

1. Glycolyse

1.1. Généralités

Le métabolisme des glucides commence chez l'homme par la digestion des glucides alimentaires (apport de 300 à 350 g par jour). Seuls les monosaccharides pénètrent dans la cellule. Lors de la digestion, trois monosaccharides seront produits: le glucose, le galactose et le fructose. La digestion des glucides résulte de l'hydrolyse des liaisons osidiques catalysée par une série d'enzymes appelées «osidases ». L'amidon est hydrolysé par l' α -amylase, enzyme qui coupe les liaisons α -1,4 unissant deux glucoses à l'intérieur de la molécule; c'est donc une endoamylase, sécrétée par les glandes salivaires (amylase salivaire) et par le pancréas exocrine (amylase pancréatique). Du fait du faible temps de présence des oses dans la bouche et de l'inhibition de l' α -amylase par le pH acide de l'estomac, la majeure partie de la digestion des glucides a lieu dans l'intestin et est principalement due à l'amylase pancréatique.

L'action de l' α -amylase conduit à la conversion de l'amidon en maltose (diholoside avec une liaison en -1,4), en maltotriose (triholoside avec deux liaisons en α -1,4) et en composés appelés dextrines limites (holoside avec des liaisons en α -1,4 et une liaison en α -1,6). L'hydrolyse est complétée par l'action d'enzymes présents à la surface de la bordure en brosse des cellules épithéliales au niveau du jejunum et de l'iléon afin de libérer du glucose dans la lumière intestinale.

L'hydrolyse du saccharose et du maltose est assurée par des α -glucosidases (saccharase, isomaltase, maltase) qui hydrolysent le maltose, le maltotriose, les dextrines limites et le saccharose; par ailleurs, une β -galactosidase (lactase) hydrolyse le lactose. Ceci conduit à la production de monosaccharides (glucose, fructose et galactose) dans l'environnement immédiat de la cellule épithéliale intestinale. Les monosaccharides produits sont hydrophiles et ne peuvent pas traverser la couche lipidique de la membrane luminale de l'entérocyte. Des systèmes de transport sont donc nécessaires à l'entrée des monosaccharides dans toutes les cellules de l'organisme (**Figure 1**).

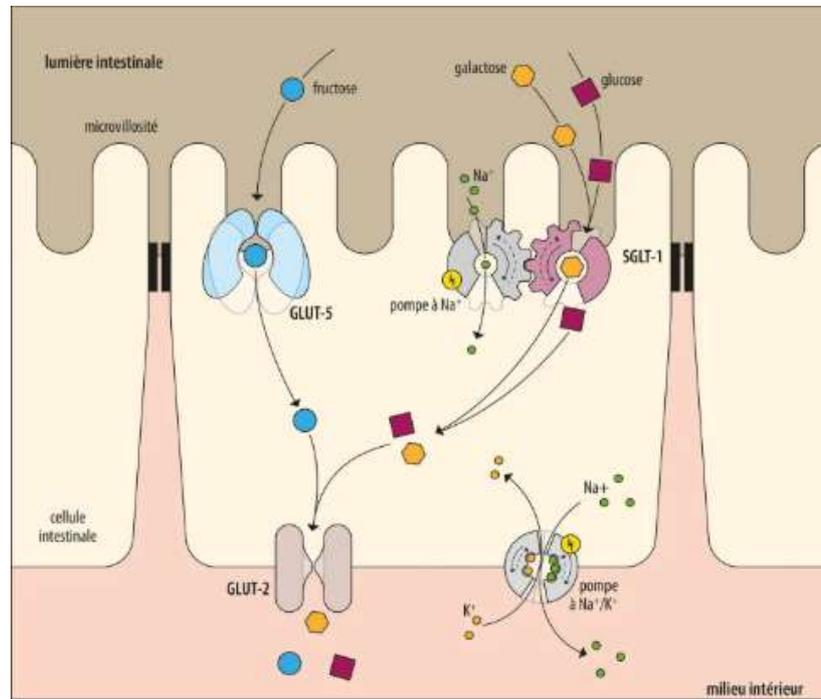


Figure 1: Transport du glucose dans l'entérocyte.

1.2. Etapes de la glycolyse

La glycolyse est la voie du catabolisme oxydatif anaérobie du glucose en pyruvate. Au cours de cette voie catabolique, le glucose un glucide à six atomes de carbone, est scindé en deux glucides à trois atomes de carbone. Ces petits glucides se font ensuite oxyder et les atomes restants se réarrangent en deux molécules de pyruvate. La glycolyse a lieu dans le cytosol, les dix enzymes qui la catalysent sont cytosoliques (Trois irréversibles (1, 3 et 10) et 7 qui sont réversibles) et le pyruvate alimente le cycle du Krebs. Le pouvoir oxydant (le coenzyme) le NAD (peut être recyclé à chaque fois). Les 3 premières réactions de la glycolyse consomment 2ATP.

On peut diviser la glycolyse en deux phases :

- Phase d'investissement énergétique qui dépense 2 ATP et qui comprend les cinq premières réactions.
- Phase de libération de l'énergie ou il y a production de 4 ATP par phosphorylation sur substrat et réduction de NAD^+ en NADH , H^+ .

Les dix enzymes catalysant les réactions de deux phases de la glycolyse sont :

1. Glucokinase et hexokinase qui phosphorylent le glucose en glucose-6-phosphate. Glucokinase hépatique et pancréatique est spécifique du glucose, à faible affinité, et n'est pleinement active qu'en période postprandiale quand la glycémie est élevée.

Hexokinase est ubiquiste mais en particulier musculaire, non spécifique du glucose, à forte affinité, et phosphoryle la totalité du glucose qui entre dans la cellule, Ainsi, l'hexokinase maintient un fort gradient de glucose entre les compartiments extra- et intracellulaires, favorisant l'entrée du glucose dans la cellule.

2. Phosphohexose isomérase assure l'isomérisation de glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate.

3. Phosphofruktokinase qui est une enzyme clé de la glycolyse, phosphoryle le fructose-6-phosphate en fructose-1, 6-bisphosphate.

4. Le fructose-1, 6-bisphosphate aldolase clive le fructose-1, 6-bisphosphate en glycéraldéhyde-3-phosphate et le dihydroxyacétone phosphate.

5. Triose phosphate isomérase est responsable de l'isomérisation de dihydroxyacétone phosphate en glycéraldéhyde-3-phosphate.

6. Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase à coenzyme NAD⁺, oxyde et phosphoryle le glycéraldéhyde-3-phosphate en 1, 3-bisphosphoglycérate.

7. Phosphoglycérate kinase réalise la phosphorylation liée au substrat de l'ADP par le 1, 3-bisphosphoglycérate qui est transformé en 3-phosphoglycérate.

8. Phosphoglycérate mutase fait l'isomérisation du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate.

9. Enolase déshydrate le 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate.

10. Pyruvate kinase qui est une enzyme régulatrice réalise la phosphorylation liée au substrat de l'ADP par le phosphoénolpyruvate qui est transformé en pyruvate (Figure 2).

1.3. Régulation allostérique de la glycolyse

Les trois réactions irréversibles sont soumises à régulation allostérique

1.3.1. Glucokinase

Elle est spécifique pour glucose

Elle est hépatique et pancréatique

Stimulée par l'insuline et non inhibée par le glucose-6-phosphate

1.3.2. Hexokinase

Pour les hexoses, elle est ubiquitaire, influencé par l'insuline et inhibé par le glucagon. L'hexokinase a une plus grande affinité pour le glucose que la glucokinase (K_m est plus basse). L'hexokinase cérébrale est celle qui a le k_m le plus bas.

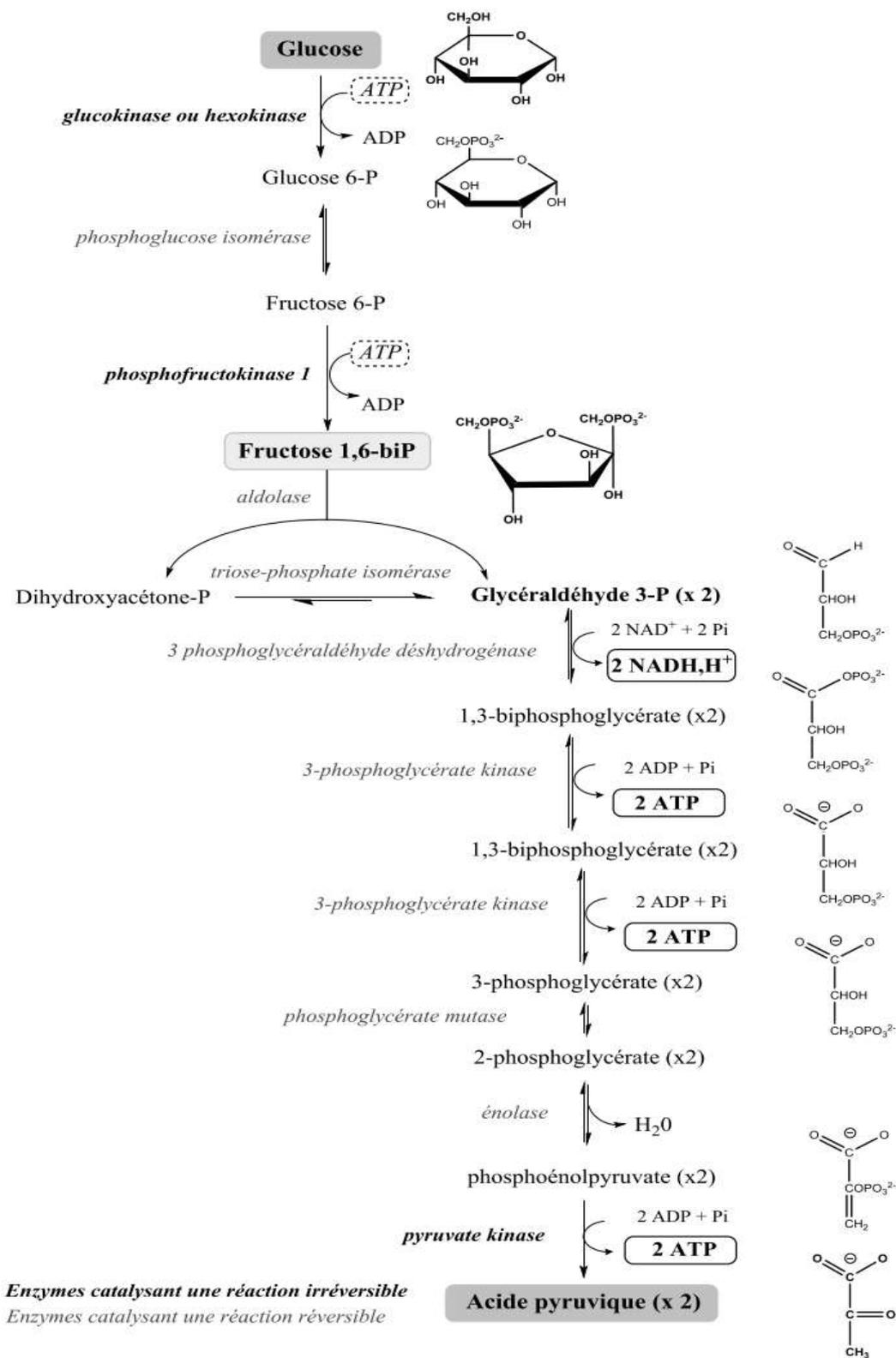


Figure 2: Etapes de la glycolyse.

1.3.3. Phosphofructokinase

C'est l'enzyme la plus importante dans la glycolyse. Le site majeur de la régulation de la glycolyse, est la réaction catalysée par la phosphofructokinase-1 cet enzyme engage irréversiblement le glucose dans la voie de la glycolyse. La phosphofructokinase1 est une enzyme allostérique. Les enzymes allostériques ont une structure quaternaire, chaque sous unité peut fixer une molécule de substrat. Le caractère sigmoïde de la courbe caractérisant ces enzymes, s'explique par le fait que la fixation du substrat sur l'enzyme augmente l'affinité de l'enzyme pour le substrat : c'est l'effet coopératif. Elle est stimulée par le glucose l'AMP et l'ADP. Elle est inhibée par (ATP, citrate, le NADH_2).

1.3.4. Pyruvate kinase

Elle est inhibée par l'alanine, et tous ce qui est riche en énergie (ATP, citrate, NADH_2). Elle est stimulée par l'insuline, glucose 6 phosphate.

2. Voie de pentose phosphate

2.1. Role

La voie du pentose phosphate (PP), également appelée shunt de l'hexose monophosphate. Par rapport aux voies de production d'énergie comme la glycolyse et l'acide citrique, le cycle des pentoses-phosphates n'est pas utilisé comme source d'ATP, mais surtout comme moyen pour obtenir le pouvoir réducteur (NADPH) et des métabolites intermédiaires tel que le ribose 5 phosphate (nucléotides) et l'érythrose 4 phosphate (acides aminées). Une molécule de glucose catalyse la production nette de 2 molécules de NADPH . Le NADPH est utilisé dans la synthèse réductrices (acides gras, cholestérol, hormones stéroïdes). Le NADPH , peut être utilisé également pour maintenir le statut redox et lutter contre le stress oxydatif via la régénération du glutathion réduit (GSH) par l'action de glutathion réductase (globules rouges et neurones).

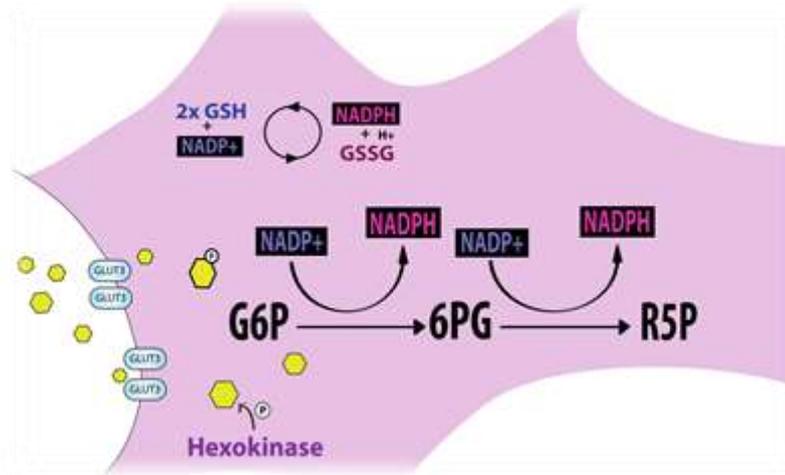


Figure 3 : Diagramme simplifié de métabolisme du glucose via la voie de pentose phosphate. **GLUT3**: transporteur 3, **G6P**: glucose-6-phosphate, **6PG**: 6-phosphogluconate, **R5P**: ribose-5-phosphate, **GSH**: glutathion réduit, **GSSG**: glutathion oxydé.

