

METABOLISME DU GLYCOGENE

PLAN

I/ Introduction

II/ Intérêt biomédical

III/ Glycogénosynthèse:

1/ Isomérisation du G6P en G1P

2/ Formation de l'UDP glucose

3/ Biosynthèse des chaînes linéaires

4/ Formation des ramifications du glycogène

PLAN

IV/ Glycogénolyse:

- 1/ Séquences des réactions enzymatiques
 - a/ Phosphorolyse du glycogène
 - b/ Action de la glycosyl-transférase
 - c/ Action de l'enzyme débranchante
- 2/ Dégradation lysosomale du glycogène

V/ Régulation du métabolisme du glycogène:

- 1/ Régulation de la glycogène phosphorylase:
 - a/ Par modification covalente
 - b/ Par allostéries
- 2/ Régulation de la glycogène synthétase:
 - a/ Par modification covalente
 - b/ Par allostéries

VI/ Pathologies liées au métabolisme du glycogène

INTRODUCTION

- Le glycogène:
 - Polyoside homogène
 - Principale forme de réserve des glucides
 - Corps humain: environ 400 g de glucose (jusqu'à 50.000 unités de glucose)
 - Forte concentration de glycogène:
 - Foie: pour alimenter le sang et certains tissus (cerveau et érythrocytes)
 - Muscles: pour leur fonctionnement
 - Présent dans le cytosol sous forme de granules qui contiennent les enzymes qui catalysent sa synthèse, sa dégradation et sa régulation

INTÉRET BIOMÉDICAL

- Intérêt: pour le maintien de la glycémie dans les périodes inter-prandiales
- Il existe des déficits enzymatiques du métabolisme du glycogène: glycogénoses

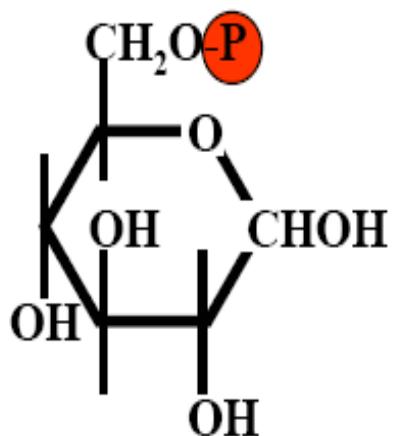
GLYCOGENOSYNTHÈSE

a/ Isomérisation du G6P en G1P:

G6P

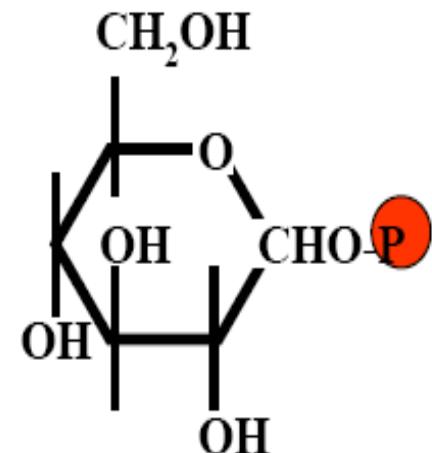


G1P



Phosphoglucomutase

Glucose -6-Phosphate



Glucose -1-Phosphate

GLYCOGENOSYNTHÈSE

b/ Formation de l'UDP glucose:

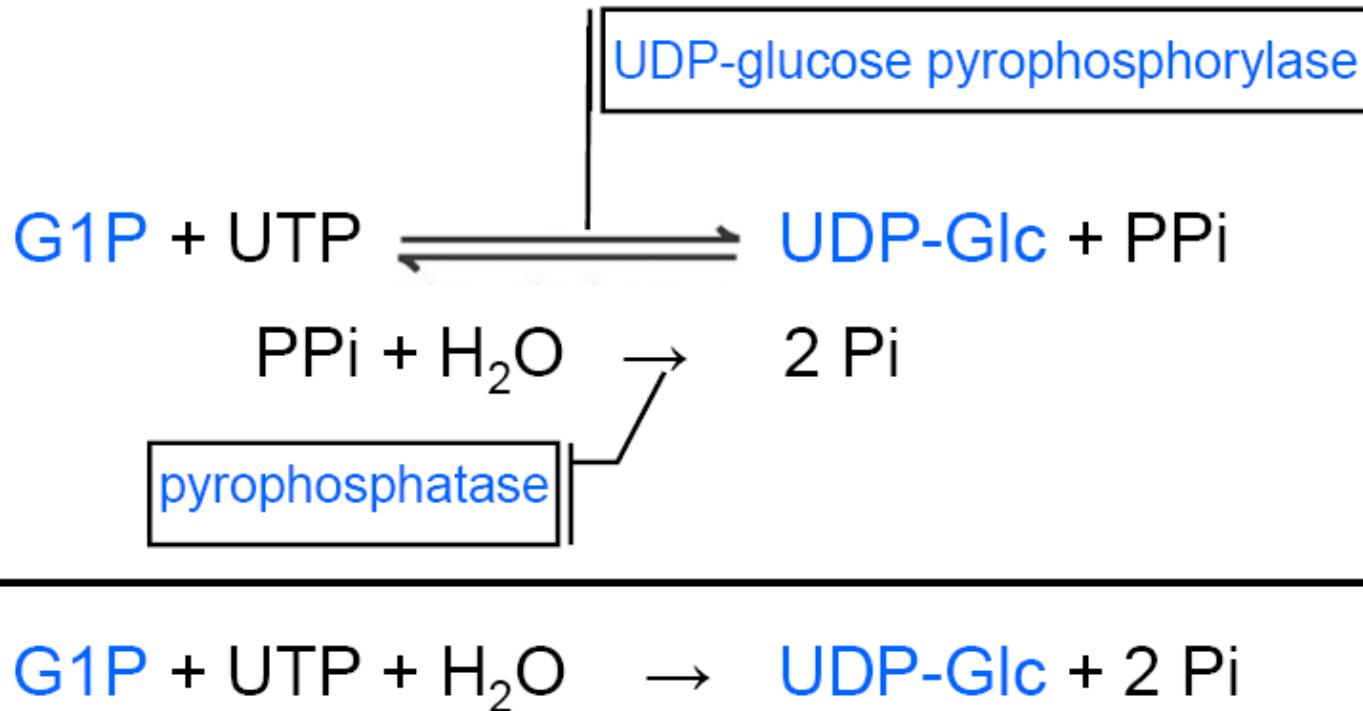
- Le G1P réagit avec l'UTP pour former l'UDPG
- L'enzyme: UDP glucose pyrophosphorylase: détache le PPi de l'UTP; l'UMP restant se lie au G1P pour former l'UDPG



