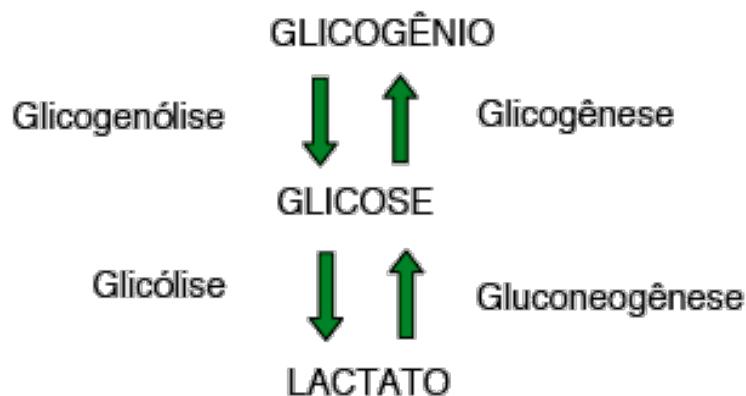


## Metabolismo do Glicogênio

Prof. João Paulo Matos  
Departamento de Bioquímica - Centro de Biociências  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte



Principais vias de utilização da molécula de Glicose na maioria das células



Vias Metabólicas de utilização da molécula de Glicose em Mamíferos

## Introdução

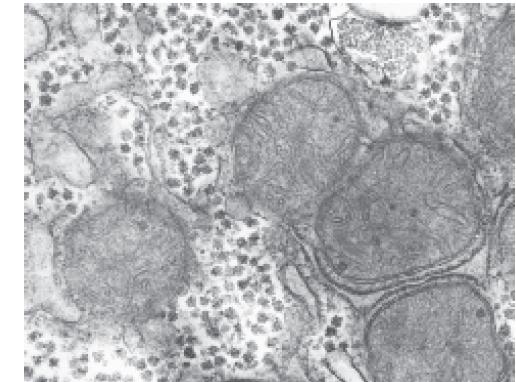
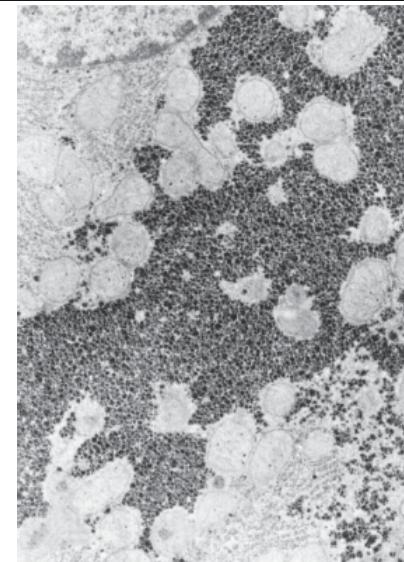
- Glicogenólise:
  - Quebra do Glicogênio em glicose ou glicose 6-fosfato.
- Glicogênese:
  - Síntese de Glicogênio.
- Ocorrência:
  - Praticamente todos os tecidos.
  - Especialmente Músculo e Fígado.

## Introdução

- Conteúdo de Glicogênio:
  - 10% do peso úmido do fígado
  - 1-2% do peso úmido do músculo.
- A maioria das pessoas tem mais músculos do que fígado, com o total do glicogênio muscular chegando ao dobro da quantidade de glicogênio hepático.
- Destinos das Reservas de Glicogênio:
  - Fígado:
    - Manutenção da glicemia.
  - Músculo:
    - Produção de ATP.

TABELA 19-1 Armazenamento de carboidratos em um ser humano de 70 kg

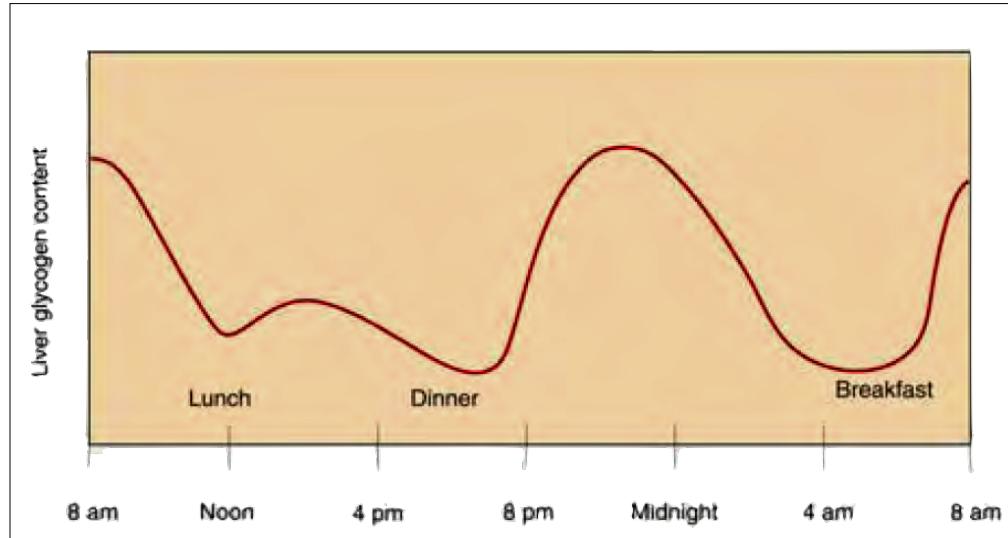
	Porcentagem de peso tecidual	Peso tecidual	Conteúdo corporal (g)
Glicogênio hepático	5,0	1,8 kg	90
Glicogênio muscular	0,7	35 kg	245
Glicose extracelular	0,1	10 L	10

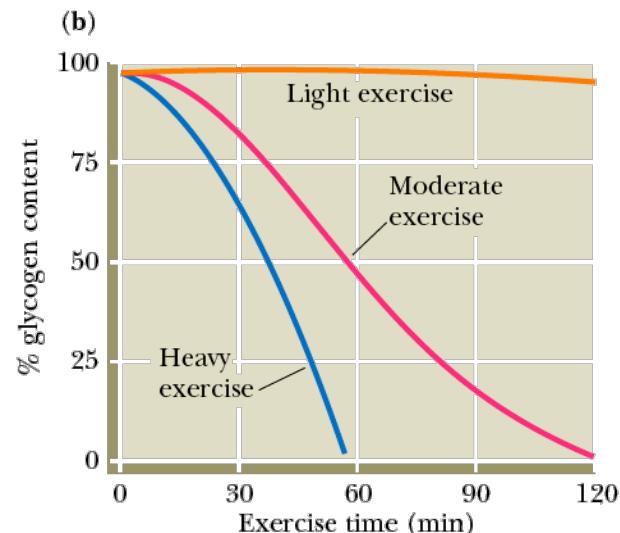


Grânulos de Glicogênio em fígado de rato

## Introdução

- Consumo do Glicogênio:
  - Reservas virtualmente ausentes no fígado após 24 h de jejum;
- Consumo das reservas durante o exercício:
  - Exercício Leve.
  - Exercício Moderado.
  - Exercício Pesado.





