

MÉTABOLISME : LA GLYCOGÉNOLYSE

I) Digestion et absorption des sucres

1) Les glucides : des molécules énergétiques

Les substrats énergétiques apportés par l'alimentation :

- **Glucides** = 4kcal/g
- Lipides = 9kcal/g
- Protéines = 4kcal/g

Les glucides et leurs métabolites circulent sous différentes formes :

- ✓ **Glucose** qui provient de
 - L'alimentation
 - La **glycogénolyse**
 - La **néoglucogenèse** (foie/rein)
- ✓ **Lactate** provient
 - Du métabolisme du **glycogène** dans le **muscle**
 - Du **glucose** dans les **globules rouges** (GR)
 - Le lactate est lui même converti en **glucose** dans le **rein et le foie** !
 - **Oxydé** dans le **rein et le coeur**
- ✓ **Glycérol** libéré à partir des **TG** au niveau des adipocytes
 - Il est converti en **glucose** ou en **TG** dans le **foie**

2) Substrats énergétiques et organes

Cerveau :

- **Aucune forme de stockage**
- Consomme **120g/jour de glucose**, indépendamment de toute activité
- Peut utiliser les corps cétoniques en période de jeûne mais pas les AG !

Le muscle squelettique

- Peut stocker : glucides, lipides et protéines
- Consomme du glucose (de manière insulino-dépendante)
- Il peut aussi consommer des AG et des corps cétoniques dans certaines situations

Le muscle cardiaque

- Utilise préférentiellement des AG, mais aussi du lactate (qui sera oxydé)
- Peut consommer des corps cétoniques

II) Introduction au métabolisme glucidique et généralités sur le glycogène

1) Introduction

Objectif du métabolisme glucidique : **maintenir un apport de glucose constant et suffisant aux tissus dépendant de ce sucre (cerveau ++ et GR)**

En période d'apport important (absorptif)	En période de carence
Reconstituer les réserves : <ul style="list-style-type: none"> Synthèse de glycogène Lipogenèse 	Mobiliser les réserves <ul style="list-style-type: none"> Glycogénolyse Produire du glucose de novo <ul style="list-style-type: none"> Neoglucogenèse Épargner le glucose : mobilisation de substrats de remplacement <ul style="list-style-type: none"> Lipolyse, cétogenèse



Origine du glucose sanguin :

1 = Post-prandial : arriv de glucose exogène → consommation et stockage de glucose (glycogénogenèse et lipogenèse).

2 = Post-absorptif : production de glucose (Glycogénolyse = GGL et début de néoglucogenèse = NGG hépatique)

3 = Jeûne : NGG hépatique et rénale

2) Les transporteurs membranaires

Pour transporter les monosaccharides, il existe deux familles de transporteurs

- SGLT** : transport **actif** (besoin d'ATP) **couplé au transport du sodium**
- GLUT** : **diffusion facilitée** (pas besoin d'ATP), présence de nombreux **isoformes**

Les différents isoformes de GLUT et leurs caractéristiques

Transporteur	Glucides favoris	Localisation	Km	Propriétés
GLUT 1	Glucose	Erythrocytes (GR) / Cerveau	1 mM	Haute affinité / Faible capacité
GLUT 2	Glucose / Galactose / Fructose	Entérocytes / Foie / Cellules β (pancréas)	60 mM	Faible affinité / Haute capacité
GLUT 3	Glucose	Cerveau	1 mM	Haute affinité / Faible capacité
GLUT 4	Glucose	Tissu adipeux / Muscles	5 mM	Haute affinité / Faible capacité / Insulinodépendance
GLUT 5	Fructose	Entérocytes	-	-

