

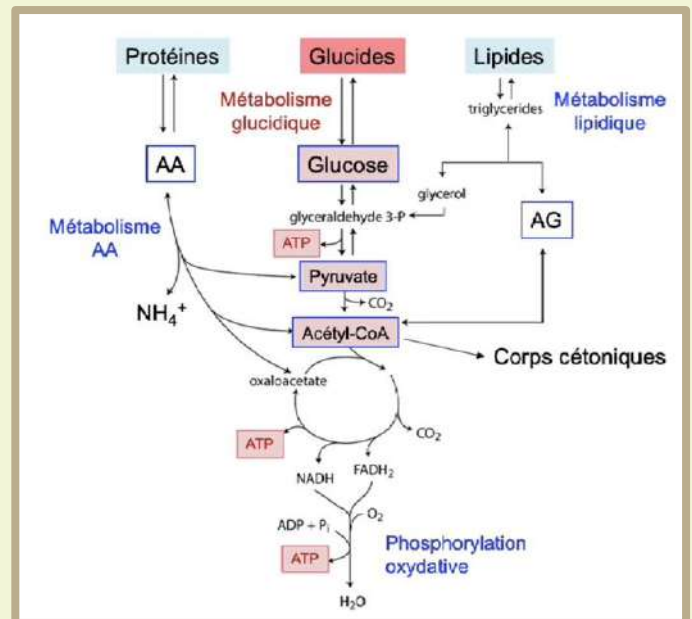
# LA REGULATION DE LA GLYCOGENOLYSE

## I/ Introduction générale

*Là je vous préviens ça va être du blabla, une sorte d'intro très longue mais évidente bref courage !*

Avant de voir les différentes étapes des régulations, il faut bien avoir à l'esprit le métabolisme en général, ou du moins les grandes voies et plus particulièrement le métabolisme glucidique puisque le glycogène est la forme de réserve des molécules de glucose.

- ✚ Lorsqu'on va avoir un apport alimentaire, que ce soit protéines, glucides ou lipides, dans un premier temps ces molécules complexes sont digérées en molécules **simples** que sont les **acides aminés** (AA) pour les protéines, les **acides gras** (AG) pour les lipides et le **glucose** majoritairement pour les glucides. Même s'il existe d'autres sucres simples comme le fructose, le glucose reste la molécule centrale.



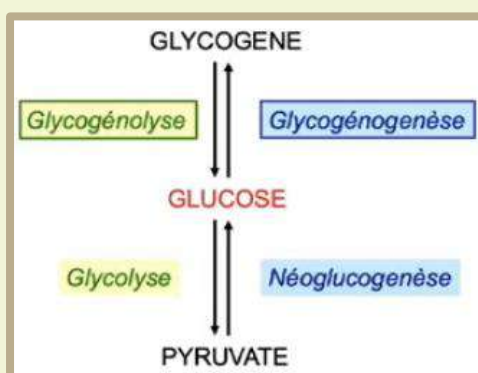
Ces molécules de glucose vont soit :

- Être utilisées par la cellule par différentes voies métaboliques
- Être stockées pour faire la forme de réserve des glucides dans la cellule. Cette forme de réserve est très importante au niveau **hépatique** et au niveau **musculaire**.

- ✚ Lorsqu'on va s'éloigner des repas ou pendant une contraction musculaire, on aura besoin de mobiliser ces réserves de glycogène et donc de les dégrader par la voie de dégradation du glycogène.

En simplifiant le métabolisme glucidique au glucose : on utilise le glucose par la GL et le synthétise par la NGG. Ce qui va nous intéresser dans le cours d'aujourd'hui c'est :

- La formation des réserves glucidiques : glucose → glycogène via GGG
- La mobilisation des réserves glucidiques : glycogène → glucose via GGL



En regardant ce schéma, il paraît compréhensible que la GGL et la GGG ne vont pas fonctionner en même temps. Il y aura soit synthèse soit dégradation tout comme on a soit GL soit NGG.

→ Donc il faut qu'il y ait des étapes de régulation pour que ces voies ne fonctionnent pas en même temps.

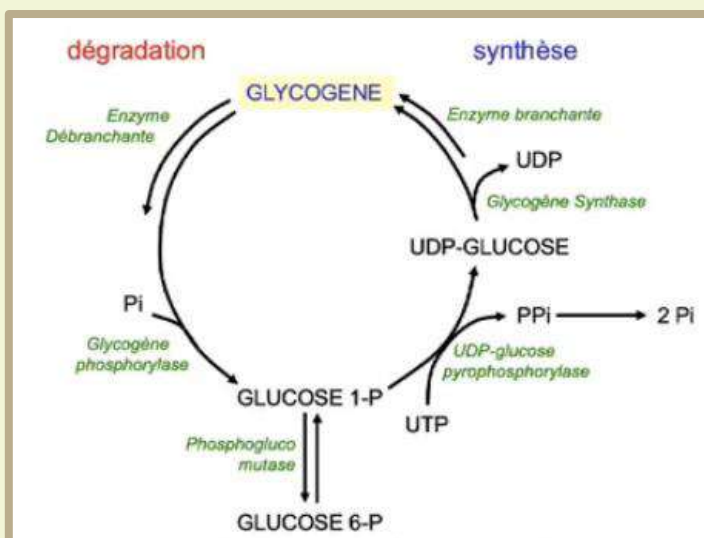
## II/ Introduction au métabolisme du glycogène

On a ici représenté les enzymes clés qui vont permettre la synthèse et la dégradation du glycogène.

- ✚ Lorsque le glucose va rentrer dans la cellule, lors d'un apport alimentaire (donc forte concentration) il est d'abord phosphorylé en G6P grâce à une hexokinase (*pas figuré sur le schéma*)

→ C'est une étape qui est commune avec la GL mais également avec la voie des pentoses phosphates (VPP) puisque le G 6-P est un carrefour métabolique.

