

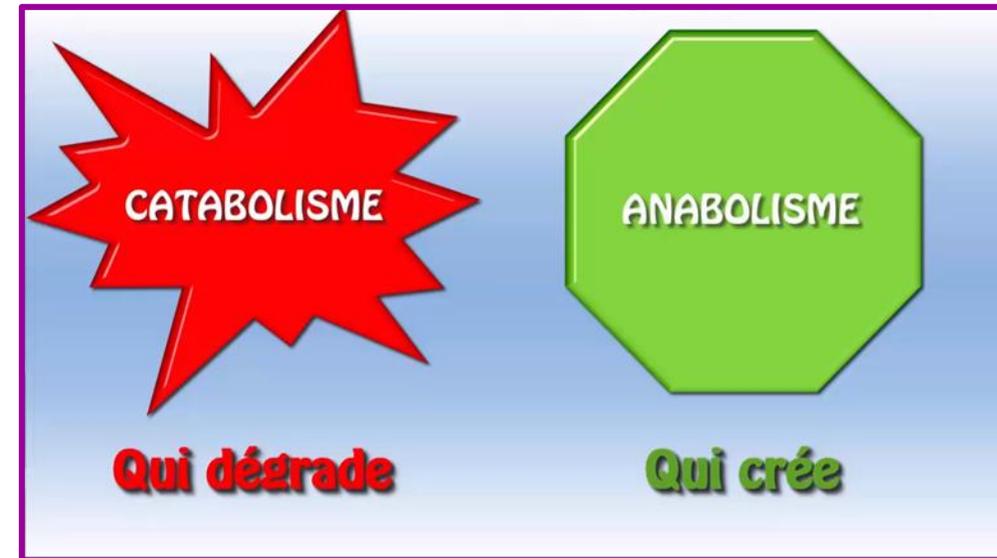
**MODULE: BIOCHIMIE**  
**Métabolisme des glucides**

**Introduction**

**Digestion des glucides alimentaires**

**Principales voies du métabolisme glucidique**

- Glycolyse
- Cycle de Krebs
- Chaîne respiratoire
- Glucogenèse à partir des autres hexoses
- Voie des pentoses phosphates
- Néoglucogenèse
- Métabolisme du glycogène.



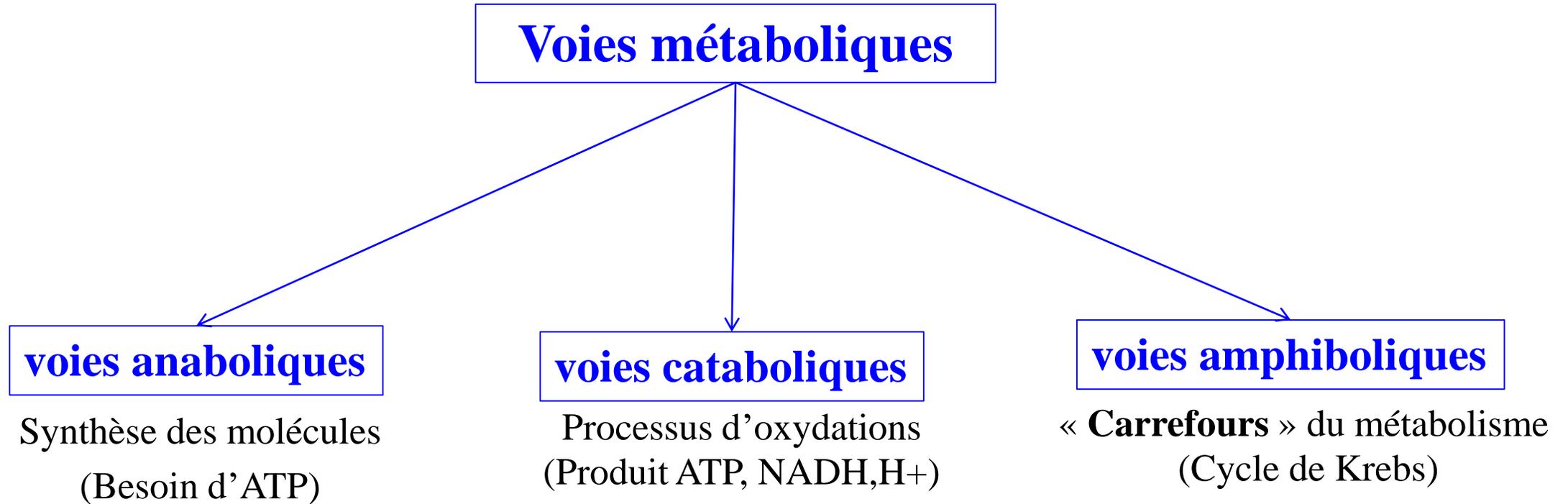
# Introduction

➤ Le sort des substances alimentaires après digestion et absorption constitue le **métabolisme intermédiaire** qui décrit :

- les **voies métaboliques** des molécules
- leurs **interrelations**
- leurs mécanismes de **contrôles**.

➤ Les voies métaboliques se divisent en trois catégories:

# Introduction (suite)



Une connaissance du métabolisme normal est une condition préalable à une bonne compréhension du métabolisme anormal sous-jacent de plusieurs maladies. Le **diabète** sucré constitue un exemple de métabolisme anormal (une maladie métabolique).

# Digestion des glucides alimentaires

**Apports- Digestion- Absorption -Transport**

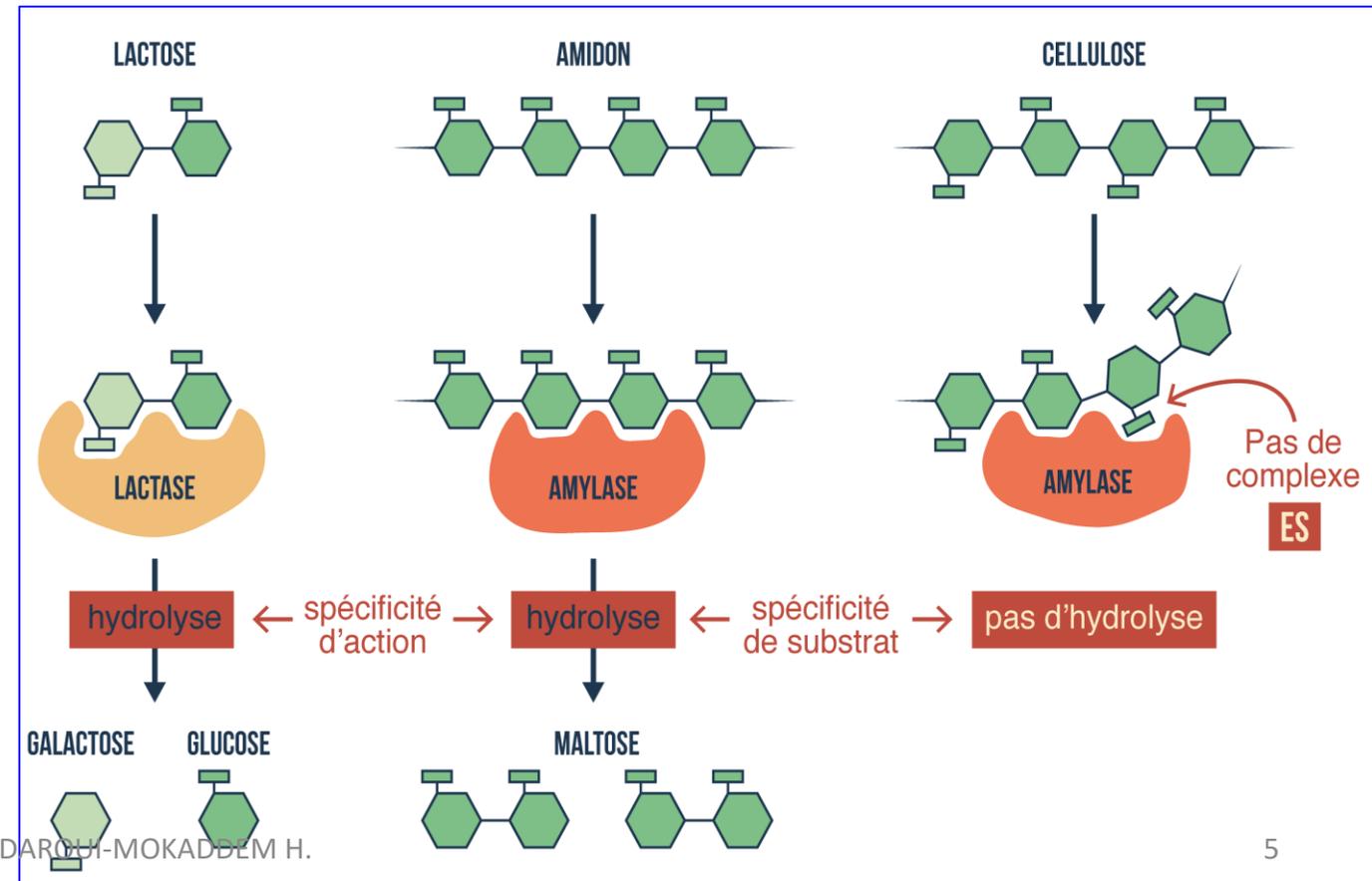
# APPORTS : glucides dans l'alimentation

➤ Les glucides alimentaires majeurs (céréales, fruits, légumes, féculents, sucres, lait... ) peuvent être d'origine animale ou végétale), sous forme de:

- Polysaccharides: amidon, glycogène, cellulose (fibres végétales non assimilables).
- Disaccharides libres: saccharose, lactose.
- Monosaccharide: glucose, fructose, etc....

➤ Les glucides polymérisés et les disaccharides subissent une digestion avant leur absorption.

➤ Pas d'enzymes capables de digérer la cellulose avec des liaisons  $\beta$ -glucose, elle a principalement un rôle dans le transit intestinal.

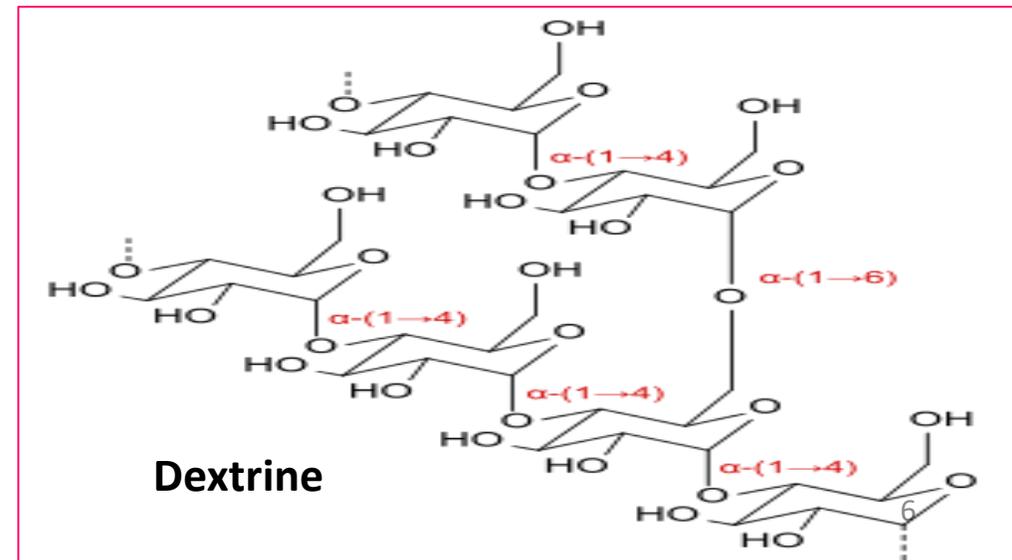
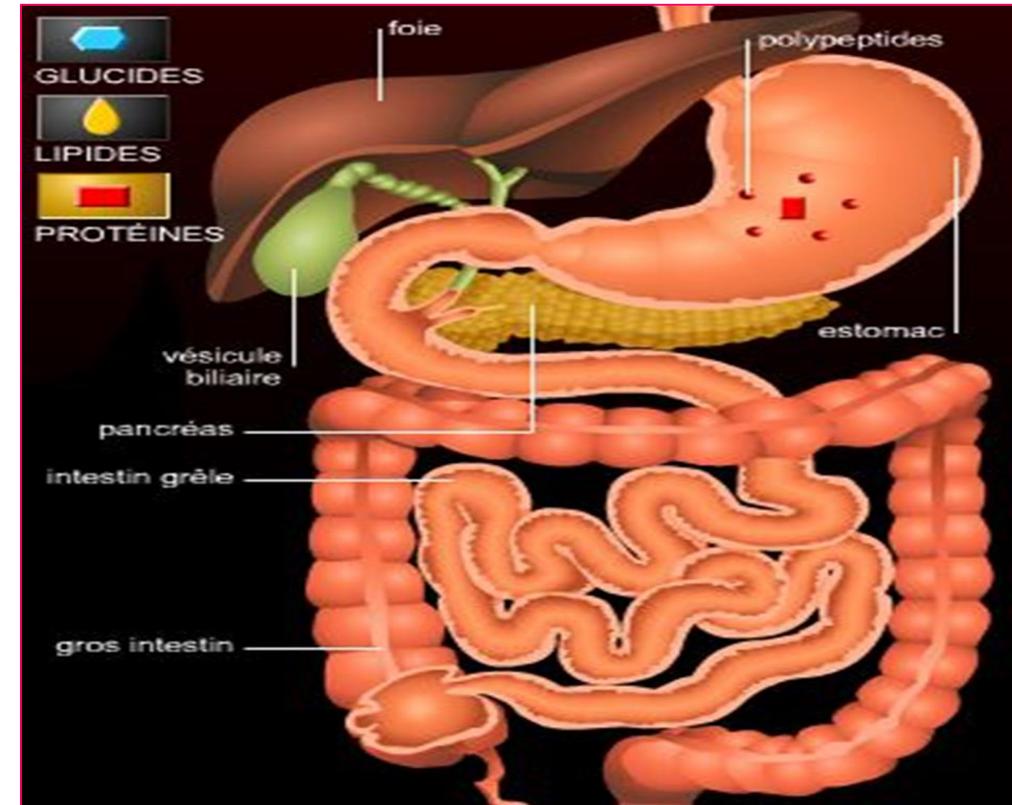


# Digestion = Hydrolyse

## Digestion pré-intestinale

- La digestion commence dans la bouche sous l'action d' **$\alpha$ -amylase** salivaire: L'amidon et le glycogène contenant des liaisons  $\alpha(1-4)$  et  $\alpha(1-6)$  délivre un mélange de dextrans, de maltose et de glucose.
- L'hydrolyse par cette enzyme se poursuit jusqu'à l'estomac.

**Rq:** l' **$\alpha$ -amylase** salivaire est inactive pour un  $\text{pH} < 4.5$  et permet de digérer chez l'Homme environ 70% de l'amidon.



# Digestion = Hydrolyse

## Digestion intestinale

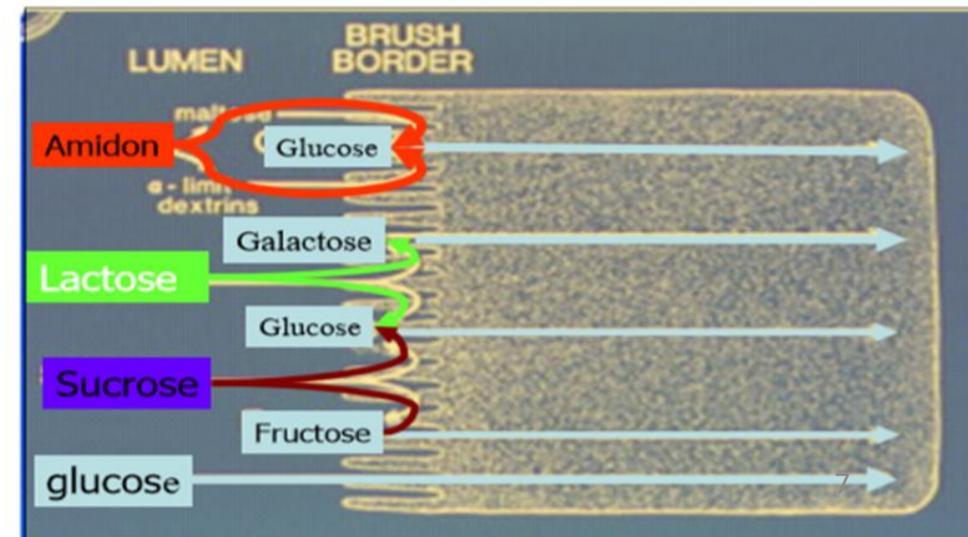
➤ Dans la lumière: L'**amylase** pancréatique (plus puissante que l'**amylase** salivaire) permet la digestion très rapide dans le duodénum, en (15- 30) minutes tout l'amidon est digéré en maltose et isomaltose. Les disaccharides, lactose et saccharose sont non hydrolysés.

➤ Au niveau de la bordure en brosse : Digestion par les disaccharidases (Enzymes synthétisées par la bordure en brosse des entérocytes) qui dégradent les disaccharides en monosaccharides:

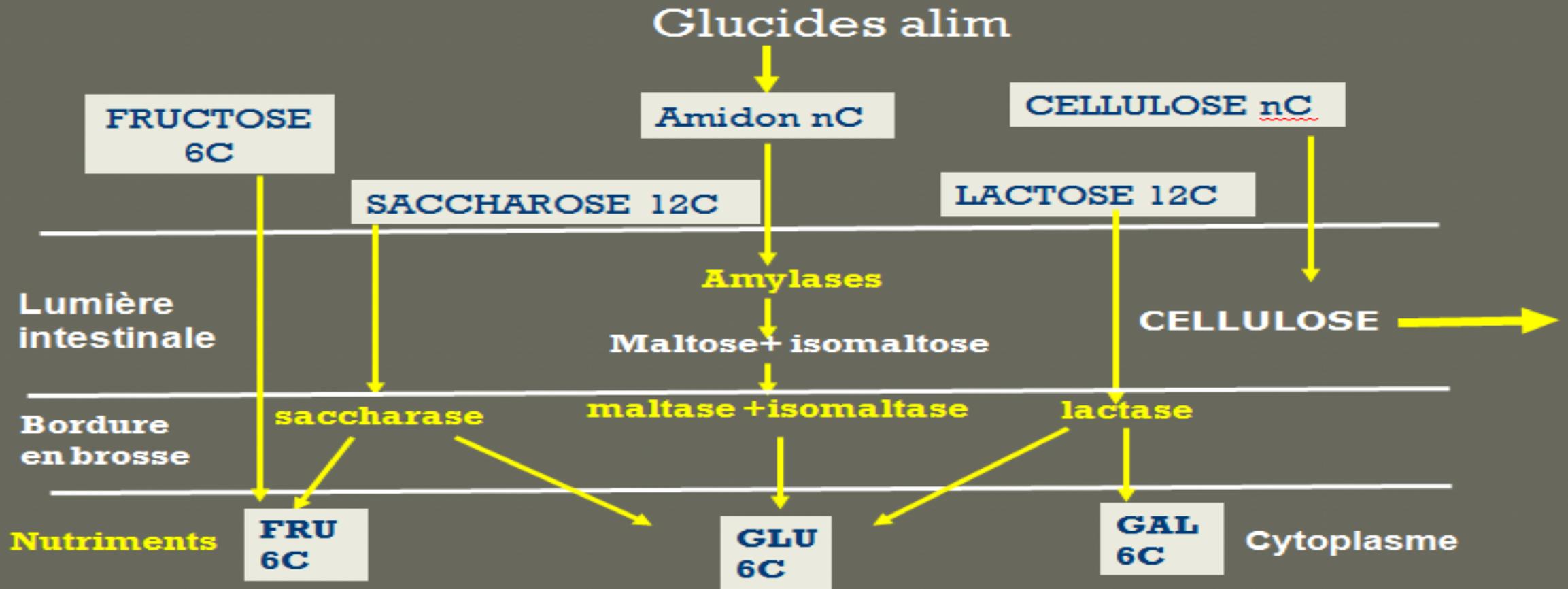
- Maltose et isomaltose : **Maltase** ( $\alpha 1-4$ ) et **isomaltase** ( $\alpha 1-6$ )  $\longrightarrow$  Glucose.
- Saccharose: **Saccharase** ( $\alpha 1-2$ )  $\longrightarrow$  Glucose + fructose.
- Lactose: **Lactase** ( $\beta 1-4$ )  $\longrightarrow$  Galactose + glucose.

Glucose, galactose et fructose vont passer à travers la paroi de l'intestin grêle (**absorption intestinale**) pour rejoindre les capillaires sanguins ou lymphatiques

**Rq:** Faible niveau de **lactase** chez l'homme adulte (variation génétique).



# DIGESTION – ABSORPTION INTÉSTINALE

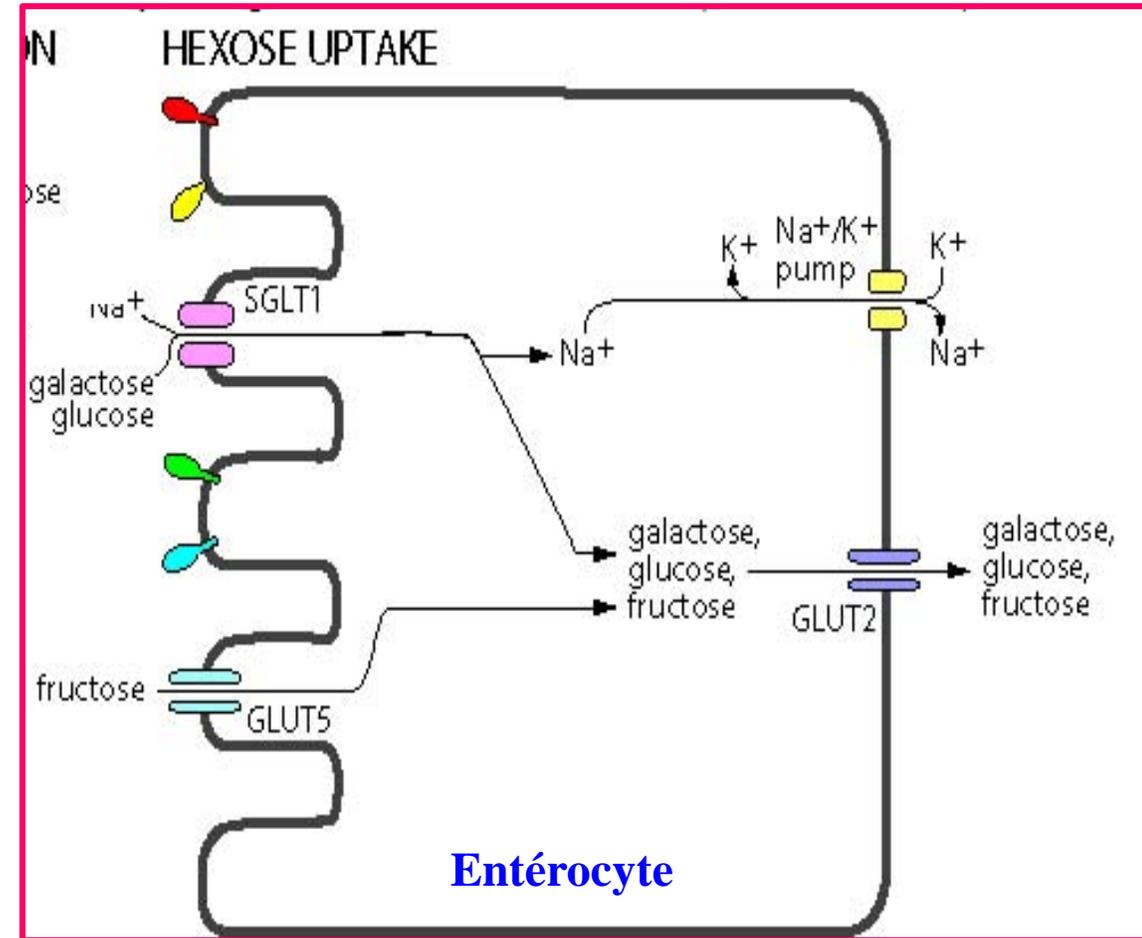


\*CERVEAU  
\*MUSCLES  
\*HEMATIES  
\*GRAISSES



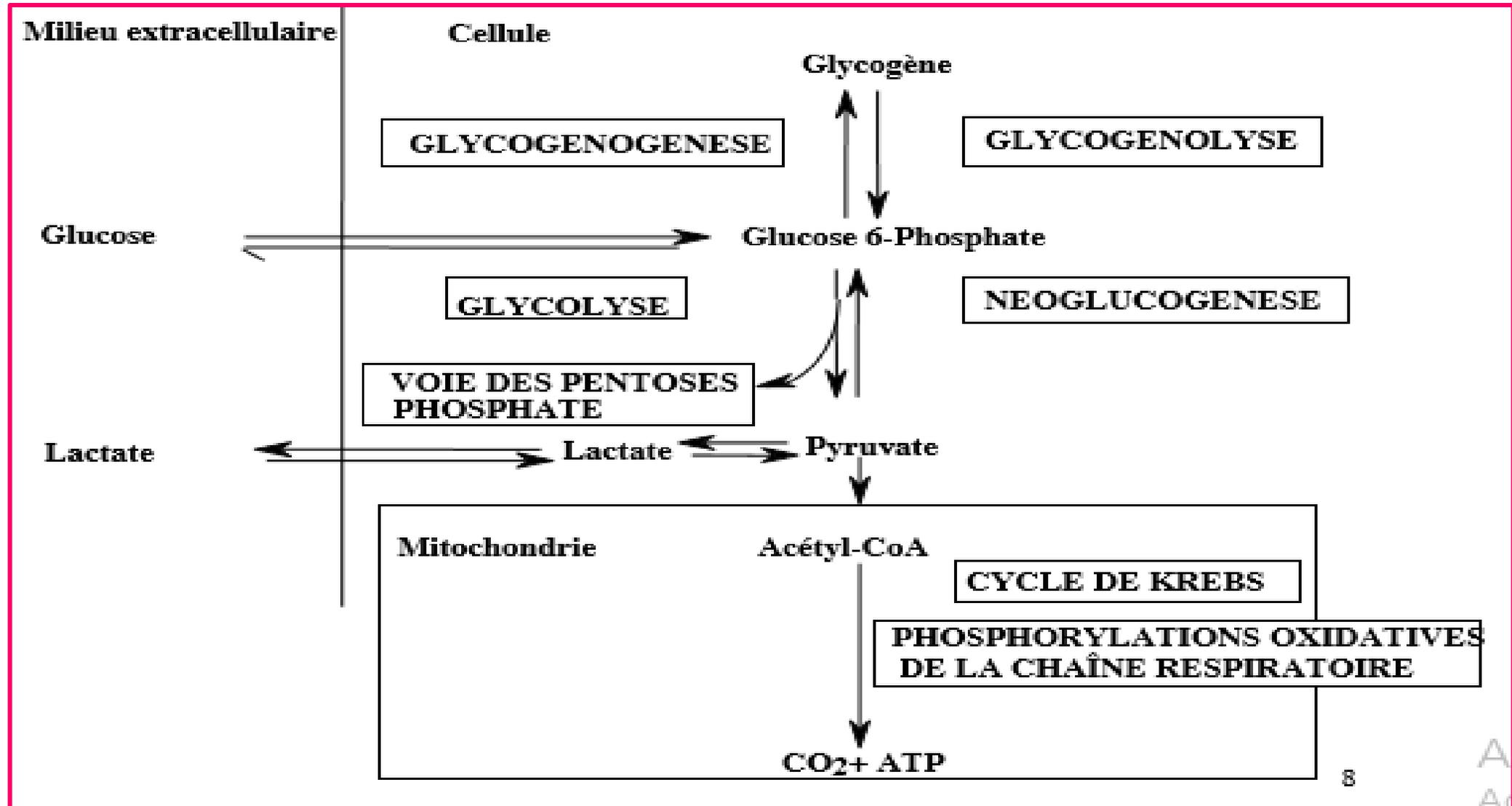
# Absorption-Transport

- Les glucides sont exclusivement absorbés sous la forme de **monosaccharides**.
- La membrane des **entérocytes** est lipophile donc les sucres ne peuvent pas passer et ont besoin de transporteurs :
- **SGLT** (sodium-glucose linked transporter): Absorption active secondaire (nécessite de l'**ATP**).
- **GLUT** (glucose transporter): Diffusion facilitée (ne nécessite pas d'**ATP**).



