



LA GLYCOGENOLYSE

I. STRUCTURE DU GLYCOGENE

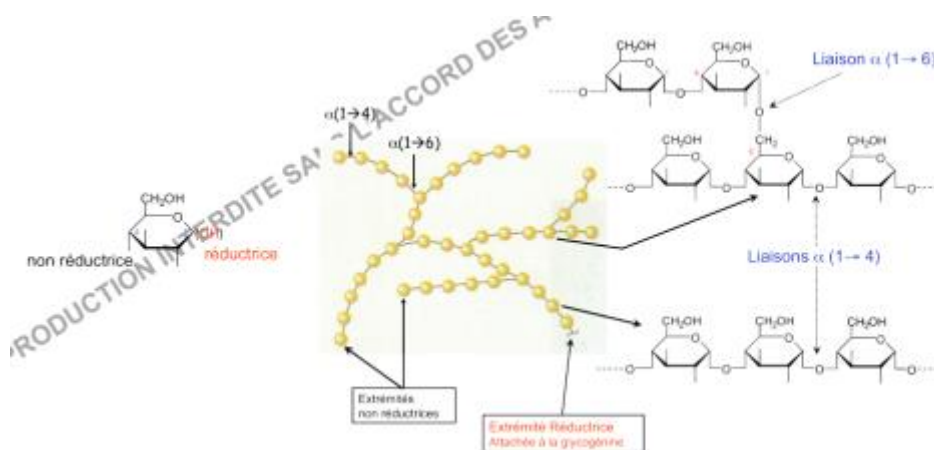
Définition du glycogène : forme endogène de **stockage du glucose**. C'est un **homo-polysaccharide** formé de molécules d' **α -D-glucose** sous forme de polymère pour diminuer la pression osmotique des réserves glucidiques.

Masse : **10^8 daltons** (60 000 résidus de glucose en structure arborescente)

Liaisons : **α (1→4)** pour la chaîne principale et tous les 8 à 10 résidus par des liaisons **α (1→6)** pour les ramifications.

La cellule ne **peut pas stocker le glucose** à cause de ses propriétés et serait incapable de gérer ces stocks. Elle le stocke donc en le **ramifiant sous forme de glycogène**, rapidement utilisable en rompant les différentes liaisons.

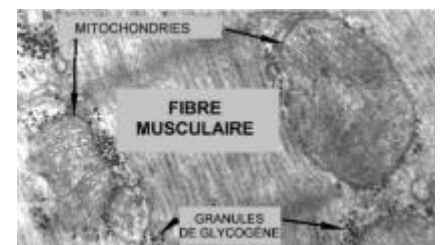
Remarque : La différence entre **l'amidon et le glycogène** est que **l'amidon est moins soluble** car il a moins de ramifications que le glycogène.



II. STOCKAGE DU GLYCOGENE

Le glycogène est stocké dans des **granules cytoplasmiques** des cellules **hépatiques et musculaires**, contenant la plupart des enzymes nécessaires à la synthèse et/ou à la dégradation.

⇒ En situation de **jeûne**, on aura une diminution du nombre de rosettes.



III. ROLES DU GLYCOGENE

* **DANS LE FOIE**, le glycogène permet le **maintien de la glycémie** pendant les 1ères heures du jeûne.

- ✓ Il contient environ **100g** de glycogène (6 à 8% du poids du foie)
- ✓ Réserve d'environ **24h**.

⇒ Il faut retenir que le foie est un organe généreux qui n'utilisera pas dans son propre intérêt cette réserve

- * **DANS LE MUSCLE**, sa réserve de glycogène est l'énergie nécessaire pour **réaliser son travail musculaire** (utilisation que pour les contractions).
 - ✓ Environ **400g** de glycogène (1 à 2% du poids du muscle)
 - ✓ Réserve de 1-2j (ou **30min d'exercice**).

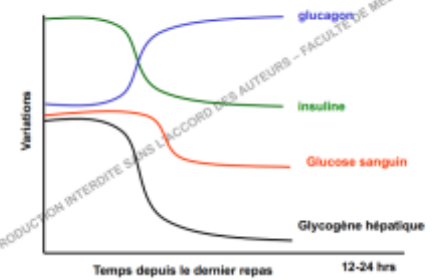
IV. STRATEGIES DE REGUALTION DE LA GGL (pas tut rentrée)

But : maintenir l'**homéostasie** dans le sang : effectivement 3/4h après un repas, la **glycémie commence à chuter**

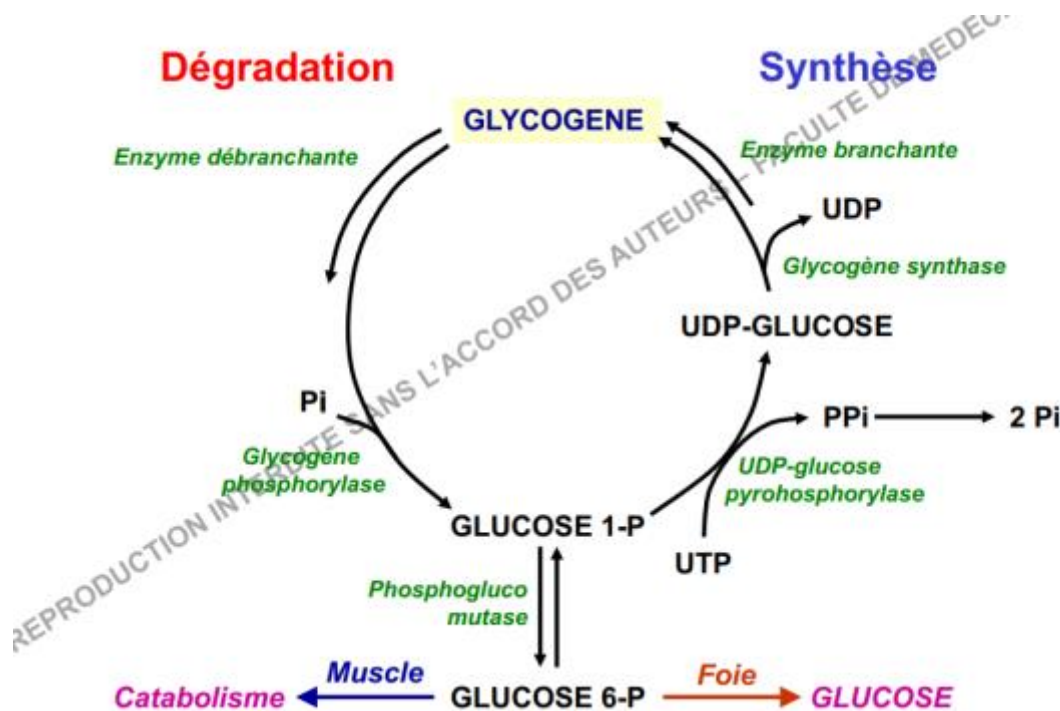
- ⇒ L'**insulinémie** commence à **chuter**
- ⇒ Le **glucagon** est sécrété par les cellules α du **pancréas endocrine**

