

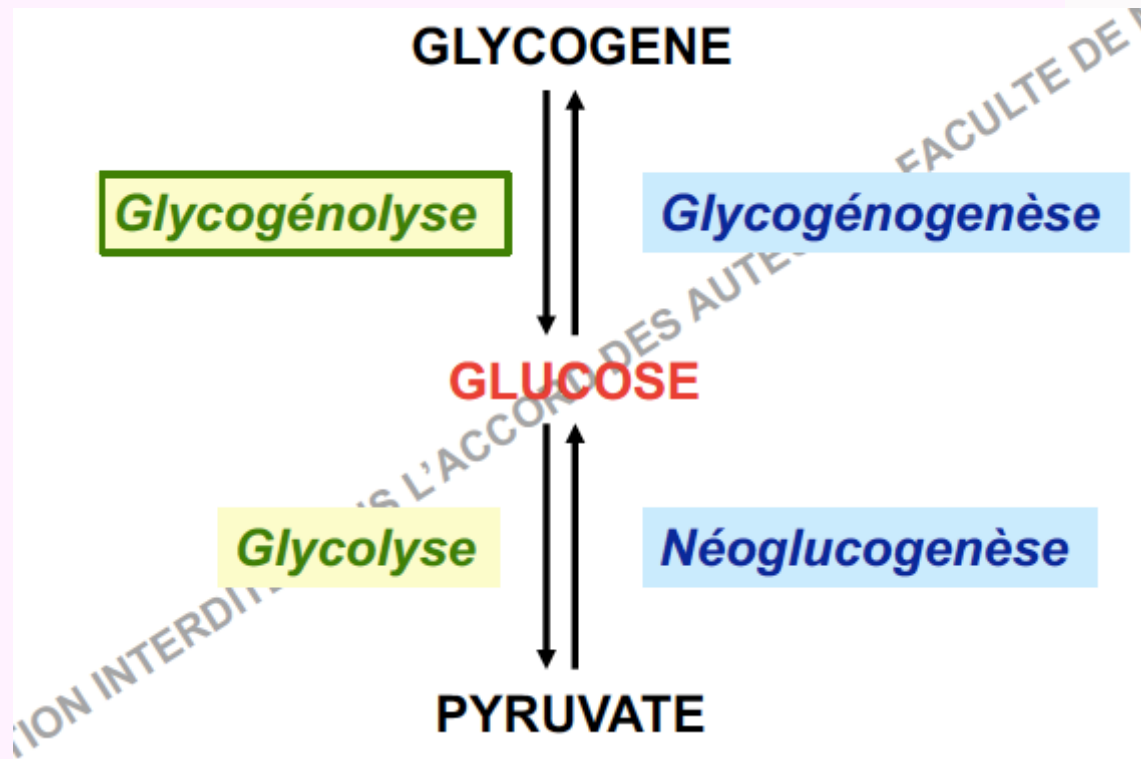


GLYCOGÉNOLYSE

Tut'Rentrée 2020-2021

Point définition

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



Le glycogène

Structure :

- ♥ **Homo- polysaccharide** formé de **α D-glucose**
- ♥ Chaînes **principale** : liaisons glycosidiques **$\alpha(1 \rightarrow 4)$**
- ♥ Chaînes **2^{ndaire}** : liaisons glycosidiques **$\alpha(1 \rightarrow 6)$** tous les 8/10 résidus.

Il possède une seule extrémité réductrice qui est attachée à la glycogénine.

Stockage :

- ♥ **Granules cytoplasmiques** des cellules hépatiques et musculaires contenant la plupart des **enzymes nécessaires à sa synthèse et/ou à sa dégradation.**

Le glycogène

Rôle :

♥ Dans le foie :

- **Maintient la glycémie** pendant les 1^{eres} heures du jeûne
 - Travaille pour les autres
 - Contient environ 100g de glycogène (6 à 8% du poids du foie)
- = **Réserve de 24h**

