

UE 1B :  
Biomolécules – Génome – Bioénergétique -  
Métabolisme

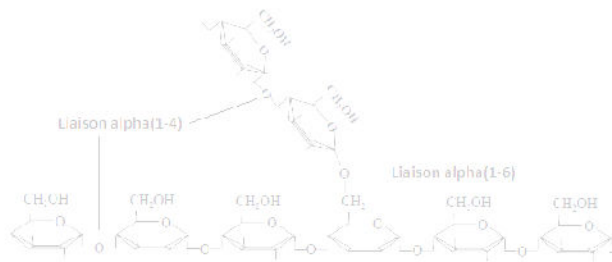
**ACTUALISATION**  
Fiche de cours n°9

**Métabolisme du glycogène**

- ★ Notion tombée 1 fois au concours
- ★★ Notion tombée 2 fois au concours
- ★★★ Notion tombée 3 fois ou plus au concours

## GLYCOGÈNE

- Polymère d'unités de **D-glucose** reliées par des **liaisons O-glycosidiques**
  - Intra-chaine  $\alpha$  (1-4)
  - Inter-chaines ou ramifiées en  $\alpha$  (1-6)
    - Ramifications tous les 10-12 résidus de glucose
- Macromolécule ramifiée pouvant contenir jusqu'à 50 000 molécules de glucose
- Chaque molécule de glycogène possède une molécule = amorce de **glycogénine** : **protéine importante pour la synthèse du glycogène**
- Nombreuses extrémités non réductrices



- Réserve d'énergie de glucose dans le foie et le muscle☆☆☆
  - Muscle  $\approx$  300g de glycogène
  - Foie  $\approx$  100g de glycogène
- Stocké dans le cytosol des cellules



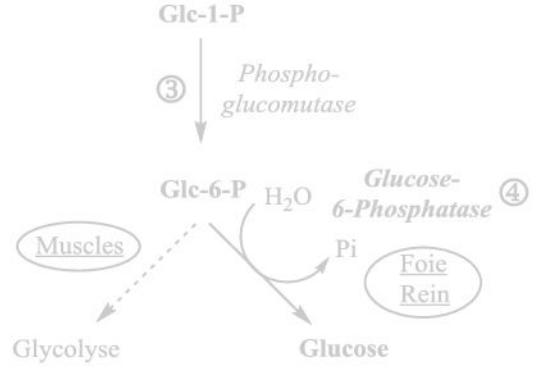
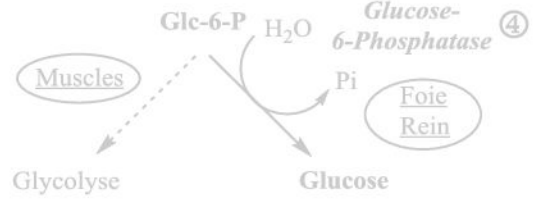
- Synthèse et dégradation catalysées par des réactions métaboliques différentes
  - **Glycogénolyse** : catabolisme en glucose-1-phosphate ou en glucose
  - **Glycogénogenèse** : synthèse tissulaire à partir du glucose

- Glycogène **hépatique** ou du **foie** :
  - Post prandial : glucose stocké par glycogénogenèse
  - **À distance des repas** : **glycogénolyse pour redonner du glucose** exporté vers les autres tissus, participe à l'**homéostasie de la glycémie**☆☆
- Glycogène **musculaire** :
  - Au repos : stockage du glucose en glycogène
  - **Activité musculaire** : **glycogénolyse pour utiliser le glucose** pour la propre consommation du muscle☆☆☆ à des fins énergétiques

