

Chapitre 2 : Métabolisme des glucides

1. Les glucides

Les glucides sont les molécules organiques les plus abondantes dans la nature. Ils sont principalement composés des éléments carbones, hydrogène et oxygène. Le nom glucide signifie littéralement « hydrates de carbone ». Certains glucides possèdent la formule empirique $(\text{CH}_2\text{O})_n$ où $n \leq 3$, ce qui prouve que ces glucides sont en fait des hydrates de carbone. Cependant, il existe plusieurs composés non glucidiques (par exemple, l'acide acétique, $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$; l'acide lactique, $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$) qui apparaissent également comme des hydrates de carbone. De plus, certains des véritables glucides (par exemple, le rhamnohexose, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_5$; le désoxyribose, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4$) ne satisfont pas à la formule générale. Par conséquent, les glucides ne peuvent pas toujours être considérés comme des hydrates de carbone. Les glucides peuvent être définis comme des polyhydroxyaldéhydes ou des cétones ou des composés qui les produisent par hydrolyse. Le terme « sucre » s'applique aux glucides solubles dans l'eau et au goût sucré.

1.1. Fonctions des glucides

Les glucides jouent une multitude de fonctions dans les organismes vivants :

- * Les glucides constituent la source alimentaire d'énergie la plus abondante (4 Cal/g) pour tous les organismes.
- * Les glucides sont les précurseurs de nombreux composés organiques (graisses, acides aminés).
- * Les glucides (sous forme de glycoprotéines et de glycolipides) participent à la structure de la membrane cellulaire et à des fonctions cellulaires telles que la croissance, l'adhésion et la fécondation des cellules.
- * Les glucides offrent aux cellules une protection externe. La cellulose soutient (littéralement) l'ensemble du règne végétal.
- * Les glucides servent également de forme de stockage d'énergie (glycogène) pour répondre aux besoins énergétiques immédiats de l'organisme.

1.2. Digestion des glucides

- * Dans l'alimentation, les glucides sont présents sous forme de polysaccharides complexes (amidon, glycogène) et, dans une moindre mesure, sous forme de disaccharides (saccharose et lactose). Ils sont hydrolysés en unités monosaccharides dans le tractus gastro-intestinal.
- * Ce processus de digestion commence dans la bouche par l'alpha-amylase salivaire. Cependant, le temps disponible pour la digestion dans la bouche est limité, car l'acide chlorhydrique gastrique inhibe l'action de l'amylase salivaire.

*Dans le suc pancréatique, une autre alpha-amylase est disponible qui hydrolyse les liaisons glycosidiques alpha-1,4 de manière aléatoire, de manière à produire des sous-unités plus petites comme le maltose, l'isomaltose, les dextrines et les oligosaccharides ramifiés ou non ramifiés.

*Les cellules de la bordure en brosse de l'intestin contiennent les enzymes sucrase, maltase, isomaltase et lactase. Elles hydrolysent les disaccharides correspondants en monosaccharides composants qui sont ensuite absorbés.

1.3. Transporteurs de glucose

1.3.1. SGLTs

Les cotransporteurs sodium-glucose (SLC5) compte fonctionnent principalement comme des cotransporteurs Na(+)/substrat facilitant le transport de solutés comme le glucose, le myoinositol et les anions (y compris les acides gras à chaîne courte). SGLT1 et SGLT2 jouent un rôle important dans l'absorption du glucose à travers la membrane plasmique. Ils assurent un transport actif secondaire en utilisant le gradient de concentration de sodium entre les deux côtés de la membrane. Ce sont des symporteurs. Ils peuvent faciliter l'absorption du glucose même contre un gradient de concentration ; par conséquent, ils sont présents dans des endroits où l'absorption ou la réabsorption du glucose se produit ; Le SGLT1 est principalement exprimé dans l'intestin, tandis que le SGLT2 est exprimé dans le rein. Le SGLT3 est un capteur de glucose putatif dans différents tissus.

1.3.2. GLUTs

Les GLUTs sont classées en trois classes : classe I (GLUT1-4 et GLUT14), classe II (GLUT5, 7, 9, 11) et classe III (GLUT6, 8, 10, 12, 13). Tous sont des transporteurs facilitateurs, à l'exception de GLUT13.

GLUT1 et GLUT3, présents dans presque toutes les cellules mammaires ; GLUT2, présent dans le foie et les cellules β du pancréas ; et GLUT5, présent dans l'intestin grêle.

2. Principales voies métaboliques glucidiques

2.1. Glycolyse

2.1.1. Définition

La glycolyse est souvent appelé la voie d'Embden-Meyerhof. Elle est la principale voie du métabolisme du glucose, se produit dans le cytosol de toutes les cellules. Cette voie peut utiliser l'O₂ s'il est disponible « aérobie » et elle peut également fonctionner en l'absence d'O₂ « anaérobie ». Dans la voie de la glycolyse, le glucose est divisé en deux molécules de pyruvate à 3 carbones dans des conditions aérobies ; ou de lactate dans des conditions anaérobies, avec production d'une petite quantité d'énergie.

2.1.2. Etapes de la glycolyse

2.1.2.1. Phosphorylation du glucose

Le glucose est phosphorylé en glucose 6-phosphate par l'hexokinase ou la glucokinase. Il s'agit d'une réaction irréversible, dépendante de l'ATP et du Mg^{2+} . L'enzyme hexokinase est présente dans presque tous les tissus. Elle catalyse la phosphorylation de divers hexoses (fructose, mannose, etc.), a un faible K_m pour les substrats (environ 0,1 mM). La glucokinase présente dans le foie, catalyse la phosphorylation du glucose uniquement, a un K_m élevé pour le glucose (10 mM).

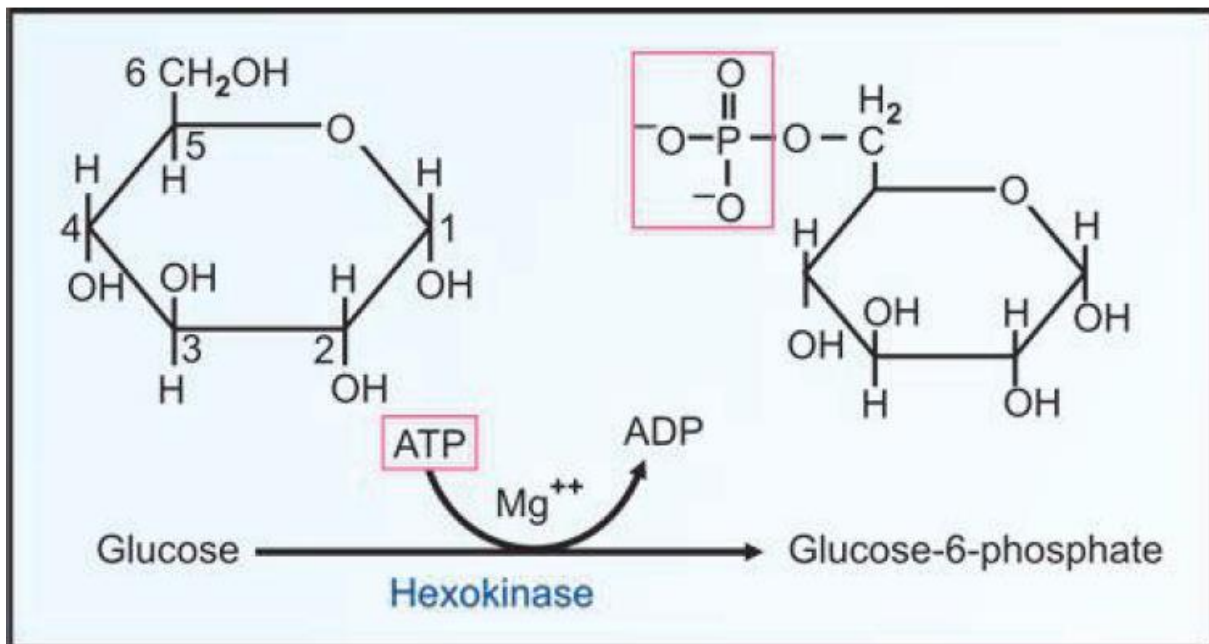


Figure 1 : Première réaction de la glycolyse.

2.1.2.2. Isomérisation du glucose-6-phosphate

Le glucose 6-phosphate subit une isomérisation pour donner du fructose 6-phosphate en présence de l'enzyme phosphohexose isomérase et de Mg^{2+} . Ceci est une réaction réversible.

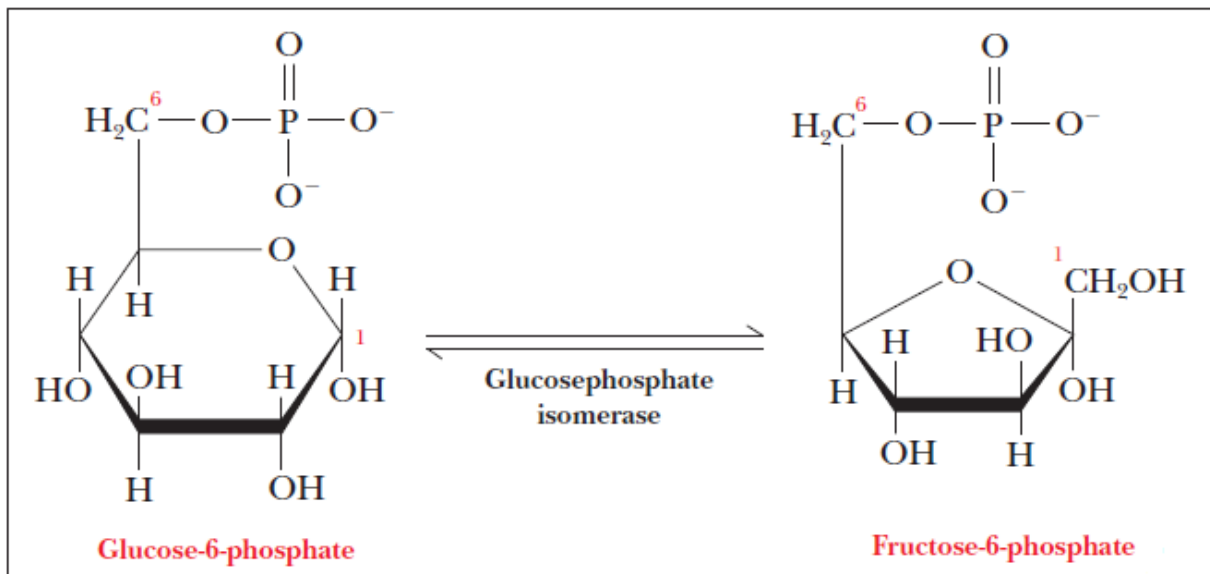


Figure 2 : Deuxième réaction de la glycolyse.

