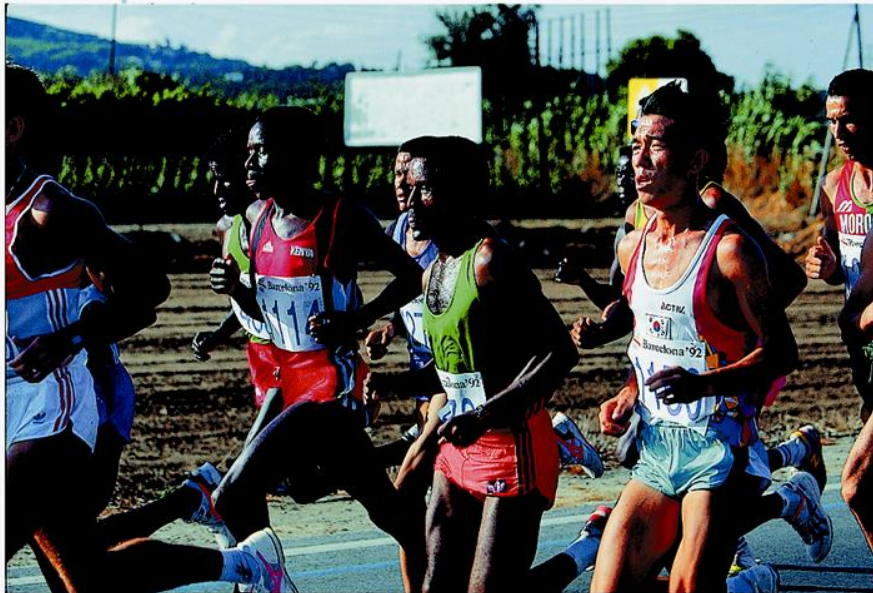
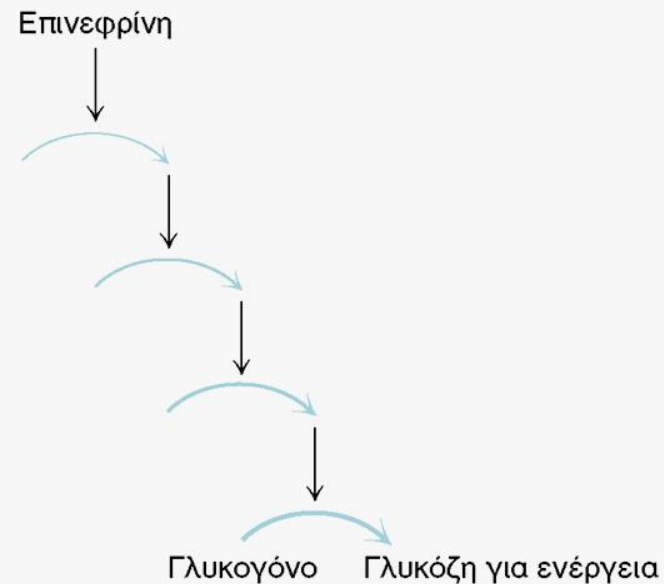


Ο μεταβολισμός του γλυκογόνου



Καταρράκτες σημάτων οδηγούν στην κινητοποίηση του γλυκογόνου για να παραχθεί γλυκόζη, μια πηγή ενέργειας για τους δρομείς.
[(Αριστερά) Mike Powell/Allsport.]



Ο μεταβολισμός (του υδατάνθρακα) γλυκογόνου (Gn)

**Gn μια ενδιάμεση και άμεσα κινητοποιούμενη
πηγή ενέργειας**

**Ποσότητα (ενέργειας)
λίπη > γλυκογόνο > Γλυκόζη**

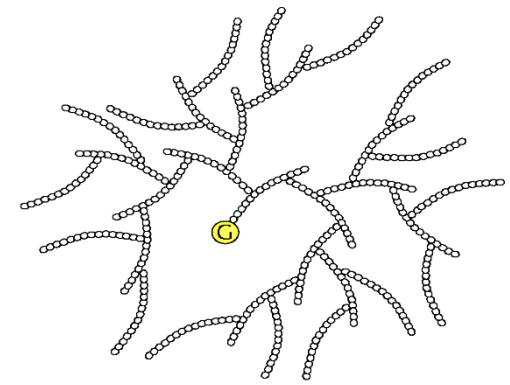
Παρόλο που τα λίπη παρέχουν μεγαλύτερο ποσό ενέργειας
ανά μονάδα βάρους (πιο ανηγγμένα)
Το γλυκογόνο παρέχει

**Άμεσότητα (ταχύτητα)
Γλυκόζη > γλυκογόνο > λίπη**

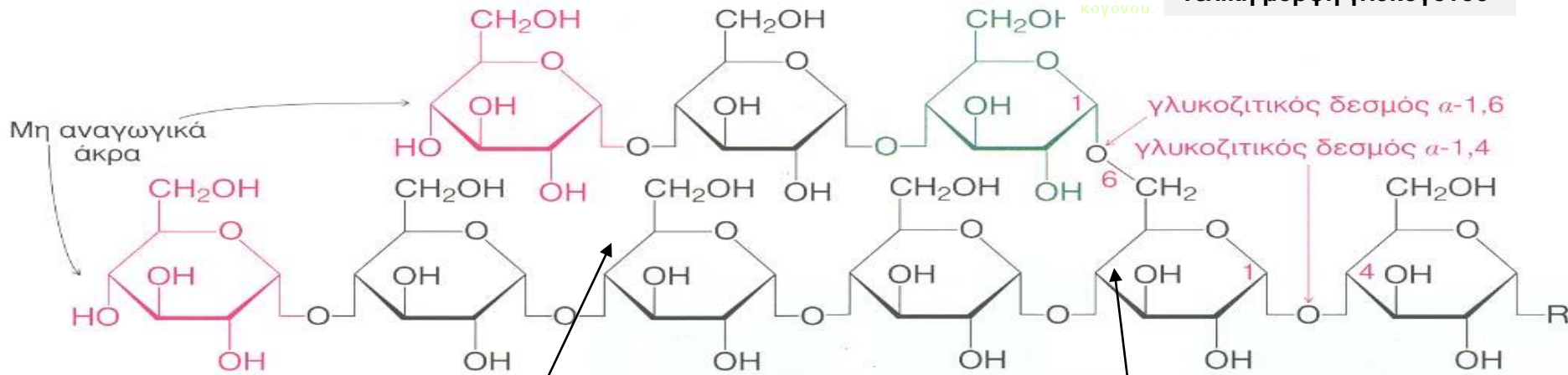
Ρύθμιση της ποσότητας της γλυκόζης (G) στο αίμα

Αποδοτική μορφή αποθήκευσης της G

αφαίρεση H_2O μειώνει το βάρος και τον όγκο (κατάλληλο για αποθήκευση)



Εικόνα 21 Τελική μορφή γλυκογόνου.

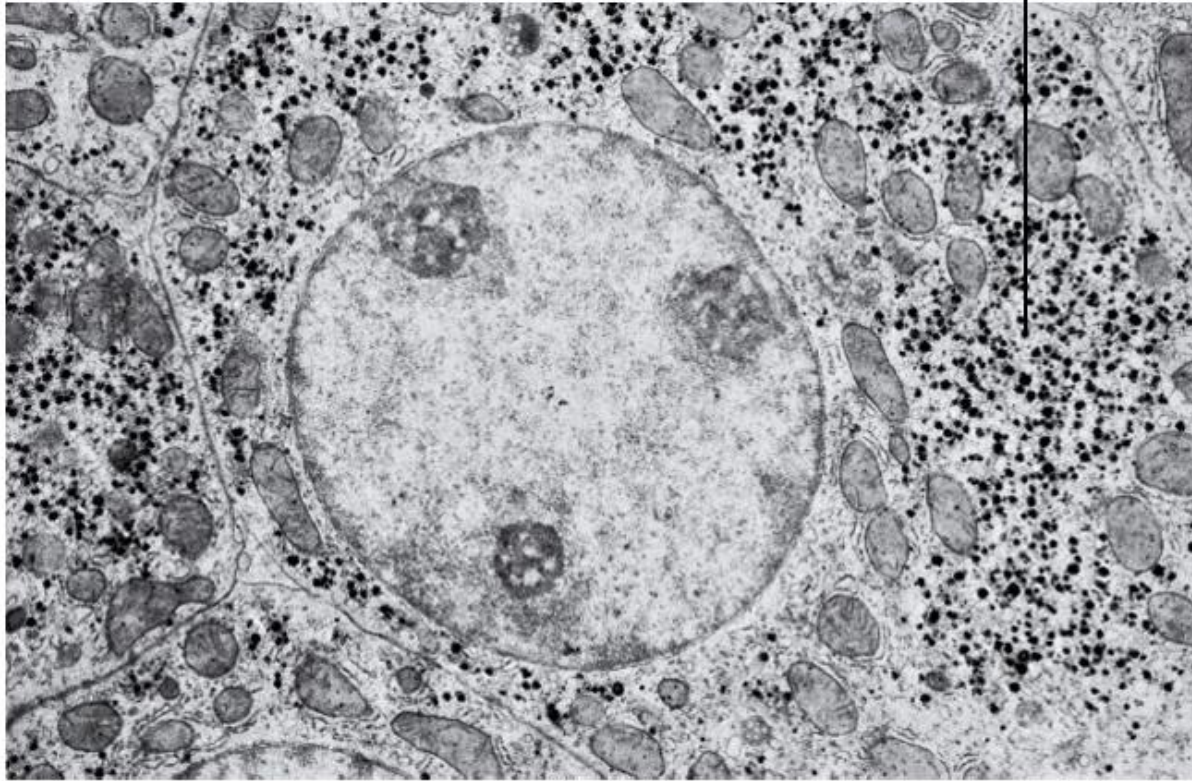


διακλαδισμένο πολυμερές καταλοίπων γλυκόζης, ενωμένες με **α-1,4 γλυκοζιτικούς δεσμούς (γ.δ.)**

κάθε 10 G υπάρχει και **ΕΝΑΣ α-1,6 δεσμός**

τα ζώα αποθηκεύουν ενέργεια υπό τη μορφή γλυκογόνου γιατί ο καταβολισμός του είναι **ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΟΣ**, ρυθμίζει το επίπεδο G στο αίμα, κινητοποιείται άμεσα είναι κατάλληλο για έντονη ξαφνική δραστηριότητα σε αντίθεση με τα **λιπαρά οξέα**

Κοκκία γλυκογόνου



Το γλυκογόνο αποθηκεύεται στο κυτοσόλιο υπό την μορφή κοκκίων

Στο ήπαρ και τους σκελετικούς μυς (10% και 2% ανά βάρος αντίστοιχα)

Οι μύες έχουν τη μεγαλύτερη ποσότητα λόγω μεγαλύτερης μάζας

Εικόνα 21.2 Ηλεκτρονιομικρογραφία ενός ηπατικού κυττάρου. Τα πυκνά σωματίδια στο κυτταρόπλασμα είναι κοκκία γλυκογόνου. [Ευγενική προσφορά Dr. George Palade.]

