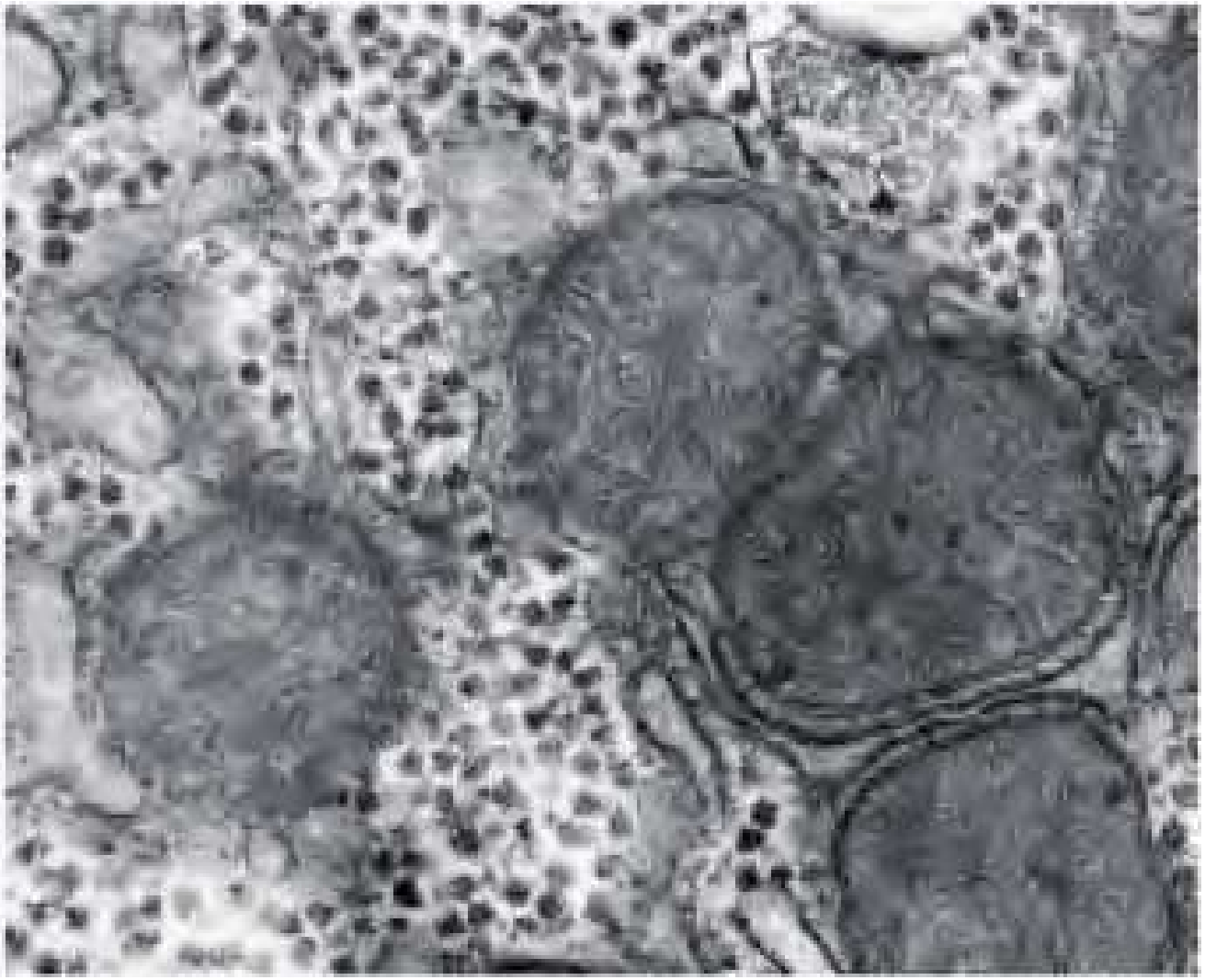
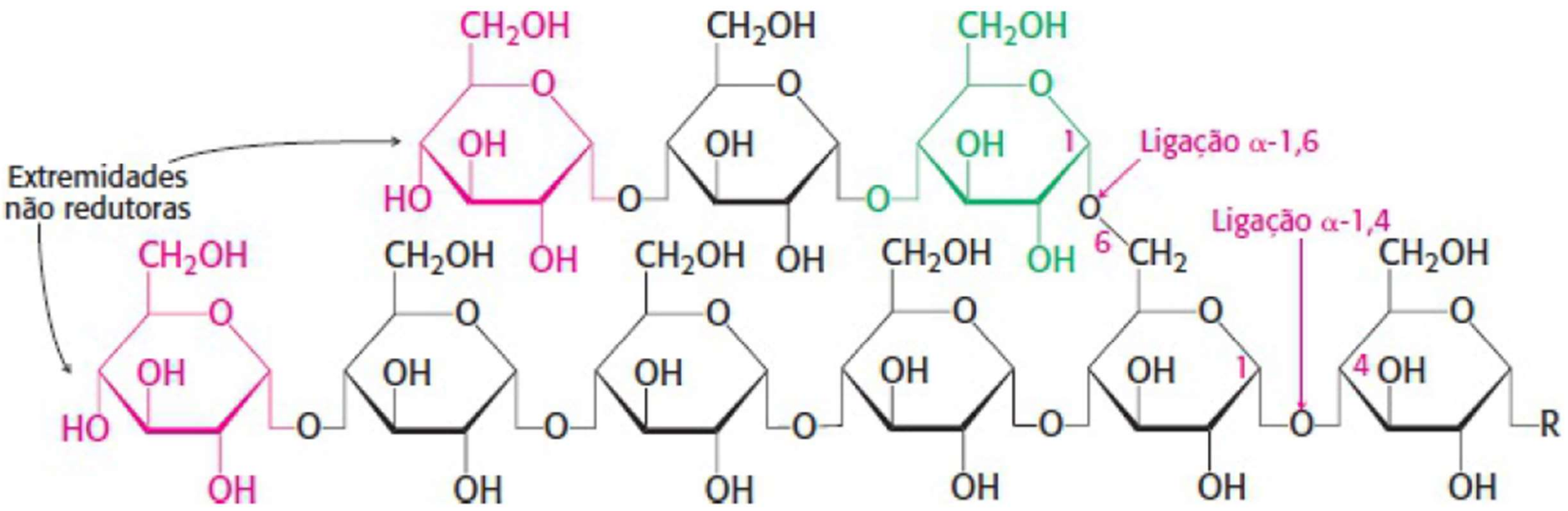
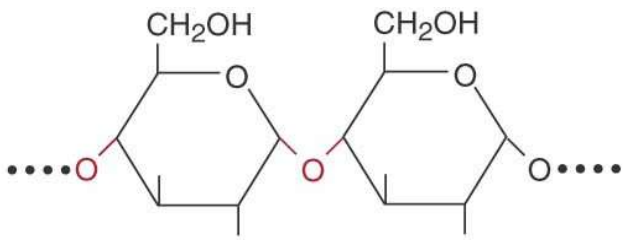
Metabolismo do Glicogênio
Síntese e Degradação

Ronaldo Bento Quaggio

QBQ0221 - Bioquímica

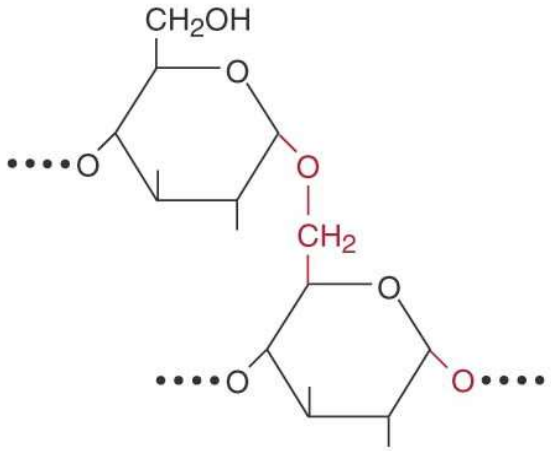



Extremidades
não redutoras
Ligação α-1,6
Ligação α-1,4
CH2OH
HO
OH
O
6
CH2
1
4
R



α-1,4-Glycosidic linkage

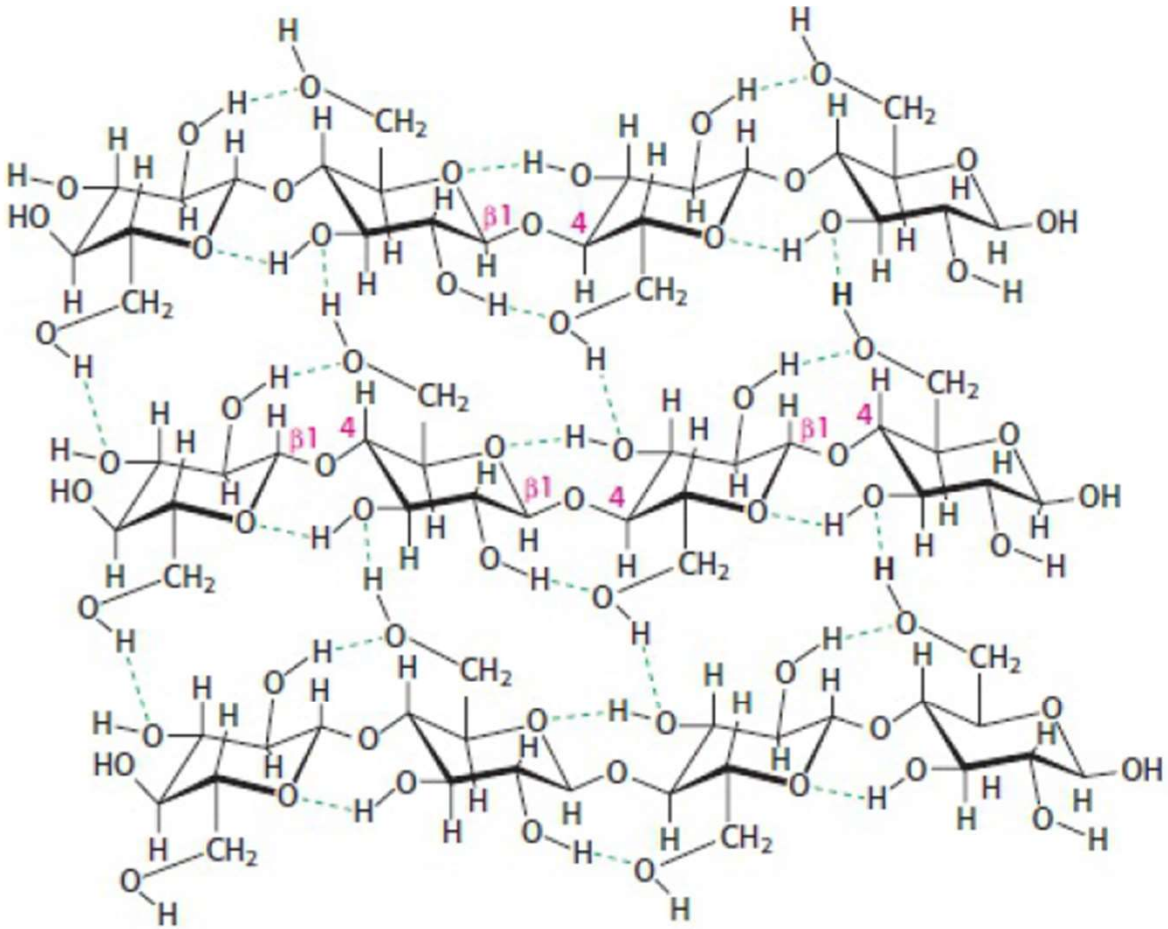
(a)



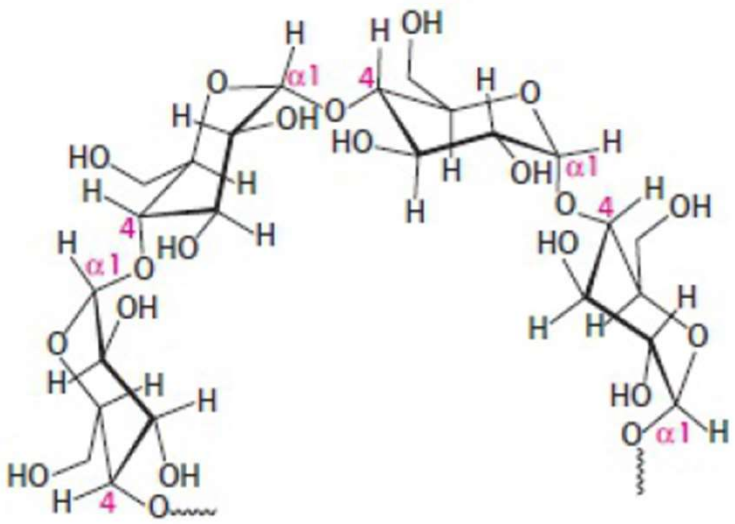
α-1,6-Glycosidic linkage

(b)

Figure 15.47. Two types of linkage between glucose molecules are present in glycogen.



Celulose
(ligações β-1,4)



Amido e glicogênio
(ligações α-1,4)

Metabolismo de Glicogênio

Principal polissacarídeo de reserva em animais

Polímero com estrutura ramificada, resíduos de glicose unidos por ligações glicosídicas α-1,4 e ramificações α-1,6.

Regula níveis glicêmicos (fígado, cerca de 12-24 horas)

Reserva de glicose para atividade muscular intensa

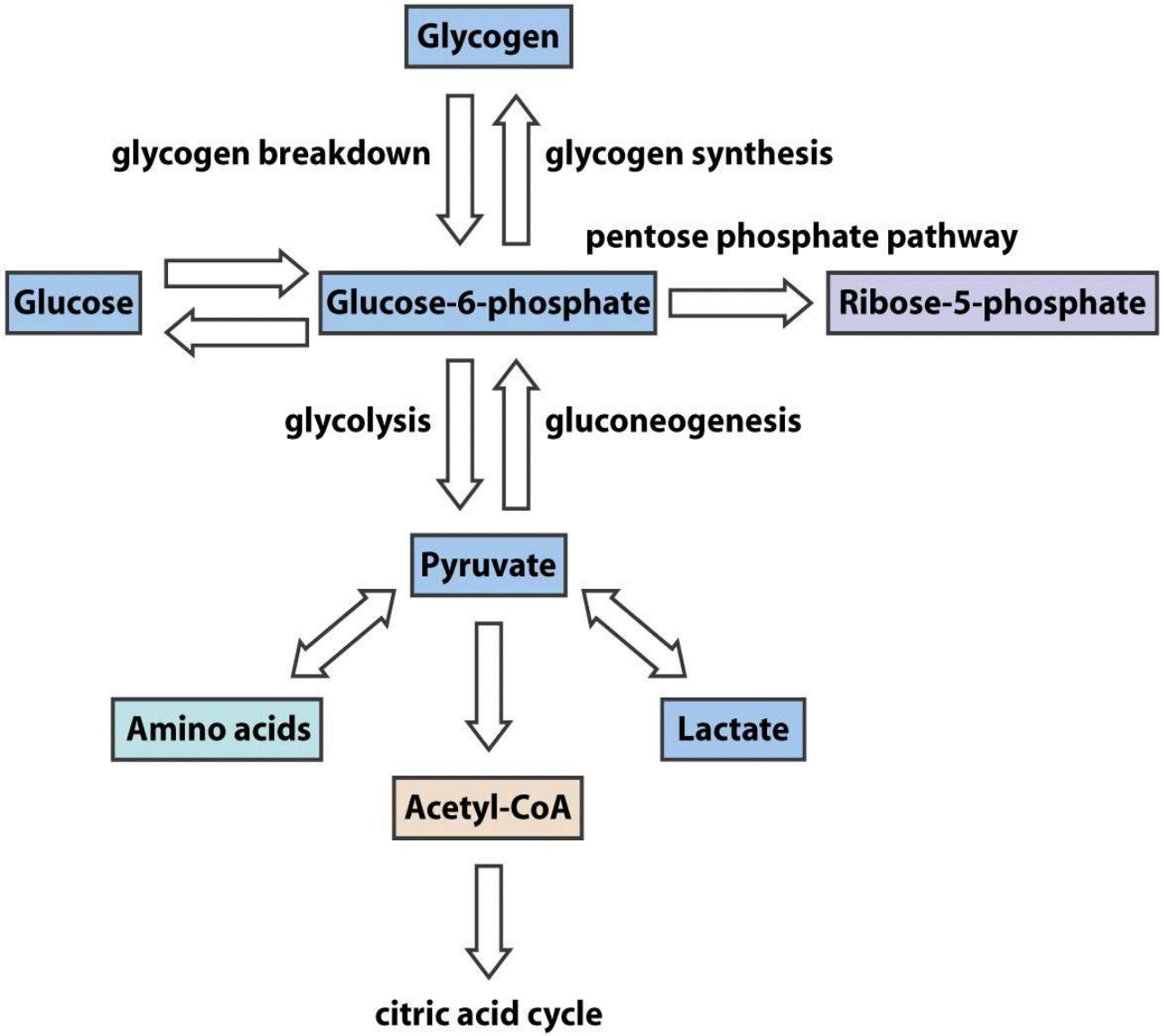
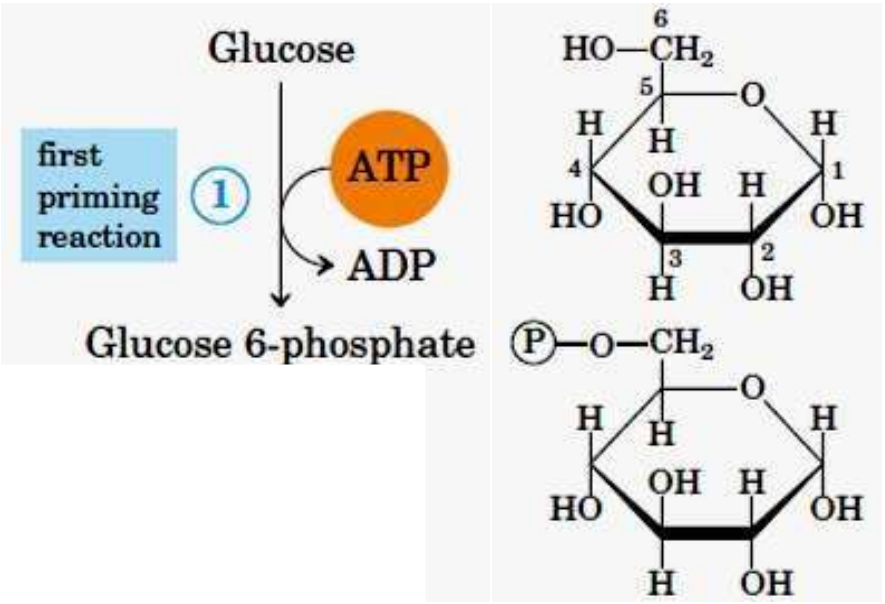
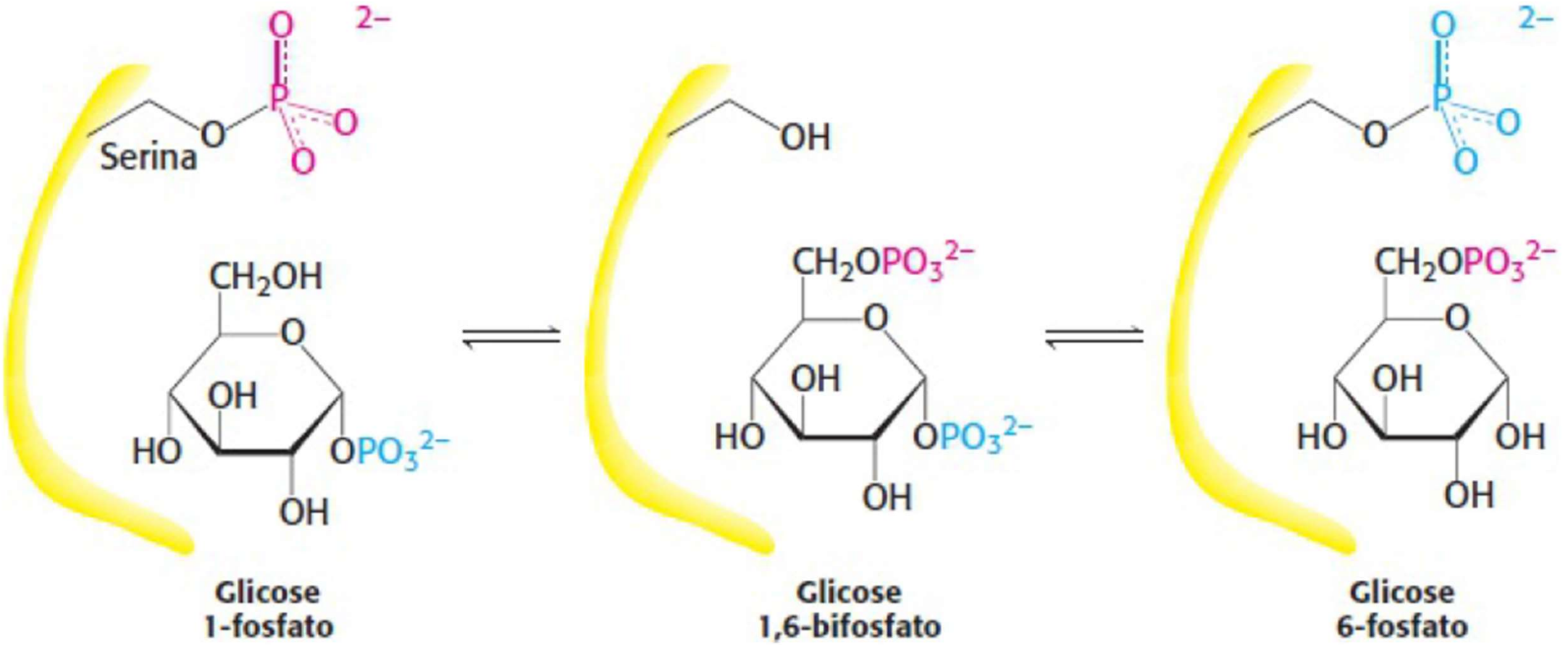