## DÉGRADATION DU GLYCOGÈNE : GLYCOGÉNOLYSE

- |  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le glycogène est dégradé en glucoses lors de la <b>digestion</b></li> <li>▪ Ce glucose pourra être acheminé vers :           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Les lieux de <b>consommation</b> où il emprunte la glycolyse</li> <li>○ Les lieux de <b>stockage</b> où il permet la formation de glycogène</li> </ul> </li> </ul>  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dans le <b>foie et les muscles</b></li> <li>▪ Glycogénolyse constitue un processus de <b>mobilisation rapide</b> en réponse à une <b>demande immédiate</b> en l'absence de glucose alimentaire           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Produit final : glucose-1-phosphate puis isomérisé en <b>glucose-6-phosphate</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le glucose-6-phosphate est un carrefour métabolique important</li> </ul> </li> <li>○ Nécessité de 2 enzymes spécifiques :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Glycogène phosphorylase</b> : coupure des liaisons <math>\alpha</math> (1-4)</li> <li>– <b>Enzyme débranchante</b> : coupure liaison <math>\alpha</math> (1-6)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |

## DIFFÉRENTES RÉACTIONS DE LA GLYCOGÉNOLYSE

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Réaction :  <math display="block">\text{Glycogène (n glc)} + \text{P}_i \rightleftharpoons \text{Glycogène (n-1 glc)} + \text{Glc-1-P}</math> </li> <li>▪ Enzyme <b>glycogène phosphorylase</b> ⚡⚡ :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Clivage des liaisons <math>\alpha(1-4)</math> ⚡⚡⚡</li> <li>○ Ne clive pas des liaisons <math>\alpha(1-6)</math> ⚡⚡⚡</li> <li>○ S'arrête à 4 résidus glucose avant la liaison <math>\alpha(1-6)</math></li> <li>○ Coenzyme <b>phosphate de pyridoxal</b></li> </ul> </li> <li>▪ Présence de phosphate inorganique</li> <li>▪ Libère du <b>Glucose-1-Phosphate</b> ⚡⚡⚡</li> <li>▪ Perte d'une unité de glucose</li> <li>▪ À partir de l'extrémité non réductrice : OH libre sur le C4</li> <li>▪ Étape limitante ⚡ : Étape majeure de régulation</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Libère les glucoses ⚡⚡⚡ engagés dans les embranchements</li> <li>▪ Bifonctionnelle :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Activité transférase ⚡ permettant le transfert de 3 unités glucose sur une autre branche du glycogène</li> <li>○ Activité <math>\alpha(1-6)</math> glucosidase ⚡⚡                 <ul style="list-style-type: none"> <li>— Libère 1 glucose par hydrolyse à partir de l'embranchement en coupant la liaison <math>\alpha(1-6)</math></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Puis reprise de l'étape ① de phosphorolyse qui libère du Glc-1-P</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Par la <b>phosphoglucomutase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Déplacement au sein d'une même molécule d'un groupement phosphoryle d'un atome d'oxygène à un autre</li> </ul> </li> <li>▪ Réaction <b>réversible</b> commune à la synthèse et à la dégradation du glycogène</li> <li>▪ Pas de consommation d'ATP : Glc-1-P à l'avantage d'être déjà phosphorylé donc moins coûteux en énergie que le glucose</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Par la <b>glucose-6-phosphatase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Présente dans le foie et les reins</li> <li>○ Absente des muscles : G-6-P dégradé dans la glycolyse ⚡⚡</li> </ul> </li> <li>▪ Libération du glucose par le foie dans la circulation sanguine via GLUT-2</li> <li>▪ Le foie fournit le glucose aux tissus ⚡⚡ alors que le muscle dégrade le glycogène pour sa propre consommation</li> <li>▪ Réaction <b>irréversible</b> ⚡⚡</li> </ul>	

## RÉGULATION DE LA GLYCOGÉNOLYSE

- Différente dans le foie et le muscle
- Réaction catalysée par la **glycogène phosphorylase** ⚡
- Allostérique
- Hormonale :
  - **Glucagon et l'adrénaline activent la dégradation** du glycogène = glycogénolyse pour son utilisation :
    - En entraînant la **phosphorylation** de la phosphorylase
  - **L'insuline inhibe sa dégradation** = glycogénolyse activant la mise en réserve
    - En entraînant la **déphosphorylation** de la phosphorylase kinase et de la phosphorylase

