

La biosynthèse du glycogène

Introduction

Voie métabolique qui permet la mise en réserve du glucose en glycogène: glycogénogenèse.

Si on a un apport de glucose, on va pouvoir le mettre en réserve.

D'autres précurseurs du glycogène comme le galactose et le fructose.

Ces voies ne font pas intervenir les mêmes réactions métaboliques; flexibilité au niveau du contrôle de ces voies.

Le donneur de glucose est une forme activée particulière: UDP glucose.

Intérêt: avoir une réserve énergétique, qui existe au niveau du foie et du muscle.

Réserve faible par rapport aux réserves des tissus adipeux (tryglycérides).

I- Les différentes étapes de la synthèse du glycogène.

1- Formation du Glc-6 P

2- Isomérisation du Glc 6 P en Glc 1 P

3- Formation de l'UDP glucose (uridine di phospho glucose)

C'est la forme activée du glucose.



UDP-glucose pyrophosphorylase

Enzyme: UDP glucose phosphorylase.

On libère un pyrophosphate (P-Pi).

Réaction réversible, elle va dans le sens de la formation de l'UDP glucose:

Une pyrophosphatase hydrolyse le pyrophosphate en 2Pi.



Réaction globale.

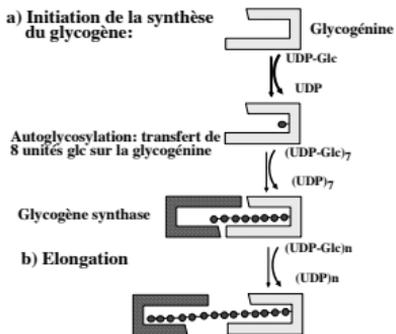


Rappel: le mécanisme du galactose passe par l'UDP-Gal. On va pouvoir synthétiser le glycogène directement par la voie UDP-Gal donnant de l'UDP-Glc

4- Formation du glycogène

a- Amorçage de la particule de glycogène par la glycogénine

La glycogène synthase n'agit pas directement, il faut un amorçage de la particule de glycogène par une protéine: la glycogénine (initiation de la synthèse du glycogène).



On va fixer un certains nombres de résidus glucoses, et amorcer la particule de glycogène.

b- Elongation de la molécule par la glycogène synthase.



L'UDP glucose est le donneur de glucose.

On abouti a une molécule d'UDP.

Pour régénérer la molécule d'UTP, on utilise la réaction d'inter-conversion des nucléotides avec consommation d'une molécule d'ATP.



Nucléoside diphosphate kinase (NDPK)

Ici on a des liaisons alpha 1 → 4.

c- Intervention de l'enzyme branchante

Amylo α (1 → 4) en (1 → 6) transglycosylase:
simple activité de transférase

Ramification 1 → 6

Transfert d'une liaison alpha 1 → 4 en alpha 1 → 6

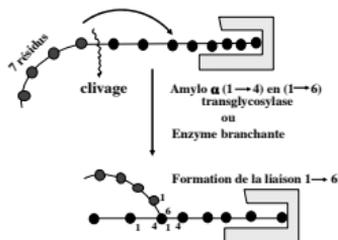
Un premier résidu glucose qui peut s'accrocher à la protéine;

Auto glycosylation par la glycogénine (transfert jusqu'à 8 unités glucoses sur elle même).

La glycogénine est aussi capable de faire une amorce du glycogène.

La glycogène synthase va continuer l'élongation de la molécule de glycogène, elle va rajouter des unités glucoses.

Des ramifications qui sont faites grâce à l'enzyme branchante, qui peut créer un clivage quand on à 7 résidus, et va les transférer à l'intérieur



La glycogène est une forme performante de stockage du glucose.

La cout de la conversion du glucose en glycogène: 2 ATP

Bilan général:



II- Contrôle de la glycogène synthase

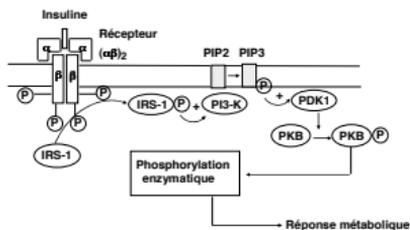
La glycogène synthase existe sous deux forme, une forme non phosphorylée a ,active , et la forme phosphorylée b, inactive ou très faiblement active, dite forme D (ou dépendante de la concentration en glucose 6 phosphate)

L'insuline est le principal signal de la synthèse du glycogène au niveau du foie et du muscle: son action passe par des protéines phosphatases 1 qui inversent l'effet des kinases.

Le glucagon est le principal moteur de la glycogénolyse dans le foie, il stimule la phosphorylation et inhibe la synthèse.

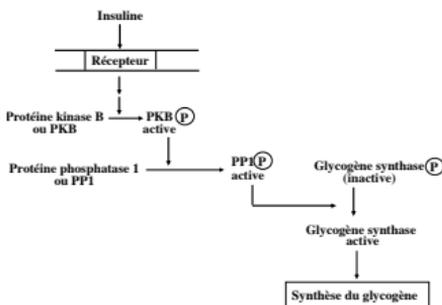
L'insuline est une hormone peptidique, qui va déclencher une cascade.

L'insuline se lie à son récepteur qui est composé de 2 chaines alpha et 2 bêta (transmembranaires) ces unités peuvent être phosphorylées du coté cytoplasmique, c'est une autophosphorylation lorsque l'insuline se fixe, on à une autophosphorylation du récepteur au niveau des sous unités bêta, ce qui entraine la phosphorylation de IRS1, ce qui entraine la phosphorylation de la PI3 kinase, qui devient active. Cette enzyme est capable de transformer PIP2 en PIP3 ce composé est capable d'activer une kinase, PDK1, qui va phosphoryler une protéine kinase B, pour l'activer, elle à donc une activité enzymatique et va aboutir a une phosphorylation d'enzymes pour la réponse métabolique. L'insuline active la PkB.

