



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

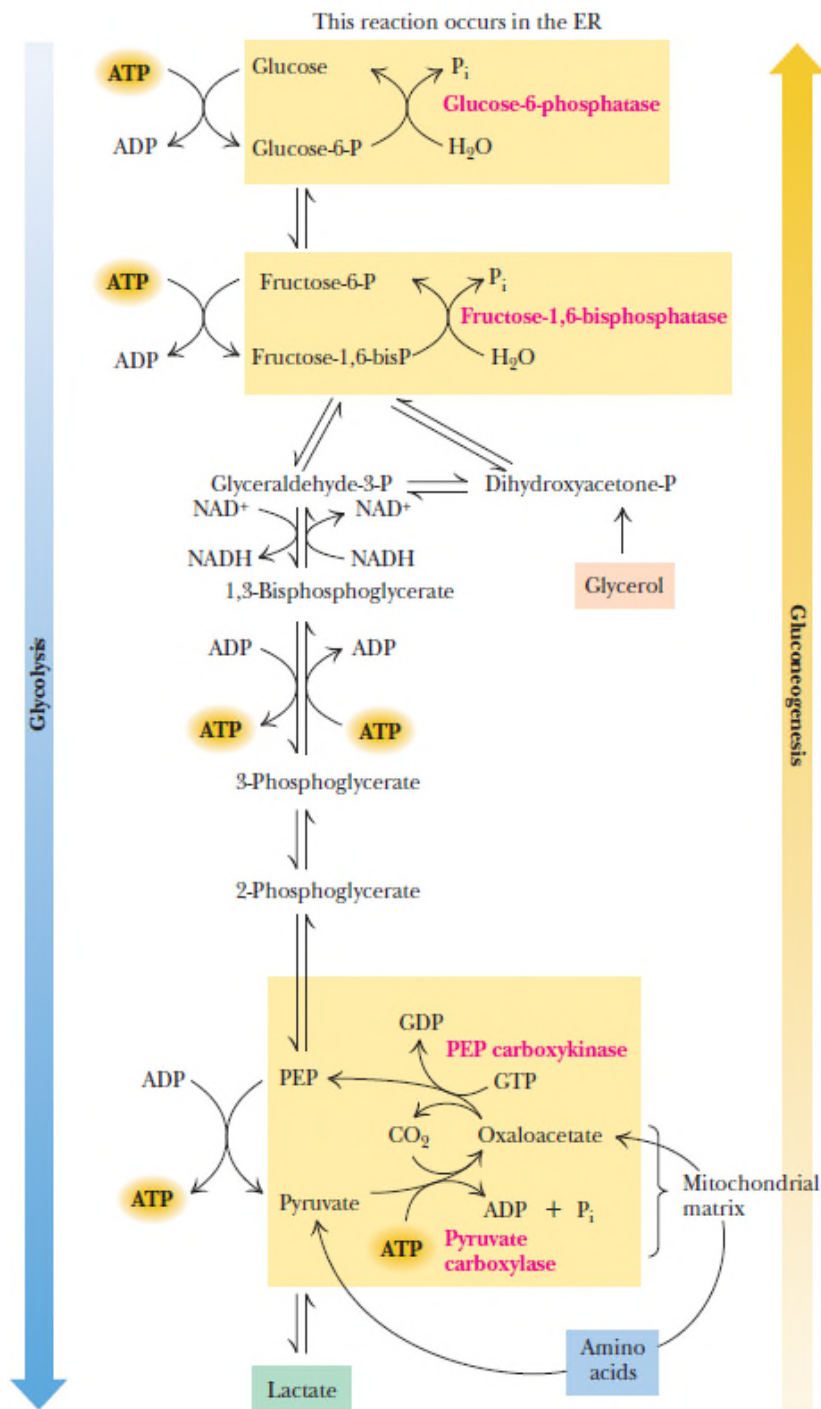
ΤΟΜΕΑΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ & ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Μεταβολισμός όλιγο- και πολυσακχαριτών

Παναγιώτης Αδαμόπουλος

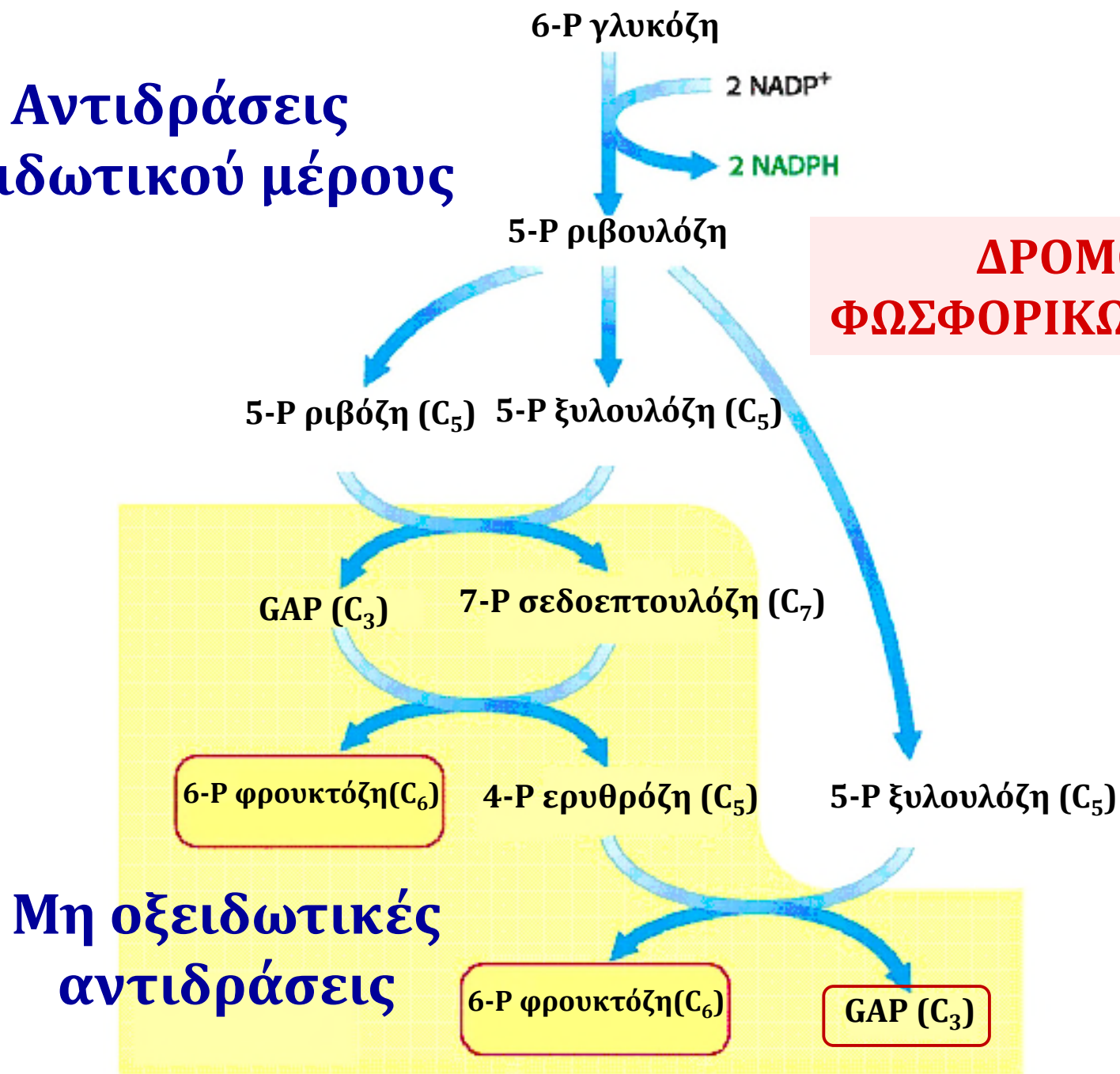
Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Βιολογίας, Ε.Κ.Π.Α

ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ



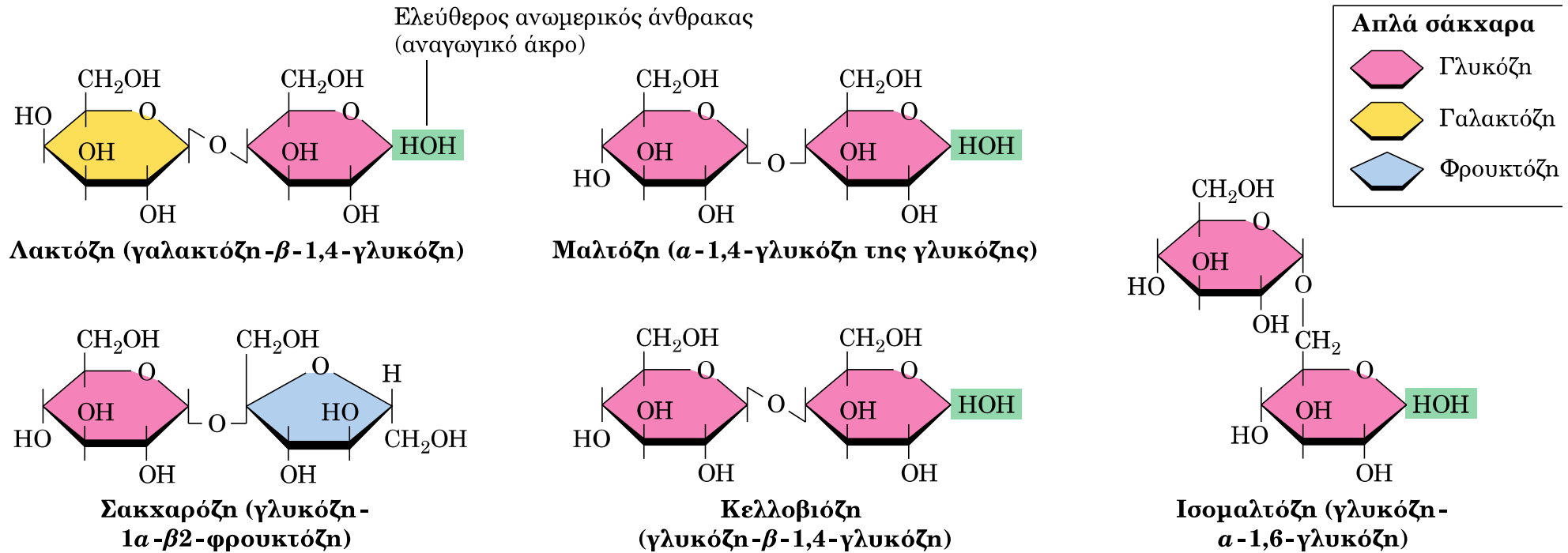
ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ

Αντιδράσεις οξειδωτικού μέρους



Ολιγοσακχαρίτες και πολυσακχαρίτες

Ολιγοσακχαρίτες: Λιγότερες από 10 μονάδες σακχάρων



Πολυσακχαρίτες

- Ομογλυκάνες: Πολυμερή του ίδιου απλού σακχάρου (άμυλο).
- Ετερογλυκάνες: Πολυμερή συνήθως 2-3 δομικών λίθων.
- Συζευγμένες ενώσεις: Γλυκοπρωτεΐνες, γλυκολιπίδια

Τροποποιημένα σάκχαρα

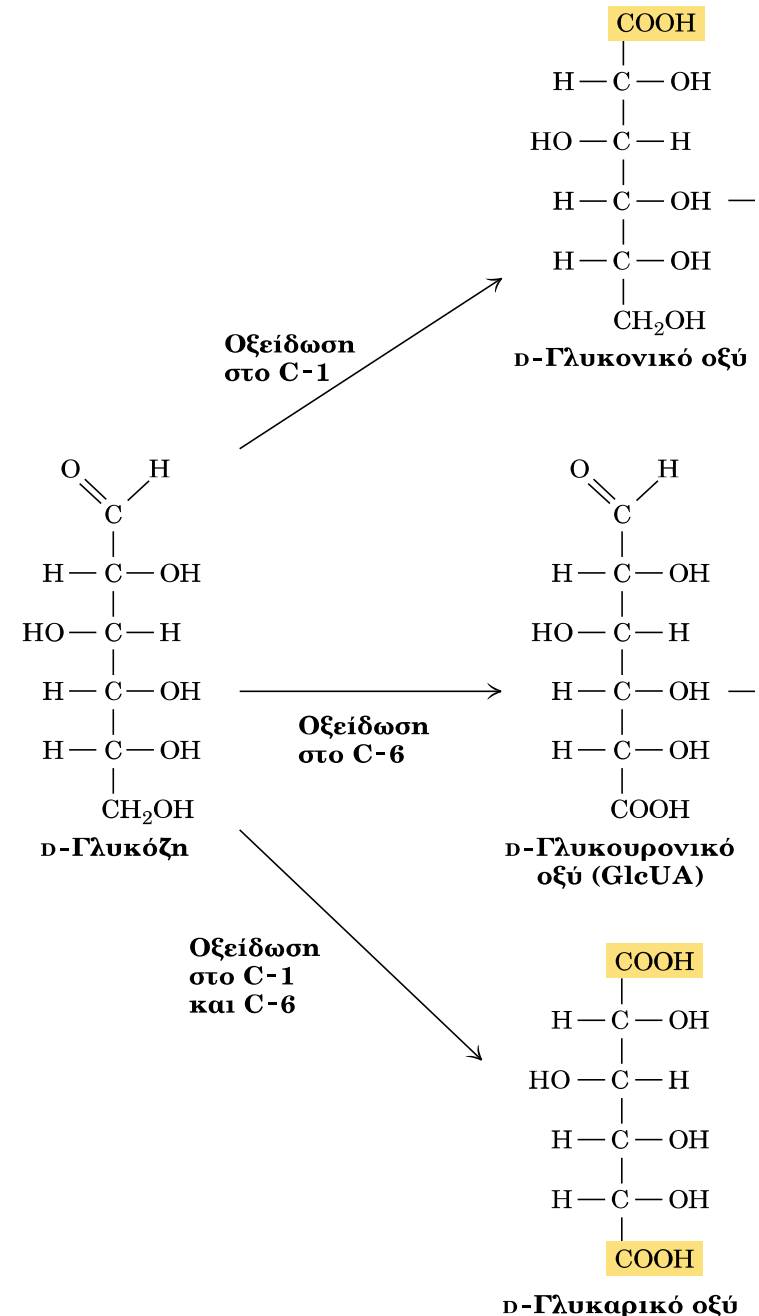
Οι μονοσακχαρίτες μπορούν να μετατραπούν σε διάφορες παράγωγες μορφές.

Μια ποικιλία χημικών και ενζυμικών αντιδράσεων παράγει παράγωγα (**derivatives**) των απλών σακχάρων.

Μερικές από τις πιο συνηθισμένες παραλλαγές είναι:

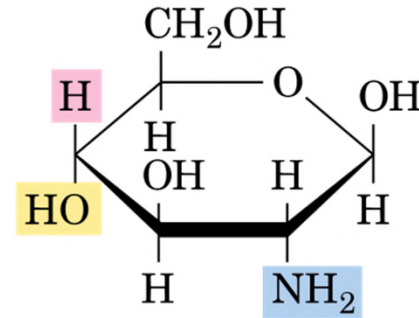
Οξέα σακχάρων

Οι μονοσακχαρίτες μπορούν να οξειδωθούν ενζυμικά στον C-6 ή/και τον C-1.

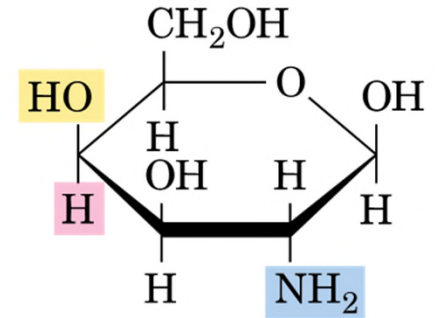


Τροποποιημένα σάκχαρα

Αμινοσάκχαρα: Περιέχουν μια αμινομάδα αντί μιας ομάδας υδροξυλίου (OH) στη θέση C2. Βρίσκονται σε πολλούς ολιγοσακχαρίτες και πολυσακχαρίτες.

