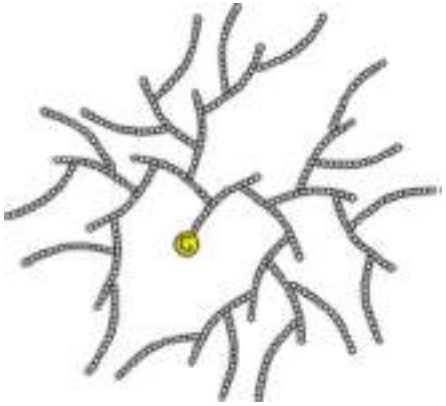
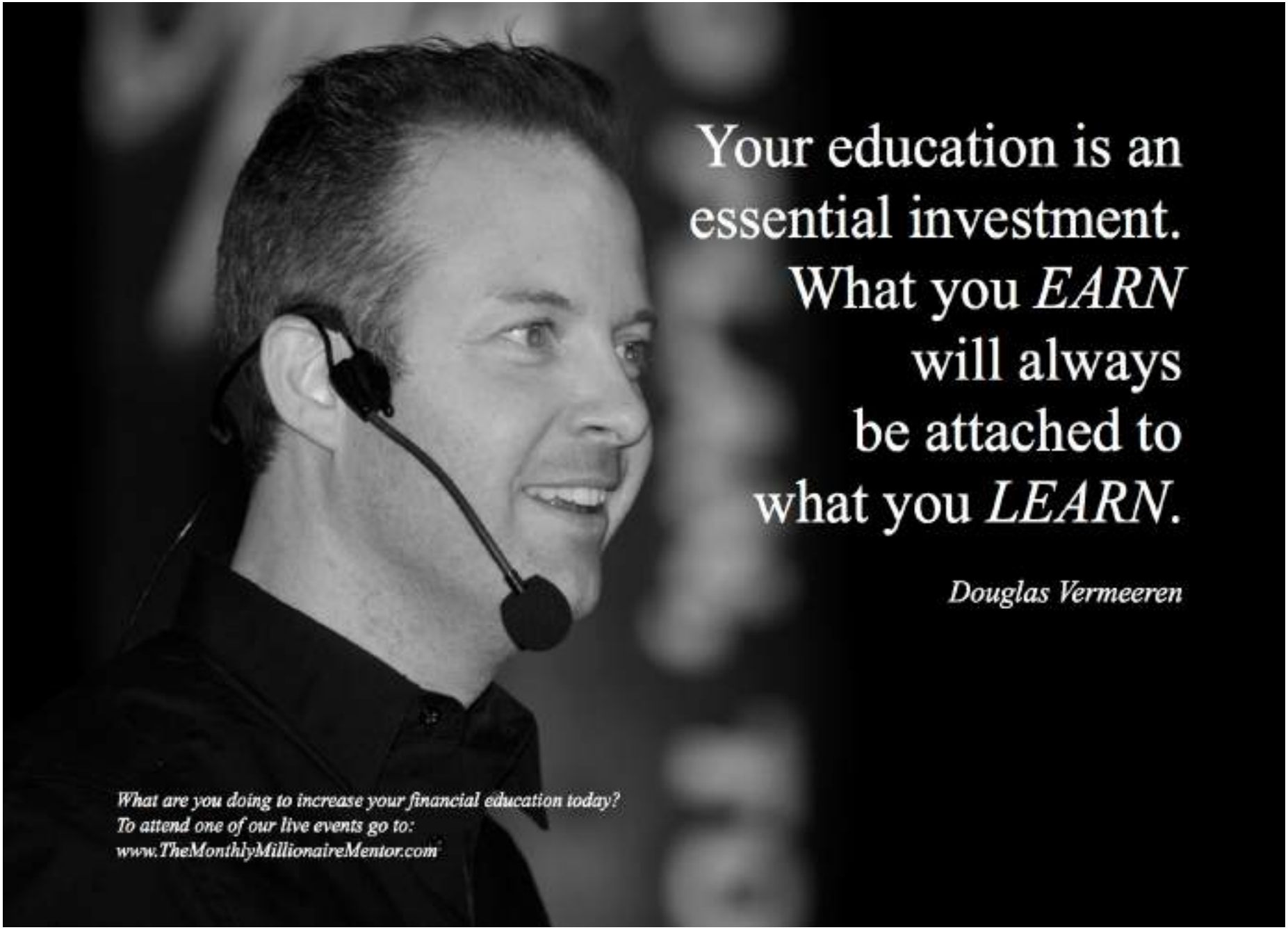
Glycogen Metabolism

GLYCOGENESIS and GLYCOGENOLYSIS




Your education is an essential investment. What you *EARN* will always be attached to what you *LEARN*.
Douglas Vermeeren
What are you doing to increase your financial education today?
To attend one of our live events go to:
www.TheMonthlyMillionaireMentor.com

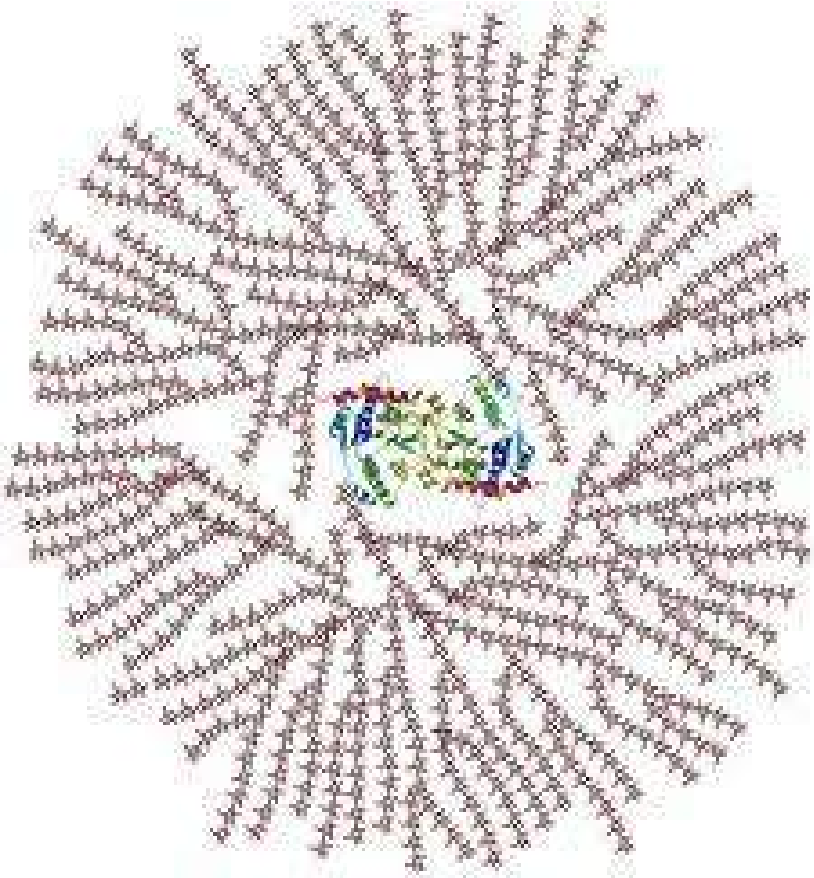
بنية الغليكوجين Glycogen

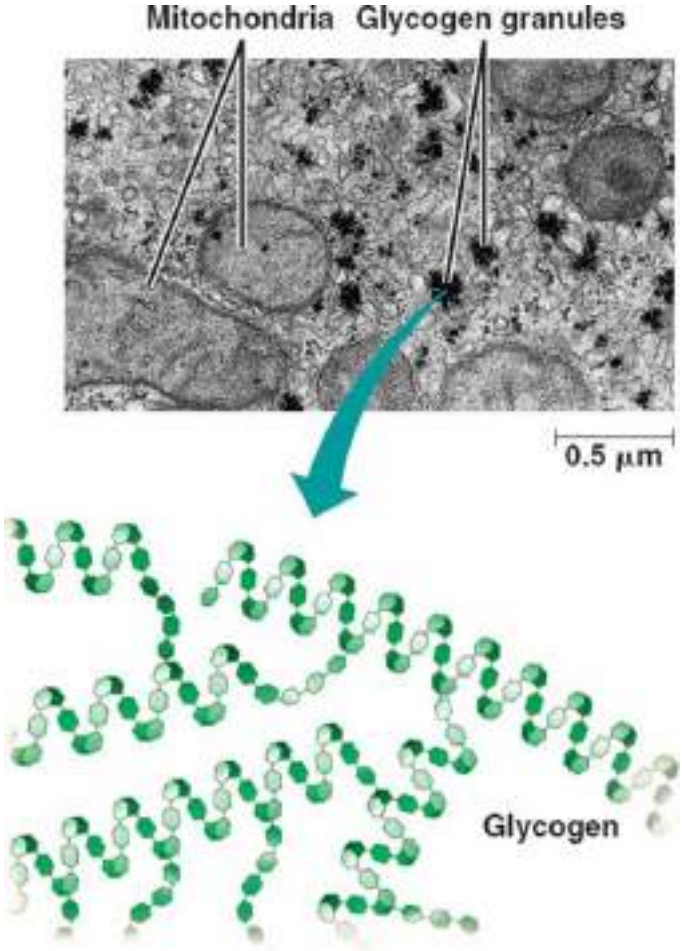
الغليكوجين: هو متماثر ضخم أو عديد سكاريد **متفرع** السلسلة يتكون بشكل أساسي من ثمالات الغلوكوز التي يمكن أن تتحطم (عند احتياج الطاقة) محررة جزيئات الغلوكوز اللازمة منه.

وحدات الغلوكوز هذه عبارة عن جزيئات **α-D-glucose**، الروابط البدئية فيما بينها هي روابط غليكوزيدية من نوع **α(1→4)**، بعد قرابة 8-10 ثمالات غليكوزيلية تلاحظ تفرعات روابطها من نوع **α(1→6)** . هذا وتبلغ الكتلة الجزيئية لجزيئة غليكوجين واحدة بحدود 10^7 دالتون.

تتواجد جزيئات الغليكوجين ضمن حبيبات سيتوبلازمية منفصلة قطرها بحدود 10-40 نم، تحتوي إضافة للغليكوجين على معظم الأنظيمات اللازمة لاصطناع الغليكوجين و تدركه.

الغليكوجين





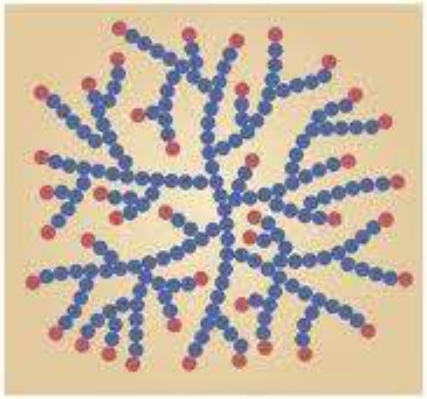


Fig. 18-1, p. 519

(c) Glycogen

Highly branched glycogen molecule

Glucose monomer

Branching occurs here

Figure 3.12 (3)

كيمياء الغليكوجين

- يتشابه الغليكوجين مع اميلوبكتين النشاء إلا أنه أكثر تفرعا.
- يمكن لجزيئة الغليكوجين الواحدة أن تحمل قرابة 55- 120 ألف ثمالة غلوكوز.
- يشكل الغليكوجين 10% من كتلة الكبد في الشروط الغذائية الملائمة
- توفر بنية الغليكوجين عالية التفرع مواقع عديدة لتحلل وانفصال جزيئاته glycogenolysis، مما يسمح بتحرر سريع للغلوكوز1-فسفات لفعالية العضلات عند اللزوم
- تخزين الغلوكوز على شكل غليكوجين يخفض الضغط التناضحي osmotic pressure

الأهمية الوظيفية للغليكوجين وأماكن خزنه

أماكن خزن الغليكوجين الأساسية:

1) العضلات الهيكلية: وقود حيوي لاصطناع ATP عند تقبض العضلات (كتلة الغليكوجين في العضلات أكبر من كتلته في الكبد)
2) الكبد: المحافظة على استتباب تراكيز سكر الدم خصوصا عند بداية الصيام.

