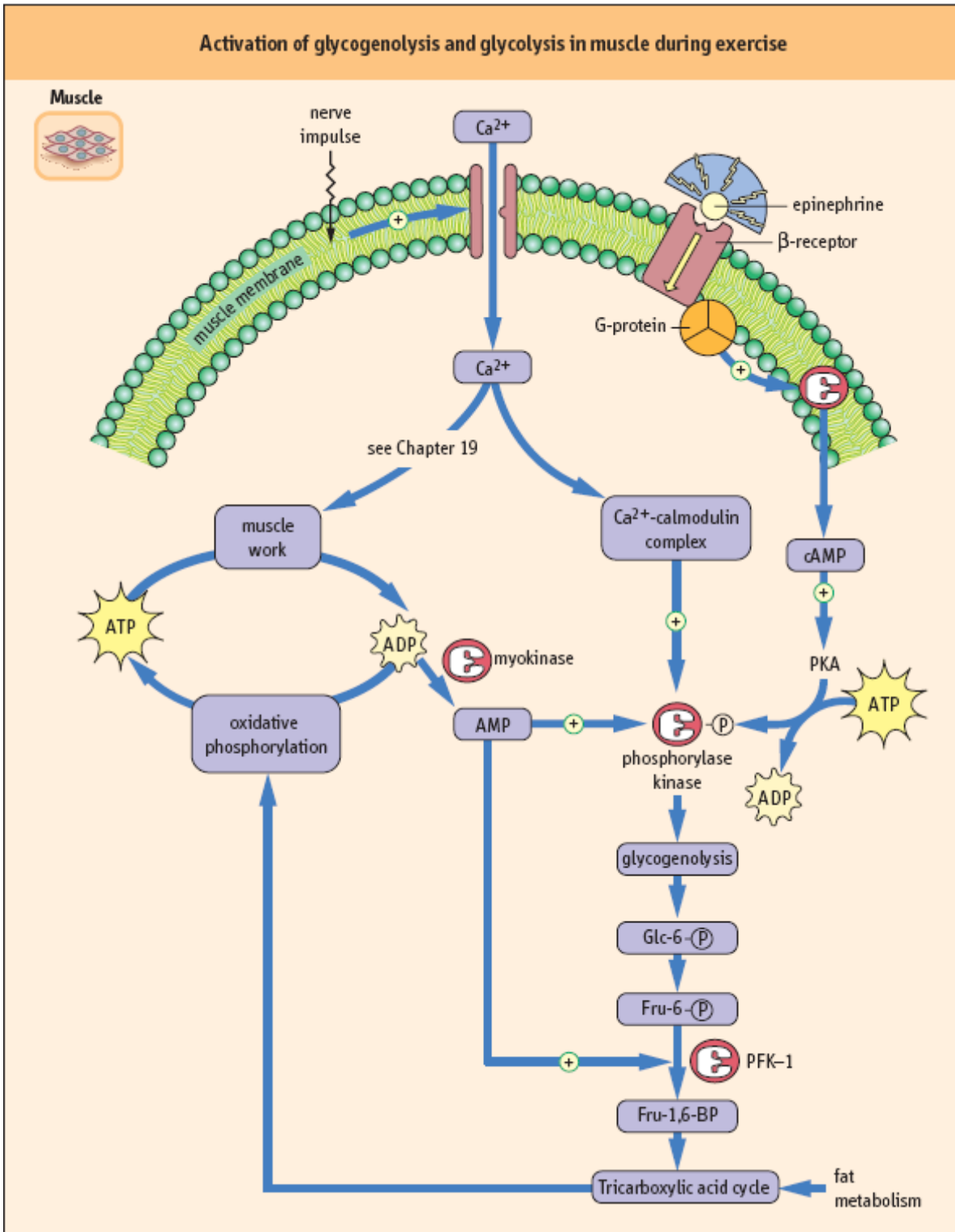


Fig. 12.5 Mechanism of activation of glycogenolysis in liver via the α -adrenergic receptor. Diacylglycerol (DAG) and inositol trisphosphate (IP₃) are second messengers mediating the adrenergic response. Both DAG and PKC remain associated with the plasma membrane. PIP₂, phosphatidylinositol bisphosphate; PKC, protein kinase C. See also Figures 38.8 and 38.9.



Activation of glycogenolysis and glycolysis in muscle during exercise



Cascada de las kinasas a partir de la activación de la proteína kinasa A

