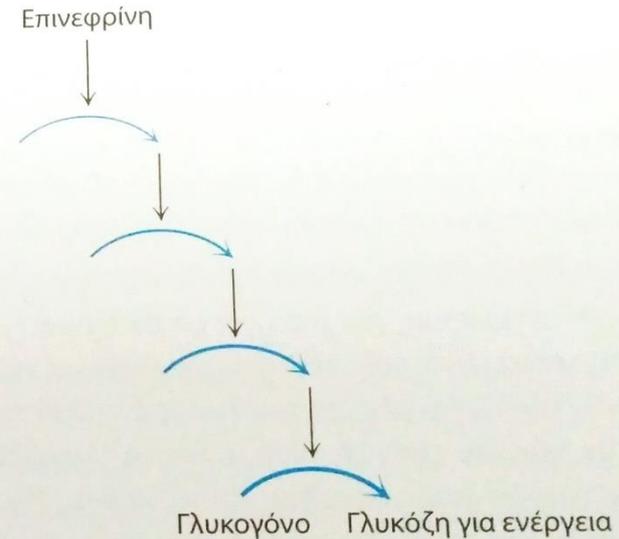
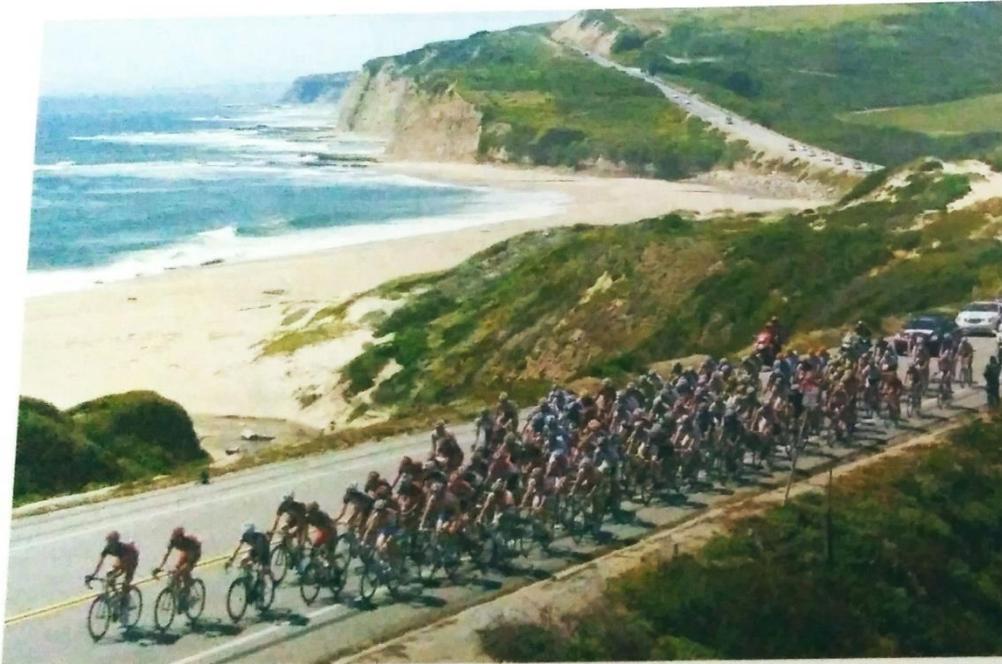


Μεταβολισμός του Γλυκογόνου

Ο μεταβολισμός του γλυκογόνου



Σηματοδοτικοί καταρράκτες οδηγούν στην κινητοποίηση του γλυκογόνου για να παραχθεί γλυκόζη, μια πηγή ενέργειας για τους ποδηλάτες. [(Αριστερά) Jonathan Devich/Eric Images.]

Ο μεταβολισμός (του υδατάνθρακα) γλυκογόνου (Gn)

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

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

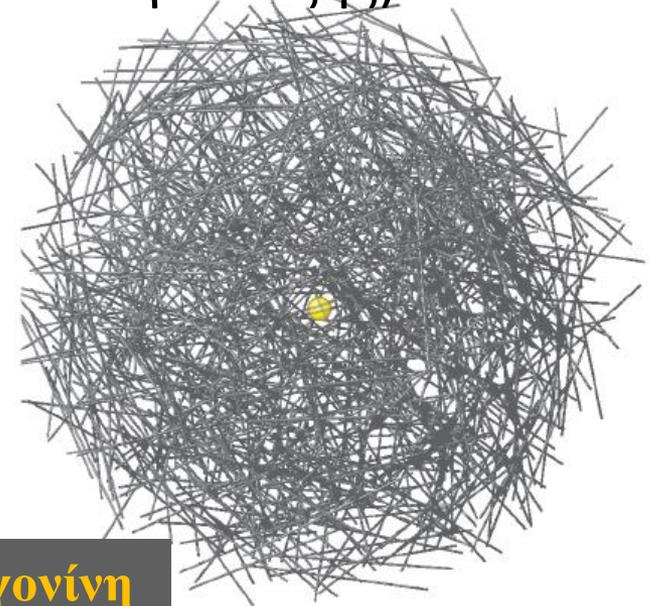
Παρόλο που τα λίπη παρέχουν μεγαλύτερο ποσό ενέργειας
ανά μονάδα βάρους (πιο ανηγμένα)

Ένα μόριο γλυκογόνου: έχει ~ 12 στιβάδες μορίων γλυκόζης
(μέγεθος έως 40 nm: 55.000 κατάλοιπα γλυκόζης)

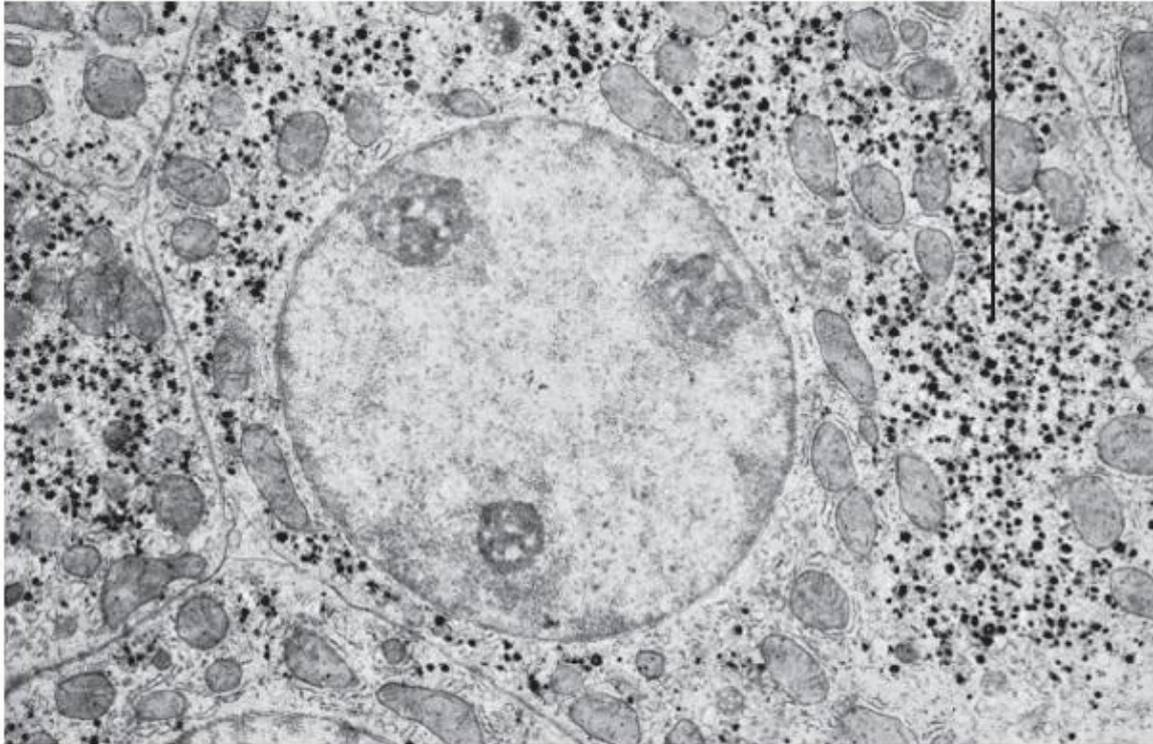
**Αμεσότητα (ταχύτητα)
Γλυκόζη > γλυκογόνο > λίπη**

**Ρύθμιση της ποσότητας
της γλυκόζης (G) στο αίμα**

Στο κέντρο βρίσκεται η πρωτεΐνη **Γλυκογονίνη**



Κοκκία γλυκογόνου



Το γλυκογόνο αποθηκεύεται στο κυτοσόλιο υπό την μορφή κοκκίων

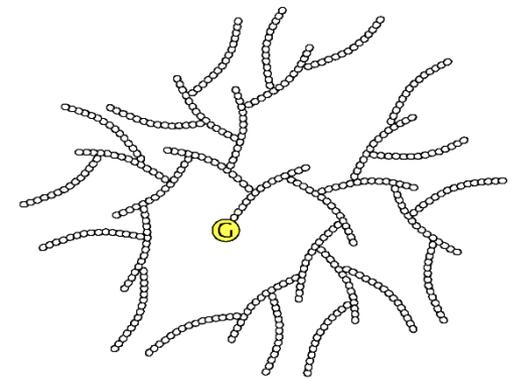
Στο ήπαρ και τους σκελετικούς μυς (10% και 2% ανά βάρος αντίστοιχα)

Οι μύες έχουν τη μεγαλύτερη ποσότητα λόγω μεγαλύτερης μάζας

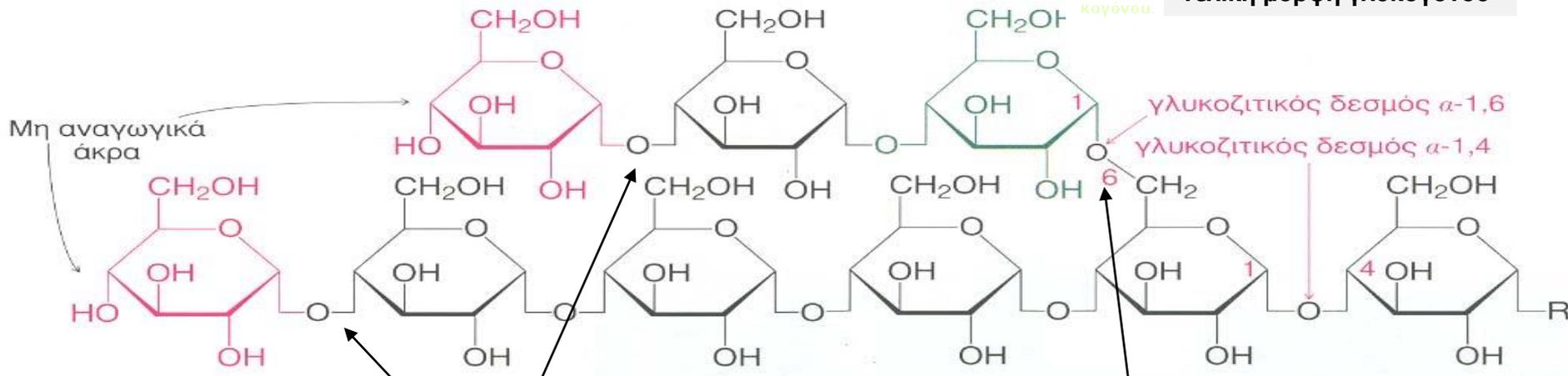
Εικόνα 21.3 Ηλεκτρονιομικρογραφία ενός ηπατικού κυττάρου. Τα πυκνά σωματίδια στο κυτταρόπλασμα είναι κοκκία γλυκογόνου. [Ευγενική προσφορά Dr. George Palade.]

