

METABOLISME DES GLUCIDES

Aspect général du métabolisme des glucides

Deux parties dans ce métabolisme :

- Métabolisme énergétique du glucose
 - Glucose, glycogène, galactose, fructose
- Biochimie structurale des glucides
 - Métabolisme des autres oses et des osides

METABOLISME GLUCIDIQUE

PLAN

I-INTRODUCTION

II- TRANSPORT DU GLUCOSE

III- VOIES D'UTILISATION DU GLUCOSE

A- GLYCOLYSE

B-VOIE DES PENTOSES

C- INTERCONVERSION DES OSES

D- DEVENIR DU PYRUVATE

IV- METABOLISME DU GLYCOGENE

IV- VOIES DE FORMATION DU GLUCOSE

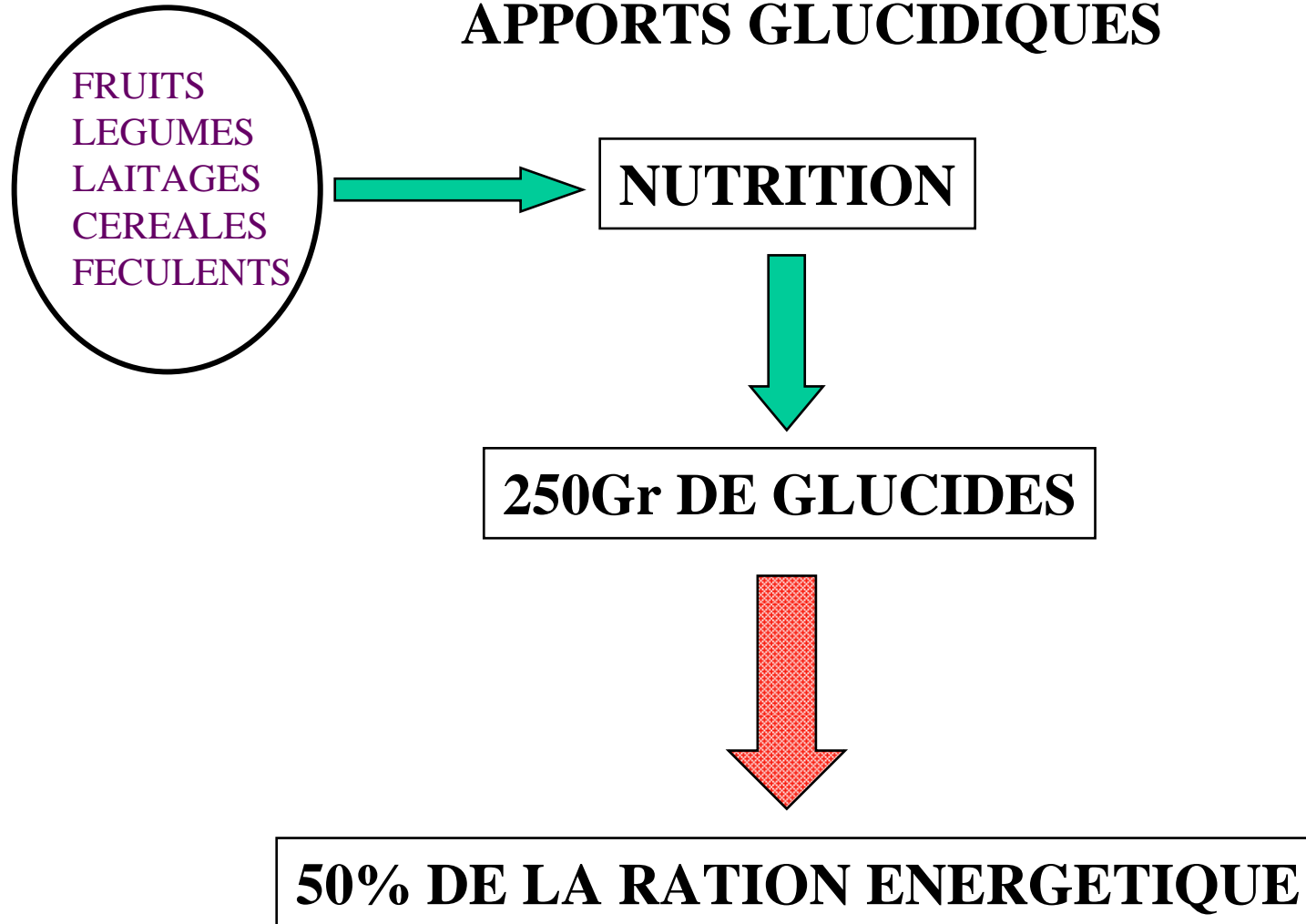
A- NEOGLUCOGENESE

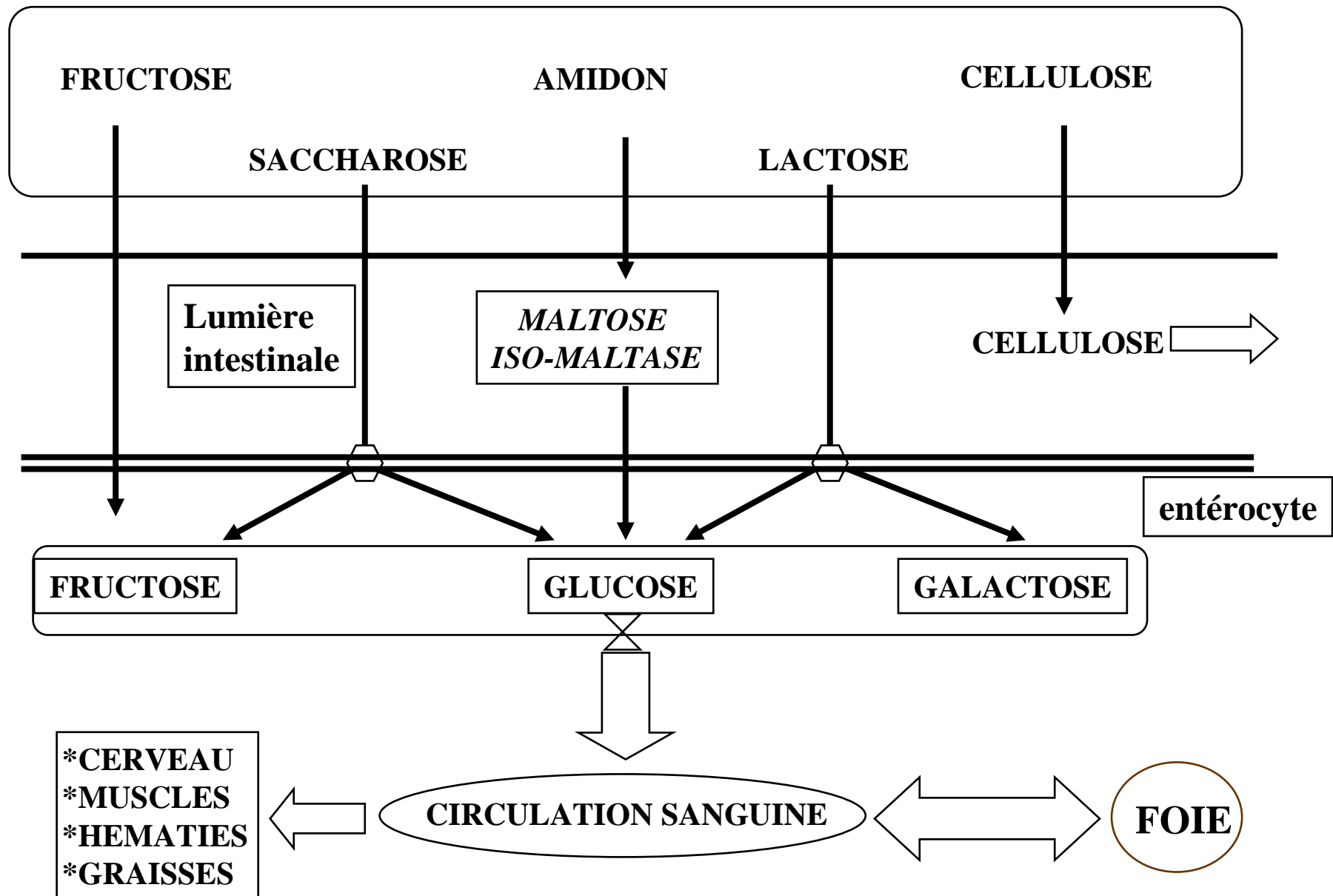
B- CYCLE DE CORI ; CYCLE DE FELIG

V- REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

I-INTRODUCTION

APPORTS GLUCIDIQUES





Métabolisme énergétique ou oxydatif du glucose

Principales caractéristiques

- Le glucose est un combustible de **premier rang**, immédiatement disponible.
- Métabolisme ancestral, cytoplasmique.
- Métabolisme ubiquitaire.

METABOLISME OXYDATIF DU GLUCOSE

Principales caractéristiques

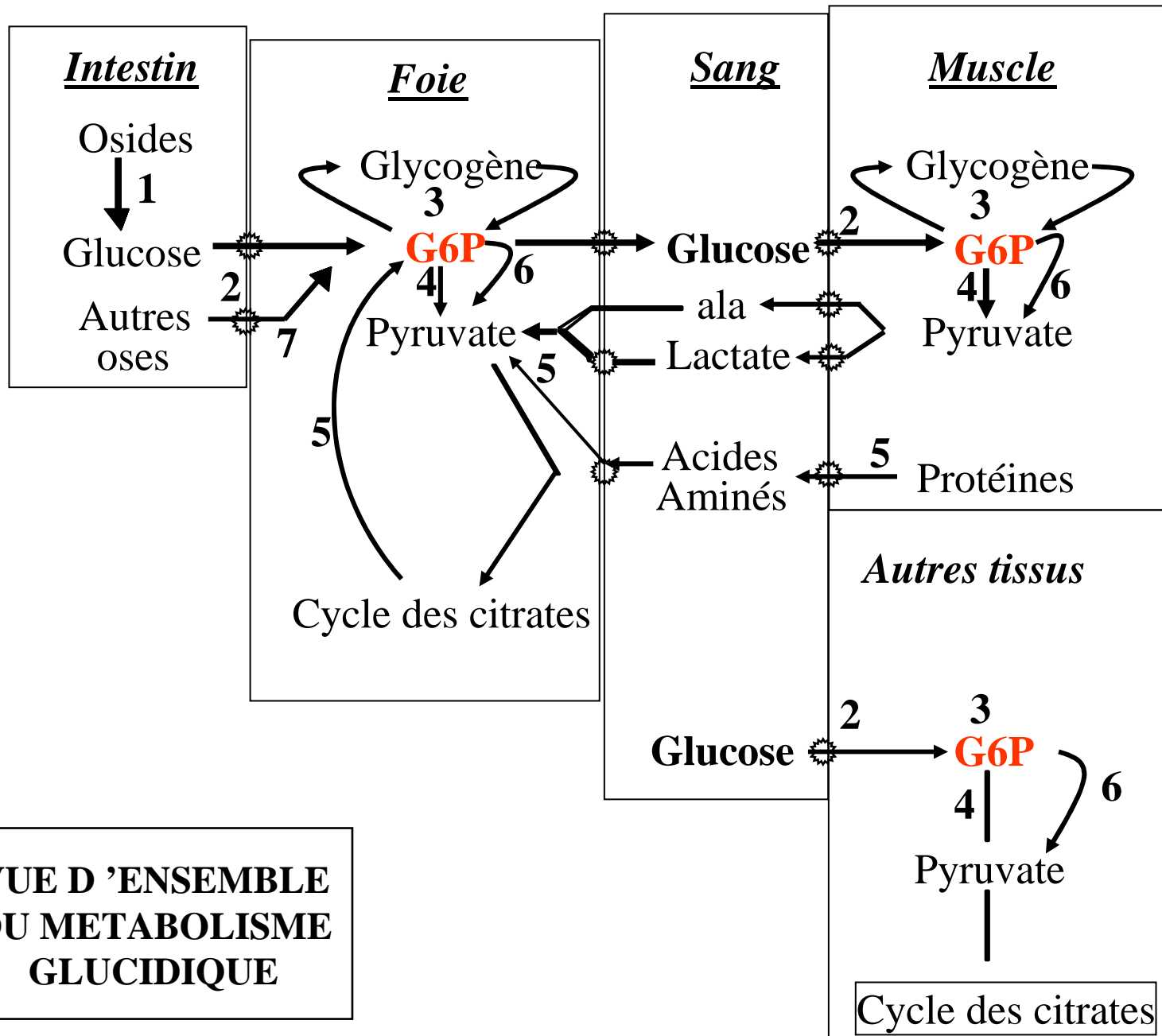
- Le métabolisme du glucose est seul capable de donner de l'énergie en l'absence d'oxygène (**fermentation**).
- Certains tissus dépendent étroitement du métabolisme anaérobie du glucose (**cerveau, hématie**)
- D'autres occasionnellement (**muscle strié** durant l'effort court et violent).

ASPECT GENERAL DU METABOLISME OXYDATIF DU GLUCOSE

Principales caractéristiques

Le foie a un rôle central dans le métabolisme du glucose.

- C'est le premier organe traversé.
- Il stocke le glucose en **glycogène**.
- Il synthétise du glucose à partir des autres oses , et de précurseurs non glucidiques (**néoglucogénèse**).
- C'est le seul organe (avec le rein) capable de libérer du glucose dans le sang (moteur de la **glycémie**).



VUE D'ENSEMBLE
DU METABOLISME
GLUCIDIQUE

VUE D 'ENSEMBLE DU METABOLISME GLUCIDIQUE

HYDROLYSE INTESTINALE DES GLUCIDES ①

TRANSPORTS MEMBRANAIRES ②

GLYCOGENOGENESE / GLYCOGENOLYSE ③

GLYCOLYSE ④

NEOGLUCOGENESE ⑤

VOIE DES PENTOSES PHOSPHATE ⑥

INTERCONVERSION DES OSES ⑦

METABOLISME GLUCIDIQUE

PLAN

I-INTRODUCTION

II- TRANSPORT DU GLUCOSE

III- VOIES D'UTILISATION DU GLUCOSE

A- GLYCOLYSE

B-VOIE DES PENTOSES

C- INTERCONVERSION DES OSES

D- DEVENIR DU PYRUVATE

IV- METABOLISME DU GLYCOGENE

IV- VOIES DE FORMATION DU GLUCOSE

A- NEOGLUCOGENESE

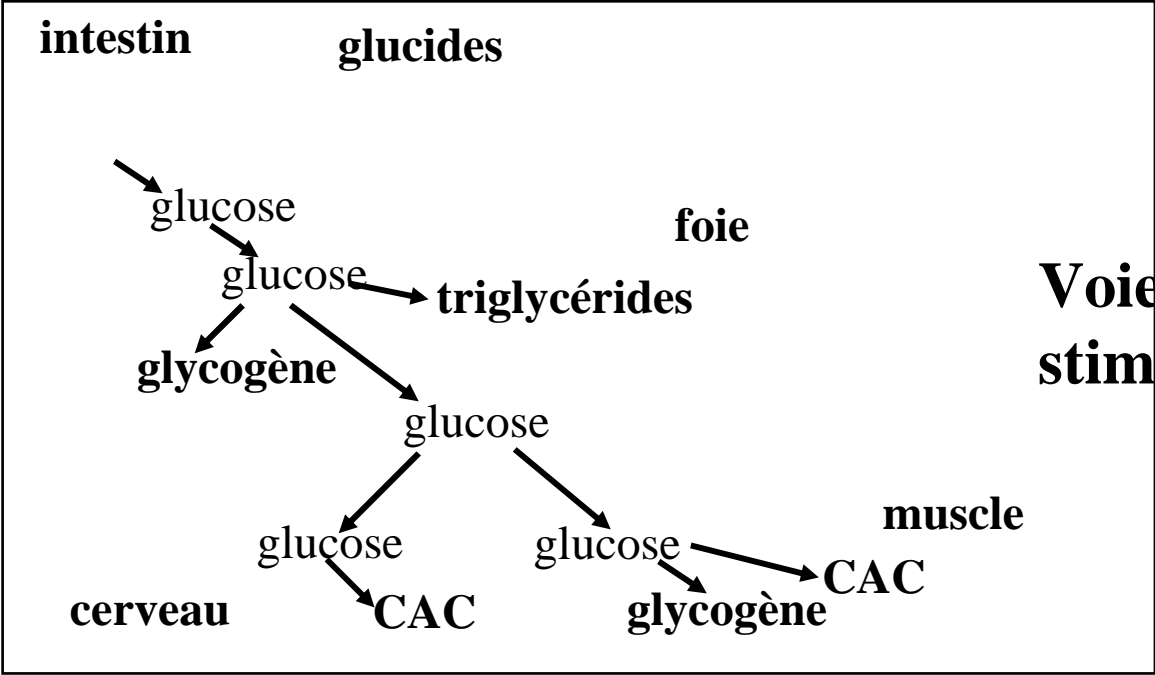
B- CYCLE DE CORI ; CYCLE DE FELIG

V- REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

II- TRANSPORT DU GLUCOSE

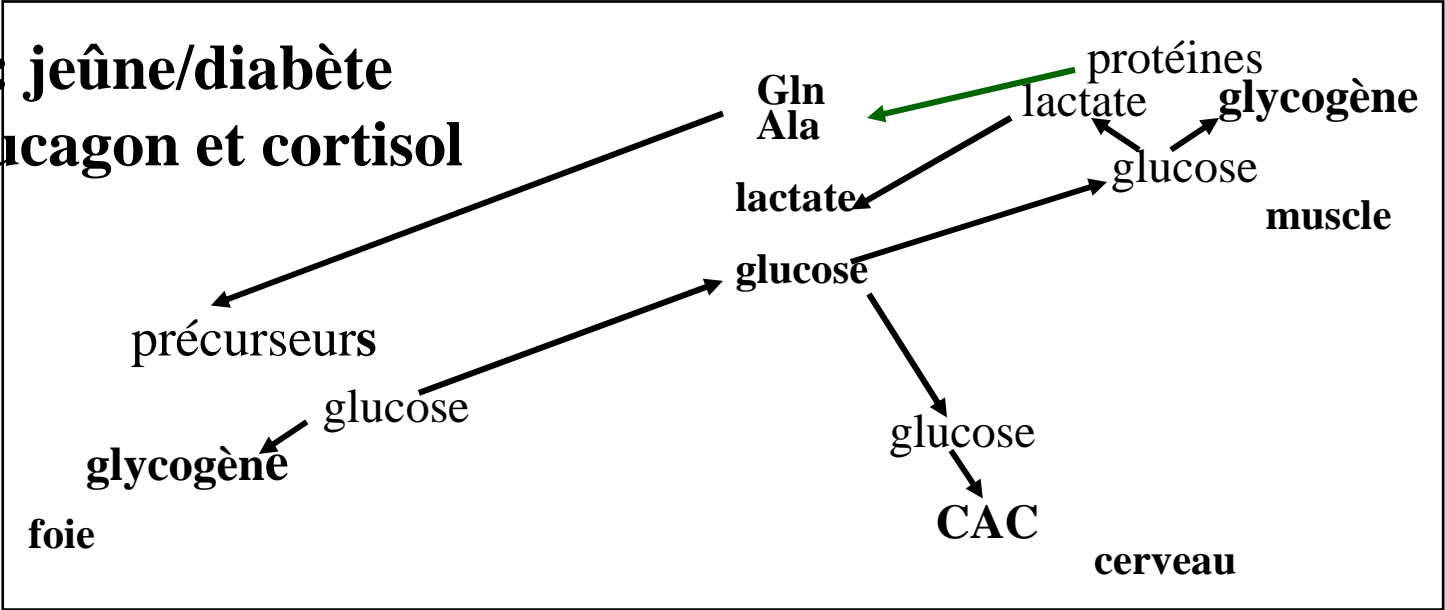
- * Notion de flux**
- * Glycémie**
- * Transport membranaire**
- * Entrée du glucose dans la cellule**
- * Sortie du glucose de la cellule**

NOTION DE FLUX



Voie « aller » post-prandiale stimulée par l'insuline

Voie « retour »: jeûne/diabète stimulée par glucagon et cortisol



LA GLYCEMIE

- **Equilibre homéostatique** entre deux flux :
- Ex-flux hépatique
 - Le foie stocke le glucose alimentaire sous forme de glycogène, et le libère selon les besoins (**fonction glycogénique**)
 - Il peut transformer l'excès de glucose en lipides (**néolipogénèse**)
- In-flux périphérique (muscle strié, cerveau).
 - Le muscle stocke le glucose en **glycogène**
 - Il ne l'utilise que pour **ses besoins énergétiques**.

LA GLYCEMIE

- La régulation de la glycémie est assurée par **2 systèmes hormonaux** :
 - **Hyperglycémiant (glucagon, adrénaline, cortisol)**
 - **Hypoglycémiant (insuline)**
- Perturbation dans les **diabètes**

ENTREE ET SORTIE DU GLUCOSE DES CELLULES

A - Transporteurs transmembranaires

B - Entrée du glucose dans les cellules

C - Sortie du glucose des cellules

A-Transport transmembranaire des oses

Trois aspects physiologiques

Ce sont des transports passifs facilités :

- Cotransport avec le Na^+
- Simple échange
- Transport activé par l'insuline

A-Transport transmembranaire des oses

Cotransport avec le Na^+

- Caractérisé par ses propriétés «enzymatiques»:
 - Spécifique pour le **galactose** et **glucose**
 - Couplé avec l'ATPase Na^+/K^+ dépendante
- Localisé dans les bordures en brosse :
 - Entérocyte de l'**intestin** grêle
 - Cellule du tube contourné proximal du **rein**

A-Transport transmembranaire des oses

Simple échange

- Caractérisé par ses propriétés «enzymatiques» :
 - Accepte les **aldohexoses** (pas le fructose)
 - Inhibé par la **phlorétine** et la **cytochalasine B**
- Localisé dans les membranes plasmiques de la plupart des organes (en particulier baso-latérale) :
 - muscles, hématies, tissus adipeux, cerveau, foie, pancréas, rein, intestin, etc..

A-Transport transmembranaire des oses

Transport activé par l'insuline

- L'insuline active l'entrée du glucose dans **l'adipocyte** et la **fibre musculaire** squelettique.
 - C'est la V_{MAX} (capacité) qui est augmentée.
- Il y a **translocation** de transporteurs du RE à la membrane plasmique.
 - Semblable au transport d'eau dans le rein (ADH), et la sécrétion d'HCl gastrique (histamine).

A-Transport transmembranaire des oses

Deux familles moléculaires

Les transporteurs transmembranaires

**Les cotransporteurs des bordures
en brosses**

A-Transport transmembranaire des oses

Les transporteurs transmembranaires ont des structures apparentées.

- 12 hélices transmembranaires
 - Les unes forment une palissade hydrophobe.
 - Les autres constituent un domaine hydrophile central, étanche et flexible.
- Transconformation entre deux positions, *in* et *out* (*trans* et *cis* régulation de type allostérique).

A-Transport transmembranaire des oses

Les échangeurs simples

GLUcose Transporter

- **GLUT 1: globule rouge, ubiquitaire; forte affinité (Glc;Gal)**
- GLUT 2 :foie, pancréas, intestin, rein; faible affinité (Glc;Gal;Fru)**
- **GLUT 3: cerveau; forte affinité (Glc; Gal).**
- **GLUT 4: adipocyte, muscle trié. Forte affinité (Glc); insulino-sensible**
- **GLUT 5: intestin (tube proximal); faible affinité (fructose).**

A-Transport transmembranaire des oses

Les cotransporteurs des bordures en brosses

SGLUT

- Apparentés au transporteur PRO/Na⁺ de E. Coli.
- Plusieurs types :
 - Au moins deux rénaux
 - Plusieurs intestinaux (dont SGLUT 1)

ENTREE ET SORTIE DU GLUCOSE DES CELLULES

A - Transporteurs transmembranaires

B - Entrée du glucose dans les cellules

C - Sortie du glucose des cellules

B- Entrée du glucose dans les cellules

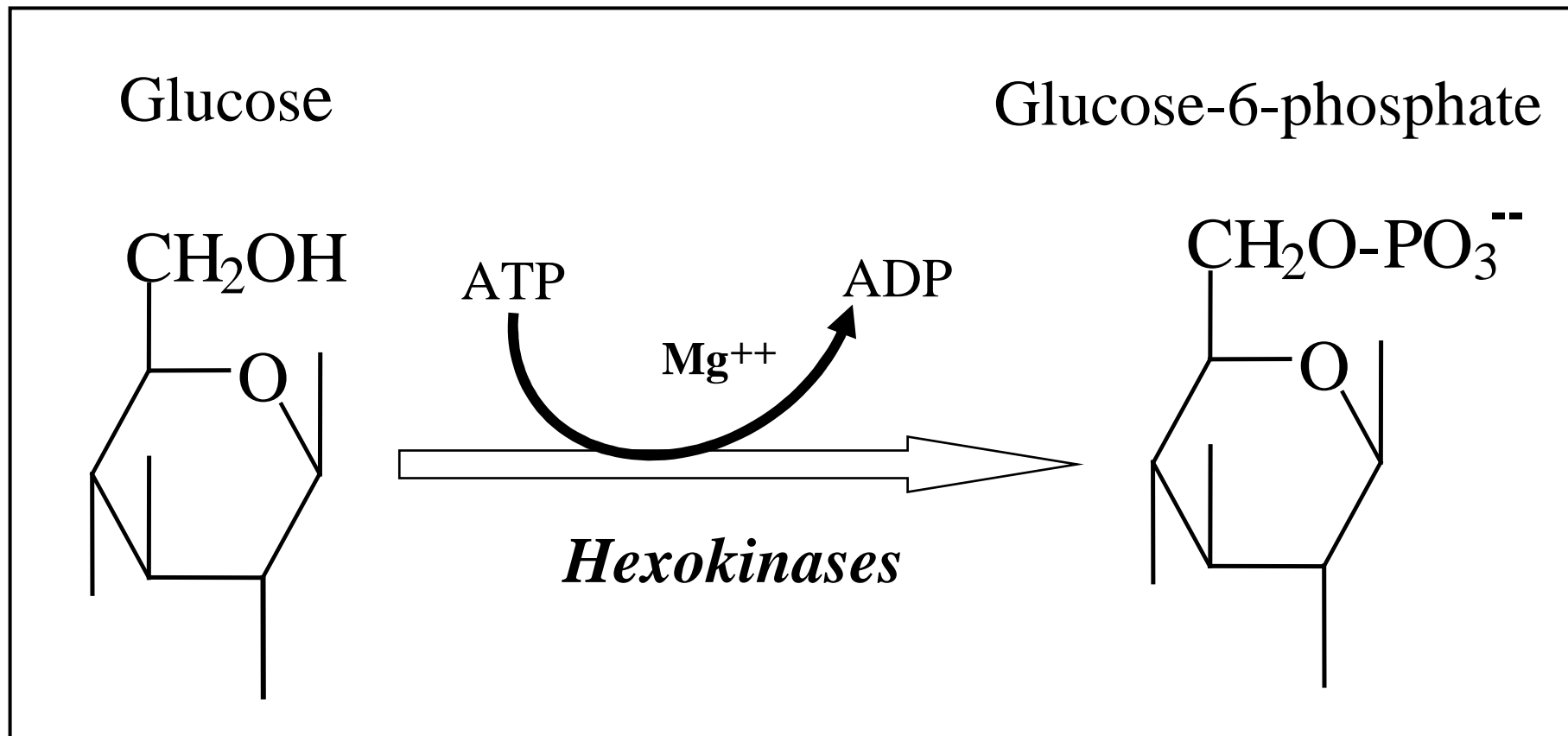
Elle est suivie de **phosphorylation** du glucose sous forme de **glucose 6 phosphate**

- Le G6P est une forme du glucose **piégée** dans la cellule.
- **Carrefour G6P** vers des destins divers :
 - Glycogène, glycolyse, voie des pentoses, glucose.
- Entrée et phosphorylation du glucose sont considérés comme **2 opérations couplées**.

B- Entrée du glucose dans les cellules

Phosphorylation du glucose

Réaction irréversible



Hexokinases

4 isoenzymes, en 2 groupes :

- HK I, II, et III
 - Bas K_M , inhibées allostériquement par le G6P
 - faible spécificité pour tous les hexoses
- HK IV ou **glucokinase**
 - Haut K_M , non inhibé par le G6P
 - Assez forte spécificité pour le glucose

B- Entrée du glucose dans les cellules

Localisation des **hexokinases I à III** différentes :

- **HK I ubiquitaire (cerveau, myocarde, érythrocyte)**
 - **Liée à la mitochondrie**
 - **A destin catabolique**
- **HK II moins ubiquitaire (adipocyte, muscles striés)**
 - **Non lié à la mitochondrie**
 - **Supplée la précédente, et a un destin anabolique.**
- **HK III moins connue (pores nucléaires).**

Glucokinase

- Rôle dans le foie
 - Son haut K_M permet une adaptation aux repas.
 - Induite par l'insuline.
- Impliquée dans l'insulino-sécrétion « signal »
 - Cellules β des îlots de Langerhans du pancréas.
 - Mutation de son gène dans certains diabètes (MODY).

B- Entrée du glucose dans les cellules

B - Couplages GLUT et HK

3 groupes :

- **GLUT 1 - HK I** ubiquitaire (cerveau, érythrocyte, myocarde, muscle strié), et à visée catabolique.
- **GLUT 4 - HK II** (adipocyte et muscle strié), activé par l'insuline, à visée adaptative et anabolique.
- **GLUT 2 - glucokinase** induits par l'insuline, anabolisme hépatique et insulino-sécrétion.

ENTREE ET SORTIE DU GLUCOSE DES CELLULES

A - Transporteurs transmembranaires

B - Entrée du glucose dans les cellules

C - Sortie du glucose des cellules

C- Sortie du glucose des cellules

Restreinte à certains organes :

- **Ceux qui maintiennent la glycémie :**
 - **Foie (glycogénolyse, néoglucogénèse)**
 - **Accessoirement rein (néoglucogénèse).**

- **Les entrées et sortie de l'organisme :**
 - **Intestin (absorption)**
 - **Rein (réabsorption)**

C- Sortie du glucose des cellules

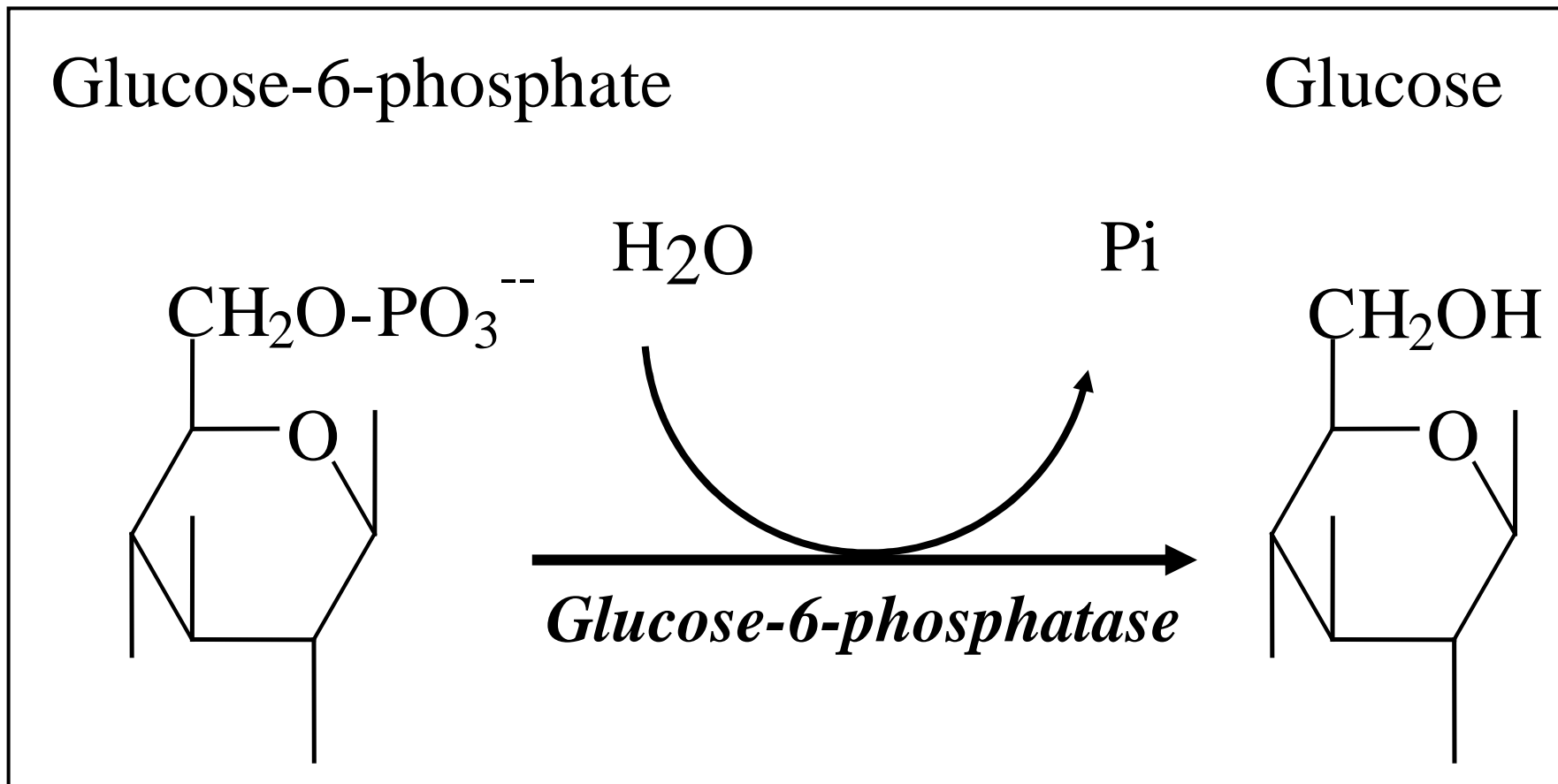
pour le maintien de la glycémie

- Le glucose doit être préalablement libéré à partir du G6P par l'action de la **glucose 6 phosphatase**.
- Il sort de la cellule par **GLUT 2**
- En principe, seul le **foie** libère le glucose dans le sang à partir du glycogène.