FOIE : Le glucagon active la glycogénolyse et inactive la glycogénogénèse

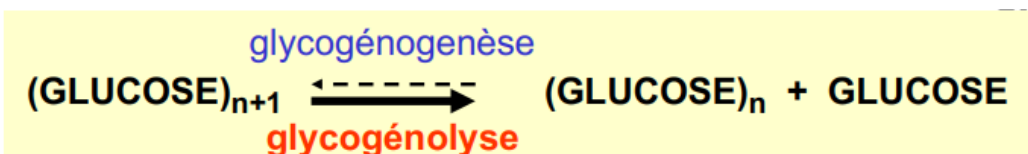
VARIATION DES PARAMÈTRES MÉTABOLIQUES



V. METABOLISME DU GLYCOGENE



Dégradation ou Glycogénolyse : enchaînement de réactions amenant à la production de **Glucose-6-P (G6P)** ayant lieu majoritairement dans le **foie puis dans le muscle**. La glycogénolyse se fait par **PHOSPHOROLYSE**.



- ❖ En période éloignée d'un repas :
 - Le **foie** : libère le glucose pour le redistribuer aux tissus consommateurs (**régulation de la glycémie**)
- ❖ En période post-prandiale :
 - Le **foie** : stocke le glucose sous forme de **glycogène**.
- ❖ En période d'activité :
 - Les **muscles** libèrent le glucose et l'utilisent sur place **pour produire de l'énergie (ATP)**.



Il ne faut pas confondre ces 3 types de réactions :

Réactions	PHOSPHOROLYSE	PHOSPHORYLATION	DEPHOSPHORYLATION
Définition	Lyse (Rupture) d'un composé par ajout d'un groupement phosphate PO_4^{3-} (ou orthophosphate) à partir d'un ion HPO_4^{2-} (phosphate inorganique)	Ajout d'un groupement phosphate (PO_4^{3-}) sur une molécule à partir d'une molécule d'ATP	Réaction inverse de la phosphorylation (suppression du PO_4^{3-})
Enzyme catalysant la réaction	PHOSPHORYLASES	KINASES	PHOSPHATASES

A) LES ETAPES DE LA GLYCOGENOLYSE

1) 1ère étape : phosphorolyse du glycogène en G1P par la glycogène phosphorylase (GP)

ETAPE 1 : PHOSPHOROLYSE EN G1P

Phosphorolyse

Glycogène (n unités de glucose)

Glycogène (n-1 unités de glucose)

Glucose 1-Phosphate

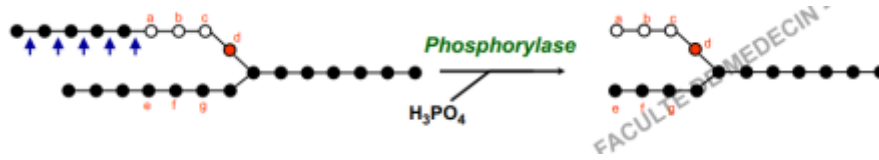
Glycogène Phosphorylase (Pyridoxal phosphate)

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

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

Enzyme	Glycogène phosphorylase
Type de réaction	Réaction irréversible donc soumise à la régulation

<i>Début de la réaction</i>	A partir d'une ramification (extrémité NON réductrice) où les molécules sont liées en α -1->4 sauf la dernière liaison en α -1->6.
<i>Cofacteur utilisé</i>	Cette réaction est rendue possible grâce au coenzyme très important : le pyridoxal phosphate (ou PLP) , qui stabilise la GP. Il va former une base de Schiff entre <u>la lysine</u> de l'enzyme et le <u>carbone</u> du PLP => ce qui favorise la réaction et stabilise l'enzyme.



La GP va pouvoir avoir une **action répétée** pour rompre ces liaisons α -1->4 en libérant à chaque fois 1 molécule de **Glucose-1-Phosphate** (G1P) (en utilisant l'acide phosphorique issu du phosphate inorganique).

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

2) 2nd étape : libération des 4 derniers résidus par l'enzyme débranchante

ETAPE 2 : LIBERATION DES 4 DERNIERS RESIDUS	
<i>Enzyme</i>	L'enzyme débranchante
<i>Type de réaction</i>	Permet de rendre le glycogène linéaire et les molécules libérées ont un devenir différent en fonction du tissu.
<i>Début de la réaction</i>	A partir des 4 résidus que la GP ne pouvait plus phosphoryler.
<i>Produit</i>	1 molécule de glucose

Cette enzyme a une **structure monomérique** à double activité enzymatique **avec 2 sites actifs** différents (mais 1 seule sous unité !).

