

# LA GLYCOGENOLYSE

BIOCH'LOVE TUT RENTREE !





# PLAN DU COURS

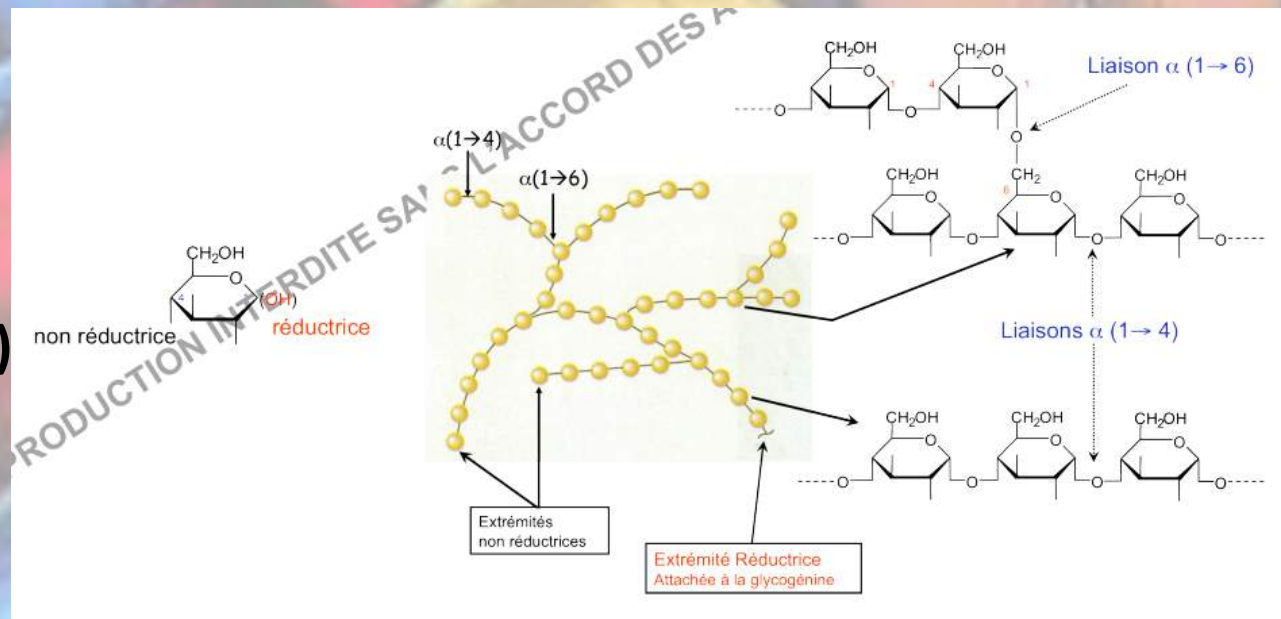
- I. STRUCTURE DU GLYCOGENE
- II. STOCKAGE DU GLYCOGENE
- III. ROLES DU GLYCOGENE
- IV. METABOLISME DU GLYCOGENE
- V. REGULATION

# I. STRUCTURE DU GLYCOGENE

- Définition du glycogène : forme endogène de stockage du glucose.

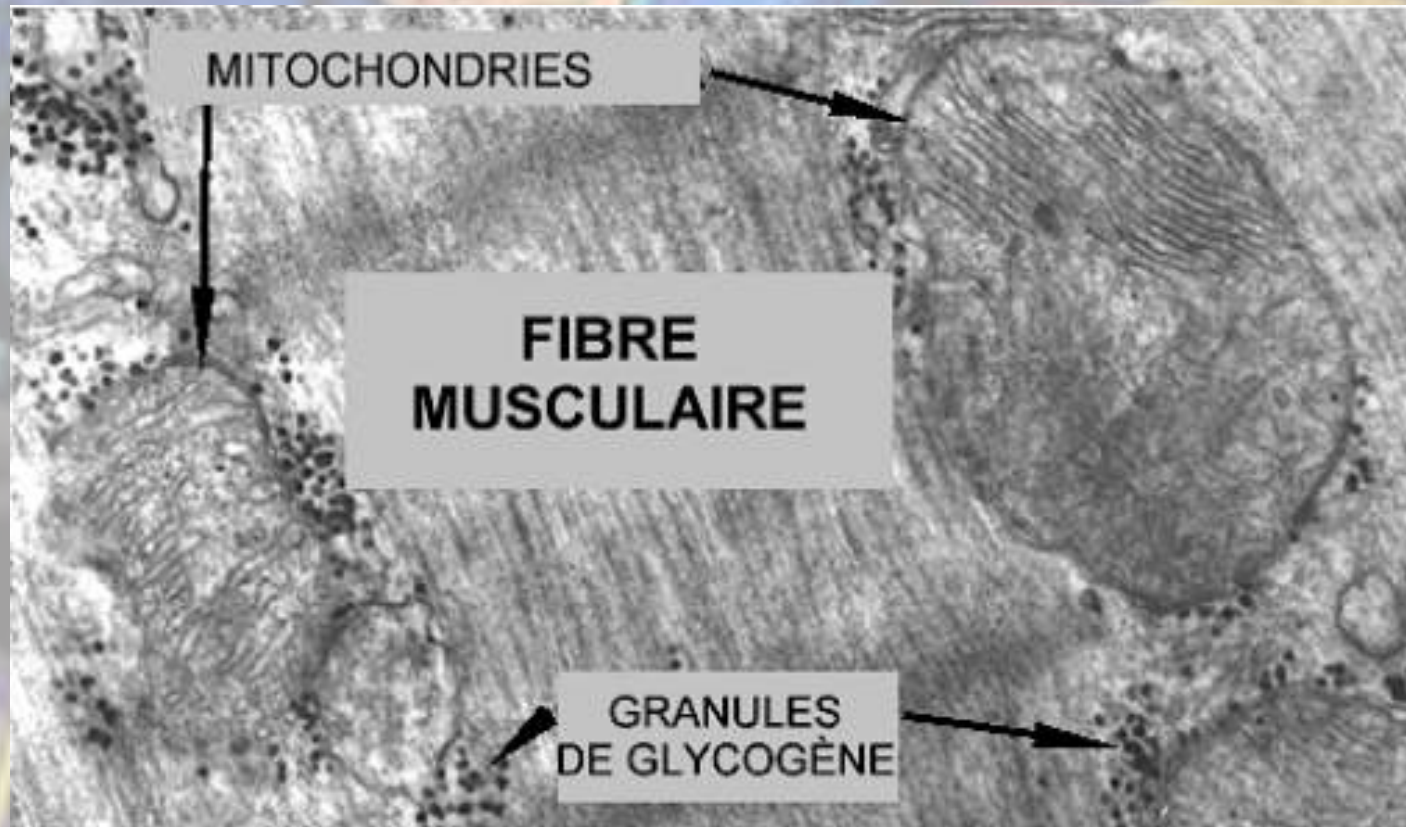
Homo-polysaccharide formé d' $\alpha$ -D-glucose.  
Rapidement utilisable.

- Masse :  $10^8$  daltons
- Liaisons :  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 4) pour la chaîne principale et tous les 8 à 10 résidus par des liaisons  $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 6) pour les ramifications.



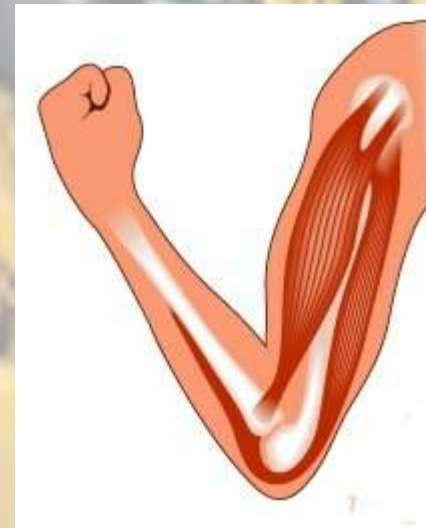
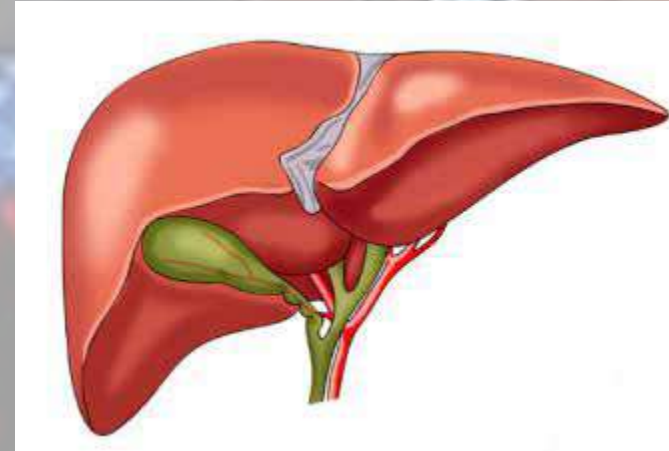
## II. STOCKAGE DU GLYCOGENE

- Il est stocké dans des **granules cytoplasmiques** dans le foie et les muscles.