C- Sortie du glucose des cellules

Lors du maintien de la glycémie

Hydrolyse du glucose-6-phosphate

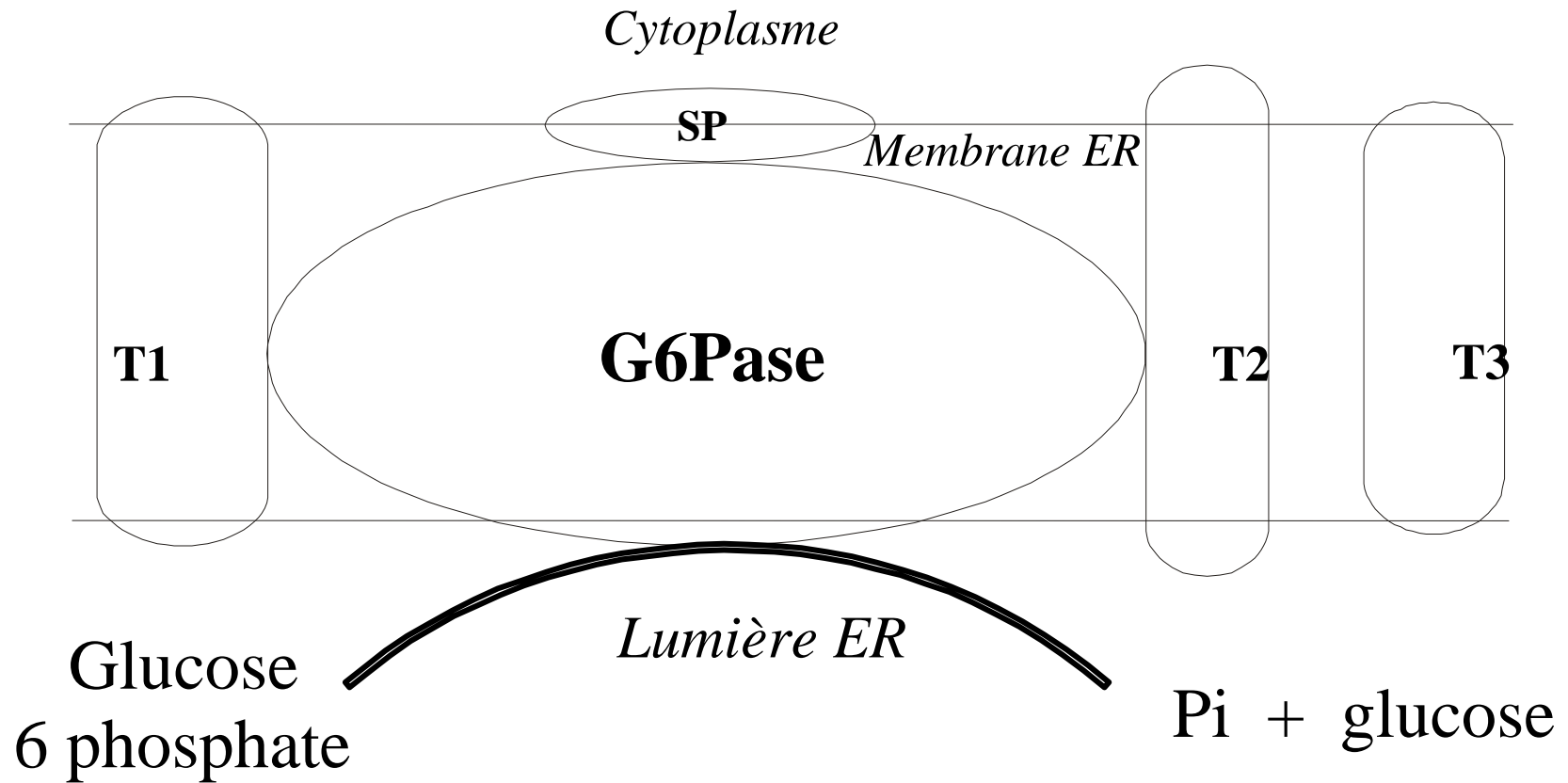


C- Sortie du glucose des cellules

Lors du maintien de la glycémie

- **Réaction irréversible.**
- **Enzyme spécifique du foie, accessoirement du rein et de l'intestin.**
- **Induit par le cortisol dans le jeûne.**
- **Son absence congénitale donne une glycogénose hépatique (maladie de von Gierke).**

Systeme de la glucose 6 phosphatase



C- Sortie du glucose des cellules

Les entrées et sortie de l'organisme

- **Dans l'intestin :**
 - **Couplage vectoriel de la SGLUT 1, et de la GLUT 2**
 - Le déficit congénital de la SGLUT 1 donne la malabsorption glucose/galactose du nourrisson.
- **Dans le rein :**
 - **Couplage d'une SGLUT indéterminée, et de la GLUT 2.**
 - Le déficit congénital de la GLUT 2 donne la maladie de Fanconi-Bickel (diabète rénal et glycogénose rénale).

METABOLISME GLUCIDIQUE

PLAN

I-INTRODUCTION

II- TRANSPORT DU GLUCOSE

III- VOIES D'UTILISATION DU GLUCOSE

A- GLYCOLYSE

B-VOIE DES PENTOSES

C- INTERCONVERSION DES OSES

D- DEVENIR DU PYRUVATE

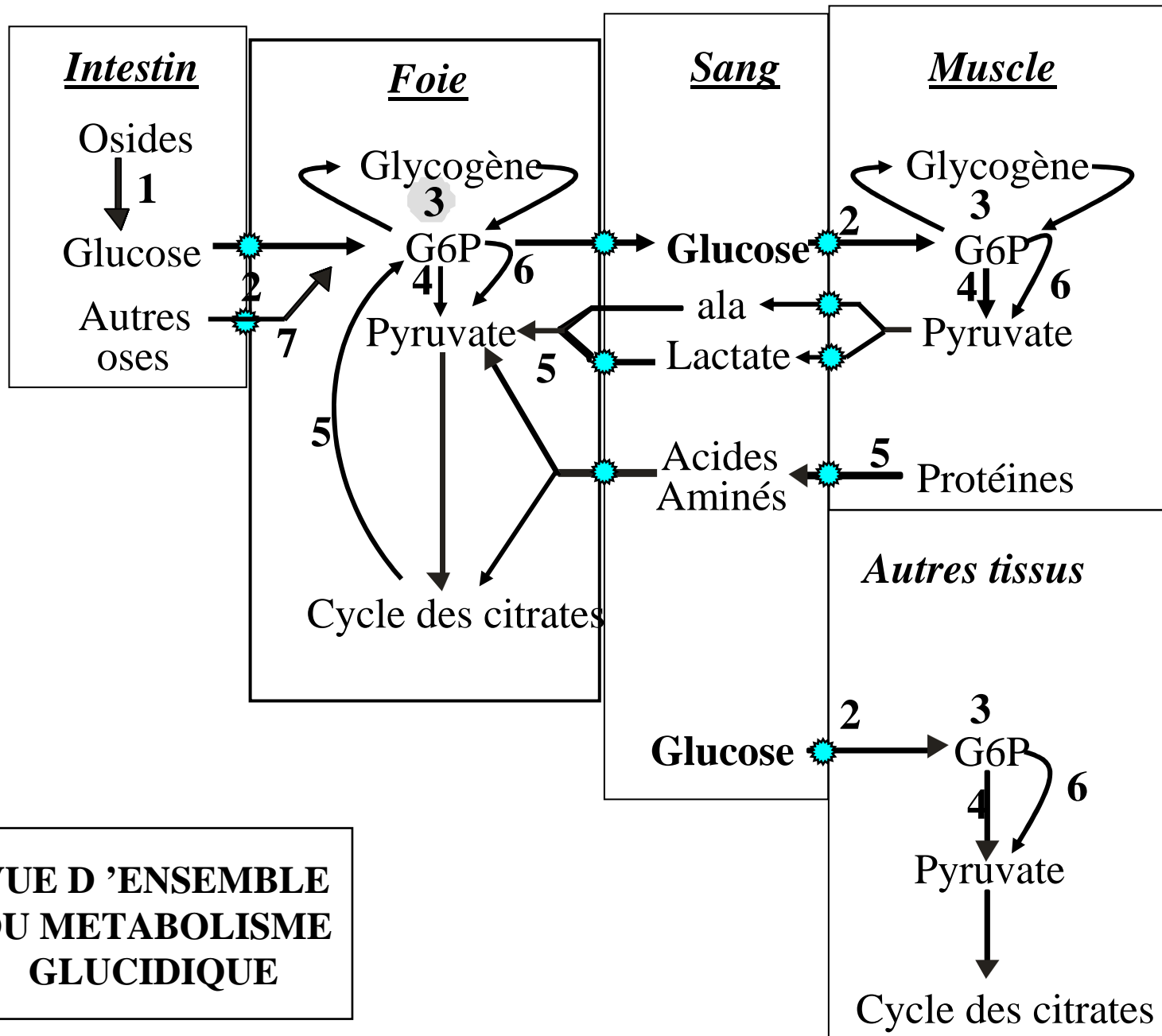
IV- METABOLISME DU GLYCOGENE

IV- VOIES DE FORMATION DU GLUCOSE

A- NEOGLUCOGENESE

B- CYCLE DE CORI ; CYCLE DE FELIG

V- REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE



**VUE D'ENSEMBLE
DU METABOLISME
GLUCIDIQUE**

A- GLYCOLYSE

Vue d'ensemble

Etapes

Régulation

Spécificité tissulaire

Vue d'ensemble

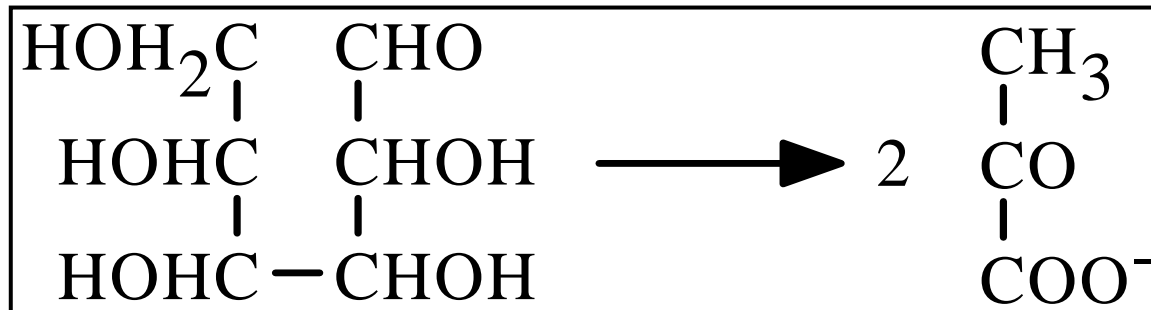
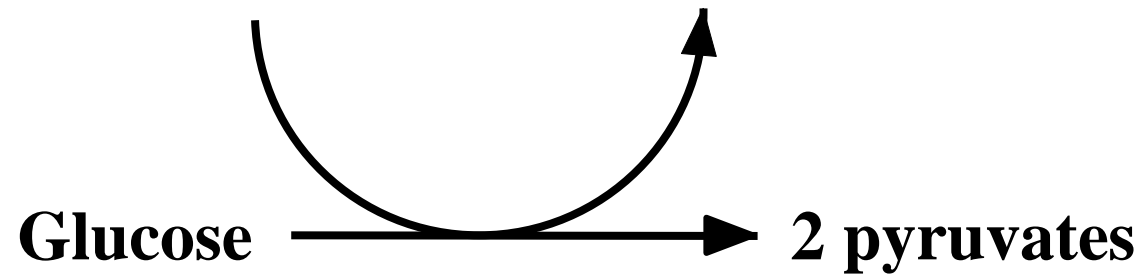
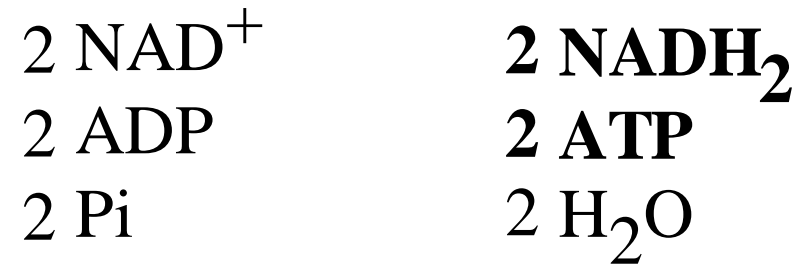
Principales caractéristiques

- Scission oxydative de la molécule de **glucose** en deux molécules de **pyruvate**.
- Voie cytoplasmique, **universelle** et ubiquitaire.
- Deux modalités :
 - **Fermentation lactique**, seule voie capable de produire de l'**ATP** en l'absence d'**O₂**.
 - **Oxydation mitochondriale complète** du pyruvate.

Le précurseur direct de la glycolyse est le G6P, qui peut provenir de deux sources :

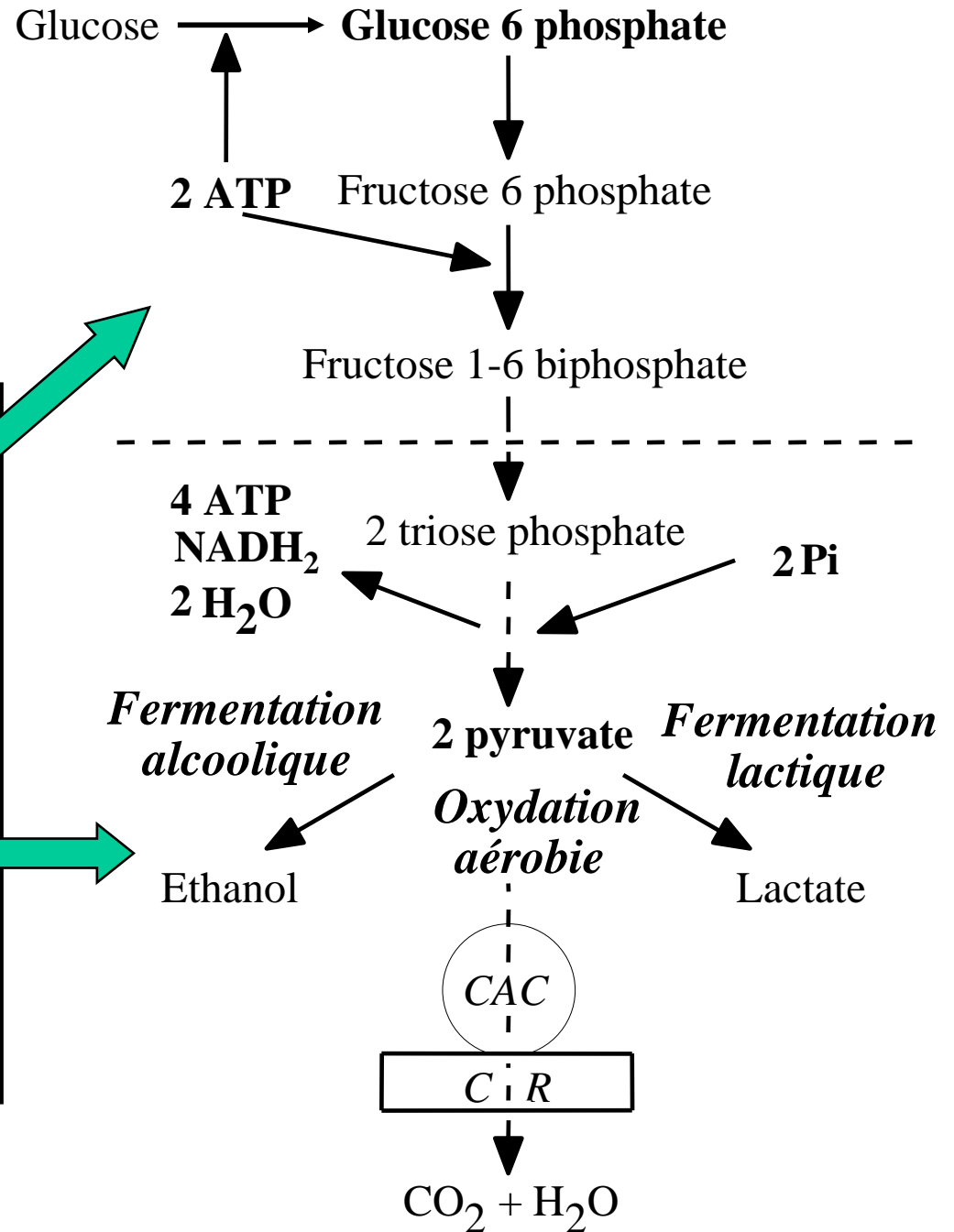
- **Le glycogène**
 - **Muscle squelettique pendant l'effort intense et bref (fibres blanches, type IIa.**
- **Le glucose circulant.**
 - **Fermentation dans l'hématie (2 ATP/glucose).**
 - **Oxydation complète dans le cerveau, myocarde, et fibres musculaires pendant l'effort modéré et prolongé (38 ATP/glucose, fibres rouges, type I .**

Equation réactionnelle globale



deux phases

- Préparation des hexoses à la scission aux dépens de l'ATP.
-
- Scission en trioses, et oxydation en pyruvate avec production d'ATP et de NADH_2 .



A- GLYCOLYSE

Vue d'ensemble

Etapes

Régulation

Spécificité tissulaire

A- GLYCOLYSE

* 9 ETAPES A PARTIR DU GLUCOSE

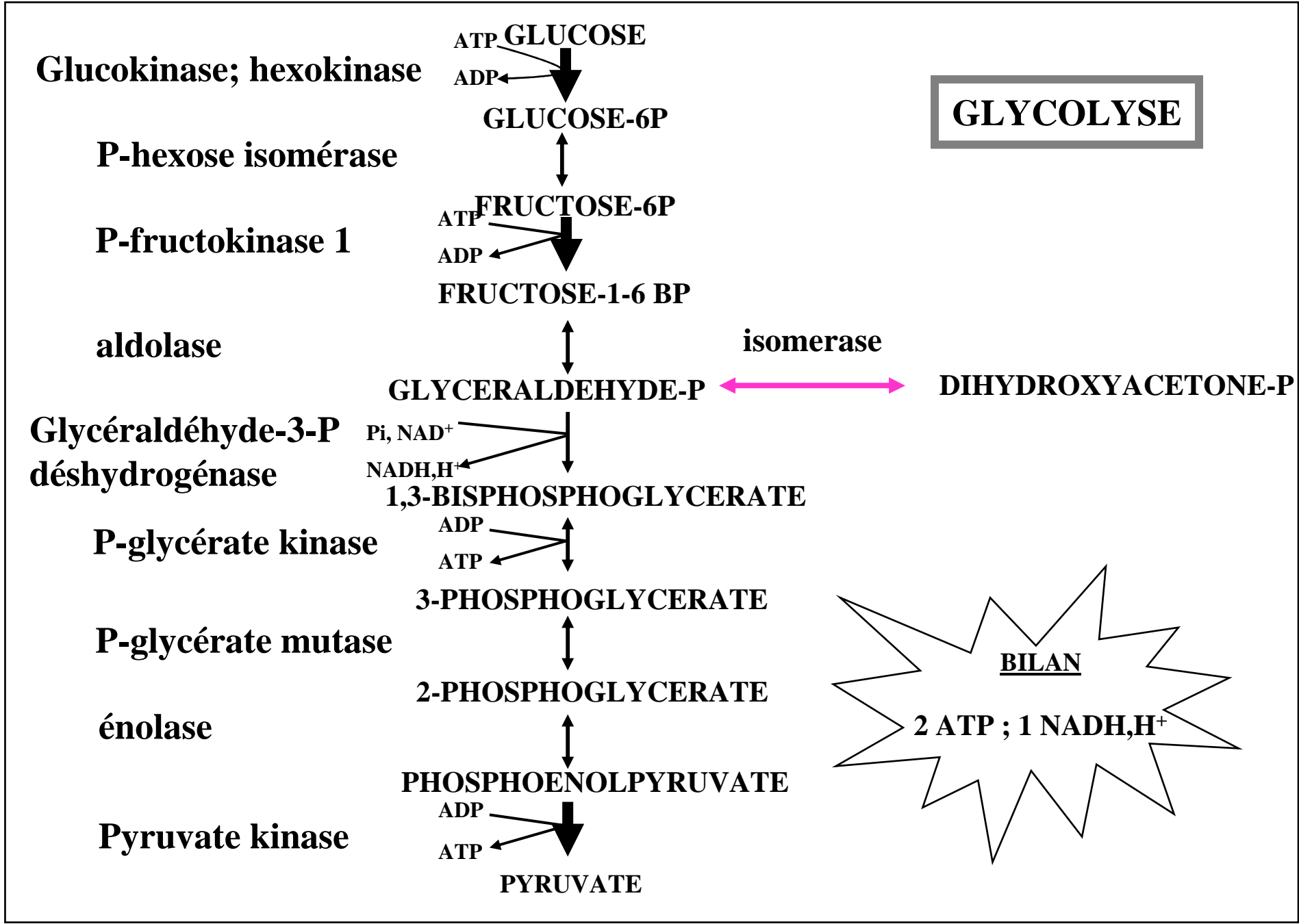
* 3 REACTIONS IRREVERSIBLES; 6 REACTIONS A L'EQUILIBRE

* LOCALISATION CYTOPLASMIQUE

* EN AEROBIE: OXYDATION COMPLETE \longrightarrow CO₂ ET H₂O  38
ATP

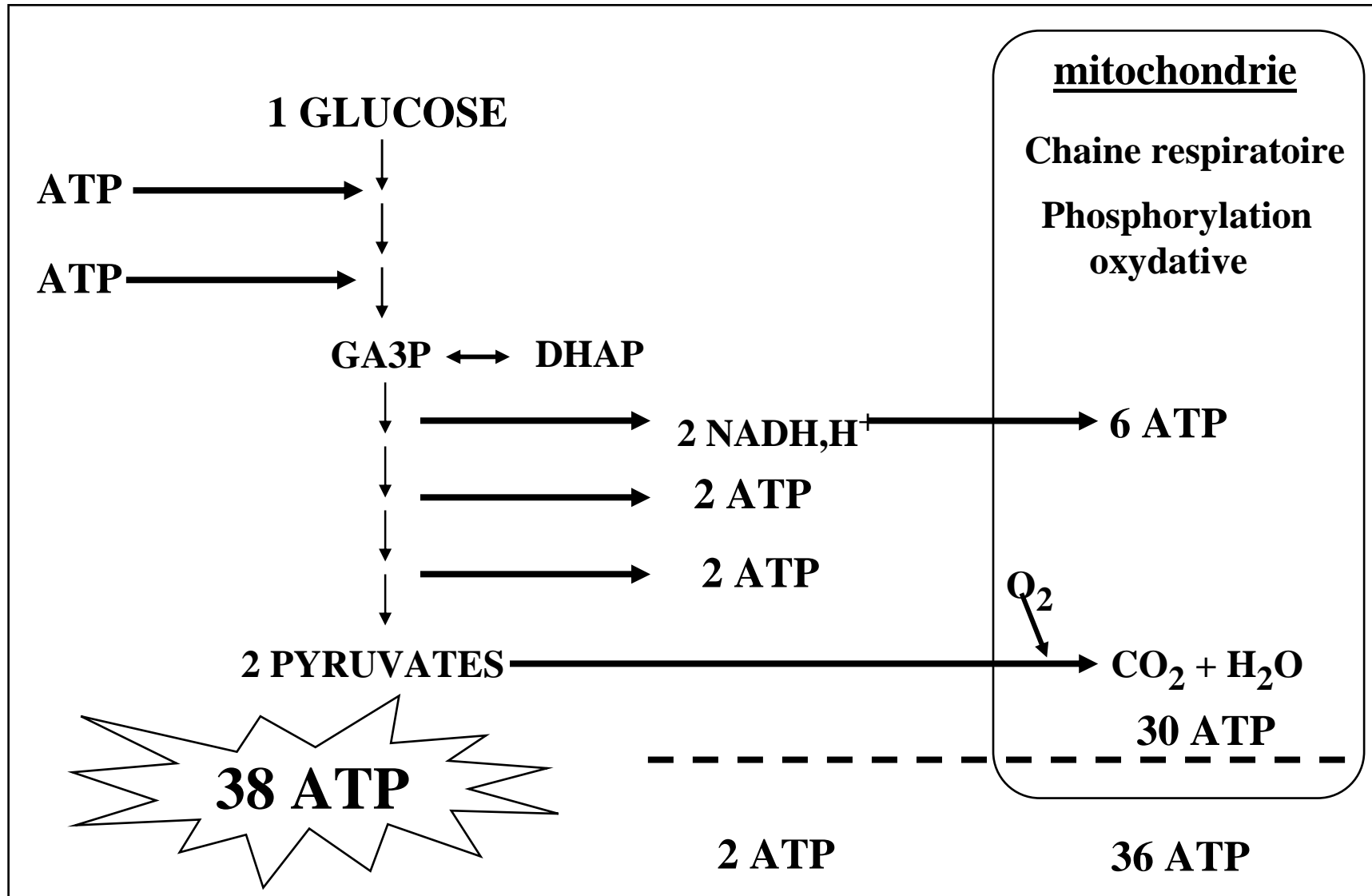
* EN ANAEROBIE \longrightarrow 2 PYRUVATE \longrightarrow 2 ATP

- muscle lors d'un effort prolongé
- globule rouge (pas de mitochondrie)

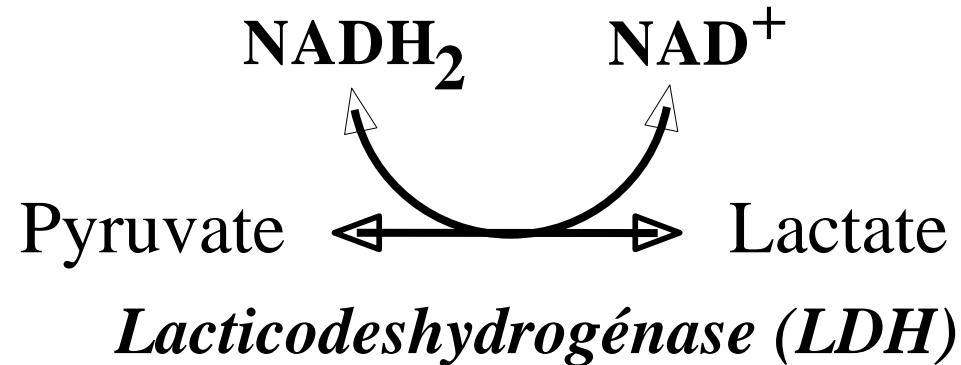


A- GLYCOLYSE

BILAN

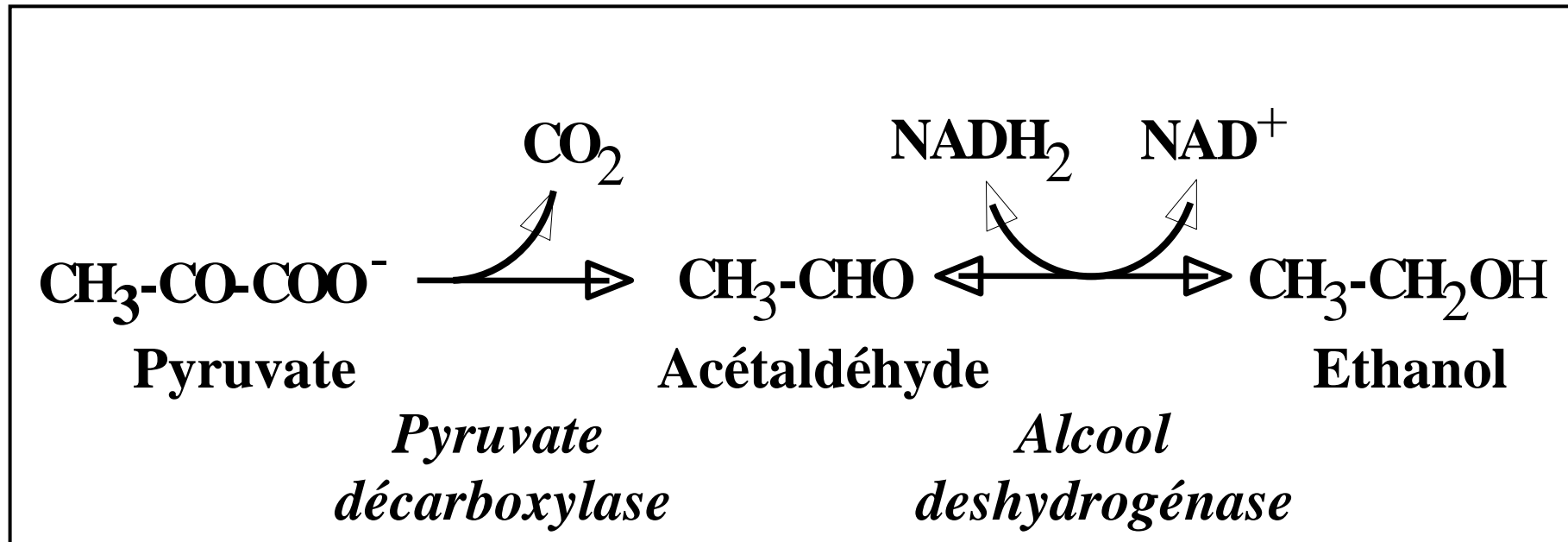


Fermentation lactique



- **Le pyruvate, produit terminal de la fermentation, accepte les éléments réducteurs.**
- **Le NAD^+ est régénéré.**
- **Le lactate est libéré dans la circulation, et recyclé par le foie.**

Fermentation alcoolique



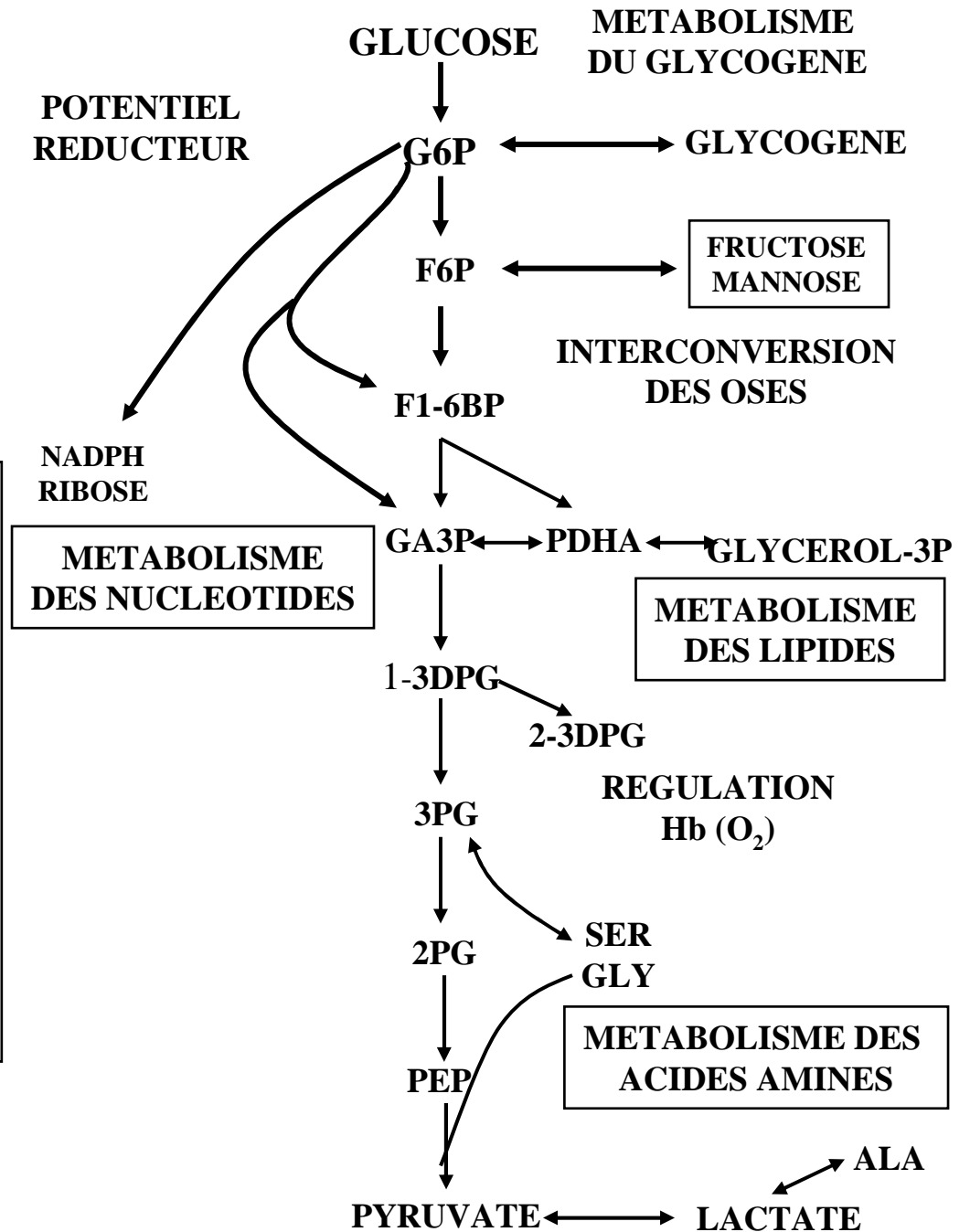
- Décarboxylation préalable du pyruvate.
- L'acétaldéhyde accepte les éléments réducteurs.

