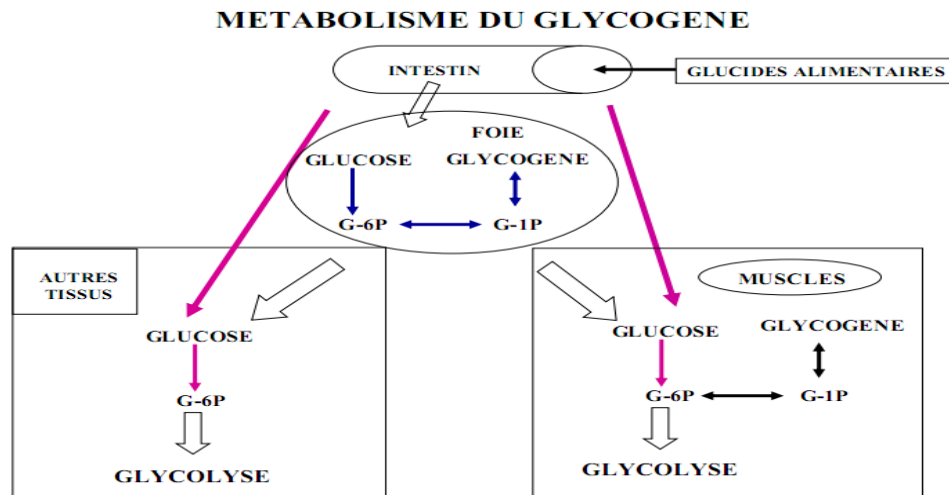


La glycogénogenèse

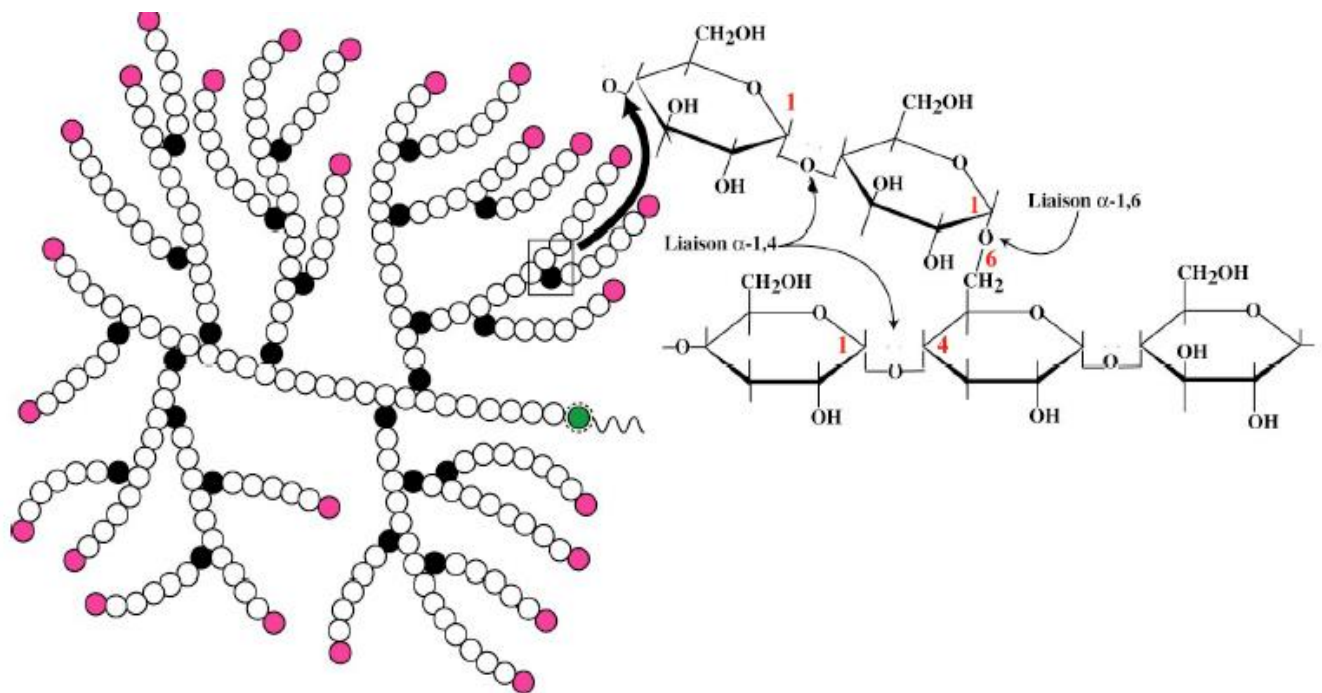
Introduction: Le glycogène est une forme de *mise en réserve de glucose* rapidement mobilisable

- Il représente la majeure partie des sucres stockés chez les mammifères;
- Présent surtout dans *le foie* et *les muscles* (dans le *cytosol*)



I- LA STRUCTURE DU GLYCOGENE :

Le glycogène est un polymère formé par des molécules de glucose liées par liaisons glycosidiques α -1 \rightarrow 4 et avec des branches formées par liaisons glycosidiques α -1 \rightarrow 6 (tous les 10 résidus environ).



