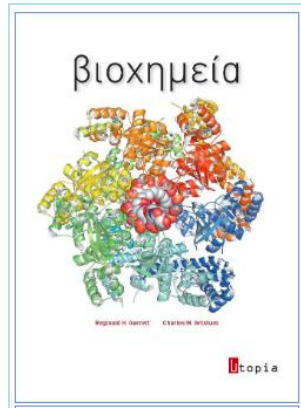


ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ



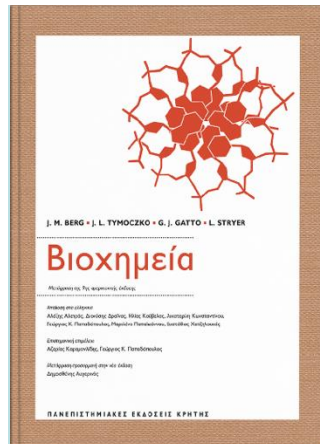
Βιοχημεία
Garrett & Grisham

Κεφ 22



Lehninger's
ΑΡΧΕΣ
ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ

§15.4



STRYER ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ

Κεφ 21



STRYER
Βιοχημεία-Βασικές Αρχές

Κεφ 24

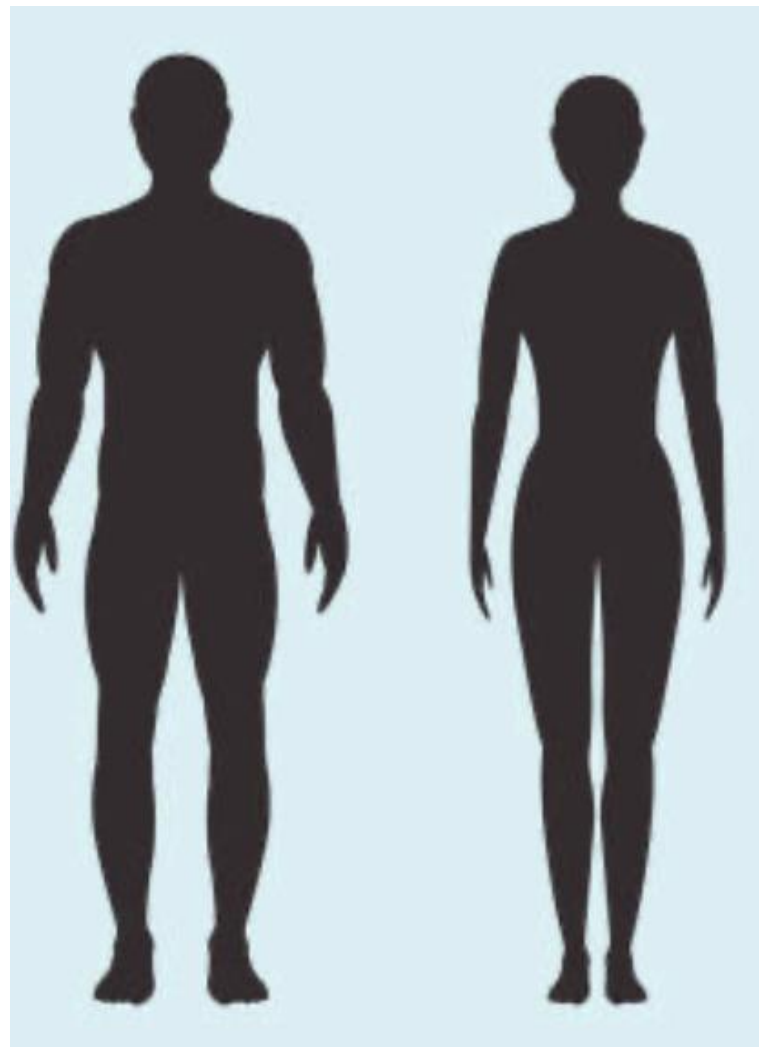
**ΠΑΝ . ΕΚΔΟΣΕΙΣ
ΚΡΗΤΗΣ**



**BROKEN HILL
PUBLISHERSLTD**

Βασική Βιοχημεία

ΣΕΛ 374, 390 (κεφάλαιο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ



**ο μεσος ανθρωπος καταναλωνει
ημερησίως :**

20-160 gr γλυκόζης

20 gr στο αίμα

75 % καταναλώνει ο εγκέφαλος

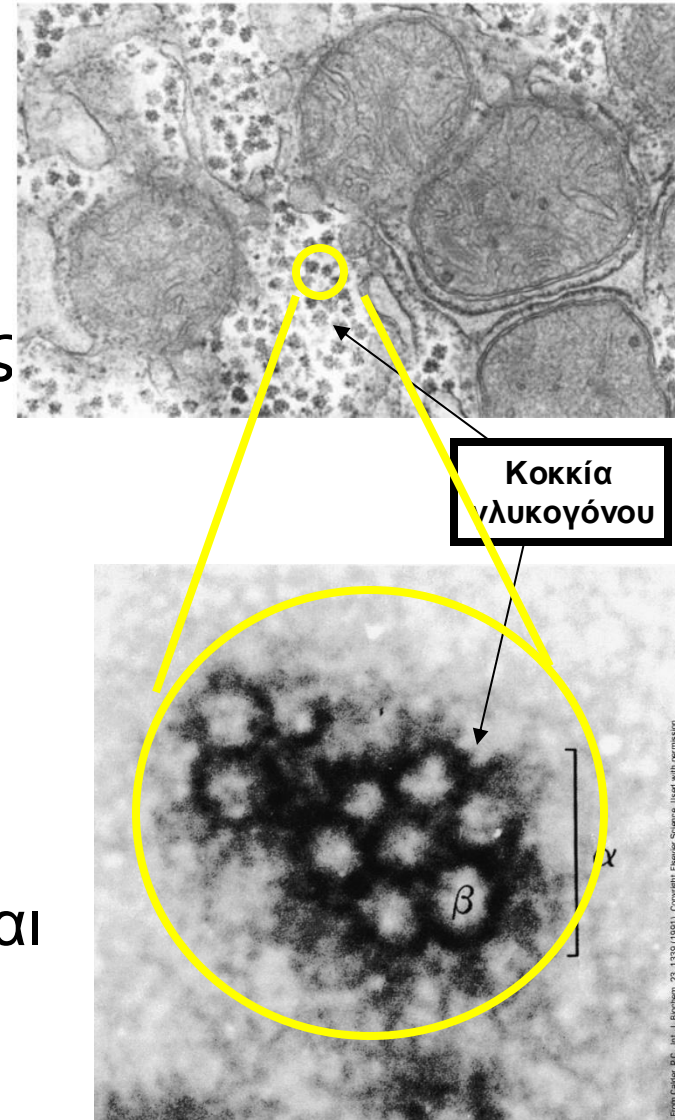
180-200 gr αποθηκευση σε γλυκογον

ΑΠΟΘΗΚΕΣ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ

- **Ήπαρ** (1/3 συνολικού))
- **Μύες** (2% w/w).
- **Η συνολική ποσότητα γλυκογόνου στους μύες είναι περισσότερη** εξαιτίας της μεγαλύτερης συνολικής μάζας τους.

Το **γλυκογόνο του ήπατος** συμμετέχει σε ρύθμιση επιπέδων γλυκόζης αίματος.

Το **γλυκογόνο των μυών** χρησιμοποιείται αποκλειστικά για παραγωγή ενέργειας.



Electron micrograph of a glycogen granule from rat skeletal muscle

ΓΙΑΤΙ Η ΓΛΥΚΟΖΗ ΑΠΟΘΗΚΕΥΕΤΑΙ ΩΣ ΠΟΛΥΜΕΡΕΣ;

Η συγκέντρωση του γλυκογόνου στο ήπαρ είναι
 $0.01 \mu\text{M}$

Η συγκέντρωση της ελεύθερης γλυκόζης θα ήταν
 0.4M

- Μυϊκά κύτταρα –Τύπου I (slow-switch) :
φτωχά σε γλυκογόνο -



κόκκινο κρέας

- Μυϊκά κύτταρα –Τύπου II (fast switch):
πλούσια σε γλυκογόνο.



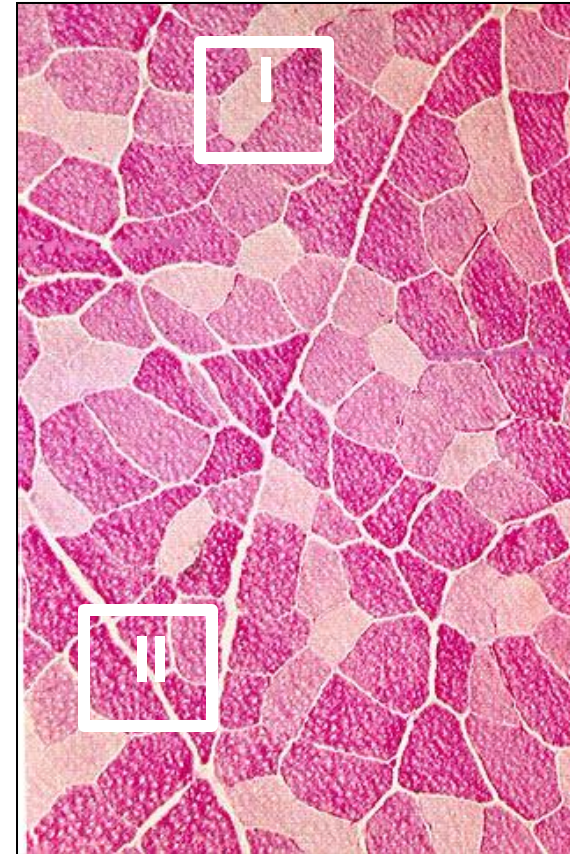
λευκό κρέας

■ Μυϊκά κύτταρα –Τύπου I (*slow-switch*) :
φτωχά σε γλυκογόνο

- πλούσια σε μυογλοβίνη και μιτοχόνδρια (αίμη)
- ήπια γλυκόλυση
- **(κόκκινο κρέας)**

■ Μυϊκά κύτταρα –Τύπου II (*fast switch*):
πλούσια σε γλυκογόνο.

- φτωχά σε μυογλοβίνη και μιτοχόνδρια
- έντονη γλυκογονόλυση
- έντονη γλυκόλυση (πρός γαλακτικό)
- **(λευκό κρέας)**



(χρώση του
για γλυκογόνο)
transverse
section
stained for
glycogen

- Το γλυκογόνο δεν έχει τόση ενέργεια όση τα λίπη
(διότι είναι λιγότερο αναγμένο)

**Ωστόσο, είναι σημαντική αποθήκη
καυσίμου (ενέργειας) διότι:**

1. Η γλυκόζη του γλυκογόνου είναι άμεσα διαθέσιμη.
3. Η γλυκόζη είναι το μόνο καύσιμο για τον εγκέφαλο,
εκτός από περιόδους παρατεταμένης νηστείας

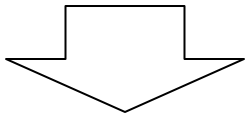
**4. Η γλυκόζη μπορεί να δώσει ενέργεια
απουσία οξυγόνου, σε αντίθεση με τα λιπ. οξέα.**

- Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ
(Claude Bernard, 1848–1860)



Fig. 1. Portrait of Claude Bernard (1).

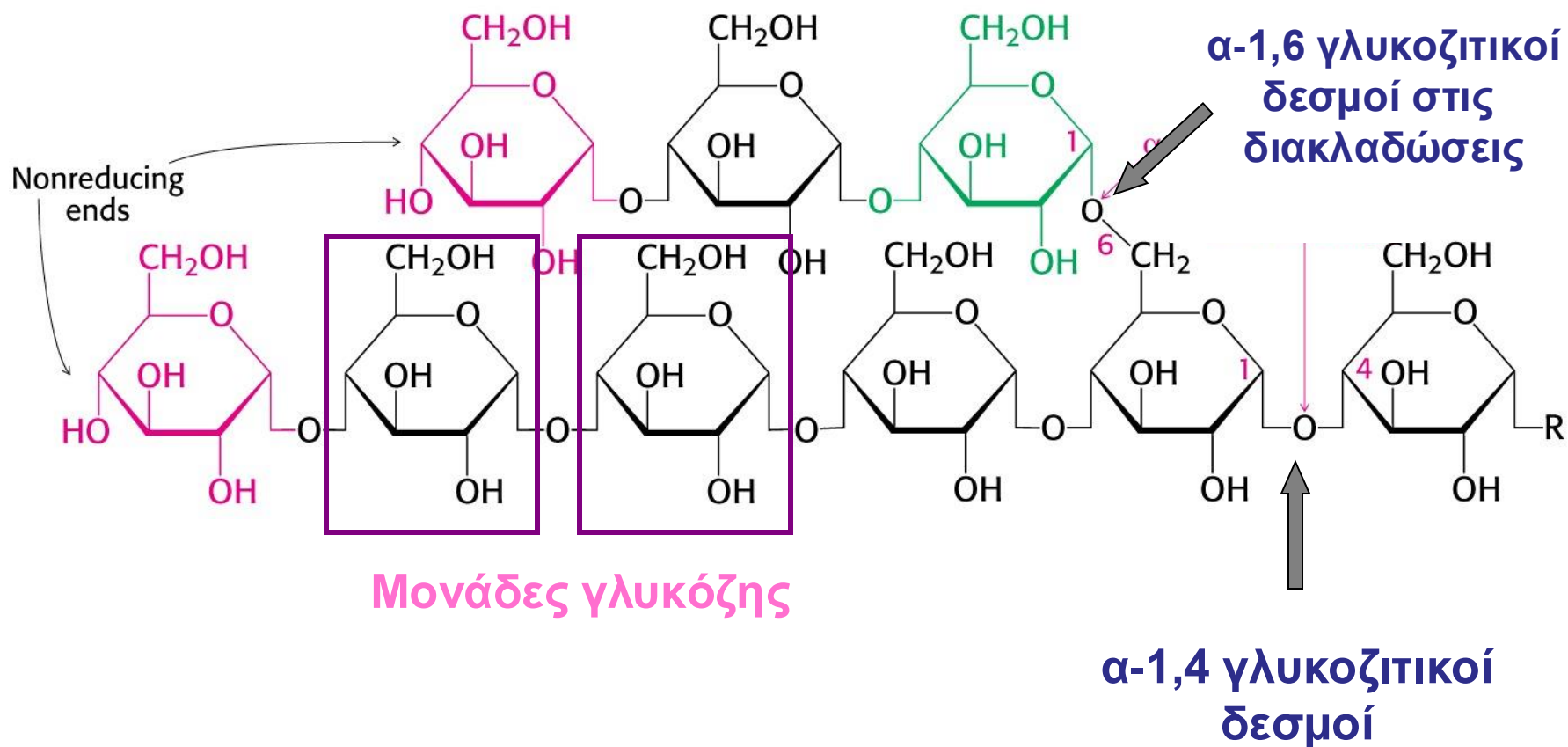
- «Carbohydrates could be stored in the liver as a polysaccharide “glycogen”»
- «Το ήπαρ μπορεί και παράγει, γλυκόζη, ακόμη και όταν:
 - δεν προέρχεται από την τροφή.
 - Έχει καταναλώσει το γλυκογόνο»



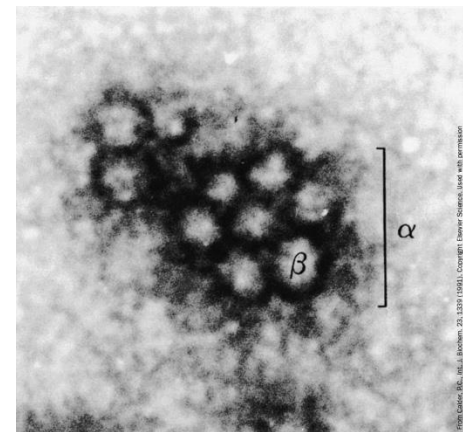
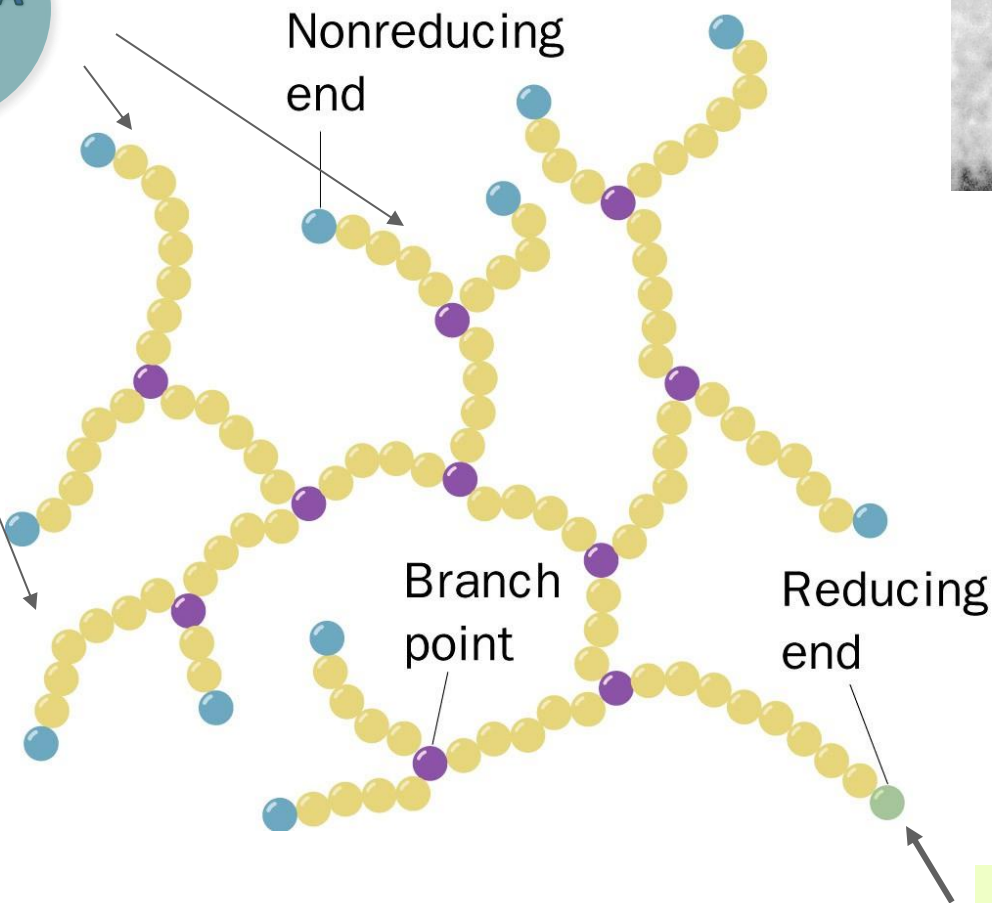
Γλυκονεογένεση



Η ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ



ΜΗ-
ΑΝΑΓΩΓΙΚΑ
ΑΚΡΑ

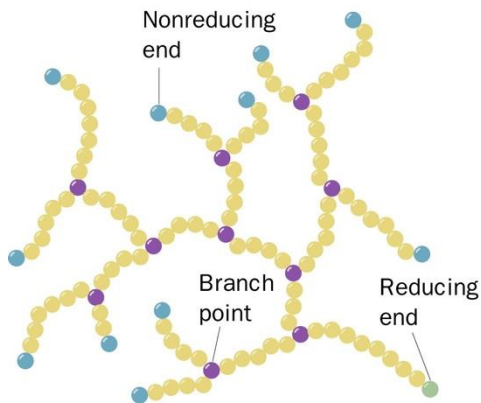
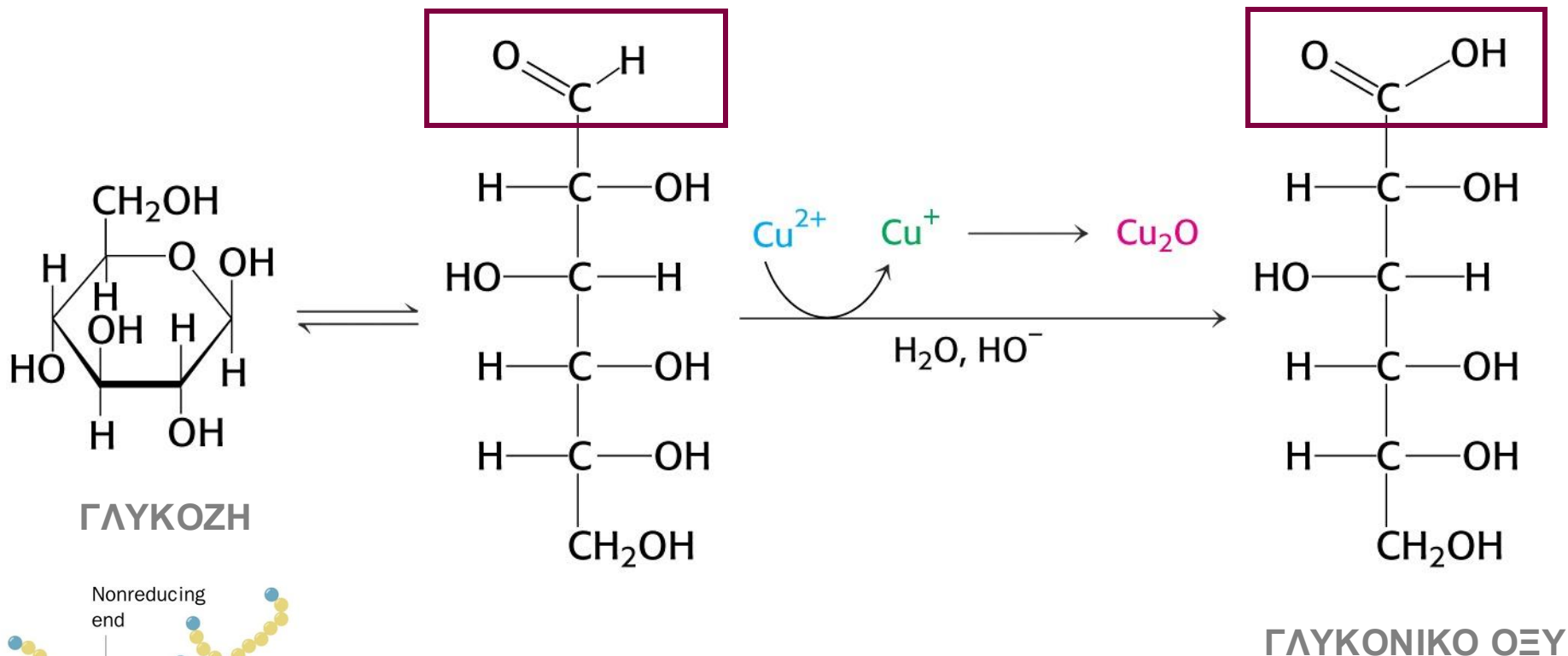


β-σωμάτια :
55K γλυκόζης και 2100
(μη-αναγωγικά) άκρα,
περίπου

ΑΝΑΓΩΓΙΚΟ
ΑΚΡΟ

ΑΝΑΓΩΓΙΚΑ ΑΚΡΑ

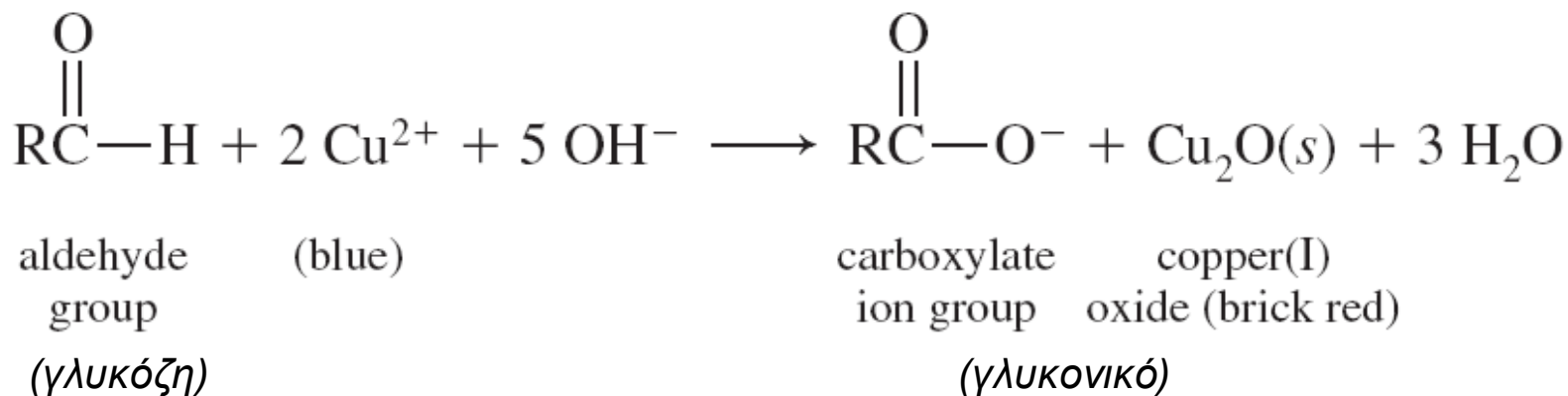
Η ελεύθερη -CHO ομάδα της γλυκόζης οξειδώνεται από οξειδωτικούς παράγοντες, όπως δια/τα χαλκού (δια/μα Fehling)*.