2.1.2.3. Phosphorylation du fructose-6-phosphate

Le fructose-6-phosphate est phosphorylé en fructose-1,6-bisphosphate par la phosphofruktokinase (PFK). Il s'agit d'une étape irréversible et régulatrice de la glycolyse. Notez qu'à ce stade, l'oxydation du glucose ne produit aucune énergie utile, mais qu'il y a plutôt une utilisation de 2 molécules d'ATP pour deux phosphorylations (-2 ATP).

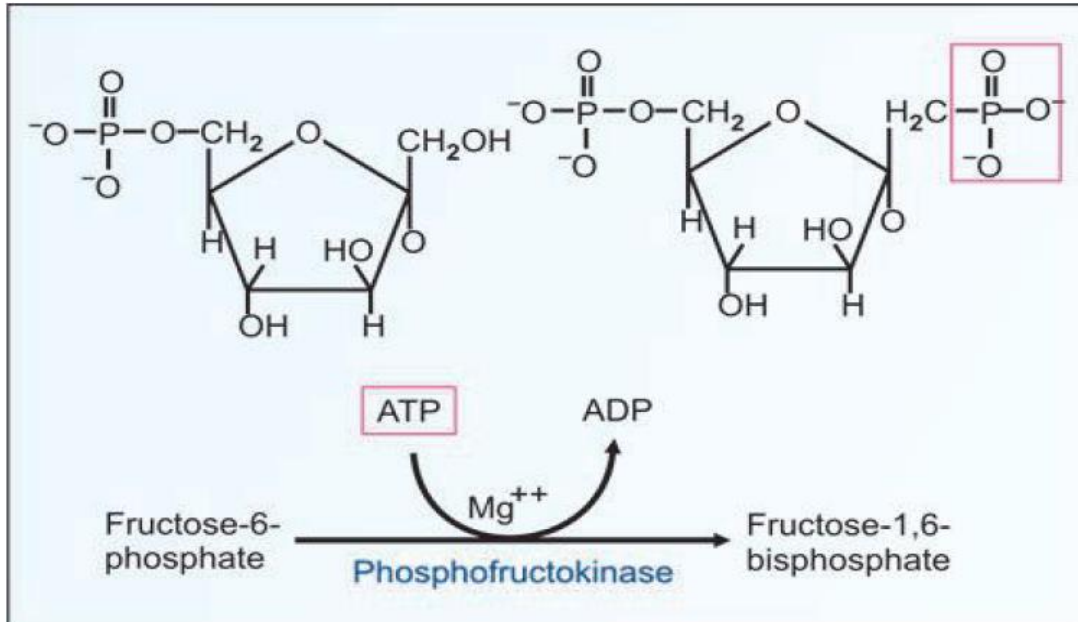


Figure 3 : Troisième réaction de la glycolyse.

2.1.2.4. Clivage du fructose-1,6-bisphosphate

Le fructose 1,6-bisphosphate à six carbones est divisé en deux composés à trois carbones, le glycéraldéhyde 3-phosphate (GAP) et le dihydroxyacétone phosphate (DHAP) par l'enzyme aldolase (fructose 1,6-bisphosphate aldolase).

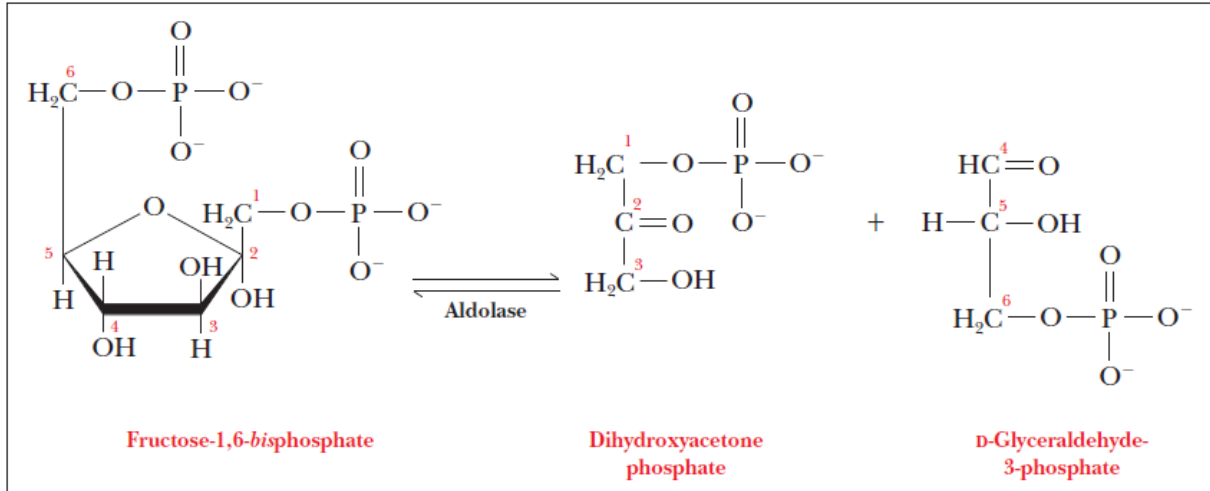


Figure 4 : Quatrième réaction de la glycolyse.

2.1.2.5. Isomérisation du phosphate de dihydroxyacétone

L'enzyme triose phosphate isomerase catalyse l'interconversion réversible du glycéraldéhyde 3-phosphate et du dihydroxyacétone phosphate. Ainsi, deux molécules de glycéraldéhyde 3-phosphate sont obtenues à partir d'une molécule de glucose.

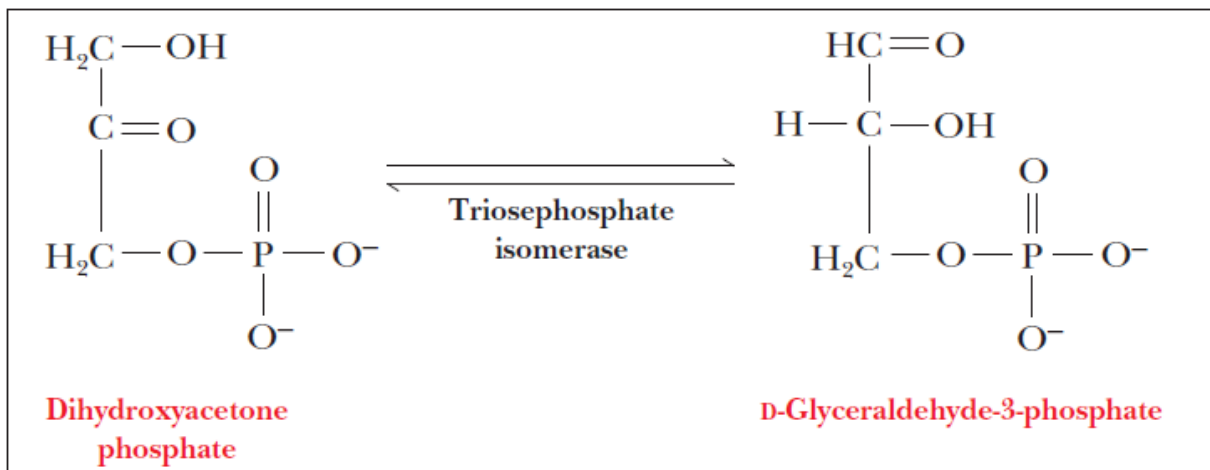


Figure 5 : Cinquième réaction de la glycolyse.

2.1.2.6. Oxydation (et phosphorylation) du glycéraldéhyde-3-phosphate

Le glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase convertit le glycéraldéhyde 3-phosphate en 1,3-bisphosphoglycérate. Cette étape est importante car elle intervient dans la formation de NADH, H⁺ et d'un composé à haute énergie, le 1,3-bisphosphoglycérate.

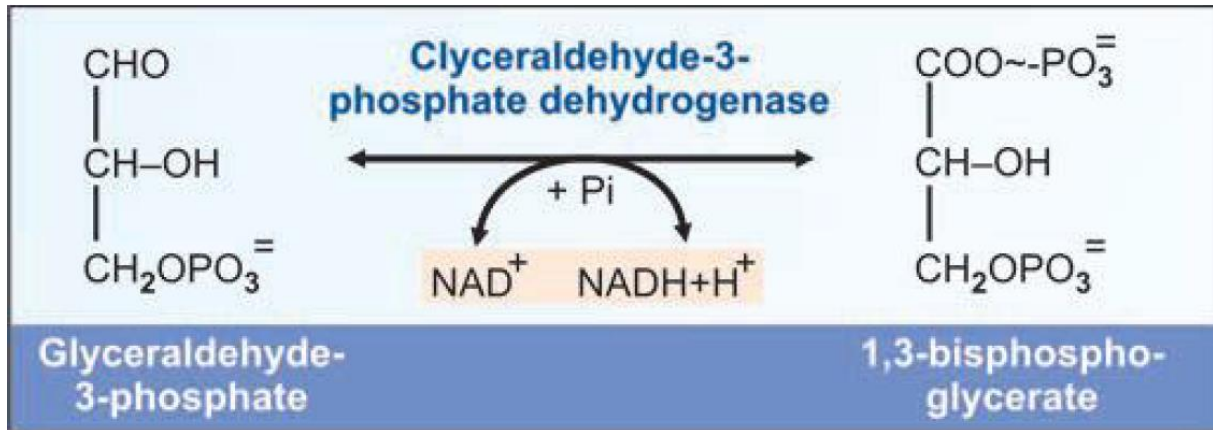


Figure 6 : Sixième réaction de la glycolyse.

2.1.2.7. Transfert d'un groupe phosphate du 1,3-bisphosphoglycérate à l'ADP

L'enzyme phosphoglycérate kinase agit sur le 1,3-bisphosphoglycérate, ce qui entraîne la synthèse d'ATP et la formation de 3-phosphoglycérate. Cette étape est un bon exemple de phosphorylation au niveau du substrat, puisque l'ATP est synthétisée à partir du substrat sans l'intervention de la chaîne de transport d'électrons. La réaction de la phosphoglycérate kinase est réversible, un exemple rare parmi les réactions de kinase.

