

# 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  $\alpha(1\rightarrow4)$**  et des **chaînes latérales (ramifications)**, reliées par des **liaisons glucosidiques  $\alpha(1\rightarrow6)$**  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**

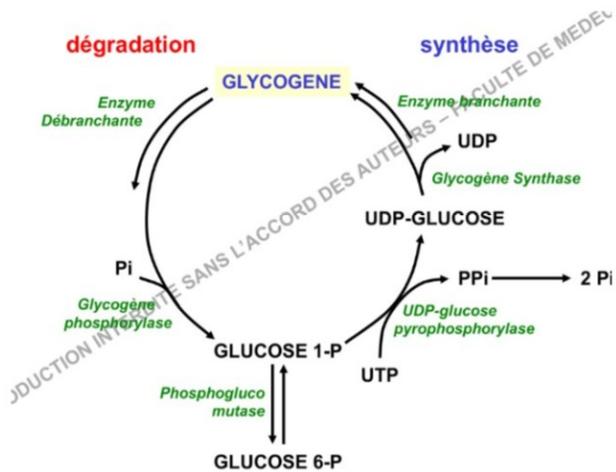
### Le foie

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.

	<p>On retrouve le <b>stockage</b> dans les <b>granules cytoplasmique</b> contenant <u>la plupart des enzymes</u> nécessaires à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ la <b>synthèse</b> du glycogène</li> <li>→ la <b>dégradation</b> du glycogène</li> </ul>
<b>Le muscle</b>	<p>Environ <b>400g</b> de glycogène soit environ <b>1 à 2 %</b> 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 <b>1 à 2 jours</b> ou <b>30 min</b> d'exercice pour la production d'énergie <b>utilisable sur place</b></p>

## Vue d'ensemble du métabolisme du glycogène

### voie de synthèse et de dégradation



### Voies distinctes

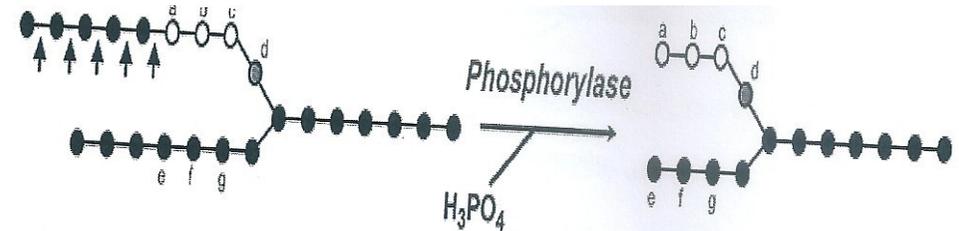
- ✓ par leur composition **enzymatique**
- ✓ présence d'enzyme commune
- ✓ présence d'enzyme différentes
- ✓ par leur **régulation** différente

### Localisation

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

### Finalité

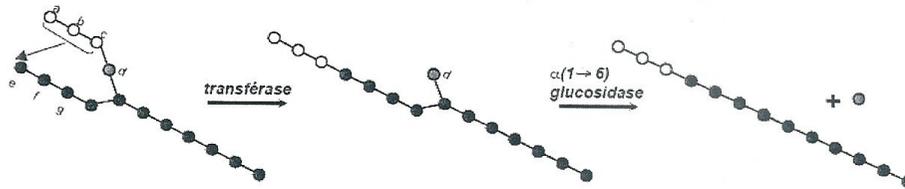
- dans le **foie** : dégradation du glycogène en **glucose libre**
- dans les **muscles** : dégradation du glycogène essentiellement en **glucose 1 Phosphate**
- + **quelques résidus en glucose libre**



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 lysine du site de l'enzyme</p> <p>Formation d'une base de schiff : double liaison entre l'azote de l'enzyme et le coenzyme</p>
Réaction de phosphorolyse du glycogène = clivage phosphorolytique	irréversible	en raison de la forte concentration en acide phosphorique
	Hydrolyse des liaisons $\alpha(1\rightarrow4)$	A partir des extrémités non réductrices

