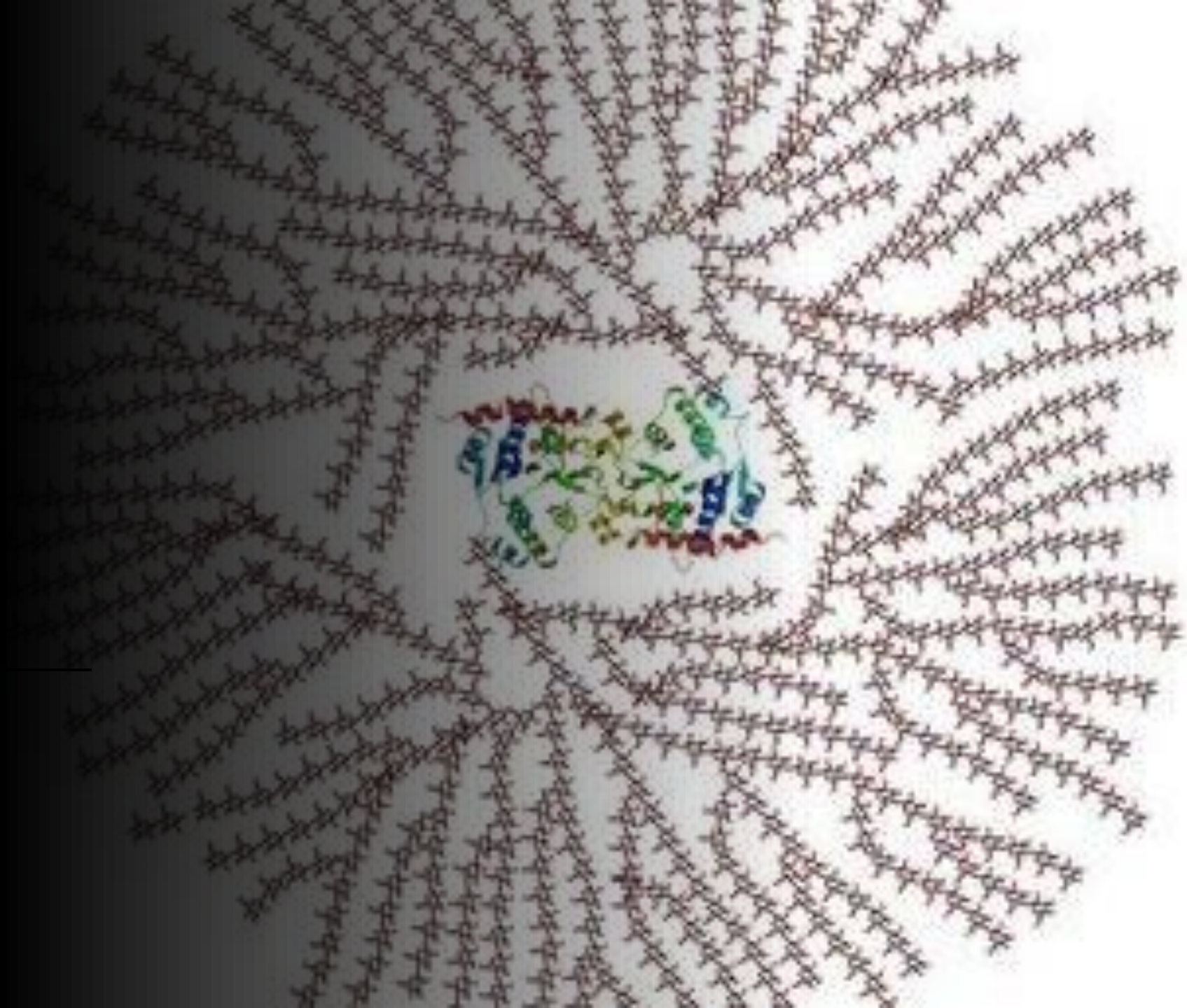
Γλυκογόνο

Παναγιώτης Σαράντης

Βιολόγος, MSc, PhD

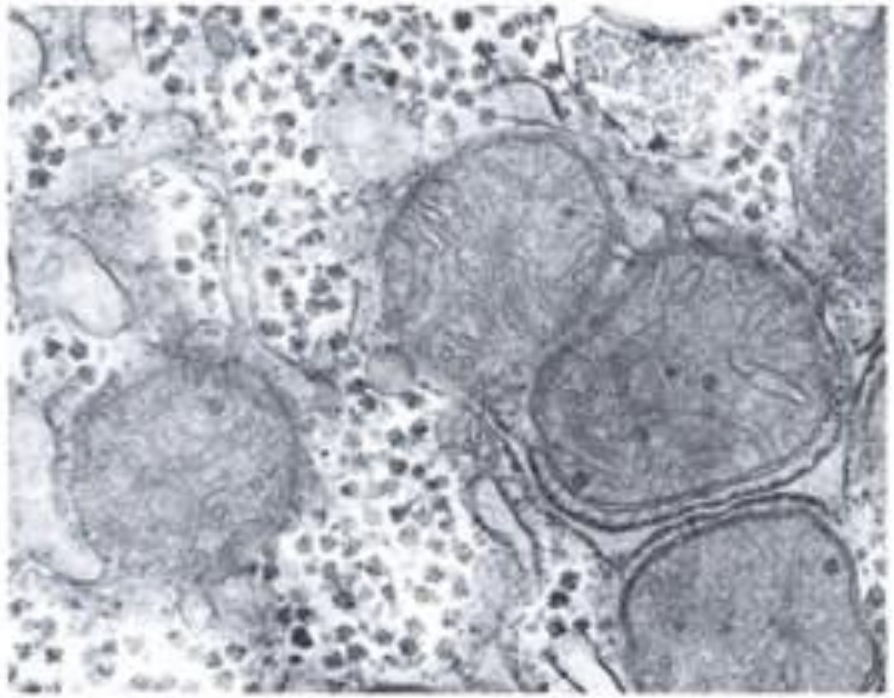



Γλυκογόνο,
άμυλο, σουκρόζη
Αποθήκευση
Γλυκόζη
Οξείδωση μέσω της οδού των φωσφορικών πεντοζών
Οξείδωση μέσω της γλυκόλυσης
5-φωσφορική ριβόζη
Πυροσταφυλικό

Γλυκογόνο

- Το **γλυκογόνο** είναι ένας διακλαδισμένος πολυσακχαρίτης της γλυκόζης, που λειτουργεί ως **αποθηκευτική μορφή υδατανθράκων**.
- Αποθηκεύεται σε κοκκία στο κυτταρόπλασμα κυρίως:
- στο **ήπαρ**: έως και **10% του βάρους του ιστού**
- στους **γραμμωτούς μύες**: **1–2% του βάρους του ιστού**

Μορφή Αποθήκευσης	Συγκέντρωση Γλυκόζης	Ωσμωτική Επίδραση
Ελεύθερη Γλυκόζη	~0.4 M	Υπερβολική πίεση → **ρήξη κυττάρου**
Γλυκογόνο	~0.01 M	Ωσμωτικά ασφαλές → **σταθερός όγκος**



Επίπεδο	Δομή	Περιγραφή
1	**β-σωματίδιο**	Πρωτογενές σωματίδιο με **~55.000 μόρια γλυκόζης**
2	**α-ροζέτα**	Σύμπλεγμα **20–40 β-σωματιδίων** σε μορφή ροζέτας
	Κοκκίο	Κυτταροπλασματικό σύνολο με α-ροζέτες και ένζυμα

- Τα κοκκία γλυκογόνου είναι **ορατά σε καλά θρεμμένα ζώα**.
- Μετά από **24 ώρες νηστείας**, **εξαφανίζονται** λόγω ενεργοποίησης της **γλυκαγονόλυσης**.
- Ο ρόλος τους στο ήπαρ είναι **η διατήρηση της γλυκόζης στο αίμα** μέσω αποδόμησης του γλυκογόνου.

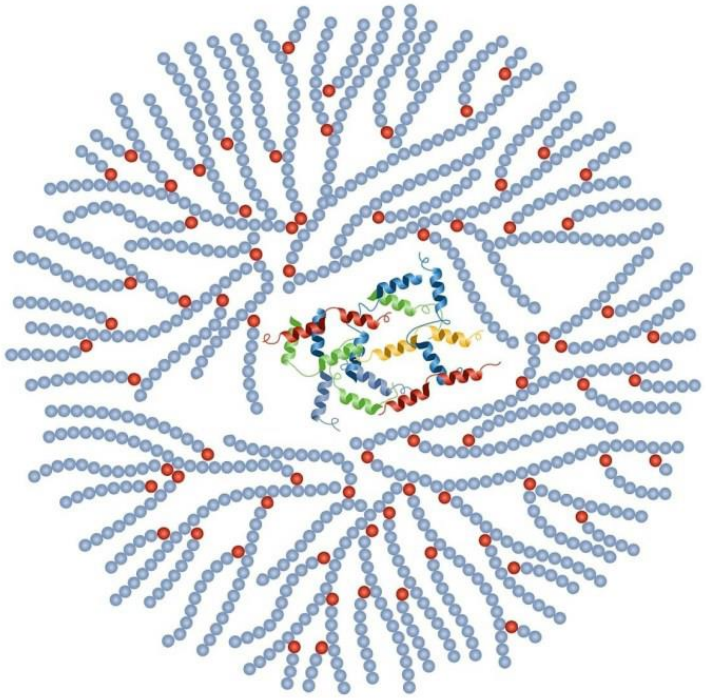
- Τα μεγάλα κοκκία δεν περιέχουν μόνο γλυκογόνο, αλλά αποτελούν **μεταβολικά ενεργά συμπλέγματα** που περιλαμβάνουν:
- **Γλυκογενίνη**→ πυρήνας σύνθεσης
- **Συνθάση γλυκογόνου**→ ένζυμο σύνθεσης γλυκογόνου
- **Φωσφορυλάση γλυκογόνου**→ ένζυμο αποικοδόμησης
- **Κινάση φωσφορυλάσης**→ ρυθμιστικό ένζυμο
- **Φωσφοπρωτεϊνική φωσφατάση 1(PP1)** → φωσφατάση που ρυθμίζει τη δραστηριότητα των ενζύμων
- **Ρυθμιστικές υπομονάδες** (π.χ. υπομονάδα G) → συνδέουν τα ένζυμα στο κοκκίο
- **Δομικές πρωτεΐνες** → σταθεροποίηση και οργάνωση του συμπλέγματος
- **Ορμονικοί υποδοχείς ή σηματοδοτικά μόρια** (έμμεσα) → π.χ. επίδραση ινσουλίνης, γλυκαγόνης

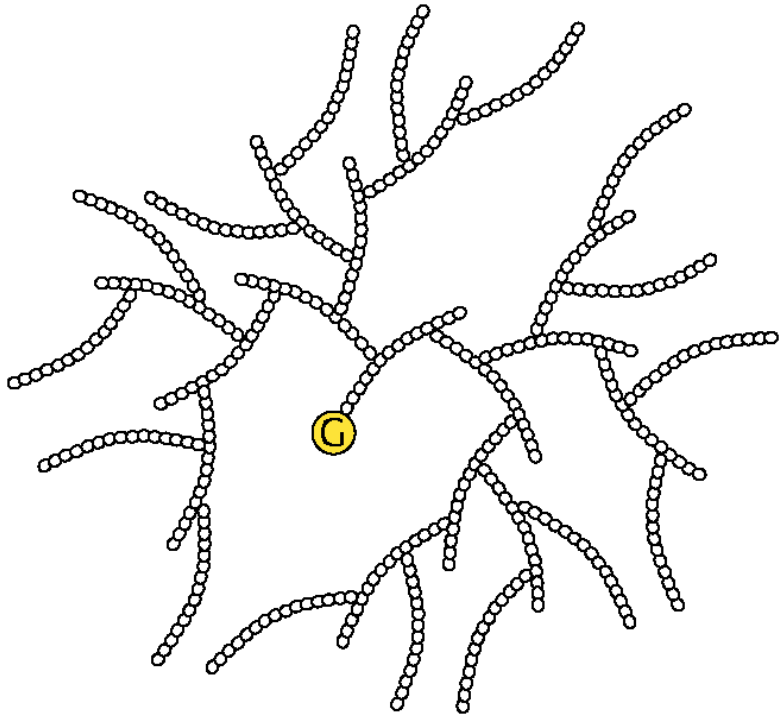
•Το **β-σωματίδιο** είναι η **βασική μονάδα αποθήκευσης γλυκαγόνου** στο κυτταρόπλασμα.
•Αποτελείται από **αλυσίδες γλυκόζης** που εκτείνονται **ομόκεντρα σε επίπεδα (tiers)**.

Ιδιότητα	Τιμή / Περιγραφή
Μήκος κάθε αλυσίδας	**12–14 μόρια γλυκόζης**
Συνολικός αριθμός επιπέδων	**12 tiers**
Συνολικός αριθμός γλυκοζών	**~55.000 μόρια γλυκόζης** ανά β-σωματίδιο

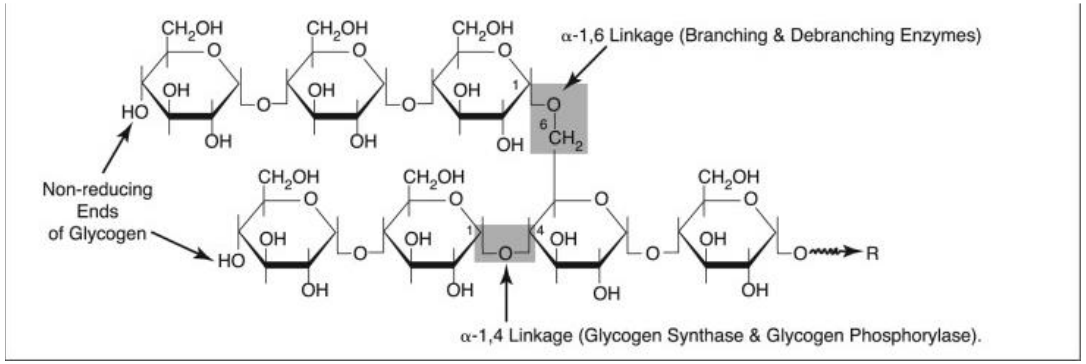
Εγκάρσια Τομή Β-Σωματιδίου Γλυκογόνου

- Οι αλυσίδες ξεκινούν από τον πυρήνα (συνήθως γύρω από τη **γλυκογενίνη**) και **εκτείνονται ακτινωτά**.
- Κάθε νέο επίπεδο περιλαμβάνει **περισσότερες αλυσίδες**, με **γεωμετρική αύξηση** του αριθμού των γλυκοζών.





- Η **δομή σε tiers** επιτρέπει:
- **Πυκνή αποθήκευση** γλυκόζης σε μικρό όγκο
- **Ταχεία πρόσβαση** για σύνθεση και αποδόμηση
- **Ελαχιστοποίηση ωσμωτικής πίεσης**, καθώς το β-σωματίδιο λειτουργεί ως μία ωσμωτική μονάδα



Δεσμός	Θέση	Ρόλος στη Δομή Γλυκαγόνου
α-1,4 γλυκοζιτικός	Μεταξύ C1 και C4	**Επιμήκυνση** της γραμμικής αλυσίδας
α-1,6 γλυκοζιτικός	Μεταξύ C1 και C6	**Δημιουργία διακλαδώσεων** κάθε ~8–12 γλυκόζες

Γλυκοζιτικοί Δεσμοί στο Γλυκογόνο

- Η **γλυκογενίνη** ξεκινά τη σύνθεση, προσθέτοντας γλυκόζες μέσω **α-1,4 δεσμών**.
- Κάθε ~8–12 γλυκόζες, ένα ένζυμο διακλάδωσης (glycogen branching enzyme) εισάγει **α-1,6 δεσμό**, δημιουργώντας **νέα διακλαδισμένη αλυσίδα**.
- Το αποτέλεσμα είναι μια **πυκνά διακλαδισμένη, σφαιρική δομή** που επιτρέπει:
- **Γρήγορη σύνθεση και αποδόμηση**
- **Αποθήκευση μεγάλης ποσότητας γλυκόζης με ελάχιστο ωσμωτικό φορτίο**

Κατανομή και Ρόλος του Γλυκογόνου στους Ιστούς

- Οι **βασικοί μηχανισμοί** σύνθεσης (γλυκαγονογένεση) και αποδόμησης (γλυκαγονόλυση) είναι **κοινοί** σε ήπαρ και μύες.
- Ωστόσο, τα **ένζυμα είναι διαφοροποιημένα**:
  - Στο **ήπαρ**: η γλυκόζη που απελευθερώνεται μπορεί να εισέλθει στην κυκλοφορία.
  - Στους **μύες**: η γλυκόζη χρησιμοποιείται **τοπικά** για παραγωγή ATP.

