

# **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**

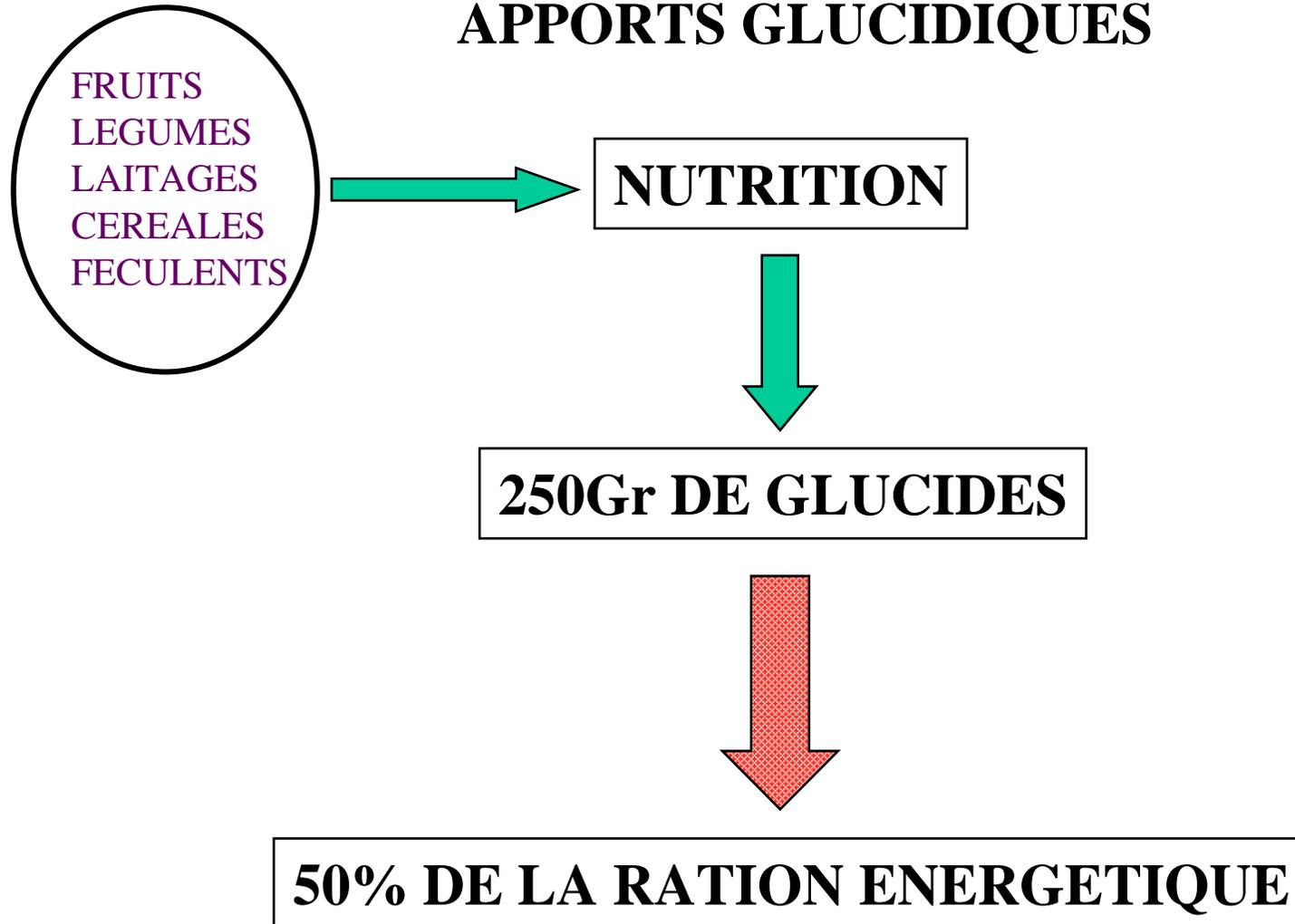
**A- NEOGLUCOGENESE**

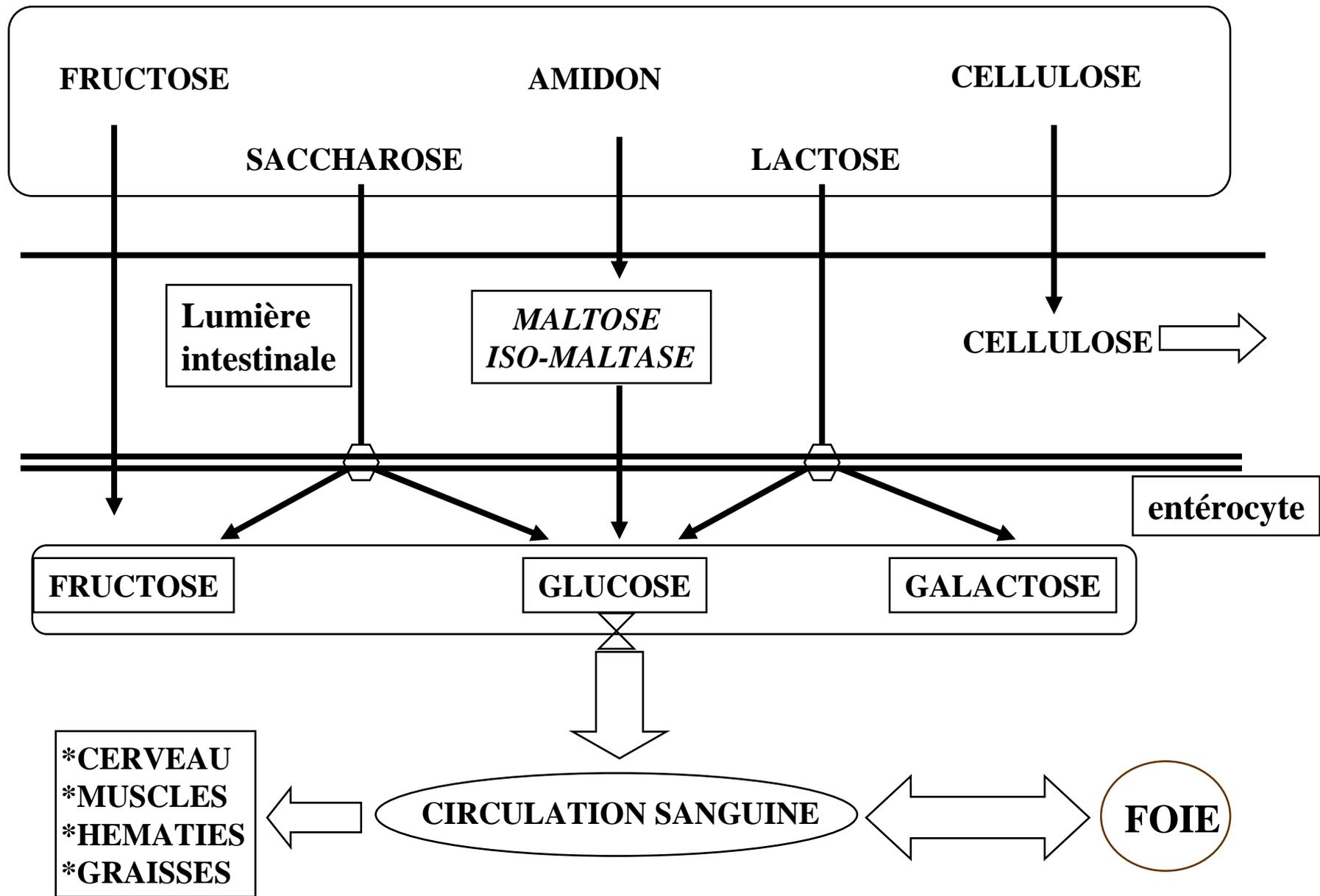
**B- CYCLE DE CORI ; CYCLE DE FELIG**

**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

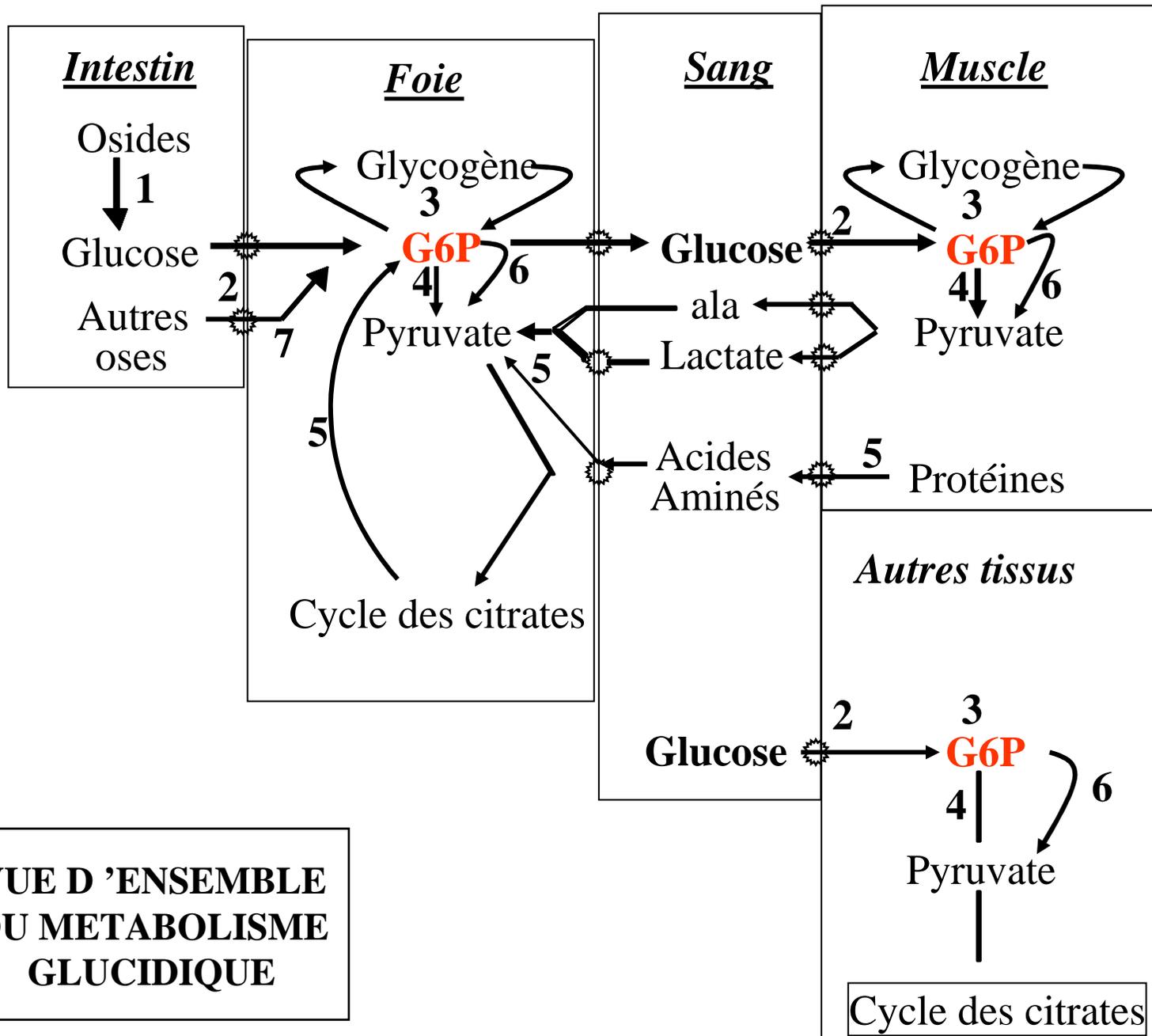
- Le métabolisme du glucose est seul capable de donner de l'énergie en l'absence d'oxygène (**fermentation**).
- Certains tissus dépendent étroitement du métabolisme anaérobie du glucose (**cerveau, hématie**)
- D'autres occasionnellement (**muscle strié** durant l'effort court et violent).

# 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**

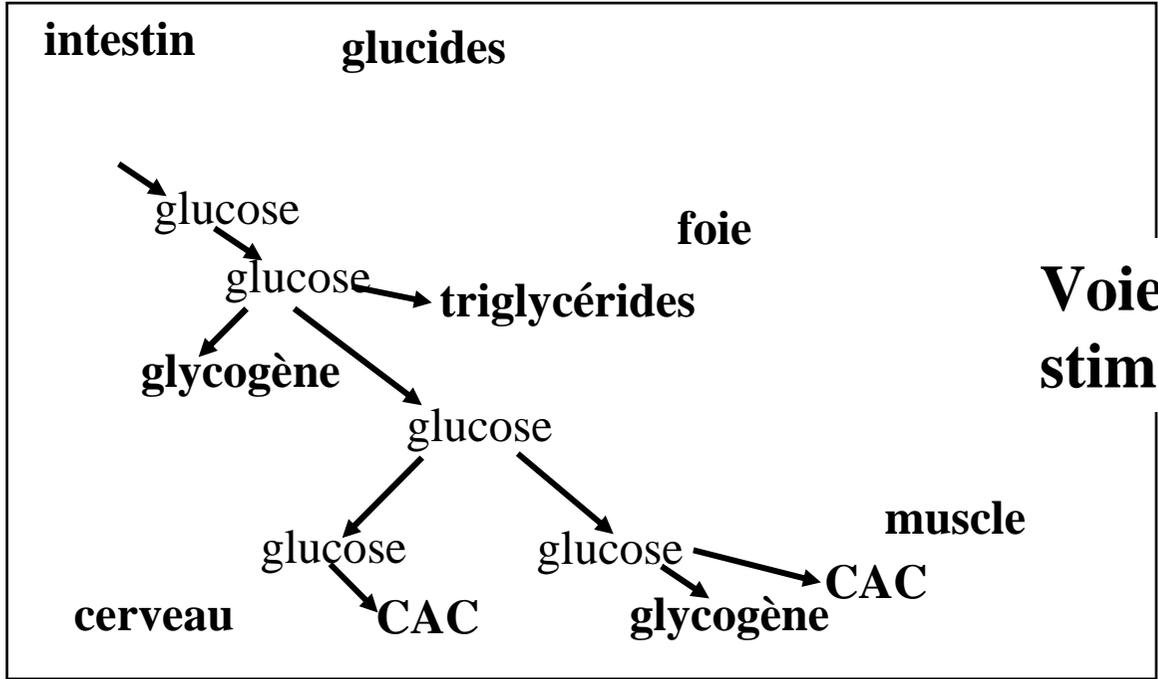
**B- CYCLE DE CORI ; CYCLE DE FELIG**

**V- REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE**

## **II- TRANSPORT DU GLUCOSE**

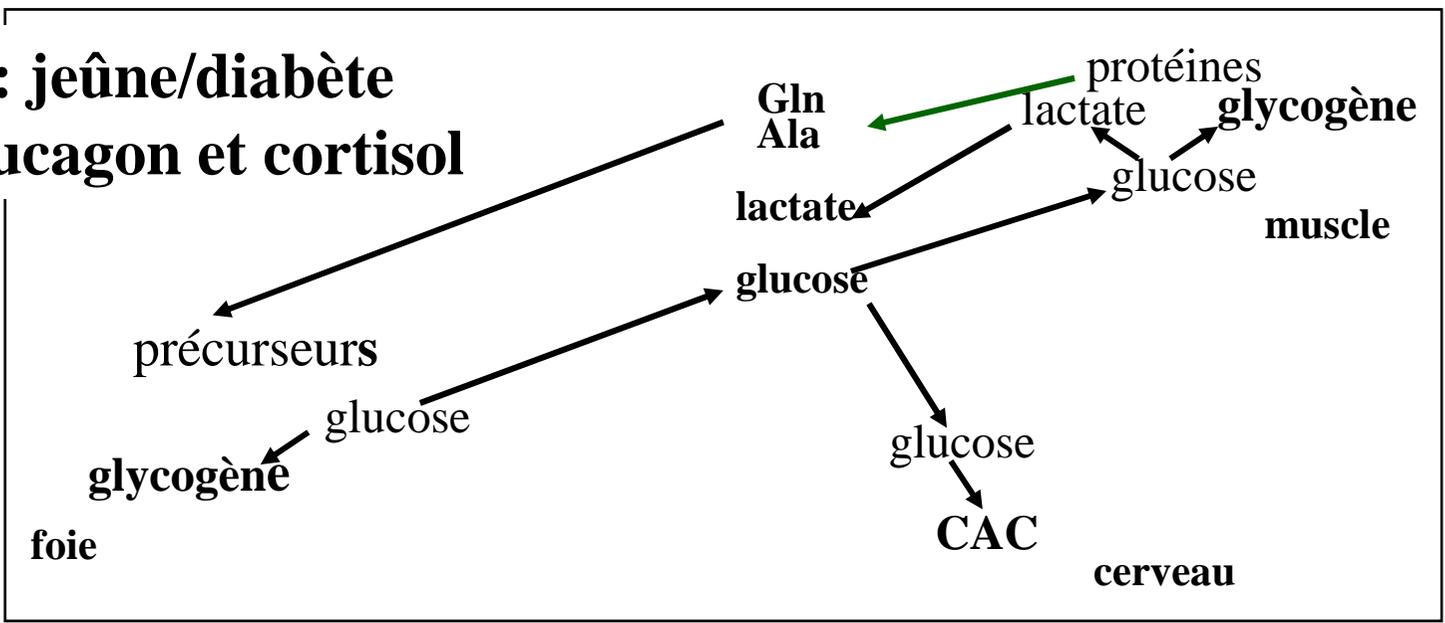
- \* Notion de flux**
- \* Glycémie**
- \* Transport membranaire**
- \* Entrée du glucose dans la cellule**
- \* Sortie du glucose de la cellule**

**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  $\text{Na}^+$
- Simple échange
- Transport activé par l'insuline

# A-Transport transmembranaire des oses

## Cotransport avec le $\text{Na}^+$

- Caractérisé par ses propriétés «enzymatiques»:
  - Spécifique pour le **galactose** et **glucose**
  - Couplé avec l'ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  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<sup>+</sup> 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

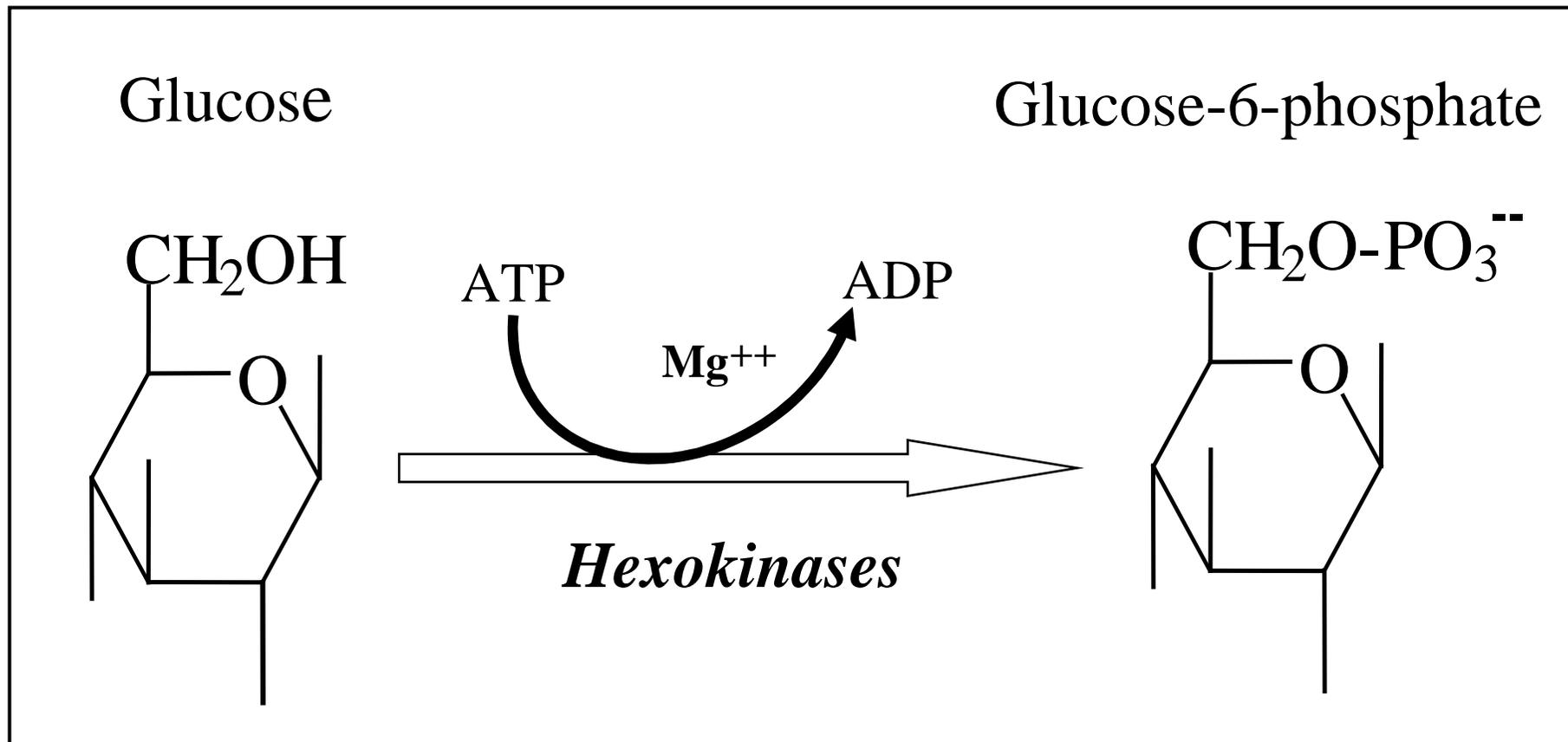
Elle est suivie de **phosphorylation** du glucose sous forme de **glucose 6 phosphate**

- 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  $\beta$  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**

