

MÉTABOLISME DU GLYCOGÈNE

UE BMCP
VENDREDI 05 SEPTEMBRE 2025

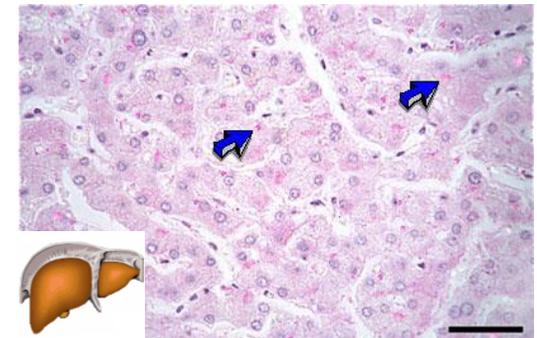
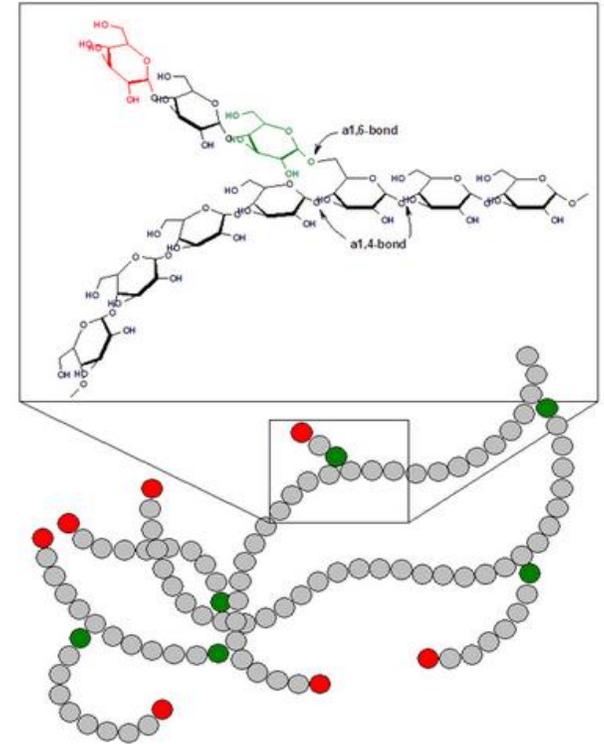
1

PLAN

- **Rappels**
- Glycogénogenèse
- Glycogénolyse
- Régulations
- Aspects pathologiques
- Take-Home Messages

RAPPELS

- Polymère de **glucose** de haut poids moléculaire
 - **Chaînes linéaires**: liaison osidique α 1-4
 - **Chaînes ramifiées**: liaison α 1-6 tous les 8 à 12 résidus
- Forme de réserve mobilisable de glucose pour:
 - **Energie**
 - Régulation de la **glycémie**
- Où?
 - **Foie**
 - **Muscle** (lisse, strié, et myocarde)

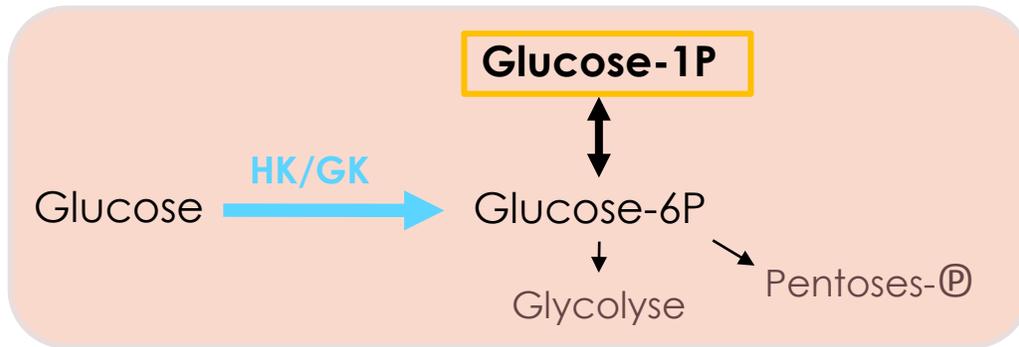


Acide
de
Schiff

PLAN

- Rappels
- **Glycogénogenèse**
- Glycogénolyse
- Régulations
- Aspects pathologiques
- Take-home Messages

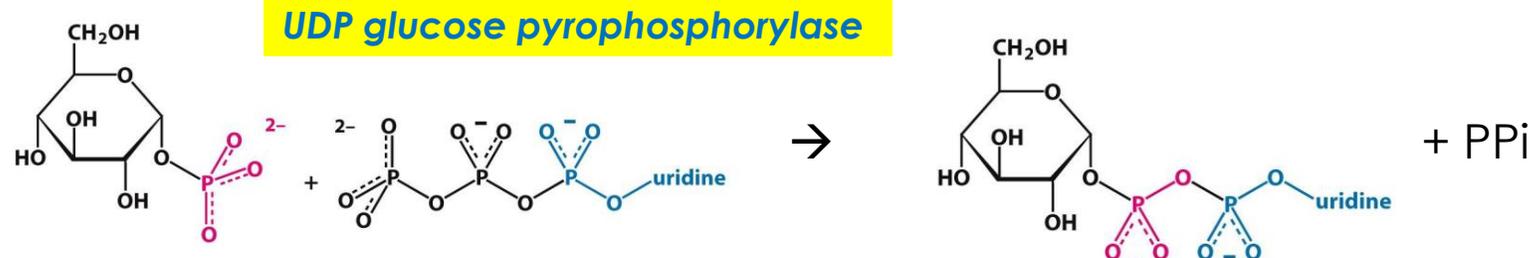
GLYCOGENOGENESE



- Etape d'**isomérisation** réversible :
 $G6P \leftrightarrow G1,6bP \leftrightarrow \mathbf{G1P}$

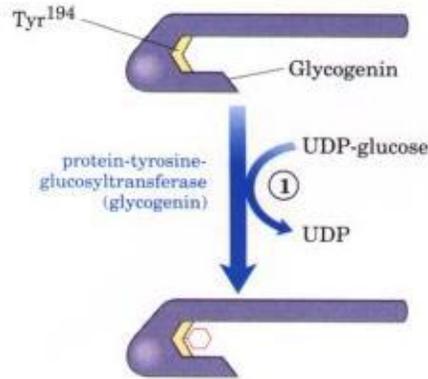
Phosphoglucomutase

- Activation en un conjugué nucléotide-sucre : **l'UDP-glucose**



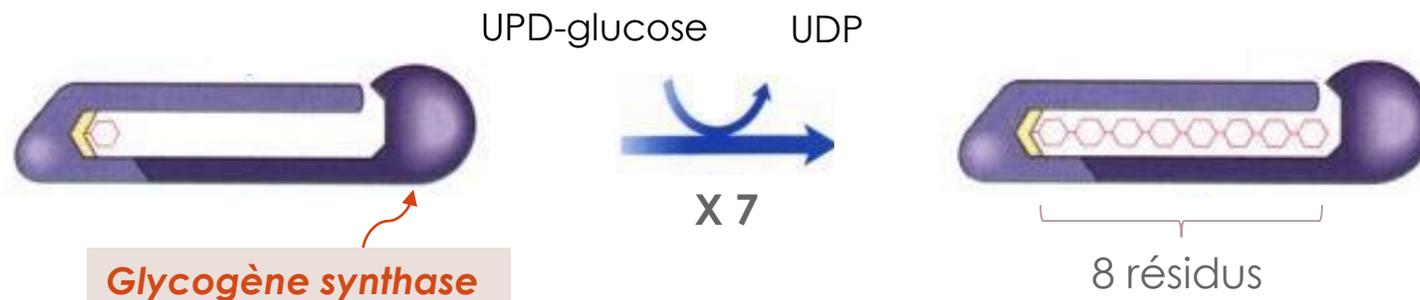
GLYCOGENOGENESE

- Formation de la molécule de glycogène:
 - Utilise une protéine d'initiation ou "primer" : la **glycogénine**