## Consumo do Glicogênio

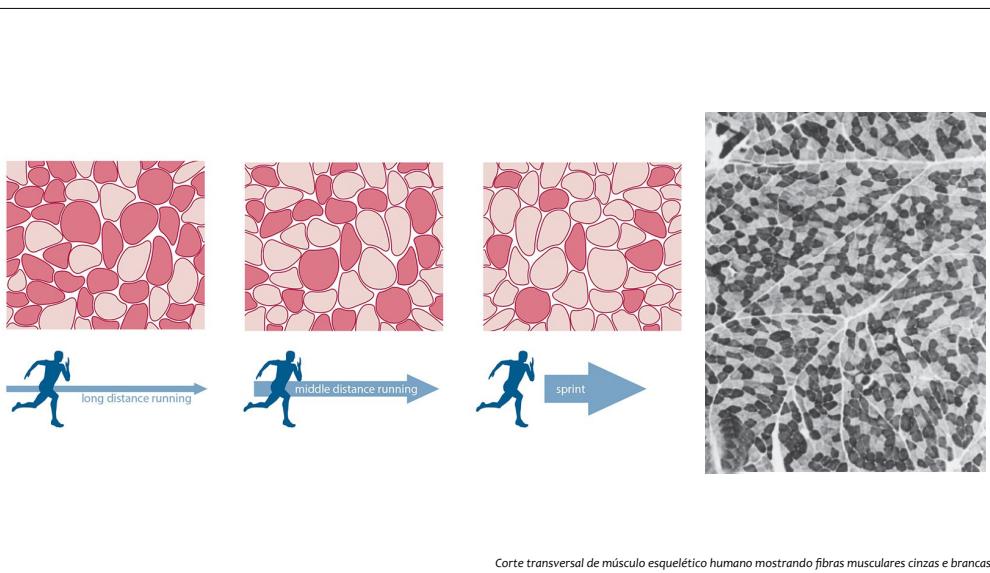
- Glicogênio do músculo:
  - Maior parte consumida sem formação de glicose livre.
  - Apenas Glicose 6-P.
  - Músculo não é importante para a manutenção dos níveis de glicose no sangue durante o jejum.
  - Glicogênese no músculo desempenha um papel importante na redução dos níveis de glicose no sangue, após uma dieta rica em carboidratos.

## Consumo do Glicogênio

- Fibras Musculares Vermelhas (I e IIa):
  - Glicogênio mobilizado é convertido em piruvato, que depois é convertido em  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  pelo Ciclo do TCA.
- Fibras Musculares Brancas (IIB):
  - Glicogenólise fornece substrato para a Glicólise, com o produto final sendo o lactato.

## Fibras

Tipo de Fibra	Conteúdo de Glicogênio	Velocidade para atingir Fadiga	Atividade ATPase da Miosina	Diâmetro da Fibra	Tamanho da Unidade Motora	Conteúdo de Mioglobina	Capacidade de Fosforilação Oxidativa	Número de Mitocôndrias	Capilares Sanguíneos
Fibras Lentas (Tipo I) Oxidativas Vermelhas	Baixo	Lenta	Baixa	Pequeno	Pequeno	Alto	Alta	Muitas	Muitos
Fibra Rápida (Tipo IIa) Oxidativa rápida Vermelhas	Intermediário	Intermediário	Alta	Intermediário	Intermediário	Alto	Alta	Muitas	Muitos
Fibra Rápida (Tipo IIb) Glicolítica Rápida Brancas	Alto	Rápida	Alta	Grande	Grande	Baixo	Baixa	Poucas	Poucos

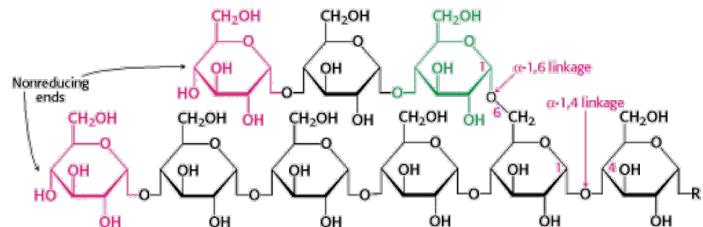


## Por que o Glicogênio?

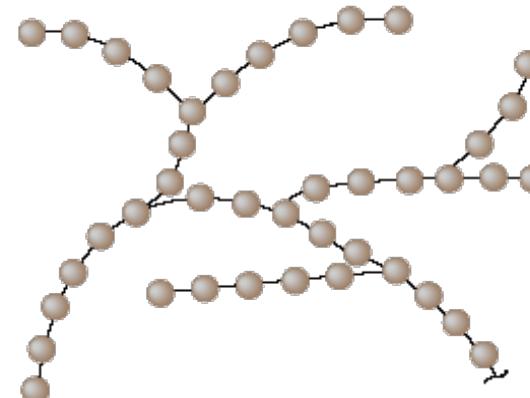
- Por que não armazenar nosso excesso de calorias da Glicose inteiramente como gorduras, em vez de glicogênio?
  - Gordura não pode ser mobilizada tão rapidamente quanto glicogênio.
  - Gordura não pode ser utilizada como energia na ausência de O<sub>2</sub>.
  - Gordura não pode ser convertida em glicose para manter os níveis de glicose no sangue requeridos pelo cérebro (De forma eficiente).\*

## A Molécula de Glicogênio

- Principal polissacarídeo de reserva das células animais;
- Polímero com estrutura ramificada constituído de resíduos de glicoses unidos por ligações glicosídicas α-1,4 e ramificações α-1,6.

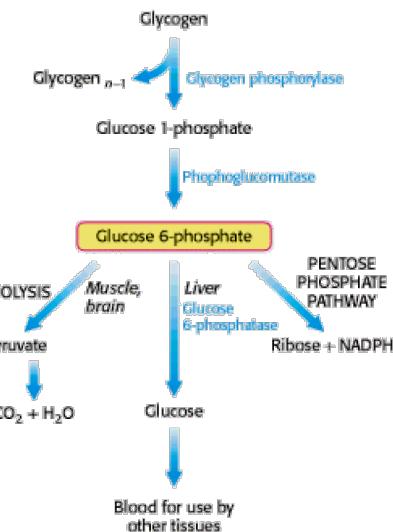


## A Molécula de Glicogênio

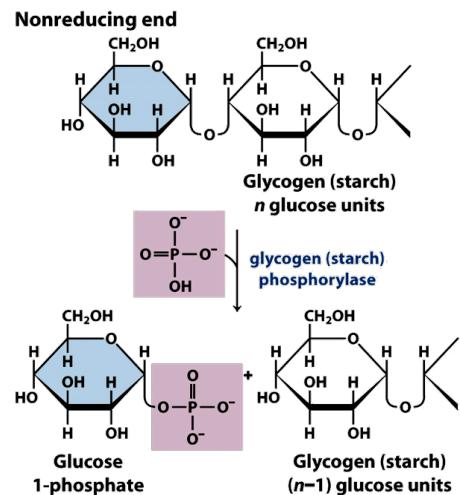


## Glicogenólise

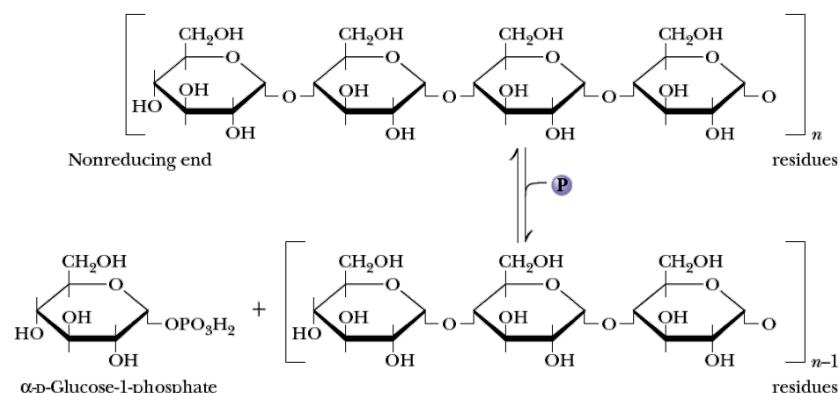
- Degradção do Glicogênio.
- Enzimas participantes:
  - Glicogênio Fosforilase.
  - Enzima Desramificadora.
  - Fosfoglicomutase.
- Os grânulos de glicogênio também podem ser englobados por lisossomos, onde a maltase ácida catalisa a hidrólise do glicogênio em glicose.



