

Βιοχημεία II

Γ. Τσιώτης

Γ 208

5006, 5069

tsiotis@uoc.gr

Βιοχημεία, Μετάφραση της 10ης αμερικανικής έκδοσης

J. M. Berg, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto & L. Stryer

Lehninger's Βασικές Αρχές Βιοχημείας, 8η αγγλική - 3η ελληνική έκδοση

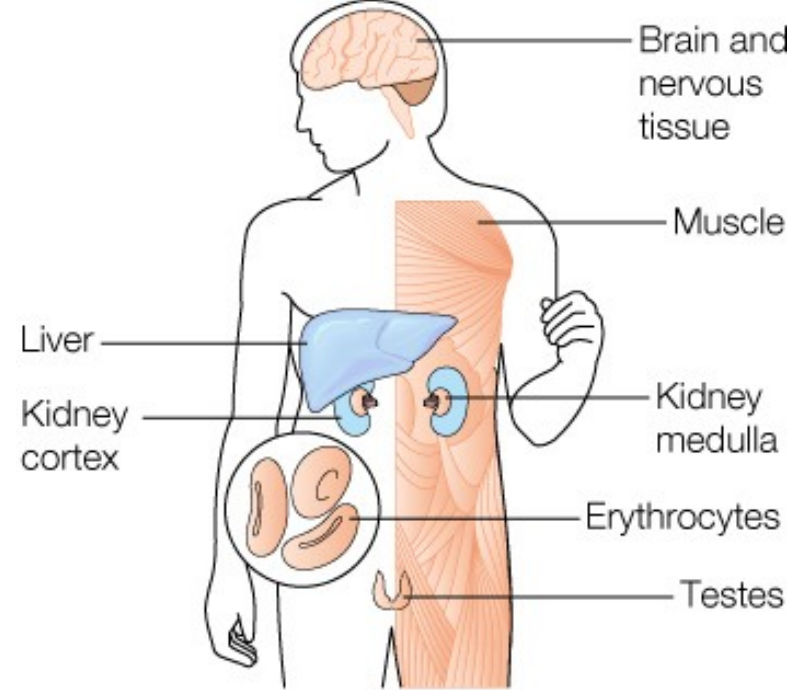
D.L. Nelson & M. M. Cox

ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ II

- Μεταβολισμός του γλυκογόνου
- Μεταβολισμός των λιπαρών οξέων.
Αποικοδόμηση & σύνθεση. Μεμβρανικά λιπίδια
- Μεταβολισμός αμινοξέων και αζώτου
- Μεταβολισμός νουκλεοτιδίων
- Διοργανικός και ενδοκυτταρικός συντονισμός του μεταβολισμού της ενέργειας
- Αντιγραφή, Επιδιόρθωση και ανασυνδυασμός του DNA
- Μεταγραφή και μεταγραφική επεξεργασία
- Μετάφραση και μετα-μεταφραστική επεξεργασία πρωτεϊνών
- Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης



Figure 24.CO
Biochemistry, Third Edition
Jim Rogash/Getty Images



Tissues that synthesize glucose

Tissues that use glucose as their primary energy source

Κοκκία γλυκογόνου
σε ηπατικά κύτταρα

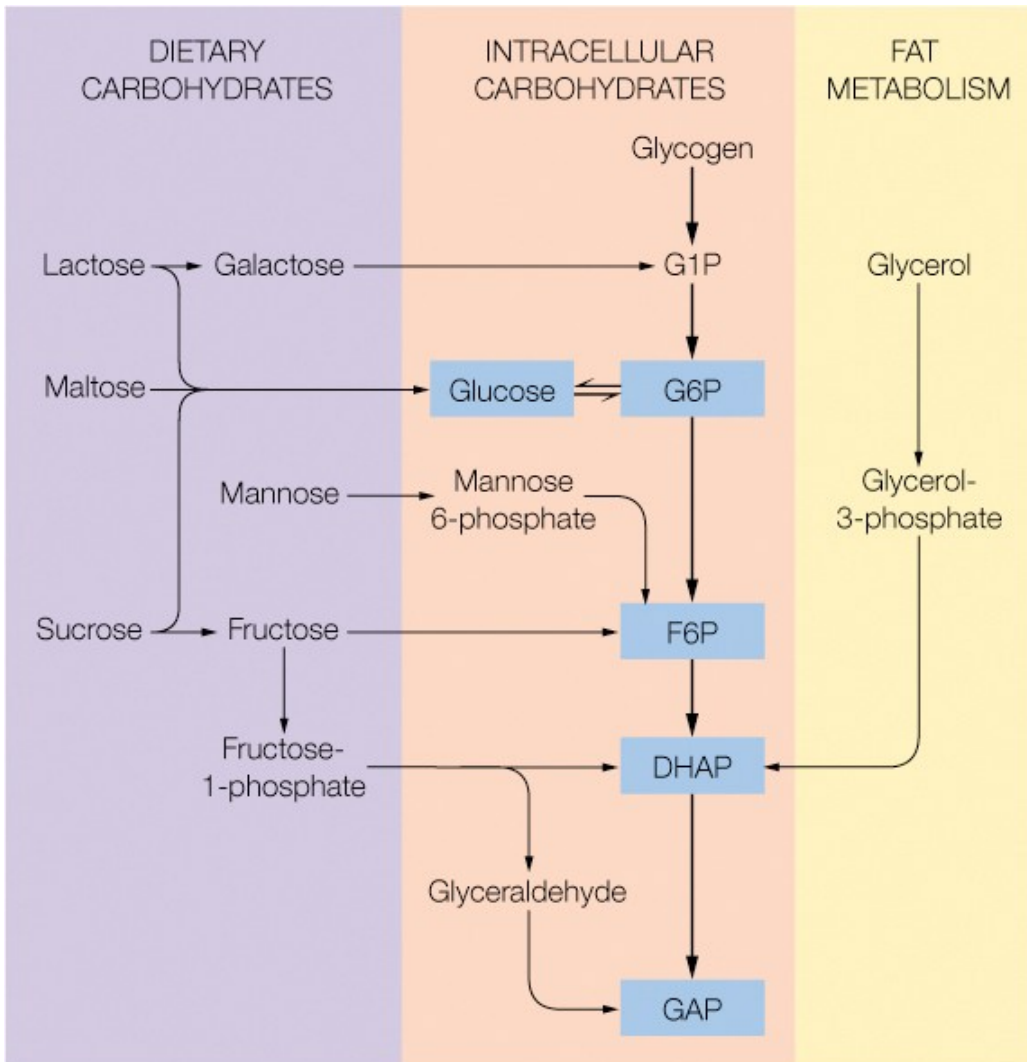


Ο εγκέφαλος χρειάζεται γλυκόζη συνεχώς, ενώ οι μύες χρειάζονται περισσότερη γλυκόζη μόνον όταν ασκούνται. Το γλυκογόνο, ένα μόριο που χρησιμεύει ως αποθήκη γλυκόζης, χρησιμοποιείται από το ήπαρ για να τροφοδοτεί τον εγκέφαλο με γλυκόζη ανάμεσα στα γεύματα, αλλά και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Το ίδιο μόριο χρησιμοποιείται από τους μύς σε περιόδους έντονης άσκησης.



Left: DE AGOSTINI PICTURE LIBRARY/De Agostini/Getty Images;
right: WESTOCK PRODUCTIONS/Shutterstock

Γλυκόζη



Οι άνθρωποι καταναλώνουν 160 gr γλυκόζης την ημέρα 75% αυτού ο εγκέφαλος

Υγρά του σώματος περιέχουν μόνο 20 gr γλυκόζης

Αποθήκες γλυκογόνου 180-200 gr γλυκόζης

Ο οργανισμός πρέπει να είναι σε θέση να συνθέτει γλυκόζη

Υπογλυκαιμία επηρεάζει την λειτουργία του εγκεφάλου:

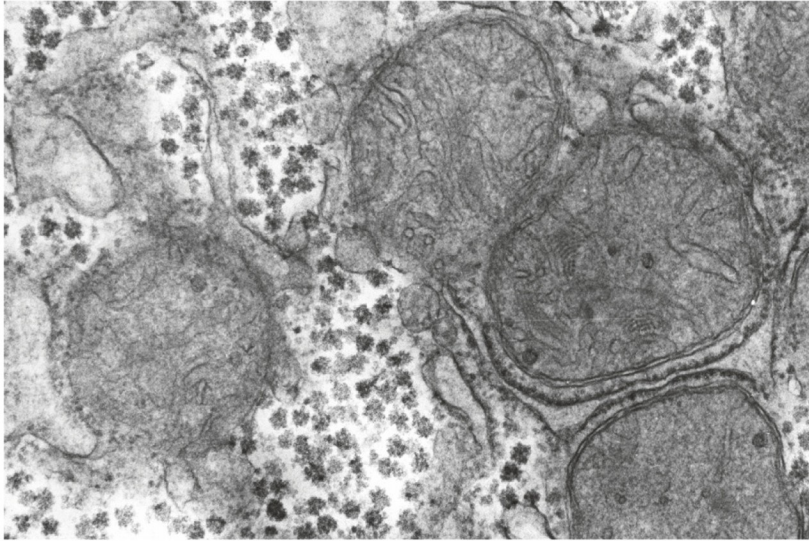
σύγχυση, αποπροσανατολισμό και θανατηφόρα για τη για συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος κάτω από 45 mg /dL

Κατανομή αποθεμάτων ενέργειας

Tissue	Type	Amount	% of tissue mass	Calories
Liver	Glycogen	75 g	3–5%	300
Muscle	Glycogen	250 g	0.5–1.0%	1000
Blood and extracellular fluid	Glucose	10 g	—	40

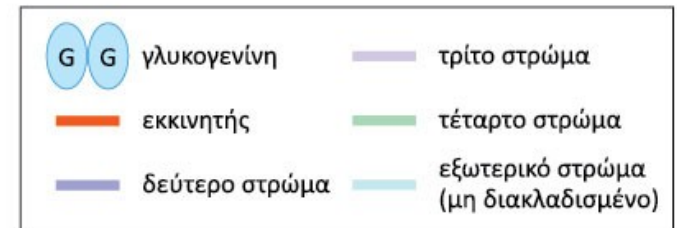
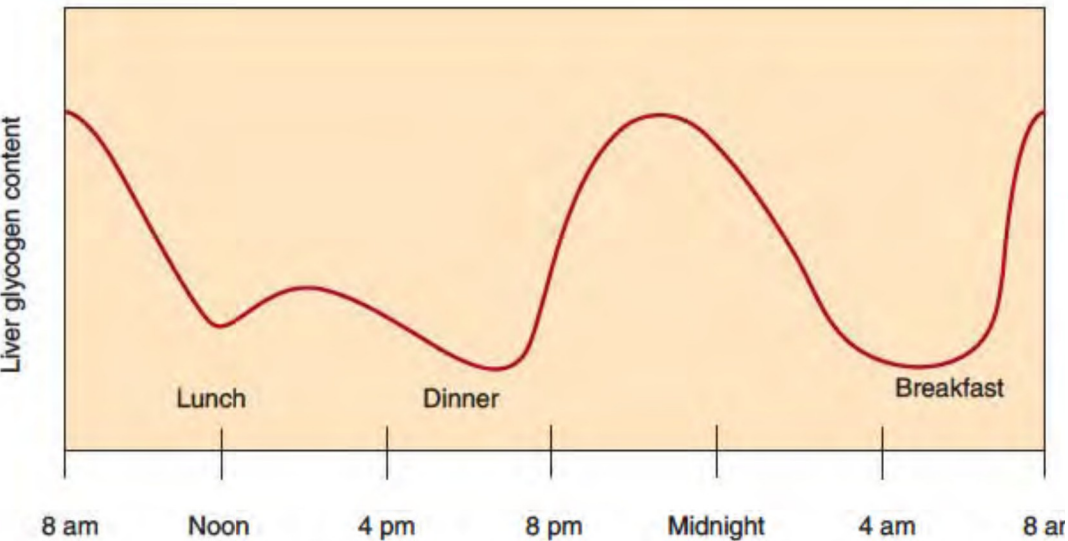
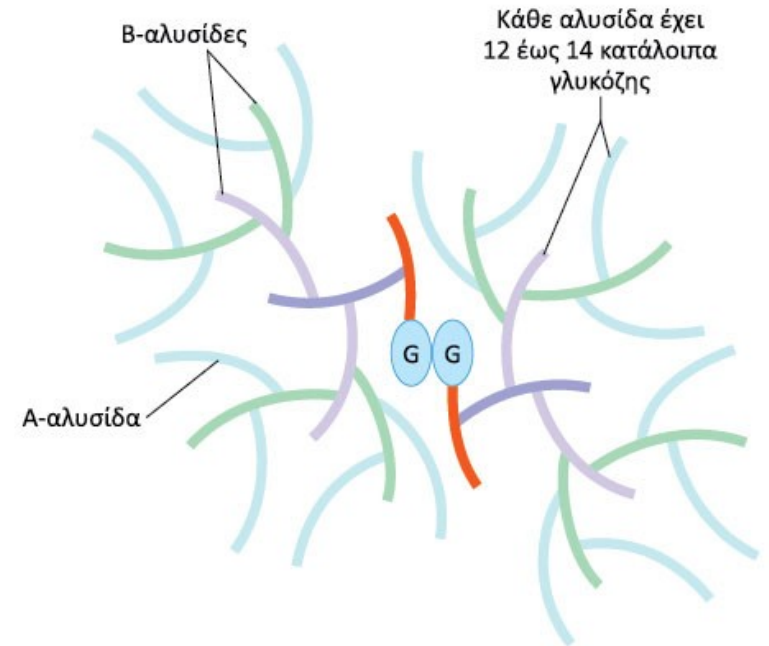
Οι αποθήκες γλυκογόνου στους μυείς:
παροχή ενέργειας για την σύσπαση των μυών

