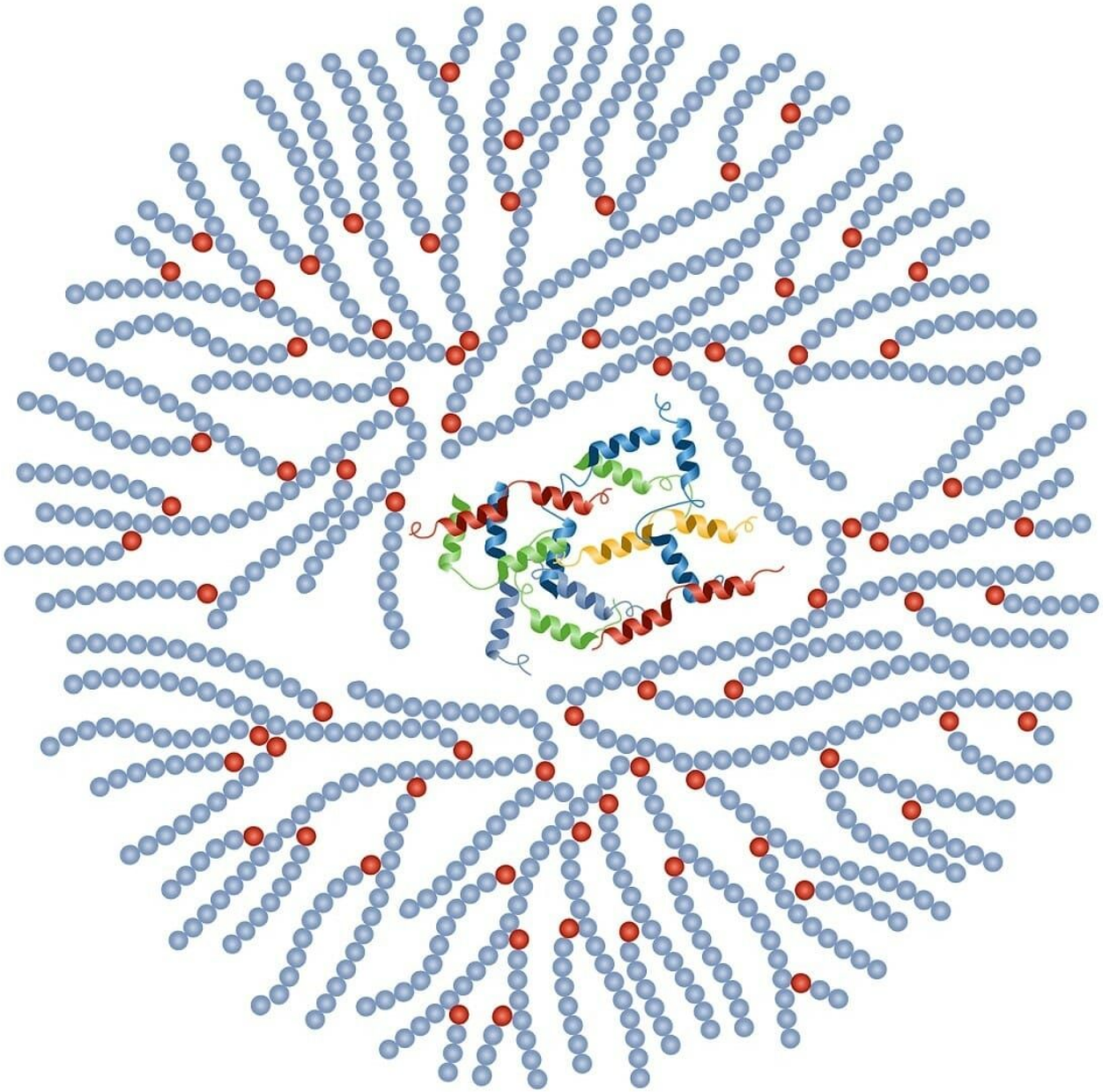
Gluconeogénesis y Glucogenolisis



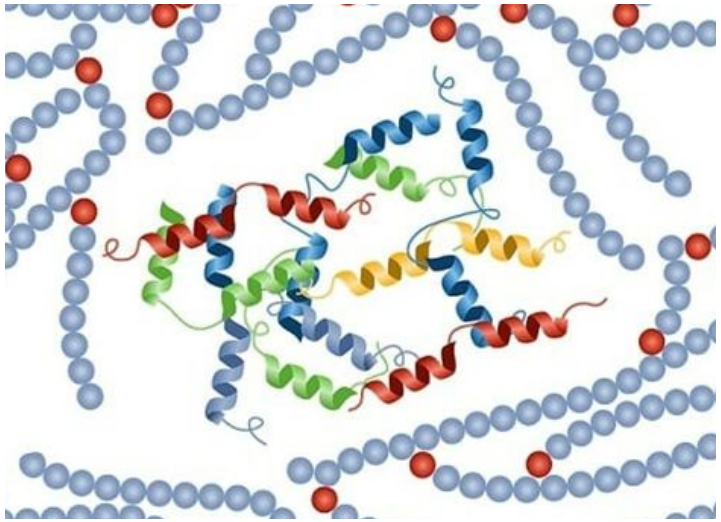
Importancia y función del glucógeno

- ✔ 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 hs).
- ✔ Se encuentra en el citosol: gránulos de 10 – 40 nm. Contiene las enzimas para su degradación y biosíntesis y las enzimas reguladores.
- ✔ 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 de glucógeno.

