

FACULTE DE MEDECINE DE CONSTANTINE

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

METABOLISME DU GLYCOGENE

PAR DR N. KOUIDER

PLAN

I/ INTRODUCTION

II/ INTERET BIOMEDICAL

III/ GLYCOGENOSYNTHESE

1/ ISOMERISATION DU G6P EN G1P

2/ FORMATION DE L'UDP GLUCOSE

3/ BIOSYNTHESE DES CHAINES LINEAIRES

4/ FORMATION DES RAMIFICATIONS DU GLYCOGENE

IV/ GLYCOGENOLYSE

1/ SEQUENCES DES REACTIONS ENZYMATIQUES

a/ PHOSPHOROLYSE DU GLYCOGENE

b/ ACTION DE LA GLYCOSYL TRANSFERASE

c/ ACTION DE L'ENZYME DEBRANCHANTE

2/ DEGRADATION LYSOSOMALE DU GLYCOGENE

V/ REGULATION DU METABOLISME DU GLYCOGENE

VI/ PATHOLOGIES LIEES AU METABOLISME DU GLYCOGENE

Métabolisme du glycogène

Objectifs :

- Connaitre les différentes étapes enzymatiques de la dégradation et de la synthèse du glycogène.
- Faire la différence entre les hormones stimulant la dégradation ou le catabolisme (glucagon, adrénaline) et la principale hormone d'anabolisme (insuline).
- Apprendre les réactions en cascade initiées par ces deux types d'hormones qui sont à l'origine de la régulation de l'utilisation ou du stockage du glycogène.

I/ Introduction :

Le glycogène, polysaccharide homogène, est la principale forme de mise en réserve des glucides chez les animaux et il correspond à l'amidon des végétaux. Dans l'ensemble, le corps humain peut emmagasiner environ 400 g de glucose (jusqu'à 50000 unités de glucose), essentiellement sous forme de glycogène. Toutes les cellules de l'organisme ont la faculté de synthétiser et de dégrader du glycogène, mais leur capacité de stockage est limitée. Deux tissus seulement ont des réserves importantes dans l'organisme :

- Le foie qui sert à alimenter en permanence le sang en glucose et indirectement les organes qui consomment obligatoirement du glucose à savoir le cerveau et les globules rouges. Le foie possède la plus forte concentration de glycogène dans l'organisme (100mg/gde foie)
- Les muscles qui ne stockent le glycogène que pour leur fonctionnement.

Le glycogène est présent dans le cytosol sous forme de granules qui contiennent les enzymes qui catalysent sa synthèse, sa dégradation et sa régulation.

II/ Intérêt biomédical :

Le glycogène hépatique sert donc davantage à l'emmagasinage et à l'exportation d'unités de glucose pour le maintien de la glycémie, particulièrement entre les repas. Après un jeûne de 12 à 18 heures, le foie est pratiquement vidé de son glycogène.

Le glycogène musculaire ne disparaît de façon importante qu'après un exercice physique vigoureux et prolongé.

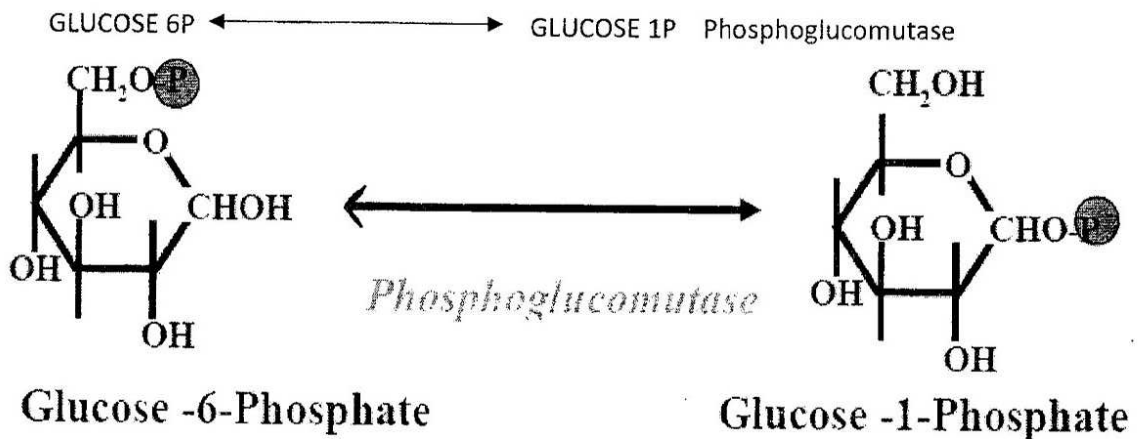
Un déficit du métabolisme du glycogène pose un réel problème à l'organisme. Pour chacune des enzymes, on connaît un déficit qui entraîne une maladie héréditaire appelée glycogénose.

III/ SYNTHÈSE DU GLYCOGÈNE OU GLYCOGÉNOGENOSYNTHESE :

La synthèse du glycogène a pour but la mise en réserve dans le foie d'une partie du glucose excédentaire à l'issue d'une alimentation riche en glucides et dans les muscles la régénération du stock glycogénique dont une fraction a été consommée par une activité physique. La synthèse du glycogène se déroule essentiellement dans le foie et dans le muscle. L'enzyme principale est la glycogène synthétase et le précurseur est le G6P.