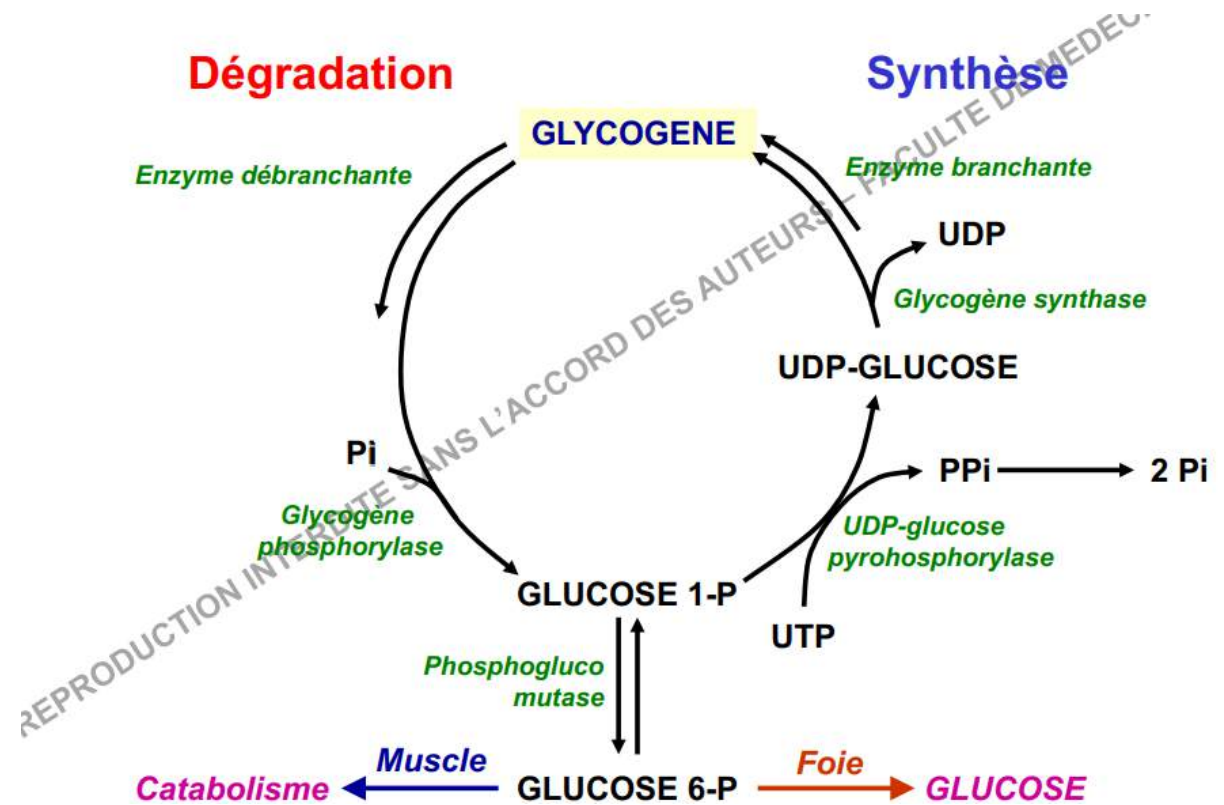


# III. ROLES DU GLYCOGENE

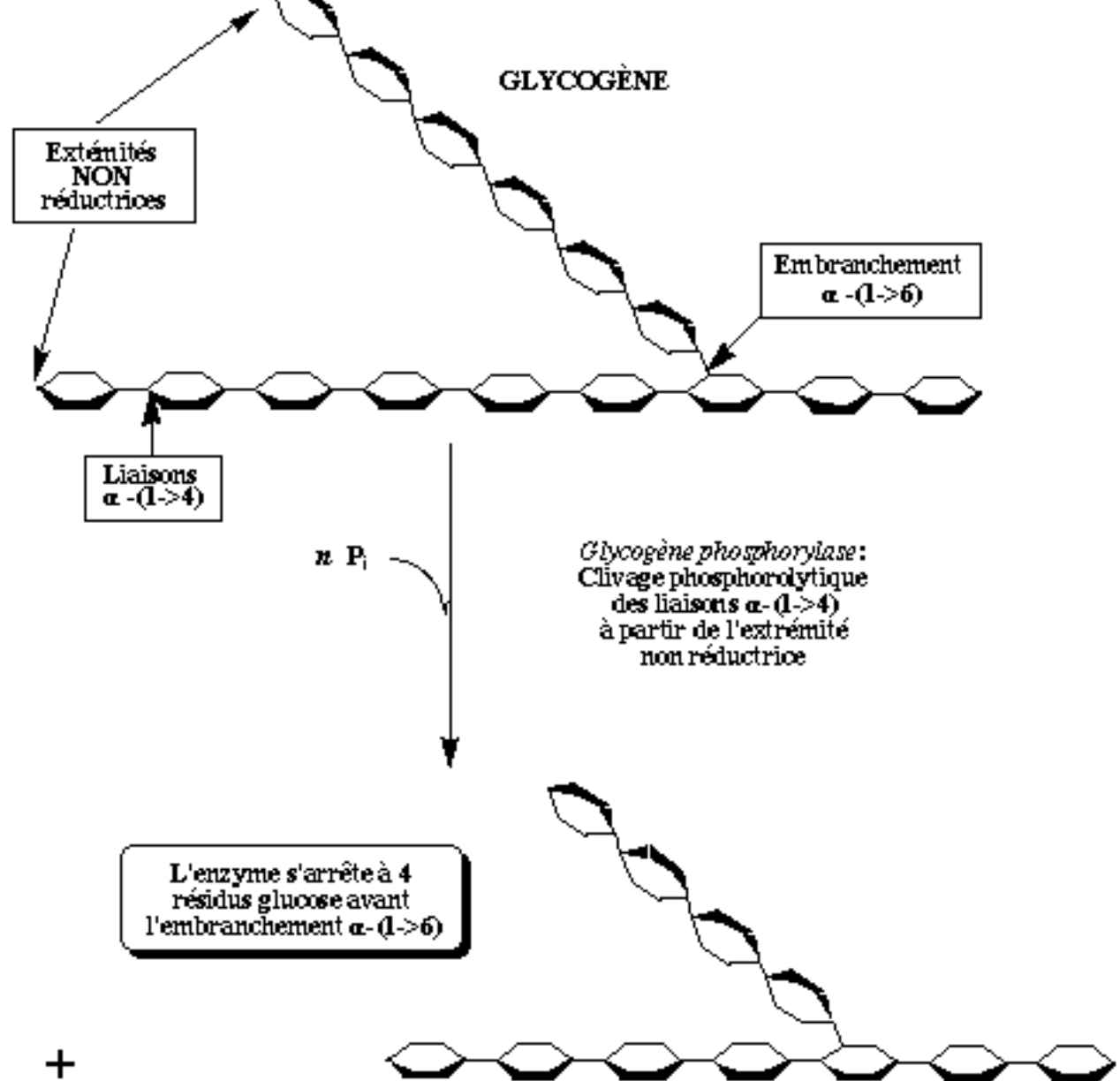
- **DANS LE FOIE** : le maintien de la glycémie
  - ❖ 100g de glycogène (6 à 8% du poids du foie)
  - ❖ Réserve d'environ 24h.
- **DANS LE MUSCLE**, : nécessaire pour réaliser son travail musculaire
  - ❖ 400g de glycogène (1 à 2% du poids du muscle)
  - ❖ Réserve de 30min d'exercice



# V. METABOLISME DU GLYCOGENE

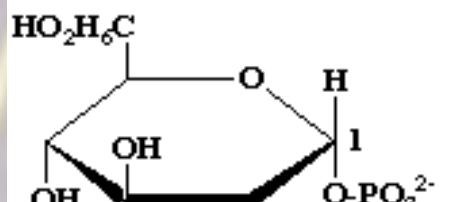


- Dégradation ou Gl  
production de **Gluc**  
muscle.



(GLUCOS

UCOSE



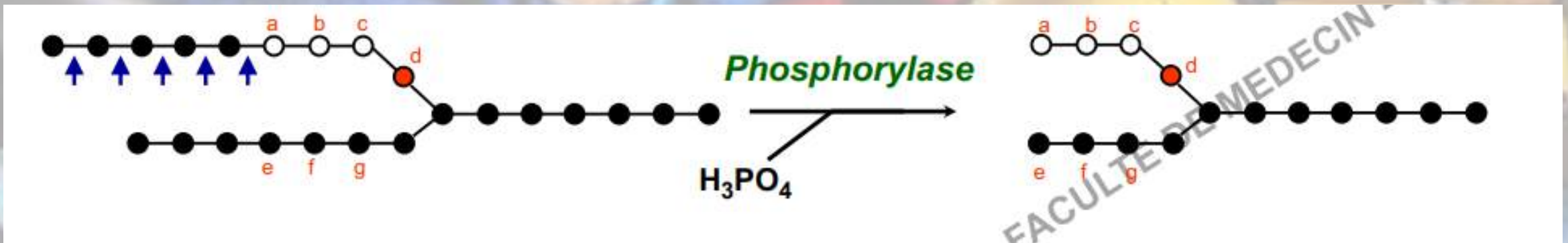


Il ne faut pas confondre ces 3 types de réactions :

| Réactions                     | PHOSPHORYLYSE   | PHOSPHORYLATION   | DEPHOSPHORYLATION   |
|-------------------------------|---|---|---|
| Définition                    | Lyse (Rupture) d'un composé par ajout d'un <b>groupement phosphate</b> $\text{PO}_4^{3-}$ (ou orthophosphate) à partir d'un ion $\text{HPO}_4^{2-}$ (phosphate inorganique) | Ajout d'un groupement <b>phosphate</b> ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) sur une molécule à partir d'une molécule <b>d'ATP</b> | Réaction inverse de la phosphorylation (suppression du $\text{PO}_4^{3-}$ ) |
| Enzyme catalysant la réaction | PHOSPHORYLASES  | KINASES   | PHOSPHATASES  |