يبلغ تركيز غليكوجين الكبد حوالي mM450 بعد وجبة غذائية، في حين يبلغ تركيزه mM200 بعد صيام ليلي (12-18 ساعة)

يختلف الغليكوجين عن الحموض الدسمة بقدرته على تحرير الغلوكوز المعطي للطاقة بغياب الأوكسجين، وبالتالي فهو يوفر الطاقة للفعاليات اللاهوائية anaerobic activity

خزن السكريات عند شخص وزنه 70 كغ:

	Percentage of Tissue Weight	Tissue Weight	Body Content
Liver glycogen	5.0	1.8 kg	90 g
Muscle glycogen	0.7	35 kg	245 g
Extracellular glucose	0.1	10 L	10 g

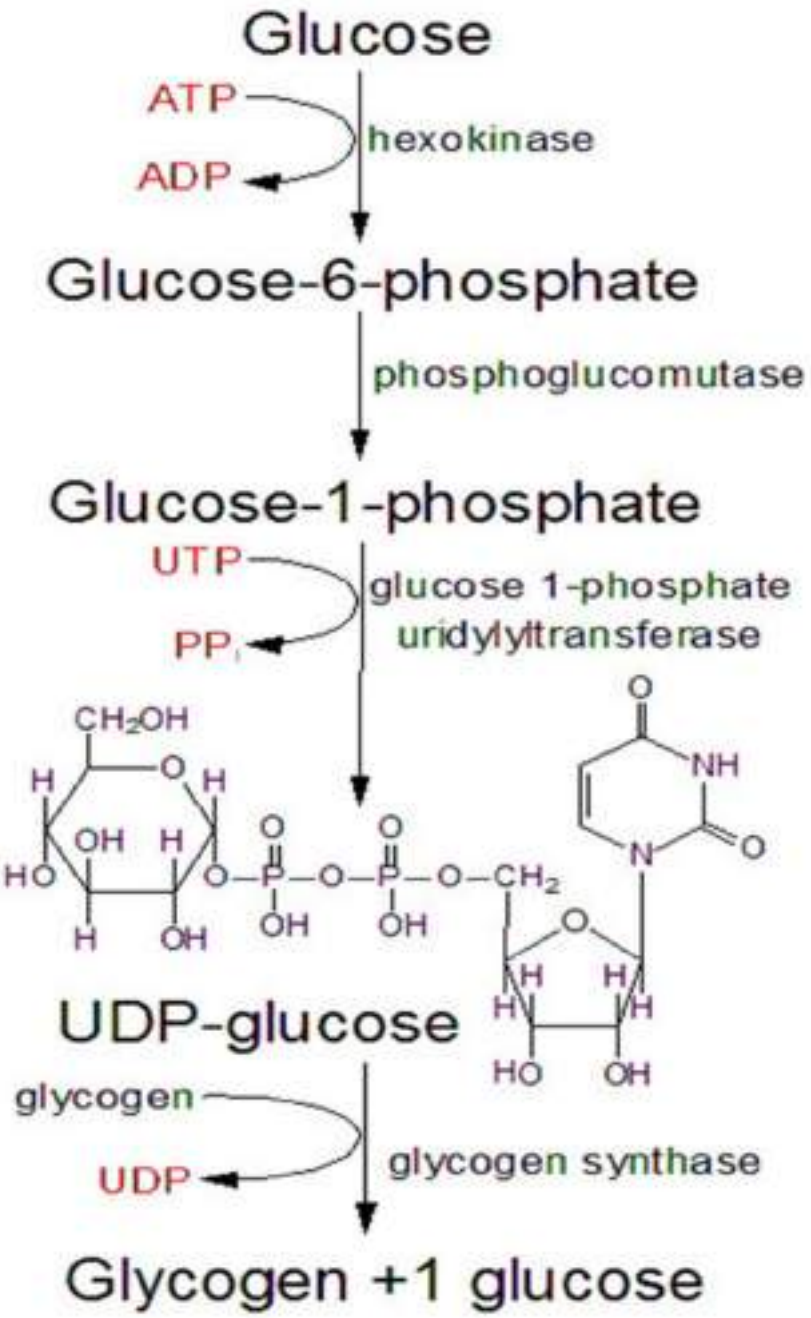
كيف يتم تنظيم اصطناع الغليكوجين وتدركه

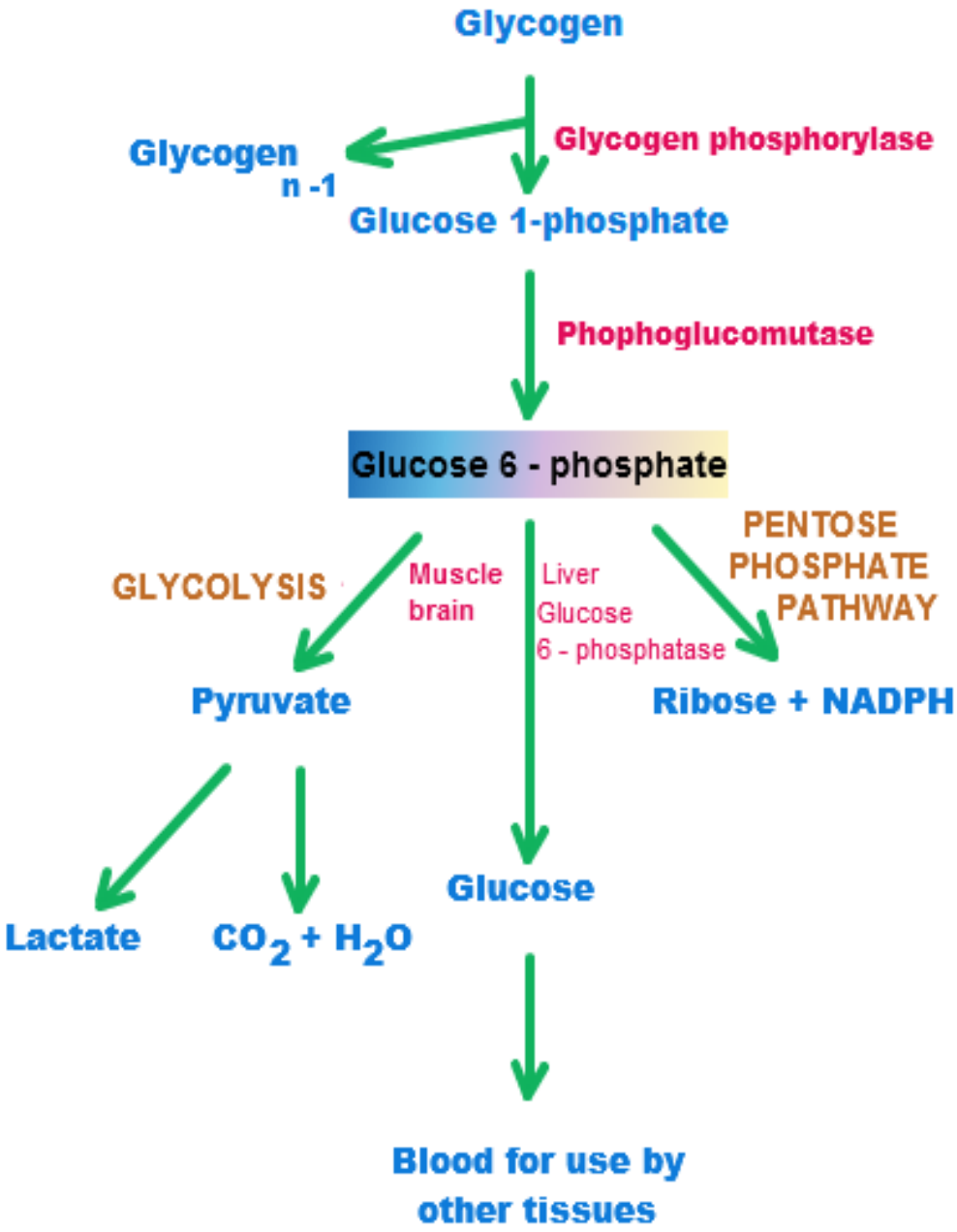
في الكبد: تتسارع عملية اصطناع الغليكوجين خلال الفترات التي يكون الجسم فيها جيد التغذية، في حين ترجح كفة تحطيم الغليكوجين بفترات الصيام

في العضلات الهيكلية: يظهر تحلل الغليكوجين خلال التمرينات الفعالة ، في حين تبدأ عملية تصنيع الغليكوجين حالما تصل العضلة لمرحلة الراحة.

ضبط التوازن مابين هاتين الحالتين يتم على مستويين:

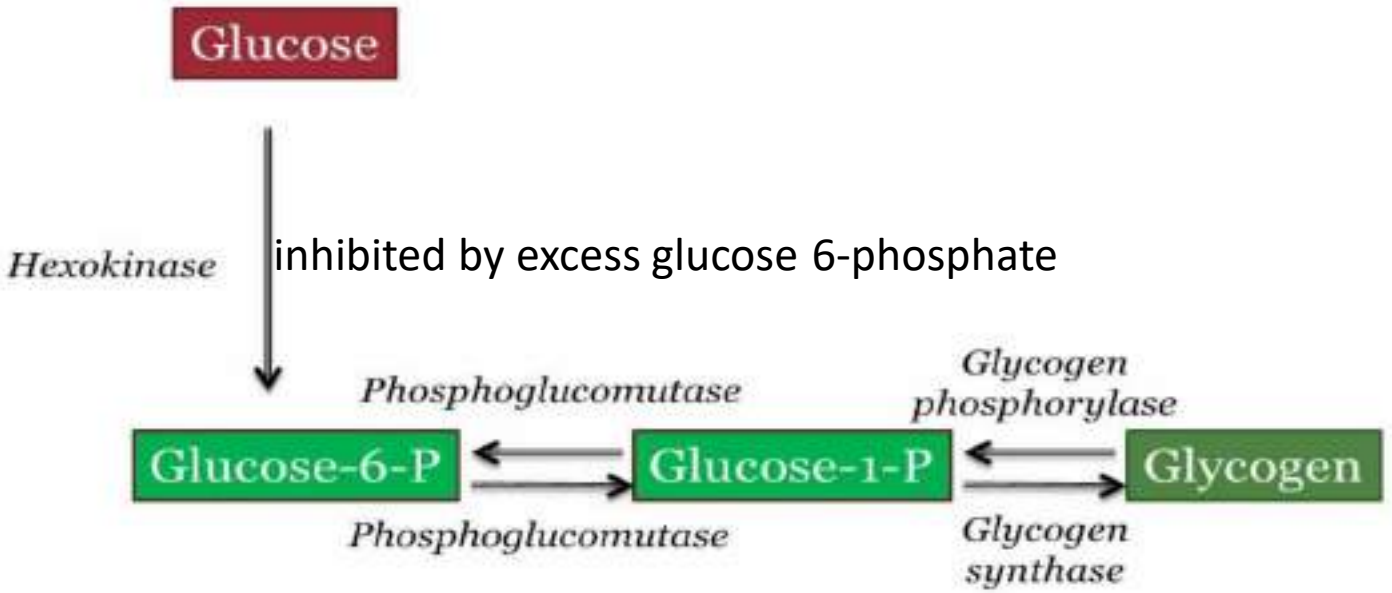
glycogen synthase , glycogen phosphorylase بحيث يحققا ويؤمنا حاجات الجسم