- Hydrolyse du PPi par une pyrophosphatase qui dirige la réaction du côté droit

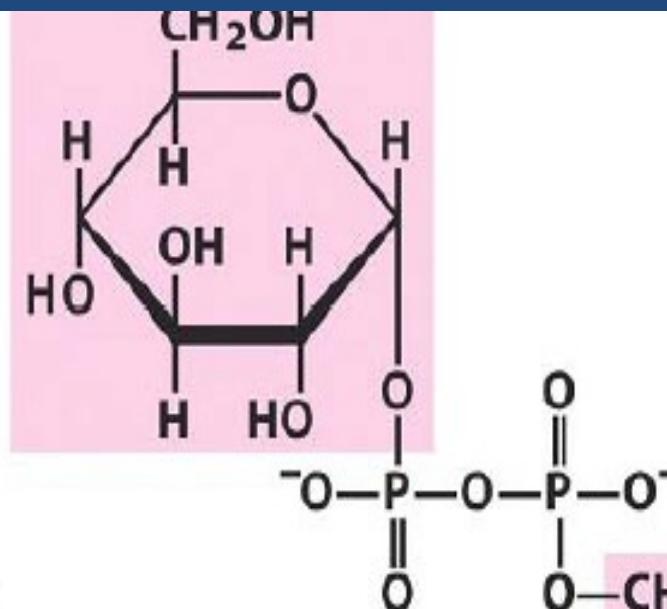
GLYCOGENOSYNTHESE

Synthèse de l'UDP-glucose (étape 3)



GLYCOGENOSYNTHÈSE

L'UDP-glucose : Uridine
DiPhosphate Glucose



UDP-glucose



GLYCOGENOSYNTHÈSE

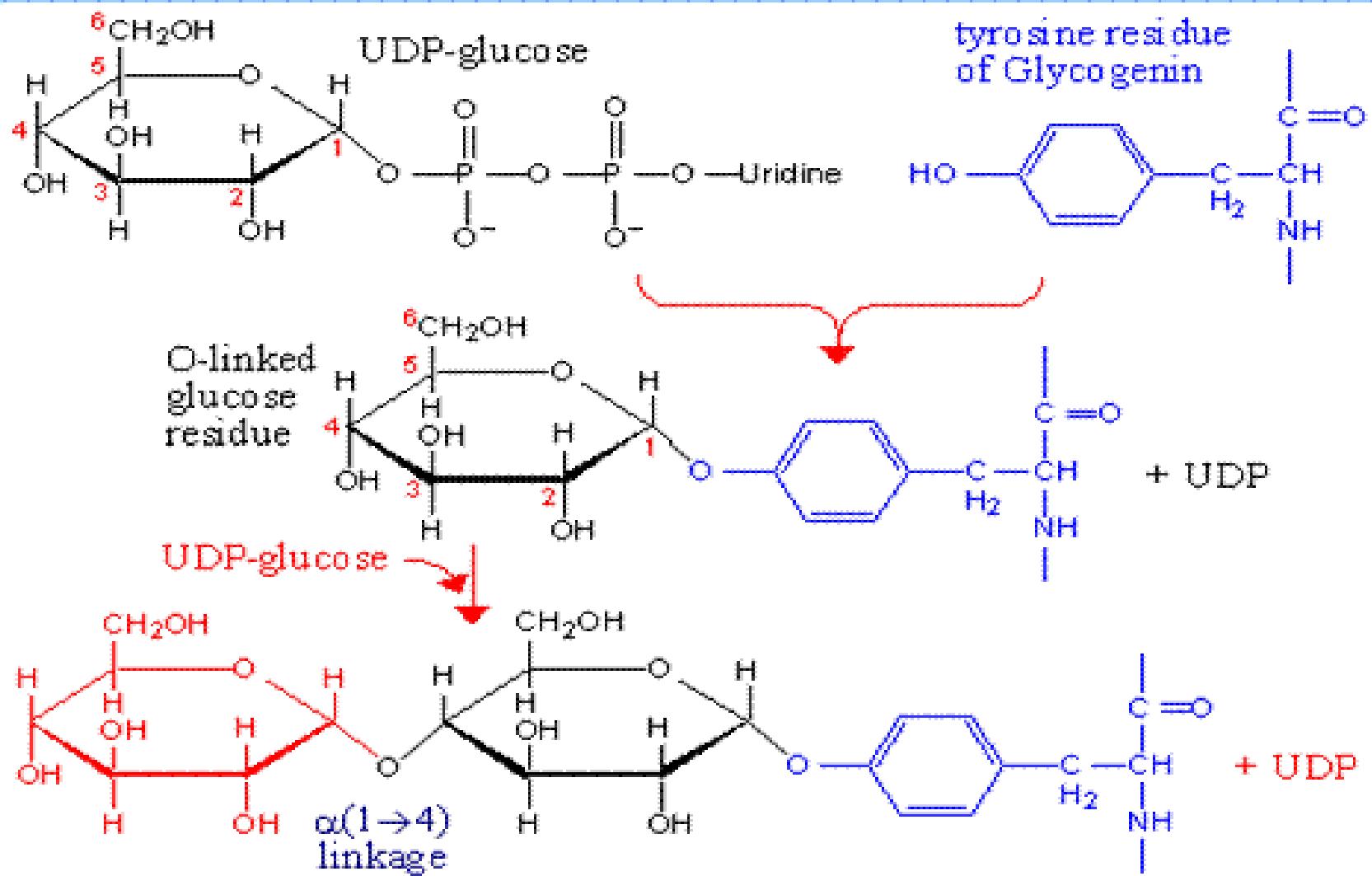
c/ Biosynthèse des chaînes linéaires:

- synthèse d'une amorce:

- Utilisation d'un fragment de glycogène S/F de dextrine
- **Glycogénine:** protéine spécifique, glycosylée sur un résidu tyrosine par l'UDPG

Des résidus supplémentaires de glucose sont attachés pour former une courte chaîne sur laquelle agit la glycogène synthétase

GLYCOGENOSYNTHESIS



GLYCOGENOSYNTHESE

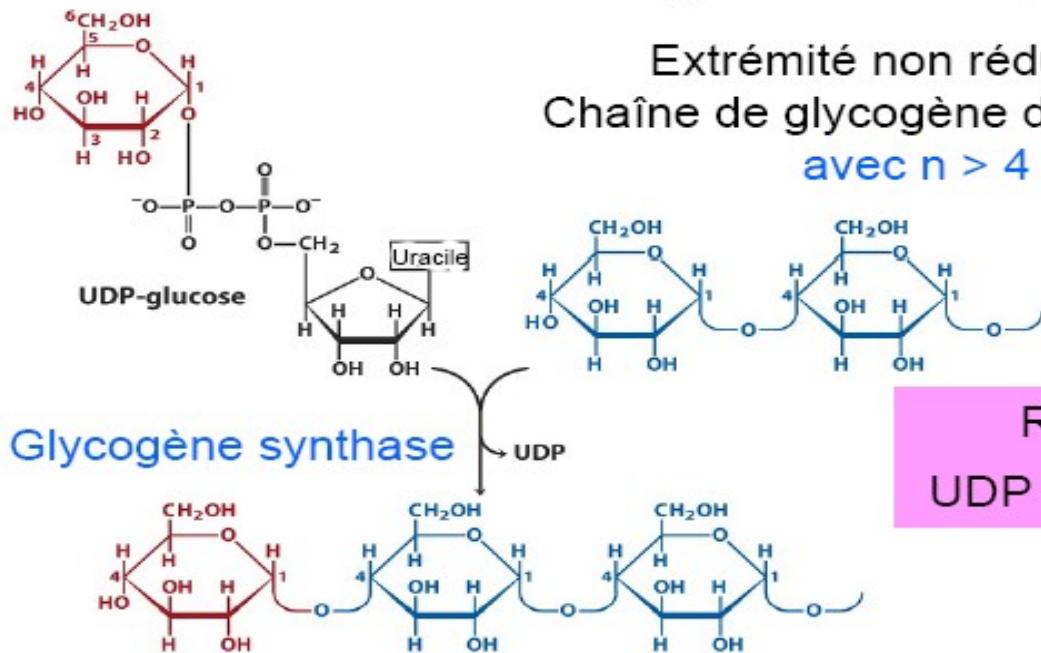
- Elongation de la chaîne:
 - Assurée par la glycogène synthétase
 - Transfert le résidu glycosyl de l'UDPG vers l'extrémité non réductrice de l'amorce
 - Le C1 du résidu glycosyl de l'UDPG crée une liaison glycosidique avec le C4 du résidu glycosyl terminal de l'amorce réalisant ainsi de façon séquentielle une liaison α (1 - 4)
 - Glycogène n + UDPG  Glycogène n+1 + UDP
 - UDP + ATP  UTP + ADP
nucléoside diphosphate kinase

GLYCOGENOSYNTHÈSE

Elongation

(étape 5)

La glycogène synthase (transférase) transfert le radical glucosyl de l'UDP-Glucose sur le C4 d'un glucose appartenant à une chaîne d'au moins 4 résidus glucose unis par des liaisons 1-4.



Nouvelle extrémité non réductrice : chaîne de glycogène $n + 1$

GLYCOGENOSYNTHESE

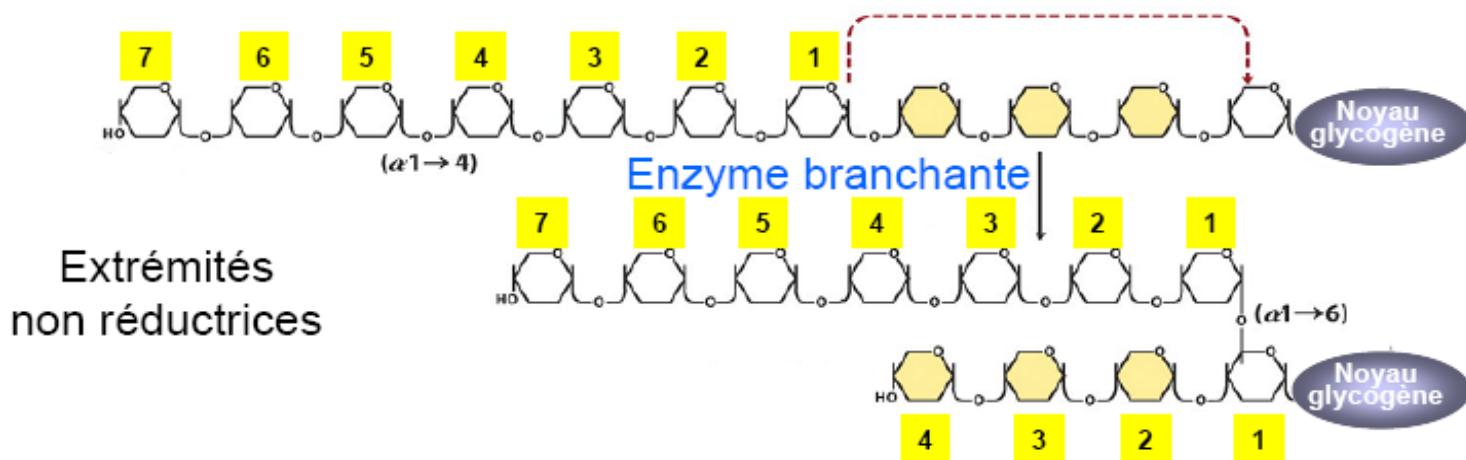
d/ Formations des ramifications:

- Quand une chaîne s'allonge d'au moins 11 résidus de glucose, une autre enzyme intervient (l'enzyme branchante) pour transférer environ 6 résidus de glucose de l'extrémité non réductrice de la chaîne à une chaîne voisine par une liaison $\alpha(1 - 6)$
- Ceci va donner au glycogène une structure fortement ramifiée ce qui accroît le nombre d'extrémités non réductrices et lui assure une grande solubilité

GLYCOGENOSYNTHÈSE

Formation des branchements (étape 6)

Les branchements 1-6 se font grâce à une **transférase** : l'**enzyme branchante** (l'amylo1,4-1,6 transglucosylase). Elle coupe une liaison 1-4 de façon à libérer un fragment comportant au moins 7 glucosyls sur un fragment comportant au moins 11 résidus et le transfère sur le C6 d'un glucose de la chaîne.