- Glucose lié en α -1,4
- Glucose lié en α -1,6
- Extrémité réductrice attachée à la glycogénine
- Extrémités non réductrices

II- LA LOCALISATION :

1-Le Foie : (10% de la masse hépatique,=environ 180g)

- Réserve d'un jour pour *l'organisme entier*, Fonction glycogénique
- Il tire son origine du *glucose alimentaire* ou de la *néoglucogenèse*

2- Le muscle strié squelettique (300g) :

- Pour ses *besoins énergétiques propres*
- Il provient essentiellement du *glucose circulant*

III- L'IMPORTANCE DU GLYCOGENE COMME SOURCE D'ENERGIE

- Chez les animaux, glycogène et acides gras sont les sources d'énergie les plus importantes, mais:

les acides gras, au contraire du glycogène, ne peuvent pas être convertis en glucose (nécessaire par ex. pour le cerveau)

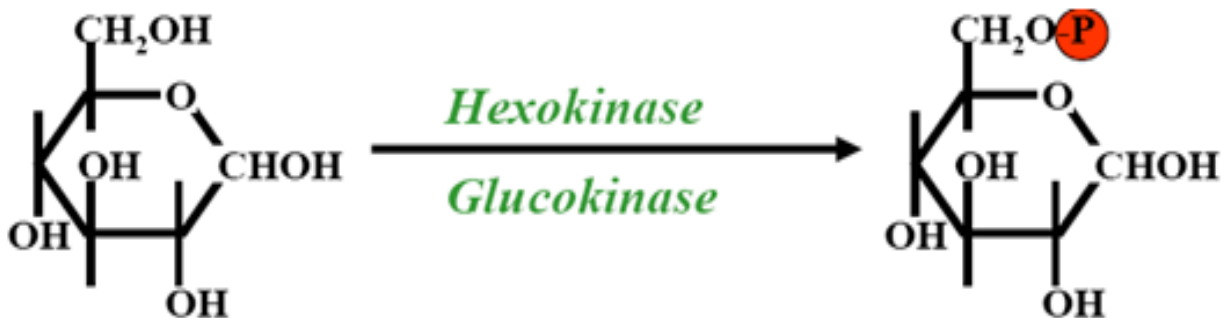
- l'utilisation des acides gras dans les muscles pour fournir de l'énergie est un processus lent par rapport à l'utilisation du glycogène
- les acides gras fournissent de l'énergie seulement en aérobiose, au contraire du glycogène qui, par la glycolyse, peut donner de l'énergie en anaérobiose
- la structure très branchée du glycogène permet d'obtenir des molécules de glucose très rapidement.

IV-LA BIOSYNTHESE DU GLYCOGÈNE:

- La synthèse du glycogène a pour but la mise en réserve, dans le foie, d'une partie du glucose excédentaire à l'issue d'une alimentation riche en glucides et en protéines, et dans les muscles la régénération du stock glycogénique dont une fraction a été consommée par une activité physique.
- **La synthèse du glycogène se déroule essentiellement dans le foie et dans le muscle.** L'enzyme principale est *la glycogène synthase*. Le précurseur est le **glucose 6-P**.

1) Activation du glucose sous forme de Glucose-6-P :

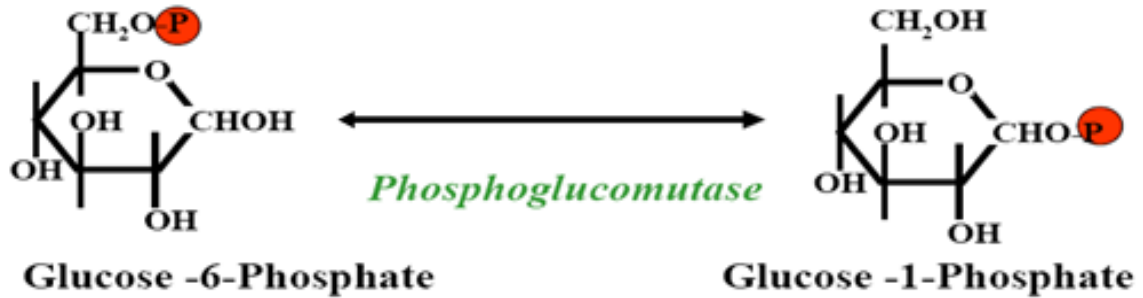
Enzyme : *HEXOKINASE* ou *GLUCOKINASE*



- Cette réaction est *irréversible* et consomme une *molécule d'ATP*
- Cette réaction n'est pas propre à la glycogénogenèse: c'est la réaction d'entrée du glucose en métabolisme (glycolyse et voie des pentoses phosphate)

2) Isomérisation du G6P en Glucose-1-Phosphate :

Enzyme : PHOSPHOISOMERASE ou bien PHOSPHOGLUCOMUTASE

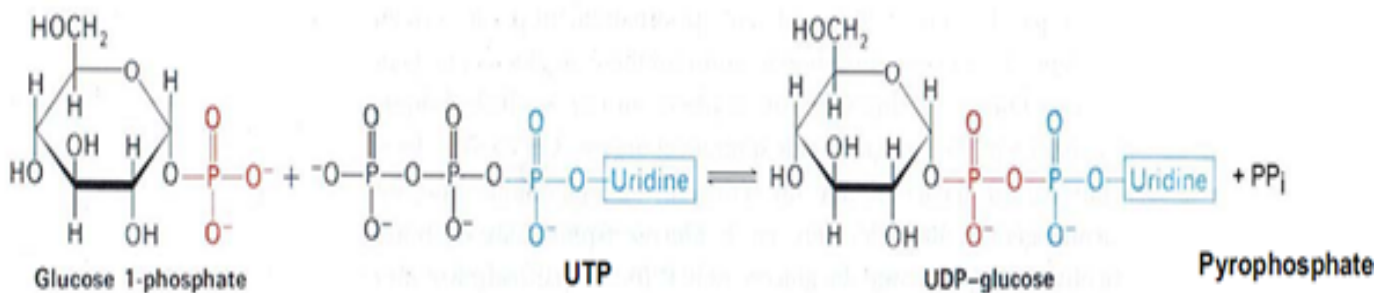


Réaction **réversible** catalysée par l'intervention d'une forme phosphorylée de l'enzyme qui dans une première réaction phosphoryle le substrat avec la formation d'un intermédiaire bis-phosphorylé puis récupère le groupe phosphate.

