Glycogen metabolism

الشابتر هاد كتير مهم ، وحرفيًّا الصور والرسمات إلّي فيه مهمّيين كتيييير كتير ، لهيك لو سمحتوا ركزوا عليهم 💚

وكمان كتير مهم نطلع من الشابتر فاهمين متى بتحفز synthesis of glycogen أو ال degradation of glycogen

Glycogen

- Blood glucose can be obtained from three sources: diet, degradation of glycogen and gluconeogenesis.
- Glycogen is a rapidly mobilized form of glucose which is stored in both liver and kidney to raise blood glucose during early stages of fast.
- When glycogen stores are depleted, glucose is produced from amino acids in specific tissues.
- Glycogen works as fuel for synthesis of ATP during muscle contraction

■ هلأ إحنا أول ما بناكل بتم إفراز الإنسولين ، وبنحاول كل الخلايا وكل ال organ تبعتنا إنه نعمللها switch على ال glycolysis and glucose metabolism

هلأ إحنا لما اكلنا في إشي من الجلوكوز استعملته بالحصول على الطاقة وفي إشي خزّنته ك glycogen
لما نبلش نجوع بنصير ناخد هاد ال glycogen إلّي خزّنته وأكسرُه وأحصّل على الچلوكوز
لأنه في organs ما بتقدر تستخدم ال fatty acids ف ببقى ما عندها خيار غير إنها تستخدم الجلوكوز من خلال عملية degradation لل glycogen
فرضًا هاد ال glycogen خلص عندي ، شو ح يصير ؟ من أول ما عملنا degradation of glycogen ح يكون في عملية بناء للجلوكوز بحيث إنه الإنسولين بكون خلص وببلش عنا ال glucagon يعني بناء وتصنيع للجلوكوز لحتى أعوّض النقص إلّي صار عندي بالجلوكوز .
هيك بنكون فسّرنا أول تلات عمليات بتصير وهي diet, degradation of glycogen and gluconeogenesis.

■ هلأ في عندي ٢ أماكن بتخزّن ال glycogen وهم : liver and kidneys
هلأ بال liver هو major organs بتخزين الجلايكوجين
بينما بال kidney بتكون كميات قليلة جدًا بتتخزن منه وبتقدر تطلّعها لبرا لأنه نوع ال transporters بال kidney عبارة عن GLUT 2

- هلأ مجرد ما صار secretion لل glycogen ح تبلش عنا عمليات الglucose anabolism من amino acids specific
كيف يعني ؟ اي بروتين مش بحاجته رح اكسره
مثلاً خلصت من الإنسولين رح أعملُّه degradation ل amino acids وهاد ال amino acids إذا أنا بحاجته لتصنيع الجلوكوز ف بستخدمها لبناء الجلوكوز

- بستخدم الجلوكوز بإنتاج طاقة وقت يصير عملية glycolysis للجلوكوز وينتج CO2+ H2O + ATP و إلّي بستخدمها بال muscle contraction

هلأ ال glycogen إلّي موجود بال muscle بضل فيها للإستخدام الشخصي وما بتطلع لبرا لسببين :
الأول هو نوع ال transporters فيها GLUT 4 وإتجاه النقل فيها بكون one way ف ما بطلّع لبرا
والتاني إنه حكينا لحتى يقدر يطلع الجلوكوز لازم نفك منه ال phosphate group باستخدام glucose 6 phosphatase الموجود بال endoplasmic reticulum بس هاد مش موجود بال muscle ف بالتالي ما رح نقدر نفك ال phosphate group عن الجلوكوز وما رح يقدر يطلع لبرا ال muscle.

Structure and function of glycogen

- 400 g make up 1-2% of muscle weight but 100 g make up 10% of liver

- Glycogen is a branched chain homopolysaccharides made of α-D-glucose linked together by α (1-4) glycosidic bond in the linear chain and α-(1-6) glycosidic bond in the branches.