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.)**

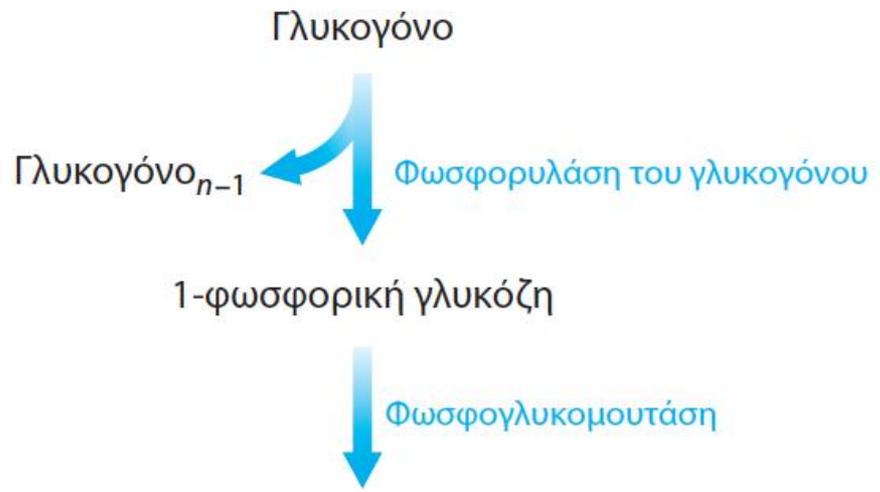
κάθε 10 G υπάρχει και **ΕΝΑΣ α-1,6 δεσμός**

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**

Η αποικοδόμηση του λαμβάνει χώρα σε τρία βήματα (4 ενζυμικές δράσεις)

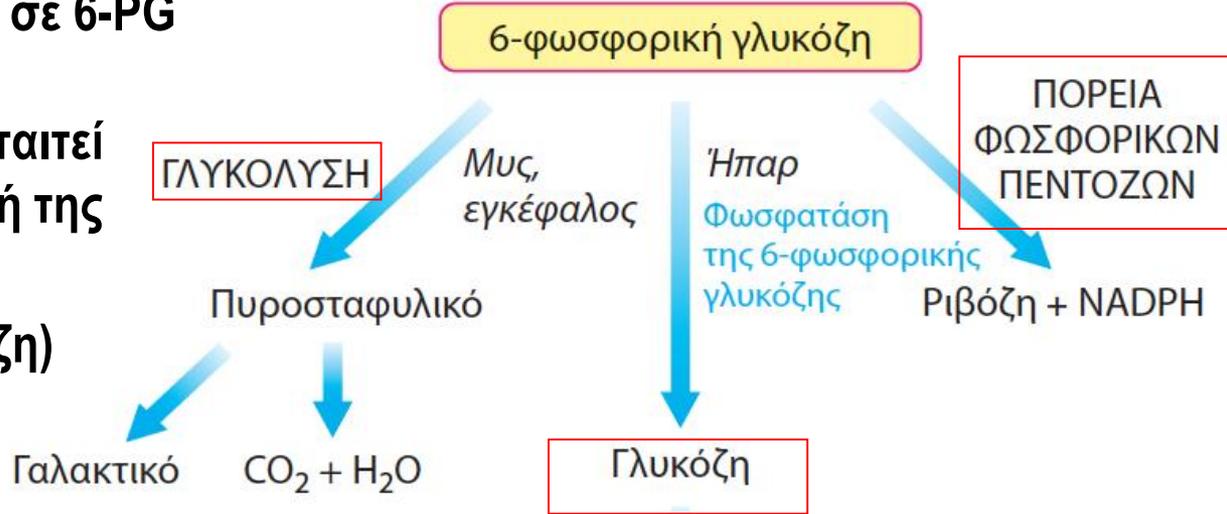
ΒΗΜΑ_1_απελευθέρωση 1-PG

Συνέχεια ΒΗΜΑ_2 και 3 ανακατασκευή του υποστρώματος (διακλάδωση 1-6)



ΒΗΜΑ_4_μετατροπή της 1-PG σε 6-PG

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

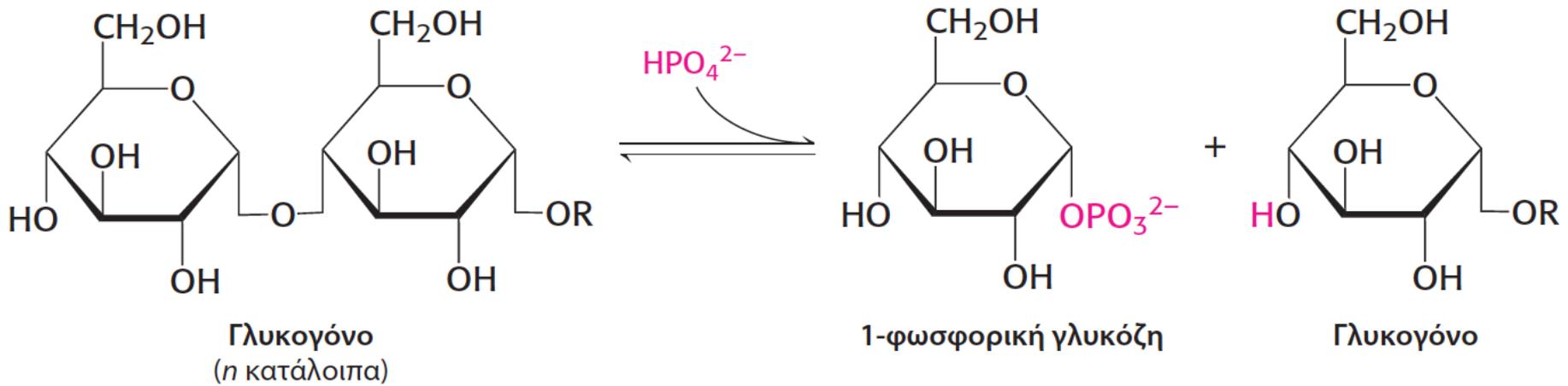
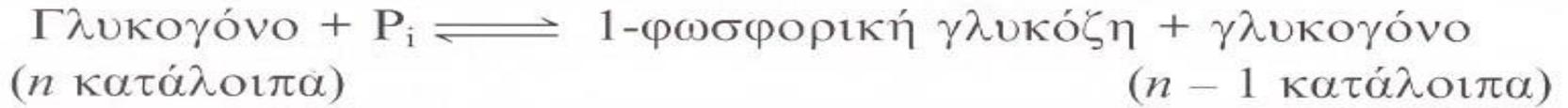


Όλες οι παραπάνω αντιδράσεις ελέγχονται από ένζυμα που αποκρίνονται αλλοστερικά στην παρουσία μεταβολιτών.

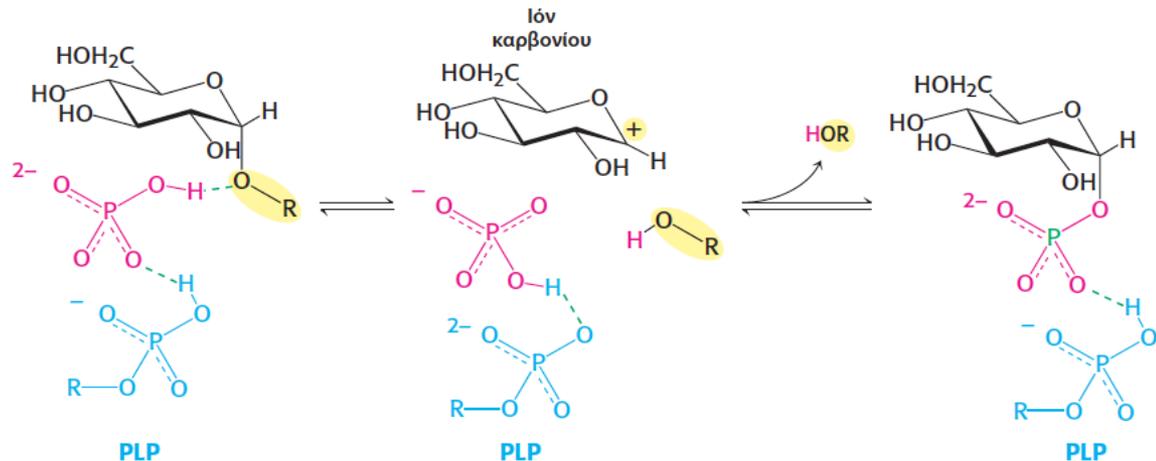
Επίσης ελέγχονται ορμονικά (προσαρμογή για στις ανάγκες ολόκληρου του οργανισμού)

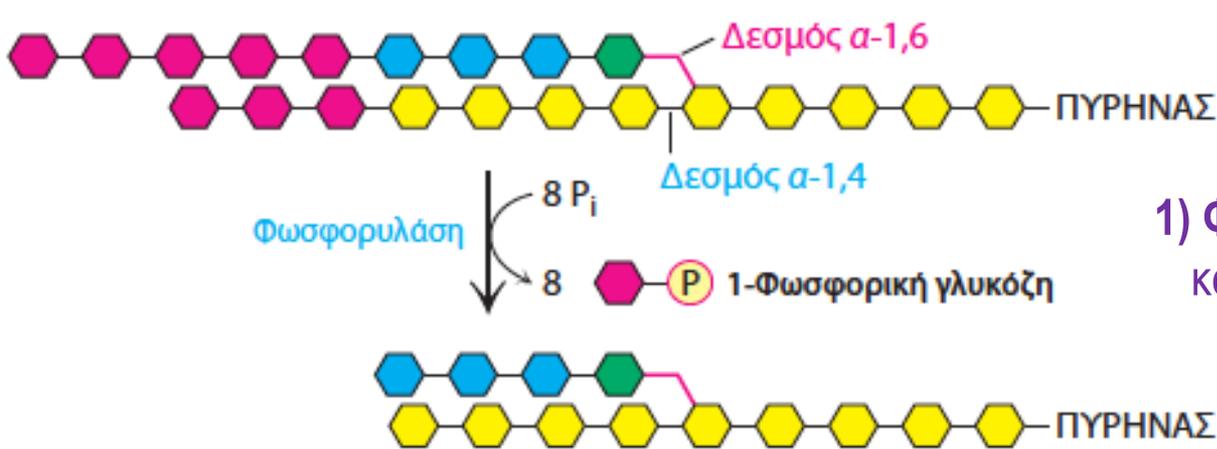
Για να προχωρήσει η αποικοδόμηση χρειάζεται 4 ενζυμικές δράσεις ως εξής:

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



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 $P_i / (1-P-G) = 100$

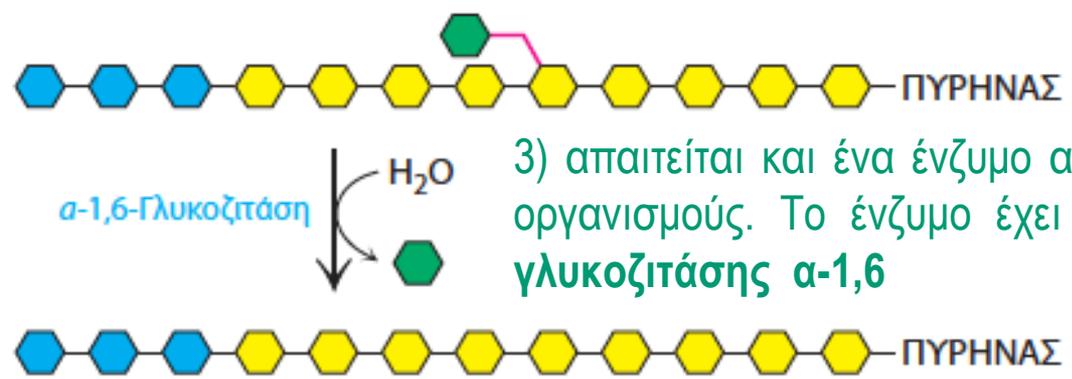




1) Φωσφορυλάση προχωρά μέχρι 4 κατάλοιπα G πριν την διακλάδωση

Μεταφοράση

2) Η μεταφοράση μετακινεί 3 κατάλοιπα G από εξωτερική σε εσωτερική διακλάδωση



3) απαιτείται και ένα ένζυμο αποδιακλάδωσης στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς. Το ένζυμο έχει δραστηριότητα αποδιακλάδωσης και γλυκοζιτάσης α-1,6

Γιατί να μην είναι το γλυκογόνο σε ευθεία αλυσίδα και έτσι να χρειάζεται μόνο ένα ένζυμο; Θα δούμε την αιτία στη συνέχεια ...

