AL-Manara University
Faculty of Pharmacy

Glycogen Metabolism استقلاب الغليكوجين

Lecture 6

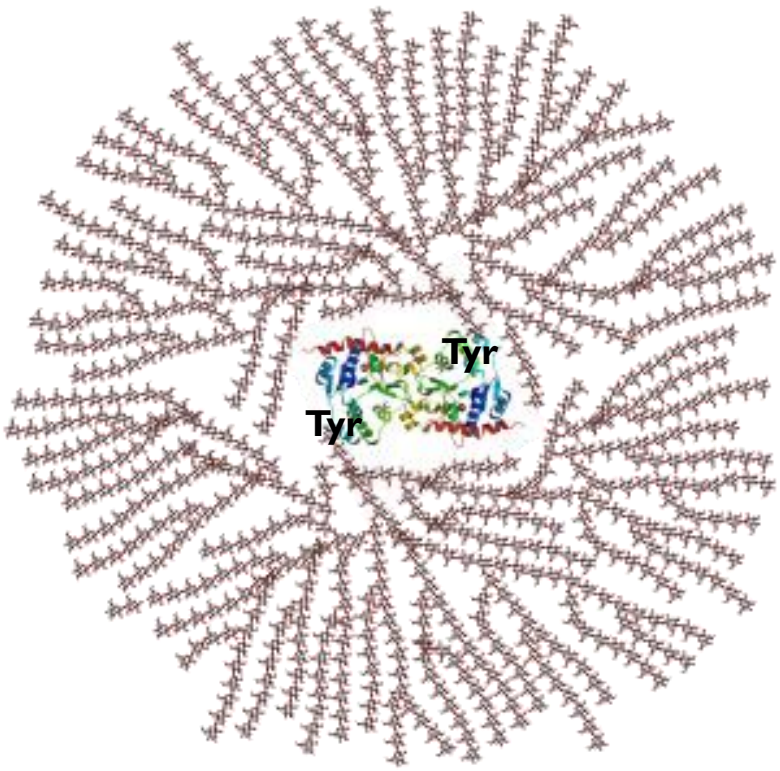
Dr. Rama IBRAHIM
PhD Paris-11 university
2023-2024

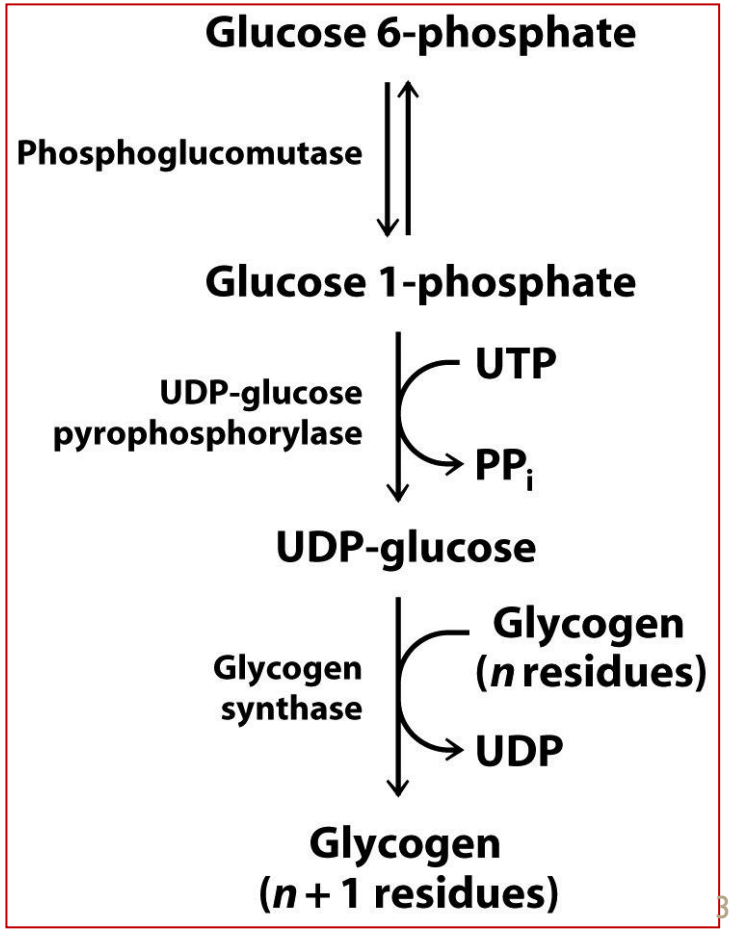
Glycogen Synthesis

- يتم تخزين الغلوكوز 6-فوسفات على شكل نشاء لدى النباتات وعلى شكل غليكوجين لدى البكتريا, الأوالي, الفطور والحيوانات.
- يتواجد معظم الغليكوجين لدى الثديات في **الكبد والعضلات**.
- يتطلب اصطناع الغليكوجين وجود بادئة Primer, هي عبارة عن سلسلة سكرية مكونة من **أربع إلى ثمان** جزيئات غلوكوز مرتبطة ببعضها بروابط غليكوزيدية من نوع α-(1—4).
- ترتكز البادئة من جهة نهايتها المُرجِعة على بروتين صغير يدعى الغليكوجينين Glycogenin.
- كل جزيئة غليكوجين تحتوي على جزيئة واحدة من بروتين الغليكوجينين, الذي ترتبط به بادئتين لاصطناع سلاسل الغليكوجين.
- **يؤدي بروتين الغليكوجينين وظيفتين أساسيتين:**

1. يعتبر مرتكز بروتيني Scaffold لسلاسل الغليكوجين.
2. يلعب دور أنزيم ناقل للغلوكوز من نوع غليكوزيل ترانسفيراز من أجل تصنيع بادئة الغليكوجين.

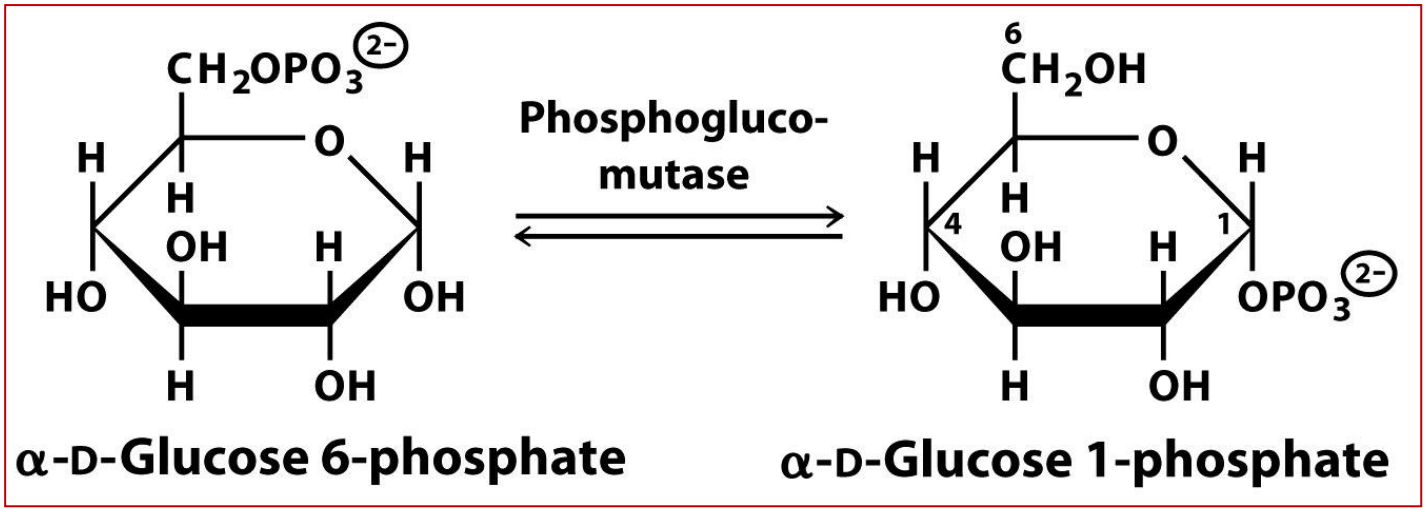
- Further glucose addition require **three separate reactions** to incorporate one glucose 6-phosphate to the **nonreducing end** of glycogen .