		<ul style="list-style-type: none"> <li>□ jusqu'à 4 résidus du branchement avec la liaison <math>\alpha(1\rightarrow6)</math> en raison de la distance entre le site de fixation et le site catalytique</li> <li>□ par ajout d'un acide phosphorique (<math>H_3PO_4</math>)</li> </ul>
	Produits libérés après clivage de 1 liaison $\alpha(1\rightarrow4)$	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 1 glucose 1-Phosphate</li> <li>➤ glycogène à n-1 unités de glucose</li> </ul>

## Enzyme débranchante

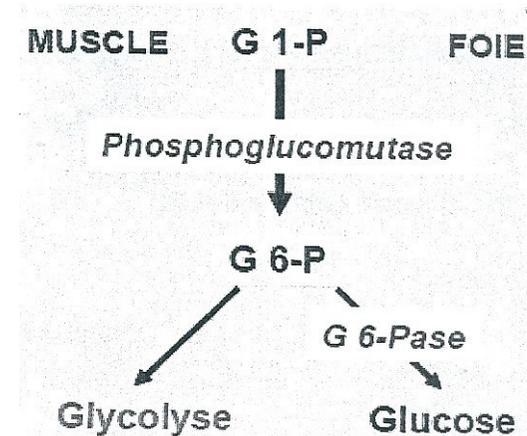


produits libérés	<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ chaîne linéaire de glucose</li> <li>✗ glucose libre</li> </ul>

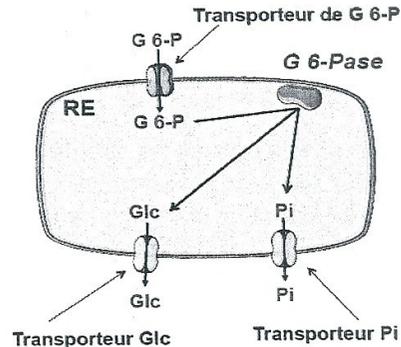
## ETAPES DE LA GLYCOGENOLYSE

phosphoglucomutase	conversion du glucose 1-Phosphate en glucose 6-phosphate
--------------------	--

structure monomérique (pas de structure quaternaire)	<p>enzyme <b>bifonctionnelle</b> = 2 sites actifs différents</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ activité <b>transférase</b></li> <li>→ activité <b><math>\alpha(1 \rightarrow 6)</math> glucosidase</b></li> </ul>
réaction de <b>déramification</b> du glycogène	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ <b>Activité transférase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ transfert de <b>3 des 4</b> résidus de glucose restants vers une autre extrémité du glycogène</li> <li>➤ diminution à 1 résidu glucose du branchement</li> </ul> </li> <li>☐ <b>activité <math>\alpha(1 \rightarrow 6)</math> glucosidase</b> élimination du dernier résidu de glucose par <b>hydrolyse</b> de la liaison <b><math>\alpha(1 \rightarrow 6)</math></b></li> </ul>