Ιστός	Ποσοστό Γλυκαγόνου	Λειτουργία
Γραμμωτοί μύες	~1–2% του βάρους	**Άμεση πηγή ενέργειας** για **αερόβιο και αναερόβιο μεταβολισμό**
Ήπαρ	~10% του βάρους	**Αποθήκη γλυκόζης** για **άλλους ιστούς** όταν η γλυκόζη στο αίμα είναι χαμηλή (π.χ. μεταξύ γευμάτων, νηστεία)

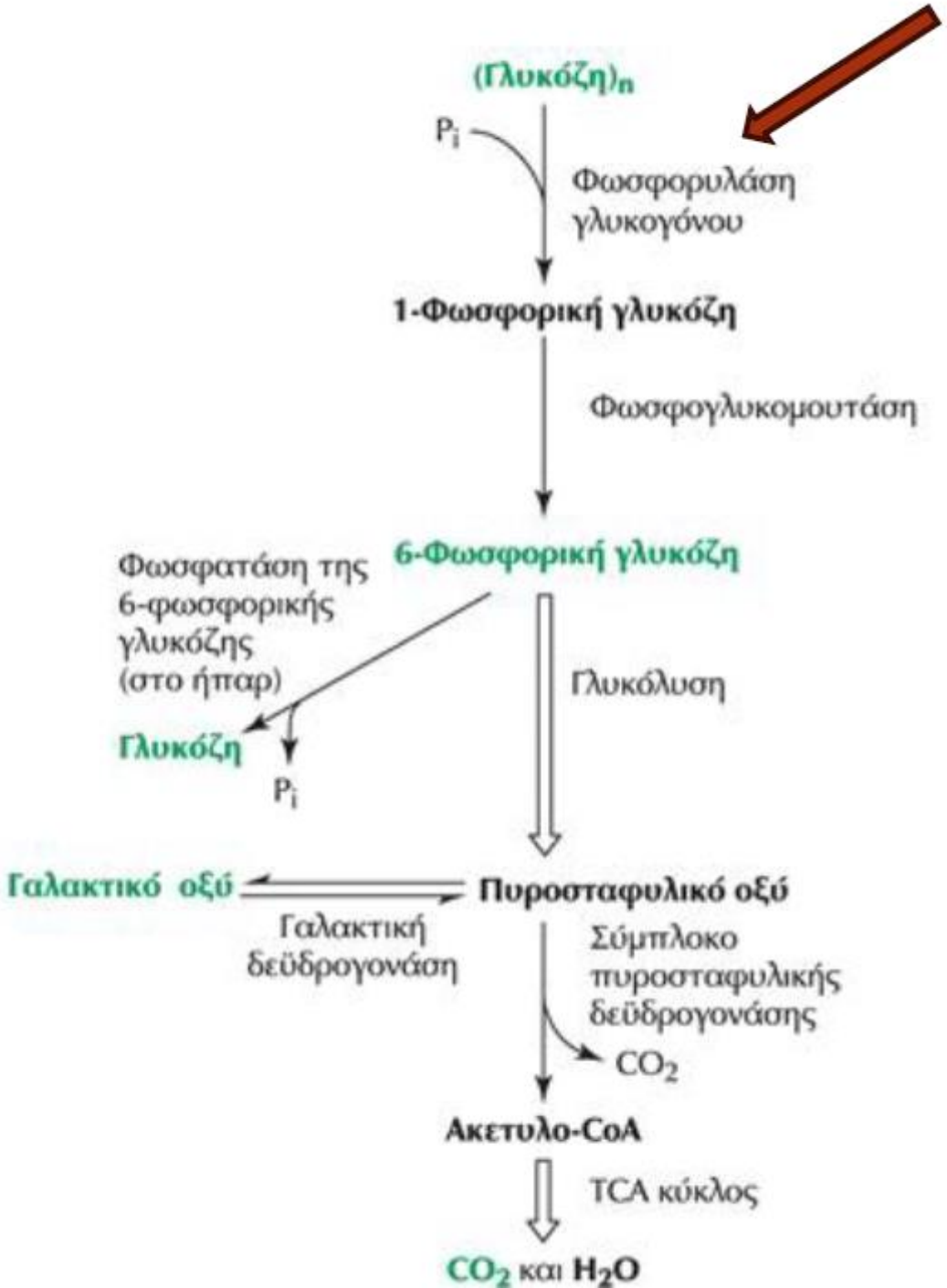
- Υπάρχει **δυνατότητα πρόσληψης γλυκογόνου από την τροφή**.
- Στο **έντερο**, το γλυκαγόνο **υδρολύεται** από πεπτικά ένζυμα (π.χ. αμυλάσες) σε **γλυκόζη και ολιγοσακχαρίτες**, οι οποίοι απορροφώνται και χρησιμοποιούνται ή αποθηκεύονται.

Αποδόμηση Γλυκογόνου

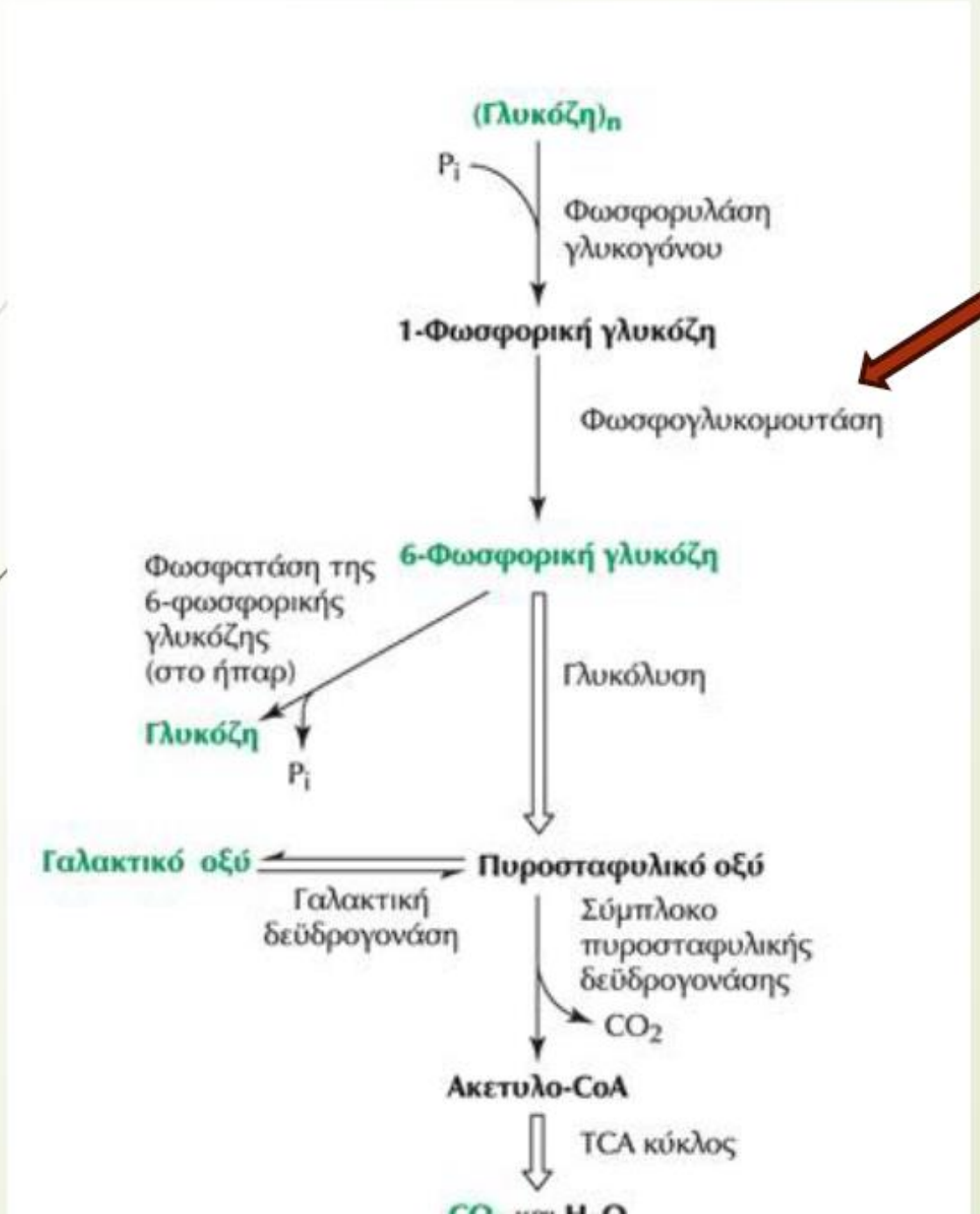
- Η αποδόμηση του γλυκογόνου είναι **επαναλαμβανόμενη διαδικασία**: Το ένζυμο **αφαιρεί διαδοχικά μόρια γλυκόζης** από τις αλυσίδες **μέχρι να φτάσει στο τέταρτο μόριο πριν από σημείο διακλάδωσης**.

•Στο **ήπαρ**, η γλυκοζο-6-φωσφορική μπορεί να **αποφωσφορυλιωθεί** και να **εισέλθει στην κυκλοφορία**.
•Στους **μύες**, χρησιμοποιείται **τοπικά για παραγωγή ATP** μέσω γλυκόλυσης.
•Η **αποδιακλαδωτική φάση** είναι απαραίτητη για την πλήρη πρόσβαση στις γλυκόζες που βρίσκονται σε διακλαδώσεις.

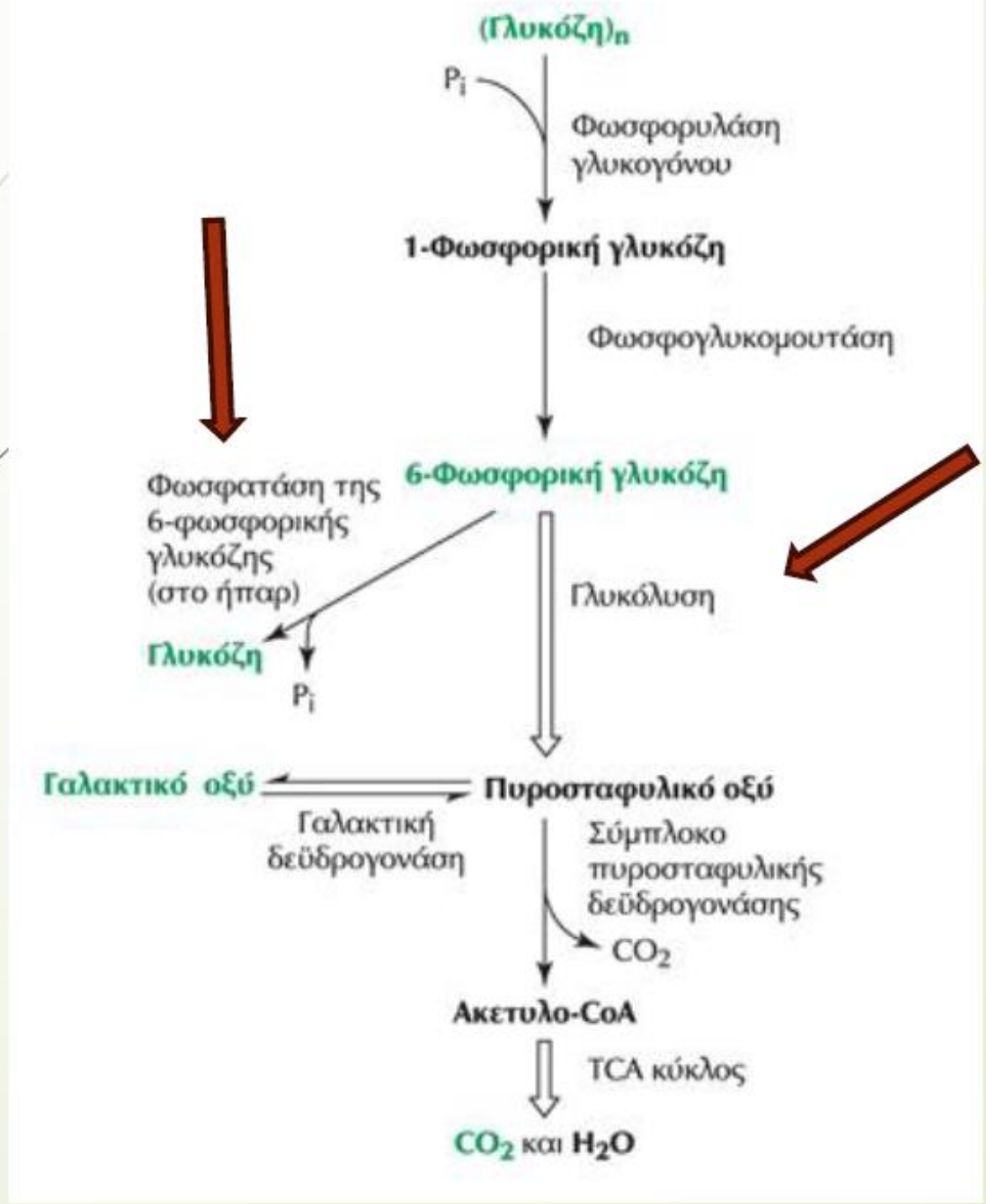
Ένζυμο	Ρόλος	Ιστός
Γλυκογονοφωσφορυλάση	Αφαιρεί γλυκόζη ως **γλυκοζο-1-φωσφορική** από αλυσίδες με **α-1,4 δεσμούς**	Ήπαρ & Μύες
Αποδιακλαδωτικό ένζυμο (oligo(α1→6)→(α1→4) glucantransferase)	Μεταφέρει 3 γλυκόζες από διακλάδωση και **υδρολύει τον α-1,6 δεσμό**	Ήπαρ & Μύες
Φωσφογλυκομουτάση	Μετατρέπει τη **γλυκοζο-1-φωσφορική σε γλυκοζο-6-φωσφορική**, έτοιμη για χρήση ή εξαγωγή	Ήπαρ & Μύες



- **Φωσφορυλάση γλυκογόνου**: εναρκτήριο ένζυμο
- Χρησιμοποιείται η Pi για να διασπάσει α-1,4-γλυκοζιτικούς δεσμούς
- Αποδίδει 1-φωσφορική γλυκόζη
- Τερματικά άκρα του γλυκογόνου



- **Φωσφογλυκομουτάση**: δεύτερο βήμα
- Μετατρέπει την 1-φωσφορική γλυκόζη σε 6-φωσφορική γλυκόζη



- **Αναλόγως τον ιστό:**
- **Ήπαρ:** υδρόλυση σε γλυκόζη από τη φωσφατάση της 6-P-γλυκόζης
- **Περιφερικοί ιστοί**: η 6-P-γλυκόζη μπαίνει στη γλυκόλυση
- Γαλακτικό οξύ στις λευκές μυικές ίνες
- Πλήρης οξείδωση στις ερυθρές μυικές ίνες

- **Ερυθρές (τύπου Ι, slow-twitch):**
- Πλούσιες σε μιτοχόνδρια και μυοσφαιρίνη.
- Χρησιμοποιούν κυρίως αερόβιο μεταβολισμό.
- Ανθεκτικές στην κόπωση, κατάλληλες για παρατεταμένη δραστηριότητα π.χ. μαραθώνιος).
- **Λευκές (τύπου ΙΙ, fast-twitch):**
- Λιγότερα μιτοχόνδρια και μυοσφαιρίνη.
- Χρησιμοποιούν κυρίως αναερόβιο μεταβολισμό.
- Ισχυρές αλλά κουράζονται γρήγορα (π.χ. σπριντ).

Ήπαρ

•Όταν η **γλυκόζη στο αίμα πέφτει** (π.χ. μεταξύ γευμάτων, νηστεία), το ήπαρ **απελευθερώνει γλυκόζη**.

•Η **γλυκοζο-6-φωσφατάση** στον αυλό του **ενδοπλασματικού δικτύου (ΕΔ)** υδρολύει τη γλυκοζο-6-φωσφορική.

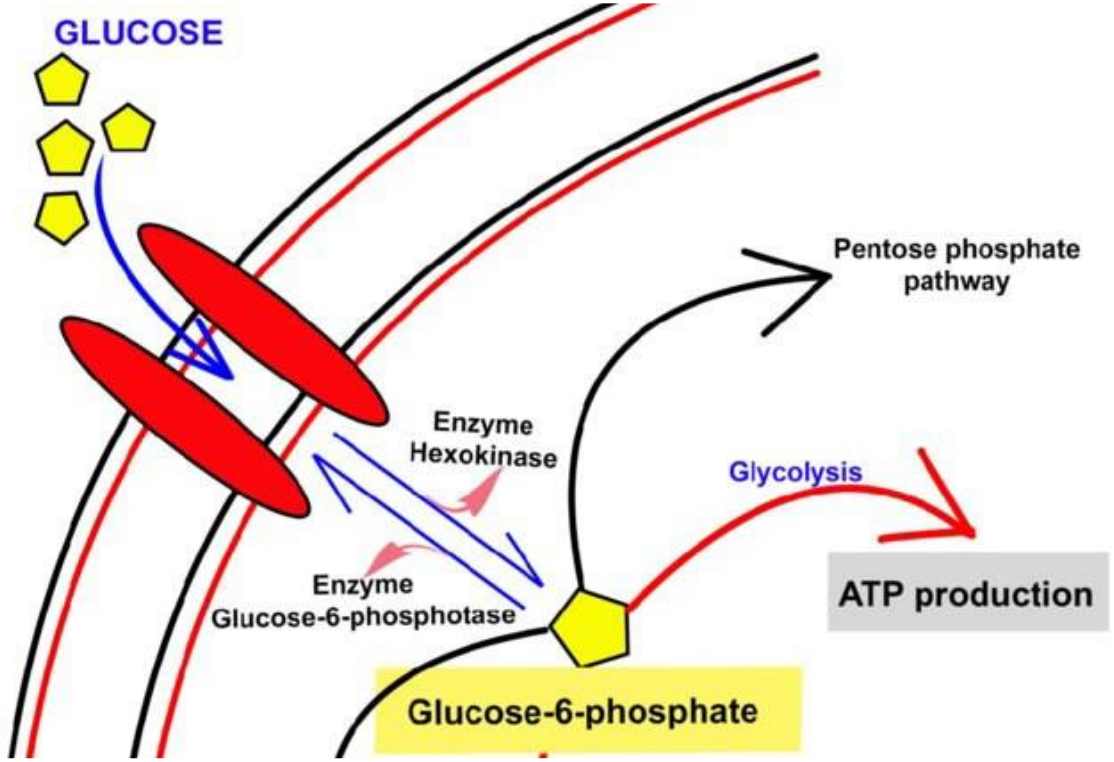
•Η **γλυκόζη μεταφέρεται μέσω GLUT2** στην κυκλοφορία για χρήση από άλλους ιστούς.

