LE METABOLISME DU GLYCOGENE

2022/2023

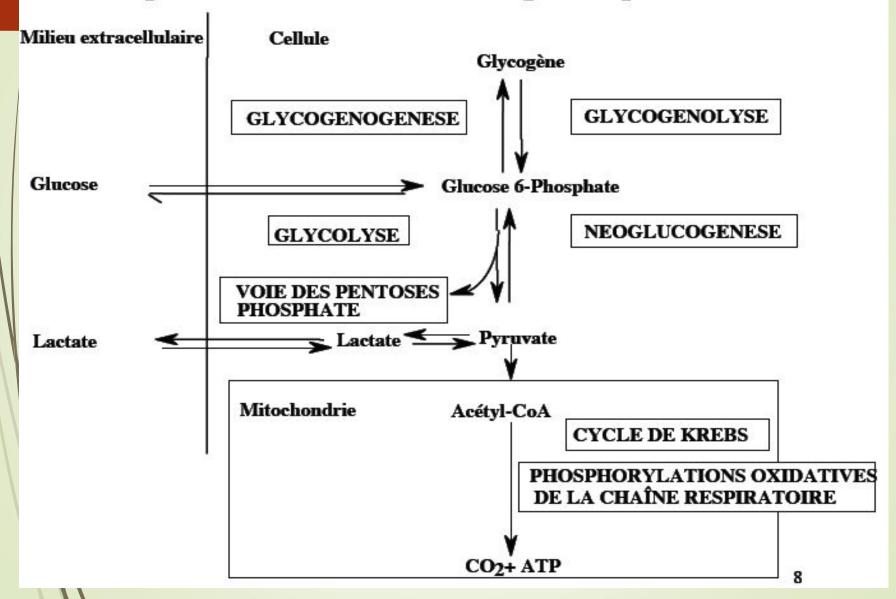
Dr. BELAHADJI

E-mail:belhadj.ahmed@live.fr

Le Glycogène

- Le glycogène a une structure analogue à l'amylopectine, mais avec des ramifications plus rapprochées.
- Il est présent dans les muscles et le foie des animaux.
- L'organisme stocke environ 300 g de glycogène dans le muscle et 75 g dans le foie mais il en existe un peu dans de nombreux tissus.
- C'est une forme de mise en réserve du glucose rapidement mobilisable.

Principales voies du métabolisme glucidique



VI/ LE METABOLISME DU GLYCOGENE

- A/ La dégradation du glycogène : la glycogénolyse
- □ 1. But
- 2. Localisation
- 3. Les étapes de la glycogénolyse
- □ /B/ La synthèse du glycogène : la glycogénogenèse
- 1. But
- 2. Localisation
- 3. Les étapes de la glycogénogénèse
- C/ Régulation du métabolisme du glycogène

LA GLYCOGENOLYSE

La glycogénolyse n'est pas la voie inverse de la glycogénogenèse mais une voie distincte (aucune enzyme n'est partagée par les deux voies, sauf la phospho-glucomutase)

Par définition la glycogénolyse est l'ensemble de réactions enzymatiques qui permettent la dégradation du glycogène en glucose.

La glycogénolyse concerne :

- Le glycogène Exogène (alimentaire)
- Le glycogène Endogène (cellulaire)
- 1- hépatique et musculaire 2- lysosomial

La dégradation du glycogène exogène

- Une hydrolyse enzymatique au niveau du tube digestif
- La même que celle de l'amidon
- C'est une dégradation non régulée
- Elle nécessite l'intervention de trois (3) enzymes:

α (1-4) glucosidase:

c'est une enzyme spécifique:

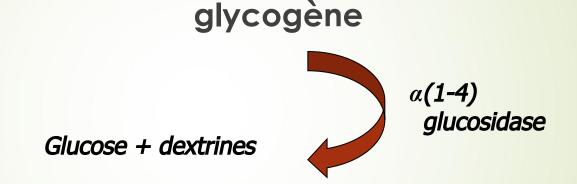
du D-Glucose à la liaison glucosidique α (1-4) qui coupe à l'intérieur de la chaîne

Donc c'est une ENDO-GLUCOSIDASE

α (1-6) glucosidase enzyme débranchante

3/ Une maltase

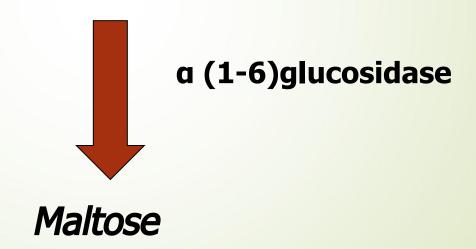
Action de la α (1-4) glucosidase



L'action enzymatique est à l'intérieur de la chaîne et non pas aux extrémités

Action de la α (1-6) glucosidase

dextrines (riches en liaison α (1-6) glucosidique)



Action de la maltase

maltose (disaccharide)

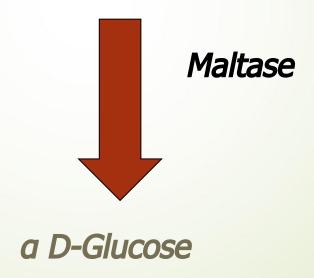
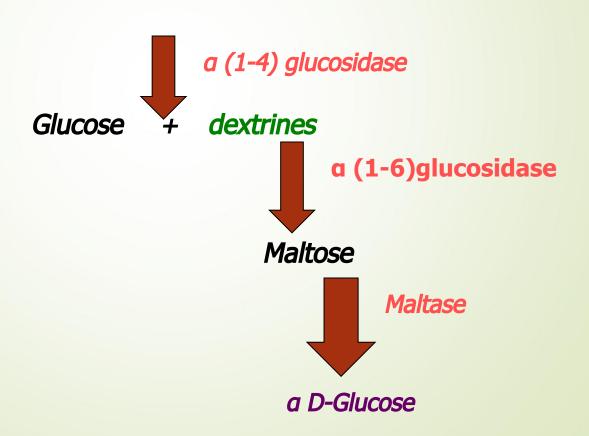


Schéma récapitulatif de la glycogénolyse au niveau intestinal

glycogène (exogène)



La dégradation du glycogène endogène

Se fait :

- 1- Principalement dans le foie et le muscle (dans les granules de glycogène)
- 2- secondairement dans le lysosome

