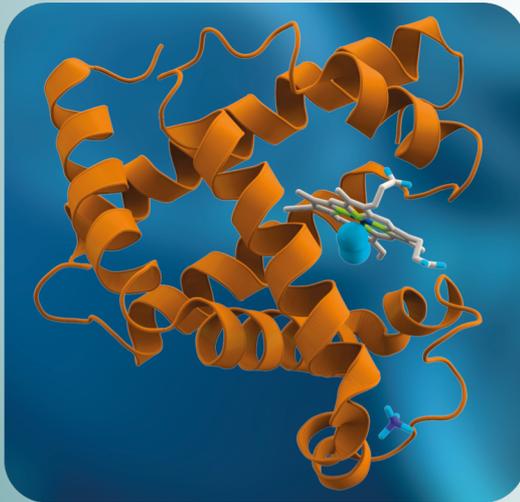


Bioquímica Estructural y Metabólica

TEMA 13: METABOLISMO DEL GLUCÓGENO



Flor María Pérez Campo

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Este material se publica bajo la siguiente licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



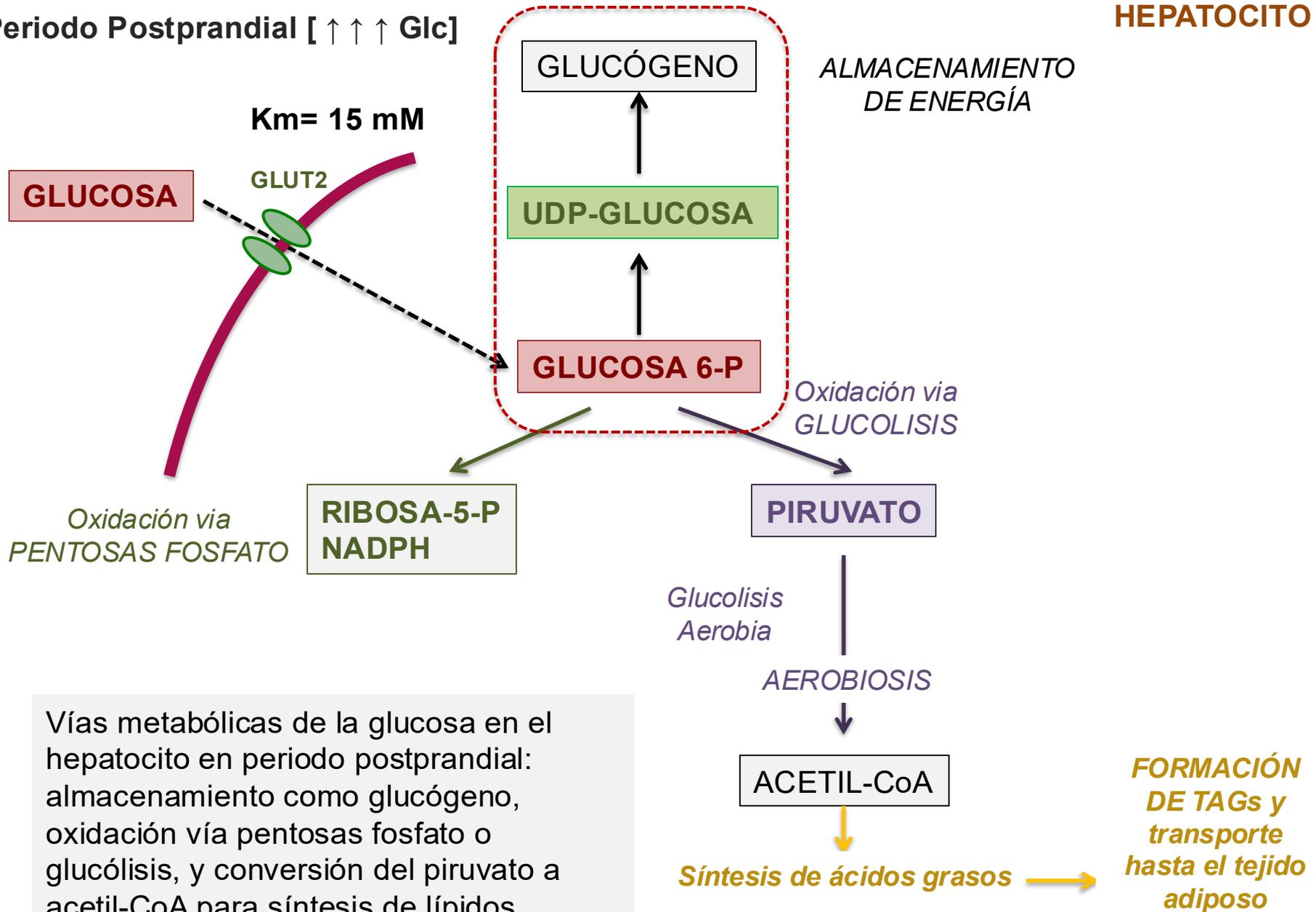
TEMA 13. Metabolismo del Glucógeno.

Importancia y Función del Glucógeno. Degradación del Glucógeno (Glucogenolisis): Glucógenos Fosforilasa y Enzima Desramificante. Biosíntesis del Glucógeno (Glucogénesis): Glucógeno Sintasa y Enzima Ramificante. Regulación Hormonal y Alostérica. Regulación Diferencial en Tejido Muscular y Hepático. Control Coordinado de la Síntesis y Degradación del Glucógeno.

DESTINOS DE LA GLUCOSA Y EL PIRUVATO EN EL HEPATOCITO (POSTPRANDIO)

Periodo Postprandial [↑↑↑ Glc]

HEPATOCITO



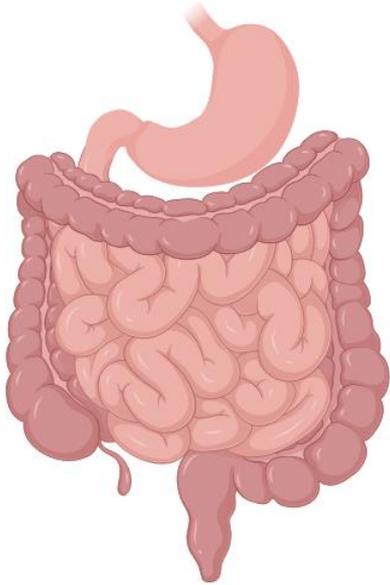
Vías metabólicas de la glucosa en el hepatocito en periodo postprandial: almacenamiento como glucógeno, oxidación vía pentosas fosfato o glucólisis, y conversión del piruvato a acetil-CoA para síntesis de lípidos.

Síntesis de ácidos grasos

FORMACIÓN DE TAGs y transporte hasta el tejido adiposo

DESTINOS DE LA GLUCOSA Y EL PIRUVATO EN EL HEPATOCITO (POSTPRANDIO)

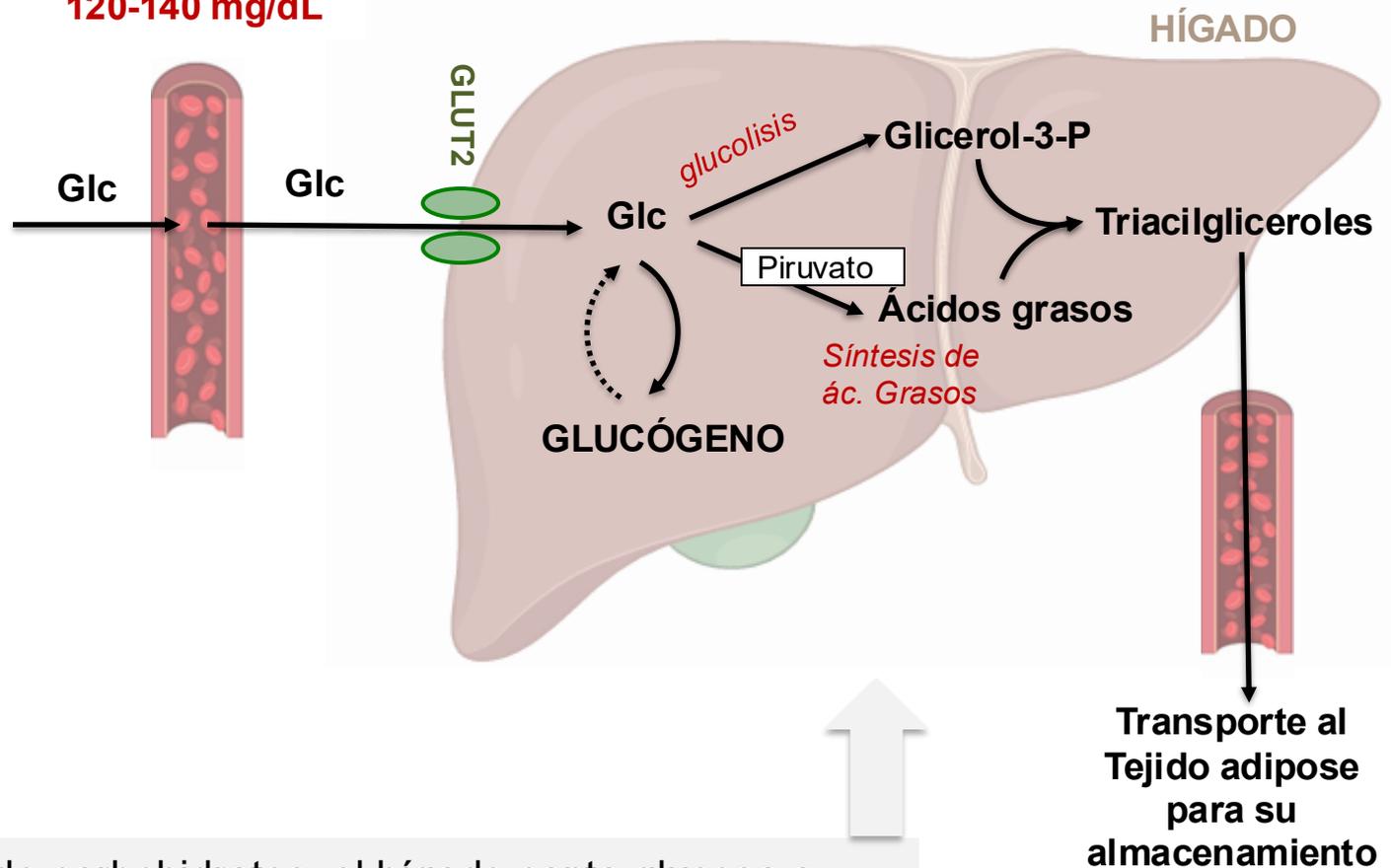
Ingesta de Carbohidratos



APORTE DE GLUCOSA EXÓGENA

Incremento de la Glc en sangre de 80-100 mg/dL a 120-140 mg/dL

PRODUCCIÓN DE INSULINA POR EL PÁNCREAS



Tras la ingestión de carbohidratos, el hígado capta glucosa a través del transportador GLUT2. Parte se oxida para obtener energía y el exceso se convierte en glucógeno o en ácidos grasos, que serán exportados como triacilgliceroles al tejido adiposo para su almacenamiento.

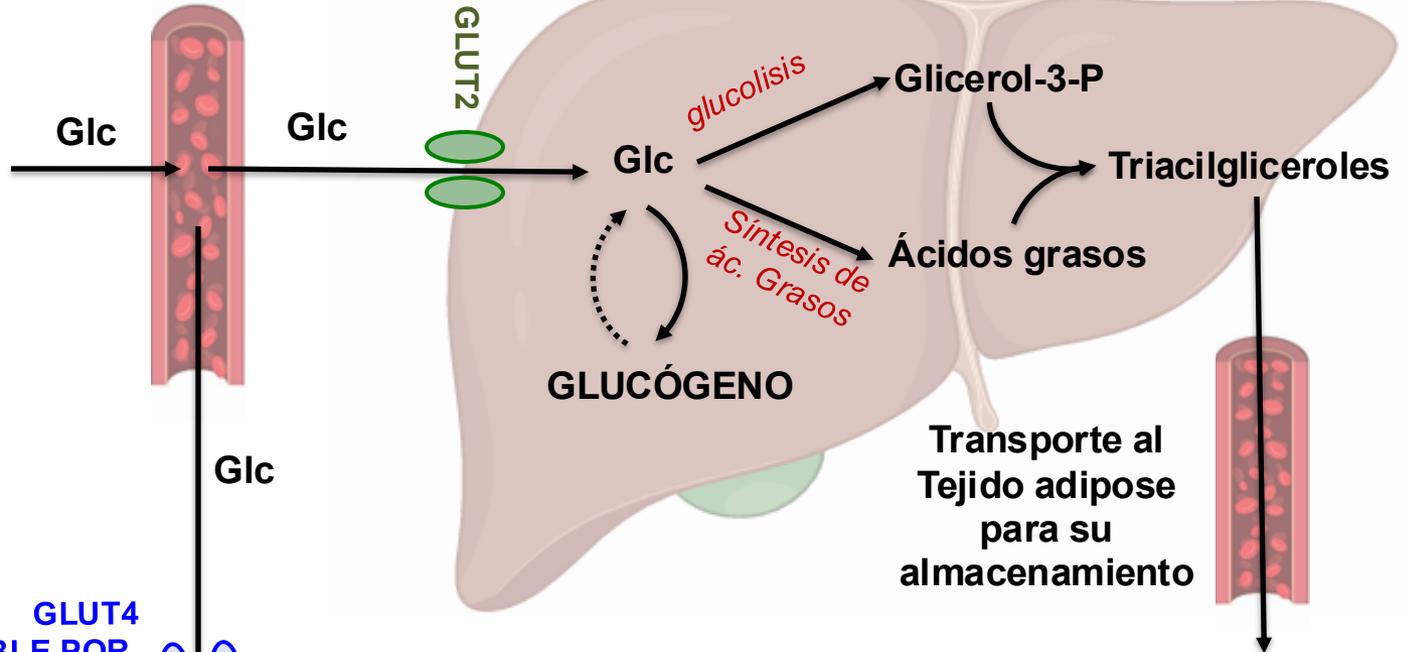
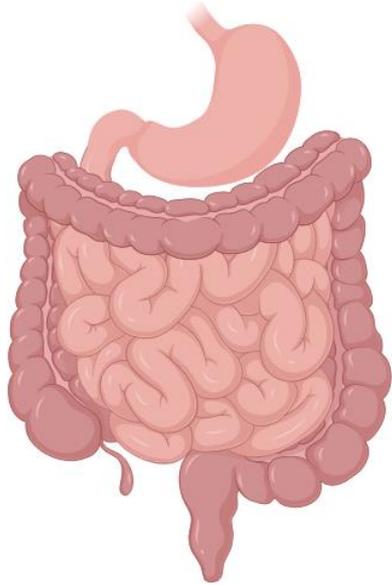
DESTINOS DE LA GLUCOSA Y EL PIRUVATO EN EL HEPATOCITO (POSTPRANDIO)

Ingesta de Carbohidratos

Incremento de la Glc en sangre de 80-100 mg/dL a 120-140 mg/dL

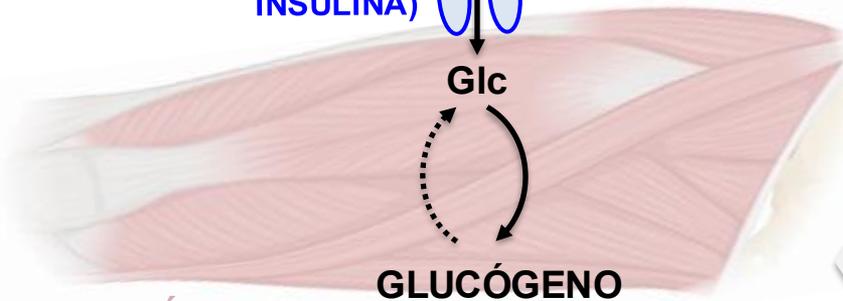
PRODUCCIÓN DE INSULINA POR EL PÁNCREAS

HÍGADO



APORTE DE GLUCOSA EXÓGENA

GLUT4 (INDUCIBLE POR INSULINA)

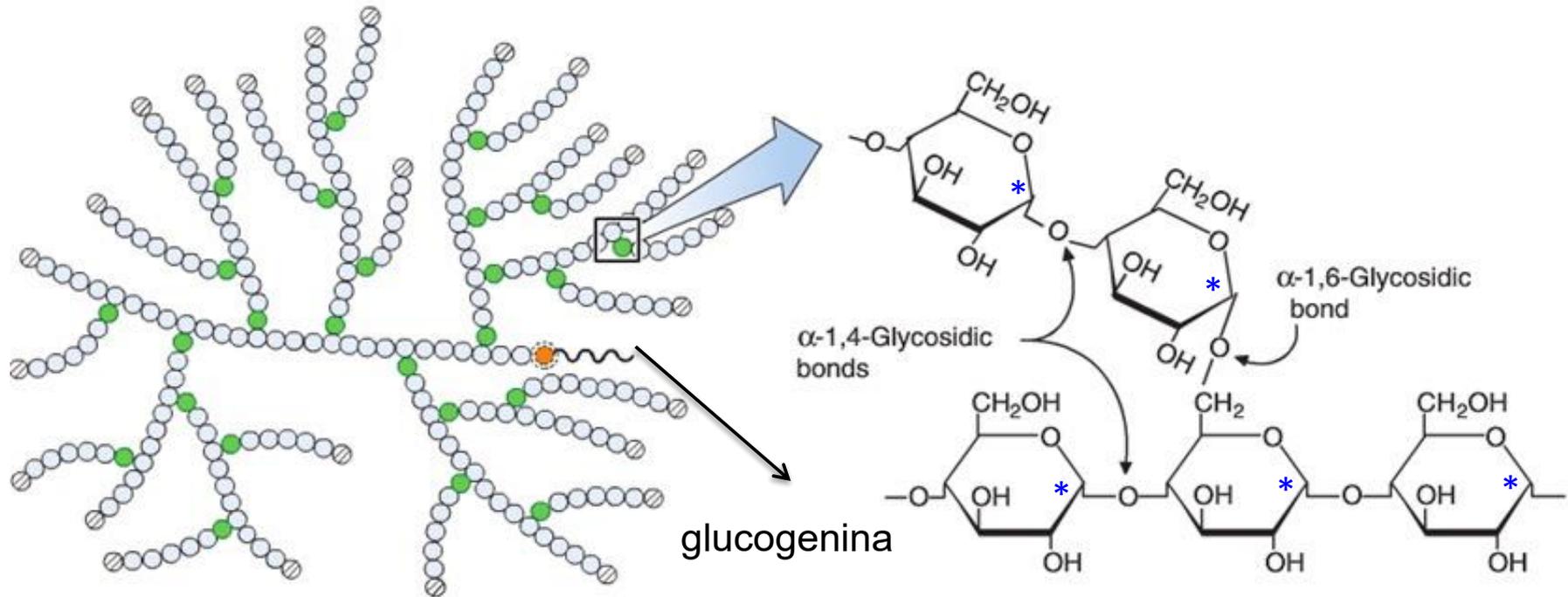


MÚSCULO ESQUELÉTICO

La insulina estimula la captación de glucosa en el músculo esquelético al inducir la translocación del transportador GLUT4. La glucosa captada se almacena como glucógeno para su uso posterior.

EL GLUCÓGENO COMO FORMA DE ALMACENAMIENTO DE ENERGÍA

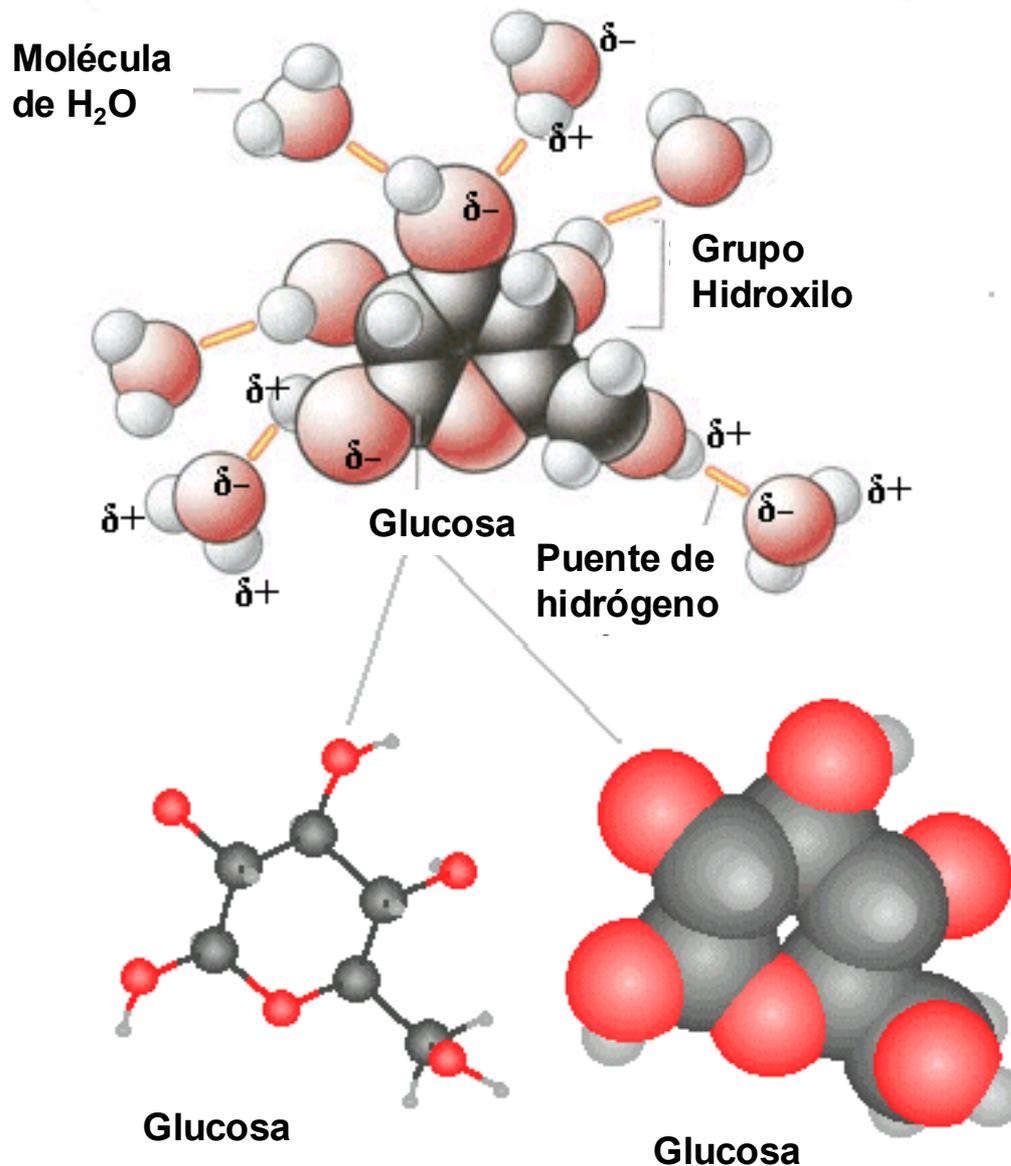
- ❑ El glucógeno es una forma de almacenamiento del exceso de glucosa en la dieta.
- ❑ Es fácilmente movilizable para producir energía (almacenamiento de energía a corto plazo). Esto se produce por la gran abundancia de extremos no reductores por los que puede iniciarse la degradación del glucógeno



- Glc unida por enlaces α (1-4)
- Glc unida por enlaces α (1-6)
- Extremo reductor unido a la Glucogenina
- Extremos no reductores

*= Carbonos carbonílicos

EL GLUCÓGENO COMO FORMA DE ALMACENAMIENTO DE ENERGÍA



En el GLUCÓGENO, los grupos hidroxilo se encuentran formando puentes de hidrógeno con moléculas de H₂O (los glúcidos son altamente solubles en H₂O y se encontrarán en su mayoría "hidratados").

Esto hace al glucógeno menos eficiente como reserva energética en comparación con las grasas, que se almacenan sin agua y aportan más del doble de energía por gramo. Cada gramo de glucógeno se asocia con 3-4 gramos de agua.

EL GLUCÓGENO COMO FORMA DE ALMACENAMIENTO DE ENERGÍA

- ❑ El glucógeno es una forma de almacenamiento del exceso de glucosa en la dieta.
- ❑ Es fácilmente movilizable para producir energía (almacenamiento de energía a corto plazo).
- ❑ Es una forma de almacenamiento de energía menos eficiente que las grasas. La oxidación de un gramo de grasa produce 9 Kcal mientras que la oxidación de un gramo de carbohidratos produce 4 Kcal.
- ❑ Se almacena de forma hidratada.

RESERVAS ENERGÉTICAS DE UNA PERSONA DE 70 Kg de Peso.

Combustible almacenado	Tejido	Gramos	Kilocalorías (Kjulios)
Glucógeno	Hígado	70	280 (1176)
Glucógeno	Músculo	120	480 (2016)
Glucosa	Fluidos corporales	20	80 (336)
Grasa	Adiposo	15.000	135.000 (567.000)
Proteína	Muscular	6.000	24.000 (100.800)

1 Kcal = 4,2 Kjulios aproximadamente

1 ATP = 30,5 Kjulios/mol

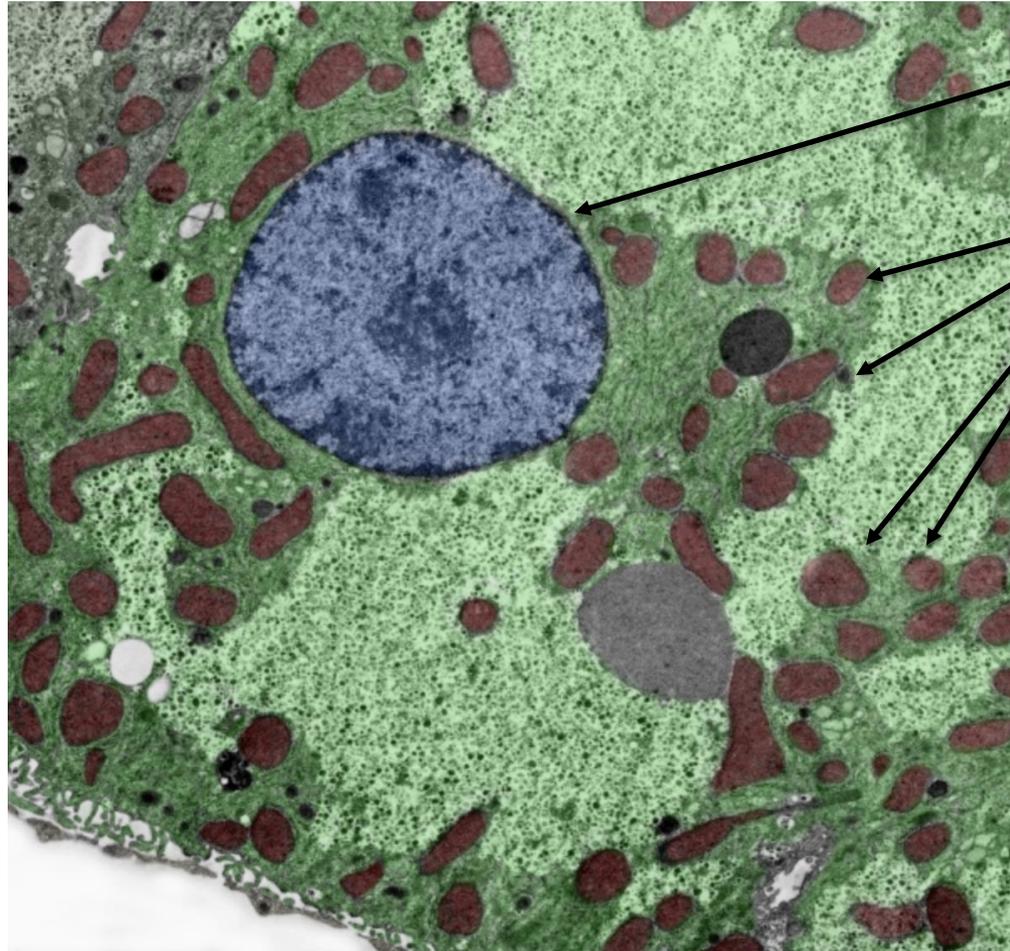
EL GLUCÓGENO COMO FORMA DE ALMACENAMIENTO DE ENERGÍA

- El glucógeno es una forma de almacenamiento del exceso de glucos en la dieta.
- Es fácilmente movilizable para producir energía (almacenamiento de energía a largo plazo).
- Es una forma de almacenamiento de energía menos eficiente que las grasas. La oxidación de un gramo de grasa produce 9 Kcal mientras que la oxidación de un gramo de carbohidratos produce 4 Kcal.
- Se almacena de forma hidratada.
- Se encuentra en el citosol: gránulos de 10-40nm. Contiene las enzimas para su degradación y biosíntesis y las enzimas reguladoras.