3) Structure du glycogène

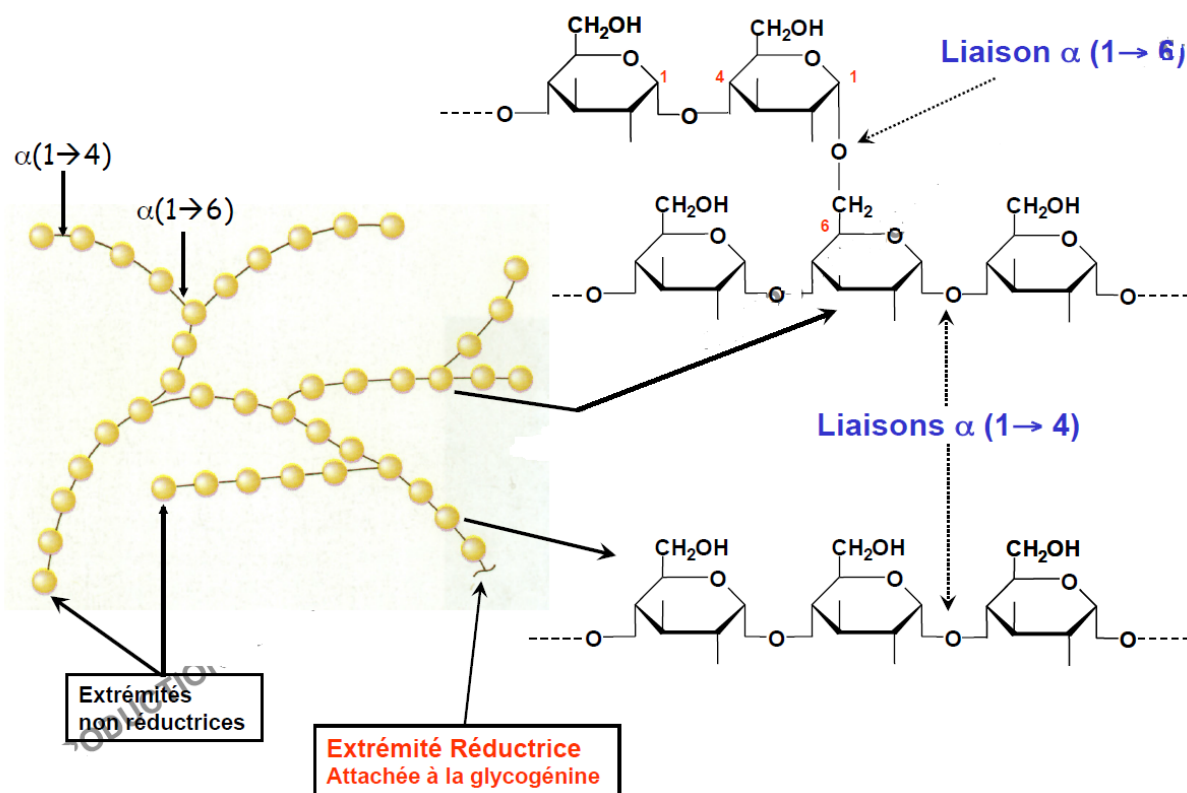
C'est un **homo-polyssacharide formé de alpha-D-glucose**

Il possède des liaisons

- **Linéaires** pour la chaîne principale
- **Ramifiés** (branchements) sur des chaînes latérales

Les **branchements** ont lieu tous les **8 à 12 résidus de glucose**

- Structure compacte, non fibrillaire
- De nombreuses extrémités non réductrices, **une seule extrémité réductrice attachée à la glycogénine**

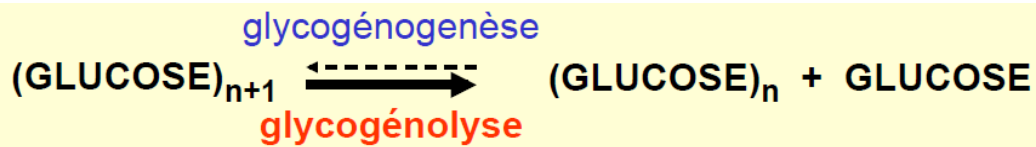


Il est stocké dans des **granules cytoplasmiques** des cellules hépatiques et musculaires contenant la **PLUPART** des enzymes nécessaires à sa dégradation et à sa synthèse

	Foie	Muscle
Rôle	Maintien de la glycémie pendant les premières heures du jeûne	Énergie pour réaliser un travail (contraction)
Quantité	~ 100g de glycogène dans le foie (réserve pour 24h)	~ 400g de glycogène dans les muscles (réserve pour 1 à 2 jours)

