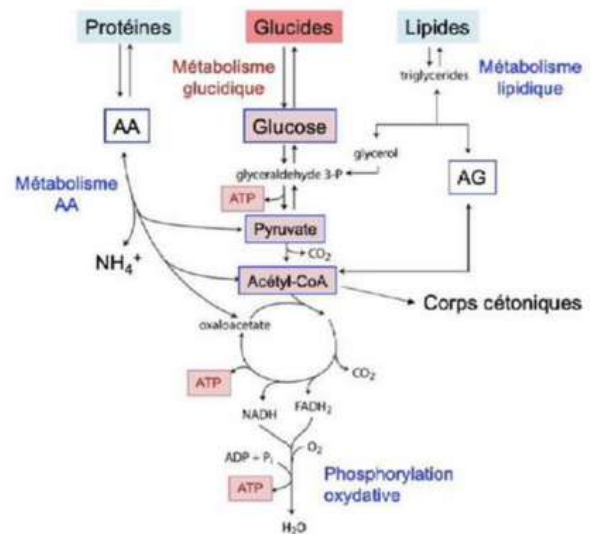


# Régulation Glycogénolyse

## Introduction

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.

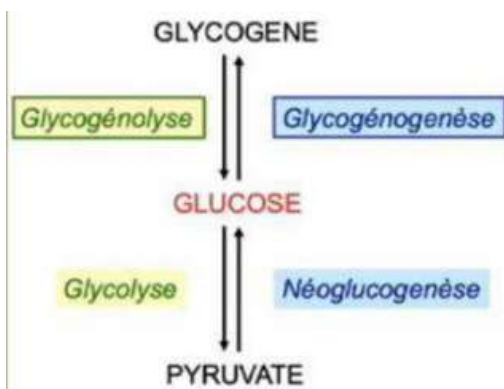


*#vous m'entendez souffler ? oui oui c encore un intro bateau qu'elle répète depuissss, je vous la laisse car peut être vous avez envie de vous rafraichir la mémoire snif*

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 *#jpp*

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 (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**. *#le principe même du métabolisme, qu'il faut comprendre pour aimer la bioch <3*

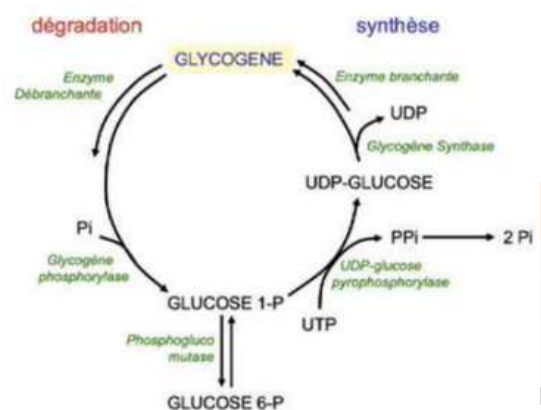
## Introduction au MB du glycogène

Lorsque le glucose va rentrer dans la cellule, il est d'abord **phosphorylé en G6P grâce à une hexokinase**

→ C'est une étape qui est commune avec la GL et la voie des pentoses phosphates (VPP) *#soon on the fofo* puisque le G 6-P est un carrefour métabolique

La phosphorylation permet son blocage dans la cellule :

- o soit le **G6P s'engage dans les voies métaboliques**
- o soit il est **stocké sous forme de glycogène**





### A) 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  $\alpha(1 \rightarrow 4)$  de manière linéaire ou par l'**Enzyme Branchante** pour former les ramifications  $\alpha(1 \rightarrow 6)$

→ On a besoin de le transformer en UDP-glucose car ce sont ces unités qui sont ajoutés.  
→ La glycogénine = protéine qui fixe la 1ère 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.

### B) Dégradation du glycogène (GGL)

Le glycogène est dégradé par 2 enzymes importantes :

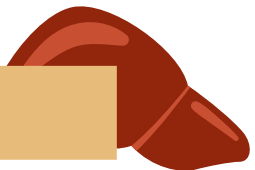
- L'**Enzyme Débranchante** va casser les liaisons  $(1 \rightarrow 6)$  par hydrolyse libérant du **glucose**
- La **Glycogène Phosphorylase** qui va casser les liaisons  $(1 \rightarrow 4)$  par phosphoryse (en utilisant du phosphate inorganique) en libérant du **G1P**

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.