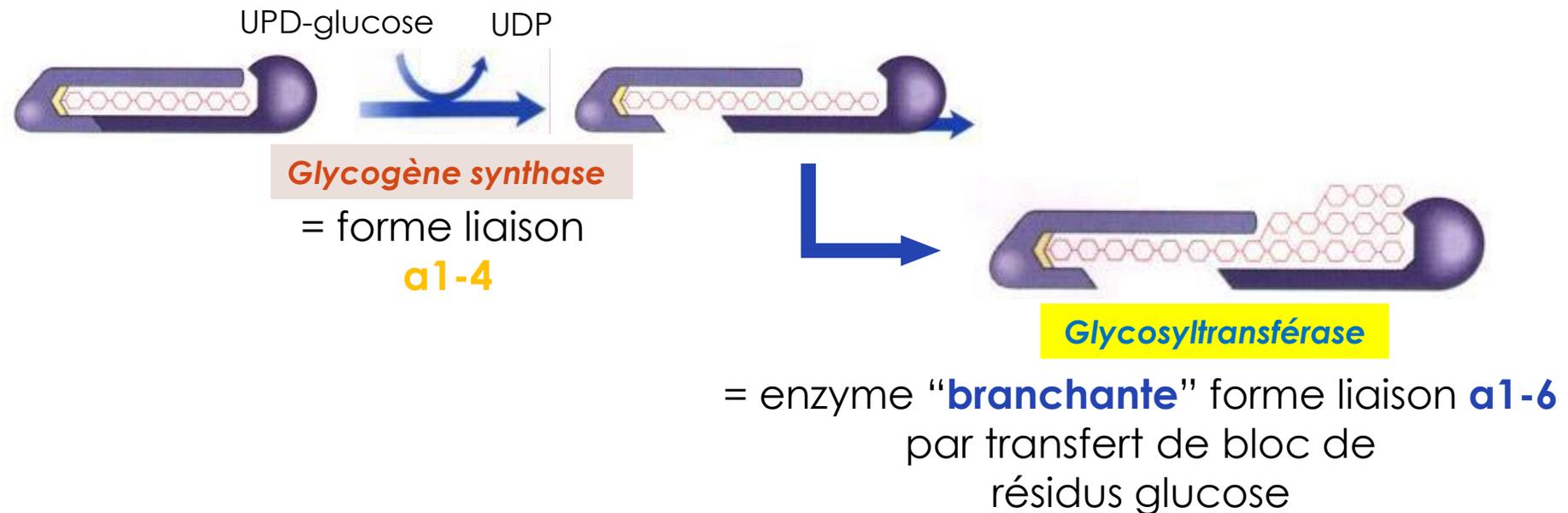
- Activité **glucosyltransférase** intrinsèque
→ greffe d'un premier glucose
- Reste liée de façon **covalente** au glycogène au cours de son allongement

- Allongement du glycogène: complexe **glycogénine-GS**



GLYCOGENOGENESE

- Allongement du glycogène:



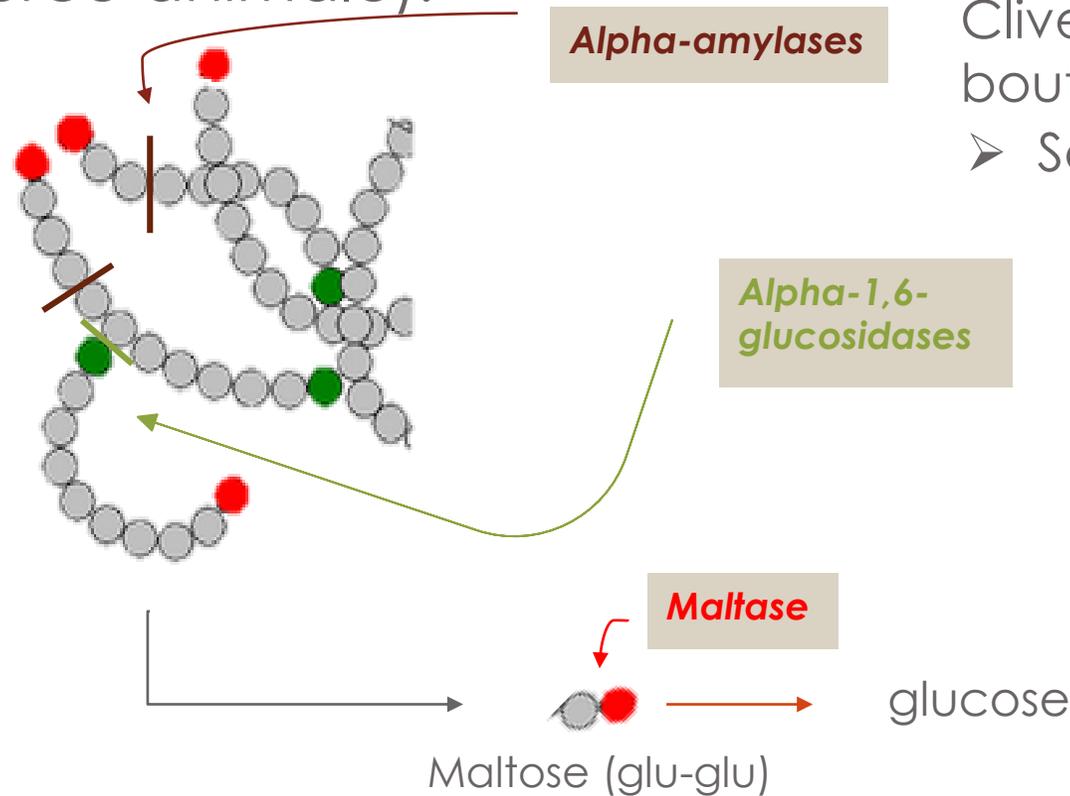
- Puis glycogène synthase se dissocie de la glycogénine, mais cette dernière reste liée au glycogène.

