

# La glycogénolyse

## Le glycogène

Le **glycogène** est un polymère de stockage, un **homo polysaccharide** formé de  **$\alpha$  D glucose**

Il est formé pour diminuer la pression osmotique des réserves glucidiques

Il a une masse moléculaire de  **$10^8$  daltons** avec environ **60000 résidus de glucose**

Il a une structure ramifié avec : une **chaîne principale**, avec un enchaînement linéaire maintenue par des **liaisons glucosidiques  $\alpha(1 \rightarrow 4)$**  et des **chaînes latérales (ramifications)**, reliées par des **liaisons glucosidiques  $\alpha(1 \rightarrow 6)$**  à la chaîne principale, positionnées **tous les 8-10 résidus**

Il possède **une seule extrémité réductrice** attachée à la **glycogénine** et **plusieurs non réductrices**

Le glycogène est stocké dans **2 organes principaux**

**Le foie**

Environ **100g** de glycogène  
soit **6 à 8 %** du poids du foie  
Réserve disponible pour **24h** pour le maintien de la normoglycémie dans les premières heures du jeûne.

**Le muscle**

On retrouve le **stockage** dans les **granules cytoplasmique** contenant la plupart des enzymes nécessaires à :

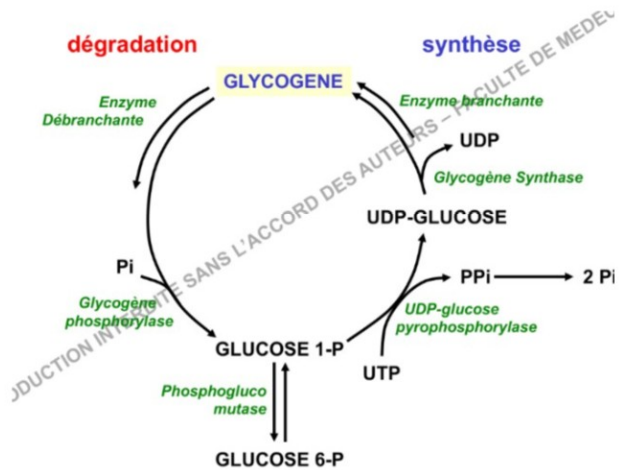
- la **synthèse** du glycogène
- la **dégradation** du glycogène

Environ **400g** de glycogène  
soit environ **1 à 2 %** du poids du muscle (stockage plus important que le foie car la masse musculaire est bien plus importante que celle du foie)

Réserve disponible pour **1 à 2 jours** ou **30 min** d'exercice pour la production d'énergie **utilisable sur place**

### Vue d'ensemble du métabolisme du glycogène

#### voie de synthèse et de dégradation



#### Voies distinctes

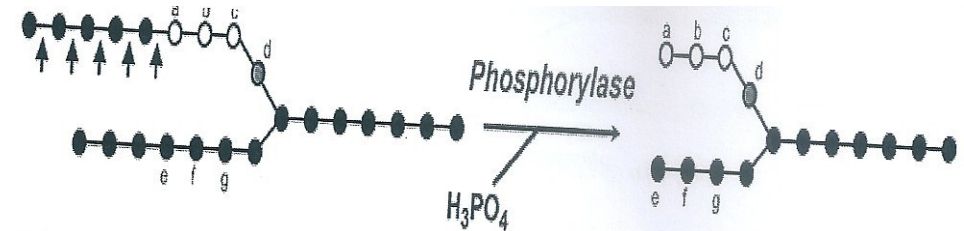
- ✓ par leur composition **enzymatique**
- ✓ présence d'enzyme commune
- ✓ présence d'enzyme différentes
- ✓ par leur **régulation** différente

#### Localisation

majoritairement dans le **foie** et le **muscle**

#### Finalité

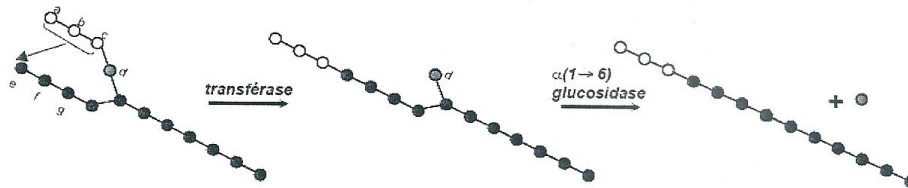
- dans le **foie** : dégradation du glycogène en **glucose libre**
- dans les **muscles** : dégradation du glycogène essentiellement en **glucose 1 Phosphate**
- + **quelques résidus en glucose libre**



