



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ & ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Ρύθμιση μεταβολισμού γλυκογόνου

Παναγιώτης Αδαμόπουλος

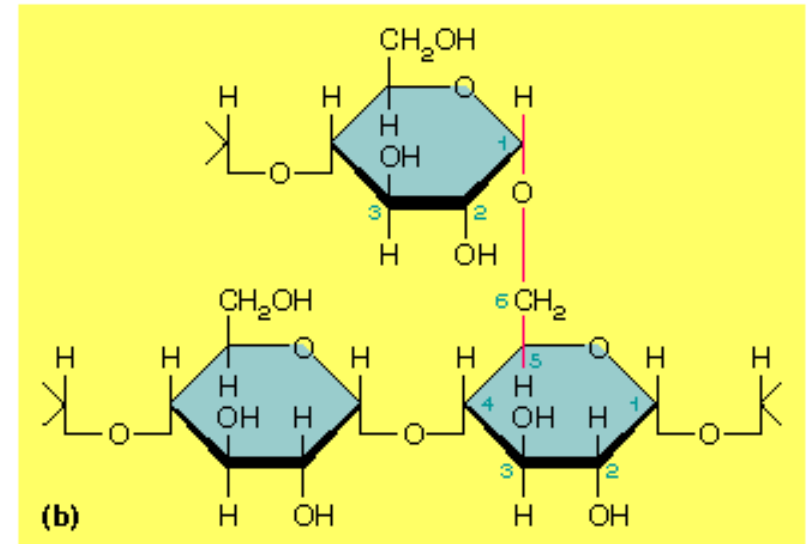
Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Βιολογίας, Ε.Κ.Π.Α

Μεταβολισμός του γλυκογόνου

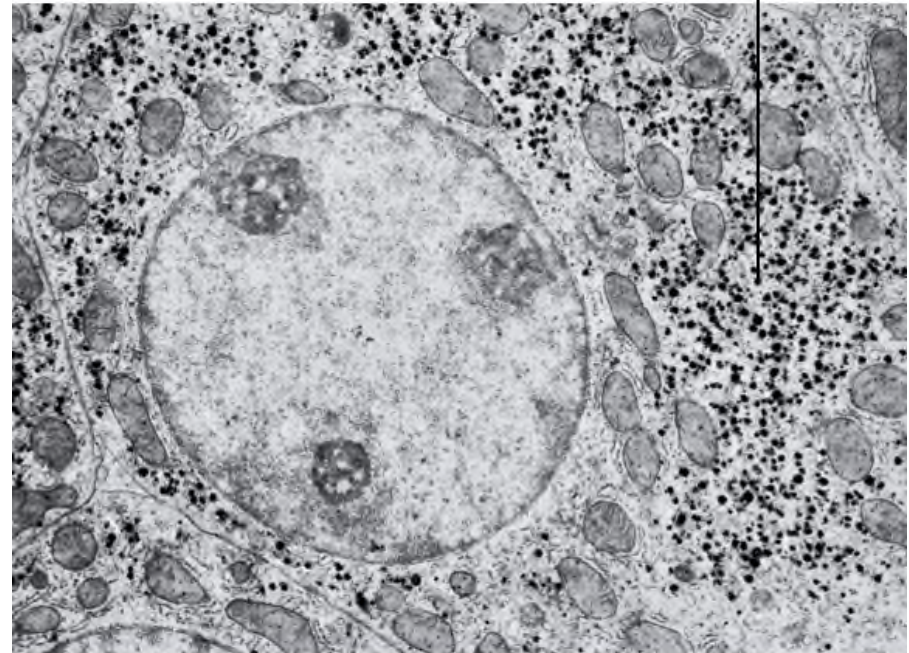
Το γλυκογόνο είναι η άμεσα κινητοποιούμενη μορφή αποθήκευσης της γλυκόζης στους ζωϊκούς οργανισμούς.

Εμφανίζει τη χημική μορφή της αμυλοπηκτίνης των φυτών, η οποία όμως εμφανίζει λιγότερες διακλαδώσεις.

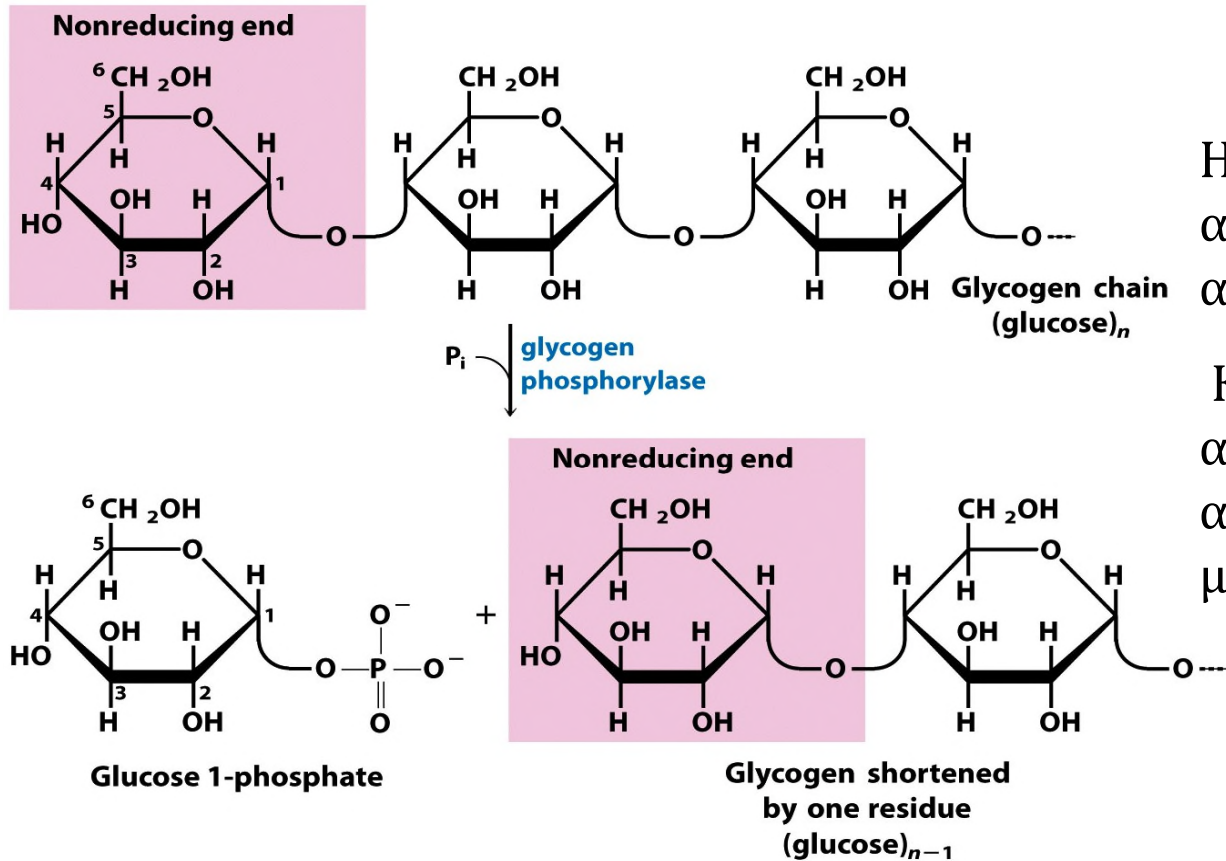
Βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των **μυϊκών** και **ηπατικών** κυττάρων υπό μορφή κοκκίων.



Κοκκία γλυκογόνου



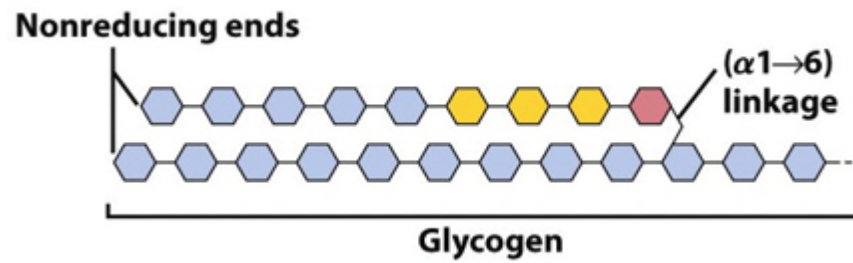
Φωσφορολυτική διάσπαση του γλυκογόνου



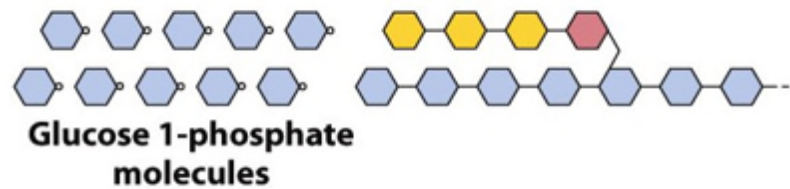
Η **φωσφορυλάση του γλυκογόνου** αποτελεί το βασικό ένζυμο αποικοδόμησης του γλυκογόνου.

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

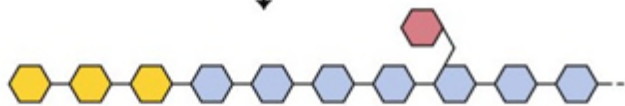
Ο γλυκοζιτικός μεταξύ του C₁ του τελικού καταλοίπου και του C₄ του γειτονικού διασπάται με την παρεμβολή ανόργανου φωσφορικού, οπότε και απελευθερώνεται η 1P-γλυκόζη.