GRÁNULOS DE GLUCÓGENO

Tomado de: Brelje, T. C., & Sorenson, R. L. (2005–2024). *Hepatocyte (glycogen, TEM)*. Histology Guide.

Corte Histológico de un Hepatocito



Núcleo

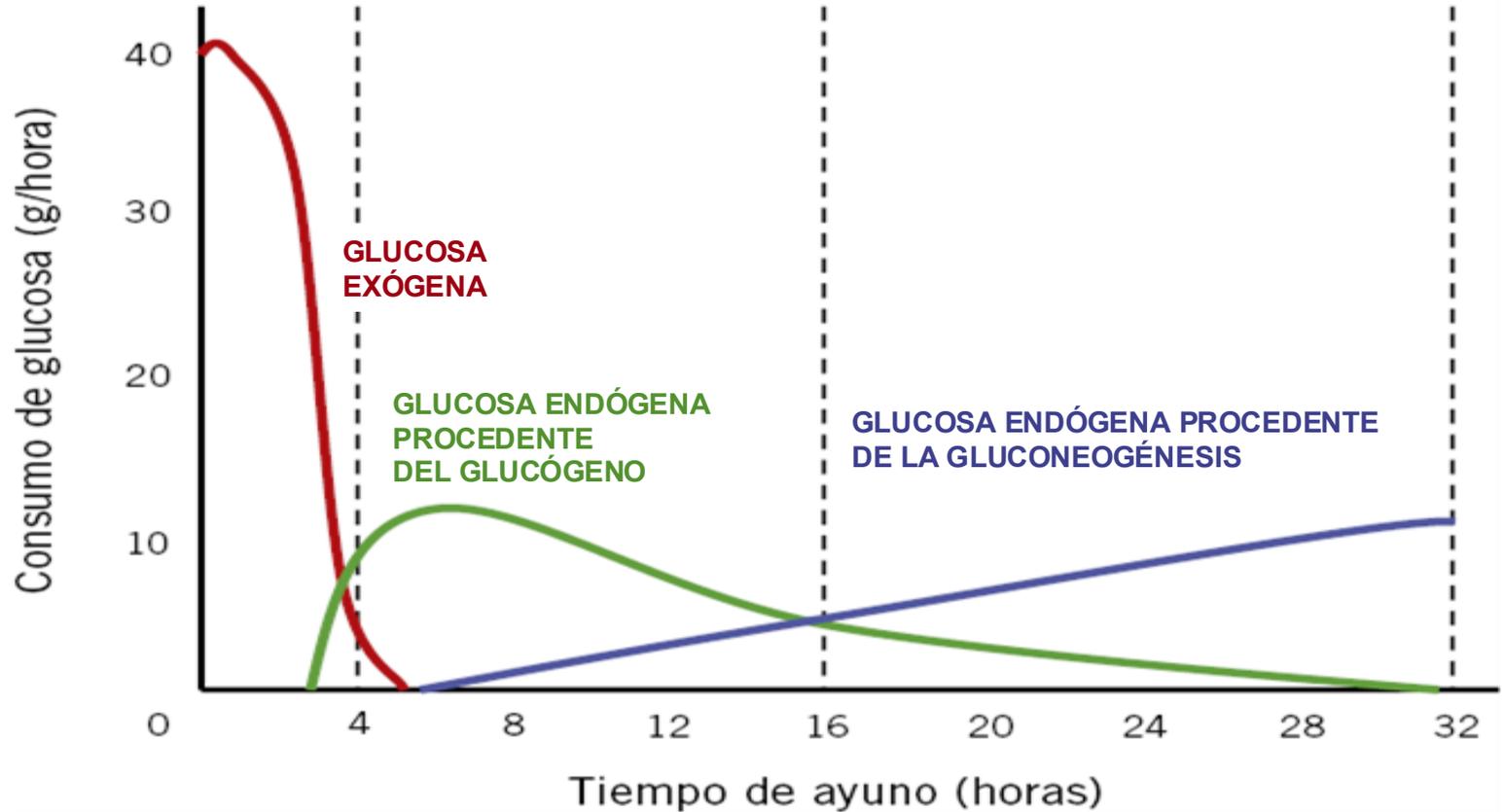
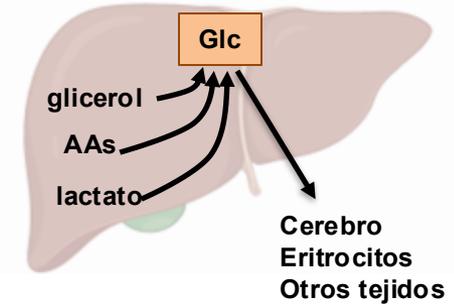
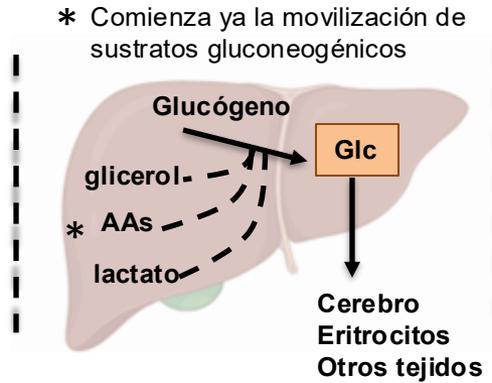
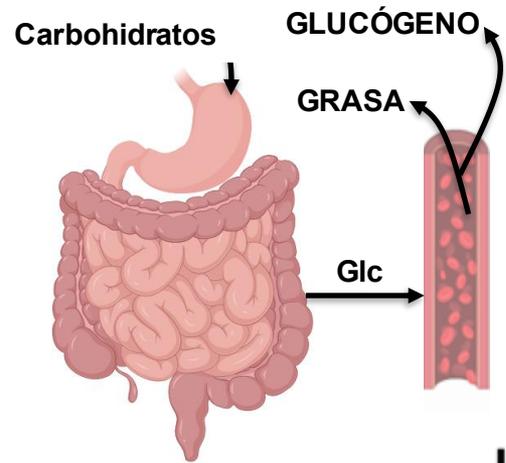
Gránulos
De Glucógeno

Imagen de microscopía electrónica que muestra gránulos de glucógeno (10–40 nm) en el citoplasma. Cada gránulo contiene unas 50.000 moléculas de glucosa y alrededor de 2.000 extremos no reductores, donde ocurre la síntesis y degradación del polímero.

EL GLUCÓGENO COMO FORMA DE ALMACENAMIENTO DE ENERGÍA

- El glucógeno es una forma de almacenamiento del exceso de glucos en la dieta.
- Es fácilmente movilizable para producir energía (almacenamiento de energía a largo plazo).
- Es una forma de almacenamiento de energía menos eficiente que las grasas. La oxidación de un gramo de grasa produce 9 Kcal mientras que la oxidación de un gramo de carbohidratos produce 4 Kcal.
- Se almacena de forma hidratada.
- Se encuentra en el citosol: gránulos de 10-40nm. Contiene las enzimas para su degradación y biosíntesis y las enzimas reguladoras.
- El glucógeno va a constituir la principal fuente de glucosa entre las 4 y las 16 horas de ayuno.

FUENTES DE GLUCOSA SANGUÍNEA A LO LARGO DEL AYUNO



EL GLUCÓGENO COMO FORMA DE ALMACENAMIENTO DE ENERGÍA

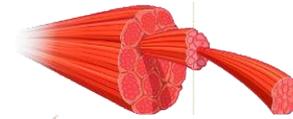
- ❑ El glucógeno es una forma de almacenamiento del exceso de glucos en la dieta.
- ❑ Es fácilmente movilizable para producir energía (almacenamiento de energía a largo plazo).
- ❑ Es una forma de almacenamiento de energía menos eficiente que las grasas. La oxidación de un gramo de grasa produce 9 Kcal mientras que la oxidación de un gramo de carbohidratos produce 4 Kcal.
- ❑ Se almacena de forma hidratada.
- ❑ Se encuentra en el citosol: gránulos de 10-40nm. Contiene las enzimas para su degradación y biosíntesis y las enzimas reguladoras.
- ❑ El glucógeno va a constituir la principal fuente de glucosa entre las 4 y las 16 horas de ayuno
- ❑ Lugares principales de almacenamiento: hígado y músculo esquelético.

TEJIDOS QUE ALMACENAN GLUCÓGENO



HIGADO

En torno a 100 gr
- Regulación de la glucemia



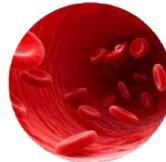
MÚSCULO

En torno a 400 gr
- Fuente energética exclusiva del músculo
- Cantidad dependiente de la masa muscular



CEREBRO

Muy pequeña cantidad (igual o menor a 1 gr).
- Se almacena en los astrocitos



pequeñas cantidades en los glóbulos rojos y blancos.



RIÑONES

Muy pequeña cantidad.

El hígado y el músculo esquelético constituyen los principales reservorios de glucógeno. En otros tejidos, como el cerebro (principalmente en astrocitos), los riñones o las células sanguíneas, el contenido de glucógeno es muy bajo y cumple funciones más locales. Aunque la mayoría de las células contienen glucógeno, solo en estos tejidos su acumulación es metabólicamente relevante.

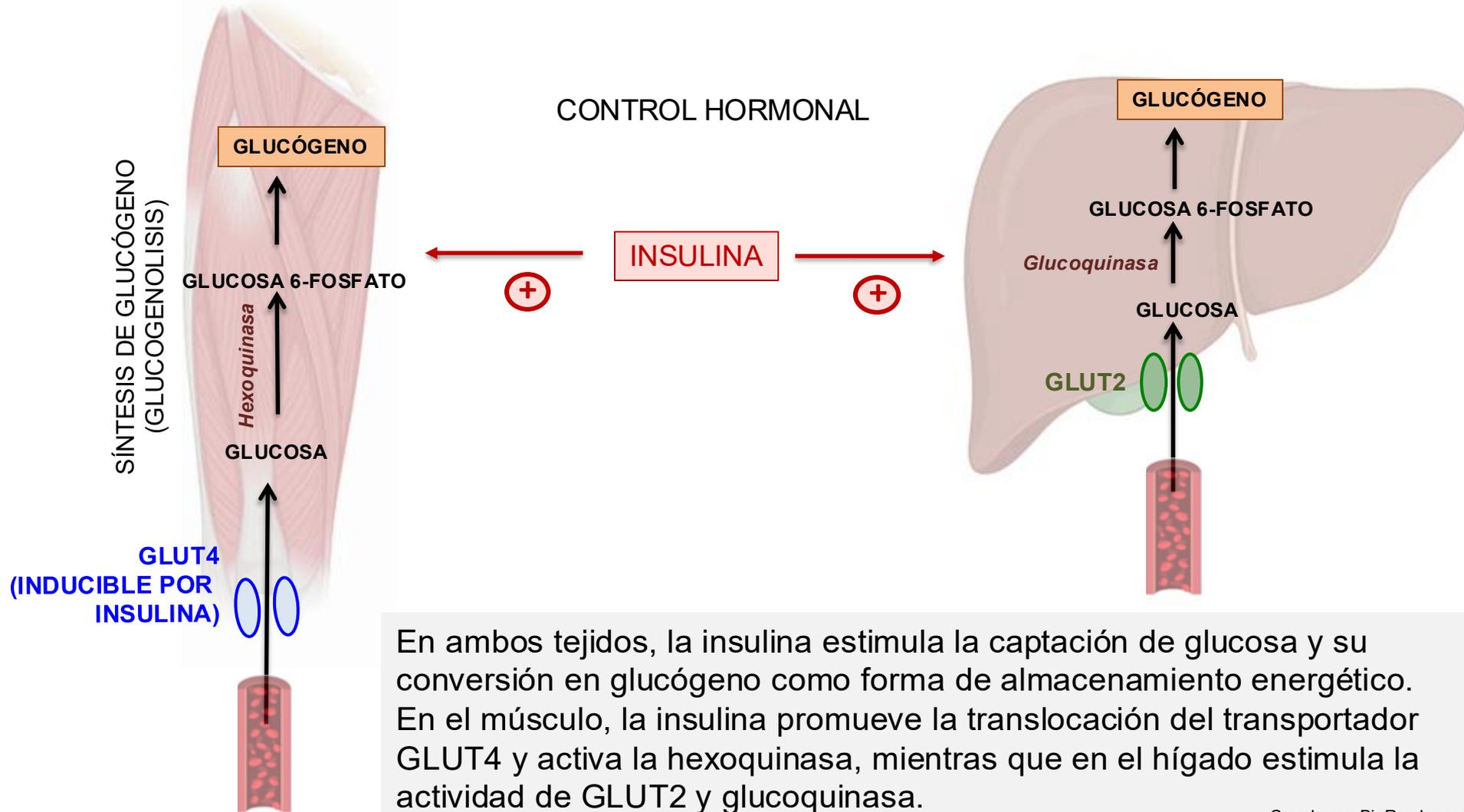
EL GLUCÓGENO COMO FORMA DE ALMACENAMIENTO DE ENERGÍA

- ❑ El glucógeno es una forma de almacenamiento del exceso de glucosa en la dieta.
- ❑ Es fácilmente movilizable para producir energía (almacenamiento de energía a largo plazo).
- ❑ Es una forma de almacenamiento de energía menos eficiente que las grasas. La oxidación de un gramo de grasa produce 9 Kcal mientras que la oxidación de un gramo de carbohidratos produce 4 Kcal.
- ❑ Se almacena de forma hidratada.
- ❑ El glucógeno va a constituir la principal fuente de glucosa entre las 4 y las 16 horas de ayuno.
- ❑ Se encuentra en el citosol: gránulos de 10-40nm. 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 diferentes patologías causadas por defectos en enzimas relacionadas con el almacenamiento del glucógeno (al final del tema).

REGULACIÓN HORMONAL DEL GLUCÓGENO EN EL MÚSCULO Y EL HÍGADO.

EL GLUCÓGENO CONSTITUYE APROXIMADAMENTE 1-2% DEL PESO DEL MÚSCULO

EL GLUCÓGENO CONSTITUYE APROXIMADAMENTE 10% DEL PESO DEL HÍGADO

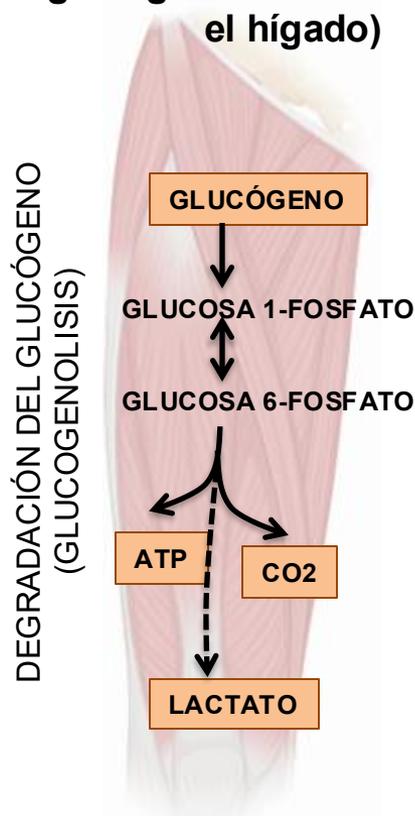


En ambos tejidos, la insulina estimula la captación de glucosa y su conversión en glucógeno como forma de almacenamiento energético. En el músculo, la insulina promueve la translocación del transportador GLUT4 y activa la hexoquinasa, mientras que en el hígado estimula la actividad de GLUT2 y glucoquinasa.

FUNCIÓN DEL GLUCÓGENO EN EL MÚSCULO Y EL HÍGADO.

EL GLUCÓGENO CONSTITUYE APROXIMADAMENTE 1-2% DEL PESO DEL MÚSCULO

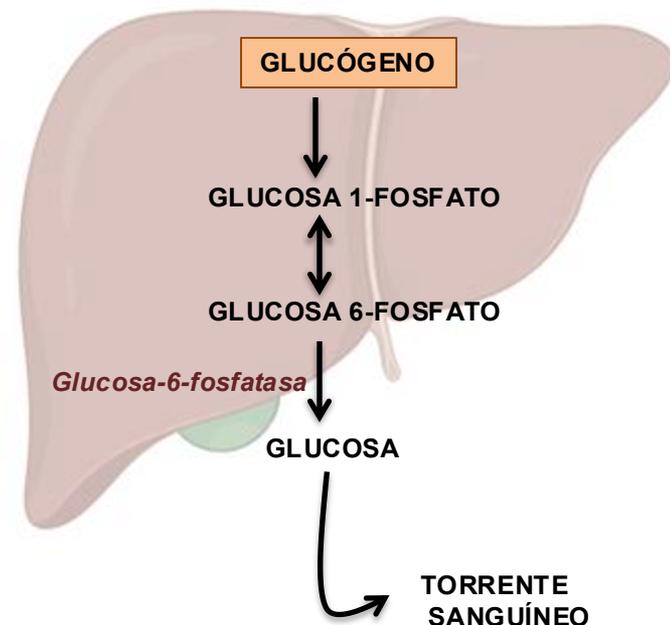
(pero tenemos mucha más masa muscular, por lo que hay el mucho más glucógeno en el músculo que en el hígado)



MÚSCULO :

UTILIZACIÓN DEL GLUCÓGENO PARA PRODUCIR ENERGÍA PARA SU USO POR EL MÚSCULO

EL GLUCÓGENO CONSTITUYE APROXIMADAMENTE 10% DEL PESO DEL HÍGADO PROPORCIONA GLUCOSA DURANTE 12-24 H DE AYUNO



HÍGADO:

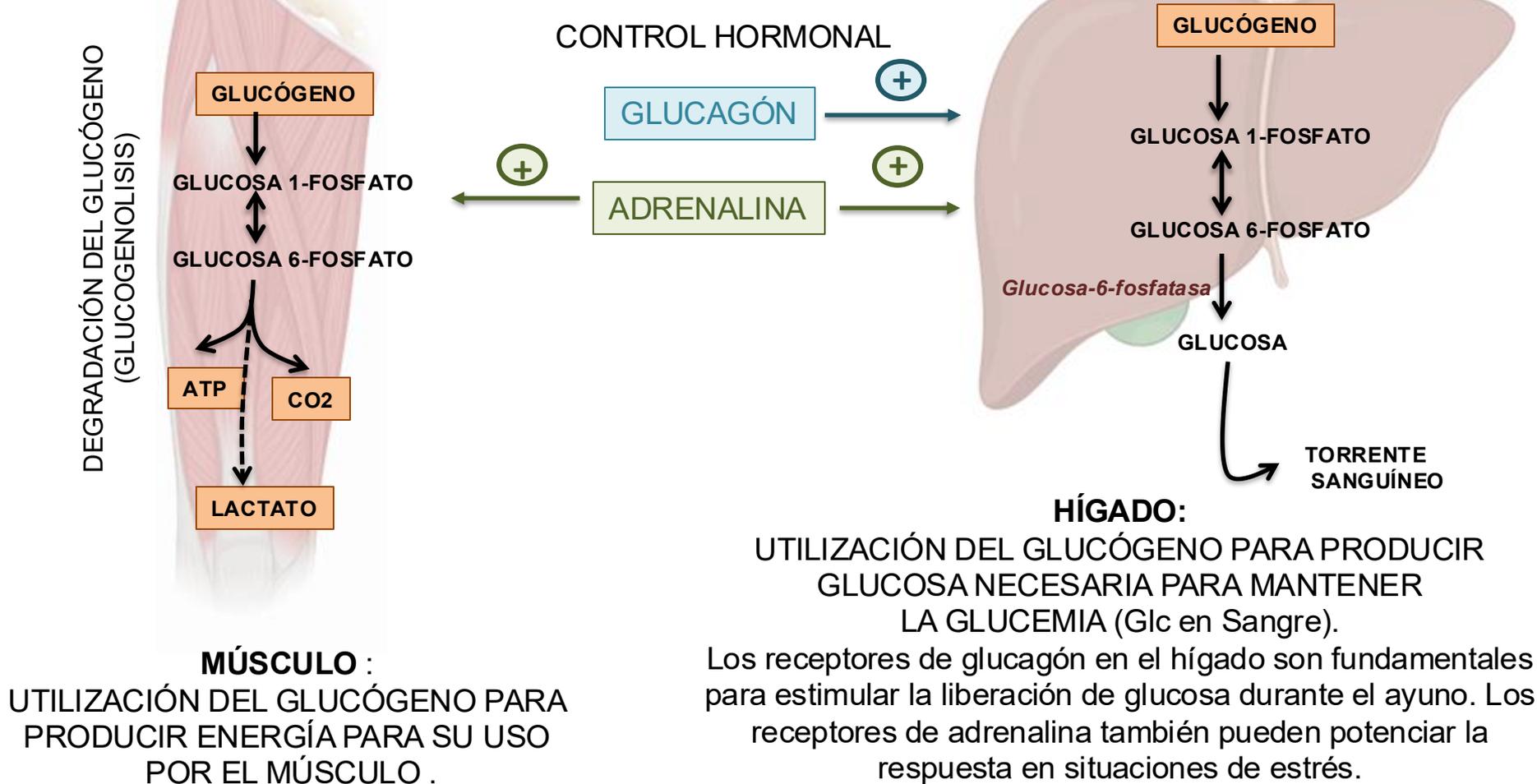
UTILIZACIÓN DEL GLUCÓGENO PARA PRODUCIR GLUCOSA NECESARIA PARA MANTENER LA GLUCEMIA (Glc en Sangre).

REGULACIÓN HORMONAL DEL GLUCÓGENO EN EL MÚSCULO Y EL HÍGADO.

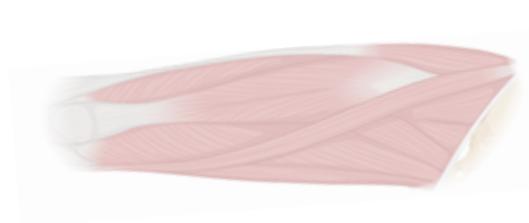
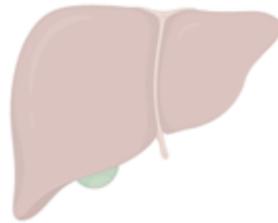
EL GLUCÓGENO CONSTITUYE APROXIMADAMENTE 1-2% DEL PESO DEL MÚSCULO

(pero tenemos mucha más masa muscular, por lo que hay el mucho más glucógeno en el músculo que en el hígado)

EL GLUCÓGENO CONSTITUYE APROXIMADAMENTE 10% DEL PESO DEL HÍGADO
PROPORCIONA GLUCOSA DURANTE 12-24 H DE AYUNO



COMPARATIVA DEL GLUCÓGENO HEPÁTICO Y MUSCULAR



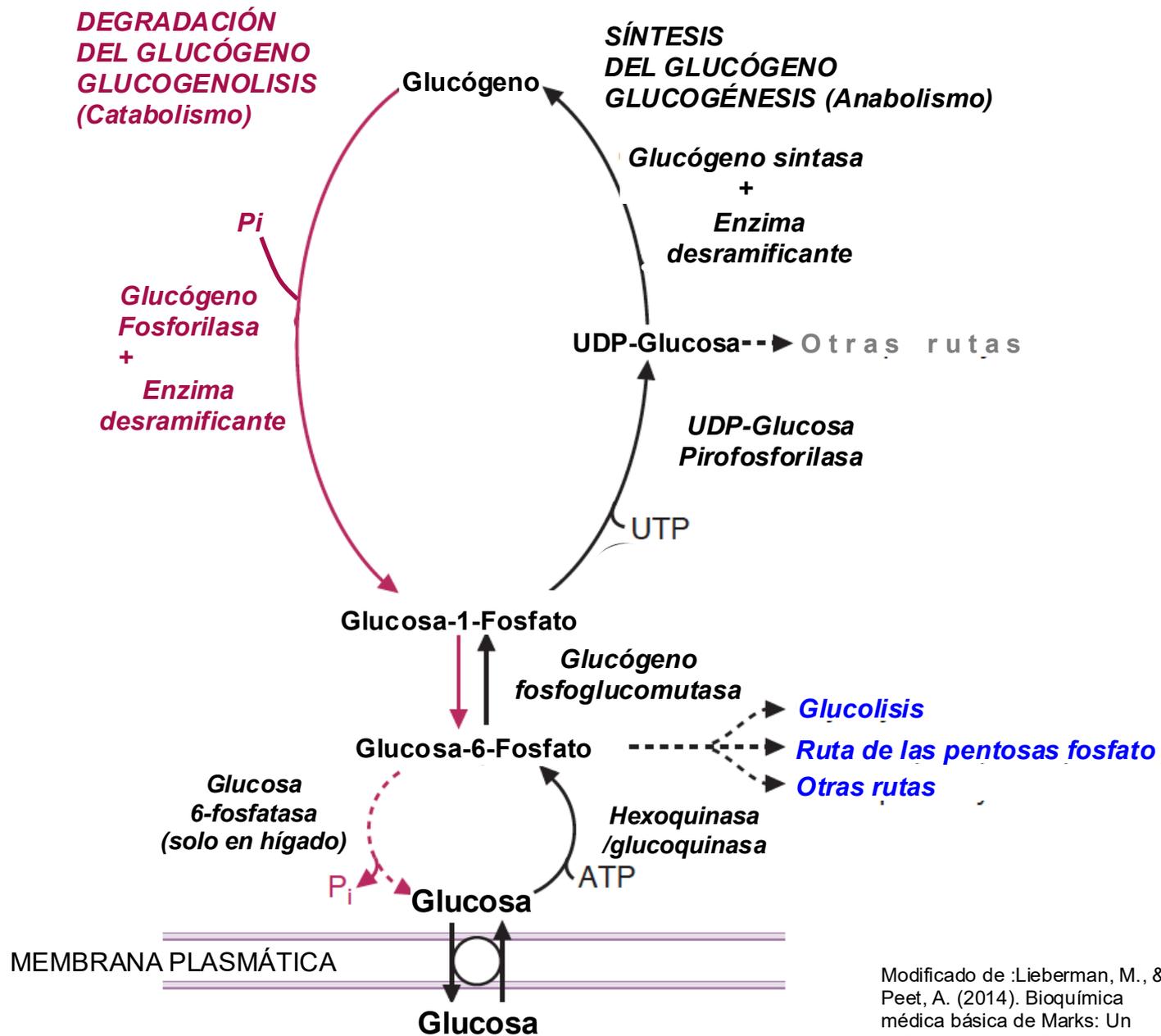
GLUCÓGENO HEPÁTICO

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 mucho más glucógeno en el músculo 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

VISIÓN GENERAL: SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN DEL GLUCÓGENO

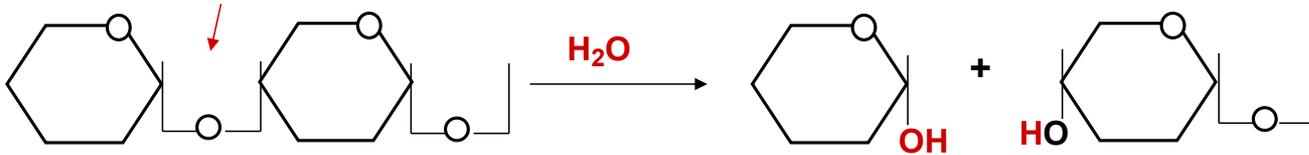
En la **DEGRADACIÓN DEL GLUCÓGENO**, la glucógeno fosforilasa libera glucosa-1-fosfato desde los extremos no reductores. La enzima desramificante actúa sobre las ramificaciones, liberando algo de glucosa libre de los enlaces alfa 1-6. La glucosa-1-fosfato se convierte en glucosa-6-fosfato, y en el hígado esta puede ser desfosforilada y exportada como glucosa al torrente sanguíneo..



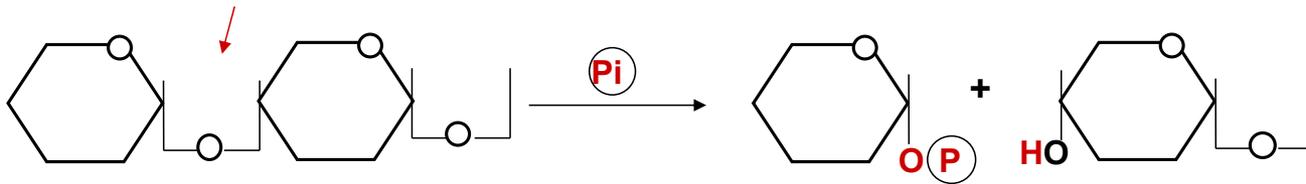
Modificado de :Lieberman, M., & Peet, A. (2014). Bioquímica médica básica de Marks: Un enfoque clínico (4.ª ed.).