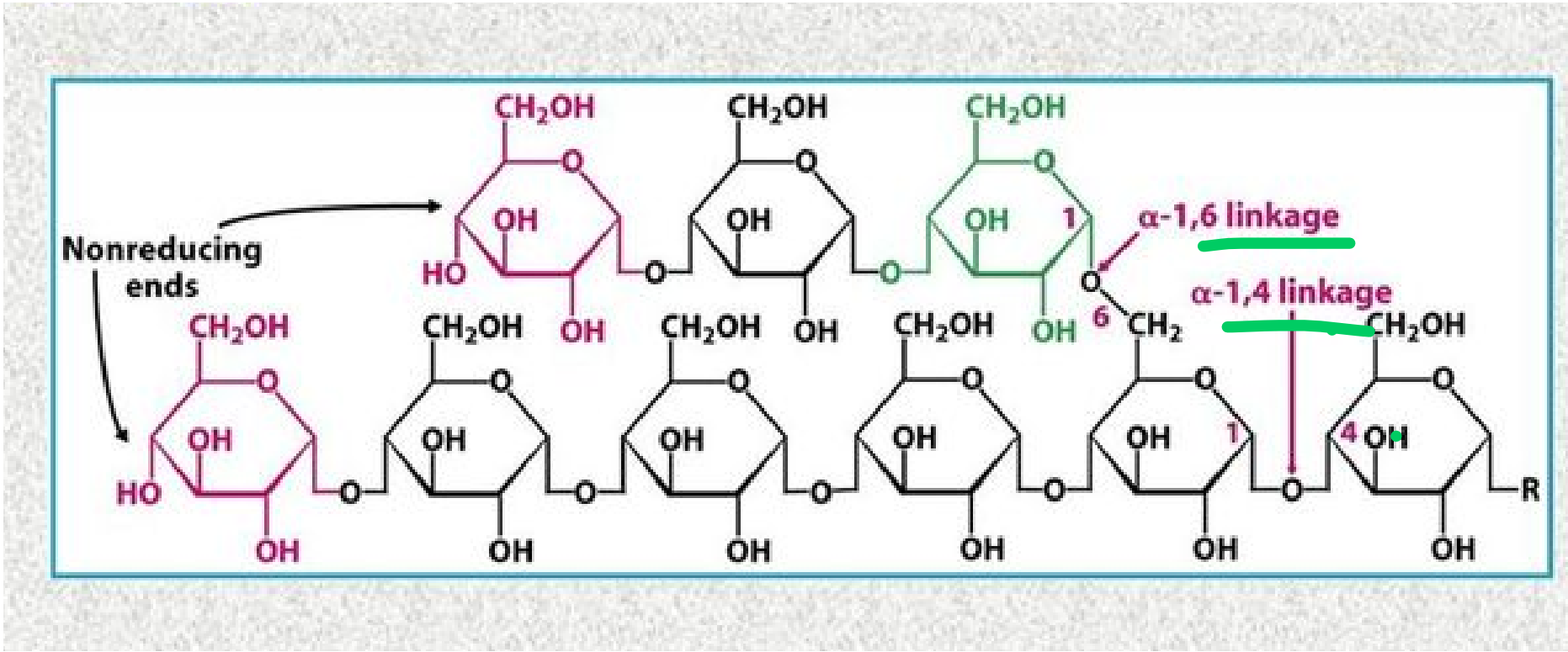
- Fluctuation in glycogen stores: liver glycogen is not affected by short fast (days) but decreased in prolonged fasting.

- في عنا تقريبًا 400g من الglycogen موجود بال Muscle ، وعنا 100g منه بكون بال liver ، وبما إنه وزن ال liver عبارة عن one kilogram ف بالتالي هيك بكون ال glycogen بشكّل فقط نسبة ١٠٪ من وزن ال liver
على عكس ال muscle إلّي بتكون وزنه كتير عالي وكبير ف لما أحكي ٤٠٠ جرام منه جلايكوجين يعني ولا إشي ، يعني بس ١-٢٪ من وزن ال muscle

- زي ما حكينا إنه ال glycogenعبارة عن homopolysaccarides يعني عبارة عن أكتر من جزيء glucose ، بكون موجود عندي ع شكل linear chain وعلى شكل branches وقت يكون linear chain ح تكون مربوطة ب alpha 1-4 glycosidic bond
ولما يكون branches ح تكون مربوطة ب alpha 1-6 glycosidic bond.

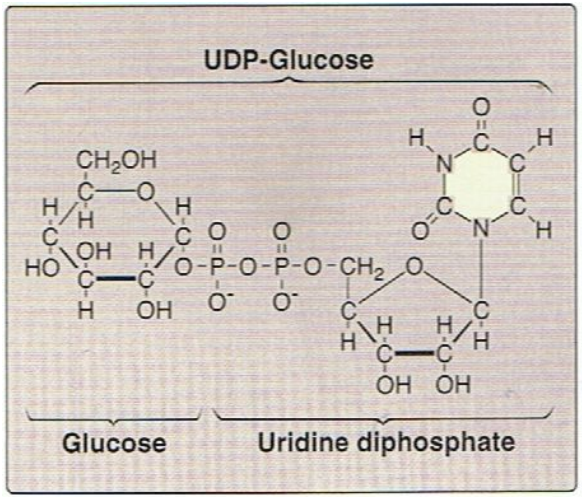
- الجلايكوجين بتم تصنيعه بهالشكل لحتى أزيد من ال solubility إله ف بالتالي بلاقيه بال cytosol
وشغلة تانية وقت يكون عندي branches ح تكون سرعة عملية البناء والهدم سريعة جدًا أكتر من لما يكون linear .
هلأ ال short fasting ما بإثر على ال glycogen على عكس ال prolonged fasting إلّي بتقلل من ال glycogen stores

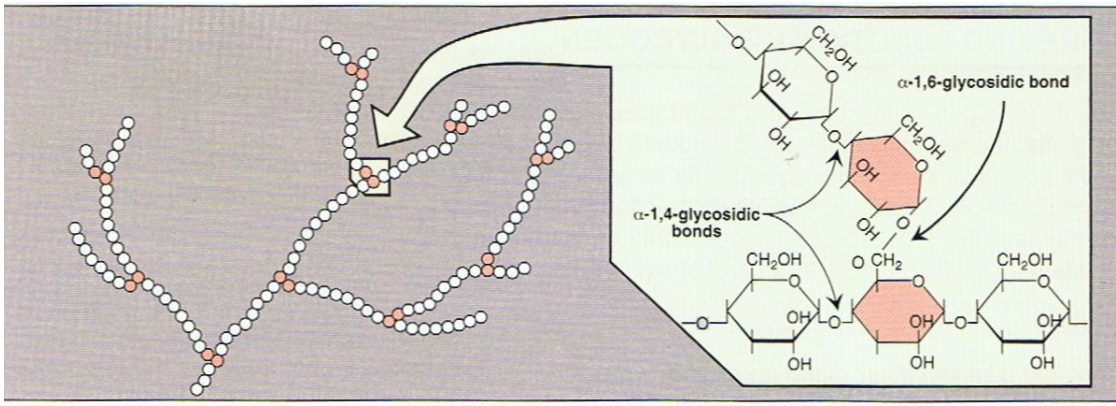
شوفوا ال **structure of glycogen** والرابطة وقت كان **linear chain and branches** .
بس معلومة ضروري نحكيها وهي إنه بال **branches** حكينا بكون مربوط مع أول جزيء برابطة **alpha 1-6**
بس بعدها بكمل بباقي الجزيئات برابطة **alpha 1-4**



