

GLYCOGENOGENESE (GGG)

GLUCOSE



GLYCOGENE

I. CARTE D'IDENTITE DU GLYCOGENE

- **IDENTITE:**

C'est un **homo**-polysaccharide (cad fait exclusivement de glucose) formé de **alpha-D glucose**

- **MASSE:**

10^8 daltons, ce qui correspond à 6×10^5 résidus glucose.

- **OU JE ME CACHE ? LIEU de stockage:**

Présent dans les **granules noires cytoplasmiques** des hépatocytes et des cellules musculaires qui contiennent également la plupart des enzymes nécessaires à la synthèse/dégradation du glycogène.

Les principaux stocks de glycogène sont :

o **Le foie** : stockant ~100g (ce qui correspond à 6 à 8% du poids total du foie)

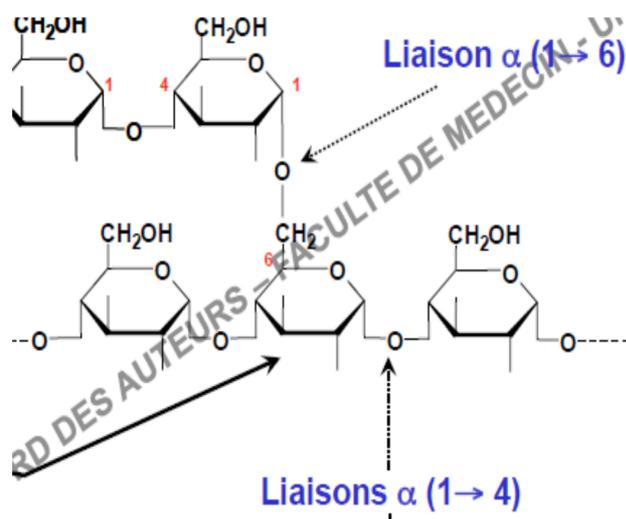
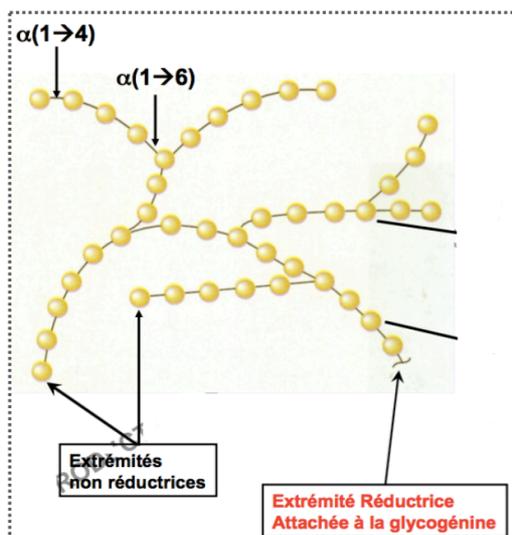
o **Le muscle** : stockant ~400g de glycogène (ce qui correspond à 1 à 2 % du poids total du muscle)

- **STRUCTURE:**

Il a une structure **arborescente** avec:

- une chaîne **principale** reliée par des liaisons **glycosidiques de types alpha (1 -> 4)**.
- tous **les 8 à 10** résidus, on trouve une liaison de **type alpha (1 -> 6)** pour les **ramifications** de la chaîne.

Ceci permet une structure **moins fibrillaire** avec un nombre élevé d'extrémités non réductrices et seulement **UNE** extrémité **réductrice** pour s'attacher à la glycogénine (voir suite cours).



- **SON ROLE :**

ATTENTION IL DIFFERE SELON SA LOCALISATION :

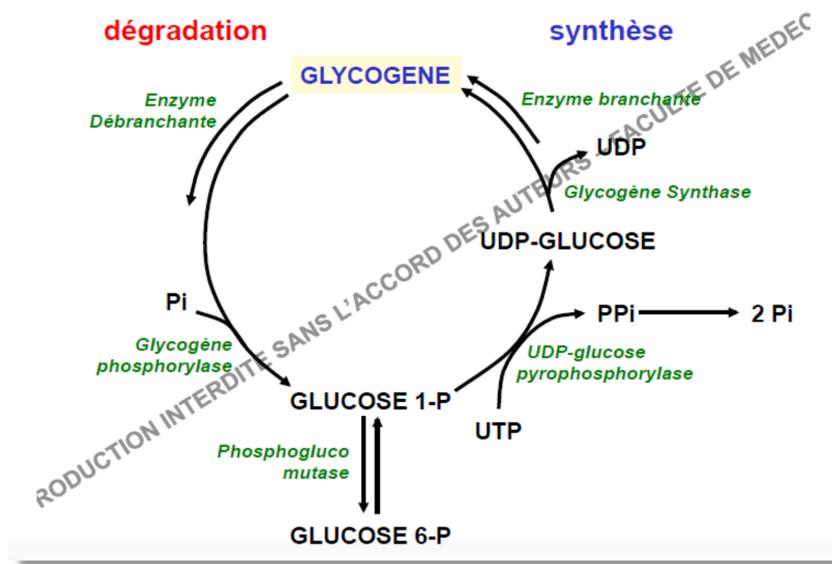
o Dans le **foie** : il sert à maintenir la **glycémie** pendant les 1ères heures de jeûne