- **Glucose, fructose** et **galactose** sortent de l'entérocyte vers le sang et arrivent aux foie par la veine porte.

# Principales voies du métabolisme glucidique



# Principales voies du métabolisme glucidique

➤ Les monosaccharides (glucose, galactose, fructose) issus de la digestion/absorption des glucides arrivent au foie par la veine porte. Le fructose et le galactose y sont transformés en glucose (principal fournisseur d'énergie).

## Le glucose a plusieurs devenir dans les hépatocytes:

- Oxydé complètement en **CO<sub>2</sub>** et **H<sub>2</sub>O** en utilisant les voies: (**Glycolyse + cycle de Krebs + chaîne respiratoire**) pour produire de l'énergie sous forme d'**ATP**.
- Stocké sous forme de **glycogène** (**Glycogénogénèse**).
- Transformé en **acides gras** dans la voie de la **lipogénèse** lors d'un apport important de glucose (si les **réserves** glycogéniques sont saturées).
- Une faible partie (**5 à 10 %**) est métabolisée dans la **voie des pentoses-phosphates** pour générer du **NADPH** nécessaire à la voie de la lipogénèse.

➤ La partie du glucose non captée par le foie passe dans la circulation sanguine générale via les veines sus-hépatiques. Le glucose sanguin constitue une source d'énergie essentielle pour le **cerveau** (**50%** du glucose y est consommé), les **muscles** (**30%**) et les autres tissus de l'organisme.

➤ A distance des apports alimentaires, au contraire, le glucose est **produit** à partir des réserves de glycogène (**Glycogénolyse**) ou à partir de métabolites non sucrés (**Néogluco-génèse**).

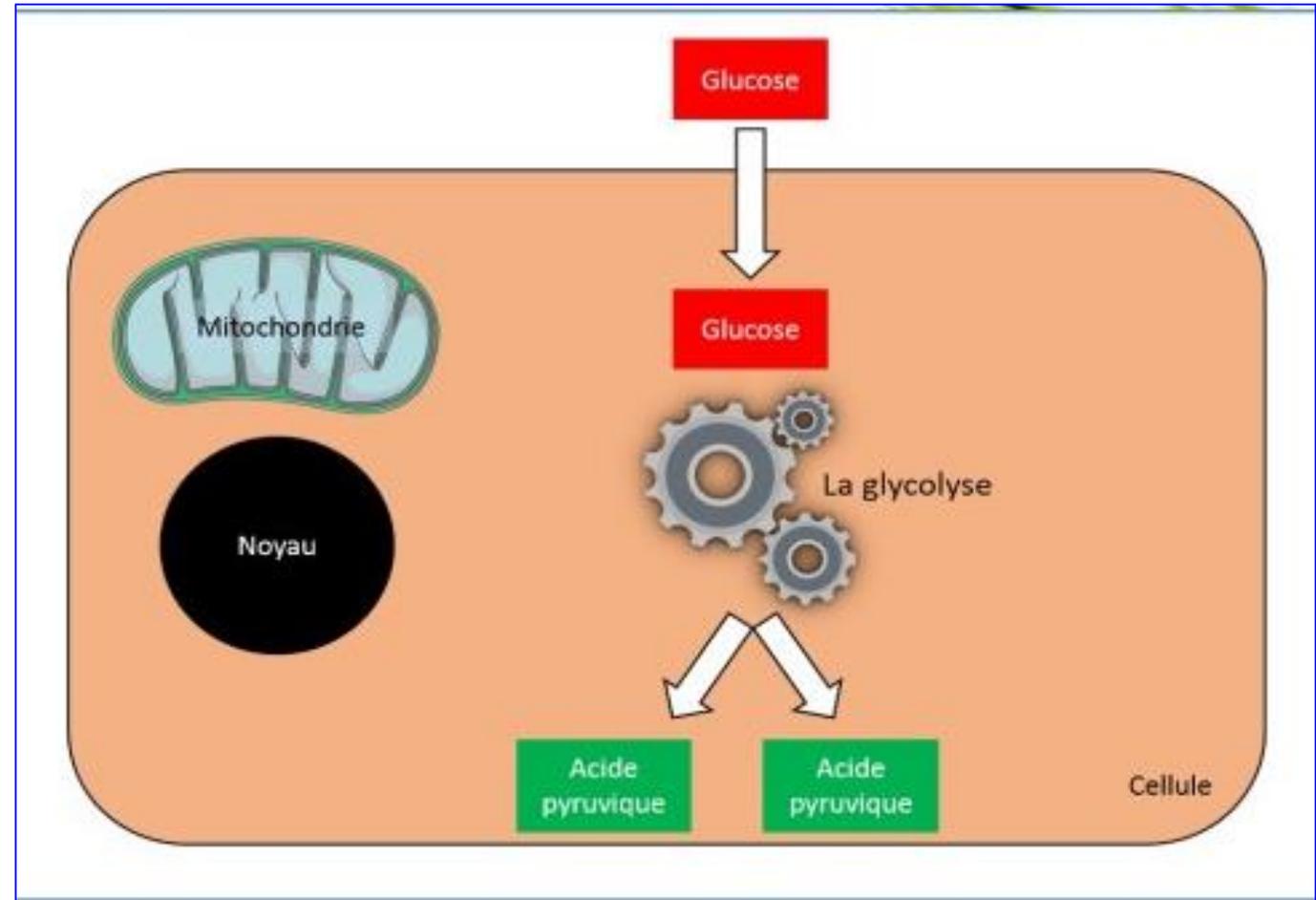
## Principales voies du métabolisme glucidique (suite)

- Le métabolisme des glucides a pour principale fonction d'assurer l'**homéostasie** glucidique: C'est un processus **physiologique vital** qui permet le **maintien** d'un taux de glucose sanguin (ou **glycémie**) **stable**, assurant ainsi un apport constant de glucose aux organes.
- La glycémie d'un adulte sain varie de **0,7 à 1,1 g/l à jeun** et reste inférieure à **1,4 g/l en période postprandiale** (après un repas).
- L'homéostasie glucidique est maintenue afin de prévenir les effets néfastes d'un apport discontinu en glucose aux organes strictement **gluco-dépendants** (cerveau, éléments figurés du sang et reins).

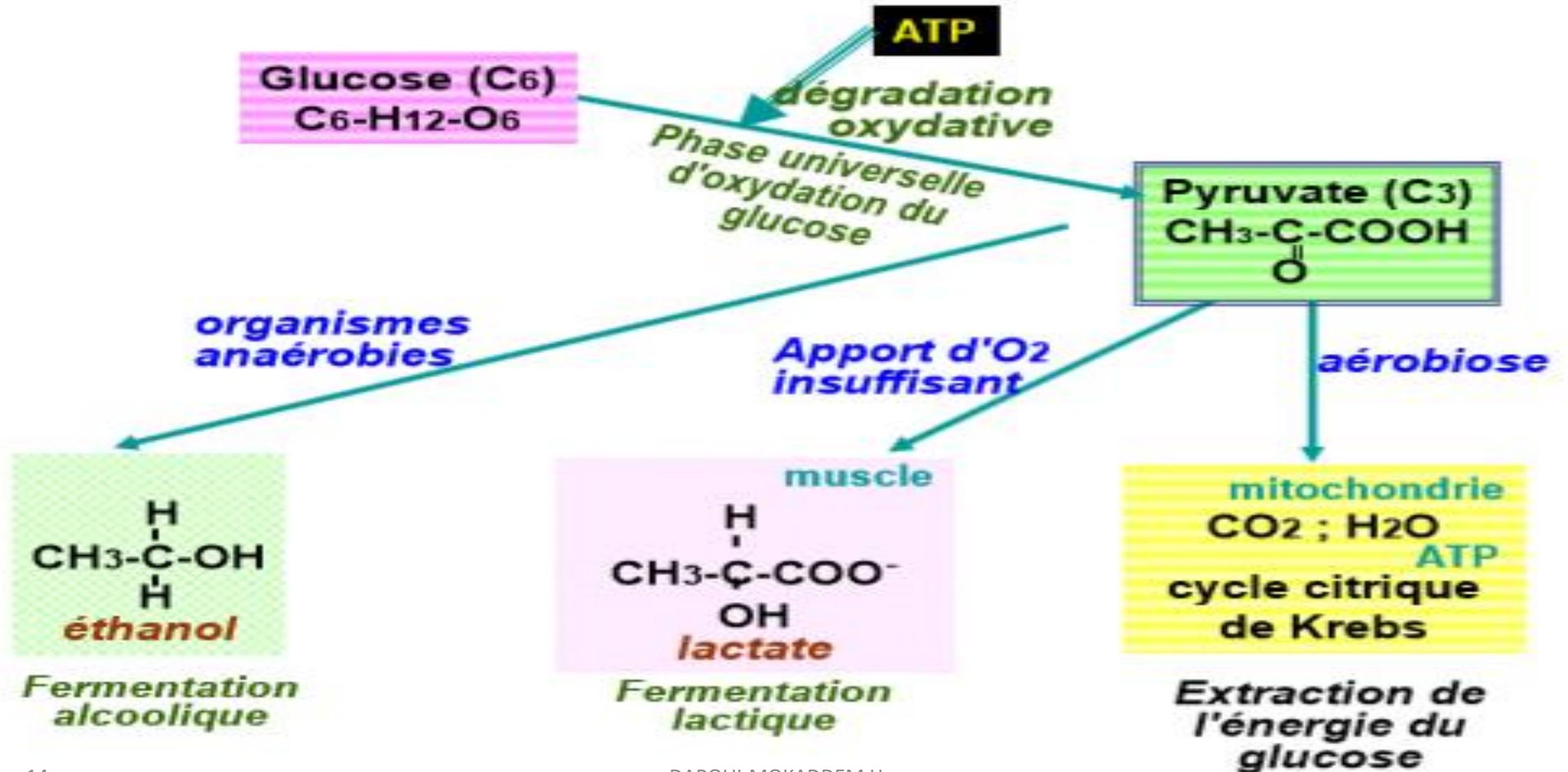
**Rq:** *Chez les diabétiques, ces mécanismes sont altérés et l'homéostasie glucidique n'est plus assurée.*

# La glycolyse

- La **glycolyse** est encore appelée **voie d'Embden-Meyeroff**.
- Elle se déroule entièrement dans le **cytosol**.
- Elle dégrade le **glucose** avec production **d'ATP** et de métabolites intermédiaires qui peuvent être repris dans d'autres séquences métaboliques.



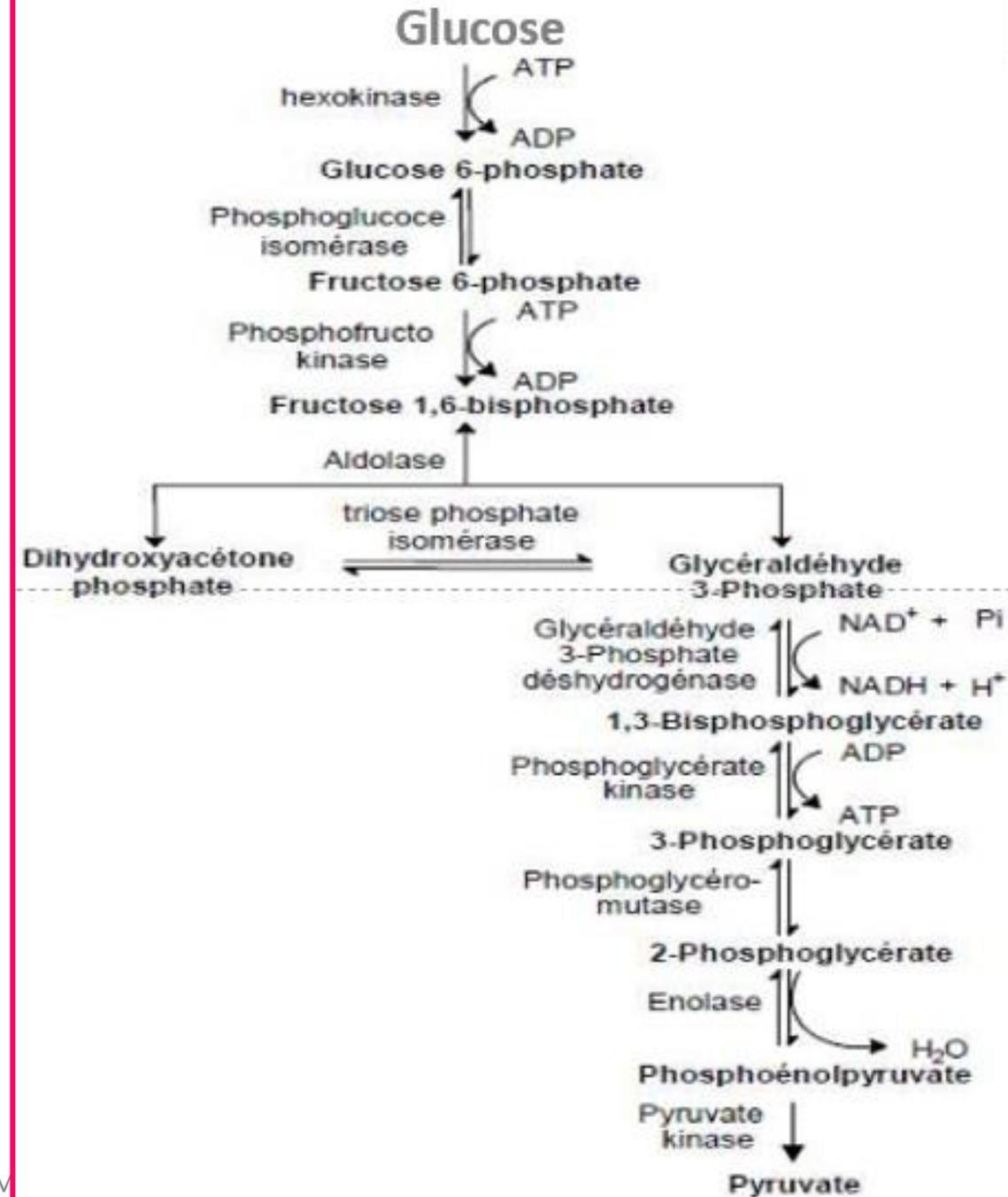
# Place de la glycolyse dans le métabolisme énergétique



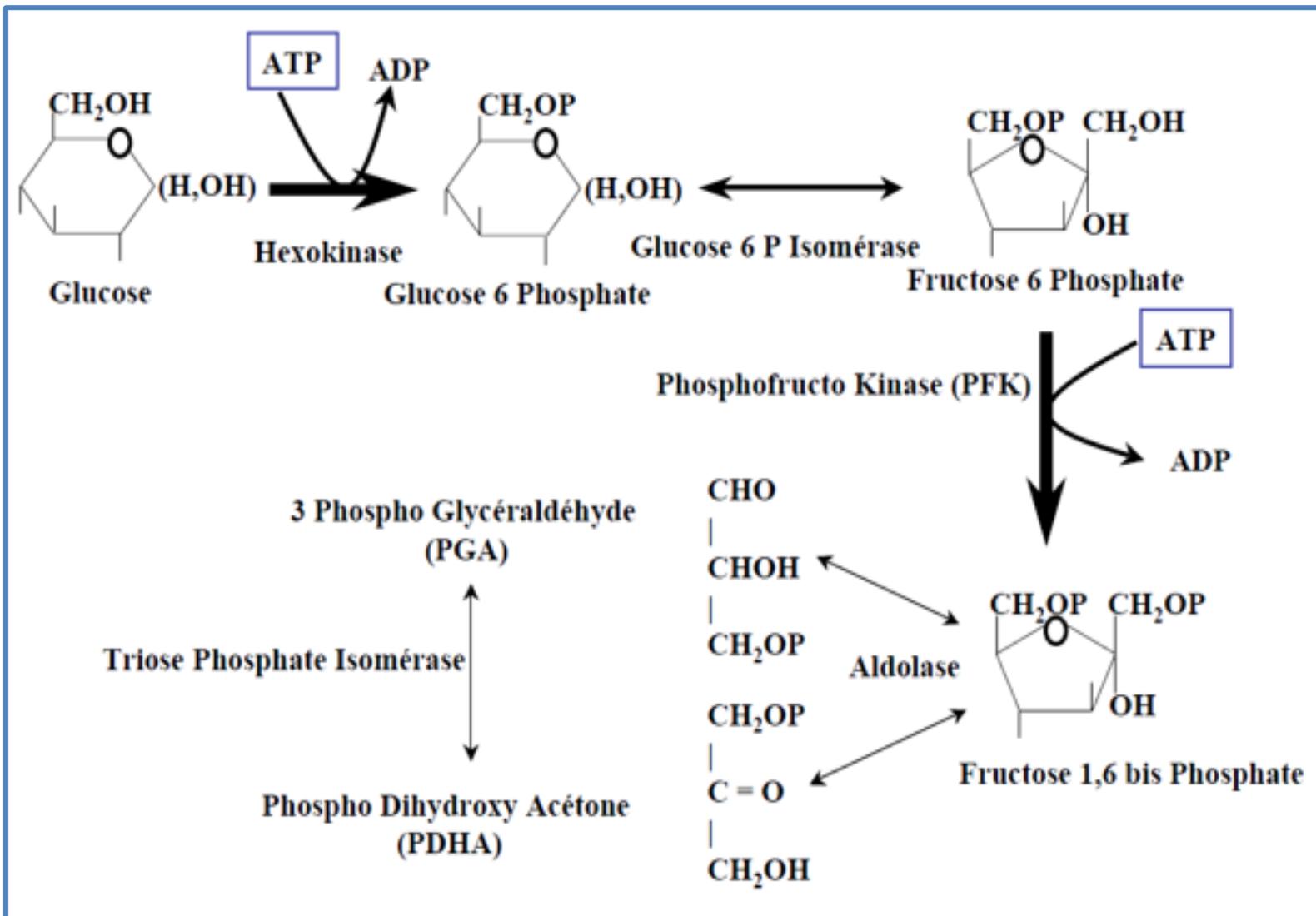
➤ La voie de **la glycolyse** est formée de **10** réactions enzymatiques réversibles sauf **3** sur lesquelles se font les **régulations**.

➤ Les 10 réactions se divisent en 2 phases:

- La phase **préparatoire** (5 réactions)
- La phase de **restitution** d'énergie (5 réactions).



# Phase préparatoire ou d'activation



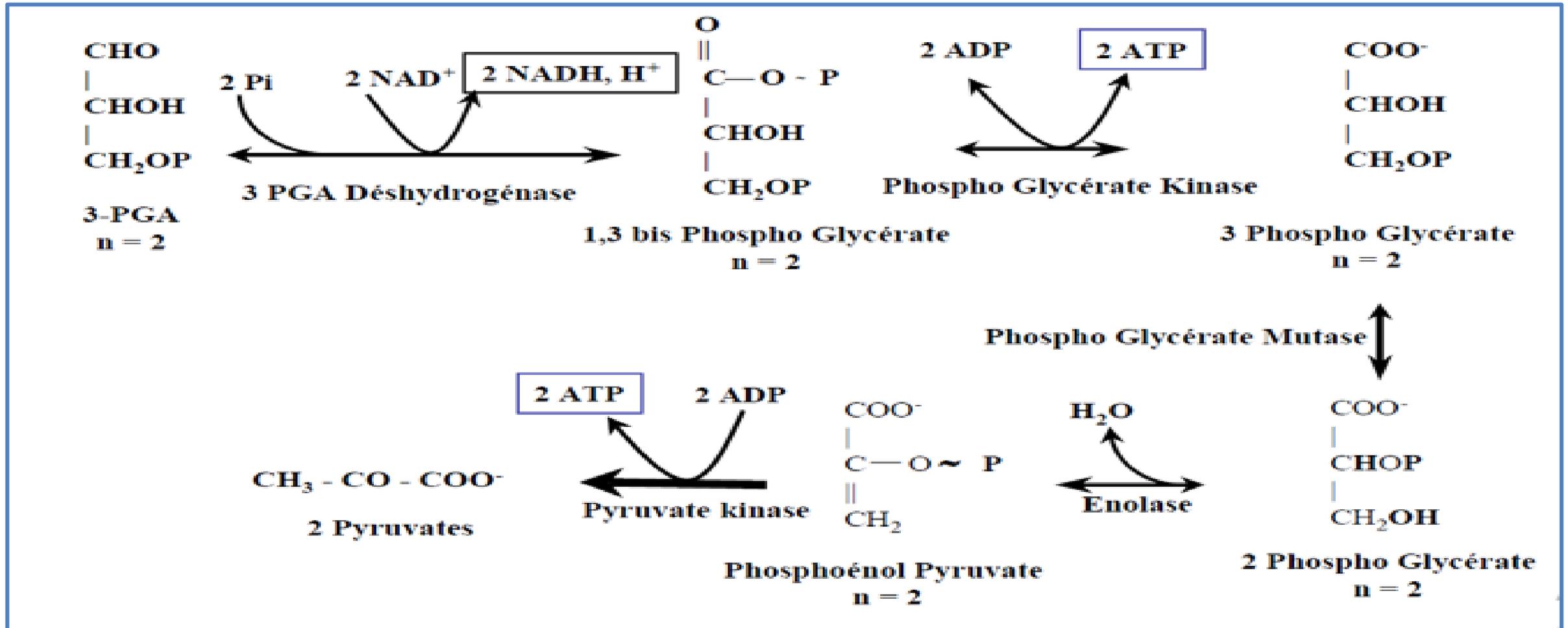
## Bilan de la phase préparatoire

**Une molécule de glucose:**

- consomme 2 ATP
- forme 2 x (3-PGA: 3- phospho-glycéraldéhyde + 2 ADP).

**La phase préparatoire a un coût énergétique de 2 ATP.**

# Phase de restitution ou de récupération d'énergie



**RQ:** Le groupement phosphate confère à tous les intermédiaires entre le glucose et le pyruvate une charge négative nette à pH 7, les empêchant ainsi de diffuser à l'extérieur de la cellule.

# Bilan de la glycolyse cytoplasmique

La réaction générale s'écrit:



**Bilan énergétique en anaérobiose jusqu'au pyruvate:**

- 2 réactions consomment de l'énergie: - **2ATP**
- 2 réactions produisent de l'énergie: + **4 ATP**

**La synthèse nette est de 2 ATP.**

**Bilan énergétique en aérobose:**

- 2 NADH, H<sup>+</sup> donnent dans la chaîne respiratoire: **3 ATP x 2 = 6 ATP.**

**En aérobose, le bilan total est: 2 + 6 = 8 ATP.**

# La régulation de la glycolyse

**But:** Adapter la vitesse de la glycolyse aux besoins de la cellule:

- en énergie (ATP)
- en intermédiaires précurseurs de synthèse.

