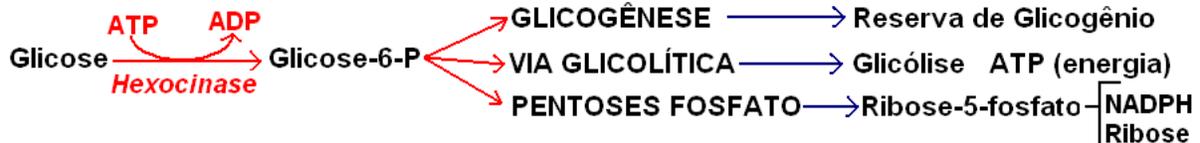


## METABOLISMO DO GLICOGÊNIO (Profª. Auxiliadora)

Após 2h de ter sido ingerida, a glicose chega a 140mg/dl de sangue, sendo então absorvida pelas células para só então ser armazenada, após a secreção de insulina.

Para esse armazenamento, a **glicose** deve ser fosforilada pela enzima *hexocinase*, aprisionando-se dentro das células. No formato de **glicose-6-fosfato** ela pode então dar início a 3 vias distintas: a **glicogênese** (armazenamento em forma de **glicogênio**), a **via glicolítica** (uso de glicose para fornecimento de energia para todo o corpo) ou a **via das pentose fosfato**.



**OBS<sup>1</sup>:** Quando há excesso de glicose no corpo, esse açúcar, por meio de enzimas e outros substratos, é convertido em ácidos graxos, dando origem a gordura corporal.

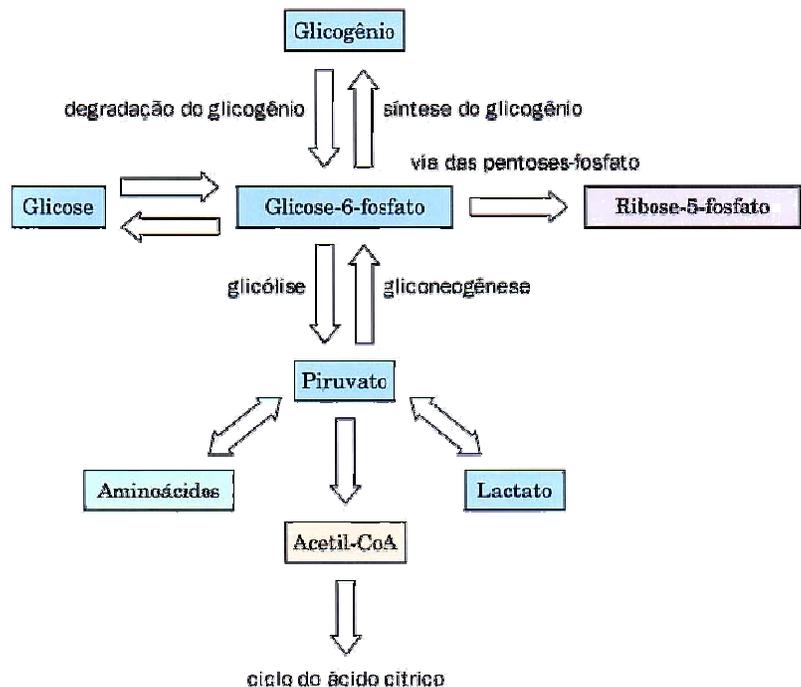
### GLICOGÊNESE

É a formação de **glicogênio** a partir do armazenamento de glicose pelo corpo.

O glicogênio é uma molécula de polissacarídeo com ligações  $\alpha$ -(1;4), possuindo inúmeras ramificações de ligação  $\alpha$ -(1;6). Desse polissacarídeo, apenas uma extremidade é redutora e o restante, extremidades não redutoras.

É a partir dessas extremidades não redutoras das ramificações que, dependendo da necessidade do organismo, são liberadas as moléculas de glicose simultaneamente.

O glicogênio ao ser sintetizado é armazenado no fígado ou músculos, sendo utilizado como fonte de energia, entre uma refeição e outra, quando os níveis glicêmicos caem.