COMPARACIÓN DE LAS FUNCIONES DEL GLUCÓGENO HEPÁTICO Y MUSCULAR

	GLUCÓGENO HEPÁTICO	GLUCÓGENOMUSCULAR
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 y manda glucosa 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. Solo duran 12-24 hs 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.

Glucogenina



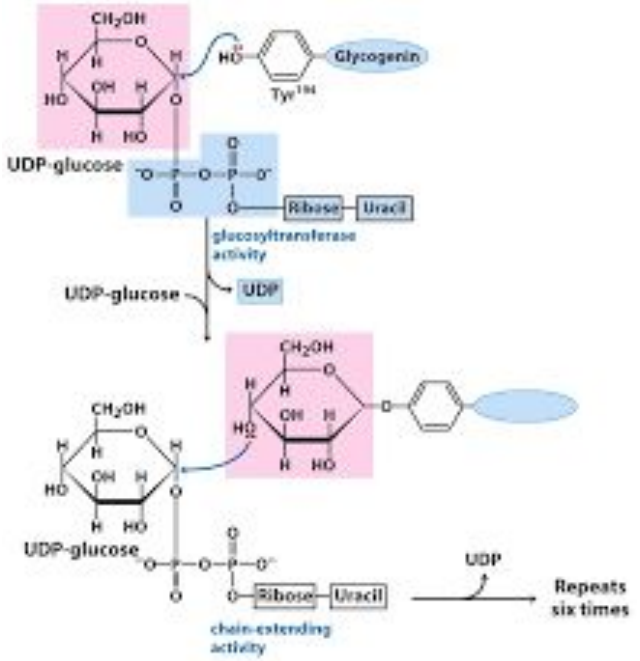
Proteína dimérica: Dos subunidades idénticas de 37 Kda.