➤ 1^{er} site actif : transférase

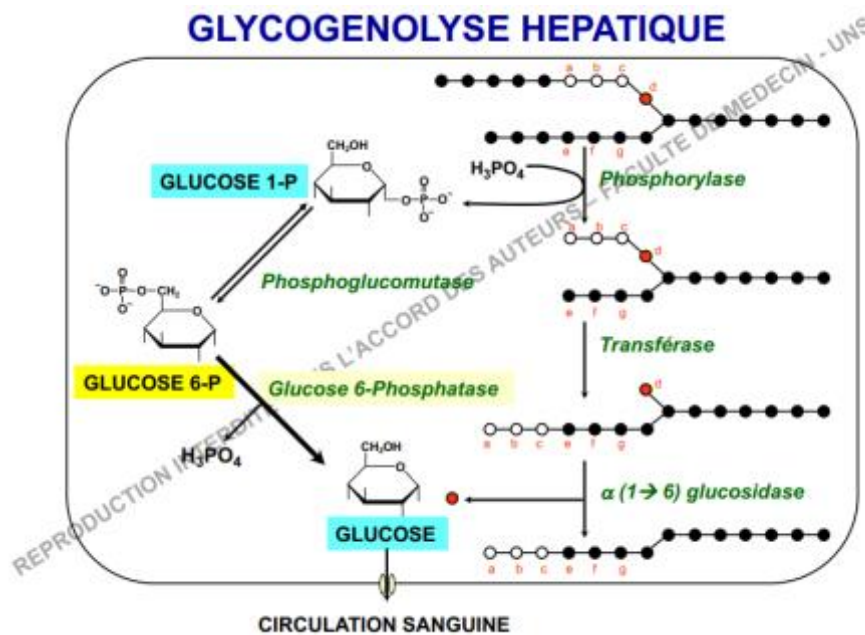
- ⇒ **Rôle** : capable de transférer **3 des 4 derniers** résidus restant d'une ramification vers une autre extrémité du glycogène.
- ⇒ Il ne restera qu'un seul résidu glucose en α (1->6)

➤ 2nd site actif : α (1->6) glucosidase

- ⇒ **Rôle** : élimine le dernier résidu glucose par **hydrolyse de la liaison α (1->6)**
- ⇒ LIBERATION D'UNE MOLECULE DE GLUCOSE +++ (et non de G1P, vu qu'on coupe la liaison avec une molécule d'eau)

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

ETAPE 3 : GLYCOGENOLYSE HEPATIQUE



Enzyme	La phosphoglucomutase (PGM) et la glucose-6- Phosphatase (G6Pase).
Description de la réaction	Les molécules phosphorylées sont maintenues et bloquées là où elles se trouvent (ne passent pas les membranes ni les transporteurs). Donc, les molécules de G1P ne pourront pas être libérées ainsi et devront passer par une <u>étape supplémentaire</u> . Dans le foie, cette molécule de <u>glucose</u> libérée par l'enzyme débranchante sera directement libérée dans le compartiment sanguin .
Rôle des enzymes	<ul style="list-style-type: none"> * La PGM : permet une modification du G1P en Glucose-6-Phosphate (G6P) avec un faible coût énergétique * La Glucose-6-phosphatase : déphosphoryle ce G6P pour redonner une molécule de glucose relarguée dans la circulation sanguine
Type	Réaction réversible
Produit	Molécules de glucose

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

Au niveau du **réticulum endoplasmique** des tissus **néoglucogéniques** (soit le **FOIE+++ /Reins**).

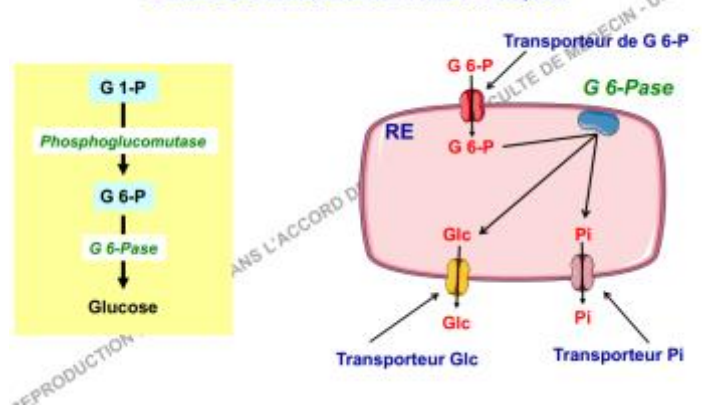
→ Comment ça se passe ?

Le G6P **cytoplasmique** va devoir aller au niveau **du RE** de la cellule hépatique, afin d'être déphosphorylé.

→ Par quels transporteurs ?

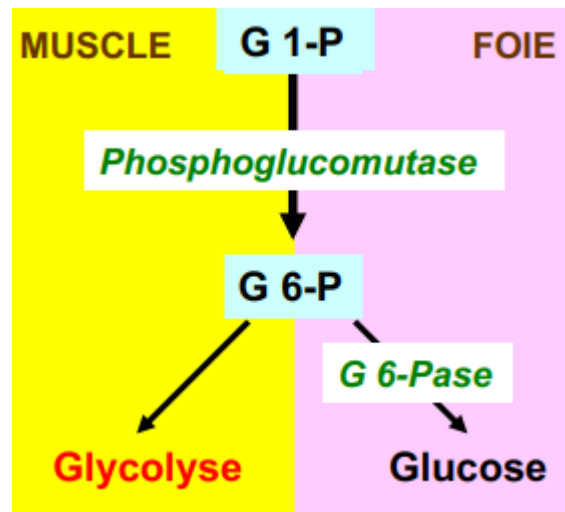
- ✓ 1 transporteur de **G6-P** pour le faire **rentrer** dans le **RE (face interne)**
- ✓ 1 transporteur de **glucose** pour le **sortir du RE**
- ✓ 1 transporteur de **Pi** pour le faire **sortir du RE**

