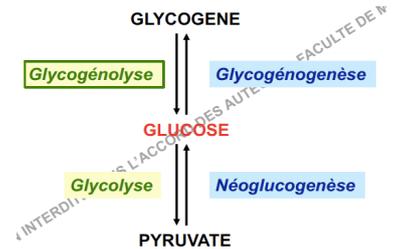


La glycogénolyse

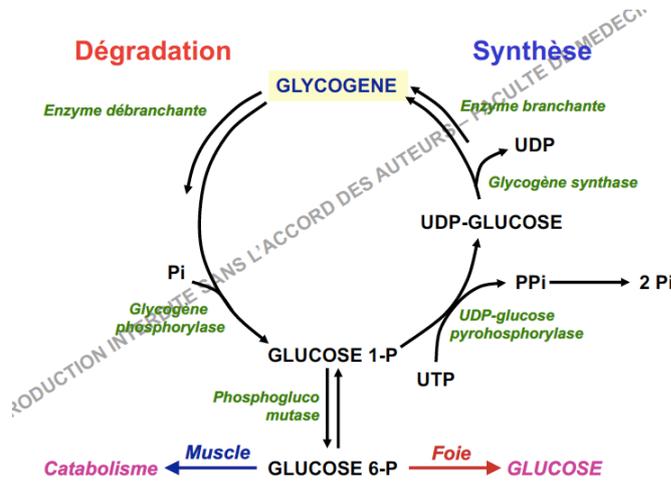
Point définition :

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



I) Le glycogène

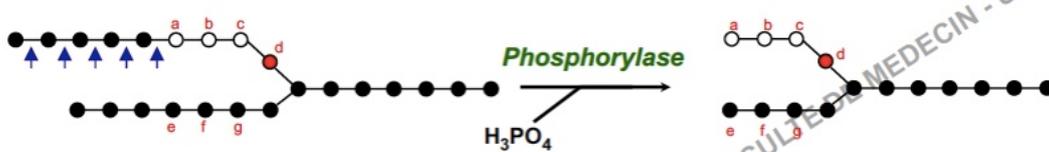
<u>A) Sa structure</u>	<ul style="list-style-type: none"> ♥ Homo- polysaccharide formé de αD-glucose ♥ En polymère pour diminuer la pression osmotique des réserves glucidiques ♥ Masse : 10⁸ daltons 60 000 résidus de glucose (structure arborescente) <p>Chaînes principale maintenue par des liaisons glycosidiques α(1→4) Chaînes 2^{ndaire} reliées par des liaisons glycosidiques α(1→6) tous les 8/10 résidus.</p> <p>Il possède une seule extrémité réductrice qui est attachée à la glycogénine.</p>
<u>B) Son stockage</u>	<ul style="list-style-type: none"> ♥ Le glycogène est stocké dans des granules cytoplasmiques des cellules hépatiques et musculaires contenant la plupart des enzymes nécessaires à sa synthèse et/ou à sa dégradation.
<u>C) Son rôle</u>	<ul style="list-style-type: none"> ♥ Le glycogène est stocké principalement : ♥ Dans le foie : <ul style="list-style-type: none"> - Il maintient la glycémie pendant les 1^{eres} heures du jeûne - Il travaille pour les autres - Il contient environ 100g de glycogène (6 à 8% du poids du foie) - Réserve de 24h ♥ Dans le muscle : <ul style="list-style-type: none"> - 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
<u>D) Le métabolisme du glucose</u>	<ul style="list-style-type: none"> ♥ Le glycogène est une structure ramifiée → objectif : le déramifier pour le dégrader = on utilise pour une enzyme débranchante. ♥ Pour le synthétiser, il faut reformer ces ramifications à partir des résidus glucose → on utilise une enzyme branchante. ♥ Lors de la dégradation du glycogène, on passe par des intermédiaires : des molécules du glucose phosphorylées : on aura production de G6P, commun au foie et au muscle mais les buts de la glycogénolyse seront différents : <ul style="list-style-type: none"> - Foie : à partir du G6P on produit du 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.