Γραμμωτοί Μύες

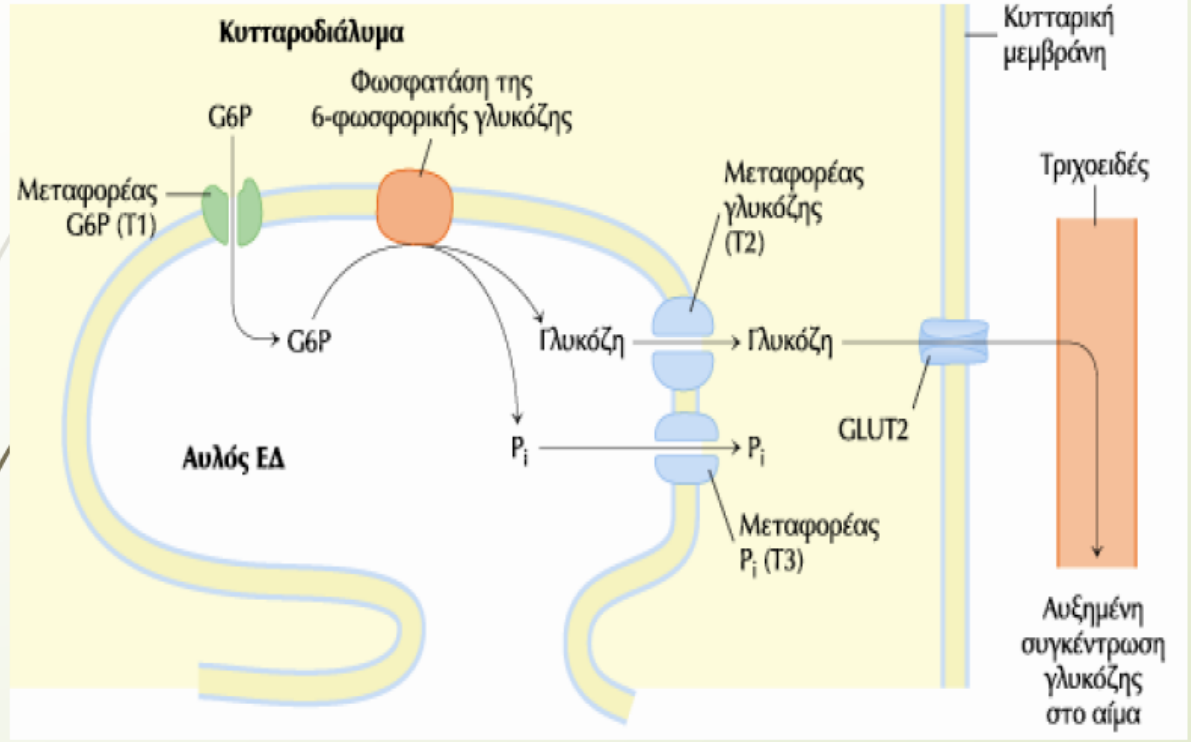
•**Η γλυκοζο-6-φωσφορική** δεν εξέρχεται από το μυϊκό κύτταρο.

•Χρησιμοποιείται **τοπικά** για παραγωγή ενέργειας μέσω **αερόβιας ή αναερόβιας γλυκόλυσης**.

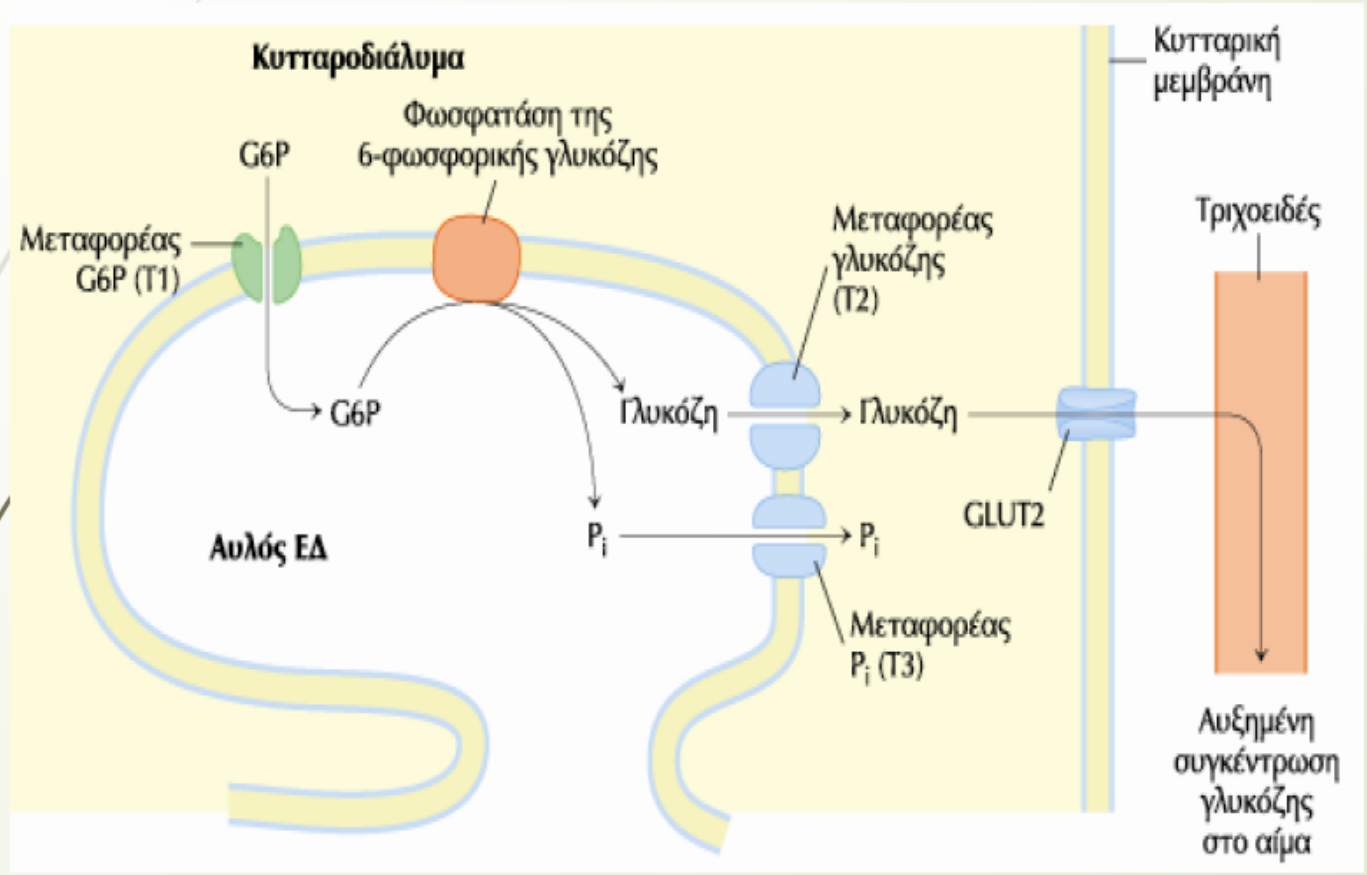
•Δεν υπάρχει **γλυκοζο-6-φωσφατάση** στους μύες → **δεν απελευθερώνεται γλυκόζη στο αίμα**.



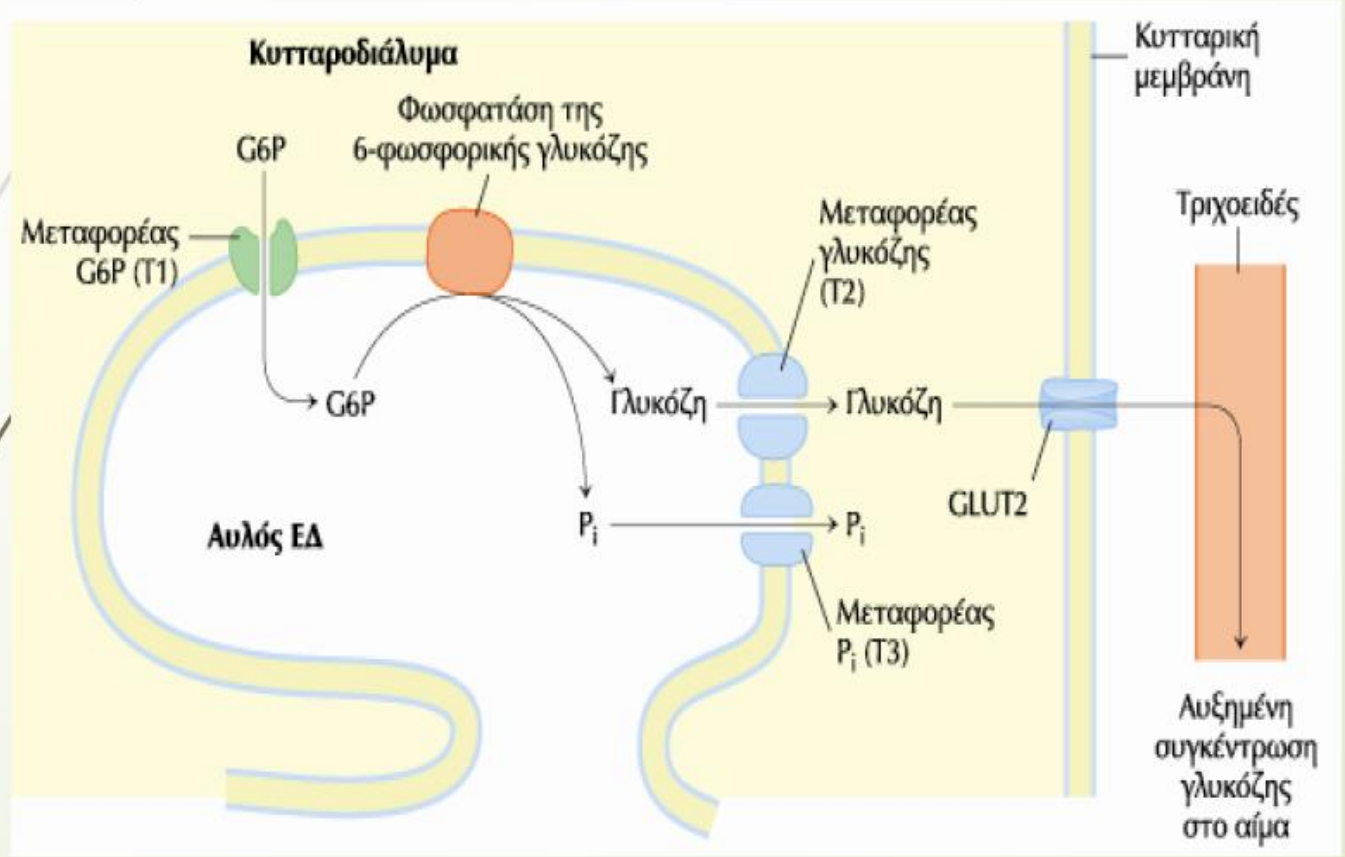
Αποικοδόμηση γλυκογόνου - γλυκογονόλυση



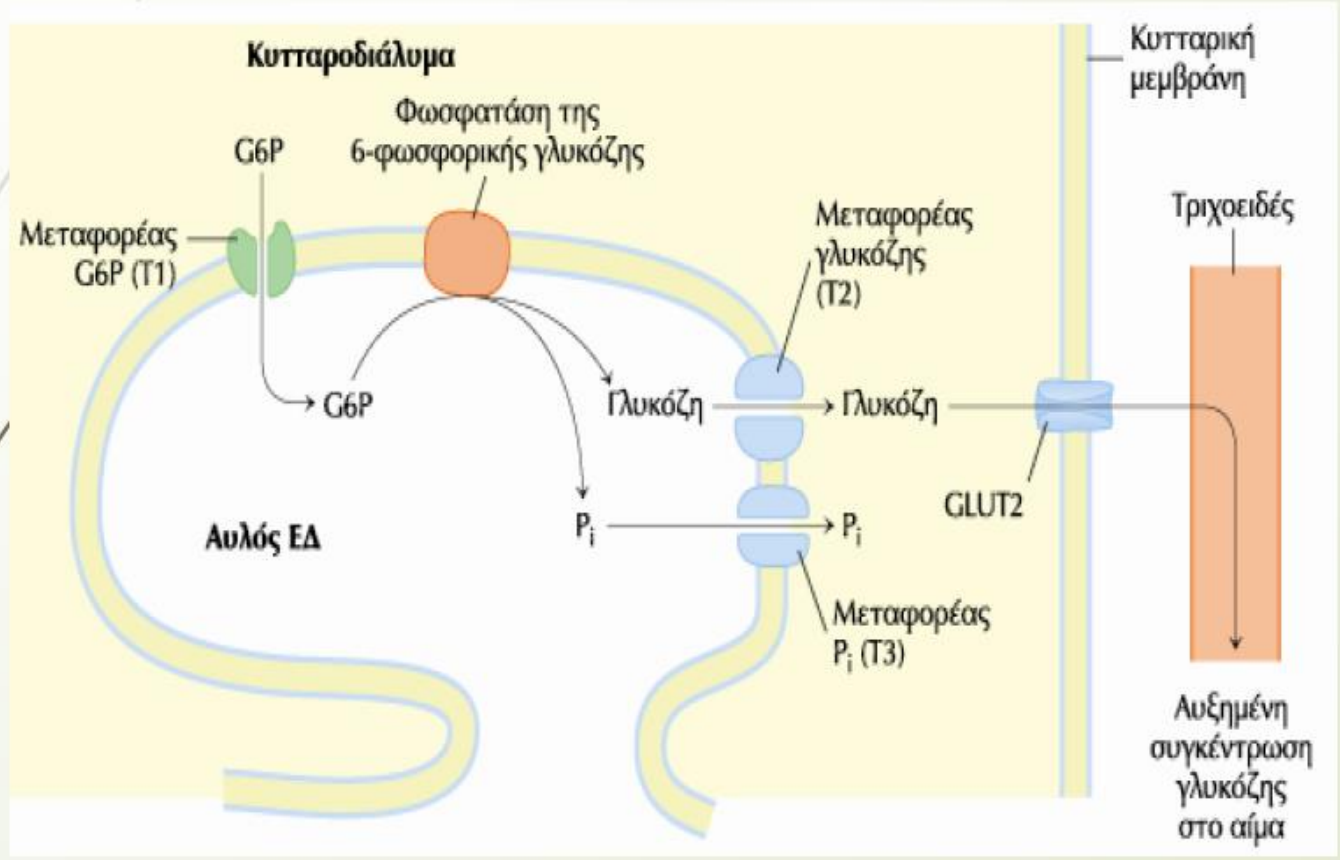
- Έλλειψη φωσφατάσης 6-P-γλυκόζης
- Έλλειψη του μεταφορέα για τη μετατόπιση μέσα στο Ε.Δ.
- **Αποθηκευτική νόσος του γλυκογόνου τύπου 1 – ν. Von Gierke**



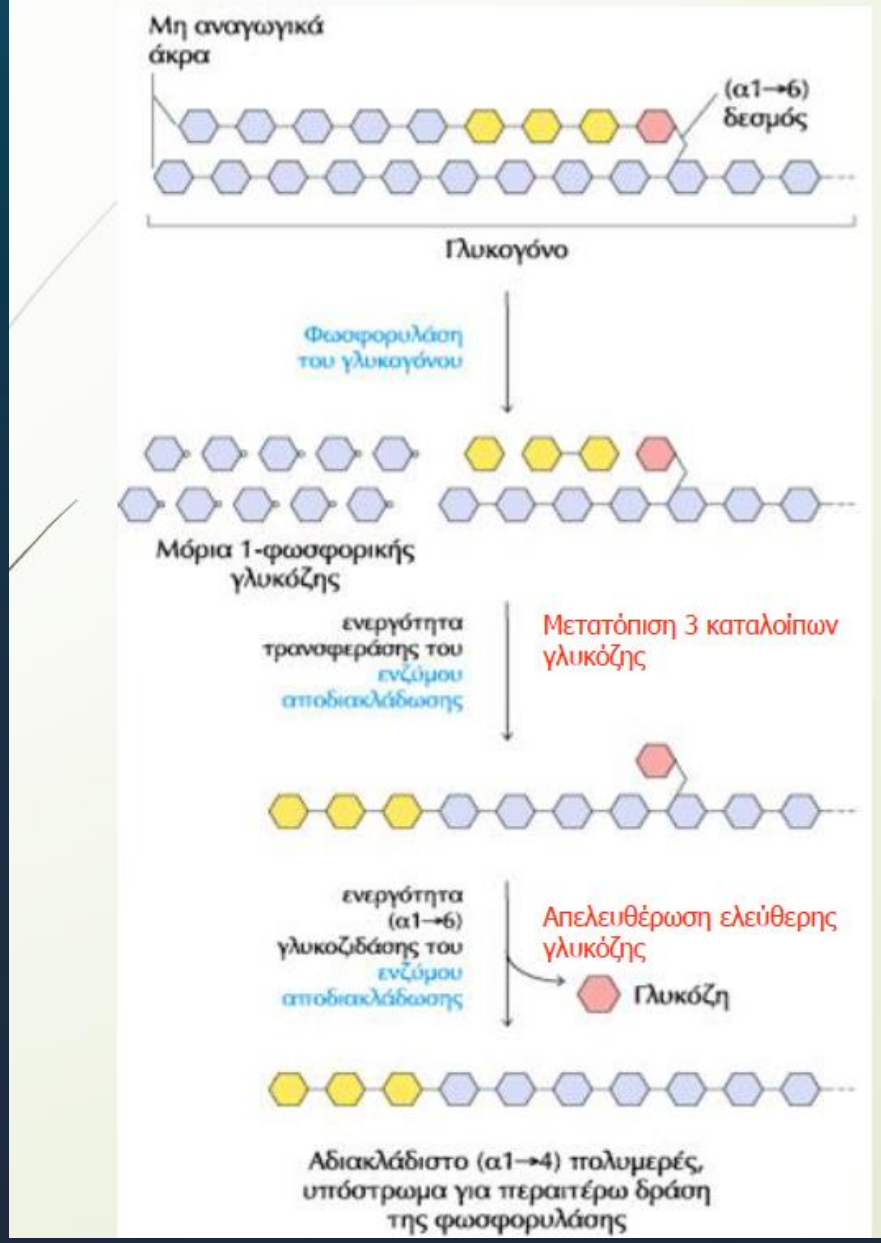
- **Έλλειψη φωσφατάσης 6-P-γλυκόζης (τύπος Ια)**
- **Έλλειψη του μεταφορέα της 6-P-γλυκόζης (τύπος Ιβ)**
- 1/200.000
- Αυτοσωμικό υπολειπόμενο



