

I. Introduction

La glycogénolyse (GGL) correspond à la voie de dégradation du glycogène (*c'est en quelques sortes la voie inverse de la glycogénogenèse*) qui est un polymère de glucose : c'est la molécule de stockage des glucides.

Tut'rappelle :

Lorsqu'on va avoir un apport alimentaire dans l'organisme, on va **consommer** éventuellement des glucides qui seront dégradés le long du tractus digestif.

Une fois dégradés, on obtiendra des monosaccharides (surtout le glucose) qui vont **passer** dans la **circulation sanguine**.

Ainsi, le glucose sera capté par les cellules, dans lesquelles il va rentrer grâce à des transporteurs spécifiques GLUT (*cf intro métabo + glycolyse*).

Une fois dans la cellule, ce glucose sera immédiatement phosphorylé pour devenir du glucose-6-phosphate (*étape 1 GL*). Cette phosphorylation a un double intérêt :

- elle empêche la molécule de glucose de sortir de la cellule ;
- elle permet au glucose de s'engager dans plusieurs voies métaboliques.

En effet, **le G6P est un carrefour métabolique** important qui peut être, entre autres, soit dégradé en **pyruvate** via la voie de la glycolyse, soit stocké sous forme de **glycogène** via la glycogénogenèse.



Ainsi, lorsqu'on aura besoin de mobiliser ces réserves, on dégradera les molécules de glycogène pour libérer du glucose, grâce à la GGL.

II. Généralités

La GGL permet donc de passer d'une molécule de glycogène avec n molécules de glucose à une molécule de glycogène avec $n-1$ molécules de glucose, en libérant du glucose.



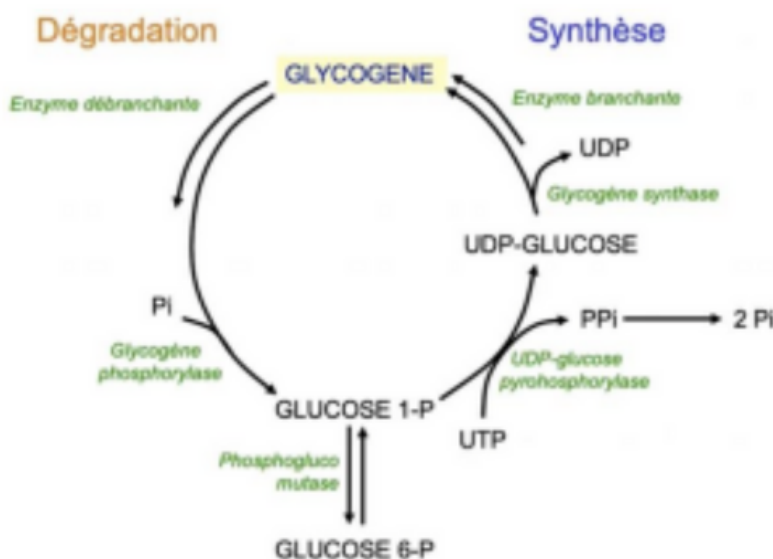
Cette voie métabolique aura lieu majoritairement dans les cellules du **foie** et des **muscles**, puisque c'est essentiellement dans ces tissus que se trouveront les réserves glucidiques (*cf glycogénogenèse*).

La réaction principale de cette voie correspond à la **phosphorolyse** (*on voit ça dans 2mn tkt pas*).

La GGL pourra survenir dans plusieurs conditions :

- en **période éloignée d'un repas** (en post-absorptif voire en conditions de jeûne), pour que le foie puisse libérer le glucose dans le sang afin qu'il puisse être **distribué aux tissus consommateurs** et pour **maintenir la glycémie** ;
- en **période d'activité** (à l'effort), pour que les muscles puissent utiliser le glucose afin de **produire de l'énergie**.

Voici un schéma qui représente, de façon synthétique, la synthèse et la dégradation du glycogène. *Alors sincèrement concernant ce schéma il va un peu dans tous les sens, si vous le trouvez compliqué vous attardez pas dessus je vous ai fait un schéma bilan à la fin comme pour la GL et la GGG)*



On peut constater que le glycogène et le glucose-1-phosphate (G1P) correspondent à des intermédiaires communs à la GGG et à la GGL. Cependant, il réside une différence entre ces deux voies : les enzymes utilisées de part et d'autre ne sont pas les mêmes.