DIFERENCIA ENTRE HIDRÓLISIS Y FOSFOROLISIS

HIDROLISIS: Digestión de polisacáridos y disacáridos



FOSFOROLISIS: Movilización del glucógeno intracelular

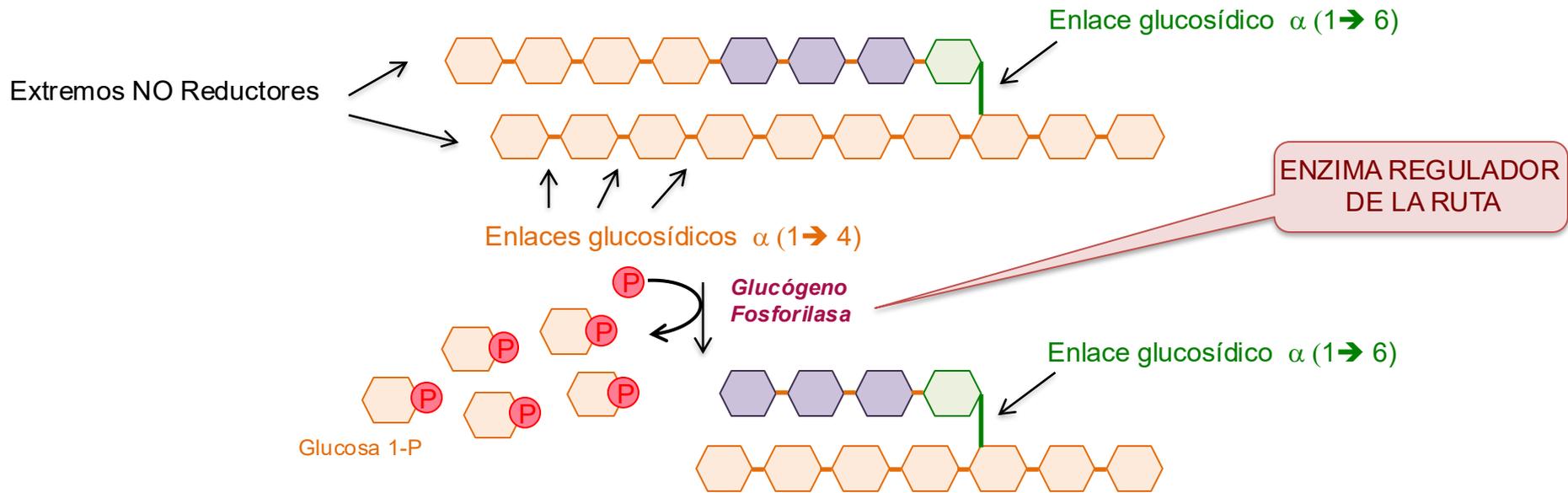


-Se emplea fosfato en vez de H_2O para romper el enlace

-Ventaja: La glucosa se libera ya fosforilada y la célula no gasta energía en fosforilarla

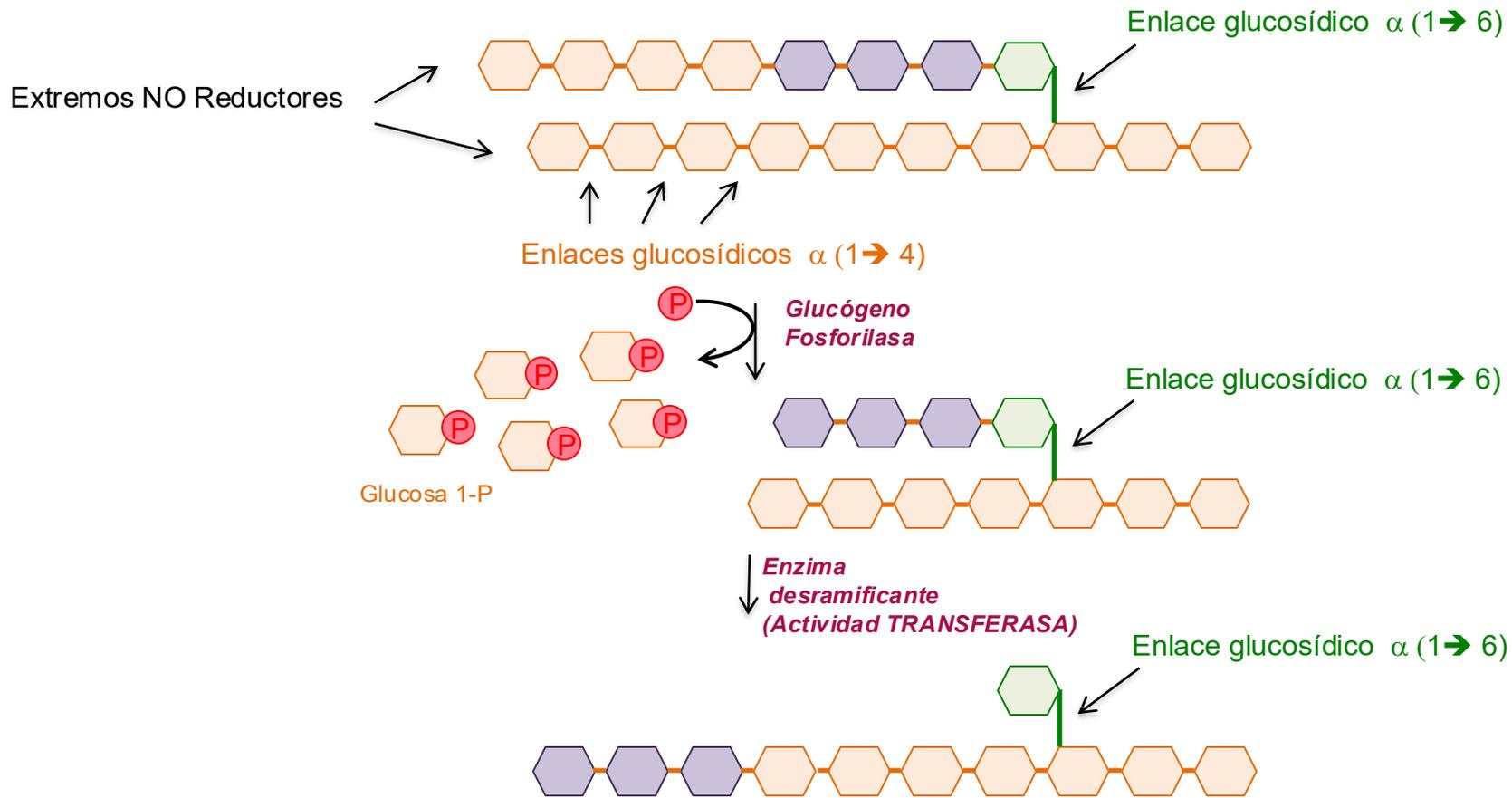
Comparación entre la hidrólisis y la fosforólisis de enlaces glucosídicos. Mientras que en la hidrólisis el enlace se rompe por la adición de una molécula de agua, liberando una glucosa libre, en la fosforólisis el grupo fosfato inorgánico (P_i) ataca el enlace, liberando una molécula de glucosa-1-fosfato. Este último mecanismo, utilizado en la degradación del glucógeno, permite conservar parte de la energía del enlace glucosídico.

DEGRADACIÓN DEL GLUCÓGENO. PASO 1: GLUCÓGENO FOSFORILASA



Degradación del glucógeno (glucogenólisis) mediada por la glucógeno fosforilasa. Esta enzima cataliza la ruptura de enlaces $\alpha(1 \rightarrow 4)$ desde los extremos no reductores, liberando glucosa-1-fosfato mediante fosforólisis. Su acción se detiene a cuatro residuos de los puntos de ramificación $\alpha(1 \rightarrow 6)$. Para continuar la degradación de la cadena es necesario eliminar la ramificación. Esto lo lleva a cabo la enzima desramificante.

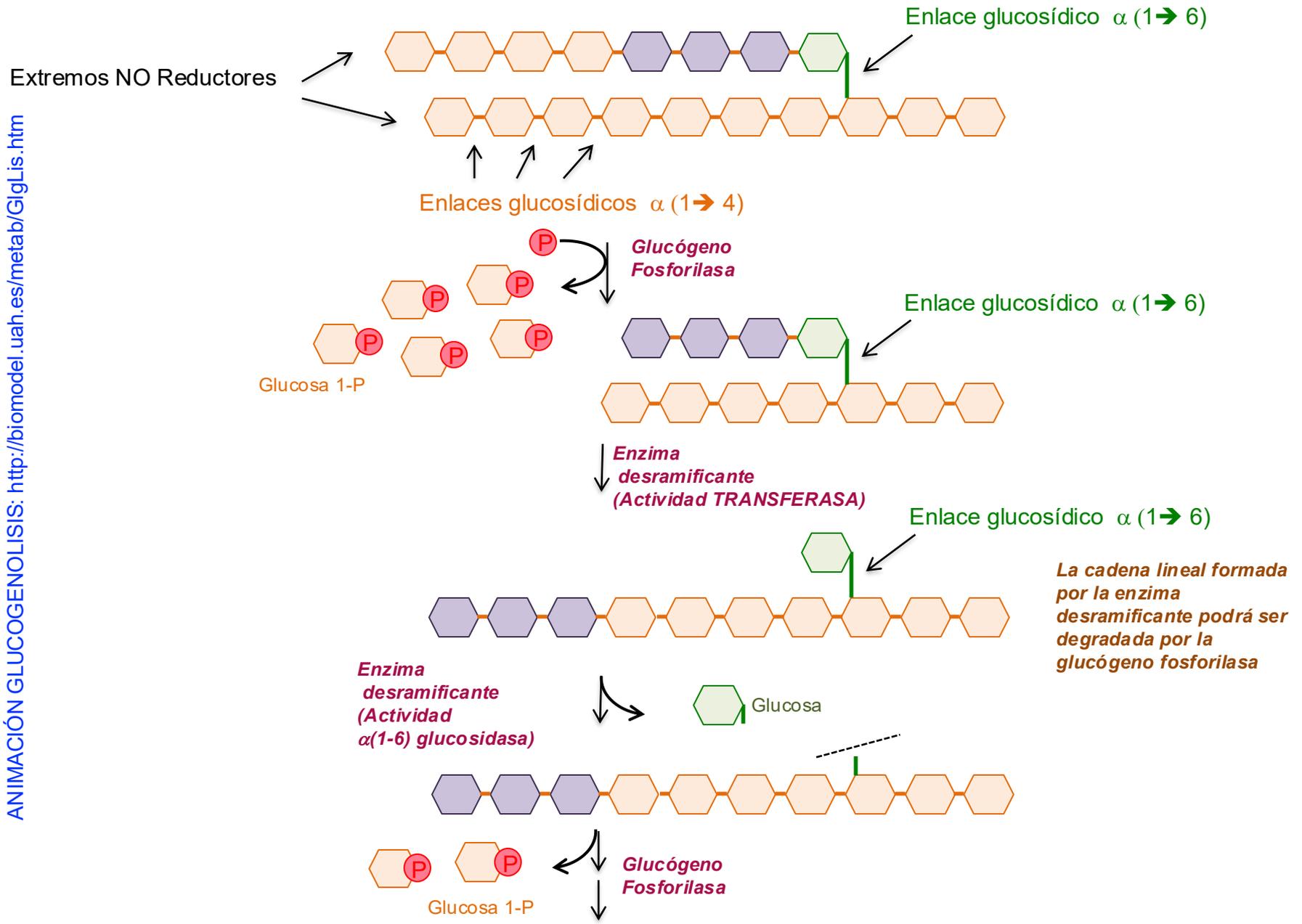
DEGRADACIÓN DEL GLUCÓGENO . PASO 2 : ENZIMA DESRAMIFICANTE



la enzima desramificante cataliza la transferencia de un bloque de tres residuos de glucosa desde una rama lateral hacia el extremo de otra cadena, actuando como una transferasa. A continuación, la misma enzima ejerce una segunda actividad como $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glucosidasa, rompiendo el enlace glucosídico $\alpha(1 \rightarrow 6)$ en el punto de ramificación y liberando una molécula de glucosa libre, no fosforilada.

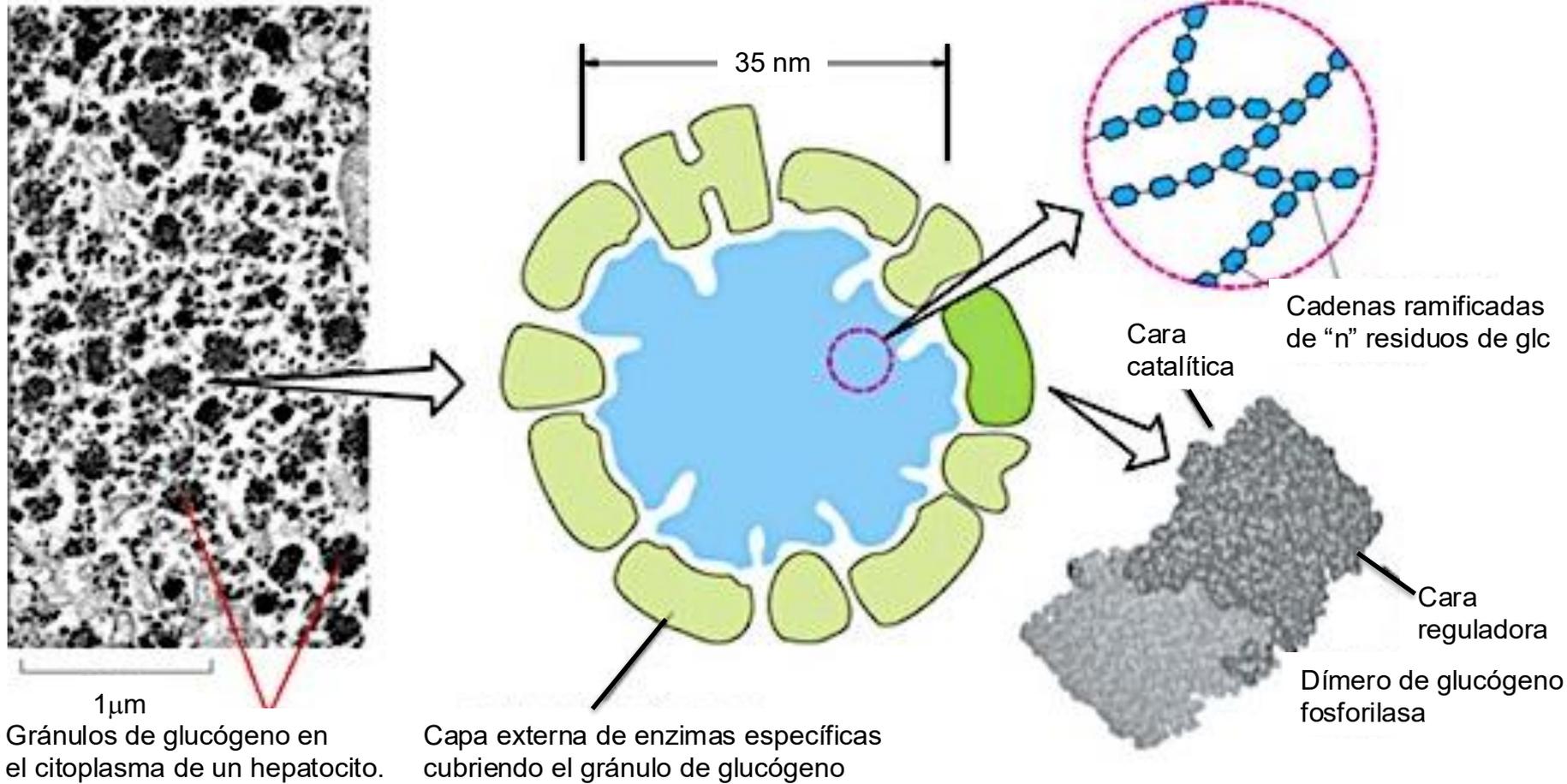
DEGRADACIÓN DEL GLUCÓGENO . PASO 2 : ENZIMA DESRAMIFICANTE

ANIMACIÓN GLUCOGENOLISIS: <http://biomodel.uah.es/metab/GlgLis.htm>



GRÁNULOS DE GLUCÓGENO

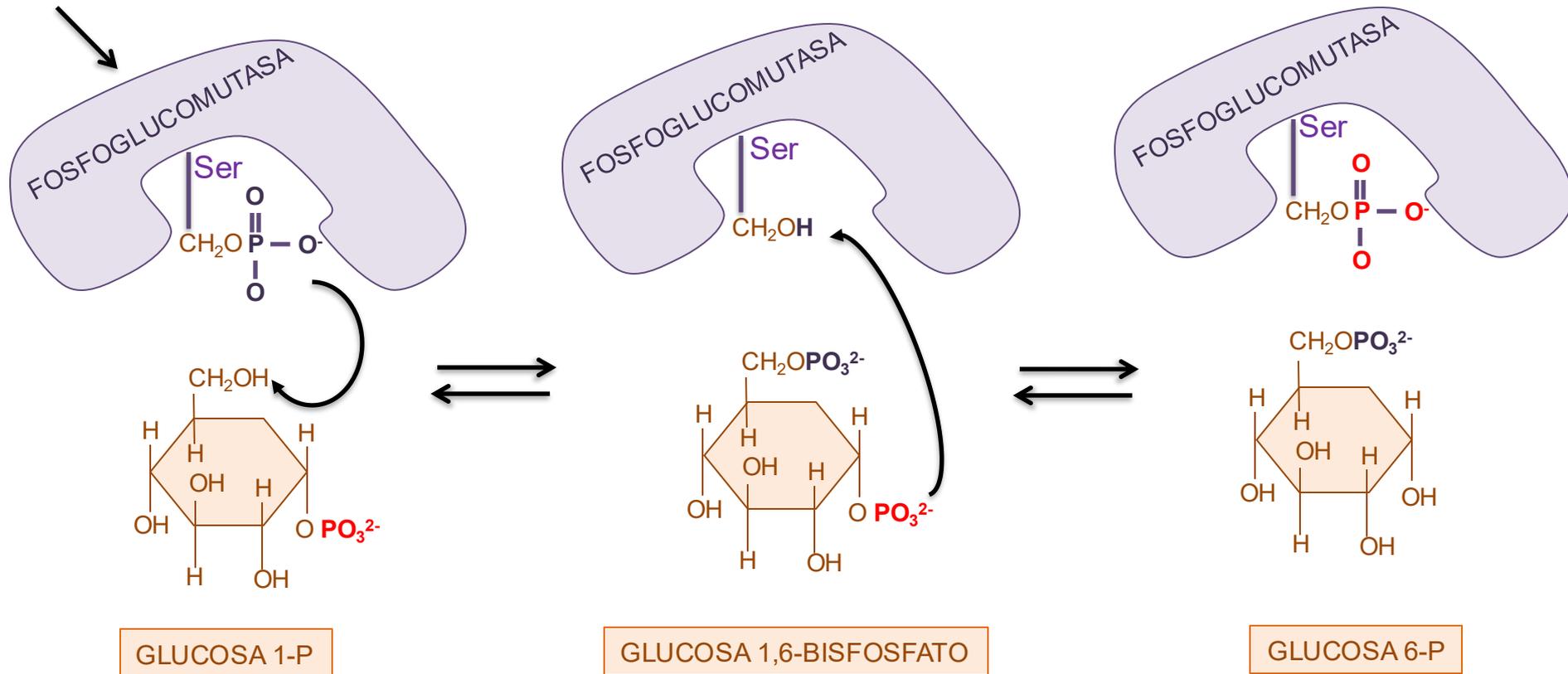
Modificado de: Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2008). *Biología molecular de la célula* (5.ª ed.).



Las enzimas responsables de la degradación del glucógeno se localizan en la periferia del gránulo, permitiendo la movilización rápida en respuesta a señales metabólicas. La cara catalítica de la glucógeno fosforilasa, se orienta hacia el gránulo, en contacto directo con el sustrato, mientras que su cara reguladora se encuentra en el extremo opuesto, facilitando así un control eficiente y localizado de la degradación del glucógeno.

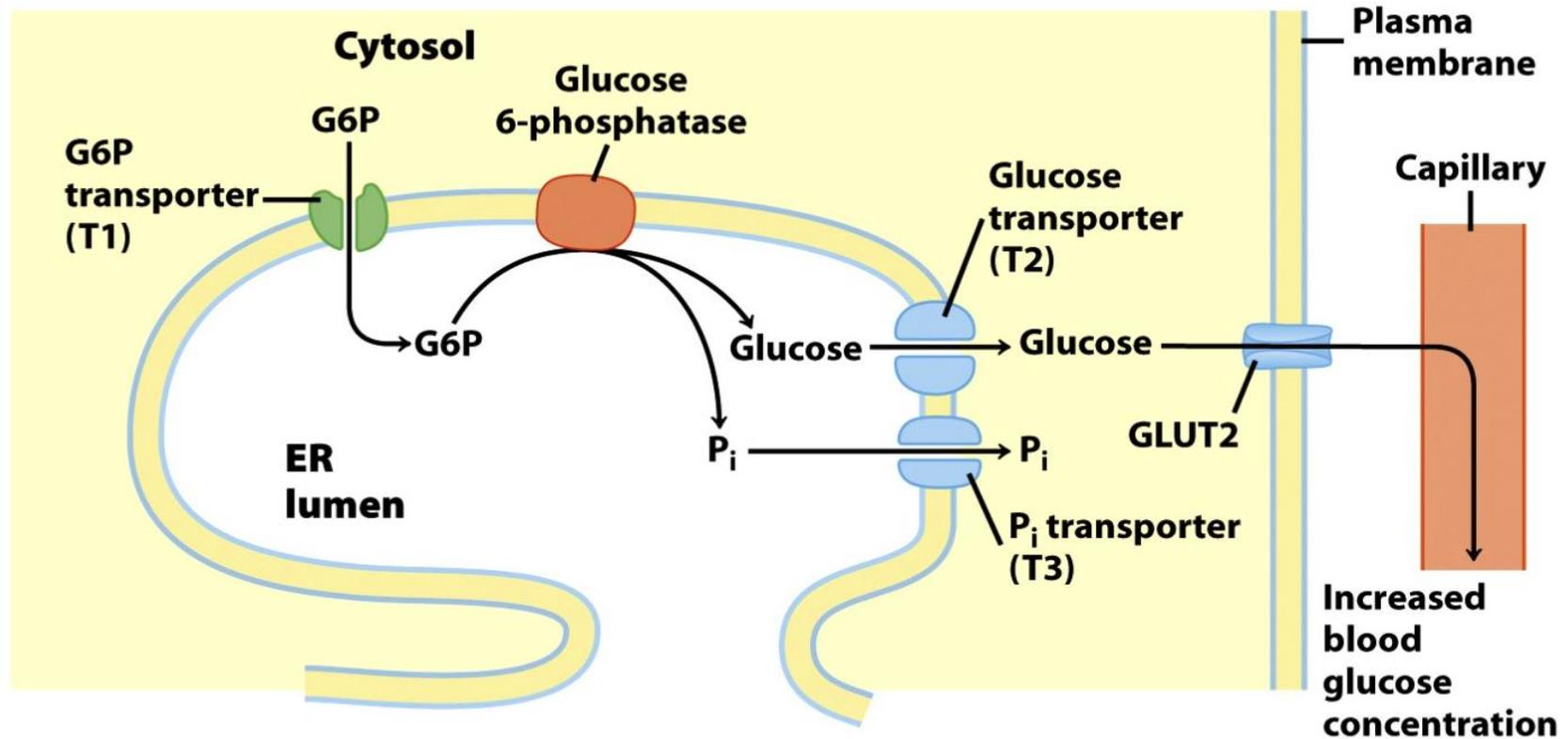
DEGRADACIÓN DEL GLUCÓGENO. PASO 3: FOSFOGLUCOMUTASA

Fosfoglucomutasa con un residuo de Ser fosforilado en el centro activo.



Conversión de glucosa-1-fosfato en glucosa-6-fosfato por acción de la fosfoglucomutasa. Esta enzima contiene un residuo de serina fosforilado en su centro activo, que transfiere un grupo fosfato al carbono 6 de la glucosa-1-fosfato, generando glucosa-1,6-bisfosfato como intermediario. Posteriormente, el grupo fosfato del carbono 1 es transferido de vuelta a la serina, produciendo glucosa-6-fosfato y regenerando la enzima activa.

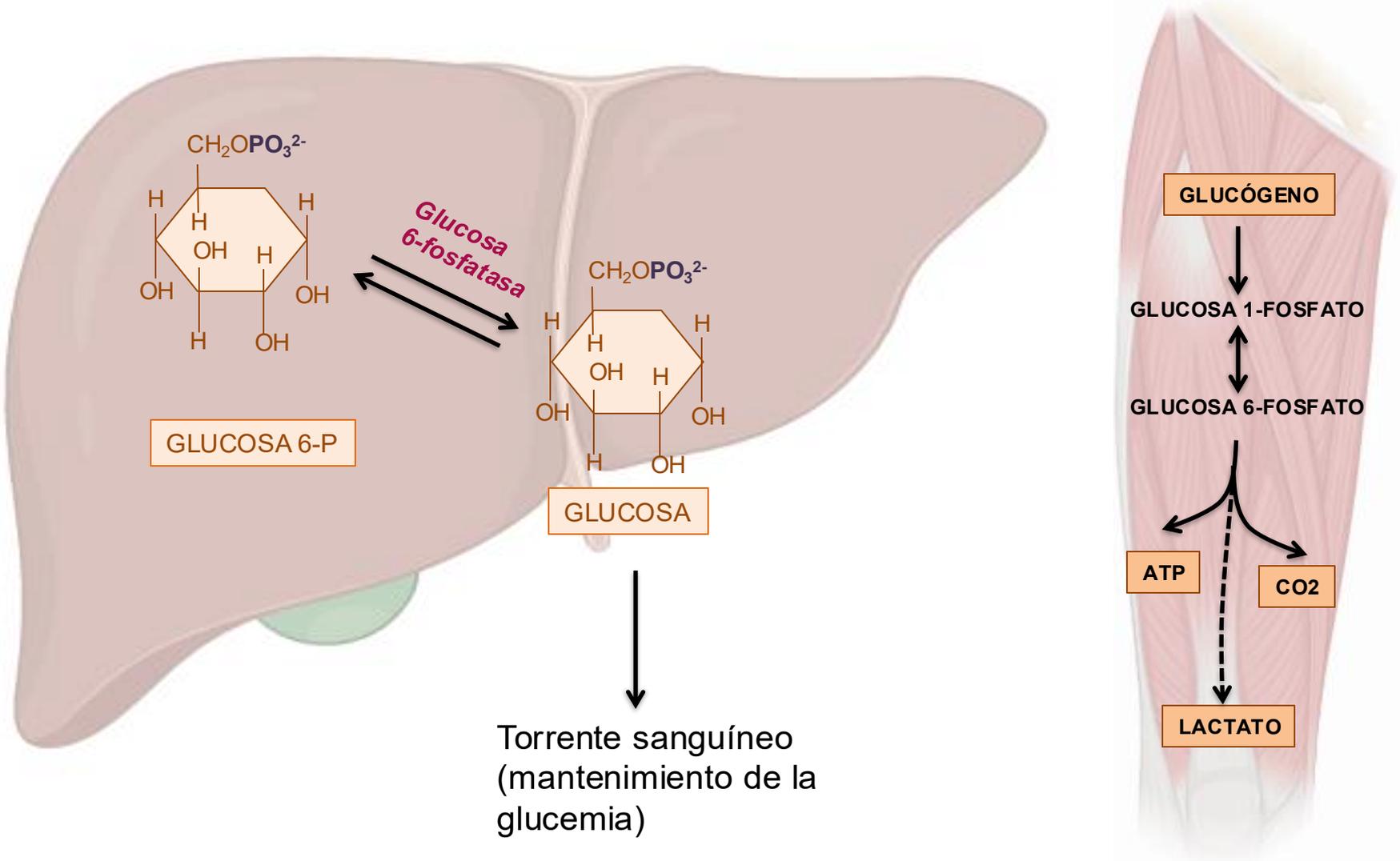
DEGRADACIÓN DEL GLUCÓGENO. PASO 4: GLUCOSA 6-FOSFATASA



Tomado de :Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2009). *Lehninger. Principios de bioquímica* (5.ª ed)

La glucosa-6-fosfatasa se encuentra en el retículo endoplásmico hepático. La glucosa-6-fosfato entra al retículo a través del transportador T1, donde la enzima glucosa-6-fosfatasa defosforila el sustrato, liberando glucosa y fosfato inorgánico. Estos productos son exportados al citosol por transportadores específicos (T2 y T3). La glucosa sale posteriormente al torrente sanguíneo mediante GLUT2. Esta enzima está presente en hígado y riñón, pero no en músculo esquelético, lo que impide que este último libere glucosa al exterior y explique su uso local exclusivo del glucógeno movilizado.

