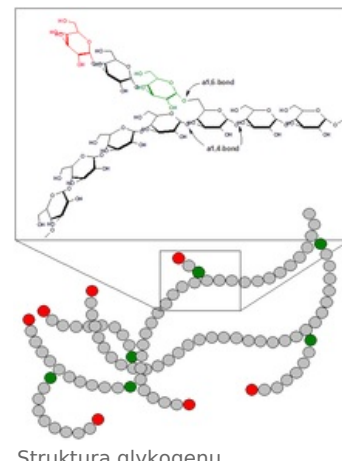


Metabolismus glykogenu

Glykogen je **rozvětvený homopolymer** molekul glukózy. Většina glukózových zbytků je vázána pomocí **α 1→4 vazeb**. Každý dvanáctý glukózový zbytek je připojen k dalšímu zbytku pomocí **α 1→6 vazby** – vzniká místo rozvětvení molekuly glykogenu. Tyto větve jsou prodlouženy dalšími glukózovými zbytky spojenými α 1→4 vazbami. Vytvářejí se tak nerozpustné molekuly glykogenu připomínající svou strukturou větve stromu. Veškeré reakce při metabolismu glykogenu probíhají pouze na **neredukujících koncích** jeho molekuly – ty mohou být zkracovány či prodlužovány.

Funkce glykogenu

Glykogen slouží u živočichů jako **zásobárna sacharidů**, ze které se mohou štěpením uvolňovat estery glukózy. Bohatě hydratovaná **glykogenová granula** se nachází v cytoplasmě **všech buněk**. Lidské tělo může skladovat přibližně 450 g glykogenu. Z tohoto množství se 80–100 g nalézá v játrech – tzv. **jaterní glykogen**, který se využívá pro udržování stálé hladiny glukózy v krvi (glykémie). Další 300 g je ve svalových buňkách – tzv. **svalový glykogen**. Ten slouží spíše jako interní svalová energetická zásoba při konání svalové práce. Svalové buňky **neobsahují glukóza-6-fosfatázu**, a proto svaly nemohou uvolňovat čistou glukózu do krevního oběhu. Zbytek (cca 50 g glykogenu) připadá na ostatní buňky lidského těla.



Struktura glykogenu

Glykogen jako zásobárna energie

Jak již bylo uvedeno výše, glykogen **není hlavní energetickou zásobou** organismu (jaterní glykogen se vyčerpá během 12–24 hodin hladovění). Jde totiž o **polární, bohatě hydratovanou molekulu** a vázaná voda jen „zabírá místo“ a nepřináší energetický zisk. Zásoba energie v tukové tkáni je mnohem úspornější – není totiž hydratovaná (TAG mají hydrofobní charakter) a současně jsou mastné kyseliny tvořeny redukovanejším uhlíkatým skeletem $-\text{CH}_2-$ proti sacharidům $-\text{CH}(\text{OH})-$. Jejich oxidací se uvolní větší množství energie. Glykogen nicméně představuje zásobárnu glukózy, což je důležité například pro buňky na glukóze závislé (např. mozek, erytrocyty).

Histochemický průkaz

V histochemii se jeho přítomnost dokazuje tzv. **PAS-reakcí** (oxidace sousedních dvou hydroxylových skupin kyselinou jodistou a následná reakce takto vzniklých aldehydových skupin se Schiffovým činidlem).

Glykogeneze (syntéza glykogenu)

Proces syntézy glykogenu probíhá **v cytozolu**. Intenzivní je hlavně v játrech a kosterní svalovině. Syntéza glykogenu vychází z molekul glukózy a vyžaduje navíc tzv. **primer** – tj. molekulu, která obsahuje řetězec několika glukóz spojených glykosidovými vazbami (nejčastěji jím je zbytek glykogenu přítomný v buňce, případně protein **glykogenin**).

Průběh

1. Fosforylace glukózy na Glc-6-P

- v játrech katalyzuje tuto reakci **glukokináza**,
- ve svaích **hexokináza**.

2. Přeměna Glc-6-P na Glc-1-P

- pomocí **fosfoglukomutasy**

3. Glc-1-P reaguje s UTP

- za katalýzy UDP-glukózapyrofosforylázou,

vzniká **UDP-Glc**, neboli aktivovaná forma glukózy (UDP se váže na C1).