## RÉGULATION DE LA GLYCOGÉNOLYSE

## DANS LE MUSCLE : RÉGULATION DE LA GLYCOGÈNE PHOSPHORYLASE

Activateur  
⊕

- **L'AMP** ⚡⚡ : reflet d'une charge énergétique faible de la cellule
  - Activation possible de la glycogène phosphorylase b
  - **Ce n'est pas le cas dans le foie**

Inhibiteurs  
⊖

- **L'ATP** ⚡ et le **Glc-6-P**

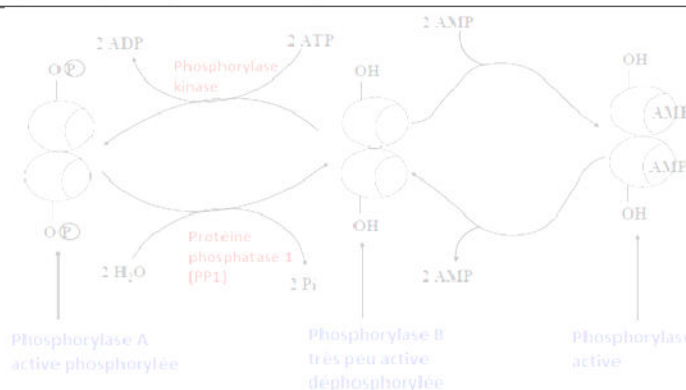
Forme  
phosphorylée

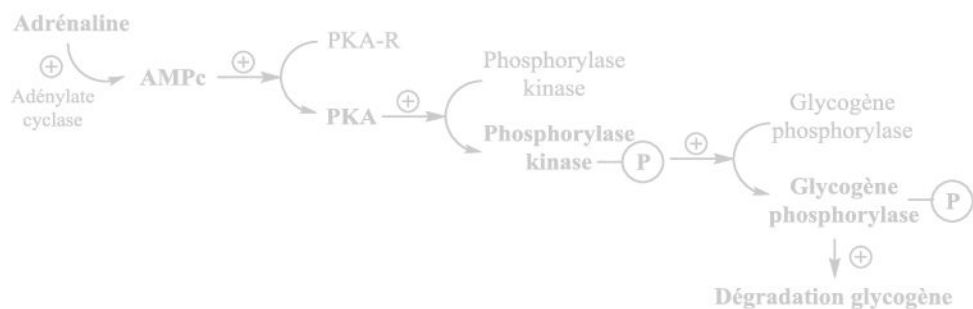
- La glycogène phosphorylase a
- **Forme active** ⚡⚡
- Phosphorylation par **Phosphorylase kinase**
- En cas de besoin en glucose, ce qui permet la dégradation du glycogène et la fourniture de Glc-6P ou de Glucose aux muscles

Forme non  
phosphorylée

- Glycogène phosphorylase b
- Forme inactive
- Déphosphorylation par la protéine Phosphatase **PP1**

