

Βιοχημεία II

Γ. Τσιώτης

Γ 208

5006, 5069

tsiotis@uoc.gr

Biochemistry 9th

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

Lehninger Principles of Biochemistry 8th

D.L. Nelson, M. M. Cox

ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ II

1. Μεταβολισμός του γλυκογόνου
2. Μεταβολισμός των λιπαρών οξέων
3. Αποικοδόμηση αμινοξέων και ο κύκλος της ουρίας
4. Ολοκλήρωση του μεταβολισμού
5. Βιοσύνθεση αμινοξέων
6. Βιοσύνθεση νουκλεοτιδίων
7. Βιοσύνθεση μεμβρανικών λιπιδίων, χολεστερόλης και στεροειδών
8. Αντιγραφή, επιδιόρθωση και ανασυνδυασμός του DNA, Αντισώματα
9. Σύνθεση και μάτισμα του RNA
10. Σύνθεση πρωτεϊνών & έλεγχος της γονιδιακής έκφρασης

Γλυκογόνο

Απαραίτητα ένζυμα για την αποικοδόμηση και σύνθεση του γλυκογόνου

Ρύθμιση των βασικών ενζύμων :

- αλλοστερικός έλεγχος
- αναστρέψιμη φωσφοριλύωση

Ορμονική ρύθμιση

- επινεφρίνη και γλυκαγόνη σηματοδοτούν την αποικοδόμηση του
- Ινσουλίνη σηματοδοτεί την σύνθεση του

Η σύνθεση και η αποικοδόμηση του γλυκογόνου γίνεται μέσω διαφορετικών μονοπατιών

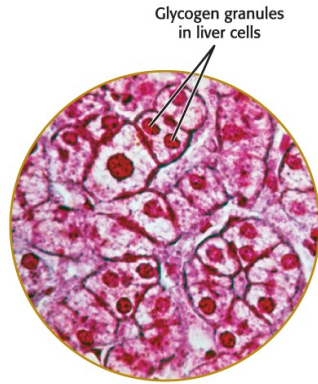
Η σύνθεση και η αποικοδόμηση του γλυκογόνου ρυθμίζονται αντίρροπα



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



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

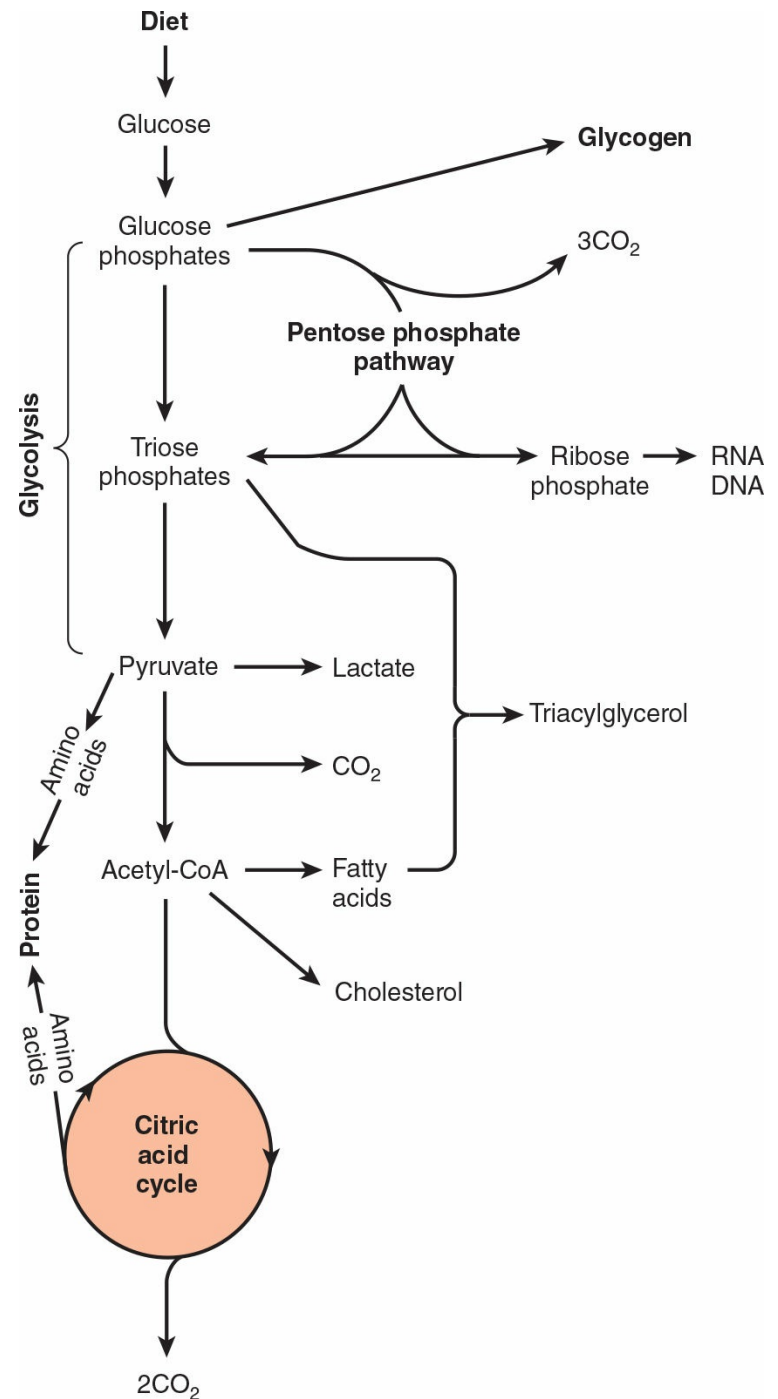
Υγρά του σώματος περιέχουν μόνο 20 gr γλυκόζης

Αποθήκες γλυκογόνου 180-200 gr γλυκόζης

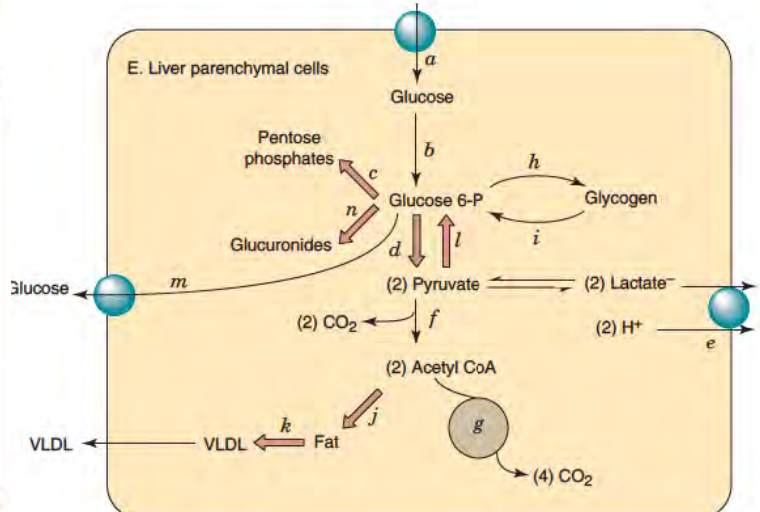
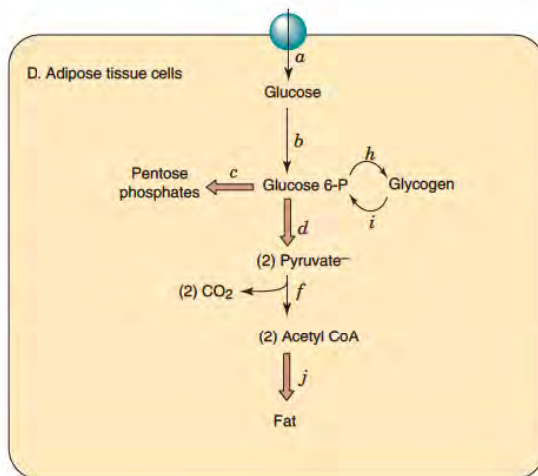
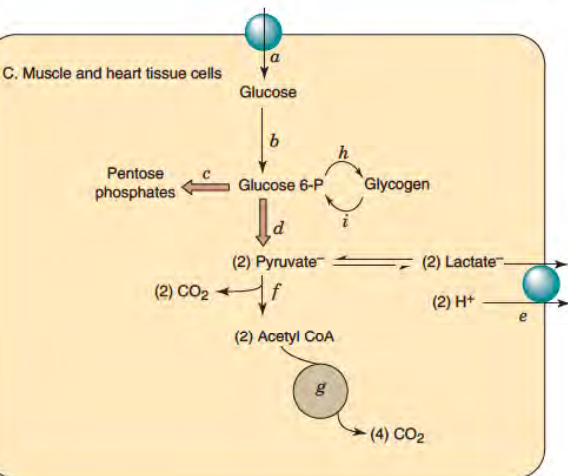
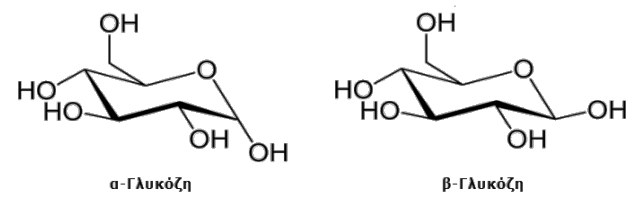
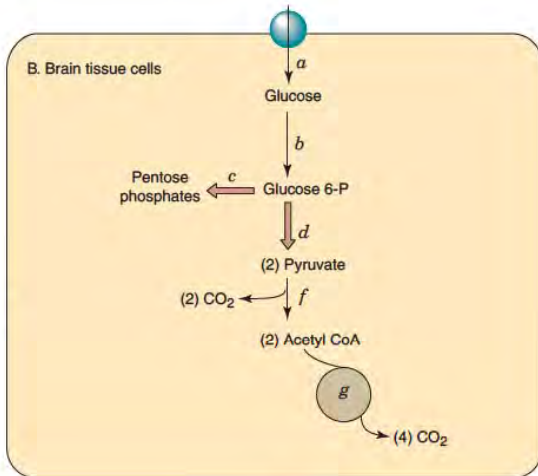
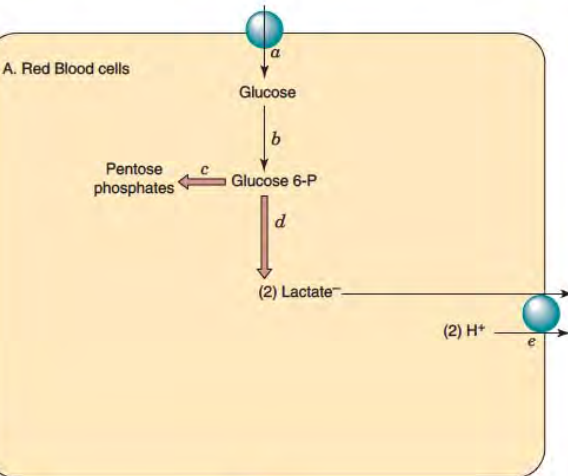
Ο οργανισμός πρέπει να είναι σε θέση να συνθέτει γλυκόζη

Υπογλυκαιμία επηρεάζει την λειτουργία του εγκεφάλου:

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



Βασικοί τρόποι μεταβολισμού της γλυκόζης



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 μείς:
παροχή ενέργειας για την σύσπαση των μυών