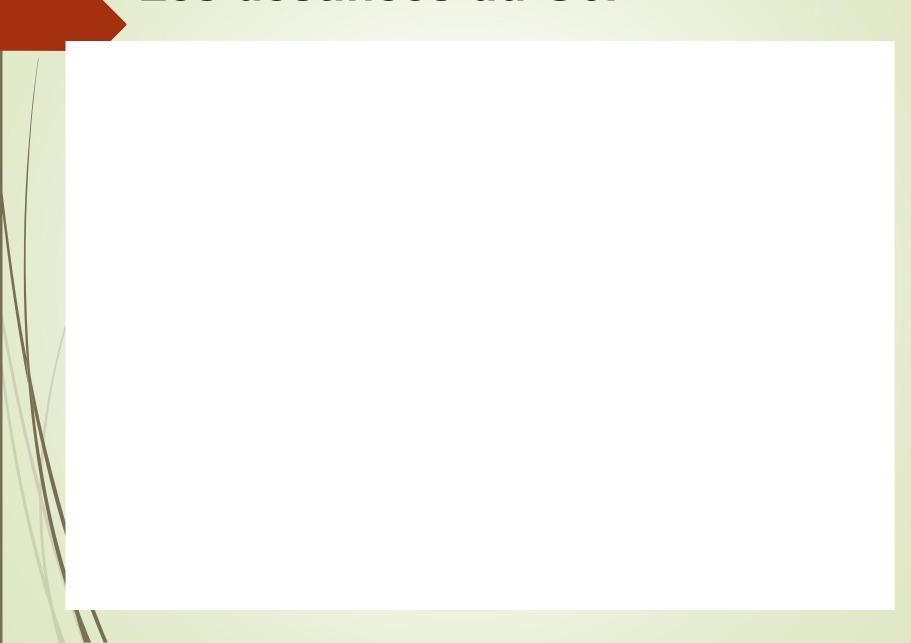
La glycogénolyse dans le foie et le muscle

- -c'est une dégradation régulée
- -elle nécessite quatre (4) activités enzymatiques différentes

-le but :

- c'est de fournir le Glucose-6-Phosphate (G6P) destiné
- à un métabolisme ultérieur
- -le résultat final du **G6P** est différent dans le foie et le muscle

Les destinées du G6P



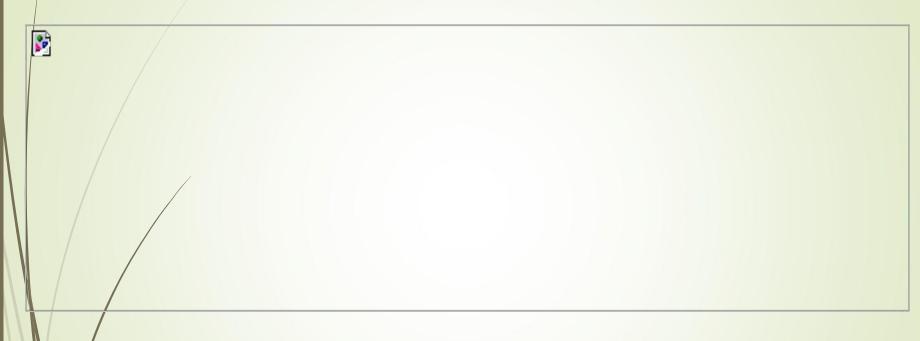
Les quatre enzymes nécessaires

- 1- la glycogène phosphorylase
- 12- la transférase
- 13- la α (1-6) glucosidase
- 14- la phospho-glucomutase

1-La glycogène phosphorylase

- -Enzyme clé du métabolisme du glycogène.
- -c'est une α (1-4) glucosidase
- -Elle **clive** son substrat par addition de l'orthophosphate (Pi) pour donner le glucose -1-phosphate .
- -le clivage d'une liaison par addition de l'orthophosphate est appelé : *Phosphorolyse*
- l'action de l'enzyme se fait aux extrémités non réduites des chaînes glucidiques (le OH en C4 est libre).

Action de la glycogène phosphorylase (la phosphorolyse)



Le Pi coupe la liaison glycosidique entre le C1 du résidu terminal et le C4 du résidu adjacent ;de façon plus spécifique ,il coupe entre le C1 et l'atome d'oxygène glycosidique.

la configuration α et conservée au niveau du C1

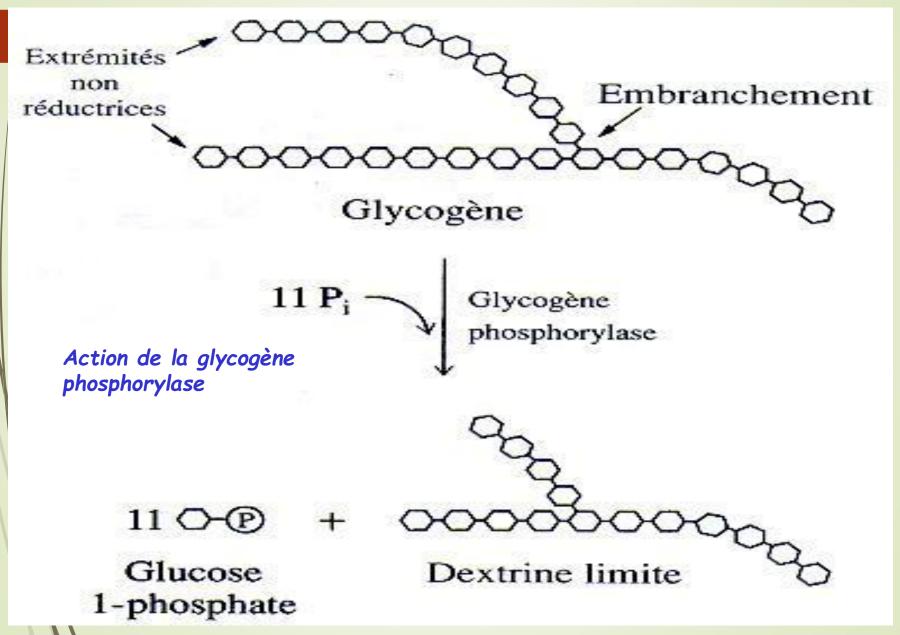
Les avantages de la phophorolyse

- Le clivage phosphorolytique du glycogène est avantageux du point de vu énergétique car l'ose libéré est déjà phosphorylé.
- Si non, le glucose doit être phosphorylé en consommant une molécule d'ATP pour entrer dans la voie glycolytique
- Un avantage supplémentaire pour la cellule musculaire est que le G1P, chargé négativement dans les conditions physiologiques ne peut pas diffuser hors de la cellule.