} **Stocks principaux**

III) La glycogénolyse



Elle a lieu dans le **foie** et les **muscles** et se fait par **phosphorylyse**

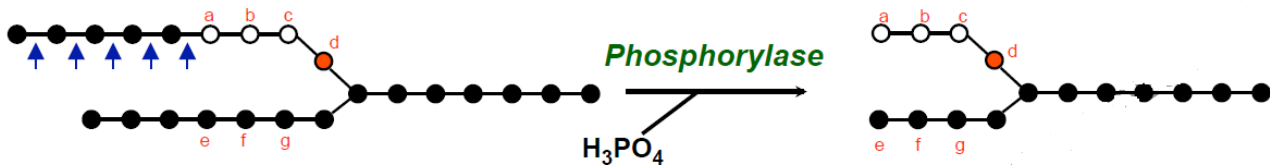
En période absorptif : foie et muscle stockent le glucose sous forme de glycogène

En période post-absorptif : le foie libère le glucose en dégradant le glycogène afin de le redistribuer aux tissus nécessaires

En période d'activité : le muscle libère le glucose pour l'utiliser afin de produire de l'énergie

1) La glycogénolyse

Étape 1 : La glycogène phosphorylase

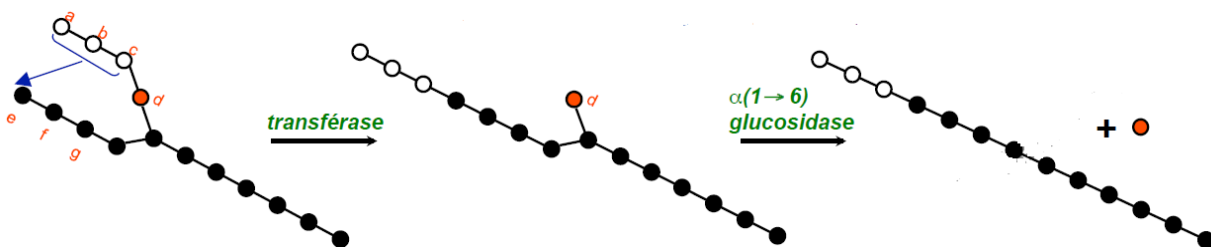


Cette enzyme catalyse une réaction de **phosphorylase** (ajout d'un $\text{H}_3\text{PO}_4 = \text{Pi}$ = Phosphate inorganique) d'une liaison $\alpha(1 \rightarrow 4)$. Elle libère donc du Glucose 1-Phosphate (G1P)



La glycogène phosphorylase peut agir sur les liaisons jusqu'à **4** résidus du branchement [donc de la liaison $\alpha(1 \rightarrow 6)$] à cause de la distance entre son site de fixation (au glycogène) et de son site catalytique.

Étape 2 : Déramification par l'enzyme débranchante



C'est une enzyme **monomérique** qui possède **2 actions** :

- Une activité **transférase** permettant le **transfert de 3/4 résidus de glucose** restant vers une autre extrémité du glycogène. Après cette action il ne reste qu'un seul résidu de glucose du branchement
- Une activité **alpha(1→6) glucosidase** qui permet l'élimination du dernier résidu de glucose par hydrolyse de la liaison. Cela libère un **glucose** (!!! Et non pas un G1P !)

Après action de ces deux enzymes essentielles, on libère quelques résidus de **glucose** mais surtout **énormément de G1P**.

En fonction du tissu (foie ou muscle), le G1P aura un devenir différent..

Au niveau du foie : dégradation du glycogène en **glucose** libre

Au niveau du muscle : dégradation du glycogène essentiellement en **G1P** + les quelques résidus de **glucose libre**

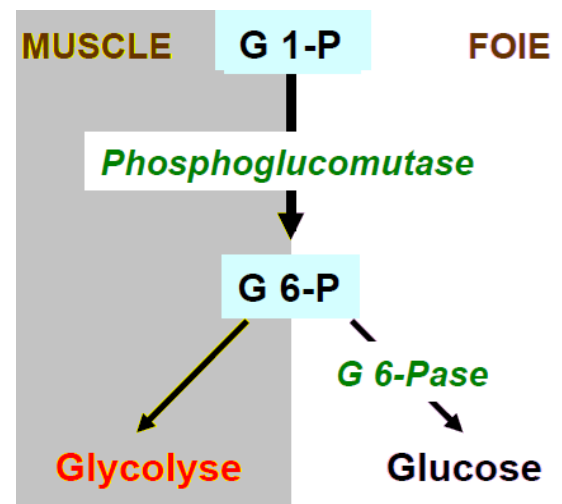
Étape 3 : Phosphoglucomutase

Cette enzyme permet de déplacer le groupement H_3PO_4 du G1P.

