

## Chapitre II : Réserve glucidique & métabolisme du glycogène

Le glycogène est constitué :

- de chaînes de résidus glucose reliées par une liaison  $\alpha$ -1,4 ;
- les chaînes sont reliées entre elles par des branchements  $\alpha$ -1,6.

### 1) Glycogénolyse

#### a) Tissus impliqués

La glycogénolyse est la réaction inverse de la glycogénogenèse et se réalise principalement dans le foie et dans les muscles, mais à des fins différentes :

Le **foie** joue un rôle dans le **maintien de l'homéostasie**, et ceci grâce à différentes caractéristiques:

- La présence de transporteurs du glucose insulino-dépendants,
- La présence de récepteurs au glucagon,
- La présence de l'enzyme **glucose-6-phosphatase**. Cette dernière enzyme donne la caractéristique du foie d'être le seul à pouvoir libérer en quantité du glucose dans le sang.

Les **muscles** stockent le glucose pour une **utilisation ultérieure**. En effet ils ne peuvent en aucun cas reverser du glucose dans le sang pour d'autres organes, ne possédant pas la glucose-6-phosphatase permettant le retour au glucose et les transporteurs membranaires étant spécifiques du glucose ne permettent pas le passage de glucose-6-phosphate. De cette manière tout le glucose entrant dans les muscles est strictement utilisé par les muscles.

#### b) Etapes de la glycogénolyse

Les résidus glucose du glycogène sont clivés par la **glycogène phosphorylase** à partir de l'extrémité NON réductrice du glycogène.

##### 1 - Phosphorolyse du glycogène

La phosphorolyse proprement dite est catalysée par la **glycogène phosphorylase**. Cette enzyme coupe la liaison  $\alpha$  (1-4) à partir de l'extrémité non réductrice et fixe, sur le carbone 1 du glucose libéré, un groupement phosphate, apporté par  $P_i$ , en donnant du glucose 1- $\text{P}$ . La phosphorolyse est répétée de façon séquentielle sur le glycogène jusqu'à 4 résidus Glycosyl sur chaque chaîne avant l'embranchement  $\alpha$  (1-6). La structure résiduelle est appelée **dextrine limite**, résistant à l'action plus poussée de la phosphorylase.

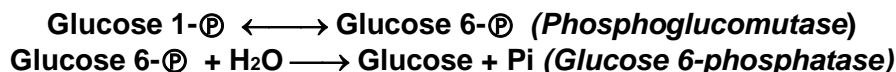
##### 2 - Glycosyl-4,4-transférase

La glucosyl-4,4-transférase intervient sur la dextrine limite en enlevant sur chaque chaîne de la dextrine limite un oligosyle formé de 3 résidus glucose pour aller allonger une autre chaîne de la dextrine limite permettant ainsi la reprise de la phosphorylyse sur cette chaîne. Après l'action de cette enzyme il demeure à la place de la chaîne latérale un glucose lié par la liaison  $\alpha$  (1-6)

6). **3 –  $\alpha$ (1-6) Glucosidase**

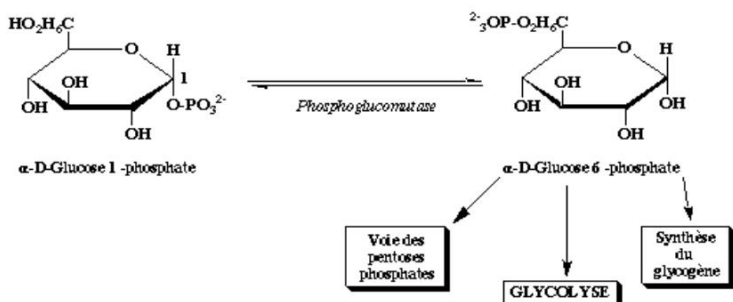
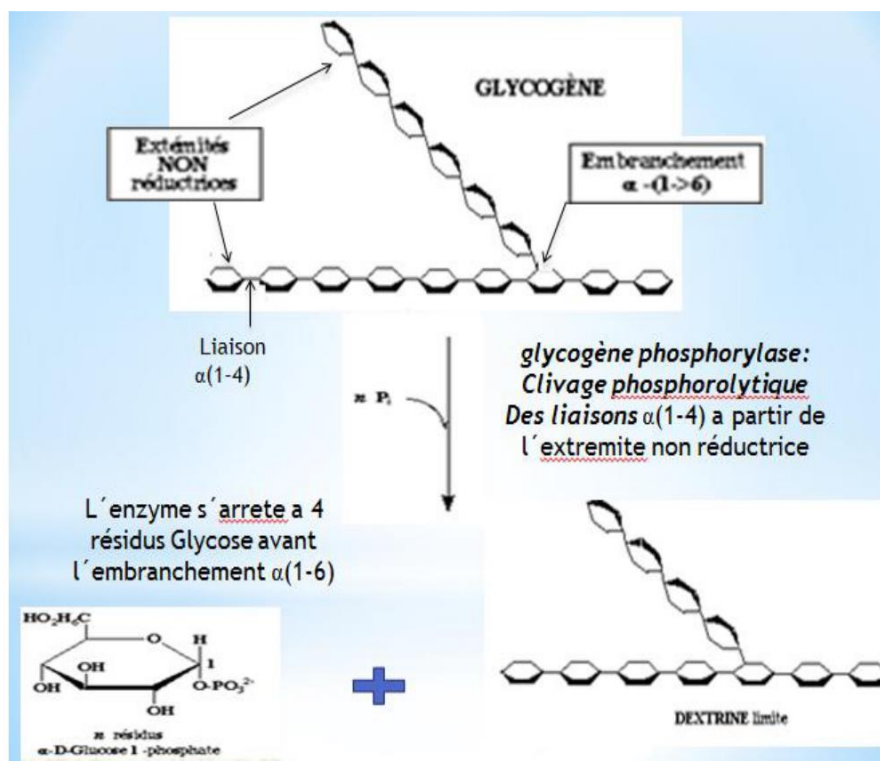
Enfin une  $\alpha$ -glucosidase hydrolyse les résidus glucose reliés par la liaison  $\alpha$  (1-6) et libère le glucose.

