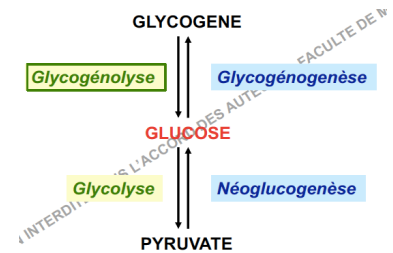


# La glycogénolyse

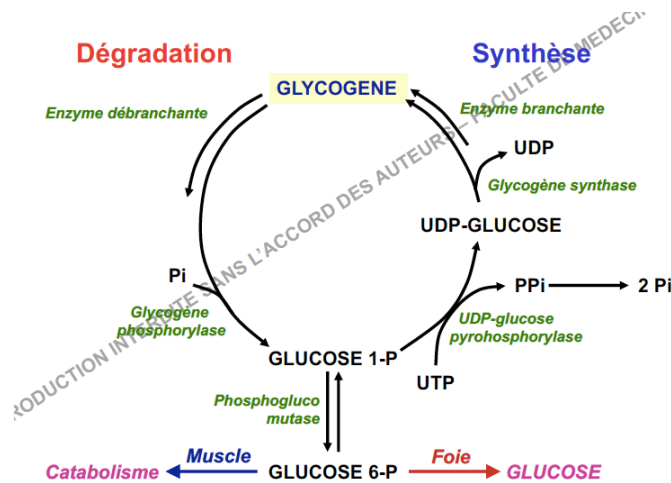
## Point définition :

La glycogénolyse est la voie de **dégradation du glycogène**, qui va nous permettre d'obtenir du **glucose**.



## I) Le glycogène

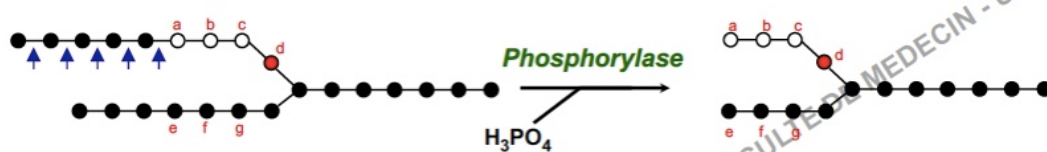
<h3><u>A) Sa structure</u></h3>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♥ <b>Homo-</b> polysaccharide formé de <b><math>\alpha</math>D-glucose</b></li> <li>♥ En <b>polymère</b> pour diminuer la pression osmotique des réserves glucidiques</li> <li>♥ Masse : <b><math>10^8</math> daltons</b> <b>60 000 résidus de glucose</b> (structure <b>arborescente</b>)</li> </ul> <p>Chaînes <b>principale</b> maintenue par des <b>liaisons glycosidiques <math>\alpha(1\rightarrow4)</math></b>            Chaînes <b>2<sup>ndaire</sup></b> reliées par des <b>liaisons glycosidiques <math>\alpha(1\rightarrow6)</math> tous les 8/10 résidus</b>.</p> <p><b>Il possède une seule extrémité réductrice qui est attachée à la glycogénine.</b></p>
<h3><u>B) Son stockage</u></h3>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♥ Le glycogène est stocké dans des <b>granules cytoplasmiques</b> des cellules hépatiques et musculaires contenant la <b>plupart des enzymes</b> nécessaires à sa <b>synthèse et/ou à sa dégradation</b>.</li> </ul>
<h3><u>C) Son rôle</u></h3>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♥ Le glycogène est stocké principalement :</li> <li>♥ <b>Dans le foie :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Il <b>maintient la glycémie</b> pendant les <b>1<sup>eres</sup> heures du jeûne</b></li> <li>- Il <b>travaille pour les autres</b></li> <li>- Il contient environ <b>100g de glycogène</b> (6 à 8% du poids du foie)</li> <li>- <b>Réserve de 24h</b></li> </ul> </li> <li>♥ <b>Dans le muscle :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilise l'énergie <b>uniquement pour sa contraction</b></li> <li>- Contient environ <b>400g de glycogène</b> (1 à 2% du poids du muscle)</li> <li>- Réserve pour <b>1 à 2 j au repos</b> ou <b>30min d'exercice</b> donc <b>dépend de l'effort physique</b></li> </ul> </li> </ul>
<h3><u>D) Le métabolisme du glucose</u></h3>	<ul style="list-style-type: none"> <li>♥ Le glycogène est une <b>structure ramifiée</b> → objectif : le <b>déramifier pour le dégrader</b> = on utilise pour une <b>enzyme débranchante</b>.</li> <li>♥ Pour le <b>synthétiser</b>, il faut <b>reformer ces ramifications</b> à partir des résidus glucose → on utilise une <b>enzyme branchante</b>.</li> <li>♥ Lors de la dégradation du glycogène, on passe par des intermédiaires : des molécules du glucose phosphorylées : <b>on aura production de G6P, commun au foie et au muscle</b> mais les buts de la glycogénolyse seront différents :           <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Foie</b> : à partir du G6P on produit du <b>glucose pour réguler la glycémie</b></li> <li>- <b>Muscle</b> : on veut produire de <b>l'énergie pour un effort</b>, <b>PAS</b> besoin d'obtenir du <b>glucose</b>, on utilise directement le <b>G6P dans la glycolyse</b>.</li> </ul> </li> </ul>



