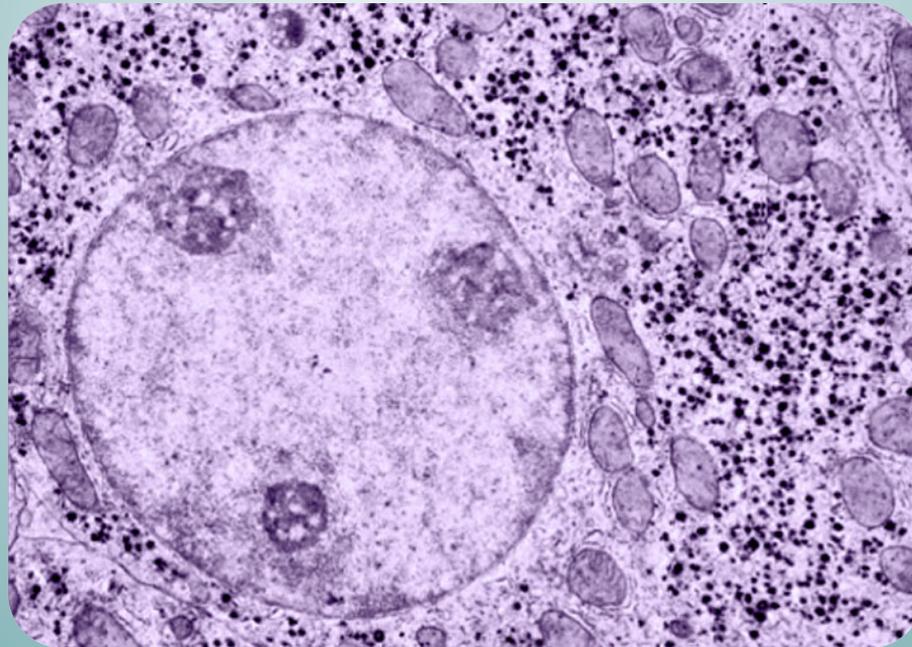


Bioquímica Estructural y Metabólica

TEMA 11. Metabolismo del glucógeno



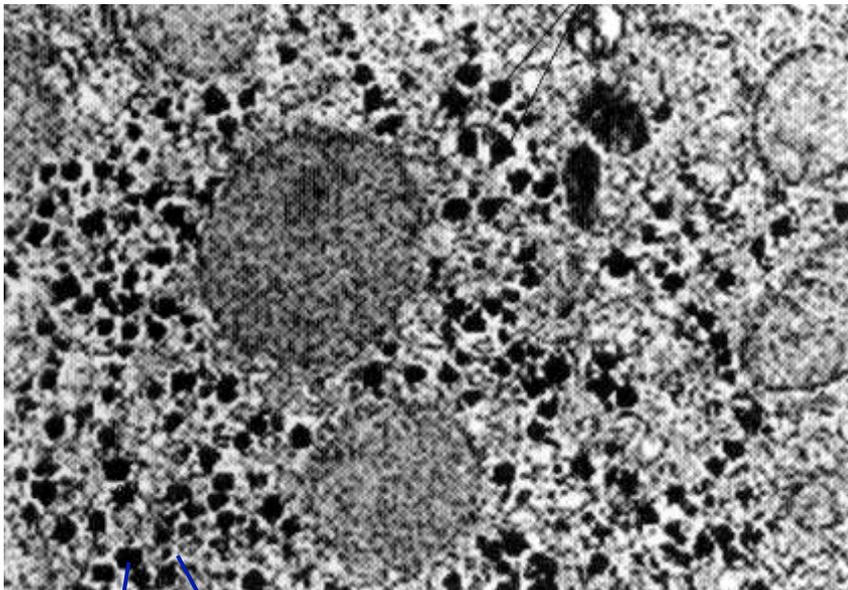
TEMA 11. Metabolismo del glucógeno.

Importancia y función del glucógeno. Degradación del glucógeno: glucógeno fosforilasa, enzima desramificante. Biosíntesis del glucógeno: glucógeno sintasa, enzima ramificante. Regulación hormonal y alostérica. Regulación diferencial en tejido muscular y hepático. Control coordinado de la síntesis y degradación del glucógeno. Principales enfermedades de depósito del glucógeno.

Importancia y función del glucógeno

- **Forma de almacenamiento de glucosa fácilmente movilizable.**
- **El exceso de glucosa de la dieta se almacena como glucógeno. Se moviliza cuando surge una necesidad: actividad muscular, entre comidas (reserva energética 12-24 h).**
- **Se encuentra en el citosol: gránulos de 10-40 nm. Contiene las enzimas para su degradación y biosíntesis y las enzimas reguladoras.**
- **Lugares principales de almacenamiento: hígado y músculo esquelético.**
- **Funciones diferentes: regular el nivel de glucosa en sangre (hígado) y suministrar glucosa para la actividad muscular vigorosa (músculo).**
- **Existen defectos enzimáticos congénitos que alteran el metabolismo del glucógeno: enfermedades de almacenamiento del glucógeno.**

El contenido de GLUCÓGENO del hígado varía a lo largo del día



Gránulos de glucógeno

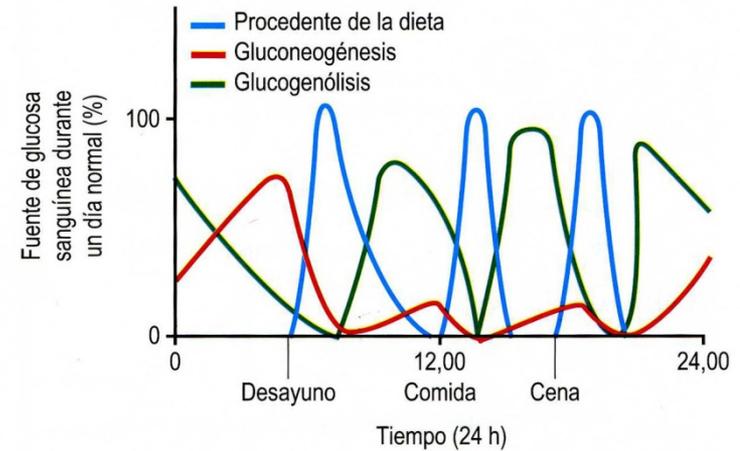
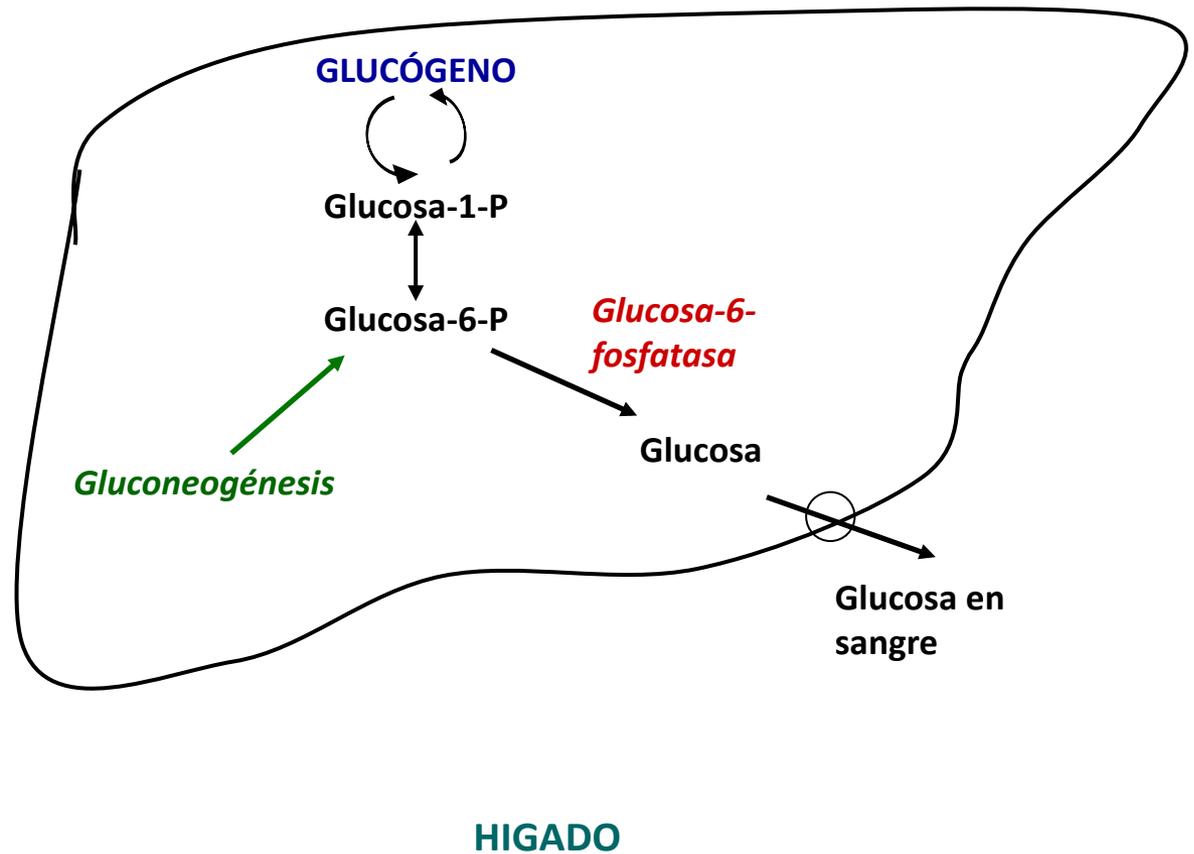
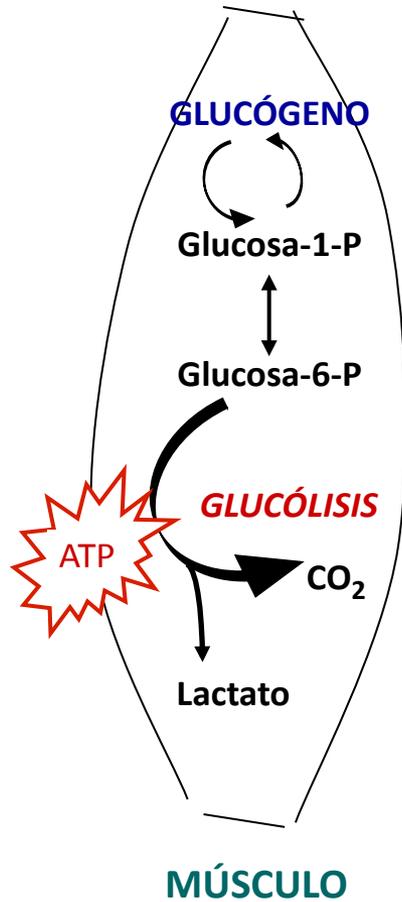