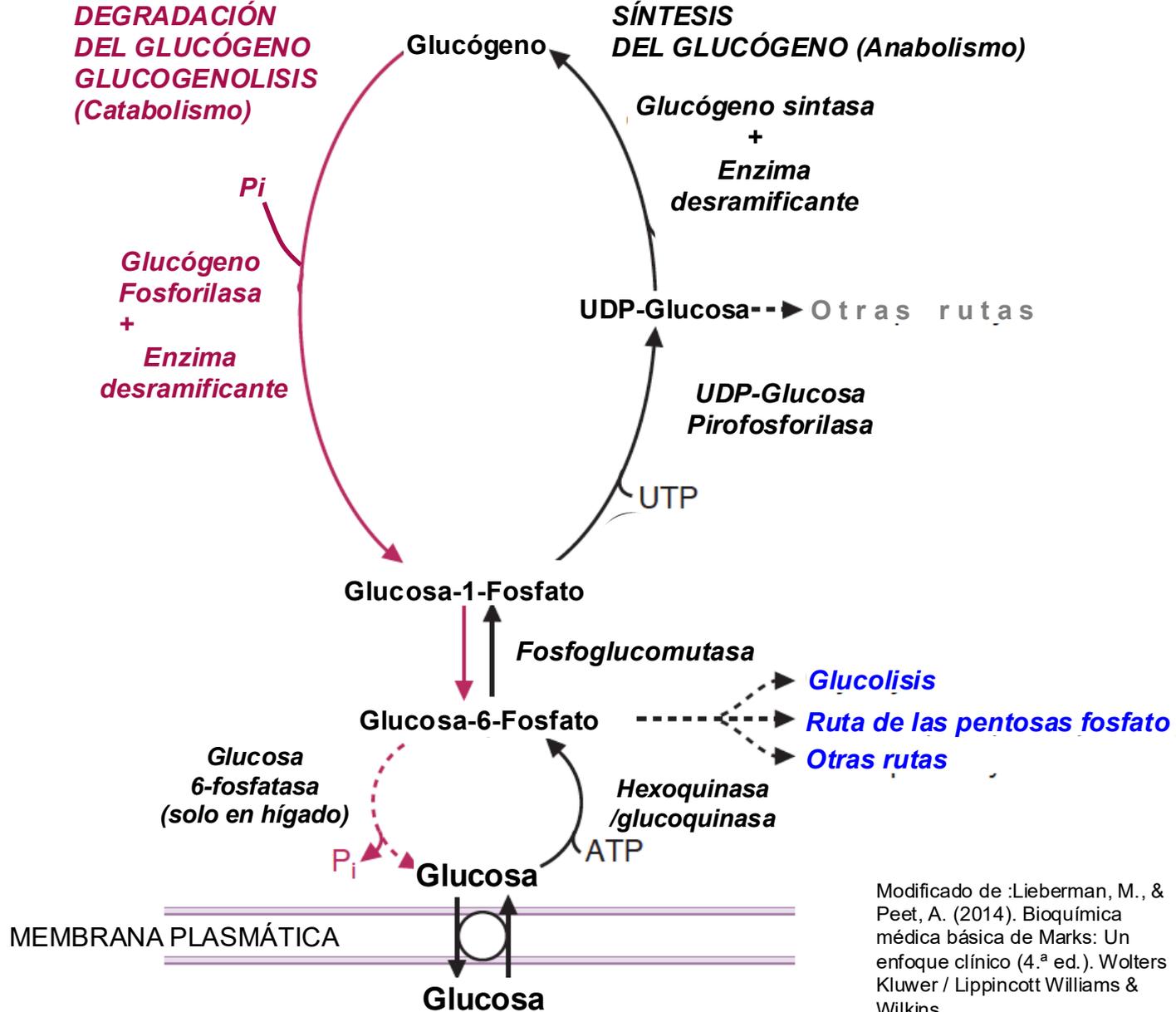
EL HÍGADO CONTIENE GLUCOSA 6-FOSFATASA



El hígado almacena y libera glucosa fundamentalmente en beneficio de otros tejidos, mientras que el músculo lo hace en beneficio propio.

SÍNTESIS DEL GLUCÓGENO

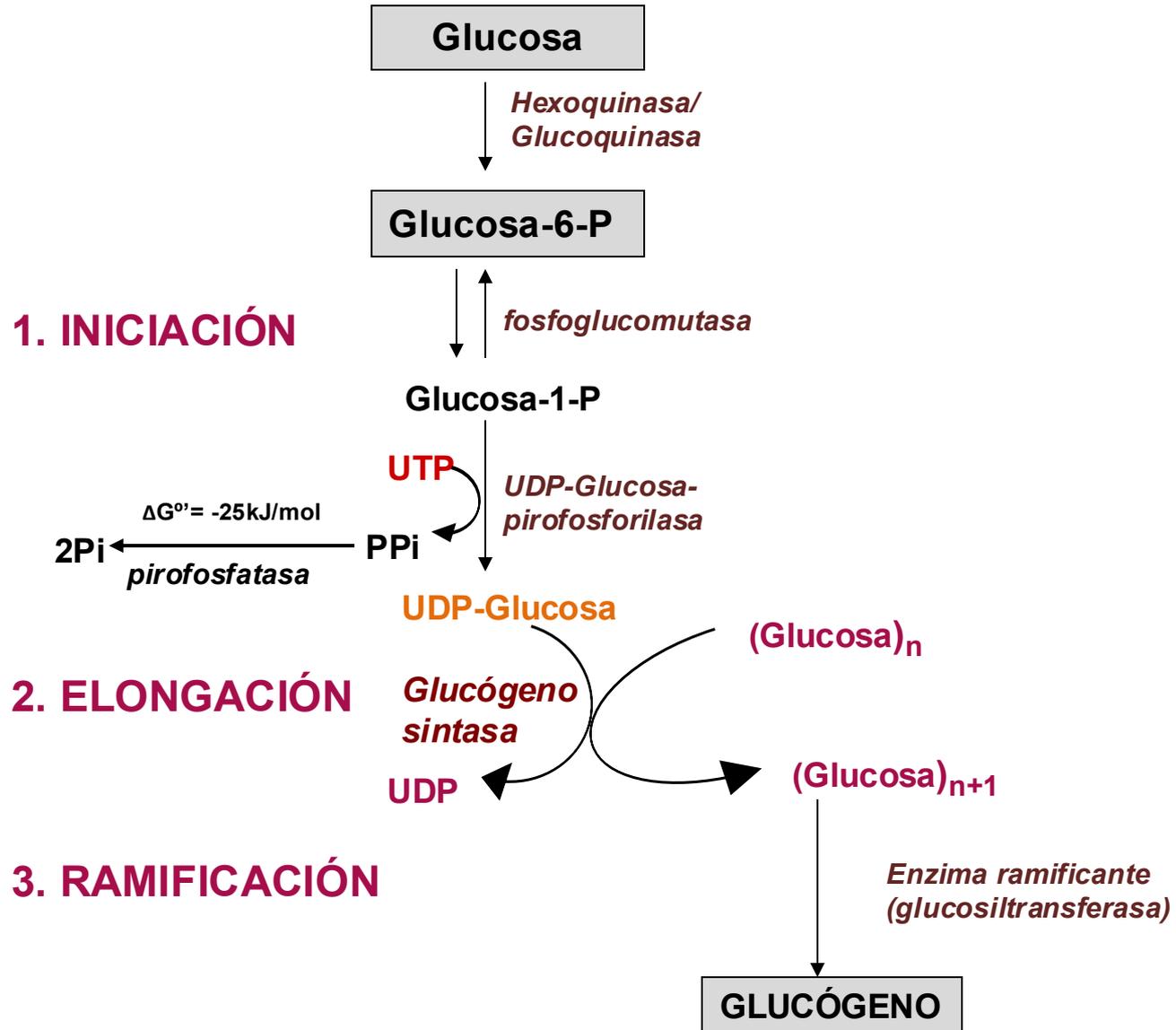
La SÍNTESIS DEL GLUCÓGENO comienza con la conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato y su transformación en glucosa-1-fosfato, que se activa formando UDP-glucosa. Esta molécula es incorporada al polímero por la glucógeno sintasa, y las ramificaciones se introducen mediante una enzima específica.



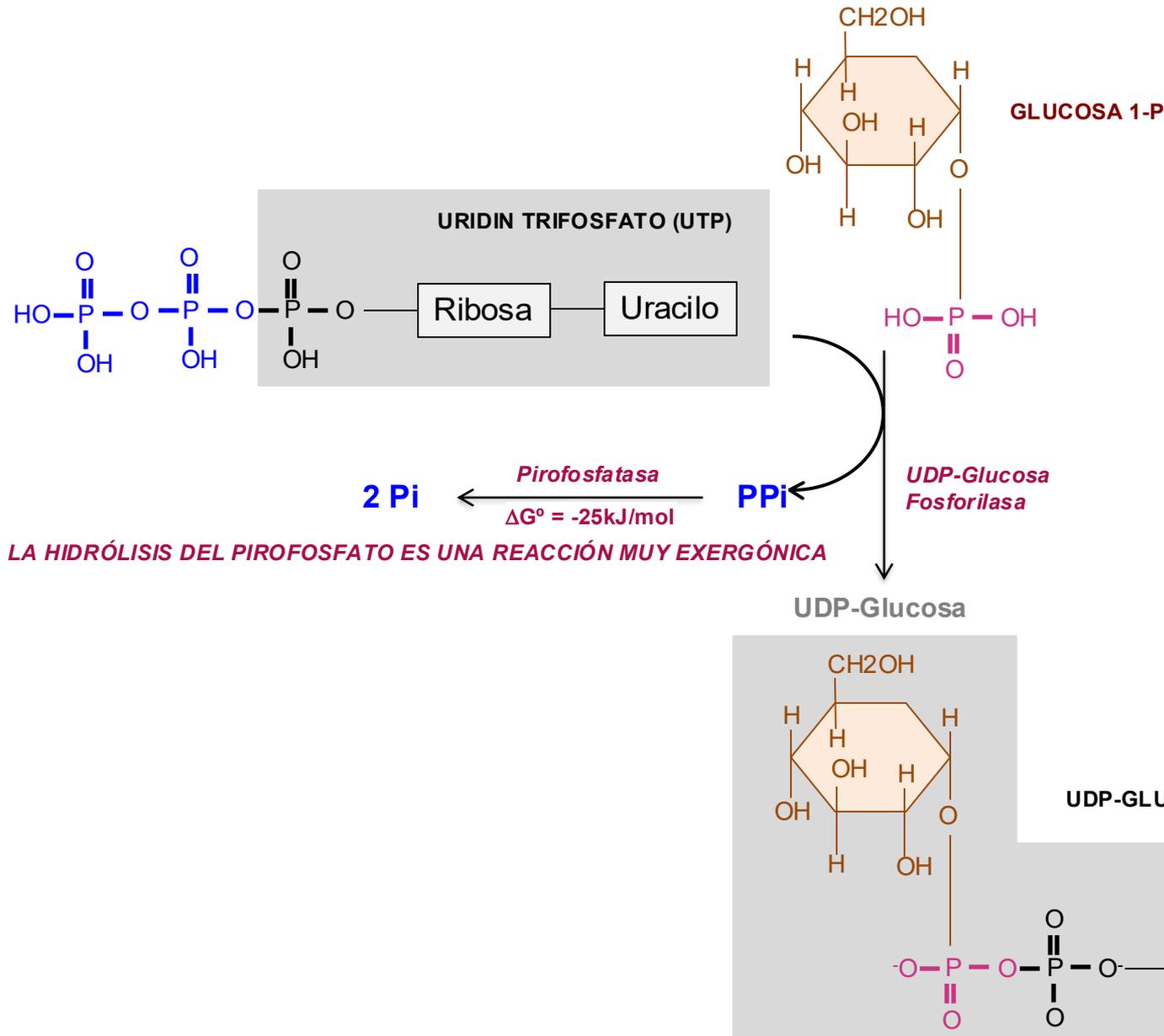
Modificado de :Lieberman, M., & Peet, A. (2014). Bioquímica médica básica de Marks: Un enfoque clínico (4.ª ed.). Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins.

EL GLUCÓGENO SE SINTETIZA A PARTIR DE URIDINA DIFOSFATO GLUCOSA

Tres etapas clave de la síntesis de glucógeno: iniciación, elongación y ramificación. La glucosa se convierte en glucosa-6-fosfato y luego en glucosa-1-fosfato, que se activa como UDP-glucosa. Esta molécula es utilizada por la glucógeno sintasa para alargar la cadena por enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$, y finalmente la enzima ramificante introduce enlaces $\alpha(1\rightarrow6)$ para formar el glucógeno ramificado.



SÍNTESIS DEL GLUCÓGENO: FASE DE INICIACIÓN. FORMACIÓN DEL DINUCLEÓTIDO-AZÚCAR UDP-GLUCOSA



LA HIDRÓLISIS DEL PIROFOSFATO ES UNA REACCIÓN MUY EXERGÓNICA

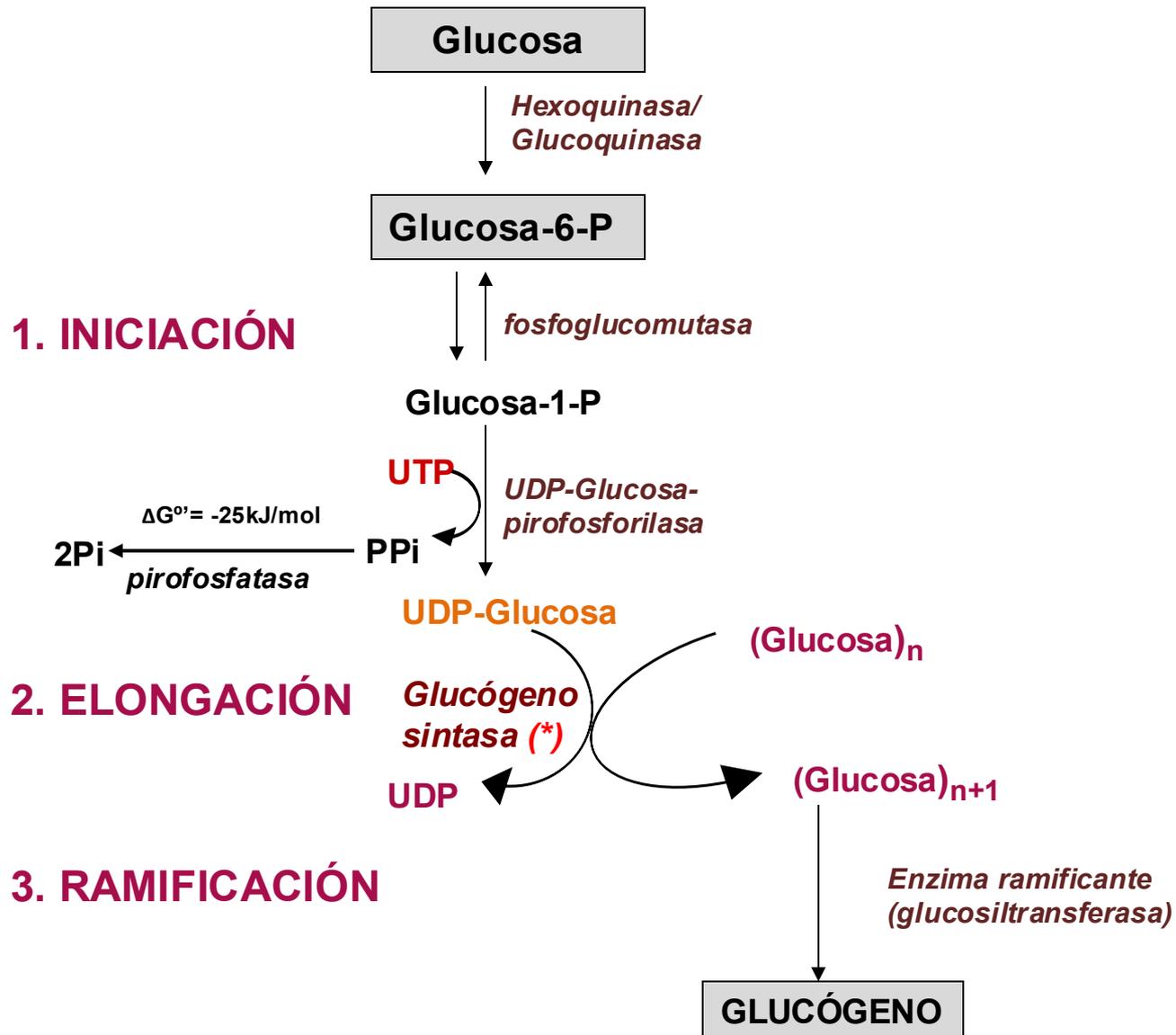
FASE DE INICIACIÓN:

La enzima UDP-glucosa fosforilasa cataliza la reacción entre glucosa-1-fosfato y UTP (uridina trifosfato), generando UDP-glucosa y liberando pirofosfato inorgánico (PPi). Este PPi es rápidamente hidrolizado por una pirofosfatasa en dos fosfatos inorgánicos, lo que libera una gran cantidad de energía ($\Delta G^\circ \approx -25 \text{ kJ/mol}$) y hace que el proceso global sea altamente exergónico

SÍNTESIS DEL GLUCÓGENO: FASE DE ELONGACIÓN.

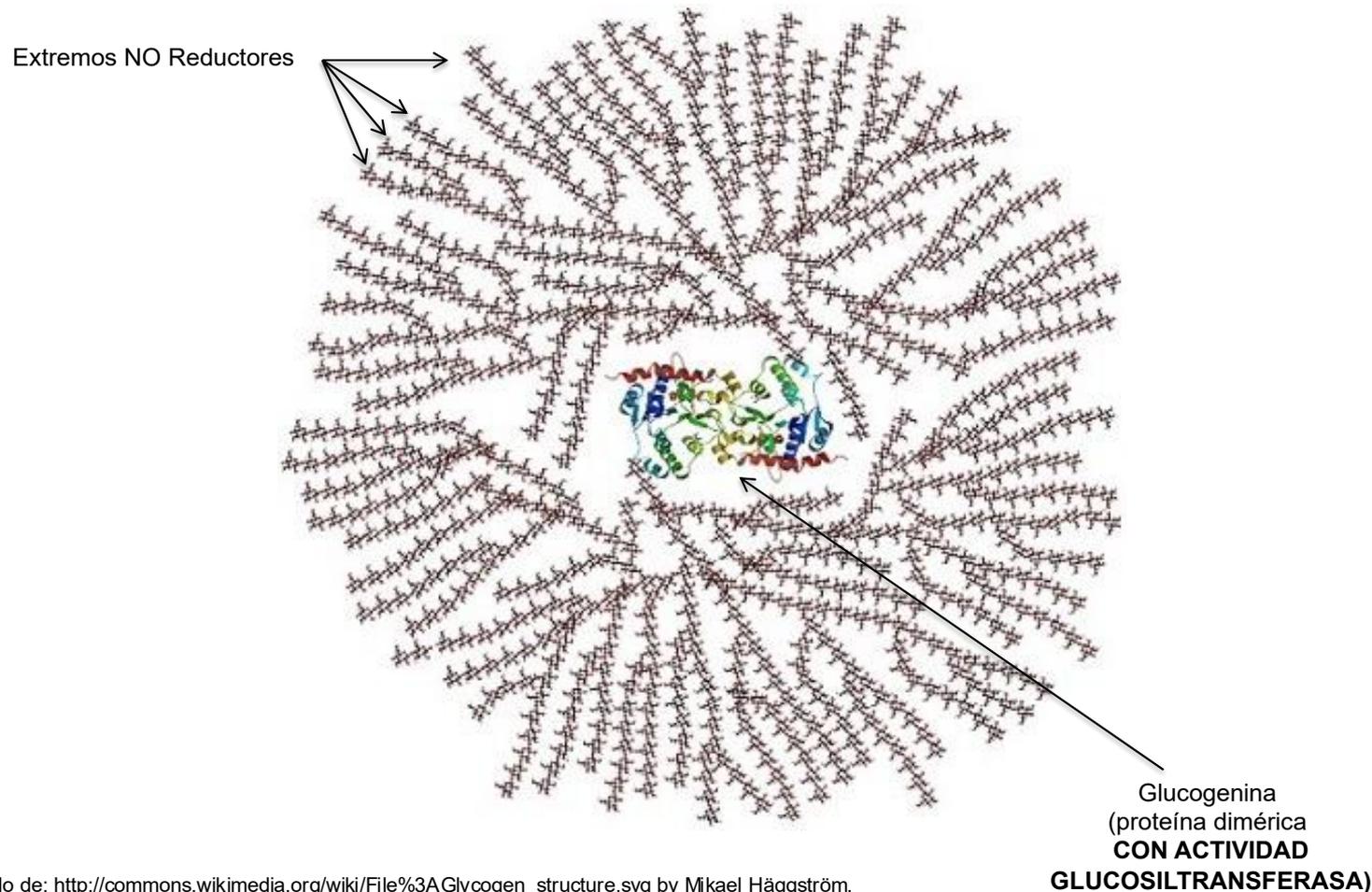
FASE DE

ELONGACIÓN: la formación inicial de la cadena de glucosa es iniciada por la **glucogenina**, una proteína que actúa como cebador autocatalítico. Esta añade los primeros residuos de glucosa a un residuo tirosina de su propia estructura. Una vez establecida esta cadena corta inicial, la **glucógeno sintasa** toma el relevo y continúa alargando la cadena mediante la incorporación de residuos de glucosa desde la UDP-glucosa.



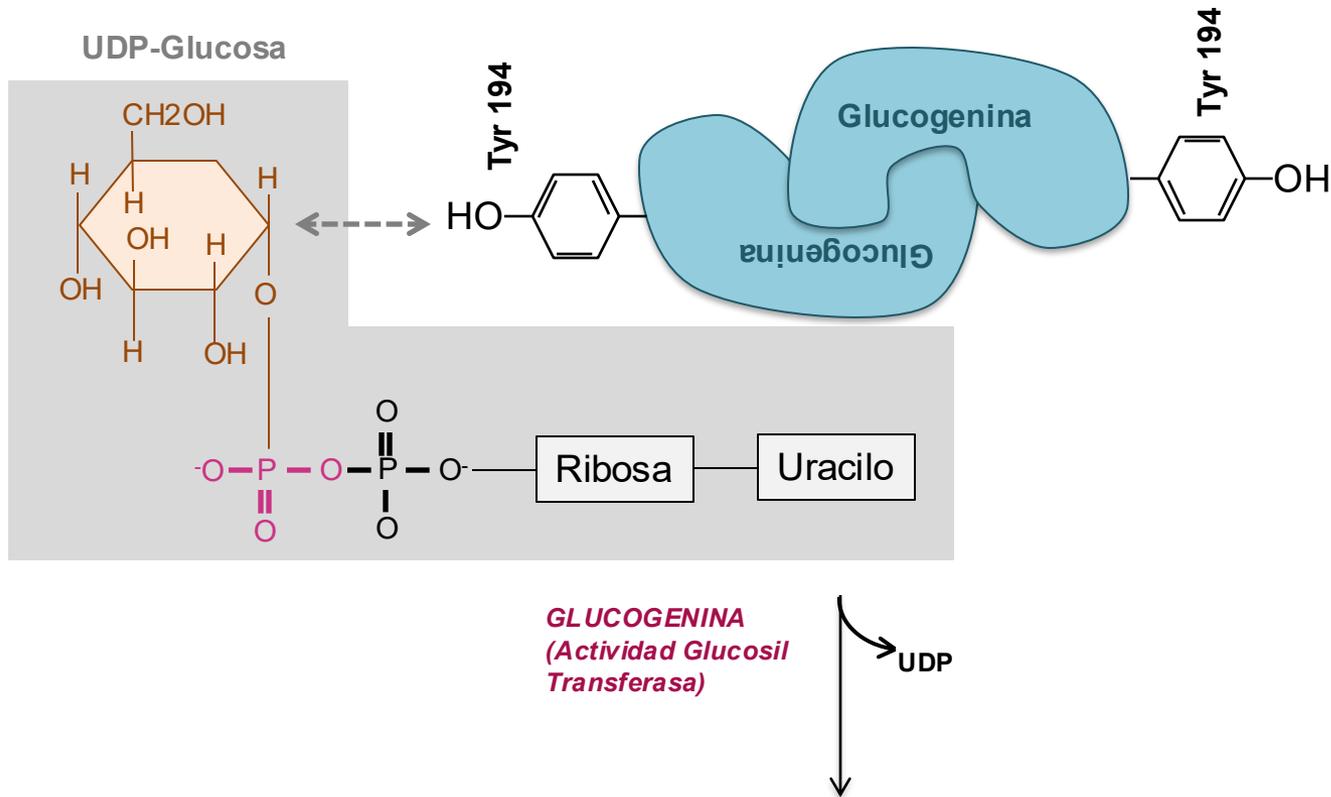
(*) La síntesis de la cadena de glucosas es iniciada por la glucogenina

SÍNTESIS DEL GLUCÓGENO: FASE DE ELONGACIÓN. GLUCOGENINA



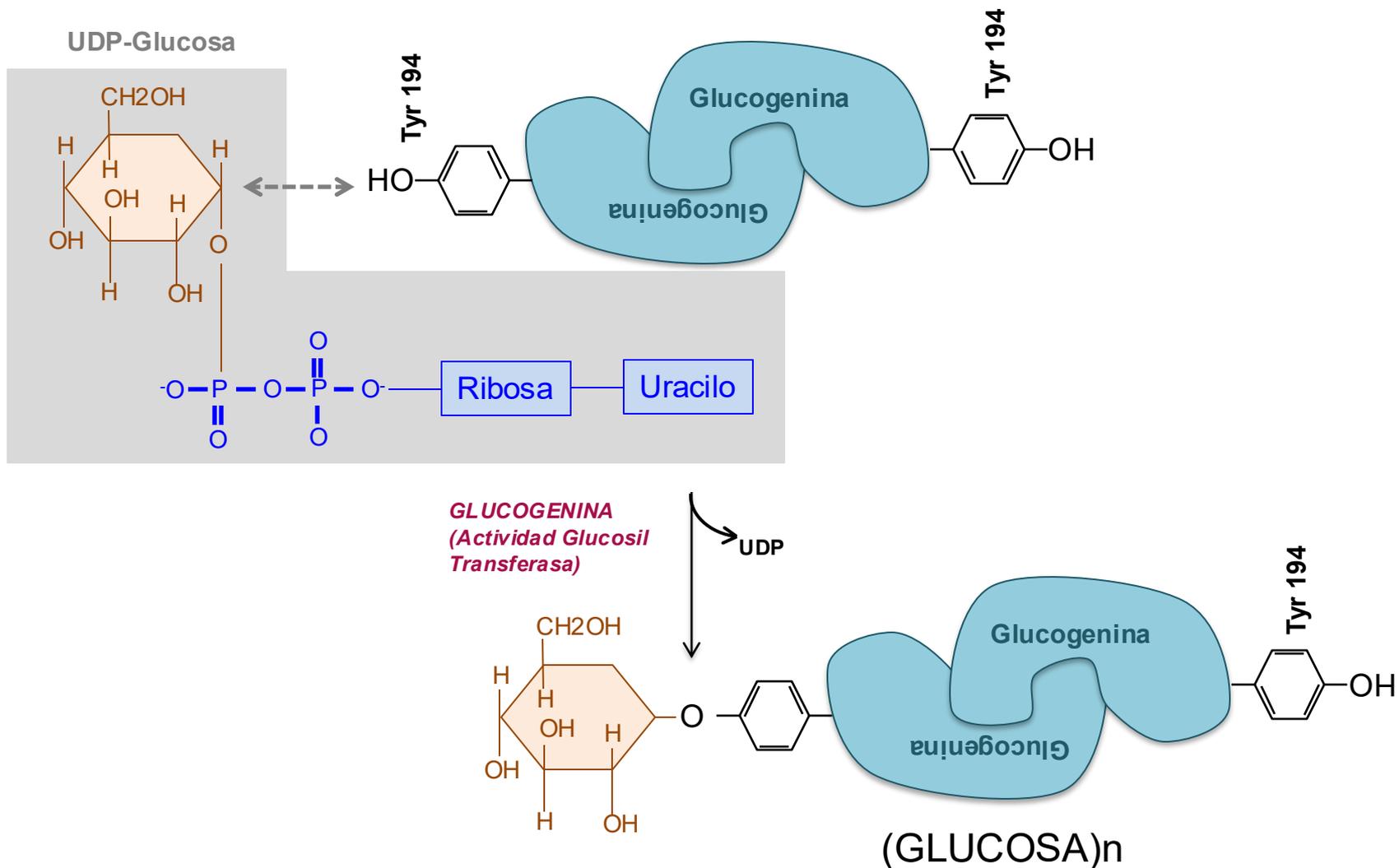
Estructura tridimensional del glucógeno, destacando el papel esencial de la **glucogenina** en el inicio de su síntesis. La glucogenina, una proteína dimérica con actividad glucosiltransferasa, se sitúa en el núcleo del gránulo y cataliza la unión de los primeros residuos de glucosa, iniciando así la formación de las cadenas glucídicas. El primer residuo de glucosa se une covalentemente al grupo hidroxilo de un residuo de tirosina de la glucogenina.