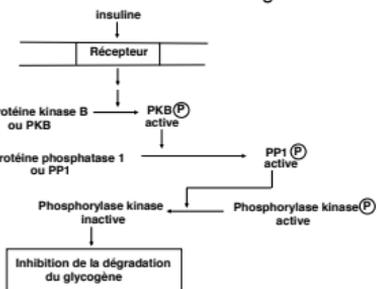


Activation de la voie de la protéine kinase B par l'insuline

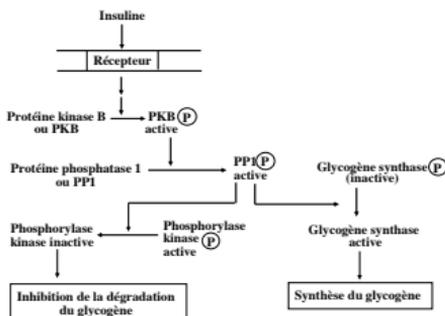
La PP1 est phosphorylé sous l'action de la PKB, qui à comme substrat le glycogène synthase, qui est actif par déphosphorylation. On aboutit à la synthèse du glycogène.



Cette PP1 sous forme phosphorylé active ç d'autres substrat: phosphorylase kinase active qu'elle transforme en phosphorylase kinase inactive par déphosphorylation, ce qui entraîne une inhibition de la dégradation du glycogène.



Bilan



III- Régulation coordonnée de la glycogénogenèse et de la glycogénolyse

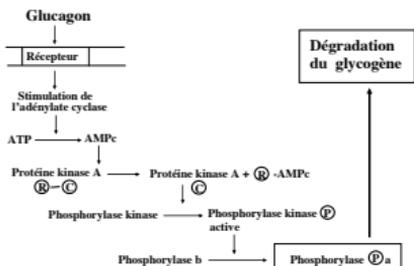
Cette régulation est importante.

On a essentiellement une enzyme clés pour la synthèse du glycogène et pour la dégradation du glycogène deux enzymes clés.

Contrôlée par deux hormones antagonistes: glucagon et insuline.

Coordination entre la dégradation et la synthèse.

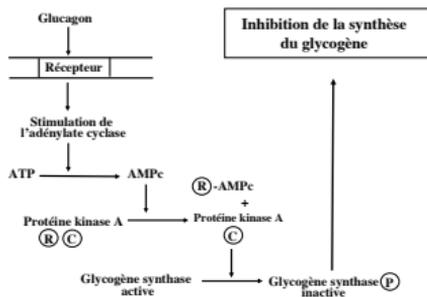
Le glucagon agit, stimulation de l'adénylate cyclase, qui active une protéine kinase A... (voir schéma).



On peut voir l'action sur la glycogénolyse et sur la glycogénosynthèse.

La PKA active de l'AMPc qui est un relai du glucagon dans le foie, phosphorylation du la glycogène synthase, inhibition de la glycolyse

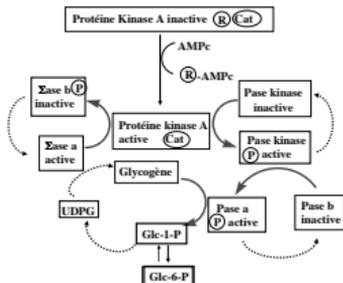
Au niveau du foie on a une libération de lipase.



La PP1 est le relai de l'insuline et agit sur le métabolisme du glycogène. Elle est phosphorylée par la PKB, elle a un effet sur le système phosphorylase kinase. On aboutit à une inhibition de la dégradation du glycogène. Stimulation de la synthèse du glycogène.

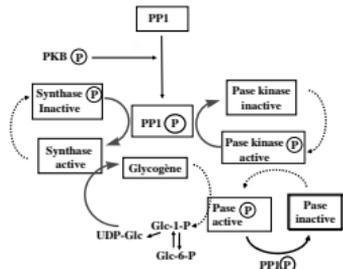
Régulation coordonnée

Effet de l'AMP cyclique (relais du glucagon) sur le métabolisme du glycogène (foie)



Régulation coordonnée

Effet de la PP1 (relais de l'insuline) sur le métabolisme du glycogène (foie et muscle)



Conclusion :

Le contrôle de la synthèse et de la dégradation du glycogène est finement régulé au niveau du foie ce qui est capital pour la régulation du taux de glucose sanguin, c'est-à-dire la glycémie. Celle-ci doit en effet se maintenir dans des limites très étroites : 4,4 à 6 mmol/L.

IV- Les glycogénoses

Maladies métaboliques dues à des déficits enzymatiques

ex: déficit en glucose 6 phosphatase: glycogénose de type I a

On a une accumulation de glycogène (qui a une structure normale) dans le foie ce qui aboutit à une hépatomégalie. On a possibilité d'hypoglycémie sévère, entre les repas avec hyperlactacidémie (augmentation de l'acide lactique dans le sang).

Ceci entraîne des troubles neurologiques, des convulsions

Ce déficit est en relation avec la mort subite du nourrisson

Le glucose 6 P au niveau du foie ne peut donner lieu à du glucose, la glycogène synthase est activée.

On peut avoir un déficit au niveau des enzymes elles-mêmes ou au niveau des transporteurs des substrats.

Sous type A I a = déficit en enzyme.

Sous type I b = le transporteur de la glucose 6 P est déficient, il ne peut donc aller dans le réticulum endoplasmique.

Attention, la glucose 6 phosphatase a besoin de transporteur, ce déficit peut être en relation avec un déficit d'un transporteur.