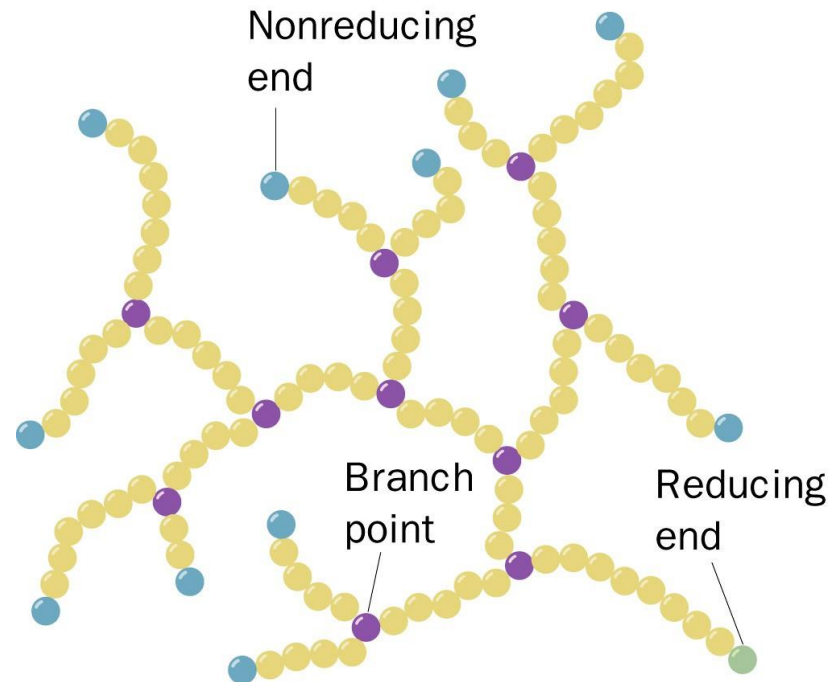
* ή τα διάλυμα Tollens, Benedict, Barfoed

ΑΝΑΓΟΝΤΑ ΣΑΚΧΑΡΑ - tests για ανίχνευση της γλυκόζης

•Αναγωγή $\text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{Cu}^{+}$ (δια/μα Fehling)
(ή $\text{Ag}^{+} \rightarrow \text{Ag}^0$ (δια/μα Tollens))
σε αλκαλικό περι/λον



ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ (ή γλυκογονόλυση)



Η Φωσφορυλάση
του γλυκογόνου
 ελευθερώνει μονάδες
 1-P-γλυκόζης

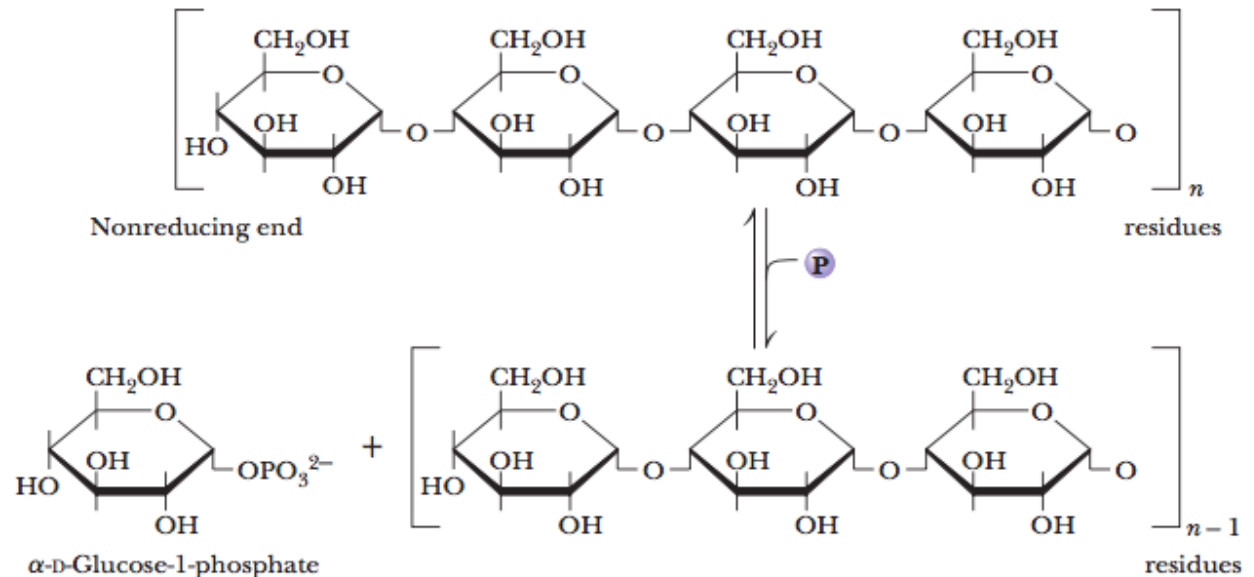
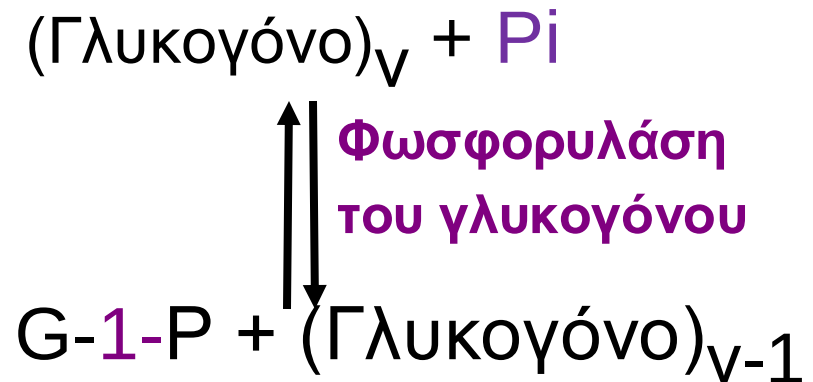
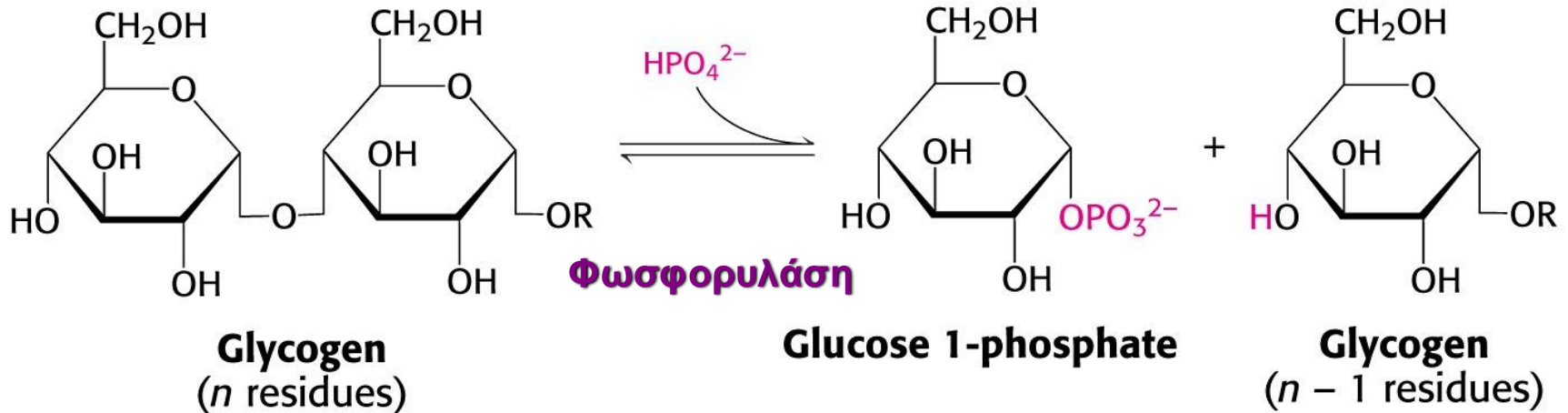
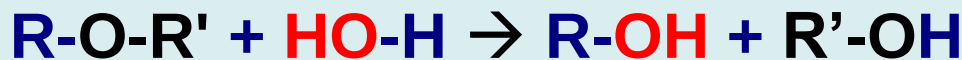


FIGURE 22.13 The glycogen phosphorylase reaction.

Η Φωσφορυλάση του γλυκογόνου αφαιρεί ένα κατάλοιπο γλυκόζης από το γλυκογόνο με **φωσφορόλυση**



ΥΔΡΟΛΥΣΗ



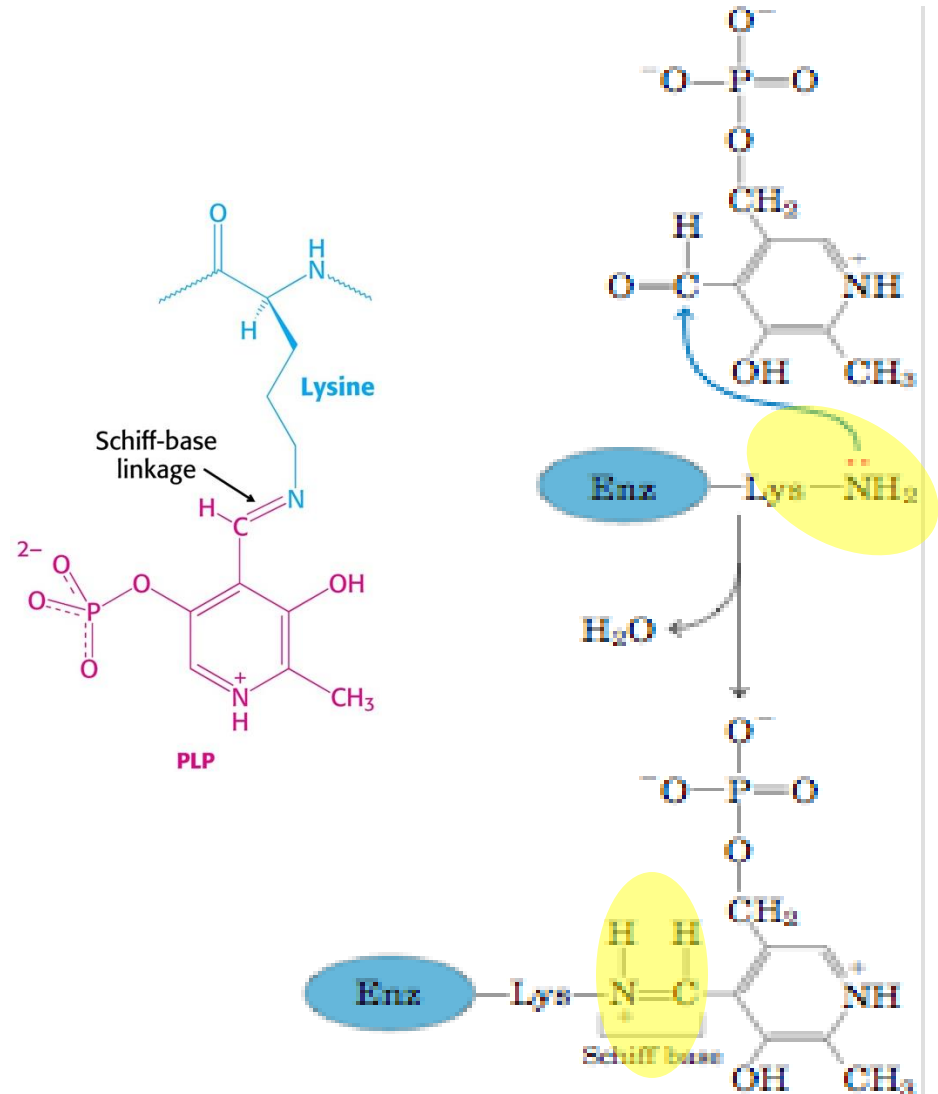
ΦΩΣΦΟΡΟΛΥΣΗ



ΦΩΣΦΟΡΙΚΗ ΠΥΡΙΔΟΞΑΛΗ (PLP) (παράγωγο της βιταμίνης B6)

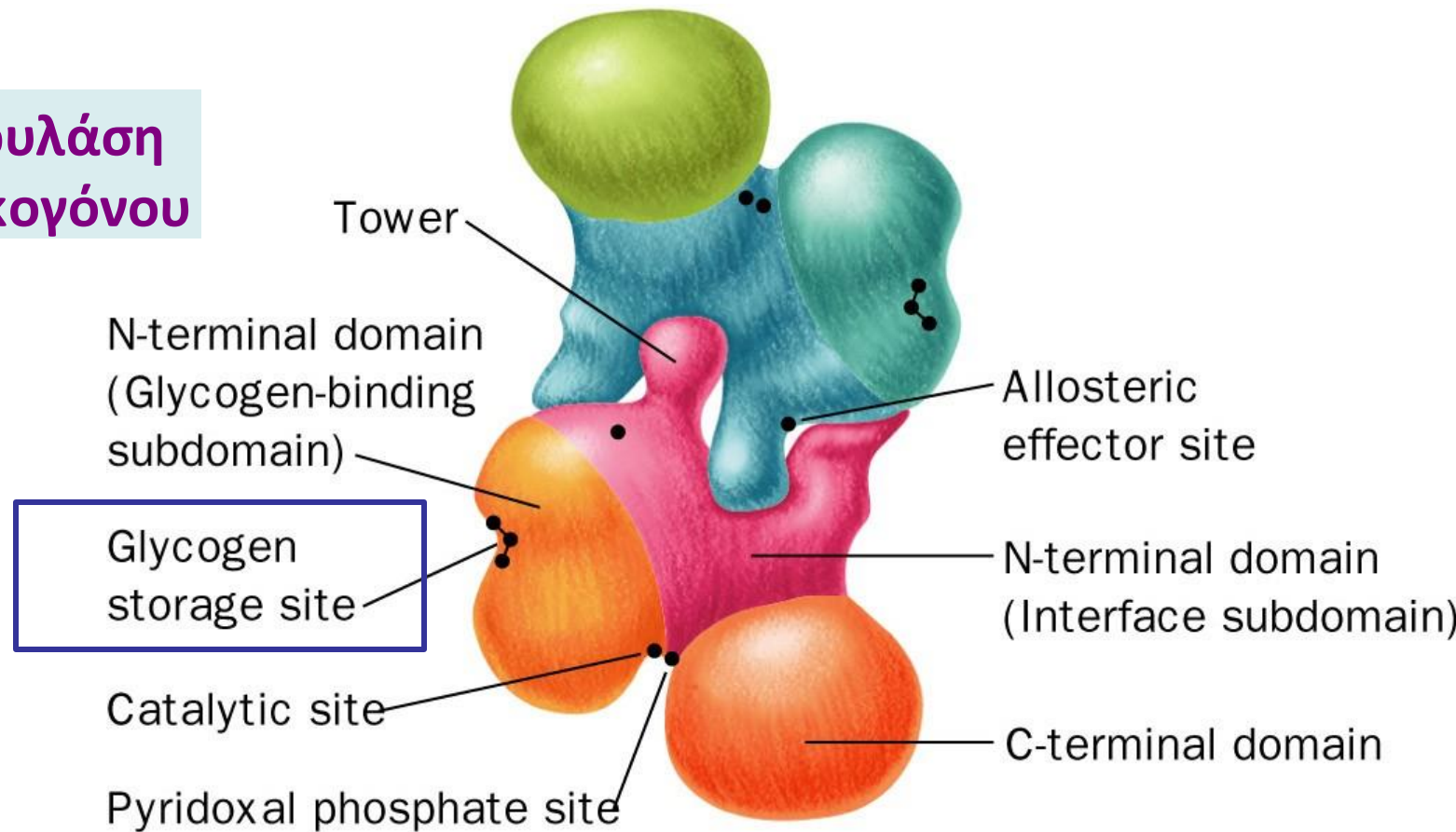
Είναι το συνένζυμο της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου

- Η ΦΩΣΦΟΡΙΚΗ ΠΥΡΙΔΟΞΑΛΗ (PLP) συνδέεται ΟΜΟΙΟΠΟΛΙΚΑ μέσω μίας Lys στο ενεργό κέντρο της φωσφορυλάσης



Ομοιοπολική δέσμευση PLP
σε Lys ενζύμου

Φωσφορυλάση του γλυκογόνου

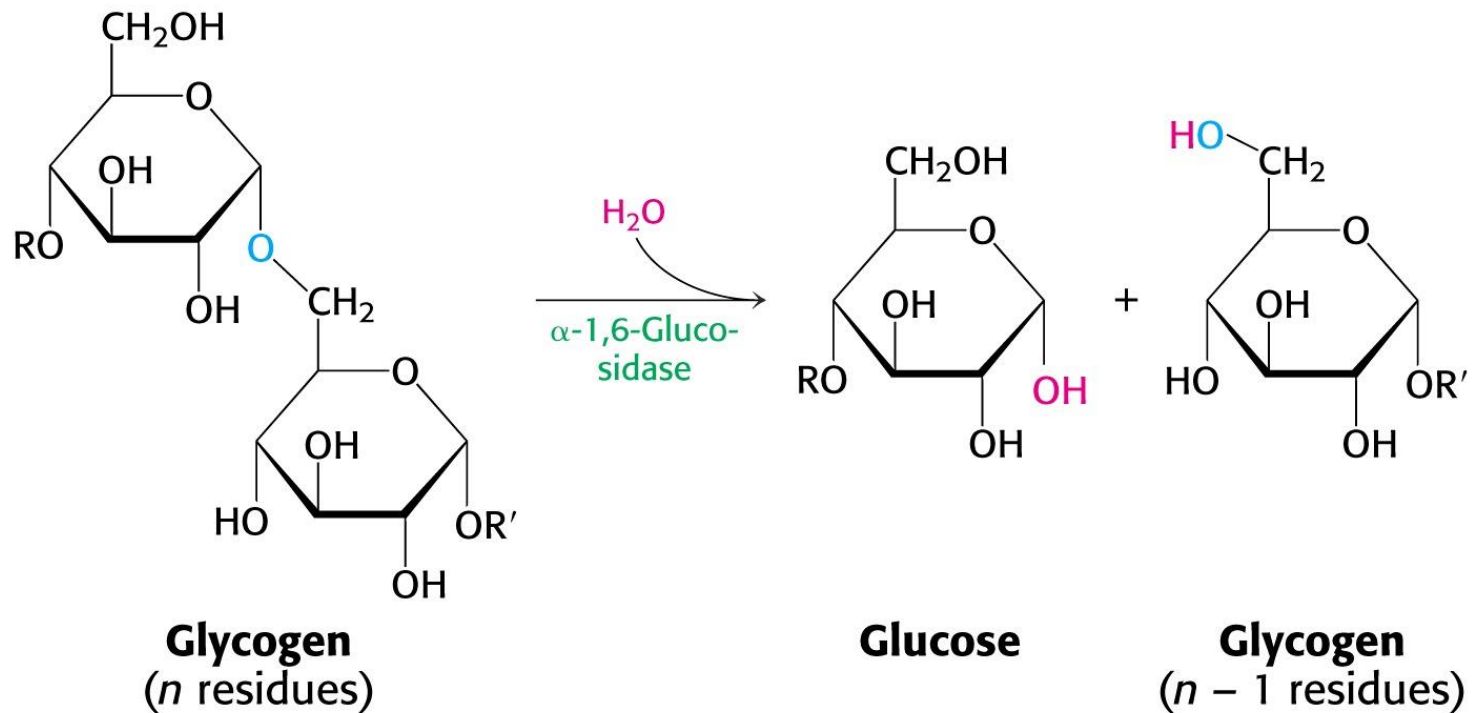


Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου **σταματάει όταν βρει 4 κατάλοιπα γλυκόζης** από κάποιο σημείο διακλάδωσης $\alpha(1\rightarrow6)$.

$\alpha(1\rightarrow6)$ Γλυκοσιδάση

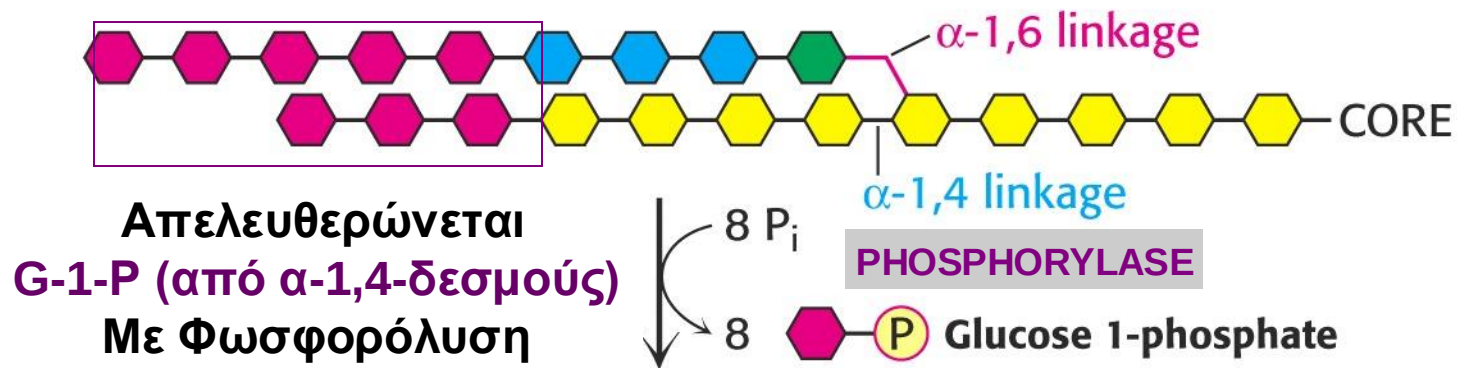
Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου ΔΕΝ μπορεί να διασπάσει τον $\alpha(1\rightarrow6)$ δεσμό. Σταματάει όταν βρει 4 κατάλοιπα γλυκόζης πριν από το σημείο διακλάδωσης $\alpha(1\rightarrow6)$.