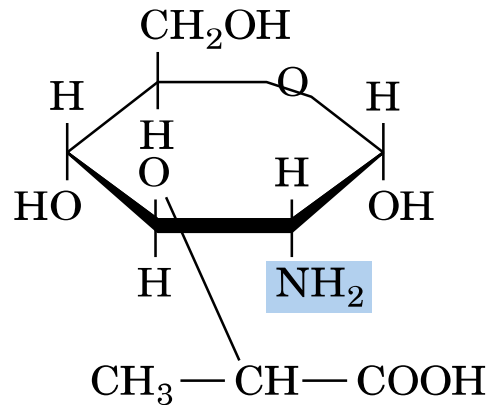


β -D-Γλυκοζαμίνη

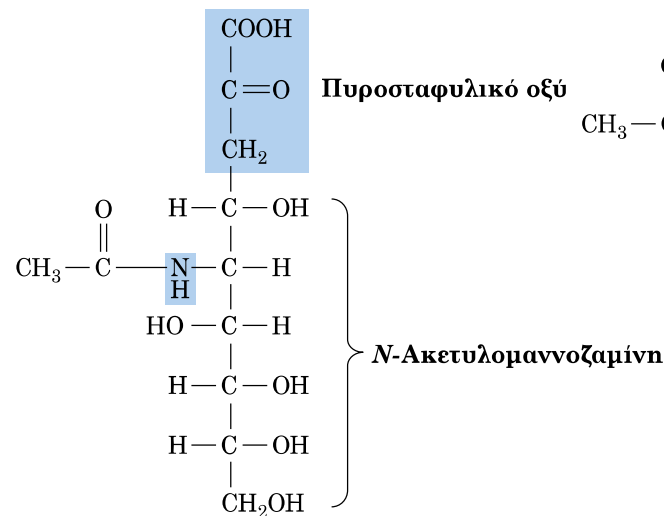


β -D-Γαλακτοζαμίνη

Το **μουραμικό οξύ** και το **νευραμινικό οξύ** είναι γλυκοζαμίνες συνδεδεμένες με οξέα τριών ατόμων άνθρακα.

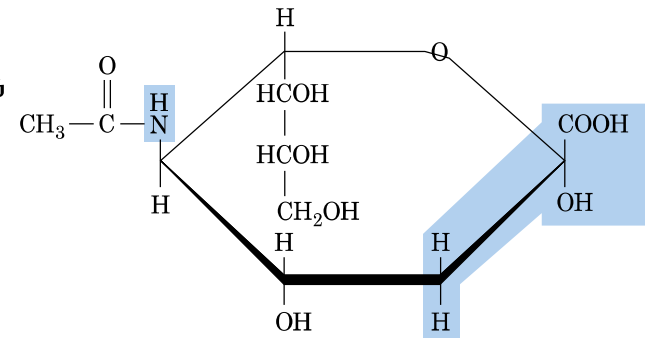


Μουραμικό οξύ



Πυροσταφυλικό οξύ

N-Ακετυλομαννοζαμίνη



N-Ακετυλο-D-νευραμινικό οξύ (NeuNac, επίσης γνωστό ως Neu5Ac), ένα σιαλικό οξύ

Απαντάται στους πολυσακχαρίτες των βακτηριακών κυτταρικών τοιχωμάτων.

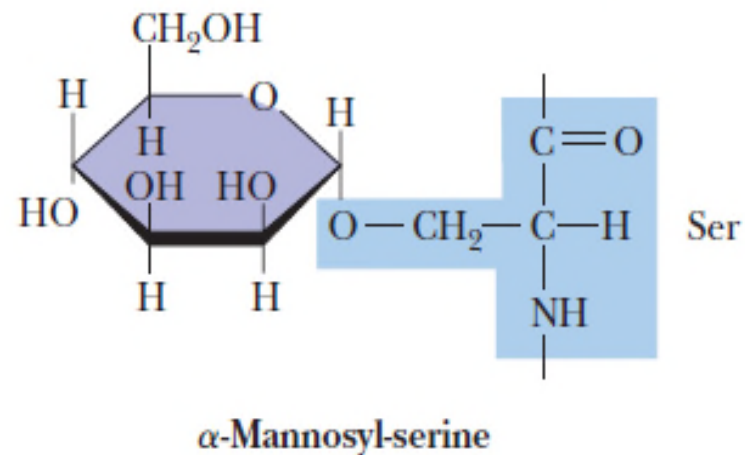
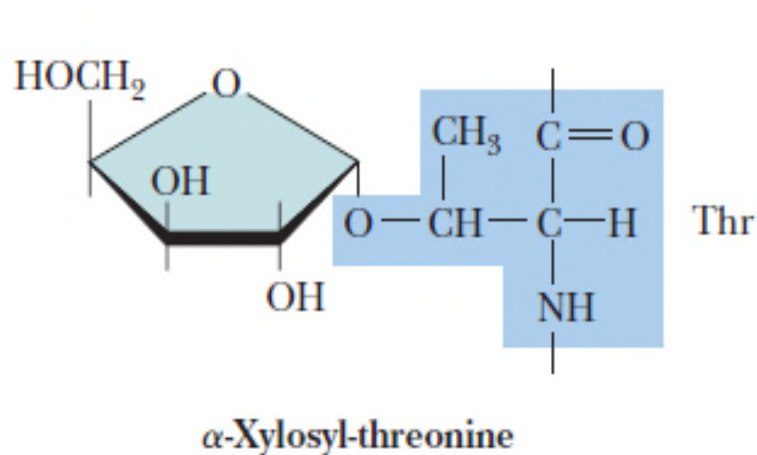
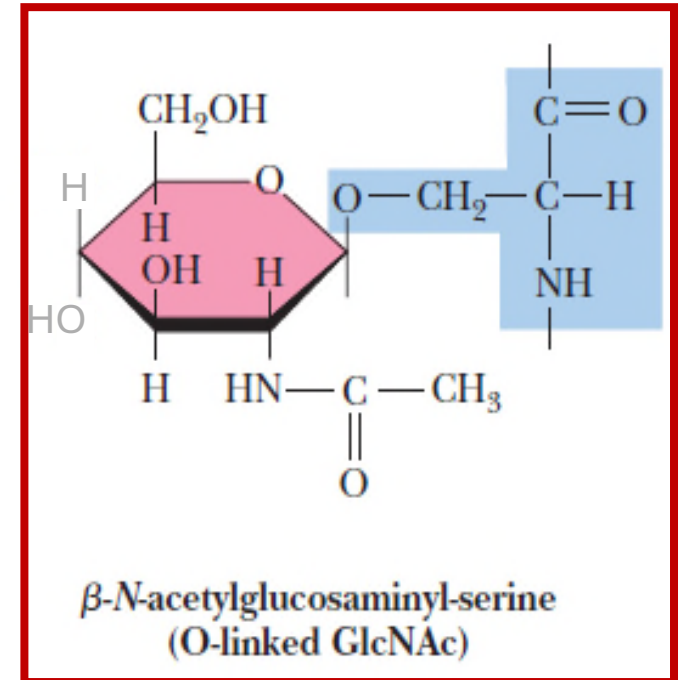
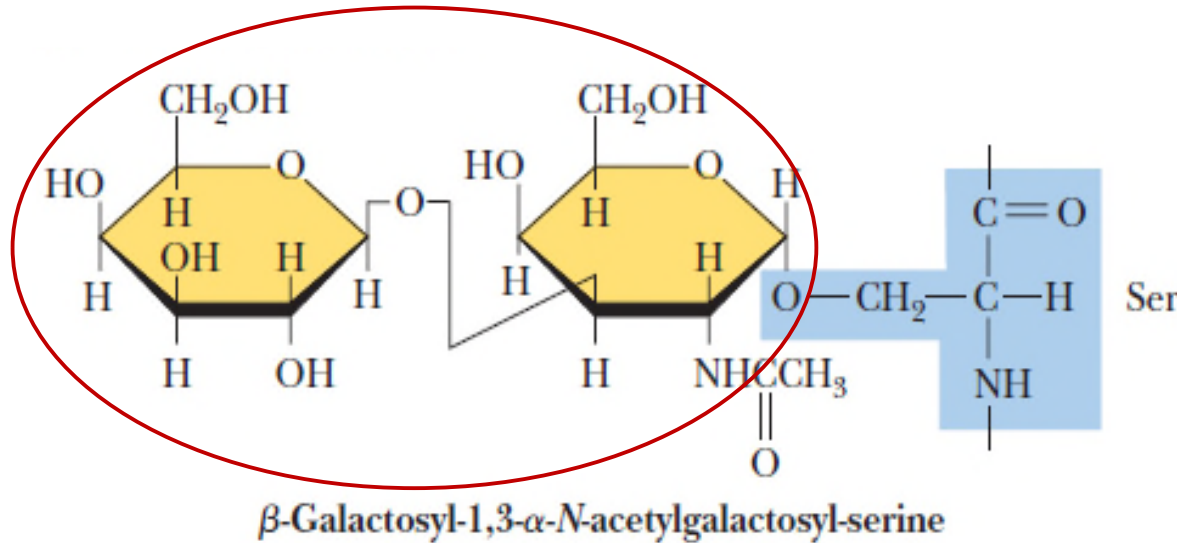
Το **νευραμινικό οξύ** (σχηματίζει δεσμό μεταξύ του C1 της *N*-ακετυλομαννοζαμίνης και του C3 του πυροσταφυλικού οξέος), βρίσκεται στις κυτταρικές μεμβράνες των νευρικών κυττάρων.

Γλυκοπρωτεΐνες

- Πολλές πρωτεΐνες που βρίσκονται στη φύση είναι γλυκοπρωτεΐνες, επειδή περιέχουν ομοιοπολικά συνδεδεμένες ομάδες ολιγοσακχαρίτη ή πολυσακχαρίτη.
- Ο κατάλογος των γνωστών γλυκοπρωτεϊνών περιλαμβάνει μεταξύ άλλων, **δομικές πρωτεΐνες, ένζυμα, υποδοχείς μεμβρανών, πρωτεΐνες μεταφοράς και ανοσοσφαιρίνες.**
- Οι ομάδες των σακχάρων συνδέονται με τις πολυπεπτιδικές αλυσίδες με **δύο μόνο τρόπους:**
 1. Μέσω των **υδροξυλομάδων** καταλοίπων **σερίνης (SER, S), θρεονίνης (Thr, T) ή υδροξυλυσίνης**, το οποίο παρατηρείται στους **O-συνδεδεμένους σακχαρίτες.**
 2. Μέσω του **αμιδικού αζώτου** ενός καταλοίπου **ασπαραγίνης (Asn, N)**, το οποίο πραγματοποιείται στους **N-συνδεδεμένους σακχαρίτες.**

Ο-συνδεδεμένοι σακχαρίτες

Το σακχαρικό κατάλοιπο που συνδέεται με την πρωτεΐνη είναι συνήθως μια **N-ακετυλογαλακτοζαμίνη**, αλλά απαντώνται και κατάλοιπα **μαννόζης**, **γλυκόζης** και **ξυλόζης** συνδεδεμένα με πρωτεϊνικά υδροξύλια.



Η σηματοδότηση πρωτεϊνών με O-GlcNAc

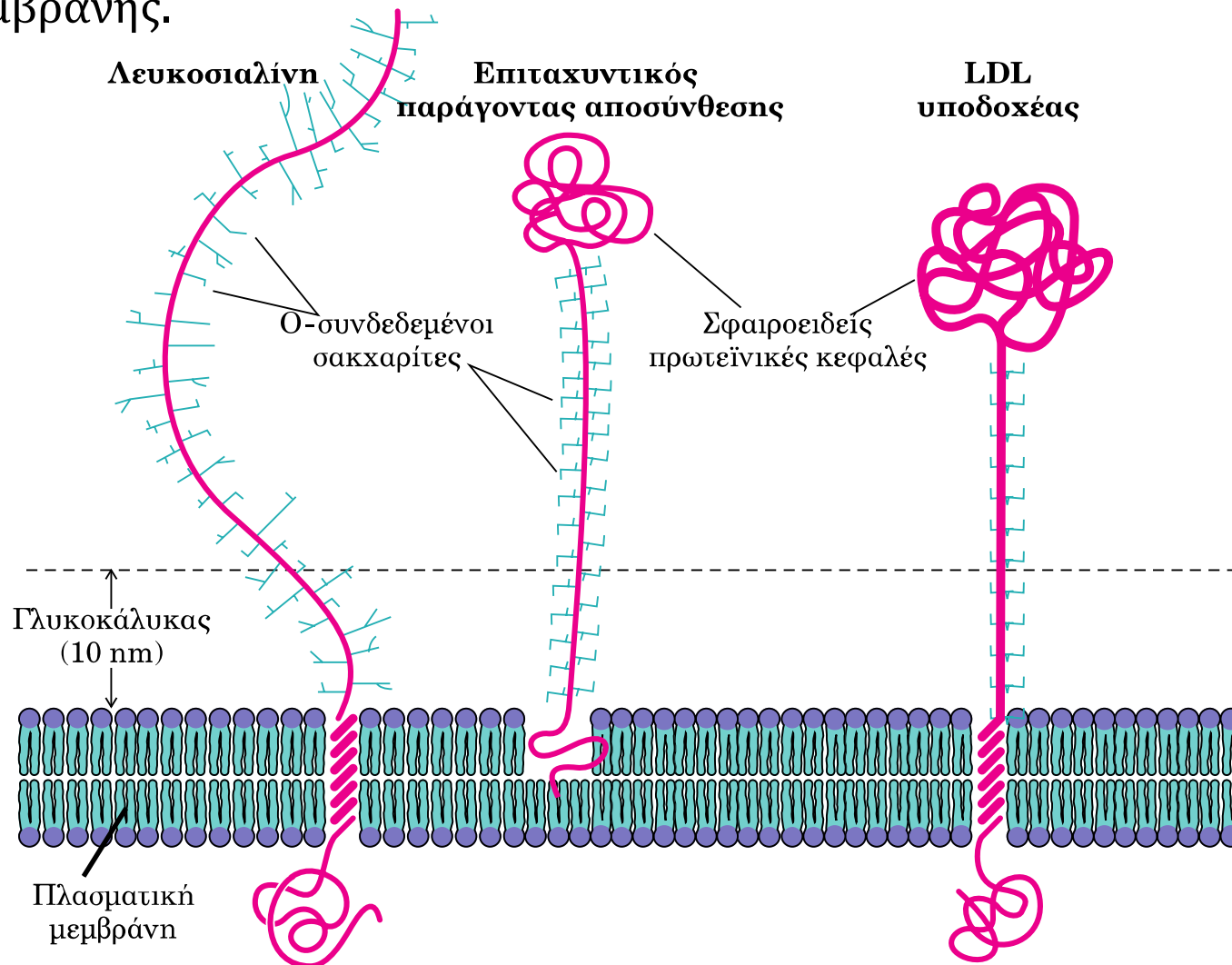
Η O-συνδεδεμένη N-ακετυλογλυκοζαμίνη (O-GlcNAc) με **σερίνη** ή **θρεονίνη** σε πυρηνικές και κυτταροπλασμικές πρωτεΐνες χρησιμεύει ως **κυτταρικό σήμα**, όπως και η φωσφορυλίωση και αποτελεί μία πανταχού παρούσα και δυναμική **μετα-μεταφραστική τροποποίηση** που παίρνει μέρος:

- ✓ ρύθμιση της μεταγραφής
- ✓ ρύθμιση της μετάφρασης,
- ✓ ρύθμιση της κυτταροσκελετικής οργάνωσης
- ✓ ρύθμιση της μεταγωγής σήματος
- ✓ ρύθμιση του κυτταρικού μεταβολισμού.

Η σηματοδότηση της O-GlcNAc και η αλληλεπίδρασή της με τη φωσφορυλίωση αλλάζουν και στις **κύριες ασθένειες**, όπως της γήρανσης, συμπεριλαμβανομένου του **διαβήτη**, του **καρκίνου**, του **Alzheimer** και της **καρδιαγγειακής νόσου**.