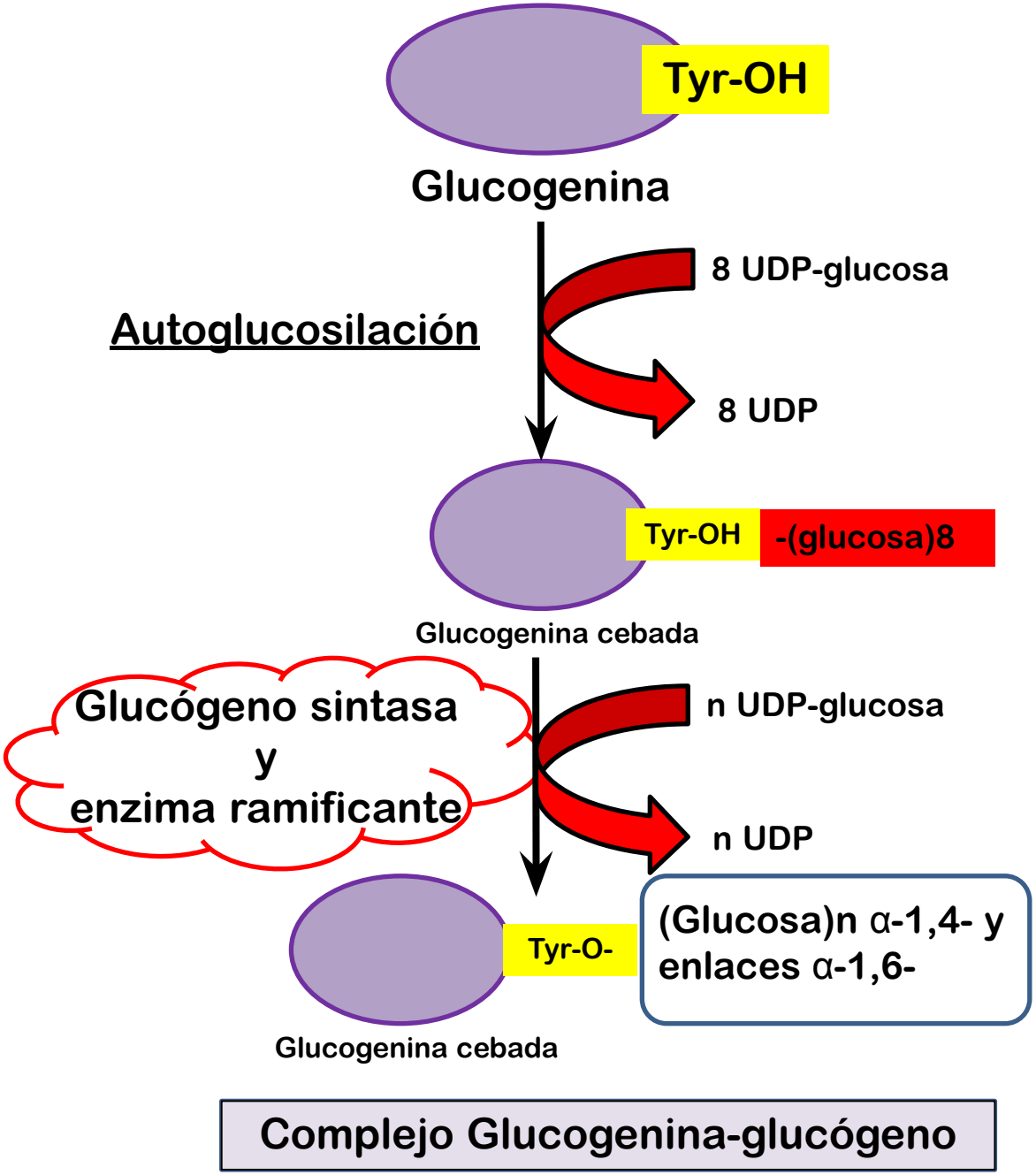
Cada subunidad posee un oligosacárido de unidades de glucosa con enlaces α- 1,4.

El carbono 1 de la primera unidad de cada cadena, está unido covalentemente al grupo hidroxilo fenólico de una tirosina especifica.

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.