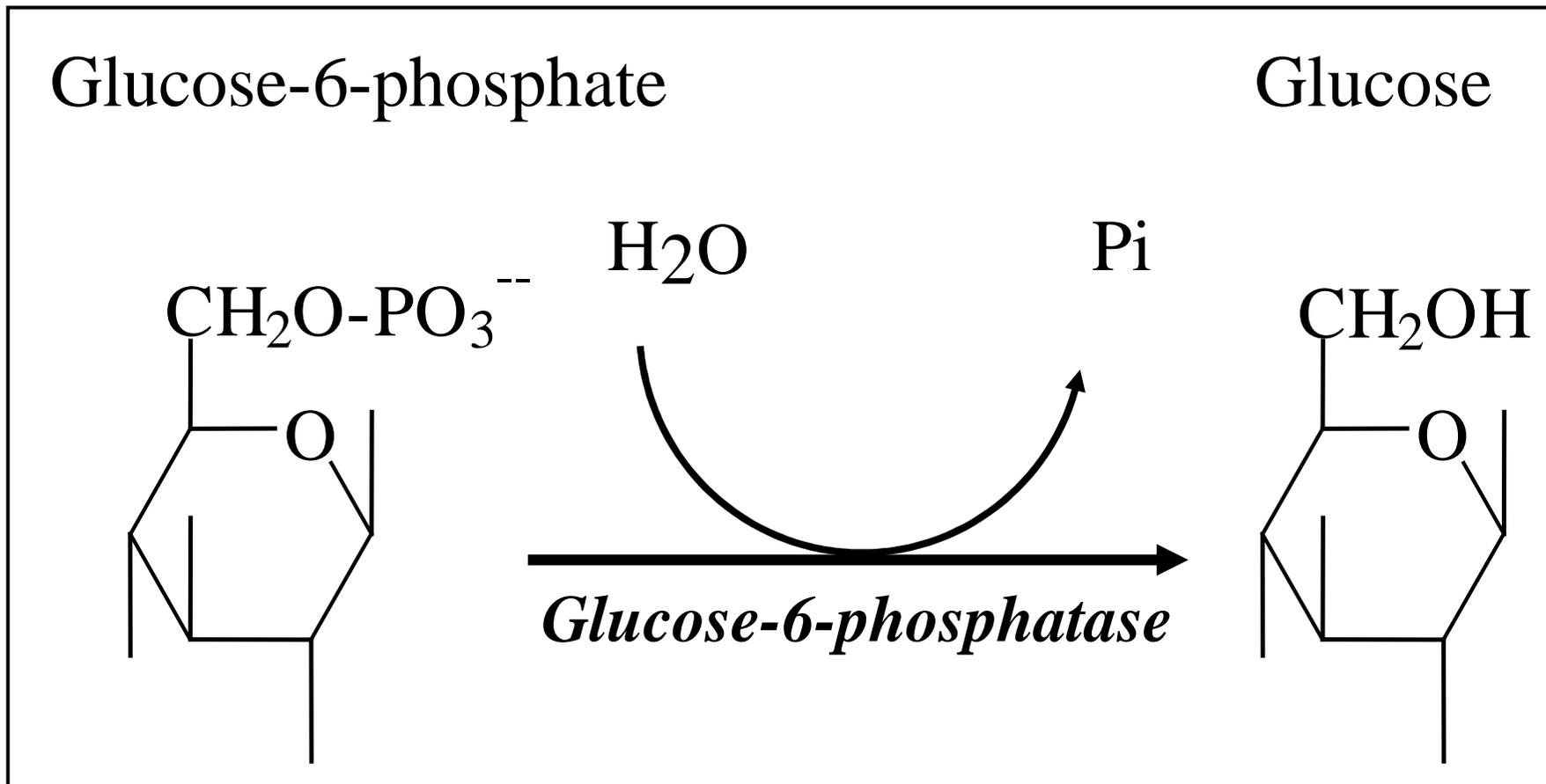
pour le maintien de la glycémie

- 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

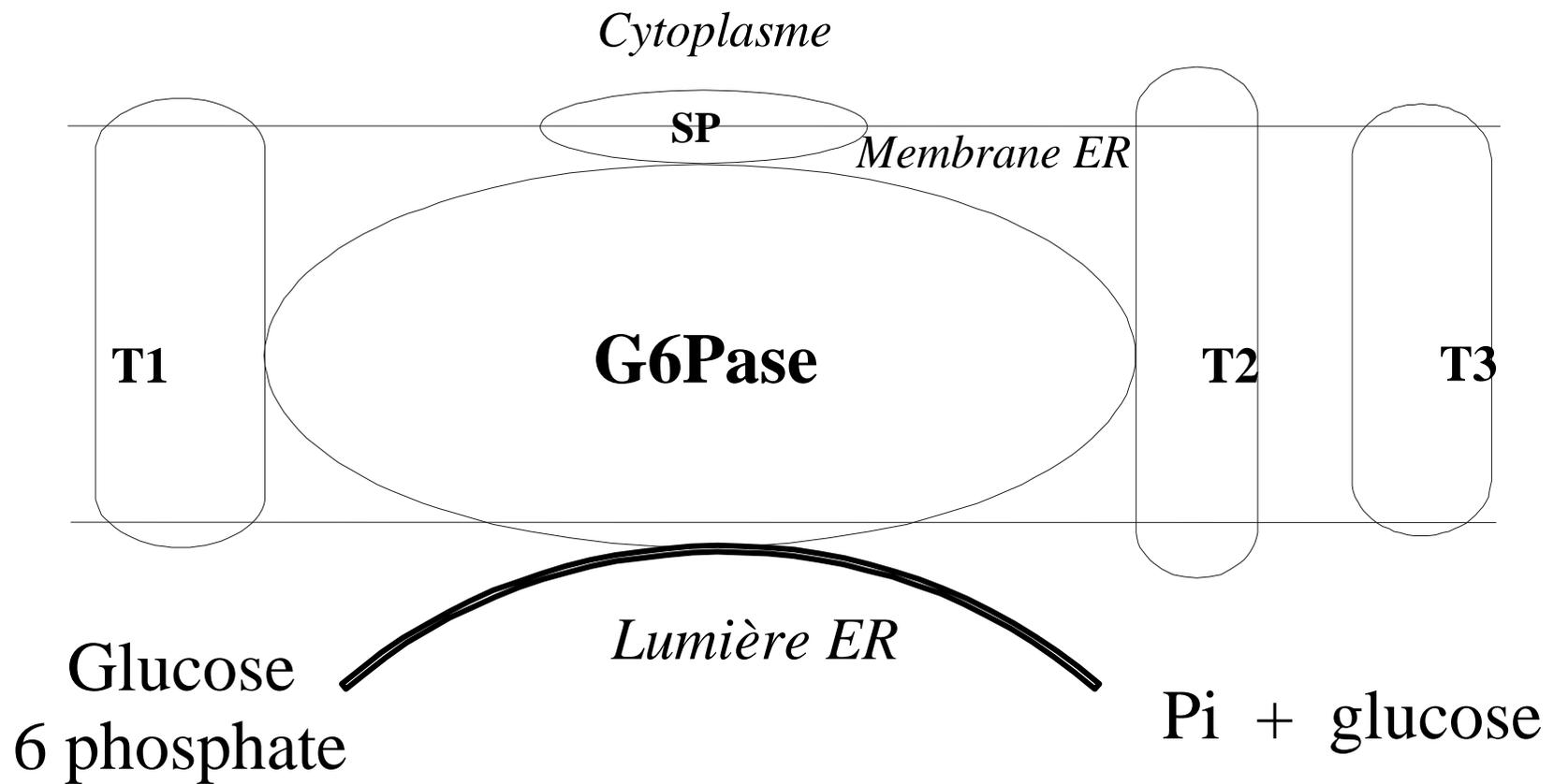


## **C- Sortie du glucose des cellules**

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**

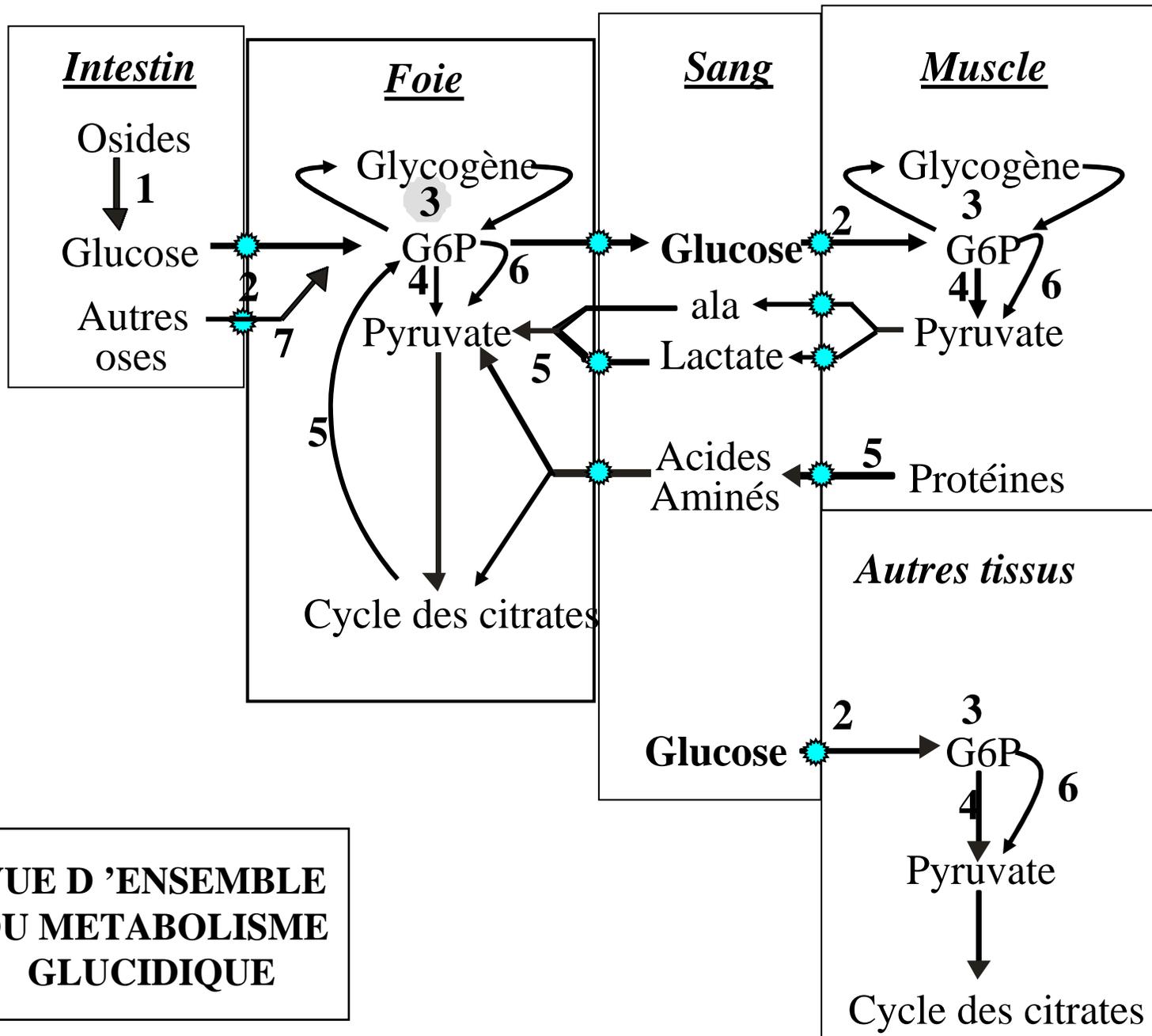
**IV- METABOLISME DU GLYCOGENE**

**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

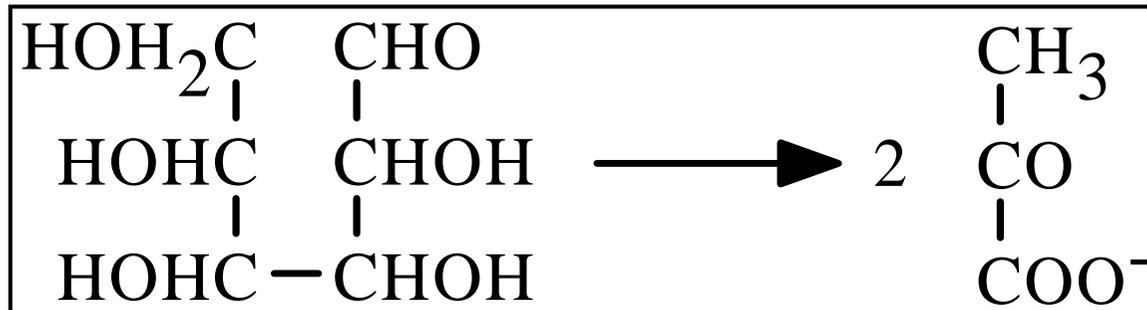
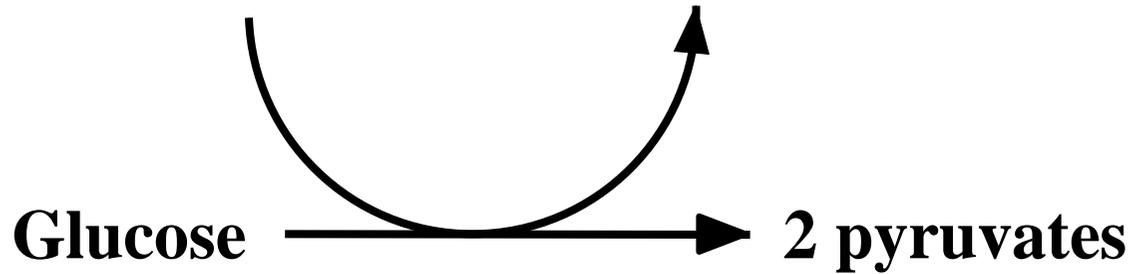
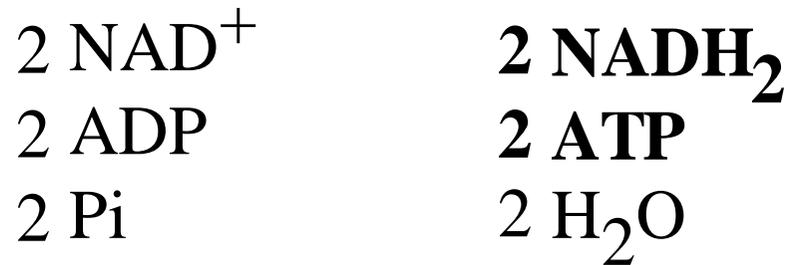
### Principales caractéristiques

- 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'**O<sub>2</sub>**.
  - **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

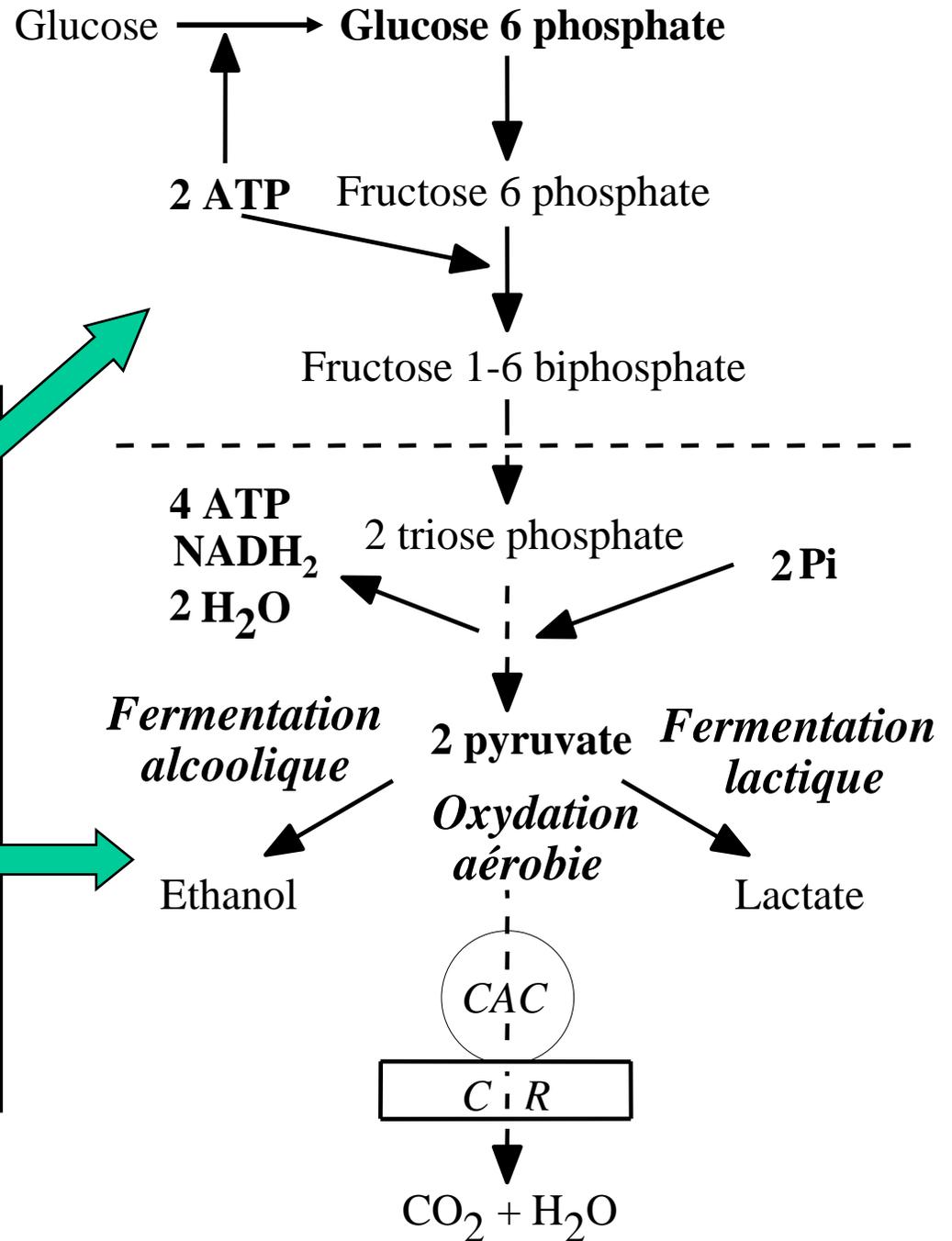


deux phases

- Préparation des hexoses à la scission aux dépens de l'ATP.

---

- Scission en trioses, et oxydation en pyruvate avec production d'ATP et de  $\text{NADH}_2$ .



# **A- GLYCOLYSE**

Vue d'ensemble

**Etapes**

Régulation

Spécificité tissulaire

# A- GLYCOLYSE

\* 9 ETAPES A PARTIR DU GLUCOSE

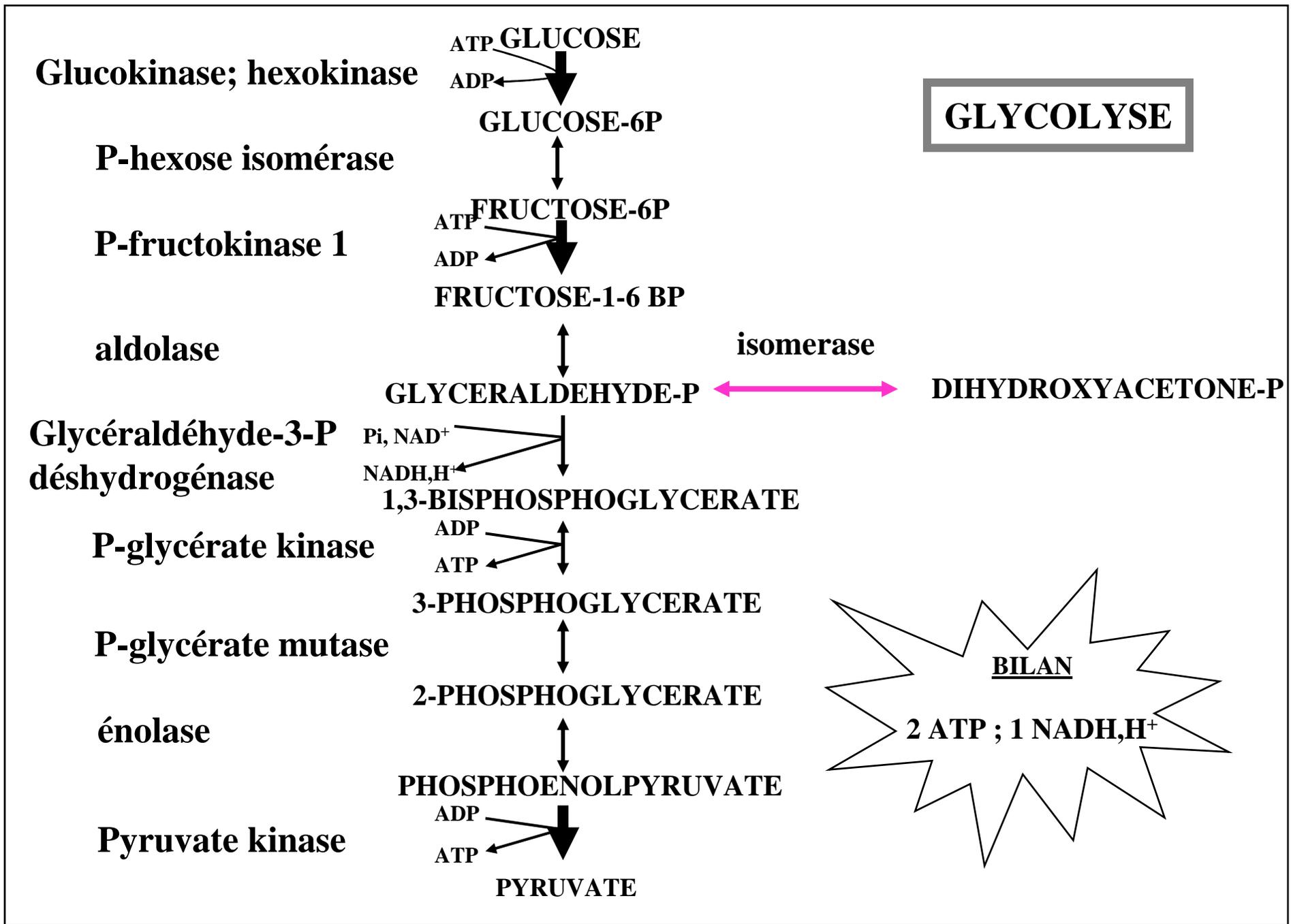
\* 3 REACTIONS IRREVERSIBLES; 6 REACTIONS A L'EQUILIBRE

\* LOCALISATION CYTOPLASMIQUE

\* EN AEROBIE: OXYDATION COMPLETE  $\longrightarrow$  CO<sub>2</sub> ET H<sub>2</sub>O  38 ATP

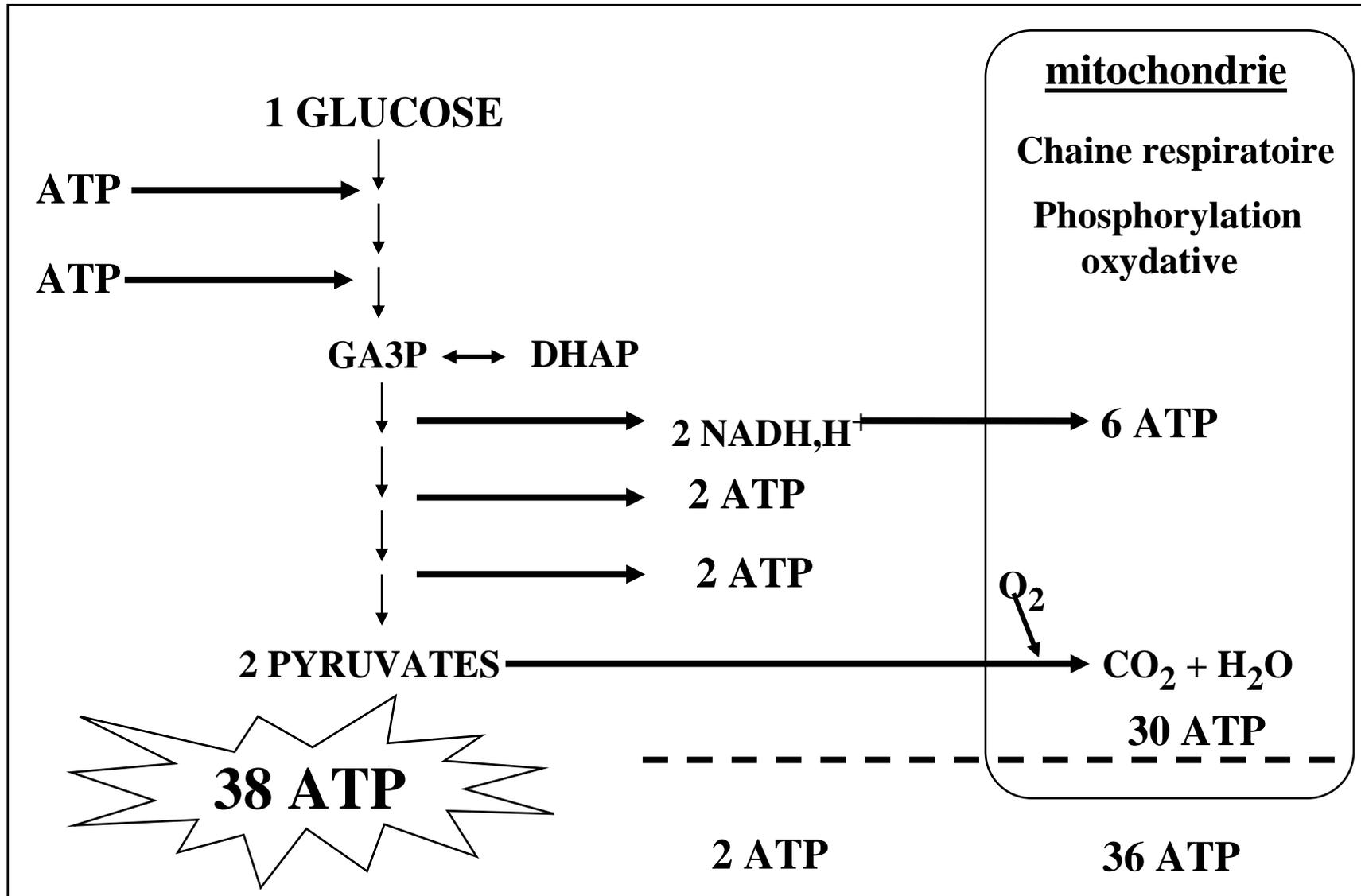
\* EN ANAEROBIE  $\longrightarrow$  2 PYRUVATE  $\longrightarrow$  2 ATP

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

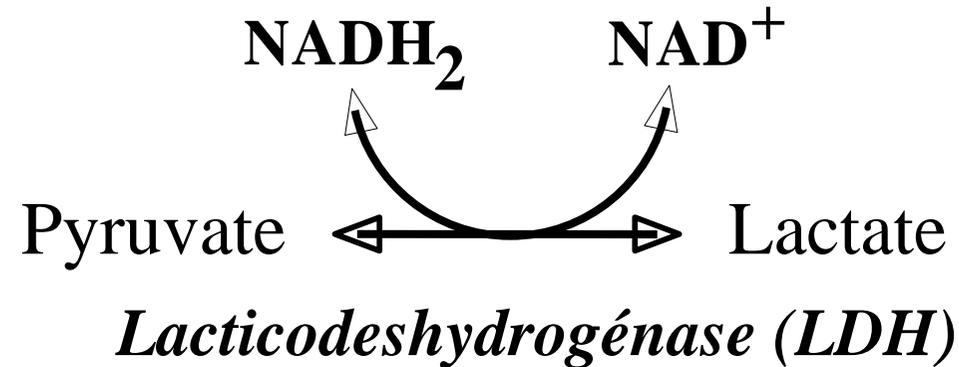


# A- GLYCOLYSE

## BILAN

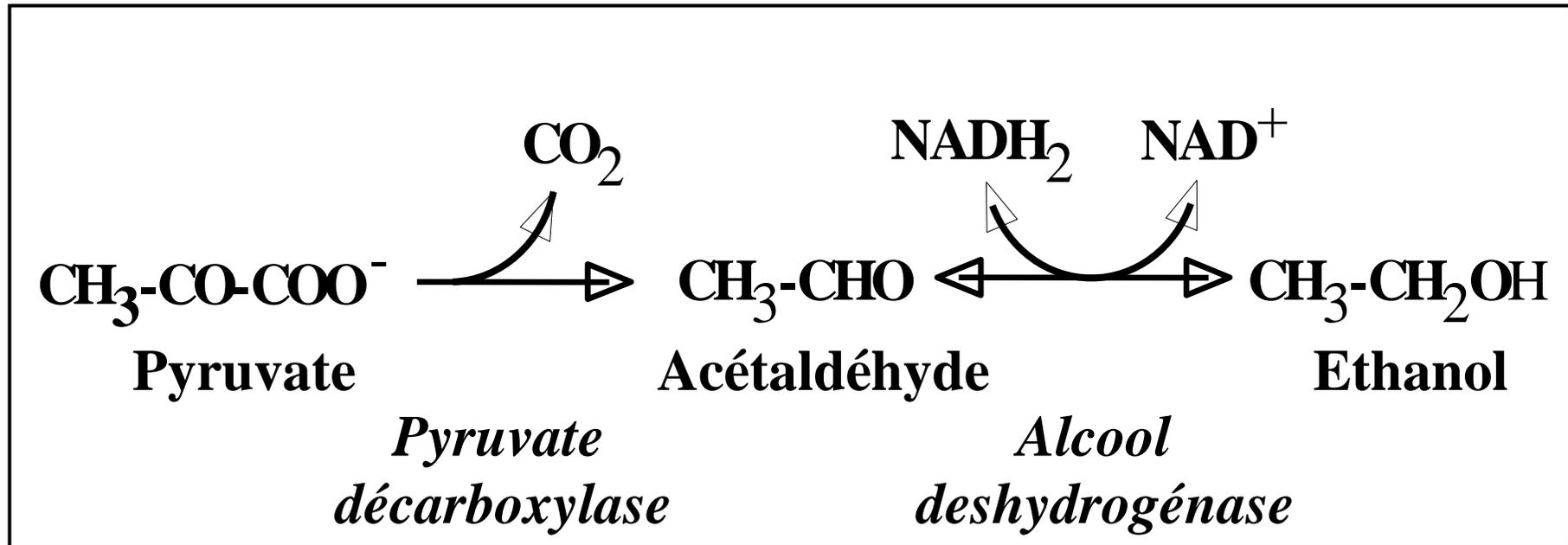


# Fermentation lactique



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

# Fermentation alcoolique



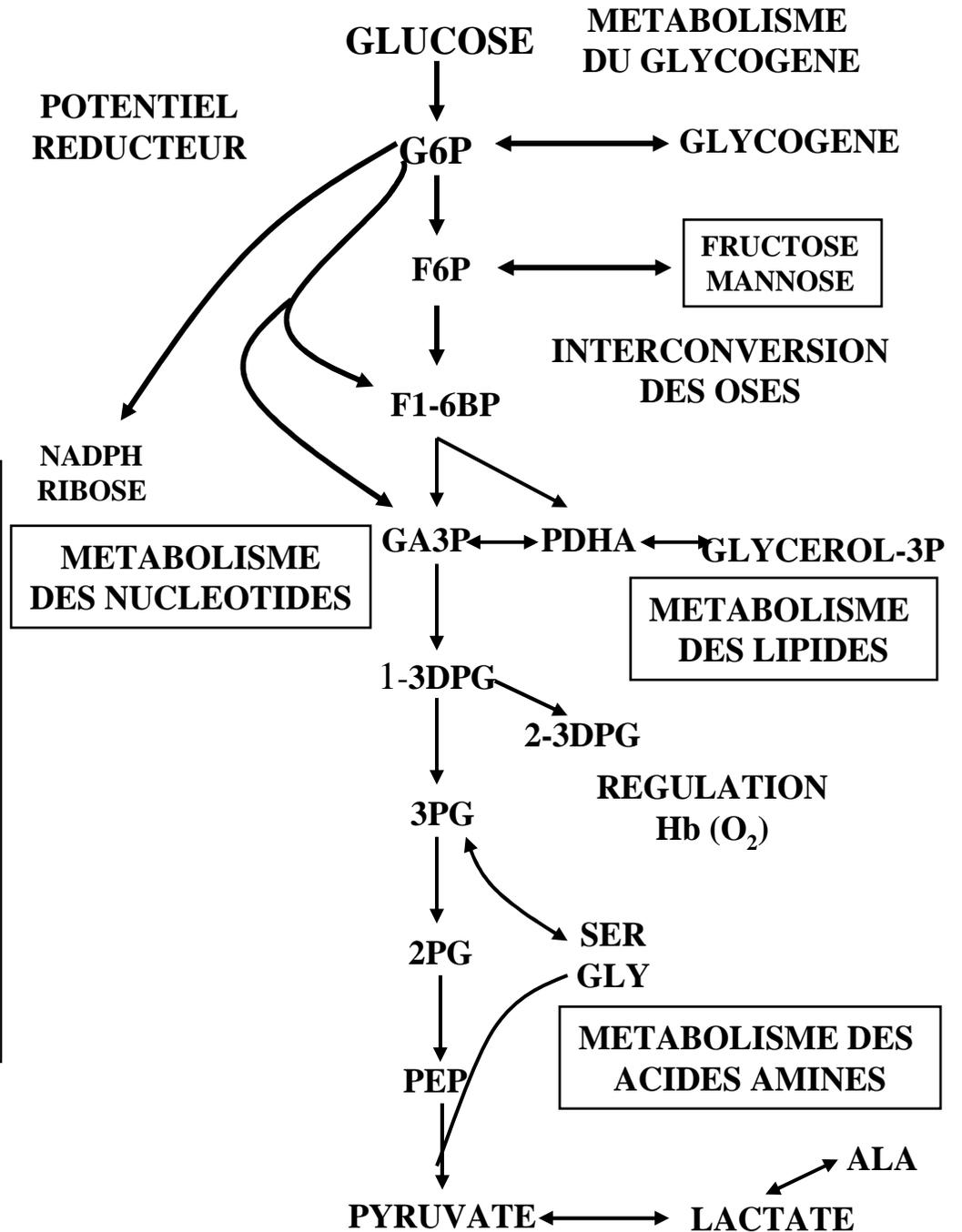
- Décarboxylation préalable du pyruvate.
- L'acétaldéhyde accepte les éléments réducteurs.

