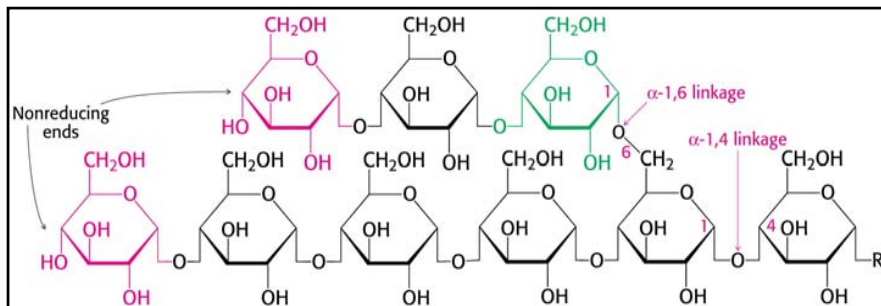


Seminar 13.b

Glikogen

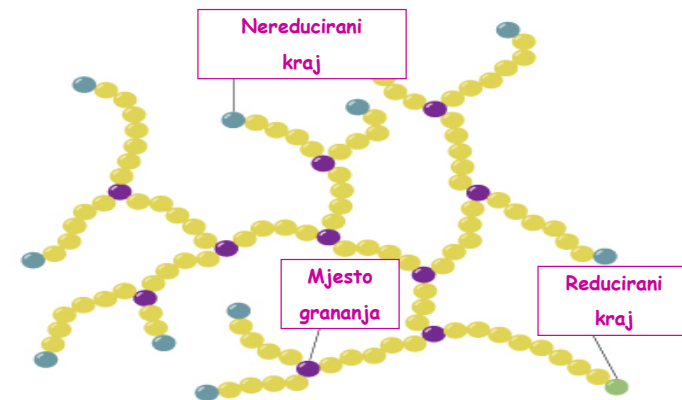
B. Mildner

GLIKOGEN



- Glikogen je jako dostupni skladišni oblik glukoze; kao i jako velik, razgranat polimer;
- Glukozne jedinice su povezane α -1,4-glikozidnim vezama;
- Na mjestu grananja nalaze se α -1,6-glikozidne veze (jedna takva veza dolazi na približno 10 glukoznih jedinica);
- Prisutnost glikogena uvelike povećava količinu glukoze kojom raspolažemo između obroka i u vrijeme mišićne aktivnosti;
- Glikogen je pohranjen u jetri i skeletnim mišićima (jetra > mišić, ali ima više ukupne mišićne mase)

Glikogen



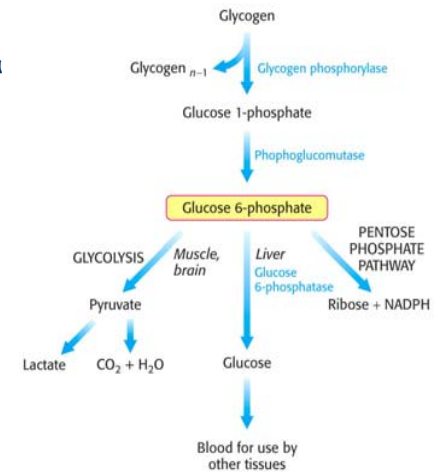
RAZGRADNJA GLIKOGENA

Molekule glukoze koje su uskladištene u obliku glikogena mobiliziraju se kada stanici ponestane energije

- u procesu **glikogenolize** četiri enzima djeluju u nizu kako bi iz glikogena pripravili glukozu-6-fosfat:
 - glikogen fosforilaza
 - enzim za uklanjanje grananja (α -1,6-glukozidaza)
 - transferaza
 - fosfoglukomutaza

Razgradnja glikogena

- ❖ α -1,6-glukozidaza (enzim za skidanje ogranaka) hidrolizira α -1,6-vezu između ostataka
- ❖ Tako **transferaza** i **glukozidaza** pretvaraju razgranatu strukturu u linearnu što omogućuje cijepanje fosforilaze
- ❖ Enzim **fosfoglukomutaza** pretvara *G*-1-P nastalu fosforilitičkim cijepanjem glikogena u *G*-6-P



SINTEZA GLIKOGENA

Pohranjivanje zaliha glukoze u obliku glikogena obavljaju četiri enzima:

- UDP-glukoza pirofosforilaza
- glikogenin
- glikogen sintaza
- enzim za grananje

Sinteza i razgradnja glikogena

● Sinteza:



● Razgradnja:



1. Molekula glikogena ima dvije vrste veza između povezanih molekula glukoze. Od ovih veza, _____ vezu cijepa glikogen fosforilaza a _____ vezu ne razgrađuje glikogen fosforilaza.

