

MÉTABOLISME DU GLYCOGÈNE

1.

Réserve en glucose limitée.

Si on utilisait que de l'ATP, il en faudrait 124Kg pour tenir 24h. Mais, avec nos 72g de réserves nous ne subsisterions que 52s.

Quant au glucose, nos 10g de réserve nous font subsister 30min.

Le glycogène permet de vivre une journée puisque nous avons des réserves de 400g ce qui est un peu moins de ce qu'il faut pour tenir 24h (plus précisément 23h).

Les triglycérides est certainement la forme de stockage la plus performante puisque 190g dure 1jour et les stocks sont de 7Kg (en général) ce qui permet de vivre 7jours.

2. La localisation du glycogène.

Dans le foie, dans le cytosol sous forme de granules contenant toutes les enzymes nécessaires au métabolisme du glycogène.

Y'a d'autres cellules qui contiennent du glycogène: rein, muscle,...

La somme de glycogène stockés dans tous les muscles > glycogène contenu dans le foie.

Notons qu'il n'y a presque pas de glycogène dans le cerveau.

C. Aspect dynamique.

Pendant la digestion, beaucoup de glucose dans le sang entraîne l'activation de Glut 2 qui va alors faire entrer du glucose dans le foie.

Ce glucose va entrer dans la glucogénogénèse après l'activation de la glucogénase.

En jeûne, la glycogénolyse est activée car la glycémie est basse.

2. Rappel sur la structure du glycogène.

Cf Ggène 1.

Structure ramifiée aux liaisons $\alpha 1,4$ et $\alpha 1,6$ (ramifications) avec des ramifications tous les 10 résidus.

D. Étapes de la glycogénolyse.

1. La glucogène phosphorylase.

Celle ci est un enzyme qui clive les $\alpha 1,4$ non pas par hydrolyse mais par phosphorylase effectuée par une phosphorylase phosphorylée qui nécessite P_i mais pas d'énergie $\rightarrow$ Glu1P.

Cette phosphorylase nécessite la vitamine B6.

2. Hydrolyse des ramifications.

Cf Ggène 4

Enzyme débranchante qui a une activité de transfert et d'hydrolyse. La phosphorylase s'arrête lorsqu'elle est trop proche d'une ramification (4 résidus). La transférase va hydrolyser puis déplacer le brin de 3 glu pour la remettre en bout de chaîne.

Glucozylase $\alpha 1,6$ va cliver la liaison ramifiante en $\alpha 1,6 \rightarrow$ Glu non phosphorylé.

$G1P \xrightarrow{Pglucoglutase} G6P$.

La Pglucoglutase a besoin d'un coEz, le glucos1,6bP car elle a besoin d'un donneur de phosphate.

G1,6bP se comporte comme un cofacteur (mécanisme ping-pong).

G6Pase existe dans foie mais pas dans d'autres d'organes $\rightarrow$ produit glu qui se propage dans le sang, maintien de la glycémie.

Une étape de déphosphorylation économisée.

5. Bilan de la glycogénolyse.

$Glycogène(n) + P_i \rightarrow Glycogène(n - 1) + G6P$

Valable pour 90% du glycogène.

Dans 10% production d'un glu et consommation d'un ATP qui correspond à l'étape de l'enzyme débranchante.

2. La glycogénogénèse.

Voie métabolique $\rightarrow$ glycogène à partir des oses sanguins.

Voie prédominante dans le foie, muscles, reins,... et dans les astrocytes du cerveau.

Digestion $\rightarrow$ glucides dans foie $\rightarrow$ réserve pour réguler la glycémie.

Repos (jeûne) $\rightarrow$ relargage du glycogène dans le sang.

La fabrication de glycogène est non dépendante de G6P.

2.2 UDP-glucose-pyrophosphorylase.

Cf GGène 5.

Active une molécule de G1P via un nucléotide: UTP:

$G1P \rightarrow UDP\ G \xrightarrow{GLYCOGENE\ SYNTHASE} \dots$

2.3 Glycogène synthase.

Transfère le glucose de cette UDP G sur une chaîne de glycogène existante (au moins 3 résidus); crée des liaisons $\alpha 1,4$.

Cet enzyme nécessite donc une amorce (le glycogène).

Glycogénine a un site qui permet d'entamer la création d'une petite chaîne de glucose par liaisons $\alpha 1,4$. Elle polymérise le glucose.