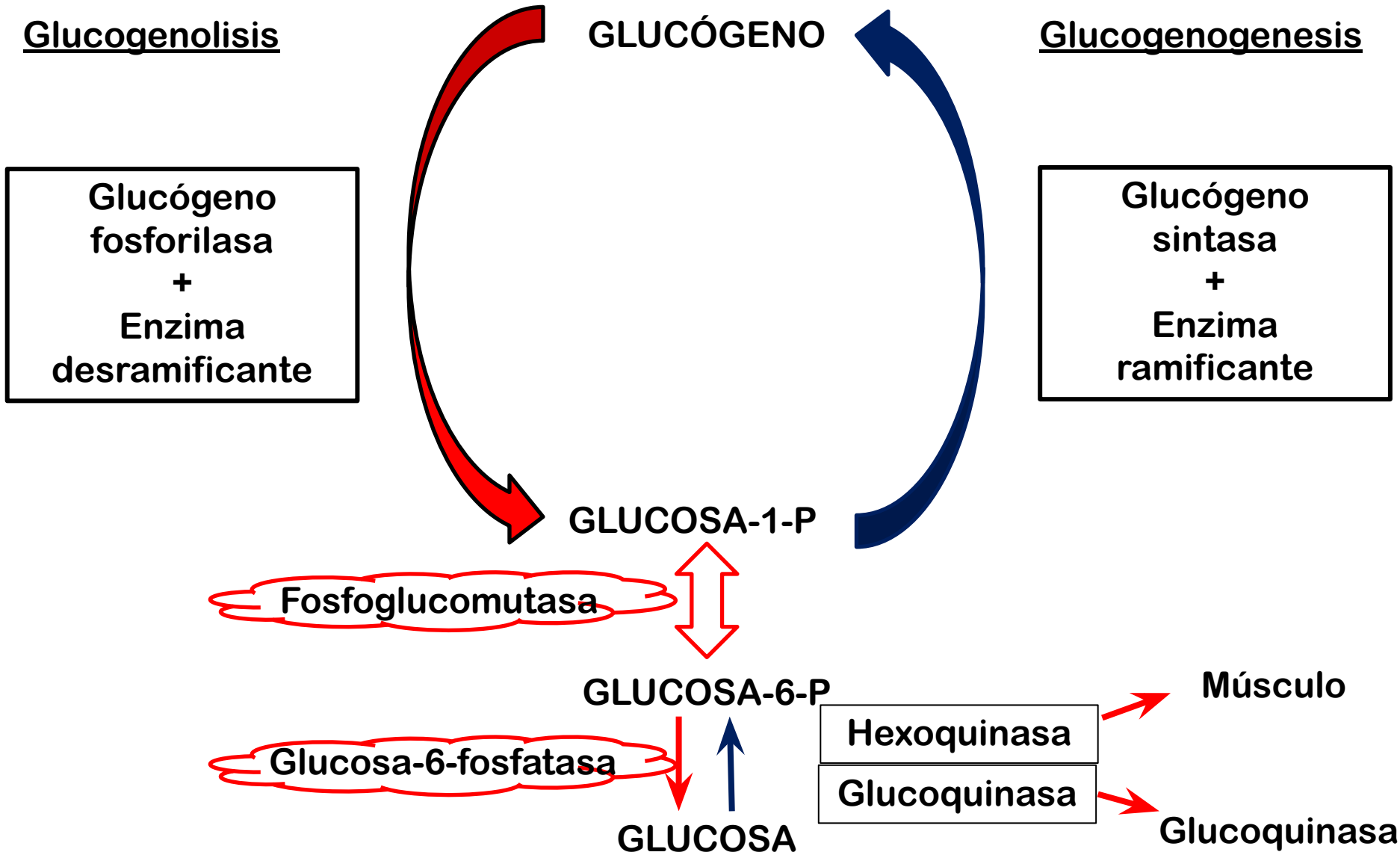
Una vez añadidas dichas unidades de glucosa a cada subunidad de Glucogenina, la glucógeno sintasa entra en acción para alargar la molécula de glucógeno.