Η αποικοδόμηση του λαμβάνει χώρα σε τρία βήματα

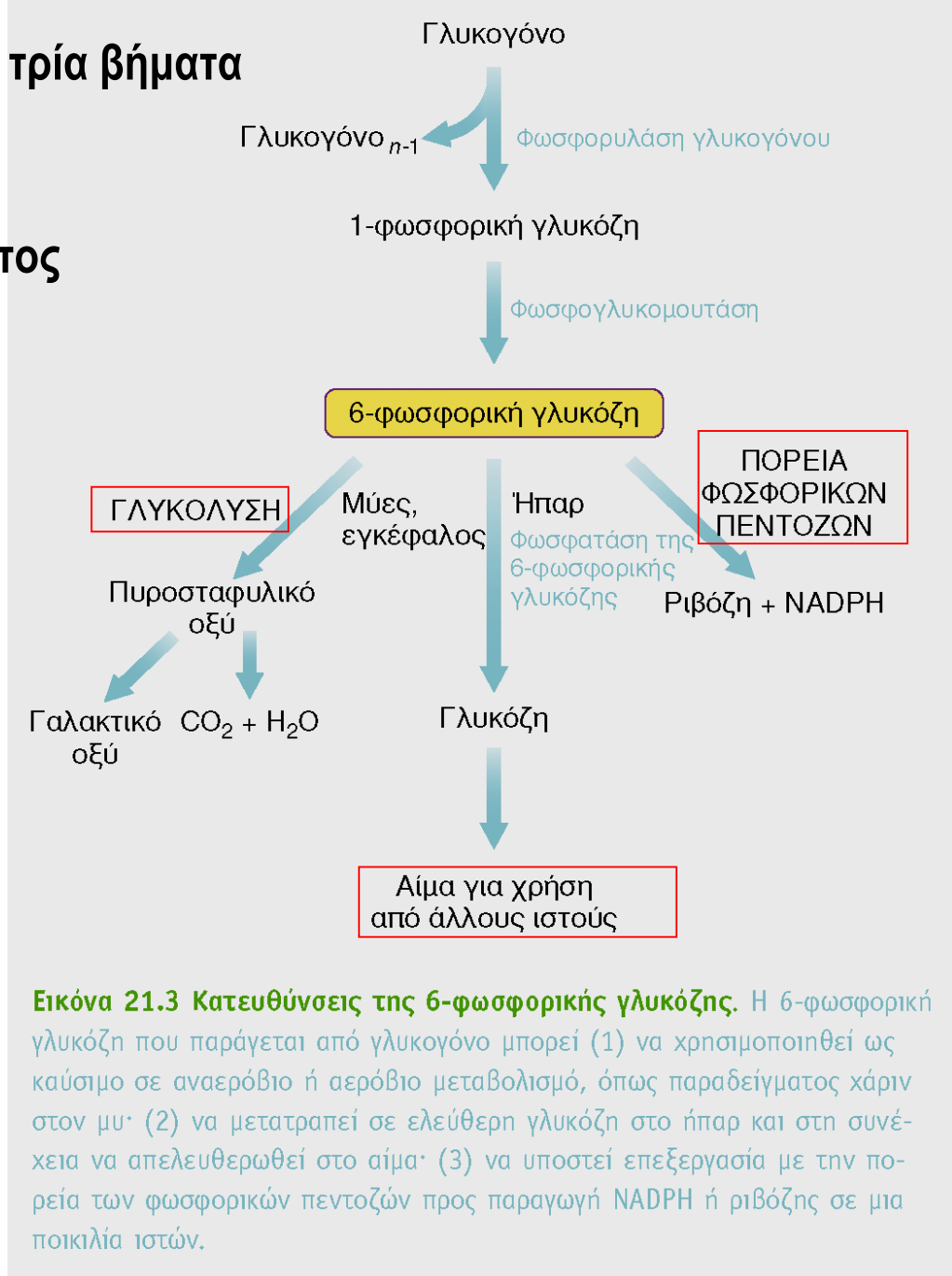
ΒΗΜΑ_1_απελευθέρωση 1-PG

ΒΗΜΑ_2_ανακατασκευή του υποστρώματος

ΒΗΜΑ_3_μετατροπή της 1-PG σε 6-PG

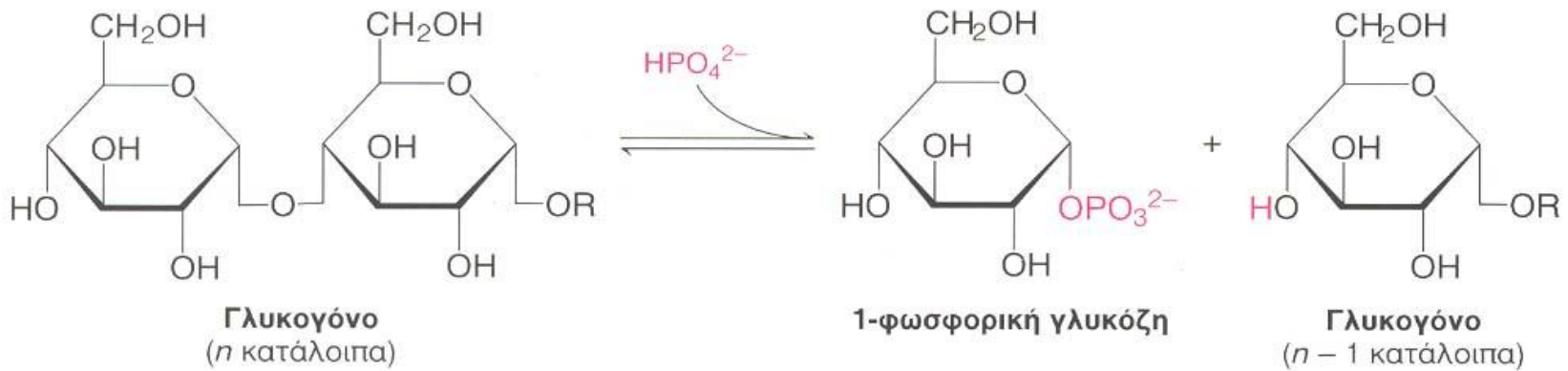
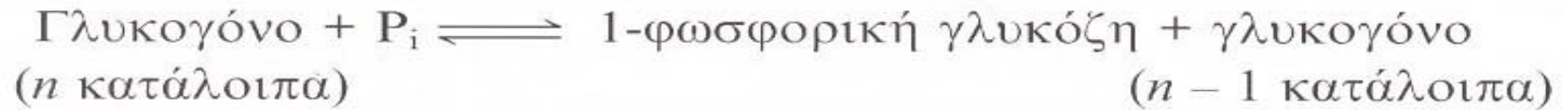
Η σύνθεση του γλυκογόνου απαιτεί ενεργοποιημένη G με τη μορφή της **UDP-G** (Ουριδινοδιφωσφορική γλυκόζη)

Όλες οι παραπάνω αντιδράσεις ελέγχονται από ένζυμα που αποκρίνονται αλλοστερικά στην παρουσία μεταβολιτών. Επίσης ελέγχονται ορμονικά (προσαρμογή για στις ανάγκες ολόκληρου του οργανισμού)



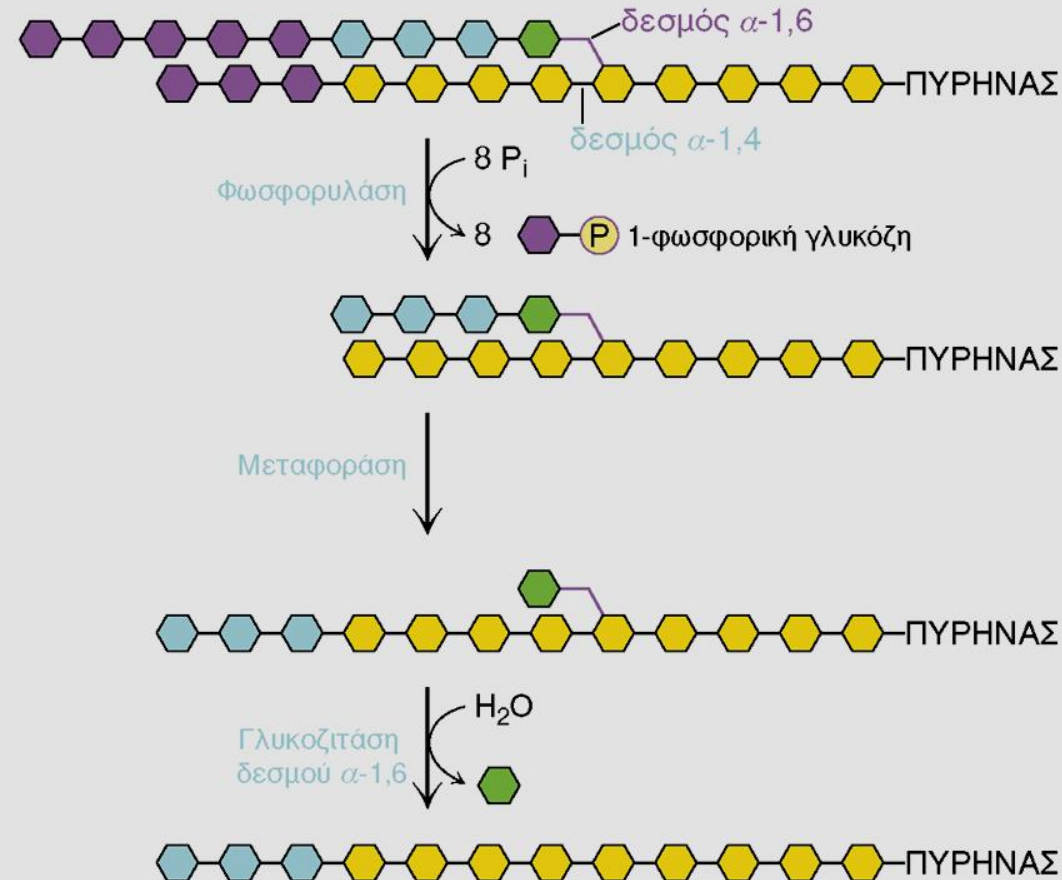
Για να προχωρήσει η αποικοδόμηση χρειάζεται 4 ενζυμικές δράσεις ως εξής:

Φωσφορυλάση του γλυκογόνου διάσπαση δεσμού α-1,4 γ.δ.
(φωσφορόλυση) στο μη αναγωγικό άκρο το Gn



1-P γλυκόζη (φορτισμένη δεν μπορεί να βγει από τα κύτταρα) που σχηματίζεται, μετατρέπεται (βρίσκεται σε διαρκεί ισορροπία) σε **6-P γλυκόζη** (επόμενο βήμα)

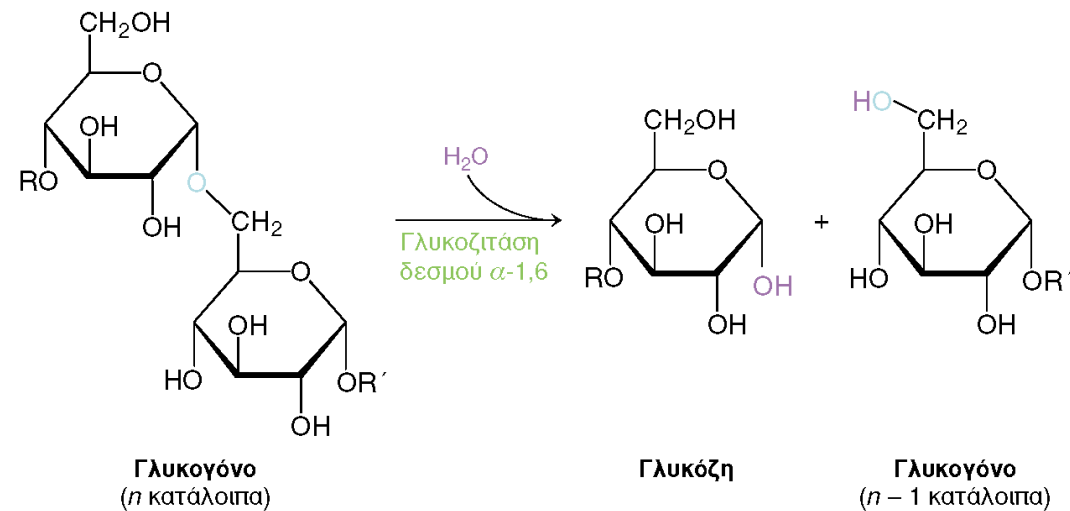
Ενεργειακό πλεονέκτημα ==> φωσφορυλιωμένο προϊόν η αντίδραση είναι αντιστρεπτή γιατί ένας δεσμός (C-O-C) αντικαθίσταται από άλλον ίδιας ενέργειας (C-O-P), αλλά πάει προς τα δεξιά γιατί $P_i / (1-P-G) = 100$



Φωσφορυλάση προχωρά μέχρι 4 κατάλοιπα G πριν την διακλάδωση
Η μεταφοράση μετακινεί 3 κατάλοιπα G από εξωτερική σε εσωτερική διακλάδωση

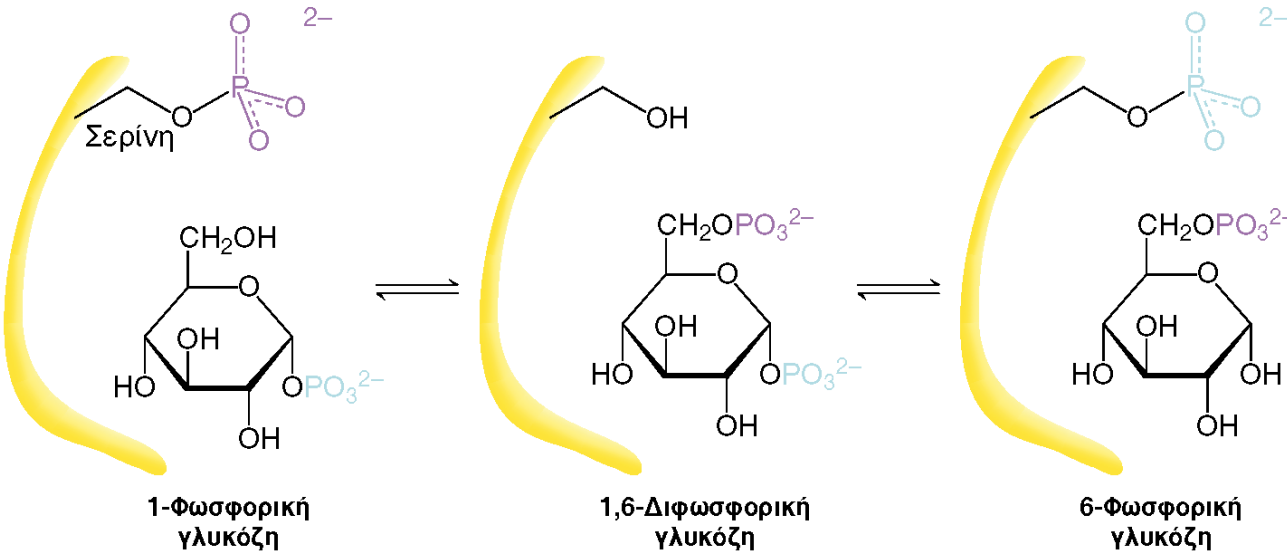
Εικόνα 21.4 Ανακατασκευή γλυκογόνου. Αρχικά, οι γλυκοζιτικοί δεσμοί α -1,4 σε κάθε διακλάδωση διασπώνται από τη φωσφορυλάση και παραμένουν μόνο τέσσερα κατάλοιπα σε κάθε διακλάδωση. Η μεταφοράση μετακινεί μια ομάδα από τρία κατάλοιπα γλυκόζης από μια εξωτερική διακλάδωση σε μια άλλη. Στην αντίδραση αυτή ο γλυκοζιτικός δεσμός α -1,4 μεταξύ του μπλε και του πράσινου καταλοίπου διασπάται και ένας νέος δεσμός α -1,4 μεταξύ του μπλε και του κίτρινου καταλοίπου δημιουργείται. Το πράσινο κατάλοιπο στη συνέχεια απομακρύνεται με τη γλυκοζιτάση δεσμού α -1,6, αφήνοντας μια ευθεία αλυσίδα όλο με δεσμούς α -1,4, κατάλληλη για περαιτέρω διάσπαση με τη φωσφορυλάση.

