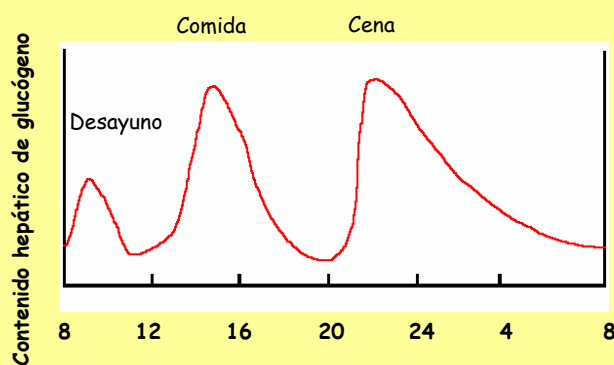


Bioquímica hepática

(III) El metabolismo del glucógeno. Síntesis. Glucogenosis

Prof. J.V. Castell

Variación circadiana del contenido de glucógeno hepático



Los niveles de glucógeno hepático oscilan considerablemente. Aumentan en el período postprandial y disminuyen en el interprandial, con el fin de mantener la glucemia dentro de un rango de valores estrecho y estable

Síntesis de glucógeno

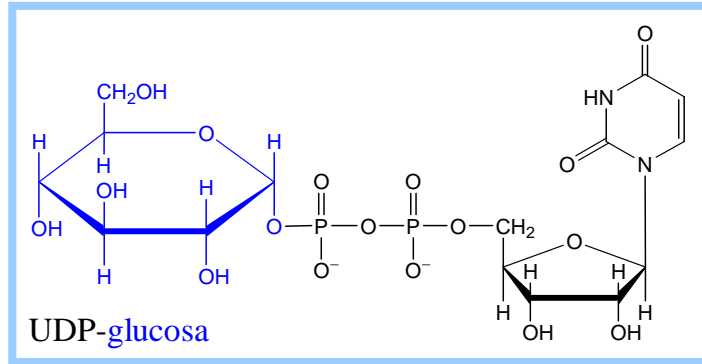
- La síntesis del glucógeno tiene lugar de una forma inversa a su degradación: se añaden unidades de Glucosa-1-P a una estructura pre-existente de glucógeno, y de esta manera se incrementa su tamaño molecular



- La reacción está catalizada por la *glucógeno sintetasa*
- Pero el enzima usa como substrato no glucosa 1P, sino una forma **activada**. En concreto, un derivado de la **Glucosa-1-P** más reactiva: **UDP-Glucosa**

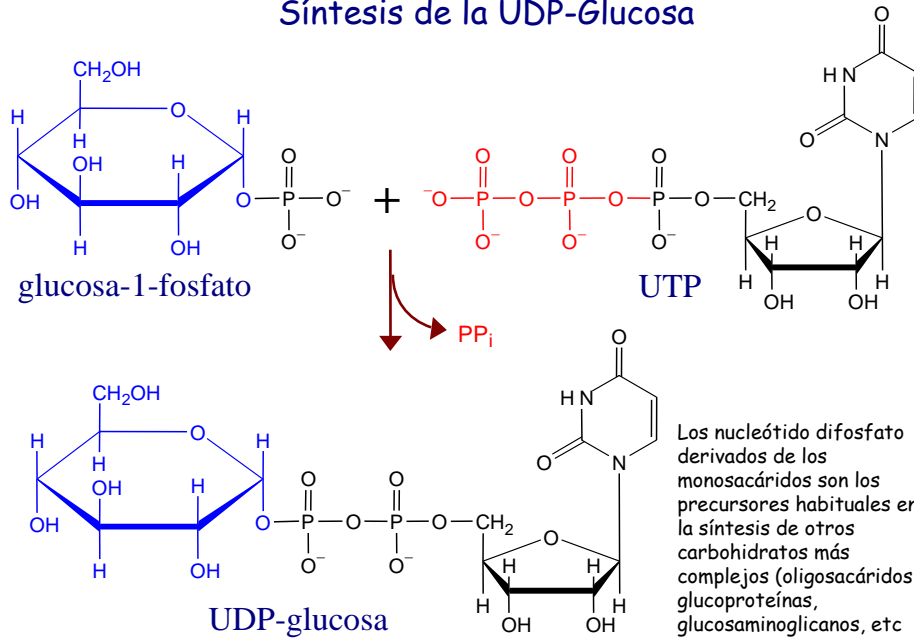
- El glucógeno se degrada y se sintetiza por rutas metabólicas diferentes, y mediante enzimas diferentes



