



UNIVERSITÉ ORAN1

AHMED BENBELLA

FACULTÉ DE MÉDECINE

MODULE DE BIOCHIMIE

1^{ère} Année de Médecine

Biochimie Structurale et Métabolique

Chapitre 1: LES GLUCIDES

Métabolisme du glycogène

Dr M. Nachi

Année Universitaire 2018-2019

~~~~~

## PLAN

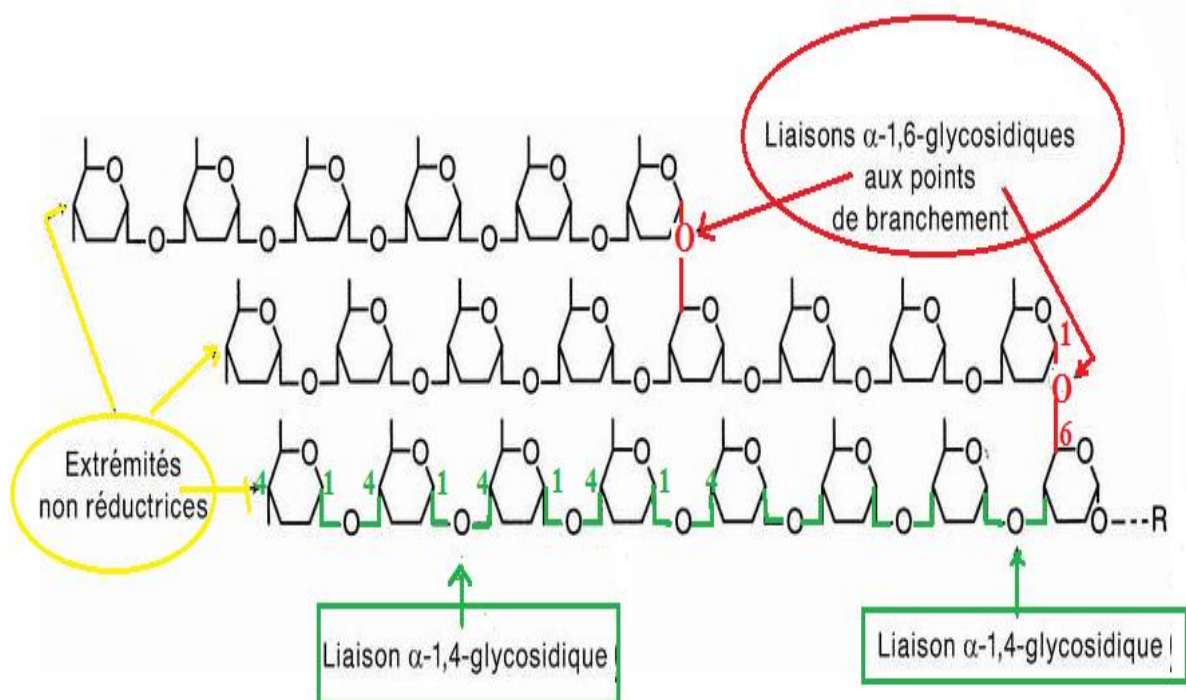
- I. Définition**
- II. Synthèse du glycogène (Anabolisme)**
- III. le bilan de la glycogénogenèse**
- IV. Catabolisme du glycogène**
- V. Le bilan de la glycogénolyse**
- VI. La régulation du métabolisme du glycogène**
- VII. Pathologies liées au métabolisme du glycogène**

## I. Définition

- C'est un polymère de résidus D-glucose unis avec des liaisons  $\alpha(1-4)$  et des liaisons  $\alpha(1-6)$  à l'origine de ramifications. Les ramifications se positionnent une tous les **8 à 12 résidus (Figure 1)**.
- Il représente le polyside **de réserve** des cellules animales.
- Il est de localisation ubiquitaire mais se trouve essentiellement dans:
  - **le foie «hépatocytes** » réserve de glucose pour **l'organisme entier** « environ 1 jour » constitué à partir du **glucose alimentaire** et **néoglucogénèse**.
  - et les **muscle** « **myocytes** » (réserve de glucose pour ses propres **besoins énergétiques**).

Le stock intracellulaire de glycogène est:

- Utilisé pour maintenir l'homéostasie du glucose sanguin
- Utilisé comme source d'énergie pour la contraction des muscles
- Nécessaire à un grand nombre d'activités cellulaires dans la plupart des tissus



**Figure 1:** Structure du glycogène

## II. Synthèse du glycogène (Anabolisme)

- Le glucose libéré dans le tube digestif à partir des glucides alimentaires passe dans le foie et dans le muscle par voie sanguine. Il peut alors lorsqu'il est en excès être polymérisé en glycogène : **c'est la glycogénogenèse**.