II) La glycogénolyse

<p style="color: blue;">glycogénogenèse</p> <p style="text-align: center;"> $(\text{GLUCOSE})_{n+1} \rightleftharpoons (\text{GLUCOSE})_n + \text{GLUCOSE}$ </p> <p style="color: red;">glycogénolyse</p>	
Où ?	Majoritairement dans le foie et le muscle
Comment ?	Par phosphorolyse
Pourquoi ?	<ul style="list-style-type: none"> ♥ En post prandial : Foie et muscle stockent le glucose sous forme de glycogène ♥ En période éloignée d'un repas : Foie libère le glucose pour le redistribuer aux tissus consommateurs ♥ En activité : Muscles libèrent le glucose pour l'utiliser sur place pour produire de l'énergie

A) Phosphorolyse



♥ La **glycogène phosphorylase (GP)** catalyse la réaction de **phosphorolyse** sur les liaisons **$\alpha(1 \rightarrow 4)$** du glycogène.

→ Elle **casse les liaisons** en **ajoutant un groupement phosphate** et produit du **glucose 1 phosphate**.

♥ La GP fixe le glycogène au niveau du site de fixation : la distance entre le site de fixation et le site catalytique fait que l'enzyme ne peut agir que jusqu'à 4 résidus avant la ramification **$\alpha(1 \rightarrow 6)$** .

♥ Cette réaction n'est possible qu'en présence de pyridoxal phosphate (PLP) = coenzyme qui se fixe et stabilise l'enzyme.

→ une **base de Schiff** se forme : double liaison entre l'azote de la lysine et un carbone du PLP.

♥ La forte concentration d'acide phosphorique (intrac) favorise et bloque la réaction dans le sens de production de G1P = rend la **réaction irréversible**.

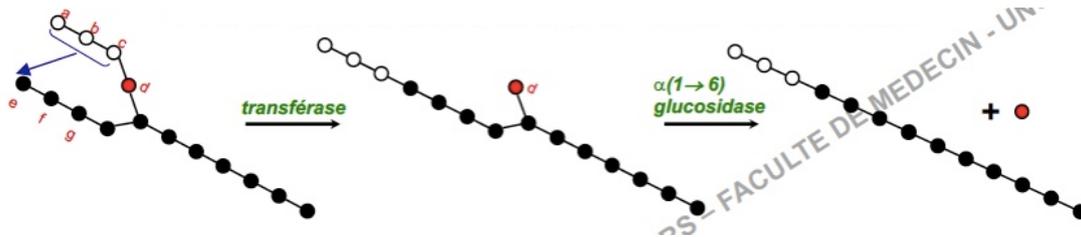
→ Ici PAS de conso d'ATP : irréversibilité liée au pool de phosphate.

ATTENTION : ne pas confondre phosphorylation et phosphorolyse !

Phosphorylation = ajout d'un phosphate à partir d'ATP avec une enzyme dite **kinase**

Phosphorolyse = lyse d'une liaison par ajout d'un phosphate à partir d'un phosphate inorganique (Pi) par une enzyme dite **phosphorylase**

B) Déramification du glycogène



Cette réaction permet de libérer les 4 derniers résidus de glucose.

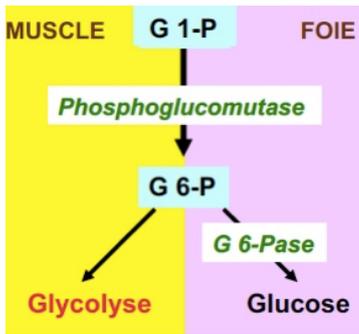
♦ **L'enzyme débranchante :**

Structure monomérique avec 2 activités enzymatiques différentes → enzyme bifonctionnelle :

- ♥ D'abord : **activité transférase** = transfert de 3 résidus de glucose présents sur la ramification vers une autre extrémité du glycogène
→ Il ne reste qu'un seul résidu de glucose sur la ramification
- ♥ Ensuite : **activité α(1→6) glucosidase** = élimine le dernier résidu de glucose
→ Libération d'une seule molécule de glucose