Vue  
d'ensemble

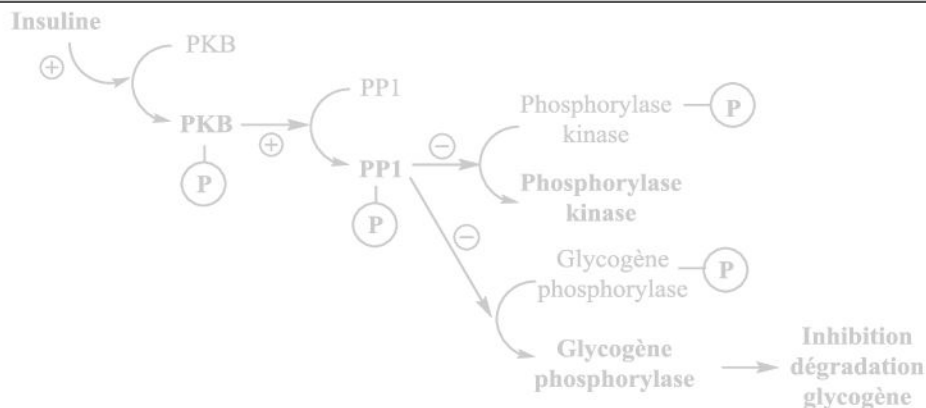


RÉGULATION DE LA GLYCOGÉNOLYSE DANS LE MUSCLE : RÉGULATION HORMONALE DE LA PHOSPHORYLASE KINASE		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Très grosse protéine de formule moléculaire <math>(\alpha\beta\gamma\delta)_4</math></li> </ul>
	Phosphorylation	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'adrénaline ☼☼ (<b>catécholamine</b>) se fixe sur les récepteurs de la cellule musculaire et stimule la production d'AMPc</li> <li>L'AMPc active la protéine kinase A PKA</li> <li>PKA <b>phosphoryle</b> et donc <b>active partiellement</b> la phosphorylase kinase</li> </ul>
	Ions calcium	<ul style="list-style-type: none"> <li>Voie Ca-Camoduline</li> <li>Ions <math>\text{Ca}^{2+}</math> libérés au cours de l'<b>influx nerveux</b> lors de la <b>contraction musculaire</b></li> <li>Ions <math>\text{Ca}^{2+}</math> se fixent et donc <b>activent partiellement</b> sur la phosphorylase kinase</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Si la phosphorylase kinase est <b>phosphorylée</b> et en présence de <math>\text{Ca}^{2+}</math> ☼, elle est <b>totalemt active</b> : c'est le cas lors d'un effort musculaire</li> </ul>
	 <pre> graph LR     Adrénaline -- "+" --&gt; AC[Adénylate cyclase]     AC -- "+" --&gt; AMPc[AMPc]     AMPc -- "+" --&gt; PKA_R[PKA-R]     PKA_R -- "+" --&gt; PKA[PKA]     PKA -- "+" --&gt; PK_P[Phosphorylase kinase phosphorylée P]     PK_P -- "+" --&gt; GP_P[Glycogène phosphorylase phosphorylée P]     GP_P -- "+" --&gt; DG[Dégradation glycogène]   </pre>	

RÉGULATION DE LA GLYCOGÉNOLYSE DANS LE FOIE : RÉGULATION SELON L'ÉTAT NUTRITIONNEL		
	Inhibiteur ⊖	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le <b>glucose</b> ☼☼ qui est le régulateur principal               <ul style="list-style-type: none"> <li>Lorsque la concentration en glucose est élevée :                   <ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêt de la dégradation du glycogène avec <b>inhibition de la glycogène phosphorylase</b></li> <li>Au contraire la synthèse de glycogène est augmentée : glycogénogenèse par <b>activation de la glycogène synthase</b></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
	Activation ⊕	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Par le glucagon</b> ☼☼               <ul style="list-style-type: none"> <li>Initie une cascade de réaction qui <b>augmente l'AMPc</b> : mobilisation du glycogène hépatique en période de jeûne</li> <li>La glycogène phosphorylase hépatique est active sous forme <b>phosphorylée</b> ☼</li> </ul> </li> <li>Lors d'un stress, l'<b>adrénaline</b> ☼ permet de renforcer l'action du glucagon</li> </ul>
	Inhibition ⊖	<ul style="list-style-type: none"> <li>La glycogène phosphorylase hépatique est inactive sous forme <b>déphosphorylée</b></li> </ul>

RÉGULATION DE LA GLYCOGÉNOLYSE  
SYSTÈME PHOSPHATASIQUE

- Par déphosphorylation de 2 enzymes :
  - La **glycogène phosphorylase**
  - La **phosphorylase kinase**
- Par **Protéine phosphatase PP1**
  - Active sous forme phosphorylée
    - Phosphorylée par protéine kinase B **PKB** induite par l'**insuline**
    - PP1 agit sur la glycogène synthase : inhibition de la dégradation de glycogène
  - Inactive sous forme déphosphorylée



## SYNTHÈSE DU GLYCOGÈNE OU GLYCOGÉNOGÈNE

- Synthèse partir du support protéique **glycogénine**
- Nécessite 2 enzymes
  - **Glycogène synthase**
  - **Enzyme branchante**
- Tissulaire à partir du glucose