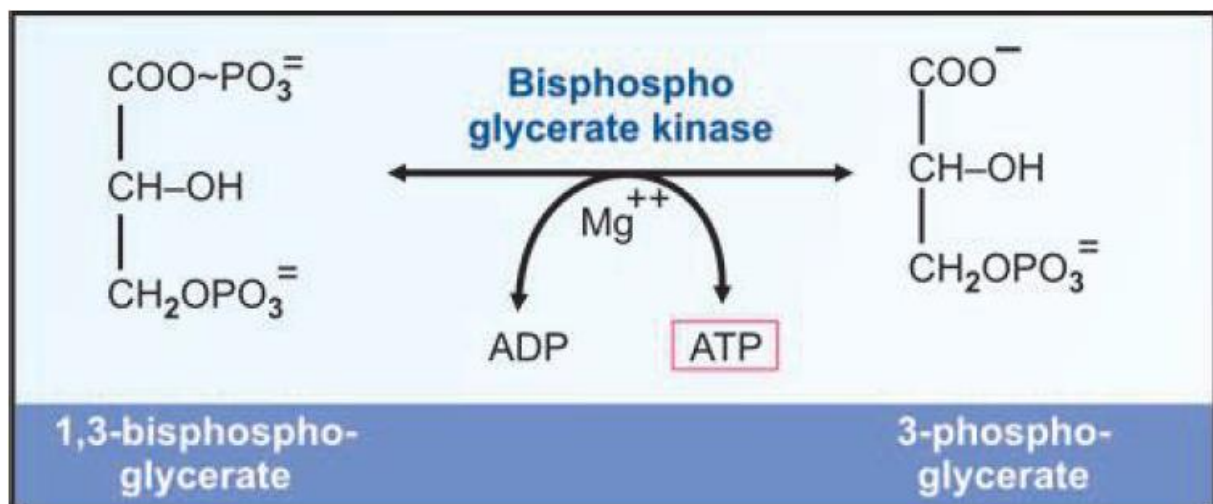


Figure 7 : Septième réaction de la glycolyse.

2.1.2.8. Isomérisation du 3-phosphoglycérate

Le 3-phosphoglycérate est converti en 2-phosphoglycérate par la phosphoglycérate mutase. Mg^{2+} est essentiel pour cette réaction.

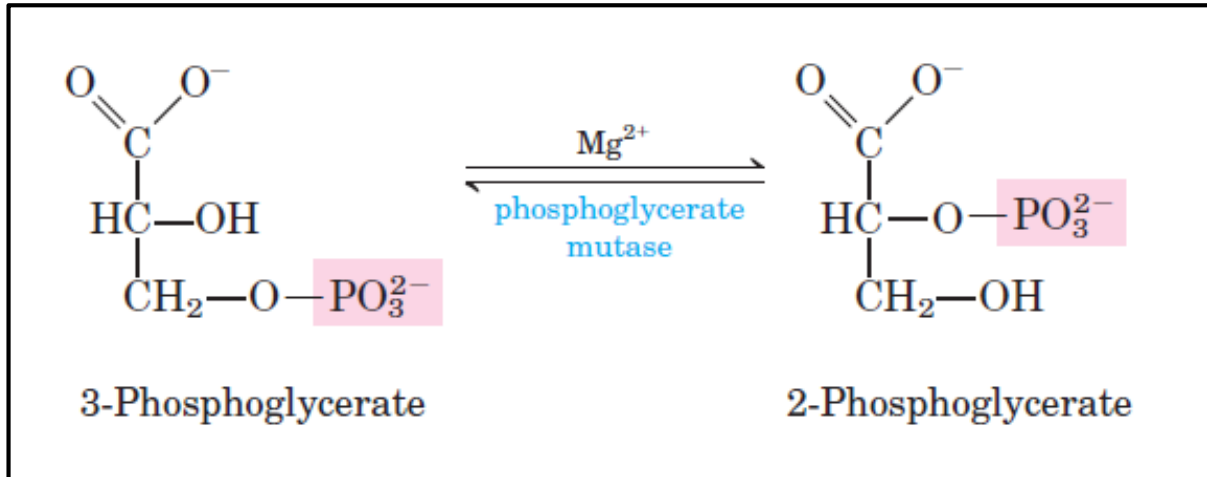


Figure 8 : Huitième réaction de la glycolyse.

2.1.2.9. Déshydratation du 2-phosphoglycérate

Cette étape est catalysée par l'énolase et implique une déshydratation, formant du phosphoénolpyruvate. L'énolase nécessite Mg^{2+} ou Mn^{2+} .

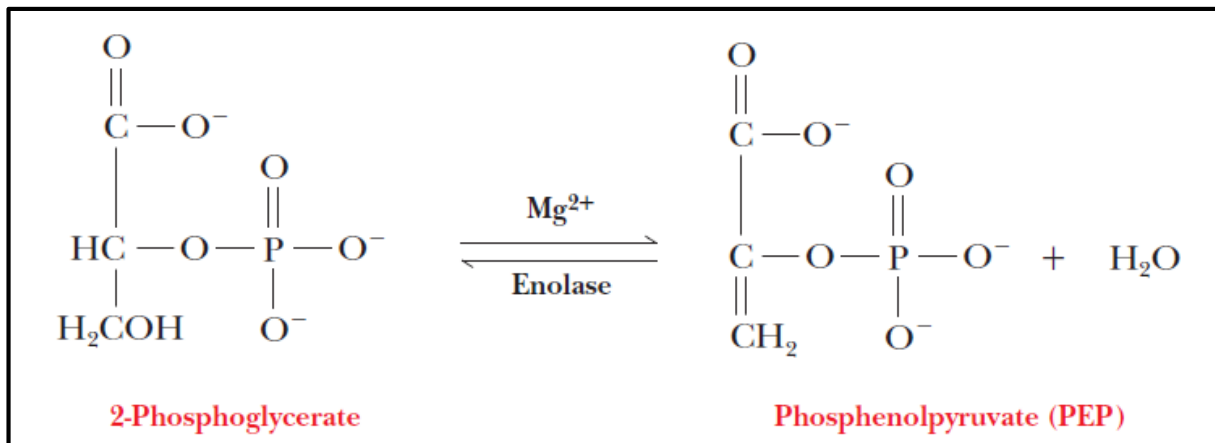


Figure 9 : Neuvième réaction de la glycolyse.

2.1.2.10. Transfert d'un groupe phosphate du phosphoénolpyruvate à l'ADP

L'enzyme pyruvate kinase catalyse le transfert du phosphate à haute énergie du phosphoénolpyruvate à l'ADP, ce qui conduit à la formation d'ATP. Cette étape est également une phosphorylation au niveau du substrat. Cette réaction est irréversible.

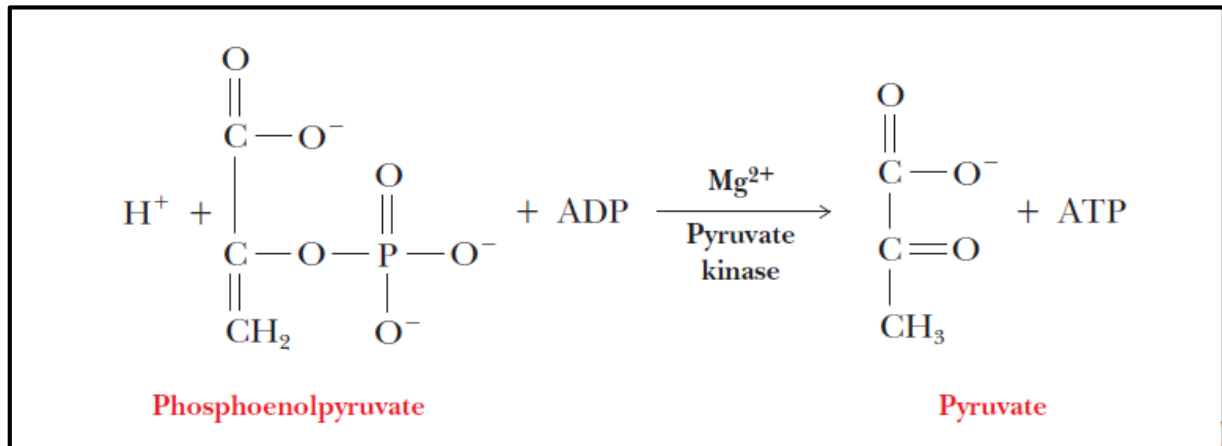


Figure 10 : Dixième réaction de la glycolyse.