## La glycolyse dépend de:

- la disponibilité cellulaire en **glucose**.
- la **vitesse** des réactions limitantes (**1**, **3** et **10**) catalysées respectivement par:

➤ **Hexokinase:** Peu limitante, régulation allostérique par glucose-6-phosphate (G6P).

➤ **Phosphofructoinase (PFK 1): Enzyme clé**, très limitante, engage irréversiblement le glucose dans la voie de la glycolyse. régulation allostérique par plusieurs effecteurs: Activateurs et inhibiteurs.

- Les **activateurs**: AMP, ADP, Fructose-**2,6**-bisphosphate et Fructose-6-phosphate.
- Les **inhibiteurs**: ATP et Citrate.

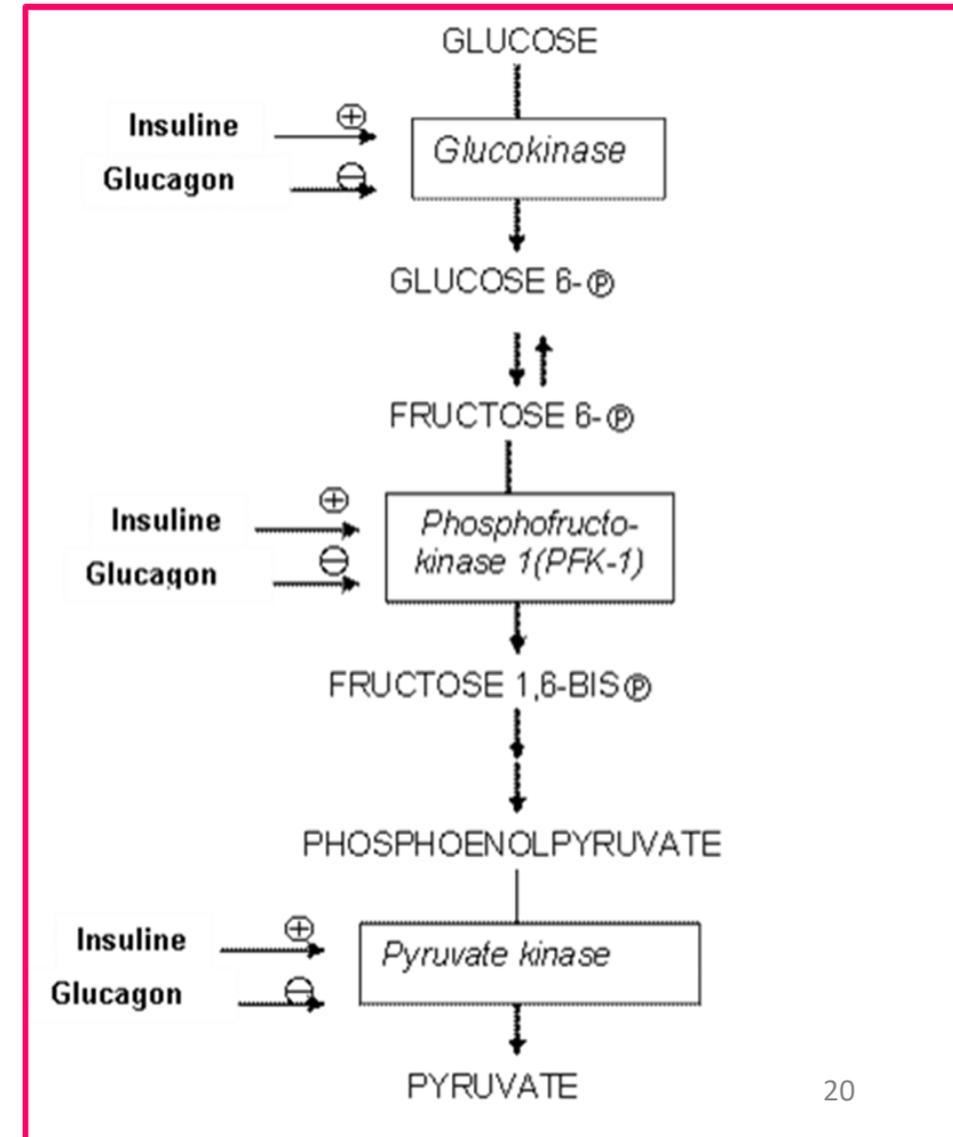
**RQ:** Le fructose-**2,6**-bisphosphate provient comme le fructose-**1,6**-bisphosphate du fructose-6-P, mais il n'a qu'une fonction de régulation. Il est sous le contrôle hormonal.

➤ **Pyruvate kinase:** Régulation allostérique par l'ATP.

# Régulation covalente hormonale de la glycolyse

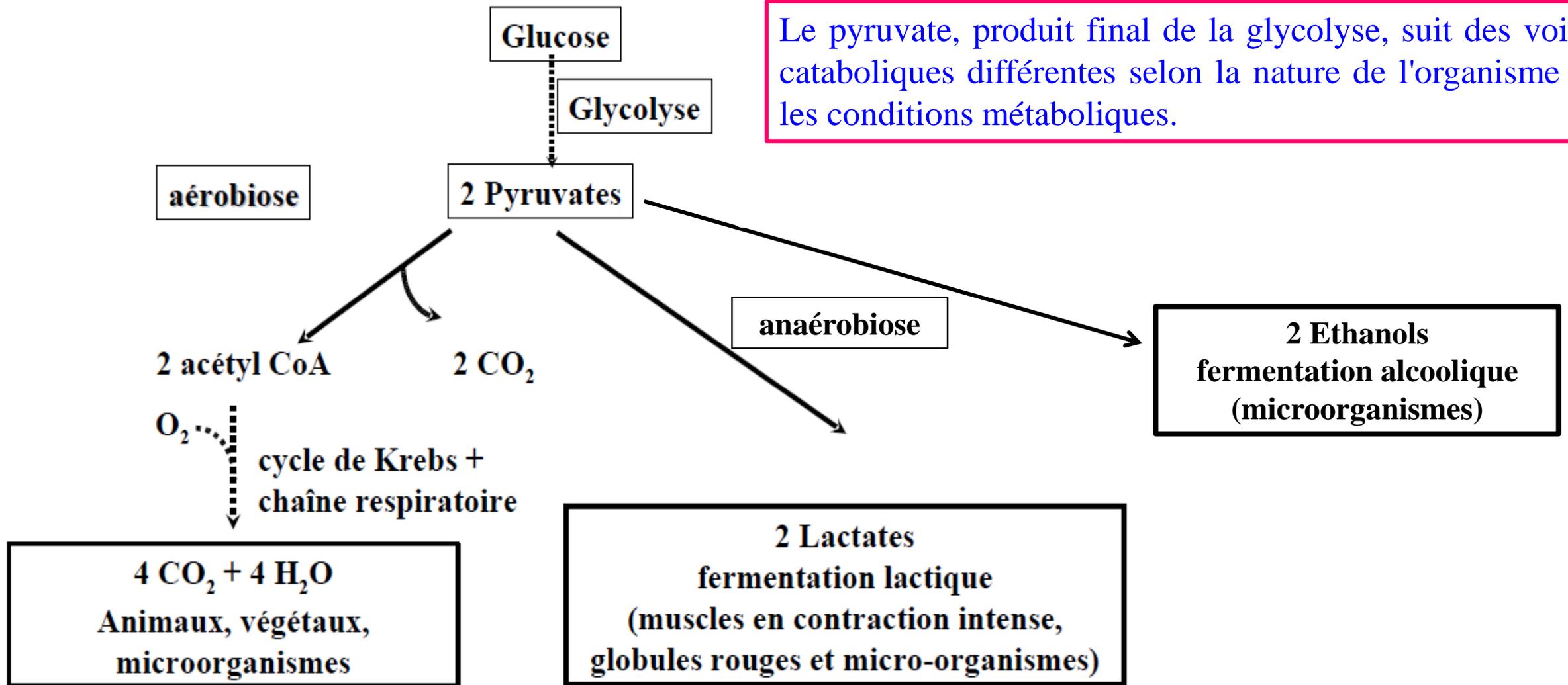
➤ **En période postprandiale** (après un repas): l'**insuline** augmente la teneur du foie en **gluconase**, en **phosphofructokinase** et en **pyruvate kinase**. Ces changements résultent de l'activation de la transcription des gènes correspondants. L'augmentation de ces enzymes active **la glycolyse**.

➤ **En période de jeûne physiologique** (à distance d'un repas) : la transcription de ces gènes est abaissée et les concentrations des enzymes décroissent lorsque le plasma sanguin est riche en **glucagon**. Cette hormone freine **la glycolyse** avec réserve du glucose pour les tissus gluco-dépendants (cerveau, reins...).



# Schéma du devenir du pyruvate

Le pyruvate, produit final de la glycolyse, suit des voies cataboliques différentes selon la nature de l'organisme et les conditions métaboliques.

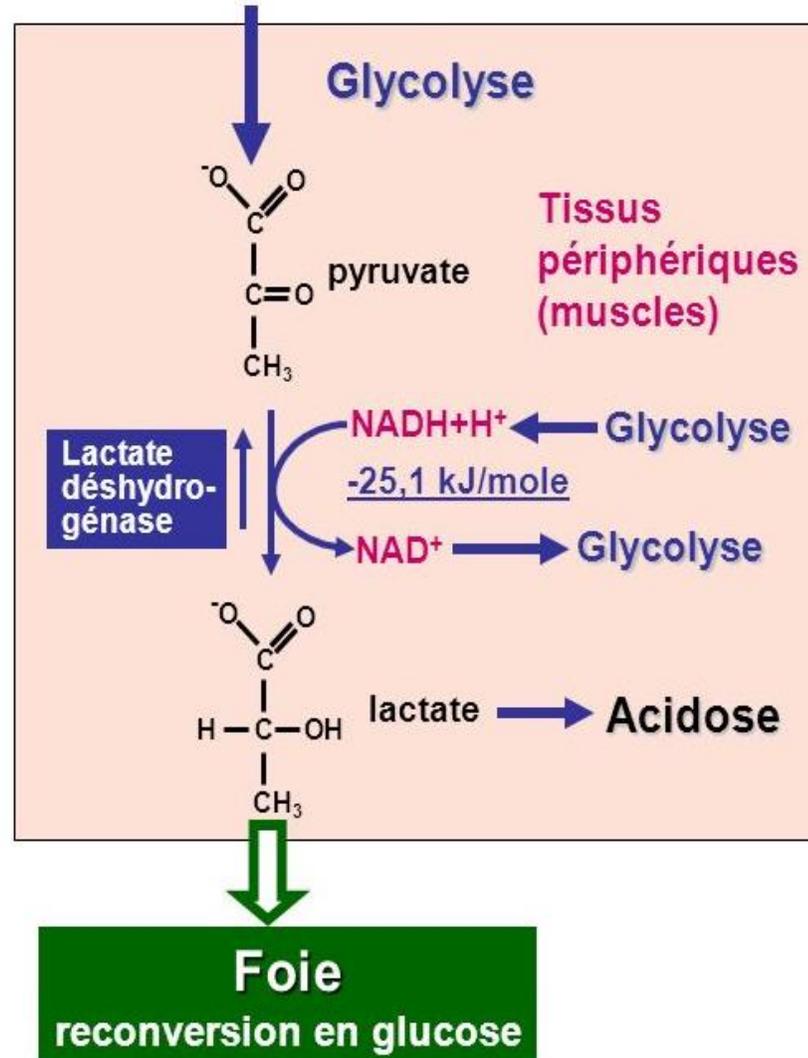


# Anaérobiose dans le cytosol

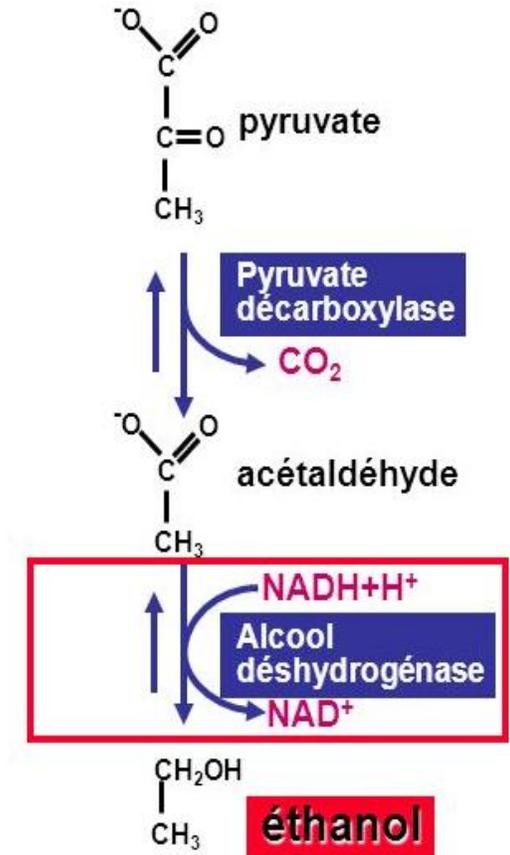
➤ **La fermentation lactique:** Le NADH produit par la glycolyse ne peut pas rentrer dans la mitochondrie, donc il ne rentre pas dans la chaîne respiratoire. Il sert à réduire le **pyruvate** en **lactate** (enzyme: **Lactate déshydrogénase**) c'est, s'observe dans:

- les muscles en contraction intense
- les globules rouges
- les microorganismes...

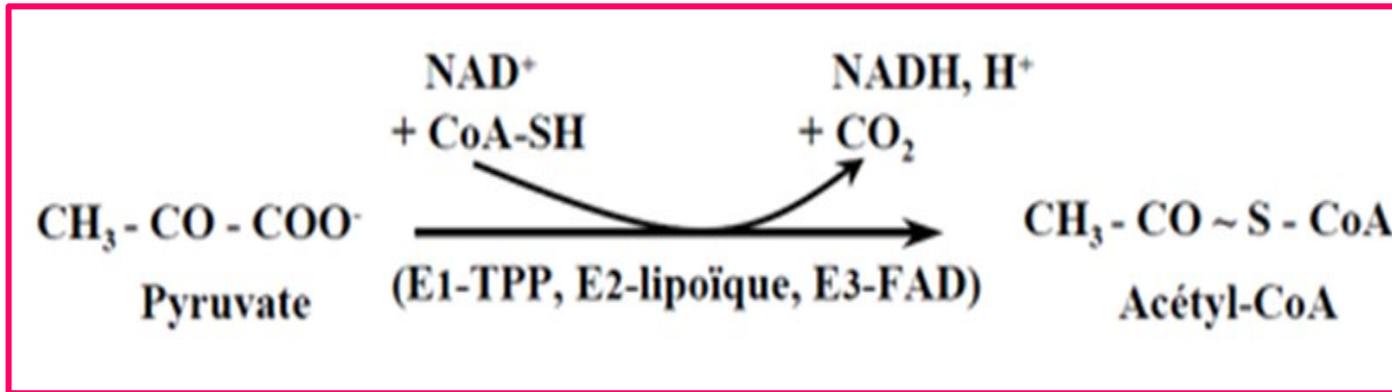
➤ **La fermentation alcoolique:** Le NADH sert à réduire le **pyruvate** en **éthanol** chez les levures et les autres microorganismes (enzymes: **pyruvate décarboxylase** et **alcool déshydrogénase**).



## Fermentation alcoolique (levures)



# Décarboxylation oxydative du pyruvate en acétylCoA (Aérobiose)

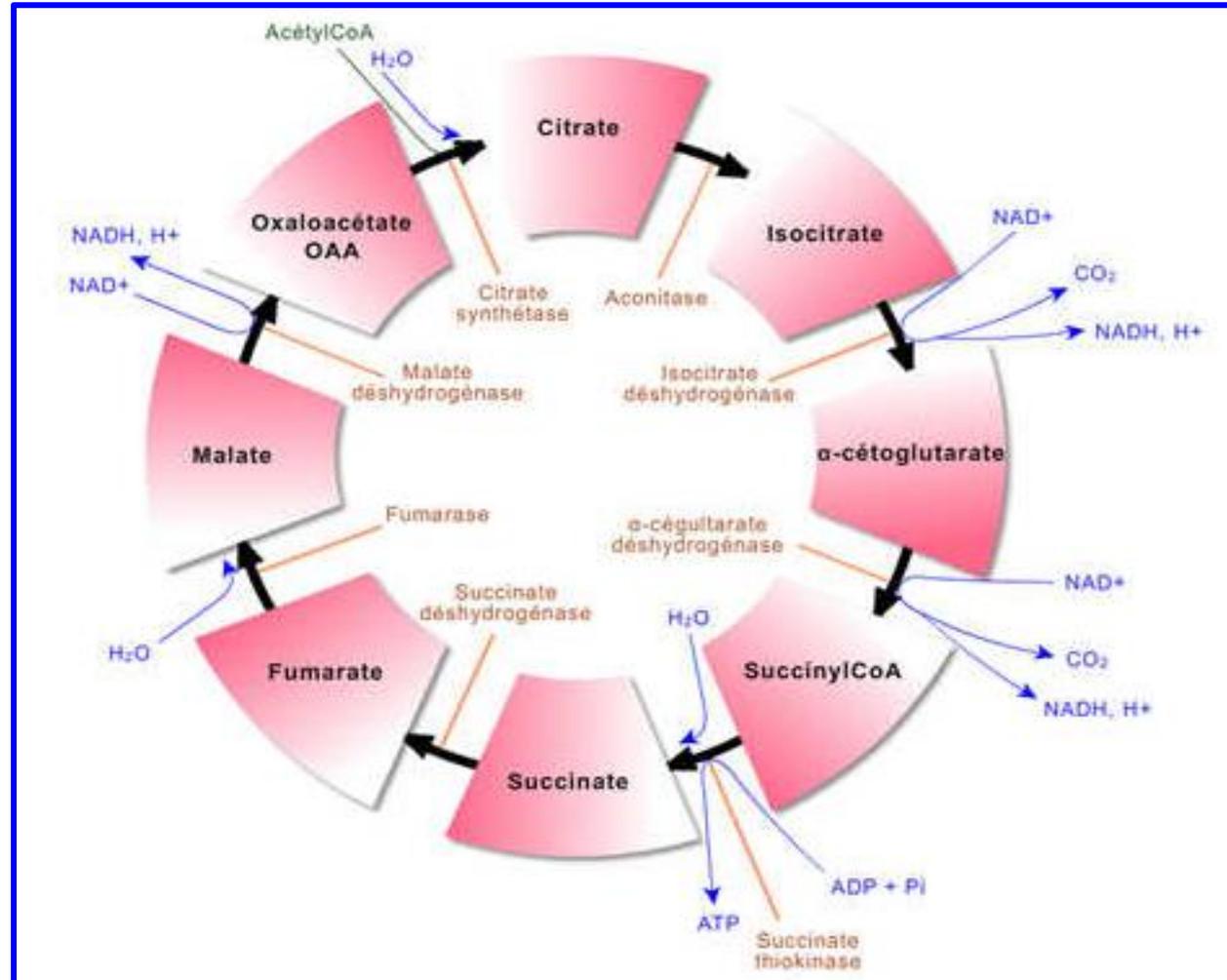


C'est une réaction charnière entre la glycolyse et le cycle de Krebs.

- Dans la **mitochondrie**, la décarboxylation oxydative du pyruvate en acétyl-CoA est catalysée par la **pyruvate déshydrogénase**.
- Réaction fortement **exergonique** (irréversible).
- Formation d'une liaison thio-ester riche en énergie de l'acétylCoA.
- Production de NADH,H<sup>+</sup> qui donnera 3 ATP dans la chaîne respiratoire.
- La **pyruvate déshydrogénase** est régulée par les substrats:
  - [pyruvate] augmentée, NAD<sup>+</sup>, CoA-SH, AMP (**Activateurs**)
  - NADH, acétyl-CoA, ATP (**Inhibiteurs**).

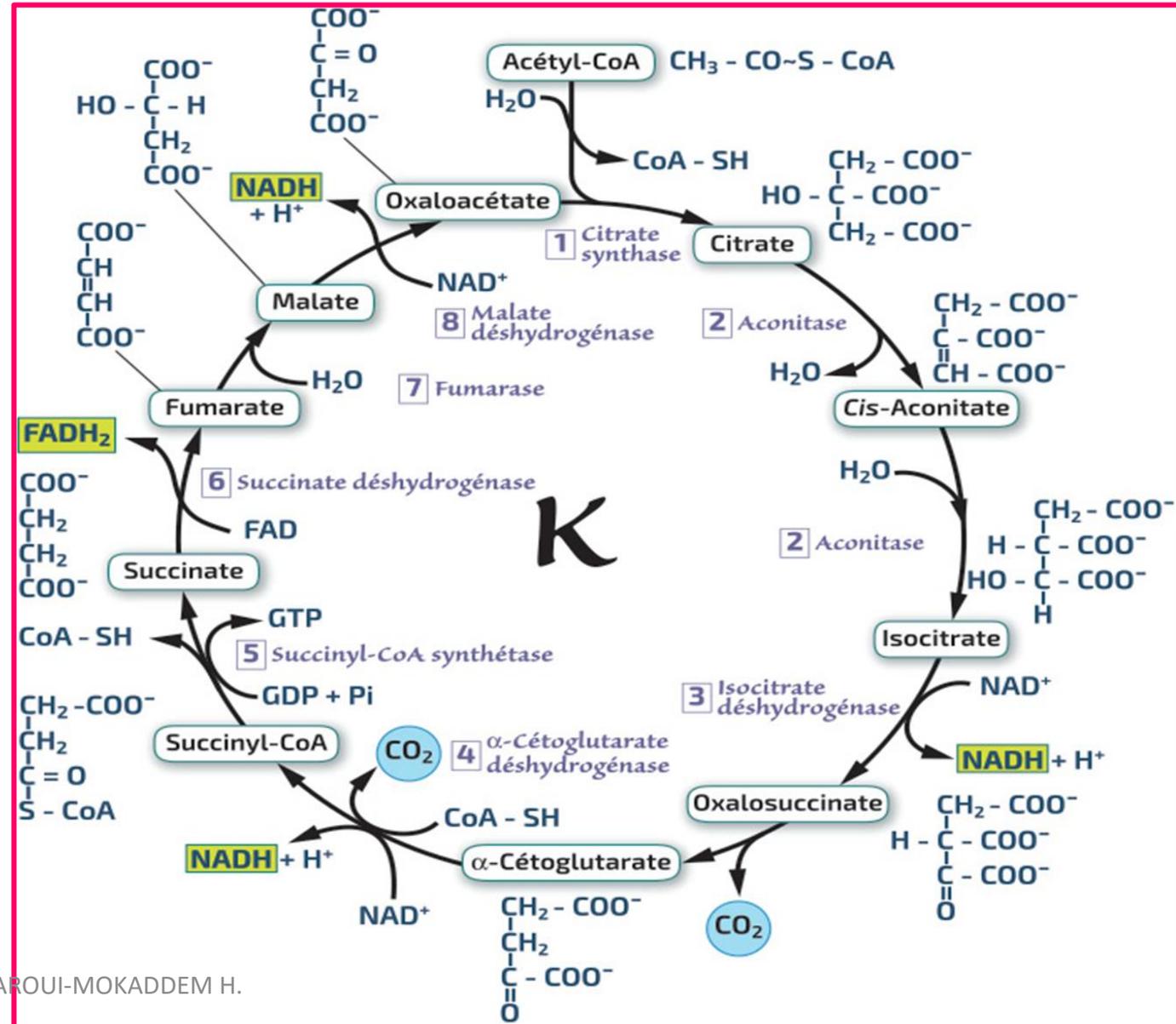
# Cycle de Krebs

## (Cycle des acides tricarboxyliques)



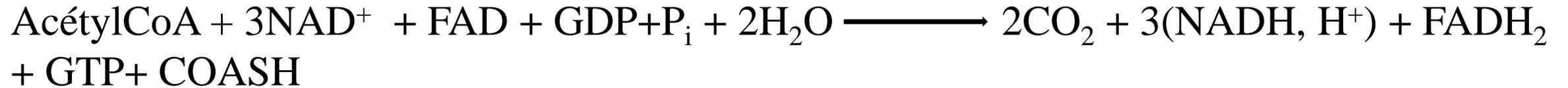
# Cycle de Krebs

- Le cycle de Krebs ou cycle du citrate a lieu dans la **mitochondrie** chez les eucaryotes.
- A chaque tour de cycle, une molécule **d'acétyl-CoA** (2 C) d'origine glucidique réagit avec une molécule d'**oxaloacétate** (4 C) pour donner du **citrate** (6 C).
- Il comporte **8** réactions catalysées par 7 enzymes solubles et une enzyme fixée dans la membrane interne: la **succinate déshydrogénase**.
- Il assure la plus grande part des besoins énergétiques de la cellule grâce à la formation de coenzymes réduits (**3 NADH**, **3H<sup>+</sup>** et **1 FADH<sub>2</sub>**) qui seront réoxydés dans la chaîne respiratoire. Donc le cycle de Krebs **est couplée** à la chaîne respiratoire.
- Au cours des réactions, 2 carbones du citrate sont éliminés sous forme de **CO<sub>2</sub>**, assurant ainsi la régénération de l'oxaloacétate.