GLYCOGENOLYSE HEPATIQUE



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

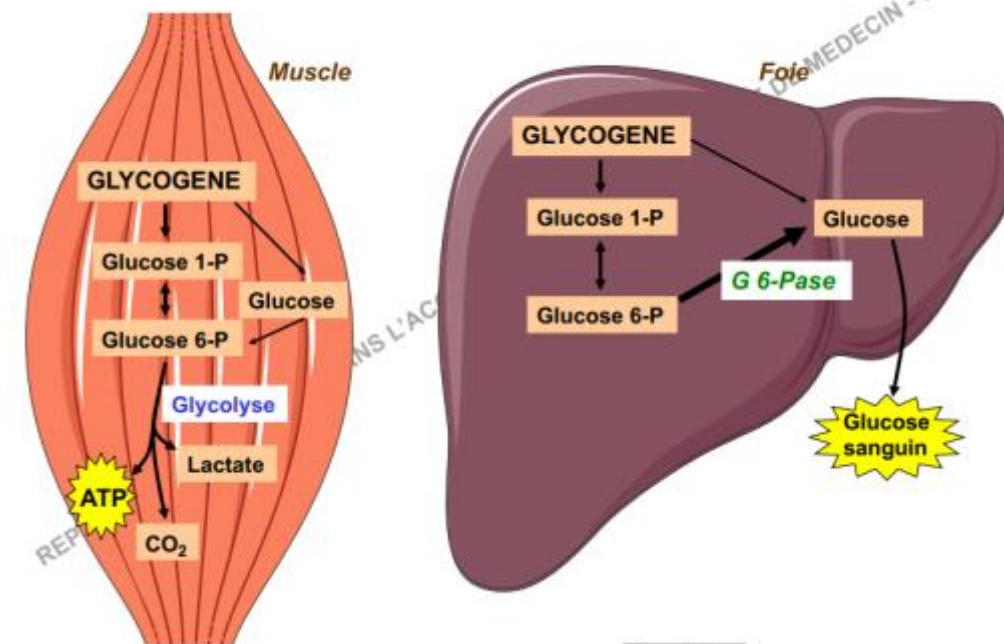
ETAPE 3 : GLYCOGENOLYSE MUSCULAIRE



Enzyme	La phosphoglucomutase (PGM)
Description de la réaction	<ul style="list-style-type: none"> ★ La dégradation du glycogène est essentiellement en G1P par la GP ⇒ Mais là c'est la forme phosphorylée qui est intéressante pour participer à la glycolyse, si bien que la cellule musculaire n'exprime pas de G6Pase ! ★ Pour les quelques molécules de glucose libérées par l'enzyme débranchante, elles seront transformées en G6P pour le muscle afin d'en tirer de l'ATP donc de l'énergie
Type de réaction	Réaction réversible
Produit	Molécules de glucose-6-phosphate qui s'engagent dans la glycolyse

BILAN DES 1ERES ETAPES :

GLYCOGENE MUSCULAIRE ET HEPATIQUE



V. REGULATION DE LA GLYCOGENOLYSE

Cette voie de dégradation ne peut cependant **pas être continue** (sinon on aurait plus de glycogène). Ainsi, des mécanismes de régulations vont donc intervenir.

Les enzymes importantes pour la régulation sont :

- La **Glycogène Phosphorylase (GP)** qui catalyse la **seule réaction irréversible**.
- La **Phosphorylase Kinase (PhK)** : **régule en amont** la glycogénolyse (n'intervient pas directement)



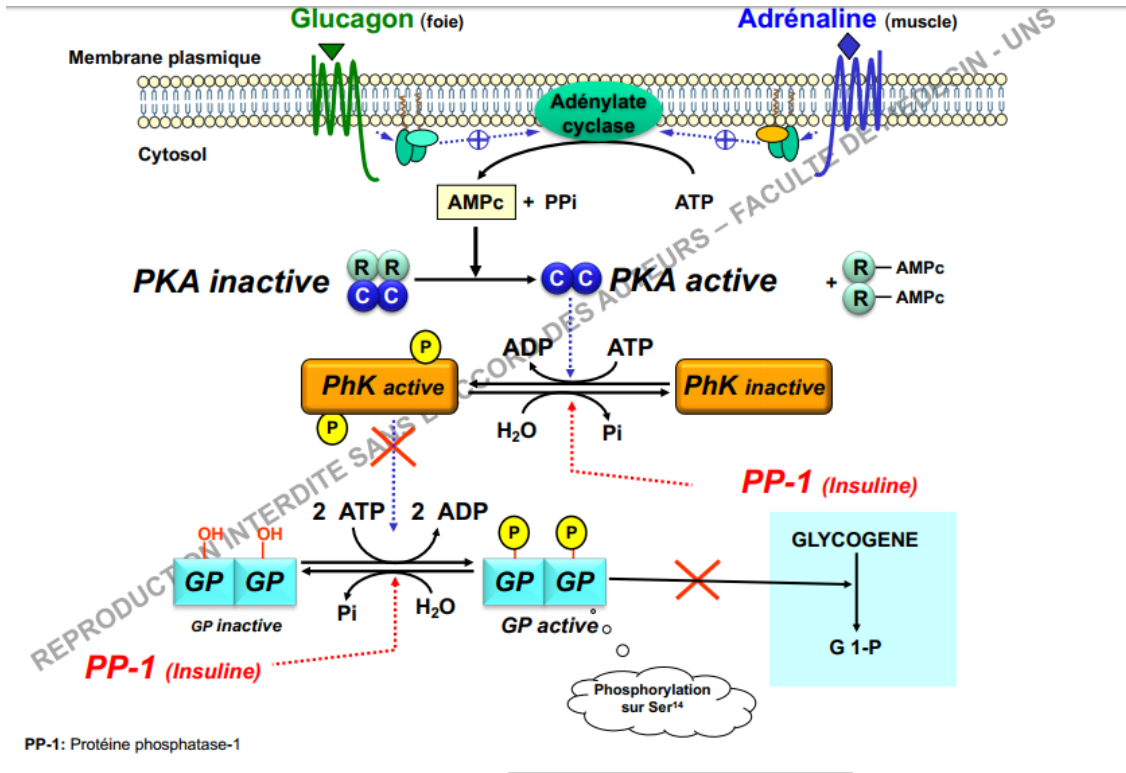
PAS de régulation sur **l'enzyme débranchante** !

