ان شاء الله فيه كل كلام الدكتوره

الدكتورة ما حكت كثير اشياء من برا السلايدات

Glycogen metabolism

Glycogen

يمكن الحصول على جلوكوز الدم من ثلاثة مصادر: النظام الغذائي، وتحلل الجليكوجين، وتكوين الجلوكوز.

- 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.

الجليكوجين هو شكل سريع التعبئة من الجلوكوز يتم تخزينه في كل من الكبد والكلى لرفع مستوى جلوكوز الدم خلال المراحل المبكرة من الصيام.

it exists also in muscles but it does not raise blood glucose because muscles using it immediately for energy generating

- When glycogen stores are depleted, glucose is produced from amino acids in specific tissues.

عندما تنضب مخازن الجليكوجين، يتم إنتاج الجلوكوز من الأحماض الأمينية في أنسجة محددة.

- Glycogen works as fuel for synthesis of ATP during muscle contraction

يعمل الجليكوجين كوقود لتخليق ATP أثناء انقباض العضلات

Structure and function of glycogen

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

يشكل 400 غرام من الجليكوجين 1-2% من وزن العضلات، بينما يشكل 100 غرام منه 10% من وزن الكبد

- 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.

الجليكوجين هو عديد سكاريد متجانس متفرع السلسلة، يتكون من ألفا-دي جلوكوز مرتبط برابطة جليكوسيدية (1-4) في السلسلة الخطية، وألفا-(1-6) في الفروع.

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

تقلبات مخزون الجليكوجين: لا يتأثر جليكوجين الكبد بالصيام القصير (أيام)، ولكنه ينخفض في الصيام المطول.

هون التصنيع

Glycogenesis

for liver, kidney and muscles

يحدث في السيتوسول ويتطلب طاقة مُقدمة من ATP وUTP

- ❑ Occurs in the cytosol and requires energy supplied by ATP and UTP

A. Synthesis of UDP-glucose: from glucose 1-phosphate and UTP by **UDP-glucose pyrophosphorylase**

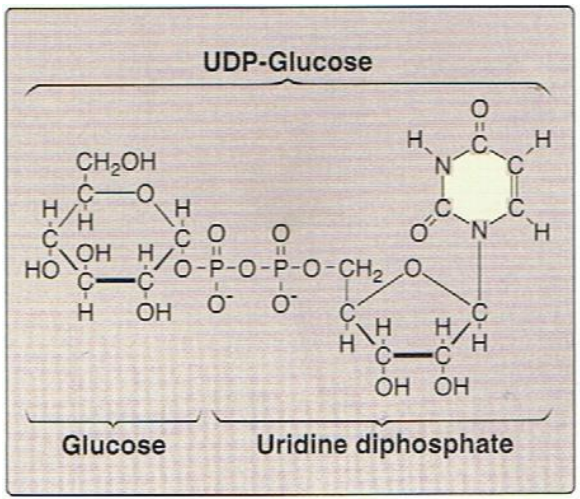
تخليق UDP-جلوكوز: من جلوكوز 1-فوسفات وUTP بواسطة UDP-جلوكوز بيروفوسفوريلاز

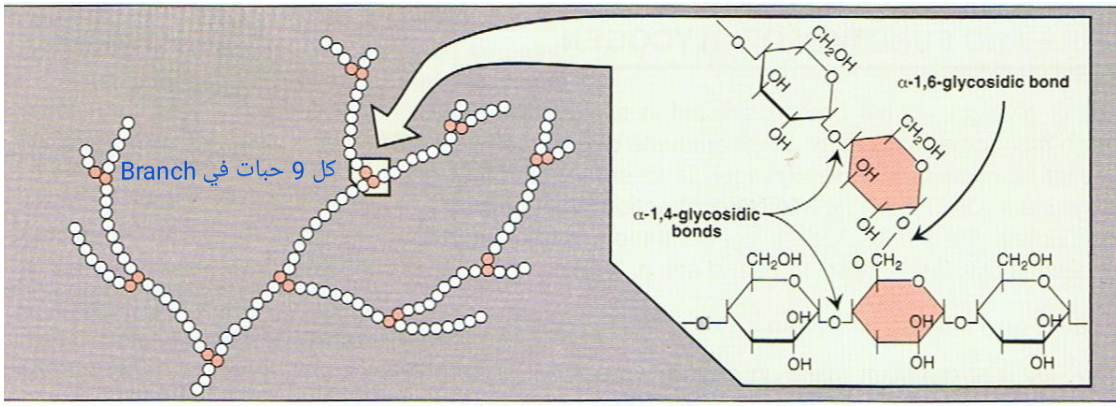
B. Synthesis of a primer to initiate glycogen synthesis: **Glycogen synthase** is responsible for making the α(1- 4) linkages in glycogen. This enzyme cannot initiate chain synthesis using free glucose as an acceptor of a molecule of glucose from UDP-glucose (only elongation).

مثل ما هو مكتوب انه ما بيقدر يعمل initiat chain synthesis فبالتالي لازم يكون عنا core protein

يعني هذا مسؤول بس عن ال linear

تخليق بادئ لبدء تخليق الجليكوجين: إنزيم جليكوجين سينثاز مسؤول عن تكوين روابط α(1-4) في الجليكوجين. لا يستطيع هذا الإنزيم بدء تخليق السلسلة باستخدام الجلوكوز الحر كمستقبل لجزيء جلوكوز من UDP-جلوكوز (فقط استطالة).





Glycogenesis

د. تكوين التفرعات في الجليكوجين: توجد التفرعات تقريبًا في كل بقايا جليكوزيل، وهي أكثر قابلية للذوبان من غير المتفرعة، وتزيد من عدد النهايات غير المختزلة حيث يمكن إضافة Glu-UDP، وهذا من شأنه أن يسرع معدل تكوين الجليكوجين.