Crée une structure linéaire non ramifiée.

2.4 Enzyme débranchante.

Glucoses via $\alpha 1,4$ sur une chaîne, branches $\alpha 1,6$.

Cet enzyme hydrolyse les liaisons α 1,4 et déplace 7 résidus sur une chaîne d'au moins 11 résidus $\rightarrow$ après un autre résidu branchant séparé d'au moins 4 résidus: Cf GGène 6.

$\text{UDP} + \text{ATP} \rightarrow \text{UTP} + \text{ADP}$

Elles rendent plus compacte la molécule et plus dégradable et synthétisable car attaque ou synthèse se fait par les extrémité, donc plus il y a de ramification, plus nombreuses sont les extrémités.

L'action de la synthase, même si elle libère 2 phosphates, ne consomme qu'une liaison riche en énergie.

2.5 Entrée du galactose dans métabolisme.

Cf Gly 31.

Le galactose est apporté par le lait, lactose hydrolysée au niveau de l'intestin $\rightarrow$ glucose + galactose $\rightarrow$ dans le foie.

Le galactose devient du galactose 1P qui par ajout d'UDP G se transforme en glucose 1P + UDP galactose. L'UDP galactose redevient de l'UDP G, quant au glucose 1P, il se change en G6P pour entrer dans la glycolyse.

2.6 Bilan de la glycogénogénèse et glycogénolyse.

La glycogénogénèse consiste en l'incorporation d'un G1P qui consomme un équivalent ATP, donc une liaison riche en énergie pour incorporer un phosphate.

La dégradation ne consomme pas d'énergie sauf pour la dégradation des α 1,6 qui consomme 1/10 d'ATP par glucose hydrolysé.

Schéma 1

Le rendement de stockage du glucose est de 97%.

3. Régulation des métabolismes du glycogène.

Cf GGène 2.

Régulation au niveau de la phosphatase $\rightarrow$ phosphorylise le glucose attaché au glycogène.

La phosphatase existe sous forme phosphorylée (= a) ou déphosphorylée (= b):

Schéma 2

Chacune de ces formes existent sous deux états qui sont tendu et relâché car il s'agit d'une protéine allostérique.

La forme tendu est peu active.

La forme "a" prédomine dans le foie tandis que la forme "b" prédomine dans les muscles.

aT passe spontanément sous la forme aR, c'est ce qui permet de dire que la forme a est active.

aR $\rightarrow$ aT si il y a du glucose, inhibiteur allostérique.

bR $\rightarrow$ bT spontanément, bT est stabilisée par l'ATP et le G6P.

Si dans le muscle, la charge énergétique est forte $\rightarrow$ T.

Si la charge énergétique est trop faible, l'AMP va être un activateur allostérique de la forme bR.

Dans le foie, toujours sous forme active.

3.2 Phosphorylase kinase.

Existe sous deux formes: active et inactive.

Ce n'est pas une protéine allostérique.

Schéma 3

L'influx nerveux dans le muscle augmente la concentration intracellulaire en calcium.

La forme activée par le calcium se trouve dans le muscle, de plus c'est lié à la contraction du muscle.

3.3 Glycogène synthase.

Existe sous deux formes: active et désactive.

Schéma 4

La concentration en G6P, quand elle est faible → glycogène synthase.

Quelque soit la concentration en G6P, forme active stimulée par P Pase 1.

3.4 P Pase 1.

Catalyse les déphosphorylation de la phosphorylase, kinase et synthase.

Il a pour cible toutes les étapes de régulation vu jusqu'à présent.

Coordonne l'ensemble des métabolisme.

Quand il déphosphoryle la synthase, elle l'active.

L'activation P Pase 1 arrête la dégradation du glycogène.

Phosphatase va agir sur phosphorylase dans un premier temps.

Phosphatase régulée:

Inactivée et activée par phosphorylation médiée par adrénaline et glucagon.

Son activation se fait sur un autre site et est médiée par l'insuline.

Le point principal d'action de l'insuline est la P Pase 1.

En bref:

Synthèse glycogène stimulée par G6P, insuline et inhibée par adrénaline, glucagon.

Dégradation glycogène stimulée par AMP, Ca^{2+} (muscle), adrénaline, glucagon et inhibée par ATP, G6P, glucose (foie), insuline.

Rq: Beaucoup de maladies du à un déficit enzymatique (= glycogénoses).