On retrouve donc dans cette voie 3 types de régulation :

Enzymes	Effecteurs allostériques	Hormones
1) Glycogène Phosphorylase (GP)	<i>Pour le muscle :</i> AMP/ATP, G6P, Ca++	Insuline : HYPOGLYCEMIANT Glucagon (foie) / Adrénaline (muscle) : HYPERGLYCEMIANT → Agissent par des voies de signalisations entraînant +++ des phosphorylations ou déphosphorylations
2) Phosphorylase Kinase (PhK)	<i>Pour le foie :</i> Glucose	

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

- * **Insuline** → Hormone polypeptidique synthétisée et sécrétée par les **cellules B des îlots de Langerhans** du pancréas endocrine → **Seule hormone hypoglycémiante** ++
 Agit sur les cellules hépatiques, musculaires et adipocytaires (récepteurs spécifiques).
 Elle stimule les **voies anaboliques de stockage d'énergie** => inhibe la glycogénolyse et néogluco-génèse et **stimule la glycolyse et la glycogénogénèse**
- * **Glucagon** → Hormone polypeptidique synthétisée et sécrétée par les **cellules a des îlots de Langerhans** du pancréas endocrine → **Hormone hyperglycémiante**.
 Agit principalement sur les cellules hépatiques.
 Elle **stimule la glycogénolyse et néogluco-génèse** et inhibe la glycolyse et la glycogénogénèse.
- * **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. Elle stimule **la glycogénolyse**
- * **Glucagon et adrénaline** : Leurs récepteurs présentent 7 domaines transmembranaires et forment une même famille.



- 1) Fixation des 2 hormones sur leur récepteur membranaire : active l'adénylate cyclase qui va augmenter la concentration en AMP cyclique (AMPc).
- 2) Séparation des sous-unités régulatrices des sous-unités catalytiques de la Protéine Kinase A (PKA) par l'augmentation de la concentration en AMPc la passant d'inactive à active. (Voir structure plus loin).
- 3) Régulation de la Phosphorylase Kinase (PhK) : la PKA va venir phosphoryler la PhK qui devient alors active
- 4) Phosphorylation de la GP par la PhK sur la sérine 14 (Ser14) : la GP devient active, entraînant la dégradation du glycogène.

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

- * Néanmoins, ces enzymes ne peuvent rester actives indéfiniment : elles vont être inhibées via un mécanisme de déphosphorylation. Ici, c'est l'insuline qui va agir en activant la Proteine (ou phosphoprotéine) Phosphatase 1 (PP1)
- ⇒ PP1 va déphosphoryler la GP ainsi que la PhK.

B) REGULATION ENZYMATIQUE

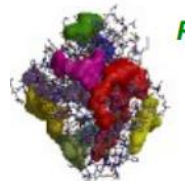
Les étapes clés de la régulation de la GGL se fait via 2 enzymes :

- ✓ Phosphorylase Kinase (PhK).
- ✓ Glycogène Phosphorylase (GP) : régulée par modifications covalentes ET allostérie.

1) Structure de la Phosphorylase Kinase

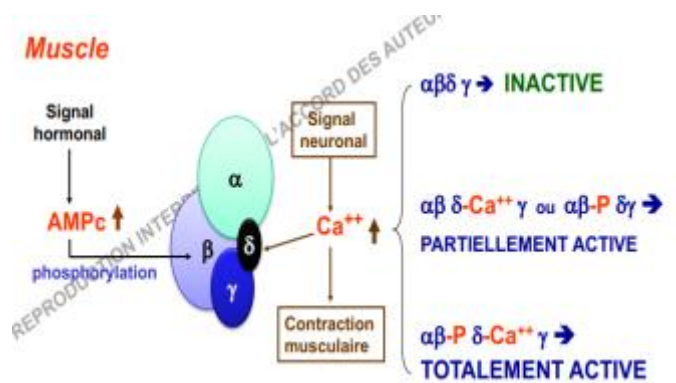
Définition de la PhK : C'est un hétérotétramère (4 sous-unités) formée par 16 chaînes :

- α et β = sous-unités régulatrices : seront phosphorylées par la PKA
- γ = sous-unité catalytique
- δ = la calmoduline qui fixe le Ca^{++} (MUSCLE SURTOUT)



→ Régulée par des mécanismes de phosphorylation (glucagon dans le foie et adrénaline dans le muscle) et d'allostérie (Ca^{2+} dans le muscle).

- ❖ Si elle n'est **ni phosphorylée ni « calciumée »** -> elle est **INACTIVE**.
- ❖ Si la PhK se trouve **phosphorylée OU « calciumée »** -> elle est **PARTIELLEMENT ACTIVE** (+++).
- ❖ Si elle est **phosphorylée ET calciumée**, -> elle est **TOTALEMENT ACTIVE**.