- ✚ La phosphorylation permet son blocage dans la cellule :
  - soit le G6P s'engage dans les voies métaboliques
  - soit il est stocké sous forme de glycogène



### Stockage sous forme de glycogène (GGG)

Pour être stocké sous forme de glycogène :

- le G6P → G1P par la **phosphoglucomutase**
- le G1P + UTP → UDP glucose + Ppi par **l'UDP glucose pyrophosphorylase**
- UDP-glucose → Glycogène par **la Glycogène Synthase** par des liaisons alpha(1→4) de manière linéaire ou par **l'Enzyme Branchante** pour former les ramifications alpha(1→6)

→ On a besoin de le transformer en UDP-glucose car ce sont ces unités qui sont ajoutés.

→ Ici on ne voit pas la glycogénine de représentée. *Rappel* : c'est une protéine qui fixe la 1<sup>ère</sup> molécule d'UDP glucose et qui y reste accrochée. Elle relie au total 8 molécules d'UDP-glucose et permet ensuite à la GS de se fixer et de fonctionner.

### Dégradation du glycogène (GGL)

Le glycogène est dégradé par 2 enzymes importantes :

- **L'Enzyme Débranchante** va casser les liaisons (1→6) *par hydrolyse libérant du glucose*
- **La Glycogène Phosphorylase** qui va casser les liaisons (1→4) en utilisant du phosphate inorganique (*phosphorolyse libérant du G1P*)

Puis le G1P par la **phosphoglucomutase** va, par isomérisation, être transformé en G6P qui pourra être utilisé soit au niveau musculaire soit au niveau hépatique (*dans ce dernier cas, on le déphosphorylera en glucose en passant par le RE pour qu'il puisse sortir de la cellule et réguler la glycémie*)

*Fini le blabla, on passe aux choses sérieuses.*

### III/ REGULATION DE LA GLYCOGENOLYSE

#### Au niveau **MUSCULAIRE**

Au niveau du muscle, on dégrade du glycogène pour produire de **l'énergie**.

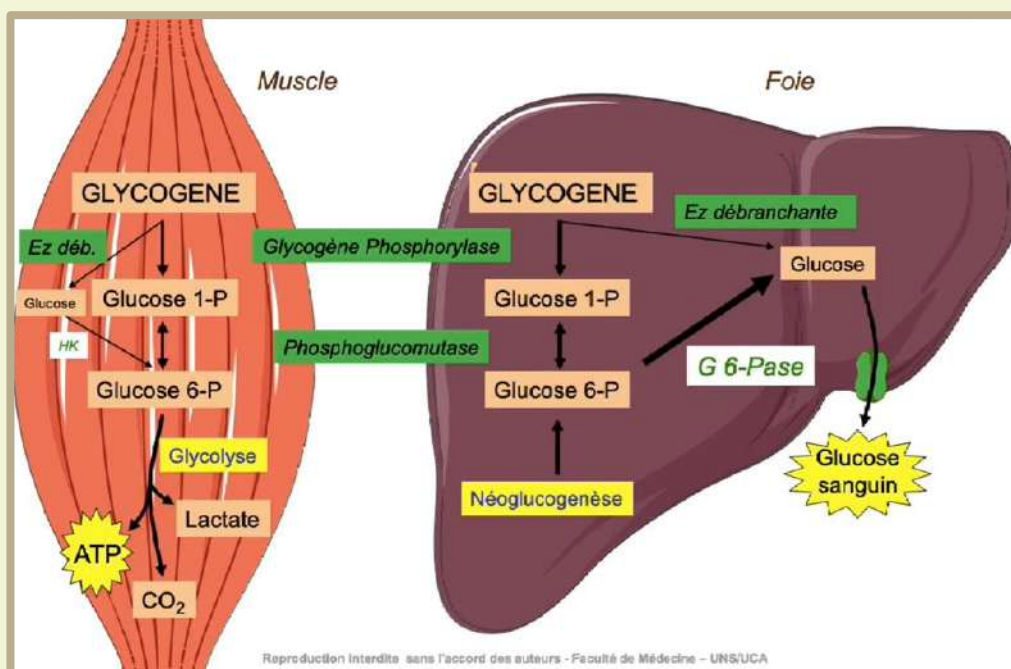
La molécule de glucose libérée par **l'enzyme débranchante** sera tout de suite phosphorylée par **l'hexokinase** en glucose 6-P

Le glucose 6-P est donc le produit final de la glycogénolyse musculaire et va pouvoir entrer dans la voie de la glycolyse pour produire de l'énergie

#### Au niveau **HEPATIQUE**

Au niveau hépatique, on dégrade du glycogène lorsqu'on a besoin de revenir aux concentrations de glucose normales → On a besoin de produire des molécules de **glucose** pour approvisionner les tissus périphériques. Donc le glycogène va donner du G6P et il aura besoin d'une enzyme supplémentaire : la **glucose 6-Pase** (dans le RE) pour venir le déphosphoryler et à ce moment-là il pourra **rejoindre la circulation sanguine**

Même si au niveau hépatique on a une enzyme supplémentaire pour la déphosphorylation, on va avoir les enzymes commune à la dégradation du glycogène et on va avoir régulation.



### Intervenants de la régulation de la GGL

*La principale enzyme de la glycogénolyse est la glycogène phosphorylase, c'est elle qui va être régulée*

Différentes enzymes, hormones et effecteurs allostériques vont jouer sur la régulation :

❖ Les **ENZYMES** sont :

- **Glycogène Phosphorylase** (GP) : enzyme clé
- **Phosphorylase kinase** (PhK *qu'on a pas encore vu*) : ce n'est pas une enzyme propre au métabolisme du glycogène mais elle est là pour phosphoryler la glycogène phosphorylase.

