

GLYCOGÉNOLYSE

I. Glycogène

A. Structure

Le glycogène est un **homopolysaccharide** formé d'un enchaînement de 60 000 résidus d' **α -D-Glucose** (Masse = 10^8 Da)

→ Forme de **stockage** du glucose chez les êtres vivants

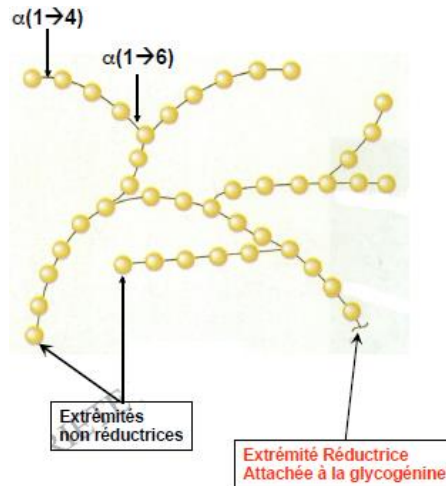
Entre les glucoses on trouve des liaisons :

- **Linéaires $\alpha(1\rightarrow4)$** : chaîne principale
- **Ramifiées $\alpha(1\rightarrow6)$** : chaînes latérales

→ Branchements tous les **8-10 résidus**

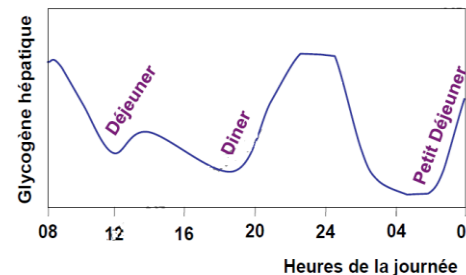
2 types d'extrémités :

- **Non réductrices** : nombreuses, le dernier glucose a son C anomérique impliqué dans une liaison osidique
- **Réductrice** : unique (++) , le C anomérique est libre → Lié à la **glycogénine**



B. Rôle

Stocké dans des **granules cytoplasmiques** des cellules **hépatiques** (= du foie) et **musculaires**. Ces granules contiennent la **PLUPART** des enzymes nécessaires à la synthèse/dégradation du glycogène



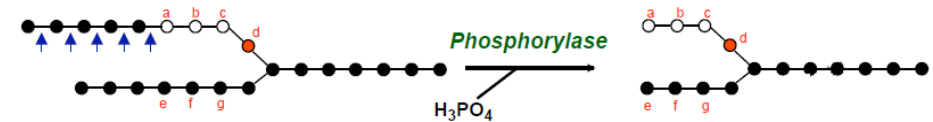
	Foie	Muscles
Rôle	Maintien de la glycémie en début de jeûne	Réalisation d'un travail musculaire
Quantité	100g (6-8% du poids du foie)	400g (1-2% du poids du muscle)

II. Réactions de la glycogénolyse

La glycogénolyse a lieu dans le **FOIE** et les **MUSCLES**, par **PHOSPHOROLYSE**

Période post prandiale	Foie + muscles stockent le glucose → Glycogénogénèse
Période post absorptive	Foie libère glucose pour les tissus glucodépendants (cerveau++, GR) → Glycogénolyse
Période d'activité (≠PP/PA)	Muscles libèrent le glucose MAIS l'utilisent sur place → Énergie (glycogénolyse puis glycolyse, etc)

A. Glycogène phosphorylase



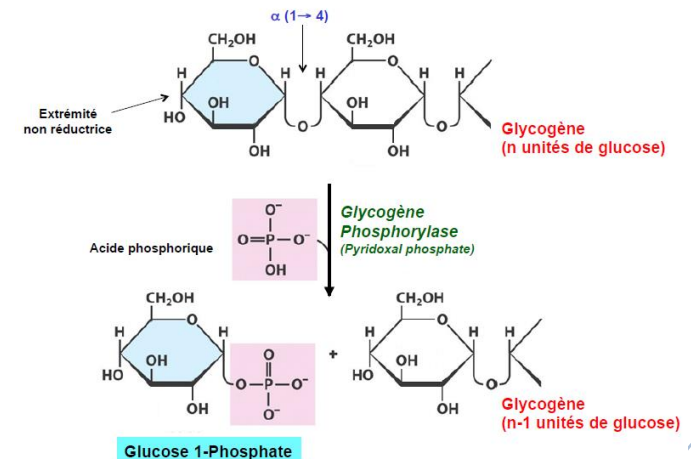
Enzyme qui catalyse la **phosphorolyse d'une liaison $\alpha(1\rightarrow4)$** du GG à l'aide d'une molécule de **phosphate** (HPO_4^-) → Production de **Glucose 1-Phosphate**