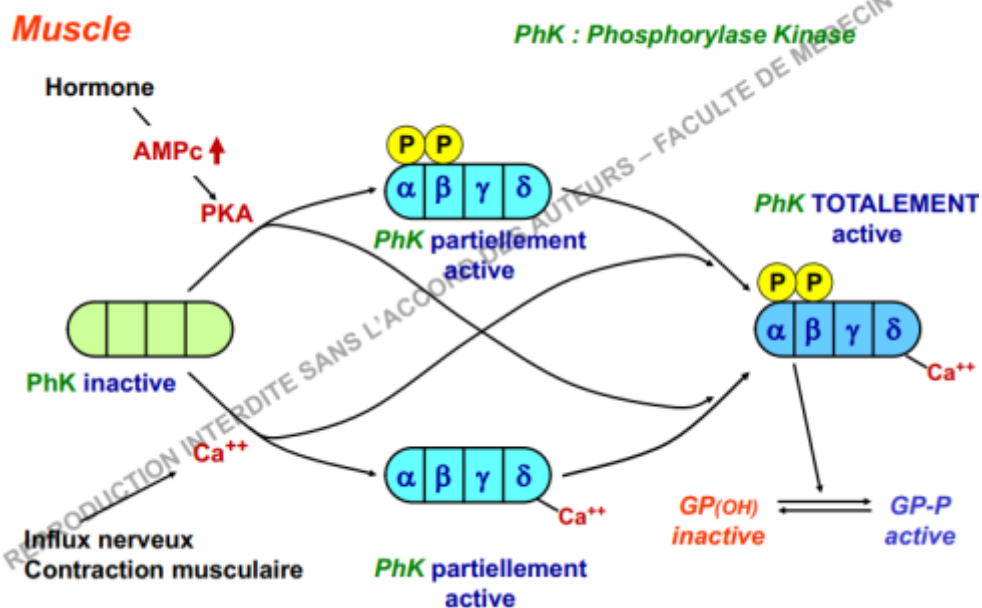


Au niveau du **FOIE**, on ne retiendra **QUE** la régulation par **PHOSPHORYLATION** => la PhK ne pourra être que partiellement active dans le foie et totalement active dans le muscle

Dans le **muscle**, un signal hormonal induit **l'augmentation de [AMPc]**

- ⇒ Cela entraîne la **phosphorylation** de la sous-unité **Bêta**
- ⇒ un signal neuronal (induisant la contraction) augmente la concentration en **calcium** qui est fixé par la **calmoduline** (gamma).
- ⇒ DONC **PhK est totalement activée**

ACTIVATION DE LA PhK

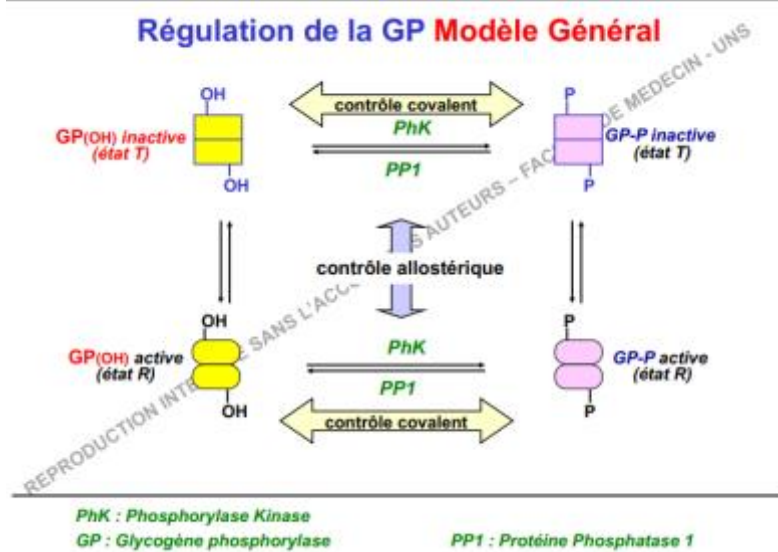


2) Régulation de la Glycogène Phosphorylase

Elle est contrôlée par 2 mécanismes très précisément : modification **covalente** et **contrôle allostérique**.

Modification covalente en 2 niveaux	Contrôle allostérique en 2 états	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Phosphorylée (GP-P) : déplace l'équilibre vers la forme R ➤ Non phosphorylée (GP-OH) -> équilibre contrôlé par des effecteurs 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ R = forme active Mnémono : R pour relâché 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ T = forme inactive Mnémono : T pour tendu

- ✓ **La régulation covalente** : la phosphorylation favorise la transition vers la forme R. Elle dépend de 3 enzymes qui sont :
 - * **La PKA (Protéine kinase AMPC-dépendante)** : phosphoryle et active la PhK
 - * **La PhK** : phosphoryle et active la GP
 - * **La PP-1 (Phosphoprotéine phosphatase-1)** : déphosphoryle et inactive la GP ET la PhK.



3) Régulation de la Glycogène Phosphorylase Musculaire ET Hépatique

La GP musculaire et hépatique sont **des isoenzymes**. Ainsi, dans le muscle et le foie, la régulation par phosphorylation ou par allostérie seront différentes.