Figure 15-1 Fundamentals of Biochemistry, 2/e

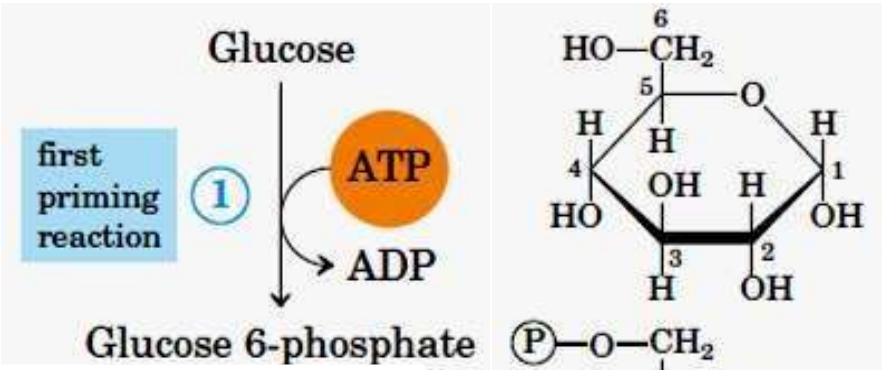
Síntese do Glicogênio



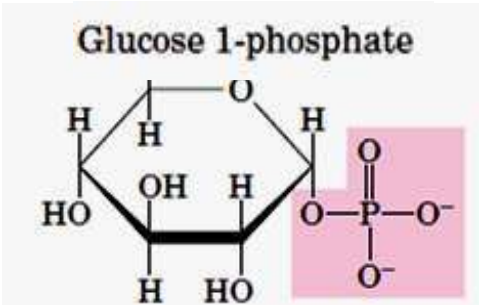
fosfoglicomutase

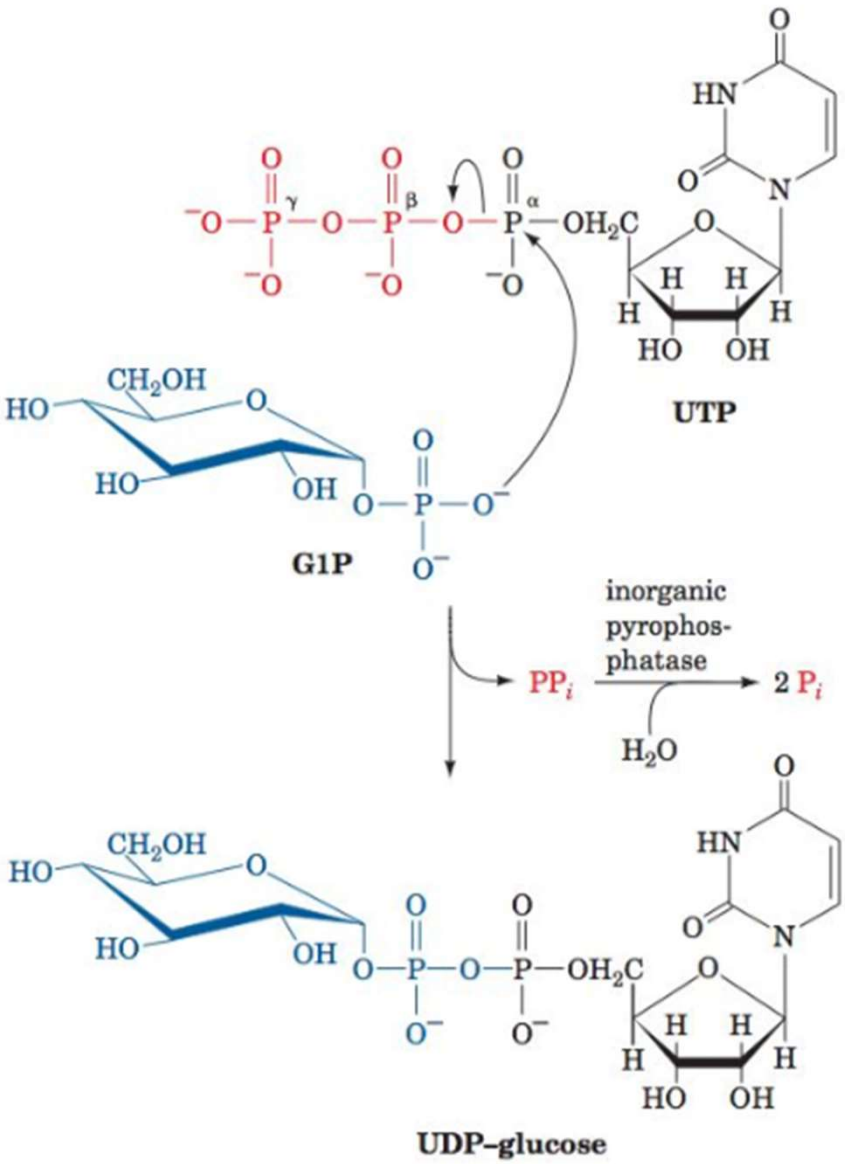


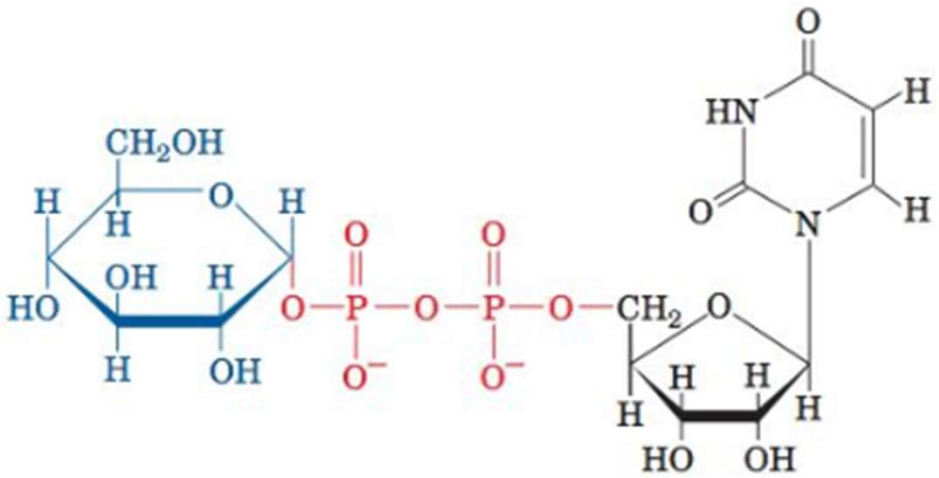
Síntese do Glicogênio



fosfoglicomutase

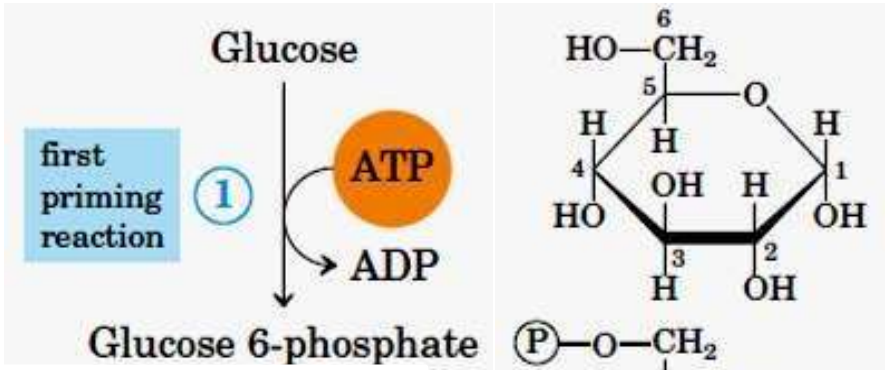




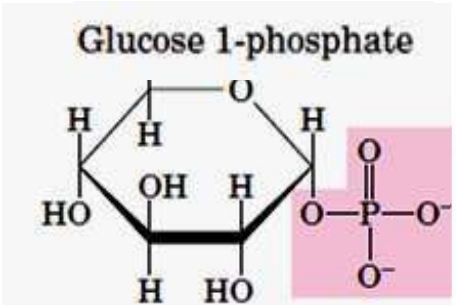


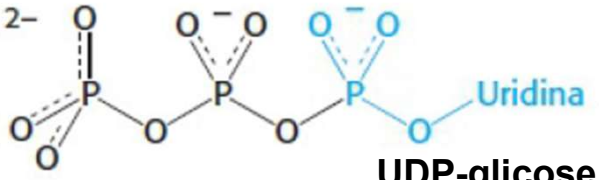
UDP-glicose pirofosforilase

Síntese do Glicogênio



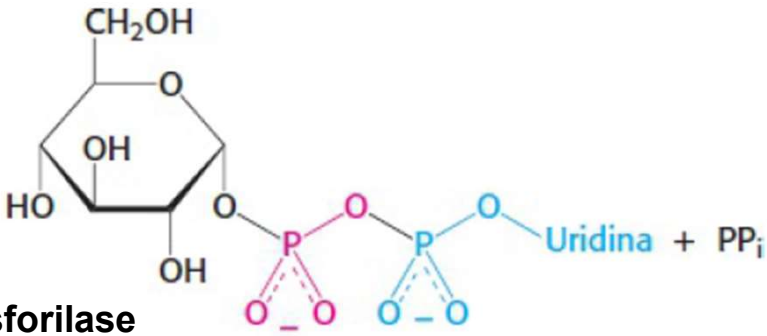
fosfoglicomutase





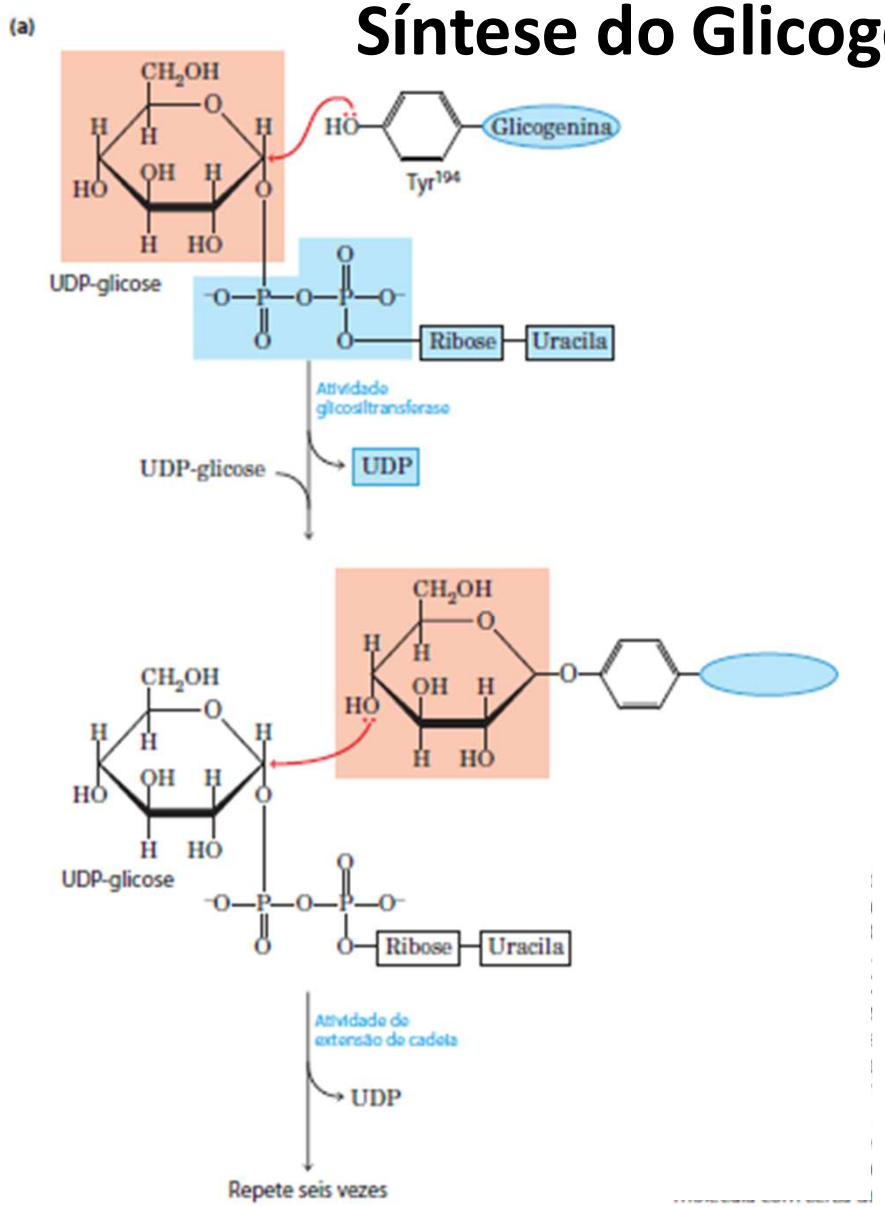
UTP

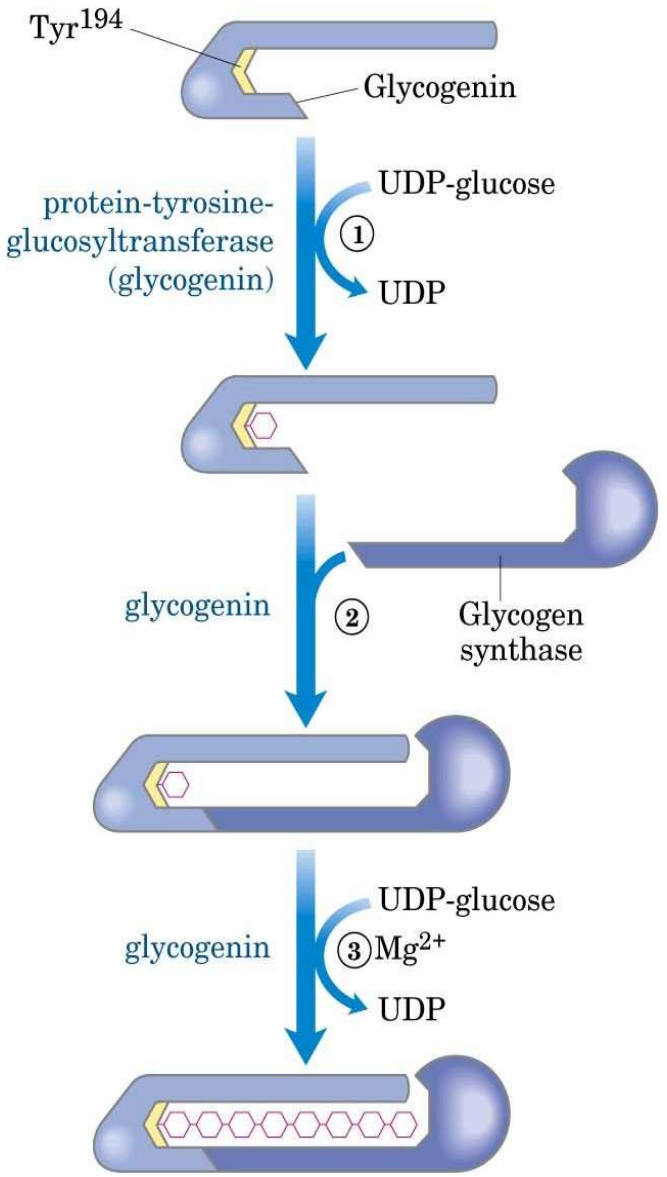
UDP-glicose pirofosforilase



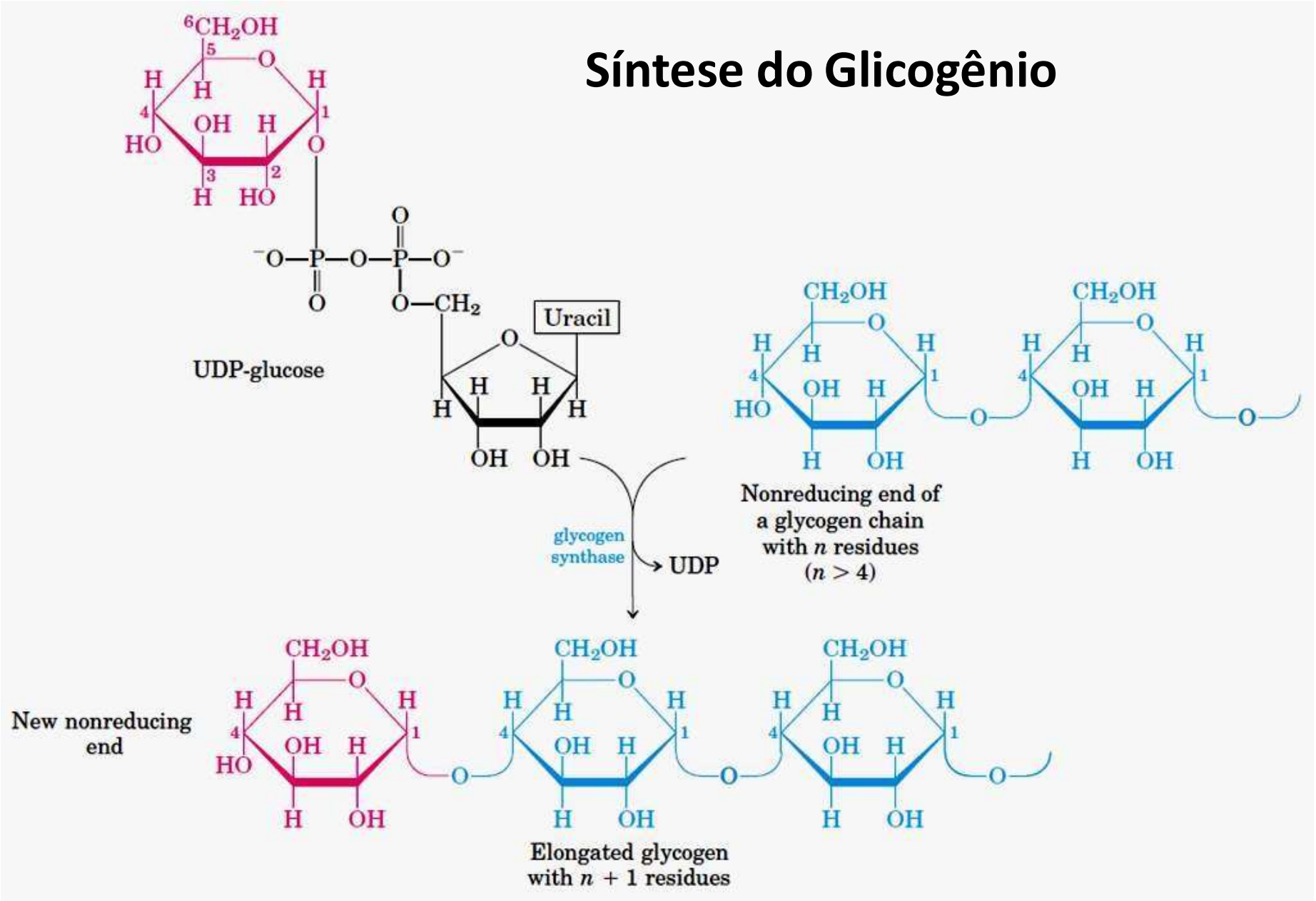
UDP-glicose

Síntese do Glicogênio

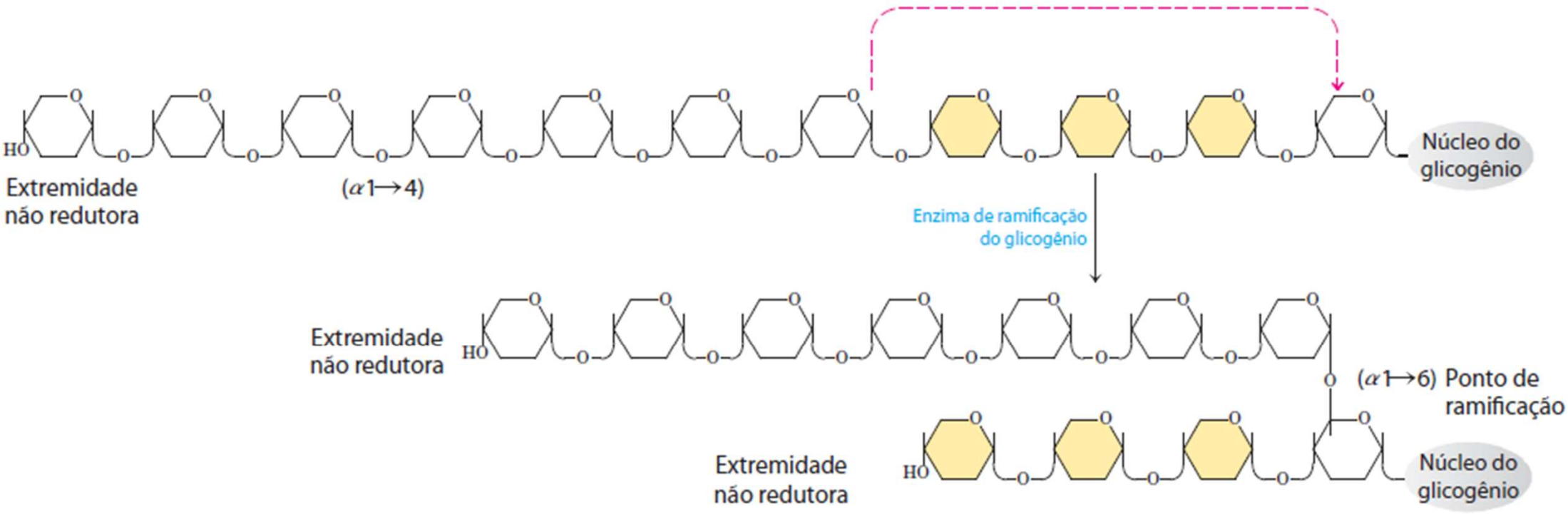




Síntese do Glicogênio