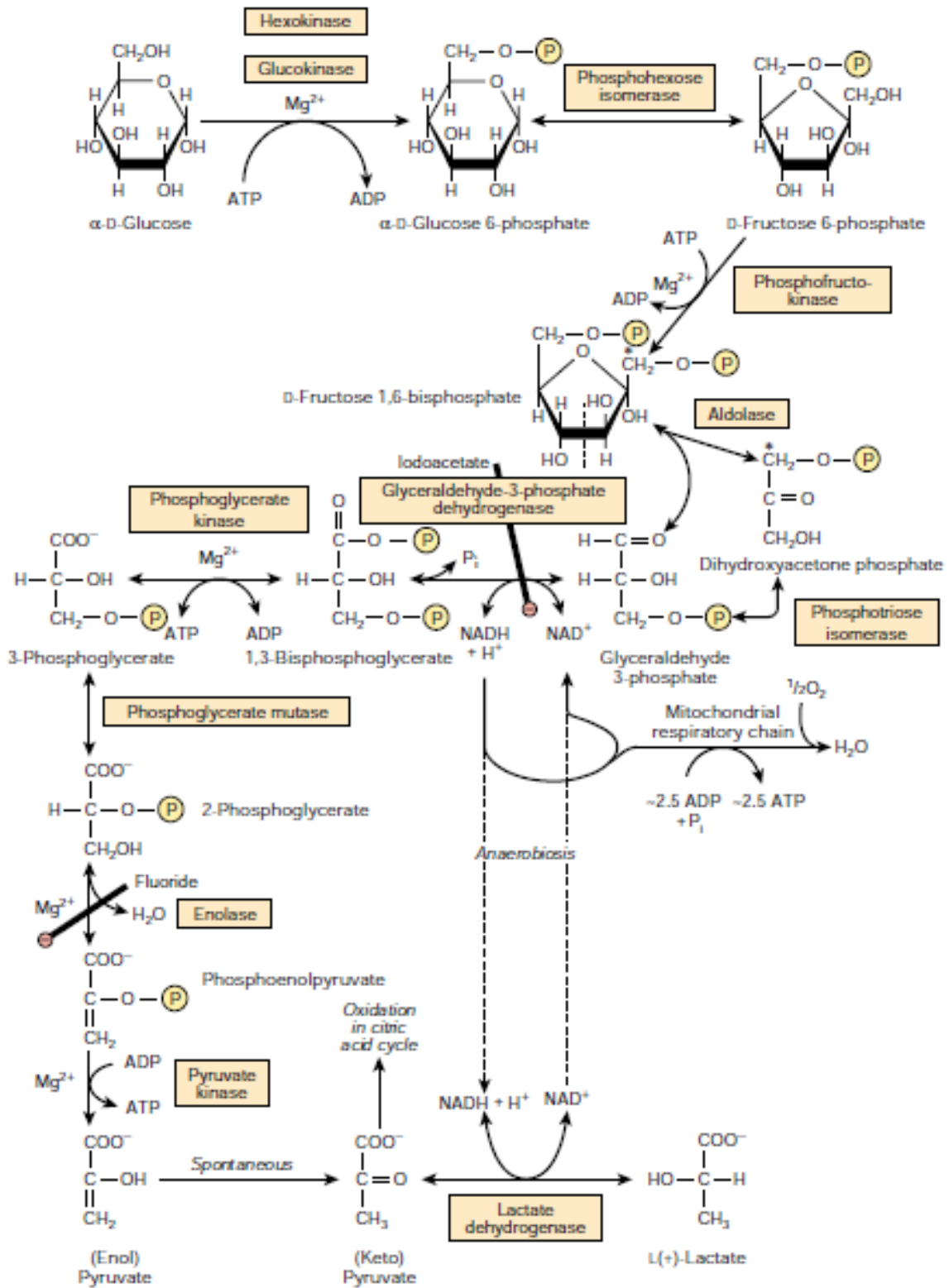


Figure 11: La voie de la glycolyse.

2.1.3. Bilan énergétique de la glycolyse

Tableau 1 : Produits formés lors de la conversion d'une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate dans la glycolyse.

Enzyme	Produit (molécules)
Hexokinase	-1 ATP
Phosphofructokinase-1	-1 ATP
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	+2 NADH
Phosphoglycerate kinase	+2 ATP
Pyruvate kinase	+2 ATP

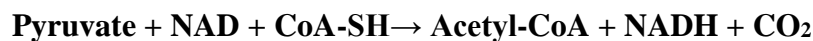
Au total, les réactions de glycolyse produisent un rendement net de deux molécules d'ATP et de deux molécules de NADH pour chaque molécule de glucose.



2.1.4. Devenir du pyruvate

2.1.4.1. Décarboxylation du pyruvate en acétyl-CoA

Dans des conditions aérobies, le pyruvate est oxydé dans les mitochondries. Il diffuse à travers les pores de la membrane mitochondriale externe et est transporté à travers la membrane mitochondriale interne par un transporteur spécialisé. Dans la matrice mitochondriale, il est décarboxylé par oxydation en acétyl-CoA.



2.1.4.2. Réduction du pyruvate en lactate

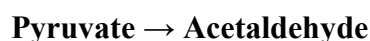
La deuxième voie pour le pyruvate est sa réduction en lactate via la fermentation lactique. La réduction du pyruvate par le NADH est catalysée par le lactate déshydrogénase.



2.1.4.3. Transformation du pyruvate en éthanol

Deux autres réactions liées à la voie glycolytique conduisent à la production d'éthanol par la fermentation alcoolique.

La première étape est la décarboxylation du pyruvate. Cette réaction est catalysée par le pyruvate décarboxylase.



La deuxième étape est la réduction de l'acétaldéhyde en éthanol par le NADH, dans une réaction catalysée par l'alcool déshydrogénase. Ce processus régénère le NAD^+ .



2.1.5. Régulation de la glycolyse

2.1.5.1. Régulation allostérique

Les trois enzymes, à savoir l'hexokinase (et la glucokinase), la phosphofructokinase et le pyruvate kinase, catalysant les réactions irréversibles, régulent la glycolyse.

*L'hexokinase est inhibée par le glucose-6-phosphate. La glucokinase, qui phosphoryle spécifiquement le glucose, est une enzyme inductible. Le substrat glucose, probablement par l'implication de l'insuline, induit la glucokinase.

*La phosphofructokinase (PFK) est l'enzyme régulatrice la plus importante de la glycolyse. Cette enzyme catalyse l'étape d'engagement limitant la vitesse de la glycolyse. La PFK est une enzyme allostérique régulée par des effecteurs allostériques. L'ATP, le citrate et les ions H⁺ (pH bas) sont les inhibiteurs allostériques les plus importants, tandis que le fructose 2,6-bisphosphate, l'ADP, l'AMP et le Pi sont les activateurs allostériques.

*Le pyruvate kinase régule également la glycolyse. Cette enzyme est inhibée par l'ATP et activée par la F1,6-BP. Le pyruvate kinase est active (a) à l'état déphosphorylé et inactive (b) à l'état phosphorylé. L'inactivation du pyruvate kinase par phosphorylation est provoquée par la protéine kinase dépendante de l'AMPc.

2.1.5.2. Régulation hormonale

*L'insuline favorise la glycolyse en activant les trois enzymes glycolytiques clés (hexokinase, Phosphofructokinase (PFK), Pyruvate kinase).

*Le glucagon et les glucocorticoïdes inhibent la glycolyse et favorisent la gluconéogenèse.

2.1.6. Importance de la voie de glycolyse

1. C'est la seule voie qui se déroule dans toutes les cellules du corps.
2. La glycolyse est la seule source d'énergie des érythrocytes.
3. Lors d'un exercice intense, lorsque le tissu musculaire manque d'oxygène, la glycolyse anaérobie constitue la principale source d'énergie pour les muscles.
4. La voie glycolytique peut être considérée comme l'étape préliminaire avant l'oxydation complète.
5. La voie glycolytique fournit des squelettes carbonés pour la synthèse des acides aminés non essentiels ainsi que du glycérol, une partie des graisses.
6. La plupart des réactions de la voie glycolytique sont réversibles, qui sont également utilisées pour la gluconéogenèse.

2.2. Cycle de Krebs

2.2.1. Définition

Le cycle de Krebs (cycle de l'acide citrique, cycle de l'acide tricarboxylique) est une série de réactions dans la mitochondrie qui oxyde la fonction acétyle de l'acétyl-CoA et réduit les coenzymes qui sont réoxydées par la chaîne de transport d'électrons, liée à la formation d'ATP. Le cycle de Krebs est amphibolique, ce qui signifie qu'il participe à la fois à l'anabolisme et au catabolisme. Au cours du cycle, les métabolites du cycle sont transportés vers le cytosol où ils fournissent les éléments de base pour la synthèse des macromolécules.

Le cycle de Krebs est une voie aérobie et considéré la voie commune finale pour l'oxydation des glucides, des lipides et des protéines car le glucose, les acides gras et la plupart des acides aminés sont métabolisés en acétyl-CoA ou en intermédiaires du cycle. Il joue également un rôle central dans la gluconéogenèse, la lipogenèse et l'interconversion des acides aminés.

2.2.2. Etapes du cycle de Krebs

*Étapes préparatoires

L'acétyl-CoA entre dans le cycle. Dans des conditions aérobies, le pyruvate est transporté dans les mitochondries. Dans la matrice mitochondriale, le pyruvate est décarboxylé par oxydation par le complexe pyruvate déshydrogénase pour former de l'acétyl CoA. L'acétyl-CoA entre dans le cycle de l'acide citrique.

2.2.2.1. Formation de citrate

-Le cycle de krebs commence par la condensation de l'oxaloacétate et de l'acétyl CoA. L'oxaloacétate réagit avec l'acétyl CoA et H₂O pour produire du citrate et du CoA. Cette réaction irréversible est catalysée par le citrate synthase.

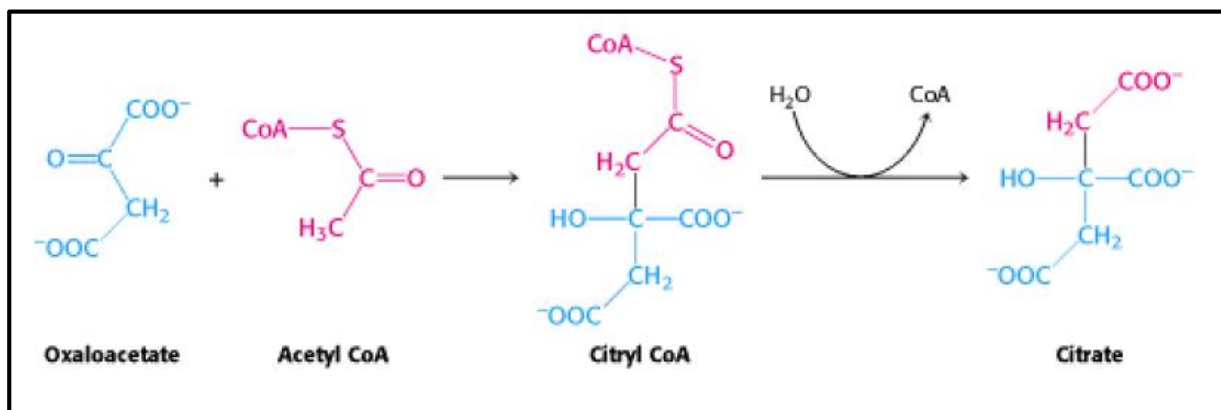


Figure 12 : Condensation de l'acétyl-COA et de l'oxaloacétate en citrate.

2.2.2.2. Isomérisation du citrate

Le citrate est isomérisé en isocitrate par l'aconitase (aconitate hydratase). La réaction se déroule en deux étapes : déshydratation en cis-aconitate et réhydratation en isocitrate.