Fig. 13-1 Fuentes de glucosa sanguínea durante un día normal. Entre las comidas, la glucosa sanguínea se deriva principalmente del glucógeno hepático. Según la frecuencia de las comidas, la glucogenólisis y la gluconeogénesis pueden ser más o menos activas durante el día. Las últimas horas de la noche o por la mañana temprano, tras el agotamiento de una fracción importante del glucógeno hepático, la gluconeogénesis es la principal fuente de la glucosa sanguínea.

Feduchi y cols. *Bioquímica: conceptos esenciales*. Panamericana 2011.

Funciones del glucógeno en hígado y músculo



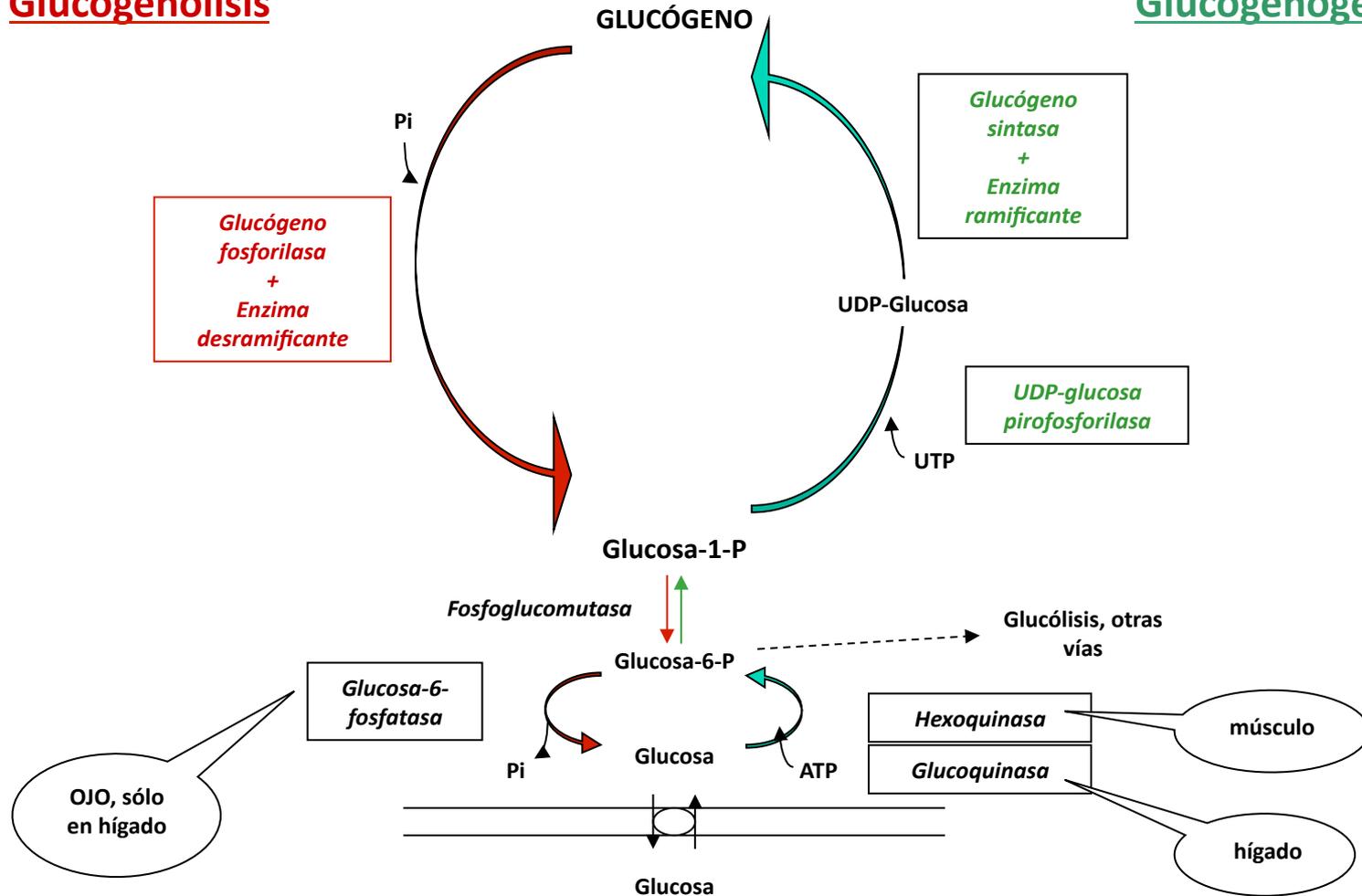
Comparación de las funciones del glucógeno hepático y muscular

	GLUCÓGENO HEPÁTICO	GLUCÓGENO MUSCULAR
Función principal	Mantenimiento de la concentración de glucosa en sangre.	Combustible de reserva para la contracción muscular.
Otras Funciones	Utilizado como combustible para cualquier tejido: el hígado contiene glucosa-6-fosfatasa que desfosforila la Glu y permite que salga a sangre.	Ninguna, el músculo carece de glucosa-6-fosfatasa y la glucosa-6-P no puede abandonarlo.
Depósitos	Aprox. 10% del peso del hígado. Sólo duran 12-24 h durante el ayuno.	Aprox. 1-2% del peso del músculo (pero tenemos mucha más masa muscular, por lo que hay el doble de glucógeno que en el hígado).
Control hormonal	El glucagón y la adrenalina estimulan la glucogenolisis. La insulina estimula la síntesis.	La adrenalina estimula la glucogenolisis. La insulina estimula la síntesis.