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

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

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 τη 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 έπεφταν αμέσως σε ένα υπεργλυκαιμικό κώμα που θα προκάλούσε το θάνατο

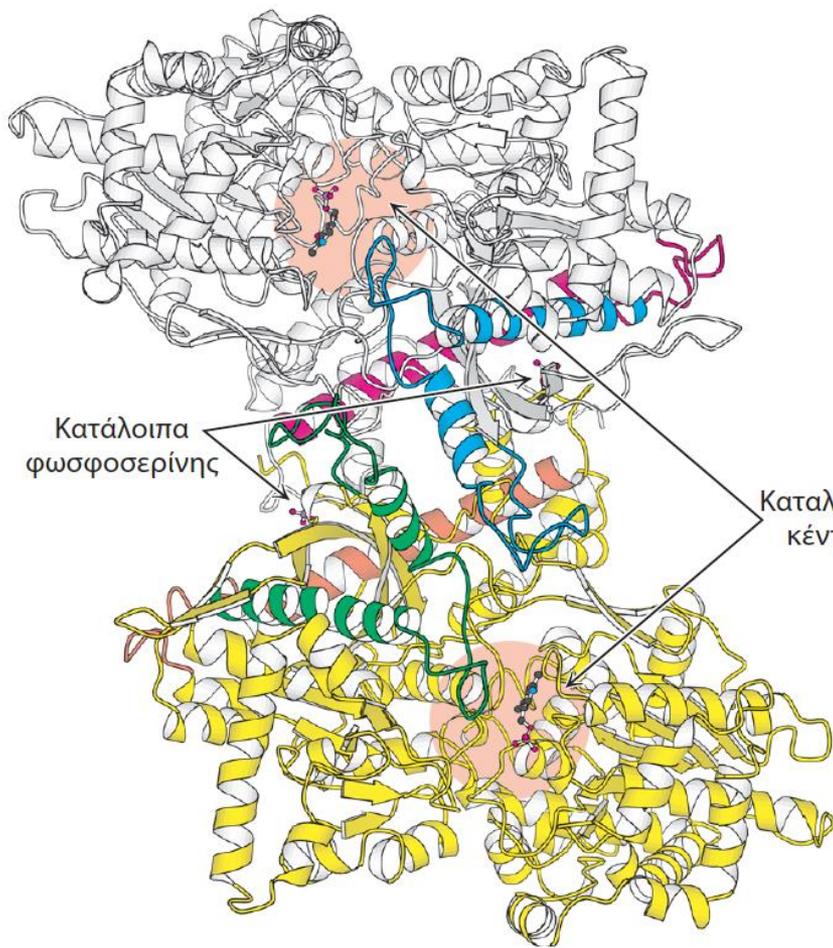
Φωσφορυλάση ρυθμίζεται αλλοστερικά και με φωσφορυλίωση ενεργό φωσφορυλάση **a** και ανενεργό φωσφορυλάση **b**



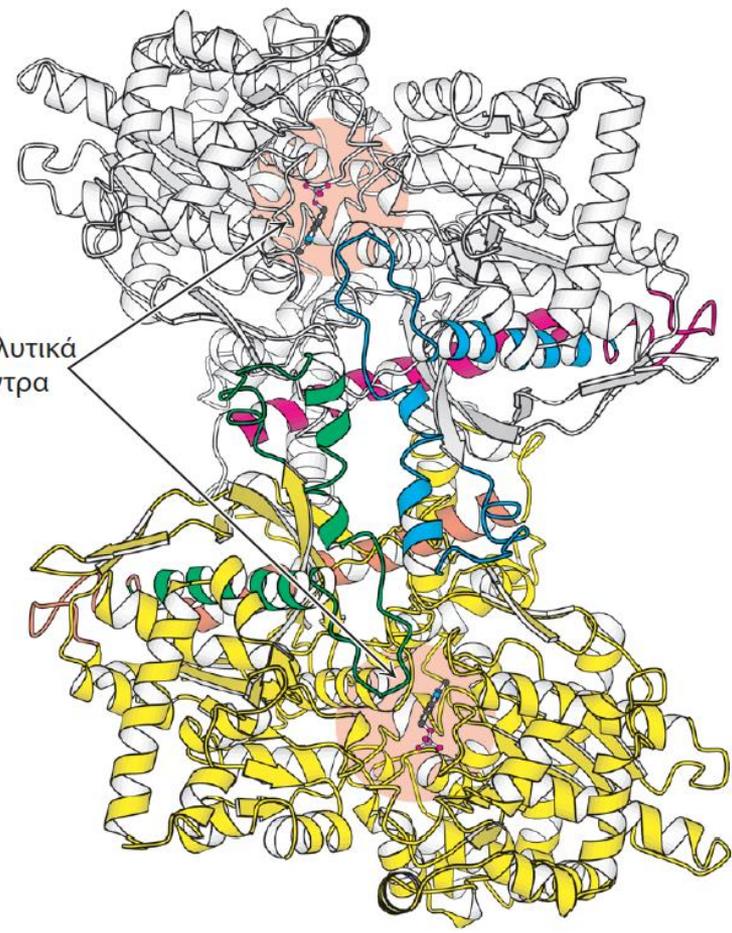
Βλέπουμε πάλι πως το πρώτο βήμα της πορείας ελέγχεται αυστηρά

Ο τρόπος ρύθμισης και ελέγχου πρέπει να είναι διαφορετικός αφού:

Μύες χρησιμοποιούν γλυκόζη για να παράγουν ενέργεια ενώ το **ήπαρ** διατηρεί την ομοιόσταση της γλυκόζης του οργανισμού ως σύνολο



Φωσφορυλάση *a* (στην κατάσταση R)

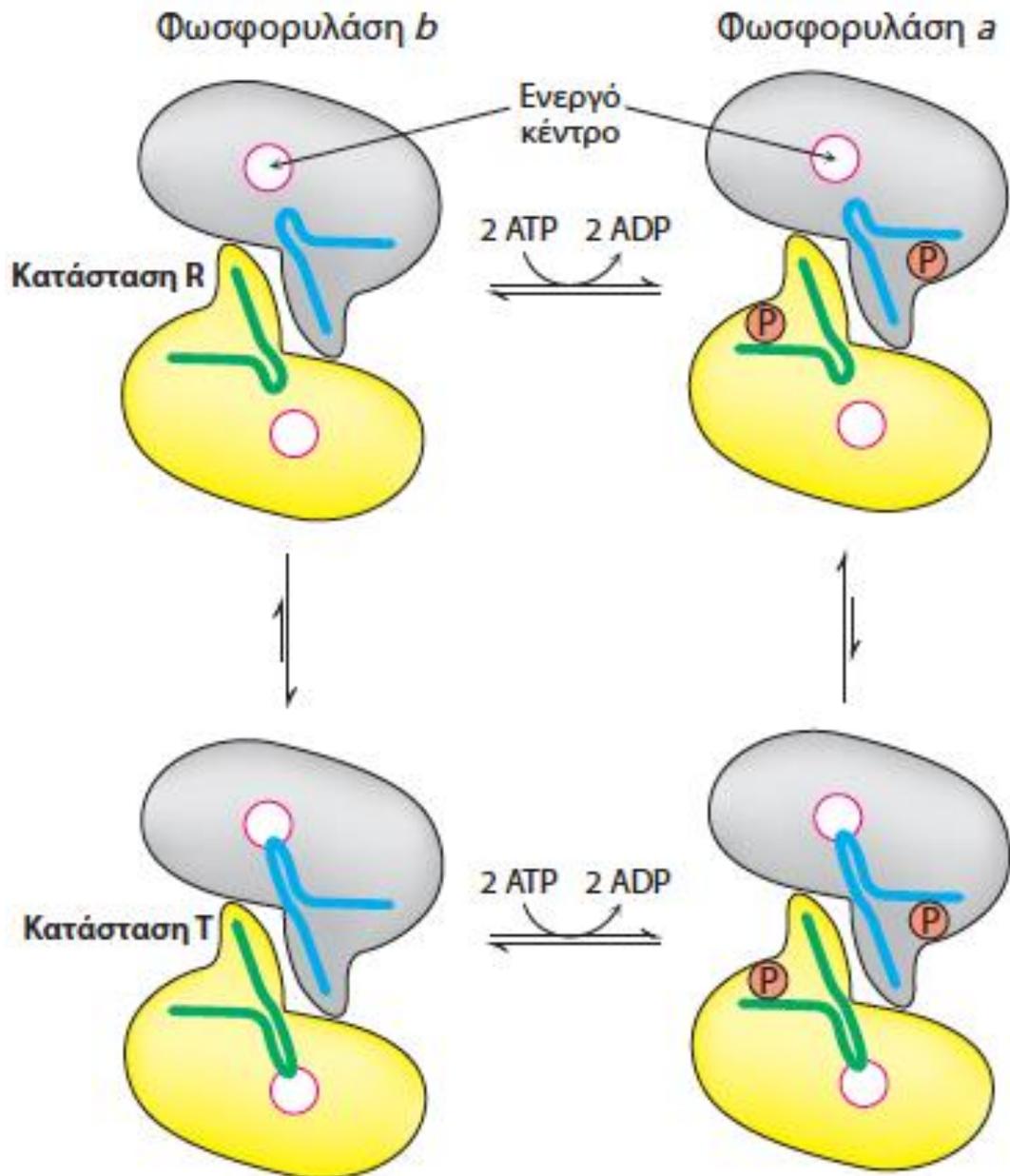


Φωσφορυλάση *b* (στην κατάσταση T)

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

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

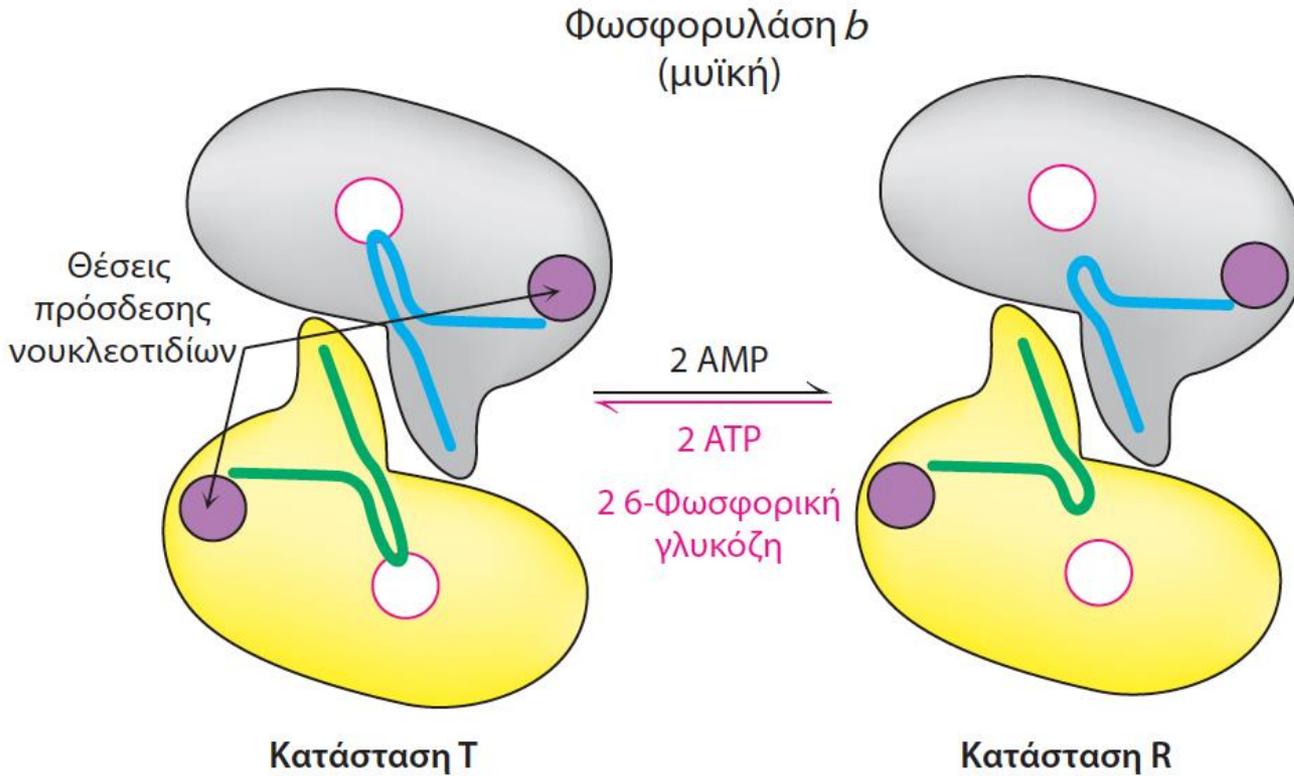
φωσφορυλάση



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)

Επιπλέον έλεγχος της μυϊκής φωσφορυλάσης



Η **μυϊκή φωσφορυλάση** ενεργή 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

2, 6-P-G ευνοεί επίσης την κατάσταση T (αναστολή)