GLYCOGENOLYSE

- Enzyme principale: glycogène phosphorylase:

Libère des molécules de G1P et une dextrine limite

- Autres enzymes : glycosyl transférase et enzyme débranchante ou α (1 - 6) glucosidase

- Seul le foie peut transformer le G6P en glucose

GLYCOGENOLYSE

Séquence des réactions enzymatiques

- ❖ Phosphorolyse du glycogène:
 - La glycogène phosphorylase coupe la liaison α (1 - 4) au niveau de l'extrémité non réductrice
 - Fixe sur le carbone 1 du glucose libéré, un groupement phosphate apporté par l'ATP en donnant le G1P
 - Action répétée de façon séquentielle jusqu'à la rencontre de 4 résidus glycosyls sur chaque chaîne avant la liaison α (1-6)
- Dextrine limite = structure résiduelle dont l'action des phosphorylases est limitée par les branchements

GLYCOGENOLYSE

Séquence des réactions enzymatiques

- ❖ Action de la glycosyl transférase:
 - Elle intervient sur la dextrine limite en enlevant sur chaque chaîne un oligoside de 3 résidus de glucose pour aller allonger une autre chaîne permettant ainsi la reprise de la phosphorylase sur cette chaîne
 - Il demeure ainsi à la place de la chaîne latérale un résidu de glucose lié par une liaison α (1-6)

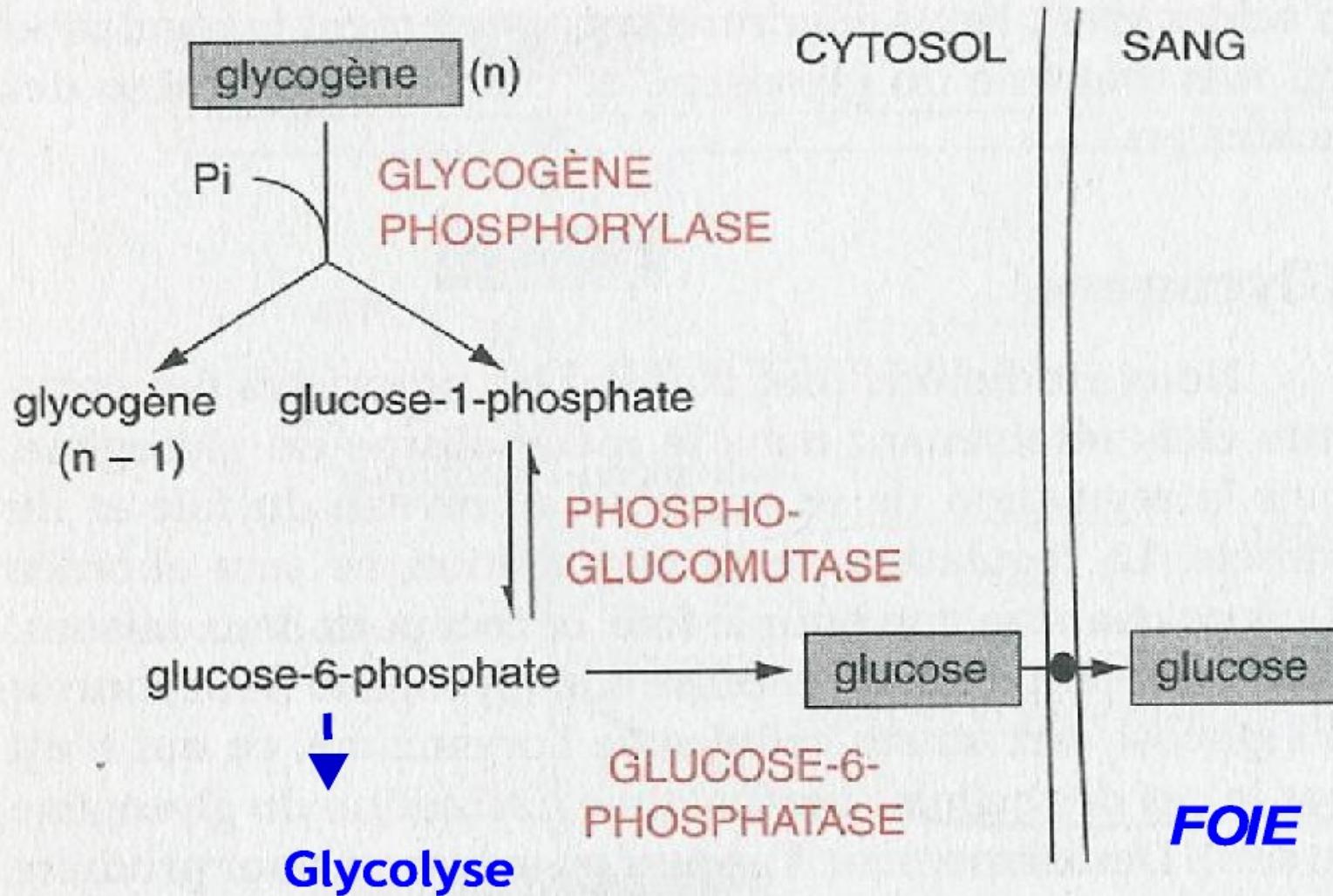
GLYCOGENOLYSE

Séquence des réactions enzymatiques

- ❖ Action de l'enzyme débranchante:
Elle hydrolyse les résidus de glucose reliés par la liaison α (1-6) pour libérer les molécules de glucose
L'action de ces 3 enzymes libère essentiellement du:
 - G1P (par phosphorolyse)
 - Glucose (par hydrolyse)
 - Le G1P est isomérisé en G6P