I. أنزيم الفوسفوغلوكوموتاز Phosphoglucomutase

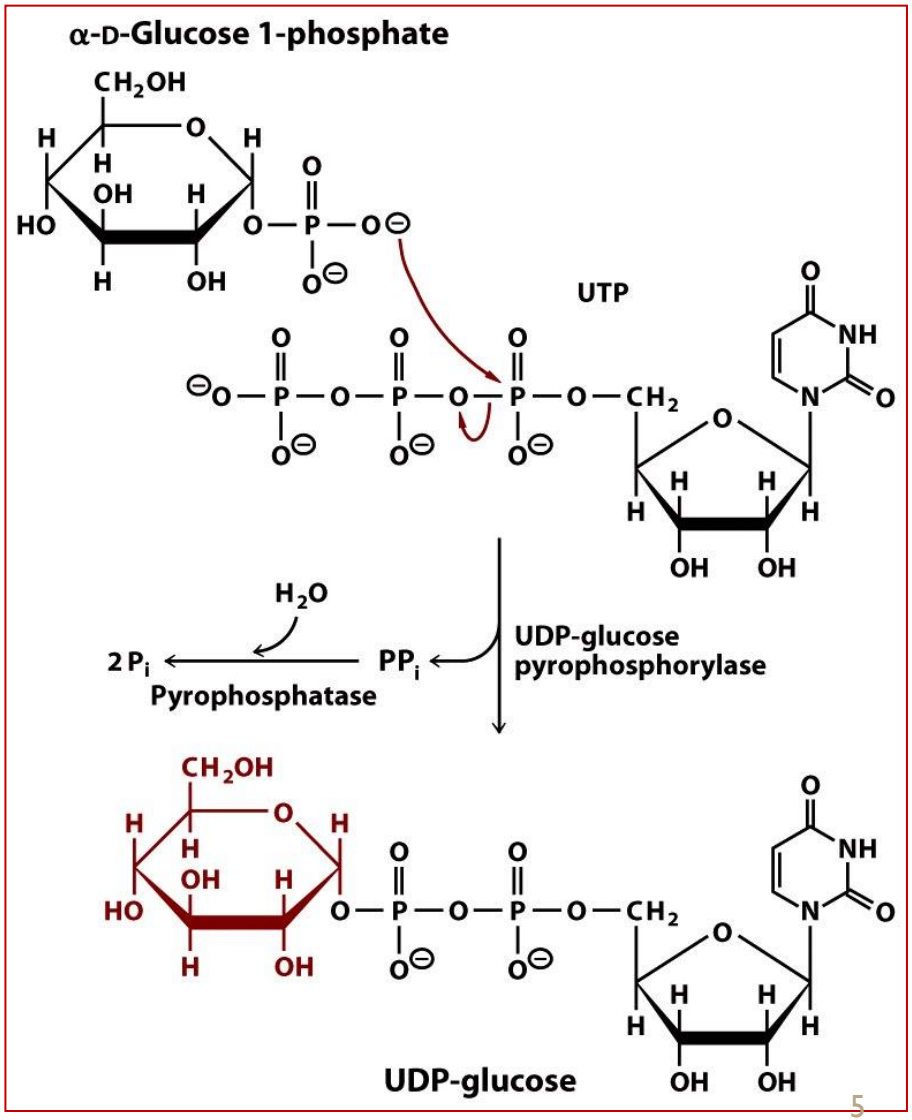
❖ Conversion of Glucose 6-phosphate to Glucose 1-phosphate.



2. UDP-غلوكوز بيروفوسفوريلاز (UDP-glucose pyrophosphorylase)

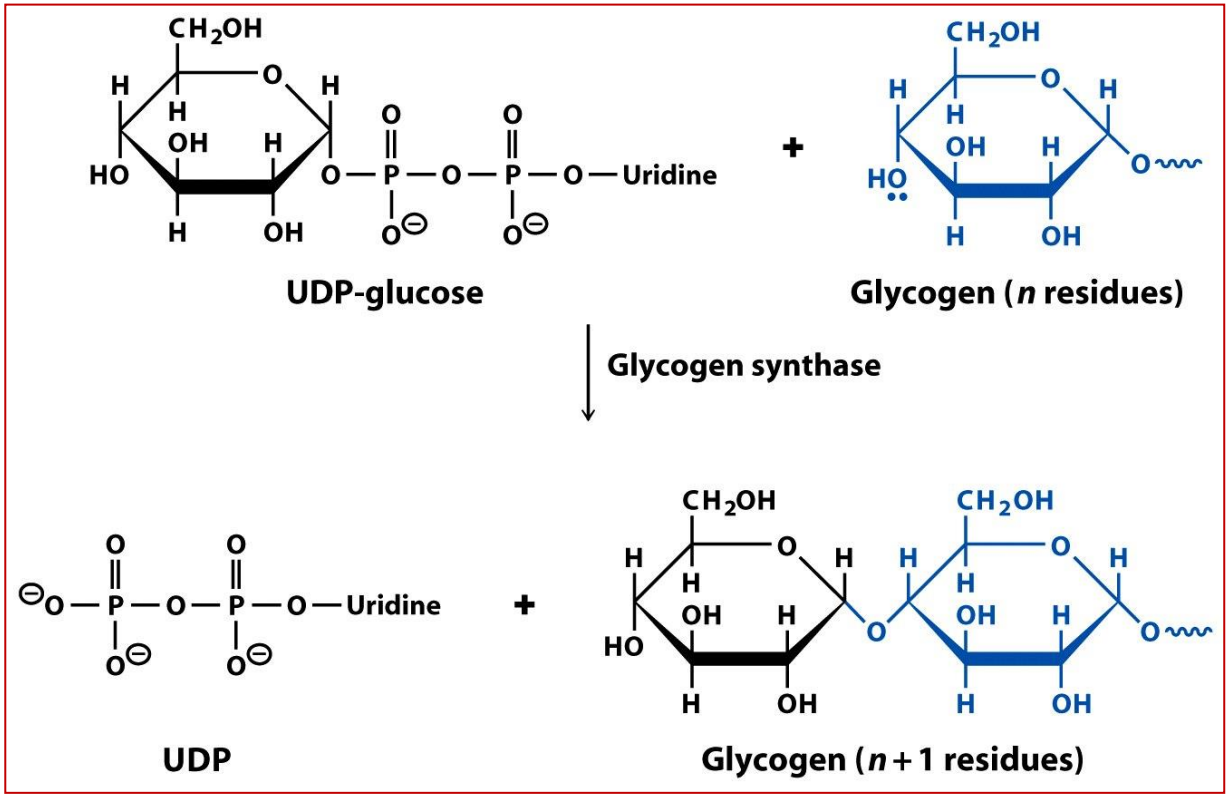
- Catalyses transfer of UMP group from UTP to the phosphate at C-1 of glucose with release of pyrophosphate.

Activation of glucose 1-phosphate



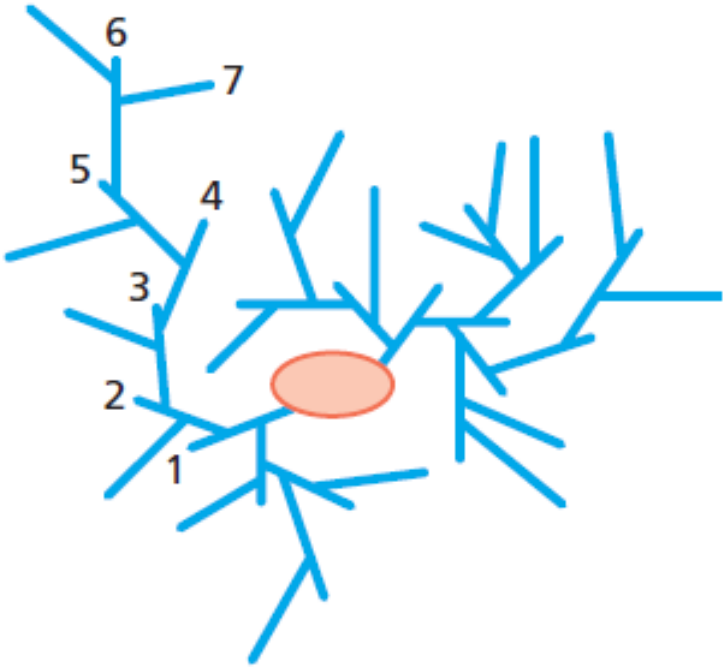
3. الغليكوجين سنتاز Glycogen synthase

❖ Catalyses polymerization reaction where glucose units are added one at a time to a growing polysaccharide chain.



تشكيل الفروع بواسطة أنزيم
Amylo-(1,4 ⟶ 1,6)-transglycosylase

Branching enzyme: catalyzes branch formation in glycogen, removes an oligosaccharide of at least **6 Glc** from nonreducing end and attaches it by α-(1→6) linkage to a position at least **4 Glc** from the nearest branch point.