ج. استطالة سلاسل الجليكوجين بواسطة إنزيم سينثاز الجليكوجين

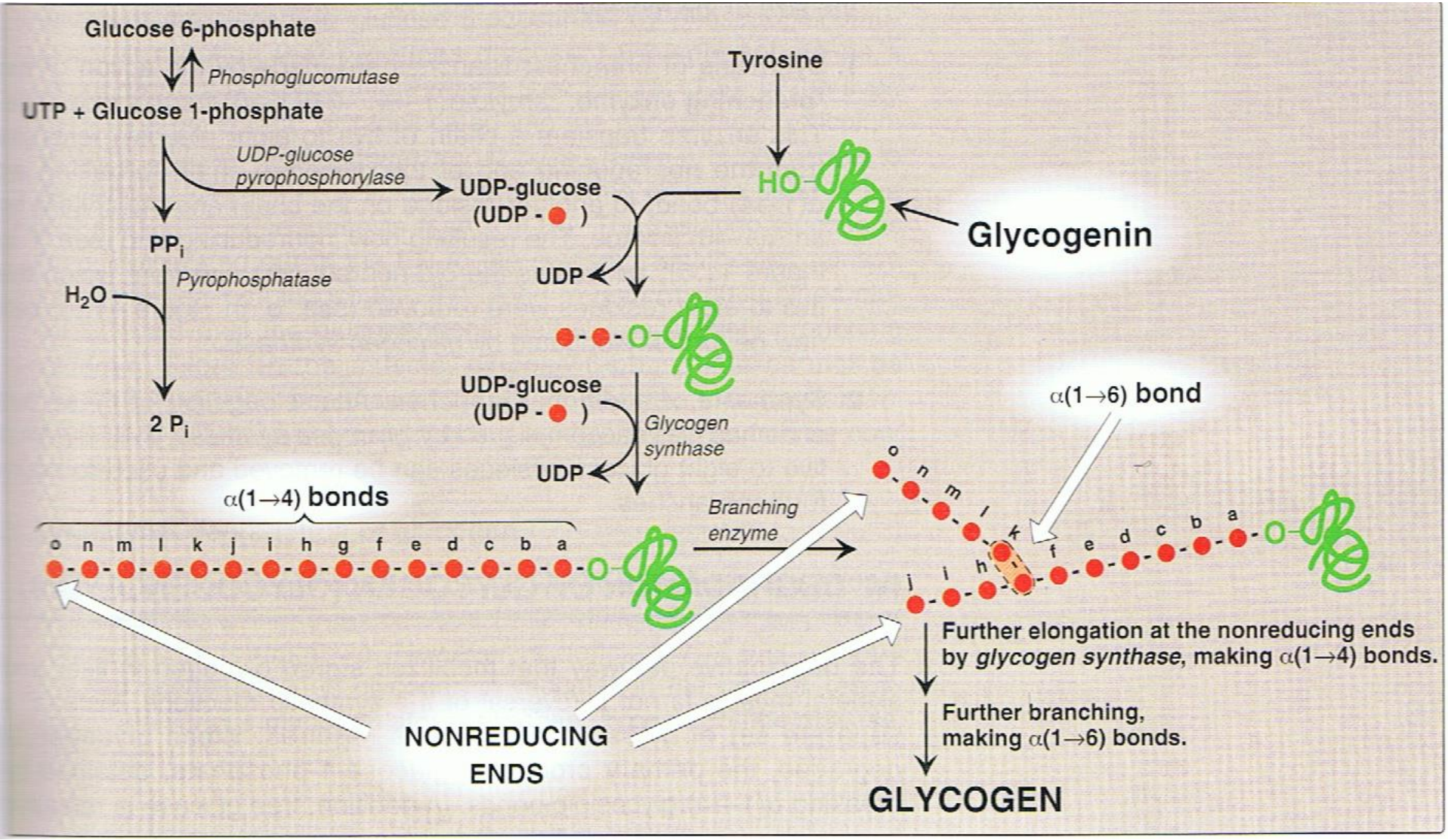
C. Elongation of glycogen chains by glycogen synthase

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

يحدث التفرع بواسطة إنزيم التفرع (أميلو ألفا (1-4) > ألفا (1-6) ترانس جلوكوزيداز) متبوعًا بالاستطالة باستخدام إنزيم سينثاز الجليكوجين

Glycogenesis



Glycogenesis | تكوين الجليكوجين

Synthesis of glycogen from glucose for storage

تصنيع الجليكوجين من الجلوكوز للتخزين

1 **Glucose-6-phosphate ⇄ Glucose-1-phosphate**

جلوكوز-6-فوسفات ⇄ جلوكوز-1-فوسفات

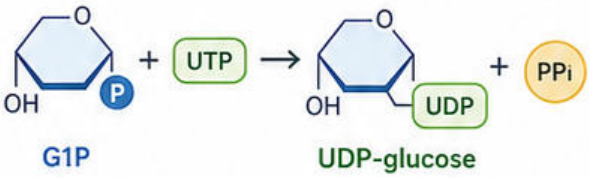
Enzyme: Phosphoglucomutase | إنزيم فوسفوجلوكو ميوتاز

2 **Glucose-1-phosphate + UTP → UDP-glucose + PPi**

جلوكوز-1-فوسفات → UTP → يودي بي جلوكوز 6-فوسفات

Enzyme: UDP-glucose pyrophosphorylase | إنزيم جلوكوزغلوكوز بيروفسفوريلاز

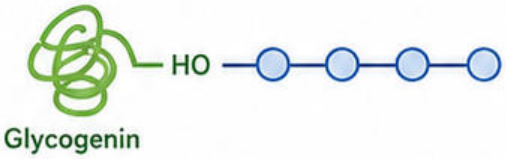
ⓘ PPi → 2Pi drives the reaction | PPi إلى 2Pi لى يدفع التفاعل



3 **Primer formation on glycogenin (tyrosine residue)**

تكوين البادئ على الجليكوجينين (بقايا التيروزين)