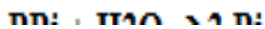
3) Activation du glucose-1-P sous forme de UDP-Glucose :

Enzyme : UDP-GLUCOSE PYROPHOSPHORYLASE

L'UDP-glucose est le précurseur activé du glucose : substrat des biosynthèses des polysides dont le glycogène et les chaînes oligosaccharidiques des glycoprotéines...



La réaction est **réversible**, mais puisque le Pyrophosphate (PP_i) est rapidement hydrolysé en solution par la pyrophosphatase (de façon irréversible), la réaction vers l'UDP-glucose est favorisée:

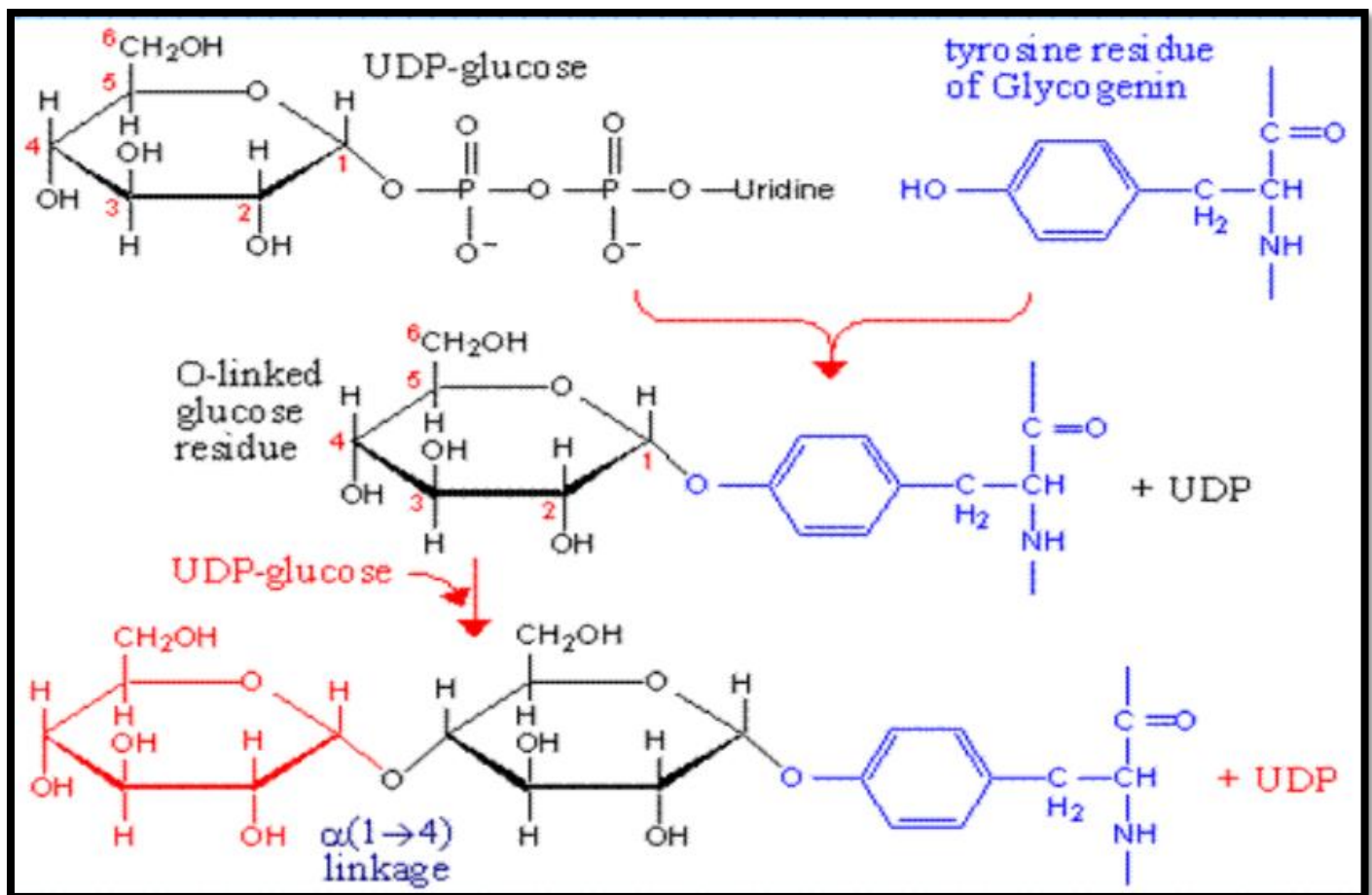


4)-Initiation de la synthèse de glycogène :

- La **glycogène synthase** qui assure la formation de la liaison $\alpha(1-4)$ est **une enzyme d'élongation** et ne peut initier de **novo** la synthèse du glycogène à partir du glucose. Il faut **un primer** (ou une **amorce**) qui peut être obtenu de différentes façons :

*utilisation d'un fragment de glycogène préexistant sous forme de **dextrine**

*En l'absence de ce fragment, intervention d'une protéine spécifique : **la glycogénine**. Elle possède une chaîne latérale de tyrosine qui sert d'accepteur, grâce à sa fonction -OH, au premier résidu glycosyle provenant de l'UDP-glucose. La formation de la première liaison osidique est catalysée par une **glycogène synthase initiatrice**. La glycogénine, elle-même, peut rajouter quelques unités glucose liées par des liaisons $\alpha(1-4)$ pour terminer le primer (**8 unités de glucose**).