Síntese do Glicogênio - Ramificação



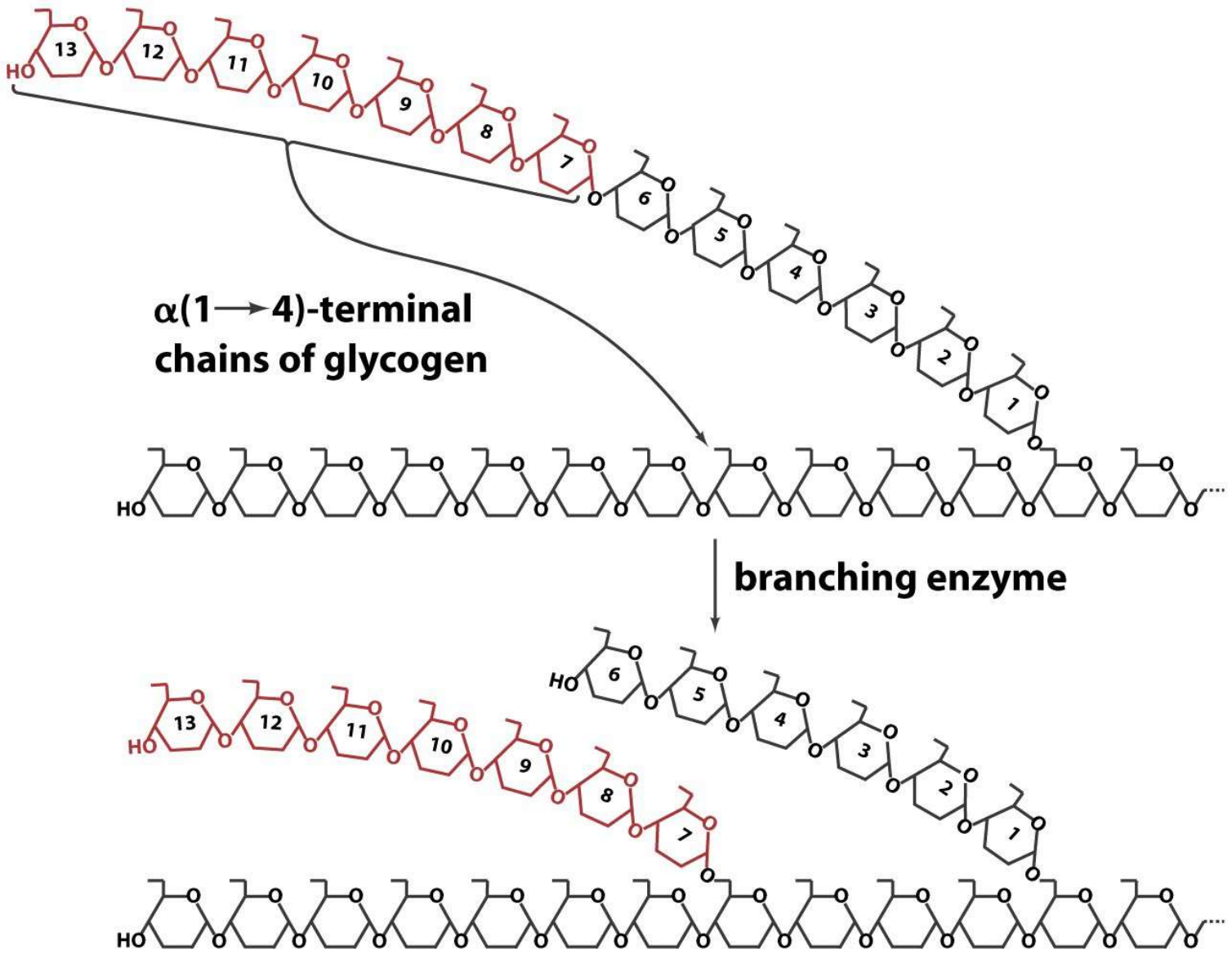
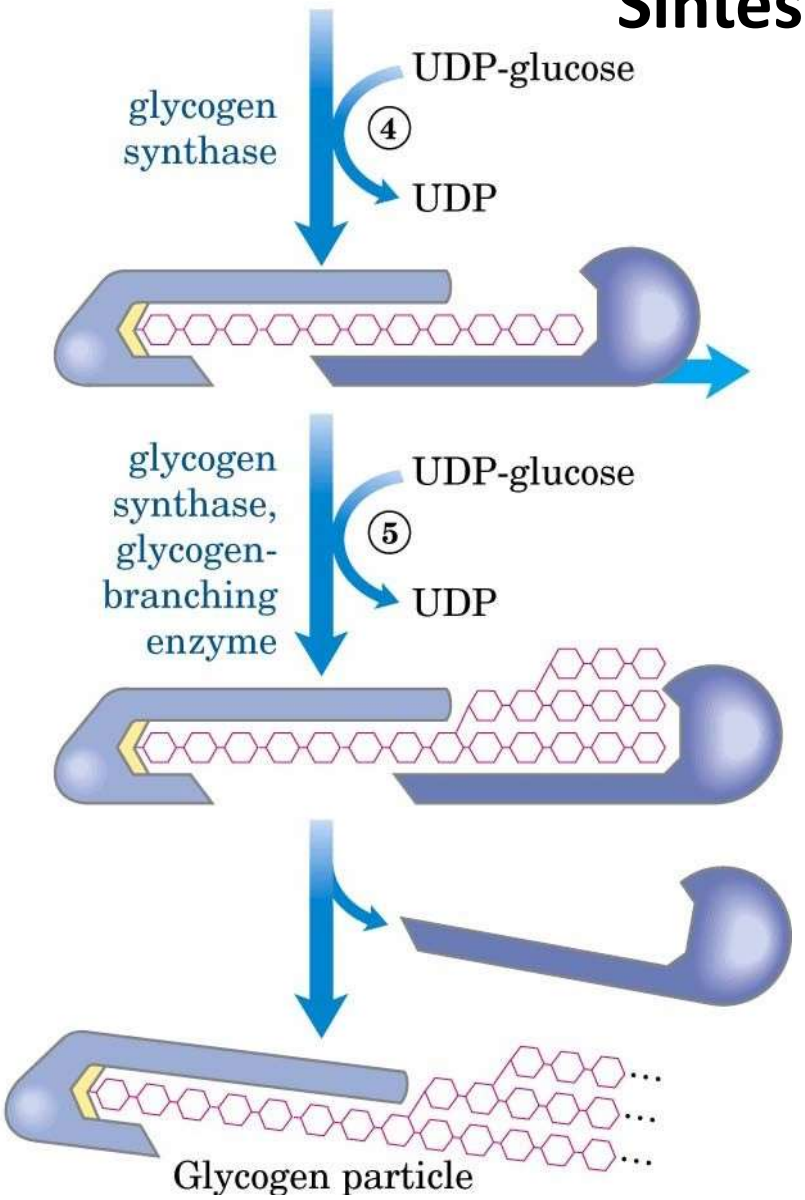
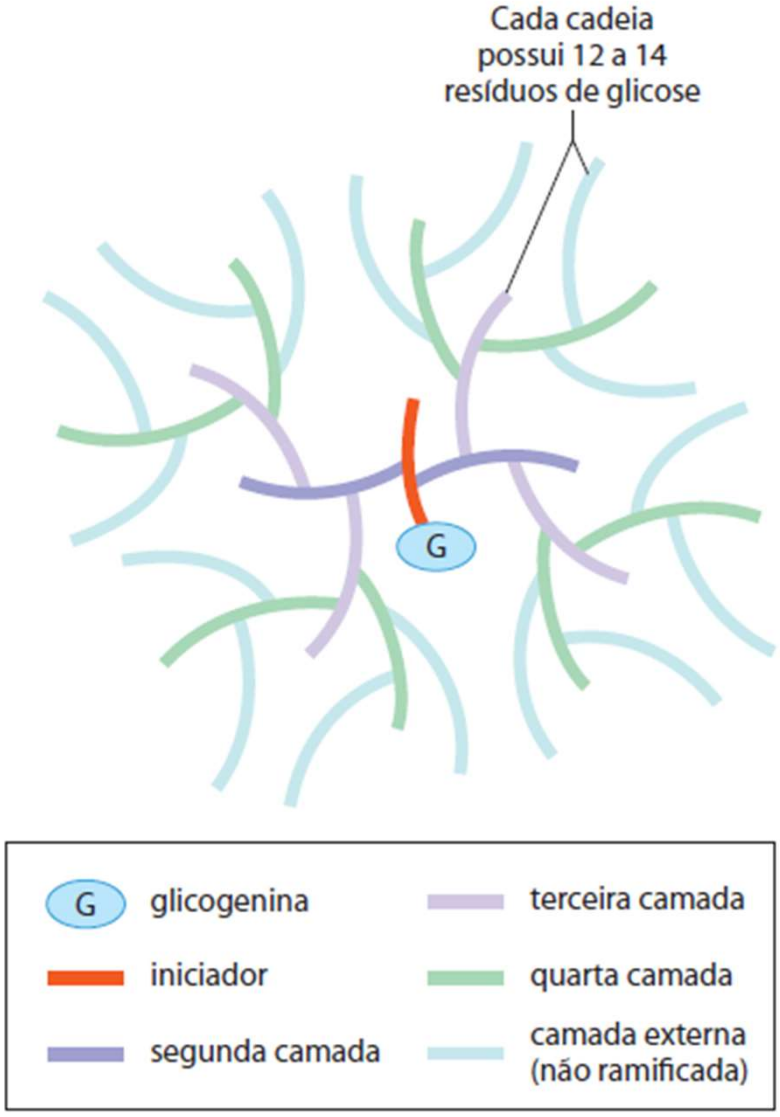
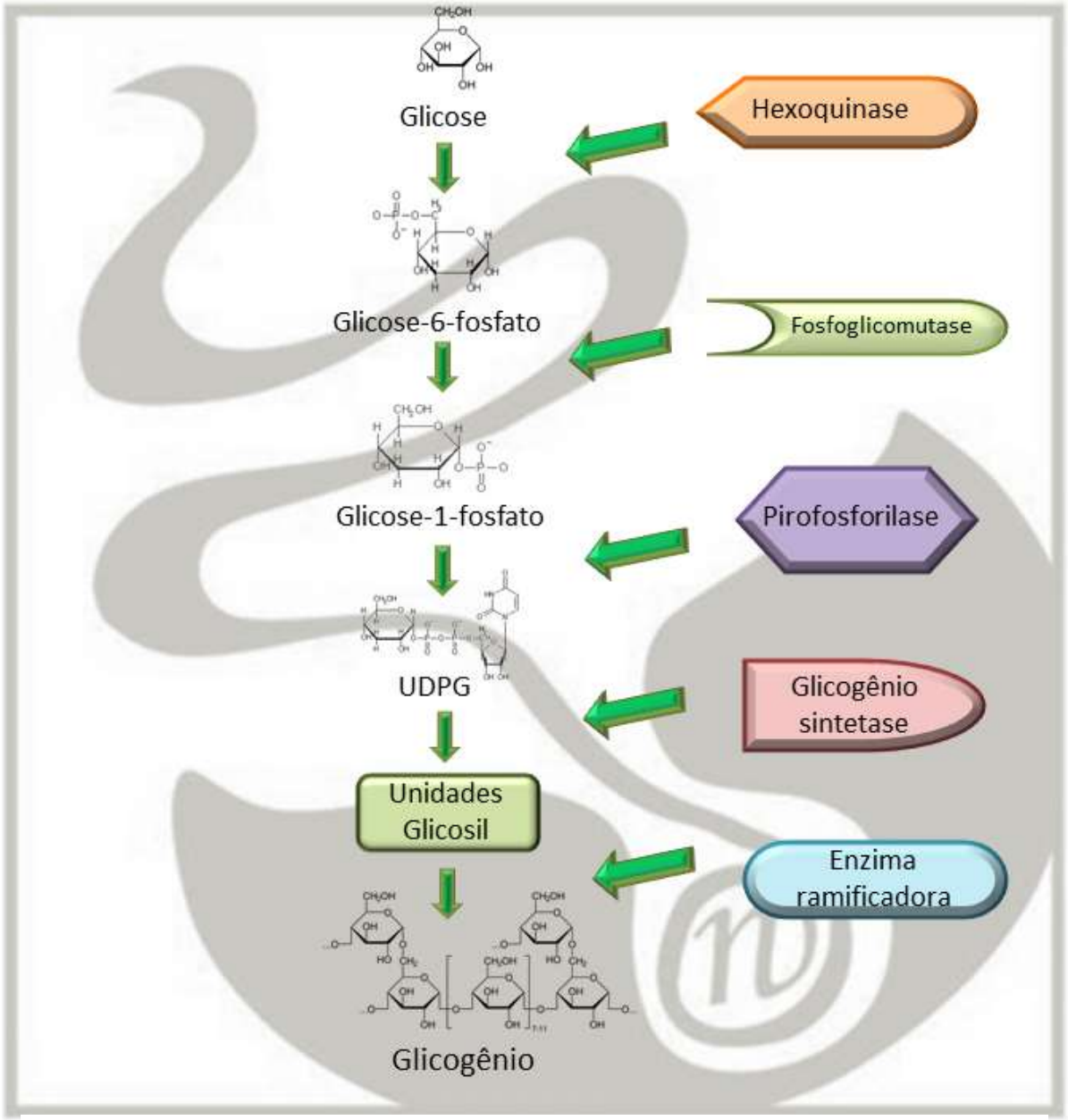


Figure 15-11 Fundamentals of Biochemistry, 2/e

Síntese do Glicogênio - Ramificacão






Glicose
Hexoquinase
Glicose-6-fosfato
Fosfoglicomutase
Glicose-1-fosfato
Pirofosforilase
UDPG
Glicogênio sintetase
Unidades Glicosil
Enzima ramificadora
Glicogênio

Gasto energético na síntese do glicogênio

$$\text{Glicose} + \text{ATP} \longrightarrow \text{Glicose 6-fosfato} + \text{ADP} + \text{H}^+$$

$$\text{Glicose 6-fosfato} \rightleftharpoons \text{Glicose 1-fosfato}$$

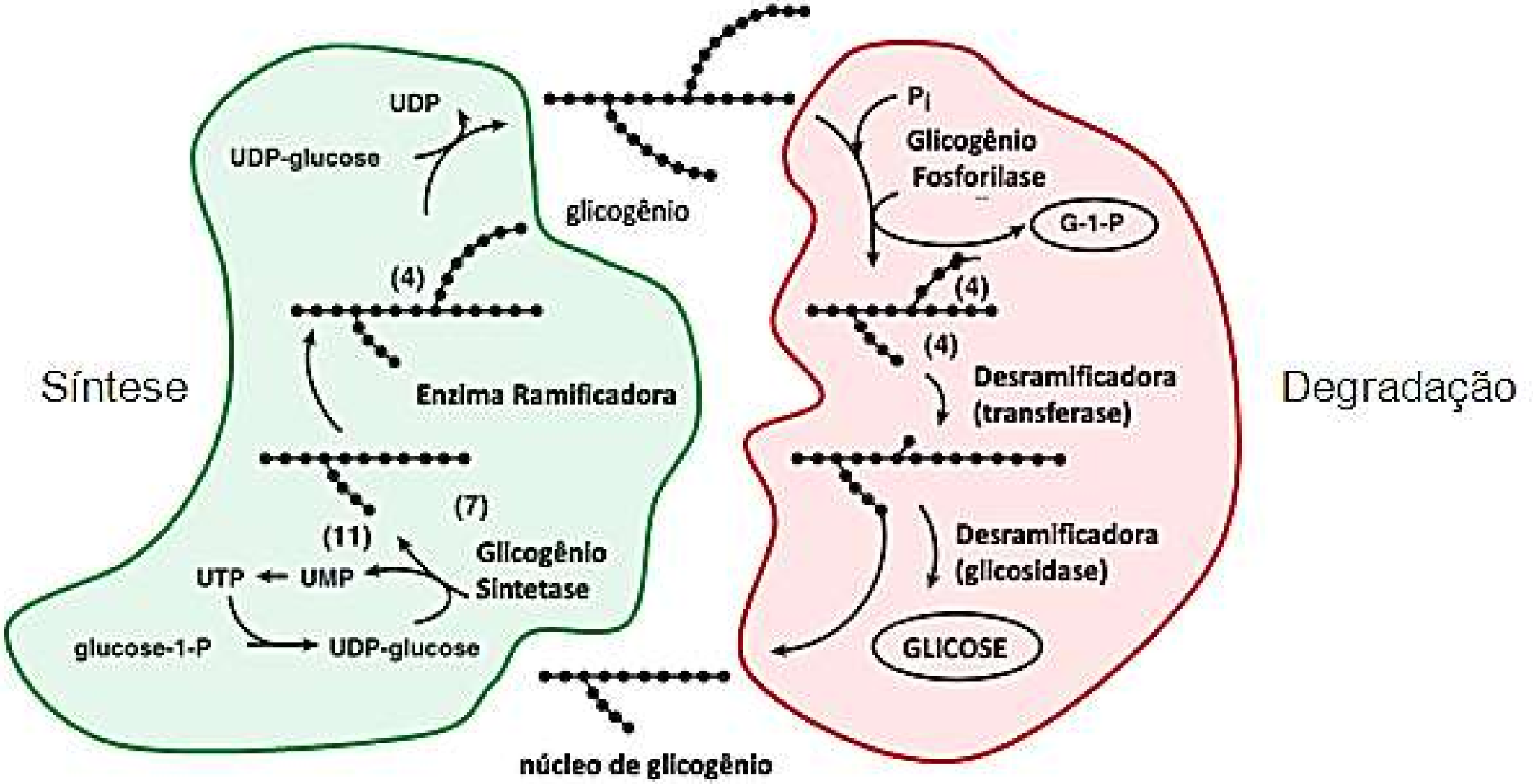
$$\text{Glicose 1-fosfato} + \text{UTP} \rightleftharpoons \text{UDP-Glicose} + \text{PP}_\text{i}$$