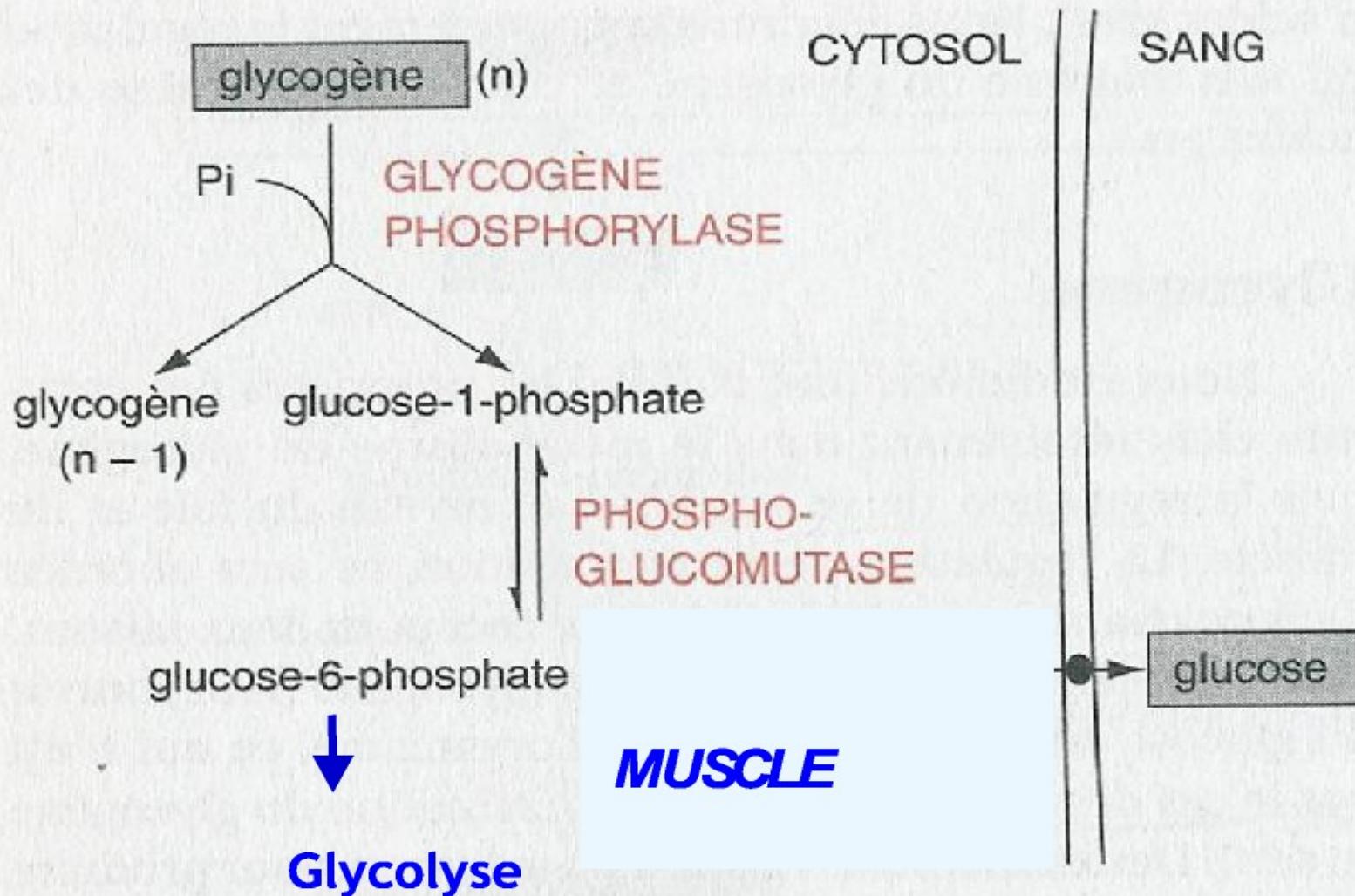
GLYCOGENOLYSE

Séquence des réactions enzymatiques



GLYCOGENOLYSE

Séquence des réactions enzymatiques



GLYCOGENOLYSE

Dégradation lysosomale

- Une faible quantité de glycogène est dégradée par une α (1-4) glucosidase lysosomale
- Le rôle de cette dégradation est inconnu
- La déficience en cette enzyme → une accumulation de glycogène dans les vacuoles: glycogénose de type II ou maladie de POMPE

REGULATION

But:

- Stocker le glucose sous forme de glycogène dans le muscle et dans le foie en période postprandiale
- Libérer le glucose dans le foie pour le redistribuer aux tissus consommateurs en période de jeûn
- Libérer le glucose pour l'utiliser sur place pour la production d'énergie dans le muscle, en période d'activité

Le métabolisme du glycogène est sous contrôle hormonal:

- L'adrénaline et le glucagon dirigent le catabolisme et la production d'énergie
- L'insuline contrôle l'anabolisme orienté vers le stockage d'énergie

Les effets de ces deux groupes d'hormones sont antagonistes

REGULATION glycogène phosphorylase

➤ Contrôle par modification covalente:

- Deux formes interconvertibles de la glycogène phosphorylase:

Forme a : phosphorylée et active

Forme b: non phosphorylée et inactive

- Deux formes interconvertibles de la phosphorylase kinase:

Forme a: phosphorylée et active

Forme b: non phosphorylée et inactive

REGULATION Glycogène phosphorylase

- Dans la glycogénolyse la phosphorylation entraîne l'activation de la phosphorylase kinase et de la glycogène phosphorylase
- Le glucagon (foie) en période de jeûne et l'adrénaline (muscle) en période d'activité se lient à la membrane plasmique de la cellule et stimulent l'adényl-cyclase
- Une fois stimulée, l'adényl-cyclase catalyse la formation de l'AMPc à partir de l'ATP
- L'augmentation intracellulaire du taux d'AMPc active une protéine kinase qui va phosphoryler la phosphorylase kinase; celle-ci à son tour phosphoryle la glycogène phosphorylase et donc favorise la glycogénolyse

