

QBQ0204 - Lista T8 – Metabolismo de glicogênio

Monitora responsável: Flávia

1. O que é glicogênio? Esquematize sua estrutura. Em seres humanos, quais tecidos armazenam glicogênio?

O glicogênio (ou amilopectina) é um polissacarídeo, cujo monômero é a glicose. O glicogênio possui porções lineares, que tem ligação glicosídica $\alpha(1\rightarrow4)$, enquanto a porção ramificada se liga por $\alpha(1\rightarrow6)$ no ponto de ramificação. Essas ramificações conferem ao glicogênio um aspecto “esférico”, de melhor empacotamento.

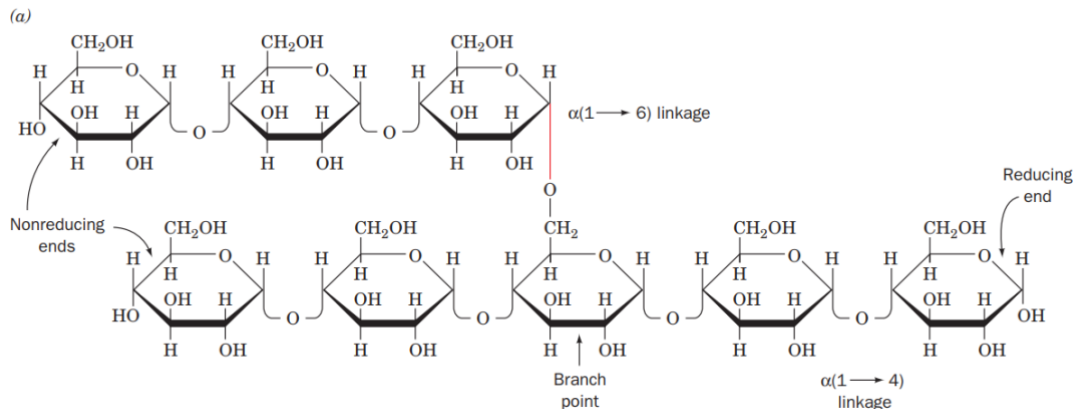


Figura 1: Esquema de estrutura planar do glicogênio. Estrutura real é maior do que essa representação. imagem retirada de Voet, 4e.

Os tecidos em que o glicogênio é mais abundante são: músculos (1 a 2% de massa) e fígado (geralmente 10% da massa).

2. Além do glicogênio, quais outros polímeros de glicose são encontrados na natureza? As funções desses são análogas ou diferem das funções metabólicas do glicogênio?

Existem outros polissacarídeos da glicose na natureza:

Amido: é uma mistura de amilopectina e amilose. A amilose é um polímero linear de ligações $\alpha(1\rightarrow4)$, e sua cadeia tende a formar uma estrutura helicoidal. Assim como o glicogênio, a amilose é um polissacarídeo de reserva energética. Ocorre em vegetais, ao contrário do glicogênio, que é considerado “animal”.

Celulose: É o componente da parede celular de plantas. É um polissacarídeo de glicose, entretanto, suas ligações glicosídicas são do tipo $\beta(1\rightarrow4)$, o que altera sua estrutura, promovendo ligações de hidrogênio, sendo, portanto, mais resistentes e diferentemente do glicogênio, possuem função estrutural.

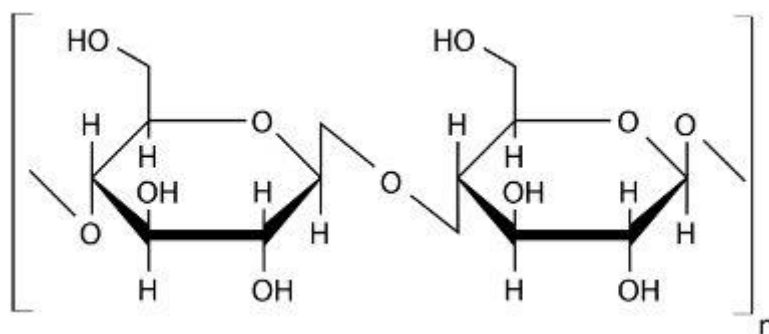


Figura 2: ligação glicosídica da celulose. Imagem retirada do google.

3. Identifique os principais órgãos onde há síntese e degradação de glicogênio. Para cada órgão, identifique as condições metabólicas nas quais há síntese e degradação e qual o destino da glicose-6-fosfato gerada.

Os principais órgãos são fígado e músculos.