PLAN

- Rappels
- Glycogénogenèse
- **Glycogénolyse**
- Régulations
- Aspects pathologiques
- Take-home Messages

GLYCOGÉNOLYSE

- Catabolisme **extracellulaire (digestif)** du glycogène **alimentaire** (source animale):



Clive en **α 1-4**, sauf en bout de chaîne

➤ Sécrétion **salivaire, pancréatique**

Clive en **α 1-6**

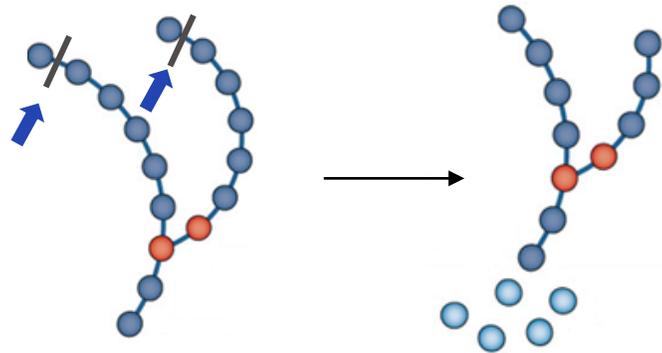
➤ Sécrétion **entérique (grêle)**

Clive la liaison **α 1-4** du maltose

➤ Barrière **intestinale**

GLYCOGÉNOLYSE

- Catabolisme **intracellulaire** du glycogène **hépatique** et **musculaire**:
 - **Cytoplasmique**

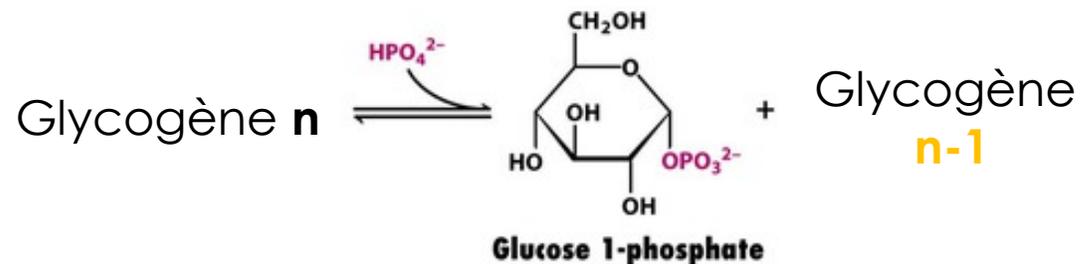


Glycogène phosphorylase

+ vit B6 (P de pyridoxal)

- ● Glu lié
- Glu libre sous forme G1P

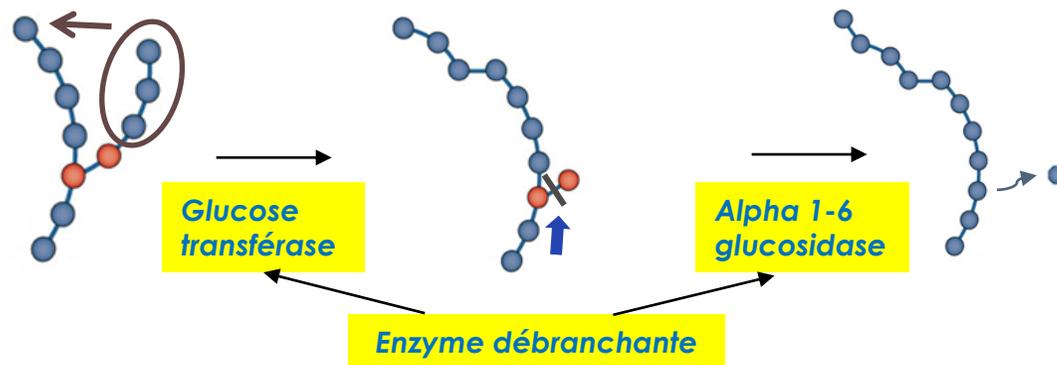
- Deux **sous-types** : hépatique et musculaire (gènes différents)
- Clive en **α 1-4** en bout de chaîne
- Réalise une **phosphorolyse** (coupure + greffe d'un P), résidu par résidu



- S'arrête **4 résidus** avant ramification (α 1-6)

GLYCOGÉNOLYSE

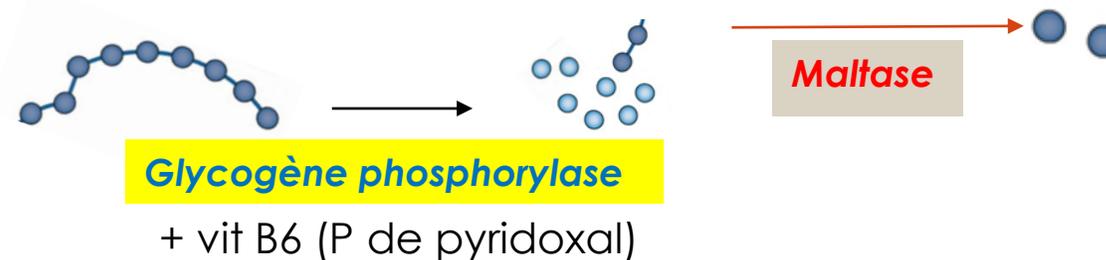
- Catabolisme **intracellulaire** du glycogène **hépatique** et **musculaire**:
 - Puis intervention d'une enzyme « **débranchante** » qui porte **deux activités** catalytiques



- **(1) Déplacement des chaînes ramifiées** sur la chaîne linéaire
- **(2) Clive** la liaison **α 1-6** restante et libère un glucose simple

- Coupure des chaîne linéaires par la **glycogène phosphorylase** et la **maltase** lysosomale.

● ● Glu
● Glu libre sous forme G1P

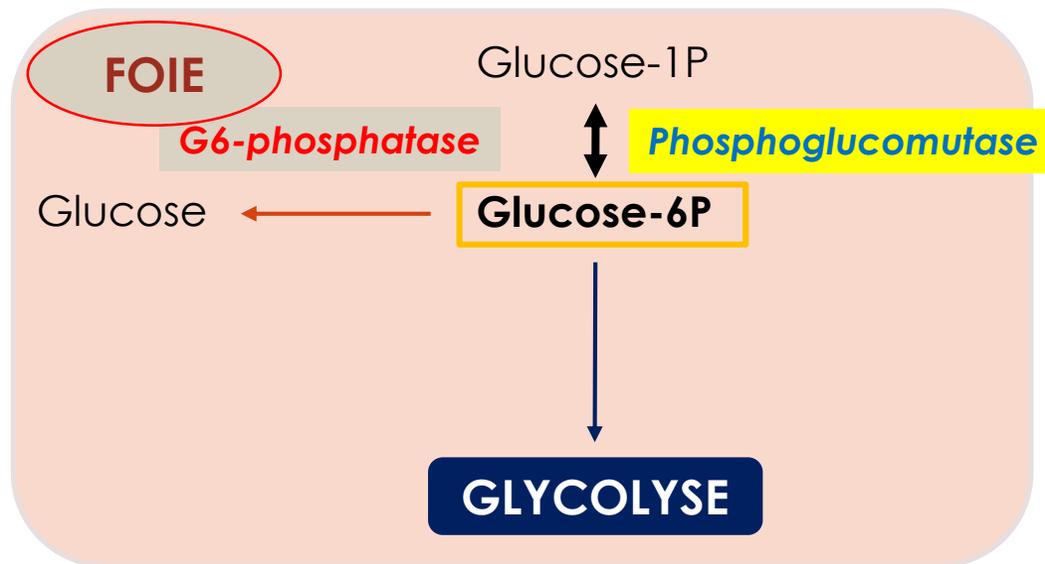


GLYCOGÉNOLYSE

- Catabolisme **intracellulaire** du glycogène **hépatique** et **musculaire**:
 - Au total → 93% de **G1P** et 7% de **Glu** simple libérés
 - Rentabilité énergétique : **glycogénolyse intracellulaire** > glycogénolyse digestive