Γιατί να μην είναι το γλυκογόνο σε ευθεία αλυσίδα και έτσι να χρειάζεται **μόνο** ένα ένζυμο; Θα δούμε τον λόγο στην συνέχεια ...



καταβολισμός – γλυκογόνου: απαιτείται και ένα ένζυμο αποδιακλάδωσης στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς. Το ένζυμο έχει δραστηριότητα αποδιακλάδωσης και γλυκοζιτάσης α -1,6

Η φωσφογλυκομουτάση μετατρέπει την 1-P-G σε 6-P-G



Εικόνα 21.5 Αντίδραση που καταλύεται από τη φωσφογλυκομουτάση. Μια φωσφορική ομάδα μεταφέρεται από το ένζυμο στο υπόστρωμα και μια άλλη φωσφορική ομάδα έρχεται για να αποκαταστήσει το ένζυμο στην αρχική του κατάσταση.

Η 6-P-G δεν μπορεί να διαπεράσει την κυτταρική μεμβράνη

Πώς το γλυκογόνο γίνεται γλυκόζη για να περάσει στην κυκλοφορία (εγκέφαλος ερ. αιμοσφαίρια)

Το ήπαρ περιέχει φωσφατάση της 6-P-G (απουσιάζει από τους περισσότερους άλλους ιστούς)



μια από τις κύριες λειτουργίες του ενός σχετικά σταθερού επιπέδου γλυκόζης μεταξύ γευμάτων και κατά την διάρκεια μυϊκής άσκησης (το ίδιο ένζυμο που απελευθερώνει την G στο τελευταίο στάδιο της γλυκόλυσης). Άρα η 6-P-G διατηρείται στους μύς και τον εγκέφαλο (αφού δεν μπορεί να γίνει G). Επίσης η G δεν αποτελεί κύριο καύσιμο για το ήπαρ. Οι ενήλικες έχουν 4 περίπου λίτρα (αίμα) στα οποία υπάρχει μόνο ένα κουταλάκι του γλυκού ζάχαρη αν τα επίπεδα ζάχαρης στο αίμα ανέβαινε στο ένα κουτάλι της σούπας θα πέφτατε αμέσως σε ένα υπεργλυκαιμικό κώμα που θα προκαλούσε το θάνατο

Φωσφορυλάση ρυθμίζεται αλλοστερικά και με φωσφορυλίωση ενεργό φωσφορυλάση **a** και ανενεργό φωσφορυλάση **b**

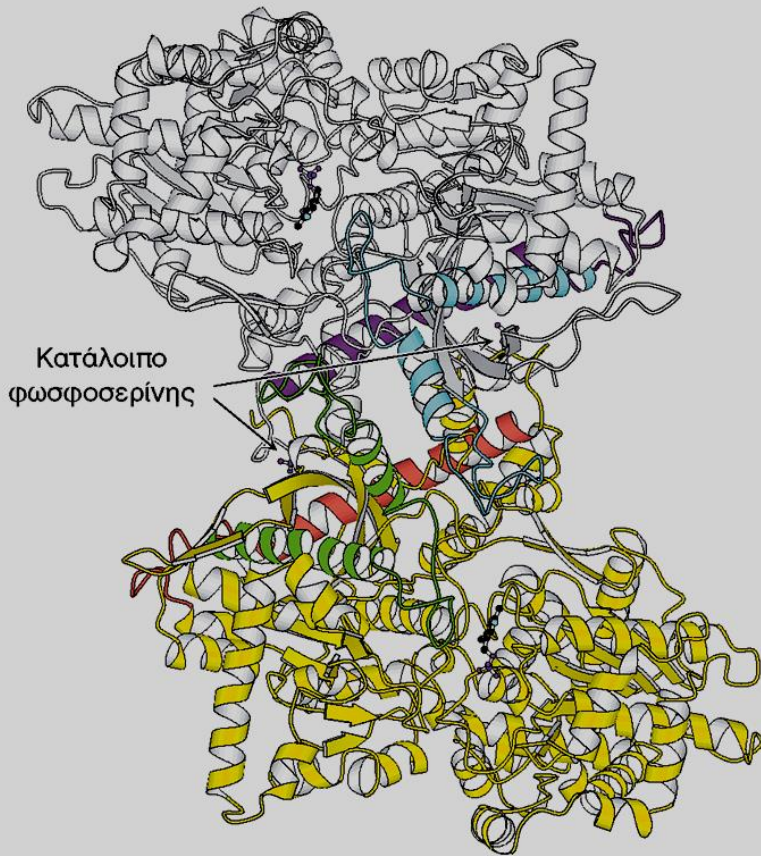


Βλέπουμε πάλι πως το πρώτο βήμα της πορείας ελέγχεται αυστηρά

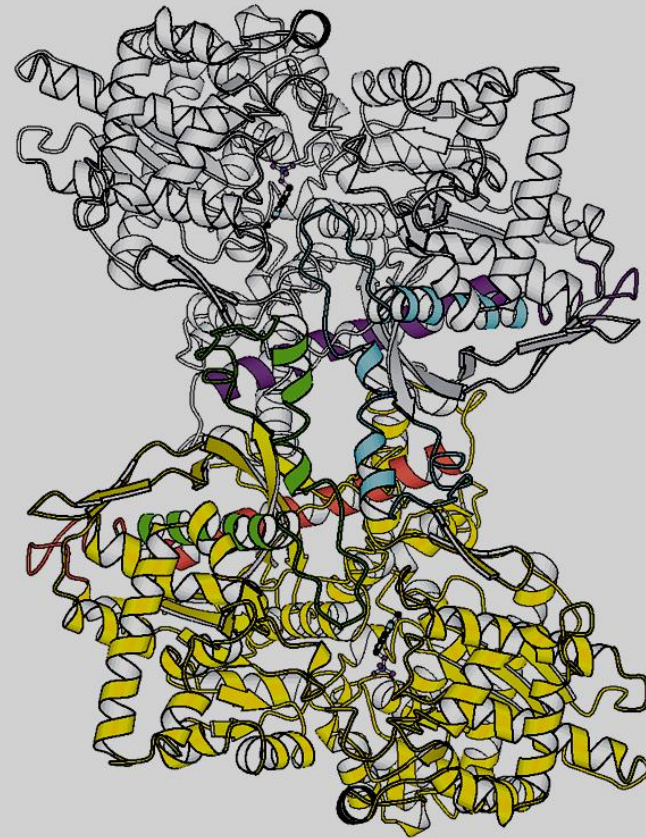
Ο τρόπος ρύθμισης και ελέγχου πρέπει να είναι διαφορετικοί αφού

Μύες χρησιμοποιούν γλυκόζη για να παράγουν ενέργεια για τον εαυτό τους

Ήπαρ διατηρεί την ομοιόσταση της γλυκόζης του οργανισμού ως σύνολο



Φωσφορυλάση *a* (στην κατάσταση R)



Φωσφορυλάση *b* (στην κατάσταση T)

Δομικές αλλαγές στην μορφή *b* μετακινούν μια θηλιά κοντά στο ενεργό κέντρο και έτσι παρεμποδίζουν μερικώς την καταλυτική ικανότητα.

Αντίστοιχα στην μορφή *a* έχουμε μετακίνηση της θηλιά και μεγαλύτερη πρόσβαση του υποστρώματος στο ενεργό κέντρο (αλλά όχι του νερού-φωσφόλυση όχι υδρόλυση)

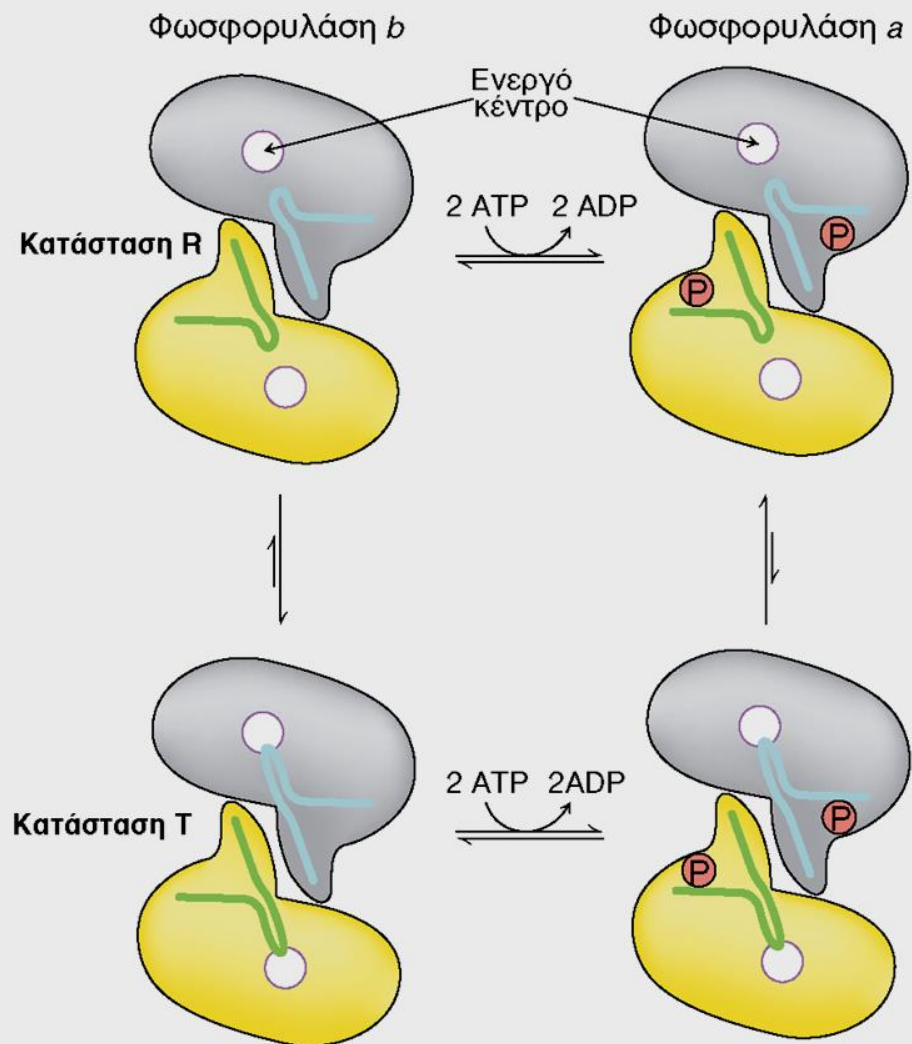


Εικόνα 21.9 Δομή της φωσφορυλάσης *a* και της φωσφορυλάσης *b*. Η φωσφορυλάση *a* φωσφορυλιώνεται στη σερίνη 14 κάθε υπομονάδας. Η τροποποίηση αυτή ευνοεί τη δομή της πλέον ενεργού κατάστασης R. Η μια υπομονάδα δείχνεται με λευκό και οι έλικες και θηλιές, που είναι σημαντικές για τη ρύθμιση, με μπλε και κόκκινο. Η άλλη υπομονάδα δείχνεται με κίτρινο και οι ρυθμιστικές δομές με πορτοκαλί και πράσινο. Η φωσφορυλάση *b* δεν φωσφορυλιώνεται και υπάρχει κυρίως στην κατάσταση T.