- L'enzyme principale est la **glycogène synthétase**, le précurseur est le **glucose-6p**.
- La glycogène synthétase ne peut initier la synthèse du glycogène toute seule elle nécessite la présence **d'une amorce appelée glycogénine (Figure 2)**.
- **La glycogénine**; fixe quelques unités de glucoses unies par des liaisons  $\alpha$  1-4 avec parfois des branchements  $\alpha$  1-6 fixé sur un acide aminé, la **tyrosine**.
- Cette **glycogénine** permet de maintenir la molécule de glycogène à l'intérieur de la cellule sous forme de granules.

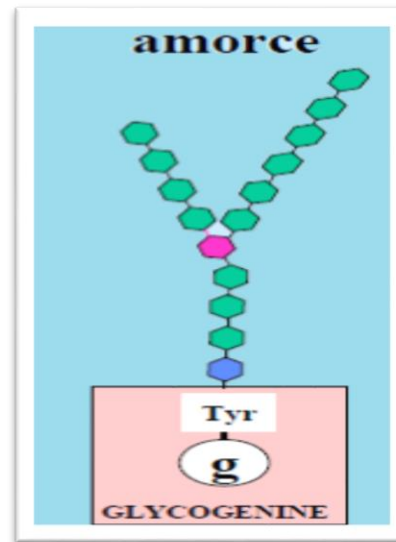


Figure 2: Structure de la glycogénine

### II.1 formation de chaîne de glucose unis par des liaisons $\alpha$ 1-4

#### A- Phosphorylation du glucose (Figure 3)

Une fois rentré à l'intérieur de la cellule le glucose est transformé en **glucose 6p** par l'**hexokinase** dans le muscle et par « **hexokinase et glucokinase** » dans le foie.

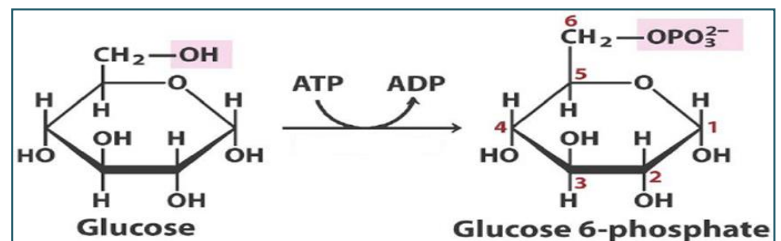


Figure 3 : Phosphorylation du glucose en G6P

#### B- Isomérisation du glucose 6p en glucose 1p (Figure 4)

Catalysée par la **phosphoglucomutase**.

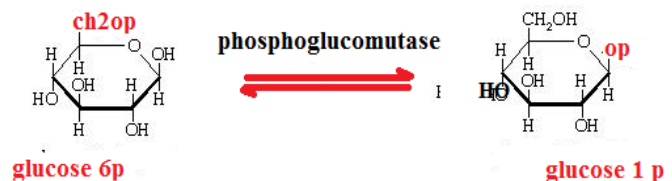


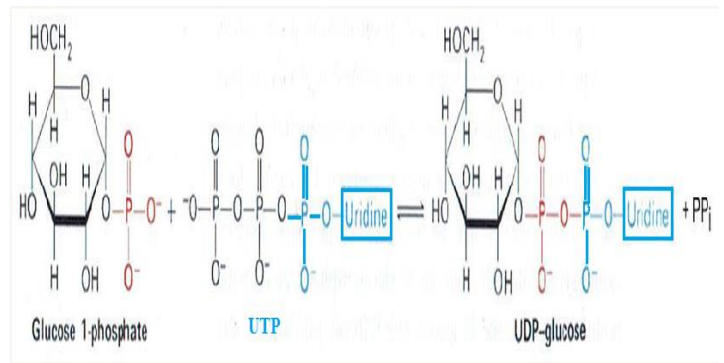
Figure 4: Isomérisation du G6P en G1P

### C- Formation de l'UDP glucose (Figure 5)

\* L'UDP glucose est une **forme activée** du glucose, qui constitue un donneur de glucose dans la réaction de polymérisation en glycogène.

\* Sa synthèse est assurée par l'**UDP-glucose pyrophosphorylase**.