Glycogenesis

- Occurs in the cytosol and requires energy supplied by ATP and UTP
- Synthesis of UDP-glucose: from glucose 1-phosphate and UTP by **UDP-glucose pyrophosphorylase**
- Synthesis of a primer to initiate glycogen synthesis: **Glycogen synthase** is responsible for making the α(1- 4) linkages in glycogen. This enzyme cannot initiate chain synthesis using free glucose as an acceptor of a molecule of glucose from UDP-glucose (only elongation).





نبلش نحكي عن عملية تصنيع ال glycogen وهي glycogenesis و إلّي بتصير بال cytosol of liver and kidneys and muscle هاي الأماكن كلها حكينا بنقدر نصنّع فيها glycogen .
إحنا حكينا أول ما يدخل الجلوكوز عالخلية بال glucokinase رح يتحوّل ل glucose 6 phosphate
ف أنا لازم أحوّلها ل glucose 1 phosphate ليش ؟
لإنه بس أرتّبها برابطة alpha 1-4 ف ال 1 هاي بدي أرتّب عليها UTP ، ف كيف بدي أرتّب عليها UTP إذا كانت الفوسفات ع رقم ٦ !!
لهيك لازم أحوّلها ل glucose 1 phosphate بحيث الكربونة الأولى إلّي عليها الفوسفات هي إلّي بدي أرتّب عليها UTP.
وبعدين هاي ال UTP بتصير UDP ، وبكون المسؤول على ترتيبها هو UDP- glucose pyrophosphorylase
هلأ بنبلش بعملية ال synthesis ، أي بروتين او sugar بده ينبنى لازم يكون عندي core protein يبني عليه
هون نفس الشي ، من ولادتنا بكون عنا glycogenin وهو يُعتبر ال core protein ح ينبنى عليه أول كم حبة من السكر يعني ب special enzyme ، هيك بكون اتشكّل ال core .
وبعدها ببلش عنا شغل ال glycogen synthase enzyme إلّي ح يعمل عملية Elongation

يعني باختصار عنا أول كم حبة glucose عملوها special enzyme وبعدها اجى glycogen synthase enzyme طوّلُه أو Elongation .
فعليًا احتجنا ال glycogenine لحتى نشكّل ال core لأنه ال glycogen ما ح يتشكل ع طول من أول جزيء سكر أكيد
بس ال glycogen synthase هو أبدًا مش مسؤول عن بداية تشكيل الجلايكوجين .

Glycogenesis

C. Elongation of glycogen chains by glycogen synthase

هون فوائد إنه يكون في عنا branches in glycogen :

D. Formation of branches in glycogen: branches are present almost every glycosyl residues which has more solubility than unbranched and increase the number of non-reducing ends where Glu-UDP can be added and this will accelerate the rate of glycogenesis.

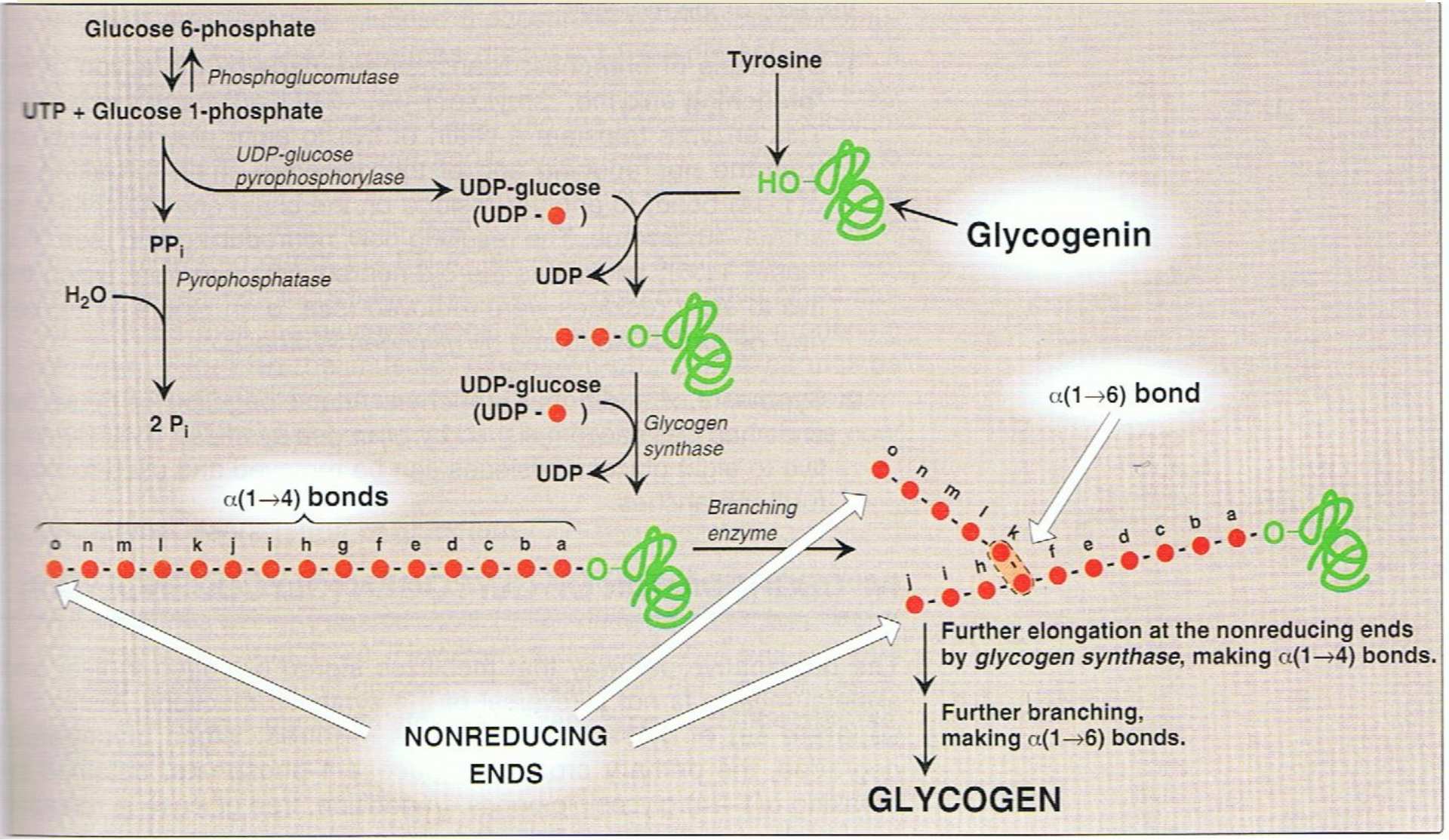
Branching occurs by branching enzyme **(amylo α(1-4) → α(1-6) transglucosidase)** followed by elongation using glycogen synthase