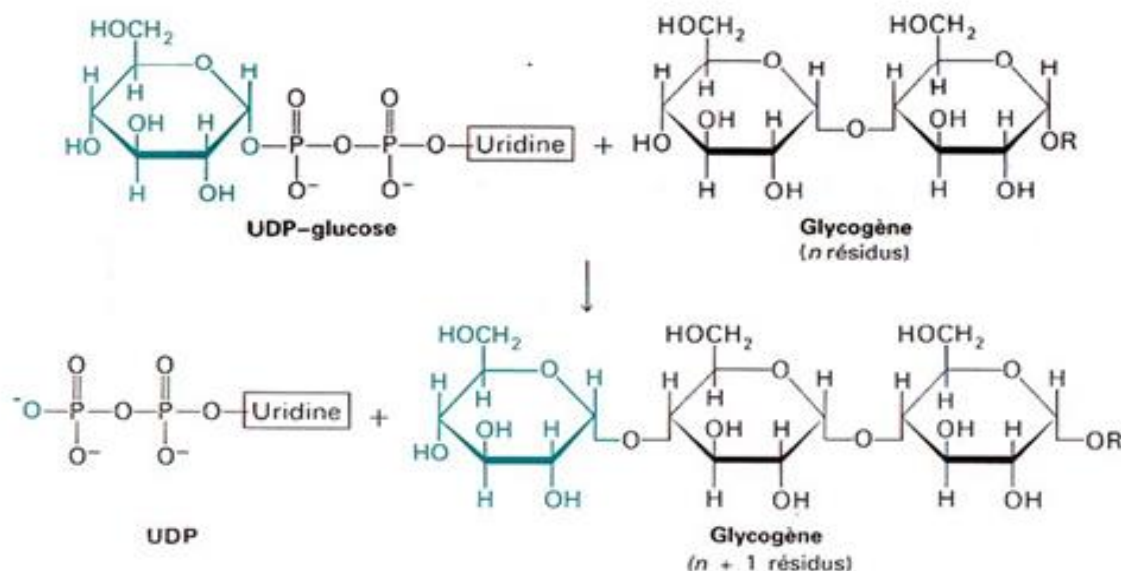


5) Elongation de la chaîne :

Enzyme : **GLYCOGÈNE SYNTHASE**

L'élongation de la chaîne est assurée par la **glycogène synthase** qui transfère le résidu glycosyle de l'**UDP-glucose** à l'extrémité non réductrice de la chaîne du primer ou du glycogène en élongation et réalise de façon séquentielle la liaison $\alpha(1-4)$.

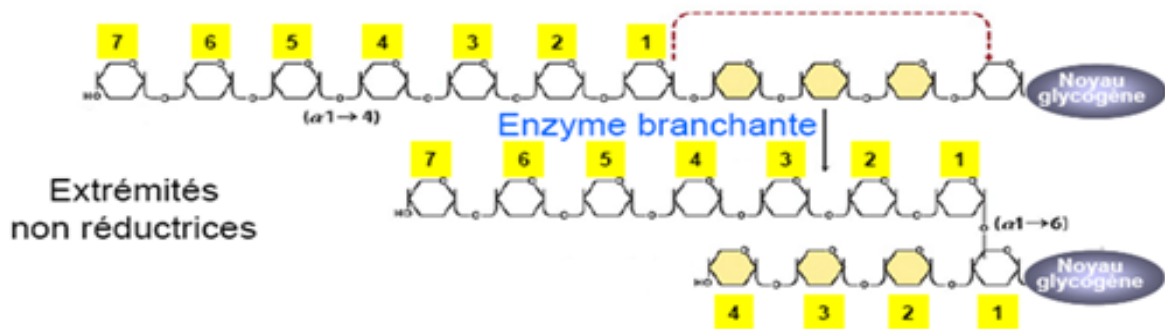
L'UDP est reconverti ensuite en UTP par une nucléoside diphosphate kinase en présence de l'ATP.



6) Formation des branchements :

Enzyme : AMYLO(α -1,4 \rightarrow α -1,6) TRANSGLYCOSYLASE ou ENZYME BRANCHANT

L'enzyme catalyse l'hydrolyse d'une liaison interne α -1,4 et le transfert des **7 résidus terminaux** à la position C₆-OH d'une chaîne existante



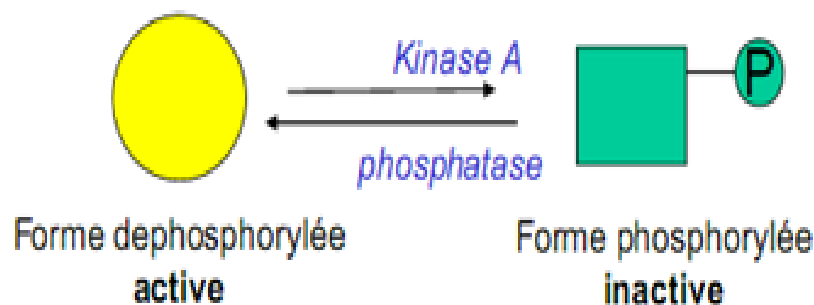
V. REGULATION DE LA GLYCOGENOGENESE

A. Régulation par Modification covalente (phosphorylation/déphosphorylation)

L'enzyme glycogène synthase se présente sous forme tétramérique :

- la forme (a), **non phosphorylée**, pleinement **active**,
- la forme (b), **phosphorylée**, **moins active**.

Le passage d'une forme à une autre est réalisé par des **protéine kinases** ou des **phosphoprotéine phosphatases** en réponse à des stimulations hormonales.