1/ Isomérisation du G6P en G1P :

L'enzyme qui catalyse cette réaction est la phosphoglucomutase

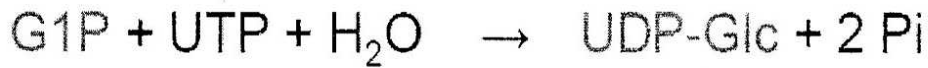
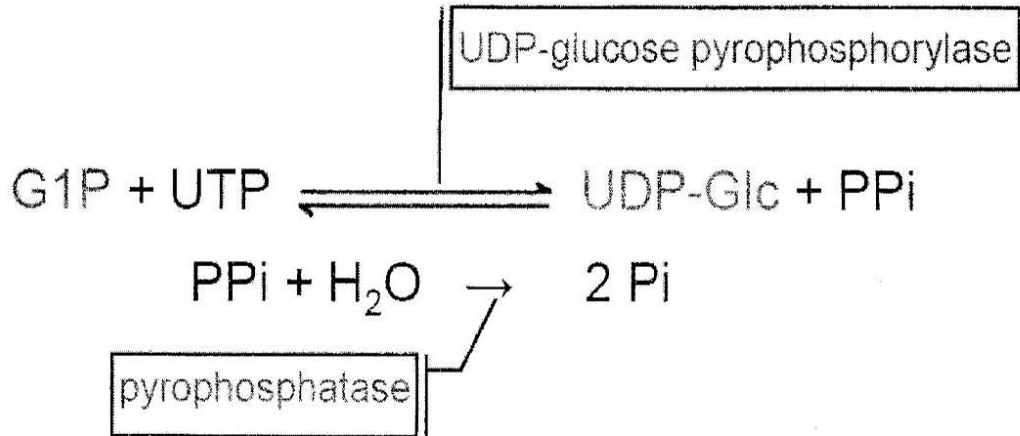


2/ Formation de l'UDP glucose :

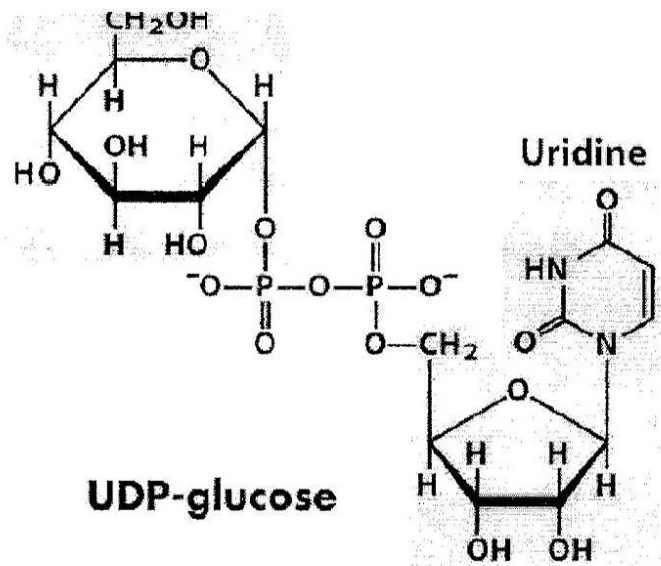
Le glucose 1P réagit ensuite avec l'uridine triphosphate (UTP) pour former un nucléotide activé, l'uridine diphosphate glucose (UDPG). Cette réaction a lieu grâce à l'UDP glucose pyrophosphorylase. L'enzyme détache du pyrophosphate (PPi) de l'UTP et l'UMP produit se lie par son phosphate restant au phosphate du glucose 1P pour former l'UDP glucose.



Synthèse de l'UDP-glucose (étape 3)