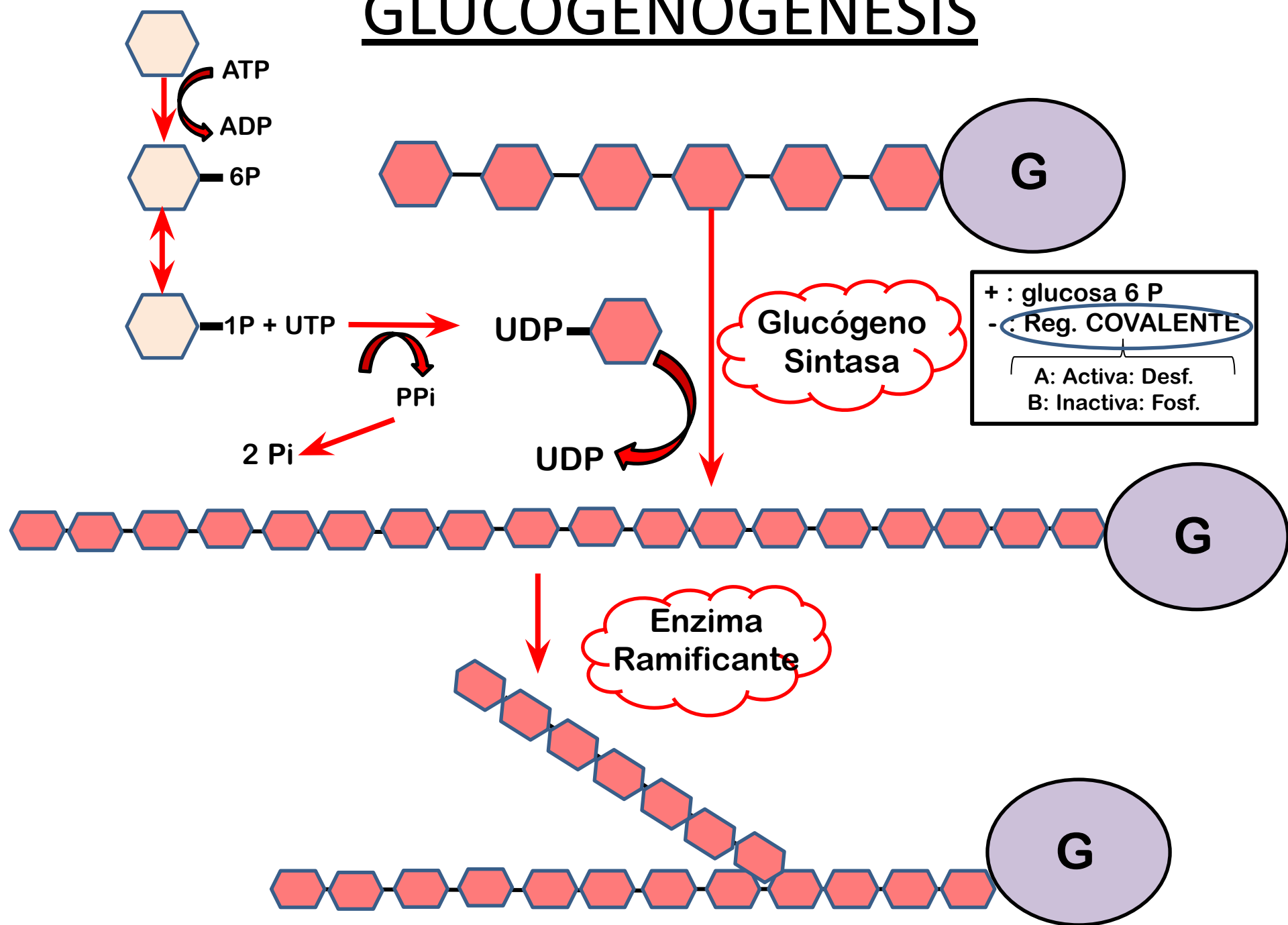


Complejo Glucogenina-glucógeno

Glucogenólisis y Glucogenogénesis



GLUCOGENOGENESIS



1. **Fosforilación de la glucosa**: Conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato, reacción catalizada por Hexoquinasa/Glucoquinasa.

2. **Formación de glucosa-1-fosfato:** En la segunda etapa la fosfoglucomutasa cataliza la transferencia intramolecular del grupo fosfato del carbono 6 a carbono 1. Generándose así glucosa-1-fosfato. Esta enzima require Mg 2+ y glucosa 1,6-bifosfato como cofactor. Es una reacción reversible.

3. **«Activación» de la glucosa**: La glucosa-1-fosfato reacciona con el nucleótido de alta energía uridina-trifosfato (UTP) para dar uridina-difosfato-glucosa (UDPG) y pirofosfato (PPi). La reacción es catalizada por uridina-difosfato-glucosa pirofosforilasa (UDP Glucosa pirofosforilasa), o glucosa 1 P uridiltransferasa. La glucosa se «activa» por su unión a UDP (UDP-glucosa es la «glucosa activada». El PPi es rápidamente hidrolizado por acción de la pirofosfatasa; y su inmediata desaparición hace de que esta reacción sea prácticamente irreversible.

