



LA GLYCOGENOLYSE

I. 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**.



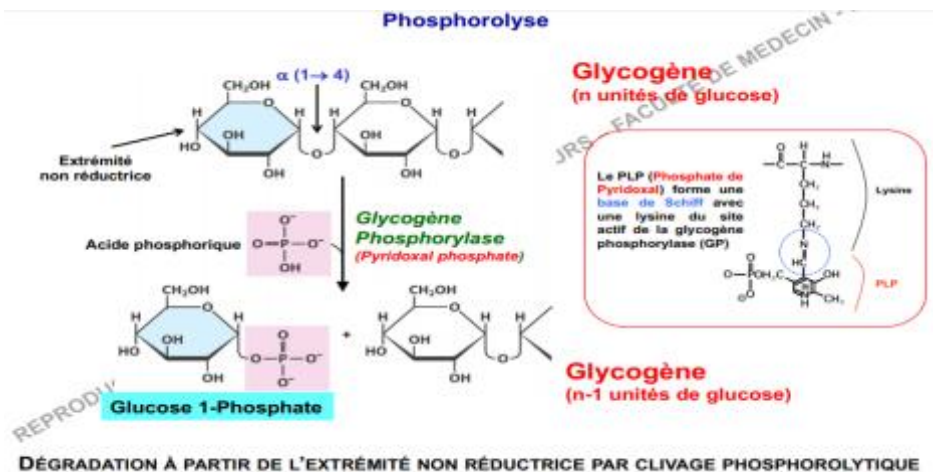
Il ne faut pas confondre ces 3 types de réactions :

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

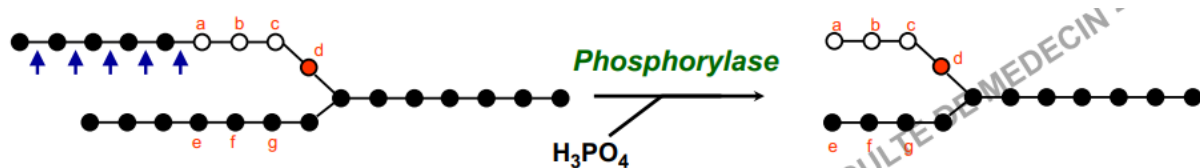
A) LES ETAPES DE LA GLYCOGENOLYSE

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

ETAPE 1 : PHOSPHOROLYSE EN G1P



Enzyme	Glycogène phosphorylase
Type de réaction	Réaction irréversible => soumise à la régulation
Début de la réaction	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.
Cofacteur utilisé	Le pyridoxal phosphate (ou PLP) , qui stabilise la GP. Il va former une base de Schiff entre la <u>lysine</u> de l'enzyme et le <u>carbone</u> du PLP => ce qui favorise la réaction et stabilise l'enzyme.
Produit	1 molécule de Glucose-1-Phosphate (G1P) à chaque cassage de liaison α (1->4).
Fin de la réaction	la GP répète cette phosphorolyse jusqu'aux 4 derniers résidus avant la liaison α 1->6.