Après l'action de ces trois enzymes le glycogène libère essentiellement du glucose 1- $\text{P}$  (par phosphorylyse) et une faible quantité de glucose (hydrolyse). Le glucose 1- $\text{P}$  est isomérisé en glucose 6- $\text{P}$  par la **phosphoglucomutase**. Le glucose 6- $\text{P}$  peut entrer dans la glycolyse dans le foie et dans le muscle. Mais l'objectif de la dégradation du glycogène hépatique est avant tout le maintien de la glycémie. Pour ce faire seul le foie, après dégradation du glycogène, dispose de la **glucose 6-phosphatase**, permettant l'hydrolyse du glucose 6- $\text{P}$  en glucose et l'excrétion de ce dernier dans le sang. Les deux réactions catalysées sont les suivantes :



2.2 – Dégradation lysosomale du glycogène

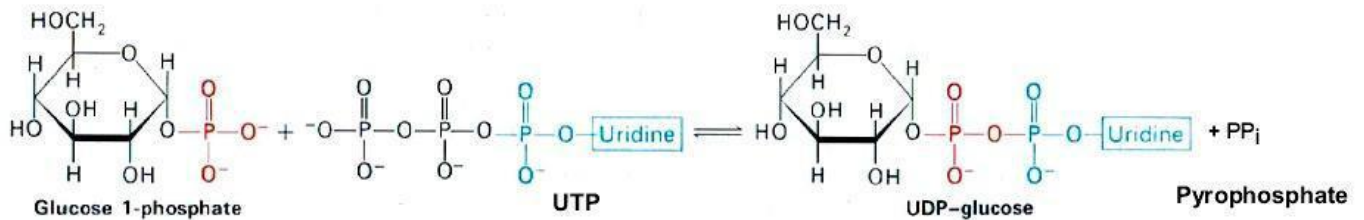
Une faible quantité du glycogène est dégradée par une  $\alpha$  (1-4) glucosidase lysosomale. Le rôle de cette dégradation est inconnu. Mais une déficience en cette enzyme provoque une accumulation du glycogène dans les vacuoles, et constitue une véritable maladie du stockage du glycogène du type II (Maladie de POMPE).



## 2) Glycogénogenèse

La glycogénogenèse correspond au stockage du glucose sous forme d'un polysaccharide (polymère de glucose), appelé le **glycogène**. La synthèse du glycogène se réalise au niveau du cytosol par un enzyme appelée la **glycogène-synthase**.

Le glucose est tout d'abord phosphorylé pour donner le glucose-6-phosphate qui sera isomérisé en glucose-1-phosphate, lui-même activé par de l'UTP (uridine triphosphate) entraînant la formation d'UDP-glucose ; ces deux premières étapes consomment **2 ATP**.