## DEVENIR DU GLUCOSE-6-PHOSPHATE



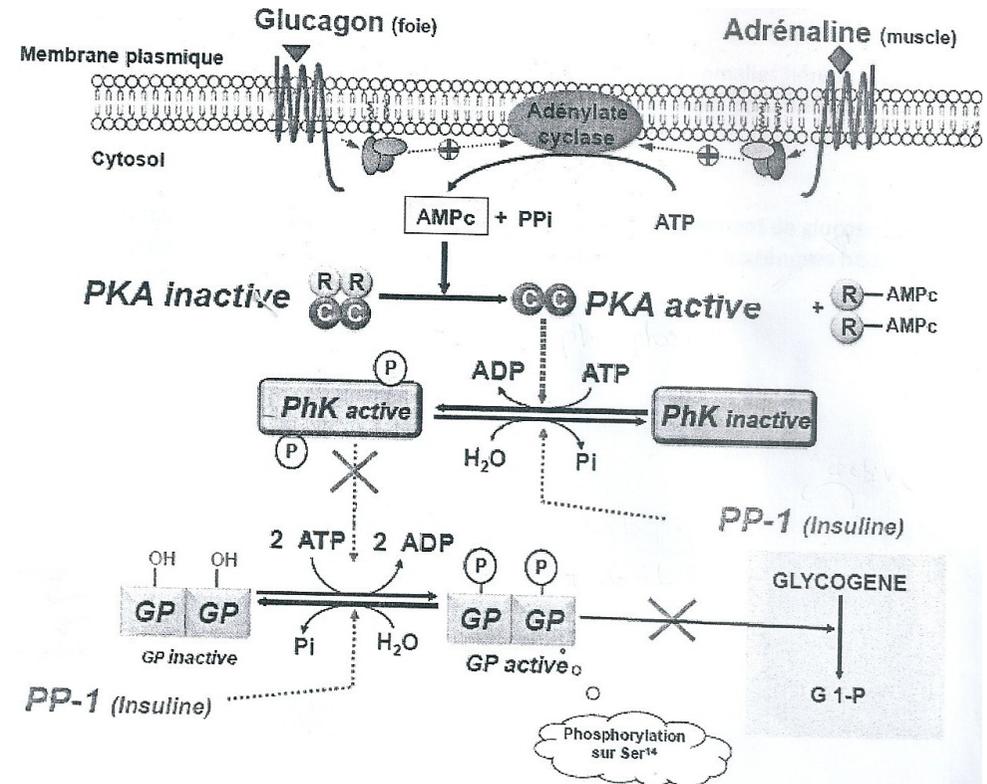
<p>Dans le <b>foie</b> et les <b>tissus néoglucogéniques</b></p>	<p>Passage du glucose 6-phosphate dans le <b>réticulum Endoplasmique (RE)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Entrée du glucose 6-phosphate dans e réticulum endoplasmique par un transporteur</li> <li><b>Déphosphorylation</b></li> <li>☐ par la glucose 6-phosphatase <b>G6Pase</b>(Enzyme uniquement présente dans le réticulum endoplasmique</li> </ul>			<p>des tissus néoglucogénique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☐ Sortie dans le <b>cytosol</b> par des transporteurs spécifiques du:</li> <li>☐ <b>Glucose libre</b></li> <li>☐ <b>Phosphate inorganique</b></li> </ul>
				<p>Libération du glucose dans la circulation <b>sanguine</b></p>	<p>Pour éviter l'<b>hypoglycémie</b></p> <p>Redistribution du glucose aux <b>tissus consommateurs</b></p>
			<p>Dans le <b>muscle</b></p>	<p>Utilisation <b>directe</b> par la glycolyse</p>	<p>Pour la production d'énergie <b>ATP</b></p> <p>Pour réaliser un travail = <b>contraction musculaire</b></p>

## 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>&gt; Insuline</li> <li>&gt; Glucagon</li> <li>&gt; Adrénaline</li> </ul>
<b>Effecteurs allostériques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dans les muscles</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 Ca<sup>2+</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dans le foie</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>○ 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>○ Par fixation de l'AMPc 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>○ Phosphorylation par la protéine kinase A <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Phosphorylation : ajout d'un groupement phosphate PO<sub>4</sub> 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>○ 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Perte d'un groupement phosphate réalisée par des phosphatases</li> </ul>
---------------------------------------	---

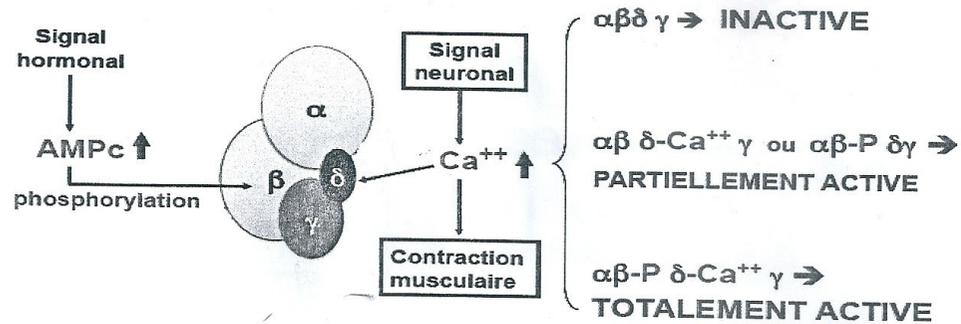
## La PHOSPHORYLASE KINASE

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> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Similaire de la <b>calmoduline</b></li> </ul>