# Bilan énergétique du cycle de Krebs

➤ La réaction globale du cycle:

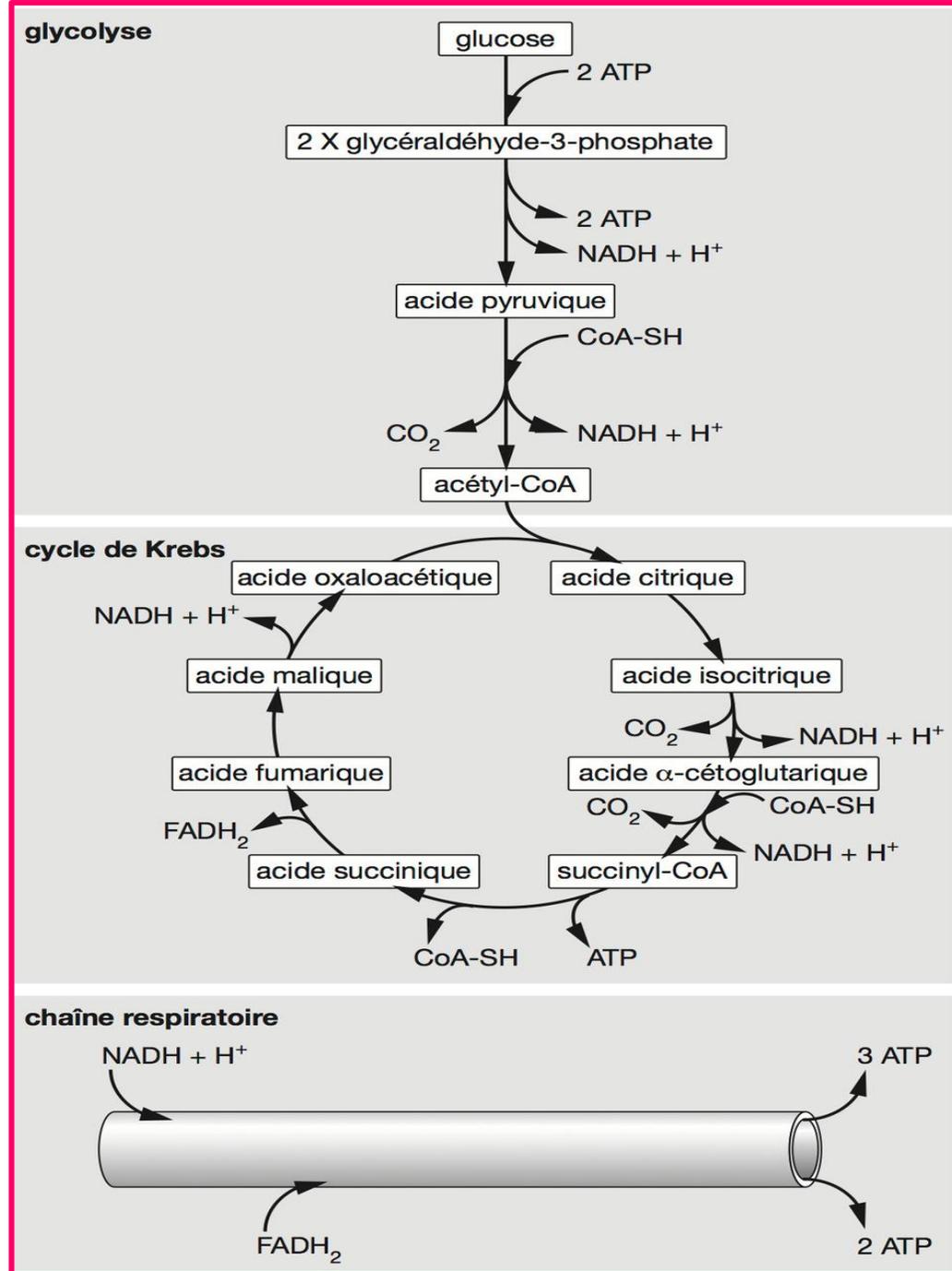


➤ Chaque tour produit:

- 1 ATP
- $3(\text{NADH}, \text{H}^+) = 3 \times 3 \text{ ATP} = 9 \text{ ATP}$
- $1 \text{ FADH}_2 = 2 \text{ ATP}$
- Au total, une molécule d'acétylCoA produit **12 ATP** / Tour de cycle.

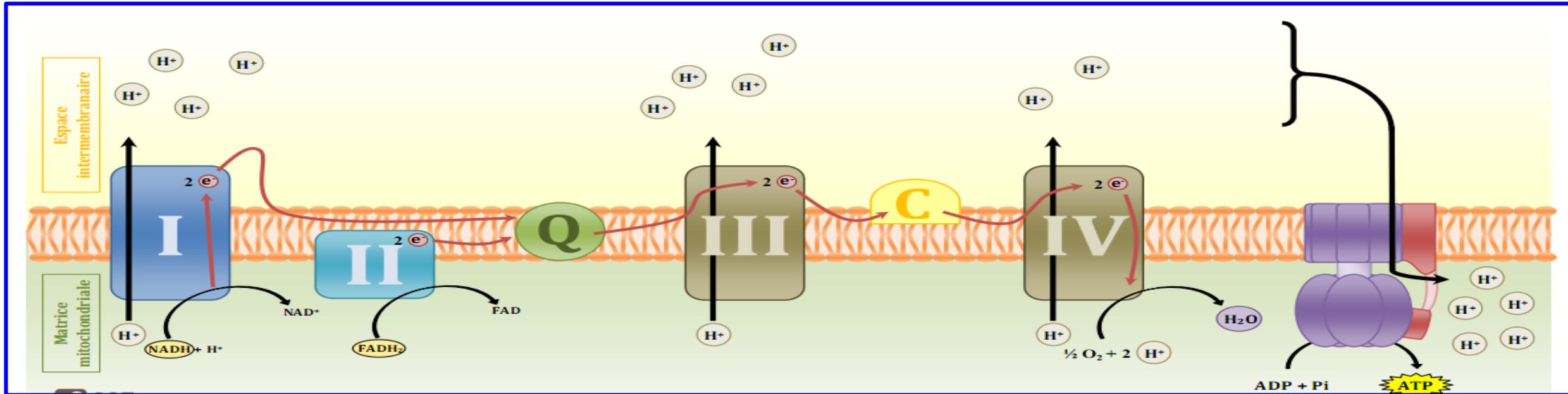
# Bilan énergétique total de la dégradation du glucose

	Réaction		ATP ou Coenzymes réduits formés	ATP
Glucose	→	Glucose 6P	- 1 ATP	- 1
Fructose 6P	→	Fructose 1,6 bisP	- 1 ATP	- 1
2 Glycéraldéhyde 3P	→	2 1,3 bis Phospho Glycérate	2 NADH	6
2 1,3 bis Phospho Glycérate	→	2 3 Phospho Glycérate	2 ATP	2
2 Phosphoénolpyruvate	→	2 Pyruvate	2 ATP	2
} 8				
2 Pyruvate	→	2 AcétylCoA	2 NADH	6
} 6				
2 Isocitrate	→	2 α cétooglutarate	2 NADH	6
2 α cétooglutarate	→	2 SuccinylCoA	2 NADH	6
2 SuccinylCoA	→	2 Succinate	2 GTP	2
2 Succinate	→	2 Fumarate	2 FADH <sub>2</sub>	4
2 L-malate	→	2 Oxaloacétate	2 NADH	6
} 24				
<b>Total ATP formés : 38</b>				



Les **NADH,H+** et les **FADH<sub>2</sub>** sont réoxydés par la chaine respiratoire.

# La chaîne respiratoire



➤ La chaîne respiratoire est localisée dans la **membrane interne mitochondriale**. Cette chaîne de transport d'électrons est constituée de **quatre complexes protéiques** :

**Complexe I : NADH-coenzyme Q oxydoréductase,**

**Complexe II : Succinate-coenzyme Q oxydoréductase,**

**Complexe III : Coenzyme Q-cytochrome c oxydoréductase,**

**Complexe IV : Cytochrome c oxydase.**

Le coenzyme Q (ubiquinone) et le cytochrome c sont des transporteurs mobiles de la chaîne respiratoire.

# La chaîne respiratoire

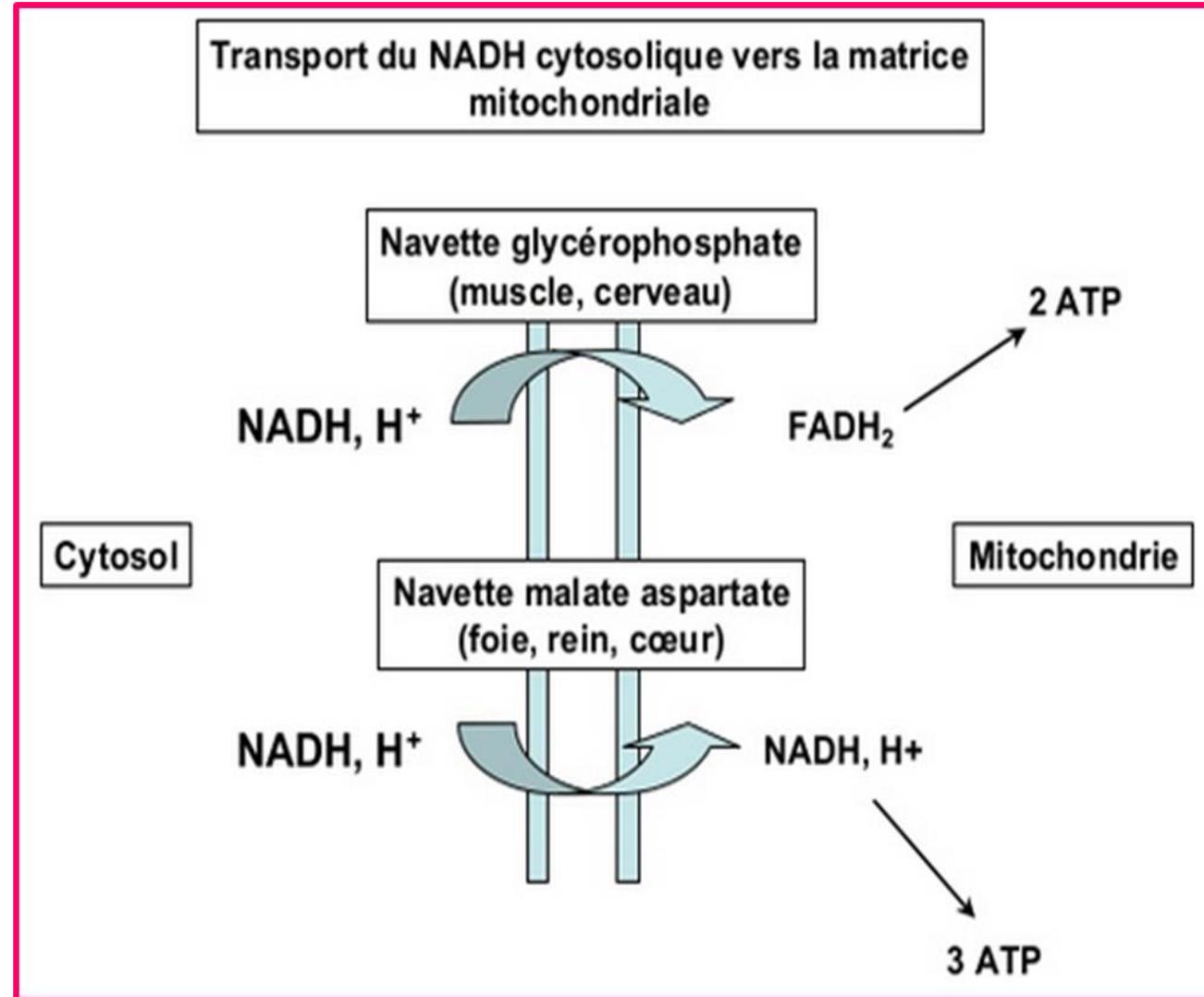
- Elle produit de **l'ATP** et de **l'eau** selon un processus **couplé** constitué de :
  - La chaîne d'**oxydo-réduction** produit **H<sub>2</sub>O** par transport des H<sup>+</sup> des coenzymes réduits NADH, H<sup>+</sup> et FADH<sub>2</sub> vers l'**oxygène** = **Respiration cellulaire**
  - La **phosphorylation** de l'**ADP** en **ATP** est réalisé grâce à l'énergie produite par la chaîne d'**oxydo-réduction**. L'association de ces 2 types de réaction = **Phosphorylation oxydative**.
  - L'ADP est phosphorylé en **ATP**, l'enzyme: **ATP synthétase** (**3ATP** pour NADH,H<sup>+</sup> et **2 ATP** pour FADH<sub>2</sub>). L'**ADP** et le **Pi** utilisés pour la synthèse d'**ATP** proviennent du cytosol.

**RQ2:** Le contrôle de la chaîne respiratoire et la synthèse d'ATP dépendent de la **concentration d'ADP**. Si la concentration d'ADP augmente, la vitesse de la chaîne respiratoire augmente très rapidement et de façon très intense.

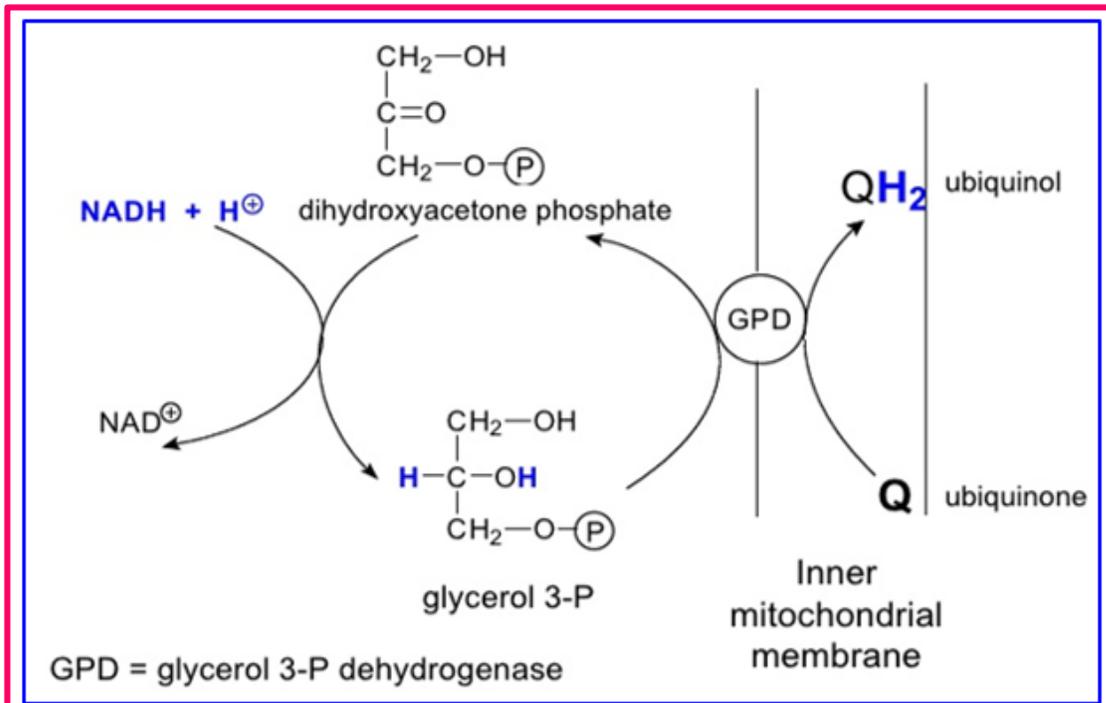
# Les navettes



**Selon la navette utilisée, une molécule de glucose va générer 36 ou 38 molécules d'ATP.**

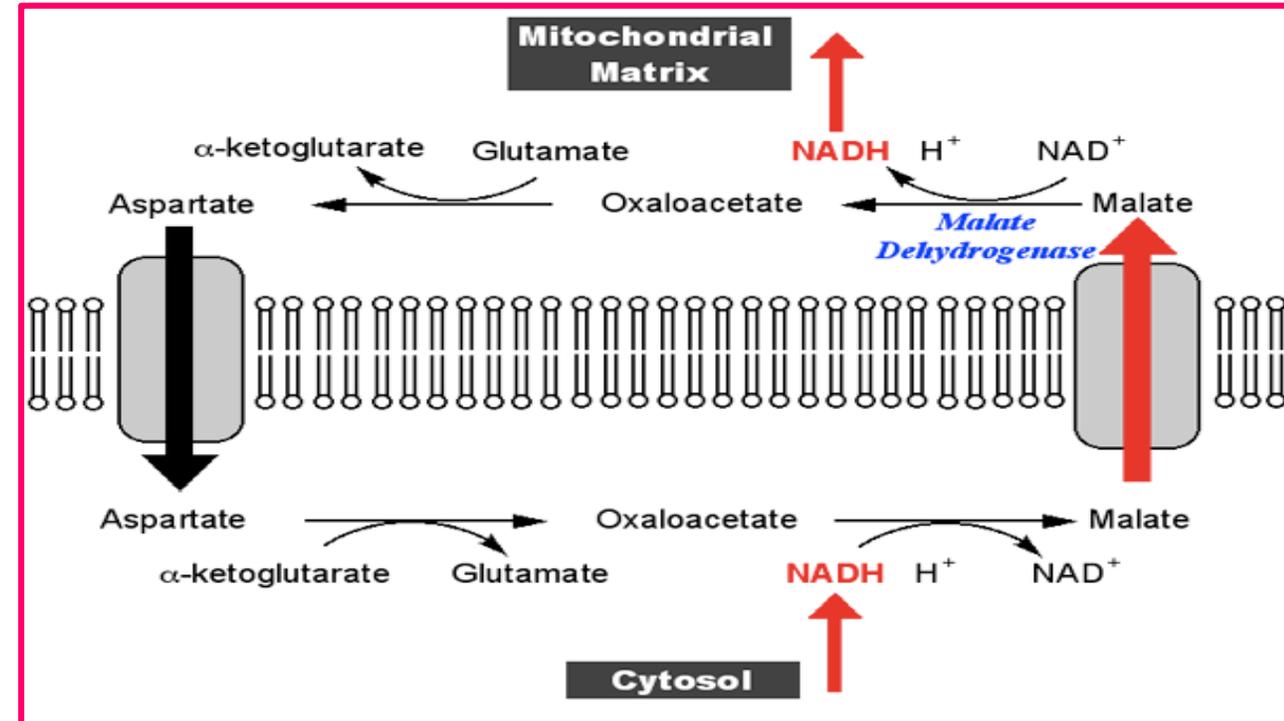


## La navette du glycérol phosphate



Le **NADH** cytosolique se retrouve par le jeu de deux enzymes au niveau du **FADH<sub>2</sub>** dans la membrane interne mitochondriale qui permet la synthèse que de **2 ATP** au lieu de 3 ATP par **NADH** produit dans le cytosol..

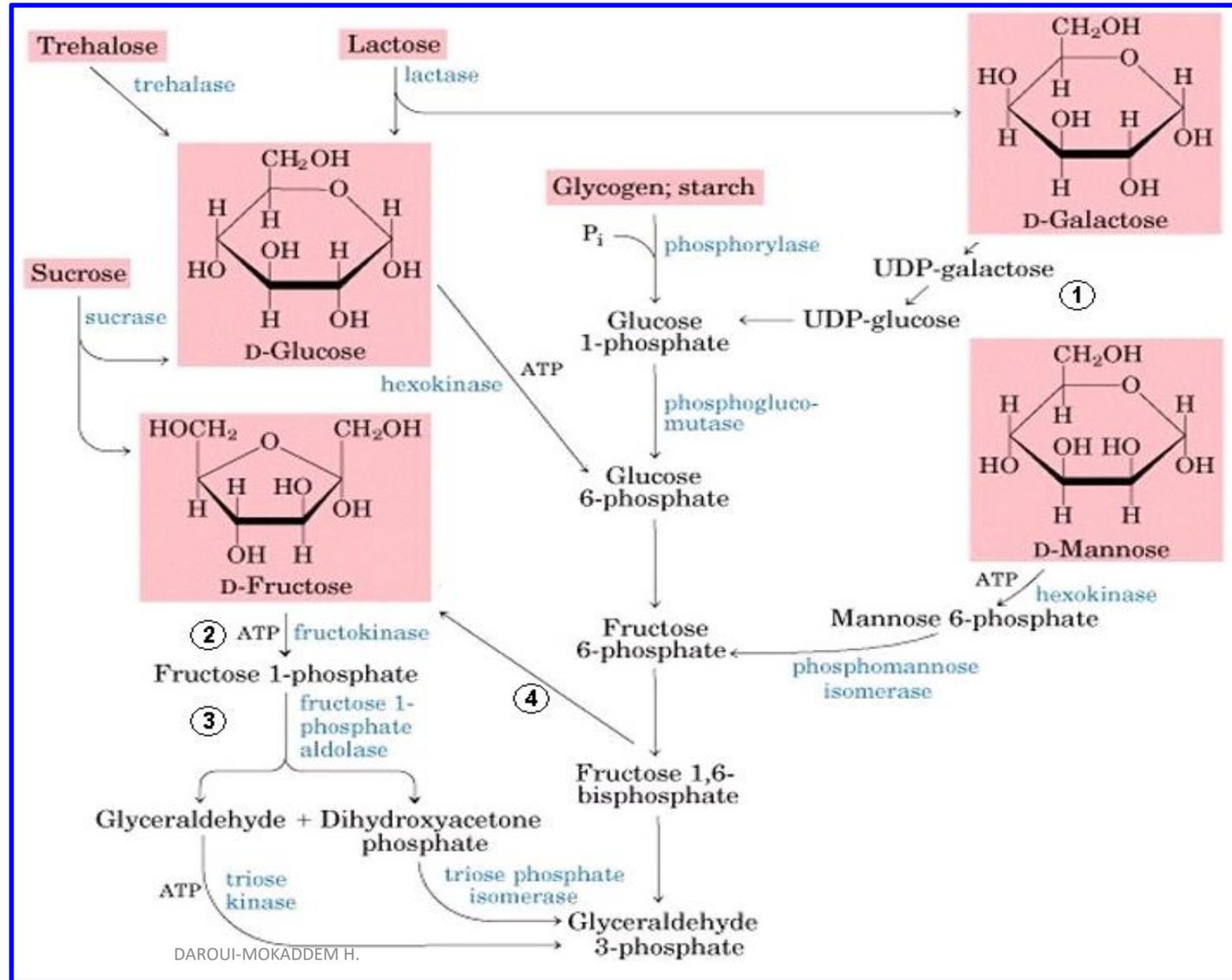
## La navette malate-aspartate



Ce cycle de navette permet ainsi de transférer les équivalents réducteurs d'un **NADH** cytosolique à un **NADH** mitochondrial, et donc de récupérer **3 ATP** par **NADH** produit dans le cytosol.

# La glucogenèse à partir d'autres hexoses

- Le **fructose**, le **galactose** et le **mannose** sont nécessaires à la biosynthèse des glycoprotéines.
- Ils peuvent être utilisés comme substance énergétique.
- Leur **conversion** en **glucose** se déroule au niveau du **foie**. En effet ces oses utilisent une série de réactions parallèles pour entrer dans la voie de la **glycolyse** au niveau d'une étape appropriée.



