تفريغ كيمياء حيوية

اسم الموضوع: Glycogen metabolism

إعداد الصيدلاني /ة: Jeneen Alhasan

Soul Academy

لجان الدُّفعات

Glycogen metabolism

ال metabolism عبارة عن anabolism و catabolism بناء و هدم

بعد ٨ ساعات من الصيام منبلش نكسر ال glycogen و مجرد ما اكلنا وصار في فائض من ال glucose ببلش ابني 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

اول اشي منبدأ في استخدامه هو ال dietary glucose منبني منه glycogen وبس يصير في fasting لفترة طويلة overnight او fasting for long term بتم تكسير الglycogen

ال gluconeogenesis ببلش بعد فترة ال fasting بوصل ال peak ل اله تقريبا بعد ٢٤ ساعة من الصيام

ال mobilization لل glycogen سريع جدا يعني احنا على طول منخزنه و بسرعة منكسره كمان لما منحتاجه خلال الصيام

ال stores بدها ايام لحتى تنتهي وال precursors ل الها هي ال amino acids

في عندي 100g من ال amino acids موجودة ك amino acid pool واللي ممكن اصنع منه البروتينات و لما احتاجه كمصدر للطاقة او الجلوكوز بكسره وبحصل منه الجلوكوز

في حالة ال fasting في two organs معتمدين عالجلوكوز كمصدر للطاقة اللي همة ال RBCs وال brain وباقي الخلايا بعتمدوا عال lipids وال fats كمصدر للطاقة

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.

الglycogen بتواجد ب ٣ اماكن .. المسؤولين عن تصنيع الغلوكوز من ال glycogen همة ال liver والkidney والliver هو الmajor

بالنسبة لل muscles في الheart muscles و الskeletal muscles ال٢ فيهم glycogen

الliver بصنع جلوكوز و بعطيها لخلايا الجسم التانية بينما الmuscle بصنع جلوكوز للاستعمال الشخصي فقط

الglycogen جزء منه بكون linear والbonds بين الجلوكوز اللي بالlinear chain بتكون alpha(1–4) وفي جزء منه بكون branched والbond تاعه بكون alpha(1–6)

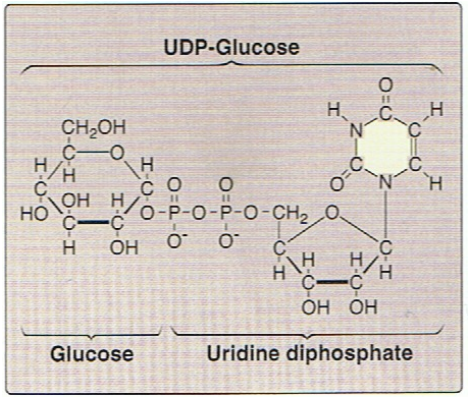
الglycogen بما انه فيه branches اله advantages
اول اشي انه بزيد الsolubility للglycogen بالسايتوسول تبع الliver cell
تاني اشي انه عملية تكسير و بناء الglycogen سريعة جدا

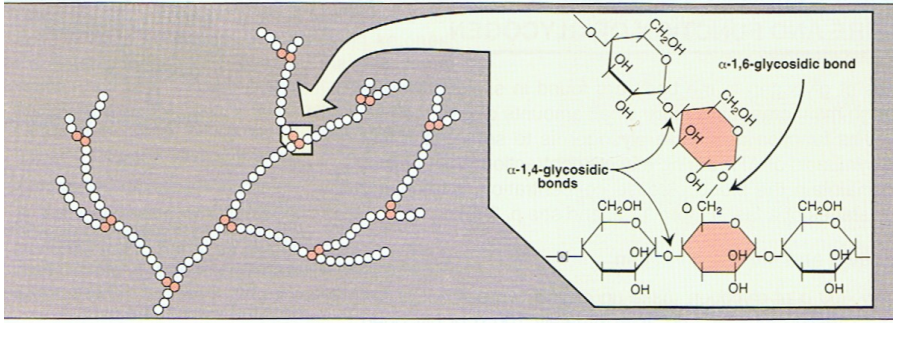
Glycogenesis

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).