Dans ce cours, nous allons voir de plus près la dégradation du glycogène, et en particulier les enzymes qui vont intervenir.

III. La glycogénolyse

1. Phosphorolyse

La GGL commence par la phosphorolyse.

Tut'explique :

Attention à ne pas confondre la réaction de phosphorolyse avec celle de phosphorylation.

Phosphorolyse

- La **phosphorolyse** est une réaction chimique où une **liaison dans une molécule est rompue** par l'**addition d'un groupe phosphate**. Cela se produit souvent dans le contexte de la dégradation de macromolécules comme le glycogène et cette réaction est catalysée par une phosphorylase.

Phosphorylation

- La **phosphorylation** est une réaction biochimique au cours de laquelle un **groupe phosphate est ajouté à une molécule**, généralement à une protéine, à un sucre ou à un nucléotide. Cette réaction est catalysée par des enzymes appelées kinases.

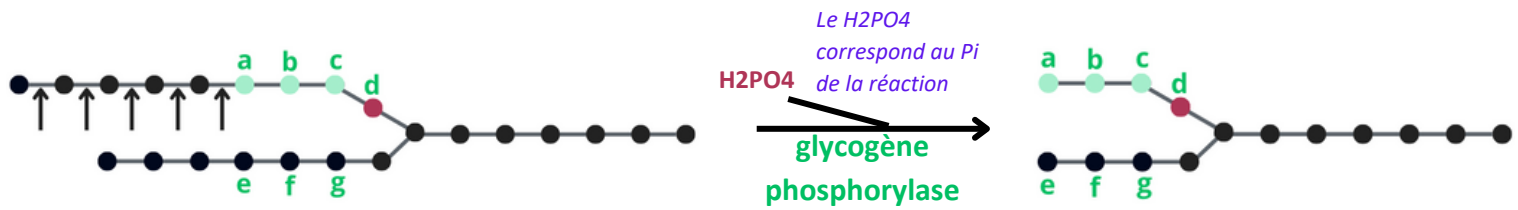
Phosphorolyse	Phosphorylation
<ul style="list-style-type: none"> • Implique la rupture d'une liaison par l'ajout d'un phosphate. • Associée à la dégradation des molécules. • Exemple: dégradation du glycogène en glucose-1-phosphate. • <u>ENZYME : PHOSPHORYLASE +++</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Implique l'ajout d'un groupe phosphate à une molécule. • Associée à la régulation des activités cellulaires et à la production d'énergie. • Exemple: conversion de l'ADP en ATP, phosphorylation des protéines. • <u>ENZYME : KINASE +++</u>

En résumé, la **phosphorolyse** est un processus de **dégradation** où le phosphate est utilisé pour **scinder des molécules**, tandis que la **phosphorylation** est un processus où le **phosphate est ajouté à une molécule** pour la modifier ou réguler ses fonctions.

Rappel

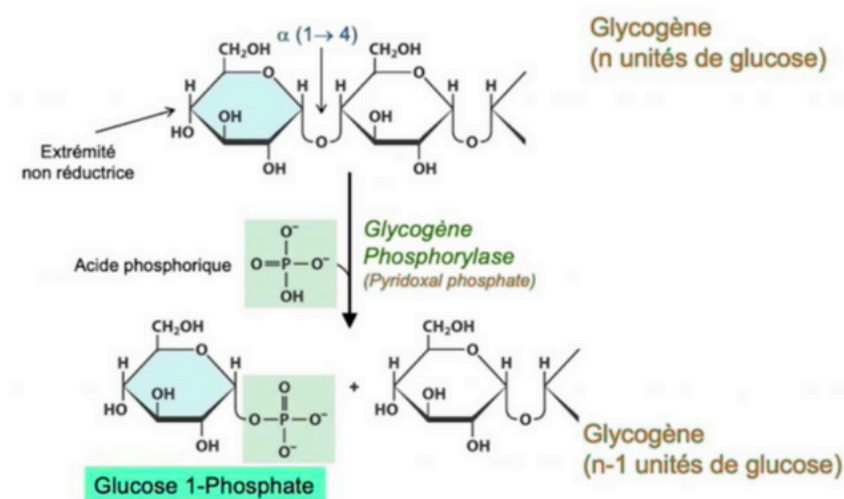
Deux types de liaisons existent dans le glycogène. On va avoir :