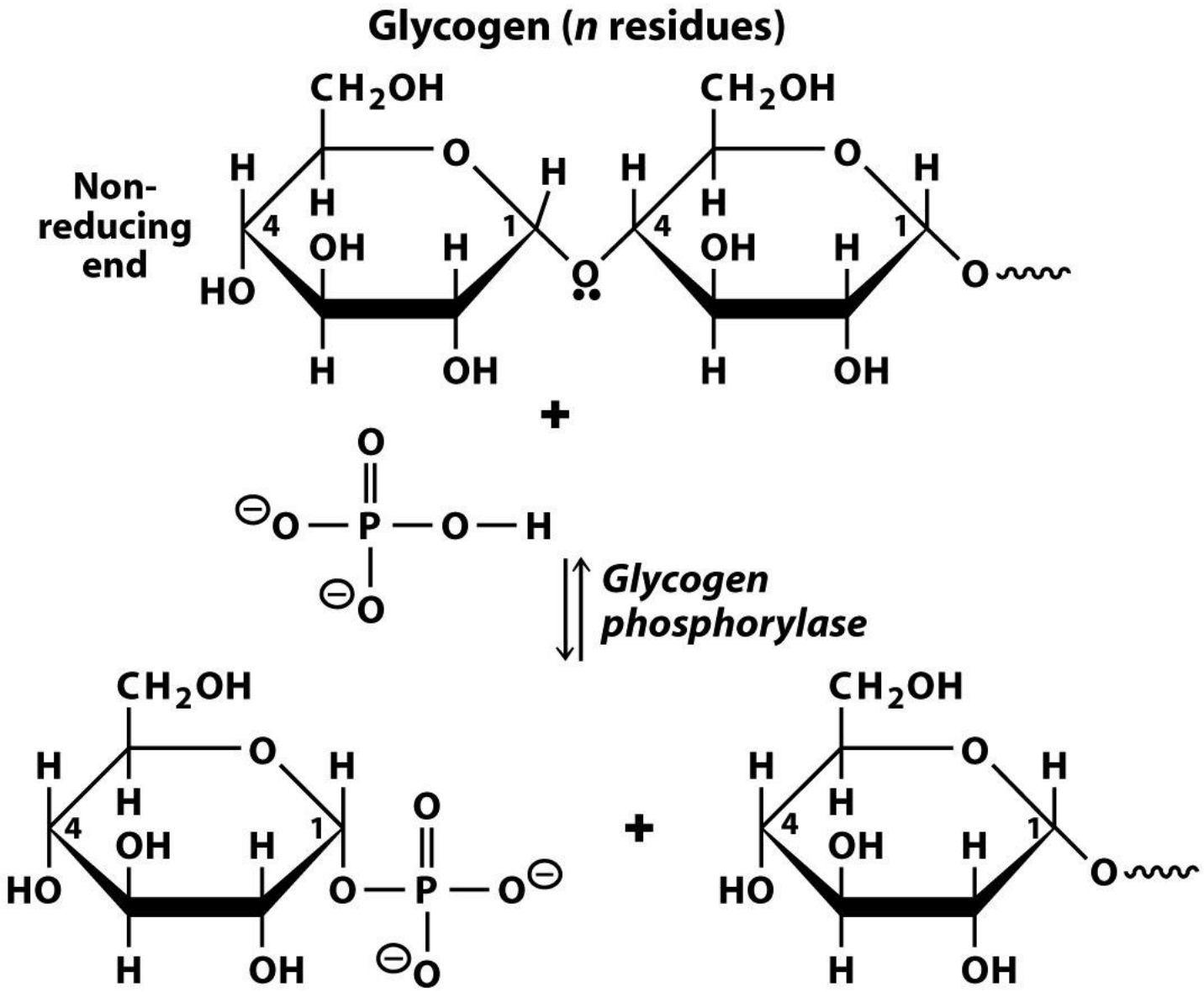
Glycogen molecule

طبقات الغليكوجين:

- ✓ ترتبط سلسلتين عديدتي السكر بكل بروتين غليكوجينين.
- ✓ يتألف كل فرع من حوالي 8-14 جزيئة غلوكوز, ويتفرع من كل منها فرعين آخرين.
- ✓ يحتوي جزيء الغليكوجين على حوالي 8-12 طبقة من الفروع.
- ✓ ينتج عن البنية المتفرعة للغليكوجين آلاف النهايات غير المرجعة في الجزيئة الواحدة: أي سرعة باصطناع الجزيئة أو تقويضها.

Glycogen Degradation

- تتطلب عملية تحلل الغليكوجين أنزيمات مختلفة عن انزيمات اصطناعه.
- **Glycogen phosphorylase** catalyzes removal of glucose residues attached by α–(1-4) linkages, from the nonreducing ends of glycogen. (Phosphorylysis not Hydrolysis).
- Requires pyridoxal phosphate (**PLP**) as prosthetic group in the active site.
- **Enz stops four glucose residues from a branch point** [α–(1-6)-glucosidic bond] leaving a **limit dextrin**.
- Limit dextrin can be further degraded by action of bifunctional **glycogen debranching enzyme [Glucanotransferase + Amylo-1,6-glucosidase (hydrolysis)].**


Glycogen (n residues)
Non-reducing end
Glycogen phosphorylase
α-D-Glucose 1-phosphate
Glycogen (n−1 residues)

(Cori ester)

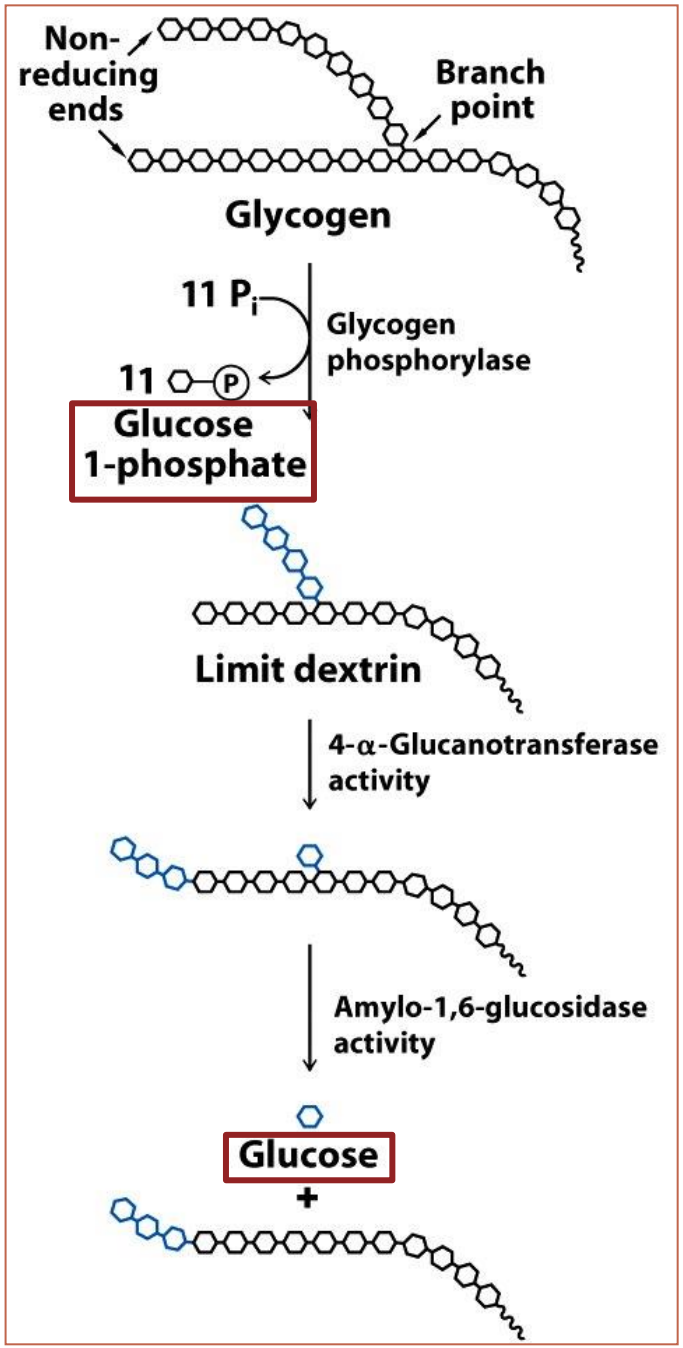
❖ آلية عمل الأنزيم النازع للفروع Debranching enzyme:

يمتلك الانزيم النازع للفروع فعاليتين أنزيميتين:

1. **فعالية غلوكانوتر انسفيراز Glucanotransferase**: يقوم من خلالها هذا الانزيم بنقل 3 جزيئات غلوكوز من الفرع إلى السلسلة الأساسية، جميعها مرتبطة بروابط $\alpha(1\rightarrow4)$.
2. **فعالية أميلو1،6-غلوكوزيداز Amylo-1,6-glucosidase**: يقوم من خلالها الأنزيم بحلمهة الرابطة $\alpha\ (1\rightarrow6)$ التي تربط جزيئة الغلوكوز عند نقطة التفرع.

