

TEMA 17. 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. Algunos trastornos del metabolismo glucídico.

BIOQUÍMICA-1º de Medicina
Departamento de Biología Molecular
M. Dolores Delgado

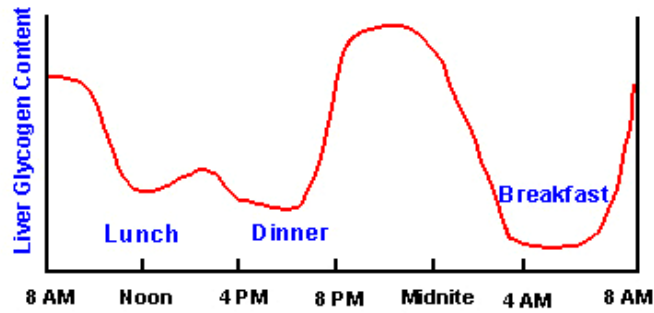


IMPORTANCIA Y FUNCIÓN DEL GLUCÓGENO

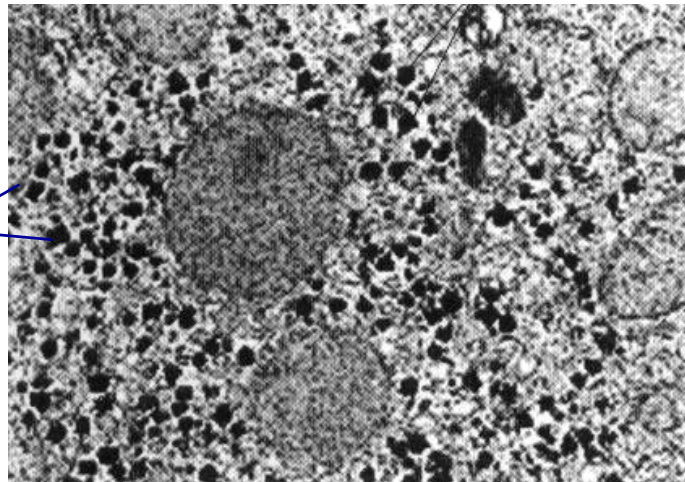
- **Forma de almacenamiento de glucosa fácilmente movilizable**
- **El exceso de glucosa de la dieta se almacena como glucógeno. Se moviliza cuando surge una necesidad: actividad muscular, entre comidas (reserva energética 12 - 24 h)**
- **Se encuentra en el citosol: gránulos de 10-40nm. Contiene las 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 defectos enzimáticos congénitos que alteran el metabolismo del glucógeno: enfermedades de almacenamiento del glucógeno**