Glucose
ATP
ADP
hexokinase
Glucose-6-phosphate
phosphoglucomutase
Glucose-1-phosphate
UTP
PP
glucose 1-phosphate
uridylyltransferase
UDP-glucose
glycogen
UDP
glycogen synthase
Glycogen +1 glucose


Glycogen
Glycogen
n -1
Glycogen phosphorylase
Glucose 1-phosphate
Phophoglucomutase
Glucose 6 - phosphate
GLYCOLYSIS
Muscle
brain
Liver
Glucose
6 - phosphatase
PENTOSE
PHOSPHATE
PATHWAY
Pyruvate
Ribose + NADPH
Lactate
$CO_2 + H_2O$
Glucose
Blood for use by
other tissues

Glycogenesis اصطناع الغليكوجين

بداية تتم فسفرة الغلوكوز إلى glucose 6-phosphate بتحفيز من أنظيم الـ hexokinase في العضلات، و glucokinase في الكبد، ثم يتحول الغلوكوز6- فسفات إلى غلوكوز 1- فسفات بواسطة أنظيم فوسفو غلوكوموتاز phosphoglucomutase



مراحل اصطناع الغليكوجين التفصيلية
GLYCOGENESIS

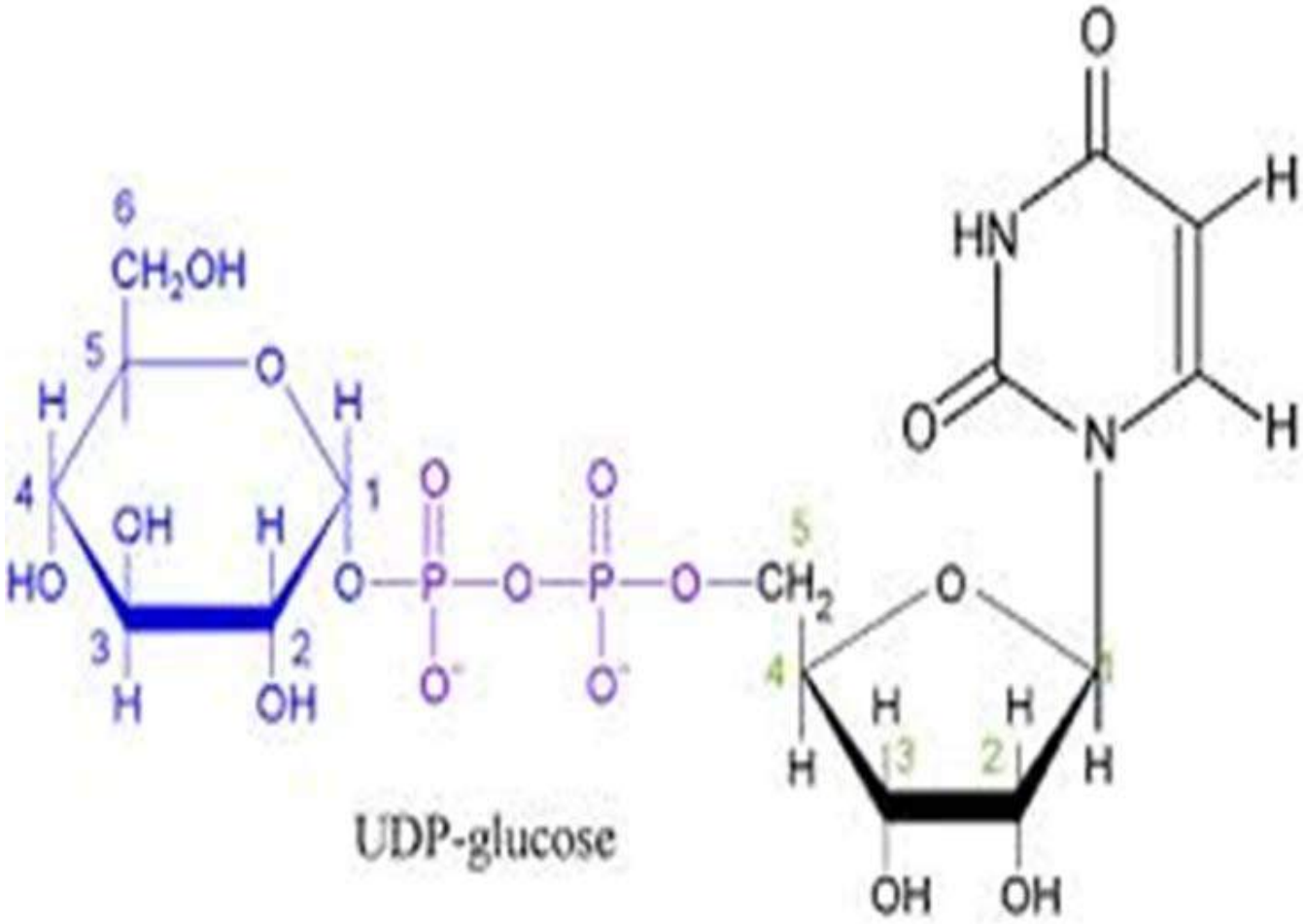
- تفعيل الغلوكوز
- بدء الاصطناع
- الإطالة
- تفريع الغليكوجين

تفعيل الغلوكوز

- إن اصطناع الغليكوجين بدءا من الغلوكوز يتم عن طريق أنظيم ***glycogen synthase***

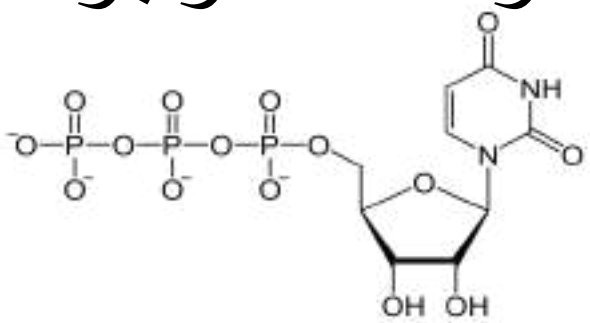
- يستخدم هذا الأنظيم الـ UDP-glucose كركيزة حيث يعتبر الـ UDP-glucose (المعطي للغلوكوز في عملية الاصطناع الحيوي للغليكوجين) بمثابة الشكل المفعل للغلوكوز

UDP- glucose



Uridine diphosphate glucose (UDP-glucose) is the immediate precursor for **glycogen synthesis**

تحدث عملية اصطناع الغليكوجين في سيتوزول الخلية وتحتاج لطاقة (ATP)، وكذلك لوجود اليوريدين ثلاثي الفسفات UTP

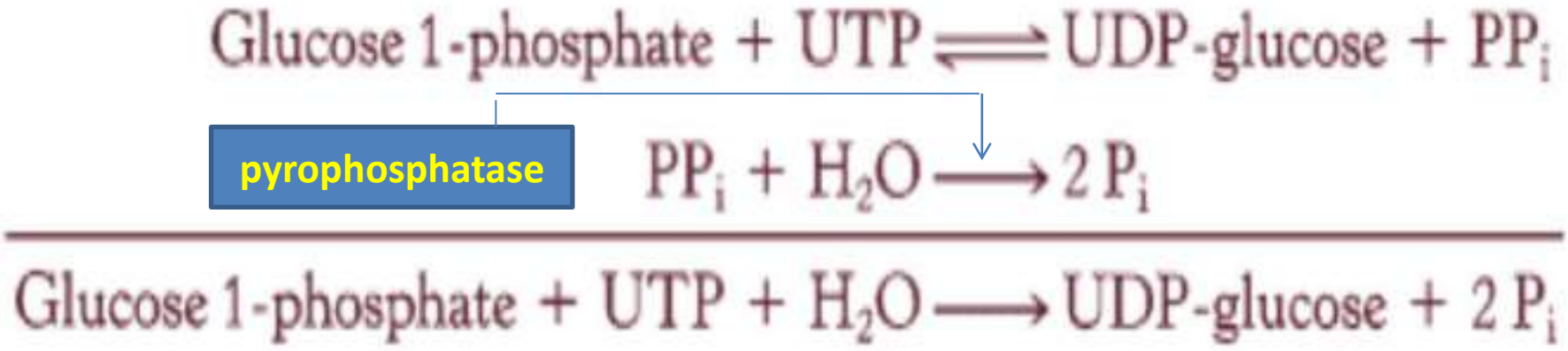


Synthesis of UDP-glucose

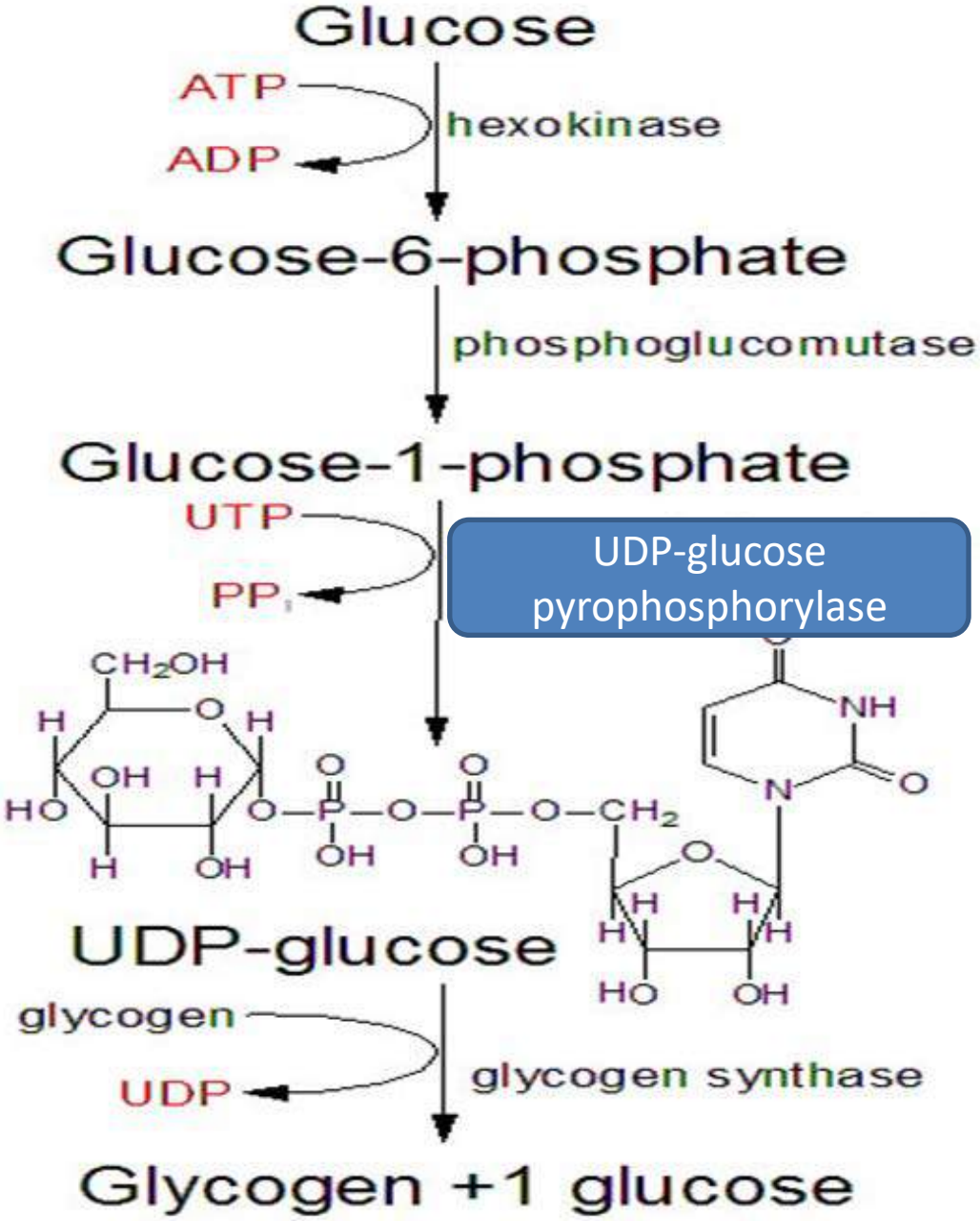
إن الـ α-D-Glucose المرتبط ب uridine diphosphate (**UDP**) هو مصدر ثمالات الغليكوزيل التي تضاف لسلسلة جزيئة الغليكوجين المتنامية.