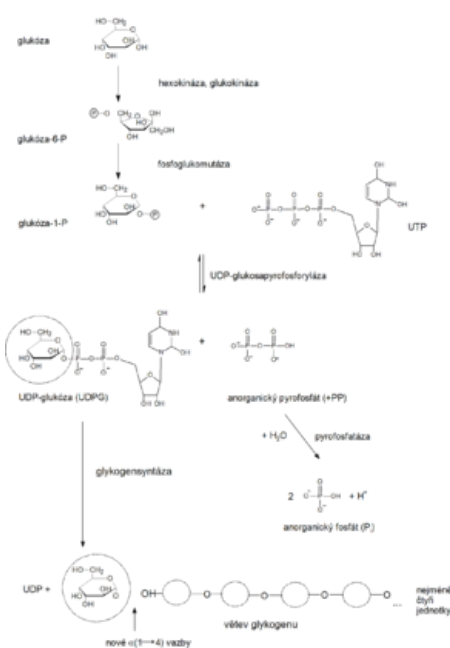


Schéma glykogeneze

Tvorba glykosidových vazeb mezi molekulami glukózy je **endergonický proces**, a proto se vyžadují energeticky bohaté substráty. Přenos glukózových zbytků z UDP-Glc je přímý ($\Delta G < 0$).

4. UDP-Glc se svým C1 připojuje na C4 neredukujícího konce glykogenu

- za katalýzy enzymem **glykogensyntázou**, a zároveň uvolní UDP.

Vzniká tedy α 1→4 vazba O-glykosidová vazba.

5. Jakmile dosáhne rostoucí řetězec určité délky (> 11 glukózových zbytků), dojde k větvení molekuly.

Z řetězce se pomocí tzv. **větvícího enzymu** (branching enzyme, amylo-(1,4-1,6)-transglykosyláza) odstraní oligosacharidový štěp složený ze 6–7 glukózových zbytků, který se následně připojí na –OH skupinu umístěnou na C6 molekuly glukózy lokalizované uvnitř řetězce glykogenu – vzniká α 1→6 vazba. Tyto větve mohou být nově prodlužovány pomocí akce glykogensyntázy (viz výše).

Regulace syntézy glykogenu

Syntéza glykogenu probíhá v době, kdy má organismus **dostatečný přísun energetických substrátů** z potravy, tj. může tvořit energetické zásoby na horší časy. Hlavním regulačním enzymem je **glykogensyntáza**. Její aktivita se reguluje pomocí fosforylace – pokud je enzym fosforylován, inaktivuje se, defosforylace naopak vede k aktivaci enzymu. Fosforylaci ovlivňuje **poměr inzulin / glukagon** (např. skrze intracelulární koncentraci cAMP). Zvýšení poměru aktivuje syntézu glykogenu (inzulin je anabolický hormon). Snížení poměru či katecholaminy ji naopak inhibují.

Glykogenolýza (degradace glykogenu)

Glykogen **není nikdy úplně degradován**, jeho degradace probíhá v cytosolu buněk. Děje se tak postupně formou tzv. fosforolytického štěpení (fosforolýza, navázání anorganického fosfátu), kdy se pomocí **enzymu glykogenfosforylázy** (zkráceně fosforyláza) z neredukujících konců uvolňují jednotlivé monomerní jednotky glukózy ve formě **Glc-1-P** – tzv. **Coriho ester**. Při štěpení molekuly glykogenu tedy rovnou vzniká fosforylovaná glukóza, a to **bez spotřeby ATP**:



Bohatě rozvětvená molekula glykogenu má mnoho neredukujících konců, a proto se **glykogen odbourává rychle**. Na tomto místě je užitečné zmínit, že štěpení polysacharidů v trávicím traktu probíhá zcela odlišně. Polysacharidy jsou zde nejdříve štěpeny uvnitř svých řetězců za vzniku kratších poly- a oligosacharidů. Následně se uvolňuje volná (nikoli fosforylovaná) glukóza.

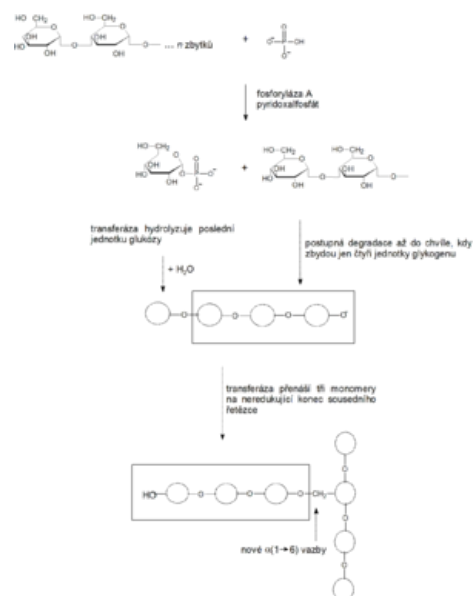


Schéma glykogenolýzy

Průběh glykogenolýzy

1. Glykogenfosforyláza dovede štěpit pouze α -1→4 glykosidové vazby.

Začíná štěpit glykogen od neredukujícího konce a vznikají Glc-1-P.