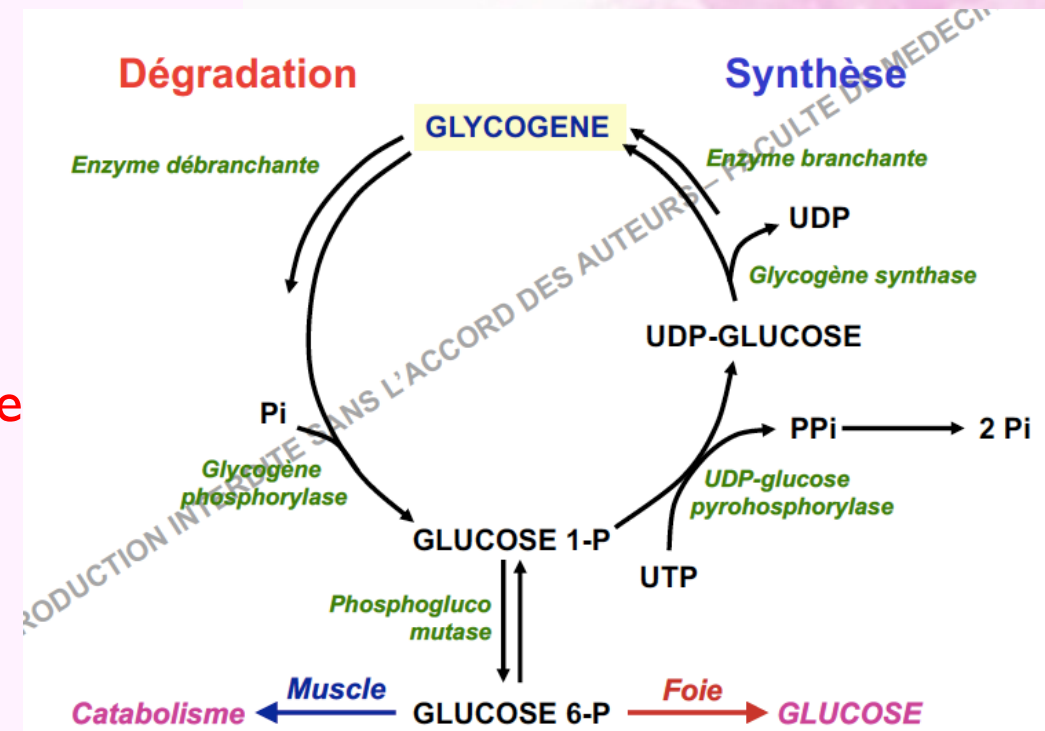
♥ Dans le muscle :

- Utilise l'énergie uniquement pour sa contraction
- Contient environ 400g de glycogène (1 à 2% du poids du muscle)
- Réserve pour **1 à 2 j au repos ou 30min d'exercice** donc dépend de l'effort physique

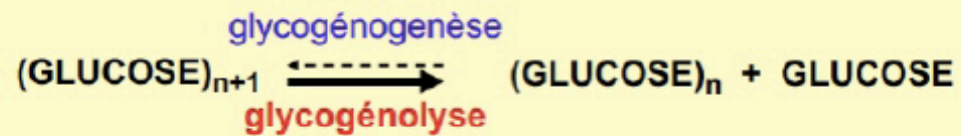
Le glycogène

Le métabolisme du glucose :

- ♥ Le glycogène : **structure ramifiée** → objectif : le déramifier pour le dégrader grâce à une **enzyme débranchante**.
- ♥ Pour le synthétiser → **reform** ces ramifications à partir des résidus glucose grâce à une **enzyme branchante**.
- ♥ Lors de sa dégradation, on passe par du Glucose 6P, commun au foie et au muscle mais les buts de la GGL seront différents :
 - Foie : à partir du G6P → **glucose** pour **réguler la glycémie**
 - Muscle : on veut **produire de l'énergie** pour un effort, PAS besoin d'obtenir du glucose, on **utilise directement le G6P** dans la glycolyse.



