

Figure 1 : Expérience d'hydrolyse de l'amidon en maltose
(in Dunod)

		Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4	Tube 5
Contenu		Empois d'amidon	Empois d'amidon	Empois d'amidon	Empois d'amidon	Cellulose
Ajout en faible quantité		-	Salive	HCl 100°C	Salive bouillie	Salive
Tests au temps initial	Liquueur de Fehling	0	0	0	0	Les tests caractéristiques révèlent l'absence d'hydrolyse
	Lugol	+	+	+	+	
Tests au temps 2h	Liquueur de Fehling	0	+	+	0	
	Lugol	+	0	0	+	

Figure 2 : Présentation de l'enthalpie libre G

L'enthalpie libre G (ou énergie de Gibbs) est une **fonction d'état thermodynamique**, fonction de la température, de la pression et de l'avancement qui caractérise une transformation chimique du système.

Dans les systèmes biologiques, température et pression sont constantes ; G ne dépend plus que de l'avancement de la réaction. G est donc adapté à la description des réactions du métabolisme.

Au cours d'une réaction, on étudie les **variations d'enthalpie libre en faisant la dérivée partielle de G par rapport à l'avancement de la réaction = $\Delta_r G$** .

Rq : cette dérivée partielle est notée $\Delta_r G$ en chimie et souvent ΔG en biologie pour simplifier les écritures.

$\Delta_r G$ représente l'**enthalpie libre de réaction réelle**, c'est-à-dire dans les conditions cellulaires.

$\Delta_r G$ dépend des concentrations réelles des espèces chimiques : $A + B \rightarrow C + D$

$$\Delta_r G = \Delta_r G^{\circ} + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]} = \Delta_r G^{\circ} + RT \ln \left(\frac{[C][D]}{[A][B]} \right)$$

A l'équilibre, $\Delta_r G = 0$ donc $\Delta_r G^{\circ} = -RT \ln \left(\frac{[C]_{eq}[D]_{eq}}{[A]_{eq}[B]_{eq}} \right) = -RT \ln K^{\circ}$ avec K° constante d'équilibre de la réaction.

$\Delta_r G^{\circ}$ = enthalpie libre de réaction standard, i.e. température de 298K (25°C), concentrations initiales des réactifs et des produits de 1 mol.L⁻¹, pH = 7, (pression de 10⁵Pa).

$\Delta_r G^{\circ}$ et $\Delta_r G$ s'expriment en J.mol⁻¹.

Signification de $\Delta_r G$:

$\Delta_r G$ représente la **quantité maximale d'énergie** qui peut être obtenue d'une transformation ou qui est nécessaire à une transformation (libération d'énergie : exergonique ; besoin d'énergie : endergonique) et renseigne ainsi sur le sens dans lequel la réaction est **favorisée / spontanée** :

Soit une réaction $A + B \leftrightarrow C + D$:

- $\Delta_r G < 0$: réaction $A + B \rightarrow C + D$ **exergonique** et **favorisée / spontanée** dans ce sens
- $\Delta_r G > 0$: réaction $A + B \rightarrow C + D$ **endergonique** et **non favorisée / non spontanée** dans ce sens
- $\Delta_r G \sim 0$ (et potentiel G minimum) : **réaction à l'équilibre** (pas de réaction apparente).

Signification de $\Delta_r G^\circ$:

$\Delta_r G^\circ$ est associée à K° ; elle permet de comparer des réactions et d'avoir une première idée sur le déroulement de la réaction, notamment sur le caractère **réversible** ou **irréversible** d'une réaction :

- $\Delta_r G^\circ$ proche de 0 : de faibles variations de [S] et [P] peuvent faire changer le sens de la réaction => la réaction est donc **réversible**
- $\Delta_r G^\circ$ très différent de 0 : la réaction est éloignée de son équilibre donc **irréversible**.

Rq : $\Delta_r G$ et $\Delta_r G^\circ$ peuvent être très différents selon les conditions de la réaction (concentrations en substrats et produits). Une réaction dont le $\Delta_r G^\circ$ est faiblement positif peut présenter un $\Delta_r G$ négatif et avoir lieu quand même spontanément.

Figure 3 : Réaction catalysée par la triose phosphate isomérase

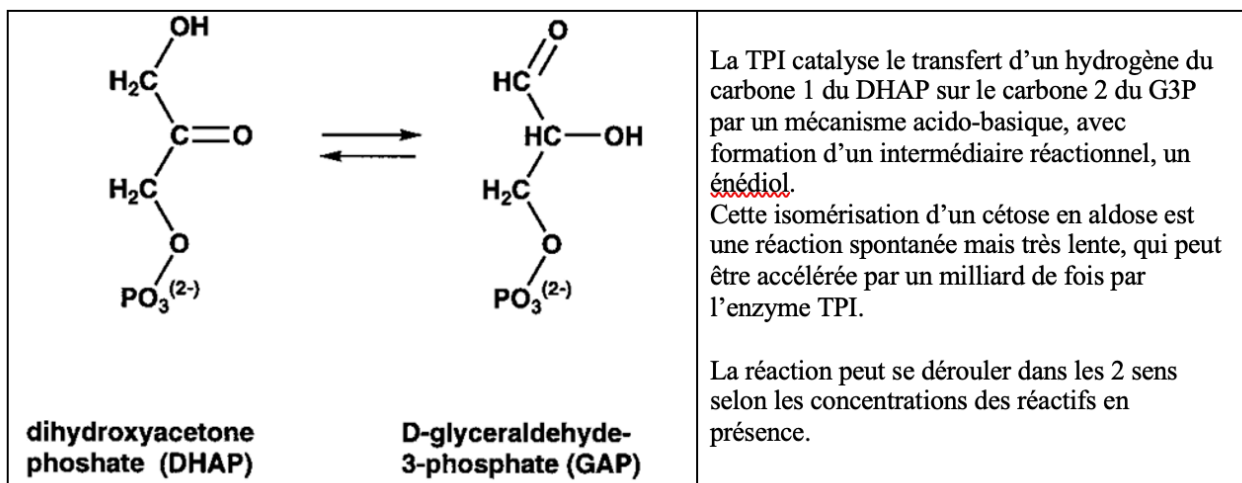


Figure 4 : Structure moléculaire de la triose phosphate isomérase (Dunod 2021)

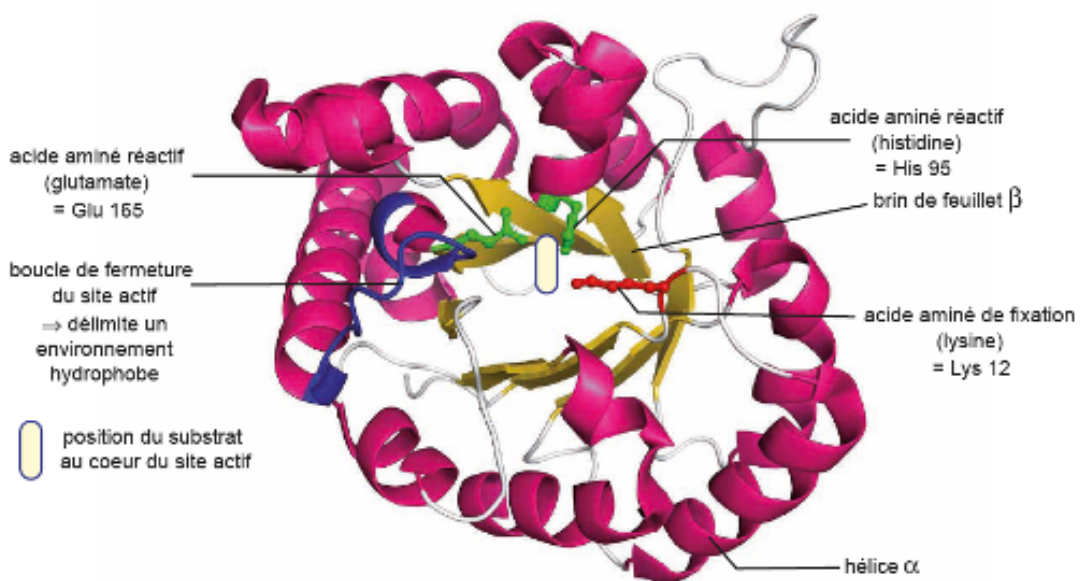


Figure 5 : Représentation schématique de la triose phosphate isomérase (Dunod 2021)

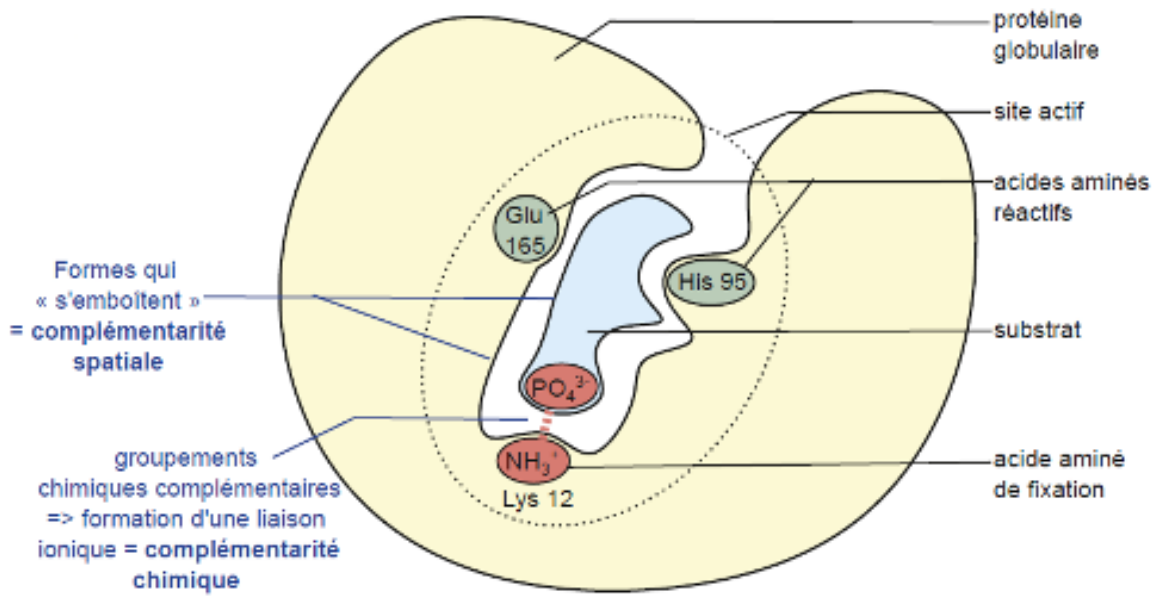
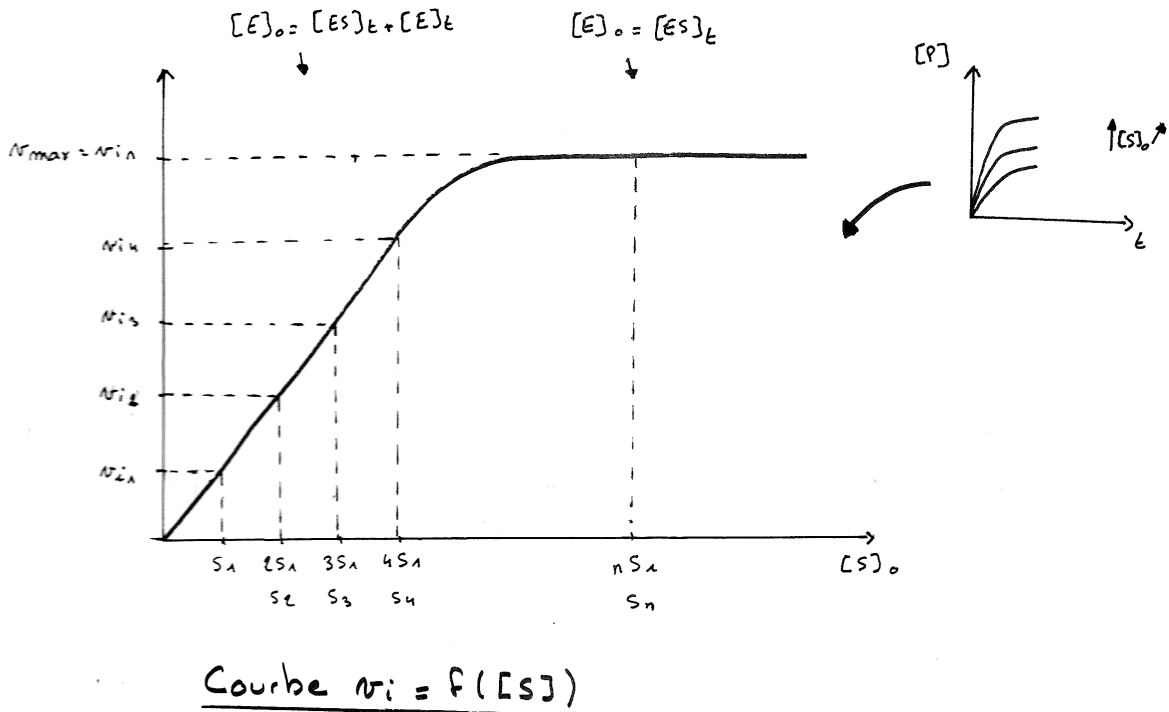