- La glycogène phosphorylase est limitée dans sa fonction de dégradation du glycogène car elle ne peut pas couper la liaison α (1-6) au niveau des branchements .
- -donc elle est bloquée à quatre résidus du point de branchement .
- -ce qui nécessite l'intervention de deux enzymes :

la transférase et la α (1-6) glucosidase qui vont remodeler le glycogène et permettant ainsi sa dégradation par la phosphorylase

La glycogénolyse (2)

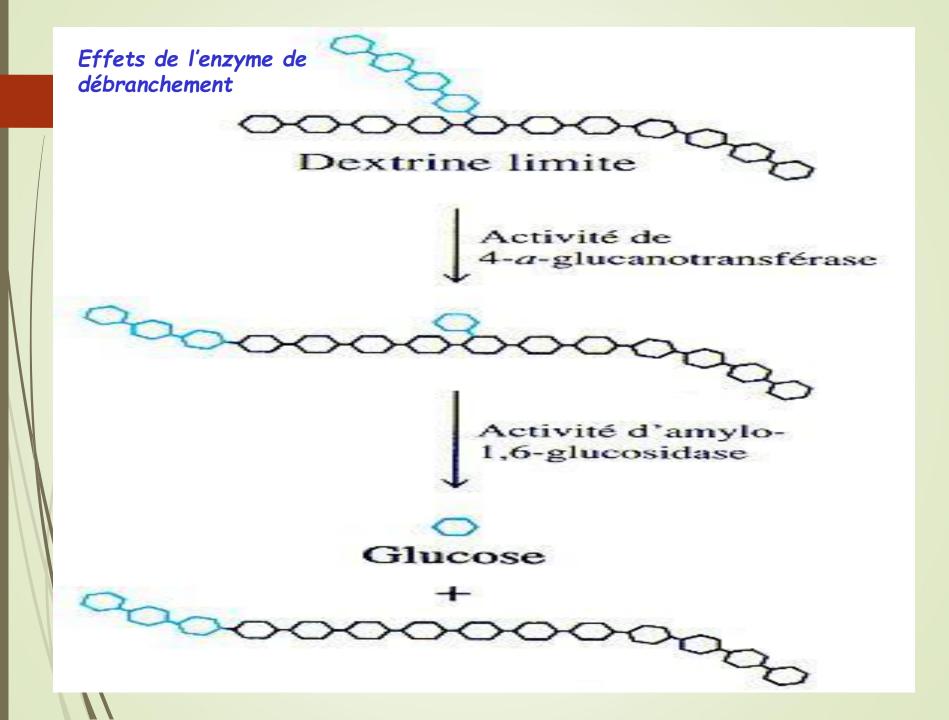


2- la transférase

 Elle déplace un bloque de trois résidus glycosyle d'une branche externe à une autre

- Ce transfert expose un résidu glucose uni par une liaison α (1-6) glucosidique à l'enzyme

la α (1-6) glucosidase



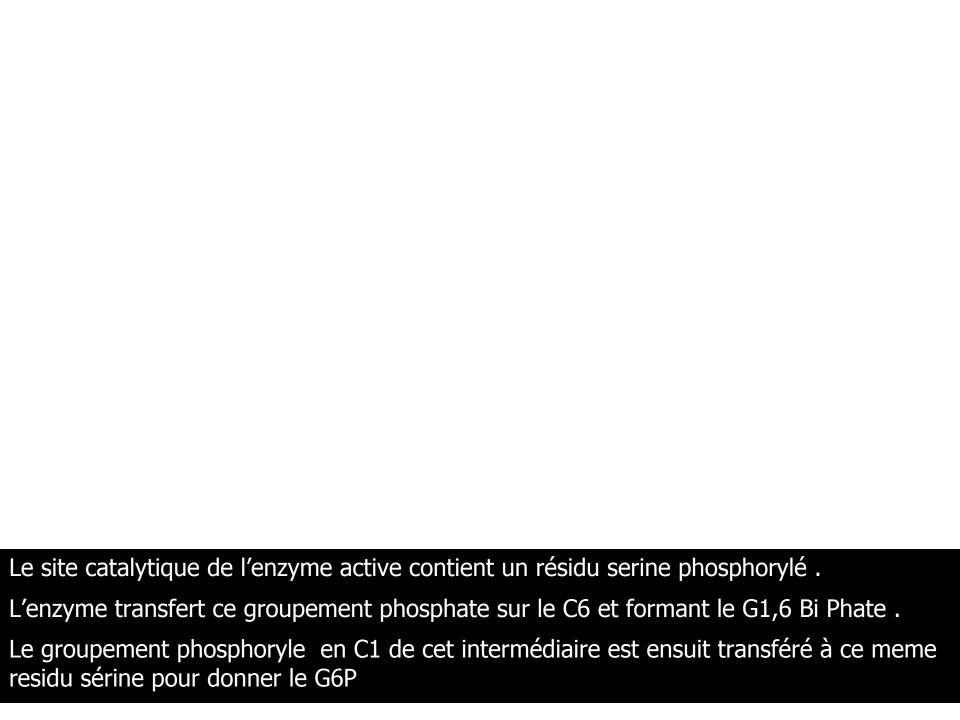
3- la α (1-6) glucosidase

- C'est l'enzyme débranchante car elle permet la conversion d'une structure branchée à une structure linéaire.
- Elle hydrolyse la liaison α (1-6) glucosidique
- Elle entraîne la libération d'un glucose libre non phosphorylé
- Ce dernier va être phosphorylé par une enzyme glycolytique Hexokinase

4- la phospho-glucomutase

- Elle convertit le G1P en G6P par déplacement du groupement phosphoryle.
- Étape nécessaire pour entrer dans le métabolisme

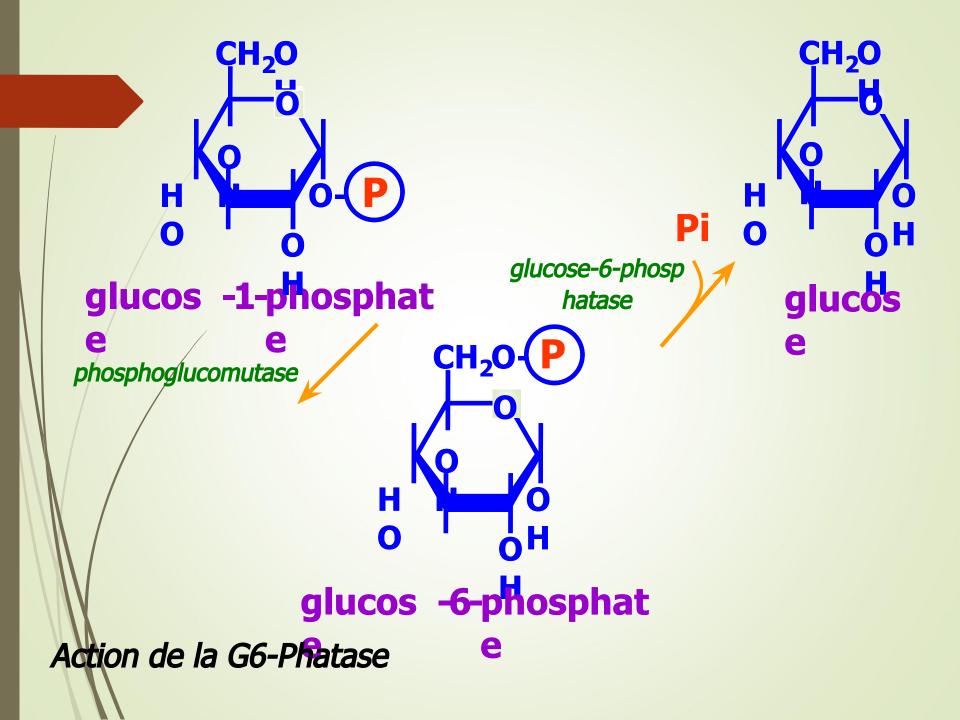
.