Δομή γλυκογόνου

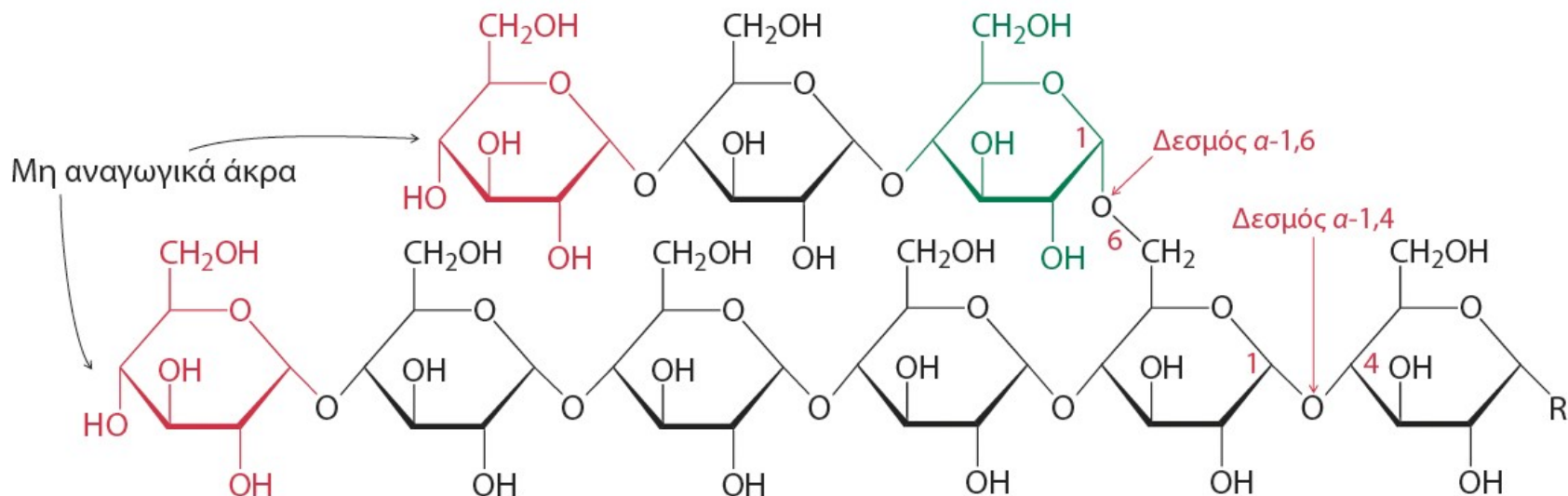


BCC Microimaging. Reproduced with permission.

Figure 15-26
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company



Γλυκογόνο-Δομικές Μονάδες



Το γλυκογόνο είναι ένας διακλαδισμένος πολυσακχαρίτης γλυκόζης

Περιέχει μόνο δύο τύπους γλυκοζιτικών δεσμών: α -1,4 και α -1,6

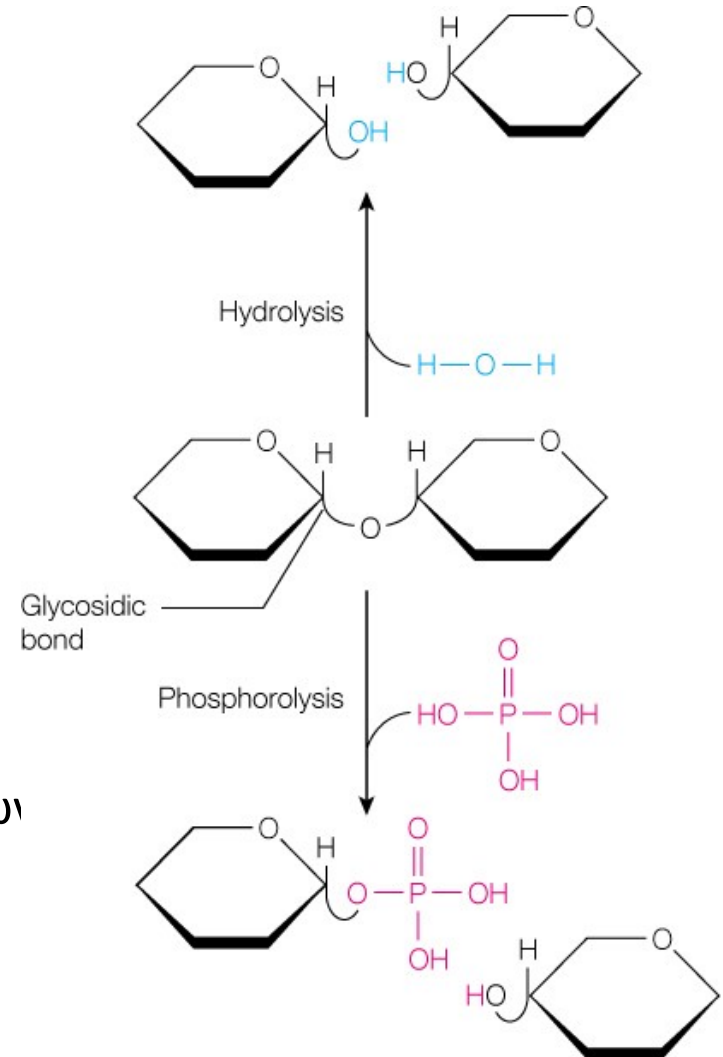
Το γλυκογόνο αποικοδομείται σε γλυκόζη για παραγωγή ενέργειας.

Το γλυκογόνο μπορεί να δημιουργηθεί από υπερβολική γλυκόζη στο αίμα ή από ανακύκλωση γλυκογόνων μεταβολιτών όπως γαλακτικό ή ορισμένα αμινοξέα.

Διάσπαση του γλυκοζιτικού δεσμού

Οι διαιτητικοί πολυσακχαρίτες μεταβολίζονται με υδρόλυση σε μονοσακχαρίτες

Οι ενδοκυτταρικές αποθήκες υδατανθράκων όπως το γλυκογόνο, κινητοποιούνται ως φωσφορυλιωμένοι μονοσακχαρίτες με φωσφόλυση.



Ελεγχόμενη απελευθέρωση και αποθήκευση της γλυκόζης

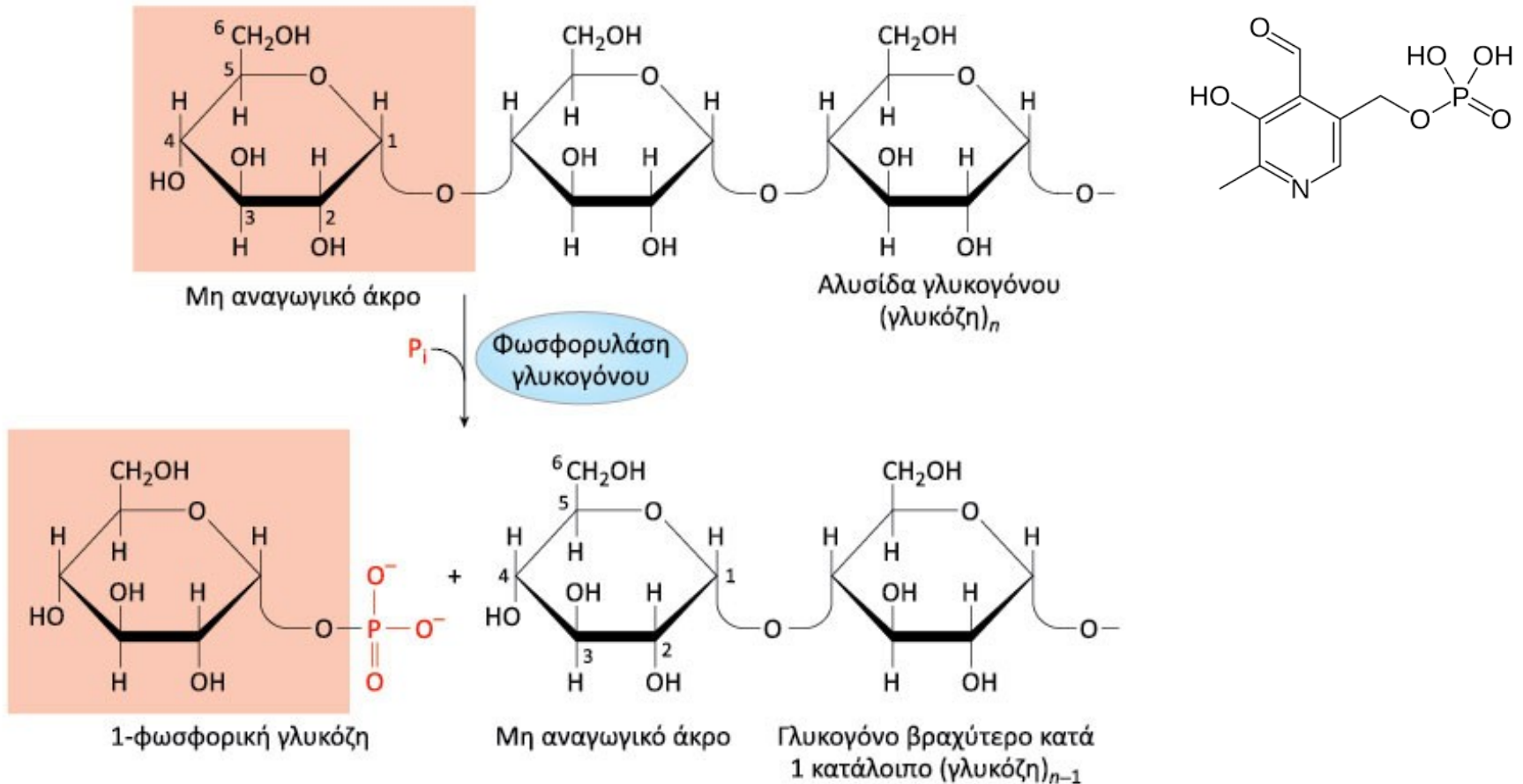
Τα τρία στάδια της αποικοδόμησης:

- απελευθέρωση 1-φωσφορικής γλυκόζης από γλυκογόνο
- αναδιαμόρφωση του γλυκογόνου για την συνεχή αποικοδόμηση
- μετατροπή της 1-φωσφορικής γλυκόζης σε 6-φωσφορική γλυκόζη

Η τύχη της 6-φωσφορική γλυκόζης:

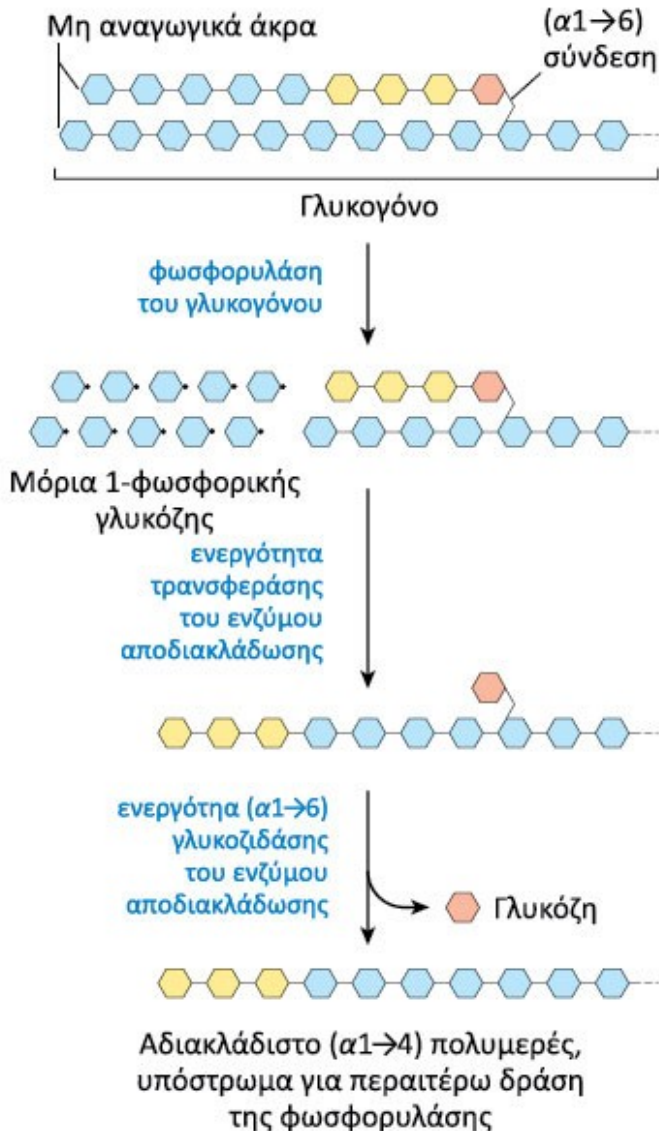
- επεξεργασία μέσω της γλυκόλυσης
- μετατροπή σε ελεύθερη γλυκόζη και απελευθέρωση στο αίμα
- επεξεργασία από το μονοπάτι φωσφορικής πεντόζης