o Dans le **muscle** : il fournit de **l'énergie** lors des contractions dans les 30 premières minutes d'effort ou pendant 1 à 2 jours au repos.

- **Rappel** : « le muscle est égoïste et garde son glycogène et son glucose pour lui, tandis que le foie est gentil et en offre à tous copains ».

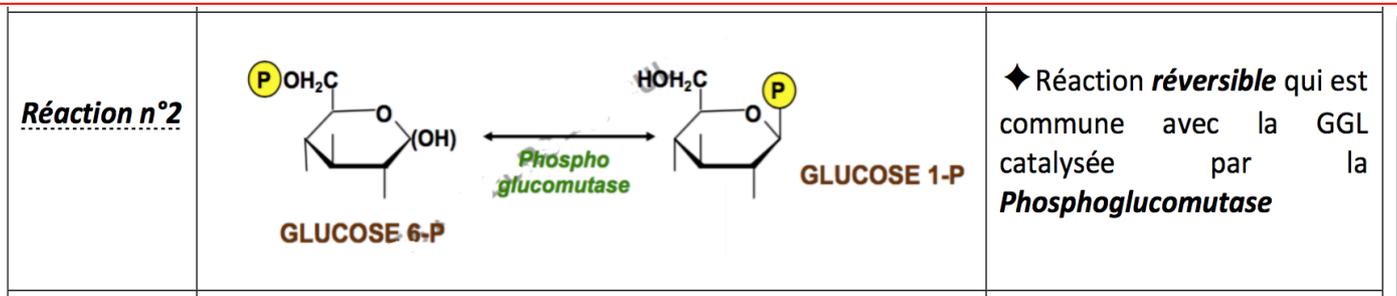
II. GLYCOGENOGENESE

Il s'agit de la conversion du **glucose** (monomère) en **glycogène** (polymère).

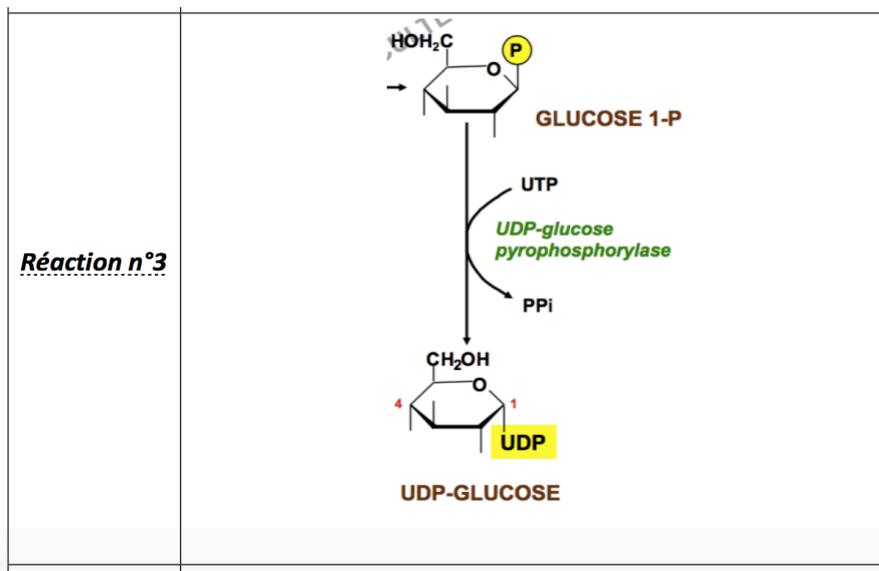


<p>Réaction n°1</p>	<p style="text-align: center;">GLUCOSE → GLUCOSE 6-P</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Enzyme commune à la GGL ◆ Le G6P est bien un carrefour métabolique car il pourra s'engager dans la GL, la glycogénogénèse, la voie des PP en fonction des besoins cellulaires
----------------------------	--	--