- les **liaisons glucosidiques $\alpha(1 \rightarrow 4)$** entre chaque molécule de glucose (sauf pour les ramifications)
- les **liaisons ramifiées $\alpha(1 \rightarrow 6)$** , justement au niveau des ramifications.



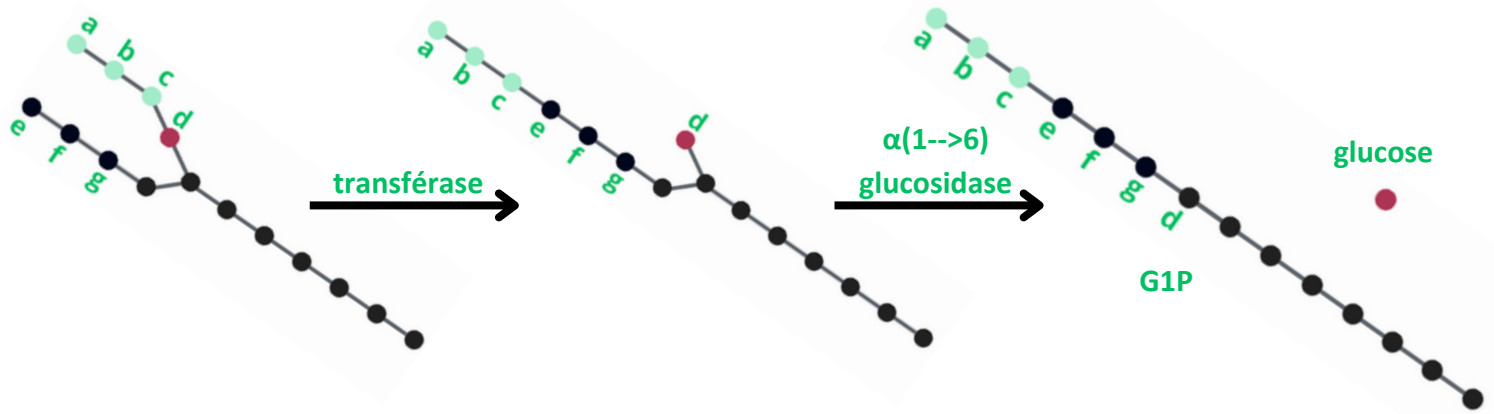
Lors de cette réaction, la **glycogène phosphorylase** va catalyser la **phosphorolyse** d'une liaison $\alpha(1 \rightarrow 4)$ (*liaison glucosidique*) du glycogène pour libérer du G1P. L'enzyme se sert d'une molécule de phosphate inorganique (Pi) pour effectuer cette coupure, et du pyridoxal-phosphate comme coenzyme.

Le glycogène se retrouve donc avec **n-1 molécules de glucose**, et est **dégradé à partir de l'extrémité non réductrice**.



2. Déramification du glycogène

Bien que la glycogène phosphorylase soit capable de couper les liaisons $\alpha(1 \rightarrow 4)$, elle ne peut cependant pas s'occuper des liaisons $\alpha(1 \rightarrow 6)$ des ramifications +++, et laisse par conséquent 4 résidus glucosidiques situés sur la ramification (*voir schéma + tut'explique page 6*) (ces résidus correspondant à ce qui pourra être couvert par le site actif de l'enzyme).



La dégradation des **ramifications** est en fait effectuée par une autre enzyme : l'**enzyme débranchante +++**. Il s'agit d'une enzyme certes **monomérique**, mais qui possède cependant **2 sites actifs différents**, et donc **2 activités enzymatiques différentes (c'est une enzyme bifonctionnelle +++)**

- Une activité **transférase** dans un premier temps, qui permet le transfert de **3 des 4 résidus de glucose** restants vers une autre extrémité du glycogène et qui réduit le branchement à un seul et unique résidu
- Une activité **$\alpha(1 \rightarrow 6)$ glucosidase** dans un second temps, qui permet l'**élimination du dernier résidu de glucose par hydrolyse de la liaison $\alpha(1 \rightarrow 6)$ de la ramification** et la libération d'une molécule de glucose.