φωσφορυλάση του γλυκογόνου



φωσφορυλάση του γλυκογόνου = καταλύει τη φωσφορολυτική διάσπαση στα μη αναγωγικά άκρα των αλυσίδων γλυκογόνου
απαιτεί φωσφορική πυριδοξάλη
δρα επαναλαμβανόμενα μέχρι να φτάσει σε ένα σημείο τέσσερα κατάλοιπα μακριά από ένα σημείο διακλάδωσης ($\alpha 1 \rightarrow 6$)

Μονοπάτι αποικοδόμησης στο συκώτι



Φωσφορυλάση γλυκογόνου:

διασπα τα μη αναγωγικά άκρα του γλυκογόνου. Καταλύει μία αντίδραση φωσφορόλυσης που παράγει 1-φωσφορική γλυκόζη. **Επεξεργαστικό ένζυμο**

Μεταφοράση:

μετατοπίζει ένα μικρό ολιγοσακχαρίτη απο το σημείο διακλάδωσης στην κυρια αλυσίδα, καθιστώντας έτσι τα τμήματα γλυκόζης προσιτά στη φωσφορυλάση.

α-1,6-γλυκοσιδάση:

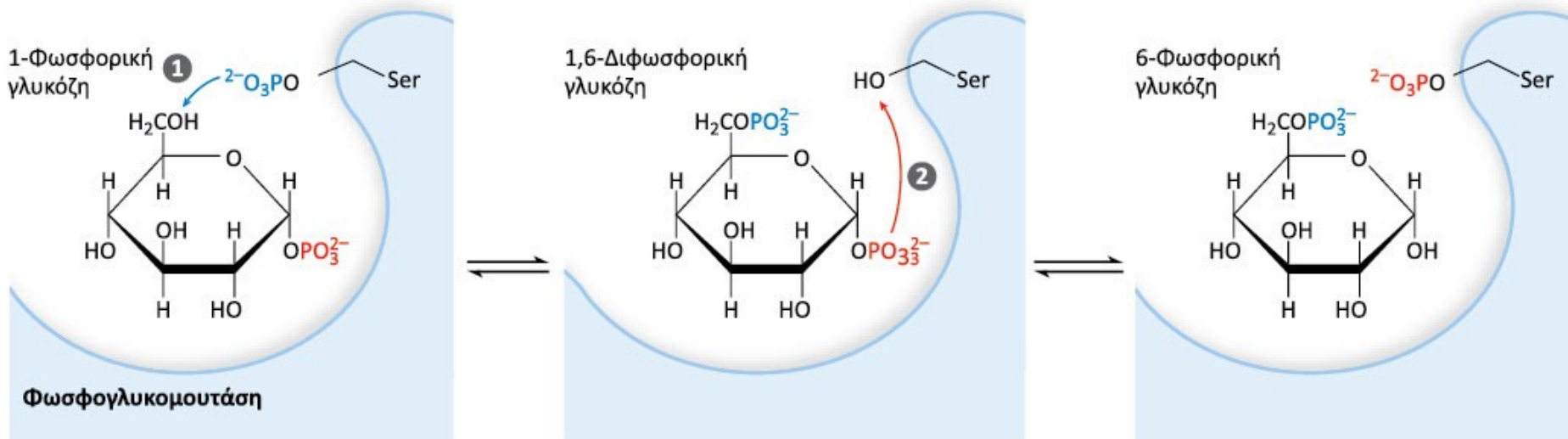
διασπά τον α-1,6 δεσμό στο σημείο διακλάδωσης, απελευθερώνοντας γλυκόζη.

Ευκαρυωτικοί οργανισμοί

Μεταφοράση & Γλυκοζιδάση μια πρωτεΐνη

Δημιουργία 6-φωσφορικής γλυκόζης

Phosphoglucumutase converts glucose 1-phosphate into glucose 6-phosphate



Η φωσφογλυκομουτάση σχηματίζει 1,6 διφωσφορική γλυκόζη ως ενδιάμεσο με την πρόσδεση της φωσφορικής ομάδος στην 1-φωσφορική γλυκόζη

Στην αποικοδόμηση γλυκογόνου

1-φωσφορική γλυκόζη μετατρέπεται σε 6-φωσφορική γλυκόζη. Εισαγωγή της γλυκόζης στο μεταβολισμό

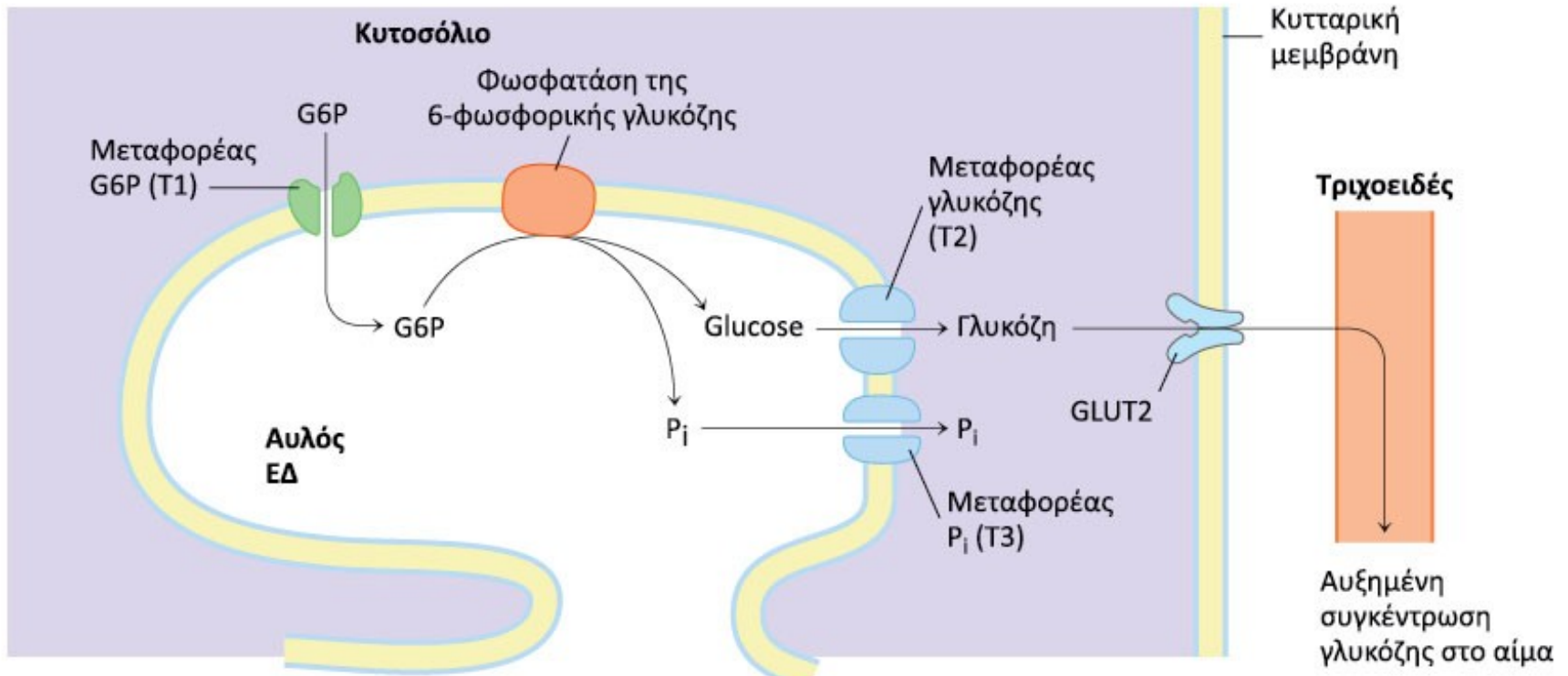
Στη σύνθεση γλυκογόνου

η 6-φωσφορική γλυκόζη μετατρέπεται σε 1-φωσφορική γλυκόζη.

Ρόλος της φωσφατάσης στο ήπαρ

Αποφωσφορυλίωση της 6-φωσφορικής γλυκόζης

The liver contains glucose 6-phosphatase, a hydrolytic enzyme absent from muscle



- **σκελετικοί μύες**, η 6-φωσφορική γλυκόζη εισέρχεται στη γλυκόλυση
- **ήπαρ**, η 6-φωσφατάση της γλυκόζης μετατρέπει την 6-φωσφορική γλυκόζη σε γλυκόζη στο ER για εξαγωγή με σκοπό την αναπλήρωση της γλυκόζης του αίματος για χρήση από άλλους ιστούς.
- Παραγωγή ελεύθερης γλυκόζης στο ήπαρ.
- Η φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης δεν υπάρχει στους περισσότερους άλλους ιστούς.

Σύνθεση και αποικοδόμηση

Η σύνθεση απαιτεί περισσότερα ένζυμα και μεταβολικά ενδιάμεσα από την αποικοδόμηση γλυκογόνου.

Η γλυκόζη πρέπει να είναι:

Φωσφορυλιωμένη

Πρόσδεση UDP (πυροφωσφορυλάση της UDP-γλυκόζης)

Πρόσδεση στο γλυκογόνο

ουριδίνωδιφωσφορική γλυκόζη είναι το μονομερές που χρησιμοποιείται για επιμήκυνση της αλυσίδα του γλυκογόνου

Πολλαπλά βήματα επιτρέπουν πολλαπλά σημεία έλεγχου.

Synthesis: $\text{Glycogen}_n + \text{UDP-glucose} \longrightarrow \text{glycogen}_{n+1} + \text{UDP}$

Degradation: $\text{Glycogen}_{n+1} + \text{P}_i \longrightarrow \text{glycogen}_n + \text{glucose 1-phosphate}$