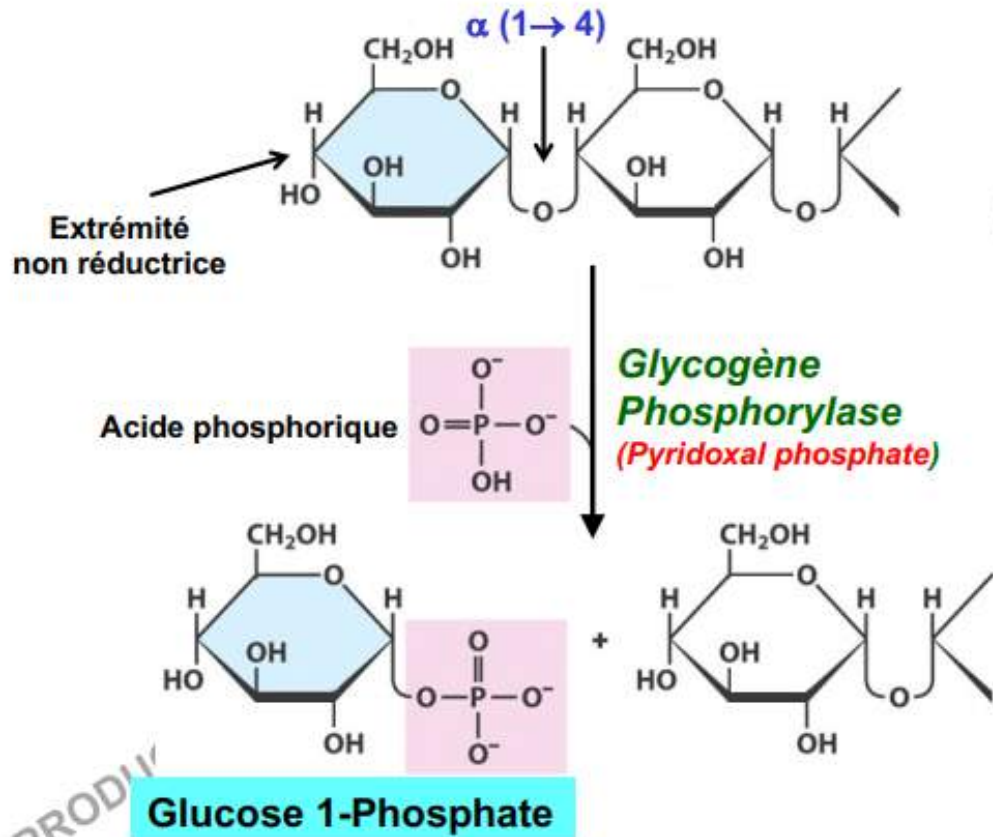
## A) LES ETAPES DE LA GLYCOGENOLYSE

- 1ère étape : phosphorolyse du glycogène en G1P par la glycogène phosphorylase



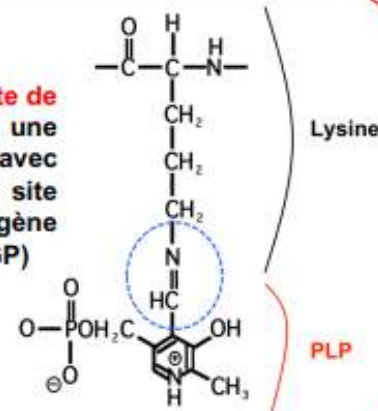
Cependant, la GP ne va pouvoir répéter cette phosphorolyse jusqu'à la fin de la ramification alpha-1->6 mais **seulement jusqu'aux 4 derniers résidus** avant cette liaison alpha 1->6.

## Phosphorolyse



**Glycogène**  
(n unités de glucose)

Le PLP (Phosphate de Pyridoxal) forme une base de Schiff avec une lysine du site actif de la glycogène phosphorylase (GP)



**Glycogène**  
(n-1 unités de glucose)

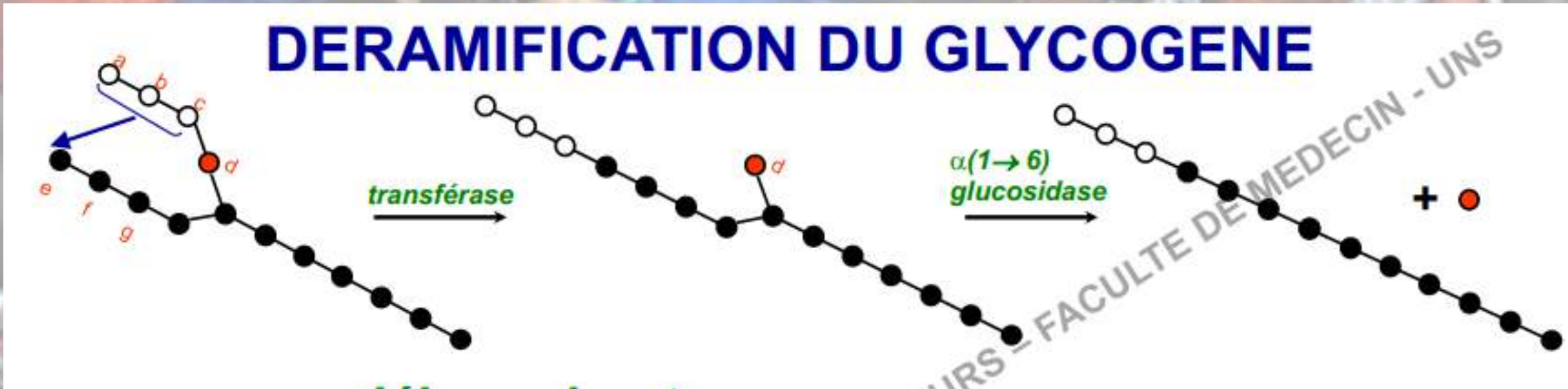
✓ Enzyme :  
**Glycogène phosphorylase**

✓ Réaction  
**irréversible**

✓ Coenzyme :  
**pyridoxal phosphate (ou PLP),**

DÉGRADATION À PARTIR DE L'EXTRÉMITÉ NON RÉDUCTRICE PAR CLIVAGE PHOSPHOROLYTIQUE

- 2<sup>ème</sup> étape : libération des 4 derniers résidus par l'enzyme débranchante



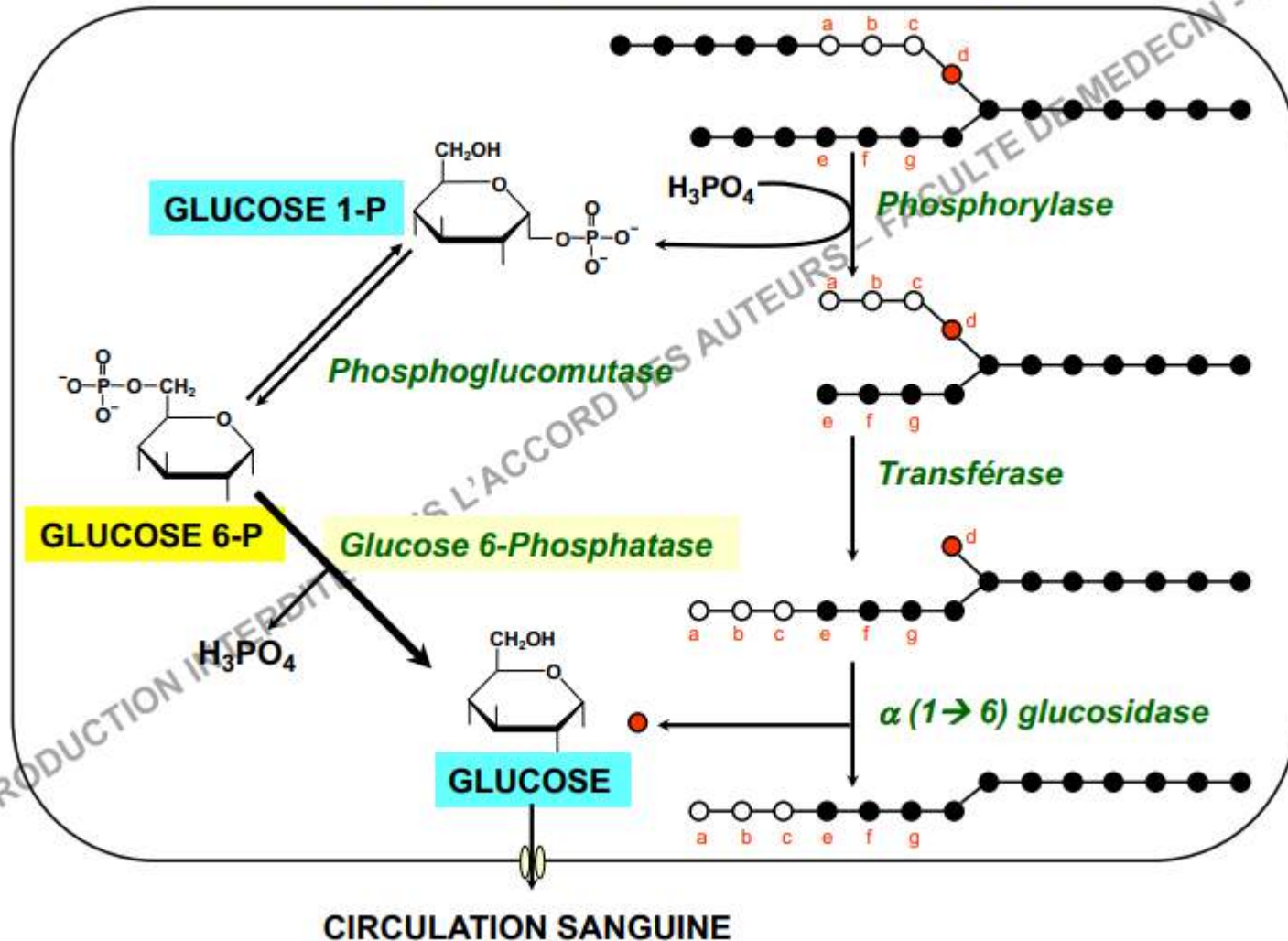
✓ Enzyme : **L'enzyme débranchante** = structure monomérique à double activité enzymatique  
 -> 1er site actif : **transférase** : transfère 3 des 4 derniers résidus d'une ramification vers une autre extrémité du glycogène.