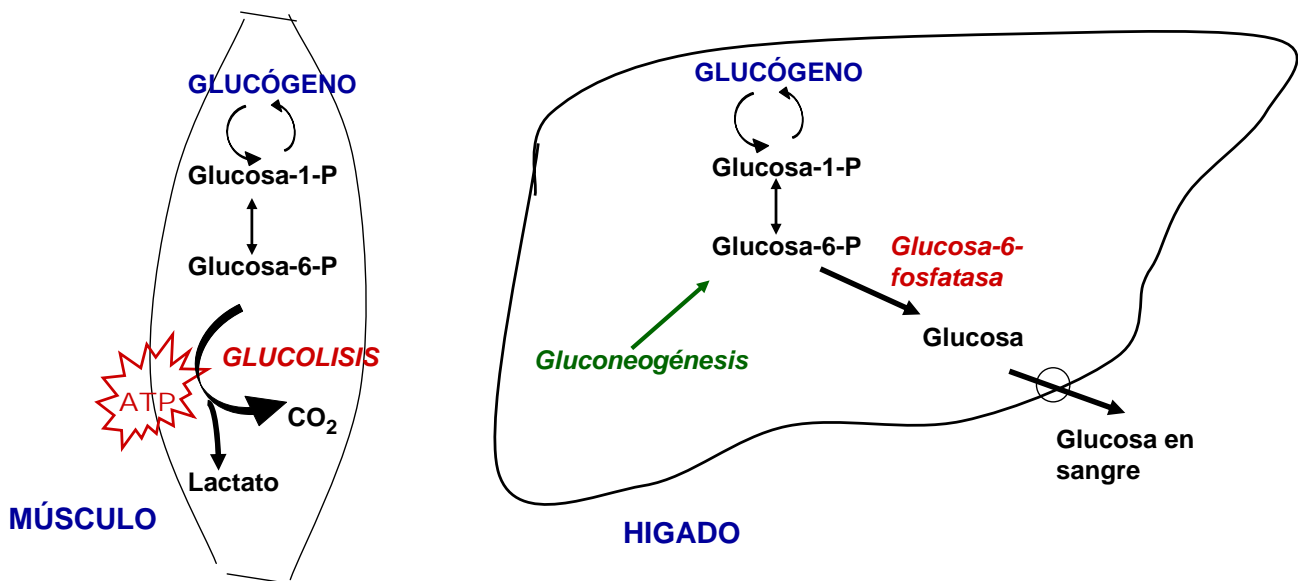
EL CONTENIDO DE GLUCÓGENO DEL HÍGADO VARÍA A LO LARGO DEL DÍA



Gránulos de glucógeno



FUNCIONES DEL GLUCÓGENO EN HÍGADO Y MÚSCULO



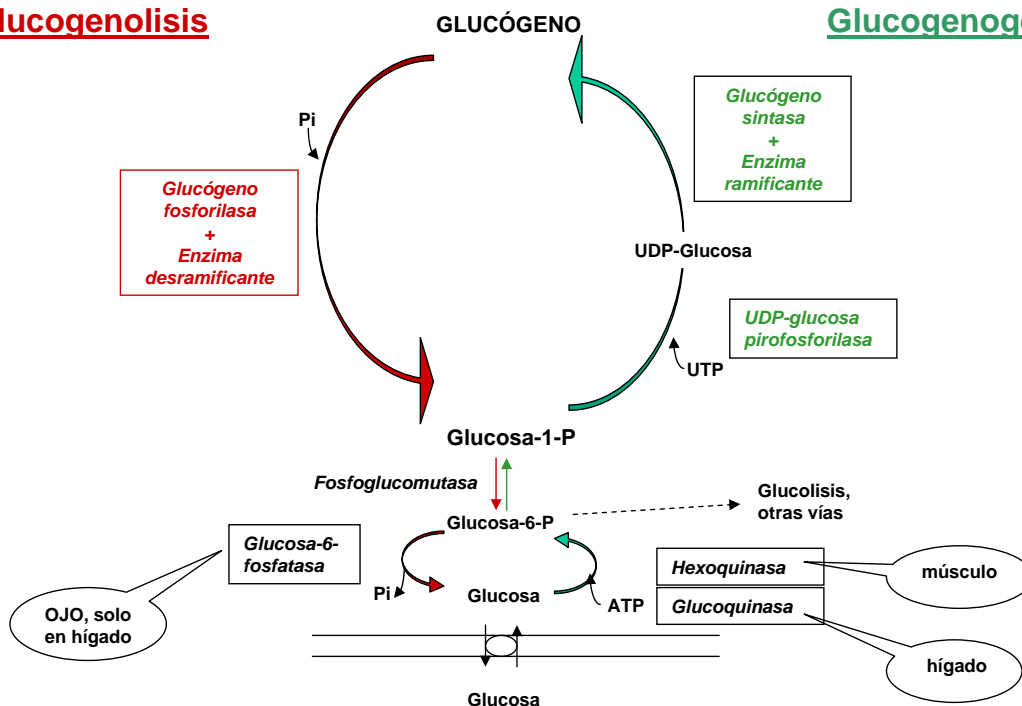
COMPARACIÓN DE LAS FUNCIONES DEL GLUCÓGENO HEPÁTICO Y MUSCULAR

| | 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 |

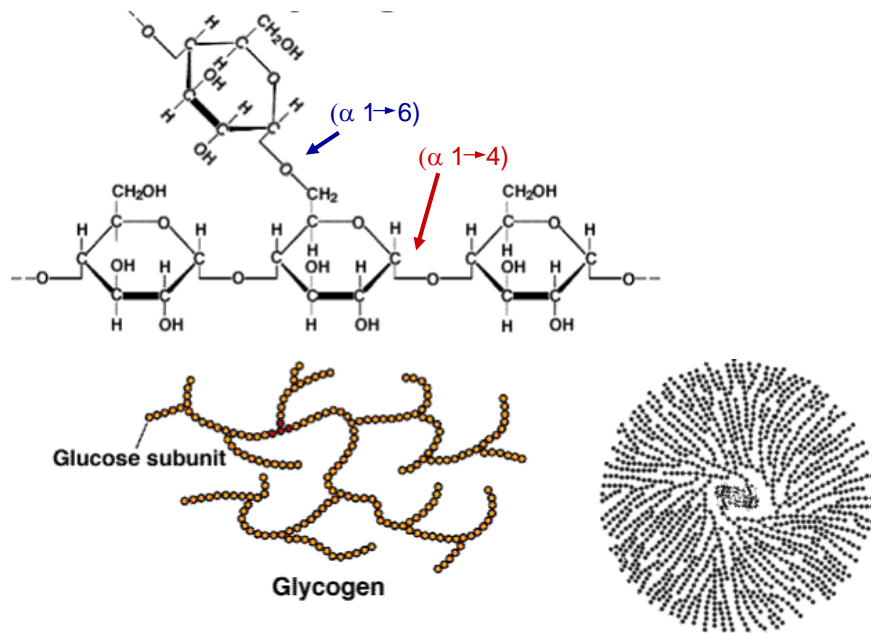
DEGRADACIÓN Y BIOSÍNTESIS DEL GLUCÓGENO

Glucogenolisis

Glucogenogénesis

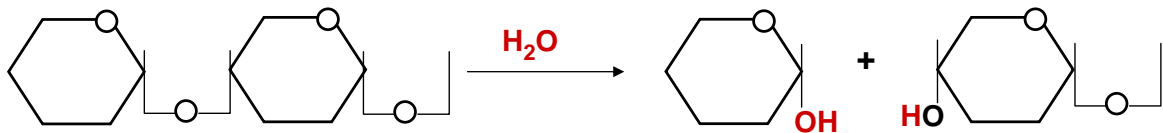


Estructura del Glucógeno

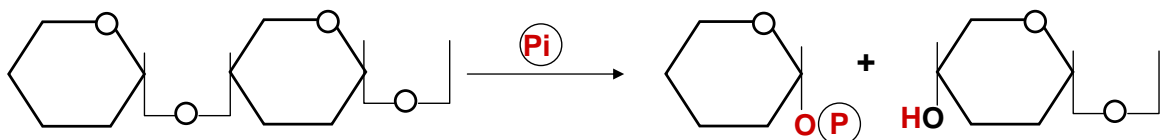


HIDROLISIS Y FOSFOROLISIS

