

## 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 450g 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 tous 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. En effet, 2/3 de glycogène dans les muscles (300g) contre 1/3 dans le foie (150g).

Notons qu'il n'y a presque pas de glycogène dans le cerveau et pas du tout dans les globules rouges.

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.

Ainsi, beaucoup de glycogène après un repas, et presque pas avant un repas.

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 (seule différence d'avec l'amidon).

On dit 10 résidus mais c'est entre 8 et 12.

D. Étapes de la glycogénolyse.

1. La glycogène phosphorylase.

Celle ci est un enzyme qui clive les  $\alpha 1,4$  non pas par hydrolyse mais par phosphorolyse effectuée par une phosphorylase phosphorylée qui nécessite Pi mais pas d'énergie → G1P.

Cette phosphorylase nécessite la vitamine B6 (= phosphate de pyridoxal) comme coenzyme pour donner du G1P.

## 2. Hydrolyse des ramifications.

Cf Ggène 4

Enzyme débranchant qui a une activité de transfert (transférase) et d'hydrolyse ( $\alpha$ 1-6 glucosidase). 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.

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

G1P  $\xrightarrow{\text{Pglucomutase}}$  G6P.

La Pglucomutase 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).

Le G1,6bP va prêter un P au G1P, c'est une étape intermédiaire.

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.

C'est une réaction qui ressemble à la Pglycérate mutase vu dans la glycolyse (3Pglycérate  $\rightarrow$  2Pglycérate).

En bref:

La glycogénolyse se déroule en 6 réactions:

-Glycogène subit une réaction de phosphorolyse de la liaison  $\alpha$ 1,4 à partir de l'extrémité non réductrice des chaînes (la réaction s'arrête à 4 unités de glucose en amont d'une ramification  $\alpha$ 1,6) par une glycogène phosphorylase et libère du G1P.

-Il se produit un transfert de groupement trisaccharidique de la chaîne latérale sur l'extrémité non réductrice de l'autre (il reste de cette chaîne une unité de glucose unie à l'autre chaîne par une liaison  $\alpha$ 1,6) grâce à l'enzyme débranchant (activité glycosyltransférase).

-Il y a hydrolyse de cette liaison  $\alpha$ 1,6 par l'enzyme débranchant (activité  $\alpha$ 1,6 glucosidase) pour donner du glucose.

-Reprise de la phosphorolyse par la glycogène phosphorylase.

-Puis, isomérisation du G1P en G6P par la phosphoglucomutase.

-Enfin, la G6Pase permet l'hydrolyse du G6P en glucose, qui est exporté vers les tissus consommateurs.

## 5. Bilan de la glycogénolyse.

Glycogène(n) + Pi  $\rightarrow$  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 débranchant.

## 2. La glycogénogénèse.

Voie métabolique → glycogène à partir des oses sanguins.

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

Digestion → glucides dans foie → réserve pour réguler la glycémie.

Repos (jeûne) → relargage du glycogène dans le sang.

La fabrication de glycogène est non dépendante de G6P.

Activation du G1P produit à partir du G6P nécessite 2 liaisons riche en énergie.

Activation grâce à l'UTP: uridine tri P.

### 2.2 UDP-glucose-pyrophosphorylase.

Cf GGène 5.

Active une molécule de G1P via un nucléotide: UTP:



La glycogène synthase ajoute à une chaîne existante un glucose en libérant l'UDP.

Crée des liaisons  $\alpha$  1,4.



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

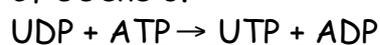
Crée une structure linéaire non ramifiée.

### 2.4 Enzyme débranchant.

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

Cet enzyme hydrolyse les liaisons  $\alpha$  1,4 et déplace 7 (ou 6?) résidus sur une chaîne d'au moins 11 résidus → après un autre résidu branchant séparé d'au moins 4 résidus:

Cf GGène 6.



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.

Enzyme branchant.

Glycogénine = protéine glycosylée (= glycoprotéine).

Hydrolyse un liaison  $\alpha$  1,4 et va transférer un bloc de 7 résidus à 10 résidus d'un autre branchement en créant une liaison  $\alpha$  1,6.

Ne coupe que des chaînes > 11 résidus.

En bref:

La glycogénogenèse se déroule en 6 réactions:

-Phosphorylation du G en G6P par la glucokinase (dans le foie; de faible affinité) et l'hexokinase (dans les muscles; de forte affinité). Réaction irréversible qui consomme une molécule d'ATP par molécule de glucose.

-Isomérisation du G6P en G1P par la phosphoglucomutase. (réversible).

-Activation du G sous forme uridylique d'UDP-glucose grâce à l'UTP (nucléoside triphosphate dont la base est l'uracile) par l'UDP-glucose pyrophosphorylase. Réaction réversible, mais l'hydrolyse du pyrophosphate par la pyrophosphatase rend cette réaction irréversible.

-Synthèse des chaînes linéaires  $\alpha$ 1,4 par transfert du G de l'UDP-glucose sur l'unité de glucose à l'extrémité non réductrice d'une amorce de glycogène (oligosaccharide lié à une protéine, la glycogénine) ou d'une chaîne en cours d'élongation, grâce à une liaison O-glycosidique  $\alpha$ 1,4. Ceci est permis par l'enzyme glycogène synthase.