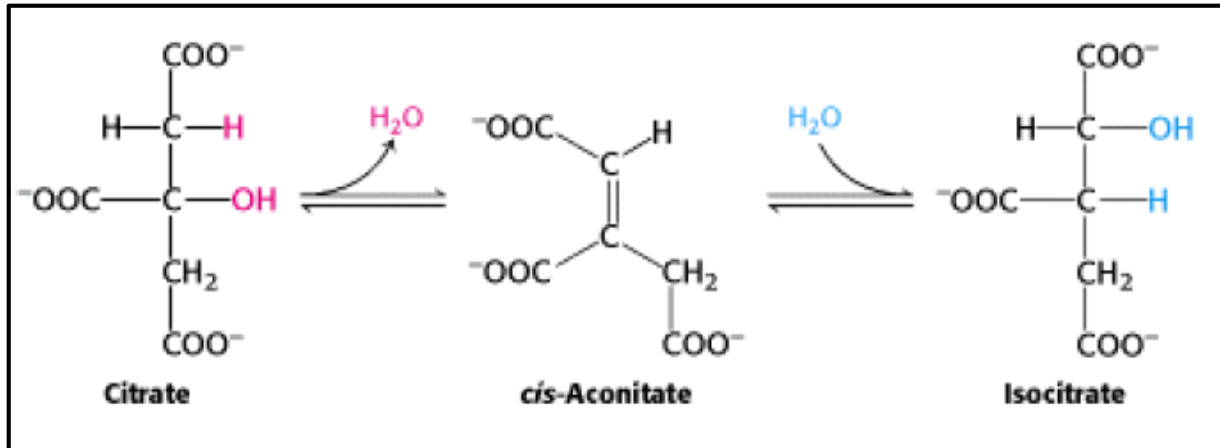


Figure 13 : Isomérisation du citrate.

2.2.2.3. Décarboxylation oxydative de l'isocitrate

L'isocitrate subit une décarboxylation oxydative pour former dans un premier temps, de l'oxalosuccinate, qui reste lié à l'enzyme et subit une décarboxylation en α -cétooglutarate. La réaction est catalysée par l'isocitrate déshydrogénase. L'isocitrate déshydrogénase du cycle de krebs est une enzyme liée au NAD.

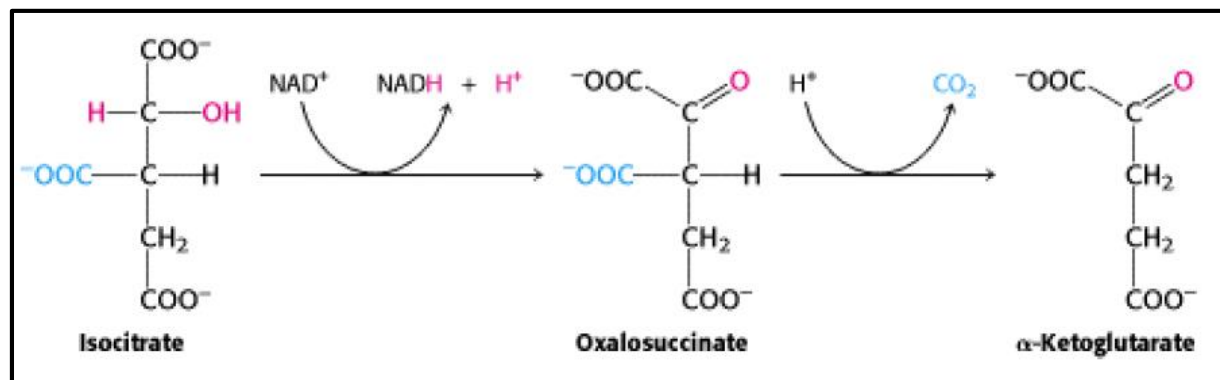


Figure 14 : Décarboxylation oxydative de l'isocitrate.

2.2.2.4. Décarboxylation oxydative de α -cétooglutarate

La conversion de l'isocitrate en α -cétooglutarate est suivie d'une deuxième réaction de décarboxylation oxydative, la formation de succinyl CoA à partir de l' α -cétooglutarate. La réaction est catalysée par α -cétooglutarate déshydrogénase.

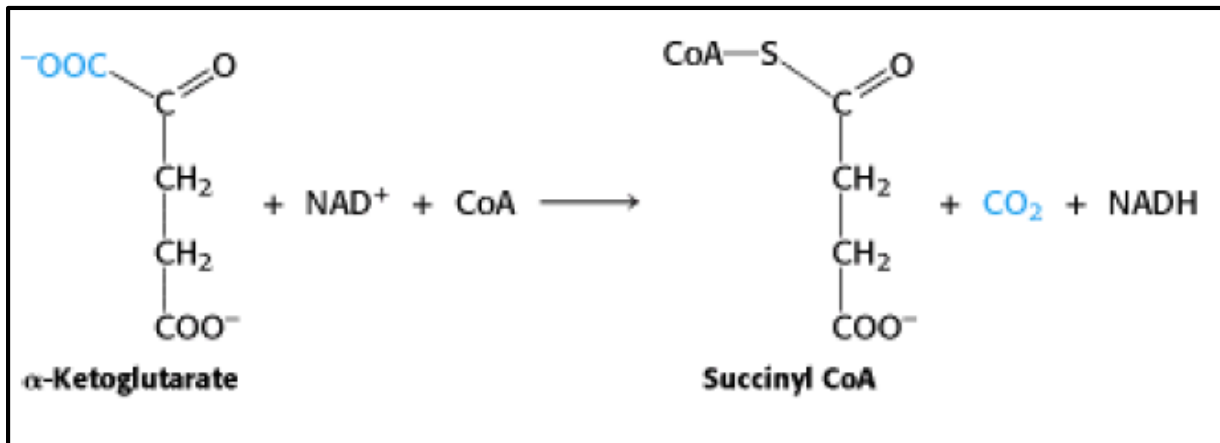


Figure 15 : Décarboxylation oxydative de α -cétoglutarate.

2.2.2.5. Génération de succinate

Le succinyl-CoA est converti en succinate par l'enzyme succinate thiokinase (succinyl-CoA synthétase). Il existe deux formes de l'enzyme dans les tissus humains, qui associent cette réaction à la synthèse d'ATP ou de GTP, respectivement. L'enzyme génératrice d'ATP prédomine dans le cerveau et le cœur, l'enzyme génératrice de GTP dans le foie.

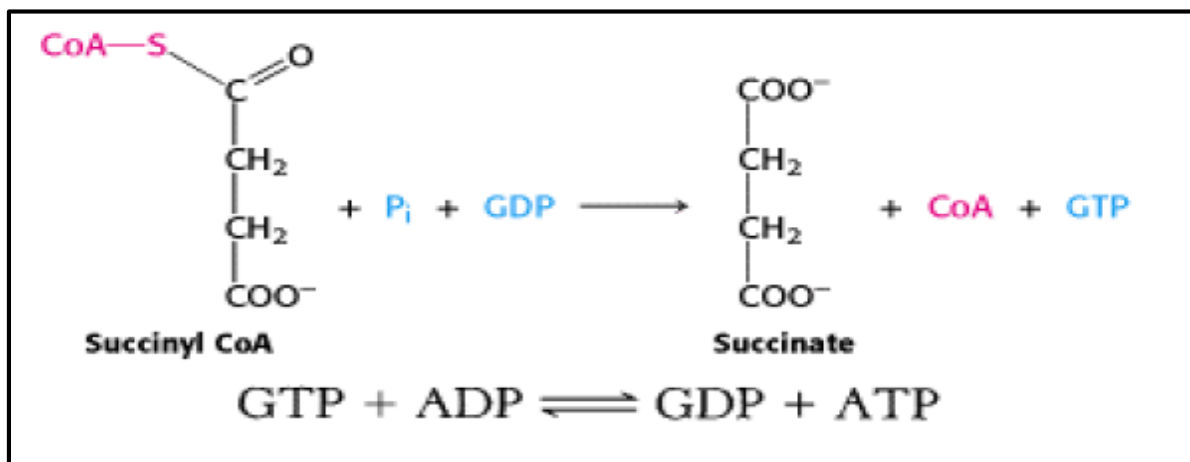


Figure 16 : Phosphorylation du succiny-CoA.

2.2.2.6. Formation de fumarate

Le succinate est déshydrogéné en fumarate, par la succinate déshydrogénase. L'accepteur d'hydrogène est le FAD plutôt que le NAD^+ .

2.2.2.7. Formation de malate

Le fumarate est hydraté en malate par la fumarase (fumarate hydratase).

2.2.2.8. Régénération de l'oxaloacétate

Le malate est oxydé en oxaloacétate dans la réaction de malate déshydrogénase dépendante du NAD^+ .

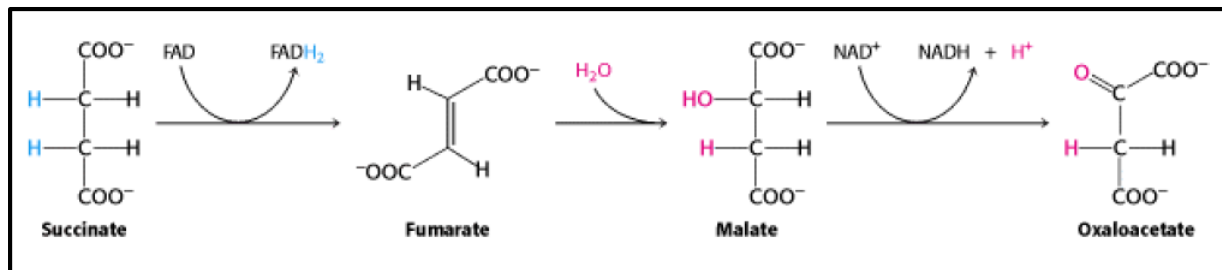


Figure 17 : Régénération de l'oxaloacétate (Berg et al., 2002).