- **Υπογλυκαιμία νηστείας** (απελευθερώνει μερική ποσότητα γλυκόζης με τη λειτουργία του ενζύμου αποδιακλάδωσης)
- **Γαλακτική οξαιμία** (το ήπαρ δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά το γαλακτικό οξύ για γλυκονεογένεση)
- **Παράγει γαλακτικό οξύ ως αποτέλεσμα στην έκκριση γλυκαγόνης** (επειδή λείπει το ένζυμο δεν απελευθερώνεται γλυκόζη)

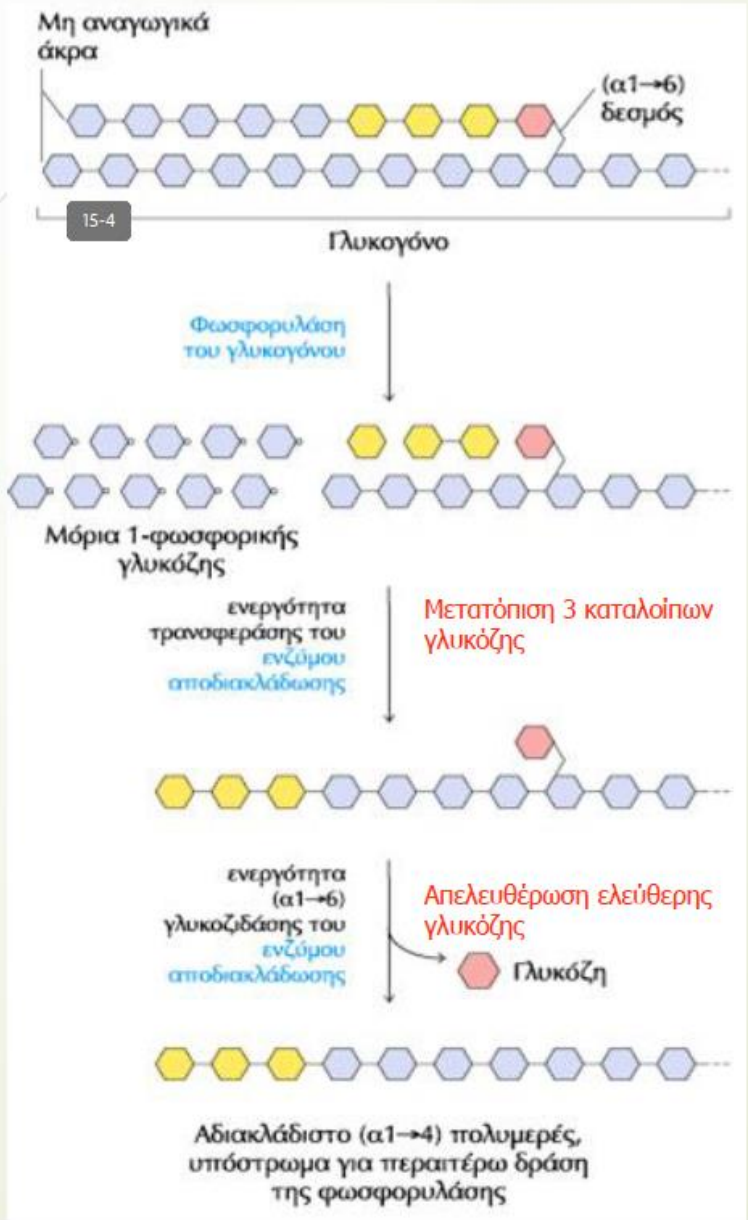


- **Υπερουριχαιμία** (αυξημένη αποικοδόμηση πουρινών στο ήπαρ) – ουρική αρθρίτιδα
- **Υπερλιπιδαιμία** (ως αντίδραση στη γλυκαγόνη περιέχει γαλακτικό οξύ)
- **Αντιμετώπιση:** χορήγηση υδατανθράκων – έγχυση υδατανθράκων στον ύπνο με ρινογαστρικό σωλήνα



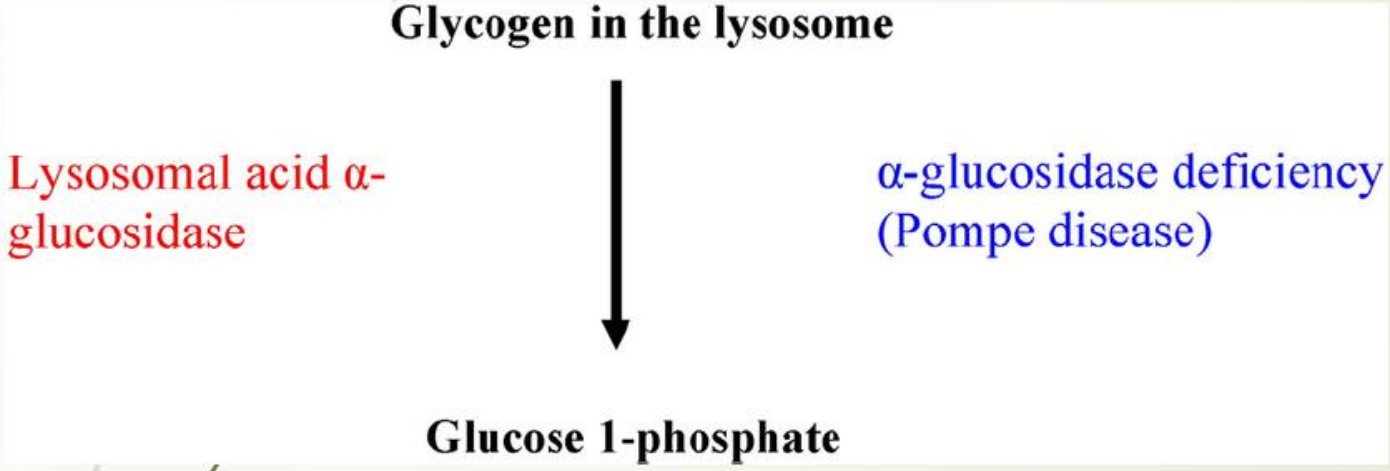
.

- **Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου** διασπά τους α-1,4 γλυκοζιτικούς δεσμούς
- Όταν μείνουν τέσσερα μόρια γλυκόζης
- **Ένζυμο αποδιακλάδωσης**
  - Δραστηριότητα τρανσφεράσης
  - Μετακινεί τα τρία μόρια γλυκόζης στον επόμενο κλάδο
- **Ένζυμο αποδιακλάδωσης**
  - Δραστηριότητα γλυκοζιδάσης
  - Απελευθερώνει το τελευταίο μόριο γλυκόζης στον α-1,6 γλυκοζιτικό δεσμό

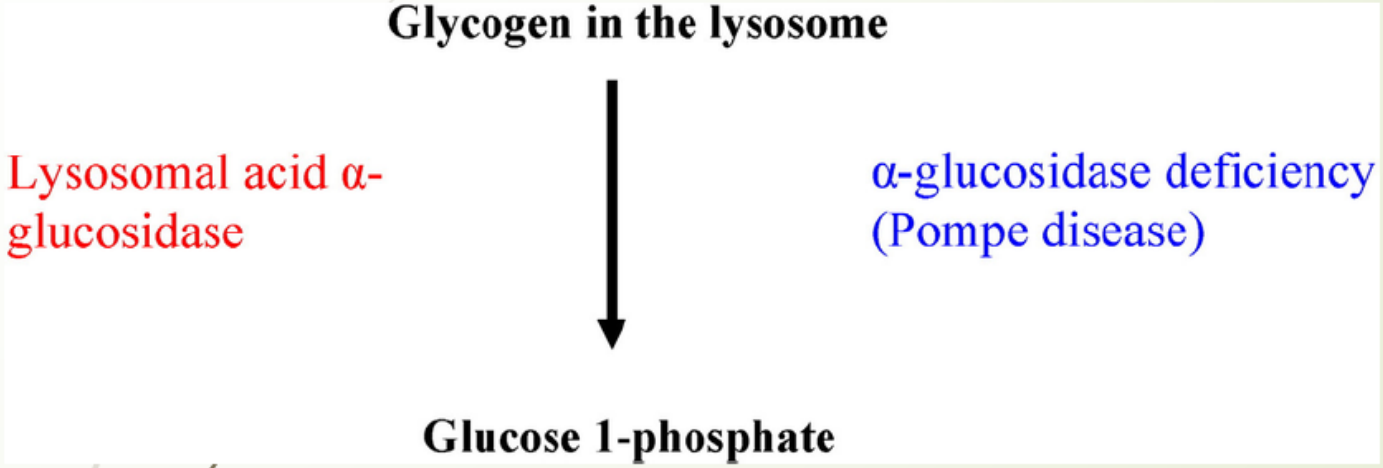


.

- **Πλήρης αποικοδόμηση του γλυκογόνου σε 1-φωσφορική γλυκόζη και σε γλυκόζη**
- Ελαττωματικά ένζυμα – νόσοι αποθήκευσης γλυκογόνου

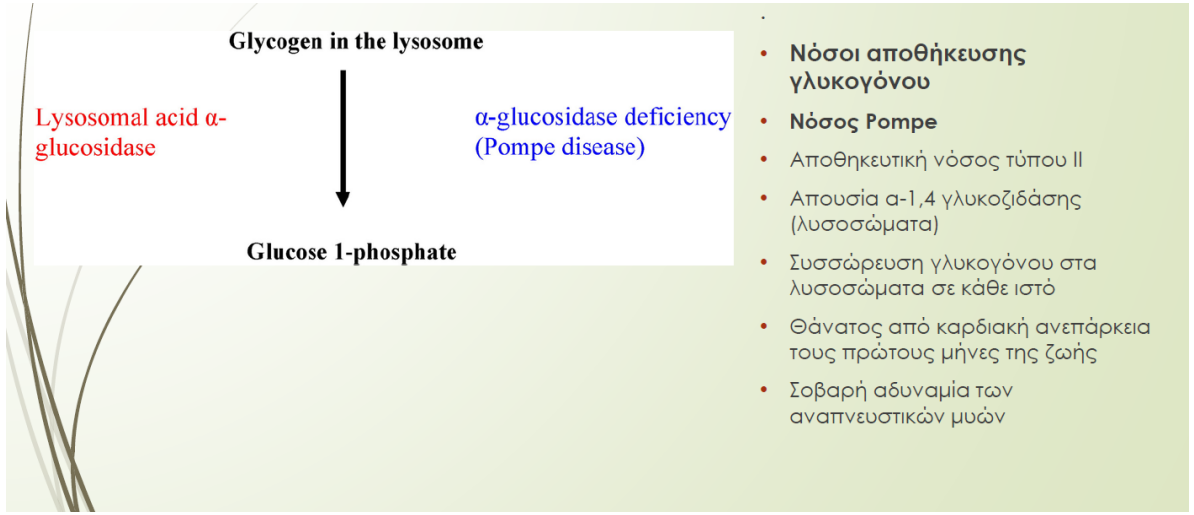


- **Εναλλακτική οδός αποικοδόμησης του γλυκογόνου**
- Παρουσία στα λυσοσώματα των γλυκοζιδασών
- Εισέρχεται στα λυσοσώματα κατά τη φυσιολογική διαδικασία μετατροπής των ενδοκυττάριων συστατικών

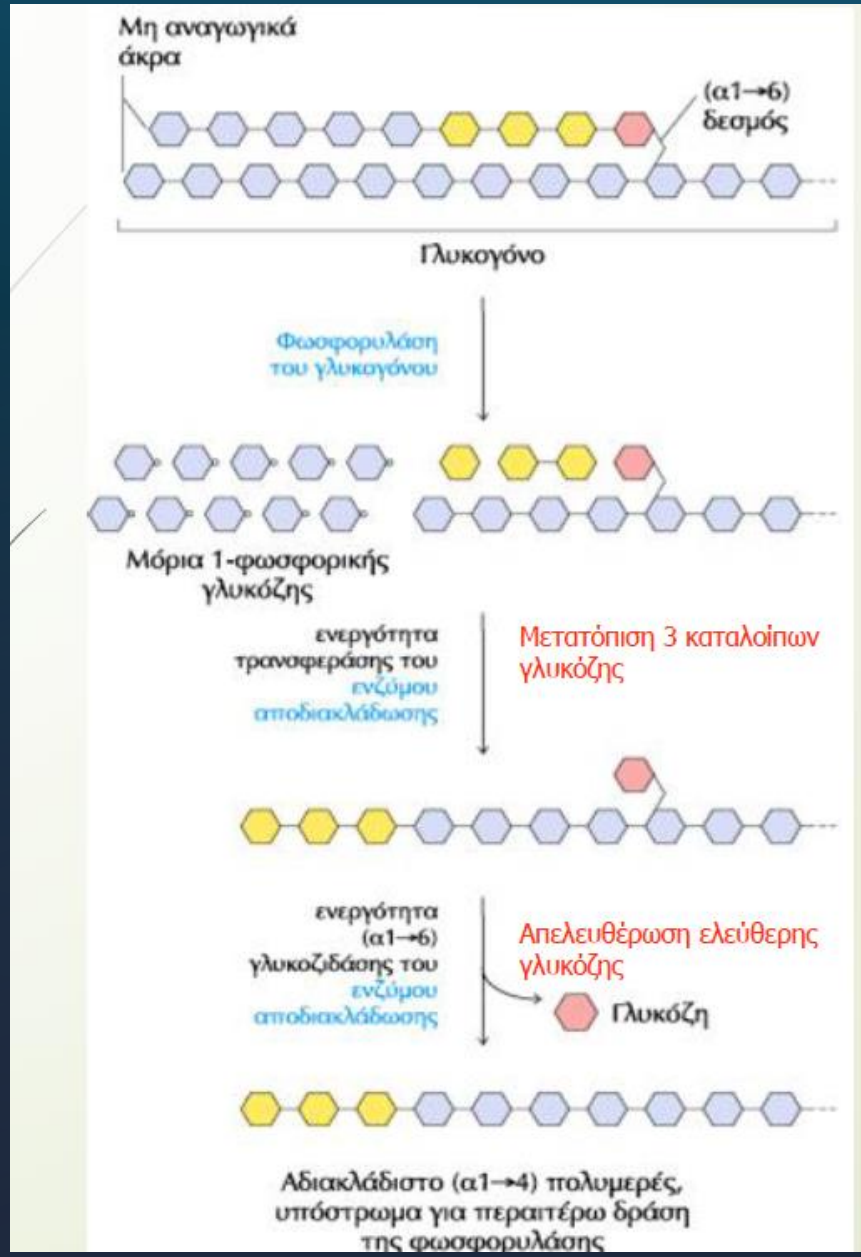


- **Νόσοι αποθήκευσης γλυκογόνου**
- **Νόσος Pompe**
- Αποθηκευτική νόσος τύπου ΙΙ
- Απουσία α-1,4 γλυκοζιδάσης (λυσοσώματα)
- Συσσώρευση γλυκογόνου στα λυσοσώματα σε κάθε ιστό
- Επειδή οι άλλες αποικοδομητικές οδοί του γλυκογόνου δεν επηρεάζονται δεν έχουμε μεταβολικές διαταραχές όπως στη ν. von Gierke
- Σοβαρή υποτονία
- Καρδιομεγαλία
- Καρδιομυοπάθεια

- 💔 **Γιατί η καρδιά είναι τόσο ευάλωτη**
- **Υψηλή ενεργειακή ζήτηση:** Ο καρδιακός μυς δουλεύει αδιάκοπα, 24/7. Χρειάζεται συνεχή παροχή ενέργειας και ισορροπία στη διάσπαση γλυκογόνου. Όταν το ένζυμο GAA λείπει, η συσσώρευση γλυκογόνου διαταράσσει αυτή την ισορροπία.
- **Δομική ευαισθησία:** Τα καρδιομυοκύτταρα είναι μεγάλα, με πλούσιο λυσοσωμικό δίκτυο. Η υπερφόρτωση με γλυκογόνο οδηγεί σε διόγκωση και πάχυνση του μυοκαρδίου (υπερτροφία).
- **Μηχανική συνέπεια:** Η υπερτροφία μειώνει την ελαστικότητα και την ικανότητα άντλησης αίματος, προκαλώντας καρδιακή ανεπάρκεια.
- **Ηλεκτρική αστάθεια:** Η συσσώρευση μπορεί να επηρεάσει την αγωγιμότητα, οδηγώντας σε αρρυθμίες.