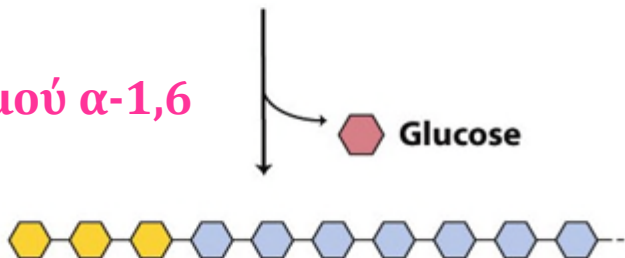
φωσφορυλάση του γλυκογόνου



μεταφοράση

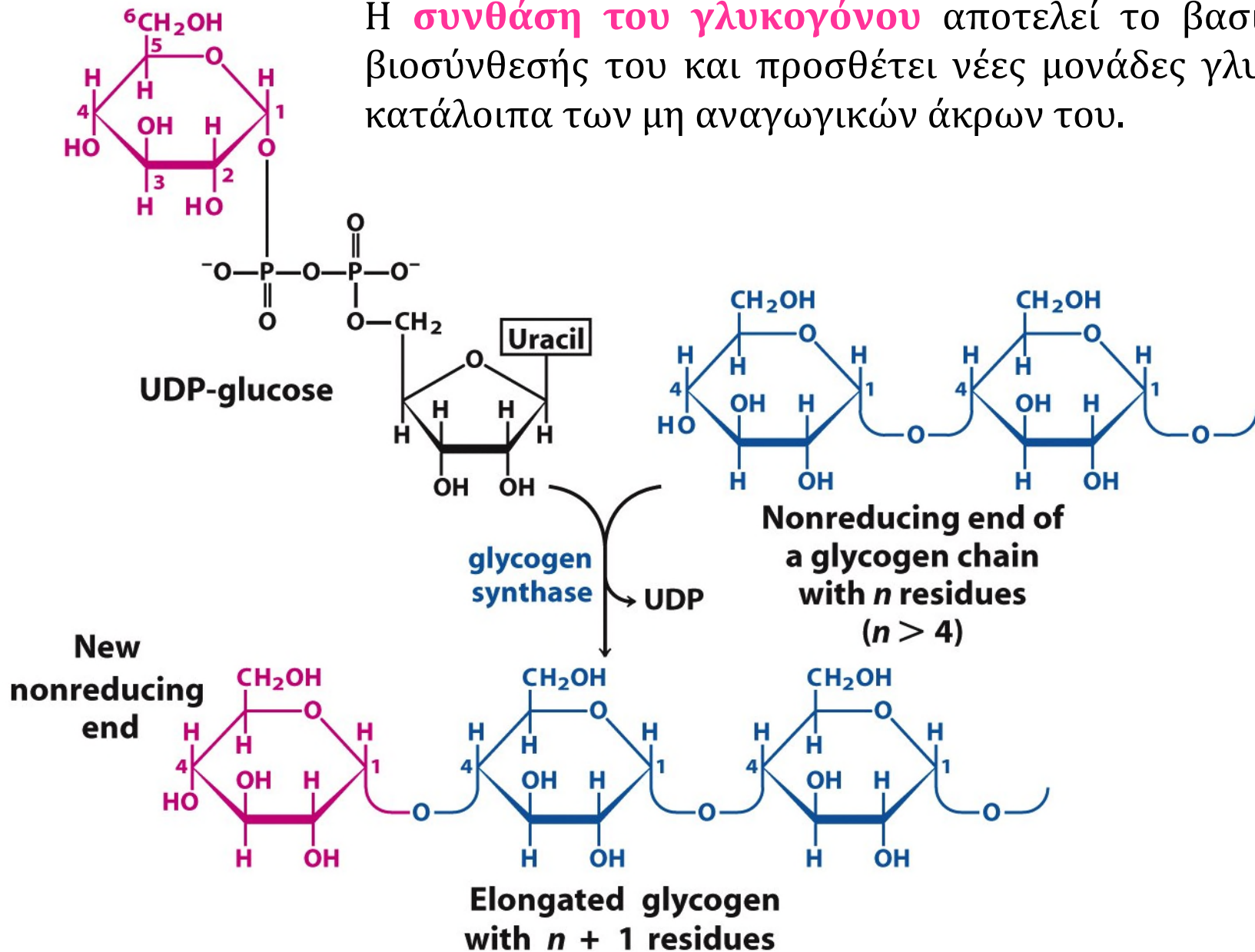


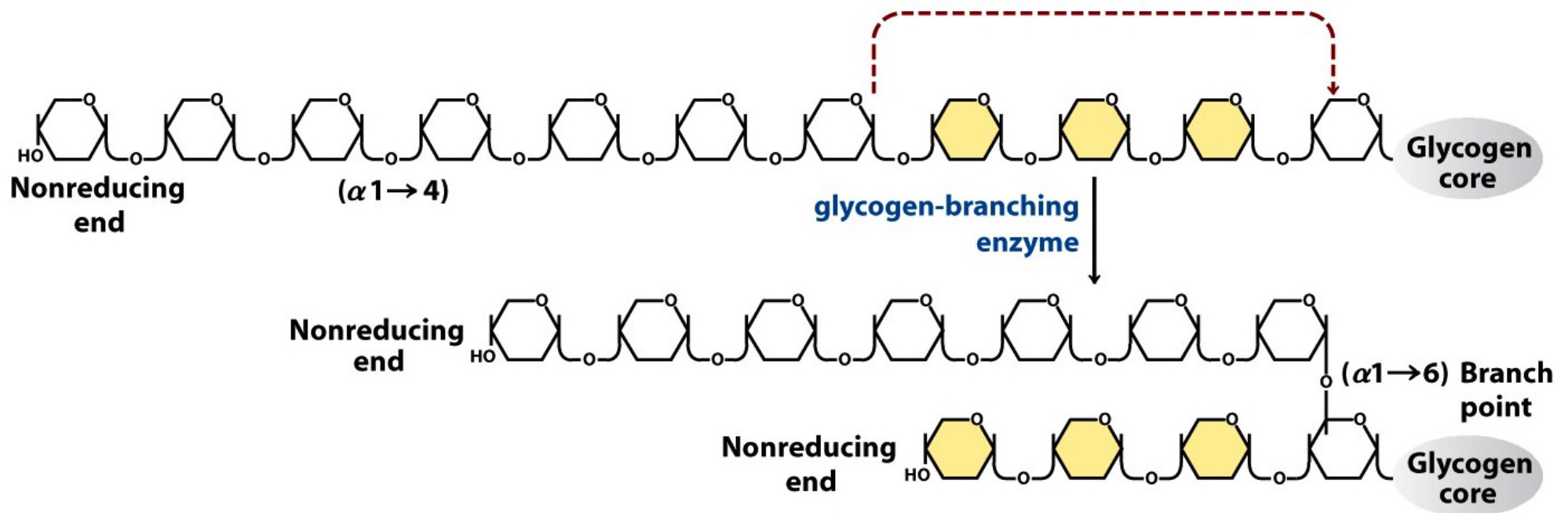
γλυκοζιτάση δεσμού α -1,6



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

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





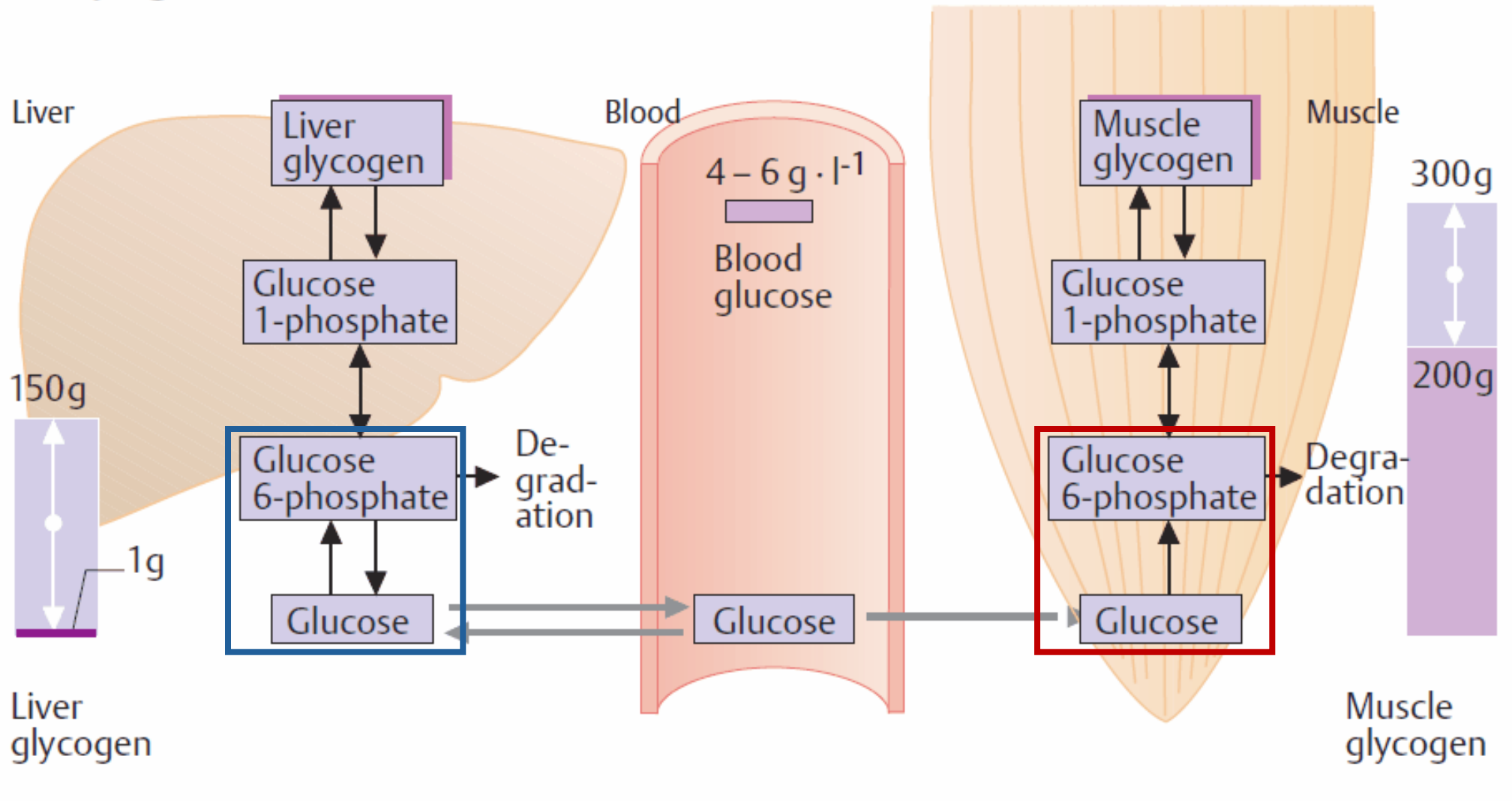
Η σημασία των διακλαδώσεων είναι μεγάλη, διότι έτσι αυξάνεται η διαλυτότητα του γλυκογόνου και επιπλέον δημιουργείται ένας μεγάλος αριθμός τελικών καταλοίπων, τα οποία αποτελούν θέσεις δράσης της φωσφορυλάσης και της συνθάσης του γλυκογόνου.

Πως ελέγχεται ο μεταβολισμός του γλυκογόνου

- Η σύνθεση και αποικοδόμηση του γλυκογόνου πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά έτσι ώστε αυτή η σημαντική δεξαμενή ενέργειας να μπορεί να εξυπηρετεί κατάλληλα τις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού.
- Η γλυκόζη είναι το κύριο μεταβολικό καύσιμο για τον εγκέφαλο, και η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να διατηρείται σε περίπου 5 mM για αυτόν τον σκοπό.
- Η γλυκόζη που προέρχεται από την αποικοδόμηση του γλυκογόνου είναι επίσης μια πρωταρχική πηγή ενέργειας για τη σύσπαση των μυών.
- Ο έλεγχος του μεταβολισμού του γλυκογόνου επιβάλλεται μέσω **αντίστροφης ρύθμισης της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου και της συνθάσης του γλυκογόνου**.
- Η ρύθμιση περιλαμβάνει **αλλοστερικό έλεγχο** καθώς και **ομοιοπολική τροποποίηση**, η οποία τελεί υπό ορμονικό έλεγχο.