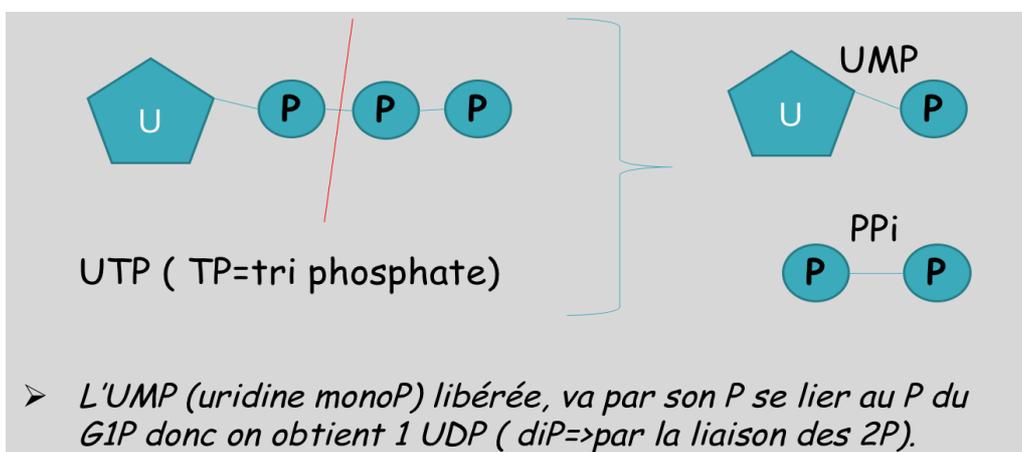
- **HEXOKINASE** dans le **MUSCLE** et **GLUCOKINASE** dans le **FOIE** ; même action mais deux enzymes différentes (++)
- On phosphoryle le glucose grâce à une -kinase pour obtenir du **glucose 6 phosphate (G6P)**.
- C'est une réaction **irréversible**.
- Consommation d'1 liaison haute en énergie (LHE) d'un ATP.



- **La SEULE étape réversible** : Elle est catalysée par une enzyme ubiquitaire (partout présente) : la **phosphoglucomutase**.
- Cette enzyme déplace le phosphate (P), sur le glucose, du carbone **6** (d'où **G6P**) au carbone **1** pour obtenir le glucose 1 phosphate (**G1P**).

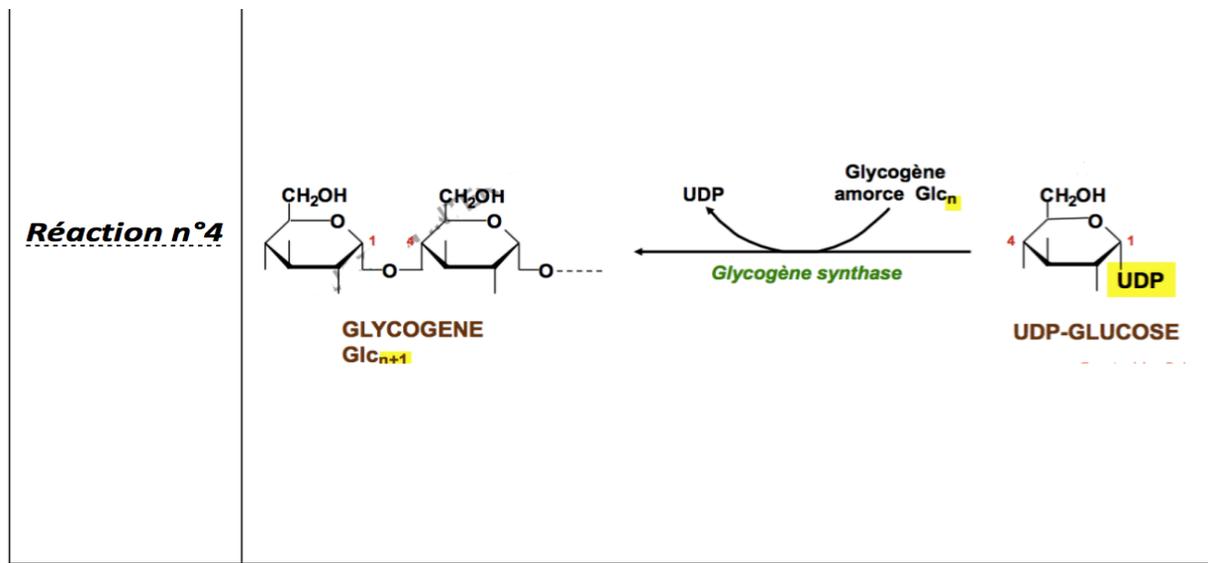


- C'est une réaction **irréversible** permettant la transformation du **G1P** en **UDP glucose**, grâce à l'**UDP- glucoypyrophosphorylase**.
- On consomme 1 UTP et des réactions vont casser les Pi au niveau de celui-ci. (*schéma explicatif hors programme*).