فمن أين يأتي الـ UDP-glucose؟

يصطنع UDP-glucose بدءا من الغلوكوز-1 فسفات و UTP تحت تأثير الـ UDP-glucose pyrophosphorylase

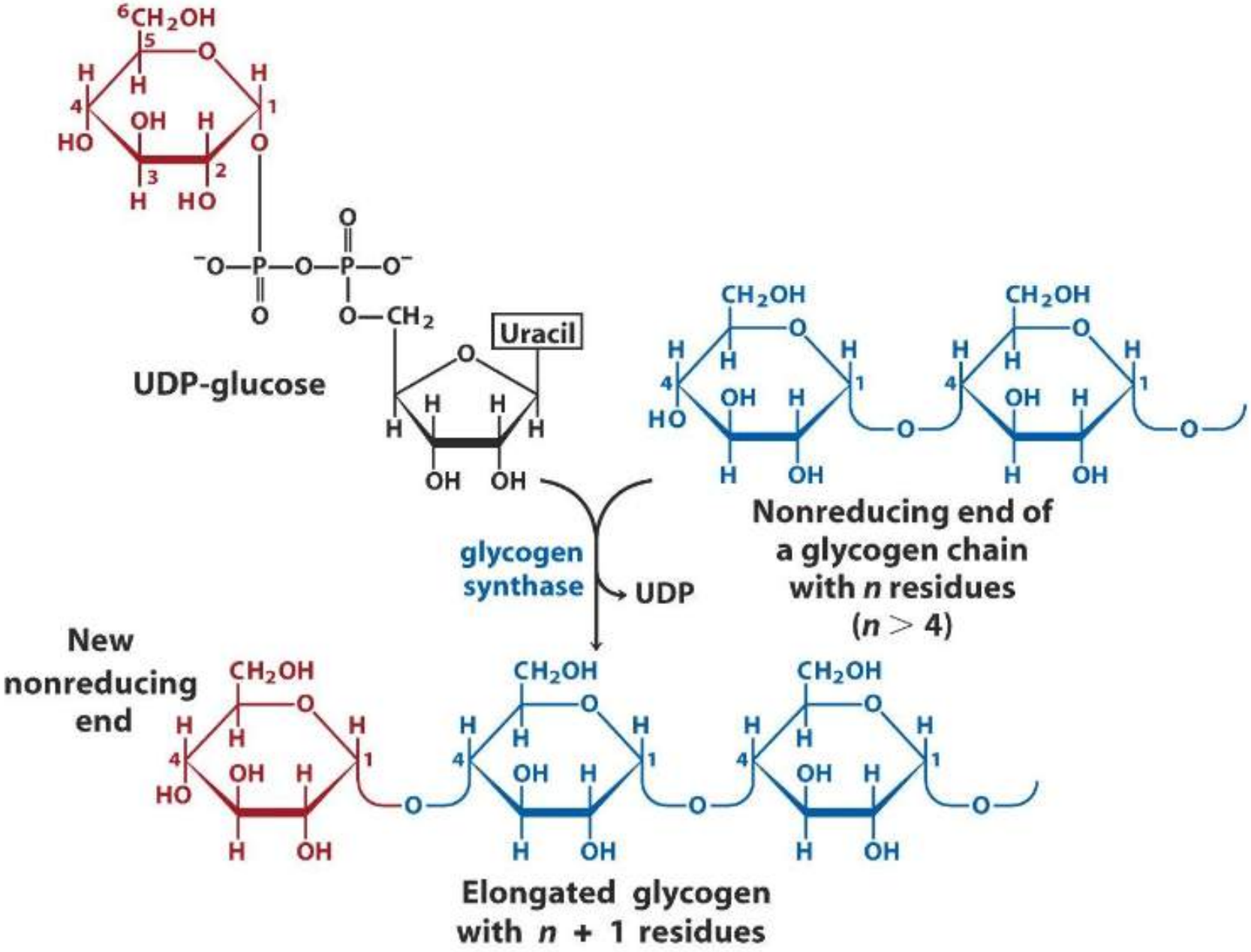


تتم حلمهة الرابط عالي الطاقة للبيروفسفات (المنتج الثاني للتفاعل) إلى فسفاتين لاعضويين بواسطة البيروفسفاتاز (والتي تضمن سير تفاعل UDP-glucose pyro phosphorylase باتجاه انتاج الـ UDP-glucose)


Glucose
ATP
ADP
hexokinase
Glucose-6-phosphate
phosphoglucomutase
Glucose-1-phosphate
UTP
PPi
UDP-glucose pyrophosphorylase
UDP-glucose
glycogen
UDP
glycogen synthase
Glycogen +1 glucose

اصطناع بادئة لتحفيز اصطناع الغليكوجين

تعتبر الـ glycogen synthase هي المسؤولة عن اصطناع روابط α(1→4) في الغليكوجين. هذا الأنظيم غير قادر على تحفيز اصطناع السلسلة باستخدام السكر الحر كمتقبل لجزيئة غلوكوز من UDP-glucose بل لديه القدرة على *إطالة سلاسل الغلوكوز* الموجودة أصلا، ولذلك فإن قطعة من الغليكوجين يمكن أن تستخدم كبادئ في الخلايا التي لم يتم استنزاف غليكوجينها كليا. وبغياب شدفة الغليكوجين فإن بروتين الغليكوجينين **glycogenin** يتصرف كمستقبل لثمالات الغلوكوز من ال UDP-glucose


UDP-glucose
Uracil
glycogen synthase
UDP
Nonreducing end of a glycogen chain with n residues (n > 4)
New nonreducing end
Elongated glycogen with n + 1 residues

إطالة سلاسل الغليكوجين ب glycogen synthase

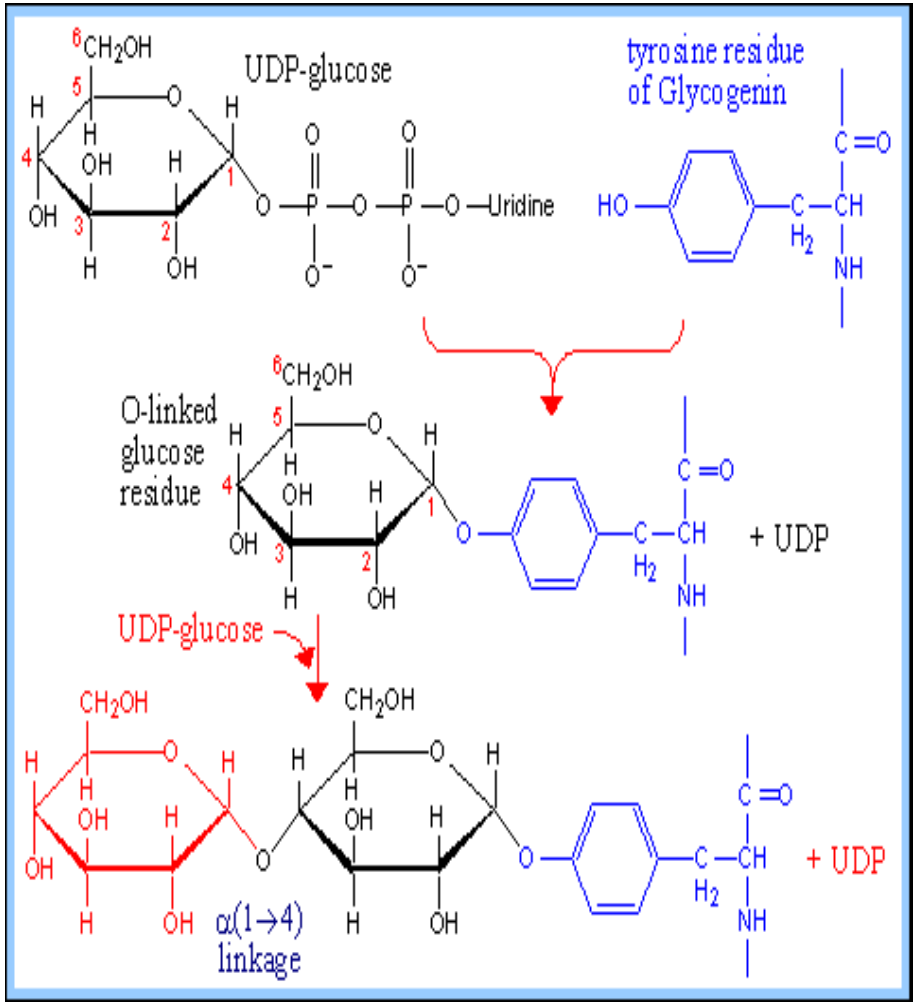
إن عملية إطالة سلسلة الغليكوجين تتضمن نقل الغلوكوز من ال **UDP-glucose إلى النهاية اللامرجعة** من السلسلة المتنامية، مما يؤدي لتشكيل رابط غليكوزيدي جديد مابين هيدروكسيل الكربون رقم 1 من الغلوكوز المفعل مع الكربون رقم 4 من ثمالة الغليكوزيل المتقبلة.

وكما ذكرنا، فالأنظيم المسؤول عن صنع روابط α(1→4) في الغليكوجين هو **glycogen synthase**

أما بحال استخدام الغليكوجينين:

فإن زمرة الهيدروكسيل الجانبية **للتيروزين** النوعي في الغليكوجينين تستخدم كموضع ترتبط فيه وحدة الغليكوزيل البدئية.

يحفز الغليكوجينين نقل الجزيئات القليلة الأخرى من الغلوكوز من UDP-glucose معطيا سلسلة غليكوزيل α(1→4) قصيرة تستخدم هذه السلسلة **كبادئ primer** يمكن إطالته بواسطة الـ glycogen synthase.



أهمية التفرعات الغليكوجينية

إن البنية الناتجة هي ثمالات غليكوزيل خطية لامتفرعة ترتبط بروابط α(1→4) . وهذا الشكل موجود في الأنسجة النباتية ويعرف بالأميلوز. على العكس من ذلك، فإن للغليكوجين تفرعات تتوضع بشكل وسطي على مسافة تباعد تقارب 8 ثمالات غليكوزيل ،مما يعطي بنية عالية التفرع تشبه تفرع الأغصان وتكون *أكثر انحلالية* بكثير من الأميلوز.

