

## 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 une molécule géante formée de milliers de molécules de glucose reliées linéairement par des liaisons  $\alpha$  (1,4), et ramifiées par des liaisons  $\alpha$  (1,6). Ce polysaccharide compact est la principale forme de mise en réserve des glucides chez les animaux et il correspond à l'amidon des végétaux.

La synthèse de glycogène a lieu dans pratiquement tous les tissus, mais principalement dans le foie et les muscles. La capacité de stockage est de 50 à 60 g/kg de tissu, soit environ 100 g dans le foie et 400 g dans les muscles.

- Le foie 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.
- Les muscles 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'emmagasiner et à l'exportation d'unités de glucose pour le maintien de la glycémie, particulièrement entre les repas. Après un jeûne de 20 heures environ, 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/ Glycogénosynthèse

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 donc 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 :

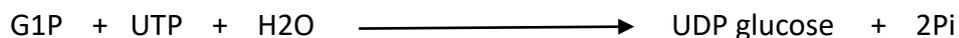
Le glucose 1P réagit ensuite avec l'uridine triphosphate (UTP) pour former un nucléotide activé, l'uridine diphosphate glucose (UDPG). Cette réaction a lieu grâce à l'UDP glucose pyrophosphorylase. L'enzyme détache du pyrophosphate (PPi) de l'UTP et l'UMP produit se lie par son phosphate restant au phosphate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



Cette réaction est irréversible in vivo car le PPi produit est immédiatement hydrolysé en 2 Pi par une pyrophosphatase.



Réaction globale:



Remarque : L'UDP glucose conduit aussi dans le foie à l'UDP-glucuronate par déshydrogénation. L'UDP-glucuronate intervient dans les réactions de glucuronoconjugaison qui solubilisent des molécules insolubles, telles que la bilirubine.

#### 3/ Biosynthèse des chaînes linéaires :

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

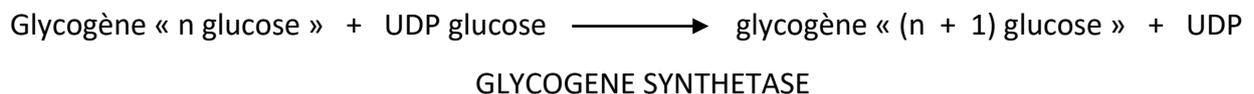
La biosynthèse des chaînes linéaires a lieu grâce à l'action de la glycogène synthétase. Cependant cette enzyme ne peut initier la synthèse du glycogène à partir du glucose. Il faut une amorce qui peut être obtenue de différentes façons :

- 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 glucosyl 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



#### **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  $\alpha$  (1  $\longrightarrow$  4) (longueur minimale de 6 résidus de glucose) de l'extrémité non réductrice de la chaîne, à une chaîne voisine par une liaison  $\alpha$  (1  $\longrightarrow$  6), établissant ainsi un point de ramification dans la molécule. Cette ramification permet à la glycogène synthétase de poursuivre son action. 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.

#### **5/ Bilan énergétique :**

Le fait d'ajouter une molécule de glucose à la molécule de glycogène consomme l'équivalent de 2 ATP :

- 1 ATP pour la phosphorylation du glucose
- 1 UTP pour la formation de l'UDP-glucose

La reconstitution de l'UTP s'effectue grâce à l'ATP.

#### **IV/ Glycogénolyse :**

La glycogénolyse permet à l'organisme de puiser dans sa réserve glucidique lorsque l'apport alimentaire de glucose est interrompu. Cependant, les finalités métaboliques de la glycogénolyse sont différentes selon les tissus :

- .Le foie libère du glucose dans le sang à partir de sa réserve de glycogène, en situation de jeûne. Il assure ainsi un taux constant de glycémie, permettant de couvrir les besoins énergétiques du cerveau et des cellules glucodépendantes. Cependant, son action est de courte durée, car le stock de glycogène hépatique est limité et épuisé après environ 20 heures de jeûne.
- Le muscle ne libère pas de glucose dans le sang, malgré une réserve glycogénique plus importante. Il dégrade le glycogène en G6P qui est oxydé in situ par la glycolyse. La glycogénolyse permet au muscle de couvrir ses propres besoins énergétiques pendant quelques jours en cas de jeûne. D'autre part, elle lui fournit rapidement du G6P lors d'un effort intense.