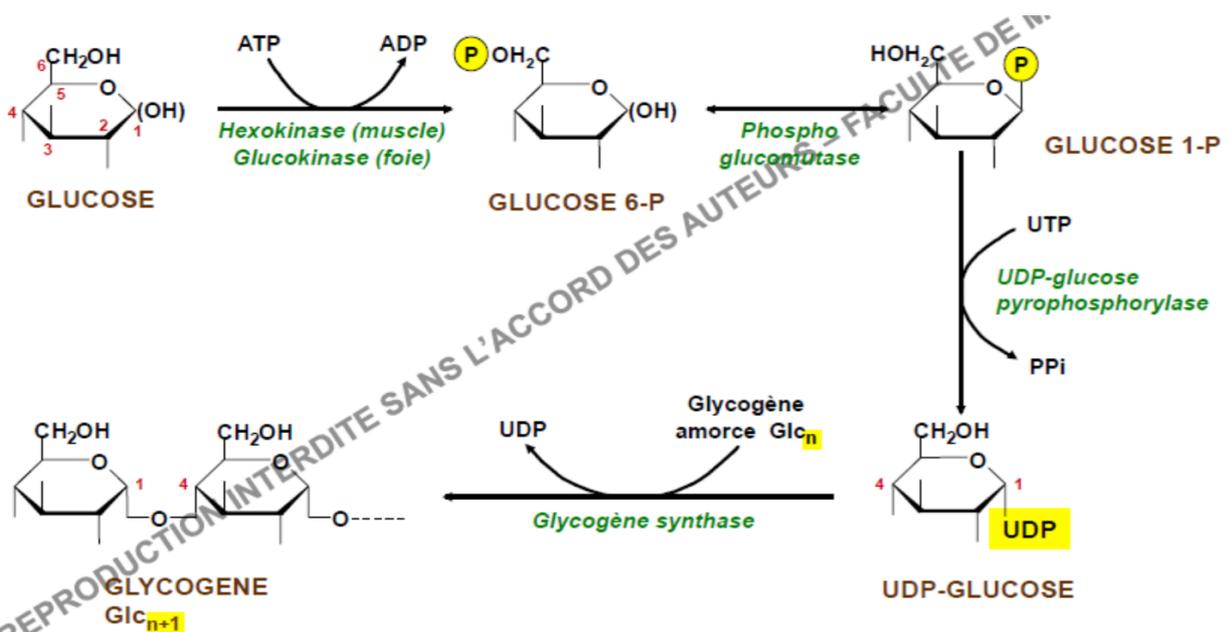


➤ On libère alors:

- **1 UDP** qui se fixe sur le G1P pour obtenir l'UDP-glucose.
- **1 P_{Pi}** qui sera transformé en 2 phosphates inorganiques (P_i) via la **pyrophosphatase** (rendant la réaction irréversible).



- L'UDP glucose (formé par l'**UDP glucose pyrophosphorylase**) est ensuite rajouté à une **amorce de glycogène** à n résidus de glucose.
- Cette réaction est catalysée par la **glycogène synthase (GS)** qui crée des **liaisons alpha (1->4)**. On est donc dans une élongation **LINEAIRE** d'une chaîne de glycogène
- La libération de l'UDP (uridine di-phosphate) par la **GS** permet d'obtenir un glycogène ayant un nombre (n+1) de résidus **glucose (pas UDP glucose)**.
- L'UDP va ensuite être pris en charge par la **Nucléoside di-P kinase** qui consomme 1 ATP pour redonner 1 UTP. En effet, l'UTP est une molécule, plutôt **rare** dans l'organisme et à **haut potentiel énergétique**, qui permet le transport des oses tout en les activant.



III. INITIATION D'UNE NOUVELLE MOLECULE DE GLYCOGENE

RAPPEL : glycogène = polymère de glucose

ATTENTION: La **GS (glycogène synthase)** ne sera **PAS** capable de **ramifier** le glucose (la formation des liaisons alpha (1→6) revient à l'**ENZYME BRANCHANTE**): elle synthétise **SEULEMENT** des liaisons alpha (1→4).