L'UDP-glucose : Uridine
DiPhosphate Glucose



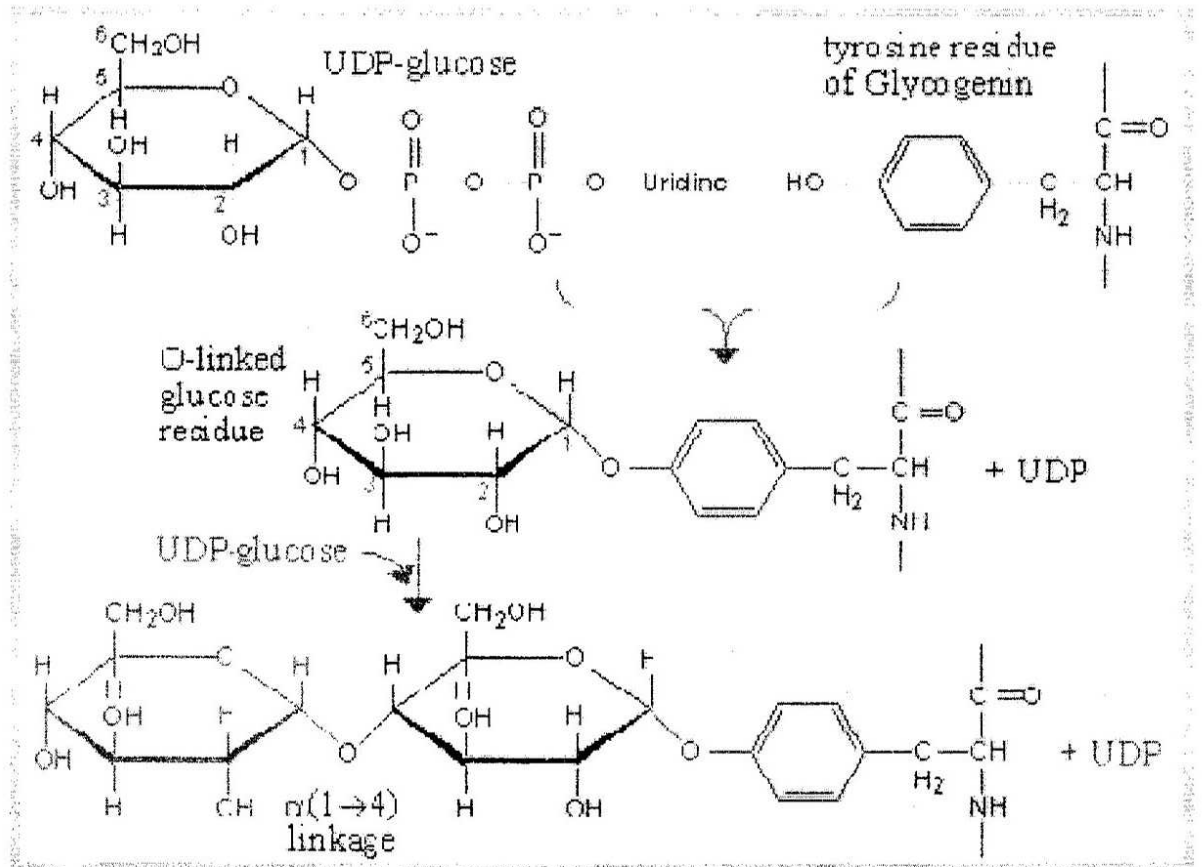
Cette réaction est suivie de l'hydrolyse du pyrophosphate inorganique par une pyrophosphatase qui dirige la réaction du côté droit de l'équation.

3/ Biosynthèse des chaînes linéaires :

❖ **Synthèse d'une amorce pour initier la synthèse du glycogène :**

La biosynthèse des chaînes linéaires a lieu grâce à l'action de la glycogène synthétase. Cependant cette enzyme ne peut initier la synthèse du glycogène à partir du glucose. Il faut une amorce qui peut être obtenue 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. Grâce à son activité endogène glucoyl transférase, la glycogénine qui est une protéine cytoplasmique, transfère une première molécule de glucose de l'UDP glucose vers un résidu tyrosyl de sa chaîne polypeptidique. La glycogénine y rajoute des résidus de glucose supplémentaires, reliés par des liaisons glycosidiques $\alpha 1 \longrightarrow 4$, jusqu'au moment où une chaîne d'amorçage d'une longueur de huit résidus environ est obtenue.



❖ **Elongation de la chaîne par la glycogène synthétase :**

L'élongation de la chaîne est assurée par la glycogène synthétase qui transfère le résidu glycosyl de l'UDPG à l'extrémité non réductrice de l'amorce ou du glycogène en élongation (le C1 du glucose activé de l'UDPG crée une liaison glycosidique avec le C4 d'un résidu de glucose terminal de l'amorce ou du glycogène) et réalise de façon séquentielle la liaison $\alpha(1-4)$ suivant la réaction suivante :

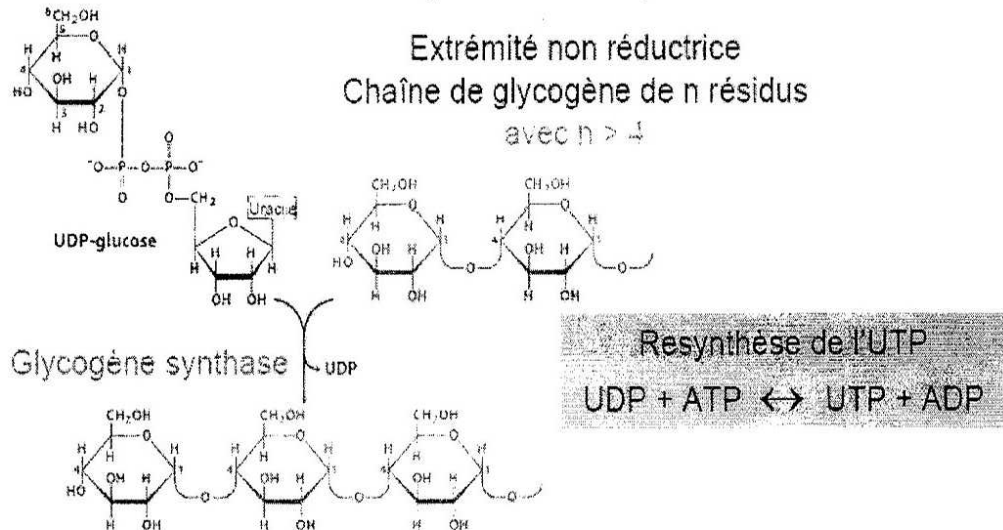


L'UDP est reconverti ensuite en UTP par une nucléoside diphosphate kinase en présence d'ATP



Elongation (étape 5)

La glycogène synthase (transférane) transfère le radical glucosyl de l'UDP-Glucose sur le C4 d'un glucose appartenant à une chaîne d'au moins 4 résidus glucose unis par des liaisons 1-4.