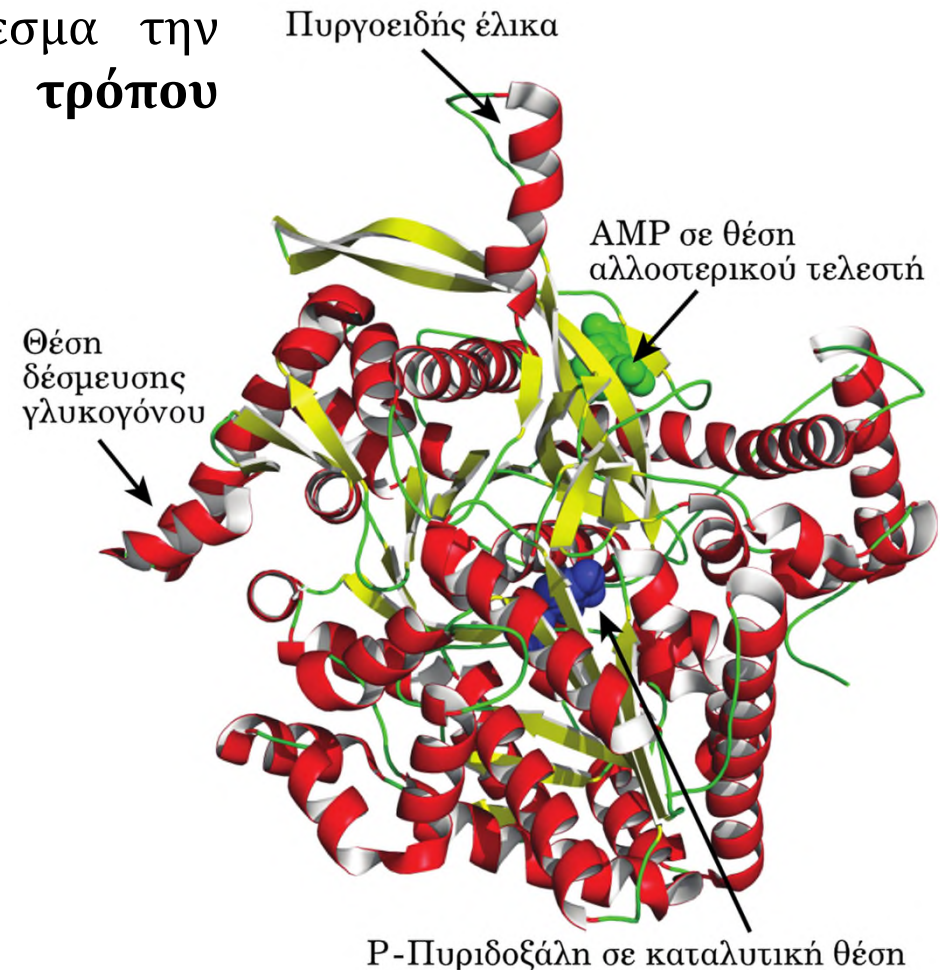
Ισορροπία γλυκογόνου – Glycogen balance

B. Glycogen balance

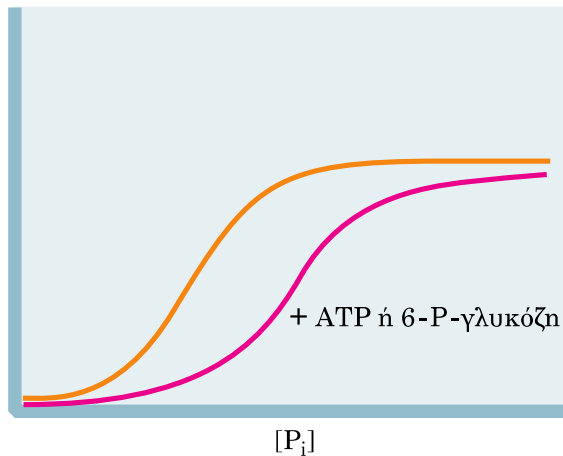


Η δομή της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου

- Στον άνθρωπο, η **ηπατική** και η **μυϊκή φωσφορυλάση** είναι κατά **90% ταυτόσημες** στην αμινοξική τους αλληλουχία.
- Η κατά 10% διαφορά έχει ως αποτέλεσμα την υιοθέτηση **διαφορετικού αλλοστερικού τρόπου ρύθμισης** στα δύο ένζυμα.
- Και στους δύο ιστούς το ένζυμο είναι ένα **διμερές** πανομοιότυπων υπομονάδων 842 καταλοίπων.
- Κάθε υπομονάδα περιέχει:
 1. ένα **ενεργό κέντρο** (στο κέντρο της)
 2. μία **αλλοστερική θέση τελεστή** κοντά στη διεπαφή των υπομονάδων που ασκεί ρυθμιστικό έλεγχο.
 3. Μια επιπρόσθετη **ρυθμιστική θέση φωσφορυλίωσης** εντοπίζεται στη **Ser14** κάθε υπομονάδας.

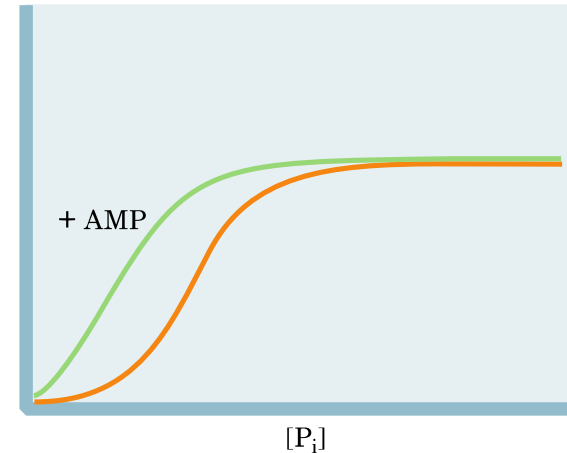


Αλλοστερική ρύθμιση της ενεργότητας της μυϊκής φωσφορυλάσης του γλυκογόνου



Το **ATP** και η **6P-γλυκόζη** είναι **αλλοστερικοί αναστολείς** της μυϊκής φωσφορυλάσης του γλυκογόνου.

Μειώνουν τη συγγένεια της μυϊκής φωσφορυλάσης για το υπόστρωμά της (P_i). Συνεπώς, όταν οι ενεργειακές ανάγκες του μυϊκού κυττάρου καλύπτονται, η διάσπαση του γλυκογόνου αναστέλλεται.



Αντίθετα, το **AMP** δεσμεύεται στην ίδια θέση, αλλά **διεγείρει** τη μυϊκή φωσφορυλάση του γλυκογόνου.

Κατά συνέπεια, όταν τα κυτταρικά αποθέματα ενέργειας είναι χαμηλά (δηλαδή, υψηλή $[AMP]$ και χαμηλές $[ATP]$ και $[6P-γλυκόζη]$) διεγείρεται ο καταβολισμός του γλυκογόνου.

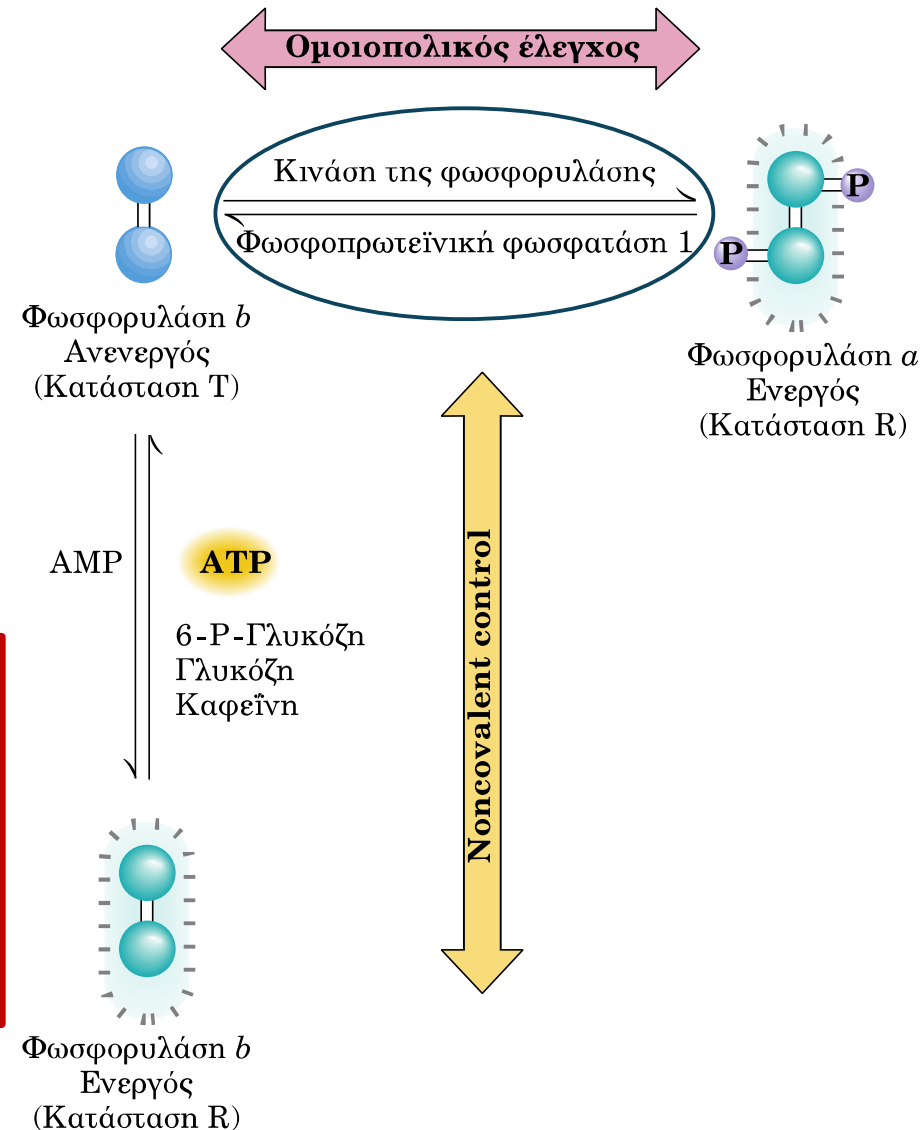
Σε αντίθεση με την μυϊκή φωσφορυλάση, η **ηπατική φωσφορυλάση του γλυκογόνου** δεν είναι ευαίσθητη σε ρύθμιση από το ATP και το AMP, αφού το ήπαρ δεν υφίσταται τις εντυπωσιακές αλλαγές στο ενεργειακό φορτίο, όπως συμβαίνει με το συσπώμενο μυ.

Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου ελέγχεται τόσο από αλλοστερική ρύθμιση όσο και από ομοιοπολική τροποποίηση

Το ένζυμο ενεργοποιείται αλλοστερικά από το **AMP** και αναστέλλεται από το **ATP** και την **6P-γλυκόζη**.

Σε καταστάσεις στρες όταν απαιτείται αμέσως άφθονη ενέργεια (ATP), η **φωσφορυλίωση μετατρέπει το ένζυμο από μια λιγότερο ενεργή, αλλοστερικά ρυθμιζόμενη μορφή (τη μορφή *b*) σε μια πιο ενεργή, μη αποκρίσιμη αλλοστερικά μορφή (τη μορφή *a*)**.

- Η φωσφορυλάση *b* μετατρέπεται σε *a* με **φωσφορυλίωση της Ser14 από την κινάση της φωσφορυλάσης**.
- Η μορφή *a* μετατρέπεται σε *b* με **αποφωσφορυλίωση από την πρωτεϊνική φωσφατάση 1 (PP1)**.



Κινάση της φωσφορυλάσης

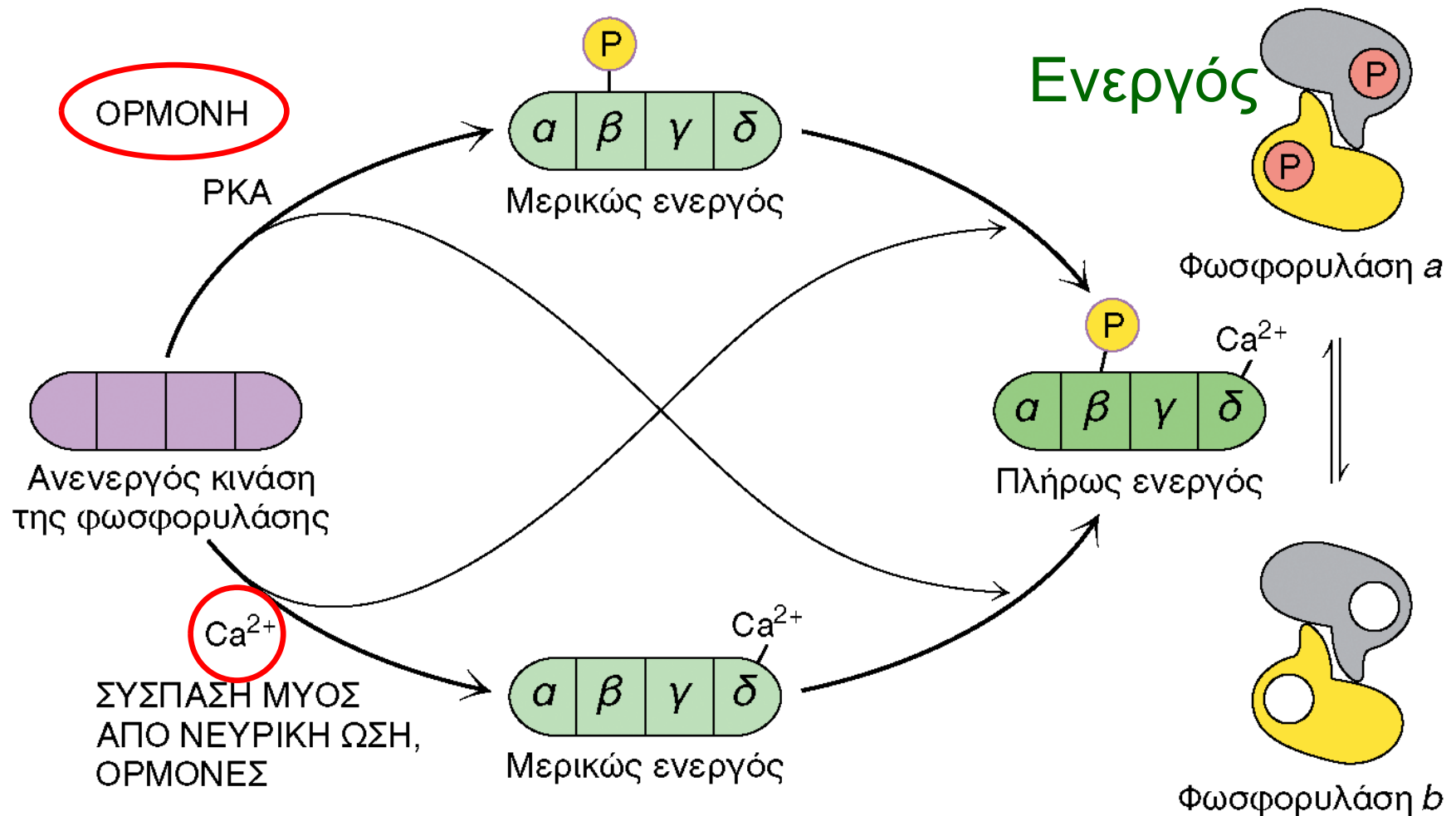
Η **κινάση της φωσφορυλάσης** φωσφορυλιώνει την φωσφορυλάση *b* και την μετατρέπει στην ενεργή μορφή *α*.