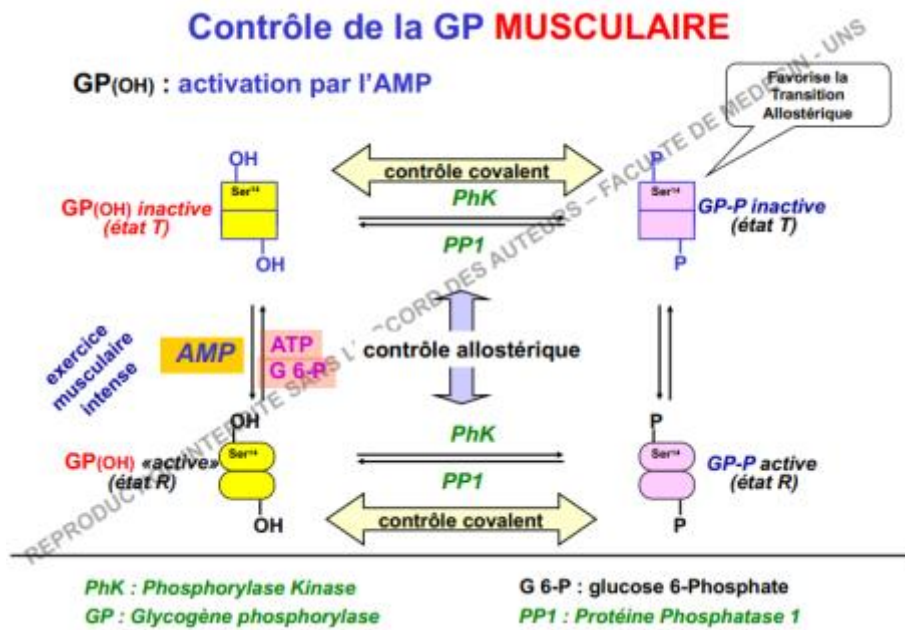


Muscle => principalement allostérique != **Foie** => principalement covalente (phosphorylation)

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

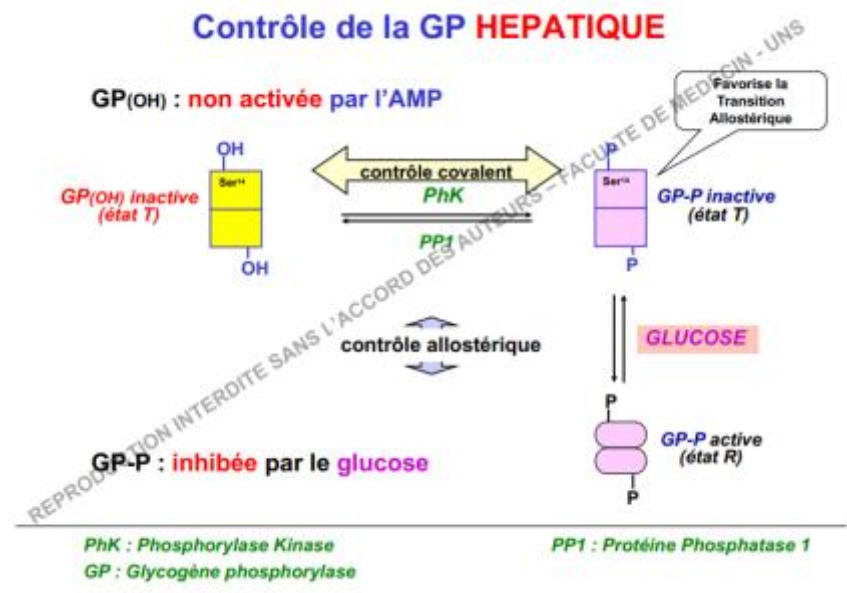
- PREDOMINANCE **ALLOSTERIE**

Niveau énergétique faible : lors des contractions	Niveau énergétique élevé
⇒ AMP à taux élevés (donc faible en ATP)	⇒ ++ ATP et G6P = indicateurs d'un niveau énergétique élevé
⇒ Active la GP (besoin de G6P et de libérer du glycogène) : production de glucose ➤ Régulation allostérique qui favorise le passage de l'état T à R ➤ On peut aussi avoir une phosphorylation (contrôle covalent) : l' adrénaline active la phosphorylation sur la Ser14 de la GP par la PhK.	⇒ Inhibe la GP (pas besoin de G6P) : transition de l'état R à T : pas de production de glucose .



DANS LE FOIE, il y a une **indépendance** vis-à-vis des concentrations en **AMP, ATP et G6P** dans la cellule

- Prédominance de la **PHOSPHORYLATION**



- * Uniquement le **glucose** va pouvoir agir en tant qu'**inhibiteur de la GP (et donc de la glycogénolyse)**
 - ⇒ Hypoglycémie => enzyme **activée par phosphorylation** du **glucagon** sur la Ser14 : activation covalente
 - ⇒ Normoglycémie retrouvée => le glucose **inhibe la GP-Phosphorylée** et expose sa Ser14-P à la **PP1** (elle-même activée par l'insuline) : contrôle allostérique
- * **L'insuline** aura **une action inhibitrice**
 - ⇒ Induit la **dégradation de l'inhibiteur 1*** en se fixant sur son rc membranaire, qui empêchait l'action de la PP1
 - ⇒ **Déphosphoryle la GP** via la **PP1** présente dans le cytoplasme et maintenant active
 - ⇒ La PP1 maintenant active va pouvoir aussi déphosphoryler la **GS et la PhK**
- * **Le glucagon** est un **activateur** (tout comme l'adrénaline dans le muscle) **en phosphorylant la GP** via la cascade signalétique
 - ⇒ AMPc -> PKA -> Phk -> GP
 - ⇒ Cela va entraîner un **contrôle allostérique** par la suite : l'état d'activation va dépendre du ratio GP phosphorylée/GP-non phosphorylée.

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

L'inhibiteur 1 bloque l'action de la pp1 en la **dissociant** des autres enzymes.

En l'absence de l'inhibiteur1, la PP1, active, déphosphoryle la glycogène synthase (GS : enzyme de la GGG), la GP, et la Phk.

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

- ⇒ il faut que la **PP-1 soit présente** et que **l'inhibiteur 1 soit absent** : entraîne sa dégradation par le protéasome.
- ⇒ Conséquence : l'insuline bloque l'inhibiteur 1 pour laisser la PP-1 **déphosphoryler la GP, la GS (glycogène synthase) et la PhK**



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

- ⇒ Il faut que la **PP-1 soit inactive** donc que **l'inhibiteur 1 soit présent** : favorise sa synthèse (comme l'adrénaline)
- ⇒ Conséquence : le glucagon induit la **synthèse de l'inhibiteur 1** pour qu'il vienne bloquer la PP-1.