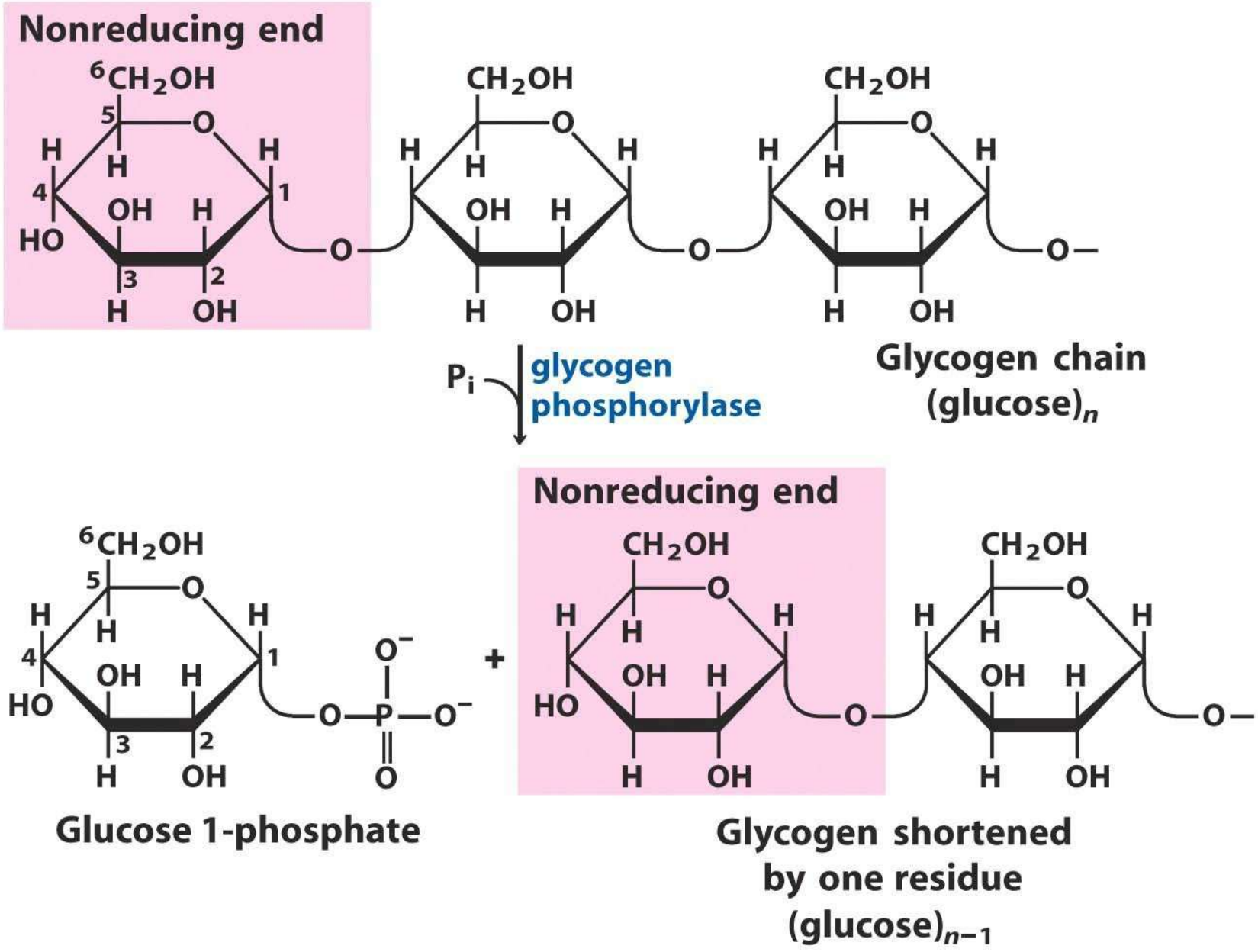
$$\text{UDP-Glicose} + (\text{Glicogênio})_{n\ \text{resíduos de glicose}} \longrightarrow (\text{Glicogênio})_{n+1\ \text{resíduos de glicose}} + \text{UDP}$$

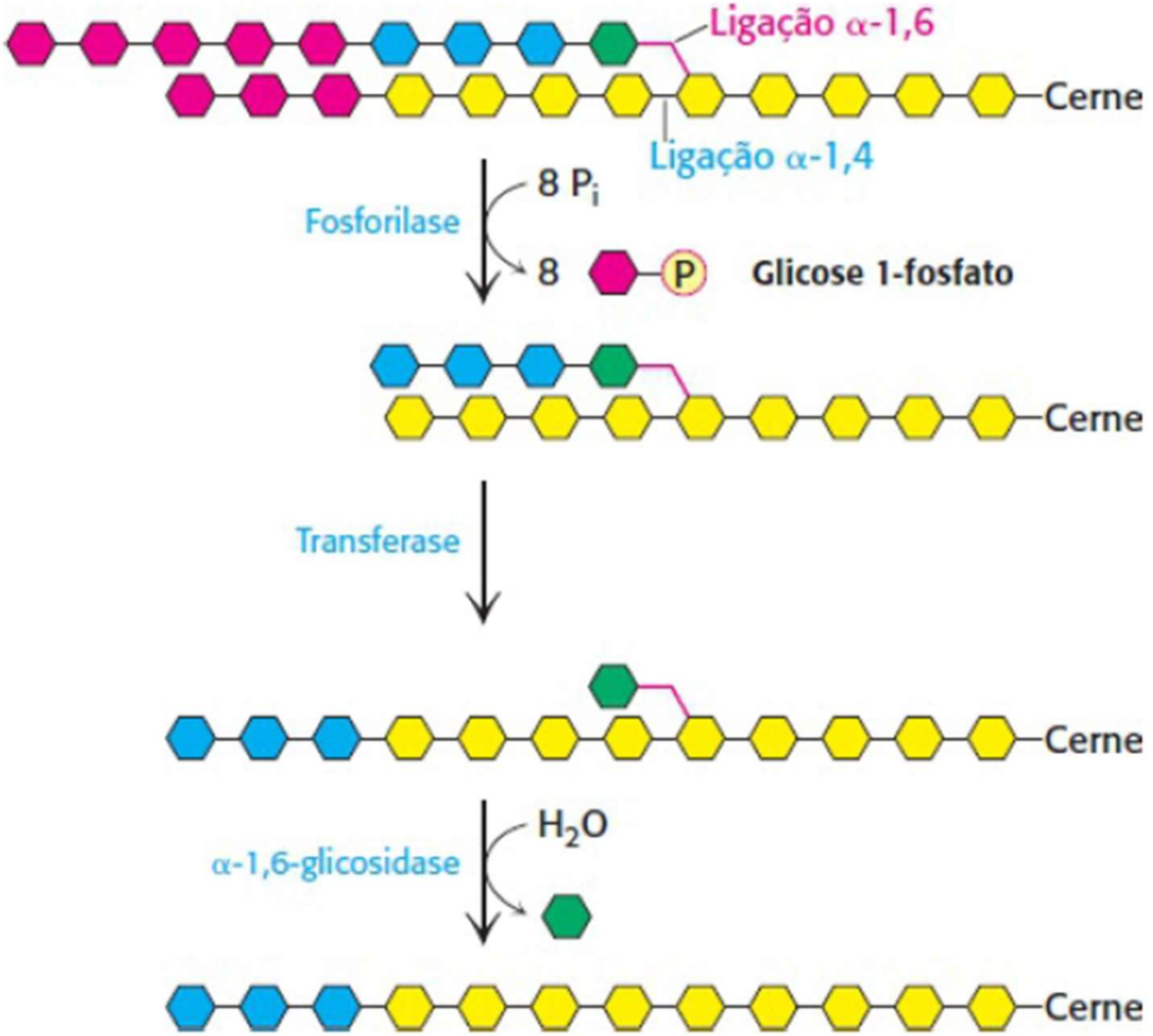
$$\text{UDP} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{UTP} + \text{ADP}$$

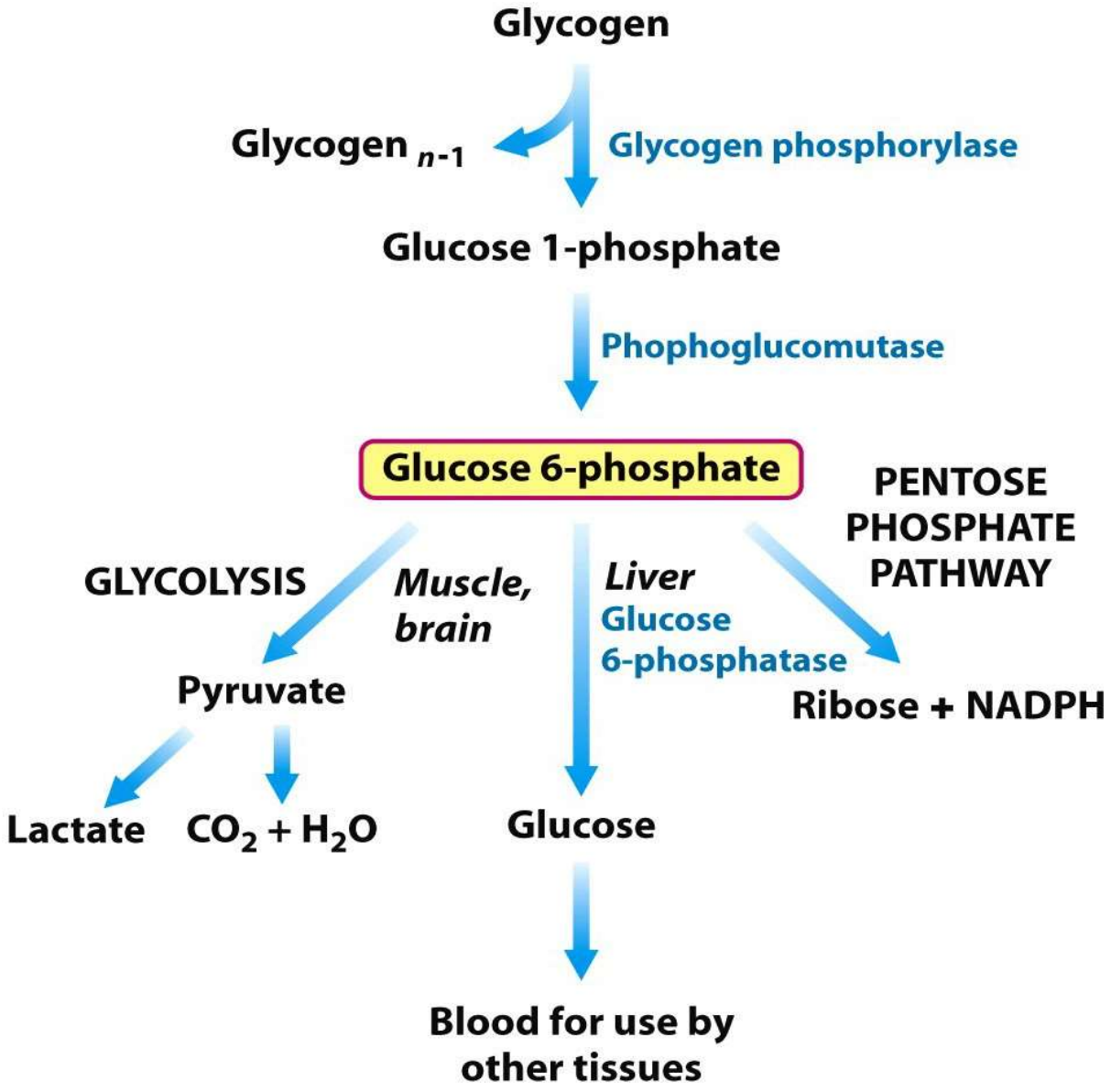
$$\text{PP}_\text{i} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow 2\,\text{P}_\text{i} + \text{H}^+$$

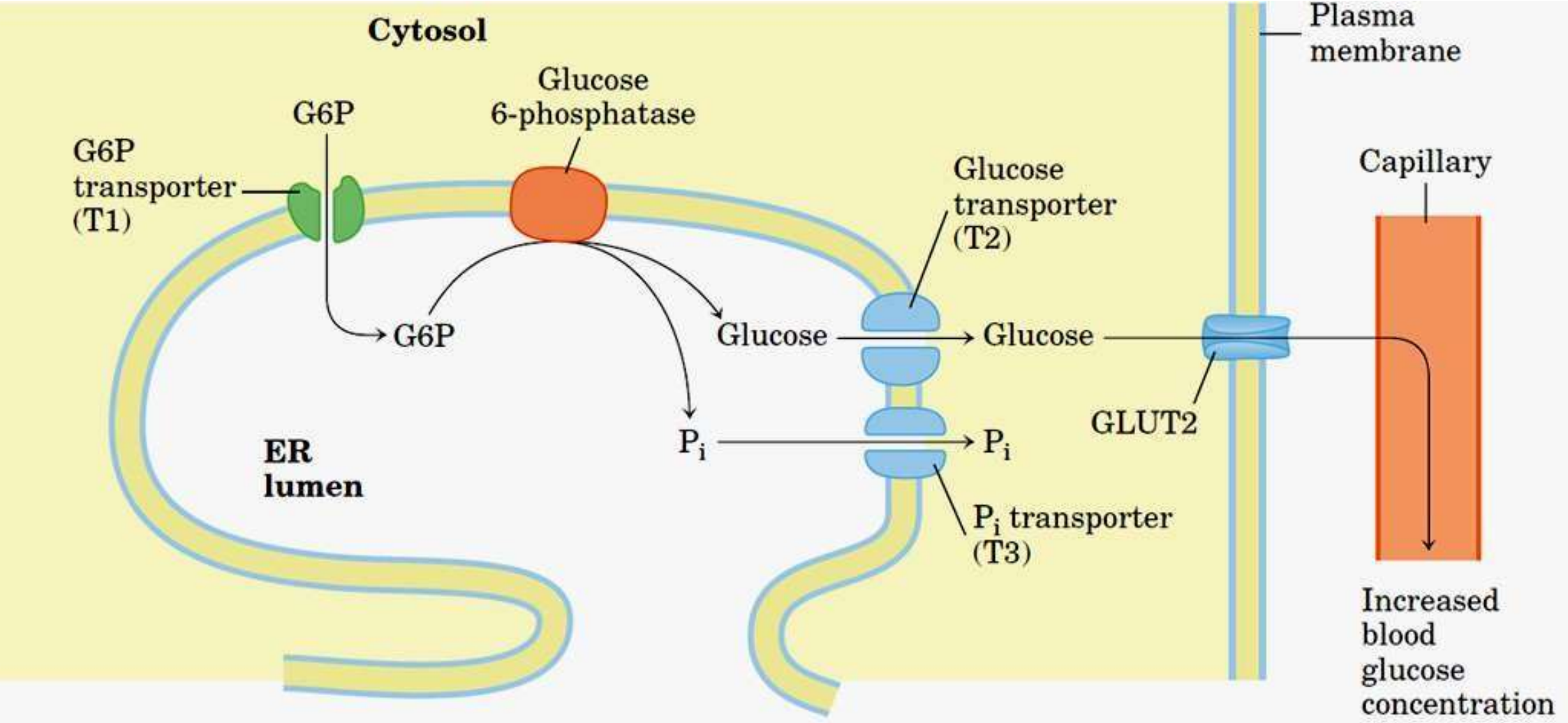
$$\text{Glicose} + 2\,\text{ATP} + (\text{Glicogênio})_{n\ \text{resíduos de glicose}} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow (\text{Glicogênio})_{n+1\ \text{resíduos de glicose}} + 2\,\text{ADP} + 2\,\text{P}_\text{i}$$

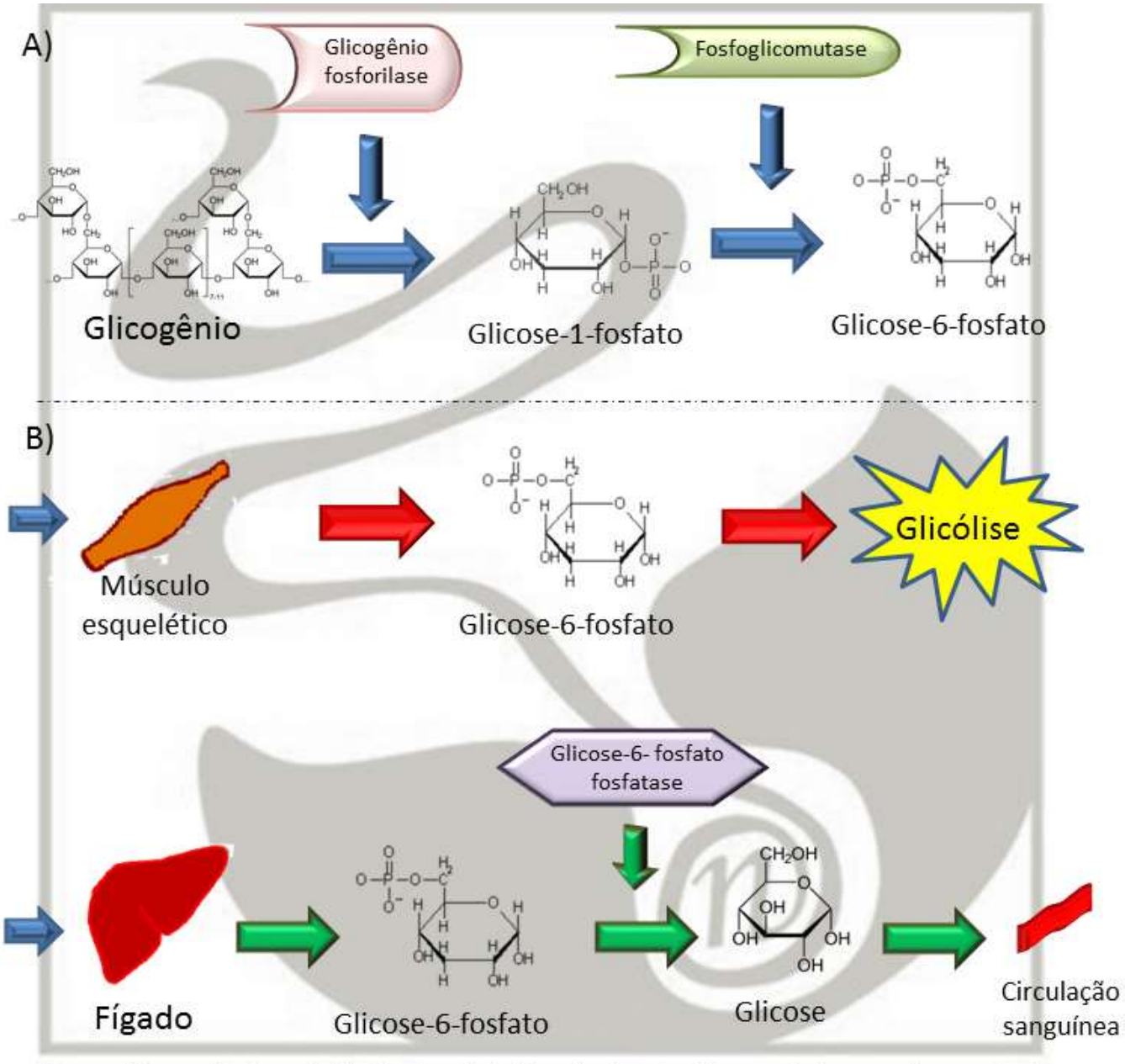

Síntese
Degradação
UDP
UDP-glucose
glicogênio
P_i
Glicogênio
Fosforilase
G-1-P
(4)
(4)
(4)
Enzima Ramificadora
Desramificadora
(transferase)
(7)
(11)
Glicogênio
Sintetase
UTP
UMP
Desramificadora
(glicosidase)
glucose-1-P
UDP-glucose
GLICOSE
núcleo de glicogênio

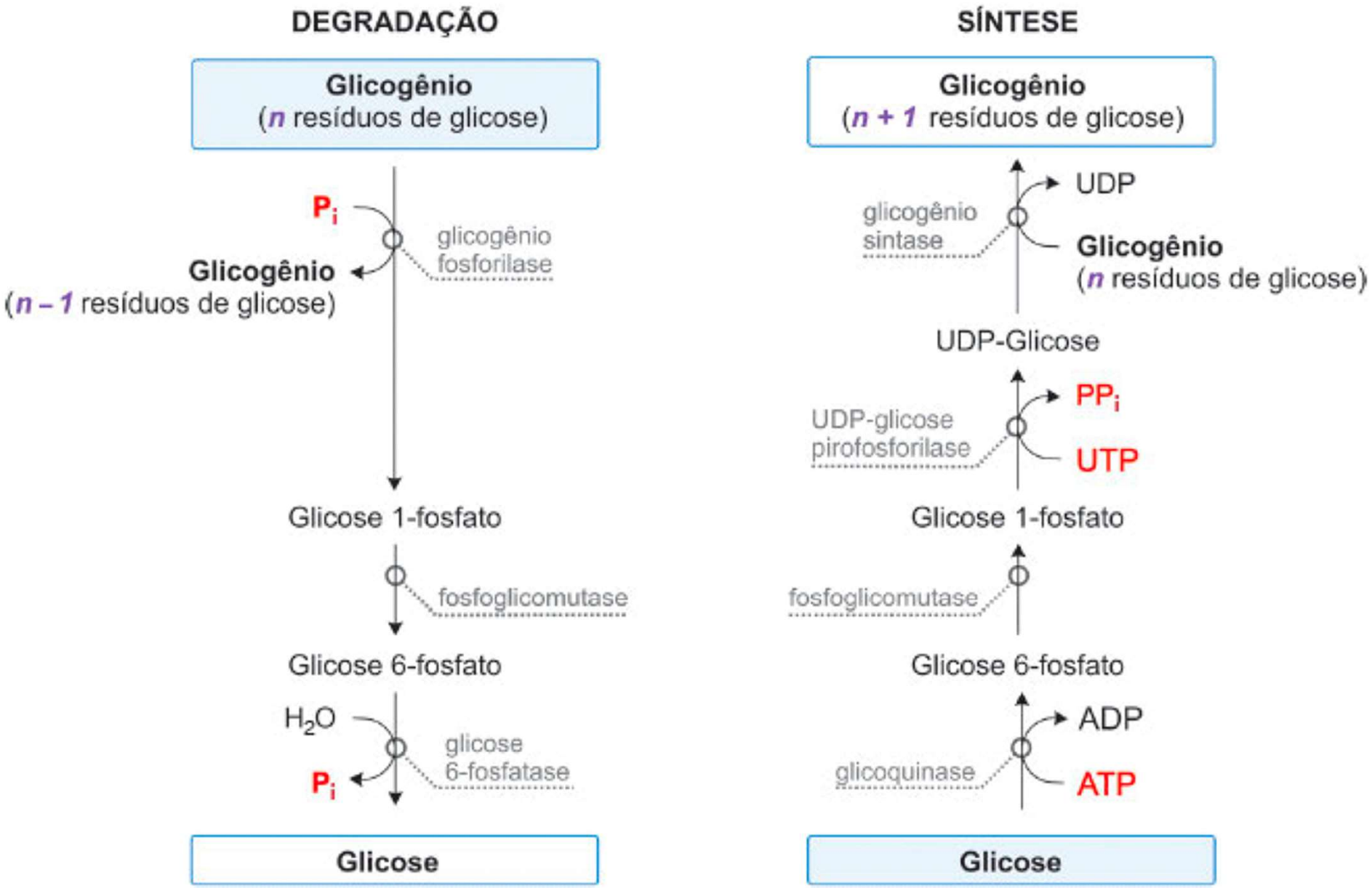

Nonreducing end
$^6CH_2OH$
CH_2OH
CH_2OH
P_i
glycogen phosphorylase
Glycogen chain
$(glucose)_n$
Nonreducing end
Glucose 1-phosphate
Glycogen shortened by one residue
$(glucose)_{n-1}$


