

Chapitre 1 : Les glucides

Digestion et absorption des glucides

Les glucides ont différents rôles au sein de l'organisme : production énergétique ou mise en réserve, synthèse de glycoprotéines et de macromolécules, synthèse des nucléotides (ribose et NADPH), épuration des produits insolubles et toxiques, interrelations métaboliques.

1. Digestion et absorption des glucides

1.1. Schéma général de l'assimilation des glucides alimentaires

Au niveau de l'intestin on trouve du glucose provenant des glucides, des acides-aminés provenant des protéines et des chylomicrons provenant des lipides.

Le glucose passe ensuite dans la circulation pour rejoindre les cellules du foie ou hépatocytes, dans lesquelles il sera stocké. Il pourra également être utilisé directement par les cellules de l'organisme en manque d'énergie. En effet le glucose est dégradé dans le cytosol puis dans la mitochondrie en CO_2 , H_2O et ATP.

Dans la lumière intestinale on trouve du glucose, du fructose et du galactose qui iront tous les trois au niveau du foie par le sang où ils seront dégradés. Lors d'une trop grande assimilation de sucres le foie sera saturé obligeant l'organisme à les stocker sous forme de graisses au niveau des tissus adipeux.

Par la suite, lorsque l'organisme en aura à nouveau besoin, le foie sera cette fois-ci responsable de la fabrication de glucose à partir de substances non-glucidiques, on parle de la **néoglucogenèse**.

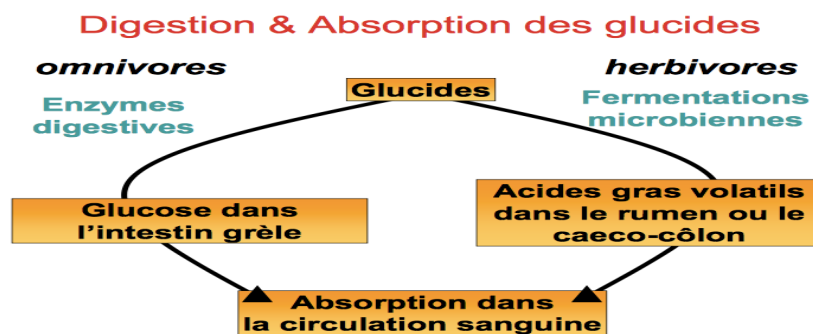


Figure 1. Digestion et absorption des glucides

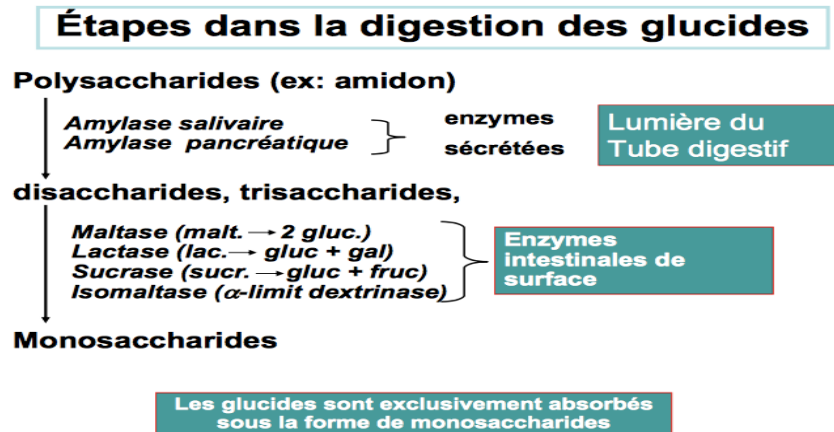


Figure 2. Etapes de la digestion des glucides

1.2. Régulation de la glycémie

La glycémie normale correspond au taux de glucose sanguin. L'organisme doit pouvoir gérer l'alternance « apport alimentaire-jeûne » et ceci principalement par les sécrétions d'insuline et de glucagon qui sont responsables du maintien permanent de la glycémie par action au niveau des cellules hépatiques.

- L'**insuline** est l'**hormone de la phase alimentaire**, dans le sens où elle sera responsable de la régulation de l'augmentation importante de la glycémie qui suit un repas. Cette diminution de la glycémie est la conséquence de la mise en stock du glucose au niveau du foie sous forme de glycogène, on parle de **glycogénogenèse**. L'hyperglycémie sera redevenue normale au bout de 3 heures après la fin du repas.
- Le **glucagon** est l'**hormone du jeûne**, dans le sens où elle sera responsable de la régulation de la diminution progressive de la glycémie entre deux repas due à la consommation par les organes. Cette stabilisation de la glycémie est la conséquence d'une libération de glucose par le foie, on parle de **glycogénolyse**. On note que le glucagon n'est pas le seul à avoir une action hyperglycémiant, il agira principalement au niveau du foie et les catécholamines (adrénaline) agiront principalement au niveau des muscles.

1.3. Absorption des glucides

Seuls les monosaccharides (glucose, fructose, galactose) peuvent être absorbés par les entérocytes. Absorption essentiellement dans le duodénum et le jéjunum. La membrane

est lipophile ce qui empêche le passage direct des sucres. Les sucres simples ont besoin de transporteurs pour être absorbés.

Il existe deux familles de transporteurs:

- La famille des **GLUT** assure le transport du glucose par diffusion facilitée (ne nécessite pas d'ATP). Elle compte 14 membres. Les isoformes de transporteurs ont des affinités variables pour le glucose et l'expression de ces isoformes a une certaine spécificité tissulaire. En effet, on trouve des isoformes ubiquitaires, c'est-à-dire présentes dans tous les tissus, et des isoformes spécifiques :

- **GLUT 1** est principalement visible au niveau des érythrocytes et des neurones,
- **GLUT 2** est principalement visible au niveau des hépatocytes et des cellules β des îlots de Langerhans,
- **GLUT 3** est principalement visible au niveau des neurones,
- **GLUT 4** est principalement visible au niveau des cellules musculaire striées et des adipocytes,
- **GLUT 5** est principalement visible au niveau des entérocytes et des spermatozoïdes.
- **GLUT 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14** trouvés dans différents tissus.

- La famille des **SGLT** (sodium- glucose linked transporter) qui assure une absorption active secondaire du glucose (nécessite de l'ATP). Au niveau de la bordure en brosse dirigée vers la lumière intestinale, le glucose rentre dans la cellule par un **transporteur symport glucose-sodium**. Au pôle basal il sera ensuite pris en charge par un **transporteur uniport** afin de passer dans la circulation sanguine. Le sodium quant-à lui ressortira de la cellule par une **pompe sodium-potassium**.

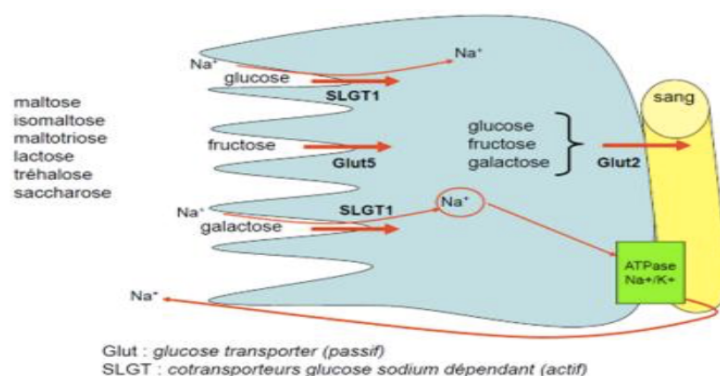


Figure 3. Absorption des glucides

Chapitre 1 : Les glucides

La glycolyse ou voie d'Embden-Meyerhof

La glycolyse est la première chaîne du catabolisme des glucides, elle s'effectue dans le cytosol par des enzymes solubles et en **anaérobie** (sans apport d'oxygène). Elle a comme fonction la synthèse de molécules riches en énergie, ainsi que la formation de pyruvate (ou acide pyruvique) qui aura plusieurs destinées.

1. Les différentes étapes de la glycolyse

La glycolyse est composée de 10 grandes étapes, faisant intervenir 10 enzymes : (Figure 4)

1. Réaction de **transphosphorylation** du glucose en glucose-6-phosphate catalysée par la **glucokinase** au niveau du foie ou par l'**hexokinase** au niveau des autres organes. Cette réaction consomme une molécule d'ATP. (IR)
2. Réaction d'**isomérisation** du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate catalysée par la **6-phosphohexose-isomérase**.
3. Réaction de **transphosphorylation** du fructose-6-phosphate en fructose-1,6-biphosphate catalysée par la **6-phosphofructo-kinase**. Cette réaction consomme une molécule d'ATP. (IR)
4. Réaction de **dégradation** du fructose-1,6-biphosphate en dihydroacétone-phosphate et en glycéraldéhyde-3-phosphate catalysée par l'**aldolase**.
5. Réaction d'**isomérisation** du dihydroacétone-phosphate en glycéraldéhyde-3-phosphate catalysée par la **triosephosphate-isomérase**.
6. Réaction de **phosphorylation** du glycéraldéhyde-3-phosphate en 1,3-biphosphoglycérate catalysée par la **glycéraldéhyde-3-phosphate-déshydrogénase**. Cette réaction nécessite une molécule de phosphate ; elle permet également la formation de NADH, H⁺ à partir de NAD⁺.
7. Réaction de **transphosphorylation** du 1,3-biphosphoglycérate en 3-phosphoglycérate catalysée par la **phosphoglycérate-kinase**. Cette réaction permet la formation d'ATP à partir d'ADP.