Δομή γλυκογόνου

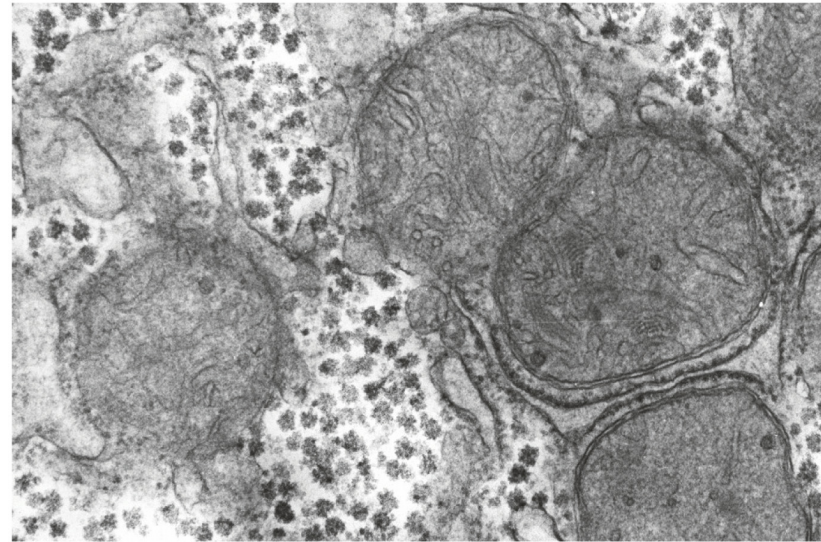
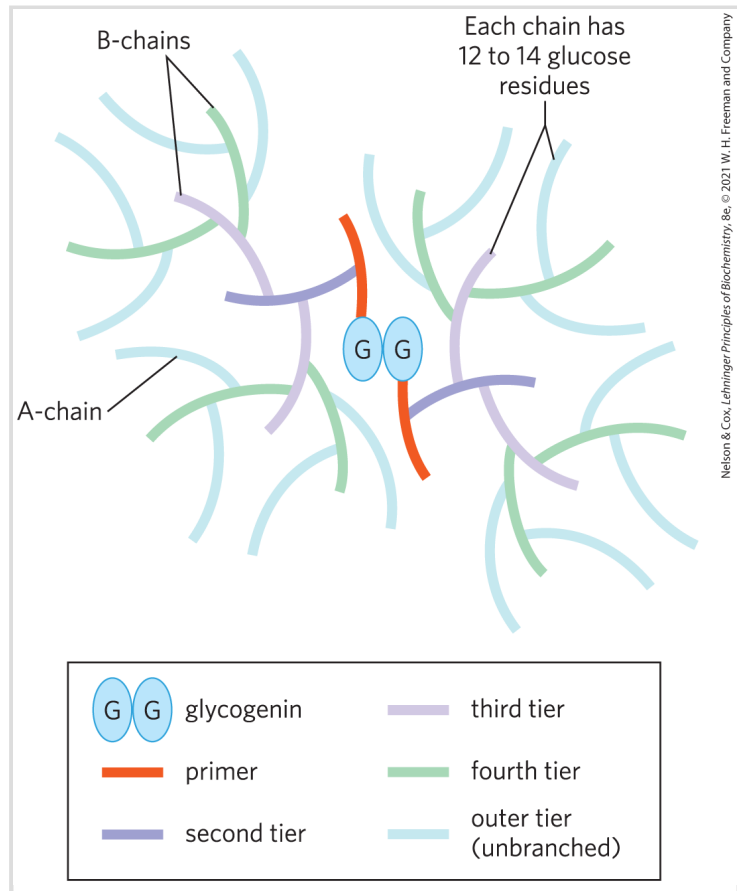
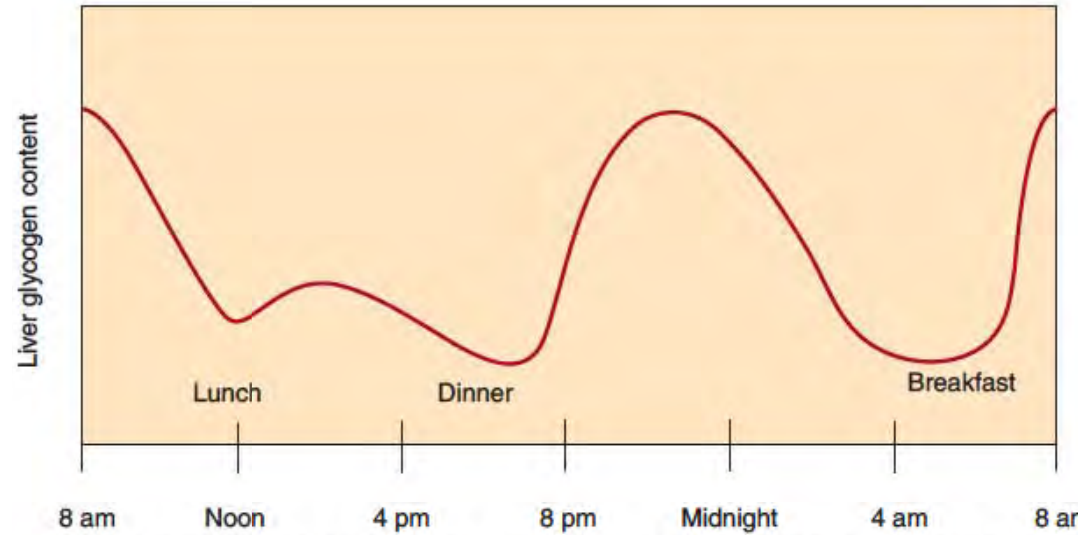


Figure 15-26
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
 © 2017 W. H. Freeman and Company

BCC Microimaging. Reproduced with permission.



Γλυκογόνο-Δομικές Μονάδες

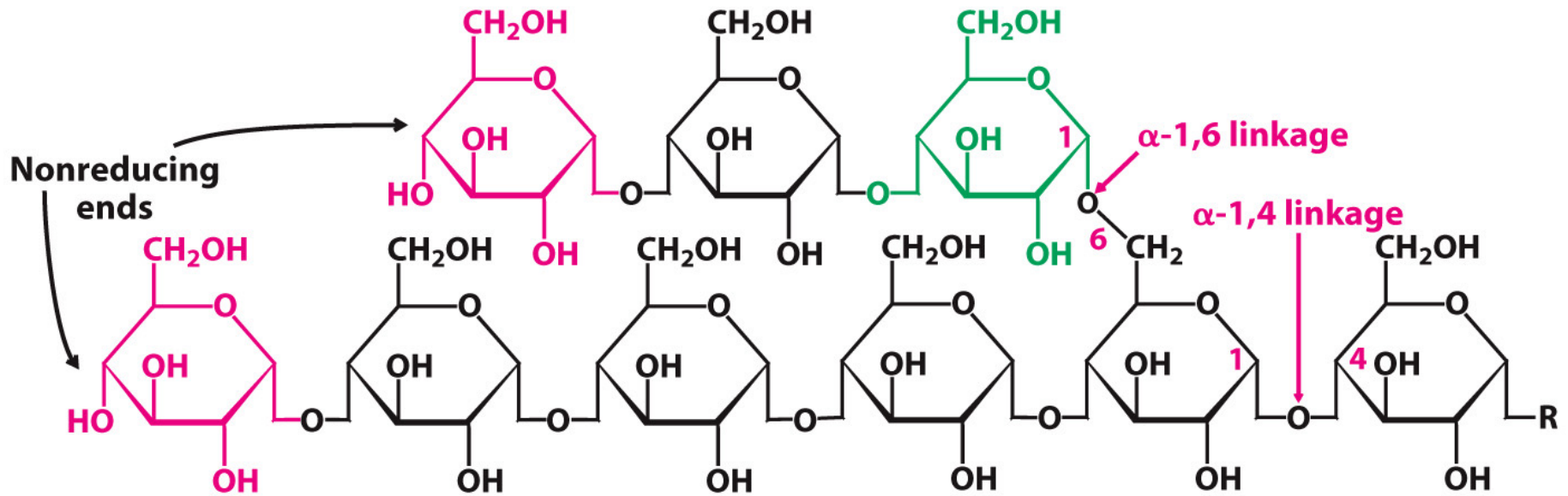


Figure 21.2
Biochemistry, Eighth Edition
© 2015 Macmillan Education

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.