Τη διάσπαση των $\alpha(1\rightarrow6)$ δεσμών αναλαμβάνει η $\alpha(1\rightarrow6)$ Γλυκοσιδάση (με υδρόλυση)

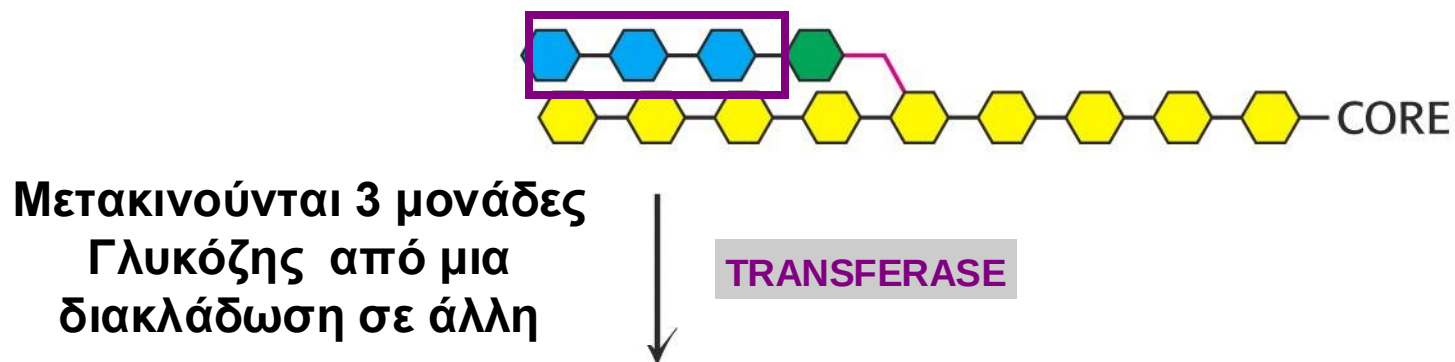


ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ - στάδια

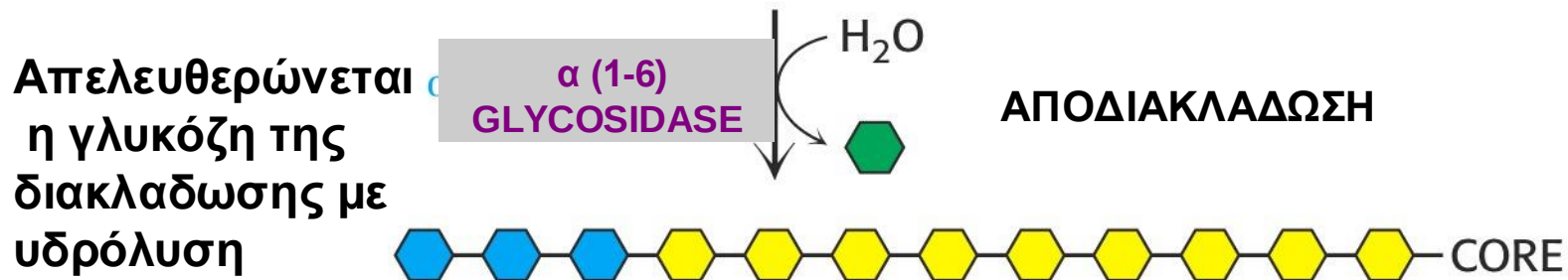
A.



B.



C.

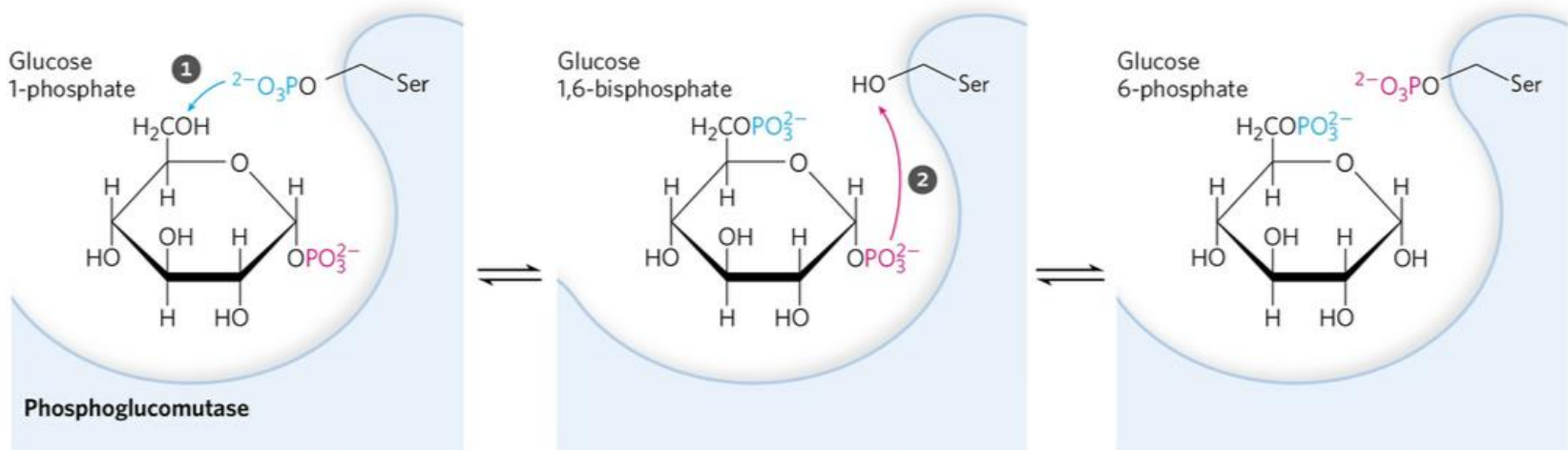


Μετατροπή 1-P-γλυκόζης σε 6-P-γλυκόζη

- Μια μούτάση ανταλλάσει
- $(-\text{PO}_3^{2-})$ - ομάδες μεταξύ
- ενζύμου-υποστρώματος



↓ Φωσφορυλάση
του γλυκογόνου

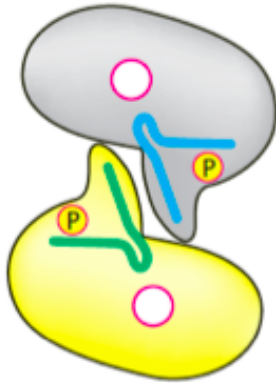


- Η αντίδραση είναι παρόμοια με τη μετατροπή του 3-φωσφογλυκερικού σε 2-φωσφογλυκερικού)

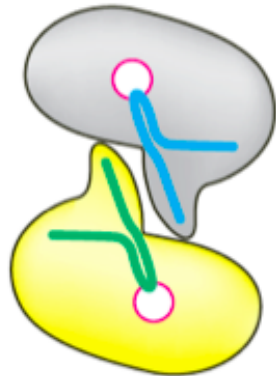
- Η φωσφορολυτική διάσπαση του γλυκογόνου είναι ενεργειακά συμφέρουσα γιατί το παραγόμενο σάκχαρο (G-1-P) είναι ήδη φωσφορυλιωμένο.
- **Δεν καταναλώνεται ATP.**
- Επιπλέον, η G-6P δεν μπορεί να διαχυθεί έξω από τα μυικά κύτταρα.

- **ΦΩΣΦΟΡΥΛΑΣΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ**
- **φωσφορυλιωμένη (α-) και μη-φωσφορυλιωμένη μορφή (β-μορφή)**

Φωσφορυλάση *a*



α- μορφή
(φωσφορυλιωμένη)
ΕΝΕΡΓΗ



β-μορφή
(μη-φωσφορυλιωμένη)
ΑΝΕΝΕΡΓΗ

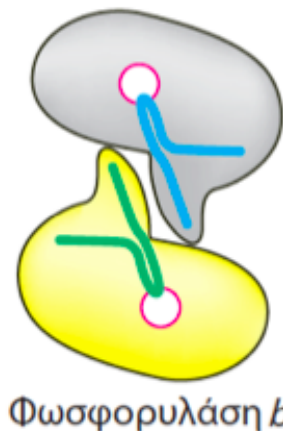
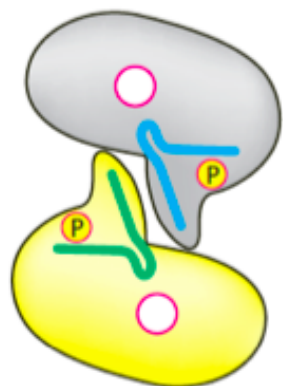
Φωσφορυλάση *b*

α- & β- μορφές : **Carl. & Gerti CORI (1935)**

α-Ser14(P) : **Edwin Krebs & E. Fischer-Nobel Prize Physiology /Medicine in 1992**

▪ φωσφορυλίωση της Ser-14

Φωσφορυλάση α



Φωσφορυλάση β

Η φωσφορυλίωση της Ser-14
προκαλεί μετατόπιση του N-τελικού άκρου (αα 10-22) προς τη διεπιφάνεια των δυο υπομονάδων και αλλάζει την προσβασιμότητα του ενεργού κέντρου

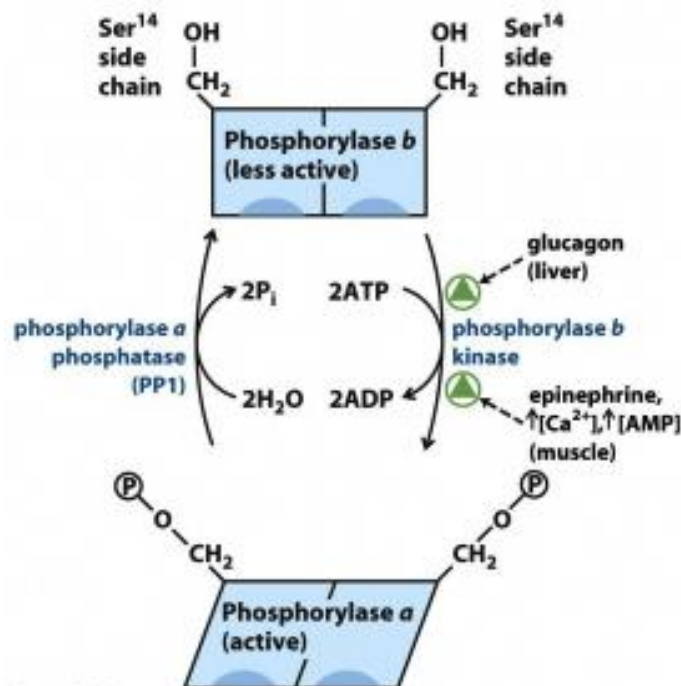
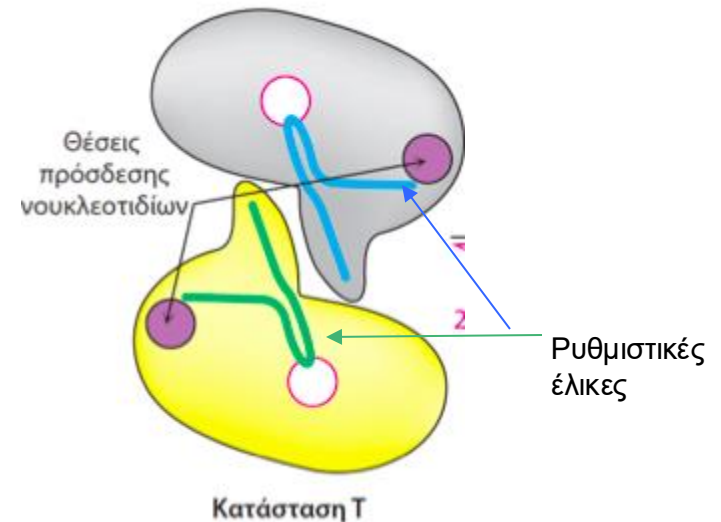


Figure 15-34
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

- **ΦΩΣΦΟΡΥΛΑΣΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ**
- **Απαντά σε δύο διαμορφώσεις (T- & R-)**

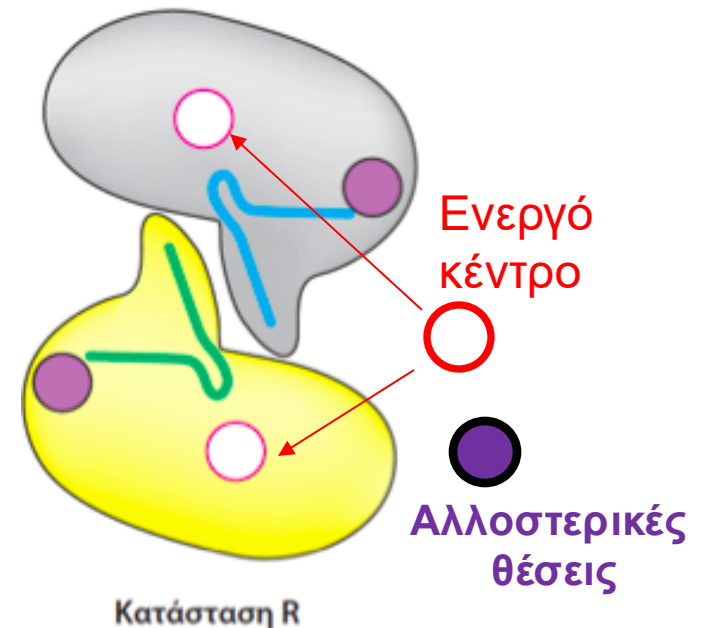
T (tense)

Το ενεργό κέντρο είναι λιγότερο προσβάσιμο (λόγω Asp283),
και άρα μειωμένη αγκιστεία
για το υπόστρωμα (Pi)



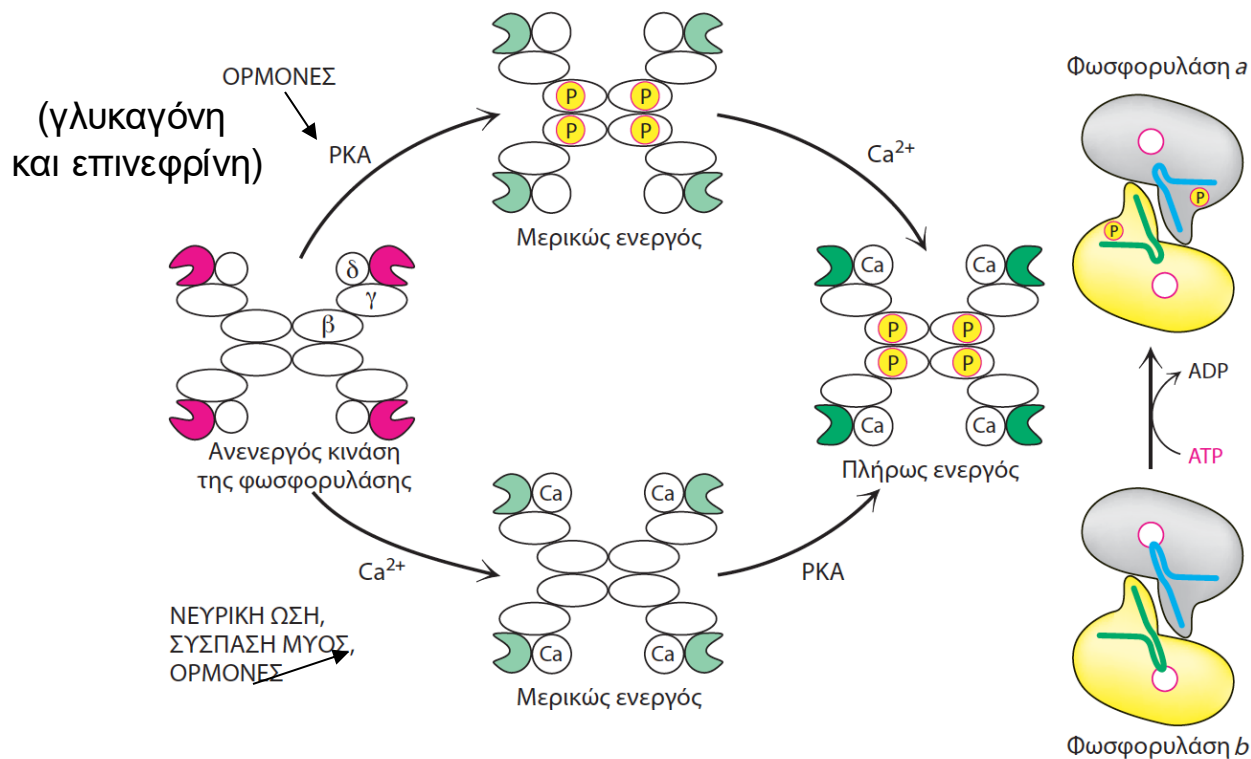
R (relaxed)

Ενεργό κέντρο προσβάσιμο
Λόγω μετακίνησης μιας Arg αποκτά
μεγαλύτερη αγκιστεία
για το υπόστρωμα (Pi)



Κινάση της φωσφορυλάσης ($\alpha^{\text{ρυθ}}\beta^{\text{ρυθ}}\gamma^{\text{κατ}}\delta^{\text{ρυθ}}\text{}$)₄

- Αποτελείται από 3 ρυθμιστικές (α , β , δ) και μια καταλυτική (γ) υπομονάδα
- Μέγιστη ενεργοποίηση επιτυγχάνεται, όταν η β -υπομονάδα είναι φωσφορυλιωμένη **ΚΑΙ** υπάρχει πρόσδεση Ca^{2+} στην υπομονάδα- δ

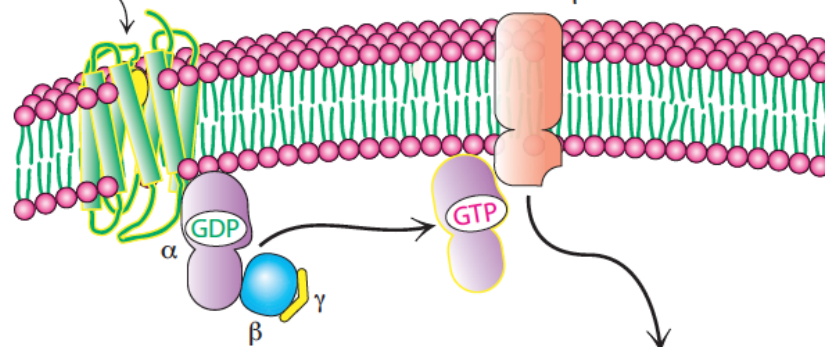


Οι ορμόνες ΕΠΙΝΕΦΡΙΝΗ (στους μυες) και ΓΛΥΚΑΓΏΝΗ (στη ήπαρ) ενεργοποιούν τον ίδιο καταρράκτη μια σειράς κινάσεων και σηματοδοτούν την ανάγκη αποικοδόμησης του γλυκογόνου στο ήπαρ και τους μυες αντίστοιχα.

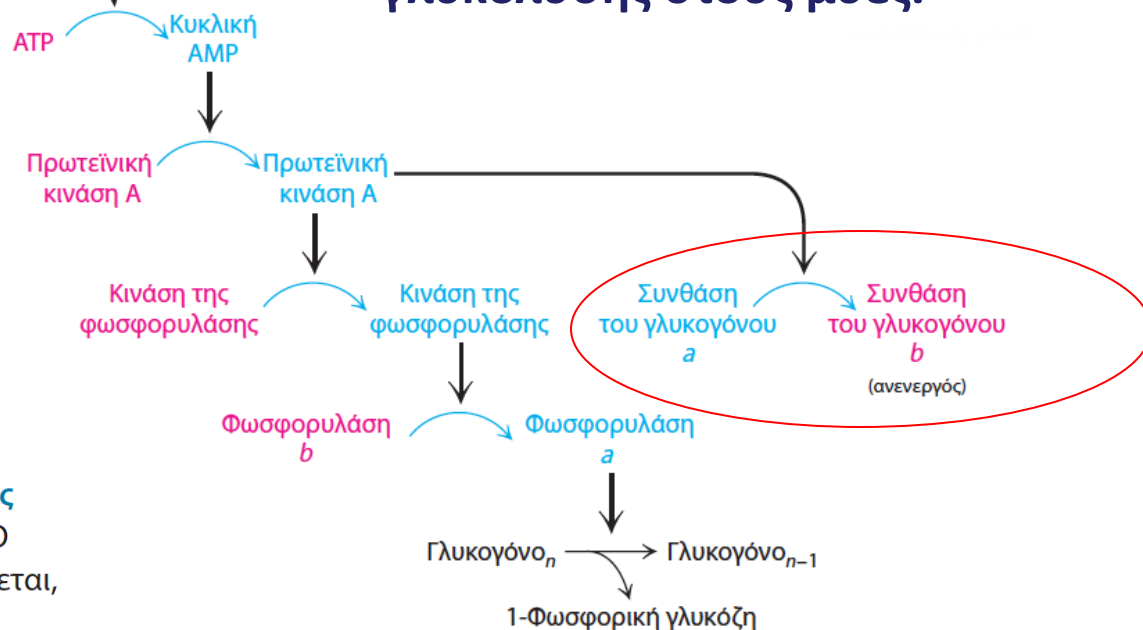
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ Ή ΤΗ ΝΗΣΤΕΙΑ

Γλυκαγόνη (ήπαρ) ή
επινεφρίνη (μυς και ήπαρ)

Αδενυλική
κυκλάση

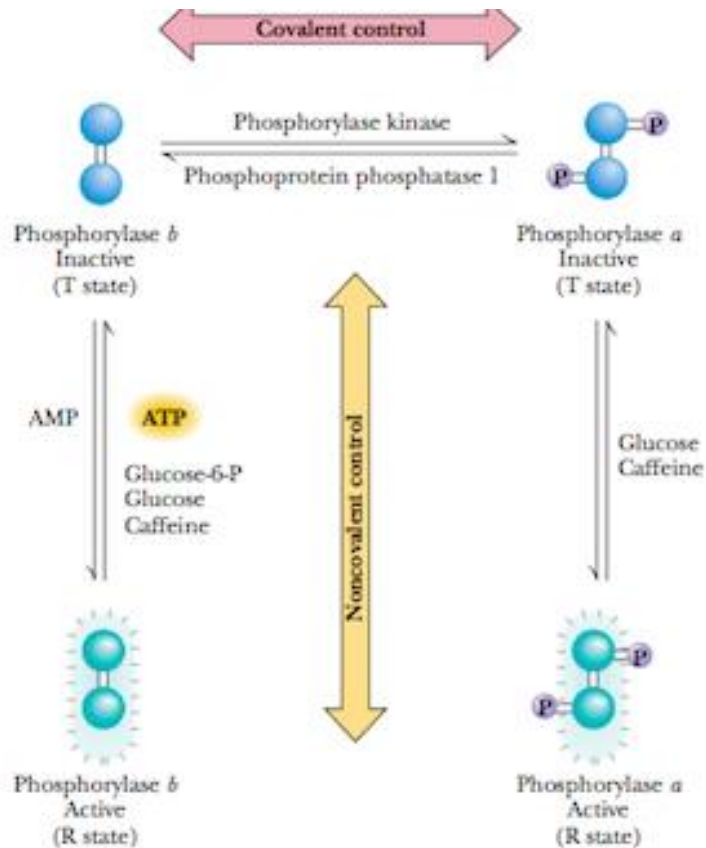


Ο καταράκτης που ξεκινάει με το cAMP (2^ο σήμα) έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ και γλυκόλυσης στους μύες.