فعليًا حكينا ال **glycogen synthase** فقط بتعمل **Elongation** يعني ما دخله بال **branches**
في عنا **branching enzyme** وهم **amylo alpha 1-4 , alpha 1-6** بعملوا **branches** ، وبعدها بيجي
glycogen synthase وبعمل **Elongation** على هاي ال **branches**

وضروري نعرف إنه :

every 6 residues of sugar, it's add branch on the seventh residue.

كلامنا بالسلايدات الماضية لخّص الرسمة هاي ، مهم تمشوا كل خطوة وتعرفوا شو الإنزيم المسؤول فيها
عالشمال بتشوفوا كيف حوّلنا من **glucose 6 phosphate** ل **glucose 1 phosphate**
عاليمين بكون في عنا بال **glycogenine** حمض اميني اسمه **tyrosine** بنبلش عليه أول **glucose unit** بتطلع منه أول **UDP** وبكون اتشكل أول **residue** وبعدين التانية وهكذا ، لحد ما ييجي **glucose synthase** ويعمل **Elongation** وتكوّنت سلسلة وبعدين أجوا ال **branches enzyme** وهكذا



glycogenolysis

- From breaking of α(1-4) produce glucose 1-phosphate
- Breaking of α(1-6) release free glucose
- Shortening of the chains:
  - α(1-4) is cleaved by glycogen phosphorylase until four glycosyl units remain on each chain before branch point
  - The enzyme utilize pyridoxal phosphate which is required as coenzyme
  - The resulting structure is called limit dextrin

زي ما عرفنا كيف بنينا ال glycogen ، بدنا نعرف هسا كيف بنهدم
بس قبل هيك ، بناء ال glycogen بتطلّب وجود الإنسولين ، هدم ال glycogen
بده glucagon

عملية glycogenolysis أو هي نفسها degradation of glycogen بتم فيها
تكسير alpha 1-4 لينتج glucose 1 phosphate ، والإنزيم الأساسي بهاي
العملية هو glycogen phosphorylase إلّي بكسّر وبضيف فوسفات و بشتغل
عكس glycogen synthase
هاد الإنزيم glycogen phosphorylase بحتاج ل pyridoxal phosphate " هو
نفسه ڤيتامين B6 anti-vomiting"
ف ال pyridoxal phosphate يُعتبر coenzyme لكتير من الإنزيمات رح نحكي
عنها لقدام
بضل هاد الإنزيم يعمل shortening of the Chain يعني يكسّر بال chain لحد ما
يضل عندي بس residue 4 واسمها limit dextrin

glycogenolysis

2 debranching enzyme

B. Removal of branches: it involves two enzymes:

- oligo α(1-4)-> (α(1-4) glucan transferase: removes the three of the four glycosyl residues at a branch. Then it transfers them to the nonreducing end of another chain.
- The remaining α(1-6) single glucose residue is removed by amylo- α(1-6) glucosidase activity

Both enzymes are called debranching enzyme.

C. Conversion of glucose 1-phosphate to G6P:

Occurs in cytosol by phosphoglucomutase.

In liver, G6P is translocated in ER by G6P translocase and then converted to glucose by G6phosphatase.