Ca va toujours ? La page suivante est une page entière d'explication. Une fois que c'est compris, tu la lis plus pour gagner du temps !!

Sinon pour te faire une rikiki pause, je vais te raconter une anecdote. Quand j'étais en las1 (y'a lonnnngtemps ~~calme toi ça fait 2 ans mdr~~), je savais pertinemment que voie IV = voie intraveineuse, aucun souci ça j'avais compris.

Puis j'ai mis tout un semestre pour que ma pote (coucou gab) me fasse me rendre compte que ça se lisait pas voie 4, mais IV pour IntraVeineuse. Depuis, dès que je le lis, non seulement ça me fait toujours autant rire, et en plus je continue instinctivement à le lire voie 4 dans ma tête mdr. Oui j'ai honte, mais ça détend l'atmosphère, et j'en ris encore aujourd'hui.

Trève de plaisanterie, retourne au boulot (meuf c'est toi qui raconte ta vie ??? fallait bien que je comble la page aussi...)

Bon je vais t'expliquer la phrase chelou du haut, tu vas voir c'est pas compliqué

Tut'explique :

“Bien que la glycogène phosphorylase soit capable de couper les liaisons $\alpha(1\rightarrow4)$, elle **ne peut pas** s'occuper des liaisons $\alpha(1\rightarrow6)$ des ramifications, et laisse par conséquent 4 résidus glycosidiques situés sur la ramification”.

Oui mais, Jamy, les 4 résidus, ils sont glycosidiques, alors pourquoi la glycogène phosphorylase peut pas couper leurs liaisons sachant que c'est sa fonction même de couper les liaisons glycosidiques ?

Je vais t'expliquerrrr tkt tu seras un(e) pro après ça

Pourquoi elle laisse 4 résidus ?

Lorsque la glycogène phosphorylase approche d'une ramification (où une liaison $\alpha(1\rightarrow6)$ est présente), elle ne peut pas cliver cette liaison $\alpha(1\rightarrow6)$ (jusque là je te l'apprend pas, c'est le même principe que dans la glycogénogénèse où l'**enzyme branchante elle seule peut faire les ramifications $\alpha(1\rightarrow6)$**). Donc **pour dégrader ces liaisons, il y a que l'enzyme DEbranchante** qui puisse le faire, cf petit récap de qui fait quoi dans les deux voies).

	Glycogénogénèse	Glycogénolyse
Liaisons glycosidiques $\alpha(1\rightarrow4)$	Glycogénine (au départ) Glycogène synthase	Glycogène phosphorylase
Ramifications $\alpha(1\rightarrow6)$	Enzyme branchante	Enzyme débranchante

De plus, l'enzyme ne peut pas cliver les liaisons $\alpha(1\rightarrow4)$ situées **très près de la ramification**. En fait, elle s'arrête généralement 4 résidus avant la liaison $\alpha(1\rightarrow6)$, laissant une courte "queue" de 4 résidus de glucose attachés à la chaîne principale par la liaison $\alpha(1\rightarrow6)$.

Pour continuer la dégradation, l'enzyme débranchante est nécessaire. Cette enzyme a deux activités :

- **Activité transférase** : Elle transfère trois des quatre résidus glucosidiques laissés par la phosphorylase vers une autre extrémité de la chaîne de glycogène, **ce qui les rend accessibles pour la glycogène phosphorylase** (cf schéma page 5).
- **Activité $\alpha(1\rightarrow6)$ glucosidase** : Elle hydrolyse la liaison $\alpha(1\rightarrow6)$ restante, libérant ainsi le dernier résidu sous forme de glucose libre.

Conclusion :

Les 4 résidus glycosidiques ne sont pas des ramifications, mais ils sont proches de la ramification, rendant leur **clivage impossible pour la glycogène phosphorylase** seule. C'est pourquoi ces résidus nécessitent l'action de l'enzyme débranchante pour être complètement dégradés.

