

Glycogen,
starch, sucrose

storage

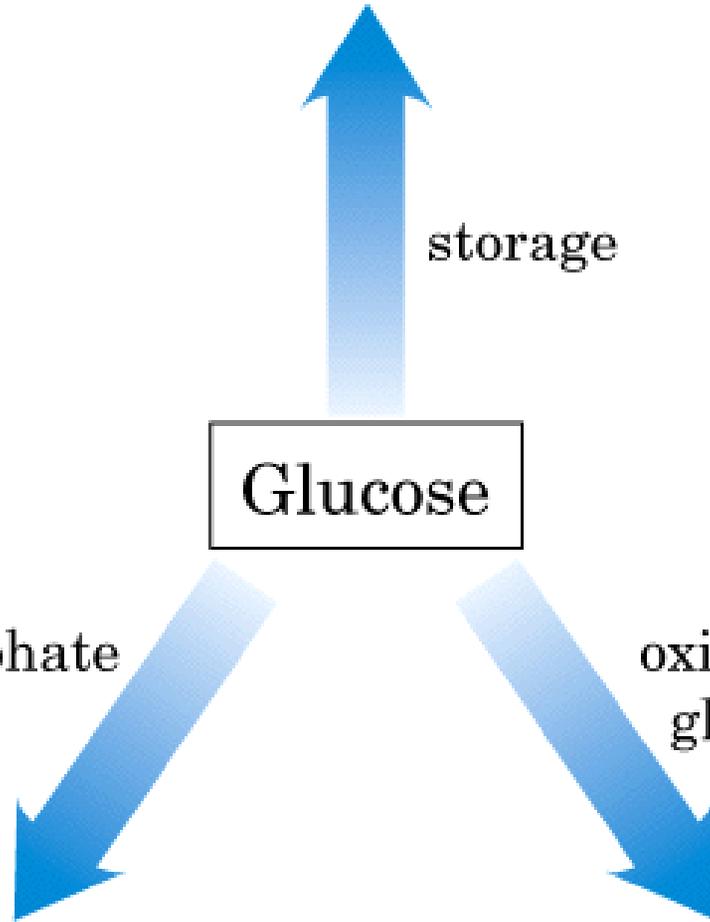
Glucose

oxidation via
pentose phosphate
pathway

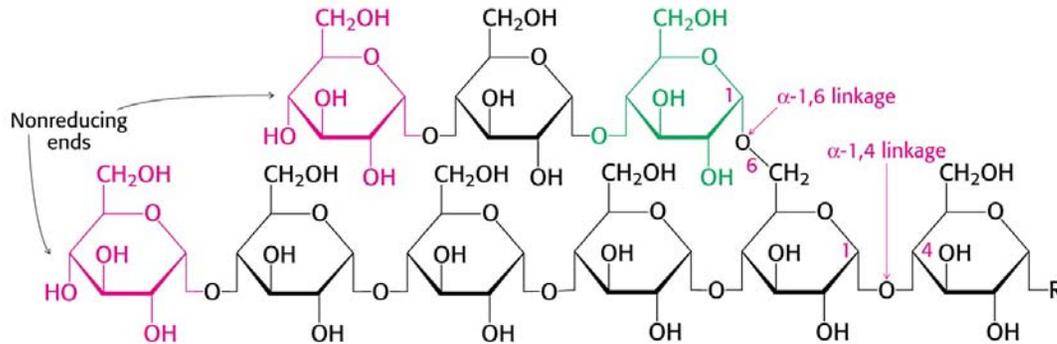
oxidation via
glycolysis

Ribose 5-phosphate

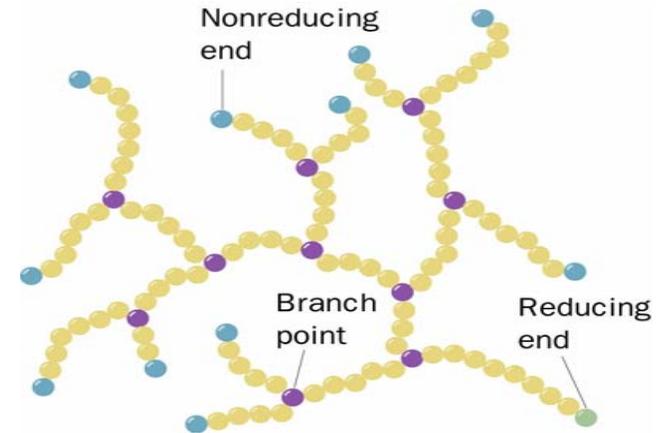
Pyruvate



- El Glucógeno consiste en un polímero muy grande y ramificado de moléculas de glucosa, unidas por dos tipos de enlace: α -1,4 y α -1,6

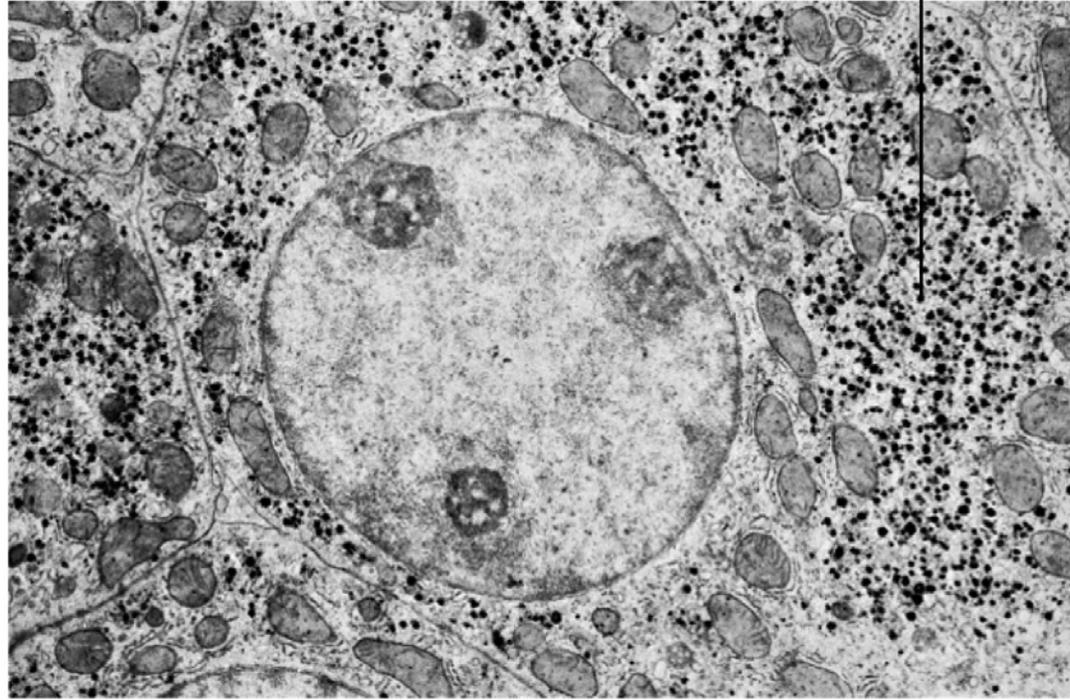


- Los enlaces α -1,6, que se producen aproximadamente cada diez residuos son los responsables de las ramificaciones.



- Glucógeno no es una fuente de energía menos rica energéticamente que los ácidos grasos (donde el carbono está más reducido).
- ¿Por qué almacenar el exceso de energía en forma de glucógeno?: porque la glucosa es **fácilmente movilizable**:
 - para **mantener los niveles de glucosa en sangre** (necesaria para ciertos tejidos)
 - para obtener glucosa **rápidamente**, que puede ser usada como **fuentes de energía en condiciones anaerobias** (ejercicio físico vigoroso) a diferencia de los ácidos grasos.

Glycogen granules



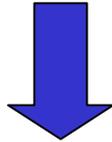
- Los dos lugares principales de almacenamiento del glucógeno son el **hígado** (10% en peso) y el **músculo esquelético** (2% en peso), aunque se acumula mucho más glucógeno en músculo dado que tiene una masa mucho mayor en total que el hígado. El glucógeno está presente en forma de gránulos con un diámetro variable de entre 10-40 nm.

- En el **hígado** los procesos síntesis y degradación de glucógeno tienen la función de **mantener los niveles de glucosa sanguíneos** tal y como se requieren para satisfacer las **necesidades globales del organismo**.
- En cambio en el **músculo** el glucógeno juega un papel de almacén de glucosa para **sus propias necesidades**.

UTP + Glucosa 1-fosfato



UDP-glucosa



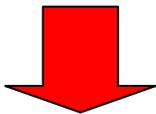
Glucógeno



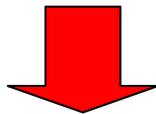
Glucosa 1-fosfato



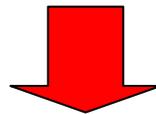
Glucosa 6-fosfato



Piruvato



Glucosa
(sangre)



Ribosa
NADPH

- **Síntesis** y **degradación** de glucógeno son procesos químicos relativamente simples. Al igual que glicolisis y gluconeogénesis no operan exactamente las mismas reacciones en ambos sentidos.

- La regulación de ambos procesos es compleja:

- **Regulación alostérica:** control de las actividades enzimáticas para ajustar el metabolismo del glucógeno a las **necesidades de la célula**.

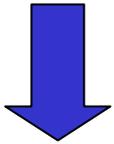
- **Regulación hormonal:** ajustar el metabolismo del glucógeno a las **necesidades del organismo entero**

Biosíntesis de glucógeno

UTP + Glucosa 1-fosfato



UDP-glucosa

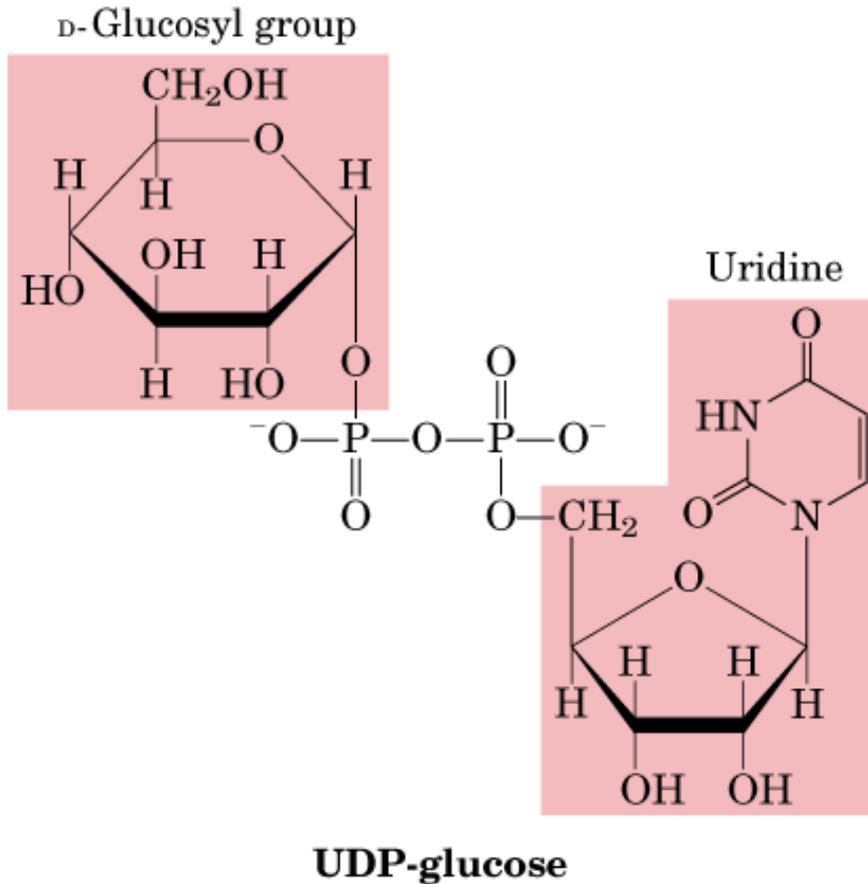


Glucógeno

• La síntesis de glucógeno precisa de tres actividades enzimáticas:

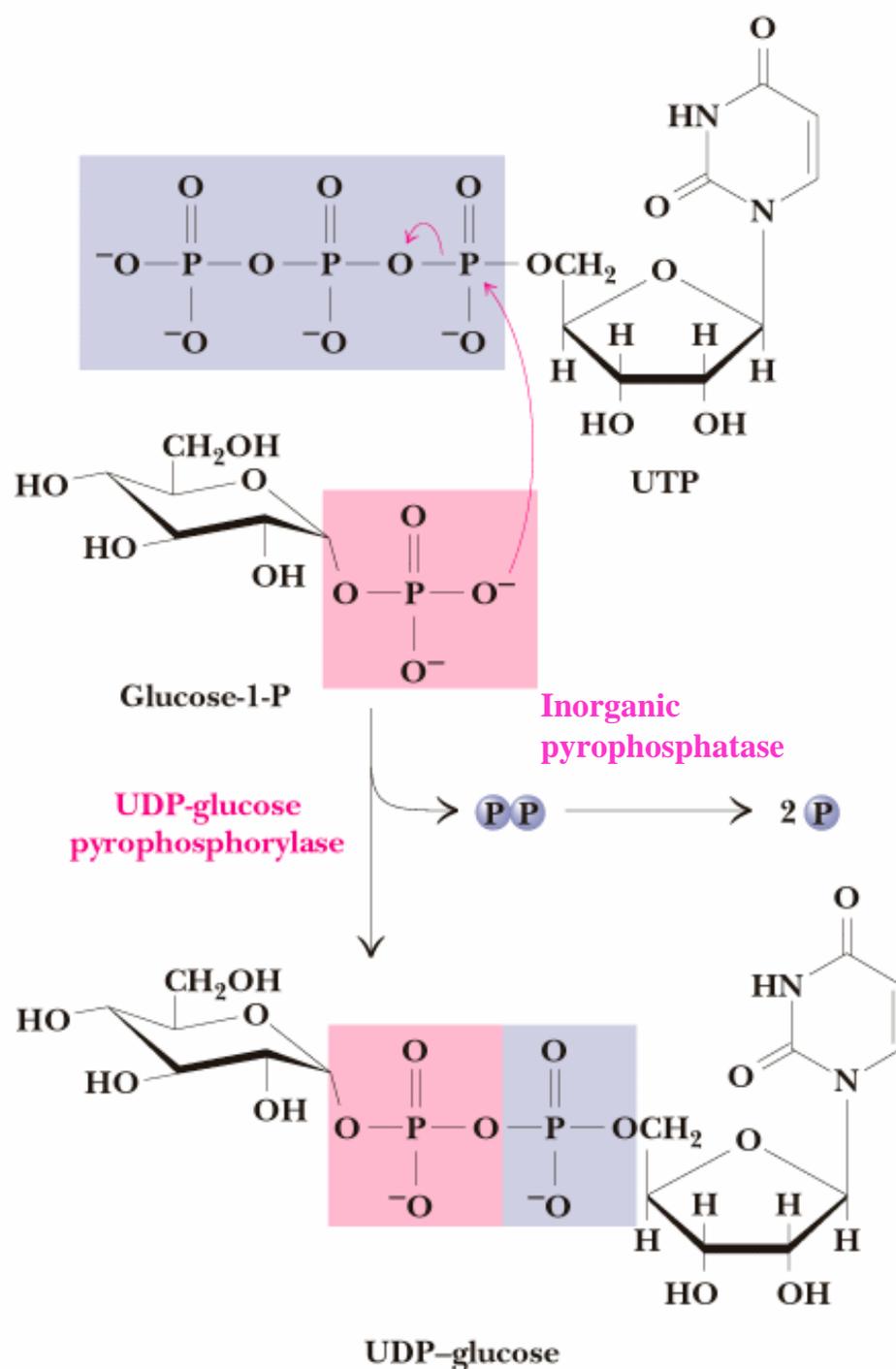
- para activar la molécula de glucosa: **UDP-glucosa pirofosforilasa**
- para añadir la molécula de glucosa activada al extremo de la molécula de glucógeno: **glucógeno sintasa**
- para generar las ramificaciones del glucógeno: **enzima ramificante**

Biosíntesis de glucógeno



- La síntesis de glucógeno se realiza **mediante adición de unidades de glucosa (unidades glicosilo)**, siendo la molécula dadora **UDP-glucosa**.
- El átomo de carbono C-1 de la UDP-glucosa se activa porque su grupo hidroxilo está esterificado con el difosfato del UDP.

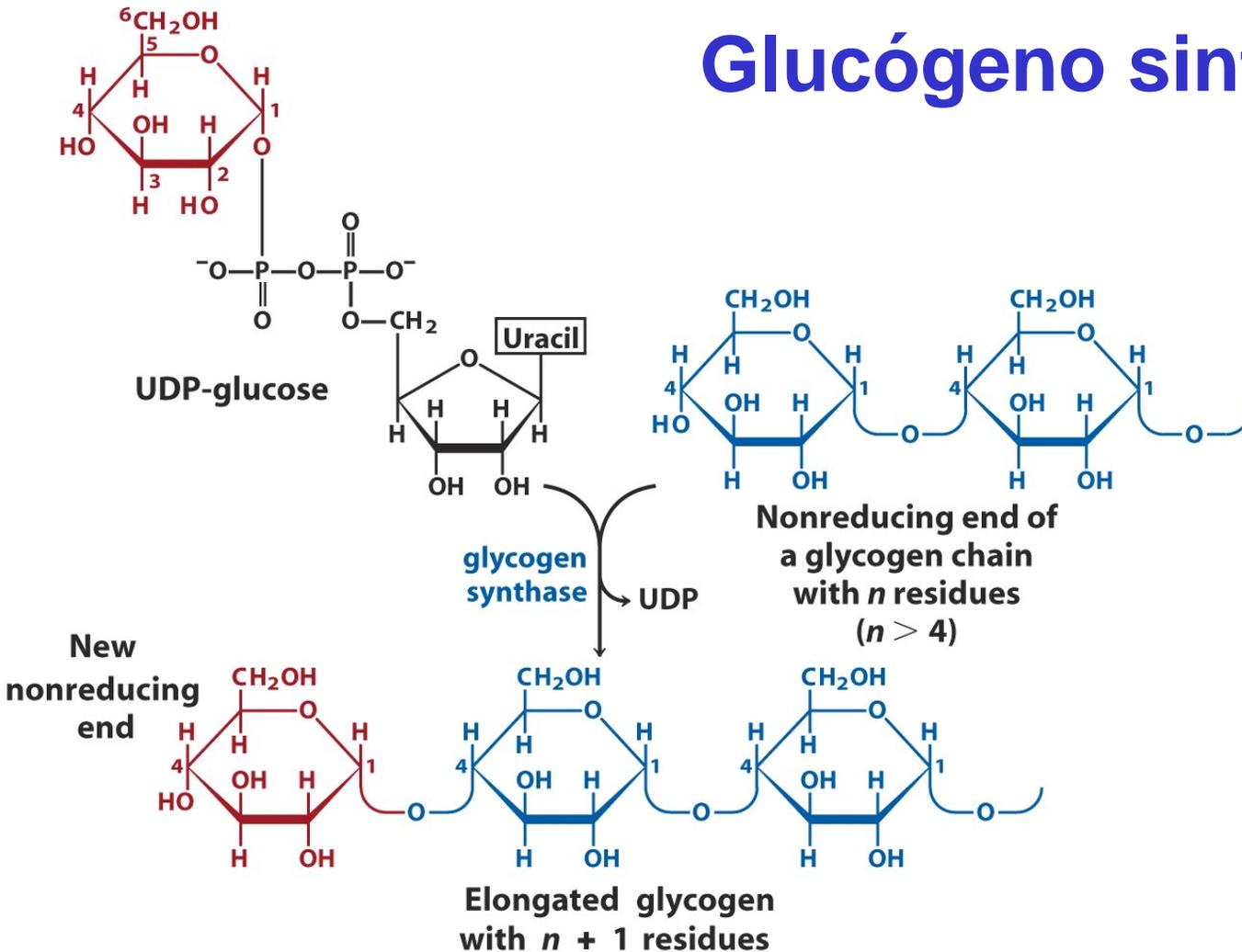
Biosíntesis de UDP-Glucosa



- UDP-glucosa es sintetizada a partir de glucosa 1-fosfato y UTP mediante reacción catalizada por la **UDP-glucosa pirofosforilasa**.

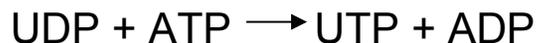
- Reacción fácilmente reversible. Es dirigida hacia formación de UDP-glucosa por la degradación rápida e irreversible del pirofosfato mediante una **pirofosfatasa inorgánica**

Glucógeno sintasa



- Las unidades glicosilo activadas de la UDP-glucosa son transferidas a los extremos no reductores del glucógeno.
- Se forma un enlace α -1,4-glicosídico.
- Esta reacción está catalizada por la **glucógeno sintasa**. **Enzima regulador clave** en la síntesis del glucógeno

- UDP es regenerado a UTP de nuevo por la **nucleósido difosfoquinasa** a partir de ATP



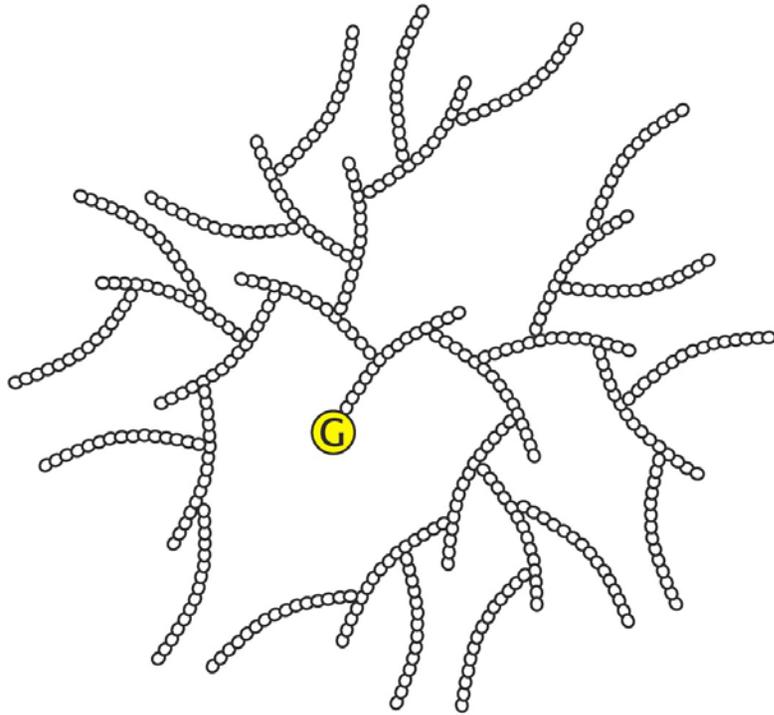
Regulación de Glucógeno sintasa

- La actividad de la glucógeno sintasa se encuentra **regulada por fosforilación**:
 - Puede ser fosforilada en varios puntos por la acción de la Protein Quinasa A (PKA) y otras kinasas.
 - **La fosforilación produce una alteración de cargas en la proteína y produce su inactivación**: convierte la forma activa a de la sintasa en una forma b totalmente inactiva.
 - La forma b fosforilada requiere un elevado nivel del activador alostérico glucosa 6-fosfato para activarse, mientras que la forma a es activa esté o no esté presente glucosa 6-fosfato.

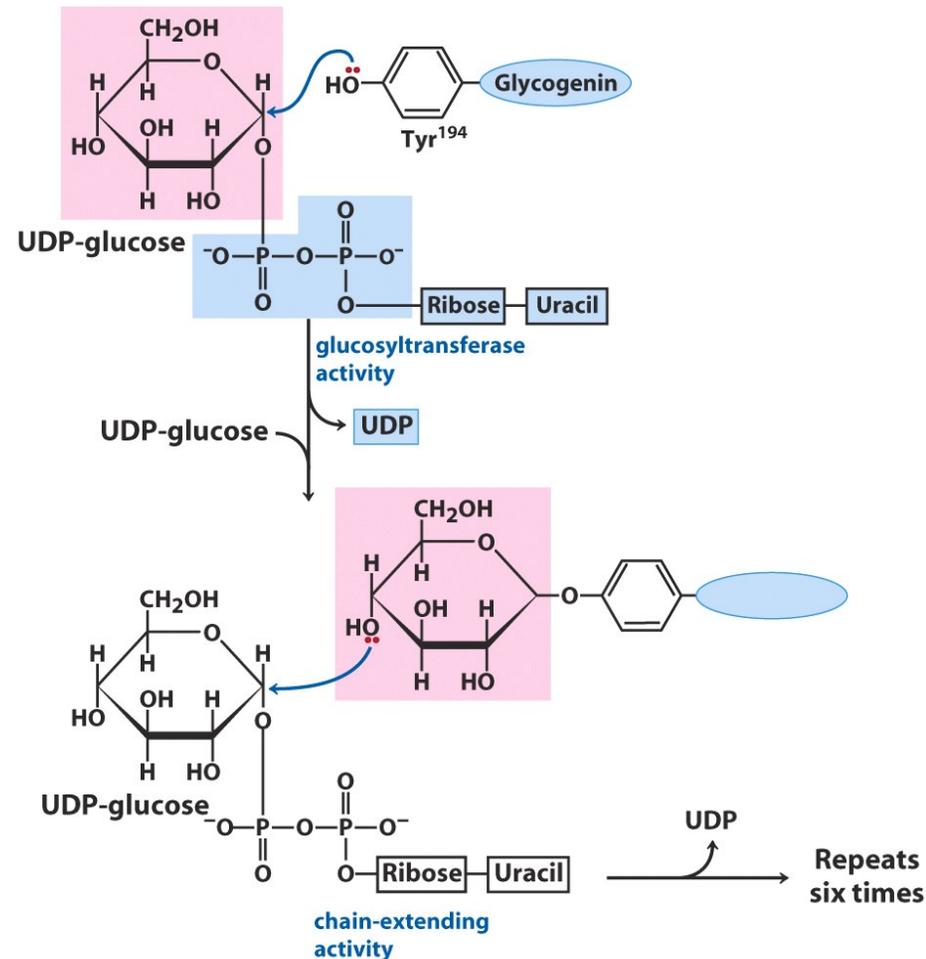
- Glucógeno sintasa solamente puede añadir residuos glucosilo si la cadena de polisacárido contiene más de cuatro residuos. Necesita la acción previa de un iniciador o cebador, función desempeñada por la **glucogenina**.