-> 2nd site actif :  **$\alpha(1 \rightarrow 6)$  glucosidase** : élimine le dernier résidu glucose par **hydrolyse de la liaison  $\alpha(1 \rightarrow 6)$**

LIBERATION D'UNE MOLECULE DE GLUCOSE +++

• 3ème étape : suite de la glycogénolyse dans le FOIE

## GLYCOGENOLYSE HEPATIQUE



✓ Enzymes :

❖ **PGM** : modification du G1P en Glucose-6-Phosphate (G6P)

❖ **La Glucose-6-phosphatase** : déphosphoryle le G6P pour redonner une molécule de glucose relarguée dans le sang directement (foie)

✓ Réaction réversible

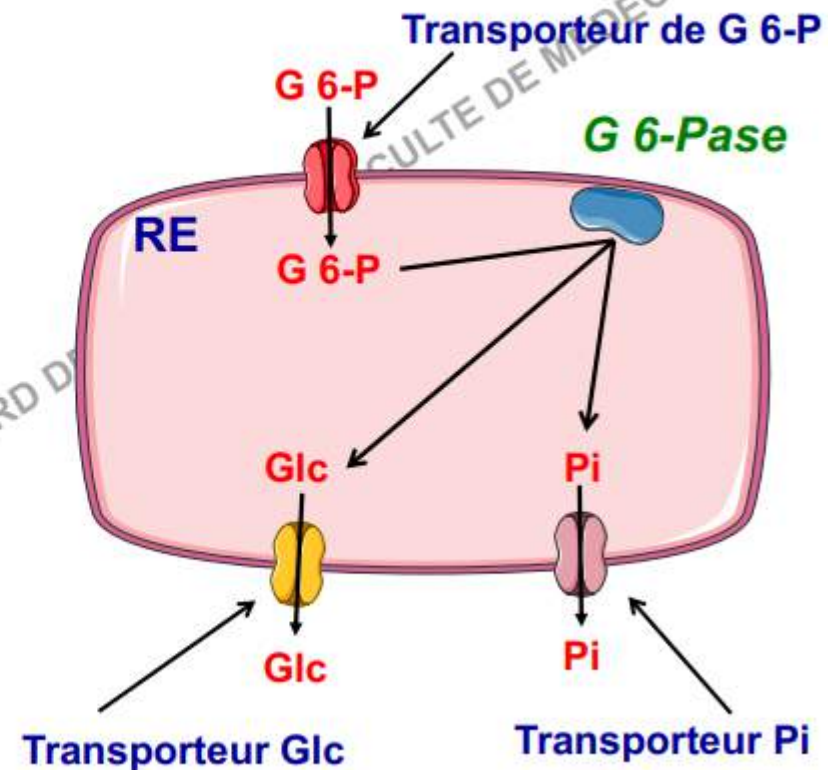
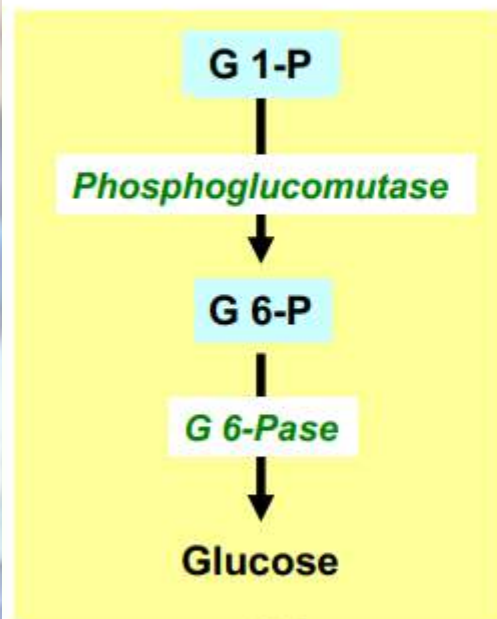
## GLYCOGENOLYSE HEPATIQUE

➤ Où se trouve donc la glucose-6-Phosphatase ?

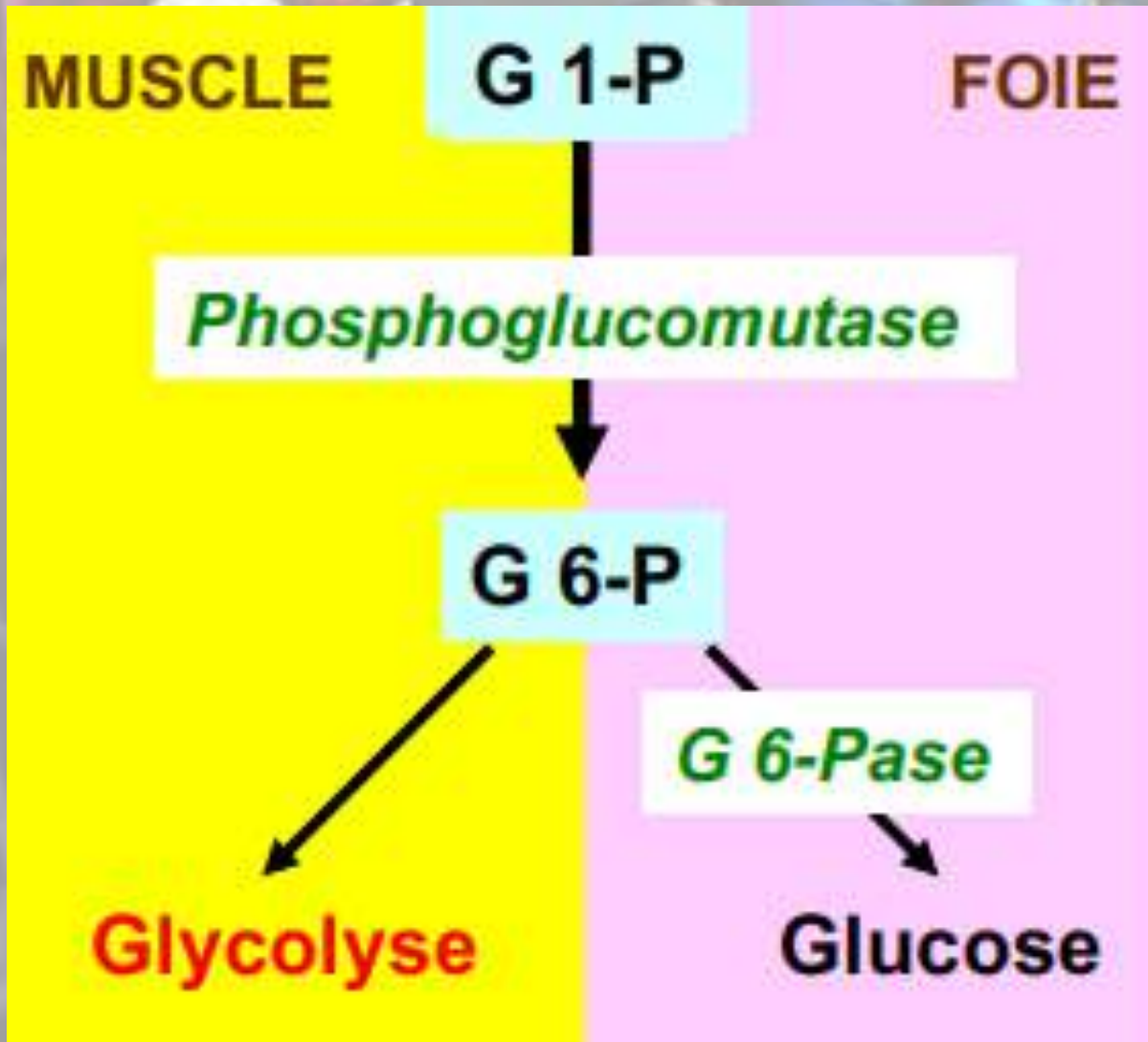
Le réticulum endoplasmique des tissus néoglucogéniques

➤ Comment ça se passe ?