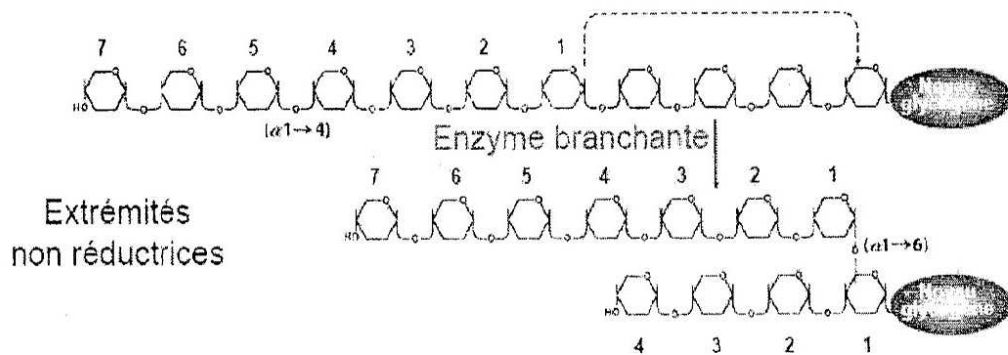
Nouvelle extrémité non réductrice : chaîne de glycogène $n + 1$

4/ Formation des ramifications du glycogène :

Lorsqu'une chaîne s'est allongée d'un minimum de 11 résidus de glucose, une deuxième enzyme, l'enzyme branchante, transfère alors une partie de la chaîne α ($1 \rightarrow 4$) (longueur minimale de 6 résidus de glucose) de l'extrémité non réductrice de la chaîne, à une chaîne voisine par une liaison α ($1 \rightarrow 6$), établissant ainsi un point de ramification dans la molécule. Ceci va donner au glycogène une structure fortement ramifiée ce qui accroît le nombre d'extrémités non réductrices et lui assure une solubilité très grande.

Formation des branchements (étape 6)

Les branchements 1-6 se font grâce à une transférase : l'enzyme branchante (l'amylo1,4-1,6 transglucosylase). Elle coupe une liaison 1-4 de façon à libérer un fragment comportant au moins 7 glucosyls sur un fragment comportant au moins 11 résidus et le transfère sur le C6 d'un glucose de la chaîne.



IV/ Dégradation du glycogène ou glycogénolyse :

L'enzyme principale de la dégradation du glycogène (hépatique et musculaire) est la glycogène phosphorylase qui libère des molécules de G1P et une dextrine limite. Deux autres enzymes interviennent dans la conversion complète du glycogène en G6P : ce sont une glycosyl transférase et une $\alpha(1,6)$ glucosidase ou enzyme débranchante. Seul le foie peut transformer le G6P en glucose.

1/ Séquence des réactions enzymatiques :

a/ Phosphorolyse du glycogène :

La phosphorolyse proprement dite est catalysée par la glycogène phosphorylase qui 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 l'ATP, en donnant du G1P. La phosphorolyse est répétée de façon séquentielle sur le glycogène jusqu'à la rencontre de 4 résidus glycosyls sur chaque chaîne avant la liaison $\alpha(1-6)$. La structure résiduelle dont l'action des phosphorylases est ainsi limitée par des branchements est appelée dextrine limite, résistant à l'action plus poussée de la phosphorylase.

b/ Action de la glycosyl transférase :

La glycosyl transférase intervient sur la dextrine limite en enlevant sur chaque chaîne un oligoside formé de 3 résidus de glucose pour aller allonger une autre chaîne de la dextrine limite permettant ainsi la reprise de la phosphorolyse. Après l'action de cette enzyme il demeure à la place de la chaîne latérale un glucose lié par la liaison α (1-6).

c/ Action de l'enzyme débranchante (ou α (1-6) glucosidase) :

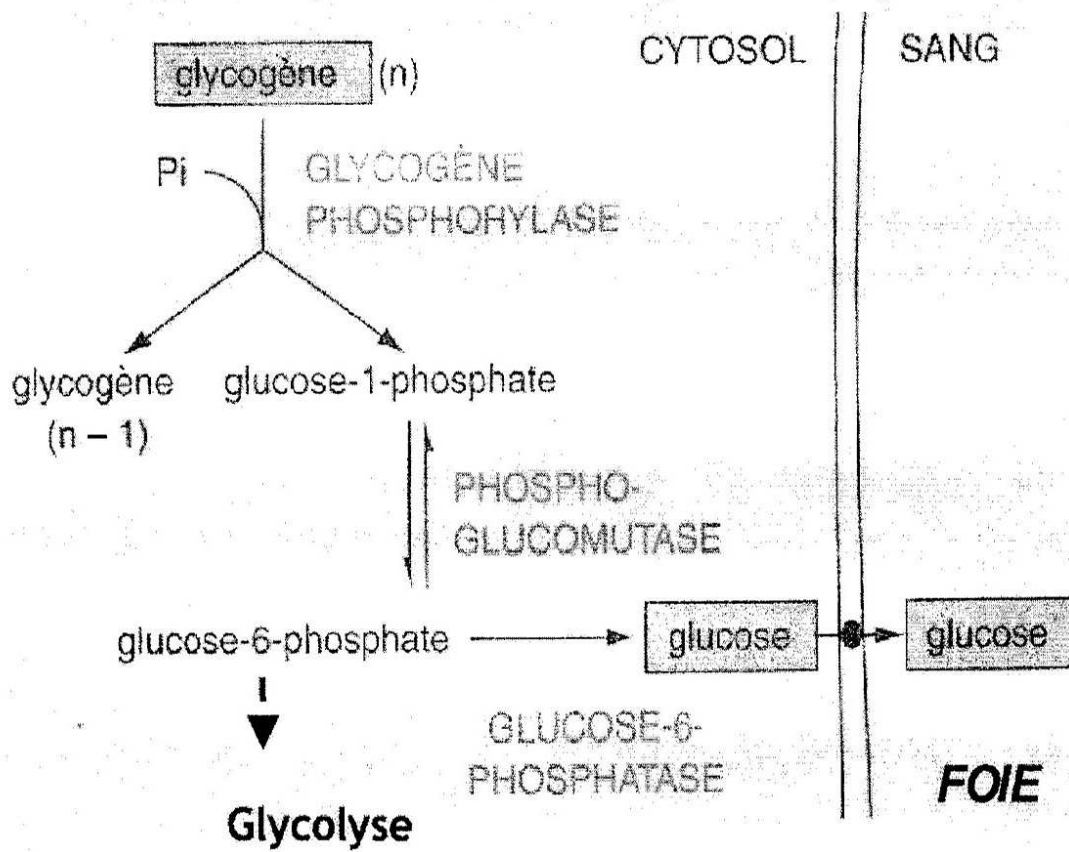
Une enzyme débranchante hydrolyse les résidus de glucose reliés par la liaison α (1-6) et libère les molécules de glucose.

