

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)

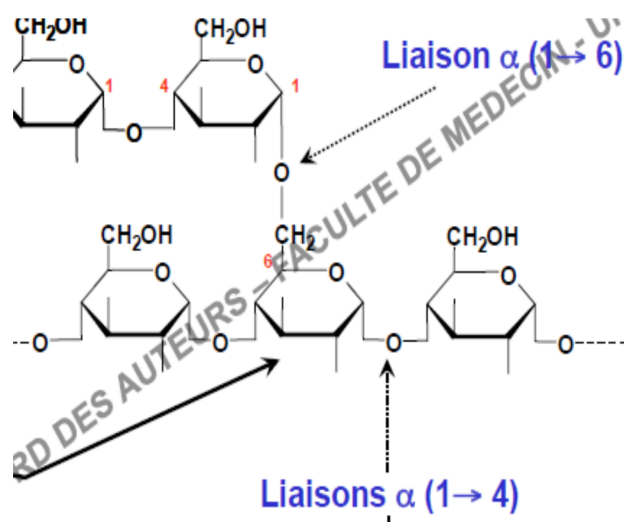
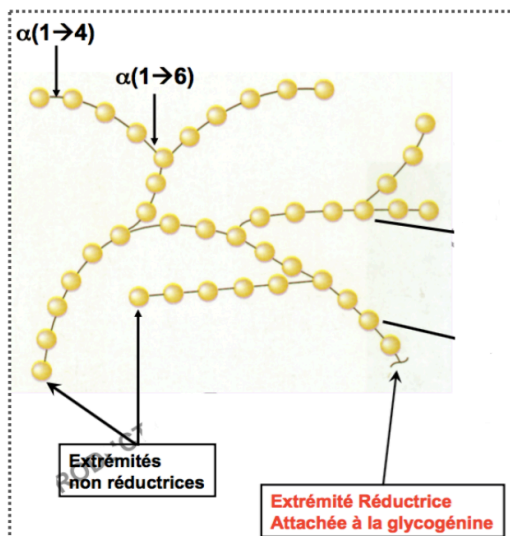
- o **Le muscle** : stockant ~400g de glycogène (ce qui correspond à 1 à 2 % du poids total du muscle)

- **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 :**

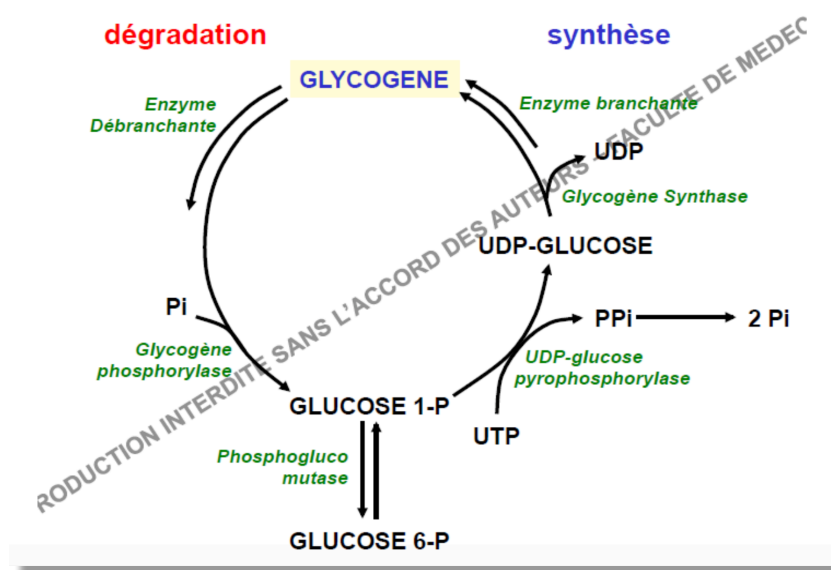
ATTENTION IL DIFFERE SELON SA LOCALISATION :

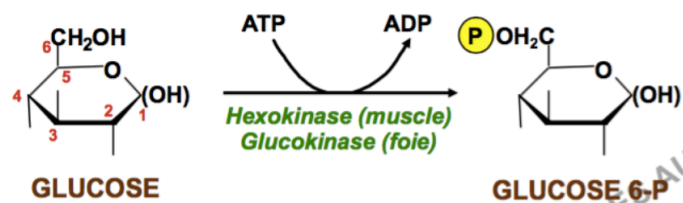
- o Dans le **foie** : il sert à maintenir la **glycémie** pendant les 1ères heures de jeûne
- o Dans le **muscle** : il fournit de **l'énergie** lors des contractions dans les 30 premières minutes d'effort ou pendant 1 à 2 jours au repos.

