



لجان الدفعات

# BIOCHEMISTRY

MORPHINE ACADEMY

By Maryam Alhasan

MORPHINE  
ACADEMY

# Glycogen metabolism

- هو من الاشياء المهمة بالجسم ، وعدم وجود قدرة انه نخزن glucose على شكل glycogen ، او عدم قدرتنا على تكسيره ، بتعمل مشاكل صحية زي glycogen storage disease ممكن ينتج منه hypoglycemia

## Glycogen

- ❑ Blood glucose can be obtained from three sources: diet, degradation of glycogen and gluconeogenesis.  
تاني مصدر لل glucose
- ❑ 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.  
عندهم 2 glut بتشتغل بالاتجاهين  
when fasting  
الاماكن اللي ممكن اخزن فيها glycogen  
3- muscles  
هاد بصنع لحاله ما بطلعه لبرا ، عنده  
glut4 اللي هي بس بتدخل ما بتطلع
- ❑ 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  
منقدر نستخدمه مصدر للطاقة بالمuscles

● حكيانا ال blood glucose, عندي اول شي ال ingested glucose وبيبلش ينزل اول ٤ ساعات وبيبلش عنا ال glycogen يتكسر تقريبا اول ٢٤ ساعة ، وبعد هيك كمان بيلشعنا gluconeogenesis

● بخزن ال glucose على شكل glycogen لما اكون مأكلة ، ويكسرهما اجوع عشان احصل منه glucose

● ال brain بصير معتمد عال ketone bodies بالحصول عالطاقة

# Structure and function of glycogen

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

هو عبارة عن polymers فيه branches

- ❑ Glycogen is a branched chain homopolysaccharides made of  $\alpha$ -D-glucose linked together by  $\alpha$  (1-4) glycosidic bond in the linear chain and  $\alpha$ -(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.

الهدف من الbranches , عملية بنائه سريعة جدا ، يعني لما يكون عندي كمية هائلة من الglucose اكلتها ودخلت عالliver ، شو بعمل فيها؟ عندي الglucokinase الvmax تاعه عاليه فبحولهم كلهم ل-6 glucose phosphate ، وبعدين ببلش يصنع بالglycogen عبالى الstore تاع glycogen كلها ، عملية سريعة لانه الglycogen synthase enzyme ما بشتغل بس عوحدة ، بشتغل على عشرين خمسين وحدة ، لو كانت بس linear بضلني بس enzyme واحد ماشي فيها linear فالعملية بتكون بطيئة جدا

الشغلة الثانية لما يكون branched ، انا بدى ياه يكون دايب بالCytosol فالbranch يكون دايب وبزيد الsolubility اله بالCytosol , بينما لو كان linear زي كيف. الstarch ببلش يتجمع عبعضه عشان يقل الpolarity

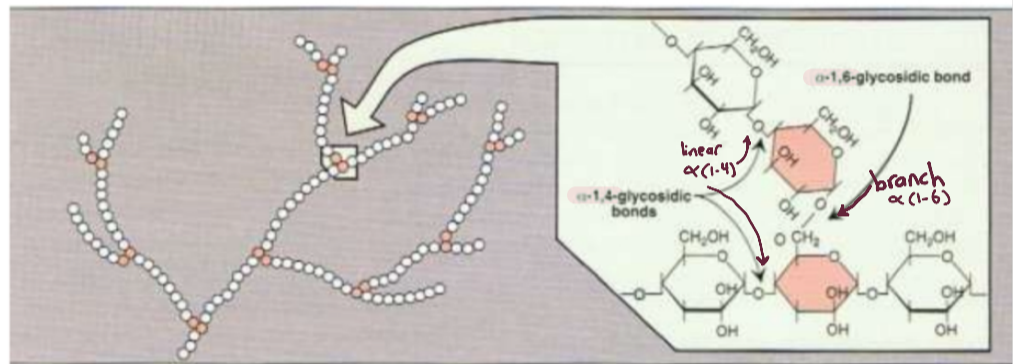
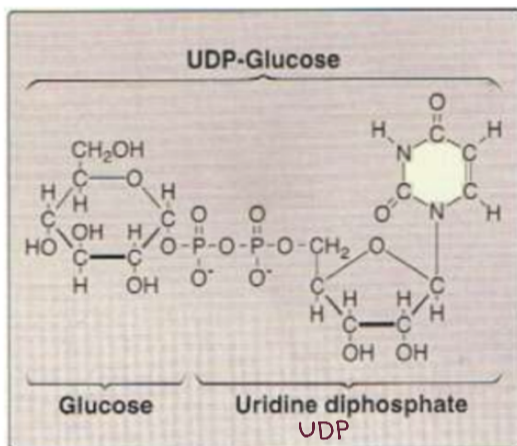
الfluctuation بالحالات الshort fasting ، لما نكون احنا بس صايمين لمدة ١٦ ساعة او ١٨ ساعة ، احنا فعليا منستعمل من الglucose الموجود عندي بالglycogen وبس اكل برجع بخزنهم ، فدايما عندي fluctuation طالع نازل

