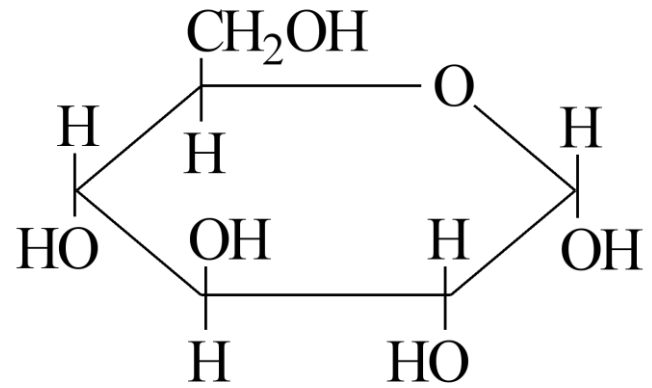


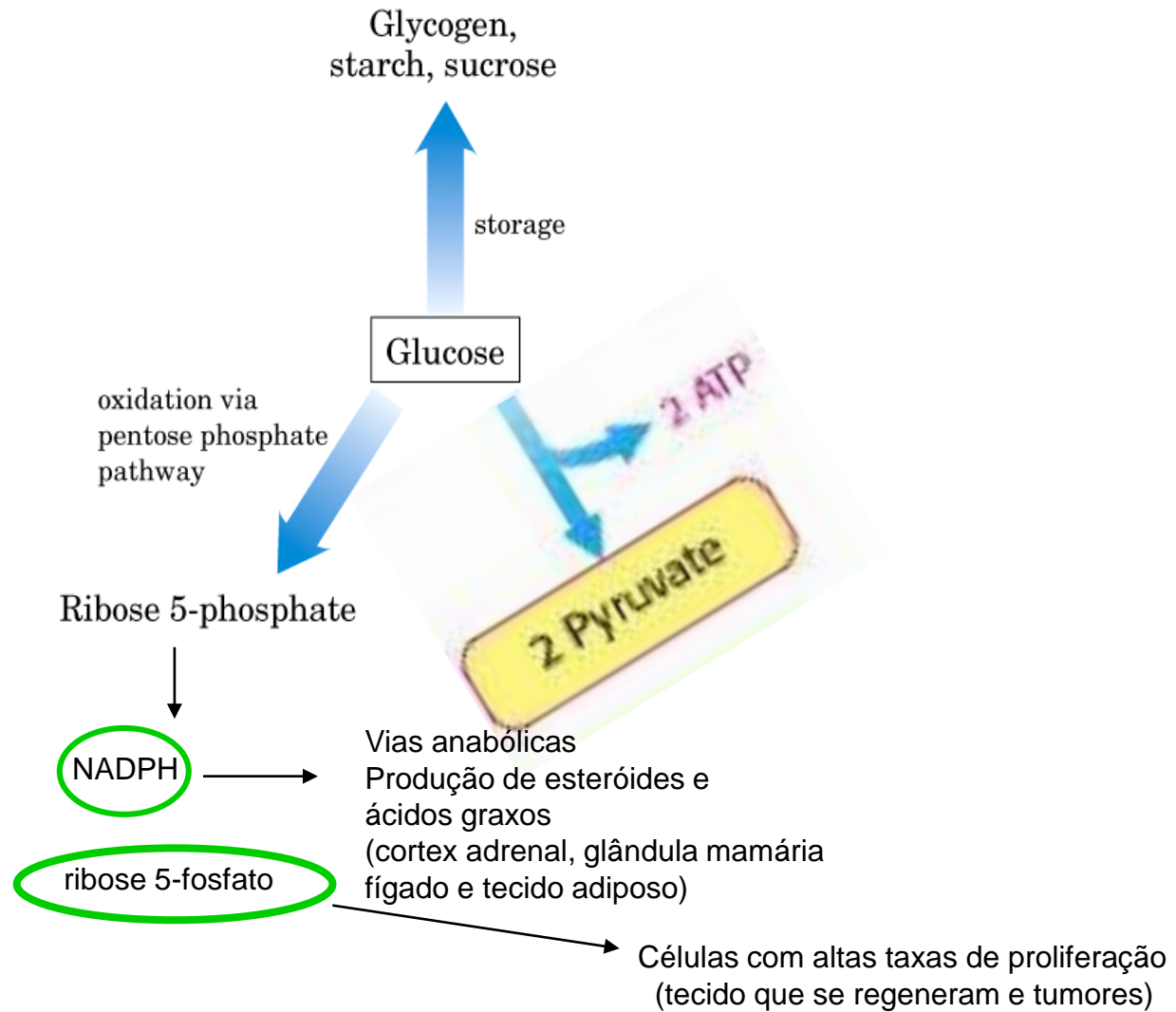
# Metabolismo do glicogênio



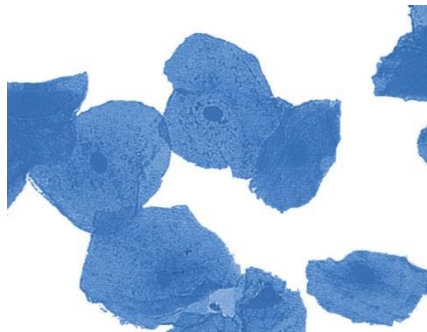


Porque é necessário armazenar glicose,  
como essa glicose pode ser armazenada?

# Utilização da glicose

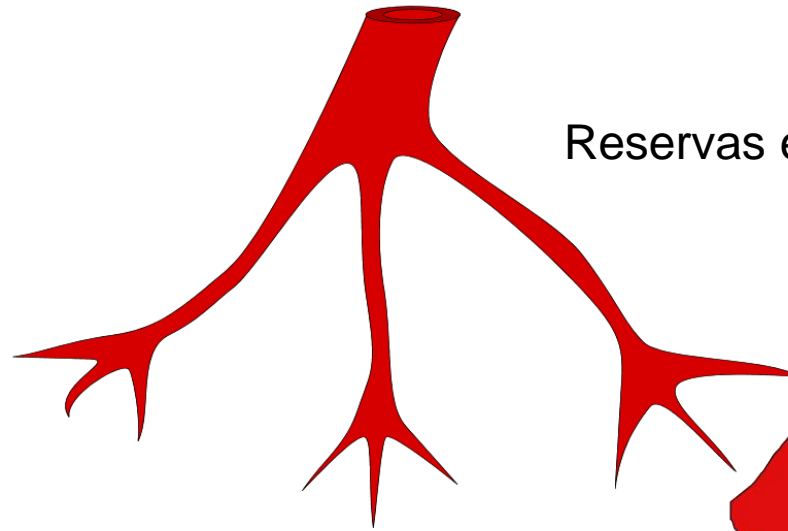


# Utilização da glicose

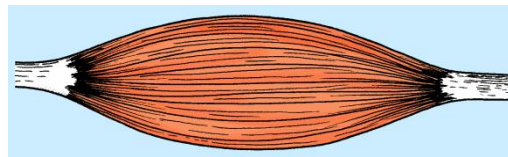


## Células

Glucose entra facilmente nas células e é utilizada para se produzir energia

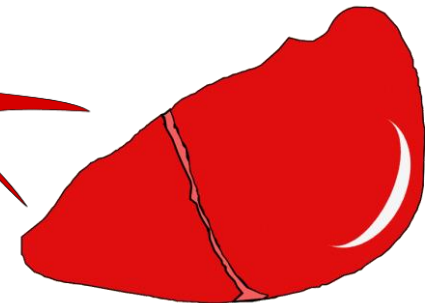


Reservas endógenas de energia



## Músculo esquelético

No músculo a glicose é armazenada como **glicogênio** que é utilizado quando o corpo precisa de mais energia

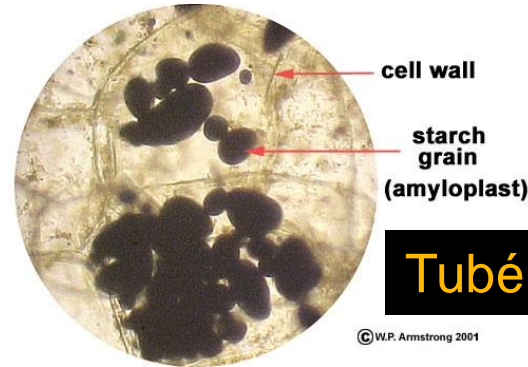


## Fígado

Glucose armazenada como **glicogênio** e usada para manter os níveis de açúcar no sangue.

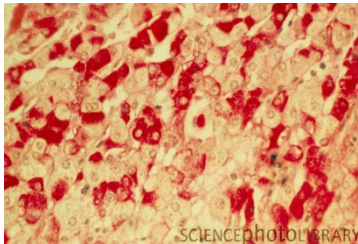
# Reserva de carboidratos polímeros de D-glicose

## Amido (plantas)



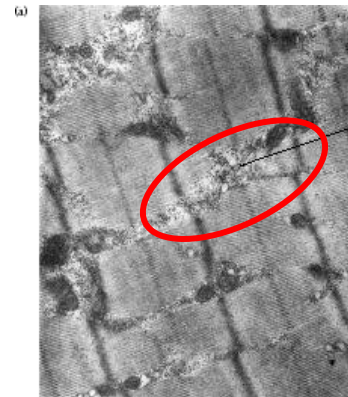
Tubérculo de batata

## Glicogênio (animais e microrganismos)



fígado

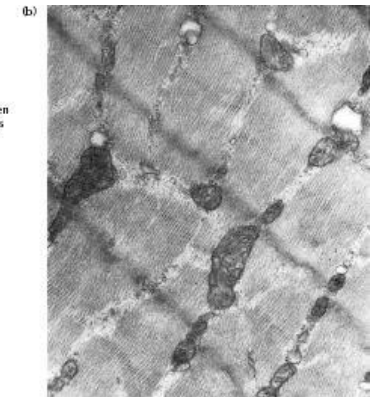
50-100g – 10% da massa  
manutenção da glicemia



repouso

músculo – reserva energética

2% massa



# Estudo do glicogênio

- Descobertas:
  - Enzima que faz polimerização de uma macromolécula
  - Fosforilação/desfosforilação de proteínas
  - Diagnóstico de doenças metabólicas