## 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>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> </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>

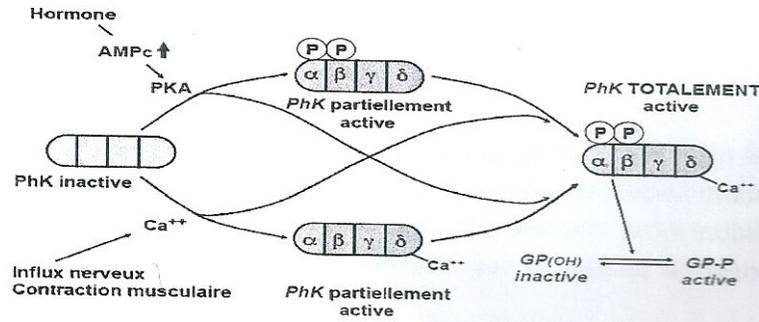
## Régulation de la PHOSPHORYLASE KINASE 2 ETATS D'ACTIVATION DANS LE MUSCLE



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



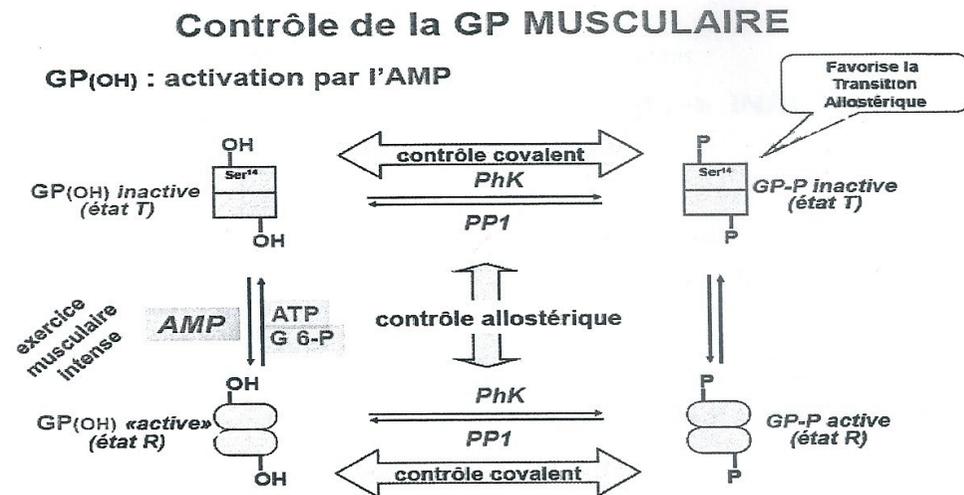
		<p>(PKA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Phosphorylase kinase (PhK)</li> <li>● Phosphoprotéine phosphatase-1 (PP-1)</li> </ul>
--	--	---

	<p>effecteur allostérique négatif</p>
<p>En réponse au contrôle covalent par phosphorylation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Augmentation de l'activité de l'enzyme sous forme R en présence d'un effecteur allostérique positif</li> <li>✓ Favorise la transition allostérique vers la forme R en absence d'un effecteur allostérique positif</li> </ul>

### Modèle général de régulations

<p>Transition allostérique entre état T et état R</p>	
<p>En réponse à un effecteur allostérique</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Induction de la transition de l'état T vers l'état R avec un effecteur allostérique positif</li> <li>&gt; Induction de la transition de l'état R vers l'état T avec un</li> </ul>