Figure 6 : effet de la concentration initiale en substrat sur la vitesse initiale sur l'activité d'une enzyme michaelienne



**Figure 7 : Cinétique hyperbolique d'une enzyme michaélienne
comme la triose phosphate isomérase**
(L Geray, BCPST Thiers)

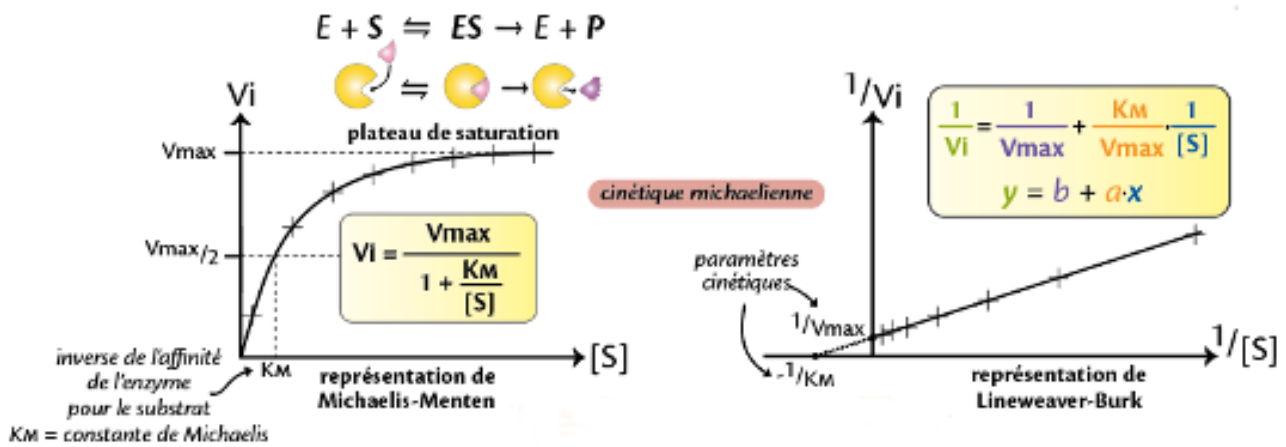
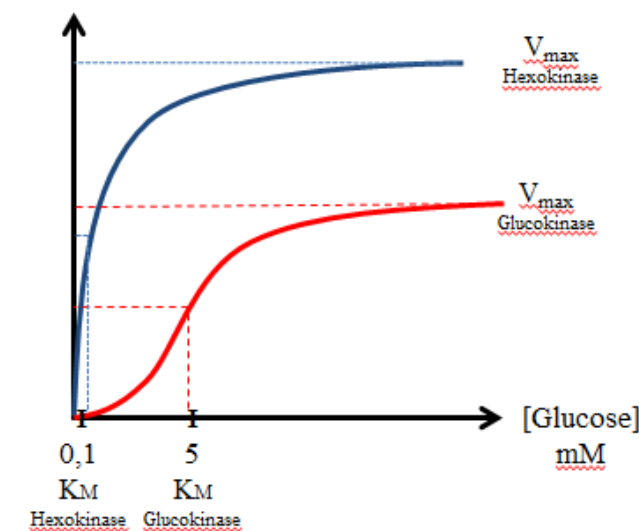


Figure 8 : Cinétique de l'hexokinase et de la glucokinase



La glucokinase se trouve dans les cellules hépatiques et β pancréatiques, elle possède un $K_M = 5 \text{ mM}$, tandis que l'hexokinase est une enzyme ubiquiste, présente dans tous les autres types cellulaires, son $K_M = 0,1 \text{ mM}$. L'affinité de l'hexokinase pour le glucose est donc bien supérieure à celle de la glucokinase.

Lorsque la concentration en glucose dans le sang est faible, la glucokinase hépatique est très peu active, le foie n'entre pas en compétition avec les autres tissus pour métaboliser les faibles quantités de glucose sanguin disponible. Dans les autres cellules, au contraire, à ces faibles concentrations, l'hexokinase est très active, le glucose prélevé est phosphorylé (piégé dans la cellule) et utilisé pour les besoins énergétiques de la cellule.

Par contre après un repas, la concentration en glucose dans le sang augmente. Les hépatocytes, grâce à la glucokinase, phosphorylent le glucose et le stockent sous forme de glycogène faisant par là baisser la glycémie. Dans les autres cellules, la glycolyse est régulée par le G6P.

Dans cet exemple, la différence d'affinité entre ces deux enzymes commande la destination et le devenir d'un substrat commun.

Figure 9 : les glycogène phosphorylases
(in Segarra et al., Ellipse)

Les glycogène phosphorylases sont des enzymes qui catalysent la première réaction de la **glycogénolyse** dans le cytoplasme des **cellules hépatiques** ou **musculaires** striées squelettiques. Le glucose-1-phosphate (G1P) libéré est ensuite isomérisé en glucose-6-phosphate (G6P). Dans la cellule **musculaire**, le G6P entre dans la **glycolyse** et permet la régénération d'ATP utilisé dans la contraction des myofilaments. Dans la cellule **hépatique**, le **G6P** est hydrolysé en glucose, puis **exporté**. Le glucose plasmatique participe au maintien de la glycémie et sert de métabolite pour les autres cellules de l'organisme.

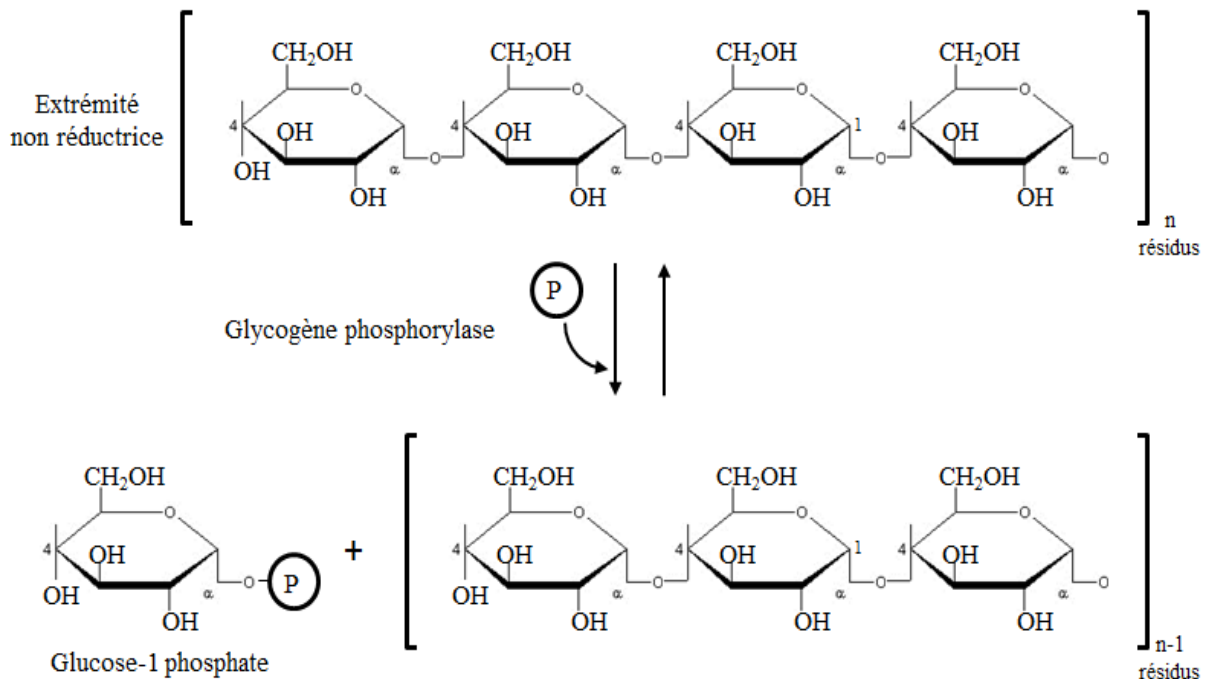
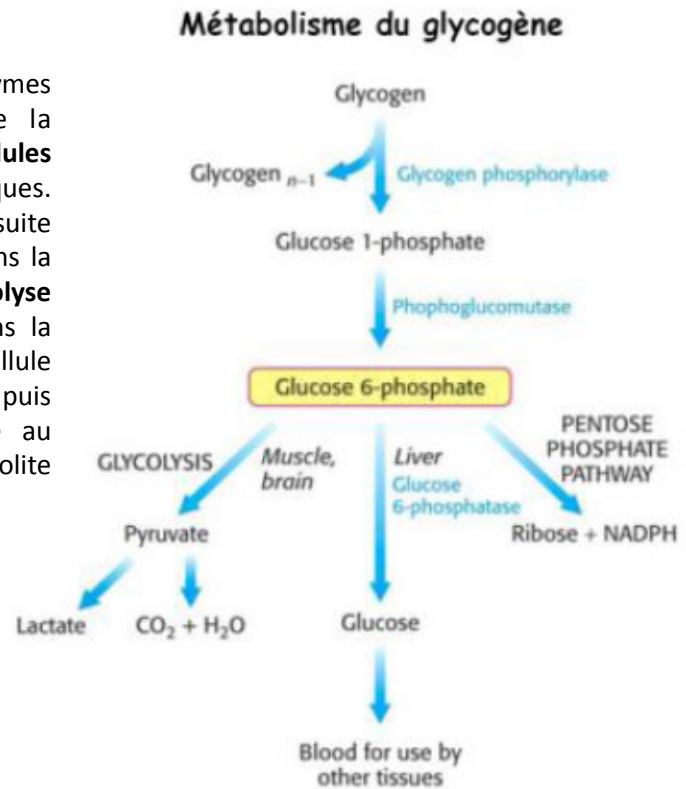
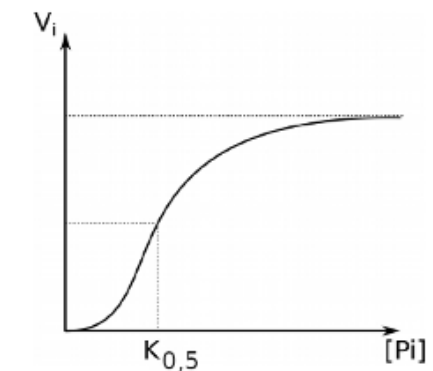


Figure 10 : cinétique de la glycogène phosphorylase et structure IV



Ces enzymes possèdent une **structure IV** : les enzymes **musculaires** possèdent **4 sous unités**, les enzymes hépatiques en possèdent 2 (figure ci-dessous).