C) Suite de la glycogénolyse

<p><u>Dans le foie</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ♥ Le G1P (libéré lors de la 1ere réaction de phosphorolyse), va se transformer en G6P grâce à la phosphoglucomutase ♥ Le G6P sera déphosphorylé par la glucose-6-phosphatase = produit du glucose qui pourra passer dans le sang
<p><u>Dans le muscle</u></p>	<p><i>Le but du muscle est différent : ce n'est pas de relarguer du glucose dans la circulation sanguine mais de l'utiliser pour ses propres besoins pour produire de l'énergie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ♥ C'est la forme phosphorylée du glucose (G6P) qui nous intéresse pour faire la glycolyse et fabriquer de l'ATP Donc les molécules de glucose libérées par l'enzyme débranchante seront transformées en G6P pour être utilisées dans la glycolyse. <p>Donc : glycogène → G1P (glucose phosphorylase) → G6P(phosphoglucomutase) → glycolyse : production d'ATP</p>



← Récap de la suite de la glycogénolyse dans le muscle et dans le foie

→ La finalité est donc différente entre le foie et le muscle ++ dans le **foie** il intervient dans l'**homéostasie** (libération de glucose dans le sang) alors que le muscle consomme le glycogène pour ses **propres besoins** (phosphorylation en G6P et glycolyse)

Petit bonus : aparté sur la glucose-6-phosphatase :

- ♥ Enzyme présente uniquement dans les réticulums endoplasmiques du foie, rein et de l'intestin
- ♥ Déroulé de la réaction :
 - Le G6P passe la membrane du RE grâce à un transporteur pour être déphosphorylé.
 - Le glucose ressort du RE par un transporteur différent et passe directement dans le sang.
 - Le Pi sort aussi du RE via un transporteur pour être réutilisé par la suite

III) 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 Ca 2+ ♥ <u>Dans le foie</u> <ul style="list-style-type: none"> - Concentration de Glucose

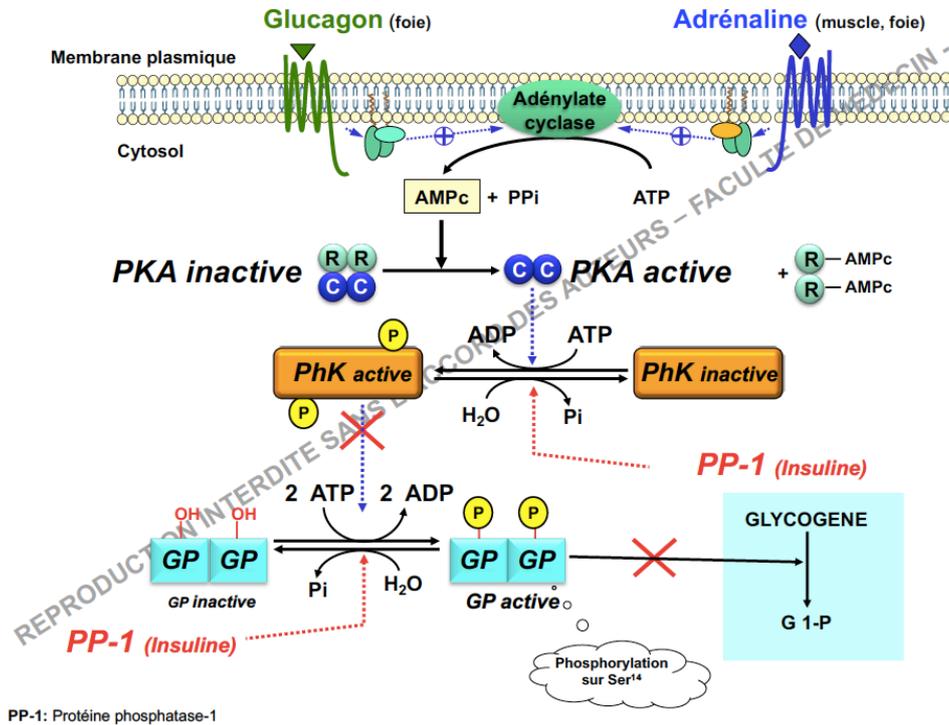
A) Régulation covalente

♦ Si signal hormonal positif → hormone **hyperglycémiant** (**glucagon/adrénaline**) : ↑ 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 (7domaines transmembranaires) et leur voie de signalisation sont communes :

- 1- ↑ de la concentration en **AMPc** via activation de l'**adénylate cyclase**
- 2- L'AMPc se **fixe aux sous-unités régulatrices** et libère les sous unités catalytiques de la **PKA** la rendant **active**
- 3- La **PKA phosphoryle** et **active la phosphorylase kinase (PhK)**
- 4- La **PhK phosphoryle** et **active la glycogène phosphorylase (GP)**

♦ Si signal hormonal négatif → hormone **hypoglycémiante (insuline)** : **inhibition** par activation de la PP1
 → La PP1 est une phosphatase qui va **déphosphoryler** les enzymes de la GGL pour les **INactiver**.