Εικόνα 21.19 Συντονισμένος έλεγχος του μεταβολισμού του γλυκογόνου. Ο μεταβολισμός του γλυκογόνου ρυθμίζεται, εν μέρει, από τους καταρράκτες της

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΡΥΛΑΣΗ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ



Η φωσφορυλαση του γλυκογόνου υπόκειται

α) Σε ορμονικό (κινάση φωσφορυλασης),
(α -, β - μορφή)

και

β) Αλλοστερικό έλεγχο (ισορροπία T $\leftrightarrow$ R)
από :

I) AMP σε ΜΥΕΣ και

II) ΓΛΥΚΟΖΗ σε ΗΠΑΡ

****Η φωσφορυλίωση υπερκεράζει
την αλλοστερική ρύθμιση****

****Η α -(φωσφορυλιωμένη) μορφή λιγότερο ευαίσθητη
σε αλλοστερικό έλεγχο****

ΦΩΣΦΟΡΥΛΑΣΗ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ ΤΩΝ ΜΥΩΝ

Η μετάβαση της μεταξύ των T και R διαμορφώσεων εξαρτάται από την ενεργειακή κατάσταση του μυϊκού κυττάρου.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες

(ή μύες σε ανάπαυση, $ATP \uparrow$ ή $G-6P \uparrow$)

φωσφορυλάση-β στην T-διαμόρφωση

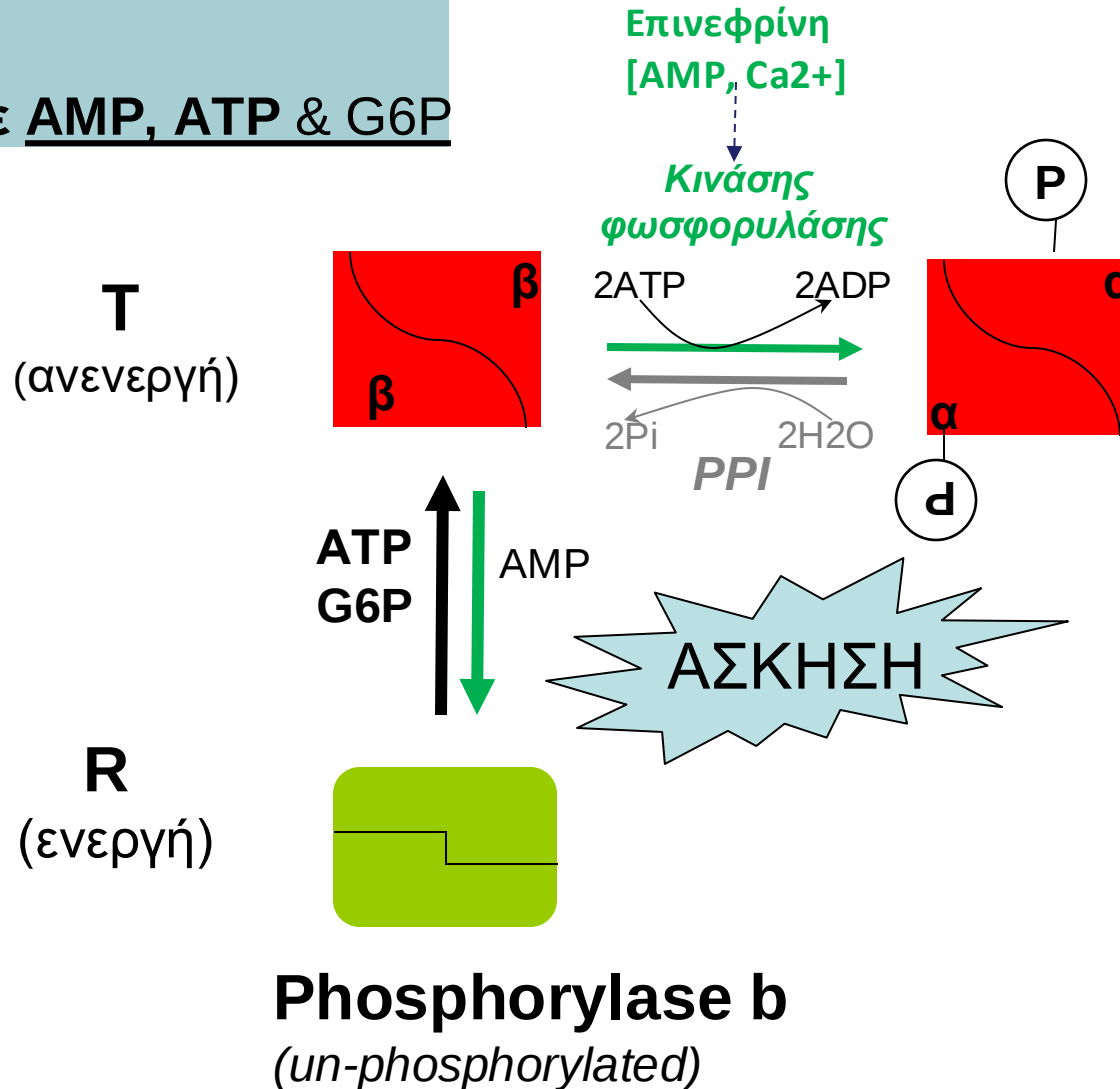
Με τη άσκηση $\rightarrow AMP \uparrow$

μετάβαση της φωσφορυλάσης β σε R-διαμόρφωση

Και έκκριση **ΕΠΙΝΕΦΡΙΝΗΣ** που επάγει την φωσφορυλάση α
 $\rightarrow$ ενεργοποίηση

ΦΩΣΦΟΡΥΛΑΣΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ – ΡΥΘΜΙΣΗ (ΜΥΕΣ)

- ΣΕ ΜΥΕΣ
- β -μορφή
- απόκριση σε AMP, ATP & G6P



ΦΩΣΦΟΡΥΛΑΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

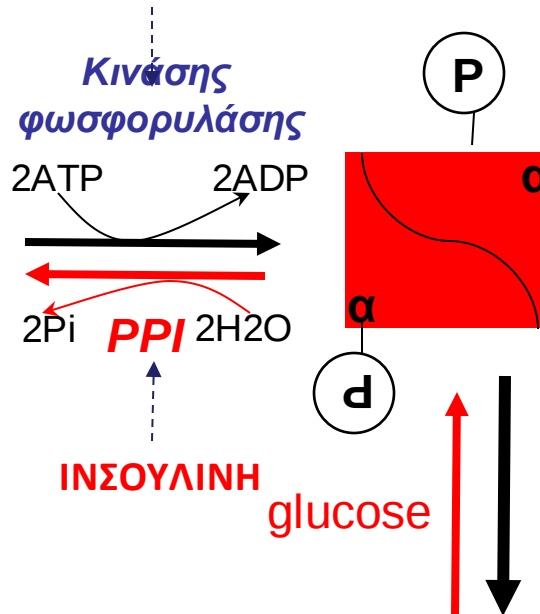
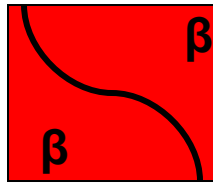
- Η ηπατική φωσφορυλάση ΔΕΝ ρυθμίζεται από το AMP (αλλά από τη γλυκόζη), γιατί στο ήπαρ δεν συμβαίνουν μεγάλες ενεργειακές αλλαγές, όπως στους μύες
 - Η ηπατική φωσφορυλάση-α είναι μετατοπισμένη σε (δραστική) R-διαμόρφωση. Η δέσμευση της γλυκόζης την μετατοπίζει σε T-διαμόρφωση (απ-ενεργοποίηση).
- Αν υπάρχει αρκετή γλυκόζη (τροφή), δεν υπάρχει λόγος να χρησιμοποιηθεί το γλυκογόνο.

ΦΩΣΦΟΡΥΛΑΣΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ – ΡΥΘΜΙΣΗ

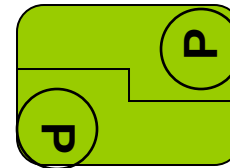
(ΗΠΑΡ)

ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ

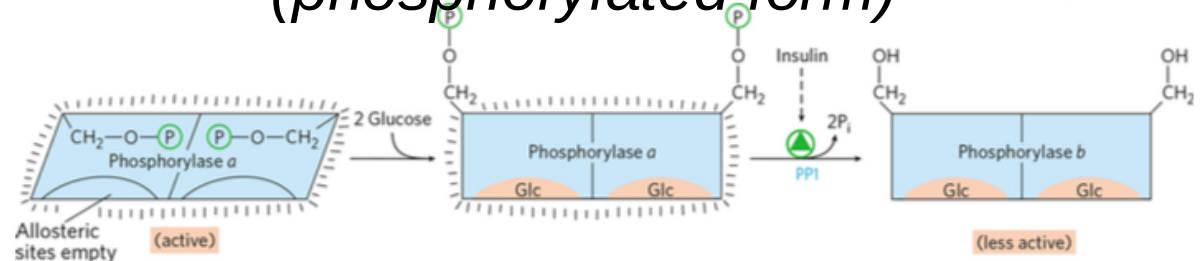
T
(ανενεργή)



R
(ενεργή)



Phosphorylase a
(*phosphorylated form*)



• **ΗΠΑΡ**
ΚΥΡΙΩΣ α-μορφή
απόκριση σε γλυκόζη
Και σε ορμόνες
ΓΛΥΚΑΓΟΝΗ και
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Η επινεφρίνη (και η γλυκαγόνη)
Ρυθμίζουν την ενεργοποίηση της
φωσφορυλάσης του γλυκογόνου,
(όχι μόνο) με ενεργοποίηση της
φωσφορυλίωσής της,
αλλά και
με απενεργοποίηση της
απο-φωσφορυλίωσής της.

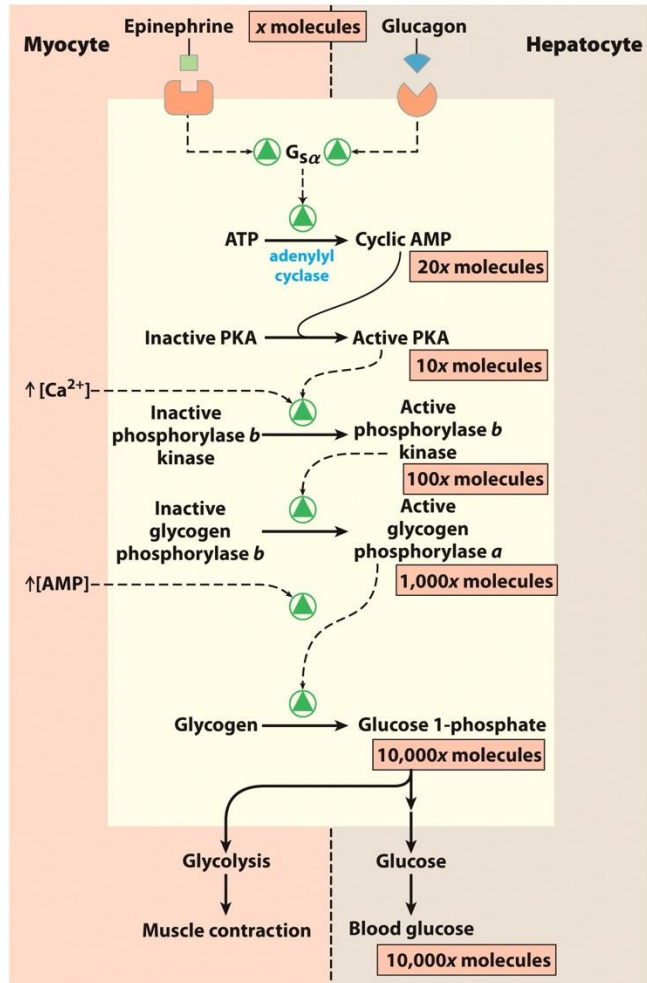
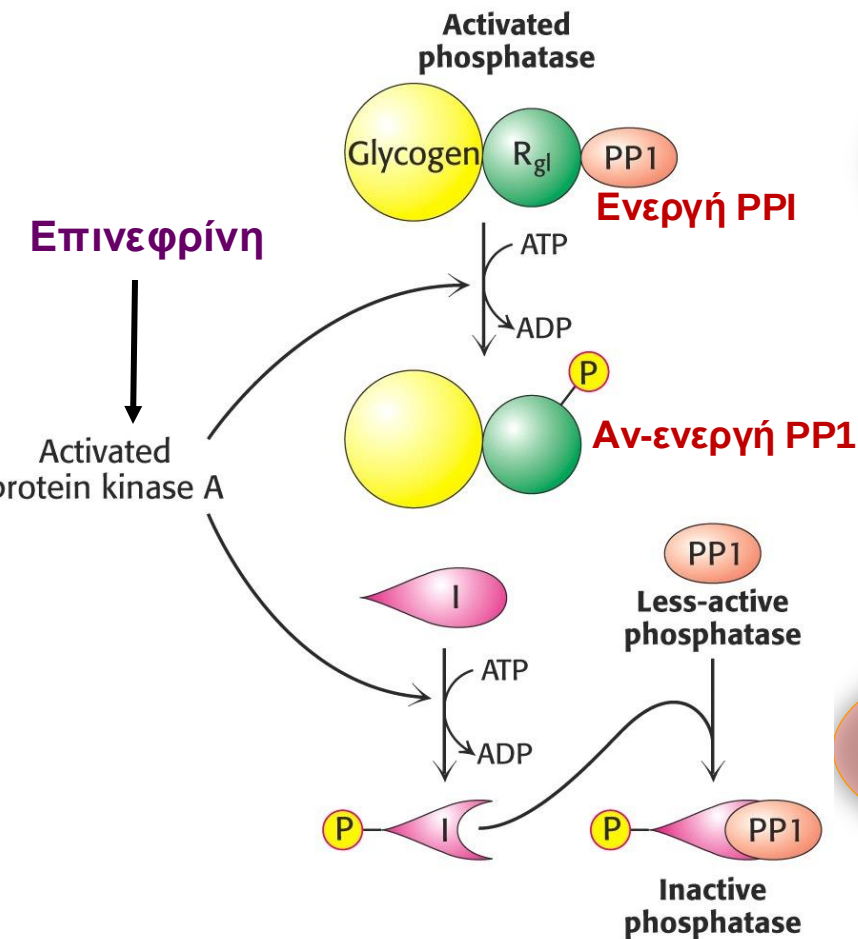


Figure 15-37
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Ο ίδιος καταρράκτης του cAMP
φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί την PKA
ενώ, φωσφορυλιώνει και
απενεργοποιεί το ένζυμο PPI

ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ PPI (PP1 = phosphoprotein phosphatase 1) από την επινεφρίνη (ή τη γλυκαγόνη)

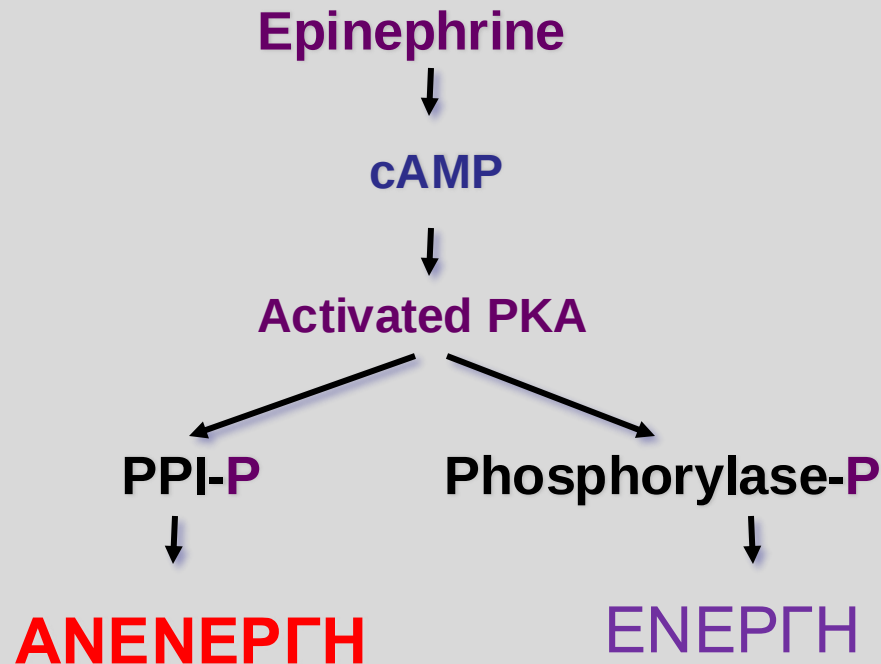
Ο καταρράκτης της cAMP (ενεργοποίηση της PKA) φωσφορυλιώνει και απενεργοποιεί το ένζυμο phosphoprotein phosphatase 1 ή **PPI**



Η (PKA-εξαρτώμενη) φωσφορυλίωση της ρυθμιστικής υπομονάδας (R_{GL}) της PPI σε μία θέση αποκλείει την αλληλεπίδρασή της με την καταλυτική της υπομονάδα καθιστώντας την ανενεργή

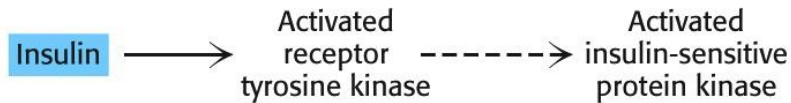
Η ελεύθερη καταλυτική υπομονάδα της PPI στο κυτταρόπλασμα αναστέλλεται επιπλέον με αλληλεπίδραση με τον φωσφορυλιωμένο (ενεργό) αναστολέα της (I-P).

Η επινεφρίνη ΚΑΙ η γλυκαγόνη (μεσω cAMP) ρυθμίζουν τη φωσφορυλίωση (και άρα την ενεργοποίηση) της Φωσφορυλάσης, όχι μόνο με ενεργοποίηση της φωσφορυλίωσής της, αλλά και με απενεργοποίηση της απο-φωσφορυλίωσής της.



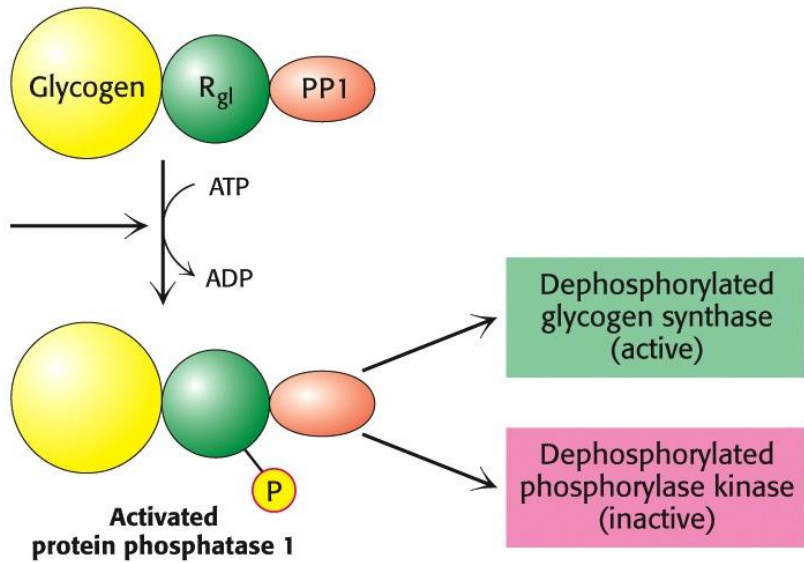
Η ινσουλίνη σηματοδοτεί την αναστολή της αποικοδόμησης του γλυκογόνου (με ενεργοποίηση της PP1)

Αυξηση επιπέδων
γλυκόζης στο αίμα :



Μηχανισμός:

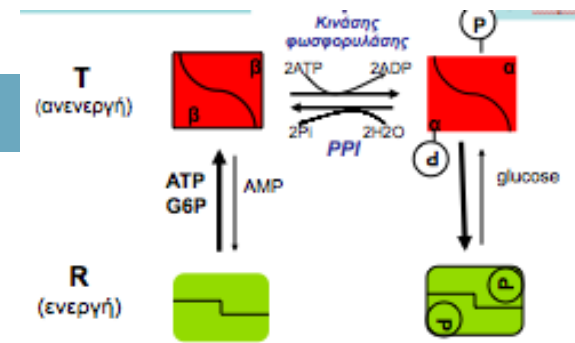
Η ινσουλίνη ενεργοποιεί μία άλλη κινάση (όχι την PKA), η οποία φωσφορυλιώνει τη ρυθμιστική υπομονάδα (R_{GL}) της PPI σε άλλη θέση, από ότι η PKA με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της PP1



Ενεργοποίηση της Protein Phosphatase 1 (PP1) =
Αναστολή της αποικοδόμησης του γλυκογόνου,
λόγω απενεργοποίησης της φωσφορυλάσης του.

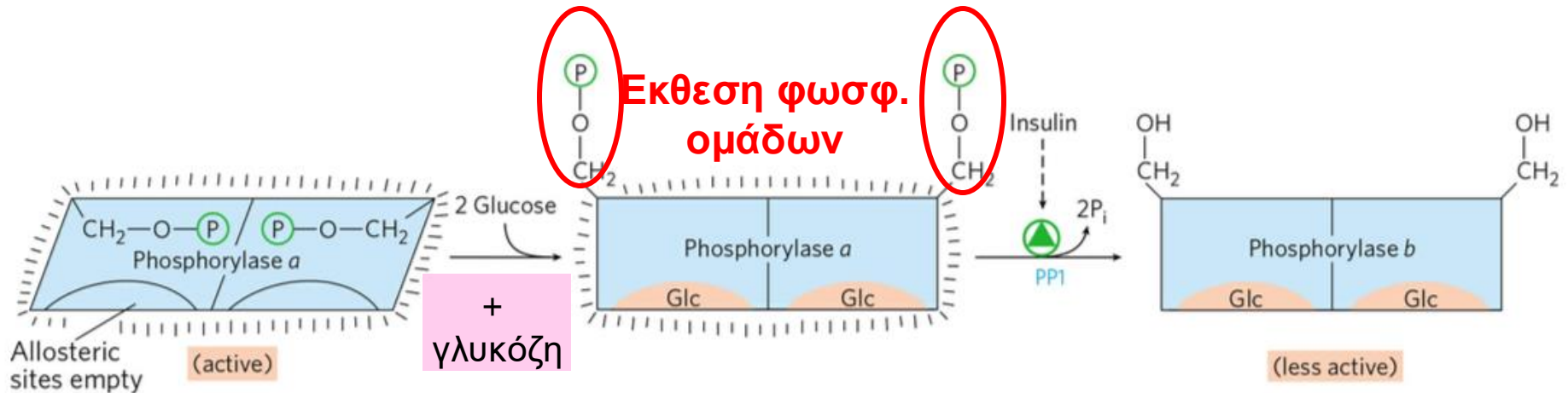
Αναστολή της αποικοδόμησης του γλυκογόνου

Η δέσμευση γλυκόζης στην φωσφορυλάση α του ήπατος προκαλεί τη μετατόπιση της στην Τ διαμόρφωση (R ⇌ T)



Η PP1 δρα μόνο όταν η φωσφορυλάση α βρεθεί στην Τ-διαμόρφωση, με δέσμευση της γλυκόζης.