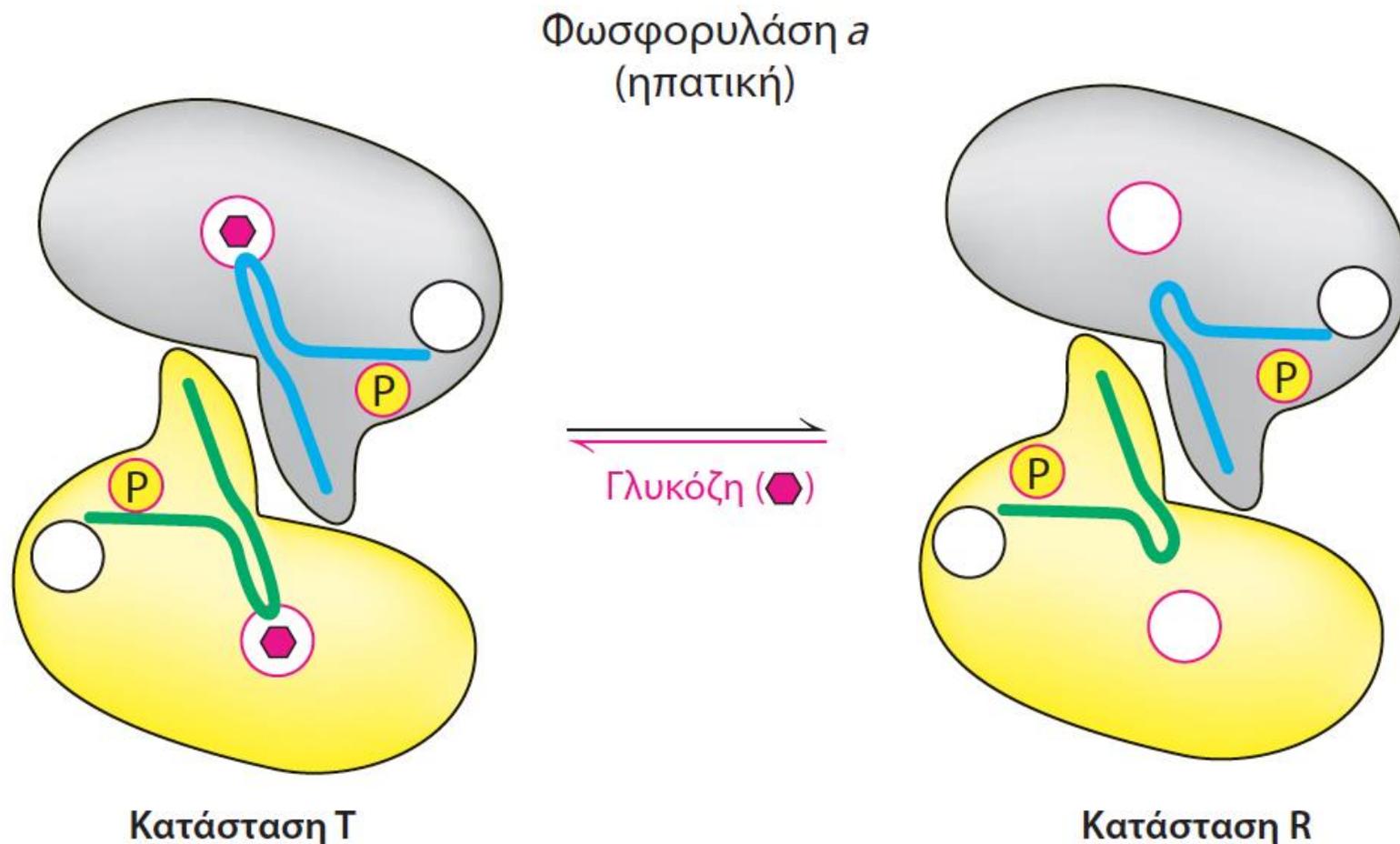
Φωσφορυλάση b ανενεργός λόγω ATP και **2, 6-P-G** παρόλα αυτά η φωσφορυλάση α (φωσφορυλιωμένη) είναι ενεργός ανεξάρτητα ATP και **2 6-P-G** ή **AMP**

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

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

Ηπατική φωσφορυλάση

Σε αντίθεση με την μυϊκή (90% ομοιότητα) η κατάσταση a (φωσφορυλιωμένη) έχει τάση να πέφτει στην κατάσταση R (ενεργοποιημένη) η γλυκόζη απενεργοποιεί το ένζυμο. Το AMP δεν έχει επίπτωση αφού το ήπαρ δεν υφίσταται εντυπωσιακές αλλαγές στο ενεργειακό φορτίο



Ρόλος: Παραγωγή γλυκόζης για εξαγωγή σε άλλους ιστούς
(χαρακτηριστικό παράδειγμα ισοενζύμων)

Τύποι μυϊκών ινών και βιοχημικά χαρακτηριστικά

Οι σκελετικοί μύς έχουν τρεις τύπου:
I (βραδείας συστολής),
IIβ (ταχείας συστολής),
IIα (ενδιάμεσης ιδιότητες)

ΠΙΝΑΚΑΣ 21.1 Βιοχημικά χαρακτηριστικά των διάφορων τύπων μυϊκών ινών

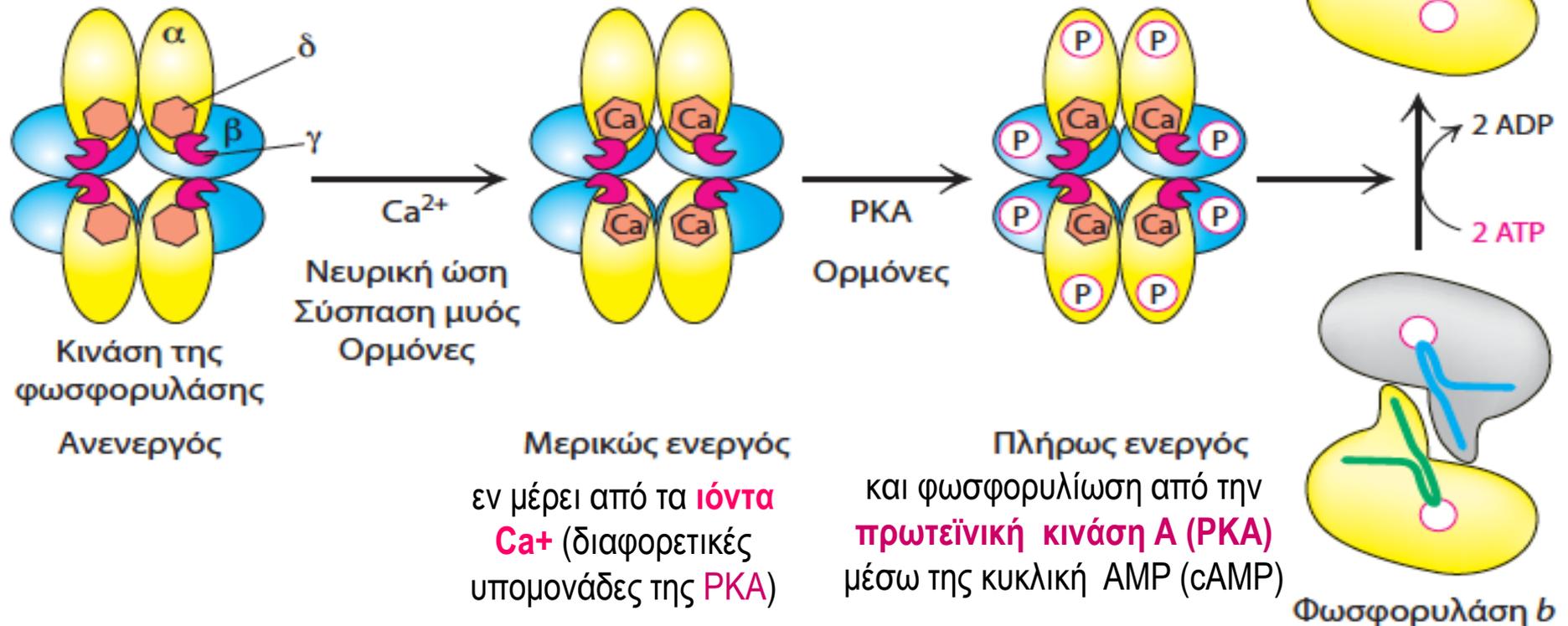
Χαρακτηριστικό	Τύπος I	Τύπος IIα	Τύπος IIβ
Αντίσταση στην κόπωση	Υψηλή	Ενδιάμεση	Χαμηλή
Μιτοχονδριακή πυκνότητα	Υψηλή	Ενδιάμεση	Χαμηλή
Μεταβολικός τύπος	Οξειδωτικός	Οξειδωτικός / γλυκολυτικός	Γλυκολυτικός
Περιεχόμενο μυοσφαιρίνης	Υψηλό	Ενδιάμεσο	Χαμηλό
Περιεχόμενο γλυκογόνου	Χαμηλό	Ενδιάμεσο	Υψηλό
Περιεχόμενο τριακυλογλυκερόλης	Υψηλό	Ενδιάμεσο	Χαμηλό
Δραστηκότητα φωσφορυλάσης του γλυκογόνου	Χαμηλή	Ενδιάμεση	Υψηλή
Δραστηκότητα φωσφοφρουκτοκινάσης	Χαμηλή	Ενδιάμεση	Υψηλή
Δραστηκότητα κιτρικής συνθάσης	Υψηλή	Ενδιάμεση	Χαμηλή

Ορμονικός έλεγχος

Γιατί ορμονικός έλεγχος; για να ενεργοποιηθεί ο 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 της φωσφορυλάσης. Τι ελέγχει την κινάση;

υπομονάδες ($\alpha\beta\gamma\delta$)₄
β γέφυρα και εξέδρα
γ καταλυτική δραστηριότητα



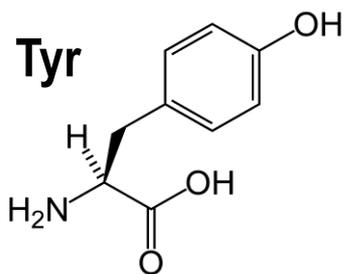
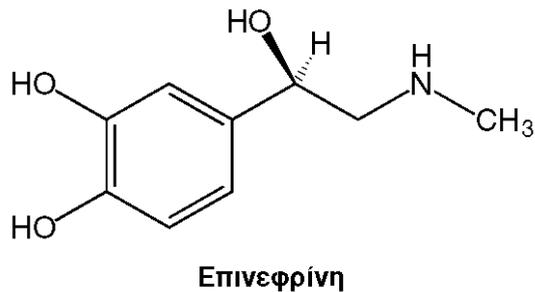
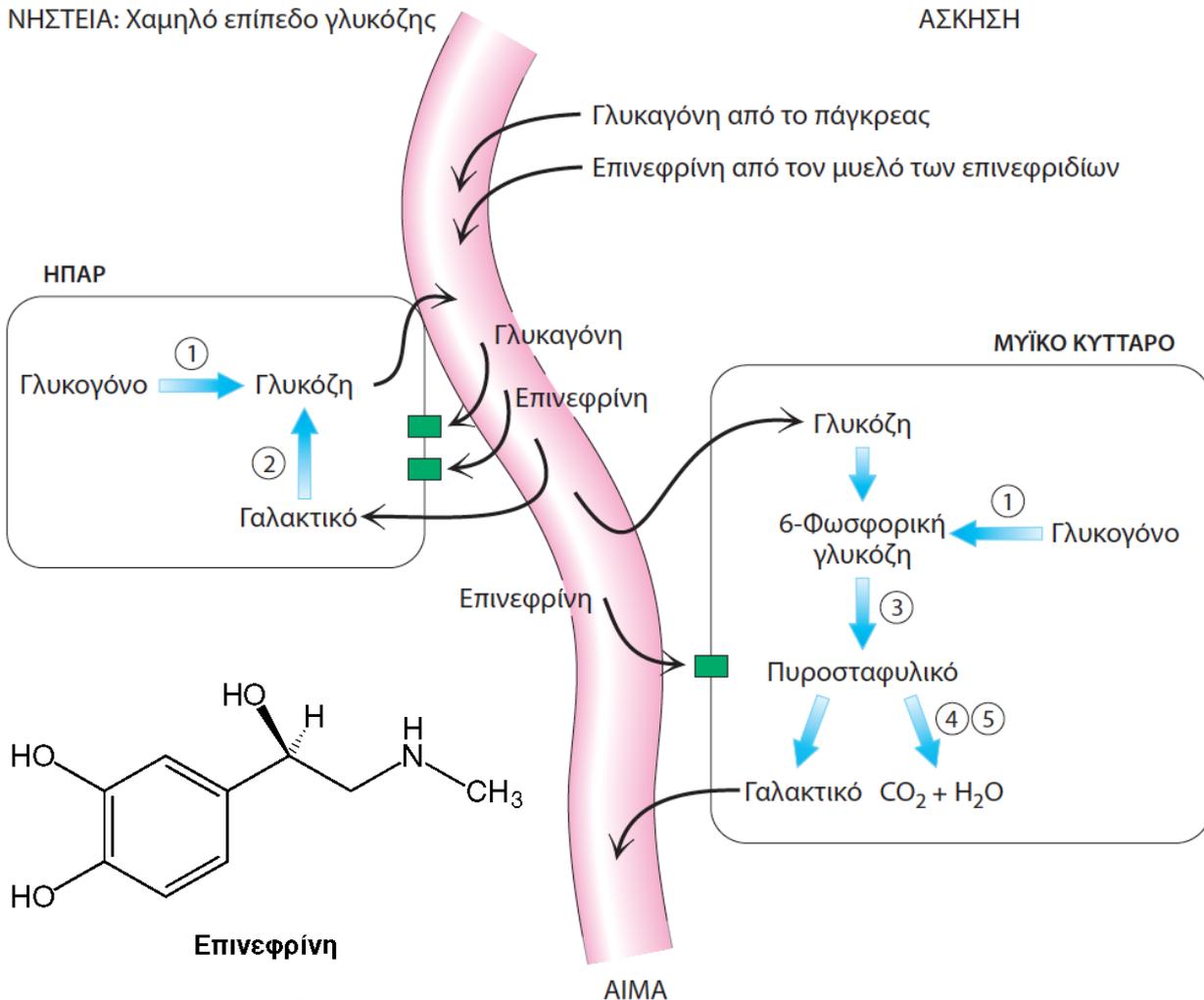
Τι ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A ;

ΝΗΣΤΕΙΑ: Χαμηλό επίπεδο γλυκόζης

ΑΣΚΗΣΗ

Ορμονικός έλεγχος Ολοκλήρωση Πορείας

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).