No G6 phosphatase in muscle so G6P enter glycolysis

هسا نيجي لل debranching enzyme
إحنا حكينا ضل ٤ حبات أو جزيئات جلوكوز، أول تلاتة منهم بتكون الرابطة alpha1-4
والرابعة بتكون الرابطة alpha1-6
بيجوا هدول ال debranching enzyme بشيلوا أو بنقلوا التلات جزيئات ل nonreducing
end of another chain ، وبعدين بيجي انزيم ال glycogen phosphorylase وبكسّرهم
وبشيلهم
وبضل عندي حبة وحدة أو جزيء واحد إلّي هو alpha1-6 بيجي ال alpha1-6
glucosidase enzyme وبكسرها وبطّلعها ك جزيء جلوكوز

هسا الخطوة إلي بعدها بتم تحول glucose 1 phosphate ل glucose 6 phosphate
بواسطة phosphoglucomutase بداخل الcytosol
بعدين بتم نقل ال G6P ل endoplasmic reticulum بواسطة translocate
enzyme .

يعني هلأ بنقل G6P من endoplasmic reticulum لل cytosol بواسطة GLUT 7
وبعدين بنقل G6P من ال liver cells لل blood بواسطة GLUT 2
أما في حالة ال muscle إحنا حكينا ما في عندي glucose 6 phosphatase ف
بالتالي ح يدخل ال G6P لعملية glycolysis وينتج طاقة

glycogenolysis

D. Lysosomal degradation of glycogen

small amount of glycogen is continuously degraded by the lysosomal enzyme α(1-4) glucosidase.

deficiency in this enzyme causes accumulation of glycogen in vaccuole in cytosol (glycogen storage disease type II (pompe disease))

في جزء من عملية **degradation of glycogen** بتصير بال **lysosomes**
بس كمية قليلة جدًا من **glycogen** بتدخل على ال **lysosomes** وبصيرلها **degradation**
بواسطة **lysosomal enzyme alpha 1-4 glucosidase**

أي **defect** أو خلل بصير بالإنزيم رح يعمل مرض **glycogen storage disease** أو **pompe**
disease يعني تراكم لل **glycogen** في ال**cytosol**
أول خلايا رح تتضرّر بال **liver** وبعدين **muscle** وبعدين **kidney** وبعدين ال **heart** وهكذا

Regulation of Glycogen metabolism

- cAMP Integrates the Regulation of Glycogenolysis & Glycogenesis
  - The principal enzymes controlling glycogen metabolism- glycogen phosphorylase and glycogen synthase are regulated by allosteric mechanisms and covalent modifications due to reversible phosphorylation and dephosphorylation of enzyme protein kinase in response to hormone action

- cAMP is formed from ATP by **adenylyl cyclase** at the inner surface of cell membranes and acts as an intracellular **second messenger** in response to hormones such as **epinephrine, norepinephrine,** and **glucagon**

- cAMP is hydrolyzed by **phosphodiesterase,** so terminating hormone action, in liver, insulin increases the activity of phosphodiesterase

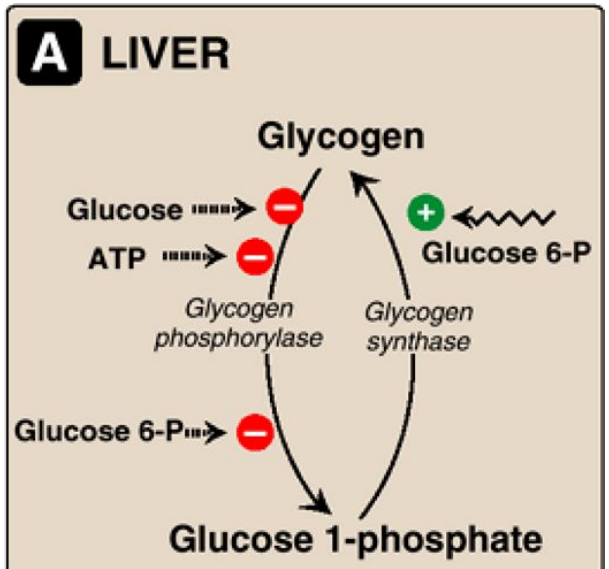
ح تلاحظوا بالسلايد الجاي إنه في شوية كلام مكرر من شابتر glycosaminoclycans

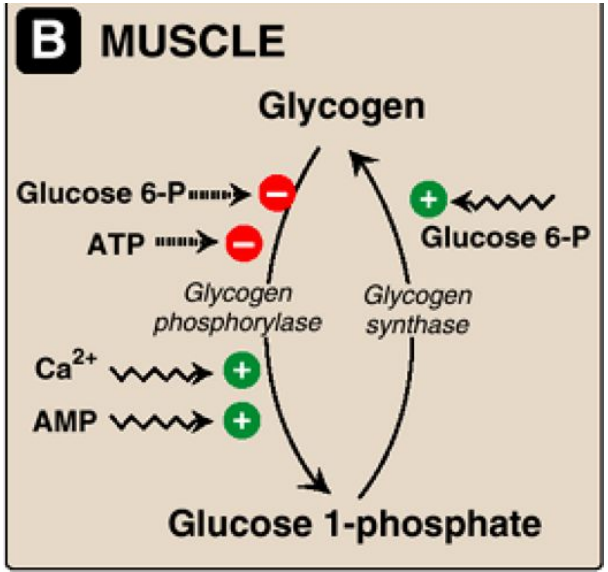
هسا شو رح يعمل ال glucagon على ال signal transduction من جوا الخلية لبرا الخلية ؟
حكينا برتبط بال receptors تبعها ف بغير من شكل ال g protein وبنفصل منها ال alpha subunits
وبتتحرك بال membrane وبترتبط بال adenylyl cyclase إلّي بتحفزه وبتفتح ال active site تبعه
وبتحول ال ATP ل cAMP إلّي ح يبلش يرتفع جوا الخلية وبسميه second messenger
هسا هاد cAMP ح يرتبط بال protein kinase وبعملُّه activation وبعدين بروح هاد ال kinase وبعمل
فسفرة للبروتينات ويحولها ل phosphorylated form
ف ال glucagon رح يحفز ال protein kinase
بينما الإنسولين رح يحفز protein phosphorylase