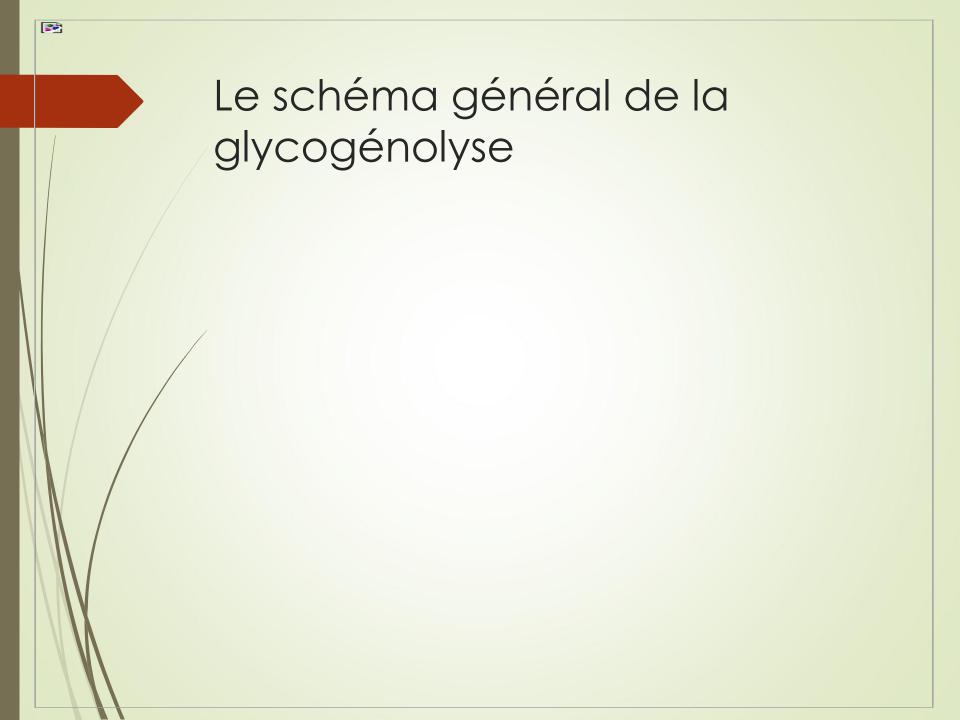


La différence de la glycogénolyse entre le foie et le muscle

- Toutes les étapes de la glycogénolyse sont identiques entre le foie et le muscle
- Mais le foie contient une enzyme hydrolytique
 Glucose 6-phosphatase, qui est absente dans le muscle et la plus part des autres tissus.
- Cette enzyme clive le groupement phosphoryle et libère le glucose(et le Pi) qui est facilement diffusible dans le sang lors des activités musculaires ou entre les repas ,afin qu'il soit capté essentiellement par le cerveau ,les GR et les muscles

- Elle est localisée sur la face luminale du réticulum endoplasmique lisse .
- c'est la même enzyme qui libère le glucose à la fin de la néoglucogenèse





Synthèse du glycogène

ou

Glycogénogenèse

Pourquoi la cellule transforme t-elle le glucose en glycogène!

INTRODUCTION

- Le glycogène, forme de réserve de glucose rapidement mobilisable (contrairement aux lipides), il est présent surtout dans le <u>foie</u> et le <u>muscle</u> sous forme de granules cytosoliques.
- C'est un <u>polymère ramifié</u> de glucose, glycogénogénèse et glycogénolyse sont finement régulées en fonction de <u>l'état</u> de l'organisme.
- De nombreux <u>défauts génétiques</u> touchent les enzymes de ce métabolisme conduisant à l'apparition de pathologies dites <u>glycogénoses</u>.

Rappel de la structure du glycogène

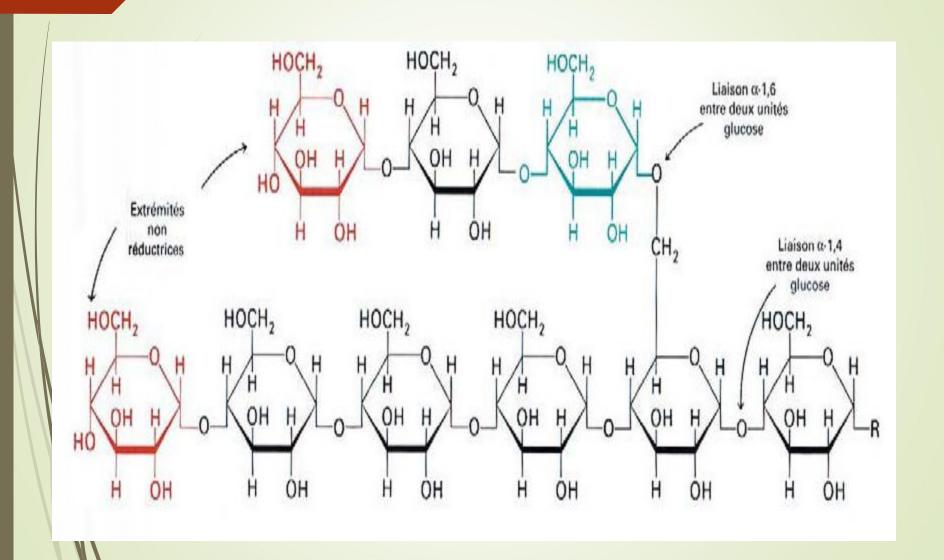
- Polyoside homogène de glucose
- Condensation d'unités de glucose :