- a) α 1→4; α 1→6;
- b) α 1→6; α 1→4;
- c) β 1→4; α 1→6.

2. Enzim glikogen fosforilaza provodi reakciju fosforilaze te ovom reakcijom nastaje:

- a) slobodna glukoza;
- b) glukoza-6-fosfat;
- c) glukoza-1-fosfat

3. U jetrima se nalazi glukoza-6-fosfataza, a ovaj enzim nije prisutan u mišiću. To je fiziološki važno zbog toga što:

- a) Jedna od najvažnijih funkcija jetara je da održavaju koncentraciju glukoze u krvi.
- b) Mišić ne koristi glukozu kao izvor energije.
- c) Glikogen se nalazi samo u jetrima, a ne i u mišiću.

4. Aktivnost glikogen fosforilaze kontrolirana je modifikacijom koju provodi enzim fosforilaze kinaza (kinaza fosforilaze). Koja je priroda ove modifikacije?

- a) adenilacija – prijenos adenozina s ATP na fosforilazu;
- b) fosforilacija – prijenos fosforilne skupine s ATP na fosforilazu;
- c) promjene konformacije koje omogućava energija hidrolize ATP.

5. Aktivnost glikogen fosforilaze *b* u mišiću je kontrolirana s _____ koji djeluje kao pozitivni čimbenik i s _____ koji djeluje kao negativni čimbenik.

- a) ATP, AMP;
- b) AMP, ATP;
- c) ATP, glukoza-6-fosfat.

6. Vežanjem signalnih molekula, kao što su adrenalin i glukagon, na receptore koji su na površini stanice, dolazi do kaskade događaja koji aktiviraju glikogen fosforilazu. Što od navedenog nije uključeno u ovu kaskadu?

- a) cAMP;
- b) GTP;
- c) Transport adrenalina ili glukagona u stanicu.

7. Razgradnju glikogena u mišiću stimulira(ju) uglavnom:

- a) adrenalin;
- b) glukagon;
- c) adrenalin i glukagon.

8. Kojim enzimom se ne mijenja struktura glikogena?

- a) α -1,6-glukozidazom;
- b) transferazom;
- c) fosfoglukomutazom.

9. Koji enzim nedostaje jetrima u Hersovoj bolesti a dovodi do akumulacije glikogena u jetrima ali i do hipoglikemije.

- a) glukoza-6-fosfataza
- b) fosforilaza
- c) fosfoglukomutaza

10. Što od navedenog **nije točno** o fosforilaza kinazi (kinazi fosforilaze)?

- a) Samo jedna podjedinica tetramernog enzima kinaze fosforilaze osjetljiva je na koncentracije kalcijevih iona.
- b) Protein kinaza A je enzim koji aktivira fosforilaza kinazu time što fosforilira njezinu β podjedinicu.
- c) Fosforilaza kinazu inhibiraju visoke koncentracije kalcijevih iona.

11. Glikogen sintaza povezuje jedinice glukoze na rastući lanac molekule glikogena a pri tome koristi koju molekulu?

- a) slobodnu glukozu;
- b) UDP-glukozu;
- c) glukoza-1-fosfat.

12. Kaže se da su razgradnja i sinteza glikogena recipročno regulirane. To znači:

- a) Isti čimbenici utječu na oba procesa samo u suprotnim smjerovima.
- b) Isti čimbenici utječu na oba procesa u istom smjeru.
- c) Različiti čimbenici kontroliraju ova dva procesa.

13. Povezivanje glukoze s UDP odvija se reverzibilnom reakcijom
glukoza-1-fosfat + UTP \leftrightarrow UDP-glukoza + pirofosfat

Što pokreće sintezu UDP-glukoze?