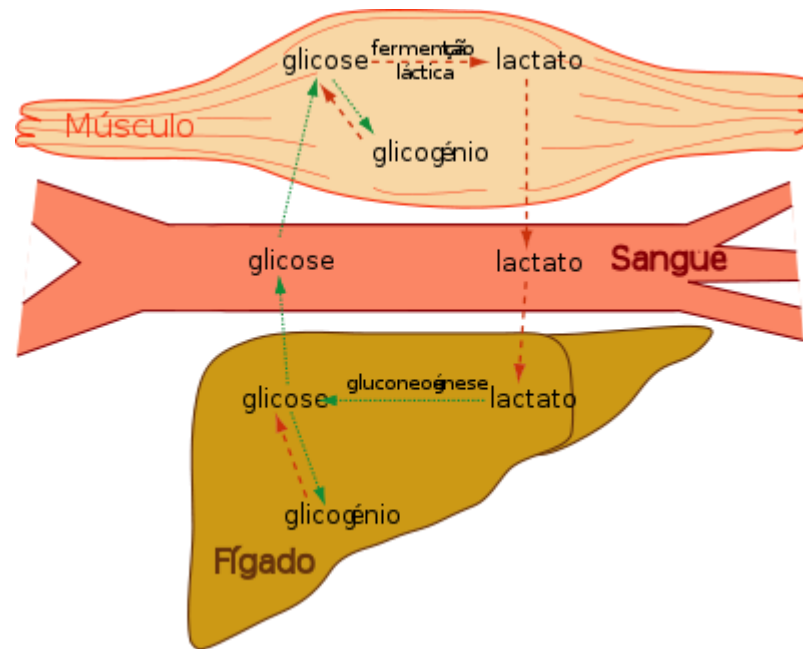
**The Coris in Gerty Cori's laboratory, around 1947.**

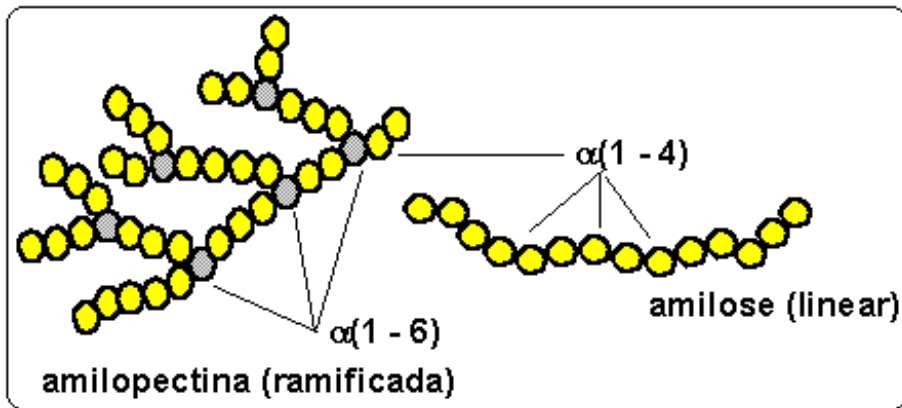
**Box 15-4**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

# Ciclo de Cori

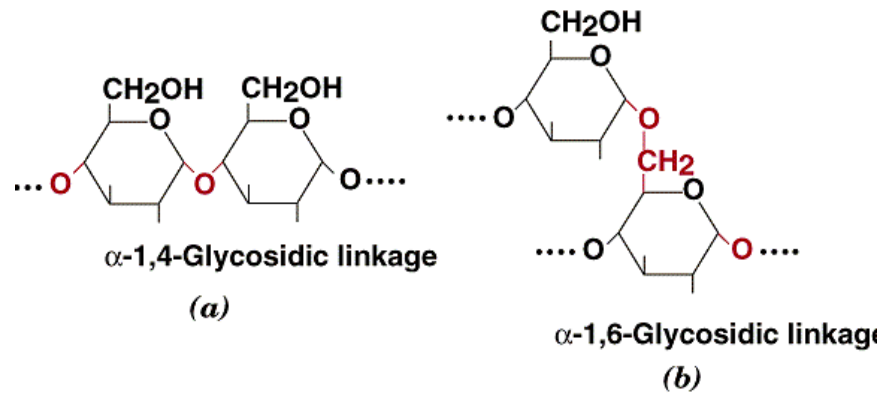




**AMIDO**

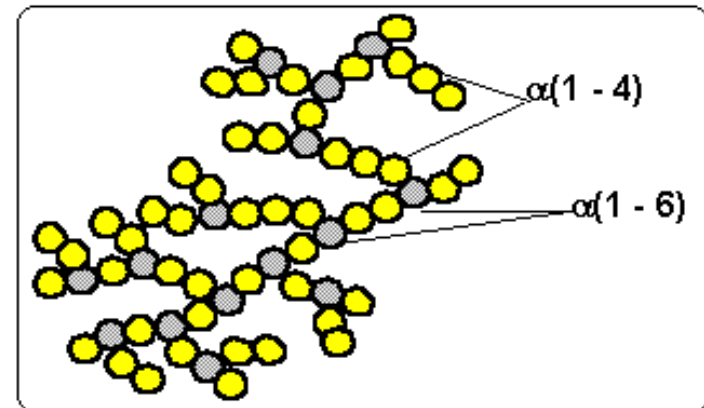
- Amido

- amilose -
  - linear, ligações  $\alpha(1\rightarrow4)$
- amilopectina
  - ramificada, , ligações  $\alpha(1\rightarrow6)$



- Glicogênio

- ligações  $\alpha(1\rightarrow4)$  e  $\alpha(1\rightarrow6)$
- mais ramificado que amido
- 55 mil resíduos, 2000 extremidades



**GLICOGÊNIO**



# Glicogênio



## Definição:

O glicogênio é um polímero de glicose e uma forma de reserva da glicose.

## Vantagem do armazenamento de glicogênio:

Reduz a osmolaridade pois resulta num número menor de partículas em solução.

# Glicogênio



Apesar de não ser tão reduzido quanto os ácidos graxos e conseqüentemente não tão rico em energia, o glicogênio é importante na reserva alimentar por diversas razões:

A degradação controlada e a liberação da glicose: aumenta a glicose disponível entre as refeições.

É um tampão para manter os níveis de glicose sanguínea.

Importante, pois o cérebro só utiliza glicose a não ser em jejum prolongado.

Glicose do glicogênio é rapidamente liberada, o que é importante na atividade extrema e repentina.

Glicose liberada pode fornecer energia na anaerobiose.

# Glicogênio

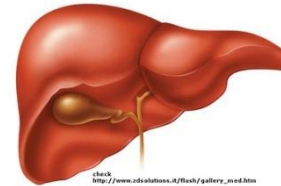


Maiores reservas nos animais: fígado e músculo esquelético (100 e 300g).

Síntese ocorre quando há um aumento de glicose (após as refeições).

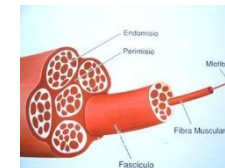
Degradação do glicogênio atende a diferentes necessidades

-Glicogênio hepático é degradado e a glicose exportada para manter a glicemia entre as refeições e no jejum noturno.

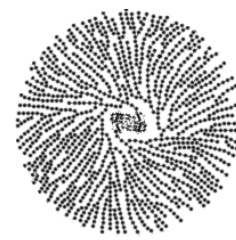


-Glicogênio muscular provê energia para a fibra muscular.

Durante a contração intensa e aumento de demanda energética há acúmulo de lactato.



# Glicogênio

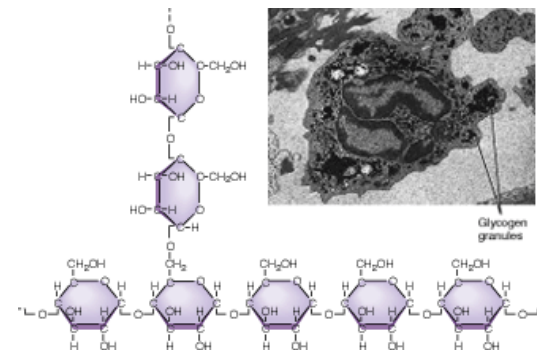
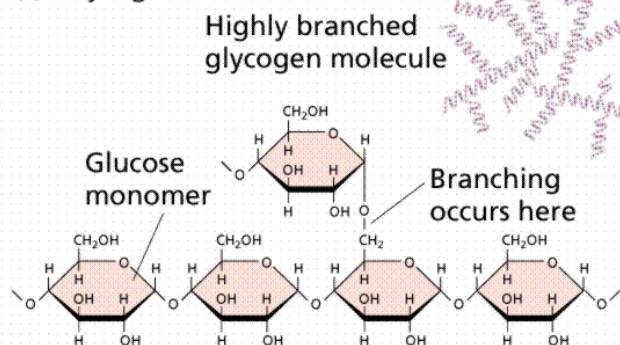


O glicogênio é um polímero de glicose com ligações  $\alpha 1-4$  e  $\alpha 1-6$  nas ramificações. As ramificações no glicogênio são encontradas a cada 8-12 resíduos.

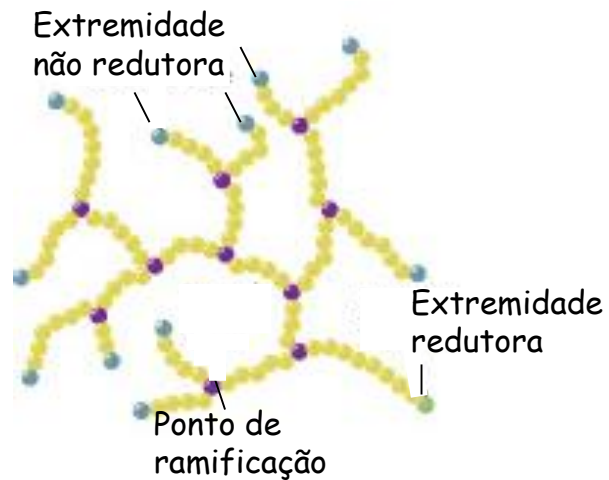
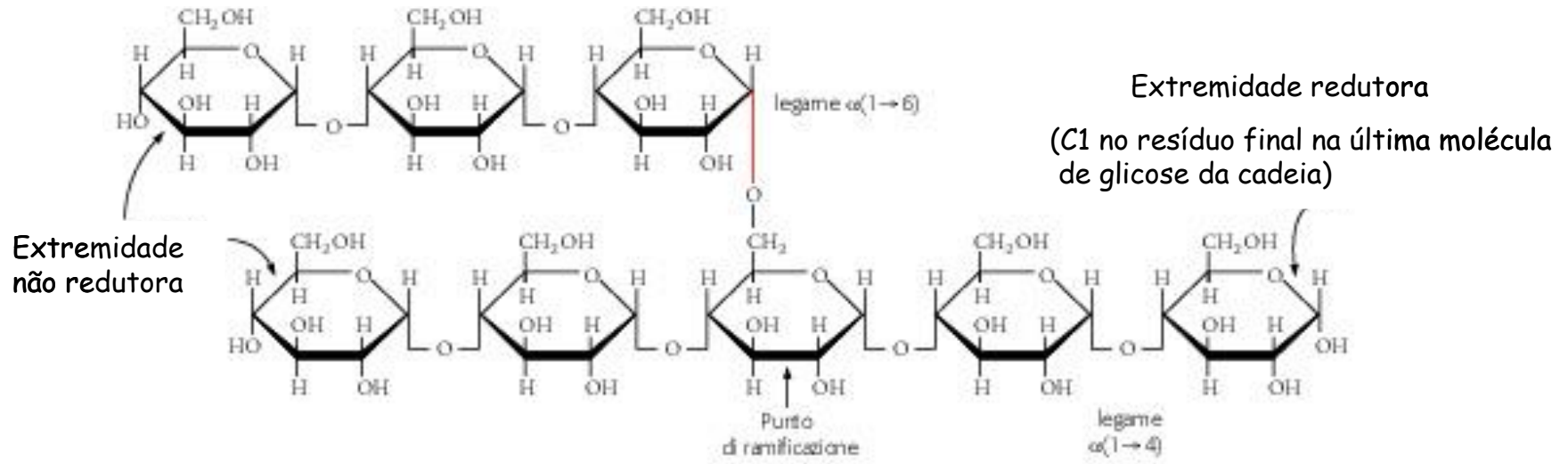
O glicogênio é relativamente compacto.