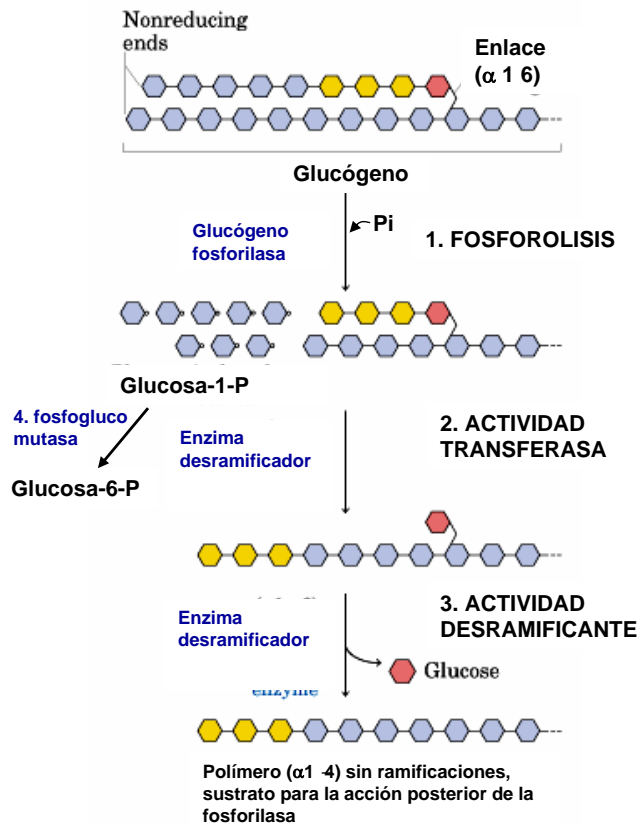
HIDROLISIS: Digestión de polisacáridos y disacáridos



FOSFOROLISIS: Movilización del glucógeno intracelular



GLUCOGENOLISIS



"Lehninger Principios de Bioquímica", 4ª ed. Nelson, D.L. y Cox, M.M. Omega. 2006.

9

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

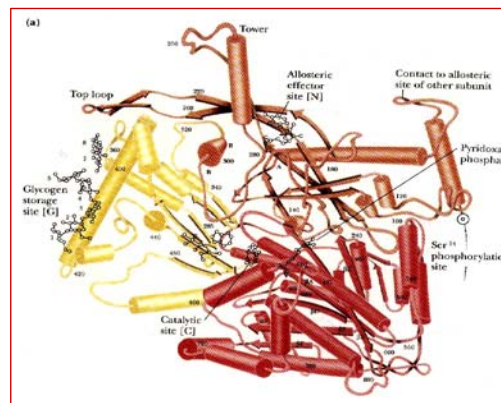
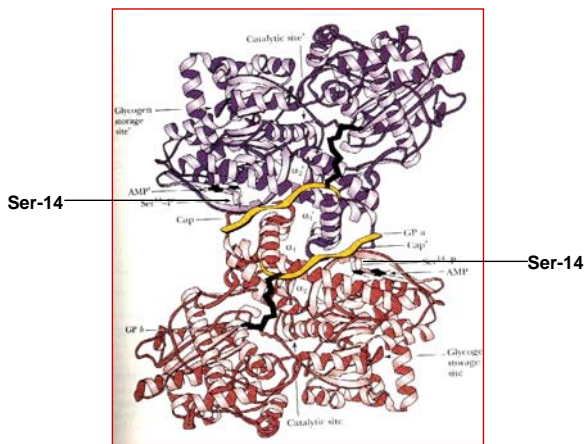
Mecanismos:

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

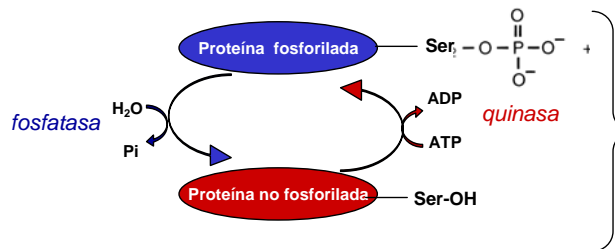
Generalidades:

- 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)