- a) Energija koja se dobiva prijenosom glukoze na rastući lanac molekule glikogena.
- b) Energija koja se dobiva hidrolizom pirofosfata.
- c) UDP koji se oslobađa nakon prijenosa glukoze na rastući lanac molekule glikogena dodatno se hidrolizira na UMP i fosfat.

14. Za uspješnu regulaciju metabolizma glikogena moraju postojati i regulacijski mehanizmi za različite kinaze. Regulaciju kinaza provodi protein fosfataza 1 (PP1) koja:

- a) Prenosi fosfat s modificiranog enzima na ADP;
- b) Hidrolizira fosfat s modificiranog enzima;
- c) Povezuje ciklički AMP i pirofosfat i time utišava signal koji aktivira kinaze.

15. Što je točno o glikogeninu?

- a) Glikogenin katalizira sintezu prvih 4 jedinica glukoze na rastući polimer glikogena.
- b) Djelovanjem glikogenina nastaje matrica (kalup) od više od 4 glukozidne jedinice, a to je onda supstrat za glikogen sintazu.
- c) Svaka podjedinica dimernog glikogenina ima vrlo reaktivni serinski ostatak na koji se vežu glukozidne jedinice.

16. Što je točno o grananju glikogenskog polimera?

- a) Grananje sprječava brzu razgradnju glikogena ali omogućava brzu sintezu glikogena.
- b) Grananje smanjuje ukupnu topljivost glikogena a to doprinosi da se glikogen lakše skladišti u glikogenske granule.
- c) Grananjem nastaju mnogobrojni nereducirani glikozidni ostaci koji omogućavaju da njih djeluju i glikogen fosforilaza i glikogen sintaza.

17. Koji je enzim senzor koncentracije glukoze u stanicama jetara?

- a) glikogen sintaza
- b) fosforilaza *a*
- c) protein fosfataza 1 (PP1)

18. Koji enzim nije funkcionalan u Von Gierkovoju bolesti?

- a) glukoza-6-fosfataza
- b) α -1,4-glukozidaza
- c) α -1,6-glukozidaza

19. Koje su karakteristike dijabetesa tipa 1?

- a) Dijabetes tipa 1 nastaje autoimunom lizom stanica pankreasa koje sintetiziraju inzulin.
- b) Dijabetičari tipa 1 često imaju manje koncentracije glukagona nego što to imaju zdravi ljudi.
- c) U dijabetesu tipa 1 glikoliza je stimulirana a glukoneogeneza je inhibirana.

20. Što je od navedenog točno o dijabetesu tipa 2?

- a) Dijabetes tipa 2 često se naziva i inzulin-neovisni dijabetes melitus.
- b) Dijabetes tipa 2 obično se javlja kod djece a ne kod odraslih.
- c) Dijabetičari tipa 2 imaju vrlo niske koncentracije inzulina u krvi.

Zadatak 1.

Koji enzimi jetara su potrebni da se glukoza otpušta u krv tijekom spavanja ili posta?

Rješenje zadatka 1.

Potrebni su sljedeći enzimi:

Fosforilaza, transferaza, α -1,6-glukozidaza, fosfoglukomutaza i glukoza-6-fosfataza.

Zadatak 2.

Usporedite alosteričku regulaciju fosforilaze u jetri i u mišiću. Objasnite razliku.

Rješenje zadatka 2.

U mišiću, AMP aktivira *b* oblik fosforilaze, te je aktivnost fosforilaze *b* uvećana (ATP inhibira fosforilazu *b*). U jetrima, *a* oblik fosforilaze inhibira glukozu. Razlika je zbog različite metaboličke uloge glikogena u svakom organu. Mišići koriste glikogen kao izvor energije za kontrakciju, a jetra koristi glikogen kako bi se održavala koncentracije glukoze u krvi, a time i koncentracija glukoze u svim organima i tkivima.

Zadatak 3.