SÍNTESIS DEL GLUCÓGENO: FASE DE ELONGACIÓN. GLUCOGENINA



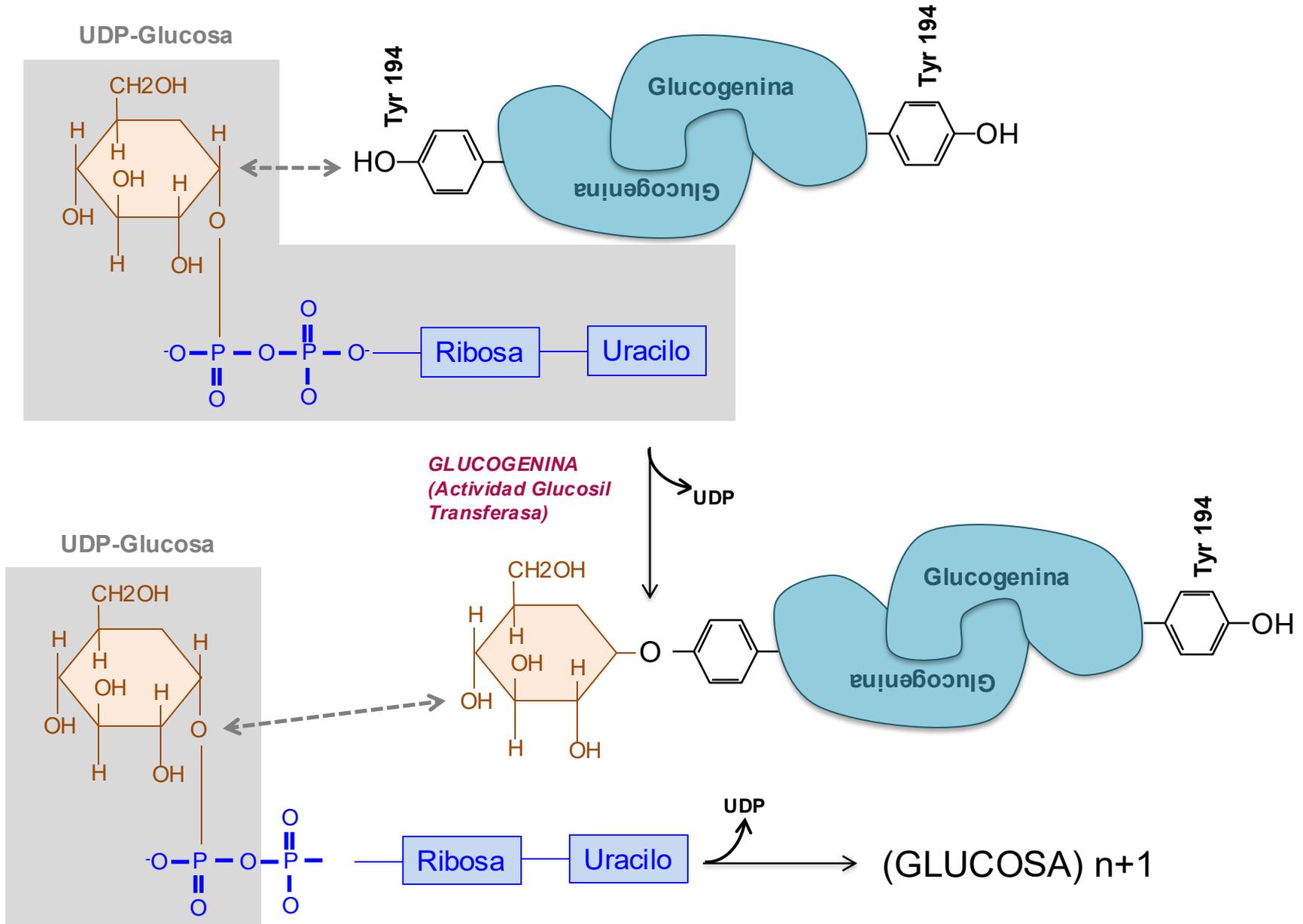
Cada subunidad de **glucogenina** contiene un residuo de tirosina (Tyr-194) cuyo grupo hidroxilo sirve como punto de anclaje para la primera molécula de glucosa. Esta glucosa procede de una UDP-glucosa, y es transferida covalentemente por la propia glucogenina gracias a su actividad glucosiltransferasa. La reacción libera UDP y marca el inicio de la formación del núcleo del glucógeno, sobre el cual se irán añadiendo más residuos de glucosa para construir la estructura ramificada final.

SÍNTESIS DEL GLUCÓGENO: FASE DE ELONGACIÓN. GLUCOGENINA



A partir de este primer residuo, la **glucogenina** añade varias unidades de glucosa adicionales, formando una cadena corta lineal que servirá como punto de partida para la acción posterior de la glucógeno sintasa y la enzima ramificante. Esta estructura inicial marca el comienzo de la formación del glucógeno ramificado.

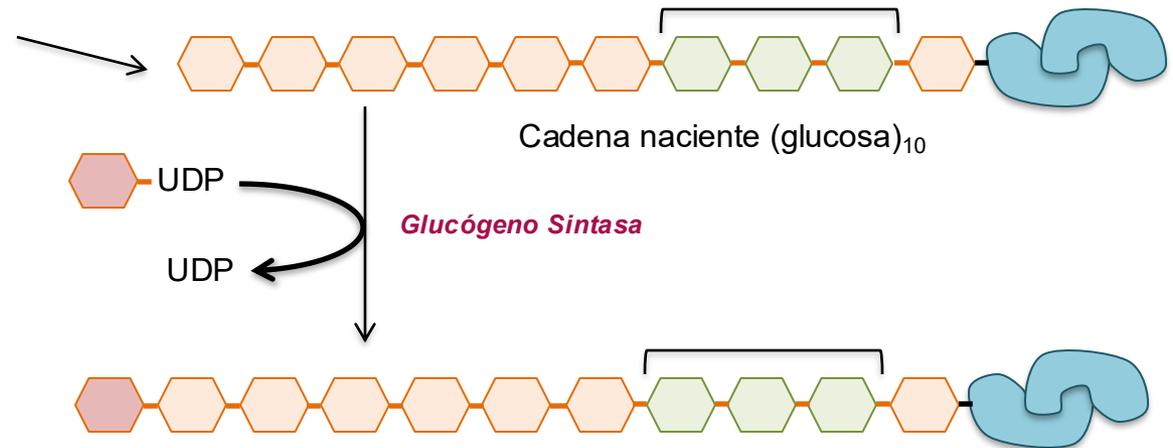
SÍNTESIS DEL GLUCÓGENO: FASE DE ELONGACIÓN. GLUCOGENINA



Se repite el mismo proceso 6 veces (alargamiento de la cadena)

SÍNTESIS DEL GLUCÓGENO: FASE DE ELONGACIÓN. GLUCÓGENO SINTASA

Extremo NO Reductor

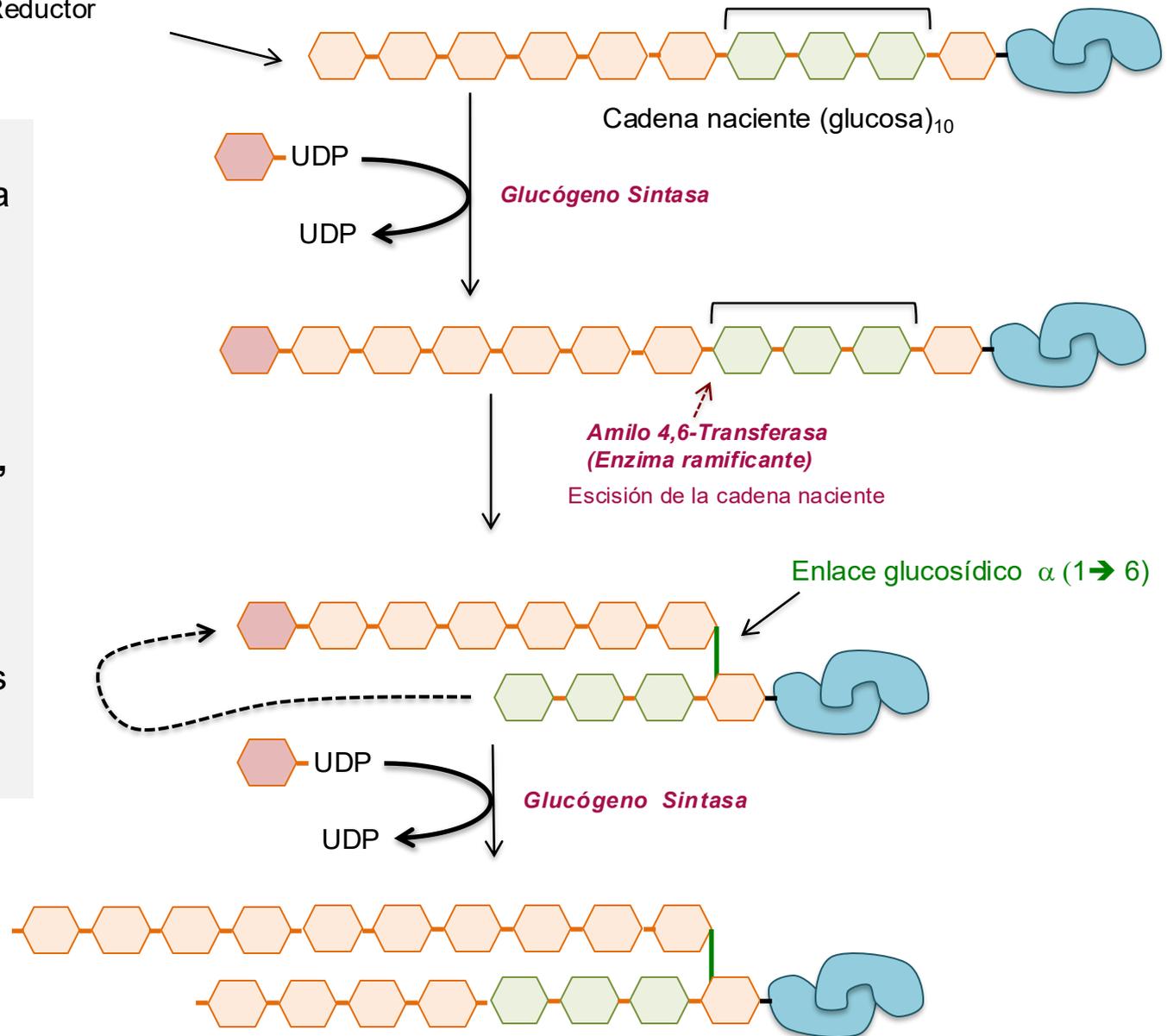


Una vez formada una cadena de al menos 5 a 10 residuos por la acción inicial de la glucogenina, **la elongación continúa por acción de la glucógeno sintasa**, que forma enlaces $\alpha(1 \rightarrow 4)$. Sin embargo, para generar la estructura ramificada propia del glucógeno, será necesaria la intervención posterior de la enzima ramificante, que introducirá enlaces $\alpha(1 \rightarrow 6)$, aumentando la solubilidad y la velocidad de síntesis y degradación del polímero.

SÍNTESIS DEL GLUCÓGENO: FASE DE RAMIFICACIÓN.

Extremo NO Reductor

Para generar la estructura ramificada propia del glucógeno, será necesaria la intervención posterior de la **enzima ramificante**, que introducirá enlaces $\alpha(1\rightarrow6)$, aumentando la solubilidad y la velocidad de síntesis y degradación del polímero.



REPASO: 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)

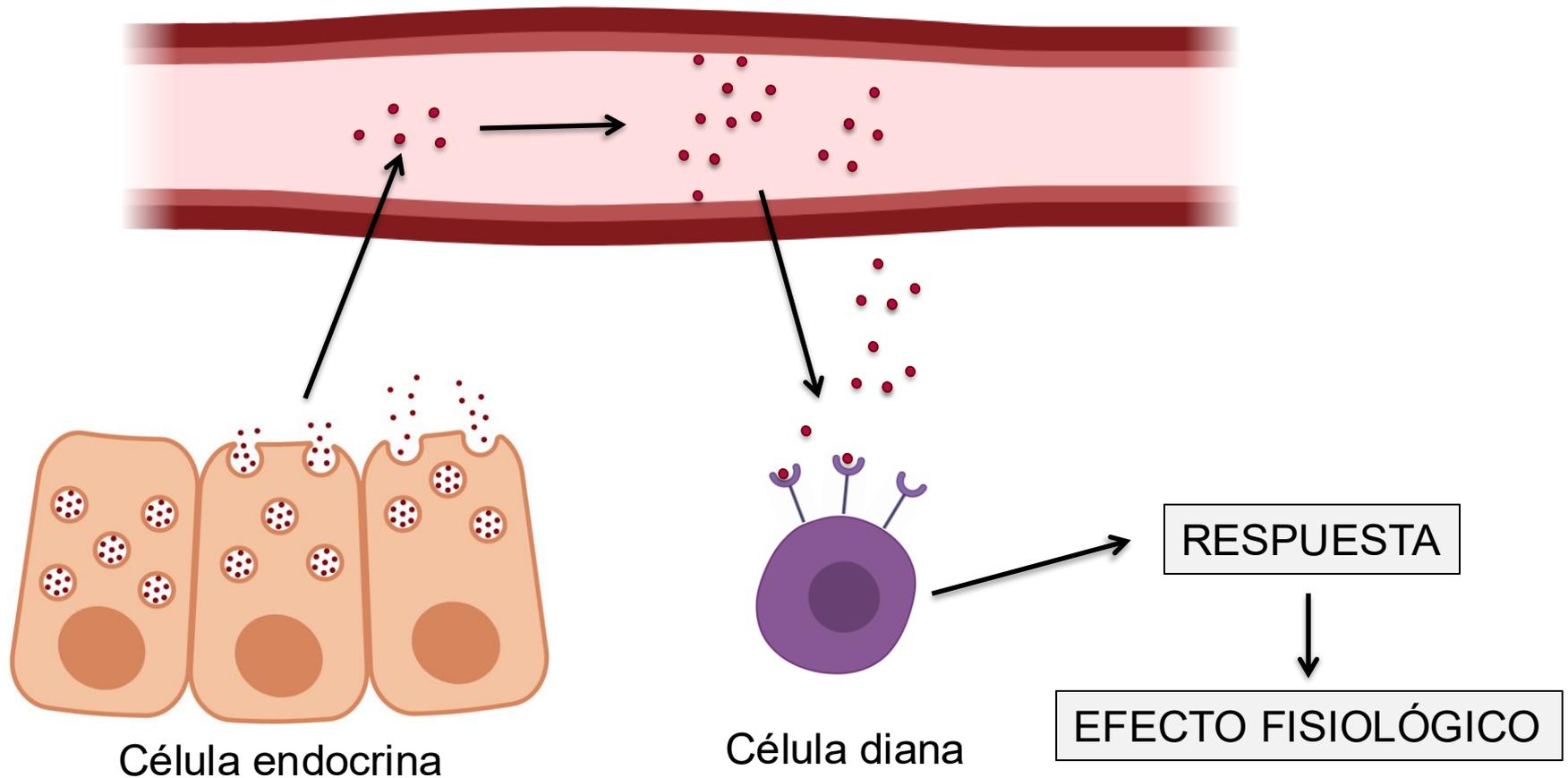
GENERALIDADES:

- 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*
 - *o cambios en la regulación genética (inducción o represión génica)*

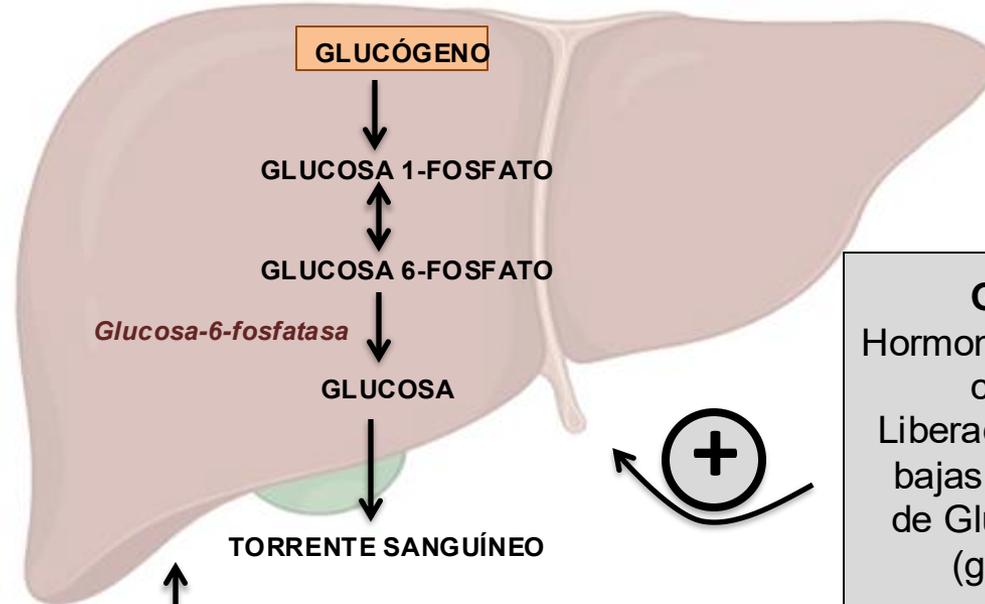
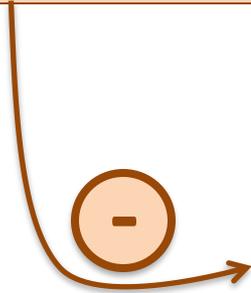
CONCEPTO DE HORMONA

HORMONAS: sustancias químicas secretadas por ciertos órganos/tejidos del cuerpo (órganos endocrinos) que son transportadas por la sangre hasta sus tejidos diana, donde se unen a receptores específicos activando una respuesta intracelular que se traduce en un efecto fisiológico concreto.



REGULACIÓN HORMONAL DE LAS RUTAS METABÓLICAS.

INSULINA
Hormona anabolizante.
Liberada en respuesta a
altas concentraciones
de Glucosa en sangre
(glucemia elevada)



GLUCAGÓN
Hormona movilizadora de
combustibles
Liberada en respuesta a
bajas concentraciones
de Glucosa en sangre
(glucemia baja)

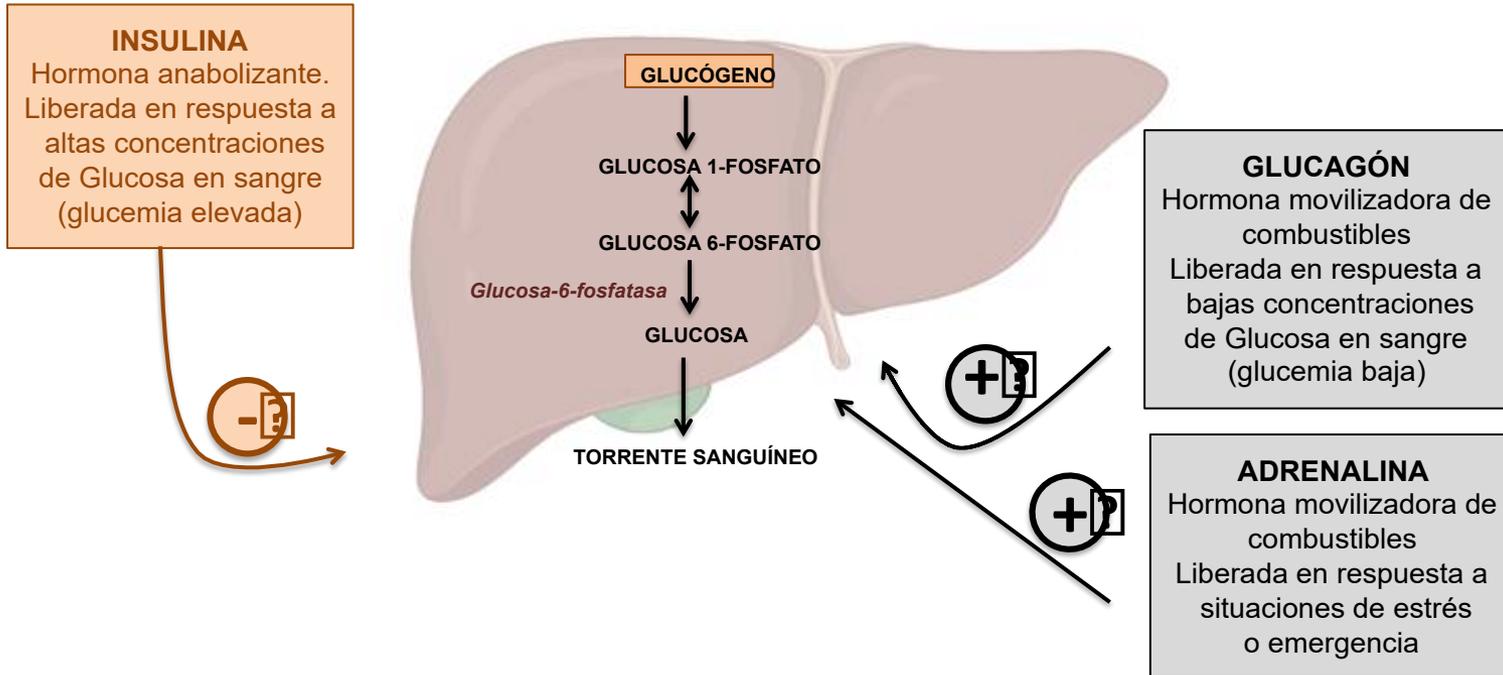


ADRENALINA
Hormona movilizadora de
combustibles
Liberada en respuesta a
situaciones de estrés
o emergencia



El metabolismo del glucógeno hepático está regulado por hormonas. El glucagón y la adrenalina estimulan su degradación (glucogenólisis) en respuesta al ayuno o al estrés, favoreciendo la liberación de glucosa a la sangre. En cambio, la insulina promueve su síntesis (glucogénesis) cuando la glucosa plasmática es elevada, favoreciendo su almacenamiento.

REGULACIÓN HORMONAL DE LAS RUTAS METABÓLICAS.

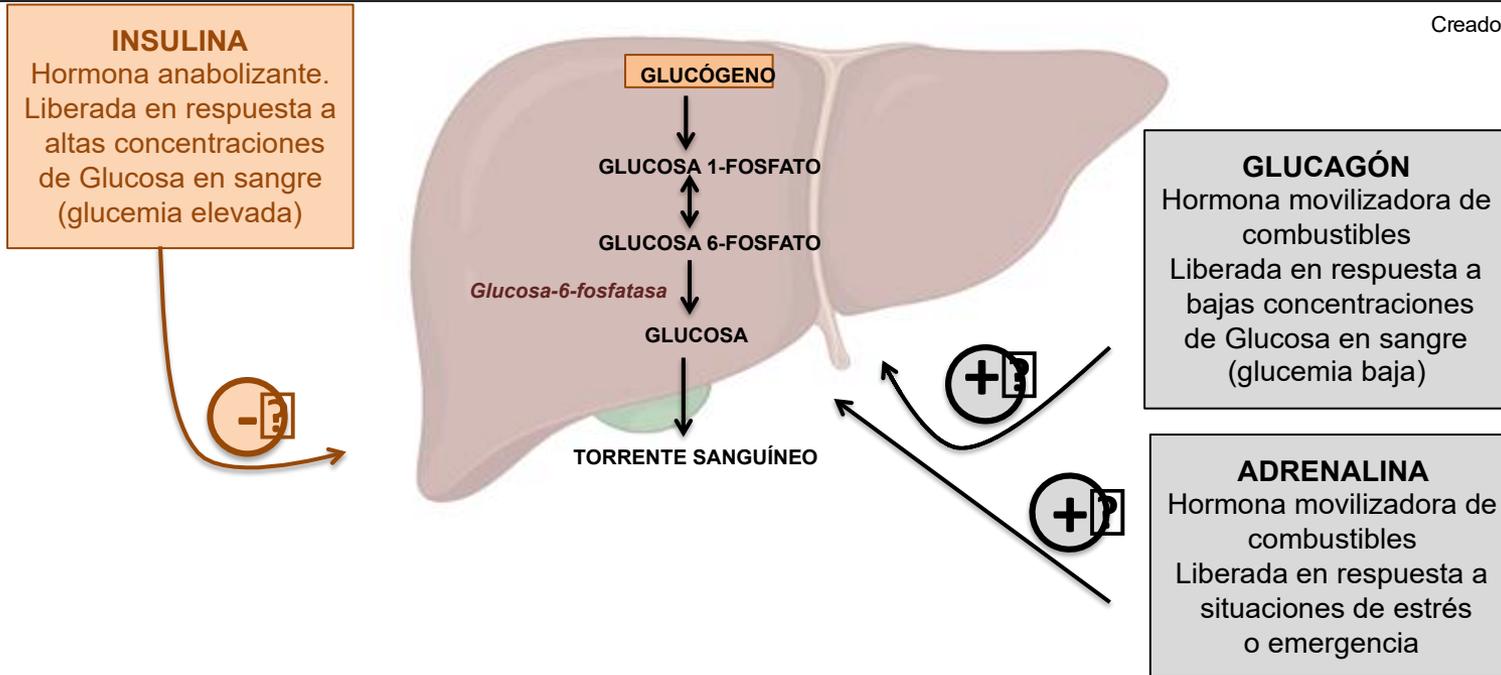


	GLUCAGÓN	ADRENALINA	INSULINA
Fuente:	Células α páncreas	Médula Adrenal	Células β páncreas
Tejido Diana:	Hígado	Músculo (>> hígado)	Músculo, Hígado, Adipo
Efectos:			
Glucólisis	↓	---	↑
Gluconeogénesis	↑	---	↓

Recordemos que la insulina estimula la glucólisis y reprime la gluconeogénesis, favoreciendo el uso y almacenamiento de glucosa. En contraste, el glucagón y la adrenalina inhiben la glucólisis y activan la gluconeogénesis, promoviendo la producción de glucosa en situaciones de ayuno o estrés.

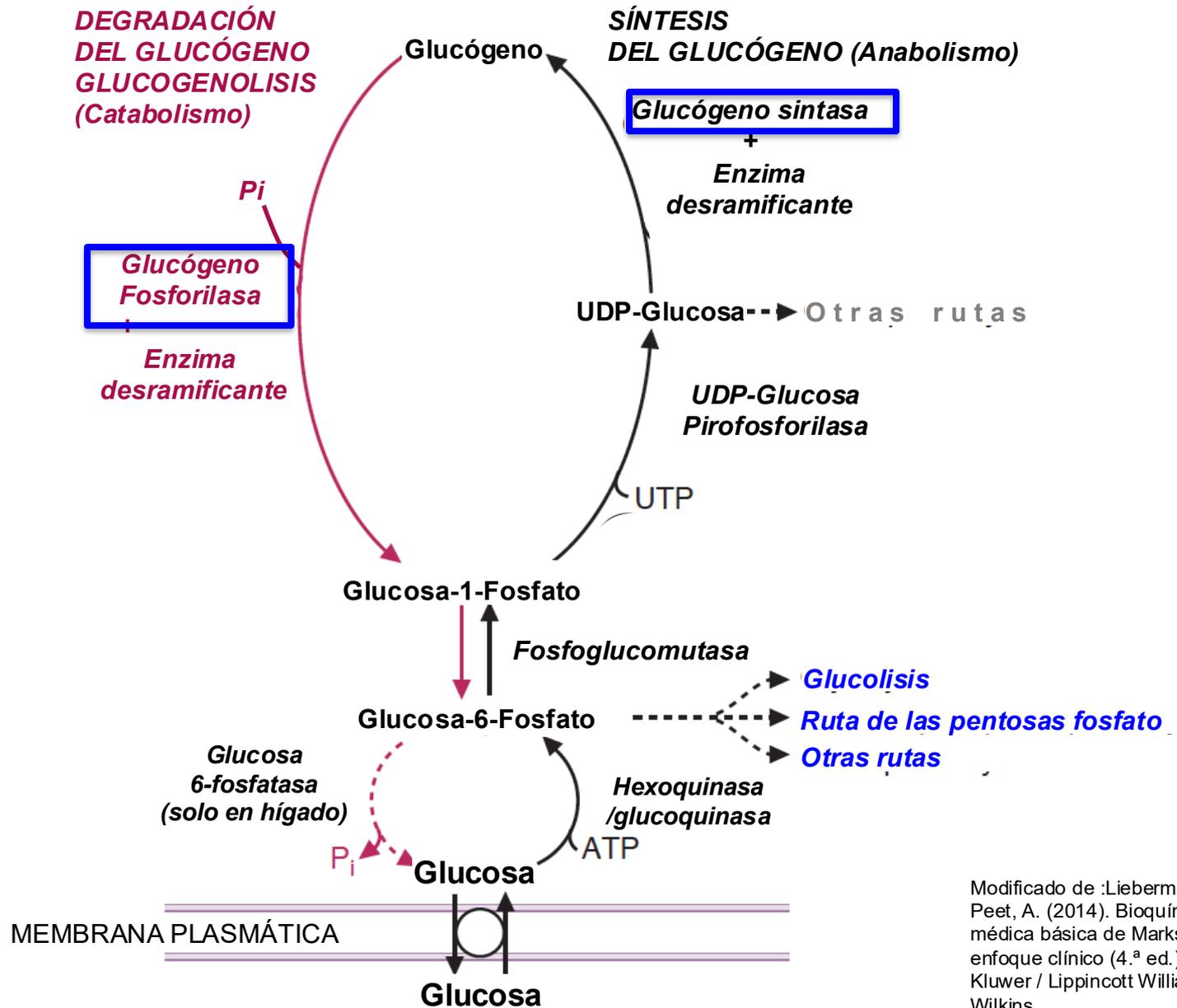
REGULACIÓN HORMONAL DE LAS RUTAS METABÓLICAS.