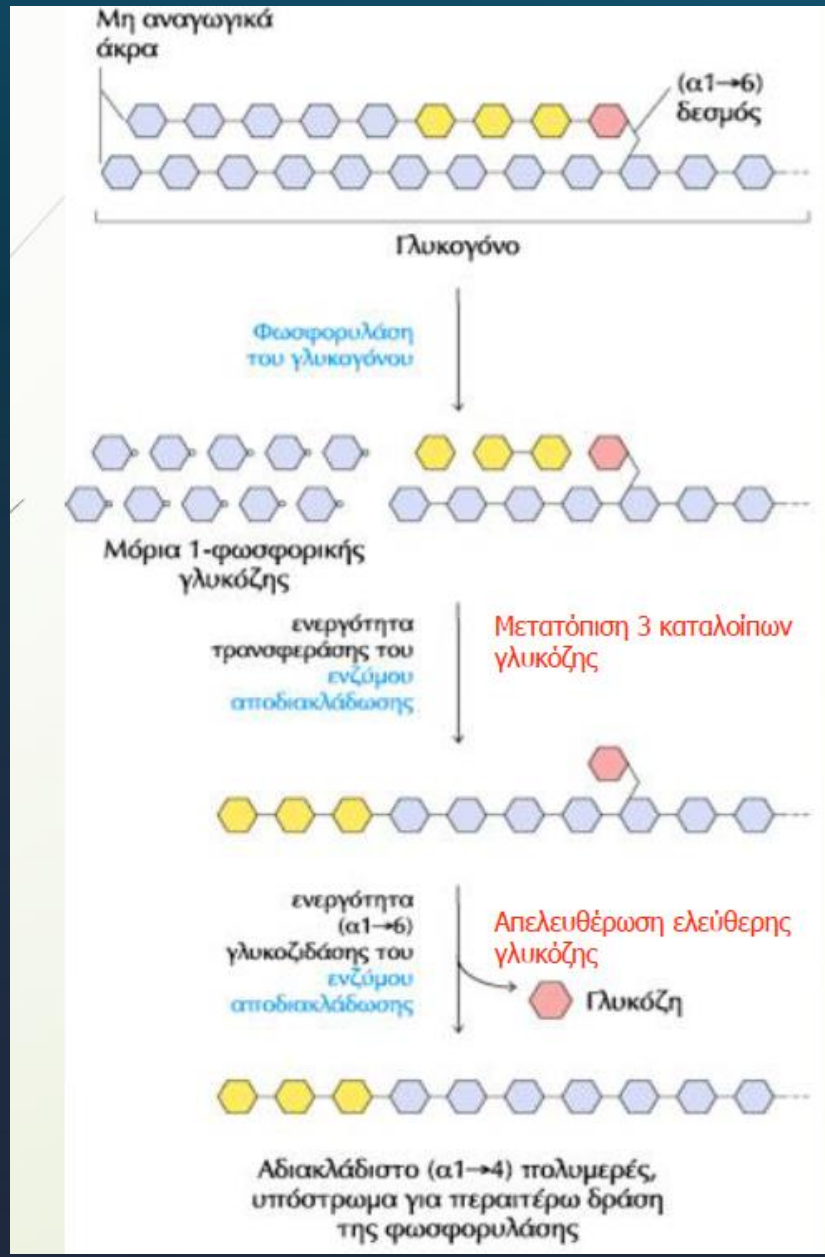


- **Νόσοι αποθήκευσης γλυκογόνου**
- **Νόσος Pompe**
- Αποθηκευτική νόσος τύπου II
- Απουσία α-1,4 γλυκοζιδάσης (λυσοσώματα)
- Συσσώρευση γλυκογόνου στα λυσοσώματα σε κάθε ιστό
- Θάνατος από καρδιακή ανεπάρκεια τους πρώτους μήνες της ζωής
- Σοβαρή αδυναμία των αναπνευστικών μυών



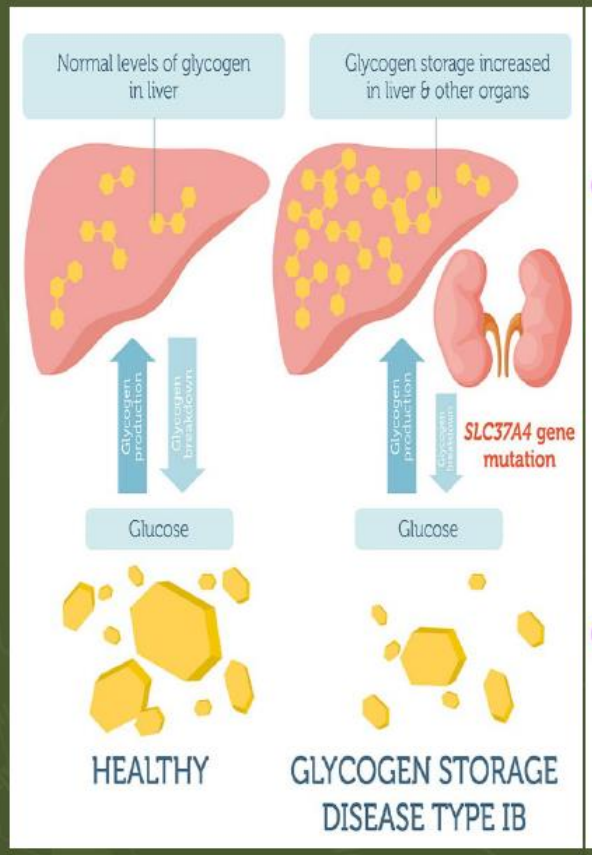
.

- **Νόσοι αποθήκευσης γλυκογόνου**
- **Νόσος Cori**
- Αποθηκευτική νόσος τύπου III
- **Απουσία του ενζύμου αποδιακλάδωσης**
- Μόνο οι εξωτερικές αλυσίδες αποικοδομούνται από τη φωσφορυλάση
- Ηπατομεγαλία
- Παρόμοιες εκδηλώσεις με αυτές της νόσου von Gierke
- Πιο ήπιες



- **Νόσοι αποθήκευσης γλυκογόνου**
- **Νόσος McArdle**
- Αποθηκευτική νόσος τύπου V
- **Απουσία μυικής φωσφορυλάσης**
- Επώδυνες μυικές κράμπες
- Δεν μπορούν να εκτελέσουν έντονη άσκηση (δεν είναι διαθέσιμες οι μυικές αποθήκες γλυκογόνου)
- Δεν αυξάνεται το γαλακτικό οξύ
- Αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών στο αίμα
- Αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK)

Μετά από λίγο, ενεργοποιείται η χρήση **λιπαρών οξέων και γλυκόζης από το αίμα** → το γνωστό **“second wind phenomenon”**.



Glycogen storage disease type 1

Clinical features



GSD1a/GSD1b

Short stature - delayed puberty
Liver and kidney enlargement
Fasting hypoglycemia
Hyperlipidemia and hyperuricemia

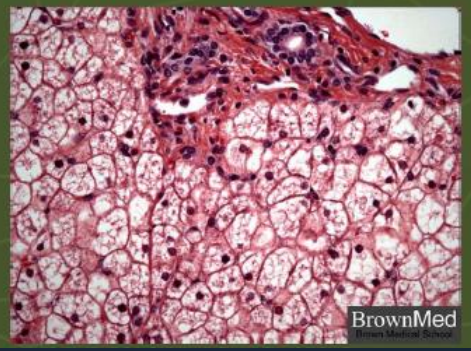
Chronic renal disease
Liver adenoma
Osteoporosis

GSD1b

Neutropenia/Neutrophil dysfunction
Recurrent infections

Inflammatory bowel disease

Deficiency of glucose-6-phosphatase results in accumulation of glycogen in hepatocytes. The liver is enlarged. The hepatocytes are swollen and a mosaic histological pattern with compression of the sinusoids is seen. Macro- and/or microvesicular steatosis (fat accumulation) can be present.



Σακχαριτικά Νουκλεοτίδια

- **Πηγή Γλυκόζης για Σύνθεση Γλυκογόνου**
-  **Τι Είναι;**
- Τα **σακχαριτικά νουκλεοτίδια** είναι **ενεργοποιημένες μορφές σακχάρων** που συμμετέχουν σε βιοσυνθετικές αντιδράσεις.
- Το πιο γνωστό είναι το **UDP-γλυκόζη**, που προσφέρει γλυκόζη για τη **σύνθεση γλυκογόνου**.

Βήματα Αντίδρασης

Αντιδρώντα:

- **Νουκλεοζιδικό τριφωσφορικό (NTP)**, π.χ. UTP
- **Φωσφορικό σάκχαρο**, π.χ. γλυκοζο-1-φωσφορική

Νουκλεοφιλική επίθεση:

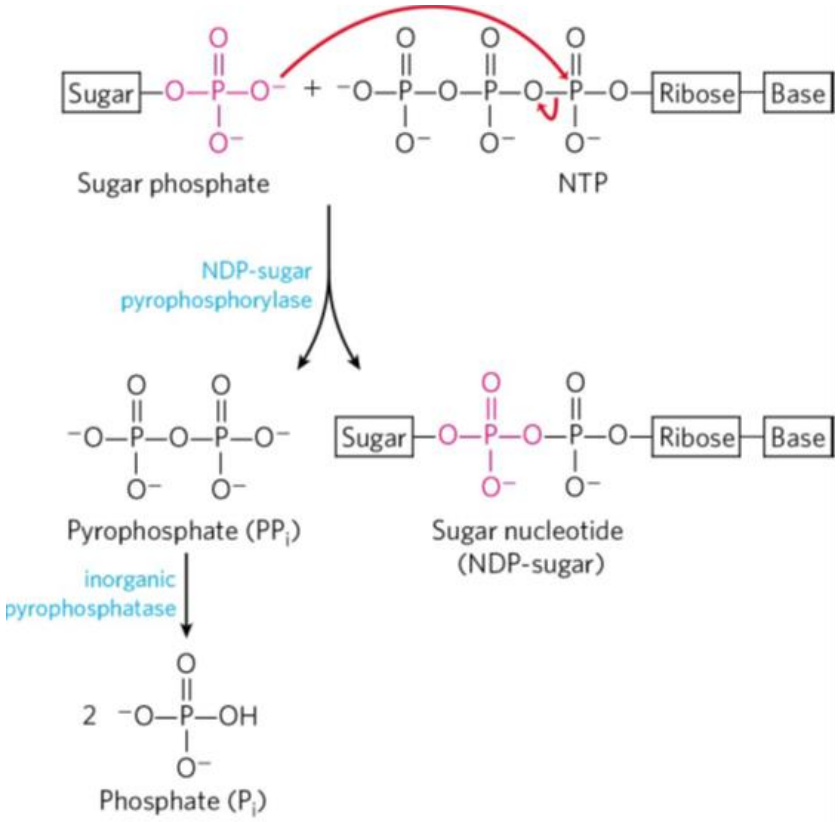
- Το **αρνητικά φορτισμένο οξυγόνο** του φωσφορικού σακχάρου δρα ως **νουκλεόφιλο**.
- Αντιδρά στο **α-φωσφορικό** του NTP.

Απομάκρυνση πυροφωσφορικής (PPi):

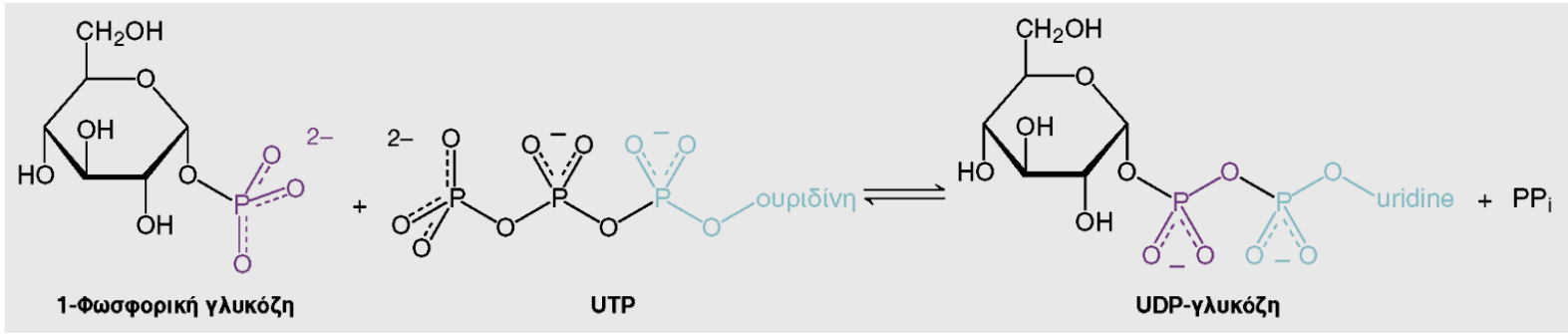
- Η επίθεση οδηγεί σε **εκτόπιση της πυροφωσφορικής ομάδας** (PPi).
- Σχηματίζεται το **σακχαριτικό νουκλεοτίδιο** (π.χ. UDP-γλυκόζη).

Υδρόλυση της PPi:

- Η **ανόργανη πυροφωσφατάση** υδρολύει την PPi σε **2 Pi**.
- Αυτή η υδρόλυση **οδηγεί θερμοδυναμικά την αντίδραση προς τα δεξιά**, καθιστώντας την **μη αναστρέψιμη**.



•Η **ενεργοποίηση της γλυκόζης** μέσω UDP είναι απαραίτητη για **ακριβή και ελεγχόμενη σύνθεση γλυκαγόνου**.
•Η **υδρόλυση της PPi** είναι κρίσιμη για τη **θερμοδυναμική κατεύθυνση** της αντίδρασης.
•Το ίδιο μοτίβο ενεργοποίησης ισχύει και για άλλα σάκχαρα (π.χ. UDP-γαλακτόζη, GDP-μαννόζη).



- **Τελικό Μόριο: UDP-Γλυκόζη**
- Περιέχει:
  - **Γλυκόζη** (ενεργοποιημένη)
  - **Ουριδίνη** (νουκλεοτίδιο)
- Χρησιμοποιείται από τη **γλυκογονοσυνθετάση** για την **προσθήκη γλυκόζης στο γλυκογόνο**.

Σακχαριτικά Νουκλεοτίδια: Γιατί Είναι Ιδανικά για Βιοσυνθέσεις

Μεταβολική Μη Αναστρεψιμότητα

- Ο σχηματισμός τους είναι **εξώεργος και μη αναστρέψιμος** (λόγω υδρόλυσης της PPi).
- Αυτό συμβάλλει στην **κατεύθυνση και αμετατροπία** των βιοσυνθετικών μονοπατιών όπου συμμετέχουν.

Ενεργειακή και Καταλυτική Συνεισφορά

- Οι **νουκλεοτιδικές ρίζες** (π.χ. UMP, AMP) προσφέρουν **ενεργειακή σταθερότητα** και **μη-ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις**.
- Αυτές ενισχύουν τη **συγγένεια και καταλυτική δράση των ενζύμων** που τα χρησιμοποιούν.

Ενεργοποίηση του Σακχάρου

- Η **νουκλεοτιδική ομάδα** ενεργοποιεί τον **άνθρακα του σακχάρου** στον οποίο προσδένεται.
- Αυτό διευκολύνει την **νουκλεοφιλική επίθεση** από άλλα μόρια (π.χ. κατά τη σύνθεση γλυκαγόνου ή γλυκοπρωτεϊνών).

Εξειδικευμένη Σήμανση και Κατανομή

- Η προσθήκη νουκλεοτιδικής ομάδας λειτουργεί ως **“σήμανση”** για συγκεκριμένο μεταβολικό σκοπό.
- Π.χ. η **UDP-γλυκόζη** προορίζεται για **σύνθεση γλυκογόνου**, ενώ άλλες εξόζες χωρίς σήμανση μπορεί να οδηγηθούν στη **γλυκόλυση**.