Etapes

Aspects particuliers

Carrefour métabolique

- La glycolyse est en principe **irréversible** et unidirectionnelle.
- Mais ses intermédiaires sont aussi précurseurs de nombreux métabolismes.



A- GLYCOLYSE

régulation

Ce sont les **besoins énergétiques** tissulaires qui déterminent le rythme de la glycolyse.

- **L'intensité de l'activité métabolique du tissu concerné.**
- **Le rendement énergétique de la glycolyse.**
 - **Faible dans la fermentation**
 - **Forte après oxydation complète du glucose**
- **La disponibilité de précurseur.**
 - **Glycogène**
 - **Glucose circulant**

A- GLYCOLYSE

régulation

adapter la vitesse aux besoins énergétiques de la cellule

4 NIVEAUX DE CONTRÔLE

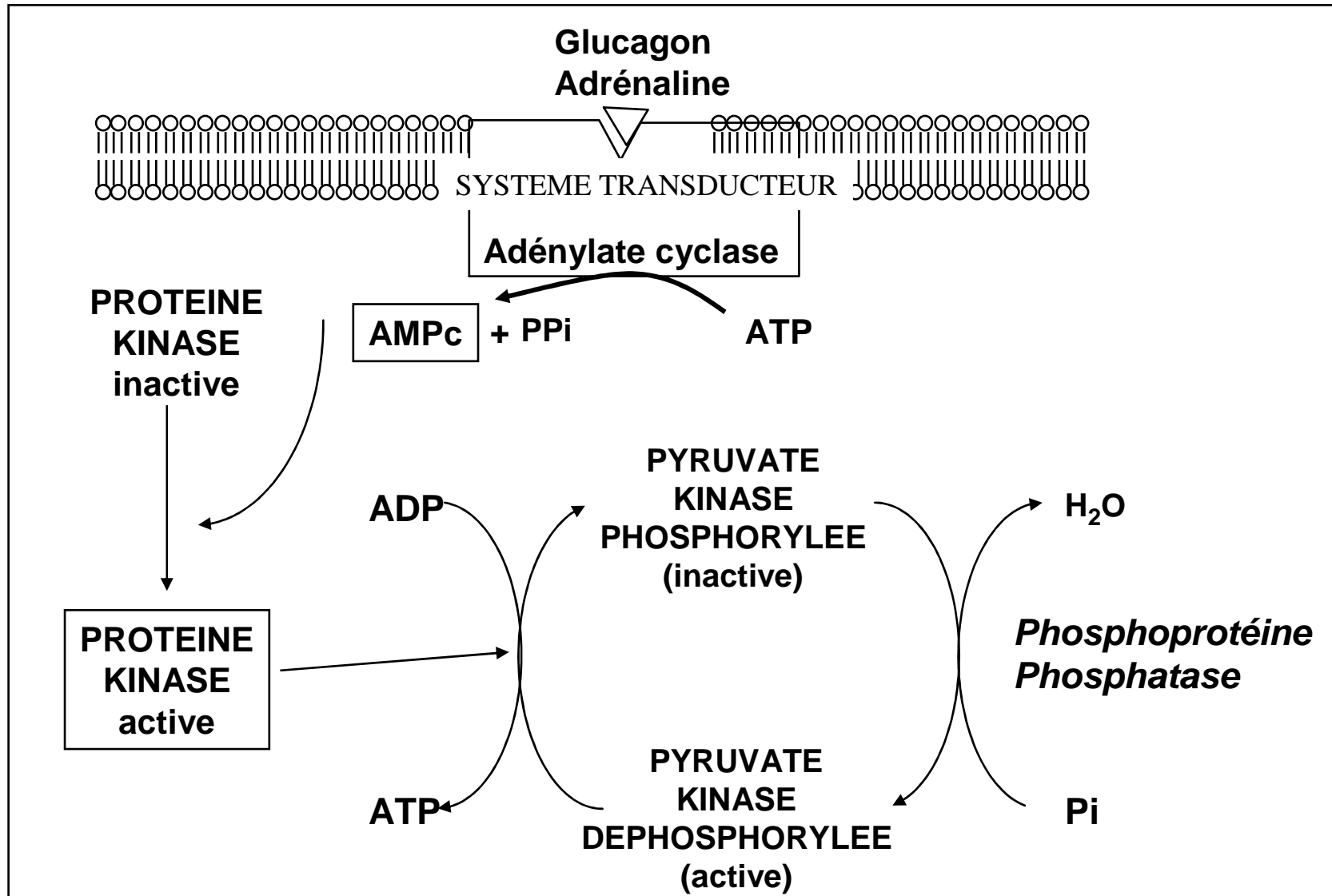
- Entrée du glucose
- Phosphorylation du glucose
- Phosphorylation du F6P
- Production du pyruvate

Deux régulateurs principaux

- ATP
- Fructose 2-6 diphosphate

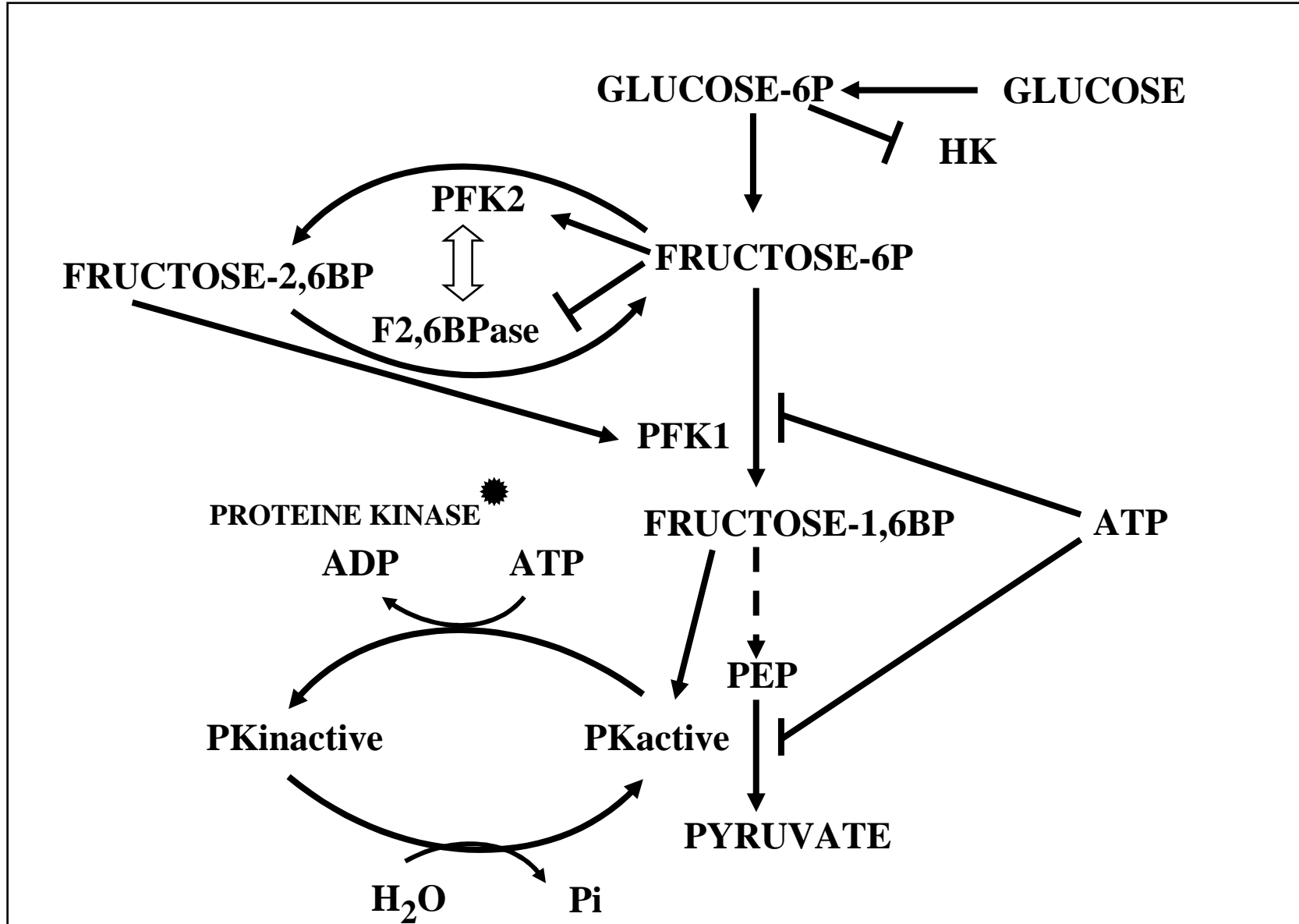
LES ENZYMES A REGULATION COVALENTE

Implications dans la transduction du signal



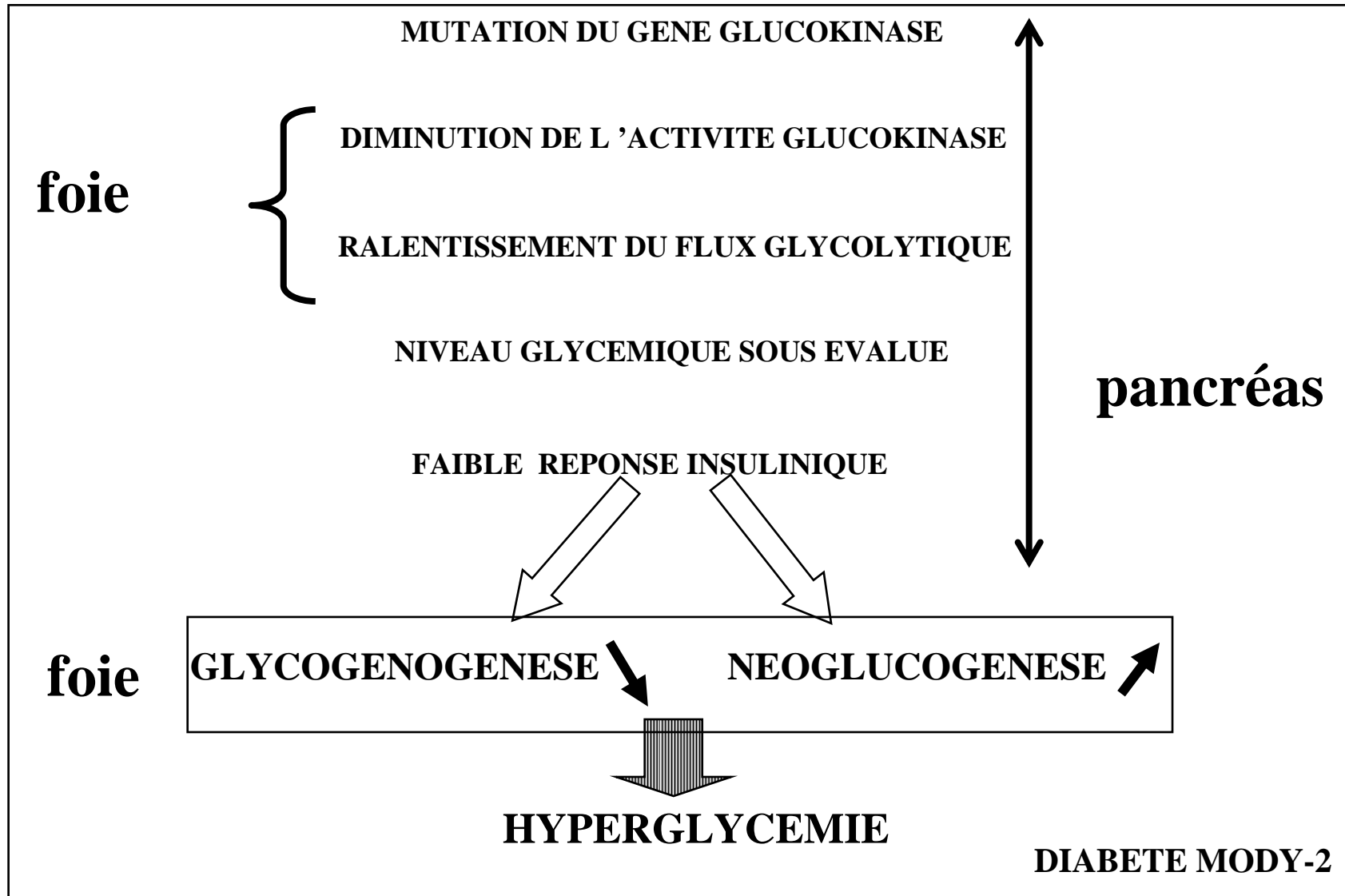
A- GLYCOLYSE

régulation



A- GLYCOLYSE

anomalies



Fin 1^{ère} Partie

METABOLISME GLUCIDIQUE

PLAN

I-INTRODUCTION

II- TRANSPORT DU GLUCOSE

III- VOIES D'UTILISATION DU GLUCOSE

A- GLYCOLYSE

B-VOIE DES PENTOSES

C- INTERCONVERSION DES OSES

D- DEVENIR DU PYRUVATE

IV- METABOLISME DU GLYCOGENE

IV- VOIES DE FORMATION DU GLUCOSE

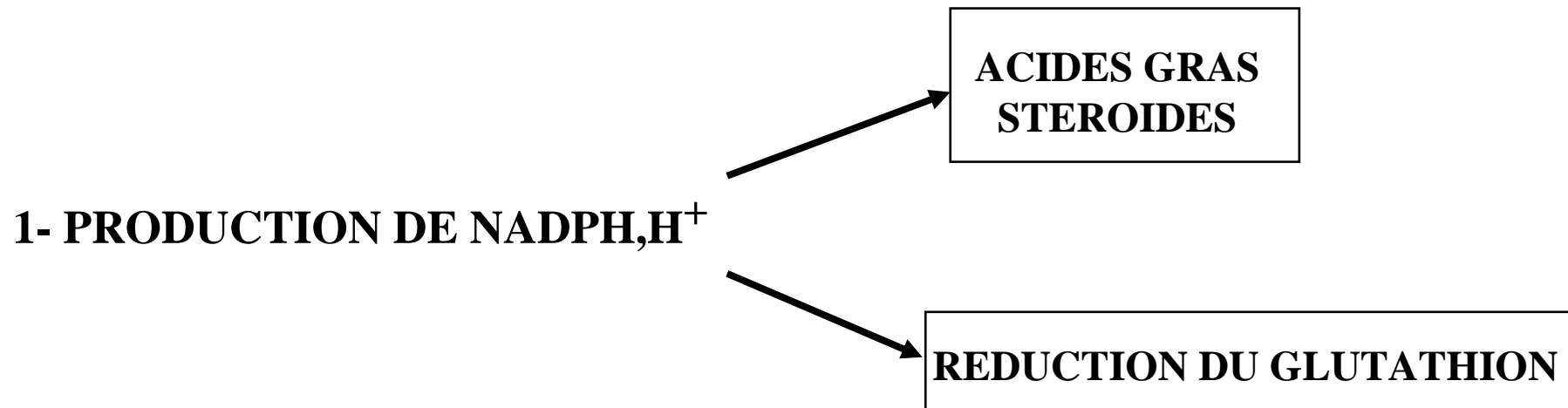
A- NEOGLUCOGENESE

B- CYCLE DE CORI ; CYCLE DE FELIG

V- REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

2 FONCTIONS PRINCIPALES



Les équivalents réduits sous forme de NADPH, H^+ nécessaires pour la biosynthèse des acides gras, du cholestérol et des stéroïdes; Les réactions de biotransformation dans le foie (inactivation de composés toxiques et la détoxification des peroxydes dans les Érythrocytes.

B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

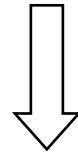
2- PRODUCTION DE RIBOSE-5-PHOSPHATE \longrightarrow NUCLEOTIDES
Ac. NUCLEIQUES

Libération du **ribose-5-phosphate** pentose phosphate qui constitue
Un matériau de base pour la synthèse de tous les nucléotides

B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

VOIE D 'UTILISATION DU GLUCOSE **NON PRODUCTRICE D 'ENERGIE**

REACTION GENERALE



LOCALISATION CYTOSOLIQUE
SON ACTIVITE VARIE D'UN TISSU A L'AUTRE, EN FONCTION DES
BESOINS

B -VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

- La voie des pentoses-phosphate se déroule dans toutes les cellules.
- Elle est localisée dans le cytoplasme où le **NADPH,H+** est nécessaire.
- Son activité est différente d'un tissu à l'autre en fonction des besoins.
- Au maximum 10% des molécules de glucose s'engagent dans cette voie.

La voie des pentoses-phosphate est étroitement imbriquée avec la glycolyse

B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

FOIE → SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS ET DES STÉROÏDES

TISSUS ADIPEUX → SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS

GLANDE MAMMAIRE → SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS (au cours de la lactation)

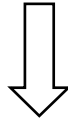
TISSUS STÉROÏDOGENES → SYNTHÈSE DE STÉROÏDES
(testicules, ovaires, corticosurrénales, placenta)

GLOBULES ROUGES → RÉDUCTION DU GLUTATHION

B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

3 PHASES

6 GLUCOSE 6-P



- PHASE OXYDATIVE

IRREVERSIBLE



6 NADPH,H+ + 6 RIBULOSE-5P

- PHASE D'ISOMERISATION DU RIBULOSE-5P

REVERSIBLE



RIBOSE-5P

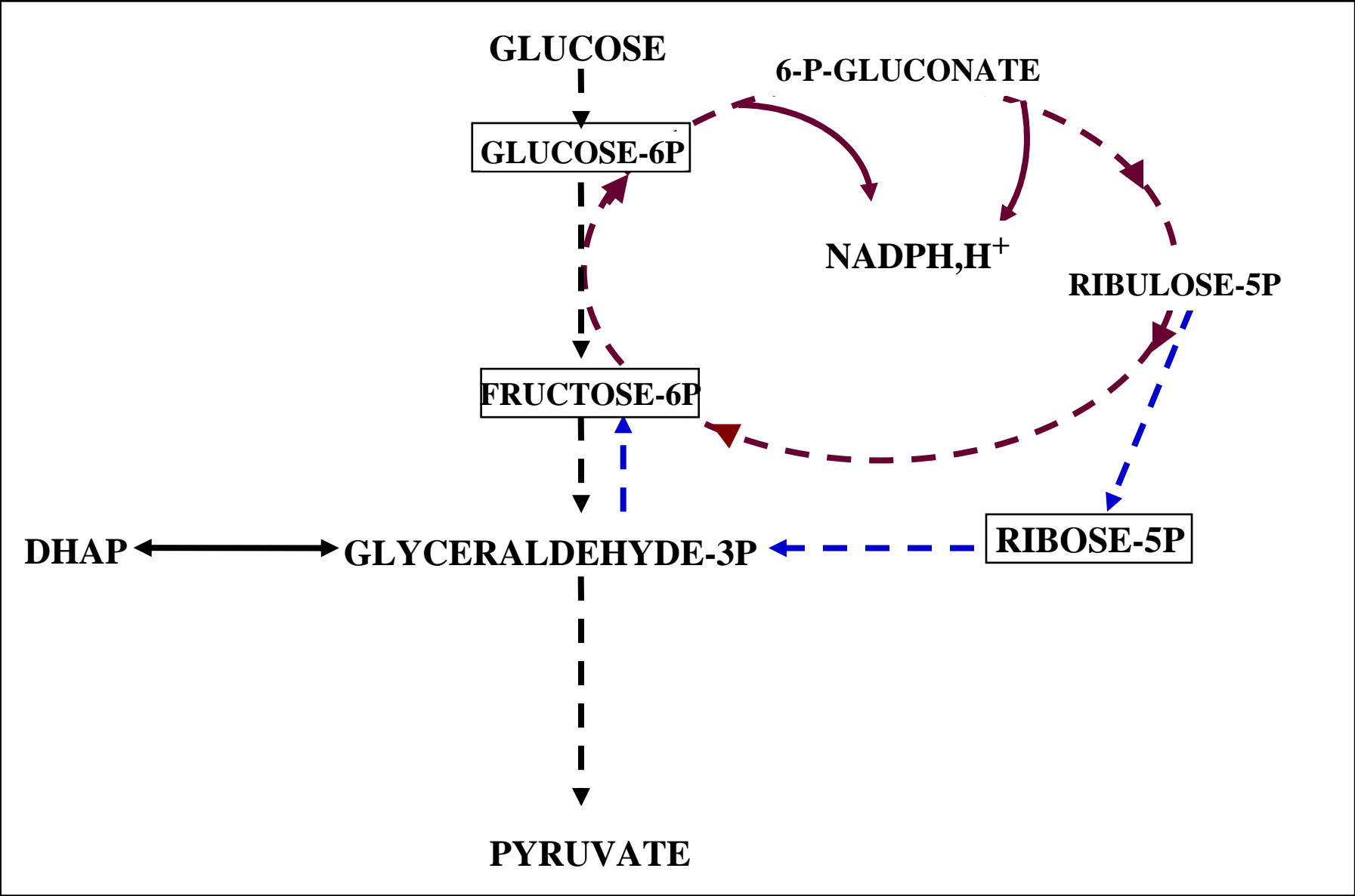
- PHASE NON-OXYDATIVE DE RECOMBINAISON DES PENTOSE PHOSPHATE



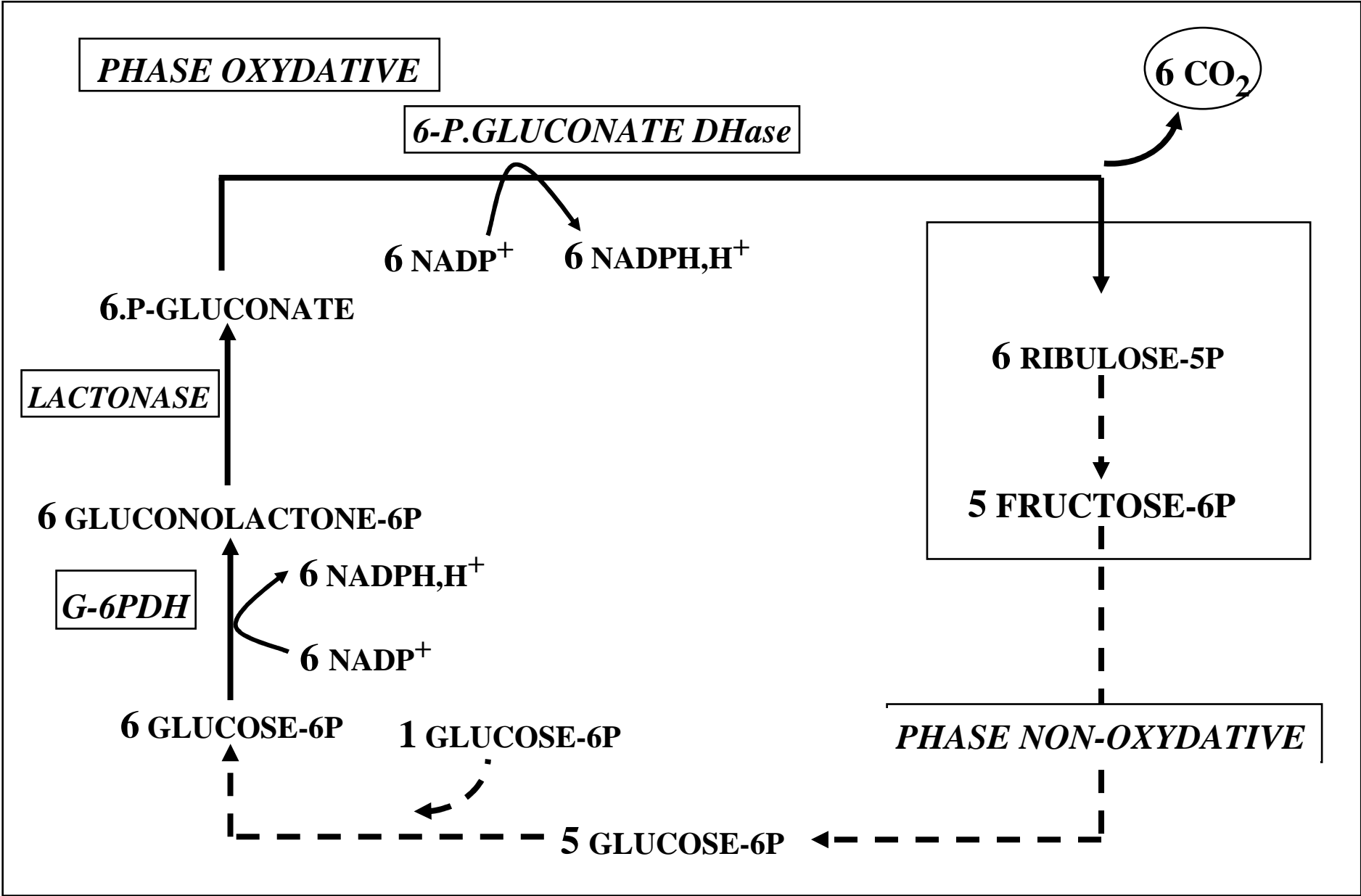
REVERSIBLE

HEXOSE PHOSPHATE

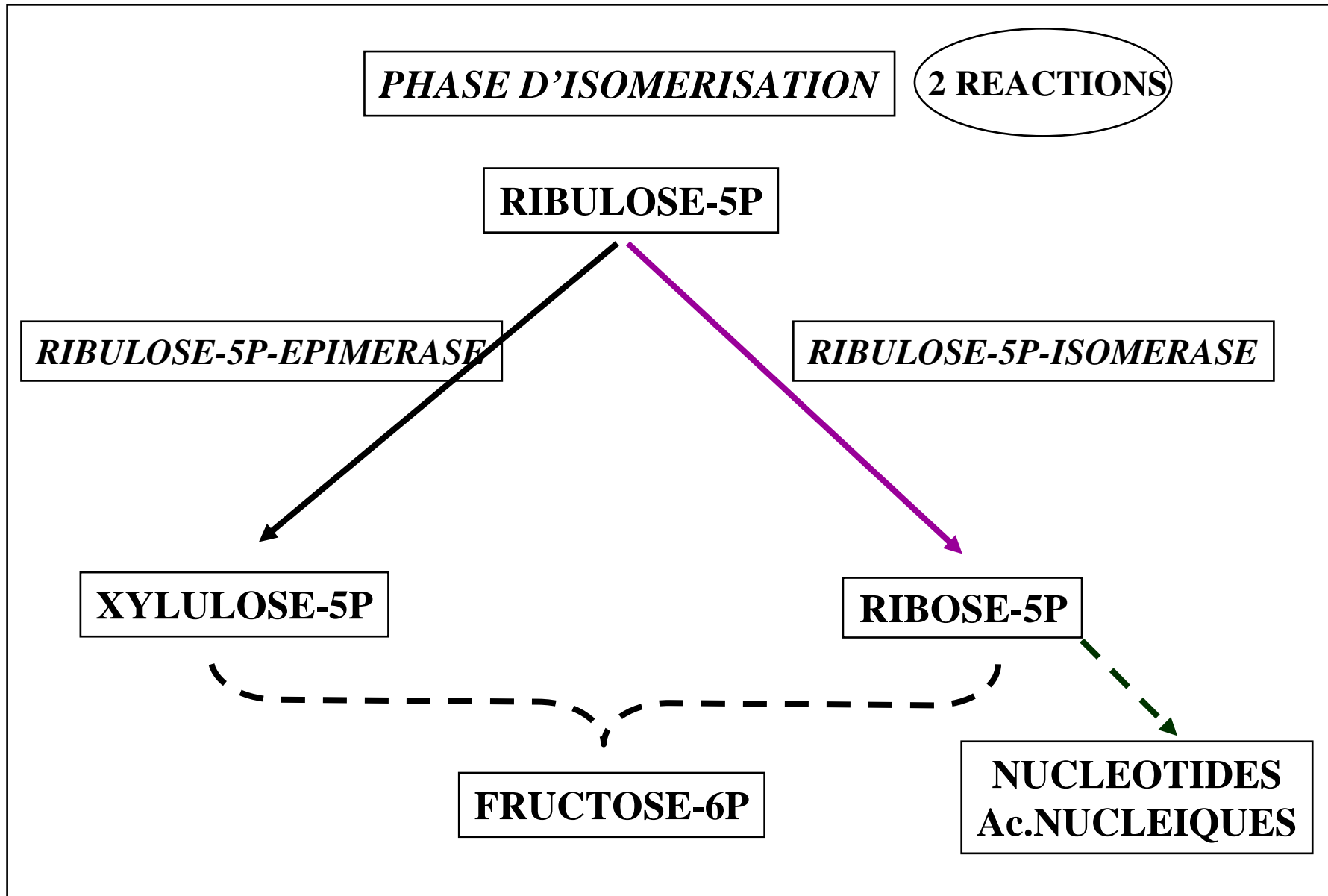
B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE



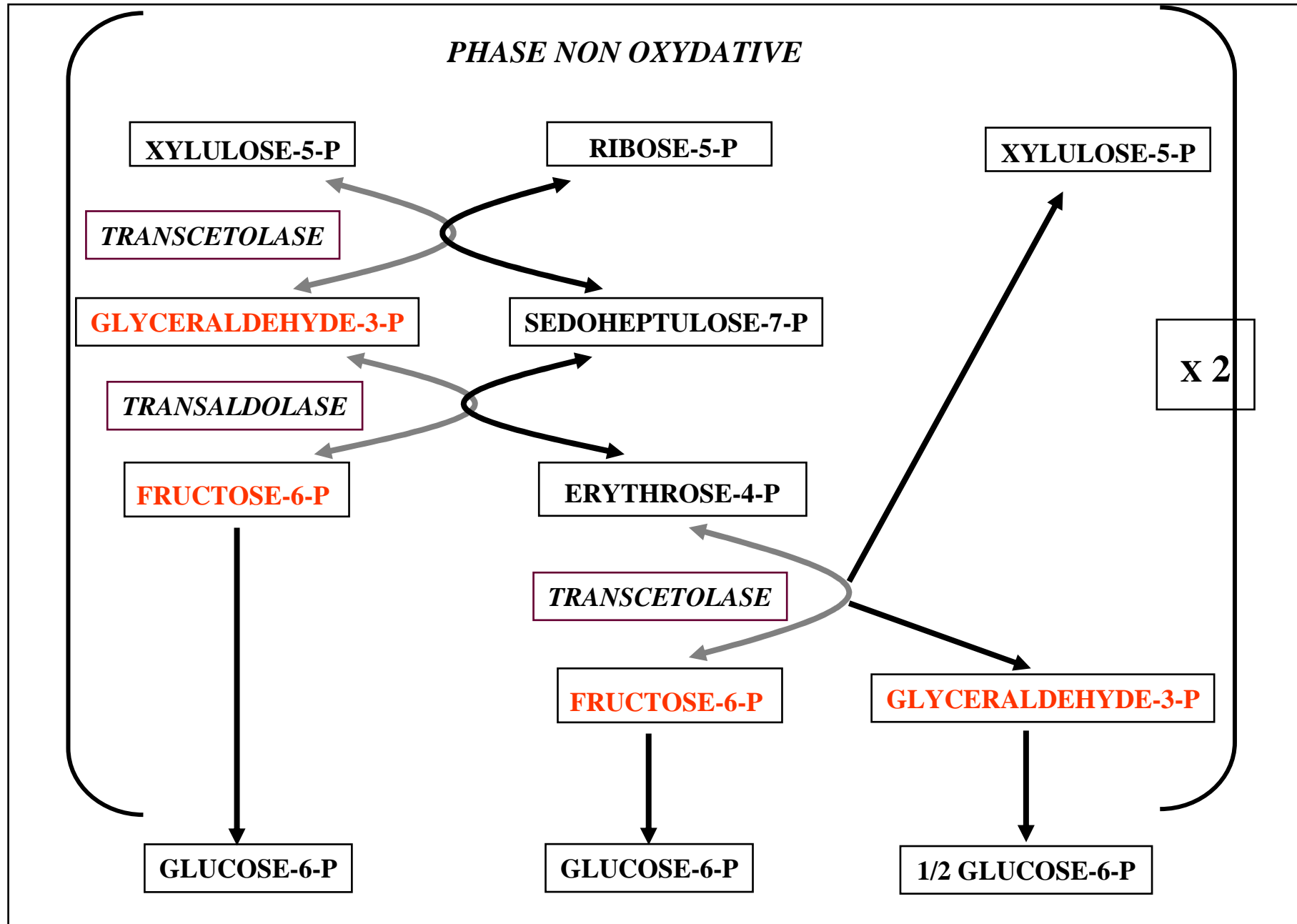
B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE



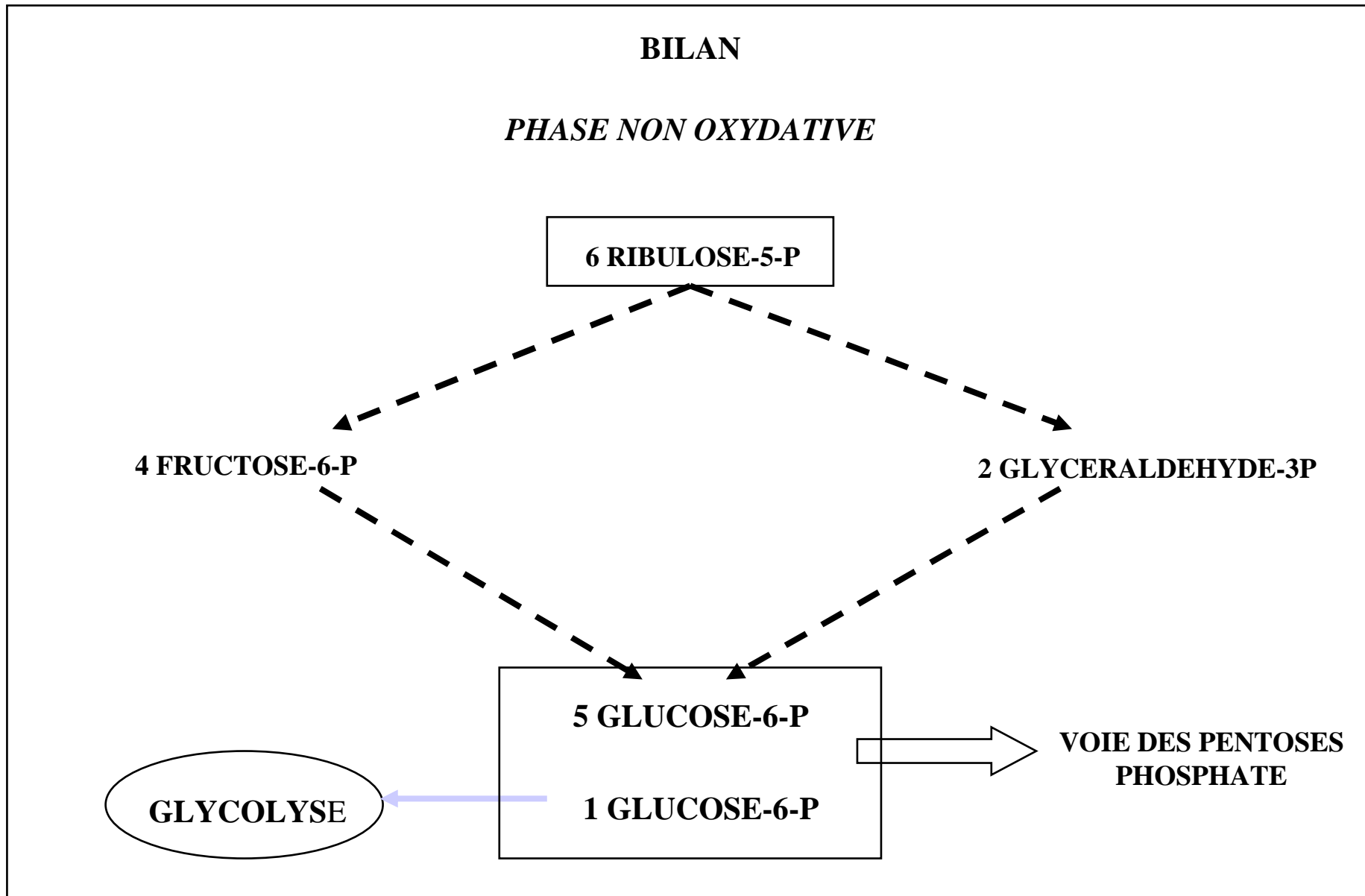
B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE



B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE



B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE



B -VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE -régulation-

Seule la voie oxydative est soumise à une régulation, les réactions de la phase non-oxydative sont réversibles.