O glicogênio encontra-se em grânulos, que além do glicogênio, contêm as enzimas necessárias para a sua síntese e degradação. No fígado, grânulos grandes, ao lado de menores, abundantes, até ~7% do peso

(c) Glycogen



# Glicogênio



# Degradação do glicogênio

A degradação do glicogênio é um processo rápido e eficiente.

As enzimas de degradação estão associadas aos grânulos de glicogênio.

As ramificações possibilitam a ação de várias fosforilases simultaneamente a partir das extremidades não redutoras.

A degradação é rápida quando a demanda de energia é intensa no músculo.

A glicogenólise hepática evita a hipoglicemia.

Geralmente a degradação não é completa, restando em um núcleo não degradado, base para a ressíntese.

# Degradação do Glicogênio

Glicogênio (n)

↓ Glicogênio  
fosforilase

Glicogênio (n-1) + Glicose 1-fosfato

↓ Fosfoglicomutase

Glicose 6-fosfato *Via pentose fosfato*

Ribose  
+  
NADPH

Fígado  
(glicose 6-fosfatase)

Glicose

Sangue

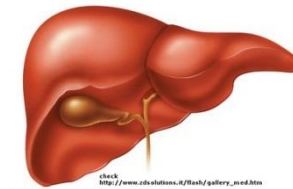
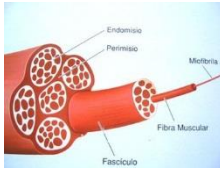
Músculo

Glicólise

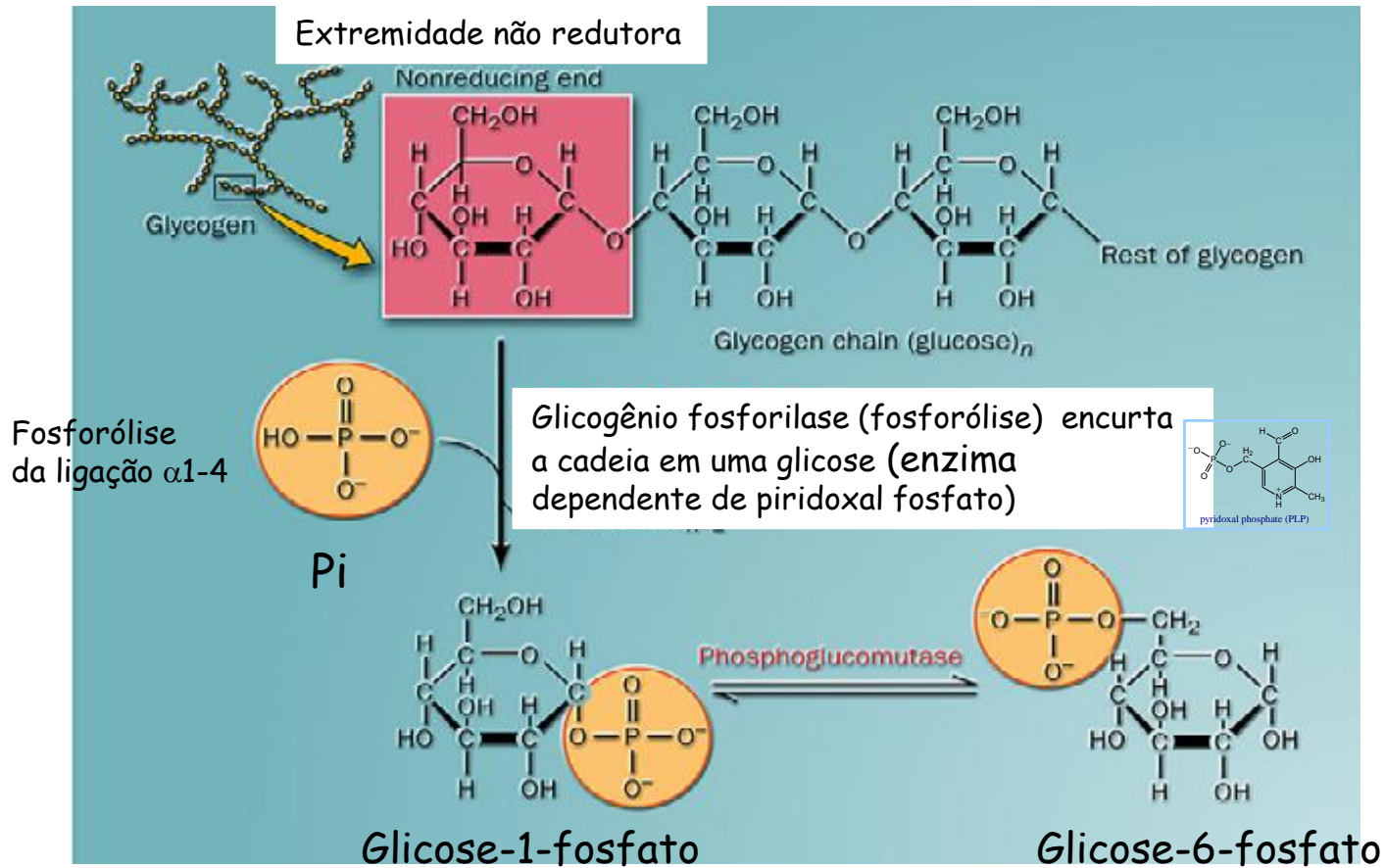
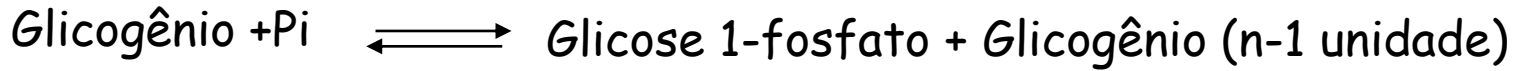
Piruvato

Lactato

CO<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O



# Degradação do Glicogênio

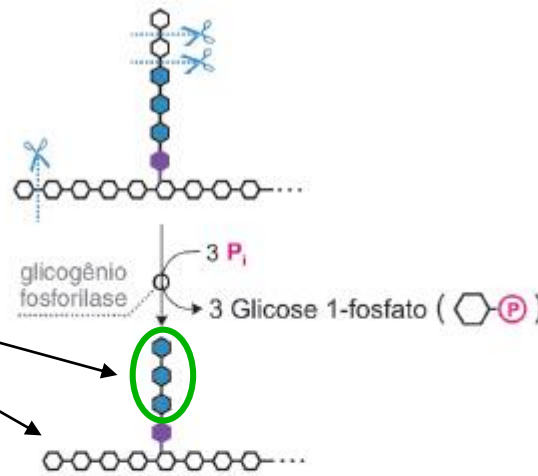


A clivagem fosforolítica é energeticamente vantajosa e impede a glicose de se difundir para fora da célula

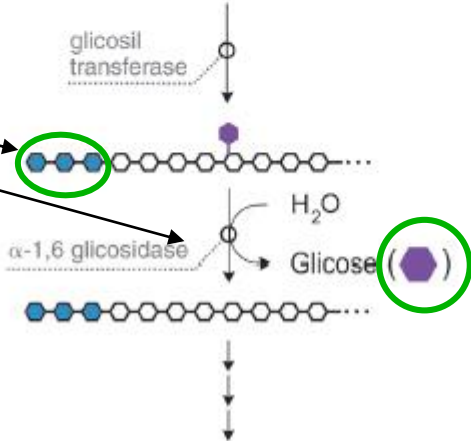


# Esquema de degradação do glicogênio

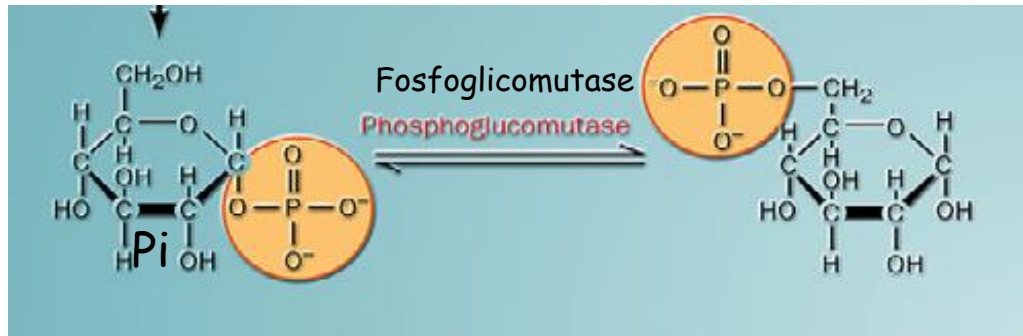
1. Glicogênio fosforilase retira os resíduos de glicose até sobram 4 resíduos antes da ramificação.