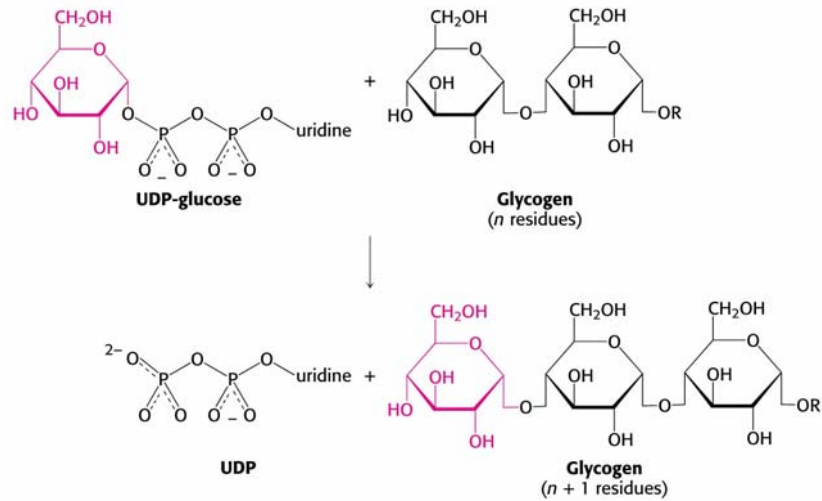


La UDP-glucosa es el precursor inmediato del glucógeno y el substrato de la glucógeno sintetasa.

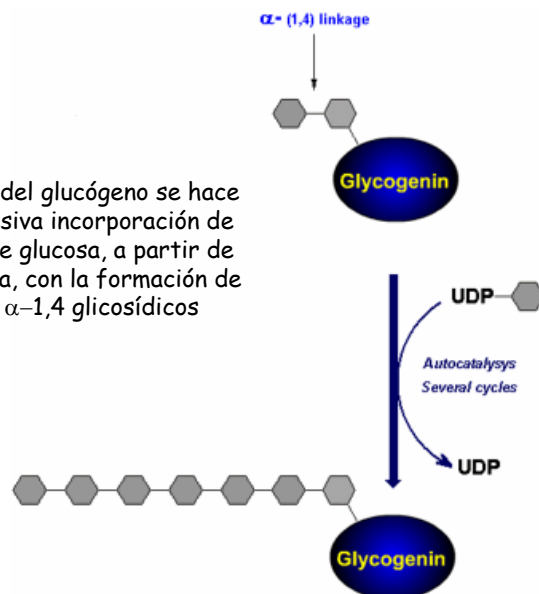
Síntesis de la UDP-Glucosa



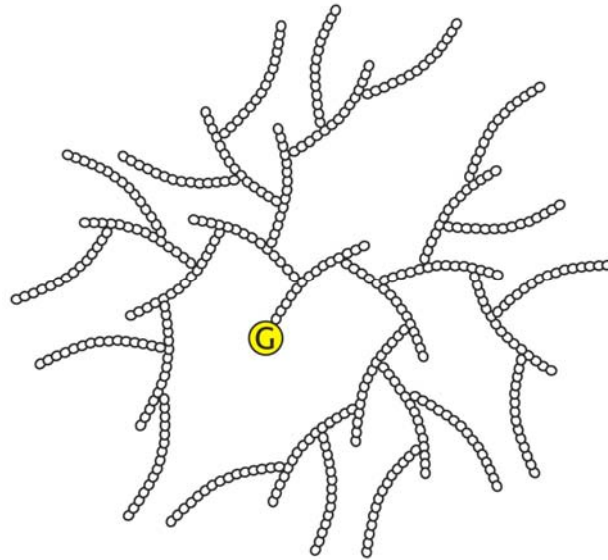
La glucógeno sintetasa forma enlaces α 1-4 glicosídicos añadiendo unidades de glucosa al extremo 4-OH de una cadena de glucógeno