Le G6P cytoplasmique va devoir aller au niveau du RE



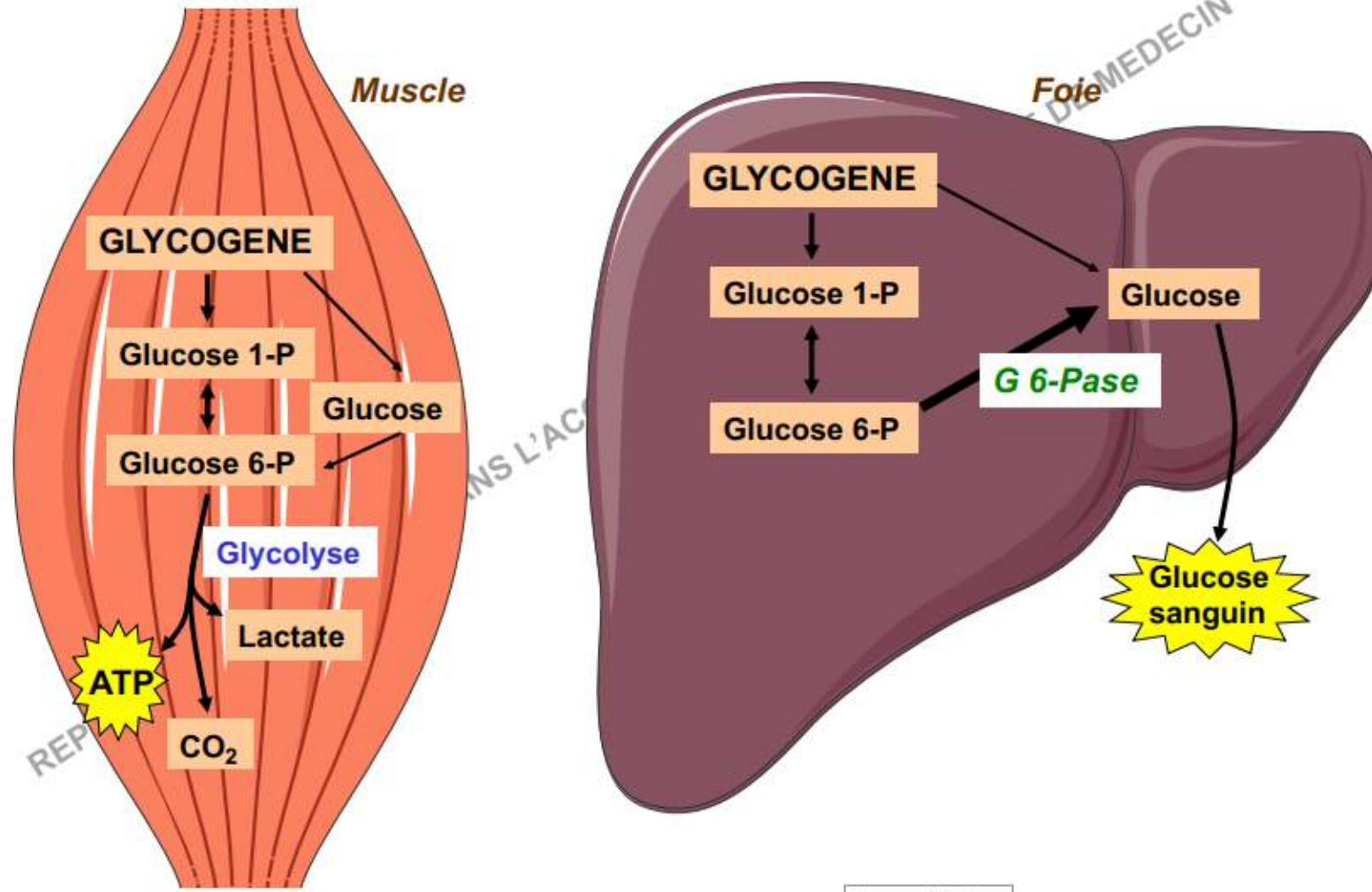
• 3ème étape BIS : suite de la glycogénolyse dans le MUSCLE



- ✓ Enzyme : La phosphoglucomutase (PGM)
- ✓ Réaction **réversible**
- ✓ But : Molécules de glucose-6-phosphate s'engagent dans la glycolyse
- ★ Les quelques molécules de glucose simples produites seront transformées en **G6P** pour le muscle afin d'en tirer de l'ATP

# BILAN DES 1ERES ETAPES :

## GLYCOGENE MUSCULAIRE ET HEPATIQUE



# V. REGULATION DE LA GLYCOGENOLYSE

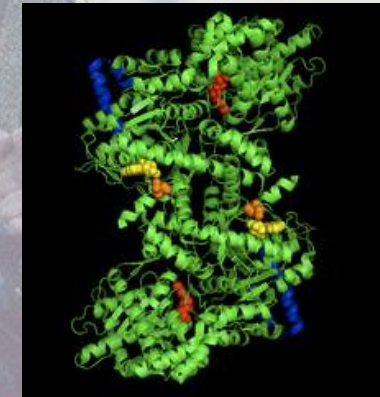
La 1<sup>ère</sup> enzyme importante pour la régulation est:

- ❖ la **Glycogène Phosphorylase** (GP) => catalyse la seule réaction **irréversible**. Par allostérie et modifications covalentes.

**PAS SUR L'ENZYME DEBRANCHANTE !!**

La 2<sup>ème</sup> importante est :

- ❖ la **Phosphorylase Kinase** (PhK) mais **régule en amont** la glycogénolyse

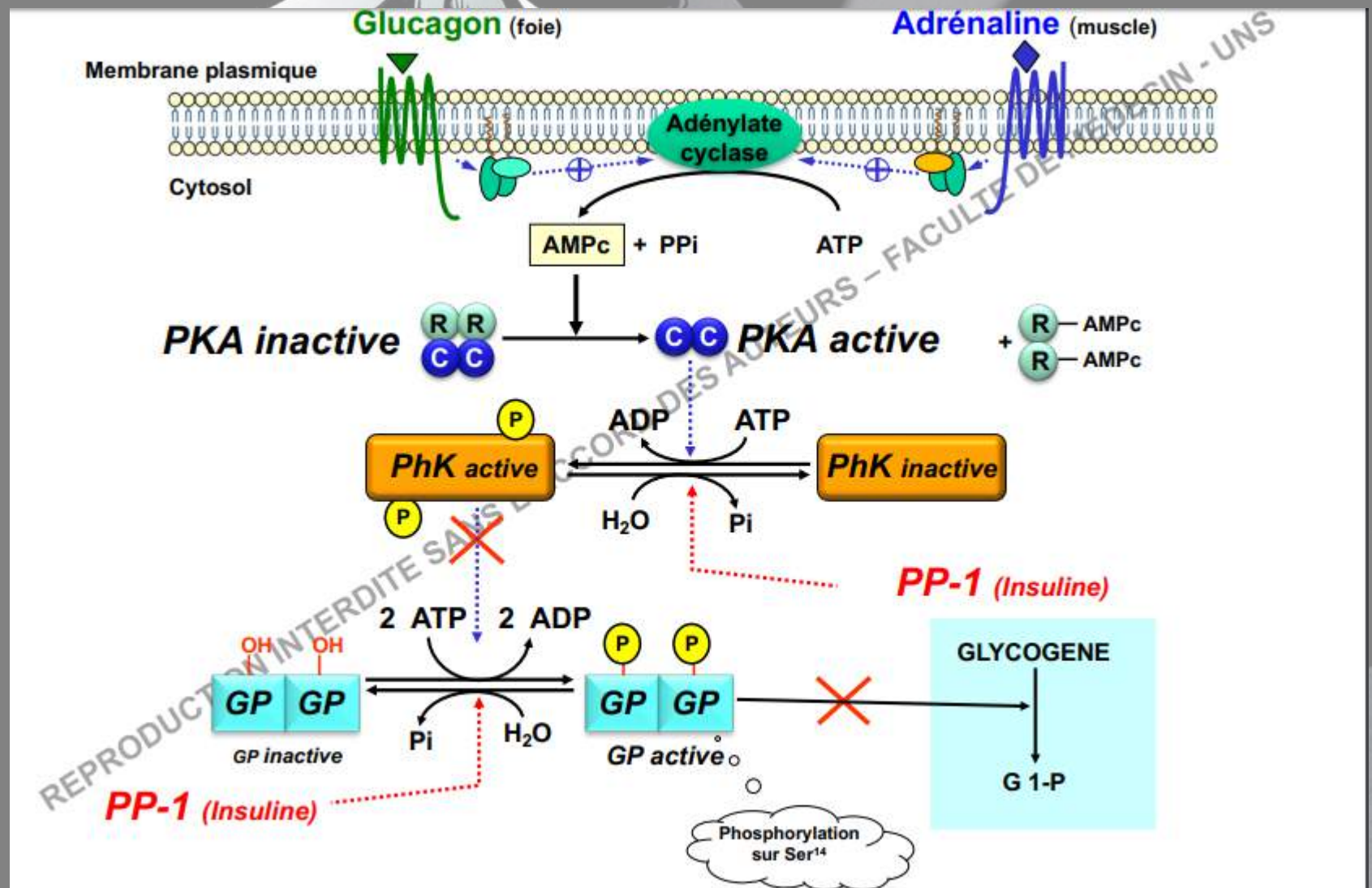


- On a 3 types de régulation :

| Enzymes   | Effecteurs allostériques  | Hormones  |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <b>Glycogène Phosphorylase (GP)</b></li><li>✓ <b>Phosphorylase Kinase (PhK)</b></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <u>Pour le muscle :</u><br/><b>AMP/ATP, G6P, Ca<sup>++</sup></b></li><li>✓ <u>Pour le foie :</u><br/><b>glucose</b></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <b>Insuline</b> : HYPOGLYCEMIANT</li><li>✓ <b>Glucagon (foie) / Adrénaline (muscle)</b> :<br/>HYPERGLYCEMIANT</li><li>➔ Agissent par des voies de signalisations entraînant +++ des <u>phosphorylations ou déphosphorylations</u></li></ul> |