## II) La glycogénolyse

<p style="text-align: center;">glycogénogenèse  <math>(\text{GLUCOSE})_{n+1} \rightleftharpoons (\text{GLUCOSE})_n + \text{GLUCOSE}</math>  glycogénolyse</p>	
Où ?	Majoritairement dans le <b>foie</b> et le <b>muscle</b>
Comment ?	Par <b>phosphorylation</b>
Pourquoi ?	<p>♥ <b>En post prandial :</b> Foie et muscle <b>stockent</b> le glucose sous forme de <b>glycogène</b></p> <p>♥ <b>En période éloignée d'un repas :</b> Foie libère le glucose pour le redistribuer aux tissus consommateurs</p> <p>♥ <b>En activité :</b> Muscles libèrent le glucose pour l'utiliser sur place pour <b>produire de l'énergie</b></p>

### A) Phosphorolyse



♥ La **glycogène phosphorylase (GP)** catalyse la réaction de **phosphorolyse** sur les liaisons **a(1→4)** du glycogène.

→ Elle casse les liaisons en ajoutant un groupement phosphate et produit du **glucose 1 phosphate**.

♥ La GP fixe le glycogène au niveau du site de fixation : la distance entre le site de fixation et le site catalytique fait que l'enzyme ne peut agir que jusqu'à 4 résidus avant la ramification **a(1→6)**.

♥ Cette réaction n'est possible qu'en présence de pyridoxal phosphate (PLP) = coenzyme qui se fixe et stabilise l'enzyme.

→ une **base de Schiff** se forme : double liaison entre l'azote de la lysine et un carbone du PLP.

♥ La forte concentration d'acide phosphorique (intrac) favorise et bloque la réaction dans le sens de production de G1P = rend la **réaction irréversible**.

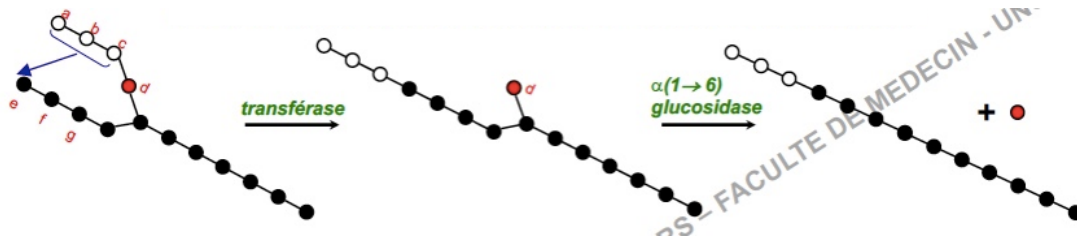
→ Ici PAS de conso d'ATP : irréversibilité liée au pool de phosphate.