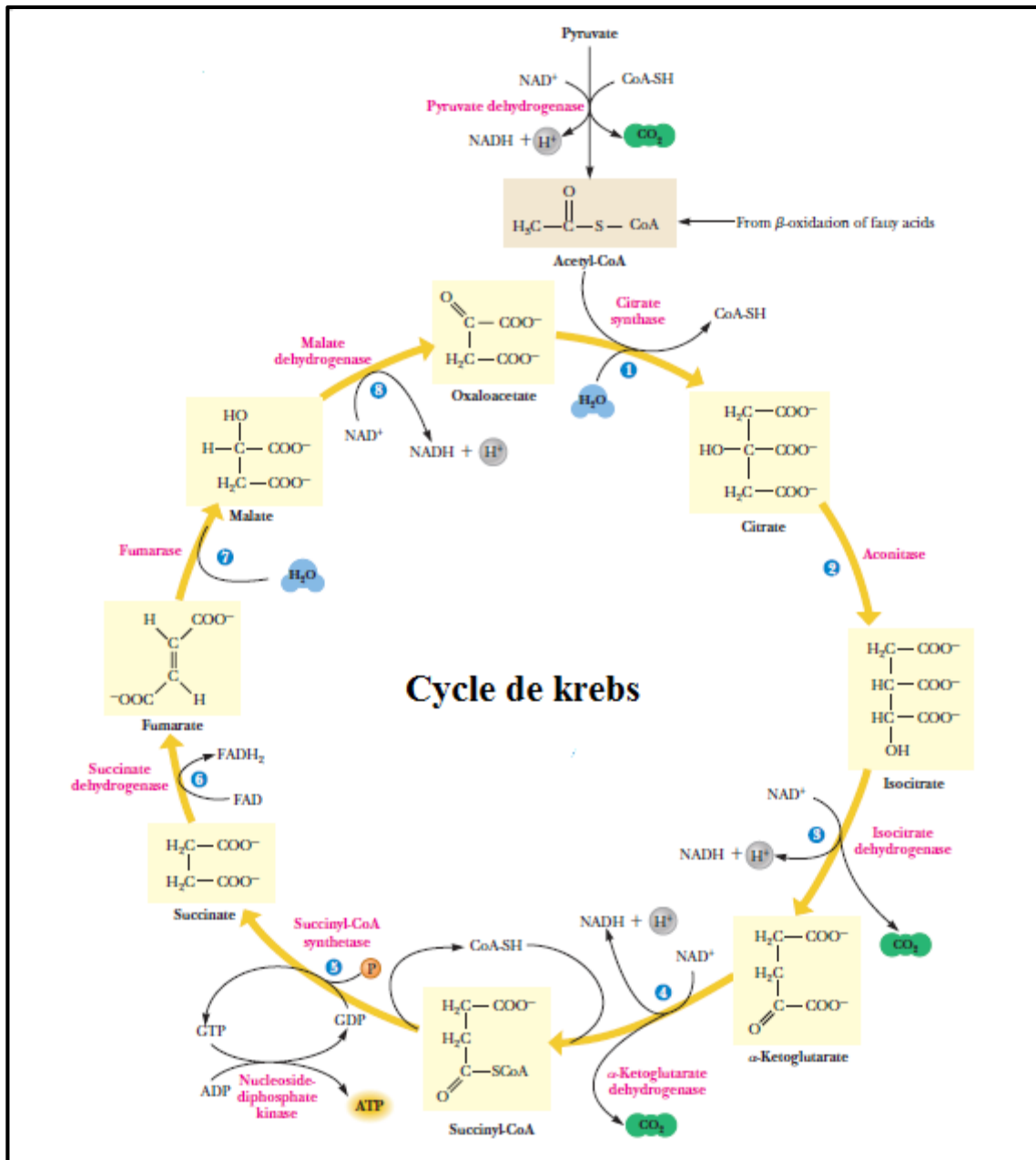


Figure 18 : Cycle de Krebs.

2.2.3. Bilan énergétique du cycle de Krebs

-Trois molécules de NADH sont générées au cours d'un cycle, chacune d'entre elles donnera naissance à 3 ATP, donc : $3 \times 3 = 9$ ATP.

-Le FADH_2 générera 2 molécules d'ATP

-De plus, une molécule de GTP (équivalente à une molécule d'ATP) est formée.

*Ainsi, à chaque tour du cycle, 12 ATP sont produits.

2.2.4. Régulation du cycle de Krebs

*Citrate et citrate synthase : La formation de citrate à partir d'acétyl CoA est une partie importante du contrôle. L'ATP agit comme un inhibiteur allostérique du citrate synthase. Le citrate inhibe de manière allostérique la PFK, l'enzyme clé de la glycolyse ; stimule la fructose-1,6-bisphosphatase, une enzyme clé de la gluconéogenèse et active l'acétyl CoA carboxylase, enzyme clé de la synthèse des acides gras.

* Lorsque le NADH et le FADH₂ s'accumuleront, ils provoquent l'inhibition du cycle TCA.

* α -cétoglutarate déshydrogénase : Elle est inhibée par le succinyl CoA et le NADH.

*Isocitrate déshydrogénase : L'ADP agit comme un modificateur positif améliorant la liaison du substrat. Le NADH est un inhibiteur.

2.3. Gluconéogenèse (néoglucoenèse)

2.3.1. Définition

La gluconéogenèse est la synthèse du glucose à partir de composés non glucidiques. Le lactate, le glycérol, certains acides aminés glucogéniques (l'alanine et la glutamine), le pyruvate et le propionate sont les principaux substrats de la gluconéogenèse. La gluconéogenèse se déroule principalement dans le foie et dans une certaine mesure, dans la matrice rénale. La voie est en partie mitochondriale et en partie cytoplasmique.

2.3.2. Enzymes clés

-Pyruvate carboxylase

-Phosphoénol pyruvate carboxy kinase

-Fructose-1-6-bisphosphatase

-Glucose-6-phosphatase

2.3.3. Etapes de la gluconéogenèse

La gluconéogenèse implique plusieurs enzymes de glycolyse, mais il ne s'agit pas d'une inversion de la glycolyse. Les étapes irréversibles de la glycolyse (le premier, le troisième et le dixième) sont contournées par les quatre enzymes clés de la gluconéogenèse.

2.3.3.1. Conversion du pyruvate en oxaloacétate

Le pyruvate présent dans le cytoplasme pénètre dans les mitochondries. Ensuite, la carboxylation du pyruvate en oxaloacétate est catalysée par une enzyme mitochondriale, le pyruvate carboxylase. Elle nécessite les coenzymes biotine et ATP. L'oxaloacétate est ensuite réduit en malate, qui passe ensuite dans le cytosol car d'autres réactions de la néoglucoenèse ont lieu dans le cytosol. Ceci est réalisé par la navette malate-aspartate. Le malate est ensuite

reconverti en oxaloacétate. La malate déshydrogénase est présente à la fois dans la mitochondrie et dans le cytoplasme.

2.3.3.2. Conversion de l'oxaloacétate en phosphoénolpyruvate

Dans le cytosol, la phosphoénolpyruvate carboxykinase convertit l'oxaloacétate en phosphoénolpyruvate. Le GTP ou l'ITP est utilisé dans cette réaction et le CO₂ est libéré. Pour la conversion du pyruvate en phosphoénolpyruvate, 2 équivalents ATP sont utilisés. Ceci contraste avec un seul ATP qui est libéré lors de la glycolyse pour cette réaction. Le phosphoénolpyruvate subit d'autres réactions catalysées par les enzymes glycolytiques pour former du fructose-1,6-bisphosphate (voir les étapes de glycolyse 4, 5, 6, 7 et 8). Toutes ces réactions sont réversibles.

2.3.3.3. Conversion du fructose 1,6-bisphosphate en fructose 6-phosphate

Le phosphoénolpyruvate subit l'inversion de la glycolyse jusqu'à ce que le fructose 1,6-bisphosphate soit produit. L'enzyme fructose 1,6-bisphosphatase convertit le fructose 1,6-bisphosphate en fructose 6-phosphate.

2.3.3.4. Conversion du glucose 6-phosphate en glucose

Le glucose 6-phosphate est hydrolysé en glucose par la glucose-6-phosphatase.

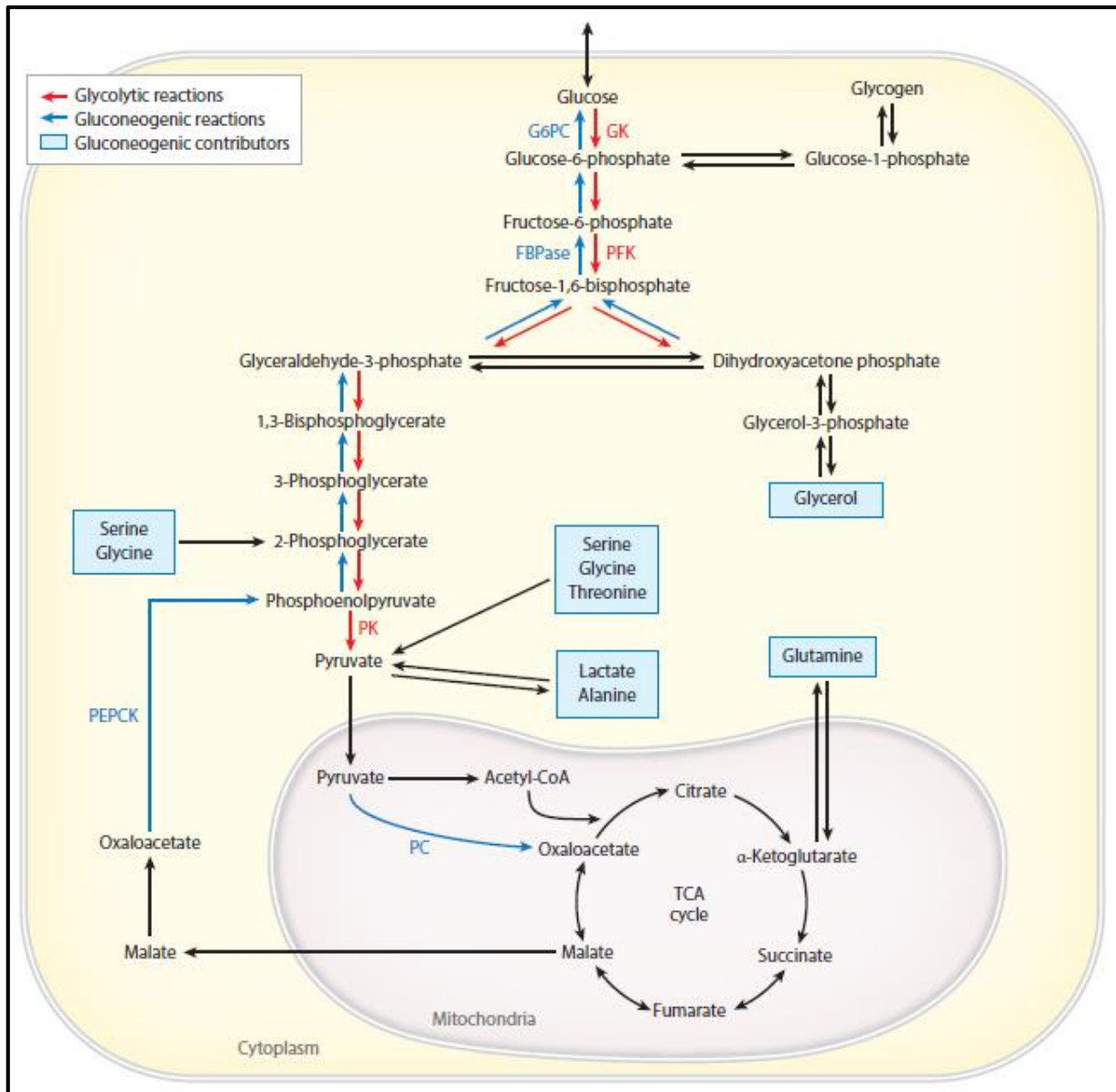
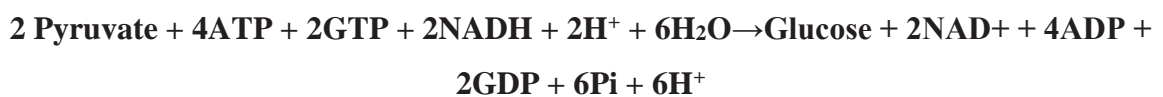