2. Enzima desramificadora (glicosil transferase e α1-6 glicosidase) Atividade de uma única enzima.

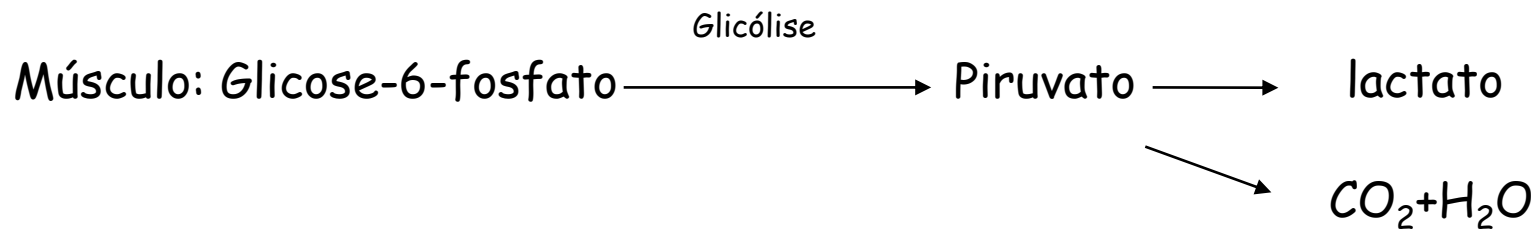
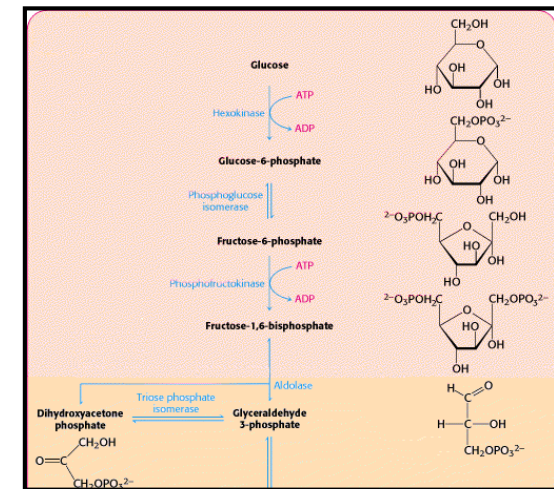


# Degradação do glicogênio



Glucose-1-fosfato

Glucose-6-fosfato



# Síntese de glicogênio

# Síntese de glicogênio

Vias de síntese e de degradação são distintas.

Vias separadas permitem maior flexibilidade energética e controle.

Síntese:  $\text{Glicogênio (n)} + \text{UDP-glicose} \longrightarrow \text{Glicogênio (n+1)} + \text{UDP}$

Degradação:  $\text{Glicogênio (n+1)} + \text{Pi} \longrightarrow \text{Glicogênio (n)} + \text{glicose 1-fosfato}$

# Glicogênese- síntese de glicogênio

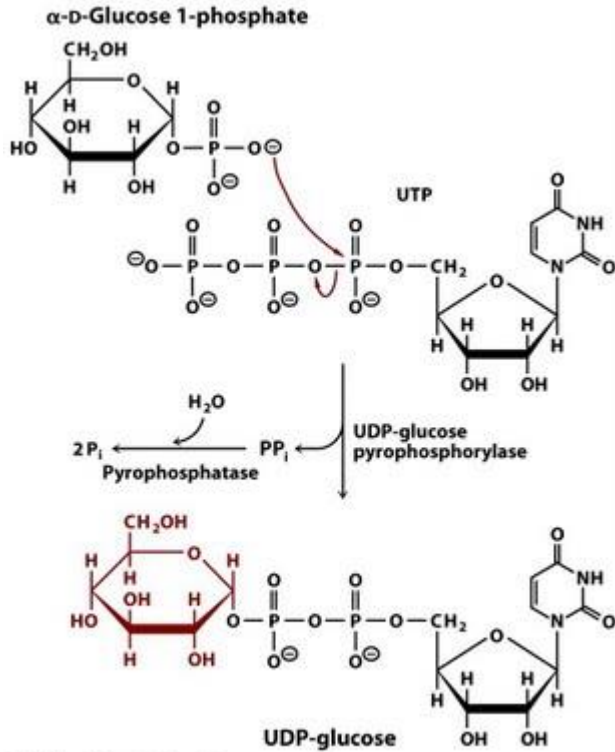
Repetida adição de unidades de glicose às extremidades não redutoras de um fragmento de glicogênio.

A síntese do glicogênio utiliza como precursor uma forma ativada da glicose e gasta 2ATP por glicose incorporada:

- Necessita de uma forma ativada da glicose:  
Uridina difosfato glicose (UDP-glicose).

UTP + glicose 1-fosfato = UDP -glicose

# Síntese de glicogênio



Principles of Biochemistry, 4/e  
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

UDP glicose é uma forma ativada da glicose.