Fígado: Após uma refeição, há a sinalização do hormônio insulina. Esse hormônio auxilia na regulação de uma série de processos, ativando a via glicolítica, inibindo a degradação do glicogênio e ativando sua síntese. Em períodos de jejum, o hormônio glucagon dispara uma cascata de sinalização, inibindo a via glicolítica e a degradação do glicogênio se inicia, formando glicose-6-fosfato. No fígado, existe a enzima glicose 6-fosfatase, capaz então de gerar glicose, que pode ser distribuída à outros tecidos.

Músculos: As células musculares conseguem armazenar glicogênio. Durante períodos de jejum, o glicogênio do músculo é degradado para glicose 6-fosfato. Entretanto, as células do músculo não possuem a enzima glicose 6-fosfatase e, portanto, não conseguem converter glicose 6-fosfato para glicose. Dessa forma, o glicogênio muscular é utilizado para gasto interno próprio do músculo. De forma semelhante ao fígado, após uma refeição, os músculos dão início a síntese de glicogênio.

4. Por que a regulação coordenada das atividades da glicogênio-sintase e da glicogênio-fosforilase é essencial para a resposta metabólica adequada?

O glicogênio é uma fonte essencial de glicose para tecidos como cérebro, uma vez que lipídios não podem gerar glicose, assim como músculos não conseguem mobilizar ácidos graxos tão rápido quanto a glicose. Dessa forma, o glicogênio é um estoque fundamental de glicose, e sua síntese e degradação devem ser bem reguladas de acordo com a disponibilidade ou necessidade. Para a síntese de glicogênio, gasta-se UTP e ATP, e para sua degradação, usa-se fosfato inorgânico. Se a regulação coordenada da síntese e degradação não corre, há um gasto fútil de energia (ATP e UTP).

5. Explique, detalhando os mecanismos regulatórios envolvidos, quais as alterações que ocorrem no metabolismo de glicogênio no músculo esquelético em atividade intensa estimulado por adrenalina. Considere que no músculo esquelético em trabalho físico intenso, há falta de oxigenação adequada.

De forma semelhante ao que ocorre no fígado pelo glucagon, a produção de cAMP é estimulada pela adrenalina (ou epinefrina). A adrenalina, ao se ligar ao receptor do tipo proteína G, estimula a produção de cAMP (AMP cíclico), que por sua vez ativa a proteína quinase dependente de cAMP. O impulso nervoso também libera o Ca^{2+} como mensageiro, sendo então a fosforilase quinase e a proteína quinase dependente de Ca^{2+} /calmodulina ativadas. Essas três enzimas ativadas são capazes de fosforilar a Glicogênio Sintase e inibir a síntese de glicogênio.

Além disso, a PKA do músculo também estimula a degradação do glicogênio. Os 4 cAMP ao se ligarem as subunidades reguladoras da PKA, liberam as subunidades catalíticas de PKA, ativando-as. Essas subunidades por sua vez, fosforilam, às custas de ATP, a fosforilase quinase, ativando-a, que por sua vez, fosforila a glicogênio fosforilase b, convertendo-a para sua forma ativa glicogênio fosforilase A. A glicogênio fosforilase A então, degrada o glicogênio, retirando uma glicose do polímero utilizando um fosfato inorgânico, obtendo glicose 6-fosfato.