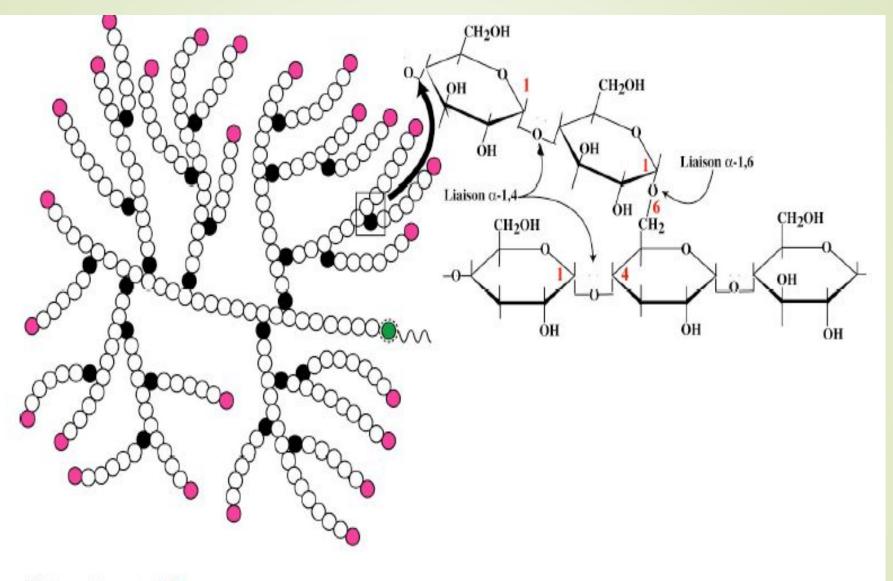
Par des liaisons osidiques $\alpha(1->4)$

Unité de base : maltose ,chaînes de 10 à 15 unités de glucose structure très fortement ramifiée

Branchement par des liaisons α(1-> 6) toutes les 3 à 5 unités de glucose structure arborescente

Structure du Glycogène





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

- la structure très branchée du glycogène permet
 d'obtenir des molécules de glucose très rapidement
- Le glycogène apparaît au MO sous forme de plaques et au ME sous forme de granules.

Intérêt des ramifications

- Augmentation des extrémités non réductrices--
 augmentation des sites accessibles à la dégradation

 et à la synthèse du glycogène
- cette structure très branchée permet d'obtenir des molécules de glucose rapidement

II – Synthèse du glycogène : la glycogénogénèse

- <u>But</u>: mise en réserve de glucose, dans le foie et le muscle.
- L'enzyme clé est la glycogène synthase.
- Séquence des réactions enzymatiques
- Le glucose est converti en glucose 6 phosphate sous l'action de glucokinase ou de l'hexokinase.
- Isomérisation de glucose 6 phosphate en glucose-1-phosphate par la mutase.

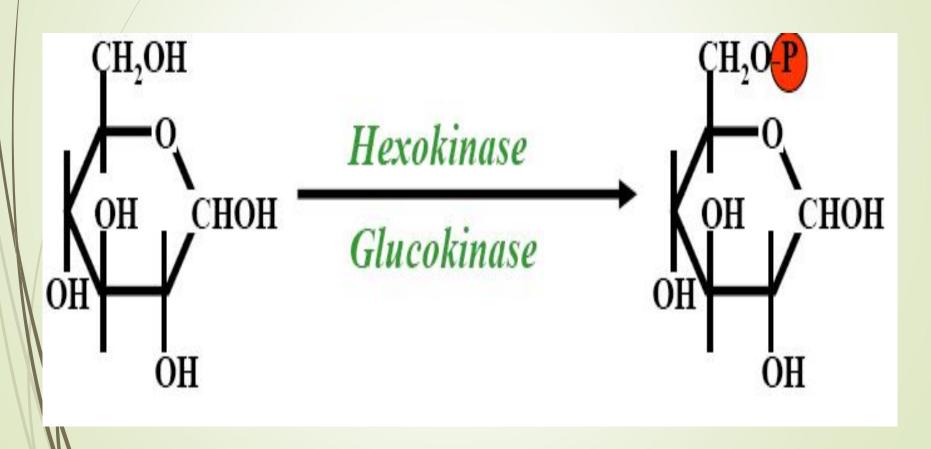
- Après un repas, ce sont environ 120 g de glucides (glucose+++, fructose, galactose) qui sont déversés dans le sang portal, en 2 à 3 heures.
 - Cette quantité dépasse les besoins immédiats de l'organisme. Le foie et les muscles en retiennent et en stockent 80% sous forme de glycogène.

C'est la glycogénogenèse.

Le foie stocke le glucose sous forme de glycogène mais il ne l'utilise pas pour couvrir ses propres besoins énergétiques lors du jeûne (ceux-ci sont assurés par les acides gras).

1) Activation du glucose sous forme de Glucose-6-P Glucose +ATP -----> Glucose-6-P

Hexokinase (muscle) - Glucokinase (foie)



Cette réaction est irréversible.

- 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)
- La glucokinase:
 - hépatique
 - spécifique du glucose
 - faible affinité

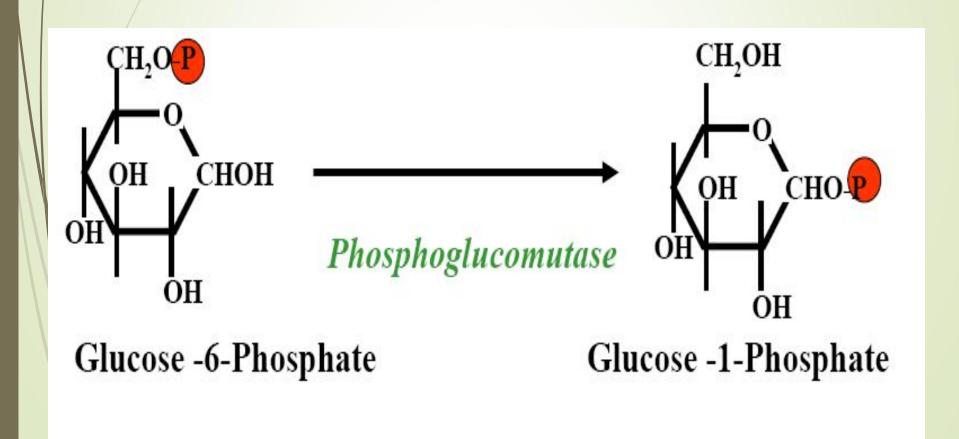
En ne phosphorylant qu'une partie du glucose qui entre dans l'hépatocyte, la glucokinase maintient un équilibre du glucose entre les deux compartiments.

 elle n'est pleinement active qu'en période post–prandiale quand la glycémie portale est élevée