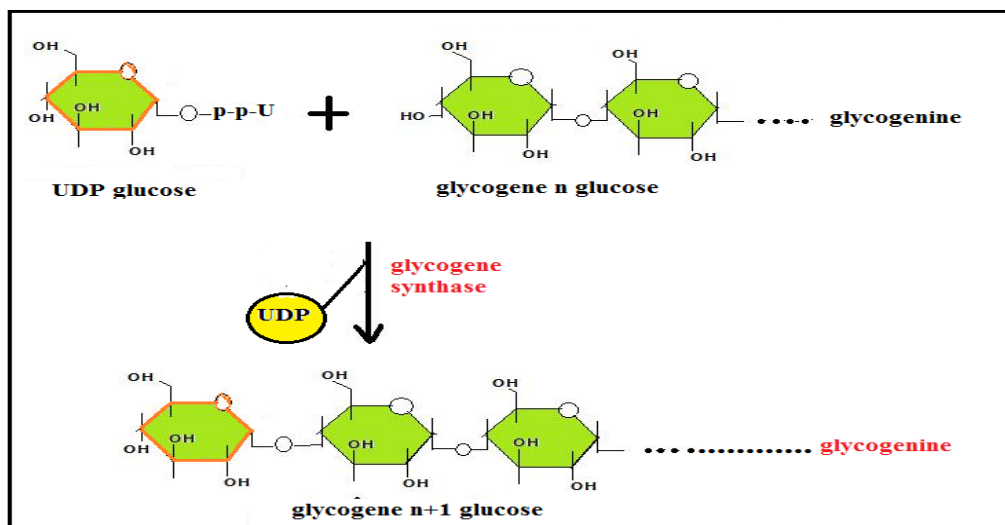
\*Le pyrophosphate (ppi) est rapidement dégradé .



**Figure 5:** Formation de l'UDP glucose

### D- Incorporation de résidus glucose (Figure 6)

Le glycosyl activé de l'UDPG est transféré à l'OH terminal **en C4** du glycogène (**extrémité non réductrice**) pour former une liaison  **$\alpha$ -1,4 glycosidique**. Cette réaction est catalysée par la glycogène synthétase.



**Figure 6:** Incorporation de résidus glucose

## II.1 Formation de ramification « branchements » $\alpha$ 1-6 (Figure 7)

La **glycogène synthase** allonge l'amorce de glycogène, l'élongation est fonction de la taille des granules de glycogène d'où la formation de branchements.

Les ramifications sont formés par l'action de l'enzyme branchant: **amylo( $\alpha$  -1,4  $\alpha$  -1,6) transglycosylase ou glycosyl (4,6) transférase.**

- L'enzyme catalyse l'hydrolyse d'une liaison interne  $\alpha$ -1,4 et le **transfert des 7 résidus terminaux**.

- elle est extrêmement précise, le bloc de 7 résidus doit inclure l'**extrémité non réductrice** et venir d'une chaîne d'environ 11 résidus .

- L'enzyme branchant assure ensuite le **transfert des 7 résidus terminaux à la position C6-OH d'une chaîne existante**.