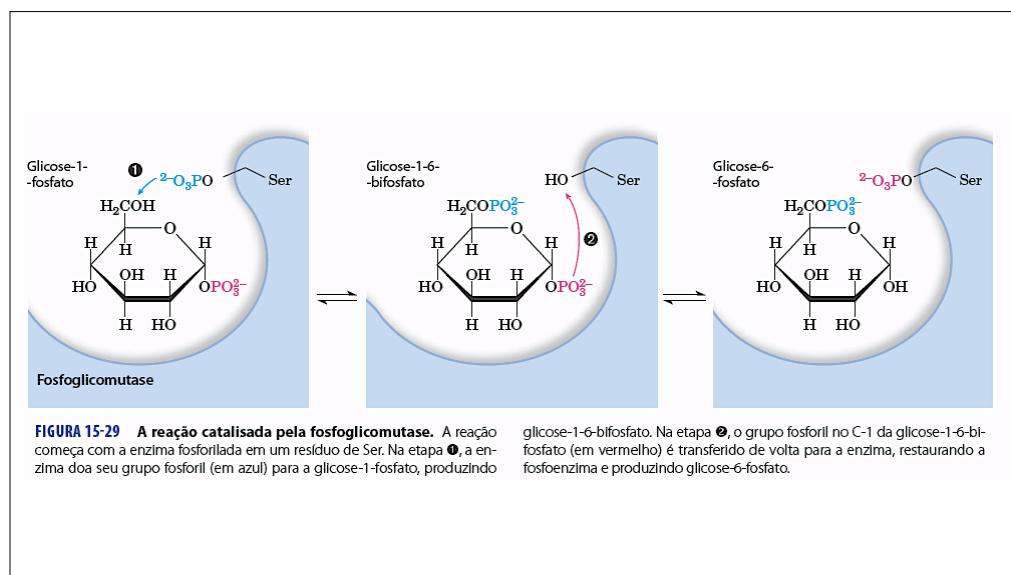
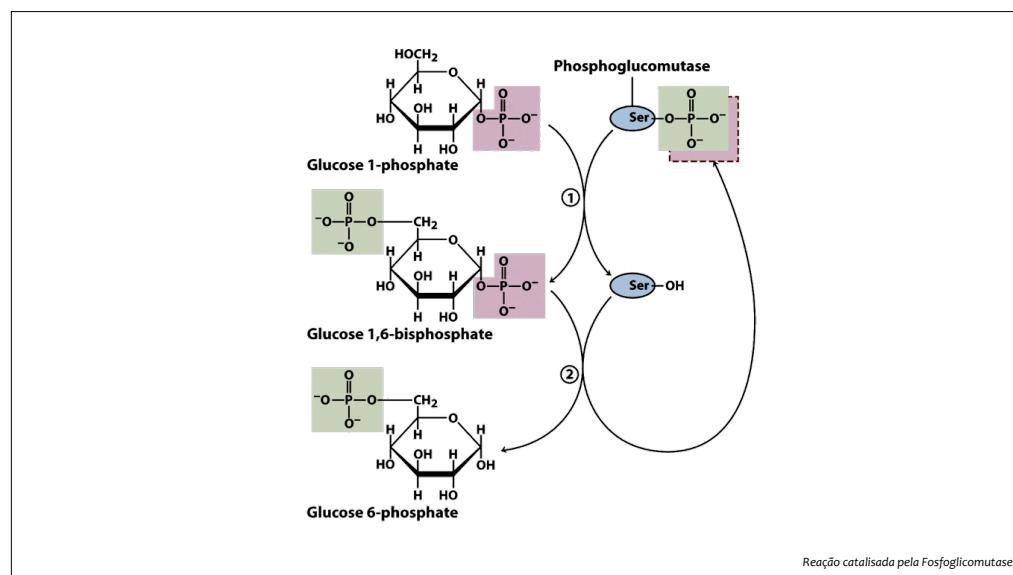
Destinos da Glicose proveniente do processo de glicogenólise



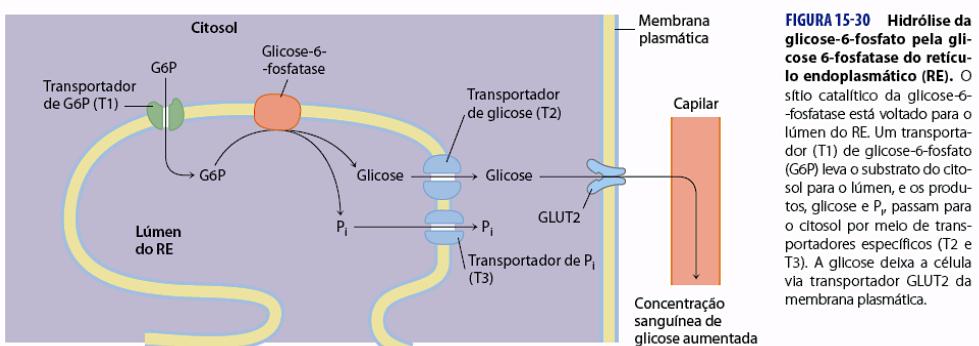
Quebra do glicogênio intracelular pela enzima glicogênio fosforilase



Ação da Glicogênio Fosforilase

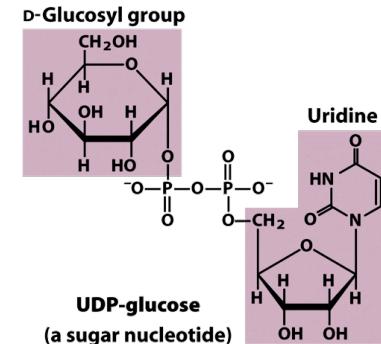


## Fígado e Rim

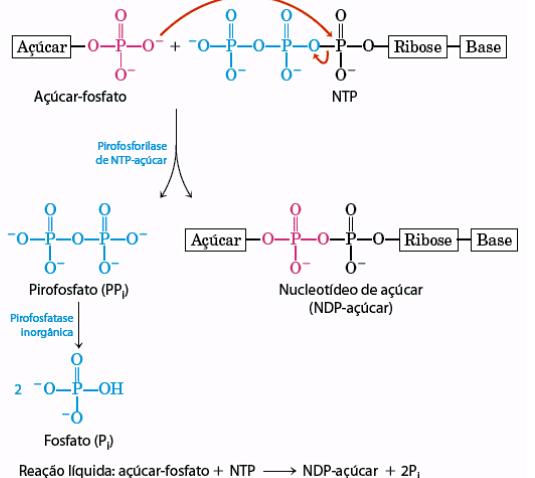


## Glicogênese

- A síntese de Glicogênio.
- Utilização de açúcares nucleotídeos:
  - UDP-Glicose
  - Enzima:
  - UDP-Glucose Pirofosforilase



**FIGURA 15-31** Formação de um nucleotídeo de açúcar. Ocorre uma reação de condensação entre um nucleosídeo-trifosfato (NTP) e um açúcar-fosfato. O oxigênio carregado negativamente no açúcar-fosfato serve como nucleófilo, atacando o fosfato  $\alpha$  do nucleosídeo-trifosfato e deslocando pirofosfato. A hidrólise de PP<sub>i</sub> pela pirofosfatase inorgânica impulsiona a reação para a frente.