- **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 ».

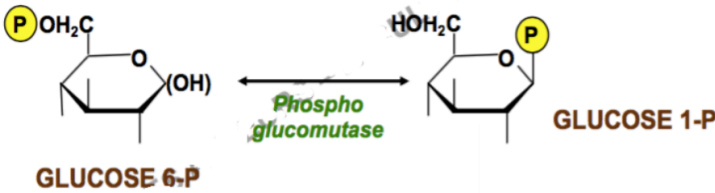
II. GLYCOGENOGENESE

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

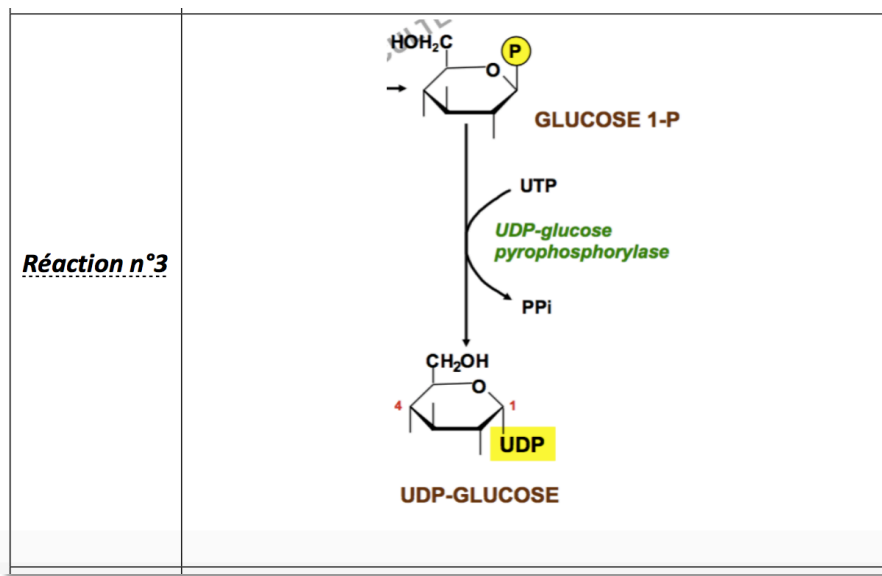


<p>Réaction n°1</p>	 <p>GLUCOSE → GLUCOSE 6-P</p> <p>Enzymes: Hexokinase (muscle), Glucokinase (foie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Enzyme commune à la GGL ♦ Le G6P est bien un carrefour métabolique car il pourra s'engager dans la GL, la glycogénogénèse, la voie des PP en fonction des besoins cellulaires
----------------------------	---	--

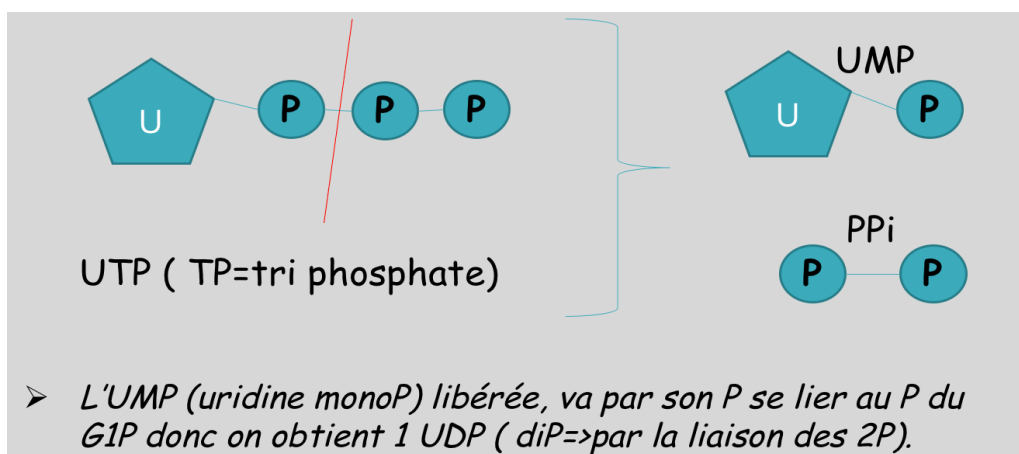
- **HEXOKINASE** dans le **MUSCLE** et **GLUCOKINASE** dans le **FOIE** ; même action mais deux enzymes différentes (++)
- On phosphoryle le glucose grâce à une -kinase pour obtenir du **glucose 6 phosphate** (G6P).
- C'est une réaction **irréversible**.
- Consommation d'1 liaison haute en énergie (LHE)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