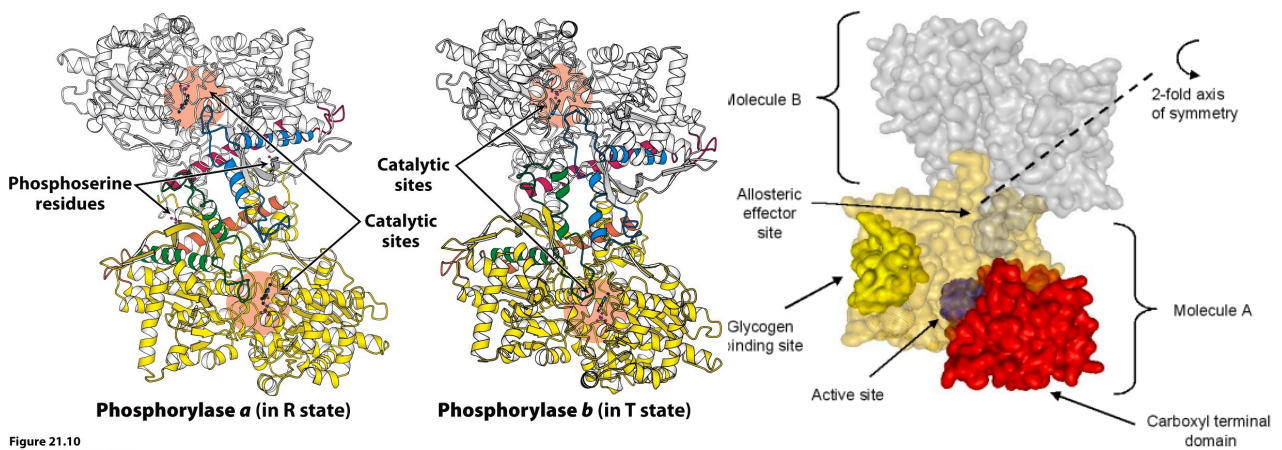


Figure 21.10
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

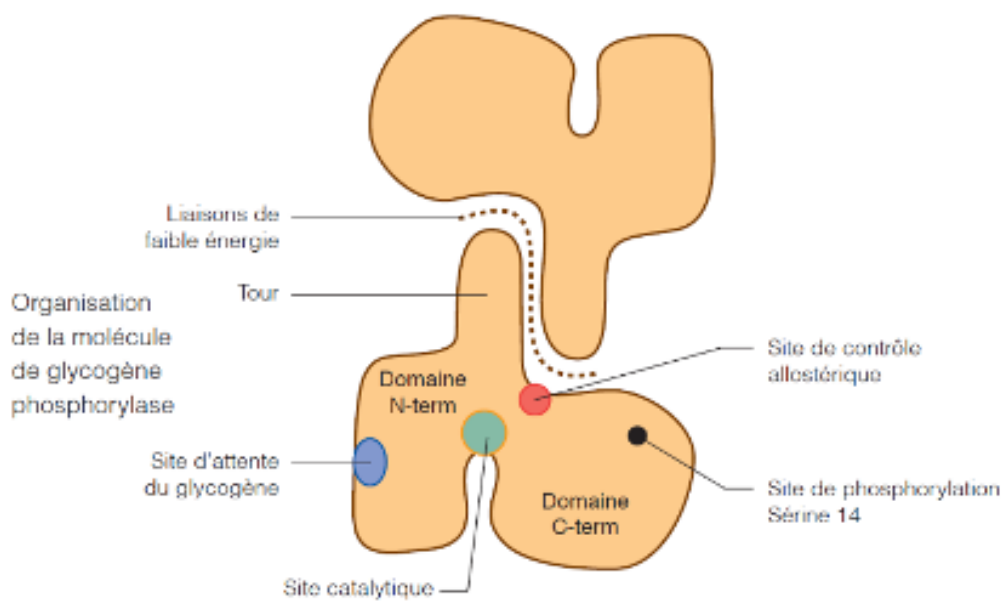
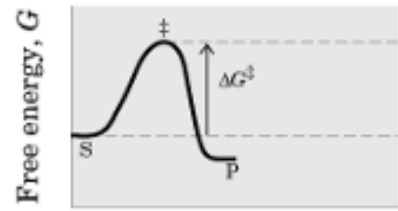
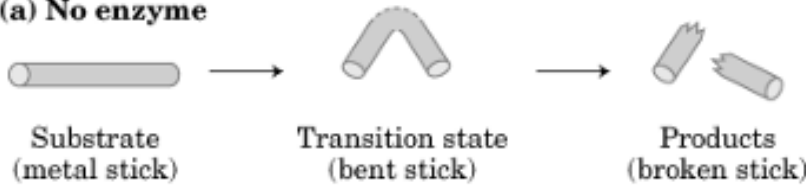
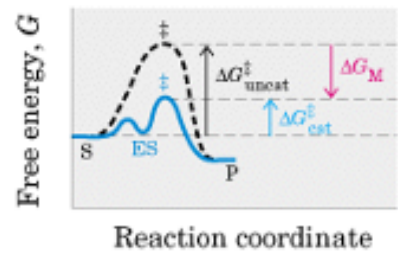
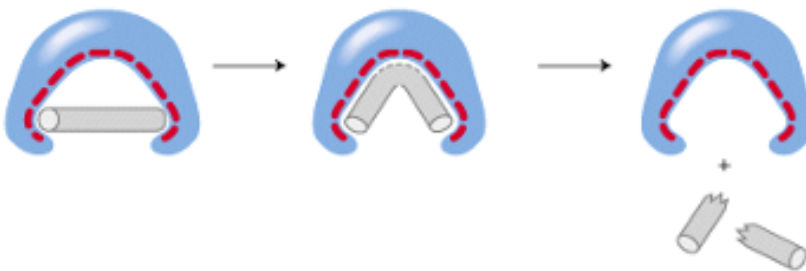


Figure 11 : Modification du chemin réactionnel par les enzymes

(a) No enzyme



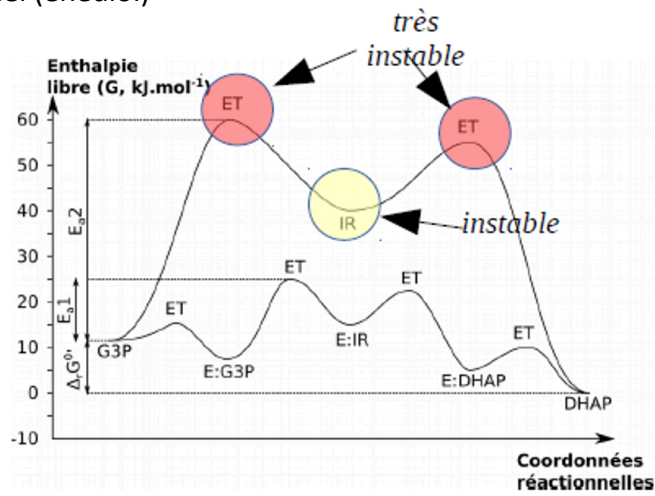
(c) Enzyme complementary to transition state



Modification du chemin réactionnel par la triose phosphate isomérase

IR = intermédiaire réactionnel (énédiol)

Sans enzyme



Avec enzyme

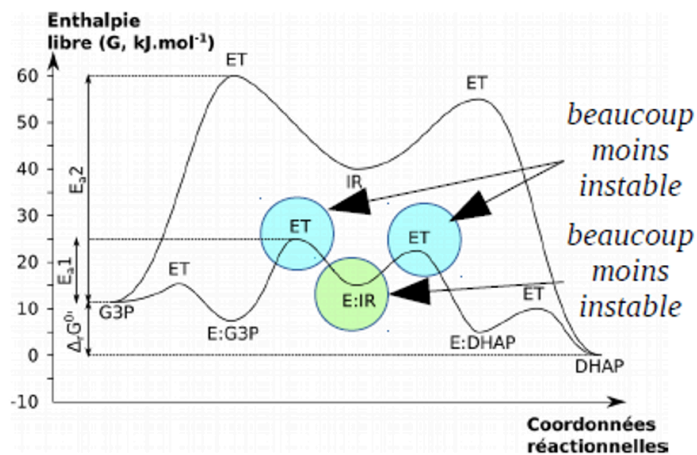


Figure 12 : L'hexokinase, une enzyme michaelienne à structure tertiaire

1. Réaction catalysée

L'hexokinase est une enzyme **michaelienne** (la courbe $v_i = f([\text{glucose}])$ est une **hyperbole**) : elle est formée d'une seule chaîne polypeptidique formant deux domaines reliés par une hélice alpha (figure 1) :

- C^{ter} = domaine catalytique
- N^{ter} : domaine régulateur

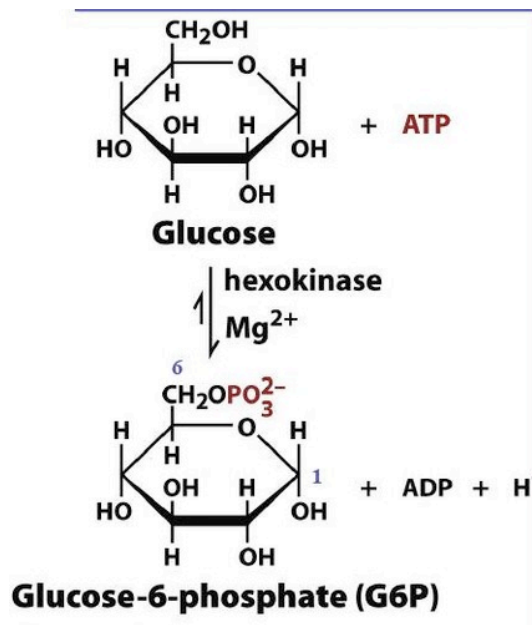
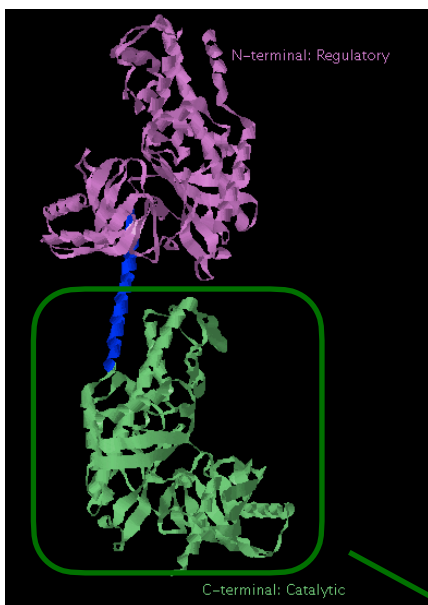
L'**hexokinase** se trouve dans toutes les cellules qui consomment du glucose : elle catalyse le transfert du phosphate terminal d'ATP sur une molécule de glucose (fig.2) :



Elle permet ainsi la formation du G6-P, un carrefour métabolique qui est le précurseur de 3 voies métaboliques : la glycolyse, la voie des pentoses phosphates et la synthèse de glycogène = glycogénogenèse.

Cette enzyme présente une forte affinité pour le glucose : $K_M = 0,05 \text{ mM}$.

Différentes hexokinases existent chez l'homme : elles sont exprimées dans des tissus spécifiques. Nous nous intéressons ici à l'HK1, exprimée dans les hématies et le cerveau.