Μυϊκή φωσφορυλάση

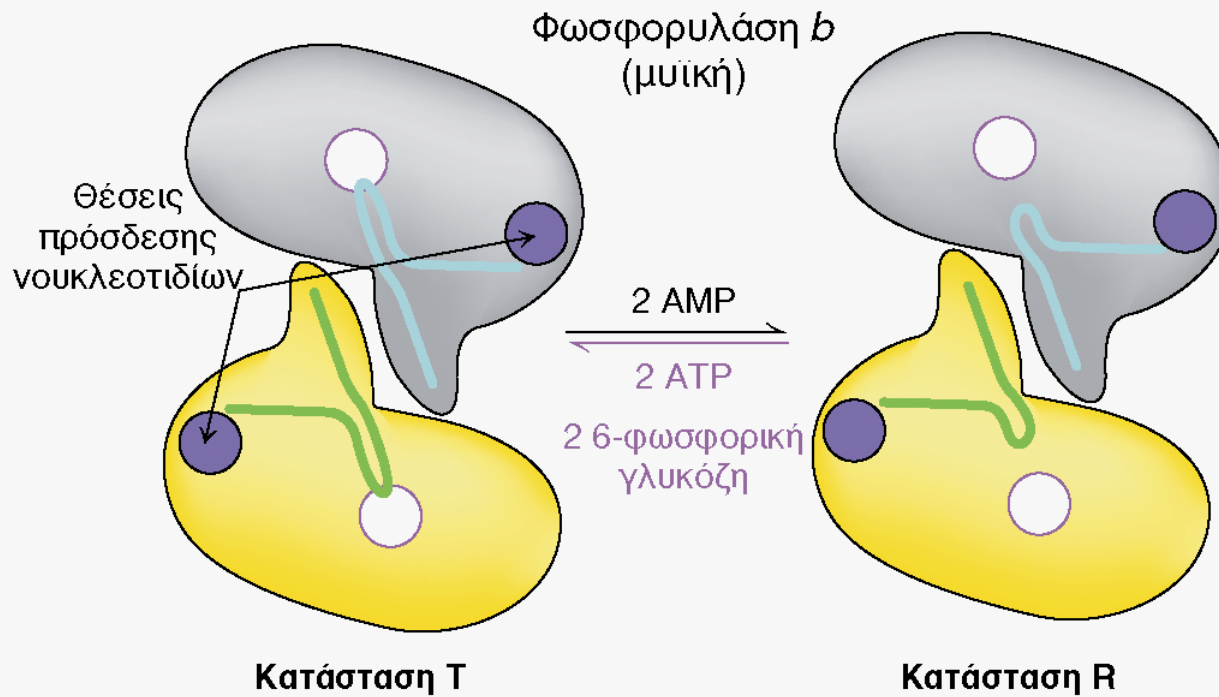
Το σύστημα ρυθμίζεται με φωσφορυλίωση (από την κινάση της φωσφορυλάσης) που οδηγεί σε αλλαγή της δομής με αποτέλεσμα την πρόσβαση του ενεργού κέντρου

φωσφορυλίωση από αυξημένα επίπεδα επινεφρίνης (αποτέλεσμα φόβου, έξαψη λόγω άσκησης, ηλεκτρική διέγερση μυών)



Εικόνα 21.10 Ρύθμιση της φωσφορυλάσης. Η φωσφορυλάση *a* και η φωσφορυλάση *b* βρίσκονται σε ισορροπία μεταξύ μιας ενεργού κατάστασης R και μιας λιγότερο ενεργού κατάστασης T. Η φωσφορυλάση *b* είναι συνήθως ανενεργός διότι η ισορροπία ευνοεί την κατάσταση T. Η φωσφορυλάση *a* είναι συνήθως ενεργός διότι η ισορροπία ευνοεί την κατάσταση R. Οι ρυθμιστικές δομές δείχνονται με μπλε και πράσινο.

Επιπλέον έλεγχος της μυϊκής φωσφορυλάσης



Η **μυϊκή φωσφορυλάση** ενεργός μόνο παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων **AMP**, το **ATP** δρα σαν αρνητικός αλλοστερικός τροποποιητής

η μετάπτωση από την μια μορφή (T) στην άλλη (R) ελέγχεται από το ενεργειακό φορτίο

6-P-G ευνοεί επίσης την κατάσταση T (αναστολή)

Εικόνα 21.11 Αλλοστερική ρύθμιση της μυϊκής φωσφορυλάσης. Ένα χαμηλό ενεργειακό φορτίο, που αντιπροσωπεύεται από την υψηλή συγκέντρωση της AMP, ευνοεί τη μετάβαση στη μορφή R.

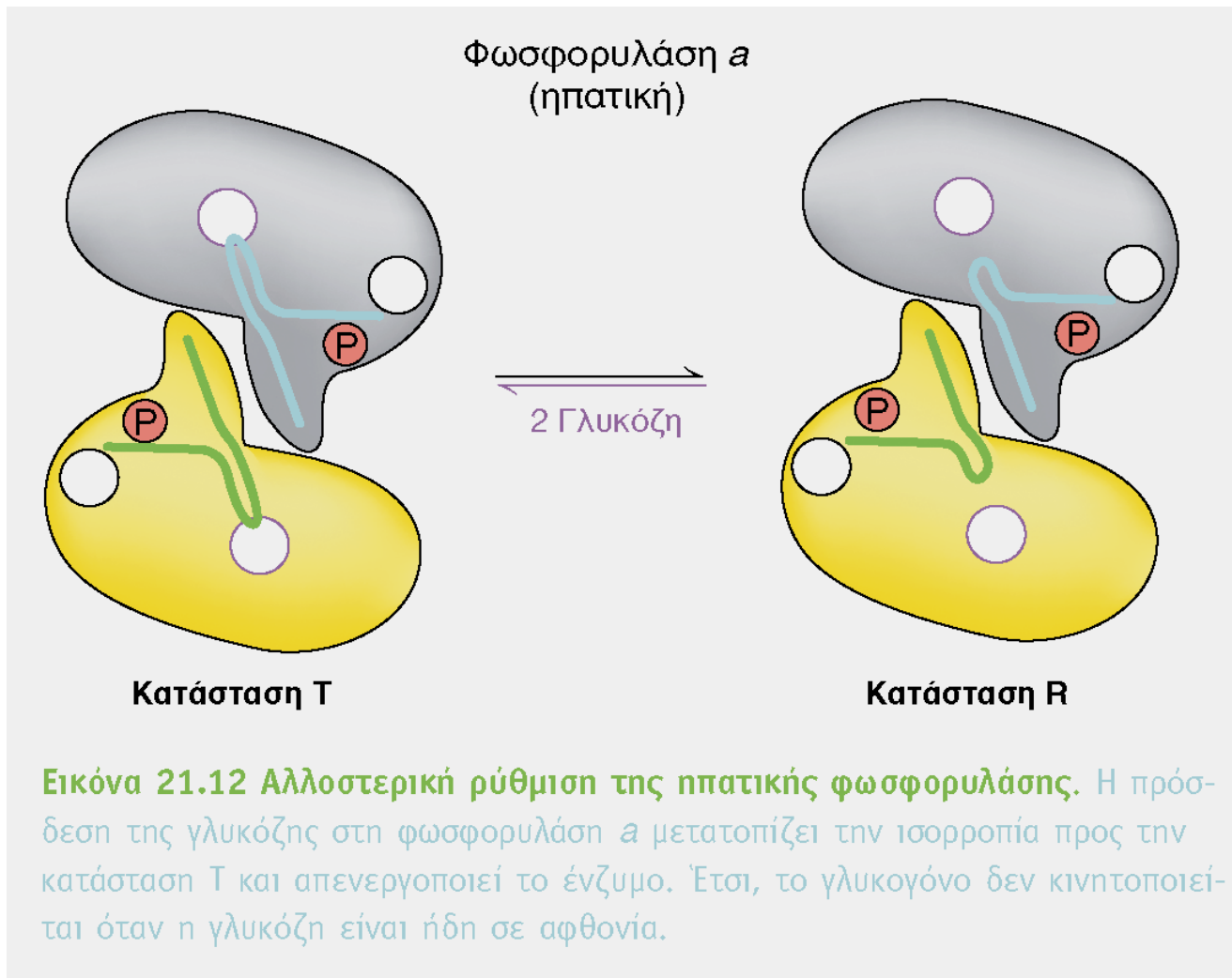
Φωσφορυλάση b ανενεργός λόγω ATP και **6-P-G** παρόλα αυτά η φωσφορυλάση α (φωσφορυλιωμενη) είναι ενεργός ανεξάρτητα ATP και **6-P-G** η **AMP**

Μυς σε ηρεμία μορφή b (ανενεργός) άσκηση → **AMP** → b ενεργός
συνεχία άσκησης (ορμόνη) → α (φωσφορυλιωμενη) ενεργός συνέχεια

Η G αποτελεί σήμα επάρκειας ενέργειας αλλά μπορεί να βγει από το κύτταρο και έτσι να εξαφανιστεί η δράση της

Ηπατική φωσφορυλάση

Σε αντίθεση με την μυϊκή (90% ομοιότητα) η κατάσταση a (φωσφορυλιωμένη) έχει τάση να πέφτει στην κατάσταση T (απενεργοποιημένη) η γλυκόζη απενεργοποιεί το ένζυμο (το AMP δεν έχει καμία επίπτωση). Ο ρόλος της είναι παραγωγή γλυκόζης για εξαγωγή σε άλλους ιστούς (χαρακτηριστικό παράδειγμα ισοενζύμων)



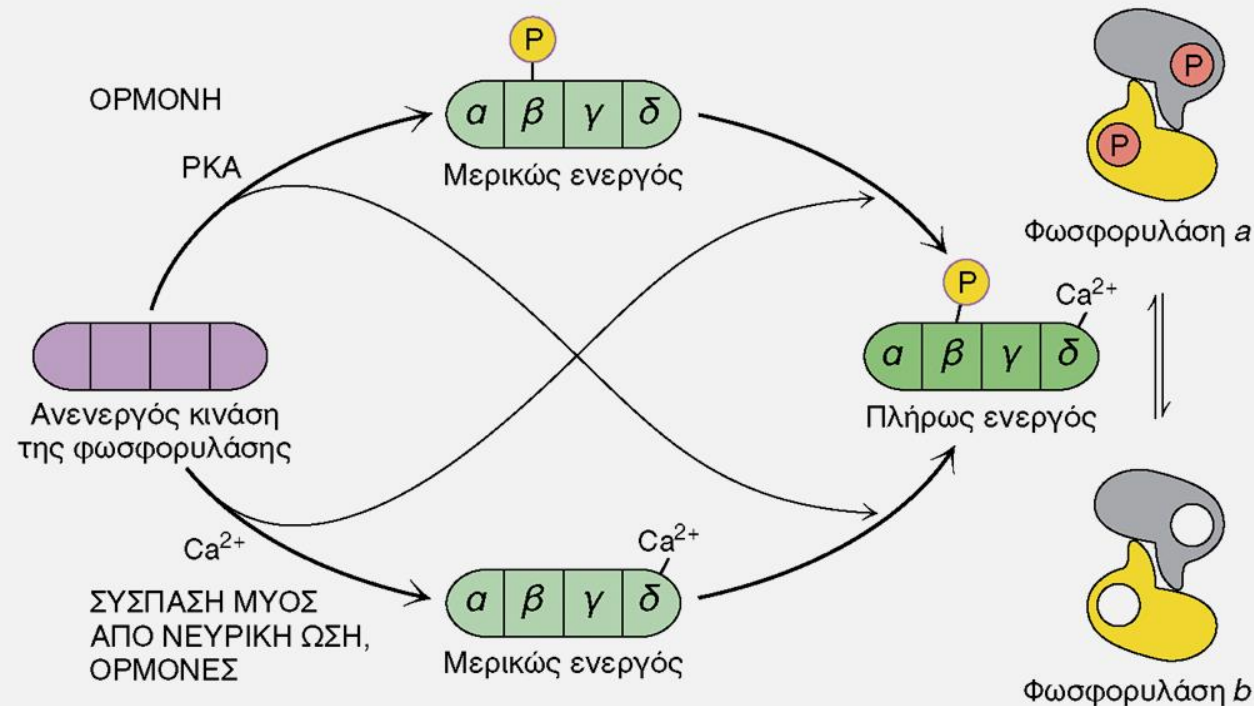
Ορμονικός έλεγχος

Γιατί ορμονικός έλεγχος; για να ενεργοποιηθεί η μηχανισμός στο ήπαρ όταν ένα άλλο όργανο έχει έλλειμμα G και όχι το ήπαρ

ο καταβολισμός του γλυκογόνου ελέγχεται από την φωσφορυλάση, η οποία ελέγχεται από την κινάση. Τι ελέγχει την κινάση;

Το ένζυμο βρίσκεται κάτω από διπλό έλεγχο και αυτή ρυθμίζεται με φωσφορυλίωση από την **πρωτεϊνική κινάση A (PKA)**