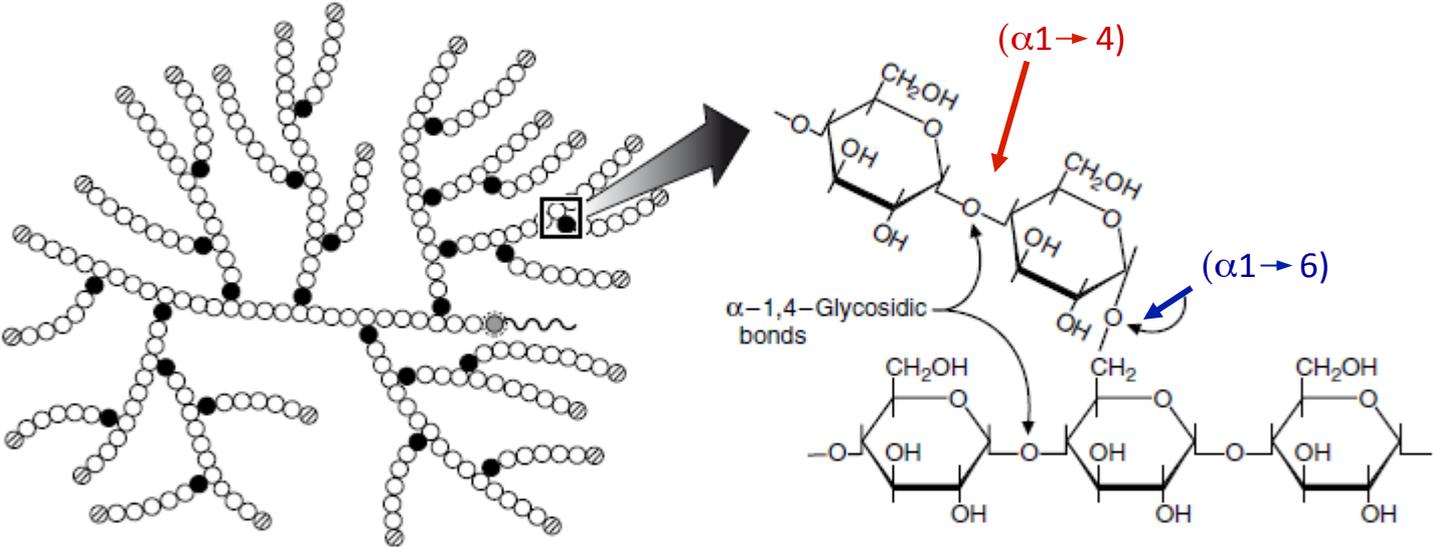
Degradación y biosíntesis del glucógeno

Glucogenolisis

Glucogenogénesis



Estructura del Glucógeno



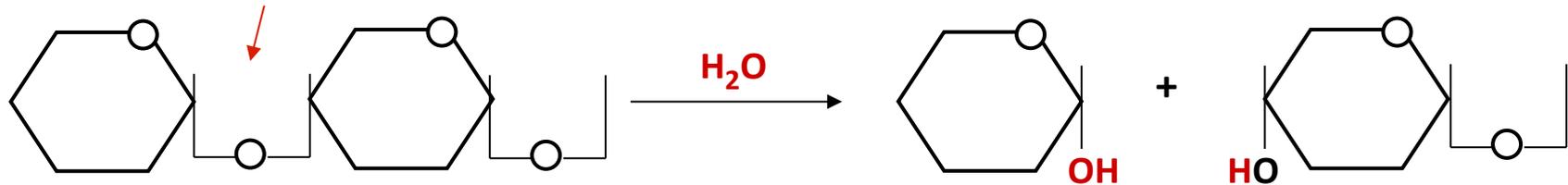
- Glucose residue linked α -1,4
- Glucose residue linked α -1,6
- ⊗ Nonreducing ends
- ⊕ Reducing end attached to glycogenin

Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach. 3e. LWW. 2008.

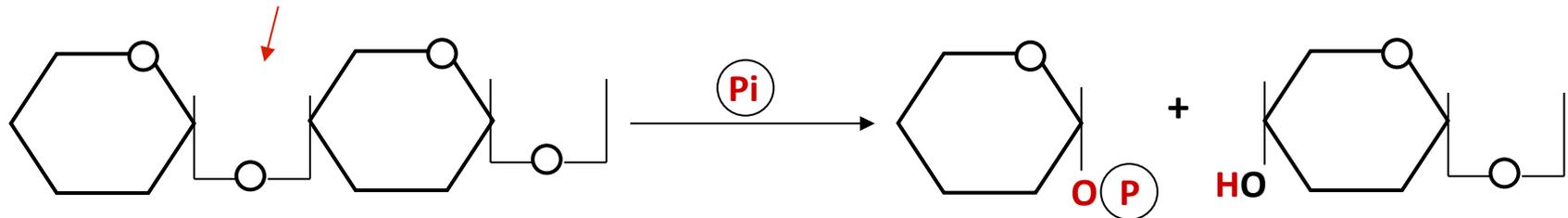


Hidrólisis y fosforolisis

HIDRÓLISIS: digestión de polisacáridos y disacáridos.

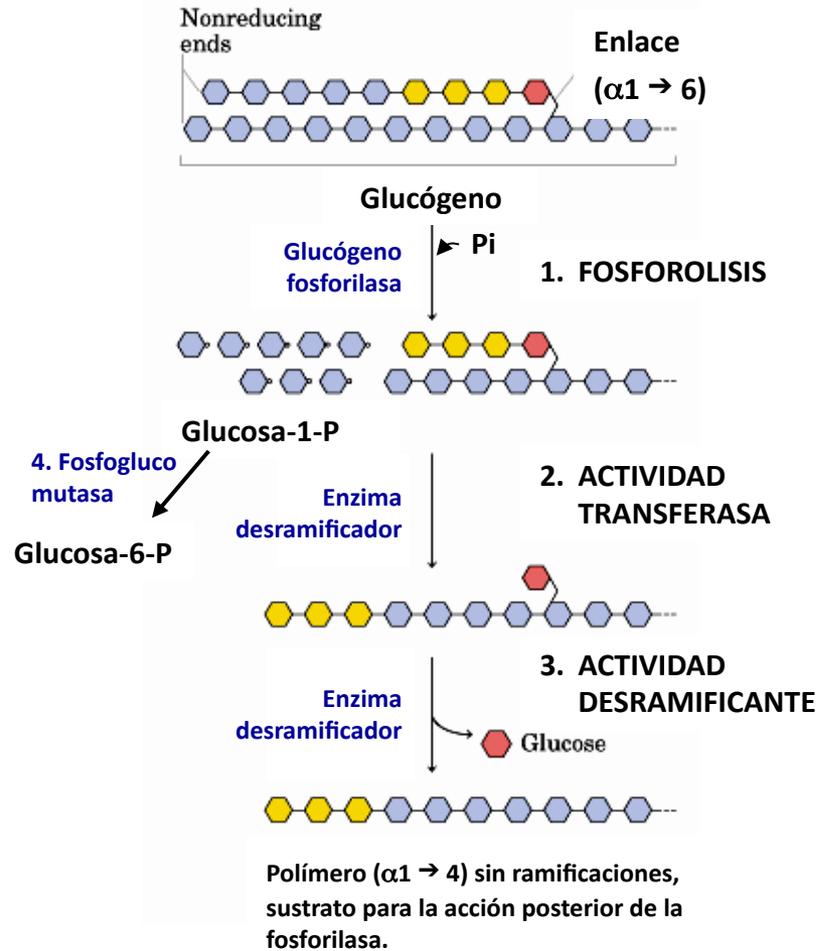


FOSFOROLISIS: movilización del glucógeno intracelular.



- Se emplea fosfato en vez de H_2O para romper el enlace.
- Ventaja: la glucosa se libera ya fosforilada y la célula no gasta energía en fosforilarla.