La glycogénolyse



Où ?	Maioritairement dans le foie et le muscle
Comment ?	Par phosphorolyse
Pourquoi ?	<p>♥ <u>En post prandial :</u> Foie et muscle stockent le glucose sous forme de glycogène</p> <p>♥ <u>En période éloignée d'un repas :</u> Foie libère le glucose pour le redistribuer aux tissus consommateurs</p> <p>♥ <u>En activité :</u> Muscles libèrent le glucose pour l'utiliser sur place pour produire de l'énergie</p>

1) Phosphorolyse

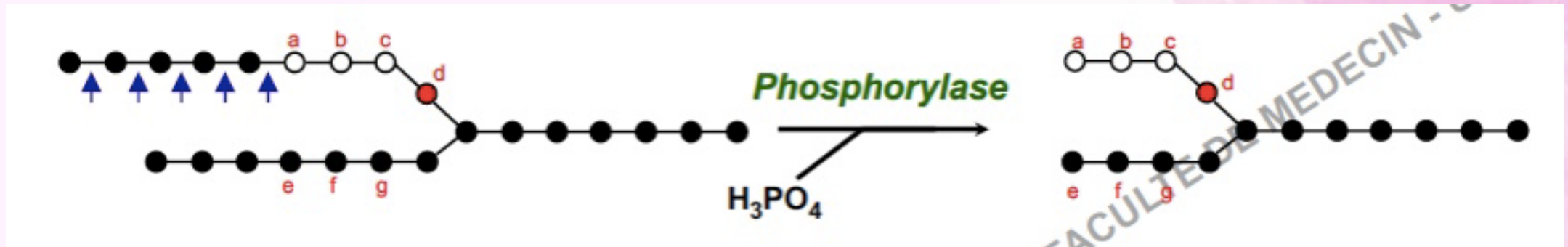
♥ La **glycogène phosphorylase** (GP) catalyse la **phosphorolyse** des liaisons $\alpha(1 \rightarrow 4)$ du glycogène
= **Casse les liaisons en ajoutant un groupement phosphate et produit du glucose 1-P.**

♥ L'enzyme ne peut agir que jusqu'à **4 résidus avant la ramification** $\alpha(1 \rightarrow 6)$.
(du à la distance entre le site de fixation et le site catalytique)

♥ **Coenzyme : pyridoxal phosphate (PLP)** = se fixe et **stabilise l'enzyme**.
= formation d'une base de Schiff : double liaison entre l'azote de la lysine et un carbone du PLP.

♥ La **forte concentration d'acide phosphorique bloque la réaction** dans le sens de production de GIP = réaction **irréversible**.

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



2) Déramification

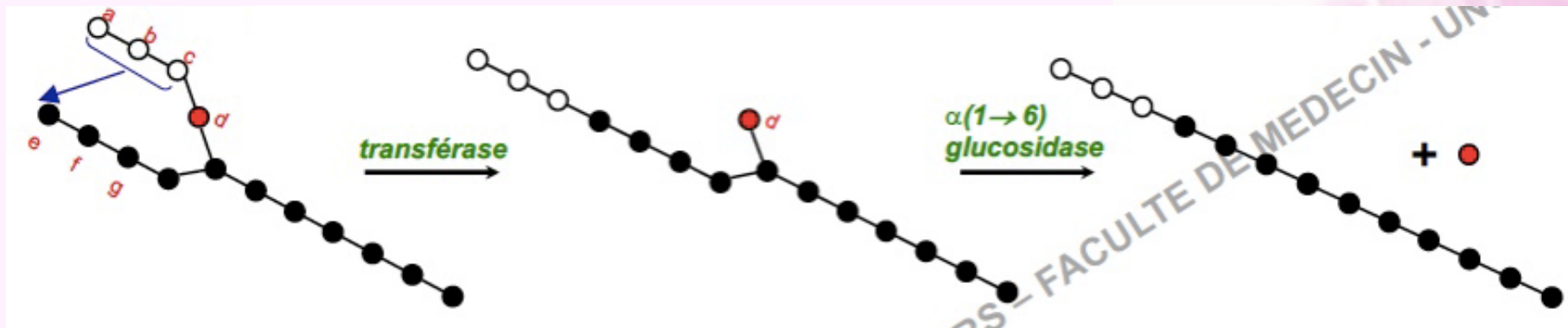
♥ Libère les 4 derniers résidus de glucose.