⇒ **NB** : phosphorolyse (=lyse à l'aide d'un P) ≠ phosphorylation (=fixation d'un phosphate grâce à l'ATP) → Enzymes différentes



La GP est **active jusqu'à 4 résidus d'un branchement** (liaison $\alpha(1\rightarrow6)$). *Après elle sera bloquée !*

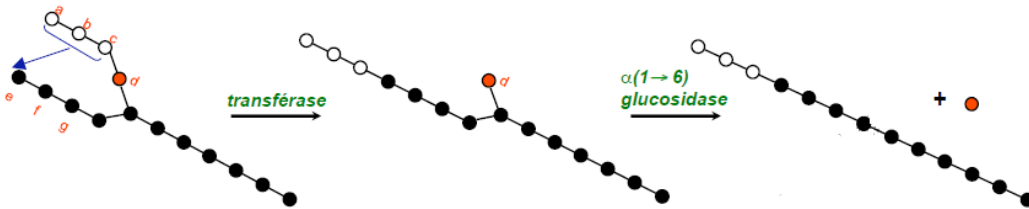
Cofacteur utilise :
Pyridoxal phosphate



B. Enzyme débranchante

Enzyme **monomérique** exprimant **2 sites actifs** (= 2 activités) :

- **Activité transférase** → Transfert de 3 des 4 résidus de glucose qui restent après l'action de la GP vers une autre extrémité du GG.
- **Activité liaison $\alpha(1\rightarrow6)$ glucosidase** → Élimination du dernier résidu glucidique par **HYDROLYSE** de la liaison $\alpha(1\rightarrow6)$. On libère du **GLUCOSE** (et non du $G1P+++$).



C. Phosphoglucomutase

Enzyme qui catalyse le **transfert du groupement phosphate du C1 au C6**



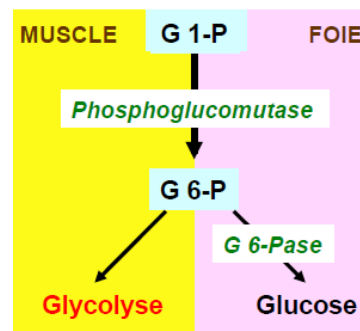
→ Génération d'un **carrefour métabolique**.

D. Glucose-6 Phosphatase

Enzyme catalysant l'**hydrolyse du groupement phosphate d'un Glucose-6 P**

⇒ **ATTENTION** : Cette enzyme n'existe que dans le réticulum endoplasmique du **foie** (et du rein) ++.

- **Explication** : Dans le muscle, le G6P peut rentrer directement dans la glycolyse pour former de l'énergie. **MAIS** dans le foie, le glucose doit rejoindre la **circulation sanguine**. Or le G6P n'est pas reconnu par GLUT 2 (*transporteur hépatique du glucose*), donc il faut hydrolyser le groupement phosphate.



NB : Dans le muscle, les glucoses libérés par l'enzyme débranchante seront phosphorylés par une **hexokinase** pour rejoindre la glycolyse.

III. Régulation de la glycogénolyse

A. Hormones

- **INSULINE** : hormone **polypeptidique** synthétisée et sécrétée par les **cellules β des îlots de Langerhans du pancréas endocrine** → **Seule hormone hypoglycémiant** (++) . Agit sur les cellules **hépatiques, musculaires** et **adipocytaires** (récepteurs spécifiques). Elle stimule les voies **anaboliques** de stockage d'énergie.
- **GLUCAGON** : hormone **polypeptidique** synthétisée et sécrétée par les **cellules α des îlots de Langerhans du pancréas endocrine** → Hormone **hyperglycémiant**. Agit principalement sur les cellules **hépatiques**.
- **ADRÉNALINE** : hormone **dérivée d'amine** synthétisée et sécrétée par les **neurones et la médullo-surrénale**. Agit principalement au niveau des **muscles** et du **tissu adipeux**

Hormone	Action	Cible	Stimule	Inhibe
<u>Insuline</u>	Hypoglycémiant	Foie, Muscle, TA	Stockage (GL, GGG)	GGL, NGG
<u>Glucagon</u>	Hyperglycémiant	Foie	GGL, NGG	GL, GGG
<u>Adrénaline</u>	Hyperglycémiant	Muscle, TA	GGL	GGG