8. Réaction de **mutation** du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate catalysée par la **phosphoglycérémutase**.
9. Réaction de **déshydrogénation** du 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate catalysée par l'**énolase**. Cette réaction relargue une molécule d'H₂O.
10. Réaction de **transphosphorylation** du phosphoénolpyruvate en pyruvate catalysée par la **pyruvate-kinase**. Cette réaction permet la formation d'ATP à partir d'ADP.(IR)

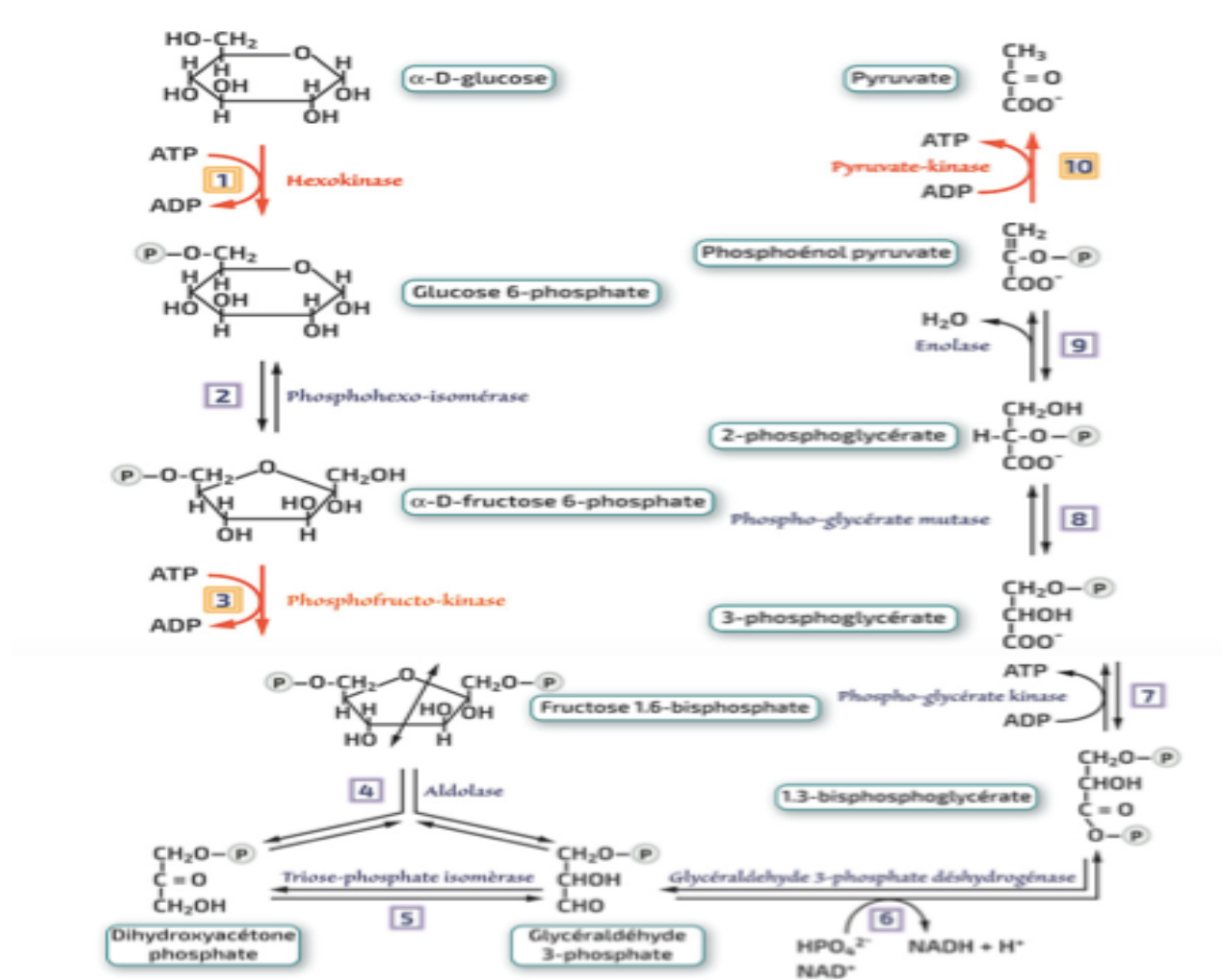


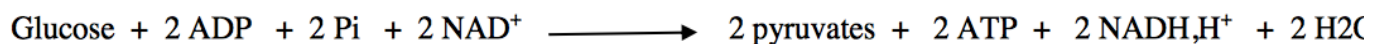
Figure 4. Réactions enzymatiques de la glycolyse

2. Bilan énergétique de la glycolyse

Pour chaque molécule de glucose il y a eu :

- Consommation de 2 ATP lors de la formation du Glucose 6P et du Fructose 1,6-biP.
- Chaque molécule de glucose donne 2 glycéraldéhyde 3-P. Au niveau de chaque triose phosphate, il y a formation d'un NADH,H⁺, de 2 ATP, et d'un pyruvate.

Le bilan final conduit à la formation de 4 ATP et consommation de 2 ATP. La dégradation d'une molécule de glucose dans la glycolyse conduit donc à la synthèse de 2 ATP et à la formation de 2 NADH,H⁺ et de 2 pyruvates, d'où la réaction globale :



3. Régulation de la glycolyse

Dans les voies métaboliques, les enzymes qui catalysent des réactions irréversibles sont des sites potentiels de contrôle. Au niveau de la glycolyse les enzymes sont régulés par trois mécanismes : les régulations par des effecteurs allostériques (enzymes), les régulations par phosphorylations/déphosphorylation et l'expression des gènes de ces enzymes.

Au niveau de la glycolyse on met en évidence essentiellement trois réactions irréversibles :

- La réaction de transphosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate catalysée par la **glucokinase** ou l'**hexokinase**. L'hexokinase est inhibée par le glucose-6-phosphate.
- La réaction de transphosphorylation du fructose-6-phosphate en fructose-1,6-biphosphate catalysée par la **6-phosphofructokinase**. Cette enzyme est inhibée par l'ATP, le citrate, le glucagon (foie) et l'adrénaline (muscle), et est activé par l'insuline et l'AMP.

- La réaction de transphosphorylation de l'acide phospho-énol-pyruvique en acide éno-pyruvique catalysée par la **pyruvate-kinase**. Cette enzyme est inhibée par le pyruvate, l'alanine, l'ATP et le NADH, H⁺.

On retiendra globalement qu'il y a :

- Inhibition** de la glycolyse lorsque l'organisme est en excès d'énergie et donc par l'**excès d'ATP**, le **citrate** dont la concentration cytosolique augmente, le **glucagon**, l'**adrénaline** et l'**acidose**.
- Activation de la glycolyse lorsque l'organisme est en déficit d'énergie et donc par l'**excès d'ADP et d'AMP**, l'**insuline** et l'**alcalose**.

4. Devenir du pyruvate

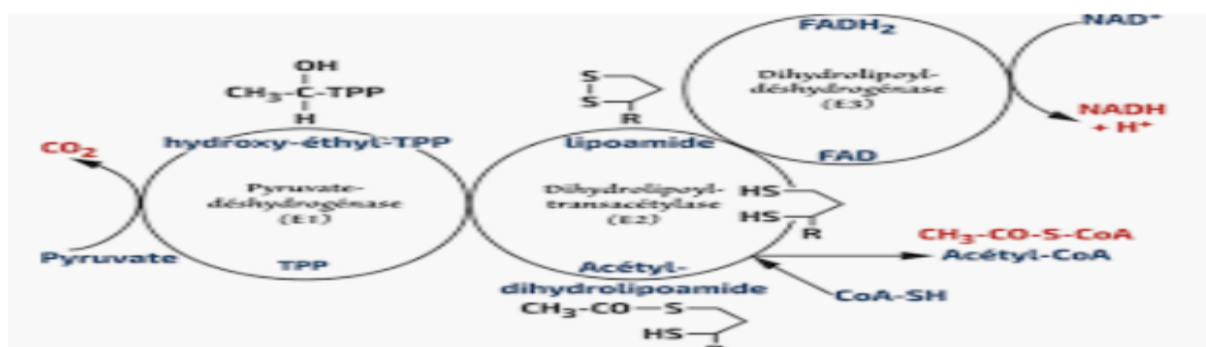
Suite à la glycolyse les deux pyruvates, formés à partir d'une molécule de glucose, auront plusieurs destinées qui vont dépendre de :

- la présence ou l'absence d'oxygène dans l'environnement de la cellule
- la situation énergétique de la cellule
- l'équipement enzymatique dont la cellule dispose pour oxyder le NADH, H.

4.1. En condition aérobie

Le pyruvate entrera dans la mitochondrie pour être transformé en ACoA (Acétylcoenzyme A). Cette réaction se réalise en condition aérobie, le pyruvate est ainsi transporté à la matrice mitochondriale par une **perméase**.

Le pyruvate subit ensuite une **décarboxylation oxydative irréversible** par un complexe enzymatique, la **pyruvate déshydrogénase** pour former l'**acétyl- CoA**.



Décarboxylation du pyruvate



Cette étape sera responsable de la synthèse d'un NADH, H⁺. L'ACoA aura lui aussi plusieurs destinées :

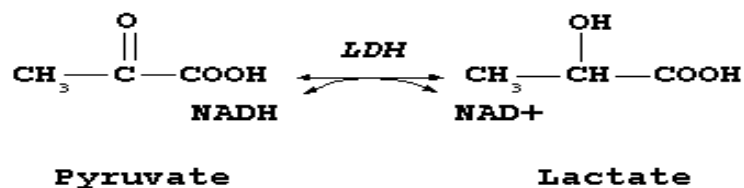
- Il entrera dans le cycle de Krebs.
- Il jouera le rôle de précurseurs pour des réactions de synthèse.

Le pyruvate pourra également jouer un rôle dans la synthèse d'acides aminés.

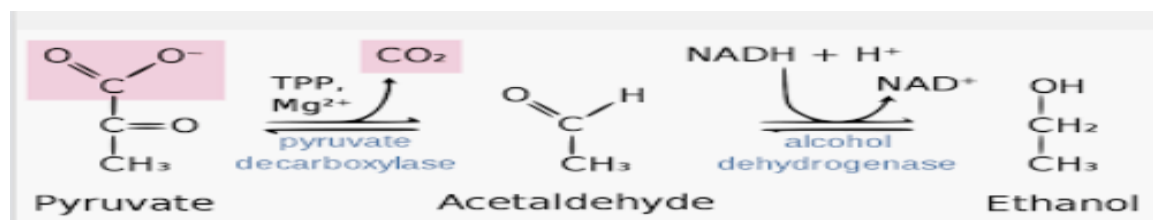
4.2. En condition anaérobie

Le pyruvate aura différents devenir (destinées) suivant l'organisme dans lequel il se trouve :

- Chez l'homme et les animaux, lorsque la cellule ne dispose pas de mitochondries, cas des hématie ou privée d'oxygène (anaérobiose) ou en condition hypoxique (tissu musculaire en contraction), le pyruvate est réduit en lactate par le NADH, H⁺ formé au cours de la glycolyse. La réaction catalysée par la lactate déshydrogénase régénère le NAD⁺.