Η δεσμευμένη PP1 αποφωσφορυλιώνει την φωσφορυλάση α
 Φωσφορυλάση-β (ανενεργή) ⇌ αναστολή της αποικοδόμησης

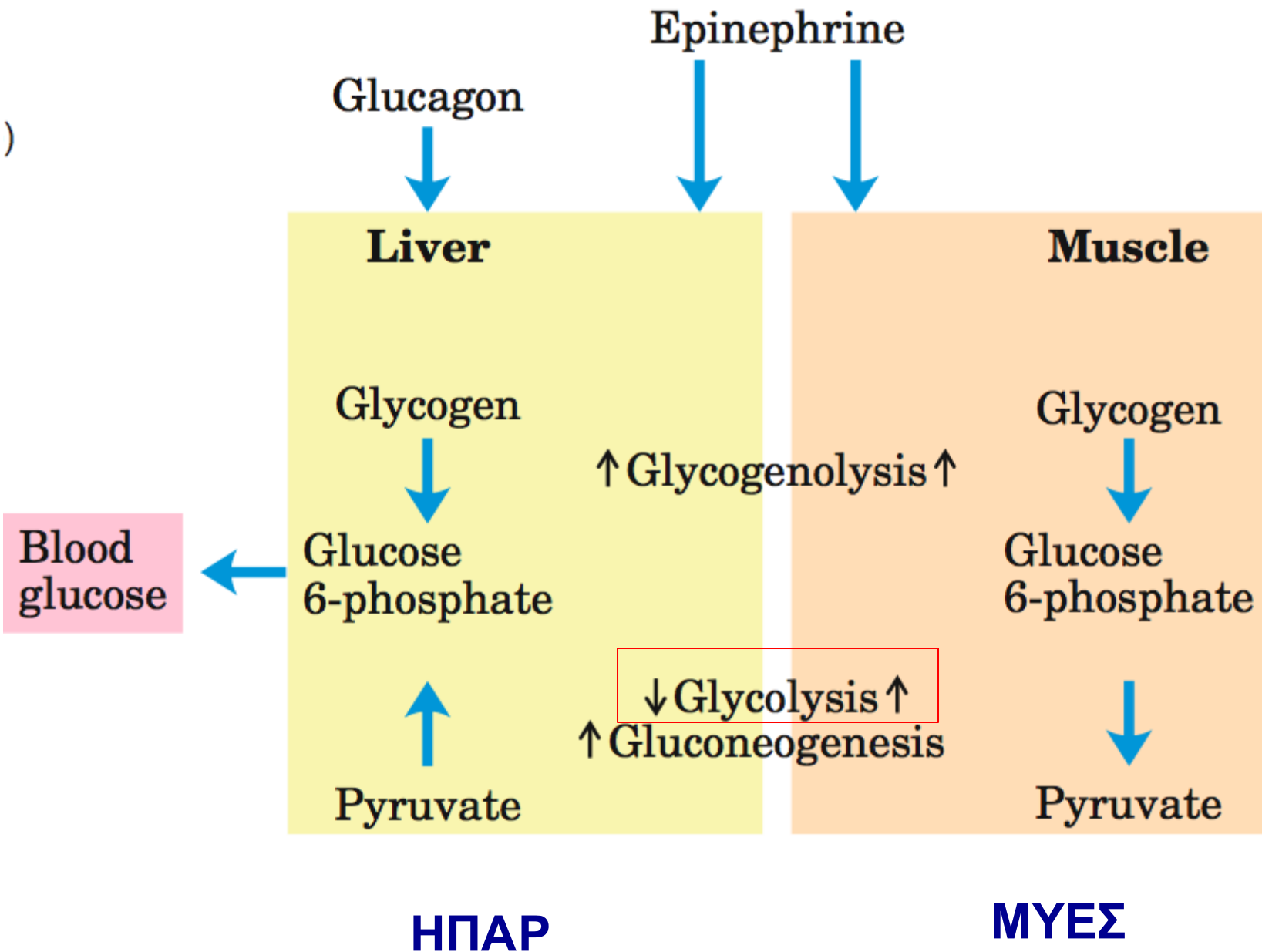


R
 Φωσφορυλάση-α
 ΕΝΕΡΓΟΣ

T
 Φωσφορυλάση-α

Φωσφορυλάση-β
 ΑΝ-ΕΝΕΡΓΟΣ

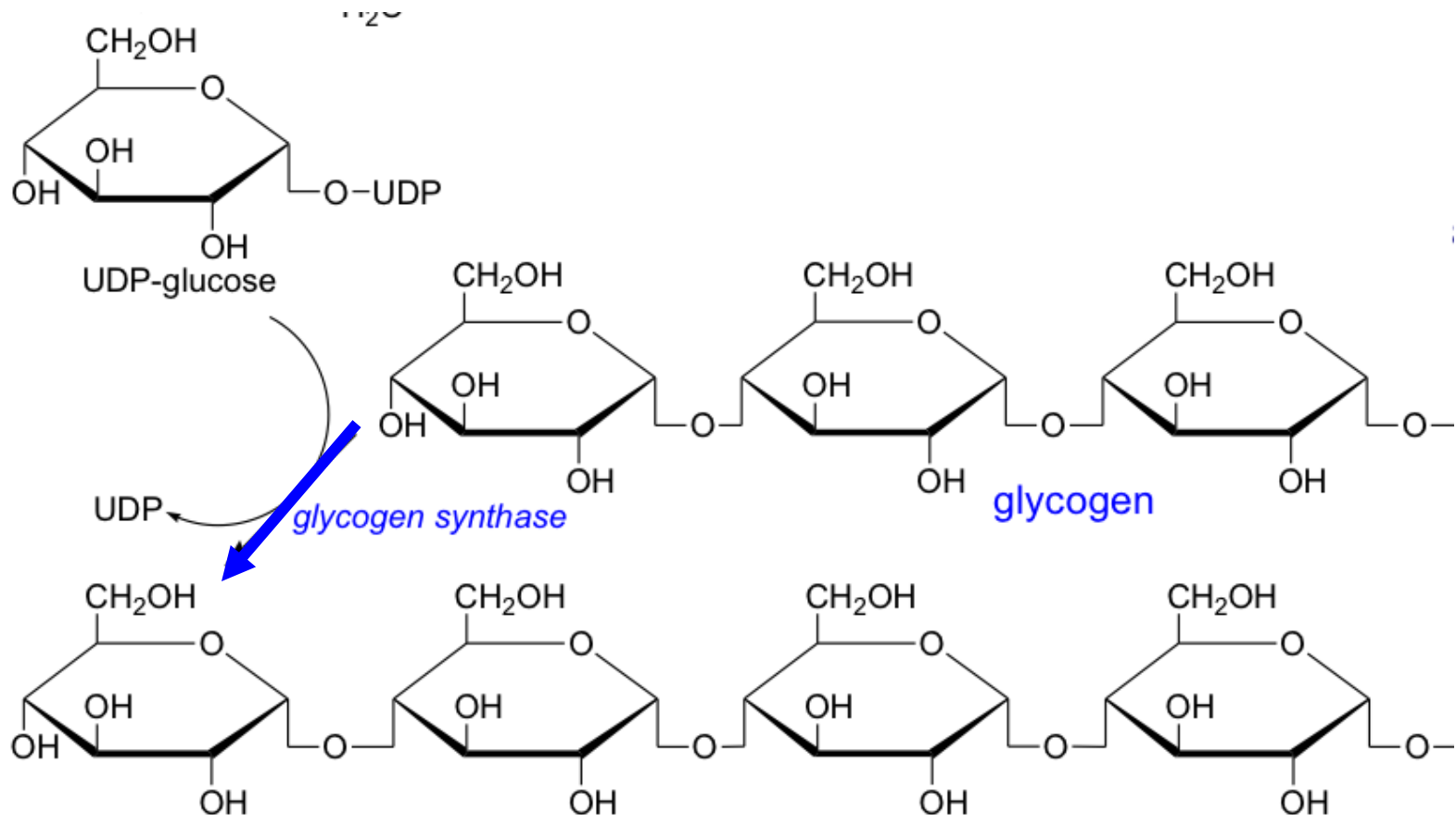
ΗΠΑΡ



- **ΓΛΥΚΟΓΟΝΟ** : Διακλαδισμένο μόριο καταλοίπων γλυκόζης ενωμένα με $\alpha(1-4)$ γλυκοζιτικούς δεσμούς και $\alpha(1-6)$ γλυκοζιτικούς δεσμούς στις διακλαδώσεις.
- **Η αποικοδόμησή του οδηγεί σε μονάδες 1-P-γλυκόζης, μέσω δράσης 3 ενζύμων** : φωσφορυλάση γλυκογόνου, μιας τρασφεράσης και της $\alpha(1-6)$ γλυκοσιδάσης.
- **Η φωσφορική πυριδοξάλη PLP** είναι το συνένζυμο της φωσφορυλάσης
 - **Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου** ρυθμίζεται **ορμονικά** (με δράση ινσουλίνης, γλυκαγόνης, & επινεφρίνης) και **αλλοστερικά** (γλυκόζη, AMP).
 - Η δράση της φωσφορυλάσης ελέγχεται και από 2 ένζυμα :
 - **την κινάση της φωσφορυλάσης και την PPI φωσφατάση**
 - **Η ινσουλίνη** σταματάει την αποικοδόμηση του γλυκογόνου,
 - ενώ **η γλυκαγόνη και η επινεφρίνη** την επάγουν
 - **Στους μύες σε ηρεμία επικρατεί η ανενεργός (κυρίως) μη-φωσφορυλιωμένη μορφή β (σε T-διαμόρφωση) της φωσφορυλάσης**
 - **Ενώ, στο ήπαρ η (φωσφορυλιωμένη) ενεργός μορφή- α (σε R-διαμόρφωση).**

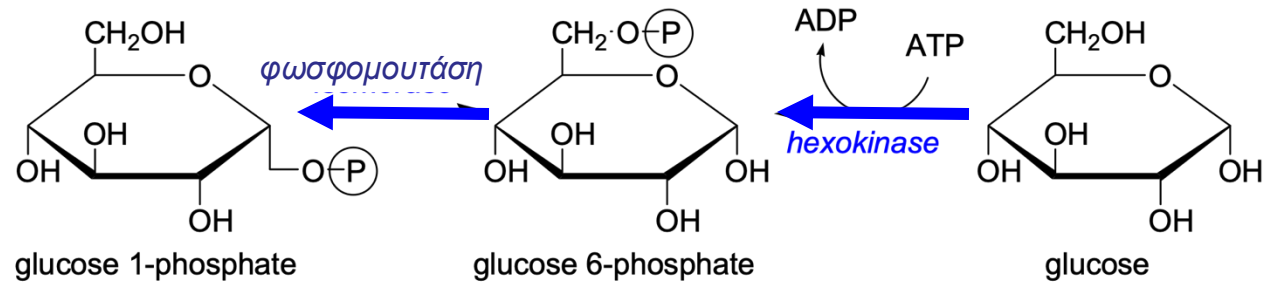
Η ΣΥΝΘΑΣΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ

καταλύει τη μεταφορά ενός καταλοίπου UDP-γλυκόζης,
σε ένα μη-αναγωγικό άκρο
ενός μορίου γλυκογόνου.

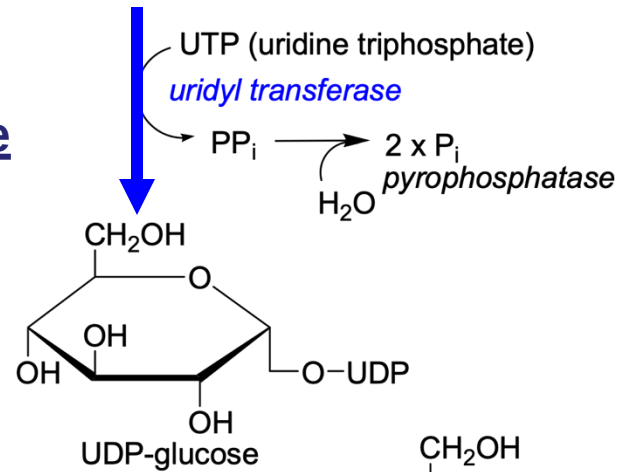


ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ – σταδια

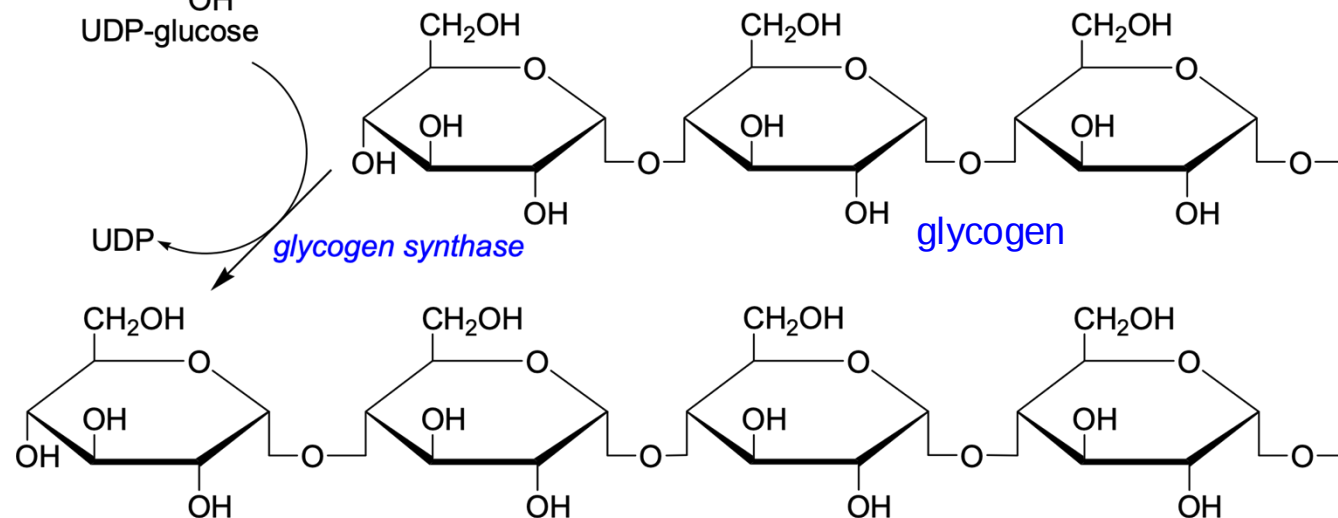
A. Σύνθεση 1-P-Glucose



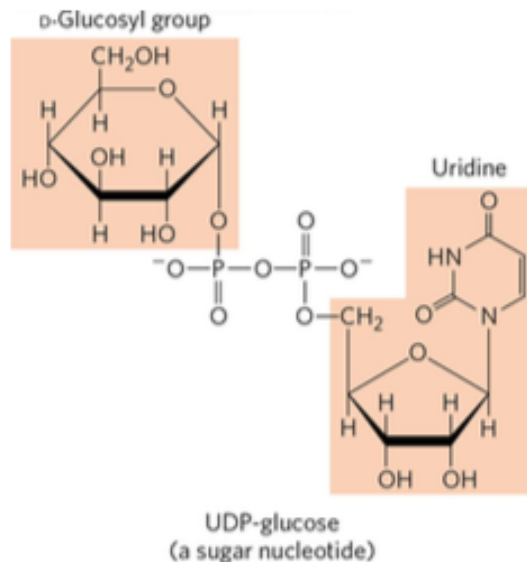
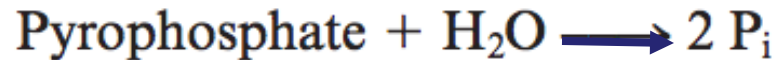
B. Σύνθεση UDP-Glucose



Γ. Δράση συνθάσης



ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ UDP-ΓΛΥΚΟΖΗΣ

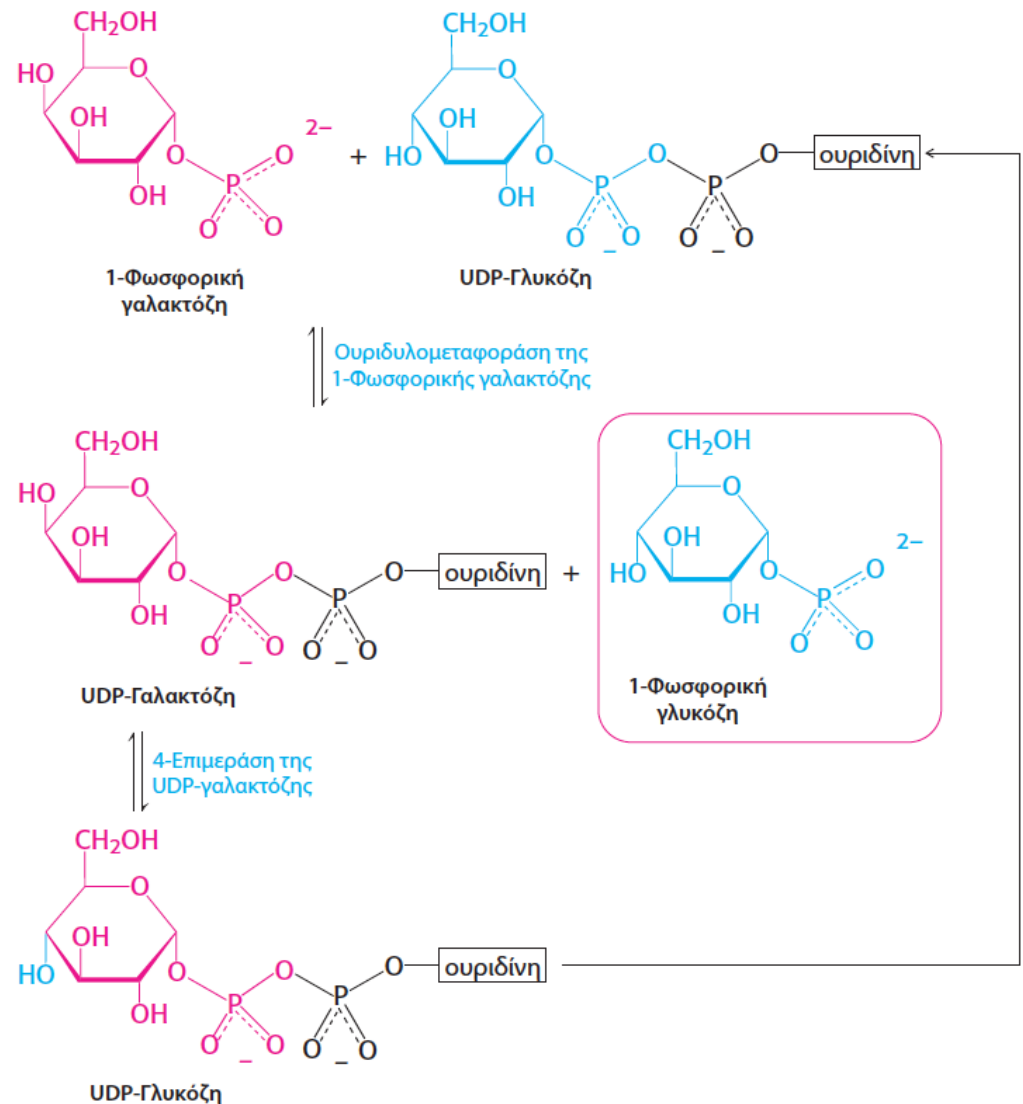


Luis Leloir, 1906–1987

Μεταβολισμός της γαλακτόζης

Η UDP-γλυκόζη
χρησιμοποιείται
και στο μεταβολισμό
της γαλακτόζης

Όπου και
ανακυκλώνεται



Η ΣΥΝΘΑΣΗ, ΌΠΩΣ ΚΑΙ Η ΦΩΣΦΟΡΥΛΑΣΗ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ ΔΡΟΥΝ ΜΟΝΟ ΑΠΟ ΤΑ ΜΗ-ΑΝΑΓΩΓΙΚΑ ΑΚΡΑ

Η συνθάση του γλυκογόνου προσθέτει
κατάλοιπα γλυκόζης (ως UDP-glucose)

ΜΟΝΟΝ, όταν

**η αλυσίδα (του γλυκογόνου) περιέχει ήδη
τουλάχιστον 4 κατάλοιπα.**

Όμως πως αρχίζει η σύνθεση του γλυκογόνου ;

Η εκκίνηση της σύνθεσης του
γλυκογόνου γίνεται με τη
γλυκοζυλίωση της πρωτεΐνης
ΓΛΥΚΟΓΕΝΙΝΗΣ στην Tyr-194

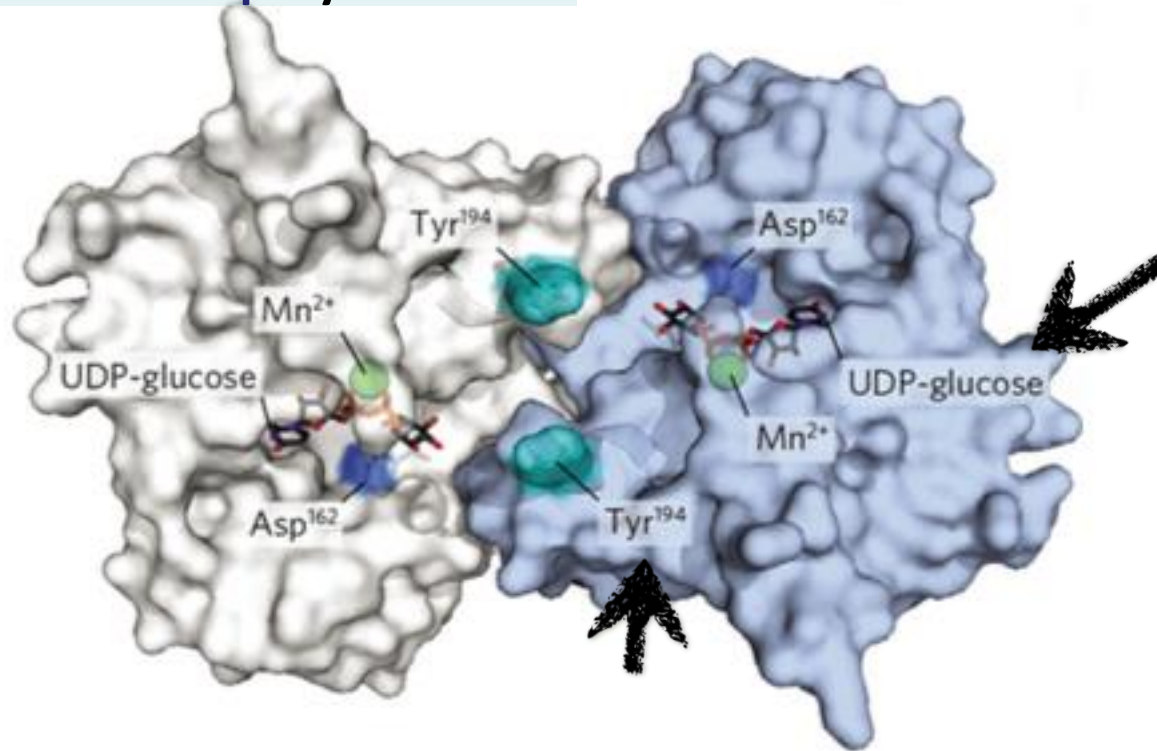


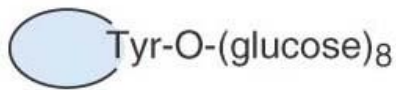
FIGURE 15-34 Glycogenin structure. Muscle glycogenin (M_r 37,000) forms dimers in solution. Humans have a second isoform in liver, glycogenin-2. The substrate, UDP-glucose, is bound to a Rossmann fold near the amino terminus