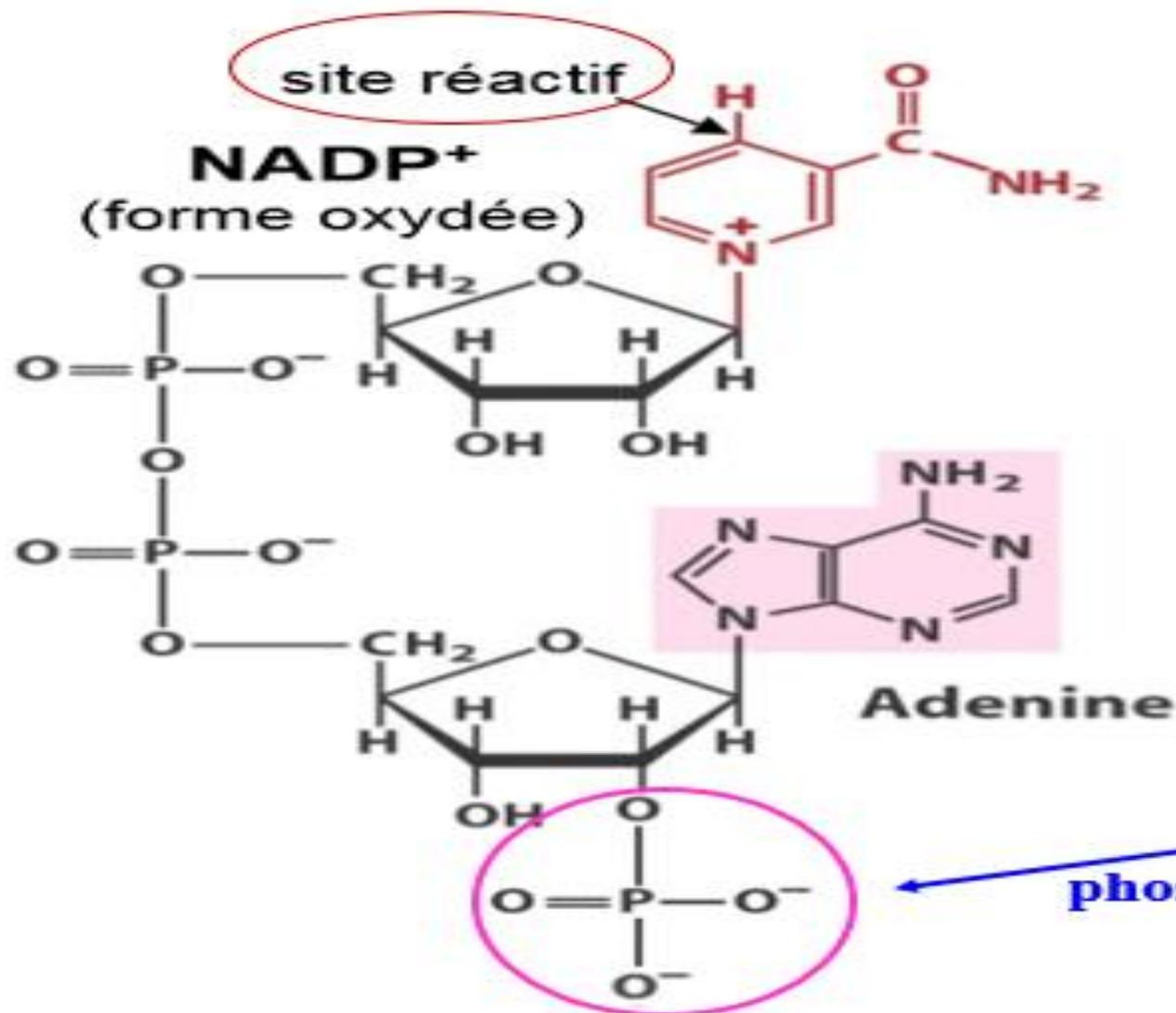


# La voie des pentoses phosphates

- La voie des pentoses phosphates se déroule dans le **cytosol**.
  - A la différence de la glycolyse, cette voie n'est pas productrice d'énergie.
  - Elle a pour but la formation de:
    - **NADPH,H<sup>+</sup>**: il intervient dans la détoxification des peroxydes dans les globules rouges, la synthèse des acides gras, du cholestérol et des stéroïdes. Le NADPH,H<sup>+</sup> assure le pouvoir réducteur des cellules.
    - **Ribose-5-phosphate et ses dérivés**: utilisés dans la synthèse des acides nucléiques, l'ARN, l'ADN et les nucléotides (ATP, coenzyme A, NAD, FAD... ), ainsi la production de **l'érythrose-4-phosphate**, utilisé pour la synthèse des acides aminés aromatiques..
- RQ**: La voie des pentoses phosphates est **ubiquitaire** (se fait dans toutes les cellules), mais son activité est différente en fonction des besoins en **ribose** et en **NADPH,H<sup>+</sup>**.

# Structure chimique de $\text{NADP}^+$

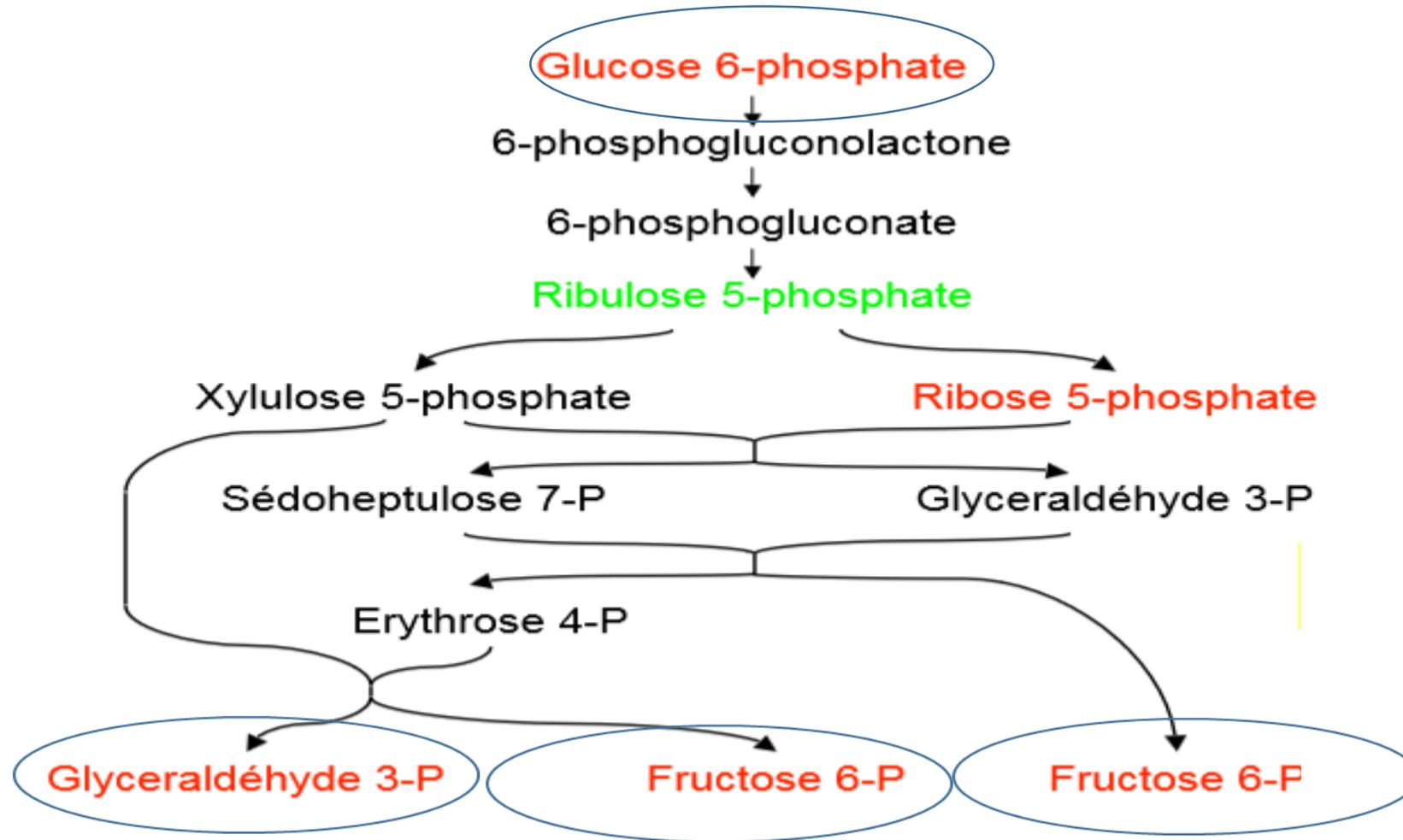
(Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate)



- Il y a une différence très importante entre le  $\text{NADP}^+$  et le  $\text{NAD}^+$ .
- Sur le plan chimique, c'est simplement un groupement phosphate supplémentaire sur le 2' de l'adénosine.

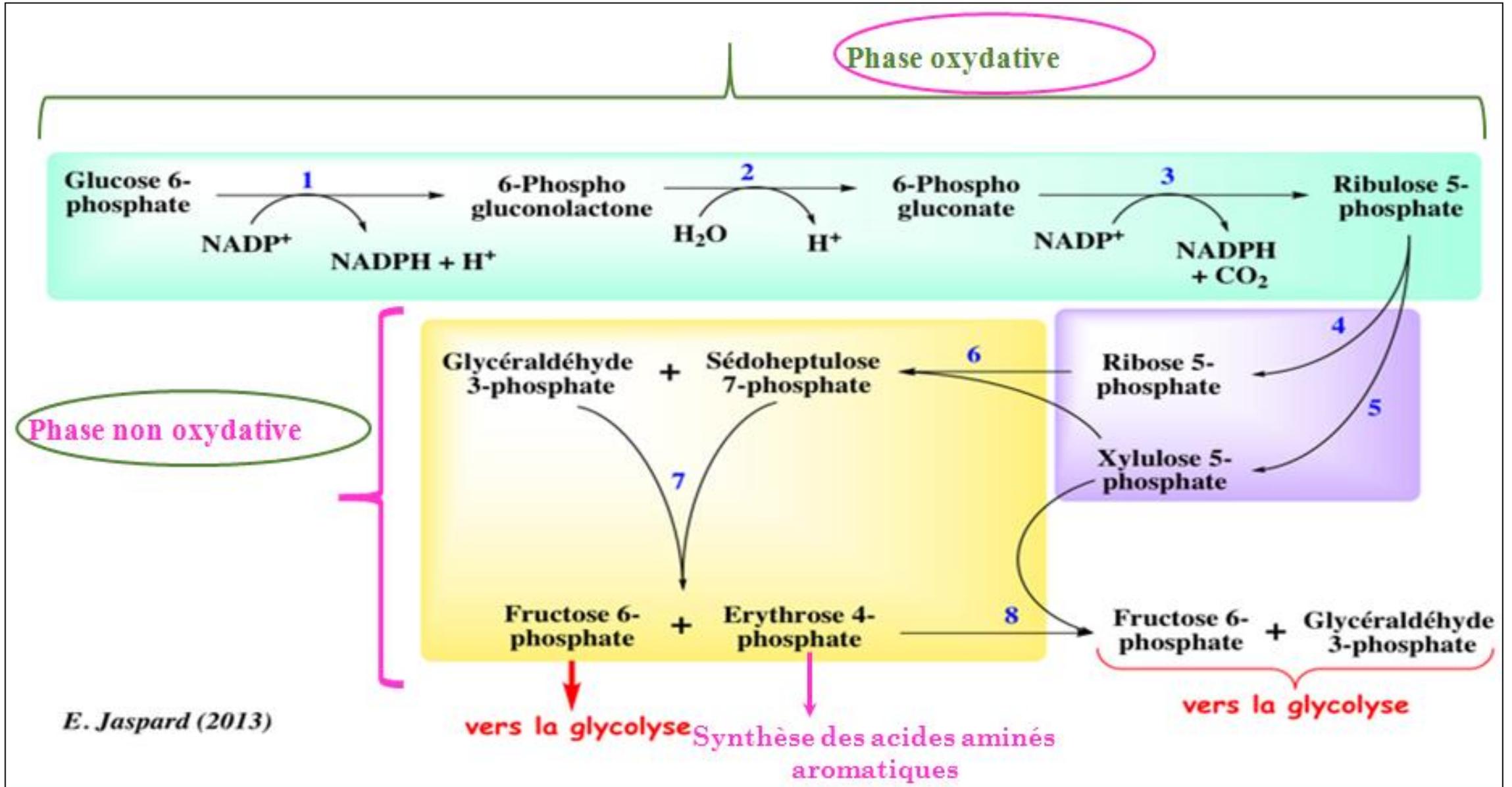
Absence d'acide phosphorique chez le  $\text{NAD}^+$

# Vue générale de la voie des pentoses phosphates

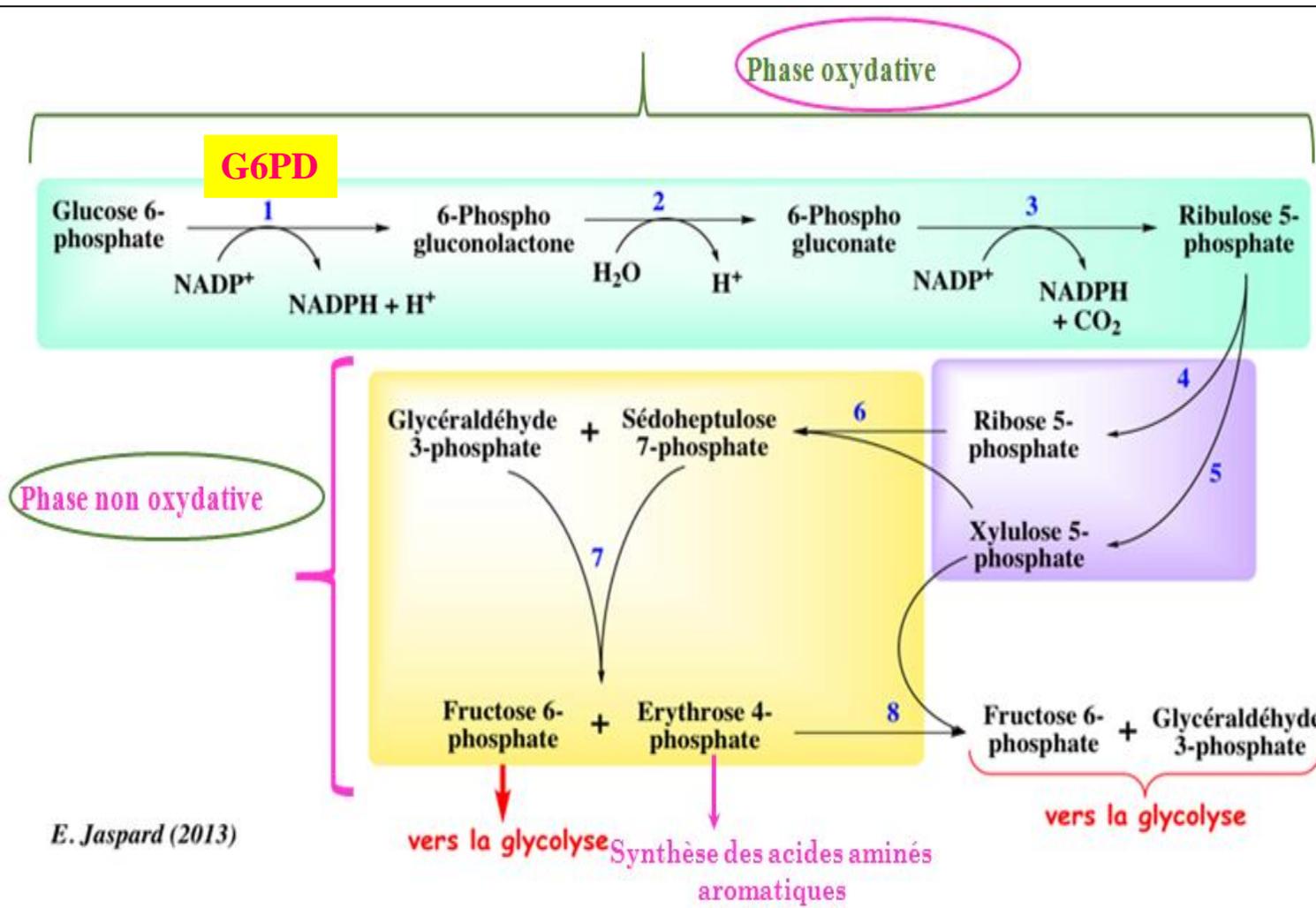


**RQ:** Le point de départ est le **glucose-6-P** et les produits finaux sont le **fructose-6-P** et le **3-P-glycéraldéhyde** : les produits initiaux et finaux sont des produits de la **glycolyse**.

# Les phases de la voie des pentoses phosphates



# Les phases de la voie des pentoses phosphates



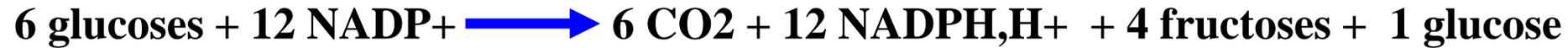
- **Le ribose-5-P** produit est utilisé pour la synthèse des acides nucléiques ou autres nucléotides.
- Dans les cellules qui n'ont besoin que du  $\text{NADPH}$ ,  $\text{H}^+$ , le ribose-5-P retourne à la glycolyse.
- L'**érythrose-4-P** est utilisé pour la synthèse des acides aminés aromatiques (tyrosine, tryptophane et phénylalanine) ou il est converti avec **xylulose-6-P** en Glycéraldéhyde-3-P et fructose-6-P.
- Les intermédiaires générés (**Glycéraldéhyde-3-P** et **fructose-6-P**) pourront éventuellement rejoindre la voie de la **glycolyse**: points de connexion entre la voie des pentoses phosphate et la glycolyse.

**RQ:** La **glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)** est l'enzyme clé de la voie des pentoses phosphate. Les réactions de la **phase non oxydative** sont réversibles et contrôlées essentiellement par la disponibilité des substrats.

# Bilan de la voie des pentoses phosphate



**X 2**

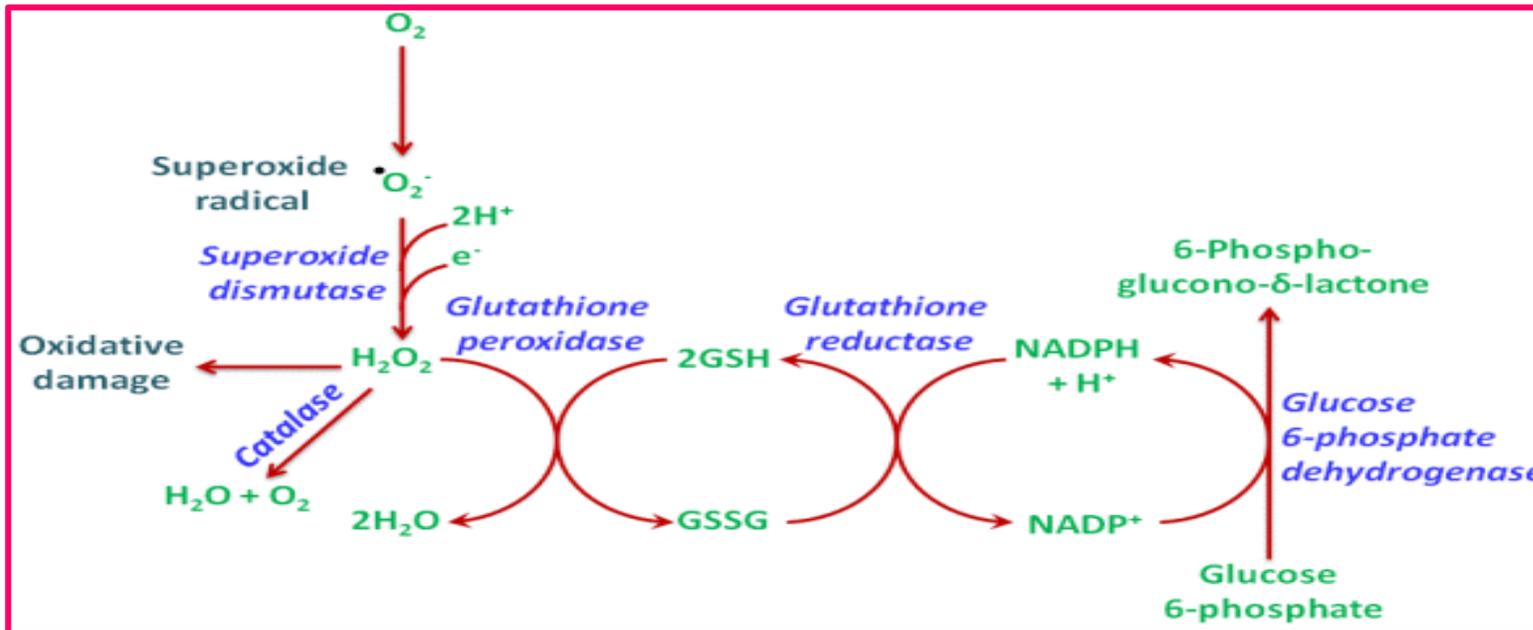


Le bilan global de la séquence des réactions orientées vers la production de **NADPH, H<sup>+</sup>** s'écrit:

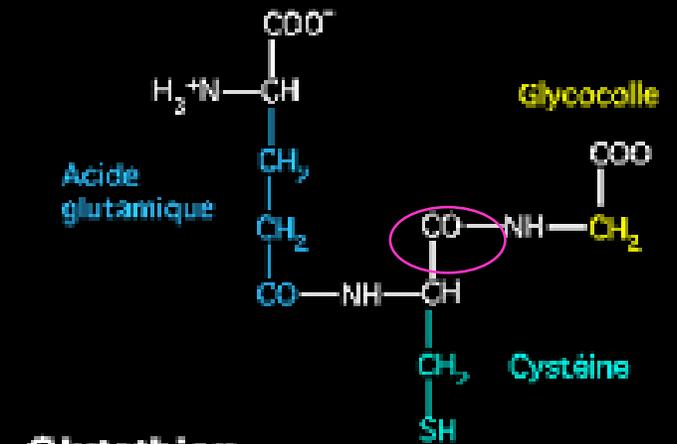


## Rôle du NADPH et du glutathion dans les globules rouges

- La **voie des pentoses phosphate** alimente le globule rouge en **NADPH** pour recycler le **glutathion** (tripeptide) oxydé (**GS-SG**) sous sa forme réduite (**GSH**). Le glutathion réduit protège les globules rouges des dommages causés par des molécules oxydantes **toxiques** ( $H_2O_2$  : Peroxyde d'hydrogène ).
- Le déficit en **glucose-6-phosphate déshydrogénase G6PD** diminue l'efficacité de la voie des pentoses phosphate à produire du NADPH; la baisse de celui-ci est à l'origine de l'accumulation des peroxydes organiques qui déforment la membrane des globules rouges et oxydent **l'hémoglobine** ( $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$ ) et d'autres protéines érythrocytaires.
- Le symptôme principal est une crise hémolytique aiguë quelques heures après l'ingestion d'un agent oxydant (fèves, médicaments: aspirine ou sulfamides ...): L'**anémie hémolytique**, maladie connue sous le nom de **favisme**.

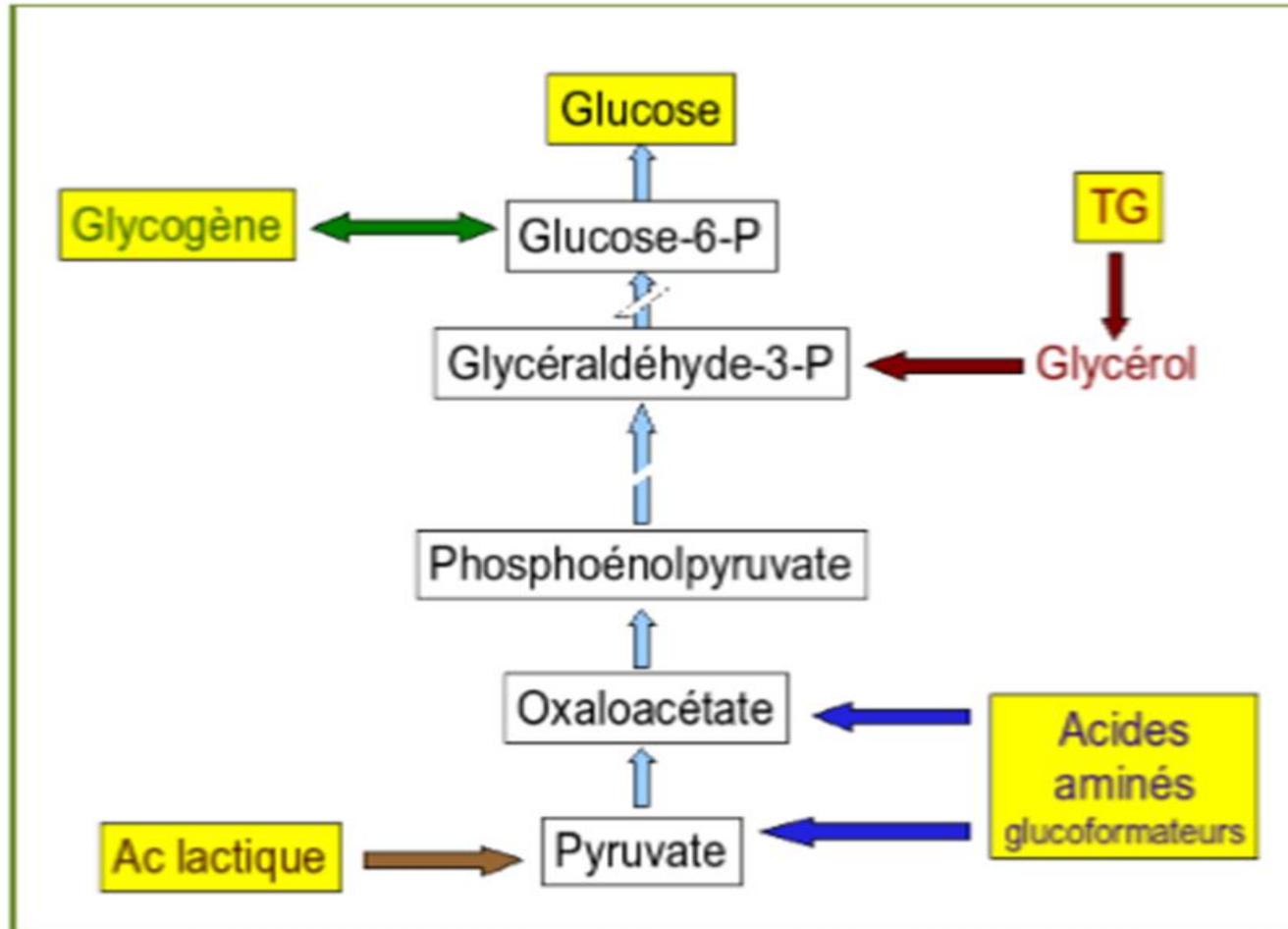


307



Glutathion

# La néoglucogenèse



# La néoglucogenèse

- Certains tissus (cerveau, globules rouges, muscle en contraction rapide...) ont besoin d'un approvisionnement continu en **glucose**. Le foie est capable d'assurer cette fonction par mobilisation du **glycogène** (court terme) et la **néoglucogenèse**.
- Chez l'Homme, la néoglucogenèse se produit surtout dans:
  - le **foie**: **90%** du glucose néoformé
  - les **reins** et l'**intestin** (épithélium): **10%**
  - pas dans les muscles et le cerveau
- Les réactions de la néoglucogenèse sont les mêmes chez les animaux, les végétaux, les champignons et les micro-organismes.