Glucogenina

- Proteína dimérica: Dos subunidades idénticas de 37 Kda
- Cada subunidad posee un oligosacárido de unidades de glucosa con enlaces α -1,4.
- El carbono 1 de la primera unidad de cada cadena, está unido covalentemente al grupo hidroxilo fenólico de una tirosina específica.

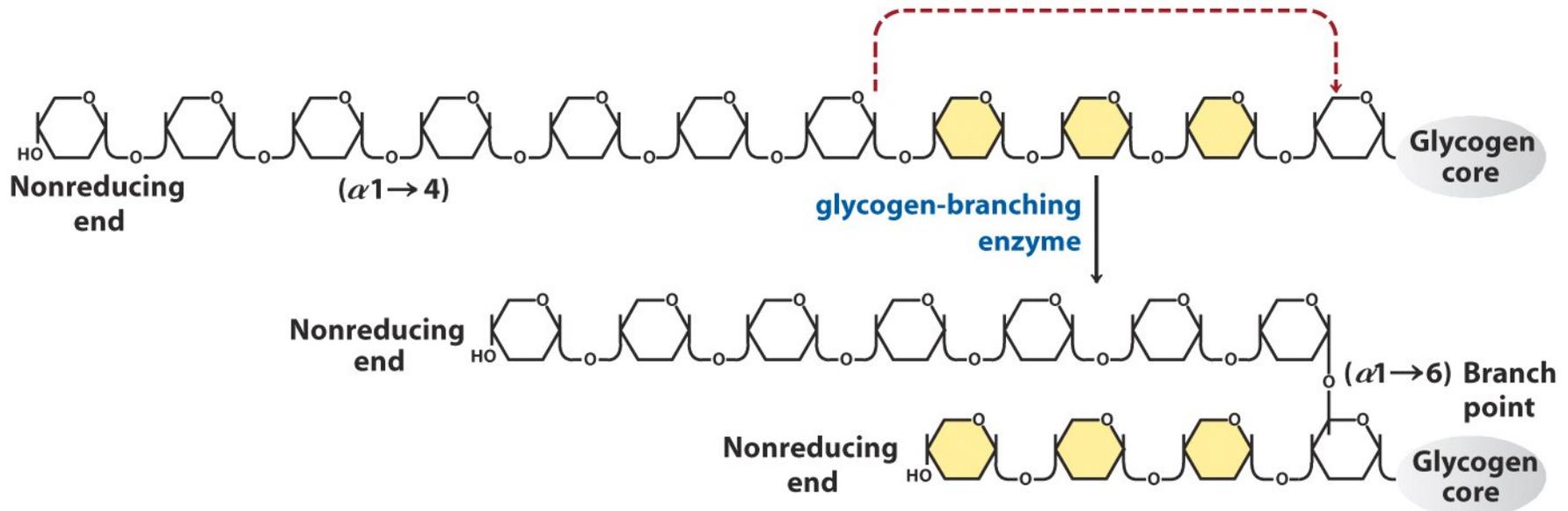


- Cada una de las subunidades cataliza la unión de ocho unidades de glucosa a su pareja en el dímero, siendo de nuevo UDP-glucosa la molécula donadora de unidades de glucosa.
- Una vez añadidas dichas unidades de glucosa a cada subunidad de glucogenina, la glucógeno sintasa entra en acción para alargar la molécula de glucógeno.

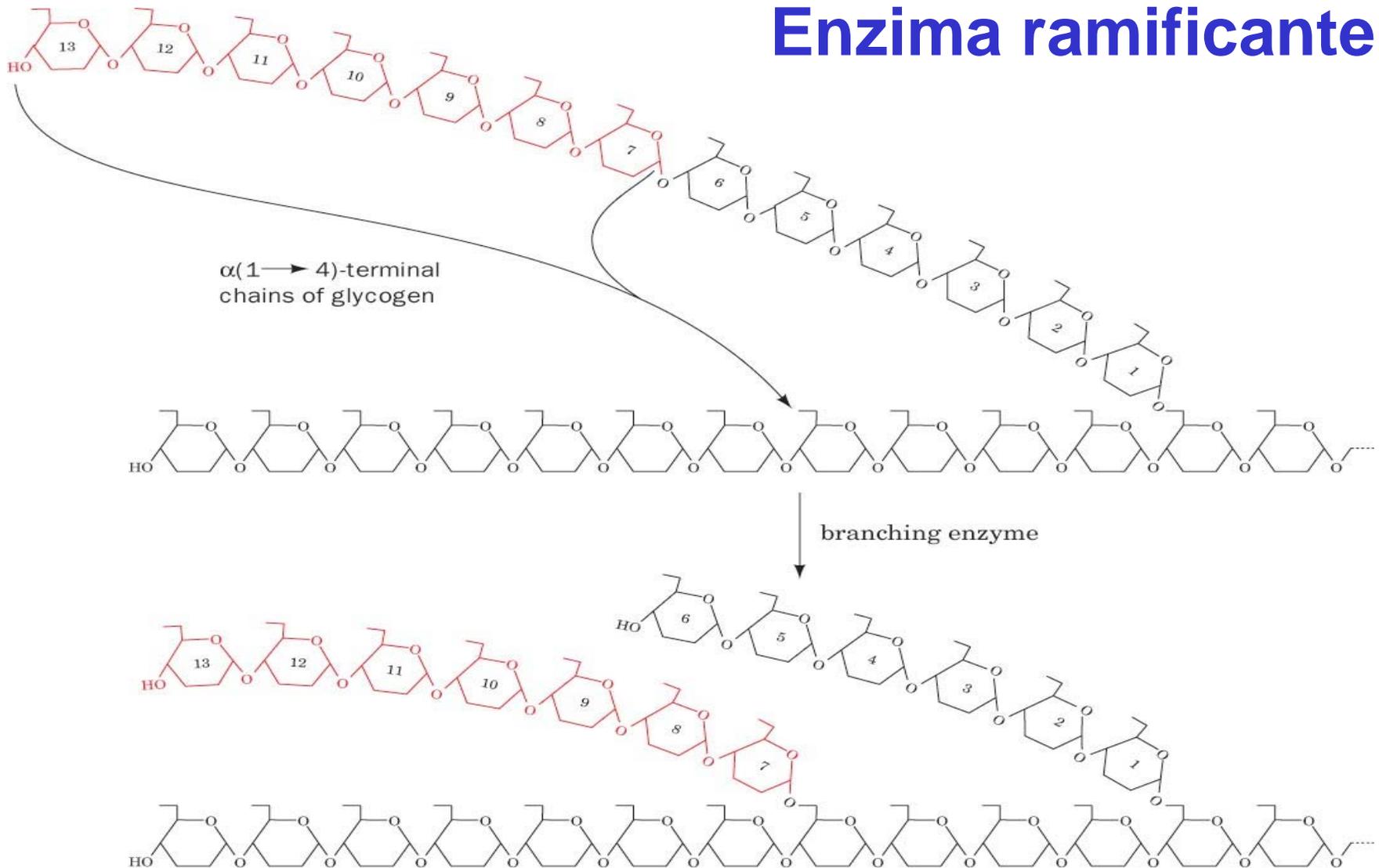


Enzima ramificante

- Glucógeno sintasa solamente cataliza la formación de enlaces α -1,4-glucosídicos. Es necesario otro enzima para formar enlaces α -1,6 para hacer del glucógeno un polímero ramificado.
- La ramificación tiene lugar después de que un cierto número de unidades glicosilo se hayan unido mediante enlaces α -1,4 por la glucógeno sintasa. Las ramas se forman por ruptura de un enlace α -1,4 y formación de un enlace α -1,6.
- El enzima que realiza esta transformación es el **enzima ramificante**:

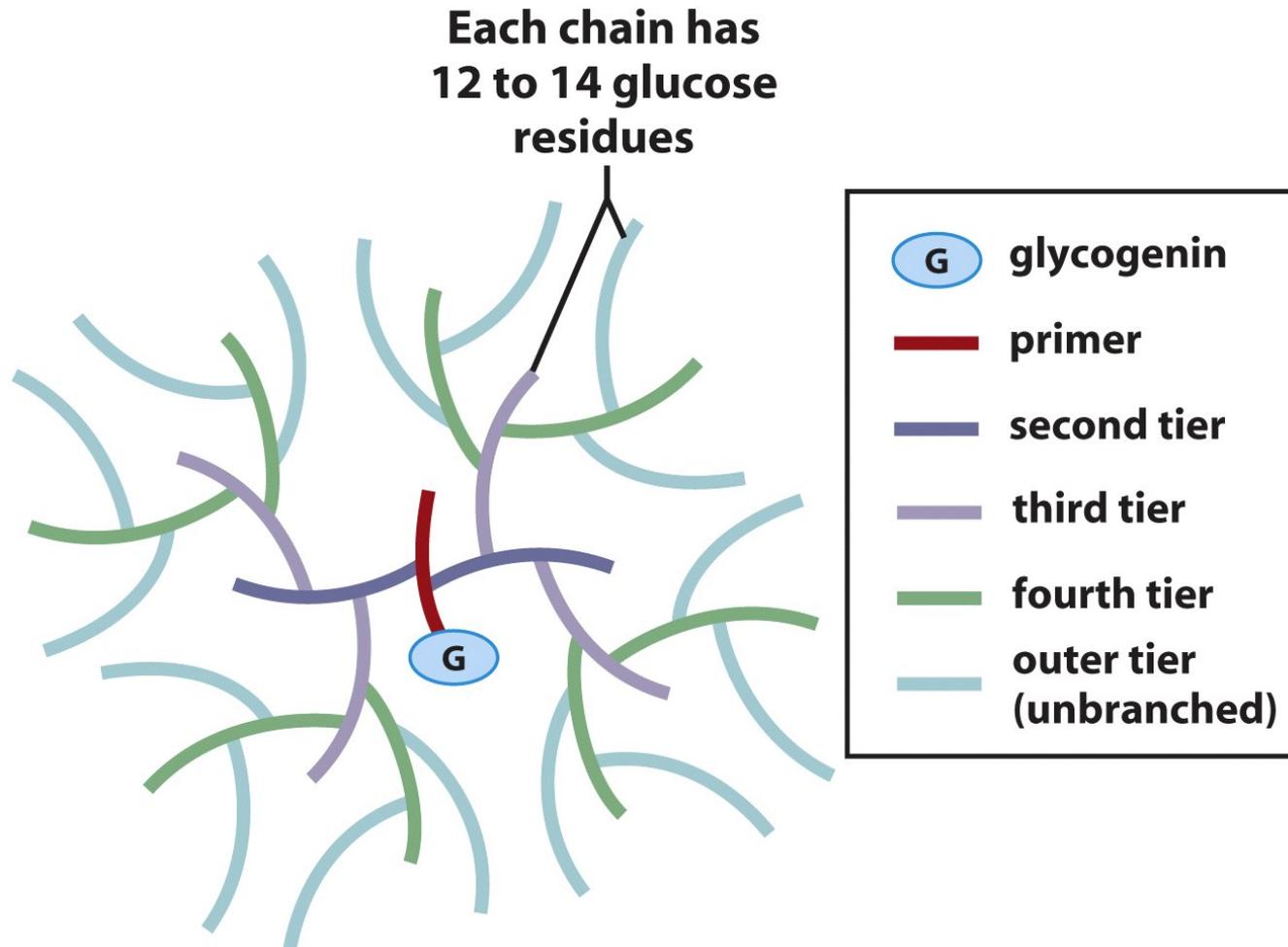


Enzima ramificante



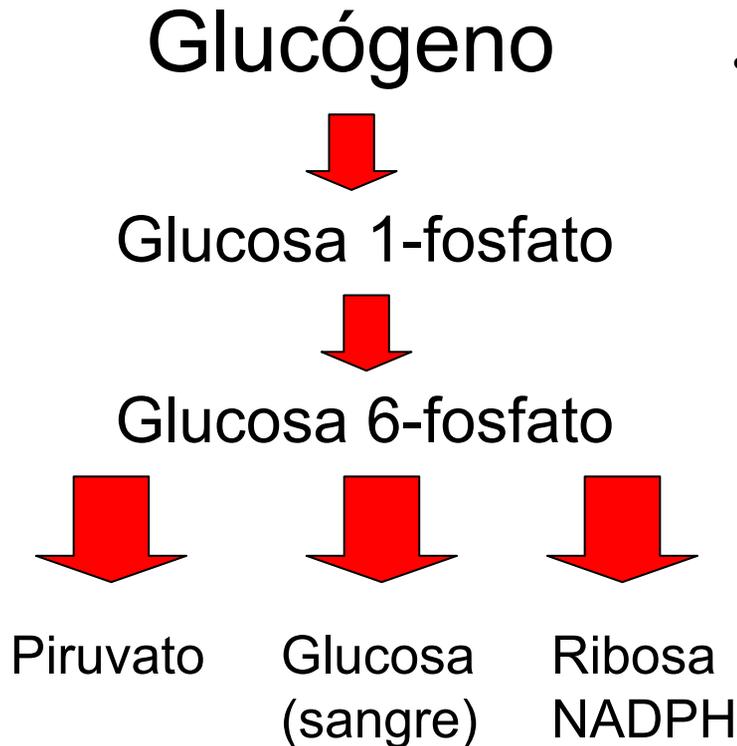
- transfiere bloques de 7 residuos de glucosa hacia un lugar más interior.
- altamente **específico**: el bloque de 7 glucosas que transfiere debe incluir el extremo no reductor y proceder de una cadena de al menos 11 residuos.
- el nuevo punto de ramificación que se genera debe distar de otro preexistente al menos en 4 residuos.