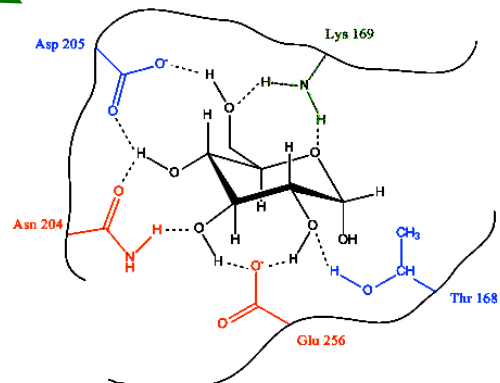


2. Site actif

Le site actif stabilise le glucose au niveau du **site de fixation**. Cette stabilisation met en jeu 9 liaisons hydrogène.

5 acides aminés interviennent dans la formation des liaisons H : la Thréonine 168 (Thr), la Lysine 169 (Lys), l'Asparagine 204 (Asn), l'Aspartate 205 (Asp) et le Glutamate 256 (Glu).

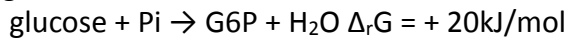
Un acide aminé, l'Aspartate 205 situé dans le site actif, est impliqué dans le **mécanisme réactionnel**.



3. Mécanisme réactionnel

Couplage énergétique

L'hexokinase catalyse la première réaction de la glycolyse = réaction de phosphorylation du glucose sur le carbone 6 :



=> réaction endergonique non spontanée

Comment une réaction non spontanée peut-elle être catalysée ?

Cette réaction est couplée avec l'hydrolyse de l'ATP : $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i \quad \Delta_r G' = - 50 \text{kJ/mol}$ => réaction exergonique spontanée

Réaction globale : **Glucose + ATP → G6P + ADP**

- $\Sigma \Delta_r G = -30 \text{ kJ/mol}$ => couplage thermodynamique possible.
- Intermédiaire commun : P_i
- Couplage assuré par l'enzyme : rapprochement du glucose et de l'ATP au sein du site actif (poche hydrophobe) par ajustement induit

Pourquoi l'hexokinase catalyse-t-elle le transfert d'un groupement phosphoryle de l'ATP au glucose pour donner du G6P et non à l'eau pour donner de l'ADP + P_i ?

La molécule d'eau est certainement bien assez petite pour pouvoir s'insérer dans le site enzymatique impliqué dans la liaison du groupement phosphoryle. De plus, le transfert du groupement phosphoryle de l'ATP à l'eau est plus exergonique que le transfert au glucose.

Malgré cela, l'hexokinase catalyse le transfert du groupement phosphoryle sur le glucose à une vitesse 40.000 fois supérieure à celle du transfert du groupement phosphoryle sur l'eau.

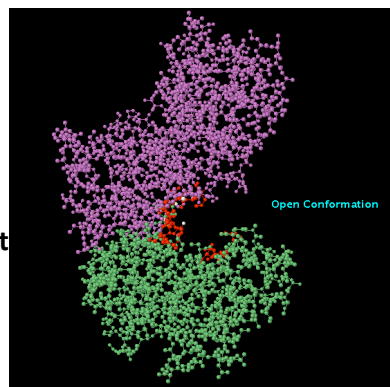
Cela s'explique par le fait que le glucose induit un **changement conformationnel** important de la région C^{ter} de l'hexokinase ou **adaptation induite (figure 4)**. Les deux lobes entre lesquels le site actif forme une sorte de poche, pivote l'un vers l'autre, englobant ainsi le glucose. Ce mouvement amène l'ATP tout près du groupement hydroxyle porté par le C₆ du glucose tout en chassant l'eau du site actif.

Adaptation induite

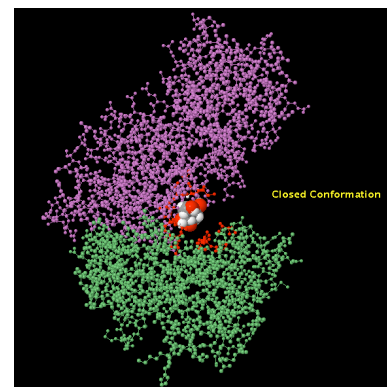
A : sans glucose fixé

B : glucose fixé sur le site actif

Seule la région catalytique est présentée



conformation ouverte



conformation fermée

(<http://www3.interscience.wiley.com>)

Figure 13 : Structure du site actif de la TPI et mécanisme catalytique
(Dantu et Groenhof, 2018)

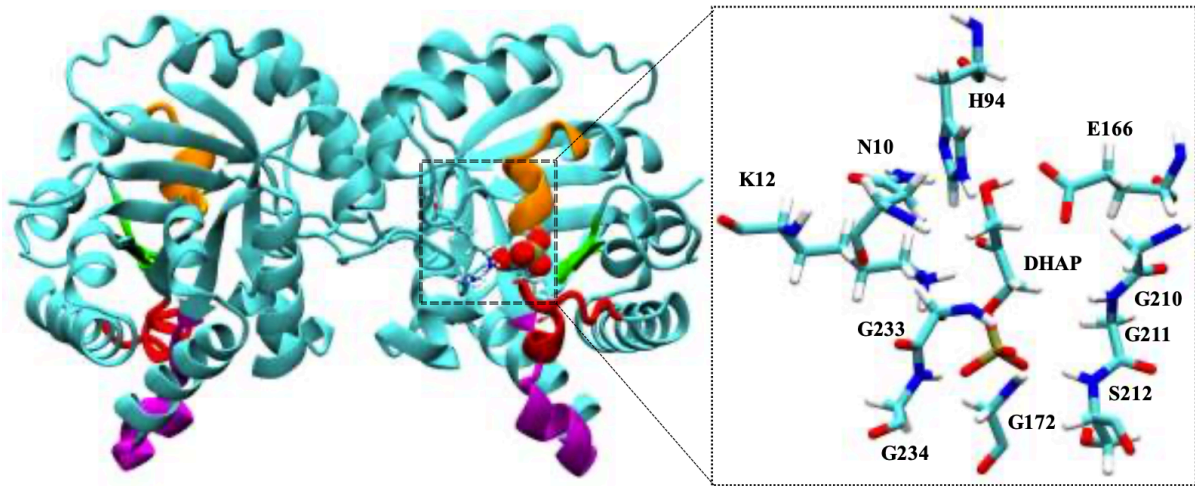
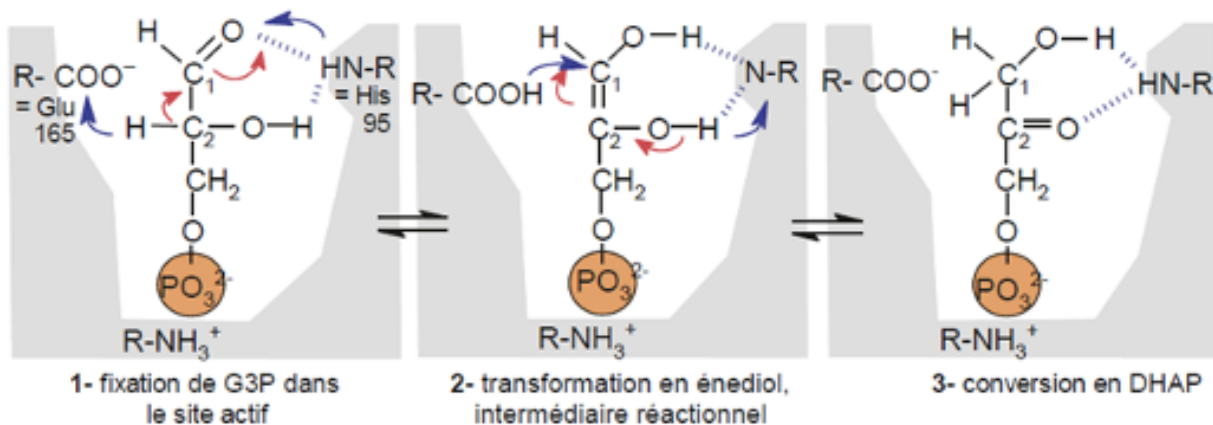


Figure 1: Structure of TIM dimer with DHAP in the active site. Loop-6 (red), loop-7 (green) and loop-8 (orange) envelope the active site. Loop-5 (purple) interacts with N-terminus residues of loop-6. In inset residues of the active site which are highly conserved.

The **active site** of TIM is enveloped by three distinct loops. **Residues H94, E166** are the proposed **catalytic residues (= SITE CATALYTIQUE)** involved in the proton shuttling between C1 and C2 carbon atoms of the substrates. **G172 (loop-6), S212 (loop-7), G233 and G234 (loop-8)** provide **hydrogen bonds** to the phosphate moiety of the substrate and **stabilize it = SITE DE FIXATION**.

Mécanisme catalytique de la triose phosphate isomérase



Les flèches bleues désignent les transferts de protons, les flèches rouges les transferts d'électrons, les pointillés bleus les liaisons H. la partie protéique du site actif est en grisé.

Ajustement induit de la triose phosphate isomérase

(in Rozovsky et Dermott, 2001)