Glucogenolisis

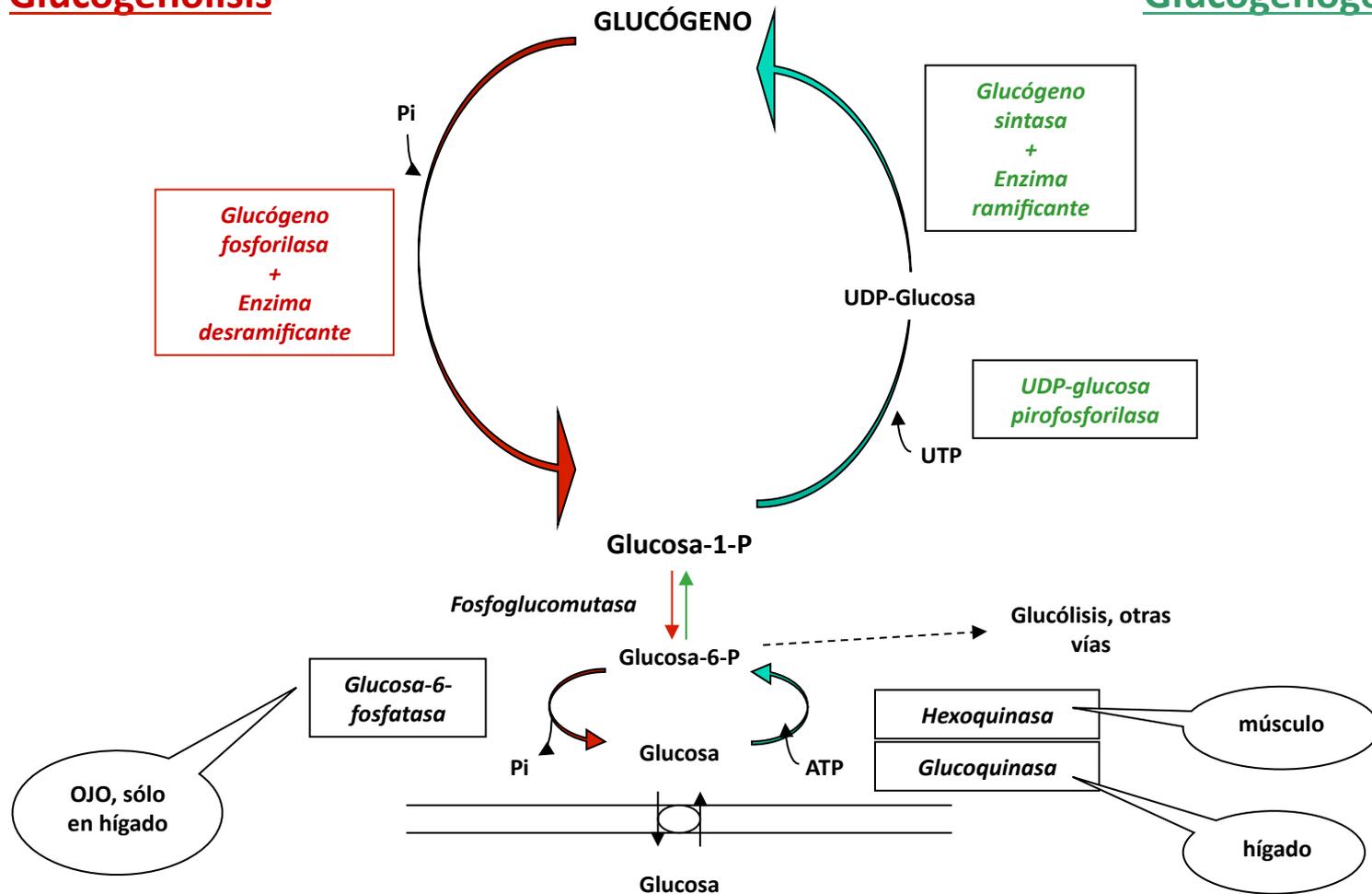


Lehninger Principles of Biochemistry.
5e. Freeman. 2009.

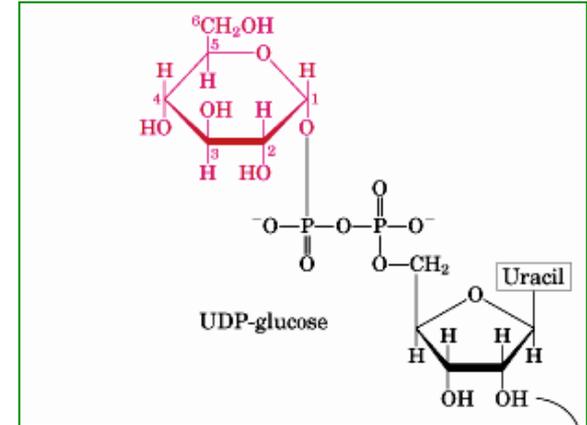
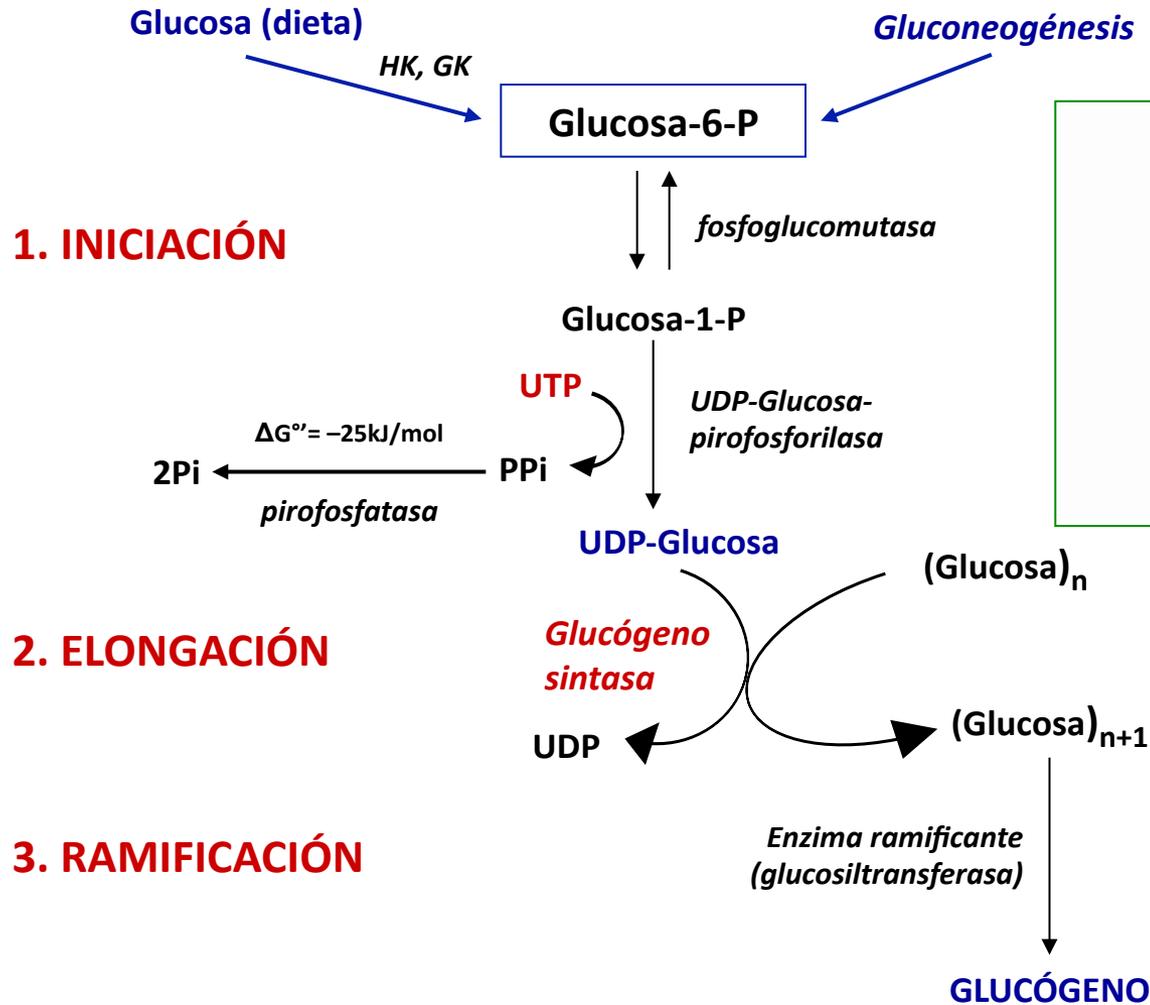
Degradación y biosíntesis del glucógeno