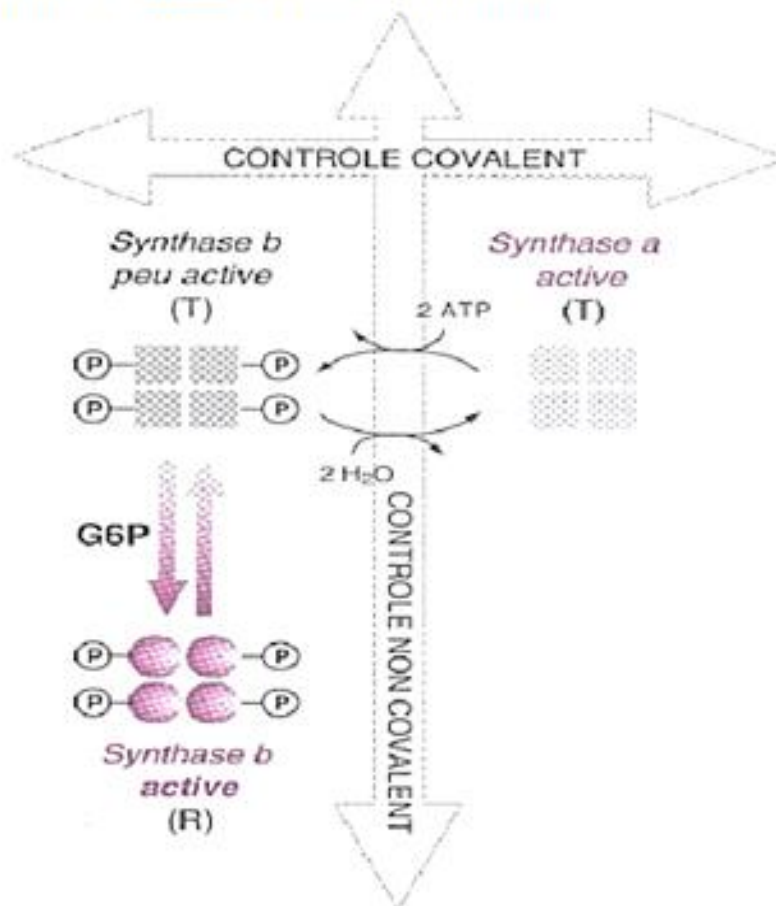
L'activité de la glycogène synthase est :



<u>augmentée par l'insuline</u> dans le foie et le muscle	<u>diminuée par le glucagon</u> dans le foie et par <u>l'adrénaline</u> dans le muscle
La fixation de l'insuline sur son récepteur déclenche une série de réactions de phosphorylation en cascade dont la dernière étape est l'activation, par phosphorylation, d'une protéine phosphatase (dite insulino-dépendante). Cette dernière déphosphoryle la glycogène synthase et lui restitue son activité (activation)	ces hormones induisent la phosphorylation (inactivation) par une <u>Protéine kinase A</u> , <u>AMPc</u> dépendante.

B. Régulation par allostérie :

➤ Dans le muscle : le **Glucose-6-P** est un activateur



Le métabolisme du glycogène

- 1- La glycogénogénèse**
- 2- La glycogénolyse**

La glycogénolyse

Introduction :

Une source constante de glucose sanguin est absolument indispensable à la vie humaine. Le glucose est le substrat énergétique préférentiel du cerveau, ou une source d'énergie fondamentale pour certaines cellules sans mitochondries comme les globules rouges. Les muscles squelettiques en contraction rapide, ont besoin d'un approvisionnement important en glucose, qui seul par l'intermédiaire de la glycolyse, fournit l'énergie requise ; le glucose sanguin provient de trois origines :

- Le glucose alimentaire ingéré pendant les repas (sporadique et peu fiable)
- La néoglucogénèse (souvent trop lente pour répondre à une demande immédiate)
- Le glycogène du foie (catabolisé en unités de glucose pour répondre à une demande immédiate), ce processus est **la glycogénolyse** (et a même lieu au niveau des muscles pour leur fonctionnement).

I-Définition:

Le catabolisme du glycogène ou la glycogénolyse est l'ensemble de réactions enzymatiques qui permettent la dégradation du glycogène en glucose. Elle est active notamment en période de jeûne.

II-Le lieu:

1-l'intestin: en post-prandial , le catabolisme digestif du glycogène(stt de l'amidon) alimentaire produit du glucose à destination:

*des lieux de stock s/f de glycogène(foie et muscles)

*des lieux de consommation

2-Le foie: à distance d'un repas: le glucose issu de la glycogénolyse est exporté vers les tissus consommateurs

Le stock hépatique de glycogène est faible et rapidement épuisable(en 24h): **150g soit le 1/3 du stock total de l'organisme.**

3-Les muscles:

- En période d'activité musculaire, la glycogénolyse est une source immédiate de glucose utilisé sur place comme substrat énergétique.
- **Le stock musculaire de glycogène est de 300g**
Soit les 2/3 du stock total

III-Le catabolisme du glycogène et de l'amidon :

Les liaisons O-glycosidiques (1-4) sont rompues par hydrolyse ou par phosphorolyse :

1-hydrolyse : *les substrats sont l'amidon et le glycogène alimentaire

*les enzymes sont extracellulaires et présentes dans les sucs digestifs : **l' α -amylase**