2.2. Etapes

Le PP est un réseau de réactions de sept enzymes qui interconvertissent les sucres phosphates (Figure 4), se déroule en deux étapes ; (i) phase oxydative et (ii) phase non oxydative (régénération de 5 molécules de Glucose-6-P (G6P) à partir de 6 autres de ribulose-5-P). Deux enzymes clés contrôlent cette étape ; glucose-6-phosphate déshydrogénase et 6-phosphogluconate déshydrogénase (étapes 1 et 3).

🚩 Voie oxydative

La voie oxydative est une partie constituée de réactions catalysées par les enzymes glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH), 6-phosphogluconolactonase (6PGL) et 6-phosphogluconate déshydrogénase (6PGDH). Ces enzymes oxydent le glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconolactone, hydrolysent la lactone en 6-phosphogluconate et oxydent le 6-phosphogluconate en ribulose-6-phosphate, respectivement.

La réaction globale catalysée par la voie oxydative de PP est l'oxydation du glucose-6-phosphate en ribulose-5-phosphate et CO_2 . Lors de l'oxydation, la dégradation de G6P aussi NADPH (Figure 5).

🚩 Voie non oxydative

La partie non oxydative du PPP est constituée des réactions catalysées par les enzymes ribulose-5-phosphate isomérase (R5PI), ribulose-5-phosphate-3-épimérase (R5PE), transaldolase (TA) et transcétolase (TC). R5PI et R5PE convertissent le ribulose-5-phosphate au ribose-5-phosphate et au xylulose-5-phosphate, respectivement. Les réactions catalysées par transaldolase (TA) et transcétolase (TC) interconvertissent un ensemble d'aldoses phosphorylées (ribose-5-phosphate, érythrose-4-

phosphate, glycéraldéhyde-3-phosphate) et cétooses (xylulose-5-phosphate, fructose-6-phosphate, sédoheptulose-7-phosphate). Ce réseau de sucres phosphorylés est relié à la glycolyse par leurs intermédiaires communs glycéraldéhyde-3-phosphate et fructose-6-phosphate.

2.3.Régulation

Le flux traversant le PP est spécifiquement modulé dans chaque tissu en fonction des paramètres physiologiques. Les tissus dotés de fonctions biosynthétiques, comme le foie ou le tissu adipeux, présentent une grande capacité pour accélérer le flux du PP, alors que d'autres cellules, telles que les cellules musculaires, n'ont pas cette capacité. Le flux est modulé par l'activité du G6PD, le régulateur principal du PP. Cette enzyme contrôle l'entrée de glucose-6-phosphate dans le PPP. La G6PDH est inhibée par une concentration élevée de NADPH et par les intermédiaires de la biosynthèse des acides gras.

La régulation de la voie du pentose phosphate dépend des besoins cellulaires.

- ❖ **Mode 1** : Ce mode domine lorsque le besoin en R5P est supérieur à celui en NADPH, par exemple dans les cas de prolifération cellulaire. Dans cette situation, les métabolites glycolytiques 3GP et F6P peuvent être convertis en R5P grâce au PP réversible par voie non oxydative.
- ❖ **Mode 2** : Ce mode se produit lorsque les besoins en NADPH et en R5P sont équilibrés. Alors, à partir d'une molécule de G6P, deux molécules de NADPH et une molécule de R5P peuvent être obtenues sans génération de métabolite glycolytique .

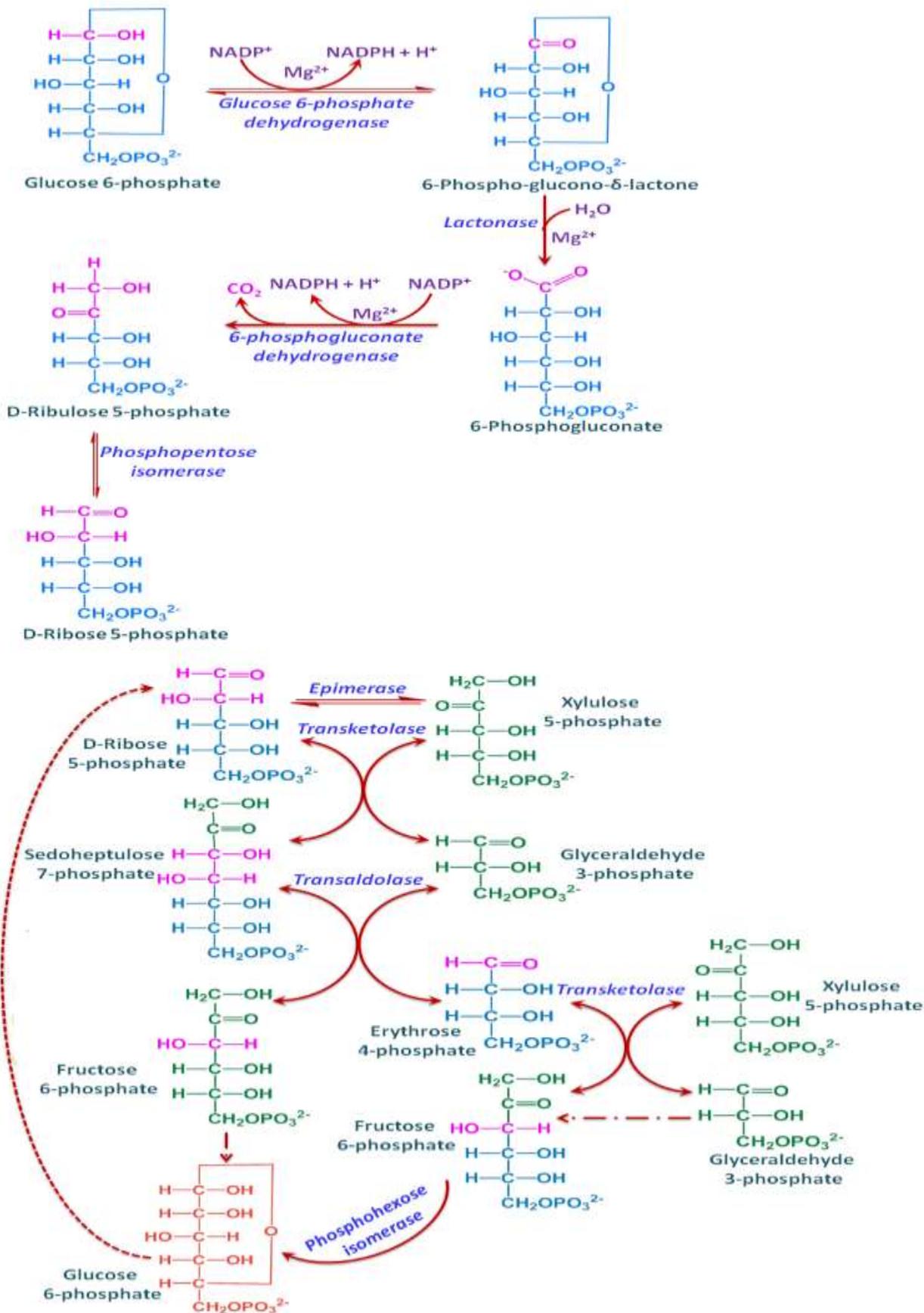


Figure 5 : Voie des pentoses-phosphates.

- ❖ **Mode 3** : Ce mode est adopté lorsque le besoin cellulaire de Le NADPH dépasse celui du R5P et de l'ATP, par exemple lors de la synthèse des acides gras dans les adipocytes. La phase non oxydative de la voie conduit à la conversion du ribulose 5-phosphate en fructose 6-phosphate (F6P) et glycéraldéhyde 3-phosphate (G3P). Ensuite, ces métabolites glycolytiques, grâce à Les réactions de gluconéogenèse forment du G6P, qui peut entrer à nouveau dans le PPP pour produire plus de NADPH.
- ❖ **Mode 4** : le besoin cellulaire en NADPH et en ATP est supérieur à celui en R5P. Comme décrit en mode 3, le ribulose 5-P est transformé en G3P et F5P par le biais du processus non oxydatif; cependant, en mode 4, ces molécules sont métabolisées en pyruvate via la glycolyse, qui est associée à la formation d'ATP.

3. Cycle de l'acide citrique

3.1. Généralités

Les glucides sont métabolisés par la voie glycolytique en pyruvate, puis convertis en acétyl-CoA, Les dérivés du pyruvate issu de la glycolyse sont décarboxylé par oxydation en acétyl-CoA par la pyruvate déshydrogénase et entrent ensuite dans le cycle de l'acide citrique. Les acides gras, par β -oxydation, sont décomposés en acétyl-CoA et entrent ensuite dans ce cycle. Les acides aminés céto-gènes sont convertis en acétyl-CoA. Les sources et les différentes utilisations de l'acétyl-CoA sont illustrées de la (**Figure 6**).

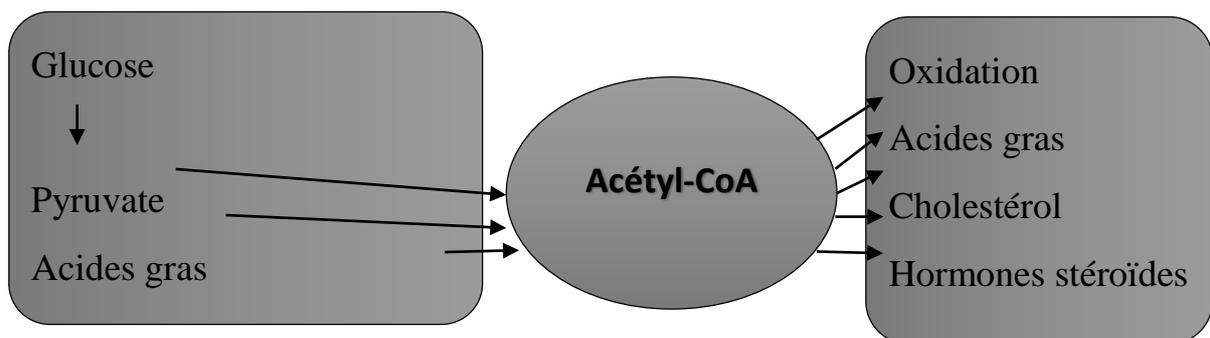


Figure 6: Sources et utilisations des acétyl-CoA.

3.2. Fonctions

3.2.1. Voie amphibolique

Le cycle TCA est de nature amphibolique. Le cycle de l'acide citrique peut être considéré comme la voie oxydative commune finale des voies cataboliques. Presque tous les processus biochimiques utilisent l'ATP pour répondre aux besoins énergétiques tel que les contractions musculaires et le transport actif. Les réactions anaboliques importantes liées au cycle de l'acide citrique sont :

- L'oxaloacétate est le précurseur de l'aspartate.
- L' α -cétoglutarate peut être transformé en glutamate.

- Le succinyl-CoA est utilisé pour la synthèse de l'hème.
- Le citrate mitochondrial est transporté vers le cytoplasme, où il est clivé en acétyl-CoA, qui est alors le point de départ de la synthèse des acides gras.
- Le cycle TCA fournit ainsi des précurseurs pour la synthèse d'autres acides aminés, les protéines et les nucléotides.

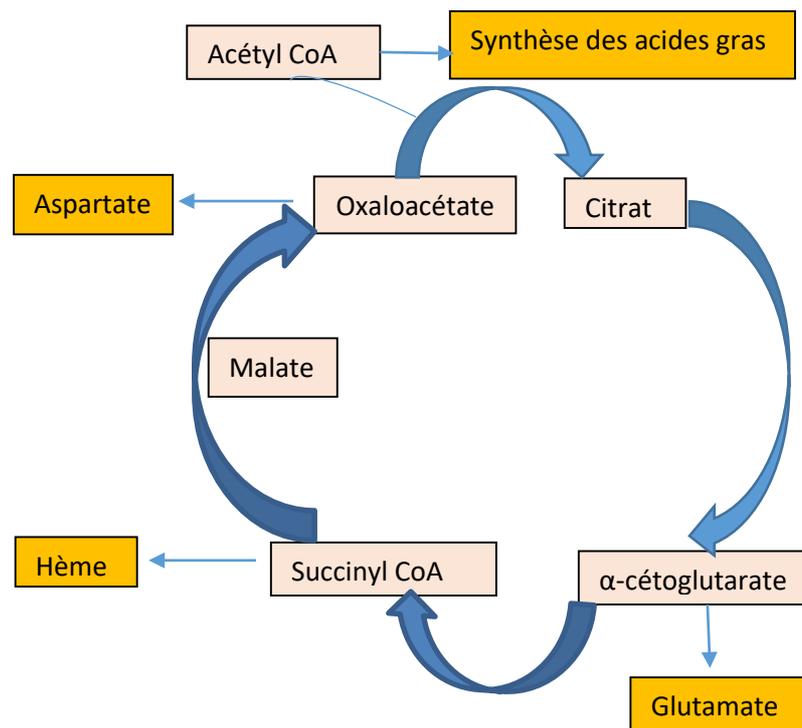


Figure 7: Certaines réactions anaboliques de TCA.

3.2.2. Rôle anaplérotique

Le cycle de l'acide citrique agit comme source de précurseurs biosynthétiques pour la synthèse de l'hème (succinyl-CoA) et l'aspartate (oxaloacétate). Pour maintenir les concentrations des unités à 4 carbones dans la cellule, des réactions anaplérotiques sont essentielles. Les réactions anaplérotiques sont des réactions de remplissage ou de réapprovisionnement qui fournissent des unités à 4 carbones au cycle TCA. Les réactions anaplérotiques importantes sont :

- Le pyruvate en oxaloacétate par l'enzyme pyruvate carboxylase. Elle nécessite de l'ATP.
- Le glutamate est transaminé en alpha-cétoglutarate et l'aspartate en oxaloacétate.
- Le pyruvate peut être carboxylé en malate par l'enzyme malique NADP⁺ dépendante

3.2.3. Oxidation complète acétyl-CoA

Les deux atomes de carbone de l'acétyl-CoA sont éliminés sous forme de CO₂. Au cours d'un tour de cycle l'acétyl-CoA est complètement oxydé.