- بنتيجة فعل الأنزيم النازع للفروع، سنحصل **على جزيئات غلوكوز حرة Free glucose** بالإضافة إلى سلسلة من جزيئات الغلوكوز المرتبطة بروابط $\alpha(1\rightarrow4)$ والتي ستكون قابلة للتحلل مجدداً من قبل أنزيم الغليكوجين فوسفوريلاز.
- تشكل جزيئات الغلوكوز 1-فوسفات المتحررة تحت تأثير أنزيم الغليكوجين فوسفوريلاز مانسبته حوالي 90% من مجمل الغلوكوز المتحرر من الغليكوجين، في حين تشكل جزيئات الغلوكوز الحرة المتحررة تحت تأثير الانزيم النازع للفروع ال 10% الباقية.

Degradation of glycogen:
Action of glycogen phosphorylase and debranching enzyme.



- G1P rapidly converted to G6P by phosphoglucomutase.

- **Energy yield** from glycogen is higher than from free glucose.

Free Glu $\xrightarrow{\text{Glycolysis}}$ 2 ATP.

G 1-P $\xrightarrow{\text{Glycolysis}}$ 3 ATP.

تنظيم استقلاب الغليكوجين لدى الثدييات

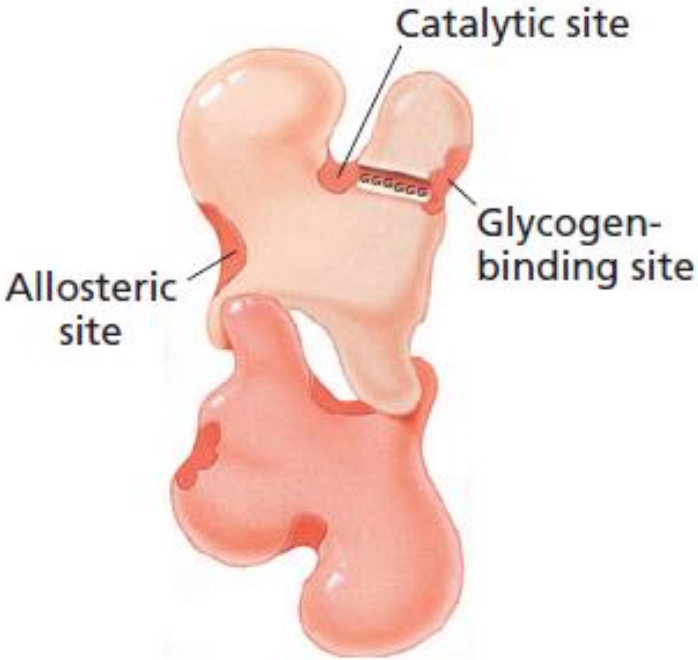
A. Regulation of Glycogen synthase:

- يعتبر أنزيم الغليكوجين سنتاز الانزيم الأساسي المسؤول اصطناع جزيئات الغليكوجين، وبالتالي فإن تنظيم فعاليته سيسمح بتنظيم هذه العملية.
- يتم تنظيم فعالية الغليكوجين سنتاز بشكل أساسي من خلال **إضافة فوسفات أو إزالتها** تحت تأثير هرمونات الأنسولين، الغلوكاغون أوالأدرينالين.
- **تؤدي فسفرة الغليكوجين سنتاز إلى تثبيطه، بينما تسمح إزالة الفوسفات بتنشيطه.**

B. Regulation of Glycogen Phosphorylase:

- Phosphorylase: breaking-down glycogen to glucose 1-phosphate.
- In muscle: G1P $\longrightarrow$ G6P $\xrightarrow{\text{Glycolysis}}$ ATP.
- In liver: G1P $\longrightarrow$ G6P $\xrightarrow{\text{Hydrolysis}}$ Free glucose $\longrightarrow$ into bloodstreem toward other tissues.

- **Enzyme activity regulated by <u>allosteric effectors</u> and <u>covalent modification (phosphorylation).</u>**



- يتم تعديل فعالية الغليكوجين فوسفوريلاز **بشكل تفارغي** بواسطة مجموعة من المعدلات التفارغية، وأيضاً من خلال **عملية فسفرة** استجابة لتحريض هرموني:

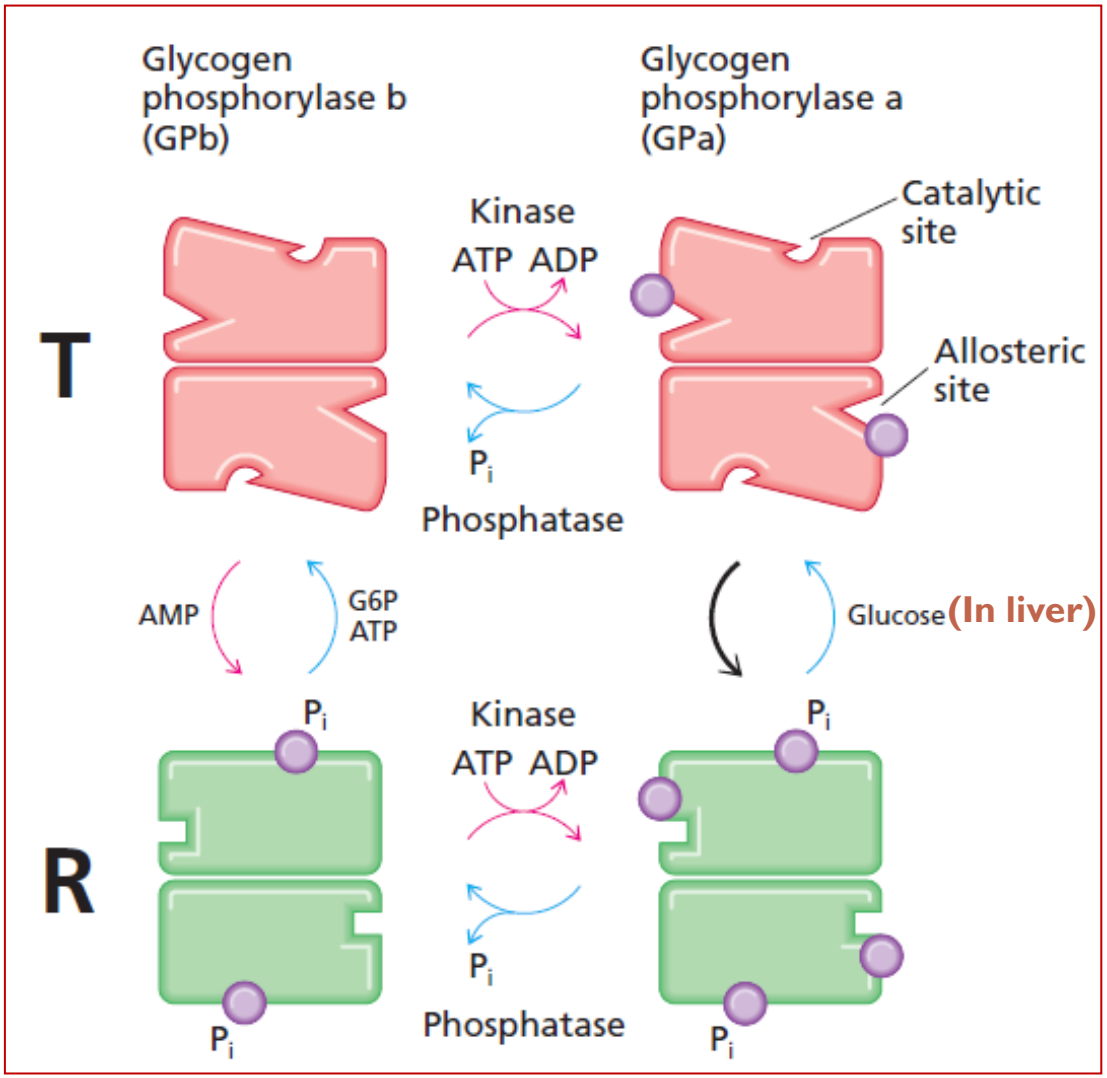
1. يلعب **AMP دور منشط تفارغي** للغليكوجين فوسفوريلاز، في حين يعتبر كل من **الغلوكوز 6-فوسفات و ATP مثبطات تفارغية** له.

2. يتم فسفرة الغليكوجين فوسفوريلاز بواسطة أنزيم من نوع كيناز Phosphorylase kinase، بينما يتم إزالة الفوسفات منه بواسطة أنزيم من نوع فوسفاتاز Phosphatase.

- **تؤدي فسفرة الغليكوجين فوسفوريلاز إلى تنشيطه، بينما تسمح إزالة الفوسفات بتثبيطه.**
- **يحرض كل من هرموني الغلوكاغون والأدرينالين (عبر مستقبلاته β-الأدرينيرجية) على فسفرة الغليكوجين فوسفوريلاز**، مما يؤدي إلى تنشيطه وبالتالي تحريض تحلل الغليكوجين إلى غلوكوز.