# A) REGULATION HORMONALE PAR LE GLUCAGON (FOIE) ET L'ADRENALINE (MUSCLE)

**BILAN** : Cette cascade de phosphorylations a pour but ultime d'activer la dégradation du glycogène via la GP.



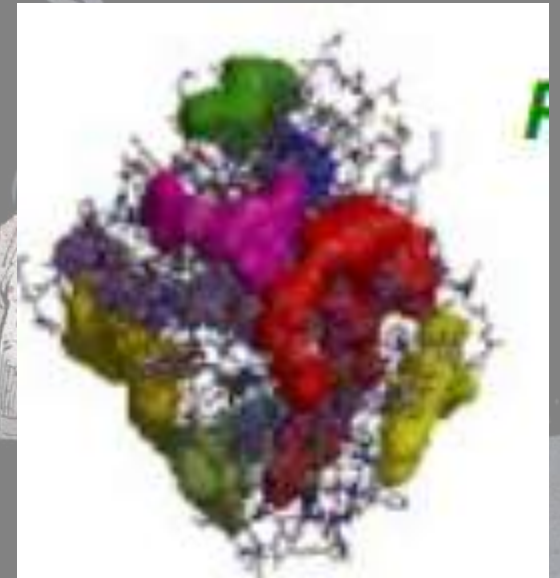
PP-1: Protéine phosphatase-1

## B) REGULATION ENZYMATIQUE

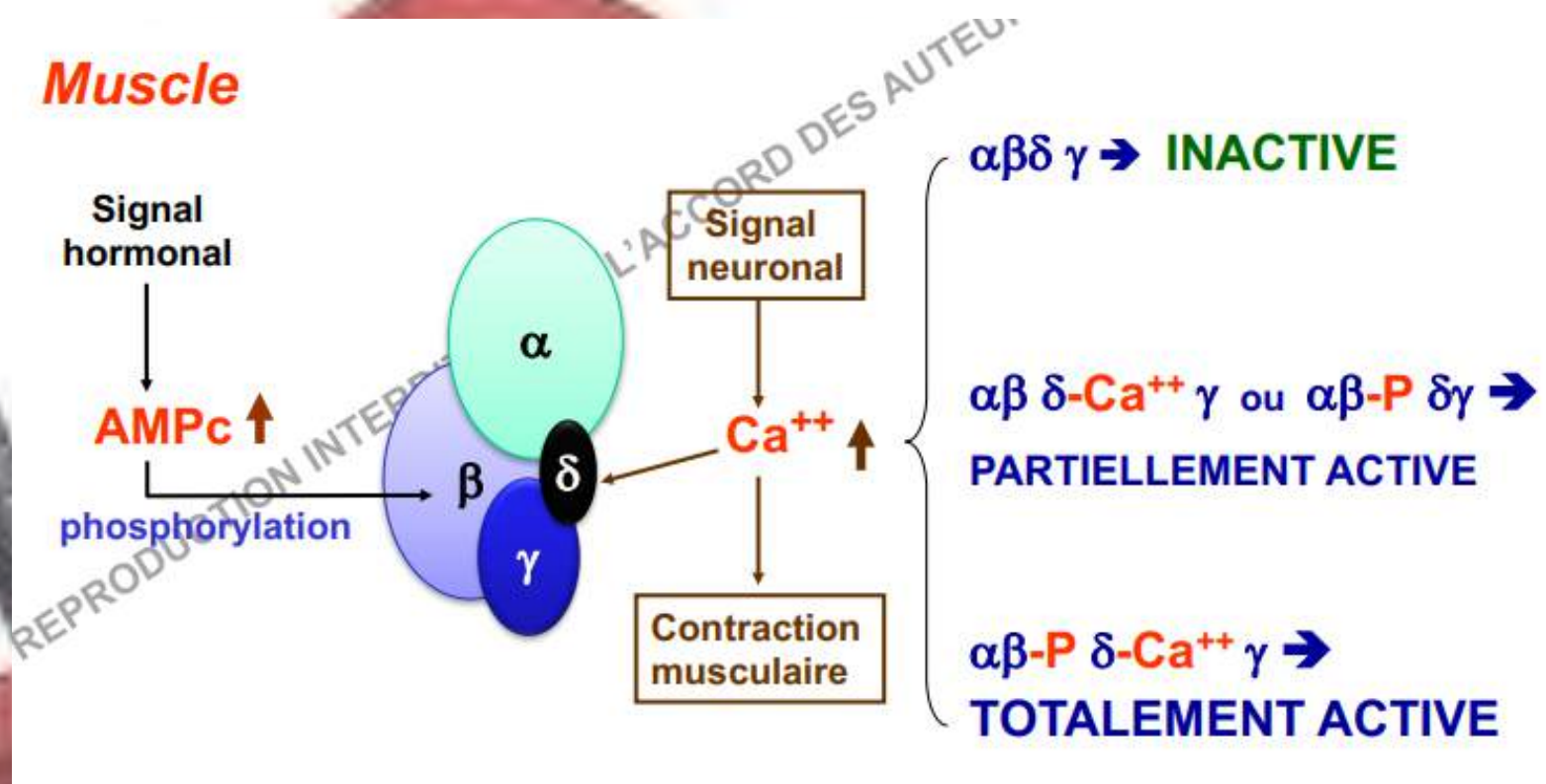
### 1) Structure de la PhK

Définition de la PhK : C'est un **hétérotétramère** (4 sous-unités) formée par 16 chaînes :

- $\alpha$  et  $\beta$  = sous-unités **régulatrices** : seront phosphorylées par la **PKA**
- $\gamma$  = sous-unité **catalytique**
- $\delta$  = la **calmoduline** qui fixe le  $\text{Ca}^{++}$  (MUSCLE SURTOUT)



- PAS phosphorylée PAS avec calcium -> **INACTIVE**.
- Phosphorylée OU avec calcium -> **PARTIELLEMENT ACTIVE (+++)**.
- Phosphorylée ET avec calcium, -> **TOTALEMENT ACTIVE**.

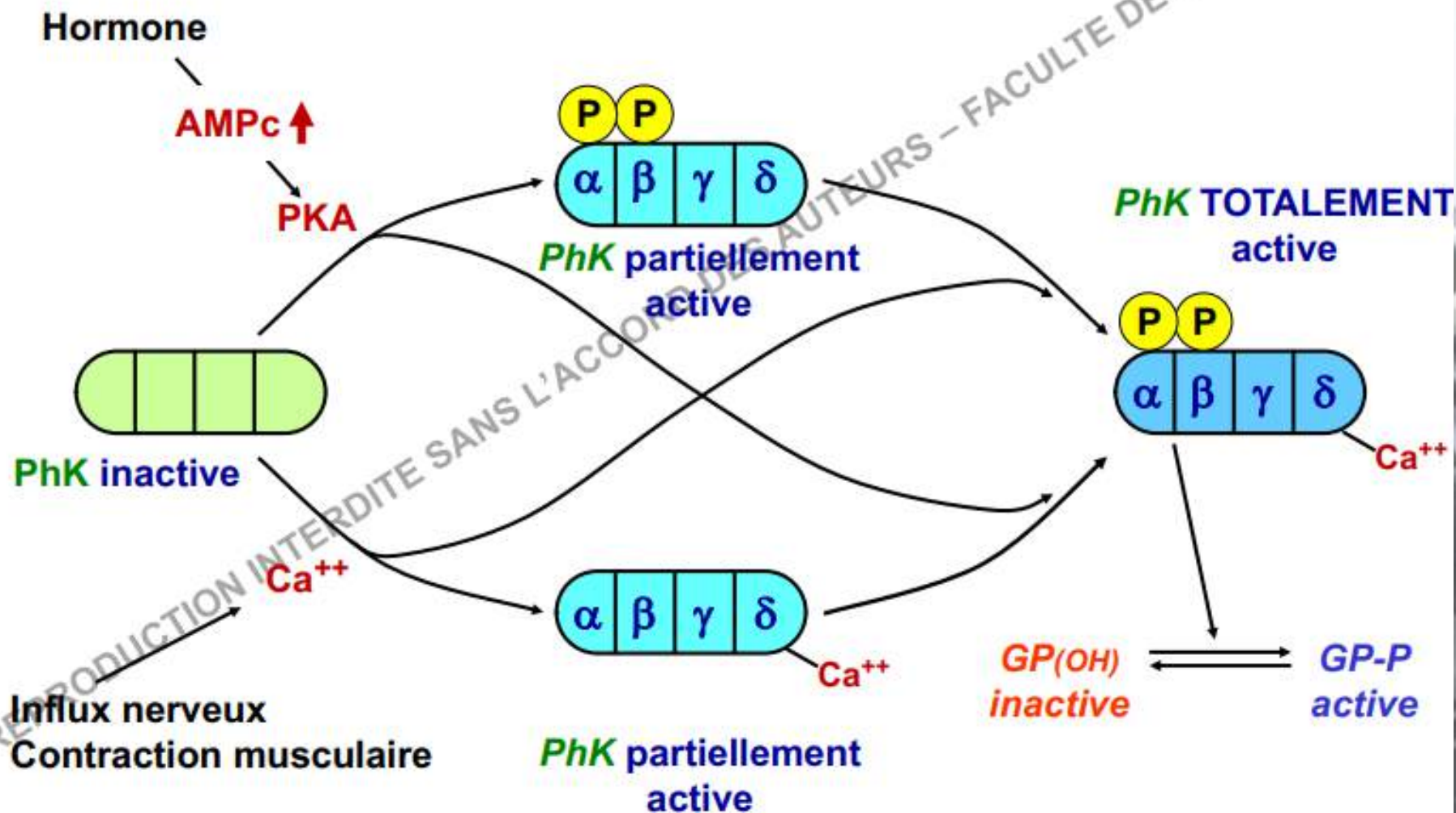


Au niveau du **FOIE**, on ne retiendra **QUE la régulation par PHOSPHORYLATION** => la PhK ne pourra être que partiellement active dans le foie et totalement active dans le muscle

# ACTIVATION DE LA PhK

**Muscle**

**PhK : Phosphorylase Kinase**



## 2) Régulation de la Glycogène Phosphorylase

### Modification covalente en 2 niveaux

- Phosphorylée (GP-P) : déplace vers la forme active
- Non phosphorylée (GP-OH) : non active

### 3) Régulation de la Glycogène Phosphorylase Musculaire ET Hépatique

- La GP musculaire et hépatique sont **des isoenzymes**.
- **Muscle** => allostérique  $\neq$  **Foie** => covalente (phosphorylation)

**DANS LE MUSCLE**, la régulation va se faire en fonction de **l'activité et du niveau énergétique** de la cellule :

### Niveau énergétique faible : lors des contractions

⇒ **AMP** à taux élevés (donc faible en ATP)

⇒ **Active la GP** : production de glucose

➤ Régulation allostérique qui favorise le passage de **l'état T à R**

➤ On peut aussi un **contrôle covalent**: phosphorylation par **l'adrénaline** sur la Ser14.

### Niveau énergétique élevé

⇒ **++ ATP et G6P** = indicateurs d'un niveau énergétique élevé

⇒ **Inhibe la GP** : pas de production de glucose

➤ transition de **l'état R à T**.