Λειτουργία Ο-συνδεδεμένων σακχαριτών των γλυκοπρωτεϊνών

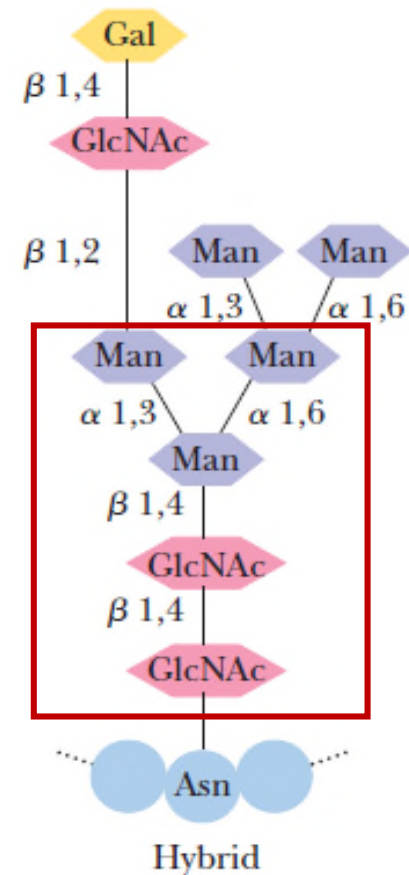
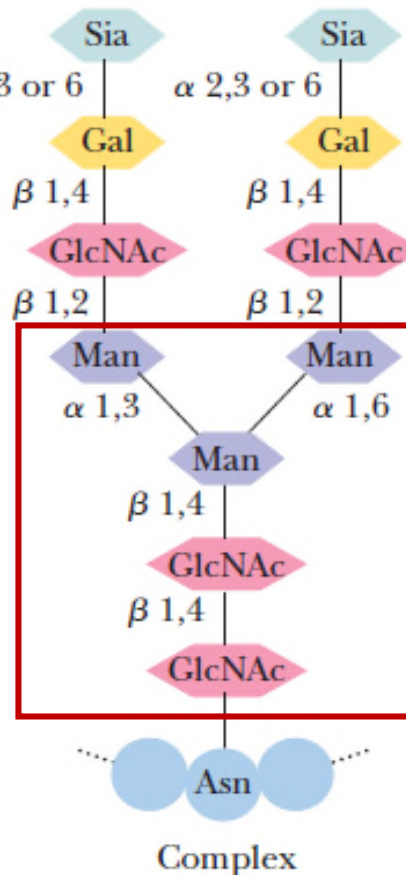
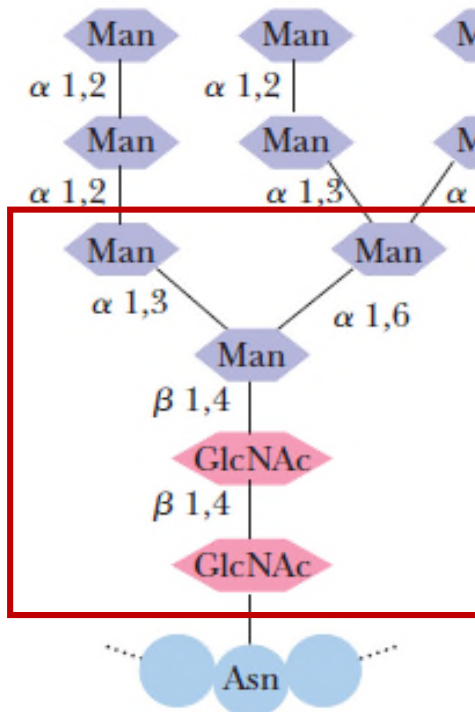
Συχνά, οι Ο-συνδεδεμένοι σακχαρίτες των γλυκοπρωτεϊνών εμφανίζονται να υιοθετούν μια άκαμπτη εκτεταμένη διαμόρφωση που μοιάζει με "βούρτσα με τρίχες" που εκτείνει τις λειτουργικές επικράτειες (αυτοτελείς δομικές περιοχές) πάνω από την επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης.



N-συνδεδεμένοι σακχαρίτες

Οι N-συνδεδεμένοι σακχαρίτες έχουν πάντα μία μοναδική δομή πυρήνα που αποτελείται από **δύο κατάλοιπα N-ακετυλογλυκοζαμίνης** συνδεδεμένα με **μία διακλαδισμένη τριάδα καταλοίπων μαννόζης**.

Πολλές άλλες μονάδες απλών ή τροποποιημένων σακχάρων μπορούν επιπλέον να συνδέονται με καθένα από τα υπολείμματα μαννόζης αυτού του διακλαδισμένου πυρήνα.



Λειτουργία N-συνδεδεμένων σακχαριτών των γλυκοπρωτεϊνών

- Οι N-συνδεδεμένοι ολιγοσακχαρίτες βρίσκονται σε πολλές διαφορετικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων των **ανοσοσφαιρινών G και M**, της **ριβονουκλεάσης B**, της **ωαλβουμίνης** και των **πεπτιδικών ορμονών**.
- Η γλυκοζυλίωση μπορεί να επηρεάσει τις φυσικές και χημικές ιδιότητες των πρωτεϊνών, μεταβάλλοντας τη διαλυτότητα, τη μάζα και το ηλεκτρικό φορτίο.
- Τα τμήματα υδατανθράκων έχουν αποδειχθεί ότι **σταθεροποιούν τις διαμορφώσεις των πρωτεϊνών** και **προστατεύουν τις πρωτεΐνες από την πρωτεόλυση**.
- Οι ευκαρυωτικοί οργανισμοί χρησιμοποιούν μετα-μεταφραστικές προσθήκες N-συνδεδεμένων ολιγοσακχαριτών για να **κατευθύνουν επιλεγμένες πρωτεΐνες σε διάφορα μεμβρανικά διαμερίσματα**.
- Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι N-συνδεδεμένοι ολιγοσακχαρίτες **προάγουν την ορθή αναδίπλωση** των νεοσυντιθέμενων πολυπεπτιδίων στο ενδοπλασματικό δίκτυο.

Γλυκοζαμινογλυκάνες

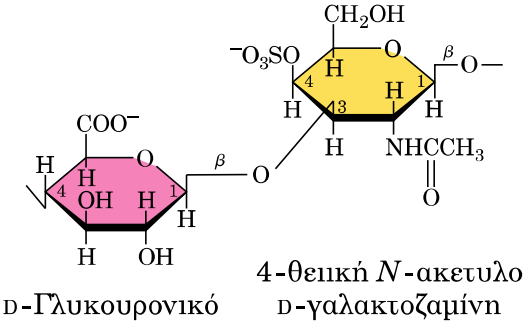
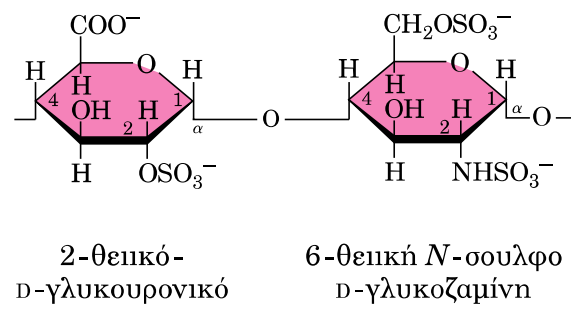
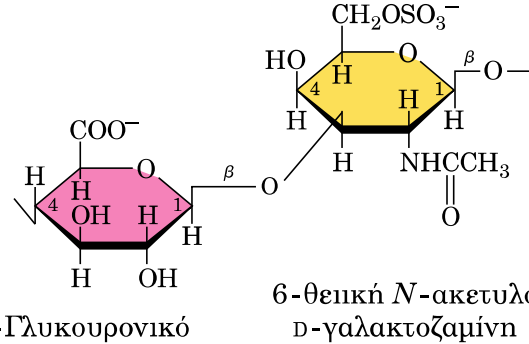
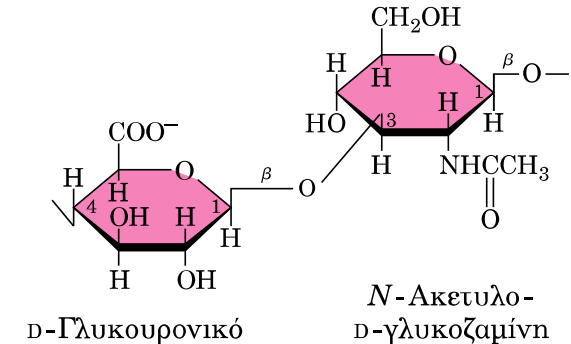
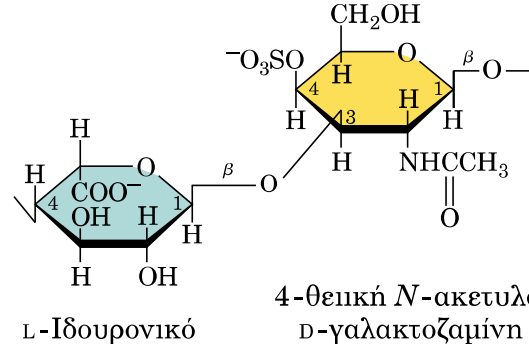
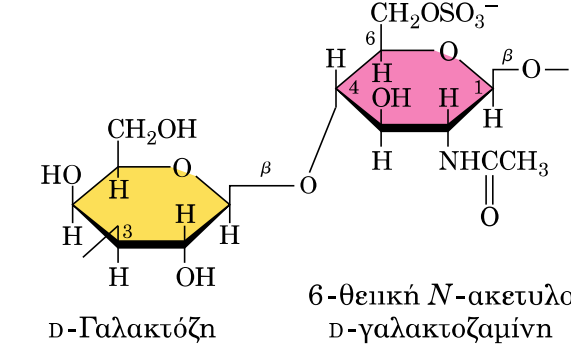
Μια κατηγορία **πολυσακχαριτών** που απαντώνται στην επιφάνεια των ζωϊκών κυττάρων και στην εξωκυτταρική ουσία και εμπλέκεται σε μια ποικιλία εξωκυττάρων (και μερικές φορές ενδοκυτταρικών) λειτουργιών.

Αποτελούνται από **γραμμικές αλυσίδες επαναλαμβανόμενων δισακχαριτών** στις οποίες:

μία από τις μονάδες μονοσακχαρίτη είναι **αμινοσάκχαρο**

και

μία (ή και οι δύο) μονάδες μονοσακχαρίτη περιέχει τουλάχιστον μία **αρνητικά φορτισμένη θειική ή καρβοξυλική ομάδα**.

 4-θεϊκή <i>N</i>-ακετυλο D-γαλακτοζαμίνη	 2-θεϊκό- D-γλυκουρονικό 6-θεϊκή <i>N</i>-σουλφο D-γλυκοζαμίνη
4-Θειική χονδροϊτίνη	Ηπαρίνη
 6-θεϊκή <i>N</i>-ακετυλο D-γαλακτοζαμίνη	 <i>N</i>-Ακετυλο- D-γλυκοζαμίνη
6-Θειική χονδροϊτίνη	Υαλουρονικό
 4-θεϊκή <i>N</i>-ακετυλο D-γαλακτοζαμίνη	 6-θεϊκή <i>N</i>-ακετυλο D-γαλακτοζαμίνη
Θειική δερματάνη	Θειική κερατάνη

Γλυκοζαμινογλυκάνες

- Η **ηπαρίνη**, με το υψηλότερο καθαρό αρνητικό φορτίο των δισακχαριτών, είναι μια **φυσική αντιπηκτική ουσία**. Συνδέεται έντονα με την αντιθρομβίνη III (μια πρωτεΐνη που συμμετέχει στον τερματισμό της διαδικασίας θρόμβωσης) και **αναστέλλει την πήξη του αίματος**.
- Τα μόρια **υαλουρονικού** μπορεί να αποτελούνται από 25.000 μονάδες δισακχαρίτη, με μοριακό βάρος μέχρι 10^7 . Είναι σημαντικό συστατικό του υαλοειδούς υγρού, του βλεννογόνου και του αρθρικού υγρού, που αποτελεί το λιπαντικό υγρό των αρθρώσεων στο σώμα.
- Οι **χονδροϊτίνες** και η **θεική κερατάνη** βρίσκονται σε τένοντες, χόνδρους και άλλους συνδετικούς ιστούς.

Οι γλυκοζαμινογλυκάνες είναι συνήθως προσκολλημένες σε πρωτεΐνες, σχηματίζοντας τις **πρωτεογλυκάνες**.

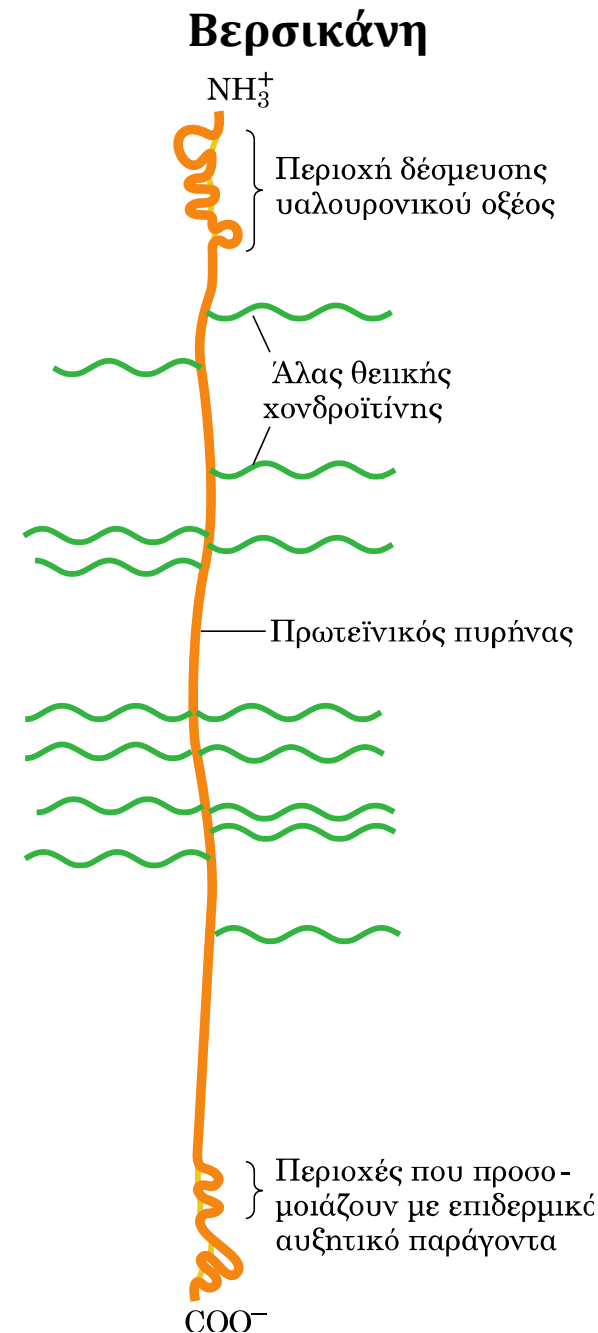
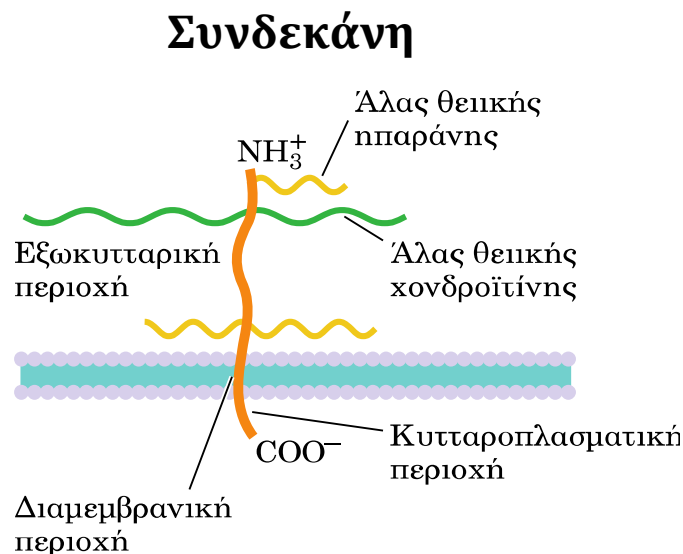
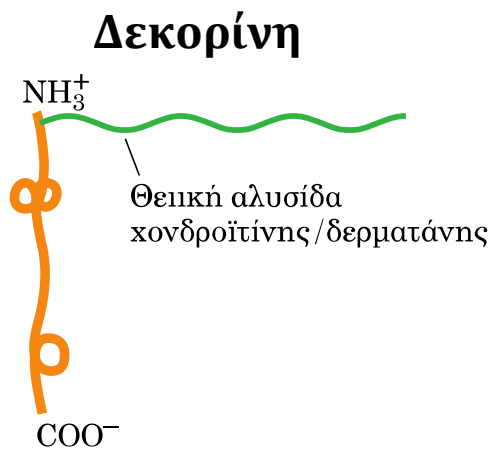
Πρωτεογλυκάνες

Οι πρωτεογλυκάνες είναι **γλυκοπρωτεΐνες**, οι υδατάνθρακες των οποίων είναι κυρίως **γλυκοζαμινογλυκάνες**.

Είναι συστατικά της κυτταρικής μεμβράνης και του **γλυκοκάλυκα** (ενός “περιβλήματος σακχάρων” γύρω από το κύτταρο).

Τυπικά αποτελούνται από πρωτεΐνες με έναν ή δύο τύπους γλυκοζαμινογλυκάνης.

Οι **πρωτεογλυκάνες** περιλαμβάνουν τόσο **διαλυτές πρωτεΐνες** (π.χ. βερσικάνη, δεκορίνη) όσο και **ενσωματωμένες διαμεμβρανικές πρωτεΐνες** (π.χ. συνδεκάνη).