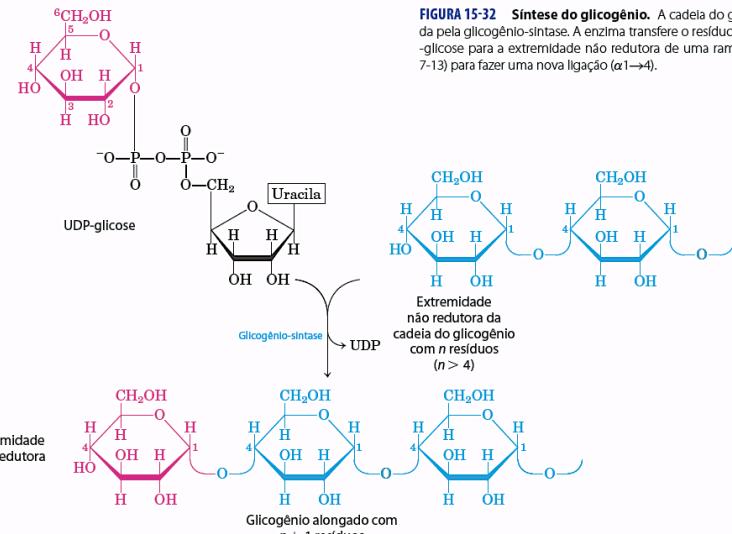


## Glicogênese

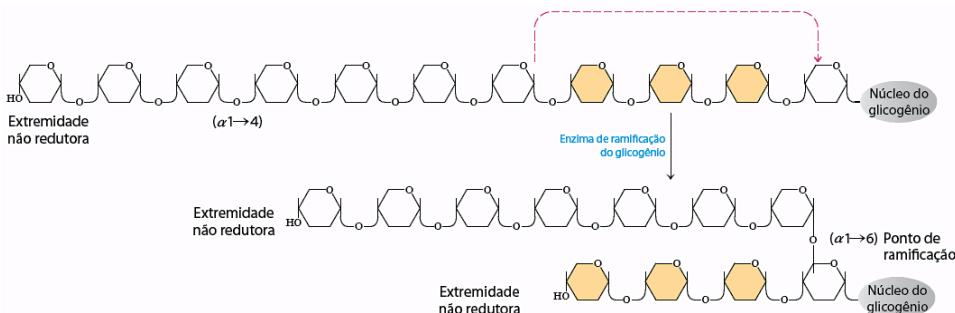
- Por que UDP-Glicose?
  - Sua formação é metabolicamente irreversível;
  - O grupo nucleotídeo UDP pode formar mais interações não-covalentes com as enzimas;
  - Facilita o ataque nucleofílico;
  - Separação da Glicose que será utilizada para síntese de glicogênio, da Glicose que será oxidada pela Glicólise.

## Glicogênese

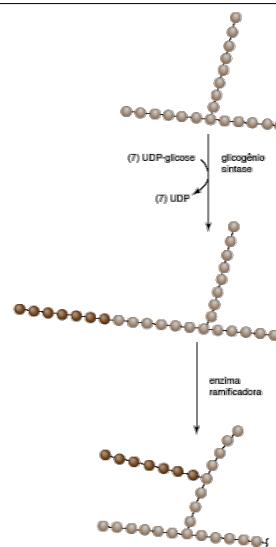
- Enzimas envolvidas:
- Glicogênio Sintase:
  - Não sintetiza glicogênio do zero;
  - Necessita de um iniciador;
  - Proteína Glicogenina.
- Enzima Ramificadora do Glicogênio.



Síntese do Glicogênio

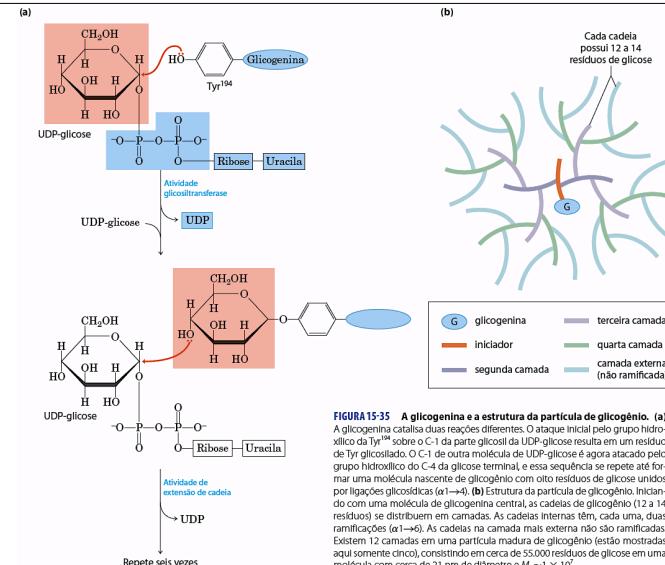


Síntese da Ramificação



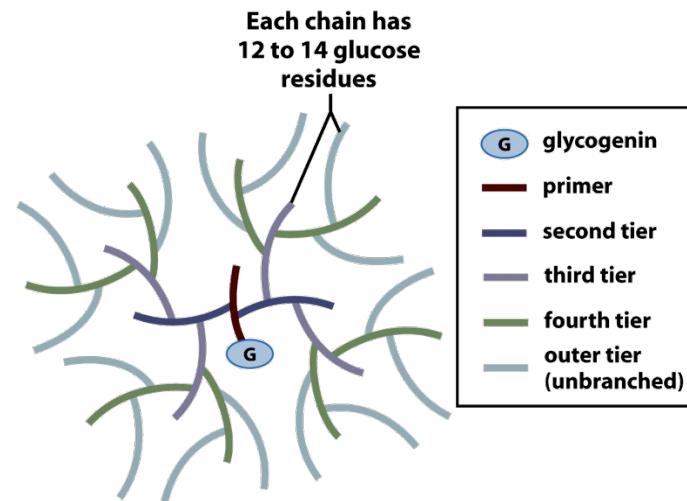
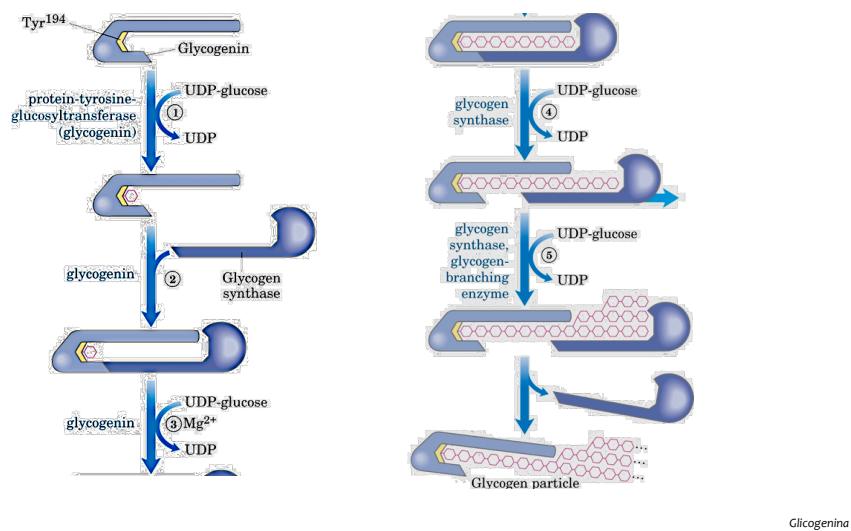
## Glicogenina

- Uma enzima que se auto glicosila;
- Usa resíduos de UDP-Glucose para ligar glicose a um de seus próprios resíduos de tirosina;
- Forma uma cadeia de resíduos Glicosil em si mesma por catalisar a adição de 7 resíduos de glicose, com ligações  $\alpha$ -1,4;
- Glicogenina glicosilada serve de iniciador para a síntese de glicogênio.