- Chez les levures, cette transformation de pyruvate en éthanol se rencontre car elles ne possèdent pas de **lactate déshydrogénase** mais possèdent à la place une **pyruvate décarboxylase**. Le Pyruvate est décarboxylé en acétaldéhyde par la pyruvate décarboxylase. L'acetaldehyde est réduit en alcool ou éthanol par l'alcool déshydrogénase avec consommation de NADH, H⁺ formé dans la glycolyse et régénération de NAD⁺.



Chapitre 1 : Les glucides

Le cycle de Krebs (Cycle de l'acide citrique)

Le cycle de Krebs (ou cycle tricarboxylique ou cycle de l'acide citrique) est la plateforme énergétique de la cellule, continuant le catabolisme des glucides après la glycolyse. Il se réalise dans la **matrice mitochondriale** et se fait exclusivement en **aérobie**. Il représente la voie unique du catabolisme aérobie qui permet l'oxydation de l'acétyl coA provenant « de la **décarboxylation oxydative du pyruvate produit final de la glycolyse** ; de la **β oxydation des acides gras** ou de la **dégradation de certains aminoacides** »

Le cycle a différents rôles :

1. la production d'énergie ; plus de 90% de l'énergie produite dans les cellules aérobies provient du cycle de Krebs en relation avec la chaîne respiratoire mitochondriale,
2. l'apport d'intermédiaires pour les biosynthèses (source de précurseurs) (Figure 5)



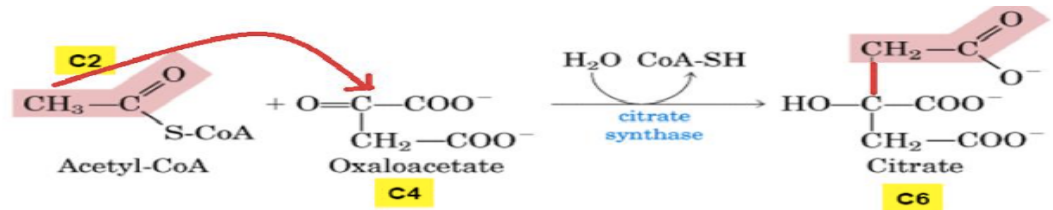
Figure 5. Les intermédiaires de biosynthèse

Les érythrocytes (globules rouges) ne possèdent pas d'organites et donc pas de mitochondrie qui est indispensable à la réalisation du cycle de Krebs. De cette manière ils utilisent uniquement l'énergie produite par la glycolyse, le pyruvate sera quant à lui transformé en acide lactique.

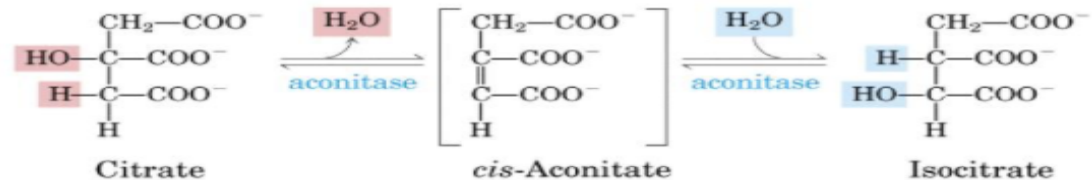
1. Les différentes étapes du cycle de Krebs

Le cycle est composé de 8 grandes étapes, faisant intervenir 8 enzymes (Figure 6).

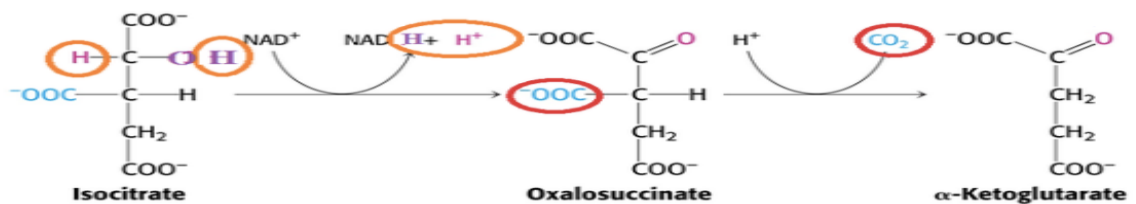
1. Réaction de **condensation irréversible** de l'acétylcoenzyme A (AcoA) et de l'**oxaloacétate** en **citrate** catalysée par la **citrate-synthase**. Cette réaction nécessite une molécule d'H₂O et relargue une molécule de CoA-SH.



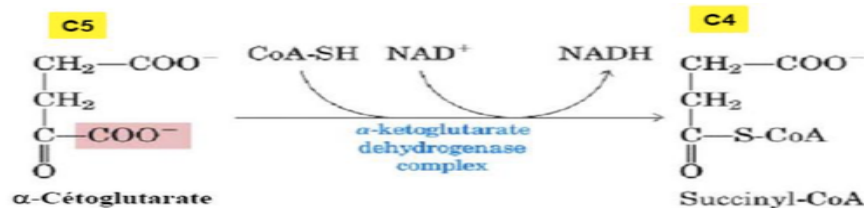
2. Réaction d'**isomérisation** du citrate en isocitrate catalysée par l'**aconitase**.



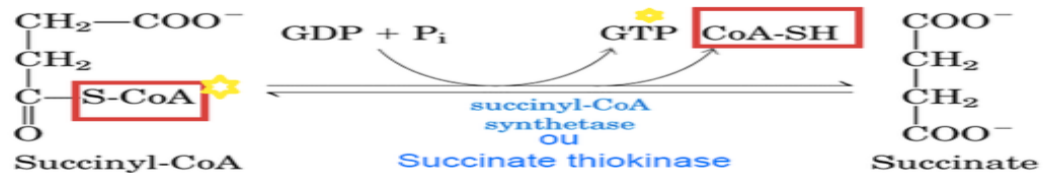
3. Réaction **irréversible** de **déshydrogénation** de l'isocitrate en oxalosuccinate (instable) catalysée par l'**isocitrate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de NADH, H⁺ à partir de NAD⁺, et réaction de **β-décarboxylation non oxydative** de l'oxalosuccinate en α-cétoglutarate. Cette réaction entraîne un dégagement de CO₂.



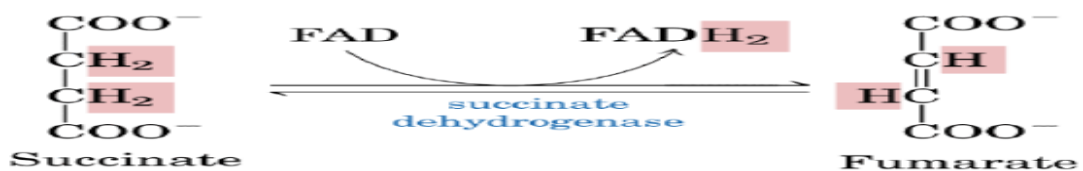
4. Réaction **irréversible** de **α-décarboxylation oxydative** de l'α-cétoglutarate en succinyl-CoA catalysée par l'**α-cétoglutarate-déshydrogénase**. Cette réaction nécessite une molécule de CoA-SH et entraîne un dégagement de CO₂ ; elle permet également la formation de NADH, H⁺ à partir de NAD⁺.



5. Réaction de **transphosphorylation** du succinyl-CoA en succinate catalysée par la **succinate-thiokinase**. Cette réaction nécessite une molécule de phosphate et relargue une molécule de CoA-SH, elle permet également la formation de GTP à partir de GDP.



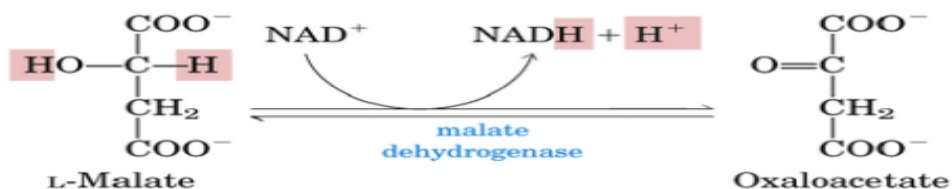
6. Réaction de **déshydrogénation** du succinate en fumarate catalysée par la **succinate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de FADH_2 à partir de FAD .



7. Réaction d'**hydratation** du fumarate en malate catalysée par la **fumarase**. Cette réaction nécessite une molécule d' H_2O .



8. Réaction de **déshydrogénation** du malate en oxaloacétate catalysée par la **malate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de NADH , H^+ à partir de NAD^+ .