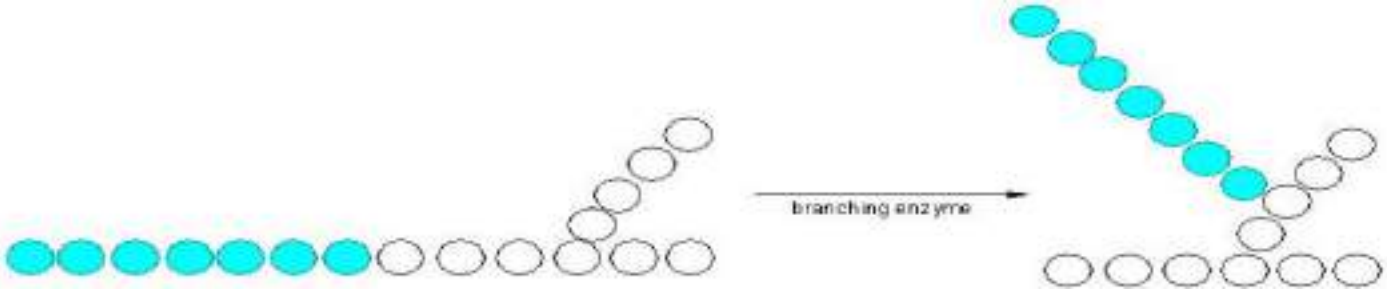
كذلك فإن التفرع يزيد عدد *النهايات اللامرجعة* والتي يمكن لثمالات الغليكوزيل أن تضاف لها، مما يسرع من معدلات اصطناع الغليكوجين ويساهم في تسريع زيادة حجم الجزيئة. إذا كيف تتم عملية التفرع؟

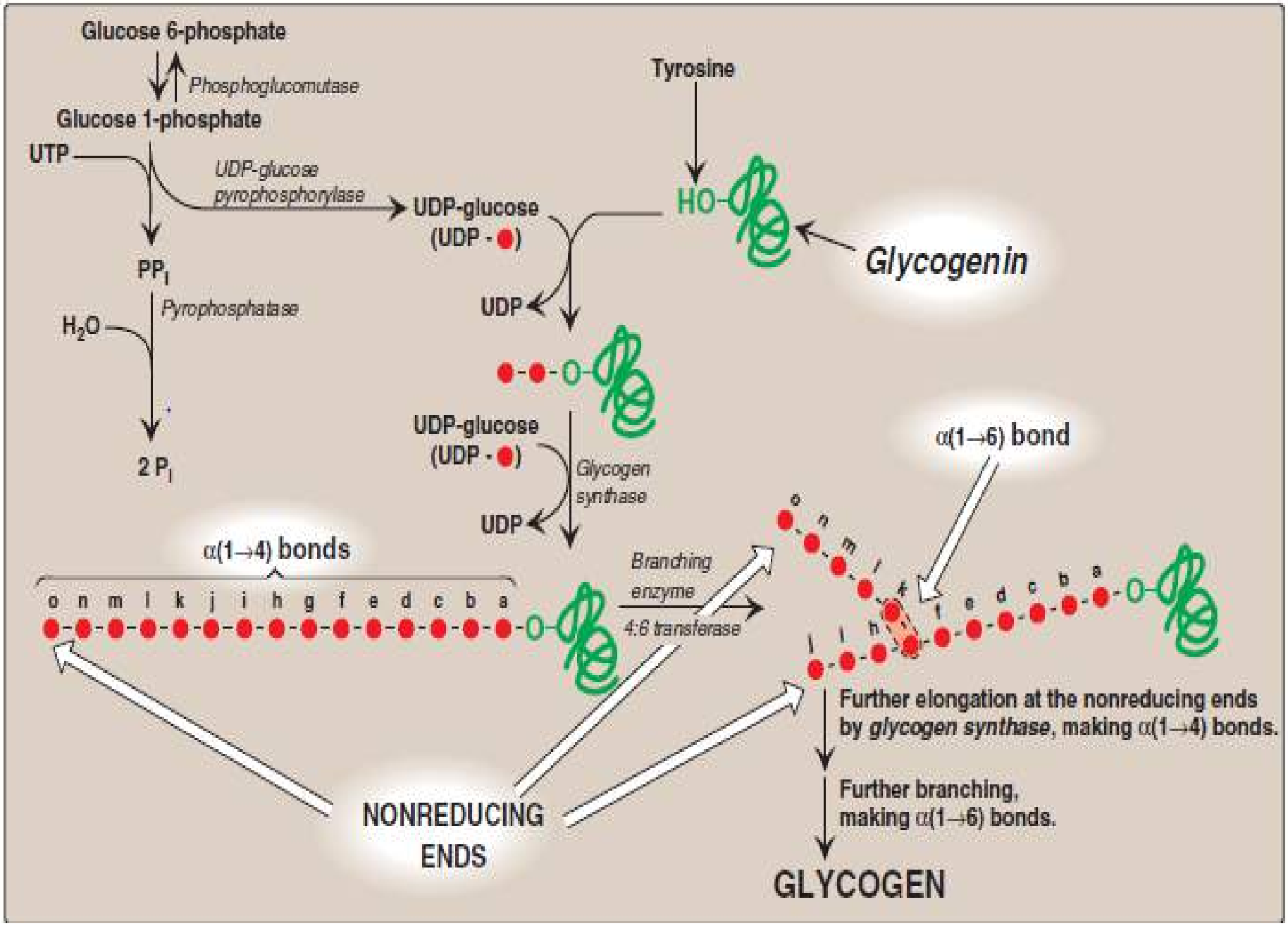
اصطناع التفرعات

تصطنع التفرعات بفعل *أنظيم التفرع* :

amylo-α(1→4) → α(1→6)-transglucosidase

وهذا الأنظيم يزيل سلسلة ذات 6-8 ثمالات غليكوزيل من النهاية اللامرجعة لسلسلة الغليكوجين /محطما بذلك رابط α(1→4)/ ليقوم بلصقها بثمالة غليكوزيل لاانتهائية برابط من النمط α(1→6) مؤديا بذلك دور 4:6 transferase. هنا يمكن ان تستمر إطالة السلسلة بواسطة ال glycogen synthase اعتبارا من النهاية اللامرجعة الجديدة، وكذلك النهاية اللامرجعة القديمة التي أزيل منها 6-8 ثمالات.




Glucose 6-phosphate
Phosphoglucomutase
Glucose 1-phosphate
UTP
UDP-glucose pyrophosphorylase
UDP-glucose (UDP - ●)
PP$_i$
Pyrophosphatase
H$_2$O
2 P$_i$
Tyrosine
HO-
Glycogenin
UDP
UDP-glucose (UDP - ●)
Glycogen synthase
UDP
α(1→6) bond
α(1→4) bonds
o n m l k j i h g f e d c b a
Branching enzyme
4:6 transferase
Further elongation at the nonreducing ends by glycogen synthase, making α(1→4) bonds.
Further branching, making α(1→6) bonds.
NONREDUCING ENDS
GLYCOGEN

Glycogen Degradation

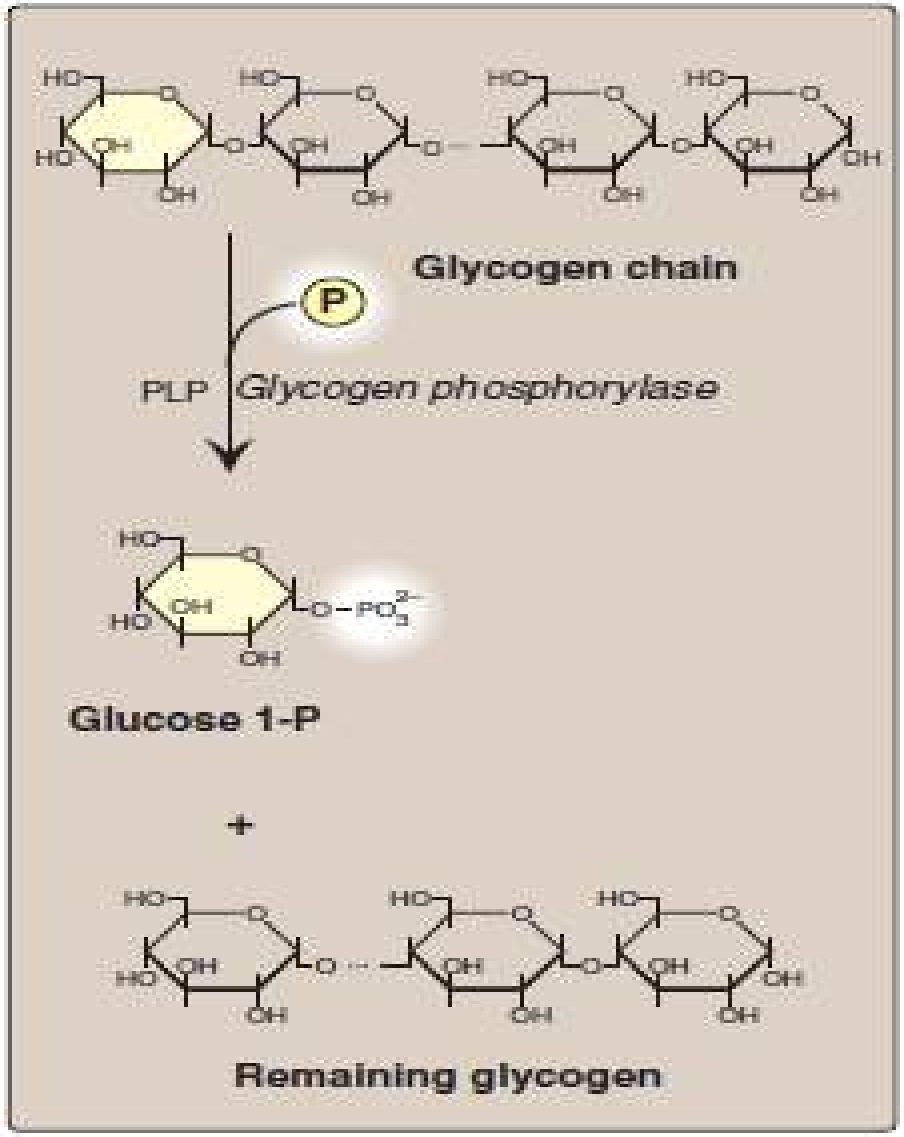
- Glycogen Phosphorylase
  - Hydrolyzes glucose units from glycogen
  - Produces glucose-1-P
- Removal of branch points
  - Debranching enzyme complex
    - Glucan transferase
    - Alpha-1,6-glucosidase

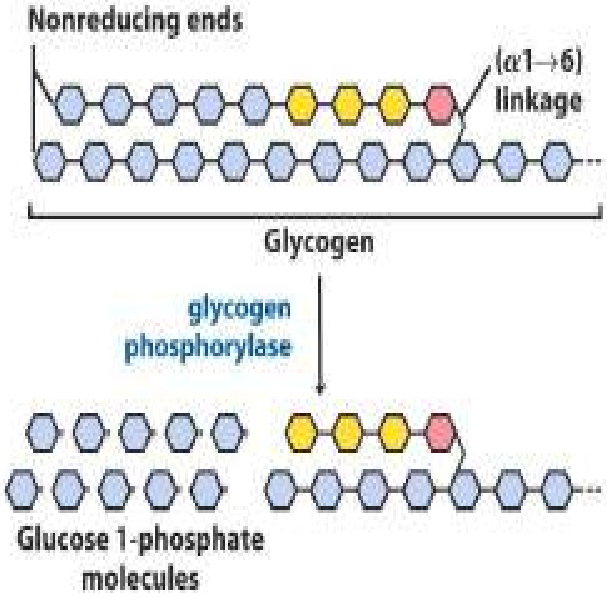
تدرك الغليكوجين GLYCOGENOLYSIS

لاتعتبر عملية تدرك الغليكوجين عملية معاكسة تماما للاصطناع، بل تحتاج لزمرة منفصلة من الأنظيمات السيتوزولية. عند تحطم الغليكوجين فإن المركب البدئي الناتج هو **الغلوكوز-1فسفات** الذي يتشكل إثر تحطم الروابط الغليكوزيدية α(1→4) . إضافة لذلك يتشكل **غلوكوز حر** من كل ثمالة غليكوزيل ذات رابط α(1→6)

1- تقصير السلسلة:

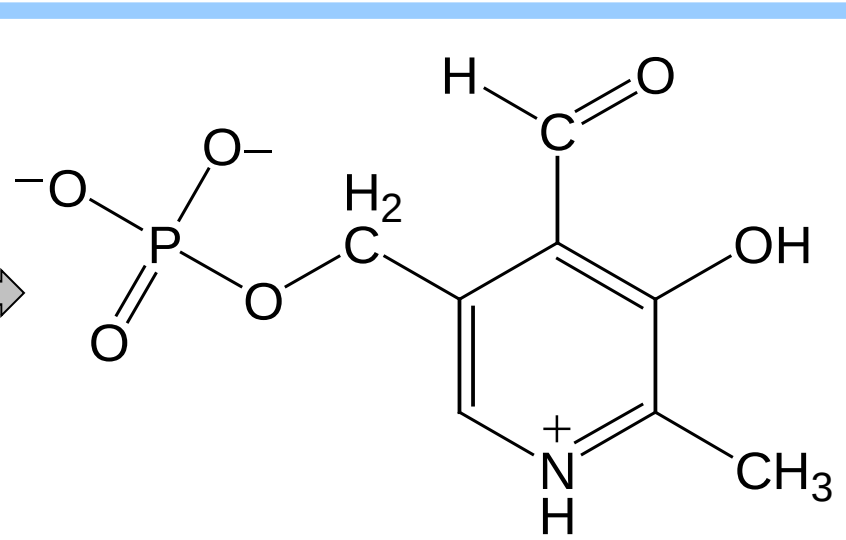
تقوم الغليكوجين فوسفوريلاز glycogen phosphorylase بشطر الروابط الغليكوزيدية α(1→4) مابين ثمالات الغليكوزيل عند النهايات اللامرجعة لسلاسل الغليكوجين من خلال عملية فسفرة بسيطة (معطية الغلوكوز-1 فسفات) وذلك إلى أن تتبقى 4وحدات غليكوزيلية على كل سلسلة **قبل** نقطة التفرع. البنية الناتجة تعرف باسم الديكسترين المحدد limit dextrin (والذي لاتستطيع الفوسفوريلاز تحطيمه أكثر)



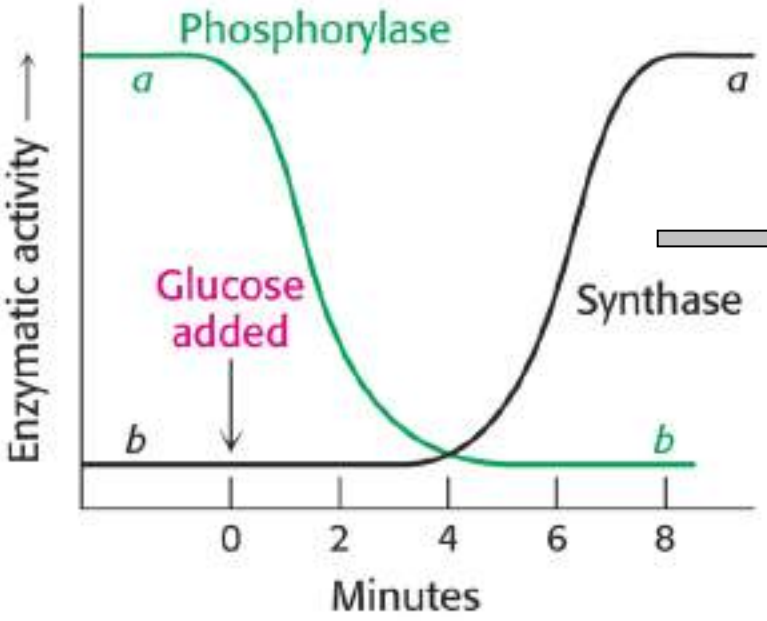


Glycogen phosphorylase catalyzes the rate-limiting step in glycogenolysis in animals by releasing glucose-1-phosphate from the alpha-1,4-glycosidic bond

Pyridoxal phosphate (**PLP**), a derivative of vitamin B_6, serves as prosthetic group for Glycogen Phosphorylase.



pyridoxal phosphate (PLP)

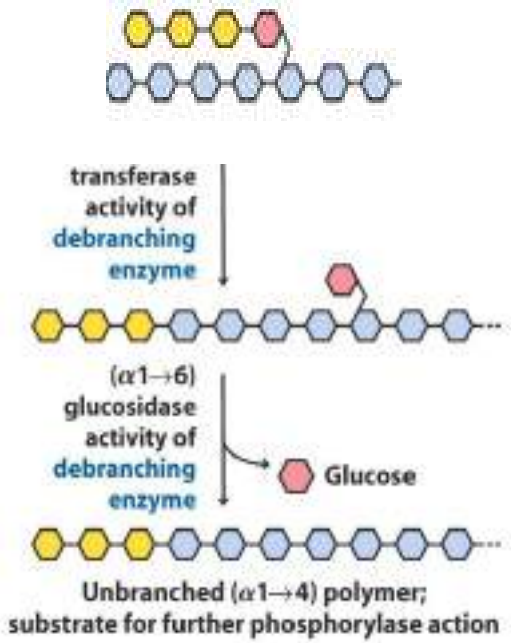


How do blood glucose levels influence glycogen metabolism?

إزالة التفرعات

تتم إزالة التفرعات من خلال فعاليتين أنظيميتين لبروتين وحيد ثنائي الوظيفة :

- ففي البداية تؤدي فعالية glucan transferase إلى إزالة ثمالات الغليكوزيل الخارجية الثلاث الموجودة على الفرع، ومن ثم تقوم بنقلها إلى النهاية اللامرجعة لسلسلة أخرى مطيلة إياها بشكل موافق، وبذلك تكسر رابطة α(1→4) مع تشكيل رابطة أخرى، والأنظيم يعمل ك **4:4 transferase**.
- أثر ذلك تزال ثمالة الغلوكوز المتبقية المفردة والمرتبطة ك α(1→6) بواسطة **1:6 glucosidase activity** محررة الغلوكوز الحر.

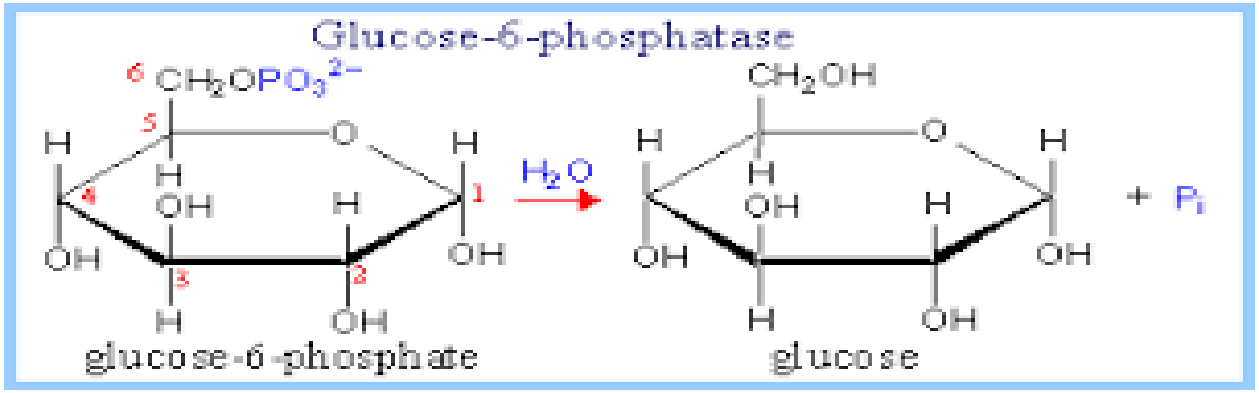


2- قلب الغلوكوز1-فسفات إلى غلوكوز-6 فسفات

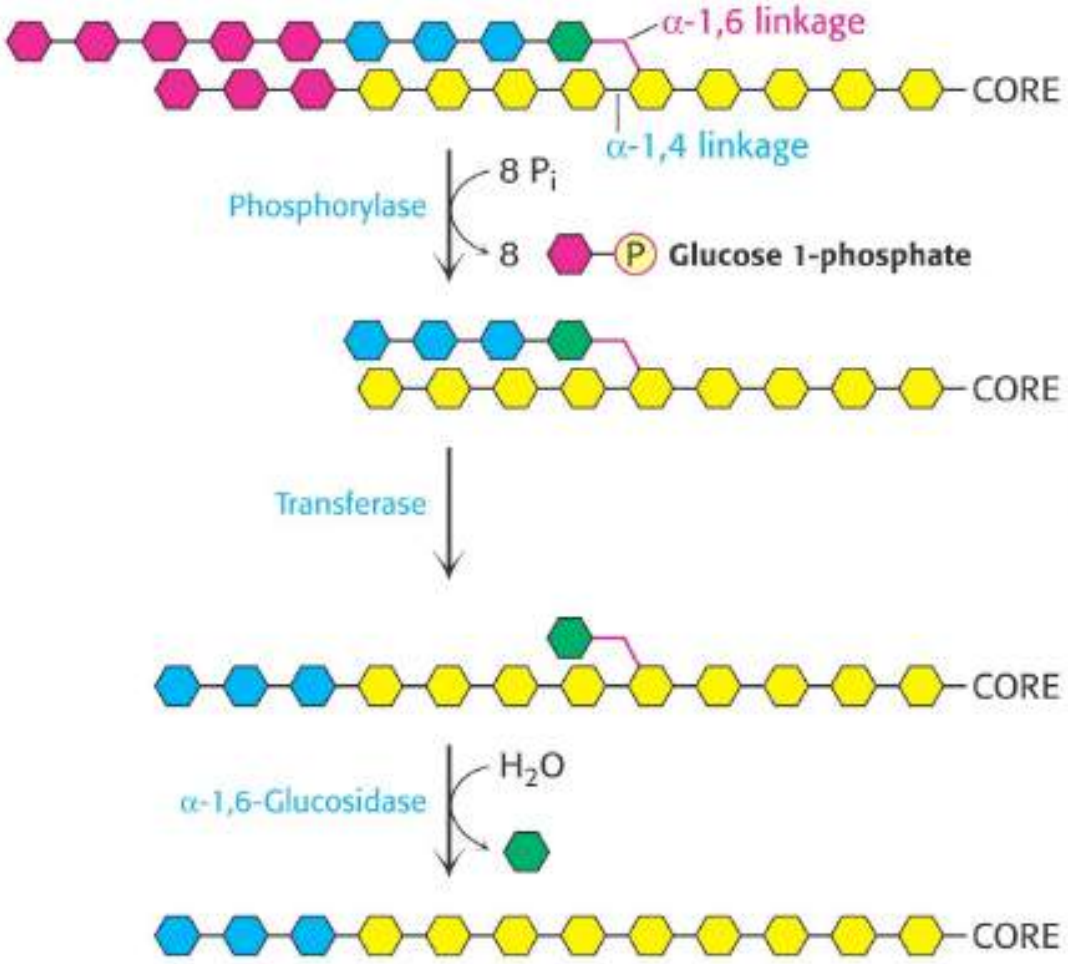
يتم قلب الغلوكوز-1 فسفات المنتج تحت تأثير glycogen phosphorylase في السيتوزول إلى غلوكوز-6 فسفات عبر ال phosphoglucomutase (وهو تفاعل ينتج glucose 1,6-bisphosphate كوسيط أساسي مؤقت)

في الكبد، يتم نقل الغلوكوز6- فسفات إلى الشبكة البطانية ER وهناك يتم قلبه إلى غلوكوز بواسطة

: glucose 6-phosphatase



Debranching enzyme (α-1,6-gluosidase) is needed for glycogen breakdown



Step 1: Transferase activity
-transfer of 3 Glc residues from one outer branch to the other

- التدرك الليزوزومي للغليكوجين:

يتم تدرك نسبة ضئيلة من الغليكوجين (1-3 %) بشكل مستمر عن طريق الأنظيمات الليزوزومية -(1→4) glucosidase .