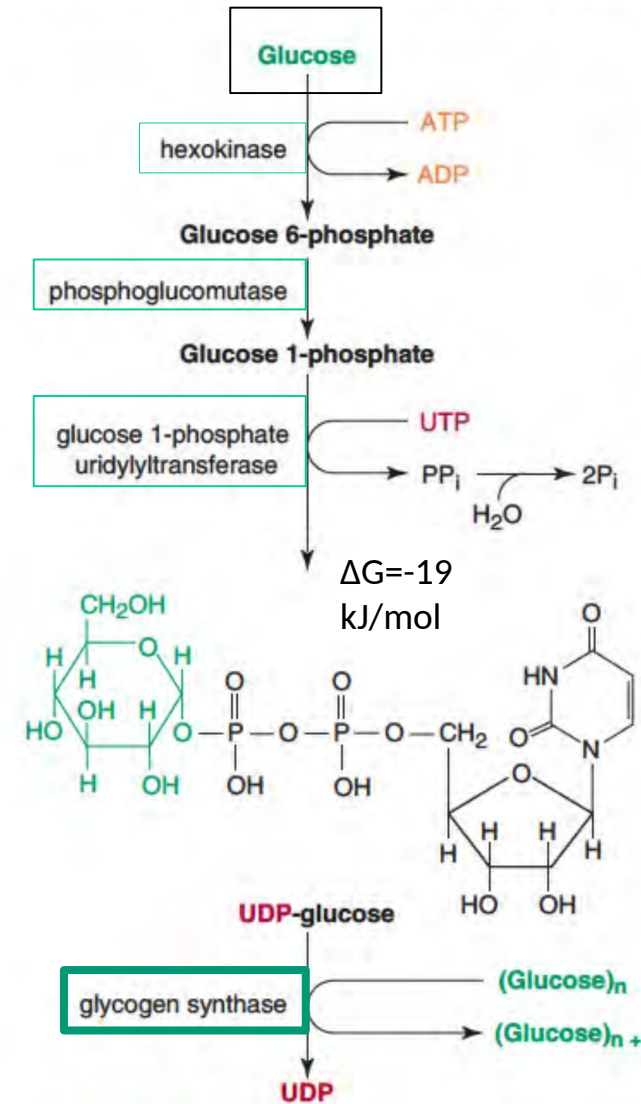
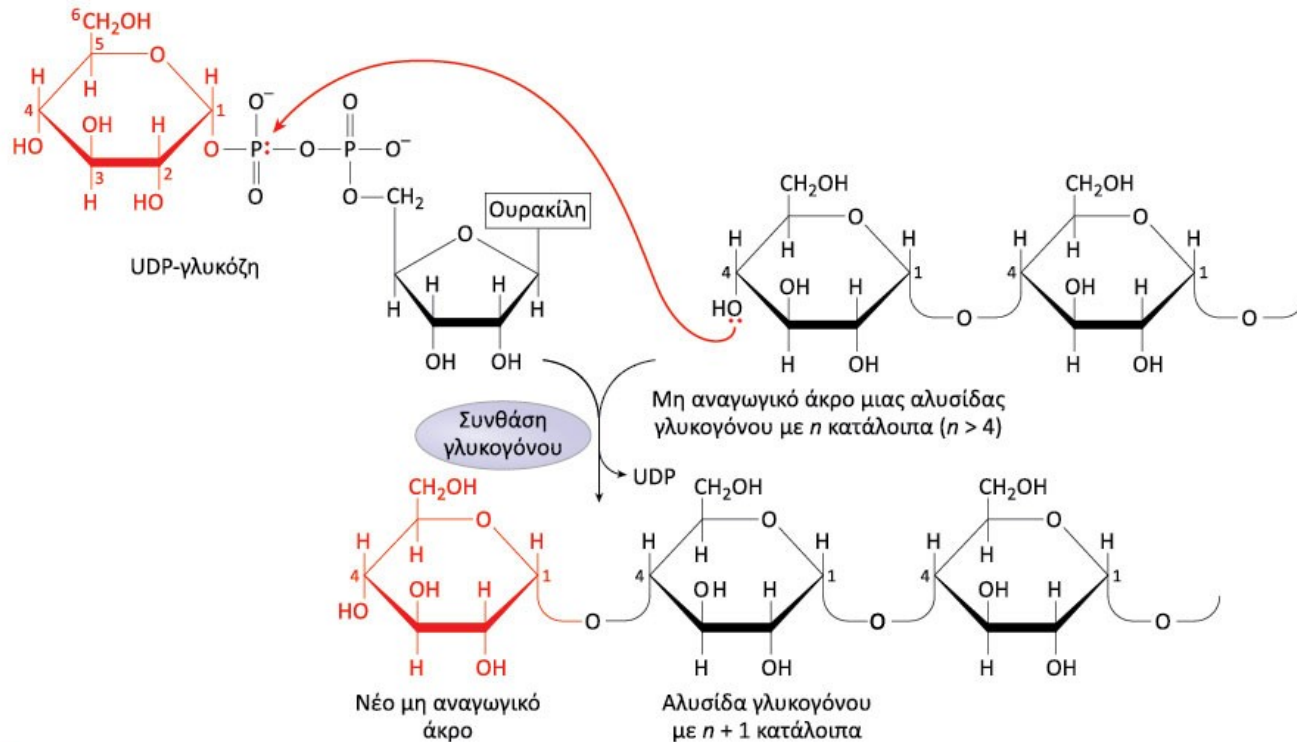


Figure 15.51 Pathway of glycogenesis.

Σύνθεση γλυκογόνου

Glycogen synthase catalyzes the transfer of glucose from UDP-glucose to a growing chain



Εικόνα 15-8 Σύνθεση του γλυκογόνου. Μια αλυσίδα γλυκογόνου επιμηκύνεται από τη συνθάση του γλυκογόνου. Το ένζυμο μεταφέρει το κατάλοιπο γλυκόζης της UDP-γλυκόζης στο μη αναγωγικό άκρο ενός κλάδου γλυκογόνου, παράγοντας μία νέα (α1→4) σύνδεση.

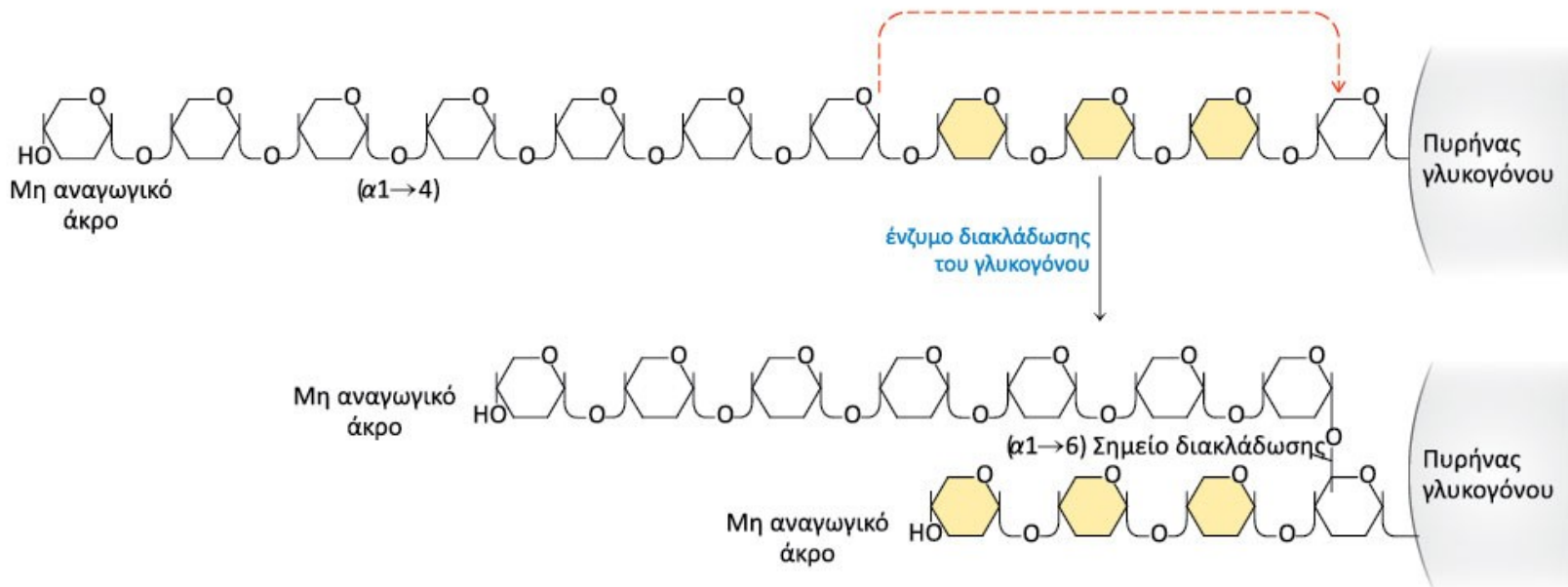
Συνθάση του γλυκογόνου

Βασικό ρυθμιστικό ένζυμο στη σύνθεση του γλυκογόνου

Καταλύει την μεταφορά γλυκόζης σε μια αυξανόμενη αλυσίδα

Μεταφέρει την γλυκόζη από UDP-γλυκόζη στον C 4 μιας αλυσίδας γλυκογόνου (α-1,4-γλυκοζιτικό δεσμό)

Σύνθεση γλυκογόνου



Εικόνα 15-9 Σύνθεση διακλαδώσεων στο γλυκογόνο. Το ένζυμο διακλάδωσης του γλυκογόνου σχηματίζει ένα νέο σημείο διακλάδωσης κατά τη σύνθεση του γλυκογόνου.

Περιορισμοί

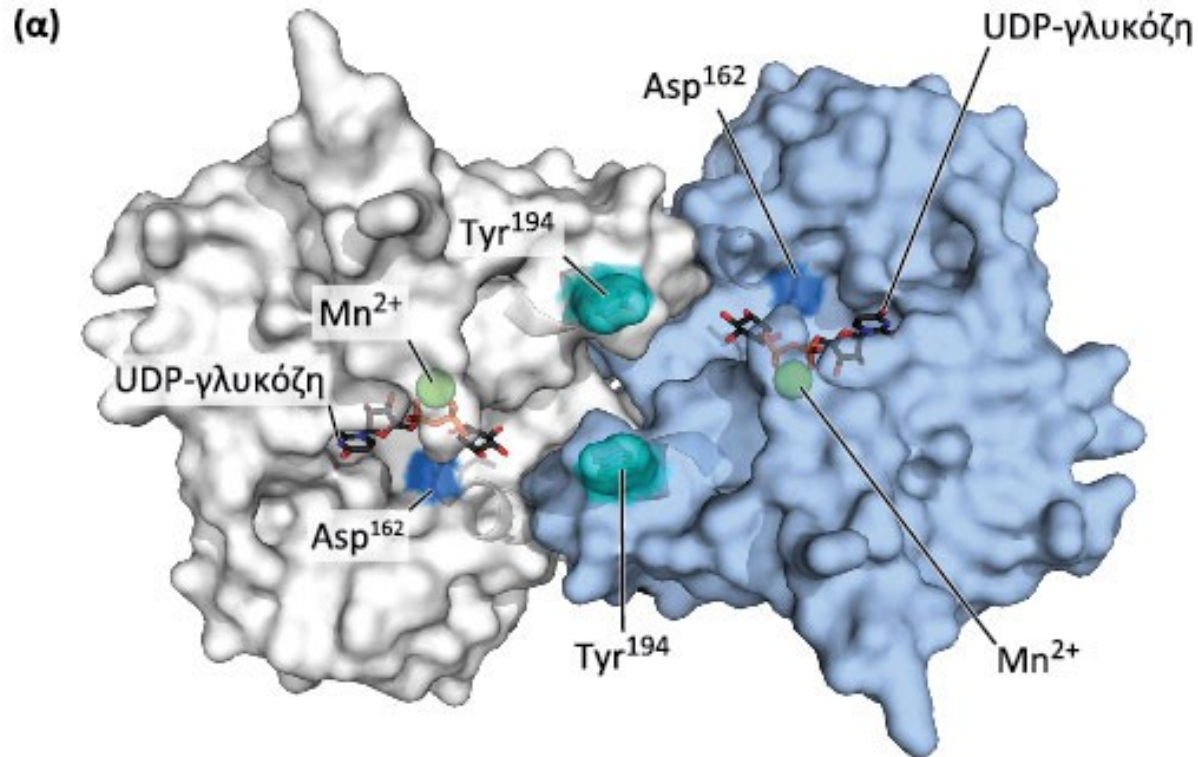
Συνθάση γλυκογόνου συνθέτει μόνο α -1,4 γλυκοζιτικούς δεσμούς.

Λύση

Ένζυμο διακλαδώσης δημιουργεί διακλαδώσεις με διάσπαση ενός α -1,4-δεσμού και μεταφέροντας μια αλυσίδα από περίπου επτά γλυκόζες και εισάγει ένα α -1,6-δεσμό.

συνθάση του γλυκογόνου μπορεί να επεκτείνει το διακλαδισμένο πολυμερές.