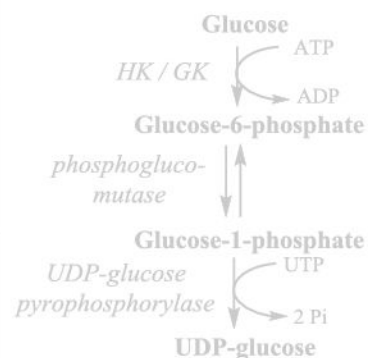
- **2 ATP** selon :
 
$$\text{Glc} + \text{Glycogène (n)} + 2 \text{ ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Glycogène (n+1)} + 2 \text{ ADP} + 2 \text{ Pi}$$
  - L'incorporation d'une molécule de Glc-6-P dans le glycogène on gagne 1 ATP

## DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA GLYCOGÉNOGÈNE

- Formation de Glc-6-P par HK (muscle) et GK (foie)
- Consommation d'**1 ATP**
- Réaction commune à la glycolyse et voie des pentose-phosphates

- Par la **phosphoglucomutase** ⚡
- Réaction réversible commune à la synthèse et à la dégradation du glycogène

- Forme activée du glucose
- Par l'**UDP-glucose pyrophosphorylase**
- Réaction réversible mais favorisée dans le sens de la formation d'**UDP-Glc** car le pyrophosphate  $\text{PPi} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{ Pi}$  : ce qui rend la réaction globale irréversible



## DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA GLYCOGÉNOGÈNESE

## ④ FORMATION DU GLYCOGÈNE

	<ul style="list-style-type: none"> <li>À partir de la <b>glycogénine</b> ⚡⚡⚡</li> <li><b>Autoglycosylation</b> ou autocatalyse :             <ul style="list-style-type: none"> <li>Transfert de <b>8 unités glucose</b> sur la glycogénine à partir d'UDP-Glc ⚡⚡⚡ :  <math>8 \text{ UDP-Glc} + \text{Glycogénine} \rightarrow 8 \text{ UDP} + \text{glucosylglycogénine}</math></li> </ul> </li> <li>Activité <b>glucosyltransférase</b></li> <li>Formation d'une chaîne linéaire de <b>Glc reliés en <math>\alpha(1-4)</math></b></li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Par la <b>glycogène synthase</b> ⚡</li> <li>Ajout d'1 <b>glucose en <math>\alpha(1-4)</math></b> ⚡</li> <li>Sur l'extrémité non réductrice du <b>glycogène</b> ⚡</li> </ul> <p><b>Glycogène (n) + UDP-Glc ⚡⚡⚡ <math>\rightarrow</math> Glycogène (n+1) + UDP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>L'UTP est reformé aux dépens d'une molécule d'ATP             <ul style="list-style-type: none"> <li>Par la <b>nucléoside diphosphate kinase (NDPK)</b> <math display="block">\text{UDP} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{UTP} + \text{ADP}</math> </li> </ul> </li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enzyme amylo <math>\alpha(1-4) \rightarrow (1-6)</math> transglycosylase ⚡</li> <li>Formation d'un <b>embranchement (liaison <math>\alpha(1-6)</math>)</b> ⚡</li> <li>Activité de <b>transférase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Coupeure d'une liaisons <math>\alpha(1-4)</math></b> ⚡</li> <li>des oligomères d'environ 7 résidus aux extrémités pour les déplacer à l'intérieur de la structure</li> <li><b>Création d'une liaison <math>\alpha(1-6)</math></b> ⚡</li> </ul> </li> </ul>	

GLYCOGÉNOGÈNESE  
CONTRÔLE DE LA GLYCOGÈNE SYNTHASE (GS)