La vitesse de la voie non-oxydative dépend de la concentration de NADP⁺ dans le cytoplasme.

Le NADP⁺ active la Glucose-6 P-déshydrogénase qui est inhibée par la forme réduite du coenzyme.

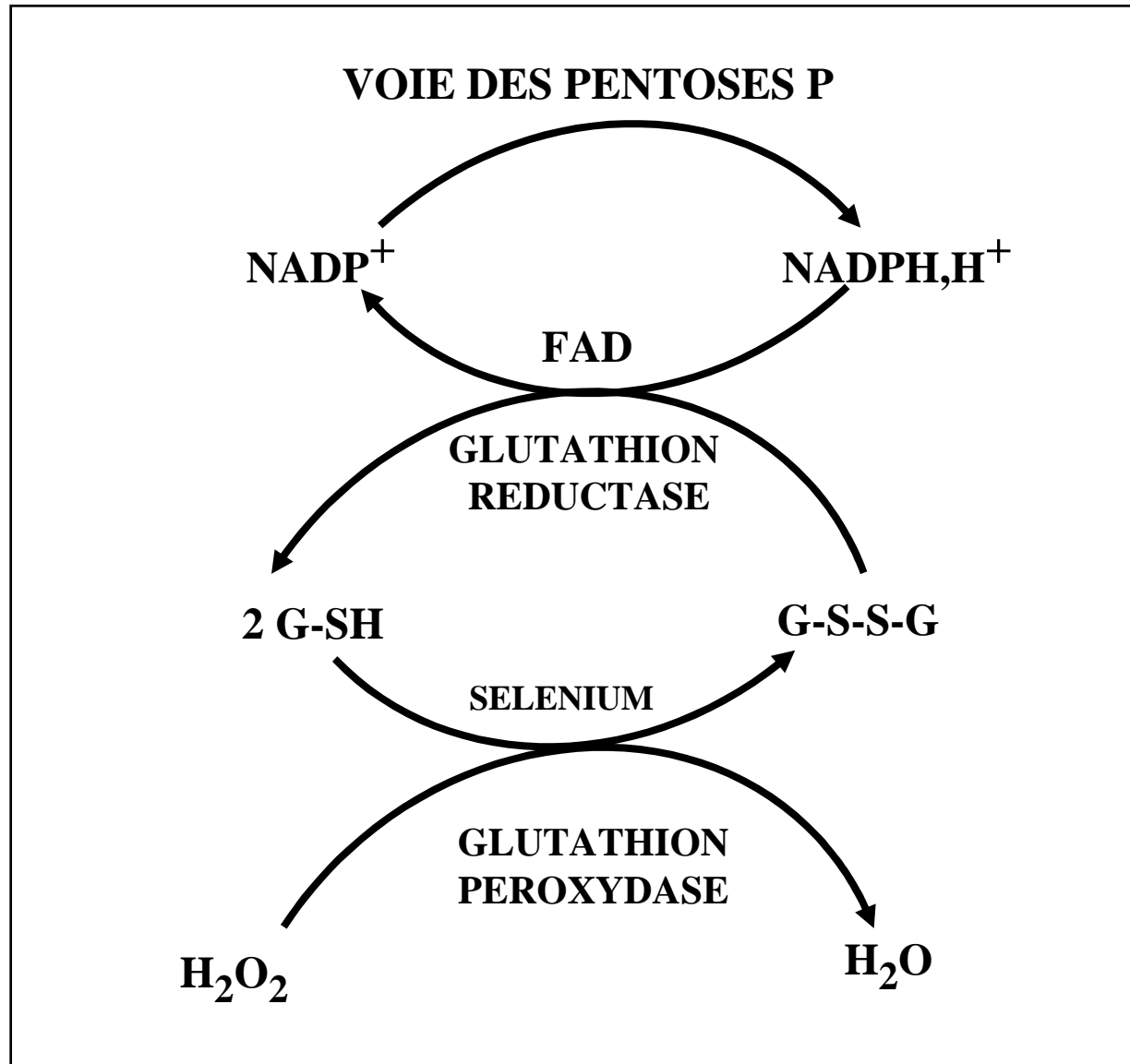
Les hormones jouent un rôle indirecte

Les muscles ont un besoin limité en NADPH/H⁺, par contre un besoin important de ribose-5P (production d'ATP)

Les érythrocytes ont un besoin de NADPH/H⁺ (détoxyfication) le ribose-5P est utilisé dans la voie non-oxydative pour former le Fructose-6P converti ensuite en Glucose-6P.

B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

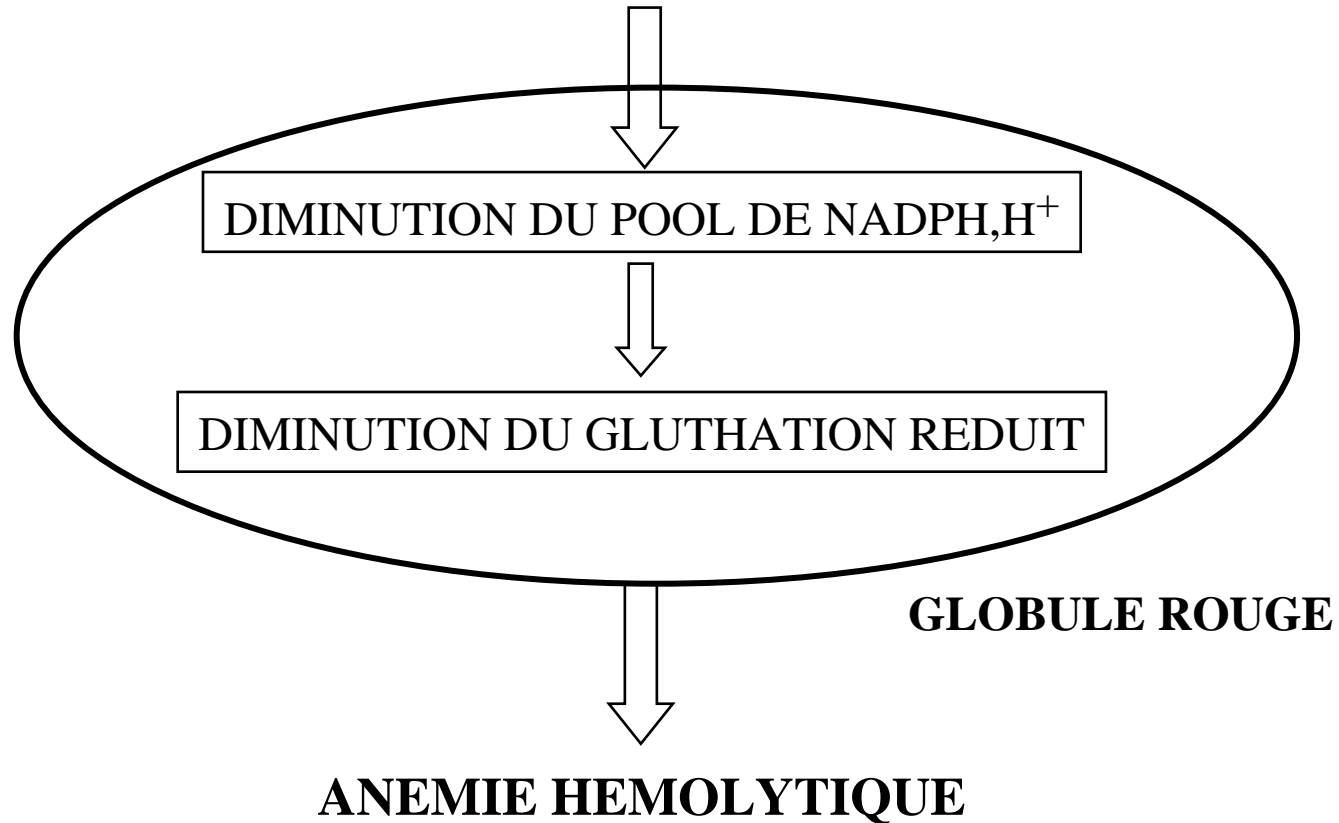
NADPH,H⁺ ET OXYDATION DU GLUTATHION DANS LE GLOBULE ROUGE



B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

ANOMALIES

DEFICIT GENETIQUE EN GLUCOSE-6-PDHase



METABOLISME GLUCIDIQUE

PLAN

I-INTRODUCTION

II- TRANSPORT DU GLUCOSE

III- VOIES D'UTILISATION DU GLUCOSE

A- GLYCOLYSE

B-VOIE DES PENTOSE

C- INTERCONVERSION DES OSES

IV- METABOLISME DU GLYCOGENE

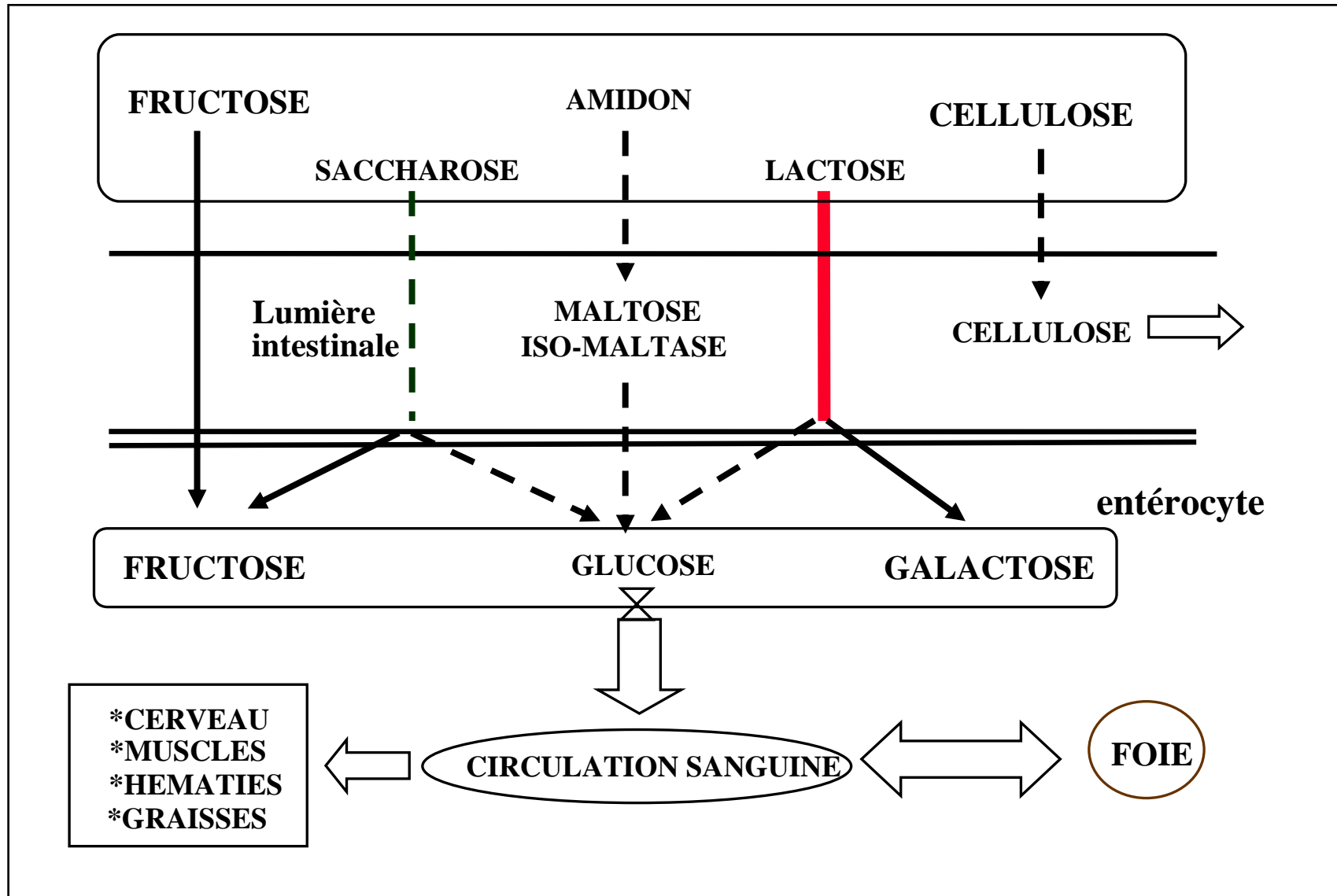
V- VOIES DE FORMATION DU GLUCOSE

A- NEOGLUCOGENESE

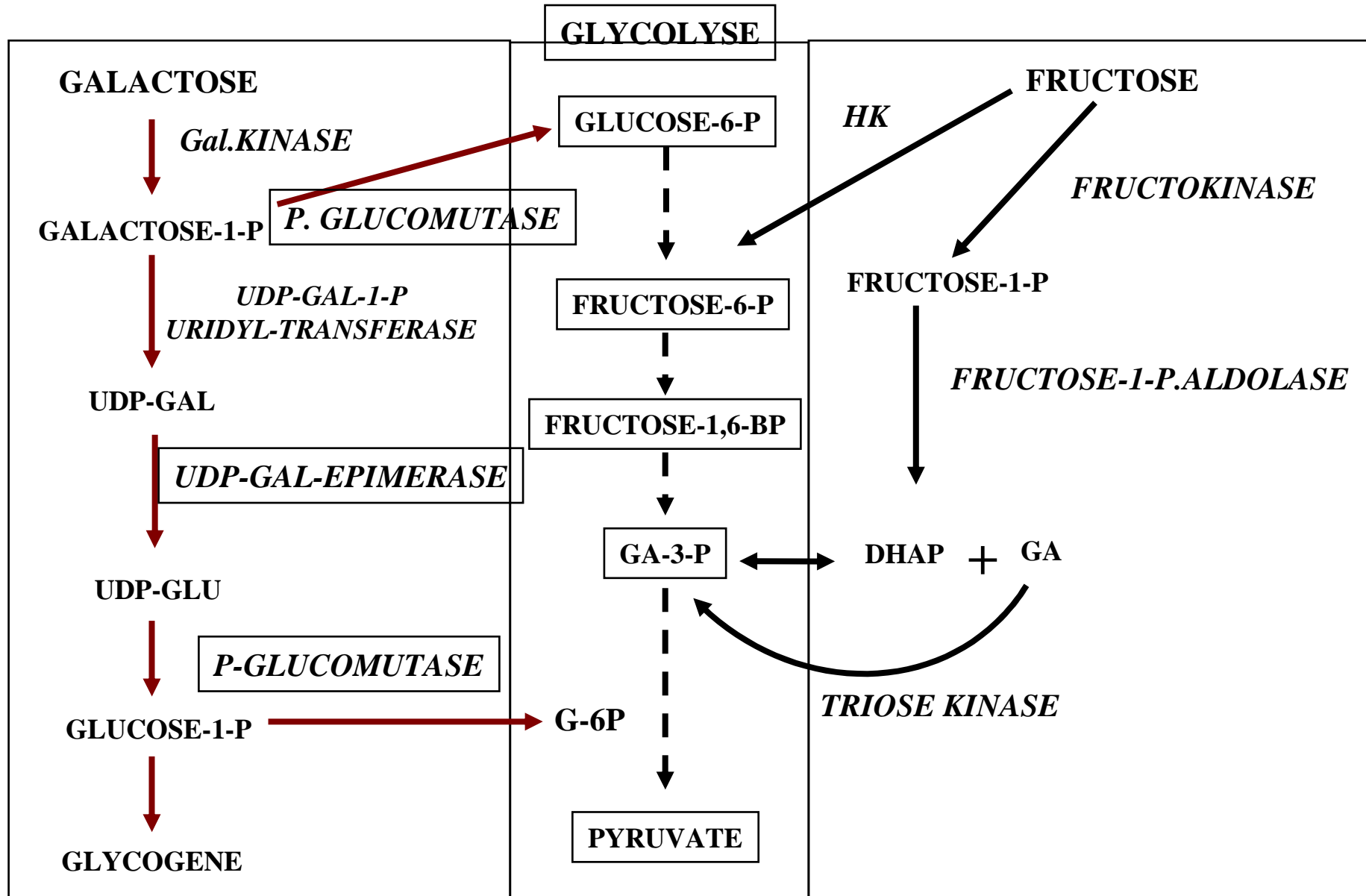
B- CYCLE DE CORI ; CYCLE DE FELIG

V- REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

C- INTERCONVERSION DES OSES



C- INTERCONVERSION DES OSES



ANOMALIES

FRUCTOSE

INGESTION MASSIVE \implies ACTIVATION DE LA LIPOGENESE \implies HYPERLIPIDEMIE

DEFICIT EN FRUCTOKINASE \implies FRUCTOSURIE SANS COMPLICATION METABOLIQUE

DEFICIT EN ALDOLASE

(chez le nourisson)

INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

ACCUMULATION DE FRUCTOSE-1-P

TOXICITE HEPATIQUE SERIEUSE

AMAIGRISSEMENT

**CORRECTION : REGIME ALIMENTAIRE EXCLUANT
LE SACCHAROSE ET LE FRUCTOSE**

METABOLISME GLUCIDIQUE

PLAN

I-INTRODUCTION

II- TRANSPORT DU GLUCOSE

III- VOIES D'UTILISATION DU GLUCOSE

A- GLYCOLYSE

B-VOIE DES PENTOSE

C- INTERCONVERSION DES OSES

IV- METABOLISME DU GLYCOGENE

V- VOIES DE FORMATION DU GLUCOSE

A- NEOGLUCOGENESE

B- CYCLE DE CORI ; CYCLE DE FELIG

V- REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

IV- METABOLISME DU GLYCOGENE

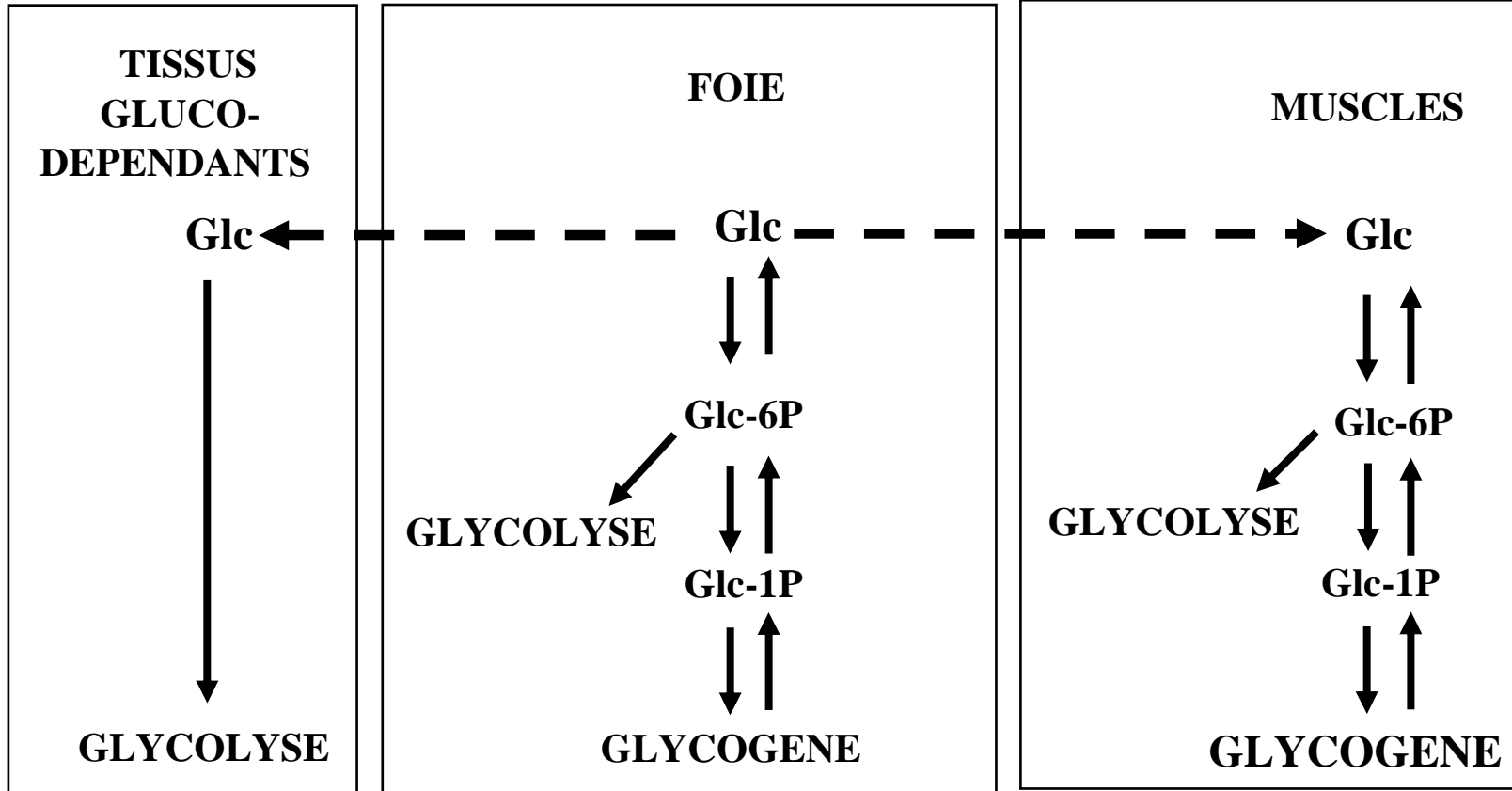
- **A - Vue d'ensemble**
- B - Etapes
- C - Régulation
- D - Glycogénoses

GLYCOGENOGENESE

ALIMENTATION



GLUCOSE



Vue d'ensemble du métabolisme du glycogène

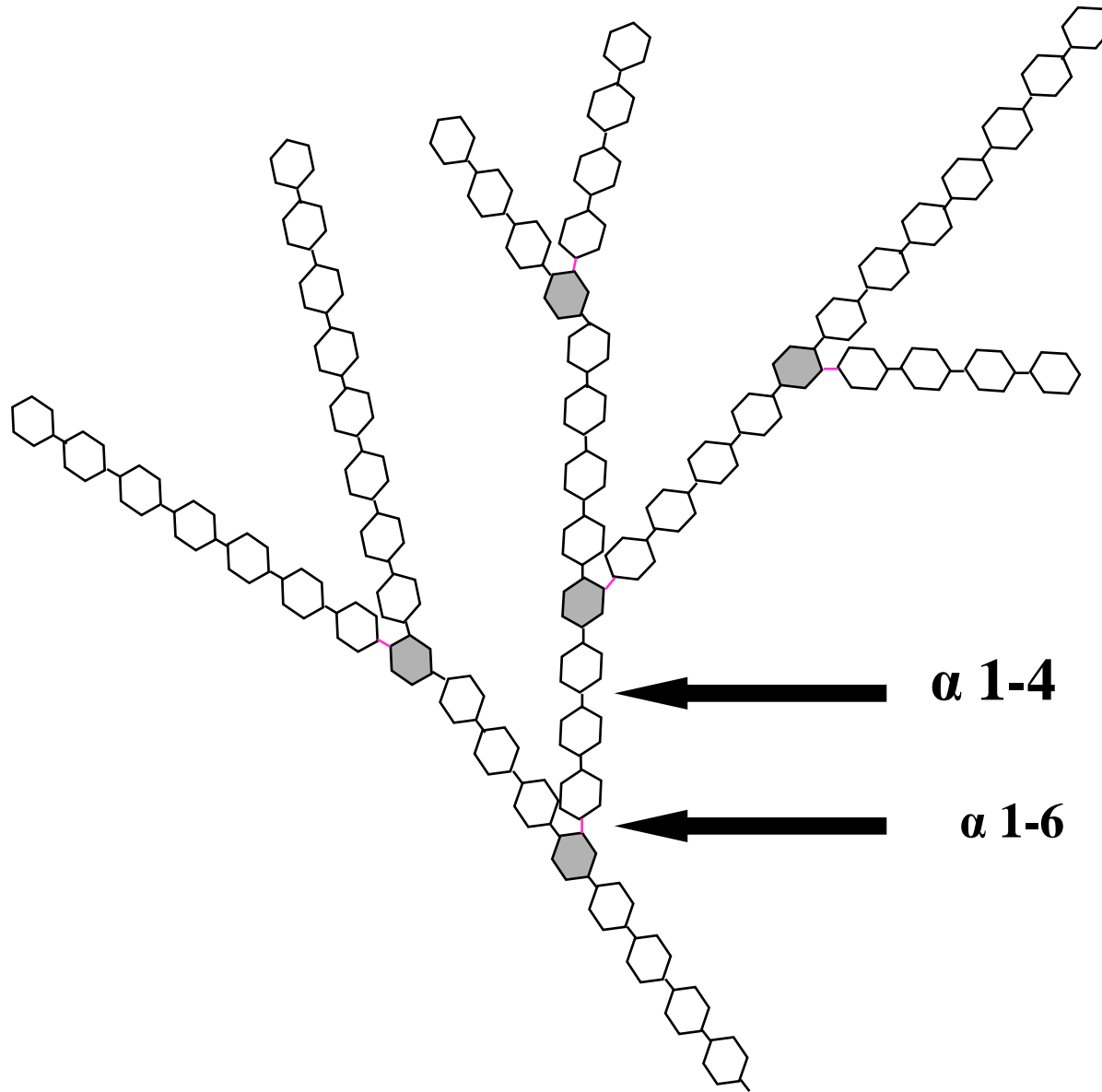
Le glycogène

- Réserve animale de glucose.
- Polymères de résidus glycosyles liés en $\alpha(1\rightarrow4)$ avec des branchements serrés en $\alpha(1\rightarrow6)$.
- Apparaissant dans les cellules :
 - au microscope optique sous forme de **plaques**.
 - au microscope électronique sous forme de **granules**.
- Ubiquitaire, mais surtout **foie** et **muscle strié**.

Localisations

- **Foie** (10% de la masse hépatique)
 - **Pour l'organisme entier** (environ 180 g, réserve d'un jour - Fonction Glycogénique).
 - Il tire son origine du **glucose alimentaire**, ou de la **néoglucogénèse** (lactate, glycérol, a. aminés).
- **Muscle strié squelettique** (300gr)
 - **Pour ses besoins énergétiques** propres.
 - Il provient essentiellement du **glucose circulant**.