- Το ένζυμο αυτό είναι μια μεγάλου MB πρωτεΐνη της μορφής $(\alpha\beta\gamma\delta)_4$. Η **καταλυτική ενεργότητα εντοπίζεται στην γ υπομονάδα**, ενώ οι υπόλοιπες έχουν ρυθμιστική λειτουργία.

Βρίσκεται κάτω από διπλό έλεγχο:

- Ενεργοποιείται με **φωσφορυλίωση** της β υπομονάδας της. Η φωσφορυλίωση αυτή καταλύεται από την **πρωτεϊνική κινάση A (PKA)**, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιείται από το cAMP, κάτω από ορμονικό ερέθισμα.
- Ενεργοποιείται μερικώς από τα **ιόντα Ca^{2+}** , τα οποία προσδένονται στη δ υπομονάδα. Αυτός ο τρόπος ενεργοποίησης είναι ιδιαίτερα σημαντικός στους μυς, όπου το έναυσμα της σύσπασης τους είναι η απελευθέρωση Ca^{2+} , από το σαρκοπλασματικό δίκτυο.

Ενεργοποίηση της κινάσης της φωσφορυλάσης



Η σημασία της γλυκαγόνης και της επινεφρίνης

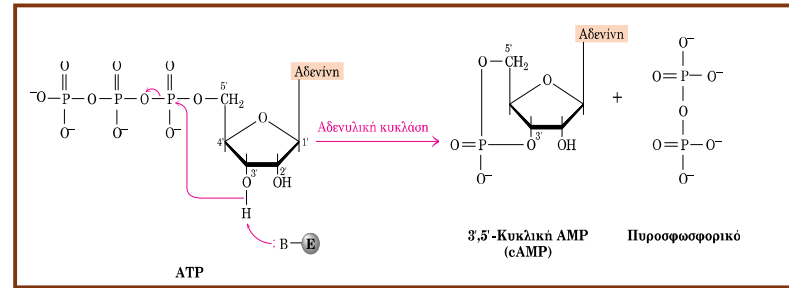
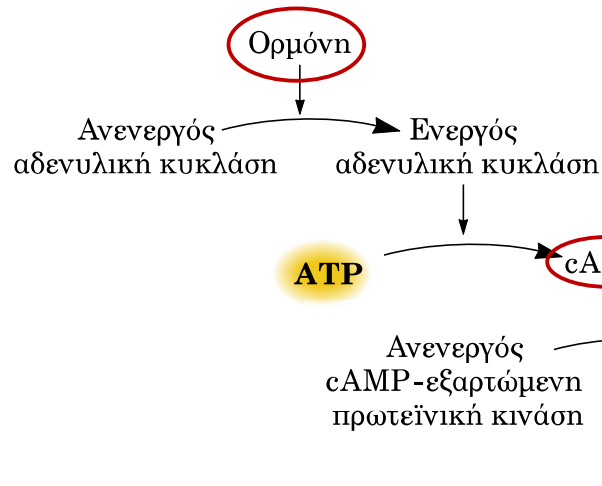
- Ως απόκριση σε μειωμένη γλυκόζη στο αίμα, η **γλυκαγόνη** απελευθερώνεται από τα **α-κύτταρα** στις παγκρεατικές **νησίδες Langerhans**. Αυτή η πεπτιδική ορμόνη ταξιδεύει μέσω του αίματος προς ειδικούς υποδοχείς στις μεμβράνες ηπατικών κυττάρων.
- Η **γλυκαγόνη** δρα στο **ήπαρ** και το **λιπώδη ιστό**, αλλά όχι σε άλλους ιστούς.
- Παρομοίως, η σηματοδότηση από το κεντρικό νευρικό σύστημα μπορεί να προκαλέσει απελευθέρωση **επινεφρίνης** – επίσης γνωστής ως **αδρεναλίνη** - από τα **επινεφρίδια** στο κυκλοφορικό σύστημα.
- Η **επινεφρίνη** δρα στο **ήπαρ** και τους **μυς**.
- Όταν οποιαδήποτε από τις δυο ορμόνες προσδένεται στον υποδοχέα της στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, ξεκινά ένας καταρράκτης γεγονότων που **ενεργοποιεί** τη φωσφορυλάση του γλυκογόνου και **αναστέλλει** τη συνθάση του γλυκογόνου.

Το αποτέλεσμα αυτών των δράσεων είναι η αυστηρά συντονισμένη διέγερση της αποικοδόμησης του γλυκογόνου και η αναστολή της σύνθεσης του γλυκογόνου.

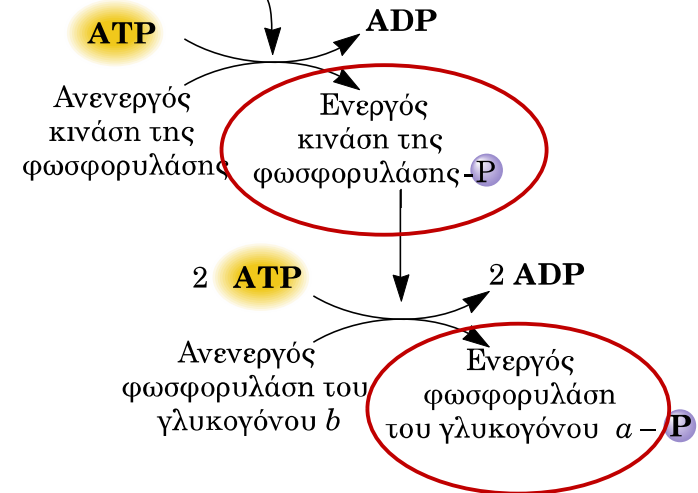
Η διαφορά μεταξύ επινεφρίνης και γλυκαγόνης

- Μολονότι και η επινεφρίνη και η γλυκαγόνη ασκούν **γλυκογονολυτικές επιδράσεις**, το κάνουν για διαφορετικούς λόγους.
- Η επινεφρίνη εκκρίνεται ως απόκριση στον θυμό ή τον φόβο και μπορεί να θεωρηθεί ως συναγερμός ή σήμα κίνδυνου για τον οργανισμό. Αποκαλούμενη ορμόνη της «μάχης ή της φυγής» προετοιμάζει τον οργανισμό για κινητοποίηση μεγάλων ποσοτήτων ενέργειας.
- Επειδή η απόκριση σε φόβο ή θυμό πρέπει να περιλαμβάνει την παραγωγή ενέργειας (με τη μορφή γλυκόζης) - τόσο άμεσα και σε εντοπισμένα όργανα (τους μυς) όσο και μακροπρόθεσμα σε ολόκληρο τον οργανισμό (που τροφοδοτείται από το ήπαρ) – **η επινεφρίνη πρέπει να μπορεί να ενεργοποιήσει τη γλυκογονόλυση και στο ήπαρ και στους μυς**.
- Η γλυκαγόνη συμμετέχει στη μακροπρόθεσμη διατήρηση μιας σταθερής κατάστασης στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Επιτελεί αυτή τη λειτουργία **διεγείροντας το ήπαρ ώστε να απελευθερώσει γλυκόζη από τα αποθέματα γλυκογόνου στην κυκλοφορία του αίματος**.

Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου ενεργοποιείται από έναν ορμονο-εξαρτώμενο καταρράκτη αντιδράσεων



Η δέσμευση της ορμόνης στον υποδοχέα της προκαλεί - μέσω διαμορφωτικής αλλαγής μιας μεμβρανικής πρωτεΐνης G - ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, ενός προσδεσμένου στην μεμβράνη ενζύμου που μετατρέπει το ATP σε cAMP.



Η ενδοκυτταρική αύξηση των επιπέδων του cAMP προκαλεί ενεργοποίηση μιας cAMP-εξαρτώμενης κινάσης της PKA, η οποία μεταξύ των πολλών πρωτεϊνών που στοχεύει, φωσφορυλιώνει την κινάση της φωσφορυλάσης.

Η ενεργοποιημένη κινάση της φωσφορυλάσης φωσφορυλιώνει με τη σειρά της το διμερές μόριο της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου και προάγει την διάσπαση του γλυκογόνου.

Η συνθάση του γλυκογόνου ρυθμίζεται κυρίως με ομοιοπολική τροποποίηση

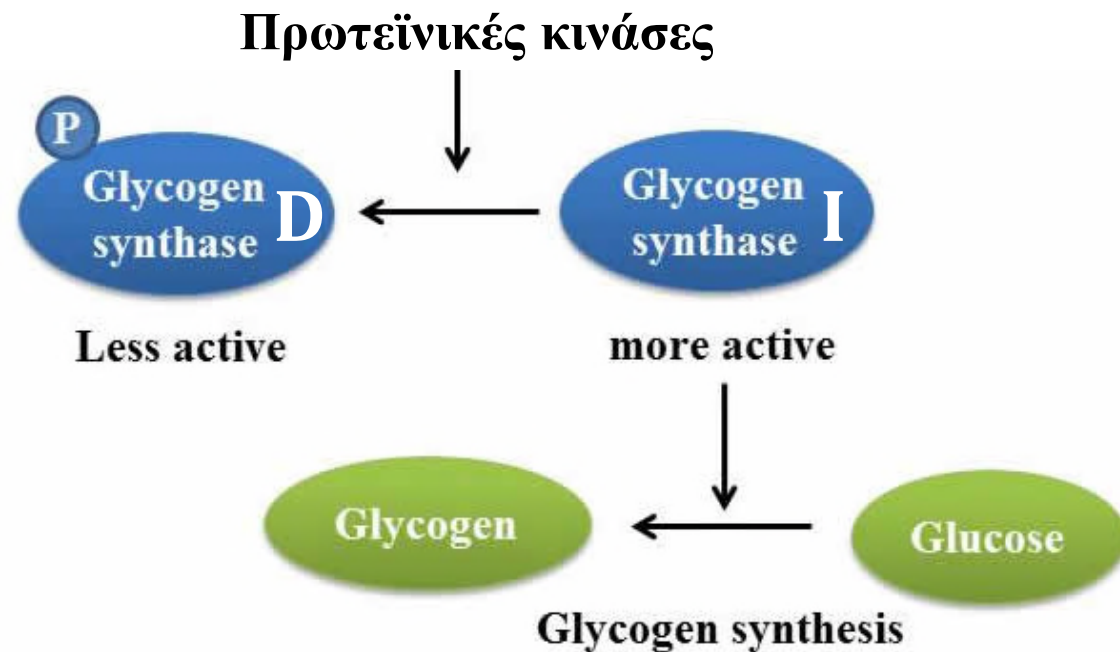
Η **συνθάση του γλυκογόνου** υφίσταται επίσης σε δυο διακριτές μορφές που μπορούν να αλληλομετατραπούν με τη δράση ειδικών ενζύμων:

- A. την **ενεργή, αποφωσφορυλιωμένη** συνθάση του γλυκογόνου I (glycogen synthase I), η οποία είναι ανεξάρτητη από την 6P-γλυκόζη.
- B. τη **λιγότερο ενεργή, φωσφορυλιωμένη** συνθάση του γλυκογόνου D (glycogen synthase D), η οποία μπορεί να ενεργοποιηθεί αλλοστερικά από την 6P-γλυκόζη.