Ligação α-1,6
Cerne
Ligação α-1,4
8 P_i
Fosforilase
8
P
Glicose 1-fosfato
Cerne
Transferase
Cerne
H_2O
α-1,6-glicosidase
Cerne


Glycogen
Glycogen $_{n-1}$
Glycogen phosphorylase
Glucose 1-phosphate
Phophoglucomutase
Glucose 6-phosphate
PENTOSE PHOSPHATE PATHWAY
GLYCOLYSIS
Muscle, brain
Liver
Glucose 6-phosphatase
Pyruvate
Ribose + NADPH
Lactate
$CO_2 + H_2O$
Glucose
Blood for use by other tissues


Cytosol
Plasma membrane
Glucose 6-phosphatase
G6P
G6P transporter (T1)
Glucose transporter (T2)
Capillary
G6P
Glucose
Glucose
GLUT2
ER lumen
P_i
P_i
P_i transporter (T3)
Increased blood glucose concentration


A)
Glicogênio fosforilase
Fosfoglicomutase
Glicogênio
Glicose-1-fosfato
Glicose-6-fosfato
B)
Músculo esquelético
Glicose-6-fosfato
Glicólise
Glicose-6- fosfato fosfatase
Fígado
Glicose-6-fosfato
Glicose
Circulação sanguínea


DEGRADAÇÃO
Glicogênio
(n resíduos de glicose)
Pi
glicogênio
fosforilase
Glicogênio
(n – 1 resíduos de glicose)
Glicose 1-fosfato
fosfoglicomutase
Glicose 6-fosfato
H2O
glicose
6-fosfatase
Pi
Glicose
SÍNTESE
Glicogênio
(n + 1 resíduos de glicose)
UDP
glicogênio
sintase
Glicogênio
(n resíduos de glicose)
UDP-Glicose
PPi
UDP-glicose
pirofosforilase
UTP
Glicose 1-fosfato
fosfoglicomutase
Glicose 6-fosfato
ADP
glicoquinase
ATP
Glicose

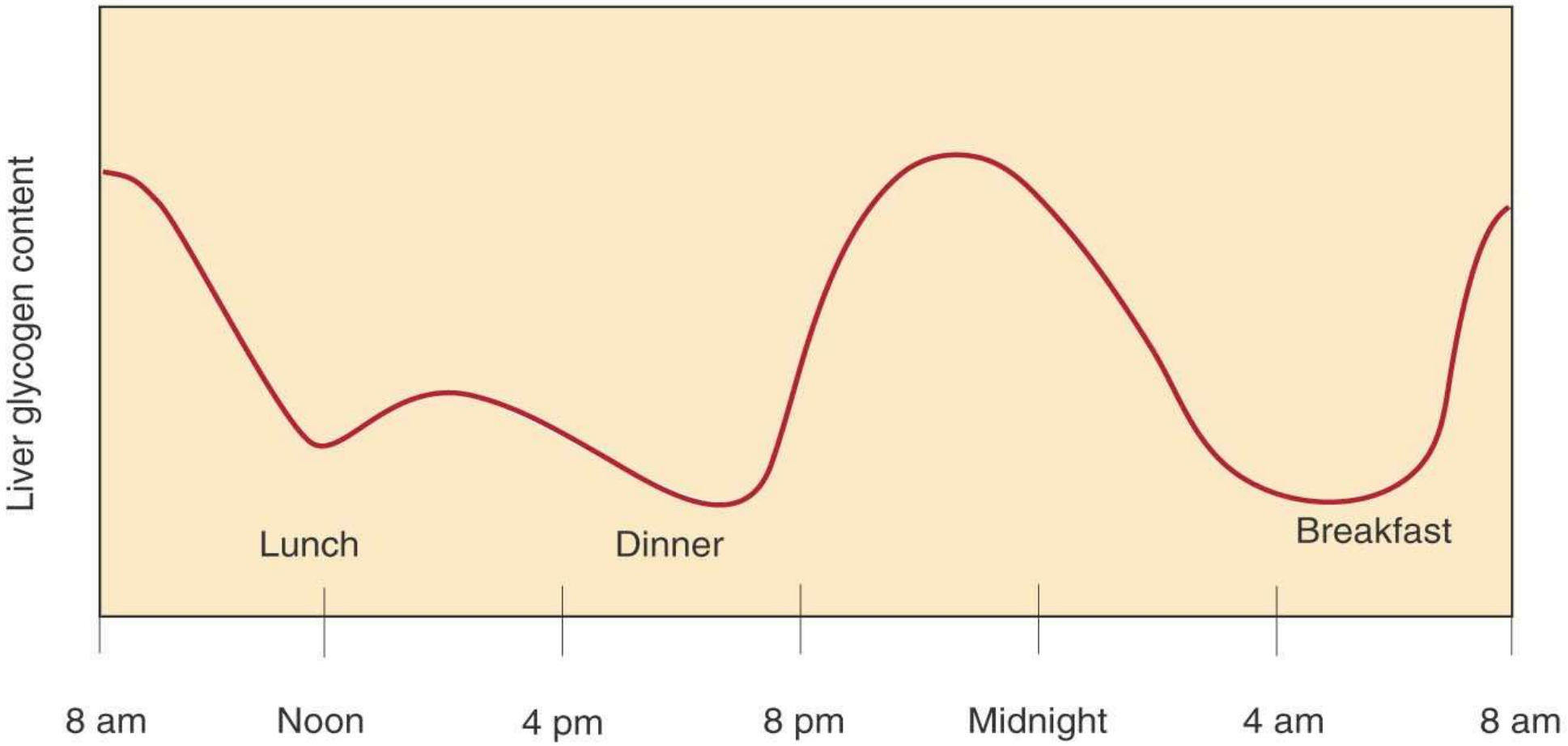
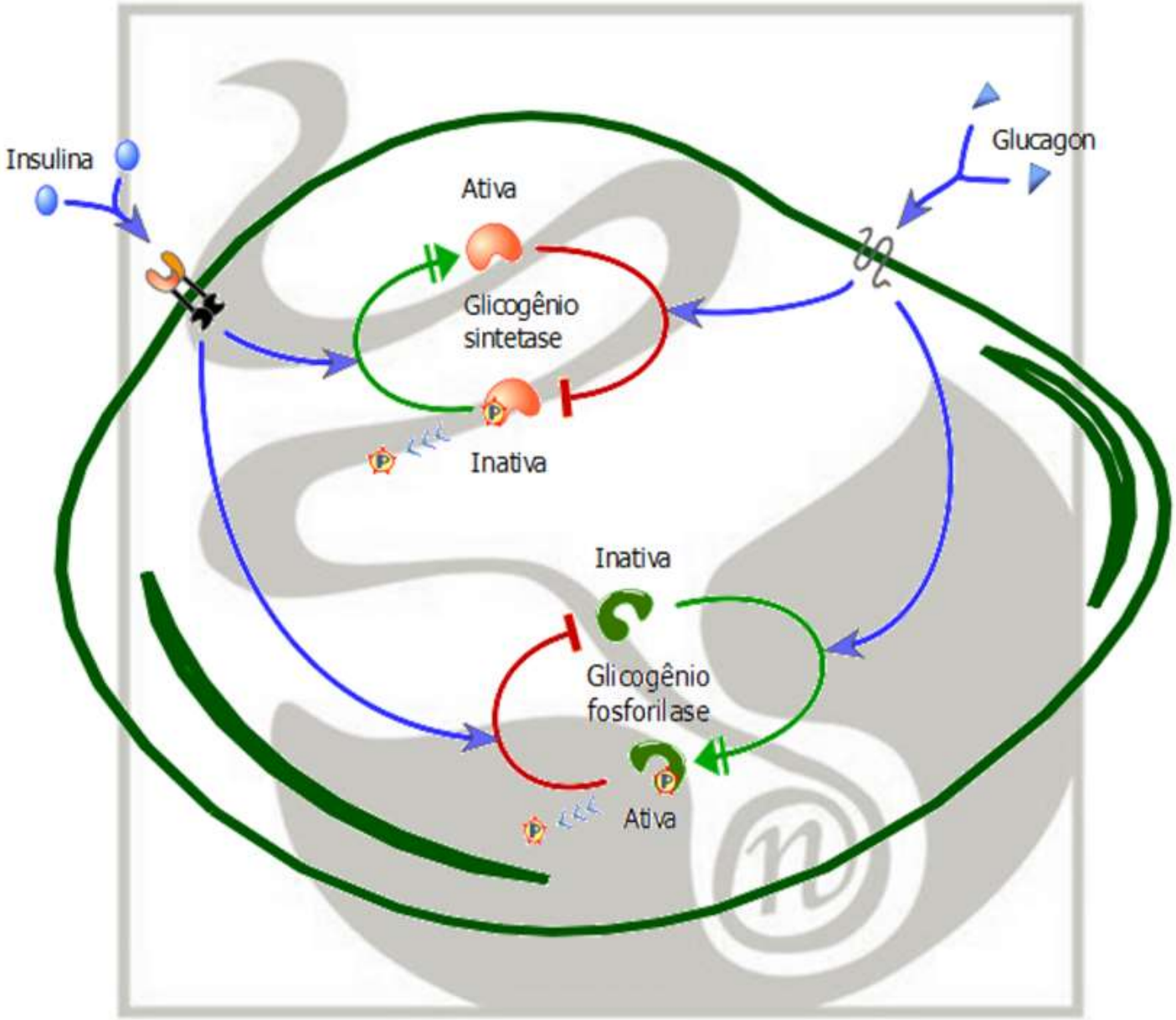


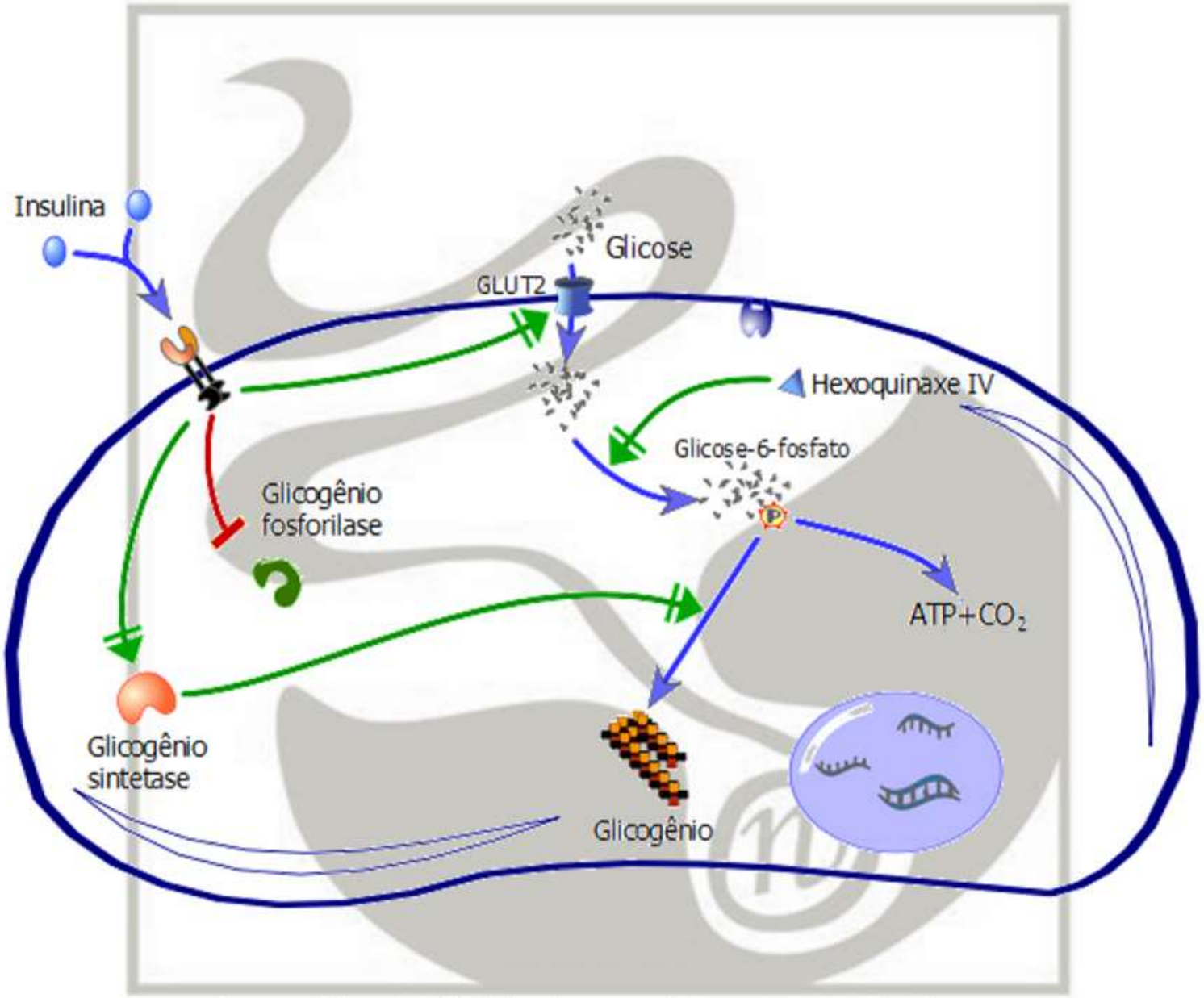
Figure 15.49. Variation of liver glycogen content between meals and during the nocturnal fast.

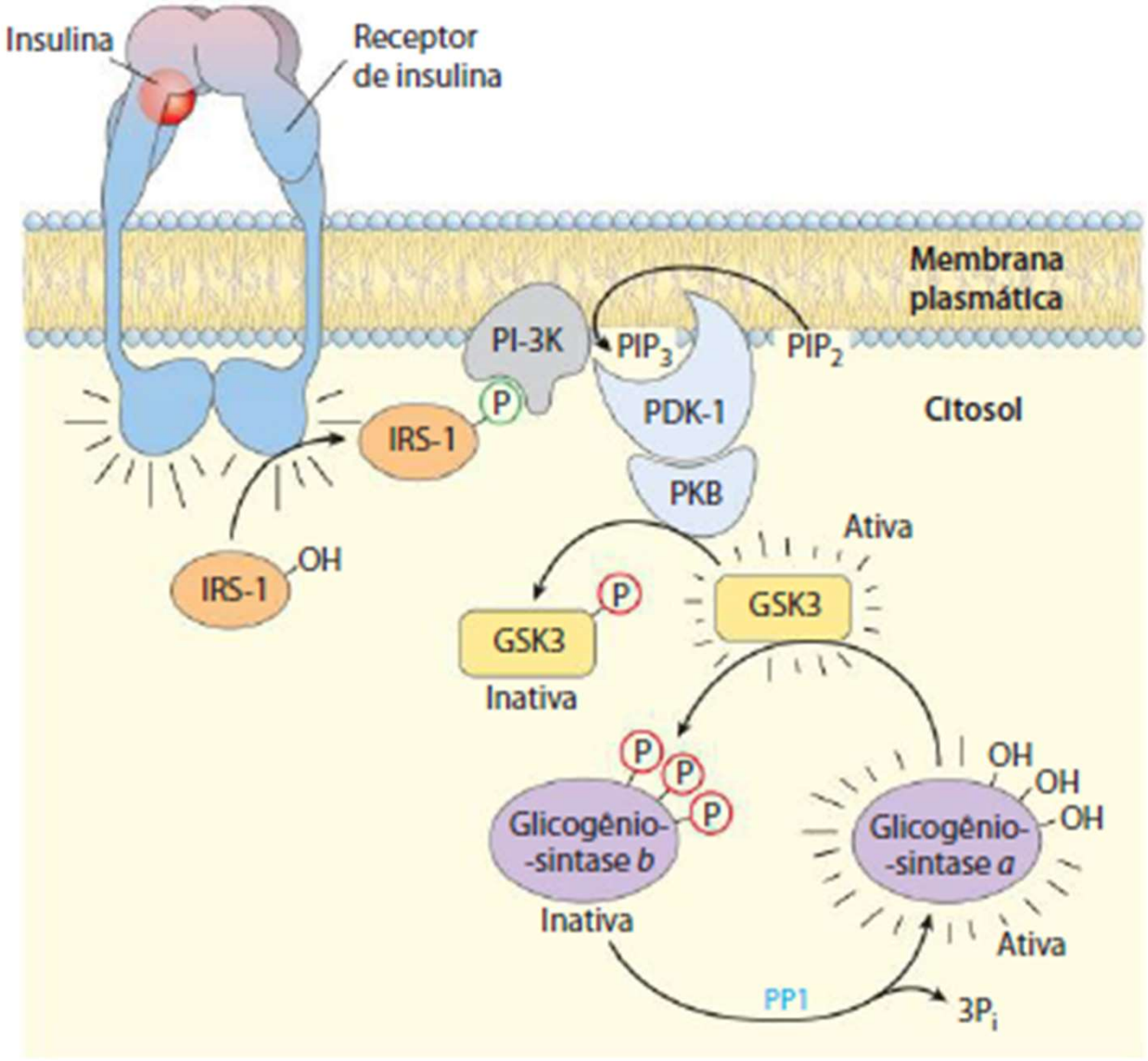
Metabolismo do Glicogênio
Regulação

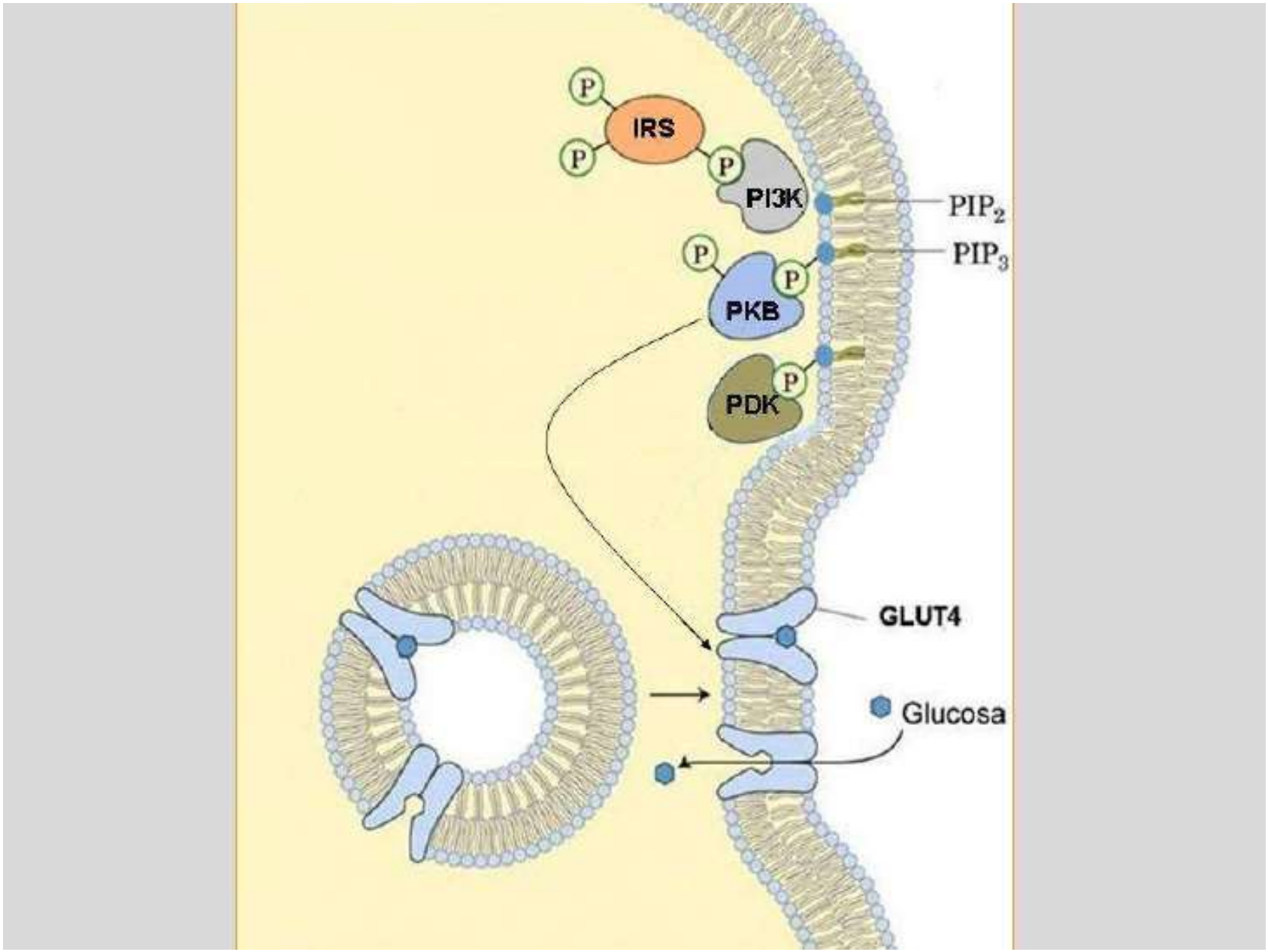
Ronaldo Bento Quaggio

QBQ0221 - Bioquímica


Insulina
Glucagon
Ativa
Glicogênio
sintetase
Inativa
Inativa
Glicogênio
fosforilase
Ativa