# 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

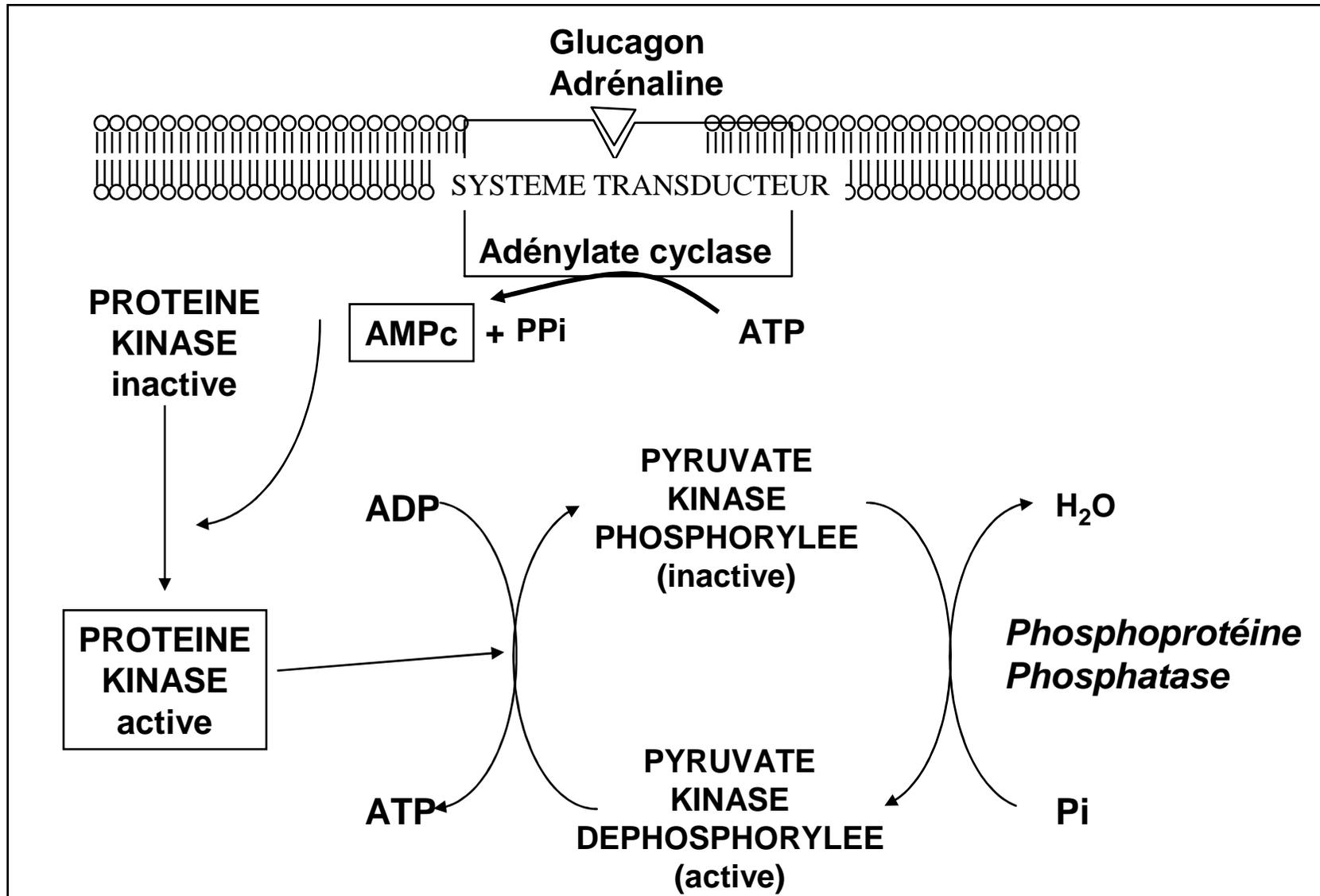
- Entrée du glucose
- Phosphorylation du glucose
- Phosphorylation du F6P
- Production du pyruvate

### **Deux régulateurs principaux**

- ATP
- Fructose 2-6 diphosphate

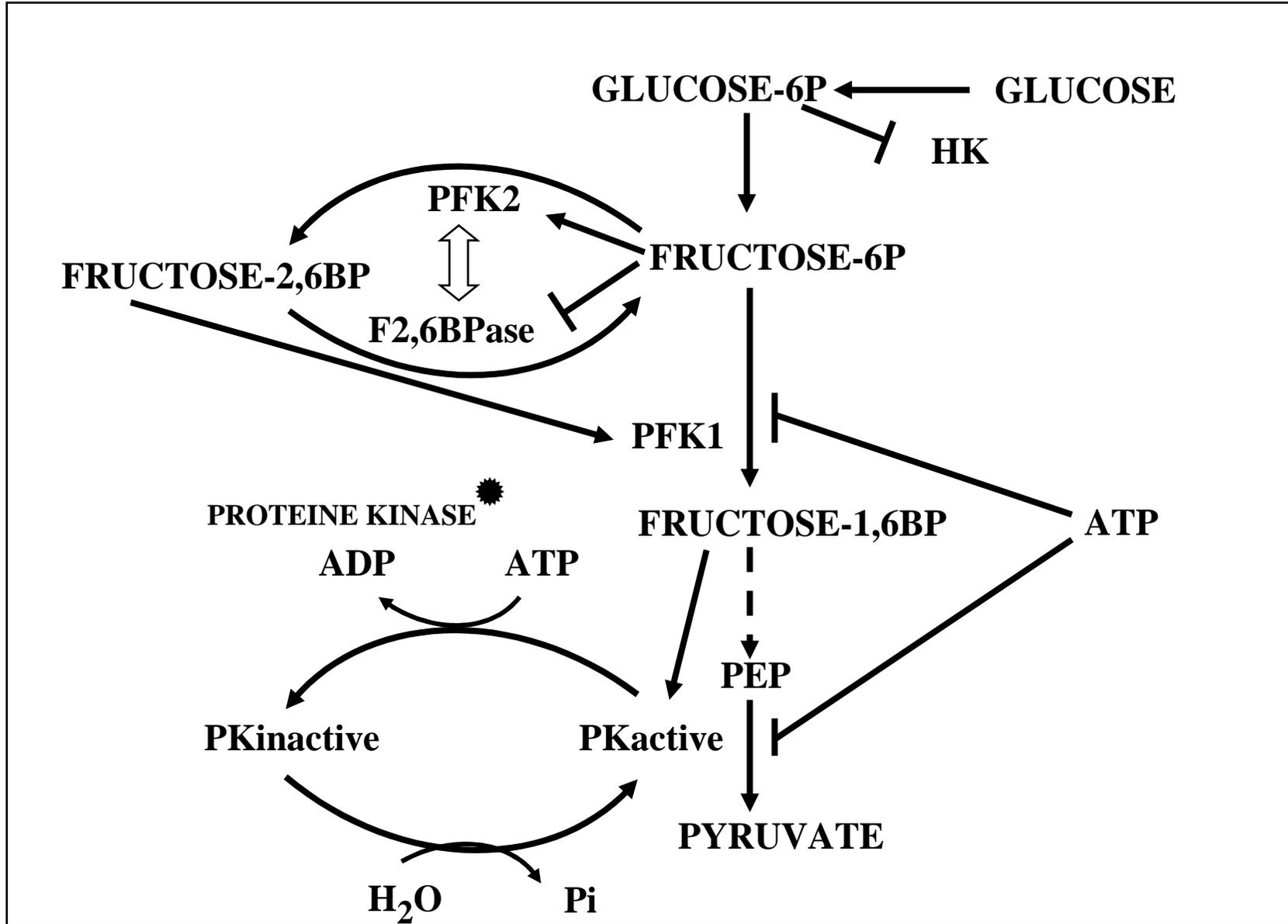
# LES ENZYMES A REGULATION COVALENTE

Implications dans la transduction du signal



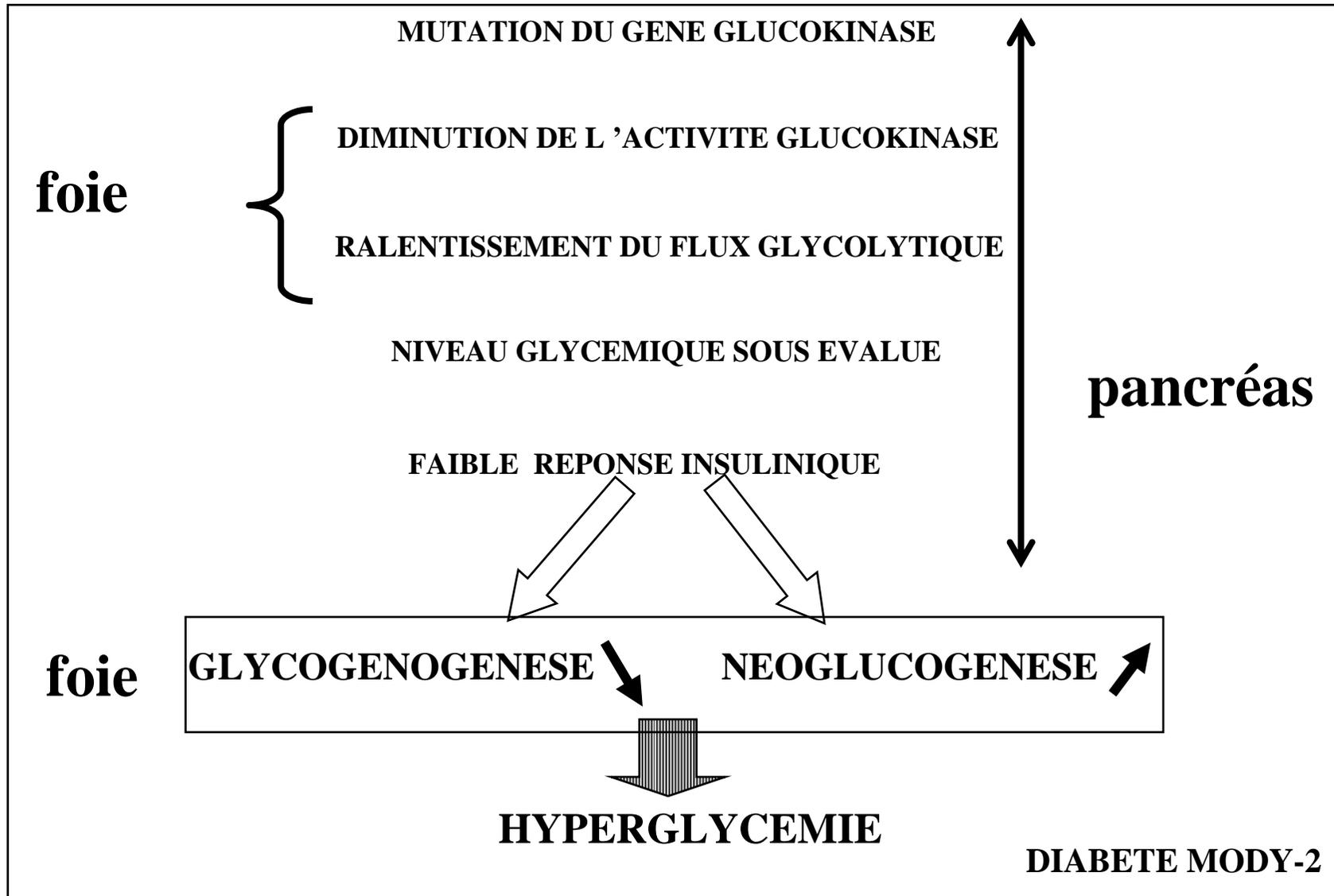
# A- GLYCOLYSE

## régulation



# A- GLYCOLYSE

## anomalies



# **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

1- PRODUCTION DE NADPH, H<sup>+</sup>

ACIDES GRAS  
STEROIDES

REDUCTION DU GLUTATHION

2- PRODUCTION DE RIBOSE-5-PHOSPHATE

NUCLEOTIDES  
Ac. NUCLEIQUES

# **B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE**

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

## **REACTION GENERALE**



**LOCALISATION CYTOSOLIQUE**

# **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**

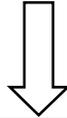
( testicules, ovaires, corticosurrénales, placenta )

**GLOBULES ROUGES → RÉDUCTION DU GLUTATHION**

# B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

6 GLUCOSE 6-P

3 PHASES



- PHASE OXYDATIVE

IRREVERSIBLE



6 NADPH,H+ + 6 RIBULOSE-5P

- PHASE D'ISOMERISATION DU RIBULOSE-5P

REVERSIBLE



RIBOSE-5P

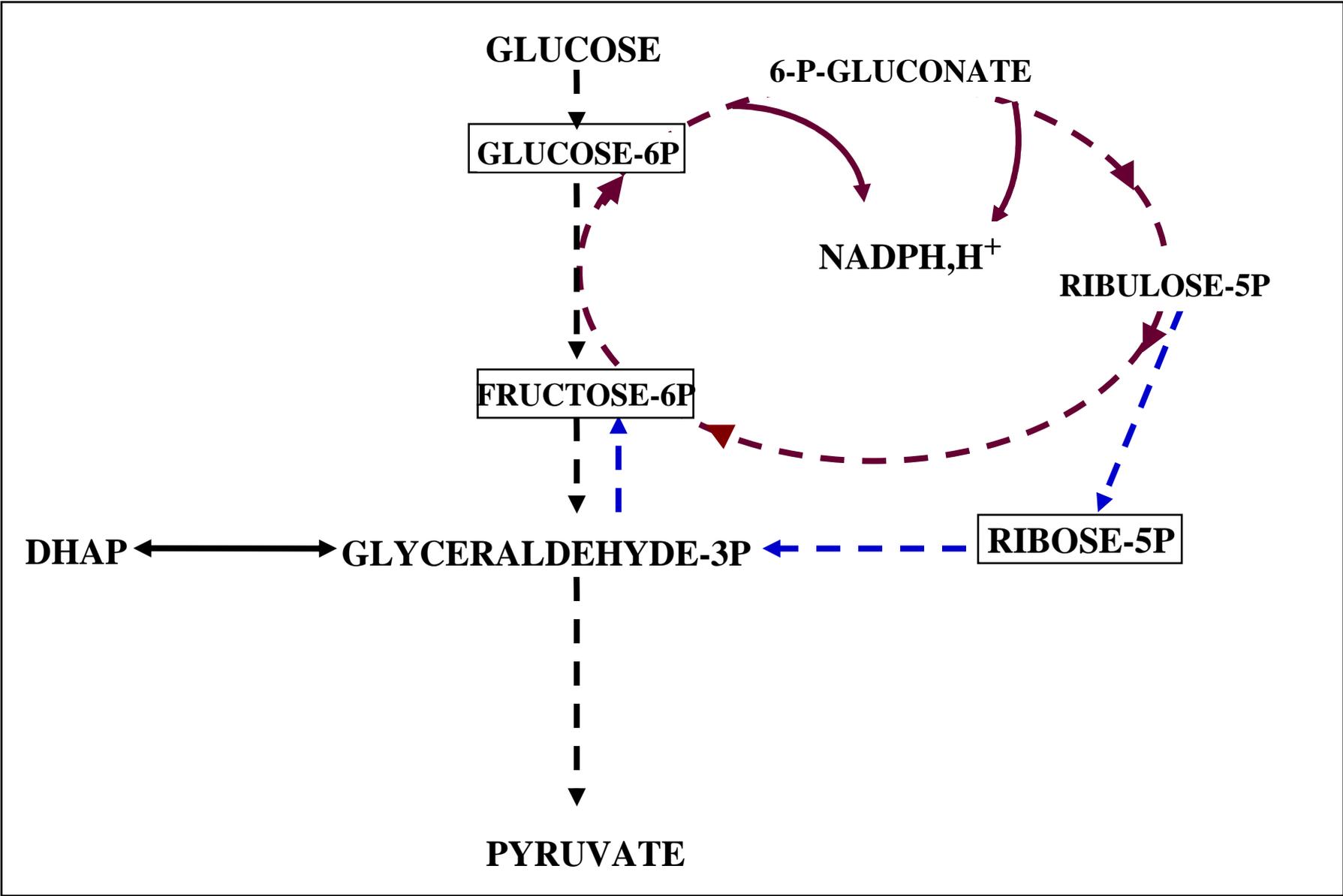
- PHASE NON-OXYDATIVE DE RECOMBINAISON DES PENTOSE PHOSPHATE



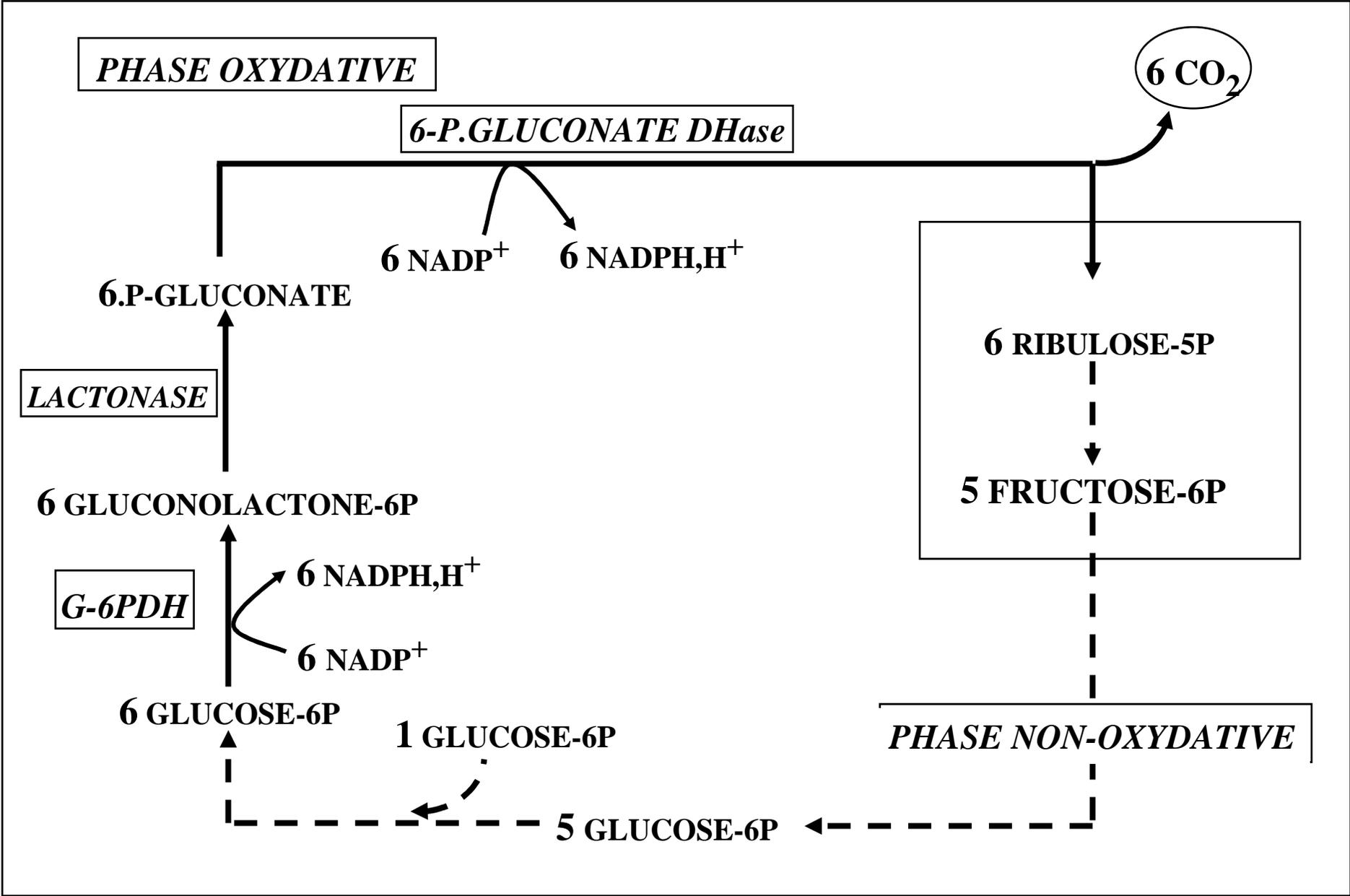
REVERSIBLE

HEXOSE PHOSPHATE

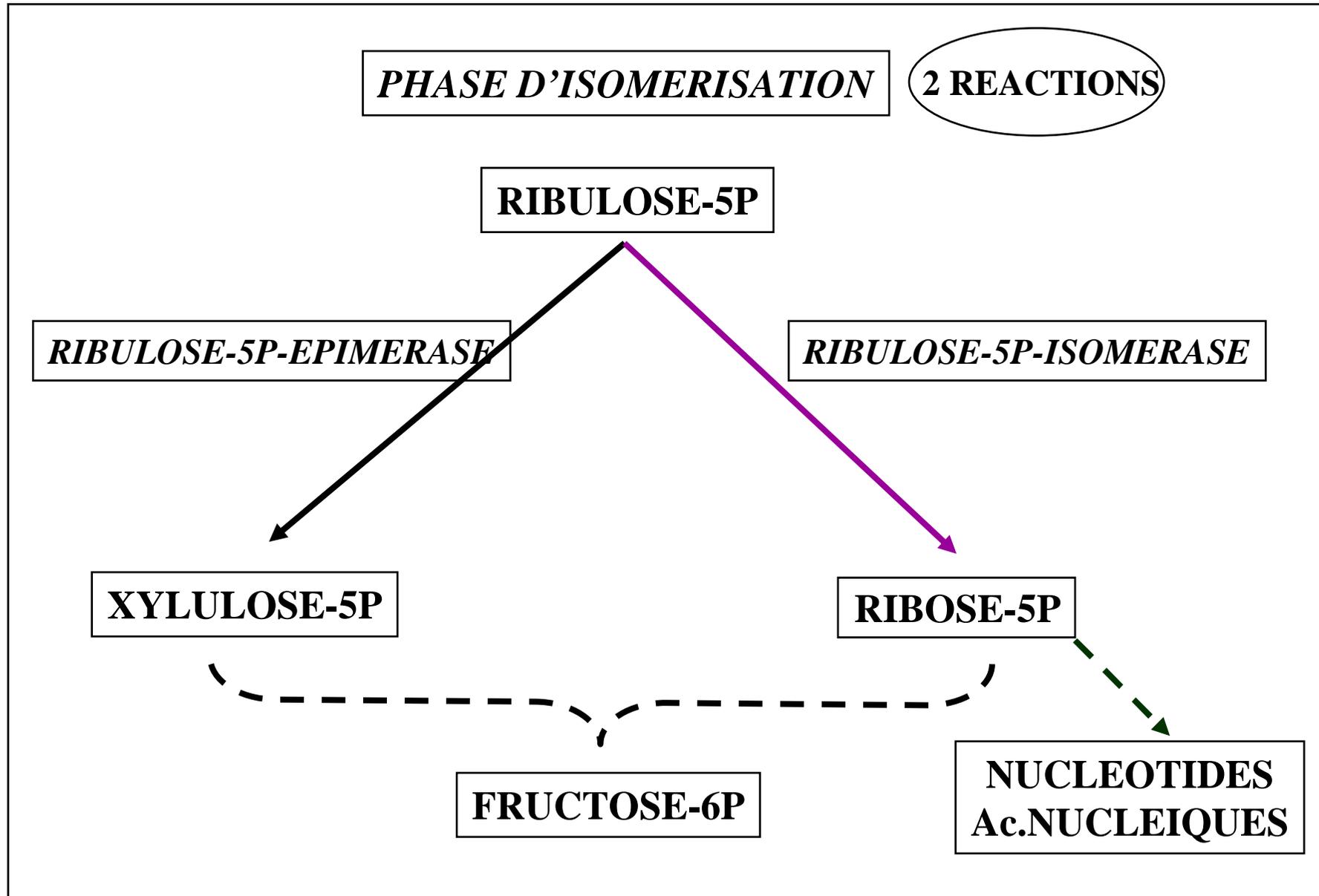
# B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE



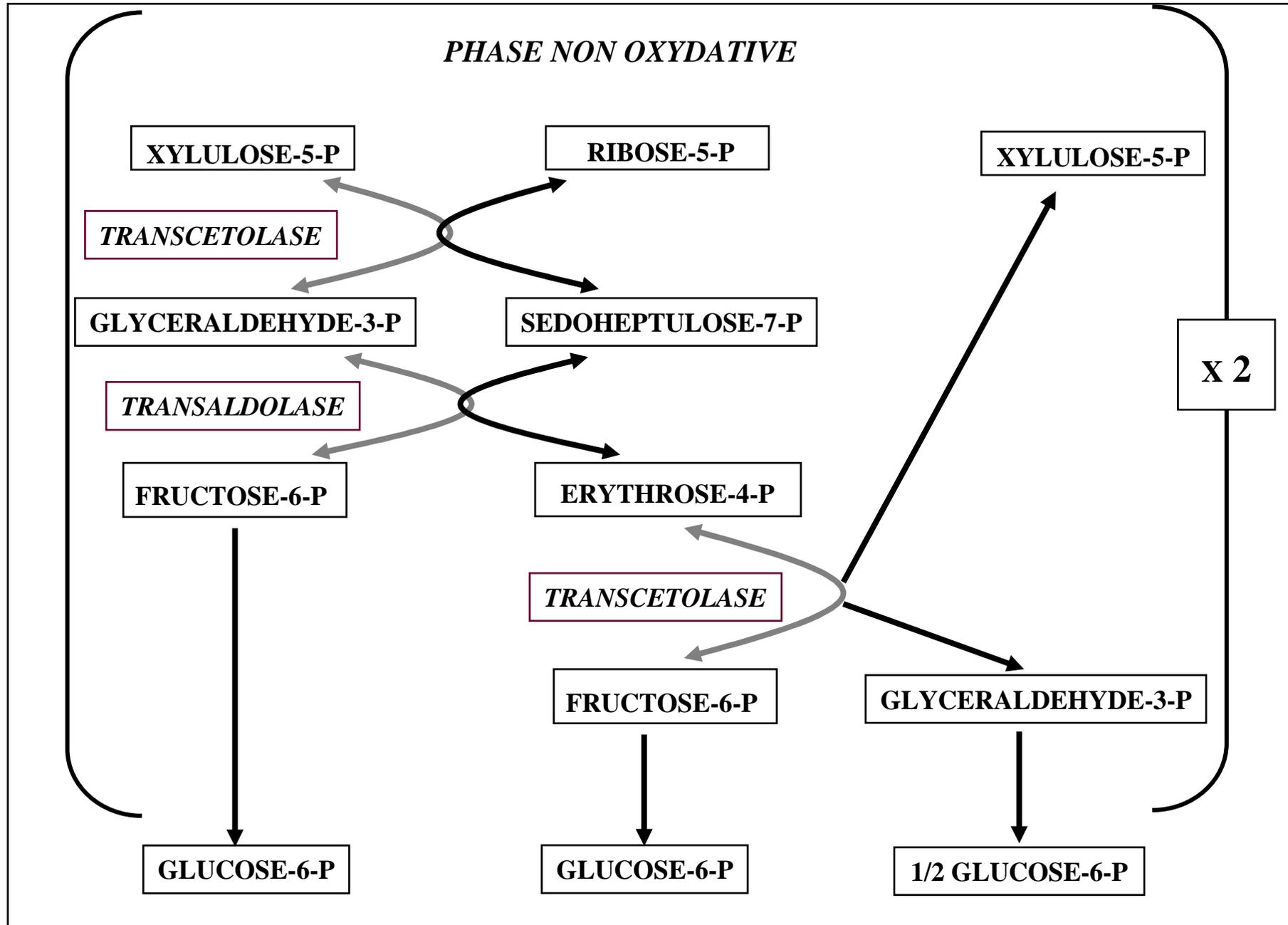
# B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE



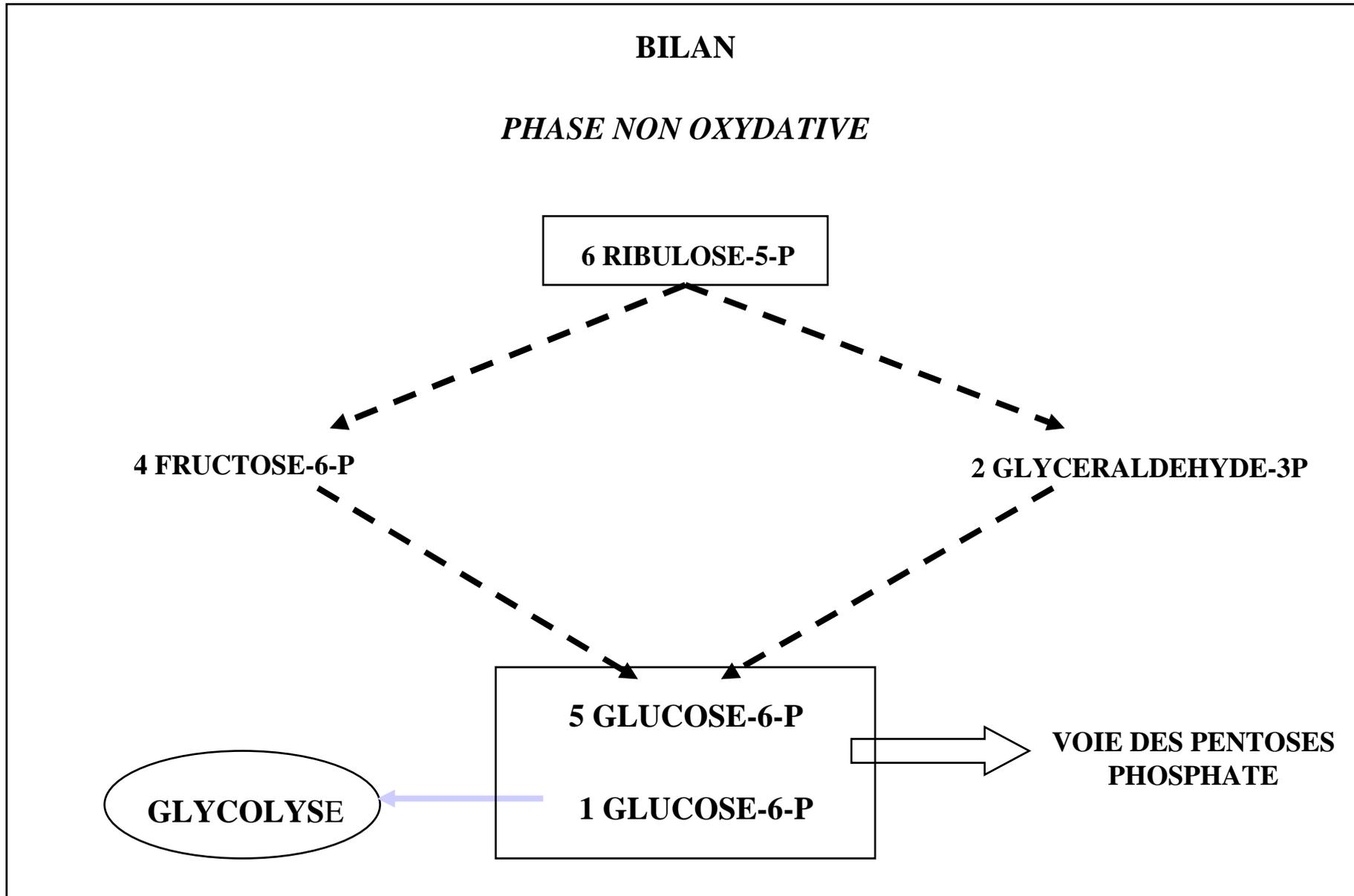
# B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE



# B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

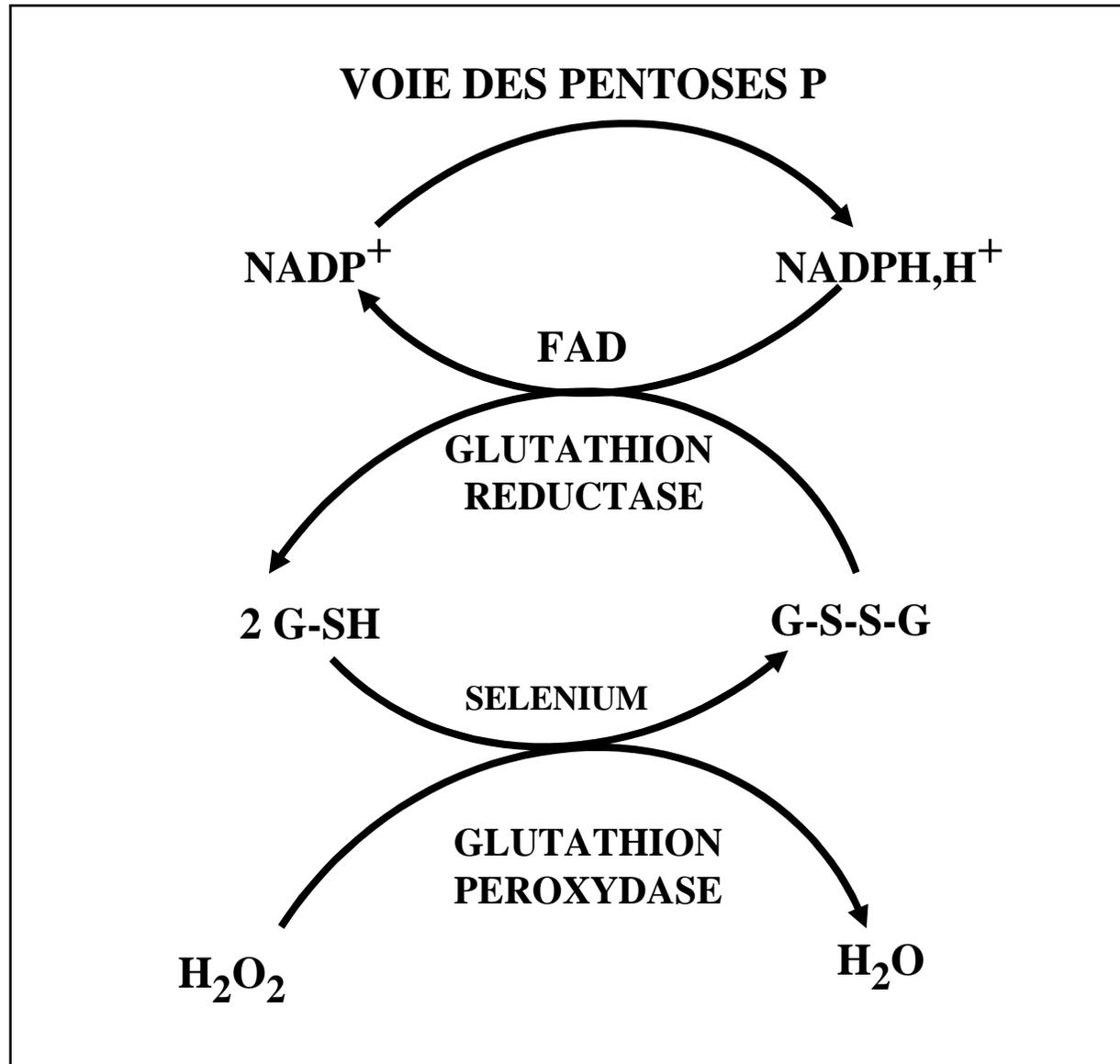


# B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE



# B - VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

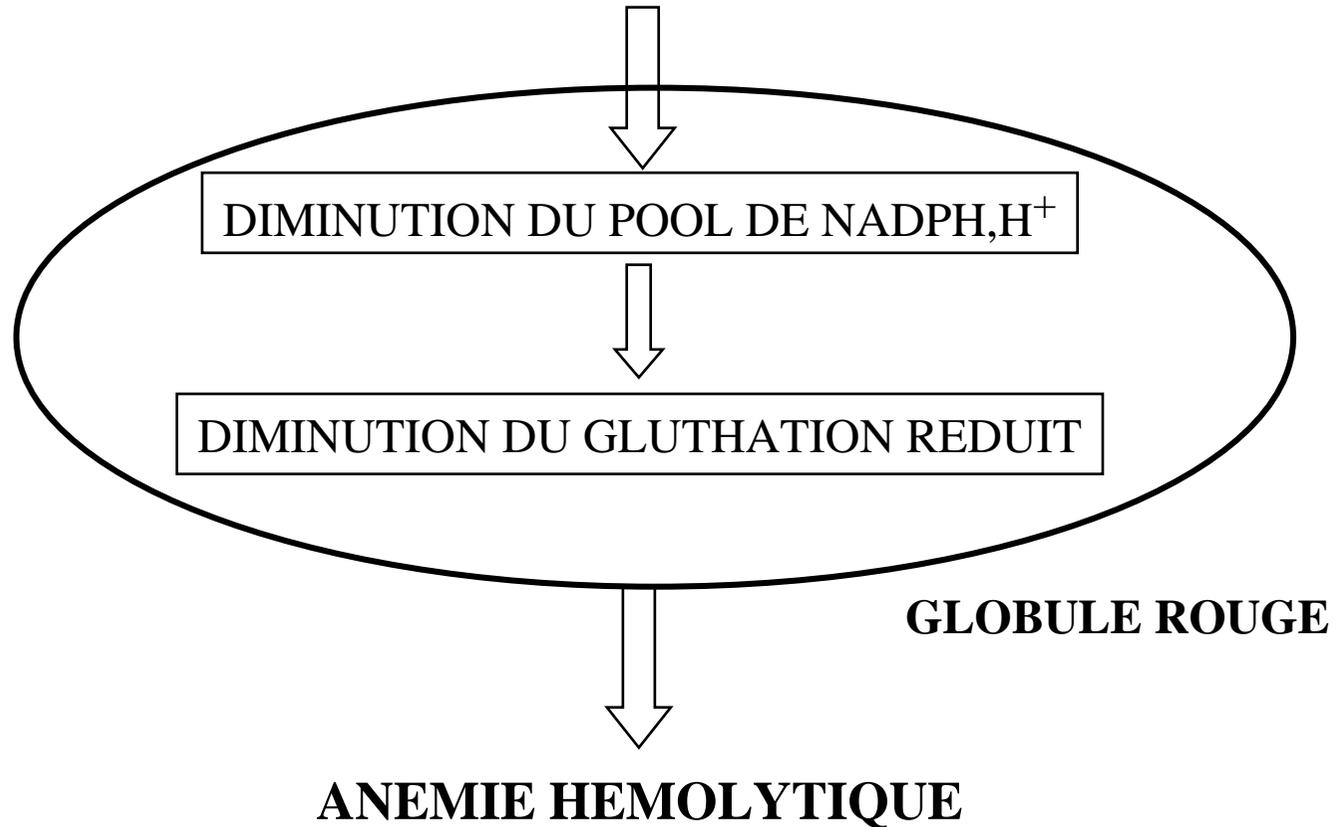
NADPH,H<sup>+</sup> ET OXYDATION DU GLUTATHION DANS LE GLOBULE ROUGE



# 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**

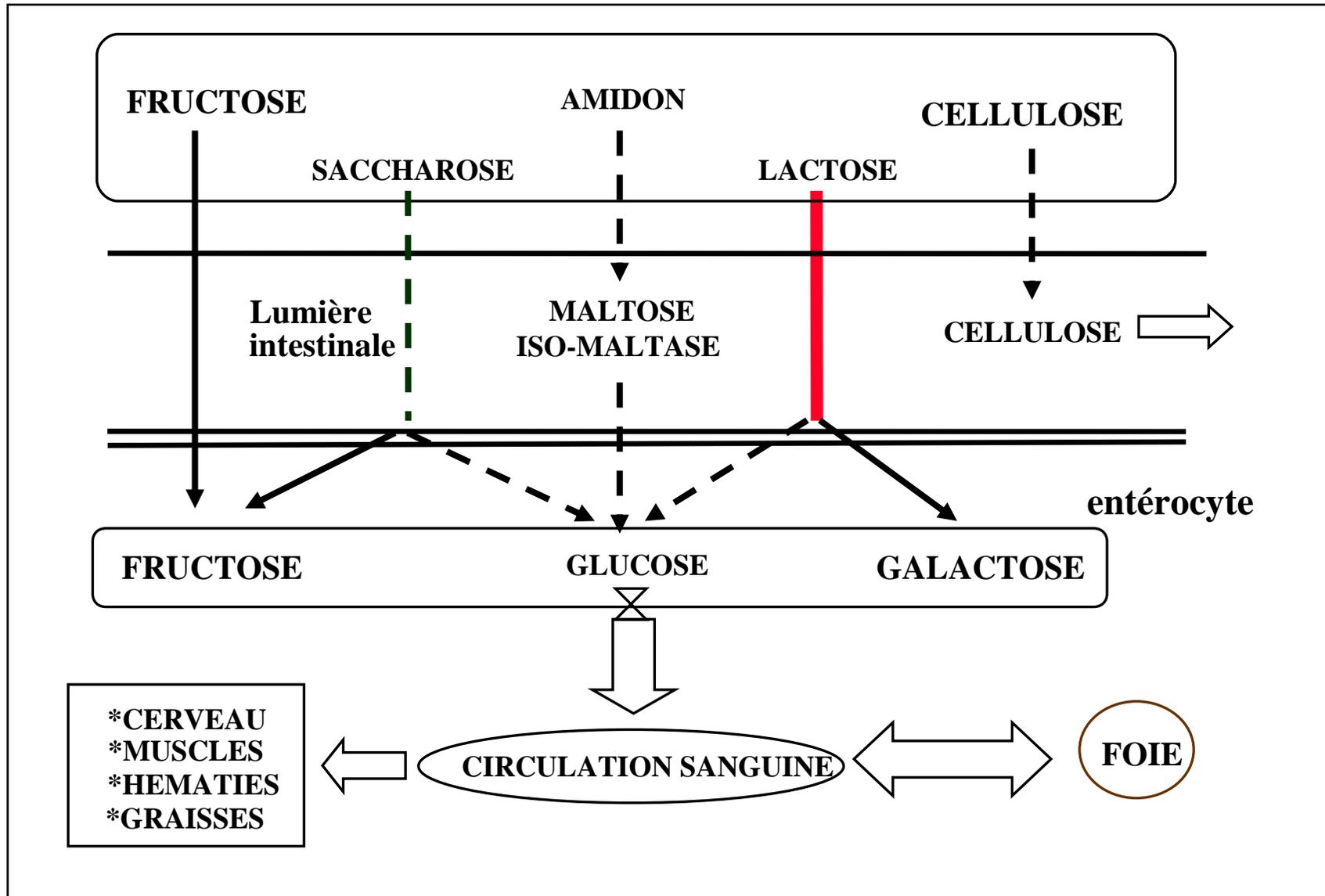
**V- VOIES DE FORMATION DU GLUCOSE**

**A- NEOGLUCOGENESE**

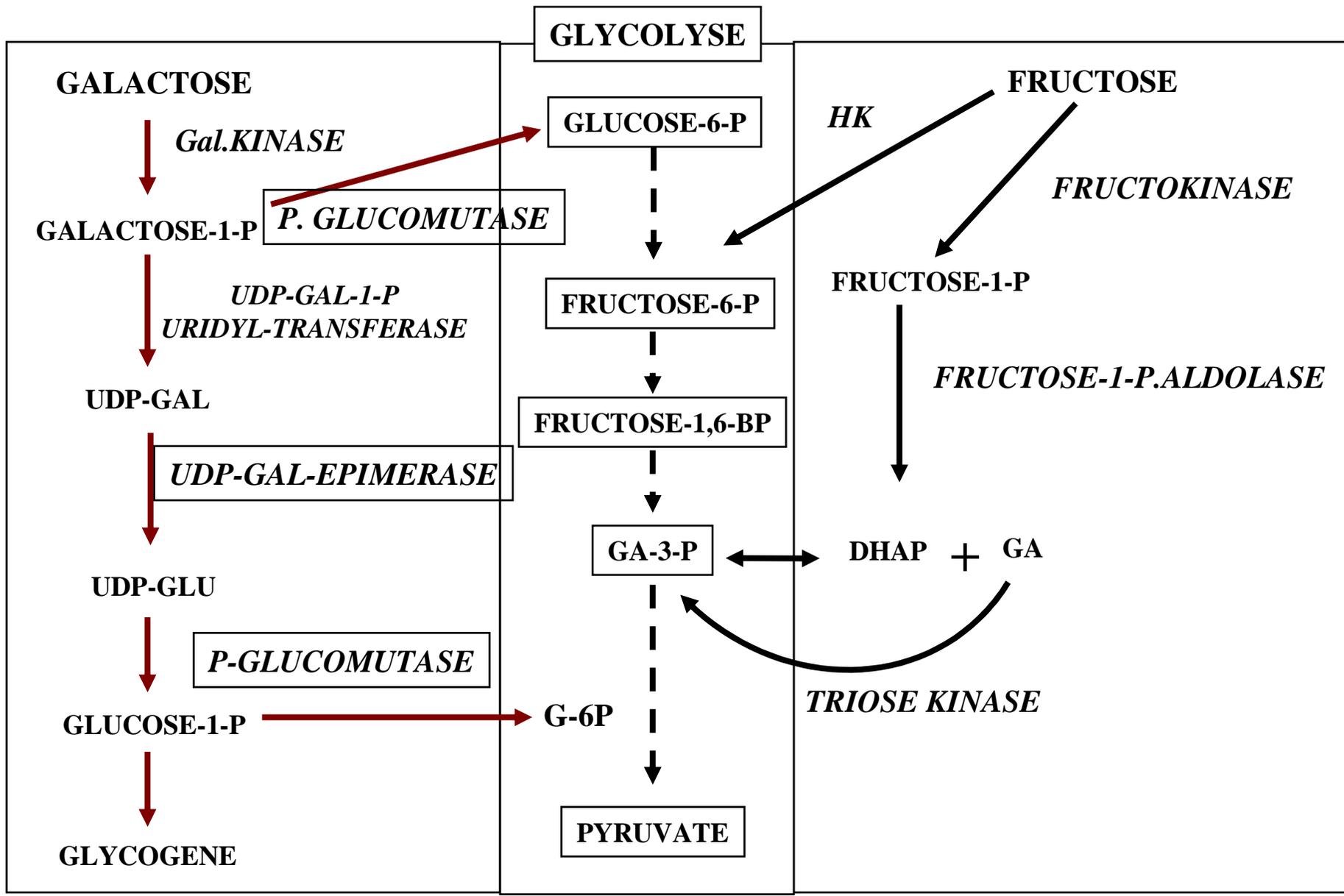
**B- CYCLE DE CORI ; CYCLE DE FELIG**

**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**

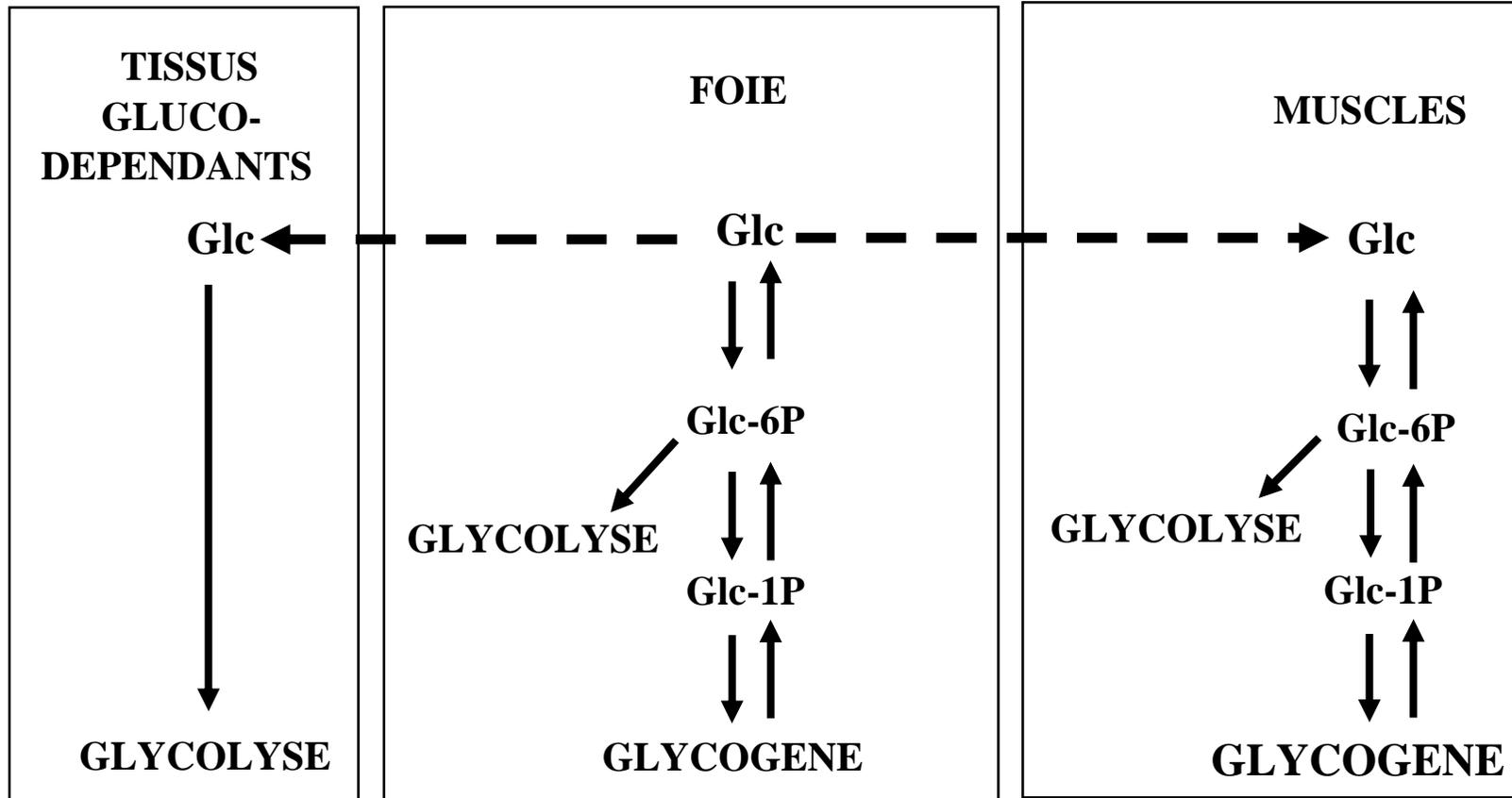
- **A - Vue d'ensemble**
- B - Etapes
- C - Régulation
- D - Glycogénoses

# GLYCOGENOGENESE

ALIMENTATION



GLUCOSE



# Vue d'ensemble du métabolisme du glycogène

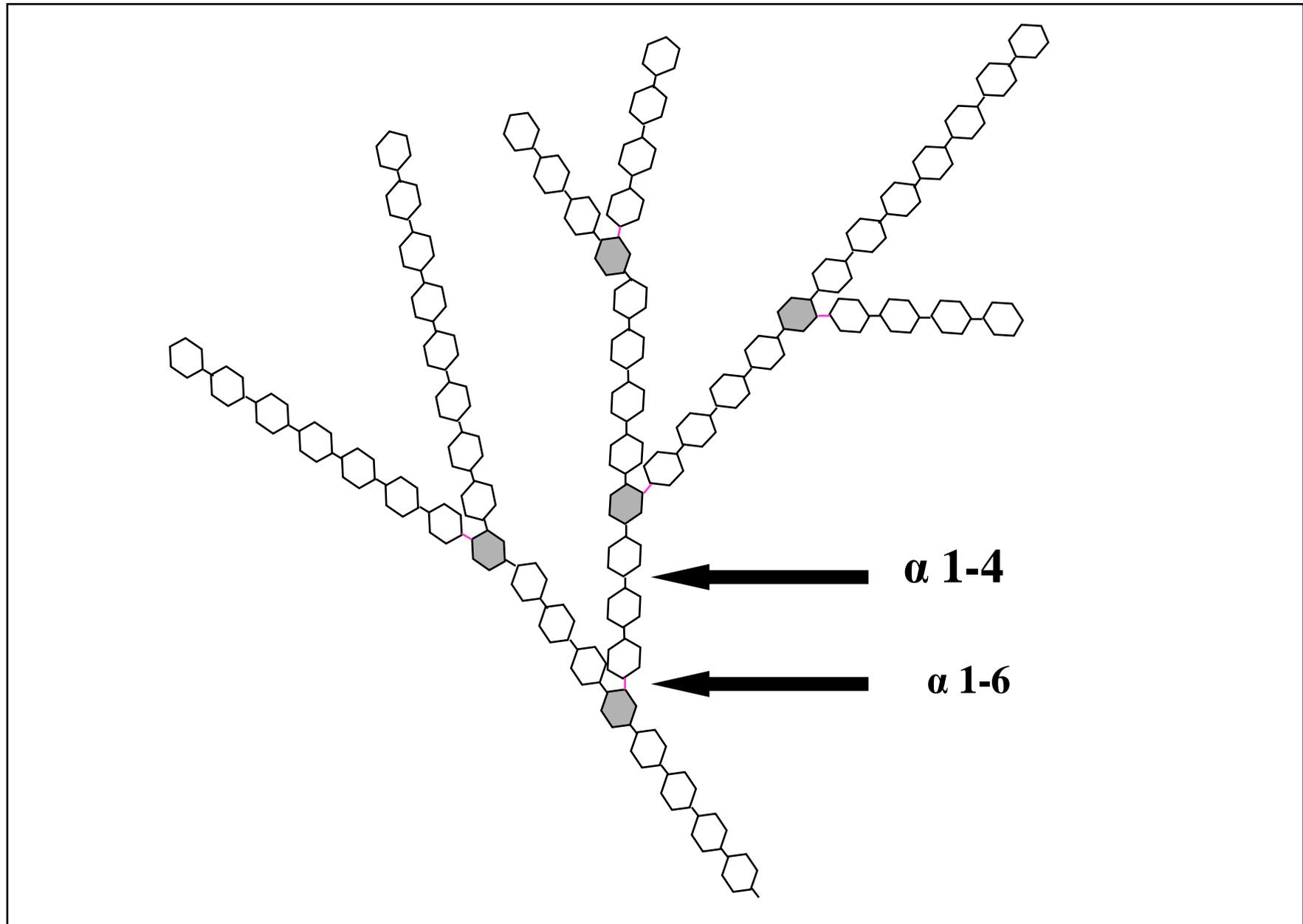
## Le glycogène

- Réserve animale de glucose.
- Polymères de résidus glycosylés 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**.

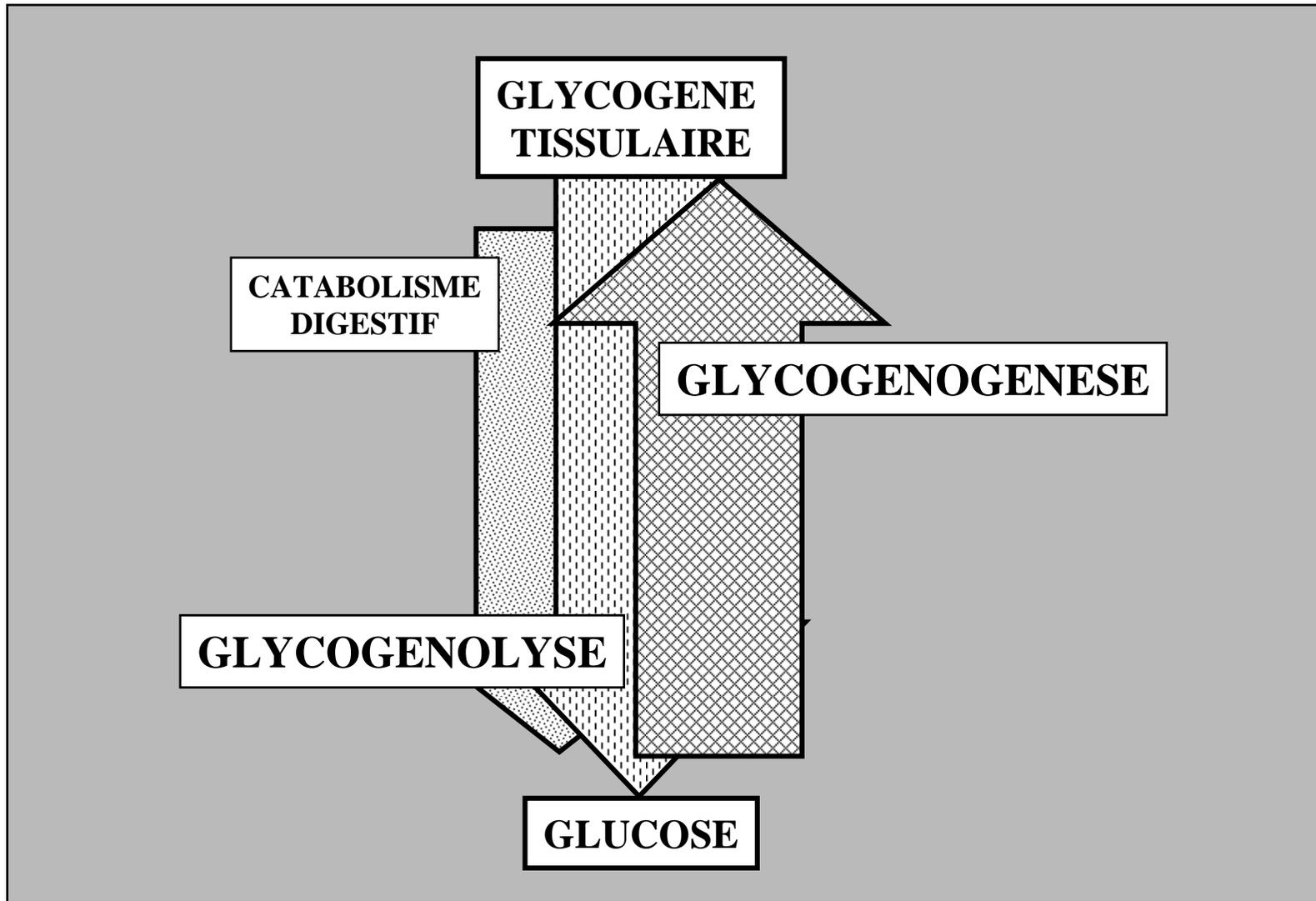
# GLYCOGENE



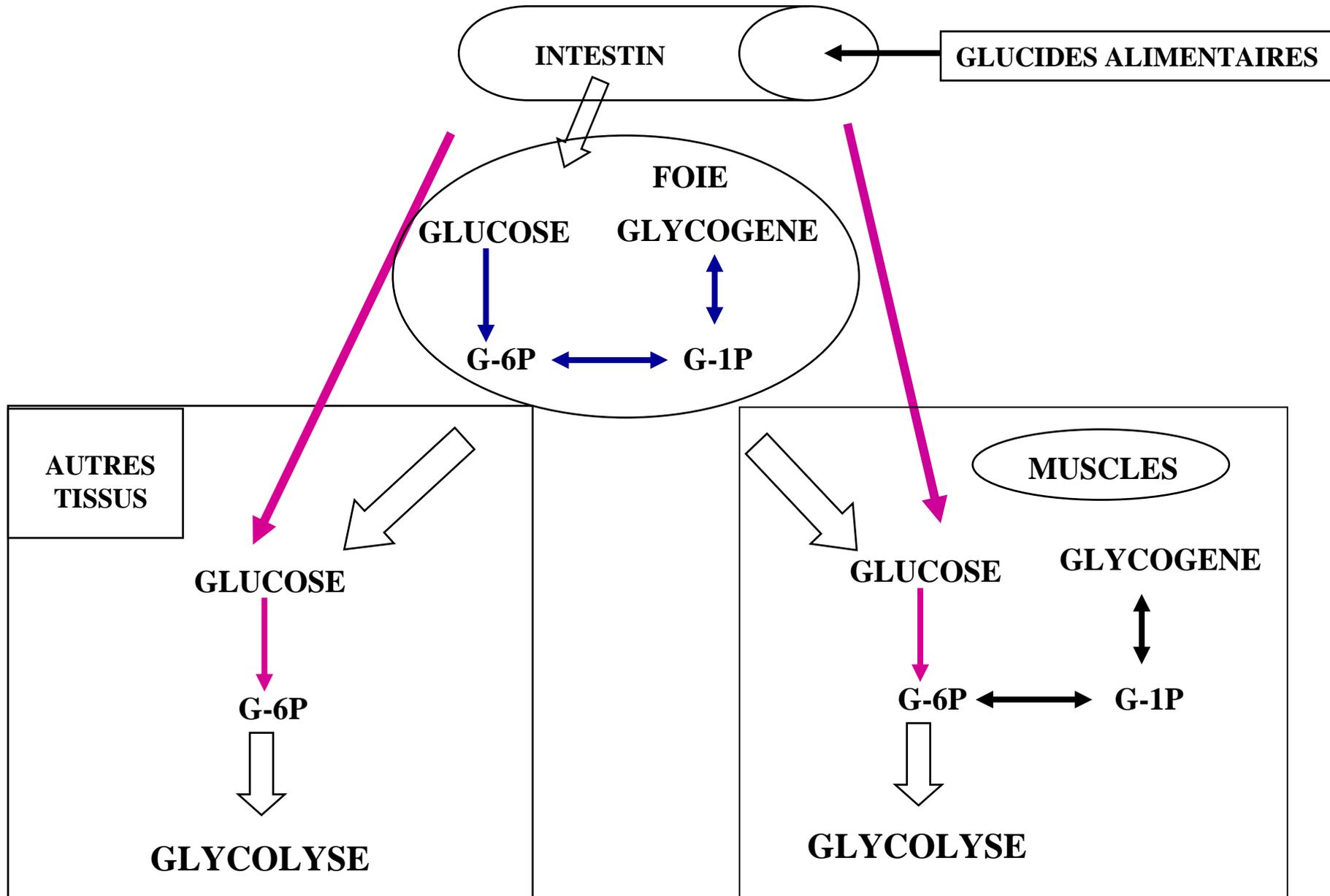
## CARACTERISTIQUES

- **Taille variable (100 à 400 Å) . Particules  $\alpha$  ou  $\beta$ .**
- **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**