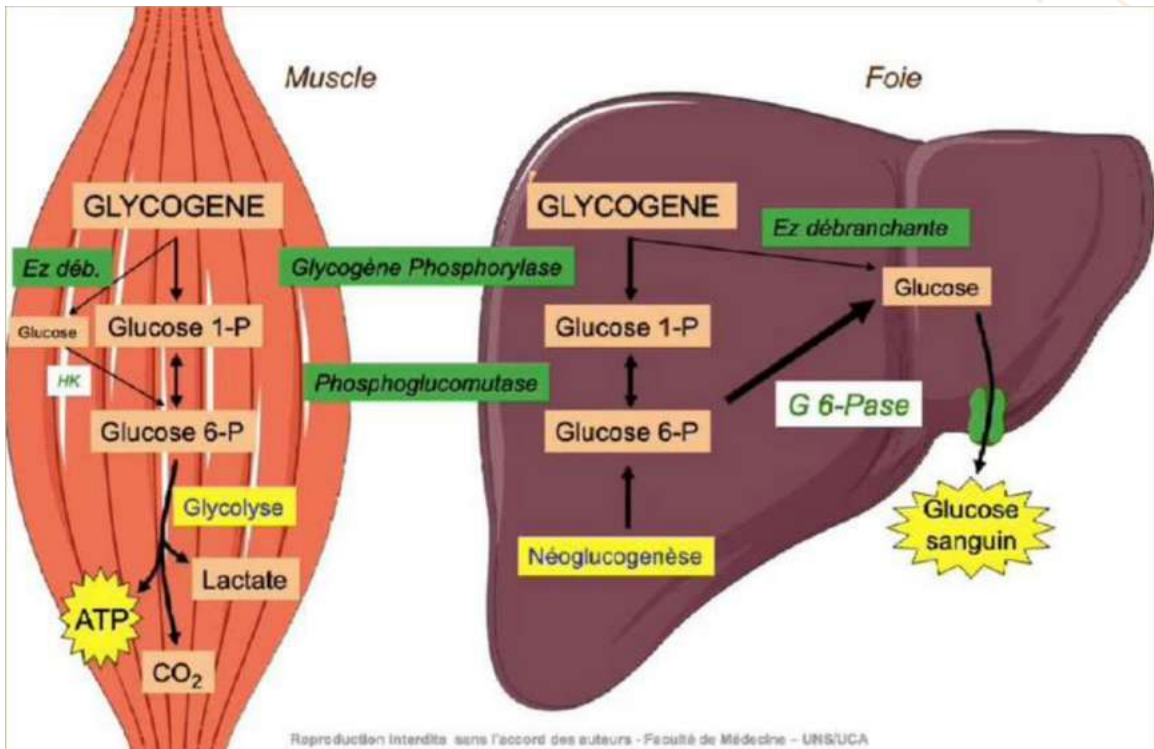
*#dites moi vous aviez déjà tout ça ? Bah oui vous êtes trop fort les choses sérieuses commencent  
#si personne ne vous l'a dit aujourd'hui, vous êtes capable de bcp de choses. En décembre lors de ma terminale, je refusais catégoriquement d'aller en p1 en pensant que j'en suis incapable ... 2 ans plus tard, après avoir faits 2 p1 et une licence 2 d'éco complète, je suis en p2 en ayant gagné tellement en tout. Je me dirai jamais assez merci pour avoir choisi ces études, quelques soit l'issue elles vont vous faire évoluer les loulous <3 (ça fait daronne mais c chou). Bref on continue*

### Régulation de la GGL

Au niveau du <b>MUSCLE</b>	Au niveau du <b>FOIE</b>
<p>=&gt; dégradation du glycogène pour produire de l'énergie.</p> <p>La molécule de glucose libérée par l'enzyme débranchante sera tout de suite phosphorylée par l'hexokinase en glucose 6-P. Le <b>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</b></p>	<p>=&gt; dégradation du glycogène lorsqu'on a besoin de <b>revenir aux concentrations de glucose normales</b></p> <p>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 <b>glucose 6-Pase</b> (dans le RE) pour venir le déphosphoryler et à ce moment-là il pourra rejoindre la circulation sanguine</p>



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 une régulation.