متى ممكن يصير عنا depletion للglycogen ؟ اذا كان عنا long fasting , فبستعمل الي كان بجسمه اذا كان ماكل بعد هيك ببلش الglycogen يتكسر لحد ما يصيرله depletion وببلش gluconeogenesis و ببلش ketone bodies وكل هاي العمليات ليحافظ عحياته

طبعاً depletion ابدا الglycogen ما بخسر اخر molecules من الglucose ، يعني حنشوف الglycogen phosphorylase enzyme بكسر لآخر ٤ حبات من الglucose بس

# Glycogenesis

- Occurs in the cytosol and requires energy supplied by ATP and UTP  
 اول شي لازم احضر precursor
- A. Synthesis of UDP-glucose: from glucose 1-phosphate and UTP by **UDP-glucose pyrophosphorylase**
- B. Synthesis of a primer to initiate glycogen synthesis: **Glycogen synthase** is responsible for making the  $\alpha(1-4)$  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).



# 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  $\alpha(1-4) \rightarrow \alpha(1-6)$  transglucosidase) followed by elongation using glycogen synthase

تقريباً كل 7 glucose residues منضيف branch

فالbranching enzyme بضيفلي glucose على glucose اللي كانت  $\alpha(1-4)$  بضيف عليها ب  $\alpha(1-6)$

● الglycogen عبارة عن polymer ، بطلع UDP ويحط glucose بطلع UDP ويحط glucose وهيك...

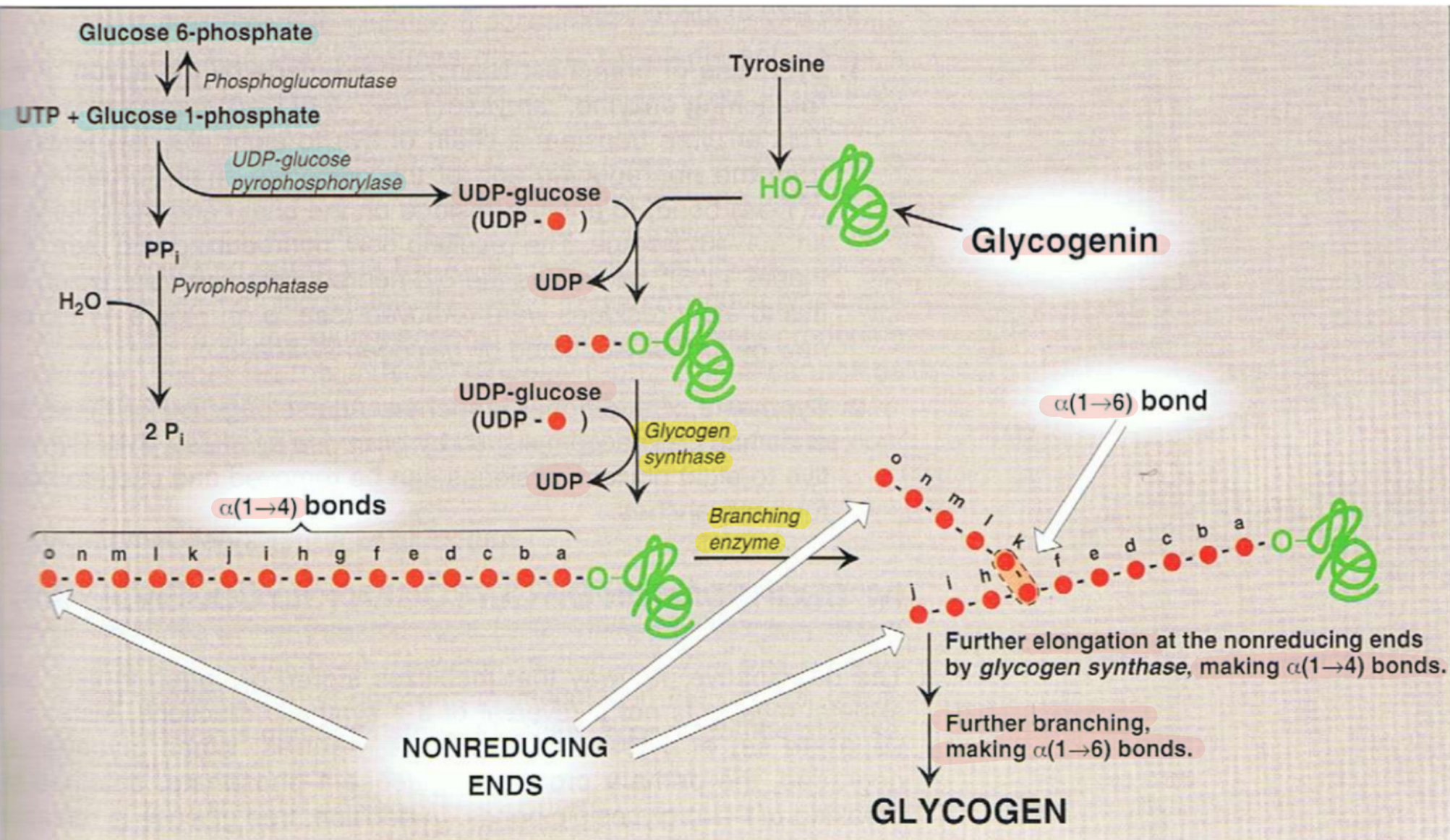
● عشان احط UDP اول اشني بدي احول glucose 6-phosphate الى glucose 1-phosphate ومع UTP و UDP glucose pyrophosphorylase بصنعلي منها UDP glucose فصار الprecursor جاهز