GLUCÓGENO FOSFORILASA



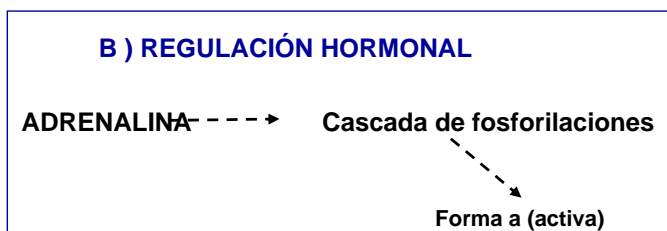
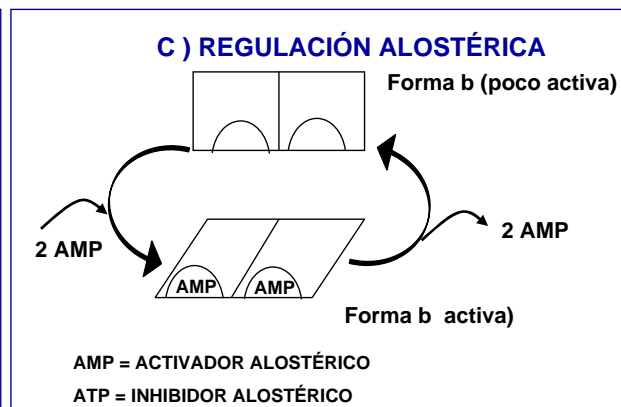
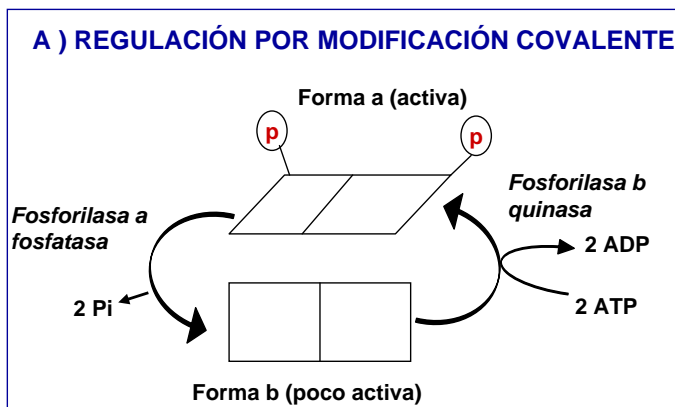
"Biochemistry" 2nd ed. Garrett, R.H. and Grisham, C.M. Saunders College Publishing, 1999.



Modificación covalente reversible: fosforilación/desfosforilación

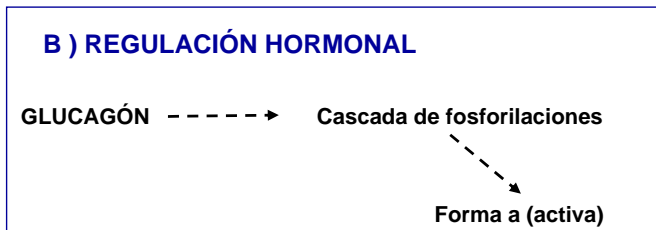
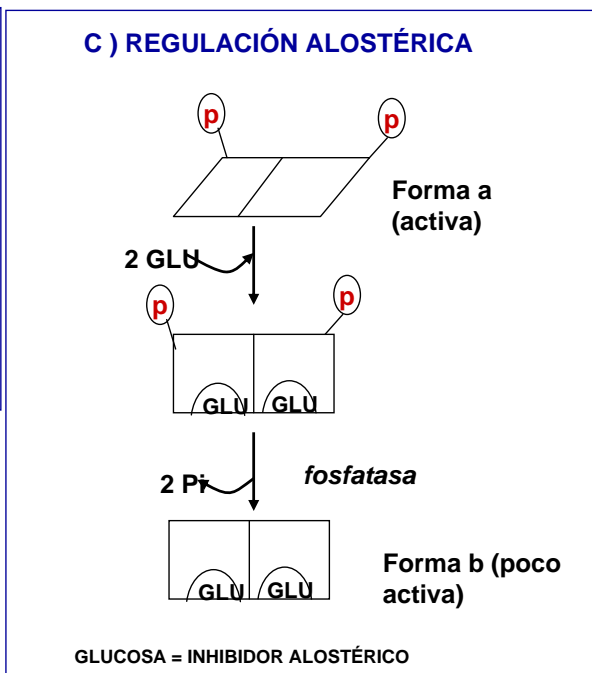
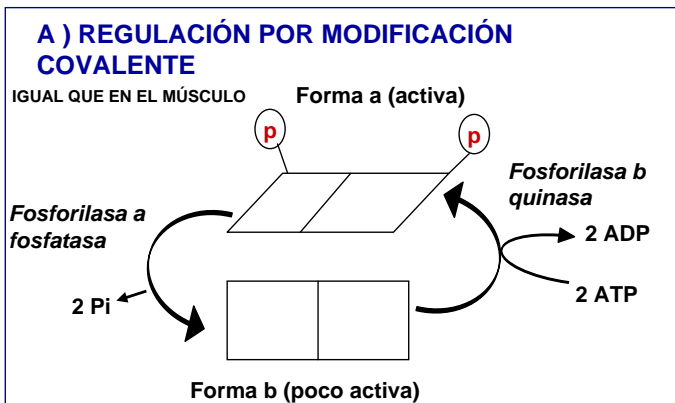
REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA (I)