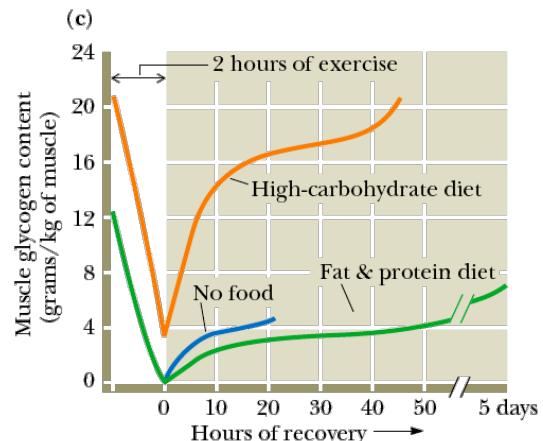
**FIGURA 15-35** A glicogenina e a estrutura da partícula de glicogênio. (a) A glicogenina catalisa duas reações diferentes. O ataque inicial pelo grupo hidroxílico de Tyr<sup>194</sup> sobre o C-1 da parte glicosilada do UDP-glucose resulta em um resíduo de Tyr glicosilado. O C-1 de outra molécula de UDP-glucose é agora atacado pelo grupo hidroxílico do C-4 da glicose terminal, e essa sequência se repete até formar uma molécula nascente de glicogênio com oito resíduos de glicose unidos por ligações glicosídicas ( $\alpha$ -1,4). (b) Estrutura da partícula de glicogênio. Indicando que cada cadeia tem 12 a 14 resíduos de glicose. As cadeias internas têm, cada uma, duas ramificações ( $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 6). As cadeias na camada mais externa não são ramificadas. Existem 12 camadas em uma partícula madura de glicogênio (estão mostradas aqui somente cinco), constituindo em cerca de 55.000 resíduos de glicose em uma molécula com cerca de 21 nm de diâmetro e  $M_r \sim 1 \times 10^7$ .

Ação da Glicogenina



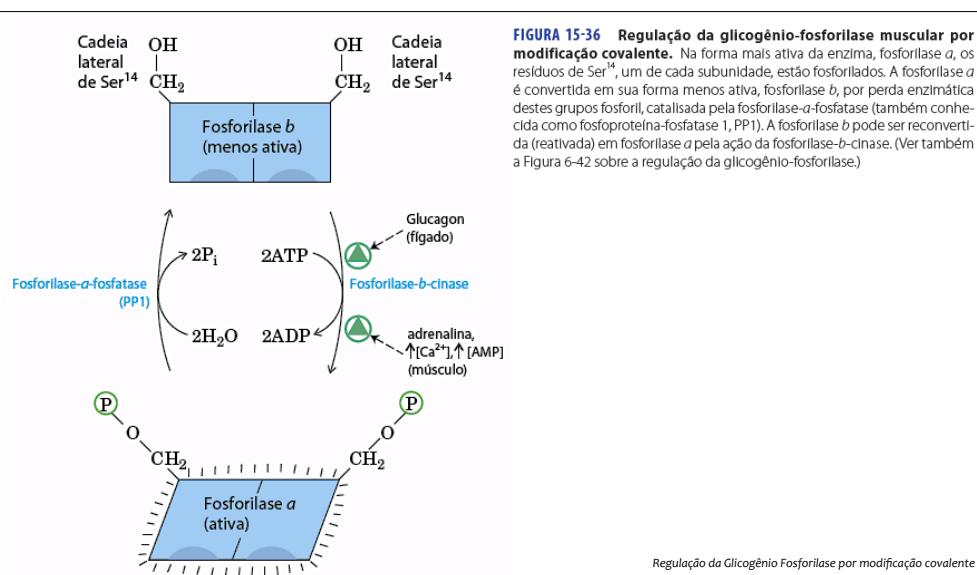
Glicogenina e a estrutura da partícula do glicogênio

## Energia e Exercício

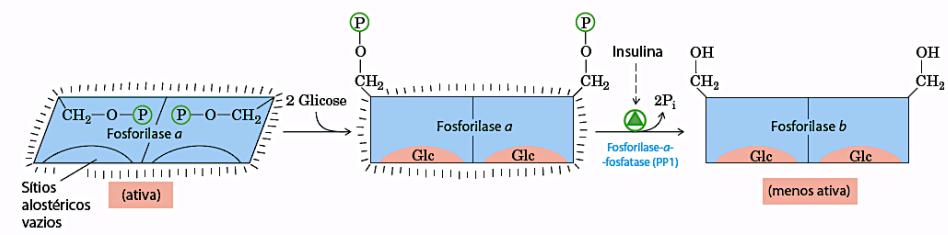


## Regulação do Metabolismo do Glicogênio

- Equilíbrio Síntese-Degradação do Glicogênio
- Glicogenólise:
  - Enzima Chave: Glicogênio Fosforilase
  - Duas formas:
    - a – Mais Ativa
    - b – Menos Ativa
- Regulação Allostérica e Hormonal
  - Ativada pela Enzima Fosforilase b quinase
  - Desativada pela Fosforilase a fosfatase



## Controle por Glicose (Fígado)



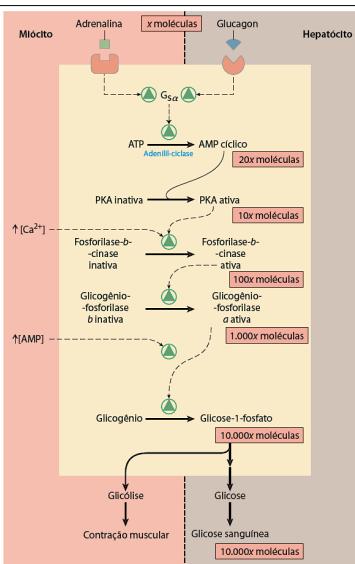
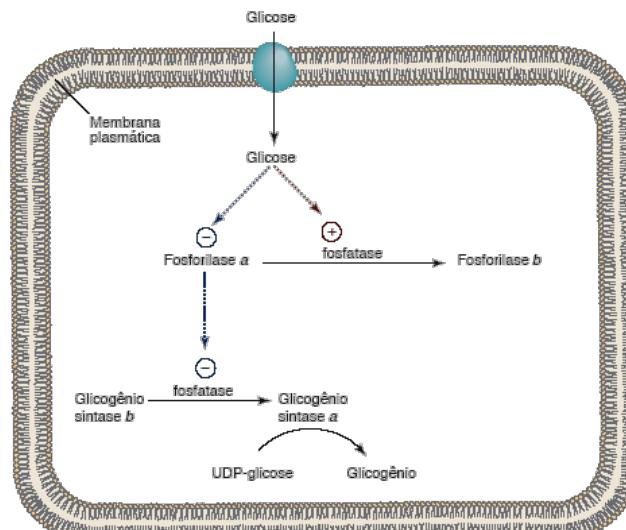
## Regulação Hormonal