**⊗ DANS LE FOIE**, : indépendance vis-à-vis des concentrations en **AMP, ATP et G6P** dans la cellule

❖ **Le glucose va agir en tant qu'inhibiteur** de la GP (et donc de la glycogénolyse)

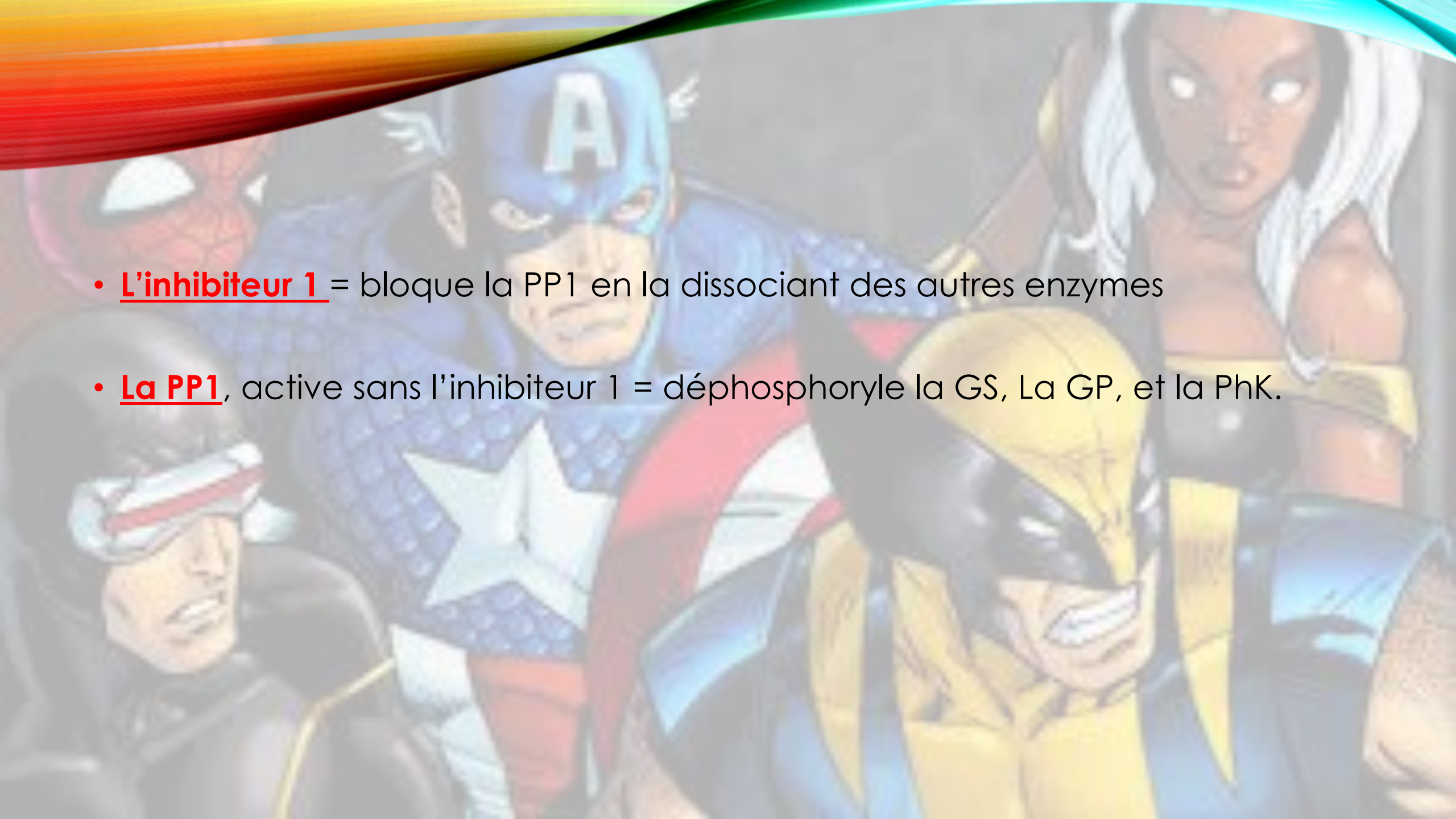
❖ **L'insuline aura une action inhibitrice**

➤ Induit la **dégradation de l'inhibiteur 1** => active la PP1

➤ **Déphosphoryle la GP, la GS et la PhK**

❖ **Le glucagon est un activateur** (comme **l'adrénaline** dans le muscle)

➤ **phosphoryle la GP** via la cascade signalétique **AMPc -> PKA -> Phk -> GP**

- 
- L'inhibiteur 1 = bloque la PP1 en la dissociant des autres enzymes
  - La PP1, active sans l'inhibiteur 1 = déphosphoryle la GS, La GP, et la PhK.

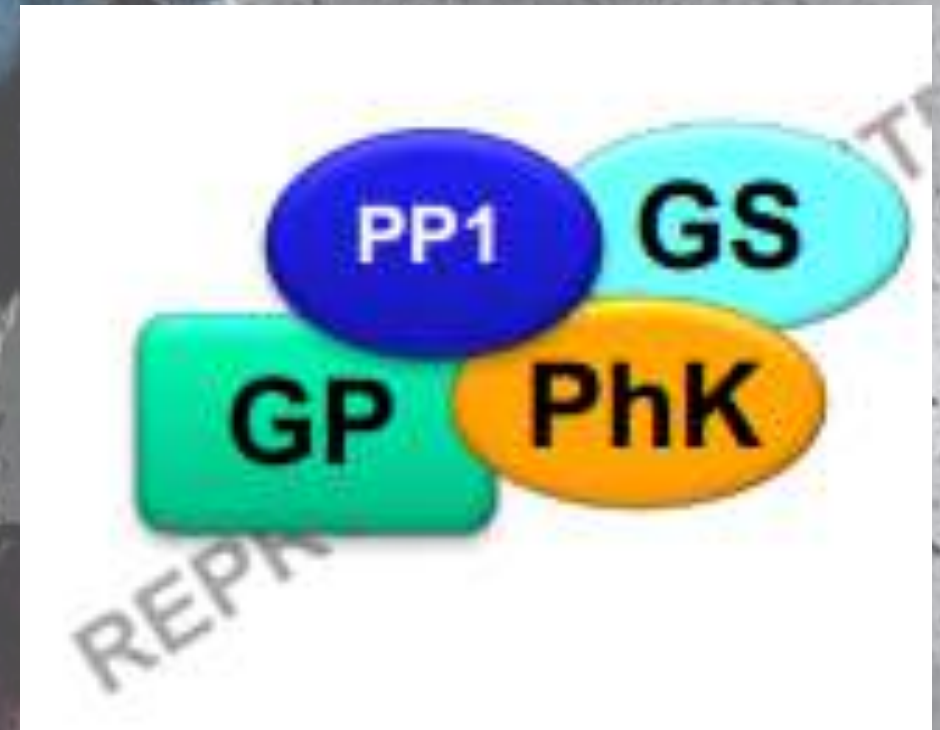
#### 4) Régulation hormonale de la PP-1 et de l'inhibiteur 1 dans le foie

⊗ **L'INSULINE** (hypoglycémiante) : veut que le glycogène reste intact

➤ PP-1 soit présente et que l'inhibiteur 1 soit absent.

⊗ **LE GLUCAGON** (hyperglycémiant) veut que le glycogène soit dégradé.