- 4 different forms:

- Phosphorylated forms (GPa): T or R
- Unphosphorylated forms (GPb): T or R
- **Inhibitors for GPb: ATP, G6P.**
- **Activators for GPb: AMP.**
- GPa is formed **in muscle and liver** in response to hormone signal (need for Glc).
- **Liver (GPa) inhibited by free Glc.**
- **No free Glc in muscle.**
- **R conformation is greatly favored in GPa.**



التنظيم الهرموني لاستقلاب السكريات لدى الثدييات

Hormonal regulation of carbohydrate metabolism in mammals

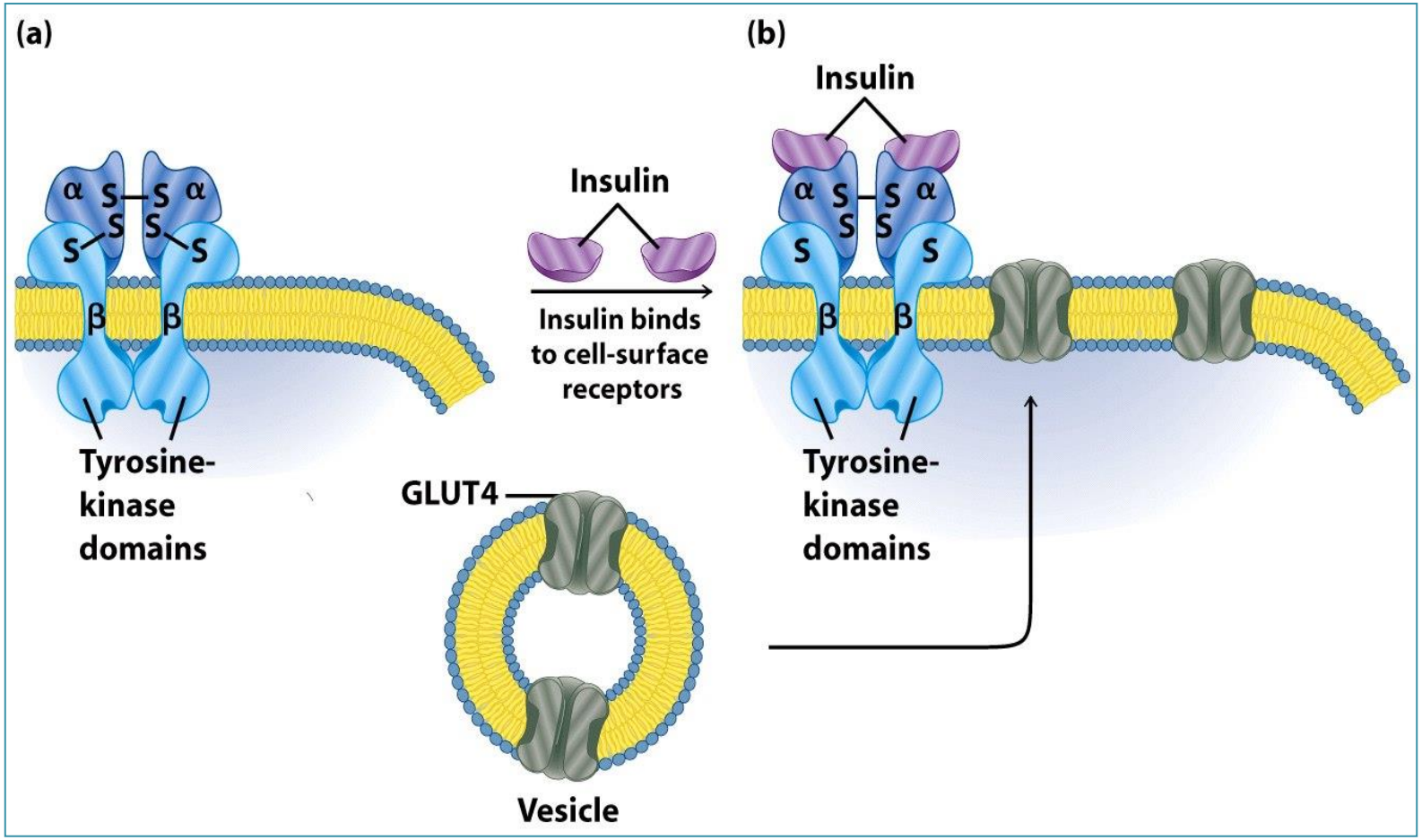
A. Hormones Regulate Glycogen Metabolism:

Insulin, **glucagon**, and **epinephrine** are principal hormones controlling glycogen metabolism in mammals.

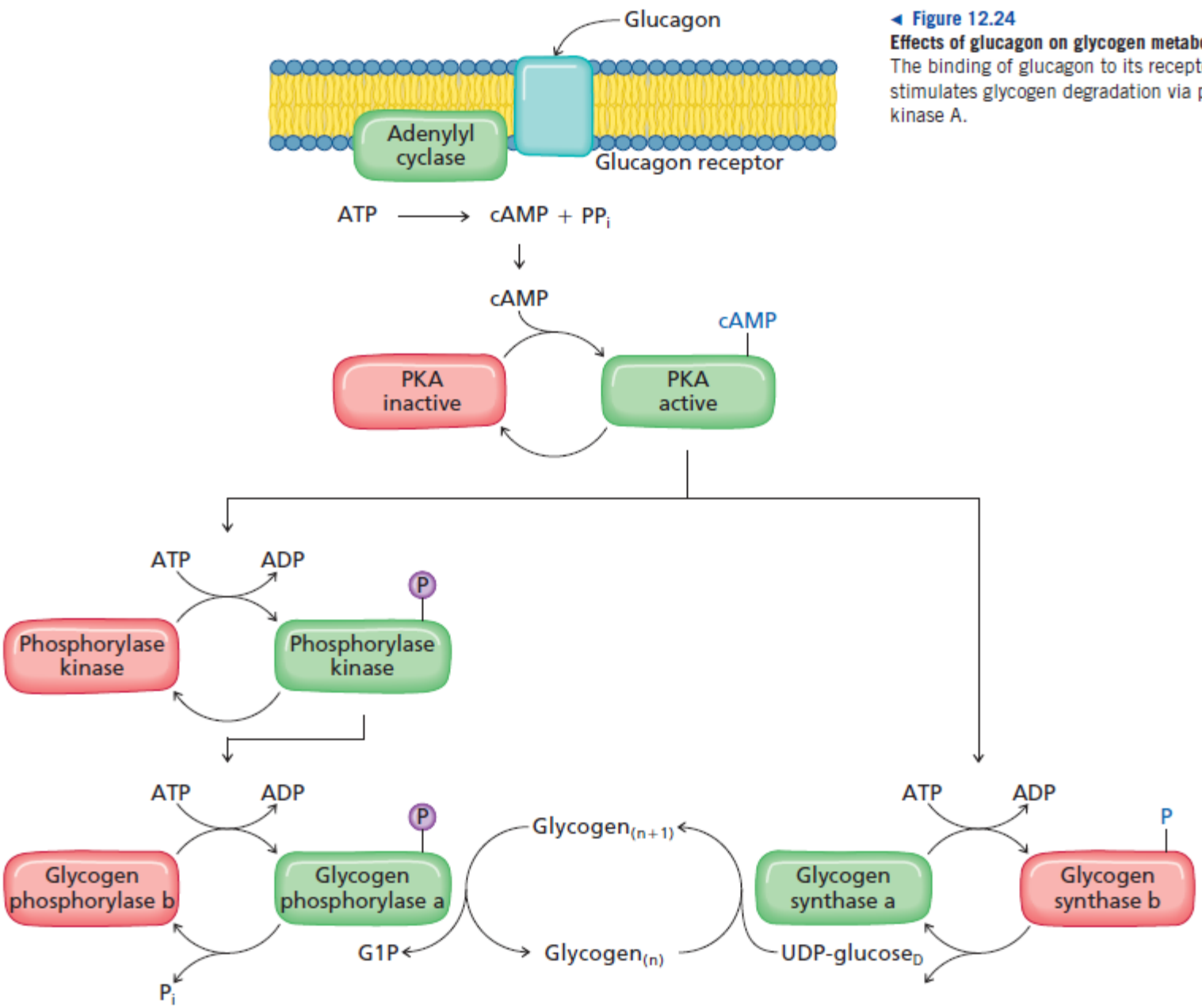
- **Insulin** (51 AA): increased in fed state and stimulates Glc tissue-uptake (GLUT4) and glycogen syhnthesis.
- **Glucagon** (29 AA): increased in fasting state and stimulates glycogenolysis. Selective target: glucagon receptors are mainly expressed in liver cells.
- **Epinephrine**: increases in response to fight or flight conditions, and stimulates glycogenolysis. Binds to β-adrenergic receptors of liver and muscle cells and to α1-adrenergic receptors of liver.