- Le point de branchement doit se situer à au moins **4 résidus d'un branchement préexistant** .

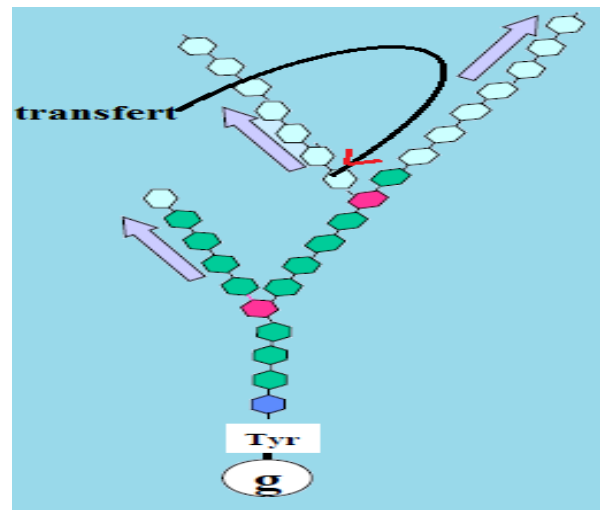
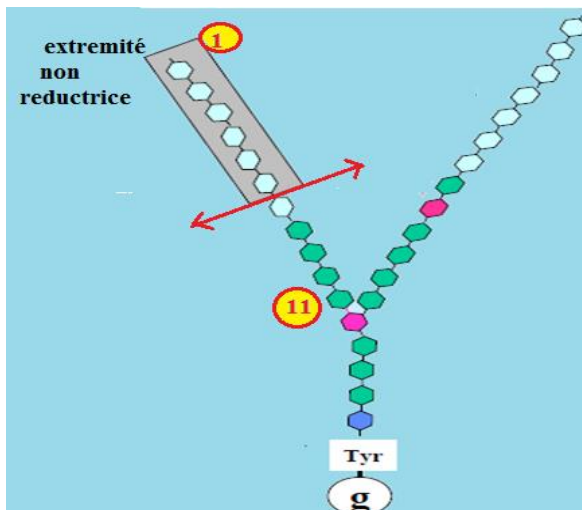
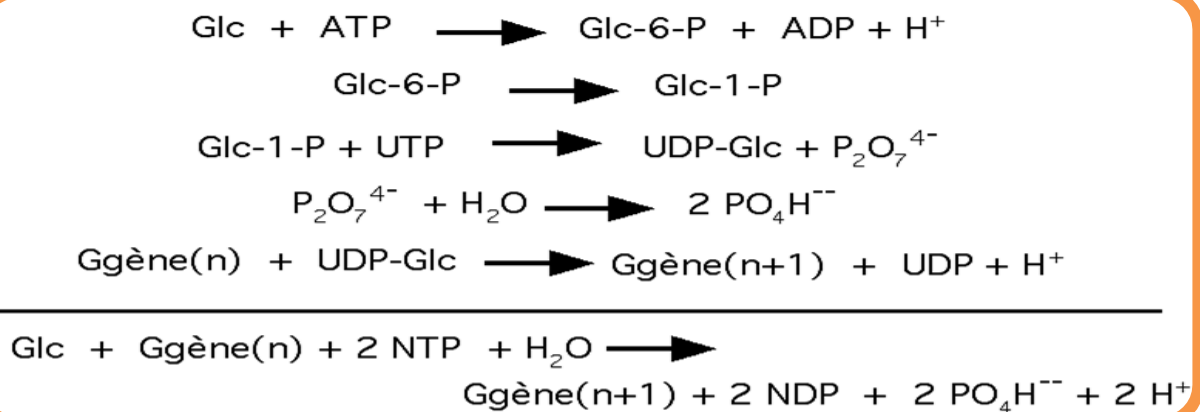


Figure 7: Formation de ramification  $\alpha$  1-6

## III. Le Bilan de la glycogénogénèse



## IV. Catabolisme du glycogène

Les réserves principales de glycogène se trouvent dans les muscles et surtout dans le foie.

Lorsque l'organisme est en besoin énergétique ou en besoin de glucose, le glycogène doit être dépolymérisé : c'est la **glycogénolyse**.

L'enzyme clé de cette voie est la **glycogène phosphorylase**, le produit final est le **glucose6P** dans le **muscle** ou le **glucose** dans le **foie**.

### IV.1 Coupage des liaisons $\alpha$ 1,4

La glycogène phosphorylase catalyse la dégradation du glycogène à partir de l'extrémité **non réductrice** (scission de la liaison  $\alpha$ -1,4) pour libérer du **glucose1P** (Figure 8).

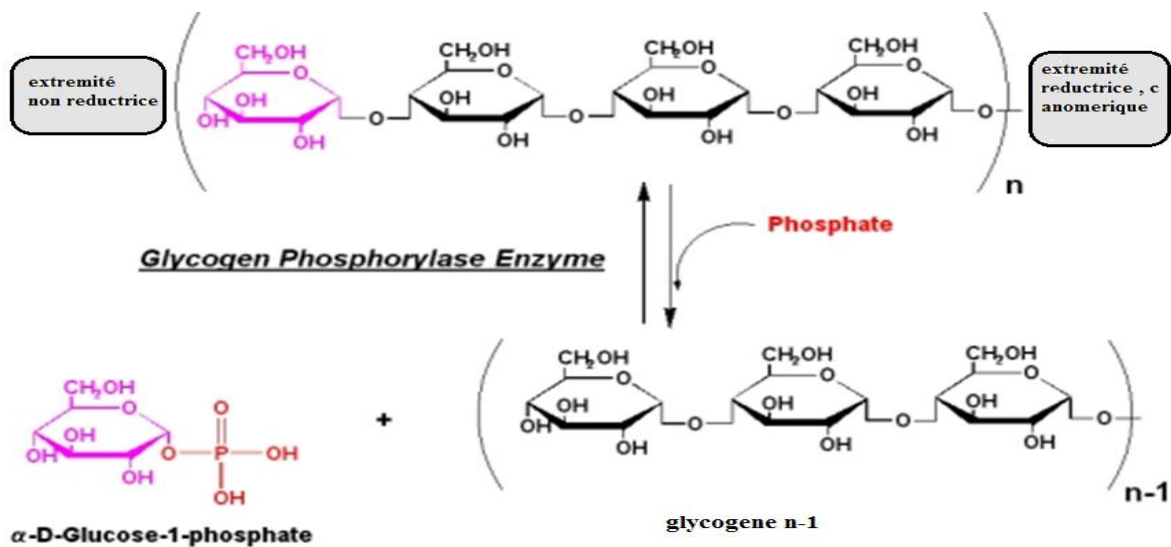


Figure 8: Coupure des liaisons  $\alpha$  1,4

- La glycogène phosphorylase s'arrête de cliver les liaisons  $\alpha$ -1,4 lorsqu'elle atteint un résidu terminal situé à 4 résidus de la ramification.