Figure 19 : Gluconéogenèse.

2.3.4. Bilan énergétique

Les réactions catalysées par le pyruvate carboxylase, la phosphoenolpyruvate carboxykinase et la phosphoglycérate kinase nécessitent chacune un ATP ; ainsi, 3 ATP sont utilisés par 1 résidu de pyruvate pour produire une demi-molécule de glucose ; ou 6 ATP sont nécessaires pour générer une molécule de glucose.



2.3.5. Régulation de la gluconéogenèse

2.3.5.1. Régulation allostérique

*Pyruvate carboxylase : Il s'agit d'une enzyme allostérique. L'acétyl-CoA est un activateur du pyruvate carboxylase, de sorte que la génération d'oxaloacétate est favorisée lorsque le niveau d'acétyl-CoA est suffisamment élevé.

*Fructose-1,6-bisphosphatase : Le citrate est un activateur tandis que le fructose-2,6-bisphosphate et l'AMP sont des inhibiteurs. Ces trois effecteurs ont un effet exactement opposé sur la phospho fructo kinase (PFK).

*ATP : La gluconéogenèse est stimulée par l'ATP.

2.3.5.2. Régulation hormonale

*Influence du glucagon : Il s'agit d'une hormone sécrétée par les cellules α du pancréas. Le glucagon stimule la gluconéogenèse par deux mécanismes

- La forme active du pyruvate kinase est convertie en forme inactive par l'intermédiaire de l'AMP cyclique, provoqué par le glucagon. La diminution du pyruvate kinase entraîne une réduction de la conversion du phosphoénol pyruvate en pyruvate et le premier est détourné pour la synthèse du glucose.
- Le glucagon réduit la concentration de fructose 2,6-bisphosphate. Ce composé inhibe de manière allostérique la phosphofructokinase et active le fructose 1,6-bisphosphatase, tous deux favorisant une gluconéogenèse accrue.

*L'insuline inhibe la gluconéogenèse. Il peut agir en activant ou en désactivant directement les enzymes limitant la disponibilité du substrat gluconéogène ou en agissant sur les activateurs gluconéogènes.

*Le cortisol : On considère qu'un rôle physiologique majeur du cortisol est la gluconéogenèse et le maintien de la glycémie.

2.4. Glycogénogenèse

2.4.1. Définition

Le glycogène est un polymère de glucose servant de principale forme de stockage du glucose dans le cytoplasme du foie et des tissus cellulaires musculaires, et en petites quantités dans, dans divers autres organes comme le cerveau, les reins et le cœur.

La glycogénogenèse est une voie anabolique du glucose (du glucose au glycogène). Elle a lieu dans le cytosol des myocytes et les hépatocytes et nécessite de l'ATP et de l'UTP, en plus du glucose.

2.4.2. Etapes de la glycogénogenèse

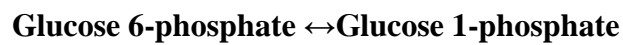
2.4.2.1. Phosphorylation du glucose

Le point de départ de la synthèse du glycogène est la phosphorylation du glucose en glucose 6-phosphate dans une réaction enzymatique irréversible catalysée par hexokinase (dans le muscle) et glucokinase (dans le foie).



2.4.2.2. Isomérisation du glucose

Le glucose 6-phosphate subit une isomérisation en glucose 1-phosphate par la phosphoglucomutase.



2.4.2.3. Formation d'uridine diphosphate-glucose

La troisième étape implique la conversion du glucose-1-phosphate en nucléotide actif uridine diphosphate glucose (UDP-glucose), précurseur immédiat de la synthèse du glycogène par l'uridine triphosphate (UTP) dans une réaction enzymatique catalysée par la glucose-1-phosphate uridylyltransférase (ou UDP-glucose pyrophosphorylase).



2.4.2.4. Initiation de la synthèse du glycogène : glycogénine

La biogenèse du glycogène à partir de l'UDP glucose implique deux enzymes : le glycogène synthase et l'amylo- α (1,4 \rightarrow 1,6)-glucosyl transférase. Le glycogène synthase catalyse le transfert du groupe glycosyle de l'UDP-glucose aux extrémités non réductrices d'un tétrasaccharide préexistant composé de quatre résidus glucosyle liés en α (1,4). Le premier résidu de ce tétrasaccharide est lié à un acide aminé spécifique, la tyrosine, en position 194 dans une protéine « d'amorce » appelée glycogénine, qui a une activité autocatalytique dépendante de Mg^{2+} . Le groupe hydroxyle de cette tyrosine est le site auquel l'unité glucose initiale est attachée.

2.4.2.5. Elongation de la chaîne de glycogène

L'élongation supplémentaire de la chaîne linéaire est catalysée par le glycogène synthase en transférant le glucose de l'UDP-glucose à la chaîne glycogénique en croissance via une liaison α (1,4)-glycosidique.

2.4.2.6. Ramification du glycogène

L'amylo- α (1,4 \rightarrow 1,6)-glucosyl transférase, également connue sous le nom d'enzyme de ramification catalyse la formation de chaînes latérales en brisant les chaînes α (1,4) et en

attachant ces chaînes brisées à l'atome de carbone 6 d'une unité de glucose, attachant ainsi une chaîne de sept unités de glucose via une liaison $\alpha(1,6)$ à la chaîne linéaire du glycogène.

2.5. Glycogénolyse

2.5.1. Définition

La dégradation du glycogène stocké dans le foie et les muscles constitue la glycogénolyse. Lors de la dégradation du glycogène, plusieurs résidus de glucose peuvent être libérés simultanément, un à chaque extrémité d'une branche. Cette caractéristique est utile à un organisme pour répondre aux demandes d'énergie à court terme en augmentant l'apport de glucose le plus rapidement possible.

2.5.2. Etapes de glycogénolyse

2.5.2.1. Action du glycogène phosphorylase

Les liaisons α -1,4-glycosidiques (des extrémités non réductrices) sont clivées séquentiellement par l'enzyme glycogène phosphorylase pour produire du glucose 1-phosphate. Ce processus, appelé phosphorolyse, se poursuit jusqu'à ce qu'il reste quatre résidus de glucose de chaque côté du point de ramification (liaison glycosidique α -1,6). Le glycogène ainsi formé est connu sous le nom de dextrine limite qui ne peut plus être dégradée par la phosphorylase.

2.5.2.2. La phosphoglucomutase convertit le glucose 1-phosphate en glucose 6-phosphate

Le glucose 1-phosphate, le produit final de la réaction du glycogène phosphorylase, est converti en glucose 6-phosphate par la phosphoglucomutase, qui catalyse la réaction réversible.

2.5.2.3. Formation de glucose

Le devenir du glucose-6-phosphate dépend du tissu. Le foie, les reins et l'intestin contiennent l'enzyme glucose-6-phosphatase qui transforme le glucose-6-phosphate en glucose. Cette enzyme est absente dans les muscles et le cerveau, de sorte que le glucose libre ne peut pas être produit à partir du glucose-6-phosphate dans ces tissus.