Réaction n°2	 <p>GLUCOSE 6-P $\xrightleftharpoons{\text{Phosphoglucomutase}}$ GLUCOSE 1-P</p>	<p>♦ Réaction réversible qui est commune avec la GGL catalysée par la Phosphoglucomutase</p>
---------------------	---	--

- 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 G**6**P) au carbone **1** pour obtenir le glucose 1 phosphate (G**1**P).

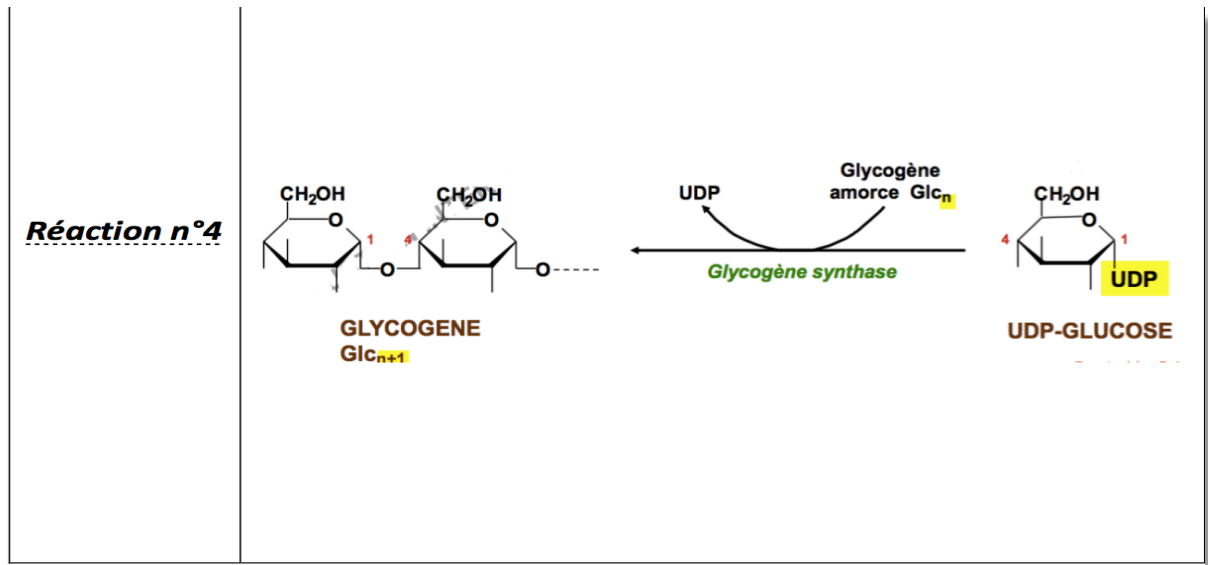


- C'est une réaction **irréversible** permettant la transformation du G1P en **UDP glucose**, grâce à l'**UDP- glucopyrophosphorylase**.
- On consomme 1 UTP et des réactions vont casser les Pi au niveau de celui-ci. (*schéma explicatif hors programme*).