Glucogenolisis

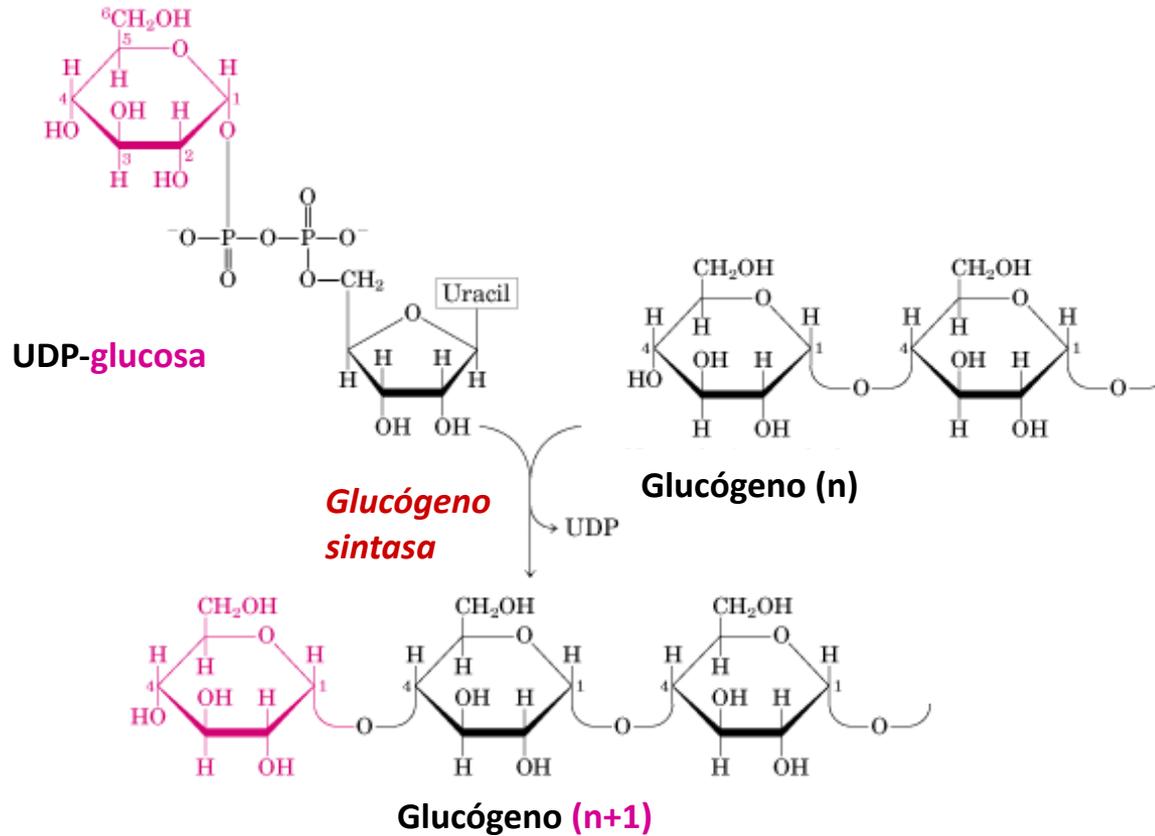
Glucogenogénesis



Biosíntesis del glucógeno

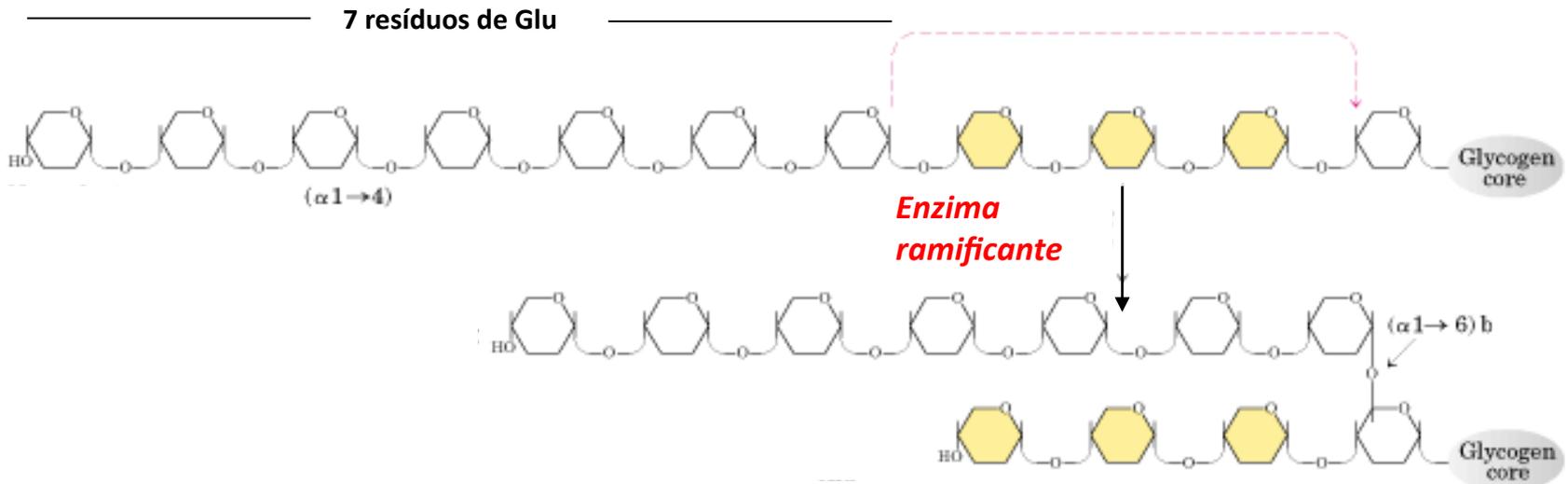


Glucógeno sintasa



Lehninger Principles of Biochemistry. 5e. Freeman. 2009.

Enzima ramificante



Regulación del metabolismo del glucógeno

Regulación de las rutas metabólicas

Objetivos:

- Que la velocidad de la vía esté adaptada a las necesidades de la célula.
- Que las vías de síntesis y degradación no estén activas a la vez.

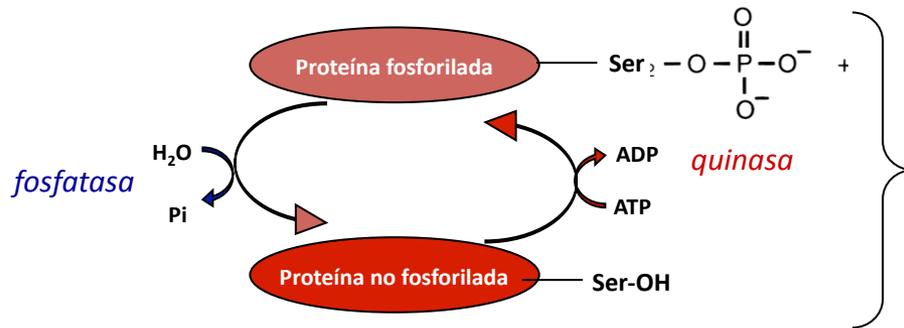
Mecanismos:

- Enzimas alostéricos (segundos o menos).
- Regulación hormonal (segundos a minutos).
- Regulación genética (horas).