- Τα σακχαριτικά νουκλεοτίδια είναι **κεντρικά μόρια ενεργοποίησης** σε πολλές βιοσυνθέσεις:
- **Γλυκογόνο**
- **Γλυκοπρωτεΐνες**
- **Γλυκολιπίδια**
- **Πολυσακχαρίτες κυτταρικού τοιχώματος (σε βακτήρια και φυτά)**



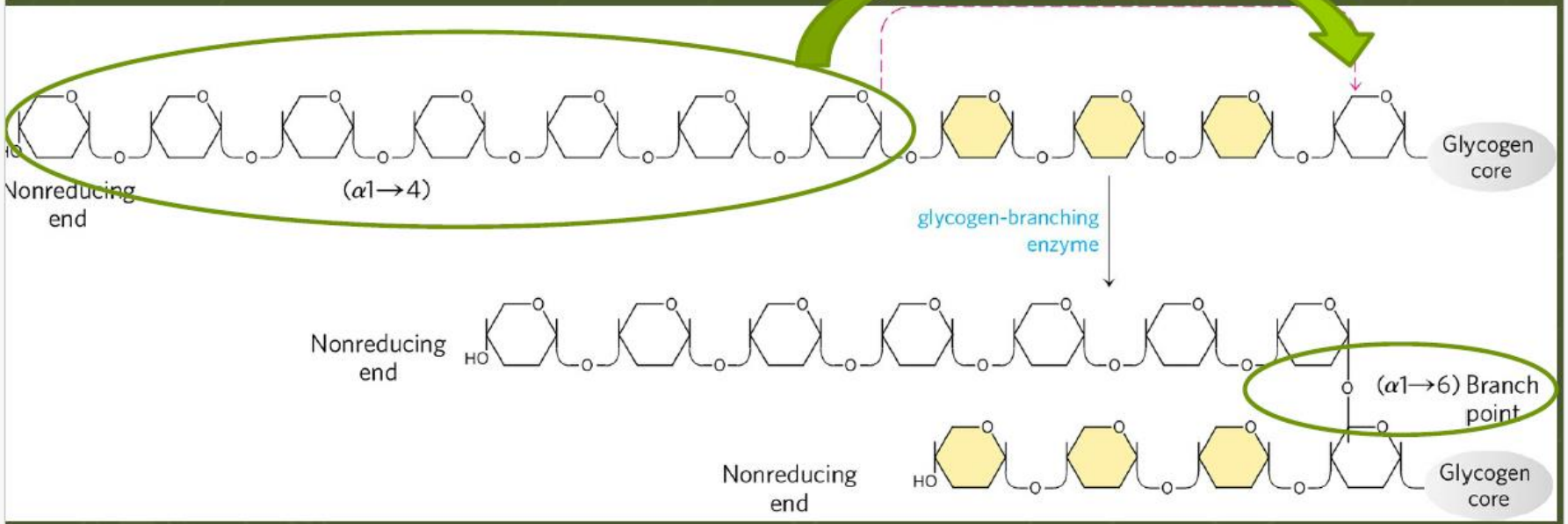
Σύνθεση Γλυκογόνου (Γλυκογονογένεση)

- **Γλυκόζη + ATP → Γλυκόζη-6-P + ADP** 🔷 *Ένζυμο:* Εξοκινάσες (Hexokinases)
- Εξοκινάση I, II → **Μυϊκός ιστός**
- Εξοκινάση IV (Γλυκοκινάση) → **Ήπαρ**
- **Γλυκόζη-6-P → Γλυκόζη-1-P** 🔷 *Ένζυμο:* Φωσφογλυκομουτάση (Phosphoglucomutase)
- **Γλυκόζη-1-P + UTP → UDP-Γλυκόζη + PPi** 🔷 *Ένζυμο:* UDP-γλυκόζη φωσφορυλάση (UDP-glucose phosphorylase)
- **Προσθήκη υπολειμμάτων γλυκόζης με δεσμούς α1-4 → Γλυκογόνο** 🔷 *Ένζυμο:* Συνθετάση γλυκογόνου (Glycogen synthase)
- **Δημιουργία διακλαδώσεων με δεσμούς α1-6 → Διακλαδισμένο γλυκογόνο** 🔷 *Ένζυμο:* Γλυκοσυλοτρανσφεράση (Branching enzyme / Glycosyltransferase)

Branch synthesis (α1→6) in glycogen

Glycogen branching enzyme action: starch (α1→4) to(α1→6) transglycosylase
or
glycosyl (4→6) transferase

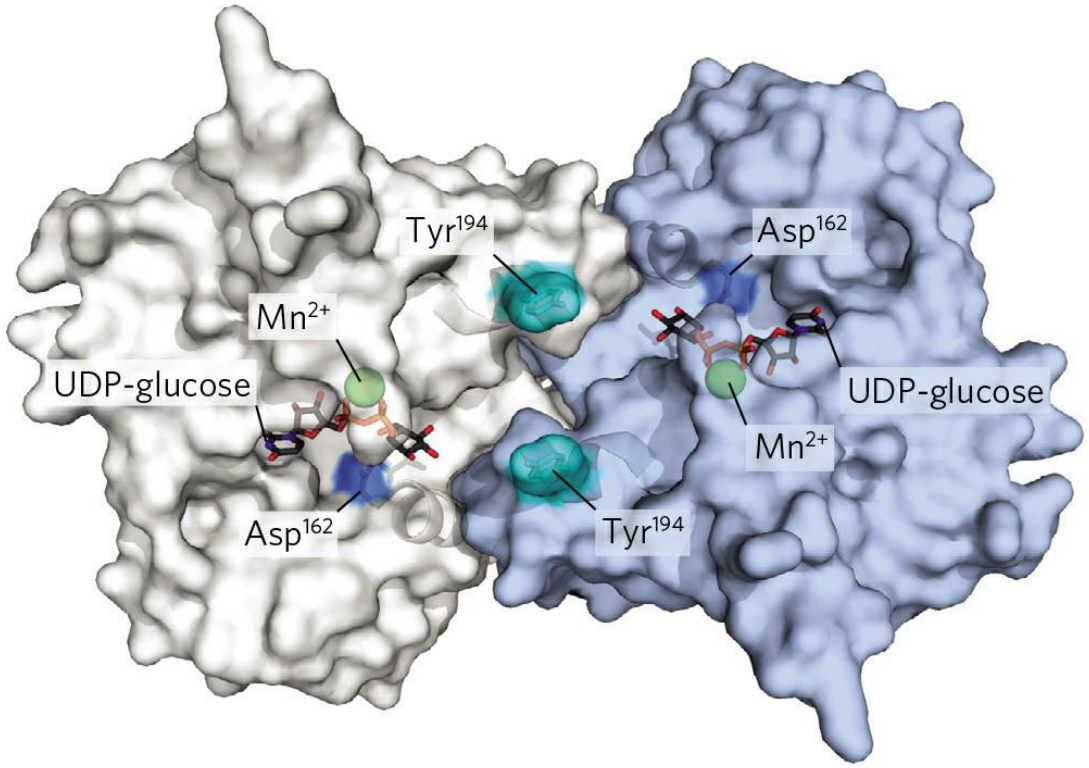
Transfer of 6 or 7 glucose residues from a glycogen with 11 residues at the C-6 OH of glucose in the internal position of the same or another glycogen chain creating a new branch



Branches lead to: a. Increased solubility of glycogen
b. Increase non-reducing ends for faster synthesis/decomposition

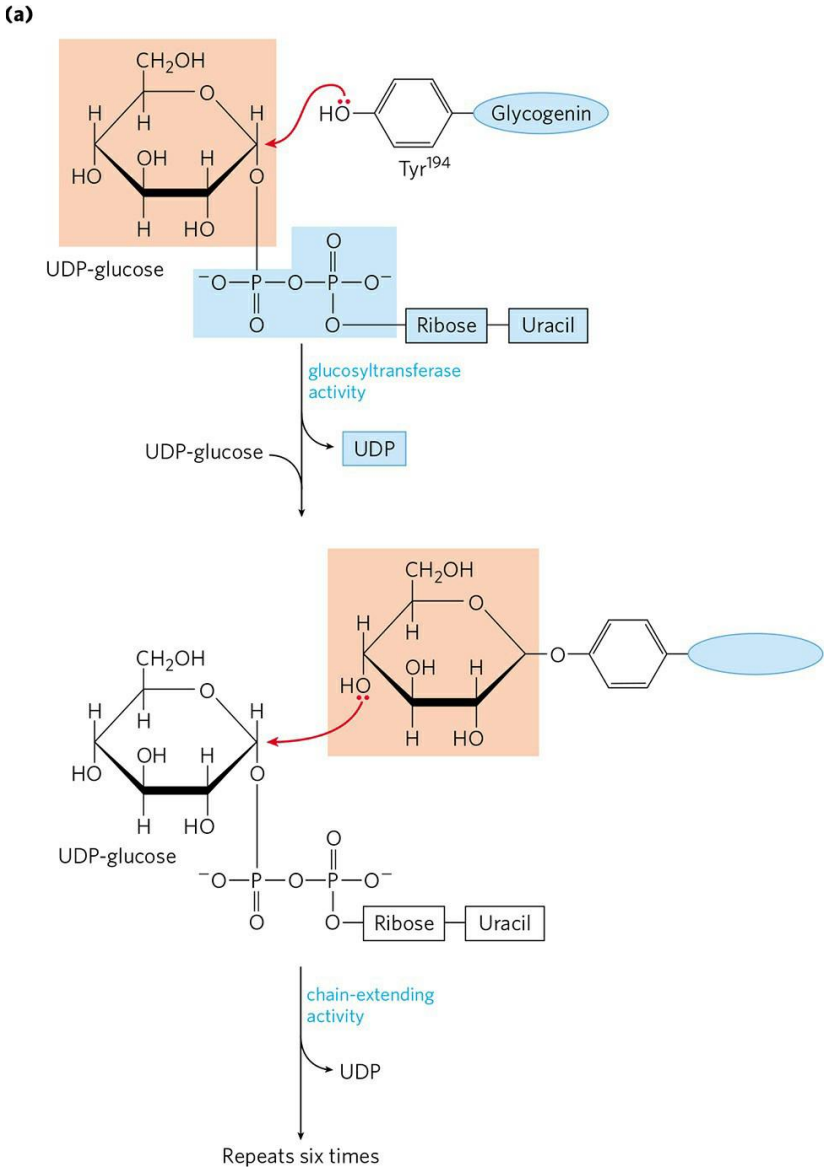
Γλυκογενίνη

- **Ρόλος**: Η γλυκογενίνη ξεκινά τη σύνθεση του γλυκογόνου προσθέτοντας μόρια γλυκόζης στον εαυτό της.
- **Αναγκαιότητα**: Η γλυκογονοσυνθετάση **δεν μπορεί να ξεκινήσει από μόνη της**.
- **Μηχανισμός**:
- Η γλυκογενίνη έχει **ενδογενή γλυκοζυλοτρανσφεράση**.
- Χρησιμοποιεί **UDP-γλυκόζη** ως υπόστρωμα.
- **Αυτογλυκοζυλιώνεται** σε μια τυροσίνη.
- Προσθέτει **περίπου 7 μόρια γλυκόζης** με δεσμούς α-1,4.
- Δημιουργεί έναν **εκκινητή** για την επέκταση από τη γλυκογονοσυνθετάση.



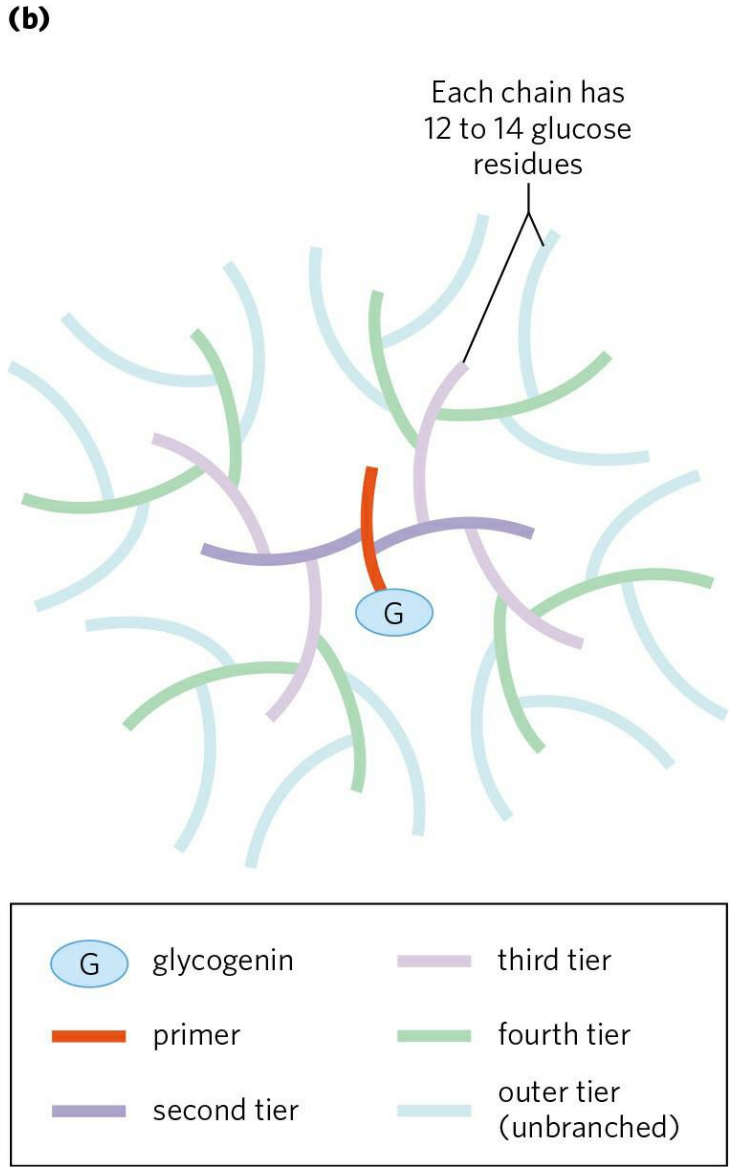
Έναρξη σύνθεσης γλυκογόνου από τη γλυκογενίνη

- **Μεταφορά του πρώτου μορίου γλυκόζης**
- Η **UDP-γλυκόζη** μεταφέρει μία γλυκόζη στην **υδροξυλομάδα της τυροσίνης** της γλυκογενίνης (Tyr-OH).
- Δημιουργείται δεσμός **O-γλυκοζυλίου**.
- **Επέκταση της αλυσίδας**
- Το **C-1** μιας νέας UDP-γλυκόζης αντιδρά με την **C-4 υδροξυλομάδα** της τελευταίας γλυκόζης της αλυσίδας.
- Δημιουργείται δεσμός **α-1,4-γλυκοζιδικός**.
- **Επανάληψη της αντίδρασης ~6 φορές**
- Η γλυκογενίνη **προσθέτει συνολικά 7 γλυκόζες** στον εαυτό της.
- Το τελικό μόριο αποτελείται από **8 γλυκόζες** (1 αρχική + 7 προστιθέμενες).
- Αυτή η μικρή αλυσίδα λειτουργεί ως **εκκινητής για τη γλυκογονοσυνθετάση**.



Δομή του μορίου του γλυκογόνου

- **Εκκίνηση με τη γλυκογενίνη**
- Η γλυκογενίνη λειτουργεί ως **πρωτεϊνικός πυρήνας**.
- Αυτογλυκοζυλιώνεται και δημιουργεί τον **εκκινητή** για την επέκταση των αλυσίδων γλυκόζης.
- **Επέκταση σε "στρώσεις" (tiers)**
- Οι αλυσίδες γλυκογόνου επεκτείνονται **ομόκεντρα** γύρω από τη γλυκογενίνη.
- Κάθε νέα στρώση περιέχει περισσότερες αλυσίδες από την προηγούμενη.
- **Διακλαδώσεις (α-1→6)**
- Κάθε **εσωτερική αλυσίδα** δημιουργεί **2 διακλαδώσεις** μέσω δεσμών **α-1→6**.
- Οι διακλαδώσεις ξεκινούν τουλάχιστον **4 γλυκόζες μακριά** από προηγούμενη διακλάδωση.
- **Εξωτερικές αλυσίδες**
- Οι **τελικές (εξωτερικές) αλυσίδες δεν διακλαδίζονται**.
- Τερματίζονται με **μη αναγωγικά άκρα**, τα οποία είναι τα σημεία δράσης της φωσφορυλάσης κατά τη διάσπαση.



Συντονισμένη ρύθμιση της σύνθεσης και της αποικοδόμησης του γλυκογόνου

- Το **γλυκογόνο** είναι ένας **διακλαδισμένος πολυσακχαρίτης** με πολλές αλυσίδες γλυκόζης που ξεκινούν από έναν κεντρικό πυρήνα (glycogenin).
- Κάθε διακλάδωση καταλήγει σε ένα **μη αναγωγικό άκρο**, δηλαδή άκρο στο οποίο δεν υπάρχει ελεύθερη αλδεϋδική ομάδα.
- Τα ένζυμα **γλυκογονοσυνθετάση** και **γλυκογονοφωσφορυλάση** δρουν στα μη αναγωγικά άκρα:
    - Η **συνθετάση** προσθέτει γλυκόζη.
    - Η **φωσφορυλάση** αφαιρεί γλυκόζη.

•**Πολλαπλά μη αναγωγικά άκρα** σημαίνει ότι **πολλά ένζυμα μπορούν να δρουν ταυτόχρονα**, επιτρέποντας:
•**Ταχεία σύνθεση** σε καταστάσεις αποθήκευσης (π.χ. μετά από γεύμα).
•**Ταχεία αποικοδόμηση** σε καταστάσεις ενεργειακής ανάγκης (π.χ. άσκηση, νηστεία).
•Αυτός ο σχεδιασμός προσφέρει **ευελιξία και αποτελεσματική ρύθμιση** του μεταβολισμού της γλυκόζης.

Α. Γλυκογονοφωσφορυλάση: αλλοστερική και ορμονική ρύθμιση

Η **γλυκογονοφωσφορυλάση** είναι το ένζυμο που **αποικοδομεί το γλυκογόνο** σε γλυκόζη-1-φωσφορική, ειδικά σε καταστάσεις ενεργειακής ανάγκης.

Αλλοστερική ρύθμιση (Allosteric regulation)

- **Ενεργοποιητές**:
  - **AMP** → υποδηλώνει χαμηλή ενέργεια, ενεργοποιεί το ένζυμο.
- **Αναστολείς**:
  - **ATP**, **γλυκόζη-6-φωσφορική** → υποδηλώνουν επάρκεια ενέργειας, αναστέλλουν τη δράση.

- **Ορμονική ρύθμιση (Hormonal regulation)**
- **Γλυκαγόνη** (ή αδρεναλίνη σε μυς):
  - Ενεργοποιεί την **πρωτεϊνική κινάση** → φωσφορυλίωση της γλυκογονοφωσφορυλάσης → ενεργοποίηση.
- **Ινσουλίνη**:
  - Ενεργοποιεί φωσφατάσες → **απενεργοποίηση** του ενζύμου μέσω **αποφωσφορυλίωσης**.

