

Glikogen

(razgradnja, sinteza i njihova regulacija)

Boris Mildner

Čestice glikogena u hepatocitima. Glikogen, čestice za pohranjivanje glukoze, u hepatocitima se nalazi u citoplazmi blizu tubula endoplazmatske mrežice (endoplazmatskog retikula). Na slici se vide i mnogi mitohondriji.

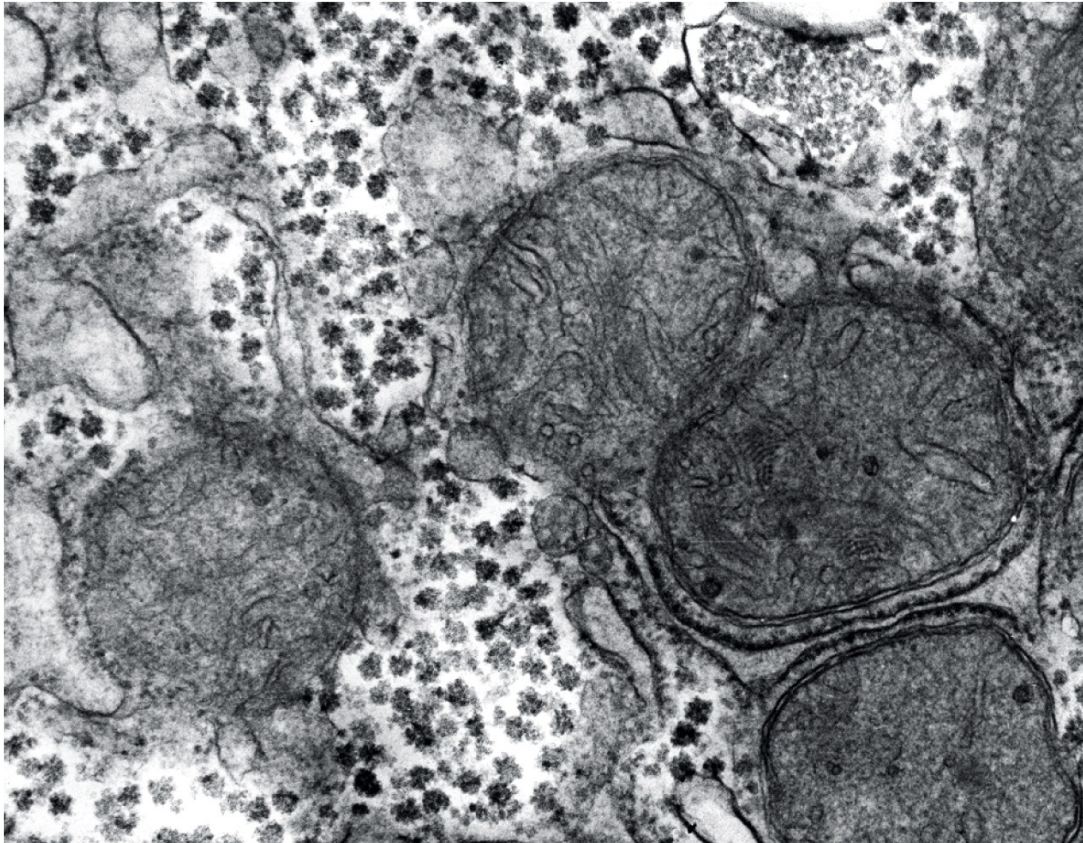


Figure 15-24
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Granule glikogena su kompleksne nakupine glikogena i enzima koji ih sintetiziraju i razgrađuju. Opći mehanizmi za čuvanje odnosno za aktivaciju glikogena slični su u mišićima i jetrima, ali enzimi koji sudjeluju u ovim procesima u ova dva tkiva se razlikuju, pa se to odražava i na ulogu glikogena u ova dva tkiva.

Glikogen

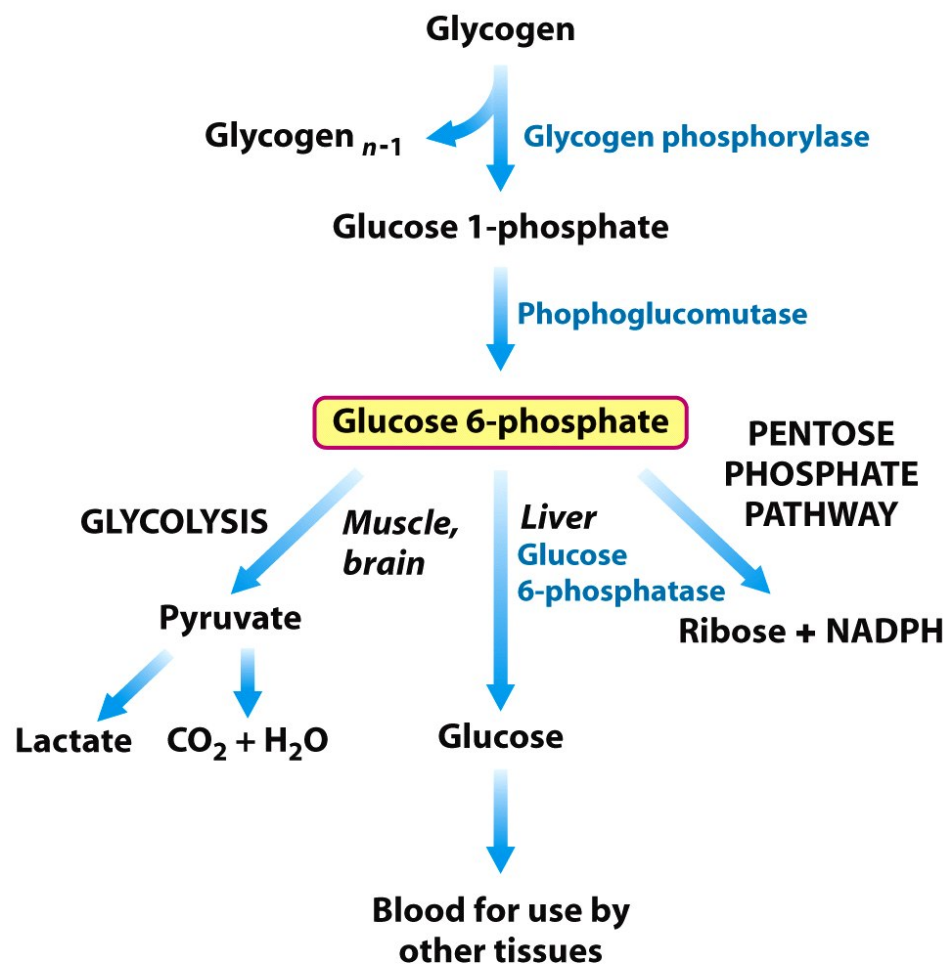


Figure 21-3
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Glikogen se pohranjuje uglavnom u jetrima i mišićima.

U jetrima sinteza i razgradnja glikogena su regulirane kako bi se održavala koncentracija glukoze u krvi odnosno da se zadovolje potrebe svih organa za glukozom.

Nasuprot tome, u mišićima sinteza i razgradnja glikogena regulirane su isključivo kako bi mišići imali dovoljno energije za rad (kontrakciju).

Za razgradnju glikogena potrebno je nekoliko enzima

Za razgradnju glikogena potrebna su četiri enzima: jedan kako bi se glikogen razgradio, dva za promjenu strukture glikogena kako bi glikogen ostao dobar supstrat za razgradnju i jedan enzim kako bi se razgradni produkt, glukoza-1-fosfat, pretvorio u korisni metabolit za dalje metaboličke putove.

Ovi enzimi su:

glikogen fosforilaza

glikogen transferaza

α -1,6-glukozidaza

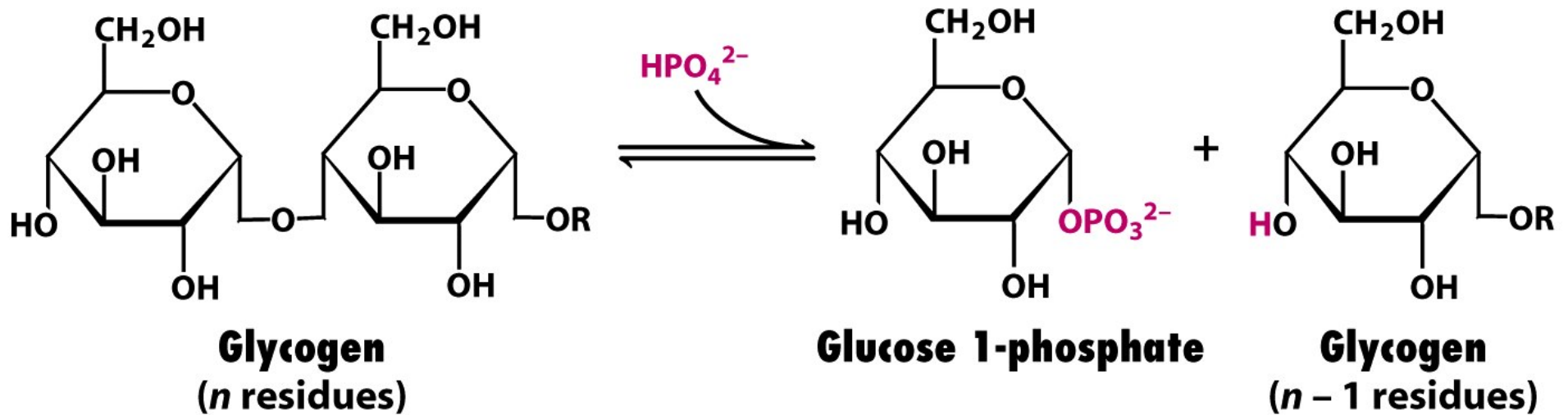
fosfoglukomutaza

(enzim odgranjenja)



Za razgradnju glikogena potrebno je nekoliko enzima

Fosforilaza cijepa glikogen i ovime se oslobađa glukoza-1-fosfat



Unnumbered figure pg 594
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glukoza-1-fosfat može se odmah pretvoriti u glukoza-6-fosfat djelovanjem fosfoglukomutaze.

Fosforilitičko cijepanje glikogena je energetski povoljno budući da je oslobođeni šećer već fosforiliran.

Fosforilaza razgrađuje glikogen s njegovih nereducirajućih krajeva

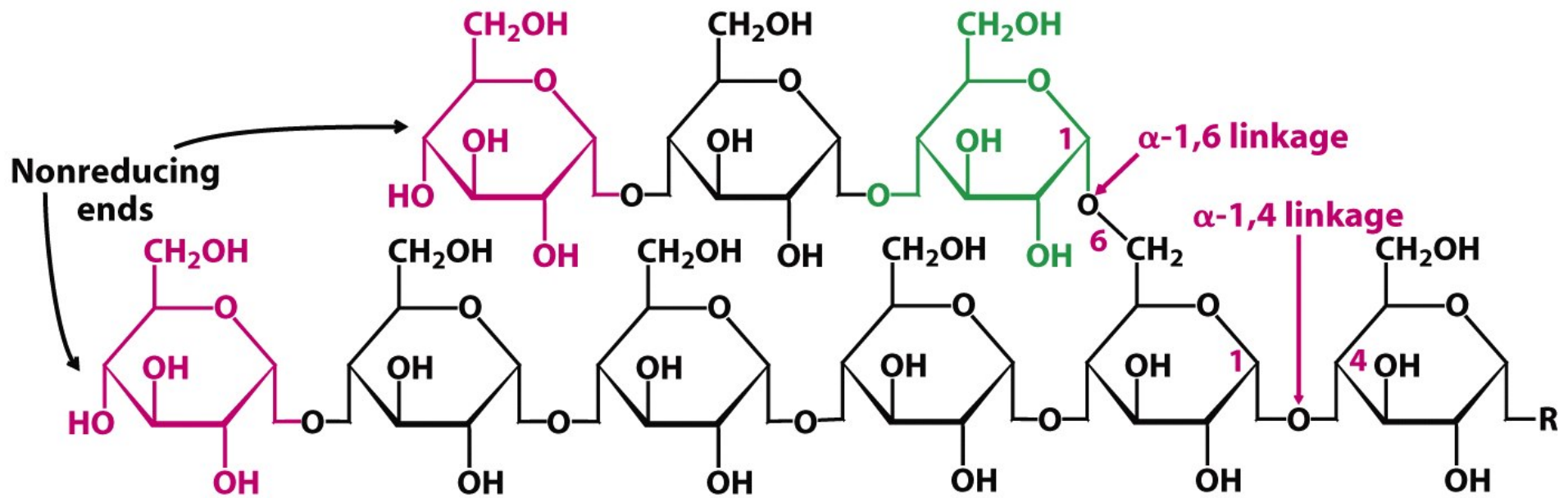
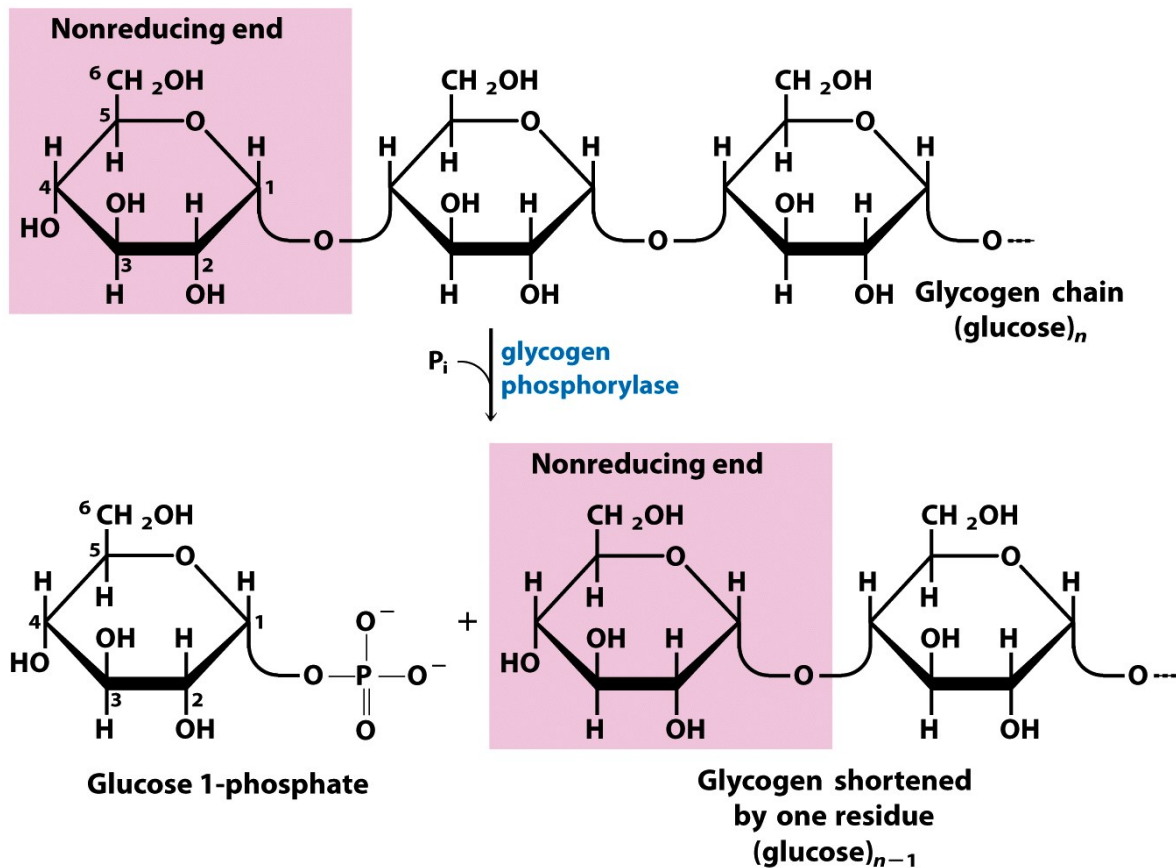