3.2.4. Autres fonctions

Le cycle TCA est la source de coenzymes réduites qui fournissent les substrats de la chaîne respiratoire. Les composants du cycle ont des effets de contrôle directs ou indirects sur les enzymes clés d'autres voies.

✓

3.3. Réactions

L'acétyl-CoA entre dans le cycle est complètement oxydé. Durant ce processus, l'énergie est piégée. Toutes les enzymes du cycle de l'acide citrique sont situées à l'intérieur des mitochondries. Le cycle de Krebs, ou cycle des acides tricarboxyliques, se déroule dans la matrice mitochondriale. Mais avant d'y accéder, le pyruvate est oxydé et décarboxylé par l'activité pyruvate déshydrogénase pour former NADH et l'acétyl-CoA. Ce dernier entame le cycle par l'intermédiaire de l'activité citrate synthase qui transfère le groupement acétyl sur l'acide oxaloacétique pour synthétiser l'acide citrique. Il s'en suit une série de réactions conduisant à la régénération de l'acide oxaloacétique tout en libérant de l'énergie sous forme de composé phosphorylé (GTP) et de pouvoir réducteur (NADH₂ et FADH₂) (Figure 8).

3.4. Régulation

La régulation du cycle du TCA, comme celui de la glycolyse, se produit à la fois au niveau de l'entrée des substrats dans le cycle ainsi qu'aux réactions clés du cycle.

- ***Disponibilité et besoin cellulaire de l'ATP***

Lorsque la charge énergétique de la cellule est faible, le cycle fonctionne à un rythme plus rapide.

- ***Pyruvate déshydrogénase***

La génération d'acétyl-CoA à partir des glucides est un point de contrôle majeur du cycle. C'est la réaction catalysée par le complexe pyruvate déshydrogénase. Le complexe pyruvate déshydrogénase est inhibé par l'acétyl-CoA et NADH et activé par coenzyme A (CoASH) et NAD⁺.

- ***Citrate et citrate synthase***

La formation de citrate à partir d'oxaloacétate et de l'acétyl CoA constitue un élément important du contrôle. L'ATP agit comme un inhibiteur allostérique de la citrate synthase. Le citrate inhibe la PFK (enzyme clé de la glycolyse).

- ***Isocitrate déshydrogénase***

ADP agit comme un modificateur positif améliorant la liaison du substrat. Le NADH est un inhibiteur.

- ***Alpha cétooglutarate déshydrogénase***

Il est inhibé par le succinyl-CoA et le NADH.

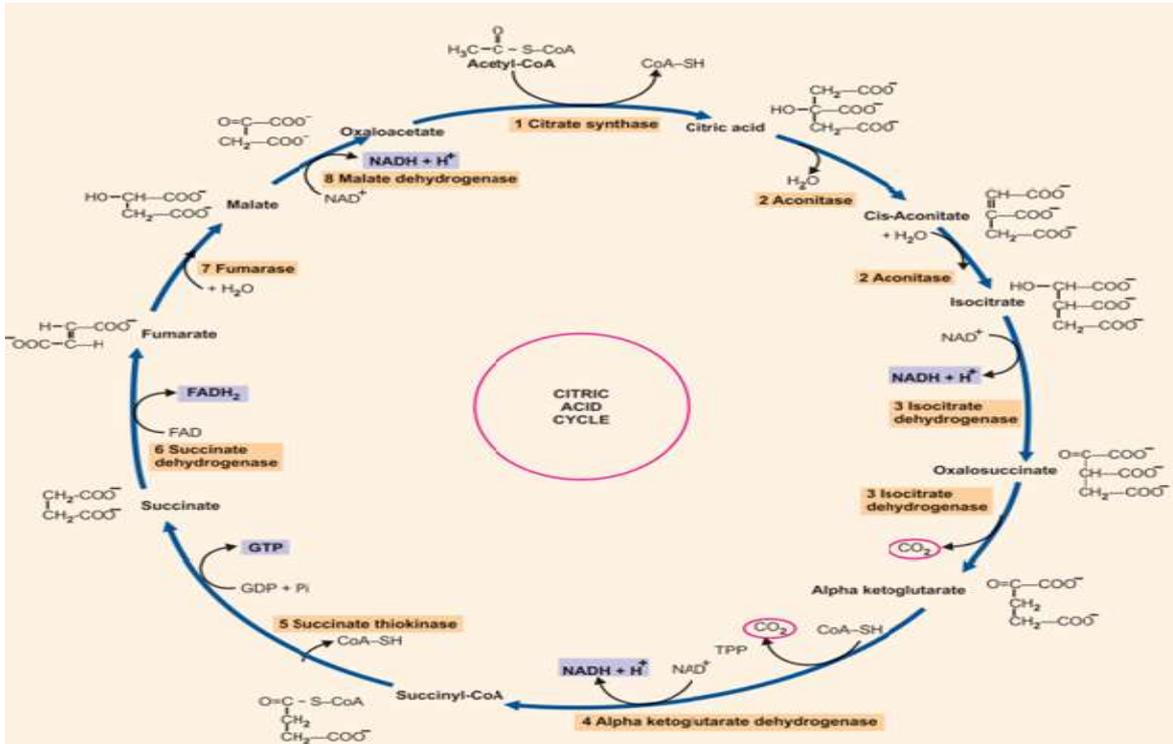


Figure 8 : Cycle de Krebs.

1, pyruvate déshydrogénase (complexe enzymatique) ; 2, citrate synthase ; 3, aconitase ; 4, isocitrate déshydrogénase ; 5, α-cétoglutarate déshydrogénase (complexe enzymatique) ; 6, succinyl-CoA synthétase ; 7, succinate déshydrogénase ; 8, fumarase ; 9, malate déshydrogénase

4. Phosphorylation oxydative

4.1.Généralités

Dans les eucaryotes, le principal fournisseur d'ATP est la phosphorylation oxydative qui a lieu dans les mitochondries. La phosphorylation oxydative fait référence au processus de synthèse de l'ATP par une série progressive de transfert d'électrons à travers de grands complexes protéiques incorporés dans la membrane mitochondriale interne. Dans le processus, l'oxygène est consommé et un gradient électrochimique est établi, qui entraîne la synthèse d'ATP. Les complexes individuels d'oxydoréduction, complexes I à IV, transfèrent les électrons à leur accepteur final l'oxygène pour former de l'eau.

Les 5 complexes impliqués sont illustrés dans la Figure. Les complexes I à IV constituant la chaîne respiratoire ou chaîne de transport d'électrons sont :

- I) la NADH déshydrogénase,
- II) II) la succinate déshydrogénase,
- III) III) la coenzyme Q-cytochrome c réductase et
- IV) IV) la cytochrome c oxydase.

V) Le complexe V est l'ATP synthase

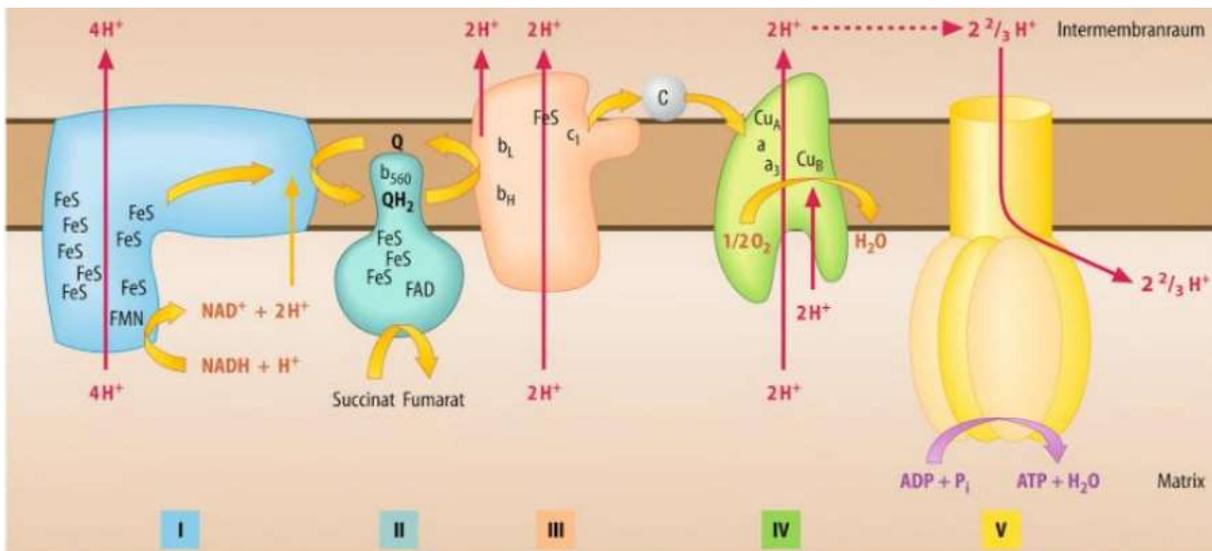


Figure 9: Les 5 complexes impliqués dans la phosphorylation oxydative.

Intermembranraum : espace intermembranaire, Matrix : matrice, Pi : phosphate inorganique, FeS : centres fer-soufre, NAD : nicotinamide adénine dinucléotide, FMN : flavine mononucléotide, FAD : flavine adénine dinucléotide, Q : coenzyme Q ou ubiquinone, CU : centre cuivre).

4.2. Mécanisme

Le transport d'électrons implique 4 complexes multiprotéiques liés via l'ubiquinone et le cytochrome c en tant que substrats mobiles. Par transfert progressif d'électrons à l'oxygène, l'énergie redox est convertie par la chaîne respiratoire dans un gradient de protons sur la membrane mitochondriale interne. Ce gradient de protons est ensuite utilisé par l'ATP synthase (complexe V) pour la synthèse de l'ATP. Le gradient électrochimique de protons assure le couplage entre la chaîne respiratoire et la phosphorylation d'ADP en ATP dans le cadre de la phosphorylation oxydative.

5. Métabolisme du glycogène

5.1. Généralités

Une source constante de glucose sanguin est absolument indispensable à la vie humaine. Le glucose est le substrat énergétique préférentiel du cerveau, ou une source d'énergie fondamentale pour certaines cellules sans mitochondries comme les globules rouges. Les muscles squelettiques, en contraction rapide, ont besoin d'un approvisionnement important en glucose, qui seul, par l'intermédiaire de la glycolyse, fournit l'énergie requise. Le glucose sanguin provient de 3 origines :

- glucose alimentaire ingéré au moment de la prise des repas,
- la néoglucogenèse

- le glycogène (polymère du glucose) du foie

La source du glucose alimentaire (disaccharide, amidon et glycogène) est sporadique et n'est pas fiable. La néoglucogenèse est souvent trop lente pour répondre à une demande immédiate. En revanche l'organisme des animaux a développé dans le foie et dans les muscles striés un processus de mobilisation rapide en réponse à une demande immédiate en l'absence du glucose alimentaire. Ce processus est la glycogénolyse ou dégradation du glycogène. Alors que le glycogène hépatique est mobilisé pour maintenir le taux du glucose sanguin et pour alimenter les tissus périphériques, le glycogène stocké dans les muscles est mobilisé et consommé sur place pour leur fonctionnement.

Les réserves en glycogène du foie augmentent quand les animaux sont bien nourris et peuvent diminuer pendant le jeûne prolongé jusqu'à épuisement. Les réserves en glycogène des muscles sont peu affectées par un jeûne prolongé, et elles peuvent être reconstituées après une activité qui en a consommé une partie. Que ce soit dans le foie ou dans les muscles, le glycogène est synthétisé à partir de glucose 6-P comme précurseur. La synthèse du glycogène est la glycogénogenèse.

5.2. Glycogénolyse

5.2.1 Séquences des réactions enzymatiques

L'enzyme principale de la dégradation du glycogène endogène (hépatique et musculaire) est la glycogène phosphorylase qui libère des glucose 1-P et une dextrine limite. Deux autres enzymes, une glycosyltransférase et une α (1-6) glucosidase interviennent dans la conversion complète du glycogène en glucose 6-P. Seul le foie peut transformer le glucose-6-P en glucose, excrété dans le sang.

- Phosphorolyse du glycogène

La phosphorolyse proprement dite est catalysée par la glycogène phosphorylase. Cette enzyme coupe la liaison α (1-4) à partir de l'extrémité non réductrice et fixe, sur le carbone 1 du glucose libéré, un groupement phosphate, apporté par l'ATP, en donnant du glucose 1-P. La phosphorolyse est répétée de façon séquentielle sur le glycogène jusqu'à 4 résidus glycolyses sur chaque chaîne avant la liaison α (1-6). La structure résiduelle est appelée **dextrine limite**, résistant à l'action plus poussée de la phosphorylase (**Figure 10**).

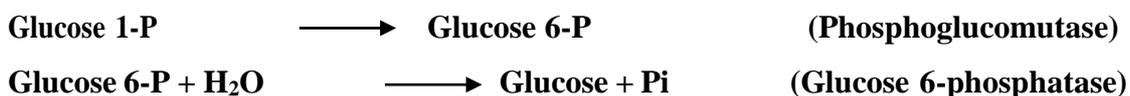
- Glycosyl- 4,4 -transférase

La glucosyl-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 α (1-6).

– a (1- 6) Glucosidase)

Enfin une α -glucosidase hydrolyse les résidus glucose reliés par la liaison α (1-6) et libère le 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-P par la phosphoglucomutase. Le glucose 6-P peut entrer dans la glycolyse dans le foie et dans le muscle. 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 :



L'ensemble de la séquence des réactions de dégradation du glycogène est résumé sur la Figure 10.

5.2.2. Dégradation lysosomale du glycogène

Une faible quantité du glycogène est dégradée par une α (1-4) glucosidase lysosomale. Le rôle de cette dégradation est inconnu. Mais une déficience en cette enzyme provoque une accumulation du glycogène dans les vacuoles, et constitue une véritable maladie du stockage du glycogène du type II (Maladie de POMPE).

5.2.3. Régulation de la glycogénolyse

Le métabolisme du glycogène fait partie intégrante du métabolisme énergétique. Il est sous contrôle hormonal. L'adrénaline et le glucagon dirigent le catabolisme et la production de l'énergie ; l'insuline contrôle l'anabolisme orienté vers le stockage de l'énergie. Les effets de ces 2 groupes d'hormones sont antagonistes, ce qui nécessite une régulation coordonnée que nous verrons plus loin. En ce qui concerne la dégradation du glycogène nous distinguerons la régulation hormonale et la régulation par les ions Calcium.

