

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

E. CONCLUSIONS

I llavors, per no quedar com un ximple en acabat, renuncio a fer l'eixerit ara. Deixa'm pensar encara una mica més, fins demà, almenys.

Quart dia, vespres.

Umberto Eco, "*El nom de la rosa*"

E. CONCLUSIONS

- ▶ Els eucariotes no vertebrats presenten en el seu genoma un únic gen que codifica per a la glicogen sintasa, a excepció dels paràsits intracel·lulars per als quals no s'ha descrit cap gen putatiu de GS i del llevat *Saccharomyces cerevisiae* que expressa dos isoenzims que sorgeixen per un fenomen de duplicació gènica independent del que ocorre en vertebrats.

- ▶ Les isoformes de glicogen sintasa hepàtica i muscular són exclusives dels vertebrats i s'originen per duplicació gènica a partir d'un ancestre comú pre-vertebrat, així ambdós isoenzims mantenen la mateixa estructura gènica i un elevat grau de sintènia.

- ▶ Els alineaments de seqüència de les glicogen sintases eucariotes indiquen que els residus E510 i E518, descrits com a crítics per a la catàlisi en l'*HsMGS*, estan estrictament conservats en totes les GS del regne eucariota analitzades.

- ▶ El domini ric en arginines, definit per a la GS de llevat i l'*HsMGS*, és una novetat dels eucariotes i la seva seqüència es configura durant l'evolució dels protistes. La manca d'aquest domini, de forma natural com en la GS del protist *Giardia lamblia* o bé per mutagènesi dirigida, aboleix la modulació de l'activitat glicogen sintasa mediada per G6P.

- ▶ Els centres de fosforilació apareixen paulatinament al llarg de l'evolució dels eucariotes i s'incorporen a trams de seqüència que no estaven presents en les GS de procariotes. Els centres 3a i 3b són els primers en sorgir, i la seva ablació en l'*HsMGS* per mutagènesi dirigida té un efecte més gran sobre l'activitat de l'enzim que la resta de centres. La configuració definitiva dels centres 2 i 2a s'estableix en els vertebrats i els centres 1a i 1b són exclusius de les GS musculars de mamífers.

- ▶ La translocació nucleocitoplasmàtica és un comportament que només s'ha demostrat per a la isoforma muscular de mamífers. El clúster d'arginines és important per a la retenció i agregació nuclear però la informació per translocar està codificada al llarg de l'estructura de tota la proteïna.

- ▶ L'HK1 no és tan efectiva com la GK a l'hora d'activar la GS hepàtica i promoure la síntesi de glicogen en les cèl·lules FTO2B. La retroinhibició per G6P de l'HK1 implica que *in vivo* la GK sintetitza els nivells de G6P necessaris per activar la GS de forma més eficient que l'HK1. En absència de concentracions elevades de G6P, la sobreexpressió de PTG o G_L activa la síntesi de glicogen.
- ▶ Les isoformes de vertebrats dels enzims transportadors de glucosa, hexoquinases, glicogen sintases i glicogen fosforilases sorgeixen per duplicació gènica del corresponent ortòleg pre-vertebrat.
- ▶ Les isoformes majoritàries d'aquests enzims a múscul i cervell de mamífers acumulen menys mutacions amb canvi d'aminoàcid que les corresponents isoformes hepàtiques o les isoformes musculars i de cervell de vertebrats no mamífers.
- ▶ La composició G+C de les seqüències codificants dels gens dels enzims implicats en el metabolisme de glicogen varia segons el seu patró d'expressió, essent les isoformes d'expressió majoritària al fetge les que presenten el contingut de G+C més baix. Les diferències de contingut G+C entre les respectives isoformes s'incrementen a mida que pugem en l'escala evolutiva dels vertebrats, així la màxima divergència entre isoformes la trobem en els isoenzims humans.
- ▶ La combinació d'isoenzims del metabolisme del glicogen en fetge d'embrions de ratolí de setze dies de gestació és diferent a la del teixit d'animals adults. En els fetges d'embrions no expressa ni GK ni GKRP però en canvi hi ha nivells molt elevats d'HK1 i HK2 i s'expressa l'isoenzim LGS com els en els adults. Amb aquesta dotació enzimàtica, el fetge embrionari acumula tan glicogen com el fetge adult, però la mobilització i degradació dels dipòsits de glicogen en el dejuni és menor que en el teixit adult.