À retenir : La glycogène phosphorylase entraîne la libération de G1P tandis que l'enzyme débranchante est responsable de la libération de glucose (non phosphorylé) (donc celui qui est en rouge sur le schéma). +++

IV. Comparaison des GGL hépatique et musculaire

Rappel : la GGL s'effectue principalement dans le **foie** et les **muscles** puisqu'ils contiennent les stocks principaux de glycogène, mais avec des objectifs différents dans chaque tissu :

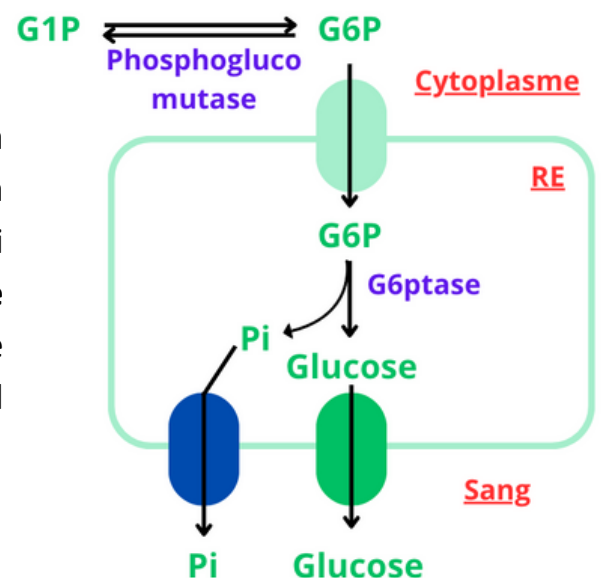
- Le **foie** effectuera la GGL pour **maintenir la glycémie** (en particulier durant les premières heures d'un jeûne) ;
- Le **muscle** la fera pour apporter l'énergie nécessaire à la **réalisation d'un travail** (par exemple les contractions).

À titre indicatif, on considère qu'il existe environ 100 g de glycogène dans le foie (ce qui représente 6 à 8% du poids du foie) contre 400 g dans le muscle (ce qui représente 1 à 2% du poids des muscles).

1. Au niveau hépatique

Dans un premier temps, il va en effet y avoir la **phosphorylase** qui va cliver les **liaisons $\alpha(1 \rightarrow 4)$** et libérer des molécules de **G1P** (*on se souvient c'est par phosphorolyse et non pas phosphorylation*). Puis on aura l'**enzyme débranchante** qui va d'abord transférer les trois résidus de glucose (c'est l'activité **transférase**), avant de cliver la liaison $\alpha(1 \rightarrow 6)$ (il s'agit de l'activité $\alpha(1 \rightarrow 6)$ **glucosidase** (*-ase pour couper ; glucosid pour glucose --> glucosidase = couper le glucose*)) pour libérer du glucose (*donc enzyme branchante = double activité --> transférase et glucosidase = enzyme bifonctionnelle*).

Le **G1P** subira un réarrangement catalysé par la **phosphoglucomutase** : le groupement phosphate sera alors transféré du carbone 1 au carbone 6, ce qui donnera du **G6P**. Ce G6P est ensuite **déphosphorylé** par la **glucose-6-phosphatase** pour donner du glucose qui sera libéré dans la circulation sanguine, car sinon il reste coincé dans la cellule.



Intéressons-nous de plus près à la glucose-6-phosphatase : il s'agit d'une enzyme située **dans le réticulum endoplasmique (RE)**, ce qui fait que la GGL s'effectue en réalité dans deux compartiments cellulaires que sont **le cytoplasme et le RE**.