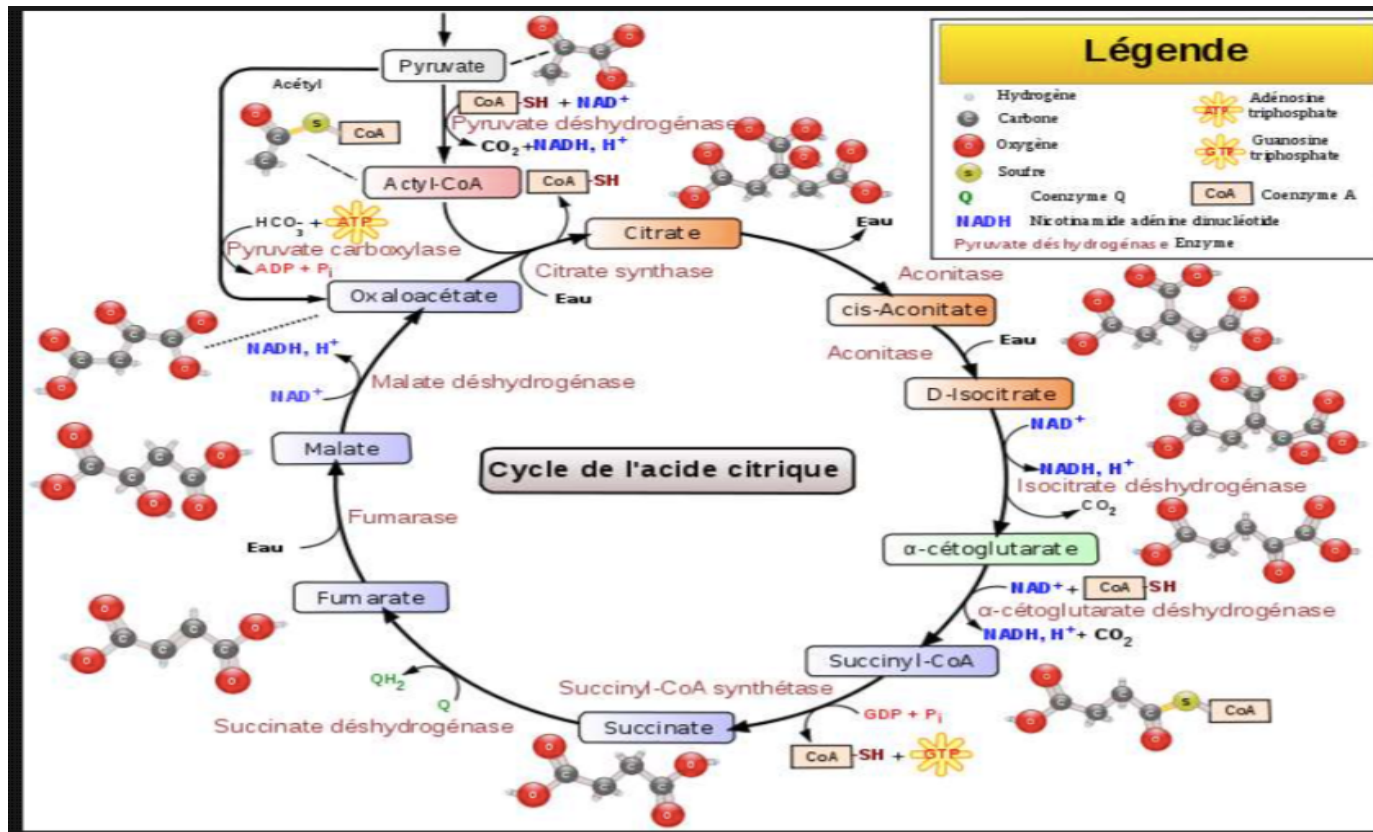
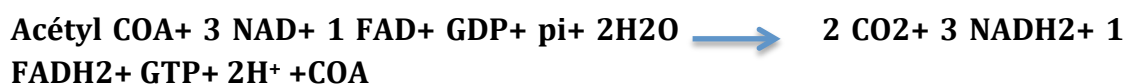


Figure 6. Réactions enzymatiques du cycle de Krebs

2. Bilan du cycle de Krebs

Comme dit précédemment, en aérobie l'acétylcoenzyme A entre dans le cycle de Krebs. Un tour de cycle, c'est-à-dire l'utilisation d'une molécule d'acétylcoenzyme A permet la formation de :

- **3 NADH, H⁺** qui permettront théoriquement la formation de 3 ATP chacun au niveau de la chaîne respiratoire, et donc au total la formation de **9 ATP**.
- **1 FADH₂** qui permettra théoriquement la formation de **2 ATP** au niveau de la chaîne respiratoire.
- **1 ATP**, d'où la réaction globale :



- De cette manière **une molécule d'acétylcoenzyme A** permet la formation théorique de **12 ATP**.

3. Régulation du cycle de Krebs

L'intérêt de cette régulation est l'adaptation de la vitesse du cycle aux besoins cellulaires en ATP. Le cycle de l'acide citrique est accéléré lorsque les besoins énergétiques cellulaires sont insatisfaits et est freiné lorsque ils sont satisfaits.

Les moyens de régulation de ce cycle sont de deux types :

- une régulation en amont du cycle, au niveau du complexe enzymatique de la pyruvate DSHase, et une régulation interne du cycle qui s'effectue sur les 03 réactions irréversibles du cycle catalysées par des enzymes allostériques.

➤ Régulation au niveau du complexe enzymatique de la pyruvate DSHase : Cette enzyme commande le flux d'entrée dans le cycle de l'acétyl coA d'origine glucidique .

- Retro-inhibition ; par l'accumulation de l'ATP, l'acétyl coA et le NADH H⁺ (besoins énergétique de la cellule satisfaits).

➤ Régulation interne du cycle de Krebs : La régulation s'effectue au niveau des trois réactions irréversibles:

- La citrate synthase (**réaction 1**) : inhibée par le citrate, ATP et activé par l'ADP.

- L'isocitrate déshydrogénase (**réaction 3**) : inhibée par l'ATP et activé par l'ADP et le calcium .

- L'alpha cétooglutarate déshydrogénase (**réaction 4**) : inhibée par le NADH, succinyl-COA, et activée par le calcium.

4. Bilan énergétique du catabolisme glucidique

On considérera ici la dégradation d'une molécule de glucose par la glycolyse et le cycle de Krebs, sans prendre en compte les voies annexes.

4.1. En anaérobie

- **Bilan de la glycolyse** : formation de 2 ATP et de 2 NADH, H⁺ (qui seront utilisés dans la formation du lactate).
- **Bilan du catabolisme du pyruvate** : catabolisme impossible en anaérobie.
- **Bilan du cycle de Krebs** : en anaérobie le cycle de Krebs ne fonctionne pas.

- **Bilan de la formation de lactate** : les deux molécules de pyruvate formées par la glycolyse sont dégradées en lactate, nécessitant chacune un NADH, H⁺ (ceux formés lors de la glycolyse).

Le bilan global de la dégradation d'une molécule de glucose en anaérobie est donc de **2 ATP** qui sont immédiatement mobilisables.

4.2. En aérobie

- **Bilan de la glycolyse** : formation théorique de **6 ou 8 ATP**.
- **Bilan du catabolisme du pyruvate** : formation de **3 ATP** par molécule de pyruvate et donc de **6 ATP** pour une molécule de glucose.
- **Bilan du cycle de Krebs** : en théorie **12 ATP** par molécule d'acétylcoenzyme A et donc en théorie **24 ATP** pour une molécule de glucose.

Le bilan global théorique de la dégradation d'une molécule de glucose en aérobie est donc de **36 ou 38 ATP** qui ne sont pas immédiatement mobilisables car la majorité des ATP formés proviennent de la phosphorylation oxydative.

Donc **38** molécules d'ATP sont produites par molécule de Glucose : si les 2 NADH, H⁺ de la glycolyse cytosolique sont transportés dans la mitochondrie par la navette **malate/aspartate (foie, cœur, reins)**. Dans le cas où il sont transportés par la navette du **glycérol 3 phosphate (cerveau, muscles)**, il y aura production de **36** molécules d'ATP par molécule de glucose car **le NADH, H⁺ est remplacé par le FADH₂**.

	Voie directe	Via les chaînes respiratoires
Glycolyse	2 ATP	2 NADH, H ⁺ = 6 ATP
Décarboxylation du pyruvate		2 NADH, H ⁺ = 6 ATP
Cycle de Krebs	2 GTP = 2 ATP	6 NADH, H ⁺ = 18 ATP 2 FADH ₂ = 4 ATP
	4 ATP	34 ATP
	Total :	38 ATP

Chapitre 1 : Les glucides

Métabolisme du glycogène

Le glycogène est un polymère de résidus D-glucose unis avec des liaisons α (1-4) et des liaisons α (1-6) à l'origine de ramifications. Les ramifications se positionnent une tous les 8 à 12 résidus.

Il représente le polysaccharide de réserve des cellules animales. Il est de localisation ubiquitaire mais se trouve essentiellement dans : le foie qui constitue une réserve de glucose pour l'organisme à partir du glucose alimentaire et de la néoglucogenèse. Le muscle constitue une réserve de glucose pour ses propres besoins énergétiques. Le stock intracellulaire de glycogène est :

- Utilisé pour maintenir l'homéostasie du glucose sanguin
- Utilisé comme source d'énergie pour la contraction des muscles
- Nécessaire à un grand nombre d'activités cellulaires pour la plupart des tissus.

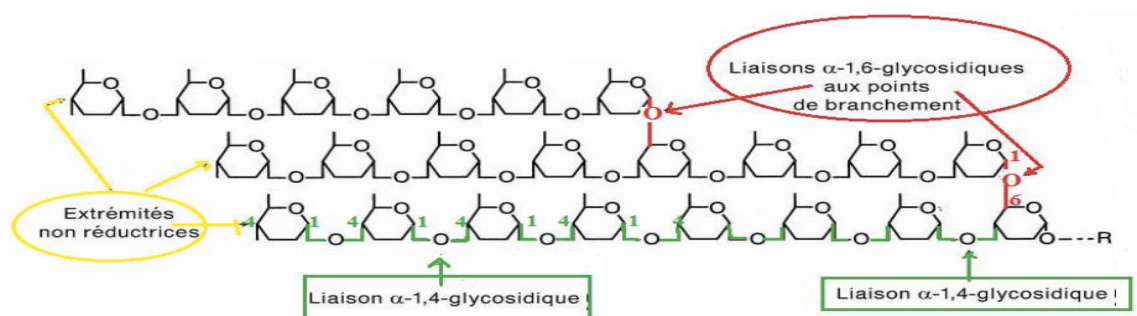


Figure 7. Structure du glycogène

1. Glycogénogenèse

La glycogénogenèse correspond au stockage du glucose sous forme d'un polysaccharide (polymère de glucose), appelé le **glycogène**. La synthèse du glycogène se réalise au niveau du cytosol par une enzyme appelée la **glycogène-synthase**. Le précurseur est le glucose 6-phosphate.