	Forme non phosphorylée	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Glycogène synthèse a</b></li> <li><b>Forme active</b> ⚡⚡</li> <li>L'<b>insuline</b> est le principal signal de la synthèse du glycogène au niveau du foie et des muscles : elle <b>active la synthèse du glycogène</b> par la cascade de réactions :             <ul style="list-style-type: none"> <li>Phosphorylation de la <b>PKB</b> qui devient active</li> <li>PKB phosphoryle la <b>PP1</b> qui devient active</li> <li><b>PP1 déphosphoryle la glycogène synthase</b> qui devient active</li> </ul> </li> </ul>
	Forme phosphorylée	<ul style="list-style-type: none"> <li>La <b>glycogène synthase b</b></li> <li><b>Forme inactive</b></li> <li><b>Glucagon</b> dans le foie inhibe la GS</li> </ul>



GLYCOGÉNOGÈNE RÉGULATION COORDONNÉE DE LA GLYCOGÉNOGÈNE ET DE LA GLYCOGÉNOLYSE	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Selon l'état nutritionnel et métabolique</li> <li>▪ Les 2 voies ne peuvent pas être actives en même temps</li> <li>▪ Sur les 2 enzymes :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Glycogène phosphorylase</li> <li>○ Glycogène synthase</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La phosphorylation provoque un effet inverse sur la glycogène synthase et la glycogène phosphorylase</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insuline : active la synthèse</li> <li>▪ Adrénaline/glucagon : active la dégradation</li> </ul>

RÉGULATION COORDONNÉE DE LA GLYCOGÉNOGÈNE ET DE LA GLYCOGÉNOLYSE RÔLE DE L'INSULINE DANS LE FOIE ET LES MUSCLES	
	1) L'insuline active la <b>protéine kinase B</b> ou AKT par phosphorylation⊕ 2) La PKB active⊕ la <b>PP1</b> ⊕⊕⊕ par phosphorylation 3) La <b>PP1</b> activée déphosphoryle ses cibles
Activation⊕ de la glycogénogenèse ⊕⊕⊕	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PP1 active la glycogène synthase⊕⊕⊕ par déphosphorylation⊕⊕⊕</li> </ul>
Inhibition⊖ de la glycogénolyse ⊕⊕	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PP1 inactive la <b>phosphorylase kinase</b>⊕ par déphosphorylation⊕                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La phosphorylase kinase inhibe la glycogène phosphorylase par phosphorylation</li> </ul> </li> </ul>
Vue d'ensemble	<pre> graph TD     Insuline -- ⊕ --&gt; PKB     PKB -- ⊕ --&gt; PP1_P[P]     PP1_P -- ⊕ --&gt; PP1_P     PP1_P -- ⊕ --&gt; GS_P[Glycogène synthase - P]     GS_P -- ⊖ --&gt; GS[Glycogène synthase]     GS --&gt; ActSyn[Activation synthèse glycogène]     PP1_P -- ⊖ --&gt; PK_P[Glycogène phosphorylase kinase - P]     PK_P -- ⊕ --&gt; PK_P     PK_P -- ⊕ --&gt; GP_P[Glycogène phosphorylase - P]     GP_P -- ⊖ --&gt; GP[Inhibition dégradation glycogène]                     </pre>

...



RÉGULATION COORDONNÉE DE LA GLYCOGÉNOGÈNE ET DE LA GLYCOGÉNOLYSE  
RÔLE DU GLUCAGON ET DE L'ADRÉNALINE DANS LE FOIE

- 1) Le Glucagon et l'adrénaline activent l'adénylate cyclase qui synthétise de l'AMPc
- 2) L'AMPc, appelé relais cellulaire du glucagon, active la protéine kinase A
- 3) La PKA phosphoryle ses cibles :