Structure	2 sites	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 1 site de fixation du glycogène</li> <li>● 1 site catalytique</li> </ul>
	pyridoxal phosphate : phosphate de pyridoxal PLP	<p>Cofacteur lié à l'azote de la chaîne latérale d'une <b>lysine</b> du site de l'enzyme</p> <p>Formation d'une <b>base de schiff</b> : double liaison entre l'azote de l'enzyme et le coenzyme</p>
Réaction de <b>phosphorolyse</b> du glycogène = <b>clivage phosphorolytique</b>	irréversible	en raison de la forte concentration en acide phosphorique
	Hydrolyse des liaisons <b><math>\alpha(1\rightarrow4)</math></b>	A partir des extrémités non réductrices

		<p>□ jusqu'à <b>4 résidus</b> du branchement avec la liaison <b><math>\alpha(1\rightarrow6)</math></b> en raison de la distance entre le site de fixation et le site catalytique</p> <p>□ par ajout d'un <b>acide phosphorique (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)</b></p>
	Produits libérés après clivage de 1 liaison <b><math>\alpha(1\rightarrow4)</math></b>	<p>➤ 1 glucose 1-Phosphate</p> <p>➤ glycogène à n-1 unités de glucose</p>

## Enzyme débranchante

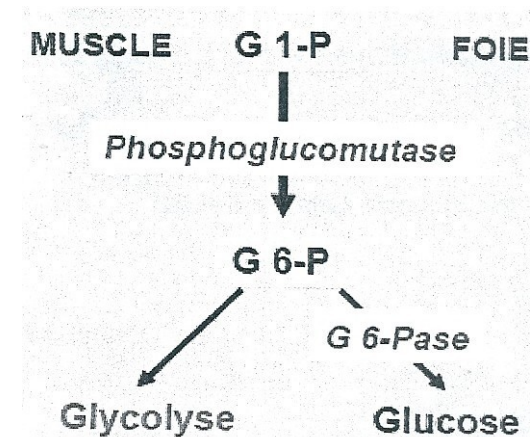


produits libérés	✗ chaîne linéaire de glucose ✗ glucose libre

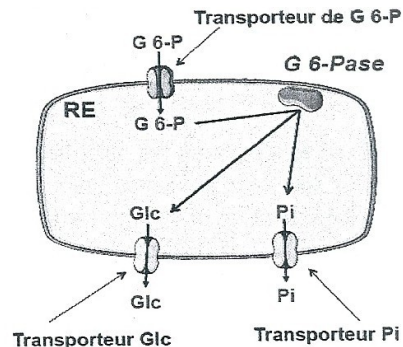
## ETAPES DE LA GLYCOGENOLYSE

structure monomérique (pas de structure quaternaire)	enzyme <b>bifonctionnelle</b> = 2 sites actifs différents → activité <b>transférase</b> → activité $\alpha(1\rightarrow6)$ <b>glucosidase</b>
réaction de <b>déramification</b> du glycogène	<div> <div> <div>□</div> <div>           Activité <b>transférase</b>            ➤ transfert de <b>3 des 4</b> résidus de glucose restants vers une autre extrémité du glycogène            ➤ diminution à 1 résidu glucose du branchement         </div> </div> <div> <div>□</div> <div>           activité <math>\alpha(1\rightarrow6)</math> <b>glucosidase</b>            élimination du dernier résidu de glucose par <b>hydrolyse</b> de la liaison <math>\alpha(1\rightarrow6)</math> </div> </div> </div>

phosphoglucomutase	conversion du <b>glucose 1-Phosphate</b> en <b>glucose 6-phosphate</b>
--------------------	--