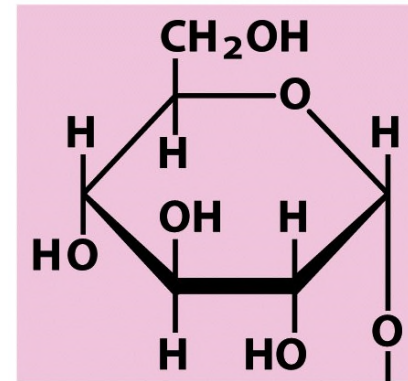
Βιοσύνθεση ολιγοσακχαριτών

Οι γλυκοζιτικοί δεσμοί δημιουργούνται με δυο τρόπους:

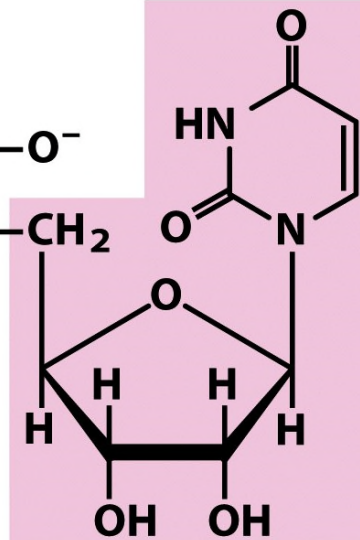
A. με τρανσγλυκοζυλίωση σε βάρος ενός προϋπάρχοντος γλυκοζιτικού δεσμού (σύνθεση και διάσπαση διακλαδώσεων του γλυκογόνου). Αποτελεί ενζυμική διαδικασία που μεταφέρει γλυκοζυλικές ομάδες από ένα **μόριο δότη** σε ένα **μόριο δέκτη**.

B. με μεταφορά σακχάρου δεσμευμένου σε συνένζυμο (ο σημαντικότερος προμηθευτής γλυκοζυλομάδων είναι η ουριδινοδιφωσφορική γλυκόζη (UDP-glucose, UDPG).

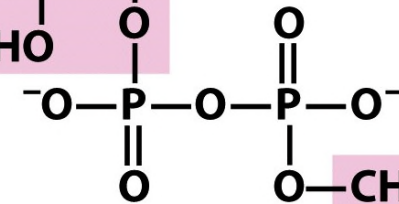
D-Glucosyl group



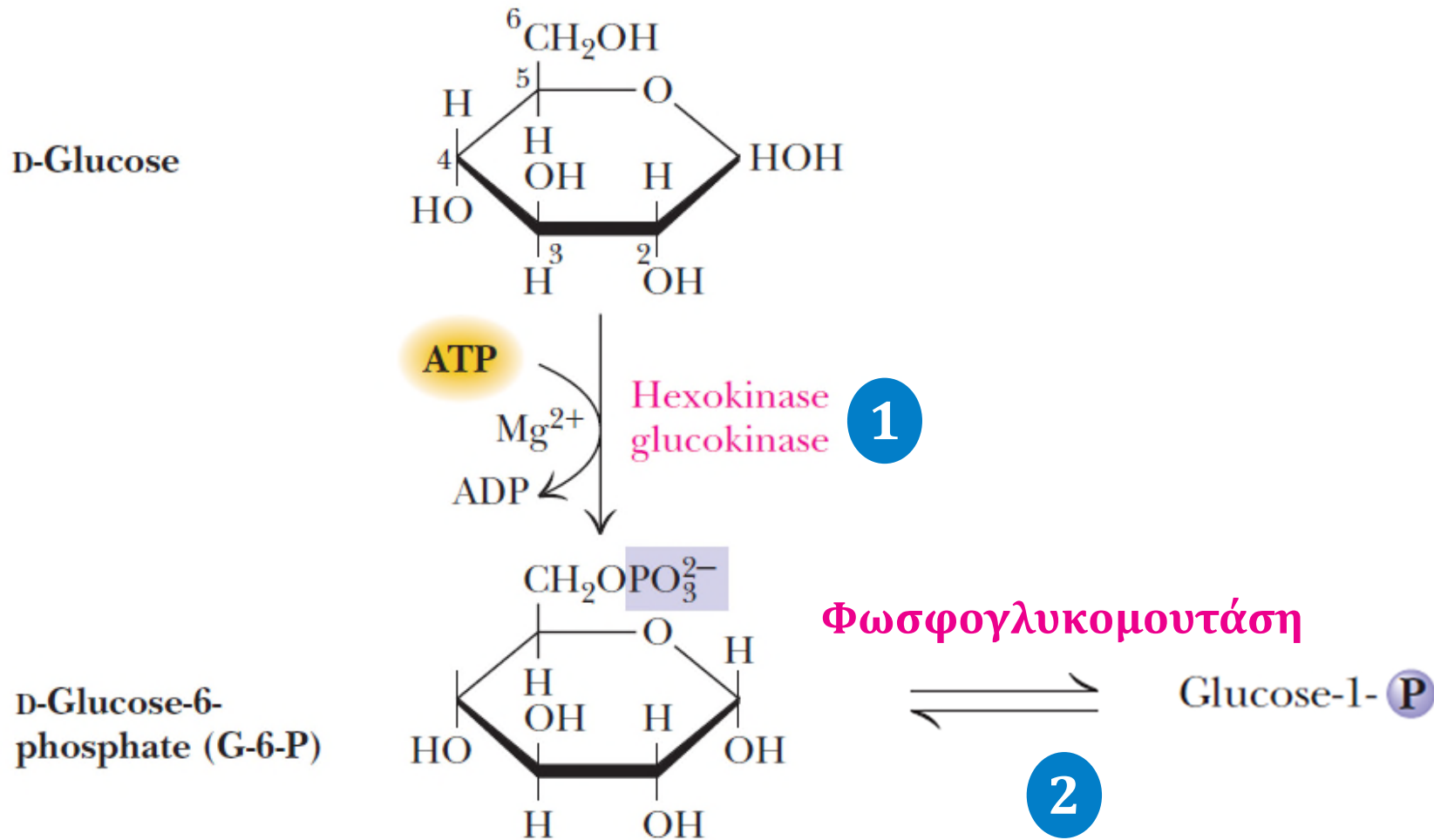
Uridine



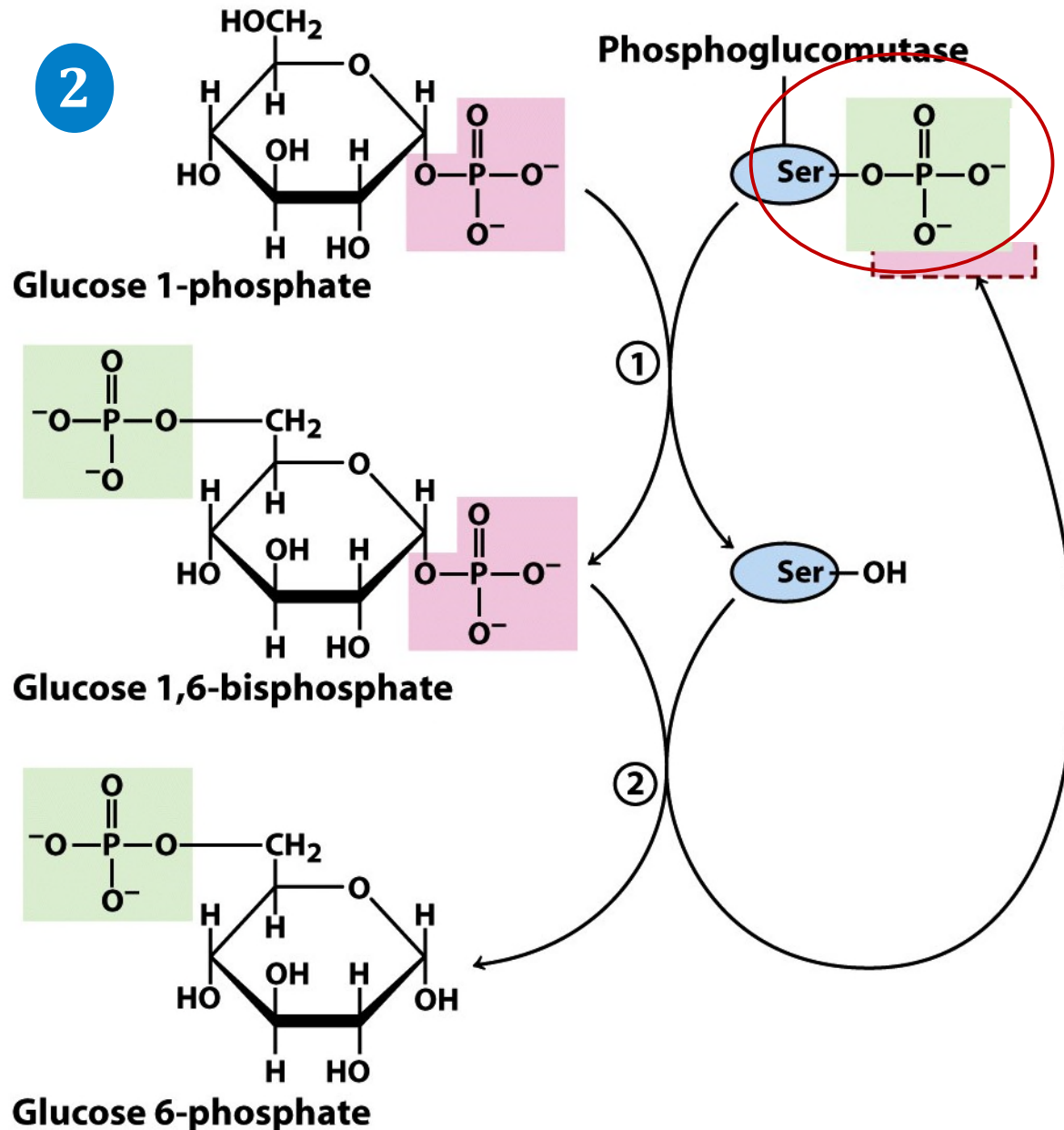
UDP-glucose
(a sugar nucleotide)



Σύνθεση της UDP-γλυκόζης



Μηχανισμός κατάλυσης της φωσφογλυκομουτάσης

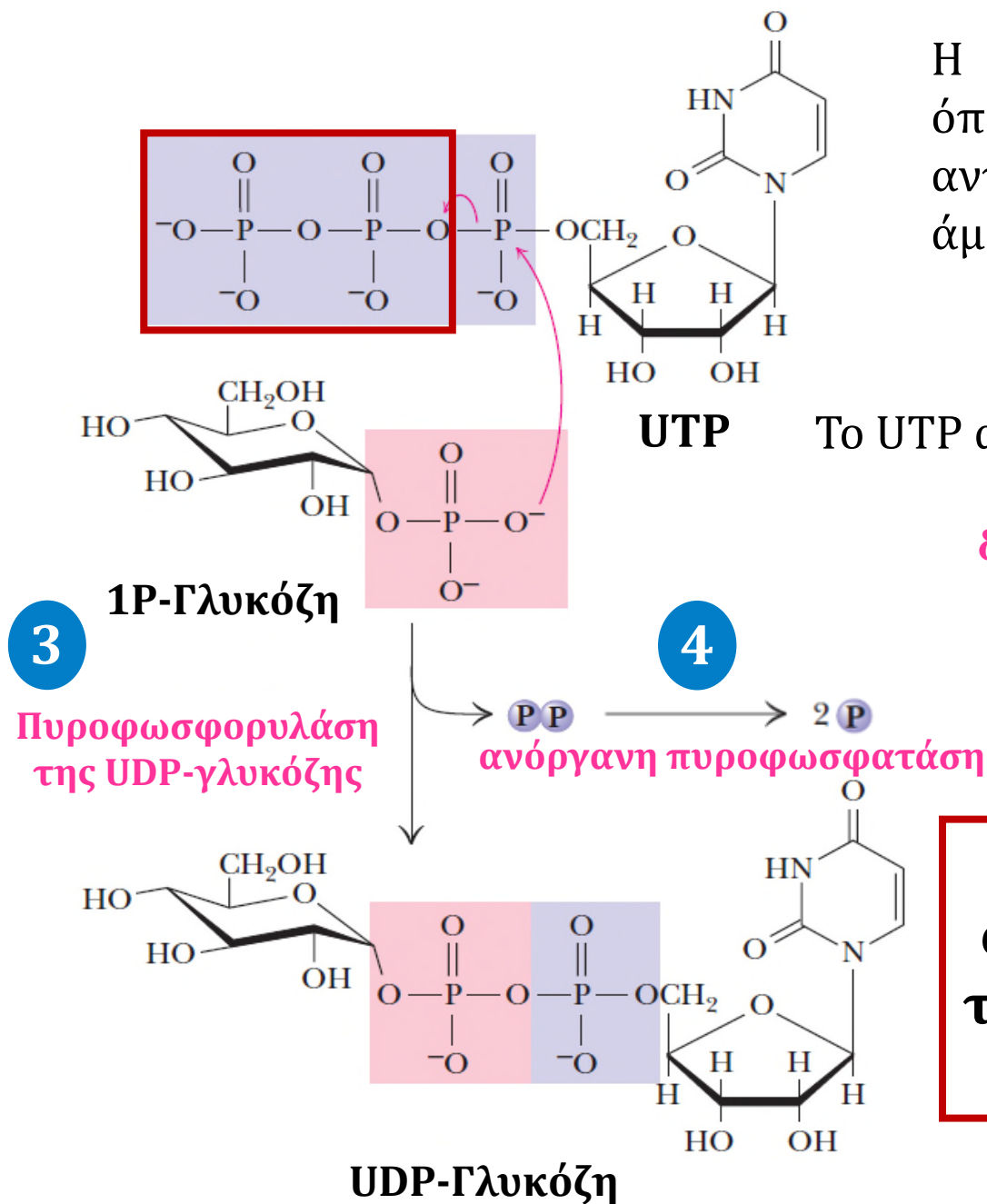


Το καταλυτικό κέντρο του ενζύμου περιέχει μια **φωσφορυλιωμένη σερίνη**, η φωσφορική ομάδα της οποίας μεταφέρεται στο C₆ της 1P-γλυκόζης, οπότε σχηματίζεται **1,6-διφωσφορική γλυκόζη**.

Στη συνέχεια η φωσφορική ομάδα από το C₁ του ενδιάμεσου μεταπηδά στη σερίνη του ενζύμου, οπότε σχηματίζεται το προϊόν της 6P-γλυκόζης και αναγεννάται το ένζυμο.

Σύνθεση της UDP-γλυκόζης

Η αντίδραση είναι αναστρέψιμη, αλλά, όπως συμβαίνει με πολλές βιοσυνθετικές αντιδράσεις, οδηγείται προς τα δεξιά με την άμεση υδρόλυση του πυροφωσφορικού.



Το UTP αναγεννάται σύμφωνα με την αντίδραση
$$\text{UDP} + \text{ATP} \rightarrow \text{UTP} + \text{ADP}$$

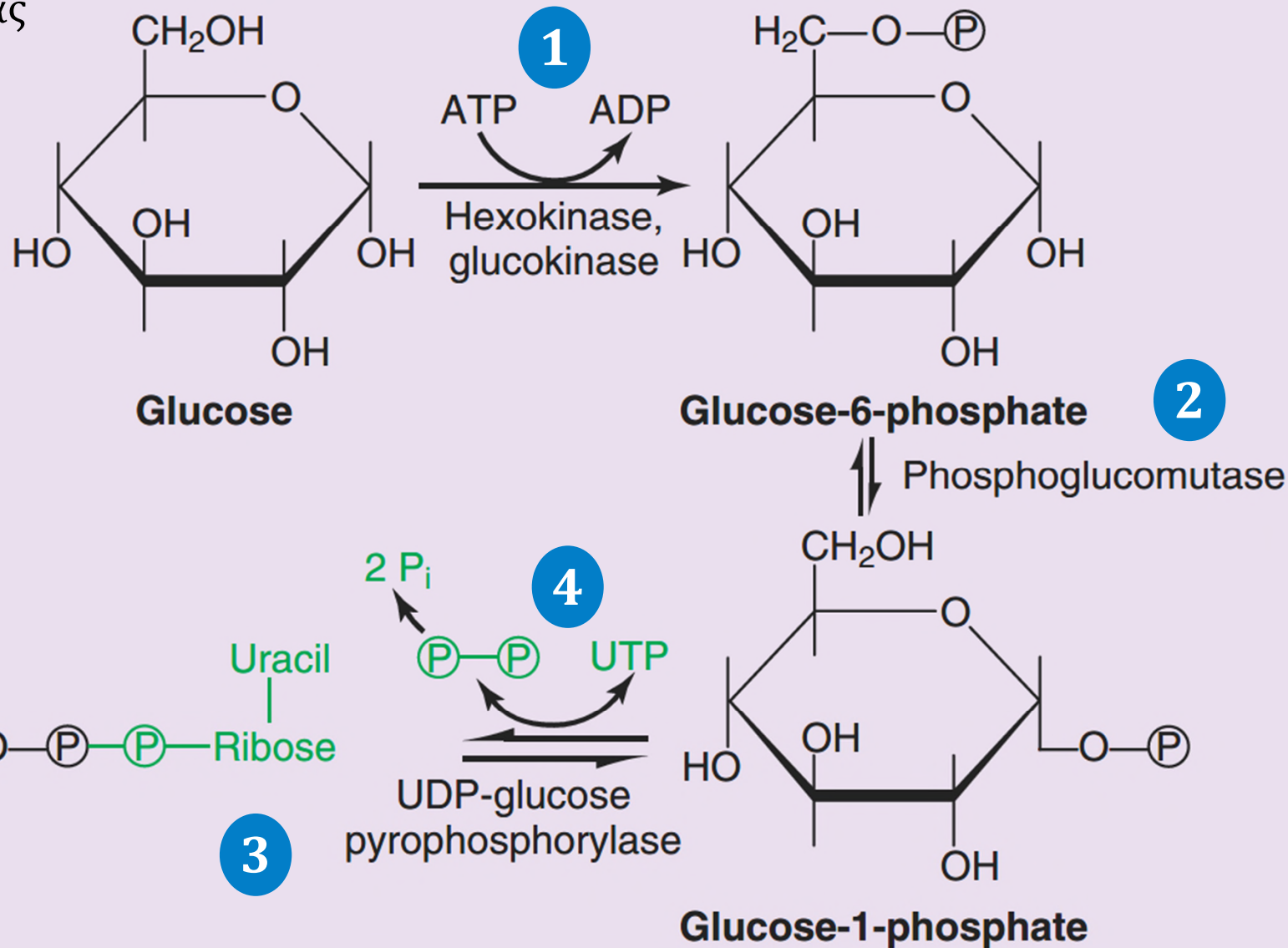
διφωσφοκινάση των νουκλεοζιτών

Η σύνθεση της UDP-γλυκόζης από ελεύθερη γλυκόζη απαιτεί την κατανάλωση τριών δεσμών υψηλής ενέργειας