Uzrok Hersove bolesti je nedostatak glikogen fosforilaze u jetrima i ova bolest može izazvati ozbiljne zdravstvene poteškoće. U McArdlovoj bolesti nedostaje glikogen fosforilaza u mišićima. Iako je vježbanje i kretanje pacijenata s McArdlovom bolesti otežano, bolest obično nema neke ozbiljne zdravstvene poteškoće. Objasnite biokemijske razlike između ove dvije bolesti.

Rješenje zadatka 3.

Različiti simptomi bolesti ukazuju na različite uloge mišića i jetara u organizmu. U jetrima glikogen fosforilaza održava koncentraciju glukoze u krvi, a glukoza je glavni izvor energije (hrane) za mozak. Djelovanjem fosforilaza na glikogen u mišićima nastaje glukoza koja se odmah koristi za kontrakciju mišića. Kako postoje dvije različite bolesti to ukazuje da postoje i dva izo-oblika glikogen fosforilaze – izoenzim specifičan za jetra i drugi izoenzim specifičan za mišiće.

Zadatak 4.

Koji se mehanizmi koriste za zaustavljanje razgradnje glikogena?

Rješenje zadatka 4.

Hormoni kontroliraju razgradnju glikogena, te da prestane razgradnja potrebno je:

1. Signal prestaje kada se hormon disocira s receptora;
2. GTPaza G proteina pretvara GTP u GDP i omogućava vezanje GDP na α -podjedinicu G proteina;
3. Fosfodiesteraza razgrađuje cAMP u AMP;
4. Protein kinaza A fosforilira α podjedinicu fosforilaze nakon što je fosforilirala β podjedinicu i time fosforilirana fosforilaza postaje bolji supstrat za protein fosfatazu (PP1).
5. PP1 uklanja fosforilnu skupinu s glikogen fosforilaze a te pretvara enzim u uobičajeni neaktivni b oblik.

Zadatak 5.

Glikogen nije toliko reducirana molekula kao što su to masne kiseline. Zbog čega životinje čuvaju energiju u obliku glikogena? Zbog čega se ova energija ne čuva u obliku masnih kiselina?

Rješenje zadatka 5.

Glikogen je važna rezerva energije iz nekoliko razloga:

Kontrolirana razgradnja glikogena i otpuštanje glukoze povećava količinu dostupne glukoze između dva obroka. Prema tome glikogen služi kao "pufer" kako bi se održavala koncentracija glukoze u krvi. Uloga glikogena u održavanju koncentracije glukoze u krvi naročito je važna jer je glukoza jedini izvor energije mozgu (osim u slučaju produženog gladovanja). Nadalje, glukoza iz glikogena može se brzo osloboditi i zato je dobar izvor energije za iznenadne fizičke aktivnosti. Za razliku od masnih kiselina, oslobođena glukoza može davati energiju i u anaerobnim uvjetima, pa prema tome može i pokretati mišiće u anaerobnim uvjetima.

Zadatak 6.

Protein kinaza A aktivira mišićnu fosforilaze kinazu (kinazu fosforilaze) tako što brzo fosforilira njezinu β podjedinicu. α -podjedinica fosforilaza kinaze tada se sporo fosforilira a kada su obje podjedinice (α i β) fosforilirane, kinaza fosforilaze je dobar supstrat za protein fosfatazu 1 (PP1). Koje je funkcionalno značenje spore fosforilacije α podjedinice fosforilaza kinaze?

Rješenje zadatka 6.

Spora fosforilacija α -podjedinice fosforilaza kinaze služi kako bi se produljila razgradnja glikogena. Kinaza se ne može deaktivirati sve dok se ne fosforilira i njezina α -podjedinica. Spora fosforilacija α -podjedinice osigurava da su kinaza, a time i fosforilaza aktivne kroz dulji vremenski period.

Zadatak 7.

Koja je prednost da fosforilacija ima suprotan učinak na razgradnju i sintezu glikogena?

Rješenje zadatka 7.

Fosforilacija sprječava da se razgradnja i sinteza odvijaju istovremeno. Istovremena razgradnja i sinteza vodile bi ka besmislenoj potrošnji energije.

Zadatak 8.

Zašto je fosforilaza u jetrima senzor glukoze dok to nije fosforilaza u mišiću?

Rješenje zadatka 8.