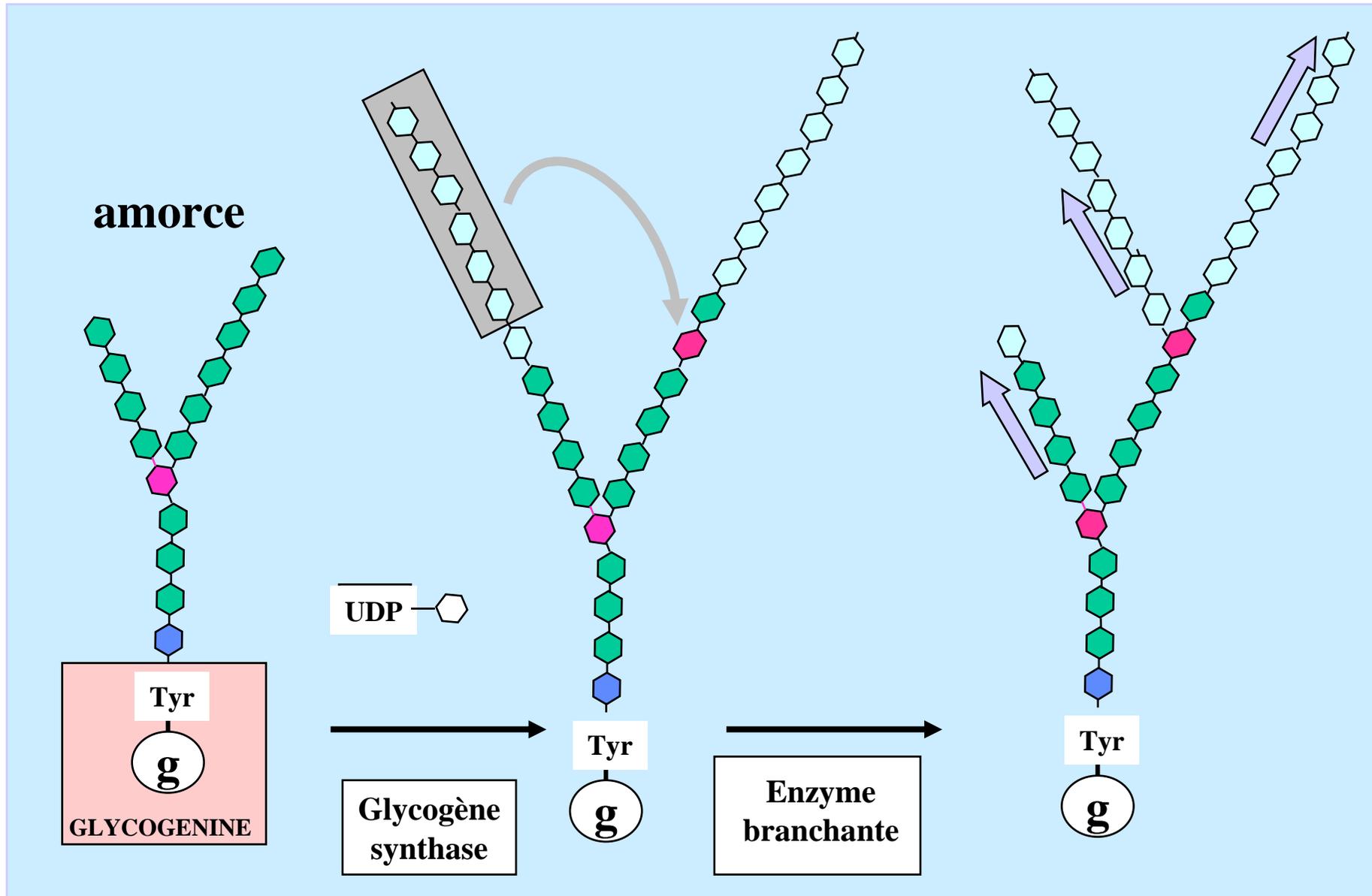
# METABOLISME DU GLYCOGENE



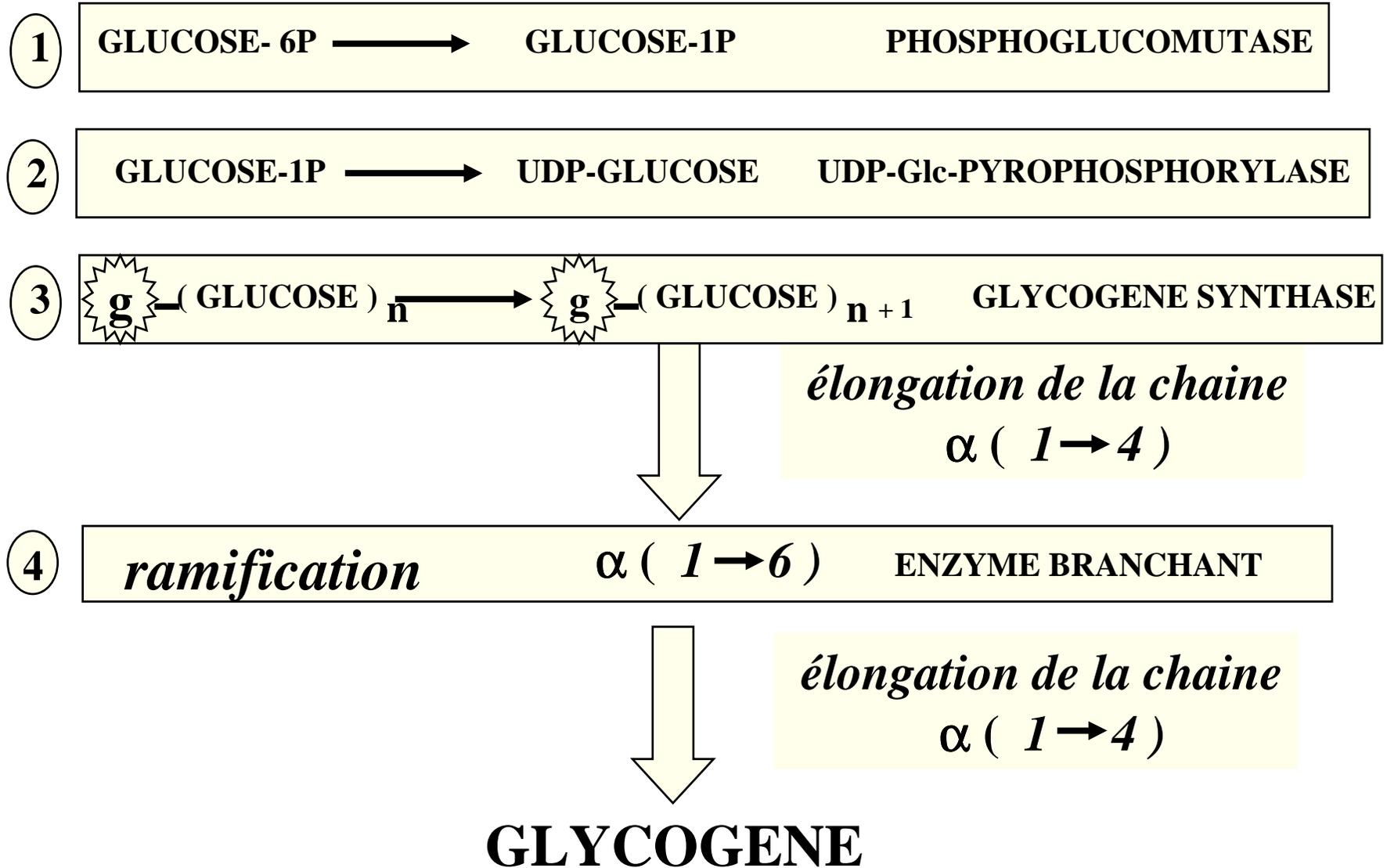
# METABOLISME DU GLYCOGENE



# ANABOLISME DU GLYCOGENE

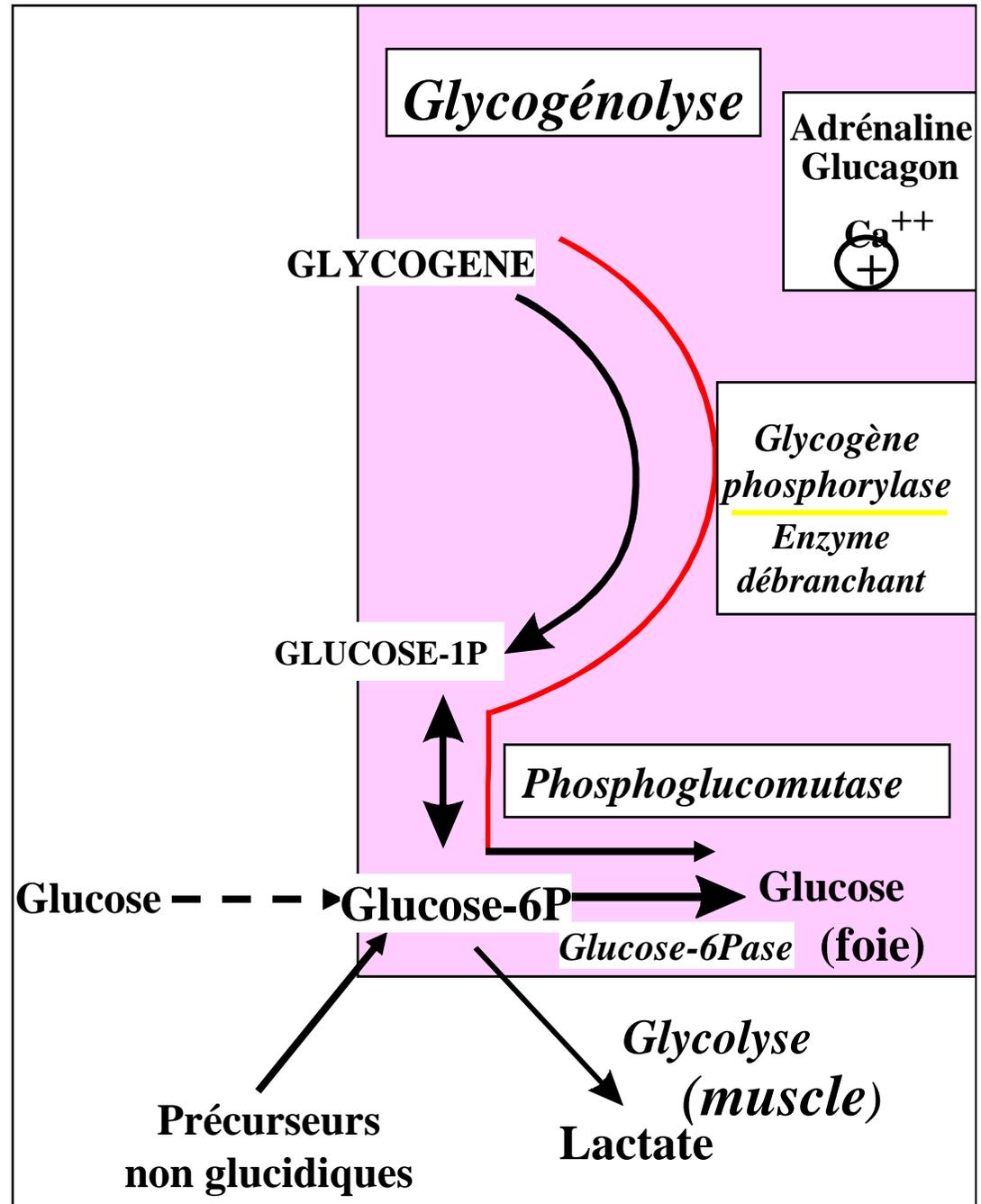


# ANABOLISME DU GLYCOGENE

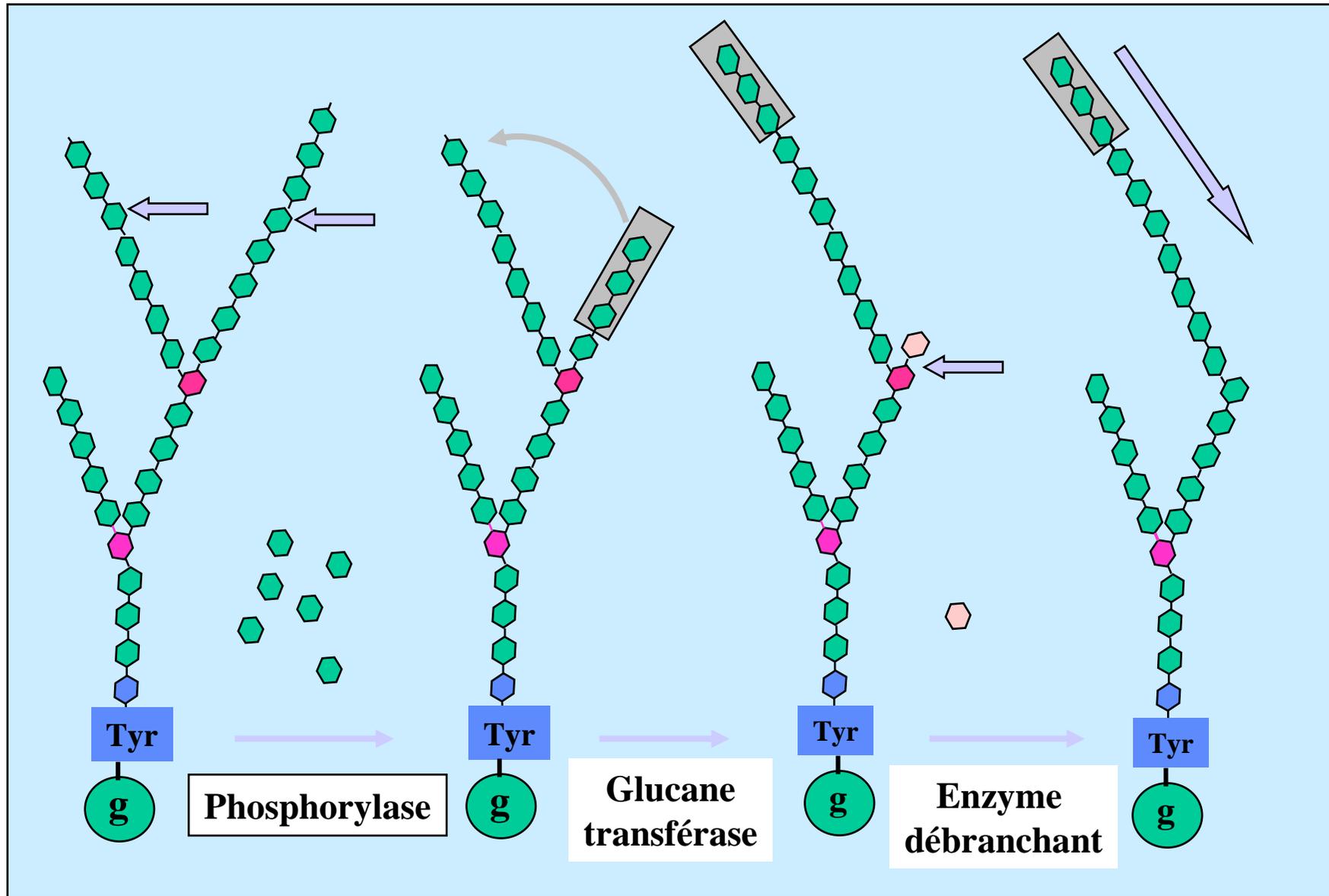


# Les 2 voies

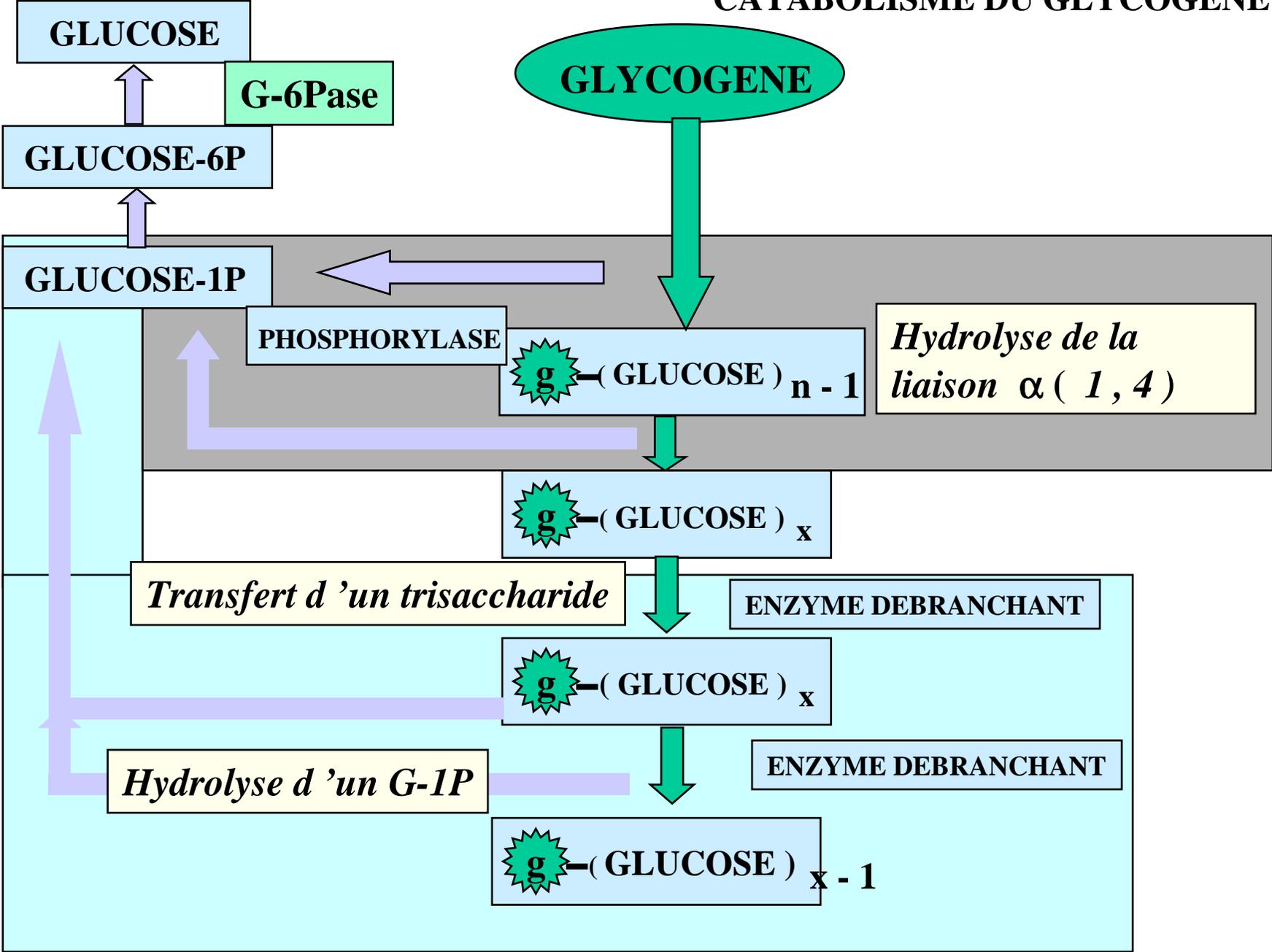
- Dégradation du glycogène



# CATABOLISME DU GLYCOGENE

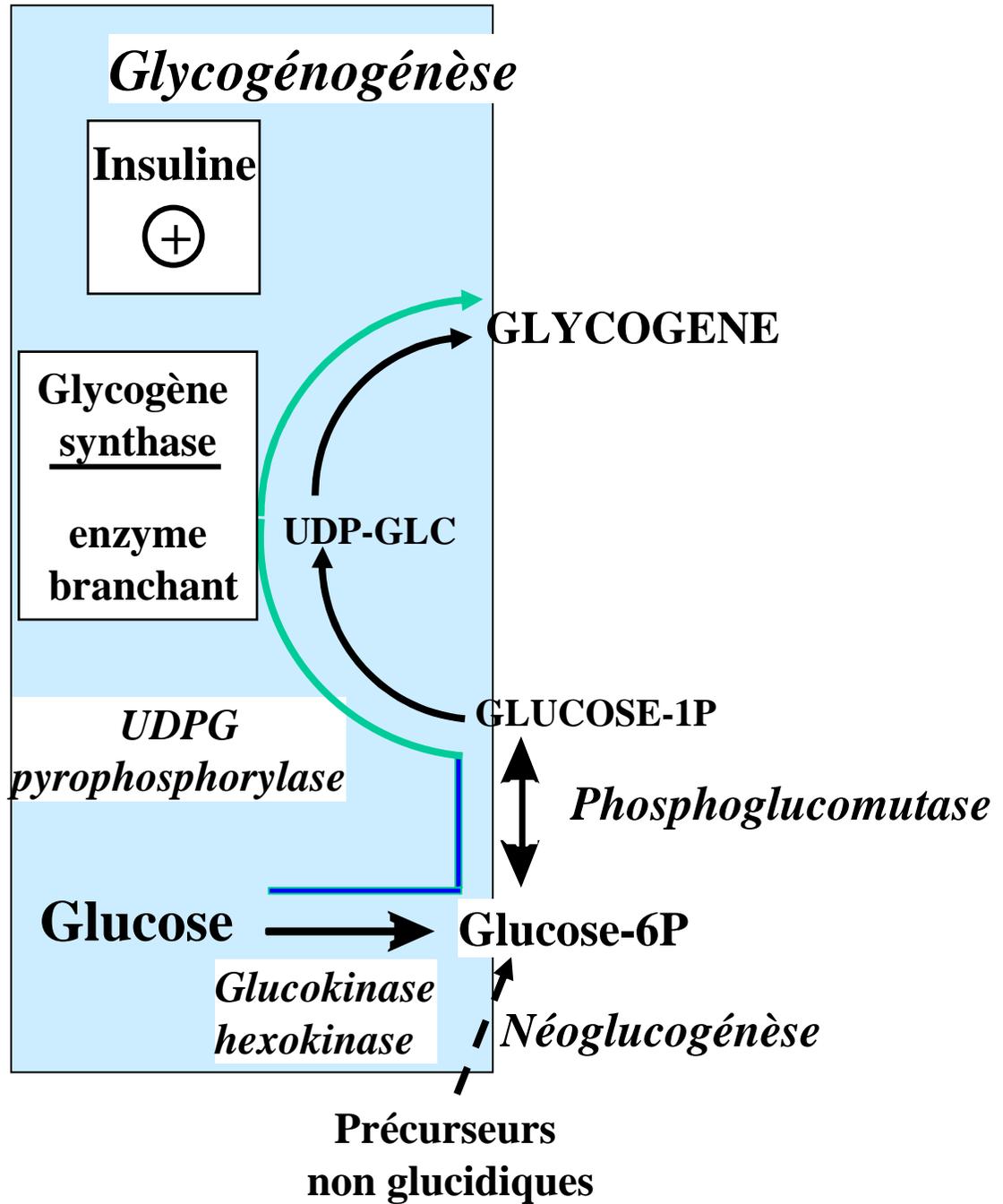


CATABOLISME DU GLYCOGENE



# Les 2 voies

- Synthèse du glycogène

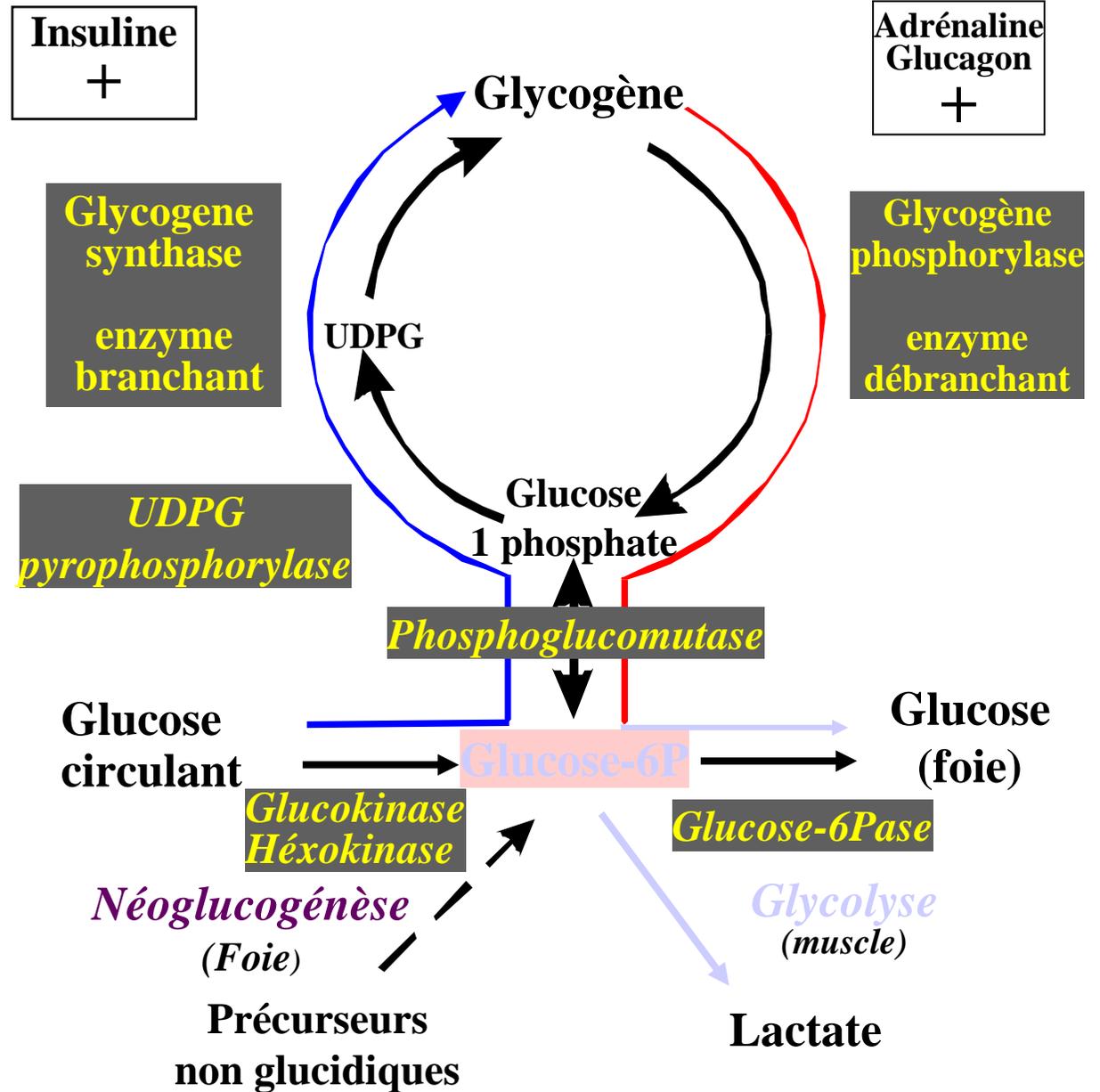


# Les 2 voies

## Glycogénogénèse

## Glycogénolyse

Dégradation  
Synthèse  
Carrefour G6P



# Métabolisme du Glycogène

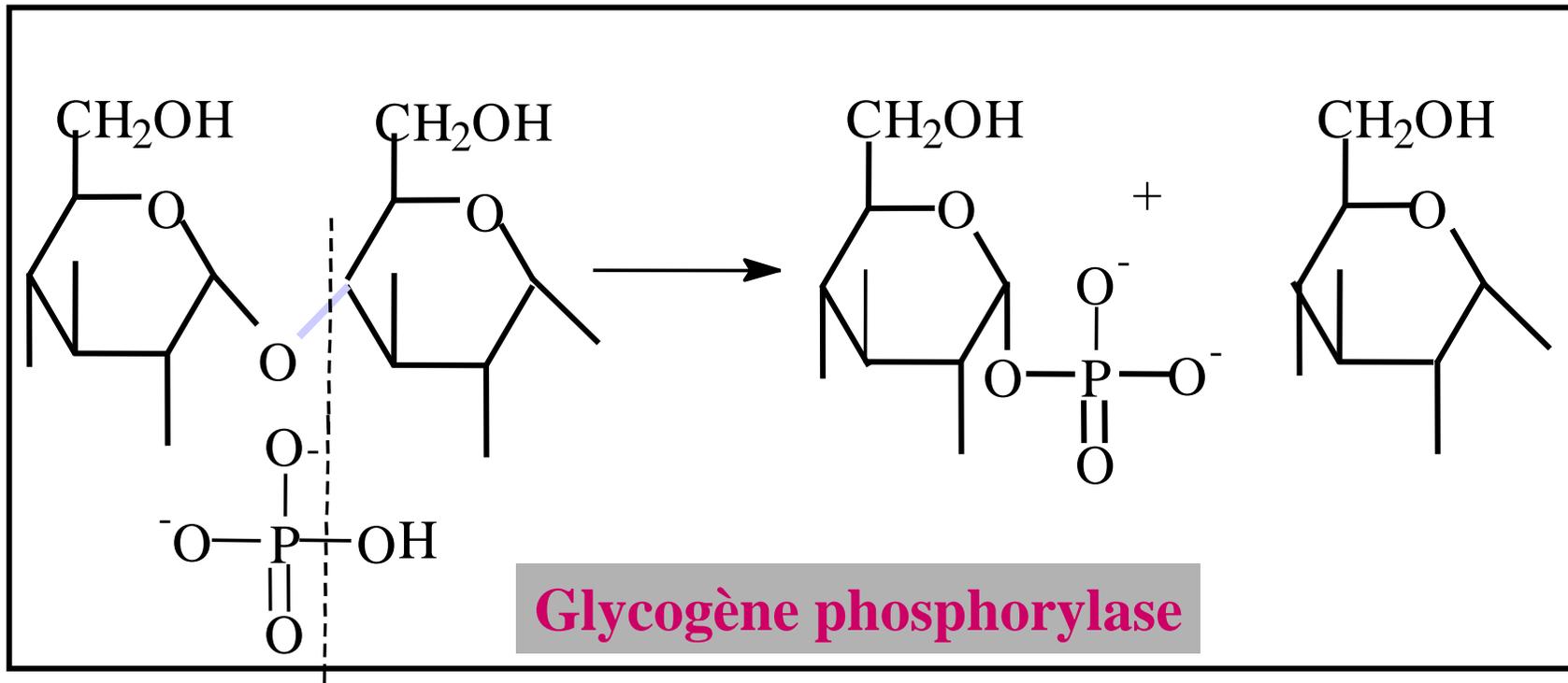
- I - Vue d'ensemble
- II - Etapes
- III - Régulation
- IV - Glycogénoses

# 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



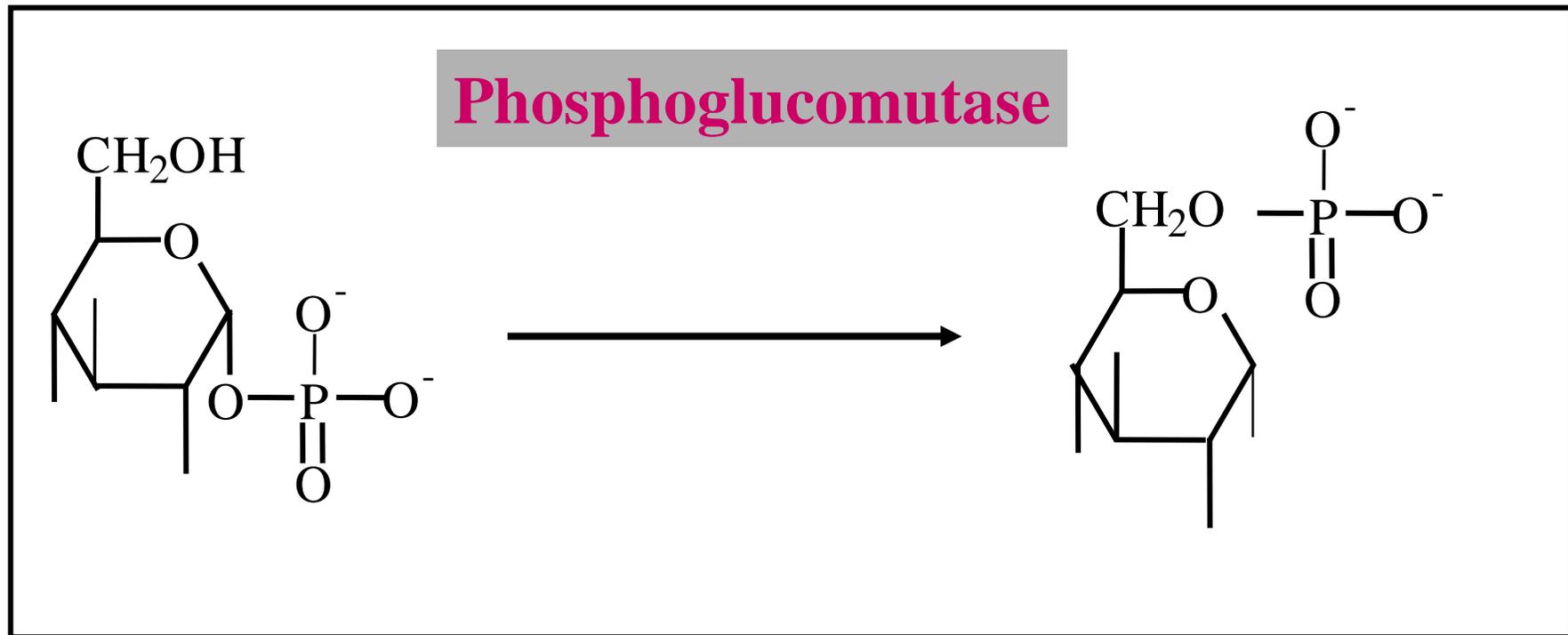
- Attaque des extrémités non réductrices des chaînes par **phosphorolyse** de la liaison  $\alpha(1-4)$ .
- **Glycogène<sub>(n)</sub> + Pi  $\longrightarrow$  Glycogène<sub>(n-1)</sub> + G1P**

## 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  $\alpha$  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).