A) MÚSCULO. Objetivo: producción de ATP vía glucólisis

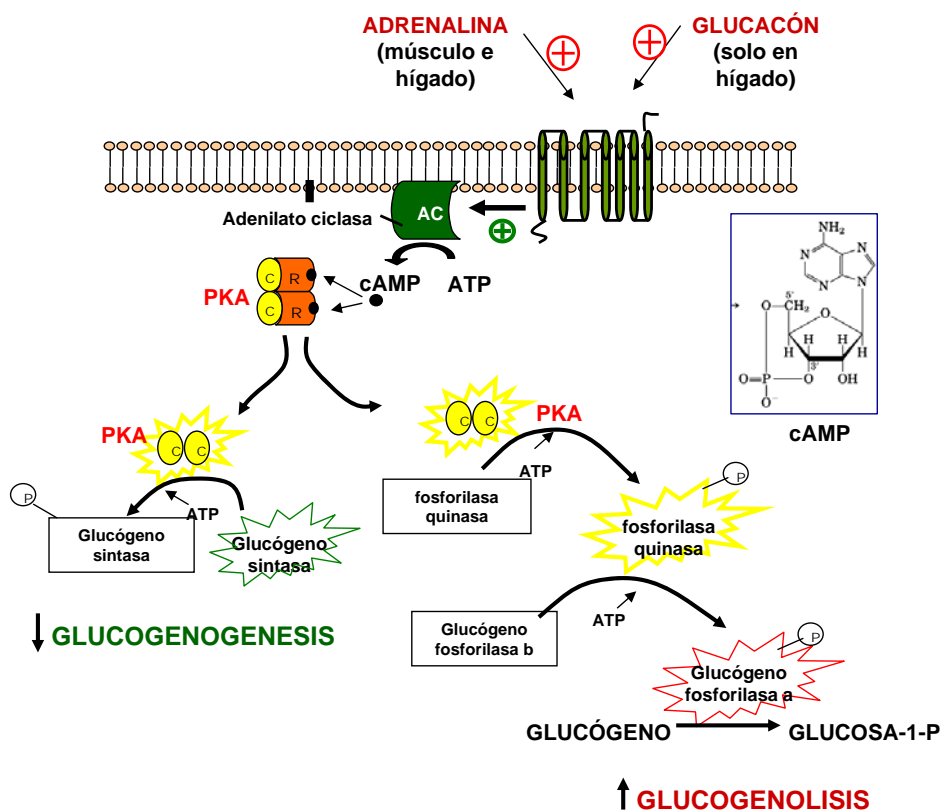


REGULACIÓN DE LA GLUCÓGENO FOSFORILASA (II)