❖ Les **HORMONES** sont :

✚ **L'Insuline** : lorsqu'on a besoin de diminuer la concentration de glucose dans le sang (*hypoglycémiante*) = on bloque la dégradation du glycogène

✚ Le **Glucagon** (foie) / **Adrénaline** (hépatique mais surtout musculaire) : on active la dégradation du glycogène (*hyperglycémiante*)

➔ On aura une régulation **covalente** qui se fera par un signal hormonal

❖ Les **EFFECTEURS ALLOSTÉRIQUES**\*\*\*\*\* :

Effecteurs allostériques au niveau du <b>FOIE</b>	Effecteurs allostériques au niveau du <b>MUSCLE</b>
✚ Glucose	✚ Ration AMP/ATP (niveau énergétique de la cellule) ✚ G6P ✚ Calcium

### SOMMAIRE :

1. La Glycogène Phosphorylase (GP)
  - A) Régulation covalente
    - a. Glucagon/Adrénaline
    - b. Zoom sur la PhK
    - c. Insuline
    - d. Zoom sur le mécanisme de la protéine phosphatase 1
  - B) Régulation Allostérique
    - a. Dans le MUSCLE
    - b. Dans le FOIE

## 1. La Glycogène Phosphorylase (GP)

La **Glycogène Phosphorylase**, enzyme clé de la GGL va être régulée :

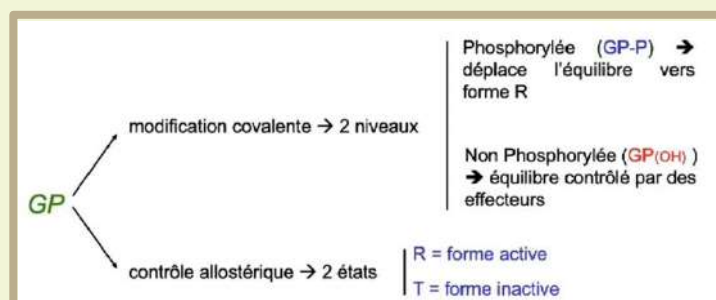
➤ De manière **COVALENTE** :

Par la **Phosphorylase kinase** (PhK) où on passe d'un état non phosphorylé (=inactive) à phosphorylé (= active)

➤ Par contrôle **ALLOSTÉRIQUE** avec :

- la forme **active** = R *parce qu'elle est Ready !*
- la forme **non active** = T *parce qu'elle est Tendue la pauvre 😞*

*Fun Fact* : La glycogène phosphorylase est le 1er mécanisme de régulation enzymatique qui a été mise en évidence.





## A) Régulation covalente de la GP

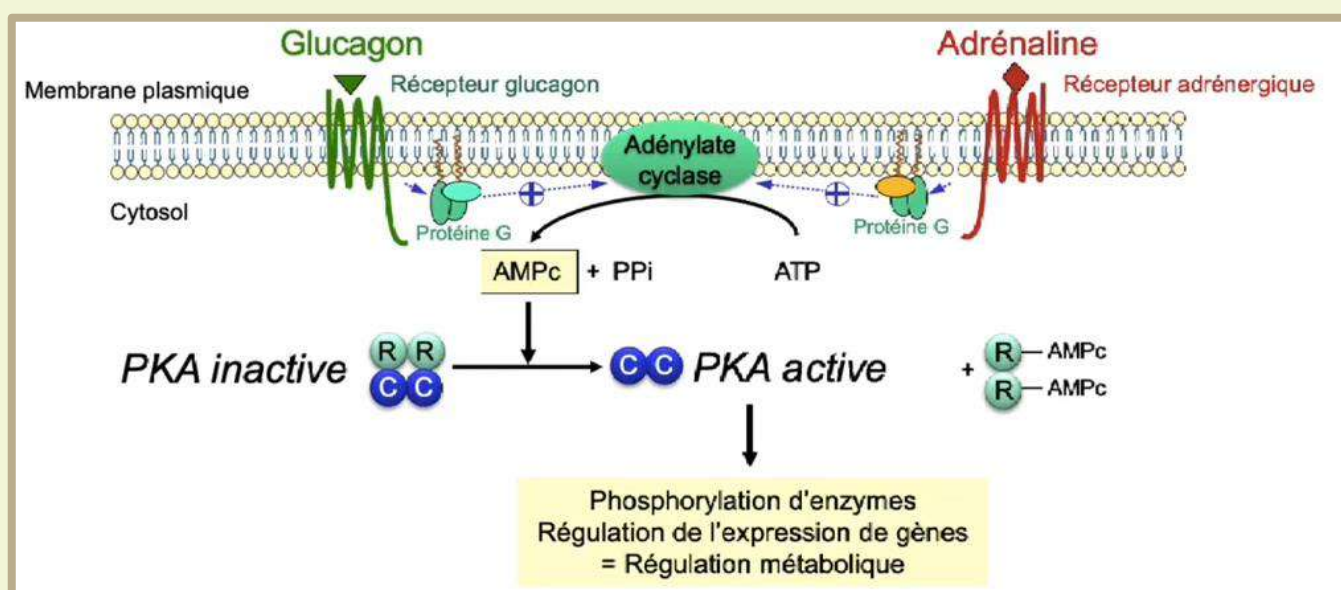
Elle va avoir besoin de 3 enzymes pour la régulation **covalente** :

- La **Phosphorylase kinase** (PhK) : pour **activer** en induisant la phosphorylation de la GP
- La **PKA** pour **activer** la GP (*on le détaillera plus loin tkt*)
- La **Protéine phosphatase 1** (PP1) : pour **inactiver** en induisant la déphosphorylation de la GP

### a. Glucagon/Adrénaline

On voit, schématisée, la signalisation du **Glucagon** et de **l'Adrénaline** :

Rappel : ces 2 hormones agissent sur des récepteurs bien spécifiques qui appartiennent la même famille, celle des récepteurs à 7 domaines transmembranaires. *#Biocell*



Ils conduisent à l'activation de **l'Adénylate Cyclase** menant vers l'augmentation de la concentration en **AMPc**. L'AMP<sub>cyclique</sub> se fixe aux sous-unités **régulatrices** de la PKA et **libère** les sous-unités **catalytiques** → **PKA active**

La PKA va pouvoir **phosphoryler** des enzymes et induire l'expression de certains gènes pour réguler le métabolisme.