♥ L'enzyme débranchante :

Structure **monomérique** avec **2 activités enzymatiques différentes** = enzyme **bifonctionnelle**

1) **Activité transférase** = transfère de **3 résidus** de glucose présents sur la ramification vers une **autre extrémité du glycogène** (plus qu'un seul résidu sur la ramification)

2) **Activité $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glucosidase** = élimine le dernier résidu de glucose
= Libération d'une seule molécule de glucose



3) Suite de la GGL

DANS LE FOIE :

♥ Le **GIP** (libéré lors de la 1^{ère} réaction de phosphorolyse), va se **transformer en Glucose-6P** grâce à la **phosphoglucomutase**

♥ Le **G6P** sera déphosphorylé par la **glucose-6-phosphatase** = produit du glucose qui pourra passer dans le sang

DANS LE MUSCLE :

♥ Ce qui nous intéresse : **forme phosphorylée du glucose (G6P) → faire la glycolyse + fabriquer de l'ATP**

↳ Les molécules de glucose libérées par l'enzyme débranchante seront transformées en G6P pour être utilisées dans la glycolyse.

♥ Donc : **glycogène → GIP** (glucose phosphorylase) → **G6P** (phosphoglucomutase) → **glycolyse : production d'ATP**

Régulation de la glycogénolyse

Les intervenants	
Enzymes	<ul style="list-style-type: none">♥ Glycogène Phosphorylase = GP♥ Phosphorylase Kinase = PhK (mais ne fait PAS partie de la glycogénolyse)
Hormones	<ul style="list-style-type: none">♥ Insuline♥ Glucagon♥ Adrénaline
Effecteurs allostériques	<ul style="list-style-type: none">♥ <u>Dans les muscles</u><ul style="list-style-type: none">- Ratio [AMP]/[ATP]- Concentration de Glucose 6-phosphate- Concentration de Calcium Ca²⁺♥ <u>Dans le foie</u><ul style="list-style-type: none">- Concentration de Glucose

1) Régulation covalente

♥ Si signal hormonal positif :

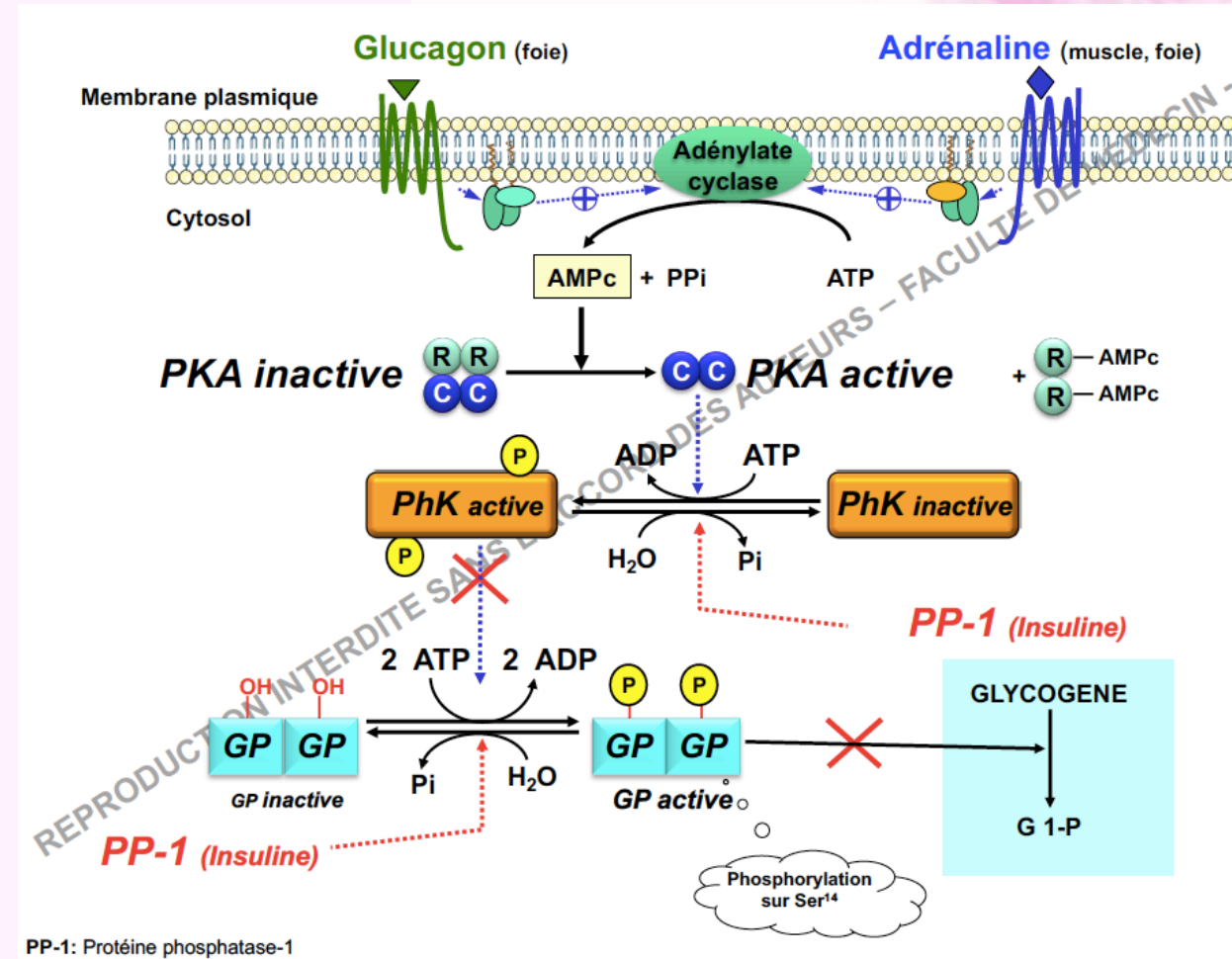
→ hormone **hyperglycémiante** (**glucagon**/**adrénaline**) :
augmentation concentration en glucose dans le sang
→ **activation de la GGL**