- La ramificación es **importante** porque
 - **incrementa la solubilidad** del glucógeno,
 - genera un gran número de residuos terminales no reductores (lugares de acción de glucógeno fosforilasa y sintasa): **incrementa la velocidad de síntesis y degradación del glucógeno**



Degradación de glucógeno

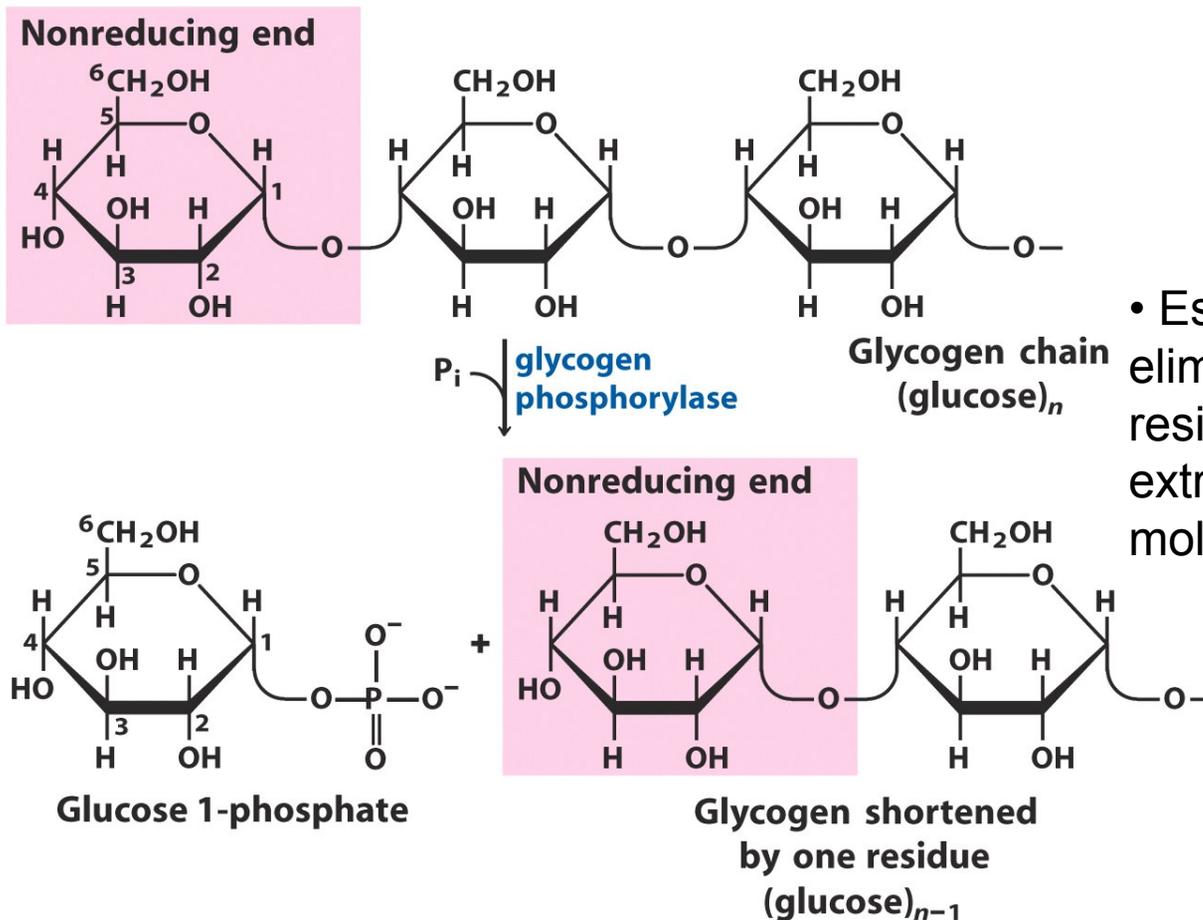
- **Glucógenolisis:** degradación del glucógeno
- La ruptura del glucógeno da lugar a glucosa 1-fosfato que puede ser convertida a glucosa 6-fosfato que puede seguir diferentes caminos metabólicos



- Requiere cuatro enzimas:
 - uno para ruptura terminal del glucógeno: **glucógeno fosforilasa**
 - dos para remodelar y hacer apto el glucógeno para su posterior degradación: **transferasa** y **α -1,6-glucosidasa (enzima ramificante)**
 - uno para transformar el producto de ruptura del glucógeno en forma apropiada para su metabolismo posterior: **fosfoglucomutasa**

Glucógeno fosforilasa

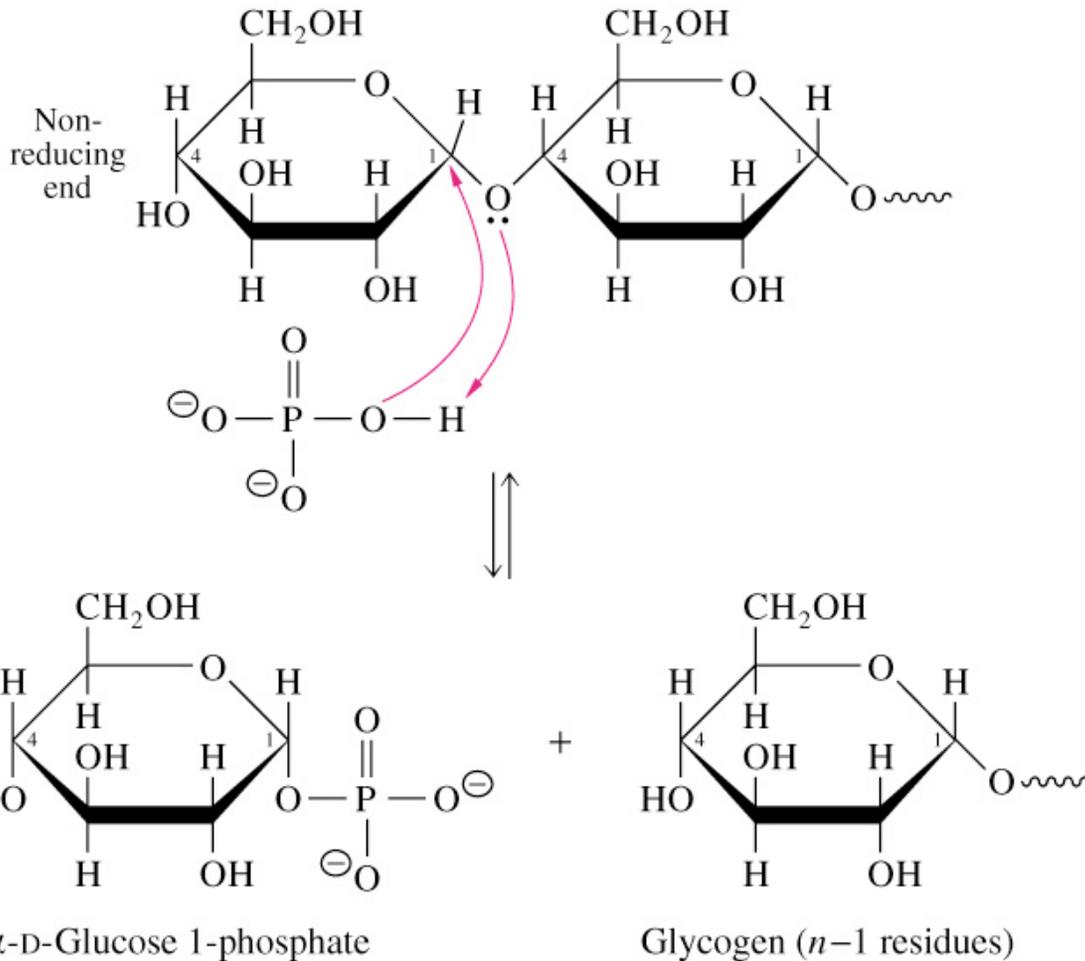
- Glucógeno fosforilasa: enzima clave en la ruptura del glucógeno
- Cataliza reacción de fosforólisis: escisión de una molécula de glucosa del extremo del glucógeno mediante la adición de ortofosfato, para producir glucosa 1-fosfato.



- Este enzima cataliza la eliminación secuencial de residuos glicosídicos desde los extremos no reductores de la molécula de glucógeno

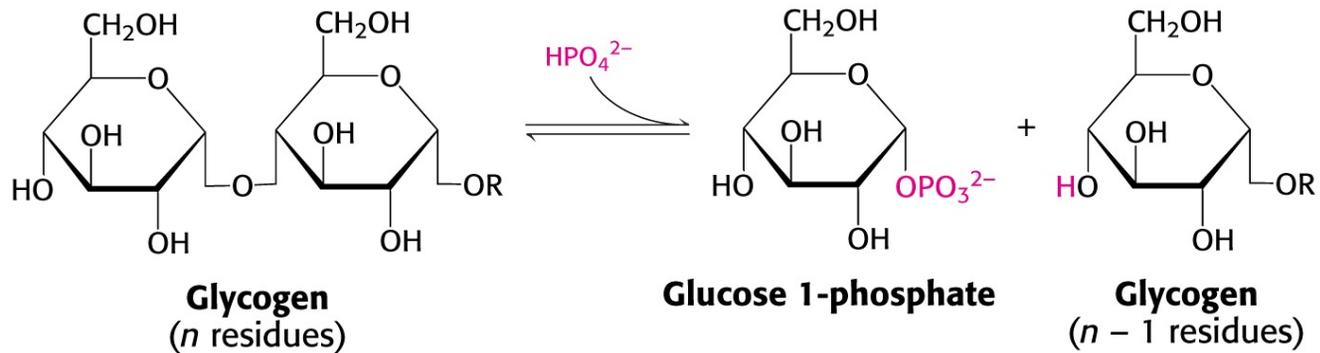
Glucógeno fosforilasa

Glycogen (n residues)



- El enlace glicosídico entre el C1 del residuo terminal y el C4 del residuo adyacente se rompe por el ortofosfato, manteniéndose la configuración en α del C1

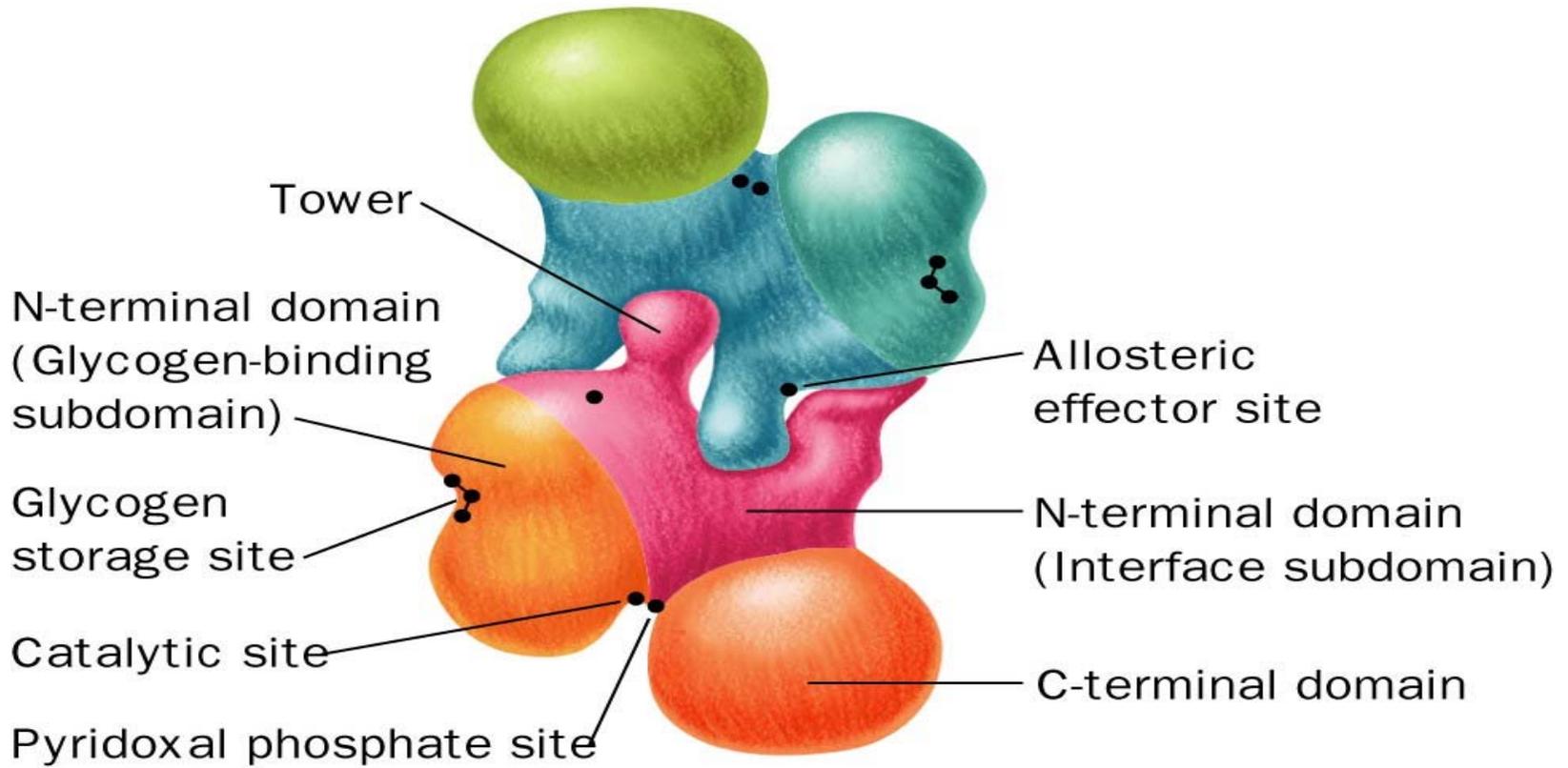
Glucógeno fosforilasa



- La reacción que cataliza la fosforilasa es fácilmente **reversible** *in vitro*:
 - el enlace glicosídico se sustituye por un enlace fosforilester que tiene potencial de transferencia casi idénticos.
 - Sin embargo la reacción transcurre *in vivo* en el sentido de la degradación de la glucosa porque la proporción $[\text{Pi}]/[\text{Glucosa 1-fosfato}]$ es generalmente superior a 100, favoreciéndose el sentido de la fosforolisis.
- La fosforolisis del glucógeno tiene una serie de **ventajas**:
 - proceso energéticamente ventajoso: **se libera un azúcar que ya está fosforilado**. Una hidrólisis liberaría glucosa, que tendría que ser fosforilada a expensas de un ATP para poder entrar en la vía glicolítica.
 - la **glucosa 1-fosfato** que se libera **no puede difundir fuera de la célula** ya que se encuentra cargada negativamente en condiciones fisiológicas.

