

DEPARTAMENT DE BIOQUÍMICA I BIOLOGIA MOLECULAR  
**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**EVOLUCIÓ DELS MECANISMES DE CONTROL  
DEL METABOLISME DEL GLICOGEN**

**DANIEL CIFUENTES BUIRA**

Barcelona, maig de 2006

Programa de Doctorat de Biotecnologia  
Bienni 2000-2002

## **A. PRESENTACIÓ I OBJECTIUS**



## **PRESENTACIÓ I OBJECTIUS:**

Els resultats que es detallen en aquesta memòria són fruit de l'estudi de les relacions que s'estableixen entre els enzims implicats en el metabolisme del glicogen i de com les adaptacions evolutives d'aquests enzims configuren la funció dels teixits en l'homeòstasi de la glucosa.

En el moment d'iniciar aquest projecte es coneixia que la GK és més efectiva que l'HK1 a l'hora de promoure l'activació al·lostèrica de la GS hepàtica induïda per G6P, però es desconeixia el mecanisme molecular subjacent en aquest comportament, i més quan ambdós isoenzims d'hexoquinasa activen per igual a la isoforma muscular de la GS.

El primer objectiu d'aquesta tesi fou recopilar les seqüències de les glicogen sintases dels genomes disponibles a fi establir la filogènia d'aquest enzim en eucariotes i en particular per a comprendre l'origen evolutiu de les diferències funcionals entre les isoformes hepàtica i muscular.

A continuació vàrem abordar estudis funcionals en un sistema cel·lular que depenia de l'expressió de la GK per sintetitzar glicogen, a fi d'esbrinar les característiques bioquímiques responsables de la major eficiència per promoure la síntesi de glicogen de la GK en front de l'HK1. També estudiàrem la relació entre l'activació al·lostèrica de la glicogen sintasa i l'activació covalent per desfosforilació.

El següent objectiu sorgeix de l'observació de que les diverses isoformes dels enzims implicats en el metabolisme del glicogen comparteixen patrons d'expressió similars en els diferents teixits. Estudiàrem l'evolució de les isoformes dels transportadors de glucosa, hexoquinases, glicogen sintases i glicogen fosforilases, amb la intenció d'establir les possibles correlacions entre l'evolució d'aquests enzims.

El darrer objectiu consistí en verificar que els models plantejats tenien la seva correspondència *in vivo* i que el metabolisme del glicogen és un sistema robust i modular, adaptable als canvis. La rellevància de les relacions que s'estableixen entre les distintes isoformes d'hexoquinasa i glicogen sintasa a nivell de l'organisme es van analitzar en el fetge en desenvolupament d'embrions de ratolí, doncs prèviament s'havia demostrat que aquest fetge acumula glicogen malgrat que no expressa GK fins molt després del naixement.