## DEVENIR DU GLUCOSE-6-PHOSPHATE



Dans le **foie** et les **tissus néoglucogéniques**

Passage du glucose 6-phosphate dans le **réticulum Endoplasmique (RE)**

- Entrée du glucose 6- phosphate dans e réticulum endoplasmique par un transporteur
- Déphosphorylation**
- par la glucose 6-phosphatase **G6Pase**(Enzyme uniquement présente dans le réticulum endoplasmique

des tissus néoglucogénique

- Sortie dans le **cytosol** par des transporteurs spécifiques du:
- **Glucose libre**
- **Phosphate inorganique**

Libération du glucose dans la circulation **sanguine**

Pour éviter l'**hypoglycémie**

Redistribution du glucose aux **tissus consommateurs**

Dans le **muscle**

Utilisation **directe** par la glycolyse

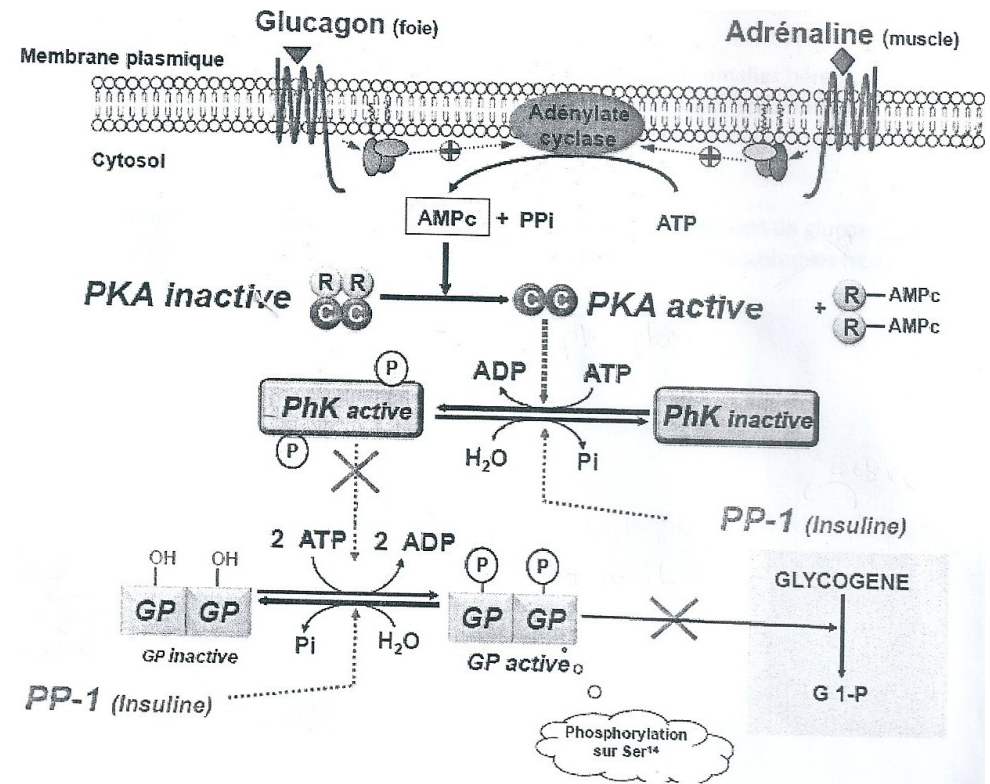
Pour la production d'énergie **ATP**  
Pour réaliser un travail = **contraction musculaire**

## REGULATION DE LA GLYCOGENOLYSE

### Intervenants

<b>Enzymes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Glycogène Phosphorylase GP</li> <li>→ Phosphorylase Kinase PhK</li> <li>○ Ne fait pas partie de la glycogénolyse</li> </ul>
<b>Hormones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Insuline</li> <li>➤ Glucagon</li> <li>➤ Adrénaline</li> </ul>
<b>Effecteurs allostériques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dans les <b>muscles</b></li> <li>○ Ratio de la concentration en AMP sur la concentration en ATP = <math>\frac{[AMP]}{[ATP]}</math></li> <li>○ Concentration de <b>Glucose 6-phosphate</b></li> <li>○ Concentration de <b>Calcium</b> <math>Ca^{2+}</math> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dans le <b>foie</b></li> </ul> </li> <li>○ Concentration de Glucose</li> </ul>