Figure 21-1
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

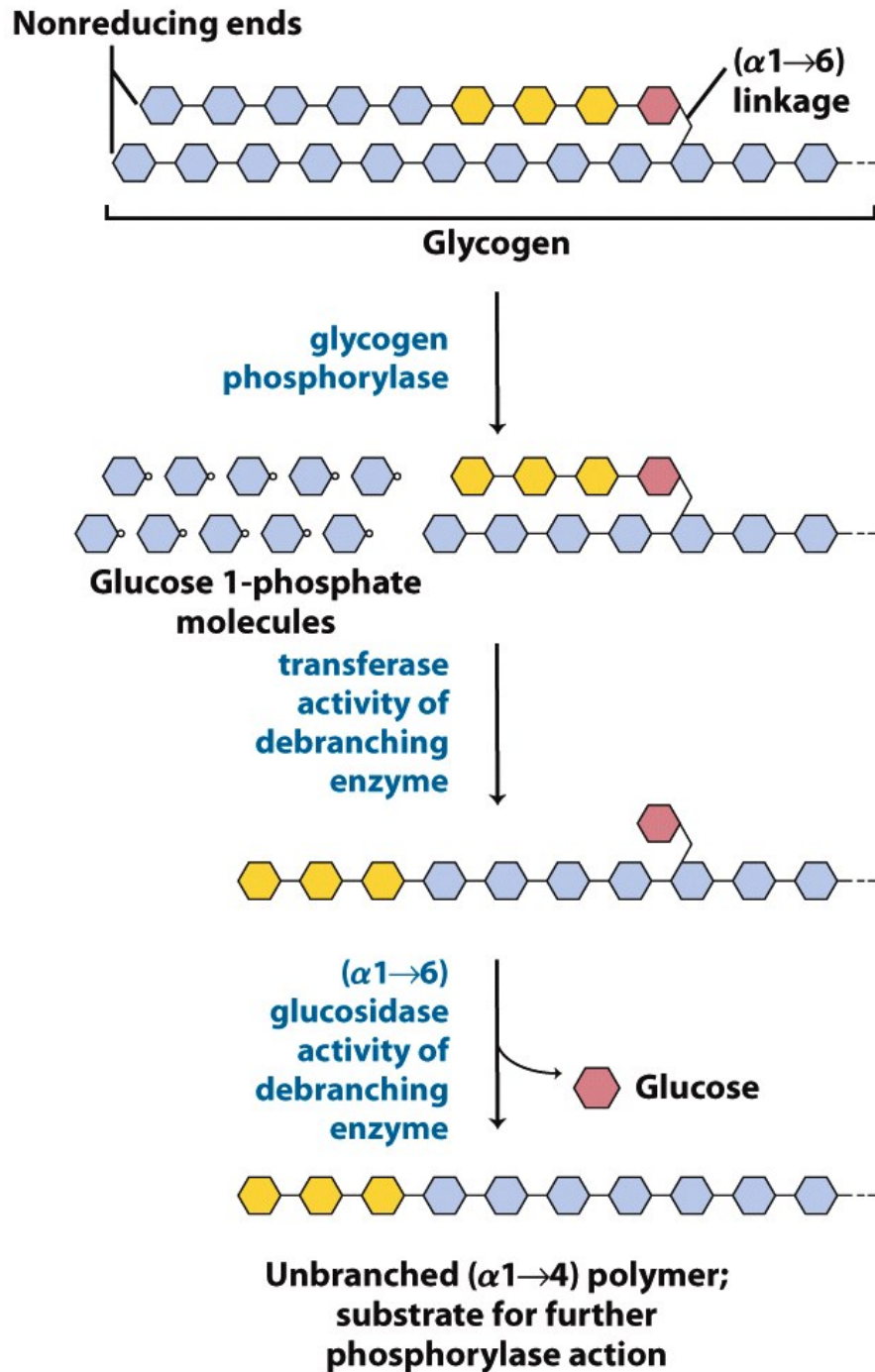
Razgradnju glikogena katalizira glikogen fosforilaza



Enzim sukcesivno uklanja jedinice glukoze s nereducirajućeg kraja glikogena i proces se nastavlja sve do četvrte glukoze jedinice od kraja točke grananja.

Fosforolizom, dio energije glikozidne veze ostaje sačuvan kao fosfatni ester, glukoza-1-fosfat.

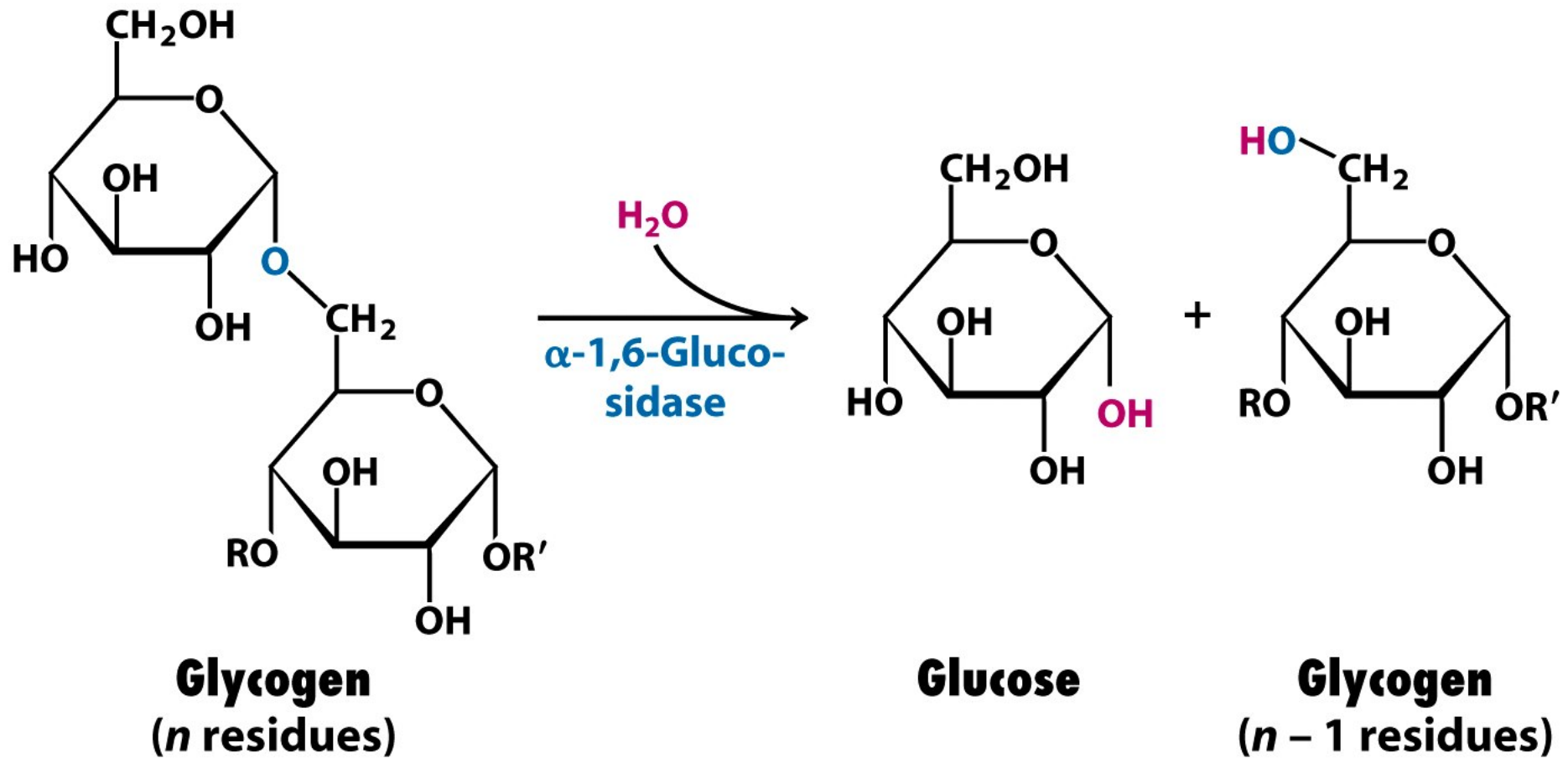
Figure 15-25
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company



Enzim odgranjenja je potreban kako bi se glikogen u potpunosti razgradio.

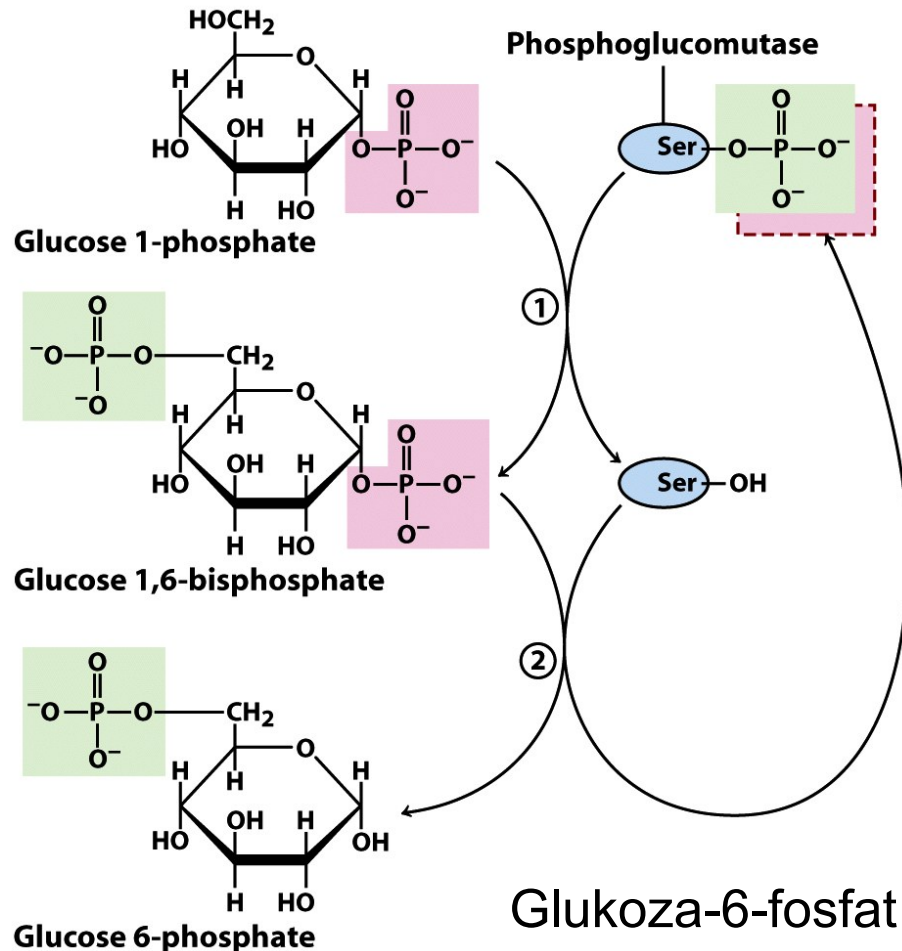
Razgradnja glikogena blizu $(\alpha 1 \rightarrow 6)$ točke grananja. Nakon uzastupnog uklanjanja krajnjih ostataka glukoze pomoću glikogen fosforilaze, ostaci glukoze blizu točke grananja uklanjaju se u dva koraka pomoću **enzima “odgranjenja” (debranching enzyme)**. U prvom koraku, transferaza enzima premješta nakupinu od 3 glukoze jedinice s grane na susjedni nereducirajući kraj i ove se tri jedinice povezuju s nereducirajućim krajem $(\alpha 1 \rightarrow 4)$ glikozidnom vezom. Posljednja jedinica glukoze koja je ostala vezana u točki grananja, koja je vezana $(\alpha 1 \rightarrow 6)$ vezom, oslobađa se kao slobodna glukoza djelovanjem $(\alpha 1 \rightarrow 6)$ glukozidaze koja je također dio enzima odgranjenja.

α -1,6-glukozidaza oslobađa *nefosforiliranu* glukozu s glikogena



Fosfoglukomutaza katalizira:

glukoza-1-fosfat ↔ glukoza-6-fosfat



Reakcija započinje s fosforiliranim enzimom na Ser. U prvom koraku enzim donira fosforilnu skupinu glukoza-1-fosfatu te nastaje glukoza-1,6-bisfosfat. U drugom koraku fosforilna skupina s C-1 glukoze prenosi se nazad na enzim, ponovno nastaje fosforilirani enzim, a zaostaje glukoza-6-fosfat.

Glukoza-6-fosfat u mišićima služi kao izvor energije. U jetrima, razgradnja glikogena koristi se za otpuštanje glukoze u krvotok kako bi se povisila koncentracija glukoze u krvi (npr. između dva obroka).

Glukoza-6-fosfat pretvara se u glukozu samo u jetrima



Ova se reakcija odvija samo u jetrima (hepatocitima) i služi kako bi se održavala konstantna koncentracija glukoze u krvi.

Osim kod razgradnje glikogena, glukoza-6-fosfataza važna je i za otpuštanje glukoze u krvotok kada se glukoza-6-fosfat sintetizira reakcijama glukoneogeneze.

Hidroliza glukoza-6-fosfat pomoću glukoza-6-fosfataze u ER hepatocita.

Katalitičko mjesto glukoza-6-fosfataze okrenuto je u lumen ER. Transporter (T1) glukoza 6-fosfata prenosi supstrat iz citoplazme u lumen ER, a produkti glukoza i P_i prenose se u citoplazmu pomoću specifičnih transportera T2 i T3. Iz hepatocita, glukoza se iznosi pomoću GLUT2 koji je na plazmatskoj membrani stanice.