Structure de la phosphorylase kinase

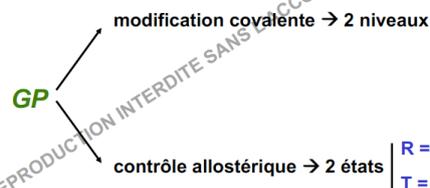
- ♥ **Hétérotétramère** : 4 sous-unités, 16 chaînes.
- ♥ Au niveau du **muscle** on aura une **double régulation** : par **phosphorylation** et via la **concentration en Ca²⁺** (spécifique au muscle).
- ♥ Cette enzyme peut donc passer d'un état actif à inactif en passant par un état intermédiaire partiellement 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 **Ca²⁺** va se fixer sur la sous-unité **calmoduline** et il y aura **activation totale de la PhK**

♦ Au niveau du foie et du muscle :

- ♥ La PhK : activée pour **activer la GP par phosphorylation** (régulation covalente). Cette phosphorylation **induit/favorise un 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

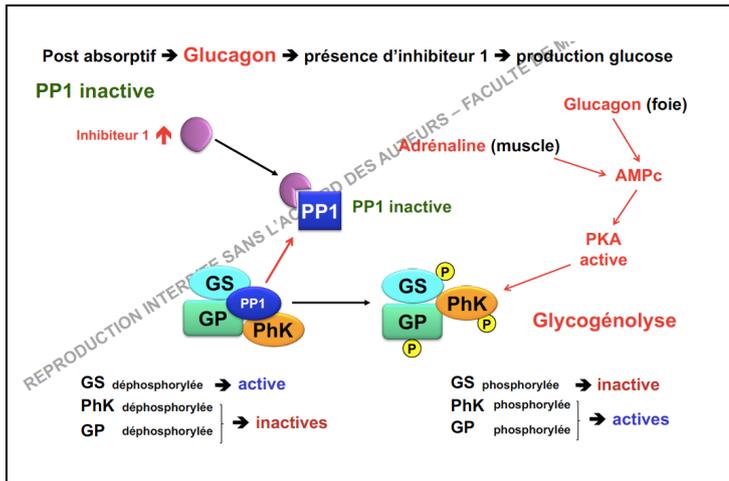


Phosphorylée (GP-P) → déplace l'équilibre vers forme R
 Non Phosphorylée (GP(OH)) → équilibre contrôlé par des effecteurs

R = forme active
 T = forme inactive

→ Donc la régulation covalente va dépendre de trois enzymes différentes :

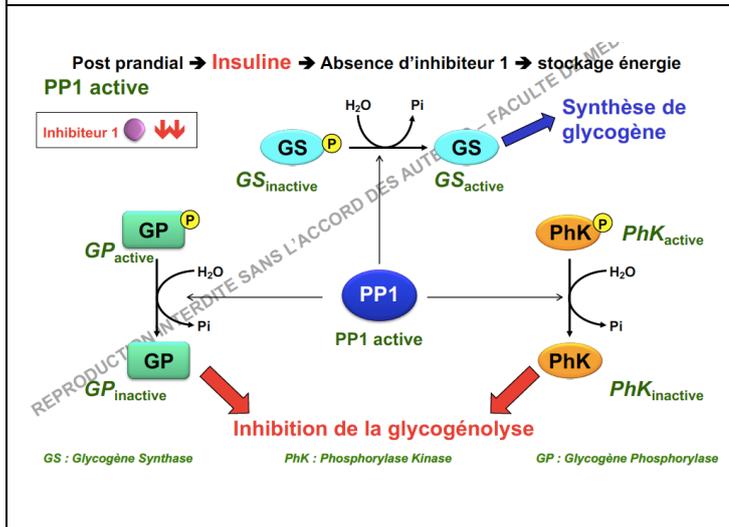
- ♥ La protéine kinase AMPc-dépendante = **PKA phosphoryle et active la phosphorylase kinase**
- ♥ La phosphorylase kinase (PhK) **phosphoryle et active la GP**
- ♥ La **phosphoprotéine phosphatase 1** (PP1 dont les concentrations augmentent via l'insuline) **déphosphoryle et inactive la GP et la PhK**