➤ PP-1 soit inactive donc que l'inhibiteur 1 soit présent

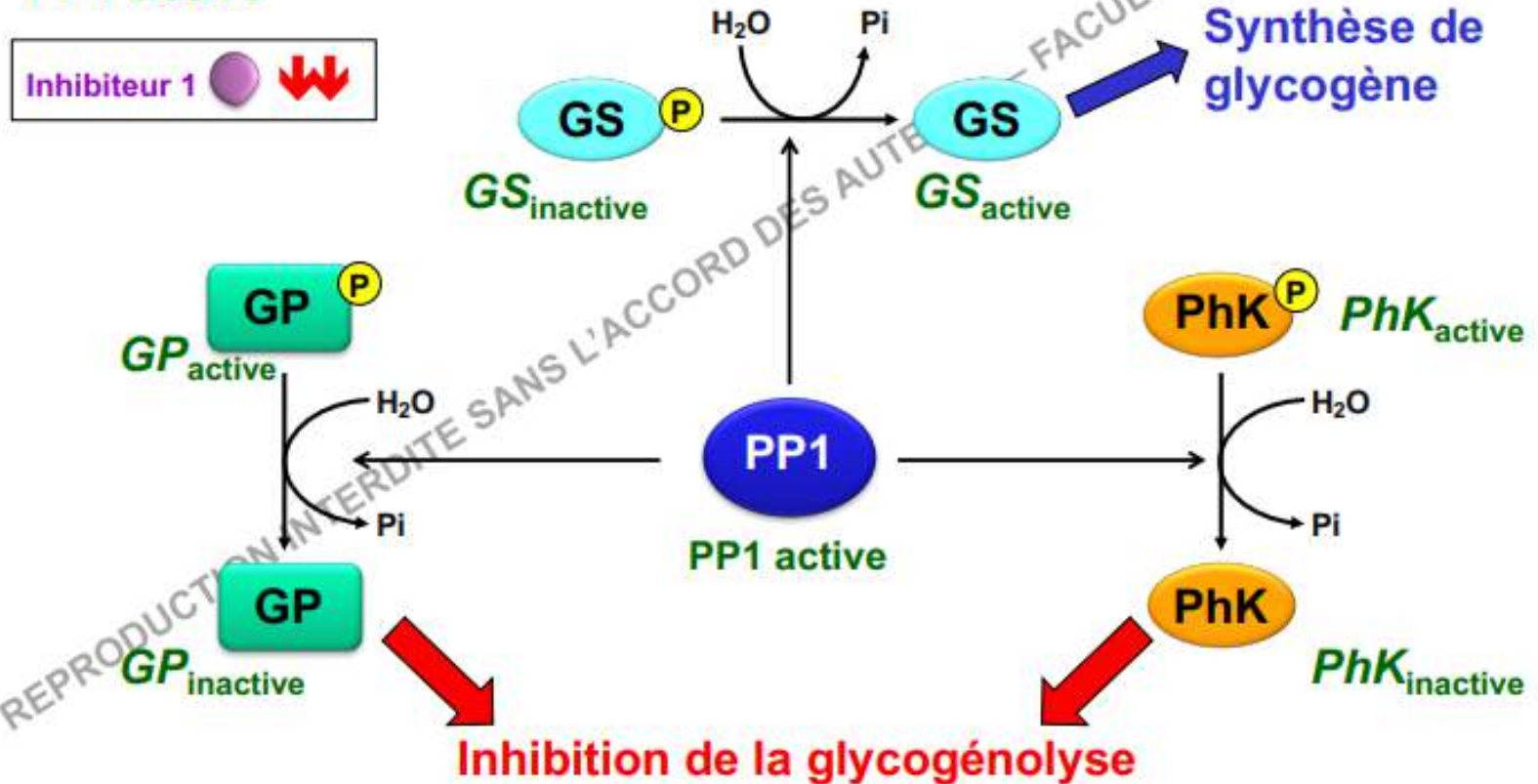


- **En situation post prandiale**

## REGULATION DE LA GLYCOGENOLYSE

Mécanisme d'action de la **protéine phosphatase 1**

Post prandial → **Insuline** → Absence d'inhibiteur 1 → stockage énergie  
**PP1 active**



GS : Glycogène Synthase

PhK : Phosphorylase Kinase

GP : Glycogène Phosphorylase

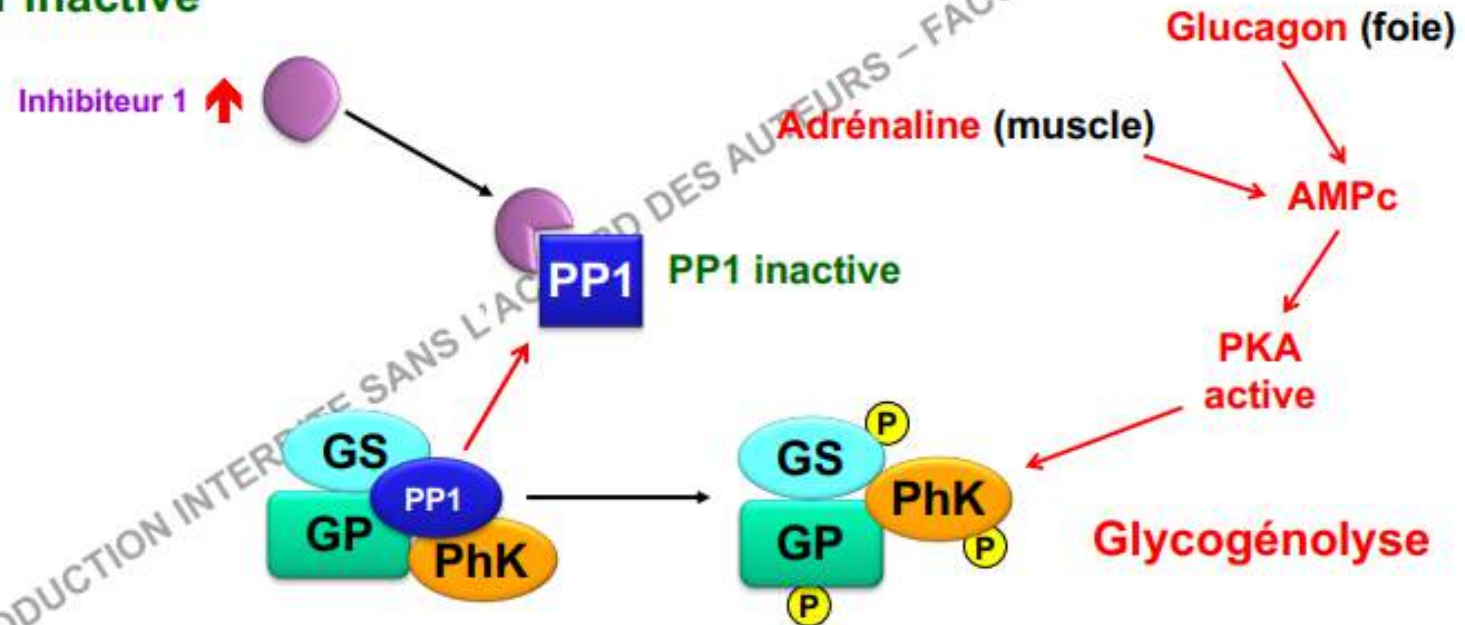
- Situation de Jeune

## REGULATION DE LA GLYCOGENOLYSE

### Mécanisme d'action de la *protéine phosphatase 1*

Post absorptif → **Glucagon** → présence d'inhibiteur 1 → production glucose

**PP1 inactive**



GS déphosphorylée → **active**  
 PhK déphosphorylée } → **inactives**  
 GP déphosphorylée }

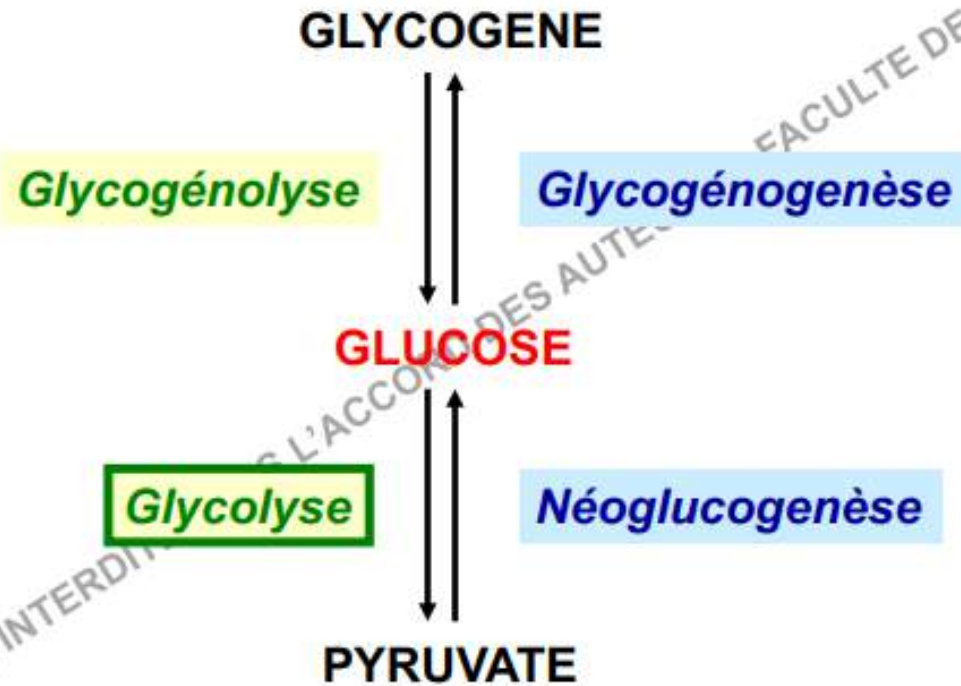
GS phosphorylée → **inactive**  
 PhK phosphorylée } → **actives**  
 GP phosphorylée }

REPRODUCTION INTERDITE SANS L'ACCORD DES AUTEURS - FACULTE DE MEDECIN - UNS

# BILAN

|                        | <u>FOIE</u>              | <u>MUSCLE</u>                      |
|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| <b>GP inhibée par</b>  | <b>Insuline, glucose</b> | <b>Insuline, ATP, G6P</b>          |
| <b>GP activée par</b>  | <b>Glucagon</b>          | <b>Adrénaline, AMP</b>             |
| <b>Phk activée par</b> | <b>Glucagon</b>          | <b>Ca<sup>2+</sup>, Adrénaline</b> |
| <b>PhK inhibée par</b> | <b>Insuline</b>          | <b>Insuline</b>                    |

# CONCLUSION



**Glycolyse ou voie d'Embden-Meyerhof-Parnas**

# QCM TIME

- **QCM** 1 : Concernant la glycogénolyse, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :
  - A) C'est la voie de dégradation du glycogène, utilisant les étapes réversibles de la glycogénogénèse à l'envers
  - B) La glucose-6 phosphatase va permettre de former du glucose au cours de la glycogénolyse hépatique et ainsi permettre son relâchement dans le sang
  - C) La phosphoglucomutase peut agir sur les liaisons  $\alpha$  (1, 4) jusqu'à 4 résidus du branchement de la liaison  $\alpha$  (1, 6)
  - D) La glucose 6-Phosphatase est une enzyme exclusivement hépatique
  - E) A, B, C, et D sont fausses

# CORRECTION

- QCM 1 : B
- A) Faux : Les étapes de ces 2 voies sont irréversibles et utilisent des enzymes différentes
- B) Vrai
- C) Faux : La Glycogène phosphorylase
- D) Faux : elle est présente dans tous les organes faisant la néoglucogenèse

# QCM TIME

- **QCM 2**: Concernant la glycogénolyse hépatique, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :
- A) Elle permet en post absorptif de réguler la glycémie
- B) Elle est uniquement régulée par la concentration cellulaire de glucose
- C) Les molécules de Glucose 1-P formées pourront directement alimenter la glycolyse (après action de la Phosphoglucomutase)
- D) Le contrôle covalent est prédominant par rapport à l'allostérique
- E) A, B, C, et D sont fausses

# CORRECTION

- QCM 2 : AD

- A) Vrai : car correspond à 12h après le repas
- B) Faux : Aussi par contrôle covalent
- C) Faux : Ça c'est dans le muscle
- D) Vrai