La glycogénolyse a lieu dans le cytosol des cellules, à l'exception de la réaction d'hydrolyse du G6P en glucose libre catalysée par la glucose 6 phosphatase. Cette réaction, spécifique et commune avec la néoglycogénèse, a lieu dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes et accessoirement des cellules rénales.

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.

#### **1/ Séquence des réactions enzymatiques :**

##### **a/ Phosphorolyse du glycogène :**

La glycogène phosphorylase scinde les liaisons  $\alpha$  (1,4) à l'aide de Pi. Elle détache l'une après l'autre, les unités de glucose des extrémités non réductrices des chaînes, sous forme de G1P. Son action s'arrête 4 unités avant une ramification.

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 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  $\alpha$  (1-6).

#### **c/ Action de l'enzyme débranchante (ou $\alpha$ (1-6) glucosidase) :**

Une enzyme débranchante hydrolyse les résidus de glucose reliés par la liaison  $\alpha$  (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.

Les deux réactions catalysées sont les suivantes :



#### **2/ Dégradation lysosomale du glycogène :**

Une faible quantité de glycogène (10%) est dégradée par une  $\alpha$  (1-4) glucosidase lysosomale ou maltase acide. 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).

La glyco-génolyse ne consomme pas d'énergie.

#### **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.

Dans le foie, la glycogénosynthèse et la glycogénolyse sont deux voies opposées fonctionnant de manière alternative selon la situation nutritionnelle.

Leur fonctionnement suppose l'existence de signaux régulateurs permettant simultanément d'activer la glycogénosynthèse et d'inhiber la glycogénolyse en période alimentaire, ou d'effectuer l'inverse en situation de jeûne. Cette régulation est un phénomène complexe qui concerne 2 étapes régulées par 2 enzymes.

1. La réaction  $\text{UDP glucose} \longrightarrow \text{glycogène}$  est catalysée par la glycogène synthétase active sous forme déphosphorylée
2. La réaction  $\text{glycogène} \longrightarrow \text{glucose 1 phosphate}$  est catalysée par la glycogène phosphorylase active sous forme phosphorylée.

Le glucose contrôle l'activité de ces deux enzymes par un mécanisme allostérique.

L'insuline, hormone de la période alimentaire (post-prandiale) et le glucagon, hormone des situations de jeûne assurent une régulation hormonale qui repose sur l'inter conversion des enzymes par un mécanisme de phosphorylation-déphosphorylation.

EN PERIODE ALIMENTAIRE : l'augmentation du glucose et la sécrétion d'insuline augmentent la réserve de glycogène hépatique.

Le glucose est un activateur de la glycogène synthétase et un inhibiteur de la glycogène phosphorylase.

L'insuline active la protéine phosphatase 1 qui à son tour :

- active la glycogène synthétase en la déphosphorylant
- inhibe la glycogène phosphorylase en la déphosphorylant
- inhibe également la glycogène phosphorylase kinase.

Par ailleurs, l'insuline inhibe la protéine kinase A. Ces inhibitions aboutissent également à activer la glycogène synthétase et à inhiber la glycogène phosphorylase. Ainsi l'insuline, active la synthèse du glycogène et inhibe sa dégradation.

EN SITUATION DE JEÛNE : la diminution du glucose et la sécrétion de glucagon diminuent la réserve de glycogène hépatique.

Le taux bas du glucose active la glycogénolyse en levant l'inhibition allostérique de la glycogène phosphorylase.

Le glucagon active la protéine kinase A qui à son tour :

- active par phosphorylation la glycogène phosphorylase kinase puis la glycogène phosphorylase
- inhibe la glycogène synthétase en la phosphorylant
- inhibe également la protéine phosphatase 1.