I- Intervenants de la régulation de la GGL

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

=> Les ENZYMES sont :

- Glycogène Phosphorylase (GP) : enzyme clé
- Phosphorylase kinase *#encore inconnu au bataillon mais plus pur longtemps* : 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 (hypoglycémiant) = on bloque la dégradation du glycogène
- Le Glucagon (foie) / Adrenaline (hépatique mais surtout musculaire) : on active la dégradation du glycogène (hyperglycémiant)

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

=> Les EFFECTEURS ALLOSTERIQUES+++ :

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

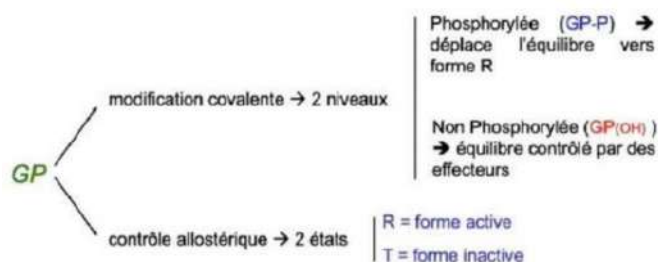
## II- Glycogène phosphorylase (GP)

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 **ALLOSTERIQUE** avec :
  - la forme active = R
  - la forme non active = T

*#rappel enzymo 2*

Fun fact : la glycogène phosphorylase est le 1er mécanisme de régulation enzymatique qui a été mise en évidence.



### A) Régulation covalente

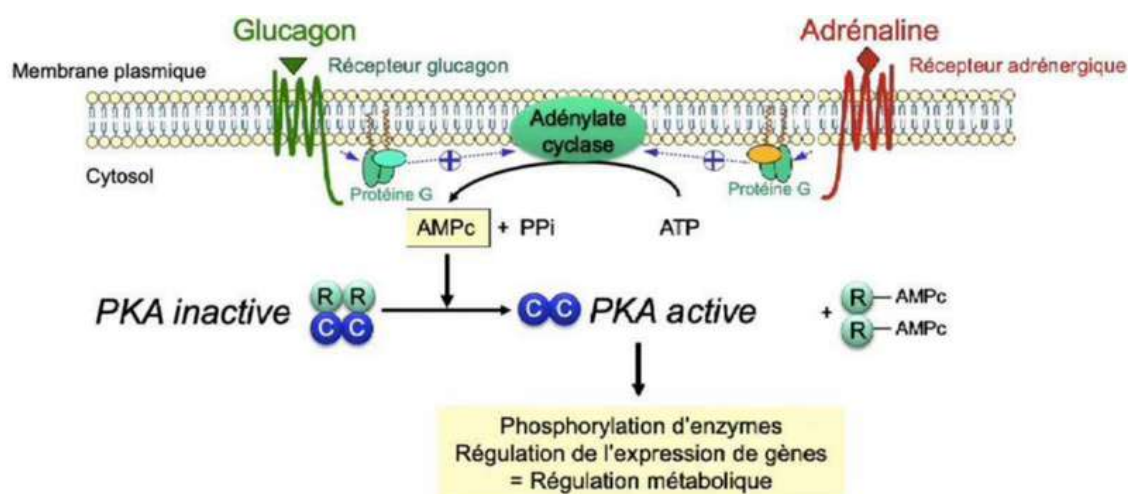
Elle va avoir besoin de **3 enzymes** pour la régulation covalente :

- La **Phosphorylase kinase (PhK)** : pour activer en induisant la **phosphorylation** de la GP
- La **PKA** pour activer la GP
- La **Protéine phosphatase1(PP1)** : pour inactiver en induisant la **déphosphorylation** de la GP

### 1- Glucagon/Adrénaline

Voici 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**. *#cc la biocel*



Ils conduisent à l'**activation de l'Adénylate Cyclase** menant vers l'**augmentation de la concentration en AMPc**. L'AMPc 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 GGL**

*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 messager dans la cellule pour aller activer la PKA.