Σύνθεση γλυκογόνου



Η **συνθάση του γλυκογόνου** απαιτεί έναν ολιγοσακχαρίτη γλυκόζης ως εκκινητή
Ο εκκινητής συντίθεται από την γλυκογονίνη
Ομοδιμερές
Γλυκογονίνη (37 kDa dimer) Αυτογλυκοζυλιώση
Κάθε υπομονάδα της γλυκογονίνης συνθέτει έναν ολιγοσακχαρίτη αποτελούμενο
από 8-10 μόρια γλυκόζης

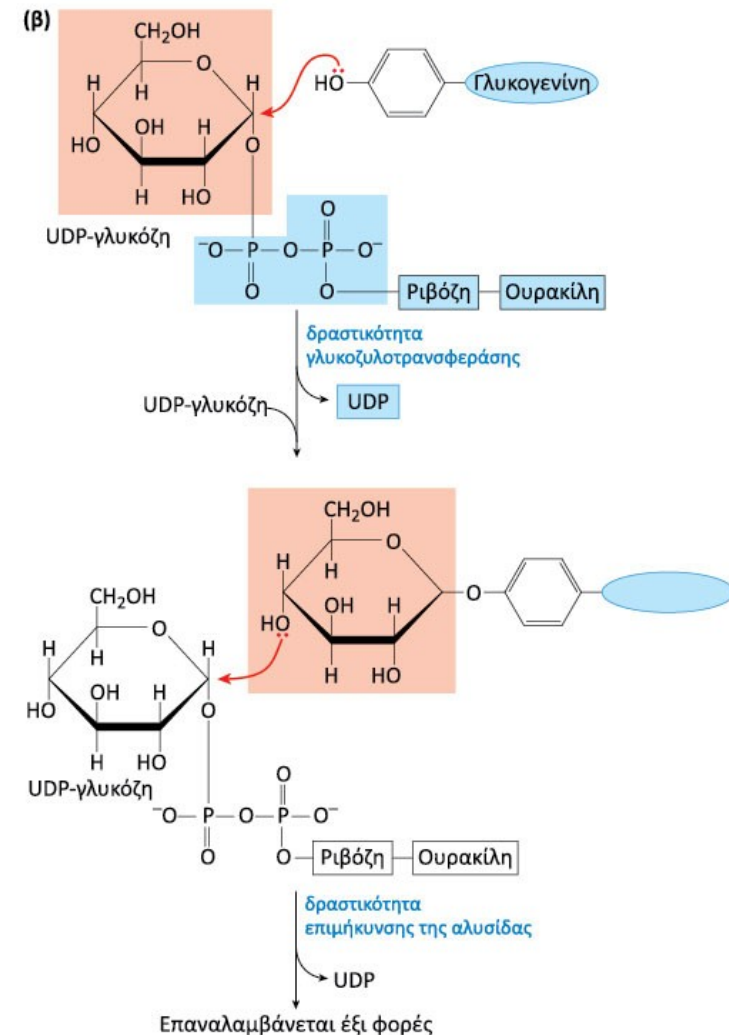
Σύνθεση γλυκογόνου

1η αντίδραση = αυτοκαταλυτικός σχηματισμός γλυκοζιτικού δεσμού μεταξύ της γλυκόζης της UDP-γλυκόζης και της Tyr194 της γλυκογενίνης

2η αντίδραση = προσθήκη επτά ακόμη καταλοίπων γλυκόζης, το καθένα από την UDP-γλυκόζη, για να σχηματιστεί ένας εκκινήτης στον οποίο μπορεί να επιδράσει η συνθάση του γλυκογόνου

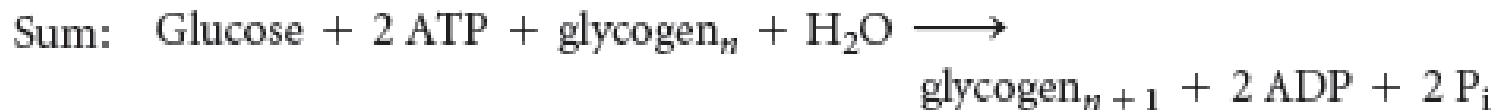
Επιμήκυνση

Η συνθάση του γλυκογόνου επεκτείνει τον ολιγοσακχαρίτη



Κόστος μετατροπής

Glycogen Is an Efficient Storage Form of Glucose



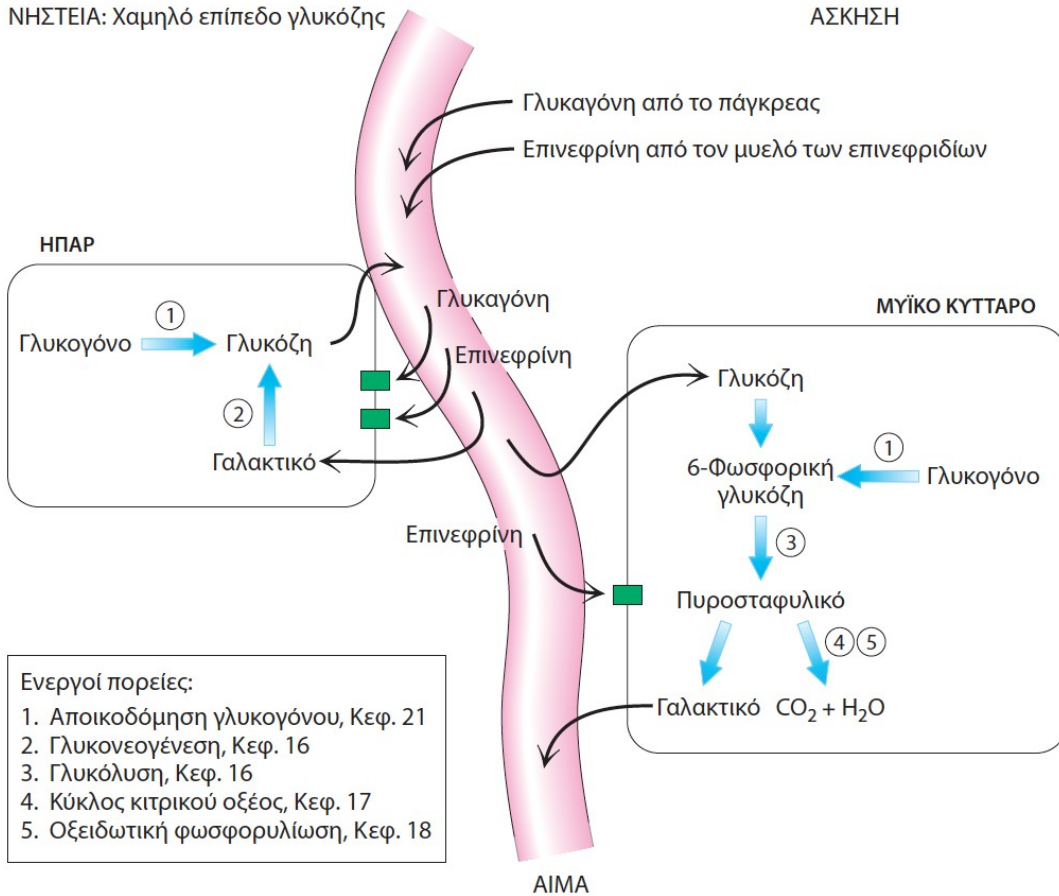
Μόνο δύο μόρια ATP απαιτούνται για την ενσωματώση της γλυκόζης της διατροφής σε γλυκογόνο.

Η πλήρης οξείδωση της γλυκόζης που προέρχεται από γλυκογόνο αποδίδει 31 μόρια ATP.

Συντονισμένη ρύθμιση της διάσπασης και της σύνθεσης του γλυκογόνου

ΝΗΣΤΕΙΑ: Χαμηλό επίπεδο γλυκόζης

ΑΣΚΗΣΗ



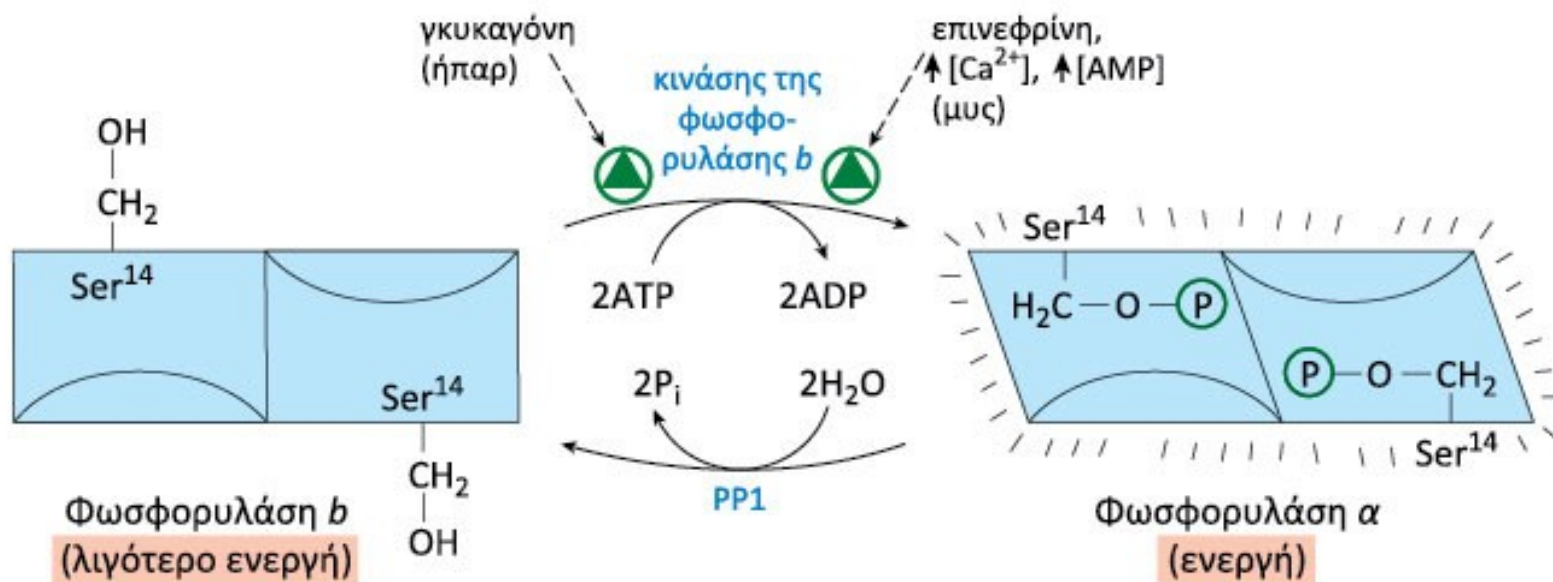
Hormone	Source	Initiator	Effect on glycogenolysis
Glucagon	Pancreatic α -cells	Hypoglycemia	Rapid activation
Epinephrine	Adrenal medulla	Acute stress, hypoglycemia	Rapid activation
Cortisol	Adrenal cortex	Chronic stress	Chronic activation
Insulin	Pancreatic β -cells	Hyperglycemia	Inhibition

Έλεγχος αποικοδόμησης του γλυκογόνου

Muscle Phosphorylase Is Regulated by the Intracellular Energy Charge

Η σκελετική φωσφορυλάση του γλυκογόνου έχει δύο μορφές:

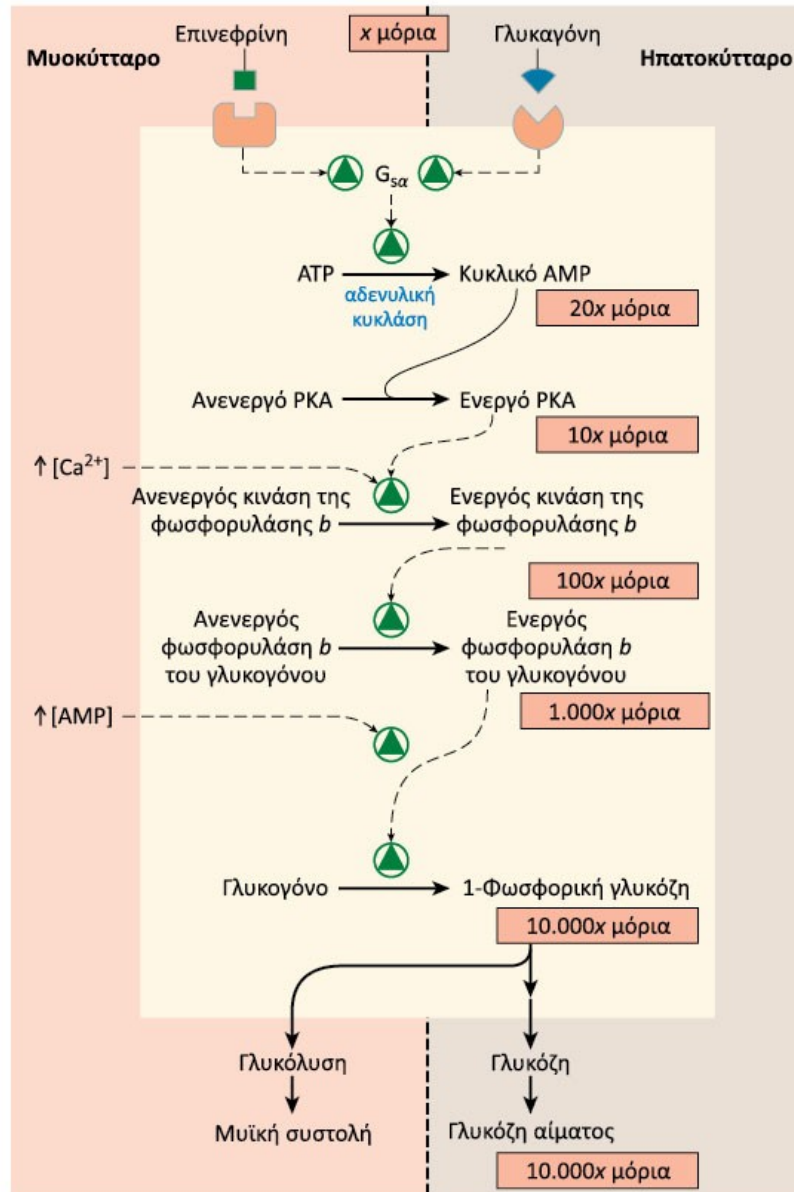
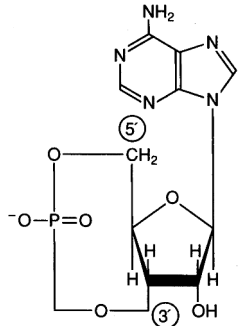
- φωσφορυλάση γλυκογόνου α = καταλυτικά ενεργή
- φωσφορυλάση γλυκογόνου β = πολύ λιγότερο δραστική