• En situation post prandiale

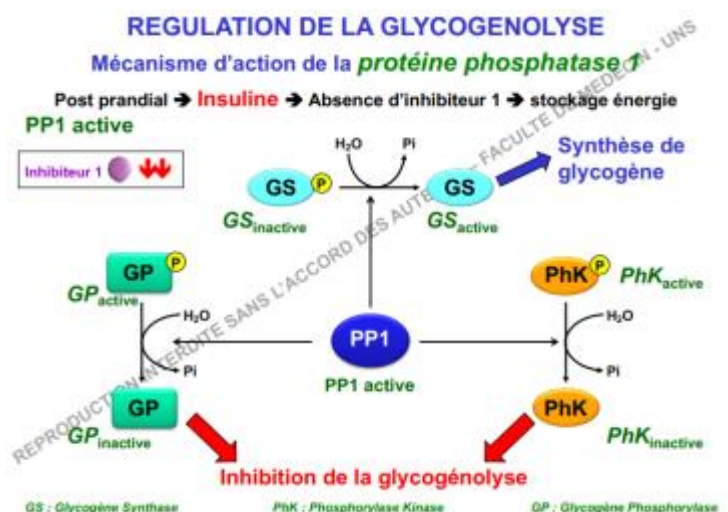
1) **Sécrétion d'insuline** visant à stocker le glycogène

- ⇒ **PP-1 ACTIVEE** pour déphosphoryler la GP et la PhK
- ⇒ Absence de l'inhibiteur 1

2) **Déphosphorylation des enzymes de la GGL ET de la GS** (enzyme de la synthèse du glycogène)

- ⇒ Cette enzyme est **active lorsqu'elle est déphosphorylée**.

- ⇒ On a activé une voie de biosynthèse du glycogène en inhibant parallèlement sa dégradation



• **En situation de jeûne**

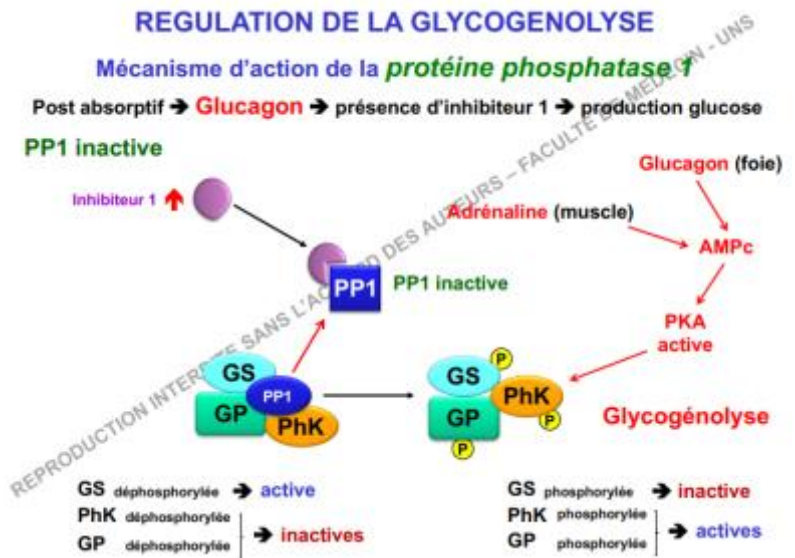
1) **Sécrétion de glucagon (foie) et adrénaline (muscle) pour produire du glucose et dégrader du glycogène.**

⇒ Production de l'**inhibiteur 1** pour venir bloquer la PP-1

2) **Phosphorylation des enzymes utiles à la GGL**

⇒ la **GP** et la **PhK** vont **dégrader le glycogène**

⇒ la **GS** sera inactive (phosphorylée)



BILAN :

	FOIE	MUSCLE
GP inhibée par	Insuline, glucose	Insuline, ATP, G6P
GP activée par	Glucagon	Adrénaline, AMP
Phk activée par	Glucagon	Ca ²⁺ , Adrénaline
PhK inhibée par	Insuline	Insuline

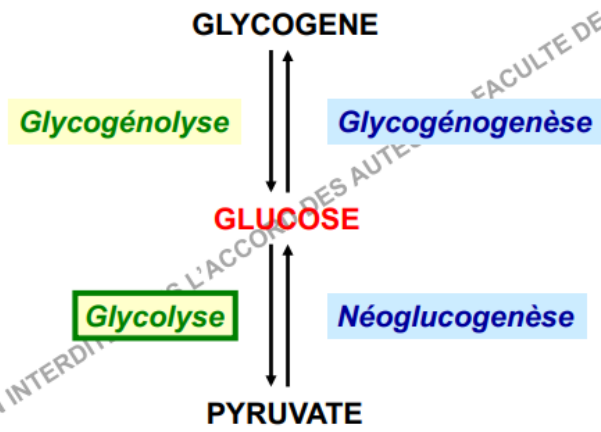
VII. MALADIES METABOLIQUES DU GLYCOGENE **(Glycogénoses)** (pas tut'entrée)

Définition : Maladies rares (dont il existe différents types) concernant des **anomalies héréditaires** des enzymes impliquées dans la synthèse ou dégradation du glycogène.
 Leur point commun = **incapacité de produire** suffisamment **de glucose** dans le sang ou à **utiliser ce sucre** en quantité suffisante comme source d'énergie.

⇒ Cela entraîne :

- ✚ **Concentrations anormales** de glycogène tissulaire
- ✚ **Structures anormales** de glycogène (hypertrophie)
- ✚ **Hypoglycémie**
- ✚ **Faiblesse musculaire**

Un déficit enzymatique portant sur le métabolisme du glycogène est responsable d'une **surcharge de glycogène hépatique** (glycogénose hépatiques) ou **musculaire** (glycogénoses musculaires) voire des **2 tissus** (glycogénose hépato-musculaires).

CONCLUSION :

Glycolyse ou voie d'Embden-Meyerhof-Parnas