Fosforilazu *a* u jetrima inhibira glukoza što omogućava konformacijsku promjenu enzima koji onda može otpustiti vezanu protein fosfatazu 1 (PP1). Aktivirana PP1 tada inaktivira razgradnju glikogena a istovremeno stimulira i njegovu sintezu. Fosforilaza u mišiću nije alosterički regulirana glukozom te ne može biti senzor koncentracije glukoze.

Zadatak 9.

Fosfoglukomutaza je ključni enzim i u razgradnji i u sintezi glikogena. Objasnite ulogu ovog enzima.

Rješenje zadatka 9.

Razgradnja: Fosfoglukomutaza pretvara glukoza-1-fosfat, koji se oslobađa tijekom razgradnje glikogena, u glukoza-6-fosfat. Glukoza-6-fosfat može se, kao slobodna glukoza, otpustiti iz jetara u krv, ili se može, u mišićima i jetrima, metabolizirati glikolitičkim putem ili putem pentoza fosfata.

Sinteza: Fosfoglukomutaza pretvara glukoza-6-fosfat u glukoza-1-fosfat koji tada reagira s UTP kako bi nastala UDP-glukoza koja je supstrat glikogen sintaze.

Zadatak 10.

Predvidite glavne posljedice sljedećih mutacija:

- a) Gubitak veznog mjesta za AMP u fosforilazi mišića;
- b) Mutaciju Ser14 u Ala14 u fosforilazi jetara;
- c) Prekomjernu ekspresiju fosforilaza kinaze u jetrima;
- d) Gubitak gena koji kodira inhibitor 1 protein fosfataze 1;
- e) Gubitak gena koji kodira vezno mjesto protein fosfataze 1 na glikogenu;
- f) Gubitak gena koji kodira glikogenin;
- g) Gubitak GTPazne aktivnosti α -podjedinice G proteina;
- h) Gubitak aktivnosti fosfodiesteraze.

Rješenje zadatka 10. (1)

- a) Fosforilaza *b* u mišiću biti će neaktivna i onda kada je koncentracija AMP u mišiću visoka. Zbog toga se razgradnja glikogena neće odvijati, sve dok se fosforilaza iz *b* oblika ne pretvori u *a* oblik. Prijelaz fosforilaze u *a* oblik odvija se aktivacijom hormona ili fosforilacijom koju induciraju visoke koncentracije Ca^{2+} .
- b) Fosforilaza *b* u jetrima se ne može pretvoriti u mnogo aktivniji *a* oblik i zbog toga će razgradnja glikogena u jetrima biti vrlo slaba.
- c) Povećana koncentracija fosforilaza kinaze dovesti će do fosforilacije i aktivacije glikogen fosforilaze. Kako će se glikogen zbog toga stalno razgrađivati vrlo male zalihe glikogena ostati će u jetrima.
- d) Protein fosfataza 1 biti će stalno aktivna te će zbog toga količina fosforilaze *b* biti veća nego što je to uobičajeno te će se glikogen razgrađivati u manjoj mjeri. Sinteza glikogena, stalno će se odvijati jer će glikogen sintaza stalno biti aktivirana.

Rješenje zadatka 10. (2)

e) Protein fosfataza 1 slabije će defosforilirati glikogen sintazu i glikogen fosforilazu. Prema tome sintaza će ostati u manje aktivnom, *b* obliku, a fosforilaza će ostati u aktivnom *a* obliku. Obje promjene dovode do povećane razgradnje glikogena.

f) Nedostatak glikogenina inhibitora će početak sinteze glikogena.

g) α -podjedinica G proteina biti će stalno aktivna i cAMP će se stalno sintetizirati. Glikogen će se razgrađivati a sinteza glikogena biti će inhibirana.

h) Fosfodiesteraza razgrađuje cAMP. Zbog toga će razgradnja glikogena biti aktivna a sinteza glikogena stalno inhibirana.

Zadatak 11.

Uzorak glikogena novorođenčeta s bolesnim jetrima inkubiran je s P_i , normalnom glikogen-fosforilazom i normalnim enzimom za odstranjivanje ogranaka. Omjer nastalog glukoza-1-fosfata i glukoze u reakcijskoj smjesi iznosio je 100.