Ainsi le glucagon, à différents niveaux, active la dégradation du glycogène et inhibe sa synthèse.

L'adrénaline, hormone de stress également hyperglycémiant, se fixe sur les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques et active la dégradation du glycogène.

DANS LES MUSCLES :

- Au repos, les muscles reconstituent leurs réserves de glycogène. L'insuline stimule le transport du glucose dans la cellule musculaire en activant les transporteurs GLUT 4 et active la glycogène synthétase. Le G6P est l'activateur allostérique de la glycogène synthétase et l'inhibiteur allostérique de la glycogène phosphorylase.

Durant l'exercice intense, la consommation d'ATP déclenche la glycogénolyse musculaire qui est contrôlée par le rapport AMP/ATP. L'augmentation de l'AMP active la glycogénolyse.

L'adrénaline (il n'y a pas de récepteurs de glucagon dans les muscles), active la glycogénolyse par l'intermédiaire de ses récepteurs spécifiques.

La glycogénolyse musculaire ne libère pas de glucose dans le sang puisqu'il n'existe pas de glucose 6 phosphatase dans les muscles. Elle est obligatoirement suivie de la glycolyse musculaire.

**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  $\text{Ca}^{++}$  pour former un complexe calmoduline- $\text{Ca}^{++}$  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.

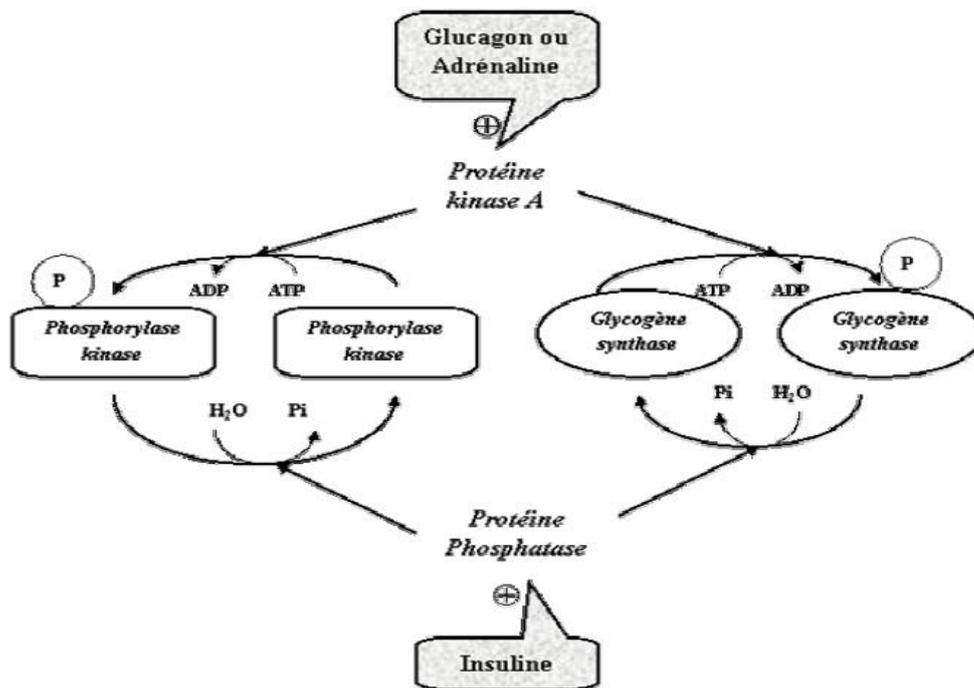


Figure : Résumé du mécanisme de la régulation réciproque de la dégradation et de la synthèse du glycogène.

## VI/ Pathologies liées au métabolisme du glycogène :

- Parmi les anomalies métaboliques caractérisant le diabète de type 2, il existe des perturbations de la coordination glycogénosynthèse / glycogénolyse
- 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 déficient	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	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.

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 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  $\alpha$  1,4 glucosidiques. Les résidus de glucose à l'intérieur de la molécule entre les ramifications  $\alpha$  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  $\alpha$  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 myoglobulinurie 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.