### GLYCOGENE PHOSPHORYLASE REGULATION DE L'ISOENZYME MUSCULAIRE

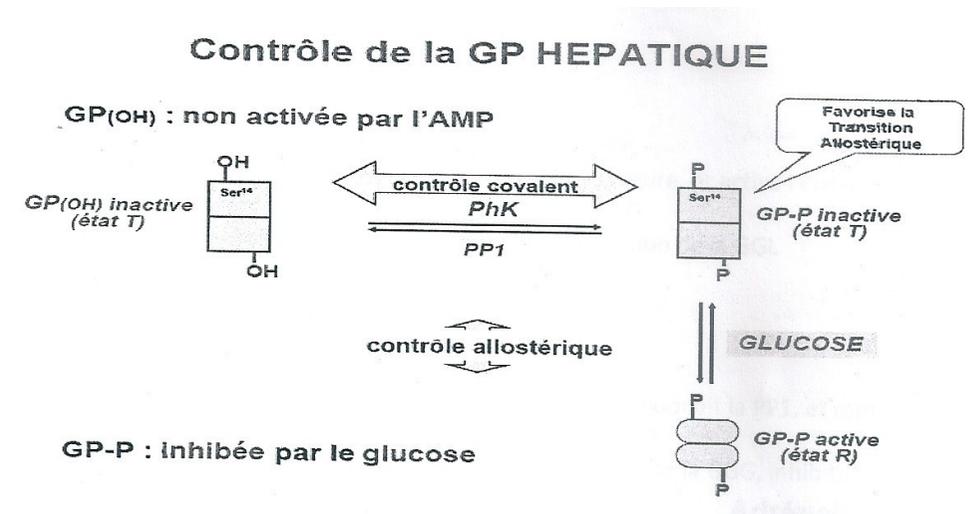


Régulation <b>allostérique</b> = régulation prédominante	Activateur allostérique	Forte concentration en AMP o Lors d'un <b>exercice musculaire intense</b>
	Inhibiteurs allostériques	<b>Indicateurs</b> d'un niveau énergétique élevé Forte concentration en <b>ATP</b> o Forte concentration en <b>Glucose-6 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 glycolyse

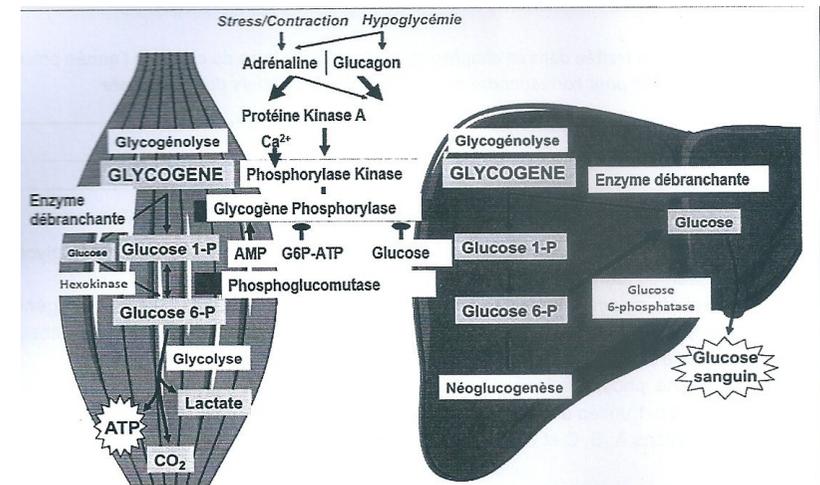
### REGULATION DE LA GLYCOGENE PHOSPHORYLASE

### 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	Forte concentration en <b>Glucose</b> o En condition de normoglycémie o Exposition de la <b>sérine 14</b> phosphorylée pour l'action de la protéine phosphatase 1
--	-------------------------	---



## 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>&gt; <b>Inhibition</b> de la synthèse de glycogène</li> <li>&gt; <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 <b>glycogène phosphorylase</b> o La <b>phosphorylase kinase</b> o La <b>glycogène synthase</b>
	<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>&gt; Surcharge de glycogène hépatique = glycogénoses hépatiques</li> <li>&gt; Surcharge de glycogène musculaire = glycogenoses musculaires</li> <li>&gt; Surcharge de glycogène musculaire et hépatique = glycogénoses hépatomusculaires</li> </ul>
<b>Conséquences</b>	Hypoglycémie Faiblesse musculaire