# Définition

**La néoglucogenèse**: est la formation de molécules glucidiques, principalement **glucose** et **glycogène** à partir de molécules **non** glucidiques.

# Précurseurs de la néoglucogenèse

➤ Les précurseurs de la néoglucogenèse sont:

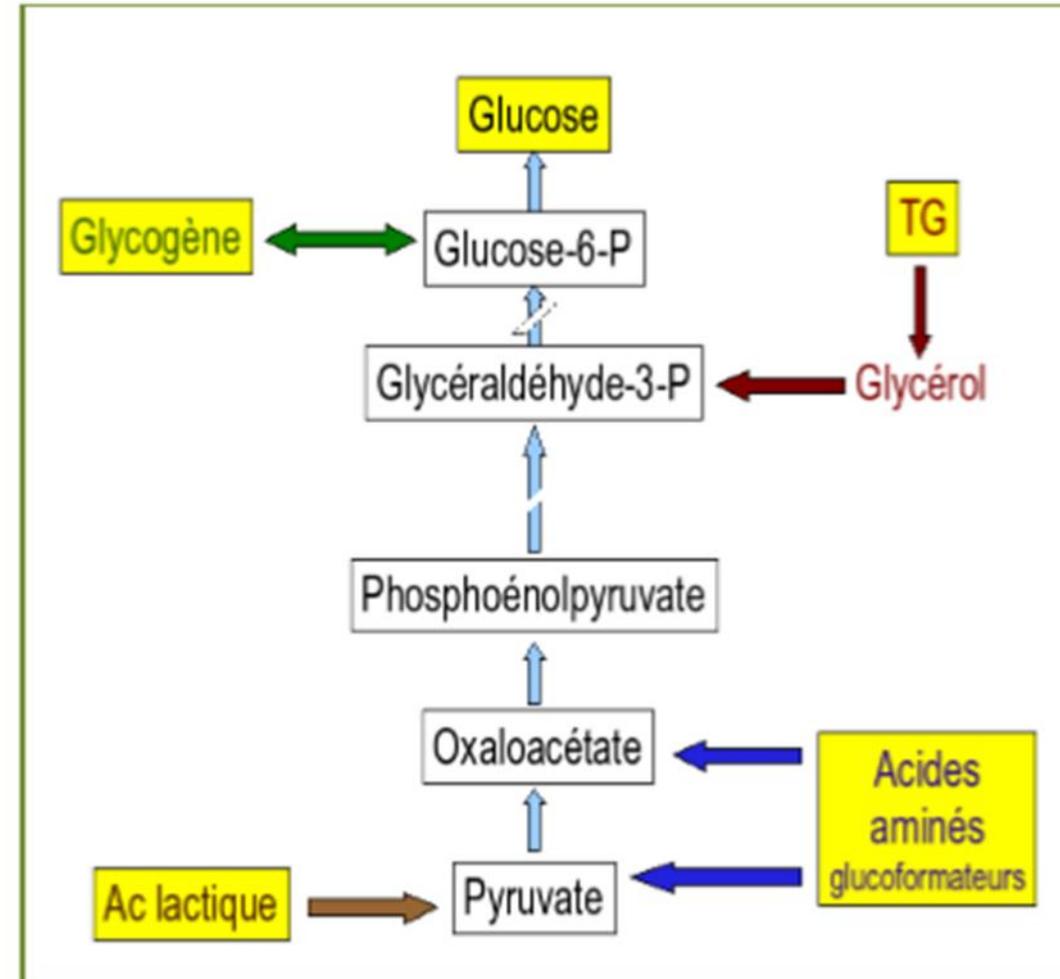
- **Pyruvate** et **lactate** (1/3) qui proviennent des globules rouges et des cellules musculaires.
- **Alanine** (1/3), acide aminé qui provient des cellules musculaires.
- **Glycérol** qui provient du catabolisme des triglycérides alimentaires, du tissu adipeux ou des lipoprotéines circulantes.
- **Acides aminés glucoformateurs** issus des protéines alimentaires ou des protéines tissulaires.
- **Propionate**, issu de la dégradation des acides gras à nombre impaire de carbones.

**RQ:** Chez l'homme et les animaux, l'**acétyl-CoA** (produit de dégradation des acides gras) ne se transforme pas en glucose, donc **les acides gras ne peuvent pas être convertis en glucose.**

# Entrée des précurseurs dans la néoglucogenèse

Les 3 portes d'entrée des précurseurs dans la néoglucogenèse sont:

- Le **pyruvate** (pour lactate, alanine et acides aminés glucoformateurs dont le catabolisme rejoint le pyruvate).
- Le **phosphoénolpyruvate PEP** (pour les acides aminés glucoformateurs dont le catabolisme rejoint un intermédiaire du cycle de Krebs).
- Le **dihydroxyacétone phosphate** (pour le glycérol).



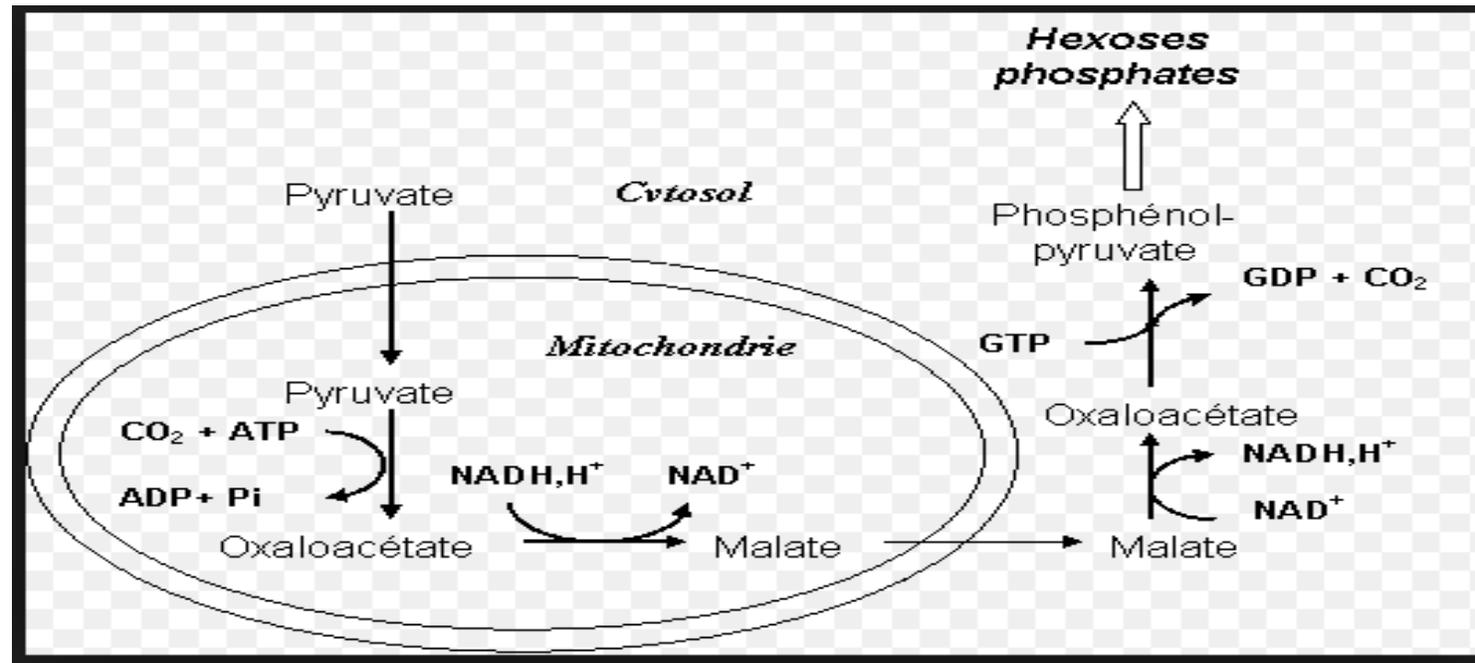
# Dérivation de la néoglucogenèse

- La conversion du pyruvate en glucose est la voie centrale de la néoglucogenèse, sur ses dix réactions enzymatiques:
- Sept, sont des réactions réverses de la glycolyse, catalysées donc par les mêmes enzymes (**cytosoliques**).
- **Trois réactions irréversibles** de la glycolyse qui doivent être remplacées dans la néoglucogenèse afin que la synthèse du glucose soit thermodynamiquement favorable.
- Les réactions **1**, **8** et **10** de la néoglucogenèse sont donc catalysées par des enzymes différentes de celles de la glycolyse: la **pyruvate carboxylase**, la **malate déshydrogénase** qui sont **mitochondriales**, **Fructose-1, 6 bisphosphatase (F1,6BPase)** et la **glucose-6-phosphatase**.
- La néoglucogenèse utilise aussi certaines réactions du cycle de Krebs.

**RQ:** La néoglucogenèse et la glycolyse ne doivent avoir lieu simultanément, grâce aux réactions irréversibles différentes des 2 voies (quand une voie est accélérée, l'autre est freinée).

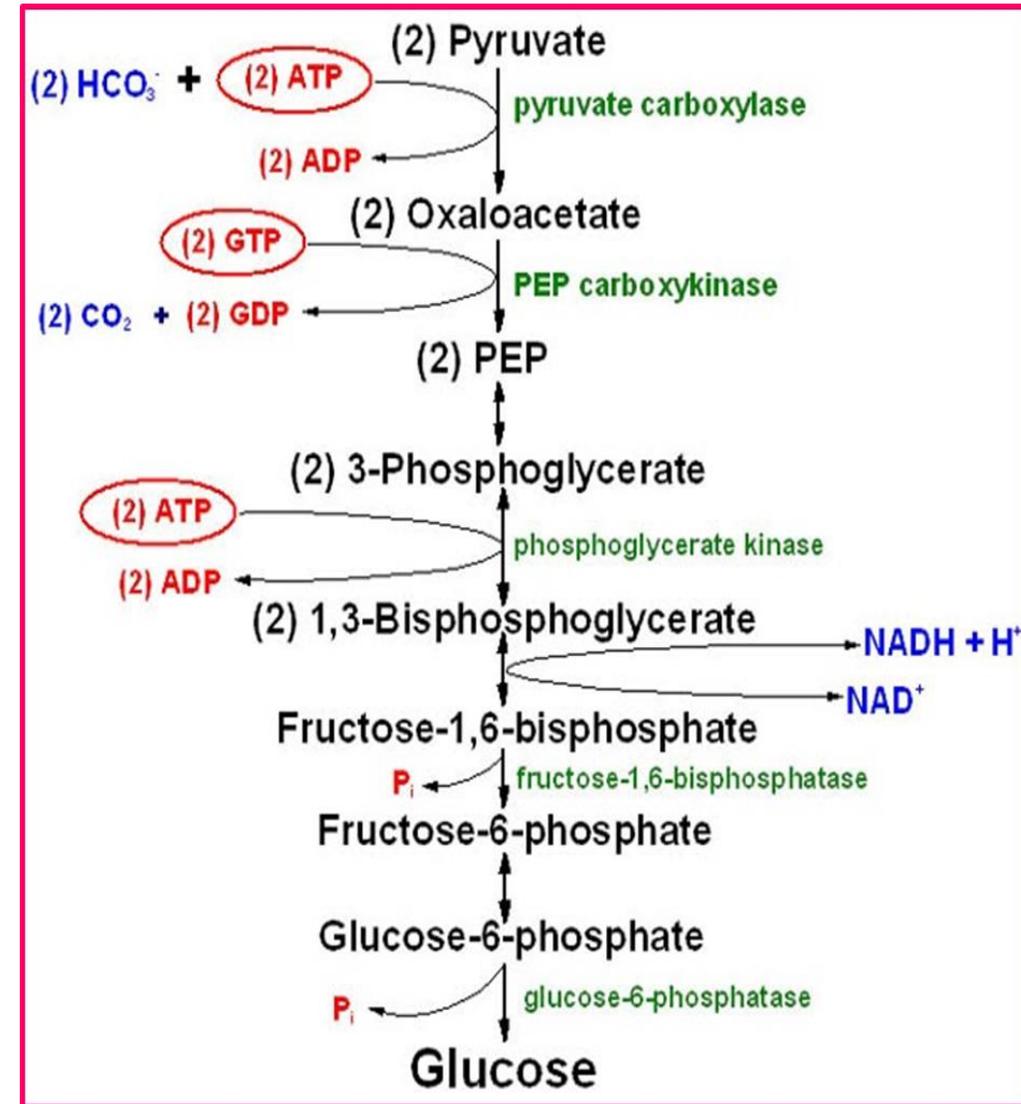
# Néoglucogénèse à partir du pyruvate

## Etape 1 (irréversible): Formation du PEP à partir du pyruvate



➤ Le **pyruvate** est exporté dans la matrice mitochondriale puis carboxylé en **oxaloacétate** par la **pyruvate carboxylase** à coenzyme biotine (vitamine B8) strictement **mitochondriale**. Un **ATP** est consommé.

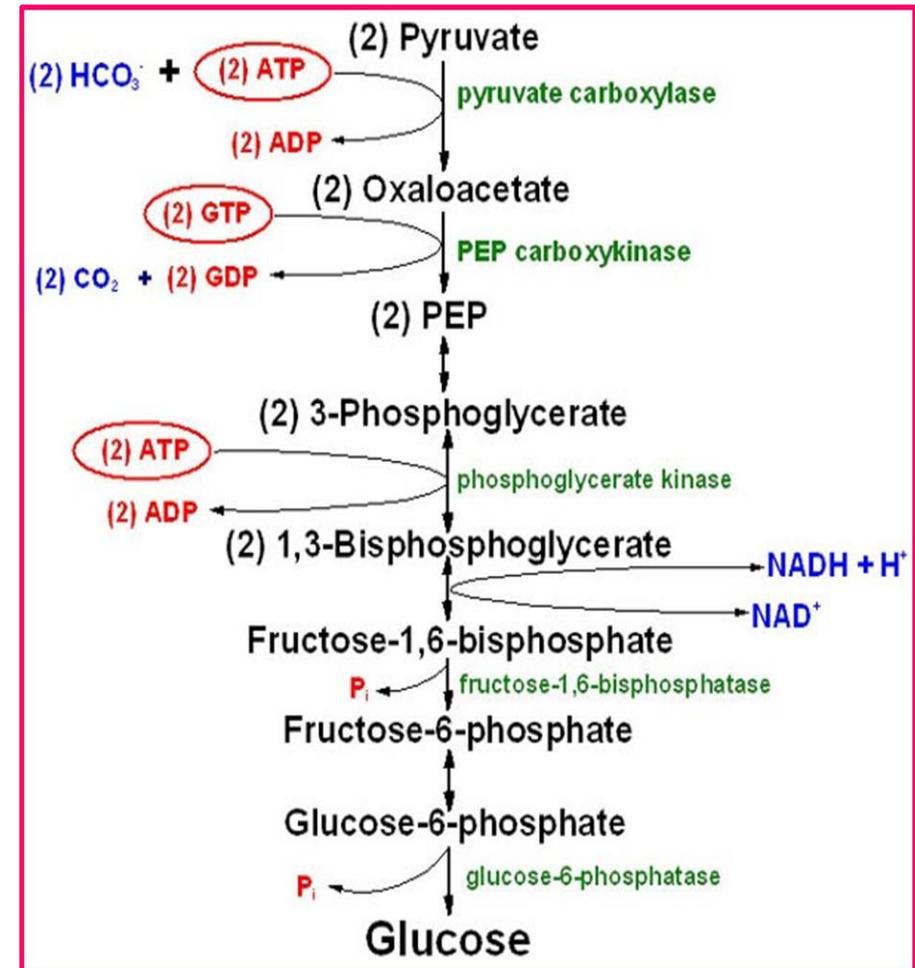
➤ La décarboxylation phosphorylante de l'**oxaloacétate** en **PEP** (**phosphoenolpyruvate**) consomme une molécule de **GTP** (régénérée par une molécule d'**ATP**), l'enzyme est **phosphoenolpyruvate carboxykinase** (**PEPCK**).



# Bilan énergétique de la néoglucogenèse



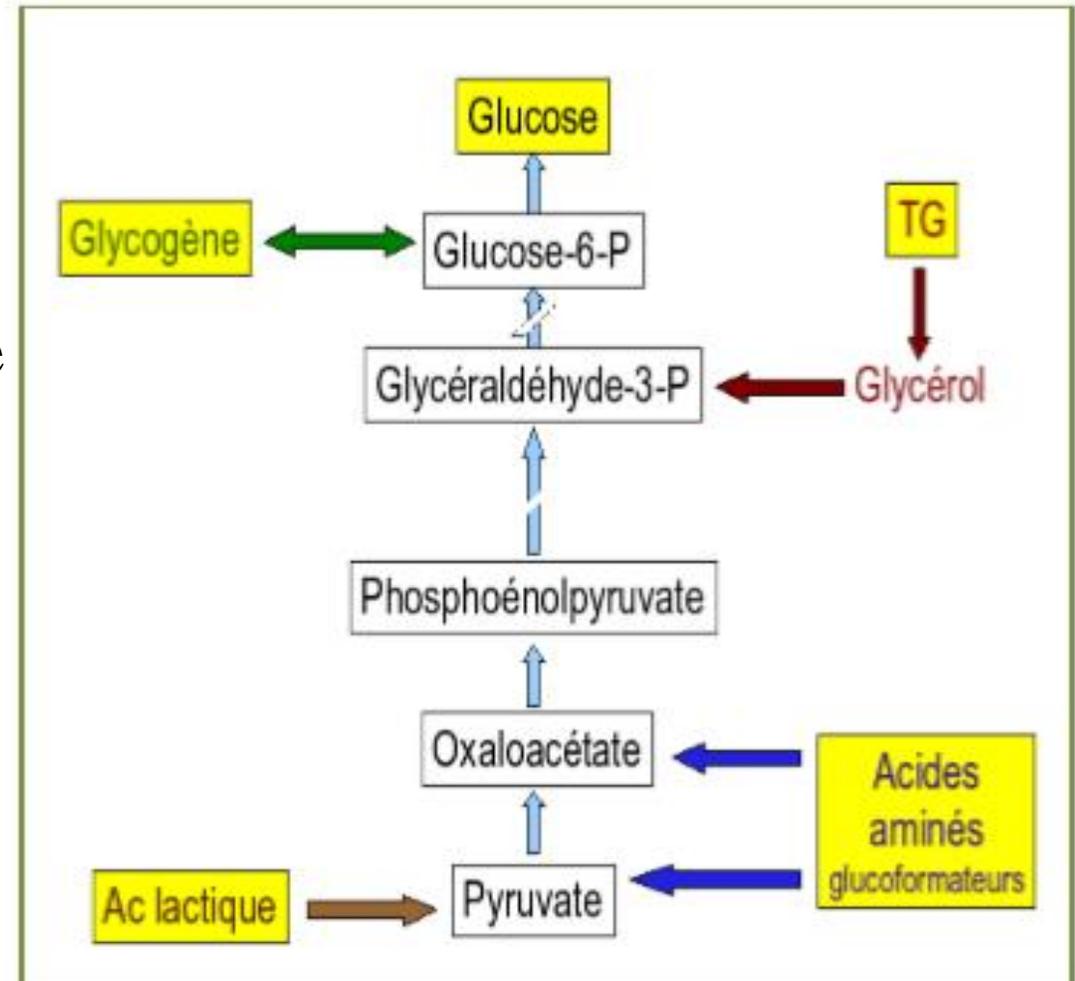
- De 2 molécules de **pyruvates** à une molécule de **glucose**:  
 $2 \times 3 \text{ ATP} = \mathbf{6 \text{ ATP}}$ .
- Le cout énergétique de (néoglucogenèse / glycolyse),  
**(6ATP/ 2ATP)**: est le prix de l'irréversibilité de cette voie  
et la régulation réciproque.



# Néoglucogénèse à partir d'autres précurseurs

A partir de:

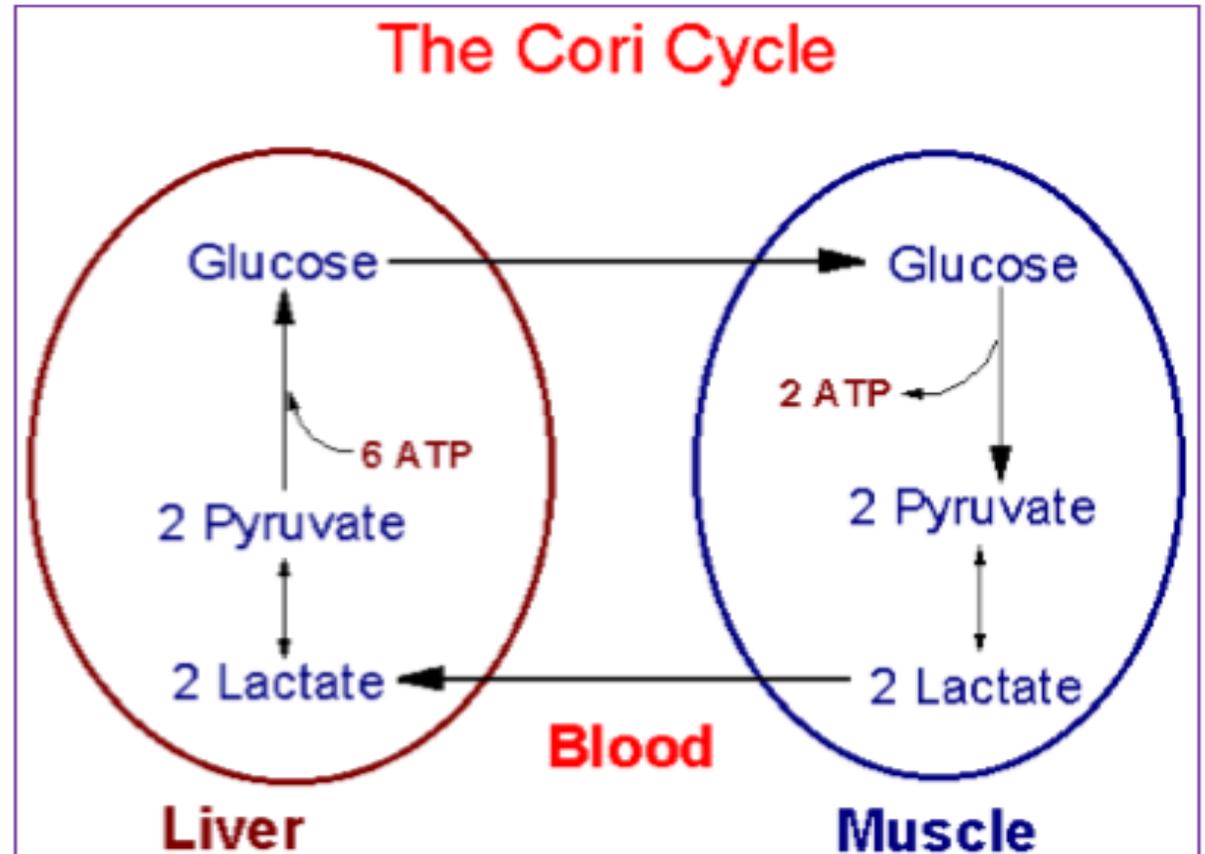
- **Lactate** d'origine musculaire et globulaire
- **Alanine** d'origine musculaire
- **Glycérol**
- **Acides aminés** glucoformateurs.



# Néoglucogenèse à partir du lactate

## Lactate d'origine musculaire:

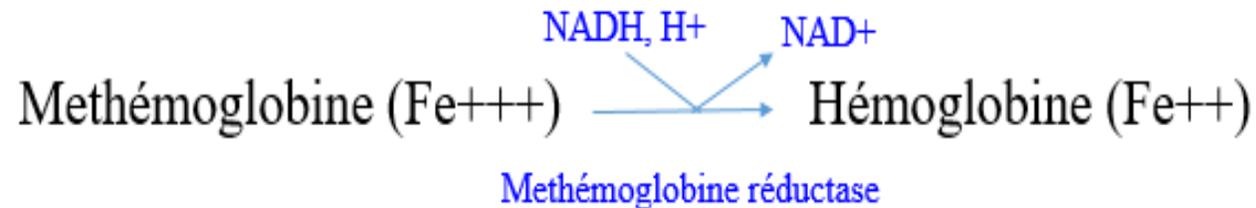
En période d'activité **musculaire** en **anaérobiose** (hypoxie), le **lactate** produit quitte les muscles et gagne le **foie** où il est transformé en **glucose** qui est ultérieurement mis à la disposition des muscles. Ce cycle **glucose- lactate** porte le nom de **cycle de Cori**.