## 2- 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

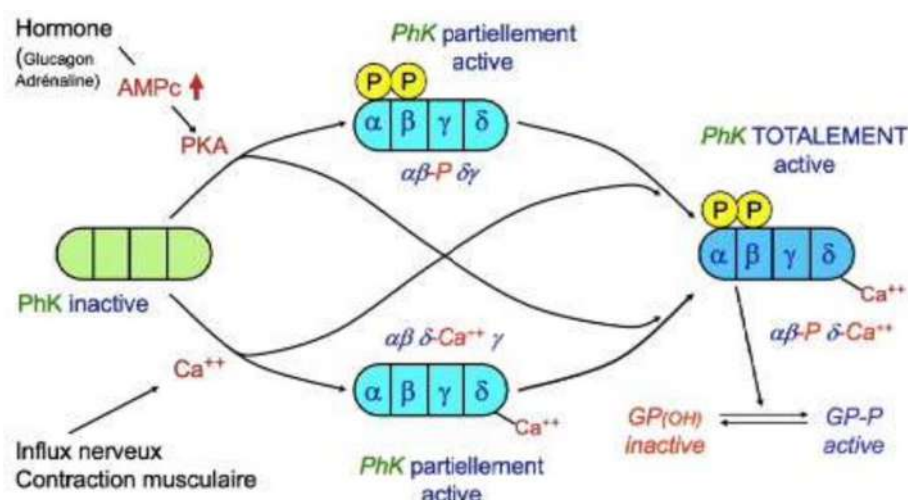
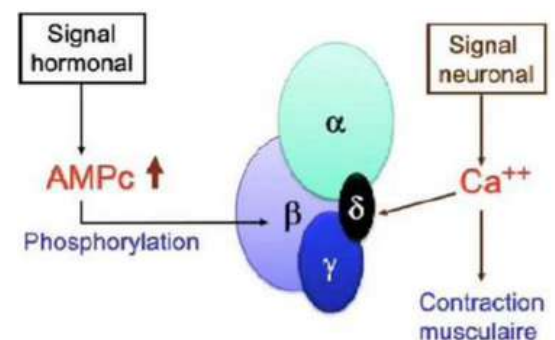
❖ Sous le **signal neuronal** : surtout dans la contraction musculaire

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

Un signal hormonal (glucagon, adrénaline) augmente l'AMPc : la PKA phosphoryle la **PhK** sur ses sous unités régulatrices : elle sera alors **PARTIELLEMENT** active.

On a aussi une activation **PARTIELLE** par fixation de  $\text{Ca}^{2+}$  au niveau de la sous unité delta.

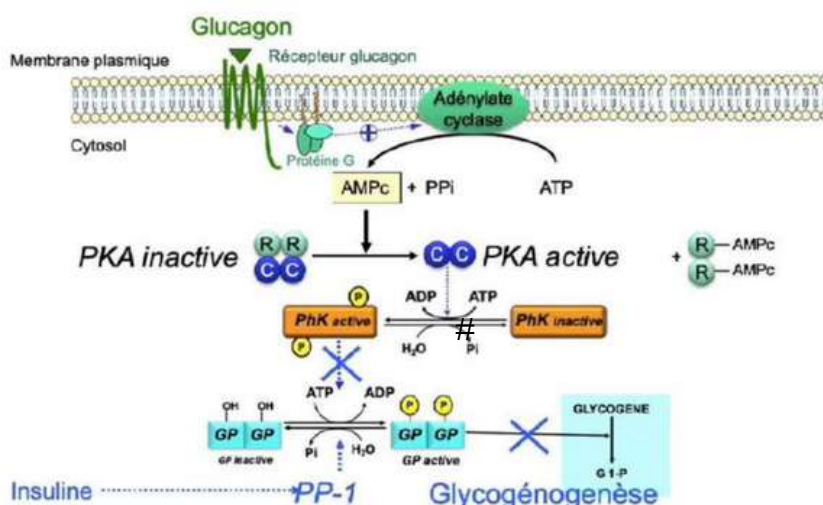
C'est lorsqu'on aura **phosphorylation ET fixation par le  $\text{Ca}^{2+}$  que la PhK sera TOTALEMENT active**