- La structure résiduelle est appelée **dextrine limite**, résistant à l'action plus poussée de la phosphorylase (Figure 9).

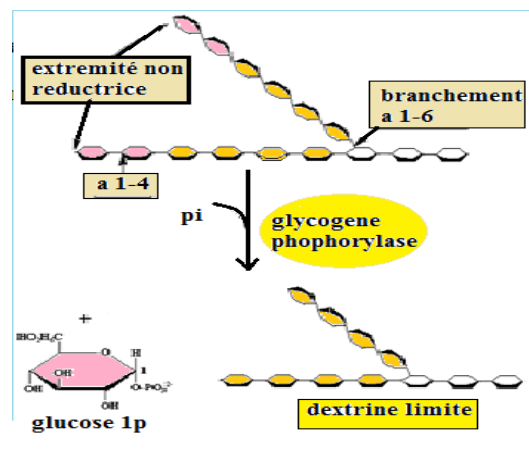


Figure 9: Dextrine limite

## IV.2 Coupure des liaisons $\alpha$ 1-6 débranchement

(Figure 10)

L'action fait intervenir l'enzyme débranchant qui a deux fonctions:

☞ **transférase** : dès qu'une chaîne branchée est suffisamment raccourcie elle transfère les 3 résidus glycosyls restants sur la chaîne principale.

☞ **amylo  $\alpha$  1-6 glucosidase** : détache le résidu restant du point de branchement.

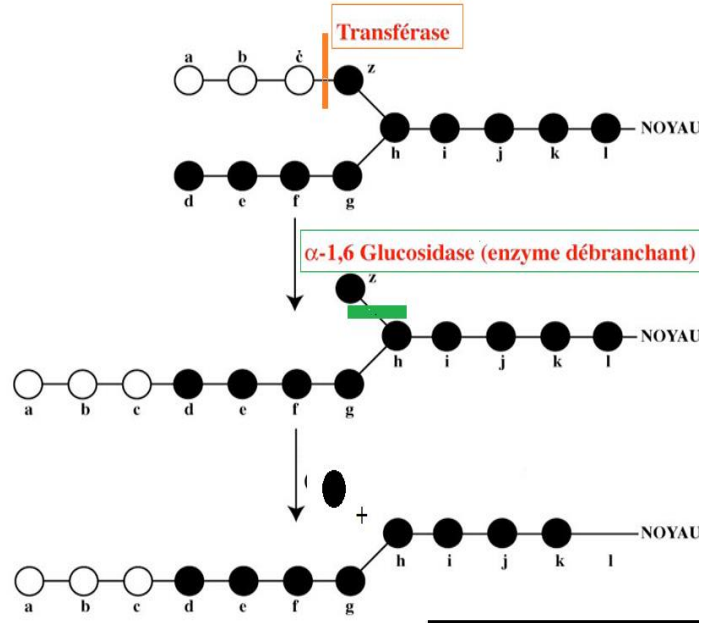


Figure 10: Coupure des liaisons  $\alpha$  1-6 débranchement

## IV.3 Isomérisation du glucose 1P en glucose 6P (Figure 11)

L'enzyme est la même que celle qui intervient au cours de la glycogénogenèse.

Au niveau du muscle : la glycogénolyse s'arrête au glucose 6p qui est utilisé dans la glycolyse à des fins énergétiques.

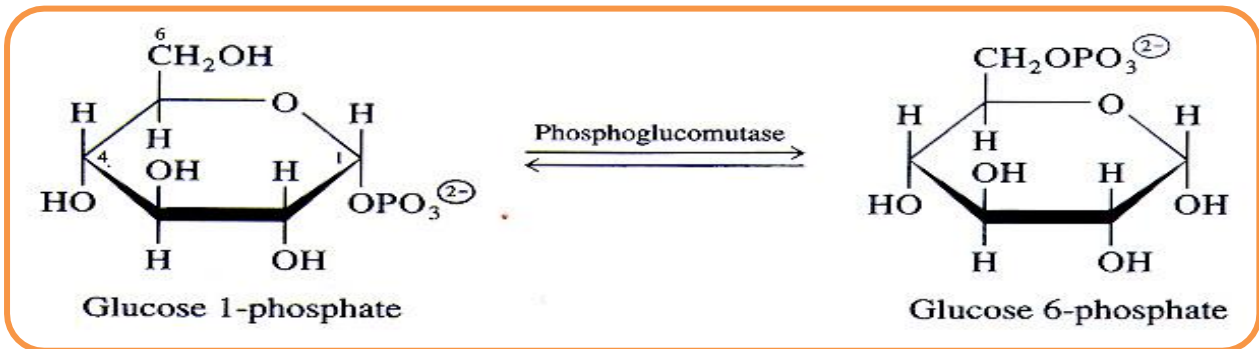


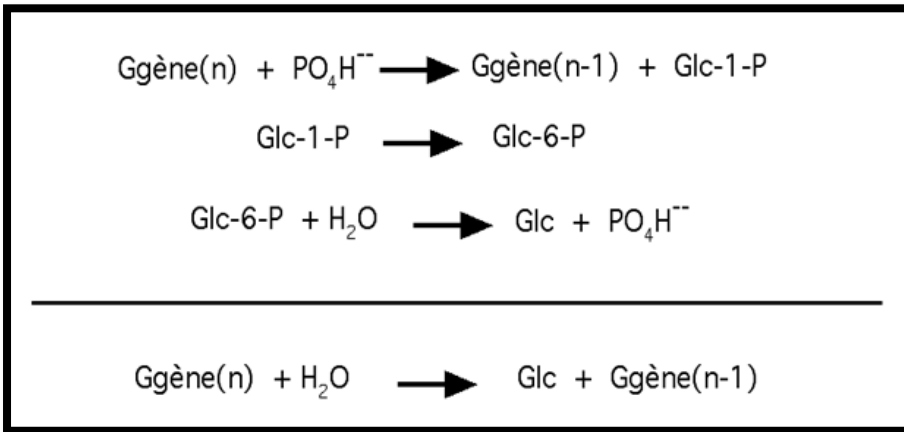
Figure 11: Isomérisation du glucose 1P en glucose 6P