4. **Adición de glucosas a la estructura polimérica:** La glucosa «activada» del UDPG es transferida a glucógeno preexistente. Reacción catalizada por la glucógeno sintasa, una glucosil transferasa que agrega glucosas en unión α1-4, sobre la estructura polimérica preexistente del glucógeno. La glucosa que agrega ingresa por unión glicosídica al C4 de una glucosa terminal, es decir que se establece el enlace entre el hidroxilo del C1 de la glucosa activada y el C4 de un residuo glucosilo de la cadena creciente de Glucógeno. La molécula de Glucógeno, independientemente de su tamaño, tiene un solo extremo reductor escondido dentro del núcleo central. La reacción es practicamente irreversible. La glucógeno sintasa es la enzima sobre la cual se ejerce la regulación. El UDP formado como producto de la Glucógeno sintasa se convierte de nuevo en UTP por acción de la Nucleósido difosfato quinasa.

5. **Formación de ramificaciones:** Una vez que la glucógeno sintasa ha alargado una cadena de hasta 10 – 11 o más residuos, interviene la enzima ramificante que secciona un segmento terminal de no menos de seis glucosas (siete residuos glucosilo según Devlin) para insertarlo mediante unión glucosidica α1-6 sobre la cadena vecina, la cual se ha de introducir al menos cuatro residuos glucosilo de un punto de ramificación adyacente. La enzima se denomina: Enzima ramificante o enzima ramificador de α1,4 – α1,6 glucantrasnferasa.

BALANCE ENERGETICO

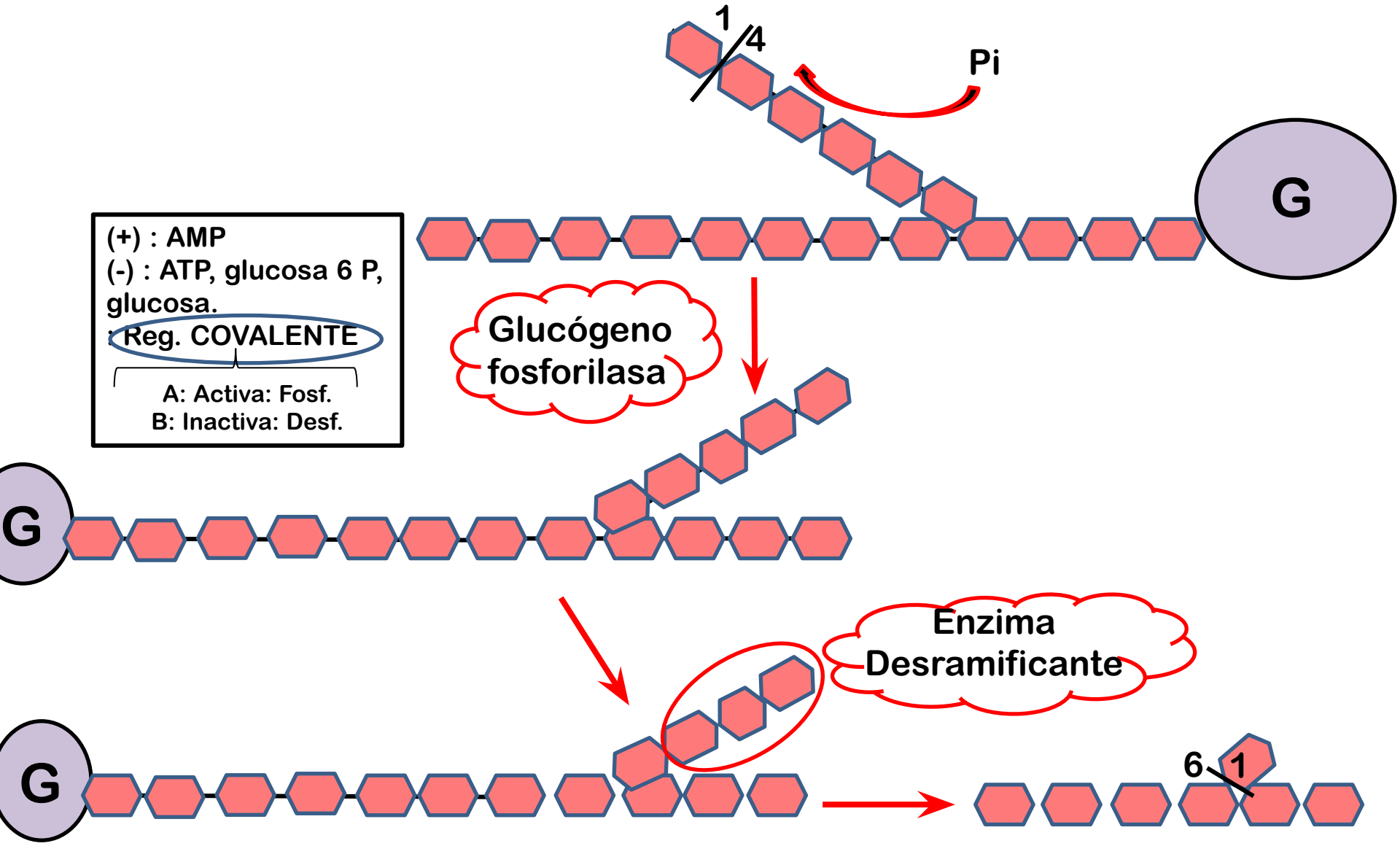
-La Glucogenogénesis es un proceso ANABOLICO, que requiere energía, es decir que la incorporación de glucosa a glucógeno es un PROCESO ENDERGONICO.