## Régulation hormonale de la glycogénolyse



<p>Mécanisme d'<b>activation</b> par le <b>glucagon</b> au niveau du <b>foie</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Activation de l'<b>adénylate cyclase</b> par glucagon sur son récepteur <ul style="list-style-type: none"> <li>o Augmentation de la concentration d'<b>AMPc intracellulaire</b></li> </ul> </li> <li>2. Activation de la protéine kinase A  <b>PKA</b>= libération des sous-unités catalytiques <ul style="list-style-type: none"> <li>o Par fixation de l'<b>AMPC</b> sur les <b>sous-unités régulatrices</b> de la Protéine Kinase A</li> </ul> </li> <li>3. Activation de la <b>phosphorylase kinase</b> par phosphorylation <ul style="list-style-type: none"> <li>o Phosphorylation par la protéine kinase A <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Phosphorylation : ajout d'un groupement phosphate <math>PO_4</math> sur une protéine ou molécule à partir d'une molécule d'ATP</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>4. Activation de la <b>glycogène phosphorylase</b> par phosphorylation sur la <b>sérine 14</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Phosphorylation par la</li> </ul> </li> </ol>
<p>Mécanisme d'<b>activation</b> par l'<b>adrénaline</b> au niveau du <b>muscle</b></p>	<p>phosphorylase kinase</p> <p><b>Même principe que pour le foie</b></p>

Mécanisme d'inhibition par l'insuline	Par <b>stabilisation</b> de la protéine phosphatase 1 PP1 <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <b>Déphosphorylation</b> de la phosphorylase kinase</li> <li>&gt; <b>Déphosphorylation</b> de la glycogène phosphorylase</li> </ul> o Perte d'un groupement phosphate réalisée par des phosphatases
---------------------------------------	---

## La PHOSPHORYLASE KINASE

16 chaînes	Enzyme constituée de <b>4 sous-unités</b>
hétérotétramères	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <b>2</b> Sous-unités régulatrices <math>\alpha\beta</math></li> <li>&gt; <b>1</b> sous-unité catalytique <math>\gamma</math></li> <li>&gt; <b>1</b> sous-unité <math>\delta</math></li> </ul> o Similaire de la <b>calmoduline</b>

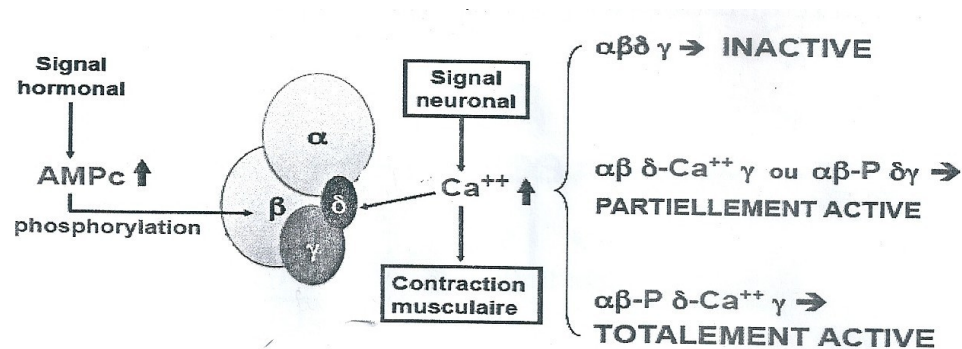
## Régulation de la glycogénolyse PHOSPHORYLASE KINASE MECANISMES D'ACTIVATION

Dans le <i>muscle</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Par <b>phosphorylation</b> des sous-unités <math>\alpha\beta</math> par la protéine kinase A suite à l'action de l'<b>adrénaline</b></li> <li>→ Par fixation de calcium Ca sur la sous-unité <math>\delta</math></li> </ul> o Suite à l' <b>augmentation</b> de la <b>concentration en Calcium</b> lors de la contraction musculaire <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Augmentation déclenchée par <b>signal neuronal</b></li> </ul>
Dans le <i>foie</i>	Par phosphorylation des sous-unités $\alpha\beta$ par la <b>protéine kinase A</b> suite à l'action du <b>glucagon</b>