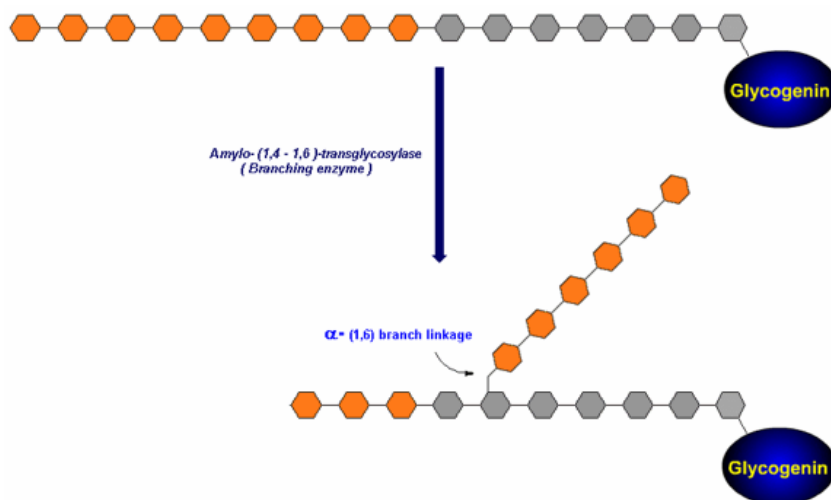
La síntesis del glucógeno se hace por la sucesiva incorporación de unidades de glucosa, a partir de UDP-glucosa, con la formación de enlaces α -1,4 glicosídicos



Pero el glucógeno tiene una estructura altamente ramificada...
¿Cómo se forma dicha estructura?

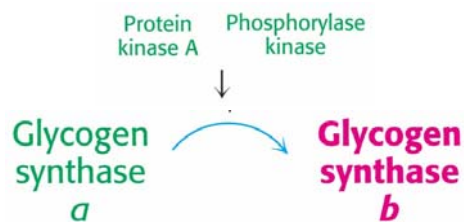


Cuando la longitud de una de las ramas supera un cierto tamaño, interviene un enzima ramificante (transglucosilasa), que forma enlaces α 1-6



Regulación de la actividad de la glucógeno sintetasa

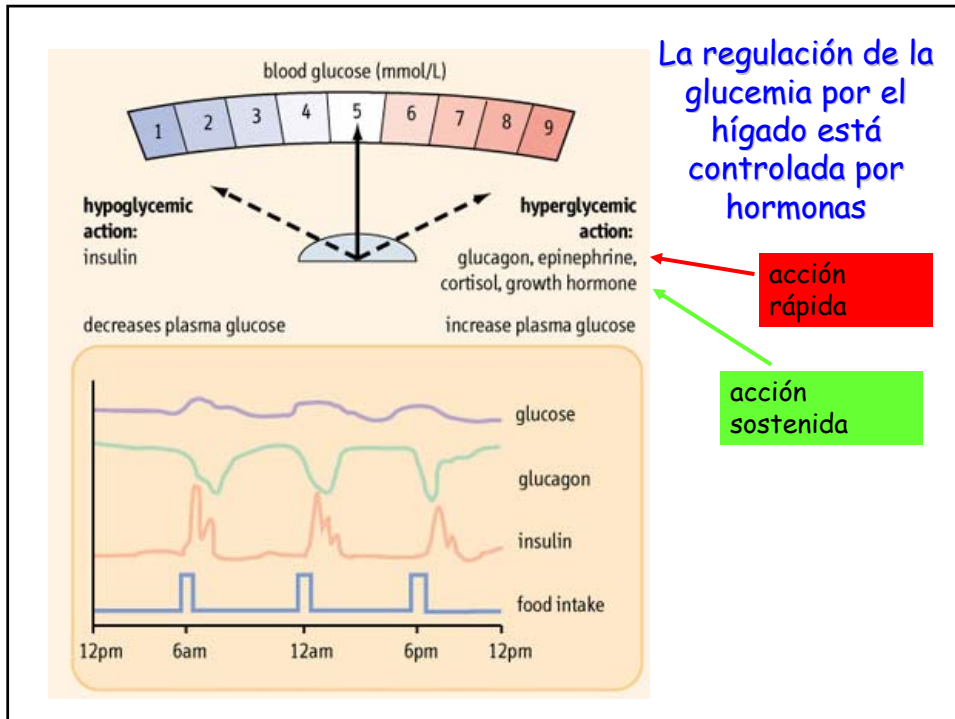
- La glucógeno sintetasa existe bajo dos formas interconvertibles. La forma activa **no** está fosforilada.
- Normalmente el enzima **no** está fosforilado. Cuando se fosforila por la Proteína quinasa A, o la fosforilasa quinasa, se inactiva
- La síntesis de glucógeno está regulada por la disponibilidad de sustrato (UDP-Glucosa).
- La glucógeno sintetasa se activa alostéricamente por la Glucosa-6-P