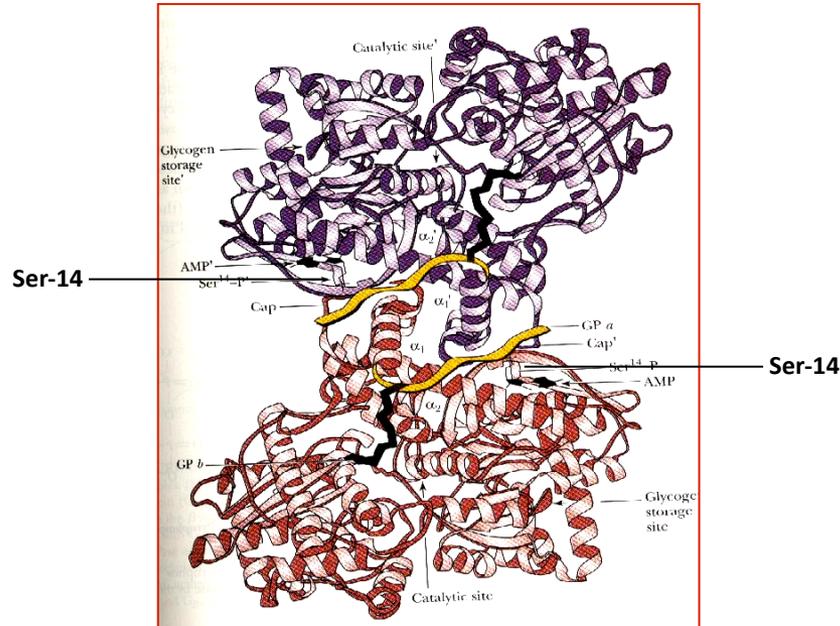
Generalidades:

- Las enzimas reguladoras catalizan reacciones irreversibles.
- Las primeras reacciones de la ruta metabólica suelen estar reguladas.
- Las isoenzimas específicas de tejido permiten regulación diferencial en los distintos órganos.
- Las enzimas reguladoras catalizan etapas limitantes de la ruta.
- Muchas rutas tienen regulación por retroalimentación (inhibición por producto final).
- La regulación hormonal integra las rutas en los distintos tejidos.
- Las hormonas regulan el metabolismo por:
 - Cambios en el estado de fosforilación de las enzimas.
 - Cambios en la regulación genética (inducción o represión génica).

Glucógeno fosforilasa



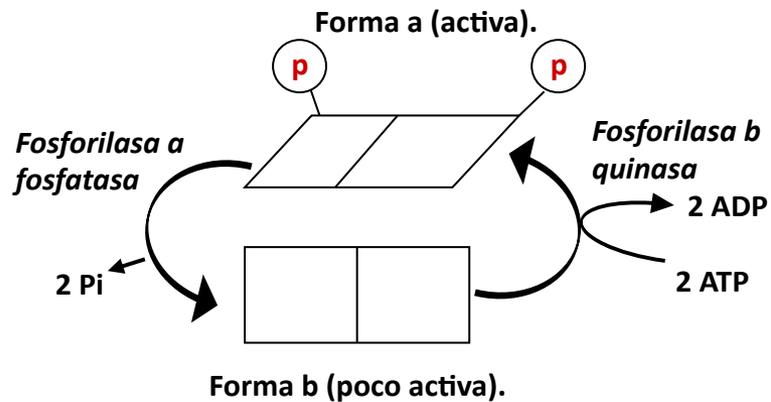
**Modificación covalente reversible:
fosforilación/desfosforilación.**



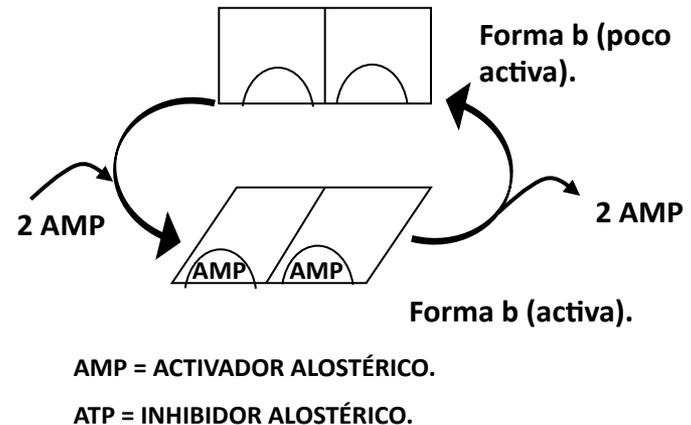
Regulación de la glucógeno fosforilasa (I)

A) MÚSCULO. Objetivo: producción de ATP vía glucólisis.

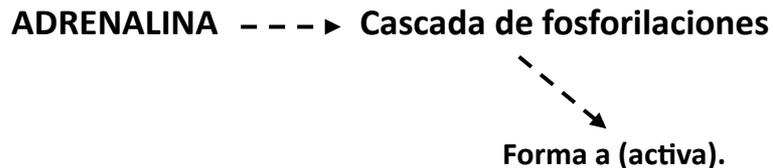
A) REGULACIÓN POR MODIFICACIÓN COVALENTE



C) REGULACIÓN ALOSTÉRICA



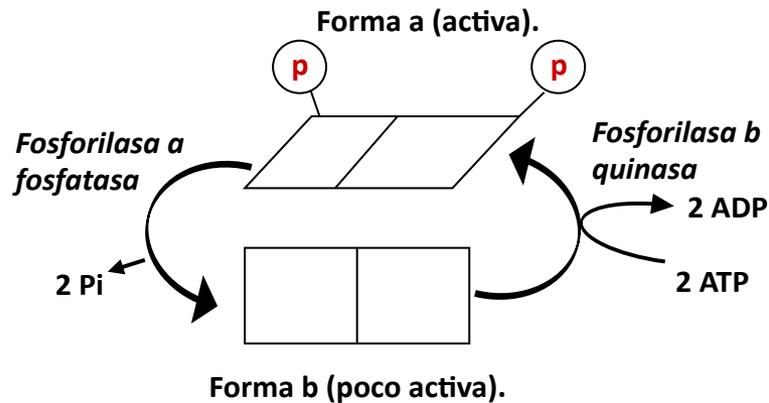
B) REGULACIÓN HORMONAL



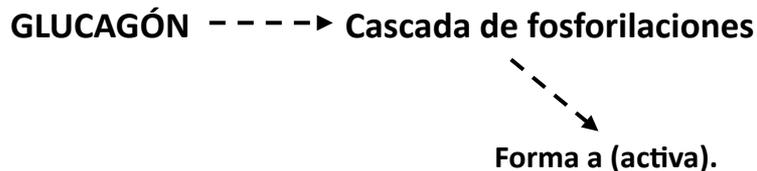
Regulación de la glucógeno fosforilasa (II)

B) HÍGADO. Objetivo: mantener la [glucosa] constante en sangre.