1.1. Synthèse de l'amorce (primer) nécessaire à la formation du glycogène

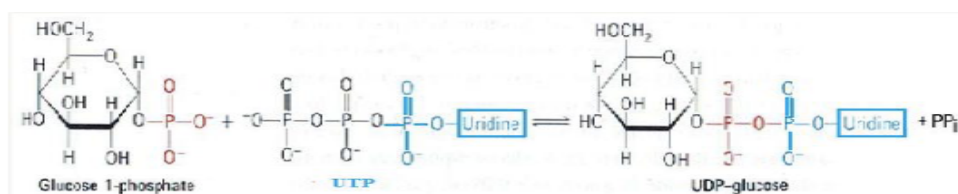
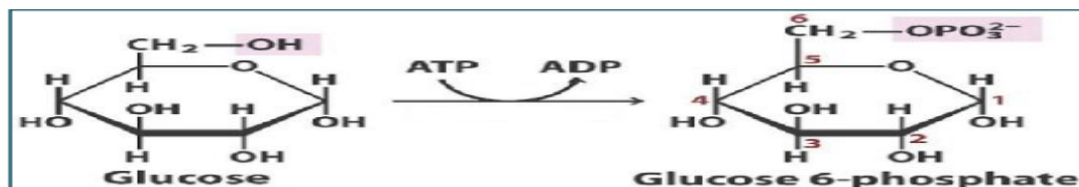
La glycogène synthase qui assure la formation de la liaison α (1-4) est une enzyme d'élongation et ne peut initier de **novo la synthèse du glycogène** à partir du glucose.

Il faut **une amorce** ou **primer** qui peut être obtenue de différentes façons :

- Utilisation d'un fragment de glycogène sous forme de **dextrine**;
- En l'absence de ce fragment, intervention d'une protéine spécifique : **la glycogénine**. La glycogénine est une **glycosyl transférase** qui possède une chaîne latérale de **tyrosine** qui sert d'accepteur, grâce à sa fonction hydroxyle (OH), au premier résidu glucosyle provenant de l'UDP- **glucose**, permettant de polymériser quelques molécules de glucose afin de former un oligomère d'au moins quatre résidus de glucose unies par des liaisons α (1-4).

1.2. Formation de chaînes de glucose unies par des liaisons α (1-4)

Le glucose est tout d'abord phosphorylé pour donner le glucose-6-phosphate qui sera isomérisé en glucose-1-phosphate, lui-même activé par de l'UTP (uridine triphosphate) entraînant la formation d'UDP-glucose ; ces deux premières étapes consomment **2 ATP**.



L'UDP glucose est une forme activée du glucose, qui constitue un donneur de glucose dans la réaction de polymérisation du glycogène. Sa synthèse est assurée par l'**UDP-glucose pyrophosphorylase** qui transfère le radical glucosyle sur l'UDP avec libération de pyrophosphate **PPi**. L'hydrolyse de ce dernier par une pyrophosphatase favorise la réaction.

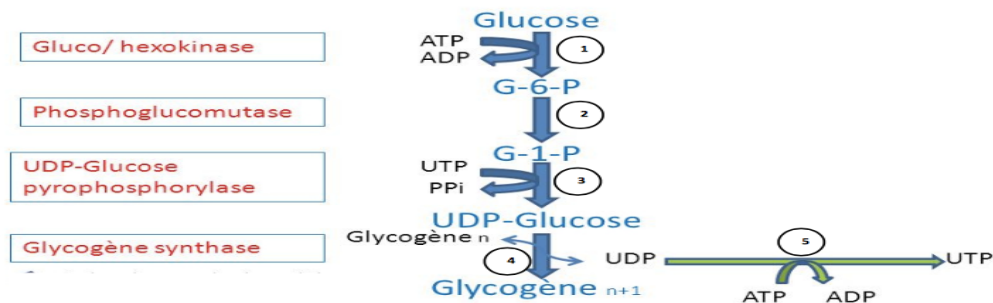


Figure 8. Voies de la glycogénogénèse

1 : Phosphorylation du glucose en G6P. 2 : Isomérisation du G6P en G1P. 3 : Formation d'UDP Glucose. 4 : Allongement de la chaîne de glycogène d'une unité glucose. 5 : Régénération de L'UTP (pour un nouveau cycle).

BILAN : La synthèse consomme 2 ATP

1.3 Formation des ramifications α (1-6)

Une fois activés les UDP-glucoses se lient les uns après les autres à la chaîne en voie d'élongation (longue chaîne). Après la fixation d'un certain nombre de résidus glycosylés, la **glycosyl-4,6-transférase** (ou **enzyme branchante**) transfère un bloc de 5 à 8 unités en C6 d'un résidu d'au moins 11 unités entraînant la formation d'une ramification ; la synthèse reprend ensuite jusqu'à l'obtention du polysaccharide désiré.

Cette réaction de branchement a deux conséquences sur le glycogène :

- L'augmentation de la solubilité.
- L'augmentation du nombre de résidus terminaux permettant un recrutement (utilisation) plus rapide des unités glucidique lors d'un besoin énergétique.

2. Glycogénolyse

2.1. Tissus impliqués

La glycogénolyse est la réaction inverse de la glycogénogénèse et se réalise principalement dans le foie et dans les muscles, mais à des fins (issues) différentes :

- Le **foie** joue un rôle dans le **maintien de l'homéostasie**, et ceci grâce à différentes caractéristiques :
 - La présence de transporteurs du glucose insulindépendants,
 - La présence de récepteurs au glucagon,
 - La présence de l'enzyme **glucose-6-phosphatase**. Cette dernière enzyme donne la **caractéristique au foie d'être le seul à pouvoir libérer en quantité du glucose dans le sang**.
- Les **muscles** stockent le glucose pour une **utilisation ultérieure**. En effet ils ne peuvent en aucun cas reverser du glucose dans le sang pour d'autres organes, ne possédant pas la **glucose-6-phosphatase** permettant le retour au glucose, et les transporteurs membranaires étant spécifiques du glucose ne permettent pas le passage du glucose-6-phosphate. De cette manière tout le glucose entrant dans les muscles est strictement utilisé par les muscles.

2.2. Etapes de la glycogénolyse

La glycogénolyse se réalise en trois étapes principales :

2.2.1 Phosphorolyse du glycogène

La phosphorolyse proprement dite est catalysée par la **glycogène phosphorylase**. Cette enzyme coupe la liaison $\alpha(1-4)$ à partir de l'extrémité non réductrice, et fixe sur le carbone 1 du glucose libéré, un groupement phosphate en donnant du glucose 1-P. La phosphorolyse est répétée de façon séquentielle sur le glycogène jusqu'à 4 résidus glycolysés sur chaque chaîne avant la liaison $\alpha(1-6)$. La structure résiduelle est appelée **dextrine limite**, résistant à l'action plus poussée de la phosphorylase.

2.2.2 Glycosyl-4,4-transférase

La **glycosyl-4,4-transférase** intervient sur la dextrine limite en enlevant sur chaque chaîne de la dextrine limite un oligosyle formé de 3 résidus glucose pour aller allonger une autre chaîne de la dextrine limite permettant ainsi la reprise de la phosphorolyse sur cette chaîne. Après l'action de cette enzyme il demeure à la place de la chaîne latérale **un glucose** lié par la liaison $\alpha(1-6)$.

2.2.3 $\alpha(1-6)$ Glucosidase (enzyme débranchante)

Enfin une **α -glucosidase** hydrolyse les résidus glucose reliés par la liaison $\alpha(1-6)$ et libère les glucose. Après l'action de ces trois enzymes le glycogène libère essentiellement du glucose 1-P (par phosphorolyse) et une faible quantité de glucose (hydrolyse). Le glucose 1-P est isomérisé en glucose-6- par la **phosphoglucomutase**. Le glucose 6-P

peut entrer dans la glycolyse dans le foie et dans le muscle. La glycogénolyse permet donc la formation de glucose-6-phosphate **sans consommation d'ATP**.

Mais l'objectif de la dégradation du glycogène hépatique est avant tout le maintien de la glycémie. Pour ce faire seul le foie, après dégradation du glycogène, dispose de la **glucose 6-phosphatase**, permettant l'hydrolyse du glucose 6-P en glucose et l'excrétion de ce dernier dans le sang. Les deux réactions catalysées sont les suivantes :

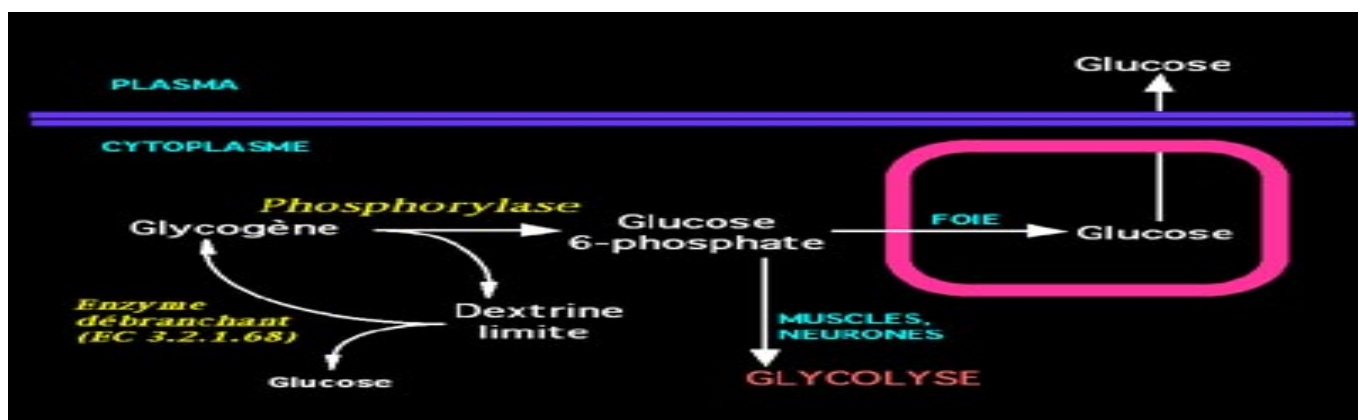
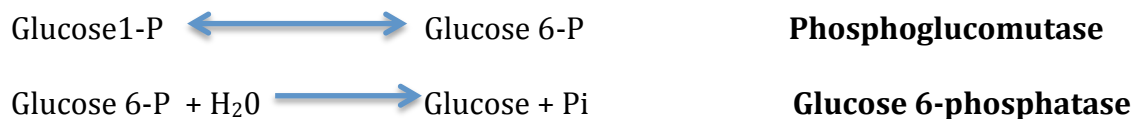


Figure 9. Voies de la glycogénolyse

3. Régulation des voies du métabolisme du glycogène

La glycogénolyse et la glycogénogenèse sont des mécanismes inverses (opposés) et alternatifs (en alternance) qui sont dirigés par des signaux régulateurs importants qui lorsqu'ils activent l'un, inhibent l'autre. La glycogénolyse et la glycogénogenèse ne peuvent donc pas avoir lieu en même temps.