Cette enzyme ajoute des résidus glucose grâce à une AMORCE mais si on **veut INITIER le glycogène**, le point de départ sera la **GLYCOGENINE** (fixée à l'extrémité REDUCTRICE du glycogène).

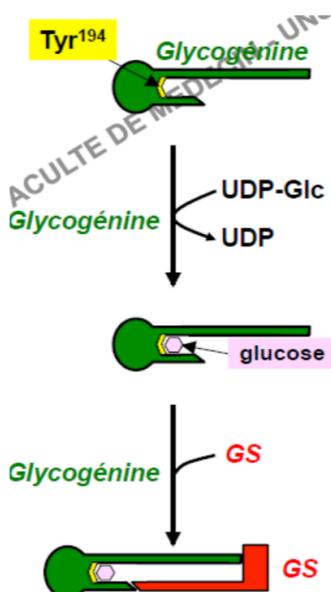
➤ **Comment initier ce glycogène ?**

- **LA GLYCOGENINE:** est une protéine de **37kD**, possédant une activité **glycosyltransférase**. Elle **amorce** la synthèse de glycogène par un site d'ancrage au niveau de sa tyrosine.
- **ROLE DE LA GLYCOGENINE:** Elle permet de transférer le 1^{er} résidu glucose d'un UDP-glucose sur sa **Tyr194**. La fixation du glucose sur la tyrosine (**Tyr194**) s'effectue au niveau du **C1 réducteur** du glucose.

NB: elle n'a pas besoin d'autres enzymes. Elle a une **activité intrinsèque** qui lui permet de faire la **liaison alpha (1→4)** fixant le **premier** résidu glucose. Par la suite, on aura l'action conjointe de la **GS** (pour une élongation linéaire) et de **l'enzyme branchante** (pour les ramifications).

➤ **Comment ramifier tout ça ?**

- **L'ENZYME BRANCHANTE :** transfère une partie de la molécule de glycogène sur une autre chaîne par des **liaisons alpha (1→6)**. Elle a une double activité : **glycosyltransférase et amylotransglycolase**.

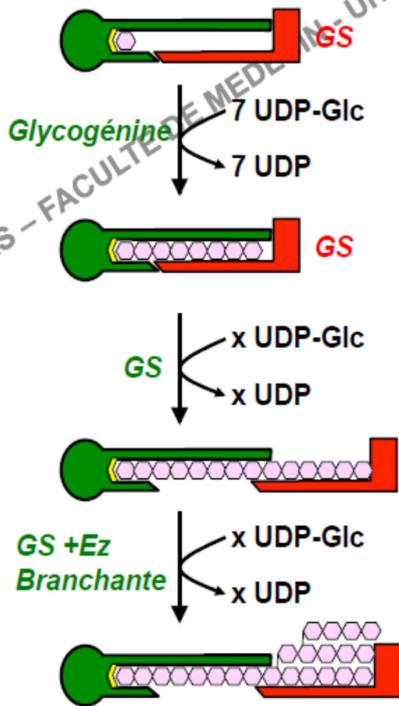


- Une fois le premier résidu glucose fixé, la **GS** vient se fixer à son tour à la glycogénine.

- **ATTENTION :** MALGRE SA FIXATION, LA **GS** RESTE **INACTIVE** EN ATTENDANT QUE LA **GLYCOGENINE** LIE AU **TOTAL 8 RESIDUS GLUCOSE** (cad le premier résidu lié à sa tyrosine + 7 résidus supplémentaires).