## IV.4 Hydrolyse du glucose 6P

La liaison ester phosphate du G6P est hydrolysée par la **Glucose 6-phosphatase**. 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.



## V. Bilan de la glycogénolyse



## VI. La régulation des voies du métabolisme du glycogène

Elle est étroitement coordonnée quand la glycogénogenèse est active, la glycogénolyse est inactive et inversement.

Elle est régulée de deux manières:

1. **Régulation allostérique par des effecteurs allostériques** en fonction de l'état énergétique de la cellule.
2. **Régulation hormonale par une phosphorylation réversible : Insuline/Glucagon (Foie) , adrénaline** dans le muscle

### A. La régulation de la glycogénolyse (dégradation du glycogène)

L'enzyme clé est la **glycogène phosphorylase (GP)** hépatique et musculaire qui peut exister sous deux formes inter-convertibles:

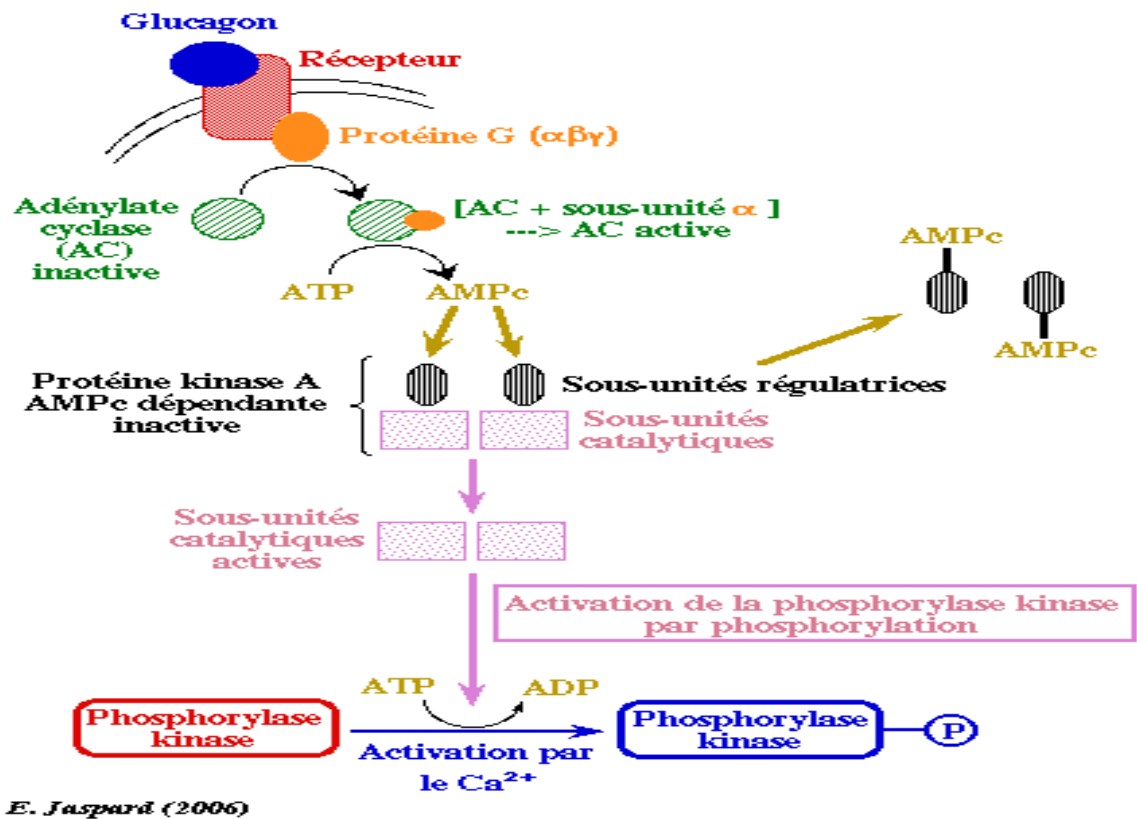
- Phosphorylase **a phosphorylée** : active
- Phosphorylase **b no phosphorylée** : inactive

L'interconversion des formes b et a est sous la dépendance de 3 enzymes : **La phosphorylase b kinase, La protéine kinase A** par l'intermédiaire **du Glucagon et de l'Adrenaline** et la **Phosphoprotéine phosphatase** via **l'Insuline**.