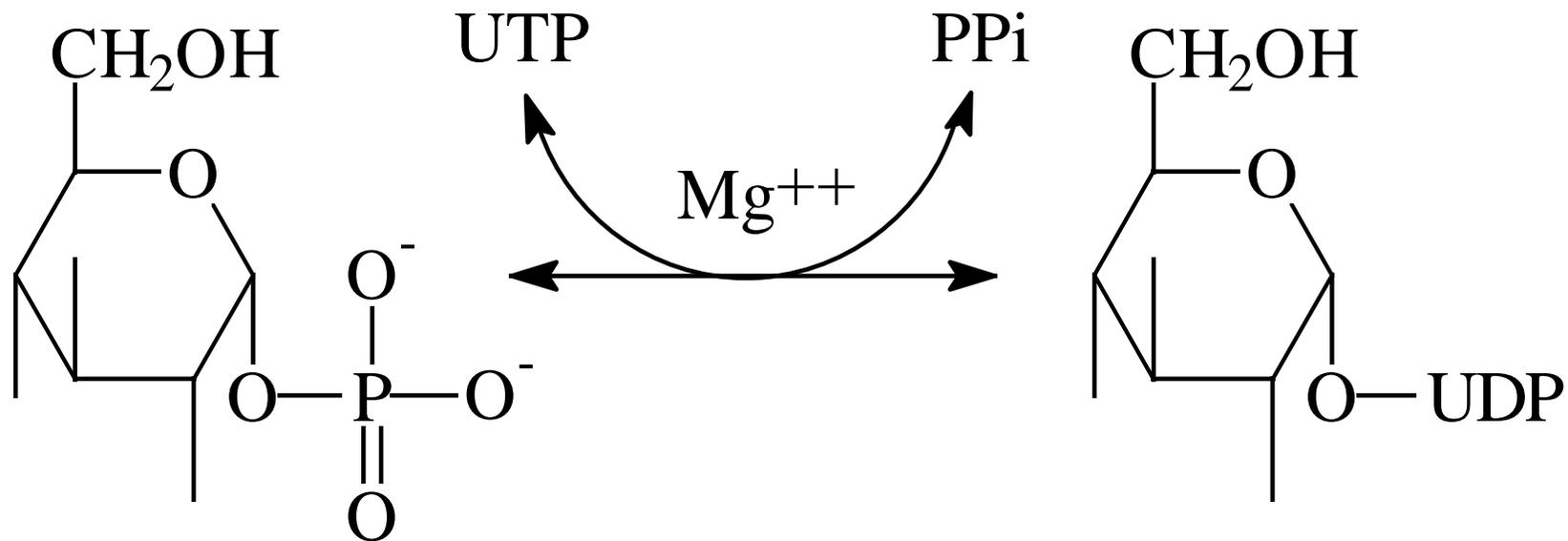
## II - Etapes

### 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.

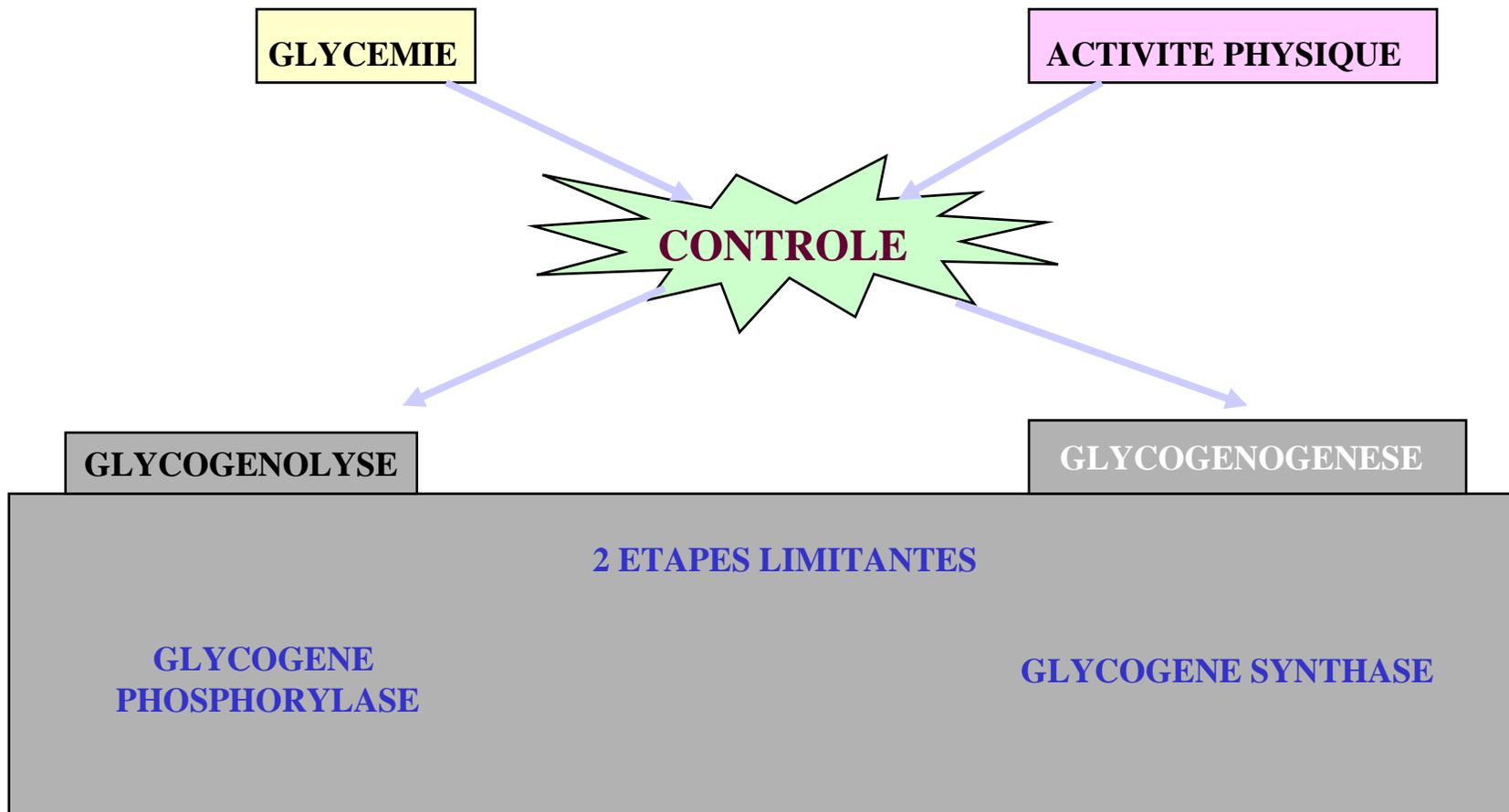
# Métabolisme du Glycogène

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

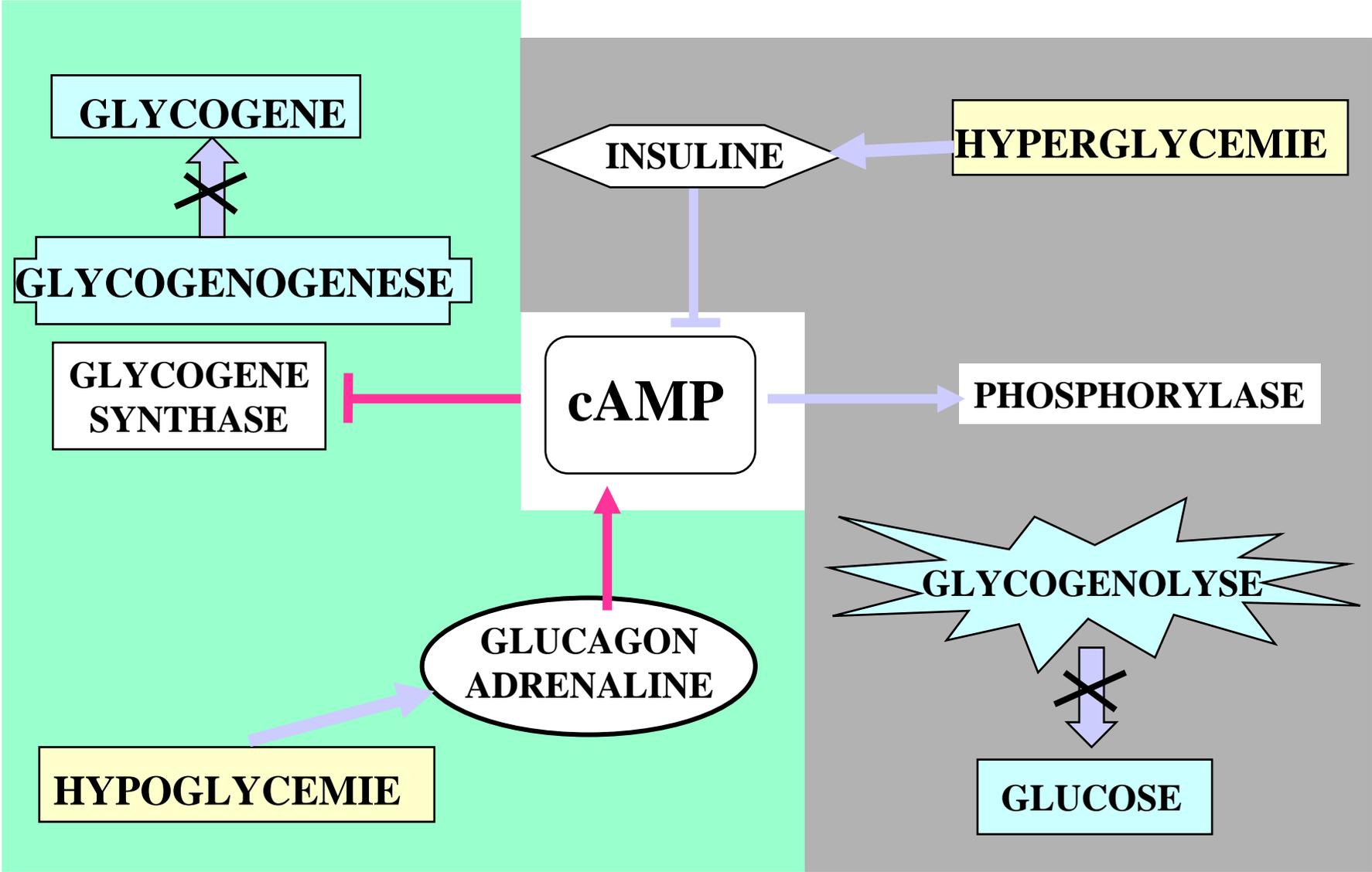
# Régulation

- **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)**

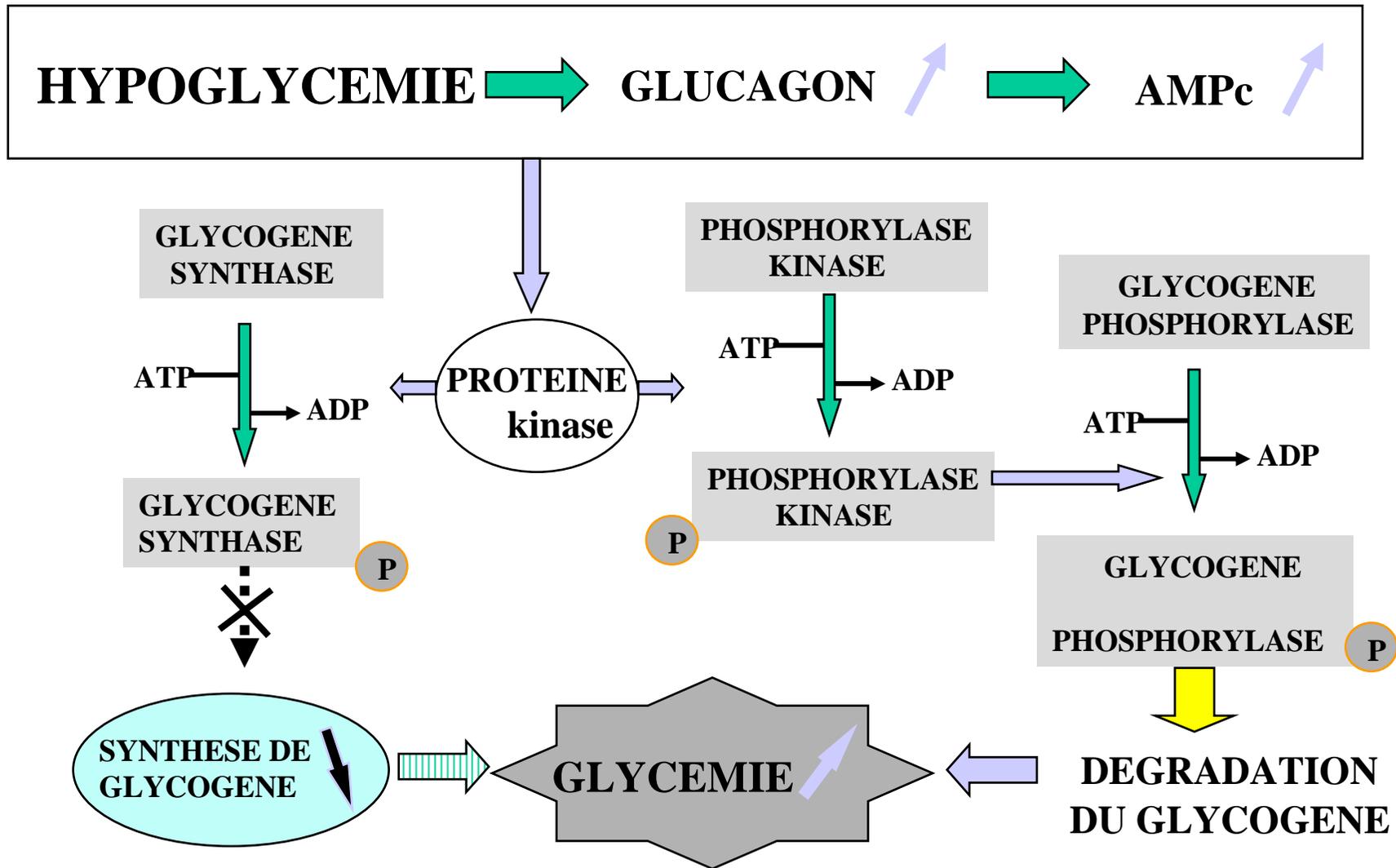
# REGULATION DU METABOLISME DU GLYCOGENE



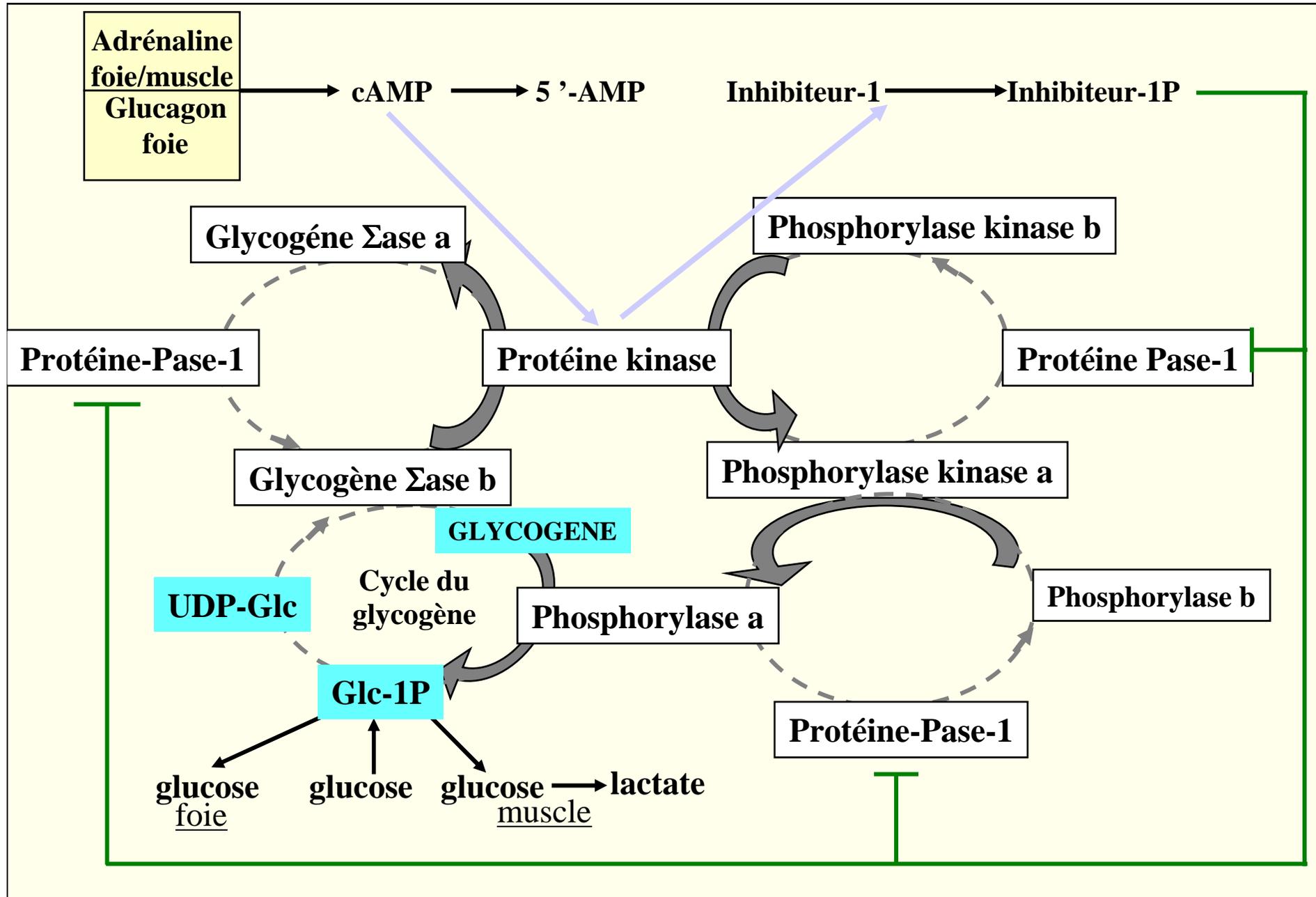
# REGULATION DU METABOLISME DU GLYCOGENE



# 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

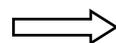
## Période post-prandiale

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

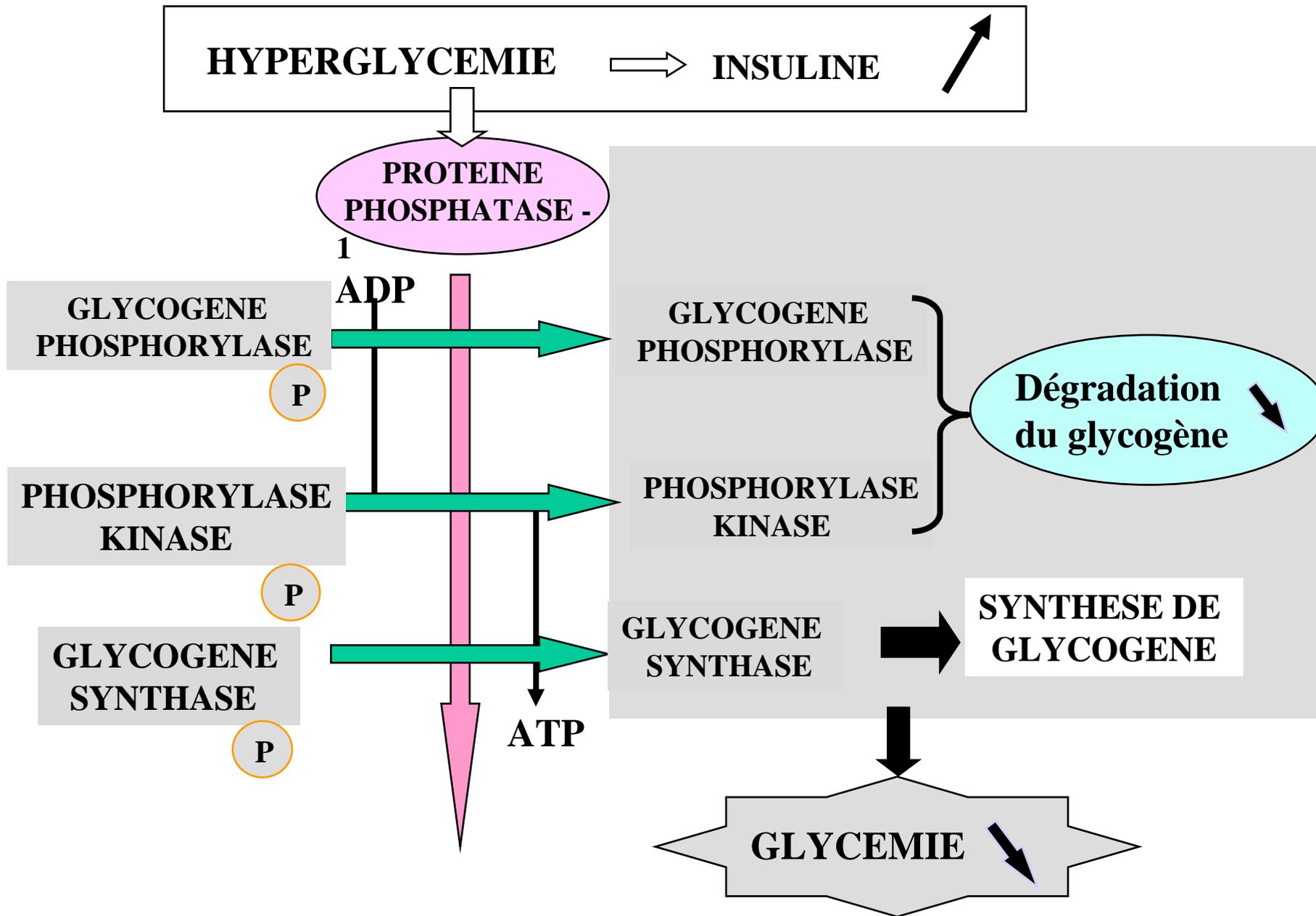
GLYCOGENE SYNTHASE

ATP

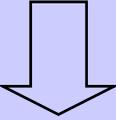
Dégradation du glycogène

SYNTHÈSE DE GLYCOGENE

GLYCEMIE



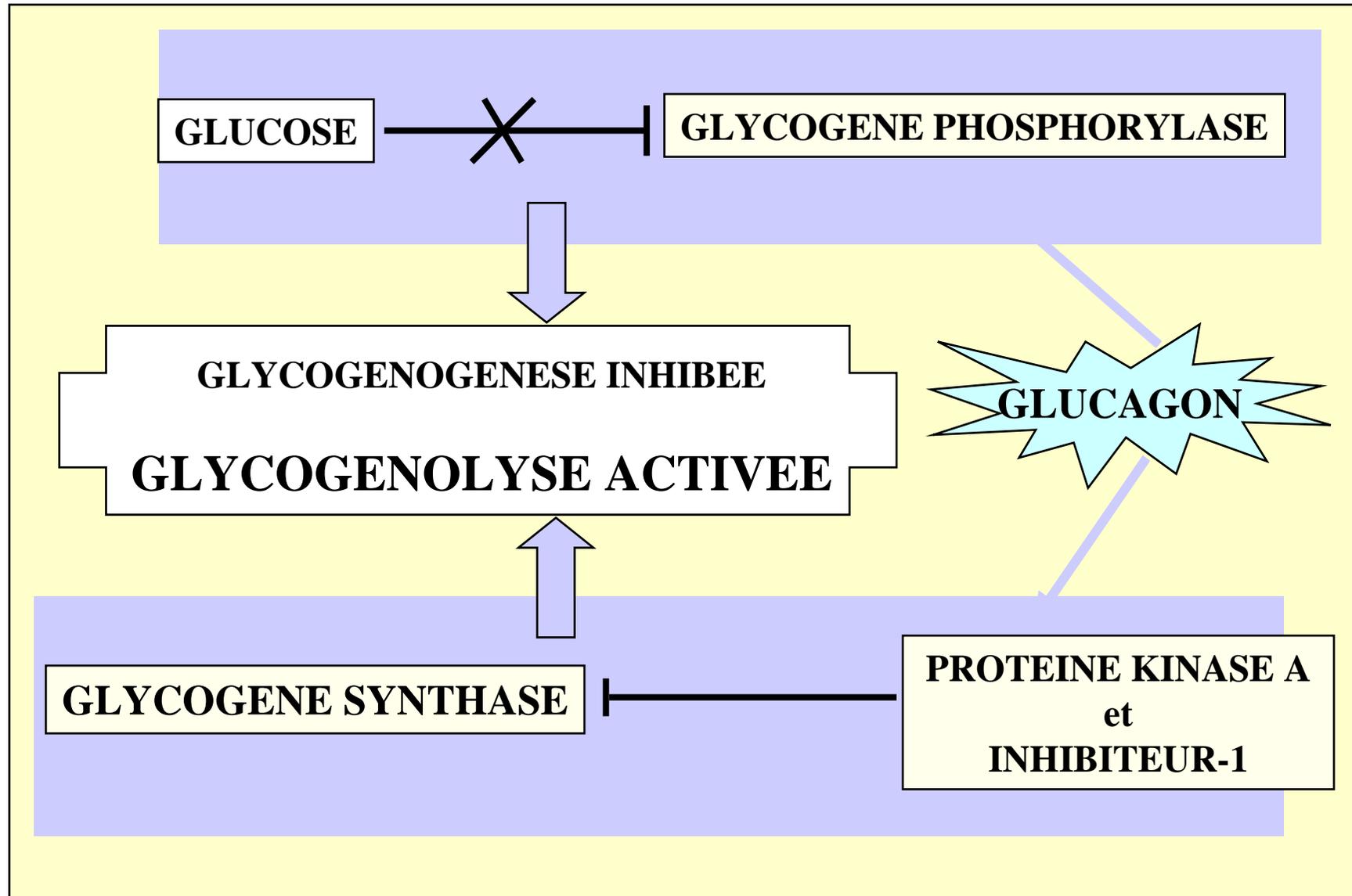
# Jeûne court

- **Le cortisol favorise à la fois la glycogénogenèse ( pour limiter la diminution du stock de glycogène ) et active la néoglucogénèse (production de glucose à partir de précurseurs non glucidiques).**
- **Le glucagon  $\longrightarrow$  Glycogène Phosphorylase active**  