En présence de **glucagon** (post-absorptive) on a :

- ♥ Activation de **production de l'inhibiteur 1** qui **bloque l'action de la PP1** en la **dissociant des autres enzymes**.
- ♥ La **PhK et la GP** (sur sa serine 14) vont être **phosphorylées** et donc être **actives**

⇒ **Activation de la GGL**



En présence **d'insuline** (post-prandiale), on a :

- ♥ **Dégradation de l'inhibiteur 1** dans le protéasome = **PP1 active**
- ♥ **PP1 déphosphoryle et inactive la PhK et la GP**

⇒ **Inhibition de la GGL**.

- ♥ La **PP1 déphosphoryle** aussi la glycogène synthase (**GS**) qui induit la **synthèse de glycogène** (ex d'enzyme active après déP).

⇒ En effet, l'insuline inhibe la GGL et active la voie antagoniste : la **glycogénogenèse**

B) Régulation allostérique

1) Dans le muscle

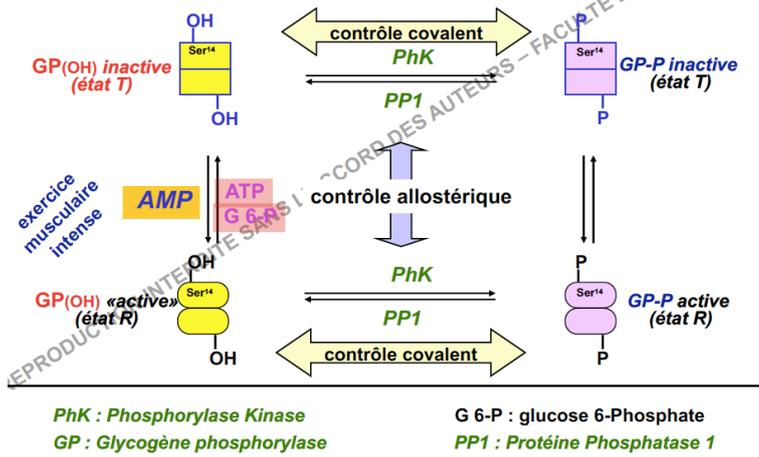
⇒ Au niveau du muscle on a une régulation essentiellement allostérique (prédominance par rapport à la phosphorylation)

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**)



On a la GP sous forme inactive.

→ Dans le **muscle**, lors d'un **effort musculaire** intense, on va induire la **transition allostérique** pour **activer l'enzyme** via **l'AMP** mais aussi en présence d'un **signal hormonal phosphorylant** l'enzyme.

2) Dans le foie

♥ Objectif : cataboliser le glycogène pour donner du glucose aux autres tissus donc régulation vis à vis de la concentration de glucose dans le sang.

→ La régulation au niveau du foie est donc **INdépndante** de l'AMP, de l'ATP (niveau d'énergie) et du G6P.

♥ Lorsque l'on va avoir **assez de glucose**, il n'y aura plus d'intérêt à dégrader les stocks. Il va donc y avoir **régulation négative par le glucose** (rôle **d'inhibiteur allostérique**)

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

Instant patho : les maladies métabolique du glycogène = les glycogénoses

♥ Maladies rares associées à des mutations héréditaires des **enzymes du métabolisme du glycogène** impliquées dans son **utilisation ou son stockage**.

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

♥ Entraînent une difficulté à utiliser le glycogène :

- Soit car synthétisé sous une **structure anormale** et donc ne peut être utilisé/dégradé → **s'accumule** dans la cellule (entraînant hypertrophie cellulaire)

- Soit il n'est **pas synthétisé du tout** (concentrations anormales de glycogène tissulaire)

♥ Ces deux situations entraînent :

-**Hypoglycémie** générale → la non dégradation du glycogène va empêcher la libération de glucose dans le sang

-**Faiblesse musculaire**