salivaire et pancréatique , la maltase, et l' α -dextrinase

*Est produit finalement **du glucose.**

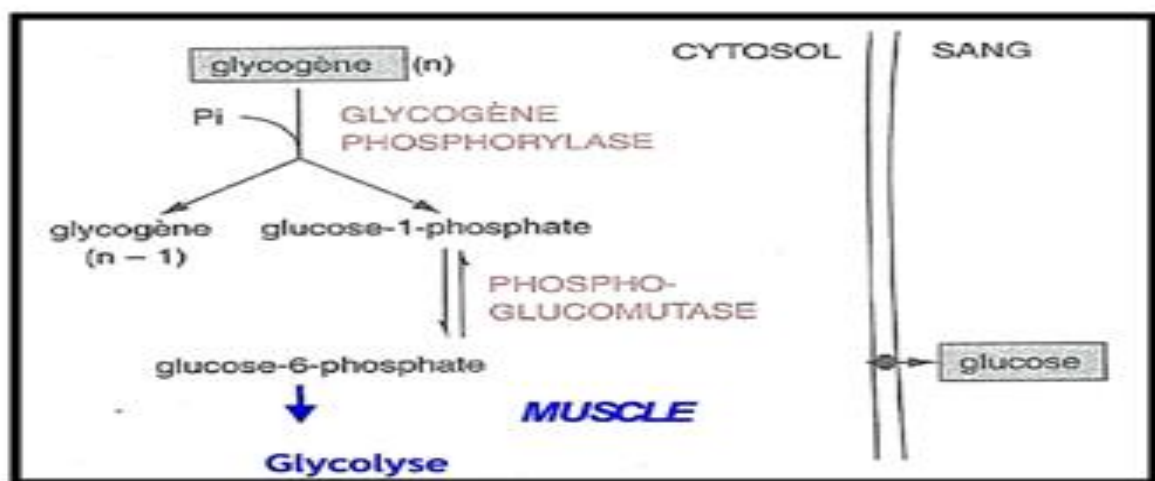
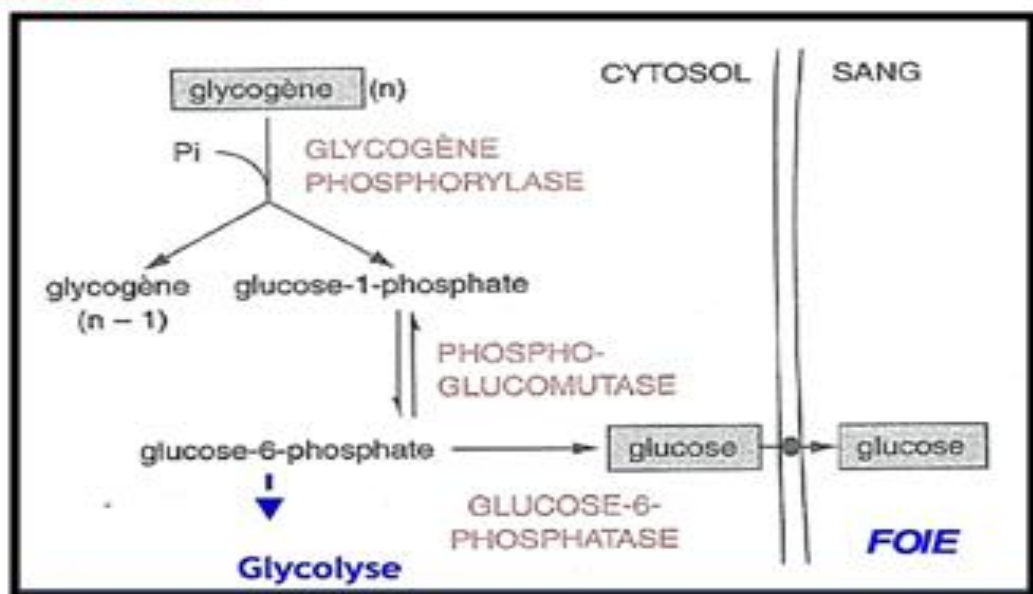
2- phosphorolyse : Est substrat le glycogène tissulaire hépatique et musculaire

Les enzymes sont intracellulaires

- Principalement dans le foie et le muscle (dans les granules de glycogène)
- secondairement dans le lysosome (catalysée par α (1-4) glucosidase lysosomiale)
- Le glycogène hépatique est mobilisé:
 - pour maintenir le taux du glucose sanguin
 - pour alimenter les tissus périphériques

Le glycogène musculaire est mobilisé et consommé sur place pour leur fonctionnement.

II. SCHEMA GENERAL :



IV. ETAPES DE LA GLYCOGENOLYSE :

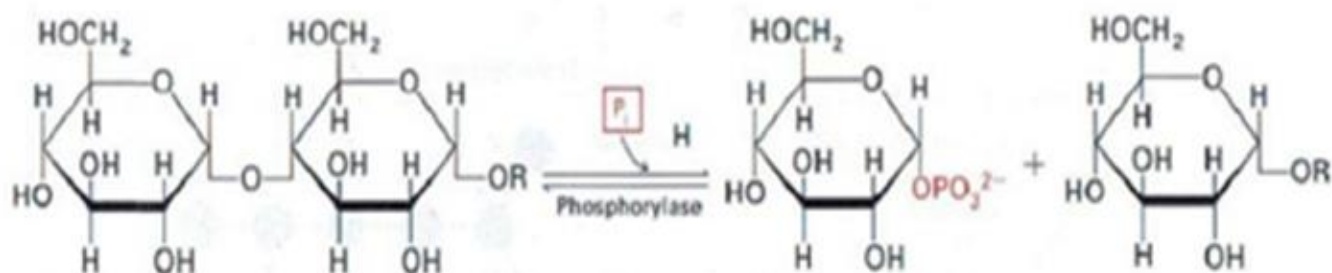
1. Phosphorolyse du glycogène :

Enzyme : **Glycogène phosphorylase** :

- La glycogène phosphorylase coupe les liaisons $\alpha(1-4)$ et détache les unités de glucose, une par une, de manière récurrente à partir des extrémités non réductrices.