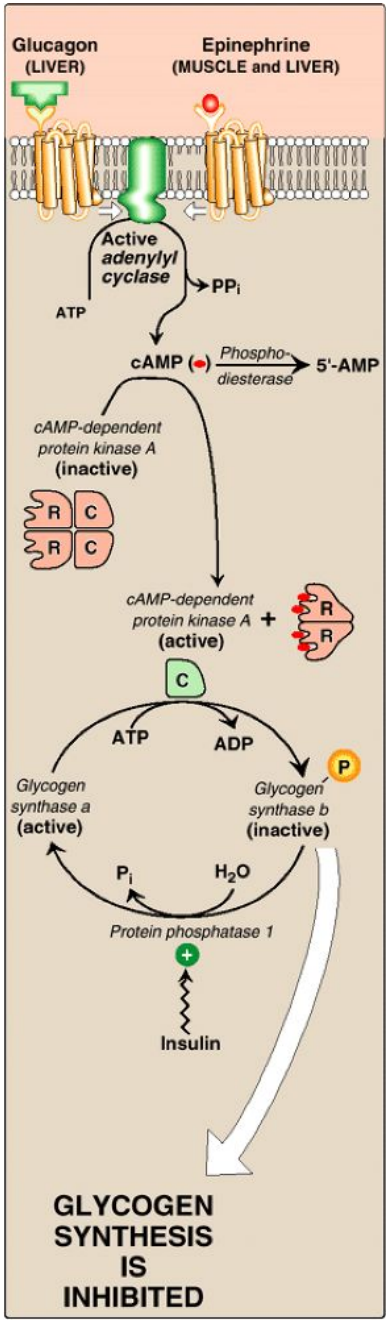
أنا بعمل phosphorolation لل glycogen synthase ولل glycogen phosphorylase
بس الأول رح يتحول لل inactive form والتاني بتحول ل active form
يعني الأول بحفزه ال glucagon والتاني بحفزه الإنسولين
فالعملية بتعتمد كلها على ال cAMP
وكمان بتحكم بهاي العملية مع ال glucagon هرمونات تانية متل epinephrine and norepinephrine كلهم
برفعوا السكر
هسا بال liver ، طالما بكون عندي glucose, G6P والطاقة عالية ف أنا مش بحاجة أكسر جلايكوجين لأنه
ال glycogen phosphorylase بكون inhibition
بينما لما يكون عندي مستوى G6P عالي ف يعني كمية كبيرة دخلت من الجلوكوز ف ال glycogen
synthase اشتغل وعملُه phosphorylation وبنبلش عملية تخزين الجلايكوجين

Regulation

- when muscle glycogen phosphorylase b is bound to glucose, it cannot be allosterically activated by AMP
- In the muscle, insulin indirectly inhibits the enzyme by increasing the uptake of glucose, leading to an increased level of glucose 6-phosphate-a potent allosteric inhibitor of glycogen phosphorylase







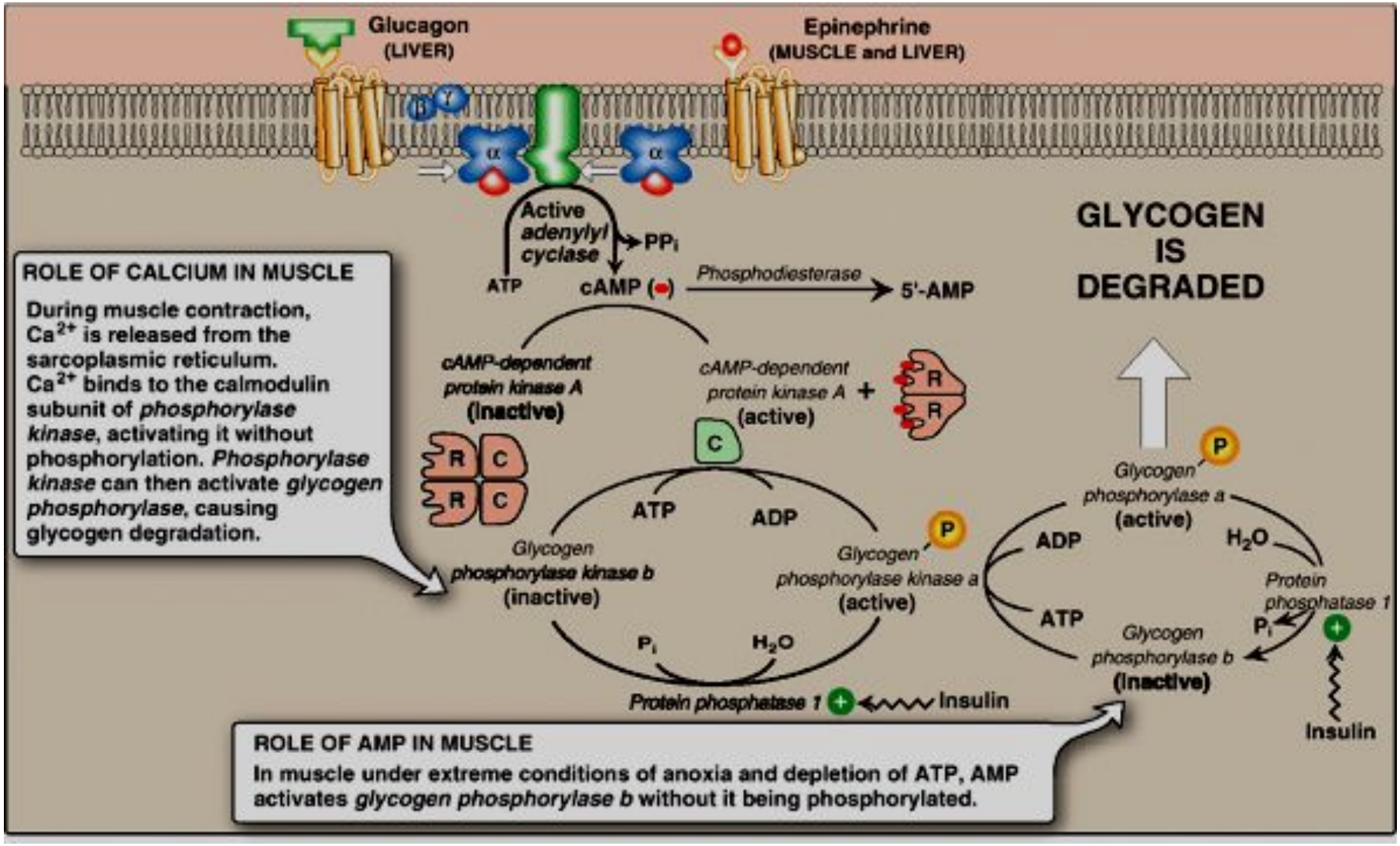
نيجي لل regulation بال muscle
نفس الشي في عندي G6P بعمل activation for glycogen synthase
وكمان glycogen phosphorylase ح يصيرله inhibition بواسطة G6P