ⓘ Glycogenin starts the chain | الجليكوجينين يبدأ السلسلة

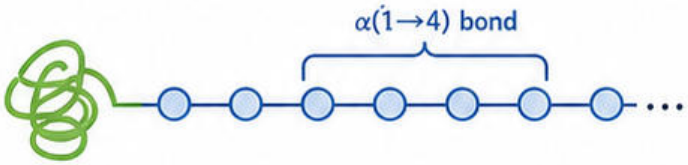


4 **Chain elongation**

استطالة السلسلة

Enzyme: Glycogen synthase | إنزيم جليكوجين سينتاز

ⓘ Forms α(1→4) bonds | روابط α(1→4) يكوّن

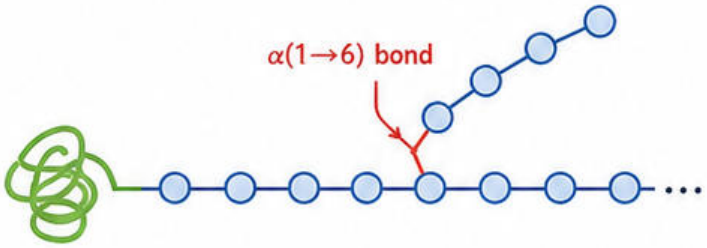


5 **Branch formation**

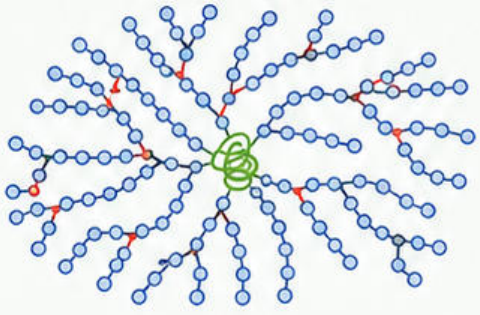
تكوين التفرعات

Enzyme: Branching enzyme | إنزيم التفرع

ⓘ Forms α(1→6) bonds | روابط α(1→6) يكوّن



6



Glycogen: highly branched storage form of glucose

الجليكوجين: الشكل التخزيني المتشعب للجلوكوز

Growth occurs at nonreducing ends

يحدث النمو عند النهايات غير المختزلة

Glucose جلوكوز | Phosphate فوسفات | UDP Uridine diphosphate يوريدين ثنائي الفوسفات | PPi Pyrophosphate بيروفوسفات | Branch (α1→6) تفرع (α1→6)

هون التكسير

glycogenolysis

من كسر a(1-4) ينتج جلوكوز 1-فوسفات

- From breaking of α(1-4) produce glucose 1-phosphate
- Breaking of α(1-6) release free glucose

كسر a(1-6) يطلق جلوكوزًا حرًا

هذول الاربعه بنتقلوا على branch ثاني

A. Shortening of the chains:
   A. α(1-4) is cleaved by **glycogen phosphorylase** until four glycosyl units remain on each chain before branch point
   B. The enzyme utilize pyridoxal phosphate which is required as coenzyme
   C. The resulting structure is called limit dextrin

أ. يتم شطر a(1-4) بواسطة فوسفوريلاز الجليكوجين حتى تبقى أربع وحدات جليكوزيل على كل سلسلة قبل نقطة التفرع

ب . يستخدم الإنزيم فوسفات البيريدوكسال المطلوب كإنزيم مساعد

ج. يُسمى التركيب الناتج بالدكسترين الحدي

glycogenolysis

ب. إزالة التفرعات: يتضمن ذلك إنزيمين:

B. Removal of branches: it involves two enzymes:

أ. إنزيم ناقل الغلوكان ((α(1-4) يزيل ثلاثة من بقايا الغليكوزيل الأربعة عند أحد الفروع، ثم ينقلها إلى الطرف غير المختزل لسلسلة أخرى.

A. 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.

B. The remaining α(1-6) single glucose residue is removed by amylo- α(1-6) glucosidase activity

Both enzymes are called debranching enzyme.

ب . أما بقايا الغلوكوز المتبقية ((α(1-6) فتُزال بواسطة نشاط إنزيم أميلو-α(1-6) غلوكوزيداز.

C. Conversion of glucose 1-phosphate to G6P:

Occurs in cytosol by phosphoglucomutase.

ج. تحويل جلوكوز ١-فوسفات إلى جلوكوز ٦-فوسفات: يحدث في السيتوسول بواسطة فوسفوجلوكوموتاز.

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

في الكبد، يتم نقل جلوكوز 6-فوسفات إلى الشبكة الإندوبلازمية بواسطة ناقل جلوكوز 6-فوسفات، ثم يتم تحويله إلى جلوكوز بواسطة فوسفاتاز جلوكوز 6-فوسفاتاز.

No G6 phosphatase in muscle so G6P enter glycolysis

لا يوجد G6 phosphatase في العضلات، لذلك يدخل G6P في عملية تحلل الجلوكوز

glycogenolysis

د. التحلل الليزوزومي للجليكوجين

D. Lysosomal degradation of glycogen

يتم تحلل كمية صغيرة من الجليكوجين باستمرار بواسطة إنزيم الليزوزوم α(1-4) غلوكوزيداز.