Creado con BioRender.com



	GLUCAGÓN	ADRENALINA	INSULINA
Fuente:	Células α páncreas	Médula Adrenal	Células β páncreas
Tejido Diana:	Hígado	Músculo (>> hígado)	Músculo, Hígado, Adipo
Efectos:			
Glucolisis	↓	---	↑
Gluconeogénesis	↑	---	↓
Glucogenolisis	↑	↑	↓
Síntesis de Glucógeno	↓	↓	↑

SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN DEL GLUCÓGENO: PUNTOS CLAVE DE REGULACION ENZIMÁTICA

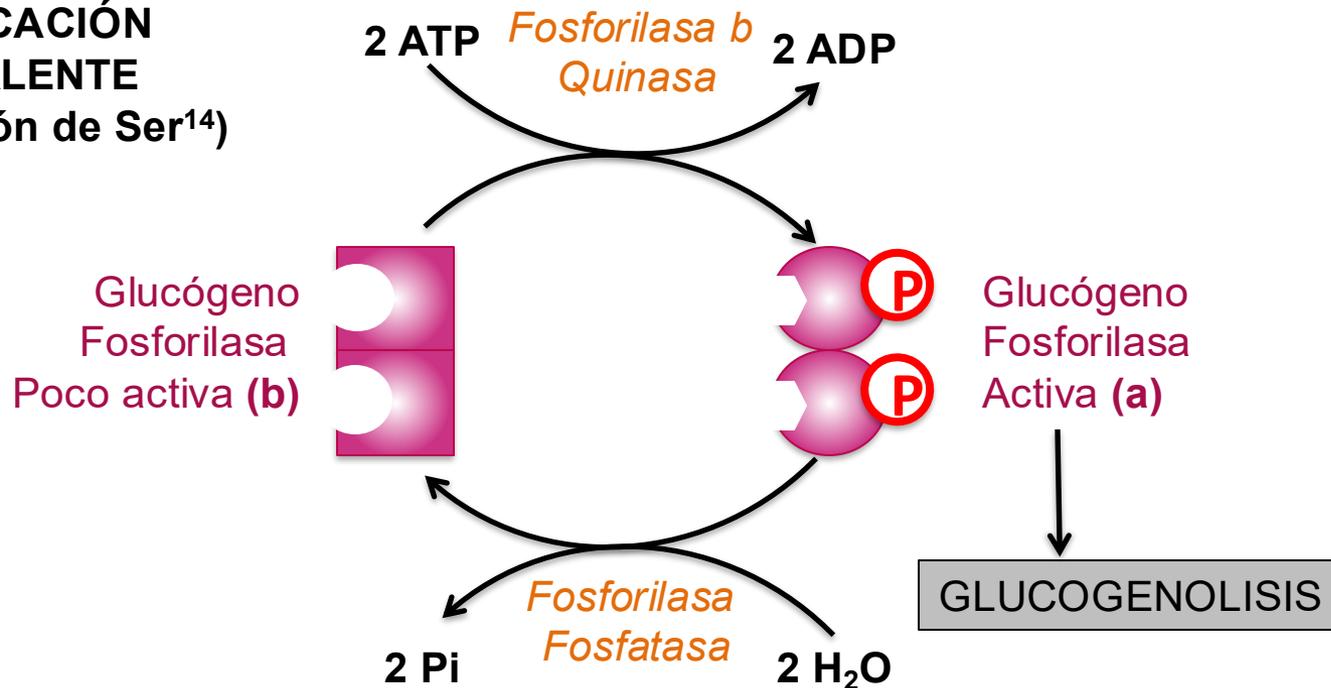


Modificado de :Lieberman, M., & Peet, A. (2014). Bioquímica médica básica de Marks: Un enfoque clínico (4.ª ed.). Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins.

REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA.

LAS GLUCÓGENO FOSFORILASAS DE HÍGADO Y DE MÚSCULO SON ISOENZIMAS CODIFICADOS POR GENES DIFERENTES Y QUE DIFIEREN EN SUS PROPIEDADES REGULADORAS.

REGULACIÓN POR MODIFICACIÓN COVALENTE
(fosforilación de Ser¹⁴)

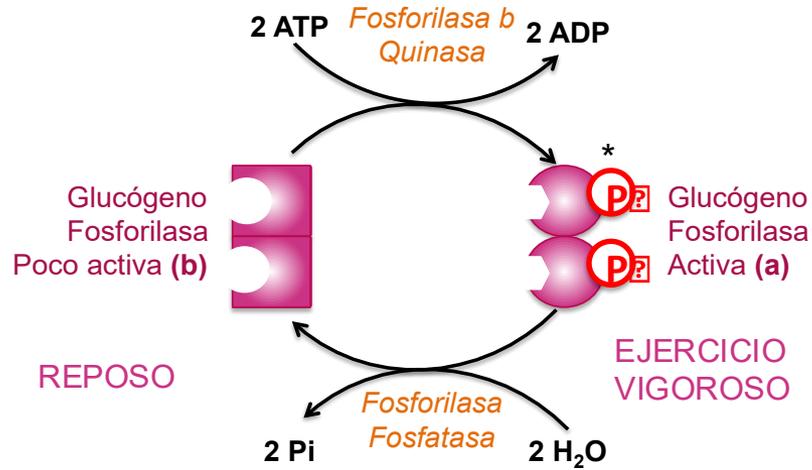


La forma activa (a) se genera por acción de una quinasa específica (Fosforilasa b quinasa), mientras que la Fosforilasa Fosfatasa revierte el proceso, inactivando la enzima. Existen isoenzimas específicas en músculo e hígado, cuya regulación responde a señales hormonales y permite una movilización del glucógeno adaptada a las necesidades del tejido.

REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA MUSCULAR

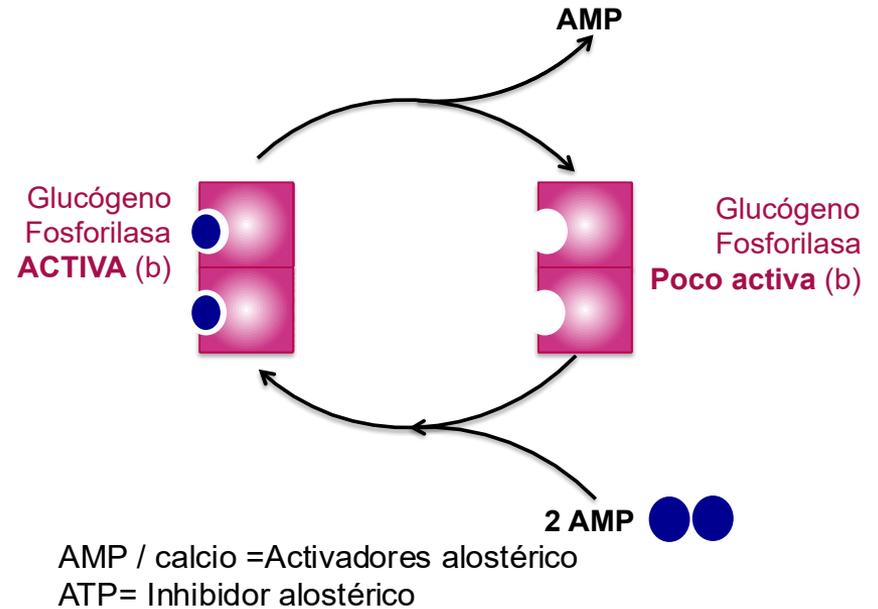
MÚSCULO. Objetivo. Producción de ATP vía Glucólisis. Activación por Adrenalina.

1. REGULACIÓN POR MODIFICACIÓN COVALENTE



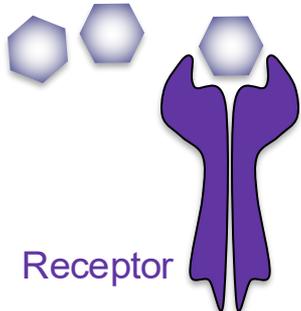
* Fosforilación a nivel de la Serina 14

3. REGULACIÓN ALOSTÉRICA



2. REGULACIÓN HORMONAL

Adrenalina



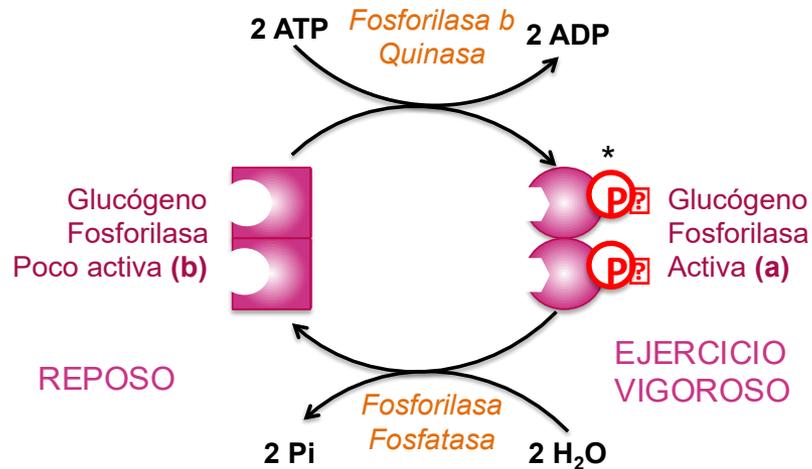
Cascada de fosforilaciones



REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA MUSCULAR

MÚSCULO. Objetivo. Producción de ATP vía Glucolisis. Activación por Adrenalina.

1. REGULACIÓN POR MODIFICACIÓN COVALENTE



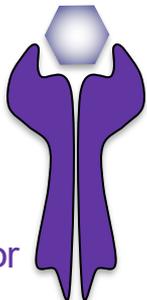
* Fosforilación a nivel de la Serina 14

1.- REGULACIÓN POR MODIFICACIÓN COVALENTE.

La fosforilación reversible en el residuo Ser14 convierte la forma poco activa (b) en la forma activa (a). Este proceso es catalizado por la fosforilasa b quinasa, que se activa en condiciones de ejercicio vigoroso, mientras que la fosfatasa revierte esta modificación en situaciones de reposo, devolviendo la enzima a su forma inactiva. Esta modificación covalente es esencial para una activación sostenida durante demandas energéticas elevadas.

2. REGULACIÓN HORMONAL

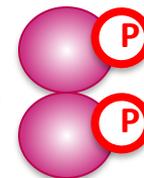
Adrenalina



Receptor



Cascada de fosforilaciones



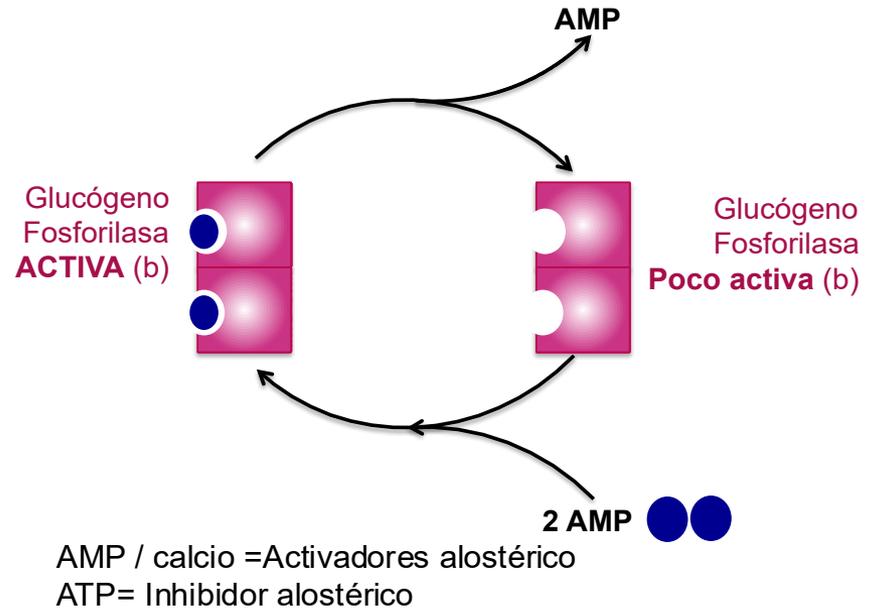
Glucógeno Fosforilasa Activa (a)

REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA MUSCULAR

MÚSCULO. Objetivo. Producción de ATP vía Glucolisis. Activación por Adrenalina.

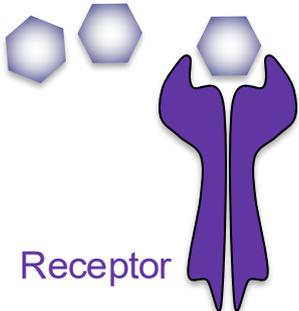
2.- REGULACIÓN HORMONAL. La adrenalina, al unirse a su receptor en la membrana, desencadena una cascada de fosforilaciones que culmina en la activación de la fosforilasa b quinasa, promoviendo así la fosforilación de la glucógeno fosforilasa y estimulando la glucogenólisis. Este mecanismo permite una respuesta sistémica rápida ante situaciones de estrés o demanda energética aguda.

3. REGULACIÓN ALOSTÉRICA



2. REGULACIÓN HORMONAL

Adrenalina



Cascada de fosforilaciones

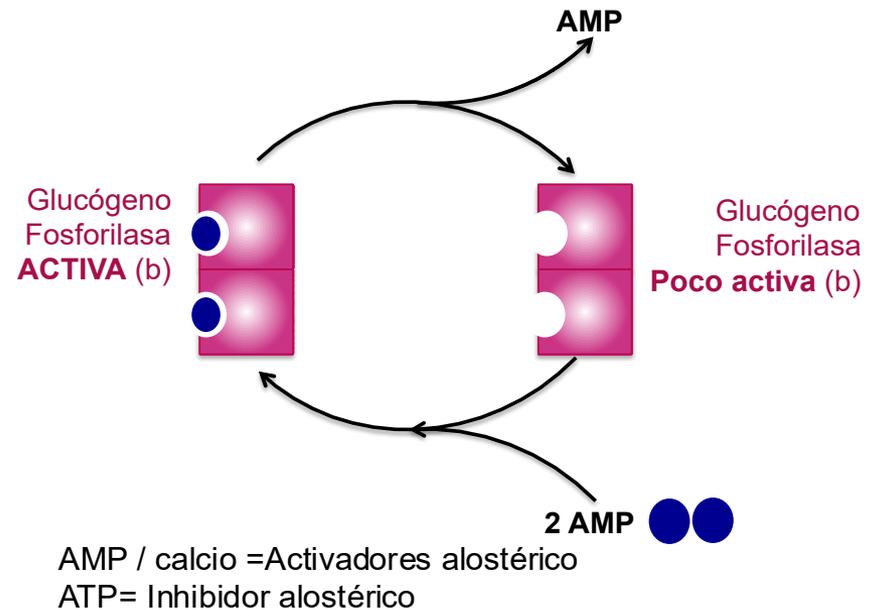


REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA MUSCULAR

MÚSCULO. Objetivo. Producción de ATP vía Glucolisis. Activación por Adrenalina.

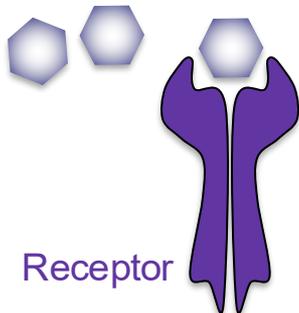
3.- REGULACIÓN ALOSTÉRICA. La forma no fosforilada de la enzima (b) puede activarse alostéricamente por AMP y Ca^{2+} , que indican un estado energético bajo o contracción muscular, respectivamente. En cambio, el ATP actúa como inhibidor alostérico, estabilizando la conformación inactiva. Este mecanismo permite una regulación fina y rápida en función del estado metabólico intracelular.

3. REGULACIÓN ALOSTÉRICA



2. REGULACIÓN HORMONAL

Adrenalina



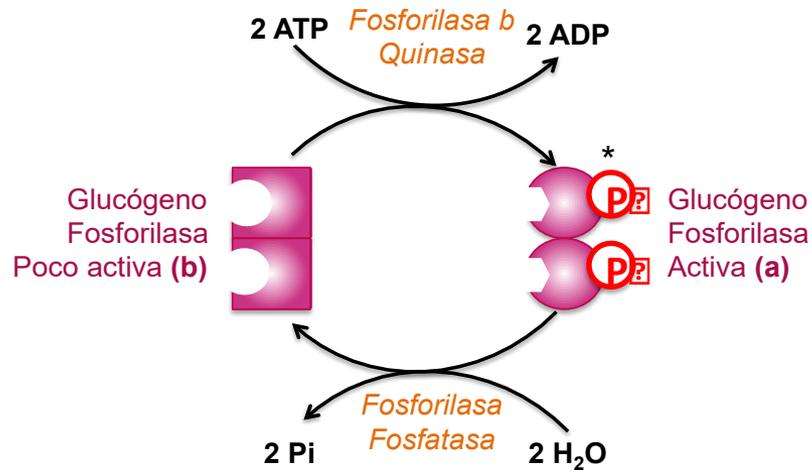
Cascada de fosforilaciones



REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA HEPÁTICA

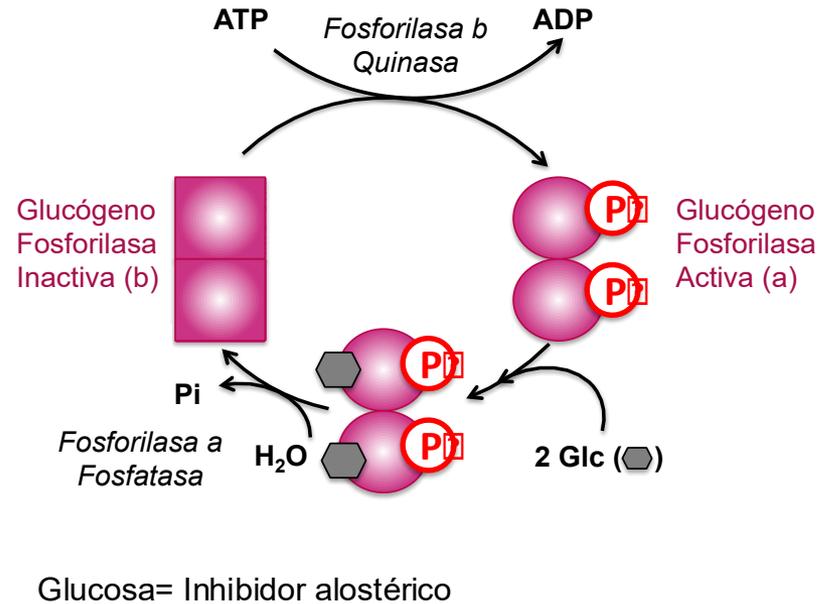
HÍGADO. Objetivo. Mantener la [glc] en sangre. Activación por glucagón.

1. REGULACIÓN POR MODIFICACIÓN COVALENTE



* Fosforilación a nivel de la Serina 14

3. REGULACIÓN ALOSTÉRICA



2. REGULACIÓN HORMONAL

Glucagón



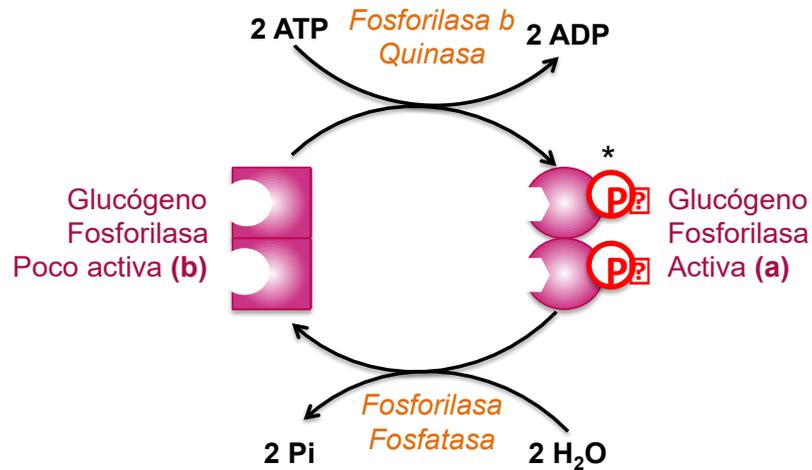
Cascada de fosforilaciones



REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA HEPÁTICA

HÍGADO. Objetivo. Mantener la [glc] en sangre. Activación por glucagón.

1. REGULACIÓN POR MODIFICACIÓN COVALENTE



* Fosforilación a nivel de la Serina 14

1.- REGULACIÓN HORMONAL. Al igual que ocurre en el músculo, la enzima se activa por fosforilación del residuo Ser14, catalizada por la fosforilasa b quinasa, y se inactiva por acción de una fosfatasa. Este cambio estructural permite pasar de la forma poco activa (b) a la activa (a), favoreciendo la glucogenólisis hepática durante el ayuno.

2. REGULACIÓN HORMONAL

Glucagón



Receptor



Cascada de fosforilaciones



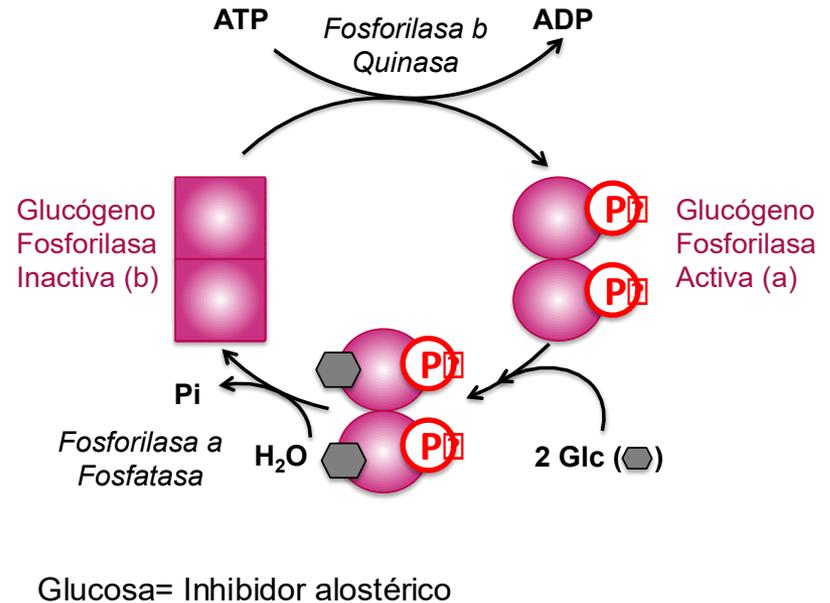
Glucógeno Fosforilasa Activa (a)

REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA HEPÁTICA

HÍGADO. Objetivo. Mantener la [glc] en sangre. Activación por glucagón.

2.- REGULACIÓN HORMONAL. La hormona glucagón, liberada en respuesta a niveles bajos de glucosa en sangre, se une a su receptor hepático y desencadena una cascada de fosforilaciones que activa la quinasa, favoreciendo así la conversión de la glucógeno fosforilasa a su forma activa. Este mecanismo asegura una liberación sistémica de glucosa en respuesta a señales endocrinas.

3. REGULACIÓN ALOSTÉRICA



2. REGULACIÓN HORMONAL

Glucagón



Receptor



Cascada de fosforilaciones



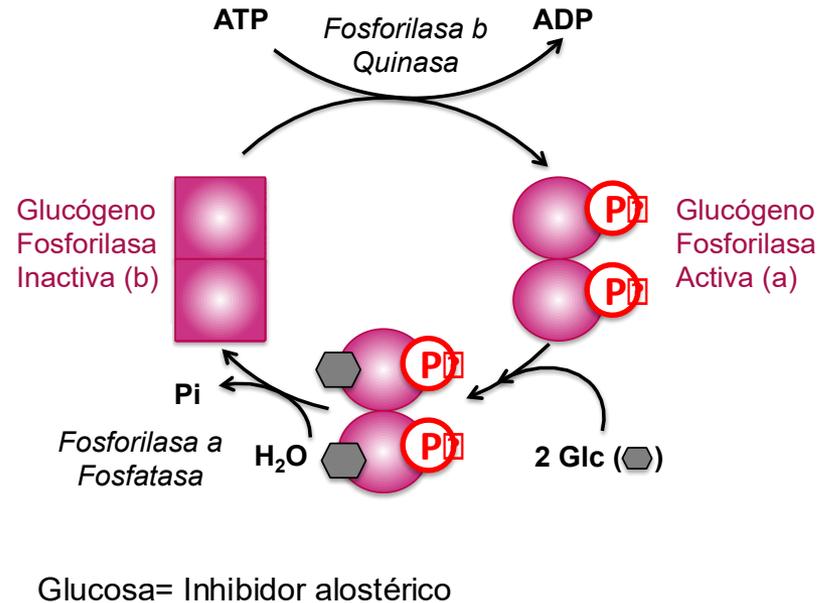
Glucógeno Fosforilasa Activa (a)

REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA HEPÁTICA

HÍGADO. Objetivo. Mantener la [glc] en sangre. Activación por glucagón.

3.- REGULACIÓN ALOSTÉRICA. En el hígado, la glucosa actúa como inhibidor alostérico de la forma fosforilada activa (a), promoviendo su inactivación mediante la acción de la fosfatasa. De este modo, la enzima responde de forma sensible a los niveles intracelulares de glucosa, evitando una liberación innecesaria cuando ya hay suficiente disponibilidad.

3. REGULACIÓN ALOSTÉRICA



2. REGULACIÓN HORMONAL

Glucagón



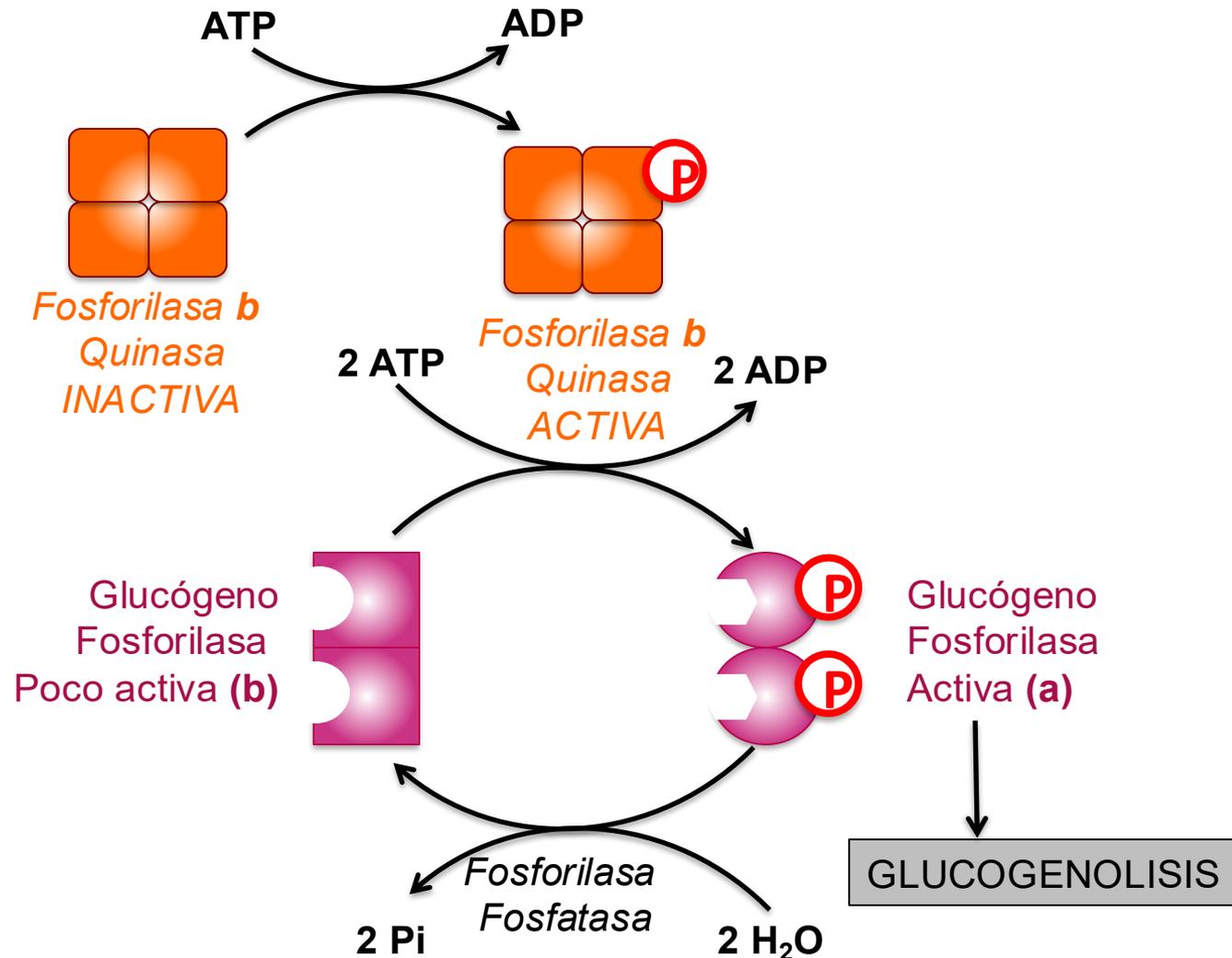
Cascada de fosforilaciones



REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA.