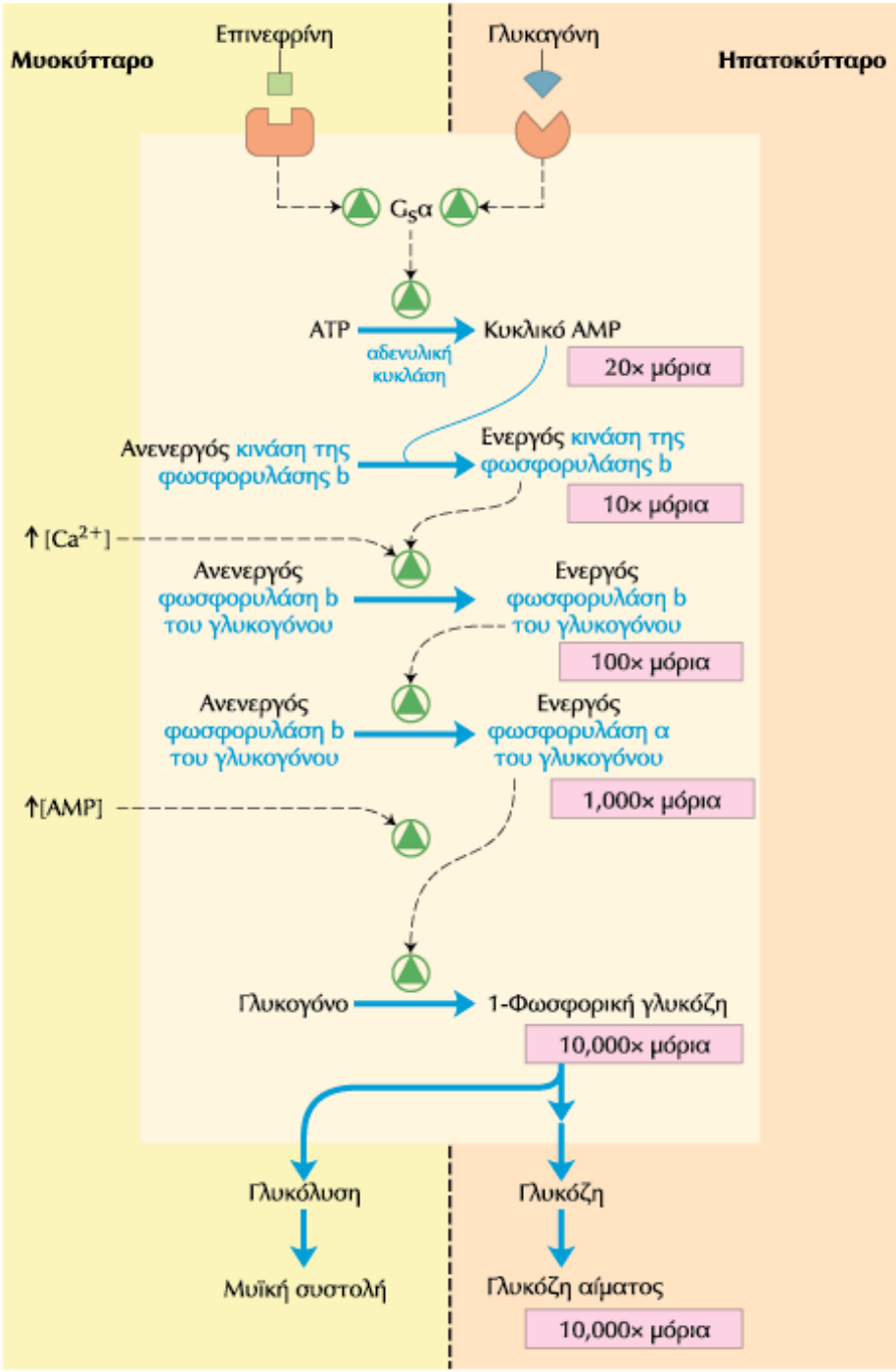
Ρυθμιστικός Παράγοντας	Επίδραση	Μηχανισμός
AMP	Ενεργοποίηση	Αλλοστερική
ATP / G6P	Αναστολή	Αλλοστερική
Γλυκαγόνη / Αδρεναλίνη	Ενεργοποίηση	Φωσφορυλίωση
Ινσουλίνη	Αναστολή	Αποφωσφορυλίωση

Η επινεφρίνη και η γλυκαγόνη ενεργοποιούν έναν **καταρράκτη σηματοδότησης με ισχυρή ενίσχυση σήματος**. Ακόμα και λίγα μόρια ορμόνης (π.χ. 10) μπορούν να οδηγήσουν σε **ενεργοποίηση χιλιάδων μορίων στόχων** (έως 10.000), μέσω:

- Μετατροπής **ATP σε cAMP** από την **αδενυλική κυκλάση**
- Ενεργοποίησης της **πρωτεϊνικής κινάσης Α (PKA)**
- Διαδοχικής φωσφορυλίωσης ενδιάμεσων ενζύμων (π.χ. **φωσφορυλάση κινάση**, **γλυκογονοφωσφορυλάση**)

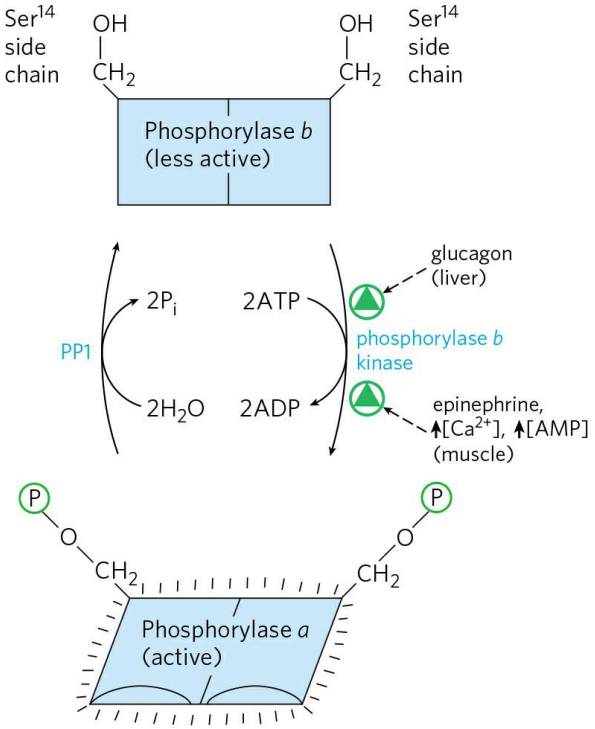
Αυτός ο τύπος καταρράκτη είναι χαρακτηριστικός των **μεταβολικών οδών**, όπου απαιτείται **ταχεία και ενισχυμένη απόκριση**.

Αντίθετα, οι οδοί που ρυθμίζουν **κυτταρική διαφοροποίηση** διατηρούν συχνά **στοιχειομετρία 1:1** μεταξύ σήματος και απόκρισης, προάγοντας **ακρίβεια αντί για ενίσχυση**.



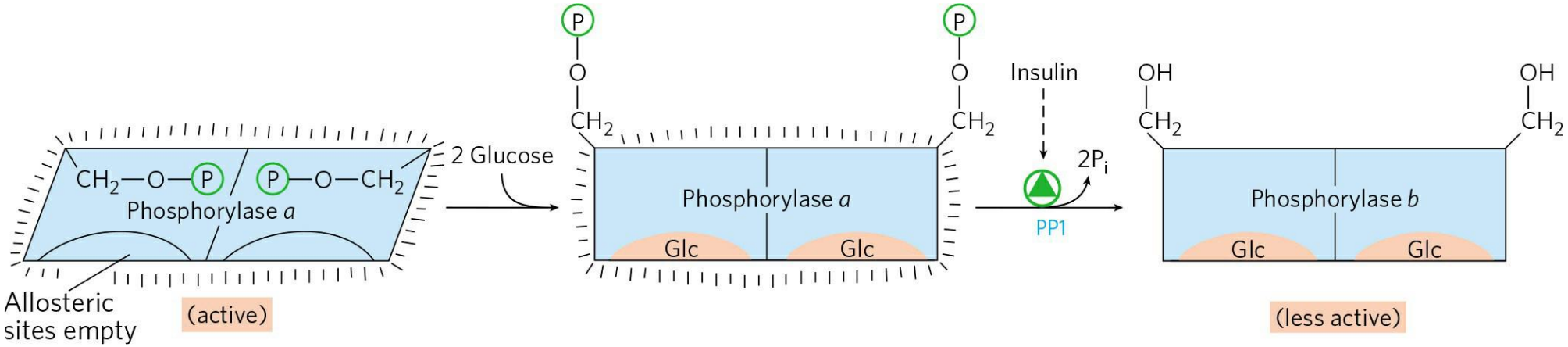
Κατάσταση ηρεμίας στον μυϊκό ιστό: δράση φωσφατάσης επί της φωσφορυλάσης α

- Η PP1 δρα **ως ρυθμιστής της αποθήκευσης γλυκογόνου**, καταστέλλοντας την αποικοδόμηση όταν δεν υπάρχει ενεργειακή ανάγκη.
- Η δράση της PP1 **αντισταθμίζει την επίδραση της γλυκαγόνης/αδρεναλίνης**, που ενεργοποιούν την φωσφορυλάση α μέσω φωσφορυλίωσης.



Στην κατάσταση ηρεμίας των μυών, η **φωσφορυλάση α** (ενεργή μορφή του ενζύμου που αποικοδομεί γλυκογόνο) **απενεργοποιείται** μέσω **αφαίρεσης φωσφορικών ομάδων** από την:

•**Φωσφοπρωτεϊνική φωσφατάση 1 (PP1)** → Ενζυμική αποφωσφορυλίωση → μετατροπή της **φωσφορυλάσης α σε φωσφορυλάση β** (ανενεργή μορφή)



Ήπαρ: Ρύθμιση της ηπατικής φωσφορυλάσης α

- Όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα επανέρχονται στο φυσιολογικό, η **ηπατική φωσφορυλάση α** απενεργοποιείται μέσω της **φωσφοπρωτεϊνικής φωσφατάσης 1 (PP1)**. Η διαδικασία περιλαμβάνει:
- **Αλλοστερική δέσμευση γλυκόζης** στην φωσφορυλάση α → αλλαγή διαμόρφωσης
- Έκθεση των **φωσφορυλιωμένων καταλοίπων σερίνης**
- Η **PP1 τα αποφωσφορυλιώνει** → μετατροπή σε **φωσφορυλάση β** (ανενεργή μορφή)
- Αποτέλεσμα: **μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα → επιβράδυνση της αποικοδόμησης γλυκογόνου**
- Η **ινσουλίνη** επίσης **ενισχύει έμμεσα τη δράση της PP1**, ενισχύοντας την καταστολή της γλυκογονόλυσης.
- Η **φωσφορυλάση του ήπατος** λειτουργεί ως **αισθητήρας γλυκόζης**, ενσωματώνοντας μεταβολικά σήματα για τη ρύθμιση των αποθεμάτων γλυκογόνου.

Ρύθμιση της γλυκογονοφωσφορυλάσης α

Ρυθμιστικός Παράγοντας	Επίδραση	Αποτέλεσμα
Γλυκαγόνη	Ενεργοποίηση	Προάγει την αποικοδόμηση γλυκογόνου
Αδρεναλίνη (Επινεφρίνη)	Ενεργοποίηση	Ενισχύει τη γλυκογονόλυση σε μυς και ήπαρ
AMP	Ενεργοποίηση (αλλοστερική)	Υποδηλώνει χαμηλή ενέργεια, ενεργοποιεί το ένζυμο
ATP / Γλυκόζη-6-φωσφορική	Αναστολή (αλλοστερική)	Υποδηλώνουν επάρκεια ενέργειας, μειώνουν τη δραστηριότητα
Γλυκόζη (ήπαρ)	Αναστολή	Δεσμεύεται αλλοστερικά → έκθεση φωσφορικών → αποφωσφορυλίωση
Ινσουλίνη	Αναστολή	Ενεργοποιεί PP1 → μετατροπή σε φωσφορυλάση b
PP1 (φωσφοπρωτεϊνική φωσφατάση 1)	Αναστολή	Αφαιρεί φωσφορικές ομάδες → απενεργοποίηση

Β. Ρύθμιση της Γλυκογονοσυνθετάσης

- Η **γλυκογονοσυνθετάση** είναι το ένζυμο που **συνθέτει γλυκογόνο** από γλυκόζη-1-φωσφορική, κυρίως σε καταστάσεις **ενεργειακής επάρκειας** (π.χ. μετά από γεύμα).
- **Μορφές του ενζύμου**
- Όπως η φωσφορυλάση, η γλυκογονοσυνθετάση υπάρχει σε **δύο μορφές**:
  - **α (ενεργή)**
  - **β (ανενεργή)**
- **Διαφορά**:
  - Η **ενεργή μορφή (α)** της γλυκογονοσυνθετάσης είναι **αποφωσφορυλιωμένη**, ενώ η φωσφορυλάση α είναι **φωσφορυλιωμένη**.

- Η **γλυκογονοσυνθετάση ενεργοποιείται όταν είναι αποφωσφορυλιωμένη**, αντίθετα με τη φωσφορυλάση.
- Η **PP1** είναι ο κύριος ενεργοποιητής μέσω αποφωσφορυλίωσης.
- Η **GSK3** είναι ο σημαντικότερος αναστολέας μέσω φωσφορυλίωσης.
- Η **γλυκόζη-6-φωσφορική** ενισχύει τη δραστηριότητα του ενζύμου **αλλοστερικά**, ανεξάρτητα από την κατάσταση φωσφορυλίωσης.

Ρυθμιστικοί μηχανισμοί

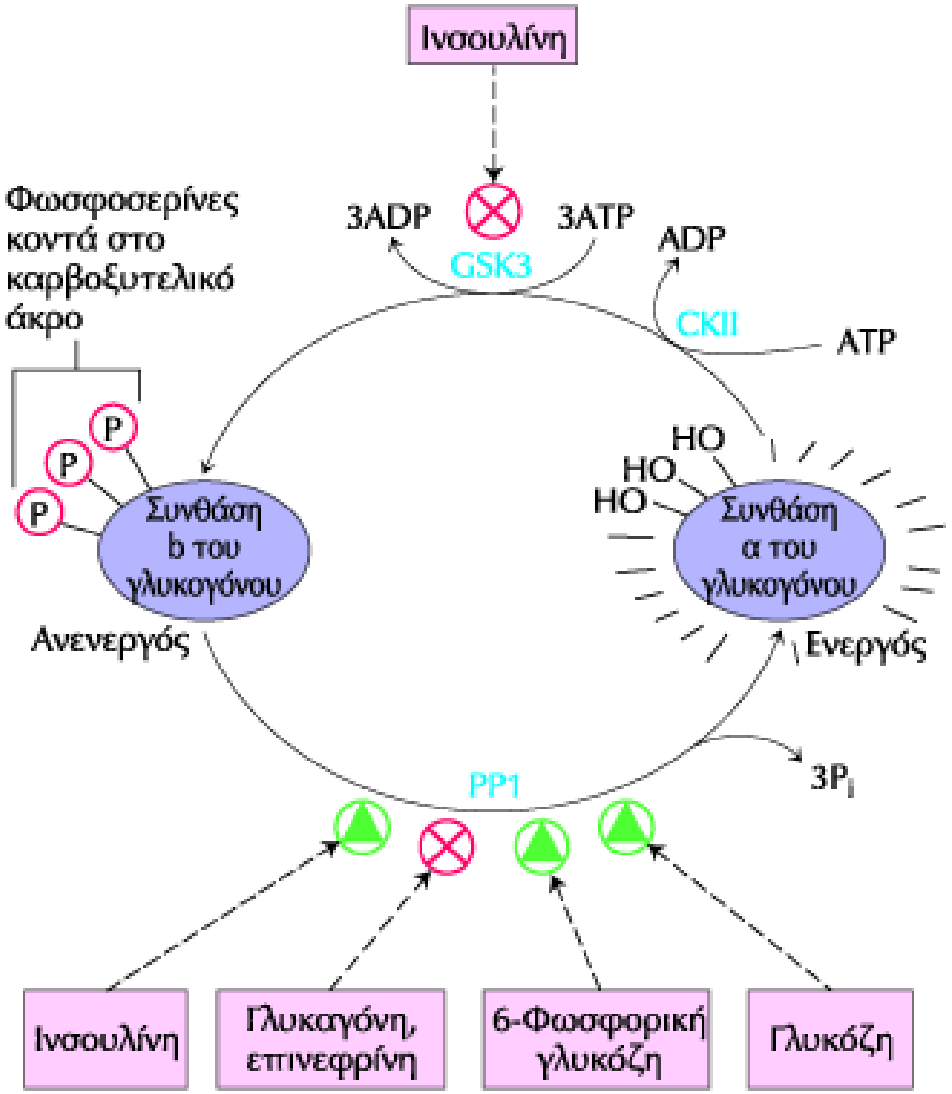
Παράγοντας	Επίδραση	Μηχανισμός
PP1 (Phosphoprotein Phosphatase 1)	Ενεργοποίηση	Αποφωσφορυλίωση → μετατροπή σε ενεργή μορφή
GSK3 (Glycogen Synthase Kinase 3)	Αναστολή	Φωσφορυλίωση → απενεργοποίηση
Άλλες κινάσες (≥11)	Αναστολή	Πολυπαραγοντική φωσφορυλίωση
Γλυκόζη-6-φωσφορική (Glucose 6-P)	Ενεργοποίηση	Αλλοστερική ενεργοποίηση της συνθετάσης

Ρύθμιση της Γλυκογονοσυνθετάσης (Αλλοστερική και Ορμονική)

- **Αλλοστερική ρύθμιση / Allosteric Regulation**
- **Glucose-6-phosphate (G6P) → αλλοστερικός ενεργοποιητής** της γλυκογονοσυνθετάσης → Ενισχύει τη δραστηριότητα ακόμη και όταν το ένζυμο είναι φωσφορυλιωμένο.