### Glucagon:

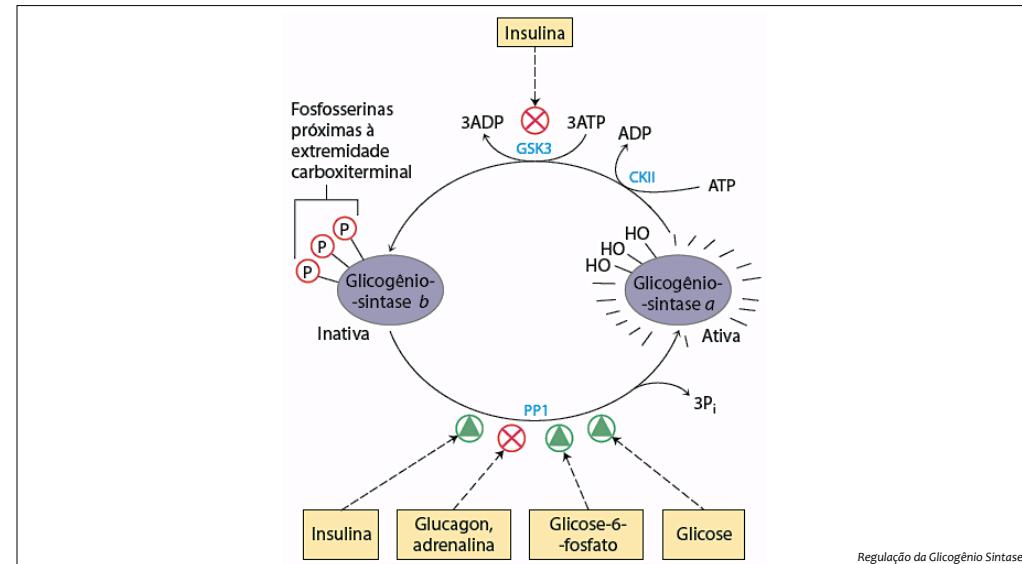
- Liberado pelas células  $\alpha$  do pâncreas em resposta a níveis baixos de glicose no sangue;
- Jejum ou Fome.
- Estimula Glicogenólise no Fígado:
  - Disponibilidade de Glicose para os tecidos.

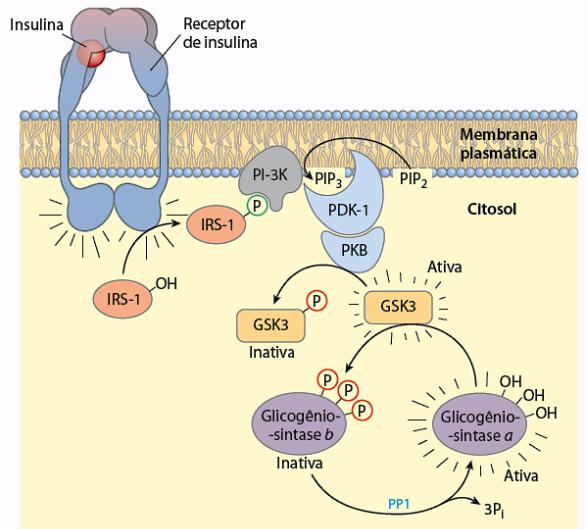
### Epinefrina:

- Liberado pela medula adrenal em resposta a estresse;
- Hormônio do “medo, fuga ou luta”;
- Estimula Glicogenólise no Fígado, Coração e Músculo Esquelético.

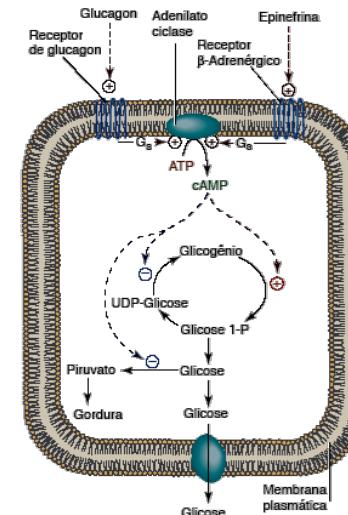


**FIGURA 15-37** Mecanismo de cascata da ação da adrenalina e do glucagon. Tanto a adrenalina nos miócitos (à esquerda) como o glucagon nos hepatócitos (à direita) ligam-se a receptores específicos de superfície e ativam uma proteína de ligação a GTP,  $G_{\text{S}\alpha}$  (ver Figura 12-4). Esta proteína quando ativada provoca uma elevação na [cAMP], o que ativa PKA. Isto inicia uma cascata de fosforilações; PKA ativa a fosforilase-b-cinase, que ativa a glicogênio-fosforilase. Tais cascatas causam uma grande amplificação do sinal inicial; os números nos retângulos em cor salmão são provavelmente uma subestimativa do aumento real do número de moléculas em cada estágio da cascata. A degradação do glicogênio decorrente fornece glicose, que no miocito pode suprir o ATP (via glicólise) para a contração muscular e no hepatócito é liberada para o sangue para se opor à glicose sanguínea baixa.



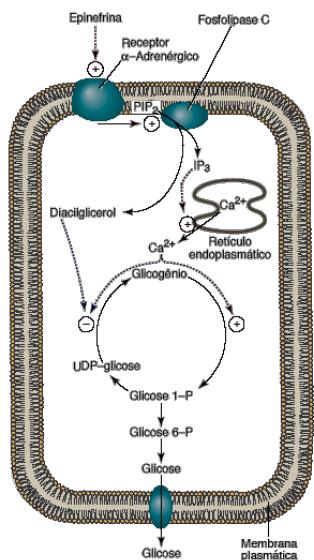


**FIGURA 15-41 O caminho a partir da insulina até a GSK3 e a glicogênio-sintase.** A ligação da insulina ao seu receptor ativa nele uma tirosina-proteína-cinase, que fosforila o substrato-1 do receptor da insulina (IRS-1). A fosfotirosina nessa proteína é então ligada pela fosfatidilinositol-3-cinase (PI-3K), que converte, na membrana, o fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP<sub>2</sub>) em fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP<sub>3</sub>). Uma proteína-cinase (PDK-1), que é ativada quando ligada ao PIP<sub>3</sub>, ativa uma segunda proteína-cinase (PKB), que fosforila a glicogênio-sintase-cinase 3 (GSK3) na sua região de pseudosubstrato, inativando-a pelos mecanismos mostrados na Figura 15-40b. A inativação da GSK3 permite que a fosfoproteína-fosfatase 1 (PP1) desfosforelle e ative a glicogênio-sintase. Dessa forma, a Insulina estimula a síntese do glicogênio. (Consulte na Figura 12-16 mais detalhes sobre a ação da insulina.)



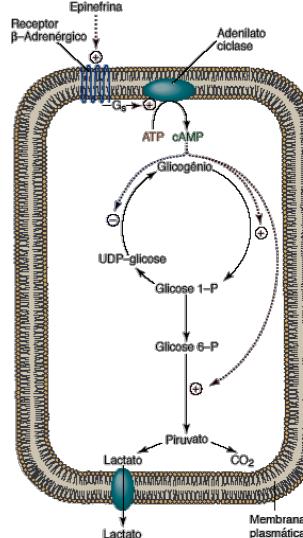
**Glucagon/Epinefrina**  
↑ Glicogenólise  
↓ Fígado