2) Isomérisation du G6P en Glucose 1Phosphate

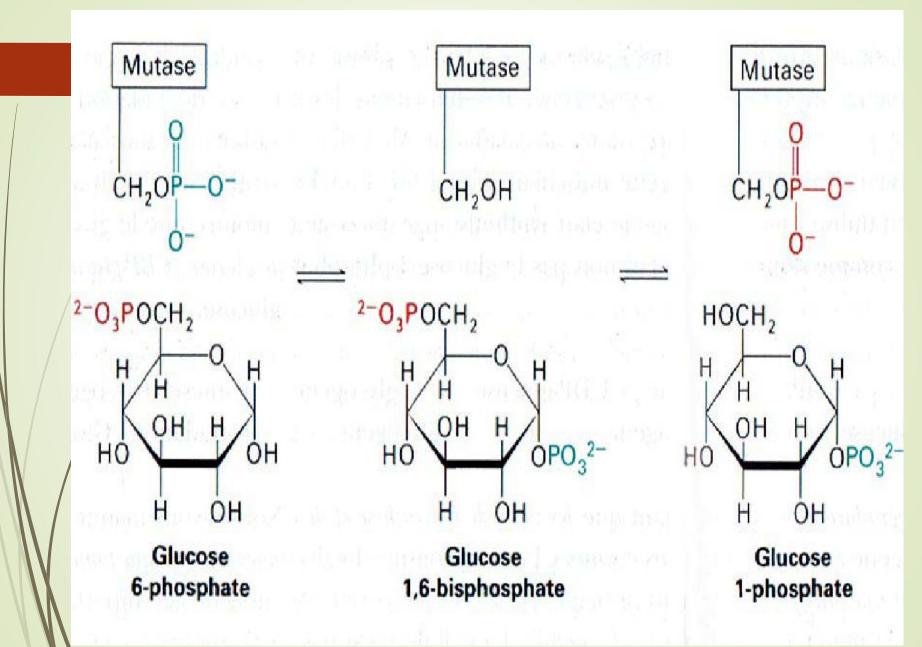
Glucose-6-P ----> Glucose-1-P

Phosphoglucomutase



Réversible

- ☐ Le Mg 2+ est nécessaire
- L'enzyme est phosphorylée sur une serine, elle passe un phosphate au glucose 6 phosphate qui transitoirement devient glucose 1,6 bi-phosphate, ce dernier repassant à l'enzyme le phosphate en C6
- Mécanisme de type ping-pong



L'UDP-glucose est le précurseur activé du glucose Substrat des biosynthèses des polyosides dont le glycogène

CH₂OH

Uridine HO HN **UDP-glucose**

L'UDP-glucose : <u>Uridine</u> <u>DiPhosphate Glucose</u>

Synthèse de l'UDP-glucose (étape 3)

G1P + UTP \longrightarrow UDP-Glc + PPi
PPi + H₂O \rightarrow 2 Pi
pyrophosphatase

$$G1P + UTP + H_2O \rightarrow UDP-Glc + 2 Pi$$

- Ces 2 réactions simultanées permettent une évolution favorable vers la formation nette d'UDP
 Glucose.
- La réaction nette globale est donc exergonique.

La glycogène synthase

- Est une enzyme d'élongation ;ne peut initier de novo la synthèse du glycogène à partir du glucose.
- Il faut un primer (ou une amorce) qui peut être obtenue de deux façons :
 - 1- utilisation d'un fragment de glycogène sous forme de dextrine
 - 2-En l'absence de ce fragment, intervention d'une protéine spécifique : la glycogénine.

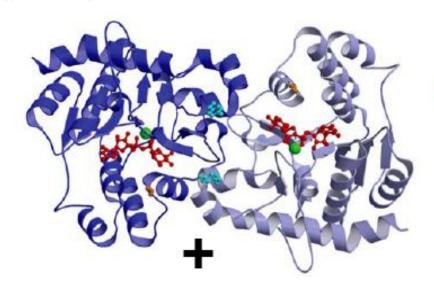
- La glycogénine possède une chaîne latérale de tyrosine par monomère qui sert d'accepteur, grâce à sa fonction -OH, au premier résidu glucosyl provenant de l'UDP glucose.
- Cette protéine agit comme une amorce

- Ensuite ses deux enzymes forment un complexe étroit.
 La cavité ménagée par le rapprochement des 2 enzymes permet l'allongement par l'addition séquentielle de 7 glucoses, effectuée par l'action glucosyl-transférase auto-catalytique de la glycogènine.
- A ce niveau, la Glycogène-synthase prend le relais en allongeant la chaîne de glycogène et en la dissociant de la glycogènine.

Amorce de la synthèse

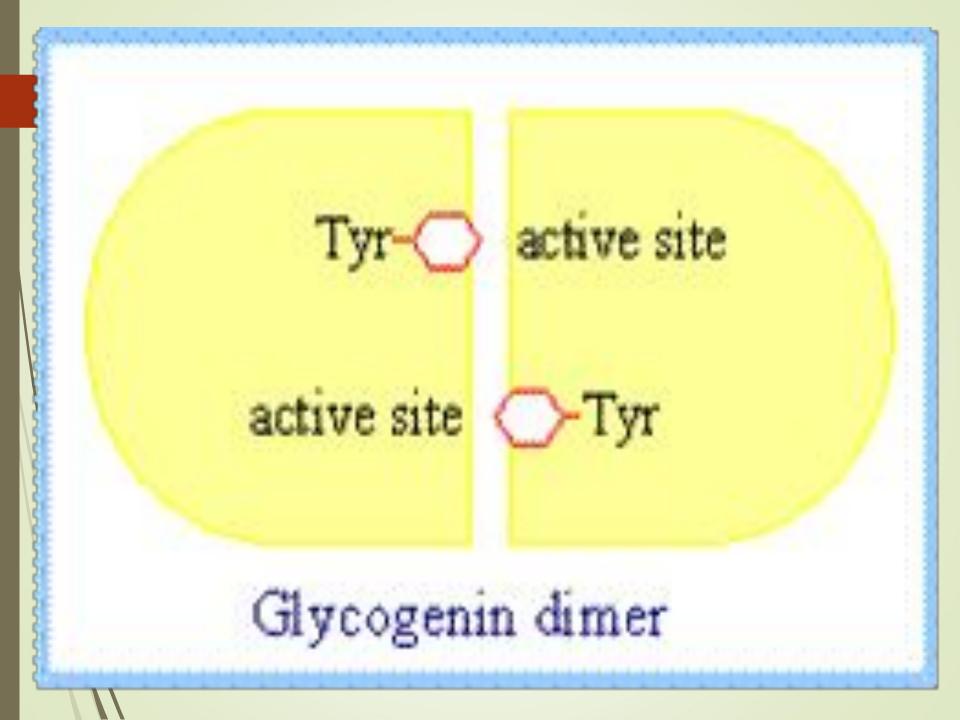
(étape 4)