### Armazenamento de glicose e de glicogênio no organismo (adulto, 70Kg)

Tecidos	Tipos	Quantidade	% da massa tecidual	Calorias
fígado	glicogênio	75 g	3–5 %	300
músculo	glicogênio	250 g	0,5–1,0%	1.000
sangue e líquidos extracelulares	glucose	10 g	—	40

**Distribuição tecidual das reservas energéticas de carboidratos (adulto, 70 kg).**

Esse glicogênio pode ser formado a partir da adição de glicose a uma cadeia de glicogênio pré-existente ou através de uma proteína iniciadora chamada *glicogenina*, necessária para a síntese de glicogênio quando não há mais reserva deste.

A *glicogenina* se autocatalisa, fazendo com que resíduos de glicose se liguem à **tirosina-194** de sua cadeia, para que com auxílio da *glicogênio-sintetase* haja a formação de uma nova cadeia de glicogênio para armazenamento. A glicogênese a partir de *glicogenina* ocorre com maior frequência nos músculos.

**OBS<sup>2</sup>:** Para que ocorra a formação de glicogênio, a insulina deve estar sendo sintetizada e reconhecida pelas células de maneira adequada.

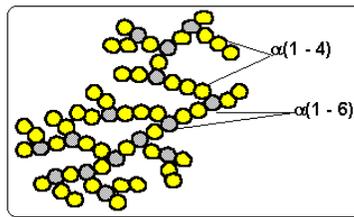
**OBS<sup>3</sup>:** O tecido muscular armazena mais glicogênio que o fígado por ter maior massa.

### ATIVAÇÃO DA GLICOSE E SUA ADIÇÃO À MOLÉCULA DE GLICOGÊNIO

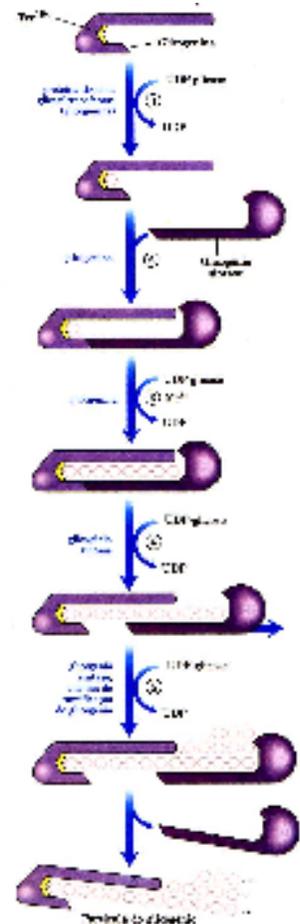
Para que a glicose seja incorporada ao glicogênio, ela deve estar na sua **forma ativada**, estando ligada a um nucleotídeo de uracila, constituindo a **uridina difosfato glicose (UDP-Glicose)**.



**Formação da UDP-glicose:**  
 Glicose + ATP → Glicose-6-fosfato + ADP  
 ✓ *hexocinase*  
 Glicose-6-fosfato ↔ Glicose-1-fosfato  
 ✓ *fosfoglicomutase*  
 Glicose-1-fosfato + UTP ↔ UDP-Glicose + PPi  
 ✓ *UDP-glicose pirofosforilase*



GLICOGÊNIO



### GLICOGENINA COMO ACEPTOR DE RESÍDUOS DE GLICOSE

A *glicogênio-sintase* não pode iniciar a síntese das cadeias utilizando a glicose livre como aceptor de uma molécula de glicose da UDP-glicose. A glicogenina funciona como primer (iniciador), pois a enzima glicogênio sintase só pode adicionar glicosilas se a cadeia contiver mais de quatro oses.

O C-1 da primeira unidade dessa cadeia é ligado de modo covalente à hidroxila fenólica de uma tirosina (194) específica da glicogênina.

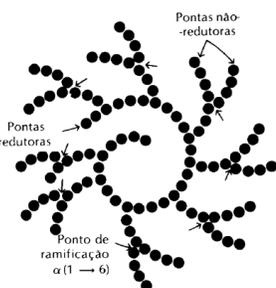
A glicogenina autocatalisa a adição de oito unidades de glicose provenientes da UDP-glicose. Essa cadeia serve como aceptor dos resíduos de glicose.