2) 2^{nde} étape : libération des 4 derniers résidus par l'enzyme débranchante

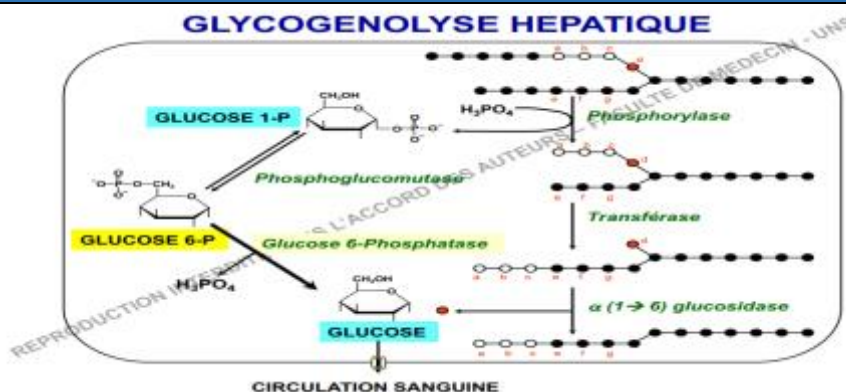
ETAPE 2 : LIBERATION DES 4 DERNIERS RESIDUS



Enzyme	L'enzyme débranchante (enzyme monomérique)
Type de réaction	Rend le glycogène linéaire
Début de la réaction	A partir des 4 résidus que la GP ne pouvait plus phosphoryler.
Description de la réaction	<p>➤ 1^{er} site actif : transférase</p> <p>⇒ transfère 3 des 4 derniers résidus restant d'une ramification vers une autre extrémité du glycogène.</p> <p>⇒ Il ne restera qu'un seul résidu glucose en α (1-6)</p> <p>➤ 2nd site actif : α (1-6) glucosidase</p> <p>⇒ élimine le dernier résidu glucose par hydrolyse de la liaison α (1-6)</p> <p>⇒ LIBERATION D'UNE MOLECULE DE GLUCOSE +++</p>
Produit	1 molécule de glucose

3) 3^{ème} étape : suite de la glycolyse dans le FOIE

ETAPE 3 : GLYCOGENOLYSE HEPATIQUE



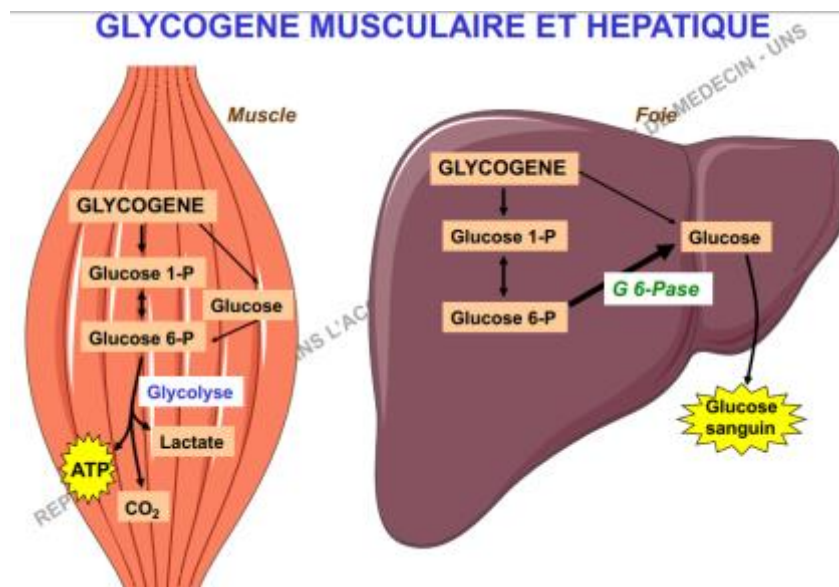
Enzyme	La phosphoglucomutase (PGM) et la glucose-6- Phosphatase (G6Pase).
Description de la réaction	<p>Les molécules phosphorylées sont maintenues et bloquées là où elles se trouvent, donc les molécules de G1P ne pourront pas être libérées ainsi et devront passer par une <u>étape supplémentaire</u>.</p> <p>Dans le foie, cette molécule de <u>glucose</u> libérée par l'enzyme débranchante sera directement libérée dans le compartiment sanguin.</p>

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 <p>⇒ elle se trouve dans le réticulum endoplasmique des tissus néoglucogéniques (soit le FOIE+++ /Reins).</p>
Type	Réaction réversible
Produit	Molécules de glucose

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 :