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

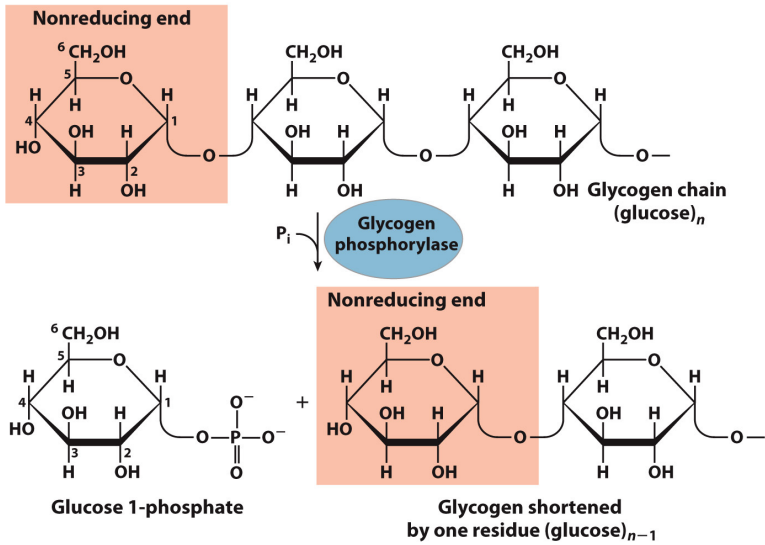
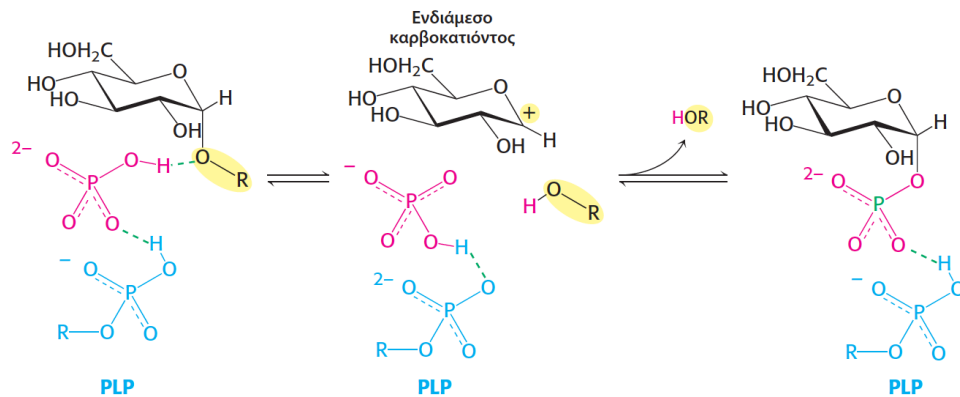
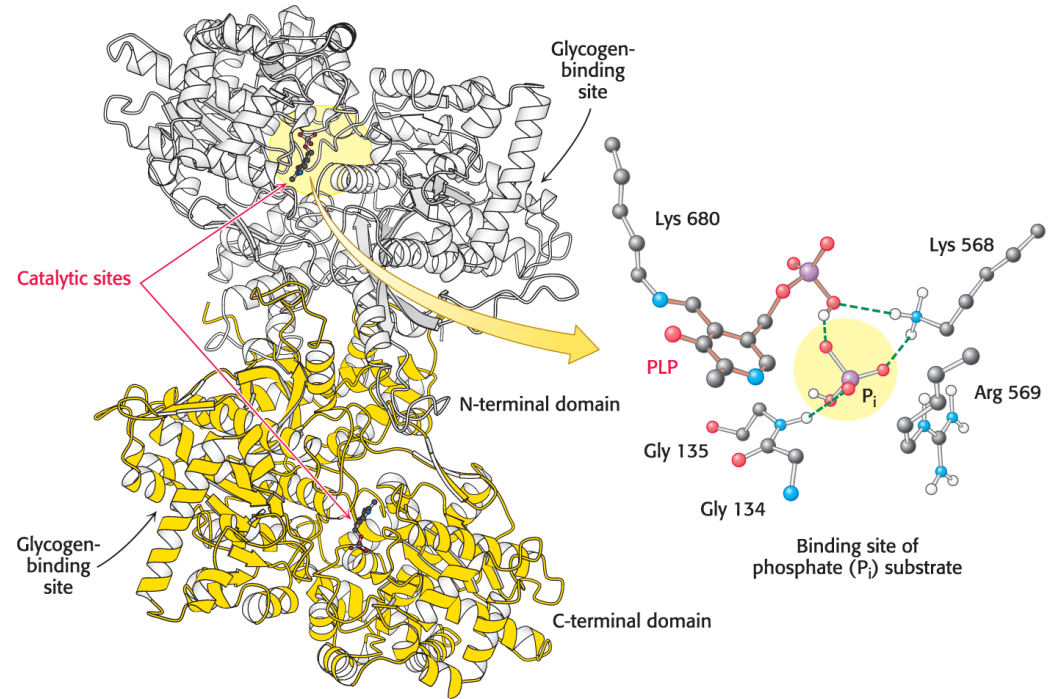
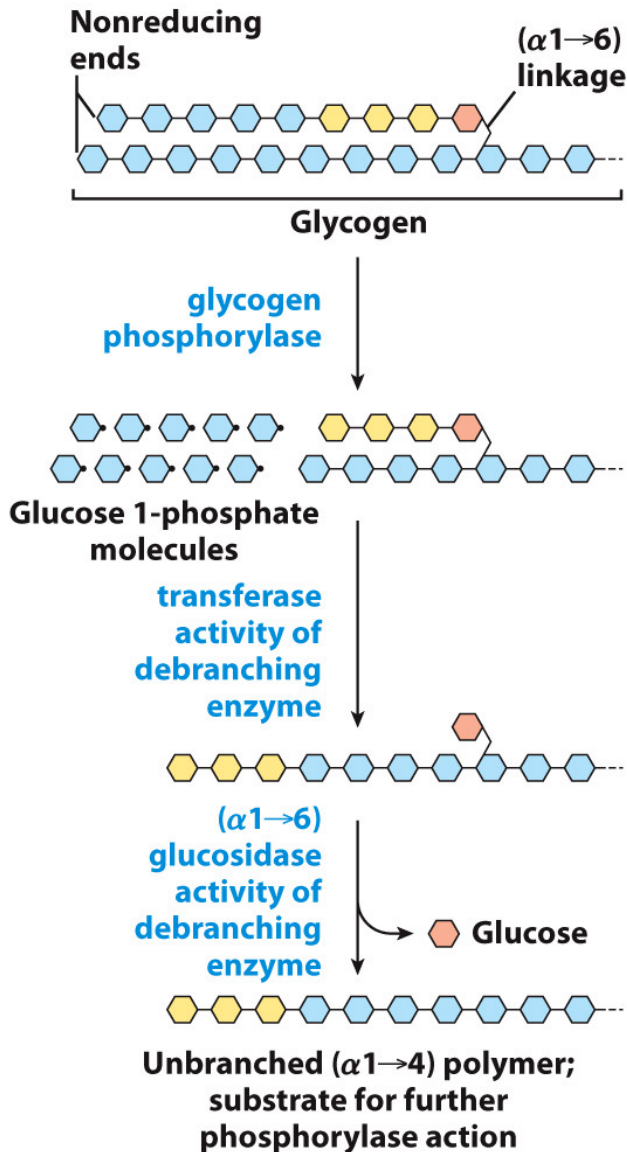


Figure 15-27
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

Mechanism: Pyridoxal phosphate participates in the phosphorolytic cleavage of glycogen



Μονοπάτι αποικοδόμησης στο συκώτι



Φωσφορυλάση γλυκογόνου:

διασπαστα 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

Figure 15-28

Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition

© 2017 W. H. Freeman and Company

Δημιουργία 6-φωσφορικής γλυκόζης

Phosphoglucomutase converts glucose 1-phosphate into glucose 6-phosphate

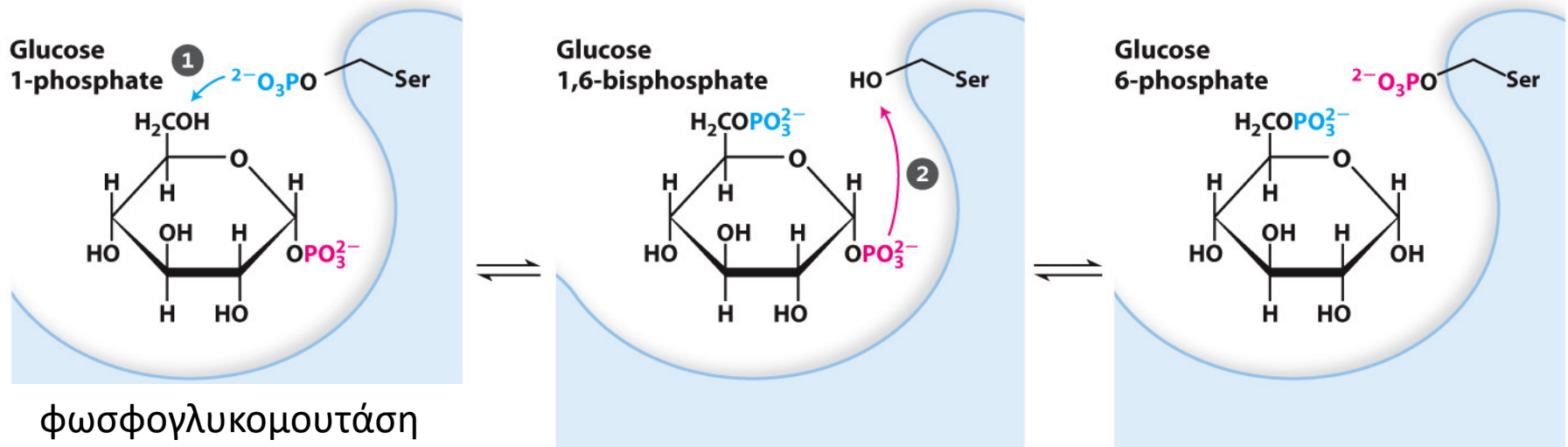


Figure 15-29

Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

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

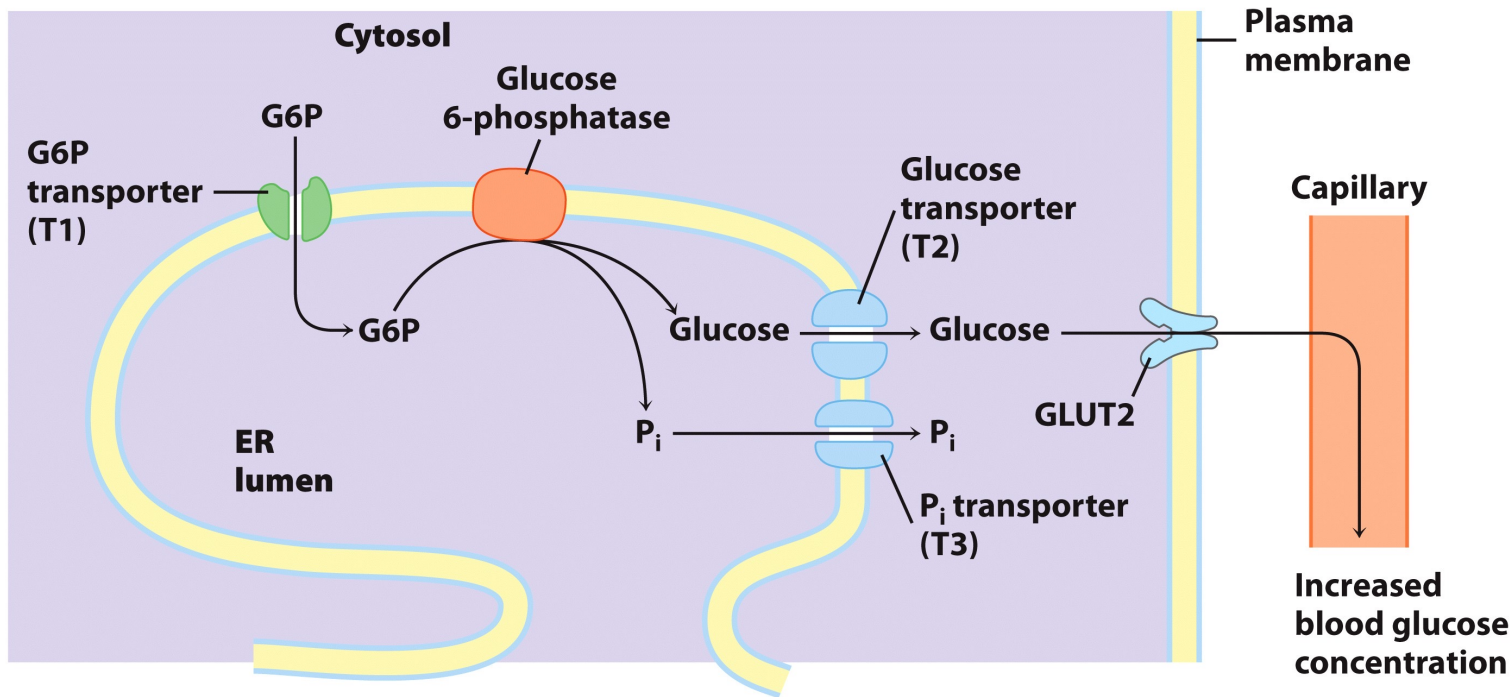


Figure 15-30
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Παραγωγή ελεύθερης γλυκόζης στο ήπαρ.

Εισαγωγή στο αίμα για χρήση από άλλους ιστούς.

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.