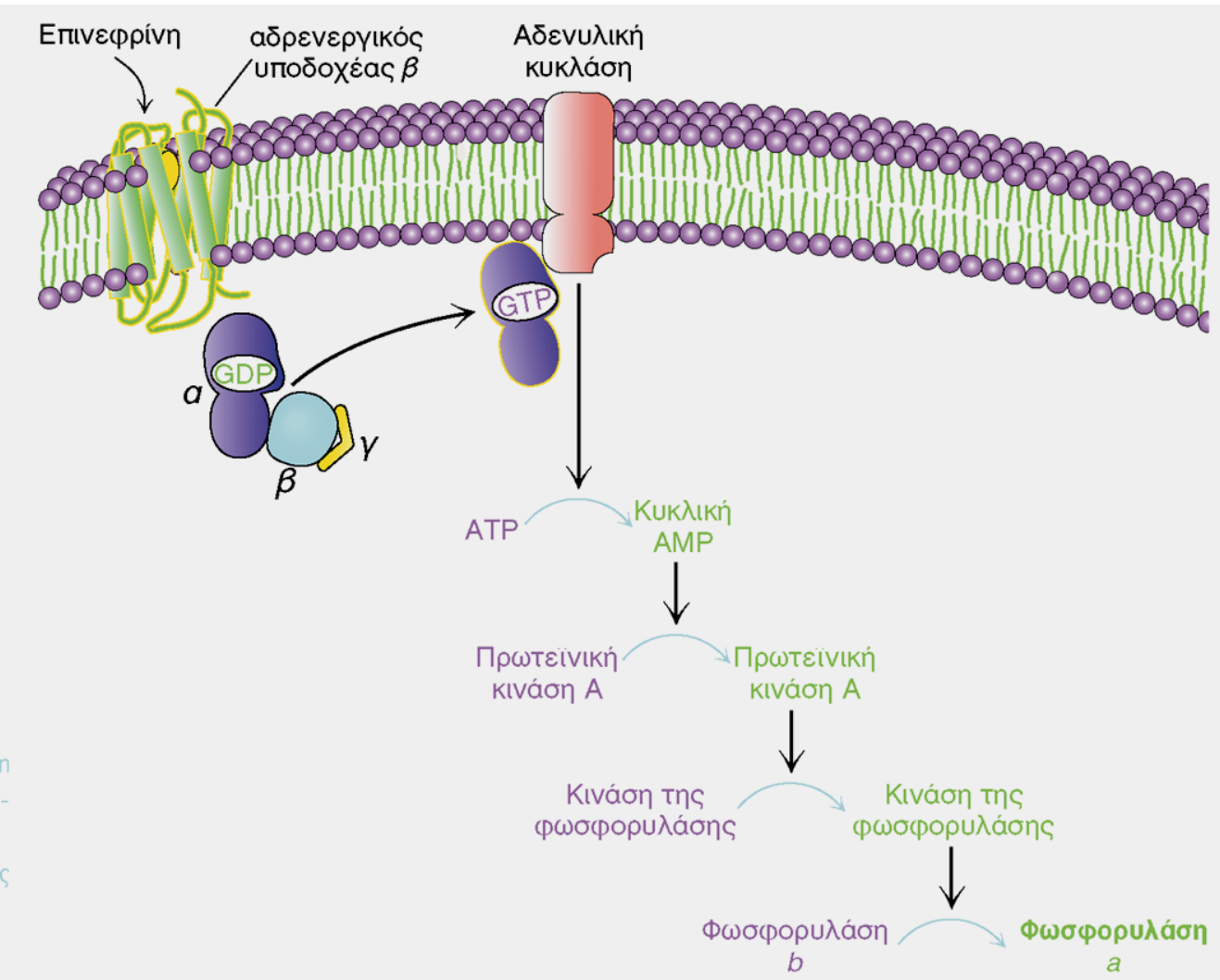
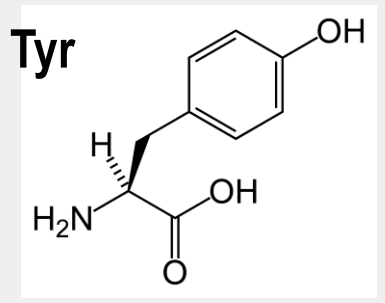
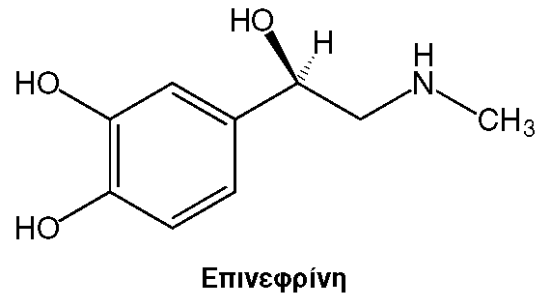
η οποία αρχίζει να λειτουργεί από ένα δεύτερο αγγελιοφόρο την **κυκλική AMP (cAMP)** και εν μέρει από τα **ιόντα Ca²⁺** (διαφορετικές υπομονάδες της PKA)



Εικόνα 21.13 Ενεργοποίηση της κινάσης της φωσφορυλάσης. Η κινάση της φωσφορυλάσης ενεργοποιείται από ορμόνες οι οποίες οδηγούν στη φωσφορυλίωση της υπομονάδας β , καθώς και τη δέσμευση Ca²⁺ στην υπομονάδα δ . Για μέγιστη ενζυμική δραστηριότητα απαιτούνται και οι δύο τύποι διέγερσης.

Επινεφρίνη & γλυκαγόνη σηματοδοτούν την αποικοδόμηση γλυκογόνου (επίπεδο οργανισμού)

Το έναυσμα για την αύξηση της αποικοδόμησης του γλυκογόνου είναι η **Επινεφρίνη** (αδρεναλίνη) απελευθερώνεται με μυϊκή δραστηριότητα ή την αναμονή της (κατεχολαμίνη με πρόδρομο την Tyr). Επηρεάζει περισσότερο τους μυς και λιγότερο το ήπαρ (**γλυκαγόνη**)



Εικόνα 21.14 Ρυθμιστικός καταρράκτης για την αποικοδόμηση του γλυκογόνου. Η αποικοδόμηση του γλυκογόνου διεγείρεται με πρόσδεση ορμόνης στους υποδοχείς 7TM. Μια πορεία μεταγωγής σήματος εξαρτώμενη από πρωτεΐνη G αρχίζει με την πρόσδεση της ορμόνης, που έχει ως αποτέλεσμα τη φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου.

Η δέσμευση ενός **μικρού** αριθμού μορίων στους υποδοχείς οδηγεί σε απελευθέρωση **μεγάλου** αριθμού μονάδων σακχάρου

Η ενίσχυση είναι τόσο ισχυρή που μεγάλη ποσότητα αποθηκευμένου γλυκογόνου θα μπορούσε να κινητοποιηθεί σε μερικά δευτερόλεπτα

αν το σύστημα δεν ρυθμίζονταν αντίρροπα (όπως και γίνεται)

Η αποικοδόμηση του γλυκογόνου πρέπει να τερματίζεται πολύ γρήγορα

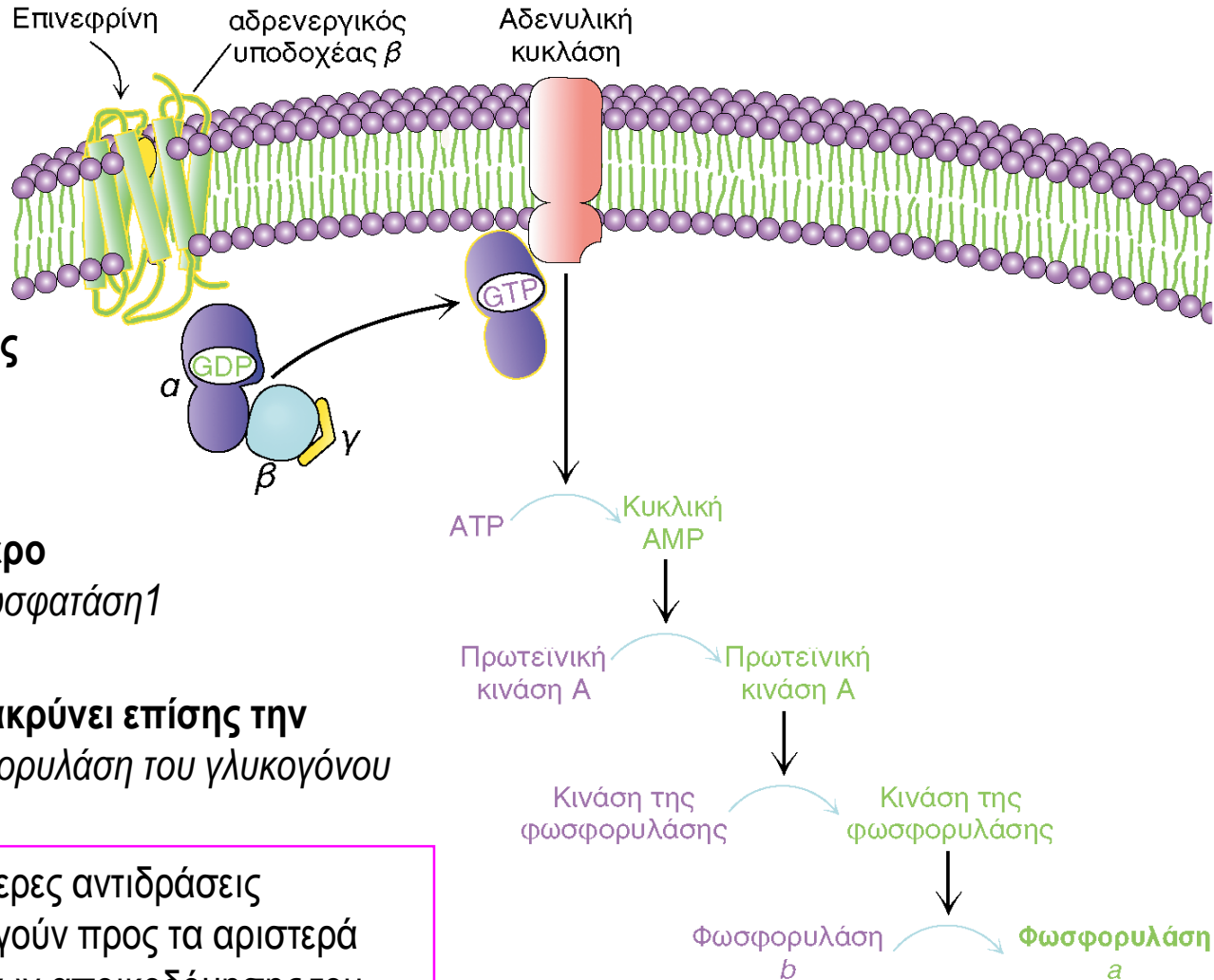
Με έναν αντίστοιχο καταρράκτη όπως αυτός για την ενεργοποίηση έχουμε την αποφωσφορυλίωση και απενεργοποίηση της κινάσης της φωσφορυλάσης (ταυτόχρονη ενεργοποίηση της συνθάσης του γλυκογόνου)

Τρόπος αναστροφής της πορείας

- Η GTP μετατρέπεται συνεχώς μέσα στα κύτταρα σε GDP
- Τα κύτταρα μετατρέπουν συνεχώς την cAMP σε AMP
- Πρωτεϊνική κινάση A συνεχίζει την φωσφορυλίωση της κινάσης της φωσφορυλάσης που γίνεται καλύτερο υπόστρωμα για την πρωτεϊνική φωσφατάση 1

- η πρωτεϊνική φωσφατάση 1 απομακρύνει επίσης την φωσφορική ομάδα από την φωσφορυλάση του γλυκογόνου μετατρέποντας την σε ανενεργή

Χωρίς εξωτερικό σήμα η περισσότερες αντιδράσεις ($GTP \rightarrow GDP$ & $cAMP \rightarrow AMP$) οδηγούν προς τα αριστερά και/ή σε απενεργοποίηση των ενζύμων αποικοδόμησης του γλυκογόνου



Γλυκαγόνη πολυπεπτιδική ορμόνη από το πάγκρεας με στόχο τα ηπατικά κύτταρα

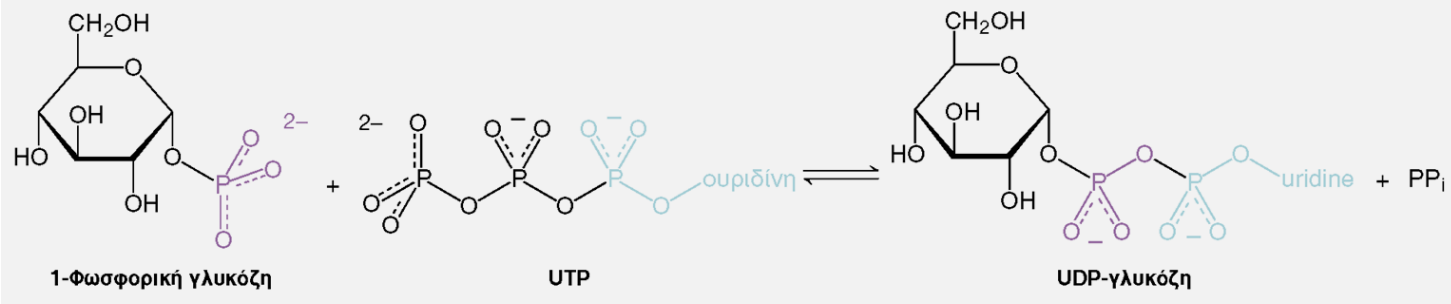
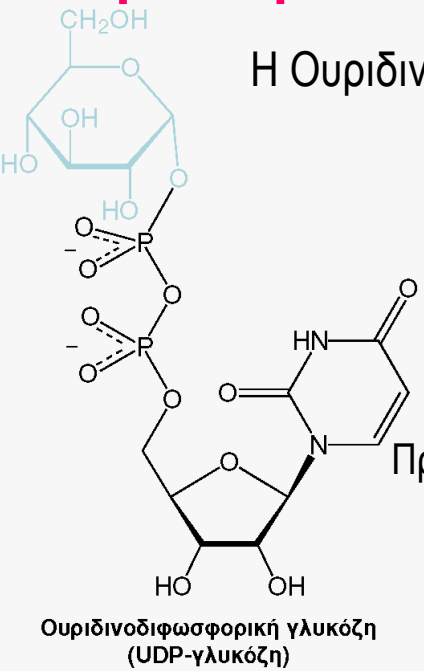
29 κατάλοιπα αμινοξέων NH₂-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-
-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-COOH.