هلأ الكالسيوم واحد من الأشياء إلّي بترتفع بالخلية في حال صار عندي contraction
كتيير بمقدار عالي
ف بصير عندي calcium flux إلّي ح يرتبط على regulatory domain من
الجلايكوجين وبحفزلي ال glycogen phosphorylase
هسا ال AMP هي indication لقلّة طاقة العضلة ف بحفز ال glycogen
phosphorylase وبكسر الجلايكوجين الموجود

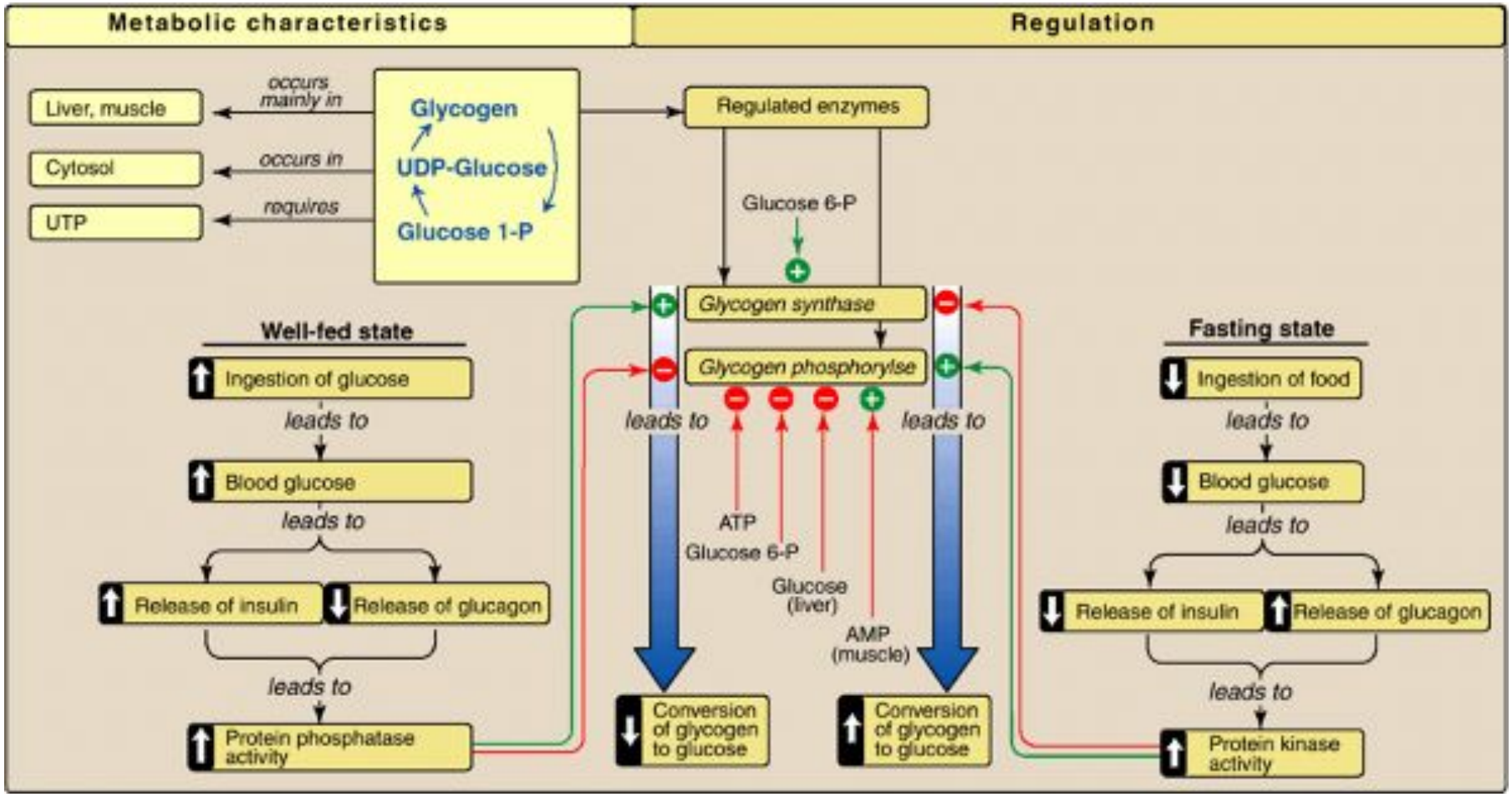
يعني 2 factors اشتغلوا بنفس ال mechanism ليعملوا regulation في ال muscle
وهم الكالسيوم وال AMP
ضروري ترجعوا للصور بالسلايدات