Insulina
Glicose
GLUT2
Hexoquinaxe IV
Glicose-6-fosfato
Glicogênio
fosforilase
ATP+CO2
Glicogênio
sintetase
Glicogênio


Insulina
Receptor de insulina
Membrana plasmática
PI-3K
PIP3
PIP2
P
IRS-1
PDK-1
Citosol
PKB
Ativa
IRS-1
OH
GSK3
P
GSK3
Inativa
P
P
P
Glicogênio-sintase b
Inativa
OH
OH
OH
Glicogênio-sintase a
Ativa
PP1
3Pi


P
IRS
P
P
PI3K
PIP2
PIP3
P
P
PKB
P
PDK
GLUT4
Glucosa

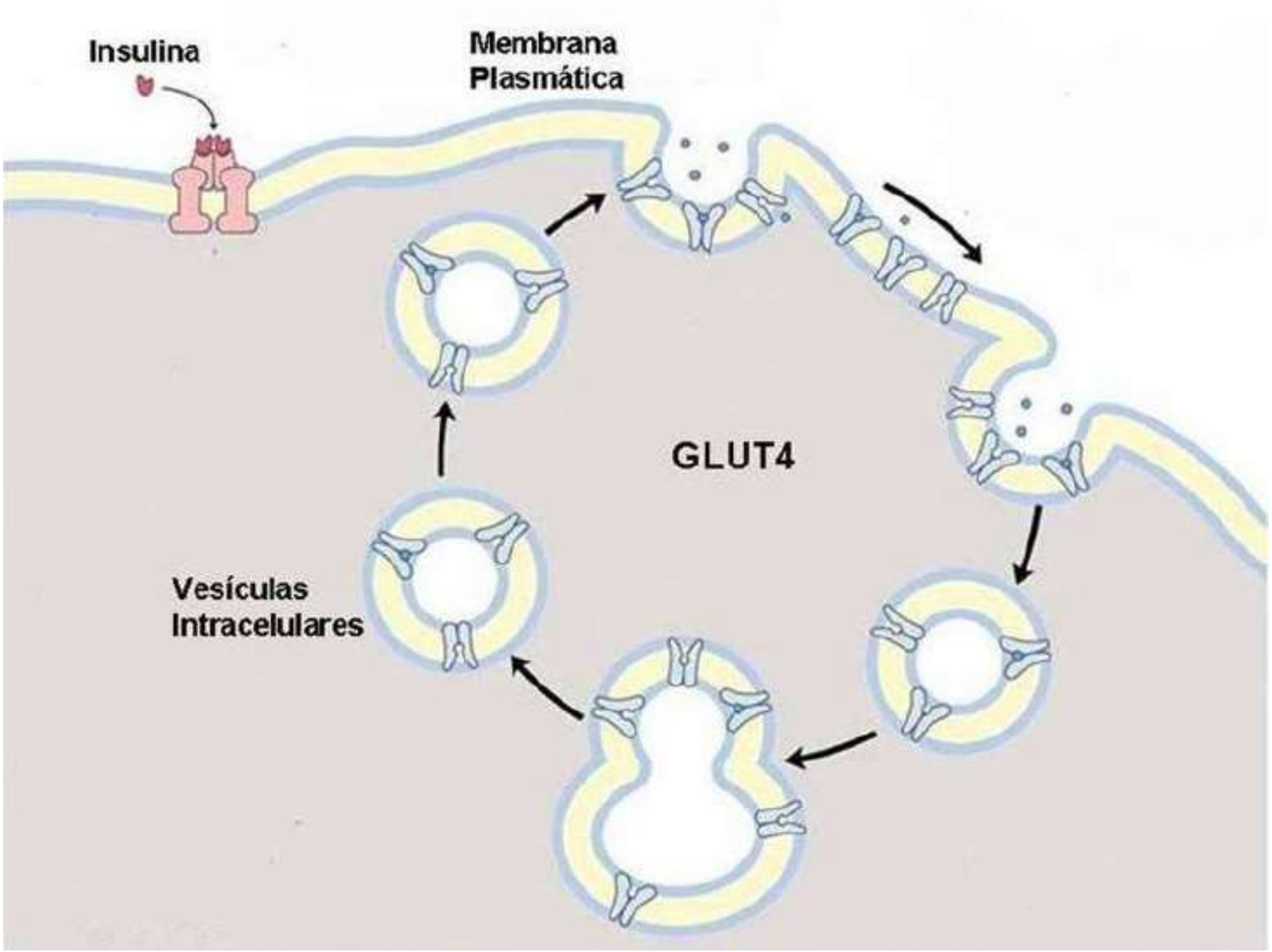
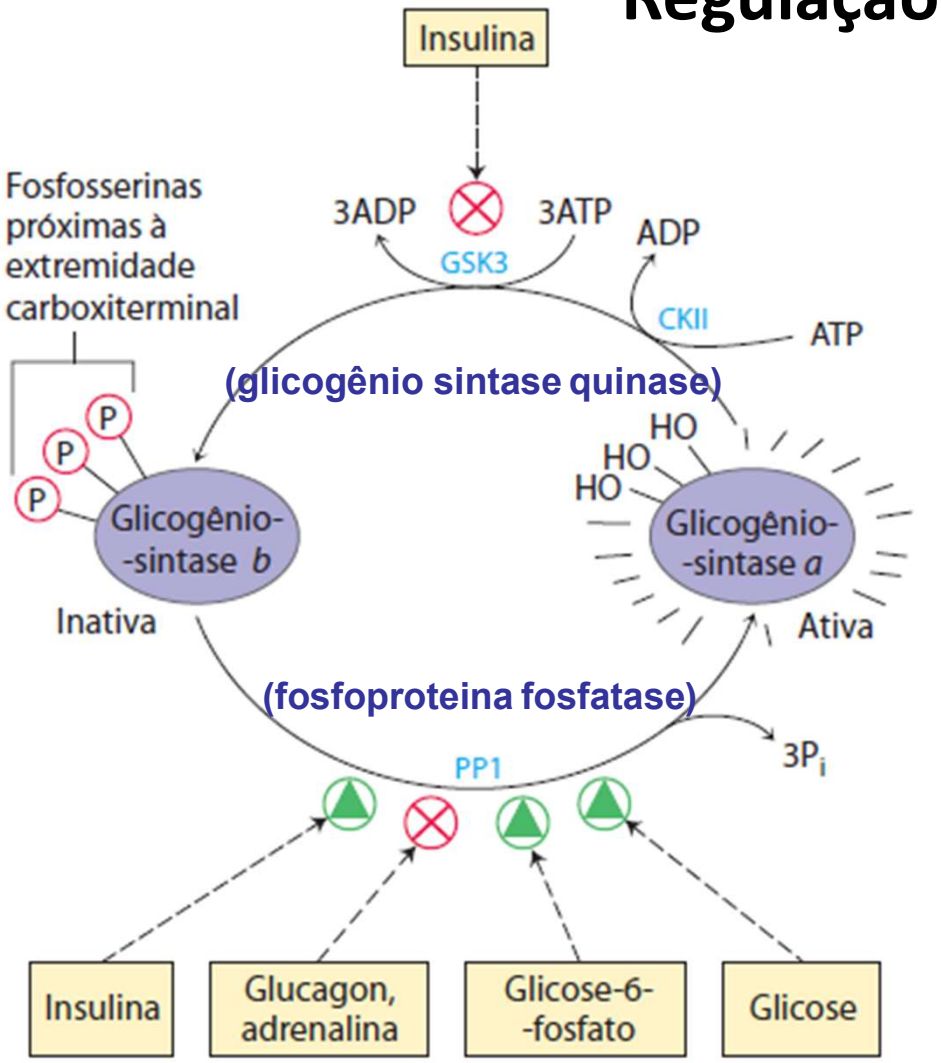

Insulina
Membrana
Plasmática
GLUT4
Vesículas
Intracelulares

Tabela 19.4 Transportadores de glicose em mamíferos.

Transportador	Localização	K_M para glicose (mM)	Dependência de insulina
GLUT 1	Todos os tecidos, abundante em cérebro e hemácias	1-5	Não
GLUT 2	Fígado, células β do pâncreas, rins, intestino delgado	15-25	Não
GLUT 3	Cérebro	1-5	Não
GLUT 4	Tecido adiposo, músculos esqueléticos e cardíaco	1-5	Sim

Concentração normal de glicose sanguínea = 5 a 8 mM.

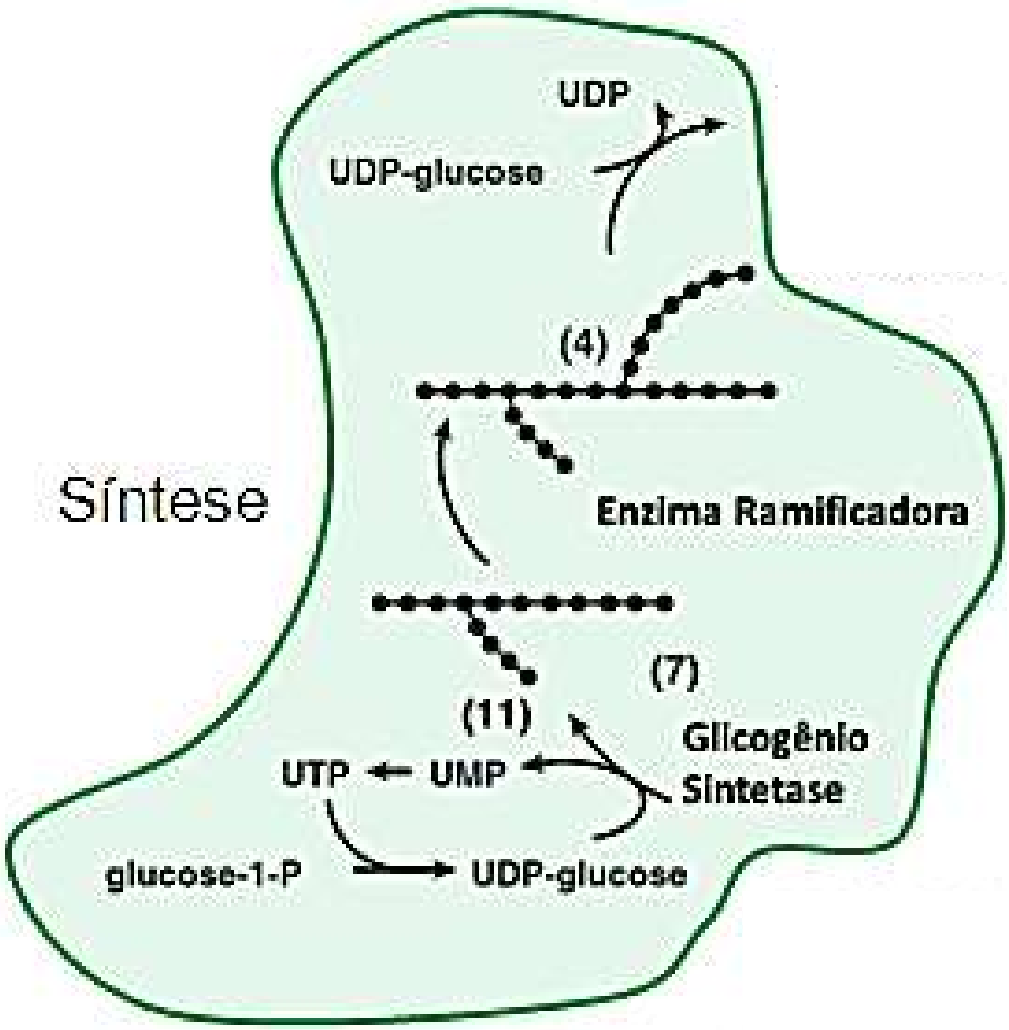
Regulação da Glicogênio Sintase

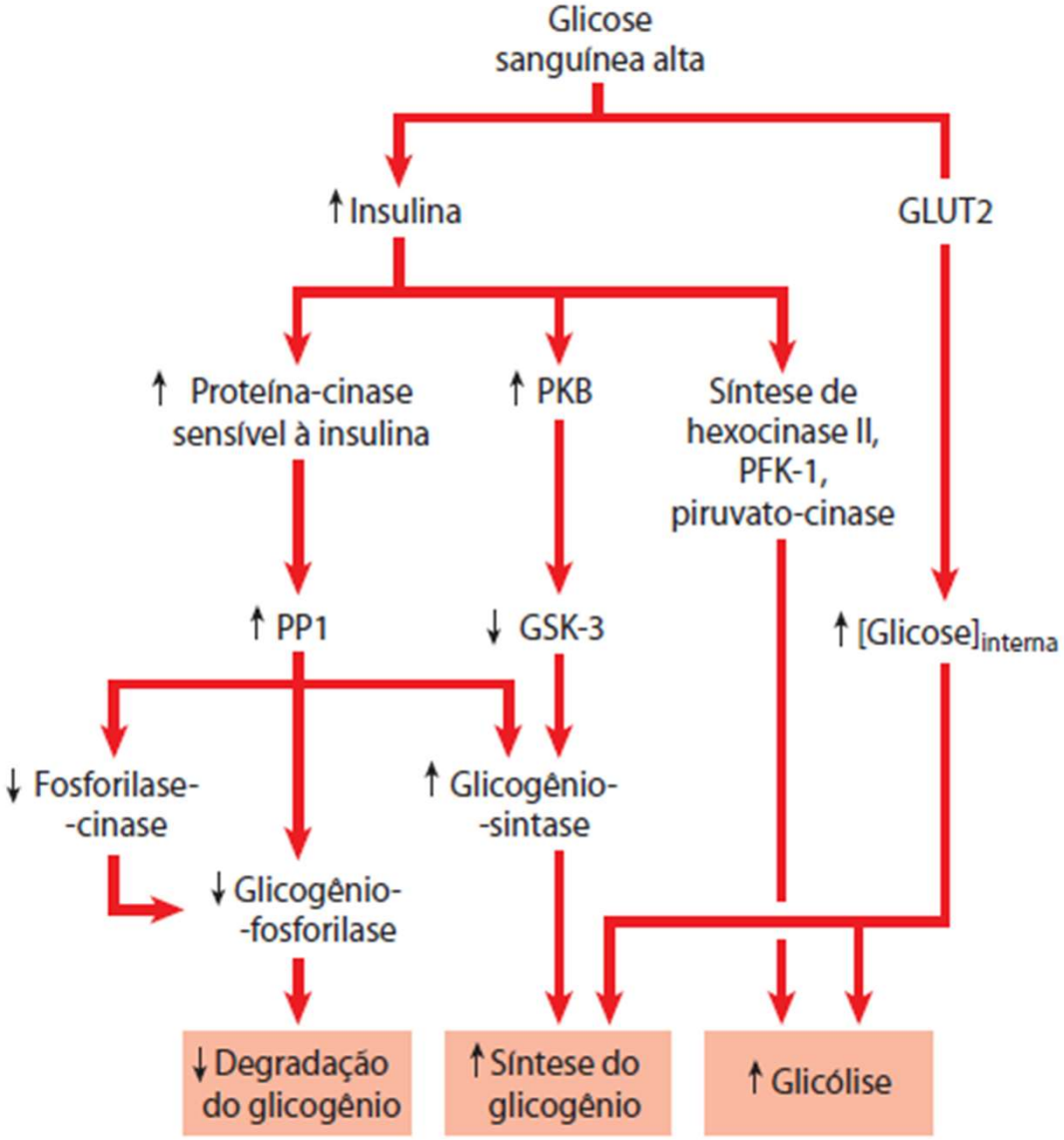


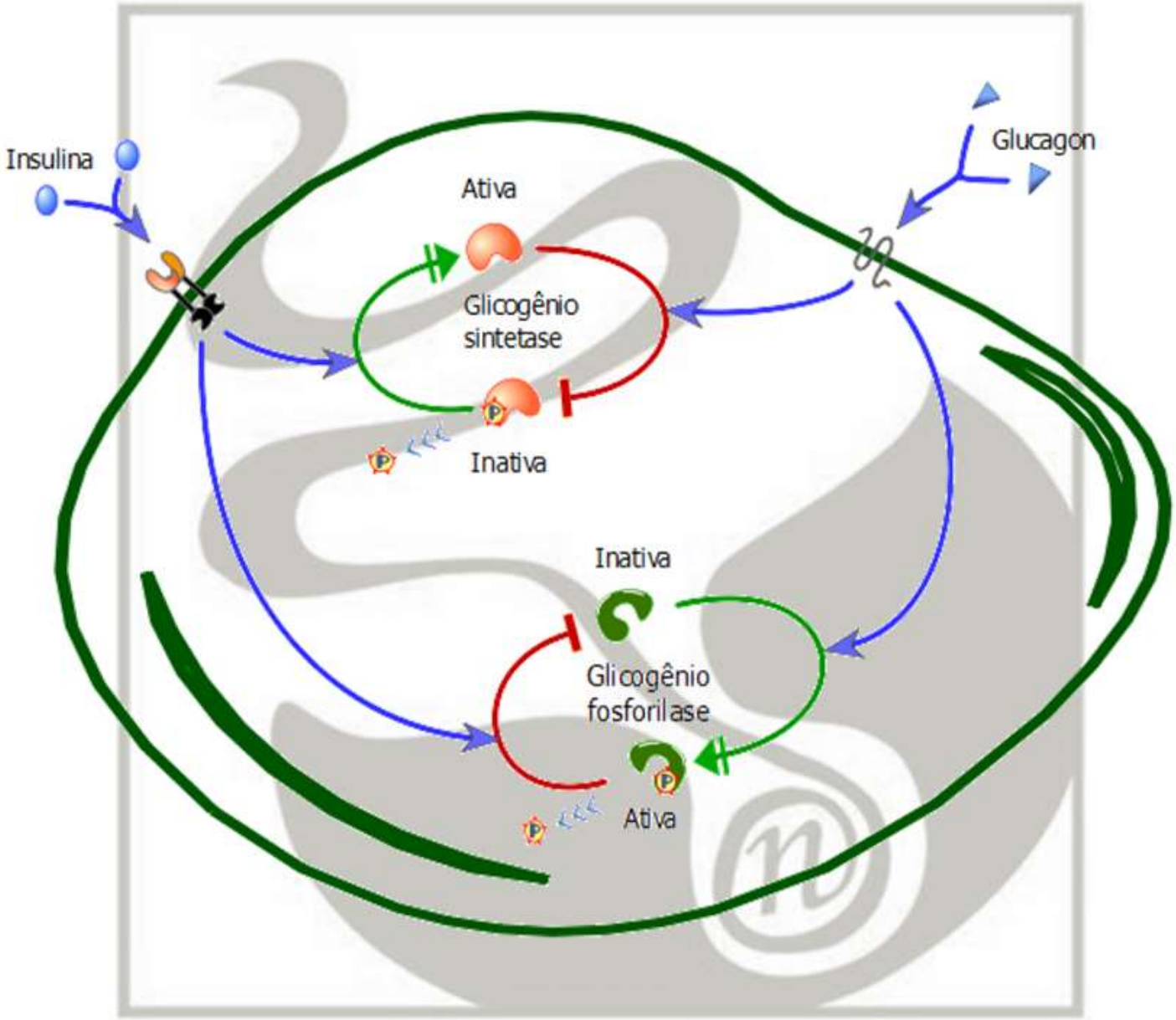
- Forma fosforilada é inativa
- Insulina inibe fosforilação
- Insulina estimula desfosforilação
- Glucagon/Adrenalina - fosforilação