Por cada GLUCOSA incorporada al glucógeno:	
-Fosforilación de la glucosa: Glucosa + ATP → Glucosa 6 fosfato (Hexoquinasa/Glucoquinasa)	- 1 ATP
- Activación de la glucosa: Glucosa 1 fosfato + UTP → UDPG + PPi (Uridina difosfato glucosa pirofosforilasa). El UDP liberado en la siguiente reacción regenera el UTP, mediante la Nucleósido difosfoquinasa: UDP + ATP ↔ UTP + ADP	- 1 ATP
TOTAL	- 2 ATP
La incorporación de una molécula de glucosa al glucógeno consume 2 de ATP	

- Este gasto energético destinado a almacenar glucosa, parecería sin sentido, sería mas económico almacenar Glucosa 6 fosfato, sin embargo NO ocurre porque el acúmulo de glucosa 6 fosfato produciría un gran incremento de la presión osmótica, hinchamiento de la célula y lisis de la misma.

- Debido a que la presión osmótica depende del número de partículas dispersas y no del tamaño de estas, una molécula de glucógeno es equivalente a una sola de glucosa 6 fosfato.

GLUCOGENOLISIS



1. **Fosforólisis del glucógeno**: En este paso se inicia la degradación del glucógeno catalizada por la fosforólisis). El ortofosfato (Pi) utilizado en esta reacción proviene del medio, esto significa que no requiere gasto de energía. La fosforilasa actúa a partir del extremo o reductor de las ramificaciones y libera Glucosa 1 P. La acción enzimática se detiene cuatro restos de glucosa antes de la próxima ramificación.(unión α1,6). La enzima contiene Piridoxal fosfato y es la enzima sobre la cual se ejerce la regulación (alostérica y por modificación covalente).

2. **Desprendimiento del trisacárido terminal**: Aquí actúa la enzima oligo α1,4→ α1,4 glucantransferasa o 4 α D glucano transferasa (Enzima desramificante) que transfiere el trisacárido terminal de la ramif. al extremo de una rama vecina a la cual lo une α1,4, quedando una sola glucosa con unión α1,6, es decir que expone el punto de ramificación α1,6.

3. **Hidrólisis de la uniones glucídicas α1,6**: La ruptura de este enlace se realiza por la enzima desramificante (propiamente dicha) o α1,6 glucosidasa ó amilo α1,6 glucosidasa que hidroliza la unión α1,6 y deja una glucosa en libertad. La oligo α1,4→ α1,4 glucantransferasa y la α1,6 glucosidasa son actividades separadas de una proteína única que tiene dos sitios catalíticos de distinta especificad, es decir es una Enz. Bifuncional, denominada generalmente Enzima Desramificante. Luego de esto continúan actuando las enzimas fosforilasa, oligo α1,4 → α1,4 glucantransferasa y α1,6 glucosidasa, llevando la desintegración completa del glucógeno. En promedio se produce una glucosa libre por cada nueve (12 según Devlin) glucosas-1-P-, lo cual nos indica el grado de ramificación del glucógeno. Solo unidades de glucosa de la posición de ramificación son liberadas como glucosa libre, Todas las demás se liberan como glucosa 1-P.