### FORMAÇÃO DE RAMIFICAÇÕES

O glicogênio é um polímero ramificado. As ramificações são importantes porque aumentam a solubilidade do glicogênio e a velocidade de síntese e de degradação da molécula.

As ramificações são formadas em um intervalo de oito a doze resíduos de glicosil. As ramificações aumentam o número das extremidades não redutoras nas quais novos resíduos de glicose podem ser adicionados ou removidos.

A ramificação é catalisada pela *enzima ramificadora*. As ligações α-(1,6), encontradas no ponto de ramificação são formadas pela enzima **ramificadora do glicogênio: Amilo (1,4)→(1,6) transglicosilase**.



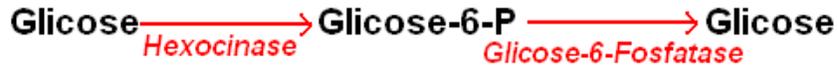
**OBS<sup>4</sup>:** Enquanto a *glicogênio sintase* adiciona cerca de 11 resíduos de glicose na formação da cadeia de glicogênio, a *enzima ramificadora* transfere certos segmentos de glicose para a ligação α-(1;6), tornando a cadeia de glicogênio mais ramificada, para então haver uma maior demanda de glicose.



**GLICOGENÓLISE**

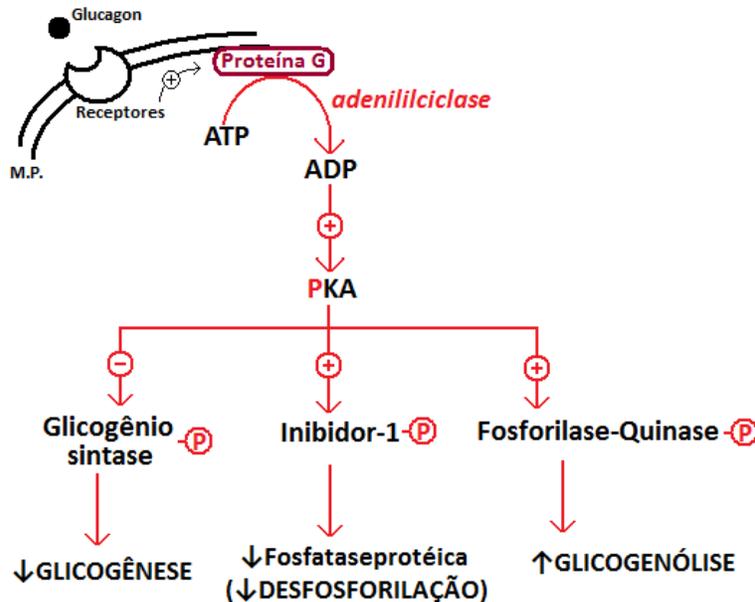
É a quebra de glicogênio pelo fígado (para os demais tecidos do corpo) ou pelo tecido muscular (para uso próprio exclusivo) para a liberação de glicose e utilização desta para obter energia. Quando os níveis sanguíneos de glicose diminuem, o **glucagon** é o hormônio liberado.

**OBS<sup>5</sup>:** O glicogênio armazenado pelo fígado pode ser utilizado como forma de energia para os diversos tecidos do corpo devido a este órgão possuir a enzima *glicose-6-fosfatase*, que retira a glicose-6-fosfato da célula, podendo ser utilizada, então, como fonte de energia. Diferentemente dos músculos, que não possuem essa enzima. A única maneira que o músculo pode servir como tecido de reserva energética é por meio da **via glicolítica anaeróbica**, dando origem ao **lactato**, que entra na **gliconeogênese** no próprio fígado.