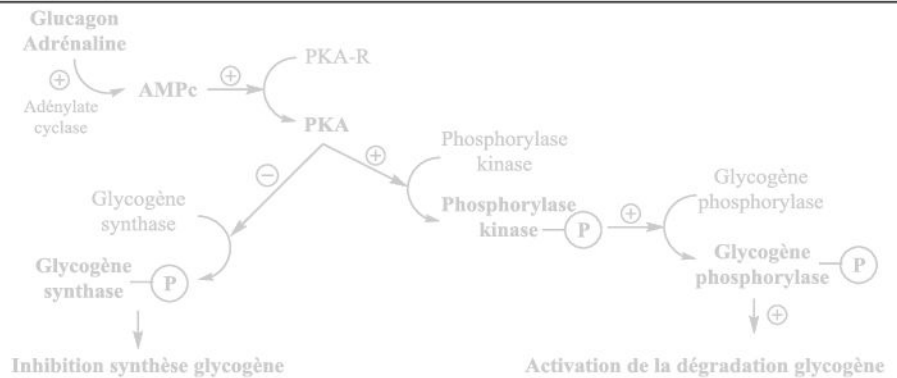
Inhibition  $\ominus$  de la  
glycogénogenèse

- PKA inactive la glycogène synthase par phosphorylation

Activation  $\oplus$  de la  
glycogénolyse

- PKA active la phosphorylase kinase par phosphorylation
  - La phosphorylase kinase active la glycogène phosphorylase par phosphorylation

Vue d'ensemble



BILAN DES RÉGULATIONS DU MÉTABOLISME DU GLYCOGÈNE

- Contrôle de la synthèse et de la dégradation du glycogène finement régulé au niveau du foie, ce qui est capital pour la régulation de la glycémie
  - Maintenir la glycémie dans des limites très étroites : 4,4 à 6 mmol/L
  - Lorsque le stock de glycogène hépatique est épuisé, la néoglucogenèse prend le relais pour la fourniture de glucose
- Glycogénogenèse activée :
  - stockage du glucose sous forme de glycogène dans le foie et dans le muscle
- Glycogénolyse hépatique activée fournit du glucose aux autres tissus consommateur
  - Stock hépatique à usage public
- Glycogénolyse musculaire activée qui permet la production d'énergie
  - Stock musculaire de glycogène dégradé pour une source énergétique
  - Stock musculaire à usage privé

PATHOLOGIE : LES GLYCOGÉNOSES

- Défaut de stockage du glycogène dans le foie ou le muscle
  - Par déficit d'enzymes de la glycogénolyse
  - Ce glycogène peut alors avoir une structure normale ou anormale
- Ces pathologies sont spécifiques de l'organe en fonction de l'enzyme mutée
- Il en existe 8 types, toutes des maladies héréditaires
- Due à un déficit en glucose-6-phosphatase
  - Accumulation de glycogène dans le foie conduisant à une hépatomégalie
    - Avec une structure de glycogène normale
  - Hypoglycémie sévère entre les repas avec une hyperlactacidémie ou une augmentation du taux de lactate sanguin entraînant des troubles neurologiques et des convulsions

Tableau à insérer **après la page 9** : DISTRIBUTION PAPIER

VUE D'ENSEMBLE DU METABOLISME DU GLYCOGENE	
<b>Foie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En situation <b>inter-prandiale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hypoglycémie → <math>\nearrow</math> Glucagon → Glycogénolyse → <b>Fournit Glc à l'organisme</b></li> </ul> </li> <li>▪ En situation <b>post-prandiale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hyperglycémie → <math>\ominus</math> Glycogène phosphorylase par le Glc → <b>inhibition glycogénolyse</b></li> <li>○ <math>\nearrow</math> Insuline → Glycogénogenèse → <b>Stockage du Glc</b></li> </ul> </li> </ul>
<b>Muscle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En situation <b>post-prandiale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Glc-6-P → régulation allostérique → <math>\oplus</math> <b>glycogénogenèse</b></li> <li>○ Insuline → <math>\oplus</math> glycogène synthase + <math>\nearrow</math> Glut4 → <b>Entrée de Glc + stockage glycogène</b></li> </ul> </li> <li>▪ En situation <b>d'exercice musculaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\nearrow</math> ratio AMP/ATP → <math>\oplus</math> glycogène phosphorylase → <math>\oplus</math> Glycogénolyse → <b>libération Glc pour fournir énergie</b></li> <li>○ Adrénaline → <math>\ominus</math> glycogène synthase → <math>\ominus</math> <b>glycogénogenèse</b></li> </ul> </li> </ul>