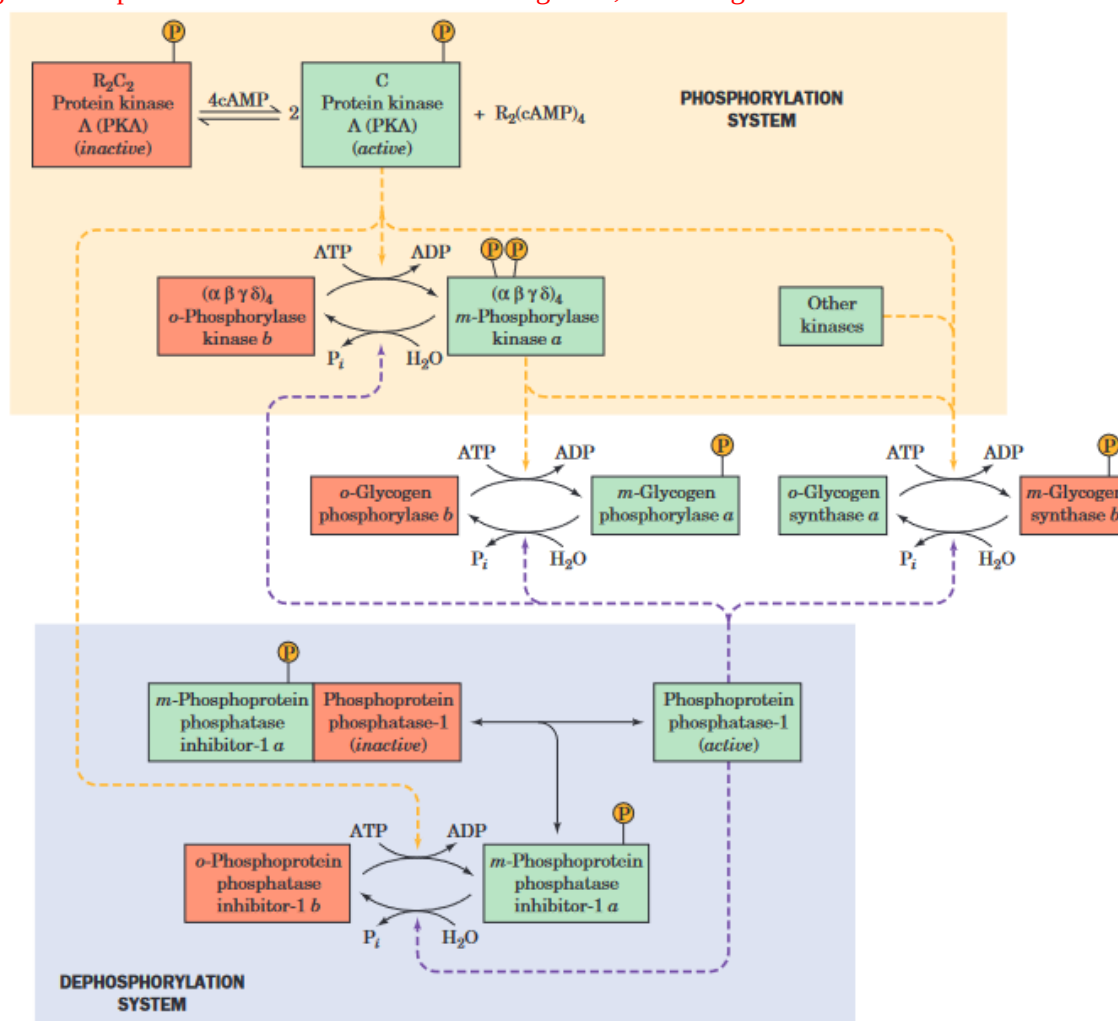


Figura 3: cascata de sinalização em jejum (retirada de Voet, 4e.)

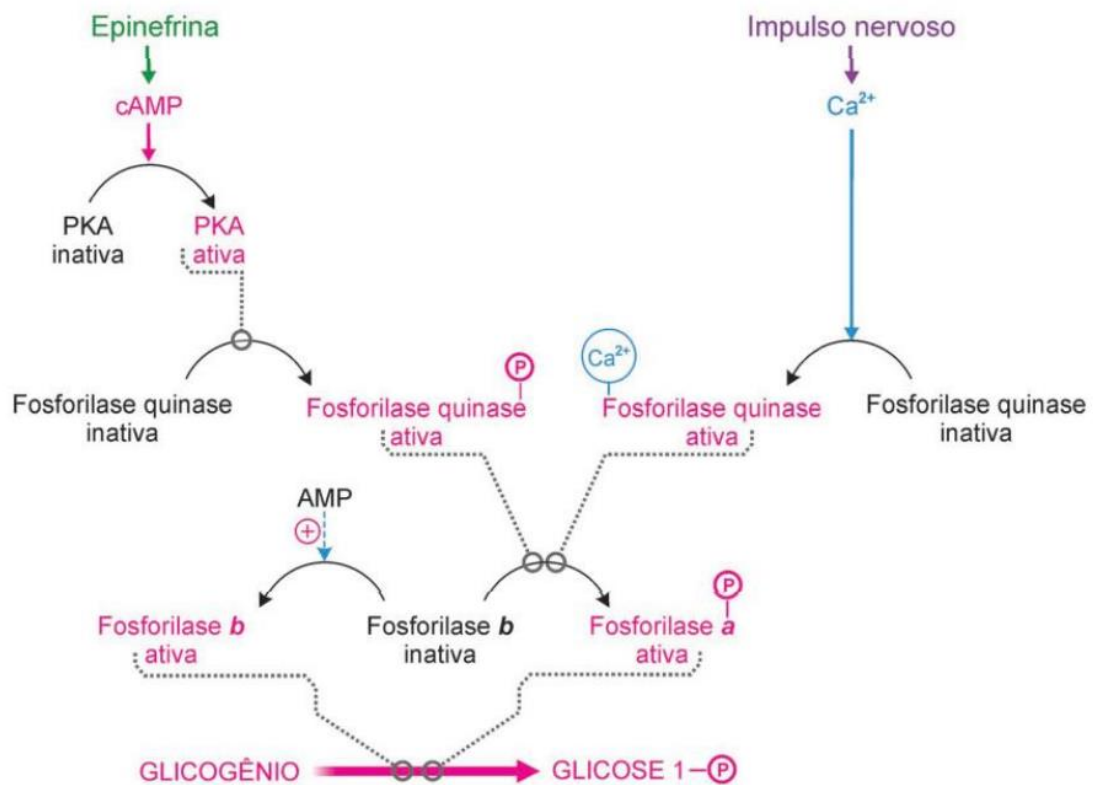
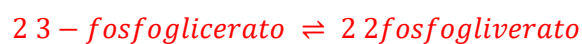
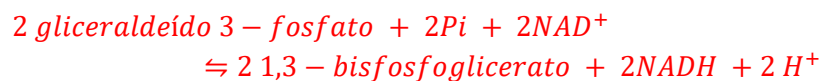
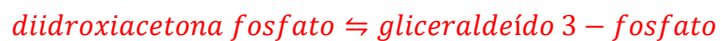