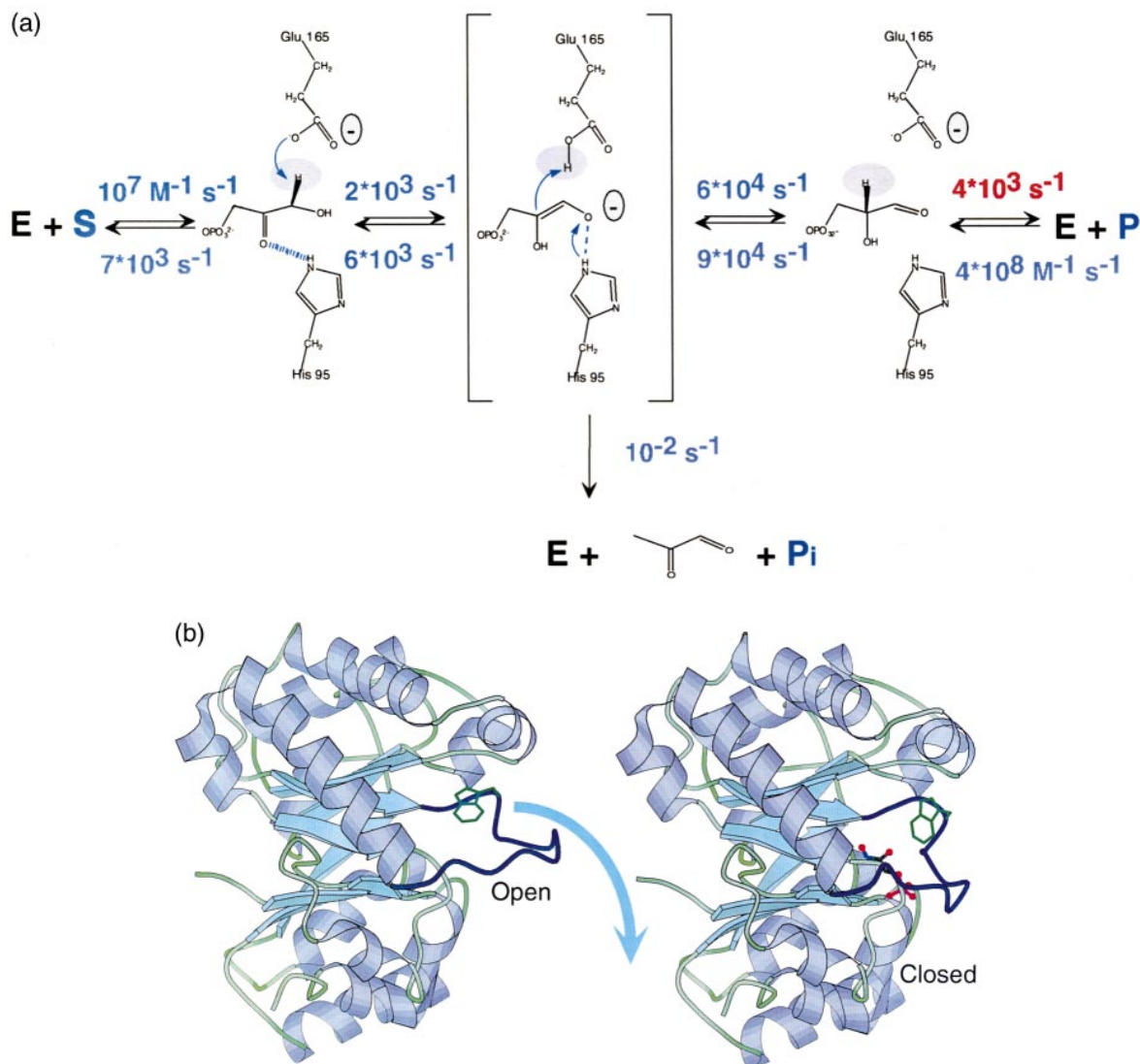


Figure 1. (a) Proposed reaction mechanism and rates constants associated with the chemical steps for the chicken Triosephosphate isomerase as measured by Alberty, Knowles and coworkers (Alberty & Knowles, 1976b). Dihydroxyacetone phosphate (DHAP) and D-glyceraldehyde 3-phosphate (GAP) are made in equal amounts by aldolase; during resting physiology TIM must convert DHAP to GAP for optimal metabolic efficiency to prevent accumulation of DHAP. The rate-limiting step in this direction, shown in red, is associated with either release of the product or a slow conformational change preceding it. (b) X-ray structures indicate substantial motion during binding and release. Loop 6 moves as a rigid entity and some residues are displaced by as much as 10 Å. Yeast Triosephosphate isomerase is shown in the unligated state (PDB entry 1YPI (Lolis *et al.*, 1990)) and in the presence of a transition state analogue phosphoglycolhydroxamate (PDB entry 7TIM (Davenport *et al.*, 1991)). The N-terminal hinge tryptophan is used as a reporter in this study. Trp168 is rotated from its position in the unligated enzyme, breaking its aromatic packing interactions with N-hinge tyrosine and proline residues, to lie above the loop plane. The excursion angles for the ring deuterons are 11, 32, 39, 50 and 55°. Graphical representations were prepared with the program MOLSCRIPT (Kraulis, 1991).

Figure 14 : Schéma bilan sur le site actif

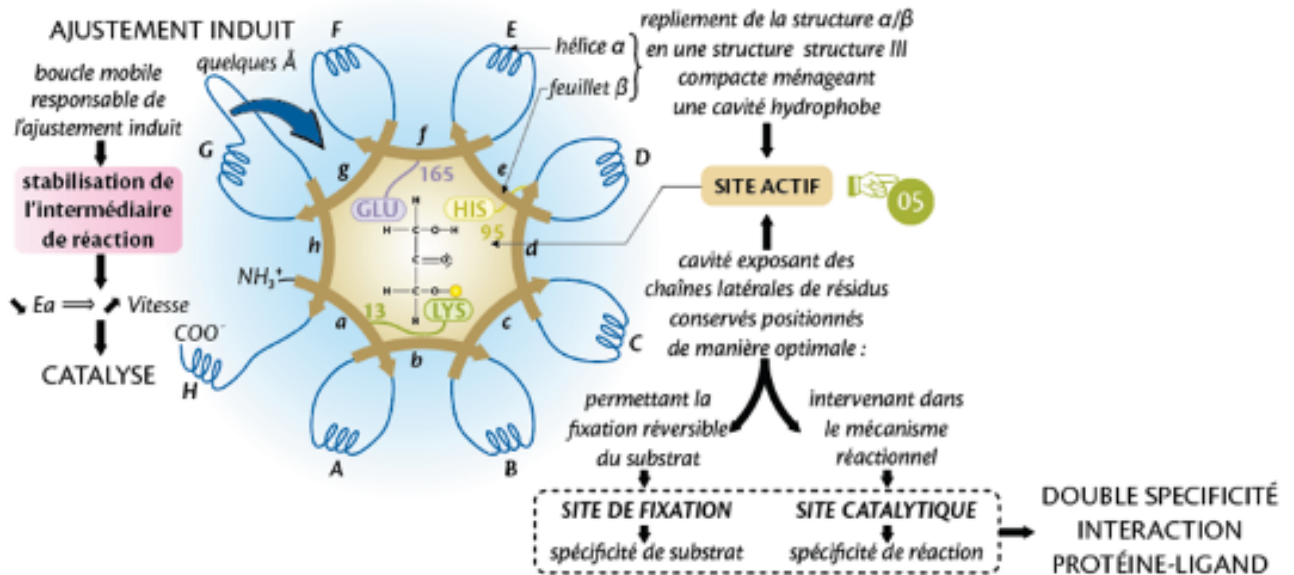
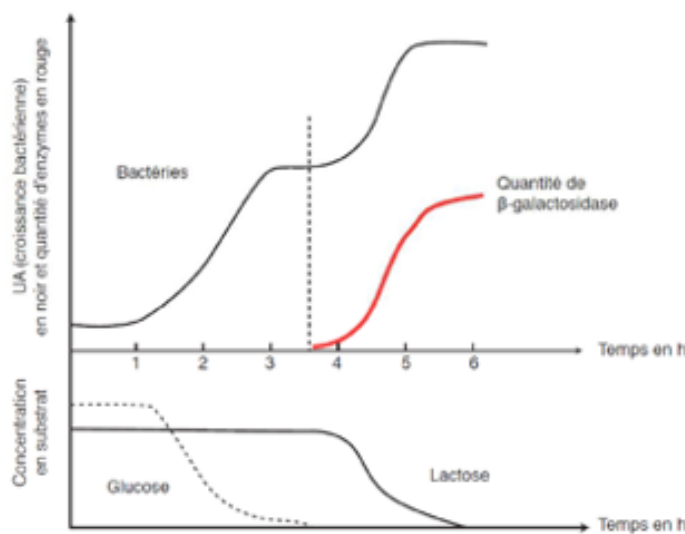


Figure 15 : Contrôle de l'expression génétique de la galactosidase chez les bactéries (opéron lactose)
 (in Segarra et al., Ellipses)

Les bactéries utilisent des glucides comme nutriments, comme le glucose ou le lactose. Des protéines spécifiques permettent l'utilisation du lactose comme nutriment : perméase au lactose permettant l'entrée de lactose dans la bactérie et β galactosidase permettant le clivage du lactose en glucose et galactose.

Des bactéries sont cultivées sur glucose, puis lorsque le glucose est épuisé du lactose est ajouté. Le lactose est ensuite épuisé. La quantité de β -galactosidase est mesurée.



La croissance bactérienne est suivie par spectrophotométrie (UA=unité d'absorbance) en fonction du temps exprimé en heures. En parallèle sont évaluées les concentrations en glucose et lactose.

Figure 16 : Effet de la température et du pH sur la vitesse initiale d'une réaction chimique catalysée par une enzyme.

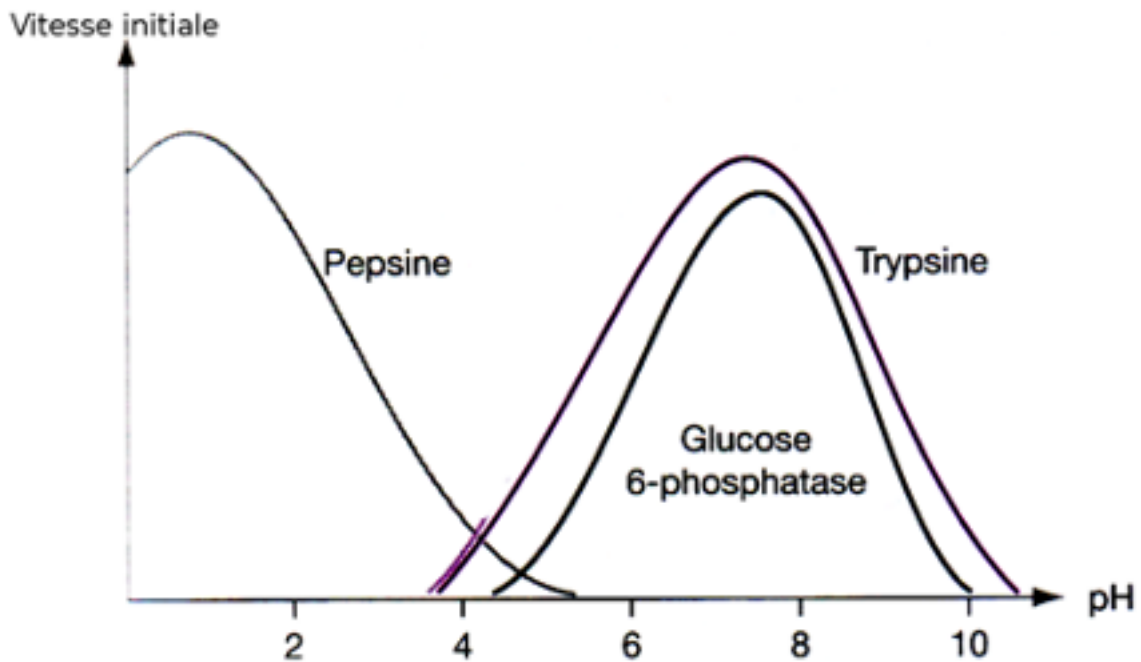
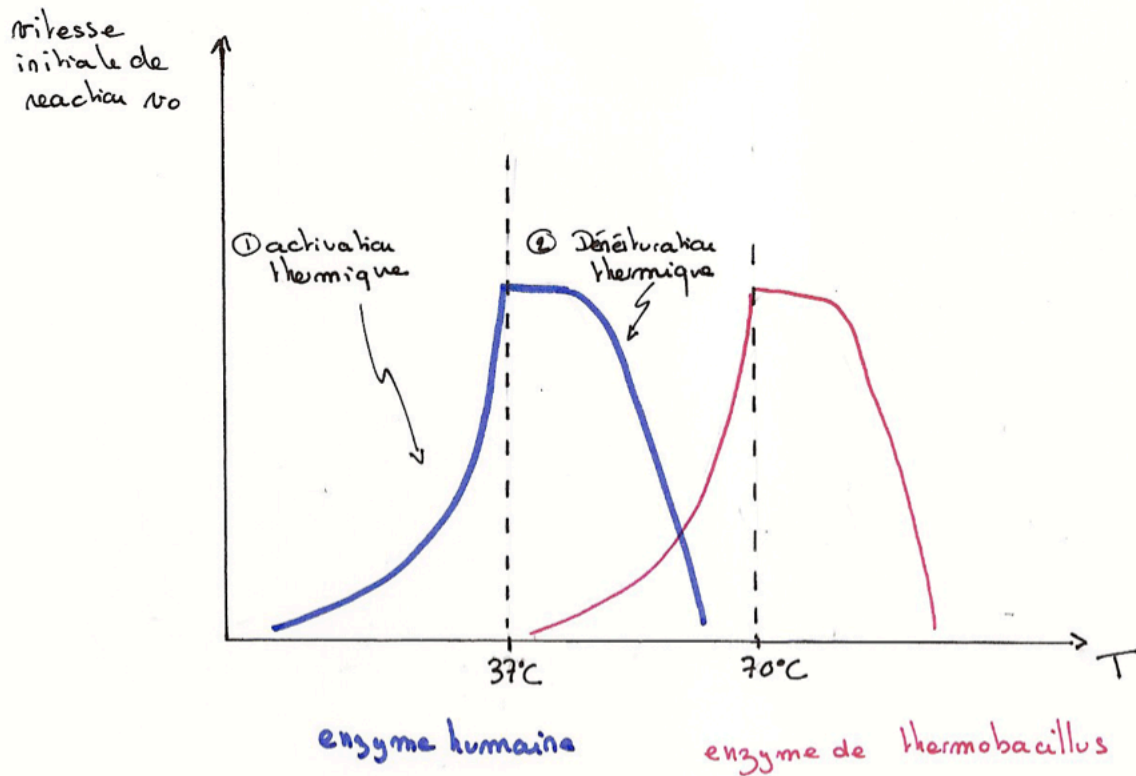