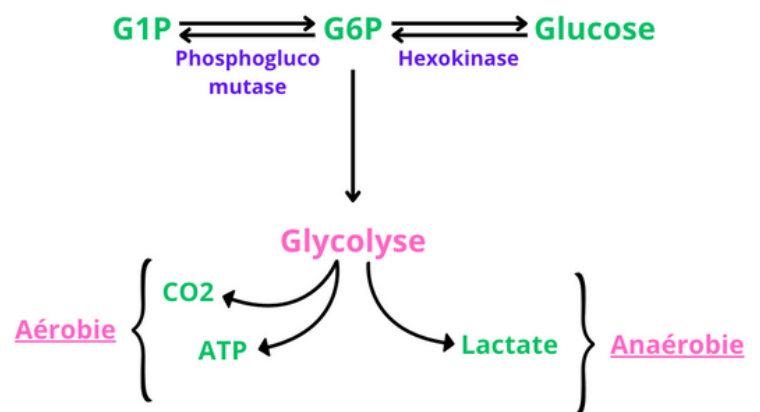
Ainsi, le G6P obtenu à partir du G1P sera transporté vers l'intérieur du RE grâce à un transporteur de G6P spécifique, situé sur la membrane du RE. Le G6P sera ensuite déphosphorylé par la glucose-6-phosphatase et donnera du glucose et du Pi qui sortiront du RE via des transporteurs respectifs pour chaque molécule (*voir le schéma réalisé par mes soins à la page juste au dessus*).

Le Pi pourra être réutilisé dans des voies métaboliques (dont la GGL à nouveau), alors que le glucose sortira de l'hépatocyte pour être ensuite transporté dans le sang vers les autres tissus. Vous verrez dans un autre cours qu'il existe un mécanisme de régulation qui empêchera le glucose d'être immédiatement rephosphorylé dans ces conditions *but one thing at a time*.

2. Au niveau musculaire

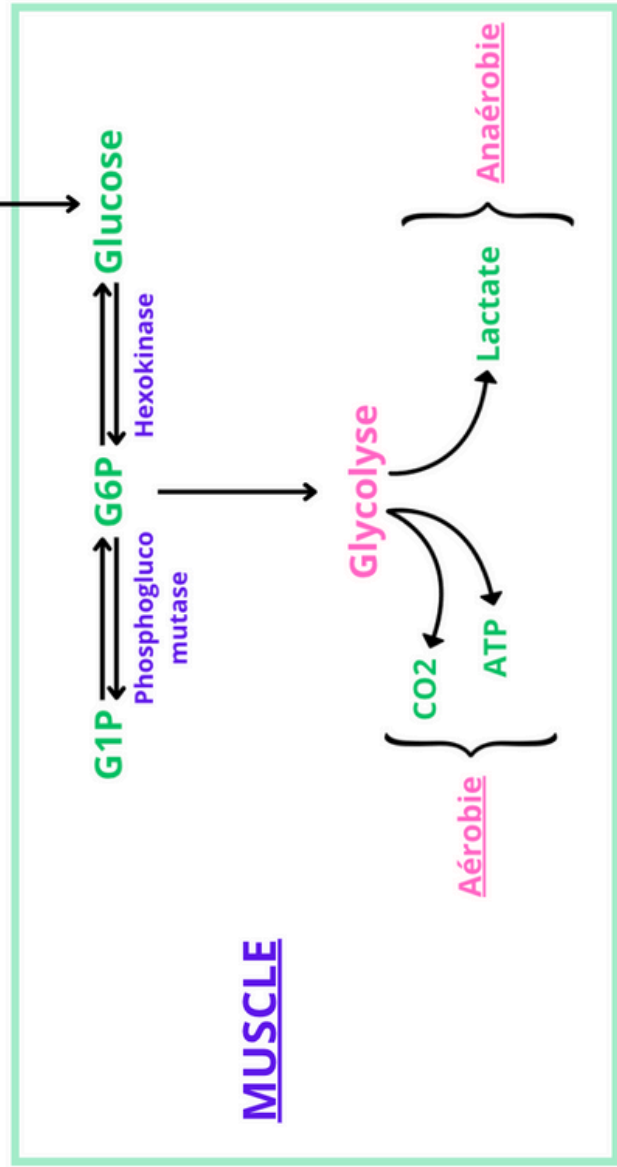
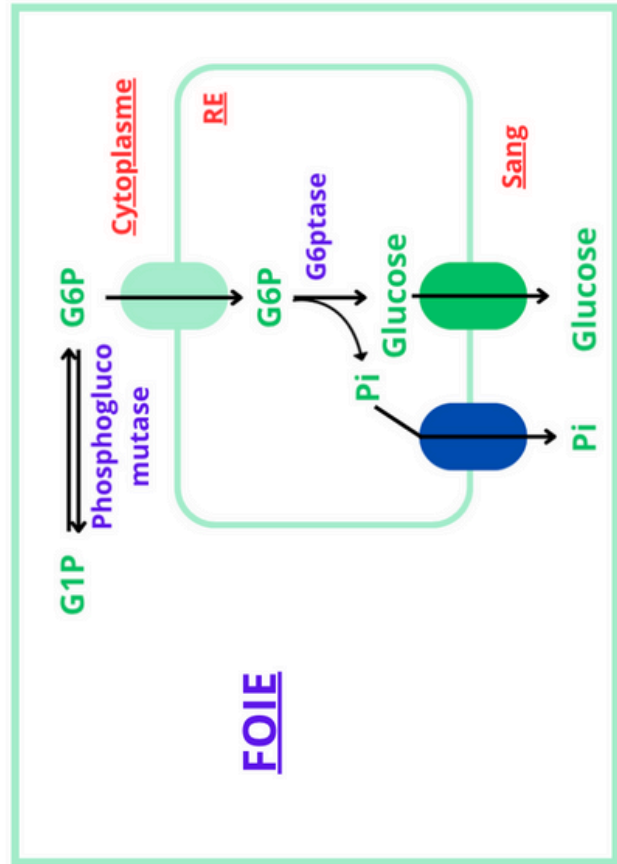
le glycogène sera également dégradé comme vu précédemment, sauf qu'ici **le glucose ne sera pas libéré dans le sang**, mais utilisé directement par le muscle pour produire de l'énergie.