**ATTENTION : ne pas confondre phosphorylation et phosphorolyse !**

**Phosphorylation** = ajout d'un phosphate à partir d'ATP avec une enzyme dite **kinase**

**Phosphorolyse** = lyse d'une liaison par ajout d'un phosphate à partir d'un phosphate inorganique (Pi) par une enzyme dite **phosphorylase**

## B) Déramification du glycogène



Cette réaction permet de libérer les 4 derniers résidus de glucose.

### ♦ L'enzyme débranchante :

Structure monomérique avec 2 activités enzymatiques différentes → enzyme bifonctionnelle :

♥ D'abord : **activité transférase** = transfert de 3 résidus de glucose présents sur la ramification vers une autre **extrémité du glycogène**

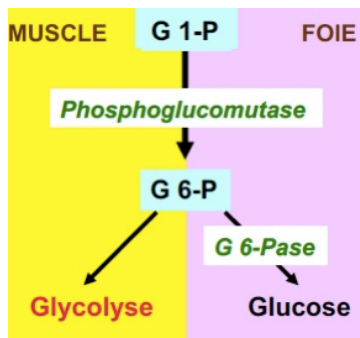
→ Il ne reste qu'un seul résidu de glucose sur la ramification

♥ Ensuite : **activité α(1→6) glucosidase** = élimine le dernier résidu de glucose

→ Libération d'une seule molécule de glucose

## C) Suite de la glycogénolyse

<b><u>Dans le foie</u></b>	<p>♥ Le G1P (libéré lors de la 1ère réaction de phosphorolyse), va se transformer en G6P grâce à la <b>phosphoglucomutase</b></p> <p>♥ Le G6P sera <b>déphosphorylé</b> par la <b>glucose-6-phosphatase</b> = produit du <b>glucose</b> qui pourra <b>passer dans le sang</b></p>
<b><u>Dans le muscle</u></b>	<p><i>Le but du muscle est différent : ce n'est pas de relarguer du glucose dans la circulation sanguine mais de l'utiliser pour ses propres besoins pour produire de l'énergie</i></p> <p>♥ C'est la forme <b>phosphorylée du glucose (G6P)</b> qui nous intéresse pour faire la glycolyse et fabriquer de l'ATP Donc les molécules de glucose libérées par l'enzyme débranchante seront <b>transformées en G6P</b> pour être utilisées dans la <b>glycolyse</b>.</p> <p>Donc : glycogène → G1P (glucose phosphorylase) → G6P (phosphoglucomutase) → glycolyse : production d'ATP</p>



← Récap de la suite de la glycogénolyse dans le muscle et dans le foie

→ La finalité est donc différente entre le foie et le muscle ++ dans le **foie** il intervient dans l'**homéostasie** (libération de glucose dans le sang) alors que le muscle consomme le glycogène pour ses **propres besoins** (phosphorylation en G6P et glycolyse)

### Petit bonus : aparté sur la glucose-6-phosphatase :

- ♥ Enzyme présente uniquement dans les réticulums endoplasmiques du foie, rein et de l'intestin
- ♥ Déroulé de la réaction :
  - Le G6P passe la membrane du RE grâce à un transporteur pour être déphosphorylé.
  - Le glucose ressort du RE par un transporteur différent et passe directement dans le sang.
  - Le Pi sort aussi du RE via un transporteur pour être réutilisé par la suite

## III) Régulation de la glycogénolyse

Les intervenants	
Enzymes	♥ <b>Glycogène Phosphorylase = GP</b> ♥ <b>Phosphorylase Kinase = PhK</b> (mais ne fait PAS partie de la glycogénolyse)
Hormones	♥ <b>Insuline</b> ♥ <b>Glucagon</b> ♥ <b>Adrénaline</b>
Effecteurs allostériques	♥ <u>Dans les muscles</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ratio <math>[AMP]/[ATP]</math></li> <li>- Concentration de <b>Glucose 6-phosphate</b></li> <li>- Concentration de <b>Calcium Ca<sup>2+</sup></b></li> </ul> ♥ <u>Dans le foie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentration de <b>Glucose</b></li> </ul>