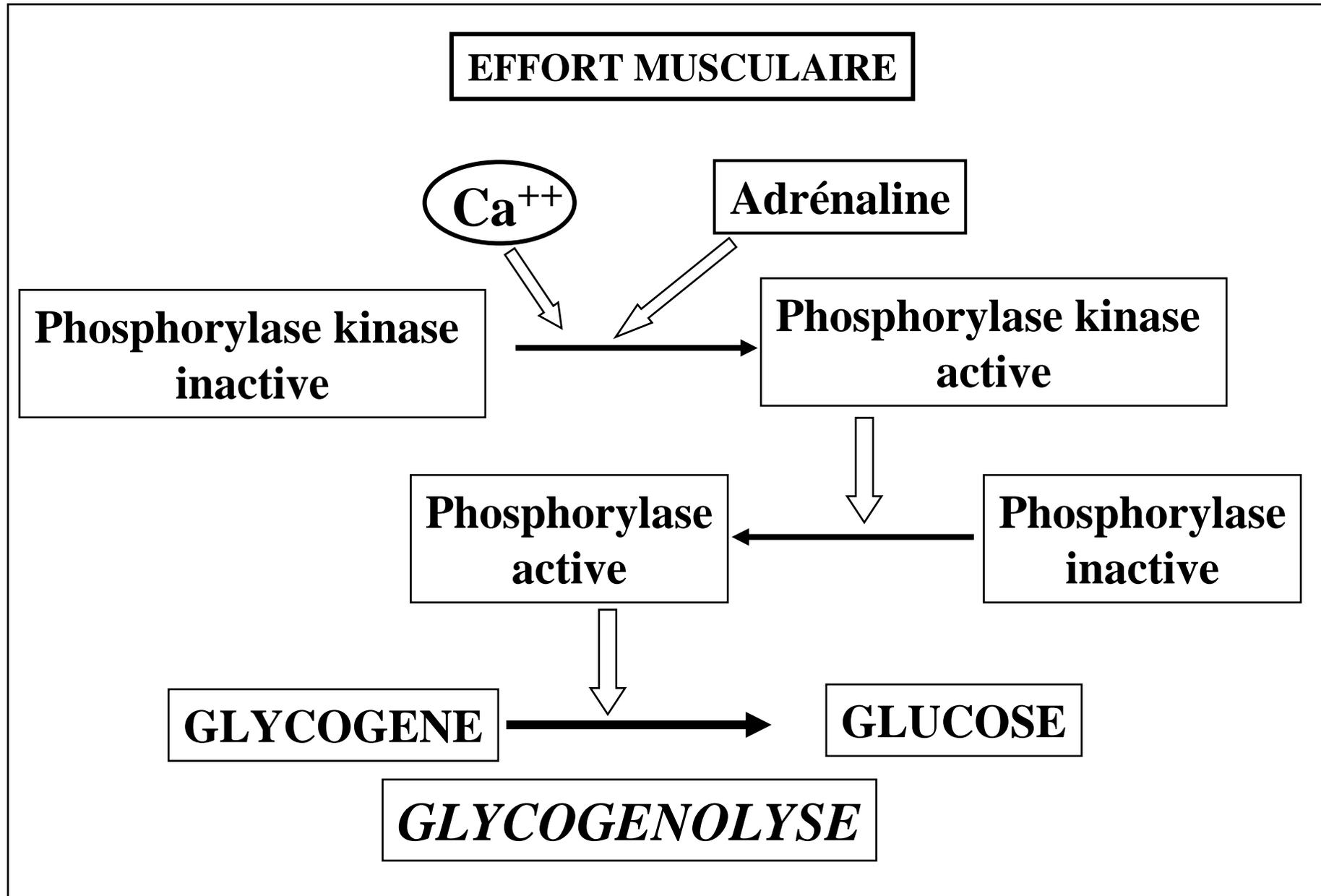
```
graph TD; A[Le glucagon] --> B[Glycogène Phosphorylase active]; B --> C[Glycogénolyse active];
```

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

# Jeûne long



# Muscle squelettique



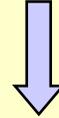
# Glycogénogénèse

## 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 GLUT<sub>4</sub> et induction de l'héxokinase ).
  - «pull» (activation de la glycogène synthétase)

# **ANOMALIES DU METABOLISME DU GLYCOGENE**

**GLYCOGENOSES**

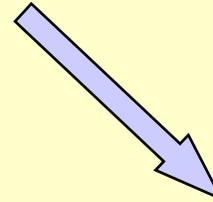
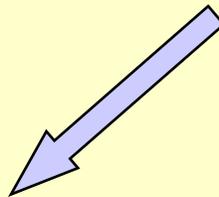


**MALADIES D'EMMAGASINAGE DU GLYCOGENE**

**DEFICIT ENZYMATIQUE A CARACTERE HEREDITAIRE**

**DEFAUT DE « STOCKAGE »**

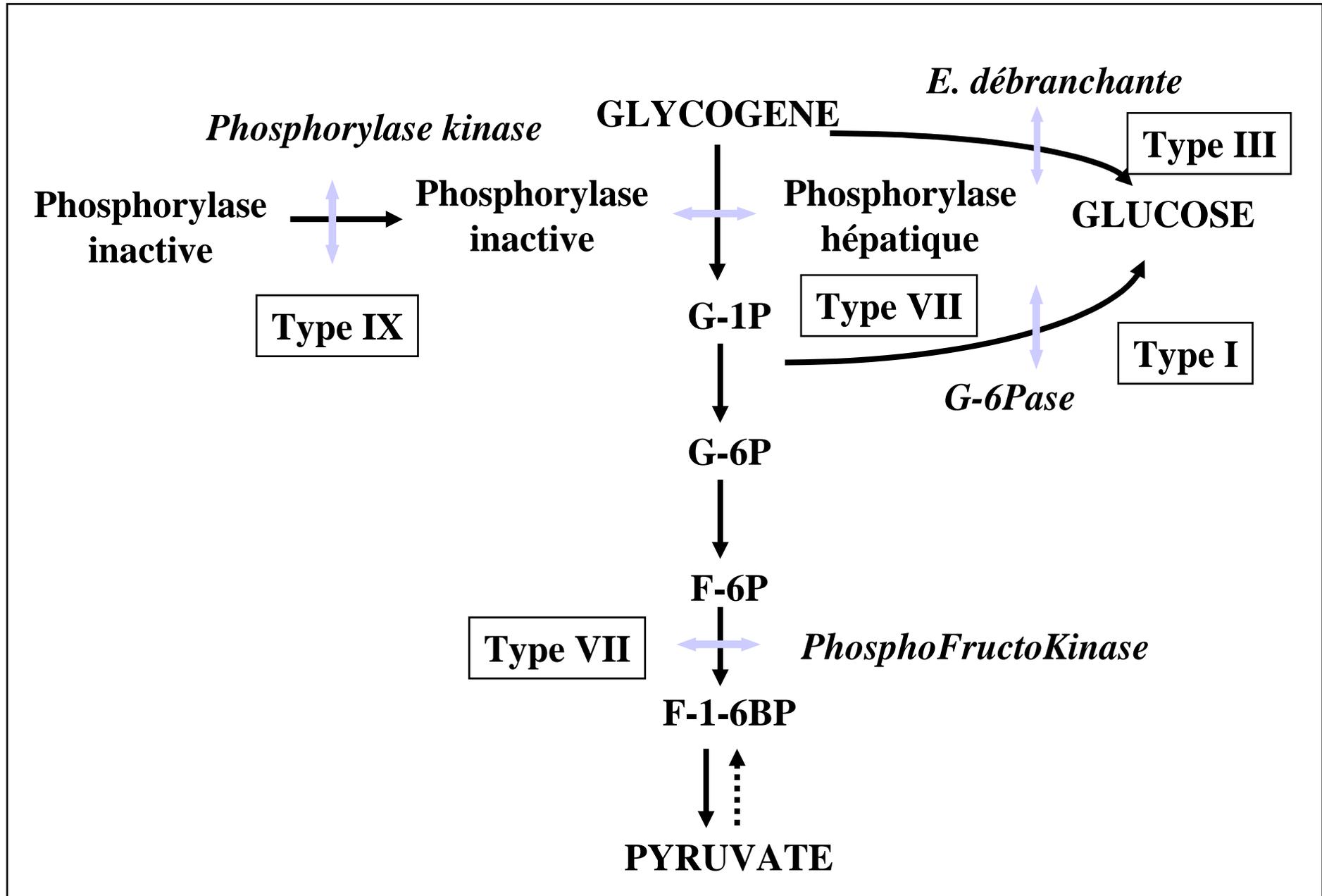
**2 SITUATIONS**



**STRUCTURE ANORMALE**

**STRUCTURE NORMALE**

# GLYCOGENOSES



# GLYCOGENOSES

## déficit

* Type I:	glucose-6 phosphatase	maladie de VON GIERKE
* Type II	$\alpha$ -(1 4) ; $\alpha$ -(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**

# 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

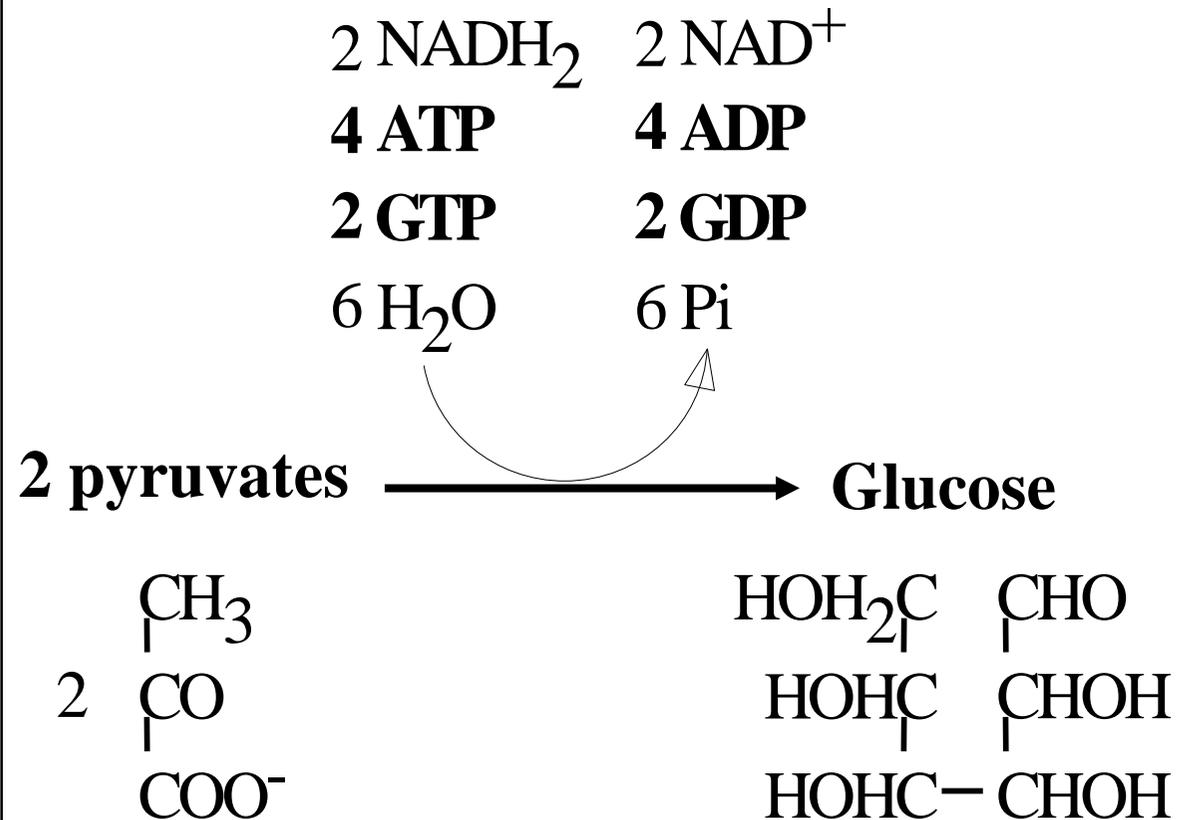
## Retentissements métaboliques

- 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

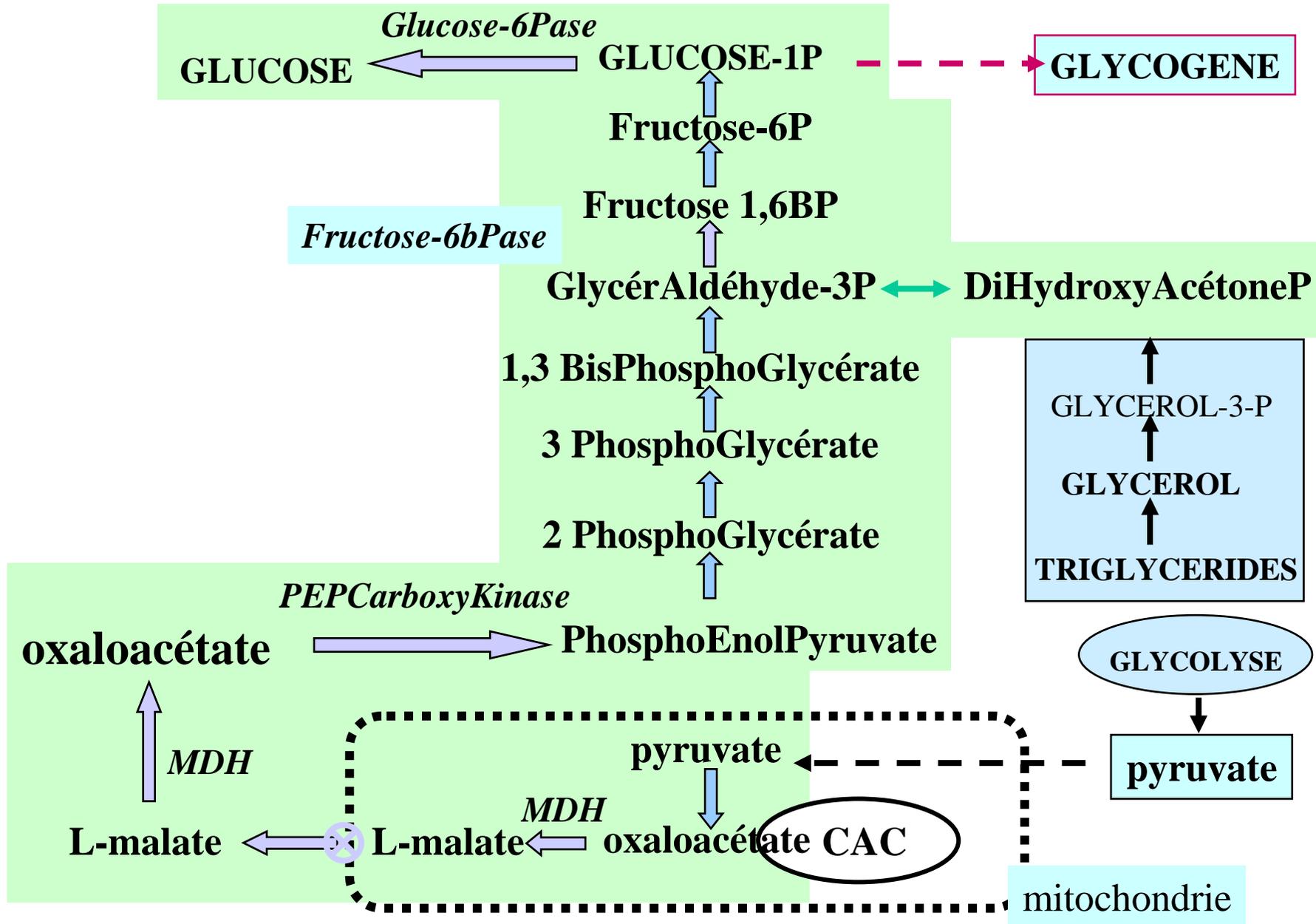
I - Aspect global

**II - Etapes**

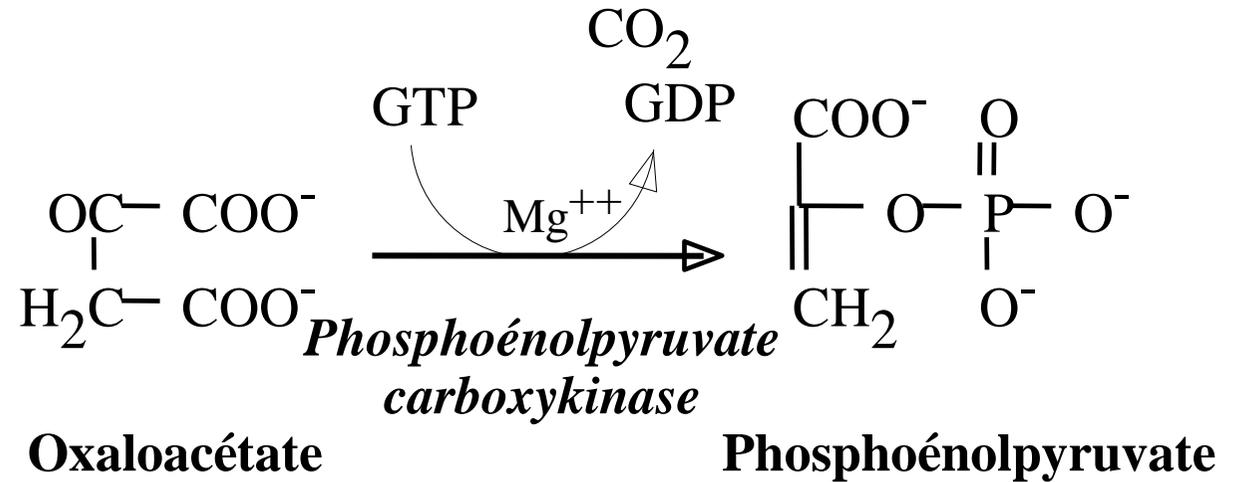
III - Précurseurs

IV - Régulation

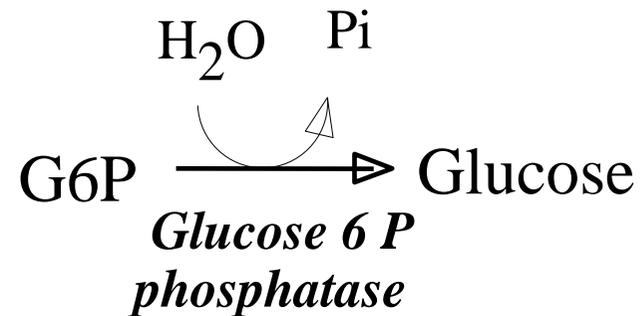
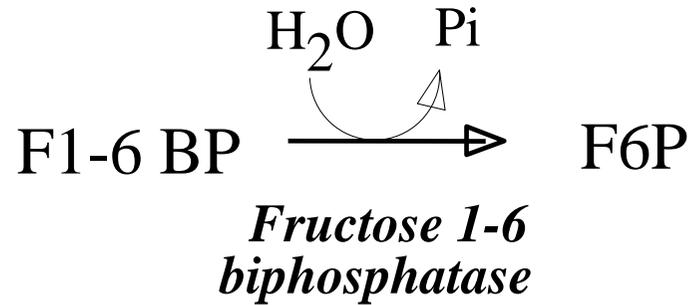
# NEOGLUCOGENESE



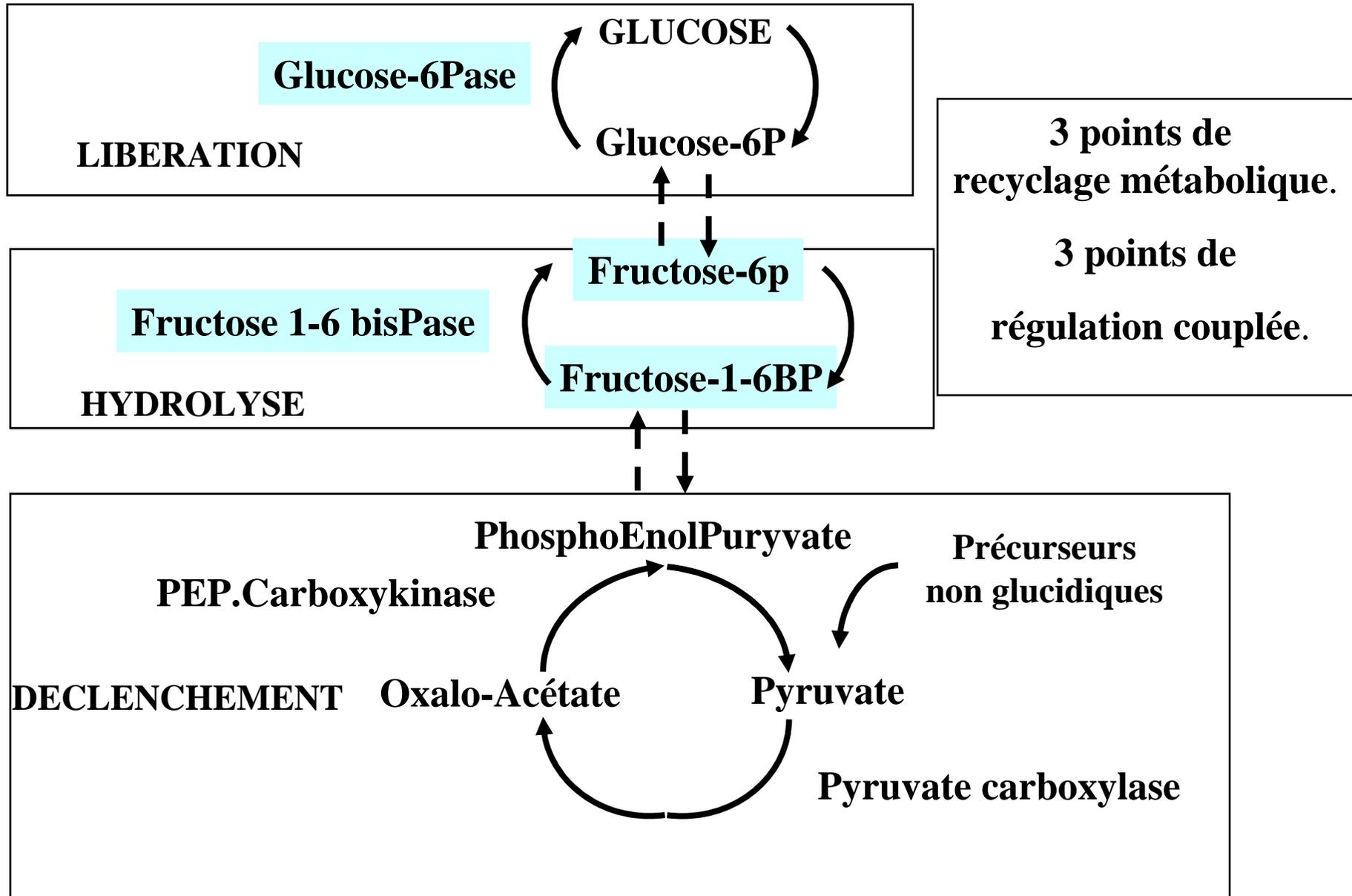
# Étapes



- 3 enzymes différentes de celles de la glycolyse



# 3 ETAPES DECISIVES



# NEOGLUCOGENESE

I - Aspect global

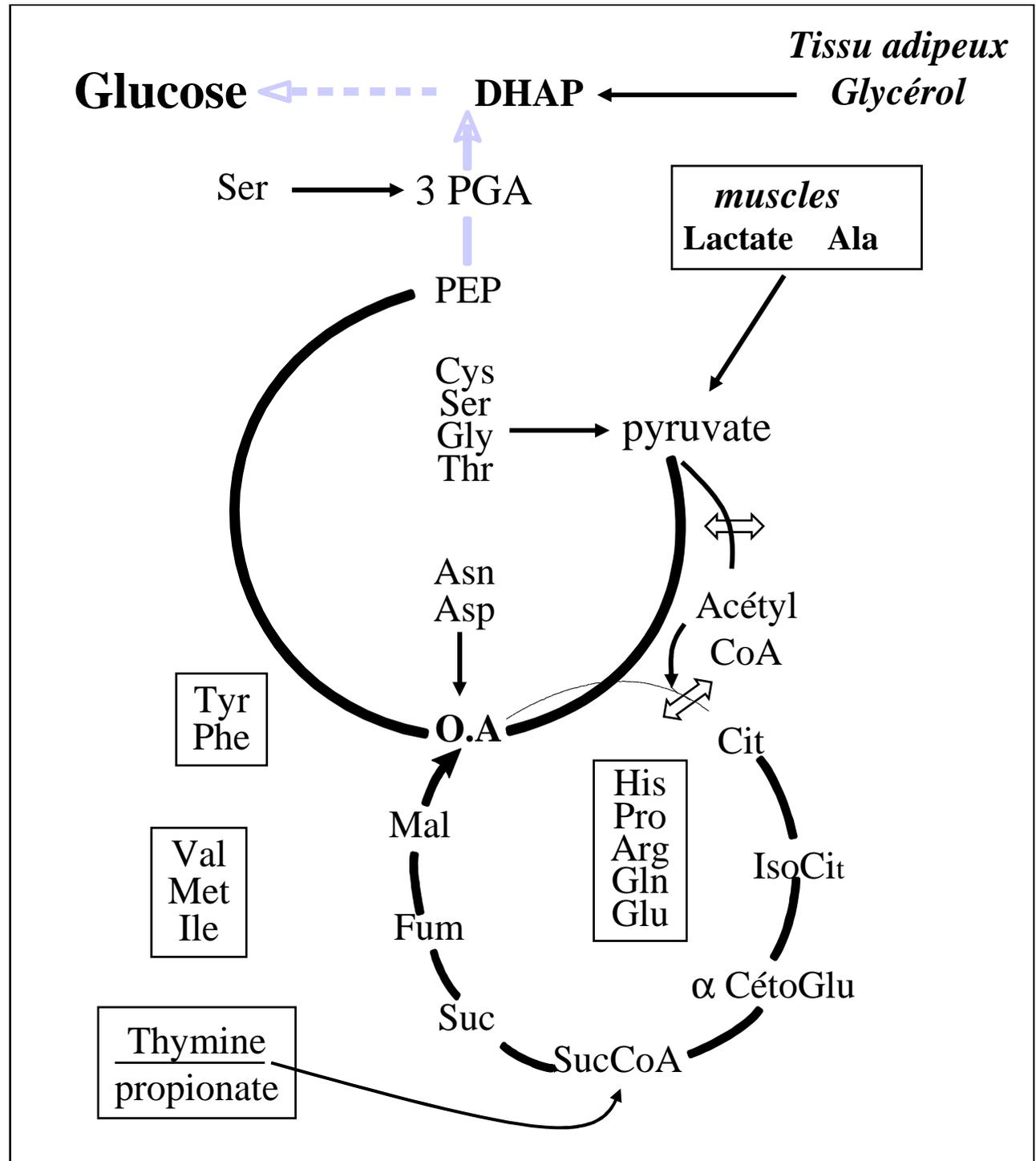
II - Etapes

**III - Précurseurs**

IV - Régulation

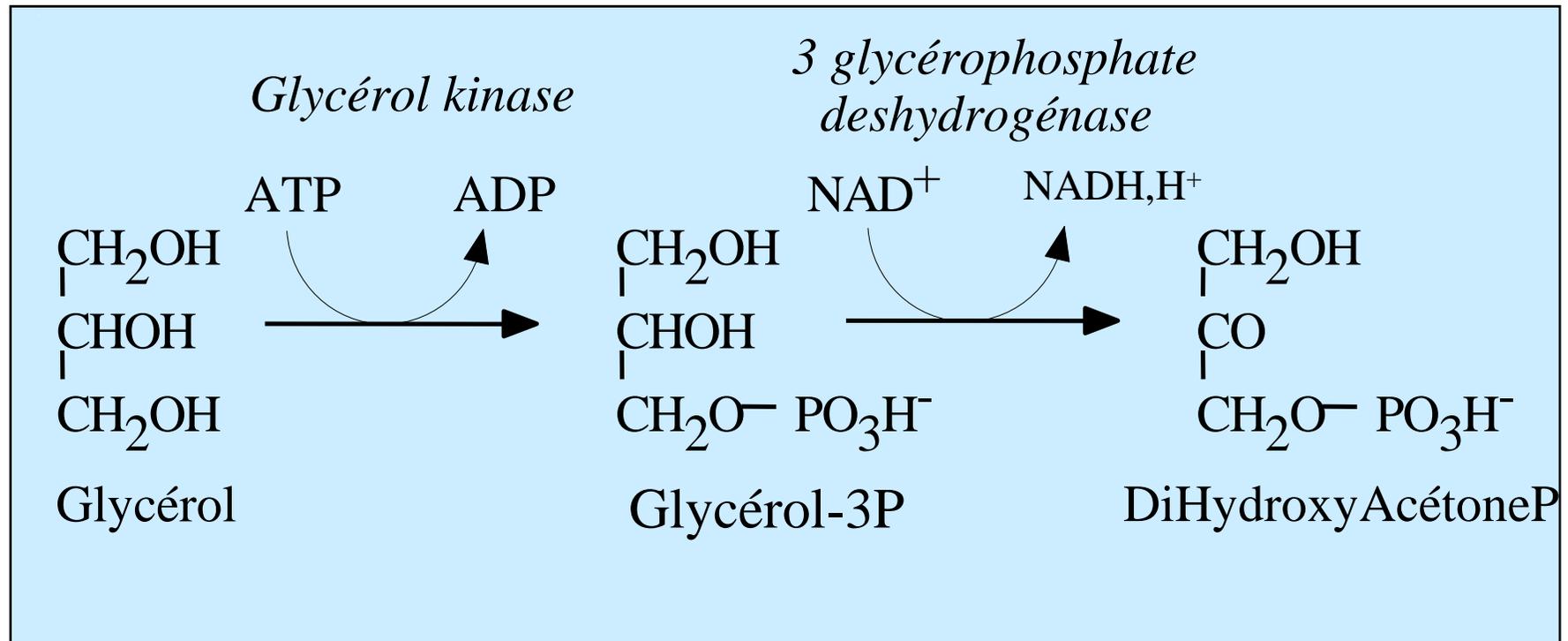
# Précurseurs

- 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 cétoène 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**