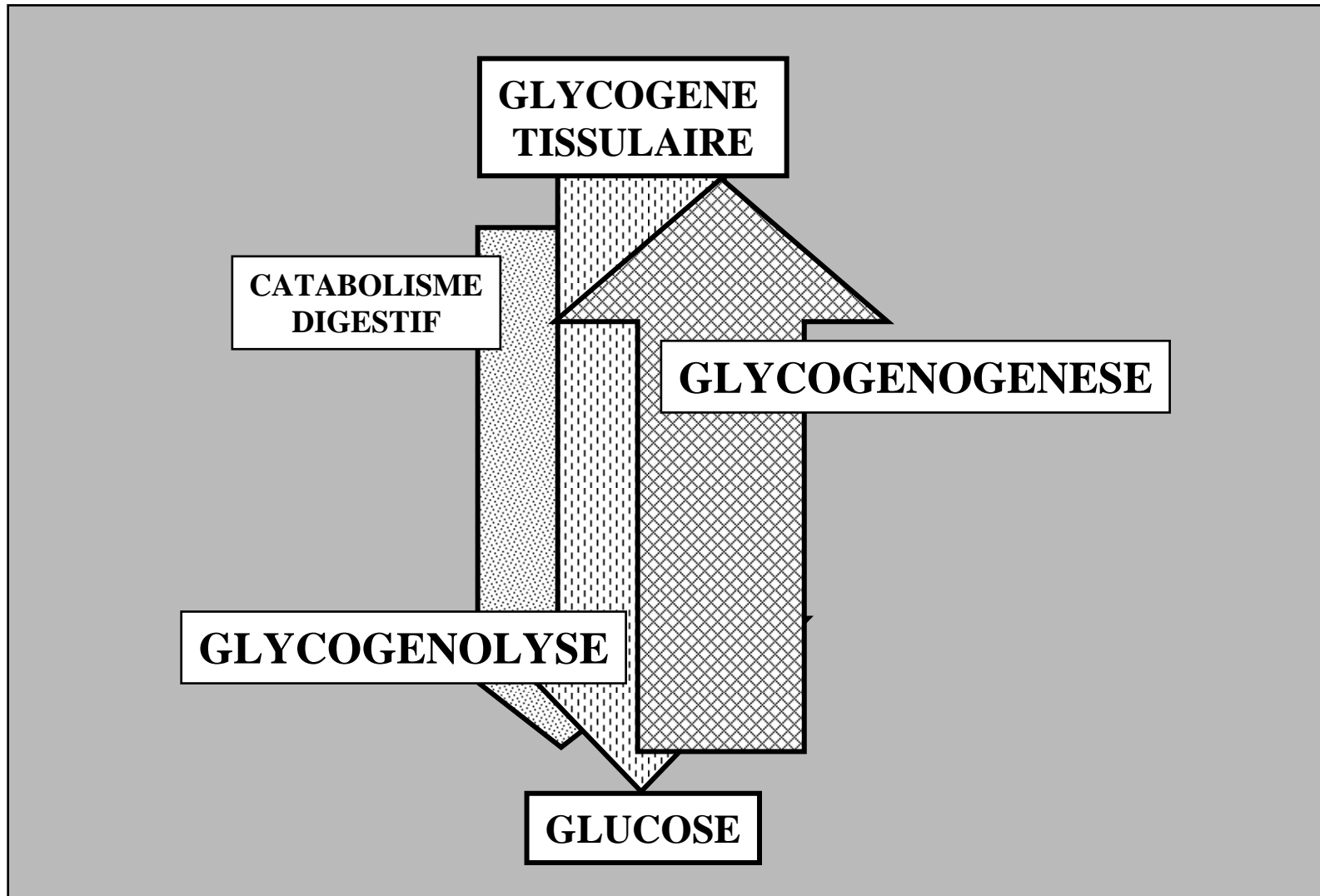
GLYCOGENE



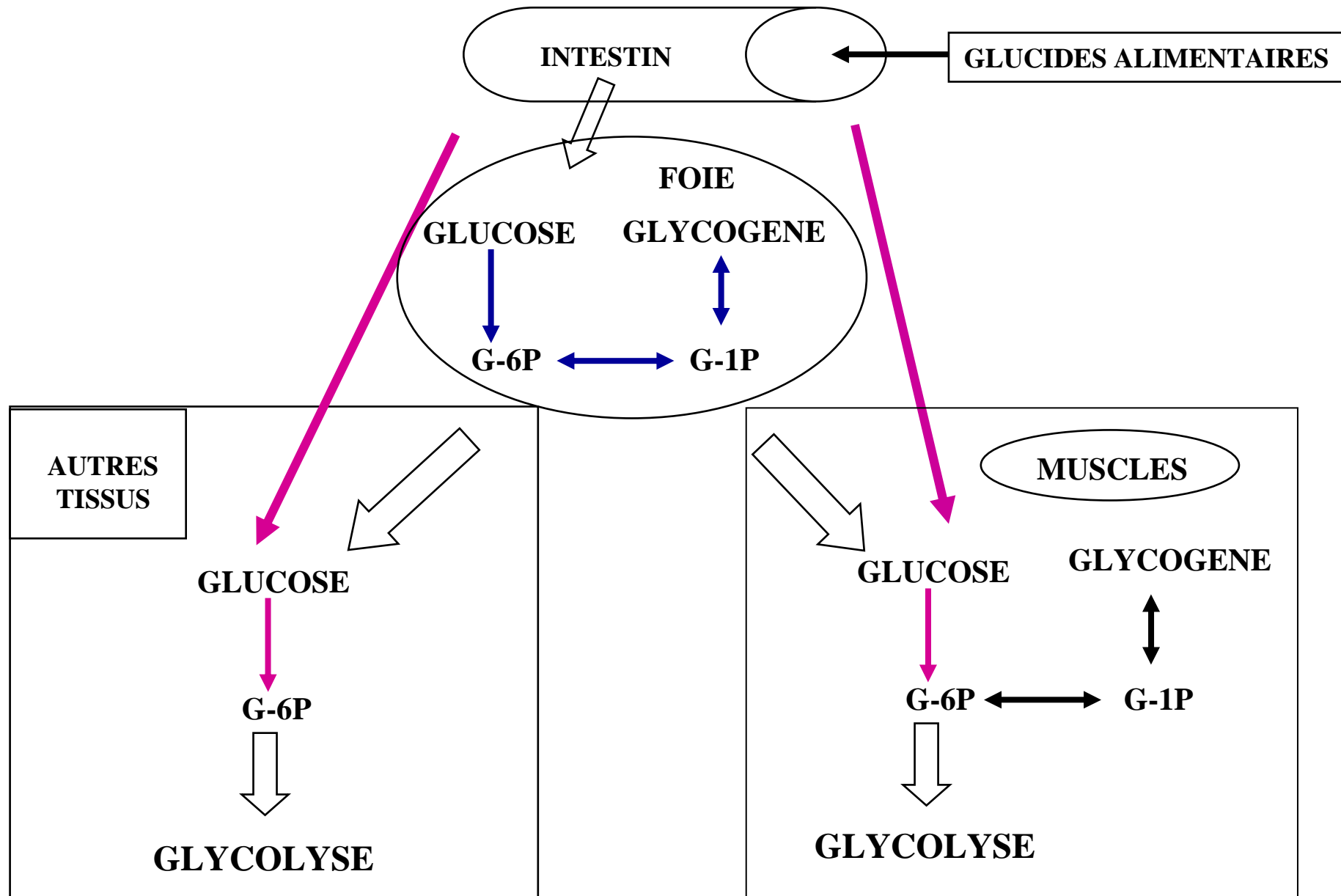
CARACTERISTIQUES

- **Taille variable (100 à 400 Å) . Particules α ou β .**
- **Le glycogène est attaché à une amorce protéique :la glycogénine (liaison à un résidu Tyr). Noyau stable par opposition à la structure labile (l'enchaînement de résidus glucose).**
- **La pression osmotique d'une molécule de glycogène est équivalente à celle d 'une molécule de glucose**
- **Son stockage et sa libération assure l'équilibre glycémique**

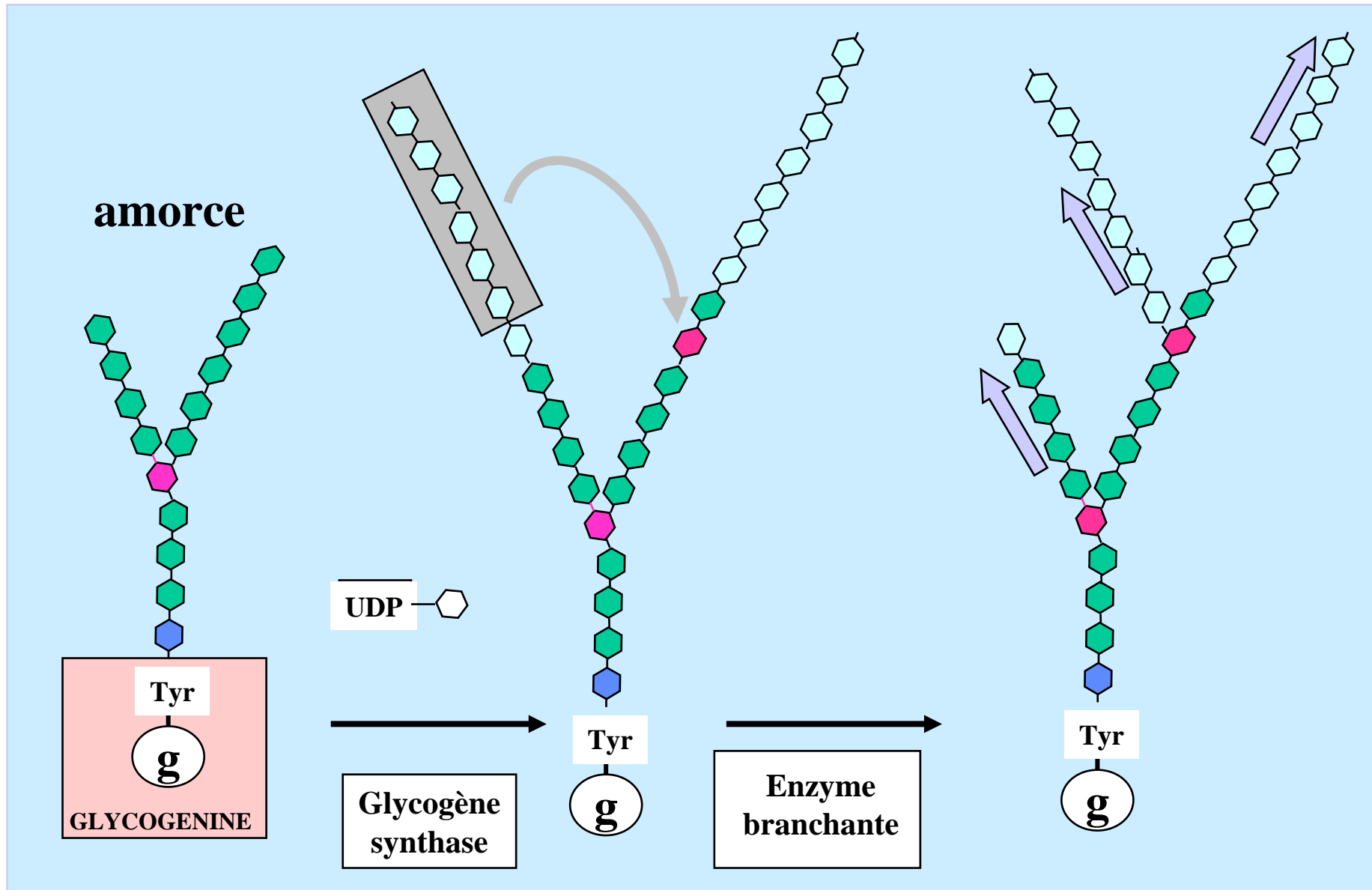
METABOLISME DU GLYCOGENE



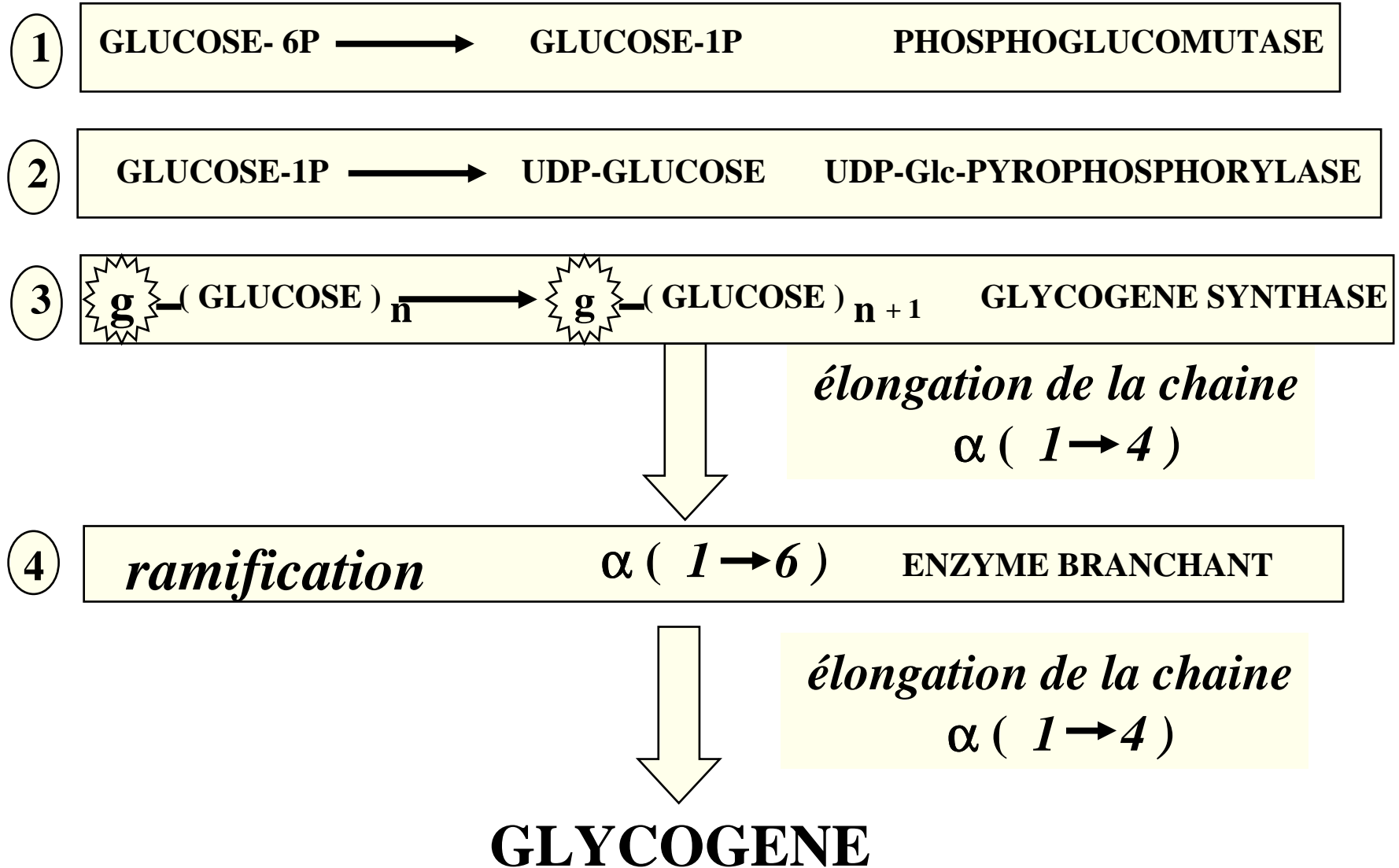
METABOLISME DU GLYCOGENE



ANABOLISME DU GLYCOGENE

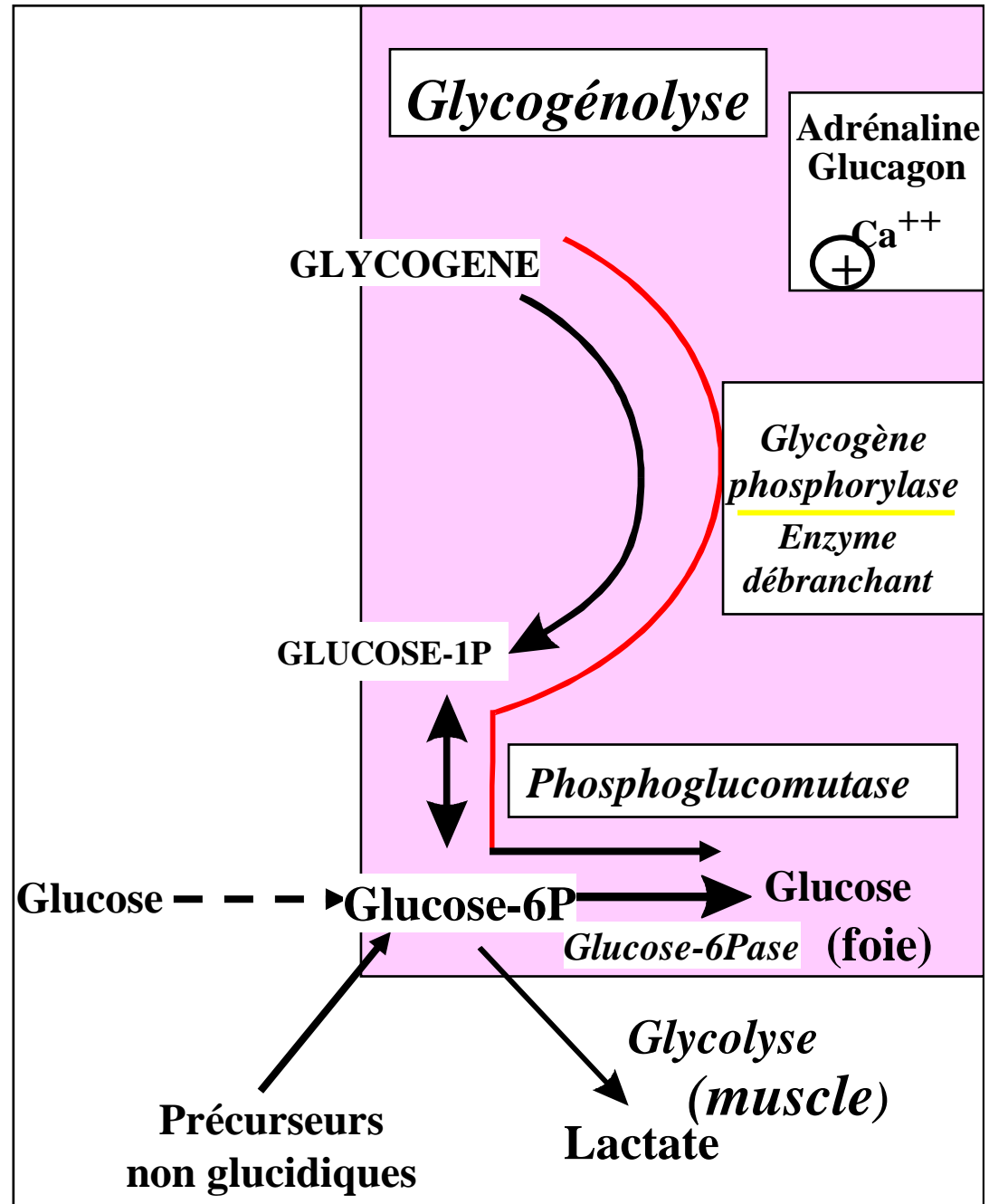


ANABOLISME DU GLYCOGENE

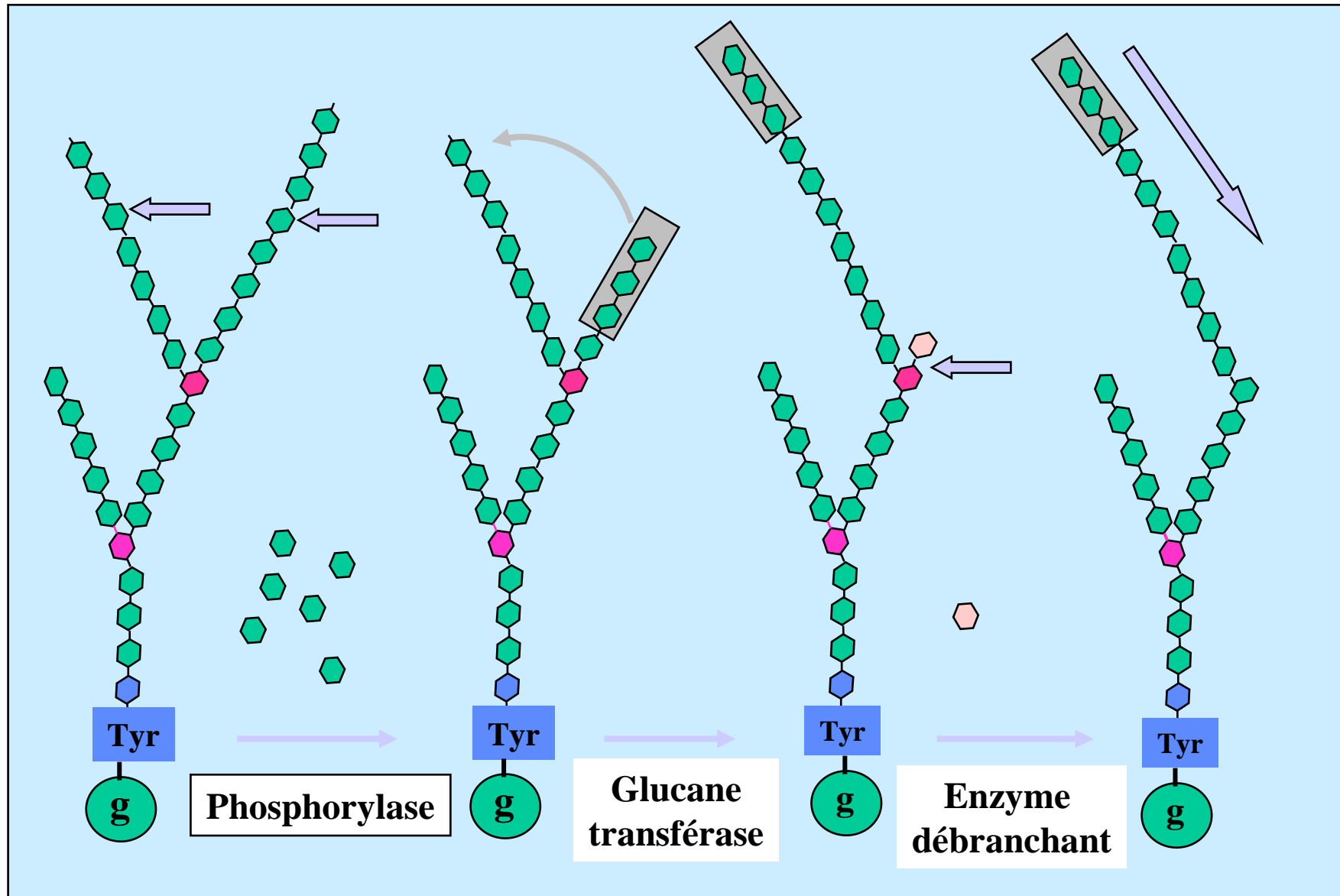


Les 2 voies

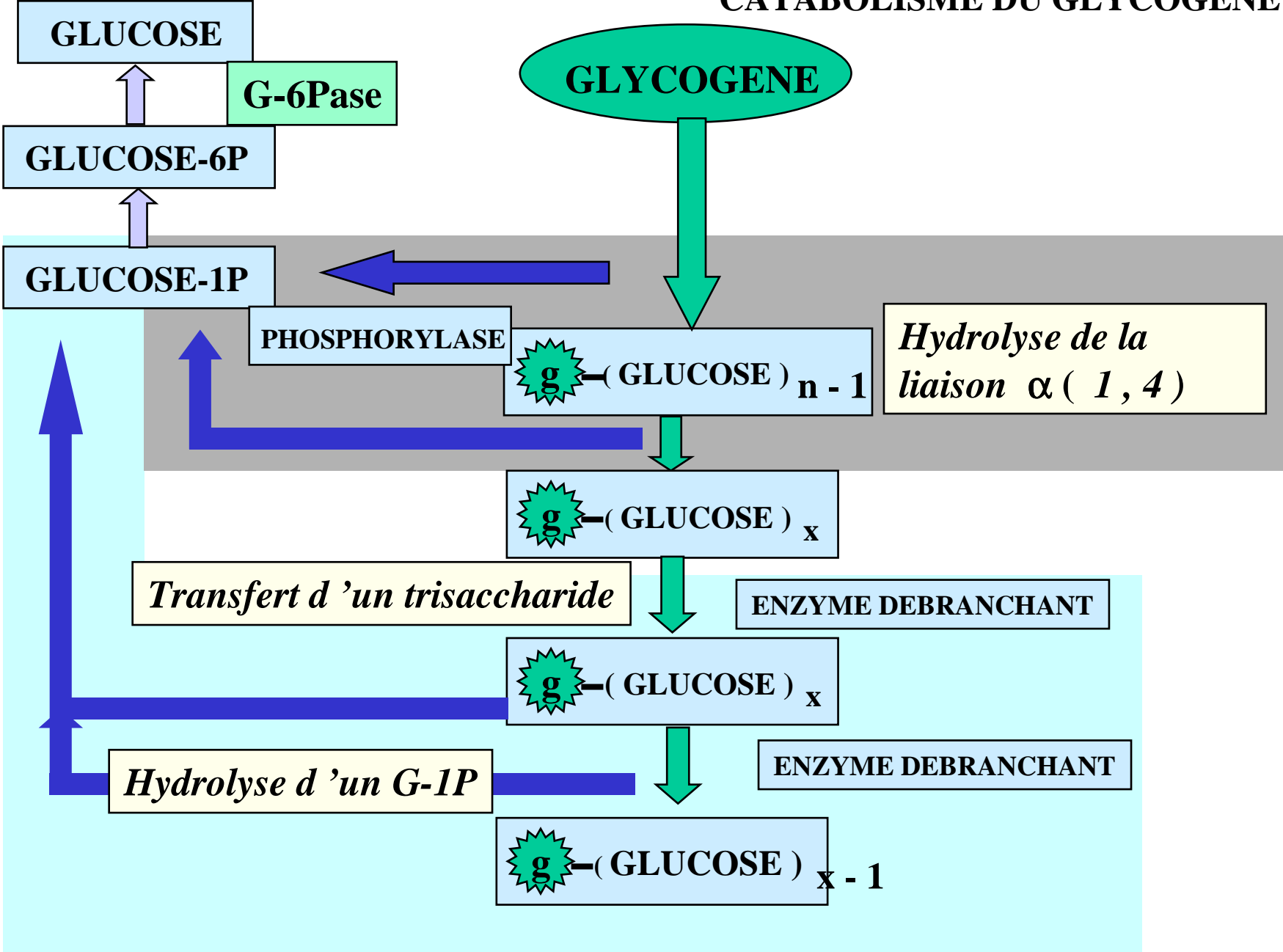
- Dégradation du glycogène



CATABOLISME DU GLYCOGENE

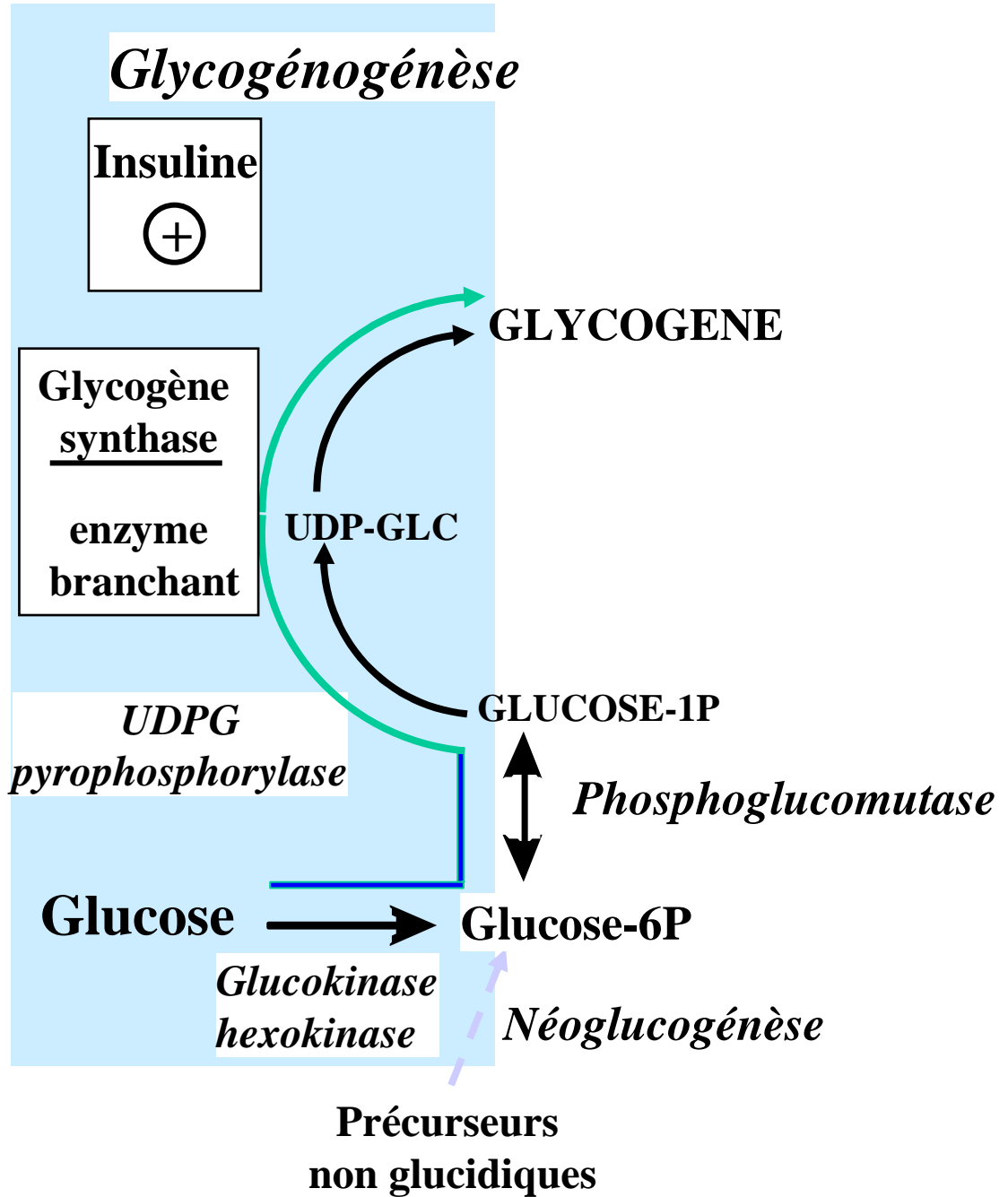


CATABOLISME DU GLYCOGENE



Les 2 voies

- **Synthèse du glycogène**

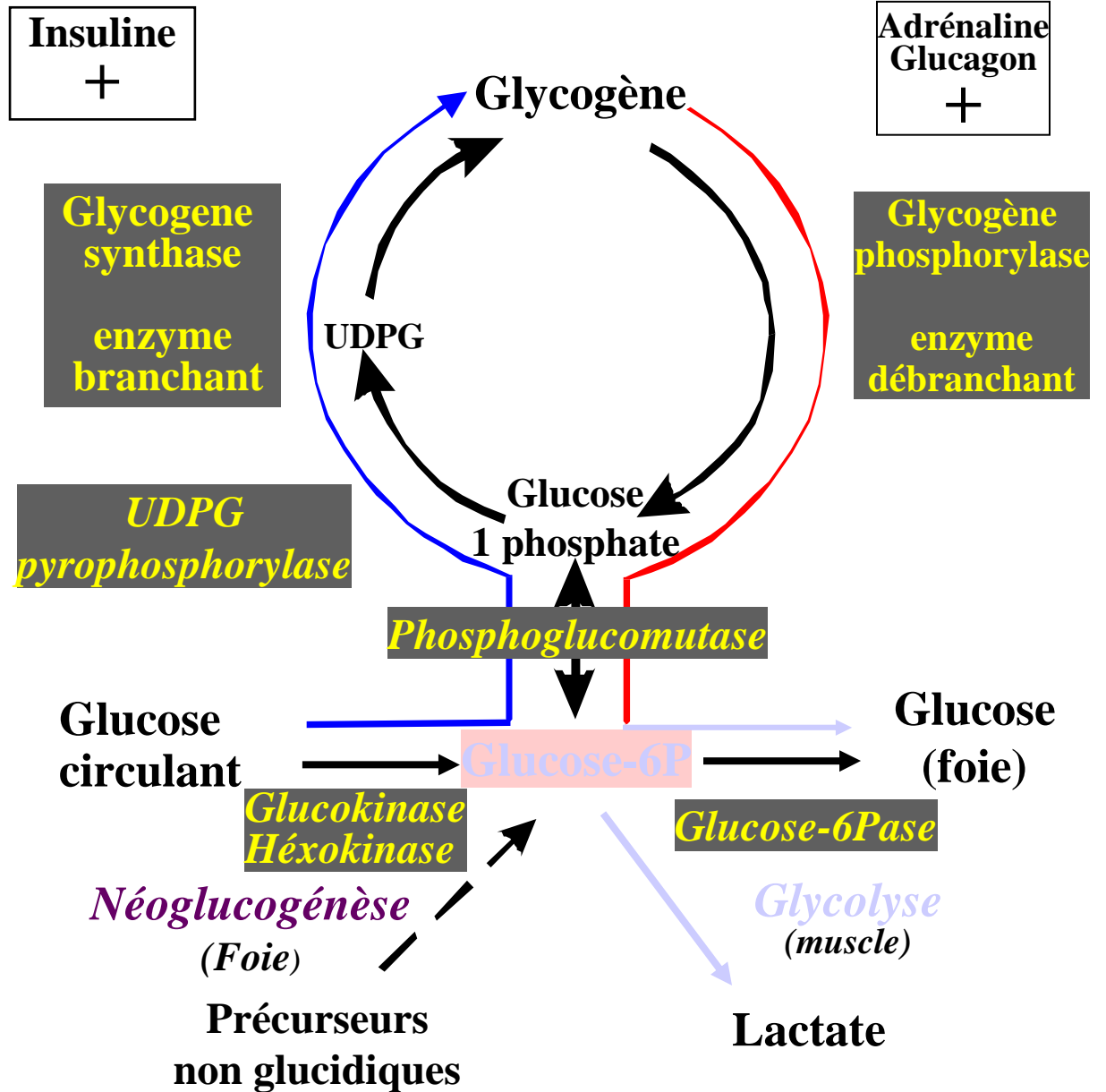


Les 2 voies

Glycogénogénèse

Glycogénolyse

Dégradation
Synthèse
Carrefour G6P



Métabolisme du Glycogène

- I - Vue d'ensemble
- II - Etapes
- III - Régulation
- IV - Glycogénoses

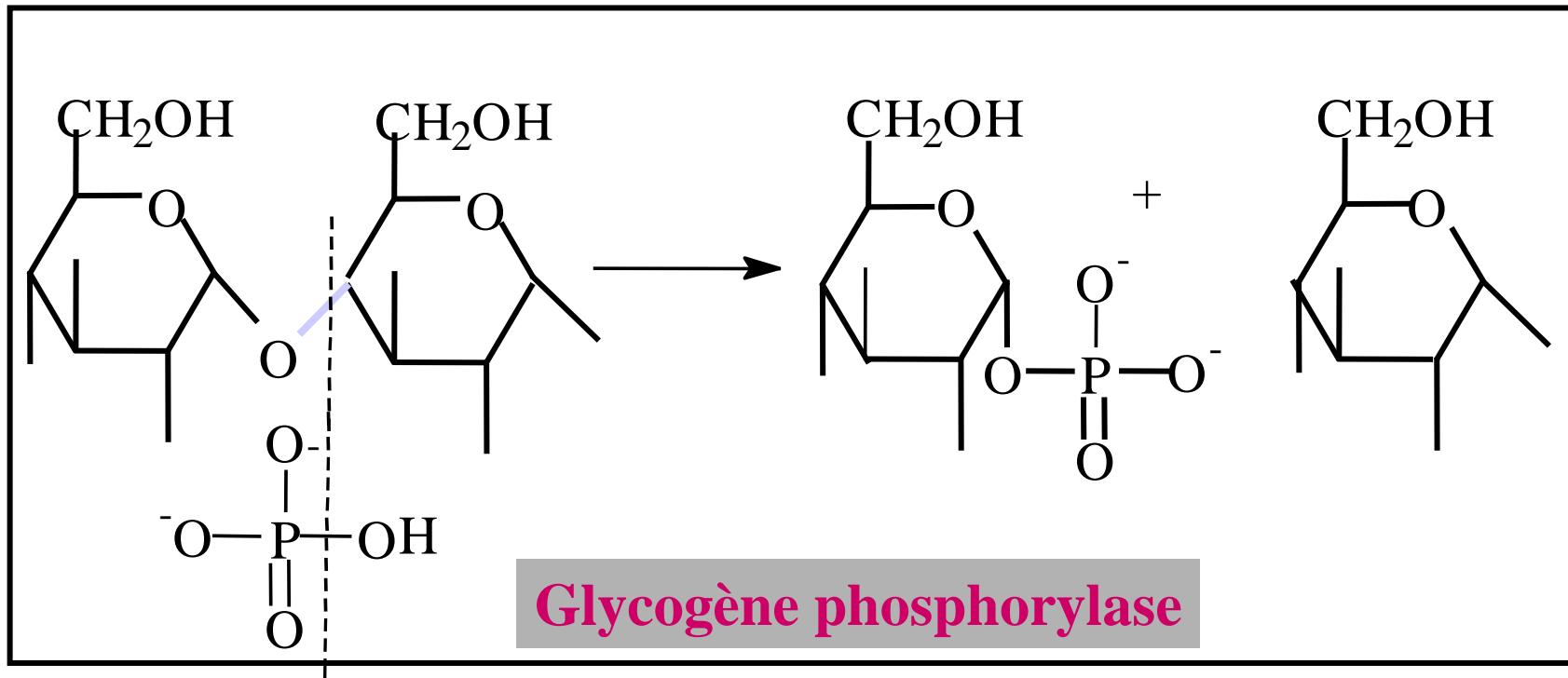
4 novembre 2008

Etapes

A - Glycogénolyse

- **Dépolymérisation du glycogène**
 - Phosphorolyse par la **glycogène phosphorylase**
- **Débranchement**
 - **Enzyme débranchant**
- **Isomérisation du G1P en G6P**
 - **Phosphoglucomutase**
- **Hydrolyse du G6P**
 - **Glucose 6 phosphatase**

1°) Dépolymérisation du glycogène



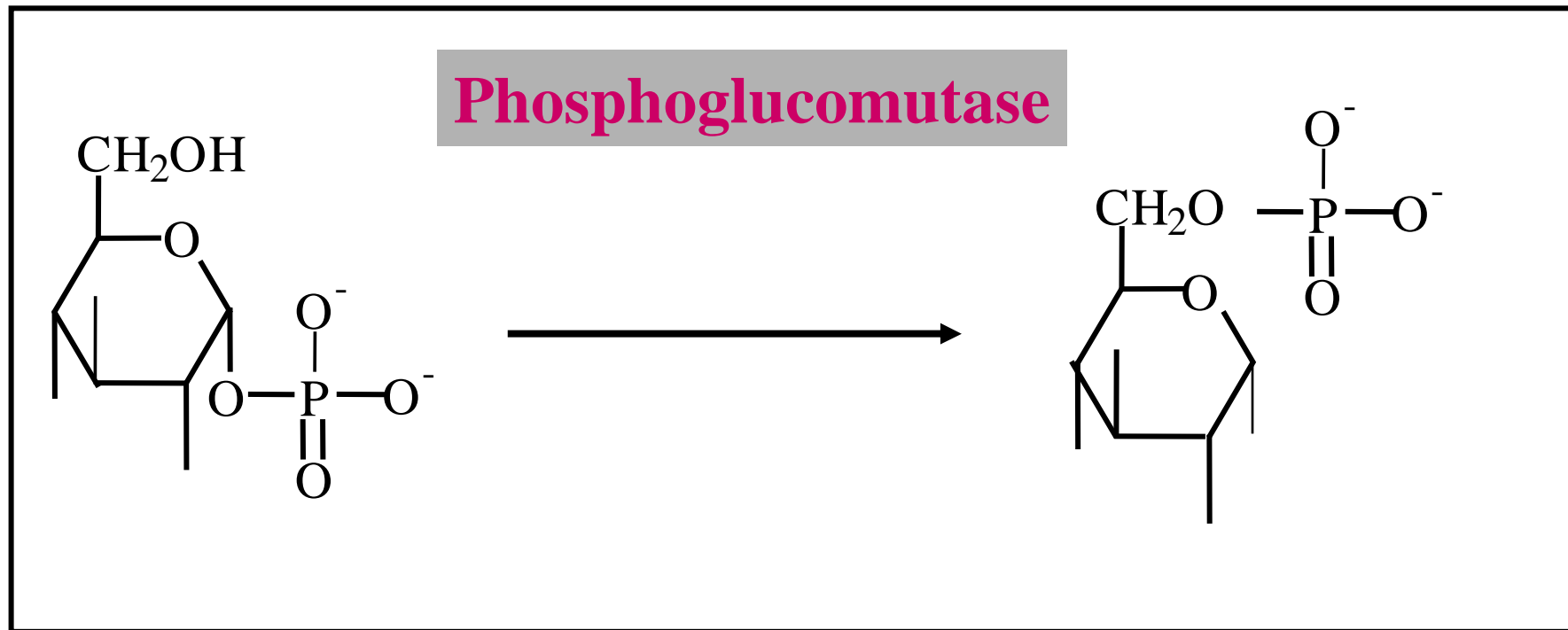
- Attaque des extrémités non réductrices des chaînes par **phosphorolyse** de la liaison $\alpha(1-4)$.
- **Glycogène_(n) + Pi \longrightarrow Glycogène_(n-1) + G1P**

2°) Débranchement

L'enzyme débranchant est bifonctionnelle, avec 2 activités:

- Oligoglucane $\alpha(1 \rightarrow 4) - \alpha(1 \rightarrow 4)$ transférase
 - Dès qu'une chaîne branchée est suffisamment raccourcie, transfère les 3 résidus glucosyl restants sur la chaîne principale.
- Amylo $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glucosidase
 - Détache le résidu restant au point de branchement.