الglycogenesis في عندي 2 enzymes و العملية بتتم بالسايتوسول و بحتاج ل , ATP UTP طاقة عشان ابني الglycogen

اول اشي الglucokinase بحول الglucose ل glucose–6–phosphate

بعدين الphosphoglucomutase enzyme بحوله ل glucose–1–phosphate (بس بنقل مجموعة فوسفات من كربونة ٦ لكربونة ١)

الخطوة اللي وراها .. انزيم الUDP glucose pyrophosphorylase بضيف الUDP على الجلوكوز فبطلع عندي UDP–glucose

بعد هيك الglycogen synthase ببلش يكوّن alpha(1–4) bond عشان يعمل linear chain فبس بعمل elongation

Glycogenesis

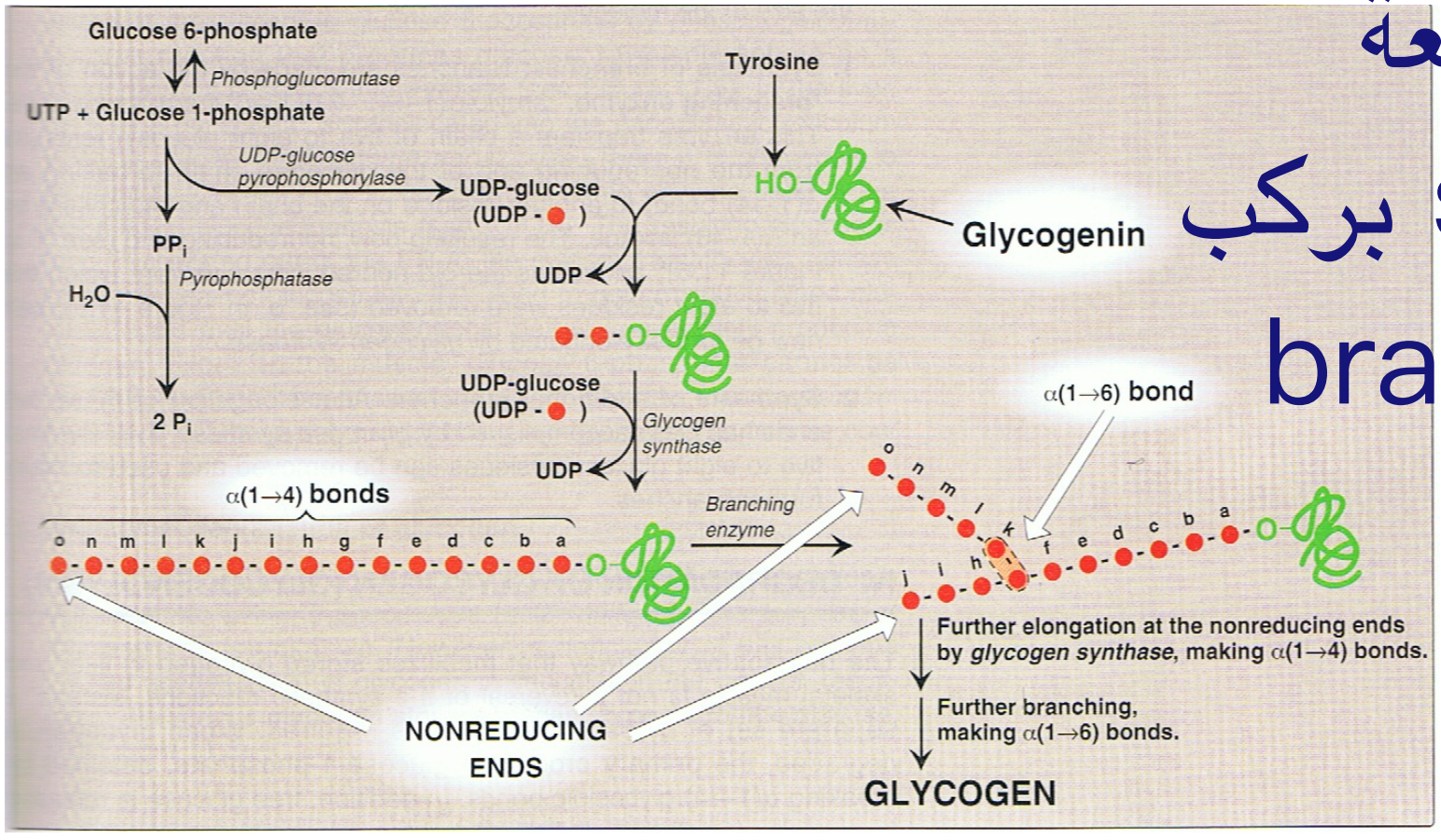
C. Elongation of glycogen chains by glycogen synthase