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



ACCIÓN DE LA ADRENALINA Y EL GLUCAGÓN SOBRE EL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO



1x

10x

100x

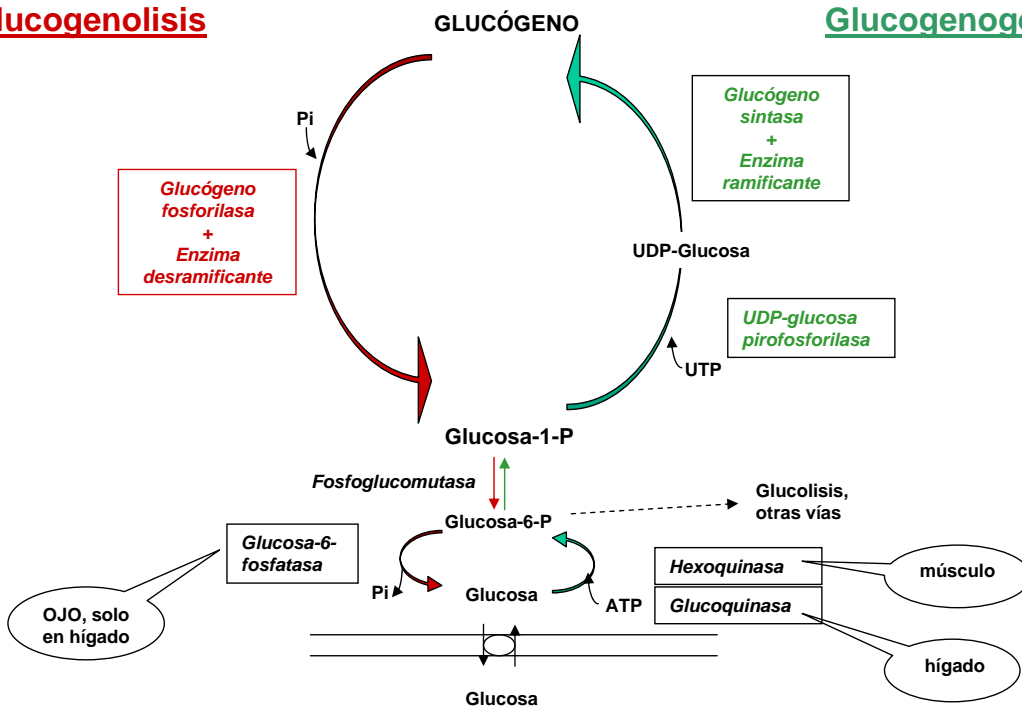
1000x

10000x

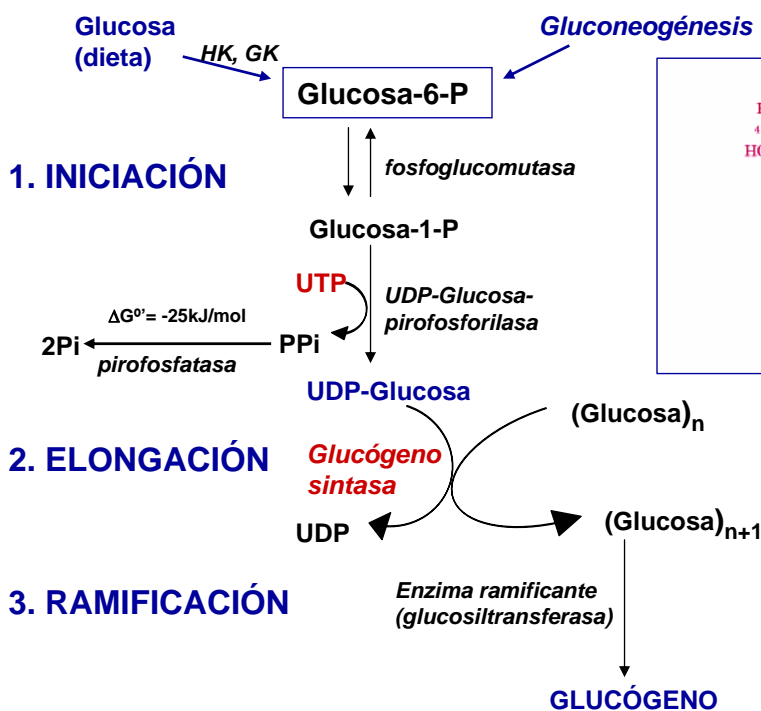
DEGRADACIÓN Y BIOSÍNTESIS DEL GLUCÓGENO

Glucogenolisis

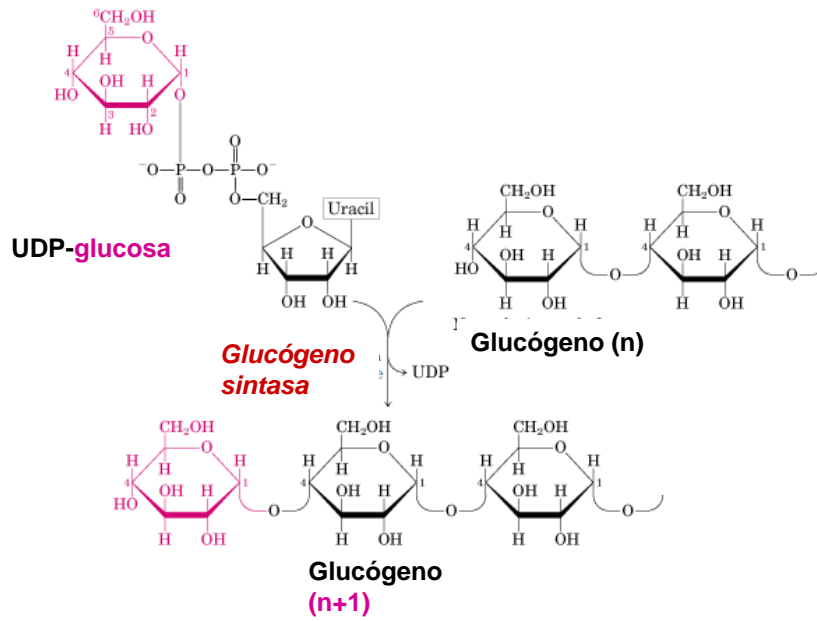
Glucogenogénesis



Biosíntesis del glucógeno



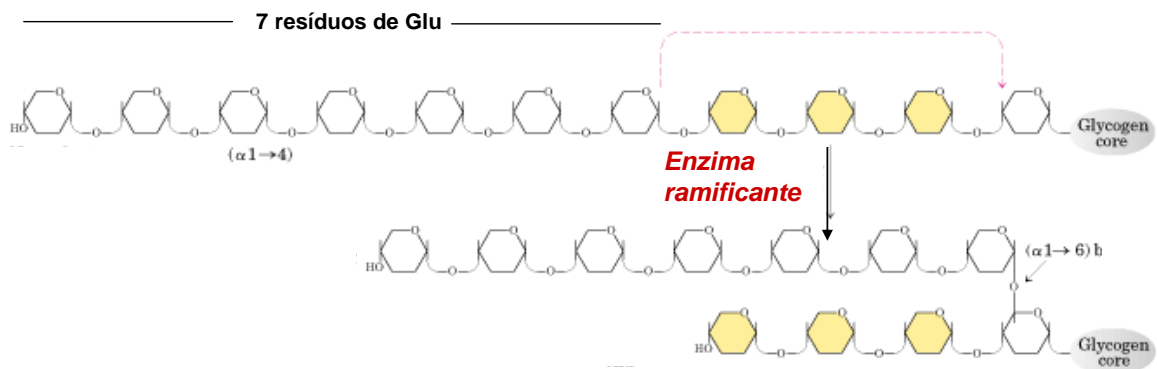
Glucógeno sintasa



"Lehninger Principios de Bioquímica", 4ª ed. Nelson, D.L. y Cox, M.M. Omega. 2006.