SUGAR

### 3- 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 GGG



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

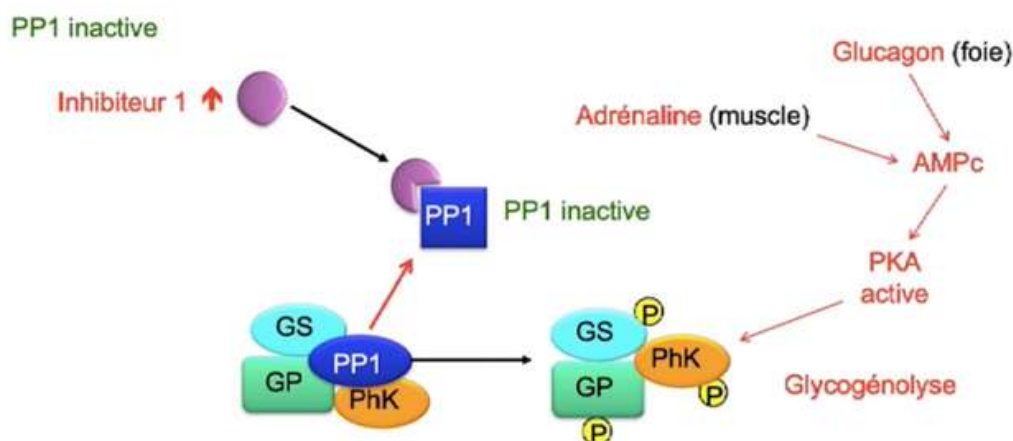
On rappelle que la **glycogène phosphorylase est active phosphorylée** et **inactive déphosphorylée**. Cette PP1 va la déphosphoryler mais celle-ci est elle-même sous le contrôle d'un **inhibiteur** : l'**inhibiteur 1** qui bloque l'action de la PP1 en la dissociant des autres enzymes en s'associant 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.

*#la bioch c logique <3*

=> 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



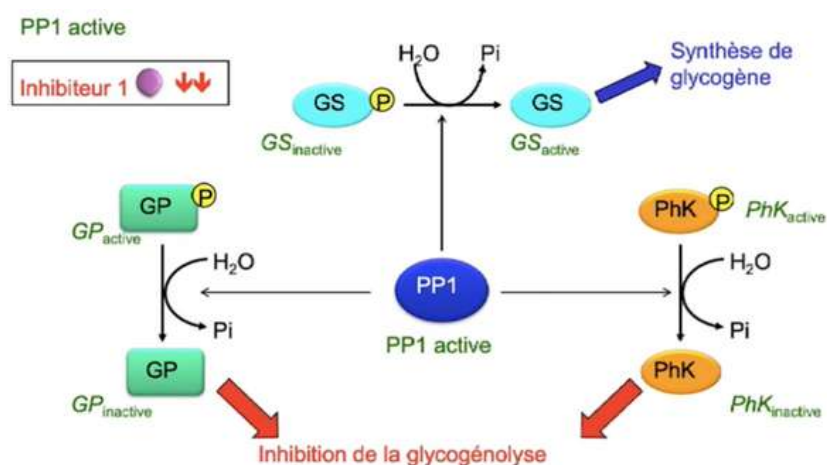
Rappel +++ : ce n'est pas parce qu'une enzyme est phosphorylée qu'elle est active:

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

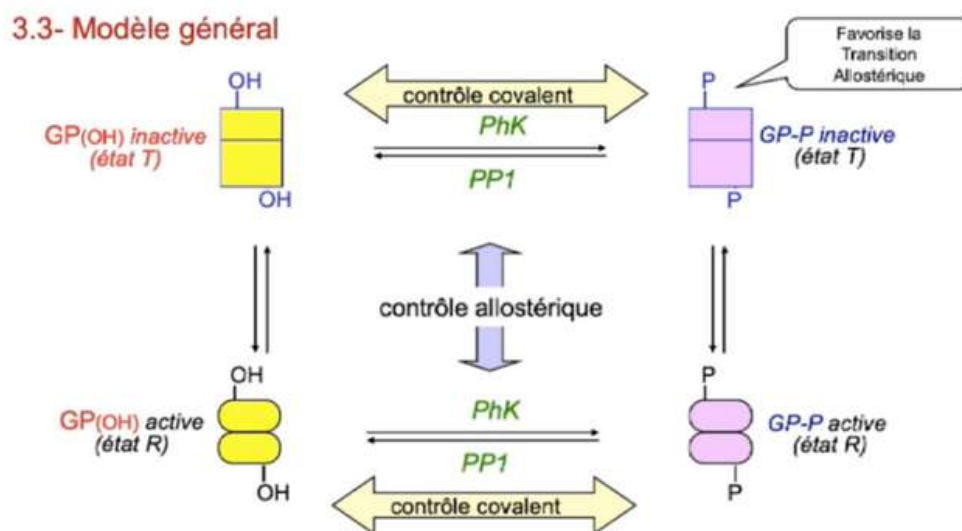
- L'insuline **diminue la présence de l'inhibiteur 1** en favorisant sa dégradation par le protéasome
- La **Protéine Phosphatase 1 = active** : elle va se lier et interagir au complexe avec la GP et la PhK
- La PP1 **déphosphoryle la GP et la PhK et la GS**
- La **GP et la PhK deviennent inactives →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

*#vous trouvez ça dur mais comprenez le !!! y aura même pas besoin d'apprendre si vous l'avez compris*

## B) Régulation Allostérique



Sur le schéma au dessus, en haut à gauche, on voit la **Glycogène Phosphorylase sous son état Tendu/Inactif = non phosphorylé**

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**

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.

### 1- Dans le muscle

On va avoir **ESSENTIELLEMENT une régulation ALLOSTERIQUE**

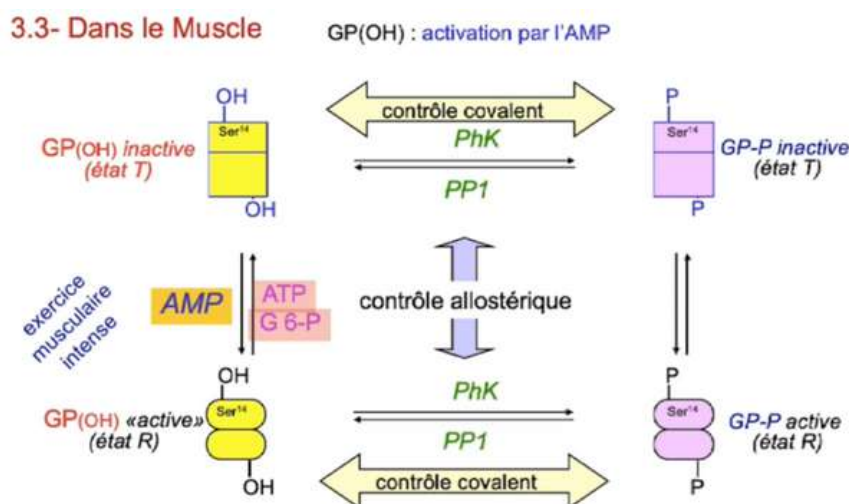
La GP sera sous le contrôle de la **concentration en AMP et en ATP** :

→ 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*

→ 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, ciao la 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.*



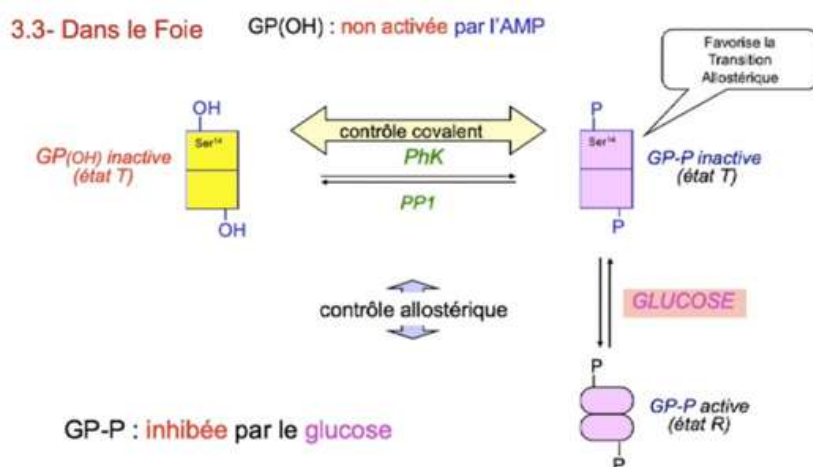
## 2- Dans le foie

C'est la **régulation COVALENTE** par phosphorylation qui prédomine sur la **régulation allostérique**,