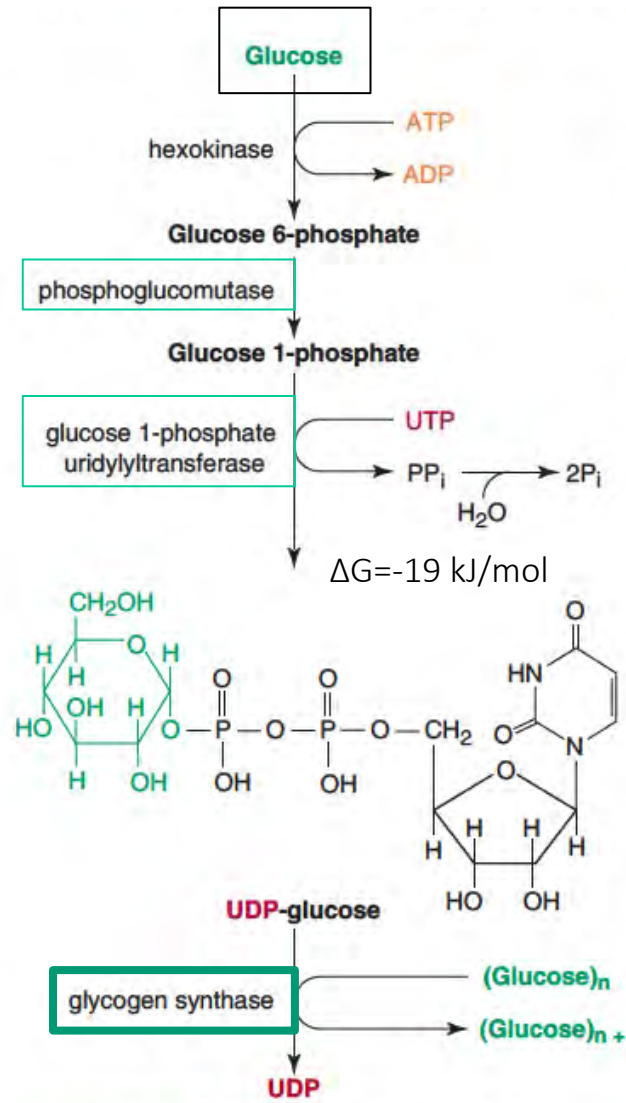
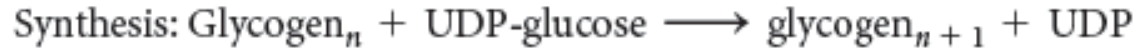


Figure 15.51 Pathway of glycogenesis.

Σύνθεση γλυκογόνου

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

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)

Περιορισμοί

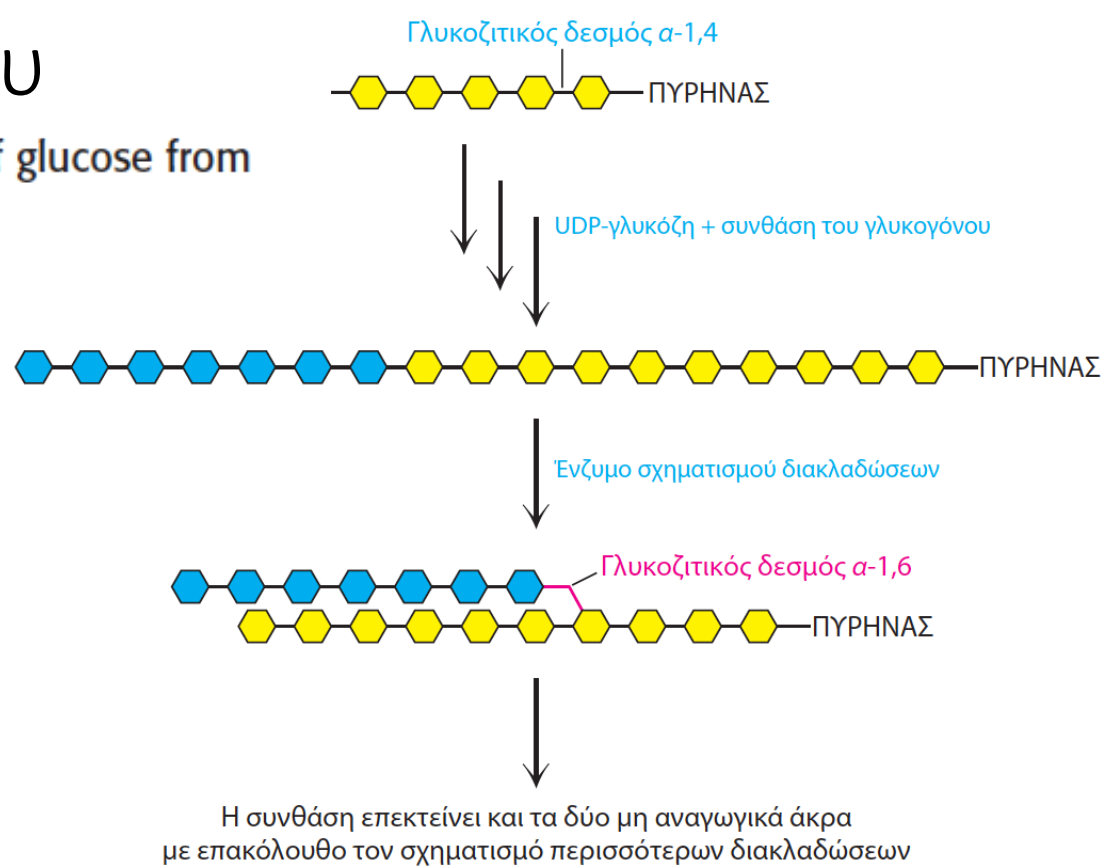
Συνθάση γλυκογόνου συνθέτει μόνο α -1,4 γλυκοζιτικούς δεσμούς.

Λύση

Ένζυμο διακλαδώσης παράγει διακλαδώσεις με διάσπαση ενός α -1,4-δεσμού και λαμβάνοντας μια αλυσίδα

από περίπου επτά γλυκόζες και εισάγει ένα α -1,6-δεσμό.

Η **συνθάση του γλυκογόνου** μπορεί να επεκτείνει το διακλαδισμένο πολυμερές.



Σύνθεση γλυκογόνου

Εναρξη

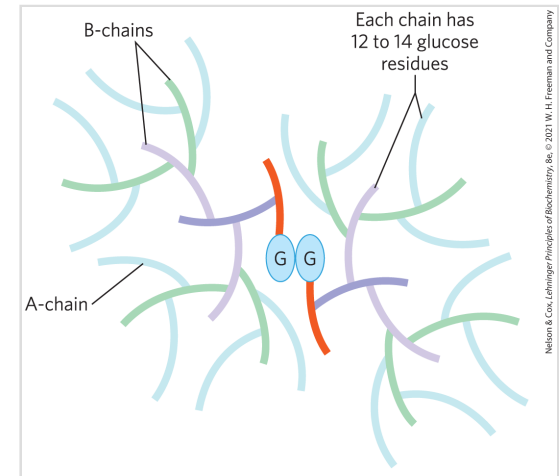
Η **συνθάση του γλυκογόνου** απαιτεί έναν ολιγοσακχαρίτη γλυκόζης ως εκκινητή

Ο εκκινητής συντίθεται από την γλυκογονίνη
Ομοδιμερές
Γλυκογονίνη (37 kDa dimer)
Αυτογλυκοζυλιώση
Ουριδίνοδιφωσφορική γλυκόζη

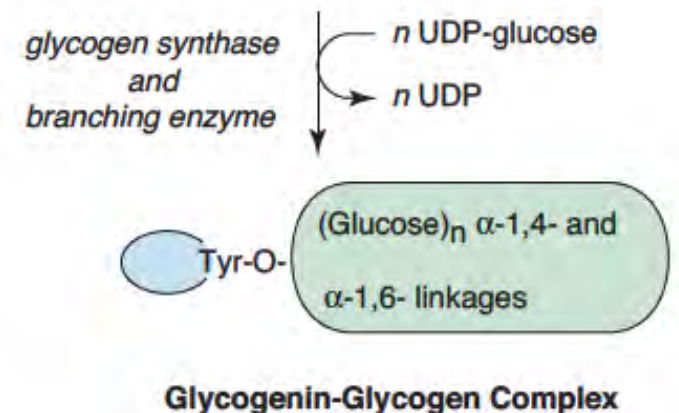
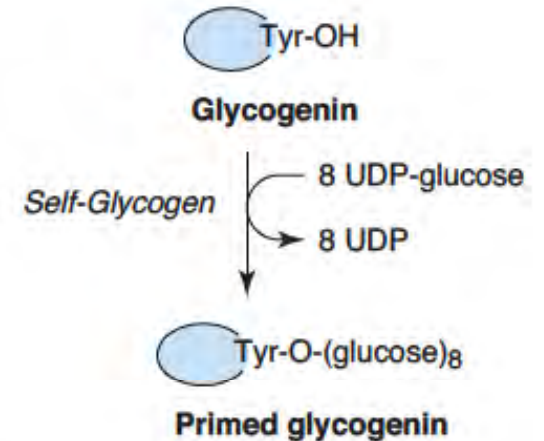
Κάθε υπομονάδα της γλυκογονίνης
συνθέτει έναν ολιγοσακχαρίτη αποτελούμενο
από 8-10 μόρια γλυκόζης

Επιμήκυνση

Η **συνθάση του γλυκογόνου** επεκτείνει
τον ολιγοσακχαρίτη

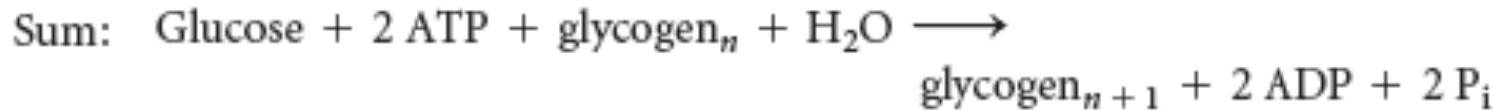
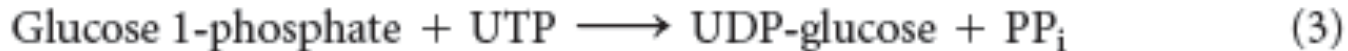
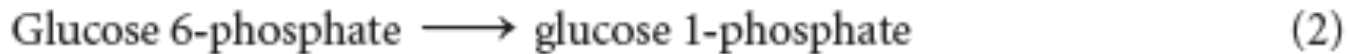
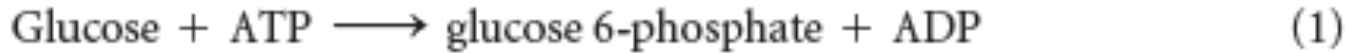


Nelson & Cox, Lehninger Principles of Biochemistry, 6e, © 2013, W. H. Freeman and Company