GLYCOGÉNOLYSE

- Catabolisme **intracellulaire** du glycogène **hépatique** et **musculaire**:
 - Isomérisation vers G6P : $G1P \leftrightarrow G1,6bP \leftrightarrow G6P$



- Foie : expression de la **G6-phosphatase** → **régulation de la glycémie** et/ou glycolyse et production d'ATP
- Muscle : **glycolyse** et production d'ATP **uniquement**

PLAN

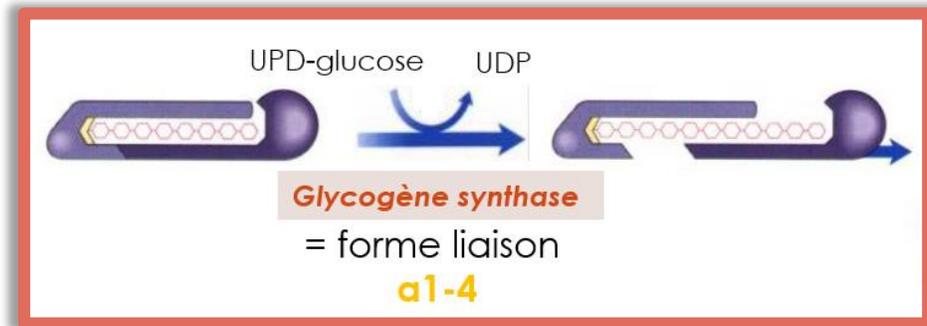
- Rappels
- Glycogénogenèse
- Glycogénolyse
- **Régulations**
- Aspects pathologiques
- Take-home Messages

RÉGULATIONS

- Régulation de **deux enzymes clés**:

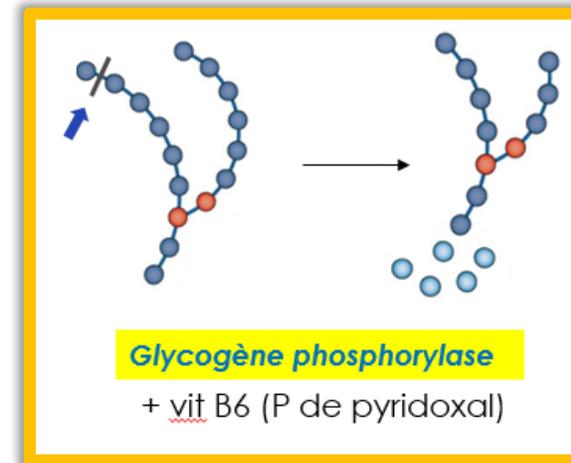
- Voie de la glycogénogenèse:

glycogène synthase



- Voie de la glycogénolyse:

glycogène phosphorylase



- Par différents mécanismes:

- **Hormonaux**

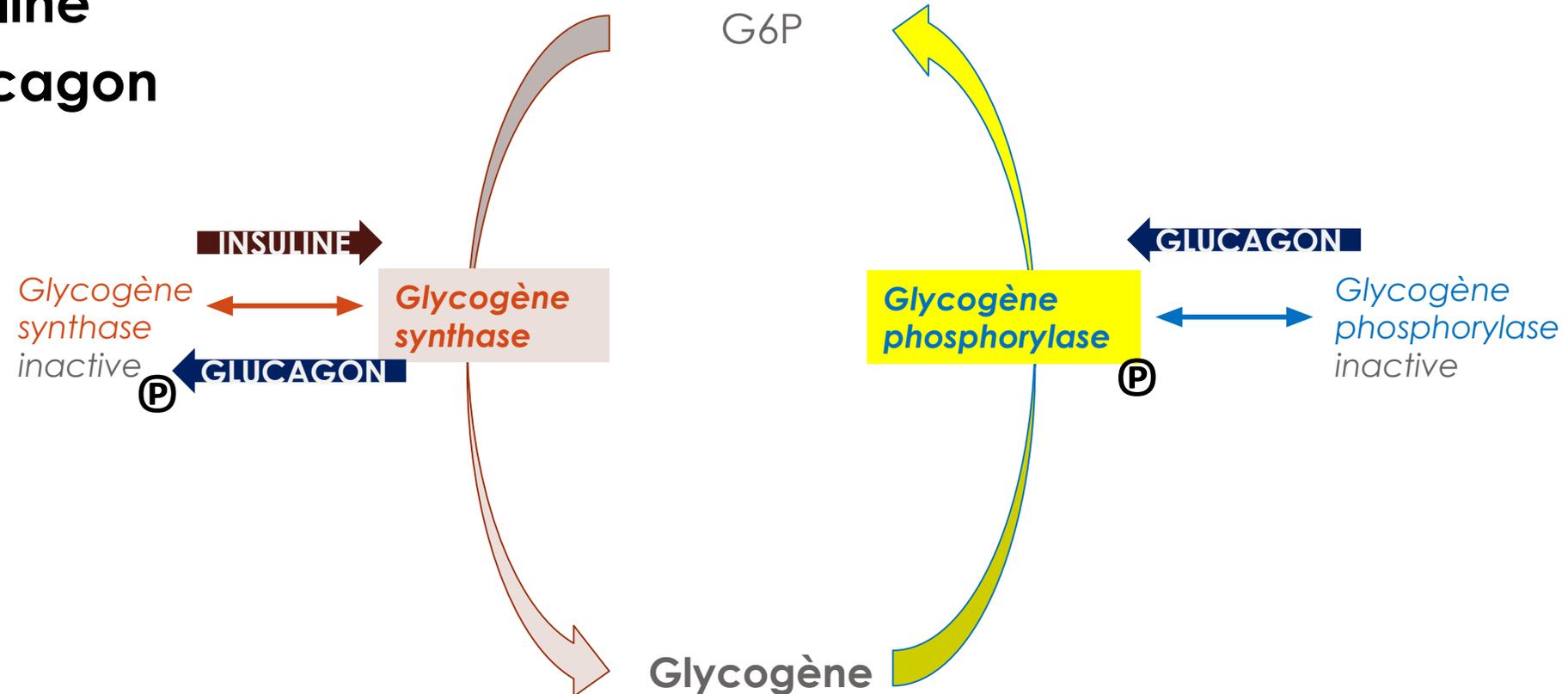
- **Allostérique** en réponse au niveau énergétique cellulaire (balance **AMP/ATP**)