# Néogluco-genèse à partir du lactate

## Lactate d'origine globulaire

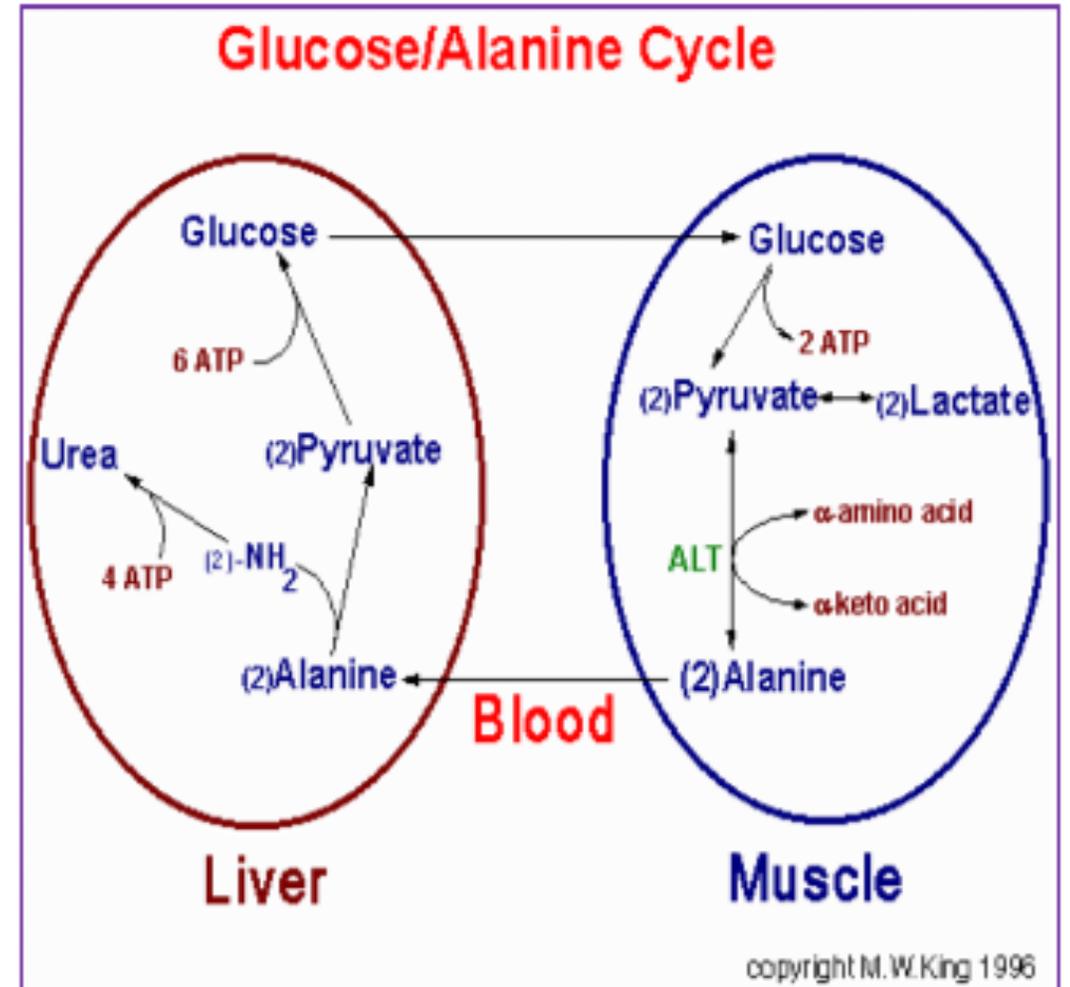
- Le glucose est le seul carburant des globules rouges (gluco-dépendants).
- Ils sont dépourvus de mitochondries, pour cela ils utilisent la fermentation lactique: transformation du pyruvate en lactate qui régénère du  $\text{NAD}^+$ , ce dernier est réutilisé pour entretenir la glycolyse.
- La glycolyse est entretenue **le plus** par le  $\text{NAD}^+$  régénéré par la transformation de la méthémoglobine en hémoglobine:



- Les globules rouges produisent donc beaucoup de pyruvate et peu de lactate qui sont repris par la néogluco-genèse hépatique.

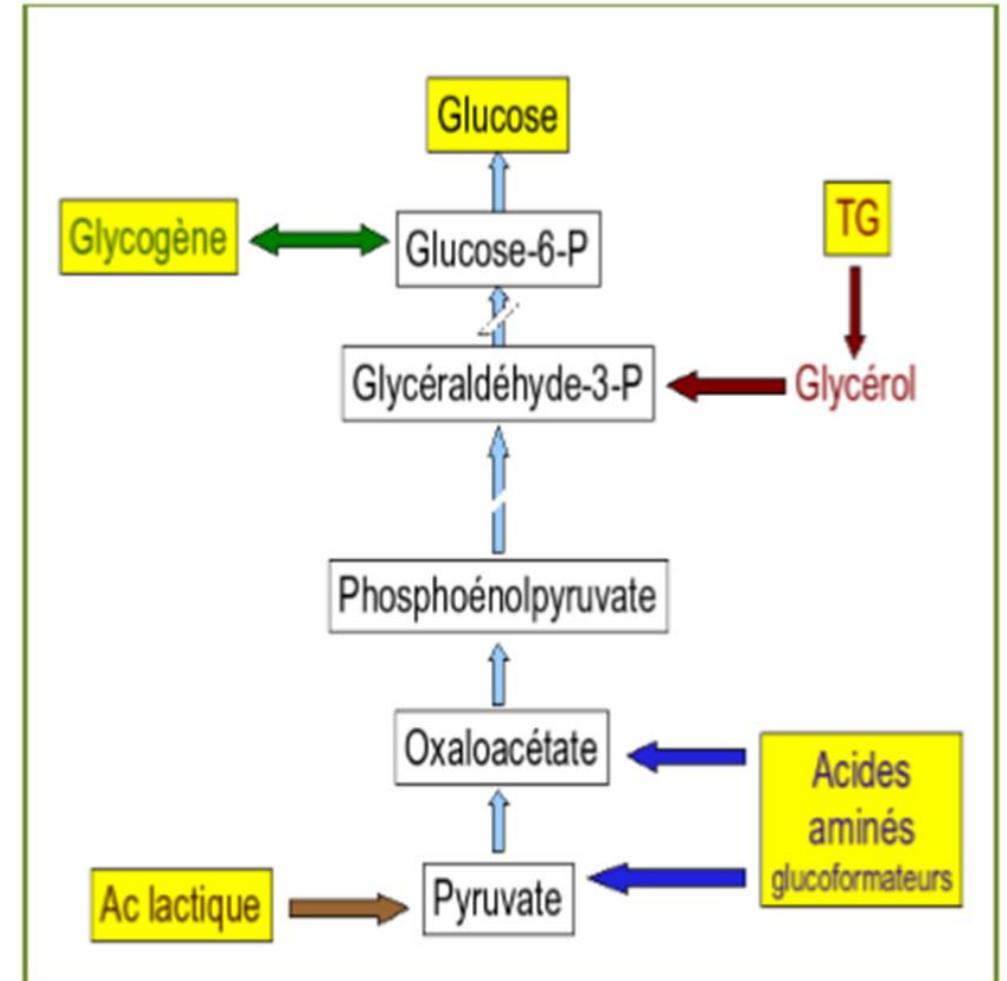
## Néoglucogénèse à partir de l'alanine d'origine musculaire

- Précurseur constant du glucose au cours du jeûne prolongé, qui provient du catabolisme musculaire des protéines ainsi que du pyruvate glycolytique.
- Le **pyruvate** est converti en **alanine**.
- L'alanine est libérée dans la circulation sanguine et rejoint le foie puis reconvertie en pyruvate.
- Ce cycle **glucose-alanine** porte le nom du **cycle de FELIG**.



## Néoglucogenèse à partir du **glycérol**

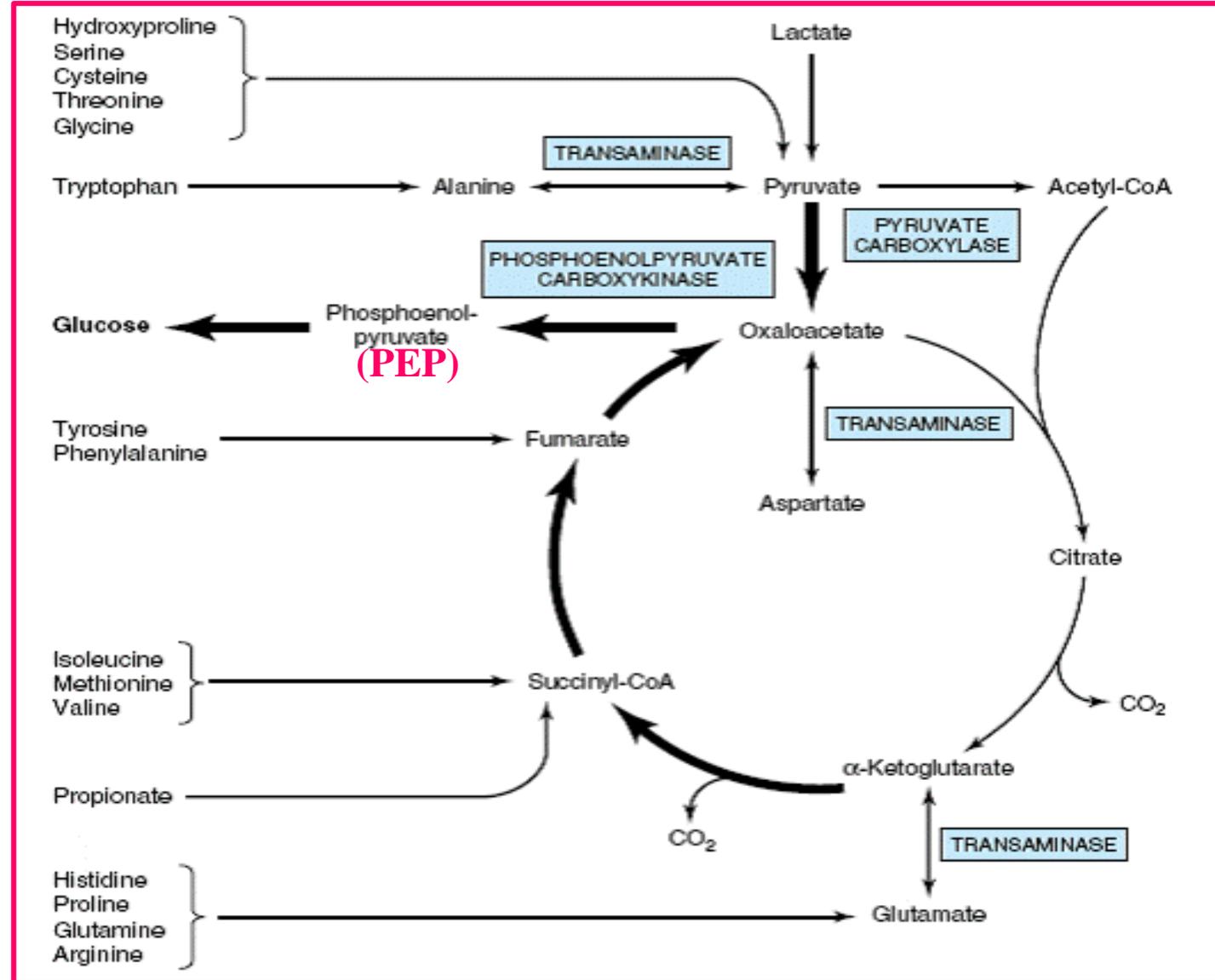
- Le glycérol est le produit de dégradation des triglycérides (alimentaire, lipoprotéines circulantes, tissus adipeux).
- Le foie et le rein disposent de la **glycérol kinase** qui le phosphoryle en **glycérol-3-phosphate**, ce dernier peut :
  - accepter des acides gras (pour synthétiser les triglycérides)
  - s'oxyder en **dihydroxyacétone-phosphate** par la **glycérol-3-phosphate déshydrogénase** et rejoindre la néoglucogenèse.



# Néoglucogénèse à partir des acides aminés glucoformateurs

➤ Les acides aminés dont le squelette carboné est transformé en **pyruvate** ou en l'un des quatre intermédiaires du cycle de Krebs ( **$\alpha$ -cétoglutarate**, **succinyl CoA**, **fumarate** et **oxaloacétate**) sont dits **glucoformateurs**.

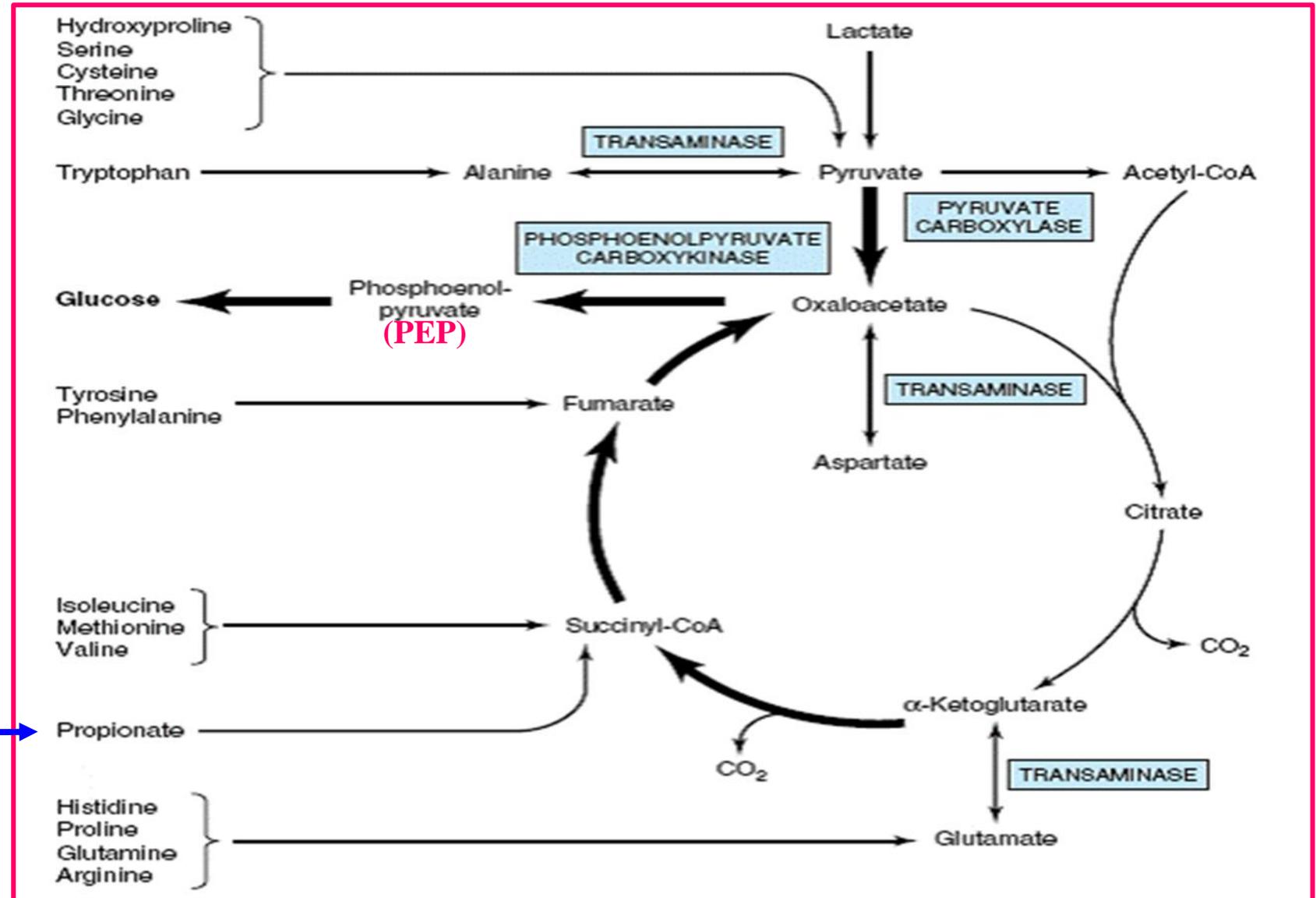
➤ Ce squelette carboné sort au niveau du **malate** pour prendre la direction du phosphoenol-pyruvate (**PEP**).



# Néoglucogénèse à partir du propionate

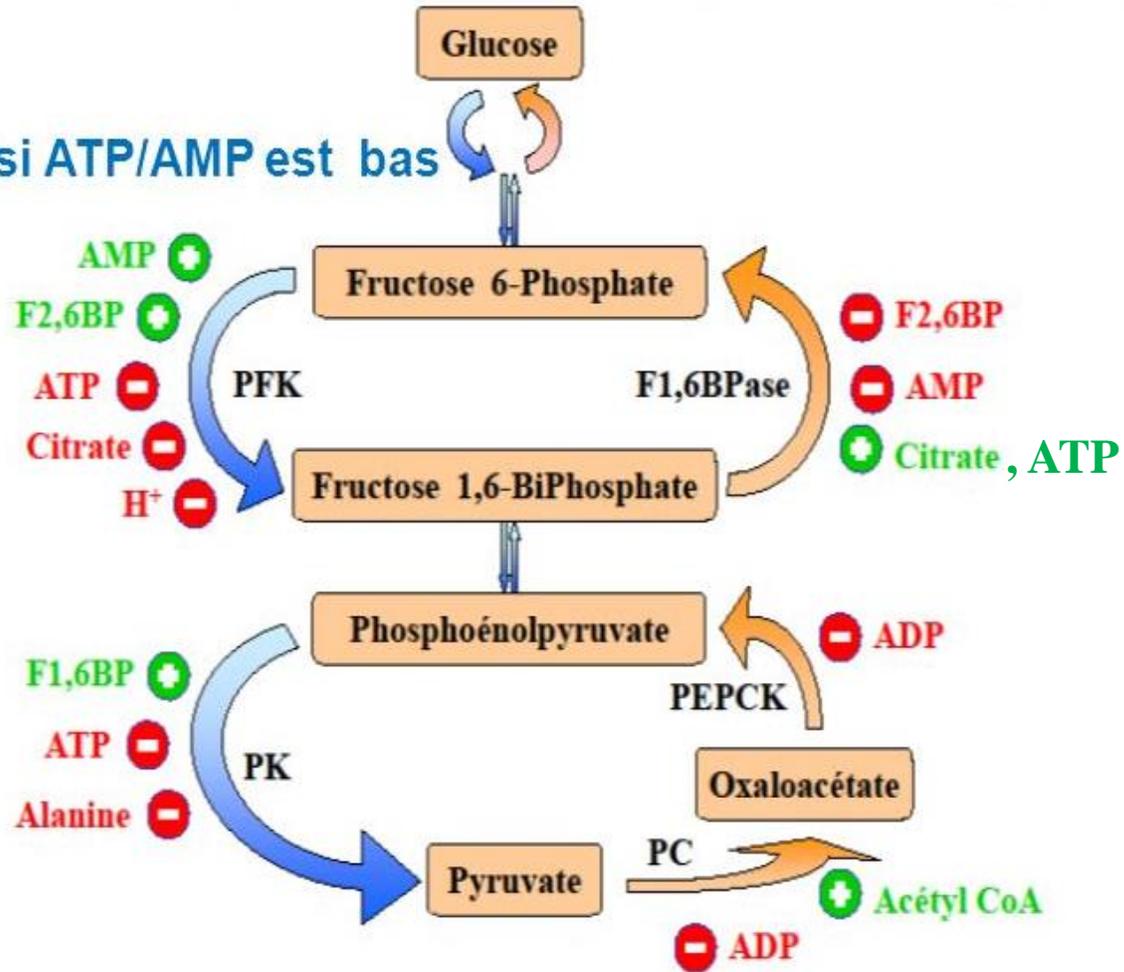
Le propionate ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-COOH}$ ) est le produit de dégradation des **acides gras impaires**, il se transforme en **succinyl CoA**: intermédiaire du cycle de Krebs pour prendre la direction du **PEP**.

Acides gras impaires



# Régulation allostérique de la néoglucogénèse

Glycolyse: si ATP/AMP est bas



Néoglucogénèse: si ATP/AMP est élevé

Régulation allostérique par les **enzymes clés** de la néoglucogénèse:

➤ **Pyruvate carboxylase (PC):**

Activateur: acétyl CoA.

Inhibiteur: ADP.

➤ **Fructose-1, 6 bisphosphatase (F1,6BPase):**

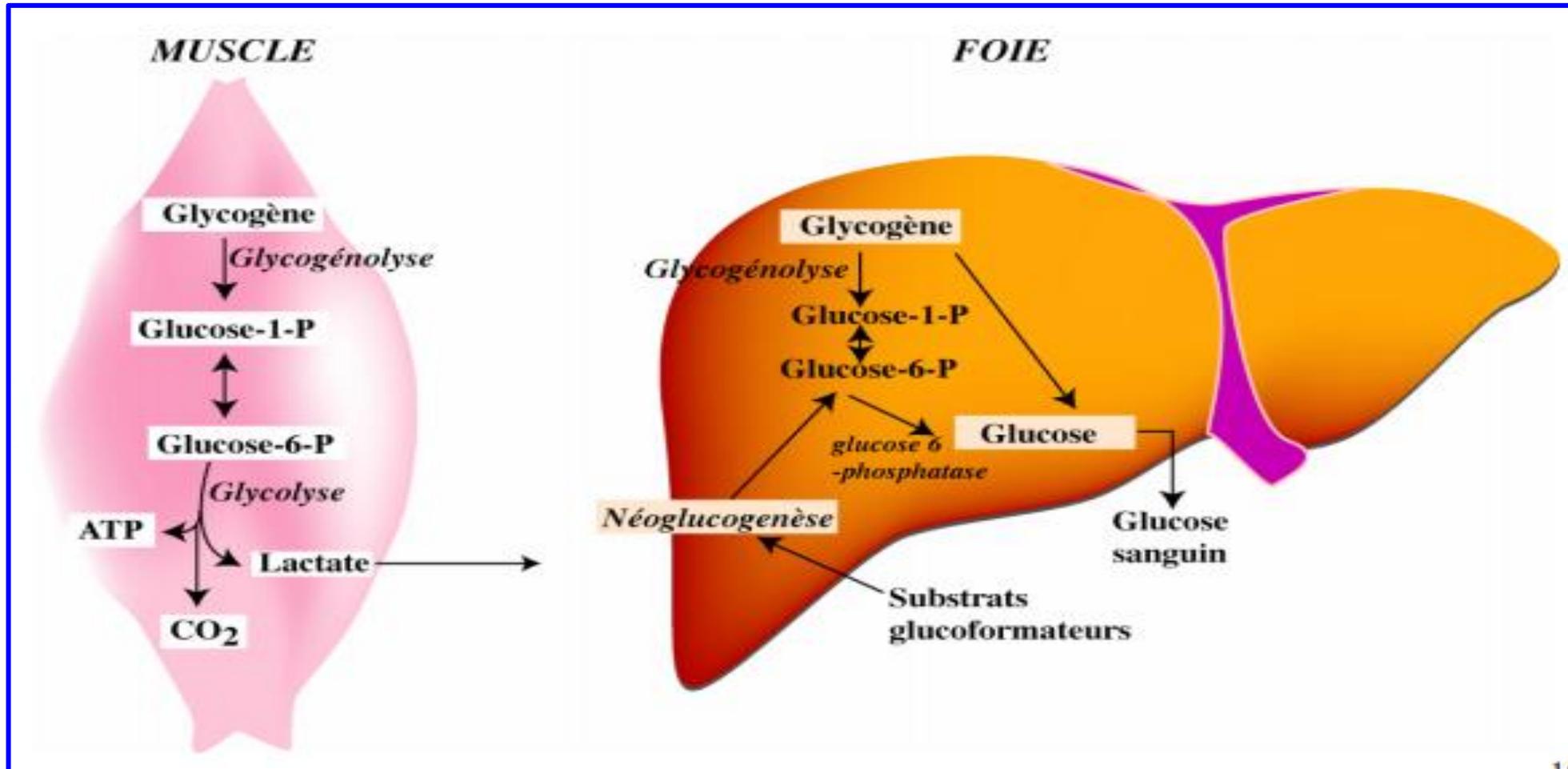
Activateurs: ATP, Citrate.

Inhibiteurs: AMP, fructose 2,6 biphosphate.

## Régulation hormonale de la néoglucogenèse

- **En période de jeune** (à distance d'un repas), la glycémie diminue entraînant une sécrétion du **glucagon** par le pancréas endocrine:
- Le **glucagon** accélère la **néoglucogenèse** et freine la **glycolyse**.
- En outre, le **glucagon** induit la synthèse des **enzymes-clés** de la néoglucogenèse:
  - **Phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK)**.
  - **Fructose-1,6-biphosphatase (FBP)**.
- Par contre, **l'insuline** a l'effet inverse: en période **post-prandiale** (après un repas), elle ralentit la néoglucogenèse et **active la glycolyse**.