Σύνθεση της UDP-γλυκόζης

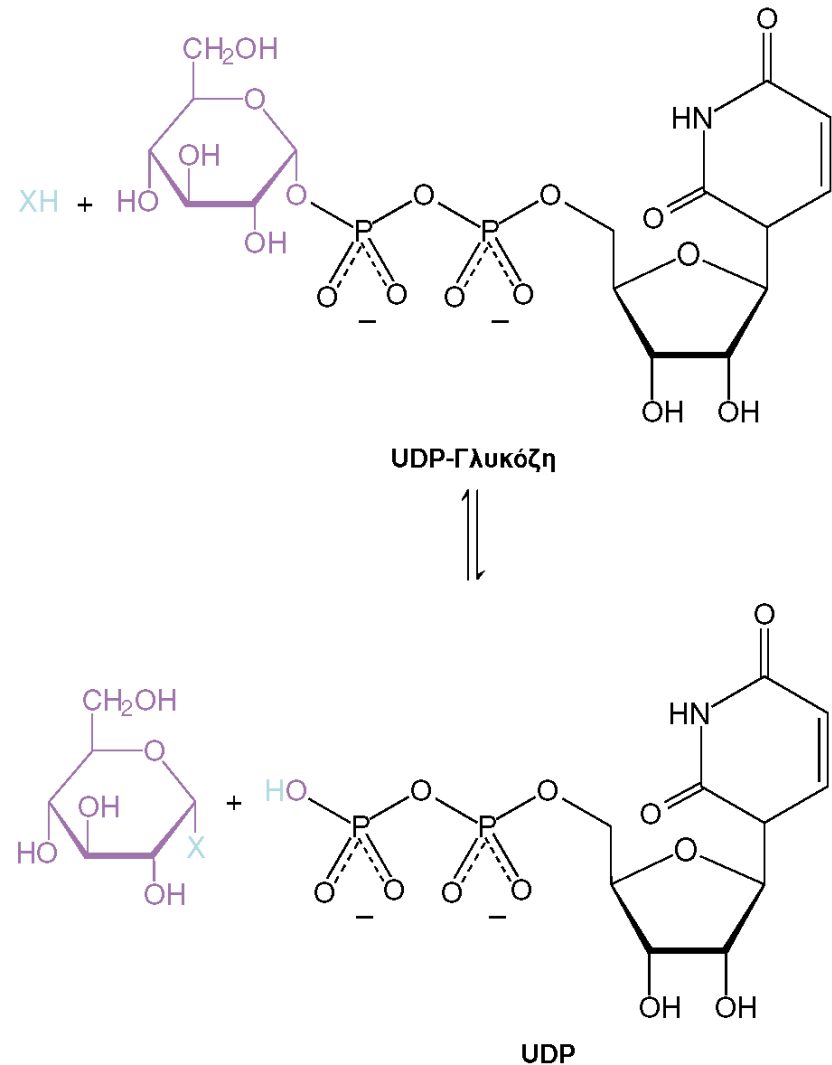
Δεσμοί υψηλής ενέργειας

1. $1 \text{ ATP} \rightarrow \text{ADP}$
2. $1 \text{ UTP} \rightarrow \text{UDP}$
3. $\text{PPi} \rightarrow 2 \text{ Pi}$



Η UDP-γλυκόζη είναι η ενεργοποιημένη μορφή γλυκόζης για τη σύνθεση γλυκογόνου καθώς επίσης για τη σύνθεση άλλων σύνθετων υδατανθράκων.

Ειδικά ένζυμα για τη σύνθεση ολιγοσακχαριτών



Ο γλυκοζιτικός δεσμός καταλύεται από τις **γλυκοζυλομεταφοράσες**.

Το σάκχαρο που πρόκειται να προστεθεί προέρχεται από ένα **νουκλεοτιδοσάκχαρο**, π.χ UDP-γλυκόζη.

Φυτικοί πολυσακχαρίτες

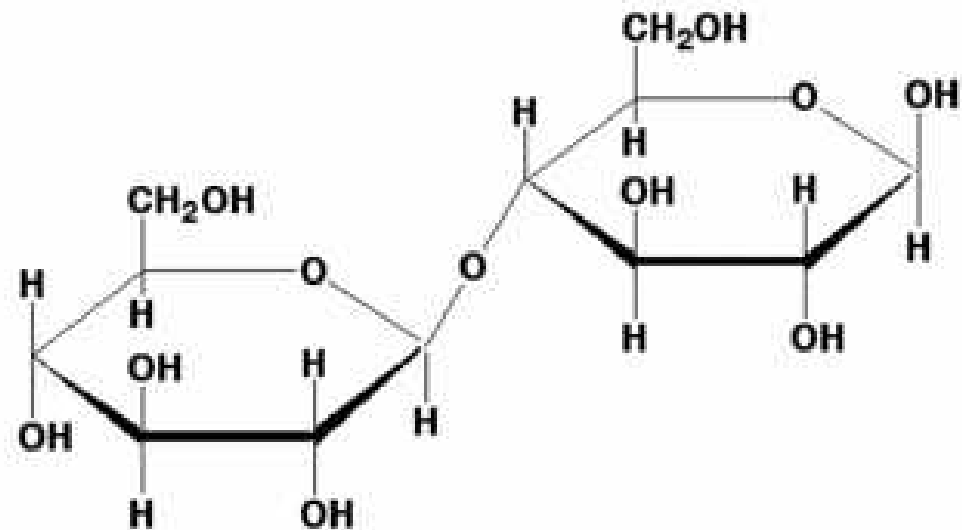
Εξυπηρετούν δύο σκοπούς:

- A. Συμμετέχουν στο σχηματισμό του κυτταρικού τοιχώματος και του στηρικτικού συστήματος
- B. Αποτελούν εφεδρικές αποταμιευτικές ουσίες του κυττάρου

Κυτταρίνη

- ✓ Είναι ο κύριος πολυσακχαρίτης που βρίσκεται στα φυτά και παίζει **δομικό παρά διατροφικό ρόλο**.
- ✓ Είναι η πιο διαδεδομένη οργανική ένωση στη βιόσφαιρα.
- ✓ Κάθε χρόνο στη γη συντίθενται και αποικοδομούνται περίπου **10^{15} kg** κυτταρίνης.
- ✓ Αποτελείται από **8.000 – 12.000** μόρια γλυκόζης ενωμένα με **$\beta \rightarrow 1,4$ γλυκοζιτικό δεσμό**.

Βασικό δομικό στοιχείο της είναι ο **δισακχαρίτης κελοβιόζη** ($\beta \rightarrow 1,4$). Απαντά στο κυτταρικό τοίχωμα, στις τρίχες των μαλλιών και στο ξύλο.



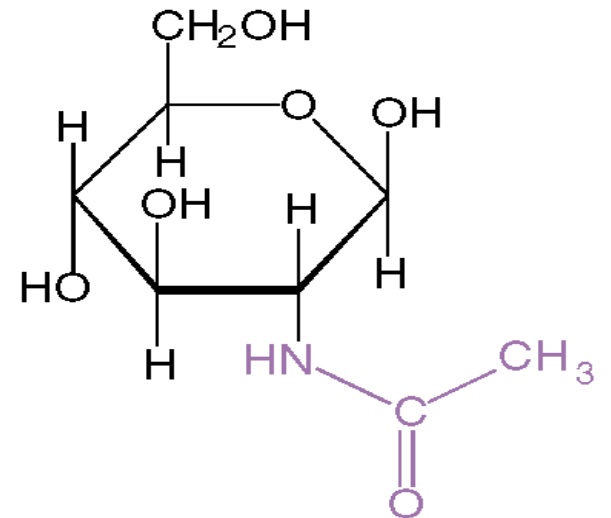
Κυριότεροι φυτικοί πολυσακχαρίτες

Ημικυτταρίνες

Πολυσακχαρίτες που σχηματίζονται από **ξυλόζη**, **αραβινόζη** και πολλές φορές από **γαλακτόζη**.

Χιτίνη

Αποτελείται από μόρια **N-ακετυλογλυκοζαμίνης** ενωμένα με **β ->1,4 γλυκοζιτικό δεσμό**. Απαντά σε μύκητες και αρθρόποδα.



β -D-Ακετυλογλυκοζαμίνη
(GlcNAc)

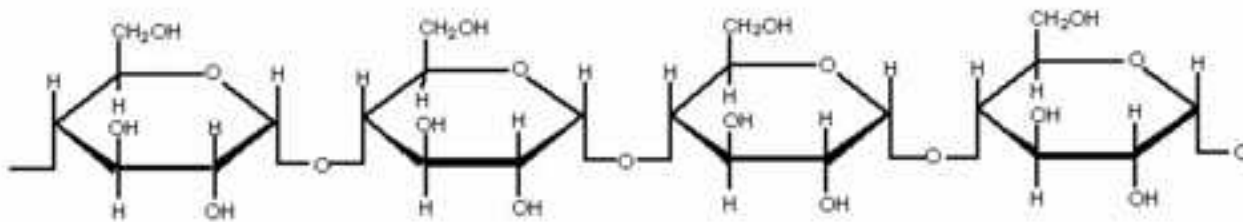
Κυριότεροι φυτικοί πολυσακχαρίτες

Άμυλο

Είναι εφεδρική ουσία των φυτών που υπάρχει υπό μορφή κοκκίων

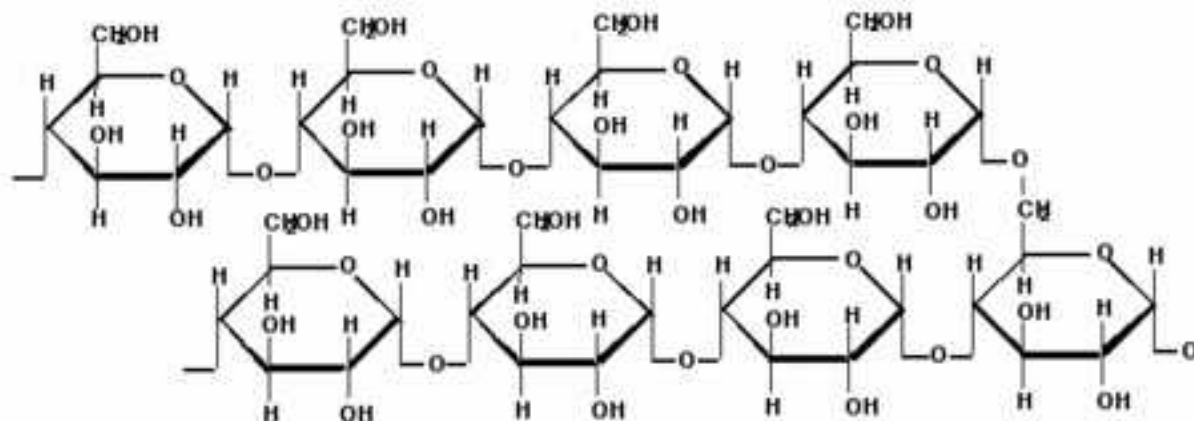
➤ Αμυλόζη (20 – 30%)

Αποτελείται από **250 – 300** μόρια γλυκόζης ενωμένα με $\alpha \rightarrow 1,4$ γλυκοζιτικό δεσμό.



➤ Αμυλοπηκτίνη (70 – 80%)

Είναι δομημένη όπως και η αμυλόζη, αλλά φέρει ανά 25 περίπου μόρια γλυκόζης διακλαδώσεις με $\alpha \rightarrow 1,6$ γλυκοζιτικούς δεσμούς.



Πέψη του αμύλου

Μετά από υδρολυτική διάσπαση με τη δράση της **αμυλάσης**, το μεγαλομορικό άμυλο διασπάται αρχικά σε μικρότερα κομμάτια, τα οποία τελικά διασπώνται πλήρως σε **γλυκόζη**.

Οι κυριότερες αμυλάσες είναι:

➤ α-αμυλάση

Αποτελεί το σημαντικότερο πεπτικό ένζυμο που βρίσκεται στο **σίελο** και το **λεπτό έντερο** και διασπά το άμυλο σε **ολιγοσακχαρίτες 6 – 7 μονάδων γλυκόζης**. Αν η επίδραση του ενζύμου διαρκέσει περισσότερο, οι ολιγοσακχαρίτες αυτοί διασπώνται περαιτέρω σε **μαλτόζη** και **ισομαλτόζη**.

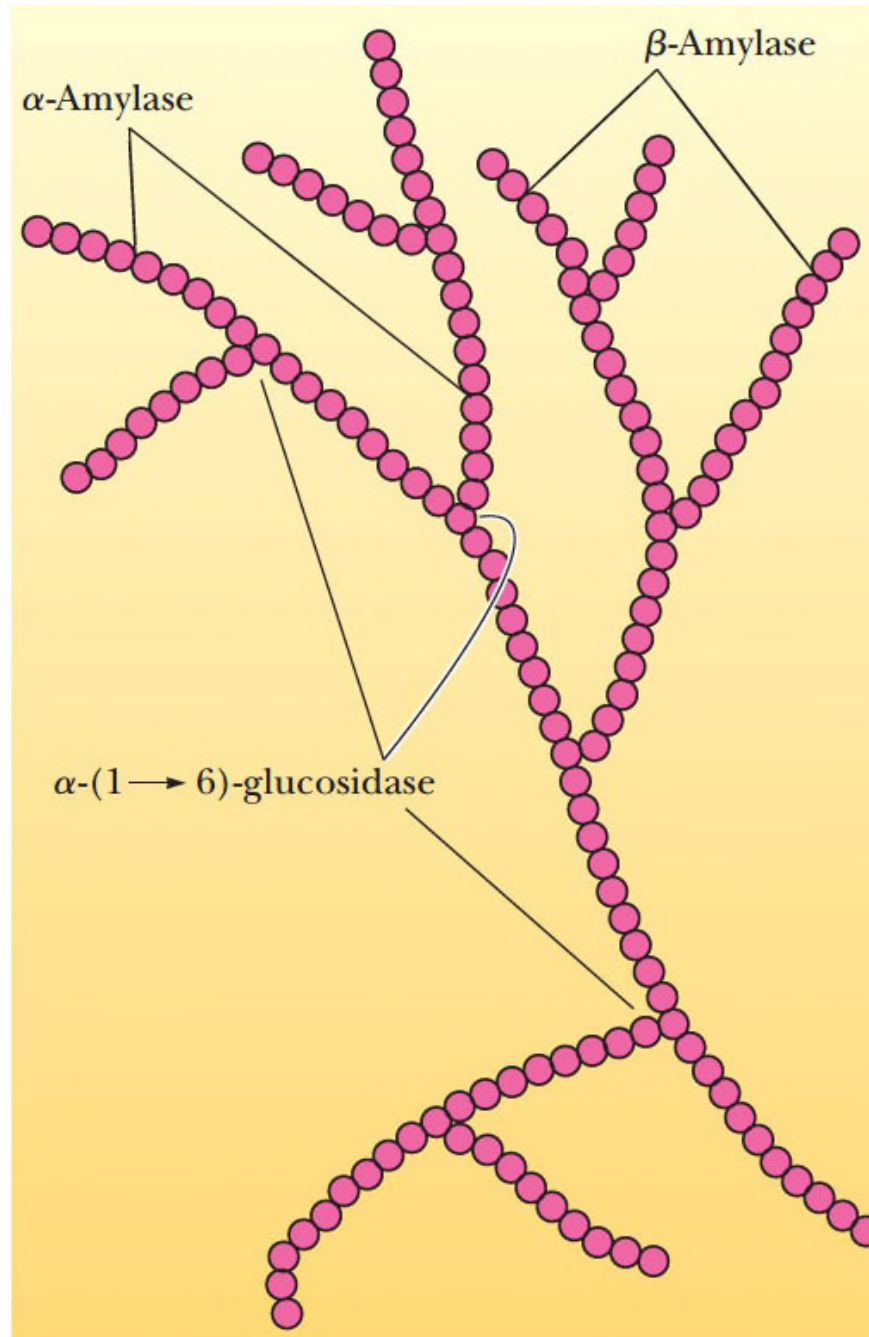
➤ β-αμυλάση

Είναι ένα **φυτικό ένζυμο** που δρα σαν **εξωγλυκοζιδάση** και διασπά από το άκρο της κάθε αλυσίδας **απομακρύνοντας δύο μονάδες γλυκόζης στη μορφή της μαλτόζης**.