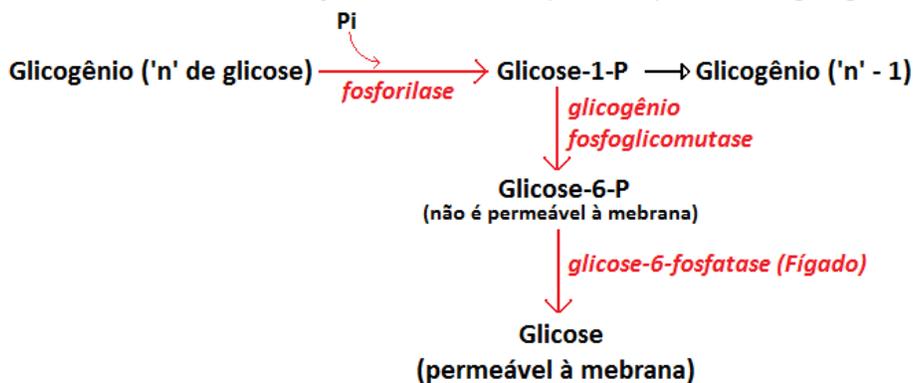


Para que haja a glicogenólise, o hormônio glucagon deve ser secretado na corrente sanguínea. Esse hormônio, ao ser captado por seus respectivos receptores nas células, ele ativa a **proteína G estimulante**, que por sua vez ativa a enzima *adenilato (adenilil) ciclase* no interior da membrana. Essa enzima transforma ATP em AMP<sub>Cíclico</sub>, que por sua vez ativa a **proteína quinase dependente de AMP<sub>C</sub> (PKA)**, que só é ativada quando a concentração de AMP<sub>C</sub> está alta). Essa PKA em atividade inibe a glicogênese, por ativar a fosforilação de algumas enzimas:

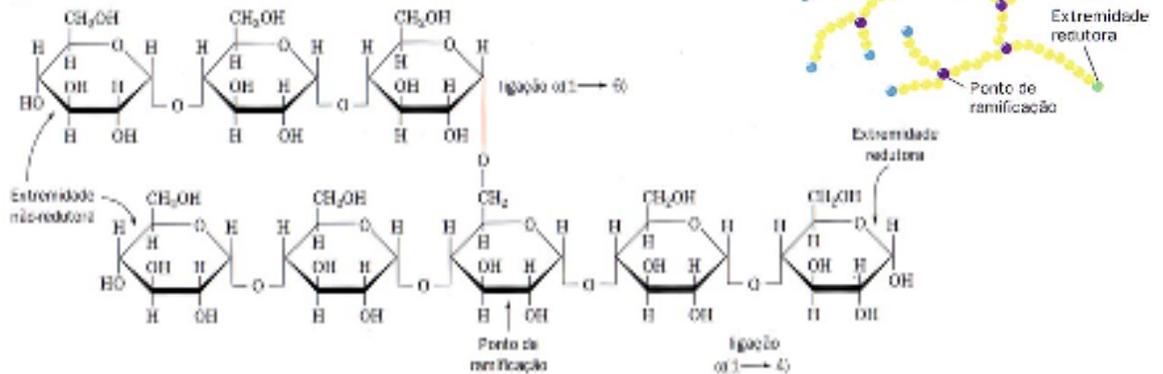
- ✓ A PKA fosforila (inativa) a *glicogênio sintetase*, a enzima produtora de glicogênio (glicogênese).
- ✓ A PKA fosforila (ativa) a *fosforilase-quinase*, enzima que tem como função fosforilar (ativar) a enzima *glicogênio fosforilase*, que promove, de fato, a **glicogenólise**.
- ✓ A PKA fosforila também a proteína *inibidor-1* (ativa), a qual inibe a atividade da enzima *fosfatase-protéica*, que faria a desfosforilação da *fosforilase quinase* e, conseqüentemente, da *fosforilase* (enzima supra citada, responsável pela glicogenólise). Isso diminui a desfosforilação das enzimas responsáveis pela degradação do glicogênio.



Então, com o aumento da PKA e a ativação da *fosforilase*, é possível que ocorra a glicogenólise:



1. O glicogênio é uma molécula ramificada. A *fosforilase* libera os resíduos de glicose que estão nas extremidades não redutoras simultaneamente, para que haja uma grande demanda de glicose, justamente na ligação  $\alpha$ -(1;4). Note que o glicogênio possui apenas uma extremidade redutora (figura ao lado).