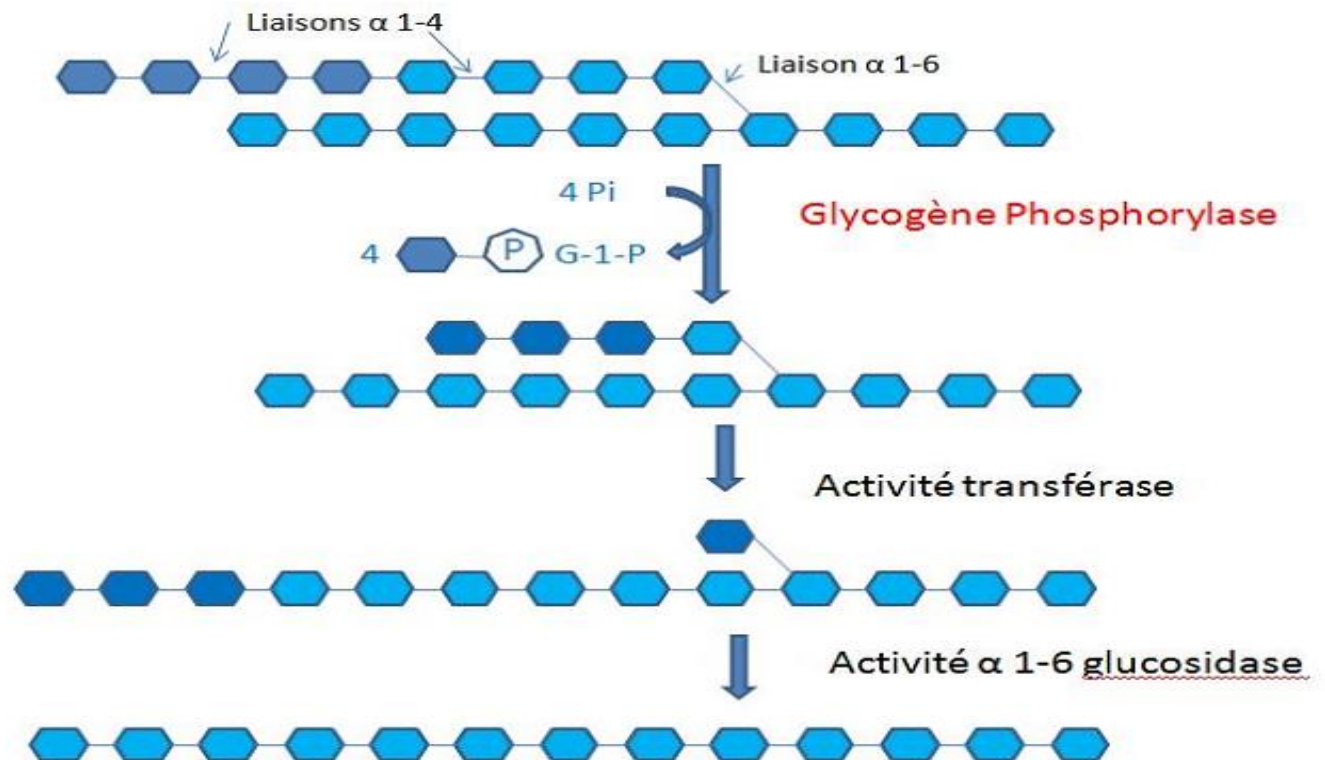
- La coupure de la liaison se fait avec addition de phosphate d'où le nom de phosphorylase.
- Il y a libération de **glucose-1-Phosphate**.
- L'action de la glycogène phosphorylase s'arrête à 4 résidus avant ramification.



2. Coupure des branches par l'enzyme débranchant :

2 réactions sont nécessaires pour permettre à la phosphorolyse de reprendre.

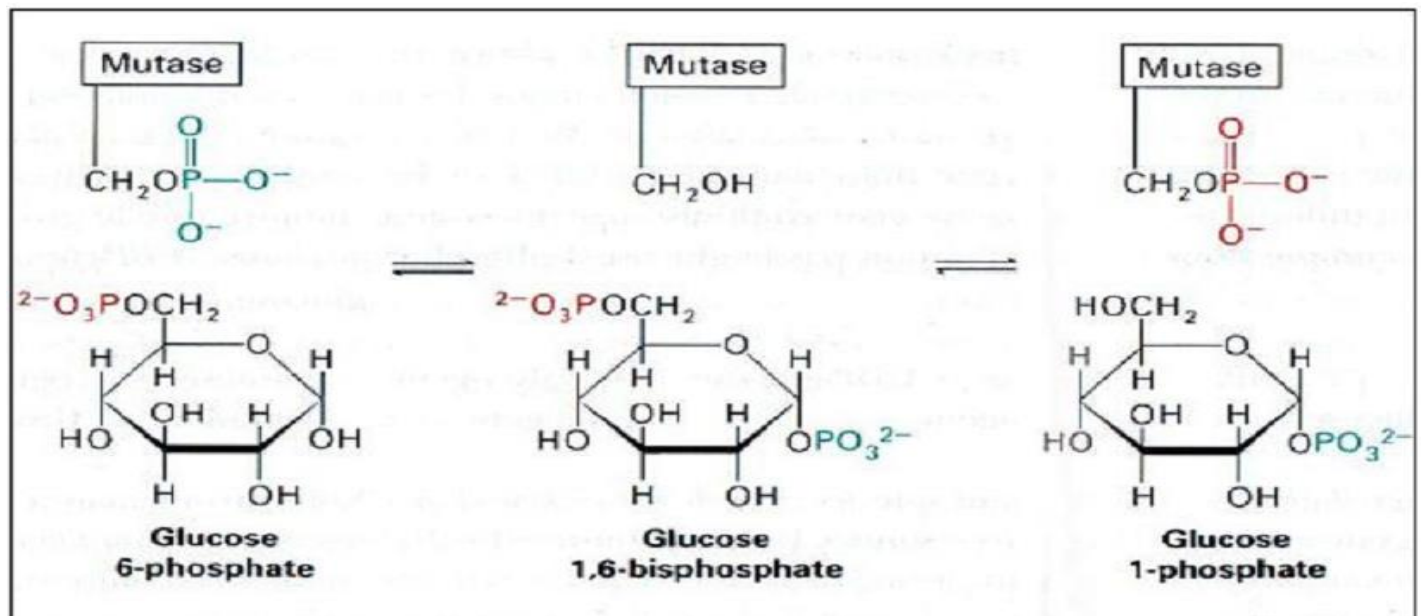
- + Transfert d'un trisaccharide de la chaîne latérale sur la chaîne principale (extrémité non réductrice), catalysée par l'enzyme **débranchant à activité glycosyl-transférase**
- + Hydrolyse de la liaison $\alpha(1-6)$ par l'enzyme débranchant à activité **$\alpha(1-6)$ glucosidase**, avec libération de glucose libre.