# Métabolisme du glycogène

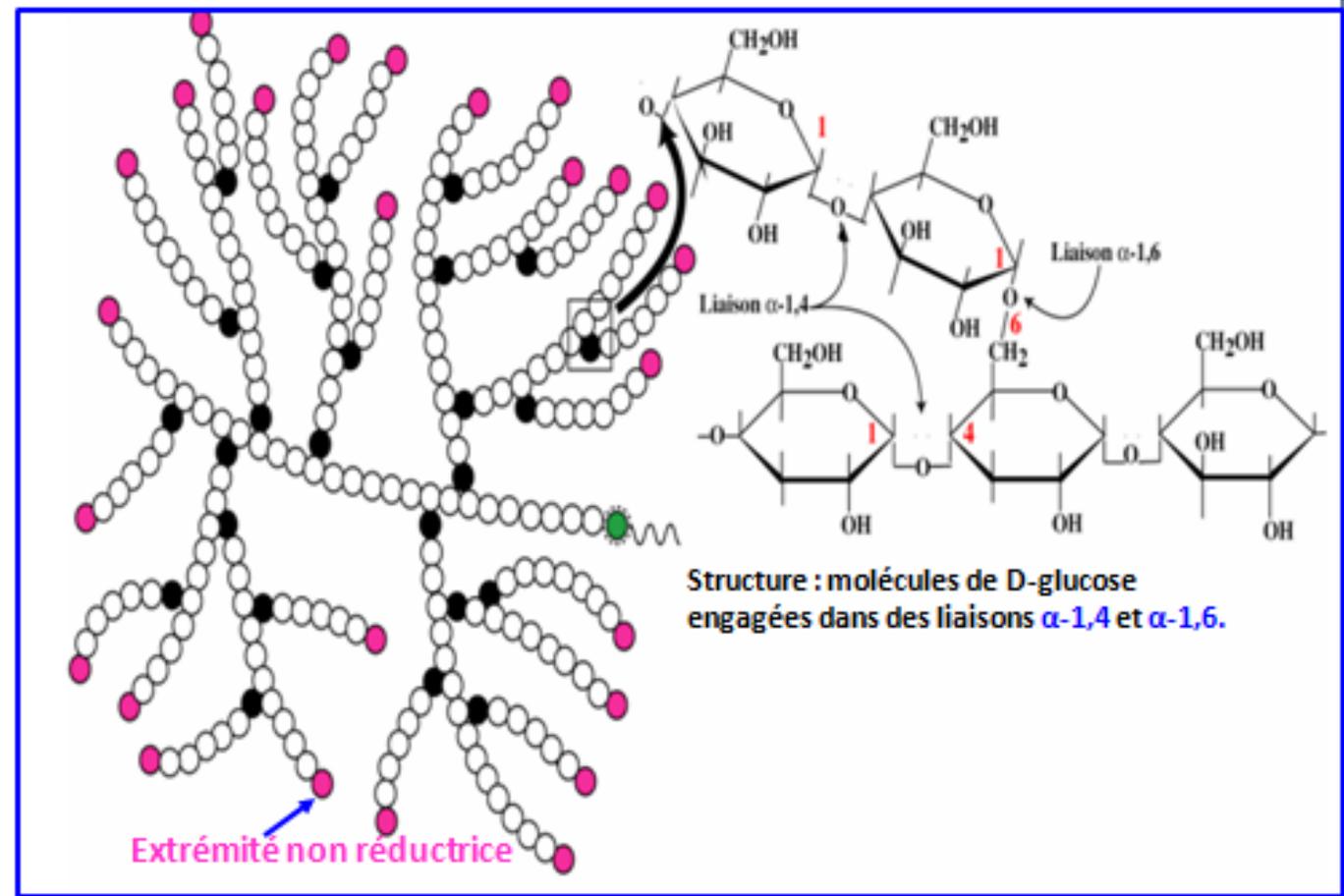


# Introduction

## Le métabolisme du glycogène

(Synthèse ou dégradation) dépend de:

- l'état nutritionnel.
- la situation énergétique.



# Introduction (Suite)

Le métabolisme du glycogène a lieu dans les **intestins**, dans le **foie** et dans les **muscles**.

## Dans l'intestin:

en **période postprandiale**, le catabolisme digestif du glycogène et surtout de l'amidon alimentaire produit du **glucose** à destination:

- Des lieux de **stockage** sous forme de **glycogène** (foie et muscles).
- Des lieux de consommation où il est utilisé comme **substrat énergétique**.

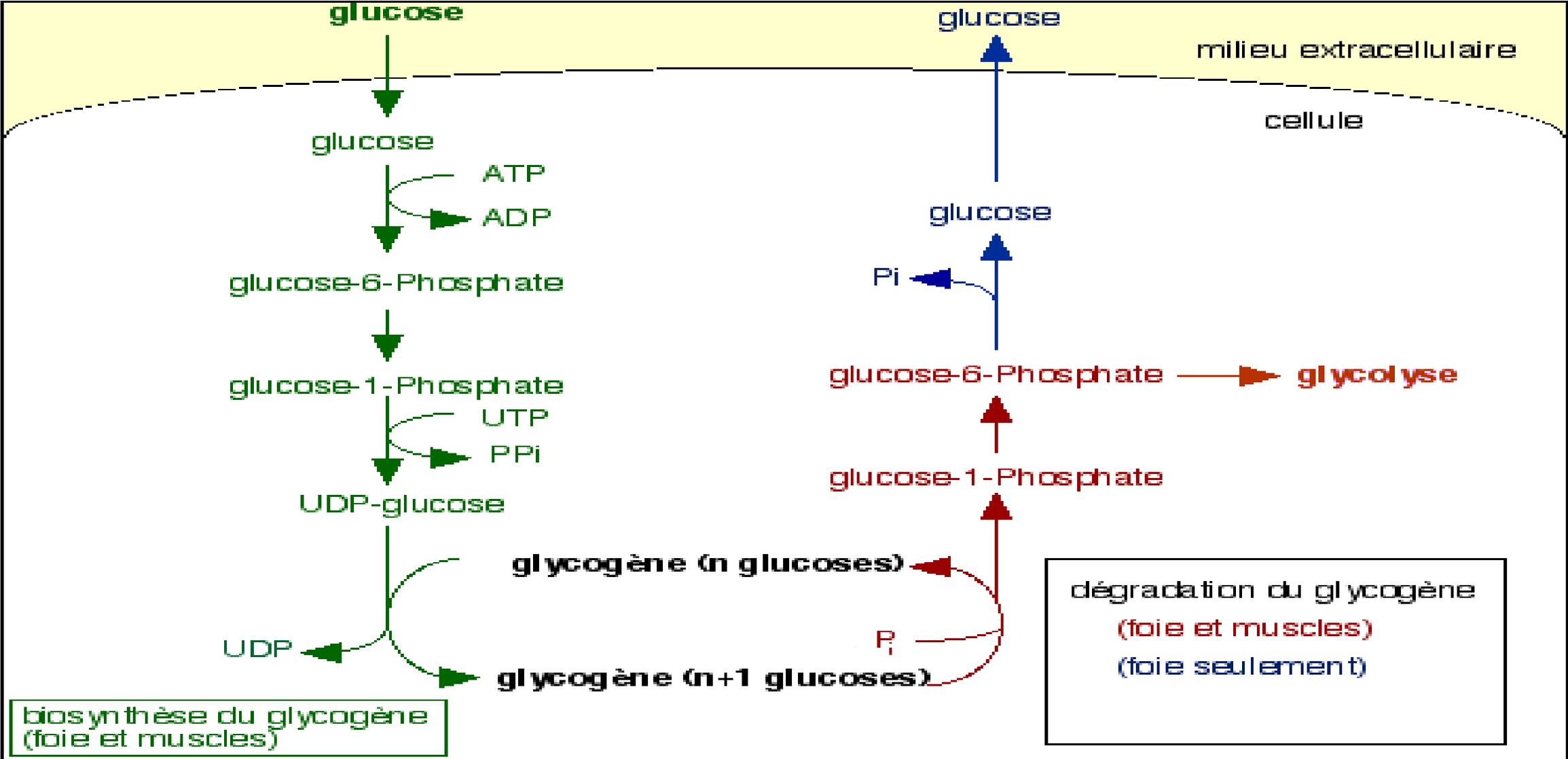
## Dans le foie:

- En **période postprandiale**, le glucose intestinal et le glucose produit entre les repas par la néoglucogénèse sont stockés sous forme de glycogène grâce à la glycogénogénèse.
- A **distance d'un repas**, le glucose issu de la glycogénolyse est exporté vers les tissus consommateurs. **Le stock hépatique**, rapidement épuisable en 24 heures est à « **usage public** ».

## Dans les muscles:

- Au repos le glucose est stocké sous forme de glycogène grâce à la glycogénogénèse.
- En **période d'activité musculaire**, la glycogénolyse est une source immédiate de glucose qui est utilisée sur place comme substrat énergétique.
- Le stock musculaire de glycogène est à « **usage privé** ». Le stock **musculaire** de glycogène est de **300 g** (2/3 du stock total).

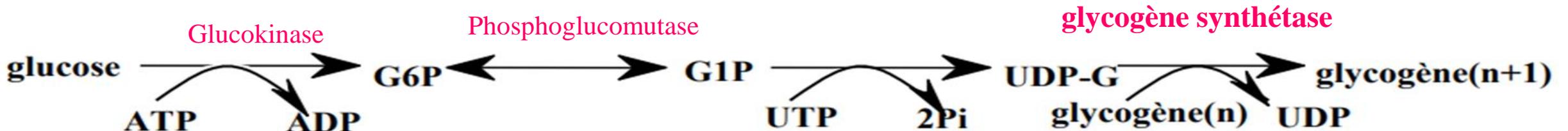
# Voies de synthèse et de dégradation du glycogène



# Glycogénogénèse: Synthèse du glycogène

- La synthèse du glycogène a pour but la mise en réserve, d'une partie du glucose **excédentaire** dans le **foie (150 g** , le 1/3 du stock total de l'organisme) et les **muscles (300 g** 2/3 du stock total).
- La synthèse du glycogène est **cytosolique**.
- L'enzyme principale est la **glycogène synthétase**.
- Le précurseur est le **glucose 6-P**.
- La synthèse nécessite de l'énergie sous forme d'**ATP** et d'**UTP** (uridine triphosphate).
- Consommation de **2 liaisons riches en énergie**.

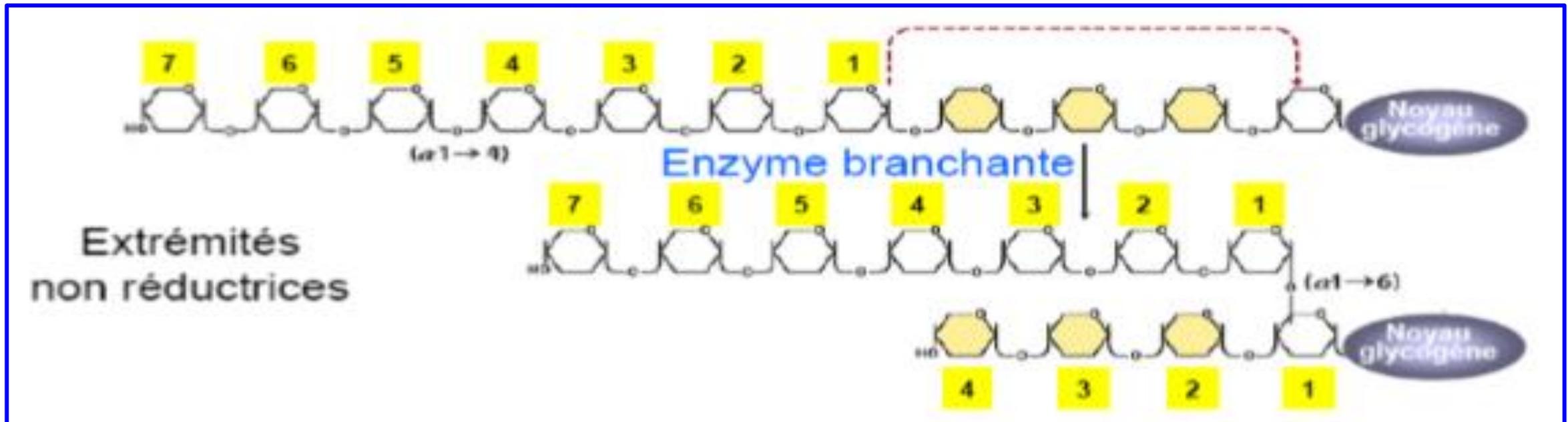
## Principales étapes :



# Formation de branchements

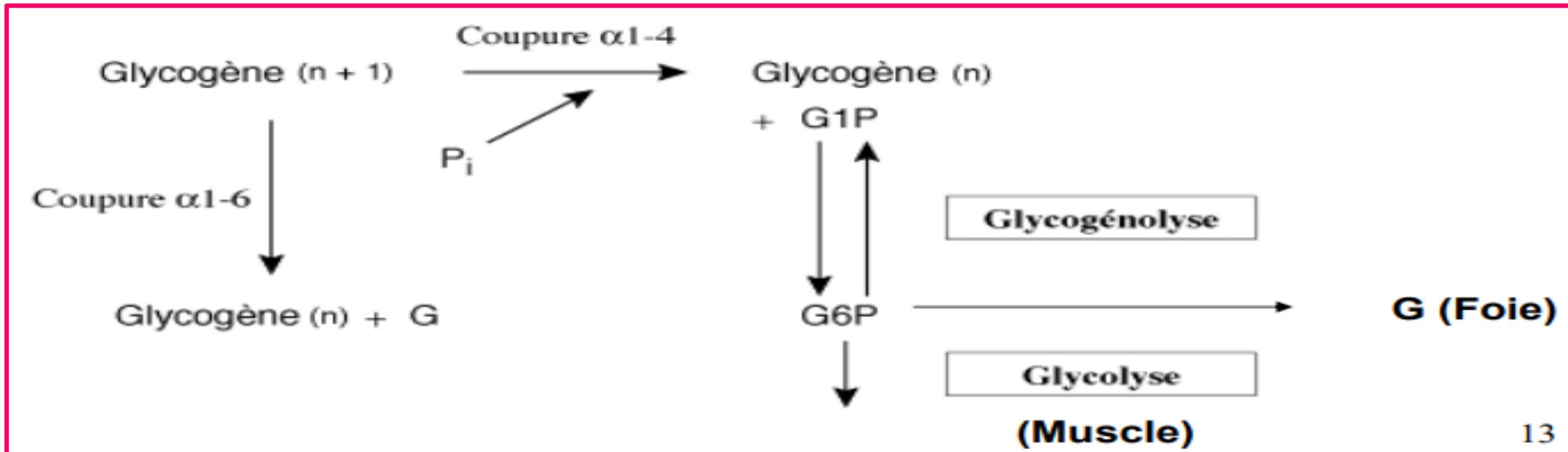
➤ Quand une chaîne s'allonge d'au moins **11 résidus de glucose**, **l'enzyme branchante** coupe une liaison  **$\alpha(1-4)$**  et libère un fragment de **7 résidus de glucose**. Ce dernier est transféré sur le **C6** d'un **glucose** de la chaîne: Liaison  **$\alpha(1-6)$** .

➤ Ceci va donner au glycogène une structure fortement ramifiée et lui assure une meilleure solubilité.

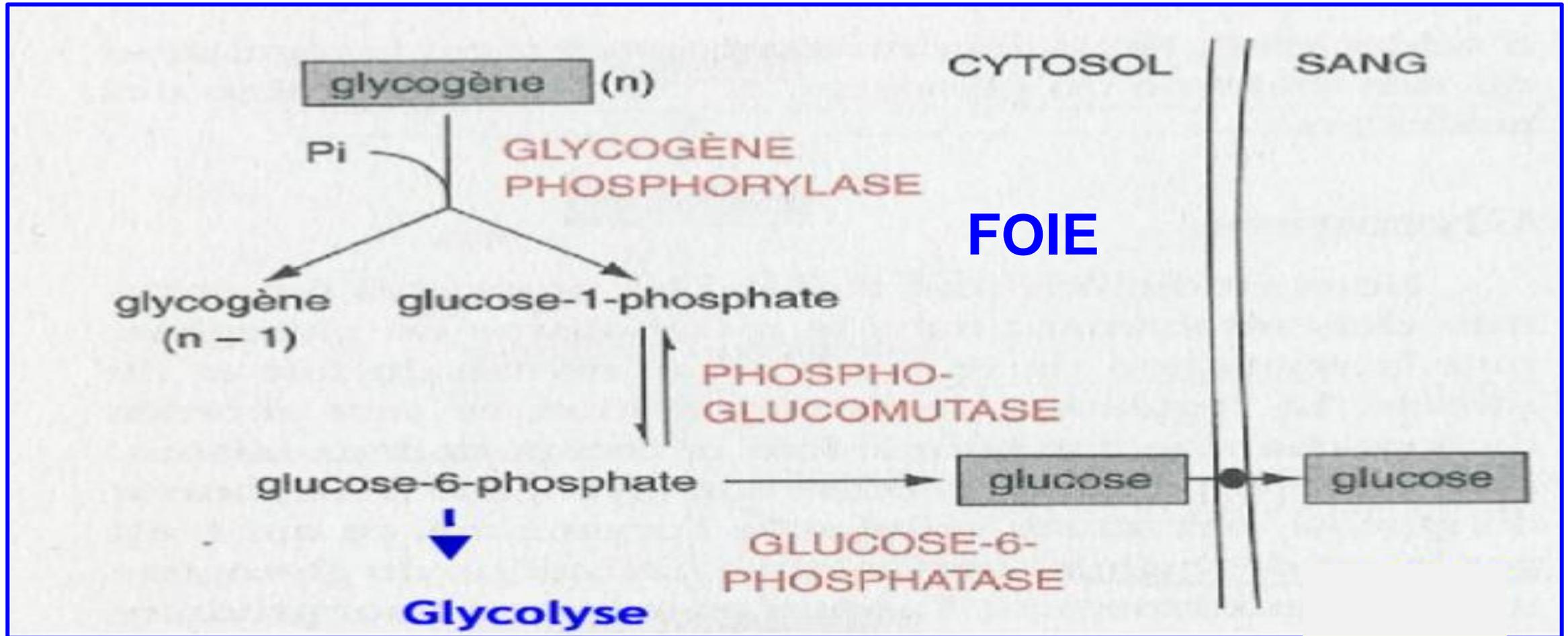


# Glycogénolyse: Dégradation du glycogène

- Voie différente de la voie de synthèse.
- Libère du **Glucose-1-P (G-1-P)** à partir des extrémités non réductrices par coupure des liaisons  **$\alpha(1-4)$** .
- Libère du **glucose libre** à partir des extrémités non réductrices par coupure des liaisons  **$\alpha(1-6)$** .

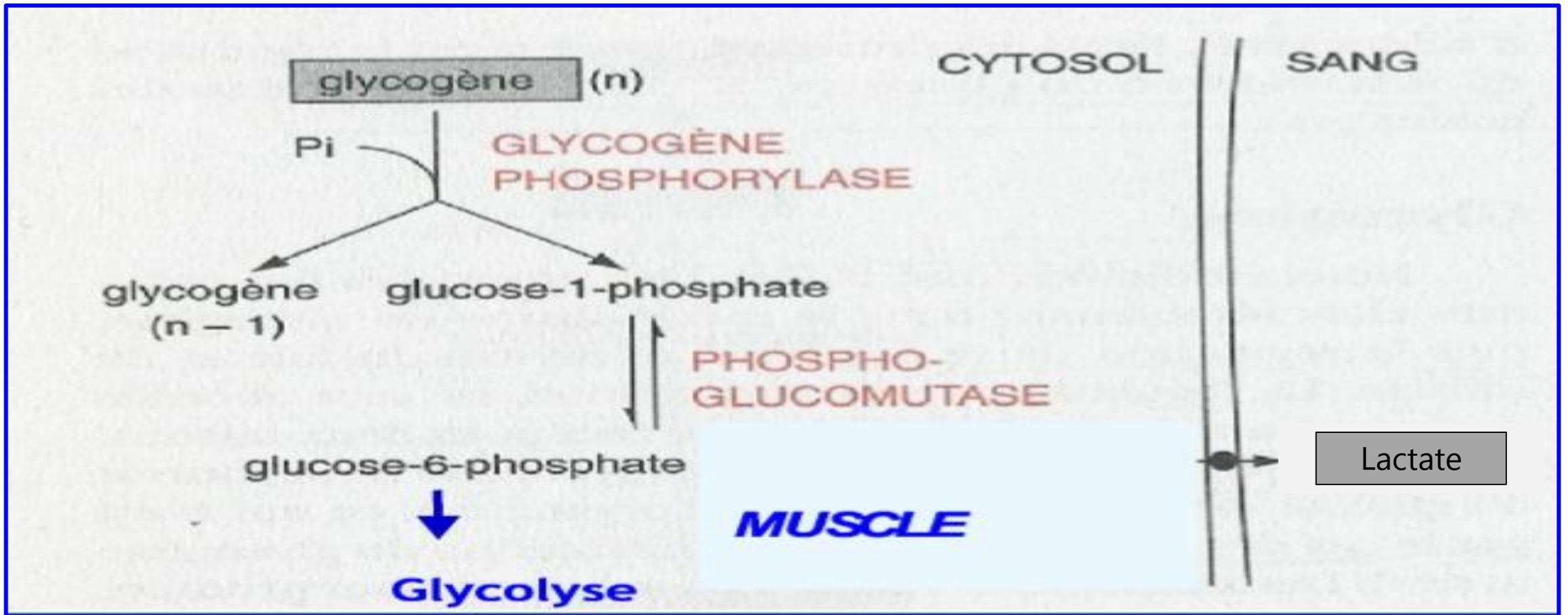


# Séquence des réactions enzymatiques (Foie)



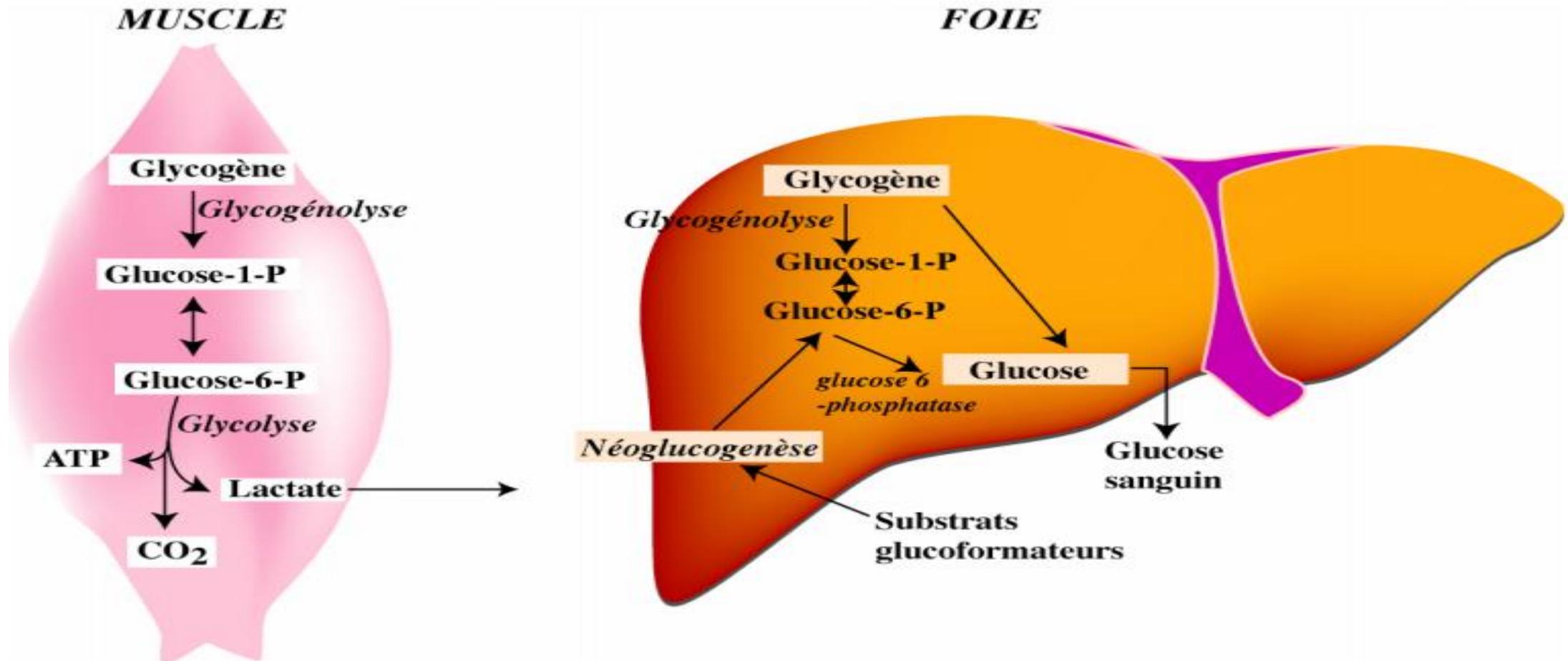
La **glucose 6 phosphatase**: enzyme qui n'existe que dans le foie.

# Séquence des réactions enzymatiques (Muscle)



**RQ:** Les réserves de glycogène musculaire ne peuvent être utilisées par d'autres cellules de l'organisme, car les cellules musculaires ne possèdent pas l'enzyme **glucose 6-phosphatase** (Or seul le glucose peut sortir de la cellule).

# Utilisation du glycogène hépatique et musculaire



# Pathologies liées au métabolisme du glycogène: (glycogénoses)

Type + Nom	Enzyme déficiente	Localisation de la surcharge glycogénique	Structure du glycogène	Signes cliniques
<b>I</b> Maladie de Von Gierke	Glucose-6-Phosphate	Foie + Rein + intestin	Structure normale, quantité ↑	Retard de croissance
<b>II</b> Maladie de Pompe	$\alpha$ (1-4) glucosidase = Maltase acide	Tous les organes (surtout foie et cœur)	Structure normale, quantité ↑	- Cardiomyopathie Hypertrophique - Décès avant 2 ans par détresse cardiorespiratoire
<b>III</b> Maladie de Cori Forbes	Amylo 1-6 glucosidase (Enzyme débranchante)	Muscle et foie	Dextrine limite Quantité ↑	Comme le type 1 mais évolution clinique moins grave
<b>IV</b> Maladie d'Anderson	Enzyme branchante $\alpha$ (1-6) transglucosidase	Foie, rate et intestin	Quantité normale Amylopectine	Cirrhose hépatique Décès avant 2 ans
<b>V</b> Maladie de McArdle	phosphorylase musculaire	Muscle	Structure normale, quantité ↑	Crampes musculaires
<b>VI</b> Maladie de Hers	Phosphorylase hépatique	Foie	Structure normale, quantité ↑	Comme le type 3