Glicose 1-fosfato + UTP +  $H_2O$

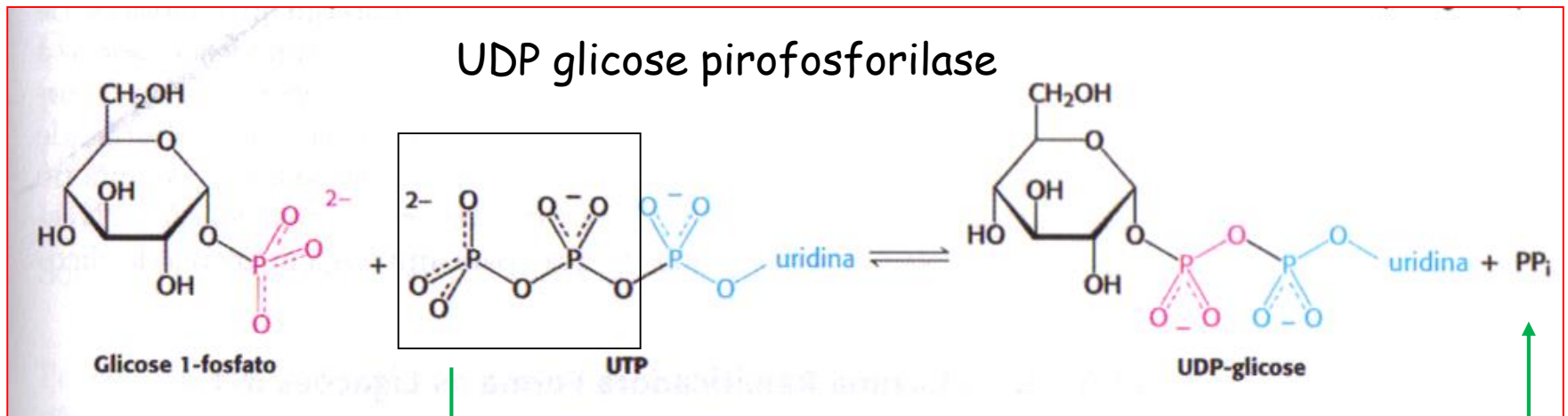
↓ pirofosforilase

UDP-glicose +  $2P_i$

Luis Federico Leloir- Nobel em 1987

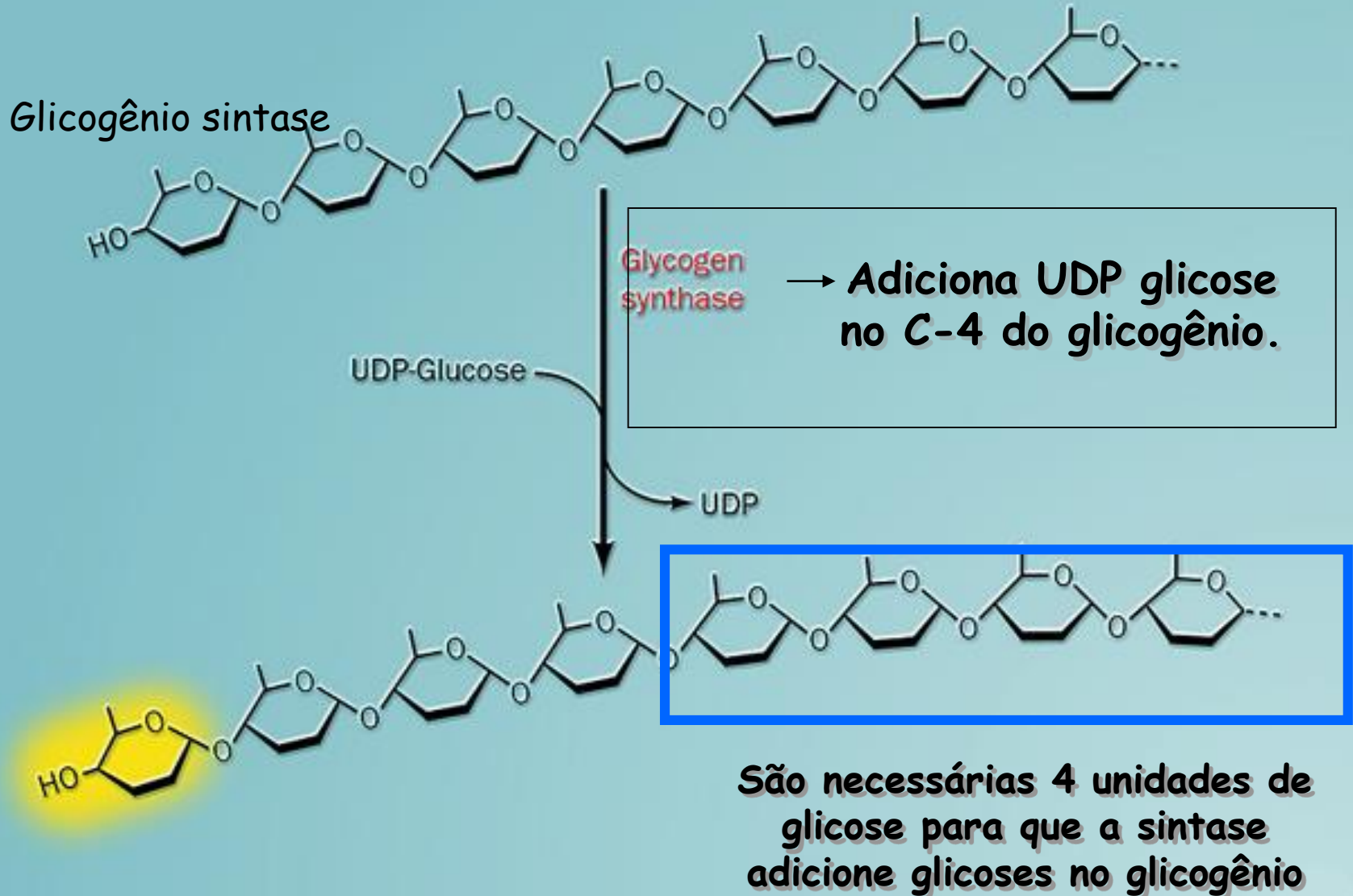
# Síntese de glicogênio

Ocorre com a UDP-glicose: forma ativada da glicose



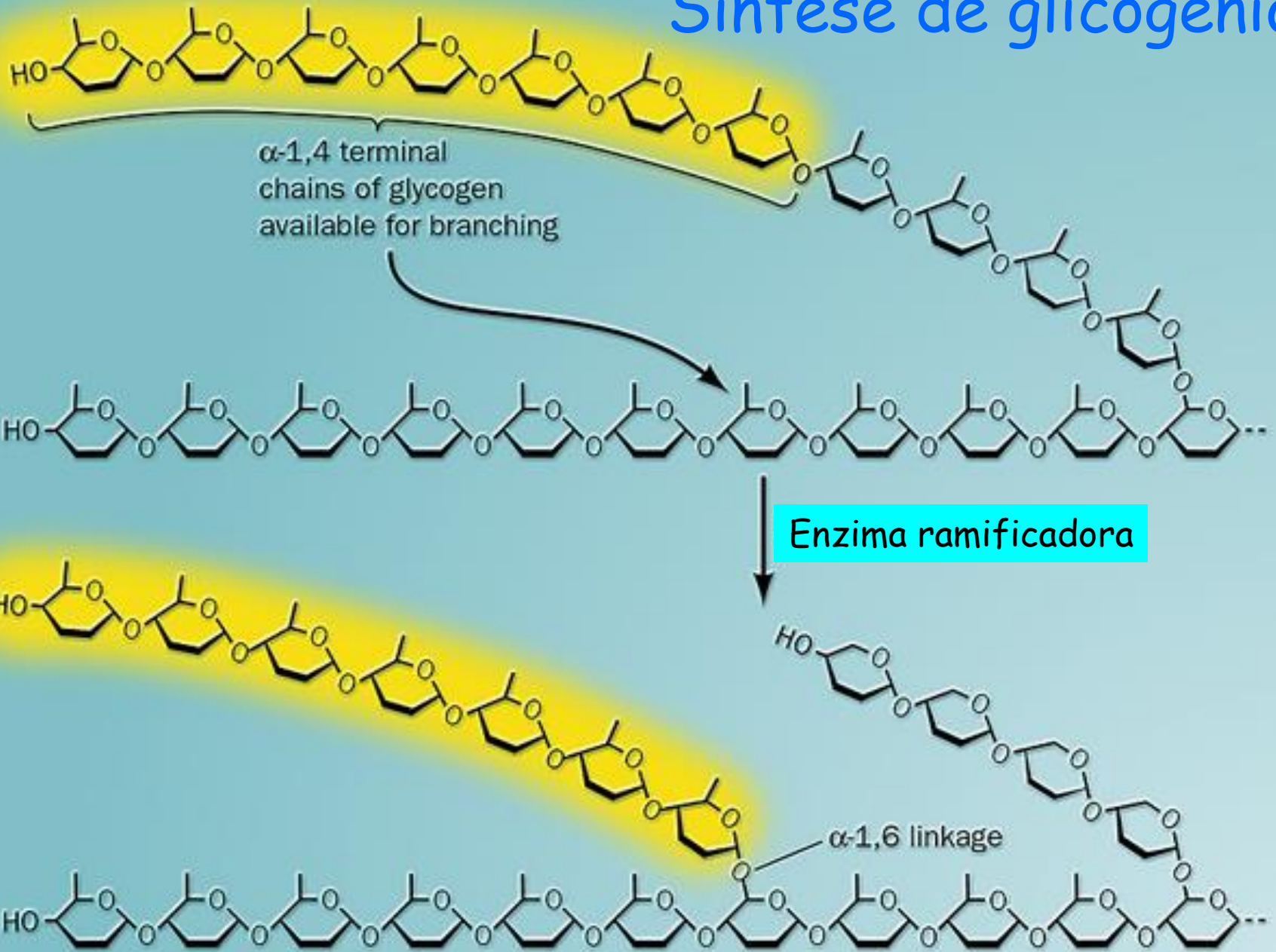
PP<sub>i</sub> rapidamente quebrado pela pirofosfatase em 2 Pi.

# Síntese de glicogênio





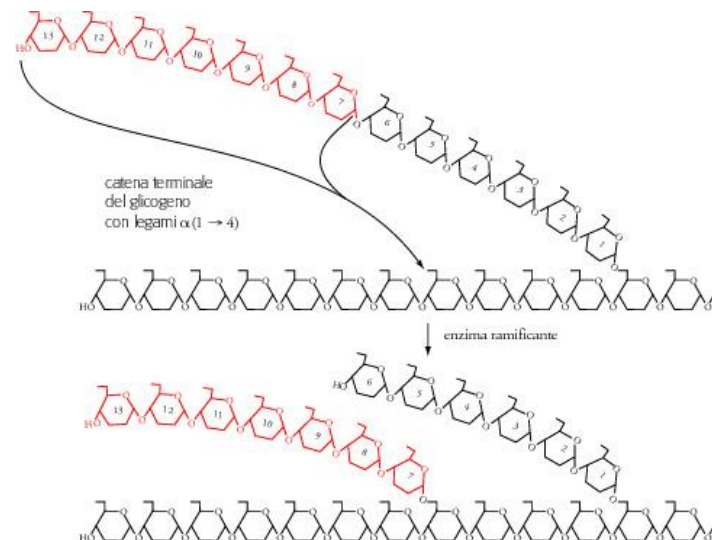
# Síntese de glicogênio



## Enzima ramificadora (1,4 → 1,6 transglicosilase)

Transfere um segmento terminal de 6-7 resíduos glucosídicos da extremidade não redutora da cadeia poliglicosídica composta de pelo menos 11 resíduos, ao grupo -OH do carbono C-6 de um resíduo de glicose da cadeia externa a uma outra glicose mais interna no plímero.

Tem que ser ao menos a 4 unidades de distância da última ramificação



**A ação combinada da sintase e da ramificadora faz com que o glicogênio seja sintetizado rapidamente**

# Síntese de glicogênio

## Ramificação do glicogênio:

Aumenta a solubilidade do glicogênio.

Cria um grande número de radicais terminais locais de ação da glicogênio fosforilase e da sintase.

Ramificações aumentam a velocidade de síntese e de degradação do glicogênio.

Ramificação: Transferase

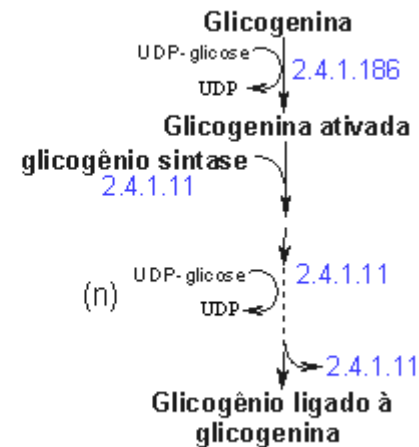
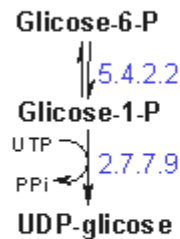
Desramificação: Transferase e  $\alpha$ -1-6 glicosidase.

# Síntese de glicogênio

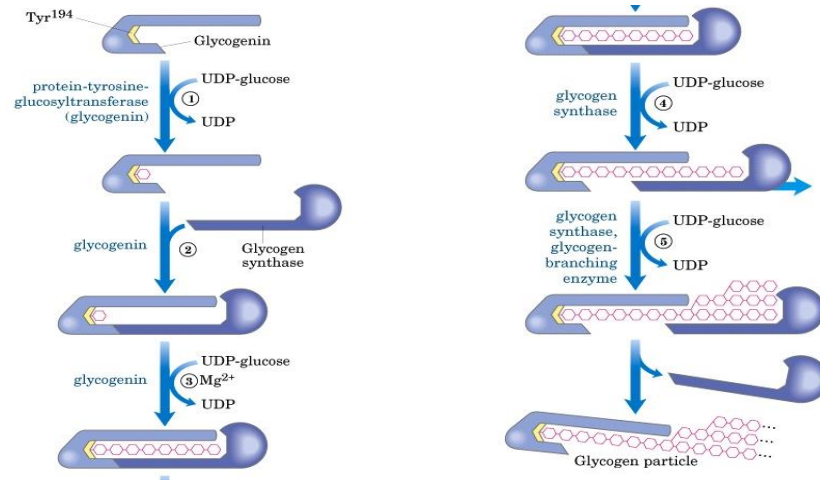
A glicogênio sintase só pode adicionar glicoses a cadeias que contiverem mais de quatro oses.

A síntese de glicogênio necessita de um *iniciador*  
Esta função é executada pela **glicogenina**

Proteína com duas subunidades idênticas cada uma com oligosídeos de  $\alpha$ -1-4-glicose.



# Síntese de glicogênio



## GLICOGENINA

Enzima (dímero) possui um resíduo de tirosina onde se liga o primeiro resíduo de glicose (UDP-Glc) que inicia a síntese de glicogênio (catalisada pela subunidade complementar). Enzima é a proteína tirosina glicosiltransferase

Após a ligação de 8 unidades de glicose, a glicogênio sintase assume a elongação.

-A glicogenina fica no centro da molécula de glicogênio (não se deliga do glicogênio).