➤ γ-αμυλάση

Βρέθηκε τελευταία στο **ήπαρ** και στο **έντερο** και αποσπά ομάδες γλυκόζης, καθώς **μπορεί να υδρολύσει $\alpha \rightarrow 1,4$ και $\alpha \rightarrow 1,6$ γλυκοζιτικούς δεσμούς**. Κατά συνέπεια μπορεί να διασπάσει πλήρως το άμυλο.

Αμυλάση α



Αμυλάση α

Η α-αμυλάση διασπά δεσμούς οπουδήποτε μέσα στην αλυσίδα. Ωστόσο, σταματάει τη διάσπαση όταν πλησιάσει πολύ κοντά σε μια διακλάδωση ("**Limit branch**"). Για την περαιτέρω διάσπαση απαιτείται:

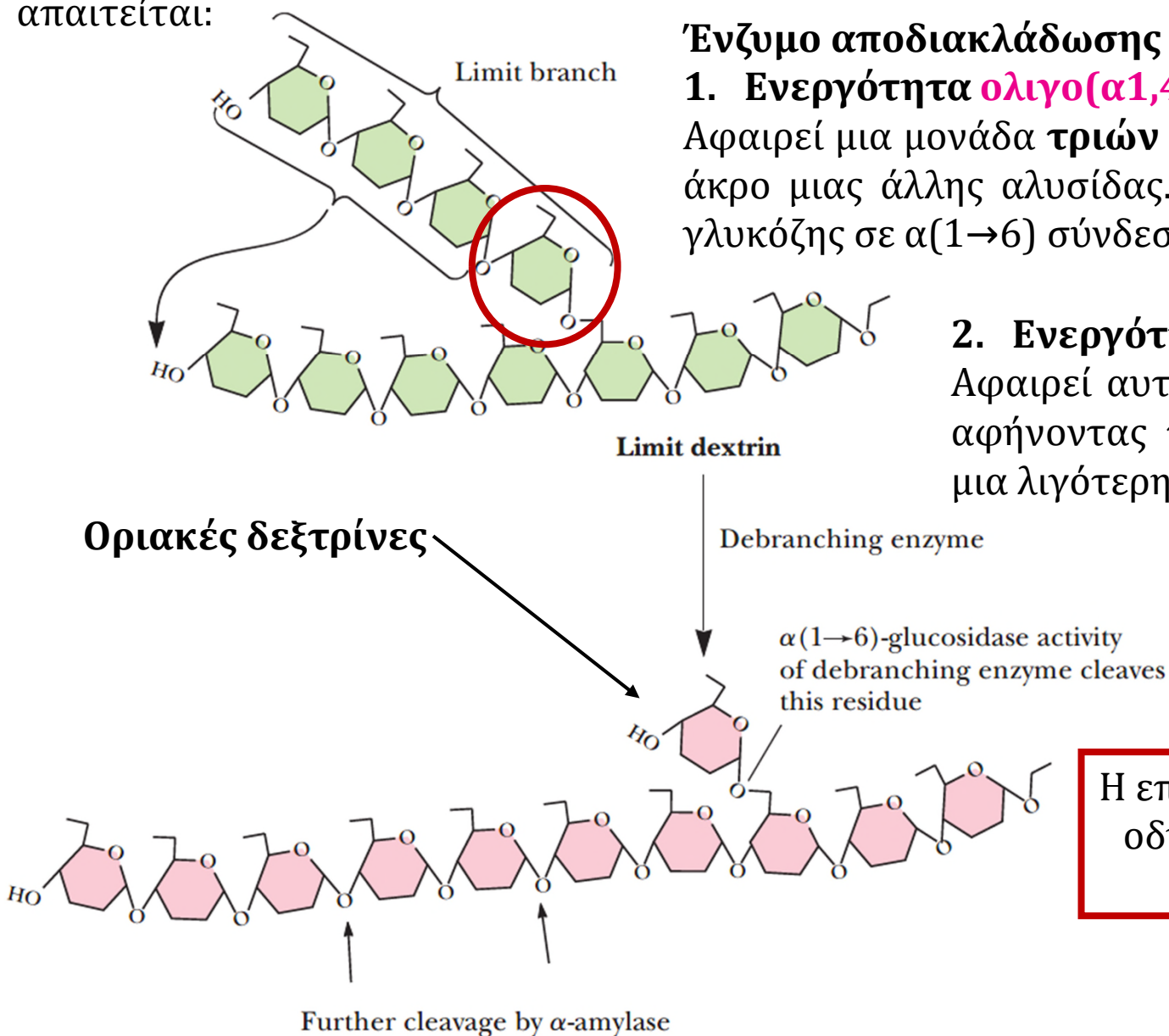
Ένζυμο αποδιακλάδωσης (Debranching enzyme):

1. Ενεργότητα $\alpha(1,4 \rightarrow \alpha 1,4)$ γλυκανοτρανσφεράσης

Αφαιρεί μια μονάδα **τριών σακχάρων** και την μεταφέρει στο άκρο μιας άλλης αλυσίδας. Αφήνει ένα μοναδικό κατάλοιπο γλυκόζης σε $\alpha(1 \rightarrow 6)$ σύνδεση με τον κύριο κλάδο.

2. Ενεργότητα α -1,6 γλυκοζιδάσης

Αφαιρεί αυτό το κατάλοιπο από την αλυσίδα, αφήνοντας την πολυσακχαριτική αλυσίδα με μια λιγότερη διακλάδωση.

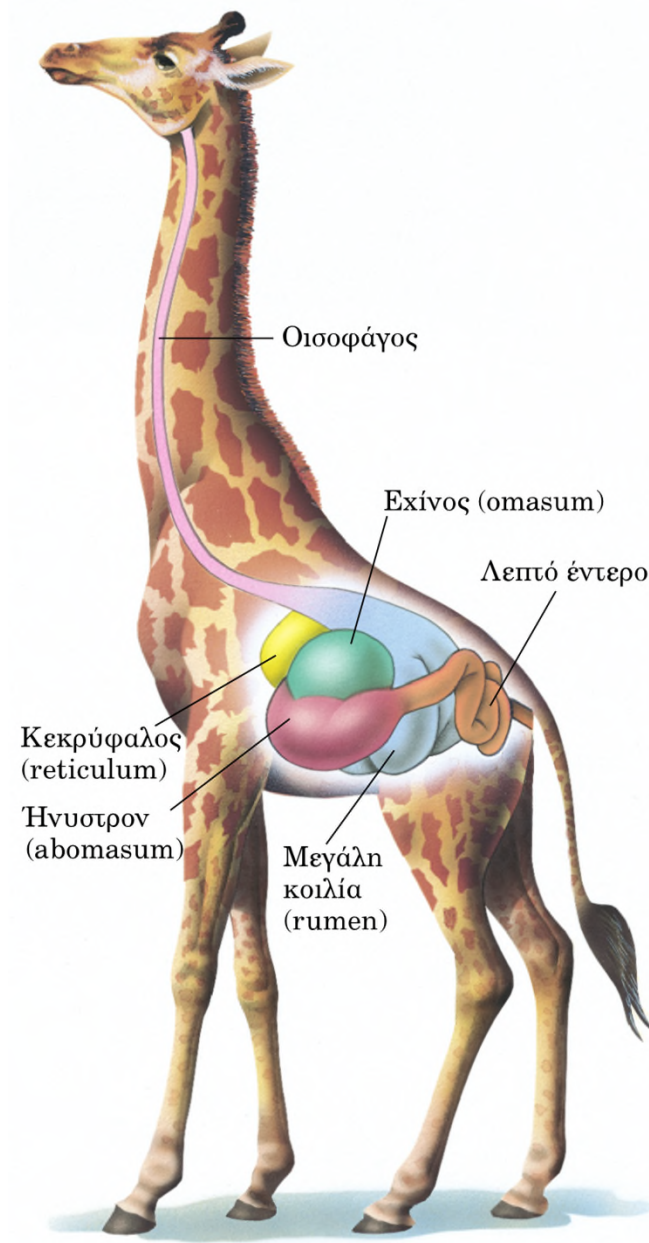


Η επανάληψη αυτών των γεγονότων οδηγεί στην πλήρη αποικοδόμηση του πολυσακχαρίτη.

Πέψη της κυτταρίνης

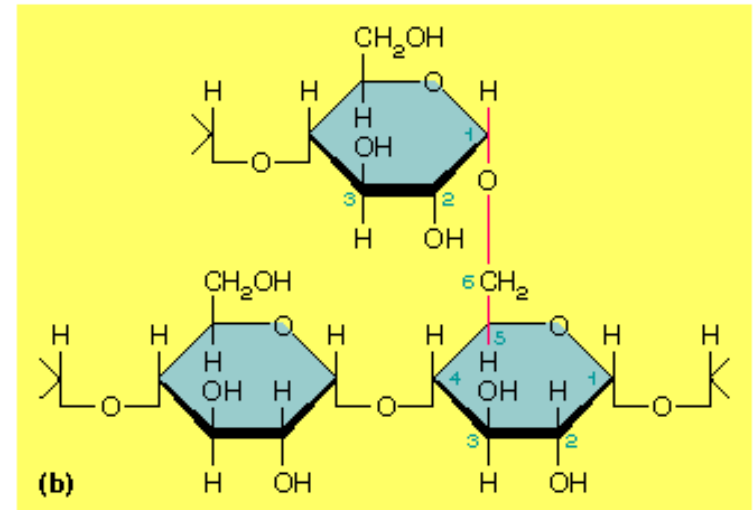
Η υδρολυτική διάσπαση της κυτταρίνης ($\beta \rightarrow 1,4$ γλυκοζιτικούς δεσμούς) γίνεται από τις **κυτταρινάσες**, που βρίσκονται σε μικροοργανισμούς.

Τα μηρυκαστικά είναι σε θέση να μεταβολίζουν την κυτταρίνη, χάρη στη βακτηριακή κυτταρινάση στη μεγάλη κοιλία, ένα μεγάλο πρώτο διαμέρισμα στο στομάχι τους.



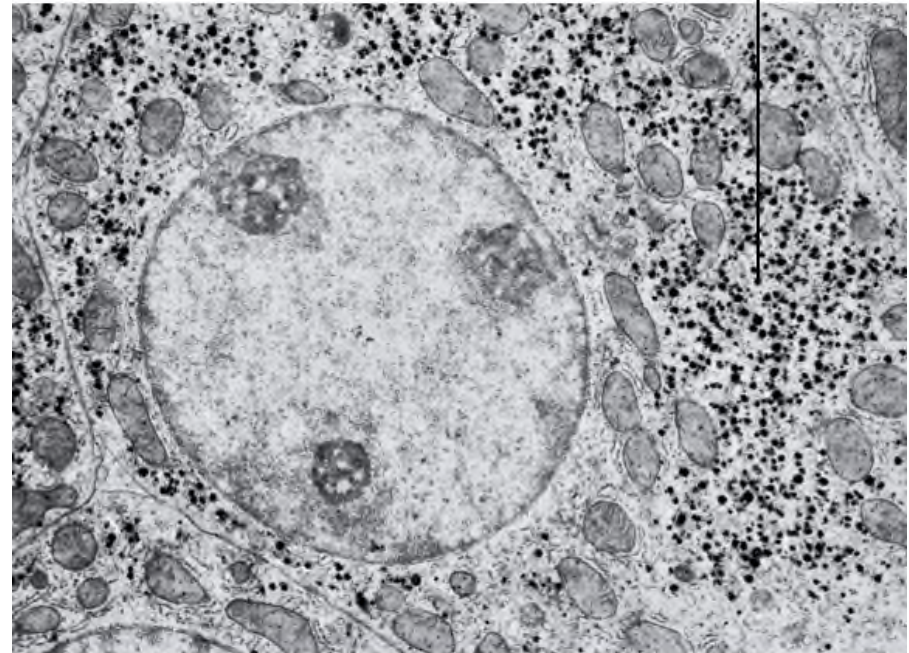
Ιδιότητες του γλυκογόνου

Το γλυκογόνο είναι η άμεσα κινητοποιούμενη μορφή αποθήκευσης της γλυκόζης στους ζωϊκούς οργανισμούς και εμφανίζει τη **χημική μορφή της αμυλοπηκτίνης**.

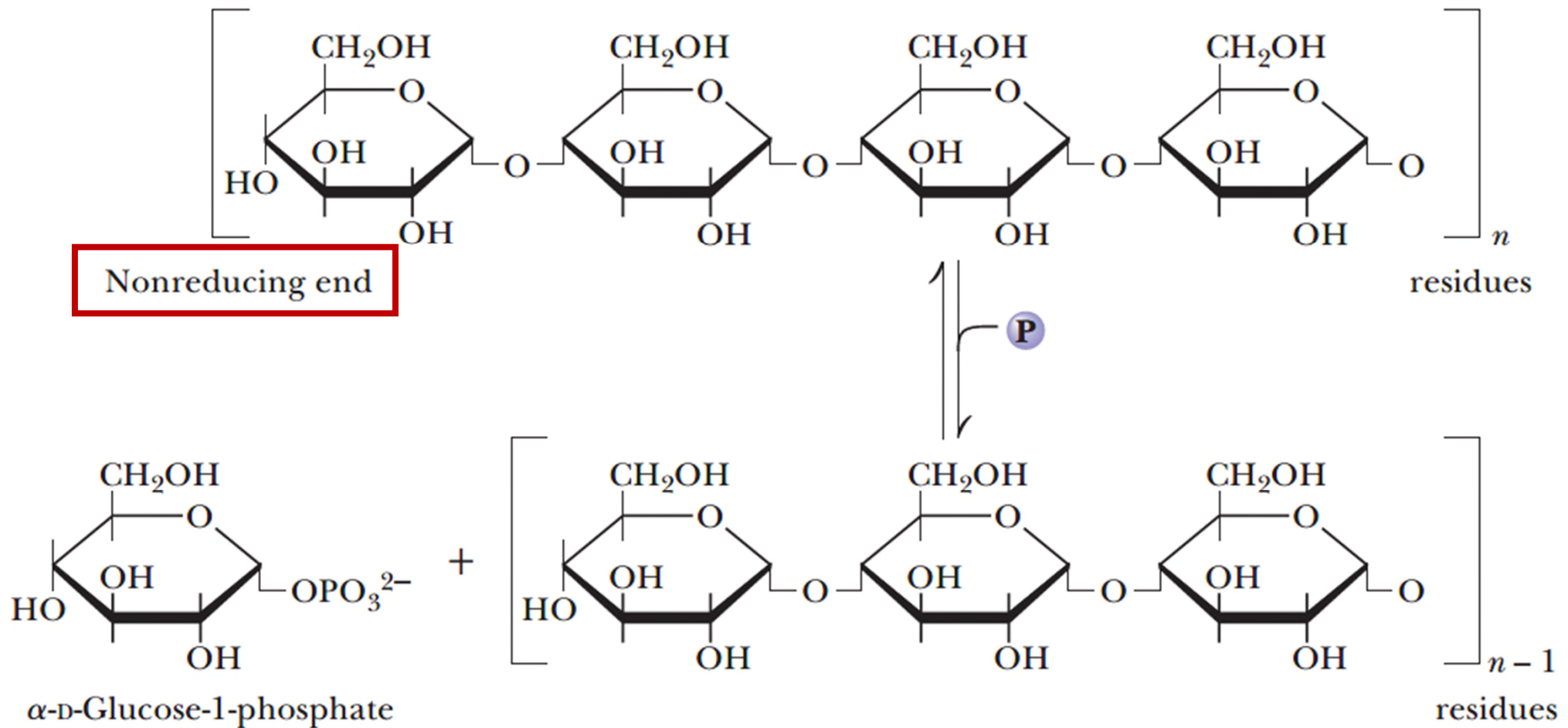


Κοκκία γλυκογόνου

Βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των **μυϊκών** και **ηπατικών** κυττάρων υπό μορφή κοκκίων διαμέτρου 100 – 400 Å^ο τα οποία εμφανίζουν πύκνωση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Τα μόριά του δεν έχουν ενιαίο μέγεθος, αλλά μια τυπική κατανομή κυμαίνεται γύρω στις μερικές χιλιάδες Dalton.