- a) Koji je enzim najvjerojatnije deficijentan kod ovog djeteta?
- b) Koje su osobitosti strukture ispitivanog glikogena?

Rješenje zadatka 11:

a) Omjer glukoza-1-fosfata i glukoze nastalih razgradnjom glikogena ovisi o gustoći grananja, odnosno o udjelu α -1,6-glikozidnih veza. Ovaj omjer u normalnom glikogenu iznosi oko 10. Kod opisanog djeteta omjer je povećan u korist glukoza-1-fosfata, što znači da je smanjen udio α -1,6-veza odnosno učestalost grananja u glikogenu. Ovo upućuje na deficijenciju *enzima za grananje*.

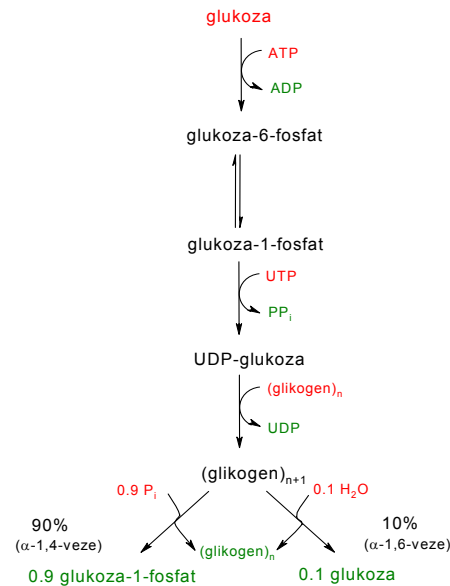
b) Budući da je kod ovakvog pacijenta aktivnost enzima za grananje smanjena, glikogen sintaza će u prosjeku imati više vremena za sintezu glikogena stvaranjem α -1,4-glikozidnih veza između dvaju djelovanja enzima za grananje, te će ogranci biti dulji, a grananje rjeđe. Posljedica će biti da će ovakav glikogen imati znatno *manje reducirajućih krajeva* nego normalni glikogen s jednakim brojem ostataka glukoze. Zbog toga će se iz njega glukoza sporije razgrađivati, kao i sporije nadodavati pri sintezi glikogena.

Zadatak 12.

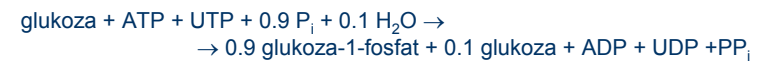
Potpunom metaboličkom oksidacijom glukoze u stanicama većine eukariota dobije se 30 ATP. Kolika je metabolička cijena (u postotcima) pohrane glukoze u glikogen i njezine kasnije oksidacije, u usporedbi s izravnom oksidacijom glukoze?

Rješenje zadatka 12.(1):

- Prvo treba ugraditi glukozu u glikogen.
- Potom glukozu iz glikogena treba regenerirati da bi se mogla metabolički oksidirati.
- U glikogenu je oko 90% α -1,4-glikozidnih veza, koje razgrađuje glikogen-fosforilaza dajući glukozu-1-fosfat, i 10% α -1,6-glikozidnih veza koje hidrolizira α -1,6-glukozidaza dajući glukozu.
- Iz glukozu-1-fosfata dobije se jedan ATP više nego iz glukoze, jer je potrebna jedna fosforilacija manje.



Rješenje zadatka 12 (2):



- Izravno iz glukoze, dobili bismo:
1 glukozu \Leftrightarrow 30 ATP
- Putem glikogena računica je sljedeća:

$$\begin{array}{rcl} 0.9 \text{ glukozu-1-fosfat} & \Leftrightarrow & 0.9 \cdot 31 = 27.9 \text{ ATP} \\ 0.1 \text{ glukozu} & \Leftrightarrow & 0.1 \cdot 30 = 3 \text{ ATP} \\ \text{-ATP - UTP (sinteza glikogena)} & = & - 2 \text{ ATP} \end{array}$$

$$\text{UKUPNO} \qquad \qquad \qquad 28.9 \text{ ATP}$$

- Udio energije utrošen za skladištenje glukoze u glikogen:

$$1 - \frac{28,9}{30} = 3,67\%$$