3.1 Régulation de la glycogénogenèse

La régulation de la synthèse du glycogène est assurée par la possibilité pour la **glycogène synthase** d'exister sous deux formes : forme active (déphosphorylée) et forme inactive (phosphorylée). L'interconversion entre les deux formes est sous le contrôle d'une **protéine phosphatase insulino-dépendante** et de la **protéine kinase A** (AMPc dépendante). L'activation de la glycogène synthase est le résultat d'une série de réactions en cascade provoquées par l'insuline.

La **phosphorylation** de la **glycogène synthase** est catalysée par la **protéine kinase A** dont l'activité est sous contrôle hormonal :

- Le **glucagon**: freine la glycogénogenèse en période de jeûne.
- L'**adrénaline**: freine la glycogénogenèse en période d'activité musculaire.

La **déphosphorylation** de la **glycogène synthase** est catalysée par la **protéine phosphatase** qui est stimulée par l'**insuline** qui accélère la synthèse .

Régulation de la glycogénogenèse

- Au niveau de la GS
- Double: allostérique et covalente

Régulation covalente:



Figure 10. Régulation de la glycogénogenèse

3.2 Régulation de la glycogénolyse

La régulation de la dégradation du glycogène est assurée par la **glycogène phosphorylase**, il en existe deux types : l'une musculaire et l'autre hépatique. Chacune existe sous deux formes ; forme a (**phosphorylée et active**) et forme b (**non phosphorylée et inactive**). Les deux formes, que ce soit dans le muscle ou dans le foie, s'inter convertissent l'une dans l'autre grâce à l'action de trois enzymes : la **phosphorylase kinase** (passage de la forme inactive à la forme active par phosphorylation), la **protéine kinase A** par l'intermédiaire de l'adrénaline et le glucagon, et la **phosphorylase phosphatase** via l'insuline.

Sous l'action du glucagon au niveau du foie et de l'adrénaline au niveau des muscles, il se produit une cascade de réactions conduisant à la **phosphorylation** et l'activation de la **glycogène phosphorylase** entraînant la dégradation du glycogène en glucose.

En période de jeûne, le glucagon (ou en période d'effort, l'adrénaline) active l'adénylate cyclase membranaire. Cette dernière permet de produire de l'AMPC à partir de l'ATP qui assure la régulation de la **protéine kinase A (PKA)** : la fixation de l'AMPC sur ses 2 sous unités régulatrices libère les 2 sous-unités catalytiques permettant l'activation de la **PKA**. Cette dernière active à son tour la **phosphorylase b kinase** en la phosphorylant.

Elle sera à l'initiative de la dégradation du glycogène car elle régule la GP par phosphorylation.

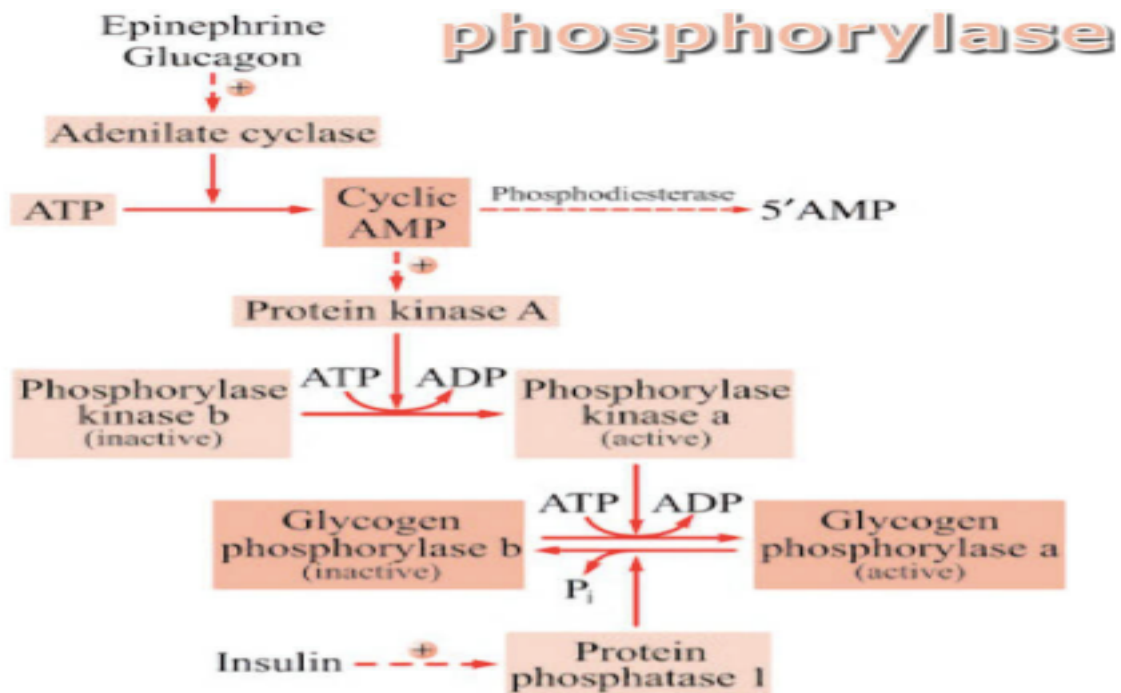


Figure 11. Régulation de la glycogénolyse

3.3 Régulation réciproque de la synthèse et de la dégradation du glycogène

Lorsque la **protéine kinase A** est activée elle phosphoryle la **glycogène phosphorylase kinase** et initie la séquence de réactions conduisant à la **dégradation du glycogène**. En même temps, elle **phosphoryle la glycogène synthase** qui devient inactive, ce qui occasionne l'**arrêt de la synthèse du glycogène**.

En revanche, lorsque la **protéine phosphatase insulino-dépendante** est **activée** elle **déphosphoryle**, d'une part, la **glycogène synthase phosphorylée** en lui restituant son activité et, d'autre part, la **glycogène phosphorylase kinase** et la **glycogène phosphorylase**. La déphosphorylation de ces deux dernières enzymes inhibe la dégradation du glycogène.

Ainsi lorsque la synthèse du glycogène est initiée, sa dégradation est arrêtée. Nous voyons comment par l'intermédiaire de deux enzymes, la **protéine kinase A** et la **protéine phosphatase insulino-dépendante** s'exerce la régulation réciproque de la dégradation et de la synthèse du glycogène.

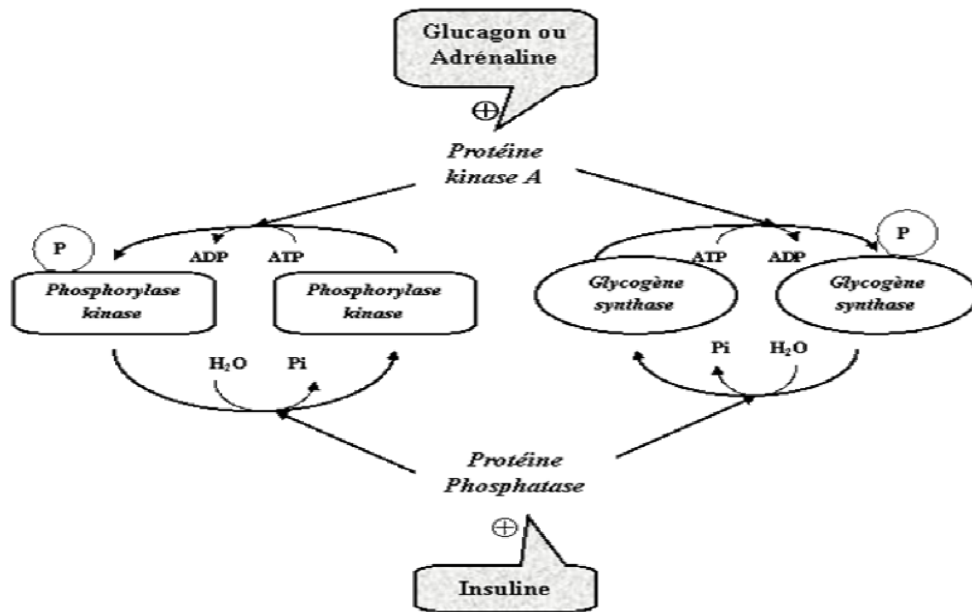


Figure 12. Mécanisme de la régulation de la dégradation et de la synthèse du glycogène.

4. Pathologies liées au métabolisme du glycogène

Les glycogénoses regroupent plusieurs affections dues à un déficit d'une ou plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse ou la dégradation du glycogène. Celui-ci s'accumule alors dans divers tissus de l'organisme (système nerveux central, muscles, foie), ce qui provoque des manifestations épileptiformes et une faiblesse musculaire.

4.1 Déficience en glucose 6-P du foie : Maladie de VON GIERKE

Dans cette maladie la structure du glycogène est normale. La maladie affecte le foie, les reins et l'intestin. Le glucose 6-P, issu de la dégradation du glycogène, n'est plus hydrolysé en glucose, réaction fondamentale, indispensable au maintien de la glycémie. Les principaux symptômes rencontrés sont : Hypoglycémie sévère.

4.2 Déficience en $\alpha(1-6)$ Glucosidase : Maladie de Cori-Formbes

En l'absence de cette enzyme débranchante, le glycogène s'accumule a de nombreux points de branchements sous la forme de chaines périphériques courtes (dextrine limite).