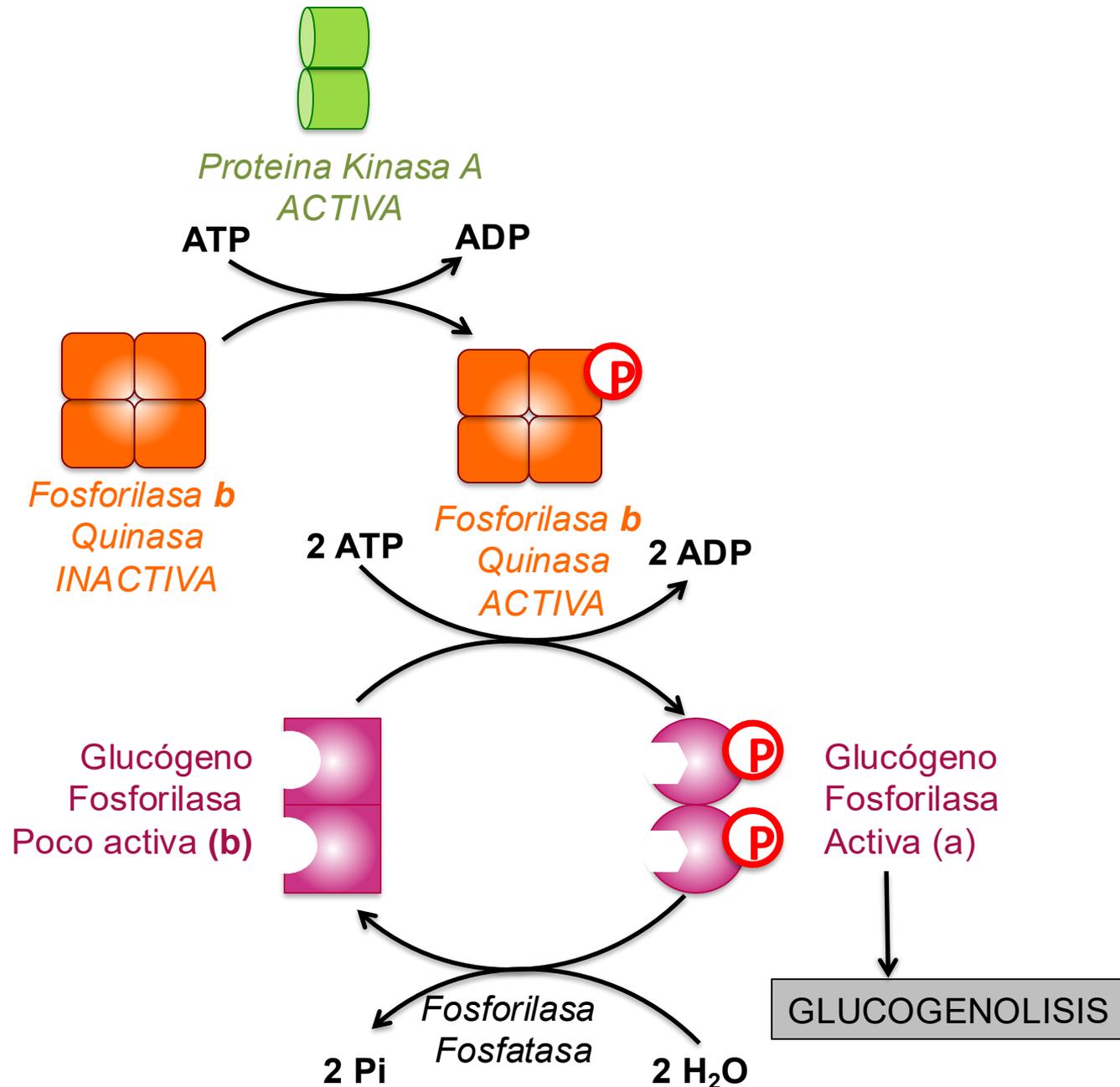
La activación de la glucógeno fosforilasa depende de la fosforilación previa de su quinasa específica (fosforilasa b quinasa), la cual pasa de una forma inactiva a una activa mediante una cascada hormonal. Solo la quinasa activa puede fosforilar la fosforilasa b y convertirla en su forma activa (a), que inicia la glucogenólisis. Así, la regulación se ejerce de forma jerárquica mediante diferentes niveles de fosforilación reversible.

REGULACIÓN POR MODIFICACIÓN COVALENTE



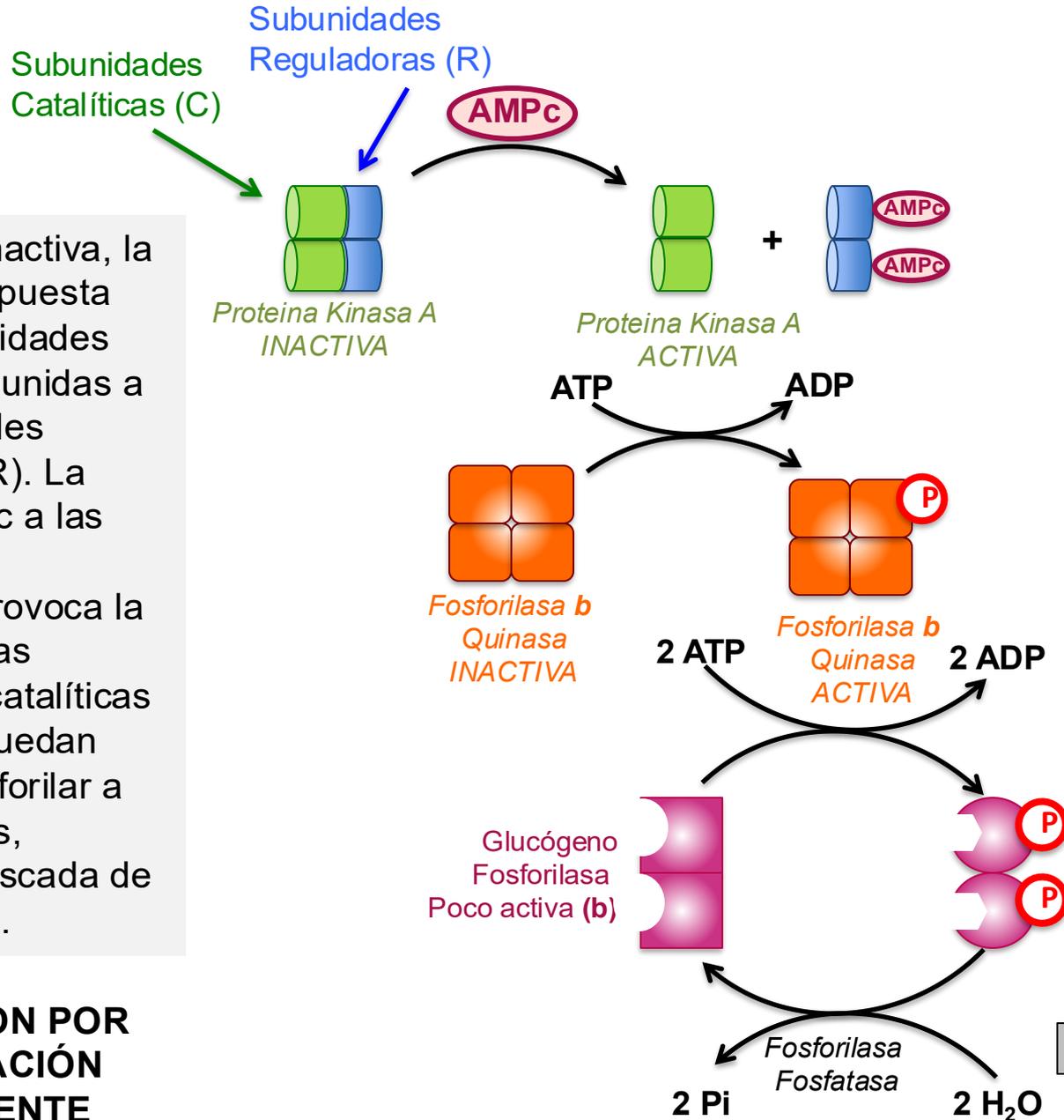
REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA.

la fosforilasa b quinasa es activada por fosforilación a través de la proteína quinasa A (PKA) activa. Una vez activada, la quinasa fosforila a la glucógeno fosforilasa b, generando su forma activa a, que inicia la glucogenólisis.



**REGULACIÓN POR
MODIFICACIÓN
COVALENTE**

REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA.

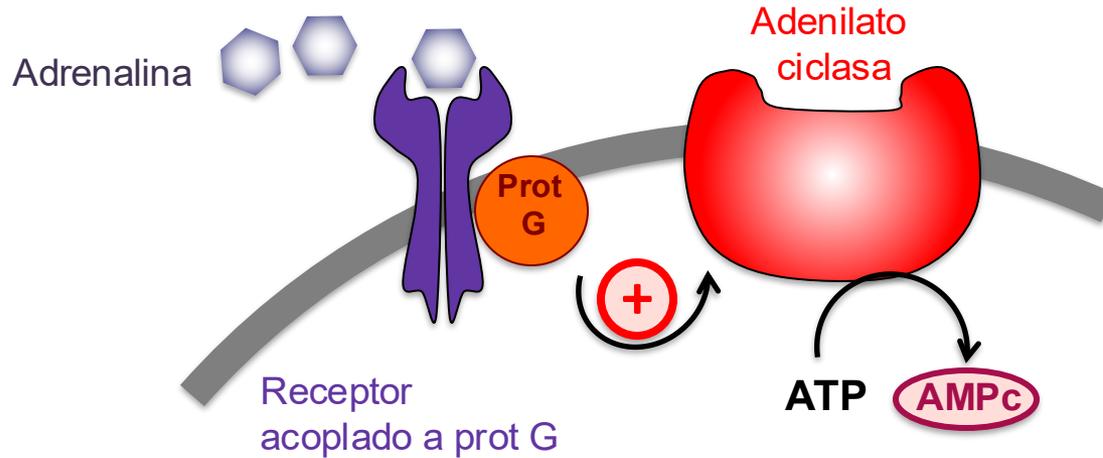


En su forma inactiva, la PKA está compuesta por dos subunidades catalíticas (C) unidas a dos subunidades reguladoras (R). La unión de AMPc a las subunidades reguladoras provoca la liberación de las subunidades catalíticas activas, que quedan libres para fosforilar a otras proteínas, iniciando la cascada de fosforilaciones.

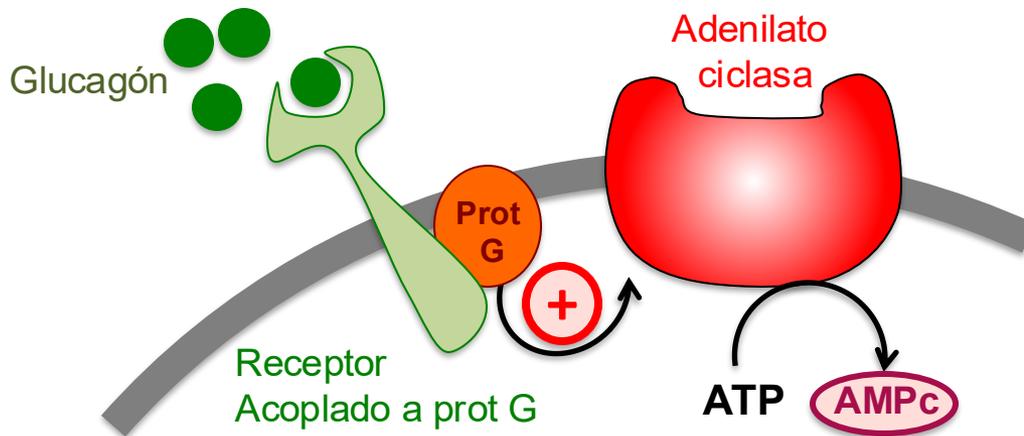
REGULACIÓN POR MODIFICACIÓN COVALENTE

LA REGULACIÓN COVALENTE SE DA EN RESPUESTA A HORMONAS

REGULACIÓN HORMONAL (MÚSCULO>>>> HÍGADO)



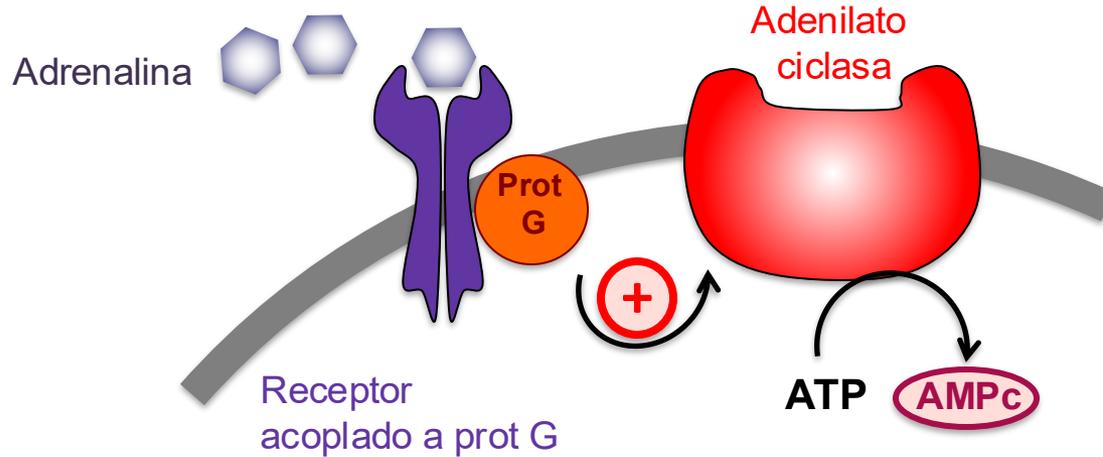
REGULACIÓN HORMONAL (HÍGADO)



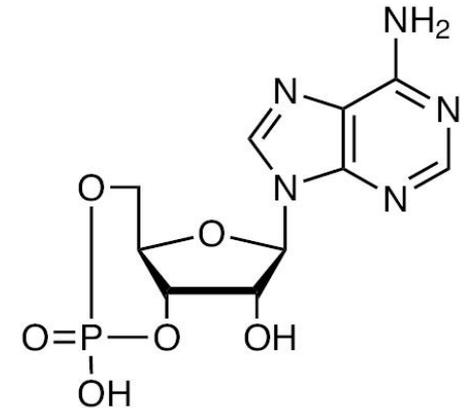
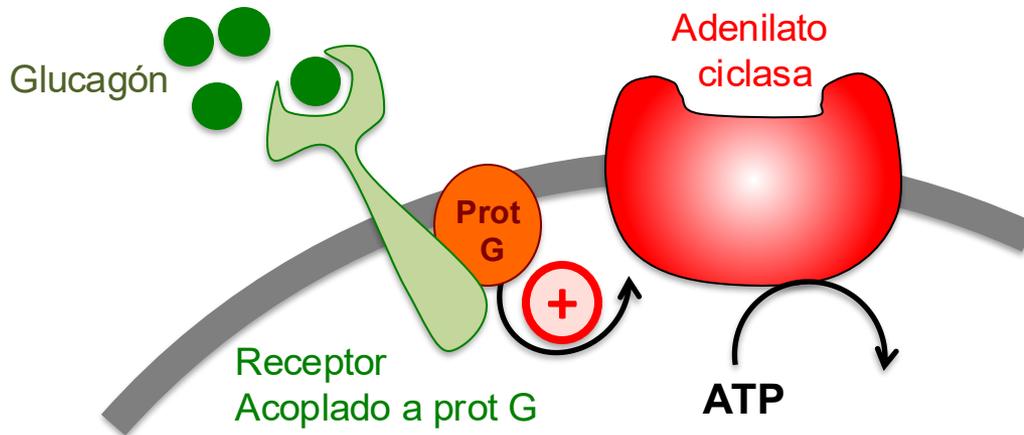
Activación de la adenilato ciclasa por receptores acoplados a proteína G en respuesta hormonal. En músculo, la adrenalina estimula la producción de AMPc a través de su receptor específico; en hígado, el estímulo lo ejerce el glucagón. En ambos casos, el AMPc generado actuará como segundo mensajero en la activación de la cascada de fosforilaciones.

LA REGULACIÓN COVALENTE SE DA EN RESPUESTA A HORMONAS

REGULACIÓN HORMONAL (MÚSCULO>>>> HÍGADO)



REGULACIÓN HORMONAL (HÍGADO)

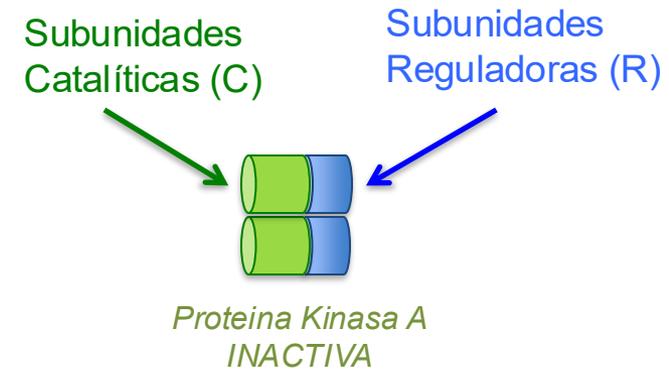
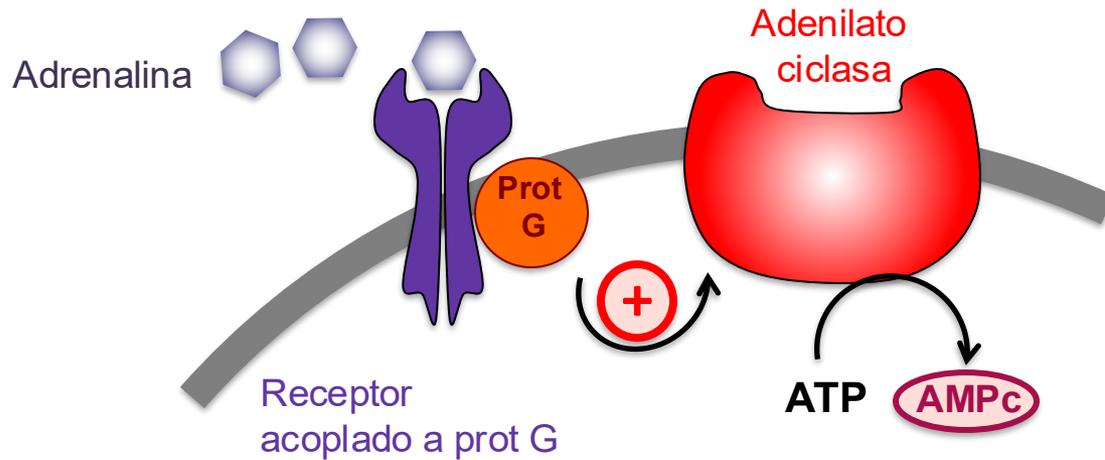


AMPc =

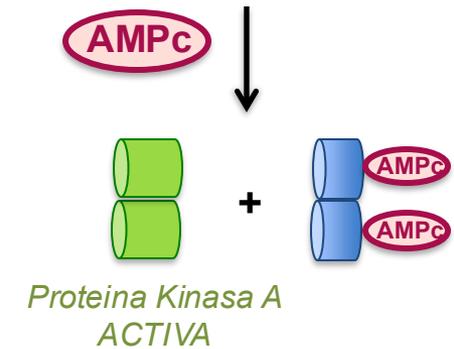
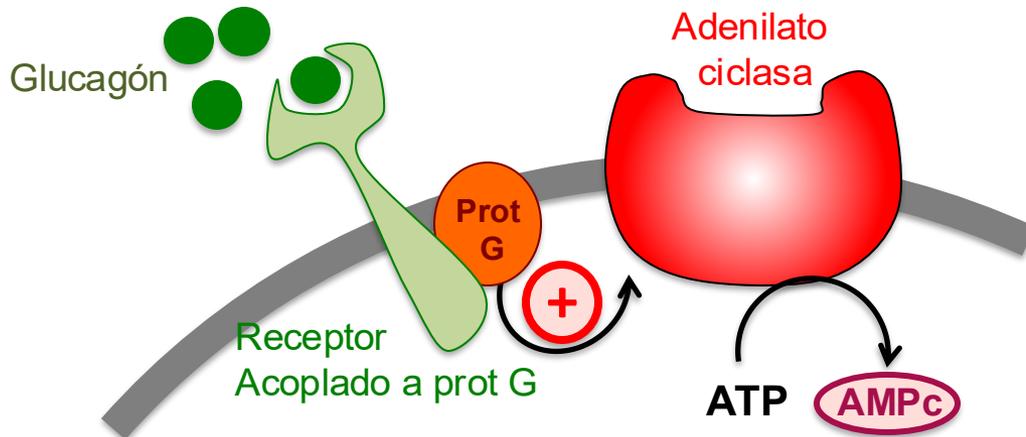
Adenosin Monofosfato Cíclico
(Segundo Mensajero de la
Acción hormonal)

LA REGULACIÓN COVALENTE SE DA EN RESPUESTA A HORMONAS

REGULACIÓN HORMONAL (MÚSCULO>>>> HÍGADO)

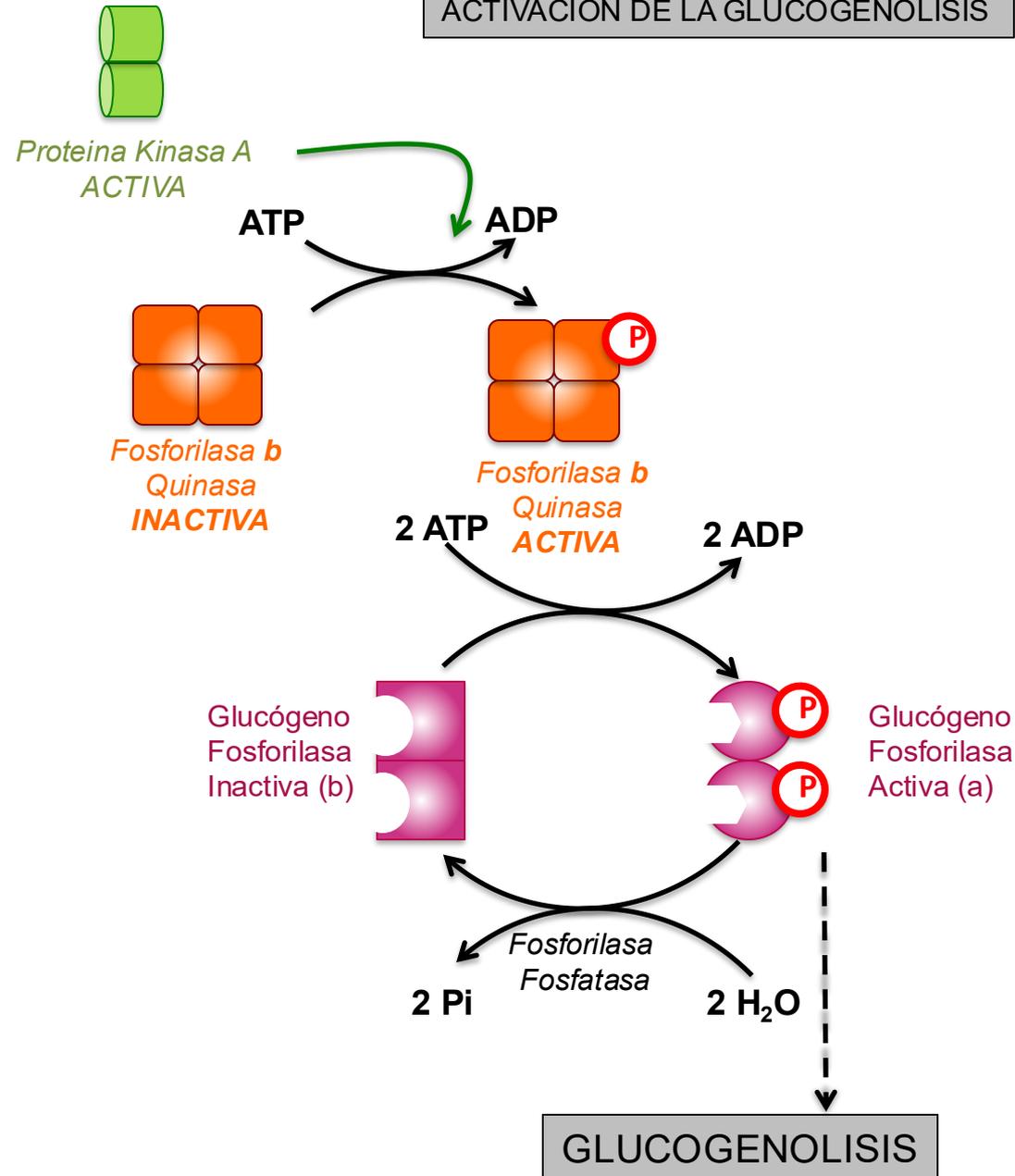


REGULACIÓN HORMONAL (HÍGADO)



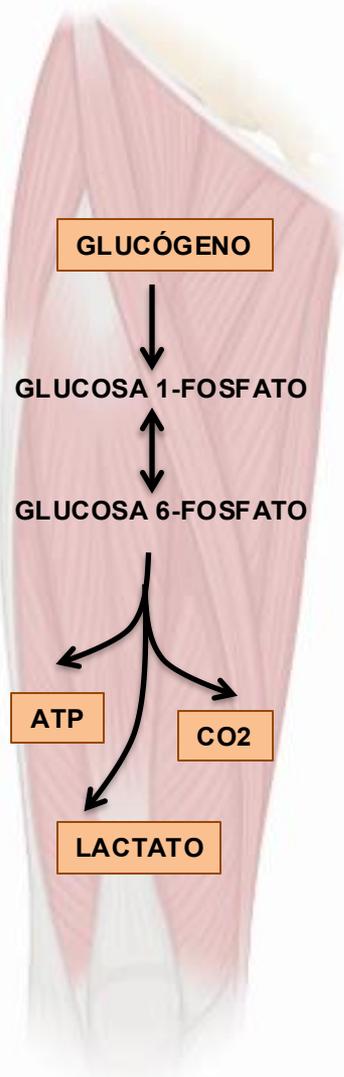
REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA.

Secuencia de activación que conduce a la glucogenólisis. La proteína quinasa A activa fosforila y activa a la fosforilasa b quinasa, que a su vez fosforila a la glucógeno fosforilasa b, transformándola en su forma activa (a). Esta última cataliza el primer paso de la degradación del glucógeno. La vía se revierte mediante desfosforilación por acción de una fosfatasa.