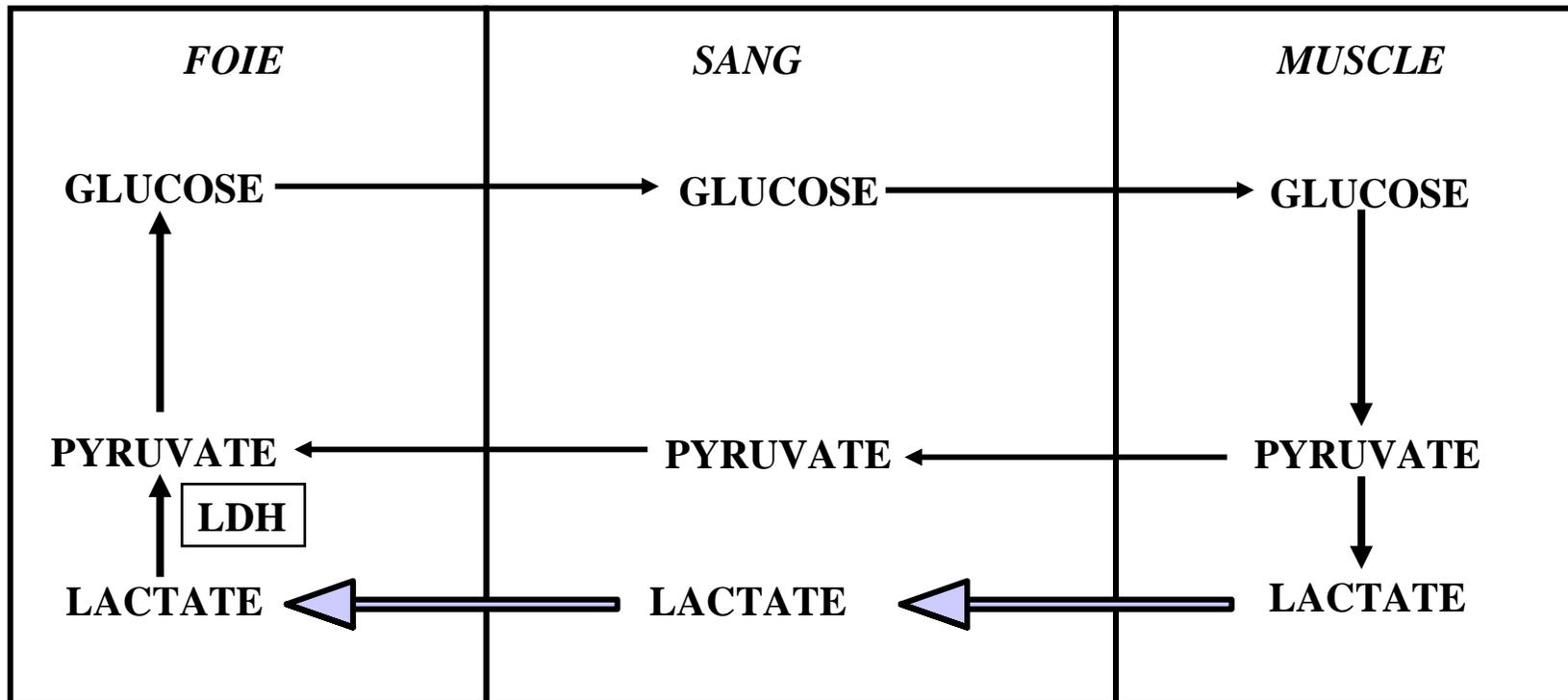
**B- CYCLE DE CORI ; CYCLE DE FELIG**

**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.**

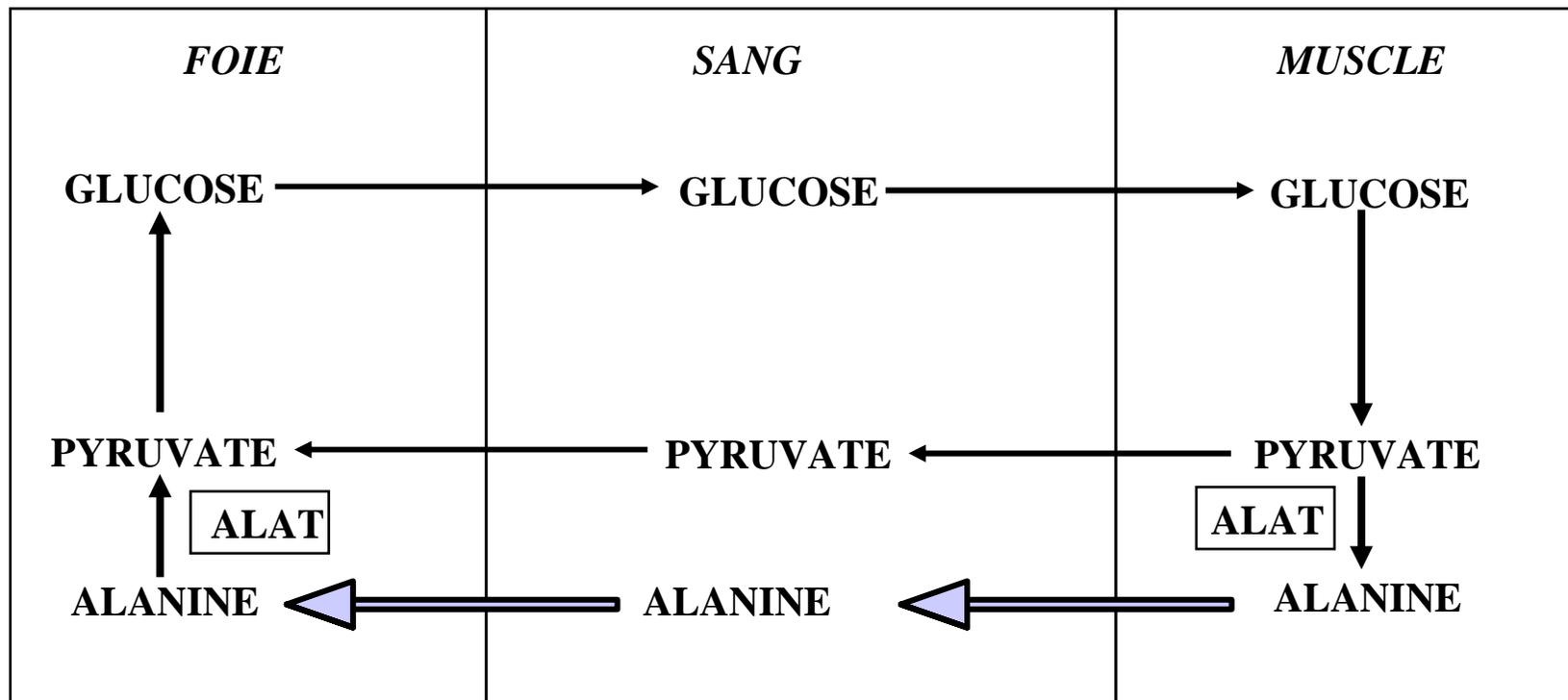


**CYCLE DE CORI**

# Précurseurs

## Partage inter-organes

Par transamination du pyruvate  $\longrightarrow$  alanine  $\longrightarrow$  transport de NH<sub>3</sub>  
vers le foie puis transamination de l'alanine  $\longrightarrow$  pyruvate



**CYCLE DE FELIG**

# NEOGLUCOGENESE

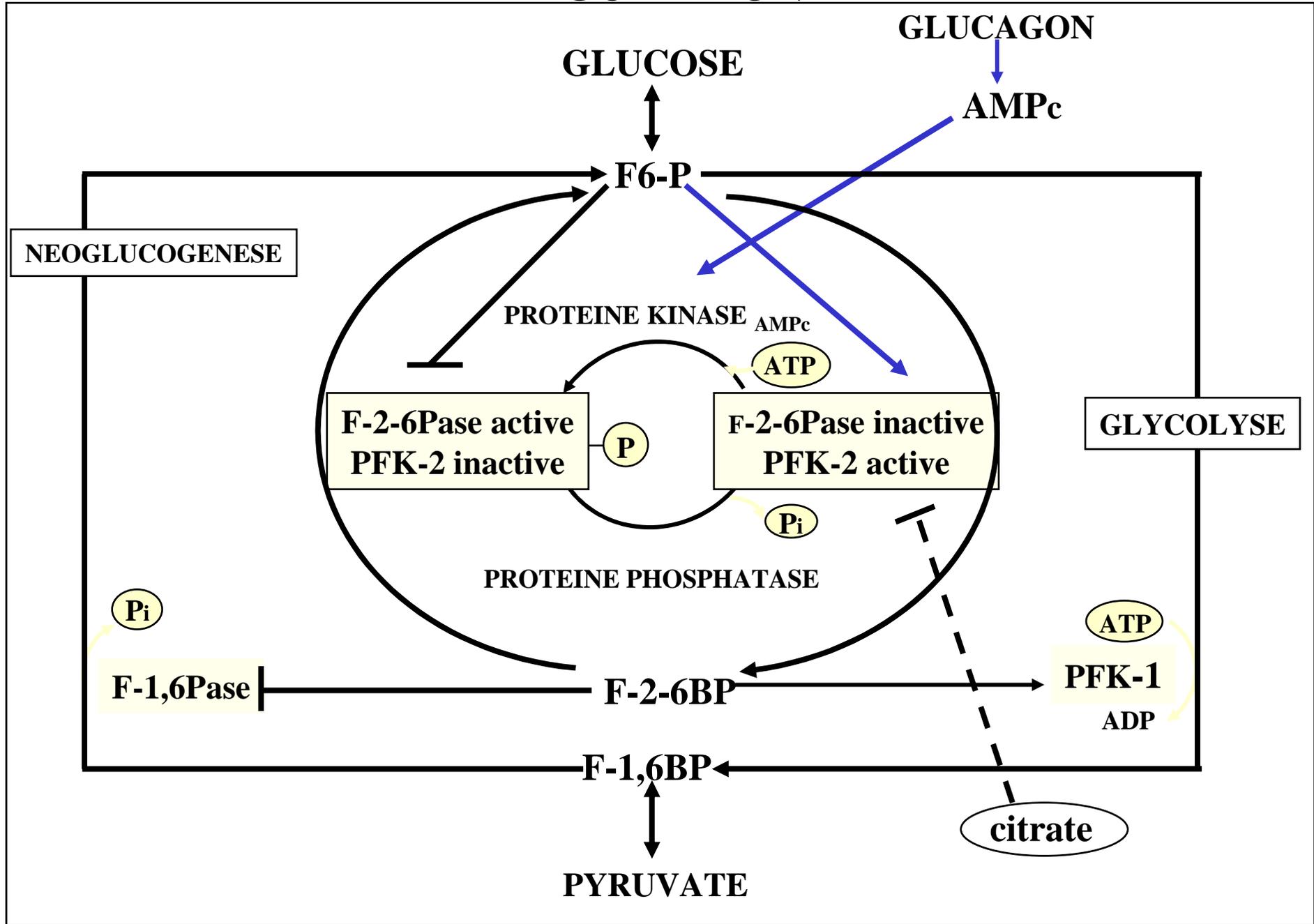
I - Aspect global

II - Etapes

III - Précurseurs

**IV - Régulation**

# REGULATION

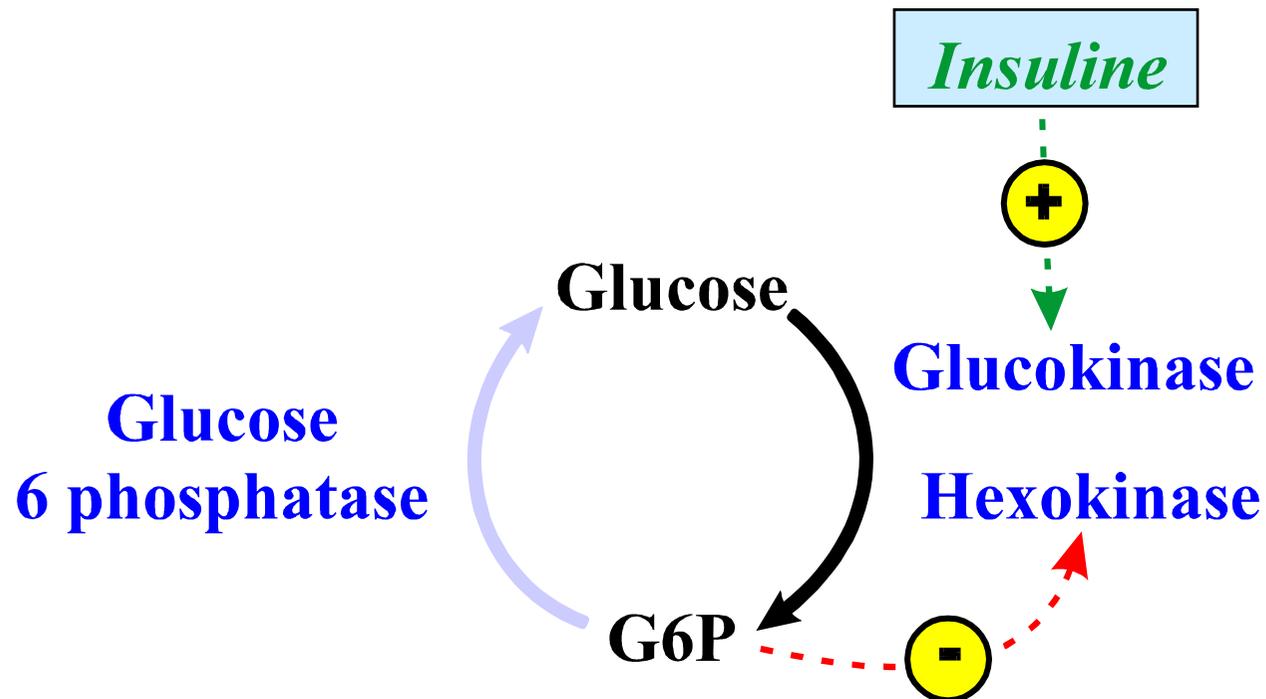


# Régulation

A court terme

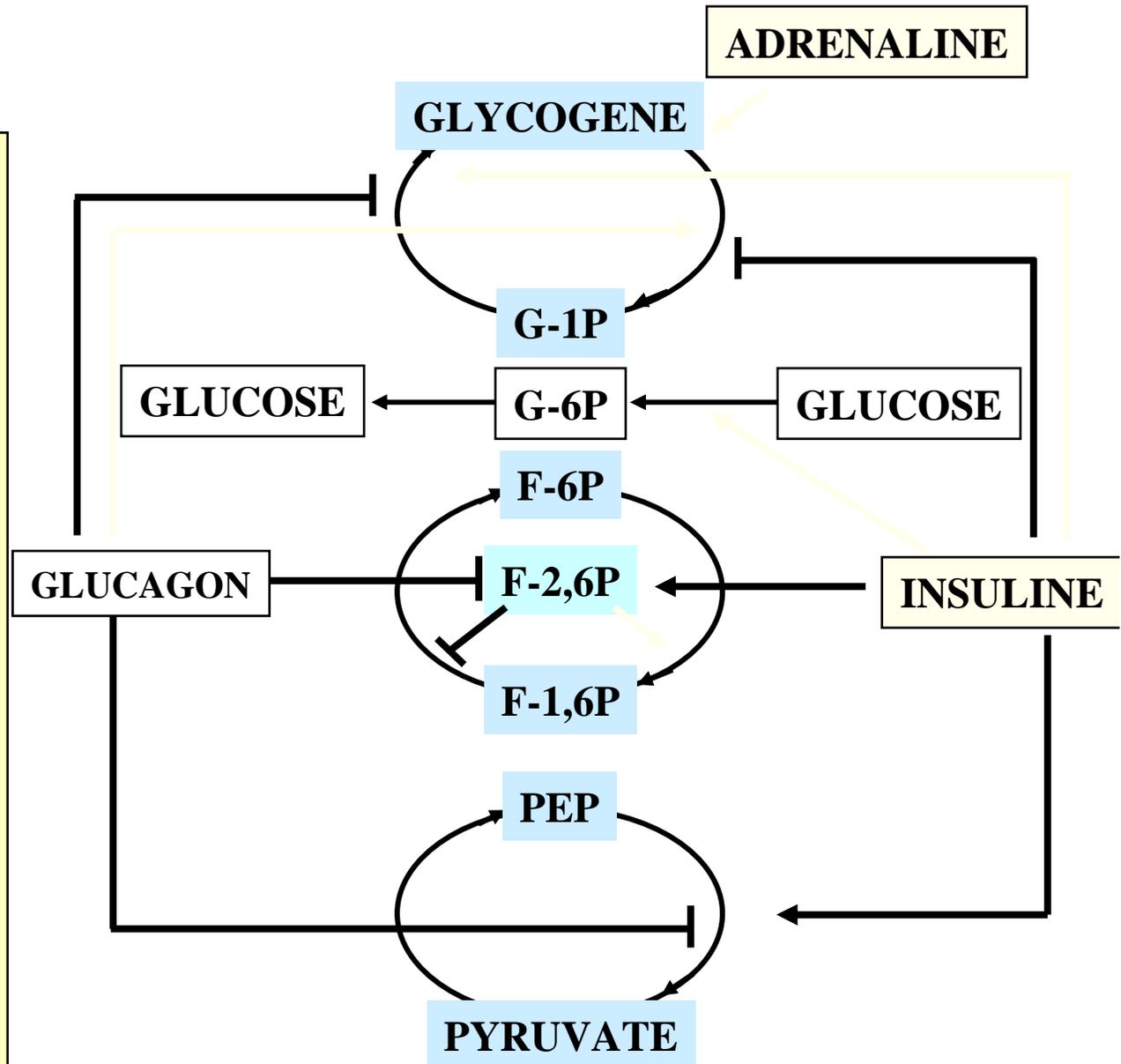
## Cycle Glucose/G6P

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



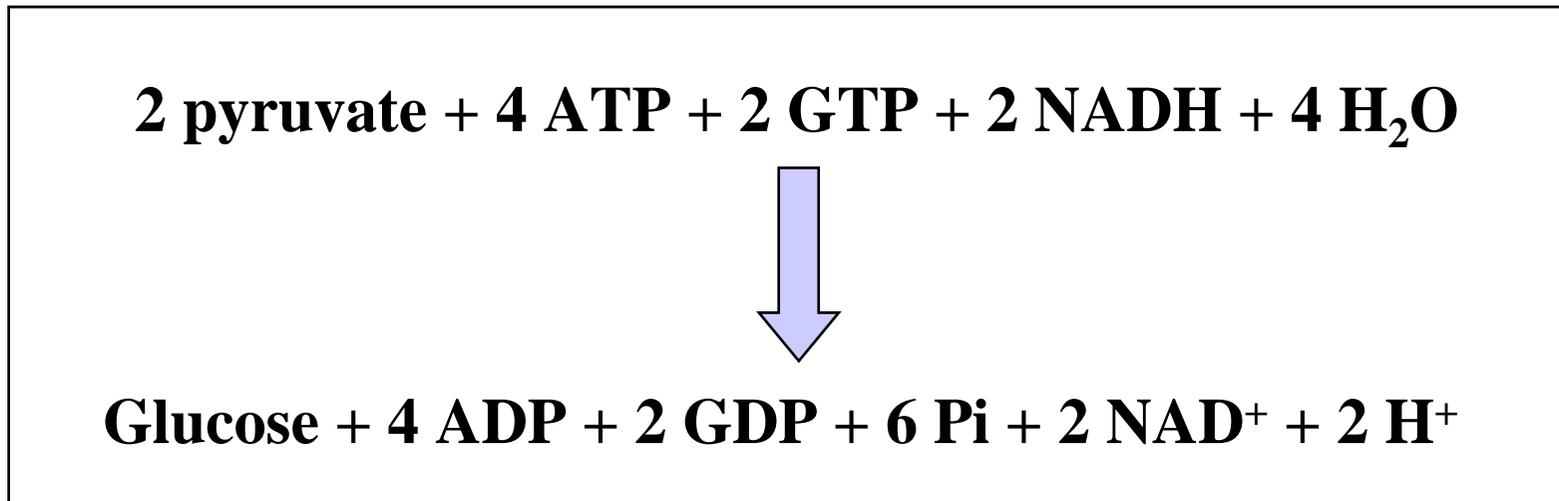
# REGULATION

- **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

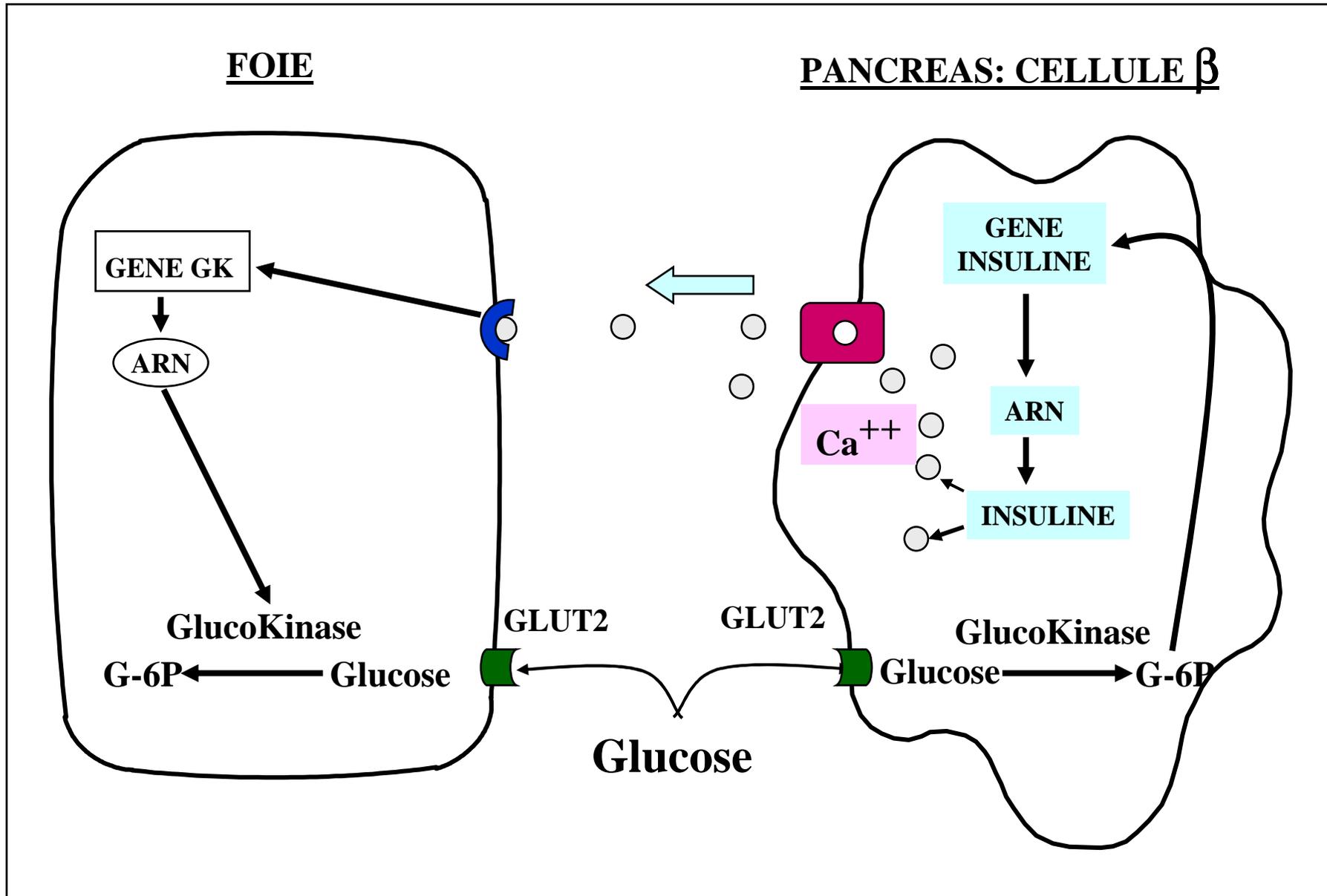
## ➔ INTRODUCTION DANS LES VOIES METABOLIQUES

- phosphorylation du glucose

## ➔ CONTRÔLE DES REACTIONS METABOLIQUES

- expression des enzymes du métabolisme
- modifications des activités catalytiques

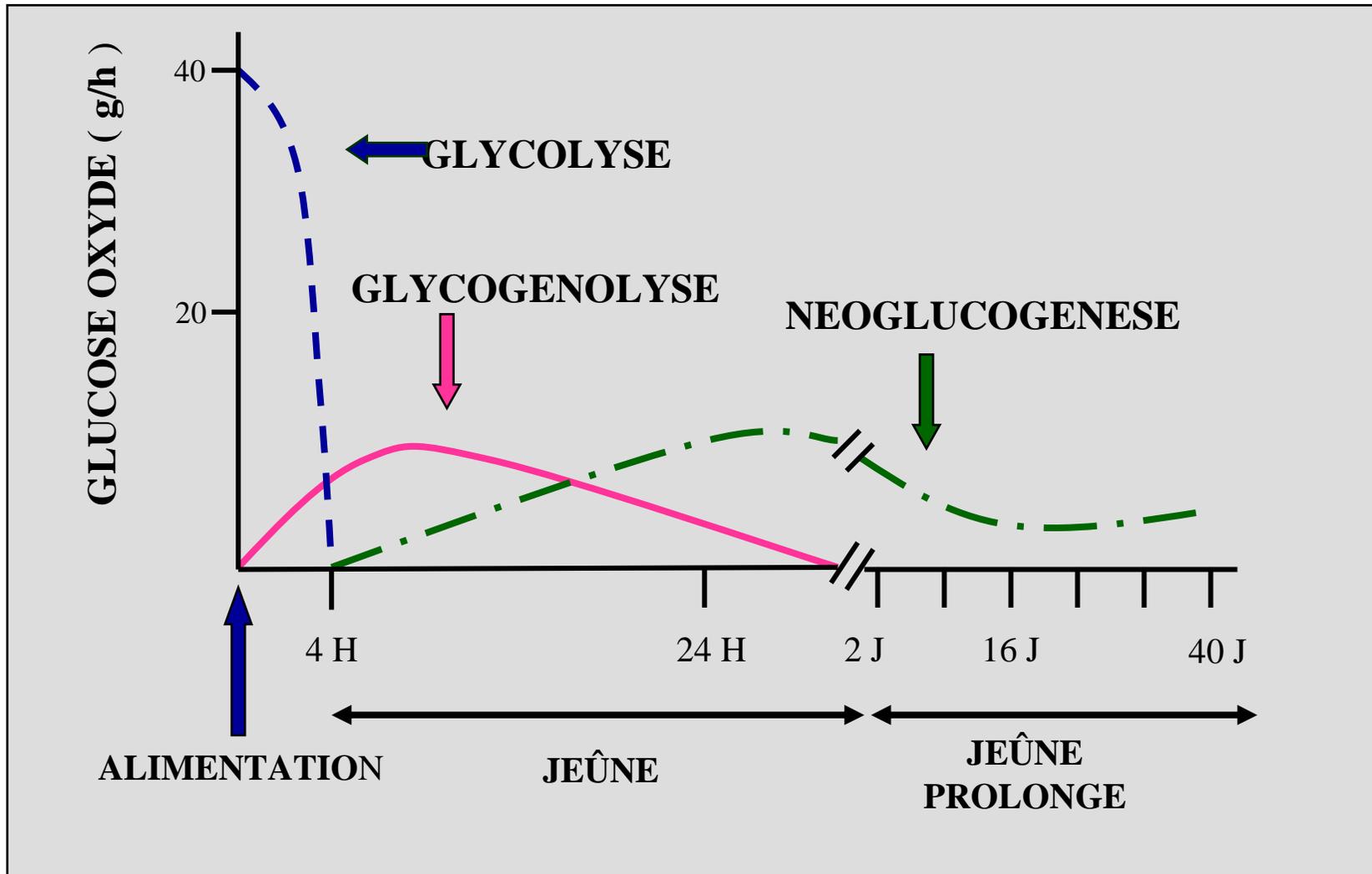
# REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE



## REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

ENZYME	ACTIVITE	MECANISME
<b>Mécanisme de l'AMPc</b>		
Phosphodiésterase	Augmentation	Phosphorylation
Protéine kinase (AMPc dépendante)	diminution	Association des sous unités
<b>Métabolisme du glycogène</b>		
Glycogène synthase	Augmentation	Déphosphorylation
Phosphorylase Kinase	Diminution	Déphosphorylation
Phosphorylase	Diminution	Déphosphorylation
<b>Glycolyse et Néoglucogénèse</b>		
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.