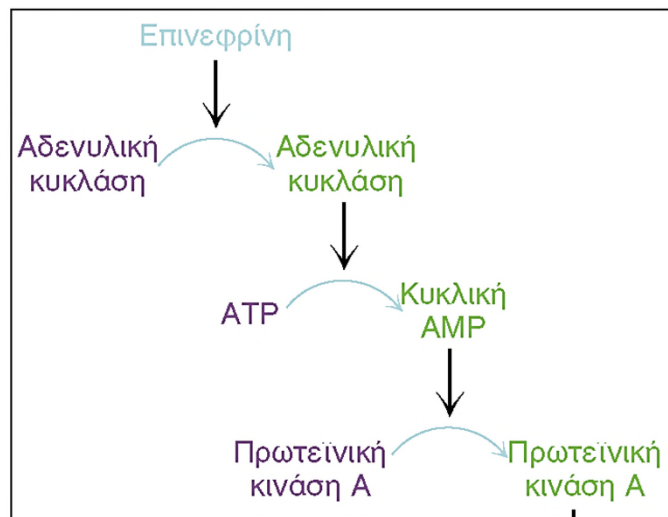
Η φύση της φωσφορυλίωσης είναι σύνθετη. **Τουλάχιστον εννέα κατάλοιπα σερίνης στο ένζυμο φαίνεται ότι υπόκεινται σε φωσφορυλίωση**, με τη φωσφορυλίωση κάθε θέσης να έχει κάποια επίπτωση στην ενεργότητα του ενζύμου.

Τέσσερις κινάσες πρωτεΐνης συμμετέχουν στη φωσφορυλίωση της συνθάσης του γλυκογόνου:

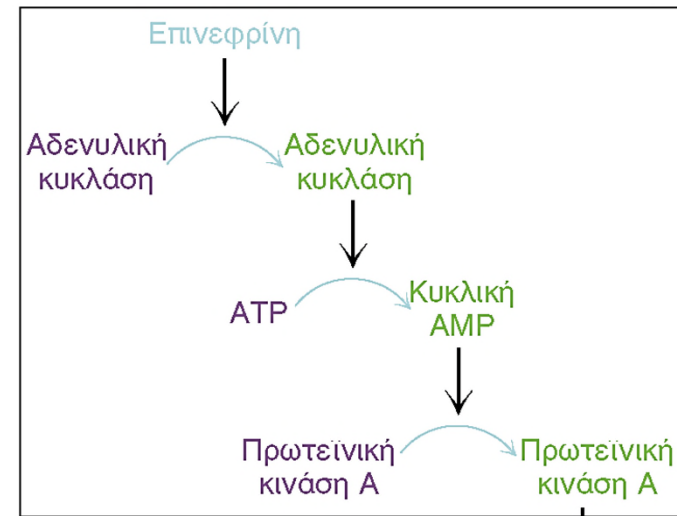
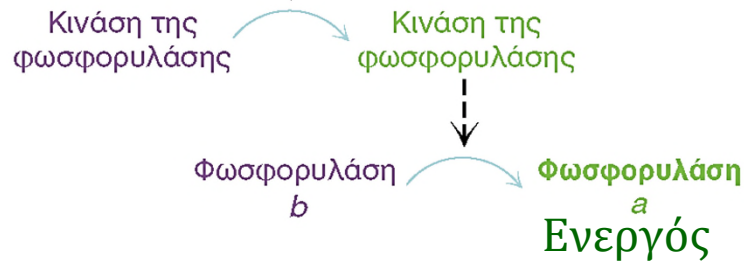
1. η κινάση της καζεΐνης
2. η εξαρτώμενη από AMP κινάση πρωτεϊνών
3. η PKA
4. η κινάση της συνθάσης του γλυκογόνου 3 (GSK3).



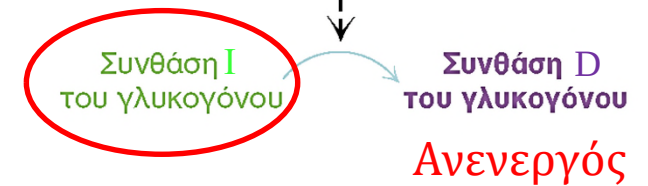
Η αποικοδόμηση και η σύνθεση του γλυκογόνου ρυθμίζονται αντίρροπα από τον καταρράκτη των αντιδράσεων που προκαλεί το cAMP μετά από το ορμονικό ερέθισμα.



(A)



(B)



Η πρωτεϊνική κινάση A (PKA):

- ✓ Φωσφορυλιώνει την **κινάση της φωσφορυλάσης**, οδηγώντας σε αποικοδόμηση του γλυκογόνου
- ✓ Φωσφορυλιώνει ταυτόχρονα και τη **συνθάση του γλυκογόνου**, καθιστώντας την έτσι ανενεργή.

Με ποιο τρόπο αντιστρέφεται η ενζυμική ενεργότητα των ενζύμων του μεταβολισμού του γλυκογόνου, ώστε να σταματά η αποικοδόμησή του και να μπορεί να αρχίσει η σύνθεση;

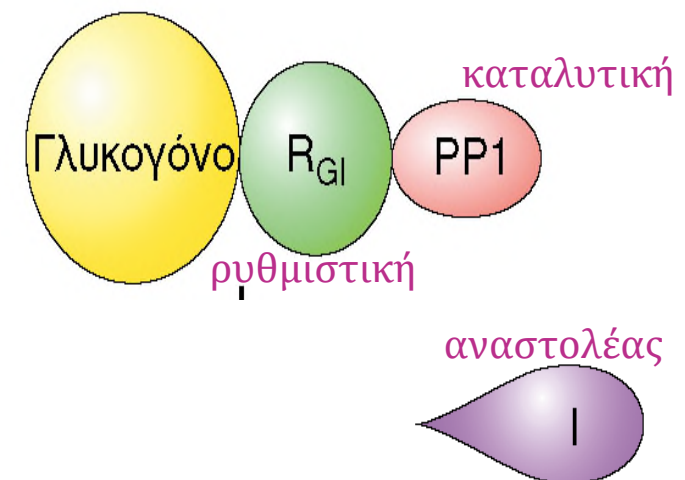
- Η υδρόλυση των φωσφορυλιωμένων καταλοίπων των ενζύμων του μεταβολισμού του γλυκογόνου γίνεται από την **πρωτεϊνική φωσφατάση 1 (PP1)**.

Η PP1 ταυτόχρονα:

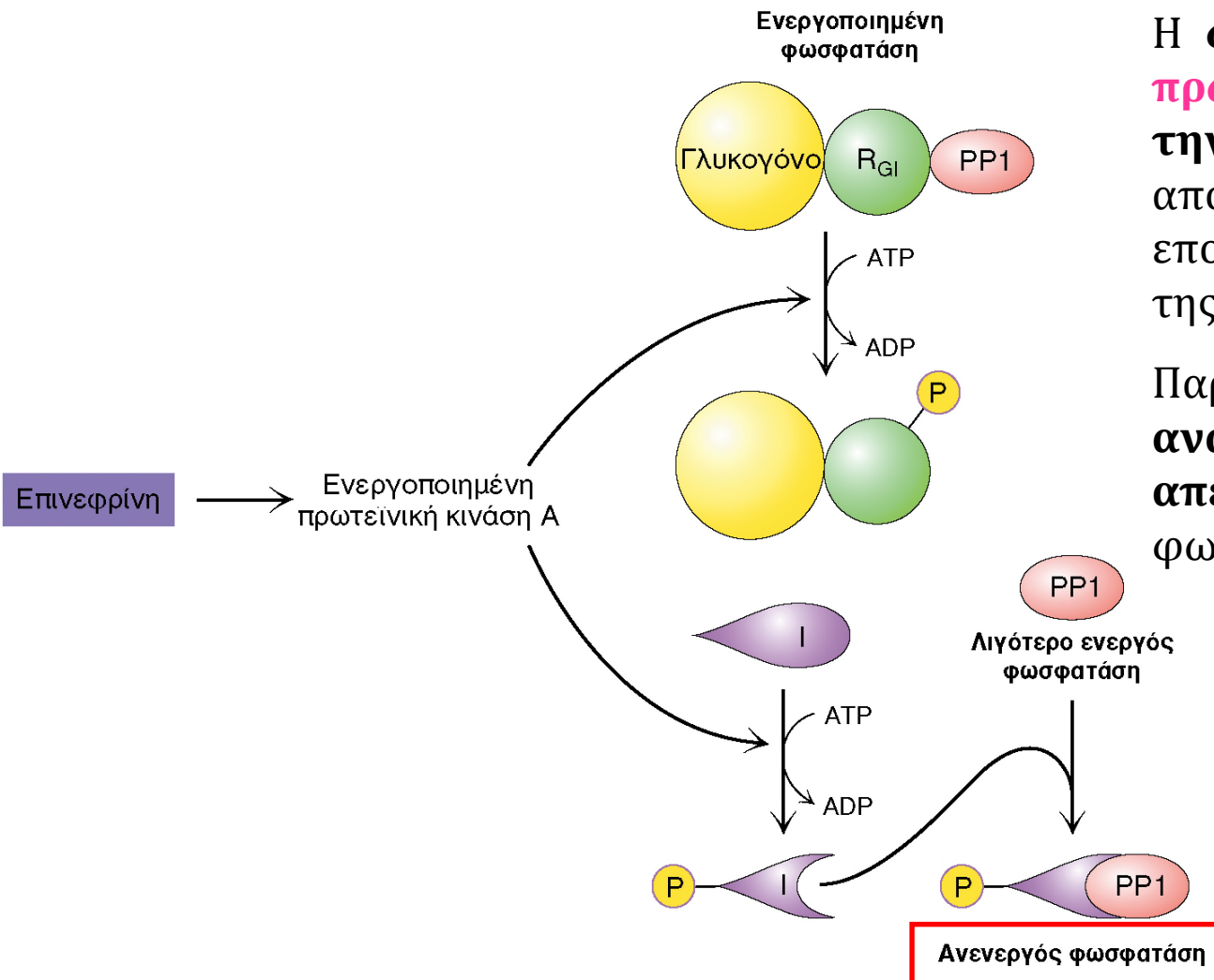
- **Απενεργοποιεί** (αποφωσφορυλιώνει) την **κινάση της φωσφορυλάσης** και τη **φωσφορυλάση α**.
- **Ενεργοποιεί** τη **συνθάση του γλυκογόνου D** με αποφωσφορυλίωση.

Το πλήρες σύμπλοκο της PP1 αποτελείται από τρία συστατικά:

1. την **καταλυτική** υπομονάδα
2. τη **ρυθμιστική** υπομονάδα R_{GI} , η οποία προσφέρει στην καταλυτική υπομονάδα υψηλή συγγένεια πρόσδεσης με το γλυκογόνο και τον αναστολέα I
3. τον “**αναστολέα**”, μια υπομονάδα που όταν φωσφορυλιωθεί αναστέλλει την ενεργότητα φωσφατάσης της PP1.