Epinephrine triggers a response to a sudden energy requirement whereas **glucagon and insulin** act over longer periods to maintain a relatively constant concentration of glucose in the blood.

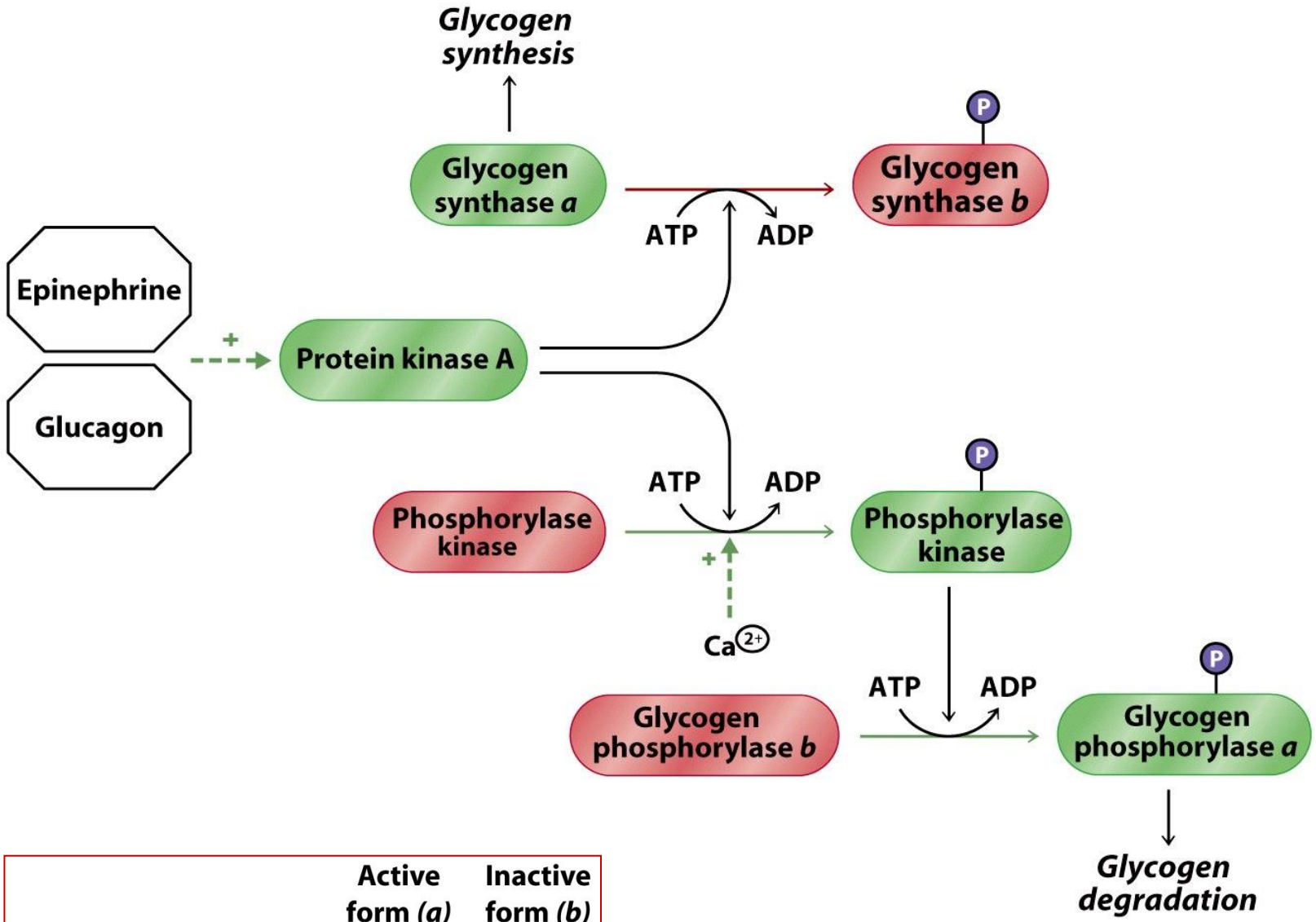
Regulation of glucose transport by insulin



- **في حالة الحاجة إلى الغلوكوز (حالة الصيام أو التوتر)، يتم إفرازكل من الغلوكاغون والأدرينالين** الذي يؤدي ارتباطهما بمستقبلاتهما إلى تفعيل سبيل الإشارة الأدينيليل سيكلاز Adenylyl cyclase signaling pathway.
- يسمح تفعيل سبيل الأدينيليل سيكلاز بتنشيط أنزيم البروتين كيناز A (Protein kinase A)، الذي يقوم بدوره بفسفرة الغليكوجين سنتاز وتثبيطه مؤدياً إلى توقف اصطناع الغليكوجين. بالمقابل، يقوم البروتين كيناز A بفسفرة أنزيم الفوسفوريلاز كيناز Phosphorylase kinase وتنشيطه. يعمل الفوسفوريلاز كيناز بدوره على فسفرة الغليكوجين فوسفوريلاز وتحويله إلى الشكل فعال، مما سينشط عملية تحلل الغليكوجين.
- **وبالتالي فإن التأثير النهائي لكل من الغلوكاغون والأدرينالين يتمثل بتثبيط اصطناع الغليكوجين وتحفيز تحلله.**

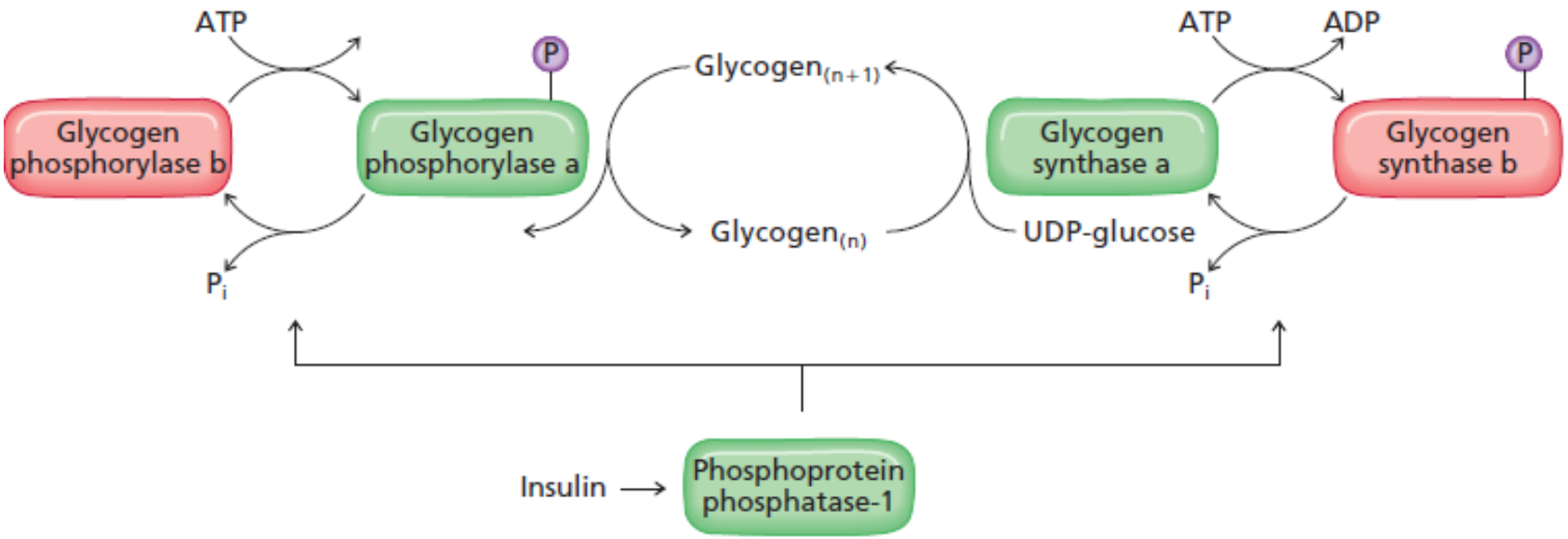


◄ **Figure 12.24**
Effects of glucagon on glycogen metabolism. The binding of glucagon to its receptors stimulates glycogen degradation via protein kinase A.