*Récap : Glucagon / Adrénaline → Adénylate Cyclase → AMPc → Libération des sous-unités catalytiques de la PKA → PKA active → Expression de certains gènes par phosphorylation pour réguler le métabolisme*

Au niveau de la **Glycogène Phosphorylase**,  
la **PKA** ne va pas venir la phosphoryler directement :

Elle phosphoryle la **PhK** qui sera active et qui viendra activer la **GP** = activation de la glycogénolyse

*(Voir schéma page suivante, je déteste les petits schémas où on voit rien)*

*Récap : Glucagon / Adrénaline → Adénylate cyclase → AMPc → Libération des sous-unités catalytiques → PKA active → PhK active → GP active*

On a donc une cascade de phosphorylation de la Phk et de la GP induit par le signal AMPc qui va être le second messenger dans la cellule pour aller activer la PKA

## b. Zoom sur la PhK

La PhK est hétérotétramère (4 sous-unités) formé de 16 chaînes (*donc 2 chaînes polypeptidiques forment 1 sous-unités*) et chacune de ces 4 sous-unités possède :

- 2 sous unités **régulatrices** :  $\alpha$  et  $\beta$  alpha & bêta
- 1 sous unité **catalytique** :  $\gamma$  gamma
- 1 sous unité  $\delta$  delta: fixant le calcium, assimilée à la **calmoduline**

La phosphorylase kinase va être sous signal hormonal et signal neuronal :

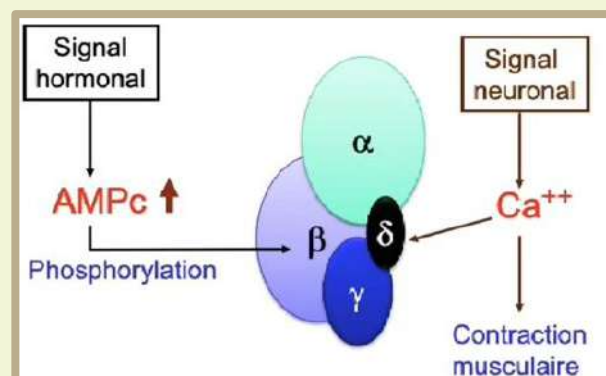
❖ Sous le signal **hormonal** :

- Augmentation de la concentration en AMPc
- Activation de la PKA
- Phosphorylation de la **PhK** sur ses sous unités **régulatrices**

❖ Sous le signal **neuronal** : surtout dans la contraction musculaire

- Augmentation des concentrations en **calcium**
- Activation de la PhK

Pour bien comprendre le mécanisme, on a représenté la PhK avec ses 4 sous-unités sous sa forme inactive.  
(*pas celui à droite mais celui d'en bas pelo*)

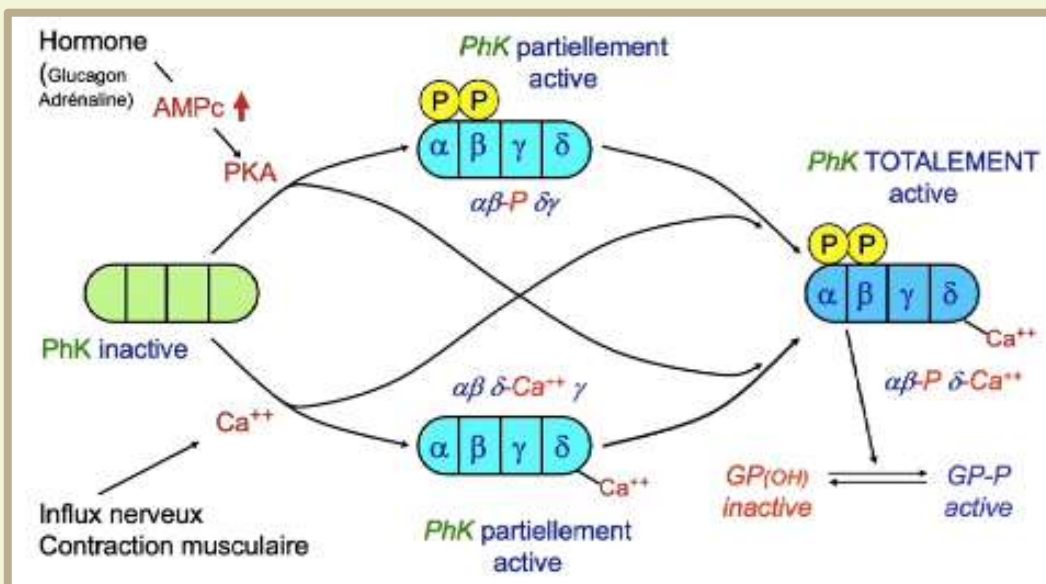


✚ Un signal hormonal (**glucagon, adrénaline**) augmente l'**AMPc** *via + d'Adénylate Cyclase*

✚ La **PKA** phosphoryle la **PhK** sur ses sous unités **régulatrices** : elle sera alors **PARTIELLEMENT** active

✚ On a aussi une activation **PARTIELLE** par fixation de **Ca<sup>2+</sup>** au niveau de la sous unité delta

C'est lorsqu'on aura phosphorylation **ET** fixation par le **Ca<sup>2+</sup>** que la PhK sera **TOTALEMENT** active