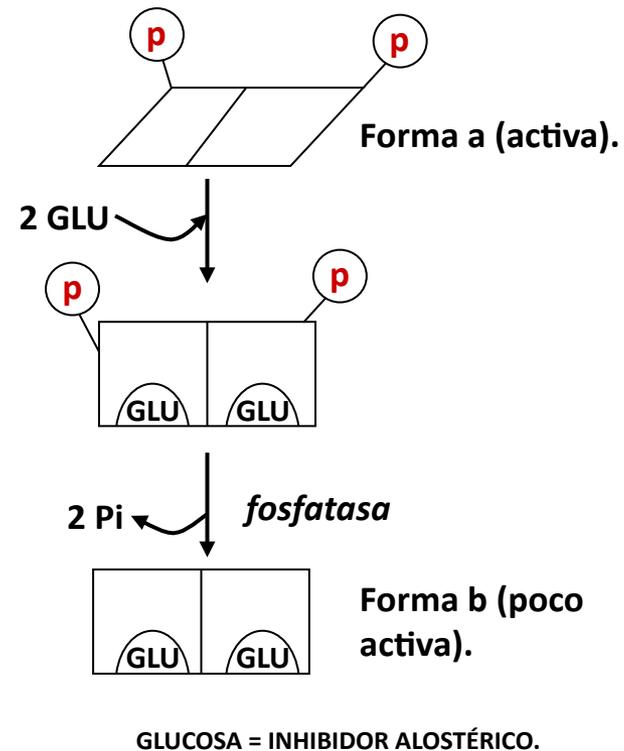
A) REGULACIÓN POR MODIFICACIÓN COVALENTE



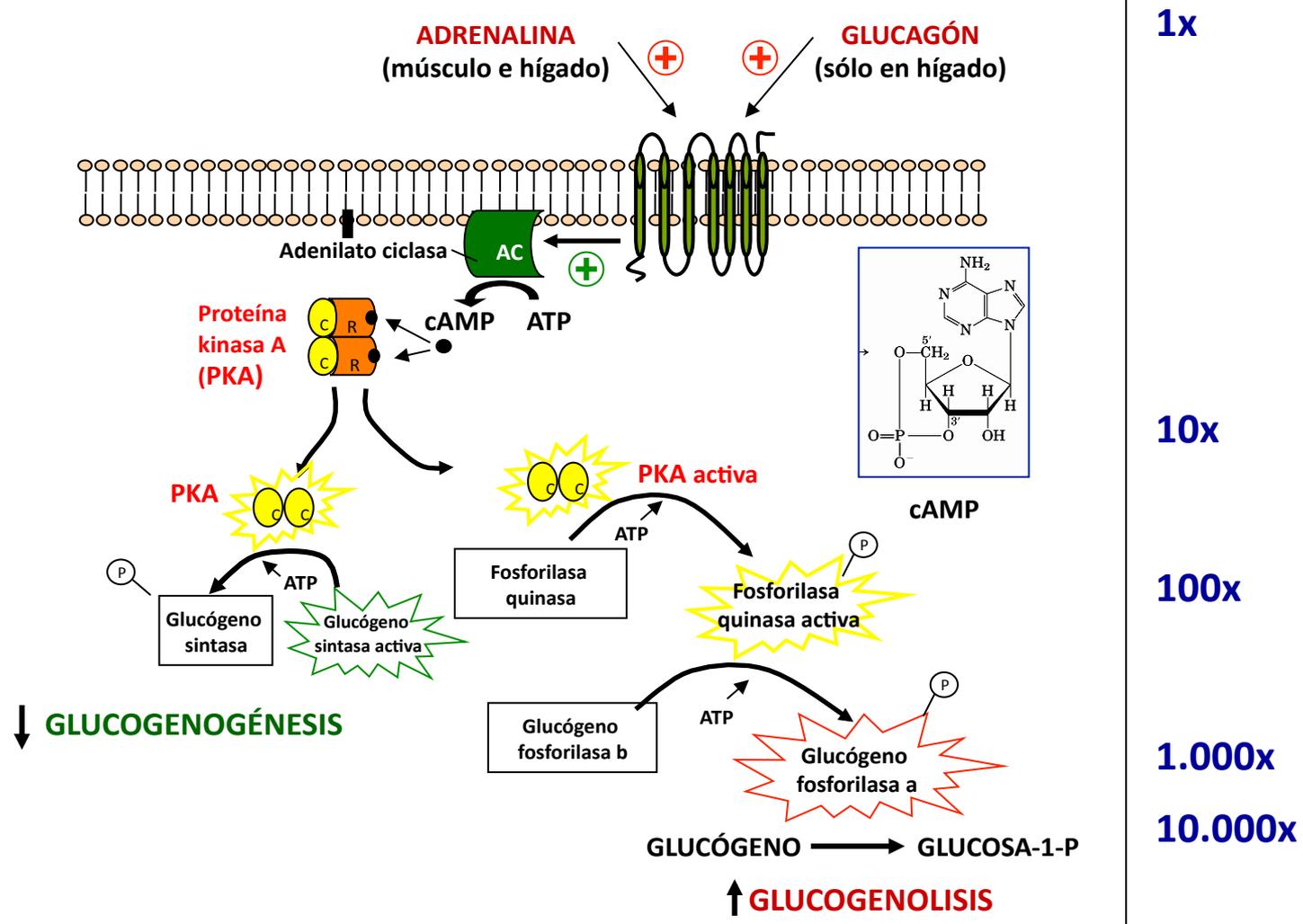
B) REGULACIÓN HORMONAL



C) REGULACIÓN ALOSTÉRICA



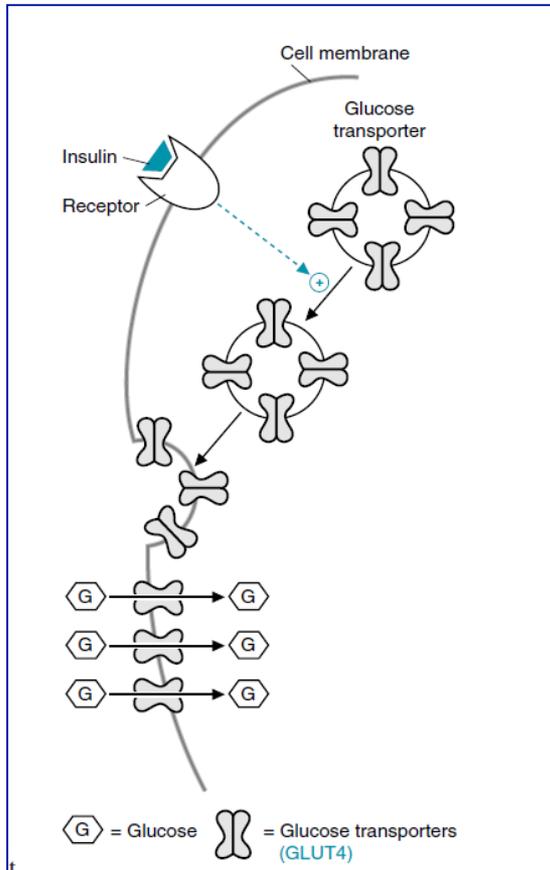
Acción de la adrenalina y el glucagón sobre el metabolismo del glucógeno