إن نقص هذ الأنظيمات يؤدي لتراكم الغليكوجين في حويصلات شاذة ضمن الليزوزومات، الأمر الذي يؤدي إلى شكل من أشكال **داء خزن الغليكوجين**، النمط الثاني II، أو داء Pompe (داء خزن ليزوزومي) الذي يتصف بوجود تراكيز عالية من الغليكوجين أيضا

أمراض خزن الغليكوجين

"Glycogen storage disease" is a generic term to describe a group of inherited disorders characterized by deposition of an abnormal type or quantity of glycogen in tissues, or failure to mobilize glycogen

وهو مصطلح يطلق على مجموعة من الاضطرابات الوراثية التي تتصف بتراكم نمط أو كمية شاذة من الغليكوجين في الأنسجة، أو بعدم القدرة على تحريك الغليكوجين

GSD: genetic enzyme deficiencies associated with **excessive glycogen accumulation**

Glycogen Storage Disease	**Symptoms**, in addition to glycogen accumulation
Type I, liver deficiency of **Glucose-6-phosphatase** (von Gierke's disease)	**hypoglycemia** (low blood glucose) when fasting, liver enlargement.
Type IV, deficiency of **branching enzyme** in various organs, including liver (Andersen's disease)	**liver dysfunction** and early death.
Type V, muscle deficiency of **Glycogen Phosphorylase** (McArdle's disease)	**muscle cramps** with exercise.
Type VII, muscle deficiency of **Phosphofructokinase**.	**inability to exercise**.

Symptoms in addition to excess glycogen storage:

- When a genetic defect affects mainly an isoform of an enzyme expressed in **liver**, a common symptom is **hypoglycemia**, relating to impaired mobilization of glucose for release to the blood during fasting.
- When the defect is in **muscle** tissue, **weakness & difficulty with exercise** result from inability to increase glucose entry into Glycolysis during exercise.
- Additional symptoms depend on the particular enzyme that is deficient.

تنظيم اصطناع وتدرك الغليكوجين

1- تفعيل تدرك الغليكوجين عبر مسلك موجه ب cAMP:
من خلال ارتباط الـ glucagon أو epinephrine بمستقبلاتهما

2- تفعيل تدرك الغليكوجين بواسطة الكالسيوم

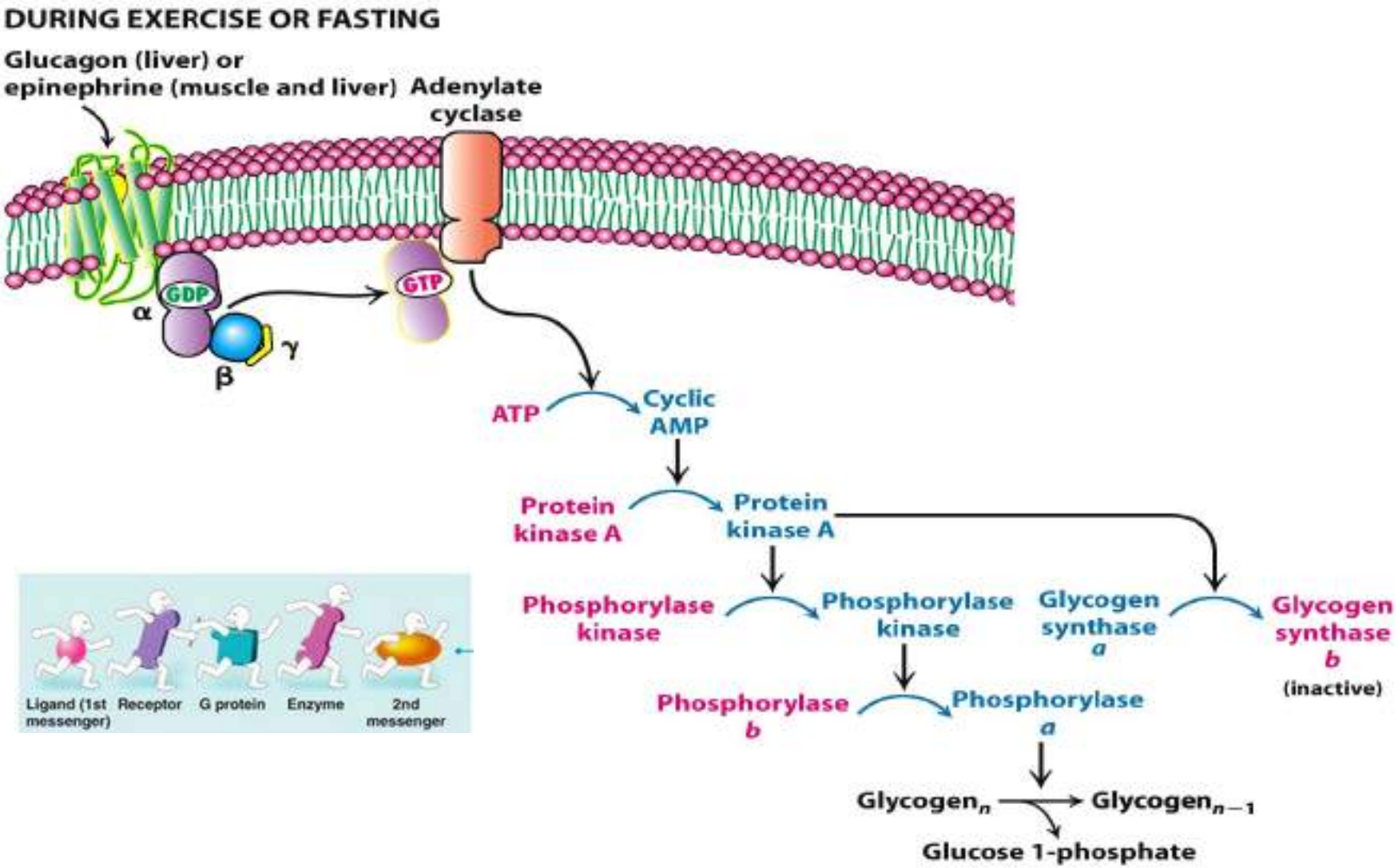
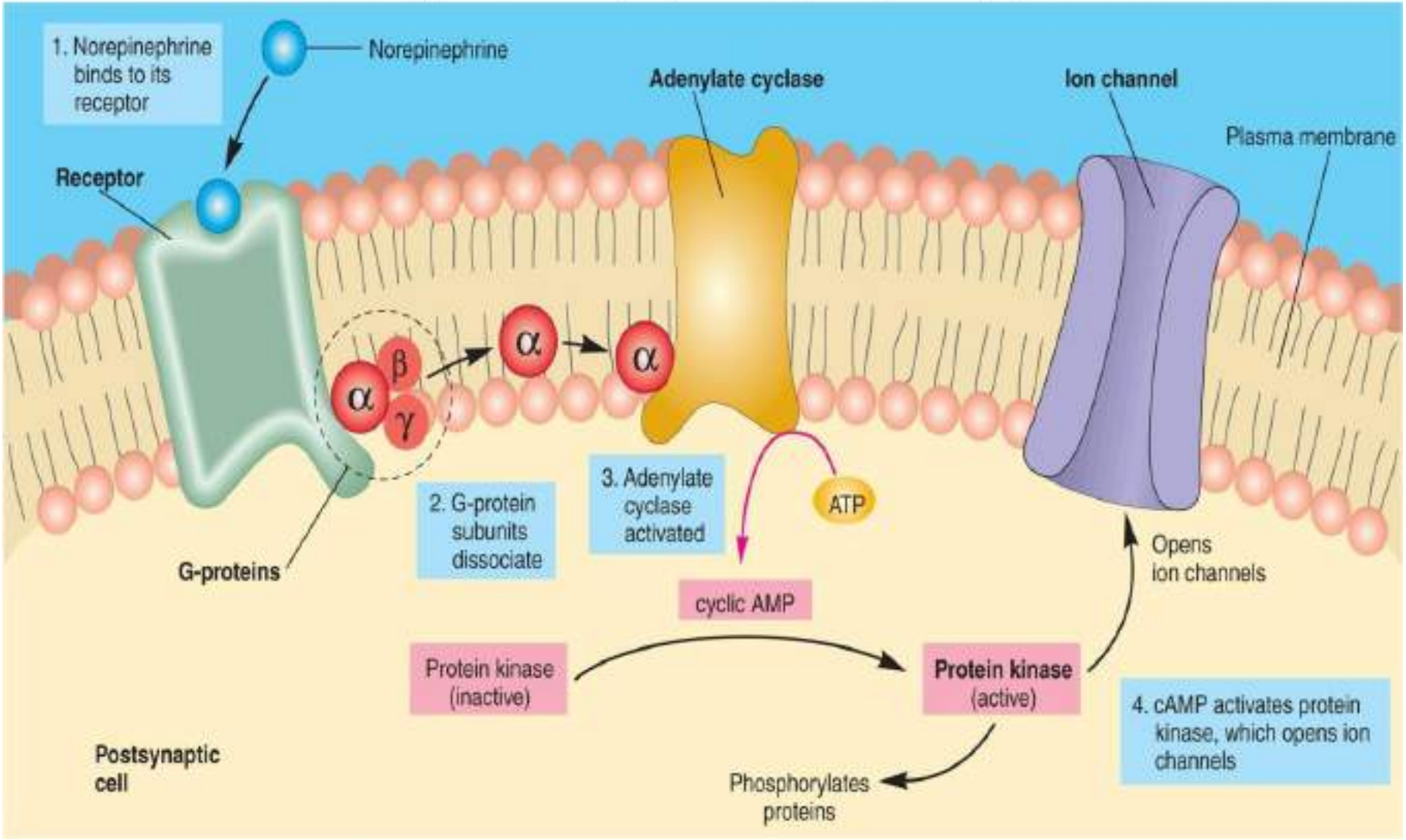
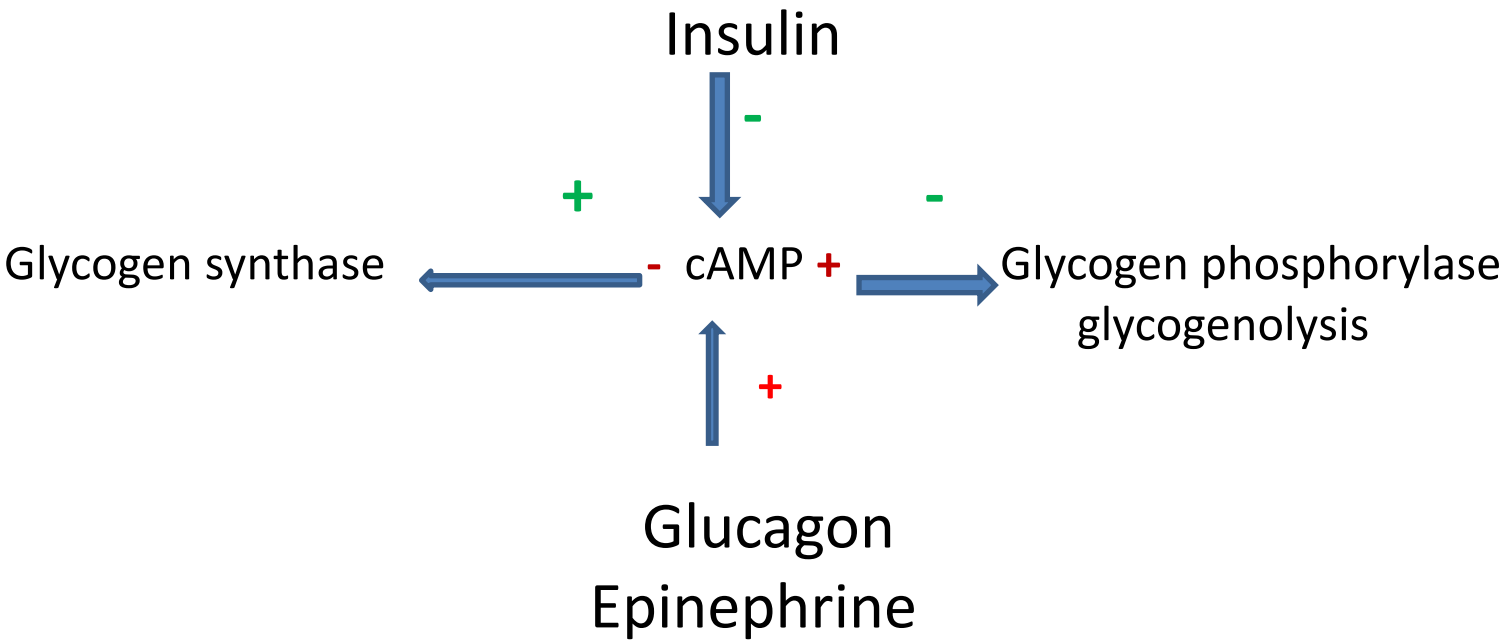