*Donc si on récap*

*Phospho toute seule*

➔ *PhK partiellement active*

*Ca<sup>2+</sup> sur la sous-unité delta*

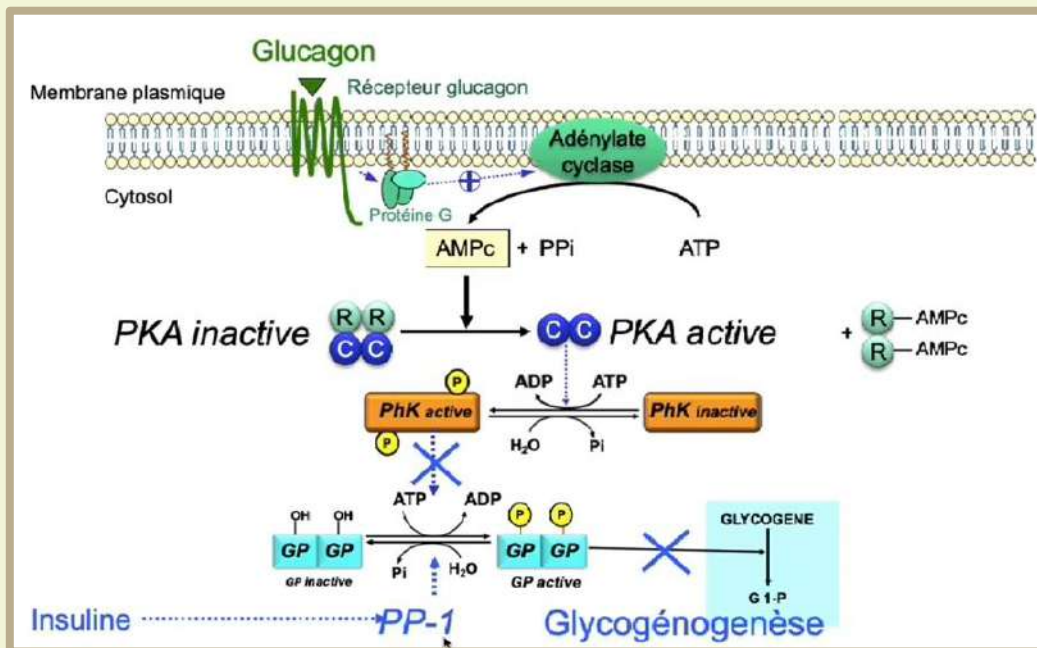
➔ *PhK partiellement active*

*Phospho ET Ca<sup>2+</sup>*

➔ *PhK TOTALEMENT active*

## c. Insuline

A l'inverse, lorsqu'on sera sous un signal **insuline**, on va déphosphoryler la **GP** et la **PhK** par la **phosphoprotéine 1** (PP1), ce qui va bloquer la dégradation = on favorisera la glycogénogenèse.



1 seul schéma pour 2 cas de figure : soit le glucagon soit l'insuline si c'est pas beau ça !

Donc quand c'est le glucagon la PhK est active, phosphoryle la GP qui deviendra active aussi → GGL

Sinon quand c'est l'insuline on rend la PhK inactive → Pas de GGL → Plutôt de la GGG

## d. Zoom sur le mécanisme d'action de la protéine phosphatase 1

On rappelle que la glycogène phosphorylase est active phosphorylée et inactive déphosphorylée.

(Rappel : Glucagon → PKA (une kinase) → GP phosphorylée et active car glucagon veut augmenter la glycémie  
Insuline → PP1 (une phosphatase) → GP déphosphorylée et inactive car insuline veut diminuer la glycémie)

Cette PP1 va la déphosphoryler mais celle-ci est elle-même sous le contrôle d'un inhibiteur :

**l'inhibiteur 1** → Celui-ci **bloque l'action de la PP1** en la dissociant des autres enzymes en s'associant à elle.

**L'insuline** va induire la **dégradation de l'inhibiteur 1** pour favoriser l'action de la phosphatase 1.

Alors qu'au niveau d'un signal **glucagon/adrénaline**, on va **activer la production de l'inhibiteur 1**, donc on va dégrader la PP1 et on n'aura pas de déphosphorylation ce qui permet au glucagon, et à l'adrénaline de venir phosphoryler les enzymes.

*RECAP TIME si vous le voulez bien*

✚ Glucagon/Adrénaline ❤ Inhibiteur 1 qui ❤ PP1 → PP1 dead → Pas de déphosphorylation → GP phosphorylée / active

✚ Insuline 💔 Inhibiteur 1 donc ❤ PP1 → PP1 contente que quelqu'un l'aime → Déphosphorylation → GP déphosphorylée / inactive

❤ = aime // 💔 = aime pas / inhibe

❖ En période post-absorptive (ou jeune) :

- On est en présence de **GLUCAGON**

⇒ Inhibiteur 1 n'est **PAS** dégradé

⇒ **PP1** est **inhibée**

⇒ PP1 se dissocie des enzymes car l'inhibiteur 1 s'est associé à elle

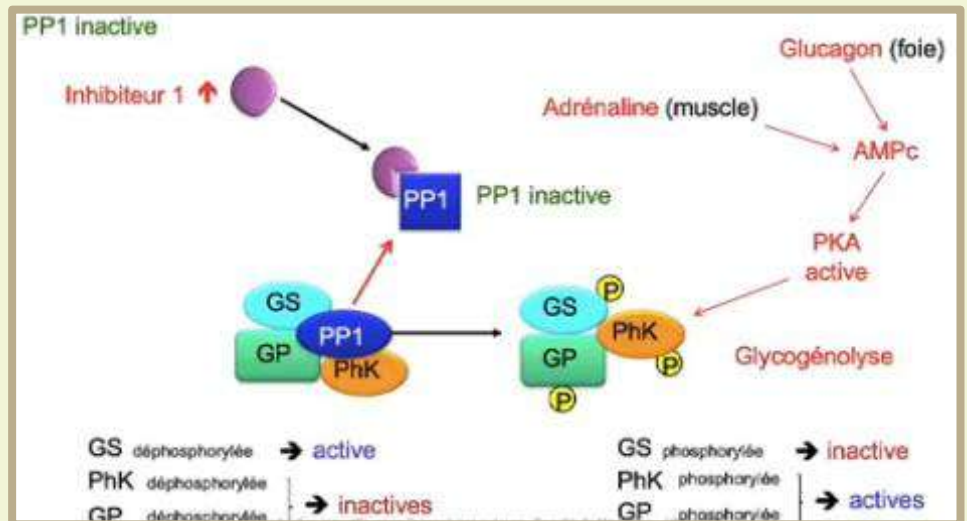
⇒ PKA peut venir phosphoryler la GP et la PhK et la GS → 3 enzymes seront phosphorylées

⇒ Dégradation du glycogène

Rappel +++ : ce n'est pas parce que une enzyme est phosphorylée qu'elle est active:

On le voit ici, les 2 enzymes de la dégradation sont phosphorylées et sont activées mais l'enzyme de la synthèse (GS) quand elle est phosphorylée est inactive.