Controle Hormonal no Fígado



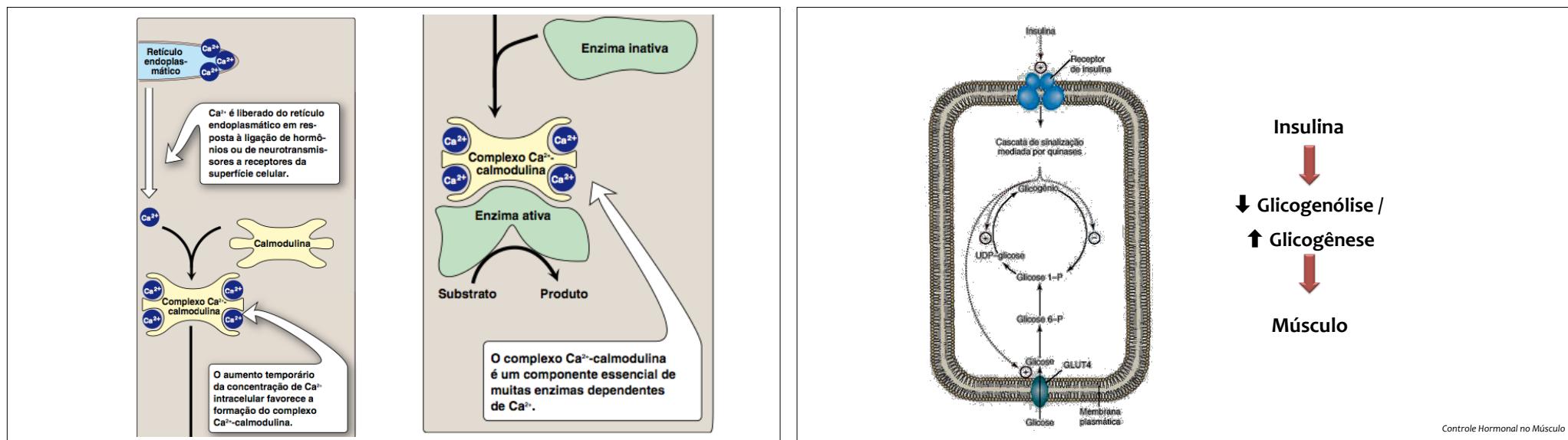
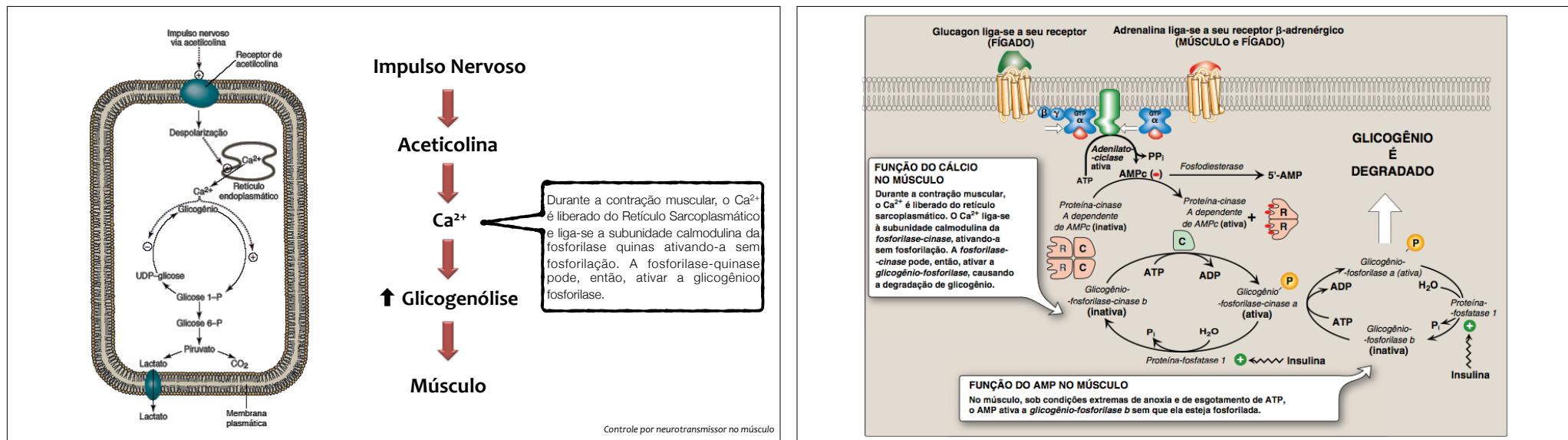
**Epinefrina**  
↑ Glicogenólise  
↓ Fígado

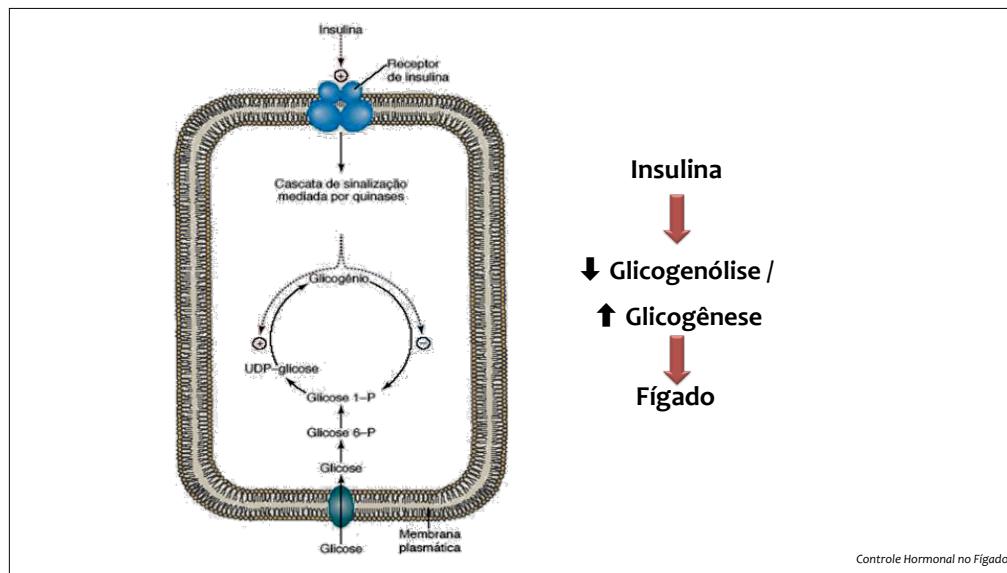
Controle Hormonal no Fígado



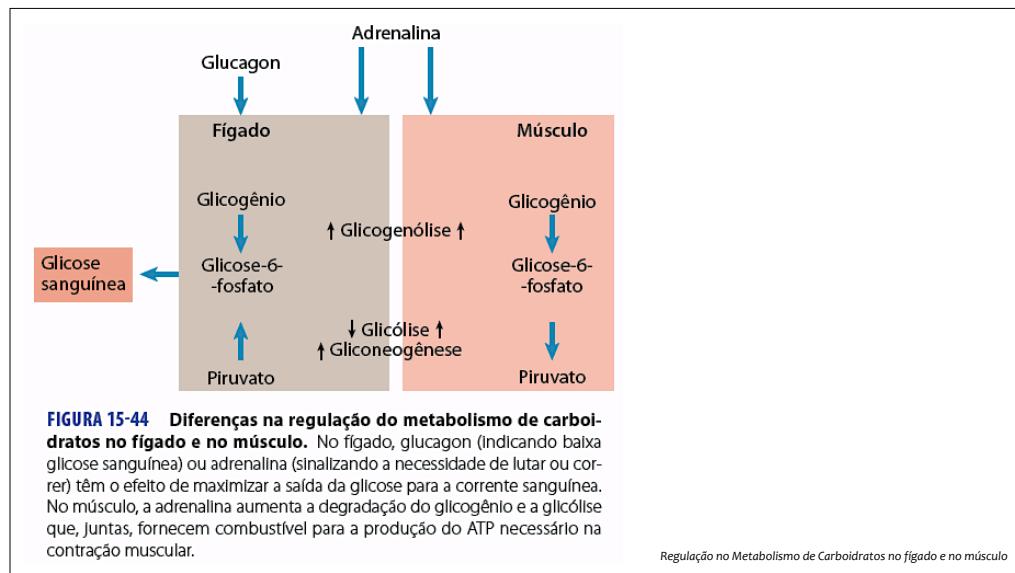
**Epinefrina**  
↑ Glicogenólise  
↓ Músculo