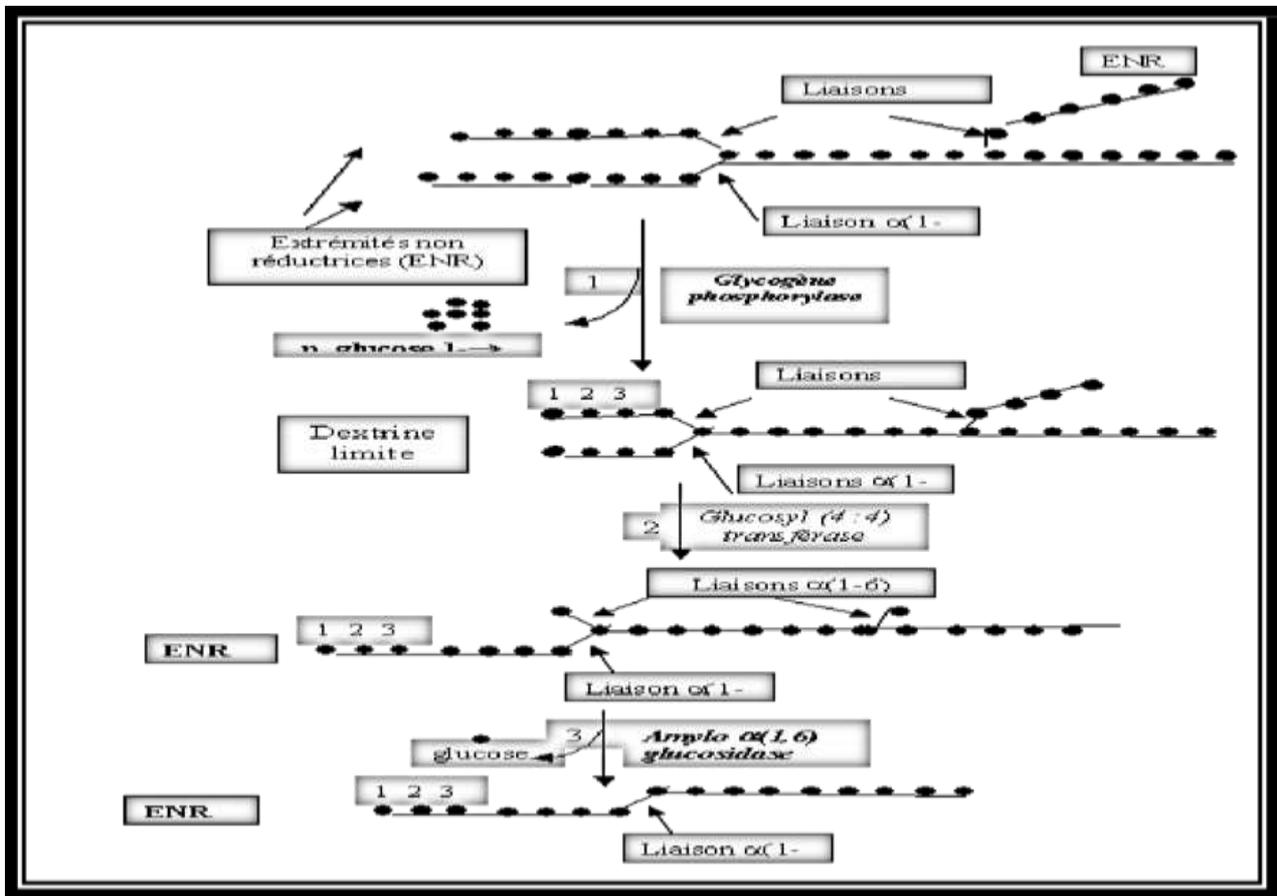


Figure 10 : Dégradation du glycogène.

5.2.3.1. Régulation hormonale

Le glucagon et l'adrénaline (épinéphrine) sont les deux principales hormones qui contrôlent la dégradation ou la mobilisation du glycogène. Pour bien comprendre le mécanisme mis en jeu, il est indispensable de connaître d'abord les éléments qui y participent. Il existe deux glycogène phosphorylases, l'une musculaire et l'autre hépatique. Chacune existe sous deux formes, forme a (active) et forme b (pratiquement inactive). La phosphorylase musculaire est formée de 4 sous-unités, groupées en dimères (forme inactive), possédant chacune un groupement séryle. Lorsque les OH des sérines sont phosphorylés, les dimères s'assemblent en tétramère (forme active). La phosphorylase hépatique est dimérique. La forme dimérique (b) inactive peut passer à la forme dimérique (a) active par phosphorylation. Les deux formes, que ce soit dans le muscle ou dans le foie, s'interconvertissent l'une dans l'autre grâce à l'action de deux enzymes : la phosphorylase kinase (passage de la forme inactive à la forme active par phosphorylation) et la phosphorylase phosphatase (hydrolyse du groupement phosphate) Figure 11.

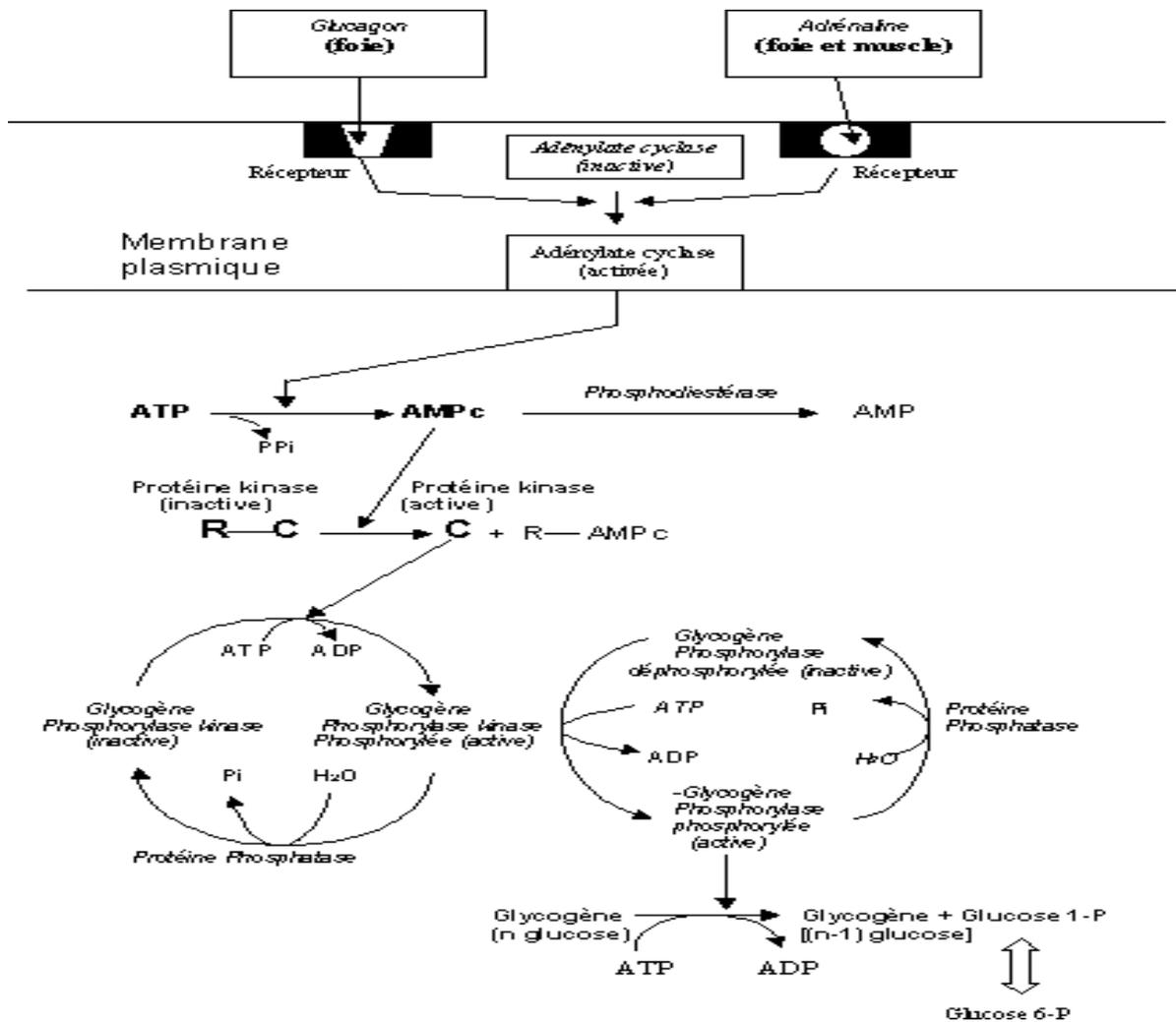


Figure 11 : Régulation hormonale de la dégradation du glycogène.

- phosphorylase kinase qui phosphoryle la phosphorylase hépatique ou musculaire existe aussi sous deux formes : l'une active (phosphorylée) et l'autre inactive (déphosphorylée). L'interconversion entre la forme inactive et la forme active est assurée par une protéine kinase.
- La protéine kinase est formée de deux sous-unités dont l'une est catalytique (active) et l'autre régulatrice. La forme inactive est l'assemblage des deux sous-unités, la sous-unité régulatrice masquant le site catalytique de la sous-unité active. L'activation de la protéine kinase est assurée par l'AMPc (AMP cyclique) qui en se combinant à la partie régulatrice libère le site catalytique de la sous-unité active.
- L'AMPc est formé dans le cytosol à partir de l'ATP par l'adénylate cyclase membranaire, qui est activée par deux hormones principales : adrénaline (épinéphrine) ou le glucagon.

La régulation hormonale est en fait le résultat de la transduction d'un signal chimique conduisant à des effets intracellulaires qui correspondent ici à la mobilisation du glycogène. Les mécanismes d'action de l'adrénaline et du glucagon sont similaires, une fois que chacune de ces hormones est fixée sur son récepteur membranaire spécifique.

La fixation de chacune des hormones sur son récepteur membranaire spécifique entraîne l'activation d'une adénylate cyclase (adénylcyclase) membranaire.

- L'adénylate cyclase activée catalyse, par hydrolyse de l'ATP, la formation de l'AMPcyclique (AMPc), considéré comme un second messenger.
- L'AMPc se fixe sur une protéine kinase A (AMPc dépendante) et se combine à la sous-unité régulatrice pour libérer la sous-unité catalytique (Protéine kinase A active).
- La protéine kinase A (active) phosphoryle, en présence de l'ATP, la glycogène phosphorylase kinase qui devient active sous forme phosphorylée.
- Enfin cette dernière phosphoryle la glycogène phosphorylase en la faisant passer de la forme b à la forme a qui catalyse la phosphorolyse du glycogène.
-

5.2.3.2. Régulation par calcium

La glycogène phosphorylase kinase activée par phosphorylation est l'enzyme déterminante qui initie le processus de la mobilisation du glycogène. Nous avons vu plus haut le mécanisme de contrôle hormonal. Un autre processus, de moindre importance mais actif dans les muscles striés, est déclenché par le relargage de grandes quantités d'ions Ca^{2+} par le réticulum endoplasmique. Le mécanisme fait intervenir une petite protéine, la calmoduline, qui fixe 4 ions Ca^{2+} pour former un complexe calmoduline- Ca^{2+} actif.

Ce dernier se comporte ensuite comme une sous-unité activatrice d'une protéine kinase calmoduline dépendante (Figure 12). La protéine kinase activée, en présence d'ATP, phosphoryle la glycogène phosphorylase kinase. Ainsi la régulation par le calcium peut venir renforcer la régulation hormonale et améliorer la dégradation du glycogène surtout dans les cas où il faut anticiper les besoins en glucose.

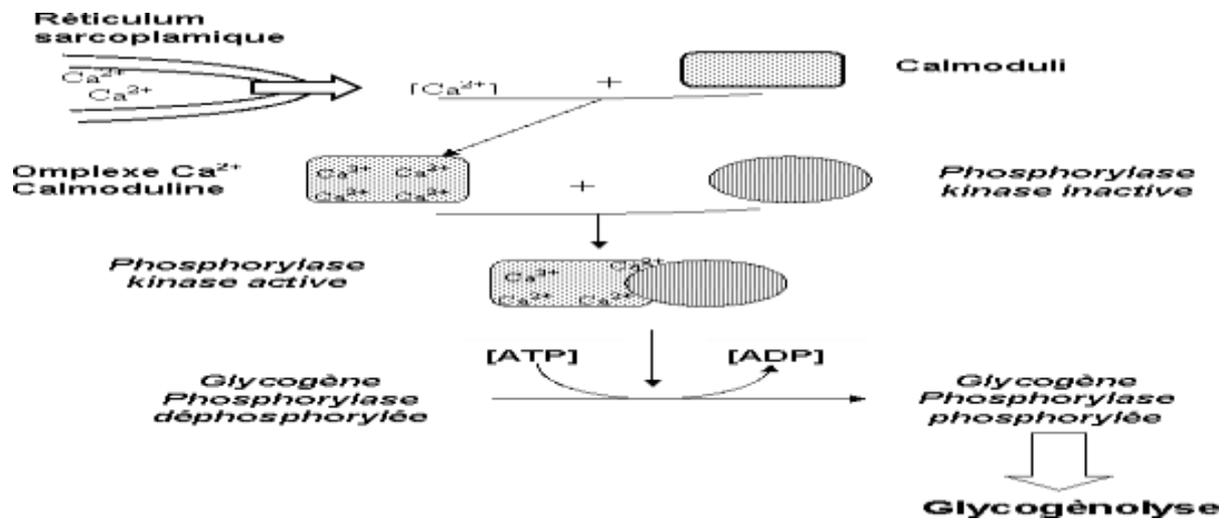


Figure 12 : Régulation par le calcium.

5.3. Glycogénogénèse

La synthèse du glycogène a pour but la mise en réserve, dans le foie, d'une partie du glucose excédentaire à l'issue d'une alimentation riche en glucides et en protéines, et dans les muscles la régénération du stock glycogénique dont une fraction a été consommée par une activité physique. La synthèse du glycogène se déroule essentiellement dans le foie et dans le muscle. L'enzyme principale est la glycogène synthase. Le précurseur est le glucose 6-P.

5.3.1. Séquences des réactions enzymatiques

- Isomérisation du glucose 6-P en glucose 1-P

L'enzyme qui catalyse cette réaction est la phosphoglucomutase



- Transfert du résidu glucosyle sur UTP (formation de l'UDP glucose).

Le donneur du résidu glucose dans la réaction de polymérisation des glucoses en glycogène est UDP-glucose. Sa formation est assurée par l'UDP-glucose pyrophosphorylase qui transfère le radical glucosyle sur l'UDP avec libération du pyrophosphate (PPi). L'hydrolyse de ce dernier par une pyrophosphatase favorise la réaction.