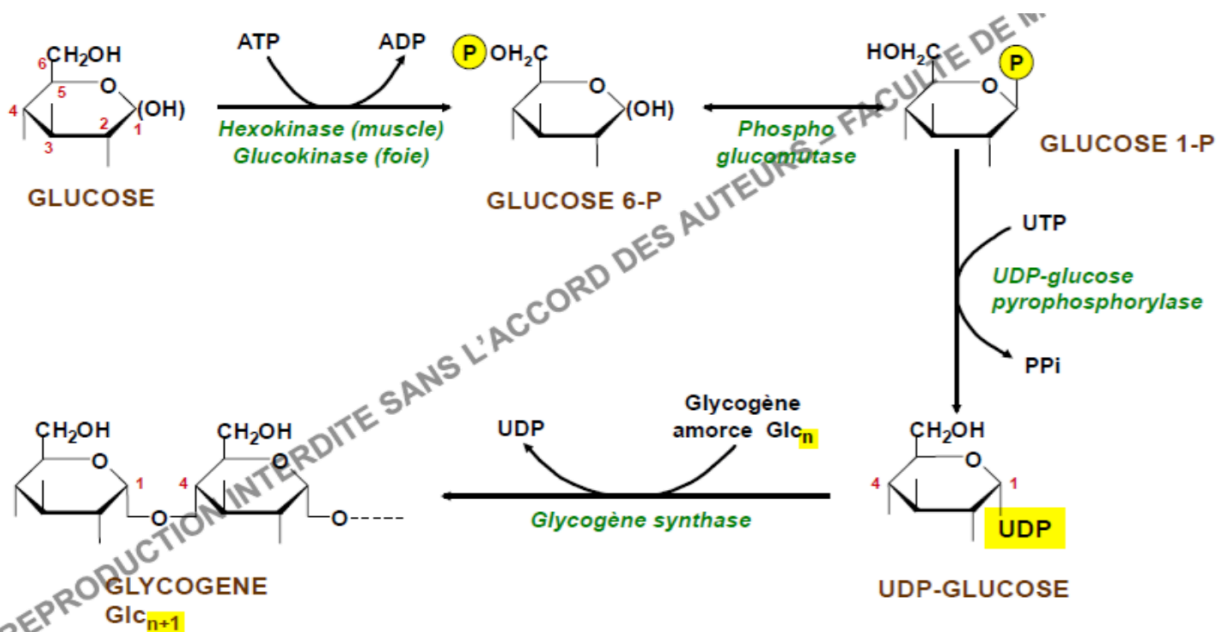


➤ On libère alors:

- **1 UDP** qui se fixe sur le G1P pour obtenir l'UDP-glucose.
- **1 PPi** qui sera transformé en 2 phosphates inorganiques (Pi) 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).

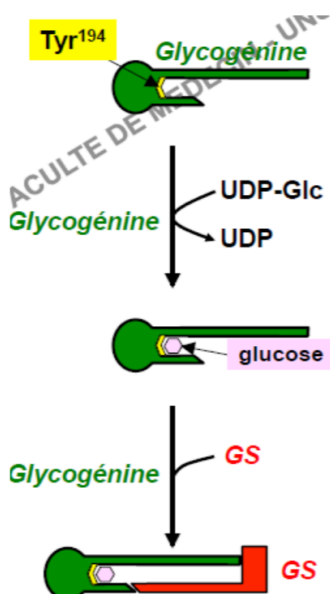
➤ Comment initier ce glycogène ?

- **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 : glucosyltransférase et amylotransglycolase.

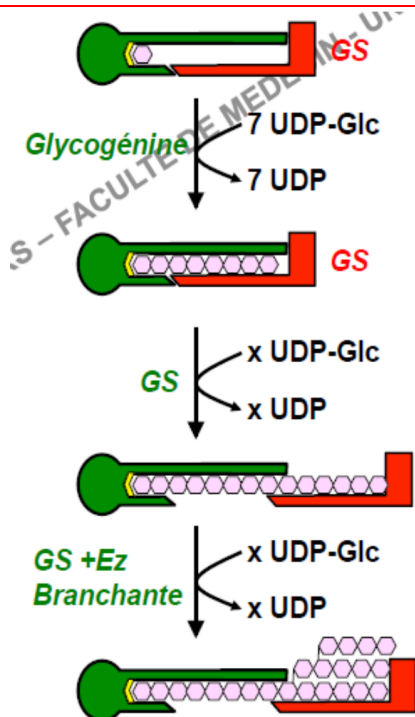


- Une fois le premier résidu glucose fixé, la **GS** vient se fixer à son tour à la glycogénine.

- **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).