## Régulation de la PHOSPHORYLASE KINASE

### 2 ETATS D'ACTIVATION DANS LE MUSCLE



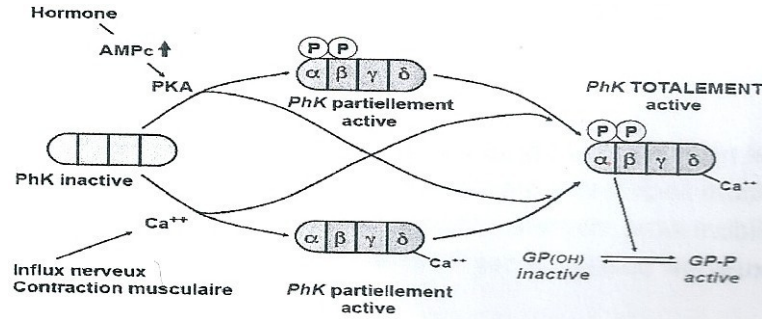
Activation <b>partielle</b>	Soit par phosphorylation des <b>sous-unités <math>\alpha\beta</math></b> Soit par fixation de calcium <b>Ca</b> sur la <b>sous-unité <math>\delta</math></b>
Activation <b>totale</b>	<b>Concomitance</b> de <ul style="list-style-type: none"> <li>La phosphorylation des sous-unités <b><math>\alpha\beta</math></b></li> <li>La fixation du <b>calcium</b> sur la sous-unité <b><math>\delta</math></b></li> </ul>

## Régulation de la glycogénolyse

### GLYCOGENE PHOSPHORYLASE

### 2 MECANISMES DE REGULATION

Contrôle <b>allostérique</b>	<b>2 états</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● État <b>T</b> (tendu): forme <b>inactive</b></li> <li>● État <b>R</b> (relâché): forme <b>active</b></li> </ul>
Modification <b>covalente</b>	<b>2 niveaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Forme <b>phosphorylé</b></li> <li>● Forme <b>non phosphorylé</b></li> </ul>
	<b>3 enzymes</b> impliquées	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Protéine kinase <b>AMPC-dépendante</b></li> </ul>



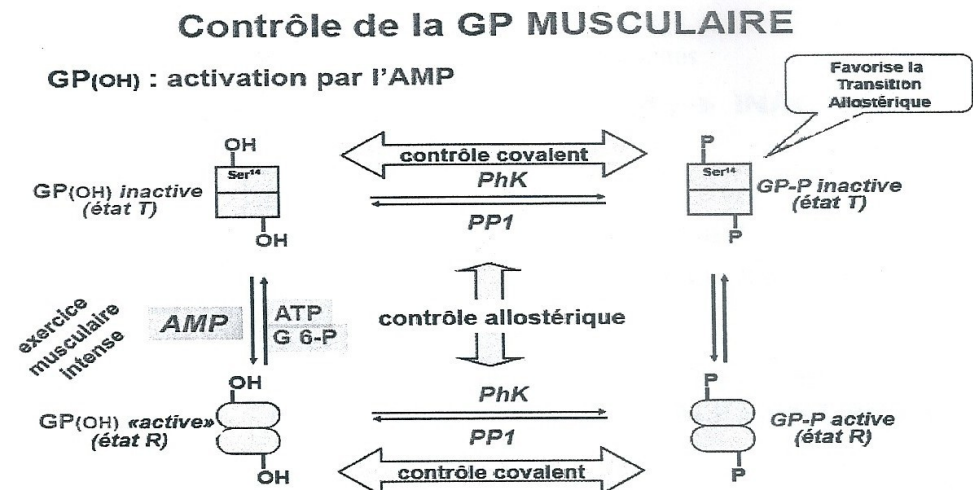
		(PKA) ● Phosphorylase kinase (PhK) ● Phosphoprotéine phosphatase-1 (PP-1)
--	--	---

	effecteur allostérique <b>négatif</b>
En réponse au contrôle <b>covalent</b> par <b>phosphorylation</b>	✓ Augmentation de l'activité de l'enzyme sous forme <b>R</b> en présence d'un effecteur <b>allostérique positif</b> ✓ Favorise la transition allostérique vers la forme <b>R</b> <b>en absence</b> d'un effecteur allostérique positif