# Vias de síntese e degradação de glicogênio

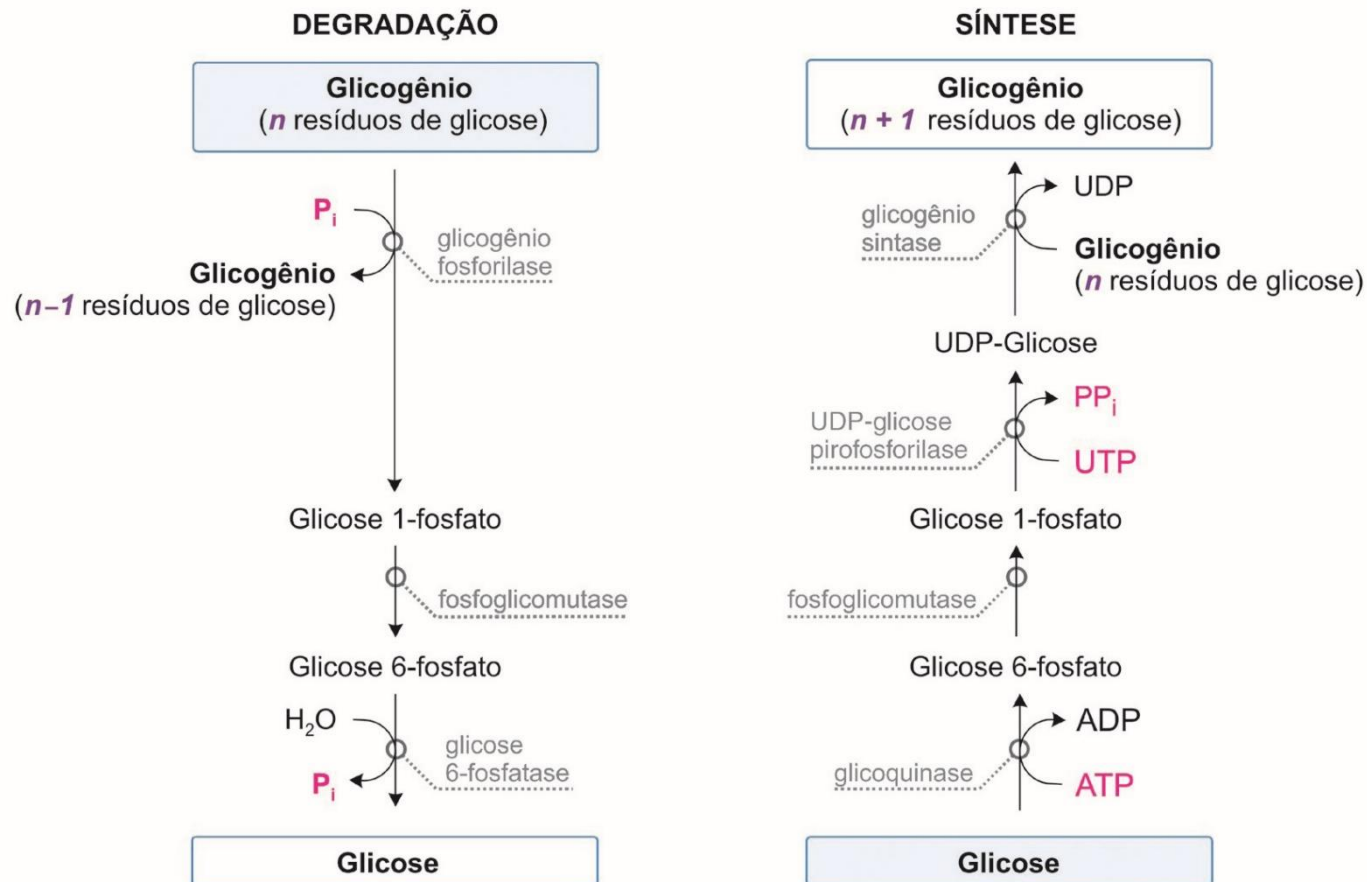
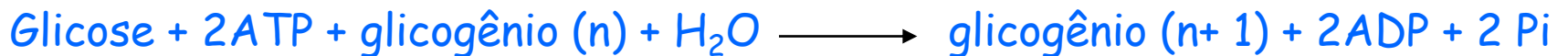
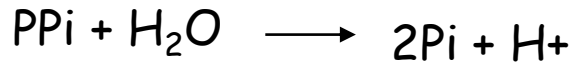
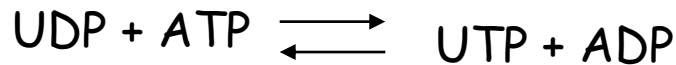
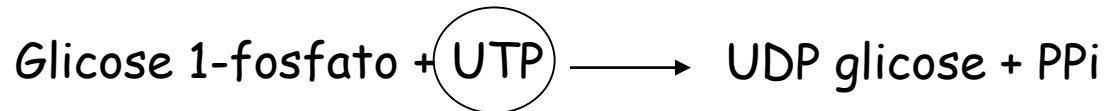
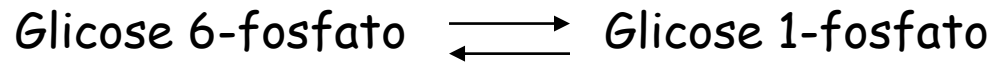


Fig. 13.5 Esquema geral da degradação e síntese de glicogênio no fígado.

# A síntese de glicogênio utiliza 2 ATPs



# Regulação do metabolismo de glicogênio



# Regulação do metabolismo do glicogênio

A regulação do metabolismo do glicogênio é complexa.

Várias enzimas respondem a regulações alostéricas.

Moduladores alostéricos sinalizam as necessidades energética da célula.

Regulação por fosforilação.

Regulação por hormônios que fosforilam as enzimas envolvidas no metabolismo do glicogênio alterando suas propriedades cinéticas.

Regulação hormonal permite que o metabolismo do glicogênio se ajuste às necessidades do organismo inteiro.

Síntese e degradação são reguladas de forma coordenada

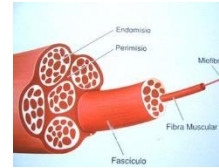
# Degradação do glicogênio: Regulação da glicogênio fosforilase

Metabolismo de glicogênio tem o foco de controle na glicogênio fosforilase.

A fosforilase é regulada por:

- vários efetores alostéricos que sinalizam o estado energético da célula
- por fosforilação reversível em resposta a hormônios, como insulina, epinefrina e glucagon.
- resposta a hormônio pode ser dependente de órgão

## Fosforilase do músculo esquelético



Fosforilase regulada pela carga energética intracelular.

Dímero (duas subunidades)

Fosforilase a, cataliticamente ativa

Fosforilase b, menos ativa

No músculo em repouso, predomina fosforilase b

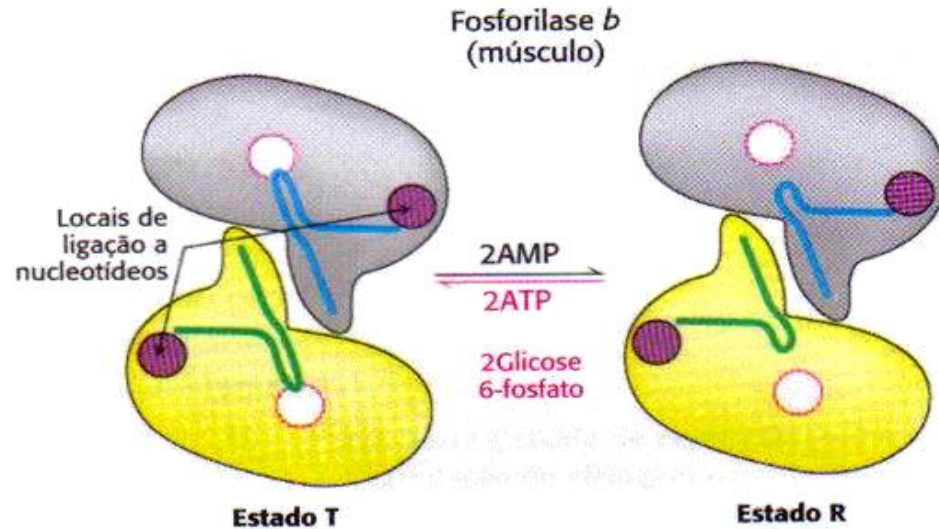
No músculo em contração, predomina fosforilase a

Fosforilase b transforma-se na a por uma única fosforilação na S14 em cada uma das subunidades.

Fosforilase quinase cataliza a fosforilação da fosforilase. Níveis aumentados de epinefrina (resultantes de exercício ou medo) e a estimulação elétrica resultam na fosforilação da enzima forma a.

# Fosforilase Muscular

Epinefrina  
↓  
Fosforilação da fosforilase  
↓  
Fosforilase  $\alpha$

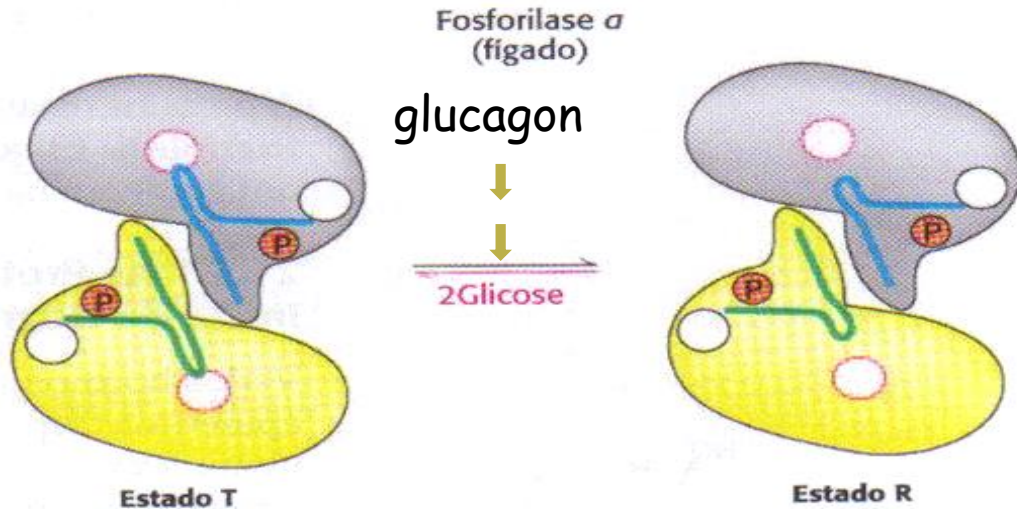


Exercício  
↓  
[AMP]↑  
↓  
Ativação da fosforilase

-Glicose-6-fosfato, ATP favorecem estado T (tenso, menos ativo), AMP favorece estado R da fosforilase  $b$  por alosteria

-Ausência de glicose 6-fosfatase no músculo assegura que a glicose 6-fosfato derivada do glicogênio permaneça na célula para a formação de energia.

# Fosforilase Hepática



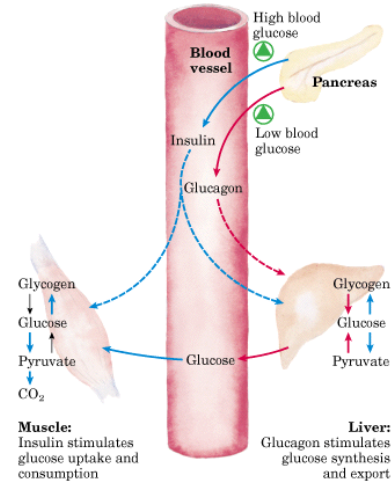
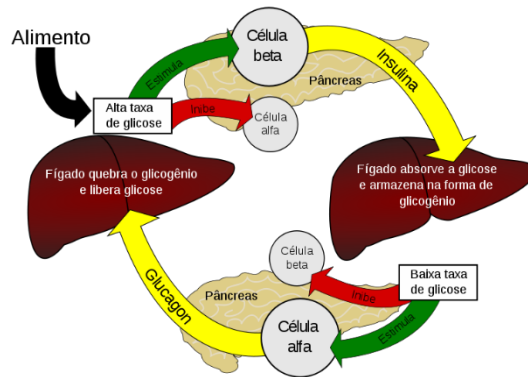
2- A fosforilase hepática **não é** sensível ao AMP porque este não tem grandes oscilações no fígado.

1- Ao contrário do músculo, a **Fosforilase  $\alpha$**  é a mais susceptível a transição T e R no fígado.

3- Altos níveis de glicose passam fosforilase  $\alpha$  do estado R para o T (inativo).