RÉGULATIONS

- Régulation **hormonale** :

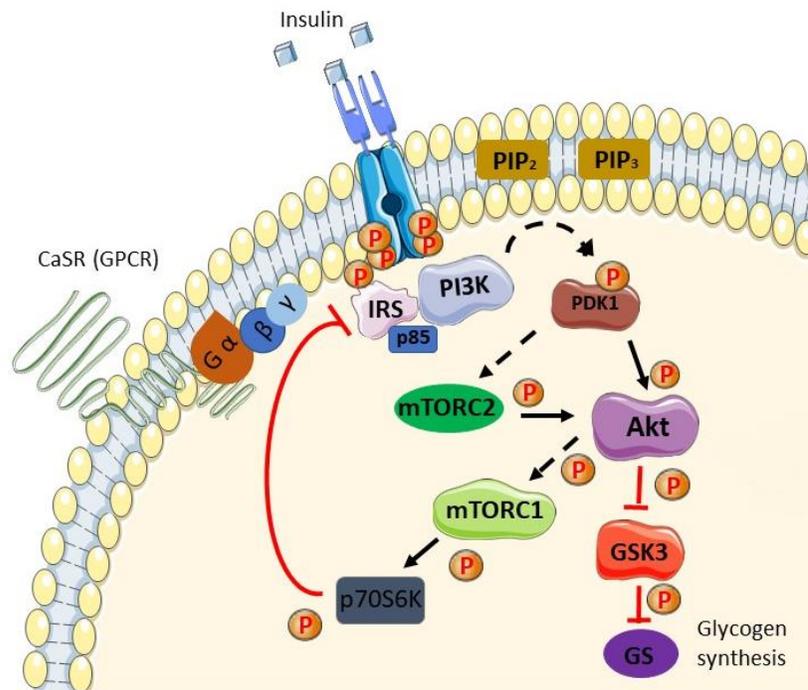
→ **Insuline**

→ **Glucagon**



RÉGULATIONS

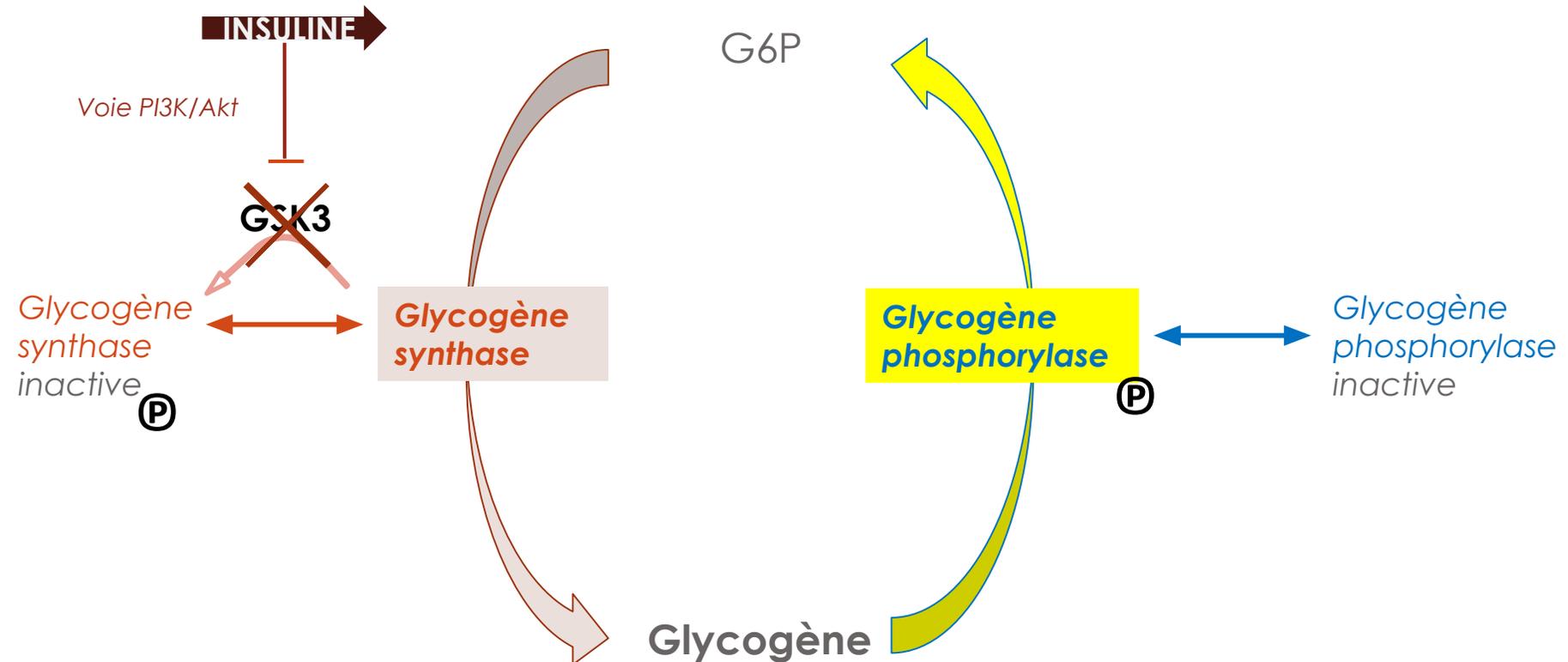
- En situation **post prandiale** : **Insuline** >> **Glucagon**
 - L'insuline lie son récepteur (tyrosine kinase) et active la voie de signalisation **PI3K/Akt**



- PI3K → cascade d'activation Akt → **inactivation de la GSK3** (glycogène synthase kinase 3).
- Or GSK3 est elle-même inactivatrice de la glycogène synthase
- Résultante :  forme **active** de **glycogène synthase**