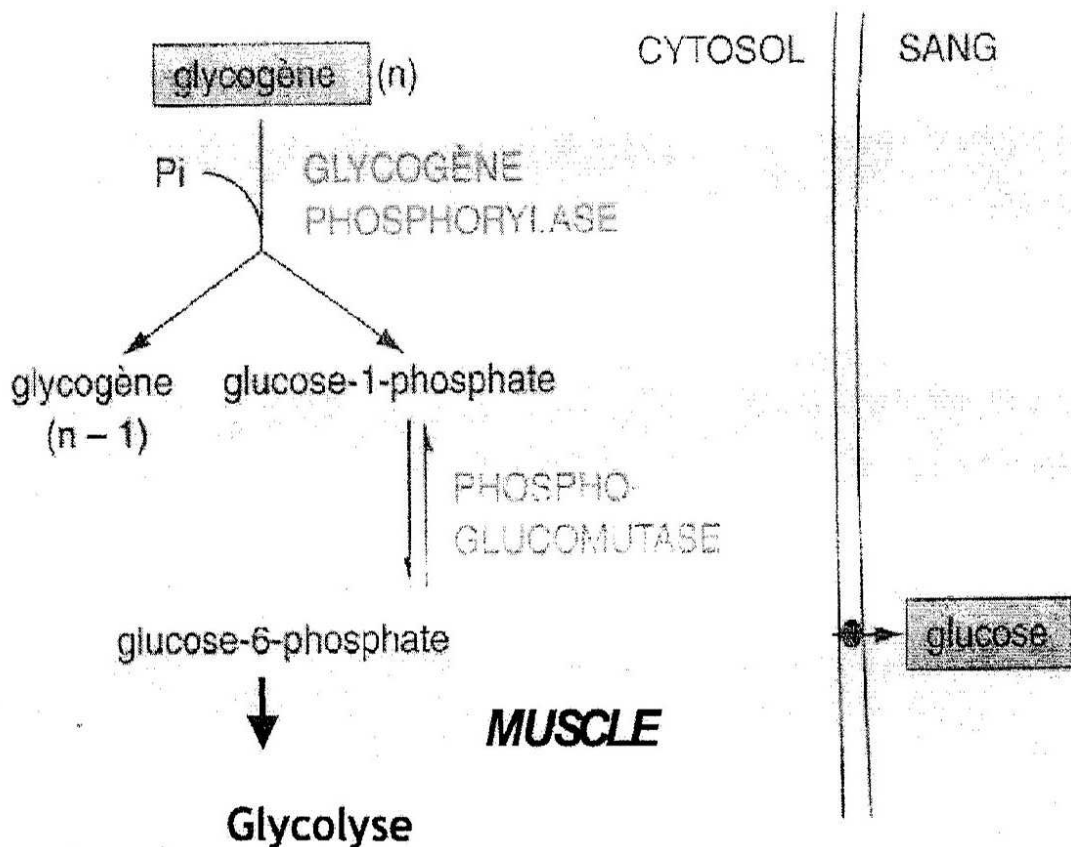
Après l'action de ces 3 enzymes le glycogène libère essentiellement du G1P (par phosphorolyse) et une faible quantité de glucose (par hydrolyse). Le G1P est isomérisé en G6P par la phosphoglucomutase. Le G6P peut entrer dans la glycolyse dans le foie et dans le muscle. Mais l'objectif de la dégradation du glycogène hépatique est avant tout le maintien de la glycémie. Pour cela seul le foie possède la glucose 6 phosphatase permettant l'hydrolyse du G6P en glucose et la libération de ce dernier dans le sang. Les deux réactions catalysées sont les suivantes :



2/ Dégradation lysosomale du glycogène :

Une faible quantité de glycogène est dégradée par une α (1-4) glucosidase lysosomale. Le rôle de cette dégradation est inconnu. Cependant une déficience en cette enzyme provoque une accumulation du glycogène dans les vacuoles, et constitue une maladie du stockage du glycogène (glycogénose du type II ou maladie de POMPE).