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

♥ Si signal hormonal négatif

→ hormone **hypoglycémiante** (**insuline**) :
inhibition par activation de la PPI

↳ La PPI est une **phosphatase** qui va **déphosphoryler** les enzymes de la GGL pour les **INactiver**



PP-1: Protéine phosphatase-1

1) Régulation covalente

Structure de la phosphorylase kinase

- ♥ **Hétérotétramère : 4 sous-unités, 16 chaînes.**
- ♥ **Au niveau du muscle : double régulation = par phosphorylation + via la concentration en 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 **Ca^{2+}** va se fixer sur la **sous-unité calmoduline** et il y aura **activation totale de la PhK**

1) Régulation covalente

Au niveau du foie et du muscle :

♥ La PhK : activée pour **activer la GP par phosphorylation** (régulation covalente).
→ Induit **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

GP

modification covalente → 2 niveaux

contrôle allostérique → 2 états

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

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

R = forme active

T = forme inactive

1) Régulation covalente

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

PP1 inactive

Inhibiteur 1 ↑

Adrénaline (muscle)

Glucagon (foie)

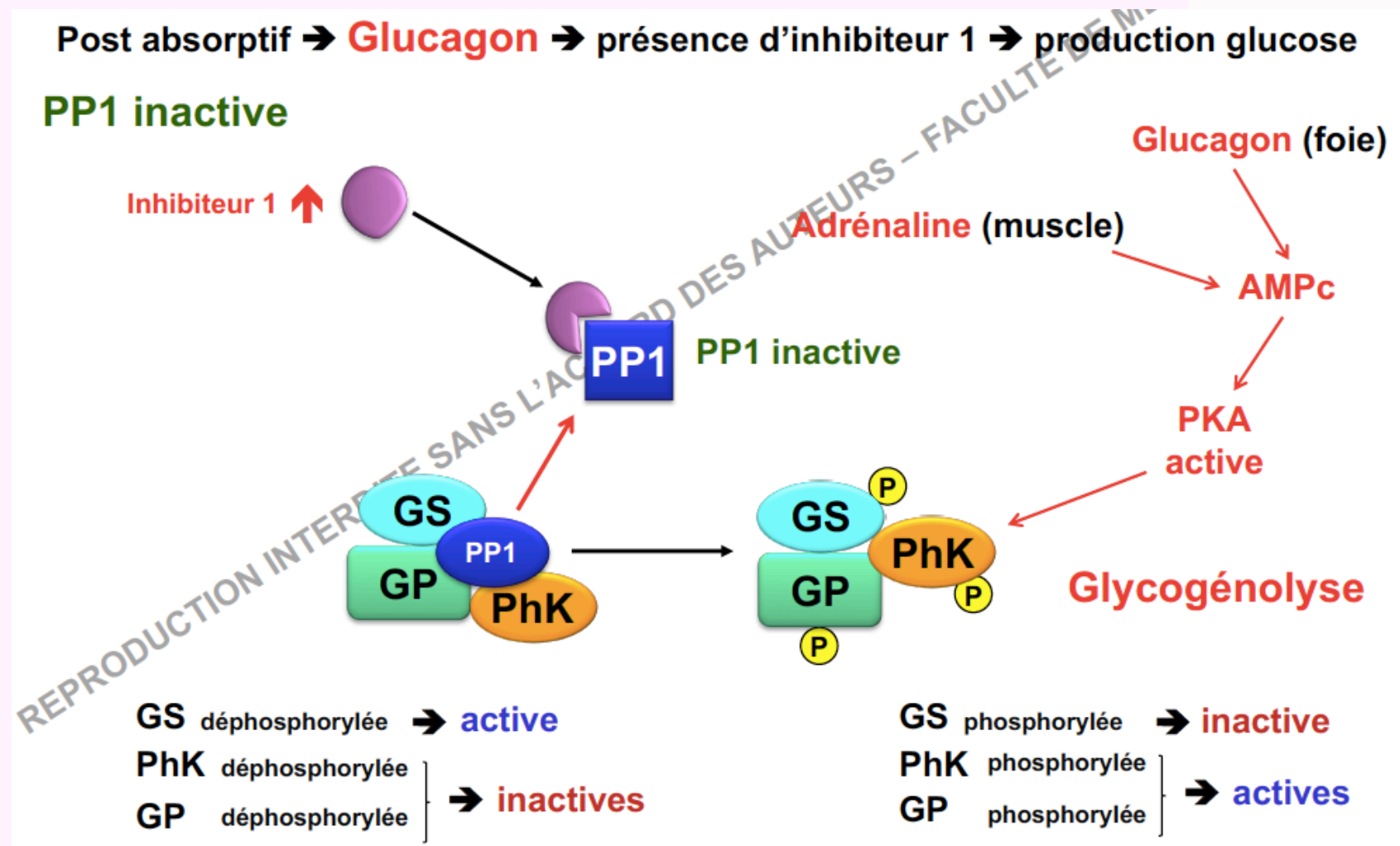
AMPc

PKA active

Glycogénolyse

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

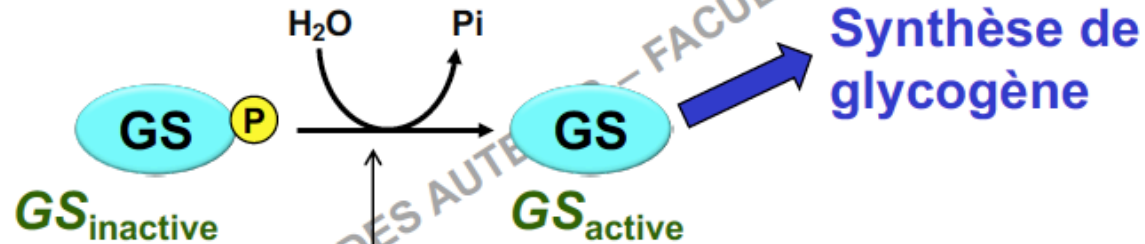
GS phosphorylée → **inactive**
PhK phosphorylée }
GP phosphorylée } → **actives**



1) Régulation covalente

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

Inhibiteur 1  



Inhibition de la glycogénolyse

GS : Glycogène Synthase

PhK : Phosphorylase Kinase

GP : Glycogène Phosphorylase

2) Régulation allostérique

♥ DANS LE MUSCLE :