Figure 17 : Inhibition compétitive et non compétitive (enzyme michaélienne)

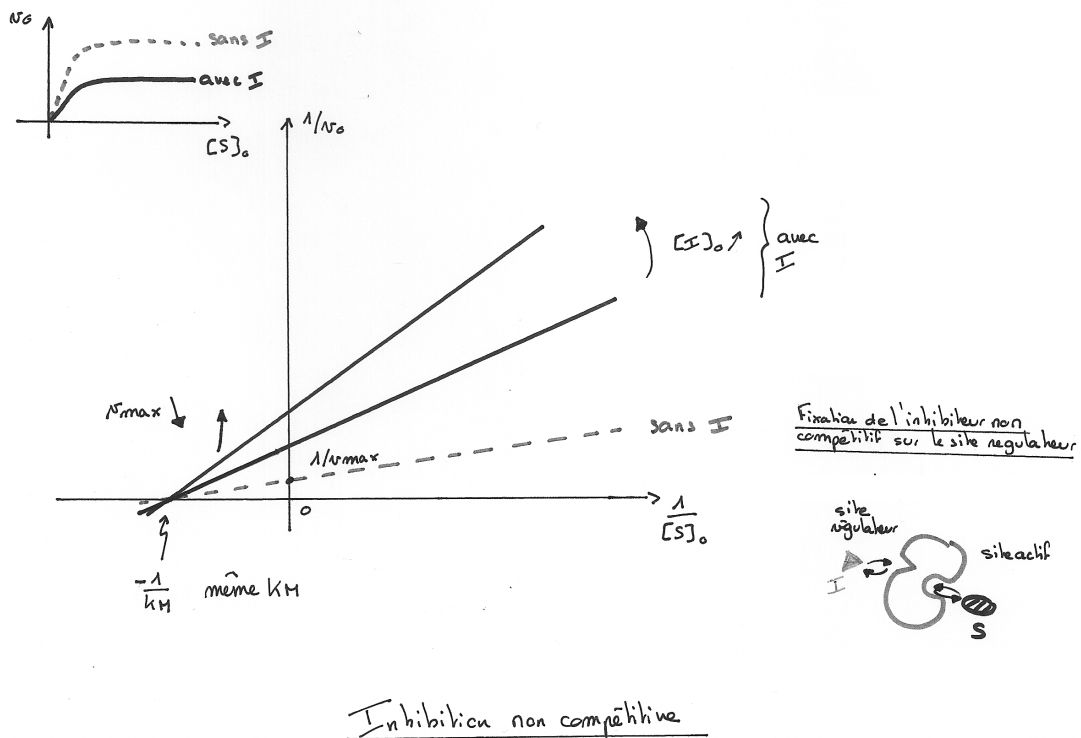
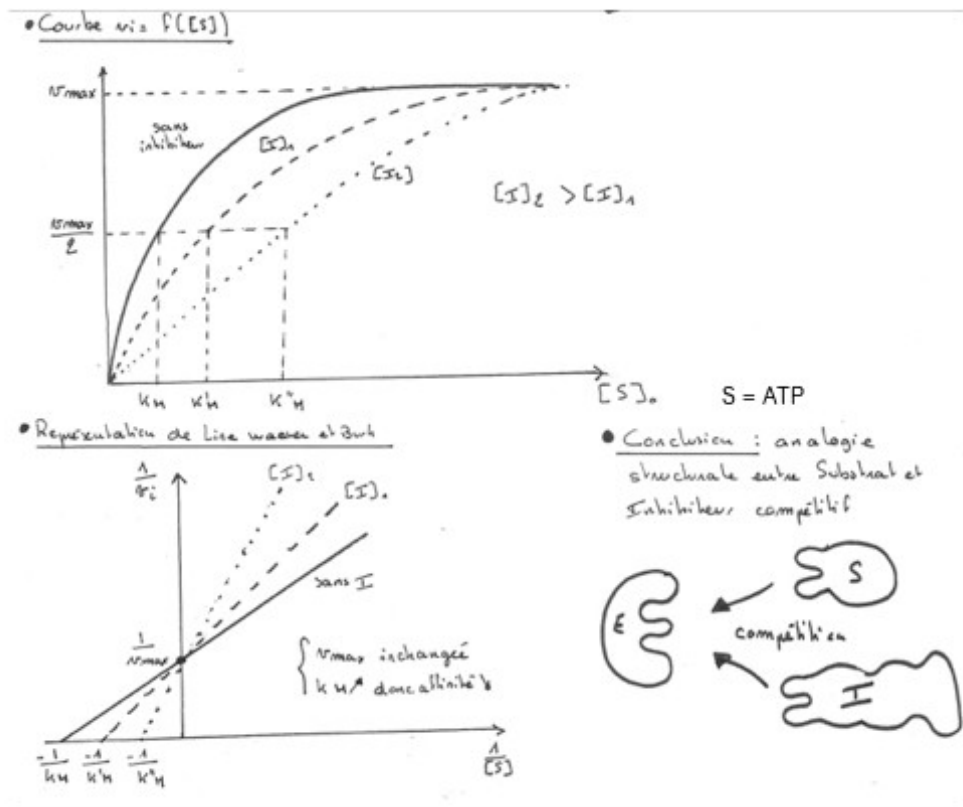


Figure 18 : Régulation de la triose phosphate isomérase par le PEP
(Gruning 2014)

Le phosphoénolpyruvate (PEP), un intermédiaire de la glycolyse, peut se lier dans le site actif de la triose phosphate isomérase du fait d'une forte ressemblance structurale avec le substrat DHAP de la triose phosphate isomérase.

- a. : distances (en Angströms) et liaisons faibles entre le substrat DHAP et les acides aminés du site actif
- b. : distances (en Angströms) et liaisons faibles entre le PEP et les acides aminés du site actif
- c. : PEP et DHAP se lient de la même façon dans le site actif de la TPI. La surface jaune indique les radicaux d'acides aminés actifs dans la catalyse.

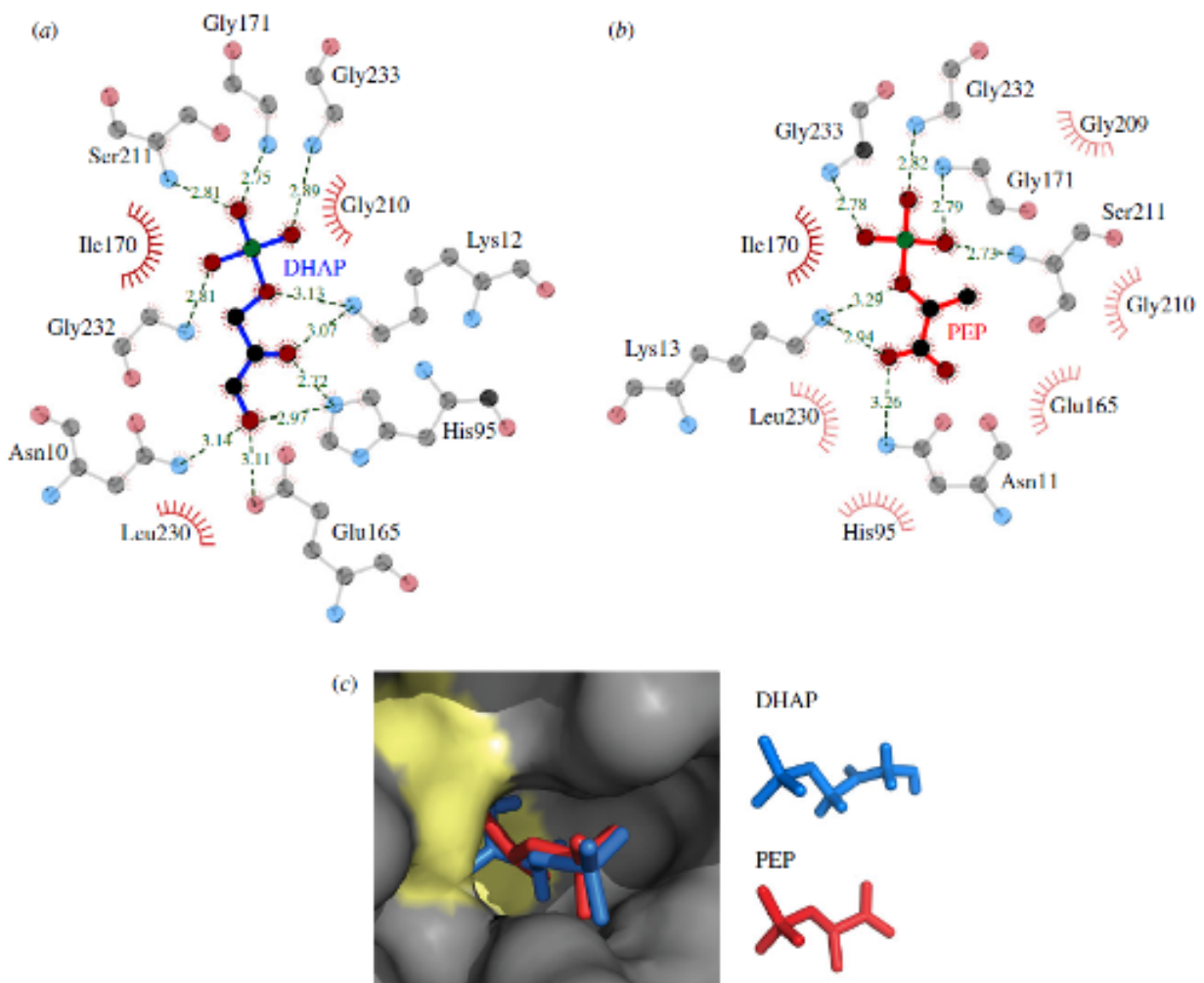
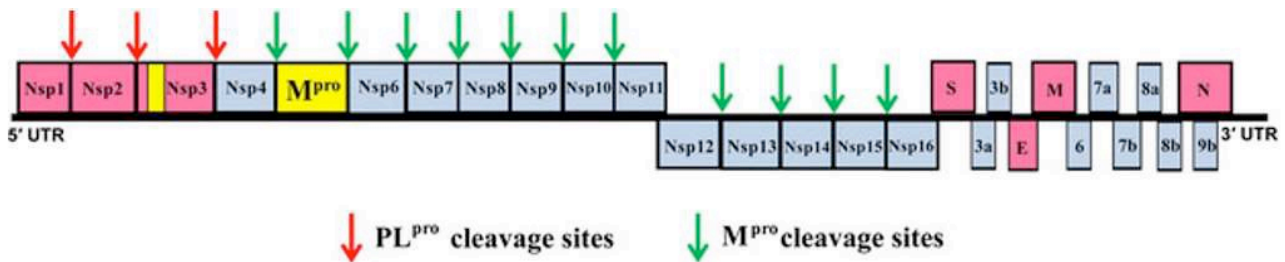


Figure 19 : Importance pharmacologique de quelques inhibiteurs enzymatiques : exemple de la recherche d'un traitement contre le SARS-CoV-2 (d'après A. Denis)

Le génome du Sars-Cov2 est composé d'un unique ARN simple brin servant d'ARNm directement (génome ARN sb+), dont les 2/3 situé à l'extrémité 5' codent une très longue polyprotéine. Cette polyprotéine contient 16 protéines différentes, nommées Nsp, ou Non structural protein car ne faisant ni partie de l'enveloppe (comme par ex la protéine Spike, codée par le gène S) ni de la capsid virale (protéine N de Nucléocapside) mais s'assemblant en un complexe **réplicase/transcriptase** indispensable à la réplication et à la transcription virale.