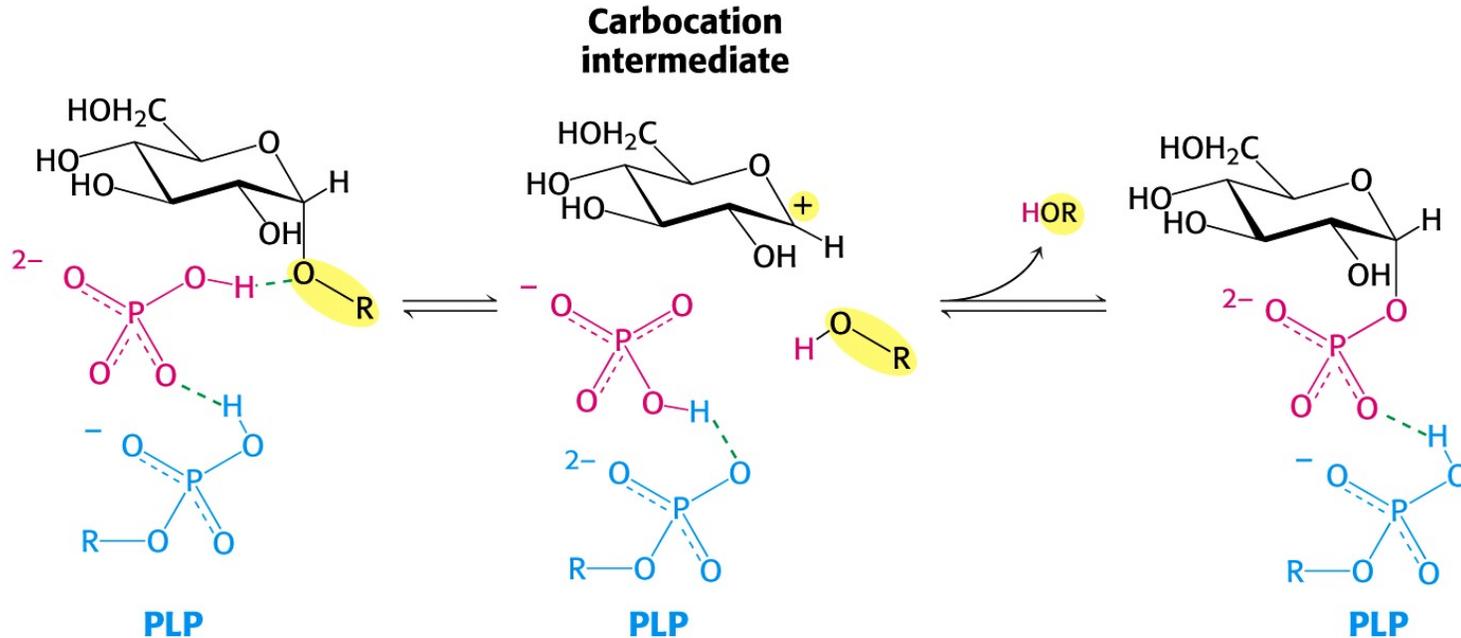
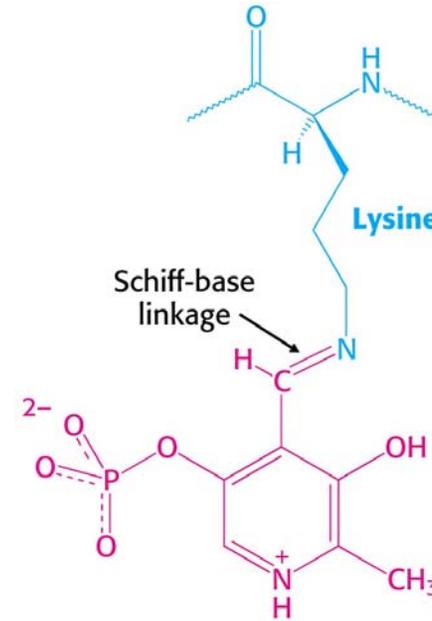
Glucógeno fosforilasa

- Dímero de subunidades idénticas (97kD cada una).
- Cada subunidad posee:
 - sitio catalítico, con **fosfato de piridoxal** (grupo prostético)
 - sitio de unión a glucógeno
 - sitios de unión de efectores alostéricos
 - sitio de fosforilación (diana de fosforilasa quinasa)
 - Fosforilasa en forma a (fosforilada) : forma generalmente activa
 - Fosforilasa en forma b (defosforilada): forma generalmente inactiva



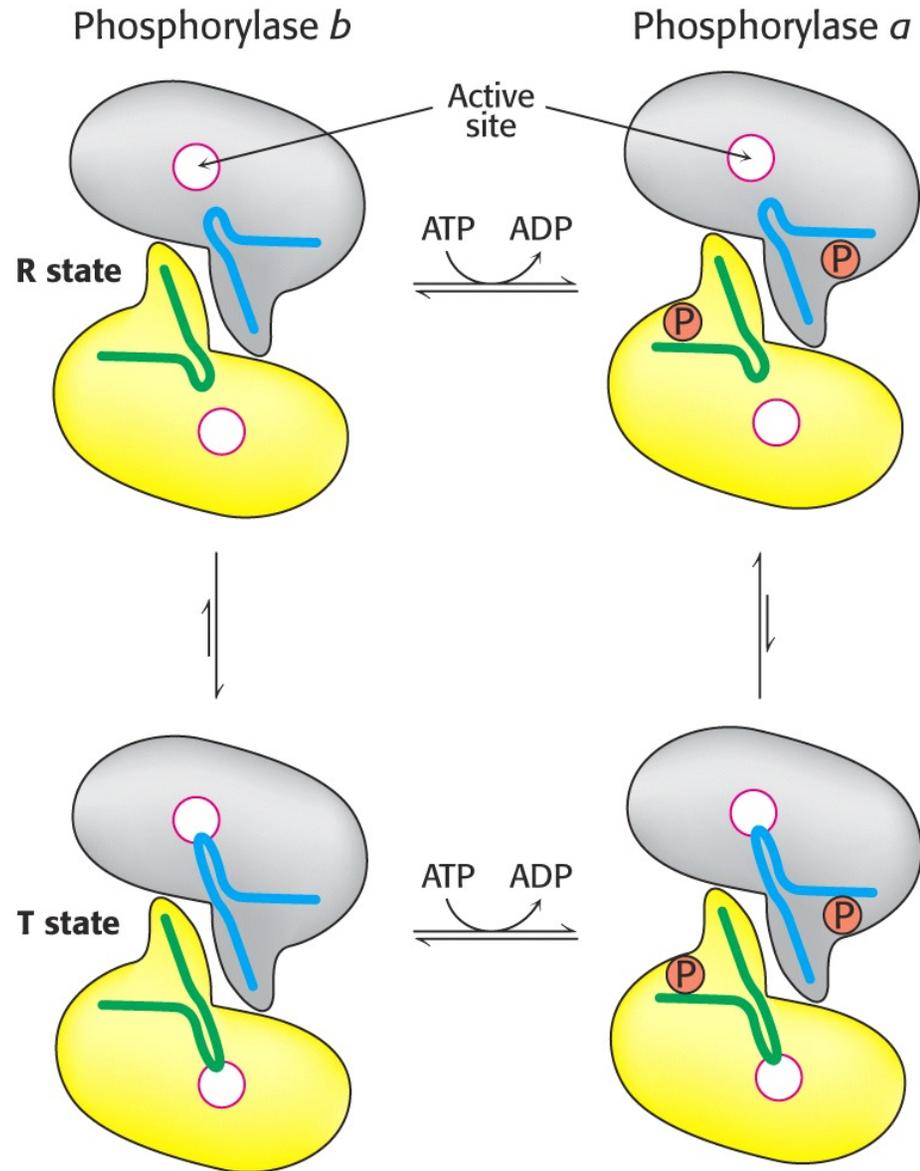
Mecanismo de Glucógeno fosforilasa

- grupo prostético: **fosfato de piridoxal (PLP)** (derivado de vitamina B₆)
- unido a Lisina del centro activo mediante un enlace base de schiff
- el grupo fosfato del PLP actúa como dador y aceptor de protones en el mecanismo propuesto para su catálisis



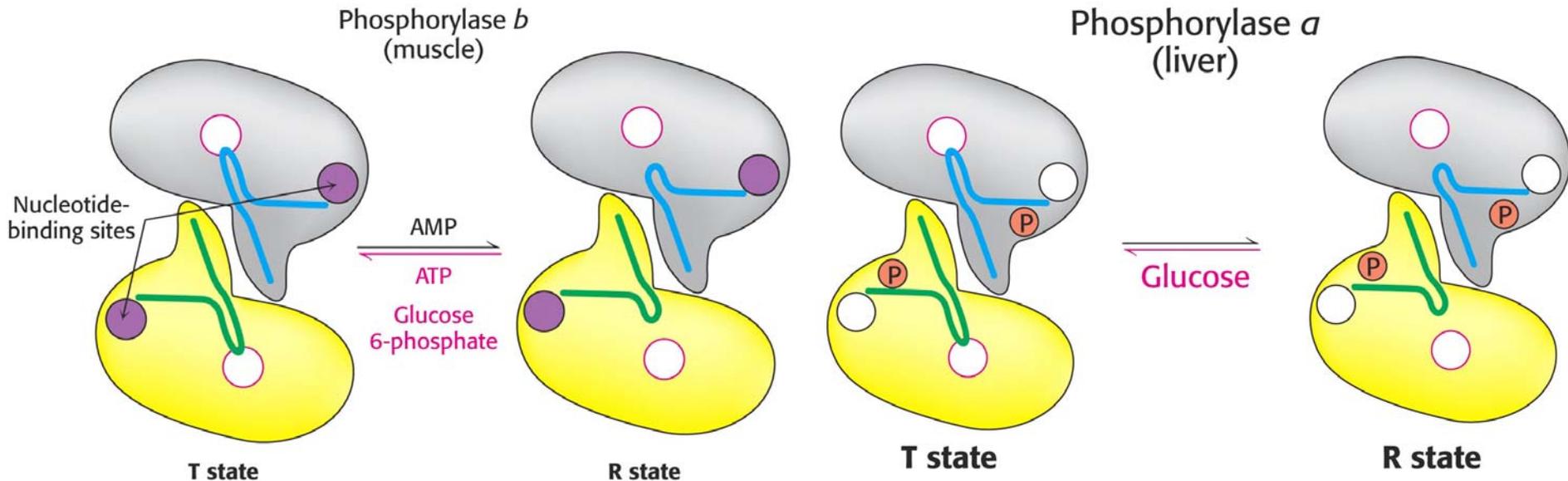
Regulación de Glucógeno fosforilasa

- Tanto la forma fosforilada a como la defosforilada b poseen dos conformaciones posibles:
 - estado relajado (**R**): **activo**
 - estado tenso (**T**): **inactivo**
- El equilibrio para la forma **fosforilada a** esta desplazado hacia el **estado R (activo)**
- El equilibrio para la forma **defosforilada b** esta desplazado hacia el **estado T (inactivo)**
- La diferencia de actividad entre conformaciones esta asociada a cambios en determinadas α -hélices que bloquean el centro activo en la conformación T.