Glycogenin

Self-glucosylating

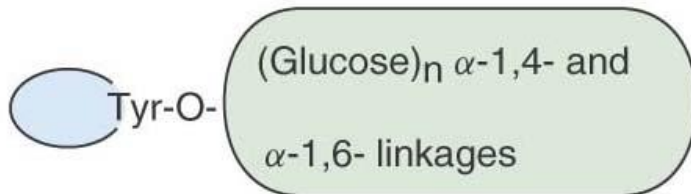
8 UDP-glucose
8 UDP



Primed glycogenin

Glycogen synthase
and
branching enzyme

n UDP-glucose
n UDP



Glycogenin-Glycogen Complex

Η εκκίνηση της σύνθεσης της αλυσίδας γίνεται αυτοκαταλυτικά από την πρωτεΐνη ΓΛΥΚΟΓΕΝΙΝΗ με την προσθήκη 8 μονάδων UDP-γλυκόζης στην Tyr-194

Στη συνέχεια αναλαμβάνει η συνθάση και το ενζυμο της διακλάδωσης

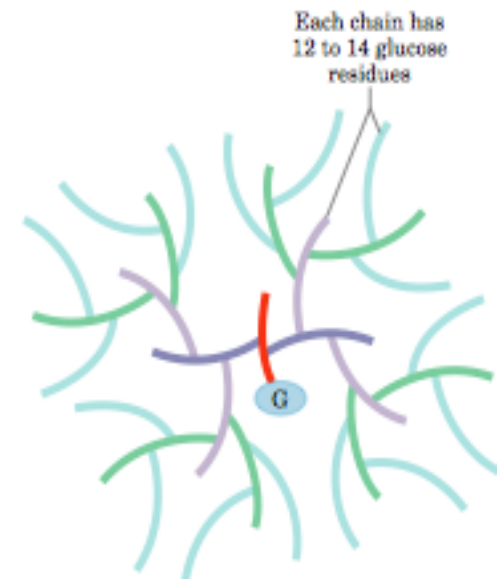
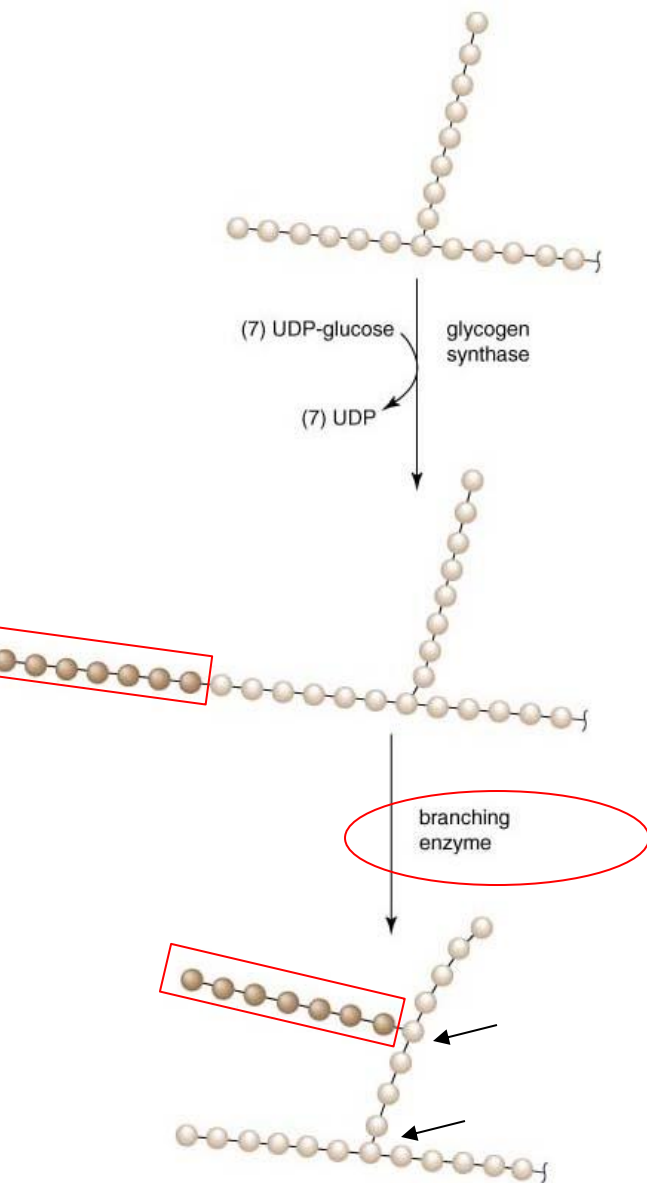


Figure 15.53 Glycogenin provides a primer for glycogen synthesis by glycogen synthase.



**Το ένζυμο διακλάδωσης
(ή γλυκοζυλο-τρανσφεράση)
σχηματίζει τις α(1-6) διακλαδώσεις**

**•Το ένζυμο διακλάδωσης δημιουργεί
ένα καινούργιο κλάδο μεταφέροντας
6-7 καταλοίπων από ένα μη-αναγωγικό
άκρο με τουλάχιστον 11 κατάλοιπα
στον C6 μιας γλυκόζης.**

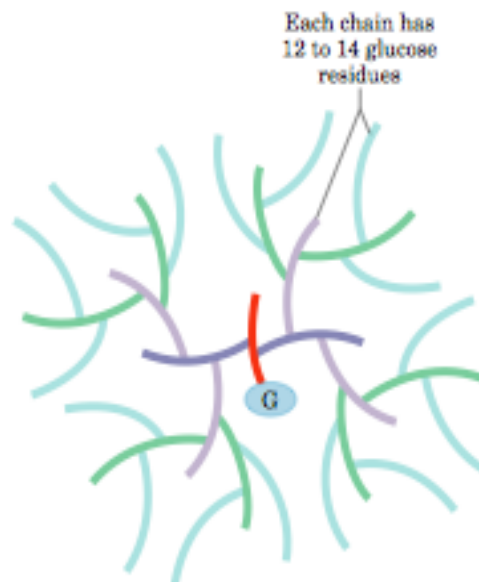
Οι θέσεις διακλάδωσης απέχουν
τουλάχιστον 4 καταλοιπα γλυκοζης
μεταξύ τους.

Figure 15.52 Concerted action of glycogen synthase and glycogen branching enzyme is required for glycogenesis.

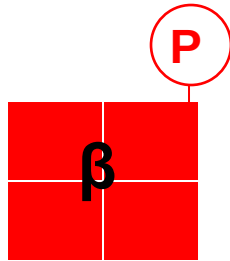
Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, 7e edited by Thomas M. Devlin © 2011 John Wiley & Sons, Inc.

Οι διακλαδώσεις είναι σημαντικές διότι :

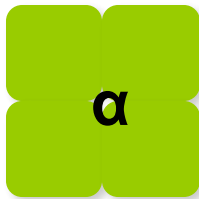
- 1. Αυξάνουν την διαλυτότητα του γλυκογόνου**
- 2. Δημιουργούν μεγάλο αριθμό τελικών καταλοίπων**
και επομένως αυξάνουν τις θέσεις δράσης της φωσφορυλάσης
και της συνθάσης.



ΣΥΝΘΑΣΗ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ : α- και β-μορφή



β-μορφή : Φωσφορυλιωμένη
ΜΗ-δραστική



α-μορφή : Μη-φωσφορυλιωμένη
Δραστική (ACTIVE)

Συνθάση β → Φωσφορυλιωμένη συνθάση → ΑΝΕΝΕΡΓΟΣ

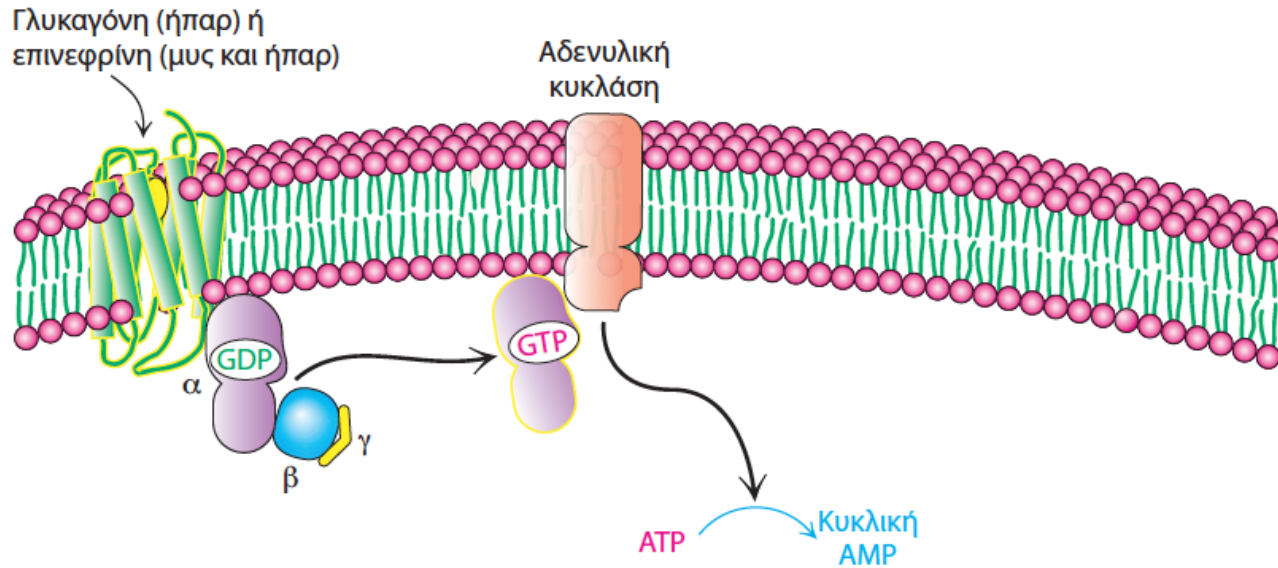
ΠΡΟΣΟΧΗ :

Η φωσφορυλίωση έχει αντίθετο αποτέλεσμα
στη δράση της συνθάσης απο ότι
στη φωσφορυλάση του γλυκογόνου.

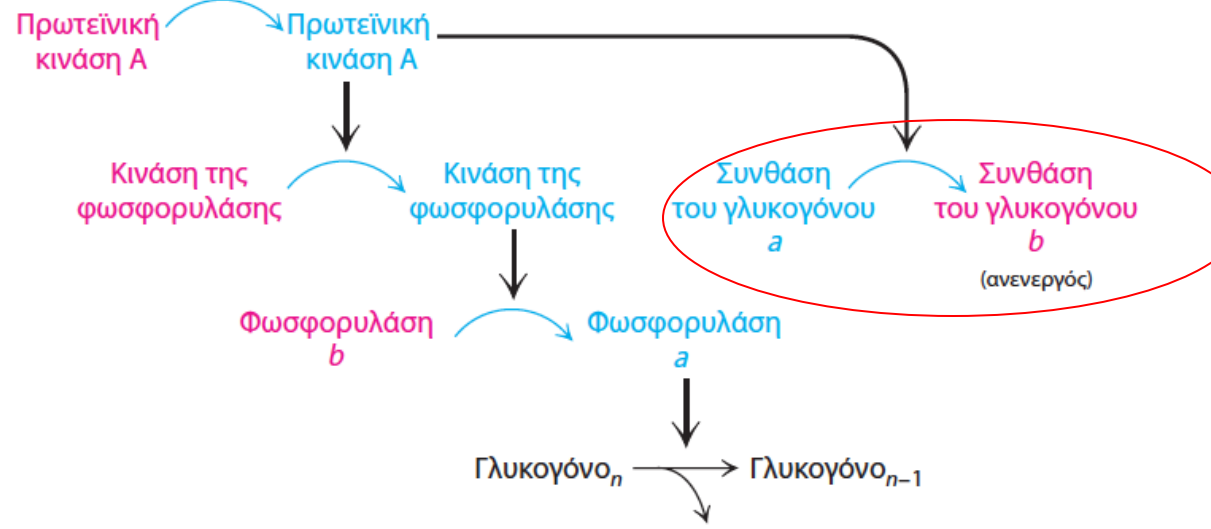
Επιπλέον, η συνθάση
(σε αντίθεση με τη φωσφορυλάση)
φωσφορυλιώνεται σε πολλές θέσεις και από
διαφορετικές κινάσες.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΣΥΝΘΑΣΗΣ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ με φωσφορυλίωση-αποφωσφορυλίωση

ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ Ή ΤΗ ΝΗΣΤΕΙΑ



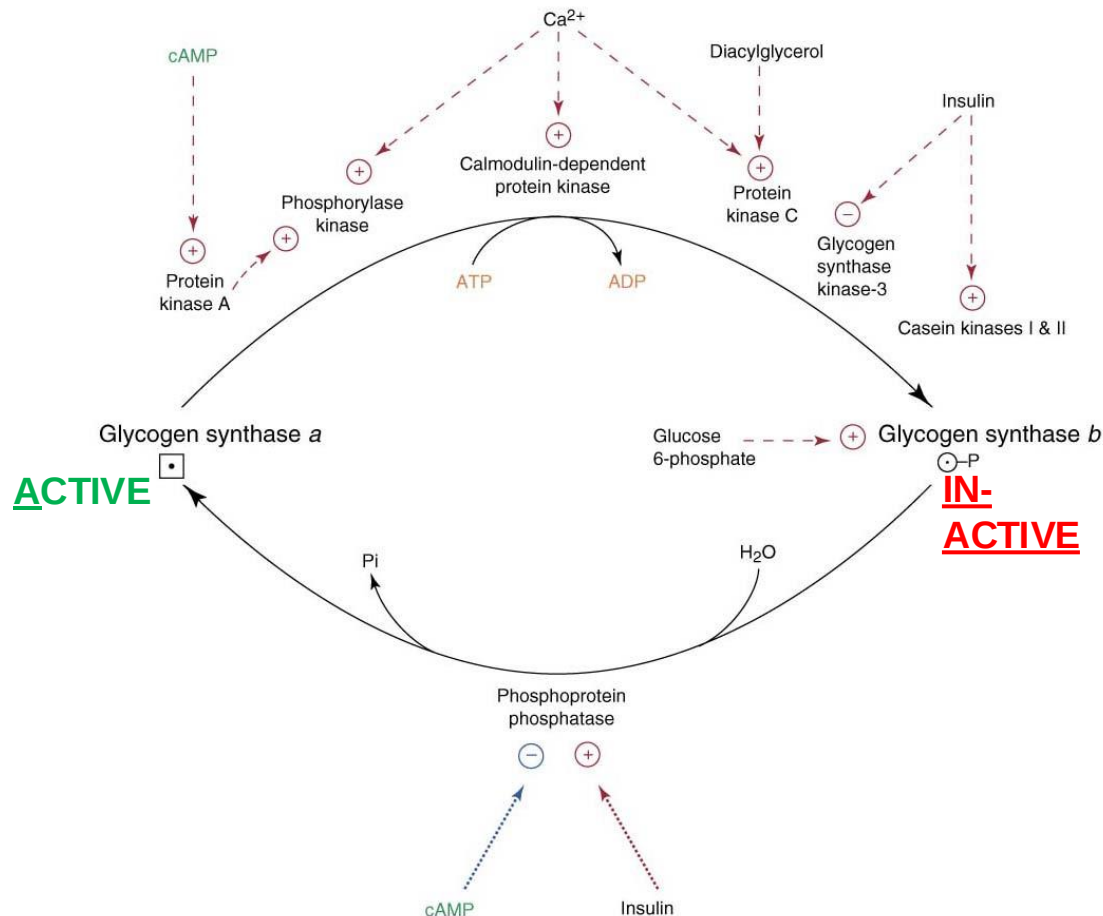
Εικόνα 21.19 Συντονισμένος έλεγχος του μεταβολισμού του γλυκογόνου. Ο μεταβολισμός του γλυκογόνου ρυθμίζεται, εν μέρει, από τους καταρράκτες της κυκλικής AMP με ορμονικό έναυσμα. Η αλληλουχία των αντιδράσεων που οδηγεί στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A τελικά ενεργοποιεί την αποικοδόμηση του γλυκογόνου. Ταυτόχρονα, η πρωτεϊνική κινάση A απενεργοποιεί επίσης τη συνθάση του γλυκογόνου, καταστέλλοντας τη σύνθεση γλυκογόνου.



ΚΙΝΑΣΕΣ που συμμετεχουν σε ΑΠΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ συνθάσης και τ α 2^α μηνυματα απο τα οποία ελέγχονται.

■ Συνεργειακή και ιεραρχική φωσφορυλίωση (απενεργοποίηση)

Τουλάχιστον 9 θέσεις
φωσφορυλίωσης σε N- και
C-τελικά άκρα, που
καταλύονται από
διαφορετικές κινάσες



- cAMP-εξαρτώμενη κινάση (AMPK)
- Ca²⁺- εξαρτώμενη κινάση (CaMK1)
- Πρωτεϊνική κινάση-3 (PKC)
(διακυλογλυκερόλη-εξαρτώμενη)
- Κινάσες καζεΐνης (I & II)

Η ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (ήπαρ και σκελετικοί μυες)

1. Απενεργοποίηση της GSK3 (Κινάση της συνθάσης-3)
 2. Ενεργοποίηση της PP1
 3. Ενεργοποίηση της συνθάσης
 4. Κινητοποίηση των GLUT1, GLUT4
 5. Επιπλέον η δεσμευση της P-γλυκόζης
- Κάνει πιο προσβάσιμες φωσφ ομάδες σε PP1

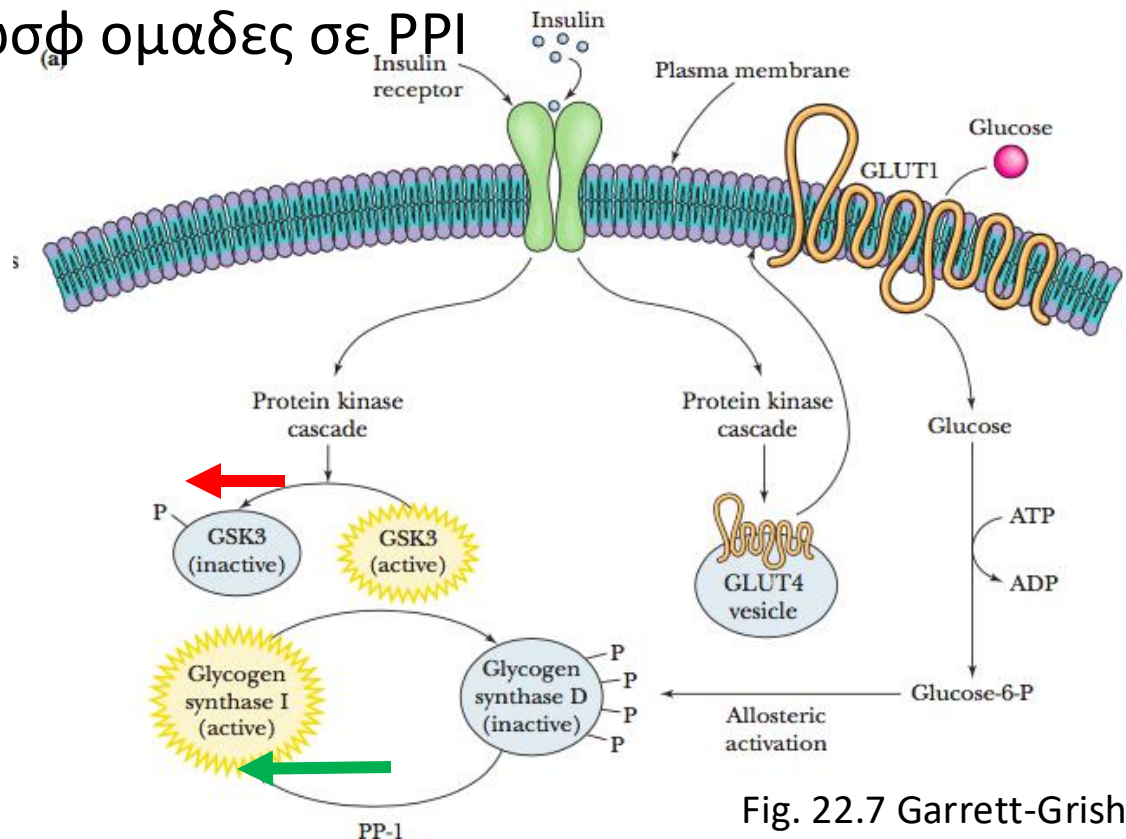
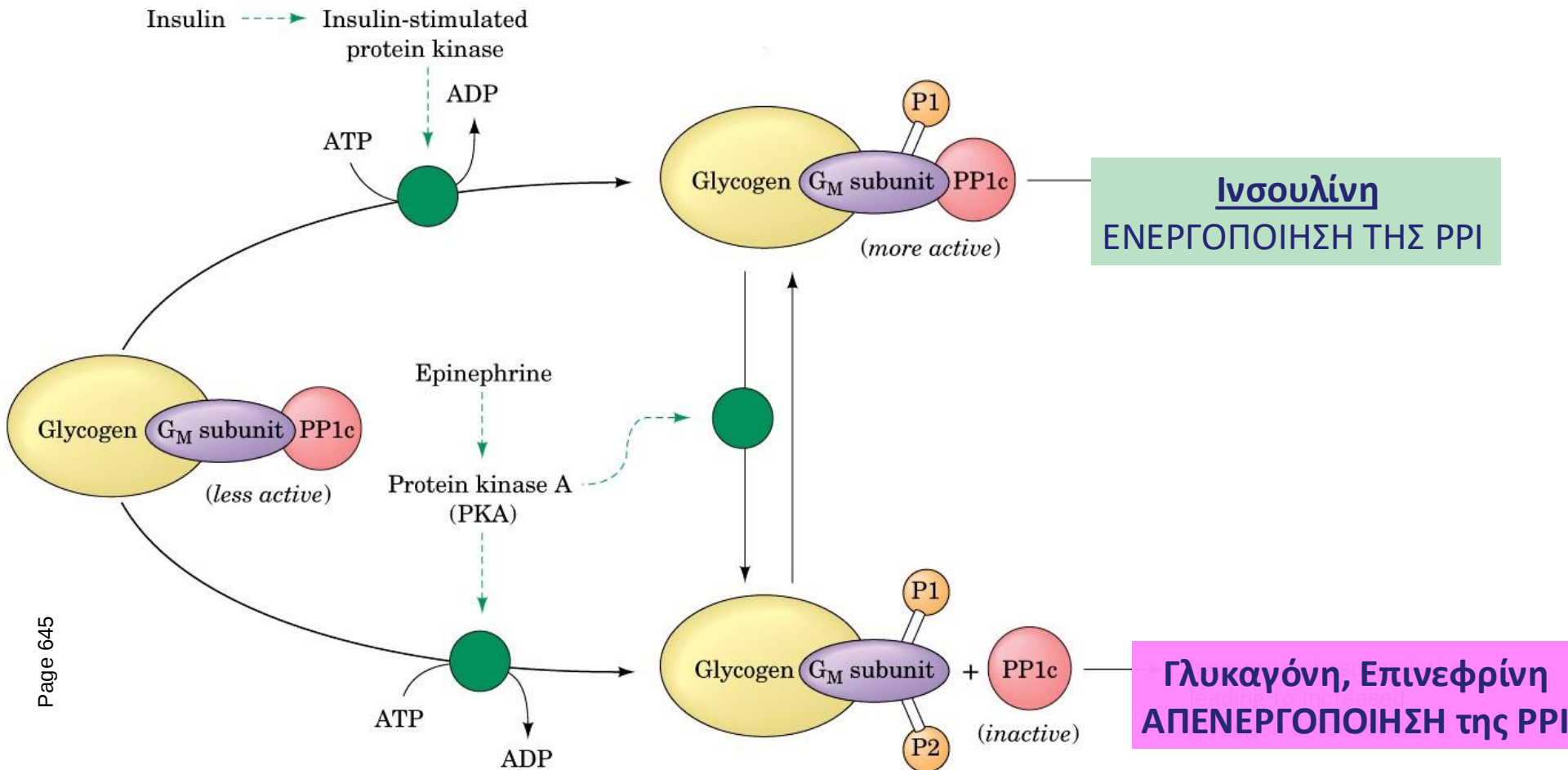


Fig. 22.7 Garrett-Grisham

Η ανταγωνιστική δράση της ινσουλίνης και της επινεφρίνης στη δράση της PPI και στο μεταβολισμό του γλυκογόνου.