RÉGULATIONS

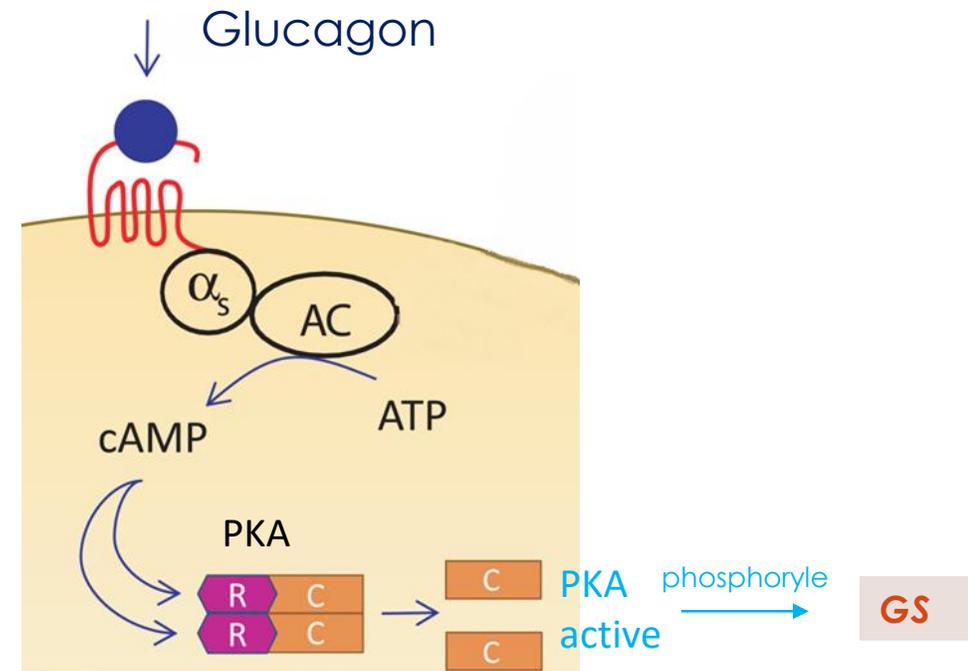
- Régulation **hormonale** :



RÉGULATIONS

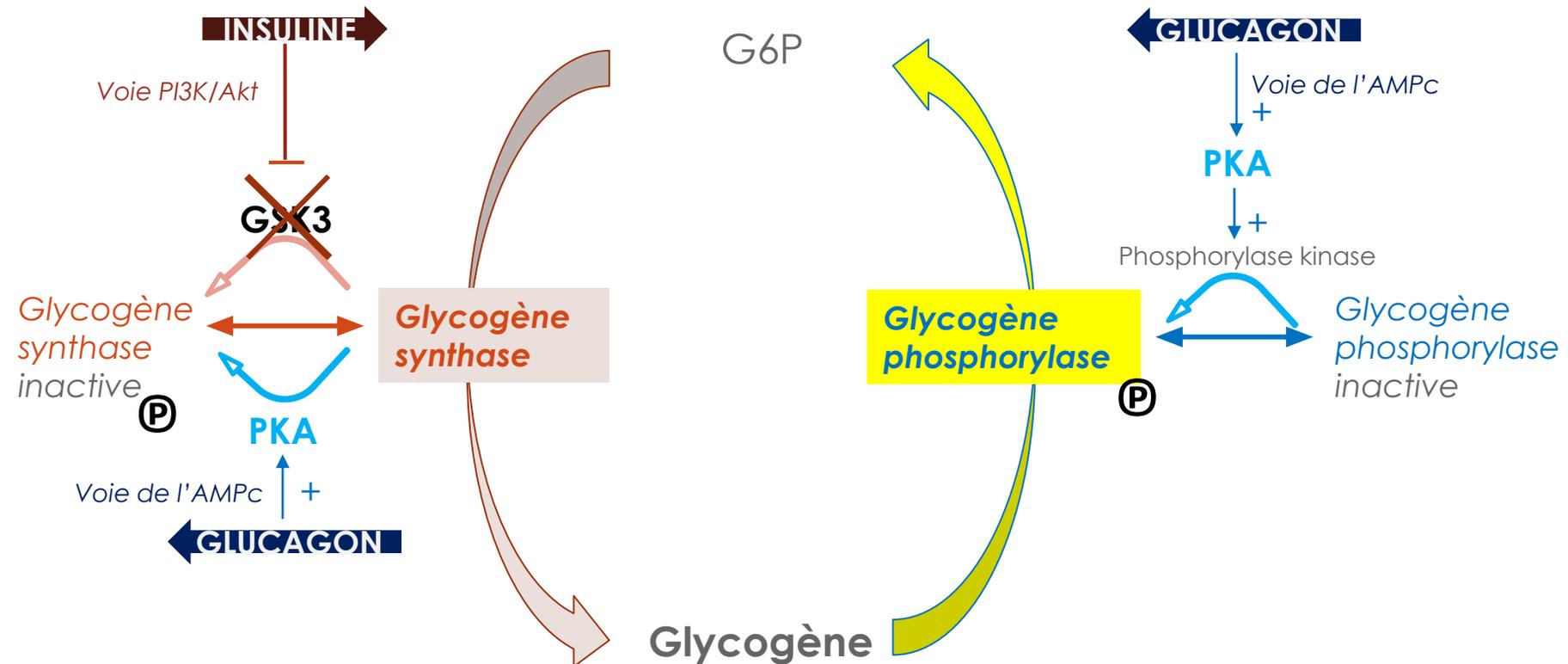
- En situation **inter prandiale** : **Glucagon >> Insuline**
 - Le glucagon lie son récepteur (RCPG) et active la voie de la protéine kinase A (**PKA**)

- PKA → inactive la **glycogène synthase**
- PKA → active une phosphorylase kinase, qui elle-même active la **glycogène phosphorylase**, et inactive la **glycogène synthase**