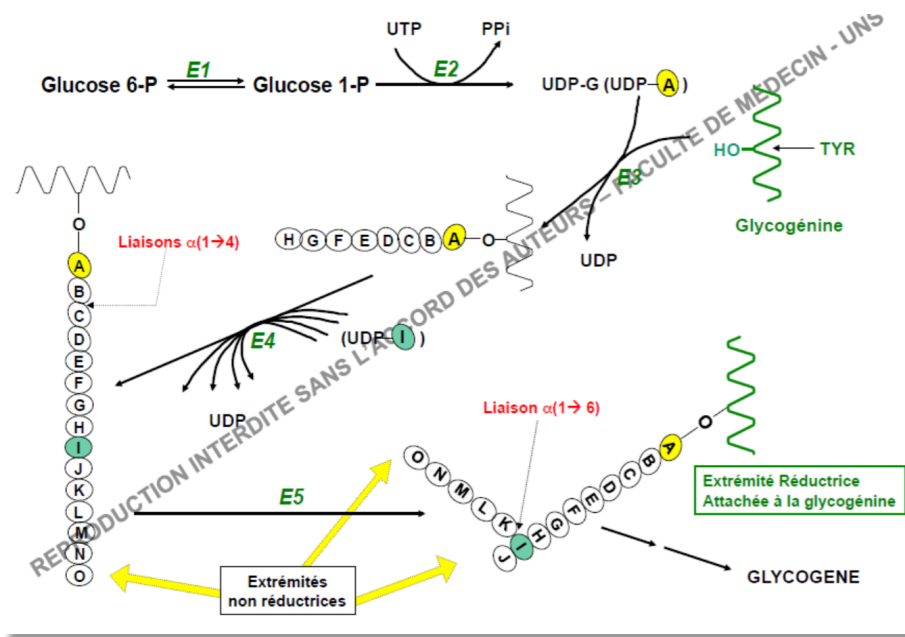
Par conséquent, les **7 résidus supplémentaires** sont additionnés par la **GLYCOGENINE** à partir de l'UDP-glucose (donc consommation de 7 UDP-glucose).

- 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 \rightarrow 4 ; 1 \rightarrow 6) transglycosylase (qui peut transformer des liaisons 1 : 4 en 1 : 6)

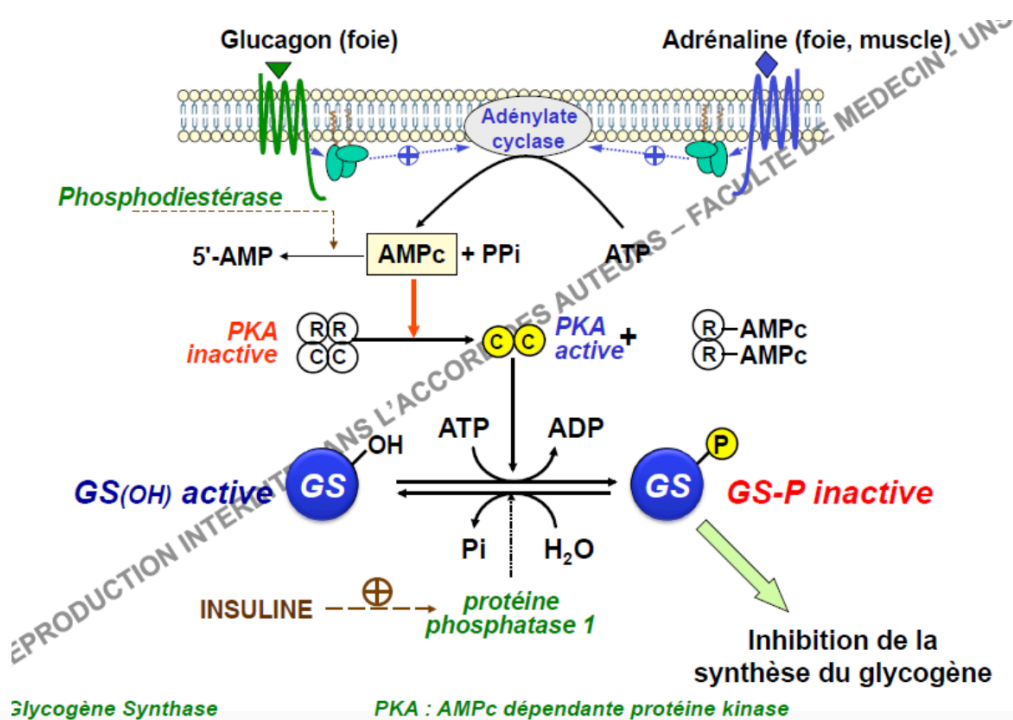
Enzyme branchante

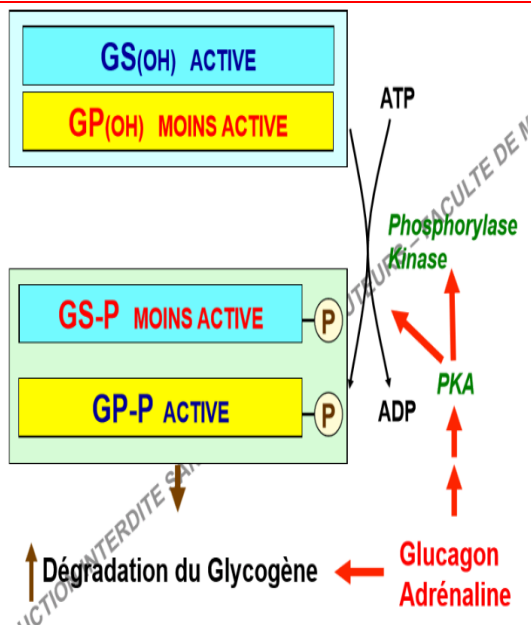
IV. REGULATION DE LA GLYCOGENOGENESE (GGG)

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 glycolyse 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 glycolyse** = **dégradation glycolyse**.