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))

يؤدي نقص هذا الإنزيم إلى تراكم الجليكوجين في العصارة الخلوية (مرض تخزين الجليكوجين من النوع الثاني (مرض بومبي))

Regulation of Glycogen metabolism

يتم تنظيم الإنزيمات الرئيسية التي تتحكم في استقلاب الجليكوجين، فوسفوريلاز الجليكوجين وسينثاز الجليكوجين، بواسطة آليات تنظيمية وتعديلات تساهمية نتيجة للفسفرة العكسية وإزالة الفسفرة لإنزيم بروتين كيناز استجابةً لعمل الهرمونات

يدمج تنظيم تحلل الجليكوجين وتكوين الجليكوجين cAMP

- 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**

يتكون cAMP من ATP بواسطة أدينيل سيكلاز على السطح الداخلي لأغشية الخلايا ويعمل كرسول ثانٍ داخل الخلايا استجابةً لهرمونات مثل الأدرينالين والنورأدرينالين والجلوكاجون

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

يتم تحلل cAMP بواسطة فوسفودايستراز، لذلك يؤدي إنهاء عمل الهرمون، في الكبد، يزيد الأنسولين من نشاط فوسفودايستراز

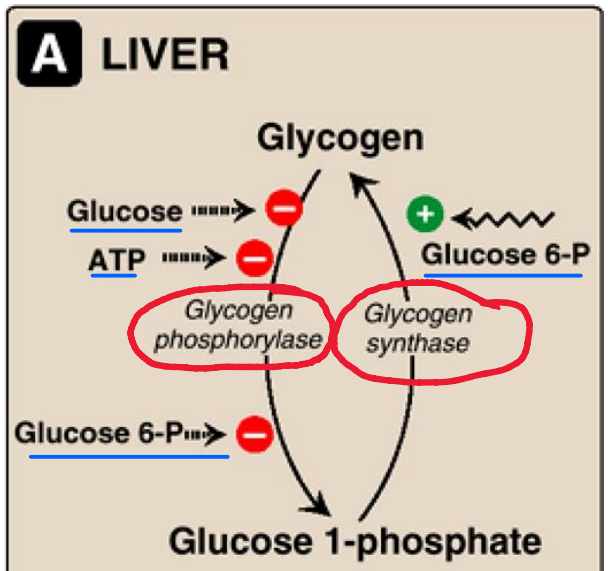
Regulation

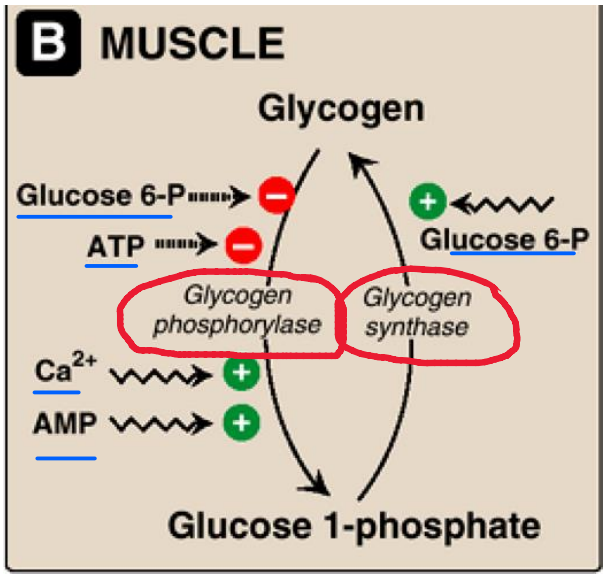
> عندما يرتبط فوسفوريلاز الجليكوجين ب العضلي بالجلوكوز، لا يمكن تنشيطه بشكل غير مباشر بواسطة AMP

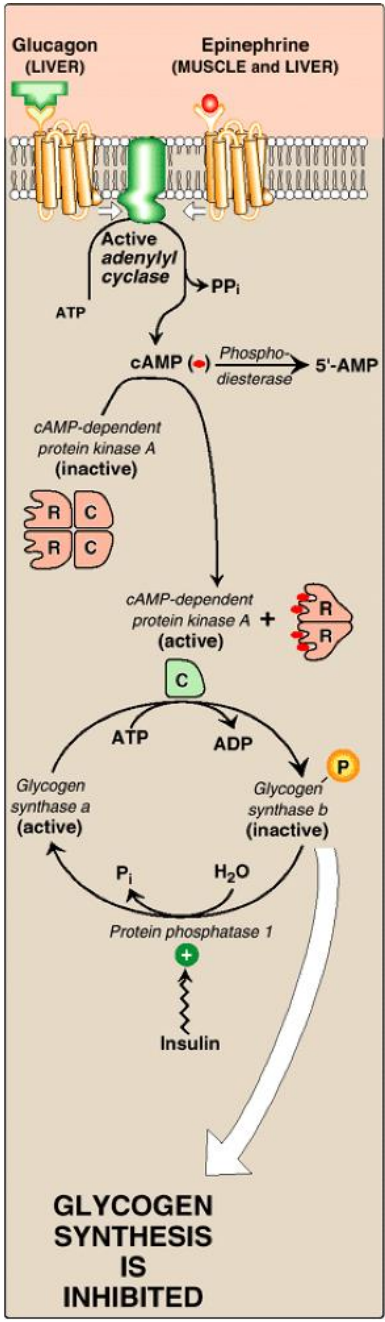
- when muscle glycogen phosphorylase b is bound to glucose, it cannot be allosterically activated by AMP

> في العضلات، يثبط الأنسولين الإنزيم بشكل غير مباشر عن طريق زيادة امتصاص الجلوكوز، مما يؤدي إلى زيادة مستوى جلوكوز 6-فوسفات - وهو مثبط قوي غير مباشر لفوسفوريلاز الجليكوجين

- 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







Regulation of Glycogen Metabolism | تنظيم أيض الجليكوجين

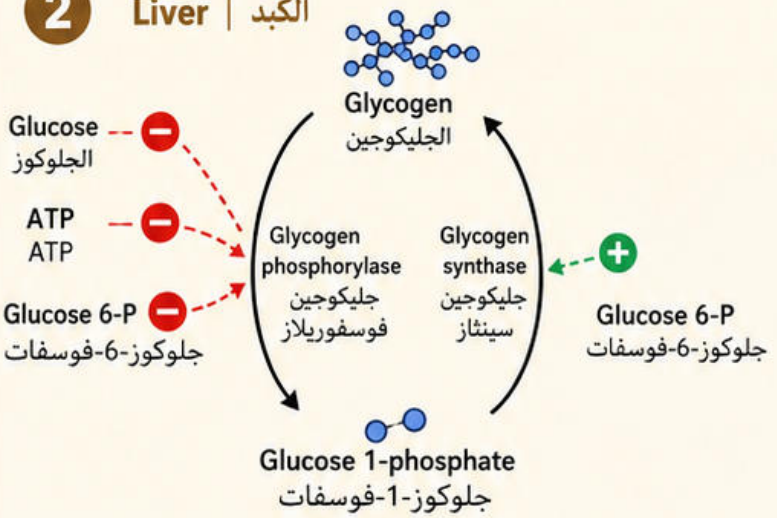
Brief summary of allosteric and hormonal regulation | ملخص مختصر للتنظيم الألوسيتري والهرموني