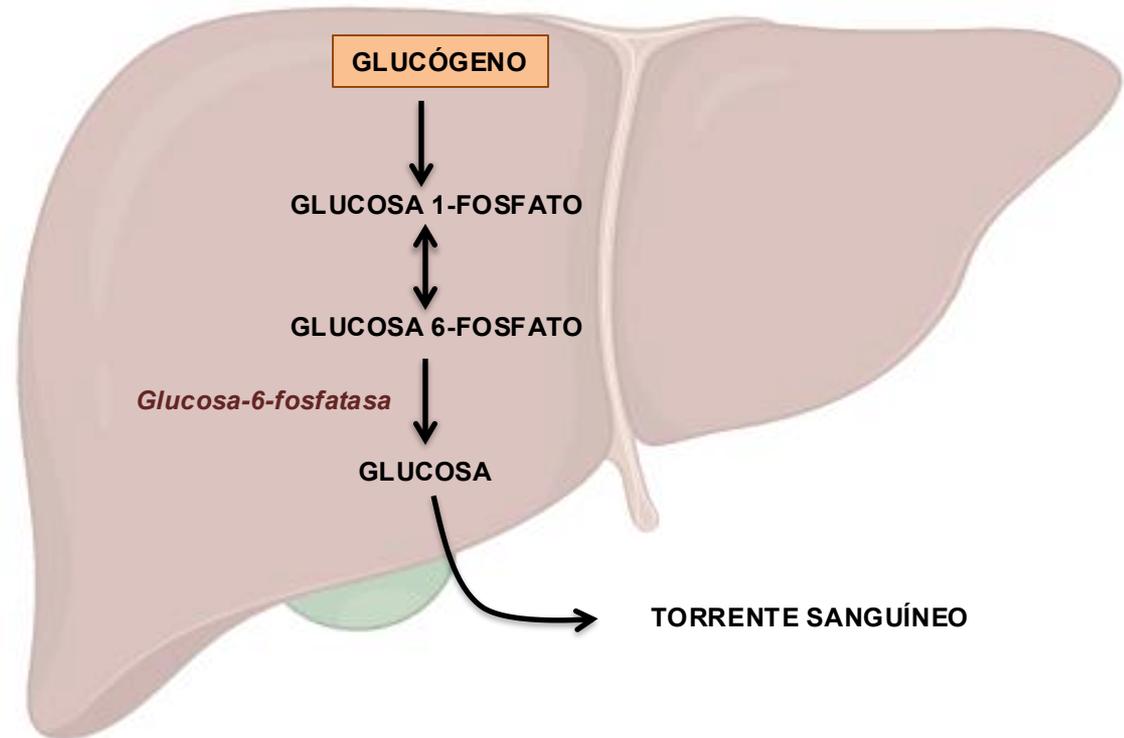


FUNCIÓN DEL GLUCÓGENO EN EL MÚSCULO Y EL HÍGADO.

Creado con BioRender.com



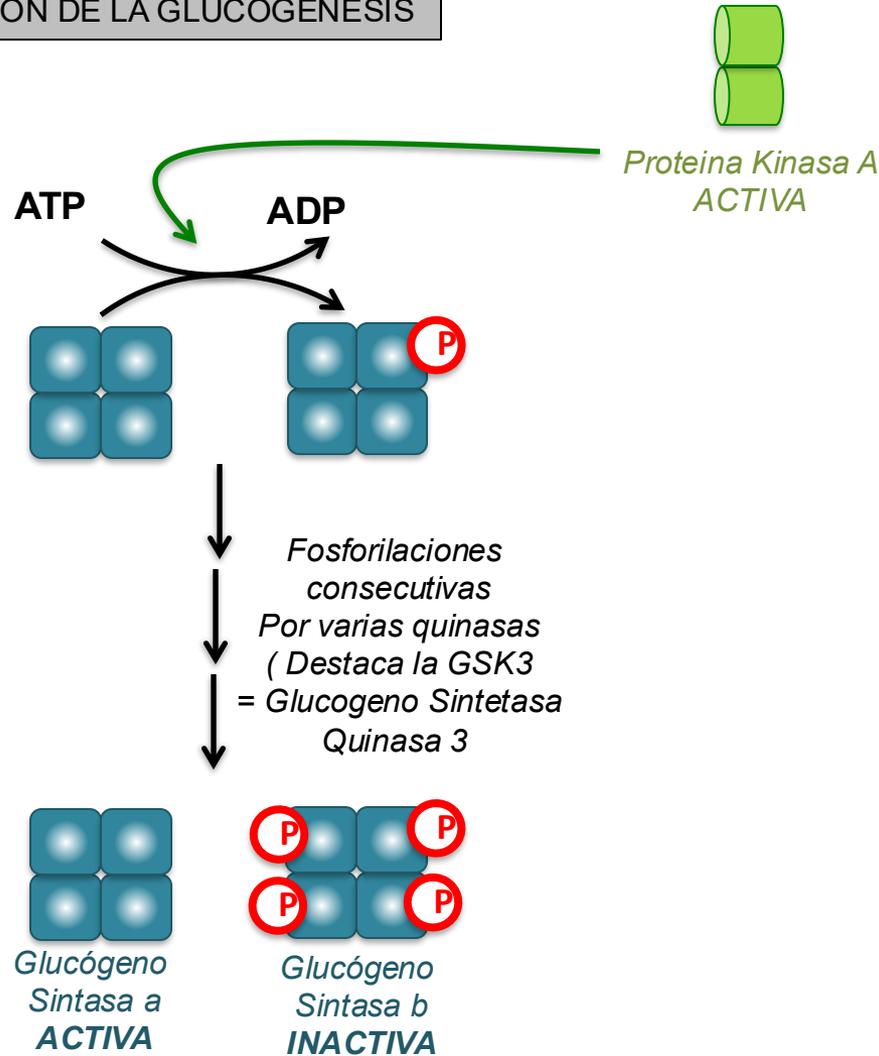
MÚSCULO Y OTROS TIPOS CELULARES:
UTILIZACIÓN DEL GLUCÓGENO PARA
PRODUCIR ENERGÍA.



HÍGADO:
UTILIZACIÓN DEL GLUCÓGENO PARA PRODUCIR GLUCOSA
NECESARIA PARA MANTENER LA GLUCEMIA (Glc en Sangre).

REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA.

INHIBICIÓN DE LA GLUCOGÉNESIS

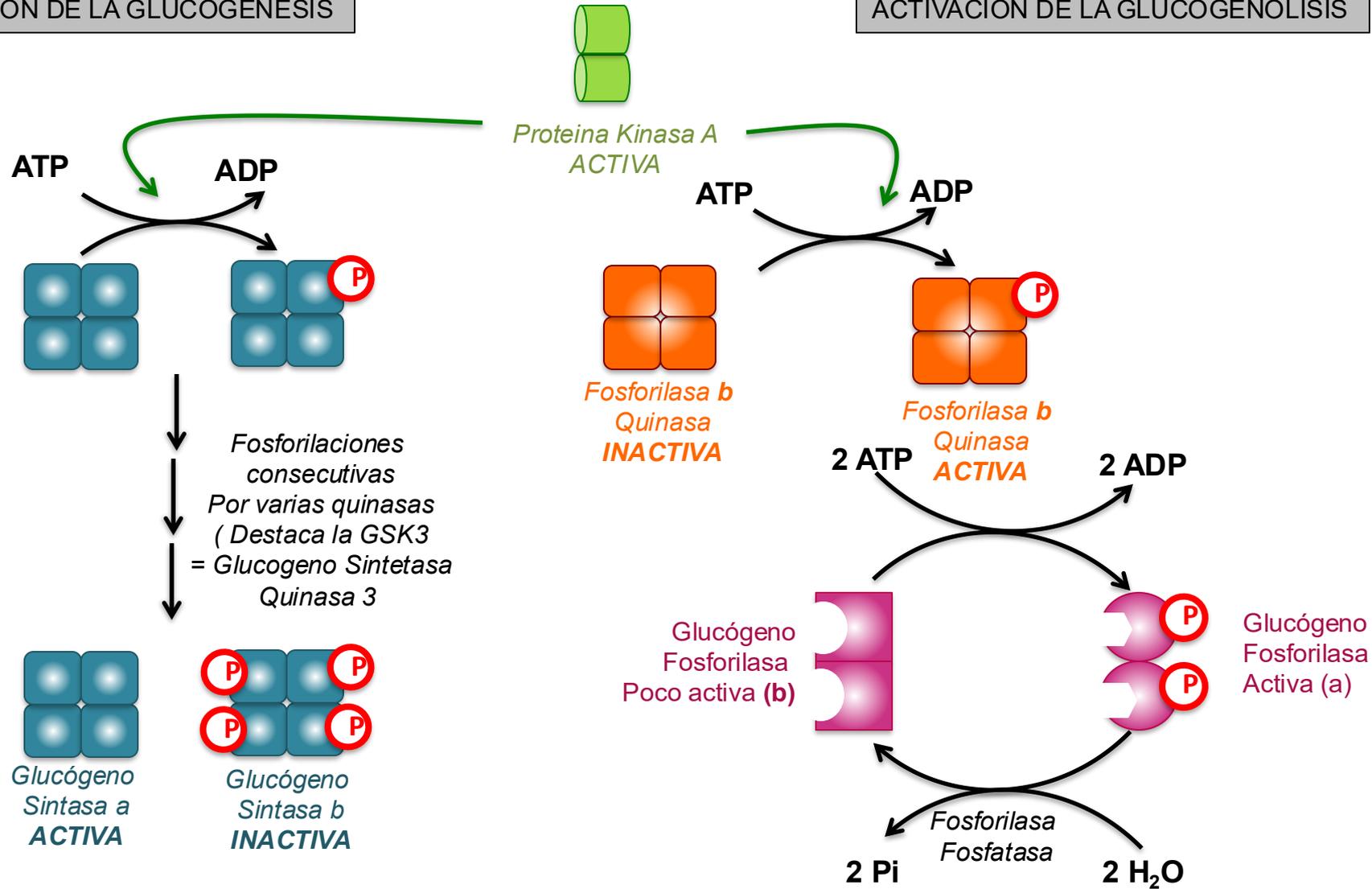


Coordinación hormonal de la glucogenólisis y la glucogénesis mediante fosforilación. La activación de la proteína quinasa A (PKA) por AMPc desencadena una cascada que culmina en la activación de la glucógeno fosforilasa a través de la fosforilasa b quinasa, promoviendo así la degradación del glucógeno. Paralelamente, la PKA fosforila a la glucógeno sintasa en uno de sus múltiples sitios reguladores, lo que no basta para inactivarla por completo, pero sí facilita la acción de otras quinasas (como la glucógeno sintasa quinasa 3, GSK3), responsables de su inhibición funcional. De este modo, la señal hormonal mediada por glucagón o adrenalina no solo activa la glucogenólisis, sino que también bloquea eficazmente la síntesis de glucógeno, asegurando una regulación coordinada y no simultánea de ambos procesos.

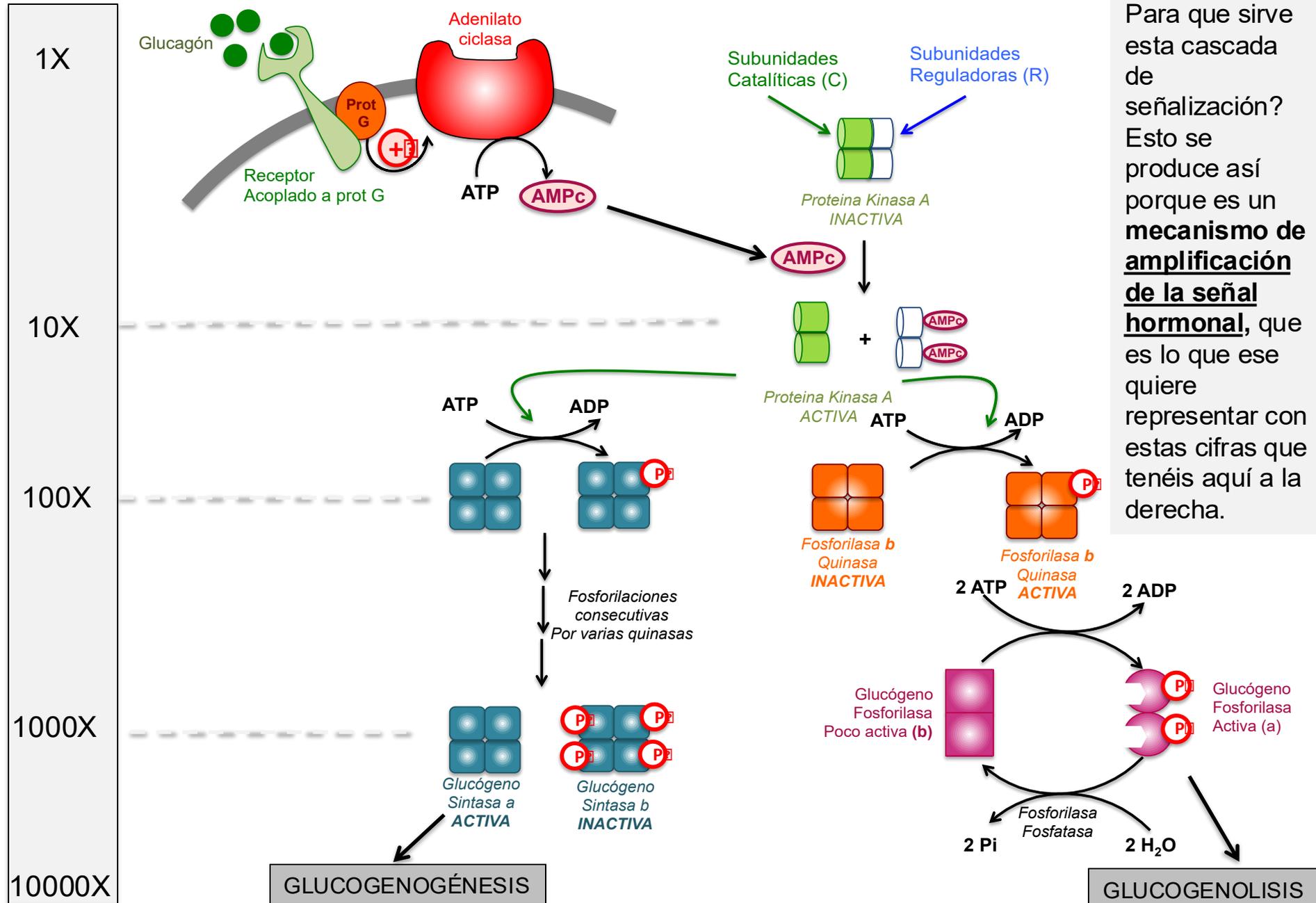
REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA.

INHIBICIÓN DE LA GLUCOGÉNESIS

ACTIVACIÓN DE LA GLUCOGENOLISIS



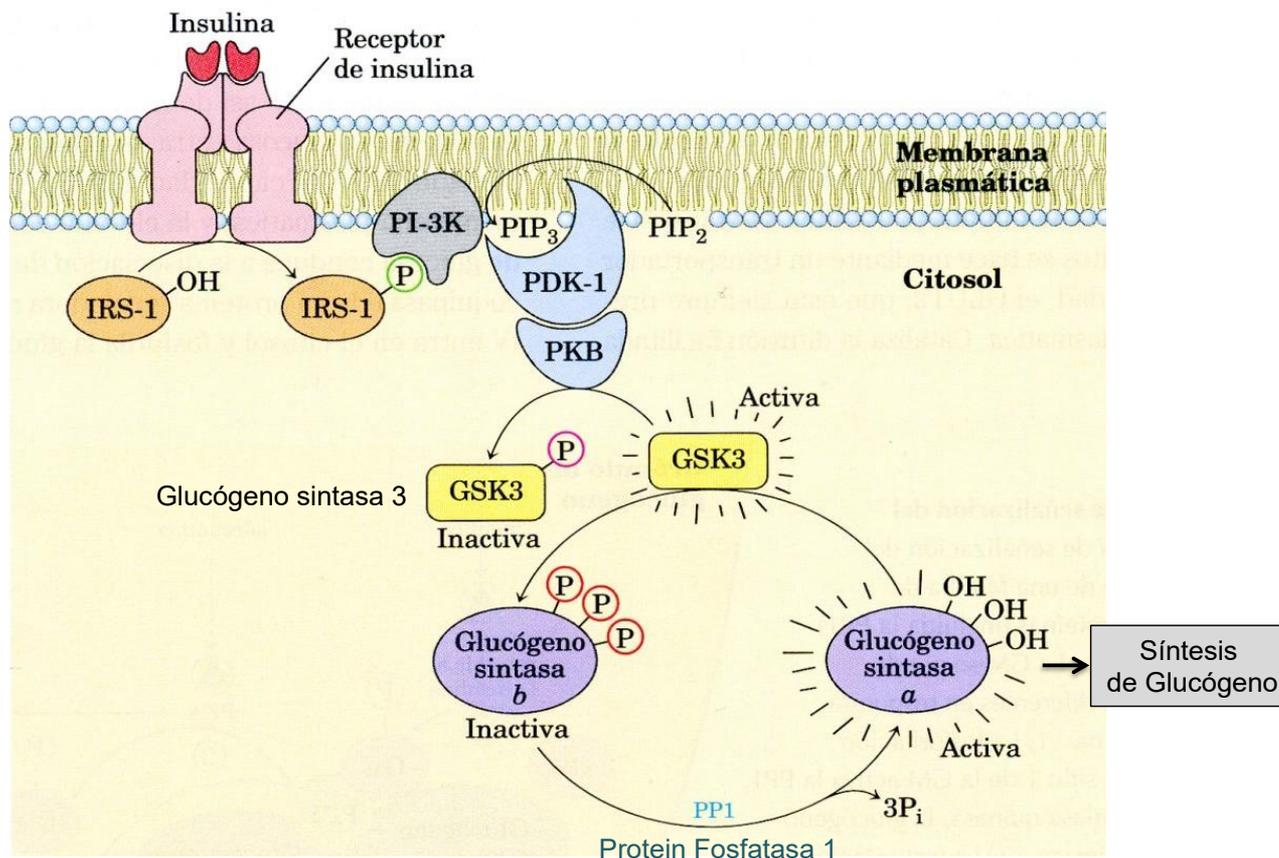
MECANISMO DE AMPLIFICACIÓN DE LA SEÑAL HORMONAL



Para que sirve esta cascada de señalización? Esto se produce así porque es un **mecanismo de amplificación de la señal hormonal**, que es lo que ese quiere representar con estas cifras que tenéis aquí a la derecha.

EFECTOS DE LA UNIÓN DE LA INSULINA A SU RECEPTOR

La Insulina activa la glucógeno sintasa y por lo tanto la formación de glucógeno

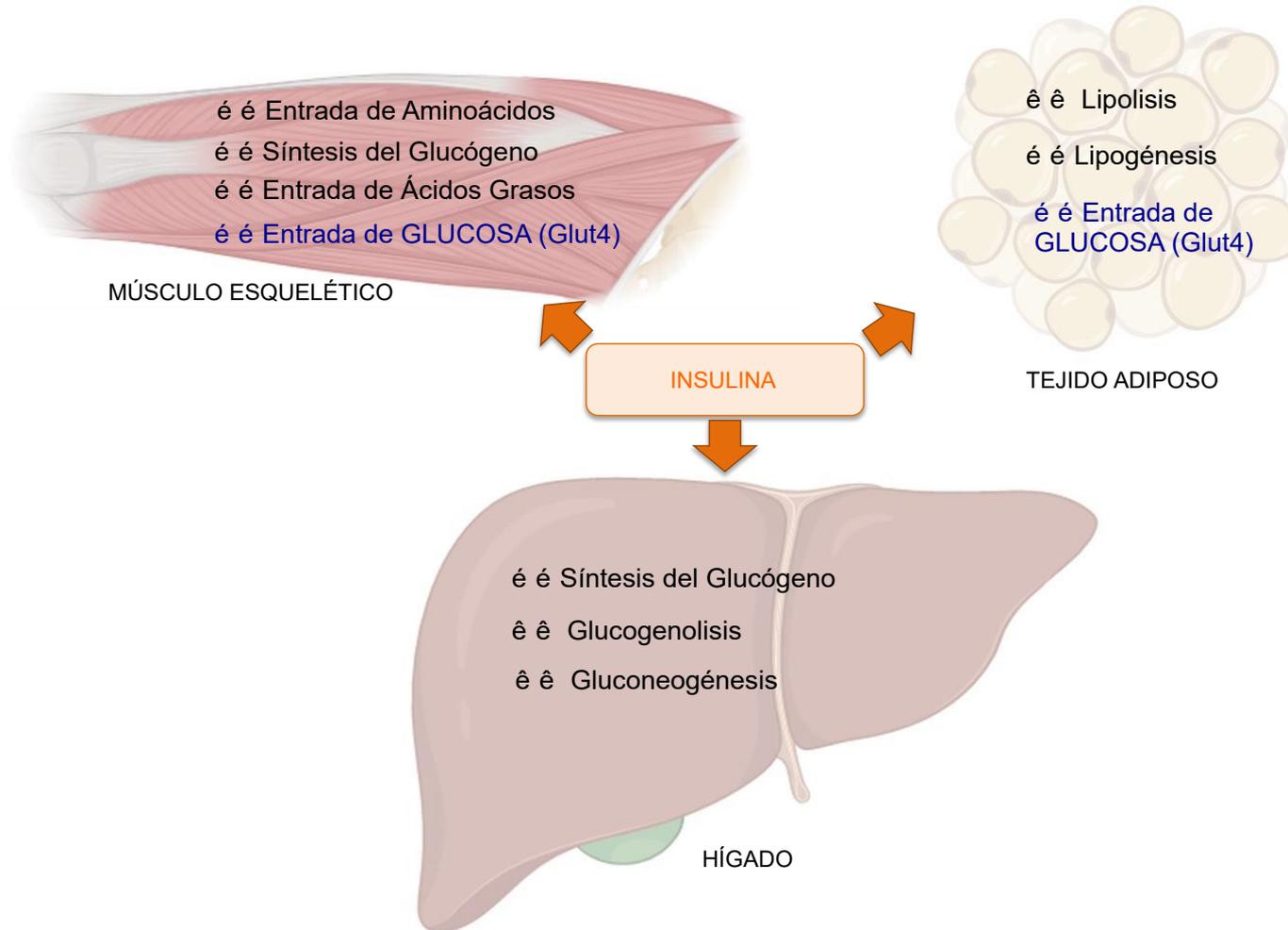


Tomado de: Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2009). *Lehninger. Principios de bioquímica* (5.ª ed)

La insulina liberada en condiciones de hiperglucemia, se une a su receptor y activa una cascada intracelular que culmina con la activación de PKB (Proteína Kinasa B). Esta quinasa fosforila e inactiva a la GSK3 (Glucógeno Sintasa 3), que en su forma activa es responsable de la fosforilación e inactivación de la glucógeno sintasa. La inactivación de GSK3 impide que esta pueda fosforilar a la glucógeno sintasa, permitiendo su desfosforilación por PP1 (Proteína Phosphatasa 1) y favoreciendo así su forma activa (a), promotora de la síntesis de glucógeno.

EFECTOS DE LA UNIÓN DE LA INSULINA A SU RECEPTOR

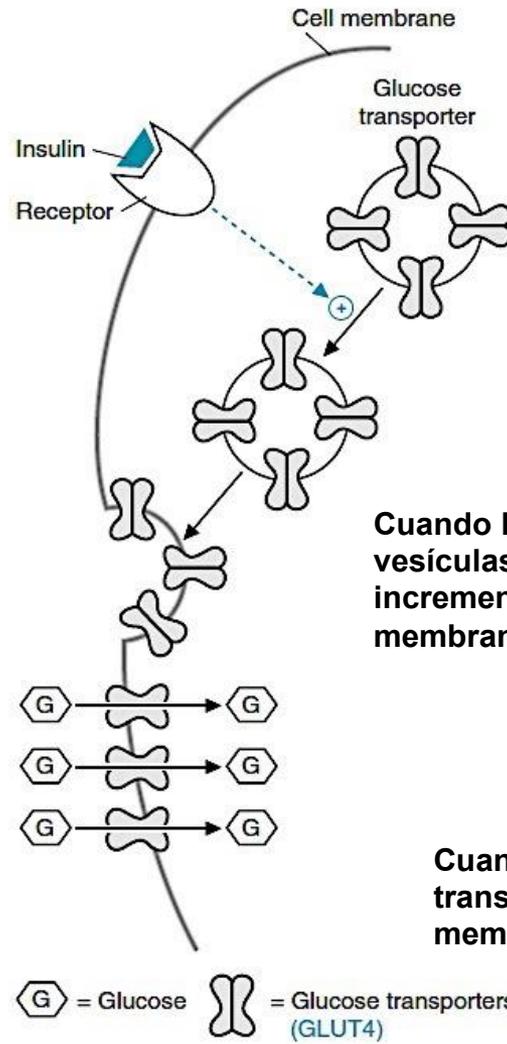
Creado con BioRender.com



En condiciones de hiperglucemia, la insulina favorece la captación de glucosa en músculo esquelético y tejido adiposo mediante la translocación del transportador Glut4, y estimula procesos anabólicos como la síntesis de glucógeno, ácidos grasos y proteínas. En el hígado, activa la síntesis de glucógeno e inhibe la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Estos efectos contribuyen a reducir la glucosa en sangre y almacenar energía, acorde con la función anabolizante de la insulina.

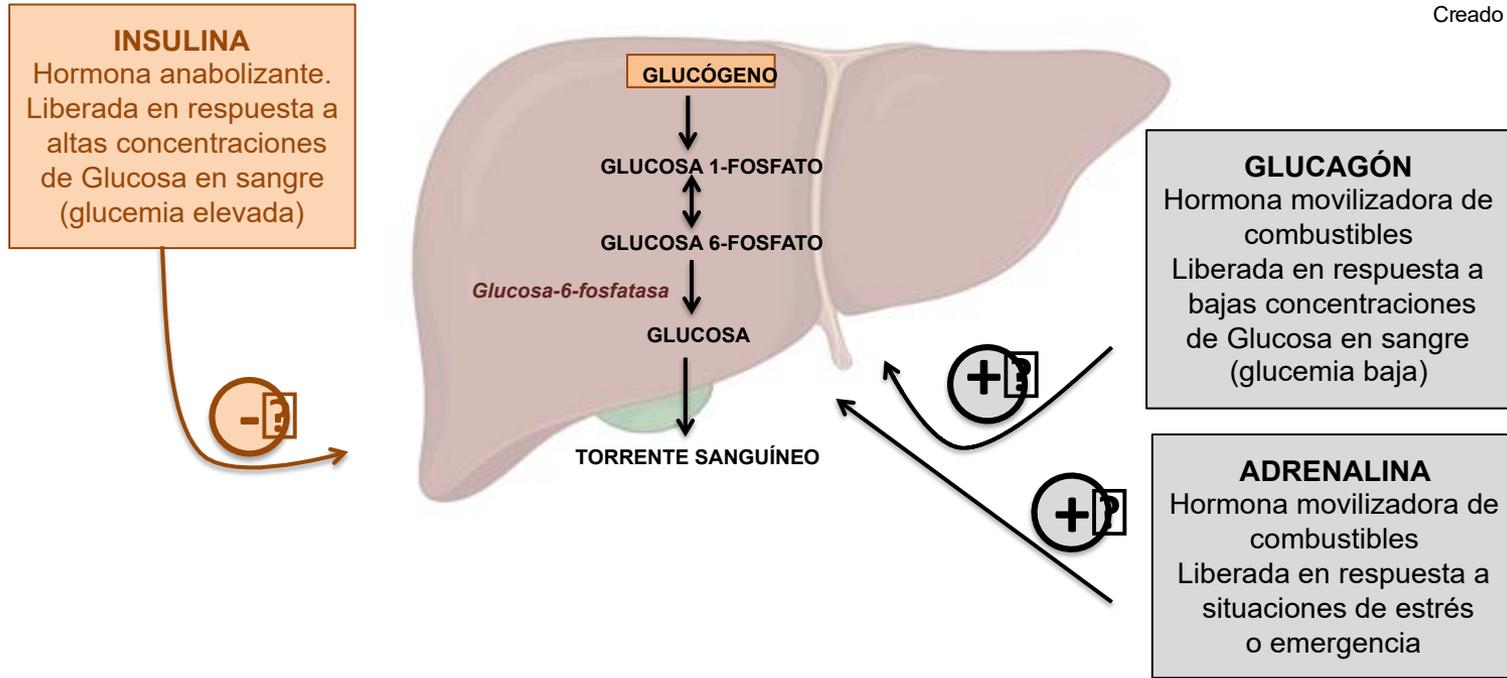
GLUT-4. TRANSPORTE DE G_{1c} DEPENDIENTE DE INSULINA

En músculo esquelético y tejido adiposo, la insulina estimula la captación de glucosa promoviendo la translocación de transportadores GLUT4 desde vesículas intracelulares a la membrana plasmática. La interacción de la insulina con su receptor activa una cascada de señalización que permite la fusión de las vesículas con la membrana, aumentando el número de transportadores funcionales en superficie. Cuando los niveles de insulina disminuyen, los transportadores son retirados mediante endocitosis.



INSULINA, GLUCAGÓN Y ADRENALINA EN EL METABOLISMO GLUCÍDICO

Creado con BioRender.com



	GLUCAGÓN	ADRENALINA	INSULINA
Fuente:	Células α páncreas	Médula Adrenal	Células β páncreas
Tejido Diana:	Hígado	Músculo (>> hígado)	Músculo, Hígado, Adipo
Efectos:			
Fructosa 2,6-BP	↓	---	↑
Gluconeogénesis	↑	---	↓
Glucogenolisis	↑	↑	↓
Síntesis de Glucógeno	↓	↓	↑

PRINCIPALES ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

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 tejidos,



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

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 DEL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

GLUCOGENOSIS: Enfermedades producidas por la alteración del metabolismo del glucógeno. a mayoría de ellas son “enfermedades tesaurosomáticas o tesarismosis” (= enfermedades por acúmulo de sustancias osmóticamente activas, y debidas a un déficit enzimático).

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.