επινεφρίνη (από την έντονη μυϊκή δραστηριότητα) και η **γλυκαγόνη** (στο ήπαρ) προκαλούν φωσφορυλίωση της φωσφορυλάσης β, μετατρέποντάς την σε φωσφορυλάση α

Έλεγχος αποικοδόμησης του γλυκογόνου

G proteins transmit the signal for the initiation of glycogen breakdown



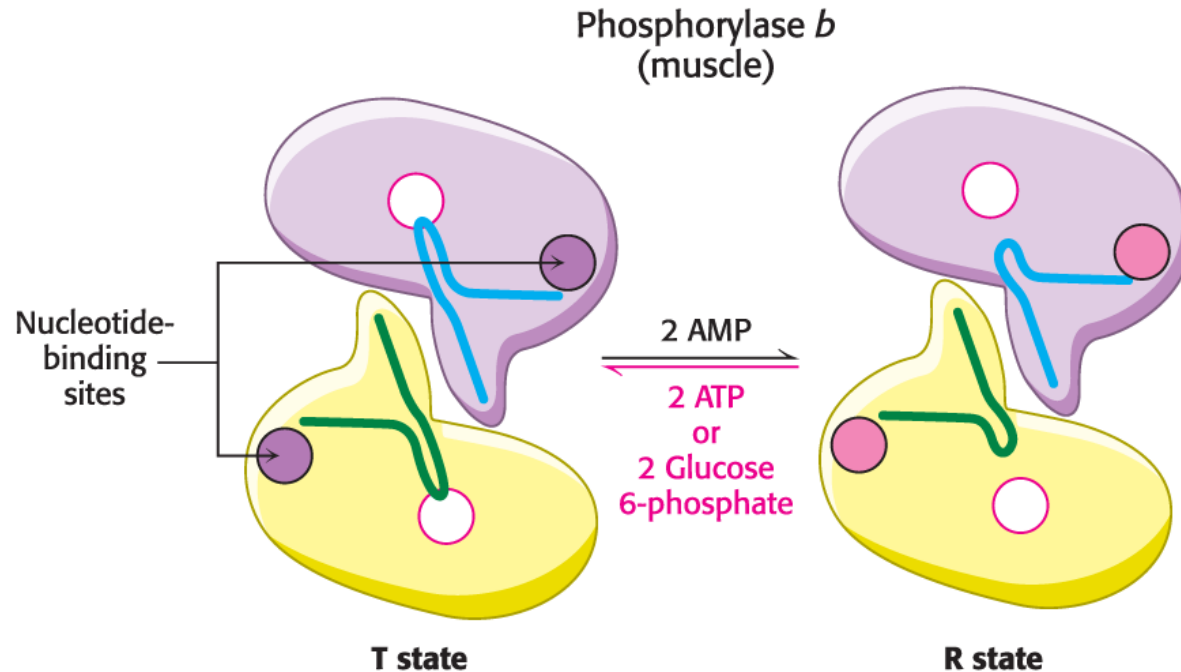
ενζυμικός καταρράκτης =
ακολουθία ενζυμικών αντιδράσεων
κατά την οποία ένας καταλύτης
ενεργοποιεί έναν καταλύτη, ο
οποίος ενεργοποιεί έναν καταλύτη

αύξηση της [cAMP] ενεργοποιεί την
PKA, η οποία φωσφορυλιώνει την
κινάση της φωσφορυλάσης b

κινάση της φωσφορυλάσης β =
καταλύει τη φωσφορυλίωση της
φωσφορυλάσης β του γλυκογόνου

Το Ca^{2+} είναι ένα σήμα για τη μυϊκή
συστολή συνδέεται και
ενεργοποιεί την κινάση της
φωσφορυλάσης β

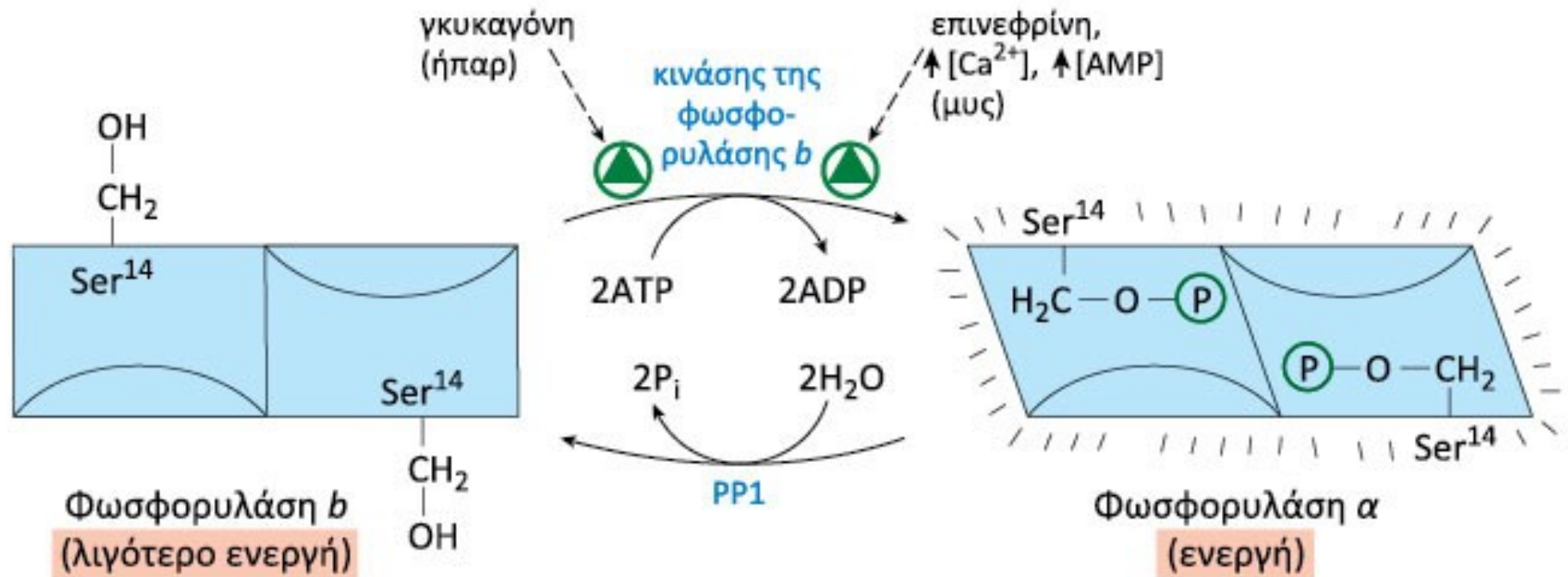
Αλλοστερικοί μηχανισμοί ελέγχου



Το AMP συσσωρεύεται σε μυς που συστέλλονται έντονα δεσμεύεται και ενεργοποιεί τη φωσφορυλάση για να επιταχύνει την απελευθέρωση 1-φωσφορικής γλυκόζης από το γλυκογόνο

Το ATP μπλοκάρει την αλλοστερική θέση, αδρανοποιώντας τη φωσφορυλάση

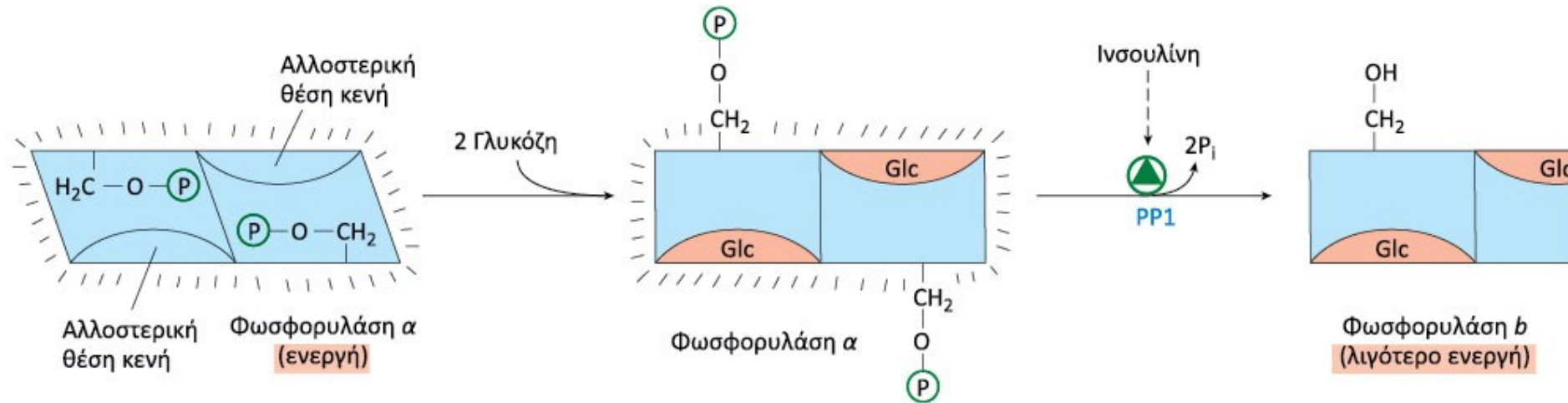
Φωσφοπρωτεϊνική φωσφατάση 1 (PP1)



φωσφοπρωτεϊνική φωσφατάση 1 (PP1) = αφαιρεί φωσφορυλικές ομάδες από τη φωσφορυλάση α, μετατρέποντάς την στη λιγότερο δραστική μορφή, τη φωσφορυλάση β

Ηπατική φωσφορυλάση

Liver Phosphorylase Produces Glucose for Use by Other Tissues

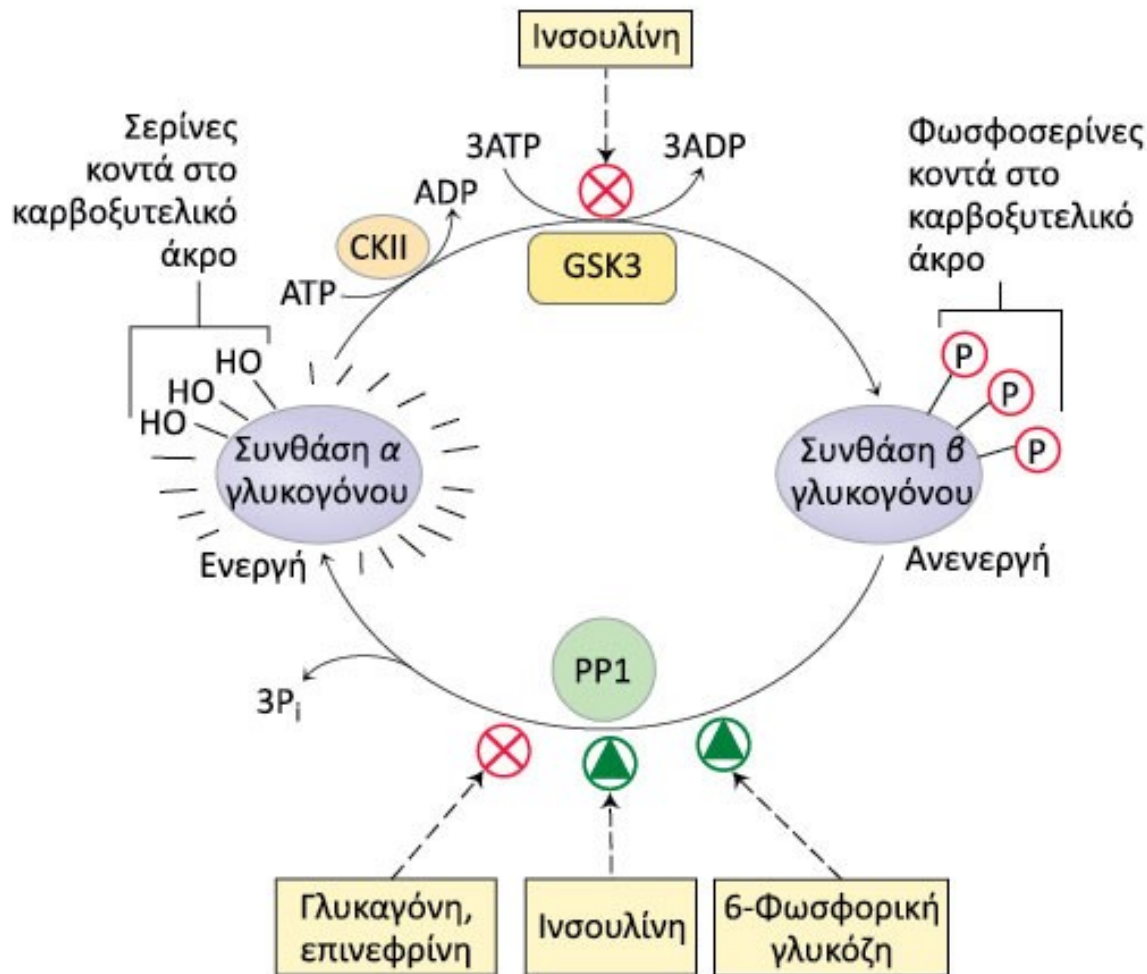


Βασικός ρόλος του ήπατος είναι να διατηρήσει την γλυκόζη σε επαρκή επίπεδα στο αίμα