Par conséquent, le G6P obtenu n'est pas déphosphorylé mais il rejoint la glycolyse pour être dégradé et produire de l'**ATP**, du **CO₂** en **condition aérobie** ou du **lactate** en **condition anaérobie**. Quant au glucose obtenu par l'activité $\alpha(1\rightarrow6)$ glucosidase, il sera phosphorylé pour obtenir du G6P qui rejoindra également la glycolyse.





GLYCOGÉNOLYSE



*Allez c'est fini je vous embête pas plus longtemps pour aujourd'hui (bon vous voyez la métabo glucidique c'est pas si terrible que ça, c'est fun la bioch quand on commence à faire des liens)
On peut passer aux dédiiiiis :*

Déjà dédi à toi d'avoir fini ce cours, je sais que ça commence à être difficile, fixe toi des objectifs sur le court terme pour que les journées soient plus digestes, et si ça va pas n'hésites pas à contacter tes parrain/marraine ou même nous les tuteurs <3

Dédi à Emma qui est entrain de faire à manger à côté de moi, meilleure coloc (vrmt elle est incr)

Dédi à Julien, tu vas voir les TP grenouille de las2 c'est presque fun, la photosynthèse... aussi... prépare toi à devenir botaniste avant ton passage en P2

Dédi à Marie-Lou, j'adore écouter tes vocaux, que ce soit sur le fait que tu ailles faire des QCMs ou que tu ailles passer le balai lol

Dédi à Lucas, défonces moi cette P1 faut pas qu'elle te fasse peur, t'es pas ici pour rien

Enfin le plus drôle et le plus honteux pour la fin : Parlons de l'inauguration de ma P2 très atypique qui vaut le coup d'être mise à la lumière du jour parce que c'était très drôle en faisant un malaise le JOUR de la rentrée parce que telle une faible il faisait 40000 degrés dans l'amphi et j'avais pas mangé le matin (note à moi même de plus faire ça jpp). Donc grosse dédi à l'externe qui s'est trouvé au mauvais moment au mauvais endroit (et heureusement pour moi mdr) en me croisant dans le couloir juste avant que je tombe et qui a eu la gentillesse de rester avec moi jusqu'à ce que je tienne debout à nouveau ptdrr

Et du coup dans la foulée big dédi à votre tuteur de microbio Enzo qui a inauguré sa P2 de la même manière 30mn avant moi, c'est catastrophique on est irrécupérables

Bisous les zouzous, n'hésitez pas à la moindre question, je vous envoie tout mon soutien ❤️