Protein Phosphatase 1(PP1)

- Αντιστρέφει την επίδραση των κινασών στη συνθάση και τη φωσφορυλάση του γλυκογόνου.
- Μειώνει τον ρυθμό αποικοδόμησης του γλυκογόνου με αποφωσφορυλίωση των ενζύμων :
 - κινάσης της φωσφορυλάσης και της
 - φωσφορυλάσης α
- Επαγει τη σύνθεση του γλυκογόνου με μετατροπή της συνθάσης β του γλυκογόνου (ανενεργή) σε α (ενεργή).

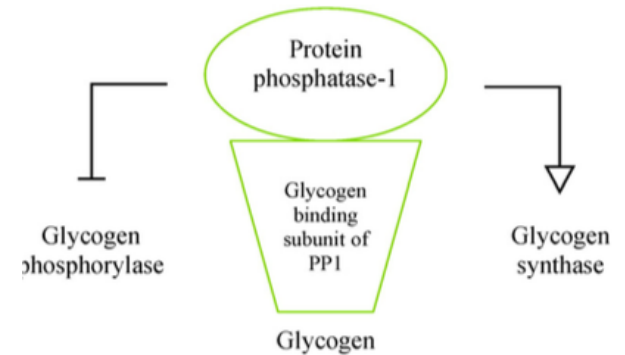
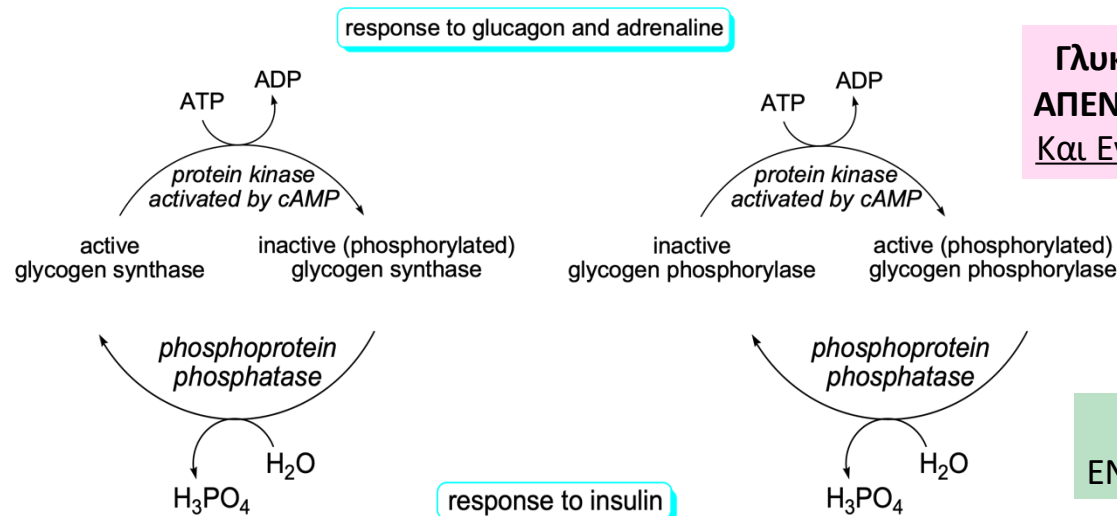


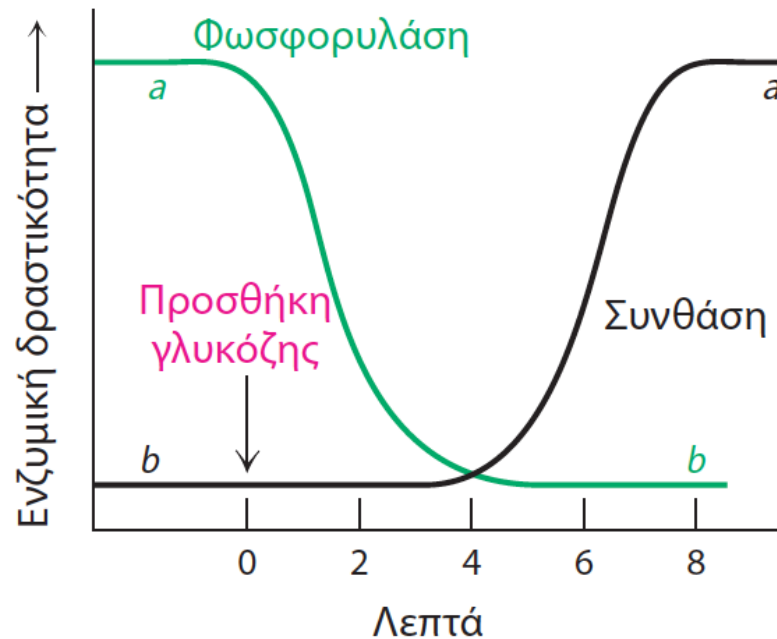
Fig. 6. Protein phosphatase-1 (PP1).



Γλυκαγόνη, Επινεφρίνη
ΑΠΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ της PPI
Και Ενεργοποίηση της PKA

Ινσουλίνη
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ PPI

Η γλυκόζη στο αίμα ρυθμίζει το μεταβολισμό του γλυκογόνου στο ήπαρ



Οι 2 δρασεις της φωσφορυλασης και της συνθασης
ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΑ ΕΝΕΡΓΕΣ

Ο αισθητήρας της γλυκόζης στο αίμα
είναι η φωσφορυλάση α του ήπατος

ΗΠΑΡ

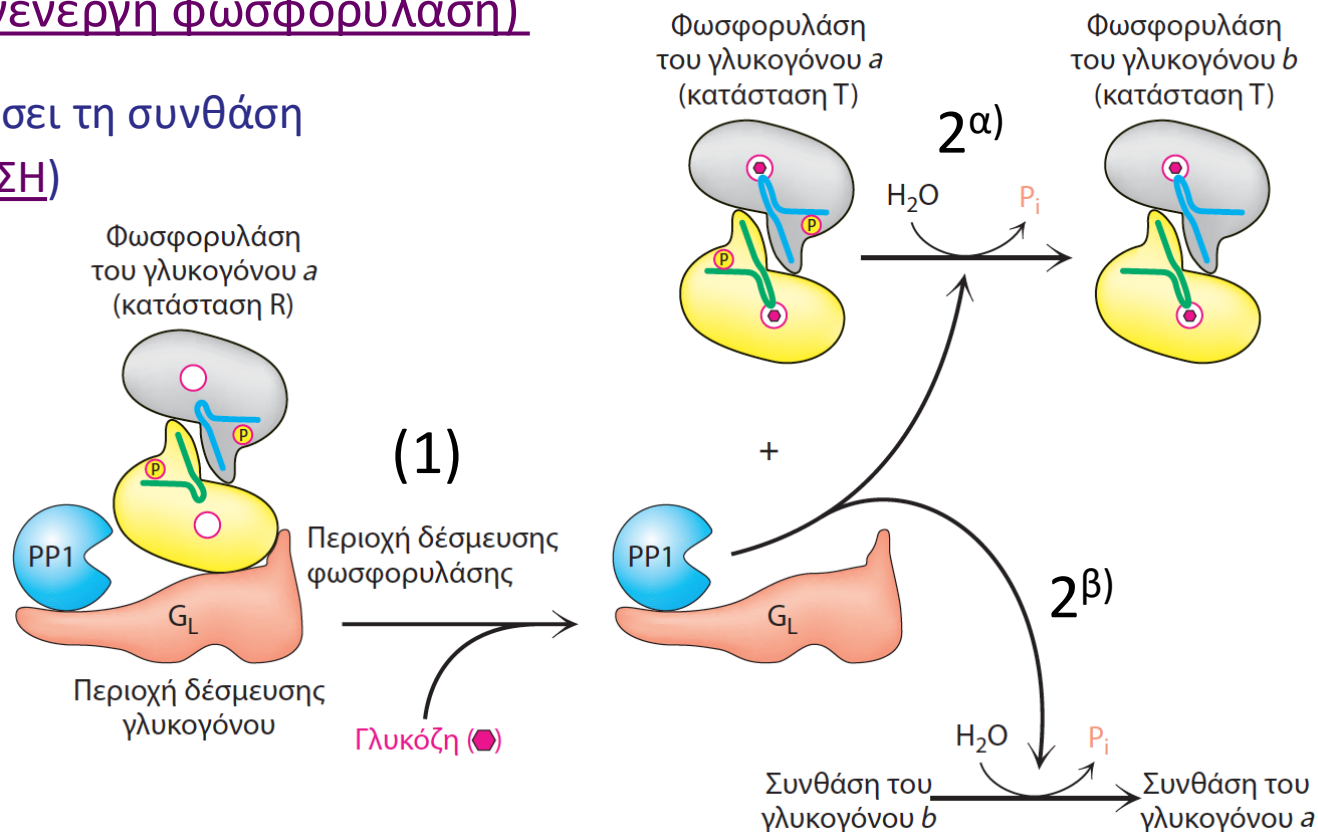
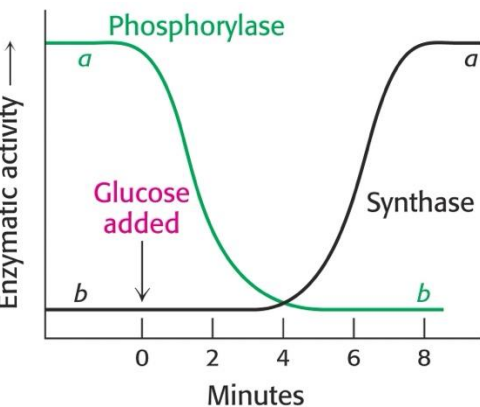
(1) Η δέσμευση γλυκόζης στην φωσφορυλάση α του ήπατος τη μετατρέπει στην T (ανενεργό μορφή) και η PP1 απελευθερώνεται από το σύμπλοκο

(2) Η (απελευθερωμένη από τη φωσφορυλάση) PP1 μπορεί να δράσει

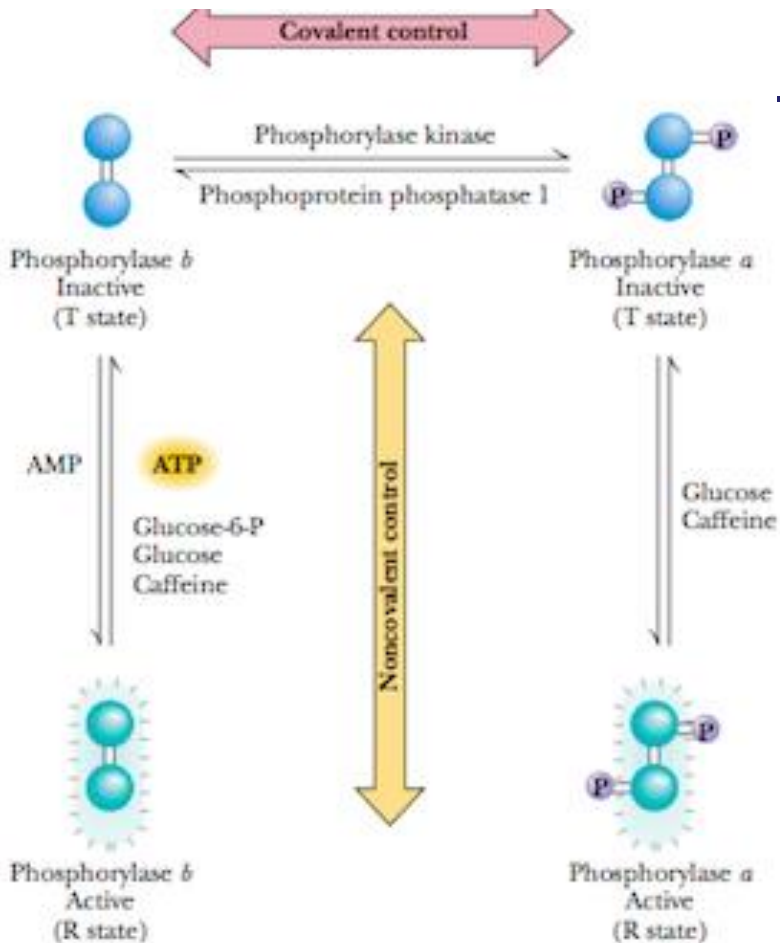
2^α) και να αποφωσφορυλιώσει την φωσφορυλάση α σε φωσφορυλάση-β (9 ανενεργή φωσφορυλάση)

2^β) και να αποφωσφορυλιώσει τη συνθάση

9 ΕΝΕΡΓΗ ΣΥΝΘΑΣΗ)



ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΡΥΛΑΣΗ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ



Η φωσφορυλαση του γλυκογόνου υπόκειται

α) Σε ορμονικό (κίναση φωσφορυλασης),
(α -, β - μορφή)

και

β) Αλλοστερικό έλεγχο (ισορροπία $T \leftrightarrow R$)

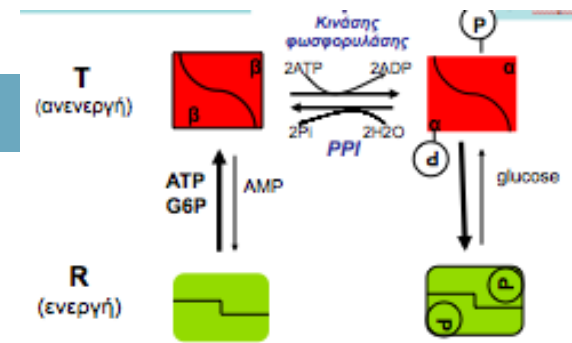
Αλλοστερικός έλεγχος από

α) AMP σε ΜΥΕΣ και

β) ΓΛΥΚΟΖΗ σε ΗΠΑΡ

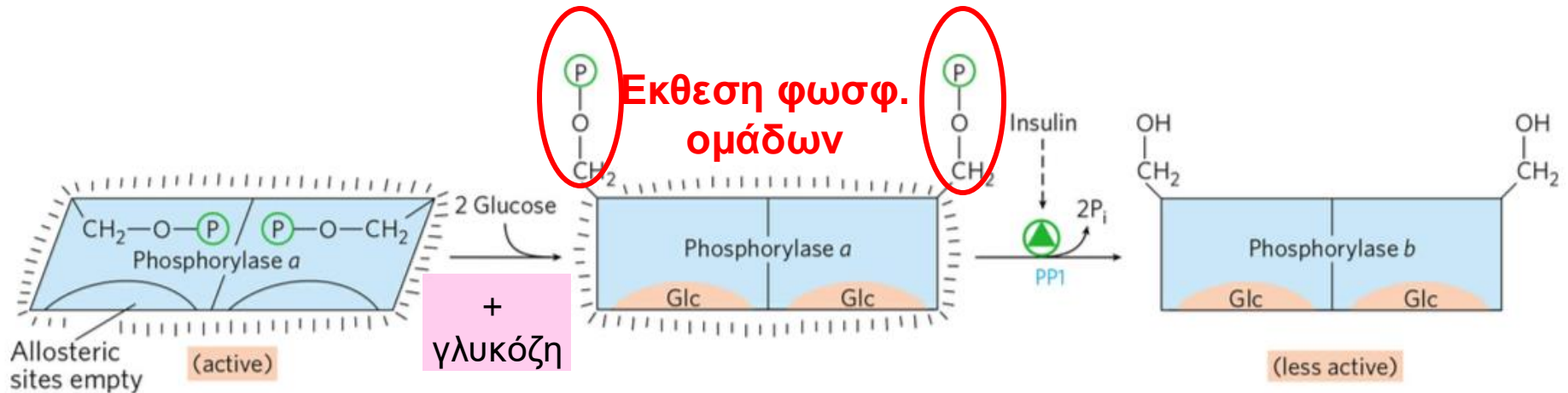
Αναστολή της αποικοδόμησης του γλυκογόνου

Η δέσμευση γλυκόζης στην φωσφορυλάση α του ήπατος προκαλεί τη μετατόπιση της στην Τ διαμόρφωση (R ⇌ T)



Η PP1 δρα μόνο όταν η φωσφορυλάση α βρεθεί στην Τ-διαμόρφωση, με δέσμευση της γλυκόζης.

Η δεσμευμένη PP1 αποφωσφορυλιώνει την φωσφορυλάση α
 Φωσφορυλάση-β (ανενεργή) ⇌ αναστολή της αποικοδόμησης



Εκθεση φωσφ. ομάδων

R
 Φωσφορυλάση-α
 ΕΝΕΡΓΟΣ

T
 Φωσφορυλάση-α

Φωσφορυλάση-β
 ΑΝ-ΕΝΕΡΓΟΣ

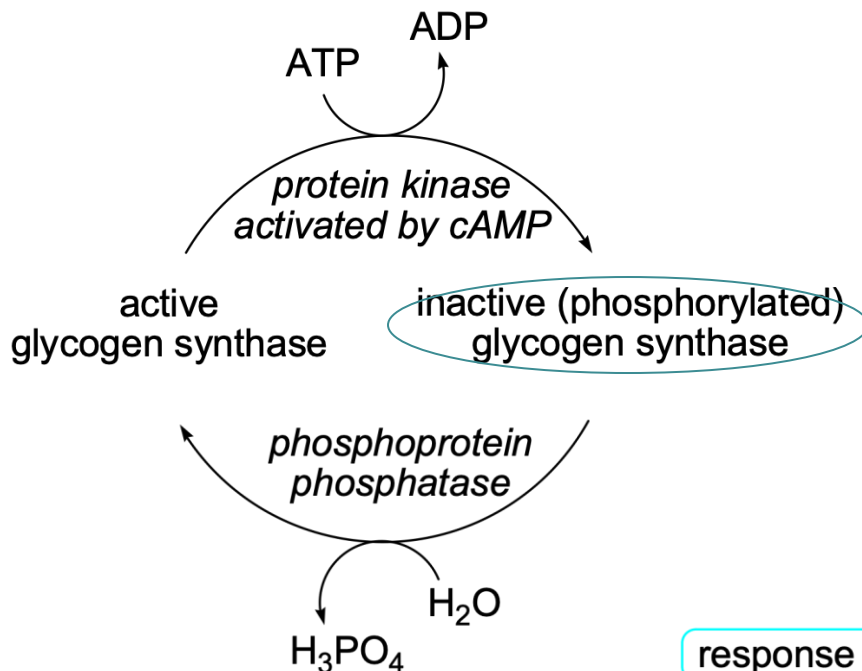
ΗΠΑΡ

Η σύνθεση και η αποικοδόμηση του γλυκογόνου ρυθμίζονται συντονισμένα, αλλά ΑΝΤΙΡΡΟΠΑ

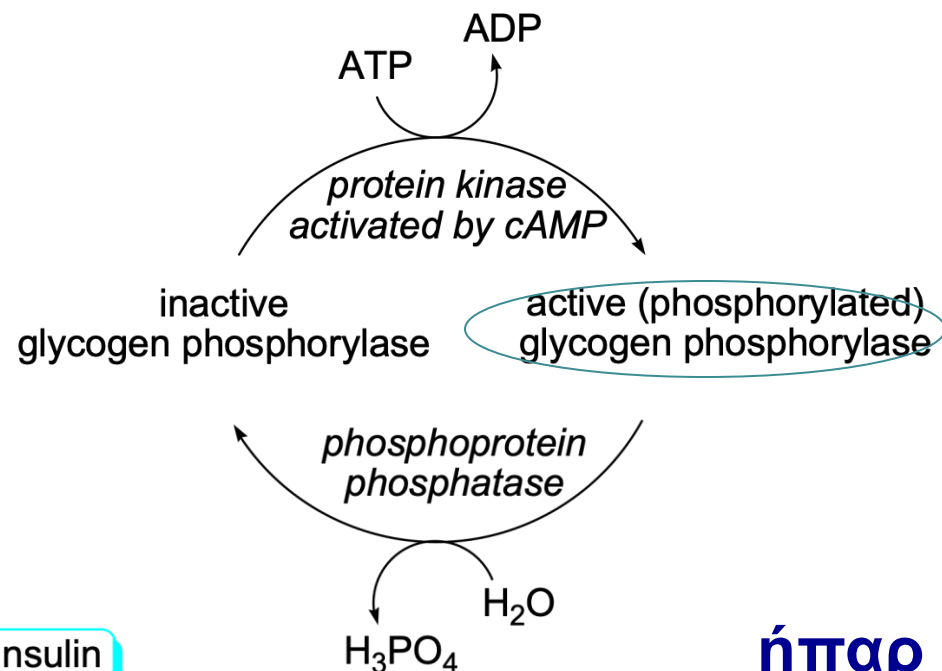
από έναν ενισχυτικό καταρράκτη αντιδράσεων με ορμονικό έναυσμα
έτσι ώστε