A partir du Glucose 1-Phosphate on obtient du **Glucose 6-Phosphate (G6P)**

Étape 4 : Glucose 6-Phosphatase dans le FOIE (pas dans le muscle)

La glucose 6 Phosphatase est une enzyme qui n'existe qu'au niveau du **reticulum endoplasmique du foie (et du rein)**



2) Régulation de la glycogénolyse

Les intervenants de la régulation :

Les enzymes	Les hormones	Les effecteurs allostériques
- Phosphorylase kinase (PhK) - Glycogène Phosphorylase (GP)	- Glucagon (foie) / Adrénaline (muscle) → hyperglycémiant - Insuline → hypoglycémiant	- Foie = Glucose - Muscle = AMP/ATP – G6P - Ca^{2+}

L'insuline est une hormone **polypeptidique** synthétisée et sécrétée par les cellules **béta des ilots de Langerhans** (pancréas **endocrine**). C'est la **seule hormone hypoglycémiante** de l'organisme en agissant sur les cellules exprimant un **récepteur spécifique** (muscles, foie, adipocytes). Stimule les voies anaboliques de stockage d'énergie. Elle :

- **STIMULE** la glycogenogenèse et la glycolyse.
- **INHIBE** la glycogénolyse et la néoglucogenèse.

Le **glucagon** est une hormone **polypeptidique** sécrétée par les **cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas endocrine**. C'est une hormone hyperglycémiant qui agit principalement sur les cellules hépatiques. Le glucagon :

- **STIMULE la glycogénolyse et la néoglucogenèse.**
- **INHIBE la glycogenogenèse et la glycolyse.**

L'adrénaline est une hormone qui agit principalement au niveau des **muscles**. Elle :

- **STIMULE la glycogénolyse**
- **INHIBE la glycogenogenèse**

Glucagon et adrénaline exercent leur action via une augmentation de **l'AMP cyclique (AMPc) et l'activation de PKA**.

Comment que ça marche ? En se fixant sur leur récepteur, glucagon et adrénaline activent **l'adénylate cyclase** qui transforme l'ATP en **AMPc**. La **PKA** (protéine kinase AMPc dépendante) est une enzyme **phosphorylante** possédant 2 sites catalytiques et 2 sites régulateurs. L'AMPc en se fixant sur les sites régulateurs permet l'activation des sites catalytiques : la PKA peut phosphoryler ses enzymes cibles.

● **La glycogène phosphorylase (GP)**

Elle est contrôlée par 2 mécanismes :

- **Contrôle allostérique**, 2 états :
 - **R** active
 - **T** inactive
- **Modification covalente (phosphorylation)**, 2 niveaux
 - **Phosphorylée = GP-P** → déplace l'équilibre vers la forme R
 - **Non phosphorylée = GP-OH** → équilibre contrôlé par des effecteurs

(La GP peut être non phosphorylée mais active à cause des effecteurs)

Pour la modification covalente, il y a dépendance de 3 enzymes : **PKA** [1] qui phosphoryle et active la **phosphorylase kinase (PhK)** [2] qui phosphoryle la GP sur **Ser¹⁴** et l'active. La **protéine-phosphatase 1 (PP1)** [3] qui **déphosphoryle** et inactive la PhK et la GP.