3°) Isomérisation du G1P



- C'est un transfert intra-moléculaire
- Réaction réversible, commune à la dégradation et à la synthèse du glycogène.

4°) Hydrolyse du G6P

Glucose 6 phosphatase

- $G6P + H_2O \longrightarrow Glucose + Pi$
- Réaction spécifique du **foie** et du rein
- Commune à la **glycogénolyse** et à la **neoglycogénèse**.
- Couplée avec la sortie cellulaire par la GLUT 2.

5°) Dégradation lysosomiale du glycogène

Maltase acide

- C'est une α glucosidase.
- Elle dégrade le glycogène dans le lysosome lors du renouvellement des composants cellulaires.
- Son déficit congénital est cause de la glycogénose de type II, mortelle (maladie de Pompe).

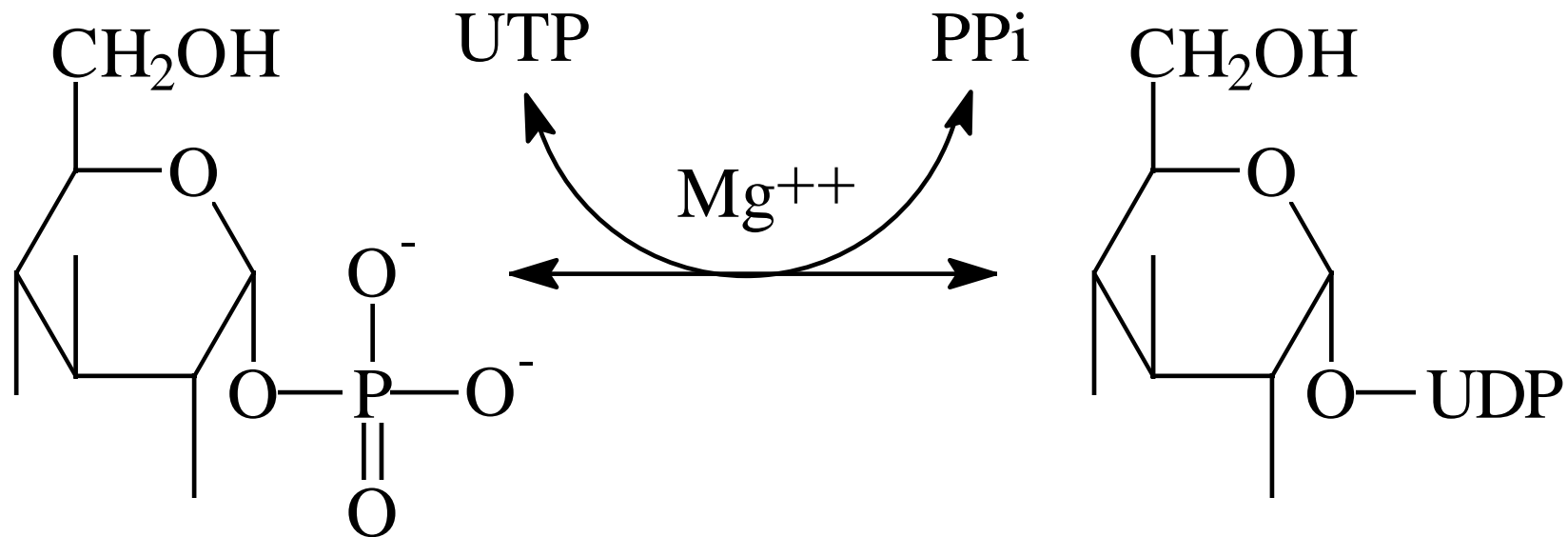
II - Etapes

B - Glycogénogénèse

- **Isomérisation du G6P en G1P**
 - **Phosphoglucomutase**
- **Activation du G1P en UDPG**
 - **UDPG pyrophosphorylase**
- **Polymérisation du glycogène**
 - **Glycogène synthétase**
- **Branchements**
 - **Enzyme branchant**

1°) Synthèse de l'UDPG

UDPG pyrophosphorylase



- Le PPi est hydrolysé par une pyrophosphatase.
- Rend irréversible l'attachement de l'UMP.

2°) Polymérisation du glycogène

Glycogène synthétase

- L'enzyme attache le nouveau résidu en $\alpha(1 \rightarrow 4)$ d'un glucose, côté non réducteur du glycogène.
- La liaison se fait par l'activation du glucose par l'UDP (liaison riche en énergie).
- $\text{Glycogène}_{(n)} + \text{UDPG} \longrightarrow \text{Glycogène}_{(n+1)} + \text{UDP}$

3°) Branchements

Enzyme branchant

- L'enzyme transfère un fragment de 7 à 9 résidus tous les 4 à 5 résidus, par une liaison $\alpha(1 - 6)$.
- C'est une oligoglucane $\alpha(1 - 4) - \alpha(1 - 6)$ transférase.

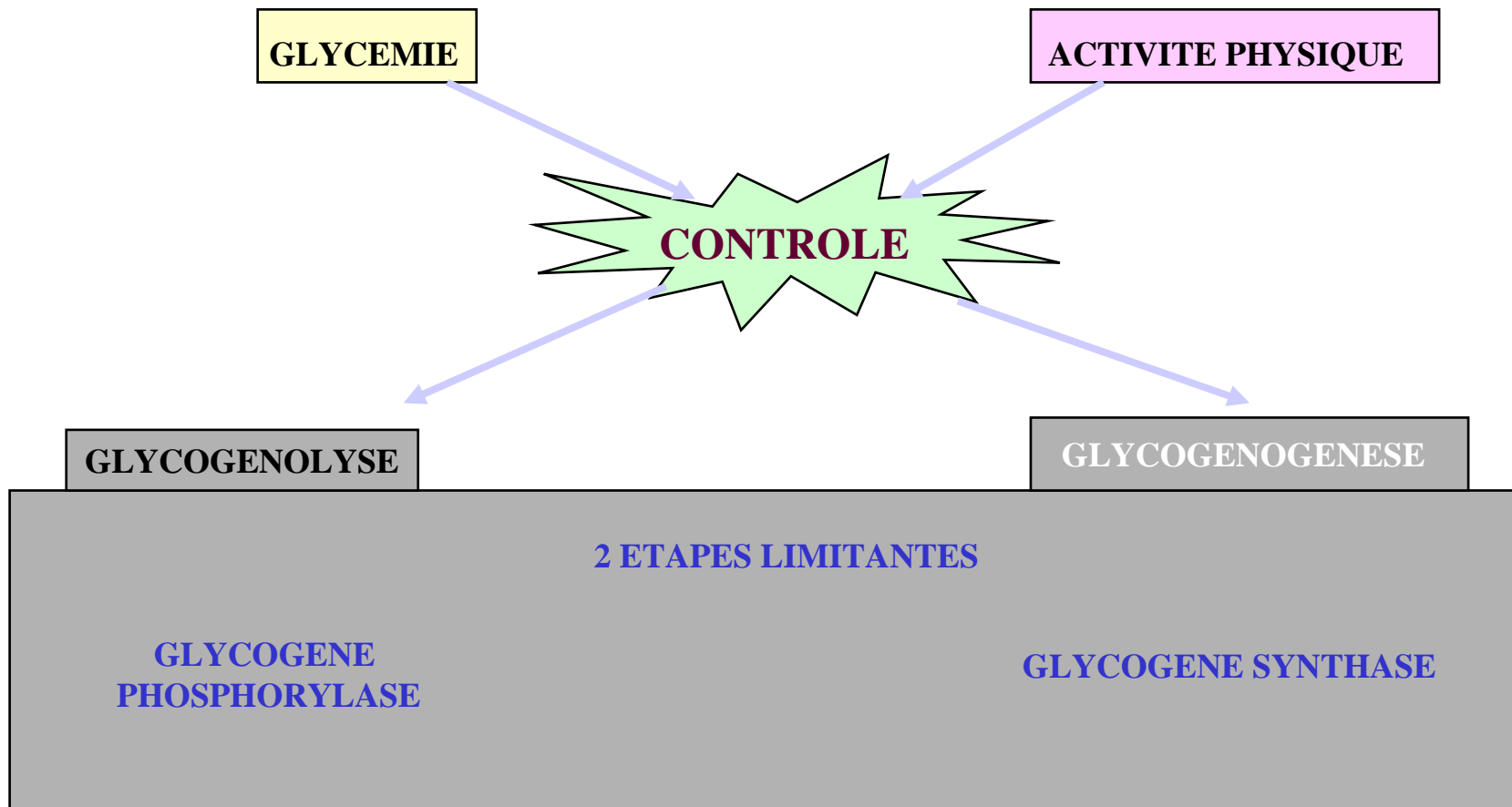
Métabolisme du Glycogène

- I - Vue d'ensemble
- II - Etapes
- III - Régulation
- IV - Glycogénoses

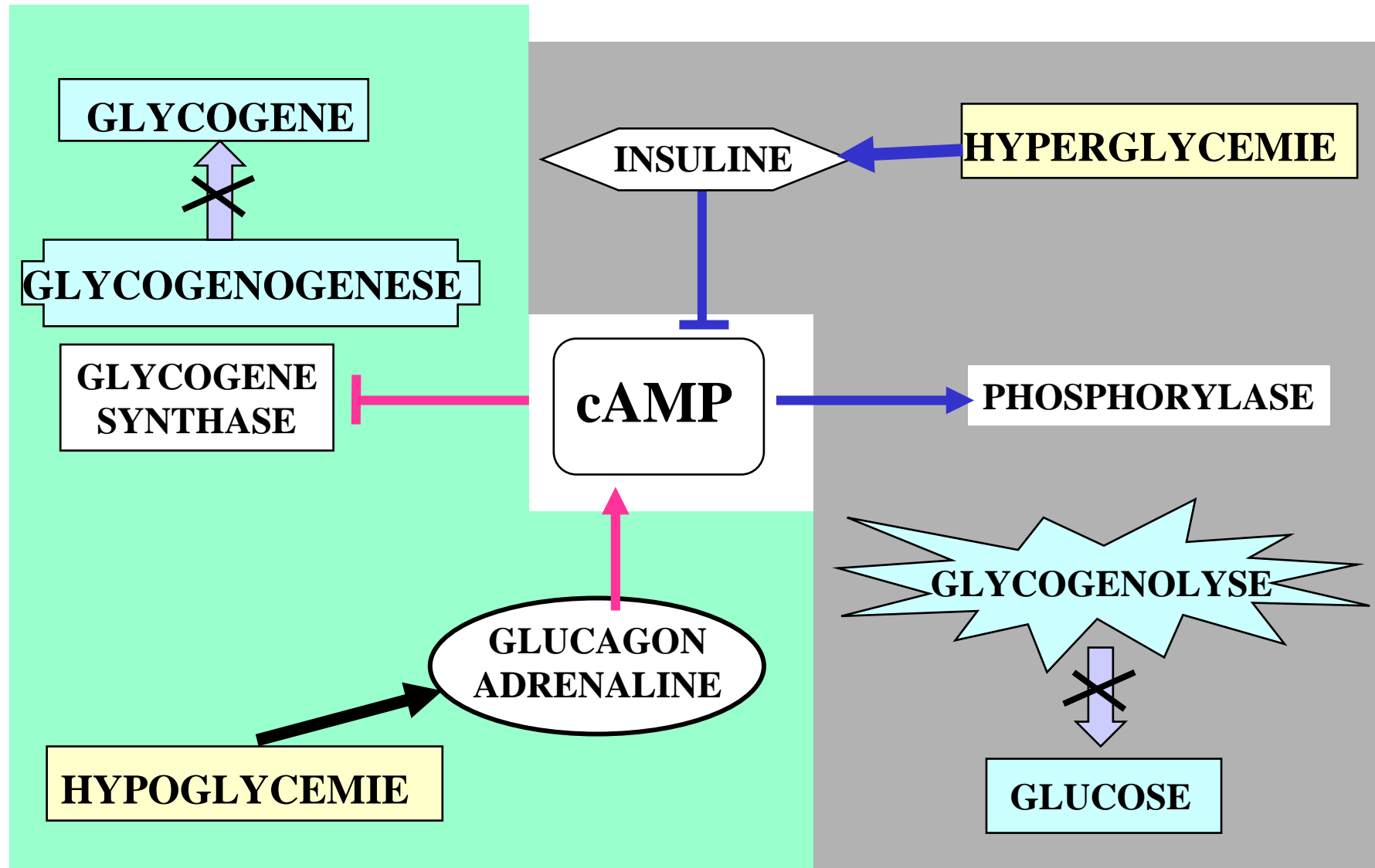
Régulation

- **Glycogénogénèse**
 - **pénétration du glucose (transport, phosphorylation),**
 - **synthétase.**
- **Glycogénolyse**
 - **phosphorylase, sortie du glucose (G6Pase dans le foie)**
- **Dans le foie**
 - **régie par les conditions nutritionnelles (repas, jeûne)**
- **Dans le muscle**
 - **en fonction des besoins énergétiques (exercice, anoxie)**

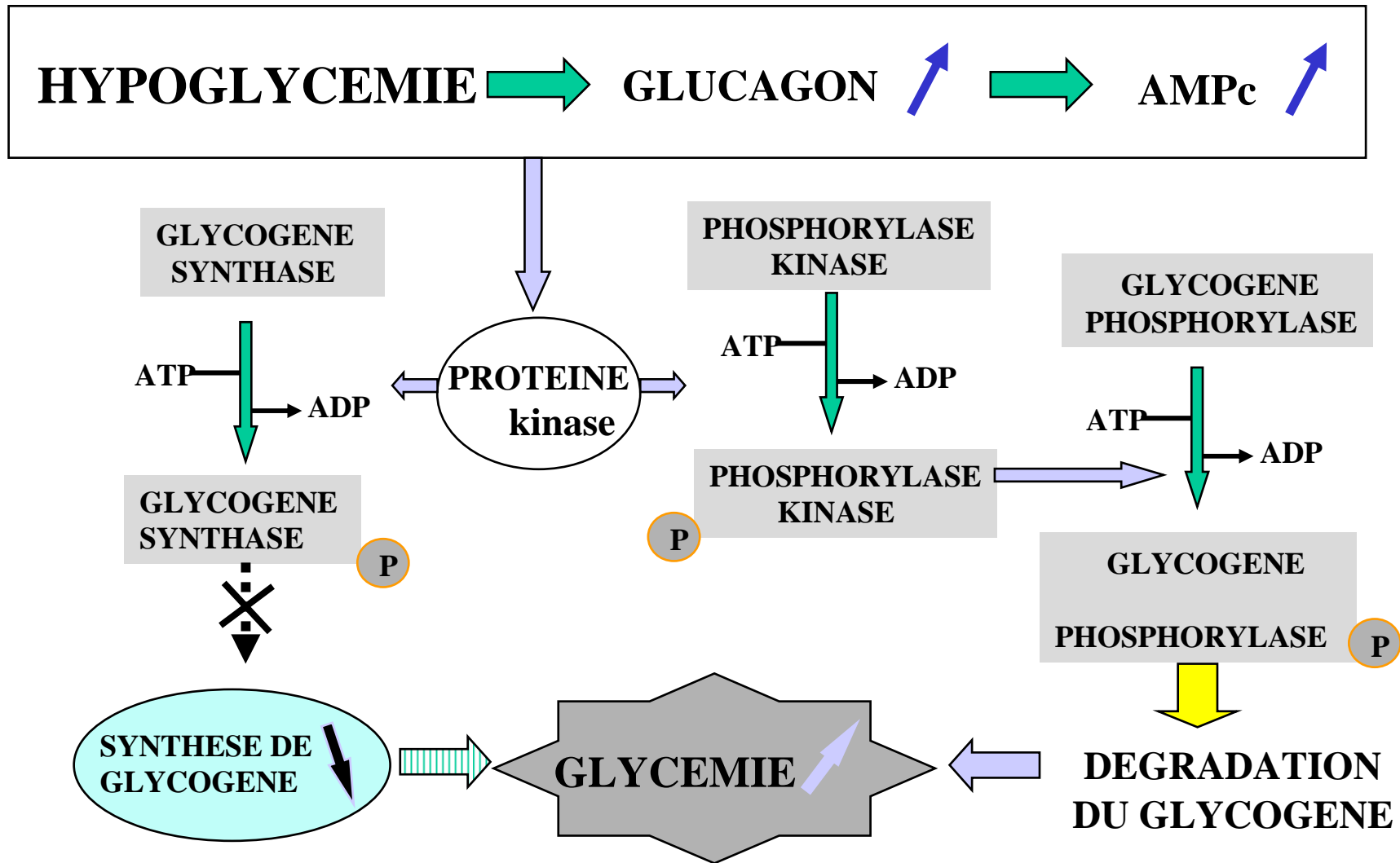
REGULATION DU METABOLISME DU GLYCOGENE



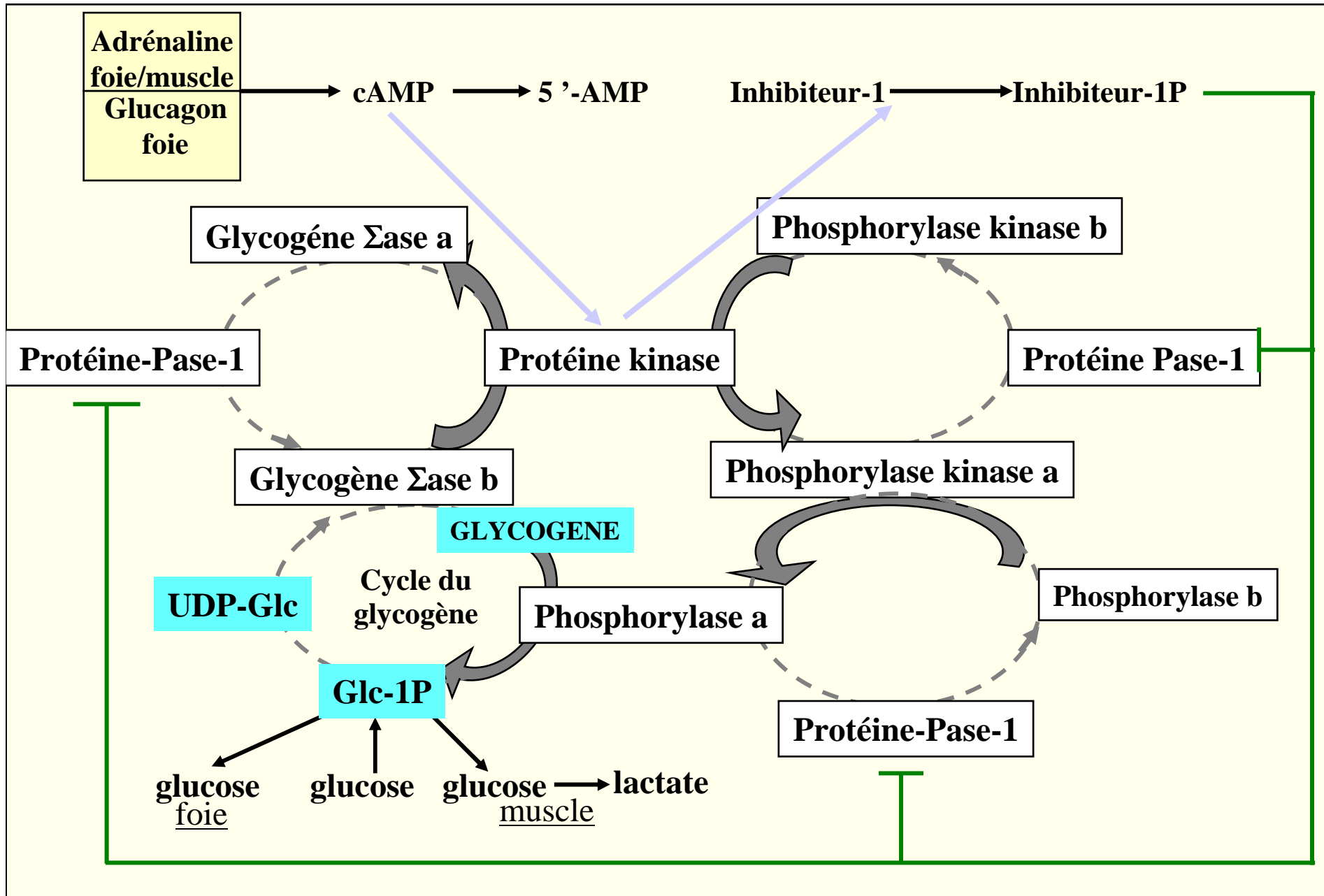
REGULATION DU METABOLISME DU GLYCOGENE



REGULATION DU METABOLISME DU GLYCOGENE



REGULATION DU METABOLISME DU GLYCOGENE



Mise en jeu de la régulation

Elle est différente dans le foie et les autres organes

- Dans le **foie**, elle est conditionnée par les **conditions nutritionnelles**, repas ou jeûne. Elle assure le maintien de la **glycémie (fonction glycogénique)**.
- Dans les autres organes, elle dépend des **fonctions spécifiques**

BUT DE LA REGULATION DU METABOLISME DU GLYCOGENE

*** PERIODE POST-PRANDIALE:
FOIE ET MUSCLES RECONSTITUENT LES RESERVES**

***PERIODE DE JEUNE:
LE FOIE REDISTRIBUE LE GLUCOSE AUX TISSUS**

***PERIODE D 'ACTIVITE PHYSIQUE:
LE MUSCLE UTILISE SON GLYCOGENE**

Mise en jeu de la régulation dans le foie

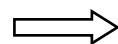
Période post-prandiale

La glycogénolyse est verrouillée

- Le foie reconstitue ses réserves de glycogène à partir du glucose alimentaire (zone péri-veineuse).

REGULATION DU METABOLISME DU GLYCOGENE

HYPERGLYCEMIE



INSULINE



PROTEINE
PHOSPHATASE -
1

ADP

GLYCOGENE
PHOSPHORYLASE

P

PHOSPHORYLASE
KINASE

P

GLYCOGENE
SYNTHASE

P

GLYCOGENE
PHOSPHORYLASE

PHOSPHORYLASE
KINASE

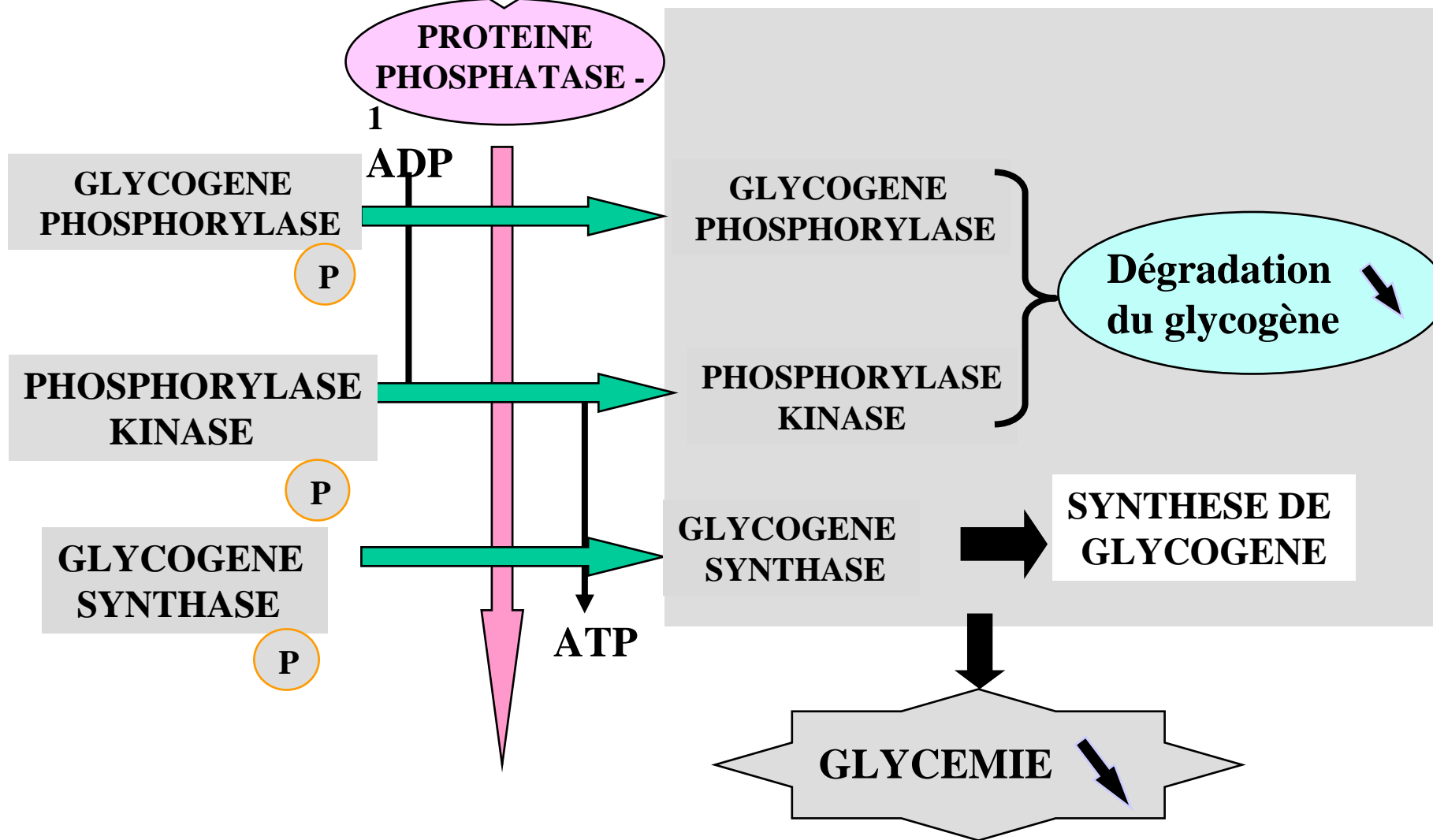
GLYCOGENE
SYNTHASE

ATP

Dégradation
du glycogène

SYNTHÈSE DE
GLYCOGENE

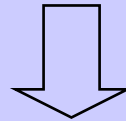
GLYCEMIE



Jeûne court

- Le cortisol favorise à la fois la glycogénogénèse (pour limiter la diminution du stock de glycogène) et active la néoglucogénèse (production de glucose à partir de précurseurs non glucidiques) .