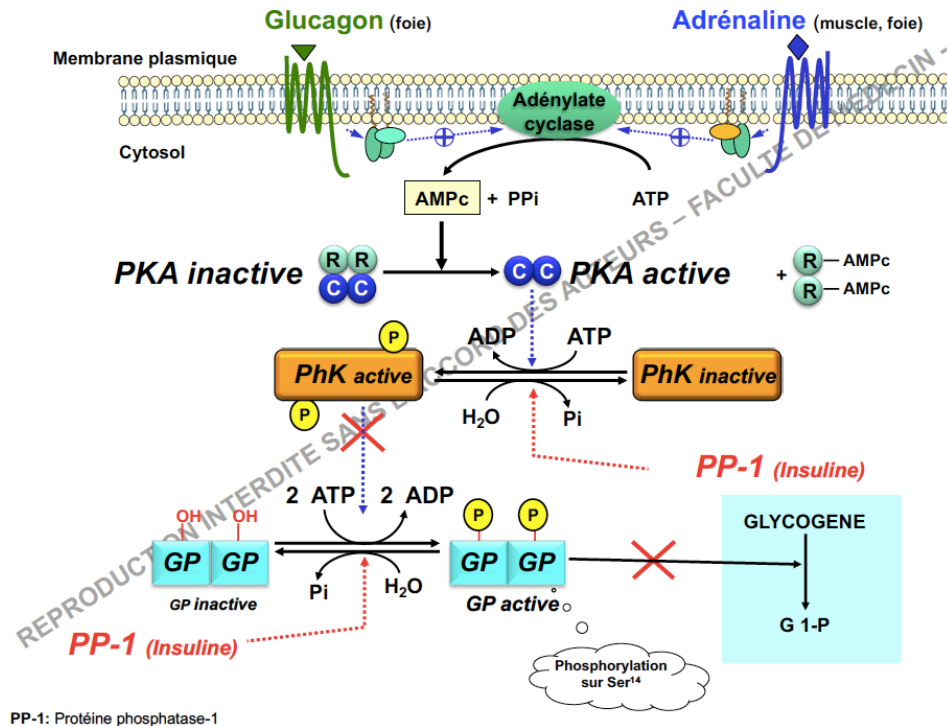
### A) Régulation covalente

♦ Si signal hormonal positif → hormone **hyperglycémiante** (**glucagon/adrénaline**) : ↑ concentration en **glucose** dans le sang → **activation de la GGL**

*Même s'il y a des récepteurs spécifiques pour le glucagon et l'adrénaline, leur structure (7 domaines transmembranaires) et leur voie de signalisation sont communes :*

- 1- ↑ de la concentration en **AMPc** via activation de l'**adénylate cyclase**
- 2- L'AMPc se **fixe aux sous-unités régulatrices** et libère les sous unités catalytiques de la **PKA** la rendant **active**
- 3- La **PKA** phosphoryle et **active la phosphorylase kinase (PhK)**
- 4- La **PhK** phosphoryle et **active la glycogène phosphorylase (GP)**

- ♦ Si signal hormonal négatif → hormone **hypoglycémiante (insuline)** : **inhibition** par activation de la PP1  
 → La PP1 est une phosphatase qui va **déphosphoryler** les enzymes de la GGL pour les **INactiver**.



### Structure de la phosphorylase kinase

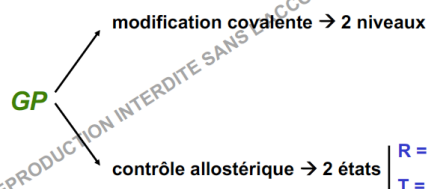
- ♥ **Hétérotétramère** : 4 sous-unités, 16 chaînes.
- ♥ Au niveau du **muscle** on aura une **double régulation** : par **phosphorylation** et via la **concentration en  $\text{Ca}^{2+}$**  (spécifique au muscle).
- ♥ Cette enzyme peut donc passer d'un état actif à inactif en passant par un état intermédiaire partiellement actif.
- ♥ L'enzyme va être **activée par phosphorylation** par la PKA sur ses **sous-unités régulatrices** mais demeure **partiellement active**.
- ♥ Ensuite, lorsque les **concentrations en calcium** vont **augmenter**, le  $\text{Ca}^{2+}$  va se fixer sur la sous-unité **calmoduline** et il y aura **activation totale de la PhK**.