17

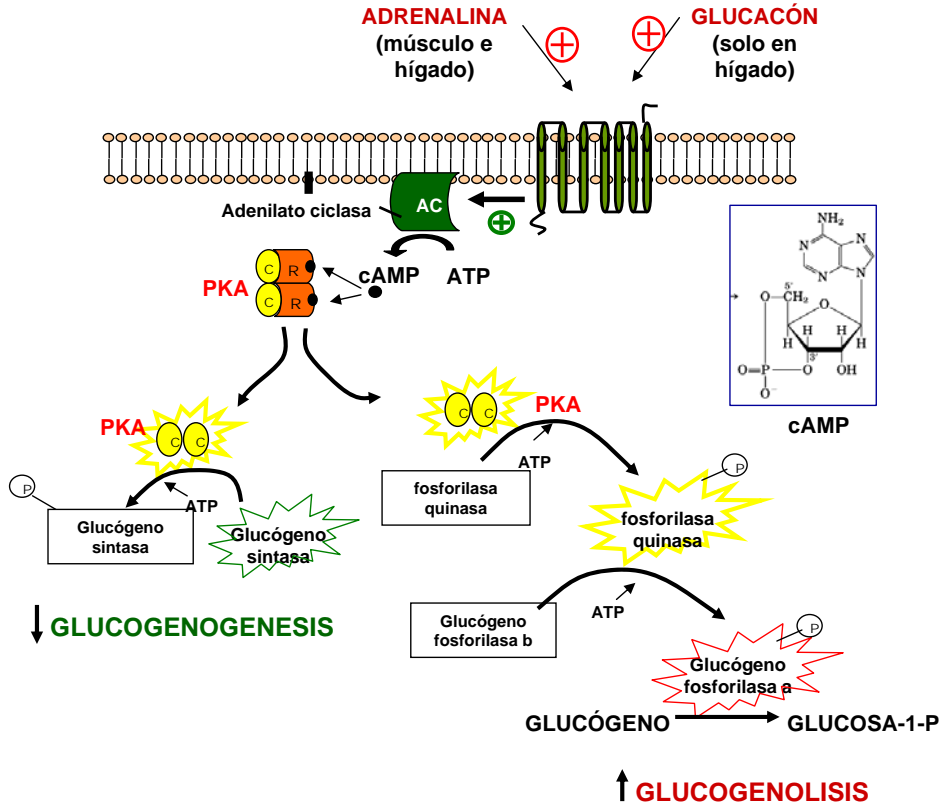
Enzima ramificante



"Lehninger Principios de Bioquímica", 4ª ed. Nelson, D.L. y Cox, M.M. Omega. 2006.