● بعد هيك عنا اشني اسمه glycogenin البروتين تبع glycogen ، فالglycogen لازم يكون عنده core protein يعني ما يبني sugar على ولا اشني

● هلا هاد البروتين اول ما ننخلق لما الواحد يكون لسا ببطن امه ما يكون عندي الglycogen synthase enzyme , يكون بالبدايات special enzymes بتصنع الglycogen وبتضيف عليه عدد من الsugar units ، يعني الinitiation للbuilding of glycogen ما يكون من glycogen synthase الglycogen synthase بس بعمل elongation اذا بspecial enzymes بصنعو glycogenin وبتضيفوا عليه glucose

● بعد هيك خلص الglycogen synthase هو الموجود بجسمنا ، يبني وبكسر يبني وبكسر ، هاي العملية بتكون ماشية بالglycogen synthase و الglycogen phosphorylase enzyme

## Glycogenesis



## عملية التكسير catabolism

### glycogenolysis

when  
fasting

- ❑ From breaking of  $\alpha(1-4)$  produce glucose 1-phosphate
- ❑ Breaking of  $\alpha(1-6)$  release free glucose
- A. Shortening of the chains: بكسر ويعمل phosphorylation
  - A.  $\alpha(1-4)$  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

● ال glycogen phosphorylase بطلعلي glucose 1-phosphate ، ال  $\alpha(1-6)$  بتطلع free glucose يرجع بحولهم ل glucose 6-phosphate وبوديهم عال endoplasmic reticulum بوديهم ب translocase وبعدين بال glucose 6-phosphatase enzyme بكسر ال phosphate اللي عليه وبطلعه ب 7 glut وبعد هيك ب 2 glut بطلعه لبرا

● هلا منبلش shortening لل chains بال glycogen phosphorylase ، انه بكسر glucose untis ويعمل phosphorylation لحد ما اكسره كله ل glucose 1-phosphate

● طبعا هاد ال enzyme بحتاج ل pyridoxal phosphate ( وفي عندي كمان عدد من ال enzymes بدهم pyridoxal phosphate ) اللي هو عبارة عن vitamin B6 وبشتغل as coenzyme ، فاذا مش موجود ما بشتغل

# glycogenolysis

B. Removal of branches: it involves two enzymes:

A. oligo  $\alpha(1-4)$ - $\rightarrow$  ( $\alpha(1-4)$  glucan transferase: removes the three of the four glycosyl residues at a branch. Then it transfers them to the nonreducing end of another chain. بفضل وحدة

B. The remaining  $\alpha(1-6)$  single glucose residue is removed by amylo-  $\alpha(1-6)$  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

بشيل الوحدة  
التي ضلت وبتطلع لخالها  
Glucose  
Glut 2

● بفضل يشتغل للما يضل ٤ حبات glucose اخر اشني ضايلين بوقف بقدرش يكسر الباقي  
بيجيننا enzyme تاني همه 2 enzymes منسميمهم debranching

# glycogenolysis

D. Lysosomal degradation of glycogen

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

deficiency in this enzyme causes accumulation of glycogen in vacuole in cytosol (glycogen storage disease type II (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