On note chez les patients atteints de cette maladie, un retard de croissance, un gros foie, et une hypoglycémie.

Chapitre 1 : Les glucides

La néoglucogenèse

La néoglucogenèse est l'inverse de la glycolyse, en effet elle permet la production de glucides et ceci à partir de précurseurs non glucidiques. Elle est réalisée au niveau du cytosol, majoritairement au niveau du foie mais également au niveau du rein (principalement à partir d'acides aminés).

La néoglucogenèse est activée lors d'une période de **jeûne prolongé**, lorsque les nutriments apportés par la nutrition ainsi que les stocks de glycogène ne permettent plus de satisfaire les besoins énergétiques de l'organisme, et lors **d'activité physique intense**. On observe dans cette situation un manque d'ATP ainsi qu'un excès d'AMP.

Elle a lieu à 90% dans le **foie**, 10% dans le **rein** et accessoirement dans l'épithélium de l'**intestin**. Les réactions ont lieu dans la **mitochondrie**, le **cytoplasme** et le **réticulum endoplasmique**.

1. Les précurseurs (matières premières)

Les précurseurs non glucidiques sont de différents types :

- le **lactate** formé au niveau des muscles et transformé en pyruvate par l'action de la lactate-déshydrogénase.
- les **acides-aminés glucoformateurs** provenant de l'alimentation et de la dégradation des protéines des muscles squelettiques. Parmi eux on compte l'**Alanine** (pour 40 à 60%), la Sérine, la Cystéine, la Thréonine, la Glycine, la Tyrosine, la Phénylalanine et l'Isoleucine.
- le **glycérol** provenant de la dégradation des triglycérides au niveau des cellules adipeuses.

Ces précurseurs sont tout d'abord convertis (transformés) en des intermédiaires de la glycolyse : le **pyruvate** pour le lactate et les acides aminés ; le **dihydroxyacétone** pour le glycérol.

2. Mécanisme d'action et enzymes clés

La néoglucogenèse n'est en fait pas exactement l'inverse de la glycolyse dans le sens où certaines réactions de la glycolyse sont irréversibles. Afin que la néoglucogenèse fonctionne des alternatives ont dû être trouvées. Sur les dix réactions enzymatiques,

sept sont des réactions réverses de la glycolyse. Cependant, les trois réactions irréversibles de la glycolyse doivent être remplacées dans la néoglucogenèse afin que la synthèse du glucose soit thermodynamiquement favorable.

Afin que la néoglucogenèse fonctionne des alternatives ont dues être trouvées. Dans ce sens il a été mis en place trois mécanismes nécessitant trois enzymes caractéristiques :

- Le passage de l'énolpyruvate au phosphoénolpyruvate (réaction 9 de la glycolyse) catalysé par la **phosphoénolpyruvate-carboxykinase** se fait **indirectement**. En effet cette réaction est contournée à partir du **malate** qui a la possibilité de sortir de la mitochondrie par la navette malate-**aspartate** et d'être retransformé en oxaloacétate au niveau du cytosol. L'**oxaloacétate** sera lui-même transformé en **phosphoénolpyruvate** par la **phosphoénolpyruvate-carboxykinase**.
- Le passage du fructose-1,6-biphosphate au fructose-6-phosphate catalysé par la **fructose-1,6-biphosphatase** se fait **directement**.
- Le passage du glucose-6-phosphate au glucose catalysé par la glucose-6-phosphatase se fait directement. Il est important de noter que cette enzyme est uniquement présente au niveau du foie, qui sera donc le seul organe à pouvoir libérer du glucose dans le sang.

3. Etapes de la néoglucogenèse

3.1 formation du PEP à partir du pyruvate

Le début de la néoglucogenèse est marqué par la conversion du pyruvate en phosphoénolpyruvate (PEP) par l'intermédiaire de l'oxaloacétate. La réaction se déroule en deux étapes : mitochondriale et cytosolique.

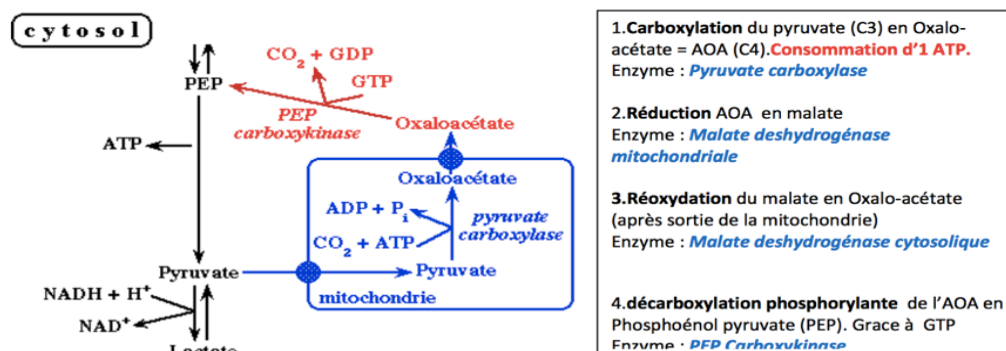


Figure 13. Formation du PEP à partir du pyruvate

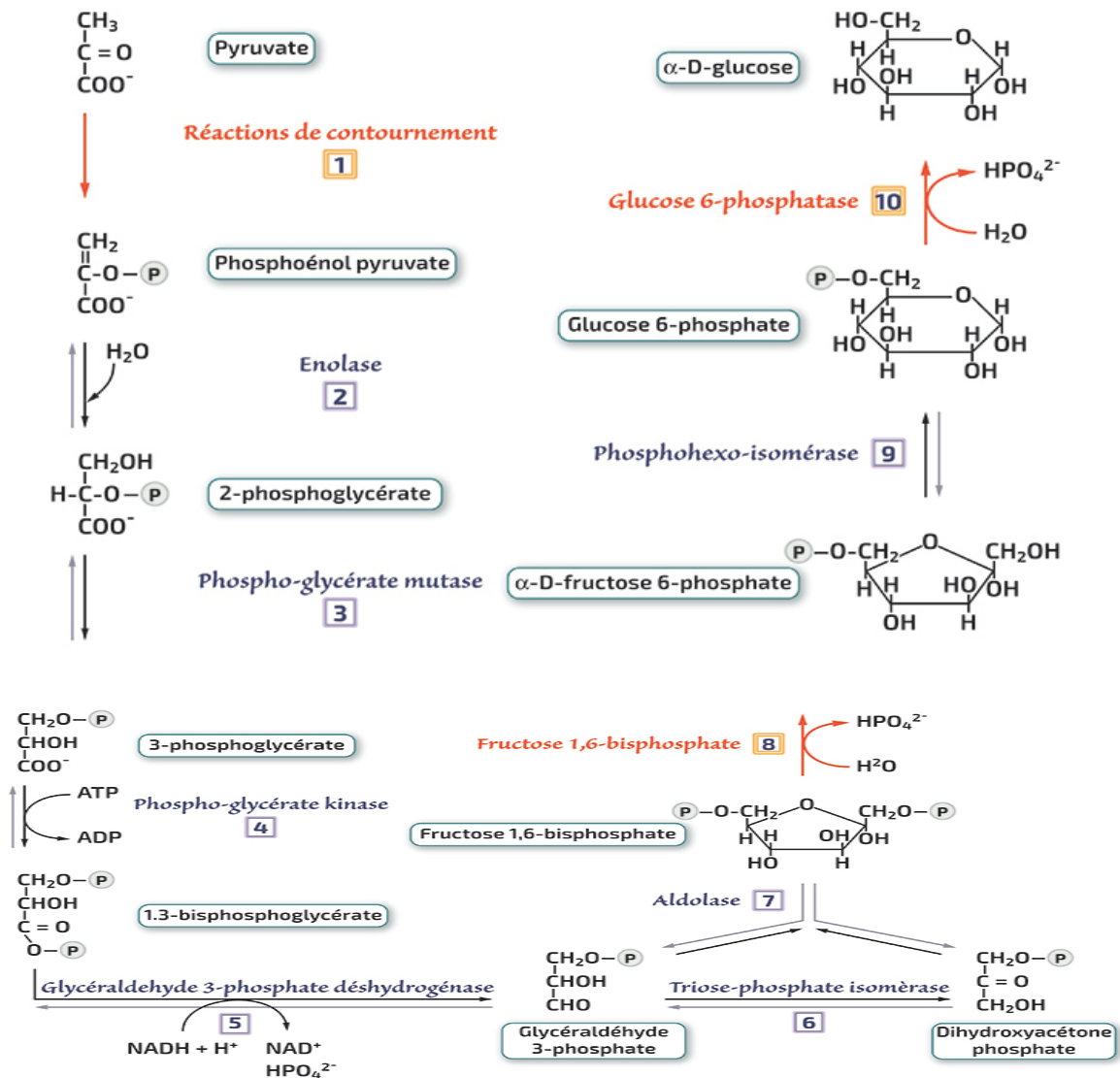


Figure 14. Réactions enzymatiques de la néoglucogénèse

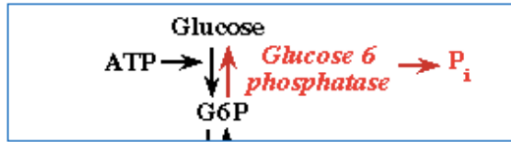
3.2 Formation de fructose 6-P à partir de fructose 1,6-biphosphate

2. DE FRUCTOSE 1,6 BP à FRUCTOSE 6 P : Seule l'enzyme change (comme indiqué ci-dessous)

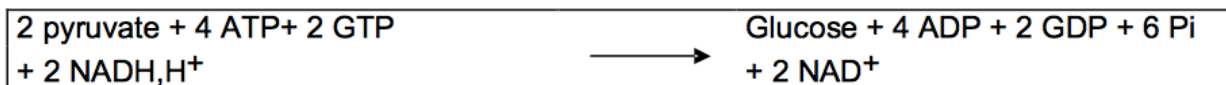


3.3 Formation de glucose à partir de G6P

3. DE GLUCOSE-6-P à GLUCOSE : même chose , seule le nom de l'enzyme change



Le bilan de la formation du glucose à partir de 2 pyruvates est le suivant :



4. Néoglucogenèse à partir d'autres précurseurs

4.1 A partir du lactate d'origine musculaire

En période d'activité musculaire intense (anaérobiose), l'oxygène diminue et le cycle de Krebs est ralenti, les muscles ont pour seule source d'énergie la glycolyse et donc formation de pyruvate qui est transformé en lactate (par la lactate déshydrogénase) pour régénérer le NAD⁺. Le lactate produit quitte les muscles et gagne le foie où il est transformé en pyruvate. Le pyruvate est transformé dans l'hépatocyte en glucose par la néoglucogenèse. Le glucose peut alors être remis à la disposition du muscle : c'est le cycle de Cori.