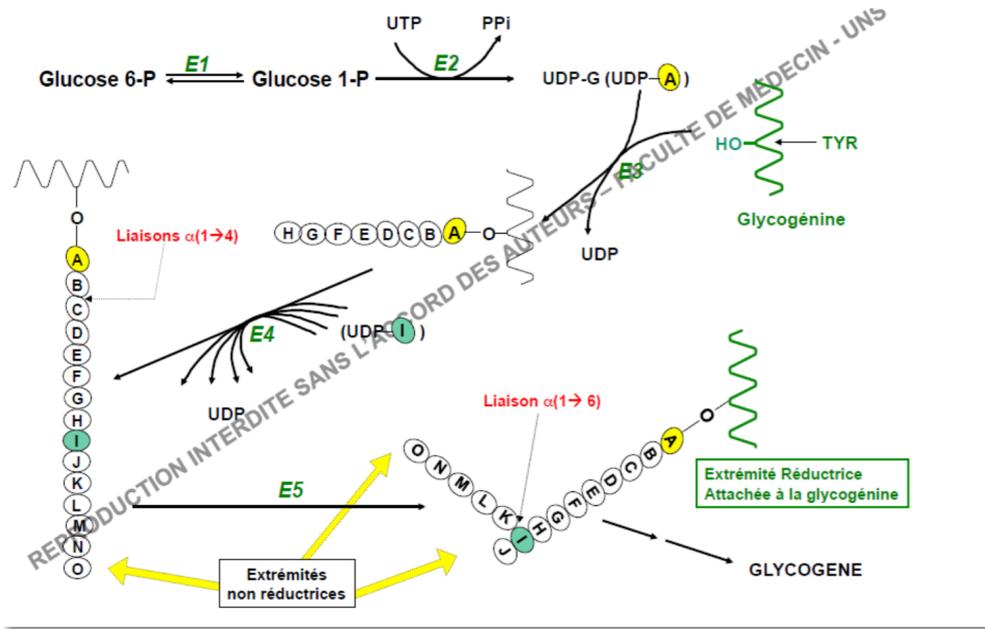
Par conséquent, les **7 résidus supplémentaires** sont additionnés par la **GLYCOGENINE** à partir de l'UDP-glucose (donc consommation de 7 UDP-glucose).

- NB: Chaque glucose ajouté provient d'un **UDP-glucose**.



- Dès que la glycogénine a assemblé **8 résidus glucose** (donc glycogène à 8 glucoses), la **GLYCOGENE SYNTHASE** succède à la glycogénine en prolongeant la **chaîne principale** via des **liaisons alpha (1->4)** et en s'éloignant de la glycogénine.
- **L'ENZYME BRANCHANTE** prend le relai afin de rajouter les **ramifications alpha (1->6)**.
- A la fin de la synthèse, la **GS** et l'**Enzyme Branchante** se **dissocient** de la structure du glycogène **MAIS la Glycogénine** reste **attachée au 1er résidu glucose**.
- Toujours qu'une **seule** extrémité **réductrice** rattachée à la glycogénine.

RECAP



Récap des enzymes impliquées dans la glycogénogénèse (correspondent à celles sur le schéma)

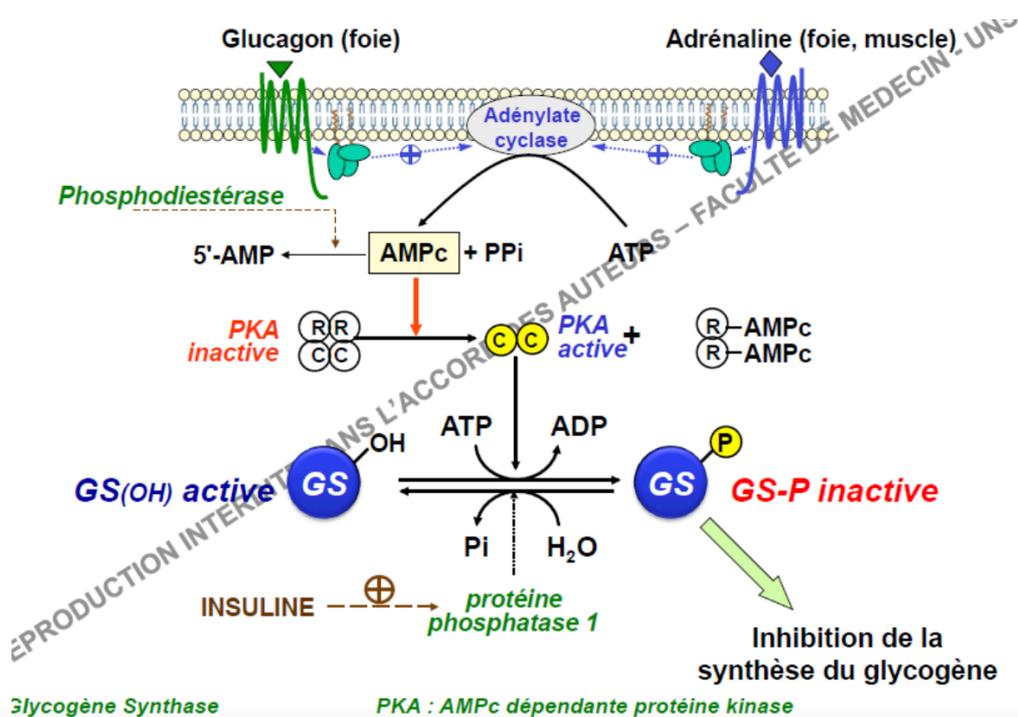
- E1 : Phosphoglucomutase
- E2 : UDP-glucose pyrophosphorylase
- E3 : Glycogénine (glycogène initiateur synthase ; protéine - tyrosyl - glycosyl transférase)
- E4 : glycogène synthase
- E5 : glucosyl (4;6) transférase
- Amylo (1->4 ; 1->6) transglycosylase (qui peut transformer des liaisons 1 ;4 en 1 ;6)
- Enzyme branchante