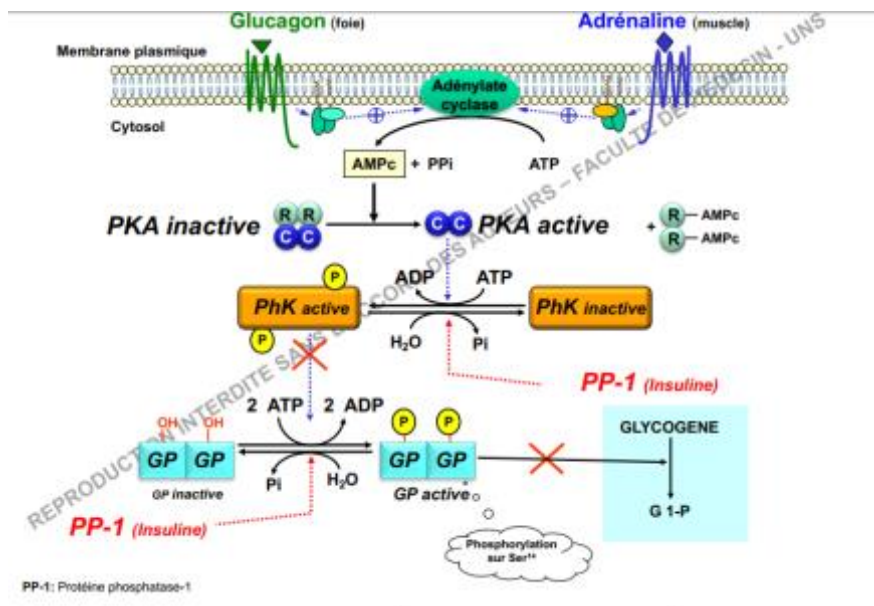


II. REGULATION DE LA GLYCOGENOLYSE

On retrouve donc dans cette voie 3 types de régulation :

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

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



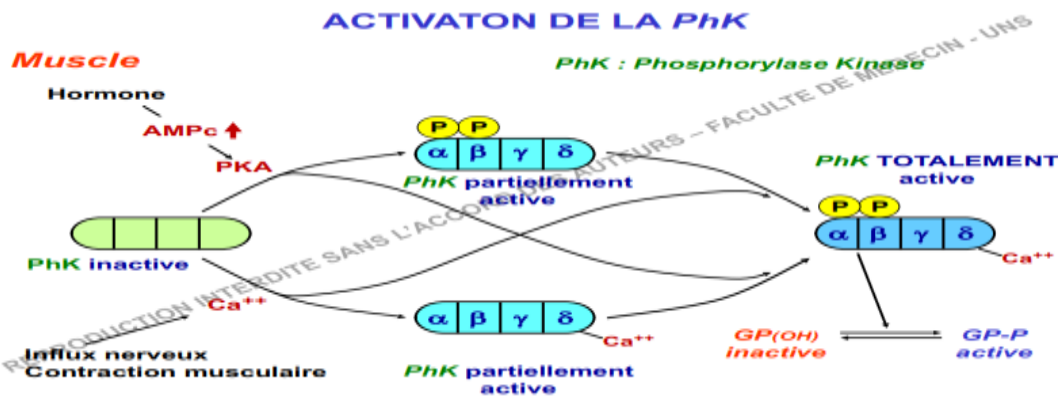
B) REGULATION ENZYMATIQUE

1) Structure de la Phosphorylase Kinase

- ❖ 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



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 modification covalente va intervenir sur 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.

- 1) Au départ, la **GP(OH) est inactive (état Tendu)**
- 2) Mais va passer à **une GP(OH) active (état Relâché)** grâce à un contrôle allostérique positif
- 3) Puis si on ajoute le contrôle covalent (phosphorylation), on va avoir une **GP-Phosphorylée active en état R**.

3) Régulation de la Glycogène Phosphorylase Musculaire ET Hépatique

La GP musculaire et hépatique sont **des isoenzymes**.



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 :

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	⇒ Inhibe la GP (pas besoin de G6P) : transition de l'état R à T : pas de production de glucose .

- Régulation **allostérique** qui favorise le passage de l'état **T à R**
- **Contrôle covalent** : l'**adrénaline** active la phosphorylation de la GP par la PhK.

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

- * Uniquement le **glucose** va pouvoir 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 => PP 1 **Déphosphoryle la GP**, 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

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

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

- ⇒ il faut que la **PP-1 soit présente** et que **l'inhibiteur 1 soit absent**.
- ⇒ **Conséquence** : la PP-1 **déphosphoryle 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**
- ⇒ **Conséquence** : **l'inhibiteur 1** vient bloquer la PP-1.

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