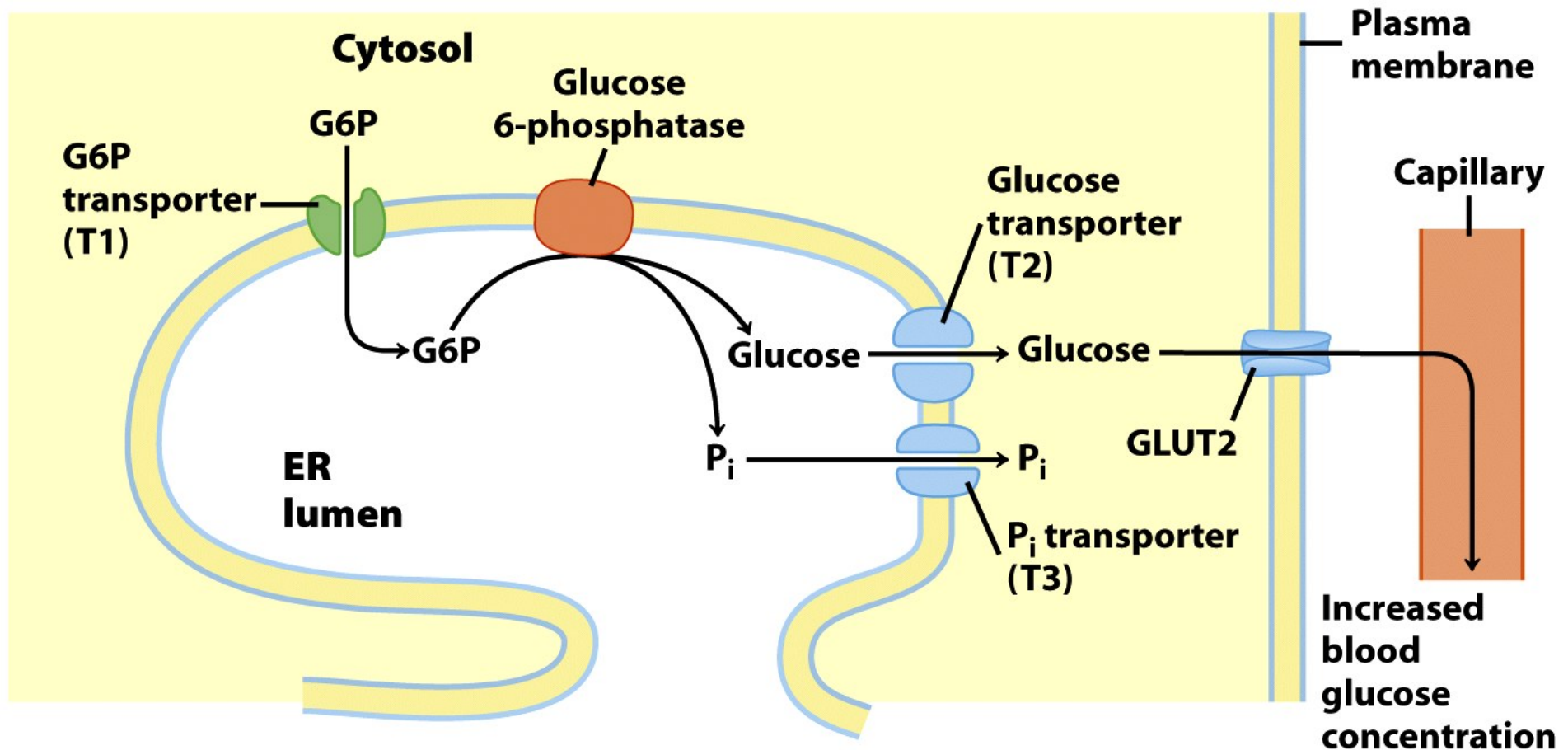


Figure 15-28

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Razgradnja glikogena kontrolirana je alosterički ali i kovalentnim modifikacijama koje reguliraju hormoni.

Regulacija mišićne glikogen fosforilaze kovalentnim modifikacijama. Aktivniji oblik enzima, fosforilaza *a*, ima fosforilirani Ser¹⁴ na svakoj podjedinici. Fosforilaza *a* prelazi u manje aktivan oblik, fosforilazu *b*, kada se enzim defosforilira. Defosforilaciju katalizira fosforilaza *a* fosfataza (poznata i kao fosfoprotein fosfataza 1, PP1). Fosforilaza *b* može se aktivirati (prevesti u aktivniji oblik, tj. fosforilazu *a*) djelovanjem kinaze fosforilaze *b*.

Fosforilaza *b* kinazu, koja je odgovorna za aktiviranje fosforilaze *b* (prenosi fosforilnu skupinu na Ser ostatak fosforilaze *b*), aktiviraju adrenalin (epinefrin) u mišićima ili glukagon u jetrima.

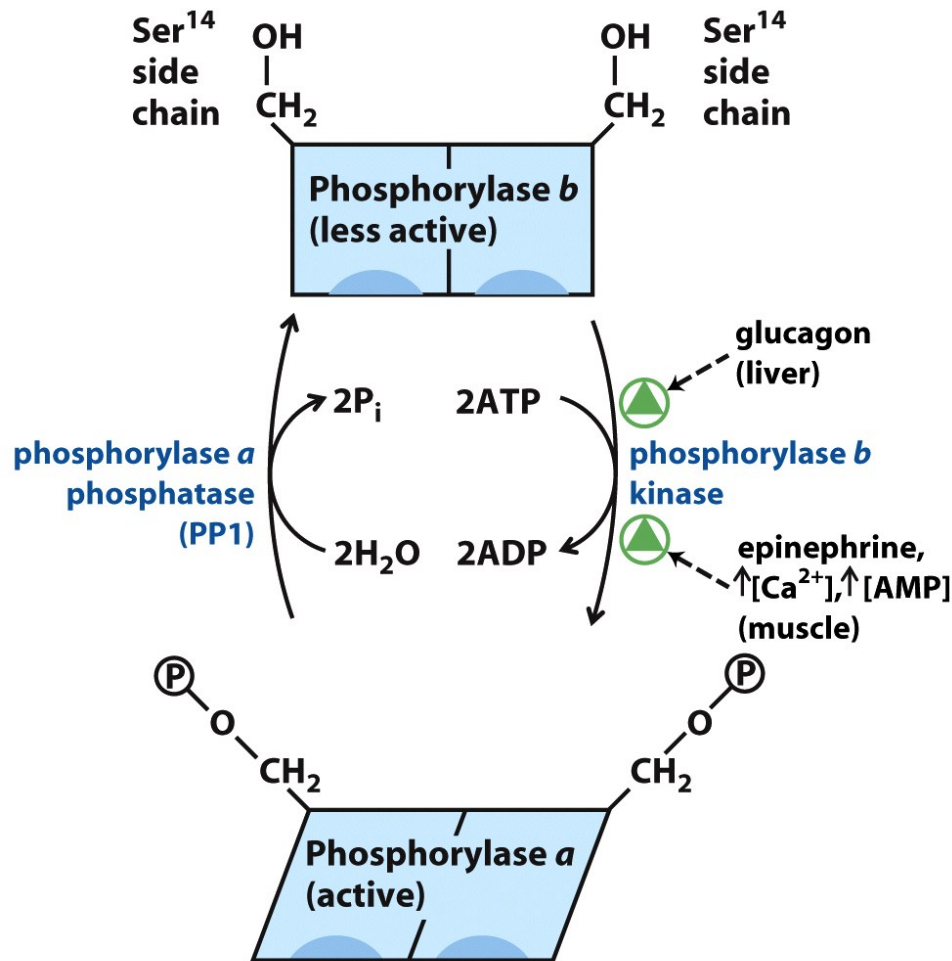


Figure 15-34
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Strukture fosforilaze *a* i fosforilaze *b*

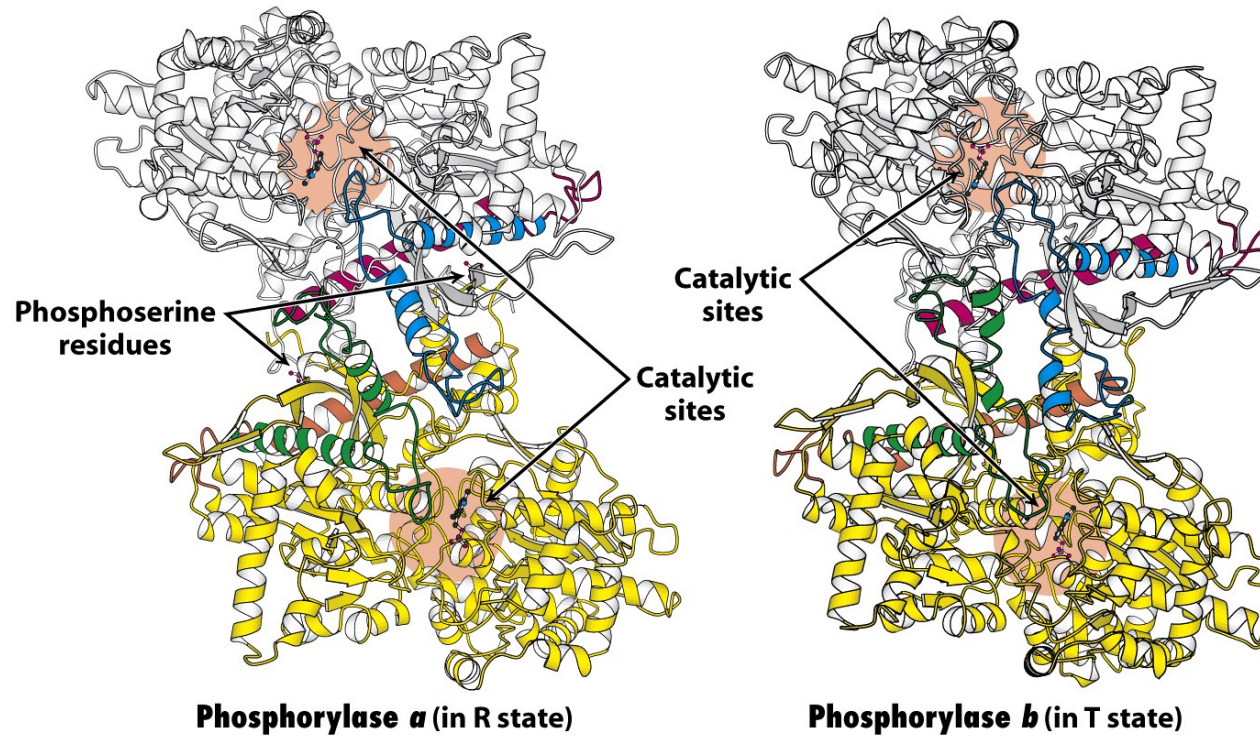


Figure 21-9
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Fosforilaza *a* je fosforilirana na Ser14 u svakoj podjedinici i nalazi se u aktivnijem R stanju.

Fosforilaza *b* nije fosforilirana i nalazi se u manje aktivnom T stanju. Katalitička mjesta fosforilaze *b* djelomično su nedostupna.

Fosforilaze kinaza aktivira se fosforilacijom (signalna kaskada hormona) i kalcijevim ionima

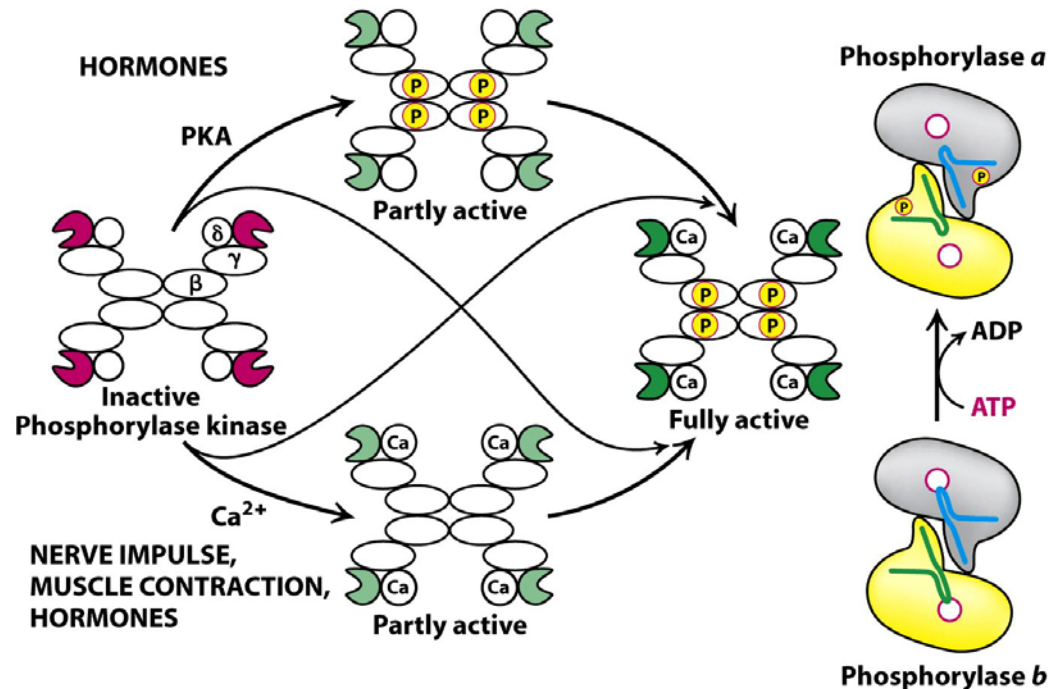


Figure 21-13
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Aktivacijom fosforilaza kinaze, fosforilaza prelazi u aktivniji a oblik.

Fosforilaze kinaza je enzim izgrađen od $(\alpha\beta\gamma\delta)_4$ podjedinica i regulira se hormonima i kalcijem. Katalitička podjedinica enzima je γ -podjedinica. Hormoni aktiviraju PKA te dolazi do fosforilacije β podjedinice fosforilaza kinaze, a kalcij stimulira fosforilaciju δ podjedinice fosforilaza kinaze koja je ustvari senzor za kalmodulin. Za maksimalnu aktivnost kinaze potrebno je da se enzim fosforilira i na β i δ podjedinicama, i tada fosforilaze kinaza pretvara glikogen fosforilazu u aktivniji a oblik.