4. **Formación de glucosa-6-P-fosfato**: La glucosa-1-fosfato es convertida a glucosa-6-fosfato por la fosfoglucomutasa en una reacción reversible, Aquí un compuesto bifosfato (Glucosa 1,6 bifosfato) es un intermediario obligatorio.

5. **Formación de glucosa libre**: En esta etapa se hidroliza glucosa-6-fosfato para dar glucosa libre y Pi mediante la enzima glucosa-6-fosfatasa (sólo se encuentra en HÍGADO, RIÑON E INTESTINO.

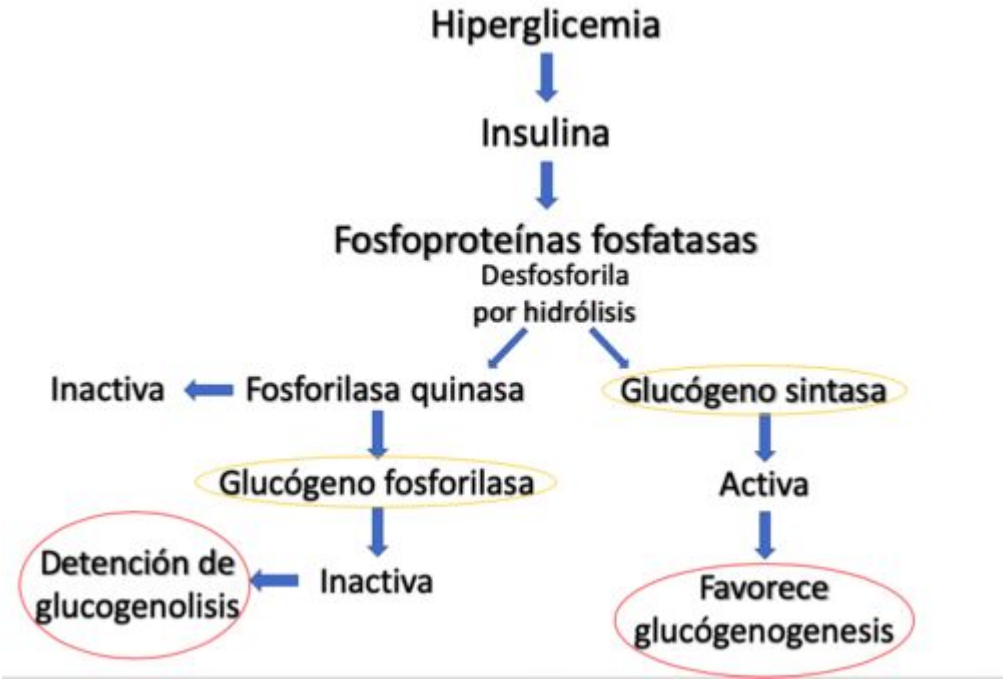
Control por efector del metabolismo del Glucógeno

Ciertos músculos en condiciones anaeróbicas rápidamente sus depósitos de glucógeno son conversión marcada de fosforilasa B a Fosforilasa A ni de glucógeno sintasa A a glucógeno sintasa B. Probablemente lo consigan por control efector:

- **El ATP disminuido produce una menor activación de la glucógeno sintasa.**
- **El AMP aumentado produce activación de la fosforilasa.**

El glucógeno controla por retro inhibición por su propia síntesis

Cuando se acumula el glucógeno se favorece la Glucógeno sintasa B(Inactiva), ya sea porque:
- El glucógeno provoca que la forma A de la glucógeno sintasa sea mejor sustrato para alguna de las proteínas quinasa y así al fosforilarse pasa a su forma B inactiva.
- El Glucógeno podría inhibir la desfosforilación de la glucógeno sintasa B por la proteína fosfatasa, por lo cual quedaría en su forma B inactiva.



- **El glucagón y la adrenalina estimulan la degradación de glucógeno en el Hígado**

- **La adrenalina estimulan la degradación de glucógeno en el corazón y músculo esquelético.**

- **El control neural promueve la degradación de glucógeno en el músculo esquelético por aumento de Ca^{2+}.**

- **La insulina estimula la síntesis de glucógeno en el músculo y en el Hígado.**