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

عشان اعمل branches بستخدم انزيم اسمه
branching enzyme و هو عبارة عن
amylo alpha (1-4)— و اسمه aminoacids
>alpha(1-6) transglucosidase enzyme
وبعدين بيجي الglycogen synthase و بكمل
الbranch يعني بعمل بس elongation

Glycogenesis



بعد كل سبعة subunits يركب branch عندي

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

تكسير جلوكوز Glycolysis
تصنيع جلوكوز Guconeogenesis
تصنيع جلايكوجين Gycogenesis
تكسير جلايكوجين Glycogenolysis

اول اشي (alpha(1–4 لازمها enzyme عشان يكسرها ل glucose–1–phosphate بعدين برجع مرة تانية من الphosphoglucomutase بحوله ل glucose–6–phosphate و بوديه عال endoplasmic reticulum وبحوله لجلوكوز وبطلعه

ال(alpha(1–6 بطلع منها free glucose ما عليها مجموعة فوسفات

الانزيمات اللي بشتغلوا بالglycogenolysis همة الglycogen phosphorylase والdebranching enzymes

اللي بصير انه الglycogen phosphorylase بكسر لجلوكوز لحد ما يضل عندي بس اربعة يعني هاد الانزيم اخر اربع حبات جلوكوز ما بكسرهم وهاد الانزيم بحتاج peridoxal phosphate ك coenzyme و الناتج منسميه limit dextrin

glycogenolysis

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

الdebranching enzymes
اول واحد هو الglucan transferase alpha(1–4) —>oligo alpha(1–4) بشيل ٣ حبات جلوكوز من الاربعة و بنقلهم على اول الchain و بضل عندي حبة بمسكها انزيم اسمه amylo alpha(1–6) glucosidase

الخطوة اللي بعدها الtranslocase enzyme بودي الglucose–6–phosphate عالendoplasmic reticulum و هناك الglucose6phosphatase بكسرها و بحولها ل جلوكوز و بتطلع عالسايتوسول و بعد هيك صارت بالliver

بالmuscle ما في عنا glucose6phosphatase فبنقل الجلوكوز عن طريق glut–4 و بحوله ل glucose–6–phosphate فبصنع منه glycogen او بستخدمه كمصدر للطاقة

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 كمية كتير صغيرة من الglycogen ممكن انه يصيرلها degradation بالlysosomes و المشكلة اللي ممكن تصير لما الlysosomal enzyme يصيرلها mutation و تخرب فبصير accumulation للglycogen in vacuoles و منسميه glycogen storage disease او pompe disease

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

حكينا من قبل انه الانزيمات ممكن يصيرلها phosphorylation عشان يصير more active او less active و مثال عليهم ال glycogen synthase و glycogen phosphorylase

و حكينا انو الprotein kinase بنعمله activation من الglucagon في حالة الصيام معناته انا بعمل phosphorylation للglycogen synthase و glycogen phosphorylase

الانسولين .. اللي بتحفز فيه هو الprotein phosphatase و هو بكسر اللي موجودة عالبروتين بينما الprotein kinase هاي بترفع الcAMP من خلال الadenylyl cyclase
فعندي الglucagon بس يرتبط على الreceptor تبعه بعمل activation للadenylyl cyclase و برفع الcAMP فبتحول للactive form