2. A *fosforilase* libera a glicose na forma de **glicose-1-fosfato**, sendo transformada em **glicose-6-fosfato** (não é permeável à membrana plasmática) através da enzima *fosfoglicomutase*.
3. A *glicose-6-fosfatase* (do fígado) converte a glicose-6-P em **glicose** (permeável à membrana), que será transferida ao sangue para ser usada pelos demais tecidos do corpo como fonte de energia.

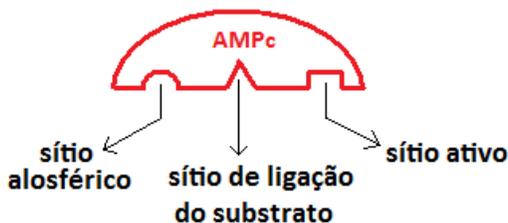
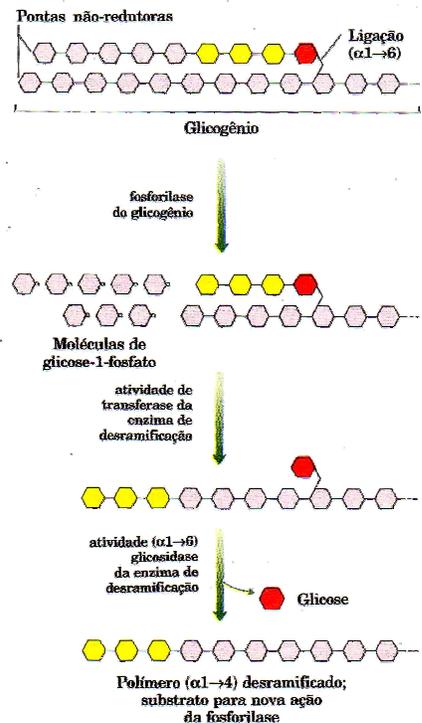
**OBS<sup>6</sup>:** Acontece que o glicogênio é uma molécula ramificada, e a *fosforilase* só atua até o 3º resíduo de glicose de uma ramificação. Como isso, entra em ação a enzima  $\alpha$ 1-4-glicano transferase, que transfere esse trio de glicoses para outra extremidade da molécula de glicogênio para, só então, serem hidrolisadas novamente pela *fosforilase*. A glicose restante da ramificação é hidrolisada pela enzima  $\alpha$ 1-6-glicosidase.

**OBS<sup>7</sup>:** A *fosforilase* muscular difere da *fosforilase* hepática pois aquela pode ser ativada independentemente de AMP<sub>C</sub>, ativando-se pela liberação de Ca<sup>2+</sup> no citoplasma das fibras musculares no momento da contração.

A glicogenólise continua acontecendo até que o indivíduo se alimente e restitua seus níveis normais de glicose no sangue.

**IMPORTÂNCIA DA SÍNTESE E DA DEGRADAÇÃO DO GLICOGÊNIO**

- ✓ A glicogênese e glicogenólise regulam o nível de glicose no sangue e fornecem uma reserva de glicose para a atividade muscular.
- ✓ Ambas ocorrem por vias diferentes de reações, com diferentes enzimas.
- ✓ A regulação da síntese e do metabolismo do glicogênio é efetuada por efetores alostéricos e por fosforilação.
  - Quando a insulina está elevada, aumenta-se a glicogênese, como forma de armazenamento de glicose para futuras necessidades.
  - Quando o glucagon está elevado, aumenta-se a glicogenólise, devido o aumento da concentração do AMP<sub>C</sub> (que é o efetor alostérico).