### Modèle général de régulations

Transition allostérique entre état T et état R	
En réponse à un effecteur allostérique	> Induction de la transition de l'état T vers l'état R avec un <b>effecteur allostérique positif</b> > Induction de la transition de l'état R vers l'état T avec un

### GLYCOGENE PHOSPHORYLASE REGULATION DE L'ISOENZYME MUSCULAIRE

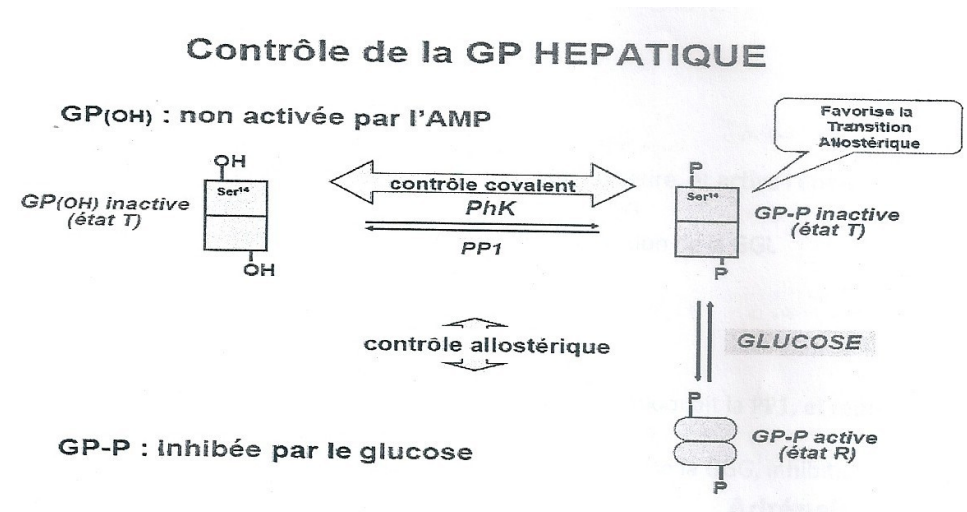


Régulation <b>allostérique</b> = régulation prédominante	Activateur allostérique	Forte concentration en <b>AMP</b> o Lors d'un <b>exercice musculaire intense</b>
	Inhibiteurs allostériques	<b>Indicateurs</b> d'un niveau énergétique élevé Forte concentration en <b>ATP</b> o Forte concentration en <b>Glucose-6 phosphate</b>
Régulation covalente	Par phosphorylation sur la sérine 14	Induite par l'adrénaline Par la phosphorylase kinase
	Par déphosphorylation	Induite par l'insuline Par la protéine phosphatase 1 PP1

## Regulation de la glycogénolyse

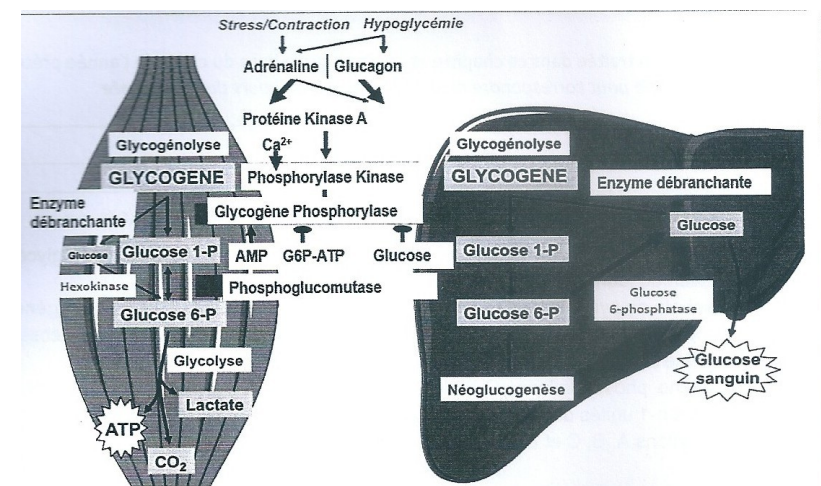
### REGULATION DE LA GLYCOGENE PHOSPHORYLASE

### REGULATION DE L'ISOENZYME HEPATIQUE



Régulation <b>covalente</b> = régulation <b>prédominante</b>	Par <b>phosphorylation</b> sur la <b>sérine 14</b>	Induite par le <b>glucagon</b> Par la <b>phosphorylase kinase</b> Activation de la <b>glycogène phosphorylase</b>
	Par <b>déphosphorylation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Induite par l'insuline Par la protéine phosphatase 1 PP1</li> <li>Inactivation de la glycogène phosphorylase</li> </ul>
Régulation <b>allostérique</b>	<b>Indépendante</b>	De la concentration en <b>AMP</b> De la concentration en <b>ATP</b> De la concentration en <b>Glucose-6-phosphate</b>