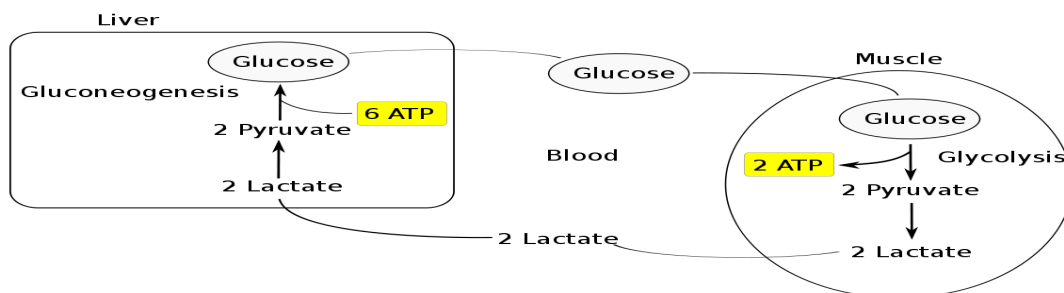
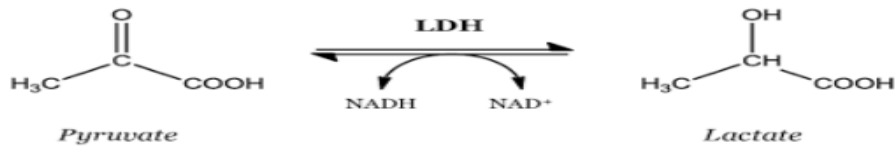


Figure 15. Cycle de Cori

4.2 A partir du pyruvate et du lactate d'origine globulaire

La glycolyse anaérobie est la seule source d'énergie pour les globules rouges (dépourvus de mitochondries). Les globules rouges produisent du pyruvate et du lactate grâce à la lactate déshydrogénase ce qui permet de régénérer du NAD⁺ pour la glycolyse.



Les globules rouges produisent du pyruvate et du lactate qui seront repris par la néoglucogenèse hépatique.

4.3 A partir d'alanine d'origine musculaire

Le catabolisme des acides aminés musculaires est quantitativement peu important dans des conditions physiologiques et nutritionnelles normales. Il devient important dans certaines circonstances nutritionnelles (ex: jeûne prolongé) ou pathologiques (diabète sucré non équilibré). L'acide aminé alanine quitte le muscle à destination du foie où il donne du pyruvate par une réaction dite transamination catalysée par ALAT (alanine amino-transférase). Le pyruvate est transformé dans l'hépatocyte en glucose par la néoglucogenèse ; et le glucose peut alors être remis à la disposition du muscle. Ce cycle glucose-alanine porte le nom de cycle de FELIG.

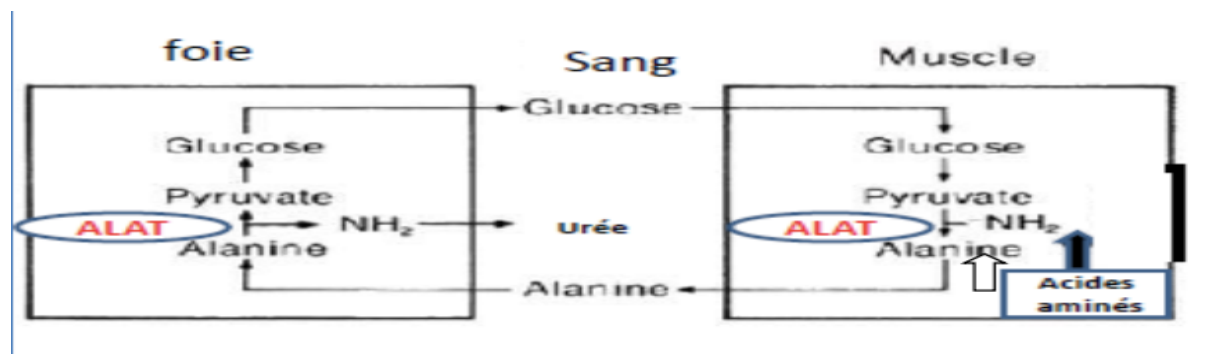


Figure 16. Cycle de Felig

4.4 A partir du glycérol

Elle se produit essentiellement dans le foie à partir du glycérol provenant par exemple de l'hydrolyse complète des triglycérides. Elle utilise la voie suivante :

- **glycérol + ATP → glycérol-phosphate + ADP (glycérol-phosphate kinase)**
- **glycérol-phosphate + NAD⁺ → dihydroxyacétone-phosphate + NADH, H⁺ (glycérol-phosphate déshydrogénase)**
- **dihydroxyacétone-phosphate → glyceraldéhyde-3-phosphate**

À partir de là, la voie rejoint celle de la néoglucogenèse à partir du pyruvate, c'est-à-dire :

- glycéraldéhyde-3-phosphate + dihydroxyacétone-phosphate → fructose-1,6-bisphosphate
- fructose-1,6-bisphosphate + H₂O → fructose-6-phosphate + P_i
- fructose-6-phosphate → glucose-6-phosphate
- glucose-6-phosphate + H₂O → glucose + P_i

Le bilan de la formation du glucose à partir du glycérol est le suivant :

Consommation	Production
• 2 glycérol • 2 ATP • 2 NAD⁺ • 2 H₂O	• 1 glucose • 2 ADP • 2 (NADH, H⁺) • 2 P_i

4.5 A partir des acides aminés glucoformateurs

Le squelette carboné des acides aminés issus du catabolisme des protéines est transformé en pyruvate ou en l'un des intermédiaires du cycle de Krebs (α cétooglutarate, succinyl-coA, oxaloacétate), ou entre dans le cycle de Krebs pour sortir au niveau du malate pour rejoindre la voie de la néoglucogenèse.

5. Régulation de la néoglucogenèse

5.1 Régulation allostérique

Elle s'effectue à deux niveaux :

➤ Phosphofructokinase 1/ Fructose 1,6- bisphosphatase (PFK1/FBP1)

<u>PFK-1</u>	<u>FBP</u>
- Inhibée par le citrate et l'ATP - Activée par le F2,6-BP, AMP	- activée par le citrate et l'ATP. - Inhibée par le F2,6-BP, AMP

➤ Pyruvate déshydrogénase / Pyruvate carboxylase (PDH/PC)

<u>PDH</u>	<u>PC</u>
- Inhibée par l'Acétyl-CoA, le NADH, H⁺ et l'ATP.	- Activée par : l'Acétyl-CoA, le NADH, H⁺ et l'ATP.

5.2 Régulation hormonale

- En hypoglycémie, le glucagon et l'adrénaline sécrétés abaissent le taux de fructose 2,6 biphosphate qui active alors la fructose 1,6 biphosphatase ce qui déclenche la néoglucogenèse et inhibe la glycolyse.
- En hyperglycémie, l'insuline entraine une augmentation de la concentration de fructose 2,6 biphosphate qui active la phosphofructokinase 1 ce qui déclenche la glycolyse et inhibe la néoglucogenèse.

Tableau comparatif entre glycolyse et néoglucogenèse

Caractéristiques	Glycolyse	Néoglucogenèse
Définition	Voie de dégradation du glucose en pyruvate	Voie de synthèse du glucose à partir du pyruvate
Localisation	Cytoplasme Tous tissus	Cytoplasme Foie et Reins
Réactions enzymatiques	10 : - 3 irréversibles - 7 réversibles-	11 - 3 irréversibles - 8 réversibles
Réactions réversibles communes	- Glucose-6 $\longleftrightarrow$ fructose 6- - Fructose-1,6-bis $\longleftrightarrow$ Glycéraldéhyde 3- - Glycéral.-3- $\longleftrightarrow$.Dihydroxyacétone 3- - Glycérald. 3- + NAD⁺ + Pi $\longleftrightarrow$ PGP + NADH,H⁺ - PGP + ADP $\longleftrightarrow$ Glycérate-3- + ATP - Glycérate-3- $\longleftrightarrow$ Glycérate 2- - Glycérate 2- $\longleftrightarrow$ PEP + H₂O <i>Phosphoglucose isomérase</i> <i>Aldolase 1</i> <i>Phosphotriose isomérase</i> <i>Glycérald.-3- DH</i> <i>Phosphoglycérate kinase</i> <i>Phosphoglycérate mutase</i> <i>Enolase</i>	
Réactions spécifiques	- <i>Hexokinase</i> : Gluc+ ATP $\longrightarrow$ G-6-P + ATP - <i>Phosphofuctokinase 1</i> F-6- + ATP $\longrightarrow$ F-1,6-bis + ADP - <i>Pyruvate kinase</i> PEP + ADP $\longrightarrow$ Pyruvate + ATP	- <i>Glucose 6-Phosphatase</i> : G-6- + H ₂ O $\longrightarrow$ Glucose + Pi - <i>Fructose-1,6-bisphosphatase</i> F-1,6-bis + H ₂ O $\longleftrightarrow$ F-6- + Pi - <i>PEP carboxykinase</i> Oxaloac. + GTP $\longleftrightarrow$ PEP + GDP+ CO ₂ - <i>Pyruvate carboxylase</i> : Pyr. + CO ₂ + ATP $\longrightarrow$ Oxal. + ADP + Pi
Energétique	Production de : 2 ATP et de 2 NADH,H ⁺	Consommation de 4 ATP, 2 GTP et 2 NAD(P)H,H ⁺