- Synthèse d'un primer pour initier la synthèse 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 un primer (ou une amorce) qui peut être obtenu 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. Elle possède une chaîne latérale de tyrosine qui sert d'accepteur, grâce à sa fonction -OH, au premier résidu glucosyle provenant de l'UDP- glucose. La formation de la première liaison osidique est catalysée par une glycogène synthase initiatrice. La glycogénine, elle-même, peut rajouter quelques unités glucose liées par des liaisons α (1-4) pour terminer le primer (8 unités de glucose) **Figure 12**.

–Elongation de la chaîne par la glycogène synthase

L'élongation de la chaîne est assurée par la **glycogène synthase** qui transfère le résidu glucosyle de l'UDP-glucose à l'extrémité non réductrice de la chaîne du primer ou du glycogène en élongation et réalise de façon séquentielle la liaison α (1-4) suivant la réaction



L'UDP est reconverti ensuite en UTP par une nucléoside diphosphate kinase en présence de l'ATP.



– Formation des chaînes latérales

A tous les 8 résidus glucose sur la chaîne linéaire synthétisée par la glycogène synthase, se forme une branche donnant au glycogène une structure fortement ramifiée, ce qui accroît le nombre d'extrémités non réductrices, favorables à l'activité de la glycogène phosphorylase au moment de la mobilisation des réserves glycogéniques. Cette ramification lui assure aussi une solubilité très grande par rapport à l'amylose qui possède une structure uniquement linéaire.

Les ramifications sont assurées par une enzyme branchante : *amylo(a-1,4 a-1,6) transglycosylase* ou *glycosyl(4,6)transférase*. Elle prélève un oligoside de 5 à 8 résidus glucose de l'extrémité non réductrice de la chaîne en élongation et l'attache sur un résidu glucosyle de la chaîne principale par une liaison (1-6).

5.3.2. Régulation de la glycogénogénèse

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. L'activation de la glycogène synthase est le résultat d'une série de réactions en cascade provoquées par l'insuline, qui est une hormone peptidique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Les molécules indispensables dans le mécanisme sont les suivantes :

- Une protéine phosphatase : elle devient active par phosphorylation catalysée par une protéine kinase insulino-dépendante.
- La phosphatase kinase mentionnée ci-dessus : elle est l'avant-dernière étape d'une série de réactions de phosphorylations initiées par la tyrosine kinase du récepteur catalytique de l'insuline.

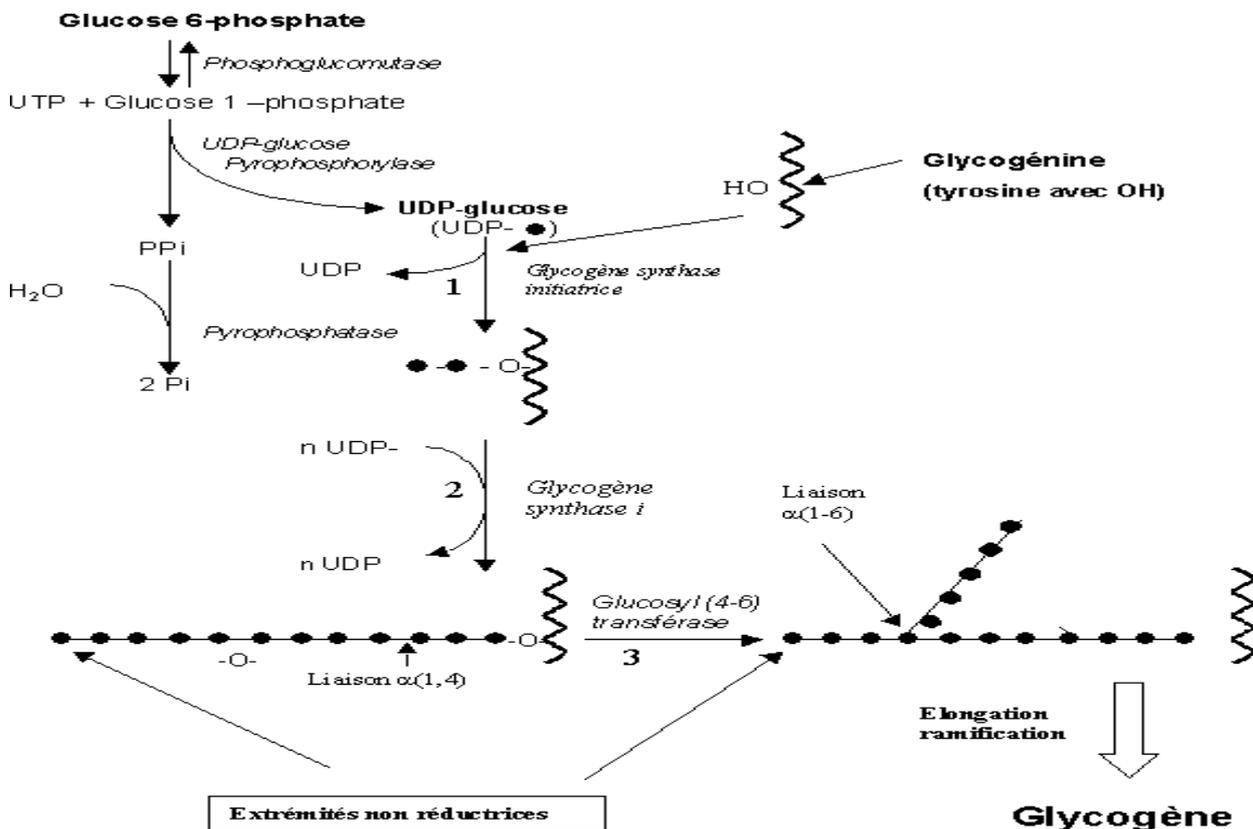


Figure 12 : Synthèse du glycogène.

- Le récepteur catalytique de l'insuline, constitué de 4 sous unités protéiques enchâssées dans la membrane de la cellule-cible. Le dimère α_2 forme le domaine de fixation de l'hormone. Le dimère β_2 possède sur chaque sous-unité, sur la face interne de la membrane, une tyrosine kinase.

-

Le mécanisme de l'activation de la glycogène synthase se résume ainsi :

- L'insuline se fixe sur son récepteur et forme un complexe récepteur-insuline. La tyrosine kinase du récepteur phosphoryle une tyrosine spécifique de chaque sous-unité β (autophosphorylation).
- La tyrosine kinase phosphoryle ensuite la tyrosine d'un premier substrat protéique appelé IRS-1 (Insulin receptor substrate 1). IRS-1-P va initier une série de réactions de phosphorylations en cascade dont la dernière étape est l'activation, par phosphorylation, d'une protéine phosphatase (dite insulino-dépendante).
- Cette dernière déphosphoryle la glycogène synthase (rendue inactive par phosphorylation par la protéine kinase A) et lui restitue son activité. La synthèse du glycogène est ainsi initiée ou relancée. La Figure 13 suivante montre le mécanisme de l'activation de la protéine phosphatase par l'insuline.
- Il faut ajouter que l'insuline favorise l'activité de l'estérase qui hydrolyse AMPc en AMP, ce qui réduit la teneur de
- la protéine kinase A active et, par voie de conséquence, favorise la synthèse du glycogène

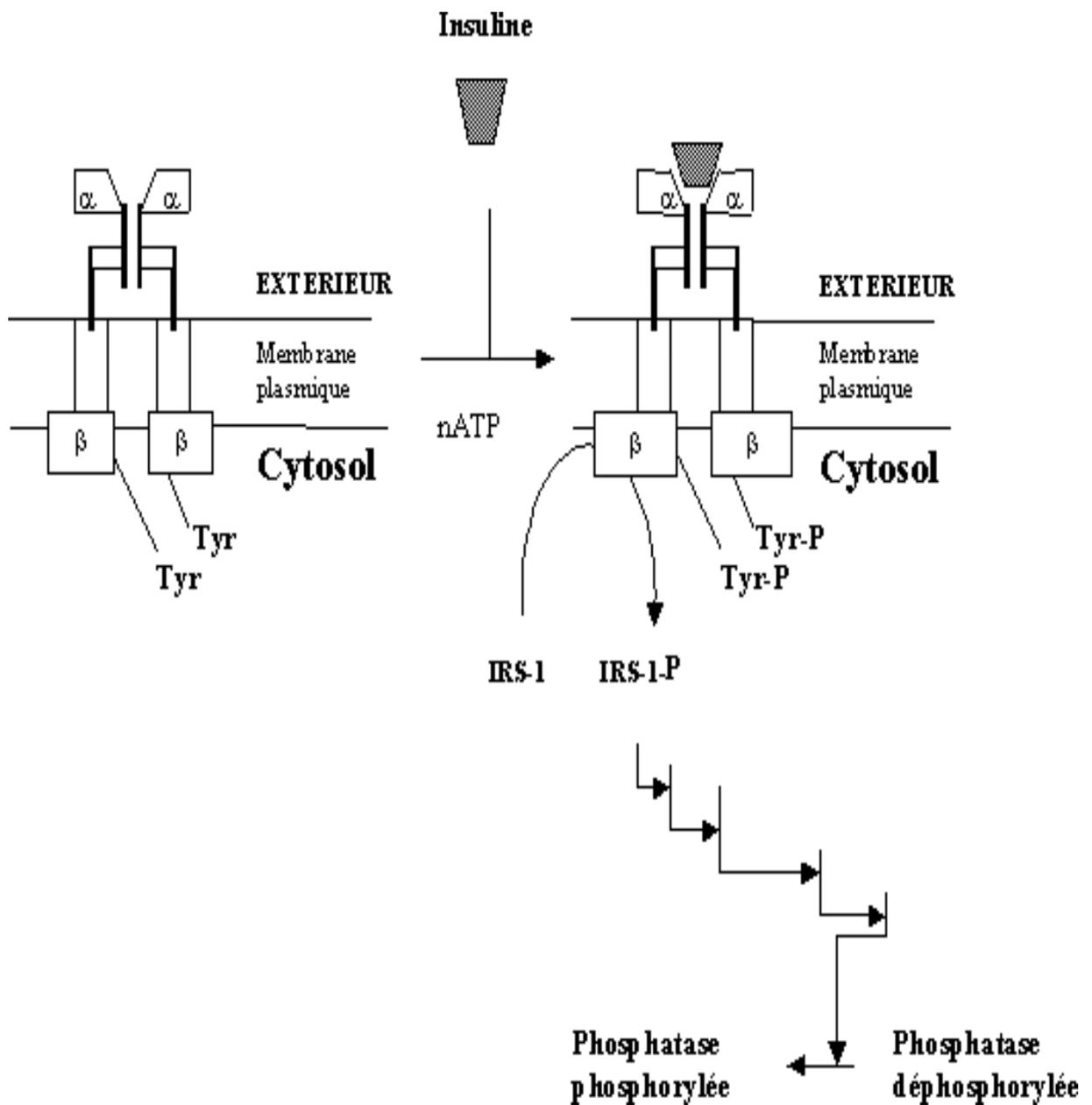


Figure 13 : Mécanisme d'activation de la protéine phosphatase par l'insuline.

5.4. Régulation réciproque

La régulation de la dégradation et celle de la synthèse du glycogène sont réciproquement coordonnées par les hormones. Elles sont sous le contrôle de deux enzymes : une protéine kinase A (AMP_c dépendante) activée par le glucagon ou par l'adrénaline, et une protéine phosphatase activée par l'insuline.

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'exercent, d'une part, la régulation réciproque de la dégradation et de la synthèse du glycogène, d'autre part, les effets antagonistes de l'insuline (hormone à effet anabolique) et du glucagon et de l'adrénaline (hormones à effet catabolique). Le mécanisme est résumé sur la Figure 14 ci-dessous.

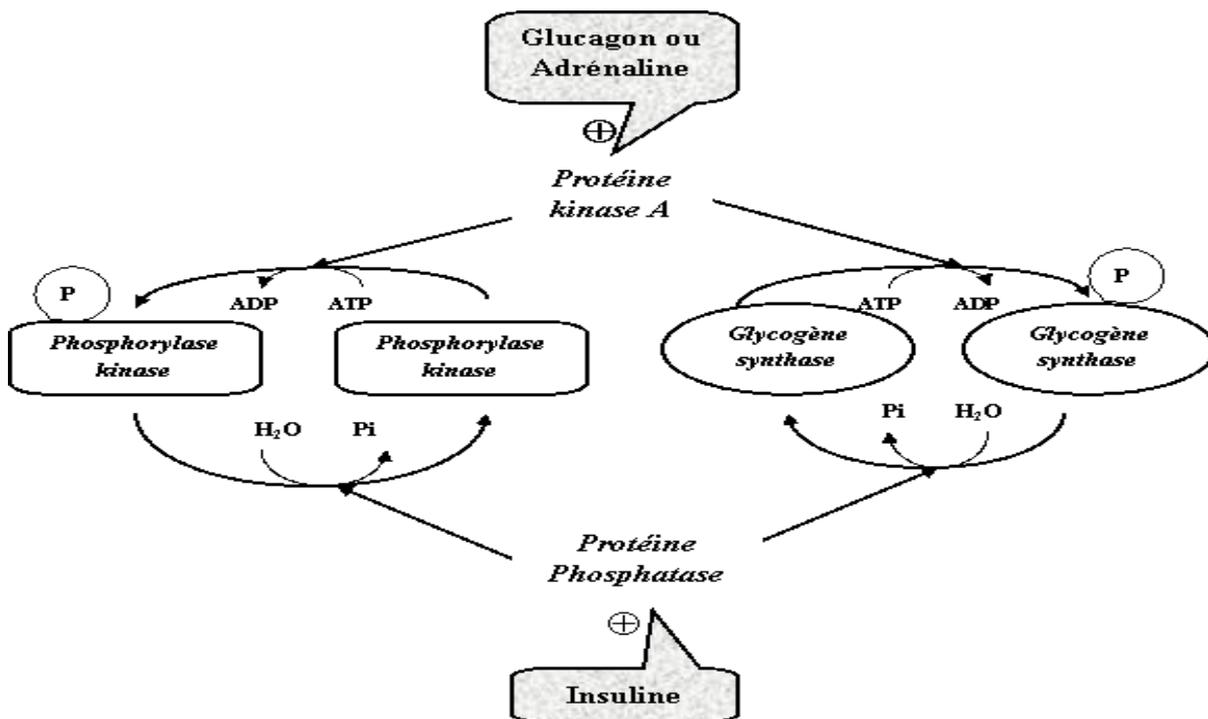


Figure 14: Régulation réciproque de la dégradation et de la synthèse du glycogène.