Η ηπατική **φωσφορυλάση** είναι έτοιμη να παράγει γλυκόζη για να τροφοδοτήσει το αίμα εκτός αν υπάρχει άλλο σήμα

Η γλυκόζη είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της ηπατικής **φωσφορυλάσης**

Η συνθάση του γλυκογόνου υπόκειται επίσης σε πολλαπλά επίπεδα ρύθμισης



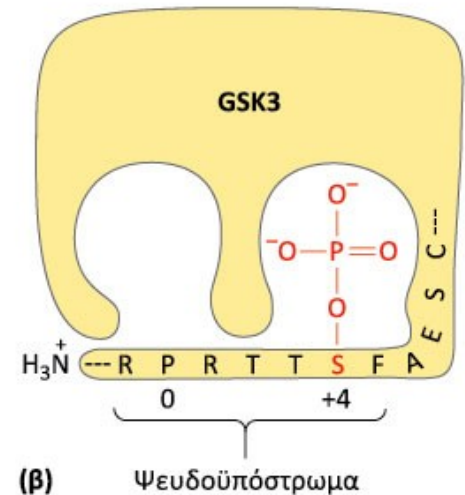
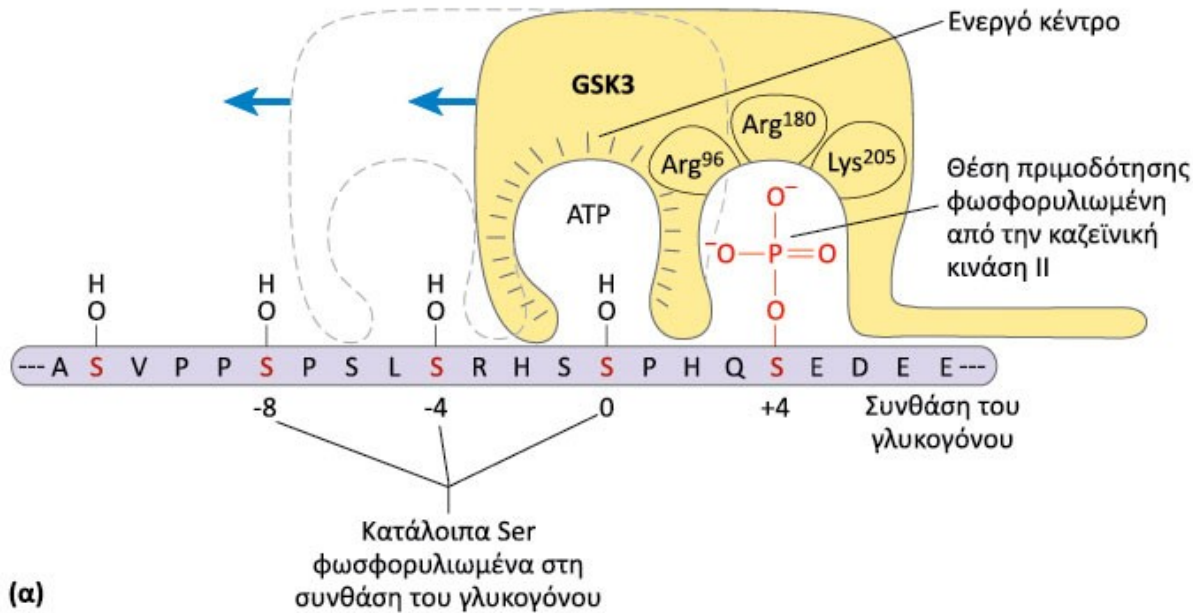
συνθάση του γλυκογόνου α = μη φωσφορυλιωμένη και καταλυτικά ενεργή

συνθάση του γλυκογόνου β = φωσφορυλιωμένη και ανενεργή, εκτός αν υπάρχει 6-φωσφορική γλυκόζη.

κινάση 3 της συνθάσης του γλυκογόνου (GSK3) = καταλύει τη φωσφορυλίωση της συνθάσης α του γλυκογόνου

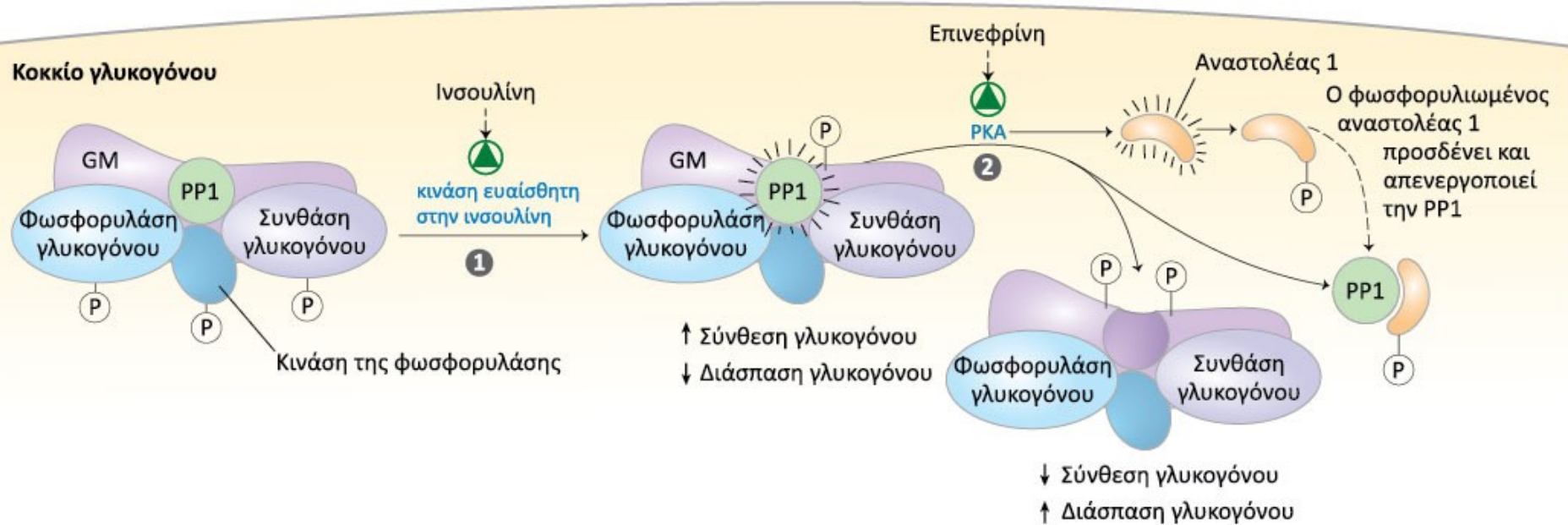
η ινσουλίνη αδρανοποιεί την GSK3 και ενεργοποιεί την PP1
Η 6-φωσφορική γλυκόζη δρα αλλοστερικά για να καταστήσει τη συνθάση του γλυκογόνου β καλύτερο υπόστρωμα για την PP1.

Η δράση της GSK3



Η GSK3 δεν μπορεί να φωσφορυλιώσει τη συνθάση του γλυκογόνου έως ότου η κινάση καζεϊνής II (CKII) φωσφορυλιώσει τη συνθάση του γλυκογόνου σε ένα κοντινό κατάλοιπο (γεγονός προετοιμασίας).

Έλεγχος της φωσφοπρωτεϊνικής φωσφατάσης I



Εικόνα 15-16 Η πρωτεΐνη GM που στοχεύει στο γλυκογόνο. Η εν λόγω πρωτεΐνη ανήκει σε μια οικογένεια πρωτεϊνών που προσδένουν άλλες πρωτεΐνες (μεταξύ των οποίων η PP1) σε σωματίδια γλυκογόνου. Η GM μπορεί να φωσφορυλιωθεί σε δύο διαφορετικές θέσεις σε απόκριση προς την ινσουλίνη ή την επινεφρίνη. **1** Η φωσφορυλίωση της θέσης 1 στην GM την οποία επάγει η ινσουλίνη ενεργοποιεί την PP1. Η ενεργός PP1 αποφωσφορυλιώνει την κινάση της φωσφορυλάσης, τη φωσφορυλάση του γλυκογόνου και τη συνθάση του γλυκογόνου. **2** Η φωσφορυ-

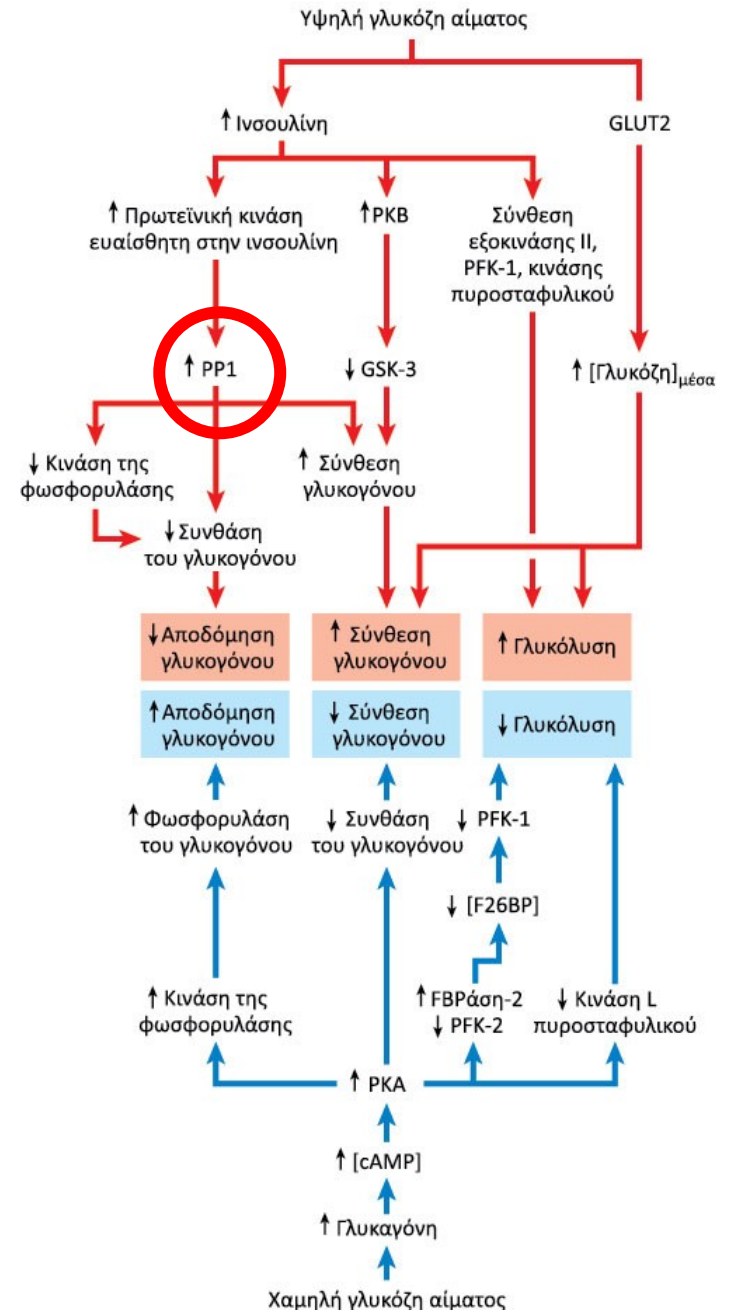
λίωση της GM στη θέση 2 την οποία επάγει η επινεφρίνη προκαλεί διάσπαση της PP1 από το σωματίδιο του γλυκογόνου, αποτρέποντας την πρόσβαση τόσο στη φωσφορυλάση όσο και στη συνθάση του γλυκογόνου. Η PKA επίσης φωσφορυλιώνει μια πρωτεΐνη (αναστολέας 1), η οποία, μόλις φωσφορυλιωθεί, αναστέλλει την PP1. Με αυτούς τους τρόπους, η ινσουλίνη αναστέλλει τη διάσπαση ενώ διεγείρει τη σύνθεση του γλυκογόνου. Η επινεφρίνη (και η γλυκαγόνη στο ήπαρ) έχει αντίθετη δράση.