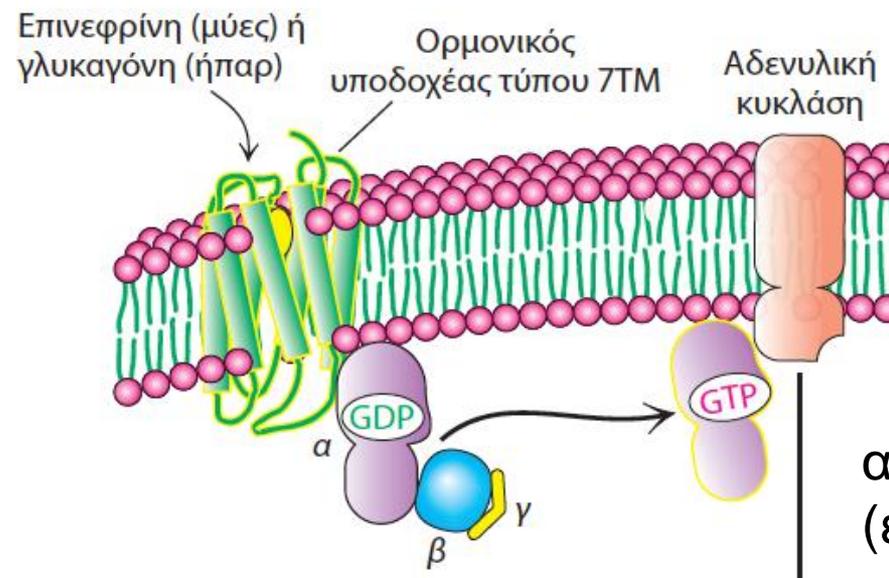
Η **Επινεφρίνη** επηρεάζει περισσότερο τους μύς και λιγότερο το ήπαρ που επηρεάζεται περισσότερο από τη **γλυκαγόνη**)

Εικόνα 21.15 ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΠΟΡΕΙΑΣ:

Ορμονικός έλεγχος της διάσπασης του γλυκογόνου. Η γλυκαγόνη διεγείρει την αποικοδόμηση του γλυκογόνου στο ήπαρ όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλή. Η επινεφρίνη ενισχύει την αποικοδόμηση του γλυκογόνου στους μύς και το ήπαρ για να εξασφαλιστεί καύσιμο για τη μυϊκή σύσπαση.

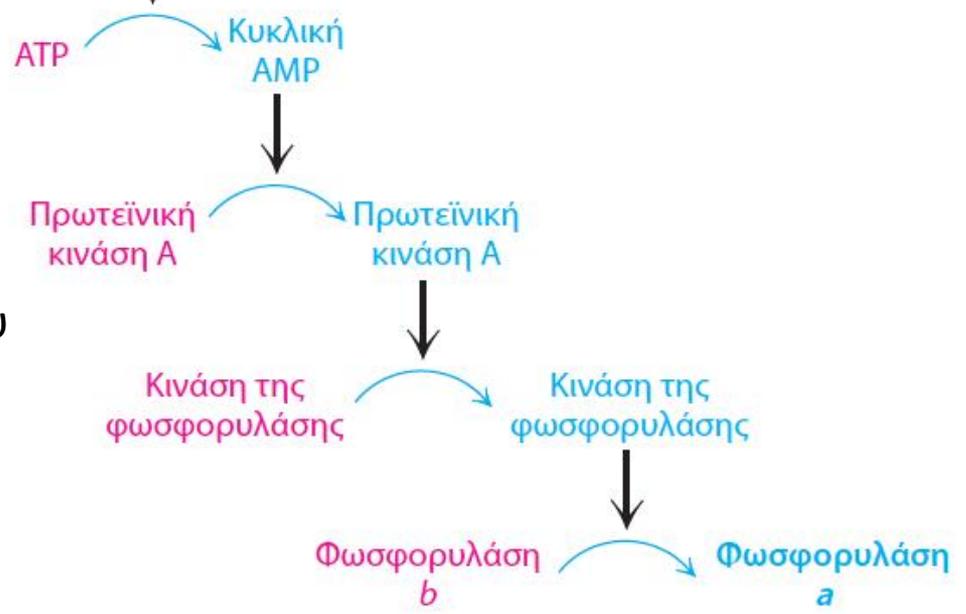
Η γλυκαγόνη διεγείρει την αποικοδόμηση του γλυκογόνου στο ήπαρ όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλή. Η επινεφρίνη ενισχύει την αποικοδόμηση του γλυκογόνου στους μύς και το ήπαρ για να εξασφαλιστεί καύσιμο για τη μυϊκή σύσπαση.

Επινεφρίνη & γλυκαγόνη σηματοδοτούν την αποικοδόμηση γλυκογόνου (επίπεδο οργανισμού)



Η επιρροή τους και των δύο ορμονών ξεκινά απέξω από το κύτταρο (πορεία μεταγωγής σήματος)

αλλά συνεχίζεται σε μία κοινή πορεία (ενζυμικό καταρράκτη) μέσα σε αυτό



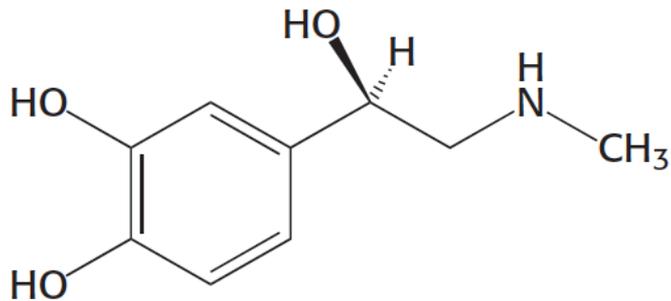
Όταν γλυκόζη ↑ => κινάση της φωσφορυλάσης και φωσφορυλάση του γλυκογόνου αποφωσφορυλιώνονται και αδρανοποιούνται + ενεργοποιείται η σύνθεση γλυκογόνου.

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

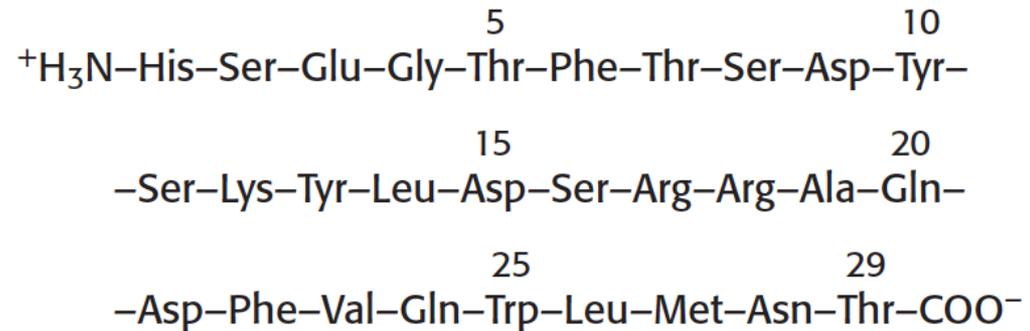
Επινεφρίνη ή γλυκαγόνη x 1 (μικρές ποσότητες) → → → κινάση της φωσφορυλάσης x 1000
Αυξητική δράση του καταρράκτη της cAMP
Το σήμα περνάει από τον εξωκυττάριο χώρο εσωτερικά στο κύτταρο

Η 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)



Επινεφρίνη

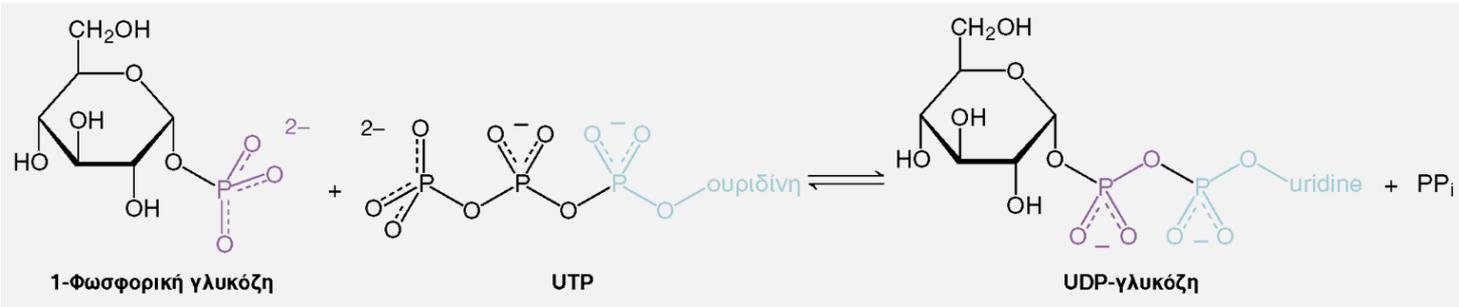
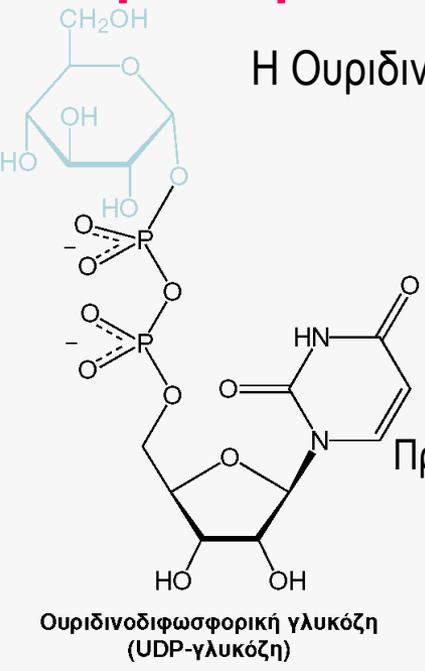