1 Key points | النقاط الرئيسية

- Glucose-bound glycogen phosphorylase b is not activated by AMP.
  عند ارتباط جليكوجين فوسفوريلاز b بالجلوكوز لا يُفعَّل بواسطة AMP

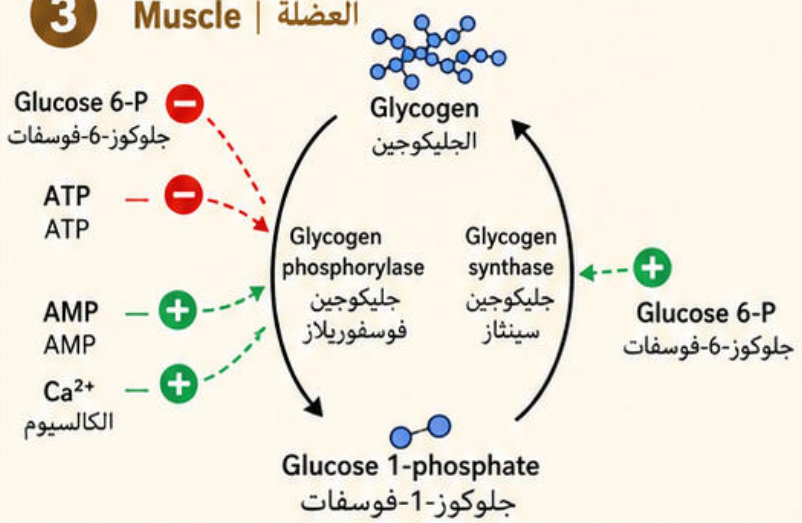
- In muscle, insulin increases glucose uptake → raises glucose-6-phosphate, which inhibits glycogen phosphorylase.
  في العضلة يزيد الإنسولين دخول الجلوكوز مما يرفع جلوكوز-6-فوسفات، فيثبط جليكوجين فوسفوريلاز

2 Liver | الكبد



Net effect: favors storage when glucose is abundant
المحصلة: تشجيع التخزين عند وفرة الجلوكوز

3 Muscle | العضلة

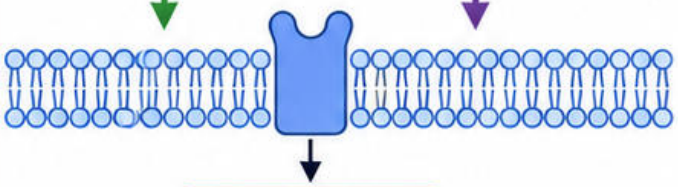


Net effect: muscle uses glycogen during contraction
المحصلة: تستخدم العضلة الجليكوجين أثناء الانقباض

4 Hormonal control | التنظيم الهرموني

Glucagon (liver)
الجلوكاجون (في الكبد)

Epinephrine (muscle & liver)
الإبينفرين/الأدرينالين (في العضلة والكبد)



Adenylyl cyclase
أدينيلات سيكلاز

cAMP

Phosphodiesterase: cAMP → 5'-AMP
فوسفوديستيراز: cAMP ← 5'-AMP

PKA

PKA phosphorylates glycogen synthase a → glycogen synthase b (inactive)
يقوم PKA بفسفرة جليكوجين سينثاز a ليتحول إلى جليكوجين سينثاز b غير النشط

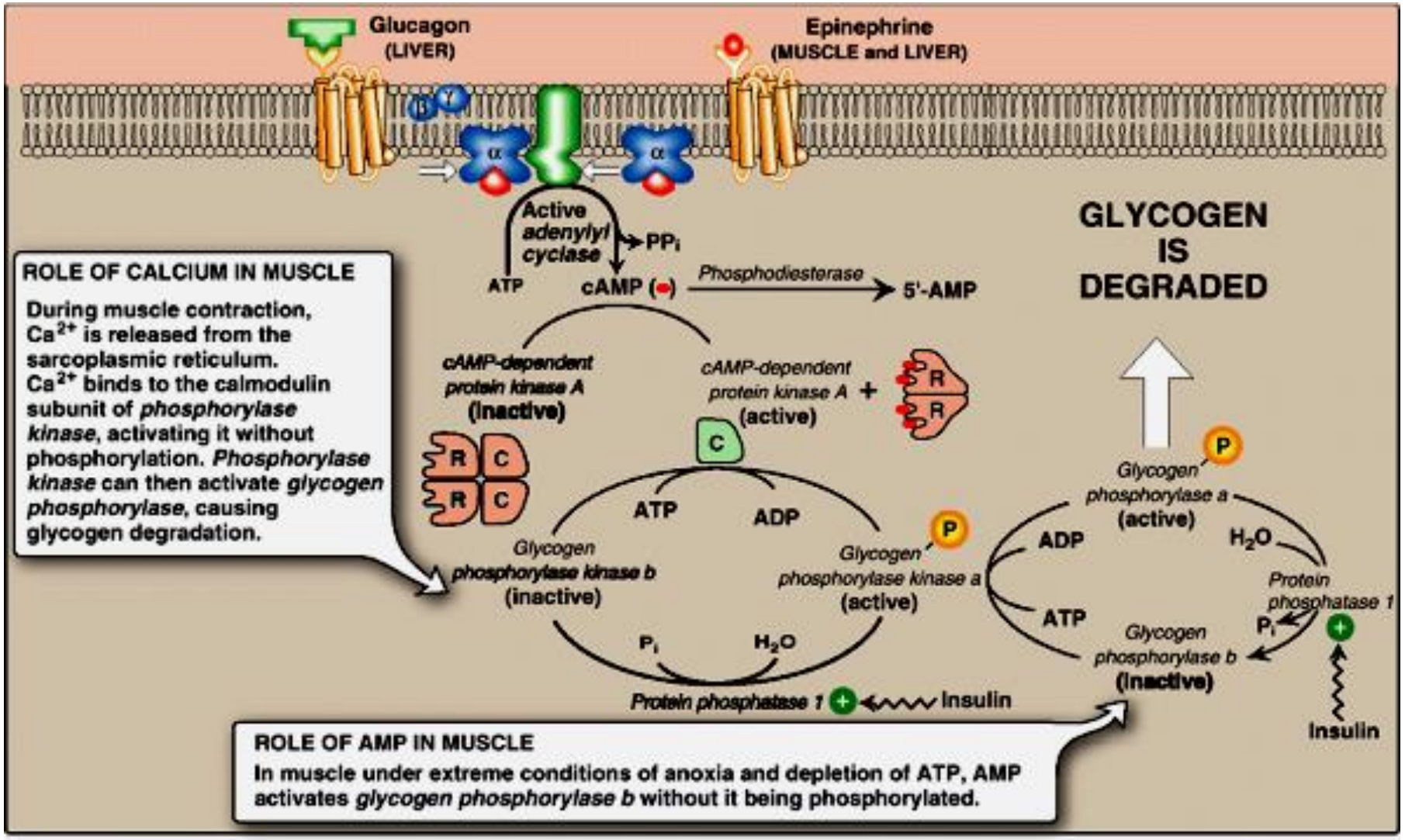
Glucagon/Epinephrine inhibit glycogen synthesis
الجلوكاجون والإبينفرين يثبطان تصنيع الجليكوجين