### ♦ Au niveau du foie et du muscle :

- ♥ La PhK : activée pour **activer la GP par phosphorylation** (régulation covalente). Cette phosphorylation **induit/favorise un changement de conformation** : T inactif → R actif.
- ♥ La **régulation allostérique** va **directement** permettre le **passage d'un état T à un état R** ou inversement.

**Glycogène phosphorylase (GP)** est contrôlée très précisément par 2 mécanismes

modification covalente  
 contrôle allostérique



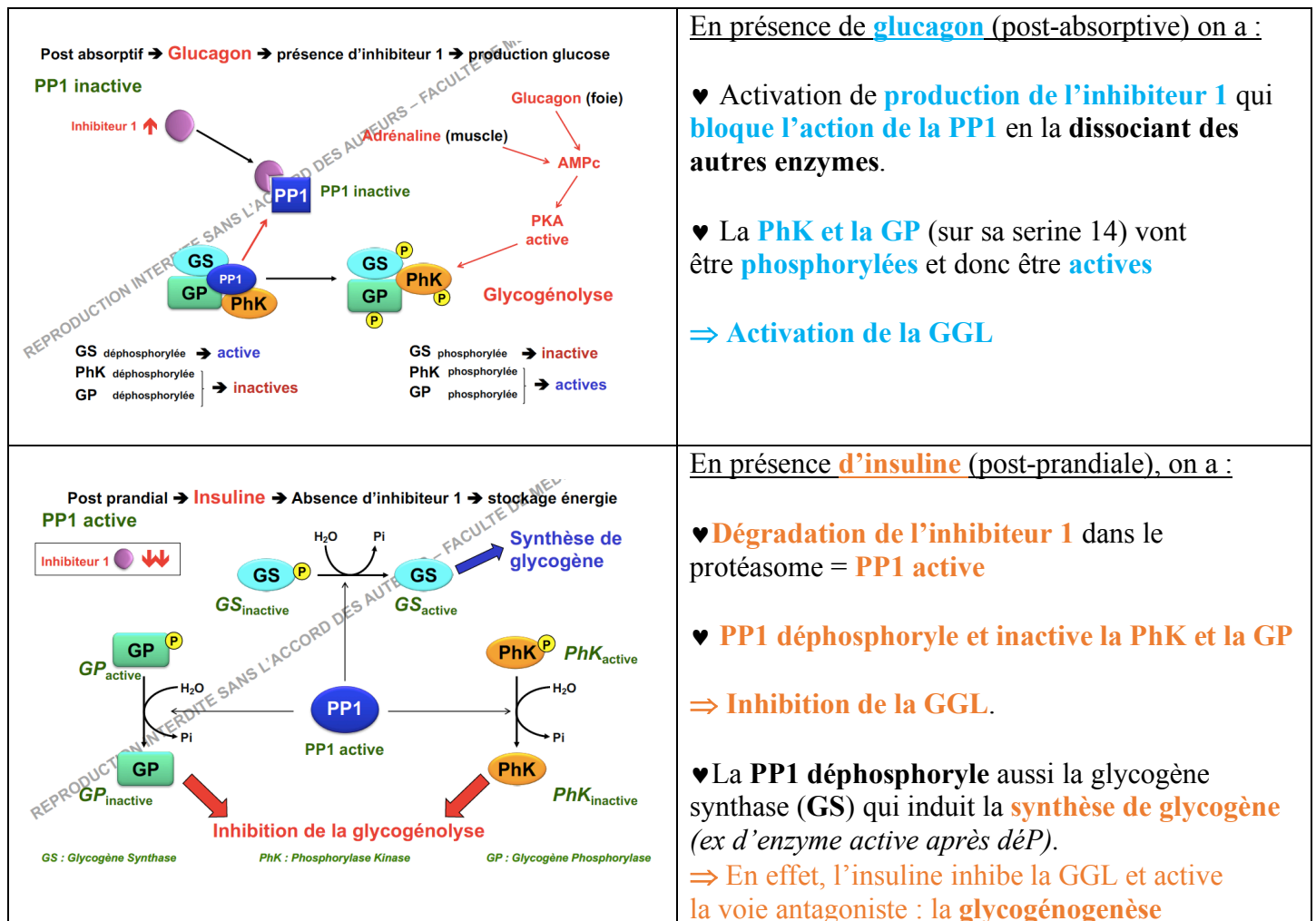
Phosphorylée (GP-P) → déplace l'équilibre vers forme R