Figura 4: Cascata de sinalização no músculo (retirada de Bayardo e Mazzoco).

Se considerarmos no músculo, a degradação do glicogênio:



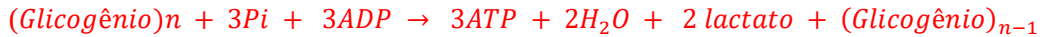
Seguido da via glicolítica:



Fermentação láctica:



Reação global:



É curioso ressaltar que, nos músculos, enquanto a degradação do glicogênio ocorre, a via glicolítica também está ativa. Isso ocorre porque a fosforilação na proteína bifuncional fosfofrutoquinase II/frutose 2,6 bisfosfatase ocorre em dois sítios diferentes da isoenzima do fígado, sendo ativada em vez de inibida a função fosfofrutoquinase II.

6. Explique, detalhando os mecanismos regulatórios envolvidos, quais as alterações que ocorrem no metabolismo de glicogênio no fígado no estado pós-prandial (após uma refeição), estimulado por insulina.

Em refeição rica em carboidratos, o hormônio insulina é liberado. Ao entrar em contato com o receptor de insulina, uma cascata de sinalização utilizando fosfatidil inositol é liberada. O receptor ativa a Proteína quinase dependente de fosfatil inositol (PI3K), que fosforila e ativa a proteína Quinase B (PKB). PKB, por sua vez, fosforila a Fosfoproteína Fosfatase 1 (PP1), e PP1 fica ativa. PKB fosforila também a Glicogênio Sintase Quinase 3 (GSK-3) inativando-a, sendo GSK-3 responsável por inibir a glicogênio sintase e conseqüentemente, a síntese do glicogênio fica ativada. PKB também fosforila PKA, inibindo-a. PKB fosforila a fosfodiesterase de cAMP (PDE), ativando-a e, uma vez ativa, PDE catalisa a hidrólise de cAMP, inativando PKA e, conseqüentemente, inibe a degradação de glicogênio. A PP1 ativa desfosforila a fosforilase quinase (ativadora da glicogênio fosforilase B) e a fosforilase A (responsável por retirar glicose de glicogênio na forma de glicose 6-fosfato), inativando-as, e portanto, diminuindo a degradação do glicogênio.

A glicoquinase do fígado possui baixa afinidade por glicose quando comparada às outras hexoquinases, e dessa forma, são necessárias altas concentrações de glicose para que catalise a conversão de glicose a glicose-6-fosfato no fígado.

No fígado, o transportador de glicose é o GLUT4, e é dependente da concentração de insulina. Dessa forma, quando a glicose está em alta concentração, o GLUT4 do fígado fica ativado pela insulina e capta melhor a glicose para que o fígado sintetize o glicogênio.

A insulina também ativa a fosfofrutoquinase II, aumentando a concentração de frutose 2,6-bisfosfatase. A frutose 2,6-bisfosfatase é um efetador alostérico positivo de fosfofrutoquinase I e um negativo de frutose 1,6-bisfosfatase, dessa forma, ativando a via glicolítica e inibindo a gliconeogênese.