Séquence Nsp du génome du SARS-CoV-2



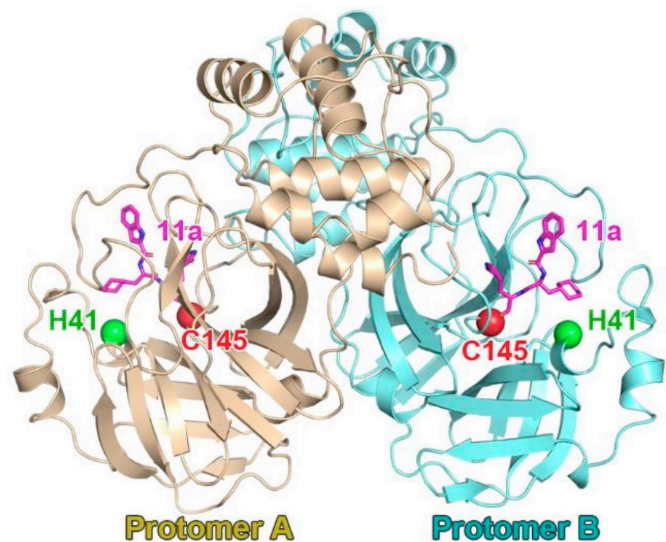
La 5ème Nsp code pour une **protéase** (nommée Main protéase : Mpro) de type endopeptidase catalysant la maturation par clivage de la polyprotéine en protéines matures (dont elle-même). Il s'agit d'une protéase à cystéine. Aucune protéase humaine ne réalise ce type de coupure ce qui permet de limiter les effets secondaires.

Cette protéase est donc une **cible de choix** pour un traitement contre le coronavirus puisque l'inactiver empêche la réplication virale sans trop d'effets secondaires attendus.

Un premier essai utilisant des inhibiteurs de la protéase du VIH s'est montré décevant, mais s'explique du fait que la protéase nécessaire à la maturation du VIH réalise un autre type de clivage et n'a pas le même site actif (c'est une protéase aspartique, voisine des pepsines, d'où les effets secondaires du traitement).

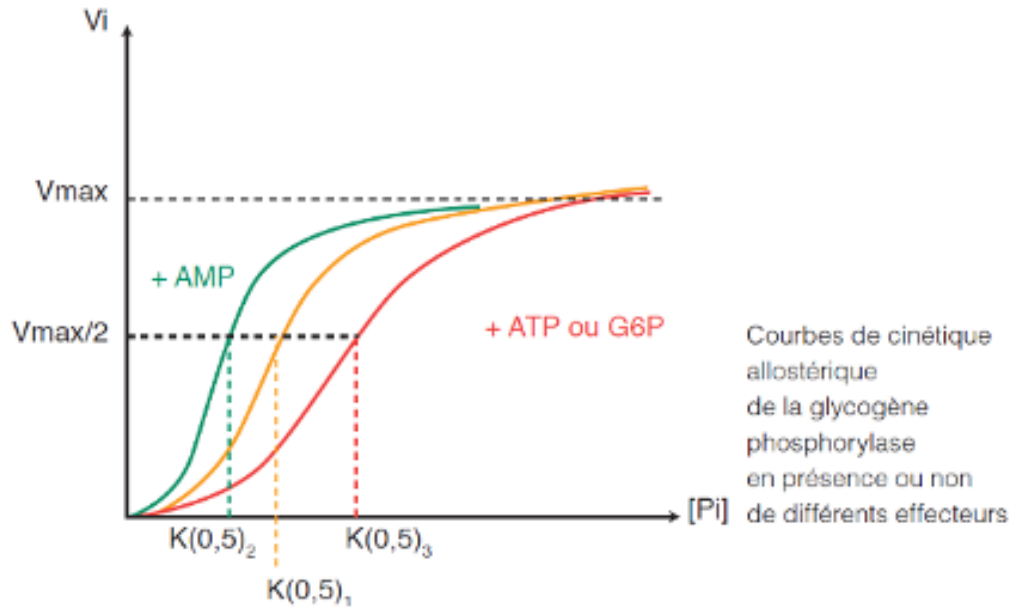
En novembre 2021, Pfizer annonce que les résultats intermédiaires de l'essai clinique en phase II/III de son **inhibiteur de protéase** (le Paxlovid) fixant la Cys145 de manière covalente montrent une efficacité de 89% sur la réduction du risque d'hospitalisation et de décès.

C'est un **analogue d'oligopeptide** (~4 aa ou analogues d'aa successifs) qui **mim**e le **substrat** et entre par **compétition dans le site actif de la protéase**. Sa fixation covalente à la cystéine du site actif est irréversible.



La protéase du SARS-CoV-2 cristallisée avec un inhibiteur

Figure 20 : Cinétique de la glycogène phosphorylase avec ou sans effecteurs allostériques
(Segarra et al., Ellipses)



$K_{(0,5)}$: constante de demi-saturation définie pour les enzymes allostériques, elle correspond à l'équivalent du K_M des enzymes michaeliennes. V_i : vitesse initiale ; $[Pi]$: concentration en phosphate inorganique

Figure 21 : Passage de la forme inactive de la glycogène phosphorylase (forme b) à la forme active (forme a) par phosphorylation

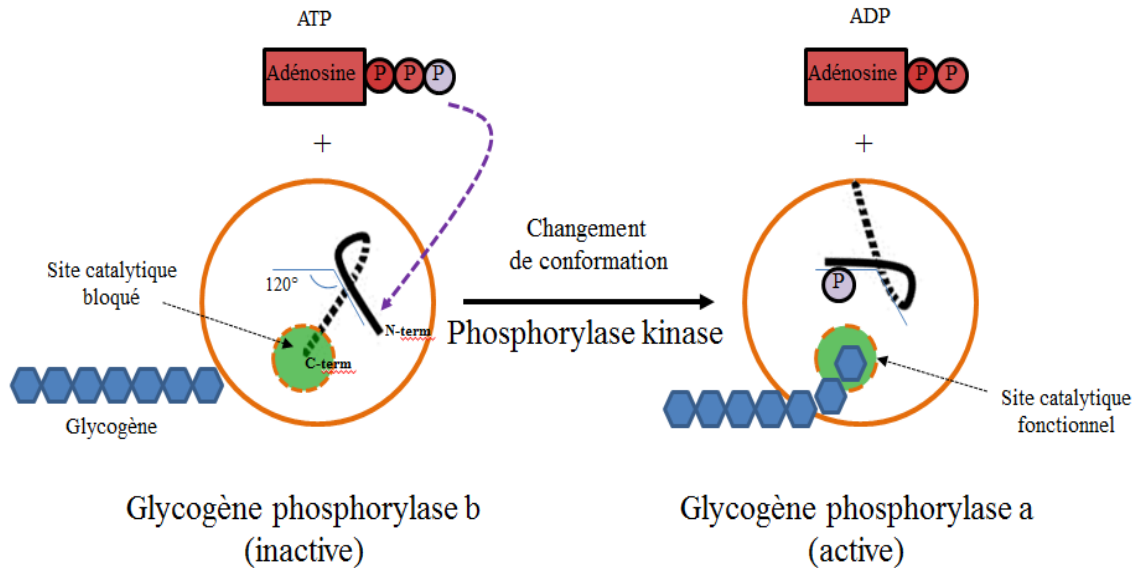


Figure 22 : Cascade d'activations enzymatiques et de phosphorylations favorisant la glycogénolyse