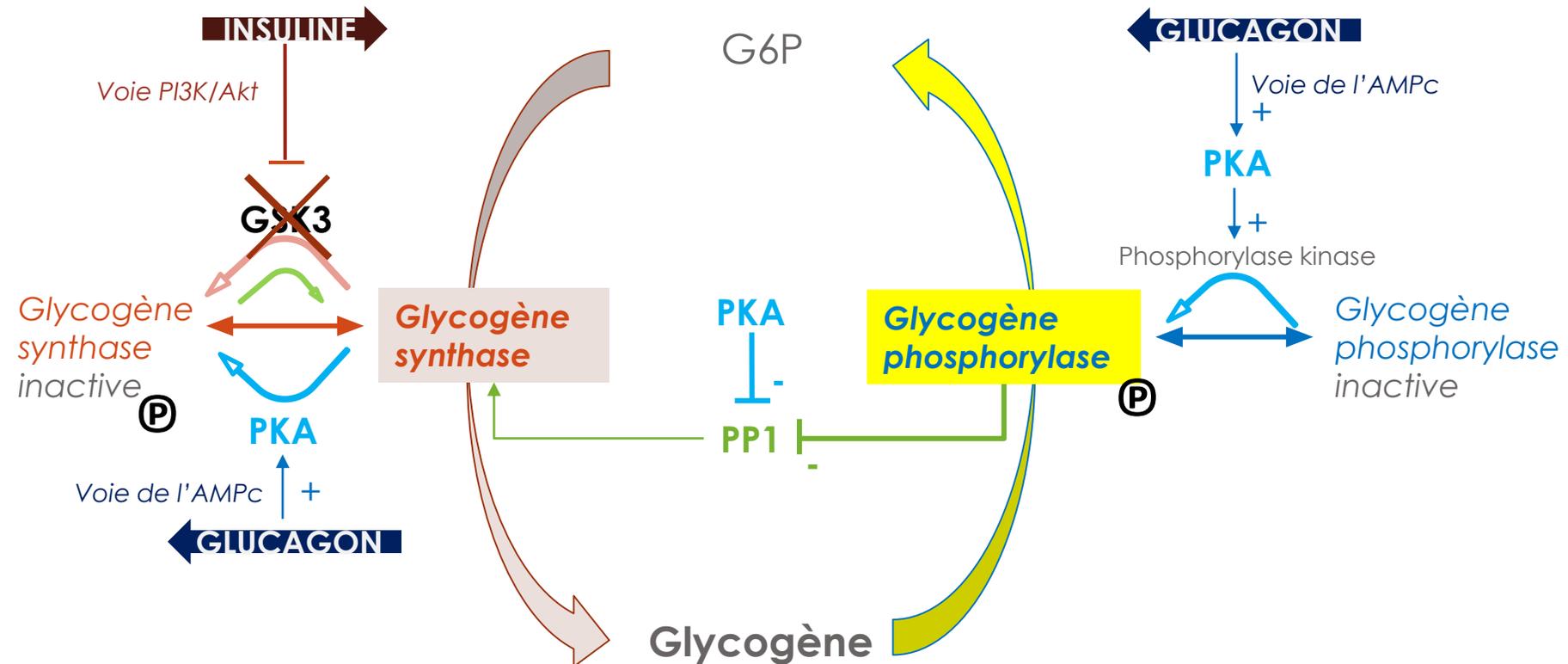
RÉGULATIONS

- Régulation **hormonale** :



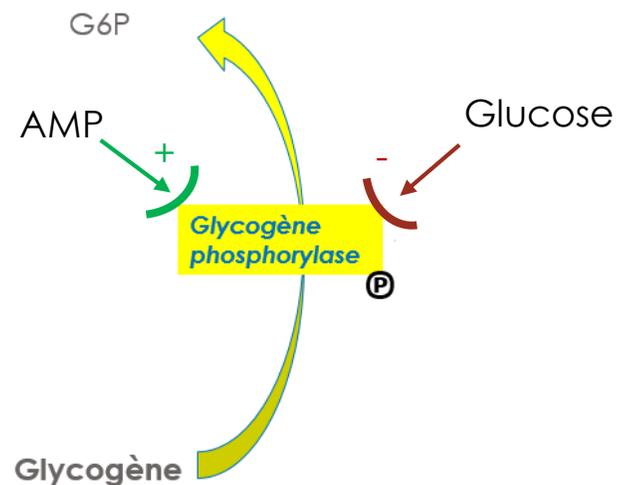
RÉGULATIONS

- Régulation **hormonale** :



RÉGULATIONS

- Régulation **allostérique**
 - De la **glycogène phosphorylase**
 - **AMP** : effecteur allostérique positif
 - **Glucose** : effecteur allostérique négatif



PLAN

- Rappels
- Glycogénogenèse
- Glycogénolyse
- Régulations
- **Aspect pathologiques : les glycogénoses**
- Take-home Messages

GLYCOGÉNOSES

- **Maintien de la glycémie** « normale » : environ **0.7-1 g/L** soit **3.8-5.5 mmol/L**
- Régulation très fine
- Besoin de pouvoir **mobiliser le stock de glycogène** rapidement

- **Glycogénoses** = Maladies héréditaires rares, proche de 1/80 000 à 1/100 000 naissances.
- Anomalie du métabolisme du glycogène qui **s'accumule** en excès dans la cellule.
- > 15 types différents
- Diagnostic **génétique**

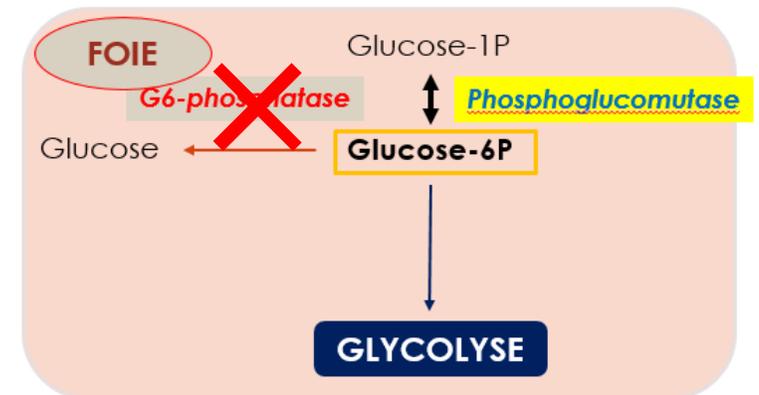
Name	Enzyme defect	Glycogen structure	Clinical manifestations
Glucose-6-phosphatase deficiency (Von Gierke's disease)	Glucose-6-phosphatase	Normal	Enlarged liver and kidneys; failure to thrive; hepatic adenomas; Focal segmental glomerulosclerosis and interstitial fibrosis; Amyloidosis; Fanconi-like syndrome Renal stones/nephrocalcinosis
Infantile acid maltase deficiency (Pompe's disease)	Acid maltase	Normal	Cardiorespiratory death
Late infantile and adult acid maltase deficiency	Acid maltase	Abnormal short outer chains	Hip weakness; slow motor development
Debrancher deficiency (Co)	Amylo-1,6-glucosidase	Abnormal short outer chains, increased branch points	Hepatomegaly; Renal tubular acidosis
Brancher deficiency	Amylo-1,4→1,6-transglucosidase	Abnormal	Cirrhosis; growth failure; muscle wasting
Myophosphorylase deficiency (McArdle's disease)	Muscle phosphorylase	Normal	Atrophy in older patients; myoglobinuria
Hepatophosphorylase deficiency	Muscle phosphorylase	Normal	Hepatomegaly; cirrhosis
Phosphorylase kinase deficiency	Phosphorylase kinase	Normal	Marked hepatomegaly; cirrhosis
Phosphoglucomutase deficiency	Phosphoglucomutase	Normal	Weakness; regression in motor development
Phosphohexose isomerase deficiency	Phosphohexose isomerase	Normal	Myopathy
Phosphofructokinase deficiency	Phosphofructokinase	Normal	Atrophy in older patients; myoglobinuria
Glycogen synthetase deficiency	Glycogen synthetase	Normal	Mental retardation; seizures

GLYCOGÉNOSES

- **Glycogénose de type 1.a**
 - Déficit en **glucose-6-phosphatase**
 - **Maladie « de Von Gierke »**
 - **1/80 000 à 100 000 naissances**
 - Enzyme hépatique