V/ Régulation du métabolisme du glycogène :

Le but de cette régulation est :

- De stocker le glucose sous forme de glycogène dans le foie et dans le muscle, en période post-prandiale.
- De libérer le glucose dans le foie pour le redistribuer aux tissus consommateurs, en période de jeûne.
- De libérer le glucose pour l'utiliser sur place pour la production d'énergie dans le muscle, en période d'activité.

Le métabolisme du glycogène fait partie intégrante du métabolisme énergétique. Il est sous contrôle hormonal. L'adrénaline et le glucagon dirigent le catabolisme et la production d'énergie ; l'insuline contrôle l'anabolisme orienté vers le stockage de l'énergie. Les effets de ces deux groupes d'hormones sont antagonistes, ce qui nécessite une régulation coordonnée. La réaction limitante de la glycogénolyse est celle catalysée par la glycogène

phosphorylase. La réaction limitante de la glycogénosynthèse est celle catalysée par la glycogène synthétase.

1/ L'activité de la glycogène phosphorylase est soumise :

- **A un contrôle par modification covalente** : cette enzyme existe sous deux formes interconvertibles : La forme a (phosphorylée et active) et la forme b (non phosphorylée et inactive).

La phosphorylation (activation) de la glycogène phosphorylase est catalysée par une phosphorylase kinase coexistant elle-même sous deux formes interconvertibles : la forme a (phosphorylée et active) et la forme b (non phosphorylée et inactive).

La phosphorylation (activation) de la phosphorylase kinase est catalysée par une protéine kinase dépendante de l'AMPc dont l'activité est sous contrôle hormonal (l'AMPc étant le second messager) :

- Du glucagon, activateur de l'adénylate cyclase, dans le foie : en période de jeûne, le glucagon accélère la glycogénolyse.
- De l'adrénaline, activateur de l'adénylate cyclase, dans le muscle : en période d'activité, l'adrénaline accélère la glycogénolyse.

La déphosphorylation (inactivation) de la glycogène phosphorylase et de la phosphorylase kinase est catalysée par la protéine phosphatase.

Au total, le glucagon dans le foie et l'adrénaline dans le muscle activent les kinases et inactivent la protéine phosphatase.

Régulation par le calcium : un autre processus de moindre importance mais actif dans les muscles est déclenché par le relargage de grandes quantités de calcium par le réticulum endoplasmique. Le mécanisme fait intervenir une petite protéine, la calmoduline, qui fixe 4 ions Ca^{++} pour former un complexe calmoduline- Ca^{++} actif. Ce dernier va activer la phosphorylase kinase qui elle-même va activer la glycogène phosphorylase. Ainsi la régulation par le calcium vient renforcer la régulation hormonale et améliorer la dégradation du glycogène.

- **A un contrôle allostérique** :

Dans le foie, le glucose est inhibiteur : il se lie à la forme a, ce qui facilite l'inactivation de a en b.

Dans le muscle, les effecteurs sont l'AMP, l'ATP, et le G6P.

- L'AMP est activateur : il se lie à la forme b pour la rendre active.
- L'ATP et le G6P sont inhibiteurs : ils se lient à la forme b et la bloquent dans sa conformation inactive.

L'activité de la glycogène synthétase est soumise :

➤ **A un contrôle par modification covalente :**

Cette enzyme existe sous deux formes interconvertibles : la forme a (non phosphorylée et active) et la forme b (phosphorylée et inactive).

Une baisse de la concentration sanguine du glucose déclenche une phosphorylation (inactivation) qui est catalysée par une protéine kinase dépendante de l'AMPc, dont l'activité est sous contrôle hormonal (l'AMPc étant le second messager) :

- Du glucagon qui est un activateur de l'adénylate cyclase dans le foie : en période de jeûne, le glucagon freine la glycogénosynthèse.
- De l'adrénaline qui est un activateur de l'adénylate cyclase dans le muscle : en période d'activité, l'adrénaline freine la glycogénosynthèse.

Si au contraire, la concentration sanguine en glucose augmente, l'insuline active la protéine phosphatase qui déphosphoryle alors la forme b de la glycogène synthétase et la convertit ainsi en forme a active. De ce fait, l'incorporation de glucose dans le glycogène est activée.

➤ **A un contrôle allostérique :**

Les modulateurs allostériques qui déterminent l'activité de la glycogène synthétase sont les concentrations intracellulaires en G6P et en ATP.

- Le G6P ainsi que l'ATP stimulent la formation de la forme active de la glycogène synthétase.