	Inhibiteur allostérique	<p>Forte concentration en Glucose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o En condition de normoglycémie</li> <li>o Exposition de la <b>sérine 14</b> phosphorylée pour l'action de la protéine phosphatase 1</li> </ul>



## En période post absorptive

Régulation de la <b>protéine phosphatase 1 PP1</b>		
Effet du <b>glucagon</b> dans le <b>foie</b>	<b>Inhibition</b> de la protéine phosphatase 1 ( <b>PP1</b> )	Par activation de la <b>synthèse de l'inhibiteur 1</b> Augmentation de la concentration de l'inhibiteur 1 <b>Dissociation</b> de <b>PP1</b> du complexe de <b>3 enzymes</b> impliquées dans le métabolisme du glycogène: o La glycogène phosphorylase o La phosphorylase kinase o La glycogène synthase
	Activation de la protéine kinase A ( <b>PKA</b> )	Phosphorylation et

		activation de : o La <b>glycogène phosphorylase</b> o La <b>phosphorylase kinase</b> Phosphorylation et inactivation de o La <b>glycogène synthase</b>
	Activation de la production de glucose	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Inhibition</b> de la synthèse de glycogène</li> <li>➤ <b>Activation</b> de la glycogénolyse</li> </ul>
Effet de l' <b>adrénaline</b> dans le <b>muscle</b>	<b>Inhibition</b> de la protéine phosphatase 1 ( <b>PP1</b> )	Par activation de la synthèse de l'inhibiteur 1 o Augmentation de la concentration de l'inhibiteur 1 o Dissociation de <b>PP1</b> du complexe de 3 enzymes impliquées dans le

## En période post prandiale

		métabolisme du glycogène: o La glycogène phosphorylase o La phosphorylase kinase o La glycogène synthase
	<b>Activation de la protéine kinase A (PKA)</b>	Phosphorylation et activation de o La glycogène phosphorylase o La phosphorylase kinase Phosphorylation et inactivation de: o La glycogène synthase
	Activation de la production de glucose	Inhibition de la synthèse de glycogène Activation de la glycogénolyse

régulation de la protéine phosphatase 1		
Effet de l'insuline	Dégradation de l'inhibiteur 1	Par le protéasome Diminution de sa concentration
	Activation de la protéine phosphatase 1	Déphosphorylation et inactivation de: o Glycogène phosphorylase o Phosphorylase kinase Déphosphorylation et activation de: o la glycogène synthase
	Stockage de l'énergie sous forme de glycogène	Activation de la synthèse de glycogène Inhibition de la glycogénolyse

## MALADIES METABOLIQUES DU GLYCOGENE= GLYCOGENOSES GSD

<b>Maladies rares</b>	Existence de différentes glycogenoses GSD o Environ une dizaine
<b>Déficit enzymatique</b>	Lié à des anomalies héréditaires des enzymes impliquées dans le métabolisme du glycogène: o L' <b>utilisation</b> du glycogène o Le <b>stockage</b> du glycogène  A l'origine de: o <b>Structures anormales</b> de glycogène o <b>Concentrations anormales</b> de glycogène tissulaire
<b>Point commun</b>	→ Incapacité à produire suffisamment de glucose dans le sang → Incapacité à utiliser de glucose en quantité suffisante comme source d'énergie

<b>Situation d'hypertrophie tissulaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Surcharge de glycogène hépatique = glycogénoses hépatiques</li> <li>➤ Surcharge de glycogène musculaire = glycogenoses musculaires</li> <li>➤ Surcharge de glycogène musculaire et hépatique = glycogénoses hépatomusculaires</li> </ul>
<b>Conséquences</b>	Hypoglycémie Faiblesse musculaire