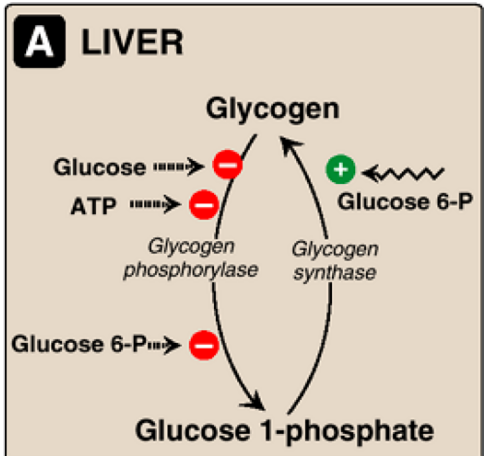
الsynthase eznyme الphosphorylation عليه direct وبكون active بوجود الانسولين

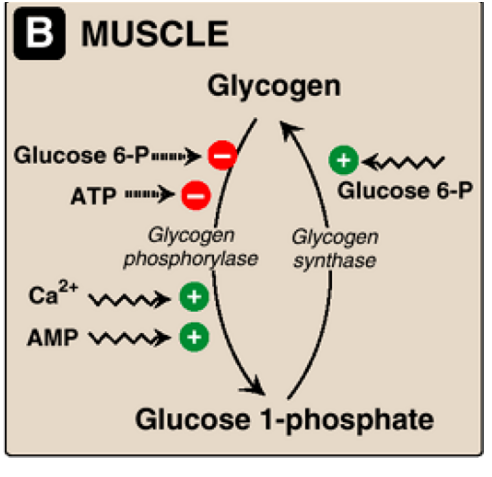
بالliver .. اللي بعمل inhibition للglycogen phosphorylase اللي هو الجلوكوز والATP والglucose-6-phosphate و هدول ما دام موجودين فش داعي اكسر جلايكوجين