REGULATION Glycogène phosphorylase

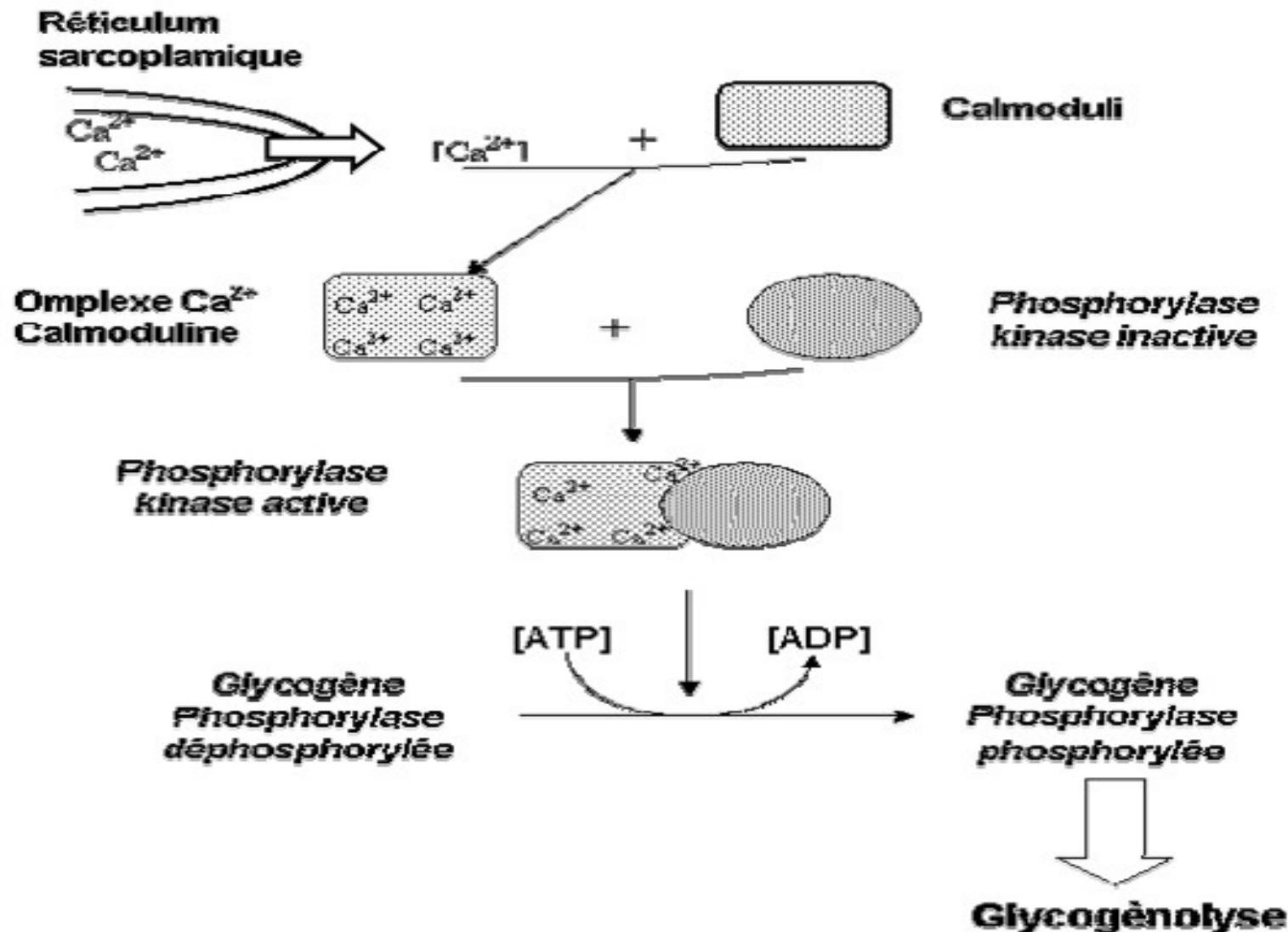
- La déphosphorylation (inactivation) des enzymes glycogène phosphorylase et phosphorylase kinase est catalysée par une protéine phosphatase
- Au total: le glucagon dans le foie et l'adrénaline dans le muscle activent les kinases et inactivent la protéine phosphatase

REGULATION Glycogène phosphorylase

- **Régulation par le calcium:**

- Processus de moindre importance mais actif dans les muscles
- Déclenché par le relargage de grandes quantités de calcium par le réticulum endoplasmique
 - Protéine (calmoduline): fixe 4 ions Ca⁺⁺ pour former un complexe calmoduline-Ca⁺⁺ actif
 - Ce complexe active la phosphorylase kinase qui elle-même active la glycogène phosphorylase
 - La régulation par le calcium renforce la régulation hormonale et améliore la dégradation du glycogène

REGULATION Glycogène phosphorylase



REGULATION Glycogène phosphorylase

➤ Contrôle par allostéries:

Dans le foie: le glucose est inhibiteur; il se lie à la forme a et la rend inactive

Dans le muscle:

- L'AMP est activateur: se lie à la forme b et la rend active

- L'ATP et le G6P sont inhibiteurs: se lient à la forme b et la bloquent dans sa conformation inactive

REGULATION Glycogène synthétase

- Contrôle par modification covalente:
La glycogène synthétase existe sous deux formes interconvertibles:
 - La forme a (non phosphorylée et active)
 - La forme b (phosphorylée et inactive)