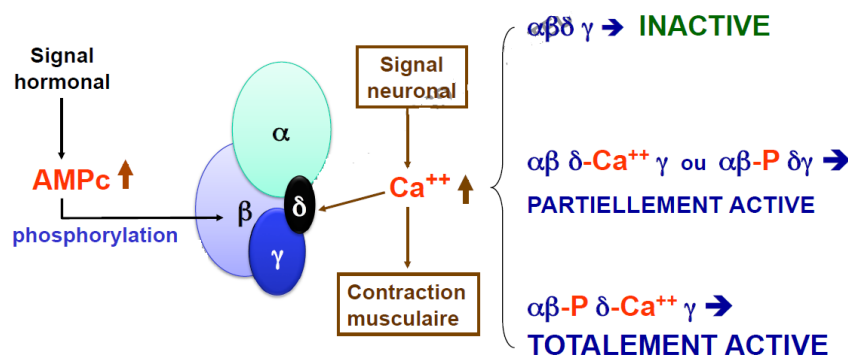
● **La phosphorylase kinase (PhK)**

C'est un hétérotétramère composé de **4 sous unités** (16 chaînes)

- Alpha (α) et Béta (β) sont les sous unités **régulatrices**
- Gamma (γ) est la sous unité **catalytique**
- Delta (δ) est une **calmoduline**, elle fixe le **calcium**

On retrouve la PhK sous 3 états

- **Inactive**
- **Partiellement active** si la sous unité δ a fixé du Ca^{2+} **OU** si la sous unité β est phosphorylée
- **Totalement active** si la sous unité δ a fixé du Ca^{2+} **ET** si la sous unité β est phosphorylée



La régulation dans le foie et le muscle !

La GP du foie et du muscle sont des **iso-enzymes**

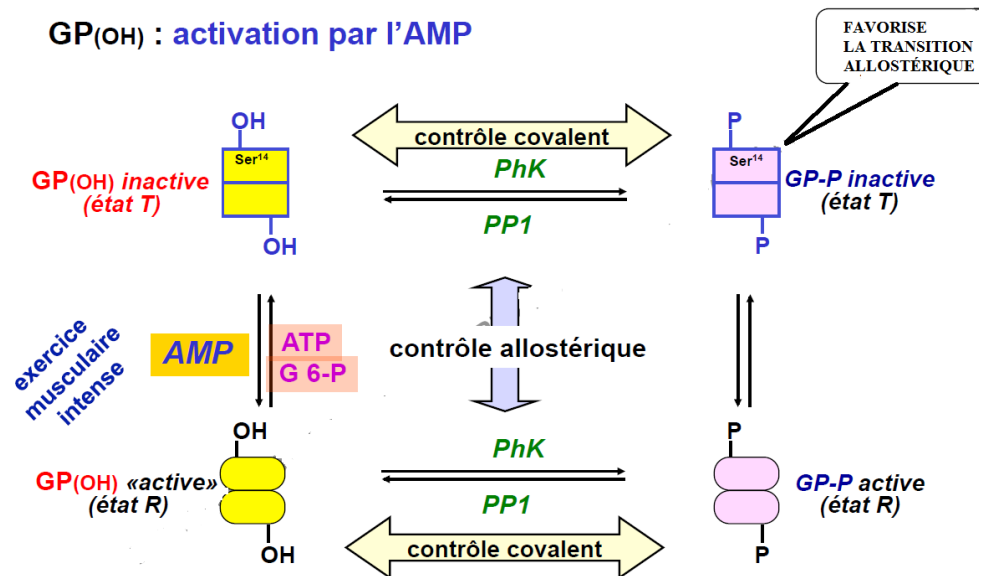
Dans le **muscle**, la GP est essentiellement régulée de façon **ALLOSTÉRIQUE**

Contrôle de la GP MUSCULAIRE

GP(OH) : activation par l'AMP

- **L'AMP** présent à des taux élevés lors de la contraction (signe d'un niveau énergétique faible) → **activateur** → GP-OH active (état R) → glycogénolyse

- **ATP et G6P** (glucose 6-Phosphate), indicateurs d'un niveau énergétique élevé → **inhibiteurs** → GP-OH inactive (état T) → pas de glycogénolyse



Prédominance de l'allostérie par rapport à la phosphorylation dans le muscle

Dans le **foie** l'enzyme sera activé via sa **phosphorylation** en Ser¹⁴ induite par le **glucagon** pour contrecarrer l'hypoglycémie.