Los niveles de glucosa en sangre (glucemia) se mantienen dentro de un estrecho margen (alrededor de 6 mM), a lo que contribuye de manera determinante el hígado.



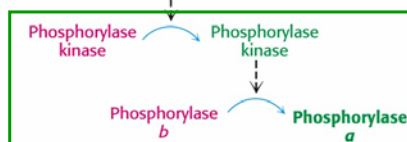
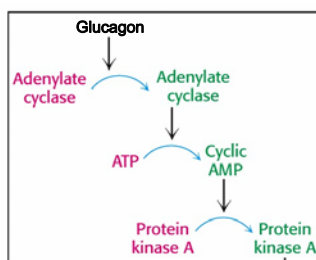
Niveles séricos de glucosa en ayuno



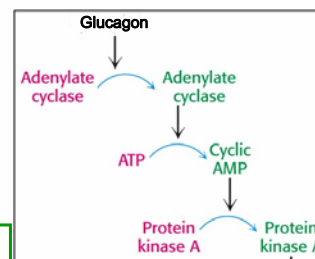
La regulación de la síntesis/degradación del glucógeno en el hígado con el fin de evitar un ciclo fútil...

El glucagón tiene efectos opuestos en la síntesis y la degradación del glucógeno

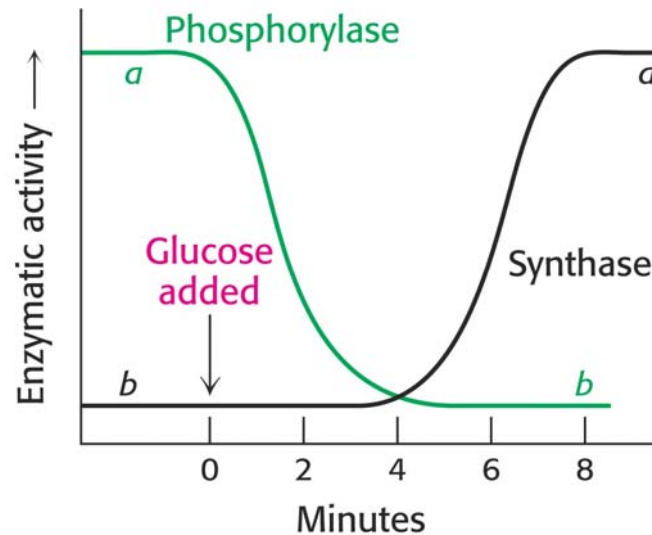
Glucogenolisis



Glucogenogenesis



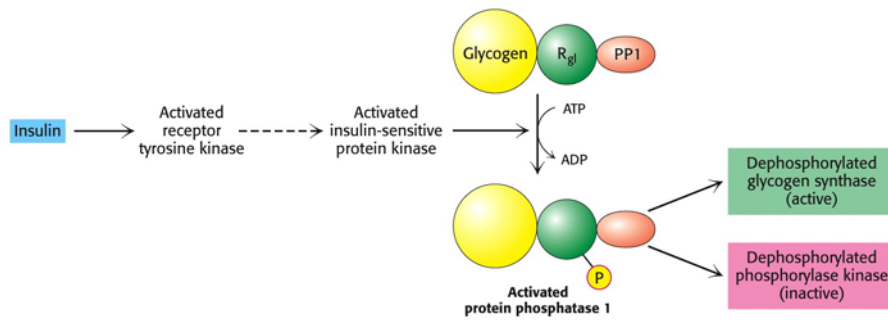
La infusión de glucosa a un animal en ayunas invierte rápidamente el estado de activación de los dos enzimas clave del metabolismo del glucógeno provocado por un aumento de la insulina circulante