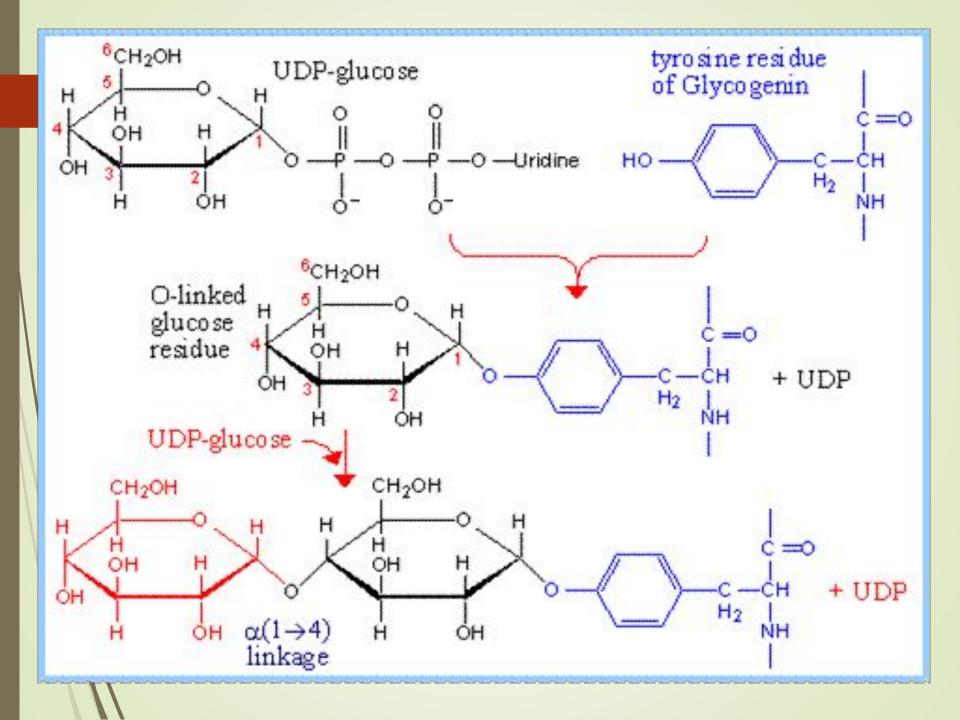
Amorce initiale : la glycogénine, une glycoprotéine constituée de deux sous-unités identiques. Chaque sous-unité catalyse l'addition de 8 unités glucose à son partenaire dans la glycogénine dimérique à partir de l'UDP-glucose (autoglucosylation).



Glycogénine

UDP-glucose

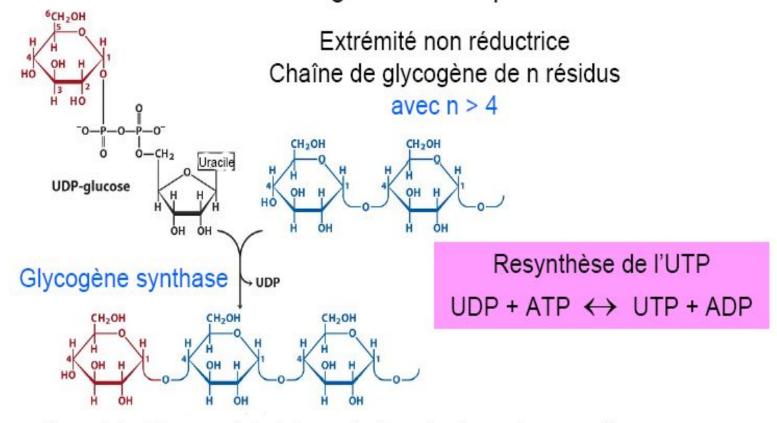




Liongation

(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

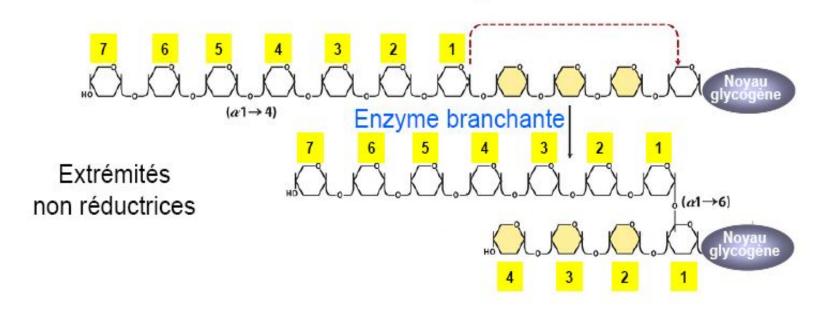
La régénération de l'UTP est réalisée par une réaction classique d'échange catalysée par une nucléoside diphosphate kinase :

UDP + ATP _____ UTP + ADP

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.



ce qui accroît le nombre d'extrémités non réductrices, favorables à l'activité de la glycogène phosphorylase au moment de la mobilisation des réserves glycogéniques. Cette ramification lui assure aussi une solubilité très grande par rapport à l'amylose qui possède une structure uniquement linéaire.

Donc :

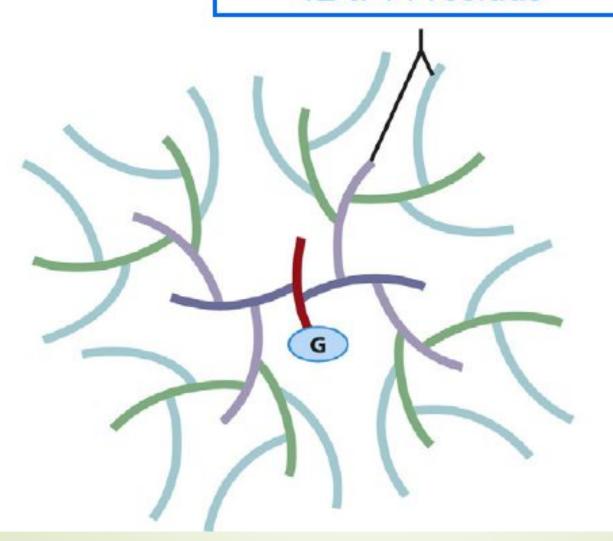
la ramification rend la molécule :