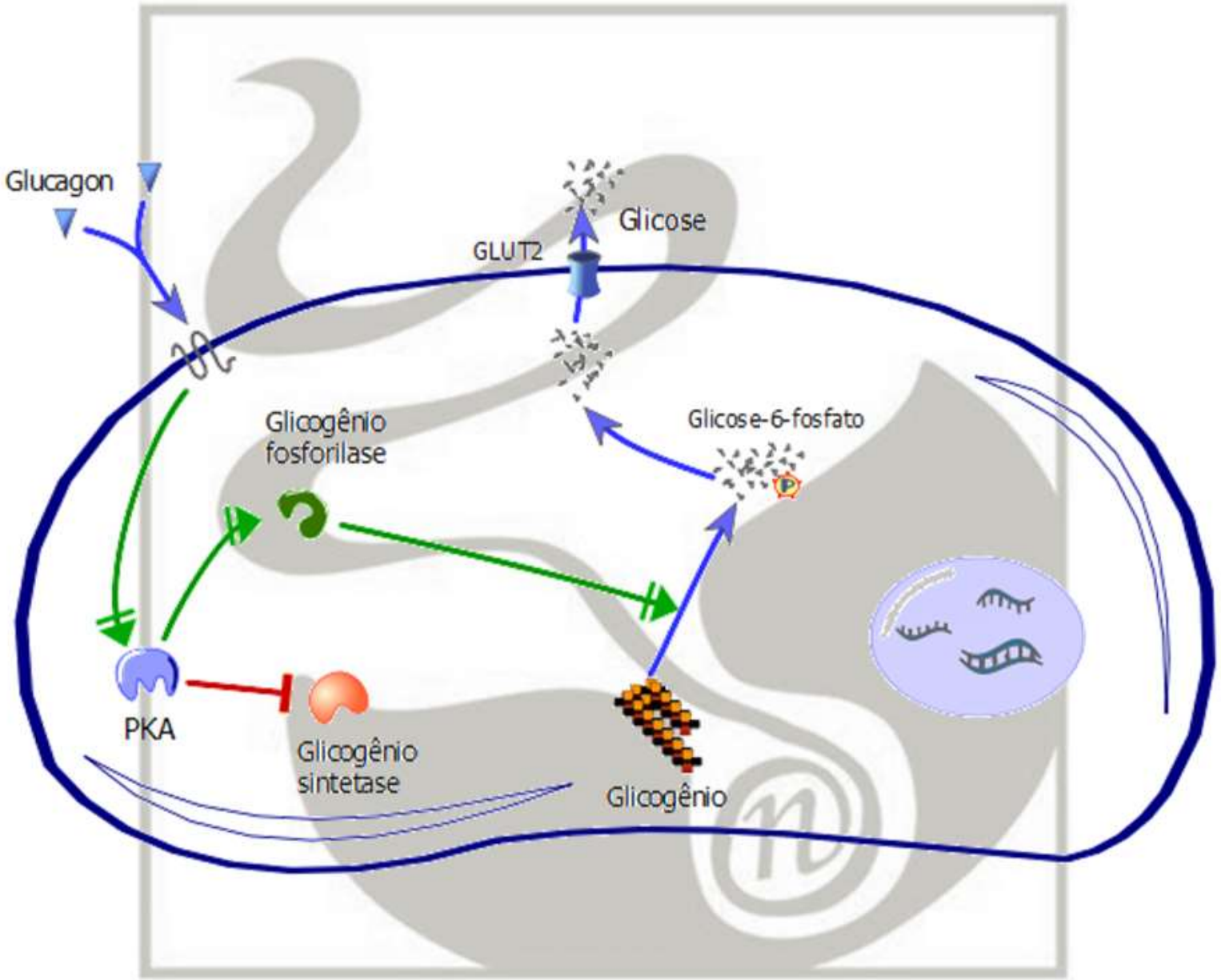
fígado músculo

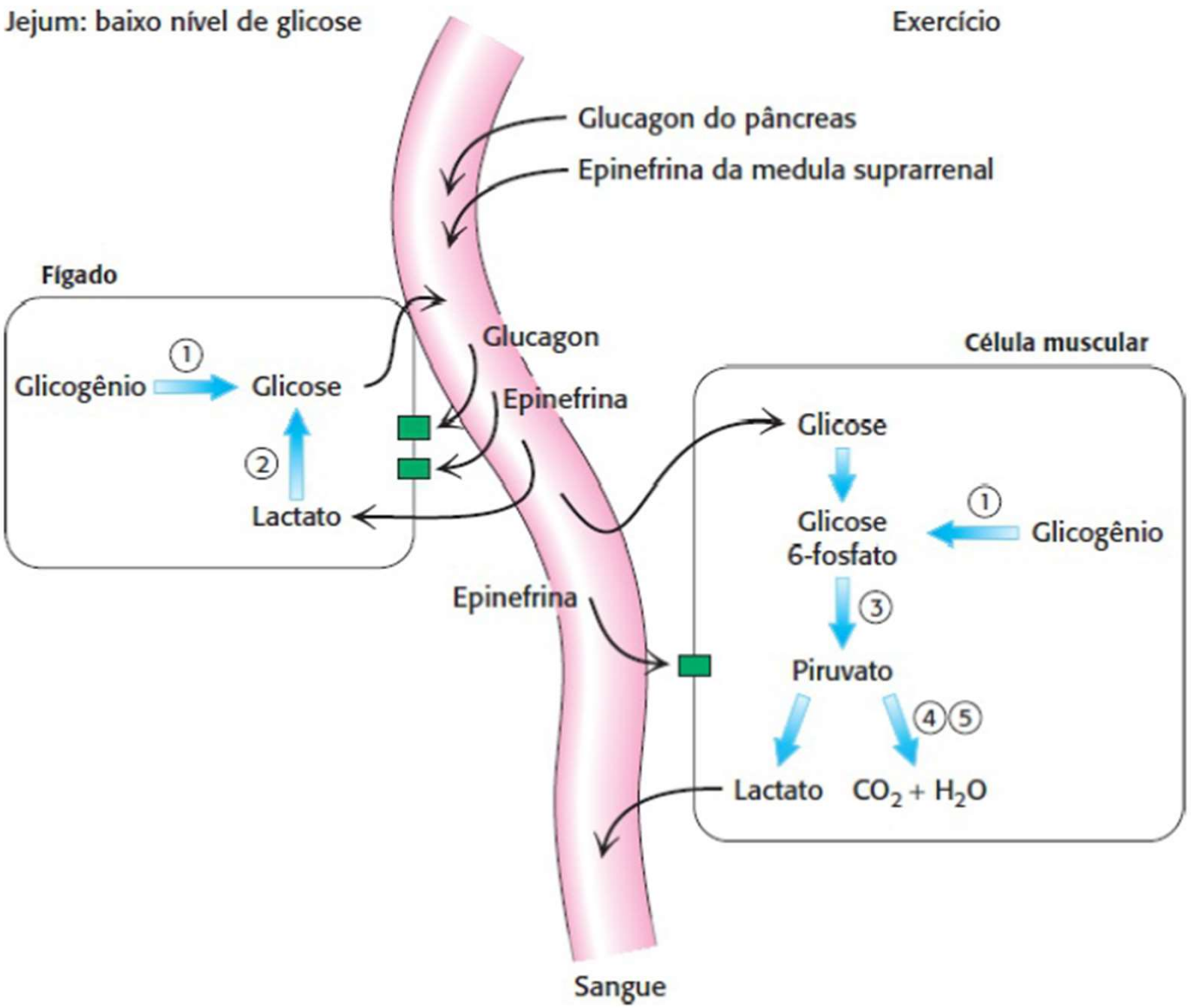
- Glicose (6 P) - ativador PP1

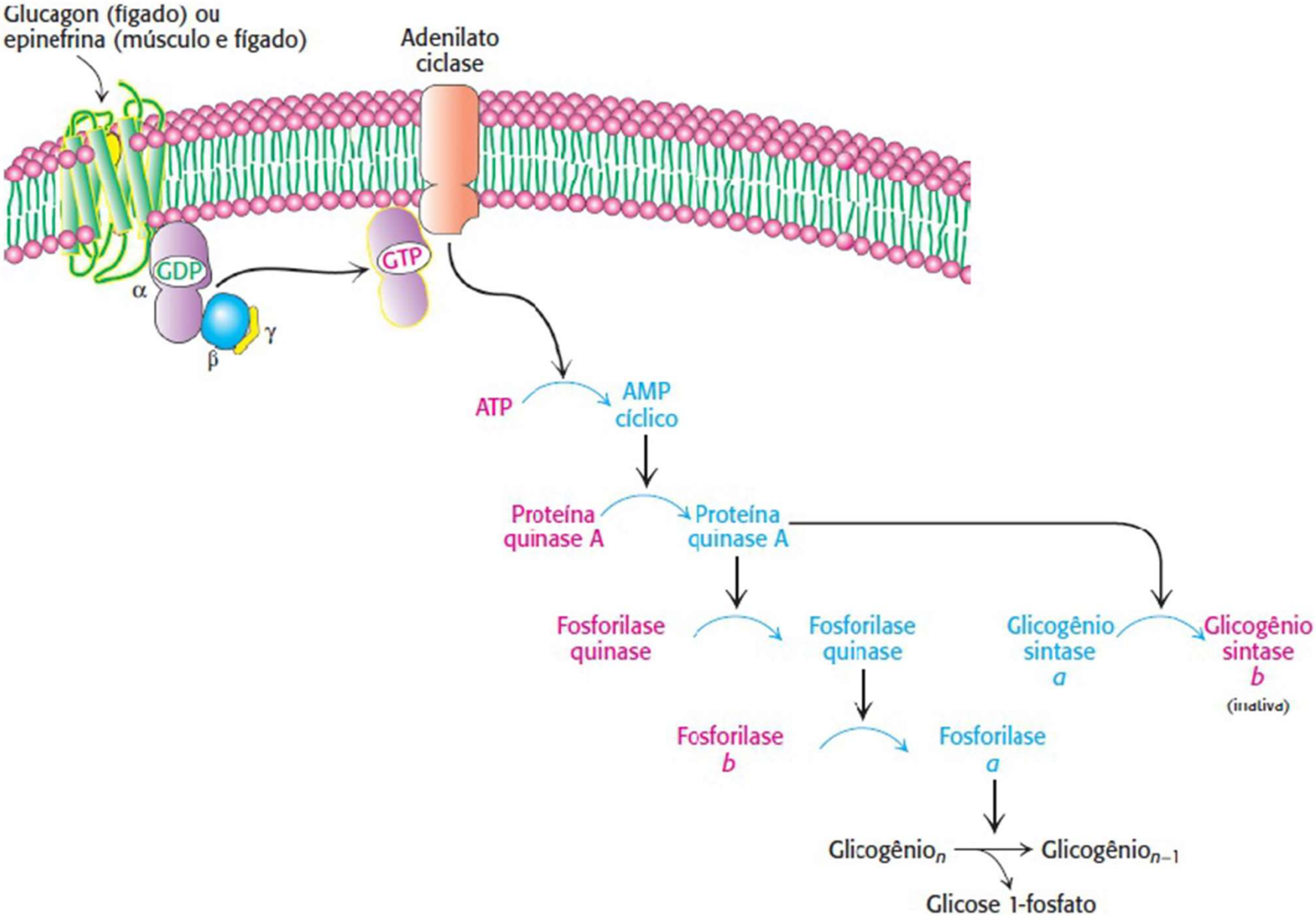

Síntese
UDP
UDP-glucose
(4)
Enzima Ramificadora
(7)
(11)
Glicogênio
Sintetase
UTP
UMP
glucose-1-P
UDP-glucose

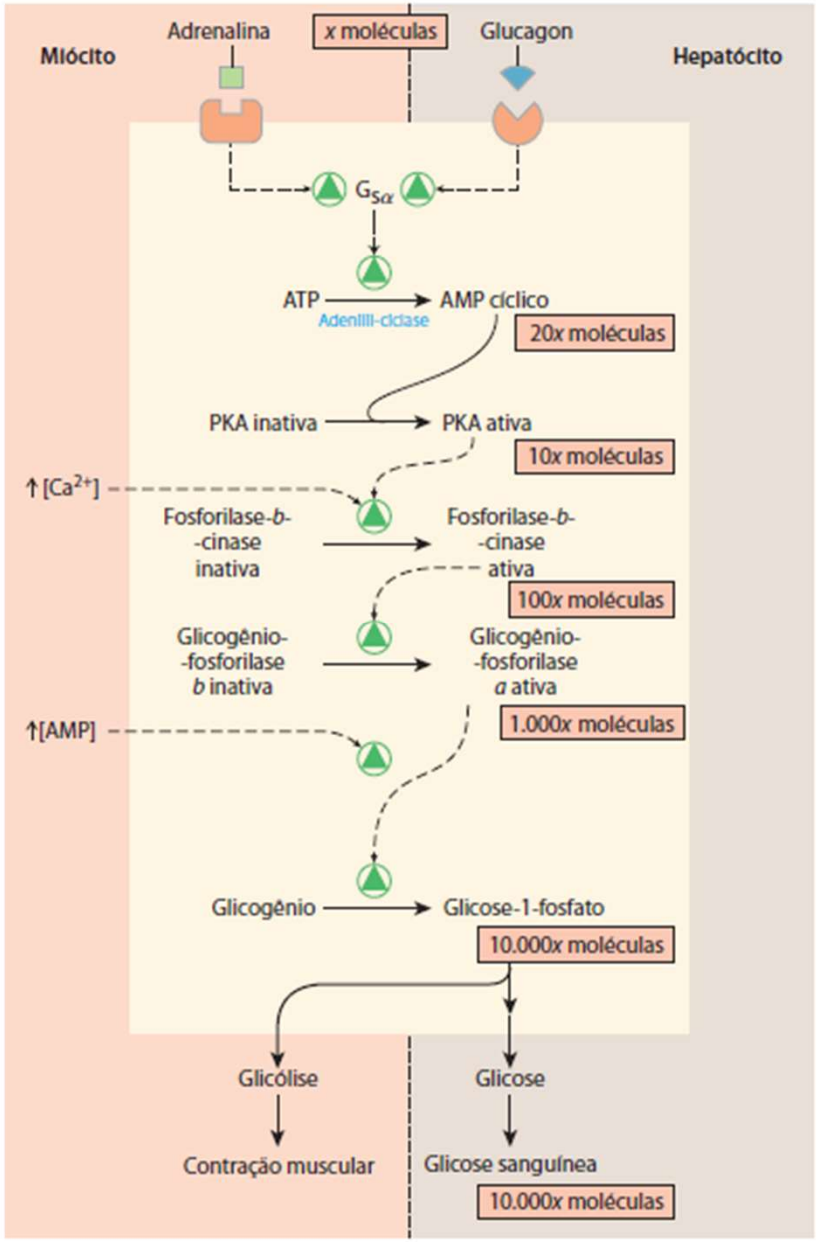

Glicose
sanguínea alta
↑ Insulina
GLUT2
↑ Proteína-cinase
sensível à insulina
↑ PKB
Síntese de
hexocinase II,
PFK-1,
piruvato-cinase
↑ PP1
↓ GSK-3
↑ [Glicose]interna
↓ Fosforilase-
-cinase
↑ Glicogênio-
-sintase
↓ Glicogênio-
-fosforilase
↓ Degradação
do glicogênio
↑ Síntese do
glicogênio
↑ Glicólise


Insulina
Glucagon
Ativa
Glicogênio
sintetase
Inativa
Inativa
Glicogênio
fosforilase
Ativa


Glucagon
Glicose
GLUT2
Glicogênio
fosforilase
Glicose-6-fosfato
PKA
Glicogênio
sintetase
Glicogênio

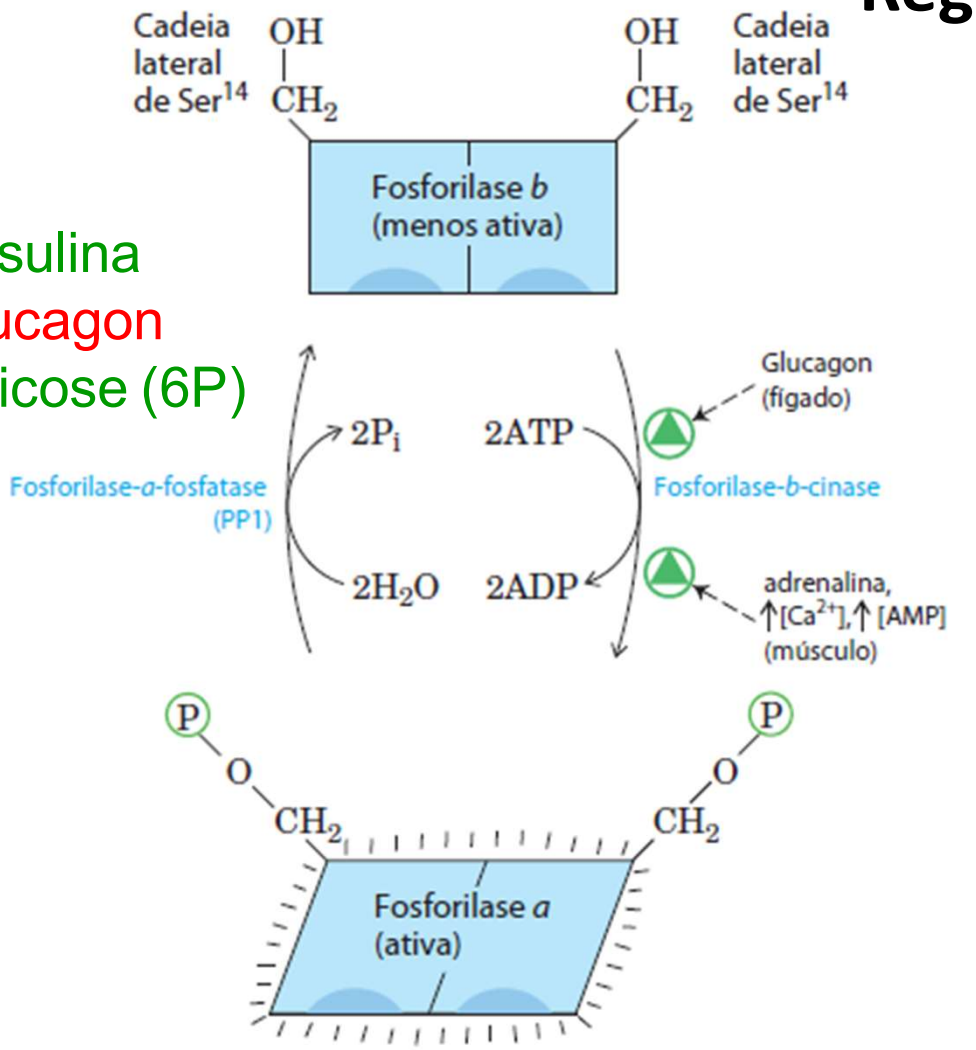

Jejum: baixo nível de glicose
Exercício
Glucagon do pâncreas
Epinefrina da medula suprarrenal
Fígado
Glicogênio
1
Glicose
2
Lactato
Glucagon
Epinefrina
Célula muscular
Glicose
Glicose 6-fosfato
1
Glicogênio
3
Piruvato
4 5
Lactato
$CO_2 + H_2O$
Epinefrina
Sangue


Glucagon (fígado) ou
epinefrina (músculo e fígado)
Adenilato
ciclase
GDP
GTP
α
β
γ
ATP
AMP
cíclico
Proteína
quinase A
Proteína
quinase A
Fosforilase
quinase
Fosforilase
quinase
Glicogênio
sintase
a
Glicogênio
sintase
b
(inativa)
Fosforilase
b
Fosforilase
a
Glicogênio$_n$
Glicogênio$_{n-1}$
Glicose 1-fosfato


Miócito
Adrenalina
x moléculas
Glucagon
Hepatócito
$G_{s\alpha}$
ATP
Adenilil-ciclase
AMP cíclico
20x moléculas
PKA inativa
PKA ativa
10x moléculas
↑ [Ca^{2+}]
Fosforilase-b-cinase inativa
Fosforilase-b-cinase ativa
100x moléculas
Glicogênio-fosforilase b inativa
Glicogênio-fosforilase a ativa
↑[AMP]
1.000x moléculas
Glicogênio
Glicose-1-fosfato
10.000x moléculas
Glicólise
Contração muscular
Glicose
Glicose sanguínea
10.000x moléculas