Donc ici : on a dégradation activée et synthèse bloquée

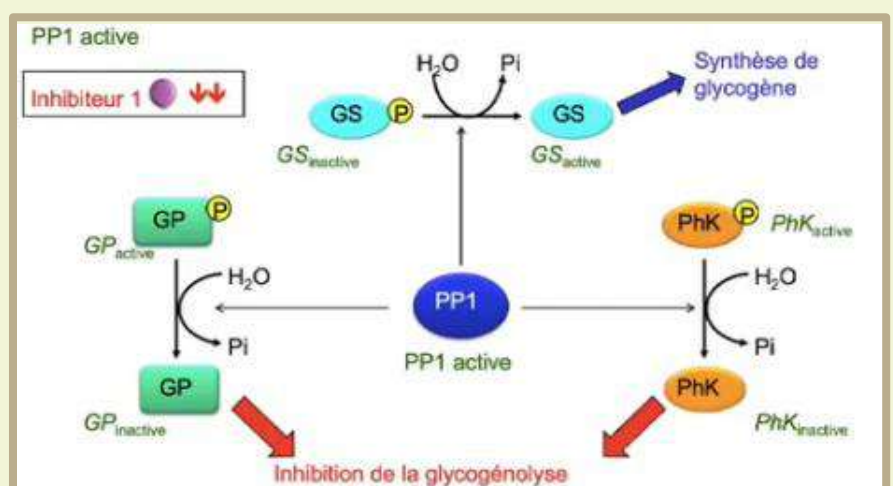


❖ En période post prandial :

On est dans un signal insuline, on veut donc venir faire de la synthèse (et on ne veut surtout pas dégrader le glycogène).

- **L'insuline diminue** la présence de **l'inhibiteur 1** en favorisant sa dégradation par le protéasome
- La **Protéine Phosphatase 1** est donc **active** : elle va se lier et interagir au complexe avec la GP et la PhK
- La PP1 déphosphoryle la GP et la PhK et la GS
- La **GP** et la **PhK** deviennent **inactives** → La GGL est **bloquée**
- La GS devient **active** → La GGG est **activée**

Donc on aura une régulation en miroir par l'insuline et le glucagon, mais quand l'insuline sera présente on aura aussi une régulation en miroir synthèse/ dégradation (tout comme pour le glucagon de l'autre côté).





## B) Régulation Allostérique de la GP

Sur le schéma *d'en bas*, en haut à gauche, on voit la **Glycogène Phosphorylase** sous son état Tendu/Inactif = non phosphorylé (*comment je sais ? parce que si elle était phosphorylée c'est que la PhK est passée, PhK qui fonctionne quand elle est phosphorylée par la PKA, PKA qui est active que sous l'action du Glucagon /Adrénaline = hormone hyperglycémisante donc veut détruire le glycogène = Glycogène Phosphorylase active : that is how you think buddy*)

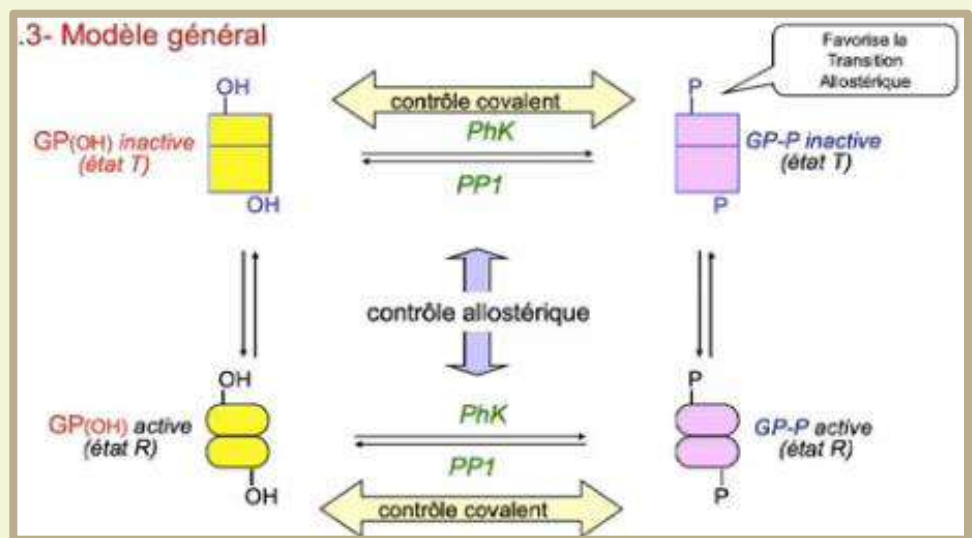
Sous contrôle **ALLOSTERIQUE**, on induit un changement de conformation et on passe sous la forme Réactive qui sera active. MAIS attention : elle sera **complètement** active sous **phosphorylation** par **modification covalente**

(à ne pas confondre avec la PhK qui est complètement active avec la phosphorylation et le  $\text{Ca}^{2+}$ )

On peut également fonctionner dans le sens inverse :

La Glycogène Phosphorylase peut d'abord être phosphorylée et la phosphorylation peut favoriser la transition allostérique pour passer d'un état T à un état R.