Ορμονική ρύθμιση

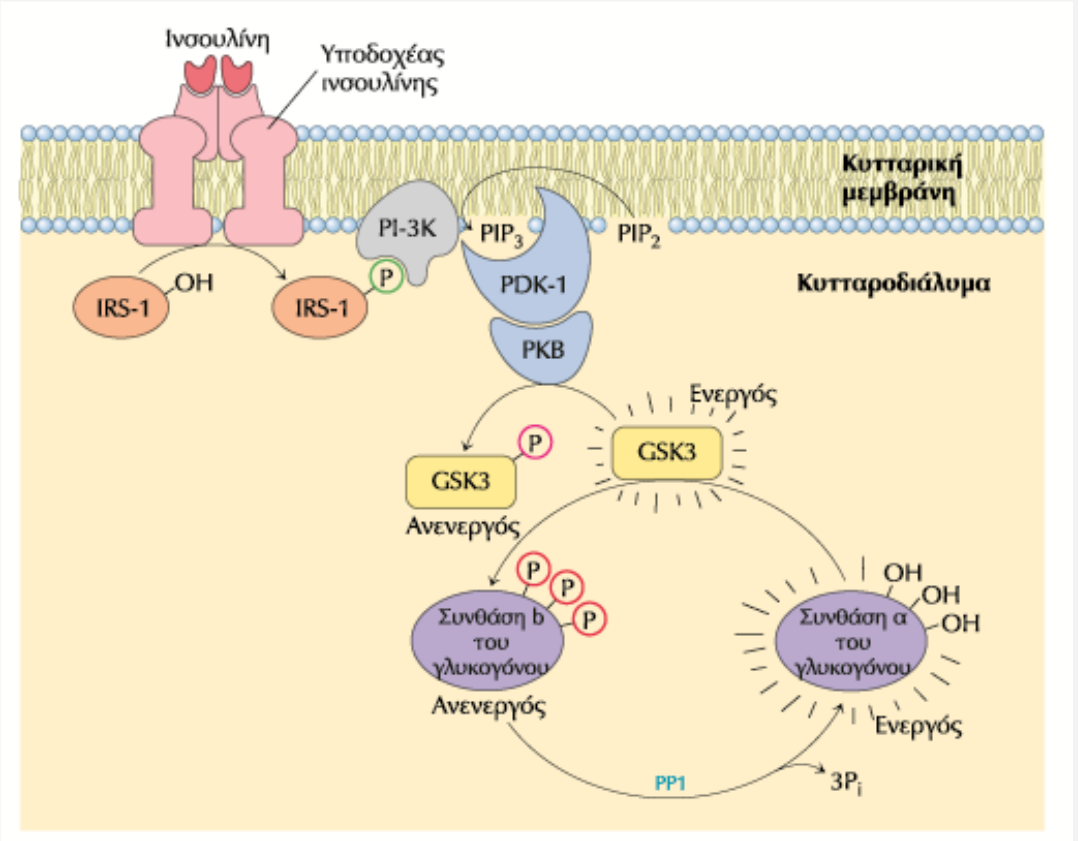
Παράγοντας	Επίδραση	Μηχανισμός
GSK3 (Glycogen Synthase Kinase 3)	Αναστολή της σύνθεσης	Φωσφορυλίωση της συνθετάσης α → μετατροπή σε β
CKII (Casein Kinase II)	Ενεργοποίηση GSK3	Πρωτοφωσφορυλίωση → απαραίτητη για δράση GSK3
Ινσουλίνη	Ενεργοποίηση σύνθεσης	Αναστέλλει GSK3 + ενεργοποιεί PP1 → αποφωσφορυλίωση
Γλυκαγόνη / Αδρεναλίνη	Αναστολή σύνθεσης	Αναστέλλουν PP1 → διατήρηση φωσφορυλιωμένης (ανενεργής) μορφής



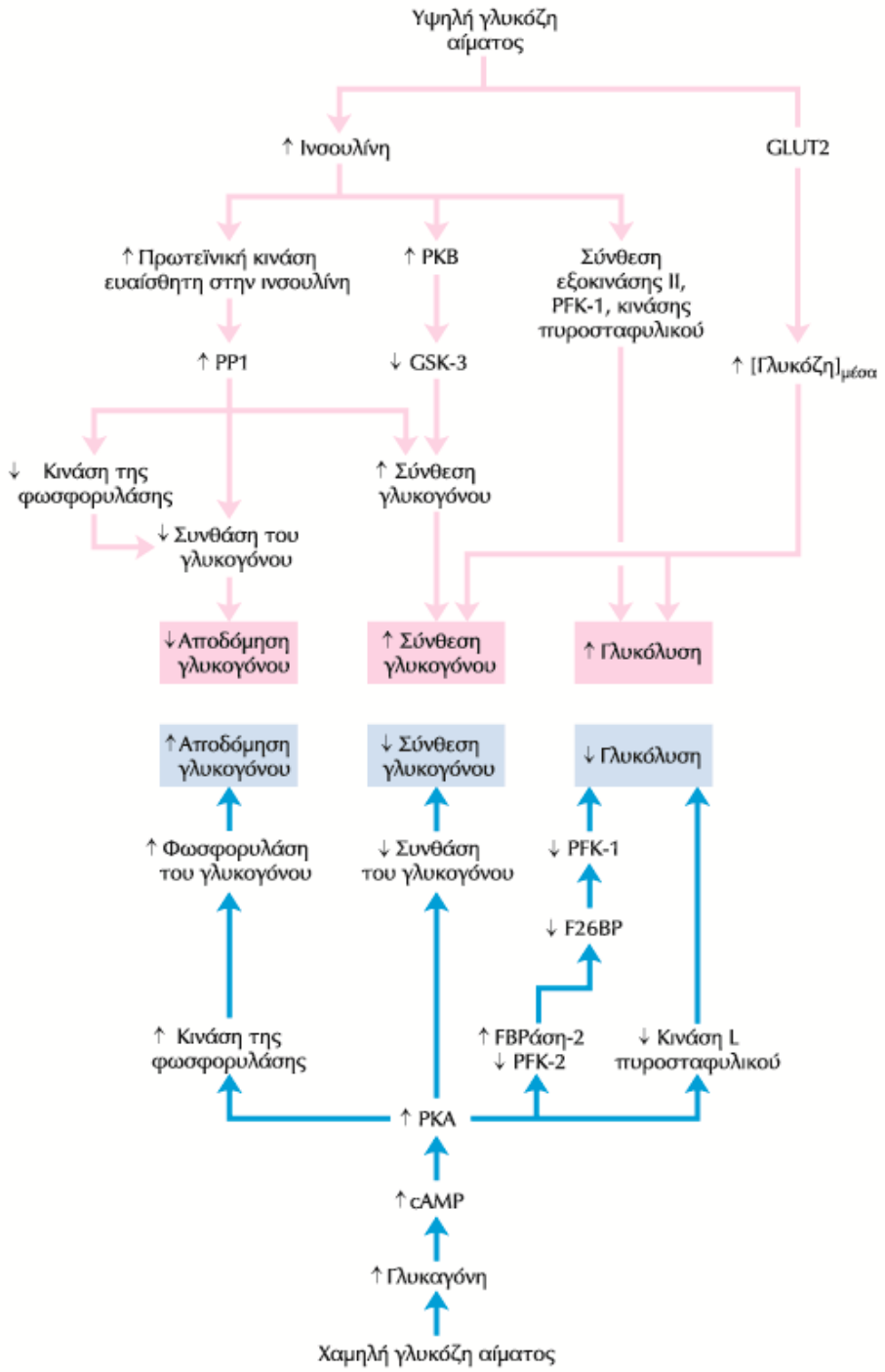
•Η **ινσουλίνη** προάγει τη **σύνθεση γλυκογόνου** μέσω **αποφωσφορυλίωσης** και **αλλοστερικής ενεργοποίησης**.
•Η **γλυκαγόνη και η αδρεναλίνη** καταστέλλουν τη σύνθεση μέσω **φωσφορυλίωσης** και **αναστολής της PP1**.
•Η **GSK3** είναι ο κύριος αναστολέας, αλλά απαιτεί **πρωτοφωσφορυλίωση από CKII** για να δράσει

Μηχανισμός δράσης της ινσουλίνης στα ηπατοκύτταρα

- **1. Αναστολή GSK-3** Η ινσουλίνη ενεργοποιεί μια οδό σηματοδότησης (μέσω PI3K → Akt), η οποία φωσφορυλιώνει και απενεργοποιεί την GSK-3 (Glycogen Synthase Kinase 3). Αυτό αποτρέπει τη φωσφορυλίωση και συνεπώς την απενεργοποίηση της γλυκογονοσυνθετάσης, επιτρέποντας τη δράση της.
- **2. Ενεργοποίηση PP1** Η ινσουλίνη ενισχύει τη δράση της φωσφοπρωτεϊνικής φωσφατάσης 1 (PP1), η οποία αποφωσφορυλιώνει δύο βασικά ένζυμα:
- **Γλυκογονοσυνθετάση** → ενεργοποιείται
- **Γλυκογονοφωσφορυλάση** → απενεργοποιείται
- **3. Καταστολή της γλυκογονόλυσης** Ο συνδυασμός της αναστολής της GSK-3 και της ενεργοποίησης της PP1 οδηγεί σε:
- **Ενεργοποίηση της σύνθεσης γλυκογόνου**
- **Αναστολή της αποικοδόμησης γλυκογόνου**



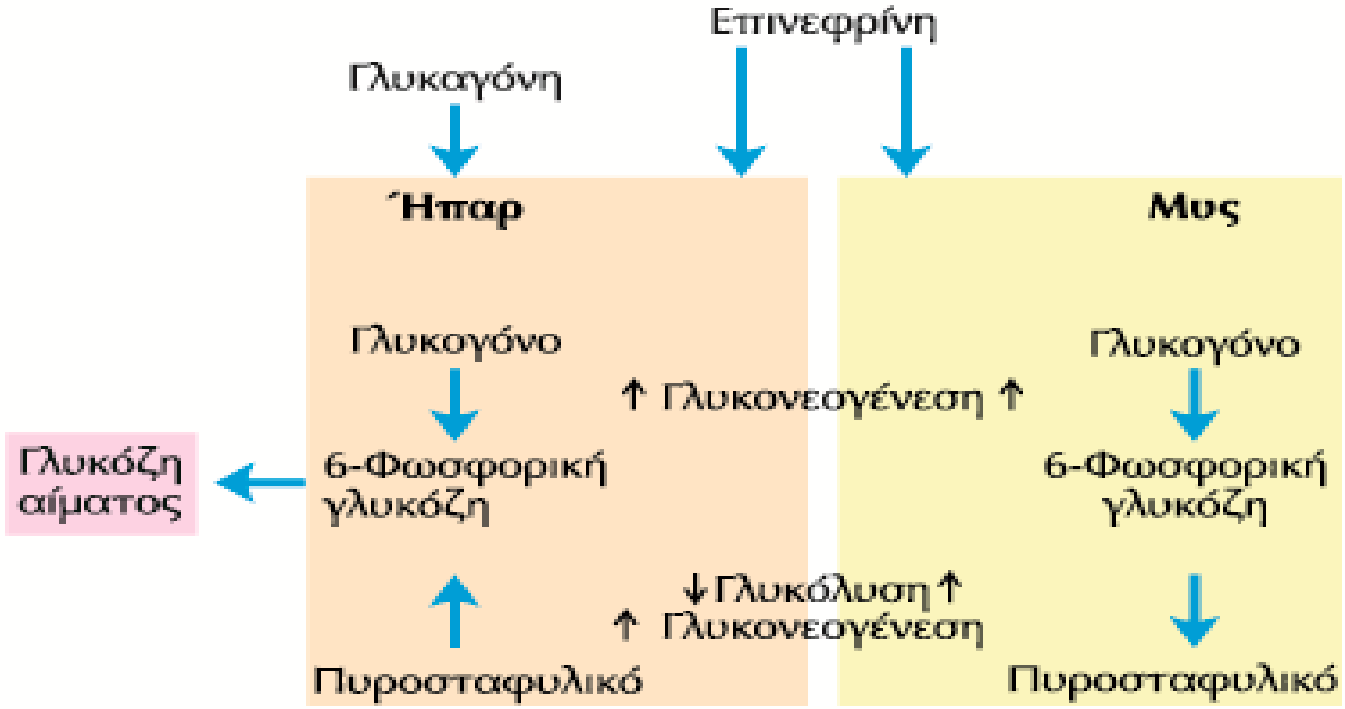
Η ινσουλίνη δρα ως **ορμόνη αποθήκευσης**, προάγοντας τη **συσσώρευση γλυκογόνου** στο ήπαρ όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι υψηλά. Το επιτυγχάνει μέσω **αναστολής της GSK-3** και **ενεργοποίησης της PP1**, ρυθμίζοντας ενζυμικά τη μετατροπή της γλυκόζης σε γλυκογόνο.


Υψηλή γλυκόζη αίματος
↑ Ινσουλίνη
GLUT2
↑ Πρωτεϊνική κινάση ευαίσθητη στην ινσουλίνη
↑ PKB
Σύνθεση εξοκινάσης II, PFK-1, κινάσης πυροσταφυλικού
↑ PP1
↓ GSK-3
↑ [Γλυκόζη]μέσα
↓ Κινάση της φωσφορυλάσης
↑ Σύνθεση γλυκογόνου
↓ Συνθάση του γλυκογόνου
↓ Αποδόμηση γλυκογόνου
↑ Σύνθεση γλυκογόνου
↑ Γλυκόλυση
↑ Αποδόμηση γλυκογόνου
↓ Σύνθεση γλυκογόνου
↓ Γλυκόλυση
↑ Φωσφορυλάση του γλυκογόνου
↓ Συνθάση του γλυκογόνου
↓ PFK-1
↓ F26BP
↑ Κινάση της φωσφορυλάσης
↑ FBPάση-2
↓ PFK-2
↓ Κινάση L πυροσταφυλικού
↑ PKA
↑ cAMP
↑ Γλυκαγόνη
Χαμηλή γλυκόζη αίματος

Διαφορές στη ρύθμιση του μεταβολισμού υδατανθράκων: Ήπαρ vs Μύες

Ήπαρ (Liver)
- **Ρόλος**: Κεντρικός ρυθμιστής της **γλυκαιμίας** (επίπεδα γλυκόζης στο αίμα)
- **Γλυκογόνο**: Χρησιμοποιείται για **ολόσωμη ρύθμιση** → απελευθέρωση γλυκόζης στο αίμα
- **Γλυκογονόλυση**: Ενεργοποιείται από **γλυκαγόνη** και **αδρεναλίνη**
- **Γλυκογένεση**: Ενεργοποιείται από **ινσουλίνη**
- **Γλυκονεογένεση**: **Υπάρχει** → σύνθεση γλυκόζης από μη-υδατανθρακικές πηγές

Μύες (Muscle)
- **Ρόλος**: Παροχή **ενέργειας για σύσπαση**
- **Γλυκογόνο**: Χρησιμοποιείται **τοπικά** → μόνο για τις **δικές τους ανάγκες**
- **Γλυκογονόλυση**: Ενεργοποιείται από **αδρεναλίνη** και **AMP** (χαμηλή ενέργεια)
- **Γλυκογένεση**: Ενεργοποιείται από **ινσουλίνη**
- **Γλυκονεογένεση**: **Απουσιάζει** → οι μύες **δεν διαθέτουν τα απαραίτητα ένζυμα** (π.χ. γλυκοζο-6-φωσφατάση)



Ιστός	Χρήση γλυκογόνου	Ορμονική ρύθμιση	Γλυκονεογένεση
Ήπαρ	Για όλο το σώμα	Γλυκαγόνη, Ινσουλίνη	✅ Παρούσα
Μύες	Μόνο για τον εαυτό τους	Αδρεναλίνη, Ινσουλίνη	❌ Απουσιάζει

Δράσεις Ινσουλίνης

Change in gene expression	*Pathway*
Increased expression	
Hexokinase II	Glycolysis
Hexokinase IV	Glycolysis
Phosphofructokinase-1 (PFK-1)	Glycolysis
Pyruvate kinase	Glycolysis
PFK-2/FBPase-2	Regulation of glycolysis/gluconeogenesis
Glucose 6-phosphate dehydrogenase	Pentose phosphate pathway (NADPH)
6-Phosphogluconate dehydrogenase	Pentose phosphate pathway (NADPH)
Pyruvate dehydrogenase	Fatty acid synthesis
Acetyl-CoA carboxylase	Fatty acid synthesis
Malic enzyme	Fatty acid synthesis (NADPH)
ATP-citrate lyase	Fatty acid synthesis (provides acetyl-CoA)
Fatty acid synthase complex	Fatty acid synthesis
Stearoyl-CoA dehydrogenase	Fatty acid desaturation
Acyl-CoA–glycerol transferases	Triacylglycerol synthesis
Decreased expression	
PEP carboxykinase	Gluconeogenesis
Glucose 6-phosphatase (catalytic subunit)	Glucose release to blood