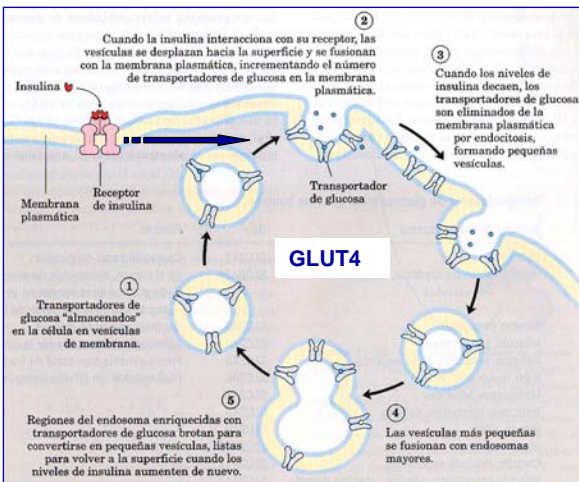
18

ACCIÓN DE LA ADRENALINA Y EL GLUCAGÓN SOBRE EL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

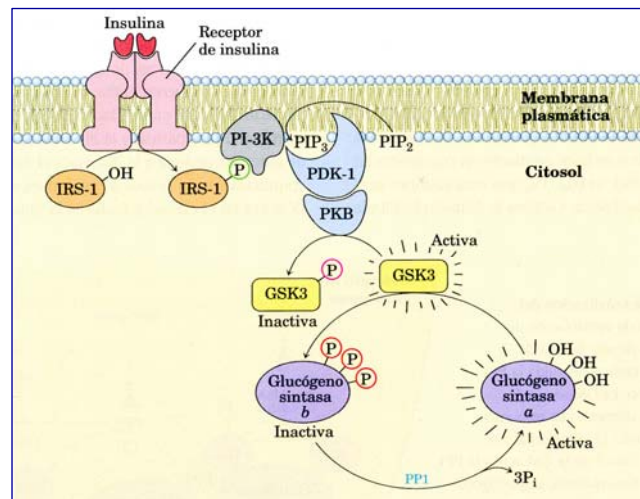


ALGUNOS EFECTOS DE LA INSULINA

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

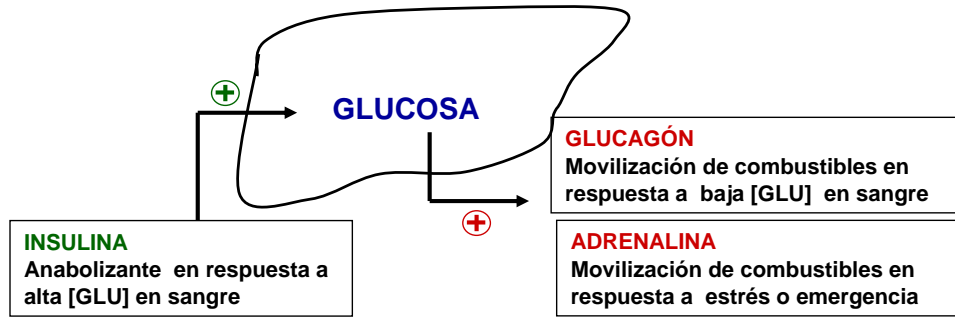


2. Insulina activa la glucógeno sintasa via PKB---GSK3, ver temas 29 y 30



"Lehninger Principios de Bioquímica", 4ª ed. Nelson, D.L. y Cox, M.M. Omega. 2006.

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: | | | |
| •Glucogeno lisis | ↑ | ↑ | ↓ |
| •Síntesis de glucógeno | ↓ | ↓ | ↑ |
| •Fructosa 2,6-BP | ↓ | | ↑ |
| •gluconeo génesis | ↑ | | ↓ |

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 tejidos,

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).



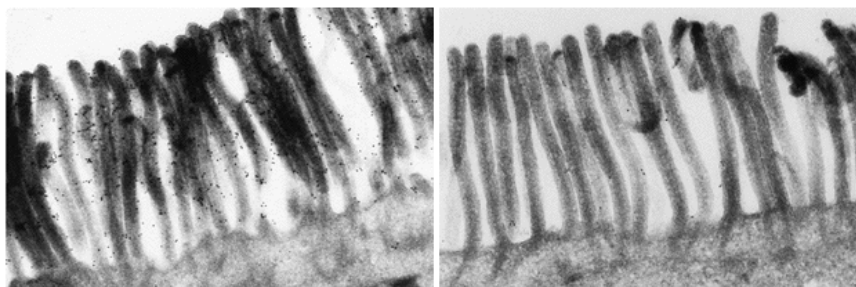
Los Cori en el laboratorio de Gerty Cori, hacia 1947.

Principales enfermedades de depósito del glucógeno

Tabla 1.1.- Algunas enfermedades por almacenamiento de glucógeno.

| Enfermedad | Defecto enzimático | Tejido u órgano afectado | Glucógeno en el órgano afectado | Características clínicas |
|-----------------------------------|---|--------------------------|---|---|
| I Enfermedad de von Gierke | Glucosa-6-fosfatasa | Hígado y riñón | Cantidad aumentada; estructura normal | Alargamiento masivo del hígado. Falla para desarrollarse. Hipoglucemia intensa, cetosis, hiperlipemia |
| II Enfermedad de Pompe | α -1,4-Glucosidasa (lisosómica) | Todos los órganos | Aumento masivo en cantidad; estructura normal | Insuficiencia cardiorrespiratoria que causa la muerte normalmente antes de los dos años edad. |
| III Enfermedad de Cori | Amilo-1,6-Glucosidasa (enzima desramificante) | Músculos e hígado | Cantidad aumentada; ramas externas cortas | Parecidas a los del tipo I pero más leves |
| IV Enfermedad de Anderson | Enzima ramificante (α -1,4 \rightarrow α -1,6) | Hígado y bazo | Cantidad normal; ramas externas muy largas | Cirrosis hepática progresiva. Insuficiencia hepática. |
| V Enfermedad de Mc Ardle | Fosforilasa | Músculo | Cantidad moderadamente aumentada; estructura normal | Capacidad limitada para realizar ejercicios intensos debido a calambres musculares dolorosos |
| VI Enfermedad de Hers | Fosforilasa | Hígado | Cantidad aumentada | Parecidas a los del tipo I pero más leves |
| VII Enfermedad de Tauri | Fosfofructoquinasa | Músculo | Cantidad aumentada; estructura normal | Parecidas a los del tipo V |
| VIII | Fosforilasa quinasa | Hígado | Cantidad aumentada; estructura normal | Agrandamiento ligero del hígado. Hipoglucemia leve. |

INTOLERANCIA A LA LACTOSA



GALACTOSEMIA

Déficit de enzimas del metabolismo de la galactosa (uridil transferasa, galactoquinasa, UDP-Glucosa epimerasa)

FIN DEL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