B. Enzymes régulées

En situation d'hypoglycémie (foie) ou de nécessité d'exécuter un travail (muscle), nous avons besoin d'activer la GGL → **Cascade de phosphorylations**

- 1- Un **messenger primaire** circule dans le sang (glucagon pour le foie, adrénaline pour le muscle)
- 2- Le messenger primaire vient se fixer sur un **récepteur spécifique** à la surface de la cellule cible
- 3- Un signal parcourt la membrane et active un **effecteur primaire** (adenylate cyclase)
- 4- L'effecteur primaire activé produit un **second messenger** (AMPC à partir d'ATP)
- 5- Le second messenger circule dans la cellule pour **activer les différentes voies cibles**

1. Protéine Kinase A (PKA)

Enzyme constituée de **4 sous-unités** :

- **2 sous-unités régulatrices** :
 - En absence d'AMPc : elles séquestrent les SU catalytiques
 - En présence d'AMPc : elles libèrent les SU catalytiques
- **2 sous-unités catalytiques** : activité kinase de l'enzyme qui va phosphoryler des enzymes cibles ➔ Bloquées en l'absence d'ATP par les SU régulatrices

Enzyme cible : la **Phosphorylase Kinase**

2. Phosphorylase Kinase (PhK)

Enzyme **hétérotétramérique** (4 sous-unités) constituée de **16 chaînes** :

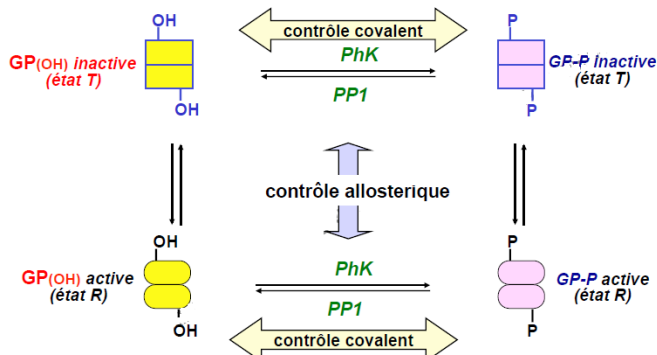
- **α et β** : Sous-unités **régulatrices**, elles peuvent être phosphorylées
- **γ** : Sous-unité **catalytique**
- **δ** : Sous-unité calmoduline qui **fixe le Ca²⁺**
- ⇒ **Activation PARTIELLE** de la PhK :
 - ✓ Par **phosphorylation** sur les **SU α et β** par la PKA
 - ✓ Par **fixation de Ca²⁺** sur la **SU δ**

⇒ **Activation TOTALE** : par **phosphorylation** (signal hormonal = cascade de phosphorylation) **ET** par **fixation de Ca²⁺** (signal neuronal)

Enzymes cibles : la **Glycogène Phosphorylase** et la **Glycogène synthase**

3. Glycogène Phosphorylase (GP)

- **Contrôle allostérique** : États T (inactif) et R (actif)
- **Contrôle covalent** : **Phosphorylation** par la **PhK** sur sérine 14 et **déphosphorylation** par la **Protéine Phosphatase 1 (PP1)**



Les GP du muscle et du foie sont des **isoenzymes** ➔ Différences de régulation

Muscle ➔ Régulation allostérique ++	Foie ➔ Régulation covalente ++
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Activation : AMP (indicateur d'appauvrissement énergétique) ➤ Inhibition : ATP, G6P (indicateurs de haut niveau énergétique) ⚠ : Le contrôle covalent existe aussi mais est minoritaire 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hypoglycémie (Glucagon) : La GP est phosphorylée sur Ser¹⁴ par la PhK ➤ Hyperglycémie (Insuline) : La GP est déphosphorylée par la PP1 ➔ Indépendance vis-à-vis de AMP, ATP, G6-P

Inhibiteur 1 :

Il **bloque l'action de la PP1** en la dissociant de ses enzymes cibles (GP, PhK et GS)

- ➔ **Production activée** par **glucagon** (foie) et **adrénaline** (muscle)
 - ⇒ **GGL stimulée**
- ➔ **Dégradation** dans le protéasome induite par **l'insuline**
 - ⇒ **GGL inhibée**