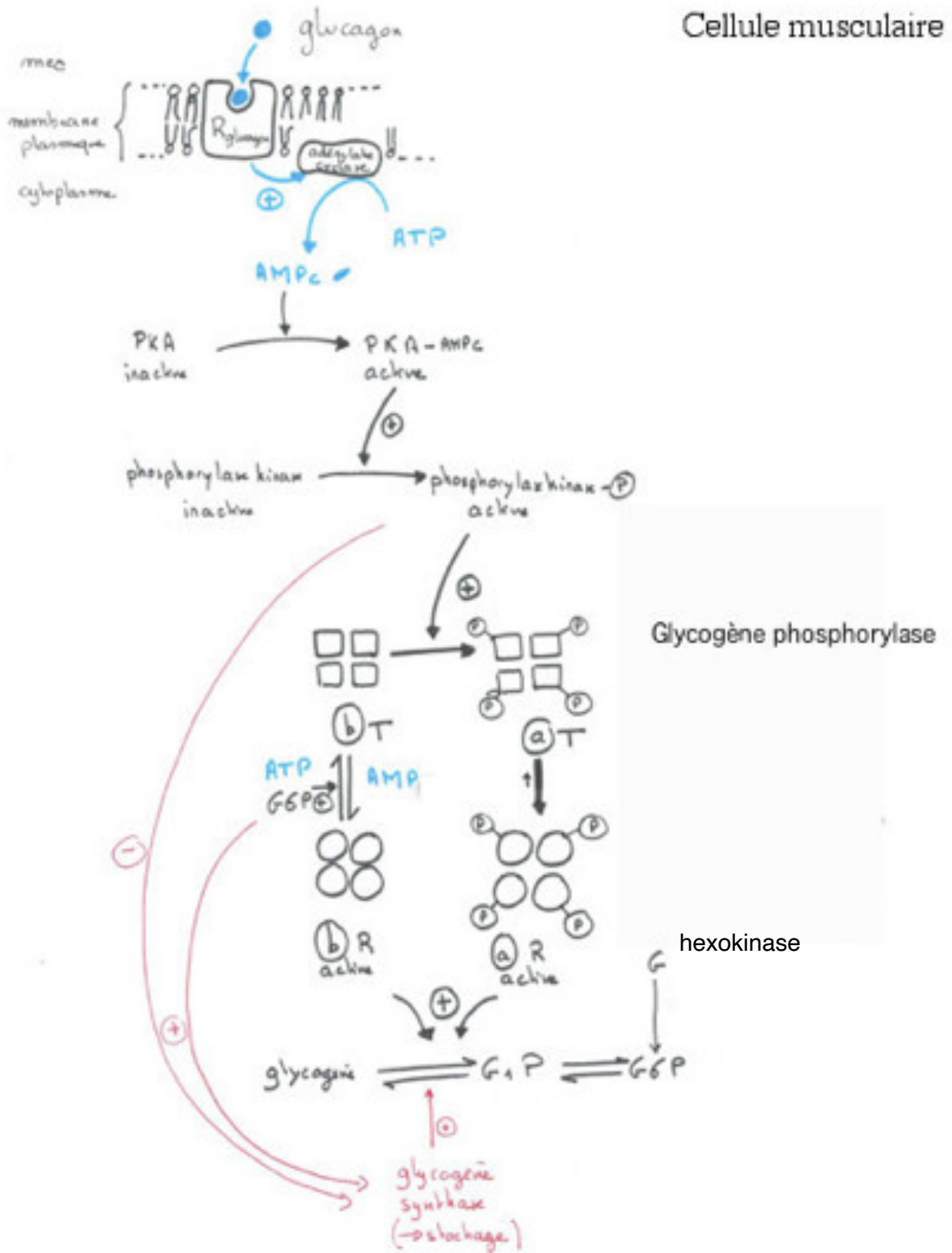
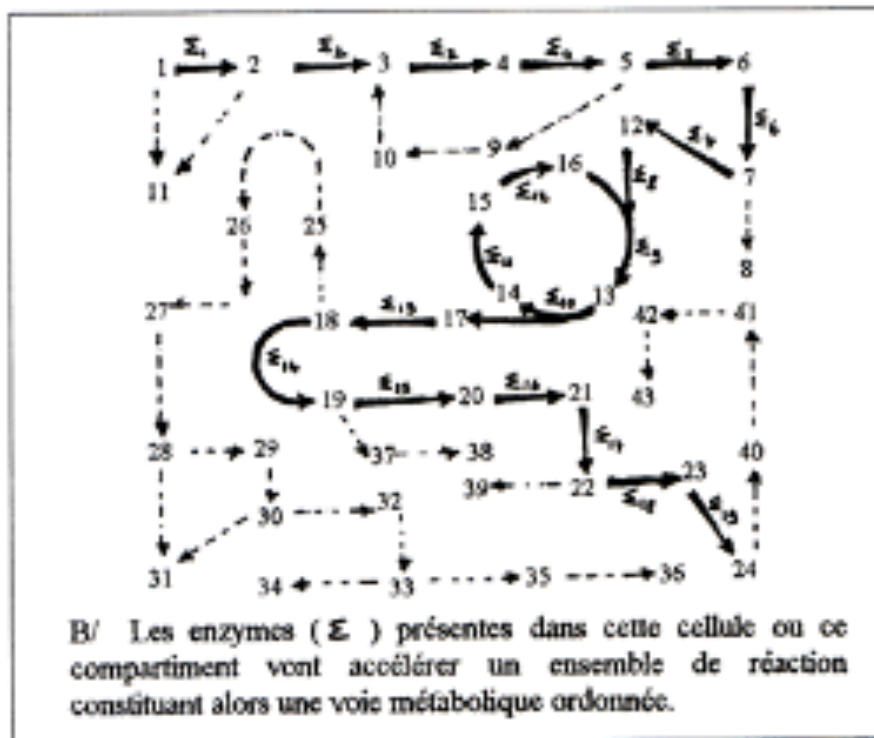
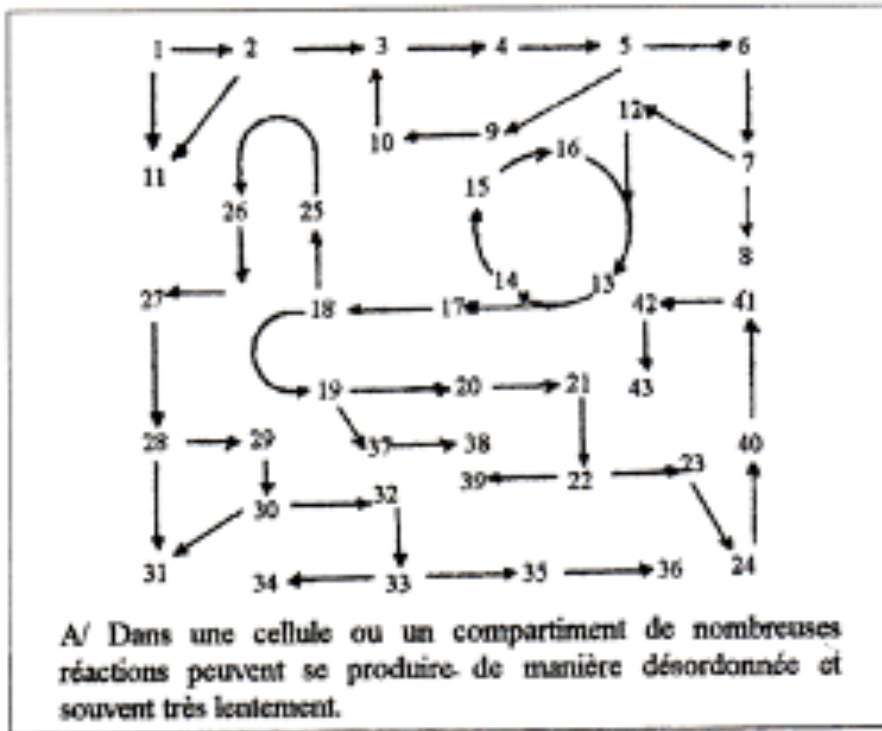


Figure 23 : glucokinase et hexokinase

Isoenzyme	Hexokinase (HK-I)	Glucokinase (HK-IV)
Substrat	Spectre large : oses en C6	Spectre plus restreint* Glucose + fructose, etc
Nombre de site actif	1 seul (pince à sucre)	
Cinétique	Michaélienne (branche d'hyperbole)	Allostérique (sigmoïde)* Coopérativité modérée (n=1,7) Point d'inflexion vers 4mM (proche de la glycémie – cf çβ) Mécanisme mnémorique (lenteur de la transition R → T)
K _M	K _M = 0,1 mM Enzyme toujours saturée dans les conditions physiologiques (glycémie = 5 mM)	K _M = 7 mM (environ 10 mM) Enzyme seulement demi-saturée dans les conditions d'hyperglycémie post-prandiale
Contrôle	Inhibition par le produit de la réaction (glucose 6-P)	Pas d'inhibition par le produit Régulation par une protéine inhibitrice en présence de dérivés phosphorylés du fructose

	Myocyte	Hépatocyte
Caractéristiques cinétiques de l'enzyme de phosphorylation du glucose, ce qui permet l'engagement du glucose dans le métabolisme cellulaire		
Spécialisation cellulaire		

Figure 24 : Enzymes et voies métaboliques.
(in Bernard)

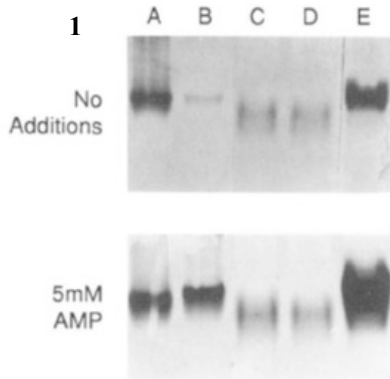


ENTRAINEMENT ANALYSE DE DOC (TYPE ENS) – COMPARAISON DES GLYCOGENE PHOSPHORYLASES DANS LES CELLULES MUSCULAIRES ET HEPATOCYTES.

Il existe plusieurs isoenzymes de glycogène phosphorylase, dont une isoenzyme musculaire (MGP) et une isoenzyme dans les hépatocytes (HGP).

Des hépatocytes en culture ont été génétiquement transformés avec un vecteur contenant l'ADNc de glycogène phosphorylase musculaire (ADNc-MGP).

Les protéines d'hépatocytes transformés et non transformés sont extraites et séparées par électrophorèse en conditions non dénaturantes. L'activité enzymatique des glycogènes phosphorylases est ensuite testée directement sur les gels, grâce à un système de coloration du produit formé. *D'après Gomez-Foix et al., JBC 1992.*



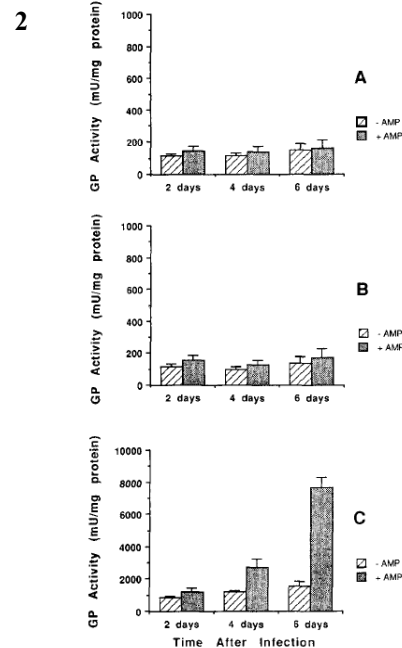
Panneau 1 : (avec ou sans AMP)

A, B : MGP purifiée phosphorylée (A) et non phosphorylée (B).

C, D, E : extraits protéiques d'hépatocytes non transformés (C), transformés avec un vecteur vide (D) ou avec le vecteur ADNc-MGP (E).

Questions :

1. A quelles enzymes correspondent les différentes positions de bandes sur les gels ? Comment pourrait-on le vérifier autrement ?
2. La transgénèse a-t-elle fonctionné ? comment le vérifier autrement ?
3. Décrivez les propriétés des enzymes MGP et HGP illustrées sur ce gel.
4. Quels sont les avantages et les limites de cette approche sur gel ?



Panneau 2 : Des hépatocytes non transformés (A), transformés avec un vecteur vide (B) ou avec le vecteur contenant l'ADNc-MGP (C) sont cultivés in vitro pendant 2, 4 ou 6 jours après la transformation. L'activité de glycogène phosphorylase est mesurée avec ou sans AMP (5mM).

5. Quelles informations sur le contrôle de la glycogène phosphorylase vous apporte ce document ? Comment l'interpréter d'un point de vue biologique ?

Différents dosages sont réalisés sur ces mêmes hépatocytes et présentés dans le tableau ci-dessous.

6. Quel est l'effet de la transformation des hépatocytes par la MGP sur la teneur en glycogène ? Quelles hypothèses pouvez-vous proposer pour expliquer ce constat ?

Hépatocytes	Activité de la GP dans des extraits cellulaires	Teneur en glycogène dans les extraits cellulaires
Non transformés	63 +/-1	388 +/-14
Transformés avec le vecteur vide	63 +/-2	412 +/-18
Transformés avec le vecteur contenant l'ADNc-MGP	293 +/-36	338 +/-23

Eléments de correction pour l'analyse de doc type ENS

1. Identification des bandes par comparaison avec A/B/F (MGP) et G (HGP)

A-B : MGP (légère différence de migration selon phosphorylation ou non ?)

C, D : HGP (on distingue un doublet sur le panneau A et une seule bande sur le panneau B => les 2 bandes du doublet correspondent donc à HGP phosphorylée ou non).

E : MGP + HGP ? (on ne distingue pas les 2 isoenzymes du fait de la forte intensité du marquage sur le panneau A ; sur le panneau B, on ne distingue qu'une bande en E).

Autres méthodes :

- Western Blot : distinction MGP/HGP
 - ATP marqué au ^{32}P + autoradiographie du gel pour vérifier la phosphorylation.
2. En E, on détecte bien la MGP. Autre méthode de vérification : PCR / culture des hépatocytes en fonction du gène de sélection associé au vecteur ADNc-MGP,
 3. MGP phosphorylée : activité maximale. AMP effecteur activateur surtout pour MGP non phosphorylée (B, E), même dans le contexte hépatocyte. Léger effet activateur d'AMP sur HGP (mais difficile à quantifier).
 4. Pas de quantification, pas de détermination des paramètres cinétiques. Mais distinction possible des enzymes selon leur migration.
 5. Ajout d'AMP provoque une augmentation de l'activité enzymatique de MGP par un facteur 8-10 ; sur les témoins (HGP), pas d'augmentation significative de l'activité enzymatique (chevauchement des barres d'erreur). AMP n'est pas un effecteur allostérique positif de HGP.
MGP contrôlée positivement par AMP = signal de déficit énergétique cellulaire => libération de glucoseP, utilisé pour l'activité musculaire. Dans les hépatocytes, moins de besoins énergétiques, mise en réserve du glucose.
 6. Diminution modeste du taux de glycogène suite à la transformation par MGP (facteur 0,8) alors que l'activité enzymatique est fortement augmentée (facteur 4). Pas vraiment de corrélation entre activité de MGP et teneur en glycogène. Hypothèses : absence d'un ligand ou cofacteur dans le cytoplasme des hépatocytes nécessaire à l'activité maximale de la MGP / concentration en effecteurs allostériques inhibiteurs trop élevée pour MGP (glucose, UDPglucose)
- ⇒ **Spécialisation fonctionnelle des cellules par isoenzymes et leur mode de contrôle**