-Mise en place des embranchements  $\alpha$ 1,6 grâce à l'enzyme branchant. Lorsqu'une chaîne  $\alpha$ 1,4 s'est allongée d'une dizaine d'unités de glucose, les 6 premières à l'extrémité non réductrice sont détachées, puis transférées, avec formation d'une liaison O-glycosidique  $\alpha$ 1,6, sur une unité de glucose en aval du côté de l'extrémité réductrice, de la même chaîne ou d'une autre chaîne.

-La molécule de glycogène croît par allongement de ses branches (glycogène synthase), élagage et greffe sur une autre branche (enzyme branchant).

L'addition d'une molécule de glucose à la molécule de glycogène consomme de l'énergie (2 molécules d'ATP).

2.5 Entrée du galactose dans métabolisme.

Cf Gly 31.

Le galactose est apporté par le lait, lactose hydrolysée au niveau de l'intestin → glucose + galactose → 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.

Le galactose est pris en charge par une galactokinase. Donc phosphoryle en usant un ATP → Gal1P.

Gal1P + UDP glu → G1P + UDP gal.

UDP gal épimérase: UDP gal → UDP glu (ne consomme pas d'énergie).

### 2.6 Bilan de la glycogénogenèse et glycogénolyse.

La glycogénogenèse 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  $\alpha$  1,6 qui consomme 1/10 d'ATP par glucose hydrolysé.

Schéma 1

Le rendement de stockage du glucose est de 97%.

Bilan de la glycogénogenèse:

Glycogène (n) + G1P + UTP → glycogène (n + 1) + UDP + 2Pi.

### 3. Régulation des métabolismes du glycogène.

Cf GGène 2.

Première régulation au niveau de la glycogène phosphorylase → 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 → aT si il y a du glucose, inhibiteur allostérique.

bR → bT spontanément, bT est stabilisée par l'ATP et le G6P.

Si dans le muscle, la charge énergétique est forte → 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 (2e régulation).

Existe sous deux formes: active et peu active.

Schéma 4

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

Quel que soit la concentration en G6P, forme active stimulée par Protéine 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.

Nouveau cours:

Régulation du métabolisme du glycogène au niveau de 3 enzymes:

a. phosphorylase.

Existe sous 2 formes: A (active, phosphorylée) et B (moins active, déphosphorylée).

La forme A prédomine dans le foie.

La forme B prédomine dans le muscle.

Enzyme allostérique (entre 2 et 4 sous unités) donc existence de la forme tendue et relâchée.

Dans muscle: le passage de B tendue à B relâchée (active) est stimulée par l'AMP mais inhibée par G6P et glucose.

La forme A dans le foie est sensible au glucose.

La forme B dans le muscle est sensible à la disponibilité en GTP ou G6P.

Dans le foie, la forme A relâchée prédomine, c'est pour ça que l'on dit que la forme A est active.

Le glucose circulant stimule le passage de A sous forme tendue (moins active).

Phosphorylase peu active si forte glycémie.

Rq: phosphorylation: forme grossière de régulation.

Allostérie: forme fine de régulation.

b. phosphorylase kinase:

Active quand phosphorylée et inactive quand déphosphorylée.

Activation partielle par phosphorylation et calcium.

Activation totale par glucagon et adrénaline.

Inactivation par protéine phosphorylase de type I.

Rq: kinase transfère un groupement phosphate depuis ATP.

c. Glycogène synthase:

Forme A active et B moins active.

Chacune sous forme T ou R.

R ↔ T favorisés par effecteurs allostériques.

A prédomine sous forme R.

B prédomine sous forme T.

A → B par phosphorylation.

Protéine kinase 1: 7 domaines trans-membranaires: récepteurs d'hormones (ex: adrénaline qui active la protéine kinase 1 → adénylate cyclase → AMPc → stimule protéine kinase A.

Glucagon agit de la même façon. Donc insuline et glucagon stimulent les kinases.

A sous forme R.

B sous forme T.

G6P stimule T → R donc activation.

Insuline rend active la glycogène synthase.

Protéine phosphatase de type 1: active la déphosphorylation de synthase (ce qui l'active) et inactive la dégradation du glycogène.

En bref:

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

Dégradation glycogène stimulée par AMP, Ca<sup>2+</sup> (muscle), adrénaline, glucagon et inhibée par ATP, G6P, glucose (foie), insuline.

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

La synthèse du glycogène est inhibée par des effecteurs qui activent la dégradation du glycogène.

G6P et insuline stimulent l'activité synthase donc la synthèse du glycogène, et inhibent l'activité phosphorylase donc la dégradation du glycogène.

C'est l'inverse pour adrénaline et glucagon.

Bilan de la glycogénogenèse:

2 phosphates consommés mais une seule liaison riche en énergie.

Dégradation du glycogène:

1,1 liaison riche en énergie par glucose.

38 liaisons riche en énergie dans la glycolyse:

-8 dans glycolyse.

-2x12 pour le cycle de Krebs.

-6 pour le pyruvate.

Donc mise en réserve du glucose consomme peu d'énergie. Rendement = 97%.