Adrenalin i glukagon signaliziraju potrebu da se glikogen razgradi

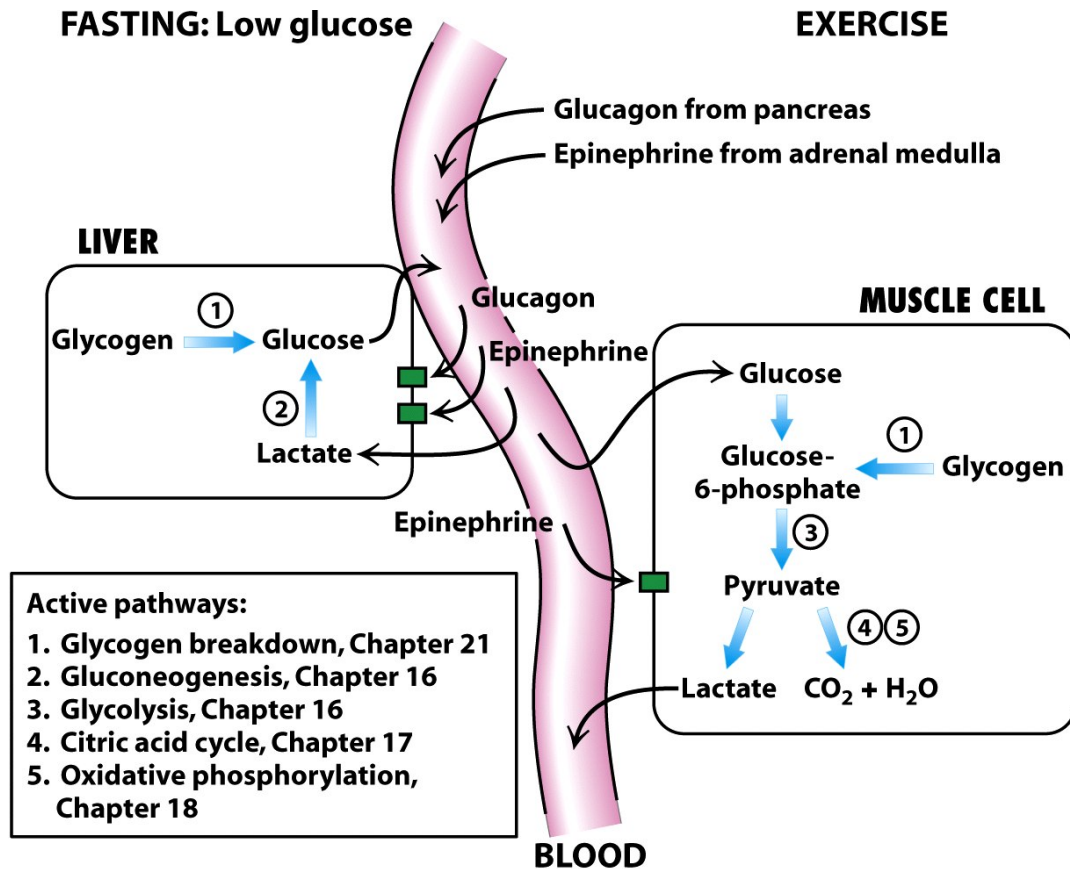
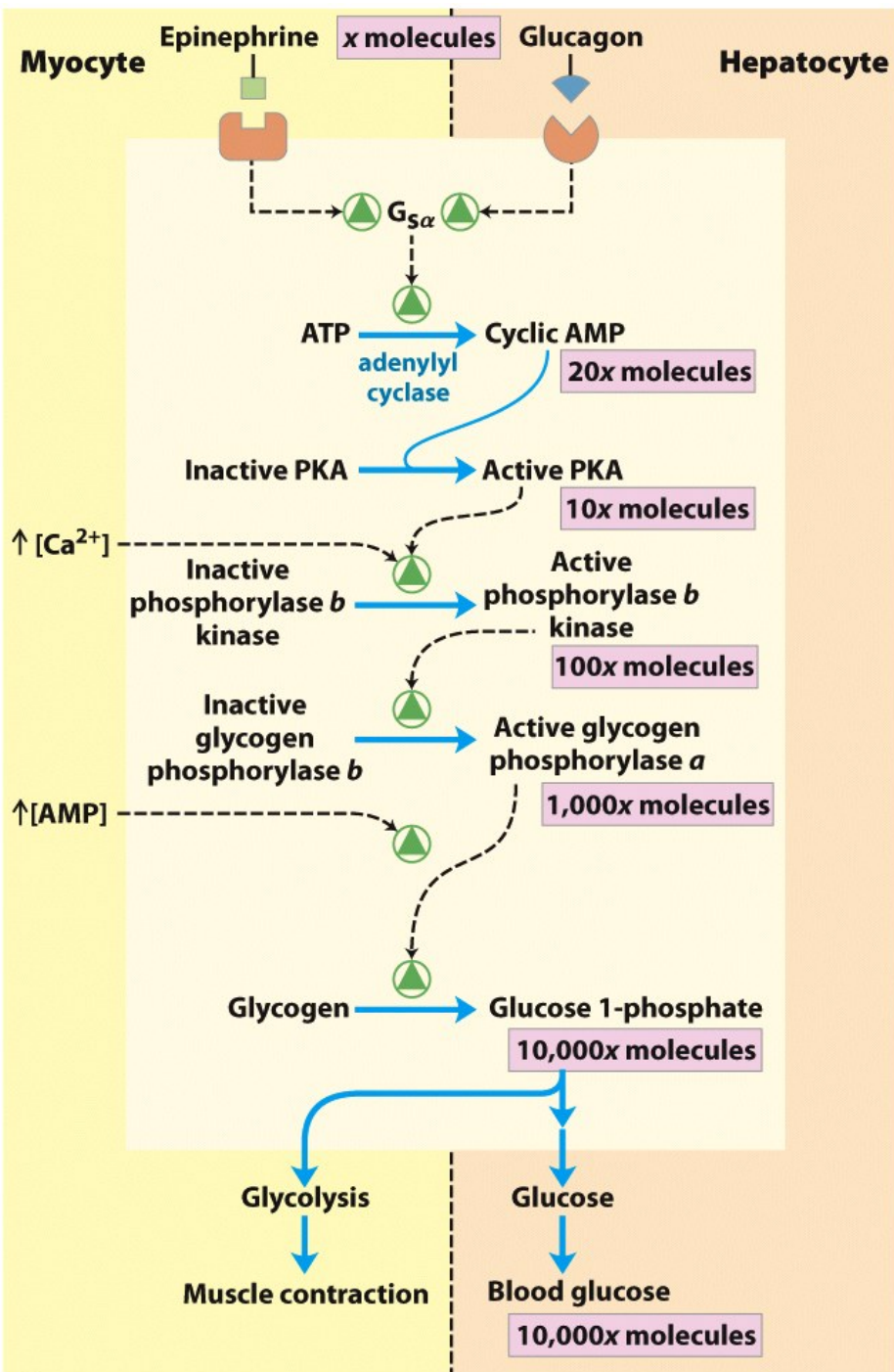


Figure 21-14
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Hormonska kontrola razgradnje glikogena.

Glukagon stimulira razgradnju glikogena u jetrima kada je koncentracija glukoze u krvi niska.

Adrenalin povećava razgradnju glikogena u mišićima i u jetrima kako bi se dobila energija za kontrakciju mišića.



Kaskadni mehanizam djelovanja adrenalina i glukagona.

Kada se vežu za specifične površinske receptore, ili adrenalin koji djeluje na miocite (lijevo) ili glukagon koji djeluje na hepatocite (desno) aktiviraju GTP-vezujući protein $G_{s\alpha}$. Aktiviranjem $G_{s\alpha}$ povećava se koncentracija cAMP a time se aktivira PKA. Ovime se aktivira kaskada fosforilacija. PKA aktivira fosforilaza *b* kinazu koja onda aktivira glikogen fosforilazu. Kaskada uvelike povećava početni signal. Brojevi u ljubičastim pravokutnicima vjerojatno su podcjenjeni brojevi aktiviranih molekula u svakom stupnju kaskade. Razgradnjom glikogena nastaje glukoza koja miocite opskrbljuje s ATP (putem glikolize) koji je potreban za kontrakciju mišića, a u hepatocitima nastala glukoza odlazi u krv kako bi se povisila koncentracija glukoze u krvi.

Figure 15-35

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Regulacijska kaskada razgradnje glikogena

Razgradnja glikogena stimulirana je vezanjem hormona za 7TM receptore.

Vežanjem hormona za receptore aktivira se kaskada koja završava fosforilacijom, a time i aktivacijom fosforilaze.

U jetrima, signalna kaskada je kompliciranija jer se aktivira i put fosfoinozididne kaskade koja onda inducira otuštanje Ca^{2+} iz ER što aktivira kalmodulin. Vežanjem Ca^{2+} za kalmodulin dovodi do djelomične aktivacije fosforilaze kinaze. Stimulacija i s glukagonom i s adrenalinom dovodi do maksimalne aktivacije kinaze u jetrima.

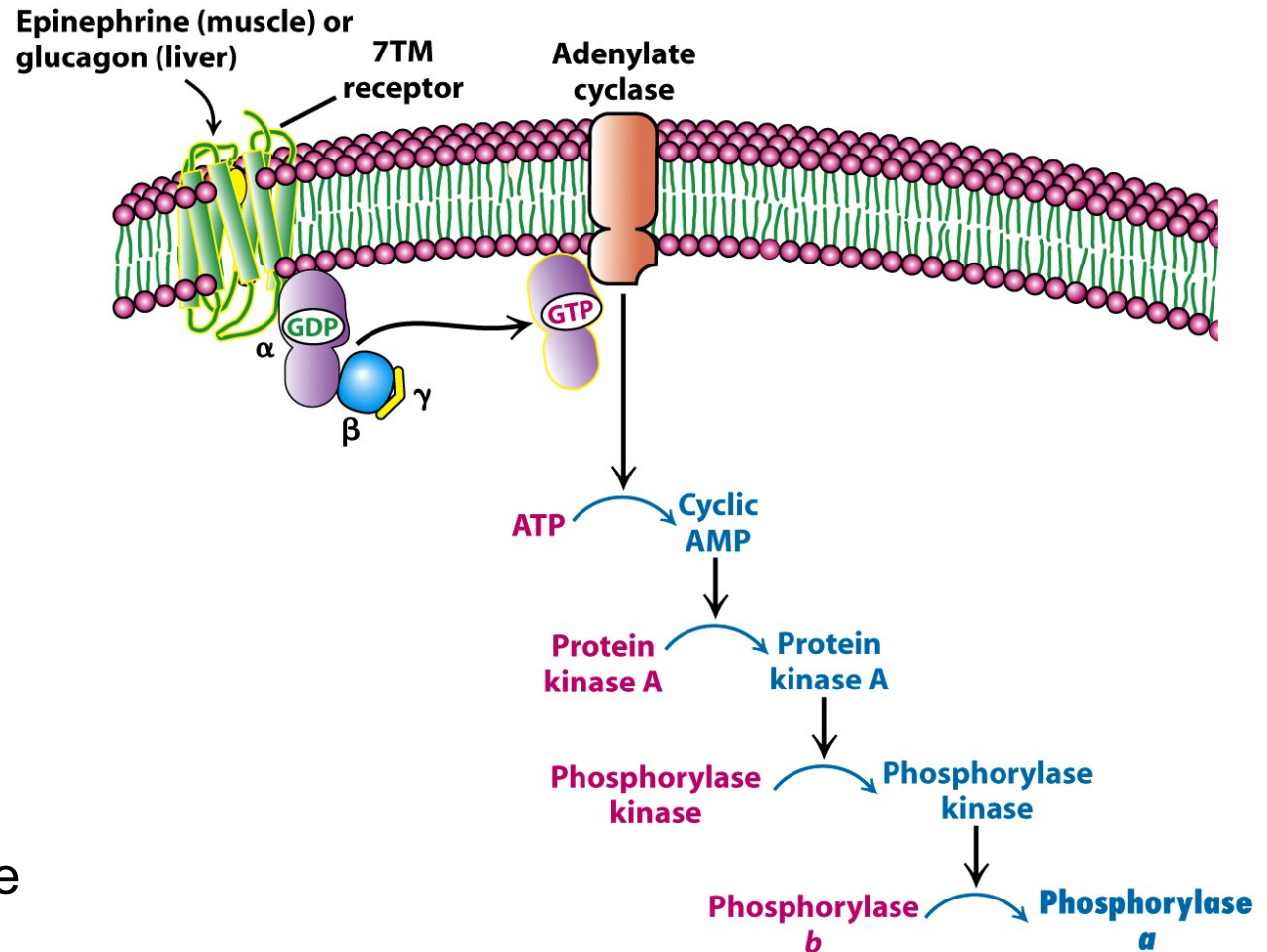


Figure 21-15
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

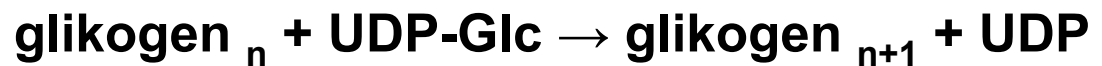
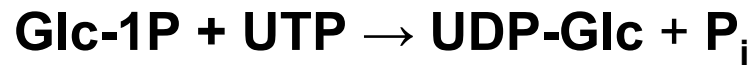
Sinteza glikogena

- Metabolizam glikogena bio je prvi koji je ukazao da postoje različiti putovi razgradnje i sinteze makromolekula.
- Odvojeni putovi povećavaju fleksibilnost kako i u energetske tako i u pogledu kontrole.

Sinteza glikogena

Za sintezu glikogena koristi se UDP-glukoza

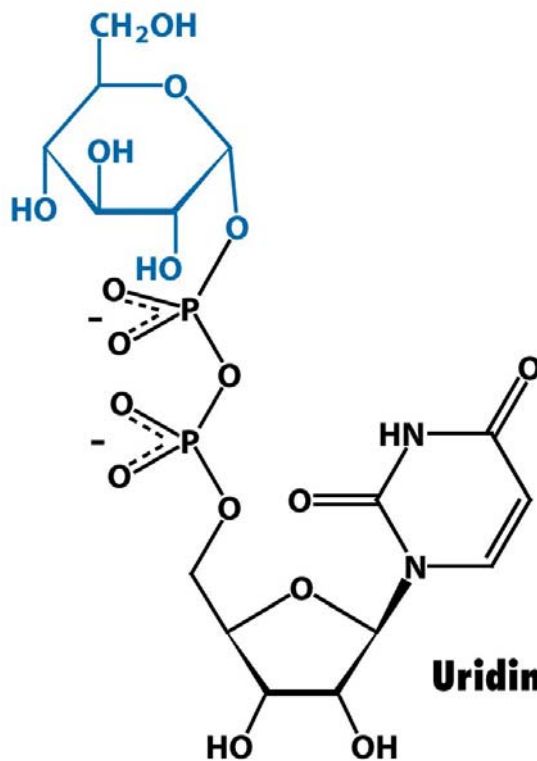
Sinteza:



Razgradnja:



Sumarna reakcija sinteze i razgradnje:

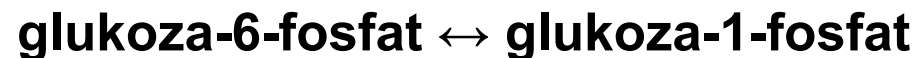


Sinteza glikogena

Sinteza glikogena odvija se praktički u svim tkivima, ali je naročito izražena u jetrima i skeletnim mišićima. Glukoza-6-fosfat može nastati iz glukoze u reakcijama koje kataliziraju **heksokinaza I i heksokinaza II u mišićima, odnosno heksokinaza IV u jetri.**



Kako bi započela sinteza glikogena, glukoza-6-fosfat pretvara se u glukoza-1-fosfat u reakciji koju katalizira fosfoglukomutaza:

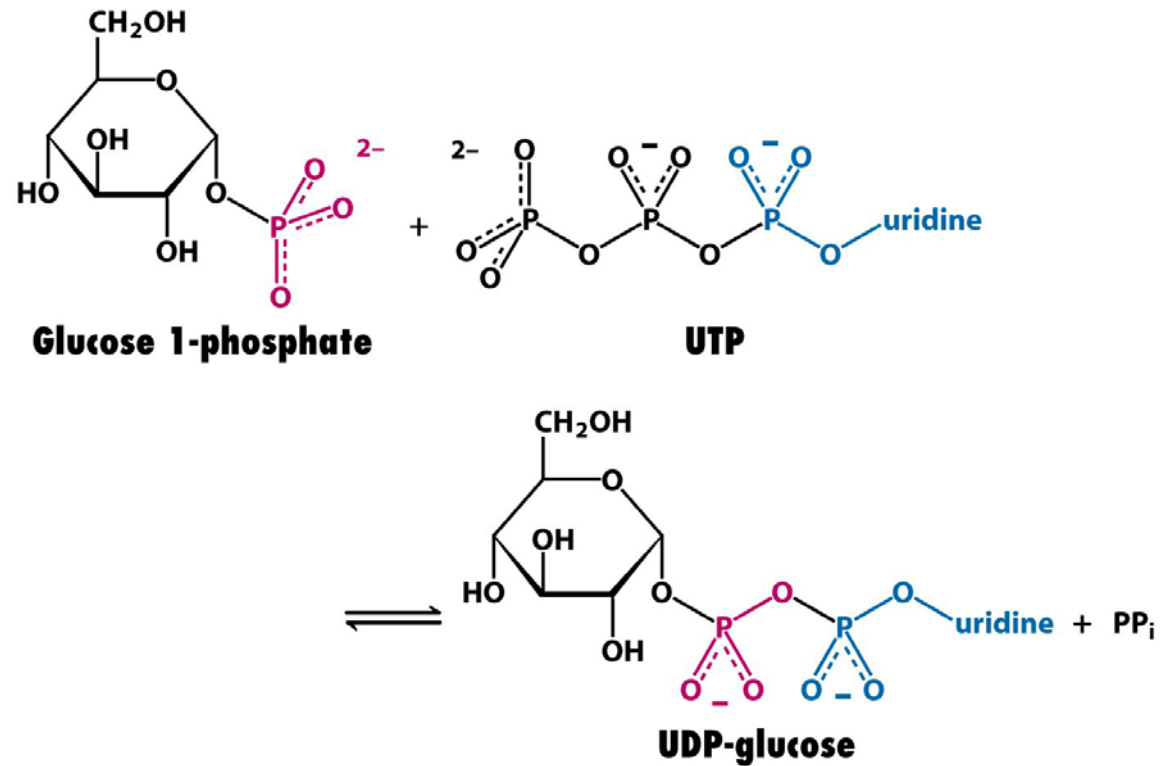


Glukoza-1-fosfat pretvara se u UDP-glukozu u reakciji koju katalizira **UDP-glukoza pirofosfataza** i to je bitna reakcija u biosintezi glikogena:



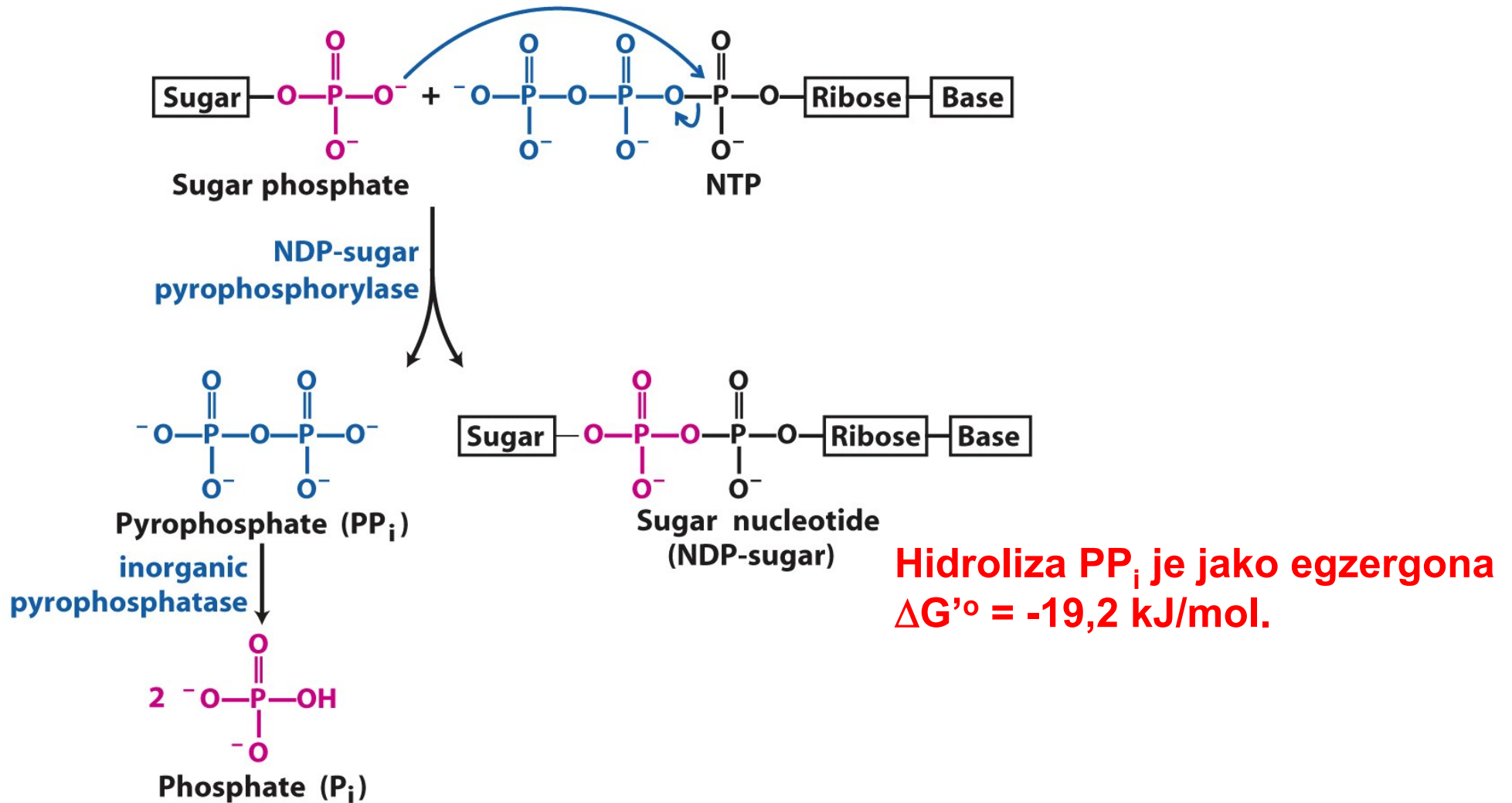
Ovaj enzim (UDP-glukoza-pirofosfataza) nazvan je prema reverznoj reakciji, ali u stanici se sintetizira UDP-glukoza zahvaljujući hidrolizi PP_i .

UDP glukoza je aktivirani oblik glukoze



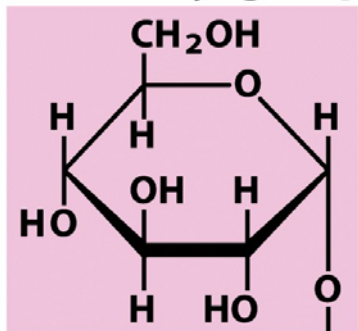
Unnumbered figure pg 605a
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Sinteza šećernog nukleotida. Povezivanje nastaje između nukleotid trifosfata (NTP) i fosfata šećera. Negativno nabijeni kisik na fosfatu služi kao nukleofil te napada α -fosfat nukleozid trifosfata pri čemu se otcjepljuje pirofosfat. **Reakciju omogućava hidroliza PP_i pomoću anorganske pirofosfataze.**

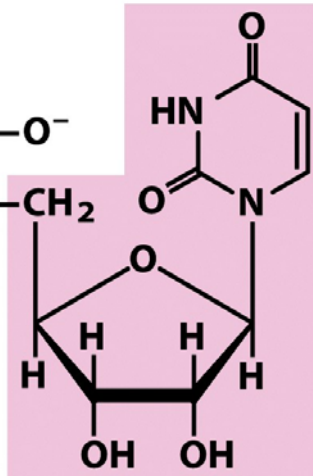


UDP-glukoza donira glukozu za sintezu glikogena

D-Glucosyl group



Uridine

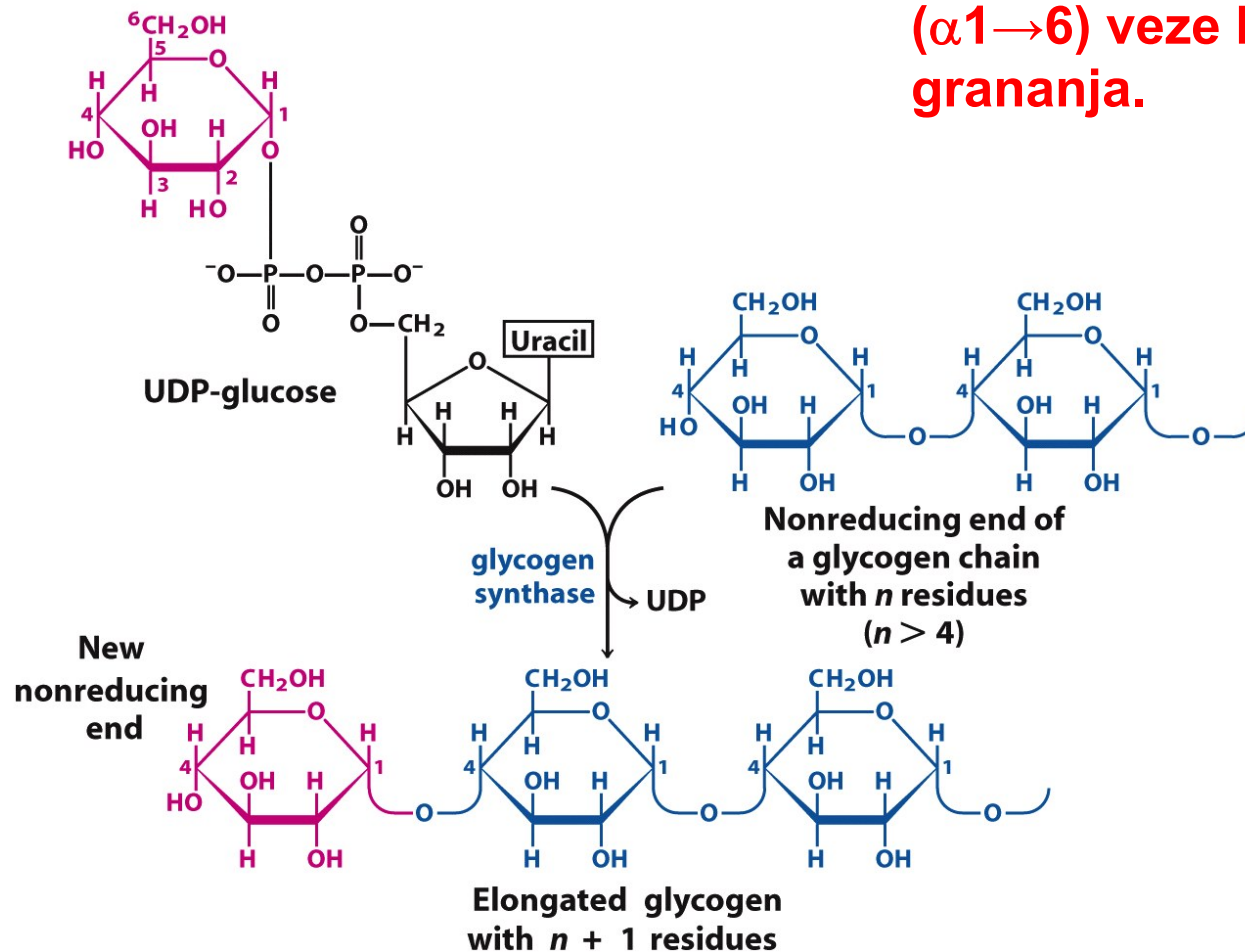


UDP-glucose
(a sugar nucleotide)

Šećerni nukleotidi supstrati su prilikom pretvorbe monosaharida u disaharide, glikogen, škrob, celulozu kao i u kompleksnije polisaharide. Oni su ključni međuproizvodi tijekom sinteze aminoheksoza i deoksiheksoza koje se nalaze u nekim šećerima kao i prilikom sinteze vitamina C (L-askorbinske kiseline).

Sinteza glikogena. Lanac glikogena produžava se pomoću **glikogen sintaze**. Enzim prenosi ostatke glukoze s UDP-glukoze na nereducirajuće krajeve glikogena te nastaje nova ($\alpha 1 \rightarrow 4$) veza između glukoza. **Glikogen sintaza je glavni regulacijski enzim u sintezi glikogena.**

Glikogen sintaza ne može stvarati ($\alpha 1 \rightarrow 6$) veze koje su u točkama grananja.



Sinteza grane glikogena. **Enzim grananja** katalizira nastajanje nove grane (glikozidnu α -1,6 vezu) tijekom sinteze glikogena.

Enzim grananja, katalizira prijenos krajnjih 6-7 glukoznih ostataka s nereducirajućeg kraja glikogenske grane koja ima barem 11 jedinica glukoze, na C-6 hidroksilnu skupinu koja se nalazi bliže unutrašnjosti iste ili susjedne glikogenske grane, pa nastaje nova grana. Sljedeći glukozni ostaci, na novonastaloj grani, nadodavaju se glikogen sintazom.