6. Néoglucogénèse (NGG)

6.1. Généralités

Pendant le jeun ou lors d'exercices physiques intenses, le glucose doit être formé à partir de sources non glucidiques « la néoglucogénèse ». La néoglucogénèse ou glyconéogénèse est une voie métabolique anabolique de synthèse du glucose à partir de précurseurs non glucidiques. Le glucose est :

1. Comme source d'énergie : Nécessaire à toutes les cellules Indispensable :
 - * cellules gluco-dépendantes (globules rouges et cerveau).
 - * cellules en anaérobiose
2. Comme précurseur : Indispensable à la biosynthèse de molécules d'intérêt biologique

Le glucose provient de :

- L'alimentation.
- De la glycogénolyse hépatique.
- De la néoglucogénèse.

La néoglucogénèse a lieu au niveau du foie à 90%, 10% au niveau du cortex rénal. Elle se produit aussi au niveau du cerveau, muscles squelettiques et muscles cardiaques.

6.2. Précurseurs de la néoglucogénèse :

Les principaux précurseurs non glucidiques sont :

- Le pyruvate
- Le lactate provient des globules rouges et des cellules musculaires.
- Les acides aminés glucoformateurs (alanine provient des cellules musculaires).
- Le glycérol provient de catabolisme des triglycérides (alimentaires, tissu adipeux, des lipoprotéines circulantes).

6.3. Réactions enzymatiques

Elle utilise le sens inverse des réactions réversibles de la glycolyse (du pyruvate au glucose), donc ne posent pas de problèmes pour la NGG car ils sont catalysés par les mêmes enzymes sauf pour les 3 Réactions irréversibles

Réaction 1 : Glucokinase (réaction 1 de la glycolyse)

Réaction 2 : Phosphofructokinase (réaction 3 de la glycolyse)

Réaction 3 : Pyruvate kinase (réaction 10 de la glycolyse)

Les 3 réactions irréversibles sont les étapes décisives : **point de recyclage métabolique**. Donc il faut contourner ces voies par des réactions spécifiques.

| Enzymes des réactions irréversibles de la glycolyse | Réactions correspondantes au cours de la néoglucogenèse |
|---|---|
| Glucokinase ou hexokinase | Du G6P au glucose |
| PFK1 | Du F1, 6 P au F6P |
| Pyruvate kinase | Du pyruvate au PEP |

Les 3 réactions utilisées par la néoglucogenèse sont les suivantes :

1. Formation du PEP à partir du pyruvate
2. Formation de fructose 6 Phosphate à partir de fructose1,6 bisPhosphate
3. Formation de glucose par hydrolyse de glucose 6 Phosphate

Tous les enzymes catalysant cette voie sont cytosoliques sauf :

- La pyruvate carboxylase et la malate déshydrogénase mitochondriale qui sont mitochondriaux.
- La glucose 6 phosphatase qui est présente dans le réticulum endoplasmique.

✚ **Première contournement : Formation du phosphoénolpyruvate à partir du pyruvate (1^{ère} réaction irréversible) :** Elle se déroule en deux étapes (mitochondriale et cytosolique) après pénétration du pyruvate dans la mitochondrie (Figure 15).

➤ **La phase mitochondriale**

1. Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate

Le pyruvate produit dans le cytoplasme est exporté dans la mitochondrie. La pyruvate carboxylase est une enzyme allostérique à coenzyme biotine, strictement mitochondriale et activée par l'acétyl CoA. Cette réaction catalysée par la pyruvate carboxylase est dite anaplerotique (de remplissage) car elle génère de l'oxaloacétate pour la voie de la néoglucogenèse mais elle doit maintenir des concentrations suffisantes d'oxaloacétate afin de permettre le bon fonctionnement du cycle de Krebs.



Enzyme: pyruvate carboxylase.

Biotine: donneur du groupement

2. Réduction d'oxaloacétate en malate

L'oxaloacétate formé dans la mitochondrie est ensuite transporté par les navettes malate/aspartate vers le cytoplasme car la membrane mitochondriale interne lui est imperméable.



Enzyme : malate déshydrogénase mitochondriale.

➤ **La phase cytosolique:**

3. Réoxydation du malate en oxaloacétate



Enzyme: malate deshydrogénase cytosolique.

4. Décarboxylation phosphorylante de l'oxaloacétate en Phosphoénolpyruvate 2



Enzyme : PEP carboxykinase

En résumé:



✚ Transformation du phosphoenolpyruvate en fructose-1,6- biphosphate

La séquence des réactions qui vont conduire du PEP au glucose est cytosolique. La transformation du phosphoénolpyruvate en fructose-1,6-biphosphate est réalisée par la séquence des réactions glycolytiques réversibles, fonctionnant en sens inverse.

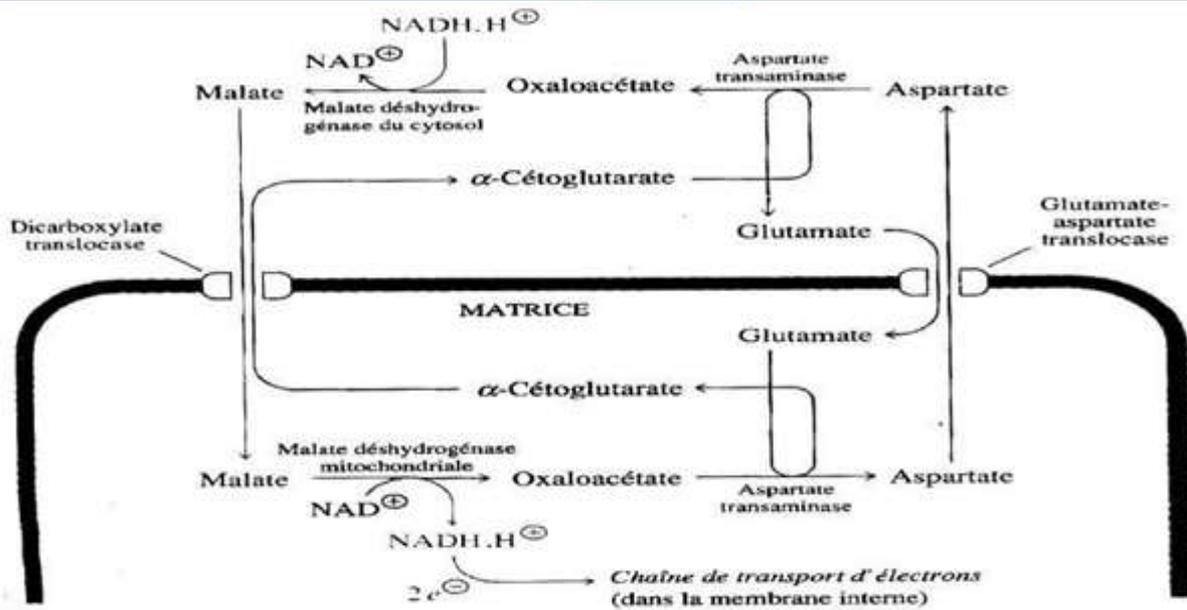
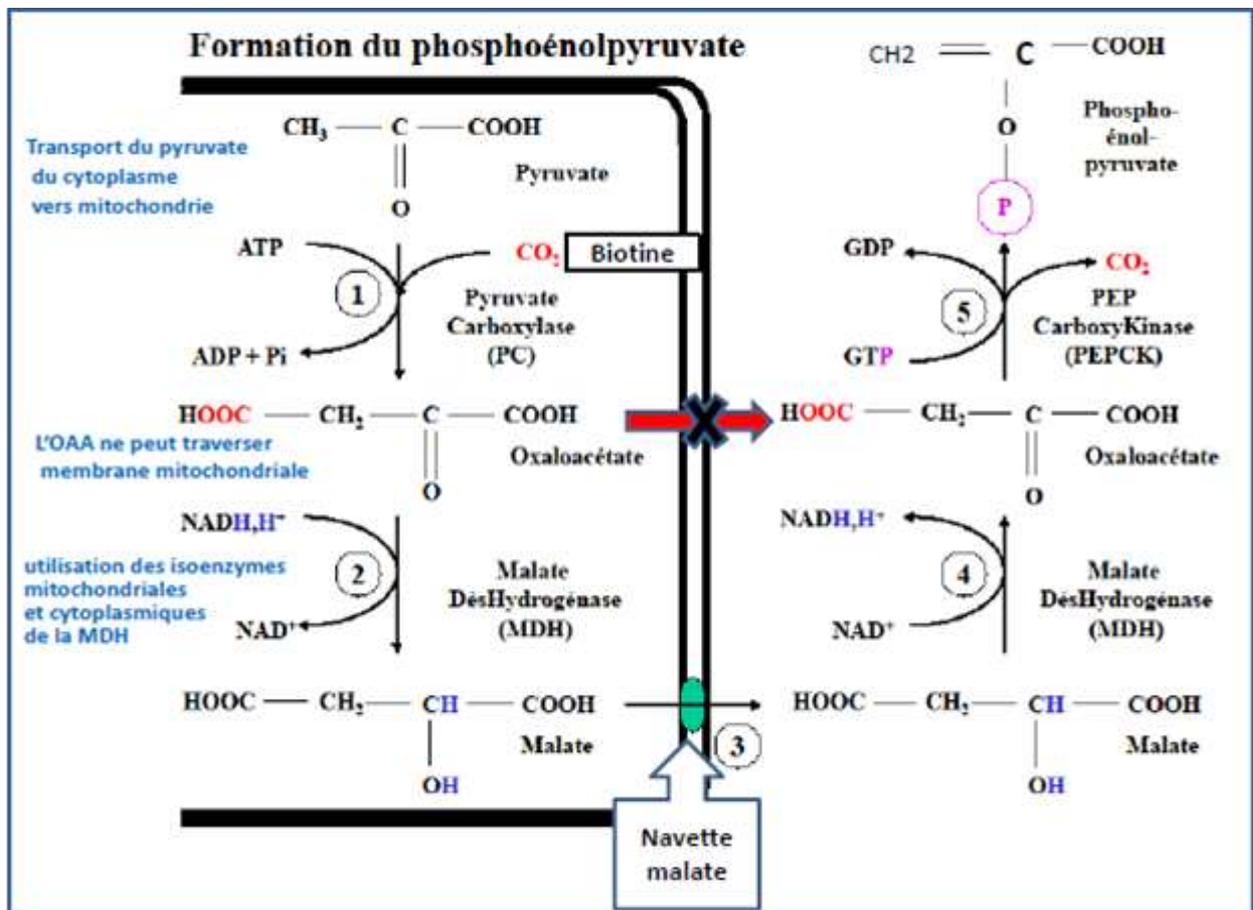


Schéma général du fonctionnement de la navette Malate - Aspartate

Activer W
Accédez aux
activer Wind

Figure 15: Schéma général du fonctionnement de la navette Malate-Aspartate

✚ Deuxième contournement : Du F-1,6-BP au F-6-P

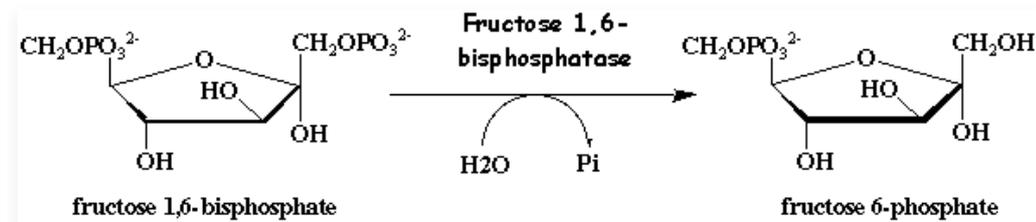
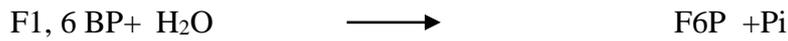


Figure 16 : Deuxième contournement par l'enzyme fructose 1,6 bisphosphatase.

✚ Troisième contournement : Du G 6-P au Glucose



Enzyme: glucose 6 phosphatase

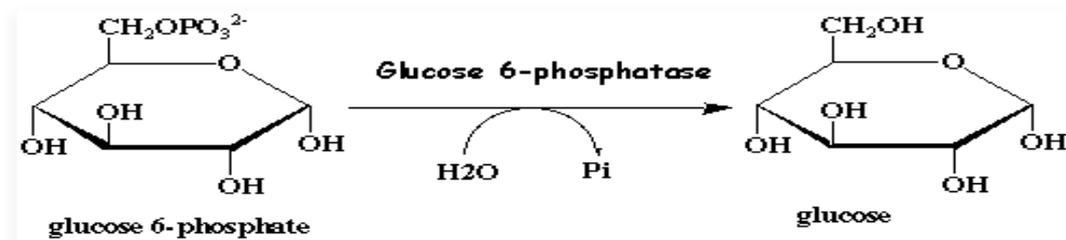


Figure 17 : Troisième contournement par l'enzyme glucose 6 phosphatase.

6.4. Bilan énergétique :

La néoglucogénèse est énergétiquement coûteuse.

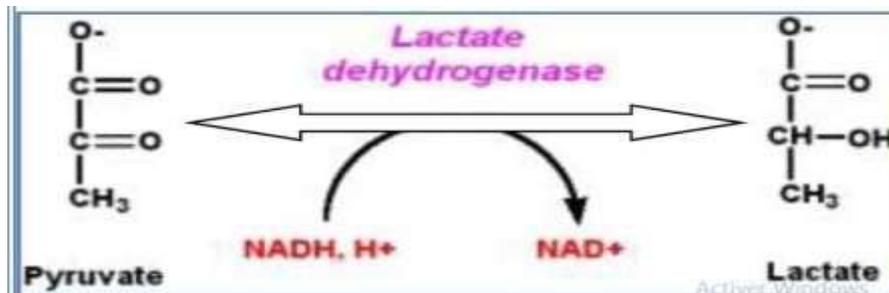
Pyruvate carboxylase 1 ATP 2
 PEP carboxylase 1 GTP 2
 Phosphoglycérate kinase 1 ATP 2
 + 2NADH, H⁺



7. Néoglucogénèse à partir du pyruvate, lactate et alanine

7.1. A partir du lactate d'origine musculaire

- En période d'activité musculaire en anaérobiose : les muscles ont pour seule source d'énergie la glycolyse. Entretien par la régénération du NAD^+ par la lactate déshydrogénase LDH musculaire qui réoxyde le NADH , H^+ .