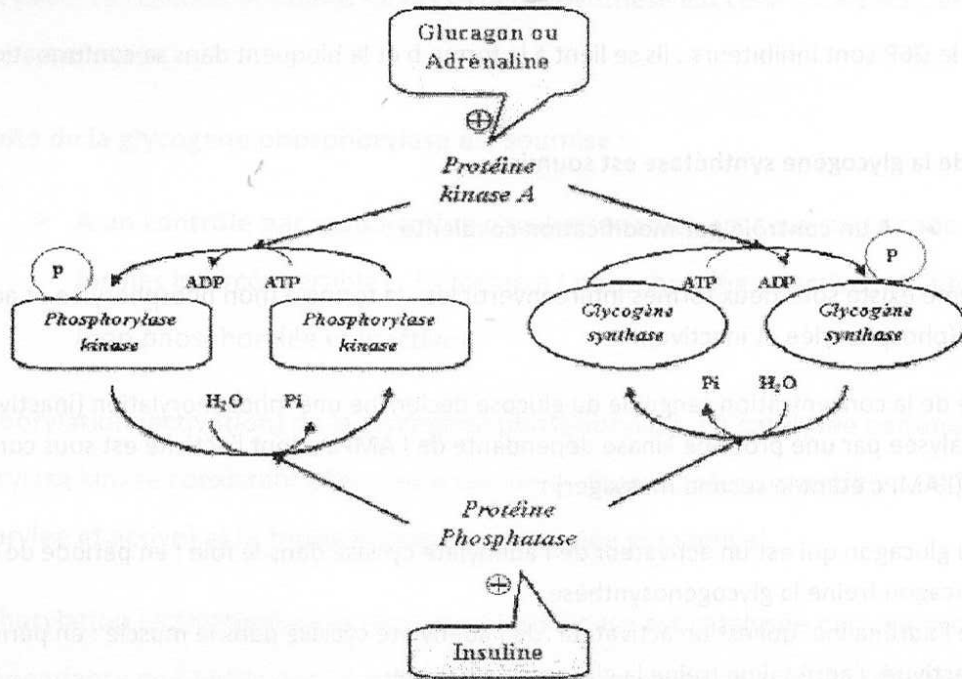
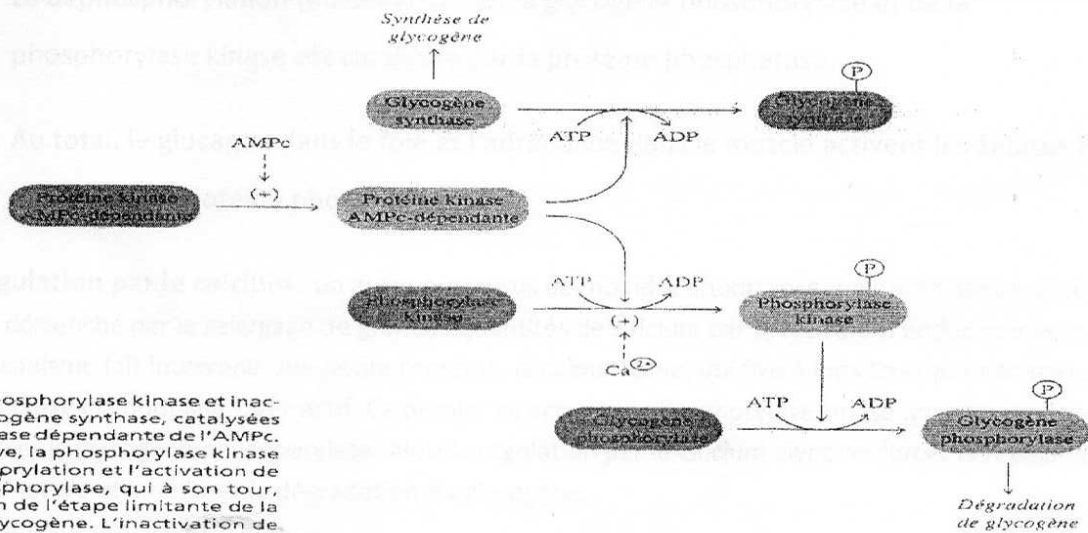


Figure : Résumé du mécanisme de la régulation réciproque de la dégradation et de la synthèse du glycogène.

	<u>active</u>	<u>inactive</u>
Glycogène synthase	—OH	—(P)
Glycogène phosphorylase	—(P)	—OH



Phosphorylase kinase et inactogène synthase, catalysées dépendante de l'AMPc. ive, la phosphorylase kinase rylation et l'activation de phosphorylase, qui à son tour, in de l'étape limitante de la glycogène. L'inactivation de ase met fin à la synthèse de

Effet de l'AMPc et de la protéine kinase sur la phosphorylase kinase et la glycogène synthétase

VI/ Pathologies liées au métabolisme du glycogène :

Il existe des maladies génétiques liées au métabolisme du glycogène qui peuvent affecter sa dégradation, sa synthèse, sa structure ou son stockage. Les enzymes concernées doivent être recherchées dans les tissus spécifiques. Certaines de ces maladies peuvent être très graves et conduire à une mort prématurée pendant l'enfance ; d'autres ont peu de conséquences et ne menacent pas la vie.

Type + Nom	Enzyme déficiente	Localisation de la surcharge glycogénique	Structure du glycogène	Signes cliniques	Biologie
I- maladie de Von Gierke	*Glucose 6 phosphatase	Foie + rein + intestin	* structure normale * quantité élevée	HPM+ retard de croissance	Hypoglycémie sévère + hyperuricémie + CT, TG ↗, lactate et pyruvate ↗ ⇒ acidose
II-maladie de pompe	α(1-4) glucosidase = maltase acide	Tous les organes (surtt foie et cœur)	* structure normale * quantité élevée	*cardiomyopathie hypertrophique *décès avant 2 ans par détresse cardiorespiratoire	CPK ↗
III-maladie de Cori - Forbes	Amylo 1-6 glucosidase (enzyme débranchante)	Muscle et foie	* Dextrine limite * quantité augmentée	* comme le type I mais évolution clinique moins grave	Hypoglycémie légère (pas d'acidose)
IV-maladie d'Anderson	Enzyme branchante → (α 1-6) transglucosidase	Foie, rate et intestin	* quantité normale *Amylopectine	*cirrhose hépatique *I HC *décès avant 2 ans	gfy Normale
V-maladie de McARDLE	Phosphorylase musculaire	Muscle	*structure normale * quantité élevée	Crampes musculaires	* glycémie normale *myoglobinurie après effort
VI. maladie de Hers	Phosphorylase hépatique	foie	* quantité élevée *structure normale	Comme le III	Hypoglycémie