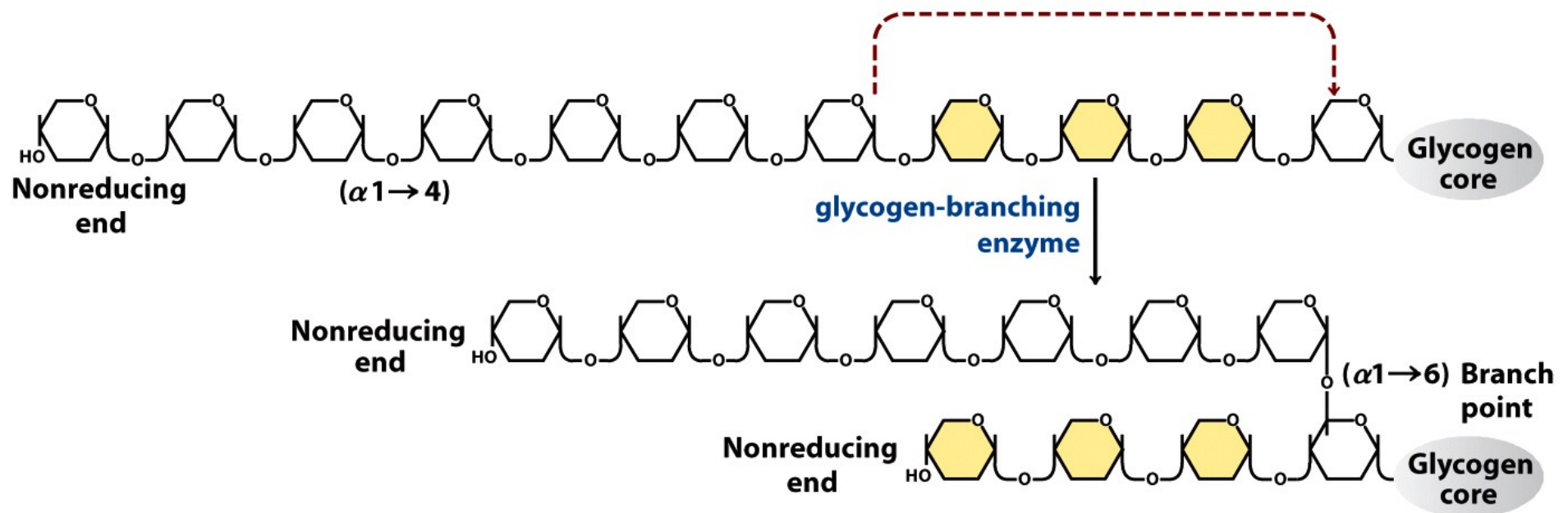


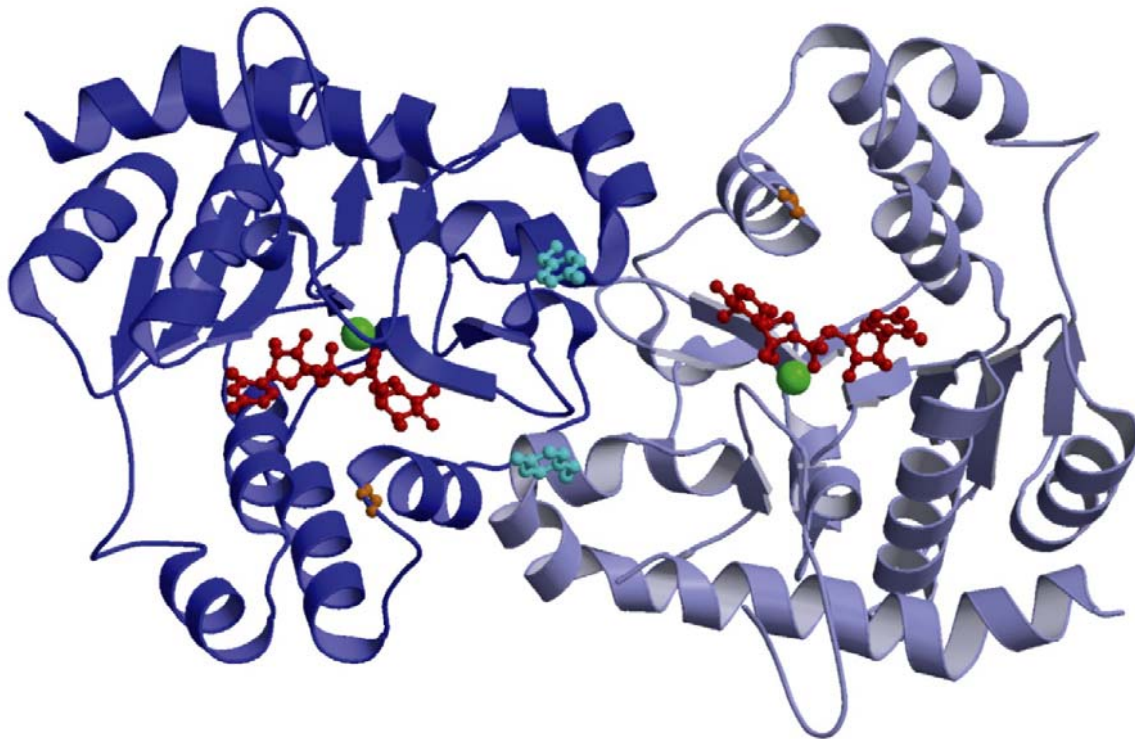
Figure 15-31

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

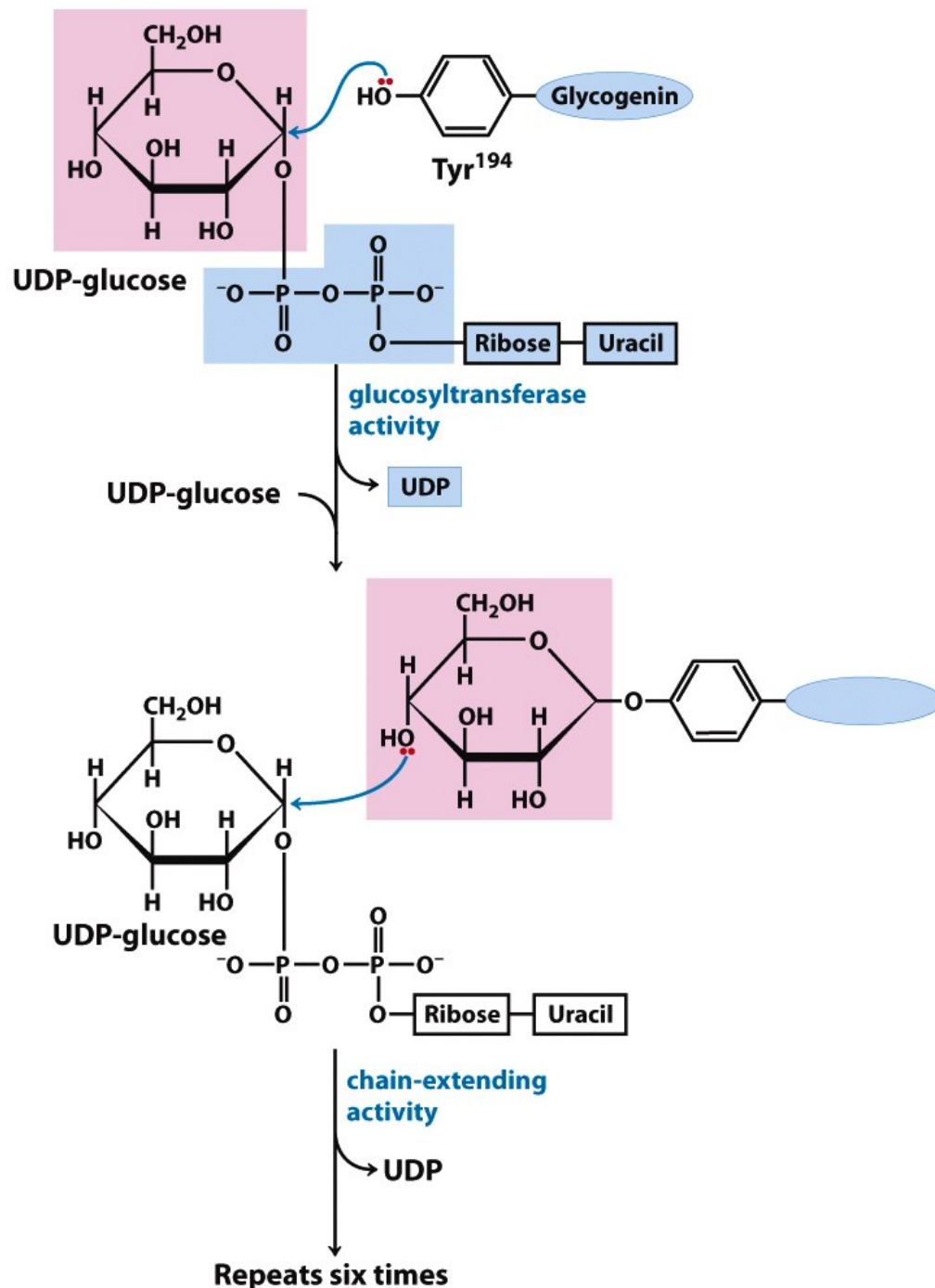
Sinteza glikogena započinje na **glikogeninu**.

Glikogen sintaza ne može započeti novu sintezu molekule glikogena. Za to je potrebna klica (primer), obično lanac od 4-8 oligo-glukozidnih jedinica. Protein glikogenin je nosač novog glikogenskog lanca, a ujedno je i enzim koji katalizira sintezu novog lanca.



Struktura glikogenina.

Glikogenin mišića ($M_r = 37\ 000$) u otopini je dimer. UDP-glukoza (crveno) vezana je u Rossmannovom naboru blizu amino kraja proteina. UDP-glukoza je vezana na protein preko Mn^{2+} iona (zeleno). Tyr¹⁹⁴ u proteinskim podjedinicama označeni su tirkiznom bojom.



Početak sinteze nove molekule glikogena.

Glikogenin katalizira dvije različite reakcije. U prvoj reakciji to je nukleofilni napad Tyr¹⁹⁴ na C-1 glukozilnu skupinu UDP-glukoze pa nastaje glikozilirani Tyr ostatak. U drugoj reakciji, sada napada C-4 hidroksilna skupina krajnje glukoze C-1 druge UDP-glukoze i ova reakcija se nastavlja tijekom sinteze 8 glukoznih jedinica koje su međusobno povezane ($\alpha 1 \rightarrow 4$) vezama.

Figure 15-33a

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Struktura čestice glikogena. Počevši od središnje glikogeninske molekule, lanci glikogena, 12 – 14 ostataka, produžavaju se u nizovima. Unutrašnji lanci imaju po dvije grane. Lanci na vanjskom obrubu nemaju grane. Zreli glikogen ima 12 obruča (ovdje ih je prikazano 4) te sadrži do 55 000 glukoznih ostataka u molekuli koja ima promjer 21 nm i $M_r \approx 1 \times 10^6$.

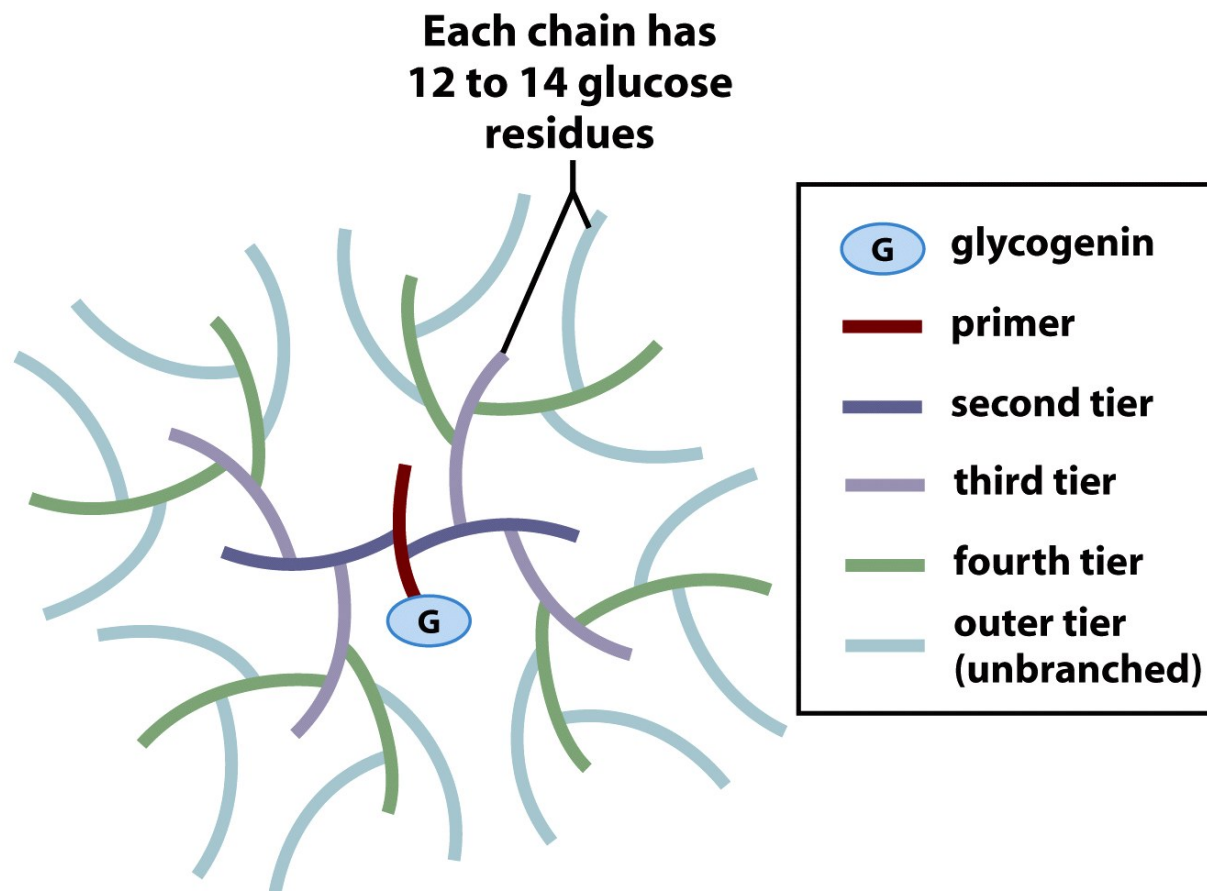
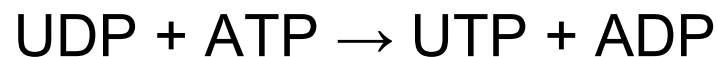
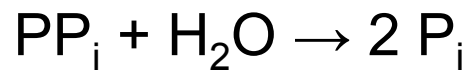
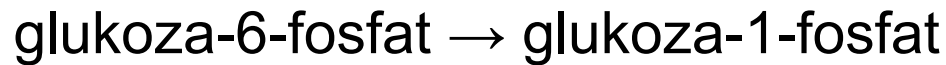


Figure 15-33b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Glikogen je vrlo dobar skladišni oblik glukoze

Sumarni prikaz sinteze glikogena:



Za pohranu glukoze u glikogen potreban je samo 1 ATP.

Glikogen sintaza je glavni regulatorni enzim sinteze glikogena

- glikogen sintaza, slično kao i glikogen fosforilaza, nalazi se u dva različito aktivna oblika:

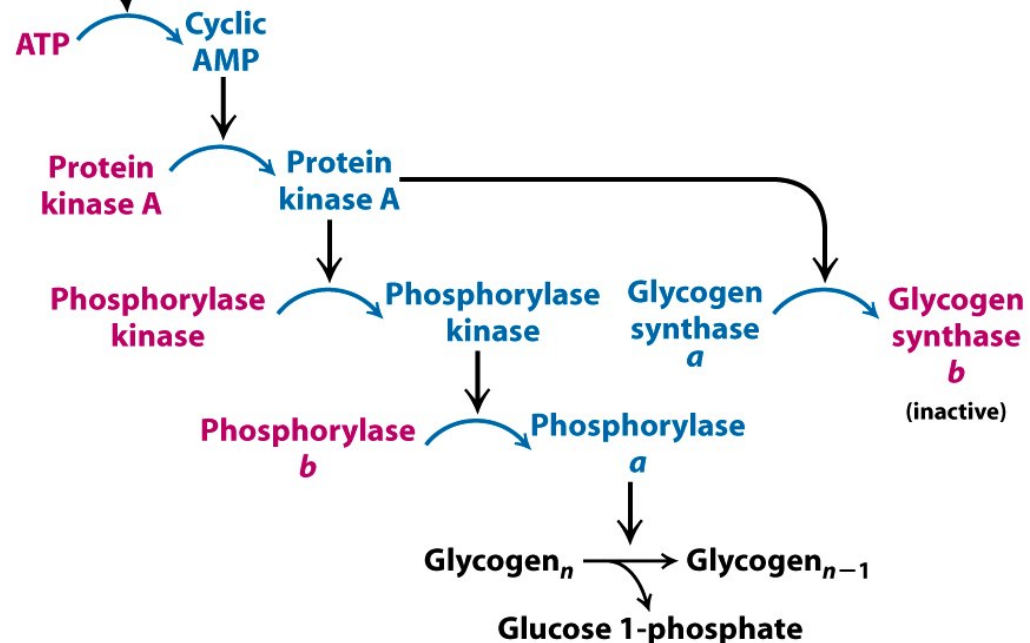
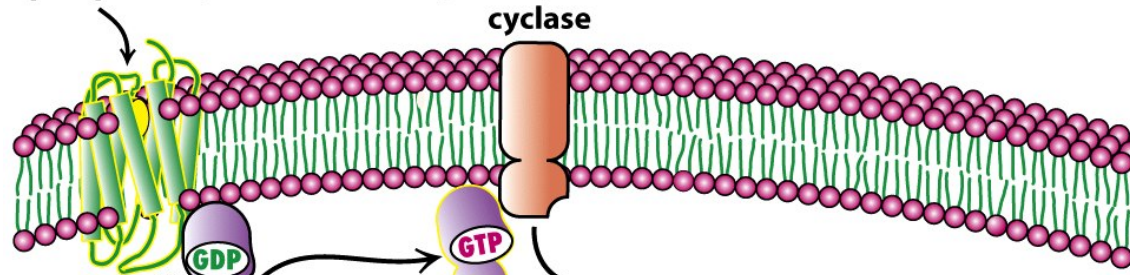
U aktivnom *a* obliku i u neaktivnom *b* obliku

- Prijelazi između ova dva oblika regulirani su kovalentnim modifikacijama (fosforilacijom)
- **Fosforilacijom, glikogen sintaza se inaktivira** (suprotno nego što je to kod glikogen fosforilaze)

Razgradnja i sinteza glikogena recipročno su regulirani

DURING EXERCISE OR FASTING

Glucagon (liver) or
epinephrine (muscle and liver)



Plavo su obilježeni aktivni oblici enzima, a crveno su obilježeni neaktivni oblici enzima.