Έλεγχος του μεταβολισμού των υδατανθράκων στο ήπαρ

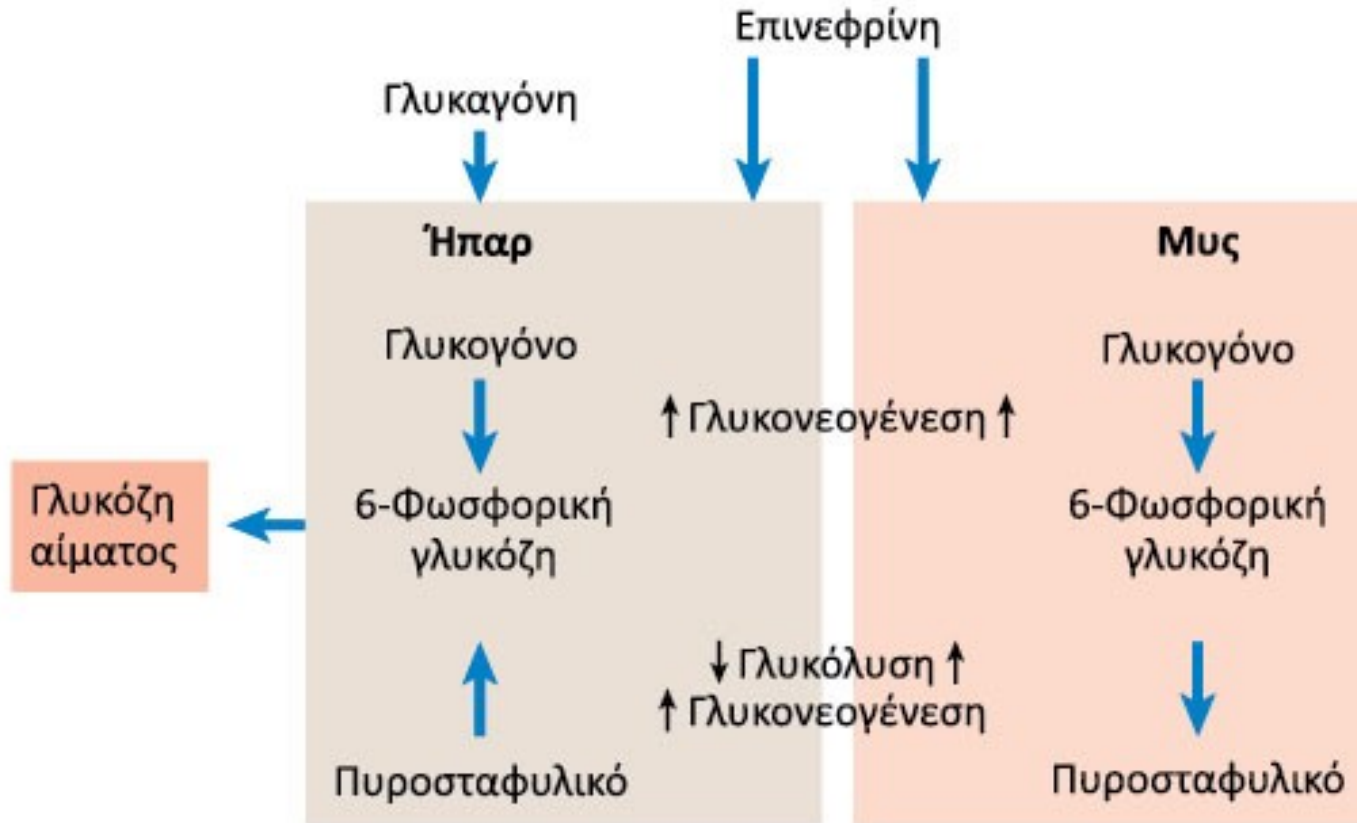
Protein Phosphatase 1 Reverses the Regulatory Effects of Kinases on Glycogen Metabolism

Η **PP1** αλλάζει το μεταβολισμό του γλυκογόνου από αποικοδόμηση σε σύνθεση.

Απενεργοποίηση της φωσφορυλάσης
ενεργοποίηση της συνθάσης του γλυκογόνου με αποφωσφορυλίωση



Έλεγχος του μεταβολισμού των υδατανθράκων στο συκώτι έναντι του μυός



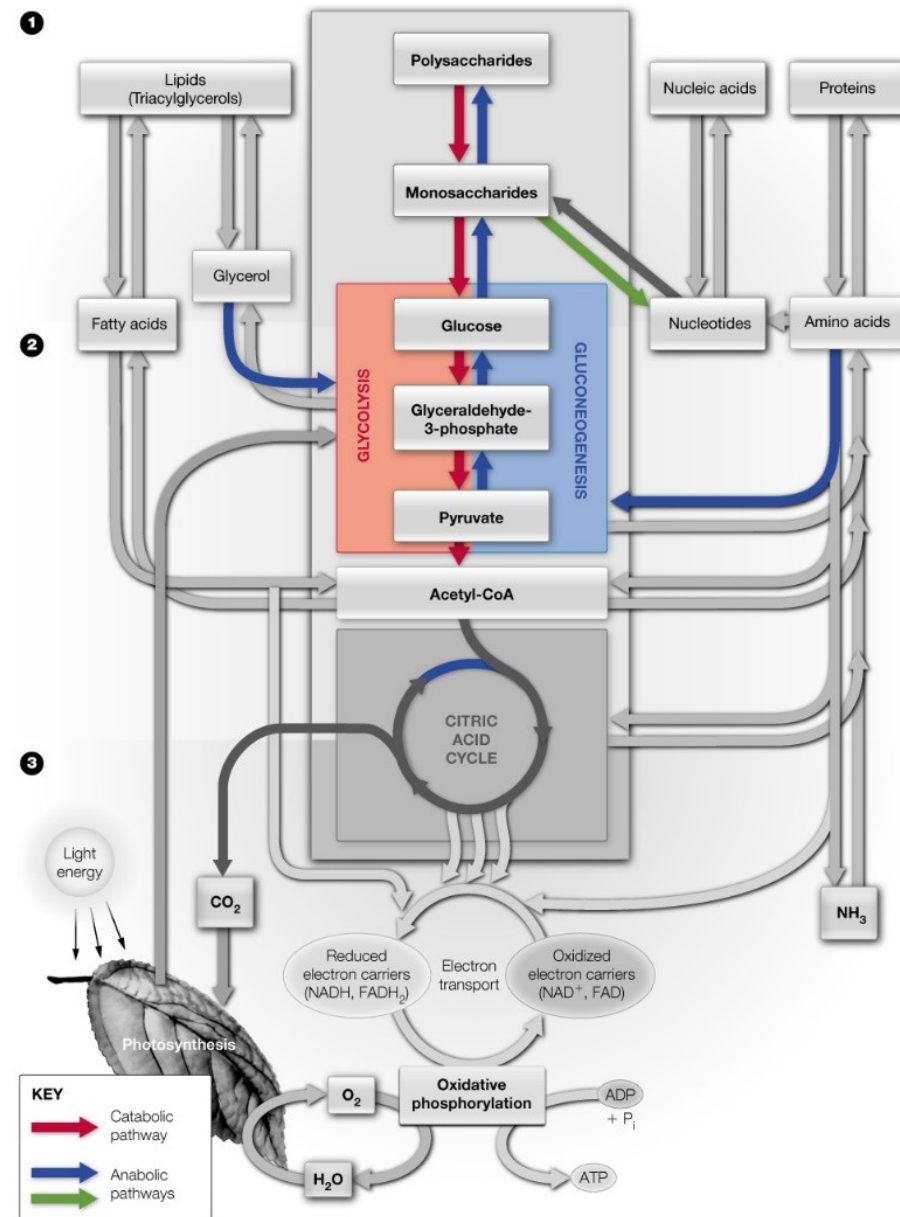
σκελετικοί μύες:

χρησιμοποιεί το αποθηκευμένο γλυκογόνο μόνο για τις δικές του ανάγκες
υφίσταται πολύ μεγάλες μεταβολές στη ζήτηση ATP
δεν διαθέτει τον ενζυμικό μηχανισμό για τη γλυκονεογένεση

Ο μεταβολισμός των υδατανθράκων και των λιπιδίων ενσωματώνεται με ορμονικούς και αλλοστερικούς μηχανισμούς

ο μεταβολισμός των λιπών και των λιπαρών οξέων είναι πολύ στενά συνδεδεμένος με αυτόν των υδατανθράκων

οι ρυθμιστικοί έλεγχοι ρυθμίζουν τη ροή των μεταβολιτών μέσω διαφόρων μεταβολικών οδών χωρίς να προκαλούν σημαντικές αλλαγές στις συγκεντρώσεις ενδιάμεσων προϊόντων που μοιράζονται με άλλες οδούς



Διαταραχές του μεταβολισμού υδατανθράκων



Clinical Insight

Diabetes Mellitus Results from Insulin Insufficiency and Glucagon Excess

Διαβήτης χαρακτηρίζεται από την παρουσία περίσσειας γλυκόζης και μη εκμετάλλευση του καυσίμου.

Η περίσσεια γλυκόζης απεκκρίνεται στα ούρα.

Στο διαβήτη τύπου 1 δεν παράγεται ινσουλίνη

Στον διαβήτη τύπου 2, η ινσουλίνη παράγεται αλλά δεν ενεργοποιεί το σηματοδοτικό μονοπάτι



A biochemical understanding of glycogen-storage diseases is possible

TABLE 12.3 Human congenital defects of glycogen metabolism

Type	Common Name	Enzyme Deficiency	Glycogen Structure	Organ Affected
Ia	von Gierke disease	Glucose-6-phosphatase (ER)	Normal	Liver, kidney, intestine
Ib		Glucose-6-phosphate transporter (ER)	Normal	Liver
III	Cori or Forbes disease	Debranching enzyme	Short outer chains	Liver, heart, muscle
IV	Andersen disease	Branching enzyme	Abnormally long unbranched chains	Liver and other organs
V	McArdle disease	Muscle glycogen phosphorylase	Normal	Skeletal muscle
VI	Hers disease	Liver glycogen phosphorylase	Normal	Liver, leukocytes
VII	Tarui disease	Muscle phosphofructokinase	Normal	Muscle
IX		Liver phosphorylase kinase	Normal	Liver
—		Glycogen synthase	Normal	Liver

Μεταλλάξεις που επηρεάζουν ένζυμα του μεταβολισμού του γλυκογόνου μπορούν να έχουν ήπιες η σοβαρές επιπτώσεις στον άνθρωπο

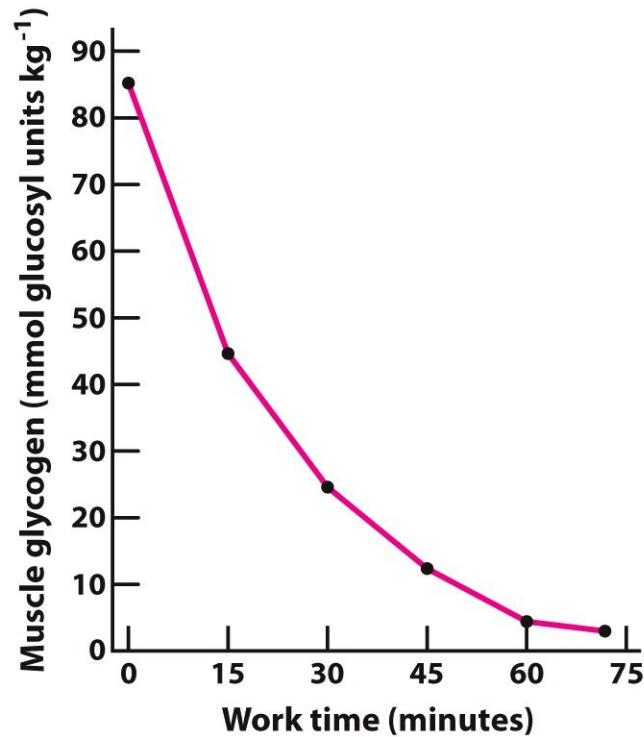
Γλυκονόνο



Biological Insight

Glycogen Depletion Coincides with the Onset of Fatigue

- Η εμφάνιση της κόπωσης συμπίπτει με την εξάντληση των αποθεμάτων γλυκογόνου.
- Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν η μείωση του γλυκογόνου είναι μια πραγματική αιτία της κούρασης



(A)

Figure 24.12
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company



(B)

Σύνοψη

- ζωντανοί οργανισμοί ρυθμίζουν τη ροή των μεταβολιτών μέσω των μεταβολικών οδών με
 - αύξηση ή μείωση των συγκεντρώσεων των ενζύμων
 - ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση βασικών ενζύμων στο μονοπάτι
- η δραστηριότητα των βασικών ενζύμων στη γλυκόλυση και τη γλυκονεογένεση ρυθμίζεται ακριβώς και συντονισμένα μέσω διαφόρων μεταβολιτών που τα ενεργοποιούν και αναστέλλουν
- Η σύνθεση και η αποικοδόμηση γλυκογόνου ρυθμίζεται από τις ορμόνες ινσουλίνη, επινεφρίνη και γλυκαγόνη που αναφέρουν τα επίπεδα γλυκόζης στο σώμα