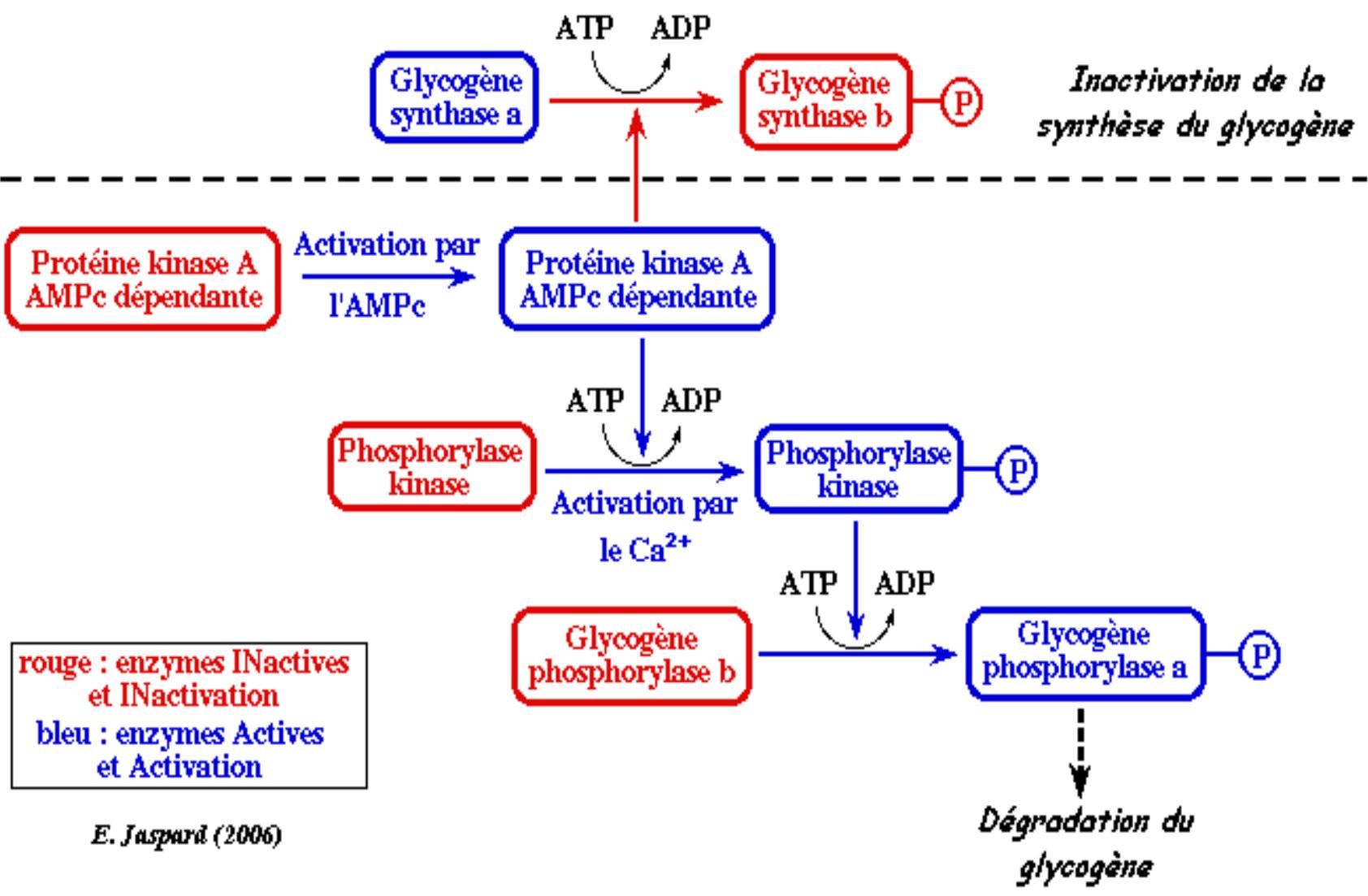
REGULATION Glycogène synthétase

- Le glucagon (foie) et l'adrénaline (muscle) par l'intermédiaire de l'AMPc freinent la glycogénosynthèse
- L'insuline active la protéine phosphatase qui convertit la forme b (inactive) en forme a (active)

REGULATION Glycogène synthétase

- Contrôle par allostéries:
 - Le G6P stimule la formation de la forme b (inactive) de la glycogène synthétase
 - L'ATP lève cet effet inhibiteur