Regulación de Glucógeno fosforilasa

- El equilibrio entre conformaciones T y R también puede ser alterado por efectores alostéricos:



- La fosforilasa *b* de músculo es solo activa en presencia de AMP al favorecer la conformación R activa. ATP compite por el sitio de unión de AMP (es decir, **la carga energética está regulando la actividad**) Glucosa 6-fosfato favorece la forma T

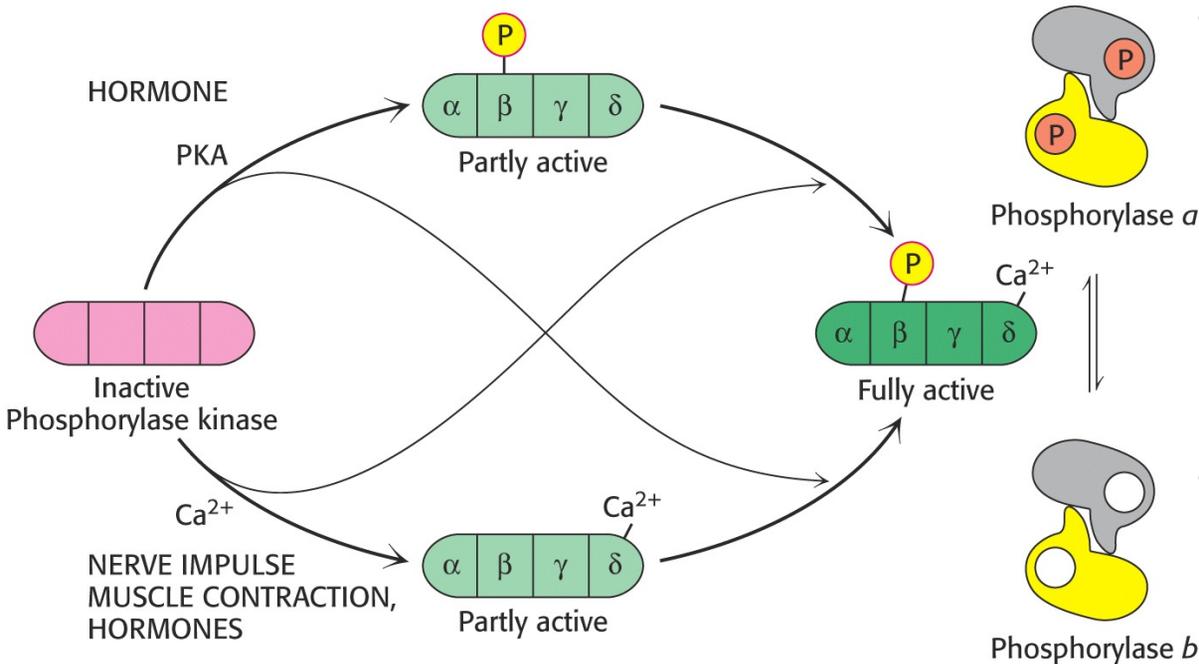
- La glucosa desplaza el equilibrio de la fosforilasa *a* de hígado hacia la forma T, desactivando el enzima. (si hay exceso de glucosa no es necesario producir más para exportar a tejidos). No es sensible a AMP dado que en el hígado no se producen cambios drásticos en la carga energética como en la contracción muscular

Regulación de Glucógeno fosforilasa

- El enzima que realiza la fosforilación de glucógeno fosforilasa es la **fosforilasa quinasa**:

- proteína muy grande (1200 Kd) Estructura $(\alpha\beta\gamma\delta)_4$.
 - actividad catálitica: subunidad γ
 - resto de subunidades: función reguladora

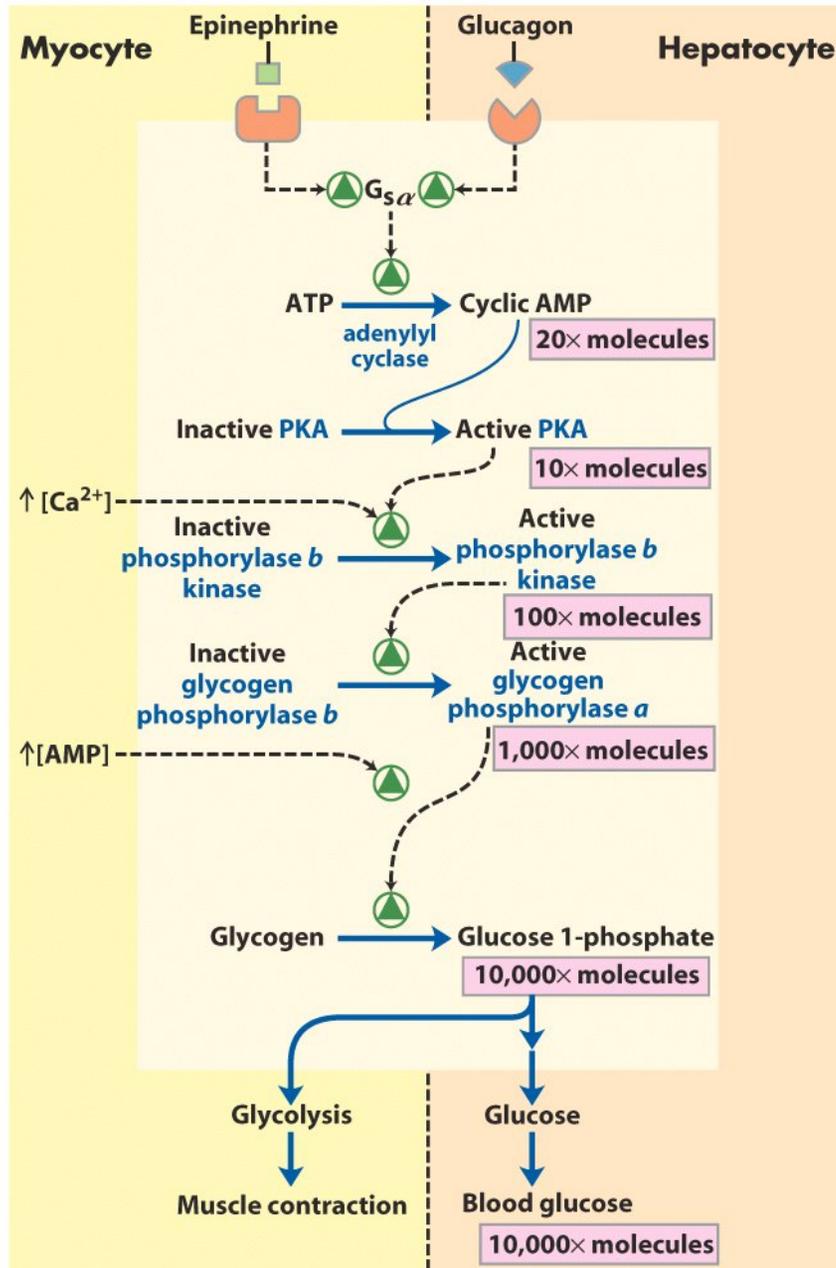
- Sometida a doble control:



- **regulada por fosforilación:** la fosforilación de la subunidad β , aumenta su actividad. Protein quinasa A (PKA) es la quinasa que realiza esta fosforilación. A su vez PKA es activada por AMP cíclico
- **activada por Ca^{2+}** : la subunidad δ es calmodulina, una proteína sensora de Ca^{2+}

- Fosforilasa quinasa alcanza su máxima actividad cuando se dan tanto la fosforilación como unión de Ca^{2+}

Regulación de Glucógeno fosforilasa



- Protein Quinasa A es a su vez activada por la elevación de los niveles de AMP cíclico, producidos por:

- **adrenalina** (epinefrina) en músculo: ejercicio

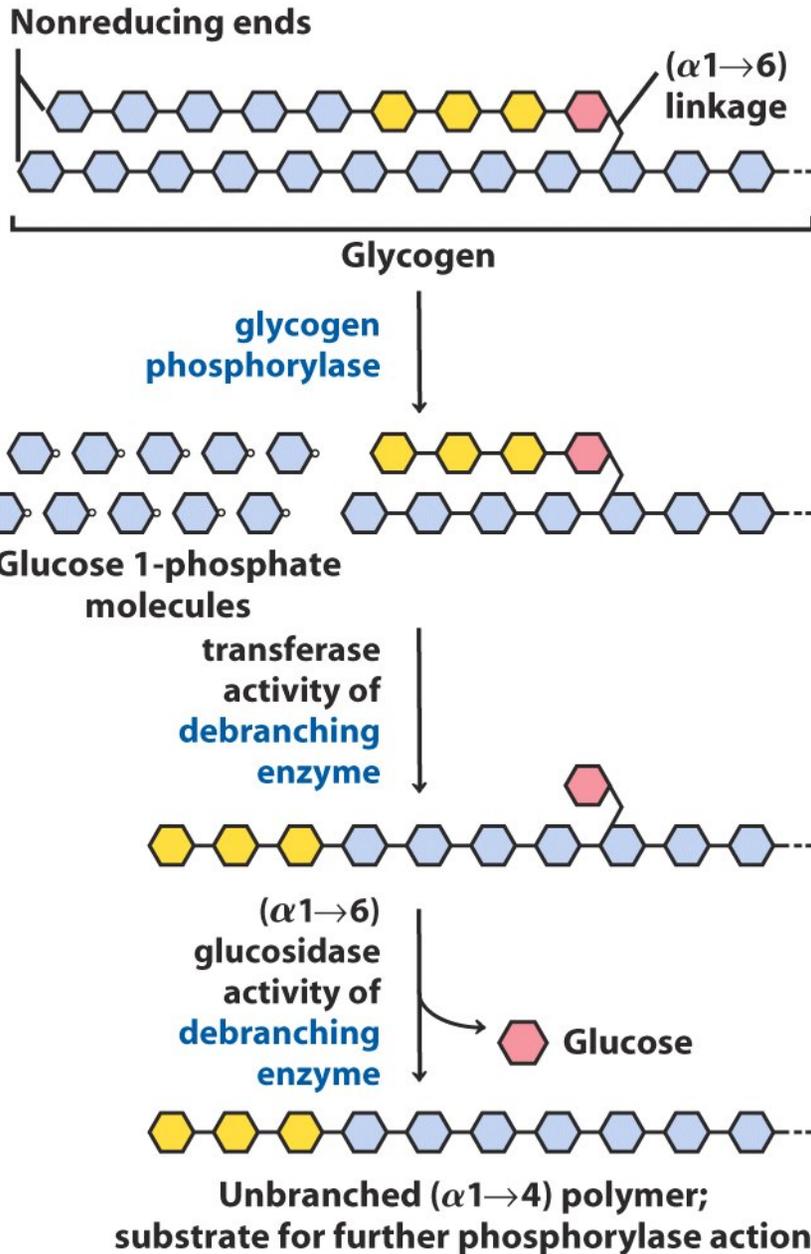
- **glucagón**.en hígado: ayuno

- Al unirse unen a receptores específicos de membrana, desencadenan la **cascada del AMP cíclico**, que amplifica los efectos de las hormonas.

- En hígado además de esta cascada, adrenalina se une a un segundo receptor específico activando una segunda cascada de señalización (**cascada del fosfoinosítido**) que induce la **elevación de los niveles de Ca²⁺**: glucagón y adrenalina dan lugar a la máxima movilización del glucógeno hepático.

- Existe otra cascada de señalización que defosforila a fosforilasa quinasa y glucógeno fosforilasa (mediante el enzima protein fosfatasa 1, (PP1)) y activa la síntesis de glucógeno. Se evita así su desperdicio cuando las necesidades energéticas se cubren

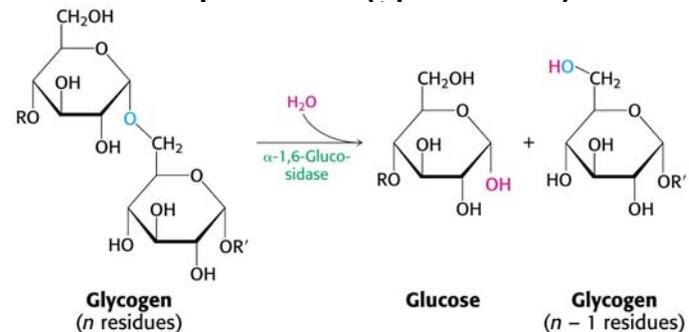
Enzima desramificante



- Glucógeno fosforilasa solo es capaz de liberar glucosas 6-fosfato hasta llegar a cuatro residuos de un punto de ramificación, no es capaz además de romper los enlaces α -1,6.