- Le lactate produit quitte le muscle et gagne le foie.
- Au niveau du foie le lactate est transformé en pyruvate via la lactate déshydrogénase LDH hépatique qui va ultérieurement par la néoglucogénèse remettre le glucose à la disposition des muscles

Ce cycle glucose –lactate porte le nom de **cycle de Cori**.

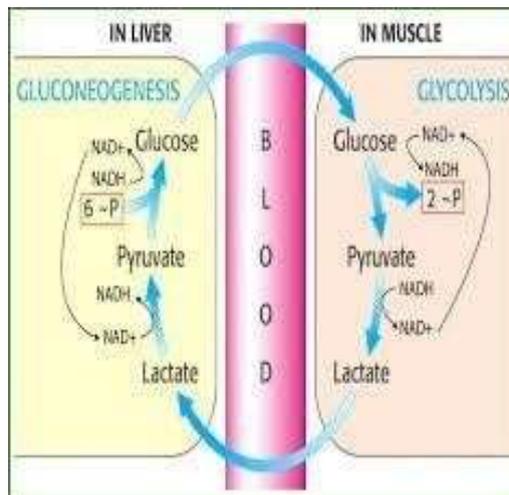
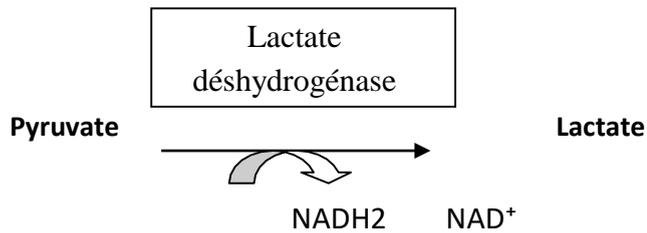


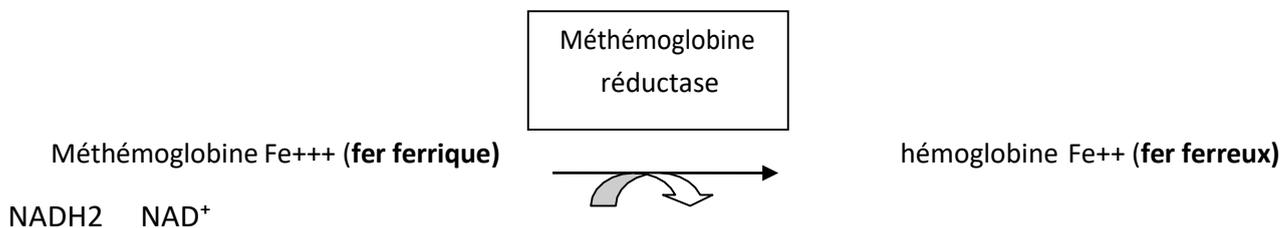
Figure 18 : Cycle de Cori.

7.2. A partir du pyruvate et lactate d'origine globulaire

La seule source d'énergie des globules rouges GR (cellules dépourvues de mitochondrie) est la glycolyse anaérobie. Elles produisent du pyruvate et lactate issu de la glycolyse qui repartent au niveau du foie pour être recyclés en glucose. Les globules rouges produisent beaucoup de pyruvate et peu de lactate qui seront repris par la néoglucogenèse hépatique. La régénération du NAD⁺ dans l'érythrocyte se fait par grâce à la réaction :



– Mais surtout par la réaction :



7.3. A partir de l'alanine d'origine musculaire

Dans les conditions physiologiques et nutritionnelles normales : le catabolisme des acides aminés est quantitativement peu important.

- Il est important que dans certaines circonstances : Nutritionnelles : régime hyperprotéique.
Pathologiques : jeûne prolongé, diabète sucré non équilibré.
- NH₂ des acides aminés catabolisés (lors d'un jeûne prolongé) est transféré sur le pyruvate pour former l'alanine au niveau du muscle grâce à l'ALAT (Alanine Amino-transférase) musculaire.
- L'alanine quitte le muscle à destination du foie, et donne du pyruvate par transamination.
Cette réaction alimente : la néoglucogenèse via le pyruvate et l'uréogénèse via le glutamate.

Ce cycle glucose –alanine porte le nom de **cycle de Felig**.

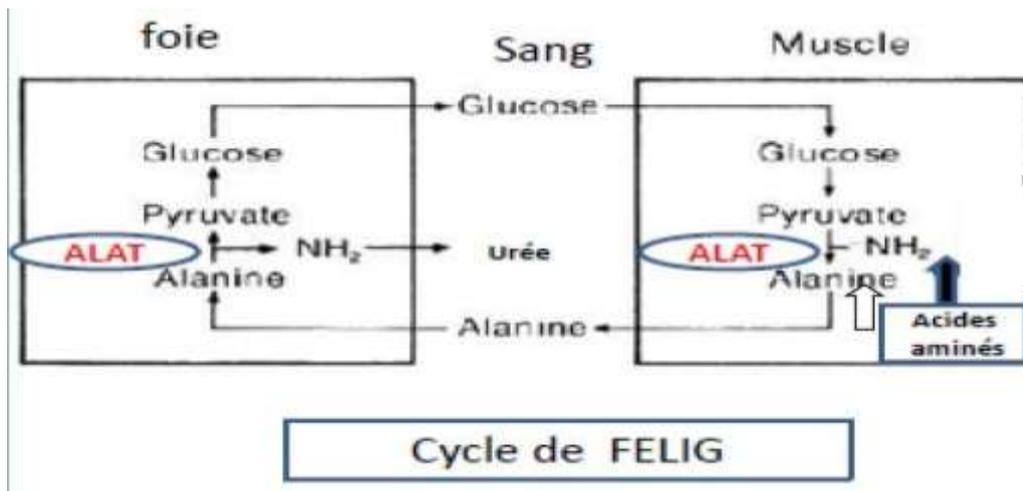


Figure 19 : Cycle de Felig.

7.4. A partir des acides aminés glucoformateurs

- Le catabolisme digestif et tissulaire des protéines libère des acides aminés.
- Les acides aminés dont le squelette carboné est transformé en pyruvate ou en l'un des 4 intermédiaires du cycle de Krebs (α cétoglutarate, succinyl-coA, fumarate et oxaloacétate) sont dits glucoformateurs.
- Le squelette carboné qui entre dans le cycle de Krebs en sort au niveau du malate pour prendre la direction de la néoglucogénèse.
- Tous les acides aminés (au nombre de 20) sont glucoformateurs sauf la leucine.

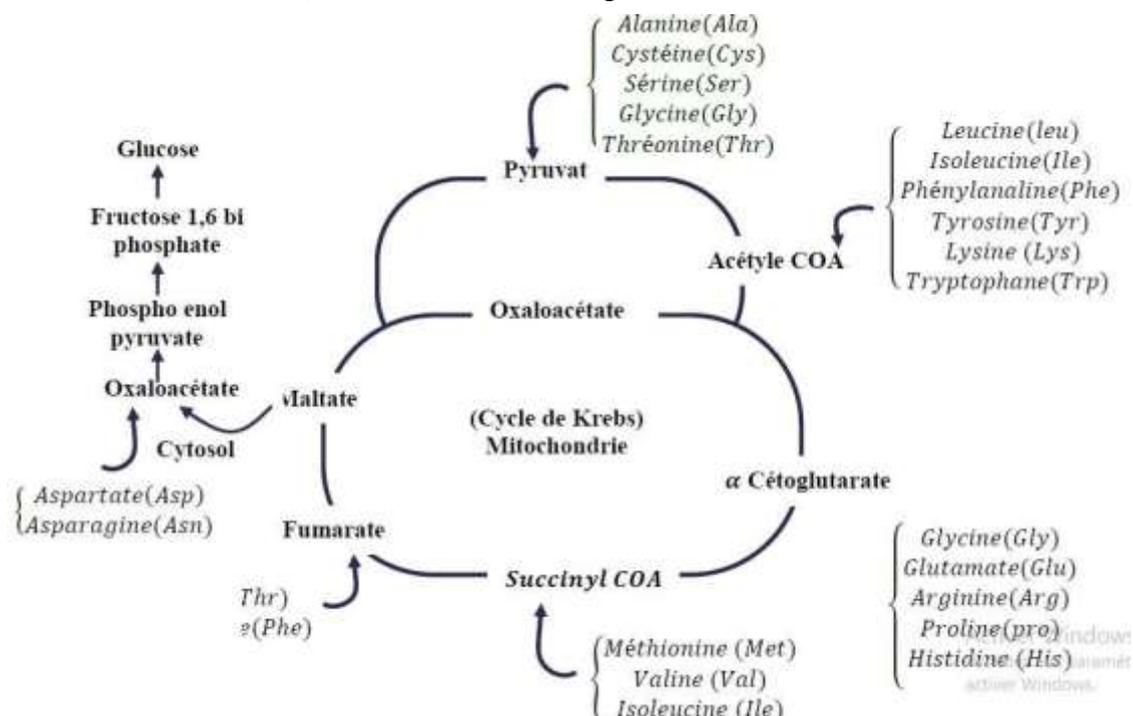


Figure 20 : Acides aminés glucoformateurs.

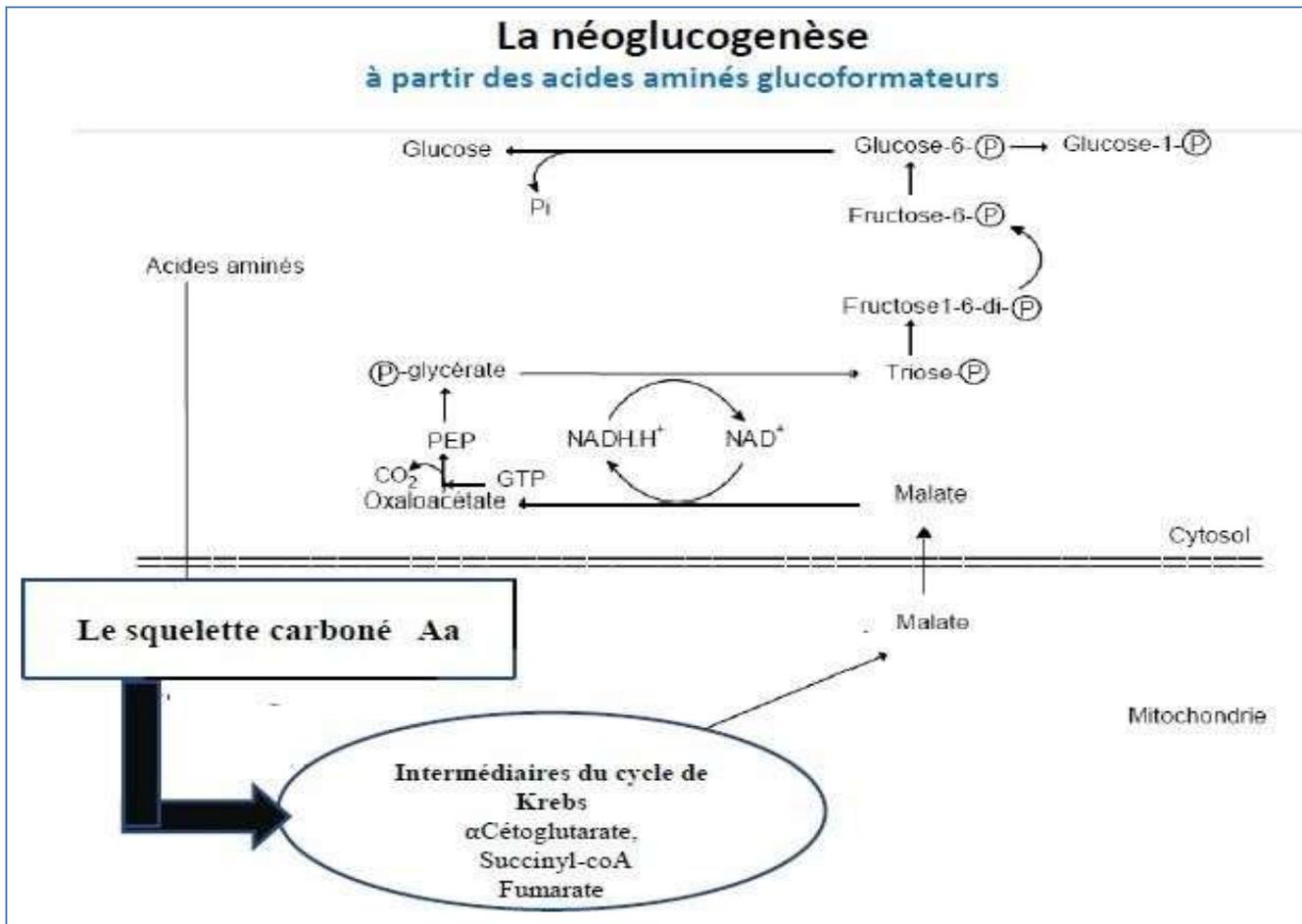


Figure 20 : Acides aminée glucoformateurs .

7.5. A partir du Glycérol

- Le glycérol qui provient de la dégradation des triglycérides alimentaire (TG=glycérol +3 acides gras) par lipase pancréatique et tissulaire, tissu adipeux par lipase plasmatique, peut rejoindre la néoglucogénèse (foie ou rein) par l'intermédiaire de la dihydroxyacétone phosphate DHAP.
- Seul le foie et le rein disposent de la glycérol kinase.

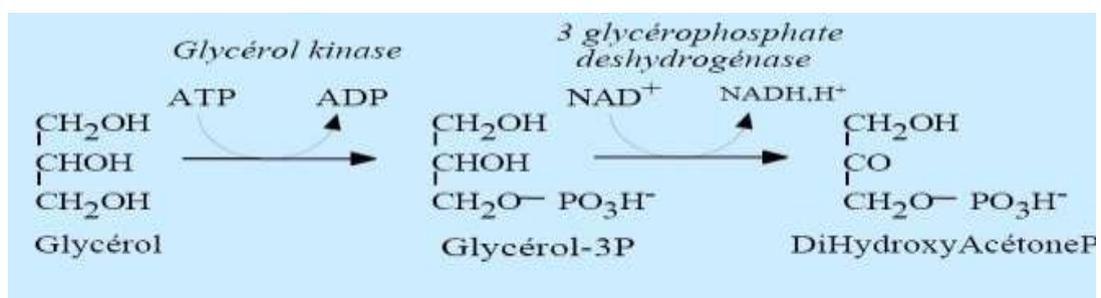


Figure 21 : Néoglucogénèse à partir le glycérol.