Como a quebra glicogênio é para exportar glicose, se há glicose livre no fígado não há necessidade de degradar glicogênio

# Glucagon estimula a degradação do glicogênio e a gliconeogênese



Glucagon estimula a degradação do glicogênio e a gliconeogênese

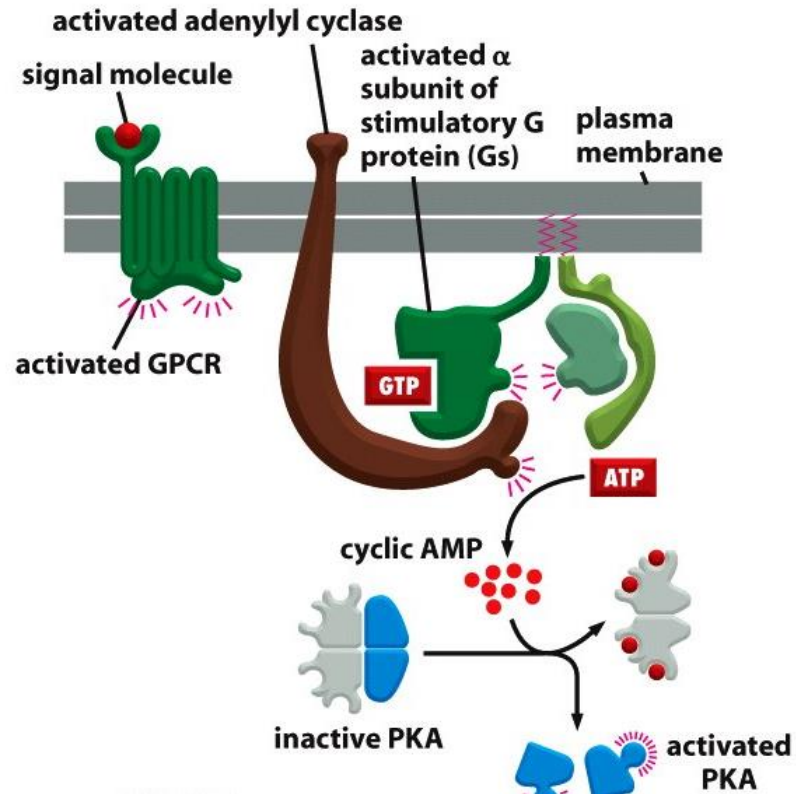
Glucagon é secretado quando o nível de glicose sanguíneo é baixo  
Insulina é secretada em resposta a alta concentração de glicose  
Epinefrina estimula a degradação do glicogênio no músculo

# Cascata de ativação da PKA

[https://www.youtube.com/watch?v=V\\_0EcUr\\_txk](https://www.youtube.com/watch?v=V_0EcUr_txk)

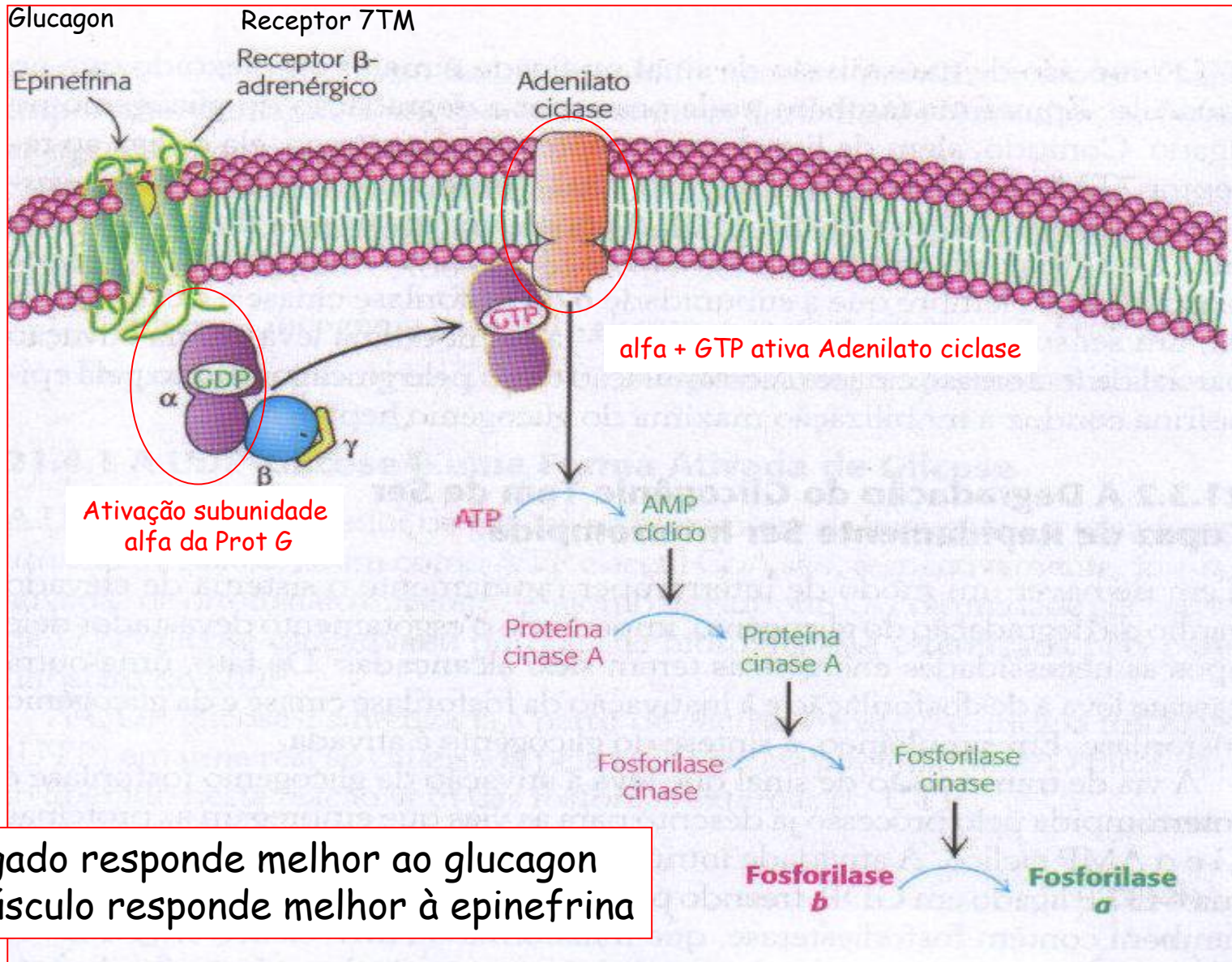
<https://www.youtube.com/watch?v=O07F-7ppoaE>

# Cascata de ativação da PKA





# Cascata de ativação



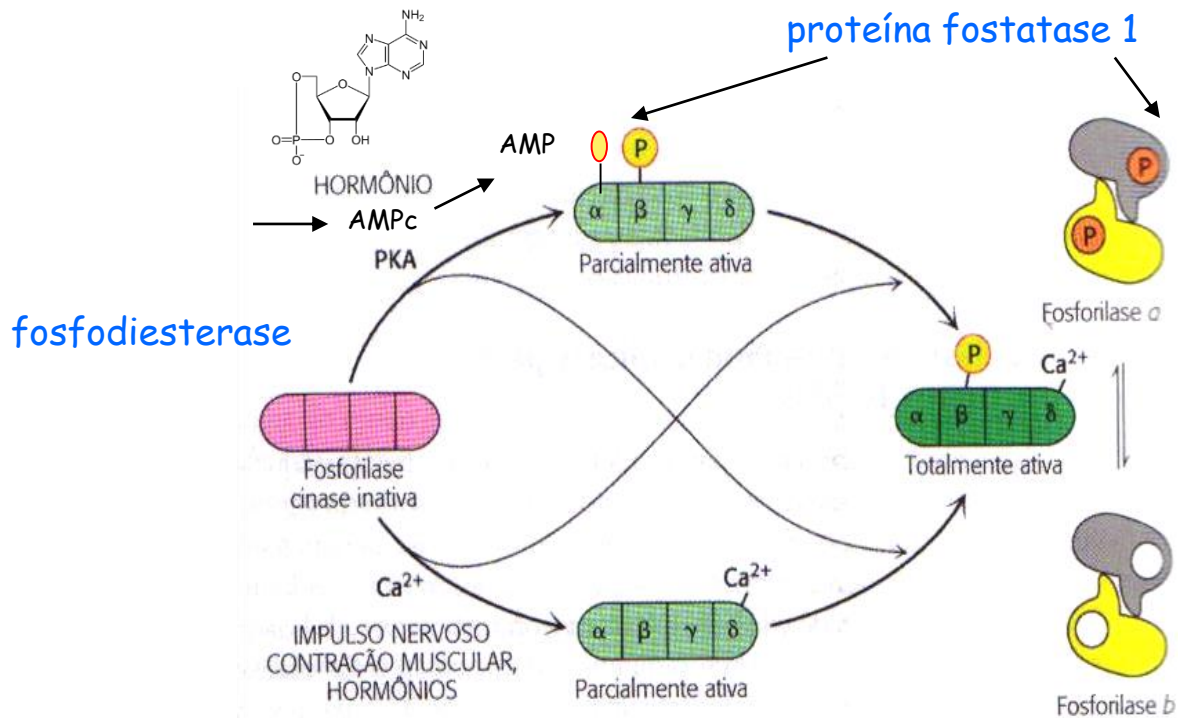
Fígado responde melhor ao glucagon  
Músculo responde melhor à epinefrina

# Controle para parar a quebra de glicogênio

Fosfodiesterase transforma o AMPc em AMP

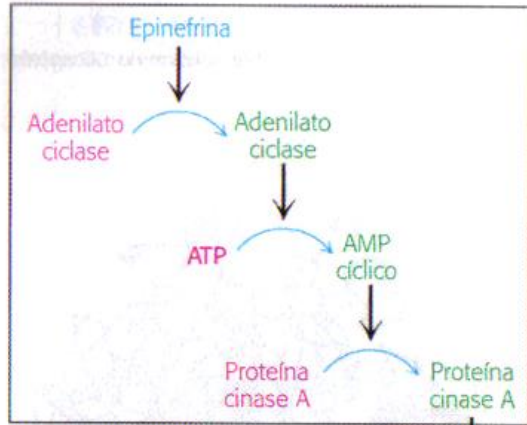
PKA fosforila a subunidade alfa da fosforilase quinase ocorre a subsequente inativação pela proteína fosfatase 1.

A mesma fosfatase inativa a glicogênio fosforilase (b).