● لما نكون صايمين بنفرز ال glucagon, بروح يرتبط عال receptor تبعه اللي هو تبع Gprotein coupled receptor بتنفصل alpha subunit وبتروح عال adenylyl cyclase وبتزيد عندي ال cAMP اللي يرتبط عال protein kinase وروح عامل activation لل protein kinase وروح ال protein kinase عامل phosphorylation فيعمل activation لل glycogen phosphorylase و inhibition لل glycogen synthase  
انا بحالة الصيام بكسر وابدأ ما يبني

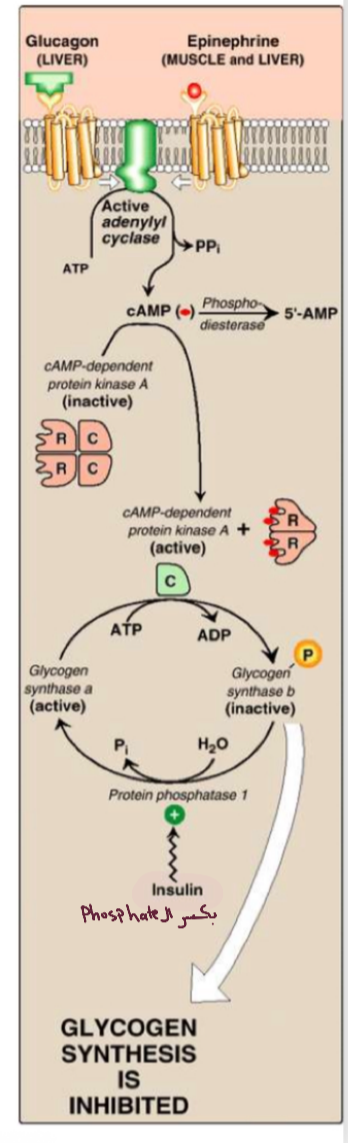
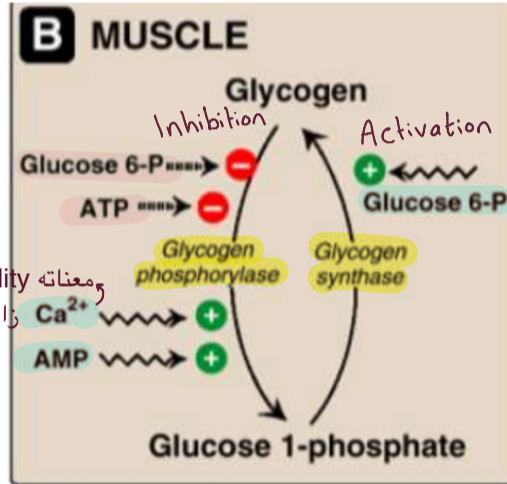
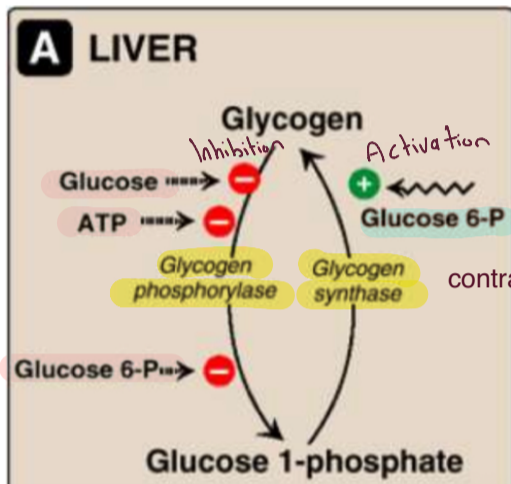
● مجرد انه cAMP انتهت المهمة تبعته وحننا اكلنا فال cAMP بال phosphodiesterase بتكسر ل'5 AMP وهاد ما اله اي activity  
● طيب خلص ال activation اله وال insulin صار موجود ، ال insulin يعمل activation ل protein phosphatase enzyme فيسكر ال phosphate الموجودة عال enzymes ال epinephrine زي ال glucagon

● بال muscle حكيما ما فيها **glucose 6-phosphatase enzyme** فيتعمل degradation لل glucose وبعدين glucose 6-phosphate بتحوله وبتدخله glycolysis ما بتقدر تطلع لبرا