Ρύθμιση της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 1 (PP1)

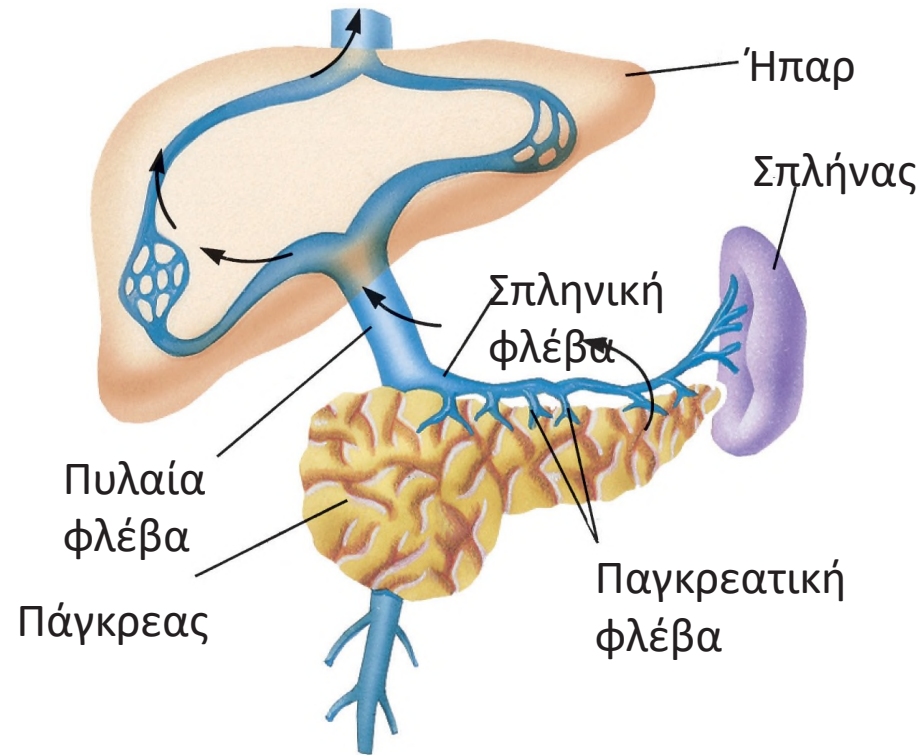


Η φωσφορυλίωση της R_{GI} από την **πρωτεϊνική κινάση Α** αποσυνδέει την καταλυτική υπομονάδα της PP1 από το σωματίδιο του γλυκογόνου, επομένως και από τα υποστρώματά της.

Παράλληλα η φωσφορυλίωση του αναστολέα I οδηγεί στην πλήρη απενεργοποίηση της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 1.

Πως σηματοδοτείται η σύνθεση και αναστέλλεται η ταυτόχρονη αποικοδόμηση του γλυκογόνου;

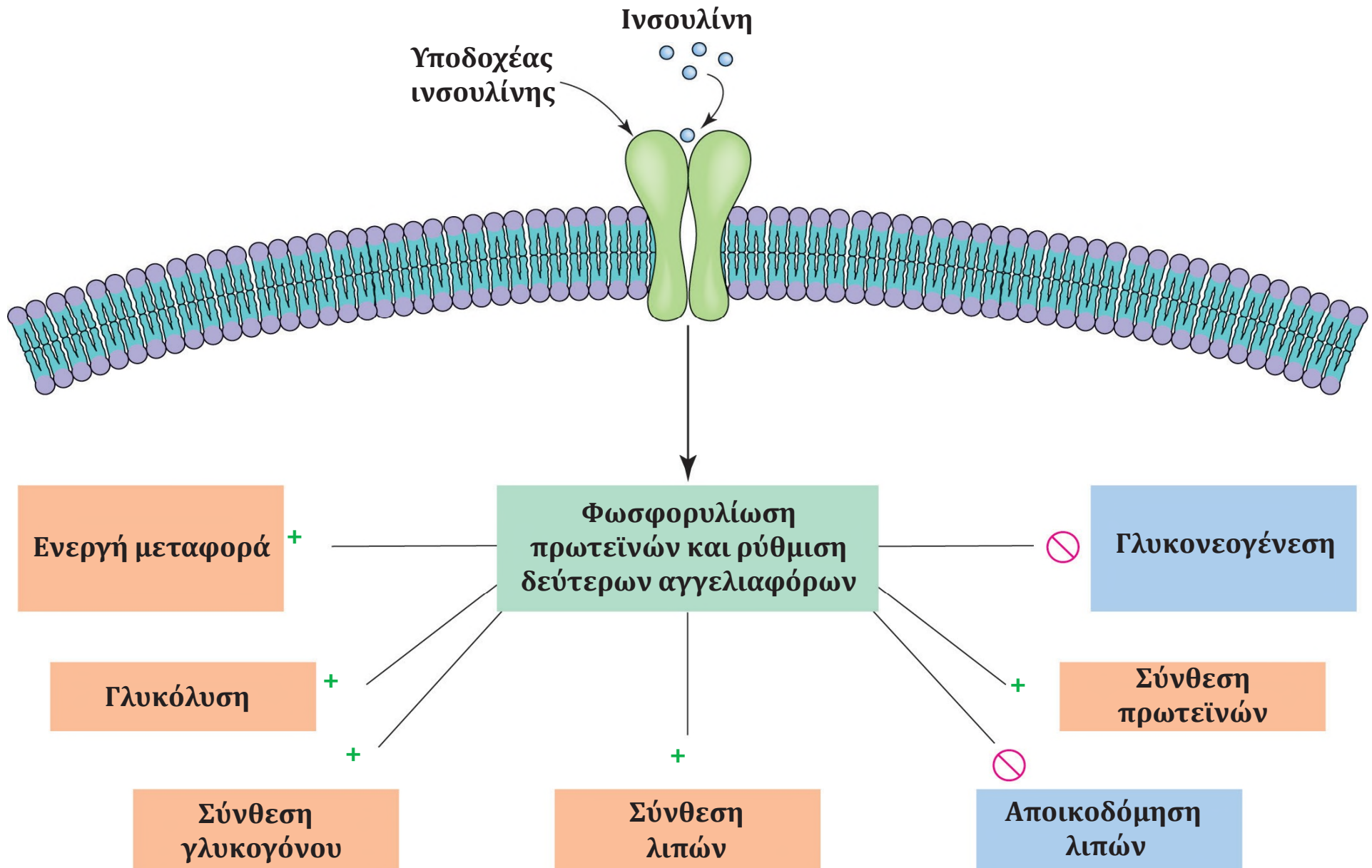
- Η έκκριση ινσουλίνης αποτελεί απόκριση σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.
- Η ινσουλίνη είναι μια πεπτιδορμόνη που εκκρίνεται από τα β -κύτταρα του παγκρέατος εντός των **νησίδων του Langerhans**.
- Όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αυξάνονται (για παράδειγμα μετά από ένα γεύμα), εκκρίνεται ινσουλίνη και μέσω της **πυλαίας φλέβας** διέρχεται από το ήπαρ και στη συνέχεια στο υπόλοιπο κυκλοφορικό σύστημα.



Η ινσουλίνη σε σύντομο χρόνο συμβάλλει στη μείωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης του αίματος με διάφορους τρόπους. Μεταξύ αυτών, **η ινσουλίνη διεγείρει τη σύνθεση και αναστέλλει την αποικοδόμηση του γλυκογόνου στο ήπαρ και στους μύς.**

Πυροδοτεί έναν **καταρράκτη κινασών πρωτεΐνης** που έχει ως αποτέλεσμα την μεταφορά γλυκόζης στους μύς, το ήπαρ και το λιπώδη ιστό, διεγείροντας διαδικασίες εξωκυττάρωσης που μετατοπίζουν τον GLUT4, έναν μεταφορέα γλυκόζης, από τα ενδοκυτταρικά κυστίδια στην πλασματική μεμβράνη.

Οι μεταβολικές επιδράσεις της ινσουλίνης



Ρόλος ινσουλίνης στο μεταβολισμό του γλυκογόνου

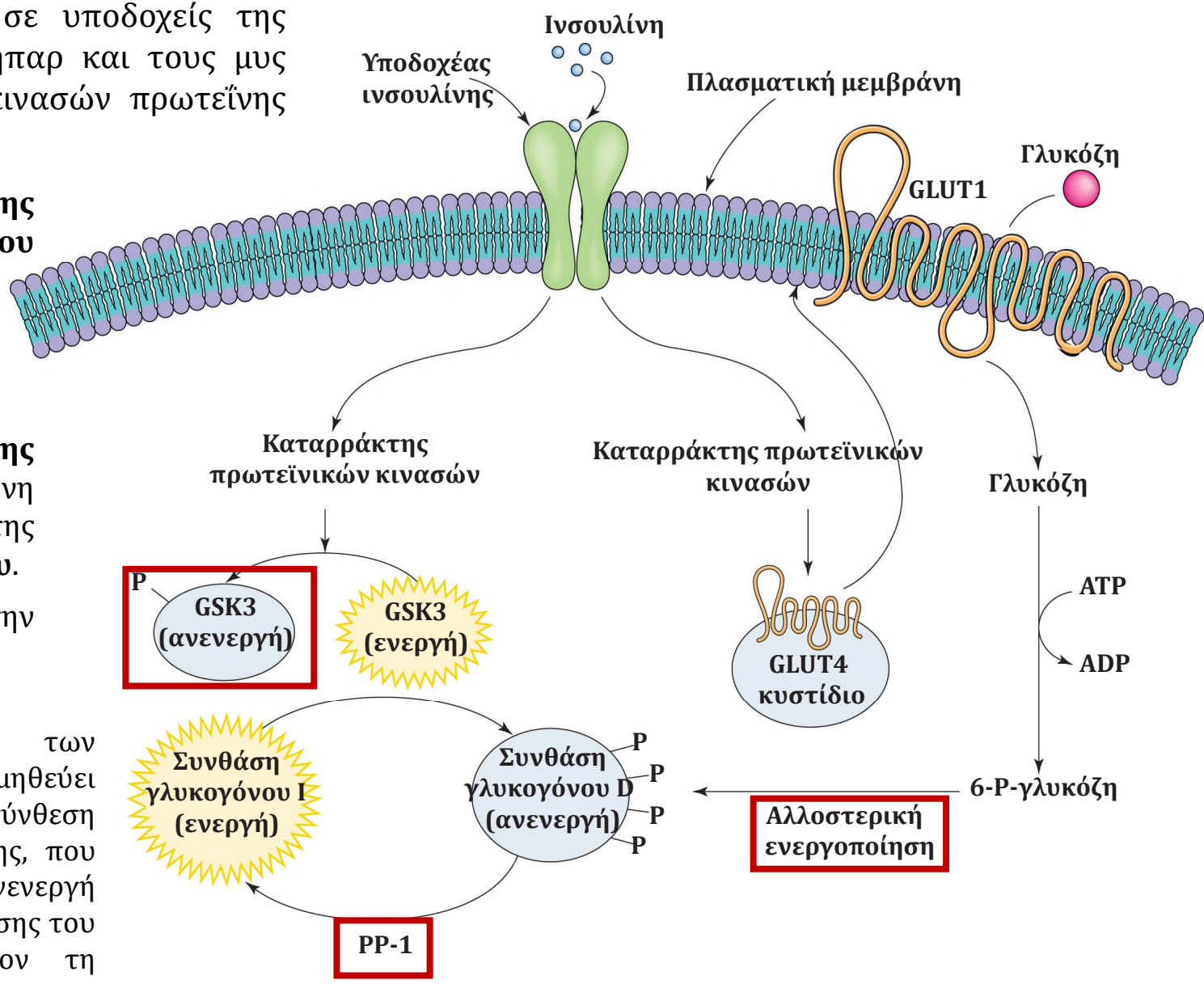
Η πρόσδεση της ινσουλίνης σε υποδοχείς της πλασματικής μεμβράνης στο ήπαρ και τους μυς πυροδοτεί έναν καταρράκτη κινασών πρωτεΐνης που περιλαμβάνουν:

- την **αδρανοποίηση** της **κινάσης της συνθάσης του γλυκογόνου GSK3**
- την **ενεργοποίηση** της **PP1**

Αποτέλεσμα:

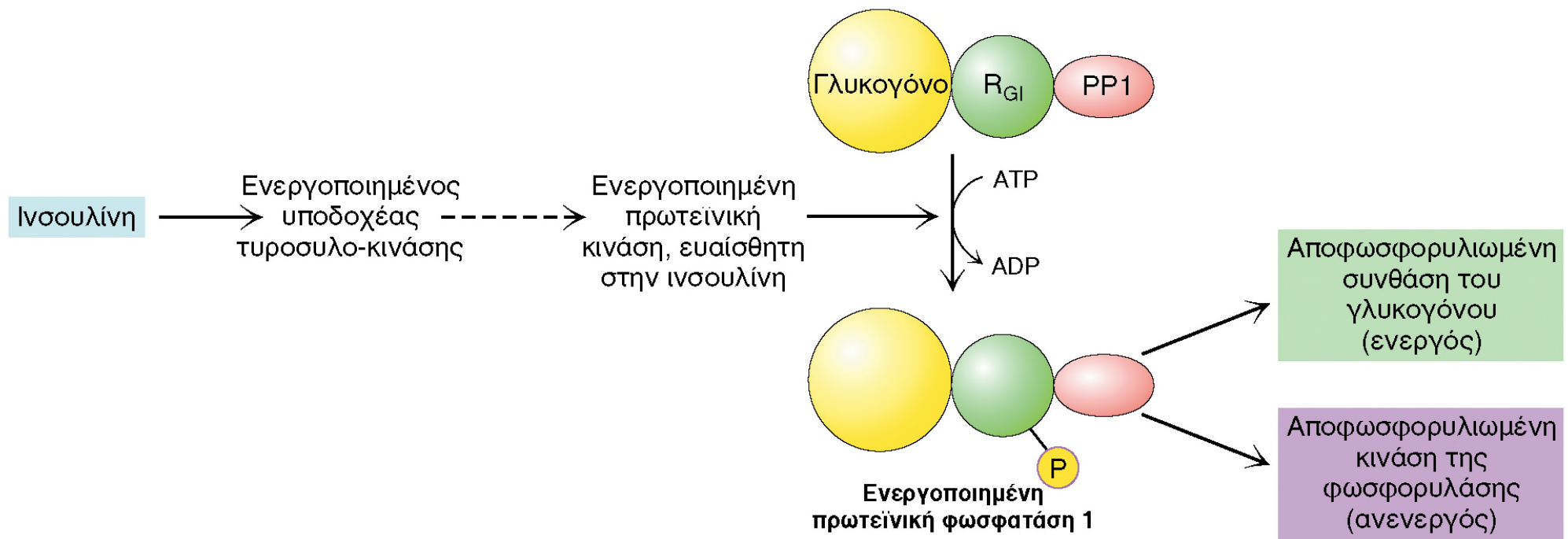
- 1. **ενεργοποίηση** της **συνθάσης του γλυκογόνου** με ταυτόχρονη **απενεργοποίηση** της **φωσφορυλάσης του γλυκογόνου**.
- 2. την προέλκυση του GLUT4 στην πλασματική μεμβράνη

Η πρόσληψη γλυκόζης μέσω των μεταφορέων GLUT1 και GLUT4 προμηθεύει το κύτταρο με υπόστρωμα για τη σύνθεση γλυκογόνου καθώς και 6P-γλυκόζης, που ενεργοποιεί αλλοστερικά την ανενεργή φωσφορυλιωμένη μορφή της συνθάσης του γλυκογόνου, προάγοντας επιπλέον τη σύνθεση του γλυκογόνου.

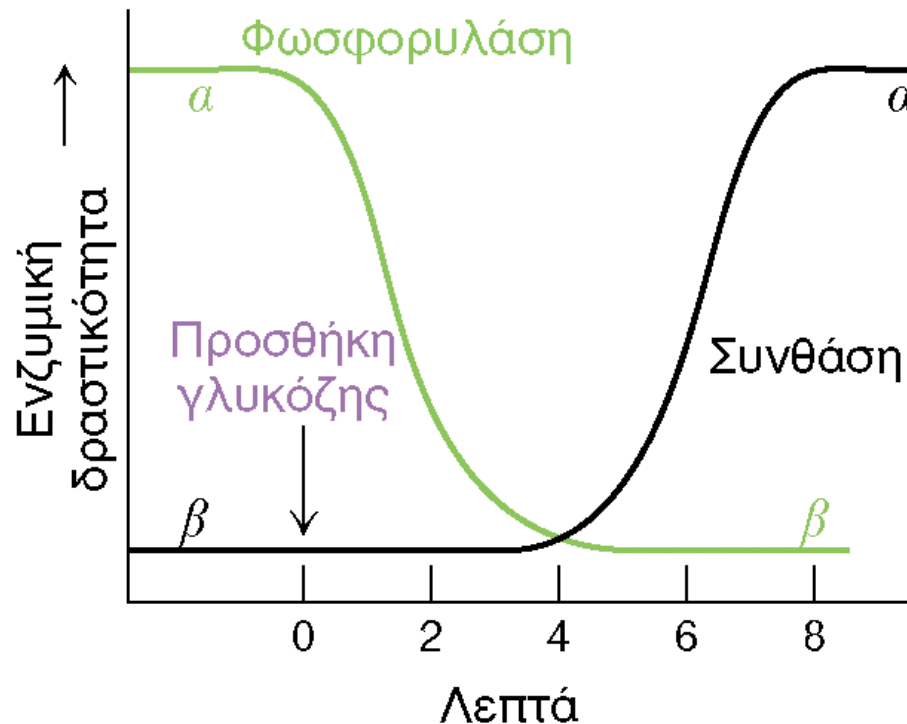


Πως η ινσουλίνη που οδηγεί στη διέγερση σύνθεσης του γλυκογόνου αναστέλλει ταυτόχρονα τον καταβολισμό του;

- Ο καταρράκτης των πρωτεϊνικών κινασών μετά τη δέσμευση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της οδηγεί σε **φωσφορυλίωση της υπομονάδας R_{GI} της πρωτεϊνικής φωσφατάσης PP1 σε μια θέση διαφορετική** από εκείνη που φωσφορυλιώνεται από την πρωτεϊνική κινάση A.
- Η φωσφορυλίωση αυτή οδηγεί στη σύνδεση της υπομονάδας R_{GI} με την PP1 και το γλυκογόνο. Έτσι, η **PP1 αποφωσφορυλιώνει την συνθάση του γλυκογόνου, την κινάση της φωσφορυλάσης** και την **φωσφορυλάση α**, προάγοντας την σύνθεση του γλυκογόνου και παρεμποδίζοντας την αποικοδόμησή του.



Η γλυκόζη του αίματος ρυθμίζει τον μεταβολισμό του ηπατικού γλυκογόνου



Η έγχυση της γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος οδηγεί στην ταχύτατη απενεργοποίηση της φωσφορυλάσης και ακολούθως στην ενεργοποίηση της συνθάσης του γλυκογόνου.

Η **ενεργειακή ομοιόσταση** στον οργανισμό απαιτεί τη συντονισμένη ρύθμιση τόσο μεταξύ των διαφόρων μεταβολικών δρόμων που μπορεί να ακολουθήσει η γλυκόζη, όσο και μεταξύ των διαφορετικών οργάνων.

Κυρίαρχο μέλημα είναι η **ομοιοστασία της γλυκόζης**, δηλαδή η διατήρηση ικανοποιητικών επιπέδων για την τροφοδοσία του εγκεφάλου, αλλά και προσαρμογή των υπόλοιπων ιστών σε άλλες πηγές ενέργειας ανάλογα με τις ανάγκες τους.

Οι μεταβολικοί δρόμοι της γλυκόζης στον ενεργειακό μεταβολισμό



Η συντονισμένη ενεργοποίηση ή καταστολή των κύριων μεταβολικών δρόμων στους διάφορους ιστούς επιτυγχάνεται με τη δράση δύο βασικών ορμονών:

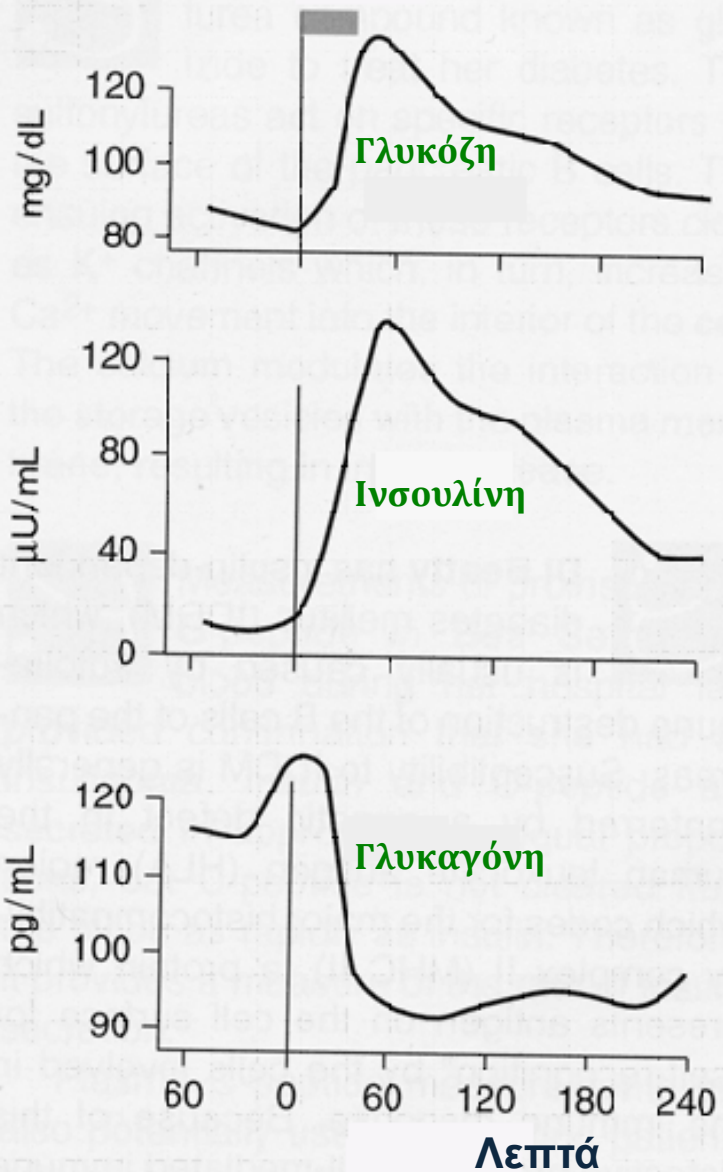
Ινσουλίνη

- Πεπτιδορμόνη
- Απελευθερώνεται από τα **β-κύτταρα** του παγκρέατος
- Απελευθερώνεται όταν η **συγκέντρωση της γλυκόζης** στο αίμα είναι **μεγάλη** (π.χ. μετά τη λήψη γευμάτων)
- Σηματοδοτεί την **αποθήκευση της γλυκόζης** (ως γλυκογόνο ή λίπος)
- Στοχεύει σε αρκετούς ιστούς.