Indépendance vis à vis de l'ATP/AMP, G6P et Ca²⁺

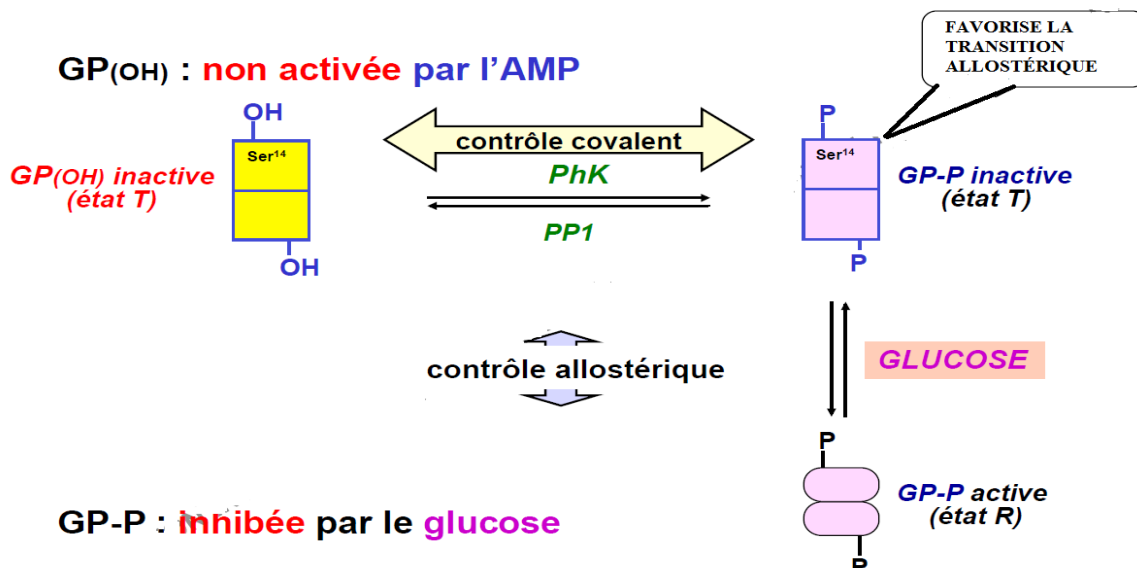
On parle de **prédominance de la phosphorylation par rapport à l'allostérie** !

Quand on retrouve une glycémie normale → **Glucose** inhibe la GP-P et expose Ser¹⁴ à la **Protéine phosphatase 1 = PP1** (elle même activé par l'insuline)

L'insuline :

- Active la PP1
- Réprime la synthèse de l'inhibiteur 1

Contrôle de la GP HEPATIQUE



Régulation covalente de la GP

Activation

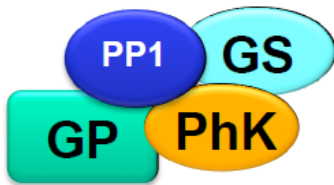
GP-P phosphorylée sur Ser¹⁴ → **ACTIVE**
GP-OH : déphosphorylée → **INACTIVE** } Glycogénolyse dépend du RAPPORT GP-P/GP-OH

Inhibition

Déphosphorylation de la GP-P par la **PP1** ! Cette PP1 est elle même inhibée par **l'inhibiteur 1** qui voit quant à lui, sa synthèse augmentée par le **glucagon/adrénaline** qui accélèrent donc la glycogénolyse.

Mécanisme d'action de la PP1

Elle permet la **déphosphorylation** de **PhK** et de **GP** (ainsi que de la **glycogène synthase**) en réponse à l'insuline. Elle est active en l'absence de l'inhibiteur 1



Comment fonction cet inhibiteur 1 ? Il bloque l'action de PP1 en la dissociant des autres enzymes.

Glucagon (foie) et **adrénaline** (muscle) activent la **production** de l'inhibiteur 1.

L'insuline induit la **dégradation** de l'inhibiteur 1

La **PP1** conduit à l'**inhibition de la glycogénolyse** (et inversement à la production de glycogène – Glycogénogenèse)

En phase post-prandial, on stocke l'énergie. L'insuline est sécrétée, elle active la PP1 qui déphosphoryle la PhK et la GP → pas de glycogénolyse

En phase post-absorptif on doit produire du glucose. Le glucagon est sécrété (l'adrénaline est sécrétée lors d'un effort musculaire) et il induit la synthèse de l'inhibiteur 1 qui réprime la PP1. Le glucagon induit aussi la phosphorylation de la PhK et de la GP → glycogénolyse.