Insulin
الإنسولين → Protein phosphatase 1
بروتين فوسفاتاز 1

Dephosphorylation activates glycogen synthase
نزع الفوسفات يفعّل جليكوجين سينثاز

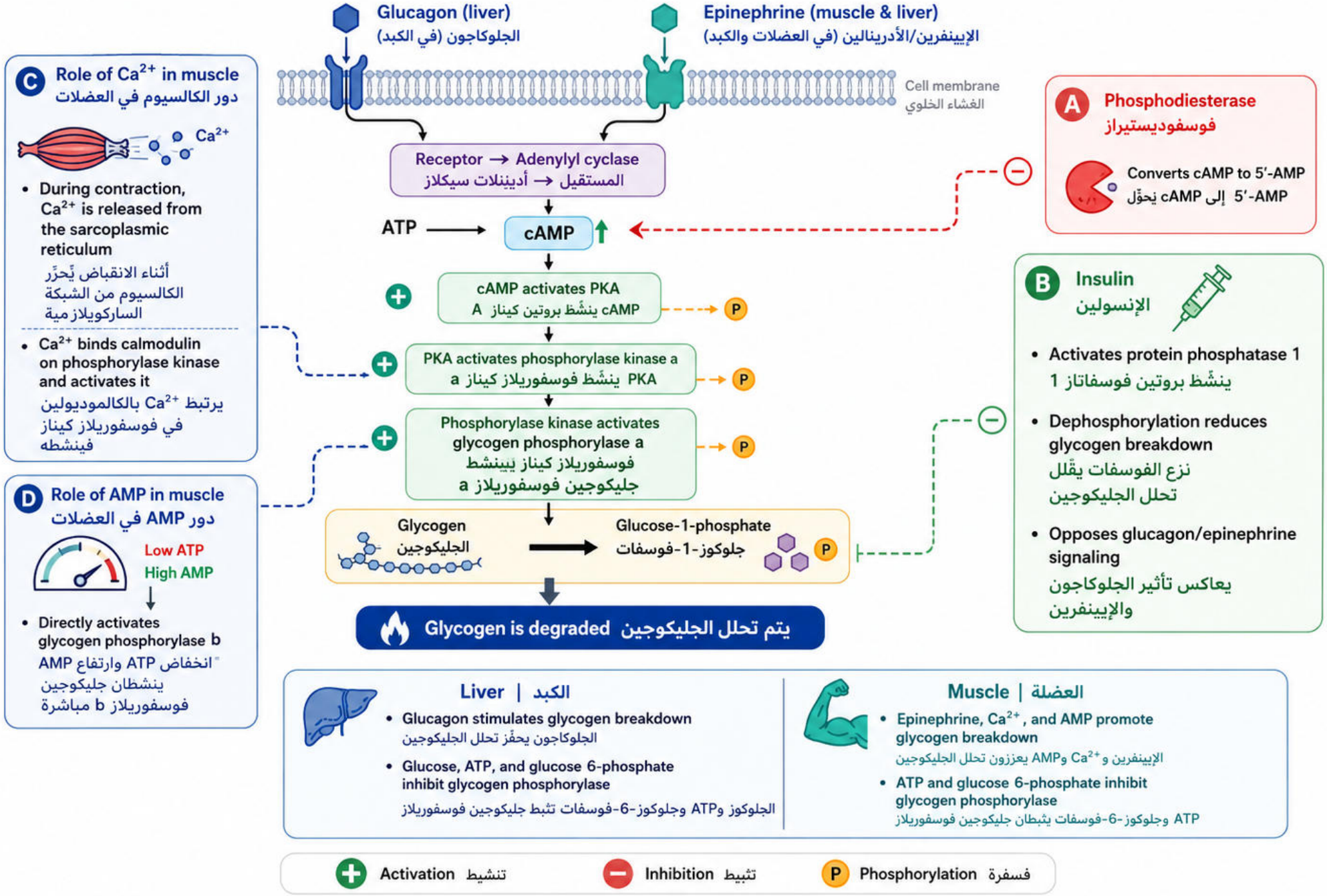
= activation | تنشيط
= inhibition | تثبيط
= phosphorylation | فسفرة