1/ Glycogénose type I ou maladie de Von Gierke : c'est une des situations métaboliques les plus communes dans le cadre du métabolisme du glycogène. Elle est due à un dysfonctionnement du système de la glucose 6 phosphatase (déficit de la glucose 6 phosphatase), étape clef de la régulation de la glycémie. Elle représente 25% des glycogénoses et la transmission est autosomique récessive. Le déficit enzymatique existe dans le foie, le rein et l'intestin grêle.

Les malades atteints de ce déficit peuvent stocker du glucose sous forme de glycogène mais ne peuvent pas le libérer normalement ce qui fait augmenter le stock de glycogène avec le temps. Les

hormones hyperglycémiantes en particulier le glucagon sont augmentées pour élever la glycémie mais ceci sans succès.

L'acide lactique qui provient du catabolisme du glycogène et les lipides sont très augmentés dans le sang. D'autre part les graisses sont stockées dans le foie en même temps que le glycogène ce qui explique l'HPM.

L'hypoglycémie sévère peut être à l'origine parfois de convulsions. Le taux élevé d'acide lactique dans le sang entraîne une inhibition de l'élimination rénale de l'acide urique par compétition au niveau tubulaire.

En quelques années les malades peuvent développer des nodules (adénomes) dans le foie, dont la taille et la distribution doivent être surveillées car ils peuvent devenir cancéreux.

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du déficit enzymatique dans une biopsie de foie.

2/ Glycogénose type II ou maladie de Pompe : il y a un déficit en une enzyme lysosomale, l' α 1,4 glucosidase ou maltase acide. Maladie relativement fréquente (20 % des glycogénoses), sa transmission se fait sur un mode autosomique récessif. Le déficit est ubiquitaire mais il n'est exprimé que par certains organes (cœur et muscle squelettique). Il existe 3 formes de cette maladie : la forme infantile, la forme juvénile et la forme de l'adulte.

Dans la forme infantile, on retrouve une faiblesse musculaire majeure, une difficulté de succion et de déglutition ainsi qu'une absence d'activité motrice normalement présente à cet âge. Il existe une cardiomyopathie hypertrophique. La faiblesse musculaire importante qui touche également les muscles respiratoires et l'atteinte cardiaque conduisent au décès avant deux ans.

Le déficit enzymatique peut être recherché dans les leucocytes, les fibroblastes en culture et les biopsies musculaires.

3/ Glycogénose type III ou maladie de Cori – Forbes : cette glycogénose est caractérisée par une augmentation de la teneur en glycogène de structure anormale surtout dans le foie mais également dans le muscle squelettique, le cœur, le rein etc...

Le déficit concerne l'enzyme débranchante : la glycogénolyse se limite à l'action de la phosphorylase sur les chaînes α 1,4 glucosidiques. Les résidus de glucose à l'intérieur de la molécule entre les ramifications α 1,6 sont séquestrés.

Le contexte clinique est comparable à celui d'un déficit en glucose 6 phosphatase avec retard de croissance et HPM ; cependant l'hypoglycémie à jeun est moins sévère.

Le déficit enzymatique peut être recherché sur biopsie du foie mais aussi sur d'autres cellules d'accès plus facile : leucocytes, fibroblastes de peau, cellules musculaires.

4/ Glycogénose type IV ou maladie d'Andersen : cette perturbation porte sur la biosynthèse du glycogène et aboutit à la formation d'un glycogène de structure anormale. Le déficit concerne l'enzyme branchante, cependant celle-ci conserve une certaine activité résiduelle, car il se forme encore un certain nombre de branchements α 1,6. L'accumulation du glycogène anormal est modérée et se fait essentiellement dans le foie, la muqueuse intestinale et la rate.

Dans 10 % des cas, cette glycogénose se présente comme une HPM avec SPM d'apparition précoce. Elle évolue rapidement vers une cirrhose et une insuffisance hépatocellulaire. Le décès survient avant deux ans. Le diagnostic se fait par la recherche du déficit enzymatique dans les leucocytes.

5/ Glycogénose type V ou maladie de Mc Ardle : maladie rare, de transmission autosomique récessive, elle est due à un déficit en phosphorylase musculaire. Les sujets atteints se présentent avec des crampes musculaires douloureuses à l'exercice physique. On peut retrouver de façon caractéristique une myoglobinurie avec des urines rouge foncé ce qui est secondaire à une nécrose musculaire. La biopsie musculaire confirme le diagnostic : l'examen montre des concentrations élevées en glycogène et un déficit d'activité de la phosphorylase.

6/ Glycogénose type VI ou maladie de Hers : le déficit enzymatique concerne la phosphorylase hépatique. Cette forme de glycogénose apparaît semblable à la glycogénose type I mais de façon plus atténuée. On retrouve une HPM et une hypoglycémie modérée (dû à un déficit probablement partiel en cette enzyme). Le diagnostic biologique est basé sur la mesure de l'activité de cette enzyme sur biopsie de foie.