	Active form *(a)*	Inactive form *(b)*
Glycogen synthase	— OH	—Ⓟ
Glycogen phosphorylase	—Ⓟ	— OH

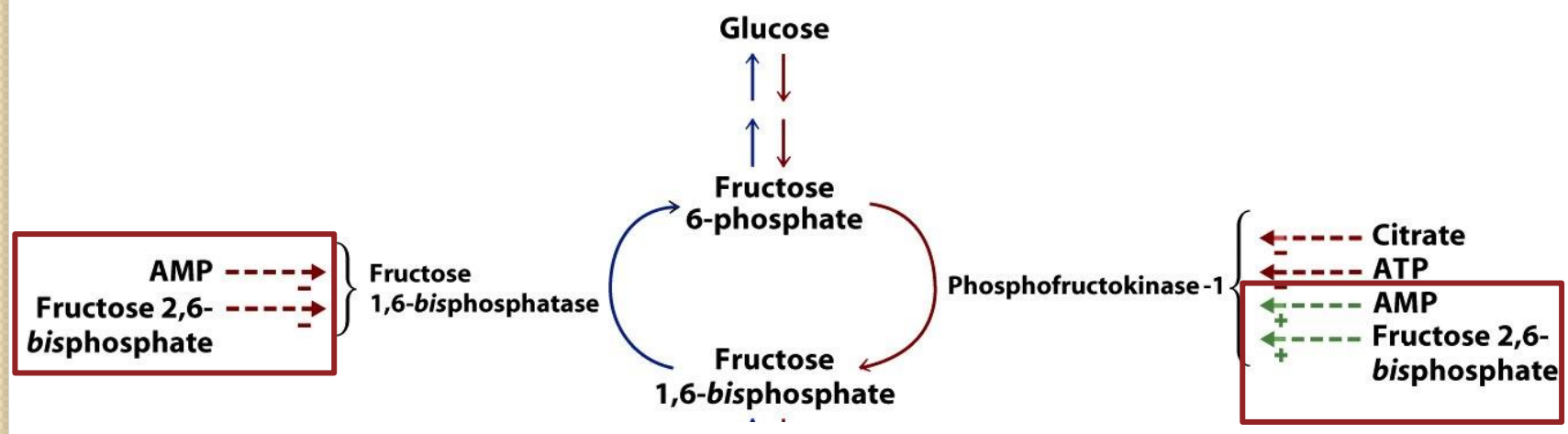
- يتم نزع مجموعة الفوسفات من كل من الغليكوجين سنتازوالغليكوجين فوسفوريلاز بواسطة أنزيم الفوسفوبروتين فوسفاتاز-1 (phosphoprotein phosphatase-I) الذي يتم تنشيطه تحت تأثير هرمون الأنسولين.
- يؤدي نزع الفوسفات من الغليكوجين سنتاز إلى تنشيطه، بينما يؤدي نزع الفوسفات من الغليكوجين فوسفوريلاز إلى تثبيطه، وبالتالي فإن التأثير النهائي للأنسولين يتمثيل بتشيط اصطناع الغليكوجين، وتثبيط تحلله.

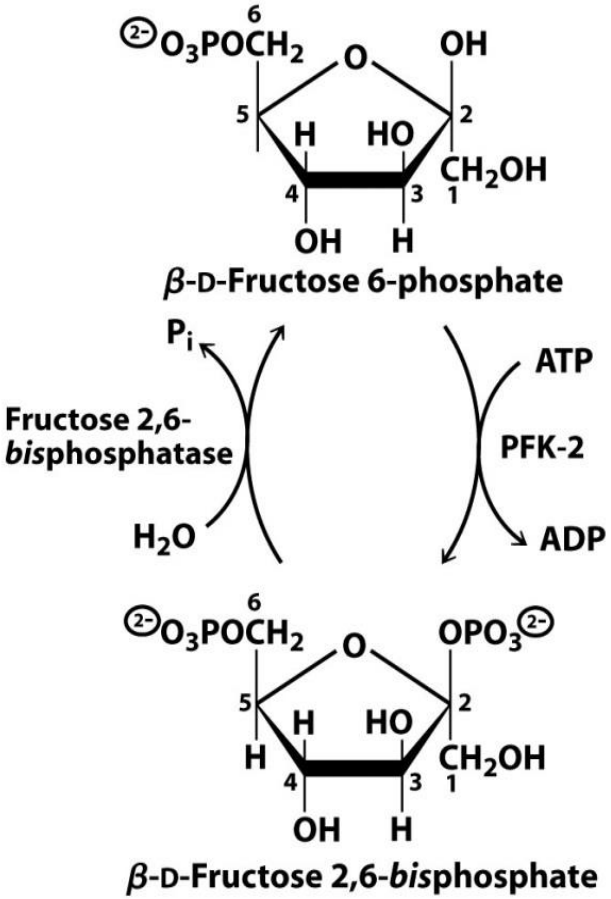


B. Hormones Regulate Gluconeogenesis and Glycolysis

- يعتبر أنزيم الفوسفوفركتوكيناز-1 (PFK-I) الذي يقوم بإنجاز المرحلة الثالثة من عملية تحلل الغلوكوز، وأنزيم الفركتوز 1،6-ثنائي الفوسفاتاز (FBPase) الذي يقوم بالتفاعل بالاتجاه العكسي الانزيمات المفتاحية التي تسمح بالتنظيم الهرموني لكل من عمليتي تحلل الغلوكوز واصطناعه.

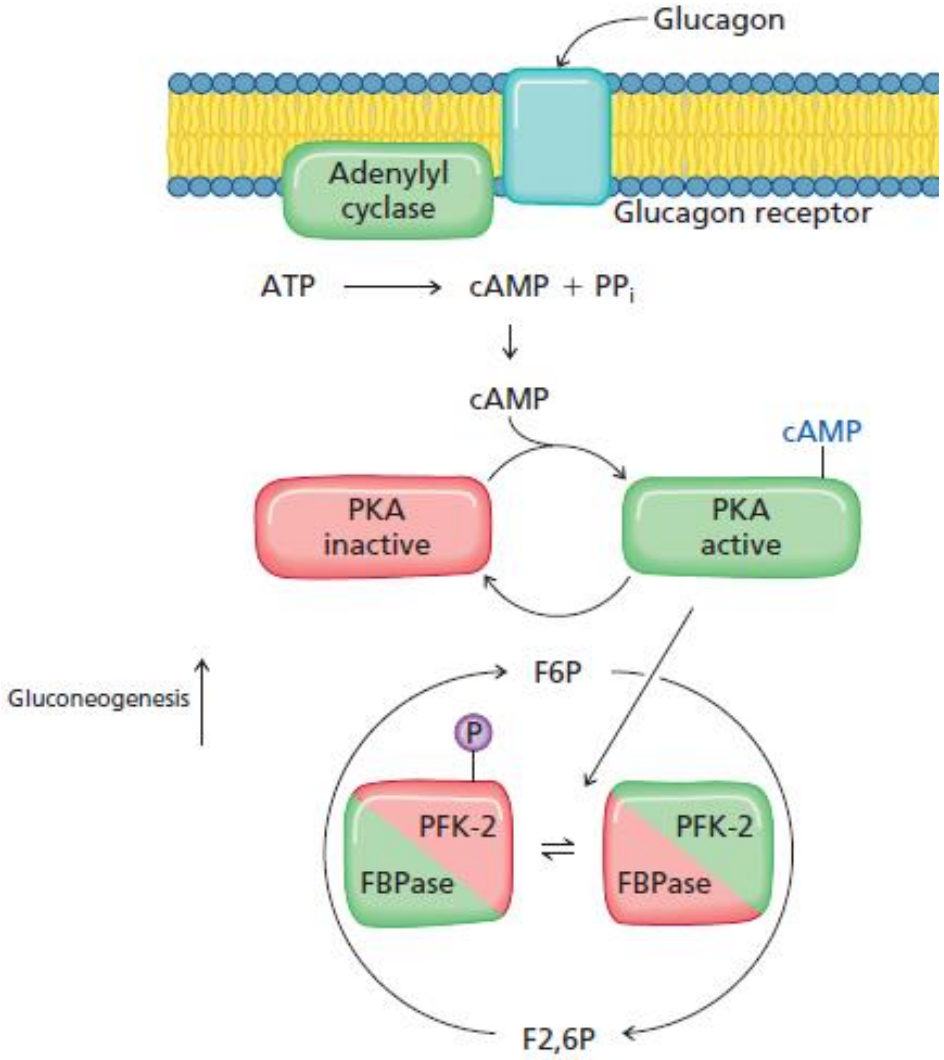
- **يتم تنظيم هذين الأنزيمين تفارغياً من قبل كل من AMP و الفركتوز 2،6-ثنائي الفوسفات fructose 2،6-bisphosphate، اللذين ينشطان PFK-I، ويثبطان FBPase.**