Figure 21.19
***Biochemistry*, Seventh Edition**
© 2012 W. H. Freeman and Company

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display



cAMP



يتشكل cAMP في الكبد كاستجابة للغلوكاكون الذي يفرز نتيجة لهبوط غلوكوز الدم، أما في العضلات فيتشكل cAMP كاستجابة للنورابنفرين الذي يفرز بحالات الخوف والشدة

Glycogen synthase

Active/Inactive Forms

- Active
  - dephosphorylated
- Inactive
  - phosphorylated

Glycogen phosphorylase

- ***Active:***
- **phosphorylated**

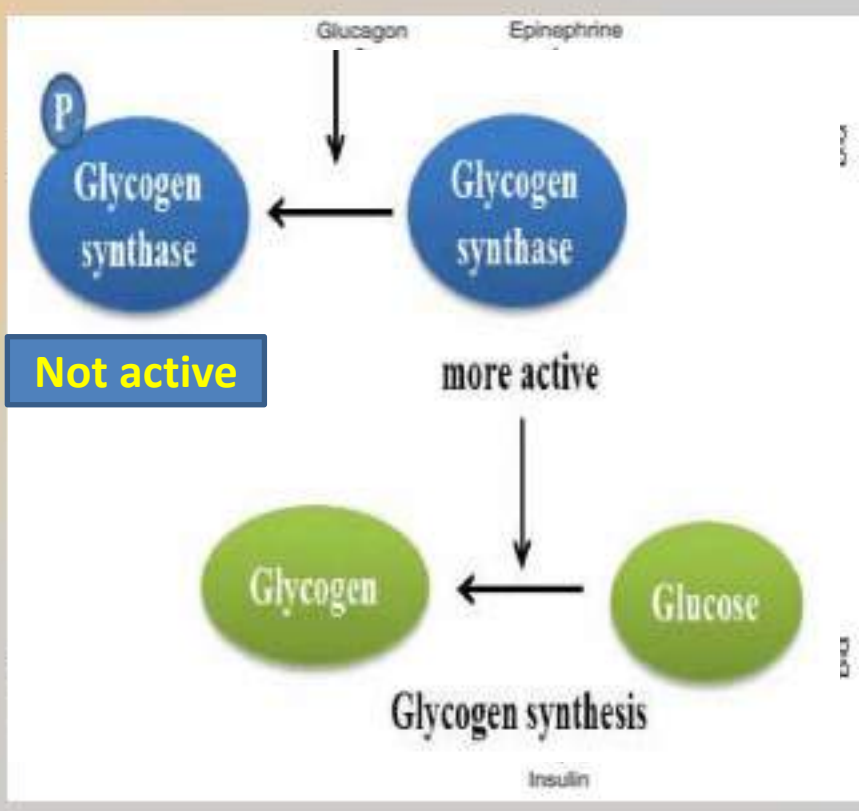
- ***Inactive***
- **dephosphorylated**

Regulation of Glycogen Synthase

Fasting

Figure 12-4

- **cAMP** activates **Protein Kinase A**
- Protein kinase A phosphorylates and inactivates **glycogen synthase**
- Little glycogen synthesis during fasting

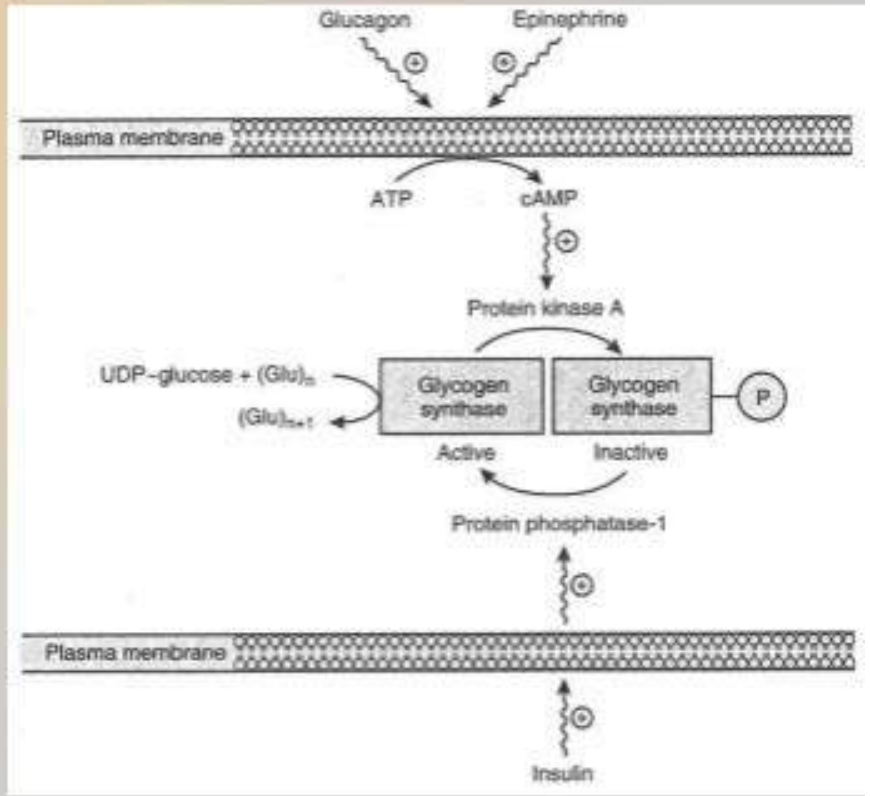


Regulation of Glycogen Synthase

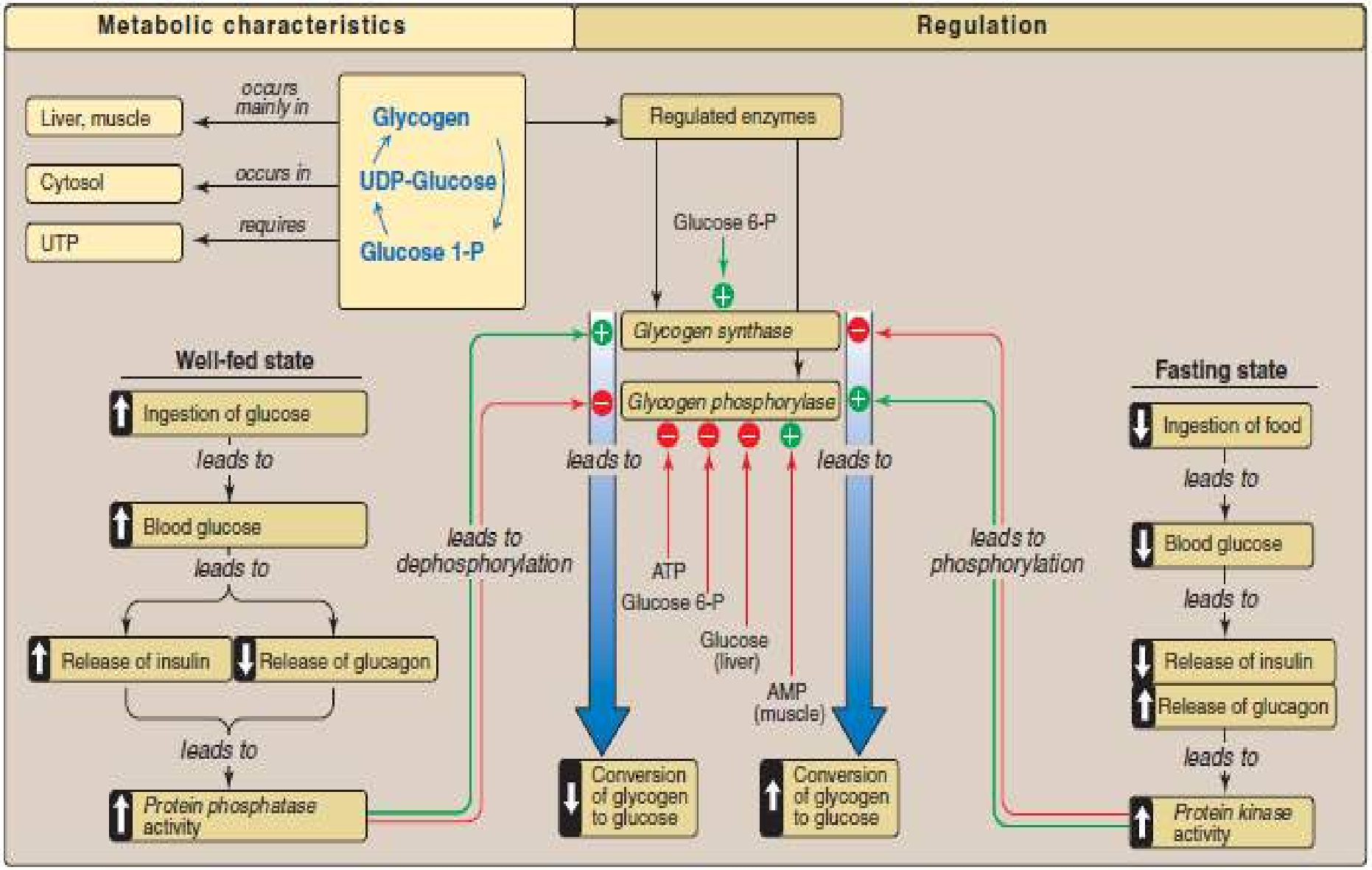
Feeding

Figure 12-4

- **Insulin**
  - Reduces [**cAMP**]
    - Stimulates phosphodiesterase
  - Induces and activates **protein phosphatase-1**
    - Activates **GS**
- Feeding results in glycogen synthesis



لمحة عن تنظيم استقلاب الغليكوجين الكبدي (تغذية جيدة، سيئة)



للاطلاع فقط

Role of Calcium for Regulation of Glycogen Phosphorylase

Increase of cytosolic calcium during muscle contraction by neural mechanism, and in liver by epinephrine binding to α1-adrenergic receptors.

Formation of Ca^{2+} -calmodulin complex

Activation of Ca^{2+} -dependent enzymes,
e.g., glycogen phosphorylase kinase

Glycogen phosphorylase kinase phosphorylates and activates glycogen phosphorylase

Epinephrine at β-adrenergic receptors activates glycogen degradation via a rise in cAMP, not Ca2+