Autosomique récessif
(G6PC)17q21.31

G6-phosphatase



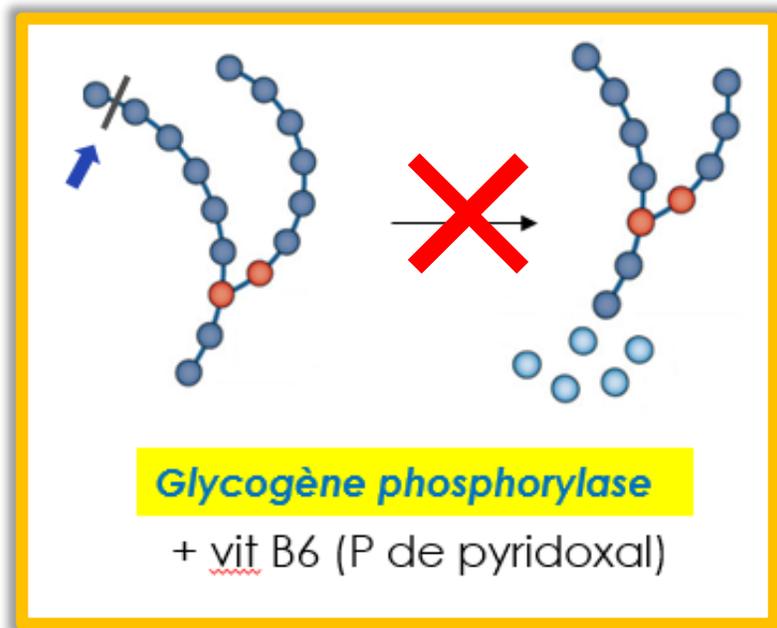
→ Tableau inaugural dans les premiers mois de vie :

- **Hypoglycémies** (signes neuro)
- Accumulation de glycogène dans l'hépatocyte : **Hépatomégalie**
- ↗ néoglucogénèse puis de la cétogénèse → **acidocétose**
- **Cassure de la courbe** de croissance

GLYCOGÉNOSES

Autosomique récessif

- Déficit en **glycogène phosphorylase**

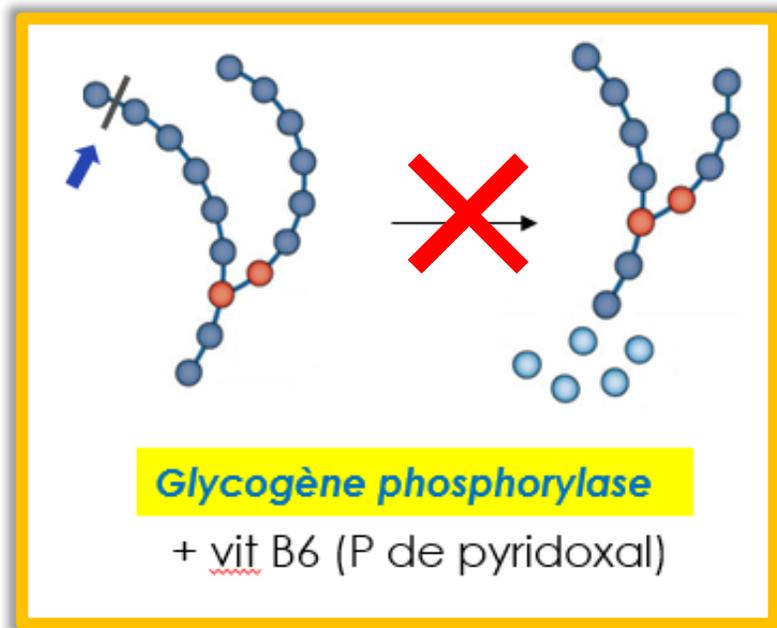


- Déficit de l'enzyme musculaire = **glycogénose de type V** (maladie de Mc Ardle)
- Déficit de l'enzyme hépatique = **glycogénose de type VI** (maladie de Hers)
- Clinique différente

GLYCOGÉNOSES

Autosomal récessif

- Déficit en **glycogène phosphorylase**

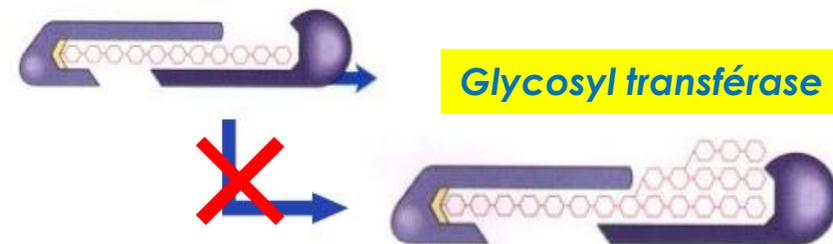


- **type V** : sévérité variable
 - Intolérance à l'effort musculaire
 - **Myalgies, myasthénies**, crampes après effort modéré.
 - CK \uparrow , Myoglobulinurie \uparrow , insuffisance rénale aiguë.
- **type VI** :
 - Tableau proche du type I (hypoglycémie/HMG/cassure)

GLYCOGÉNOSES

Autosomique récessif
(*GBE1*) 3p12.2

- Déficit en **enzyme « branchante »**, la glycosyl transférase
- Glycogénose type **IV**



- Accumulation d'un glycogène anormal linéaire, **toxique** pour l'hépatocyte et le muscle
- Evolution rapide et sévère :
 - **Cirrhose**
 - **Carcinome hépatocellulaire**
 - mauvais pronostic
- Un déficit enzymatique de la glycogénogenèse peut entraîner une glycogénose

GLYCOGÉNOSES

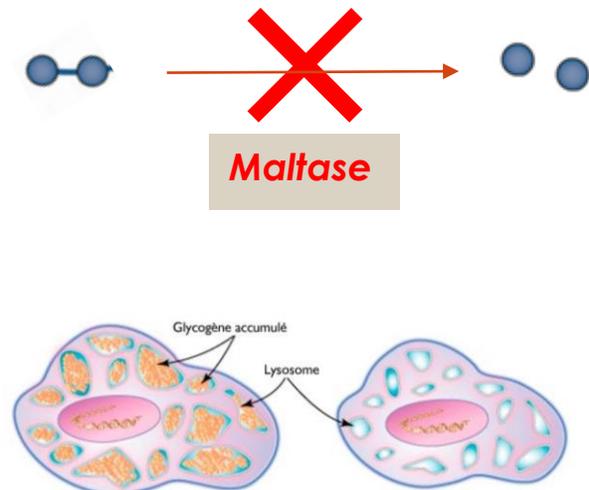
Autosomique récessif
(GAA) 17q25.3

- **Maladie de « Pompe »**, glycogénose de type II
 - Déficit en **maltase acide** (alpha 1-4 glucosidase acide) ou **lysosomale**.
 - Accumulation de polymères de glucose dans le **lysosome** (muscle squelettique, myocarde, foie,...)

→ Tableau de la forme classique : **sévère ++**

- **Cardiomégalie, insuffisance cardiaque.**
- **Hypotonie musculaire néonatale majeure**
- **Insuffisance respiratoire**

→ Décès dans la majorité des cas <1 an



PLAN

- Rappels
- Glycogénogenèse
- Glycogénolyse
- Régulations
- Aspect pathologiques : les glycogénoses
- **Take-home Messages**

TAKE-HOME MESSAGES

- Métabolisme du glycogène : Régulation fine, **hormonale** (**GS** et **GP**) et **allostérique** (**GP**)
 - **Glycogène synthase** et **Glycogène phosphorylase**
 - Mobilisé pour être **converti en énergie** (foie et muscle) ou maintenir la **glycémie normale** (foie uniquement)
- **Glycogénoses**
 - Maladie héréditaires rares
- >15 types : sévérité et caractéristiques cliniques très différentes