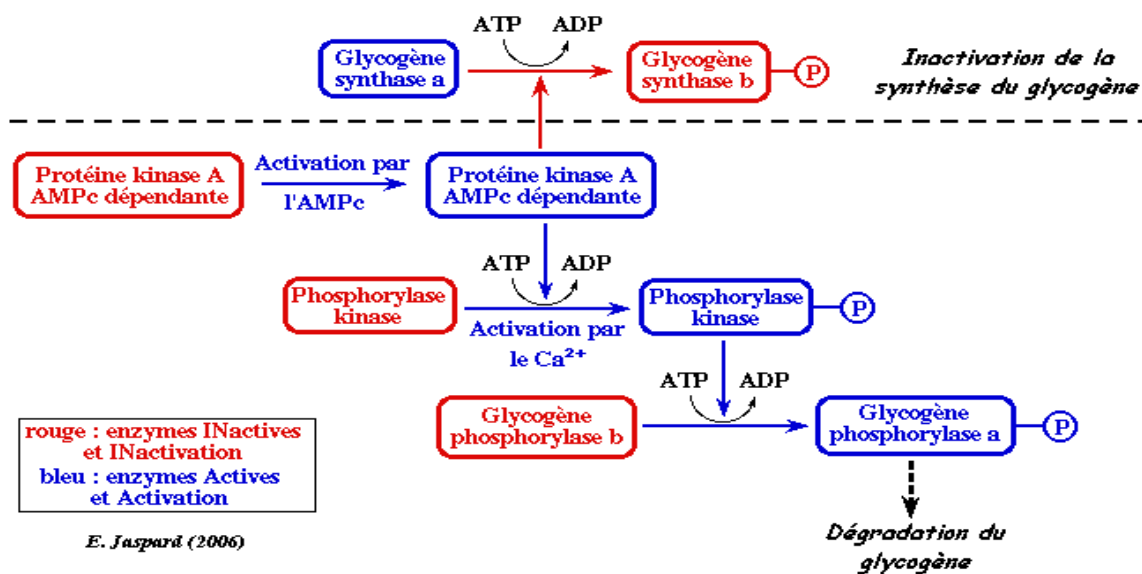
Sous l'action du glucagon au niveau du foie et de l'adrénaline au niveau des muscle et du foie il se produit une cascade de réactions conduisant à la **phosphorylation** et l'activation de la **glycogène phosphorylase** entraînant donc la dégradation du glycogène en glucose .

- **En période de jeûne, le glucagon** (ou en **période d'effort**, l'**adrénaline**) se fixe sur son récepteur membranaire pour activer **l'adénylate cyclase** membranaire. Cette dernière peut ainsi produire de l'**AMPc** à partir de l'ATP qui assure la régulation de la **protéine kinase A (PKA)** : la fixation de l'AMPc sur ses 2 sous unités régulatrices libère les 2 sous-unités catalytiques permettant l'activation de la PKA (**Figure 13**).

- Dans sa forme activée, la **PKA** active à son tour la **phosphorylase b kinase** en la phosphorylant. Cette dernière sera à l'initiative de la dégradation du glycogène car elle régule **la GP** par **phosphorylation**.
- En parallèle, la **PKA** inhibe la **glycogène synthase** en la phosphorylant (**Figure 14**).