- La **insulina** que se libera del páncreas en respuesta a una elevación de la glucemia, desencadena una cascada de activación de la **fosfoproteína fosfatasa**.
- Esta fosfatasa cataliza la hidrólisis de los grupos fosfato de todos los enzimas implicados en el metabolismo del glucógeno (fosforilasa, fosforilasa quinasa, sintetasa).
- El resultado es la inactivación de la glucogenólisis y la activación de la glucogenogénesis.
- La síntesis eficaz de glucógeno tendrá lugar en la medida haya UDP-glucosa disponible
- La insulina antagoniza los efectos del glucagón

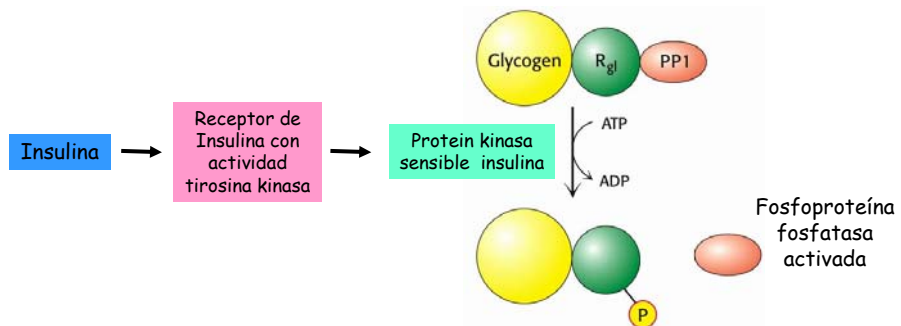
Mecanismo de acción de la insulina:

A través de su receptor, con actividad tirosina kinasa, se activa una proteína kinasa que fosforila a la proteína reguladora que mantiene unido e inactivada la fosfoproteína fosfatasa

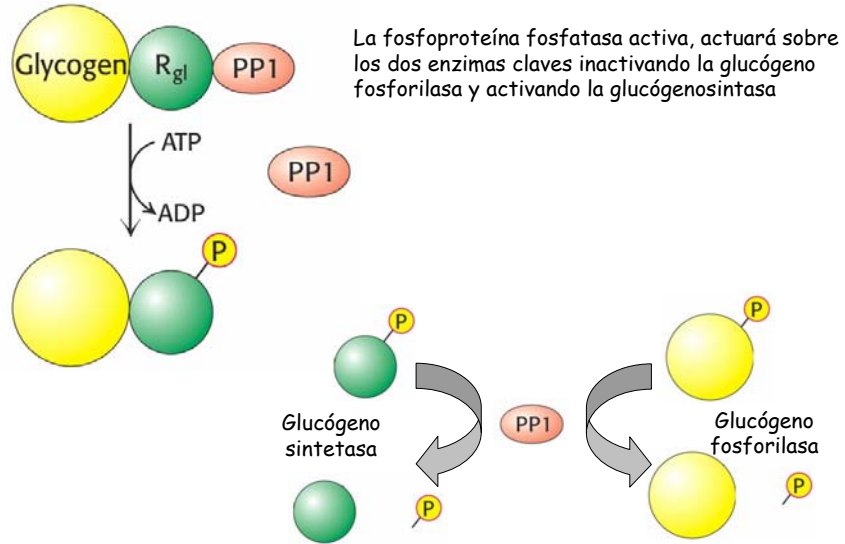


Mecanismo de acción de la insulina:

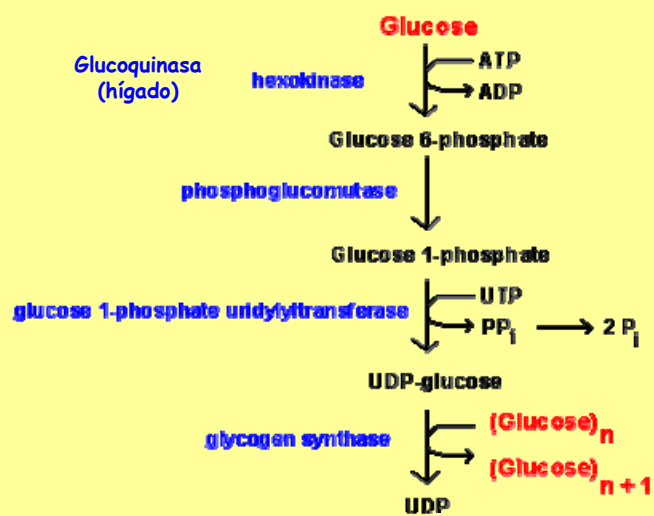
A través de su receptor, con actividad tirosina kinasa, se activa una proteína kinasa que fosforila a la proteína reguladora que mantiene unido e inactivada la fosfoproteína fosfatasa, lo que resulta en su activación



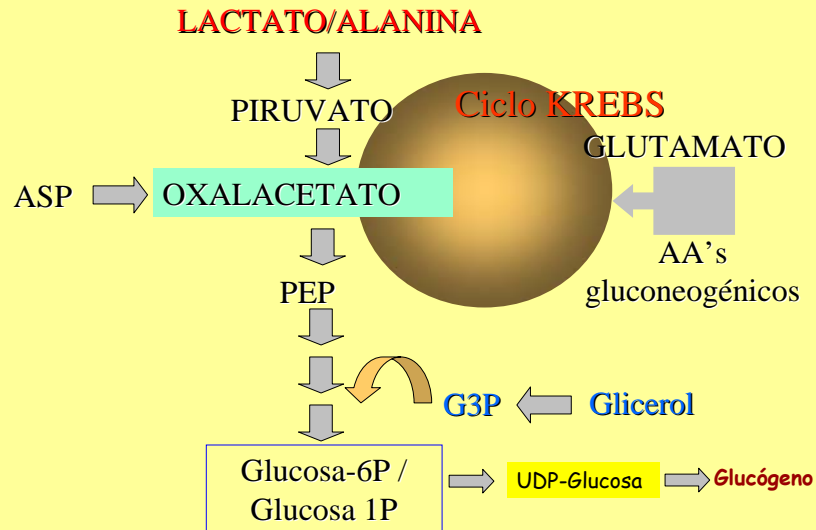
Mecanismo de acción de la insulina:



Vía "directa" de la incorporación de glucosa al glucógeno



Vía "indirecta" de la incorporación de glucosa al glucógeno:
a partir de precursores gluconeogénicos

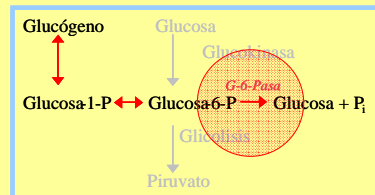


Glucogenosis: enfermedades del metabolismo del glucógeno

- Generalmente enfermedades genéticas de herencia mendeliana
- Se manifiestan en la edad infantil
- Definidas clínicamente por la ausencia de una actividad metabólica
- Generalmente debido a la no expresión del gen que codifica por un enzima
- En ocasiones el gen existe y se transcribe pero la proteína no es funcional,

Glucogenosis tipo I: enfermedad de von Gierke

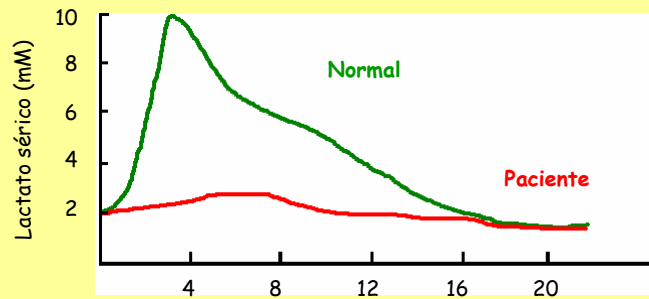
- Incapacidad de producir liberar glucosa al torrente sanguíneo a partir de Glucosa-6-P
- Déficit de G-6-Pasa
- Manifestación hepática
- Hipoglucemia severa durante el ayuno
- Aumento de la glucólisis hepática
- Acidemia severa
- Grave a muy grave