8. Régulation de la néoglucogénèse

La néoglucogénèse et la glycolyse ne doivent avoir lieu simultanément. Cela est possible grâce aux 3 réactions irréversibles régulées de façon indépendante et coordonnées quand l'une est accélérée l'autre est freinée.

Sa régulation est double : allostérique et hormonale

8.1. Régulation allostérique :

Cette régulation s'exerce sur 2 sites majeurs qui sont :

- Les **2 réactions concurrentes** catalysées par la **pyruvate déshydrogénase** (vers le cycle de KREBS) et la **pyruvate carboxylase** (vers la néoglucogénèse).
- Les **2 réactions inverses** catalysées par **PFK-1** (glycolyse) et la **F1,6BPase** (néoglucogénèse).

+ Régulation de la pyruvate déshydrogénase et de la pyruvate carboxylase :

| PYRUVATE DESHYDROGENASE | PYRUVATE CARBOXYLASE |
|---|---|
| - Inhibée par l'Acétyl Co-A, le NADH,H+ et l'ATP qui activent la PDH Kinase qui phosphoryle et inhibe la PDH. | - Activée par : l'Acétyl Co-A, le NADH,H+ et l'ATP. |

+ Régulation de la PFK-1 et de la F1,6Pase

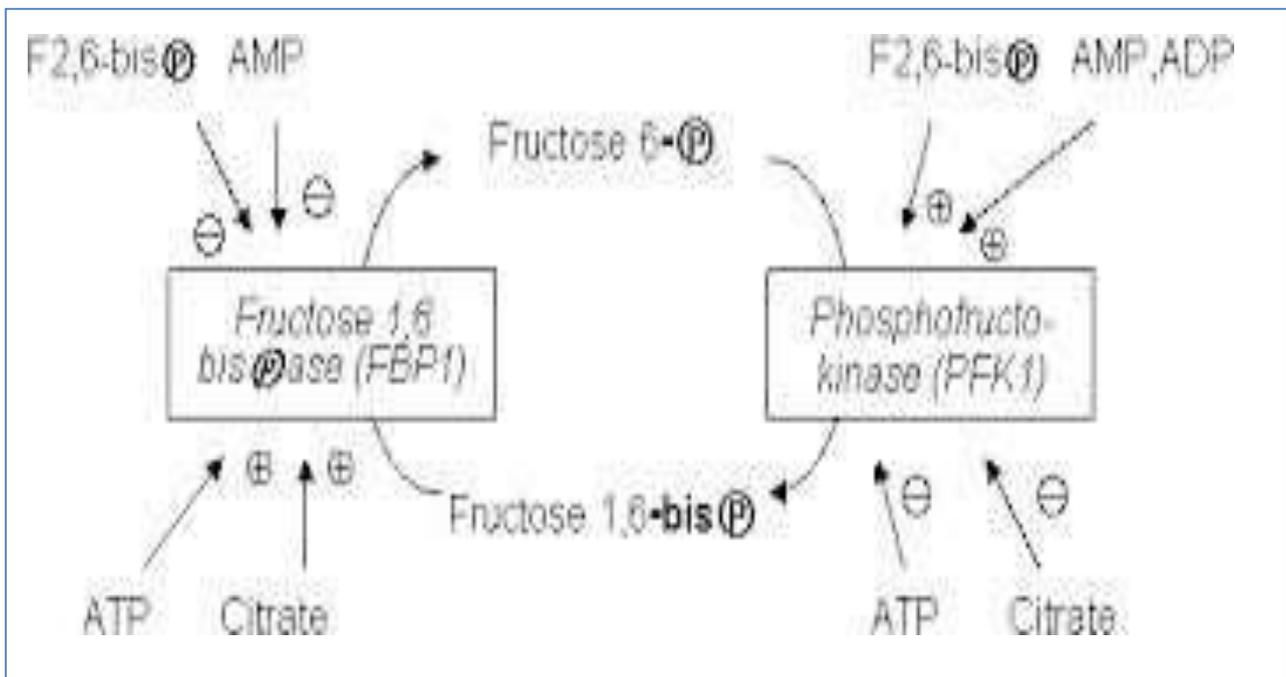


Figure 22 : Régulation de la PFK-1 et de la F1,6Pase .

8.2.Régulation hormonale :

Pour pouvoir répondre aux besoins de l'organisme en glucose et en énergie, un système bien régulé est mis en œuvre.

- Après les repas : le glucose est disponible, consommé par la glycolyse et cycle de Krebs, l'excès est stocké en glycogène, et lipides
- A l'état de jeun: après épuisement du glycogène, le glucose est produit en inversant la glycolyse et à partir des précurseurs protéiques et lipidique « néoglucogenèse »

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

- Stimulée par les hormones hyperglycémiantes : glucagon et glucocorticoïdes.
- Inhibée par les hormones hypoglycémiantes : insuline.

À distance d'un repas, la glycémie diminue entraînant une sécrétion du glucagon par le pancréas endocrine

Le glucagon :

- induit la synthèse d'enzymes-clés de la néoglucogenèse :
 - phosphoénolpyruvate carboxykinase PEPCK.
 - Fructose 1,6 biphosphatase.
- phosphorylation d'enzymes via PKA (protéine kinase A dépendante de l'AMPc) :
 - activation de la fructose 2,6 bisphosphatase: levée d'inhibition par diminution du taux de fructose 2,6 biphosphate déclenchant la néoglucogenèse.

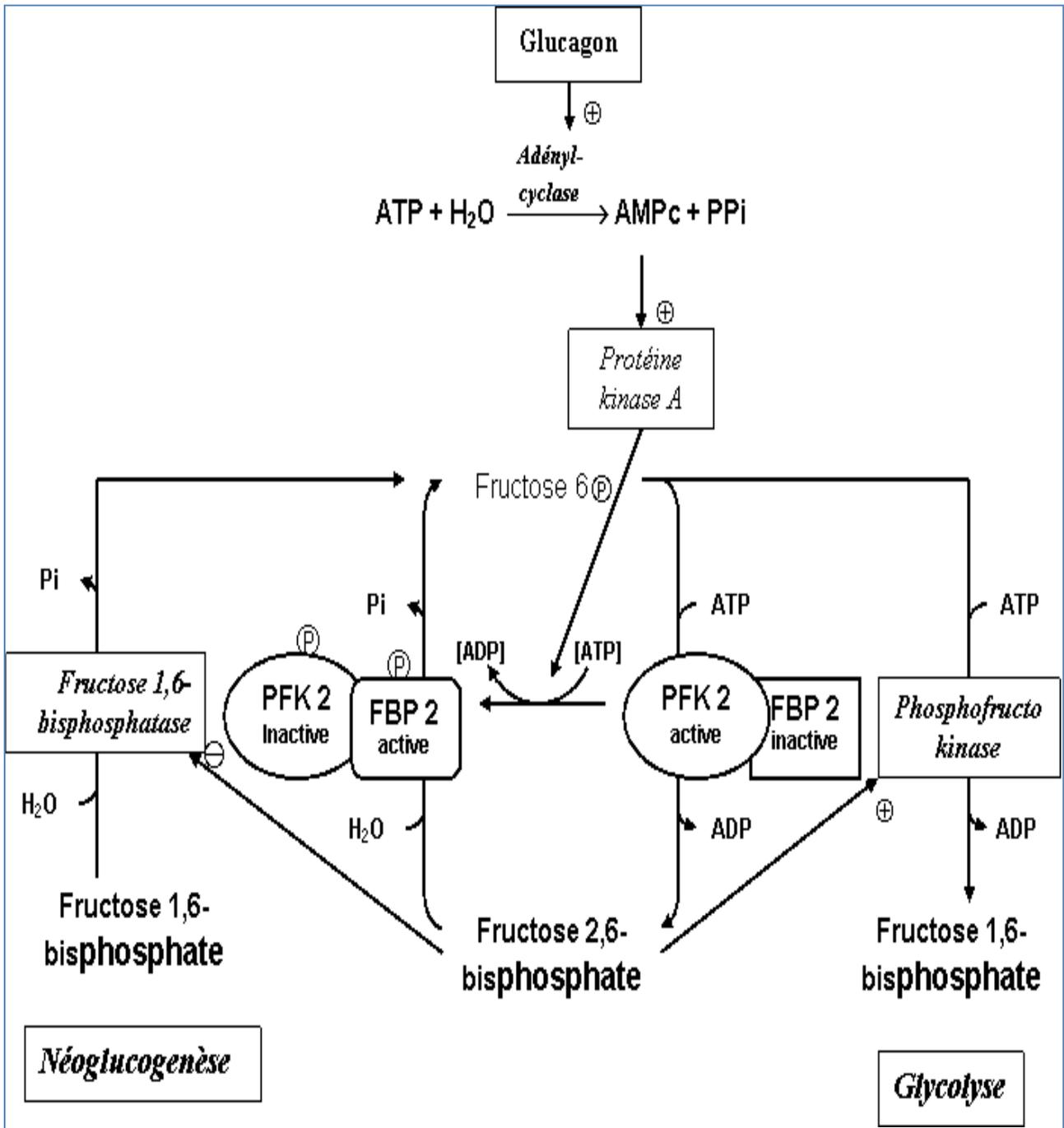


Figure 23 : Déclenchement de la néoglucogénèse par le glucagon

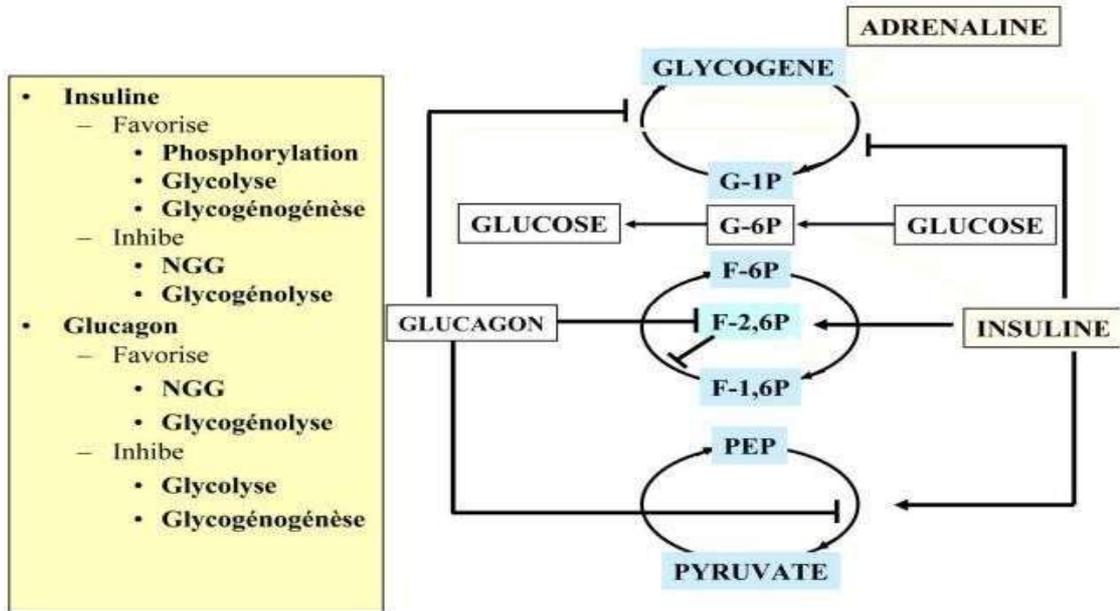


Figure 24 : Régulation hormonale.

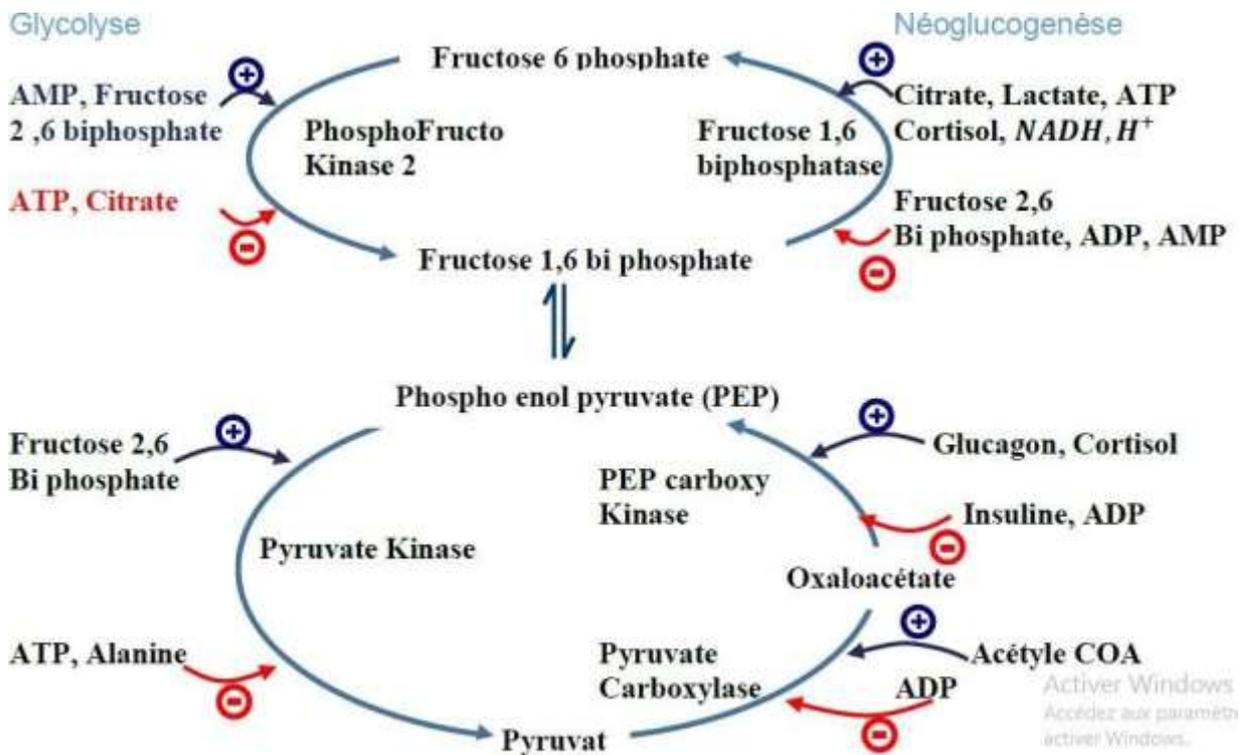


Figure 25 : Régulation réciproque de la néoglucogénèse et la glycolyse