Κόστος μετατροπής

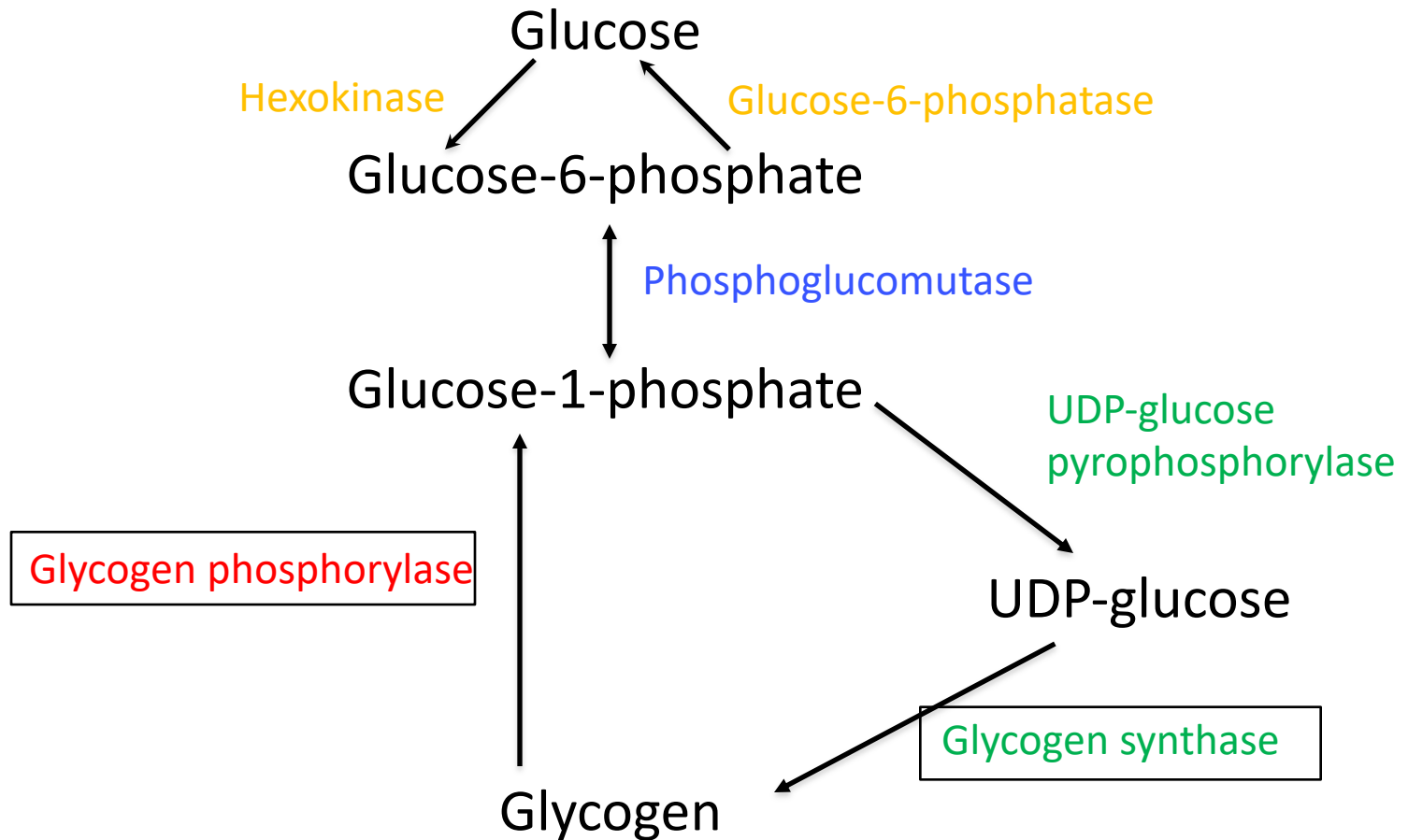
Glycogen Is an Efficient Storage Form of Glucose



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.

Ολοκλήρωση σύνθεσης και αποικοδόμησης γλυκογόνου

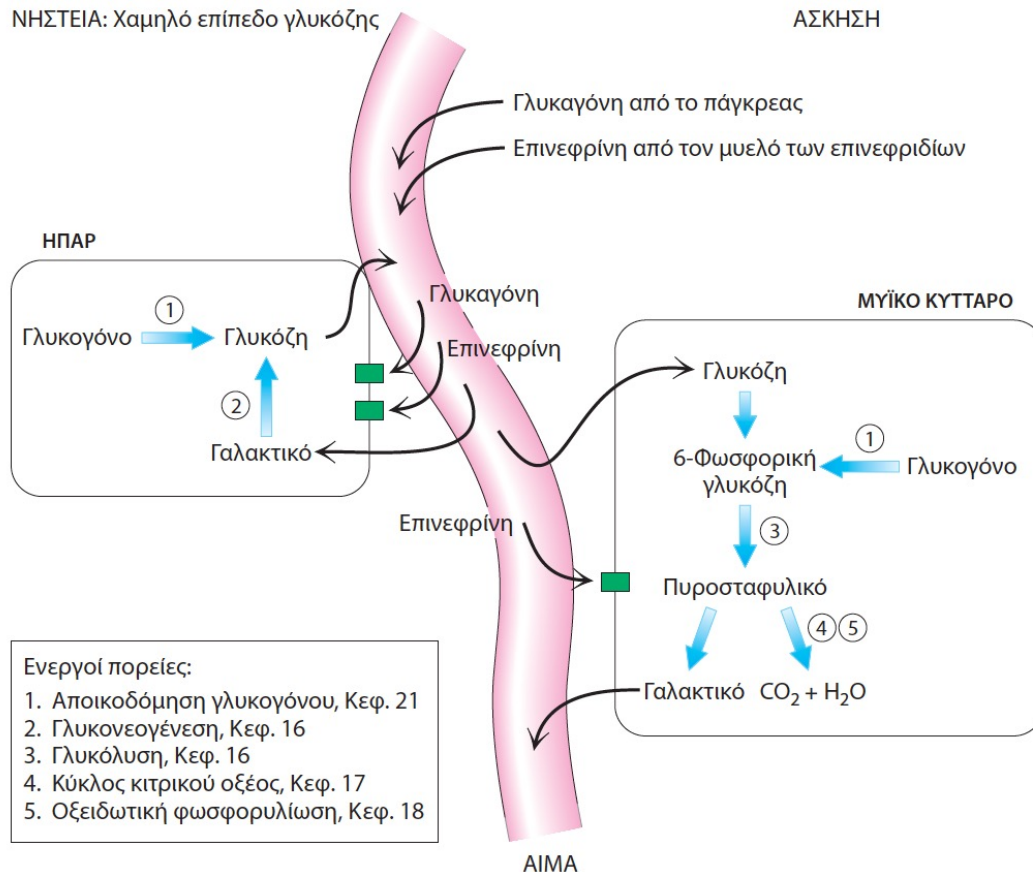


Όπως στη Γλυκόλυση και στη Γλυκονογένεση, η ρύθμιση εμφανίζεται σε μη αναστρέψιμα σημεία στο μονοπάτι

Ορμονικός έλεγχος

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

Γλυκαγόνη & επινεφρίνη γλυκογονολυτικά



Η **γλυκαγόνη** είναι για τη μακροπρόθεσμη διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης σε σταθερή συγκέντρωση στο αίμα ενεργοποιεί τη διάσπαση του γλυκογόνου ενεργοποιεί γλυκονογένεση στο ήπαρ

Η **επινεφρίνη** είναι ορμόνη άσκησης, άγχους ή φυγής κινητοποιεί γρήγορα μεγάλες ποσότητες ενέργειας

Έλεγχος αποικοδόμησης του γλυκογόνου

G proteins transmit the signal for the initiation of glycogen breakdown

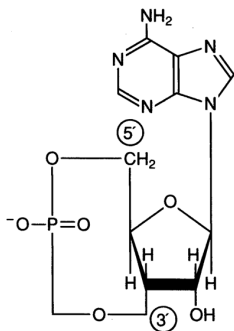
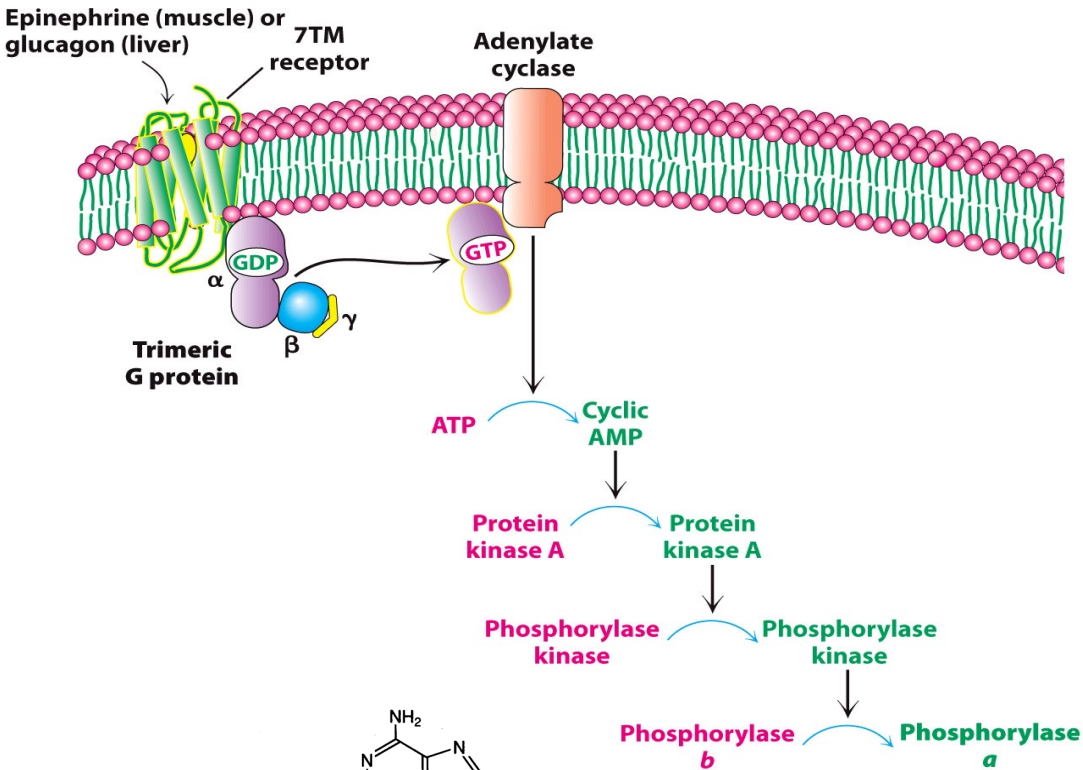
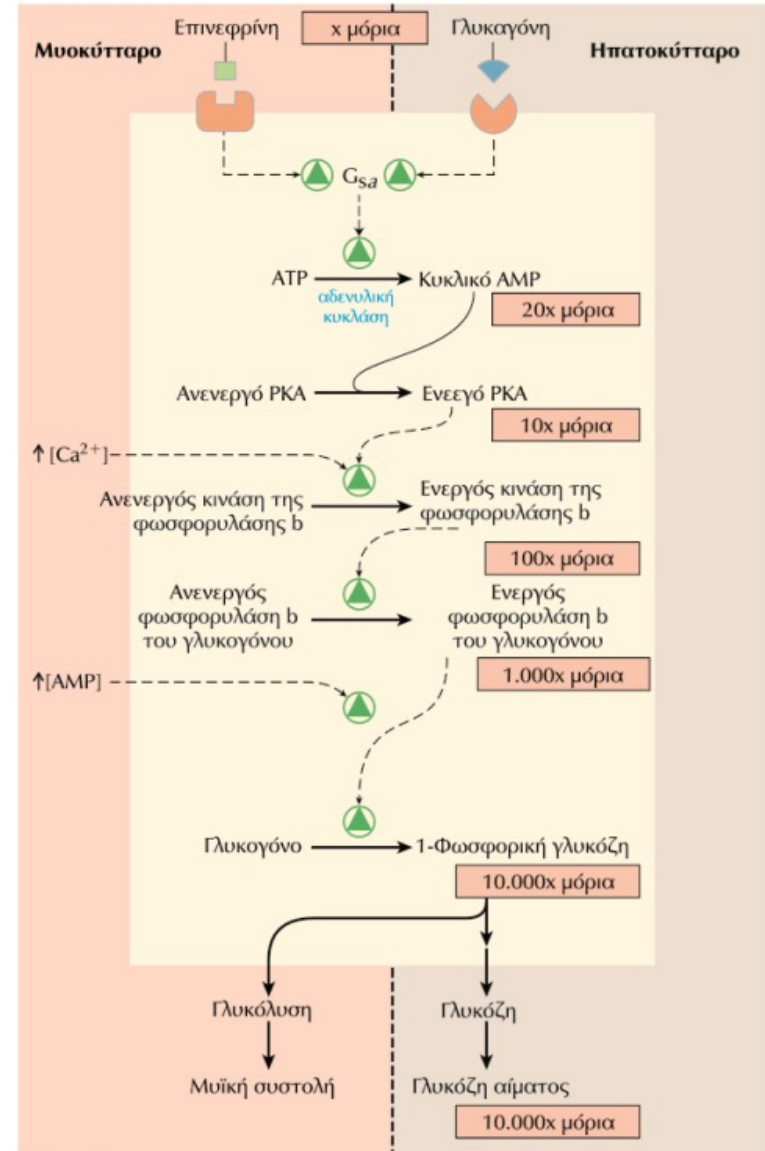