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

-GS phosphorylée=

INACTIVATION=INHIBITION GGL

-GS non phosphorylée= **ACTIVATION**= GGL

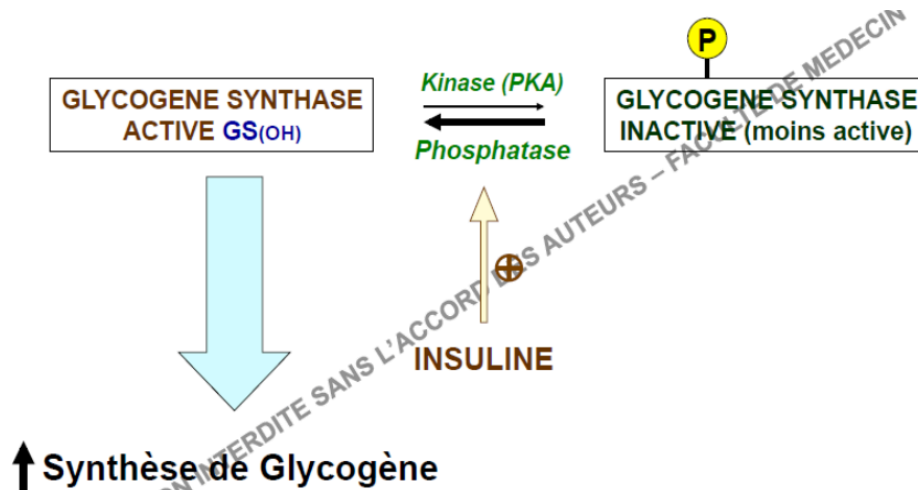
-GP phosphorylée= **ACTIVATION**= GGL

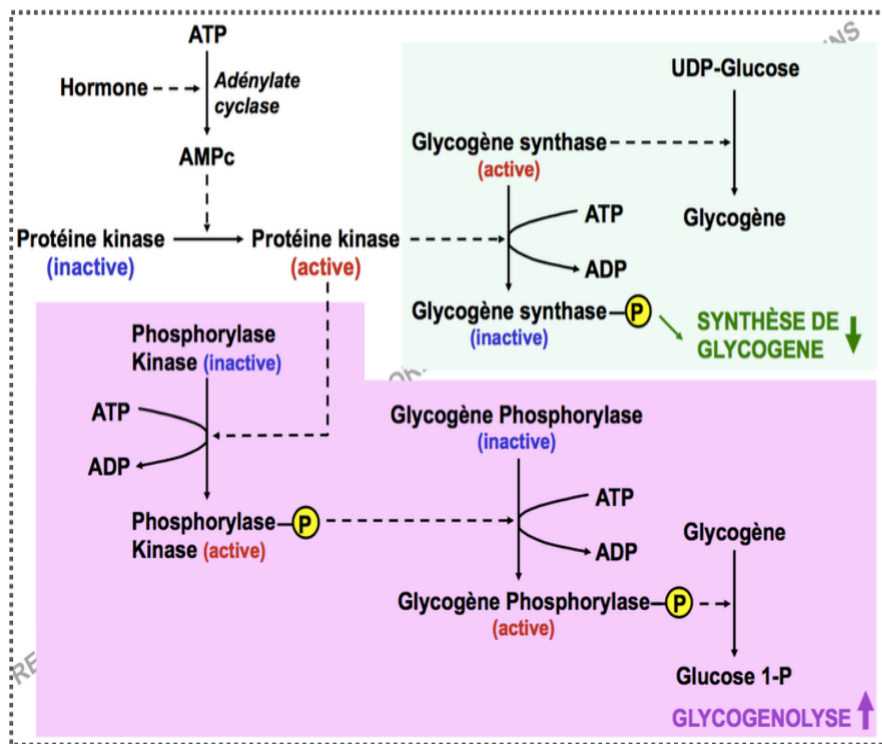
-GP non phosphorylée=

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 GGL** (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**.