Η συνθάση να είναι ανενεργός, όταν η φωσφορυλάση
είναι ενεργός και αντίστροφα

response to glucagon and adrenaline



response to insulin

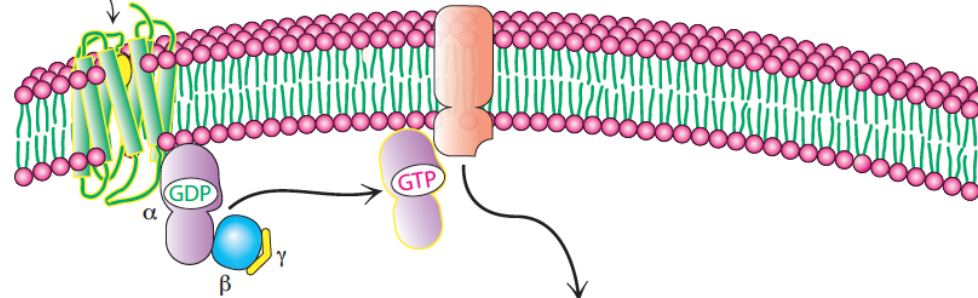


Ο ίδιος
καταρράκτης
αντιδράσεων του
cAMP, που
ρυθμίζει
τη σύνθεση και
αποικοδόμηση του
γλυκογόνου,
ρυθμίζει και την
ανταγωνιστική
δράση
της γλυκόλυσης –
γλυκονεογένεσης
στο ήπαρ
(Ορμονική-
ομοιοπολική
ρύθμιση)

ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ Ή ΤΗ ΝΗΣΤΕΙΑ

Γλυκαγόνη (ήπαρ) ή
επινεφρίνη (μυς και ήπαρ)

Αδενυλική
κυκλάση



ATP → Κυκλική AMP

Πρωτεϊνική
κινάση A

Πρωτεϊνική
κινάση A

Κινάση της
φωσφορυλάσης

Κινάση της
φωσφορυλάσης

Συνθάση
του γλυκογόνου
a

Συνθάση
του γλυκογόνου
b
(ανενεργός)

Φωσφορυλάση
b

Φωσφορυλάση
a

Γλυκογόνο_n

Γλυκογόνο_{n-1}

1-Φωσφορική γλυκόζη

ΗΠΑΡ

↑ Γλυκόζη/Ινσουλίνη



Ενεργοποίηση της
PP1 φωσφατάσης



Απο-φωσφορυλίωση



↓FBPase2 και ↑PFK2



↑F-2P6P



↑PFK



↑Γλυκόλυσης

↓ Γλυκόζης/ ΝΗΣΤΕΙΑ



Έκκριση γλυκαγόνης



Prot. Kinase A (PKA) *



Φωσφορυλίωση του ενζύμου



↑FBPase2 και ↓PFK2



↓F-2P,6P



↓PFK



↓ Γλυκόλυσης

ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ

Σ
Υ
Ν
Θ
Ε
Σ
Η



ΑΘΡΟΙΣΜΑ :

Αρα, 1 ATP υδρολύεται για ενσωμάτωση G-6P σε γλυκογόνο

Σημ. 1 ATP απαιτείται επίσης για κάθε μετατροπή κάθε μορίου glucose προς glucose -6-P (μέσω της εξοκινάσης)

ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟ ΚΟΣΤΟΣ της ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗΣ του ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ

90% του γλυκογόνου διασπάται **φωσφορολυτικά** σε glucose-1-P (μέσω φωσφορυλάσης)

Η glucose -1-P μετατρέπεται σε glucose -6-P (μέσω μούτάσης)

Τα κατάλοιπα των διακλαδώσεων (10% συνόλου) διασπάται υδρολυτικά σε glucose, μέσω α(1→6) γλυκοσιδάσης

Η glucose μετατρέπεται σε glucose -6-P, μέσω της εξοκινάσης (γλυκόλυση, υδρόλυση 1 ATP).

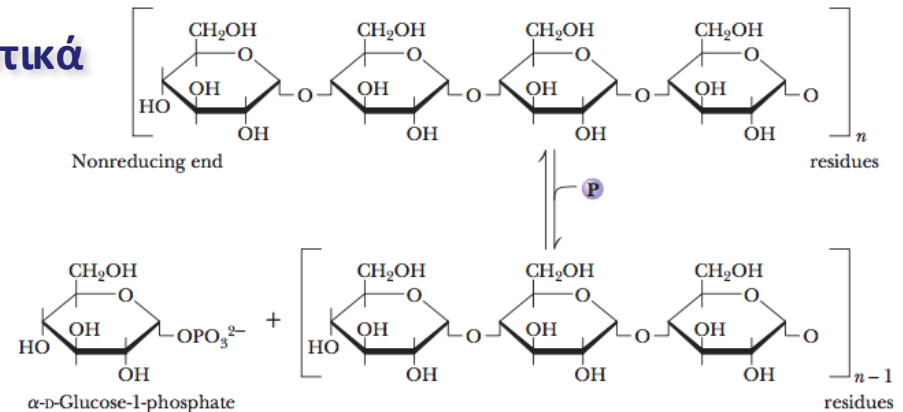
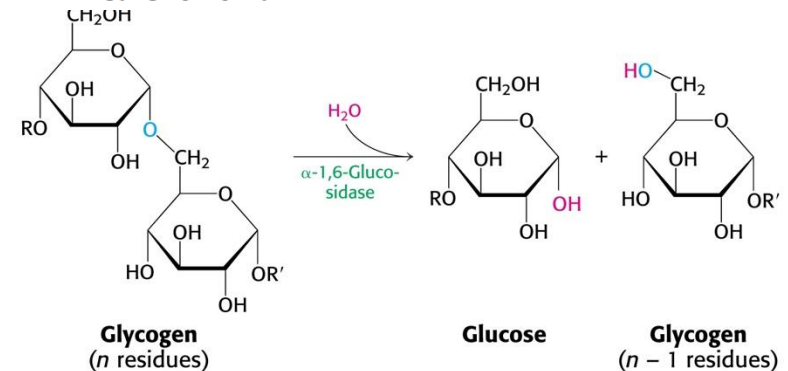


FIGURE 22.13 The glycogen phosphorylase reaction.



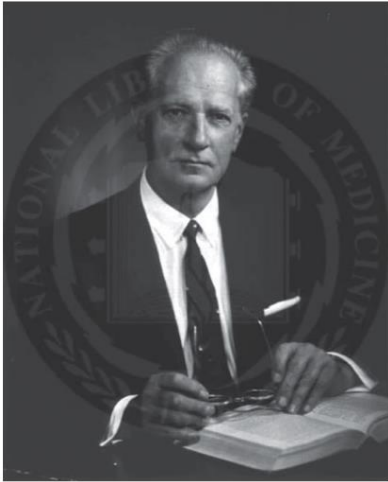
Το γλυκογόνο είναι μια αποδοτική μορφή αποθήκευσης της γλυκόζης

1 ATP υδρολύεται για ενσωμάτωση κάθε μορίου G-6P σε γλυκογόνο
και

30 ATP αποδίδονται από πλήρη οξείδωση μιας glucose-6-P

Αρα, **29 ATP (= 97%)** η συνολική απόδοση αποθήκευσης μιας G-6P σε γλυκογόνο

Carl and Gerty Cori Nobel Prize Physiology-Medicine 1947



Carl Cori. Photo courtesy of the National Library of Medicine.



Gerty Cori. Photo courtesy of the National Library of Medicine.

Carbohydrate Metabolism: Glycogen Phosphorylase and the Work of Carl F. and Gerty T. Cori

The Mechanism of Epinephrine Action. II. The Influence of Epinephrine and Insulin on the Carbohydrate Metabolism of Rats in the Postabsorptive State (Cori, C. F., and Cori, G. T. (1928) *J. Biol. Chem.* 79, 321-341)

The Enzymatic Conversion of Glucose-1-phosphoric Ester to 6-Ester in Tissue Extracts (Cori, G. T., Colowick, S. P., and Cori, C. F. (1938) *J. Biol. Chem.* 124, 543-555)

The Activity of the Phosphorylating Enzyme in Muscle Extracts (Cori, G. T., Colowick, S. P., and Cori, C. F. (1939) *J. Biol. Chem.* 127, 771-782)

Crystalline Muscle Phosphorylase. I. Preparation, Properties, and Molecular Weight (Green, A. A., and Cori, G. T. (1943) *J. Biol. Chem.* 151, 21-29)

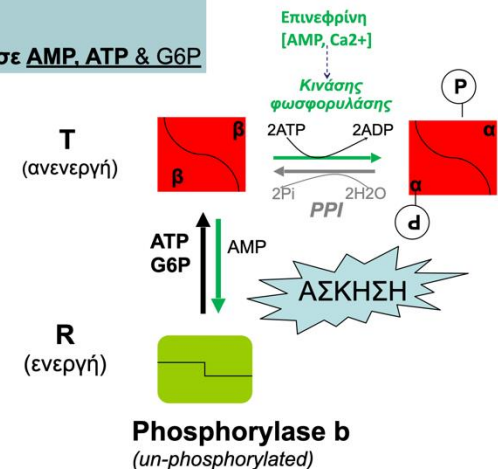
Crystalline Muscle Phosphorylase. II. Prosthetic Group (Cori, G. T., and Green, A. A. (1943) *J. Biol. Chem.* 151, 31-38)

- Μεταβολισμός γλυκογόνου σε μύες και μεταβολική τύχη γαλακτικού

- Ανακάλυψη φωσφορυλάσης γλυκογόνου και μηχανισμού φωσφορόλυσης σε μυες, και ρύθμιση της από AMP.

- Ταυτοποίηση 1-P-γλυκόζης (cori)

• ΣΕ ΜΥΕΣ
• β-μορφή
• απόκριση σε AMP, ATP & G6P



Carl & Gerty Cori and Bernardo Houssay
1947 Nobel Prize in Physiology
(Carbohydrates metabolism)

Nobel laureates trained with C&G Cori

Arthur Kornberg (for the **first DNA polymerase**, 1959),

Severo Ochoa (for RNA polymerases, 1959)

Luis Leloir (for the role of sugar nucleotides, UDP glucose)

Earl Sutherland (for the discovery of cAMP in the regulation of
carbohydrate metabolism, 1971),

Christian de Duve (for sub- cellular fractionation, 1974)

Edwin Krebs (for the discovery of **phosphorylase kinase**, 1991)

Κληρονομικές ασθένειες που σχετίζονται με την αποθήκευση του γλυκογόνου στο ήπαρ (Dr. Gerty Cori)

Πίνακας 21.1 Νόσοι αποθήκευσης γλυκογόνου

Τύπος	Ένζυμο που λείπει	Όργανο που προσβάλλεται	Γλυκογόνο στο όργανο που προσβάλλεται	Κλινικά χαρακτηριστικά
I ΝΟΣΟΣ VON GIERKE	Φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης	Ήπαρ και νεφροί	Αυξημένη ποσότητα, κανονική δομή.	Διογκωμένο ήπαρ. Αδυναμία ανάπτυξης. Πολύ σοβαρή υπογλυκαιμία, κέτωση, υπερουρικαιμία, υπερλιπιδαιμία.
II ΝΟΣΟΣ POMPE	α -1,4-Γλυκοζιτάση (λυσοσωματική)	Όλα τα όργανα	Πολύ αυξημένη ποσότητα, κανονική δομή.	Οι ασθενείς πεθαίνουν συνήθως πριν κλείσουν δύο έτη ζωής, από καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια.
III ΝΟΣΟΣ CORI	Αμυλο-1,6-γλυκοζιτάση (ένζυμο αποδιακλάδωσης)	Μύες και ήπαρ	Αυξημένη ποσότητα, μικρές εξωτερικές διακλαδώσεις.	Όπως η τύπου I, με ηπιότερη όμως εξέλιξη.
IV ΝΟΣΟΣ ANDERSEN	Ένζυμο διακλάδωσης (α -1,4 $\rightarrow$ α -1,6)	Ήπαρ και σπλήνας	Κανονική ποσότητα, πολύ επιμήκεις εξωτερικές διακλαδώσεις	Σταδιακή κίρρωση του ήπατος. Η προκύπτουσα ηπατική ανεπάρκεια προκαλεί τον θάνατο συνήθως πριν από την ηλικία των δύο ετών.
V ΝΟΣΟΣ McARDLE	Φωσφορυλάση του γλυκογόνου	Μύες	Ελαφρώς αυξημένη ποσότητα, κανονική δομή.	Περιορισμένη δυνατότητα για έντονη άσκηση, λόγω επώδυνων μυϊκών συσπάσεων. Κατά τα άλλα, οι ασθενείς είναι φυσιολογικοί και η ανάπτυξή τους κανονική.
VI ΝΟΣΟΣ HERS	Φωσφορυλάση του γλυκογόνου	Ήπαρ	Αυξημένη ποσότητα.	Όπως και η τύπου I, με ηπιότερη όμως πορεία.
VII	Φωσφοφρουκτοκινάση	Μύες	Αυξημένη ποσότητα, κανονική δομή.	Όπως και η τύπου V.
VIII	Κινάση της φωσφορυλάσης	Ήπαρ	Αυξημένη ποσότητα, κανονική δομή.	Μικρής έκτασης διόγκωση του ήπατος. Ήπια υπογλυκαιμία.

Σημείωση: Οι τύποι I έως VII κληρονομούνται ως αυτοσωματικοί υπολειπόμενοι. Ο τύπος VIII είναι φυλοσύνδετος.

Η διάσπαση/αποικοδόμηση του γλυκογόνου αποτελεί γρήγορη πηγή παροχής ενέργειας στον οργανισμό, ακόμη και απουσία οξυγόνου .

Η σύνθεσή του αποτελεί έναν ανέξοδο τρόπο αποθήκευσης της γλυκόζης - με κατανάλωση 1 ATP μόνο.
Απόδοση αποθήκευσης, 97%

Τα κύρια ένζυμα μεταβολισμού του γλυκογόνου είναι :
– η **φωσφορυλάση** και η **συνθάση** του γλυκογόνου –
τα οποία ρυθμίζονται **αλλοστερικά και ορμονικά**

Η φωσφορυλάση ρυθμίζεται αλλοστερικά από:

- (a) AMP (**φωσφορυλάση των μυών**) και τη
- (b) γλυκόζη του αίματος (**φωσφορυλάση του ήπατος**)

Οι ορμόνες, αδρεναλίνη (μύες) και γλυκαγόνη (ήπαρ) επάγουν την αποικοδόμηση του γλυκογόνου,
Ενώ, η **ινσουλίνη** επάγει τη σύνθεση του γλυκογόνου.

Η σύνθεση και η αποικοδόμηση του γλυκογόνου ρυθμίζονται συντονισμένα, αλλά αντίρροπα, όπως και η γλυκονεογένεση-γλυκόλυση (μέσω της συντονισμένης ρυθμίσεως της PPI)

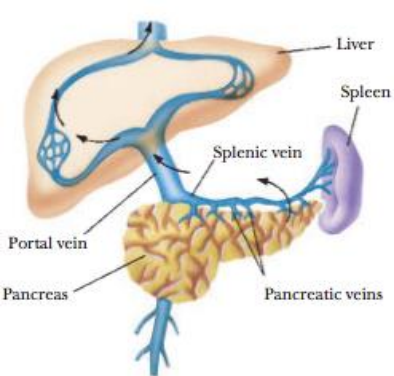
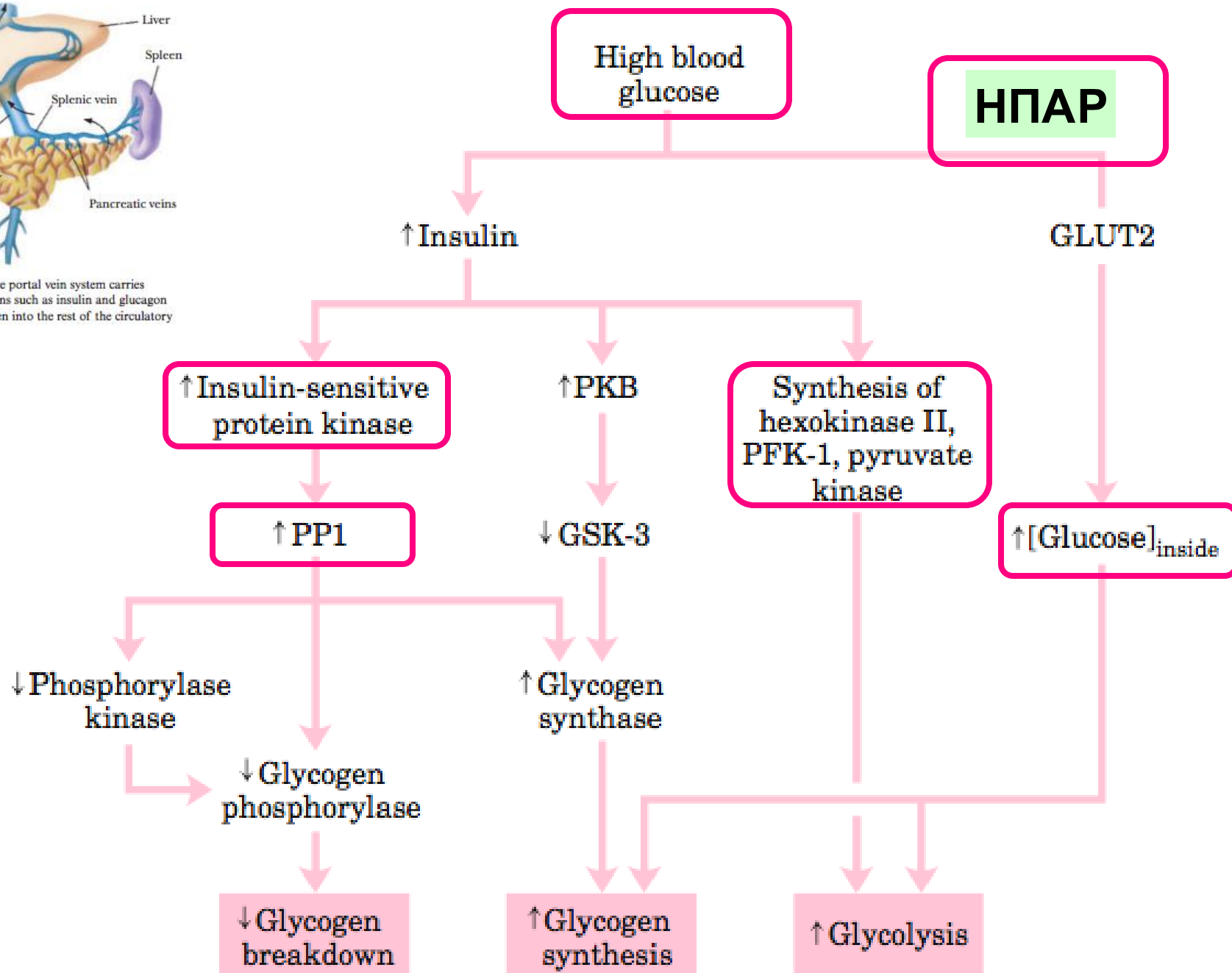
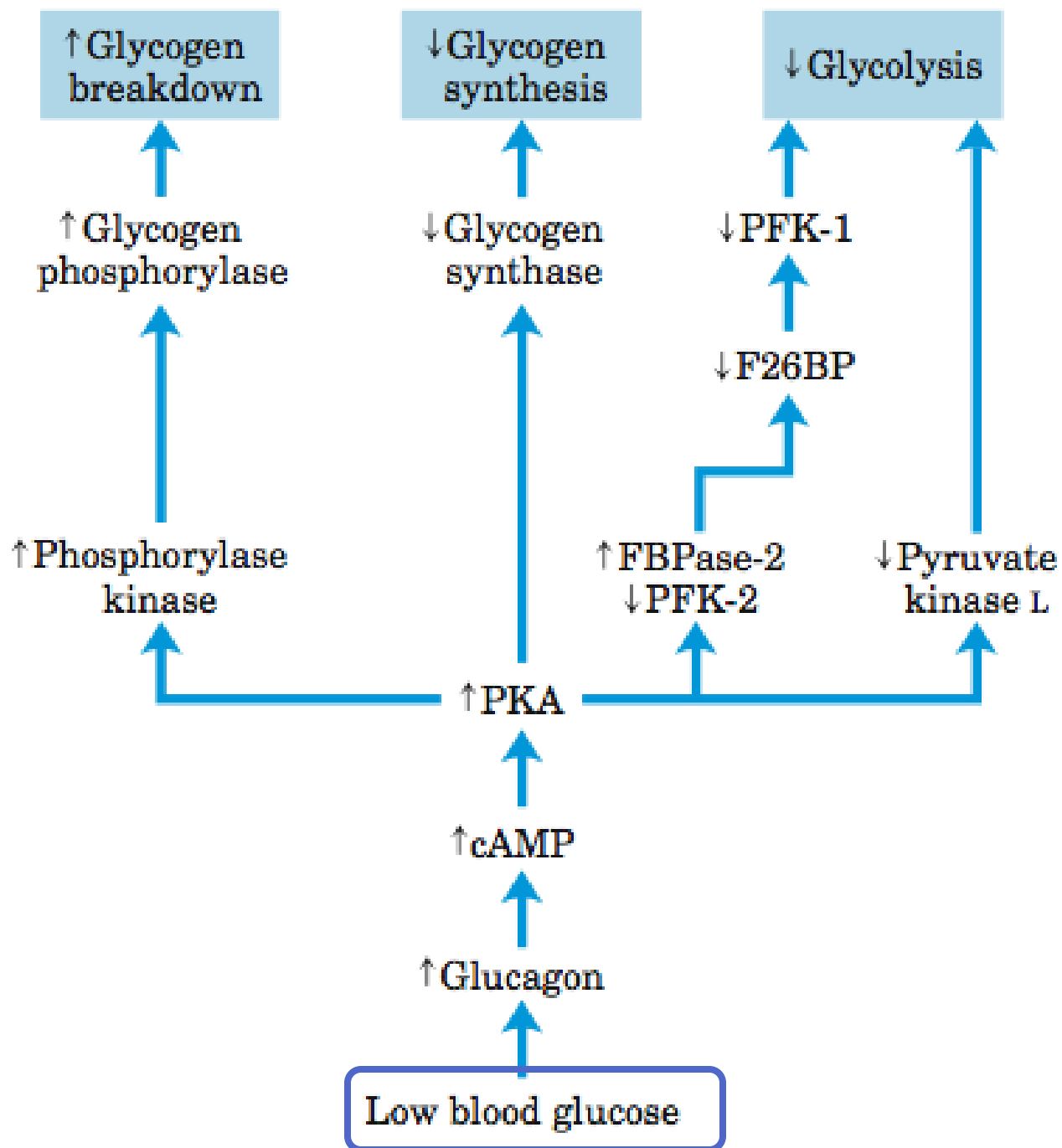


FIGURE 22.18 The portal vein system carries pancreatic secretions such as insulin and glucagon to the liver and then into the rest of the circulatory system.





НПАР