*Ouais moi aussi j'aime pas trop ce genre de schéma nawak*



Regardons plus précisément au niveau du muscle et du foie (les 2 tissus les + importants du métabolisme du glycogène)

### a. Dans le MUSCLE

On va avoir **ESSENTIELLEMENT** une régulation **ALLOSTERIQUE**

La GP sera sous le contrôle de la concentration en AMP et en ATP :

→ Lorsque la concentration en AMP va augmenter, ça signale qu'on a un **faible** niveau énergétique : on veut alors favoriser la dégradation du glycogène pour apporter de l'énergie (puisque la GGL sera couplée à la GL *#Rappel*)

→ Lorsque la concentration en ATP va augmenter, ça signale qu'on a un **fort** niveau énergétique : on veut alors inhiber la dégradation du glycogène musculaire.

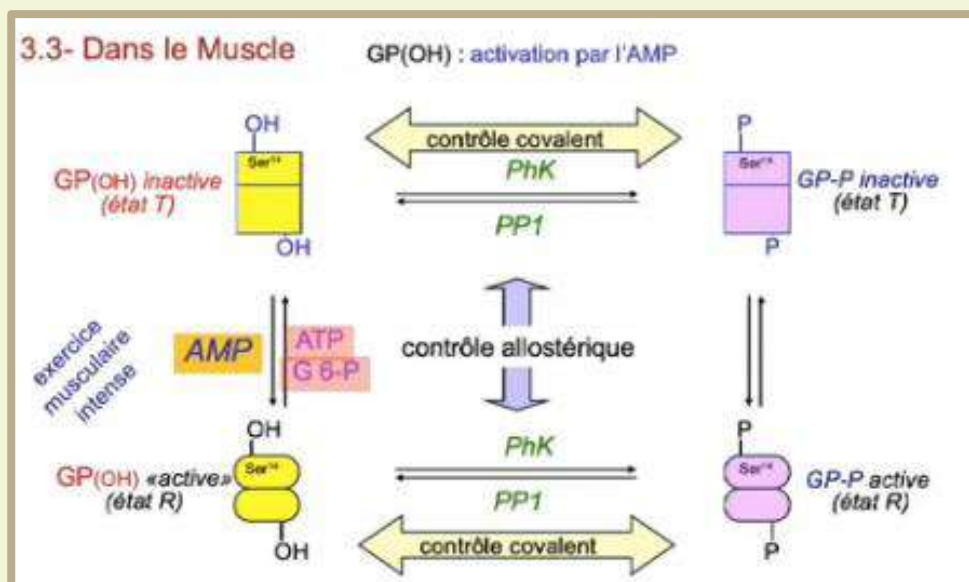
D'ailleurs il y a aussi inhibition de la GGL quand on a de fortes concentrations en **G6P** (*G6P = produit final de la GGL musculaire, si beaucoup = plus besoin de GGL, merci GGL, au revoir GGL !*)

Partons de base que la GP soit inactive = non phosphorylée

→ Lorsqu'on aura de fortes concentrations en **AMP**, **régulateur allostérique positif**, on entraîne un changement de conformation.

→ Inversement : **l'ATP** et le **G6-P** viendront **l'inhiber**.

→ La phosphorylation (*par l'adrénaline donc régulation covalente*) va elle, induire l'activation de la molécule sous son état actif.



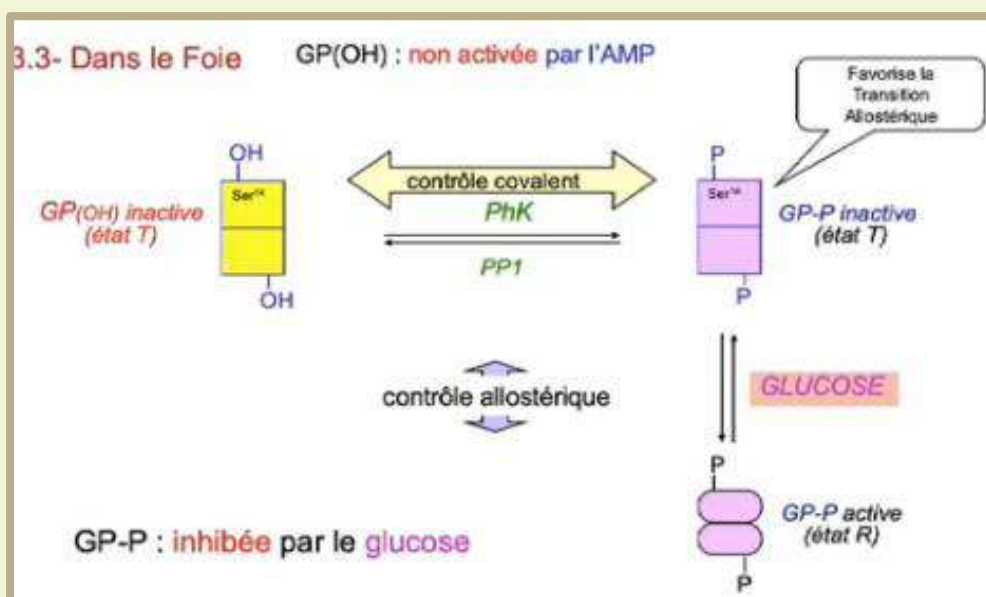
La prof répète qu'encore une fois **au niveau musculaire on a une régulation essentiellement par rapport au niveau énergétique** mais on peut avoir également phosphorylation par l'adrénaline qui s'ajoute.

## b. Dans le FOIE

Au niveau hépatique l'objectif est différent : on veut répondre à une hypoglycémie en dégradant le glycogène donc on va **surtout** avoir une **régulation par phosphorylation**, sur le site de la sérine 14 *je cite « sérine 14 info à titre indicatif » aka fun fact de la prof.*

Le **GLUCAGON** va induire la phosphorylation des enzymes et on va à ce moment activer la dégradation du glycogène.

A l'inverse, **L'INSULINE** va venir déphosphoryler. Pour cela, elle va activer une protéine phosphatase et plus particulièrement la PP1. Pour activer la PP1 elle va réprimer la synthèse d'un inhibiteur.