Protein fosfataza I (PPI) poništava (i obrće) regulatorni efekt kinaza u metabolizmu glikogena

- Protein fosfataza I (PPI) ima ključnu ulogu u metabolizmu glikogena.
- PPI inaktivira fosforilazu α i fosforilaze kinazu tako što hidrolizira njihove fosforilirane skupine.
- PPI aktivira glikogen sintazu time što je defosforilira.
- PPI je enzim s jednom katalitičkom domenom. Katalitička domena obično se veže na različite regulatorne podjedinice.
- Regulatorne podjedinice imaju različite domene koje mogu reagirati s glikogenom, s katalitičkom podjedinicom protein fosfataze kao i s drugim ciljnim proteinima. U mišiću, regulatorne podjedinice su G_M , a u jetrima G_L .

Regulacija sinteze glikogena pomoću protein fosfataze I (PPI). PPI stimulira sintezu glikogena a inhibira njegovu razgradnju

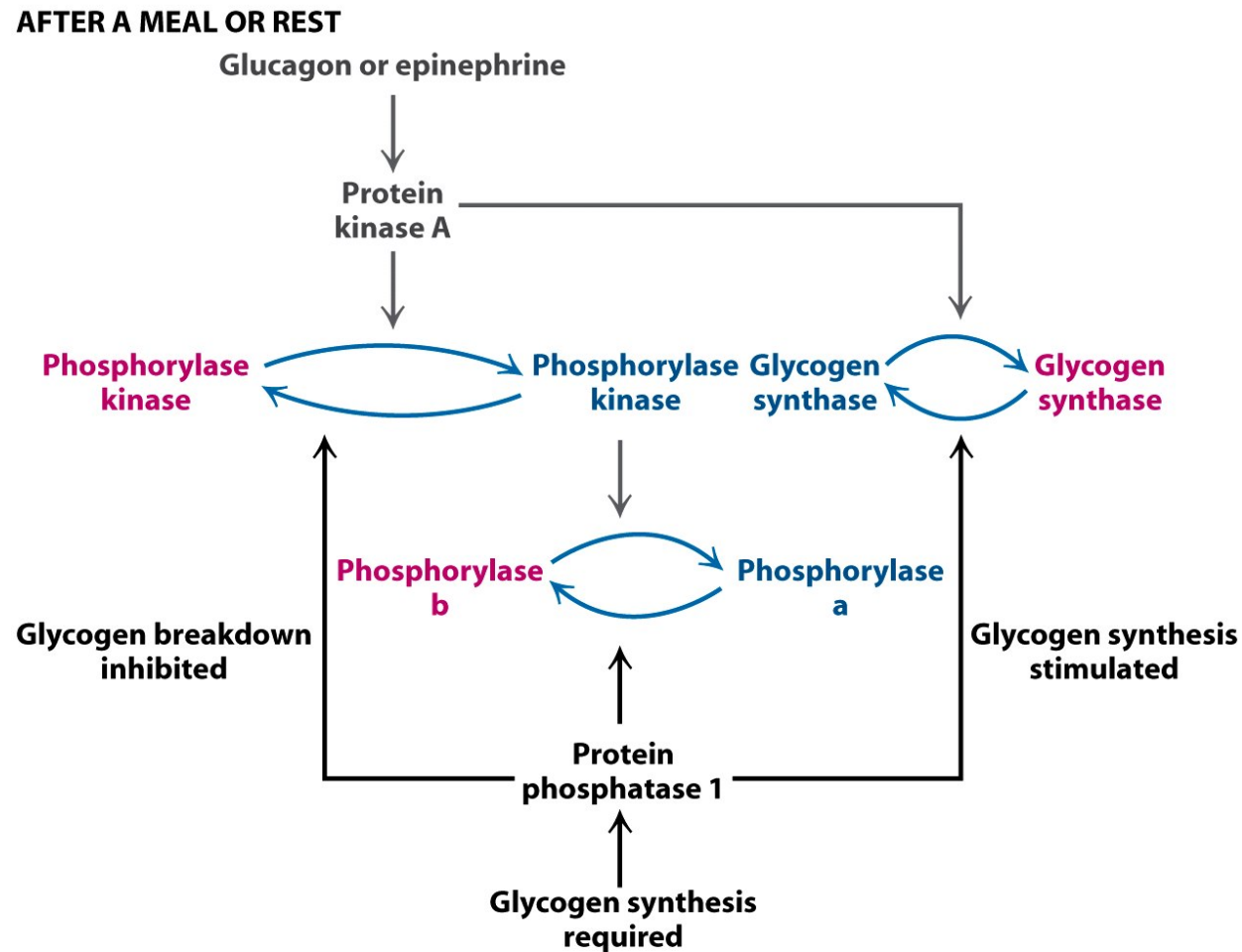


Figure 21-18
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Crveno su inaktivirani enzimi, a plavom bojom označeni su aktivni enzimi.

Regulacija protein fosfataze I u mišiću

DURING EXERCISE OR FASTING

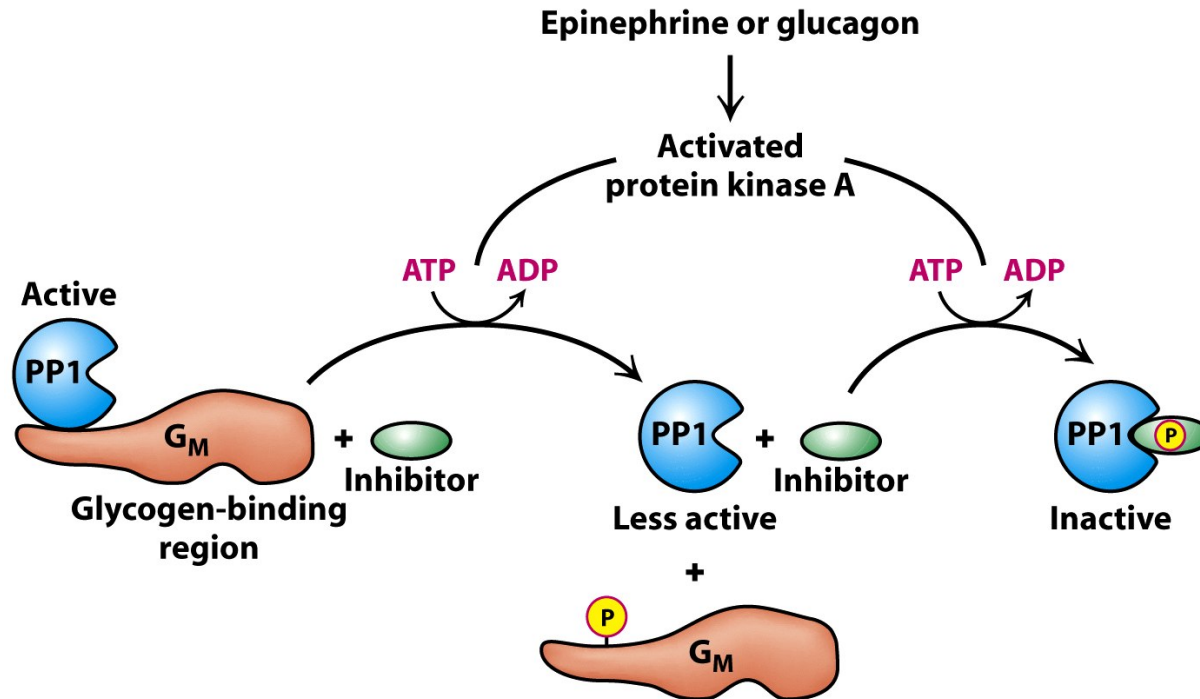


Figure 21-19
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Fosforilacijom G_M , regulatorne podjedinice, pomoću protein kinaze A disocira se katalitička podjedinica PP1 sa supstrata u čestici glikogena. Fosforilacijom inhibitora (zelena elipsa) pomoću protein kinaze A inaktivira se katalitička podjedinica PPI.

Inzulin stimulira sintezu glikogena tako što inaktivira glikogen sintaze kinazu (GSK)

Inzulin inaktivira glikogen sintaze kinazu.

Inzulin potiče kaskadu koja fosforilira i time inaktivira glikogen sintaze kinazu te time onemogućava fosforilaciju glikogen sintaze. Protein fosfataza I (PPI) uklanja fosforilne skupine s glikogen sintaze kinaze i time aktivira enzim. Aktivna kinaza fosforilira glikogen sintazu i time prevodi sintazu u neaktivni oblik, te time onemogućava sintezu glikogena.

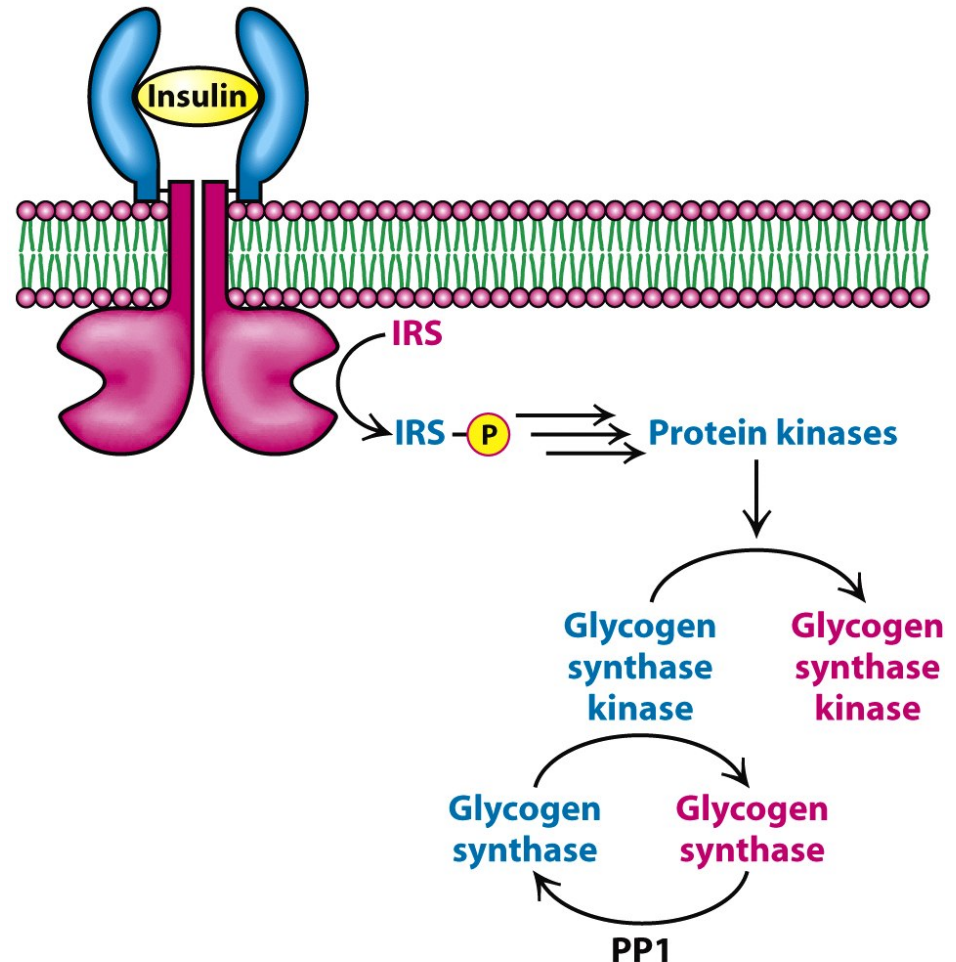
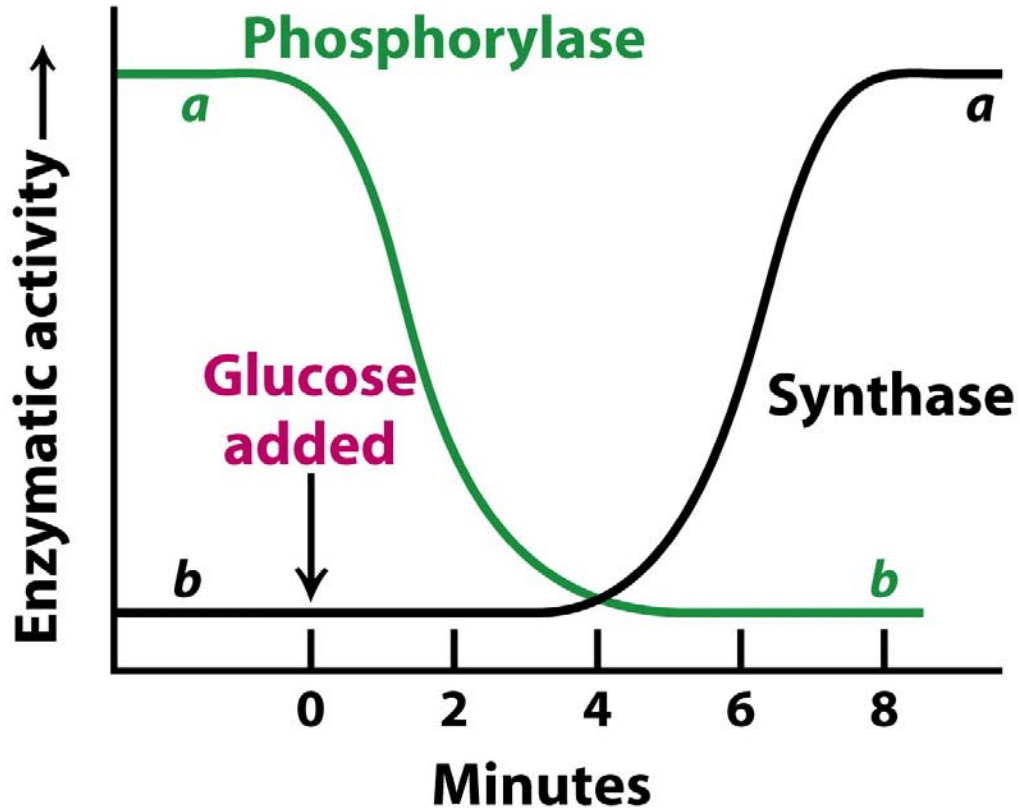


Figure 21-20
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Crveno su neaktivni oblici, a plavo aktivni oblici enzima.

Metabolizam glikogena u jetrima regulira koncentraciju glukoze u krvi



Koncentracija glukoze u krvi regulira metabolizam glikogena u jetrima.

Infuzija glukoze u krvotok dovodi do inaktivacije fosforilaze, a nakon toga dolazi do aktivacije glikogen sintaze.

Glikogen fosforilaza u jetrima je senzor glukoze.