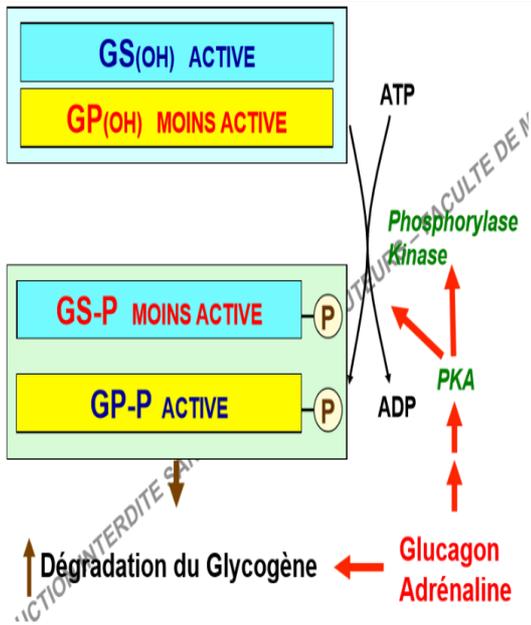
IV. REGULATION DE LA GLYCOGENOGENESE (GGG)

NB : la SEULE régulation sera au niveau de la **GS** par **COVALENCE & ALLOSTERIE**.

a) REGULATION COVALENTE

- Les régulateurs sont :
 - le **GLUCAGON** **UNIQUEMENT** FOIE
 - l'**INSULINE** pour FOIE & MUSCLE
 - l'**ADRENALINE** majoritairement MUSCLE
 - Cette régulation a lieu à la fois dans le **FOIE & le MUSCLE**.
 - Elle passe par la (dé)phosphorylation.
 - **ADRENALINE & GLUCAGON** (présents en post-absorptif)
1. L'adrénaline (muscle) & le glucagon (foie) se fixent sur des récepteurs membranaires.
 2. Activation de l'**Adénylate Cyclase** (attention piège fréquent avec adénylate kinase) qui produit de l'**AMPc** ou **AMPcyclique** (\neq AMP), à partir ATP.
 3. L'AMPc active la **PKA** (Protéine Kinase AMPc dépendante) en se fixant sur ses sous unités régulatrices (ce qui libère ses sous unités catalytiques).
 4. La PKA **phosphoryle** la **GS** (et la **Glycogène phosphorylase** voir glycogénolyse) car c'est **1 KINASE**
 5. **Phosphorylation GS = INACTIVATION = INHIBITION GGG/synthèse de glycogène** = on ne veut **pas** stocker le glucose sous forme de **glycogène** puisqu'on est en période d'effort ou de jeûne. C'est logique puisque le glucagon & l'adrénaline sont **HYPERglycémiantes**.





- Pour augmenter la dégradation du glycogène, le Glucagon et l'Adrénaline ont également une action sur la **Glycogène Phosphorylase** (GP → voir glyco-génolyse GGL).
- En réalité, la PKA va d'abord activer la **phosphorylase kinase**. C'est cette dernière qui phosphoryle à la fois la GS et la GP.
- A la différence de la GS, la **GP phosphorylée est active = activation glyco-génolyse = dégradation glycogène**.

RECAP: il y a un effet **antagoniste** afin de maintenir la **réciprocité** des 2 voies.