Γλυκαγόνη

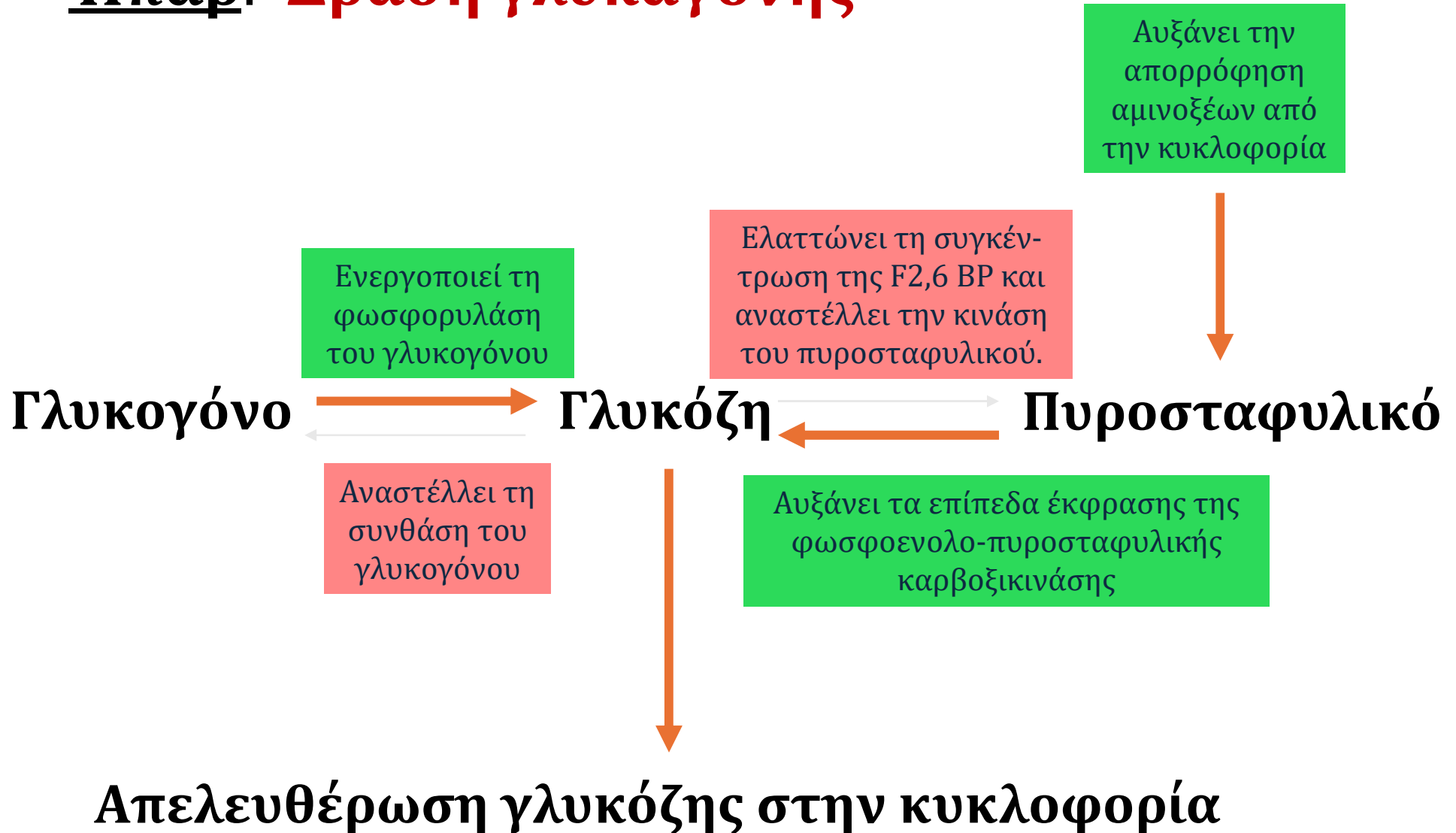
- Πεπτιδορμόνη
- Απελευθερώνεται από τα **α-κύτταρα** του παγκρέατος
- Απελευθερώνεται όταν η **συγκέντρωση της γλυκόζης** στο αίμα είναι **χαμηλή** (π.χ. κατάσταση νηστείας)
- Σηματοδοτεί την **απελευθέρωση της γλυκόζης**/λιπαρών οξέων
- Στοχεύει στο **ήπαρ** και στο **λιπώδη ιστό**.

Γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες



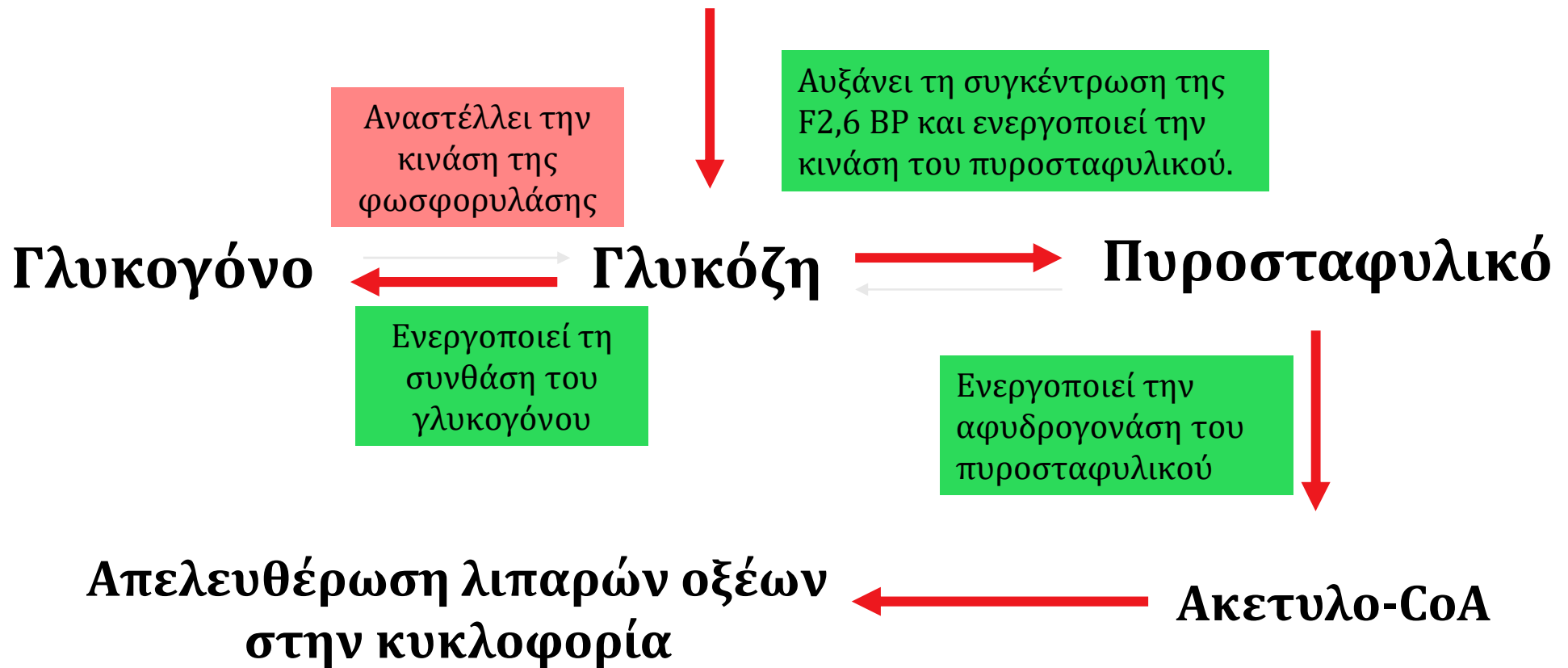
Τα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και γλυκαγόνης μετά τη λήψη γεύματος πλούσιου σε υδατάνθρακες.

Ήπαρ: Δράση γλυκαγόνης

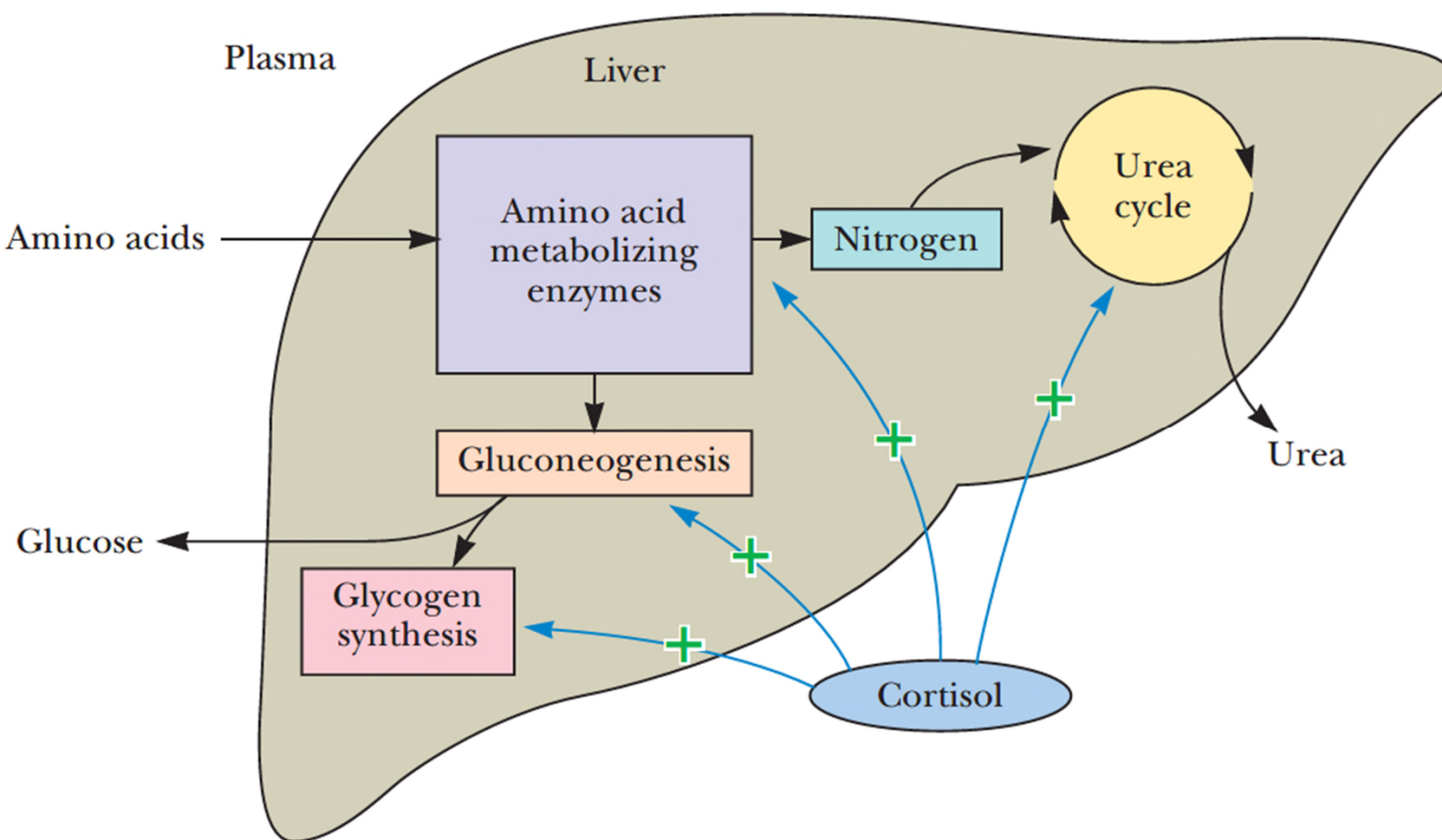


Ήπαρ: Δράση της ινσουλίνης

Γλυκόζη από την κυκλοφορία



Η επίδραση της κορτιζόλης και των γλυκοκορτικοειδών



1. Προωθεί τη διάσπαση των πρωτεϊνών
2. Μειώνει τη σύνθεση των πρωτεϊνών στον σκελετικό μυϊκό ιστό
3. Προωθεί τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ
4. Αυξάνει τη σύνθεση του γλυκογόνου

Γλυκαγόνη
(ήπαρ)

+ Adenylyl cyclase

Επινεφρίνη
(Σκελετικοί μύες)

cAMP ↑

+ cAMP-dependent protein kinase
(PKA)

Skeletal
muscle

Heart

⊖ PFK-2
+ F-2,6-BPase

F-2,6-BP ↓

⊖ PFK-1
+ F-1,6-BPase

⊖ Glycolysis
+ Gluconeogenesis

+ Blood glucose

+ Phosphorylase
kinase

+ Glycogen
phosphorylase

+ Glycogen
breakdown

+ GSK3

⊖ Glycogen
synthesis

+ PFK-2
⊖ F-2,6-BPase

F-2,6-BP ↑

+ PFK-1

+ Glycolysis

PFK-1
association with
actin

+ PFK-1

+ Glycolysis

Νόσοι που οφείλονται σε διαταραχές μεταβολισμού του γλυκογόνου

Γλυκογονιώσεις: Κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές που οφείλονται σε έλατωμένη ενεργότητα (λόγω μεταλλάξεων), ενζύμων που συμμετέχουν στην αποδομή του γλυκογόνου με συνέπεια αυξημένη ενδοκυττάρια εναπόθεση φυσιολογικού ή ανώμαλου από άποψη δομής γλυκογόνου.

Ανάλογα με το όργανο, στο οποίο γίνεται κατά προτίμηση η εναπόθεση του γλυκογόνου διακρίνονται: σε **ηπατικές** και **μυϊκές** γλυκογονιώσεις.

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 (λυσosomalτική)	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 διόγκωση του ήπατος. Ήπια υπογλυκαιμία.

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