بالسلايد الماضي حكينا تأثير الكالسيوم وال AMP بشكل مختصر، ف هون بالصورة بحكيلي عن دورهم بالزبط في عملية ال regulation

Regulation



Regulation


Metabolic characteristics
Regulation
Liver, muscle
occurs mainly in
Cytosol
occurs in
UTP
requires
Glycogen
UDP-Glucose
Glucose 1-P
Regulated enzymes
Glucose 6-P
Glycogen synthase
Glycogen phosphorylse
Well-fed state
Ingestion of glucose
leads to
Blood glucose
leads to
Release of insulin
Release of glucagon
leads to
Protein phosphatase activity
leads to
ATP
Glucose 6-P
Glucose (liver)
AMP (muscle)
leads to
Conversion of glycogen to glucose
Conversion of glycogen to glucose
Fasting state
Ingestion of food
leads to
Blood glucose
leads to
Release of insulin
Release of glucagon
leads to
Protein kinase activity

هلأ حكينا إنه ال **glycogen** موجود بال **liver and muscle** إما بكون **phosphate 1**
وبصيرله **activation UDP glucose** وبتحول لجلايكوجين
أو بكون **glycogen** وبصيرله **degradation** وبنتج **glucose 1 phosphate**
هلأ في عندي **state 2** وهم **well -led state and fasting state**
هلأ لما نكون بال **well-fed state** بكون الإنسولين هو الشغّال ، برتفع السكر ببلش يرتفع السكر في الدم ف بزيد إفراز الإنسولين وبقل ال **glucagon**
هون ال **protein phosphatase** هو بكون ال **active** ف بعمل **dephosphorylation** إلّي رح تحفز **glycogen synthase** وتثبّط **glycogen phosphorylase** وبتحول الجلوكوز لجلايكوجين

أما في حالة **fasting state** بكون انخفض مستوى الجلوكوز بالدم ف بقل إفزاز الإنسولين وبزيد إفراز ال **glucagon**
هون ال **protein kinase** هو بكون **active** إلّي رح يعمل **phosphorylation** وبنشّط **glycogen phosphorylase** وبثبّط **glycogen synthase** ف هون بتحول الجلايكوجين لجلوكوز

Glycogen storage diseases

- They result either in formation of glycogen that has an abnormal structure, or in the accumulation of excessive amounts of normal glycogen in specific tissues as a result of impaired degradation.

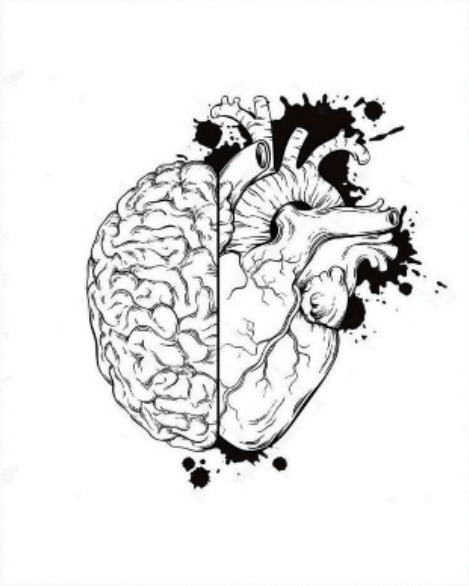
- A particular enzyme may be defective in a single tissue, such as the liver, or the defect may be more generalized, affecting liver, muscle, kidney, intestine, and myocardium.

- The severity of the glycogen storage diseases (GSDs) ranges from fatal in infancy to mild disorders that are not life-threatening

أخر إشي بدنا نحكيه بهالشابتر هو glycogen storage disease

إما إنه يكون بسبب خلل أو مشكلة غير طبيعية بال structure of glycogen
أو نتيجة accumulation لكميات جدًا كبيرة من الجلايكوجين في tissue
معينة نتيجة وجود impaired degradation يعني مشكلة بالإنزيمات إلّي
بتكسر الجلايكوجين
ممكن يكون خلل الإنزيم هاد ب single tissue متل ال liver
أو ب more generalized متل liver, muscle, kidney, intestine,
.Myocardium

شدة المرض بتختلف ممكن تكون mild disorder ما بسبب وفاة it's not life
-threatening
وممكن يكون خطير وشديد وبموت الطفل عند الولادة



Artery Academy

Done by: Mariam Yacoub

keep going