-GS phosphorylée=

INACTIVATION=INHIBITION GGG

-GS non phosphorylée= **ACTIVATION**= GGG

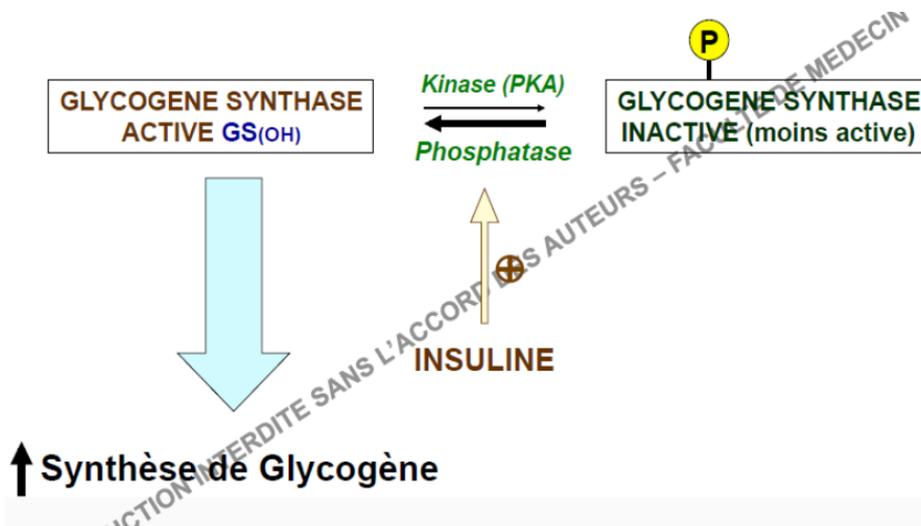
-GP phosphorylée= **ACTIVATION**= GGL

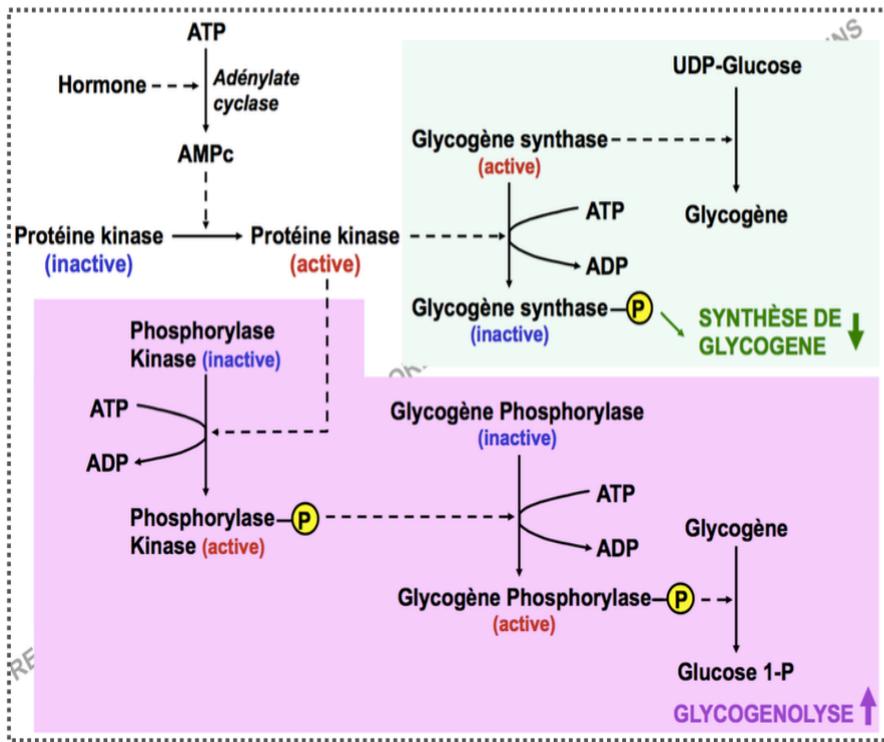
-GP non phosphorylée=

INACTIVATION=INHIBITION GGL

➤ INSULINE (présente en période post-prandiale)

1. Fixation de l'Insuline sur son récepteur.
2. Activation de la **PP1 (protéine phosphatase 1)** qui va aller dégrader son propre inhibiteur (=inhibiteur 1 normalement induit par le Glucagon)
3. **DEPHOSPHORYLATION GS** (car phosphatase) = **ACTIVATION GS** = **ACTIVATION GGG** (on a aussi des phosphodiesterases qui diminuent la concentration en AMPc et donc le signal activant la PKA).





b) REGULATION ALLOSTERIQUE

- Cette régulation passe par des **EFFECTEURS** dits allostériques qui activent ou inhibent des enzymes.
- La **GGL** sera régulée par allostérie qu'au niveau de la GS et uniquement dans le **MUSCLE** contrairement à la **GGL** (la GP est régulée au niveau du FOIE & MUSCLE).
- Dans le MUSCLE: le **Glucose 6 Phosphate ACTIVE** la **GS** et donc la **GGL**.