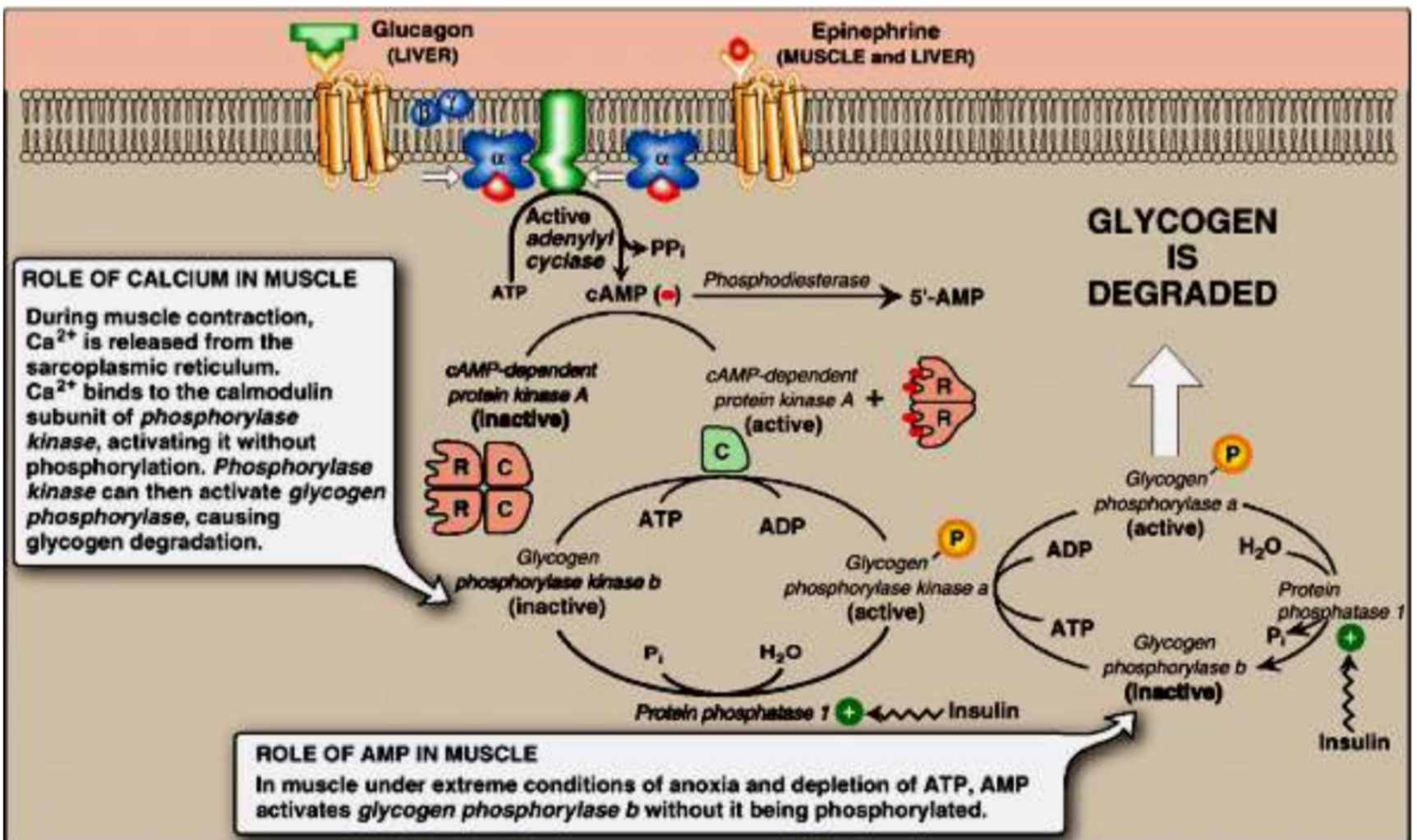
موجود بال liver and kidney

# 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



# Regulation





## 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

● يكون عندي مشكلة defect بواحد من الenzymes المسؤولة عن عملية metabolism سواء anabolism او catabolism للglycogen , معناها بقدرش اخزن glycogen او بقدرش اكسره

● هلا في مثلا زي الbranching enzyme عنا glycogen وفي عنا طريقه نكسره ، او مشكلة مثلا بالdebranching enzymes كمان ممكن اكون مش قادرة احصل الجلوكوز بالbranch فممكن تكون الشغلة اخف

● اما لو المشكلة مثلا بالsynthase او phosphorylase مشكلة بتكون fetal in infancy ما بعيش ، ما بعيش من severe hypoglycemia ، فبتأثر الbrain وRBCs

● اذا لو كانت شغلة بسيطة ممكن تكون انه ضعف الenzyme شوي ، فعاليته مش زي ما هي ، بس ممكن يؤدي accumulation للglycogen في different tissues الliver اول واحد والmuscles والmyocardium و kidney و intestines