Figure 24.11
Biochemistry: A Short Course, Second
© 2013 W. H. Freeman and Company

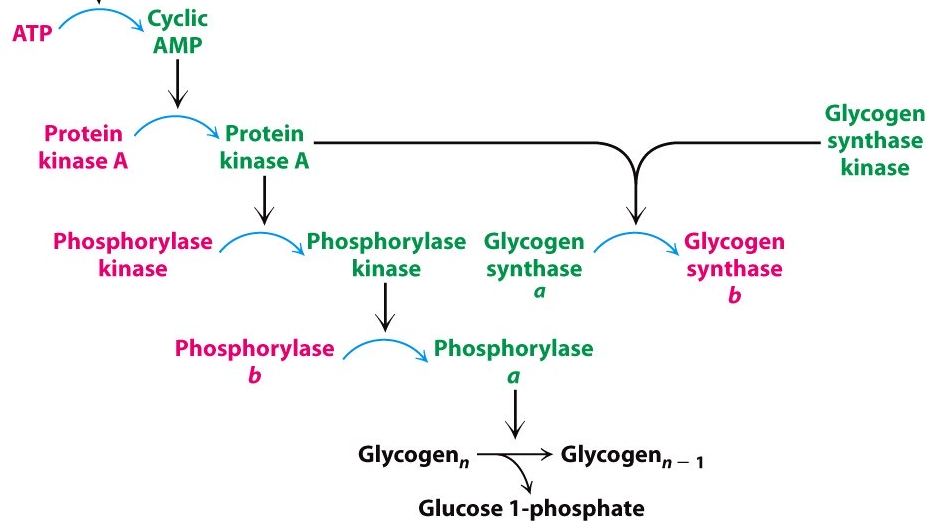
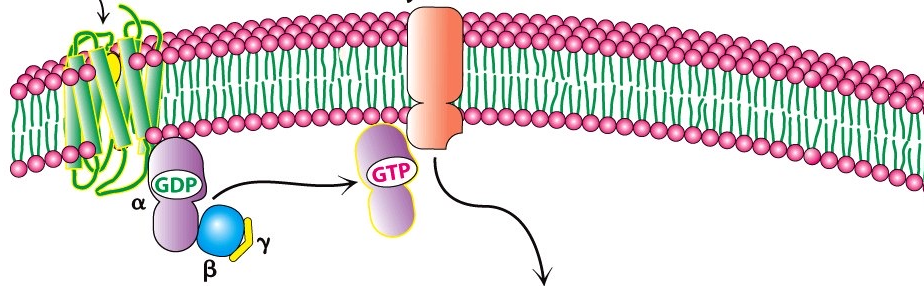


Συντονισμένος έλεγχος

DURING EXERCISE OR FASTING

Glucagon (liver) or epinephrine (muscle and liver)

Adenylate cyclase



Η σύνθεση του γλυκογόνου αναστέλλεται από τα ίδια σηματοδοτικά μονοπάτια που διεγείρουν τη αποικοδόμηση του γλυκογόνου

Figure 25.3
Biochemistrv: A Short Course. Second Edition

Η φωσφορυλίωση της **συνθάσης του γλυκογόνου α** απο την **πρωτεϊνική κινάση A** την απενεργοποιεί (**συνθάση γλυκογόνου β**) Αναστολή της σύνθεση του γλυκογόνου.

Η **κινάση της συνθάσης του γλυκογόνου** φωσφορυλιώνει επίσης την συνθάση του γλυκογόνου (**συνθάση γλυκογόνου β**). Αναστολή της σύνθεσης του γλυκογόνου

Ορμονικός έλεγχος

τερματισμός

1. Οι ορμόνες δεν είναι παρών για μεγάλο χρονικό διάστημα
2. Η δραστικότητα GTPάσης της Gα πρωτεΐνης καθιστά αυτές οι πρωτεΐνες ανενεργές με την υδρόλυση του GTP σε GDT.
3. Φωσφοδιεστεράσες μετατρέπουν το cAMP σε AMP, το οποίο δεν διεγείρει την πρωτεϊνική κινάση A
4. Πρωτεϊνική φωσφατάση 1 αφαιρεί τις φωσφορικές ομάδες από την κινάση της φωσφορυλάσης και φωσφορυλάσης του γλυκογόνου και έτσι απενεργοποιεί τα ένζυμα.

Έλεγχος αποικοδόμησης του γλυκογόνου

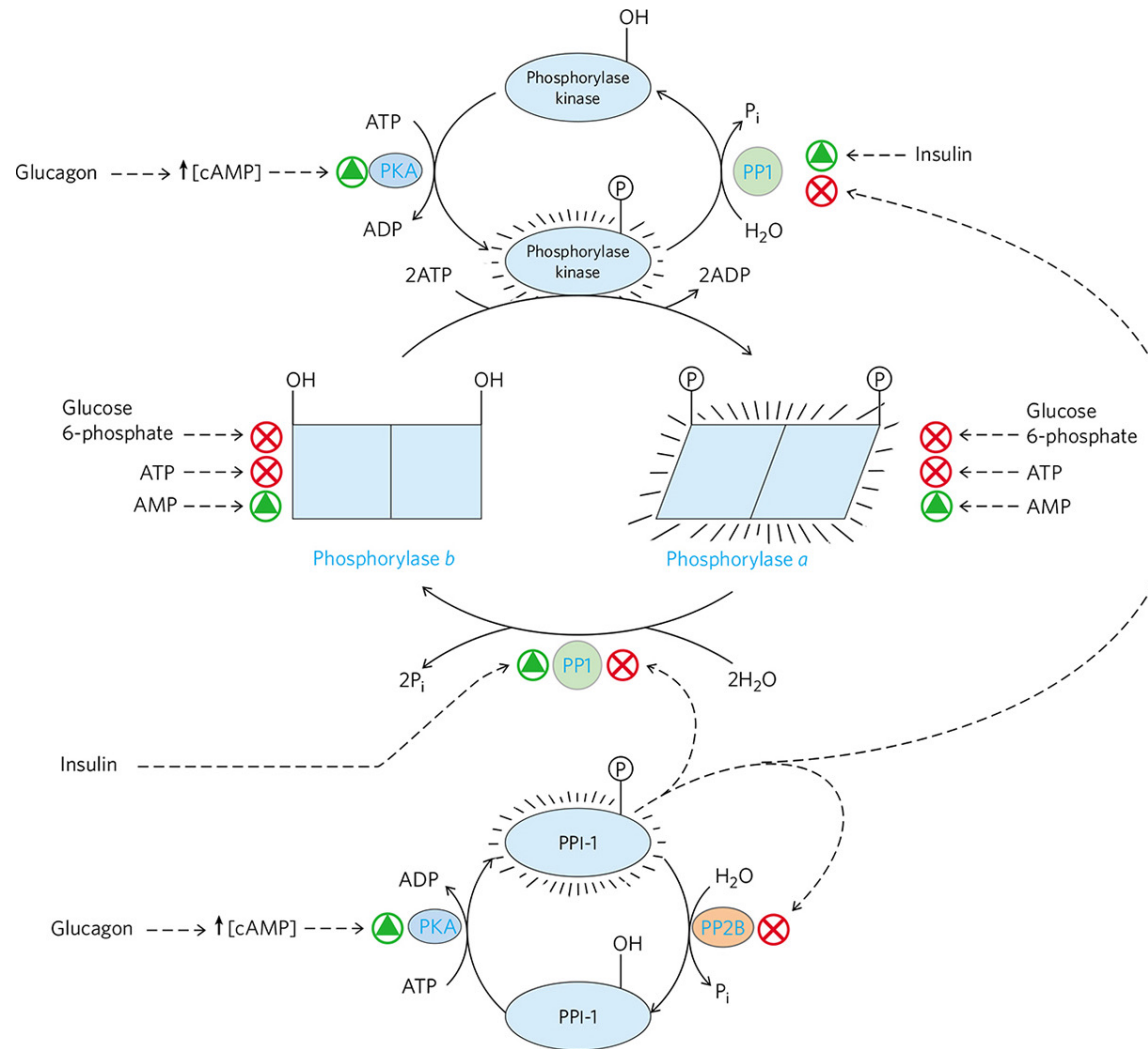
Muscle Phosphorylase Is Regulated by the Intracellular Energy Charge

- Ρυθμίζεται από αλλοστερικές αλληλεπιδράσεις
- Αντιστρεπτή φωσφορυλίωση

Καταρράκτης φωσφορυλίωσης μέσω cAMP

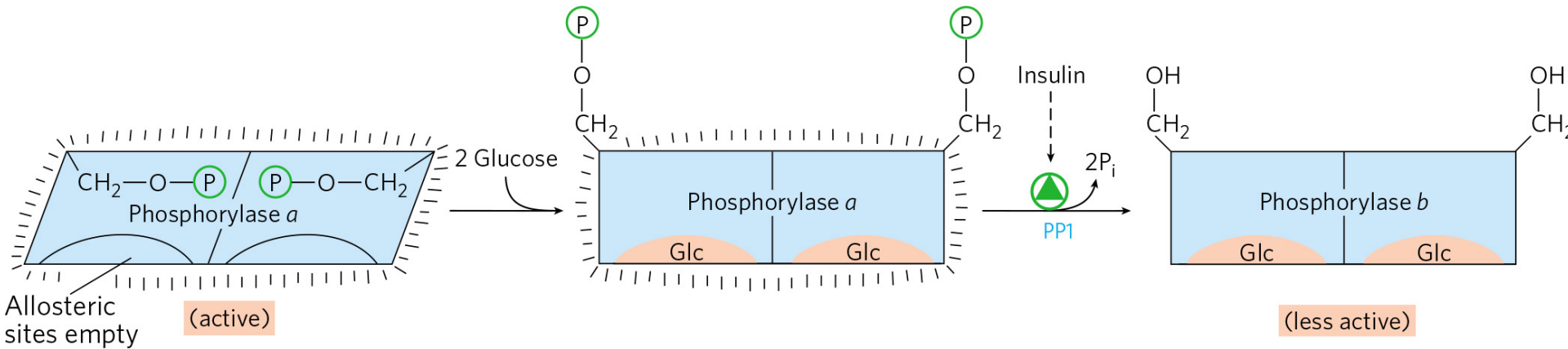
Ενεργοποιεί την φωσφορυλάση του γλυκογόνου