Ιδιότητες του γλυκογόνου



Το **γλυκογόνο** είναι πολυμερές γλυκόζης όπου:

- τα κατάλοιπα γλυκόζης συνδέονται με **$\alpha(1 \rightarrow 4)$ γλυκοζιτικούς δεσμούς**
- υπάρχουν διακλαδώσεις με **$\alpha(1 \rightarrow 6)$ δεσμούς**

Σημασία σύνθεσης/αποικοδόμησης του γλυκογόνου

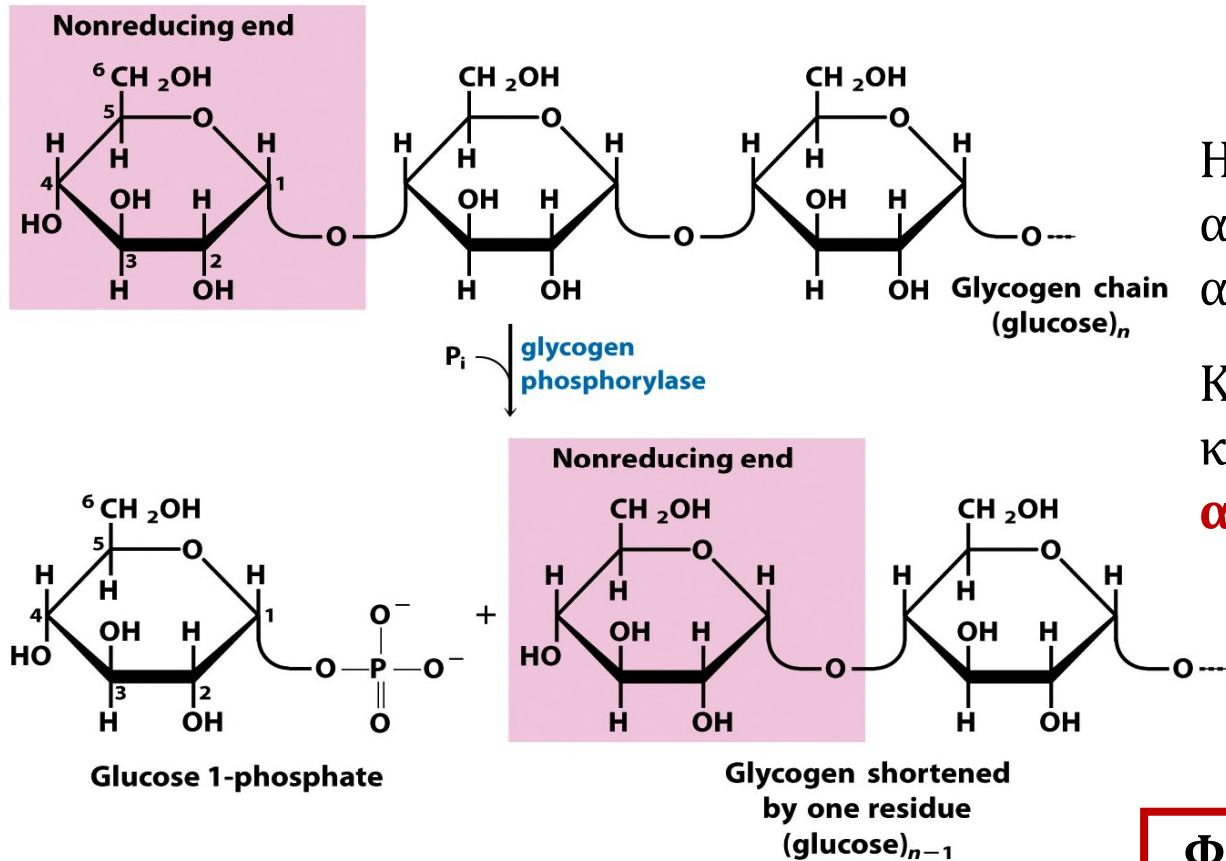
1. Οι μεταβολικές αυτές πορείες είναι σημαντικές, διότι **ρυθμίζουν την ποσότητα της γλυκόζης στο αίμα** και αποτελούν τον **εναποθηκευτικό σχηματισμό της γλυκόζης** για επείγουσα μυϊκή εργασία.
2. Πραγματοποιούνται από **διαφορετικούς μεταβολικούς δρόμους**, κάτι που αποτελεί σημαντική αρχή στη Βιοχημεία.
3. Η **ορμονική ρύθμιση** του μεταβολισμού του γλυκογόνου διευκολύνεται από μηχανισμούς που έχουν γενικότερη σημασία και επιτρέπουν στον μεταβολισμό του γλυκογόνου να προσαρμόζεται στις ανάγκες ολόκληρου του οργανισμού.
4. Υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός γενετικά ελεγχόμενων ελλείψεων ενζύμων του μεταβολισμού του γλυκογόνου που οδηγεί σε σοβαρές παθολογικές καταστάσεις.

Αποικοδόμηση του γλυκογόνου

Αποτελείται από τρία βήματα:

1. Απελευθέρωση **1P-γλυκόζης** από το γλυκογόνο.
2. Διάσπαση του γλυκογόνου στα σημεία διακλάδωσης.
3. Μετατροπή της **1P-γλυκόζης** σε **6P-γλυκόζη**, με τη δράση της **φωσφογλυκομουτάσης**, για περαιτέρω μεταβολισμό.

Φωσφορολυτική διάσπαση του γλυκογόνου



Η **φωσφορυλάση του γλυκογόνου** αποτελεί το βασικό ένζυμο αποικοδόμησης του γλυκογόνου.

Καταλύει τη διαδοχική απομάκρυνση καταλοίπων γλυκόζης από τα **μη αναγωγικά** άκρα του μορίου.

Φωσφορόλυση και όχι υδρόλυση!!

Ο γλυκοζιτικός μεταξύ του C₁ του τελικού καταλοίπου και του C₄ του γειτονικού διασπάται με την παρεμβολή **ανόργανου φωσφορικού**, οπότε και απελευθερώνεται η 1P-γλυκόζη.

Φωσφορολυτική διάσπαση του γλυκογόνου

Η φωσφορολυτική διάσπαση του γλυκογόνου πλειονεκτεί ενεργειακά, διότι το απελευθερούμενο σάκχαρο είναι ήδη φωσφορυλιωμένο

Αντίθετα, μια υδρολυτική διάσπαση θα απέδιδε γλυκόζη, η οποία στη συνέχεια **θα έπρεπε να φωσφορυλιωθεί με την κατανάλωση ενός μορίου ATP** προκειμένου να εισέλθει στην γλυκολυτική πορεία.

Ένα επιπρόσθετο πλεονέκτημα της φωσφορολυτικής διάσπασης του γλυκογόνου για τα κύτταρα των μυών είναι το γεγονός ότι επειδή **η παραγόμενη 1P-γλυκόζη είναι αρνητικά φορτισμένη** δεν μπορεί, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες να διαχυθεί έξω από το κύτταρο.

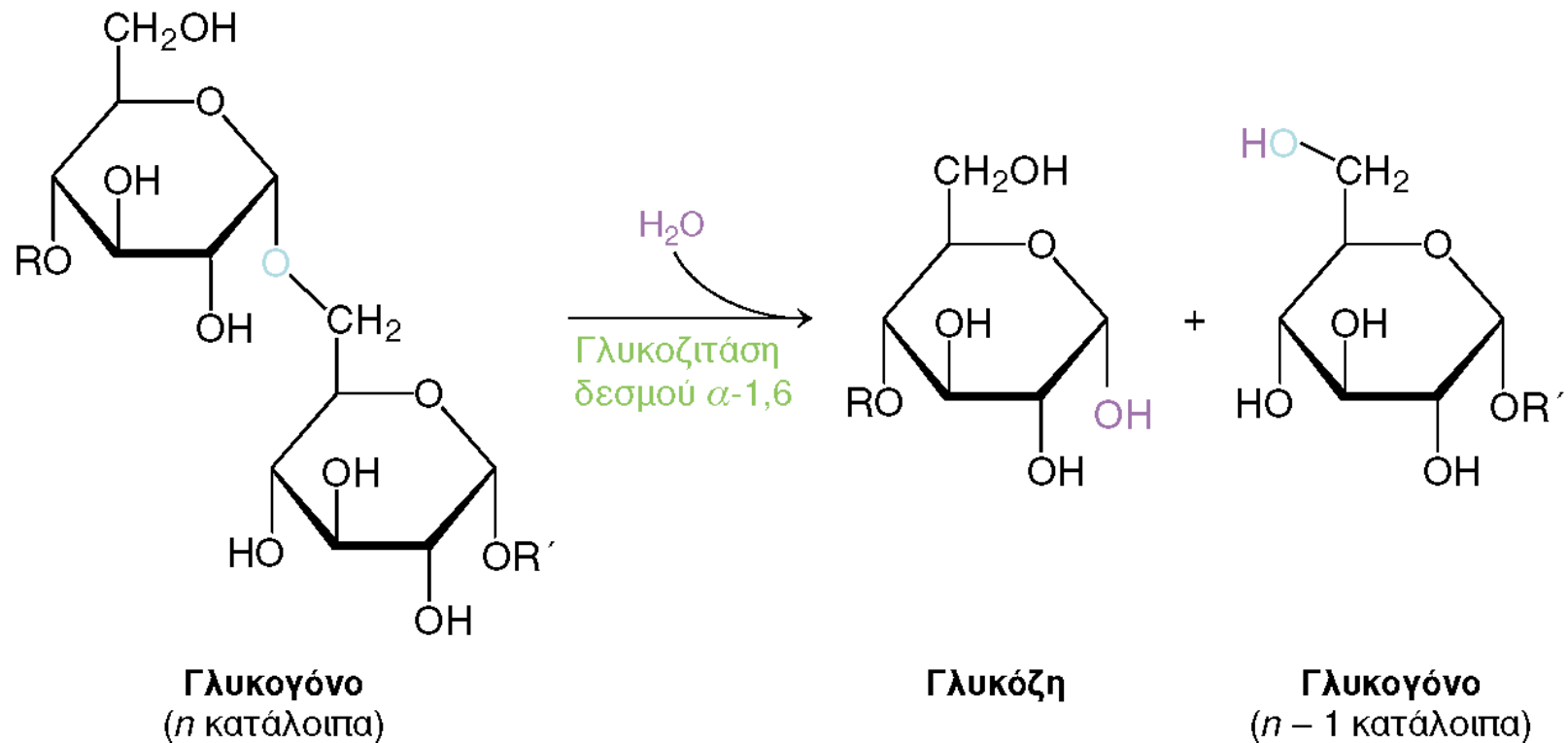
Αποικοδόμηση γλυκογόνου στα σημεία διακλάδωσης

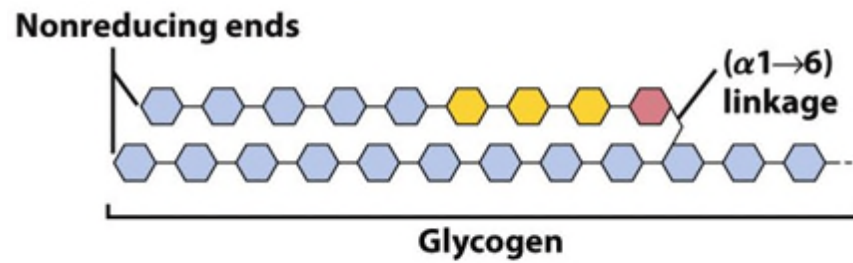
- Η **φωσφορυλάση του γλυκογόνου**, το κύριο ένζυμο καταβολισμού του γλυκογόνου, **δεν μπορεί να διασπάσει τους $\alpha \rightarrow 1,6$ γλυκοζιτικούς δεσμούς** στα σημεία διακλάδωσης.
- Έτσι πρακτικά **η δράση της σταματά** τη διάσπαση των $\alpha \rightarrow 1,4$ γλυκοζιτικών δεσμών, όταν φτάσει σε απόσταση **τεσσάρων καταλοίπων γλυκόζης από το σημείο της διακλάδωσης**.
- Δύο επιπλέον ενζυμικές ενεργότητες απαιτούνται για να «ανακατασκευάζουν το γλυκογόνο», προκειμένου να συνεχιστεί η διάσπασή του από την φωσφορυλάση. Οι ενεργότητες αυτές είναι:
 - ✓ ενεργότητα **μεταφοράσης (τρανσγλυκοζυλάση)**
 - ✓ ενεργότητα **γλυκοζιτάσης δεσμού $\alpha-1,6$**
- Οι ενεργότητες της μεταφοράσης και της γλυκοζιτάσης **συνυπάρχουν στην ίδια πολυπεπτιδική αλυσίδα – διλειτουργικό ένζυμο** που ονομάζεται **ένζυμο αποδιακλάδωσης**.

Αποικοδόμηση γλυκογόνου στα σημεία διακλάδωσης

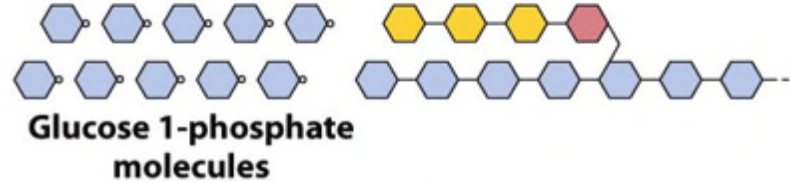
Η **μεταφοράση** μετακινεί μια ομάδα τριών καταλοίπων γλυκόζης από μια εξωτερική διακλάδωση σε μια άλλη.

Η μεταφορά αυτή αφήνει εκτεθειμένο το κατάλοιπο της γλυκόζης που συνδέεται με τον $\alpha \rightarrow 1,6$ γλυκοζιδικό δεσμό στην υδρολυτική δράση της **γλυκοζιτάσης δεσμού α -1,6** με αποτέλεσμα την απομάκρυνση ενός μορίου ελεύθερης γλυκόζης.

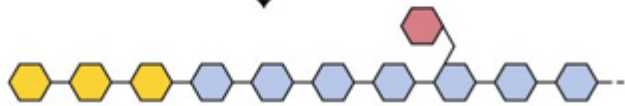




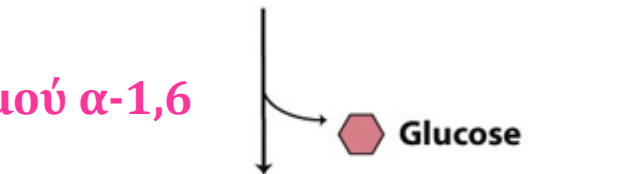
φωσφορυλάση του γλυκογόνου



μεταφοράση



γλυκοζιτάση δεσμού α -1,6



Unbranched ($\alpha 1 \rightarrow 4$) polymer;
substrate for further
phosphorylase action

Πορείες σύνθεσης και αποικοδόμησης γλυκογόνου

- Το γλυκογόνο συντίθεται και αποικοδομείται με διαφορετικές πορείες.
- Το γεγονός αυτό αποτελεί βασική αρχή της Βιοχημείας και διασφαλίζει τον έλεγχο των δύο αυτών μεταβολικών δρόμων, αφού η ταυτόχρονη διεξαγωγή τους θα είχε ως αποτέλεσμα σπατάλη ενέργειας.

Αποικοδόμηση:

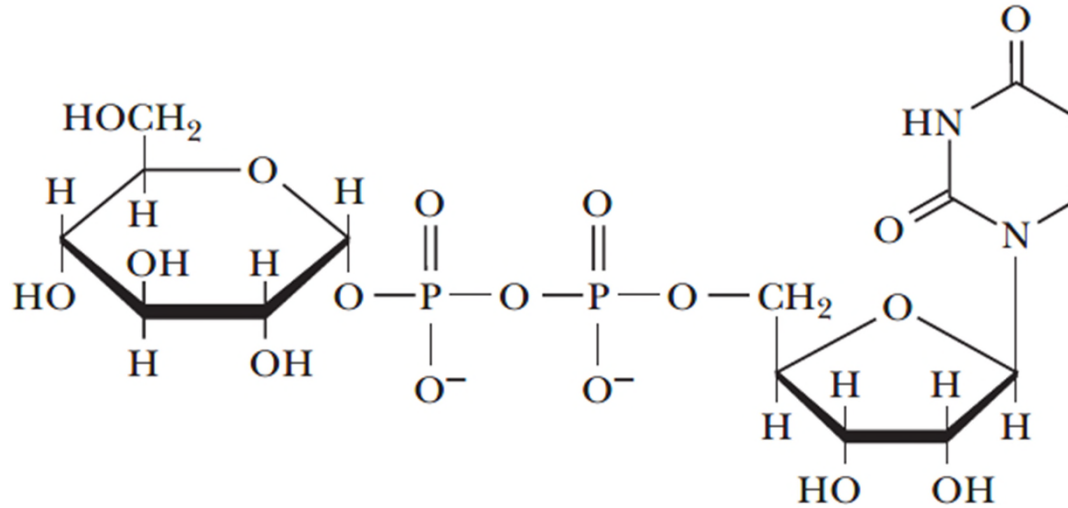


Σύνθεση:



Η UDP-γλυκόζη είναι μια ενεργοποιημένη μορφή γλυκόζης, που χρησιμεύει ως δότης των γλυκοζυλομάδων στη βιοσύνθεση του γλυκογόνου.