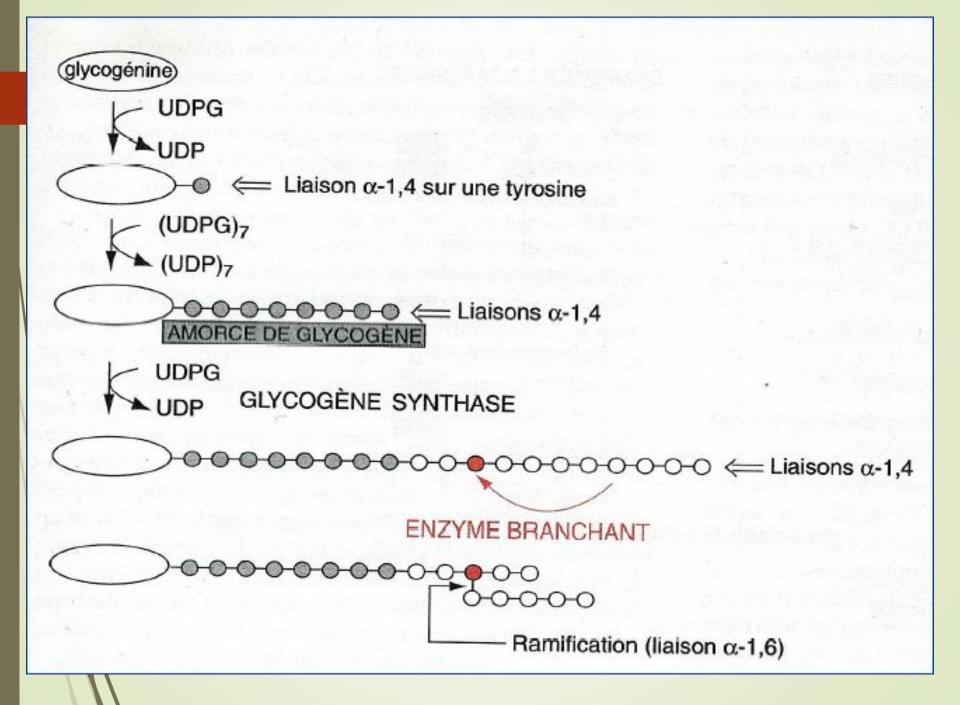
plus soluble

plus sensible à l'action de la glycogène synthase et

à l'action de la glycogène phosphorylase

Chaque chaîne contient 12 à 14 résidus





Le bilan énergétique:

Pour la mise en réserve d'une molécule de glucose il y a dépense de:

$$1ATP + 1 UTP = 2 ATP$$

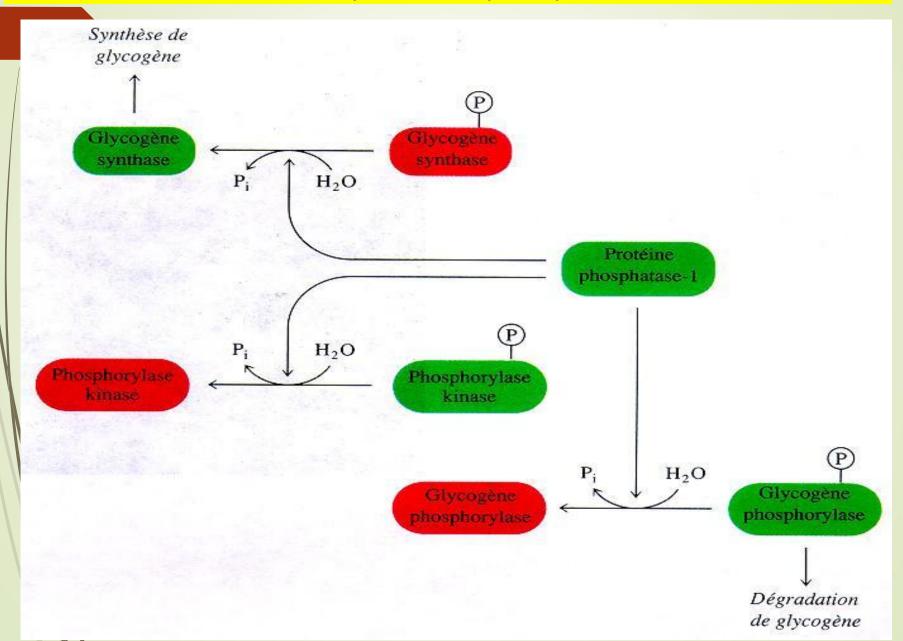
- Donc il y aura hydrolyse de deux liaisons riches en énergie pour la mise en réserve d'une seule molécule de glucose.
- Par rapport à la dégradation la dépense représente 2/38 = 5% de dépense énergétique.

Comment se fait la coordination du stockage et de la mobilisation du glycogène?

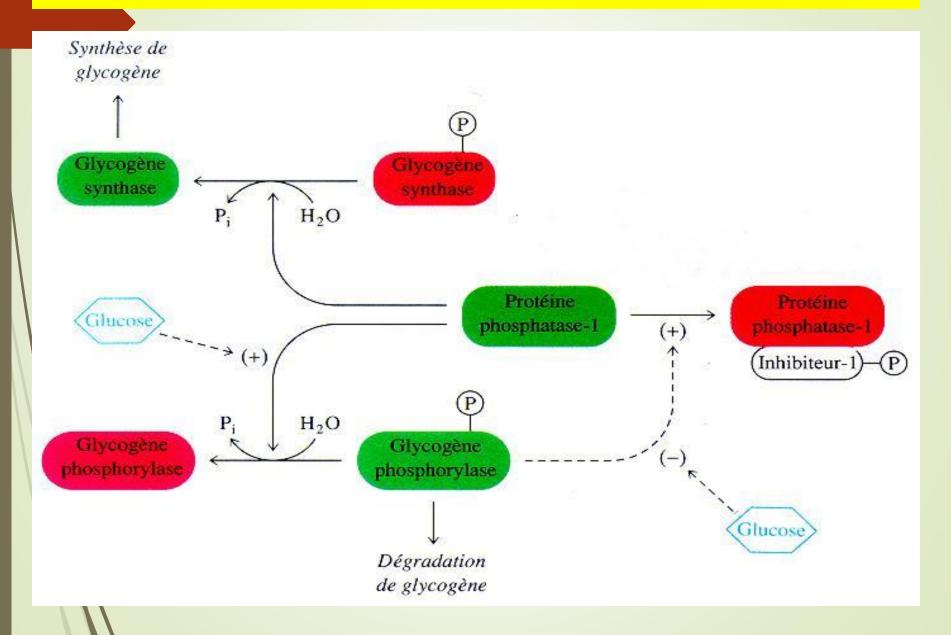
REGULATION

- Régulation par des enzymes différentes :
- Même si les substrats ou les intermédiaires sont identiques
- Régulation enzymatique fine par 2 mécanismes :
- Allostérique :
- rapide, instantané
- -Hormonale

Rôle de la protéine phosphatase-1



Régulation du métabolisme du glycogène par le glucose



La régulation du métabolisme de glycogène (3)

L'insuline

- Protéine de 51 acides aminés
- Sécrétée par des cellules b du pancréas
- L'insuline stimule la consommation de glucose
- Favorise la glycogénogenèse en post- prandial

La régulation du métabolisme de glycogène (4)

Le glucagon

- Protéine de 29 acides aminés
- Sécrétée par des cellules a du pancréas
- L'action de l'insuline et du glucagon s'opposent
 - Taux du glucagon élevé pendant le jeûne
 - Favorise la glycogenolyse

La régulation du métabolisme de glycogène (5)

Adrénaline

- Est sécrétée par les glandes surrénales
- Accélère la dégradation du glycogène

Conclusion:

- Le glycogène sert donc de tampon pour le maintien du glucose sanguin, rôle primordial car le glucose est pratiquement la seule molécule énergétique utilisée par le cerveau en dehors des périodes de jeûne prolongées.
- De plus, le glucose provenant du glycogène est facilement mobilisé et il est donc une bonne source d'énergie pour une activité physique intense.