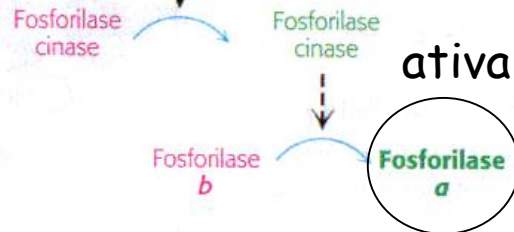


# Regulação pela fosforilação por PKA fosforilação tem efeitos opostos

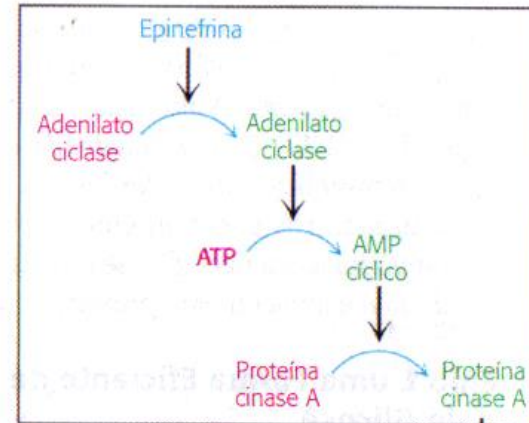
## Degradação de glicogênio



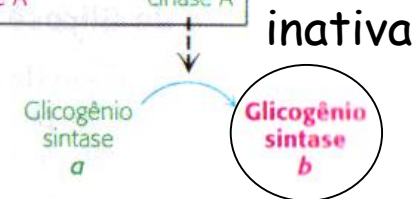
(A)



## Síntese de glicogênio

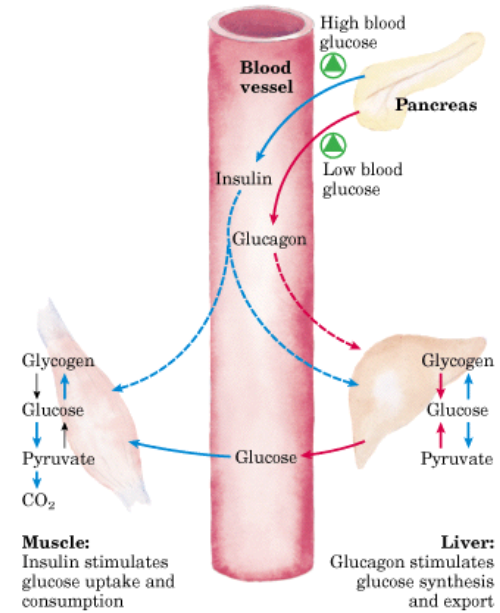
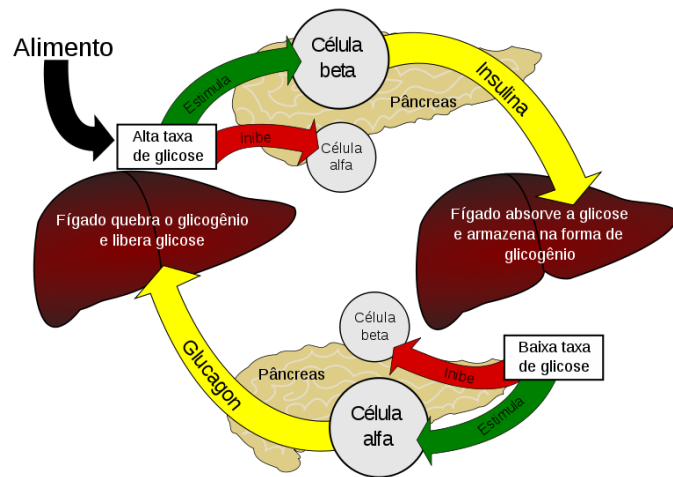


(B)



Glicogênio sintase **ativa (a)** é desfosforilada e **inativa (b)** é fosforilada

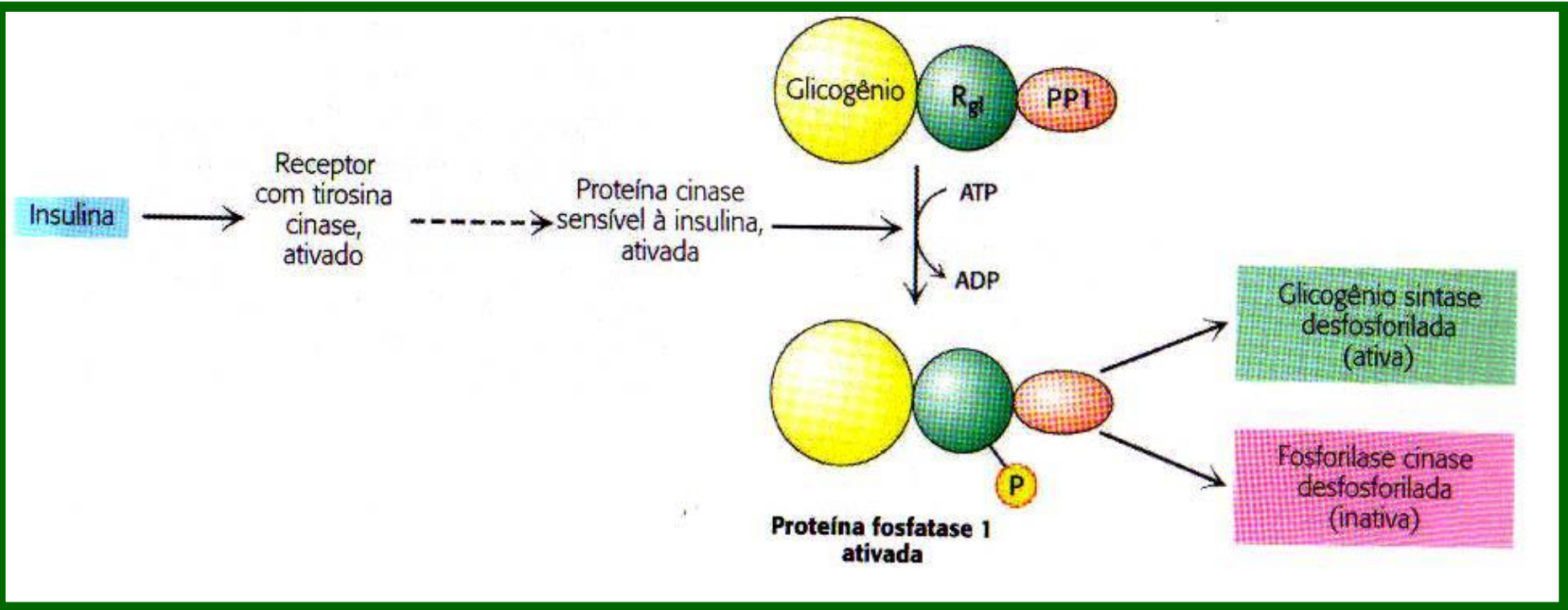
# Insulina estimula a síntese de glicogênio





Insulina ativa um receptor de tirosina quinase que, por sua vez ativa uma proteína quinase sensível à insulina.

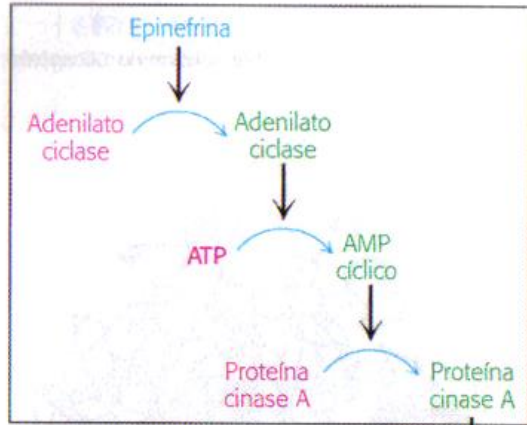
Insulina ativa a PP1



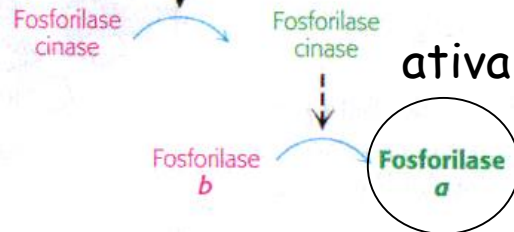
Esta quinase fosforila a PP1 em um resíduo diferente da fosforilação pela PKA. Assim PP1 fica mais ativa e a glicogênio sintase e fosforilase ficam sem fósforo. A sintase a (ativa) e a fosforilase b (inativa).

# Regulação pela fosforilação por PKA fosforilação tem efeitos opostos

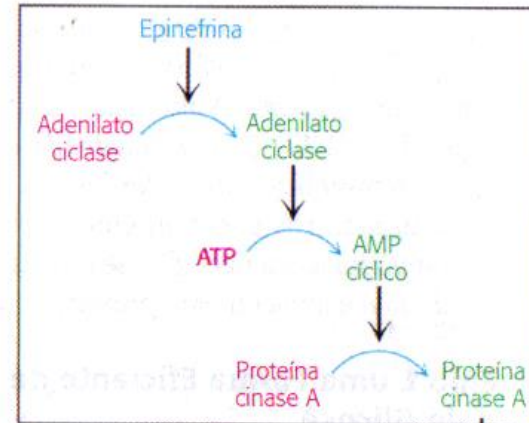
## Degradação de glicogênio



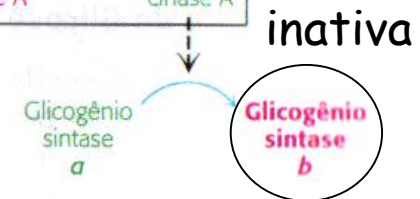
(A)



## Síntese de glicogênio



(B)



Glicogênio sintase **ativa (a)** é desfosforilada e **inativa (b)** é fosforilada

# Doenças associadas ao metabolismo do glicogênio

TABLE 18-1 Hereditary Glycogen Storage Diseases

Type	Enzyme Deficiency	Tissue	Common Name	Glycogen Structure
I	Glucose-6-phosphatase	Liver	von Gierke's disease	Normal
II	$\alpha$ -1,4-Glucosidase	All lysosomes	Pompe's disease	Normal
III	Amylo-1,6-glucosidase (debranching enzyme)	All organs	Cori's disease	Outer chains missing or very short
IV	Amylo-(1,4 $\rightarrow$ 1,6)- transglycosylase (branching enzyme)	Liver, probably all organs	Andersen's disease	Very long unbranched chains
V	Glycogen phosphorylase	Muscle	McArdle's disease	Normal
VI	Glycogen phosphorylase	Liver	Hers' disease	Normal
VII	Phosphofructokinase	Muscle	Tarui's disease	Normal
VIII	Phosphorylase kinase	Liver	X-Linked phosphorylase kinase deficiency	Normal
IX	Phosphorylase kinase	All tissues		Normal
X	Glycogen synthase	Liver		Normal, deficient in quantity