On reprend une nouvelle fois le schéma :

- La **GP hépatique** ne sera pas activée par le niveau énergétique mais sera régulée par rapport à la concentration en **glucose** : *régulation allostérique de la GP hépatique seulement par le glucose*
- De **faibles concentrations de glucose inhiberont la GP** et induiront le changement de conformation vers la forme T
- Mais on aura **surtout** une régulation covalente/par phosphorylation grâce à la **PhK** pour venir l'activer. Cette phosphorylation peut venir favoriser la transition allostérique pour avoir une forme **complètement** active

*Donc dans le muscle la régulation allostérique domine alors que dans le foie c'est la covalente*

*Pourquoi une faible concentration de glucose inhibe la GP ?*

*Déjà on parle de glucose CELLULAIRE (pas dans le sang). OR grâce à ce tableau que vous connaissez tous par cœur (intro métabo), le foie n'est pas censé utiliser le glucose pour lui, c'est un organe altruiste => il en distribue. Donc, quand il y a du glucose dans le foie (même en*

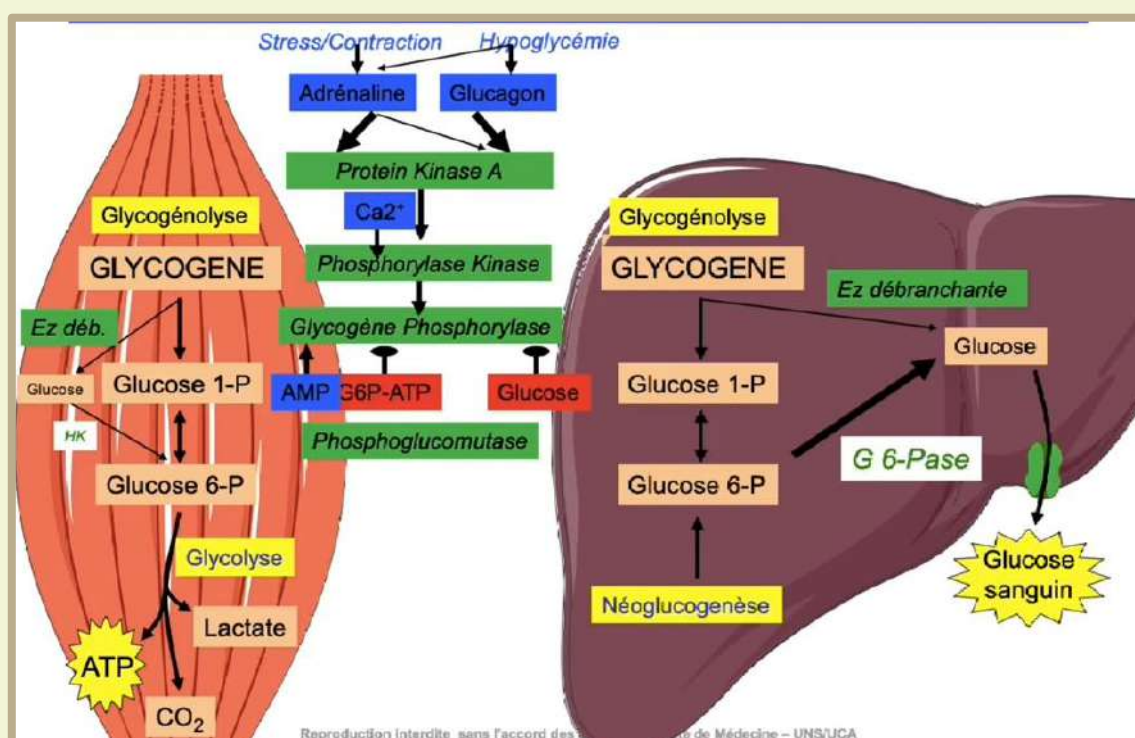
*faible concentration) ça va inhiber la GGL (mais je vais quand même demander à la prof pour en être sûre donc entre parenthèses mon explication ; retenez juste **Faible concentration de glucose = Inhibition GP**)*

Molécules énergétiques utilisées en fonction des organes

	Glucose	Acide Gras	Corps cétoniques
Cerveau	+		+
Globules rouges	+		
Foie		++	
Muscle cardiaque	+	++	+
Muscles squelettiques	+	++	+

Tableau à connaître +++

## Schéma-Bilan de la prof *niam*



# Petite conclusion faite par votre tutrice pref ?

Pour la régulation de notre chère Glycogénolyse !  
L'enzyme-clé est la **Glycogène Phosphorylase (GP)**

Soit de manière COVALENTE  
(par phosphorylation)

Soit de manière ALLOSTERIQUE

## Commençons par la Régulation **COVALENTE** de la GP

Glucagon  
+  
Adrénaline

- Adénylate Cyclase
- AMPc
- PKA
- PhK (*c koi ça ?*)

PhK

2 sous unités **régulatrices** :  $\alpha$  et  $\beta$   
1 sous unité **catalytique** :  $\gamma$   
1 sous unité  $\delta$  (*calmoduline*)

Sous contrôle hormonal via la  
phospho de la PKA sur ses SU  
régulatrices





Sous contrôle neuronal lors de la  
contraction musculaire via le  $\text{Ca}^{2+}$

Insuline

- Inhiber l'inhibiteur 1
- PP1 active
- Déphosphorylation

Rappel : La PhK est SEULEMENT **COMPLETEMENT** ACTIVE  
lorsqu'elle est phosphorylée **et** fixée par du calcium

## La Régulation **ALLOSTERIQUE** de la GP

Effecteurs allostériques au niveau du <b>FOIE</b>	Effecteurs allostériques au niveau du <b>MUSCLE</b>
 De <b>faible</b> concentration de <b>Glucose</b> <b>INHIBE</b> la GP	 Ration AMP/ATP (niveau énergétique de la cellule)  <b>Forte</b> concentration <b>G6P INHIBE</b>  Calcium <b>STIMULE</b>

Rappel : C'est essentiellement de la régulation allostérique au niveau du muscle  
contrairement au niveau du foie

Pas de dédi ... 😞 toujours cette histoire de nombre de pages pair