**Figure 13:** La cascade d'activation de la glycogène phosphorylase



**Figure 14:** Rôle centrale de la Protéine kinase A

L'activité de la glycogène phosphorylase b est également contrôlée par des **effecteurs allostériques** :

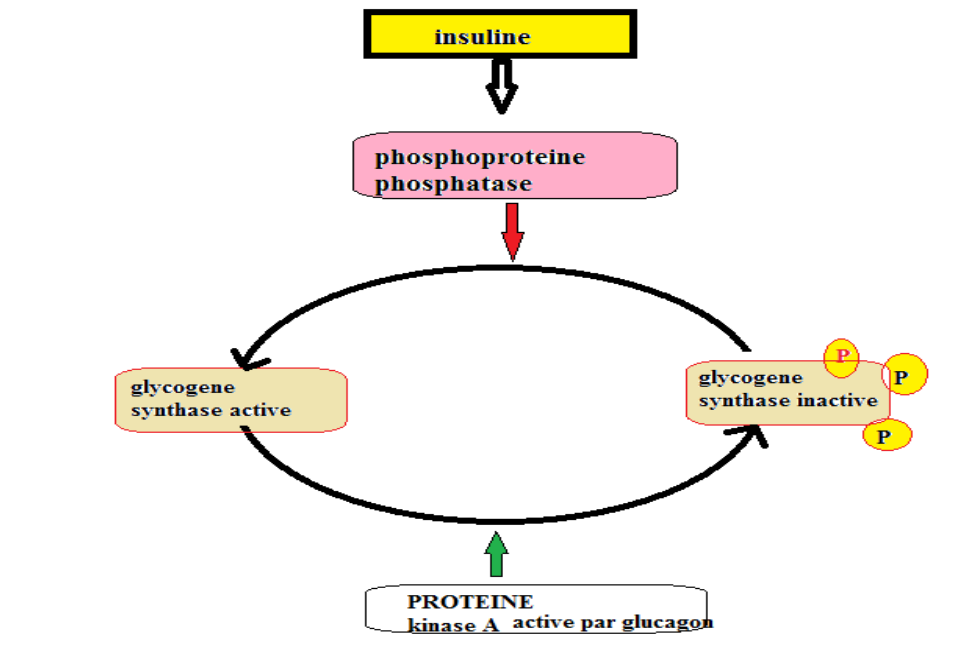
- activateur : AMP
- inhibiteurs : glucose-6-phosphate, ATP et ADP

## B. La régulation de la glycogénogenèse

L'enzyme clé est la **glycogène synthase** qui existe sous deux formes inter-convertibles:

- **glycogène synthase a non phosphorylée et active**
- **glycogène synthase b phosphorylée et inactive**

La phosphorylation réversible de l'enzyme se fait sous contrôle du Glucagon et de l'adrénaline avec intervention de la voie de la **protéine kinase A** et d'une enzyme, la **glycogène synthase 3**. la déphosphorylation fait intervenir une enzyme **phosphatase insulino-dépendante (protéine phosphatase1) (PPI)** (Figure 15).



**Figure 15** : Inter-conversion de la glycogène synthase

- **En situation post-prandiale**, l'**insuline** se fixe sur un récepteur pour faire rentrer le glucose dans les cellules. Elle permet l'**activation de la PPI**. Ainsi la **glycogène synthase déphosphorylée**, polymérise les résidus D- glucose pour former les **granules de glycogène**.

## VII. Pathologies liées au métabolisme du glycogène

Il y a un grand nombre de maladies génétiques liées au métabolisme du glycogène, qui peuvent affecter sa dégradation, sa synthèse, sa structure ou son stockage.

**Les glycogénoses hépatiques** (Quand le déficit touche les isoenzymes hépatiques) : le symptôme majeur est l'hypoglycémie et l'hépatomégalie.

**Les glycogénoses musculaires** (Quand le déficit touche les cellules musculaires) : faiblesse et difficultés à l'exercice dominant tableau clinique.

### ➤ **MALADIE DE VON GIERKE ( Glycogénoses Type I) : déficience en G 6-Phosphatase du foie :**

La maladie affecte le foie, les reins et l'intestin. Le glucose 6-Phosphate, issu de la dégradation du glycogène, n'est plus hydrolysé en glucose, réaction fondamentale, indispensable au maintien de la glycémie. Sur le plan clinique on note une hépatomégalie (augmentation du volume du foie) en rapport avec l'accumulation du glycogène. Sur le plan biologique, une hypoglycémie sévère à jeun.

### ➤ **MALADIE DE POMPE (Glycogénoses Type II) : déficience en $\alpha$ 1,4-glycosidase dans les lysosomes (Voie mineure) :**

Cette déficience affecte le foie, le cœur et les muscles. Cette maladie est rare mais très grave : Cardiomégalie sévère et mort habituellement précoce.

### ➤ **MALADIE DE Cori (Glycogénoses Type III) : déficience en enzyme débranchante amylo $\alpha$ 1,6-glycosidase :** Production importante de glycogène de structure anormale.

### ➤ **SYNDROME DE Mc ARDLE (Glycogénoses Type V) : déficience en glycogène phosphorylase :**

Dans les muscles squelettiques. La glycémie jeun n'est pas affectée, pas ou peu de dégradation du glycogène musculaire entraînant donc des douleurs et des crampes musculaires.