- A este nivel interviene el **enzima desramificante**, que posee dos actividades enzimáticas:

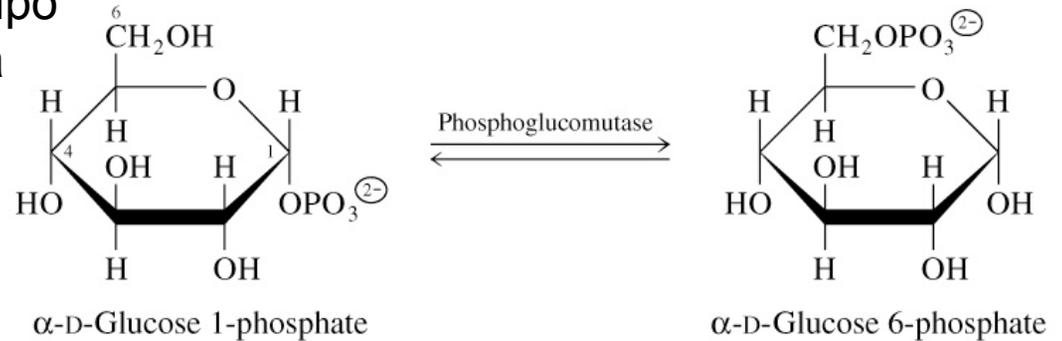
- **Transferasa**: traslada un bloque de tres residuos glicosilo desde una rama externa a otra
- **α -1,6-glucosidasa**: libera el residuo de glucosa restante hidrolizando el enlace α -1,6, liberando una glucosa libre, que posteriormente sera fosforilada por glucosa hexoquinasa (glicolisis)



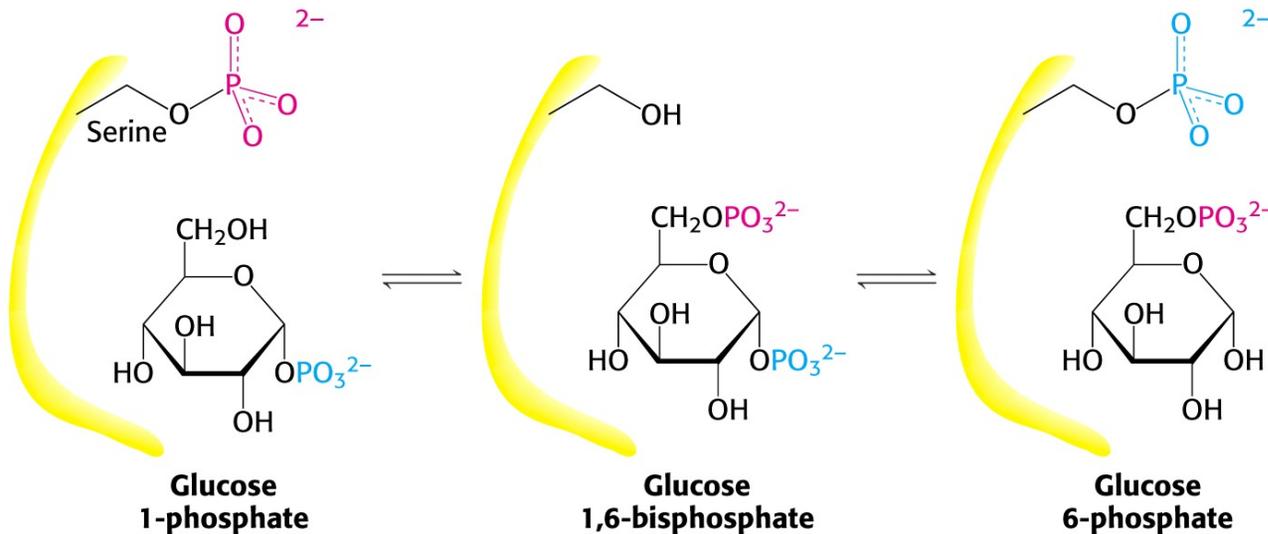
Fosfoglucomutasa

- Glucosa 1-fosfato formada por acción de la glucógeno fosforilasa debe ser convertida a glucosa 6-fosfato para poder ser metabolizada.

- Este desplazamiento del grupo fosforilo esta catalizado por la **fosfoglucomutasa**



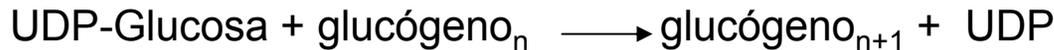
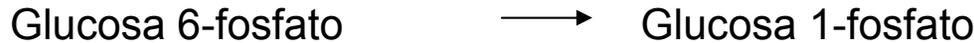
(13.2)



- En su mecanismo catalítico interviene un residuo fosforilado de serina de su centro activo, que actúa como dador y aceptor de grupo fosforilo

Glucógeno es una forma muy eficiente de almacenamiento de glucosa

- Balance energético de la Glucogenogénesis



- Balance energético de la Glucogenolisis



• Si consideramos que una molécula de glucosa puede dar 30-32 moléculas de ATP, tomando 31 como media, el rendimiento de la glucosa liberada desde el glucógeno sería:

$$\frac{30}{31} \cdot 0,9 + \frac{29}{31} \cdot 0,1 = 96,4\%$$

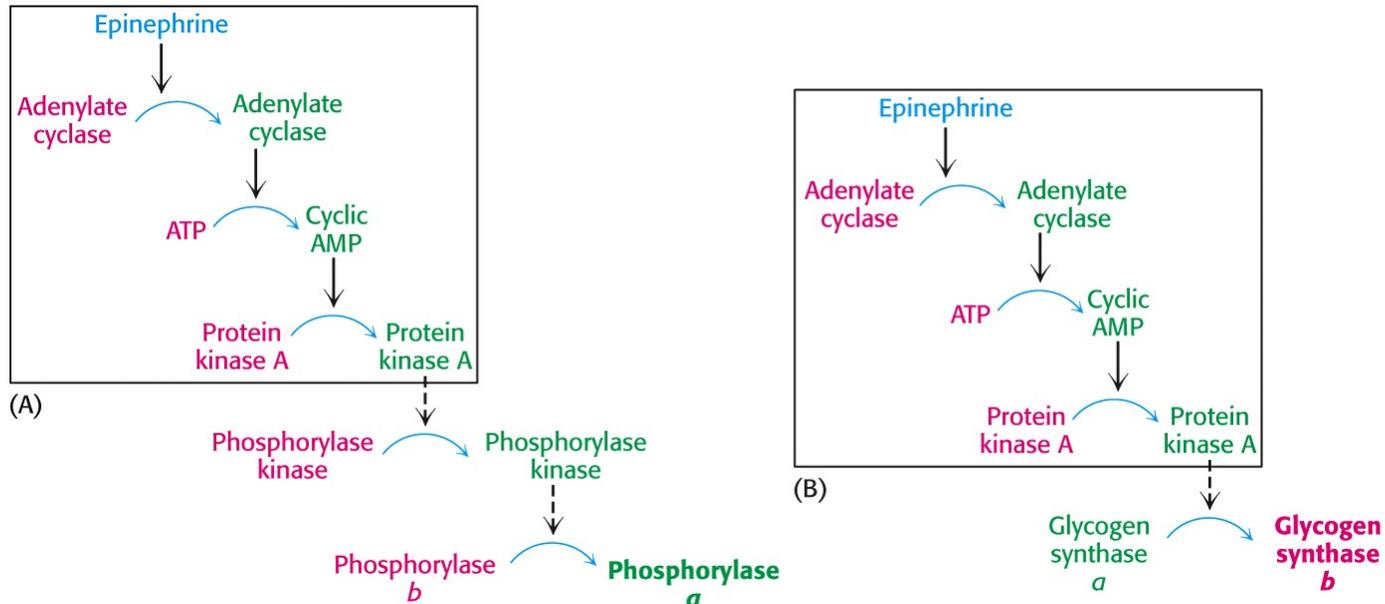
(se consume 1 ATP en almacenar la glucosa)

(se consume 1 ATP en almacenar y 1 ATP en convertirla a Glucosa6-fosfato)

Se recupera un 96,4 % de la energía de la glucosa almacenada en forma de glucógeno

Regulación recíproca de la síntesis y degradación del glucógeno

- Síntesis y degradación de glucógeno son regulados recíprocamente por la cascada de AMP cíclico a través de la protein quinasa A (PKA):
 - **Activa** a la fosforilasa quinasa
 - **Inactiva** a glucógeno sintasa.

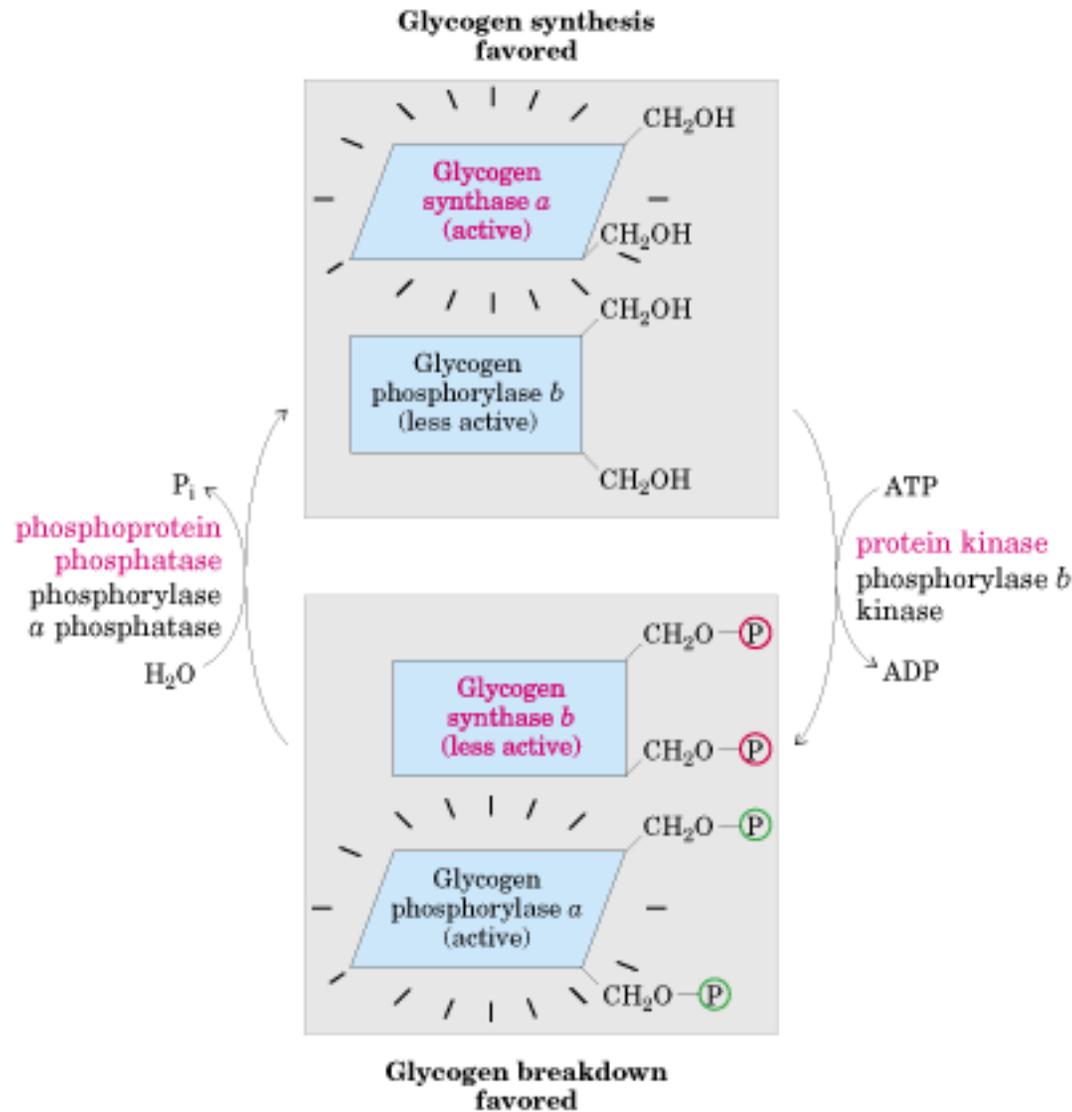


- Existe también un sistema de reversión de estas actividades enzimáticas de forma que se detiene la degradación del glucógeno y se estimula su síntesis.

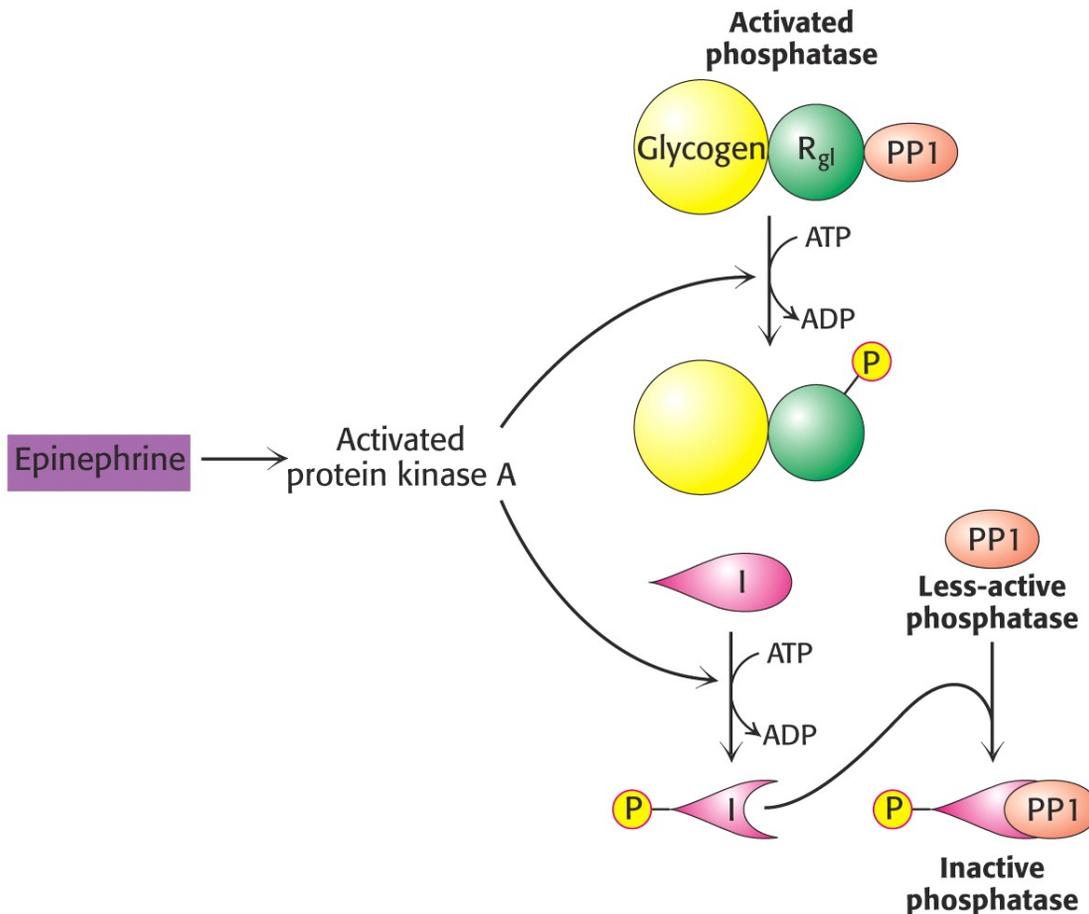
Regulación recíproca de la síntesis y degradación del glucógeno

- Los cambios en la actividad enzimática producidos por las protein quinasas pueden invertirse por las **Protein Fosfatasa**, que catalizan la **hidrólisis de los residuos fosforilados** de serina y treonina de las proteínas.
- **Protein fosfatasa 1 (PP1):**
 - Defosforila a:
 - fosforilasa quinasa y glucógeno fosforilasa a desactivandolas: **disminuye** la velocidad de **degradación de glucógeno**
 - glucógeno sintasa b, convirtiendola en forma a, mucho más activa: **acelera la síntesis de glucógeno.**
 - constituida por **tres componentes**:
 - subunidad catalítica PP1 (37 Kd)
 - subunidad R_{G1} (123 Kd), con alta afinidad por glucógeno. Hace que el enzima solo sea activo cuando se asocia a moléculas de glucógeno.
 - subunidad inhibidora 1, cuando está fosforilada inhibe a PP1
- La actividad fosfatasa de PP1 es regulada a su vez por fosforilación

Regulación recíproca de la síntesis y degradación del glucógeno



Regulación por fosforilación de PP1



Cuando predomina la **degradación** del glucógeno (presencia de **adrenalina**):

PKA activa, se fosforilan:

- R_{G1}, se impide que una PP1: se desactiva ya que no puede unir glucógeno
- Inhibidor I, que inhibe también a PP1.