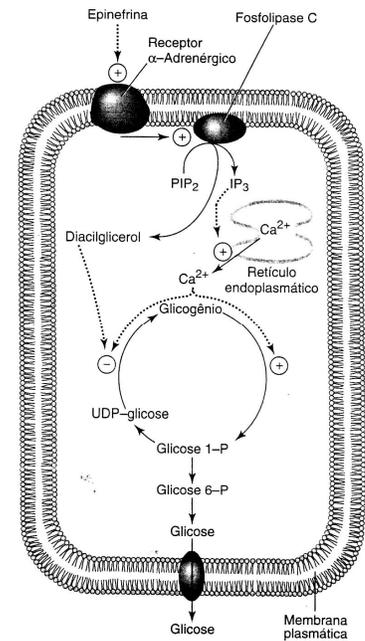
**OBS<sup>8</sup>:** Efetor alostérico é uma enzima que possui um sítio ativo, um sítio de ligação do substrato e um sítio alostérico (difere dos outros sítios de ligação). Funciona estimulando (**efetor alostérico +**) ou inativando (**efetor alostérico -**) outras enzimas. **Ex:** O AMPc é um efetor alostérico positivo da *fosforilase* e efetor alostérico negativo para a *glicogênio sintase*.

### DEGRADAÇÃO DO GLICOGÊNIO NO FÍGADO PELA EPINEFRINA

A epinefrina é um hormônio hiperglicemizante (como o glucagon) para situações de perigo ou fuga, em que o SNC necessita urgentemente de glicose como fonte de energia.

Ela se liga a receptores  $\alpha$  ou  $\beta$ -adrenérgicos:

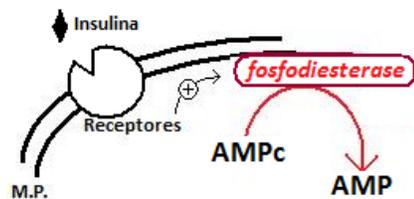
- ✓ Quando ela se liga a receptores  $\beta$ -adrenérgicos, realiza a mesma ação do glucagon: ativando a *adenilil ciclase*, aumentando as concentrações de  $AMP_C$ , estimulando os processos de glicogenólise.
- ✓ Quando ela se liga a receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, ela estimula a *fosfolipase C*, enzima que forma inositol-1,4,5-trifosfato ( $IP_3$ ) e diacilglicerol a partir de fosfatidil-inositol-4,5-difosfato ( $PIP_2$ ). O  $IP_3$  libera  $Ca^{2+}$  no citoplasma de células musculares, estimulando a glicogenólise. O diacilglicerol inibe a ação da glicogênese.



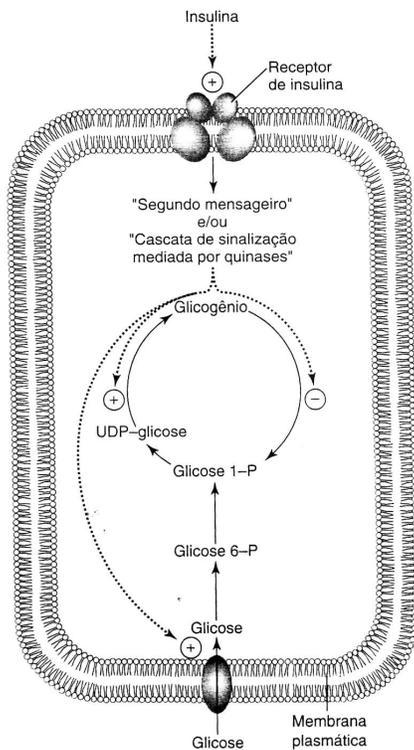
### CONTROLE NEURAL DA DEGRADAÇÃO DE GLICOGÊNIO NO MÚSCULO ESQUELÉTICO

A *fosforilase muscular*, como foi dito previamente, é diferente da *fosforilase hepática*. Ela possui 4 subunidades:  $\alpha$  e  $\beta$  (onde ocorrerá a fosforilação),  $\gamma$  (gama, sítio ativo) e  $\delta$  (delta, a *calmodulina*, que será estimulado pelo cálcio).