Regulation

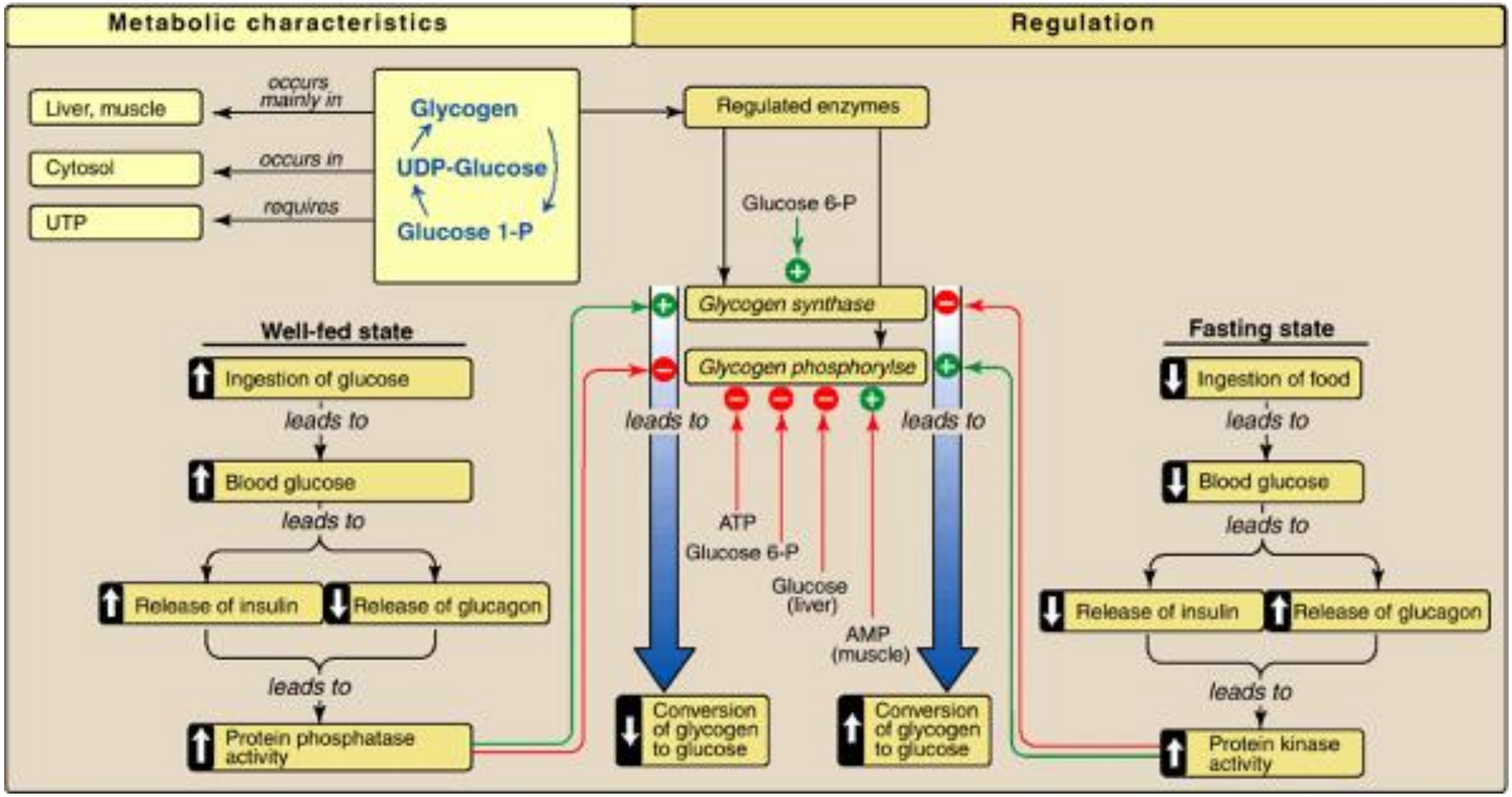

Glucagon
(LIVER)
Epinephrine
(MUSCLE and LIVER)
Active adenylyl cyclase
PPi
ATP
cAMP (-)
Phosphodiesterase
5'-AMP
GLYCOGEN IS DEGRADED
ROLE OF CALCIUM IN MUSCLE
During muscle contraction, Ca2+ is released from the sarcoplasmic reticulum. Ca2+ binds to the calmodulin subunit of phosphorylase kinase, activating 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)
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 of Glycogen Degradation | تنظيم تحلل الجليكوجين

Brief summary of hormonal and allosteric control | ملخص مختصر للتنظيم الهرموني والألوستيري



Regulation

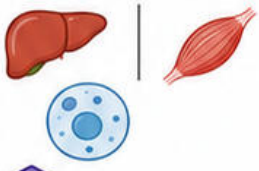

Metabolic characteristics
Regulation
Liver, muscle
occurs mainly in
Cytosol
occurs in
UTP
requires
Glycogen
UDP-Glucose
Glucose 1-P
Regulated enzymes
Glucose 6-P
Glycogen synthase
Glycogen phosphorylse
Well-fed state
Ingestion of glucose
leads to
Blood glucose
leads to
Release of insulin
Release of glucagon
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

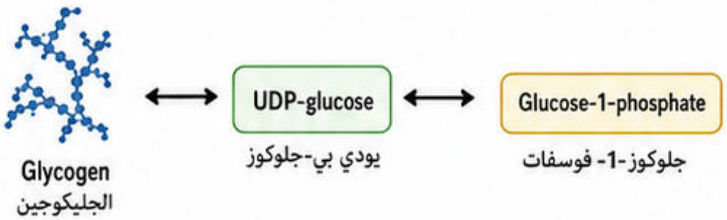
Regulation of Glycogen Metabolism | تنظيم أيض الجليكوجين

Brief summary of metabolic characteristics and fed vs fasting regulation | ملخص مختصر للخصائص الأيضية والتنظيم في حالة الشبع والصيام