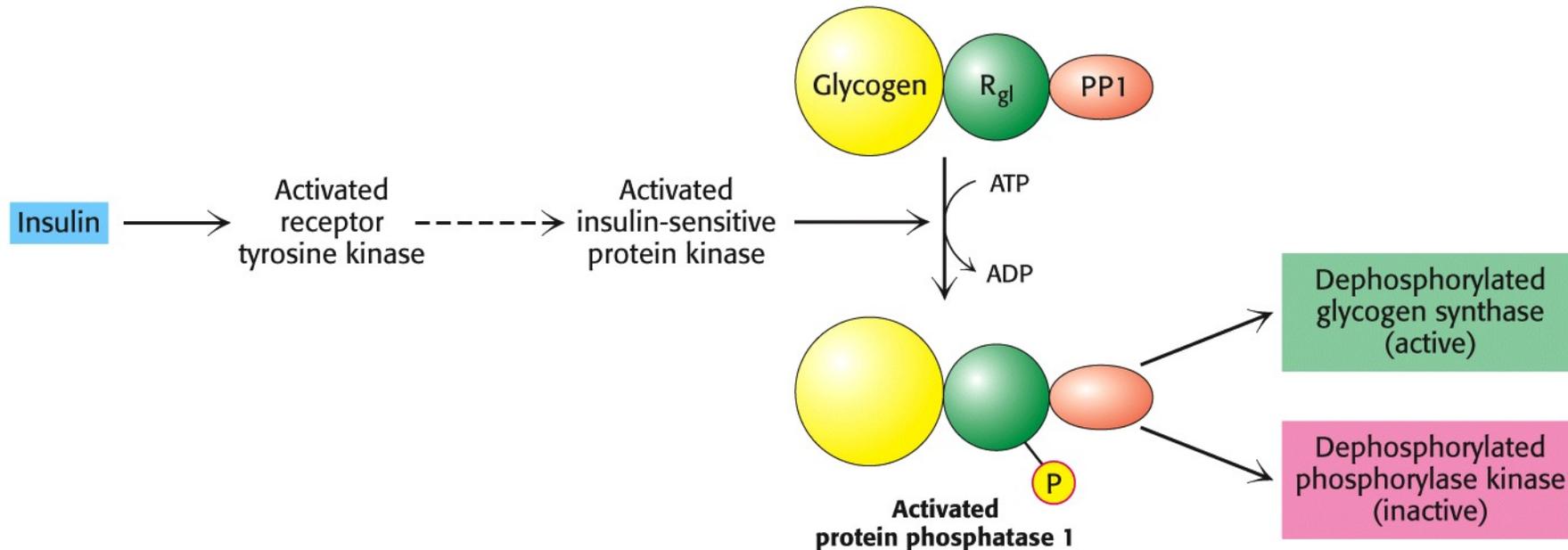
Las fosforilaciones inducidas por adrenalina de R_{G1} y I son dispositivos complementarios para mantener la degradación del glucógeno

Regulación por fosforilación de PP1

Cuando predomina la **síntesis** de glucógeno (presencia de **insulina**):

Insulina impulsa una vía activadora de la PP1:

- Se une a un receptor tirosina quinasa de la membrana plasmática
- Activa una cascada de fosforilaciones que tienen como destino final una protein quinasa dependiente de insulina, que fosforila la subunidad RG1 en un lugar diferente al que fosforila PKA. Esta fosforilación permite la asociación de RG1, PP1 y la molécula de glucógeno: **se activa PP1** y se **impulsa la síntesis de glucógeno** (defosforilación de glucógeno sintasa) y **se bloquea su degradación** (defosforilación de glucogeno fosforilasa)

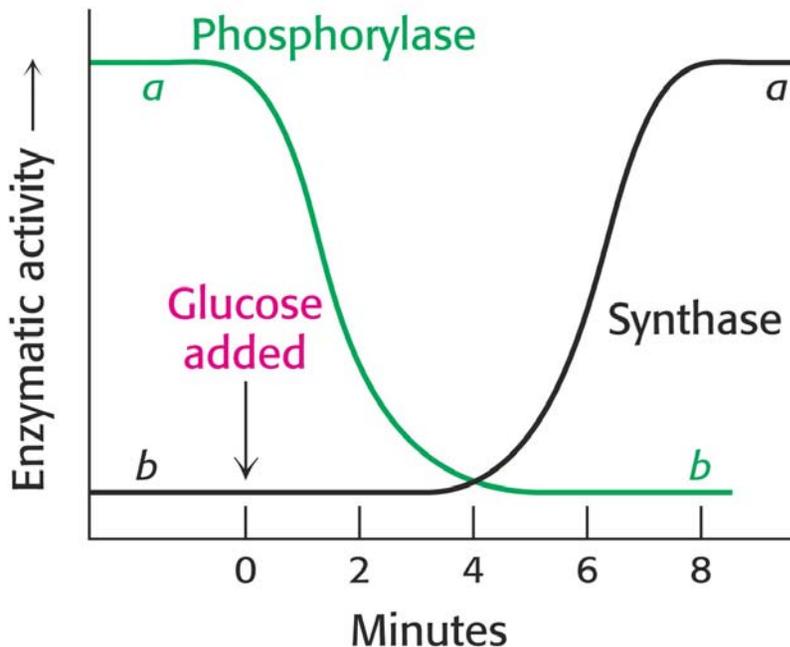


Regulación del metabolismo del glucógeno hepático por glucosa

- Después de una comida rica en carbohidratos:

↑ glucosa en sangre ↑ síntesis de glucógeno en el hígado

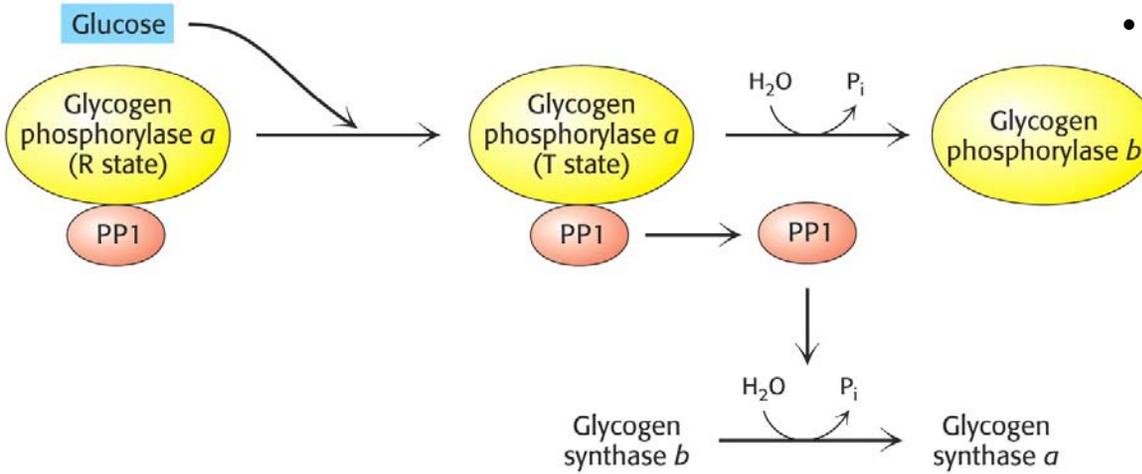
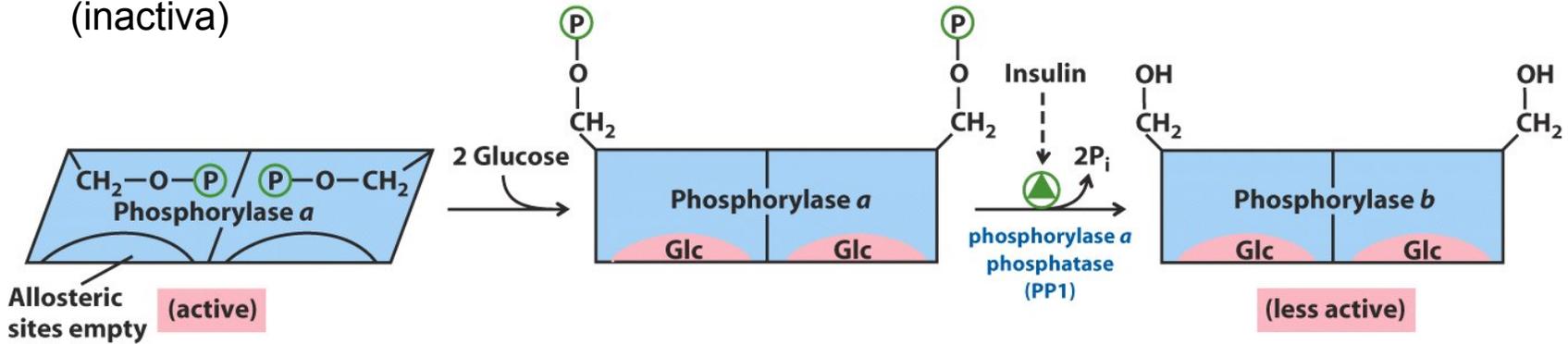
- Aunque la insulina es la primera señal para la síntesis de glucógeno en el hígado, funcionan también otros mecanismos no hormonales.
- Una señal es la **concentración de glucosa en sangre**, que se mantiene normalmente entre 80-120 mg/100 ml (4,4-6,7 mM). El hígado detecta la concentración de glucosa sanguínea y, en consecuencia, consume o libera este azúcar



- Cuando se administra glucosa, después de un período de latencia:
 - **Disminuye la cantidad de fosforilasa a hepática**
 - **Aumenta el total de glucógeno sintasa a hepática**

Regulación del metabolismo del glucógeno hepático por glucosa

- Glucosa se une a fosforilasa a del hígado, desplazando el equilibrio desde la forma activa R a la conformación T inactiva. En esta conformación T el grupo fosforilo del enzima es más accesible a PP1 de tal manera que puede ser hidrolizado para pasar a ser fosforilasa b (inactiva)



- Glucosa también produce la activación de glucógeno sintasa: la conversión a fosforilasa b produce la liberación de PP1 (solo puede unirse a fosforilasa a), que queda disponible para defosforilar a glucógeno sintasa b, activándola a su forma a.

- Inicialmente, hay unas 10 moléculas de fosforilasa a por cada molécula de fosfatasa. Esta proporción asegura que la actividad de la glucógeno sintasa empiece a aumentar sólo después de que la mayor parte de la fosforilasa a se haya convertido a la forma b

Enfermedades del almacenamiento de glucógeno

- **Enfermedad de Von Gierke:**
 - El hígado carece de glucosa 6-fosfatasa o presenta defecto en el sistema de transporte de glucosa 6-fosfato.
 - El glucógeno del hígado es de estructura normal pero presente en cantidades anormalmente grandes
 - hipoglucemia (no se forma glucosa)
 - exceso de glucosa 6-fosfato produce incremento de glicolisis en el hígado: elevados niveles de piruvato y lactato en la sangre
- **Enfermedad de Pompe**
 - carencia de α -1,4-glicosidasa, que provoca lisosomas repletos de glucógeno
- **Enfermedad de Cori**
 - Carencia del enzima desramificante (α -1,6-glicosidasa), de tal manera que solo las ramas externas del glucógeno pueden ser utilizadas por eficacia. La estructura de esta glucógeno es anormal, con ramas externas muy cortas
- **Enfermedad de McArdle:**
 - ausencia de actividad glucógeno fosforilasa en músculo
 - incapacidad para realizar ejercicios vigorosos, ya que no pueden movilizar el glucógeno muscular, presentan menor tasa de glicolisis, y también acumulan menos lactato.

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.