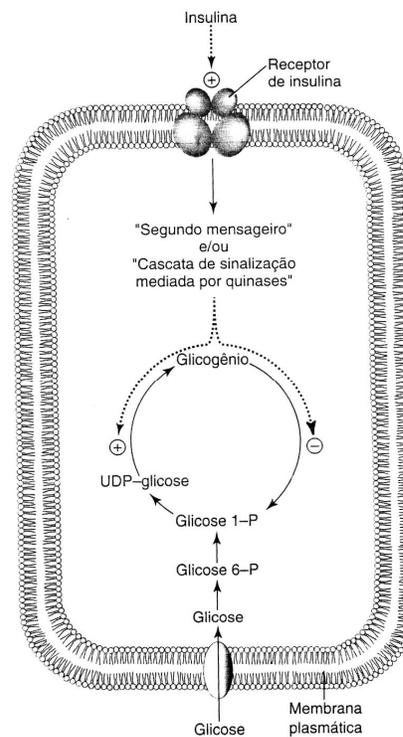
Durante o impulso nervoso, há despolarização da membrana plasmática e liberação de cálcio pelo retículo endoplasmático liso. Quando ocorre a liberação de cálcio na fibra muscular, ativa-se o sítio ativo da *fosforilase muscular*, iniciando a glicogenólise.



**OBS<sup>8</sup>:** Quando o glucagon não está em ação, a insulina, para manter a homeostase, estimula a síntese de glicogênio no músculo e no fígado. A insulina estimula a síntese de glicogênio no músculo e no fígado. Esse hormônio, ao se ligar com seus receptores, ativa a enzima *fosfodiesterase* que converte  $AMP_C$  em AMP, diminuindo os níveis de  $AMP_C$ , causando a inativação da PKA e da *fosfatase quinase* e a *fosforilase*, inibindo a glicogenólise. Isso ocorre logo após a alimentação, em que os níveis de glicose se elevam e a insulina é liberada para que ocorra a glicogênese por ação da *glicogênio sintetase*.



Músculo



Fígado

## GLICOGENOSES

São defeitos enzimáticos da glicogenólise, causando o acúmulo gradativo de glicogênio, resultando em certas patologias classificadas como glicogenoses.

### + Glicogenose Tipo I (Doença de Von Gierke)

- ✓ É a glicogenose mais frequente.
- ✓ Doença hepática caracterizada pela deficiência da atividade da enzima *glicose-6-fosfatase* (enzima que quebra a glicose-6-fosfato do fígado para que ela seja utilizada pelos variados tecidos do corpo), resultando no acúmulo de **glicose-6-fosfato**.
- ✓ Esse defeito resulta em um quadro de hipoglicemia caso o indivíduo não se alimente regularmente.
- OBS:** A glicogenólise ocorre normalmente (a quebra do glicogênio pela enzima *fosforilase*), o que não ocorre é a liberação dessa glicose para a demandar energética do corpo.
- ✓ A glicose-6-fosfato ativa a síntese do glicogênio, utilizada na via das pentosefosfato e na via glicolítica, ativando mais ainda essas vias metabólicas devido ao seu acúmulo. Desse modo, seu excesso gera NADPH e ribose (purinas), que tem como subproduto de sua degradação **ácido úrico**, podendo gerar **gota** (artrite úrica).
- ✓ A deficiência da glicose-6-fosfatase impede a formação da glicose a partir do glicogênio (glicogenólise), do lactato e de aminoácidos.
- ✓ A glicose-6-fosfato é degradada pela via glicolítica: o piruvato e o lactato sanguíneo apresentam-se elevados.
- ✓ A hipoglicemia estimula a lipólise (elevação dos ácidos graxos, dos triglicerídeos e do colesterol, desenvolvendo um fígado gorduroso e uma acidose metabólica) por não dispor da energia limpa da glicose.
- ✓ Síntese protéica reduzida.
- ✓ **Sintomas clínicos:** Hipoglicemia, hepatoesplenomegalia com aumento acentuado do volume abdominal.
- ✓ **Tratamento:** Anastomose da veia porta, desviando a circulação porta e fazendo o sangue circular diretamente do intestino para circulação sistêmica, para que a glicose seja utilizada.

### + Glicogenose Tipo II (Doença de Pompe)

- ✓ Deficiência da enzima lisossomal ( $\alpha$ -1,4-*glicosidase*), que degrada o glicogênio presente nos lisossomos, resultando no acúmulo de glicogênio nessas organelas das células de todo o organismo, impedindo os lisossomos de realizarem suas funções.
- ✓ Doença grave, fatal.
- ✓ Geralmente, não ultrapassa os dois anos de vida (falência múltipla dos órgãos em especial insuficiência cardíaca).