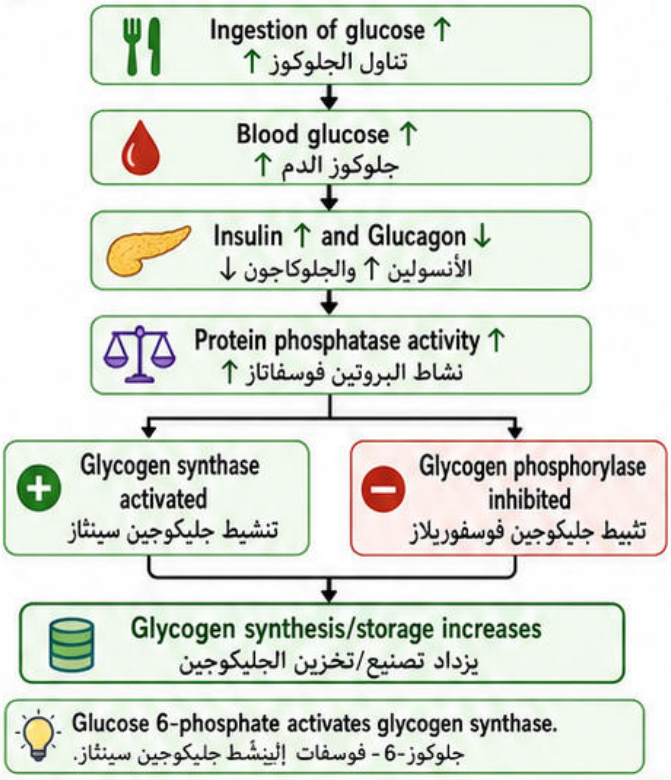
1 Metabolic characteristics | الخصائص الأيضية

- Occurs mainly in liver and muscle | يحدث أساسًا في الكبد والعضلات
- Occurs in cytosol | يحدث في السيتوسول
- Requires UTP | يحتاج إلى UTP
- Core pathway: Glycogen ↔ UDP-glucose ↔ Glucose-1-phosphate | المسار الأساسي : الجليكوجين ↔ يودي بي-جلوكوز ↔ جلوكوز-1- فوسفات

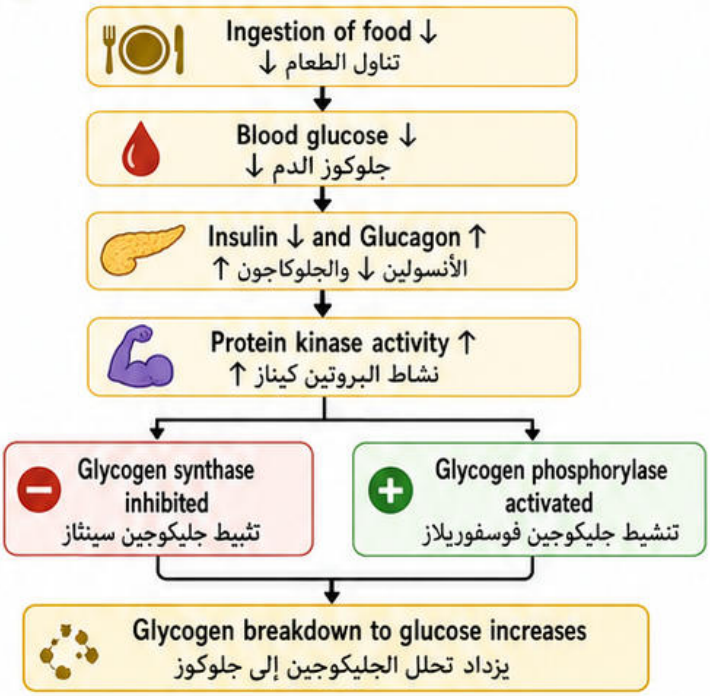




2 Fed state | حالة الشبع



3 Fasting state | حالة الصيام



4 Key regulatory enzymes and effectors | الإنزيمات المنظمة الرئيسية والمؤثرات

A) Glycogen synthase | جليكوجين سينثاز

- Activated by glucose 6-phosphate | يُنشَّط بواسطة جلوكوز-6-فوسفات
- Promotes glycogen formation | يعزز تكوين الجليكوجين

B) Glycogen phosphorylase | جليكوجين فوسفوريلاز

- Inhibited by ATP and glucose 6-phosphate | يُثبَّط بواسطة ATP وجلوكوز-6-فوسفات
- In liver: glucose inhibits phosphorylase | في الكبد: الجلوكوز يثبط الفوسفوريلاز
- In muscle: AMP activates phosphorylase | في العضلة: AMP ينشط الفوسفوريلاز
- Promotes glycogen breakdown | يعزز تحلل الجليكوجين

Overall concept | الفكرة العامة

- Fed state favors glycogen synthesis and storage. حالة الشبع تُفضّل تصنيع وتخزين الجليكوجين.
- Fasting state favors glycogen breakdown and glucose release. حالة الصيام تُفضّل تحلل الجليكوجين وإطلاق الجلوكوز.

Legend | مفتاح الرموز

- Activation | تنشيط
- Inhibition | تثبيط
- Increased / Up | زيادة / ارتفاع
- Decreased / Down | نقصان / انخفاض

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.

> تنتج إما عن تكوين جليكوجين ذي بنية غير طبيعية، أو عن تراكم كميات زائدة من الجليكوجين الطبيعي في أنسجة معينة نتيجة لضعف التحلل.

- 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.

> قد يكون إنزيم معين معيبًا في نسيج واحد، مثل الكبد، أو قد يكون العيب أكثر عمومية، ويؤثر على الكبد والعضلات والكلى والأمعاء وعضلة القلب.

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

> تتراوح شدة أمراض تخزين الجليكوجين (GSDs) من مميتة في مرحلة الرضاعة إلى اضطرابات خفيفة غير مهددة للحياة