Γλυκαγόνη

πολυπεπτιδική ορμόνη από το πάγκρεας με στόχο τα ηπατικά κύτταρα

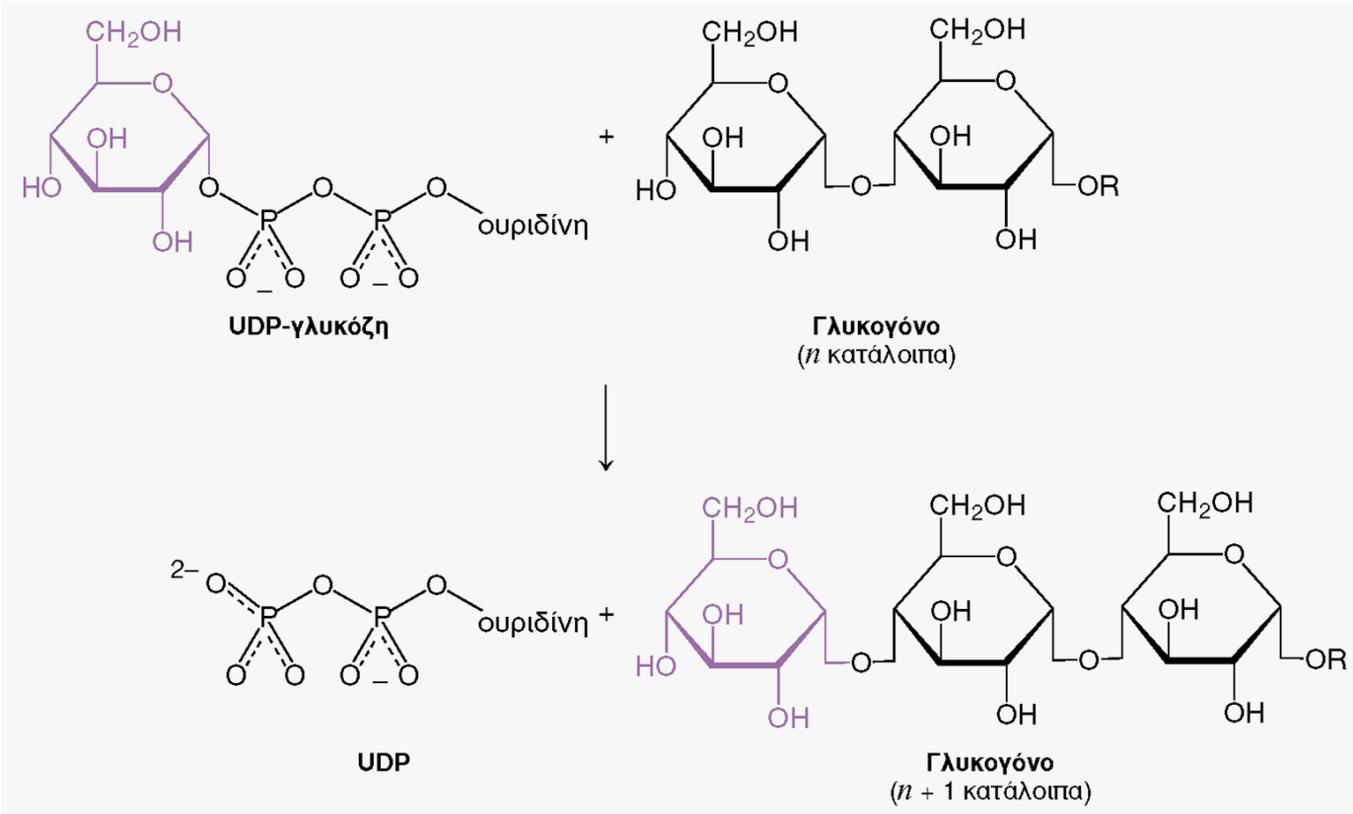
Το γλυκογόνο συντίθεται και αποικοδομείται με διαφορετικές πορείες

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



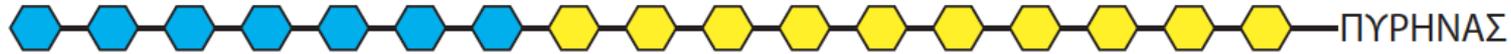
Συνέχεια σύνθεσης Γλυκογόνου

Την προσθήκη των αρχικών 4 καταλοίπων την διεκπεραιώνει η **γλυκογονίνη** (10-20 κατάλοιπα γλυκοζυτικών ομάδων)



Η **συνθάση του γλυκογόνου** απαιτεί 4 κατάλοιπα γλυκόζης για να προσθέσει ένα νέο κατάλοιπο. Απαιτεί έναν **εκκινητή**

UDP-γλυκόζη + συνθάση του γλυκογόνου



Το **ένζυμο σχηματισμού διακλαδώσεων** μεταφέρει από 7 και πάνω κατάλοιπά στην α -1,6

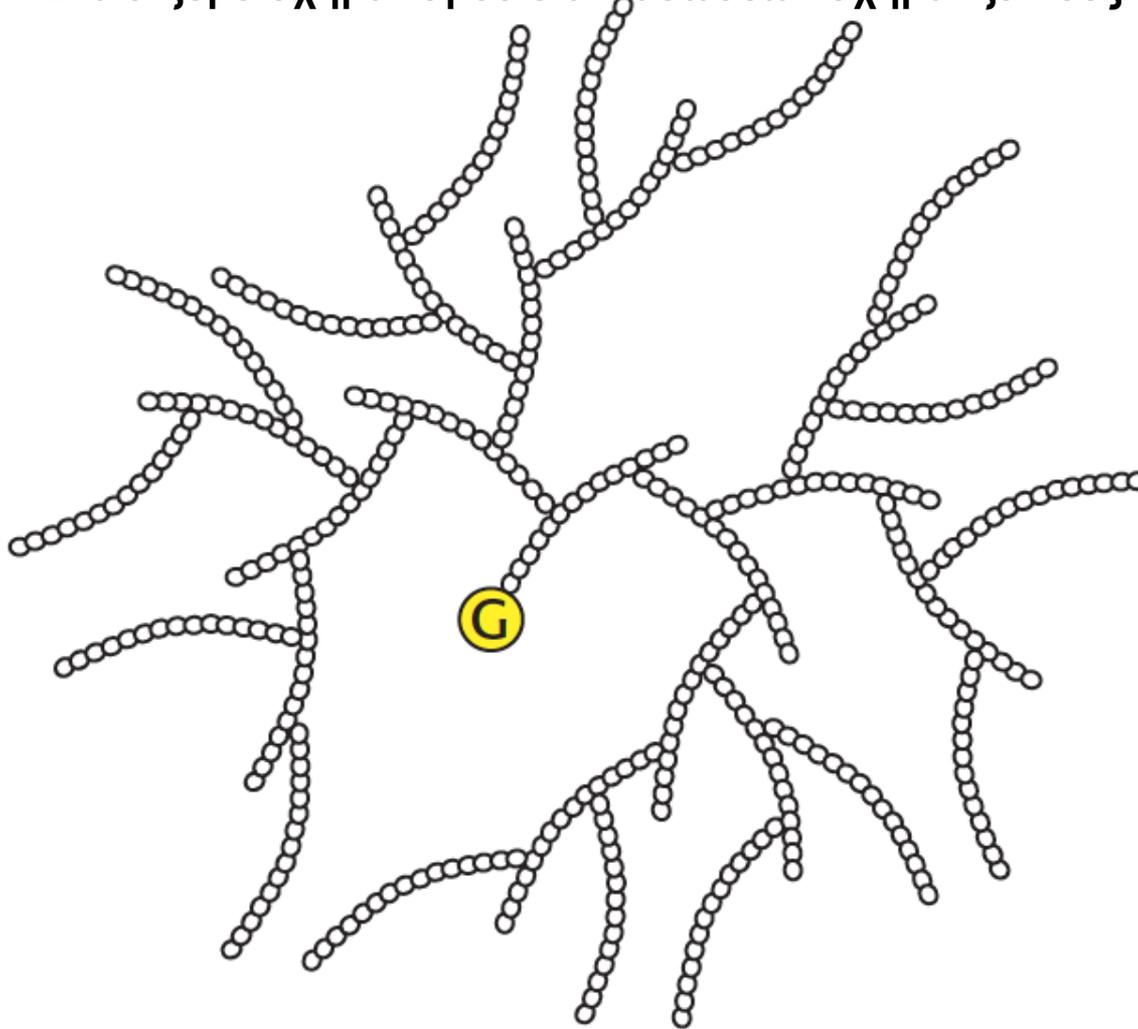
Ένζυμο σχηματισμού διακλαδώσεων



διακλάδωση και προέρχεται από μια αλυσίδα 11 καταλοίπων

Η συνθάση επεκτείνει και τα δύο μη αναγωγικά άκρα με επακόλουθο τον σχηματισμό περισσότερων διακλαδώσεων

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



Ο σχηματισμός διακλαδώσεων είναι σημαντικός γιατί αυξάνει τη διαλυτότητα

Επίσης δημιουργεί πολλά άκρα από τα οποία μπορεί να δρα η φωσφορυλάση και η φωσφατάση του γλυκογόνου

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

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

Εικόνα 21.18 Εγκάρσια τομή ενός μορίου γλυκογόνου. Το συστατικό που έχει σημανθεί με G είναι η γλυκογονίνη.

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 μόρια ATP η αποθήκευση δαπανά κάτι παραπάνω από 1 μόριο ATP ανά 6-P-G

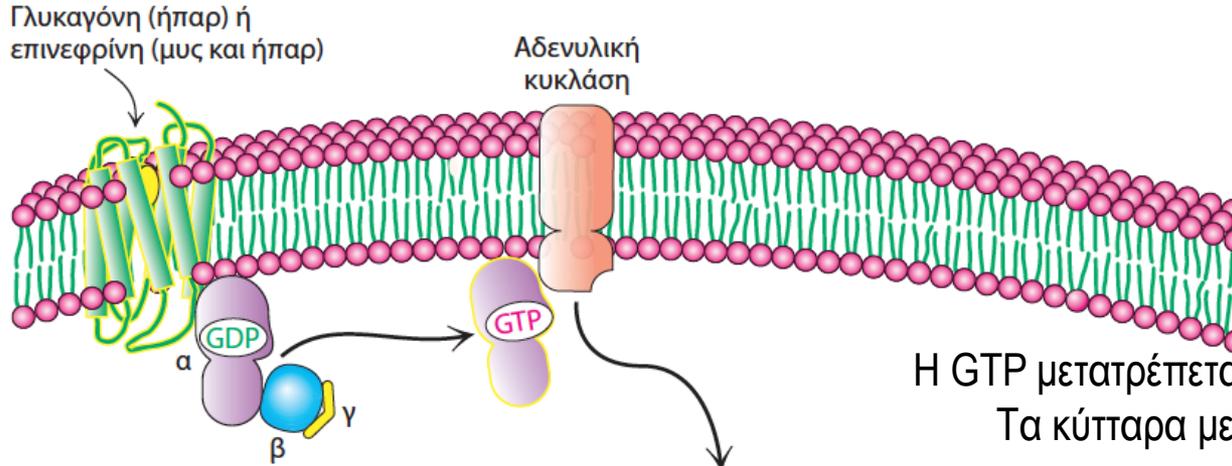
Η συνολική απόδοση της αποθήκευσης είναι περίπου 97%

Η γλυκόλυση από γλυκόζη (G) απαιτεί 1 μόριο ATP για την ενεργοποίηση της G.

Όταν προχωράμε σε γλυκόλυση από γλυκογόνο παράγεται ενεργοποιημένη 1-P-G

Όταν η μια πορεία είναι **ενεργή** (καταβολισμός γλυκογόνου) θα πρέπει η αντίθετη πορεία να είναι **ανενεργή** (σύνθεση γλυκογόνου)

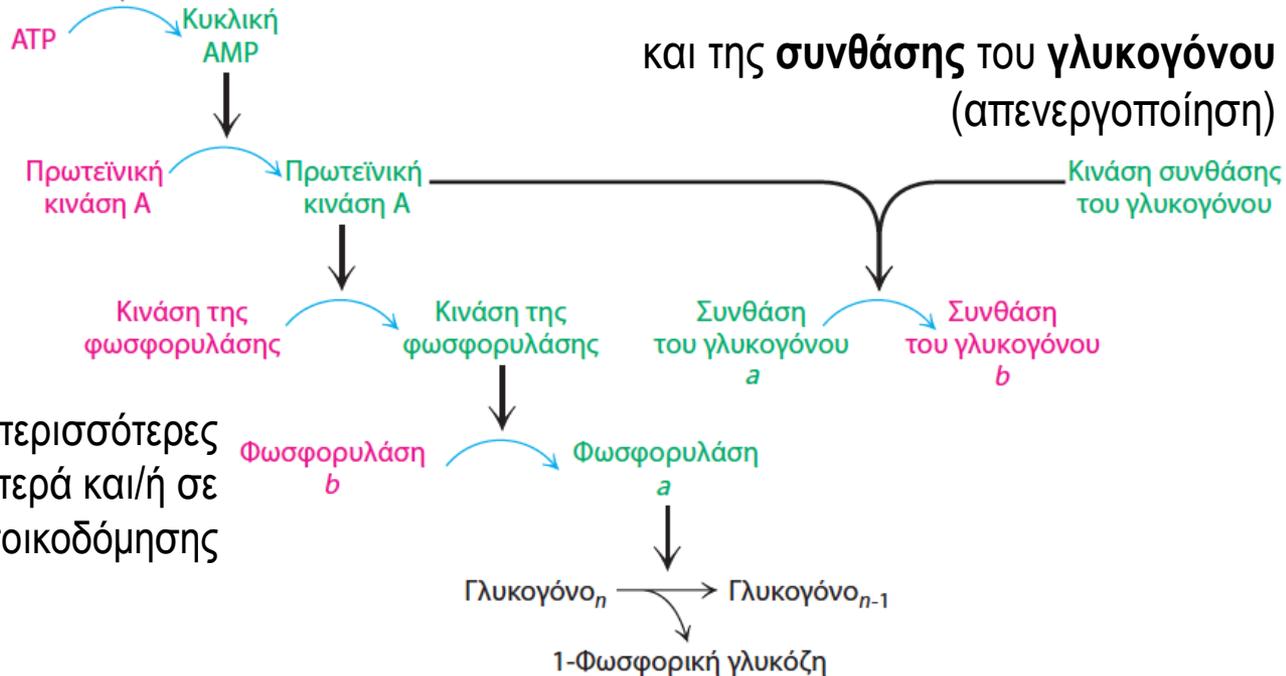
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ Ή ΤΗ ΝΗΣΤΕΙΑ