3-Reprise de la Phosphorolyse : Enzyme : glycogène phosphorylase

4- Isomérisation du glucose-1P en glucose-6P :

- Enzyme : **Phosphoglucomutase**
- est une réaction réversible



5. *Hydrolyse du glucose-6P :*

- S'il est nécessaire faire sortir le glucose de la cellule, il faut enlever la charge négative portée par le phosphate.
- La **Glucose 6-phosphatase** catalyse l'hydrolyse du groupe phosphate.
- Cette enzyme n'existe pratiquement que dans les *cellules hépatiques*.
- Le glucose libre formé peut alors sortir de l'hépatocyte et passer dans le sang.
- Le foie sécrète du glucose et participe ainsi à la régulation de la glycémie.

V- REGULATION DE LA GLYCOGENOLYSE :

L'activité de la glycogène phosphorylase est régulée :

***Par Modification Covalente: (Phosphorylation/déphosphorylation) sous contrôle hormonal**

Deux formes interconvertibles de la **glycogène phosphorylase** :

- Forme **a** : **phosphorylée** et active
- Forme **b** : **non phosphorylée** et inactive
- 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'adénylate-cyclase

Une fois stimulée, l'adénylate-cyclase catalyse la formation de l'**AMPc** à partir de l'ATP

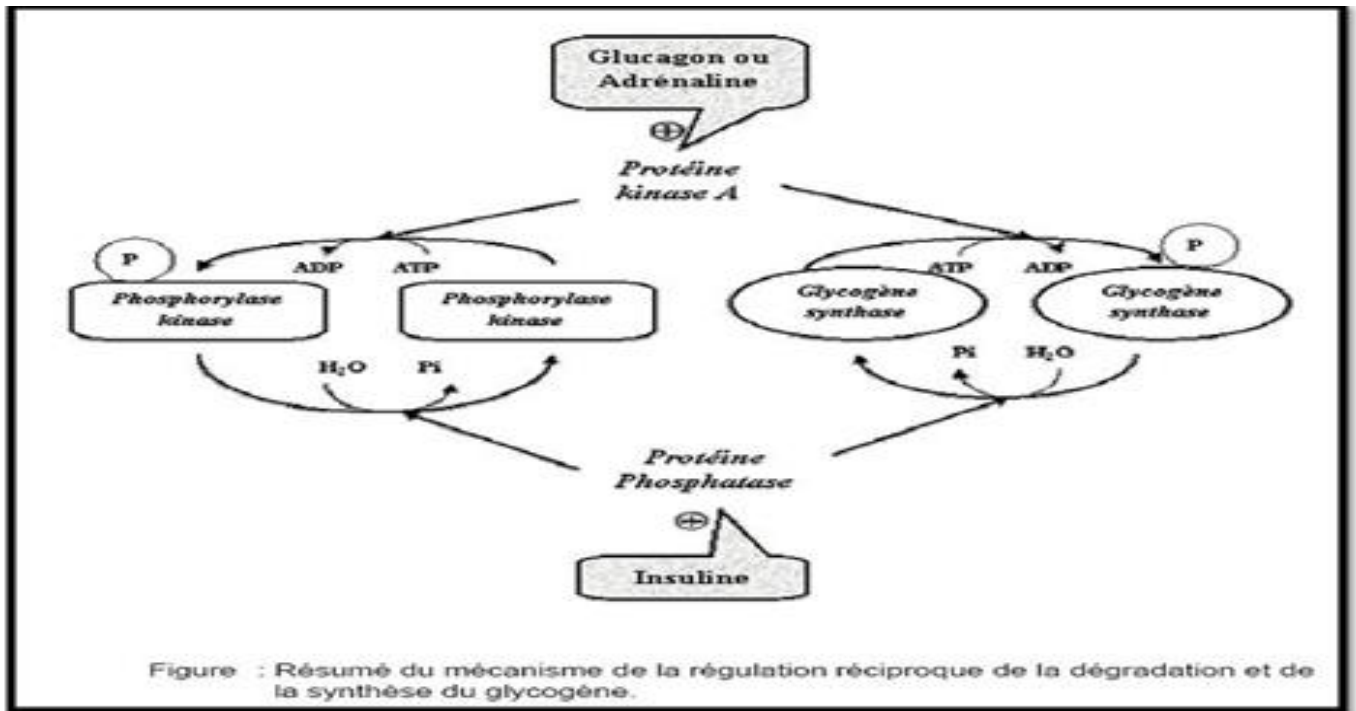
L'augmentation intracellulaire du taux d'AMPc active une **protéine kinase** qui va phosphoryler la **phosphorylase kinase** ($b \rightarrow a$); celle-ci à son tour phosphoryle la **glycogène phosphorylase** ($b \rightarrow a$) et donc favorise la glycogénolyse

- **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**

***Par Allostérie:**

- Dans le muscle:
 - L'AMP est activateur de la *glycogène phosphorylase*
 - L'ATP et le G6P sont inhibiteurs de la *glycogène phosphorylase*
- Dans le foie: le glucose est inhibiteur de la *glycogène phosphorylase*

Schéma général de la régulation réciproque de la glycogénogénèse et de la glycogénolyse



VI- Les pathologies liées au métabolisme du glycogène:

Les glycogénoses: sont des maladies métaboliques rares due à une anomalie du métabolisme du glycogène, affectant sa synthèse, sa dégradation ou autre...

Le glycogène étant présent au niveau des muscles et du foie, il en résulte des glycogénoses à expression **hépatique ou musculaire parfois les deux**

Exemple: **la glycogénose type 1 ou maladie de Von Gierke**, due à un déficit en glucose-6-phosphatase, se manifeste par des hypoglycémies, une acidose lactique, une hyperlipidémie, des diarrhées...

Avec accumulation de glycogène dans le foie (aboutissant à une hépatomégalie) et dans les reins