Επινεφρίνη ή γλυκαγόνη x 1 (μικρές ποσότητες) → → → κινάση της φωσφορυλάσης x 1000
Αυξητική δράση του καταρράκτη της cAMP
Το σήμα περνάει από τον εξωκυττάριο χώρο εσωτερικά στο κύτταρο

Η ρύθμιση δεν μπορεί και δεν συνεχίζεται από κάτι άλλο και από κάτι άλλο ... κ.ο.κ
Όπως και στον μεταβολισμό θέλουμε να έχουμε πολλαπλά σημεία ελέγχου
για ένα ένζυμο γίνεται δύσκολο να έχει πάρα πολλά σημεία ελέγχου, όποτε είναι
ευκολότερο να δημιουργηθεί ένα δεύτερο ένζυμο με τα υπόλοιπα σημεία ελέγχου

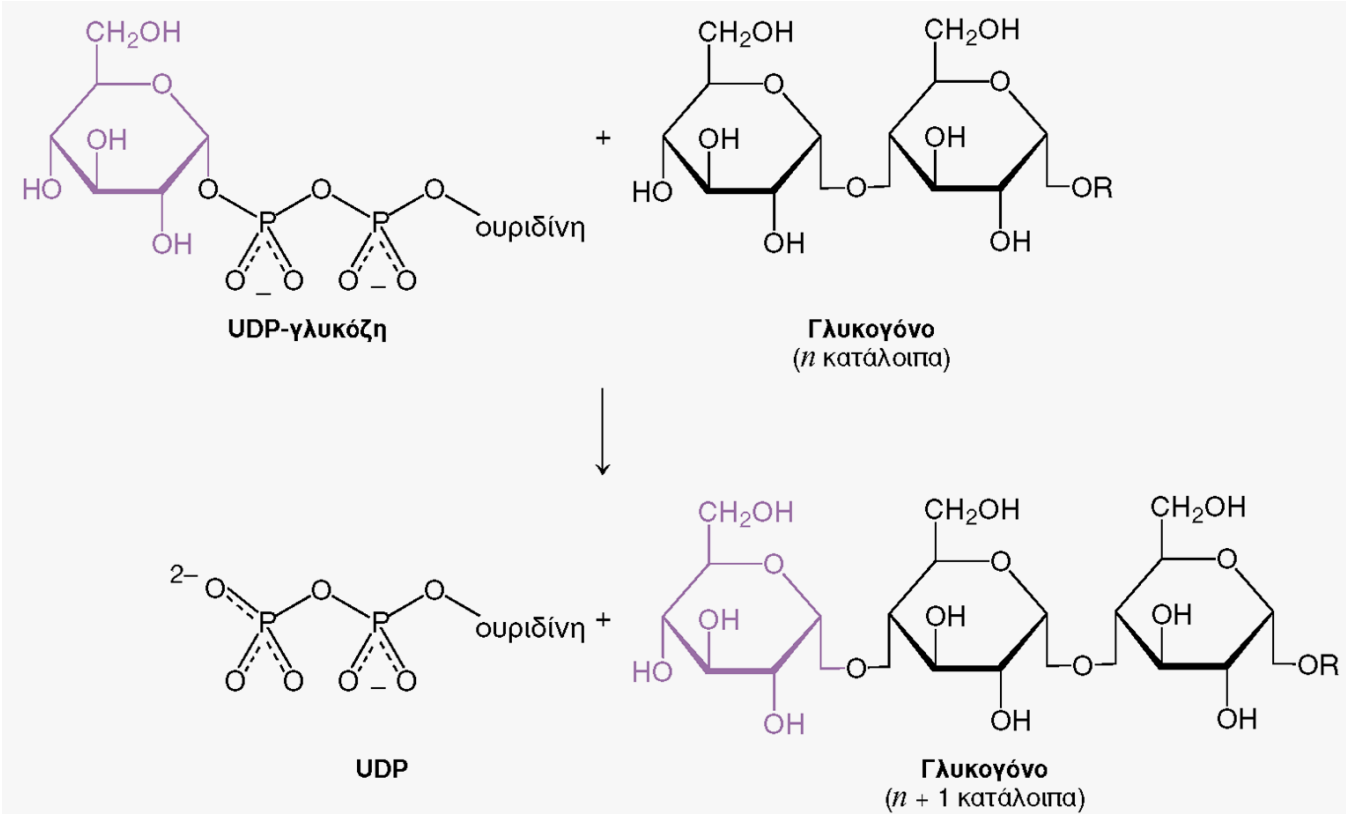
Το γλυκογόνο συντίθεται και αποικοδομείται με διαφορετικές πορείες

Η Ουριδινοδιφωσφορική γλυκόζη UDP-G είναι μια ενεργοποιημένη μορφή της γλυκόζης

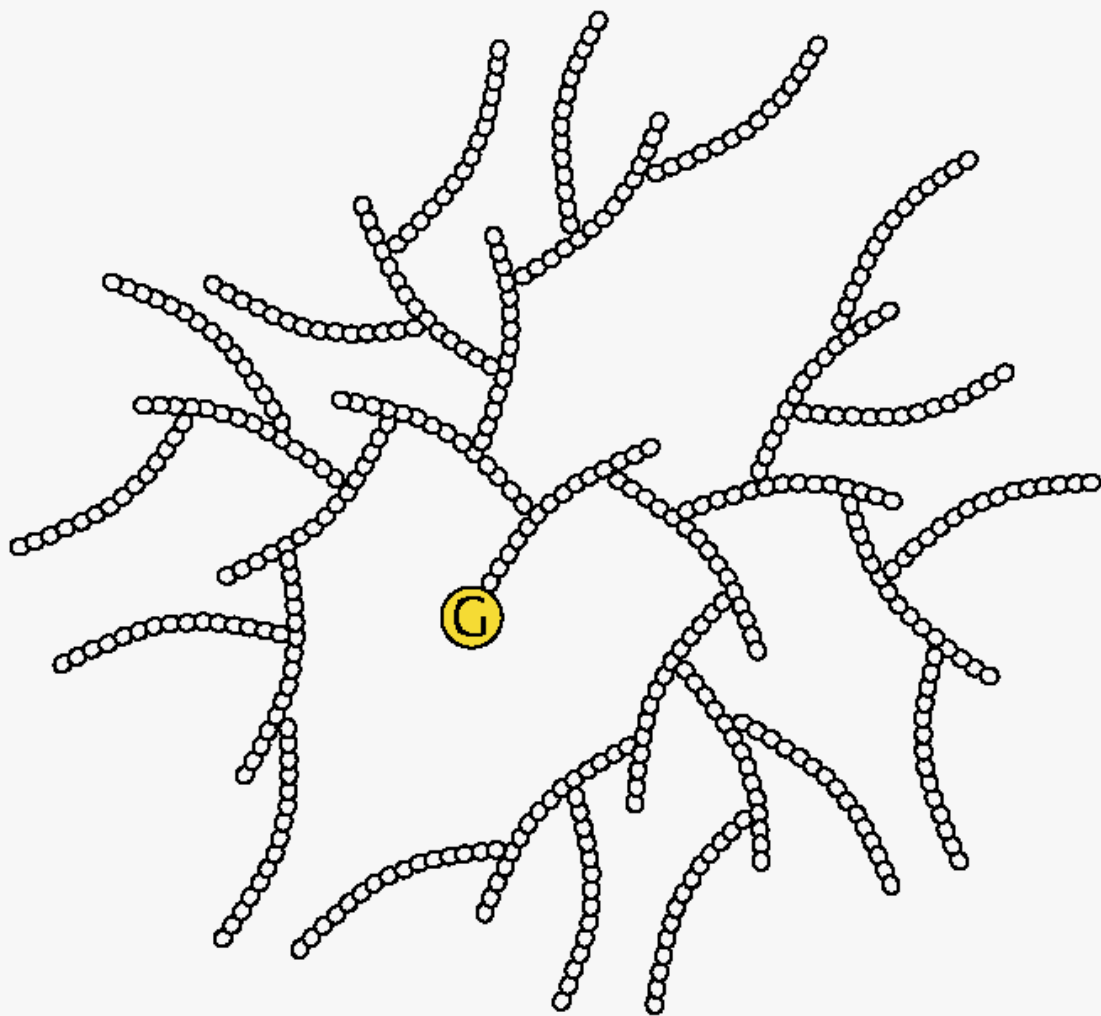


Προϊόντα και αντιδρώντα σε ισορροπία αλλά το PP_i υδρολύεται και εξαφανίζεται πολύ γρήγορα

Οι νέες γλυκοζυλικές μονάδες προσθέτονται στα κατάλοιπα των μη αναγωγικών άκρων (που περιέχουν ήδη 4 κατάλοιπα) του γλυκογόνου με κατάλυση από την συνθάση του γλυκογόνου



Ένα ένζυμο σχηματισμού διακλαδώσεων σχηματίζει τους δεσμούς α-1,6



Εικόνα 21.15 Εγκάρσια τομή ενός μορίου γλυκογόνου. Το συστατικό που είναι σημασμένο με G είναι η γλυκογονίνη.

Ο σχηματισμός διακλαδώσεων είναι σημαντικός γιατί αυξάνει την διαλυτότητα
Επίσης δημιουργεί πολλά άκρα από τα οποία μπορεί να δρα η φωσφορυλάση και της φωσφατάσης του γλυκογόνου

Τελικά ο σχηματισμός διακλαδώσεων αυξάνει τον ρυθμό σύνθεσης και αποικοδόμησης του γλυκογόνου

Απλοί φυσικοχημικοί κανόνες ισχύουν πάντα και επηρεάζουν κυτταρικούς (βιολογικούς) κανόνες

Η συνθάση του γλυκογόνου φωσφορυλίωνεται από την πρωτεϊνική κινάση A (προσθήκη – PO₄⁻² ομάδων) και απενεργοποιείται μερικώς (μορφή b).

Η ίδια κινάση έχουμε δει ότι ελέγχει και την **φωσφορυλάση** του γλυκογόνου (καταβολισμός γλυκογόνου)

Ο τρόπος πρόσδεσης αρνητικού φορτίου σε σημεία το μορίου που προσδέεται ένα αρνητικό μόριο είναι ένας τρόπος ελέγχου (αρνητικό με αρνητικό απωθούνται)



Συνθάση του γλυκογόνου

Εικόνα 21.17 Κατανομή φορτίου στη συνθάση του γλυκογόνου. Η συνθάση του γλυκογόνου έχει μια πολύ ασύμμετρη κατανομή φορτίου. Η φωσφορυλίωση μεταβάλλει σημαντικά το καθαρό φορτίο της αμινο- και καρβοξυ-τελικής περιοχής (κίτρινο) του ενζύμου. Το καθαρό φορτίο των περιοχών αυτών και του εσωτερικού του ενζύμου πριν και μετά την πλήρη φωσφορυλίωση δείχνονται με πράσινο και κόκκινο αντίστοιχα. [Κατά M. F. Browner, K. Nakano, A. G. Bang και R. J. Fletterick. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86 (1989):1443.]

Το γλυκογόνο είναι μια πολύ αποδοτική μορφή αποθήκευσης της γλυκόζης

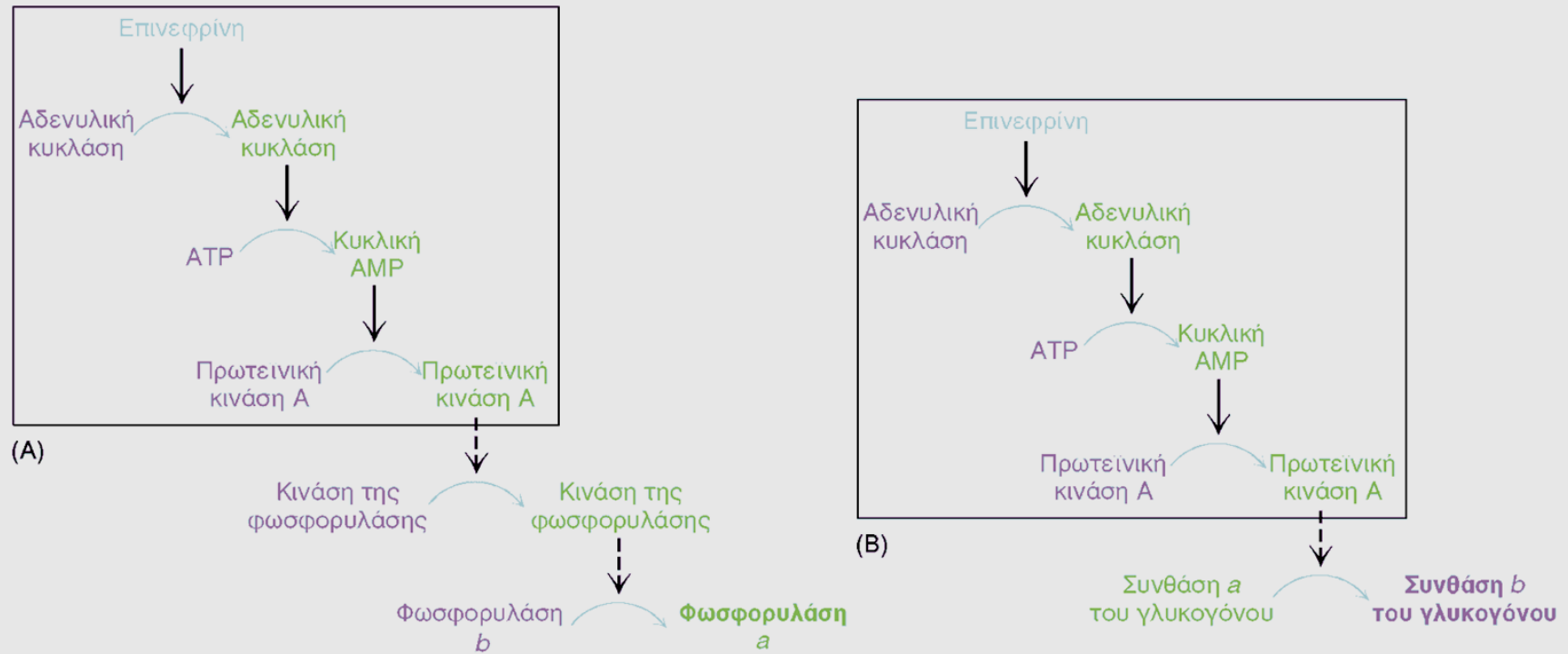
Περίπου το 90% των κατάλοιπων γλυκόζης διασπώνται φωσφορολυτικά σε 1-P-G χωρίς κόστος (ενέργειας ATP)