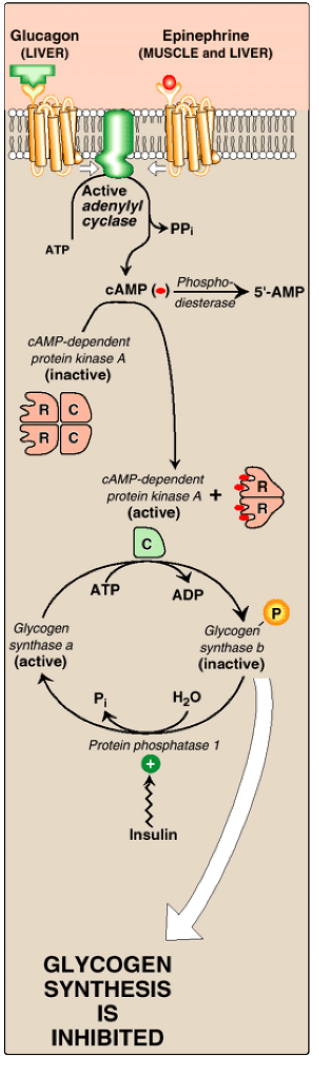
Regulation

- 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

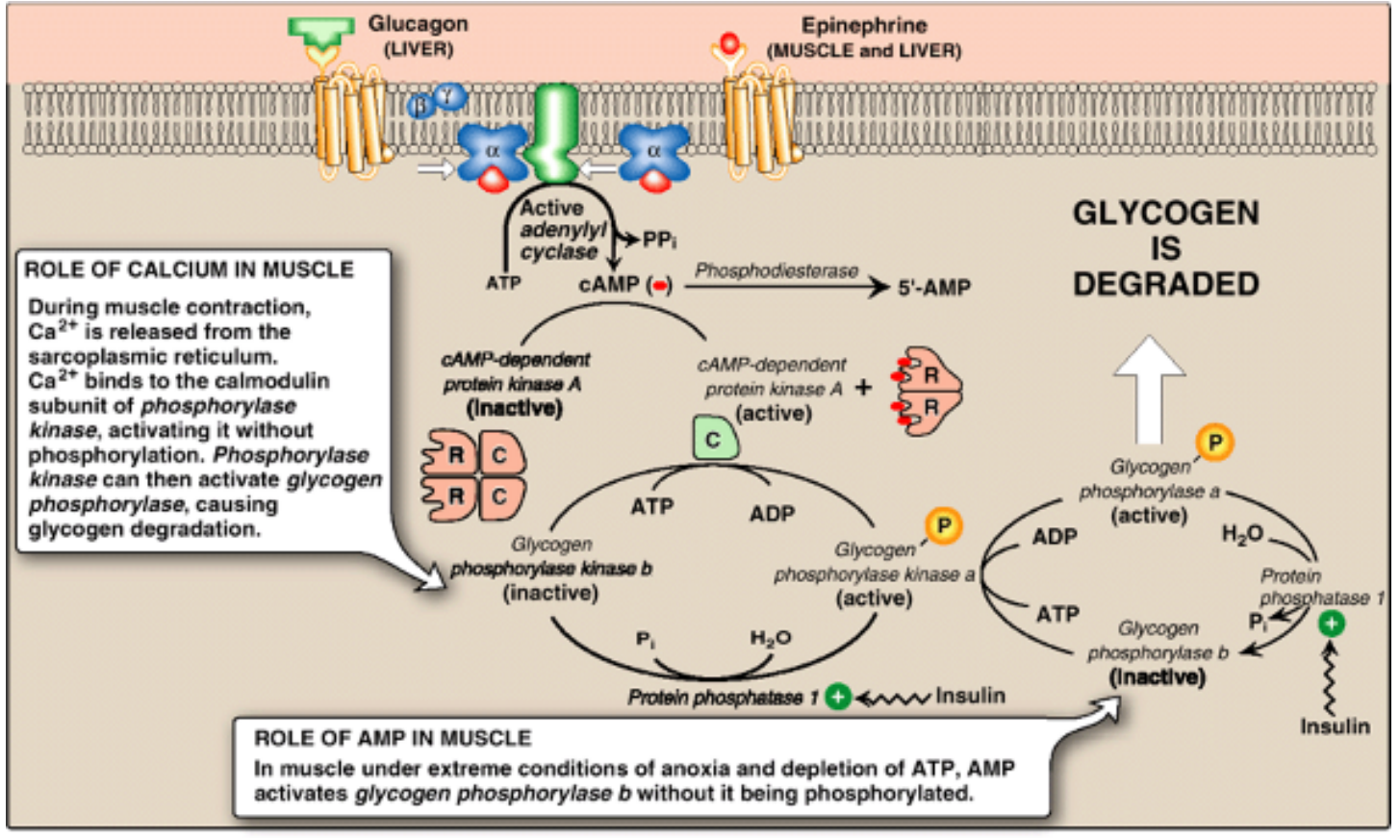






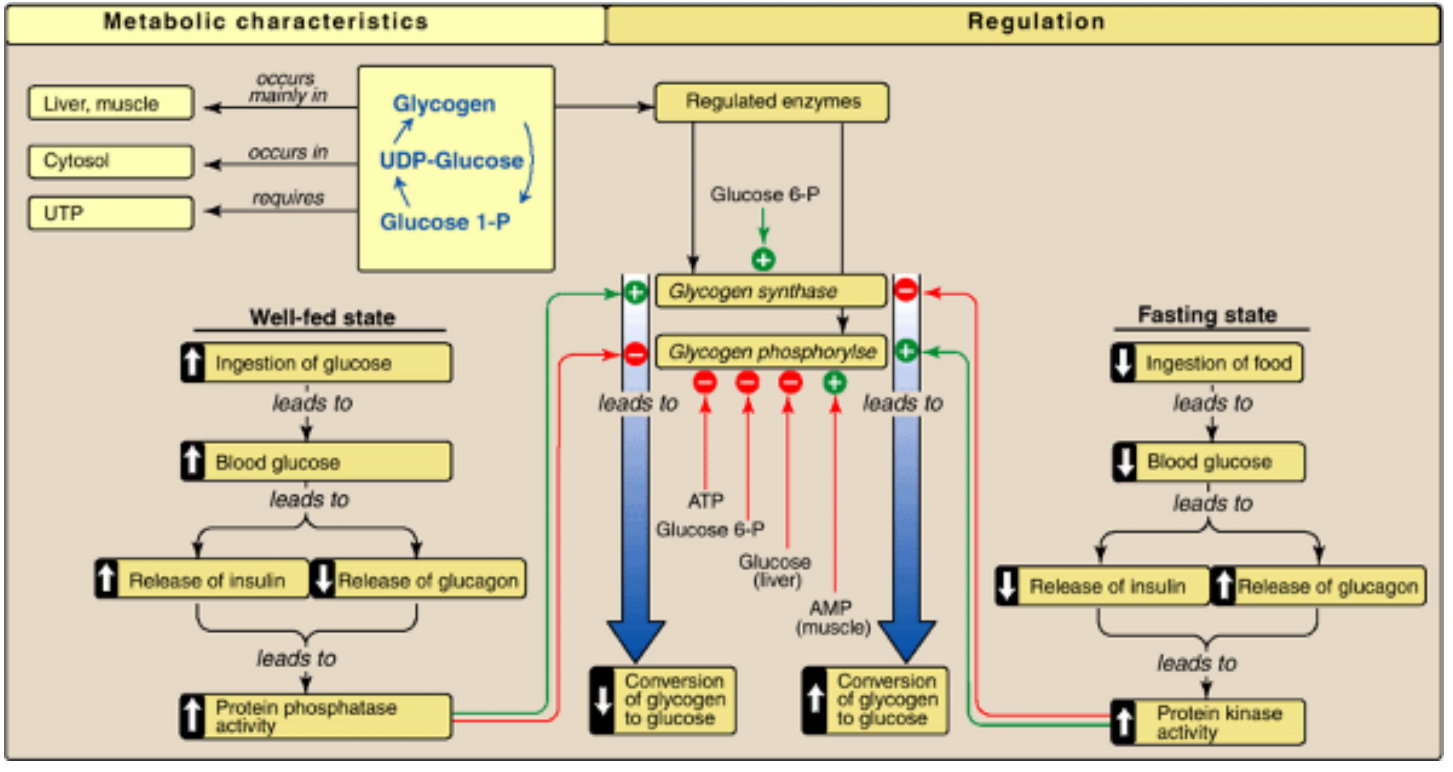
الكالسيوم لما يكون عالي بالmuscle معناها في contractility عالية و هاد بحفز الphosphorylase ولما يكون في ATP كتير ما في داعي اكسر جلايكوجين و استعمله مصدر للطاقة فبكون هاد الانزيم inhibited

Regulation


Glucagon
(LIVER)
Epinephrine
(MUSCLE and LIVER)
Active adenylyl cyclase
PPi
ATP
cAMP (-)
Phosphodiesterase
5'-AMP
GLYCOGEN IS DEGRADED
ROLE OF CALCIUM IN MUSCLE
During muscle contraction, Ca2+ is released from the sarcoplasmic reticulum. Ca2+ binds to the calmodulin subunit of phosphorylase kinase, activating it without phosphorylation. Phosphorylase kinase can then activate glycogen phosphorylase, causing glycogen degradation.
cAMP-dependent protein kinase A (inactive)
cAMP-dependent protein kinase A (active)
R
C
ATP
ADP
Glycogen phosphorylase kinase b (inactive)
Glycogen phosphorylase kinase a (active)
Pi
H2O
Protein phosphatase 1
Insulin
Glycogen phosphorylase a (active)
Glycogen phosphorylase b (inactive)
Protein phosphatase 1
ROLE OF AMP IN MUSCLE
In muscle under extreme conditions of anoxia and depletion of ATP, AMP activates glycogen phosphorylase b without it being phosphorylated.

Regulation

ملخص لكل العملية



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

حكينا انه الخلل ممكن يكون بالlysosomal enzyme و بصيرلها mutation و ممكن يكون خلل بالglucose-6-phosphatase enzyme يعني عدد من الانزيمات بصيرلها defect

تراكم الglucose-6-phosphate بالliver ممكن يؤدي لhepatomegaly و ممكن يعمل arrhythmia و ممكن بعمل مشاكل بالintestines مثل diarrhea و ممكن مشاكل بالkidney لانه في جلايكوجين بالkidney