Η σύνθεση της UDP-γλυκόζης

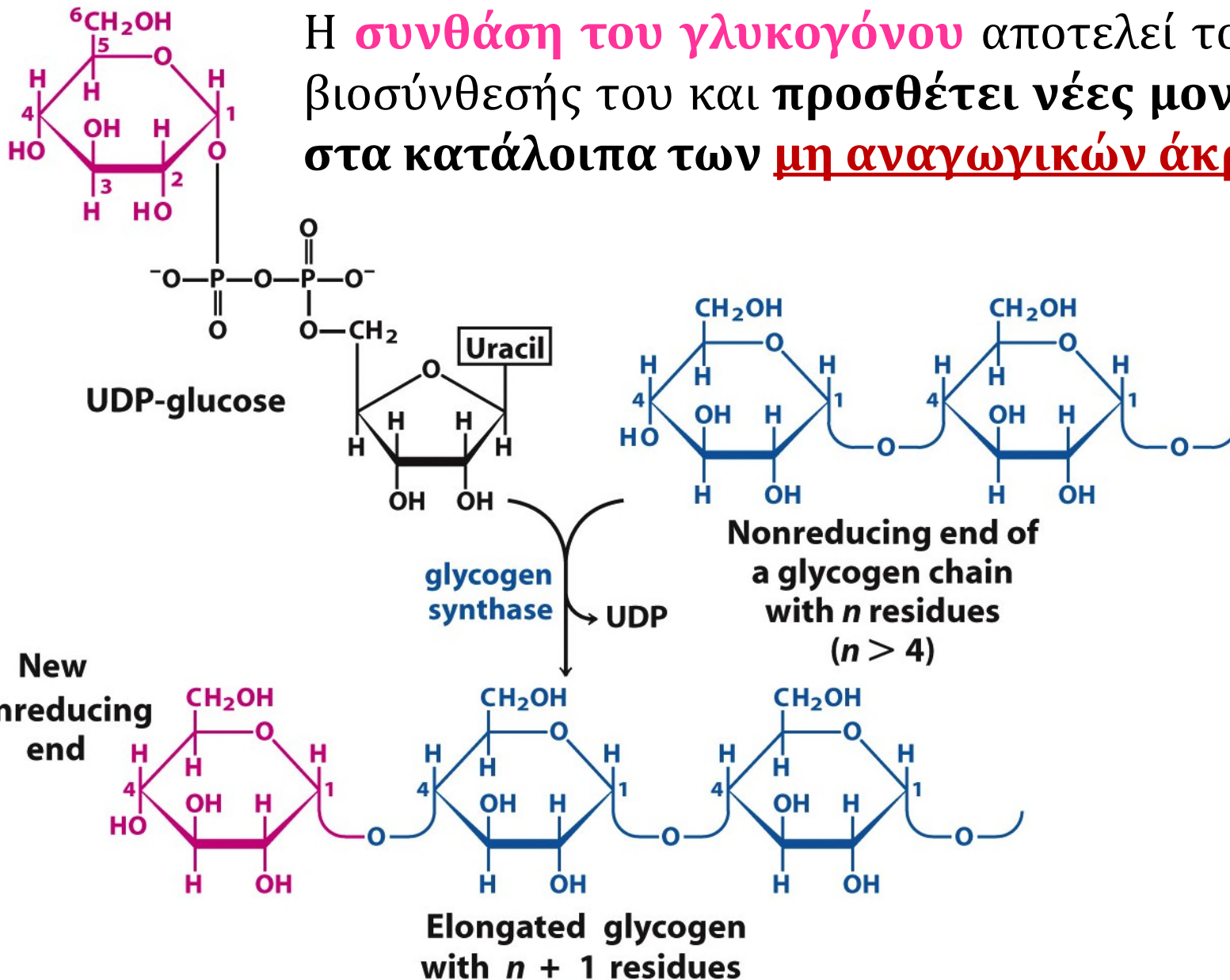


Uridine diphosphate glucose
(UDPG)

- Η σύνθεση του γλυκογόνου εξαρτάται από **γλυκονουκλεοτίδια** που θεωρούνται ενεργοποιημένες μορφές σακχάρων.
- Τα γλυκονουκλεοτίδια σχηματίζονται από **1P-σάκχαρα** και **τριφωσφορικά νουκλεοσίδια** από ειδικά ένζυμα που ονομάζονται **πυροφωσφορυλάσες**.
- Η **πυροφωσφορυλάση της UDP-γλυκόζης** καταλύει το σχηματισμό της UDP-γλυκόζης από **1P-γλυκόζη** και **5-τριφωσφορική ουριδίνη**.

Η σύνθεση του γλυκογόνου

Η **συνθάση του γλυκογόνου** αποτελεί το βασικό ένζυμο βιοσύνθεσής του και προσθέτει νέες μονάδες γλυκόζης στα κατάλοιπα των **μη αναγωγικών άκρων** του.

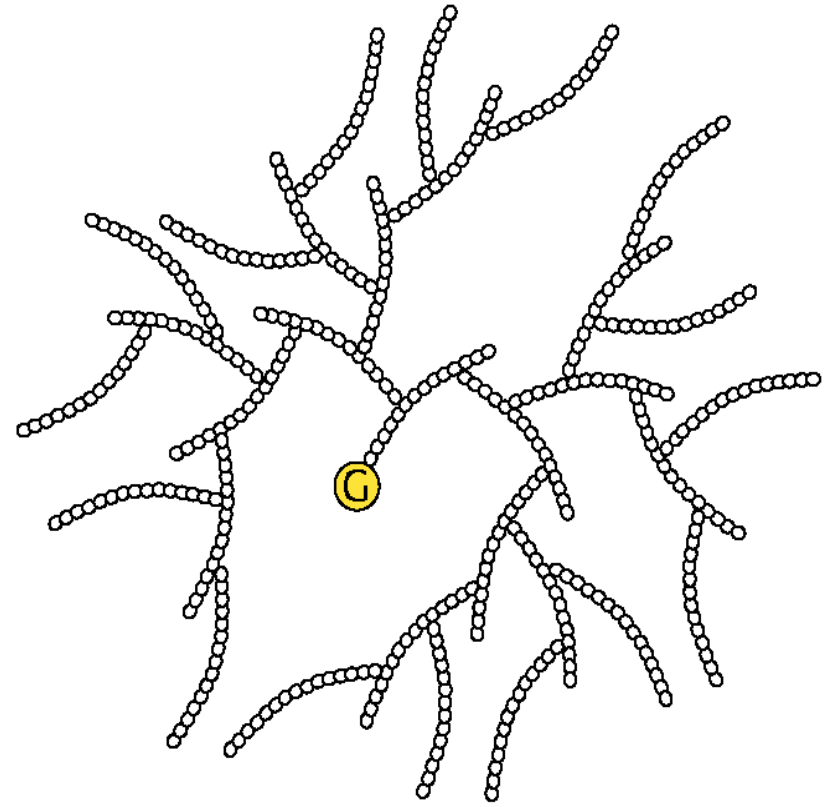


Η **συνθάση του γλυκογόνου** μπορεί να προσθέσει επιπλέον κατάλοιπα γλυκόζης, μόνον εάν η πολυσακχαριτική αλυσίδα περιέχει ήδη περισσότερα από **τέσσερα** κατάλοιπα.

Επομένως, η σύνθεση του γλυκογόνου χρειάζεται **εκκινητή**.

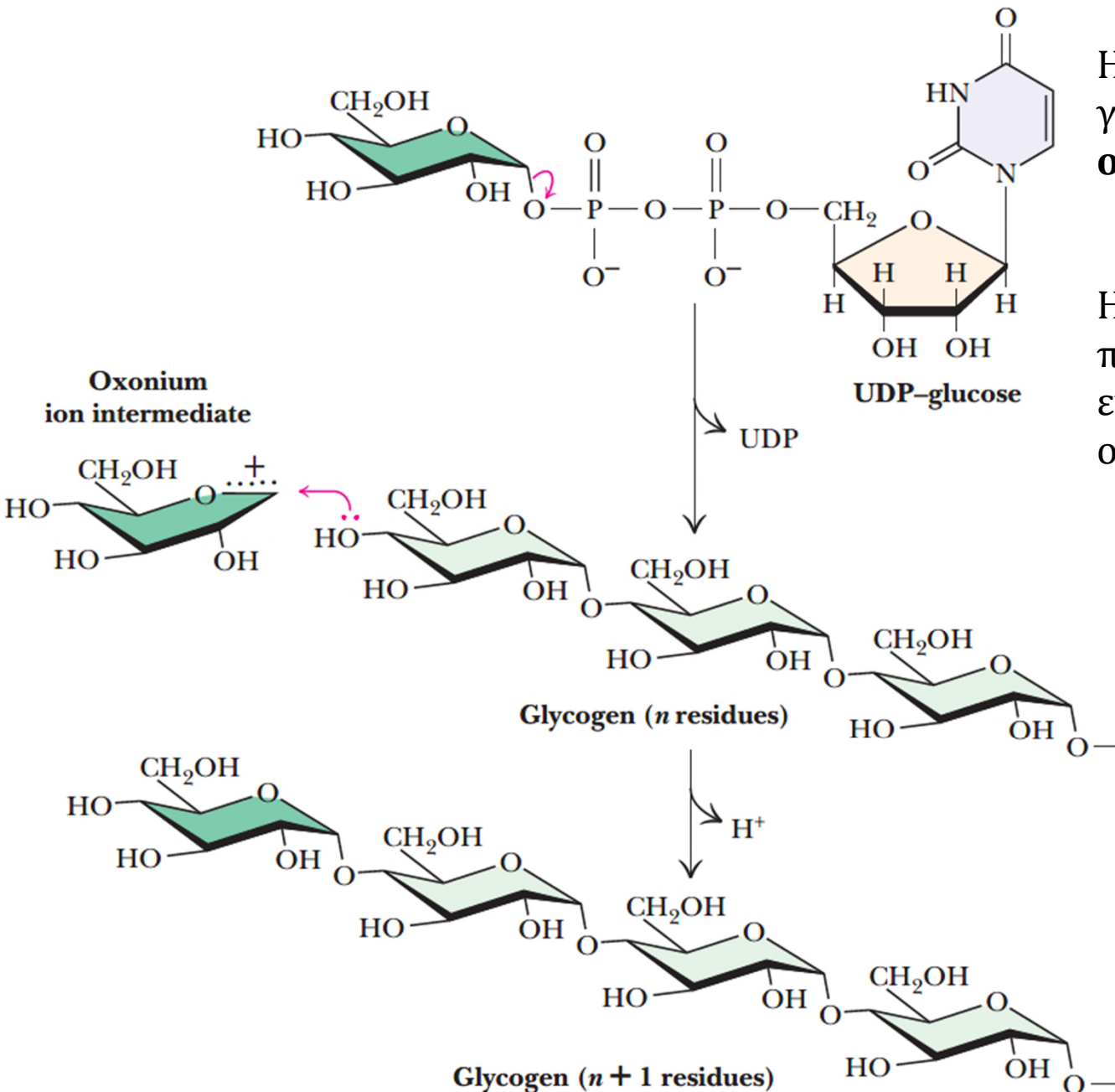
Η εναρκτήρια λειτουργία διεκπεραιώνεται από τη **γλυκοκίνη (ή γλυκογονίνη)**, μια πρωτεΐνη με δύο πανομοιότυπες υπομονάδες, κάθε μία εκ των οποίων **καταλύει την προσθήκη οκτώ μονάδων γλυκόζης**.

Δότης των γλυκοζυλομάδων στην αυτοκαταλυτική αυτή αντίδραση είναι και πάλι η UDP-γλυκόζη.



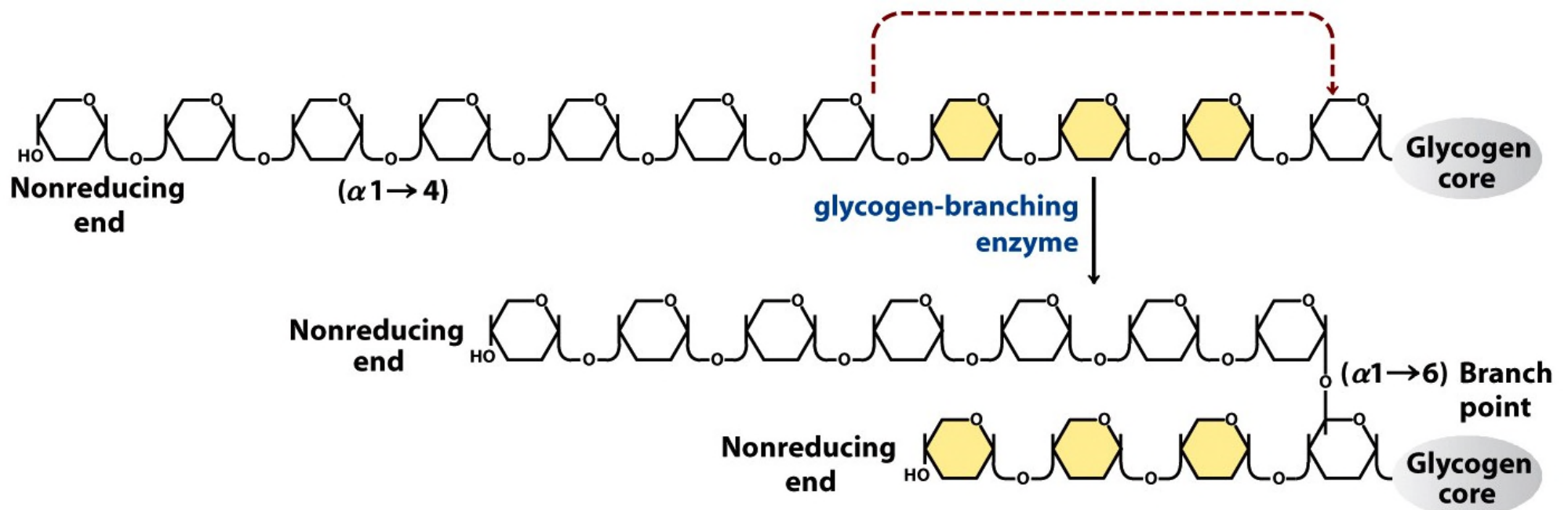
Μετά από τη δημιουργία του **πυρήνα του γλυκογόνου**, η **συνθάση του γλυκογόνου** αναλαμβάνει την επέκταση των αλυσίδων του μορίου.

Η αντίδραση της συνθάσης του γλυκογόνου



Η διάσπαση του δεσμού C-O της UDP-γλυκόζης παράγει ένα **ενδιάμεσο οξωνίου**.

Η αντίδραση ολοκληρώνεται με την προσβολή του τελικού καταλοίπου ενός μορίου γλυκογόνου από το οξυγόνο του υδροξυλίου.



- Οι διακλαδώσεις του γλυκογόνου σχηματίζονται από την **(1,4 → 1,6)-τρανσγλυκοζυλάση του αμύλου**, η οποία είναι γνωστή και ως **ένζυμο διακλάδωσης**.
- Η αντίδραση περιλαμβάνει **μεταφορά ενός τμήματος 6 ή 7 καταλοίπων** από ένα μη αναγωγικό άκρο μιας γραμμικής **αλυσίδας με μήκος τουλάχιστον 11 καταλοίπων**, στο C6 υδροξύλιο ενός καταλοίπου γλυκόζης της ίδιας ή μιας άλλης αλυσίδας.

Η σημασία των διακλαδώσεων είναι μεγάλη, διότι έτσι αυξάνεται η διαλυτότητα του γλυκογόνου και επιπλέον δημιουργείται ένας μεγάλος αριθμός τελικών καταλοίπων, τα οποία αποτελούν θέσεις δράσης της φωσφορυλάσης και της συνθάσης του γλυκογόνου.

Ενζυμική σύνθεση και διάσπαση του γλυκογόνου