Glucogenosis Tipo V: Enfermedad de McArdle

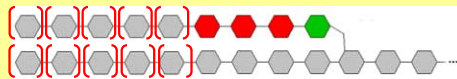
- Ausencia de fosforilasa muscular
- No se moviliza el glucógeno como consecuencia del ejercicio
- Los paciente sufren calambres y la imposibilidad de realizar ejercicios minimamente enérgicos
- No se observa el aumento de lactato sérico típico después de un esfuerzo muscular
- Daño muscular (distrofia) como consecuencia de un metabolismo energético inadecuado
- Aumento de marcadores de lesión muscular (CPK, aldolasa, mioglobina).

Cambios en los niveles séricos de lactato tras un esfuerzo muscular intenso pero de corta duración



En los pacientes afectados de glucogenosis Tipo IV (McArdle), no se observa la típica elevación transitoria del lactato sérico consecuencia de la glicolisis muscular

Glucogenosis Tipo VI: Enfermedad de Hers

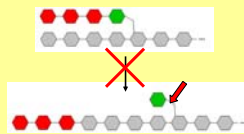


- Ausencia de fosforilasa hepática
- No se moviliza el glucógeno hepático
- La hipoglucemia moderada, compensada en parte por gluconeogénesis

Glucogenosis Tipo II: Enfermedad de Pompe

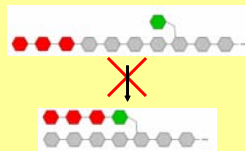
- Ausencia de α -1-4 glucosidasa lisosomal
- Acumulación de rosetas de glucógeno no degradadas en el interior de los lisosomas
- Las alteraciones metabólicas no son muy pronunciadas dado que las otras vías metabólicas del glucógeno no están afectadas
- Cardiomegalia que puede producir la muerte a edad temprana por fallo cardíaco

Glucogenosis Tipo III: Enfermedad de Cori



- Ausencia del enzima desramificante amilo α 1-6 glicosidasa
- El glucógeno solo se puede degradar parcialmente por la glucógeno fosforilasa
- Manifestaciones clínicas más moderadas que en la enfermedad de von Gierke. Hipoglucemia menos severa
- Acumulación de glucógeno hepático

Glucogenosis Tipo IV: Enfermedad de Andersen



- Ausencia del enzima ramificante amilo α 1-4 / α 1-6 glicosidasa
- El glucógeno no puede ramificarse adecuadamente; cadenas muy largas
- Contenido normal; manifestaciones clínicas hepáticas.
- Cirrosis hepática

TABLE 21.1 Glycogen-storage diseases

Type	Defective enzyme	Organ affected	Glycogen in the affected organ	Clinical features
I Von Gierke disease	Glucose 6-phosphatase or transport system	Liver and kidney	Increased amount; normal structure.	Massive enlargement of the liver. Failure to thrive. Severe hypoglycemia, ketosis, hyperuricemia, hyperlipemia.
II Pompe disease	α -1,4-Glucosidase (lysosomal)	All organs	Massive increase in amount; normal structure.	Cardiorespiratory failure causes death, usually before age 2.
III Cori disease	Amylo-1,6-glucosidase (debranching enzyme)	Muscle and liver	Increased amount; short outer branches.	Like type I, but milder course.
IV Andersen disease	Branching enzyme (α -1,4 \rightarrow α -1,6)	Liver and spleen	Normal amount; very long outer branches.	Progressive cirrhosis of the liver. Liver failure causes death, usually before age 2.
V McArdle disease	Phosphorylase	Muscle	Moderately increased amount; normal structure.	Limited ability to perform strenuous exercise because of painful muscle cramps. Otherwise patient is normal and well developed.
VI Hers disease	Phosphorylase	Liver	Increased amount.	Like type I, but milder course.
VII	Phosphofructokinase	Muscle	Increased amount; normal structure.	Like type V.
VIII	Phosphorylase kinase	Liver	Increased amount; normal structure.	Mild liver enlargement. Mild hypoglycemia.

Note: Types I through VII are inherited as autosomal recessives. Type VIII is sex linked.