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** (ενεργοποίηση)



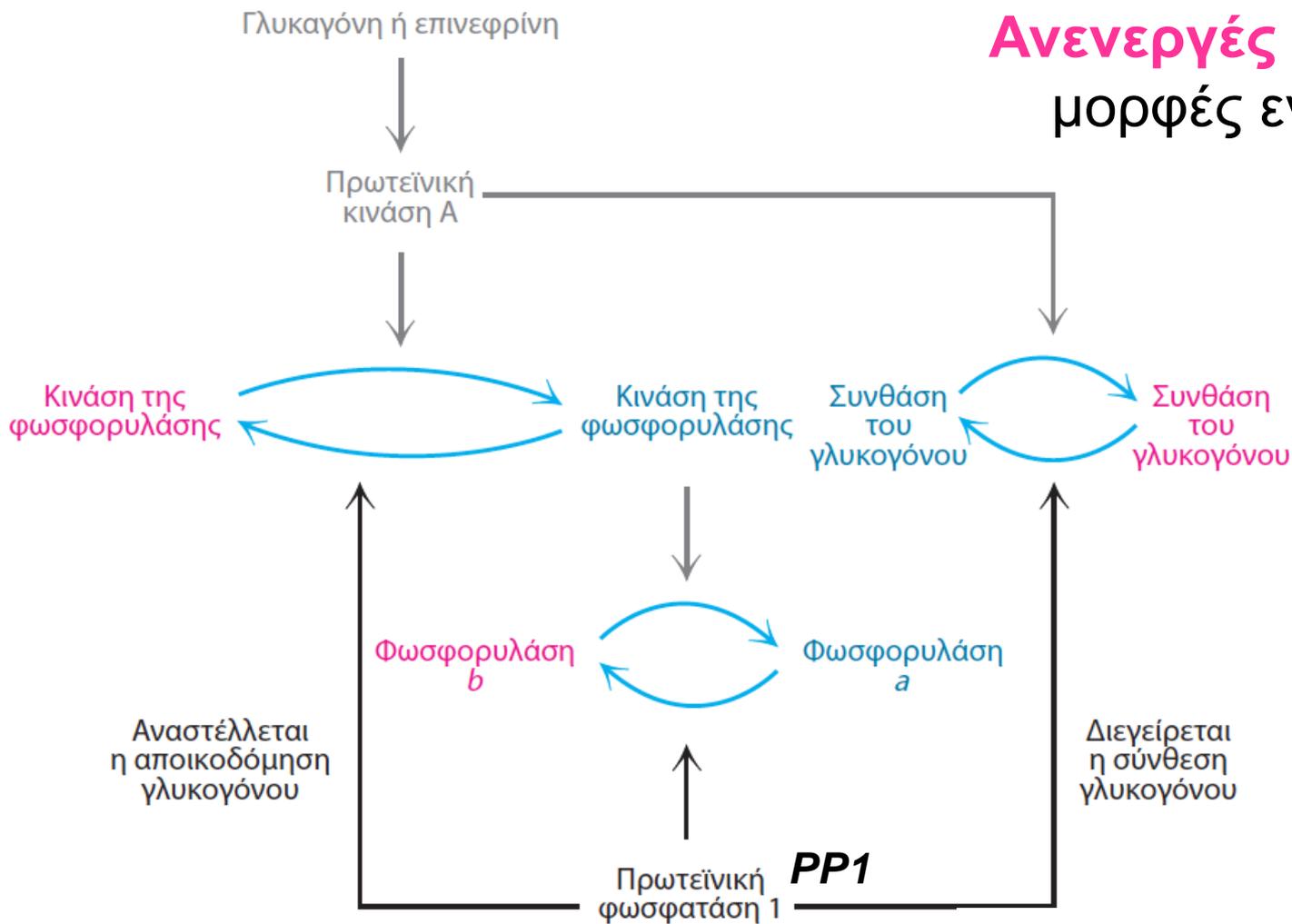
και της **συνθάσης** του **γλυκογόνου** (απενεργοποίηση)

Χωρίς εξωτερικό σήμα η περισσότερες αντιδράσεις οδηγούν προς τα αριστερά και/ή σε απενεργοποίηση των ενζύμων αποικοδόμησης του γλυκογόνου

Η αποικοδόμηση του γλυκογόνου πρέπει να τερματίζεται πολύ γρήγορα

ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΝΑ ΓΕΥΜΑ Ή ΑΝΑΠΑΥΣΗ

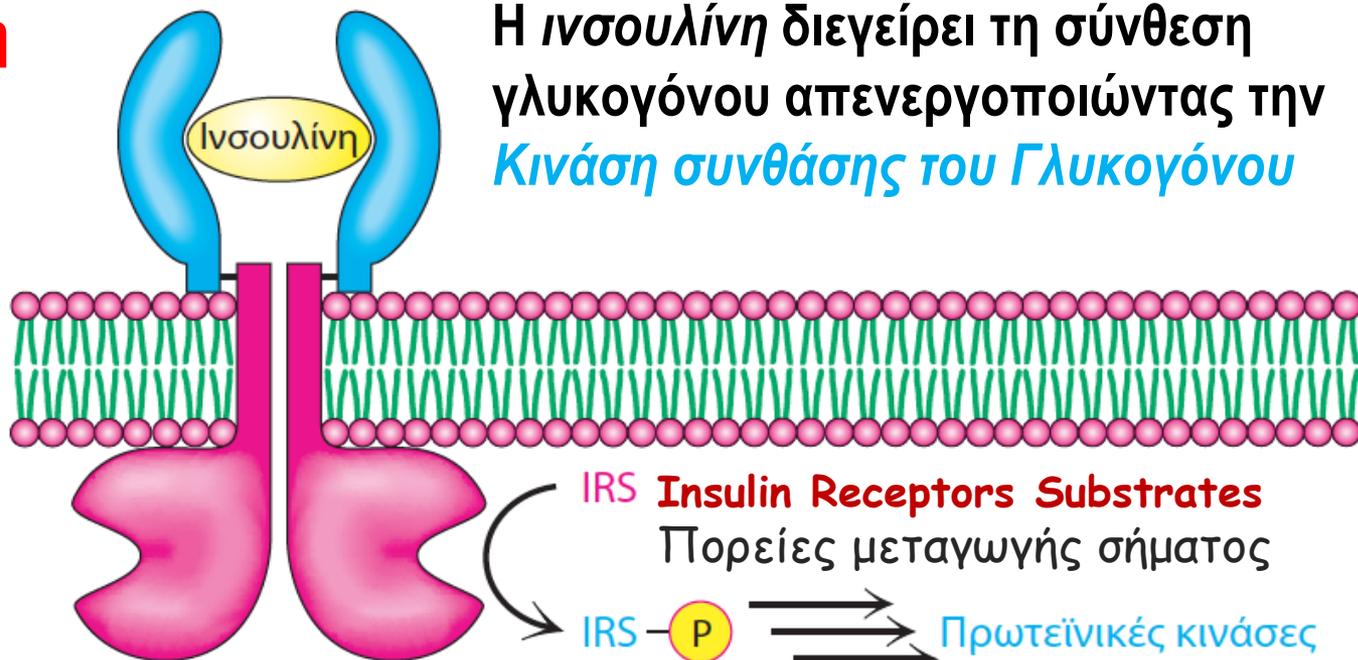
Ανεργές **Ενεργές**
μορφές ενζύμου



Πρωτεϊνική κινάση Α συνεχίζει τη φωσφορυλίωση της κινάσης της φωσφορυλάσης που γίνεται καλύτερο υπόστρωμα για την πρωτεϊνική φωσφατάση 1

Εικόνα 21.20 Ρύθμιση της σύνθεσης γλυκογόνου με την πρωτεϊνική φωσφατάση 1. Η πρωτεϊνική φωσφατάση 1 διεγείρει τη σύνθεση γλυκογόνου ενώ αναστέλλει την αποικοδόμησή του.

Ενεργοποίηση σύνθεσης γλυκογόνου



Η **PP1** μπορεί στην συνέχεια να αποφωσφορυλιώσει τα εναπομείναντα μόρια της *Κινάση συνθάσης του Γλυκογόνου* και να τα καταστήσει ενεργά αυξάνοντας περαιτέρω την παραγωγή γλυκογόνου



Ινσουλίνη

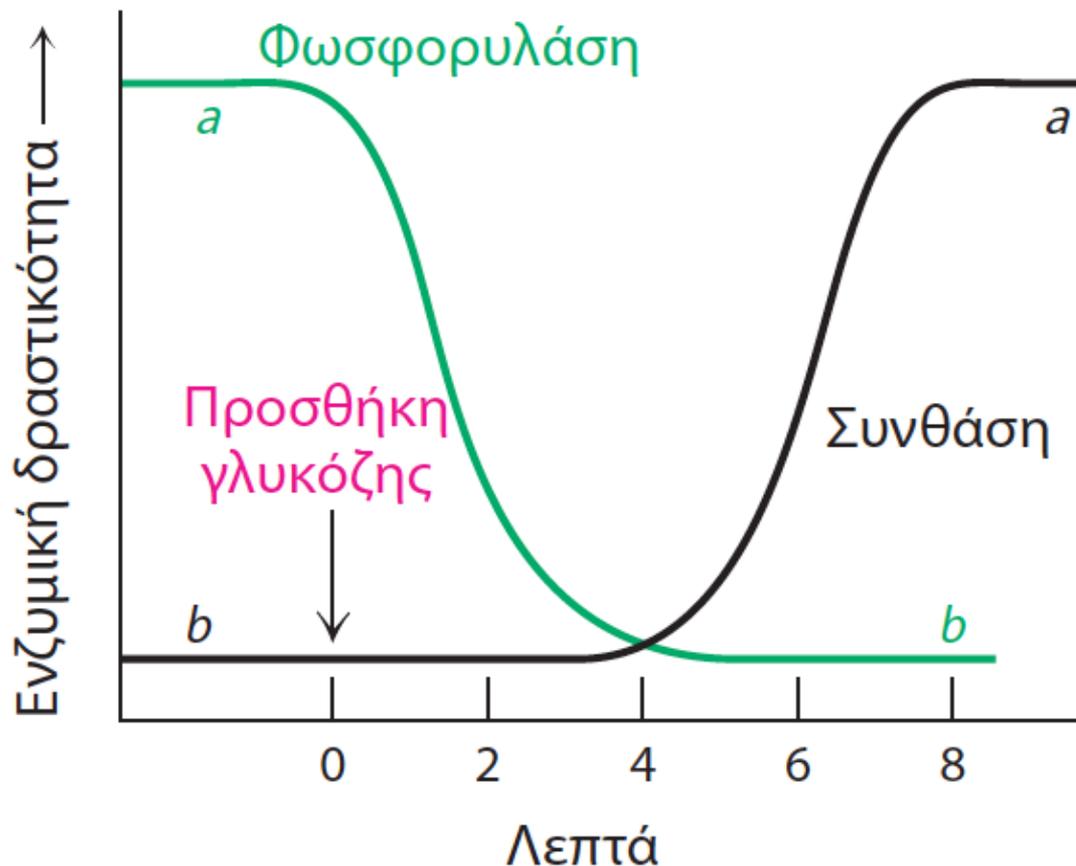
Τελικό αποτέλεσμα αναπλήρωση αποθηκών γλυκογόνου

PP1

BIOΧΗΜΕΙΑ, ΠΕΚ 2017

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

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



Εικόνα 21.23 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 and H.-G. Hers. *Eur. J. Biochem.* 41: 117-134, 1974.]