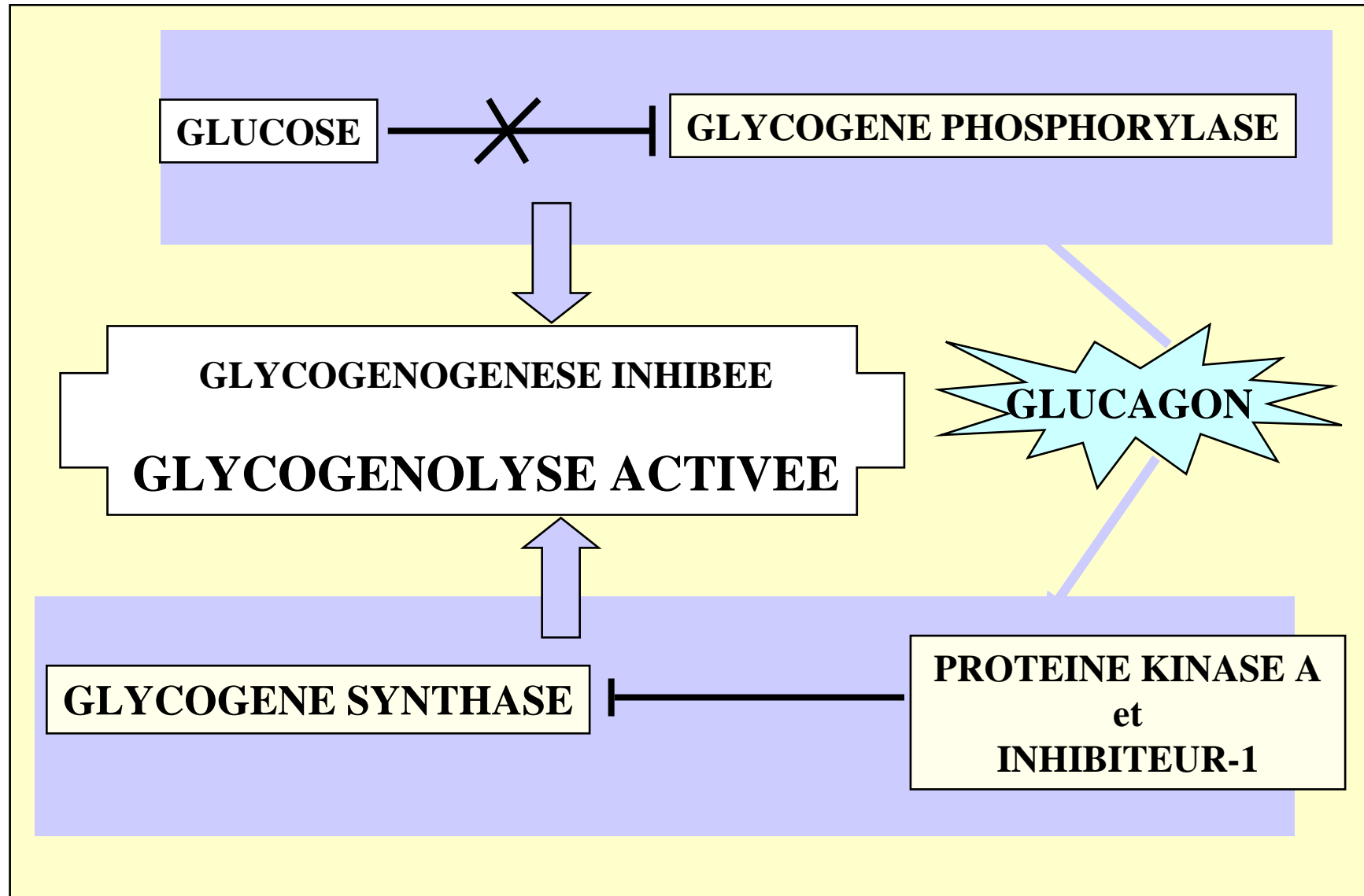
- Le glucagon ———→ Glycogène Phosphorylase active



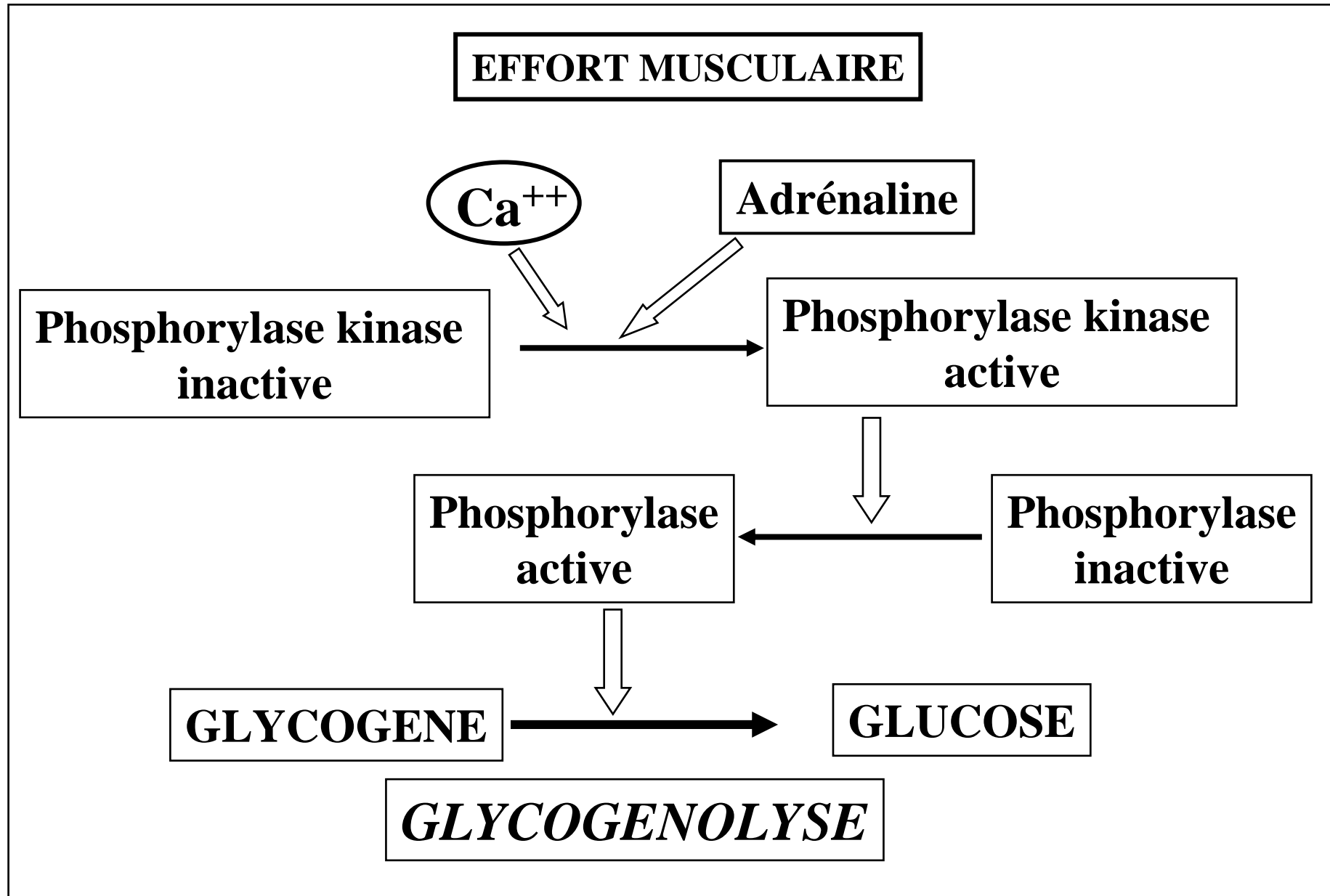
Glycogénolyse active

- L'effet persistant du glucagon fait qu'il y a simultanément synthèse et dégradation du glycogène (cycle «futile») .

Jeûne long



Muscle squelettique



Glycogénogénèse

Après un repas

- La synthèse de glycogène musculaire est la **principale utilisation** du glucose sanguin (>80%).
- Elle nécessite **l'insuline** par un mécanisme double :
 - «push» (activation de la GLUT₄ et induction de l'héxokinase).
 - «pull» (activation de la glycogène synthétase)

ANOMALIES DU METABOLISME DU GLYCOGENE

GLYCOGENOSES

```
graph TD; A[GLYCOGENOSES] --> B[MALADIES D'EMMAGASINAGE DU GLYCOGENE]; B --> C[DEFICIT ENZYMATIQUE A CARACTERE HEREDITAIRE]; C --> D[DEFAUT DE « STOCKAGE »]; D --> E[2 SITUATIONS]; E --> F[STRUCTURE ANORMALE]; E --> G[STRUCTURE NORMALE];
```

MALADIES D'EMMAGASINAGE DU GLYCOGENE

DEFICIT ENZYMATIQUE A CARACTERE HEREDITAIRE

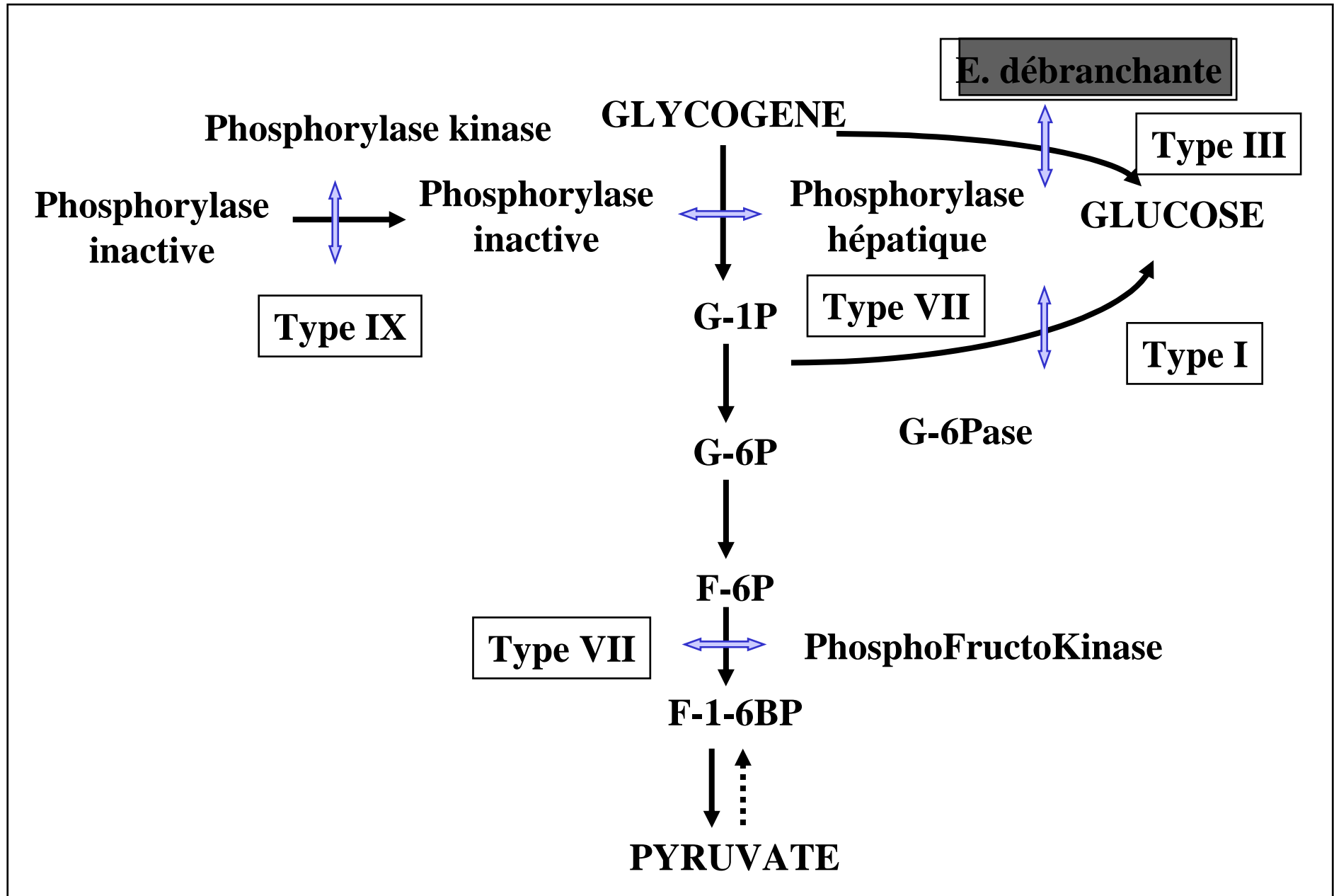
DEFAUT DE « STOCKAGE »

2 SITUATIONS

STRUCTURE ANORMALE

STRUCTURE NORMALE

GLYCOGENOSES



GLYCOGENOSES

déficit

* Type I:	glucose-6 phosphatase	maladie de VON GIERKE
* Type II	α -(1 4) ; α -(1 6) glucosidase	maladie de POMPE
* Type III	enzyme débranchante	maladie de FORBES ou CORI
* Type IV	enzyme branchante	maladie d 'ANDERSEN
* Type V	phosphorylase (muscle)	syndrome de Mc ARDLE
* Type V I	phosphorylase (hépatique)	maladie de HERS
* Type V II	phosphofructokinase	maladie de TARUI
* Type VIII	phosphorylase kinase hépatique	

METABOLISME GLUCIDIQUE

PLAN

I-INTRODUCTION

II- TRANSPORT DU GLUCOSE

III- VOIES D'UTILISATION DU GLUCOSE

A- GLYCOLYSE

B-VOIE DES PENTOSE

C- INTERCONVERSION DES OSES

IV- METABOLISME DU GLYCOGENE

V- VOIES DE FORMATION DU GLUCOSE

A- NEOGLUCOGENESE

B- CYCLE DE CORI ; CYCLE DE FELIG

V- REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

Le 6 novembre 2007

NEOGLUCOGENESE

I - Vue d 'ensemble

II - Etapes

III - Précurseurs

IV - Régulation

I - Vue d'ensemble

Définition

- La **néoglucogénèse** (NGG) est la biosynthèse de glucose à partir de précurseurs non glucidiques.
- Entre les repas, **lactate**, **alanine** et **glycérol** sont les précurseurs les plus abondants.
- Lors d'un jeûne plus long, ce sont les **acides aminés glucoformateurs**.

I - Vue d'ensemble

Localisation

- Le **foie** est le lieu principal de cette synthèse, et exclusif entre les repas.
 - Dans la zone péri-portale du lobule hépatique.
- Ce n'est que lors de jeûne prolongé (au moins glucidique) que le **rein** y participe notablement.

I - Vue d'ensemble

Circonstances

- Cette voie intervient pendant le **jeûne** :
 - Ordinaire entre les repas
 - de manière intense dans le jeûne court (< 15 jours).
 - Plus atténué dans le jeûne long (>15 jours).
- Son exacerbation pathologique est la principale caractéristique métabolique du **diabète**.

- Vue d'ensemble

Hormones régulatrices

La NGG est un processus physiologique qui participe à la **régulation de la glycémie**, et obéit à ses influences hormonales.

- Stimulé par les hormones hyperglycémiantes :
 - Essentiellement **glucagon** et **cortisol**.
- Inhibé par **l'insuline**, hypoglycémiant.

Vue d'ensemble

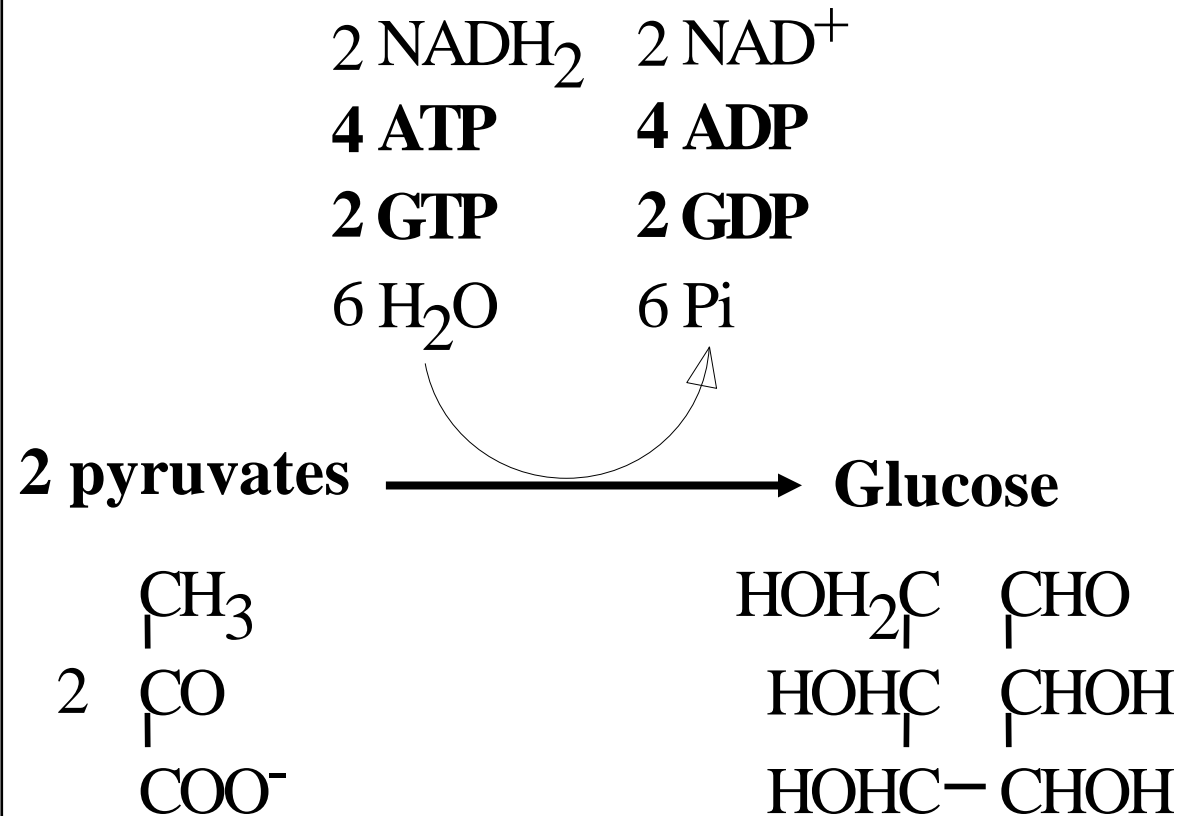
Retentissements métaboliques

- Elle s'accompagne en général de **cétogénèse**
 - Stimulée par le **glucagon** qui provoque une **lipolyse**, et inhibée par l'**insuline**).
- Elle peut être précédée de **protéolyse**
 - Stimulée par le **cortisol** dans le cadre de sa fonction métabolique "glucido-protidique").

Vue d'ensemble

Equation réactionnelle

- Le précurseur direct est le **pyruvate**.
- C'est une voie **endergonique**
- **6 équivalents ATP** consommés par molécule de glucose.



NEOGLUCOGENESE

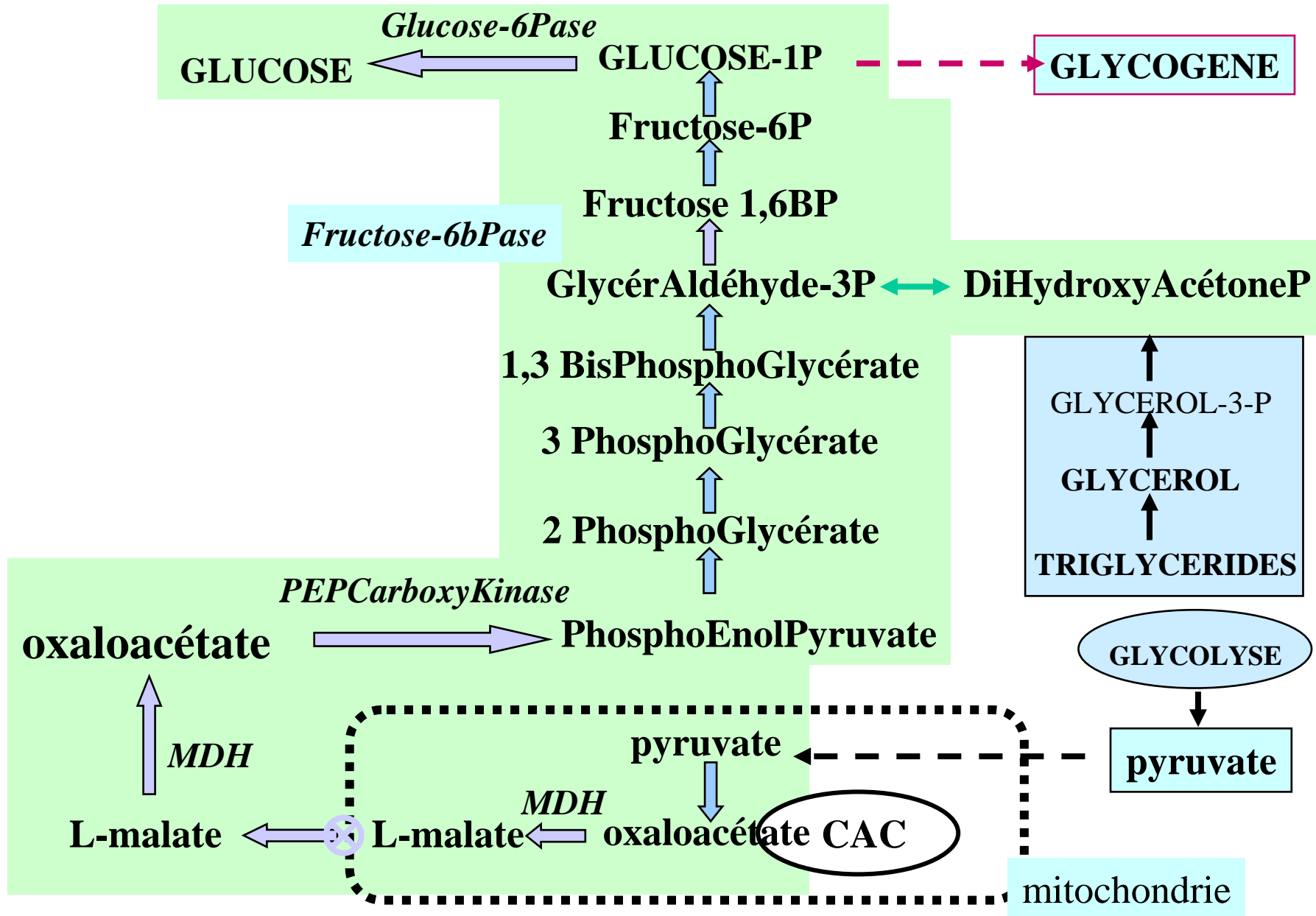
I - Aspect global

II - Etapes

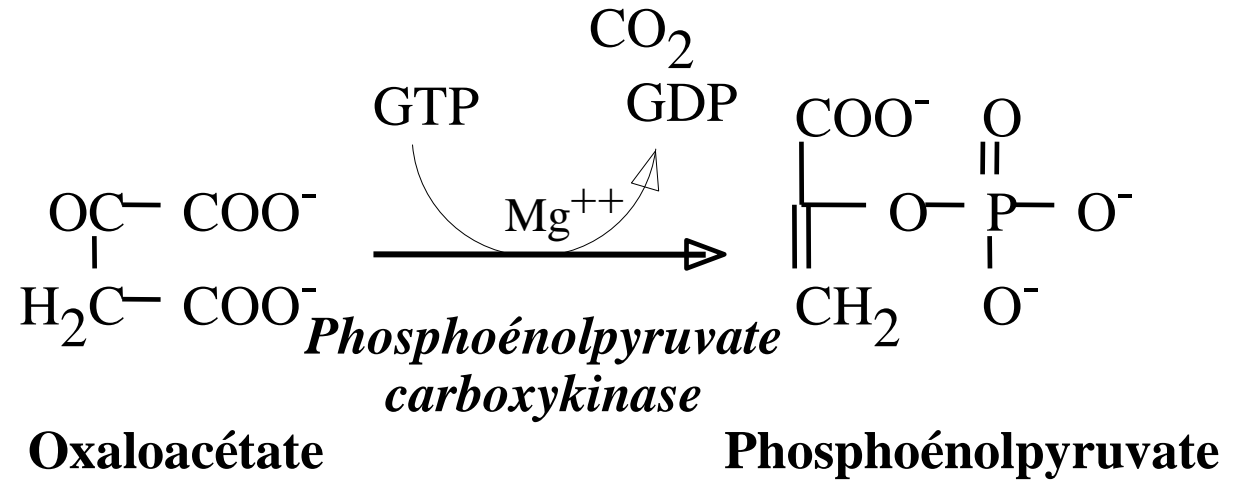
III - Précurseurs

IV - Régulation

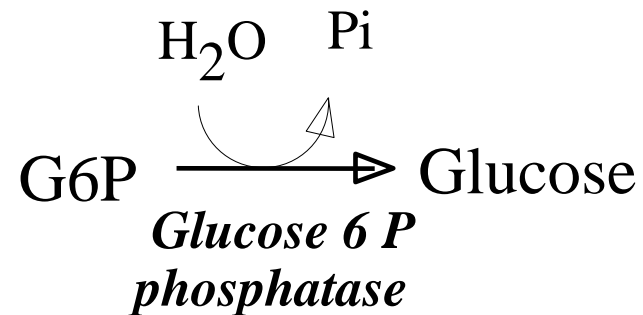
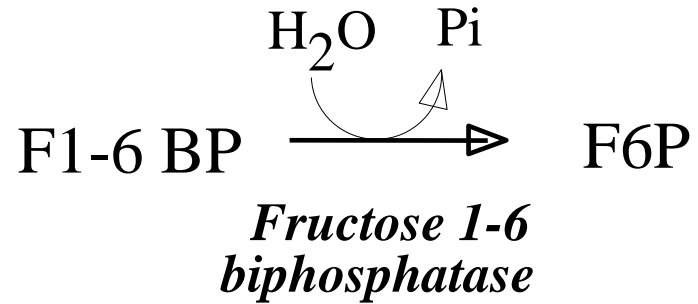
NEOGLUCOGENESE



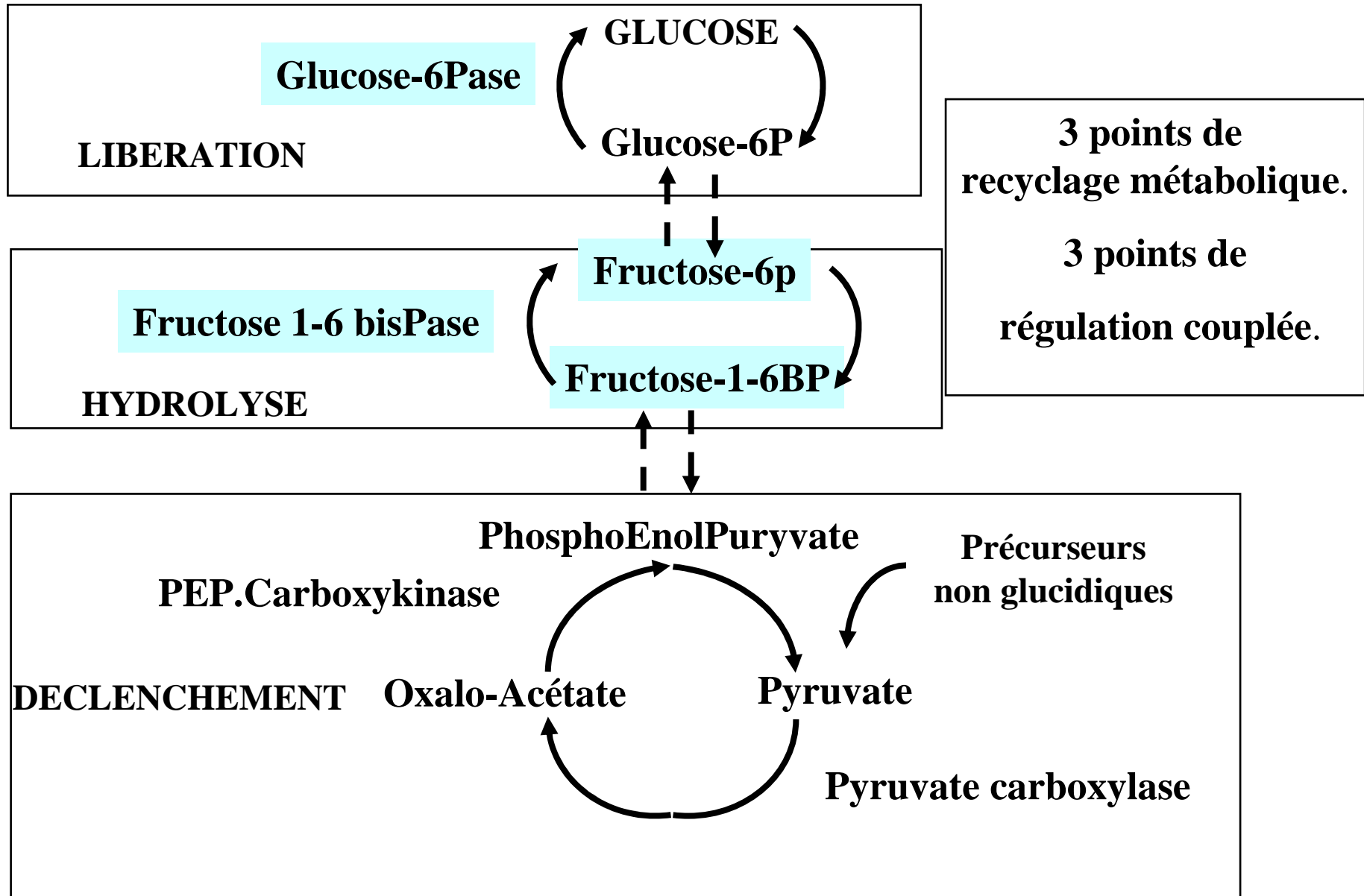
Étapes



- 3 enzymes différentes de celles de la glycolyse



3 ETAPES DECISIVES



NEOGLUCOGENESE

I - Aspect global

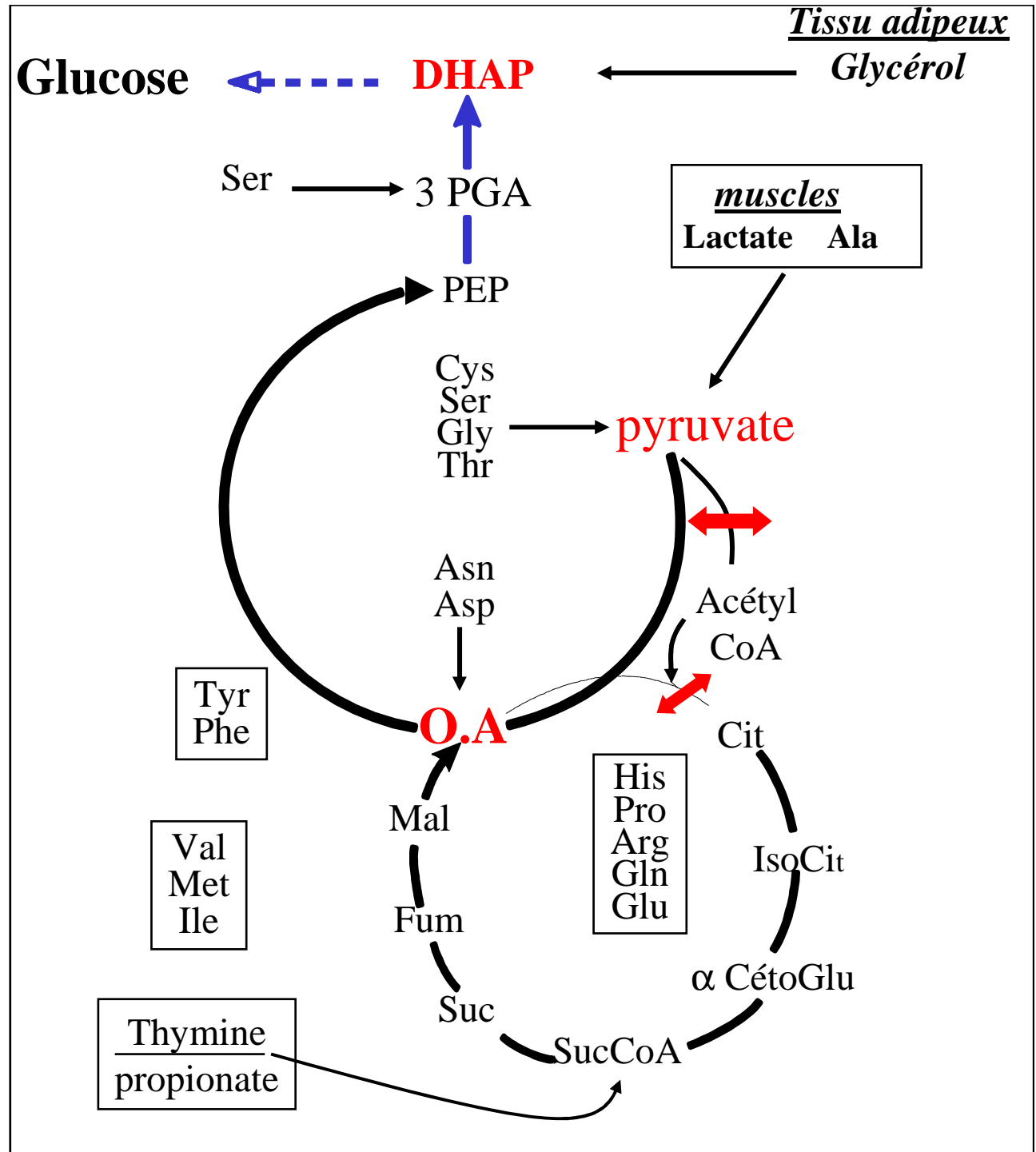
II - Etapes

III - Précurseurs

IV - Régulation

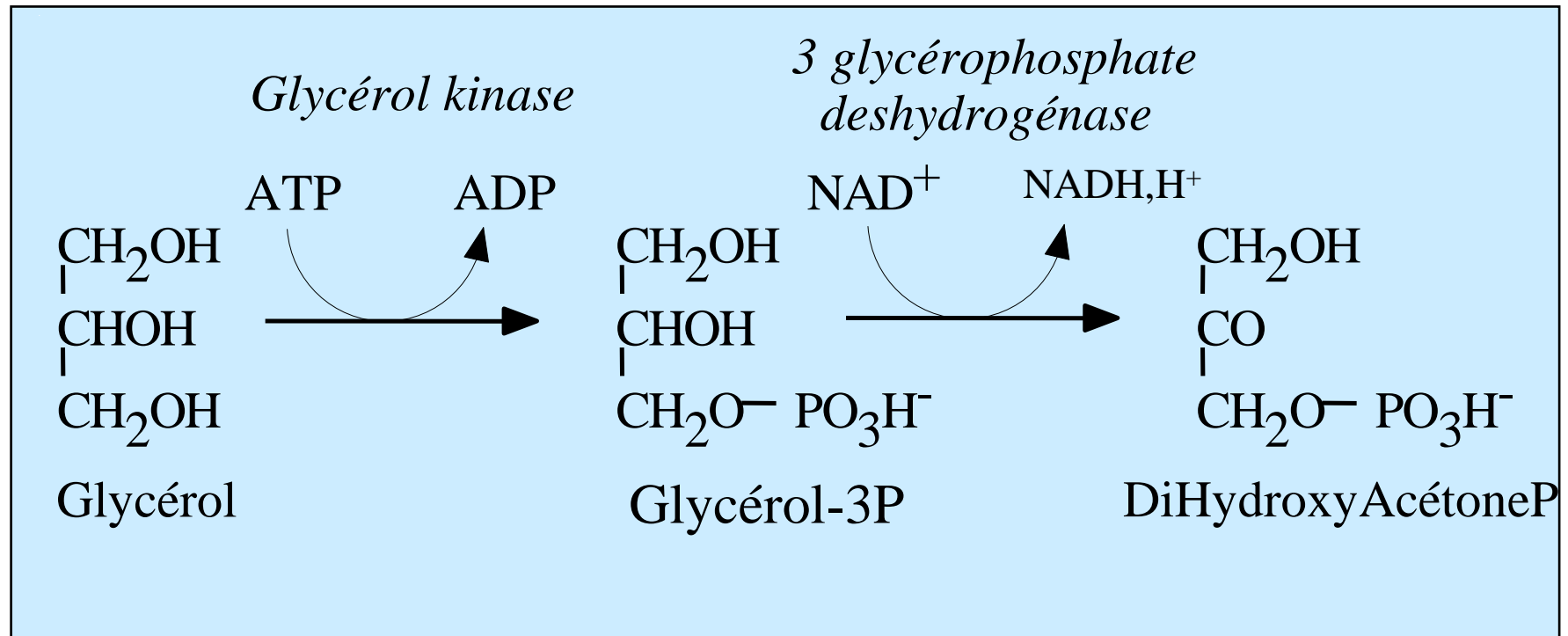
Précurseurs

- Lactate, alanine, glycérol.
- Acides aminés glucoformateurs.