Une fois activés les UDP-glucoses se lient les uns après les autres à la chaîne en voie d'élongation (près existante ; Oligo saccharide contenant au moins 4 résidus, attaché à une protéine). La **glycogène synthase** qui assure la formation de la liaison  $\alpha(1-4)$  est une enzyme d'élongation et ne peut initier **de novo** la synthèse du glycogène à partir du glucose. Il faut un primer (ou une amorce) qui peut être obtenu de différentes façons :

➤ utilisation d'un fragment de glycogène sous forme de dextrine

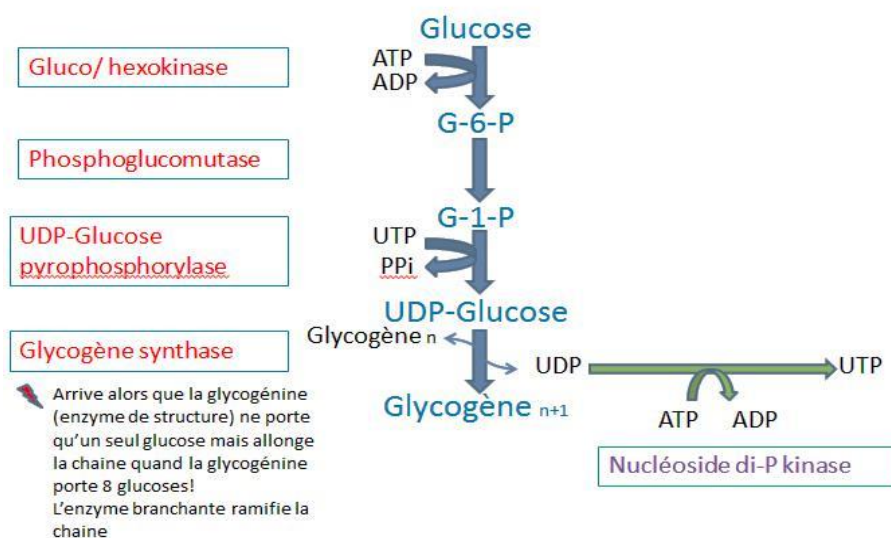
➤ En l'absence de ce fragment, intervention d'une protéine spécifique : la **glycogénine**. Elle possède une chaîne latérale de tyrosine qui sert d'accepteur, grâce à sa fonction -OH, au premier résidu glucosyl provenant de l'UDPglucose. La formation de la première liaison osidique est catalysée par une **glycogène synthase initiatrice**. La glycogénine, elle-même, peut rajouter quelques unités glucose liées par des liaisons  $\alpha(1-4)$  pour terminer le primer (8 unités de glucose).

A tous les 8 résidus glucose sur la chaîne linéaire synthétisée par la **glycogènesynthase**, se forme une branche donnant au glycogène une structure fortement ramifiée, 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. Les ramifications sont assurées par une enzyme branchante : **amylo( $\alpha-1,4 \rightarrow \alpha-1,6$ ) transglycosylase** ou **glycosyl(4,6)transférase**. Elle prélève un oligoside de 5 à 8 résidus glucose de l'extrémité non réductrice de la chaîne en élongation et l'attache sur un résidu glucosyle de la chaîne principale par une liaison  $\alpha(1-6)$ .

Cette réaction de branchement a deux conséquences sur le glycogène :

- L'augmentation de la solubilité.
- L'augmentation du nombre de résidus terminaux permettant un recrutement plus rapide des unités glucidique lors d'un besoin énergétique.

# La glycogénogénèse



## 3) Régulation des réserves de glycogène

La glycogénolyse et la glycogénogénèse sont des mécanismes inverses et alternatifs qui sont dirigés par des signaux régulateurs importants qui lorsqu'ils activent l'un, ils inhibent l'autre. La glycogénolyse et la glycogénogénèse ne peuvent donc pas avoir lieu en même temps.

### a) Le glucagon et les catécholamines

En effet, les **catécholamines** (adrénaline) au niveau des muscles et le **glucagon** au niveau du foie entraînent l'activation de protéines kinases qui auront deux fonctions différentes mais complémentaires :

- La phosphorylation de la glycogène-synthase active pour la désactiver, stoppant ainsi la glycogénogénèse.
- La phosphorylation de la phosphorylase-kinase inactive pour l'activer, déclenchant ainsi la glycogénolyse.

### b) L'insuline

L'**insuline** aura un effet inverse au niveau du foie et ceci en agissant à différent niveau de la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène :

- L'insuline et l'augmentation de glucose (et donc de glucose-6-phosphate) entraîne l'activation de la glucokinase (foie), induisant une diminution de la glycémie. On note que l'hexokinase, qui a la même fonction catalytique que la glucokinase, est moins spécifique d'un tissu et est inhibée par le glucose -6-phosphate.
- L'insuline entraîne l'activation de phosphatases qui auront deux fonctions différentes mais complémentaires :
  - La déphosphorylation de la glycogène-synthase inactive pour l'activer, déclenchant ainsi la glycogénogénèse.
  - La déphosphorylation de la phosphorylase-kinase active pour la désactiver, stoppant ainsi la glycogénolyse.