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

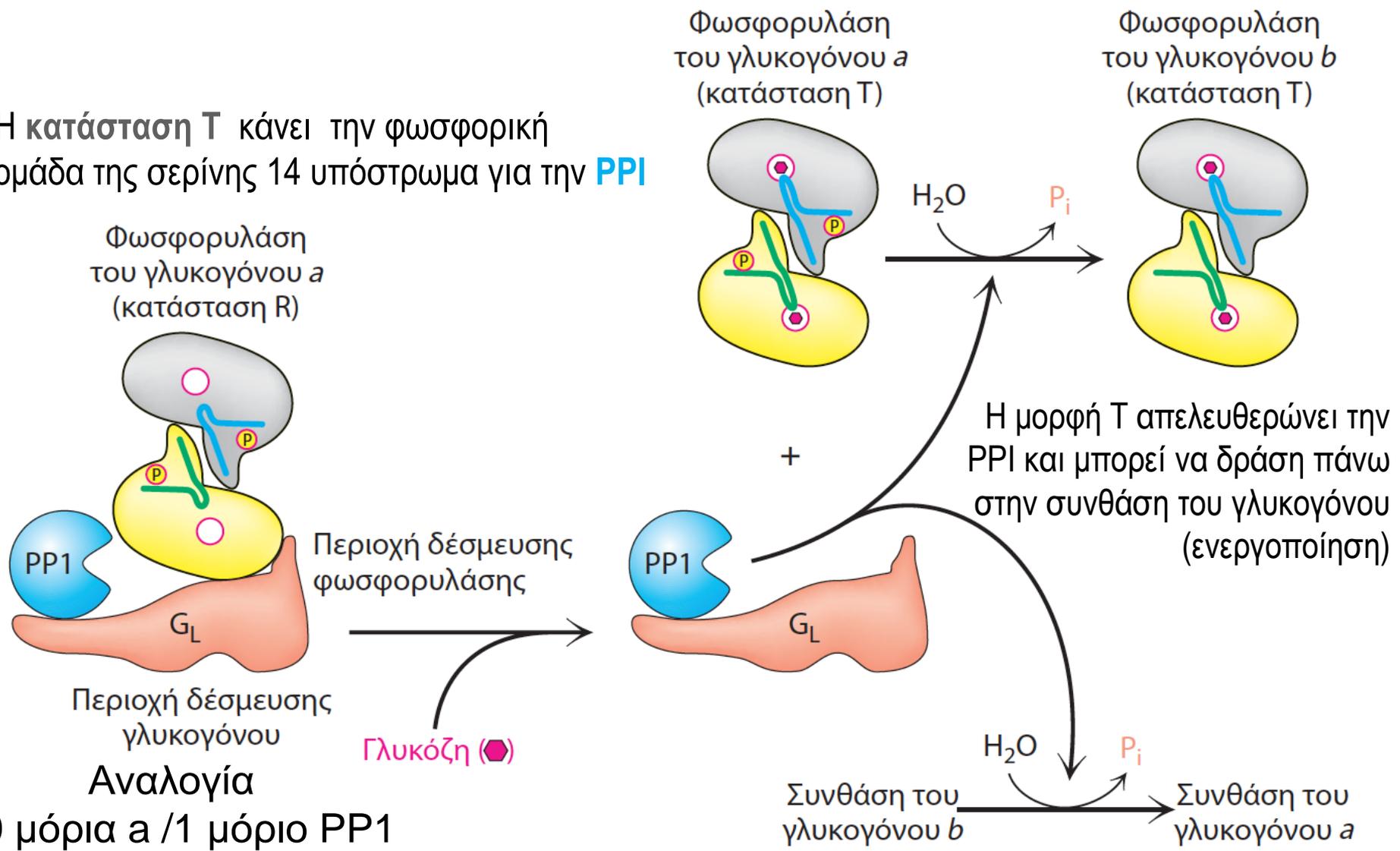
Φαύλος κύκλος

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

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

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

Η κατάσταση *T* κάνει την φωσφορική ομάδα της σερίνης 14 υπόστρωμα για την **PP1**



Μόνο για ηπατική φωσφορυλάση. Τα επίπεδα *G* δεν επηρεάζουν την δομή της μυϊκή 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

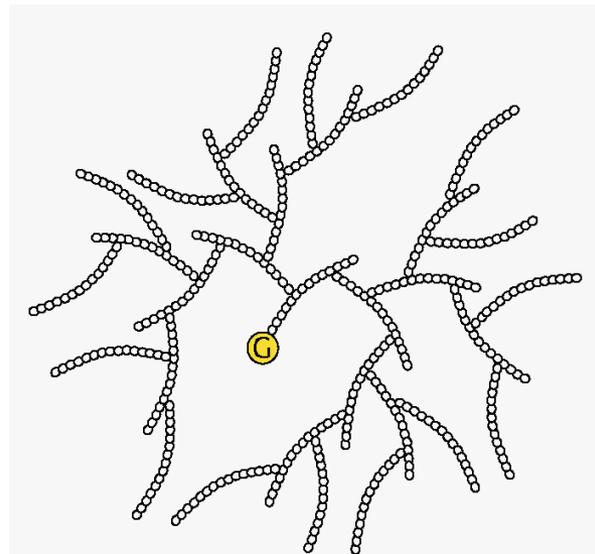
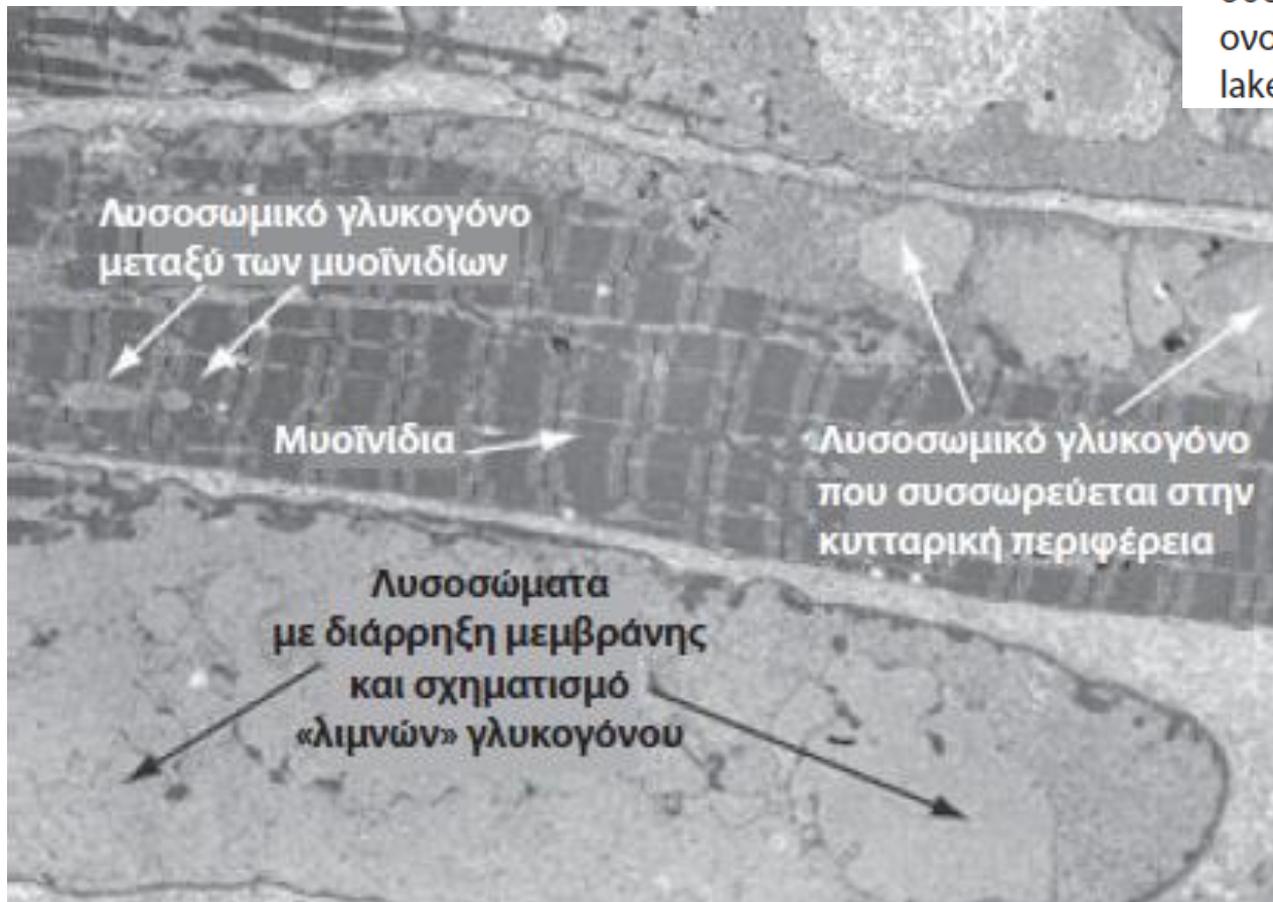
Νόσος **Von Gierke** διόγκωση ήπατος, υπογλυκαιμία μεταξύ γευμάτων, η χορήγηση επινεφρίνης ή γλυκαγόνης δεν αυξάνει G στο αίμα.

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.

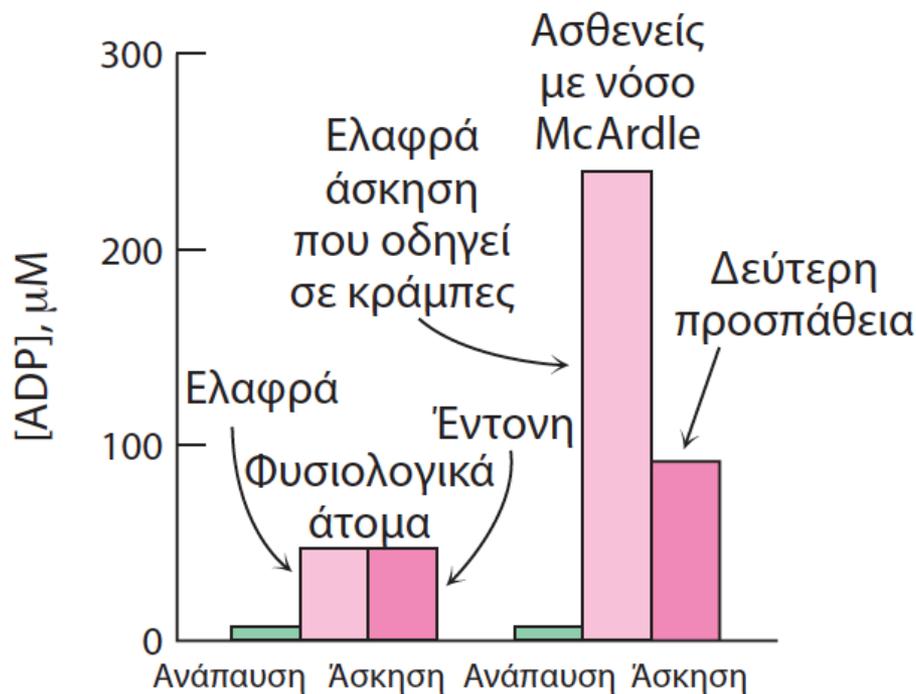
Νόσος του **Pompe** (νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου τύπου III) δομή γλυκογόνου των μυών ανώμαλη και η ποσότητα του αυξημένη. Εξωτερικές διακλαδώσεις του γλυκογόνου βραχείες.

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

ΕΙΚΟΝΑ 21.25 Ηλεκτρονιομικρογραφία μυϊκού κυττάρου ασθενούς που πάσχει από νόσο Pompe. Λυσοσώματα πλήρη γλυκογόνου εμφανίζονται παντού στο κύτταρο, συμπεριλαμβανομένων των μυοϊνιδίων. Με την πρόοδο της νόσου τα λυσοσώματα μπορεί να διαρραγούν, απελευθερώνοντας μεγάλες ποσότητες γλυκογόνου στο κυτταρόπλασμα. Τέτοιες συσσωρεύσεις κυτταρικού γλυκογόνου ονομάζονται «λίμνες» γλυκογόνου (glycogen lakes). [Αναπαραγωγή κατόπιν αδειάς



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

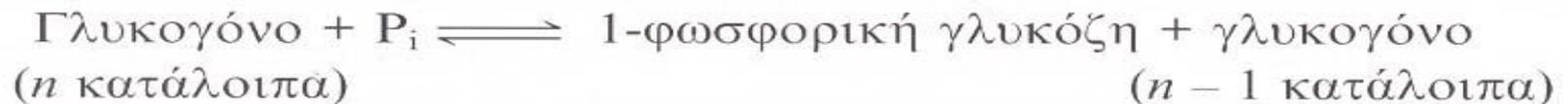


Νόσος του McArdle (τύπου V) περιορισμένη ικανότητα εκτέλεσης άσκησης, επώδυνοι μυϊκοί πόνοι. Απουσιάζει η δραστικότητα φωσφορυλάσης των μυών

Αποδεικνύει επίσης ότι η αποδοτική χρησιμοποίηση του γλυκογόνου δεν είναι απαραίτητη για την ζωή

Εικόνα 21.26 Μελέτη NMR μυών του βραχίονα του ανθρώπου. Το επίπεδο ADP κατά την άσκηση αυξάνεται πολύ περισσότερο σε έναν ασθενή με νόσο αποθήκευσης γλυκογόνου McArdle (τύπου V) απ' ό,τι σε έναν φυσιολογικό άνθρωπο. (Κατά G.K. Radda, *Biochem. Soc. Trans.* 14: 517-525, 1986.)

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



ΠΙΝΑΚΑΣ 21.2 Νόσοι αποθήκευσης γλυκογόνου

Τύπος	Ελαττωματικό ένζυμο	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	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.