Slično kao i u mišiću, glikogen fosforilaza u jetrima je hormonski i alosterički regulirana. U jetrima, defosforilirani enzim je neaktivan. Kada je koncentracija glukoze u krvi niska, glukagon kaskadnim mehanizmom aktivira fosforilazu *b* kinazu koja pretvara fosforilazu *b* u fosforilazu *a*, pa se time inicira otpuštanje glukoze u krv. Kada se koncentracija glukoze u krvi vrati na normalu, glukoza ulazi u hepatocite te se veže na (inhibitorno) alosteričko mjesto fosforilaze *a*. To vezanje uzrokuje konformacijsku promjenu koja omogućava da se fosforilirana skupina na Ser ukloni pomoću PP1 i time inaktivira fosforilazu *a*. Inzulin djeluje indirektno tako što stimulira PP1 i time usporava razgradnju glikogena. **Alosteričko mjesto glukoze na glikogen fosforilazi, omogućava glikogen fosforilazi u jetrima da djeluje kao senzor glukoze i da prema potrebi mijenja koncentraciju glukoze.**

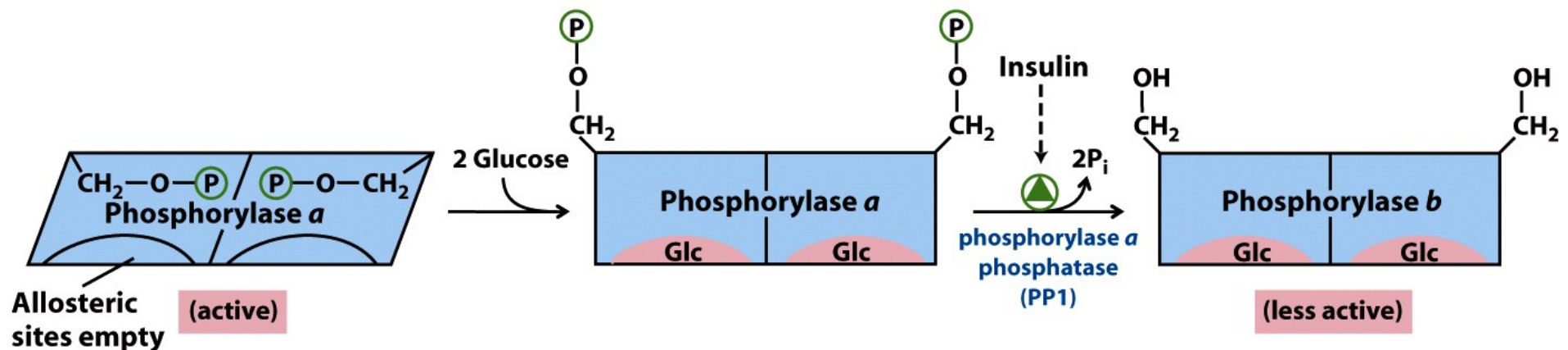


Figure 15-36

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Glikogen sintaze kinaza (GSK3) provodi neke signale inzulina

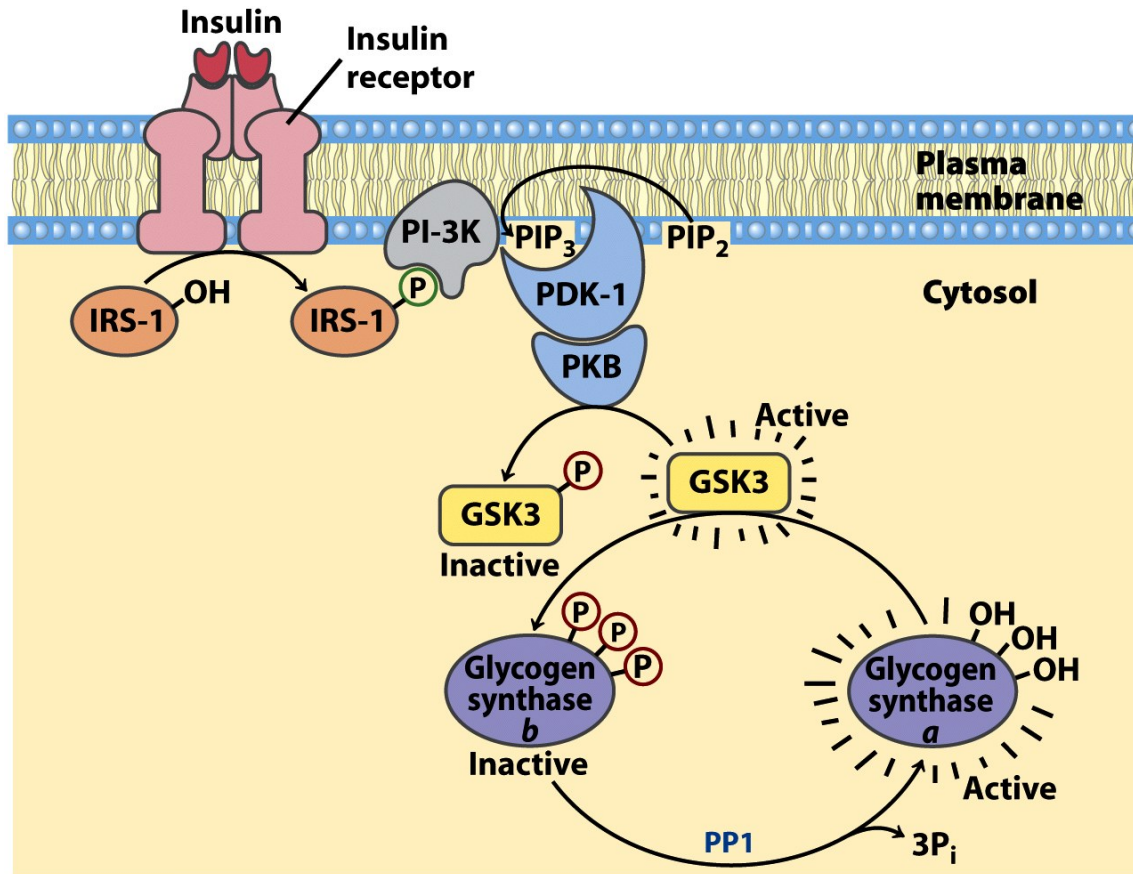


Figure 15-39
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Vežanje inzulina na receptor, aktivira tirozinsku kinazu receptora koja fosforilira inzulinski receptor supstrat 1 (IRS-1). Fosforilirani IRS-1 veže se na fosfatidilinozitol 3-kinazu (PI-3K) koja prevodi fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat (PIP₂) u membrani u fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat (PIP₃). Protein kinaza (PDK-1) aktivira se vezanjem na PIP₃ te aktivira drugu kinazu, protein kinazu B (PKB) koja fosforilira glikogen sintaze kinazu (GSK3) te je inaktivira. Inaktivacija GSK3 omogućava fosfoprotein fosfatazi (PP1) da defosforilira glikogen sintazu, čime je i aktivira.

Glikogen sintaza također je regulirana fosforilacijom i defosforilacijom

Utjecaj GSK3 na aktivnost glikogen sintaze

sintaze. Glikogen sintaza *a*, aktivni oblik, ima tri Ser ostatka blizu karboksilnog kraja koje fosforilira glikogen sintaze kinaza 3 (GSK3). Fosforilacijom, glikogen sintaza *a* prelazi u neaktivni oblik, glikogen sintazu *b*. Glikogen sintaza *b* ostaje neaktivna sve dok je ne aktivira alosterički aktivator, glukoza 6-fosfat.

U jetrima, pretvorbu glikogen sintaze *b* u glikogen sintazu *a*, provodi PP1 koja je vezana za česticu glikogena. PP1 uklanja fosforilne skupine s tri serilna ostatka koje je fosforilirala GSK3. Glukoza 6-fosfat veže se na alosteričko mjesto glikogen sintaze *b*, pa enzim postaje bolji supstrat za defosforilaciju pomoću PP1, a time se i aktivira glikogen sintaza *a*. Prema analogiji s glikogen fosforilazom, koja djeluje kao senzor glukoze, glikogen sintaza može se smatrati senzorom glukoza 6-fosfata.

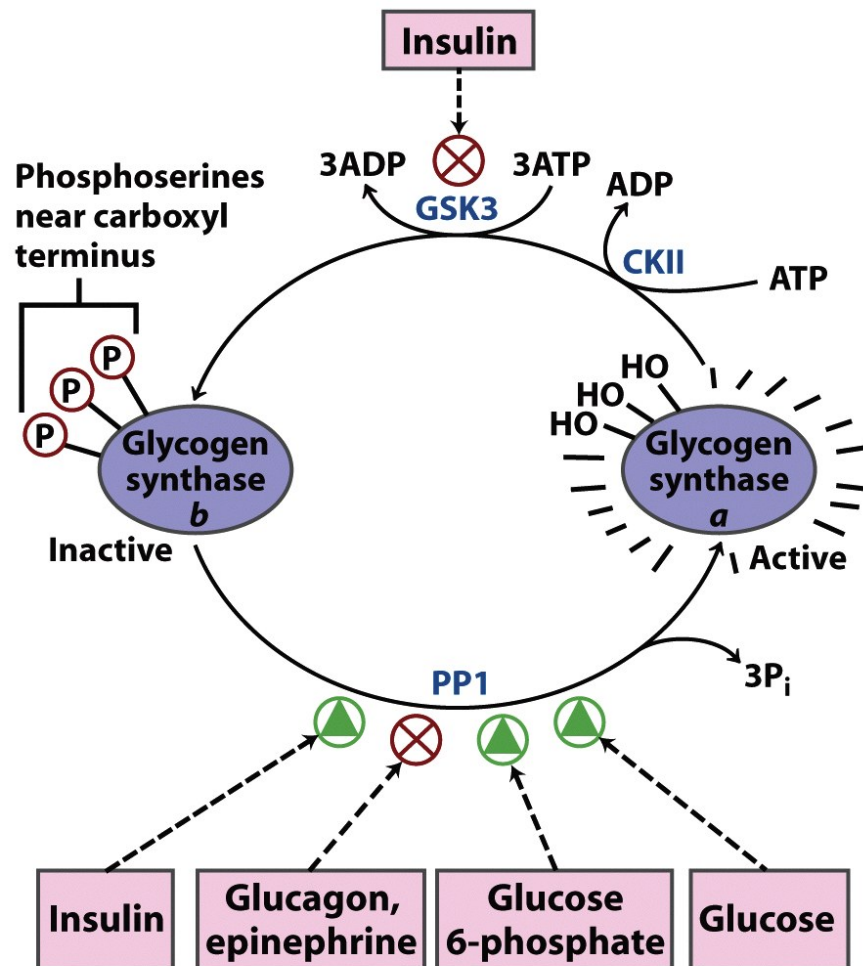


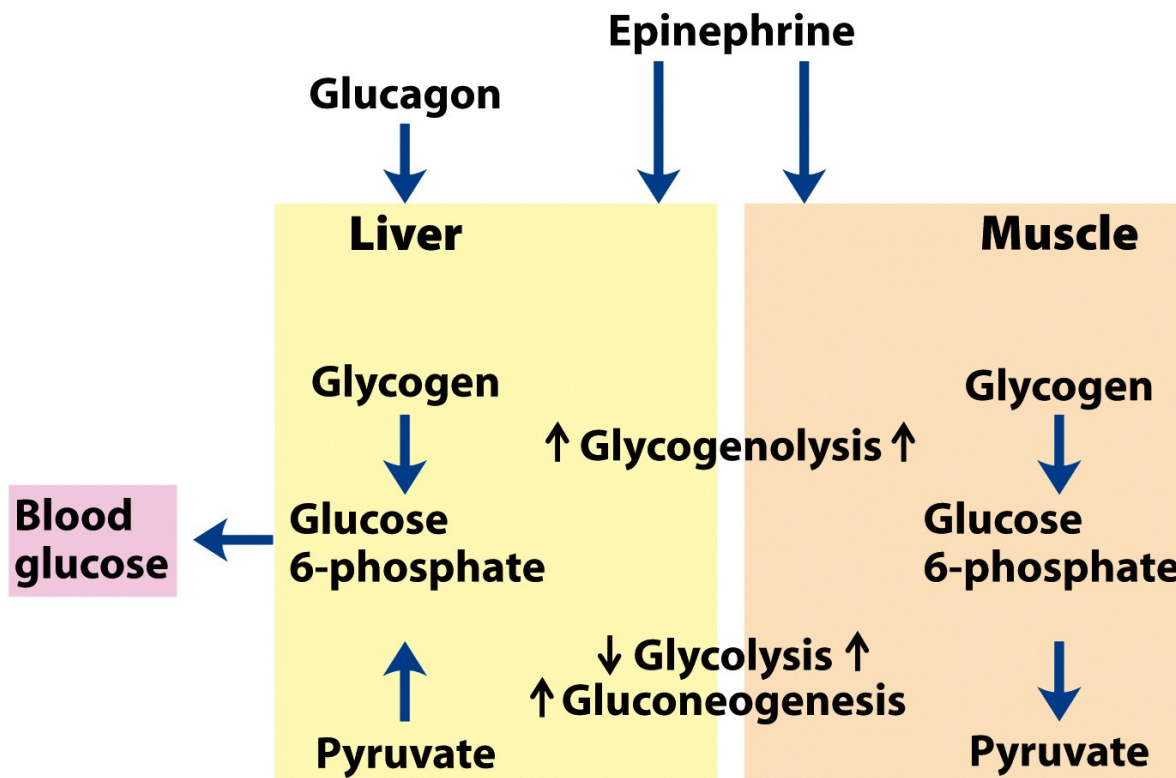
Figure 15-37
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Razlike u fiziologiji mišića i jetara

- 1) Mišići koriste vlastiti glikogen samo za svoje potrebe;
- 2) Kako prelaze iz aktivnog stanja u mirovanje, mišićima se mijenja potreba za ATP koji dobivaju glikolizom;
- 3) Mišićima nedostaju enzimi glukoneogeneze.

Regulacija metabolizma ugljikohidrata odražava razlike između fiziologije mišića i jetara:

- a) Miociti nemaju receptore za glukagon;
- b) U mišićima PKA ne fosforilira izoenzim piruvat kinaze pa ne dolazi do inhibicije glikolize kada je visoka razina cAMP;
- c) Kada se adrenalin otpušta u krv, u mišićima se PKA aktivira povećanjem razine cAMP te fosforilira i time aktivira glikogen fosforilaze kinazu što dovodi do razgradnje glikogena. Adrenalin se ne luči kada nisu stresne situacije, ali se stimulacijom kontrakcije mišića povećava razina Ca^{2+} u citosolu te se fosforilaze kinaza aktivira kalmodulinom.



Bolesti nakupljanja glikogena

TABLE 21.1 Glycogen-storage diseases

| Type | Defective enzyme | Organ affected | Glycogen in the affected organ | Clinical features |
|-------------------------|---|------------------|--|---|
| I Von Gierke disease | Glucose 6-phosphatase or transport system | Liver and kidney | Increased amount; normal structure. | Massive enlargement of the liver. Failure to thrive. Severe hypoglycemia, ketosis, hyperuricemia, hyperlipemia. |
| II Pompe disease | α -1,4-Glucosidase (lysosomal) | All organs | Massive increase in amount; normal structure. | Cardiorespiratory failure causes death, usually before age 2. |
| III Cori disease | Amylo-1,6-glucosidase (debranching enzyme) | Muscle and liver | Increased amount; short outer branches. | Like type I, but milder course. |
| IV Andersen disease | Branching enzyme (α -1,4 \longrightarrow α -1,6) | Liver and spleen | Normal amount; very long outer branches. | Progressive cirrhosis of the liver. Liver failure causes death, usually before age 2. |
| V McArdle disease | Phosphorylase | Muscle | Moderately increased amount; normal structure. | Limited ability to perform strenuous exercise because of painful muscle cramps. Otherwise patient is normal and well developed. |
| VI Hers disease | Phosphorylase | Liver | Increased amount. | Like type I, but milder course. |
| VII | Phosphofructokinase | Muscle | Increased amount; normal structure. | Like type V. |
| VIII | Phosphorylase kinase | Liver | Increased amount; normal structure. | Mild liver enlargement. Mild hypoglycemia. |

Note: Types I through VII are inherited as autosomal recessives. Type VIII is sex linked.