δημιουργία 1-φωσφορική γλυκόζης



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**

Έλεγχος σύνθεσης του γλυκογόνου

Σηματοδοτικό μονοπάτι ινσουλίνης

- αυξάνει την εισαγωγή γλυκόζης στους μύς
- διεγείρει τη δραστηριότητα της μυϊκής εξακινάσης
- ενεργοποιεί την συνθάση γλυκογόνου

Η αυξημένη ενεργότητα εξακινάσης επιτρέπει την ενεργοποίηση της γλυκόζης. Η συνθάση γλυκογόνου παράγει γλυκογόνο για αποθήκευση ενέργειας

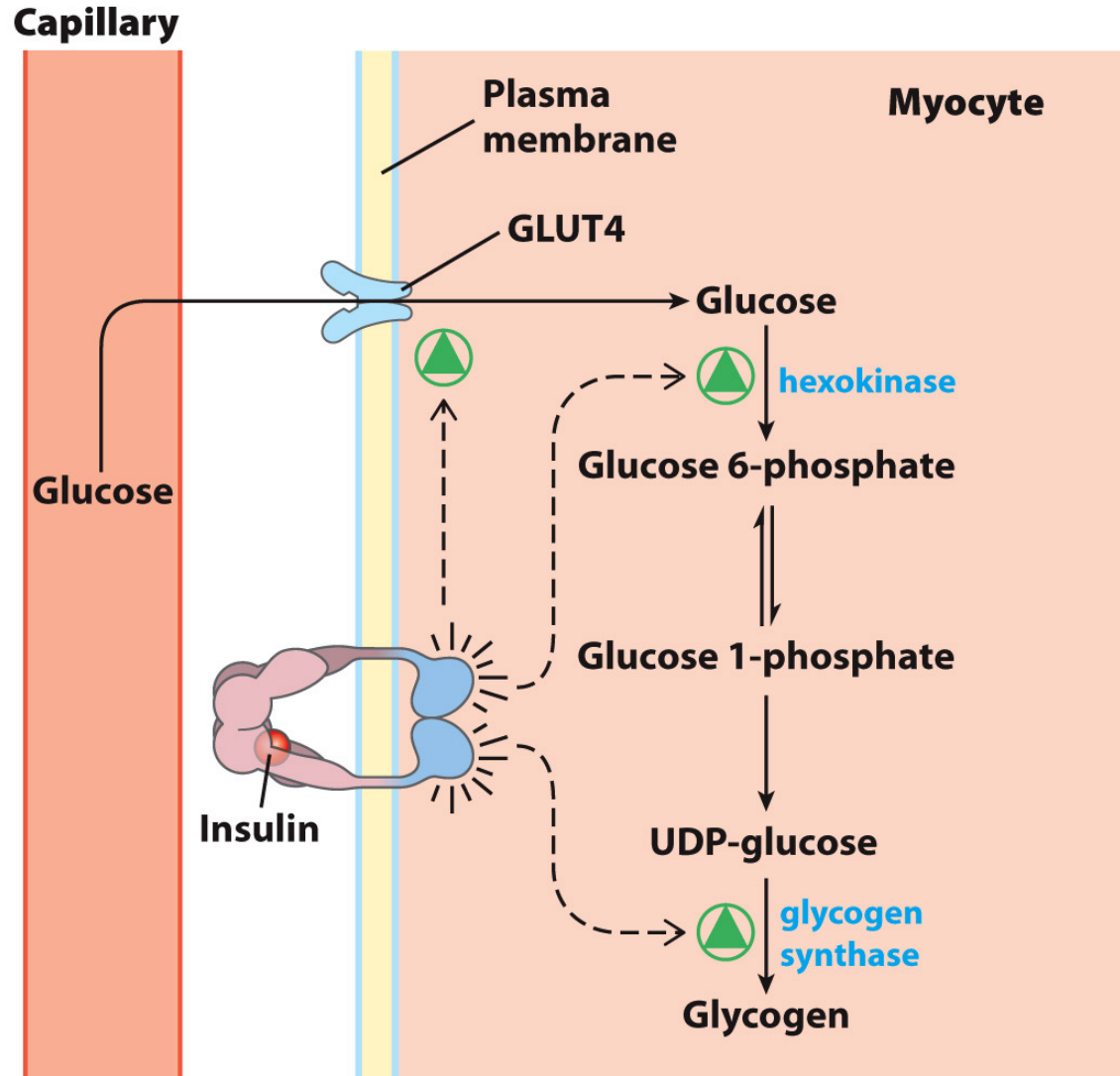
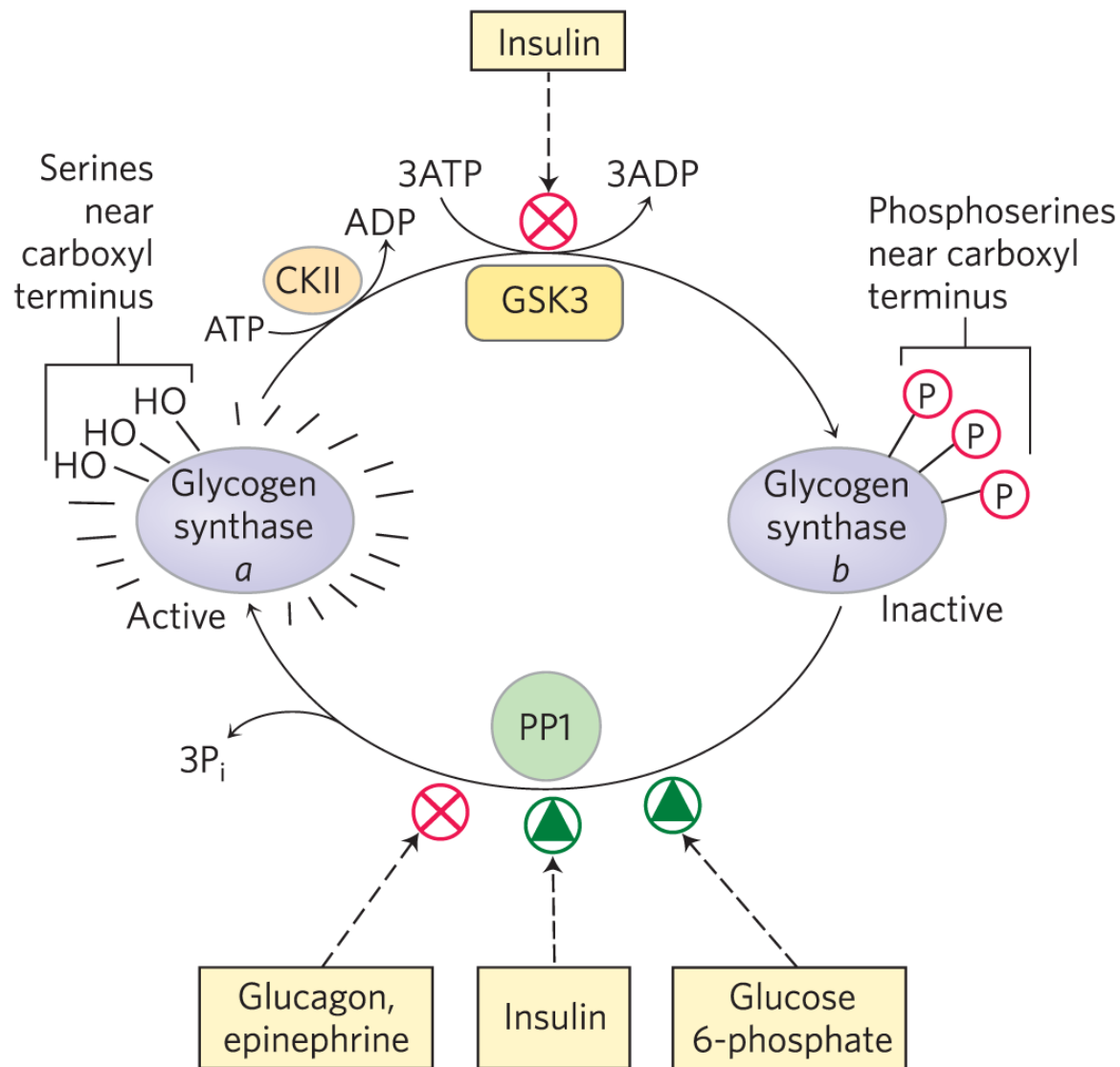


Figure 15-12

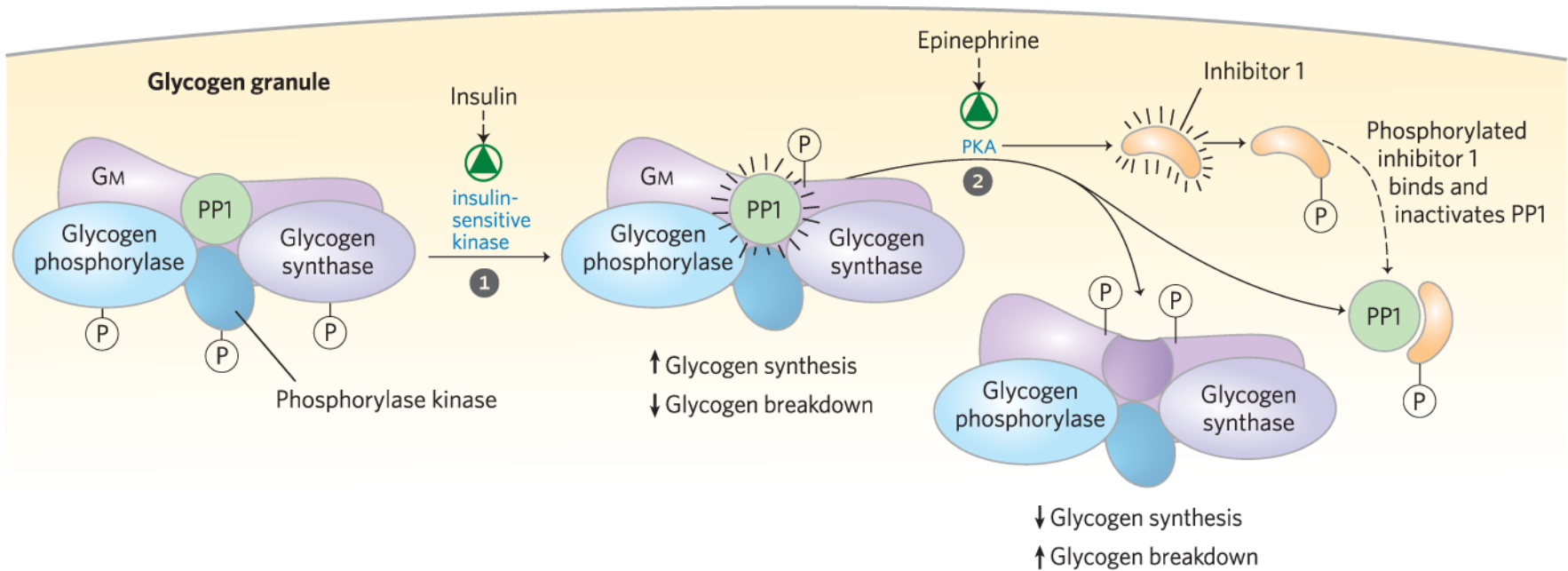
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition

© 2017 W. H. Freeman and Company

Η συνθάση του γλυκογόνου ελέγχεται με φωσφορυλίωση



Έλεγχος της φωσφορικής φωσφατάσης I

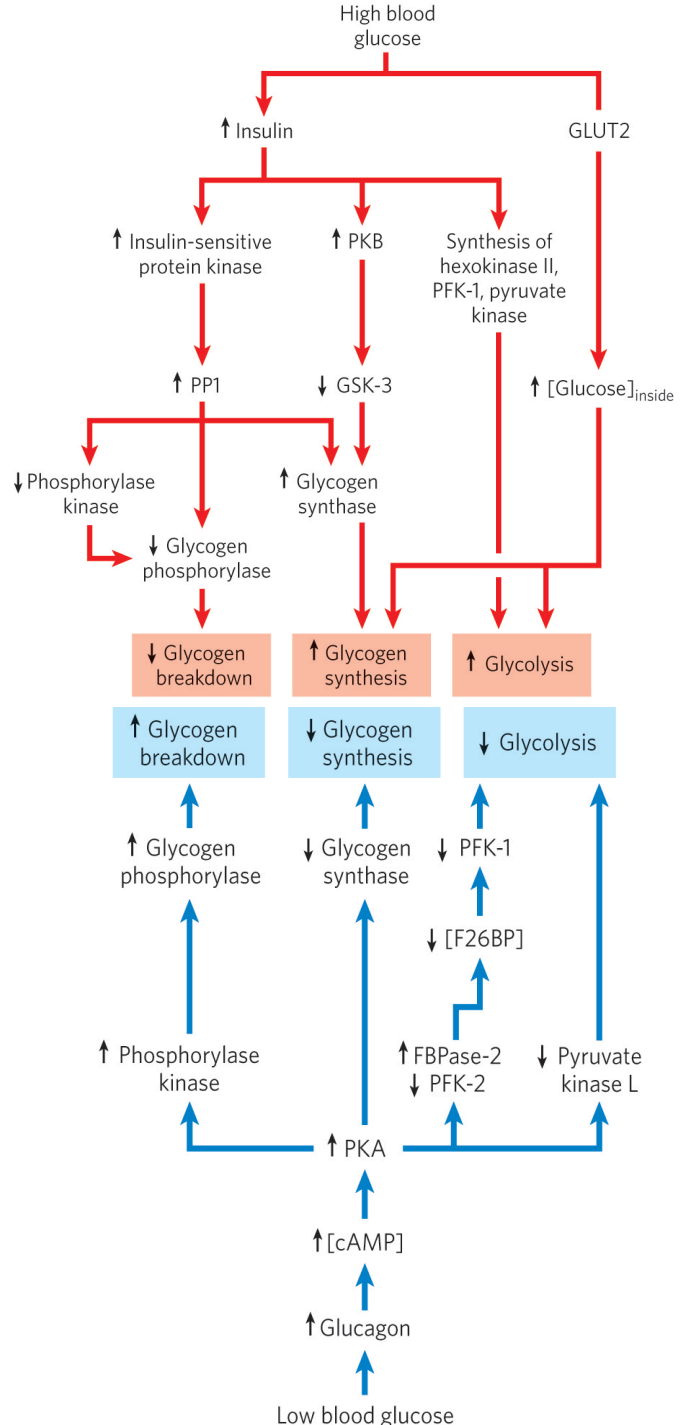


Έλεγχος του μεταβολισμού των υδατανθράκων στο ήπαρ

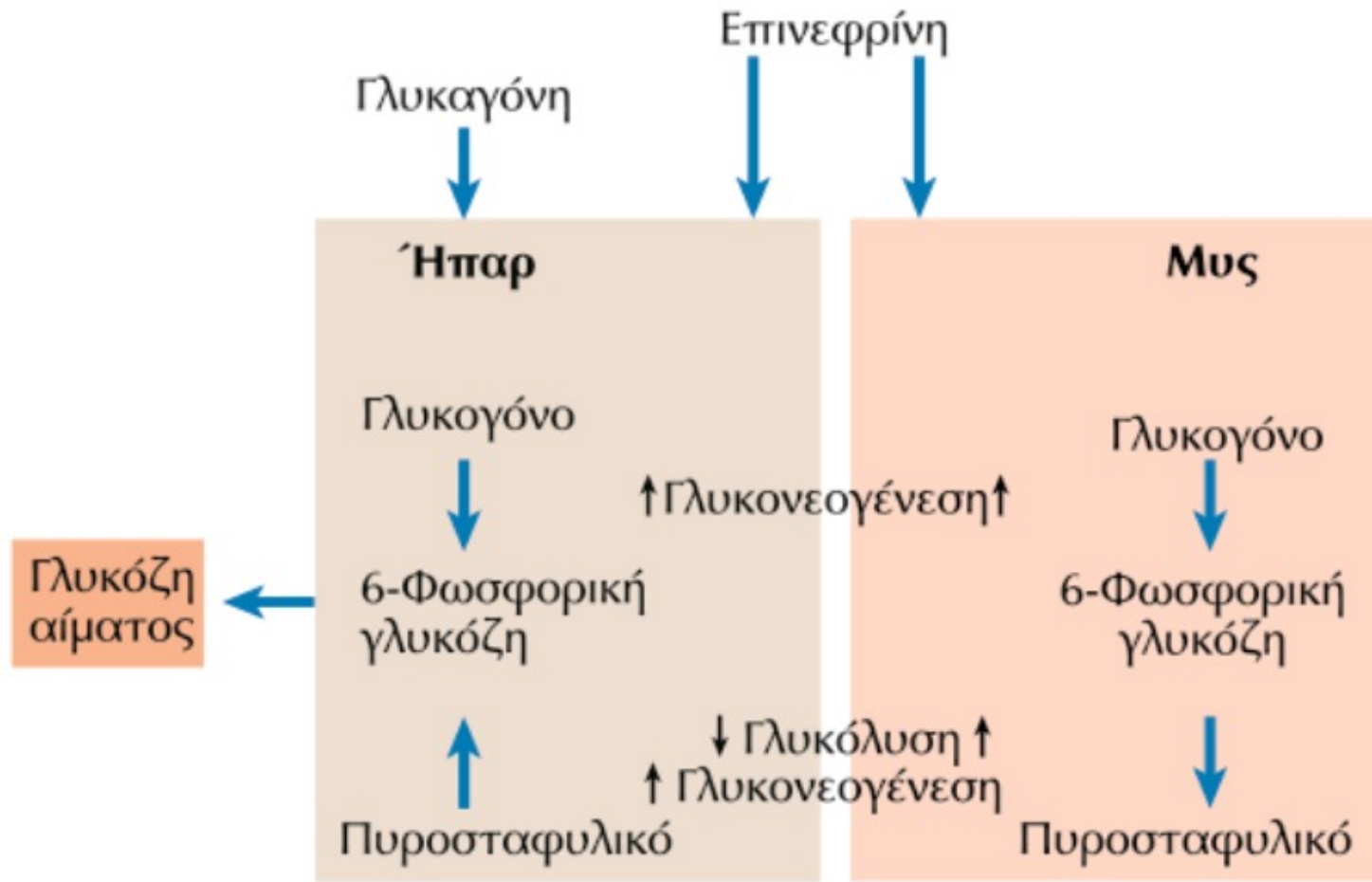
Protein Phosphatase 1 Reverses the Regulatory Effects of Kinases on Glycogen Metabolism

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



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 1

Glycogen Storage Diseases of Humans

Type (name)	Enzyme affected	organ/cells affected	Symptoms
Type 0	Glycogen synthase	Liver	Low blood glucose, high ketone bodies, early death
Type Ia (von Gierke)	Glucose 6-phosphatase	Liver	Enlarged liver, kidney failure
Type Ib	Microsomal glucose 6-phosphate translocase	Liver	As in type Ia; also high susceptibility to bacterial infections
Type Ic	Microsomal P _i transporter	Liver	As in type Ia
Type II (Pompe)	Lysosomal glucosidase	Skeletal and cardiac muscle	Infantile form: death by age 2; juvenile form: muscle defects (myopathy); adult form: as in muscular dystrophy
Type IIIa (Cori or Forbes)	Debranching enzyme	Liver, skeletal and cardiac muscle	Enlarged liver in infants; myopathy
Type IIIb	Liver debranching enzyme (muscle enzyme normal)	Liver	Enlarged liver in infants
Type IV (Andersen)	Branching enzyme	Liver, skeletal muscle	Enlarged liver and spleen, myoglobin in urine
Type V (McArdle)	Muscle phosphorylase	Skeletal muscle	Exercise-induced cramps and pain; myoglobin in urine
Type VI (Hers)	Liver phosphorylase	Liver	Enlarged liver
Type VII (Tarui)	Muscle PFK-1	Muscle, erythrocytes	As in type V; also hemolytic anemia
Type VIb, VIII, or IX	Phosphorylase kinase	Liver, leukocytes, muscle	Enlarged liver
Type XI (Fanconi-Bickel)	Glucose transporter (GLUT2)	Liver	Failure to thrive, enlarged liver, rickets, kidney dysfunction

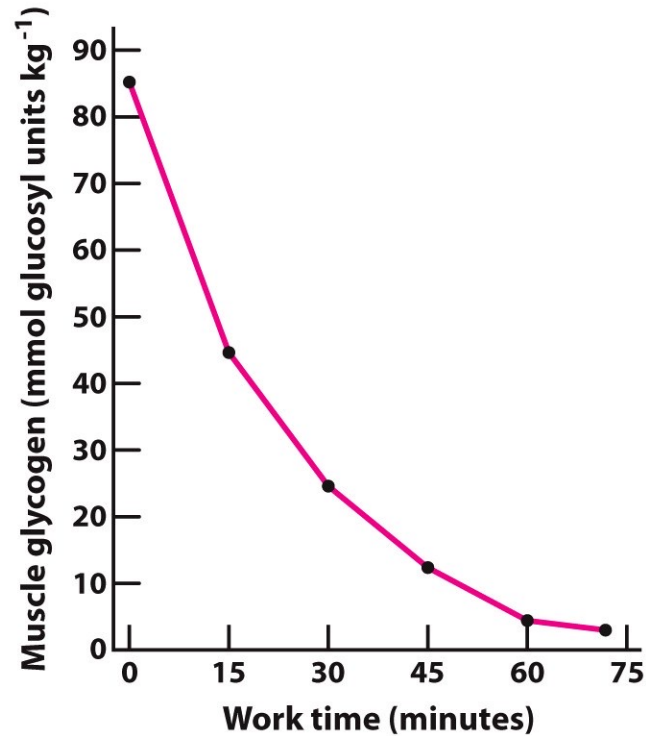
Γλυκογόνο



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)



(B)

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

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