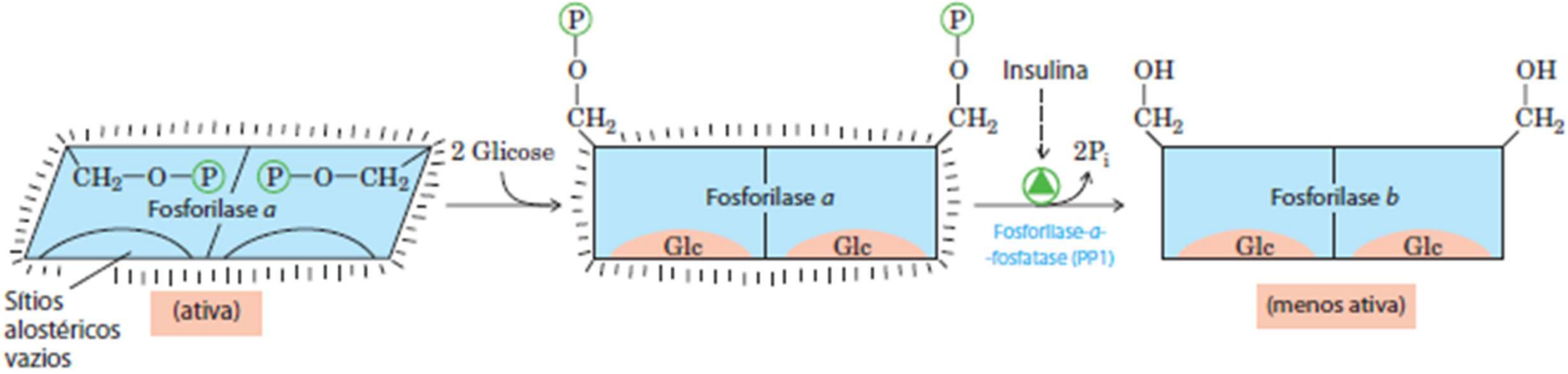
Regulação da Glicogênio Fosforilase

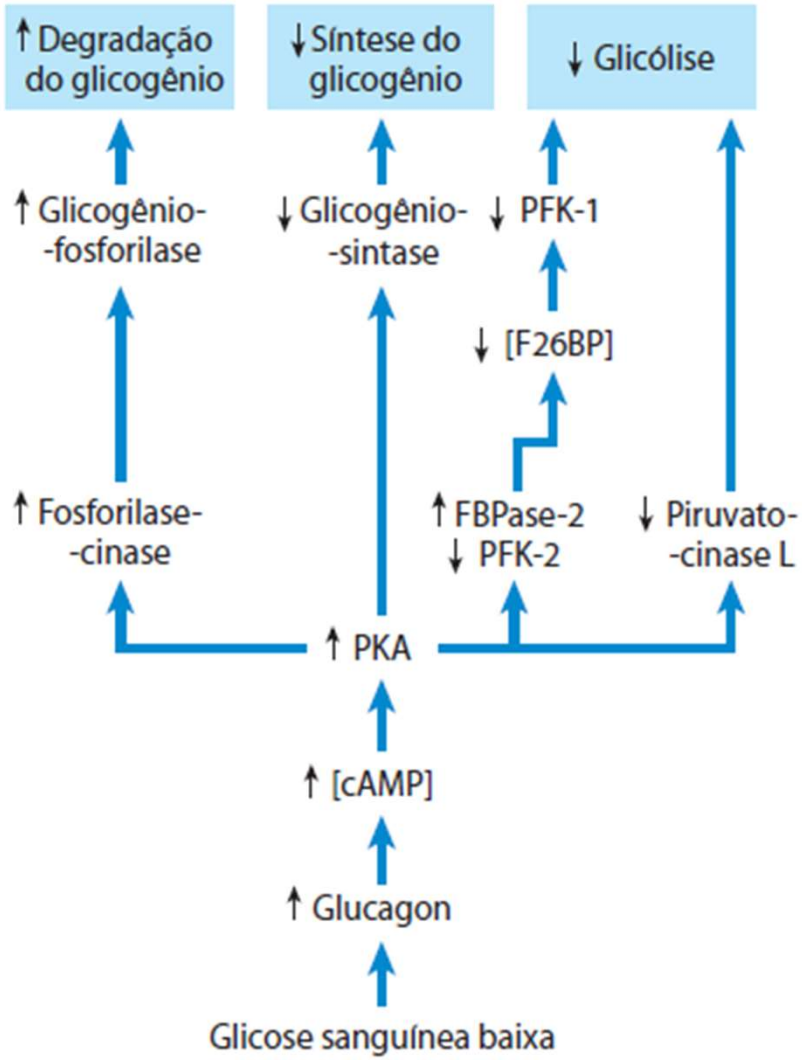
+ insulina
- glucagon
+ glicose (6P)

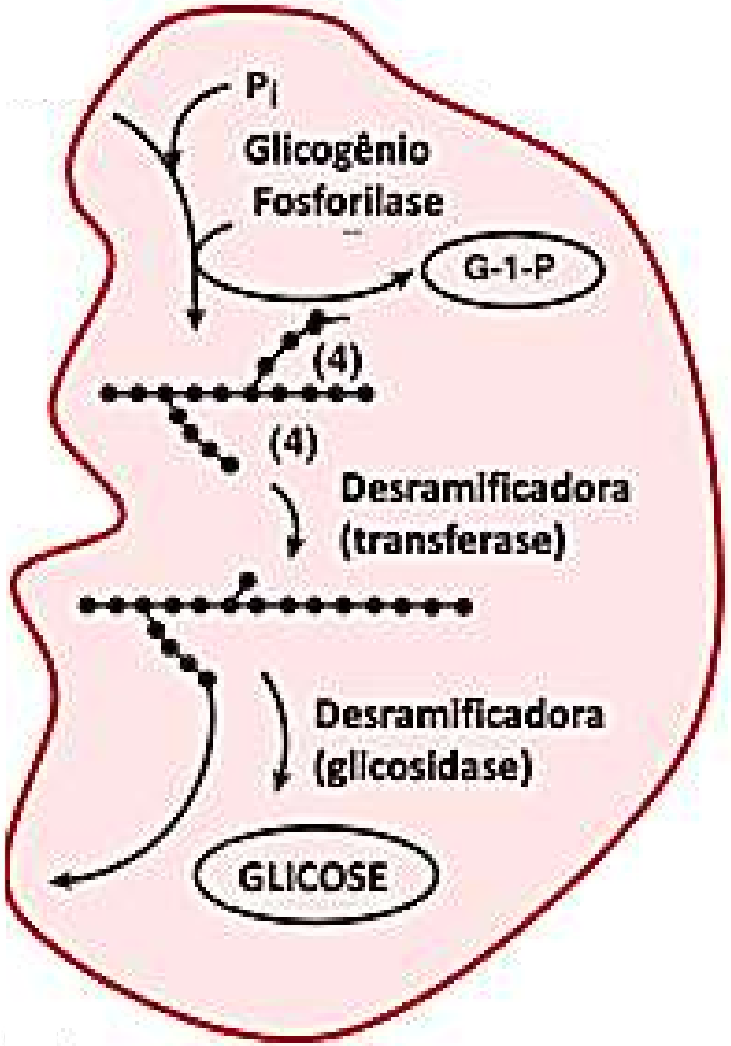


- Forma fosforilada é mais ativa
- Insulina ativa desfosforilação
- Glicose (6 P) ativa PP1
- Glucagon/Adrenalina = fosforilação
- Ca^{2+} e AMP ativam fosforilação

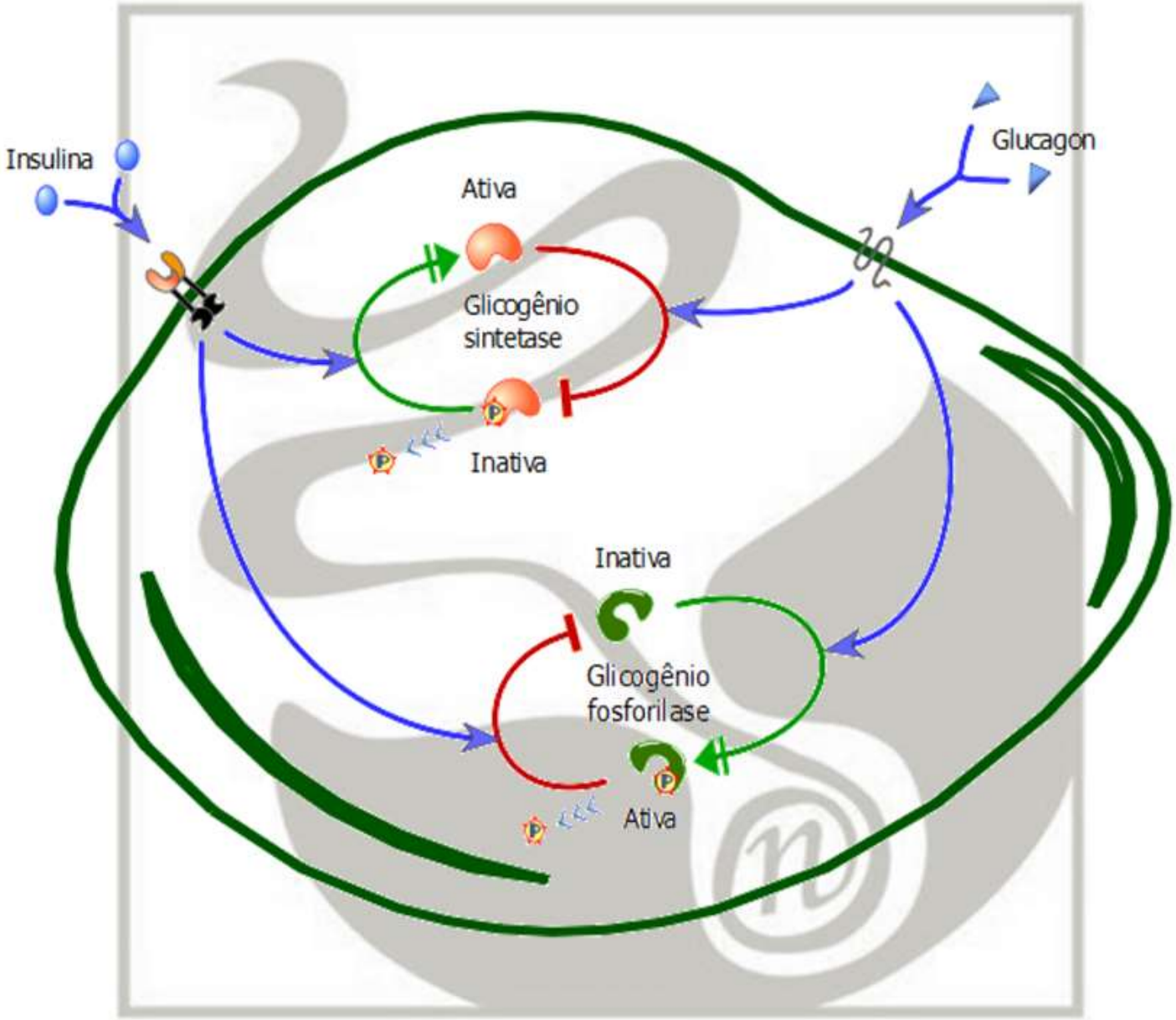
A Glicogênio-Fosforilase do fígado como sensor de glicose

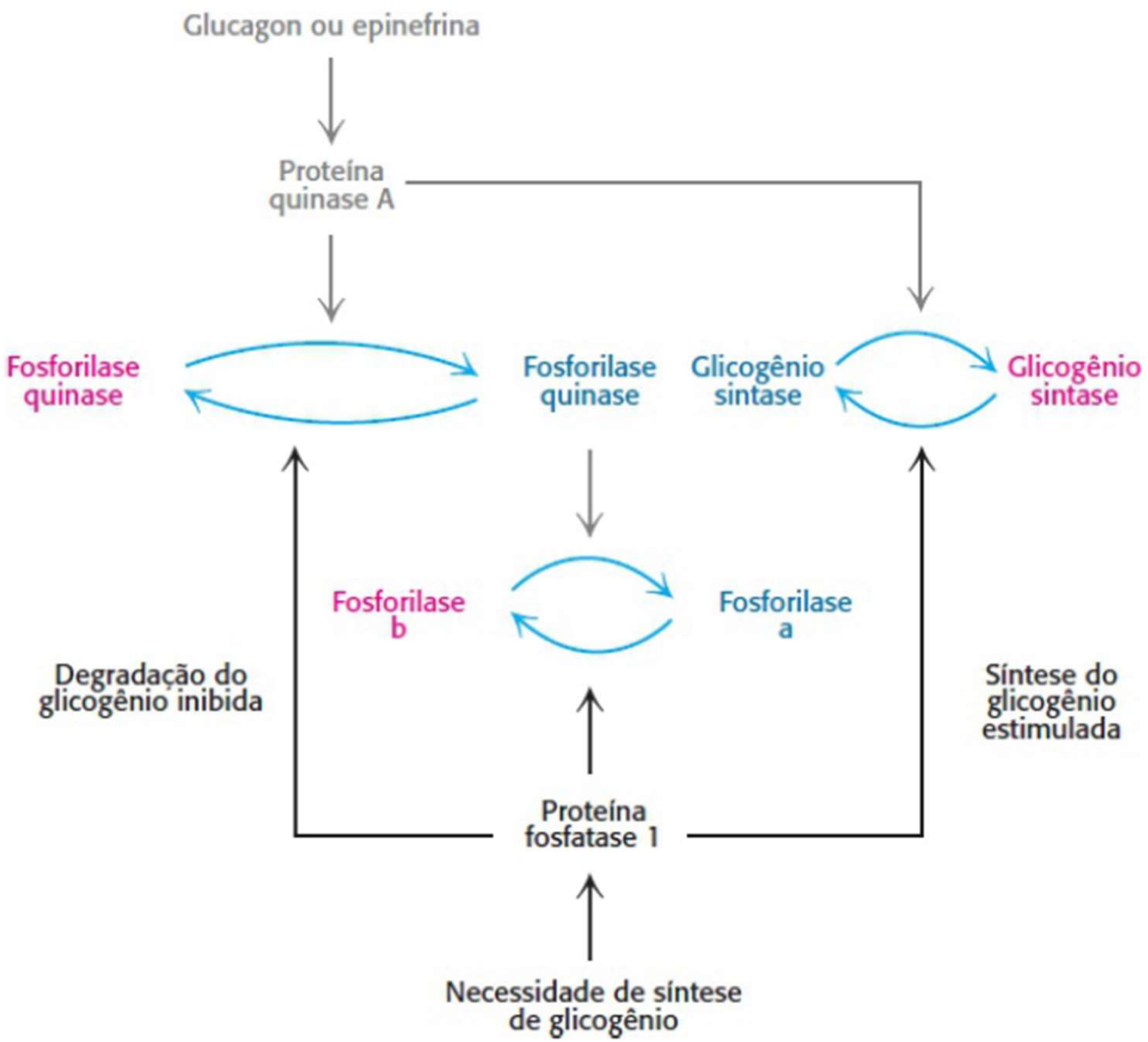


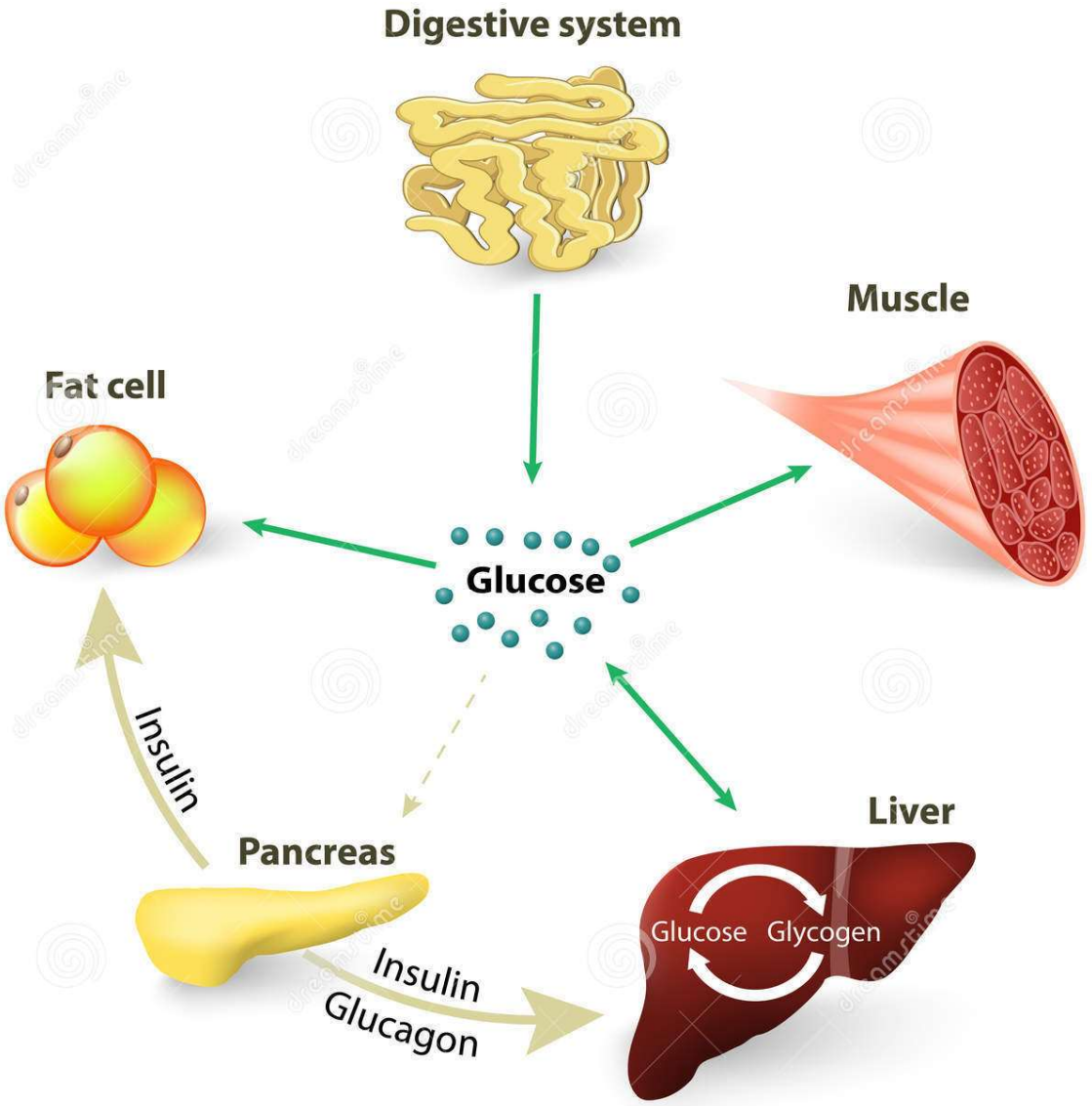

↑ Degradação do glicogênio
↓ Síntese do glicogênio
↓ Glicólise
↑ Glicogênio--fosforilase
↓ Glicogênio--sintase
↓ PFK-1
↓ [F26BP]
↑ Fosforilase--cinase
↑ FBPase-2
↓ PFK-2
↓ Piruvato--cinase L
↑ PKA
↑ [cAMP]
↑ Glucagon
Glicose sanguínea baixa


Pi
Glicogênio Fosforilase
G-1-P
(4)
(4)
Desramificadora (transferase)
Desramificadora (glicosidase)
GLICOSE

Degradação


Insulina
Glucagon
Ativa
Glicogênio
sintetase
Inativa
Inativa
Glicogênio
fosforilase
Ativa


Glucagon ou epinefrina
Proteína quinase A
Fosforilase quinase
Fosforilase quinase
Glicogênio sintase
Glicogênio sintase
Fosforilase b
Fosforilase a
Degradação do glicogênio inibida
Síntese do glicogênio estimulada
Proteína fosfatase 1
Necessidade de síntese de glicogênio


Digestive system
Muscle
Fat cell
Glucose
Insulin
Pancreas
Liver
Glucose Glycogen
Insulin
Glucagon

Doenças de armazenamento do Glicogénio

Doença	Enzima Defeituosa	Órgão Afectado	Glicogénio no órgão afectado	Características Clínicas
De Von Gierke	Glicose 6-fosfatase ou sistema de transporte	Fígado e Rim	Quantidade Aumentada	Dilatação maciça do fígado; atrasos do desenvolvimento; hipoglicémia grave
De Pompe	A -1,4-Glicosidade	Todos	Aumento maciço da quantidade	Insuficiência cardiorespiratória; causa morte(<10 anos)
De Cori	Amilo – 1,6-glicosidade	Músculo e Fígado	Quantidade Aumentada	= Von Gierke mas com evolução mais suave
De Anderson	Enzima Ramificadora	Fígado e Baço	Quantidade normal	Cirrose progressiva do fígado; insuficiência hepática
De McArdle	Fosforilase	Músculo	Quantidade aumentada	Cãibras musculares dolorosas
De Hers	Fosforilase	Figado	Quantidade aumentada	= Von Gierke mas com evolução mais suave