Τα υπόλοιπα 10% κατάλοιπων των διακλαδώσεων διασπώνται σε G και πρέπει να χρησιμοποιηθεί ATP

Η πλήρης οξείδωση της γλυκόζης αποδίδει περίπου 31 μοριά ATP η αποθήκευση δαπανά κάτι παραπάνω από 1 μόριο ATP ανά 6-P-G

Η συνολική απόδοση της αποθήκευσης είναι περίπου 97%

Η αποικοδόμηση και η σύνθεση του γλυκογόνου ρυθμίζονται αντίρροπα αποικοδόμηση επίσης ταυτόχρονα μείωση της σύνθεσης



Εικόνα 21.18 Συντονισμένος έλεγχος του μεταβολισμού του γλυκογόνου. Ο μεταβολισμός του γλυκογόνου ρυθμίζεται, εν μέρει, με καταρράκτες κυκλικής AMP με ορμονικό έναυσμα: (A) Αποικοδόμηση του γλυκογόνου, (B) Σύνθεση του γλυκογόνου. Οι ανενεργές μορφές δείχνονται με κόκκινο και οι ενεργές με πράσινο. Η αλληλουχία των αντιδράσεων που οδηγεί στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A είναι η ίδια στη ρύθμιση της αποικοδόμησης και της σύνθεσης του γλυκογόνου. Η κινάση της φωσφορυλάσης απενεργοποιεί επίσης τη συνθάση του γλυκογόνου.

Ανενεργές και ενεργές μορφές ενζύμου

Ρύθμιση σύνθεσης του Γλυκογόνου

Η **πρωτεϊνική φωσφατάση 1 (PP1)** είναι ακόμα μια πρωτεΐνη με σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του γλυκογόνου

Η **PP1** αντιστρέφει την επίδραση των κινασών

- 1) απομακρύνει τη φωσφορική ομάδα από την **συνθάση b** που μετατρέπεται σε ενεργό **συνθάση a**
- 2) απενεργοποιεί κινάση της φωσφορυλάσης (φωσφοριλιώνει την φωσφορυλάση a γλυκογόνου)

Το πλήρες σύμπλοκο της **PP1** αποτελείται από τρία συστατικά: **PP1**, **R_{gi}** και **αναστολέα 1**

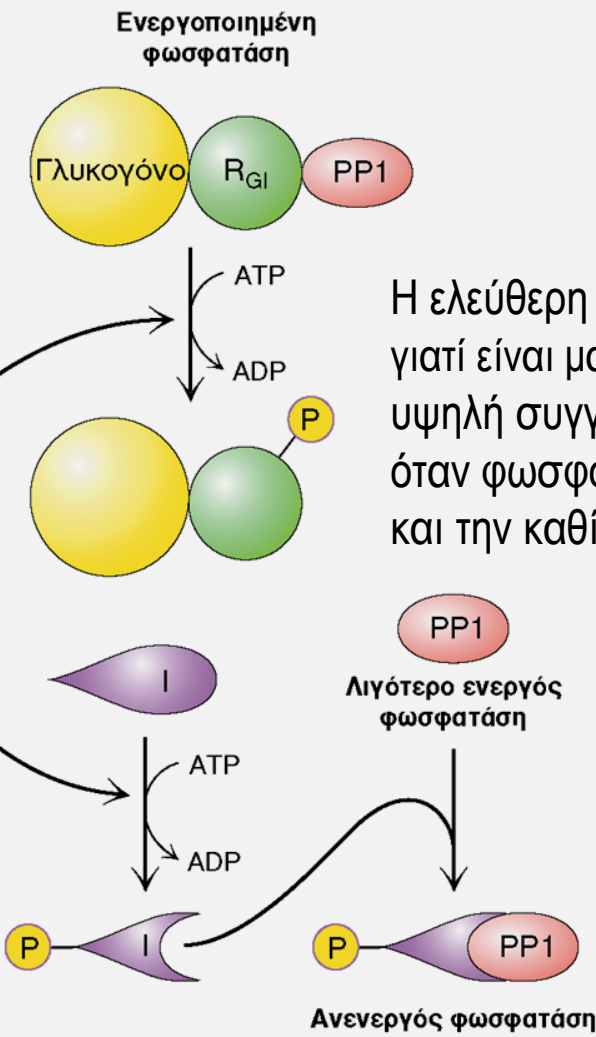
Την **PP1** που έχει υψηλή συγγένεια με την υπομονάδα **R_{Gi}** .

Ο **αναστολέας 1** ενώνεται ισχυρά με την **PP1** και την αναστέλλει

παράδειγμα : περίπτωση που επικρατεί η αποικοδόμηση του γλυκογόνου τότε η *PKA* είναι ενεργός
 Σημείωση: η *PP1* αντιστρέφει την επίδραση των κινασών

Η *PP1* έχει υψηλή συγγένεια με την υπομονάδα *R_{Gi}* που συνδέεται με γλυκογόνο και φέρνει την *PP1* κοντά στο υπόστρωμα της (το οποίο δεν είναι το γλυκ/νο αλλά τα ενζυμα του) . Φωσφορυλίωση της *R_{Gi}* οδηγεί σε ελευθέρωση της *PP1*

Επινεφρίνη → Ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση A



Η ελεύθερη πια *PP1* (είναι λιγότερο ενεργός γιατί είναι μακριά από το υπόστρωμα της) έχει υψηλή συγγένεια με τον *αναστολέα 1* που όταν φωσφορυλιωθεί ενώνεται με την *PP1* και την καθίσταται περισσότερο ανενεργή

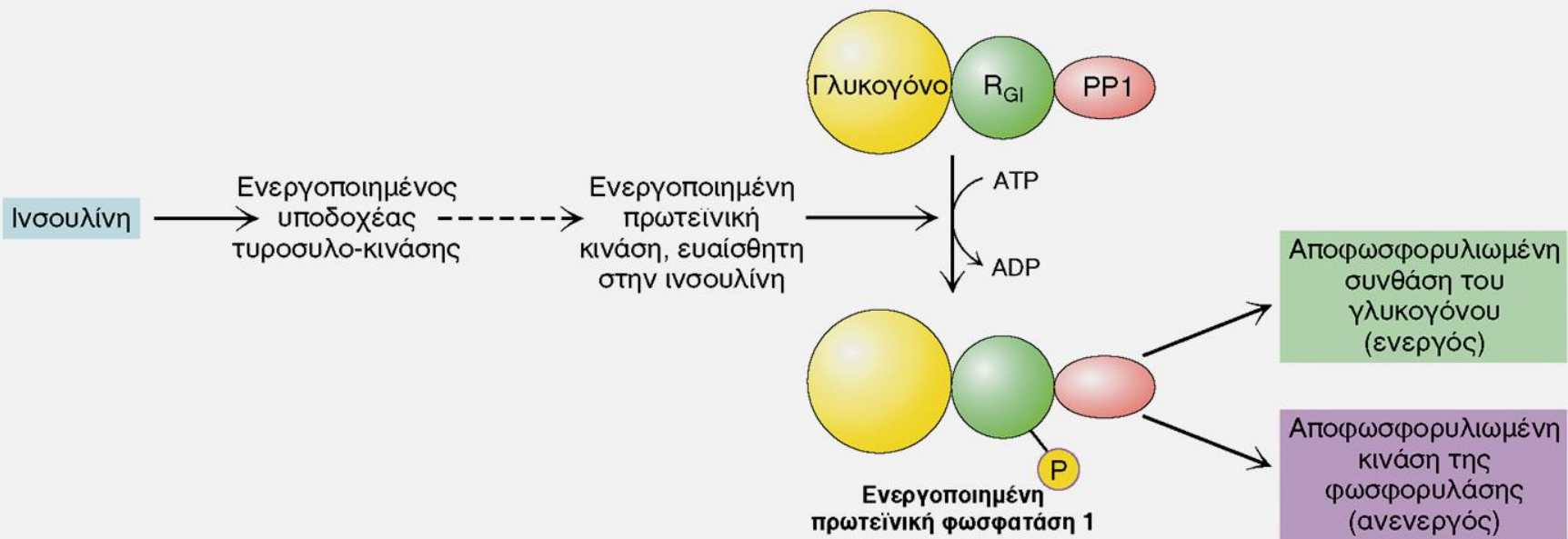
Εικόνα 21.19 Ρύθμιση της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 1 (PP1). Η φωσφορυλίωση της R_{Gi} από την πρωτεϊνική κινάση A αποσυνδέει την καταλυτική υπομονάδα από το σωματίδιο γλυκογόνου, επομένως και από τα υποστρώματά της PP1. Η αναστολή είναι πλήρης όταν η υπομονάδα του αναστολέα (I) φωσφορυλιώνεται και δεσμεύεται στην PP1 για να την απενεργοποιήσει.

Επιπλέον τεχνάσματα για την υποστήριξη της αποικοδόμησης του γλυκογόνου

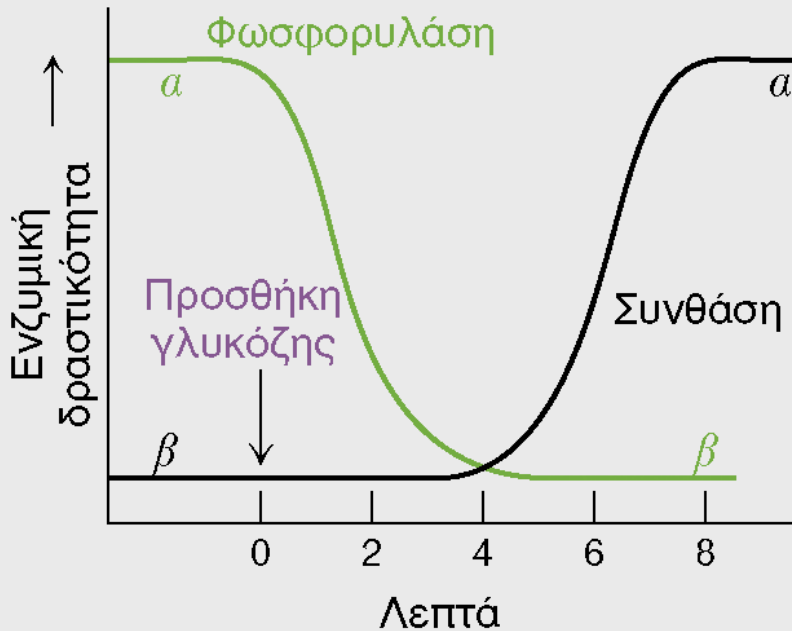
Η ινσουλίνη διεγείρει την σύνθεση γλυκογόνου ενεργοποιώντας την **PP1**

Με υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, η **ινσουλίνη** διεγείρει μια πορεία η οποία ενεργοποιεί την **PP1** φωσφορυλιώνοντας την **R_{GI}** σε μια θέση διαφορετική από εκείνη που τροποποιεί η πρωτεϊνική κινάση A

Εικόνα 21.20 Η ινσουλίνη ενεργοποιεί την πρωτεϊνική φωσφατάση 1. Η ινσουλίνη είναι το έναυσμα ενός καταρράκτη που οδηγεί στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 1, με αποτέλεσμα τη διέγερση της σύνθεσης γλυκογόνου και την αναστολή του καταβολισμού του. Ο ενεργοποιημένος υποδοχέας κινάσης της τυροσίνης δίνει το έναυσμα σε μια θεωρούμενη κύρια κινάση, η οποία φωσφορυλιώνει την ευαίσθητη στην ινσουλίνη πρωτεϊνική κινάση. Στη συνέχεια, η υπομονάδα της φωσφατάσης, που έχει στόχο το γλυκογόνο (υπομονάδα R_{GI}), φωσφορυλιώνεται, γεγονός που ενεργοποιεί το ένζυμο. [Κατά P. Dent, A. Lavoinne, S. Nakielny, F. B. Caudwell, P. Watt και P. Cohen. *Nature* 348 (1990):306.]