### + Glicogenose Tipo III (Doença de Cori)

- ✓ Deficiência da enzima desramificadora ( $\alpha$ -*glucanotransferase* e *amiló-1,6-glicosidase*).
- ✓ Acúmulo do glicogênio não degradado (pontos de ramificação  $\alpha$ (1-6)).
- ✓ Hipoglicemia leve, pois ocorre a degradação do glicogênio (a fosforilase atua nas extremidades não-redutoras das ramificações, até o ponto de ramificação) até certa parte.
- ✓ Evolução benigna.

### + Glicogenose Tipo IV (Doença de Anderson)

- ✓ Deficiência da enzima ramificadora (transferases) *Amilo (1,4)→(1,6) transglicosilase*. Como o glicogênio deve ser uma molécula muito ramificada, com o defeito dessa enzima, a molécula torna-se então linear, com pouca capacidade de fornecer glicose, por só possuir uma extremidade não redutora.
- ✓ Glicogênio formado é do tipo linear, apresentando ligações apenas  $\alpha$  (1-4).
- ✓ Estrutura semelhante à amilopectina vegetal (amilopectinose).
- ✓ Hipoglicemia e hepatomegalia
- ✓ Doença hepática grave que envolve a destruição dos hepatócitos.
- ✓ Doença grave (crianças óbito nos primeiros anos de vida), pois o glicogênio é reconhecida como uma substância estranha.

### + Glicogenose Tipo V (Doença de McArdle)

- ✓ Deficiência da enzima fosforilase muscular.
- ✓ Metabolismo do glicogênio hepático normal.
- ✓ Acúmulo do glicogênio muscular.
- ✓ Deficiência da produção de lactato.
- ✓ Aumento da gliconeogênese protéica.
- ✓ Diagnóstico: Paciente submetido a exercícios musculares extenuantes.

<i>Tipo</i>	<i>Enzima defeituosa</i>	<i>Órgão afetado</i>	<i>Glicogênio no órgão afetado</i>	<i>Características clínicas</i>
I DOENÇA DE VON GIERKE	Glicose 6-fosfatase ou sistema de transporte	Fígado e rim	Quantidade aumentada; estrutura normal.	Dilatação maciça do fígado. Atraso de desenvolvimento. Hipoglicemia grave, cetose, hiperuricemia, hiperlipemia.
II DOENÇA DE POMPE	$\alpha$ -1,4-Glicosidase (lisossômica)	Todos os órgãos	Aumento maciço da quantidade estrutura normal.	Insuficiência cardiorrespiratória causa morte, geralmente antes de dois anos de idade.
III DOENÇA DE CORI	Amilo-1,6-glicosidase (enzima desramificadora)	Músculo e fígado	Quantidade aumentada; ramificações externas curtas.	Como o tipo I, mas com evolução mais suave.
IV DOENÇA DE ANDERSEN	Enzima ramificadora ( $\alpha$ -1,4 $\rightarrow$ $\alpha$ -1,6)	Fígado e baço	Quantidade normal; ramificações externas muito longas.	Cirrose progressiva do fígado. Insuficiência hepática causa morte, geralmente antes de dois anos de idade.
V DOENÇA DE McARDLE	Fosforilase	Músculo	Quantidade moderadamente aumentada; estrutura normal.	Capacidade limitada de execução de exercício violento, devida a câimbras musculares dolorosas.  o paciente é normal e bem desenvolvido.
VI DOENÇA DE HERS	Fosforilase	Fígado	Quantidade aumentada.	Como o tipo I, mas com evolução mais suave.
VII	Fosfofrutocinase	Músculo	Quantidade aumentada; estrutura normal.	Como o tipo V.
VIII	Fosforilase cinase	Fígado	Quantidade aumentada; estrutura normal.	Dilatação hepática leve. Hipoglicemia leve.

Nota: Os tipos I a VII são herdados como autossômicos recessivos. O tipo VIII é ligado ao sexo.