2. Glc-1-P se přeměňuje na Glc-6-P

- činností **fosfoglukomutázy**.

3. Odbourávání glykogenu

- zastaví se u 4. glukózového zbytku před místem větvení, kde se vyskytuje **α 1→6 vazba**.

4. Tzv. odvětvovací enzym (glukanotransferáza, transglykosidáza)

oddělí od postranního řetězce štěp tvořený třemi glukózovými zbytky a přenesení jej na konec lineárního (hlavního) řetězce. Tam ho napojí pomocí α 1→4 vazby.

5. V místě původního větvení zbývá již jen jeden zbytek vázaný α 1→6 vazbou

- je odštěpen pomocí enzymu **amyl- α 1→6-glukosidázy**.

Výsledně se vytváří **nerozvětvený řetězec** s možností dalšího štěpení prostřednictvím glykogenfosforylázy.

6. Glc-6-P se přeměňuje na glukózu

- pomocí **glukóza-6-fosfatázy** (katalyzuje odštěpení fosfátu).

Tento enzym se vyskytuje v jaterních a ledvinných buňkách a v enterocytech, kde se váže na membrány hladkého endoplazmatického retikula.

7. Glc-6-P

- je do ER transportována pomocí enzymu **translokázy**.

Toto oddělení do ER slouží k tomu, aby vznikající glukóza nebyla ihned zpětně fosforylována na Glc-6-P.

8. Volná glukóza je následně vypuštěna do krve, kde může sloužit jako zdroj energie.

Regulace glykogenolýzy

Klesne-li koncentrace glukózy v krvi, dochází ke **snížení poměru inzulín/glukagon** v plazmě. Jaterní glykogen je za těchto podmínek odbouráván. Sníží-li se při hladovění nebo za stresových podmínek organismu obsah glykogenu v játrech, je glukóza syntetizována de novo reakcemi **glukoneogeneze z necukerných zdrojů**. Hlavním regulačním enzymem glykogenolýzy je glykogenfosforyláza, patřící mezi ty enzymy, jejichž aktivitu reguluje kovalentní modifikace molekuly. Přitom platí, že **fosforyláza je aktivní fosforylovaná**.

- Aktivovaná fosforyláza se označuje jako **fosforyláza a**.
- Neaktivní fosforylázu (nemá navázanou fosfátovou skupinu) nazýváme **fosforyláza b**.

Fosforylaci glykogenfosforylázy katalyzuje enzym **fosforylázakináza**, defosforylaci oproti tomu katalyzují **proteinfosfatázy**. Glykogenolýzu aktivují **kontraregulační hormony - glukagon, katecholaminy a glukokortikoidy** (např. kortizol), inzulín ji oproti tomu inhibuje.

Ve svalových buňkách se regulace glykogenolýzy spojuje i se **změnou koncentrace Ca^{2+} iontů**. Zvýšení jejich intracelulární koncentrace vyústí v aktivaci fosforylázakinázy a glykogenfosforylázy – aktivace glykogenolýzy. Prostředníky jejich účinku jsou jednak vazebná bílkovina **kalmodulin**, jednak kalmodulin-dependentní proteinkinázy.

Klinická korelace

Vrozené poruchy metabolismu glykogenu se nazývají **glykogenózy**. Dochází při nich ke hromadění glykogenu v buňkách (hlavně v jaterních a svalových), což může vyústit v pestré spektrum příznaků – např. zvětšení jater, hypoglykémie či zaostávání ve vývoji. Jejich incidence činí přibližně 1 : 10 000. Nejznámějším typem je typ I – tzv. **von Gierkeho choroba**, kdy je defektní glukóza-6-fosfatáza.

Shrnutí regulací metabolismu glykogenu

Z výše uvedeného jasně vyplývá, že regulace obou procesů, syntézy i degradace glykogenu, je protichůdná. Jednotlivé efekty shrnuje následující tabulka:

Regulační enzym	Aktivace	Inhibice
Glykogenfosforyláza (glykogenolýza)	Glukagon, adrenalin (fosforylace), snížení poměru ATP/AMP Ca^{2+} (ve svalu)	Zvýšení poměru ATP/AMP Inzulín
Glykogensyntéza (syntéza glykogenu)	Inzulín (indukce)	Glukagon, adrenalin (fosforylace)