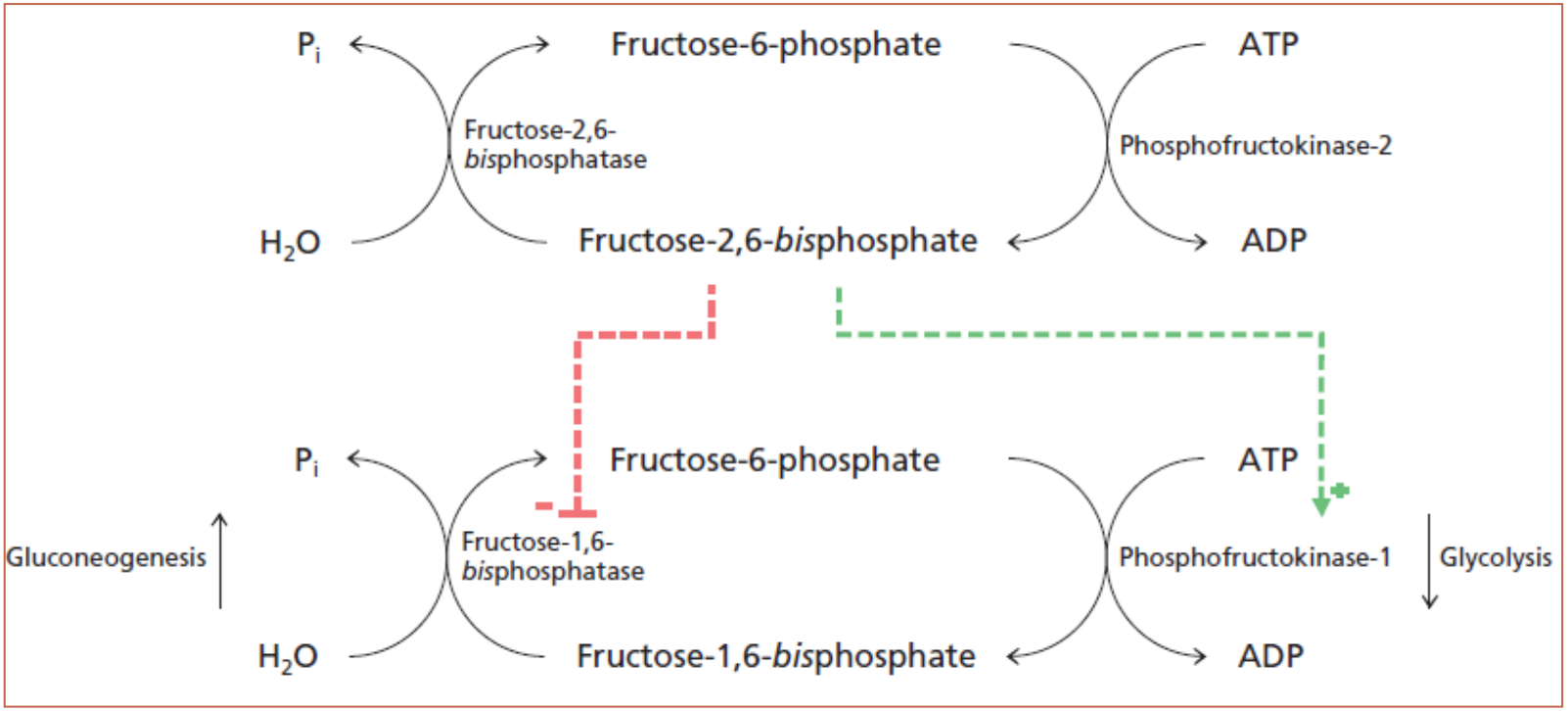
- يتم اصطناع الفركتوز 2،6-ثنائي الفوسفات انطلاقاً من الفركتوز 6-فوسفات بواسطة انزيم الفوسفوفركتوكيناز-2 (PFK-2)، بينما يتم إزالة الفوسفات منه وإعادته إلى الفركتوز 6-فوسفات بواسطة أنزيم الفركتوز 2،6-ثنائي الفوسفاتاز 6-fructose 2، bisphosphatase (F2 6BPase).

- تتواجد كلا الفعاليتين الأنزيميتين PFK-2 و 6BPase،F2 على بروتين واحد ثنائي الوظيفة، حيث يتم تفعيل إحدى الوظيفتين وتثبيط الاخرى من خلال عملية فسفرة أو نزع فوسفات محرضة بهرمون الغلوكاغون.



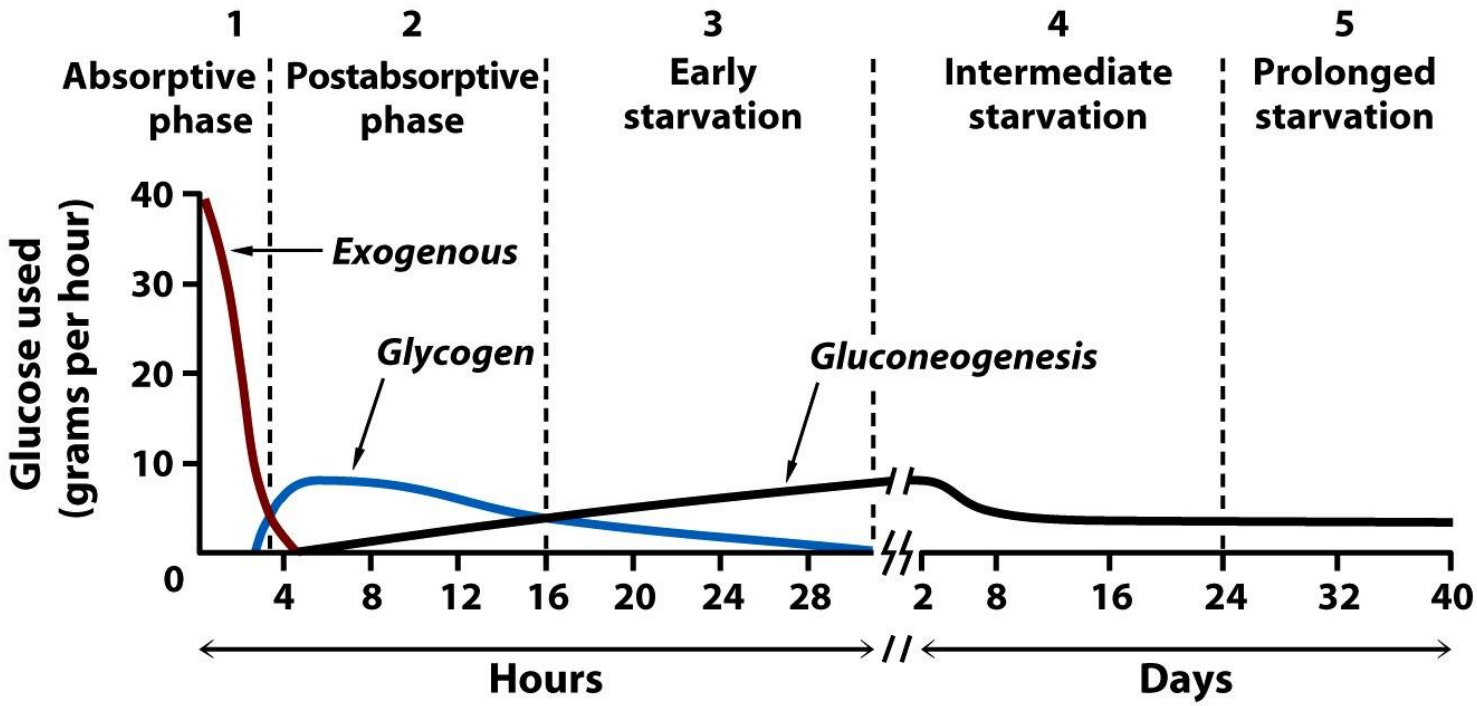
إن فسفرة الأنزيم ثنائي الوظيفة يؤدي إلى تنشيط فعالية الفوسفاتاز F2.6BPase، بينما يؤدي نزع الفوسفات من الانزيم إلى تنشيط فعالية الكيناز PFK-2.

- في حالة الصيام، يتم إفراز الغلوكاغون الذي يحرض سبيل الأدينيليل سيكلاز، مؤدياً إلى تفعيل البروتين كيناز A. يقوم البروتين كيناز A بفسفرة الانزيم ثنائي الوظيفة محرضاً فعالية الفوسفاتاز التي ستسمح بإزالة الفوسفات من الفركتوز 6،2-ثنائي الفوسفات. يؤدي انخفاض مستويات الفركتوز 6،2-ثنائي الفوسفات إلى تفعيل FBPase الذي سيحرض سبيل اصطناع الغلوكوز، كما أن انخفاض مستويات الفركتوز 6،2-ثنائي الفوسفات سيقود إلى تثبيط PFK-I الذي سيوقف سبيل تحلل الغلوكوز.
- في حال تناول الطعام، سيتم إفراز الانسولين وسيتثبط إفراز الغلوكاغون، مما سيؤدي إلى حدوث التأثير المعاكس، أي تنشيط تحلل الغلوكوز وتثبيط استحداث الغلوكوز



Glucagon stimulates gluconeogenesis and inhibits glycolysis in liver cells

Maintenance of Glucose Levels in Mammals



Five phases of glucose homeostasis:

The graph illustrates glucose utilization in a 70 kg man who consumed 100 g of glucose and then fasted for 40 days.