- 1x
- 10x
- 100x
- 1.000x
- 10.000x

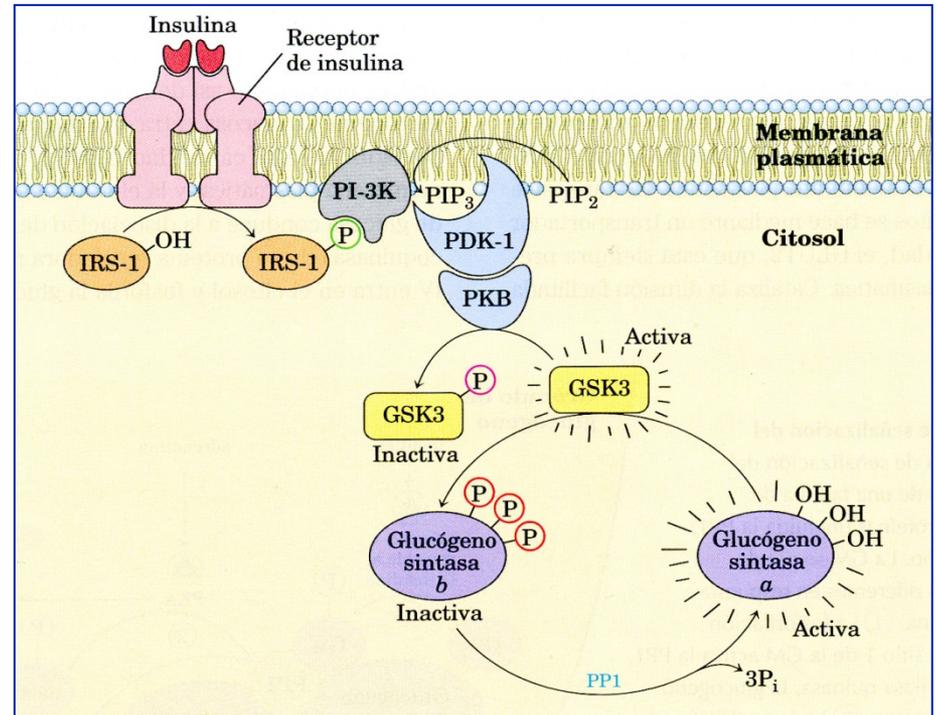
Algunos efectos de la insulina

1. Estimulación por insulina de la captación de glucosa (músculo, adipocitos).



2. Insulina activa la glucógeno sintasa.

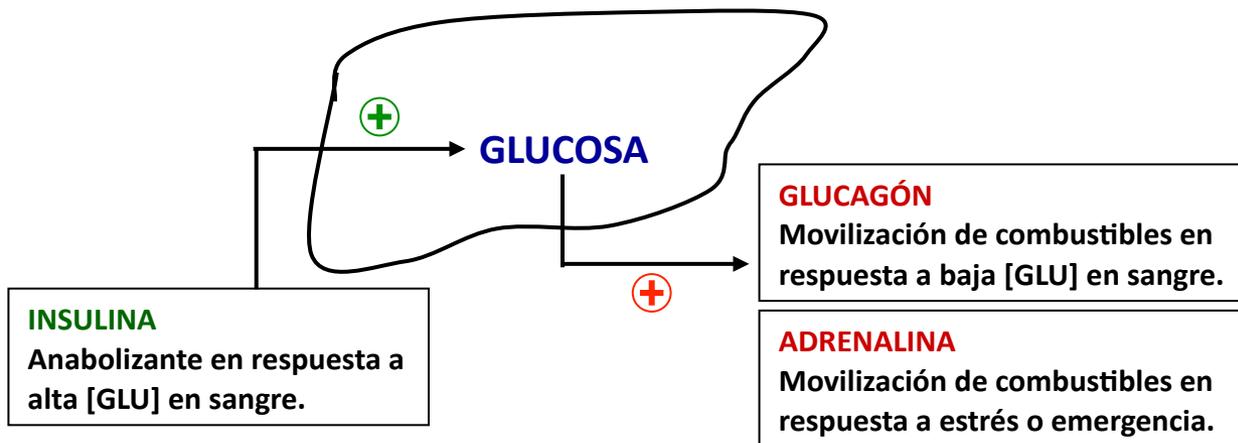
Vía PKB---GSK3,



Lehninger Principles of Biochemistry, 5e. Freeman. 2009.

Mark's Basic Medical Biochemistry, A clinical approach, 3e. LWW. 2008.

INSULINA, GLUCAGÓN Y ADRENALINA en el metabolismo glucídico



	GLUCAGÓN	ADRENALINA	INSULINA
FUENTE.	Células pancreáticas α	Médula adrenal	Células pancreáticas β
DIANA.	Hígado	Músculo > Hígado	Músculo, Hígado, adipoc.
EFFECTOS:			
• Glucogenolisis.	↑	↑	↓
• Síntesis de glucógeno.	↓	↓	↑
• Fructosa 2,6-BP.	↓		↑
• Gluconeogénesis.	↑		↓

RECUADRO 15-1 BIOQUÍMICA PRÁCTICA

Carl y Gerty Cori: pioneros del metabolismo y las enfermedades del glucógeno

Gran parte de lo que está escrito en los actuales libros de texto de bioquímica sobre el metabolismo del glucógeno fue descubierto entre 1925 y 1950 por el notable equipo de marido y mujer de Carl F. Cori y Gerty T. Cori. Ambos se formaron en medicina en Europa al final de la primera guerra mundial (ella terminó los estudios de Medicina en un año!). Dejaron Europa en 1922 para establecer laboratorios de investigación en Estados Unidos, primero durante nueve años en Buffalo, Nueva York, en lo que es ahora el Roswell Park Memorial Institute, y después a partir de 1931 hasta el final de sus vidas en la Washington University de Saint Louis.

En sus estudios fisiológicos iniciales sobre el origen y destino del glucógeno en el músculo de animales, los Cori demostraron la conversión del glucógeno en lactato en teji-



Los Cori en el laboratorio de Gerty Cori, hacia 1947.

dos, el paso del lactato de la sangre al hígado y, en el hígado, la reconversión del lactato en glucógeno, una ruta que se conoce como ciclo de Cori (véase Fig. 23-18). Continuando con estas investigaciones a nivel molecular demostraron que el glucógeno se movilizaba mediante una reacción de fosforólisis catalizada por el enzima descubierto por ellos, la glucógeno fosforilasa. Identificaron el producto de esta reacción (el “éster de Cori”) como glucosa 1-fosfato y demostraron que se podía reincorporar al glucógeno mediante la reacción inversa. Aunque esto no demostró que fuese ésta la reacción mediante la que se sintetiza el glucógeno en las células, fue la primera demostración in vitro de la síntesis de una macromolécula a partir de subunidades monoméricas sencillas, lo que inspiró a otros investigadores a buscar enzimas polimerizadores. Arthur Kornberg, descubridor de la DNA polimerasa, dijo sobre su experiencia en el laboratorio de los Cori “la glucógeno fosforilasa, no el apareamiento de bases, fue lo que me llevó a la DNA polimerasa”.



Gerty Cori se interesó más adelante por las enfermedades genéticas humanas en las que se almacena demasiado glucógeno en el hígado. Identificó el defecto bioquímico de varias de estas enfermedades y demostró que se pueden diagnosticar mediante ensayos de los enzimas del metabolismo del glucógeno en pequeñas muestras de tejido obtenidas por biopsia. En la Tabla 1 se resume lo que conocemos actualmente sobre las 13 enfermedades genéticas de esta clase. ■

Carl y Gerty Cori compartieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1947 junto con Bernardo Houssay de Argentina, al que se mencionó por sus estudios sobre la regulación hormonal del metabolismo de los glúcidos. El laboratorio de los Cori se convirtió en un centro internacional de investigación bioquímica en las décadas de 1940 y 1950, y al menos seis científicos que se formaron con los Cori obtuvieron el Premio Nobel: Arthur Kornberg (por la síntesis del DNA, 1959), Severo Ochoa (por la síntesis del RNA, 1959), Luis Leloir (por el papel de los nucleótidos-azúcar en la síntesis de polisacáridos, 1970), Earl Sutherland (por el descubrimiento del cAMP en la regulación del metabolismo glucídico, 1971), Christian de Duve (por el fraccionamiento subcelular, 1974) y Edwin Krebs (por el descubrimiento de la fosforilasa quinasa, 1991).

Principales enfermedades de depósito del glucógeno

Tipo	Enzima defectuoso	Órgano afectado	Glucógeno en el órgano afectado	Características clínicas
I Enfermedad de Von Gierke	Glucosa 6-fosfatasa o sistema de transporte	Hígado y riñón	Cantidad incrementada; estructura normal.	Desarrollo voluminoso del hígado. Incapacidad de desarrollo. Grave hipoglucemia, cetosis, hiperuricemia, hiperlipemia.
II Enfermedad de Pompe	α -1,4-Glucosidasa (lisosómica)	Todos los órganos	Cantidad masivamente incrementada; estructura normal.	Un paro cardiorrespiratorio causa la muerte, generalmente antes de los dos años de edad.
III Enfermedad de Cori	Amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificante)	Músculo e hígado	Cantidad incrementada; ramificaciones externas cortas.	Igual que el tipo I, pero con un curso más benigno.
IV Enfermedad de Andersen	Enzima ramificante (α -1,4 \rightarrow α -1,6)	Hígado y bazo	Cantidad normal; muy largas las ramas externas.	Cirrosis progresiva del hígado. Un fallo hepático origina la muerte generalmente antes de los dos años.
V Enfermedad de McArdle	Fosforilasa	Músculo	Cantidad moderadamente incrementada; estructura normal.	Limitación para realizar ejercicios vigorosos debido a los fuertes dolores musculares. Los pacientes son normales y bien desarrollados.
VI Enfermedad de Hers	Fosforilasa	Hígado	Cantidad incrementada.	Igual que el tipo I, pero con un curso más benigno.
VII	Fosfofructoquinasa	Músculo	Cantidad incrementada; estructura normal.	Igual que el tipo V.
VIII	Fosforilasa quinasa	Hígado	Cantidad incrementada; estructura normal.	Aumento moderado del hígado hipoglucemia moderada.

Nota: Desde los tipos I hasta el VII se heredan como autosómicos recesivos. El tipo VIII está ligado al sexo.

Berg, Tymoczko and Stryer. Biochemistry 7e. WH Freeman. 2011.

BIBLIOGRAFÍA

- *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5ª ed. Freeman, 2009. Cap 15.
- *Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach*. 3ª ed. LWW., 2008. Cap 28.
- Feduchi y cols. *Bioquímica: conceptos esenciales*. Panamericana, 2011. Cap 12.
- Berg, Tymoczko and Stryer. *Biochemistry*. 7ª ed. WH. Freeman, 2011. Cap 21.
- Baynes and Dominiczak. *Bioquímica Médica*. 3ª ed. Elsevier, 2011. Cap 13.
- Garrett and Grisham. *Biochemistry*. 4ª ed. 2009. Cap 22.
- Voet and Voet. *Biochemistry*. 4ª ed. Wiley, 2011. Cap 18.