Non Phosphorylée (GP(OH)) → équilibre contrôlé par des effecteurs

R = forme active  
 T = forme inactive

→ Donc la régulation covalente va dépendre de trois enzymes différentes :

- ♥ La protéine kinase AMPc-dépendante = **PKA phosphoryle et active la phosphorylase kinase**
- ♥ La phosphorylase kinase (PhK) **phosphoryle et active la GP**
- ♥ La **phosphoprotéine phosphatase 1** (PP1 dont les concentrations augmentent via l'insuline) **déphosphoryle et inactive la GP et la PhK**



## B) Régulation allostérique

### 1) Dans le muscle

⇒ Au niveau du muscle on a une régulation essentiellement allostérique (prédominance par rapport à la phosphorylation)

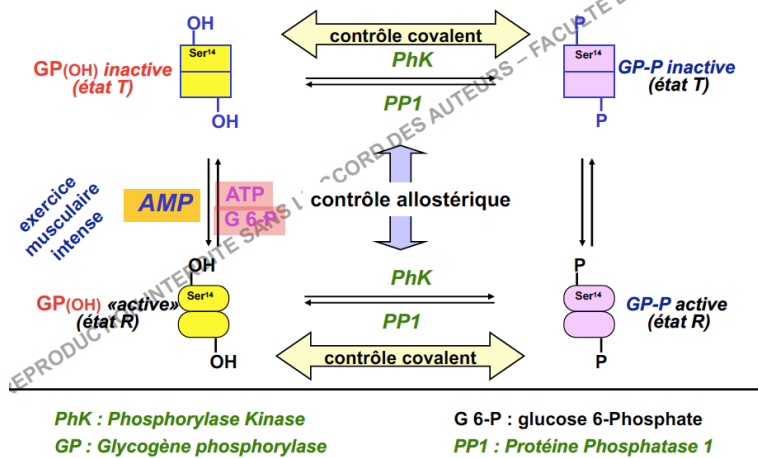
#### Activateurs allostériques

**Forte concentration en AMP** (signalant que la cellule a besoin d'énergie)

#### Inhibiteurs allostériques

**Forte concentration en ATP et G6P** (signalant un niveau énergétique suffisant)





On a la GP sous forme inactive.

→ Dans le **muscle**, lors d'un **effort musculaire** intense, on va induire la **transition allostérique** pour **activer l'enzyme** via **l'AMP** mais aussi en présence d'un **signal hormonal phosphorylant** l'enzyme.

## 2) Dans le foie

♥ Objectif : cataboliser le glycogène pour donner du glucose aux autres tissus donc régulation vis à vis de la concentration de glucose dans le sang.

→ La régulation au niveau du foie est donc **INDépendante** de l'AMP, de l'ATP (niveau d'énergie) et du G6P.

♥ Lorsque l'on va avoir **assez de glucose**, il n'y aura plus d'intérêt à dégrader les stocks. Il va donc y avoir **régulation négative par le glucose** (rôle **d'inhibiteur allostérique**)

♥ **En conclusion** : L'activation de cette voie sera **essentiellement covalente** (prédominance de la phosphorylation par rapport à l'allostérie à l'inverse du muscle) → Vu au-dessus

### Instant patho : les maladies métabolique du glycogène = les glycogénoses

♥ Maladies rares associées à des mutations héréditaires des enzymes du métabolisme du glycogène impliquées dans son utilisation ou son stockage.

♥ Touchent les tissus où le glycogène est important donc +++ le foie et le muscle

♥ Entraînent une difficulté à utiliser le glycogène :

- Soit car synthétisé sous une structure anormale et donc ne peut être utilisé/dégradé → s'accumule dans la cellule (entraînant hypertrophie cellulaire)
- Soit il n'est pas synthétisé du tout (concentrations anormales de glycogène tissulaire)

♥ Ces deux situations entraînent :

- Hypoglycémie générale → la non dégradation du glycogène va empêcher la libération de glucose dans le sang
- Faiblesse musculaire