Précurseurs

- Glycérol en deux étapes



- Lactate par la LDH, et ALA par l'ALAT.

Précurseurs

Acides aminés glucoformateurs

Expérience nutritionnelle classique

On rend un rat diabétique par l'alloxane, on lui fait absorber l'acide aminé testé, et on analyse ses urines:

- Un acide aminé est glucoformateur quand il augmente la **glycosurie**.
- Un acide aminé est cétogène lorsqu'il augmente la **cétonurie**.

Précurseurs

Acides aminés glucoformateurs

Glucoformateurs

Ala	Gln
Ser	Pro
Gly	His
Cys	Arg
Asp	Val
Asn	Met
Glu	Thr

Cétogènes

Leu
Ile
Tyr
Phe

Ni l'un, ni l'autre

Lys
Trp

Précurseurs

Acides aminés glucoformateurs

Réalité physiologique

- **La majorité de la NGG s'effectue à partir d'acides aminés fréquents et de petite taille (Ala, Ser, Gly, Cys, Pro, Val, Thr).**
- **Seule Leu est véritablement cétogène. Ile, Tyr, et Phe sont dits à la fois glucoformateurs et cétogènes.**
- **Trp, Met, et Lys ne sont pas glucoformateurs.**

METABOLISME GLUCIDIQUE

PLAN

I-INTRODUCTION

II- TRANSPORT DU GLUCOSE

III- VOIES D'UTILISATION DU GLUCOSE

A- GLYCOLYSE

B-VOIE DES PENTOSE

C- INTERCONVERSION DES OSES

IV- METABOLISME DU GLYCOGENE

V- VOIES DE FORMATION DU GLUCOSE

A- NEOGLUCOGENESE

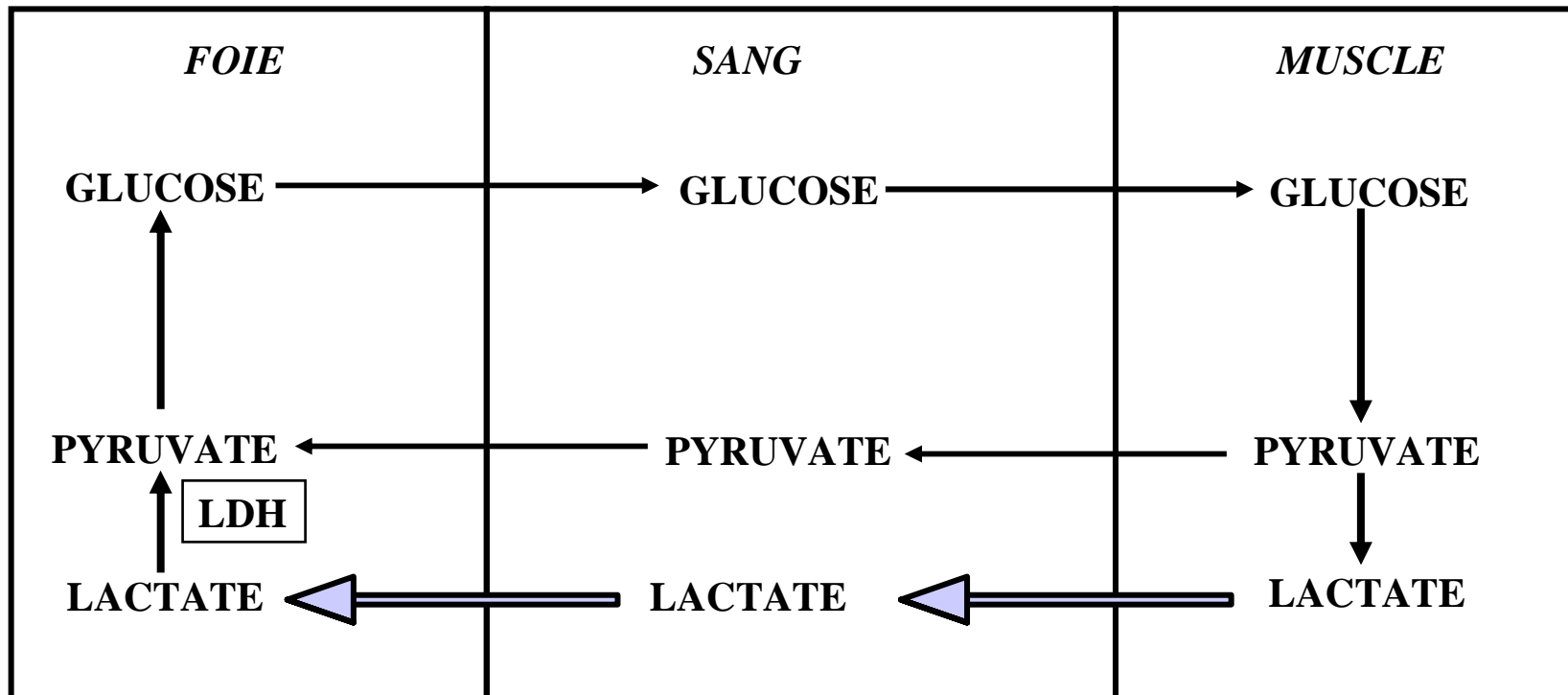
B- CYCLE DE CORI ; CYCLE DE FELIG

V- REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

Précurseurs

Partage inter-organes

- Le lactate produit dans le muscle lors d'un exercice physique est recyclé dans le foie.

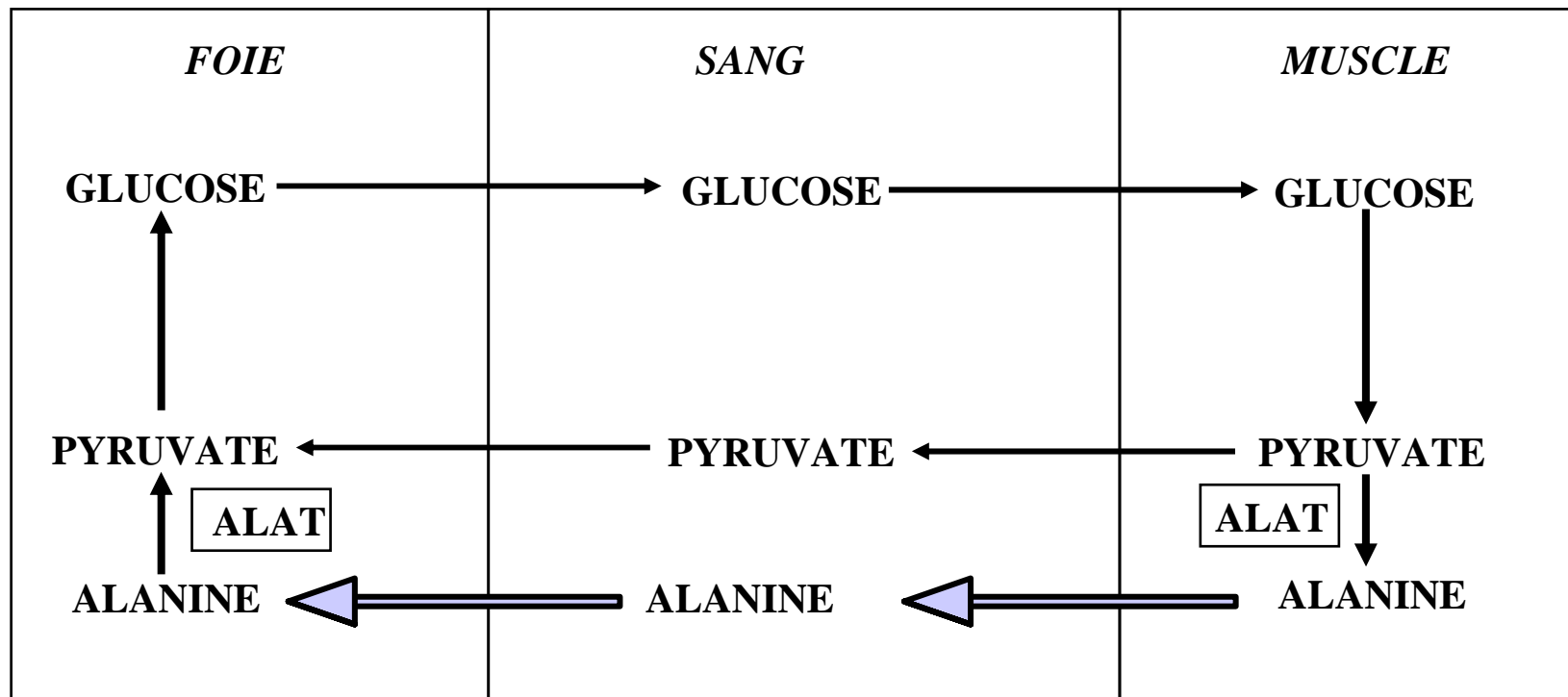


CYCLE DE CORI

Précurseurs

Partage inter-organes

Par transamination du pyruvate \longrightarrow alanine \longrightarrow transport de NH₃
vers le foie puis transamination de l'alanine \longrightarrow pyruvate



CYCLE DE FELIG

NEOGLUCOGENESE

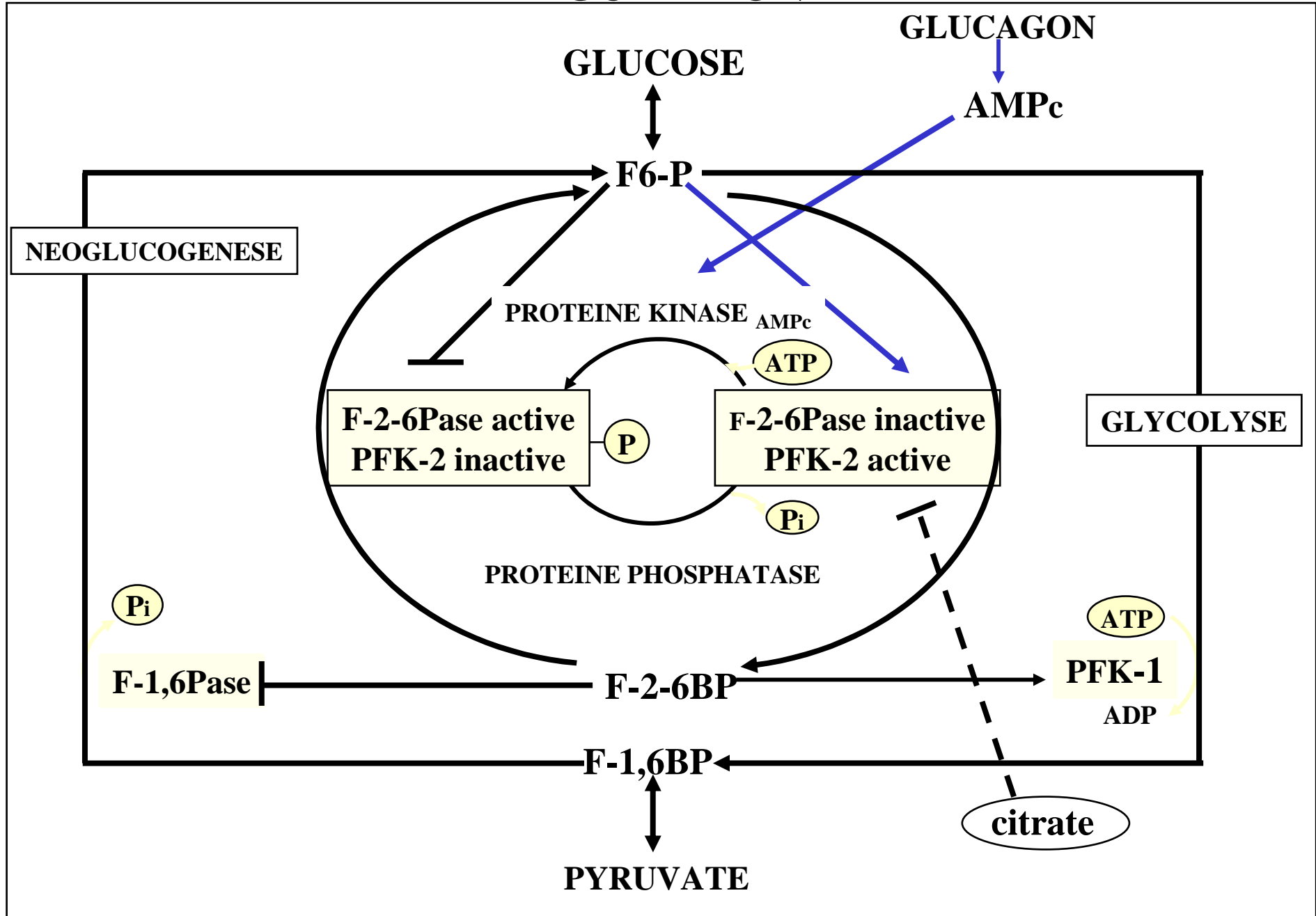
I - Aspect global

II - Etapes

III - Précurseurs

IV - Régulation

REGULATION

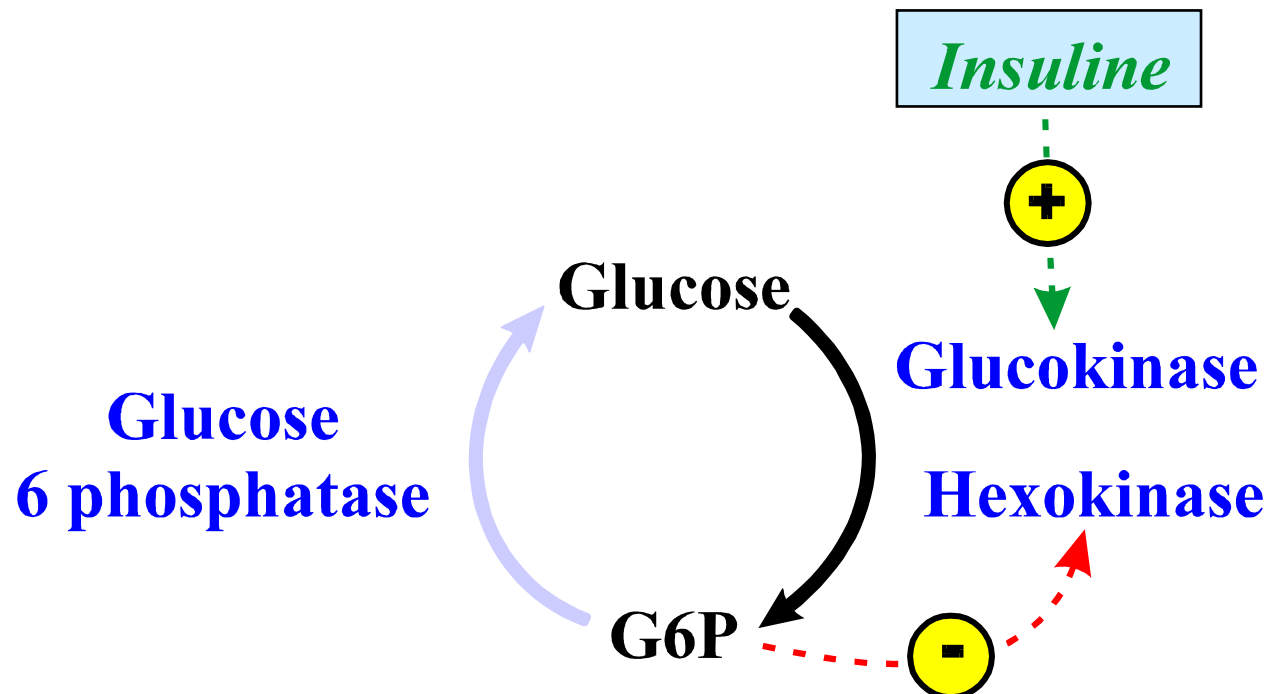


Régulation

A court terme

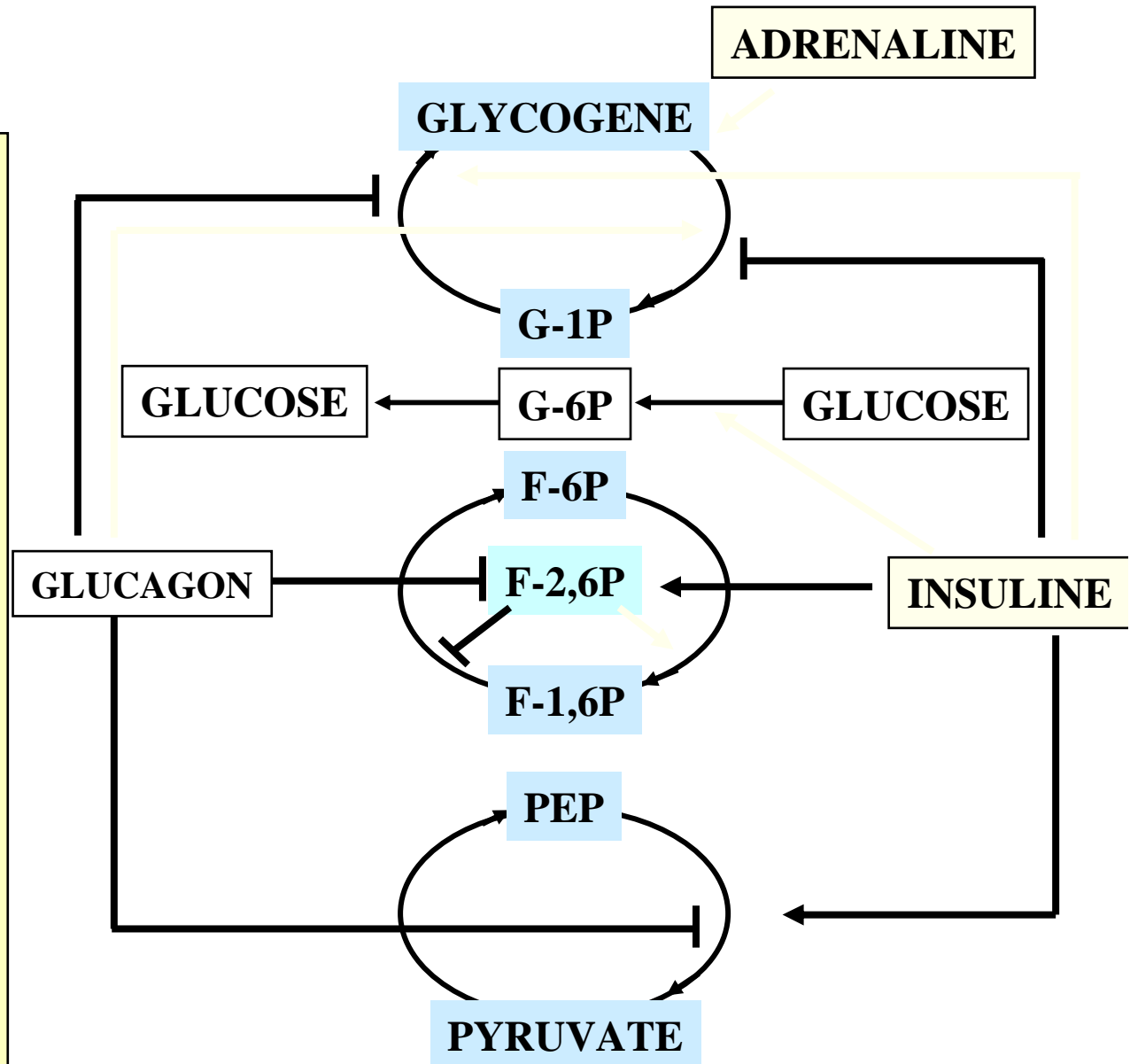
Cycle Glucose/G6P

- L'induction de la glucokinase par l'insuline est rapide (minutes).



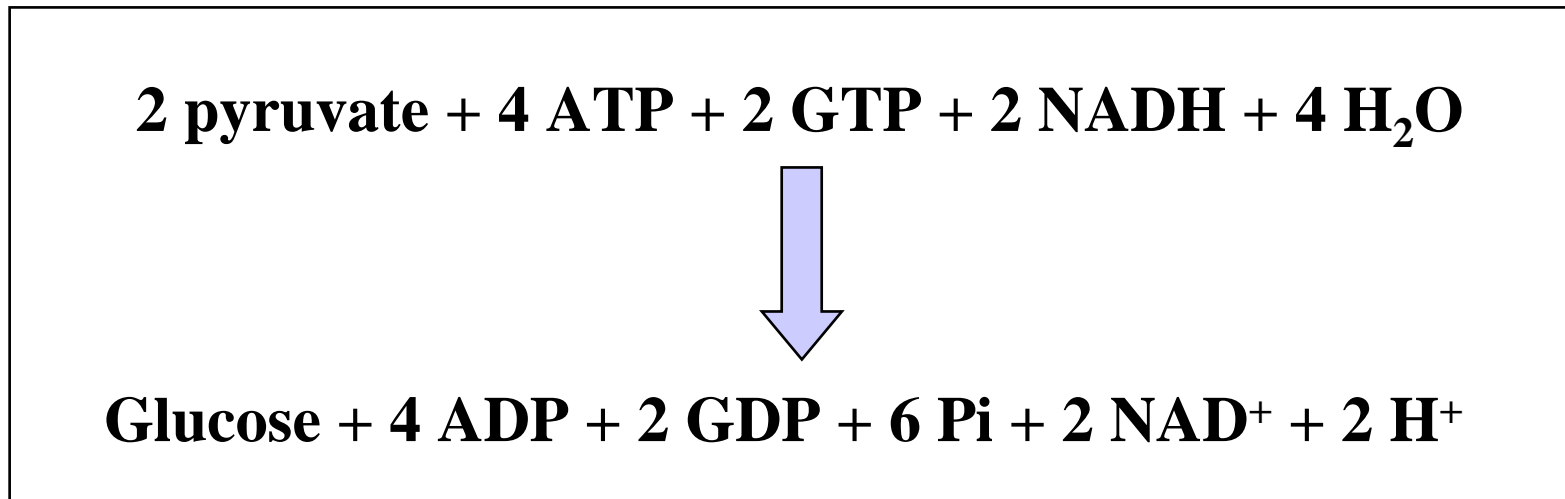
REGULATION

- **Insuline**
 - Favorise
 - Phosphorylation
 - Glycolyse
 - Glycogénogénèse
 - Inhibe
 - NGG
 - Glycogénolyse
- **Glucagon**
 - Favorise
 - NGG
 - Glycogénolyse
 - Inhibe
 - Glycolyse
 - Glycogénogénèse



BILAN ENERGETIQUE

La néoglucogénèse est énergétiquement coûteuse. Le bilan des réactions de biosynthèse conduisant du pyruvate au glucose est :



Ce coût énergétique est nécessaire pour assurer l'irréversibilité de la néoglucogénèse.

Régulation

- Période inter-prandiale
 - Glycogénolyse hépatique
 - Néoglucogénèse à partir du lactate, alanine et glycérol
- Jeûne court
- Le recyclage des résidus du glucose disparaît
 - néoglucogénèse à partir des acides aminés (120 g/j)
 - Protéolyse
- Jeûne long
 - Limitation sévère de la néoglucogénèse (34 g/j)
 - Participation importante du rein

Anomalies

- **Diabète**

- **Mauvaise utilisation du glucose**
- **Hyperglycémie**
- **Glycosurie**
- **Néoglucogénèse plus ou moins intense**
 - Protéolyse dans le diabète "maigre" (DID, type I)
 - Modérée dans le diabète "gras", (DNID, type II)

- **Troubles congénitaux de la NGG**

- **Pyruvate carboxylase**
- **Lactacidémie congénitale (déficit en F1,6BPase)**

METABOLISME GLUCIDIQUE

PLAN

I-INTRODUCTION

II- TRANSPORT DU GLUCOSE

III- VOIES D'UTILISATION DU GLUCOSE

A- GLYCOLYSE

B-VOIE DES PENTOSE

C- INTERCONVERSION DES OSES

IV- METABOLISME DU GLYCOGENE

V- VOIES DE FORMATION DU GLUCOSE

A- NEOGLUCOGENESE

B- CYCLE DE CORI ; CYCLE DE FELIG

V- REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

➔ DISPONIBILITE DU SUBSTRAT

- apport nutritionnel
- mobilisation des réserves

➔ DIFFUSION TRANSMEMBRANAIRE DU GLUCOSE

- gradient intra / extra-cellulaire
- expression des transporteurs du glucose

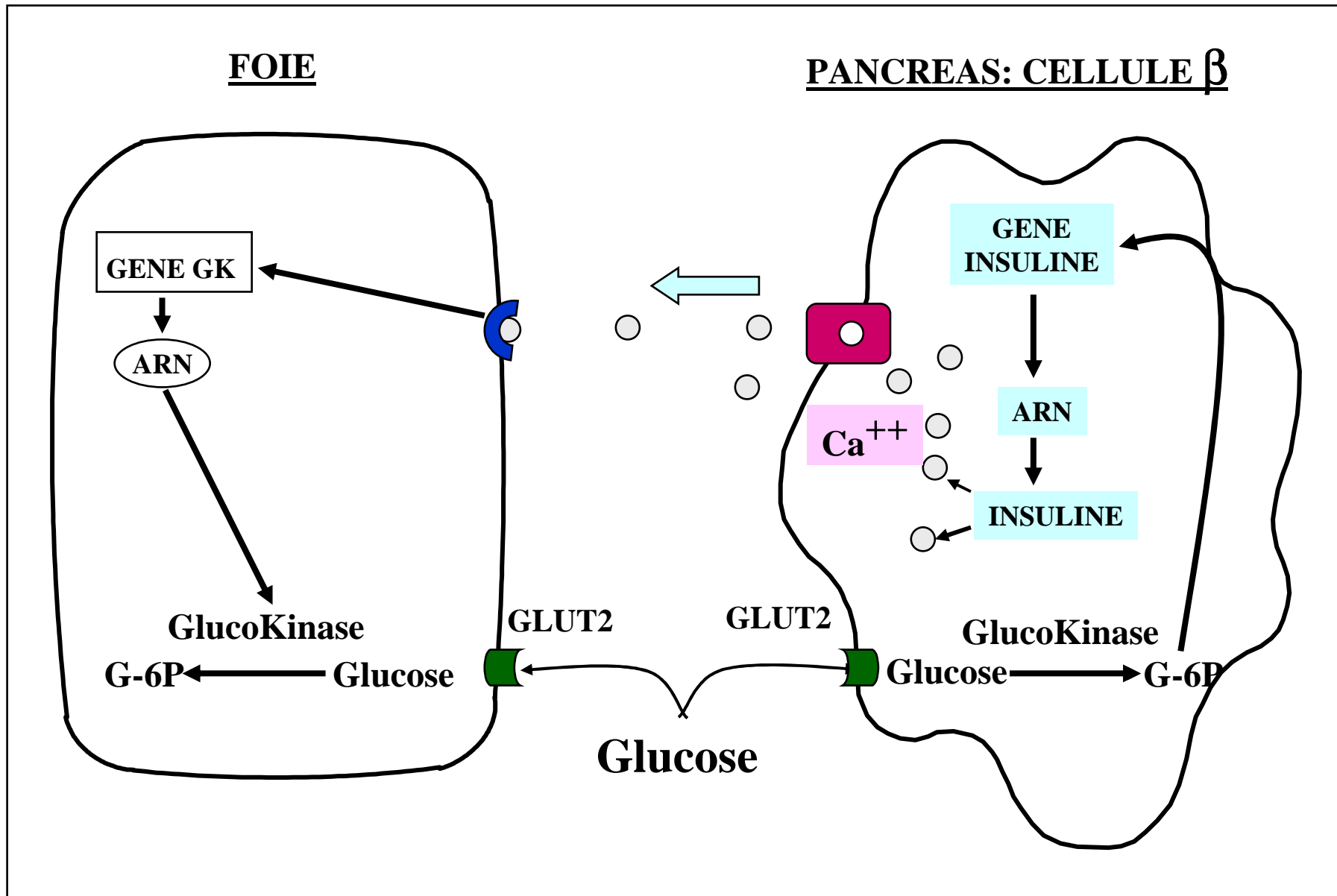
➔ INTRODUCTION DANS LES VOIES METABOLIQUES

- phosphorylation du glucose

➔ CONTRÔLE DES REACTIONS METABOLIQUES

- expression des enzymes du métabolisme
- modifications des activités catalytiques

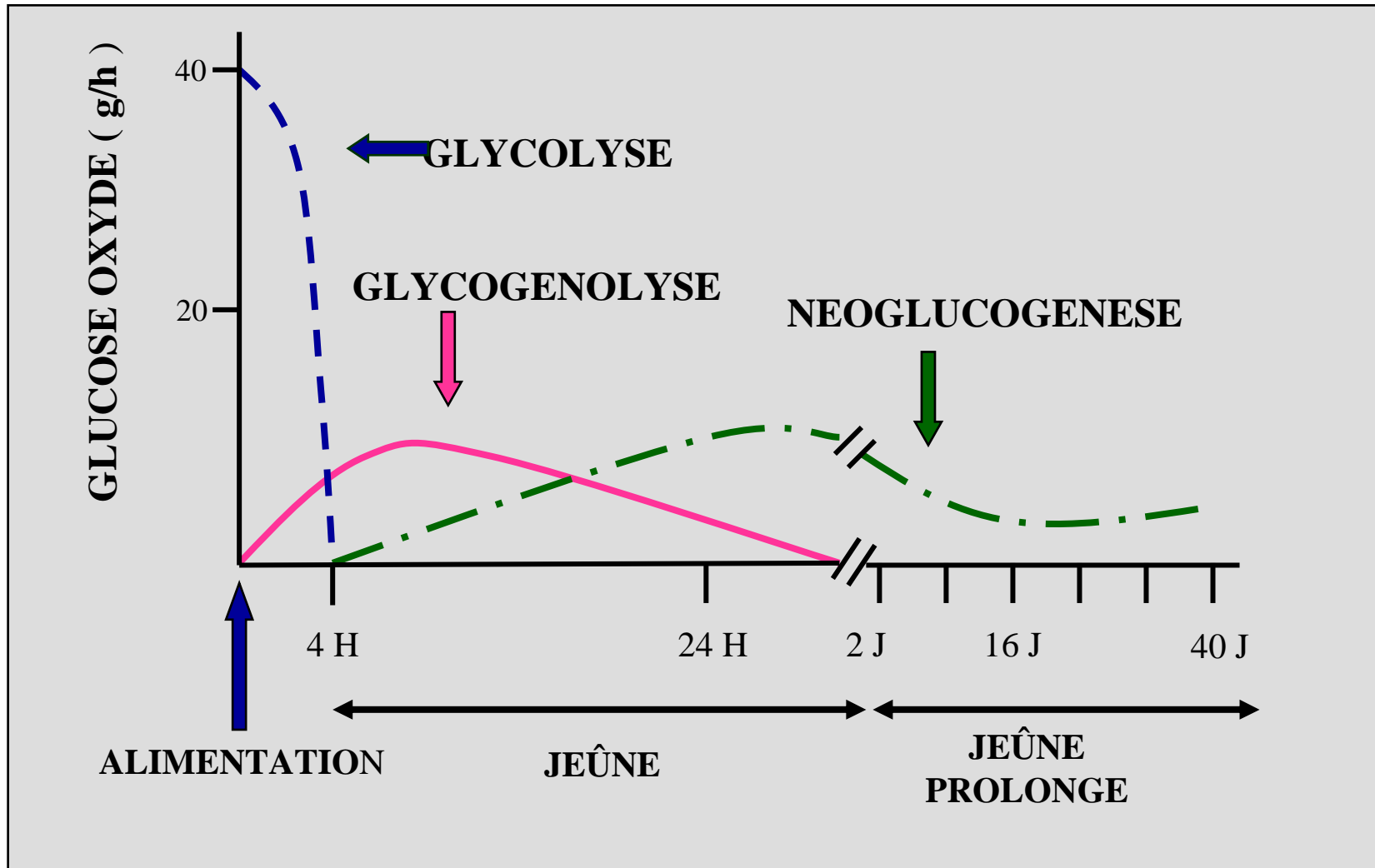
REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE



REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

ENZYME	ACTIVITE	MECANISME
Mécanisme de l'AMPc		
Phosphodiésterase	Augmentation	Phosphorylation
Protéine kinase (AMPc dépendante)	diminution	Association des sous unités
Métabolisme du glycogène		
Glycogène synthase	Augmentation	Déphosphorylation
Phosphorylase Kinase	Diminution	Déphosphorylation
Phosphorylase	Diminution	Déphosphorylation
Glycolyse et Néoglucogénèse		
Pyruvate Déshydrogénase	Augmentation	Déphosphorylation
Pyruvate Kinase	Augmentation	Déphosphorylation
PFK-2	diminution	Déphosphorylation
Fructose-2,6Pase	diminution	Déphosphorylation

REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE



ETAT NUTRITIONNEL ET METABOLISME DU GLUCOSE

AU COURS DU REPAS

Le foie: - oxyde le glucose pour produire de l'énergie qui lui est nécessaire.
- stocke le glucose en excès sous la forme de glycogène.
- transforme le glucose en excès en acides gras et glycérol formant des triglycérides relargués dans la circulation sanguine sous la forme de VLDL

EN PERIODE DE JEÛNE COURT

Diminution de la glycémie et de l'insulinémie; augmentation du glucagon sanguin

Le foie libère dans le sang: - le glucose (glycogénolyse et néoglucogénèse)
- les corps cétoniques (cétogénèse)

Le tissu adipeux libère les triglycérides sous forme 1) d'acides gras que le foie utilise pour former des corps cétoniques; 2) du glycérol qui constitue un précurseur de la néoglucogénèse

EN PERIODE DE JEÛNE PROLONGE

Le muscle réduit sa consommation de corps cétoniques; le cerveau les utilise préférentiellement..
La néoglucogénèse ralentit avec pour conséquence une épargne des protéines musculaires.