Το ήπαρ ανιχνεύει (?) τη συγκέντρωση G στο αίμα (80-120mg/100ml 4,4-6,7mM)



γλυκόζη στην κυκλοφορία η ποσότητα της φωσφορυλασης α (ενεργή μορφή) μειώνεται γρήγορα και ταυτόχρονα η ποσότητα της σύνθεσης α (ενεργή μορφή) αυξάνεται.

Κατανάλωση της G στο ήπαρ, είναι λογικό να μειώσει την συγκέντρωση G στο ήπαρ και γύρω από το ήπαρ άρα να σταματήσει τον παραπάνω μηχανισμό.

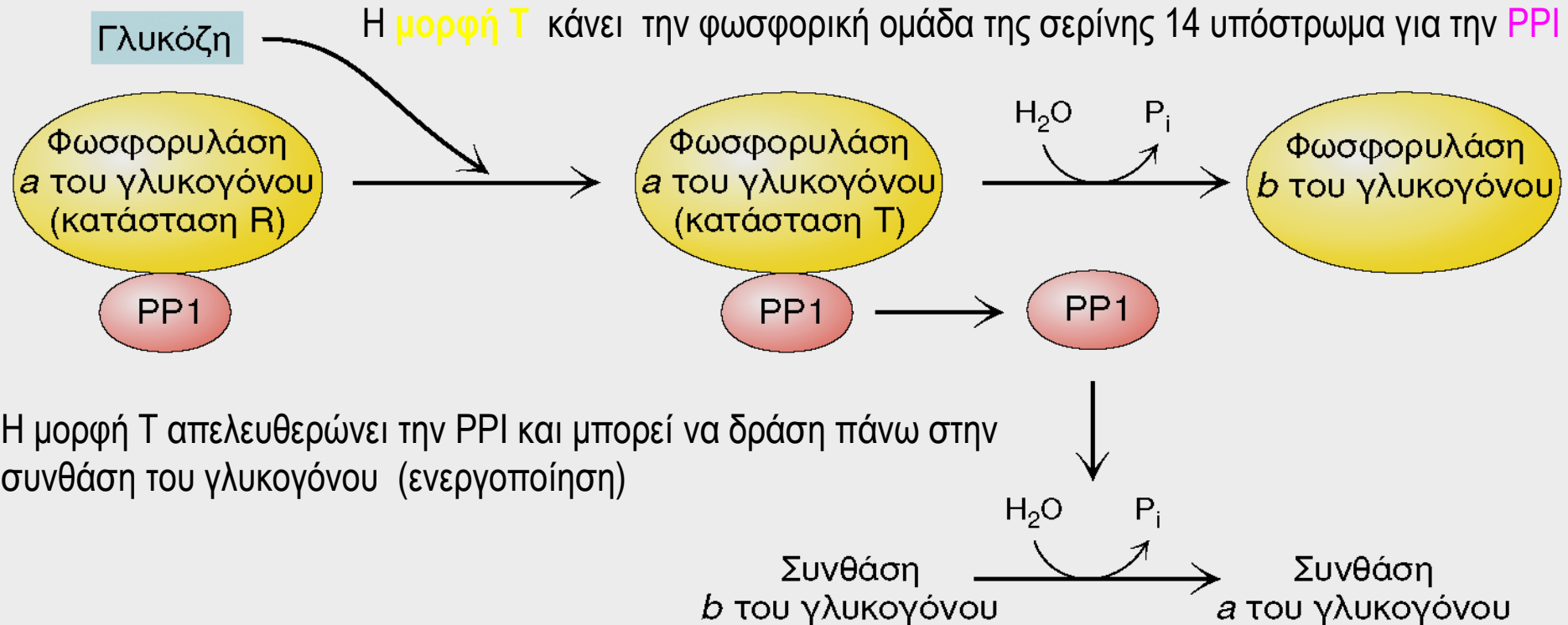
Φαύλος κύκλος

Εδώ φαίνεται η χρησιμότητα των ορμονών που δεν επηρεάζονται από τις τοπικές συγκεντρώσεις

Εικόνα 21.21 Η γλυκόζη του αίματος ρυθμίζει τον μεταβολισμό του γλυκογόνου στο ήπαρ. Η έγχυση γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος οδηγεί στην απενεργοποίηση της φωσφορυλάσης και ακολούθως στην ενεργοποίηση της συνθάσης του γλυκογόνου στο ήπαρ. [Κατά W. Stalmans, H. De Wulf, L. Hue και H.-G. Hers. *Eur. J. Biochem.* 41(1974):127.]

Ο μεταβολισμός του γλυκογόνου στο ήπαρ ρυθμίζει το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα

Η φωσφορυλάση *a* είναι αισθητήρας για την γλυκόζη στο ήπαρ. Δέσμευση *G* μετατοπίζει το ενζυμο από την μορφή *R* (ενεργός) στην μορφή *T* (λιγότερο ενεργός).



Η μορφή *T* απελευθερώνει την *PP1* και μπορεί να δράση πάνω στην συνθάση του γλυκογόνου (ενεργοποίηση)

Εικόνα 21.22 Ρύθμιση του μεταβολισμού του γλυκογόνου στο ήπαρ από τη γλυκόζη. Στο ήπαρ, η γλυκόζη δεσμεύεται στη φωσφορυλάση *a* του γλυκογόνου και την αναστέλλει, οδηγώντας στην αποσύνδεση της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 1 (*PP1*) από τη φωσφορυλάση *a* του γλυκογόνου και στην ενεργοποίηση της πρώτης. Η ελεύθερη *PP1* αποφωσφορυλιώνει τη φωσφορυλάση *a* και τη συνθάση *b* του γλυκογόνου, οδηγώντας στην απενεργοποίηση της αποικοδόμησης και την ενεργοποίηση της σύνθεσης του γλυκογόνου.

τα παραπάνω ισχύουν μόνο για την ηπατική φωσφορυλάση τα επίπεδα *G* δεν επηρεάζουν την δομή της μυϊκής φωσφορυλάσης

Βιοχημική κατανόηση νόσων σχετικών με την αποθήκευση του γλυκογόνου

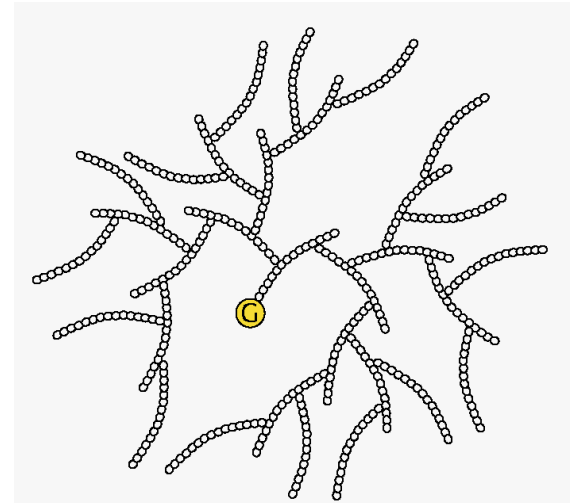
Δυσλειτουργία, απουσία ή υπερλειτουργία του κάθε ενζύμου θα είχε επίδραση στο αντίστοιχο βήμα με αύξηση ή μείωση αντιδρώντων και προϊόντων στο αντίστοιχο όργανο-ιστό

Νόσος **Von Gierke** διόγκωση ήπατος, υπογλυκαιμία μεταξύ γευμάτων, η χορήγηση επινεφρίνης ή γλυκαγόνης δεν αυξάνει G στο αίμα.

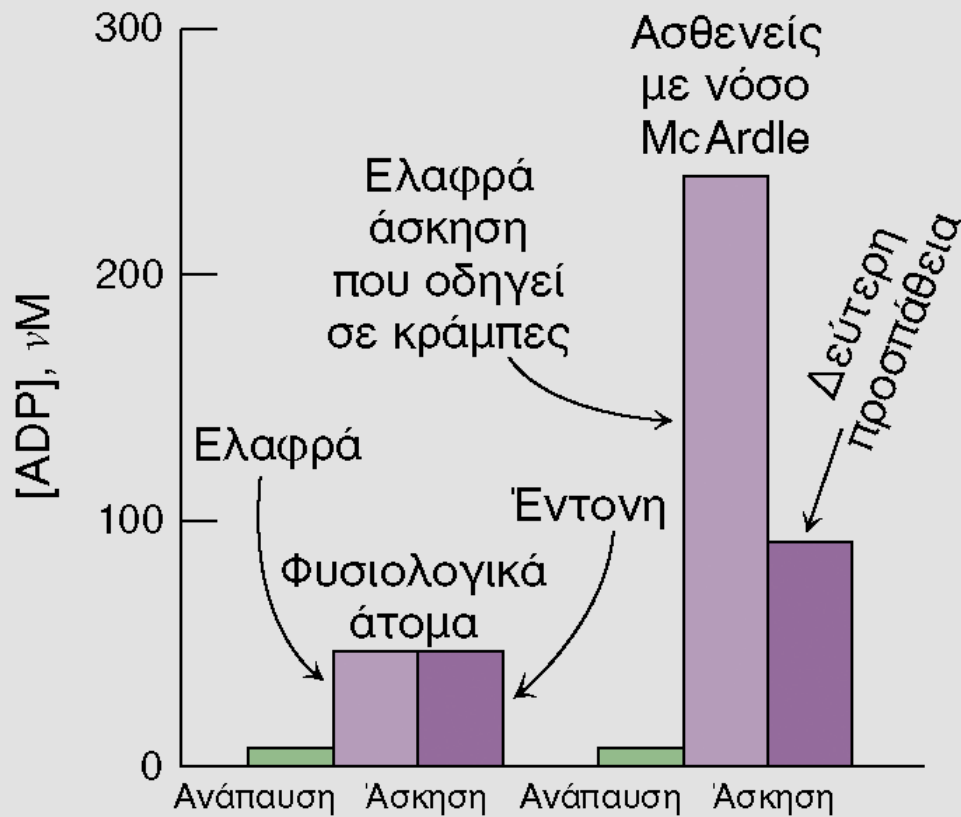
Η **φωσφατάση της 6-P-G** (6-φωσφορική-γλυκόζη + H₂O → **γλυκόζη** + Pi) απουσιάζει από το ήπαρ. Η γλυκόζη δεν μπορεί να εξέλθει από το ήπαρ (υπογλυκαιμία), αύξηση γλυκόλυσης στο ήπαρ, αύξηση γαλακτικού και πυροσταφυλικού στο αίμα.

Νόσος του Pompe (νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου τύπου III) δομή γλυκογόνου των μυών ανώμαλη και η ποσότητα του αυξημένη. Εξωτερικές διακλαδώσεις του γλυκογόνου βραχείες.

Στερούνται του ενζύμου γλυκοζιτάσης α-1,6 έτσι μόνον οι πλέον εξωτερικές διακλαδώσεις του γλυκογόνου μπορούν να αξιοποιηθούν



Εικόνα 21.15 Εγκάρσια τομή ενός μορίου γλυκογόνου. Το συστατικό που είναι σημασμένο με G είναι η γλυκογονίνη.



Νόσος του McArdle (τύπου V)
 περιορισμένη ικανότητα εκτέλεσης
 άσκησης, επώδυνοι μυϊκοί πόνοι.
 Απουσιάζει η δραστικότητα
 φωσφορυλάσης των μυών

Εικόνα 21.24 Μελέτη NMR μυών του βραχίονα του ανθρώπου. Το επίπεδο ADP κατά την άσκηση αυξάνεται πολύ περισσότερο στον ασθενή με νόσο McArdle (τύπου V) από ό,τι σε έναν φυσιολογικό άνθρωπο. (Κατά G.K. Radda, *Biochem. Soc.*)

Η γλυκόλυση δεν έχει καύσιμα (έλλειψη G)
 άλλες πορείες ενεργοποιούνται για
 παραγωγή ATP



ΠΙΝΑΚΑΣ 21.1 Νόσοι αποθήκευσης γλυκογόνου.

Τύπος	Ένζυμο που λείπει	Επηρεαζόμενο όργανο	Γλυκογόνο στο επηρεαζόμενο όργανο	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, υπερουρικήαιμία, υπερλιπιδαιμία.
II ΝΟΣΟΣ POMPE	Γλυκοζιτάση α -1,4 (λυσοσωματική)	Όλα τα όργανα	Πολύ αυξημένη ποσότητα, κανονική δομή	Οι ασθενείς πεθαίνουν, συνήθως πριν κλείσουν δύο χρόνια ζωής, από καρδιο-αναπνευστική ανεπάρκεια.
III ΝΟΣΟΣ CORI	Αμυλο-1,6-γλυκοζιτάση (ένζυμο κατάργησης διακλαδώσεων)	Μύες και ήπαρ	Αυξημένη ποσότητα, μικρές εξωτερικές διακλαδώσεις	Όπως η τύπου I, με ηπιότερη όμως εξέλιξη.
IV ΝΟΣΟΣ ANDERSEN	Ένζυμο σχηματισμού διακλαδώσεων (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 χρόνων.
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 διογκωση του ήπατος. Ήπια υπογλυκαιμία.

Σημείωση: Οι νόσοι τύπου I έως VII κληρονομούνται ως αυτοσωματικά υπολειπόμενα χαρακτηριστικά, ενώ η νόσος τύπου VIII είναι φυλοσύνδετη.