REGULATION



REGULATION

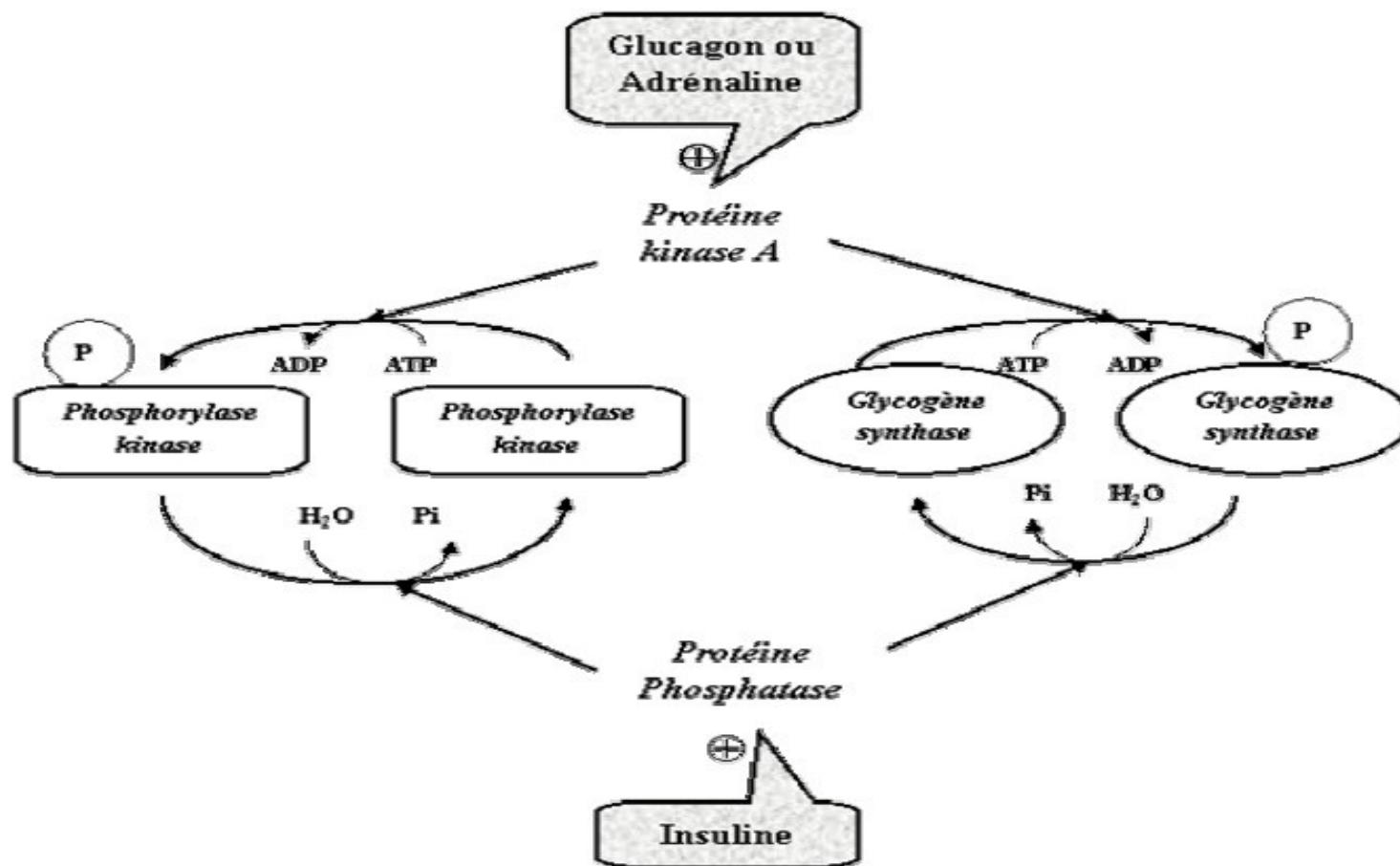
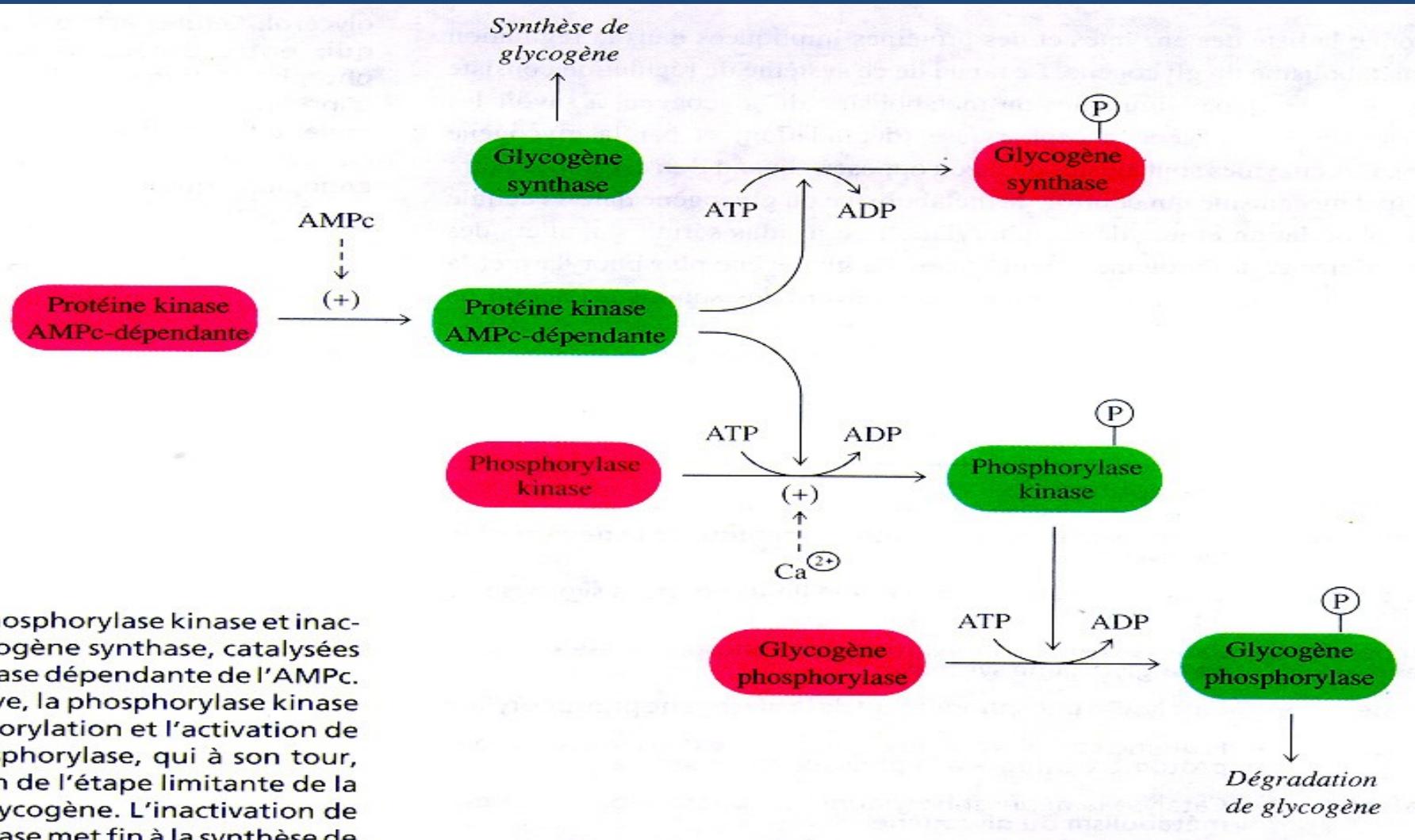


Figure : Résumé du mécanisme de la régulation réciproque de la dégradation et de la synthèse du glycogène.

REGULATION



phosphorylase kinase et inactivation de la synthase, catalysées par une kinase dépendante de l'AMPc. L'activation de la phosphorylase kinase entraîne la phosphorylation et l'activation de la phosphorylase, qui à son tour, déclenche l'étape limitante de la dégradation de glycogène. L'inactivation de la synthase met fin à la synthèse de

PATHOLOGIES LIEES AU METABOLISME DU GLYCOGENE