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 que vous avez pas à retenir*

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

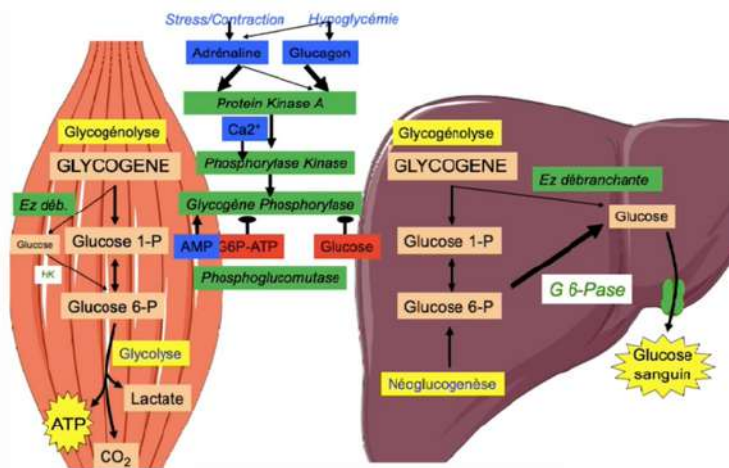
A l'inverse, L'**INSULINE** va venir **déphosphoryler**. Pour cela, elle va activer une protéine phosphatase et plus particulièrement la PP1. Pour activer la PP1 elle va réprimer la **synthèse** d'un inhibiteur.



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

Bilan by Hinault :



# 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  
**FOIE**

✚ De **faible** concentration de **Glucose**  
**INHIBE** la GP

Effecteurs allostériques au niveau du  
**MUSCLE**

✚ Ration AMP/ATP  
(niveau énergétique de la cellule)  
✚ **Forte** concentration **G6P INHIBE**  
✚ Calcium **STIMULE**

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

#recap de minh nhât car elle est incr



*#c enfinnnn fini, j'ai faits cette fiche lors d'une conférence obligatoire le samedi matin ... vive le tuotrat qui m'aide à ne pas m'ennuyer <3*

**Dédi photoooo :**

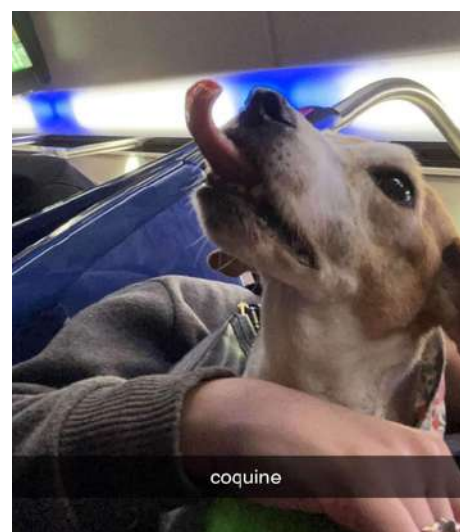
*#oukhty chat de shara*



*#chienne chubaka de Cécile*



*#estelle en susu*



*#flex en photo sur nous mainonnnnn*

*#Estelle et moi en P2 ✨*

*#censure de shara au cas ouuuuuu*



-> Dédi à l'**emrbyoooo**, ma manière pref après la bioch  
-> Dédi aux **gens en médecine**, ils vont sacrifier une partie de leur vie pour sauver la notre plus tard, je trouve ça remarquable  
-> Dédi à **Selma**, ma pote depuis le collège, j'espère tu te plais en ifsi <33  
-> Dédi à **Hedhili**, ma pote depuis le lycée, même si on se perd peu à peu de vue, je te souhaite toute la réussite en droit !!  
-> Dédi aux **crushs d'Estelle**, elle m'a gonflée lors du s4 d'éco en las2 ... le M, le S, le A, le nouveau M mdr ON SOUFFLE. Ici on a 0 crush à son actif en 19 ans d'existence  
Sur ce c ciao ?