Activateurs allostériques

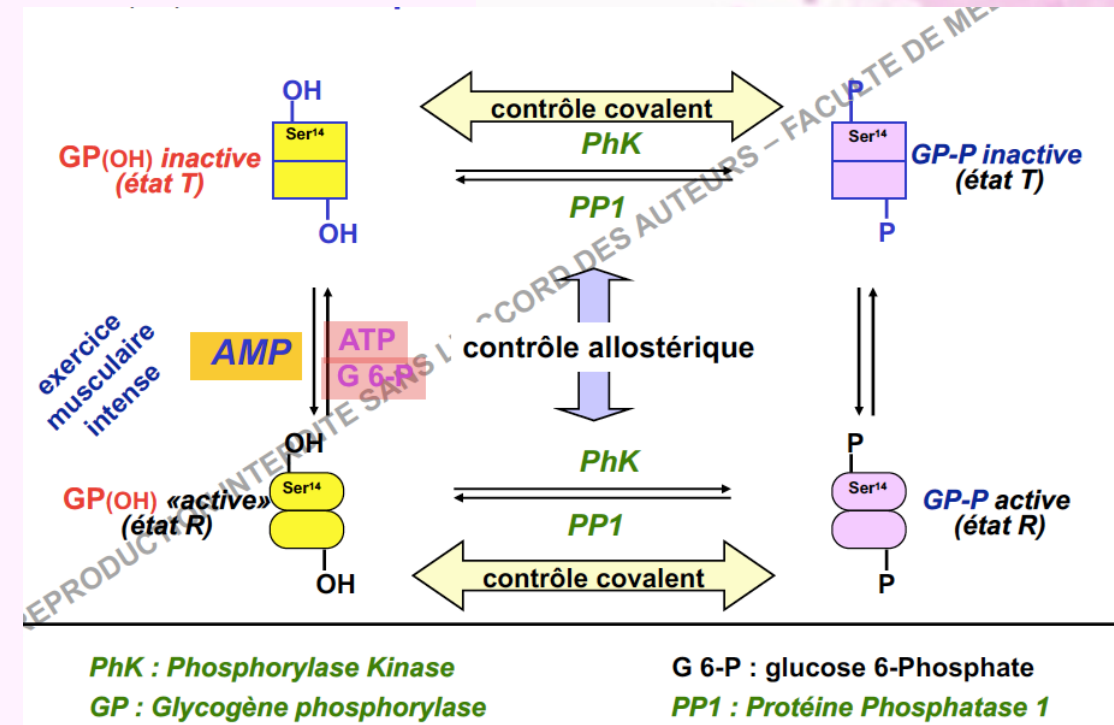
Forte concentration en AMP (signalant que la cellule a besoin d'énergie)

Inhibiteurs allostériques

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

⇒ Au niveau du muscle : régulation essentiellement allostérique

Lors d'un **effort musculaire** intense
→ **transition allostérique** pour **activer** l'enzyme via l'**AMP** mais aussi en présence d'un **signal hormonal phosphorylant** l'enzyme.



2) Régulation allostérique

♥ DANS LE FOIE :

♥ Objectif : **cataboliser le glycogène pour donner du glucose aux autres tissus** donc **régulation vis à vis de la concentration en 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 a **assez de glucose** : plus d'intérêt à dégrader les stocks → **régulation négative par le glucose** (= inhibiteur allostérique)

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

Instant patho : les glycogénoses

♥ Mutations héréditaires des **enzymes du métabolisme du glycogène** impliquées dans son **utilisation ou son stockage**.

♥ Touchent les tissus où le glycogène est important: **foie + muscle**

♥ Difficulté à utiliser le glycogène :

- Soit synthétisé sous une **structure anormale** → **s'accumule** dans la cellule
 - Soit **pas synthétisé du tout** (concentrations anormales de glycogène tissulaire)

♥ Ces deux situations entraînent :

- Hypoglycémie** générale
- Faiblesse musculaire**



Fin du cours



Des bisous de la TEAM BIOCH