Controle Hormonal no Músculo



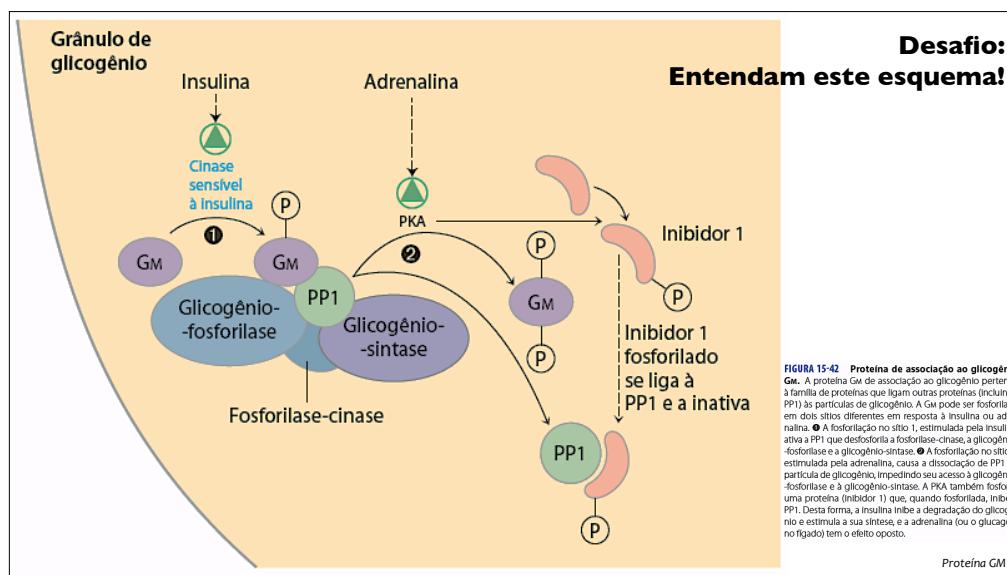


Insulina  
↓ Glicogenólise /  
↑ Glicogênese  
Fígado

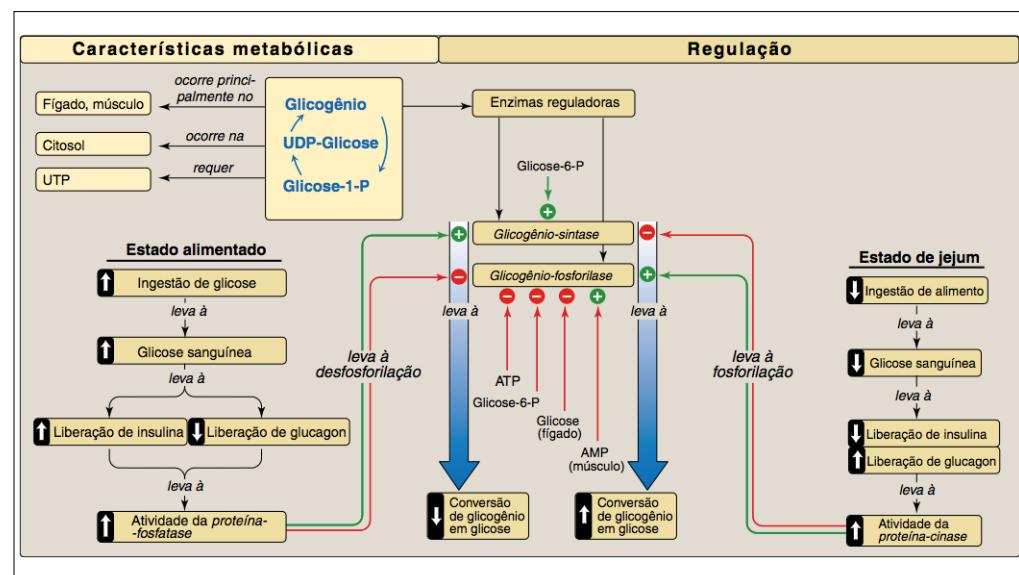


**FIGURA 15-44 Diferenças na regulação do metabolismo de carboidratos no fígado e no músculo.** No fígado, glucagon (indicando baixa glicose sanguínea) ou adrenalina (sinalizando a necessidade de lutar ou correr) têm o efeito de maximizar a saída da glicose para a corrente sanguínea. No músculo, adrenalina aumenta a degradação do glicogênio e a glicólise que, juntas, fornecem combustível para a produção do ATP necessário na contração muscular.

Regulação no Metabolismo de Carboidratos no fígado e no músculo



**FIGURA 15-42 Proteína de associação ao glicogênio GM.** A proteína GM de associação ao glicogênio pertence à família de proteínas que ligam outras proteínas (incluindo PP1) às partículas de glicogênio. A GM pode ser fosforilada em dois sitos diferentes em resposta à insulina ou adrenalina. A GM é desfosforilada por PP1. A GM desfosforilada ativa a PP1 que desfósforila a fosforilase-cinase e a glicogênio-fosforilase e a glicogênio-sintase. ② A fosforilação no sitio 2 estimulada pela adrenalina causa a dissociação da PP1 da partícula de glicogênio, impedindo seu acesso à glicogênio-fosforilase e à glicogênio-sintase. A PKA também fosforila uma proteína que se liga à GM quando fosforilada, inibe a PP1. Desse modo, a insulinina inibe a degradação do glicogênio e estimula a sua síntese, e a adrenalina (ou o glucagon no fígado) tem o efeito oposto.



## Glycogen Storage Diseases (GSDs)

Number	Enzyme deficiency	Eponym	Incidence	Hypo-glycemia?	Hepato-megaly?	Hyperlipidemia?	Muscle symptoms	Development/ prognosis	Other symptoms
GSD type 0	glycogen synthase	-		Yes	No	No	Occasional muscle cramping	Growth failure in some cases	
GSD type I	glucose-6-phosphatase	von Gierke's disease	1 in 50,000 <sup>[4]</sup> 100,000 <sup>[11]</sup> births	Yes	Yes	Yes	None	Growth failure	Lactic acidosis, hyperuricemia
GSD type II	acid alpha-glucosidase	Pompe's disease	1 in 40,000 births <sup>[9]</sup> -50,000 <sup>[12]</sup>	No	Yes	No	Muscle weakness	*Death by age ~2 years (infantile variant)	Heart failure
GSD type III	glycogen branching enzyme	Cori's disease or Forbes' disease	1 in 100,000 births	Yes	Yes	Yes	Myopathy		
GSD type IV	glycogen branching enzyme	Andersen disease	1 to 500,000 <sup>[12]</sup>	No	Yes, also cirrhosis	No	None	Failure to thrive, death at age ~5 years	
GSD type V	muscle glycogen phosphorylase	McArdle disease	1 in 100,000 <sup>[13]</sup> -500,000 <sup>[12]</sup>	No	No	No	Exercise-induced cramps, Rhabdomyolysis		Renal failure by myoglobinuria, second wind phenomenon
GSD type VI	liver glycogen phosphorylase	Hers' disease	1 in 65,000- 85,000 births <sup>[14]</sup>	Yes	Yes	Yes <sup>[15]</sup>	None	Initially benign, growth retardation follows.	
GSD type VII	muscle phosphofructokinase	Tarui's disease	1 in 1,000,000 <sup>[16]</sup>	No	No	No	Exercise-induced muscle cramps and weakness	Delayed motor development, Growth retardation	Haemolytic anaemia
GSD type IX	phosphorylase kinase, PRKAK2			Yes	Yes	Yes	None		
GSD type XI	glucose transporter, GLUT2	Fanconi-Bickel syndrome		Yes	Yes	No	None		
GSD type XII	Aldolase A	Red cell aldolase deficiency		?	?	?	Exercise intolerance, cramps		
GSD type XIII	$\beta$ -enolase	-		?	?	?	Exercise intolerance, cramps	Increasing intensity of myalgias over decades <sup>[17]</sup>	Serum CK: Episodic elevations; Reduced with rest <sup>[17]</sup>