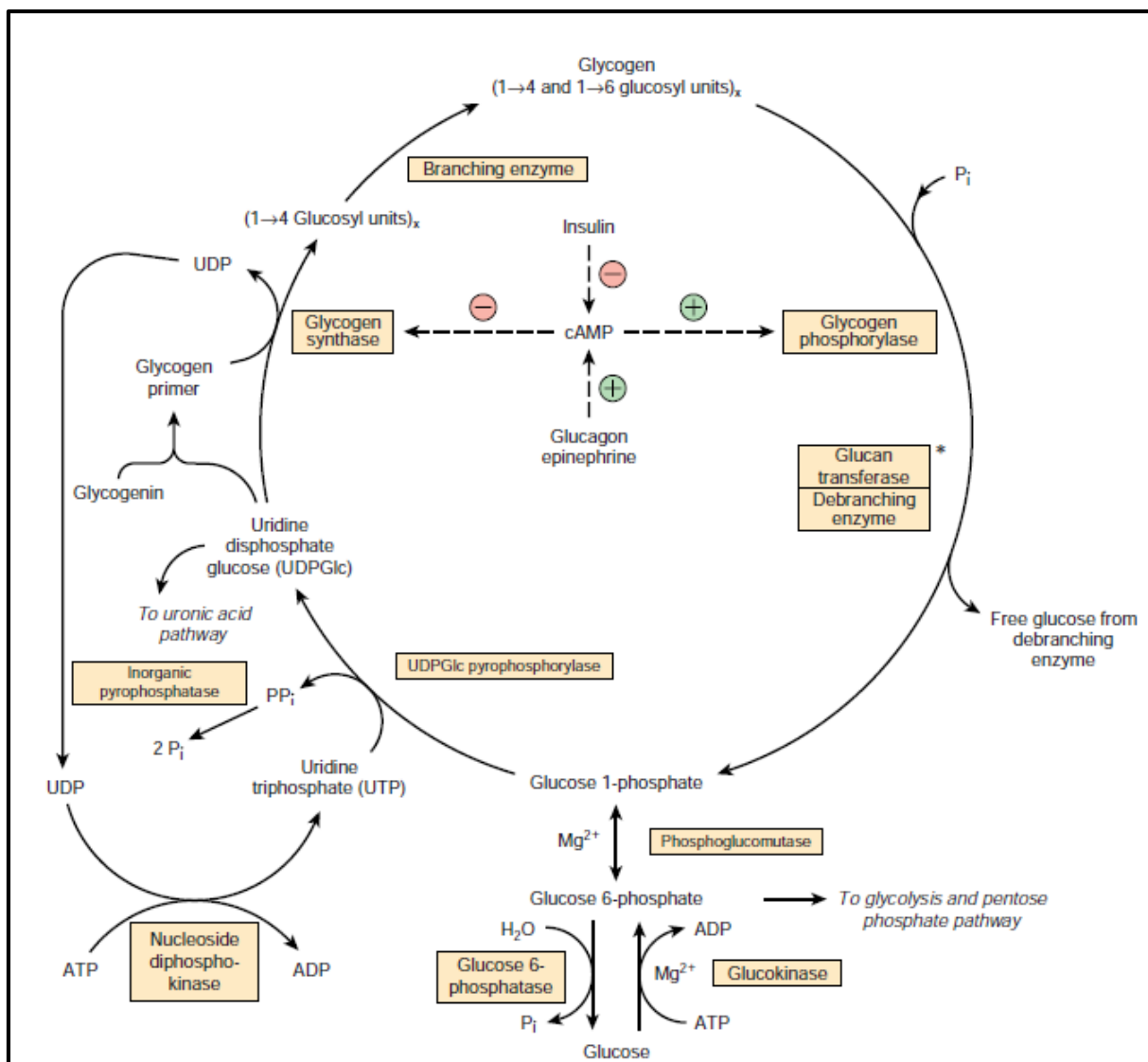


Figure 20 : Voies de la glycogénèse et de la glycogénolyse dans le foie. (⊕, stimulation ; ⊖, inhibition.).

2.5.3. Régulation de la glycogénogenèse et de la glycogénolyse

2.5.3.1. Régulation allostérique

La régulation allostérique joue un rôle crucial dans le métabolisme du glycogène en modulant les activités du glycogène synthase et du glycogène phosphorylase en fonction de la disponibilité de l'énergie et du substrat. Lorsque les niveaux d'énergie sont élevés et que le glucose 6-phosphate est abondant, le glycogène synthase est activé pour favoriser la synthèse du glycogène. Inversement, lorsque les concentrations de glucose et les niveaux d'énergie sont faibles, le glycogène phosphorylase est activé pour la dégradation du glycogène. Plus précisément, le glucose 6-phosphate et l'ATP inhibent le glycogène phosphorylase, tandis que le glucose libre dans le foie agit également comme un inhibiteur de cette enzyme.

2.5.3.2. Régulation hormonale

La régulation hormonale du métabolisme du glycogène implique des modifications covalentes, principalement la phosphorylation et la déphosphorylation d'enzymes qui contrôlent la synthèse et la dégradation du glycogène. Des hormones telles que l'épinéphrine, la noradrénaline et le glucagon stimulent l'adénylate cyclase, augmentant ainsi les taux d'AMPc, un second messenger clé. À l'inverse, la phosphodiesterase décompose l'AMPc. L'insuline améliore l'activité de la phosphodiesterase dans le foie, réduisant ainsi les taux d'AMPc et influençant ainsi le métabolisme du glycogène.

-La synthèse du glycogène est régulée par le glycogène synthase, qui existe sous deux formes : la forme active, non phosphorylée (glycogène synthase « a ») et la forme inactive, phosphorylée (glycogène synthase « b »). La phosphorylation de « a » en « b » est catalysée par la protéine kinase dépendante de l'AMPc, ce qui conduit à l'inactivation. Inversement, la protéine phosphatase I peut reconverter le glycogène synthase « b » en forme « a » active, favorisant ainsi la glycogénèse.

-La dégradation du glycogène est régulée par des hormones comme l'épinéphrine et le glucagon, qui favorisent la glycogénolyse par l'AMPc. L'AMPc active la protéine kinase, qui phosphoryle le glycogène phosphorylase kinase, la convertissant en sa forme active. Cette kinase active phosphoryle ensuite le glycogène phosphorylase inactive « b » pour l'activer en glycogène phosphorylase « a », ce qui entraîne la dégradation du glycogène. Inversement, la protéine phosphatase I peut inactiver le glycogène phosphorylase « a » en la déphosphorylant pour la reconstituer en « b ».

2.6. Voie des pentoses phosphates

Ce processus se déroule dans le cytosol et est divisé en deux, la phase oxydative et la phase non oxydative (Pacheco-Gómez et al., 2021). Les tissus tels que le foie, le tissu adipeux, la glande surrénale, les érythrocytes, les testicules et la glande mammaire en lactation sont très actifs dans la voie de pentose phosphate.

Au cours de la phase oxydative, le glucose-6-phosphate est oxydé avec la génération de 2 molécules de NADPH et d'une molécule de pentose phosphate, avec la libération d'une molécule de CO₂. Au cours de la phase non oxydative, le pentose phosphate est converti en intermédiaires de la glycolyse.

Les principales fonctions de cette voie sont :

-Générer des équivalents réducteurs, sous forme de NADPH, pour les réactions de biosynthèse réductrice au sein des cellules.

-Fournir à la cellule du ribose-5-phosphate (R5P) pour la synthèse des nucléotides et des acides nucléiques.

- La Voie des pentoses phosphates joue un rôle dans le métabolisme en dégradant les sucres pentoses provenant de la digestion des acides nucléiques et en réorganisant les squelettes carbonés des glucides alimentaires en intermédiaires glycolytiques et gluconéogéniques.

2.6.1. Etapes de la voie de pentoses phosphates

2.6.1.1. Phase oxydative

Étape 1 : Le glucose-6-phosphate est oxydé par la glucose-6-phosphate déshydrogénase (GPD) dépendante du NADP⁺. Il se forme une 6-phospho glucono lactone et une molécule de NADPH.

Étape 2 : La lactone est hydrolysée par la gluconolactone hydrolase pour former de l'acide 6-phosphogluconique.

Étape 3 : Il s'agit d'une étape oxydative couplée à une décarboxylation. L'enzyme est la 6-phospho gluconate déshydrogénase. L'acide 6-phospho gluconique est déshydrogéné en 3-céto-6-phosphogluconate. Il s'agit d'un composé transitoire qui subit spontanément une décarboxylation pour former du ribulose-5-phosphate. Le carbone du CO₂ est dérivé du groupe COOH de l'acide gluconique. Au cours de cette étape, une deuxième molécule de NADPH est générée.

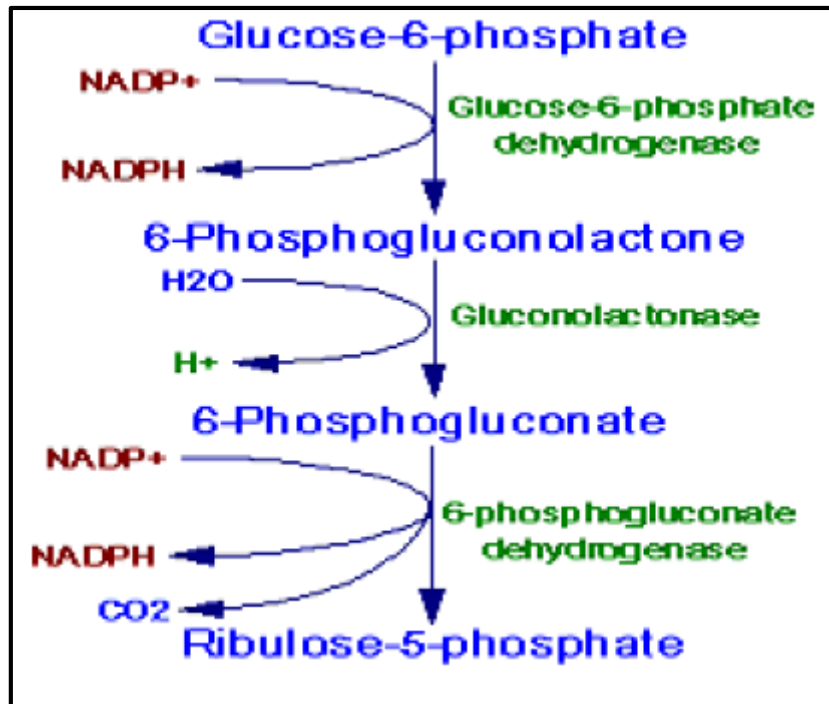


Figure 21 : Phase oxydative de la voie des pentoses phosphates.

2.6.1.2. Phase non oxydante

Étape 4 : Isomérisation

Le ribulose-5-phosphate est ensuite isomérisé en ribose-5-phosphate ou épimérisé en xylulose-5-phosphate.

Étape 5 : Réaction de la transcétolase

La transcétolase est une enzyme dépendante de la thiamine pyrophosphate (TPP). Elle transfère l'unité à deux carbones (avec groupe céto) du xylulose-5-phosphate au ribose-5-phosphate pour former un sucre à 7 carbones, le sédoheptulose-7-phosphate et le glycéraldéhyde-3-phosphate.

Étape 6 : Réaction de transaldolase

La réaction de transfert de groupe implique le transfert d'une unité à 3 carbones, du sédoheptulose-7-phosphate au glycéraldéhyde-3-phosphate pour former du fructose-6-phosphate.

Étape 7 : Deuxième réaction de transcétolase

Dans une autre réaction de transcétolase, une unité 2C est transférée du xylulose-5-phosphate à l'érythrose-4-phosphate pour former du fructose-6-phosphate et du glycéraldéhyde-3-phosphate.

Étape 8 : Régénération du glucose-6-phosphate

Deux molécules de glycéraldéhyde-3-phosphate formées à l'étape 7 sont condensées pour former un fructose-6-phosphate (inversion de l'étape 4 de la glycolyse). Le fructose-6-phosphate est ensuite converti en glucose-6-phosphate (inversion de l'étape 2 de la glycolyse).

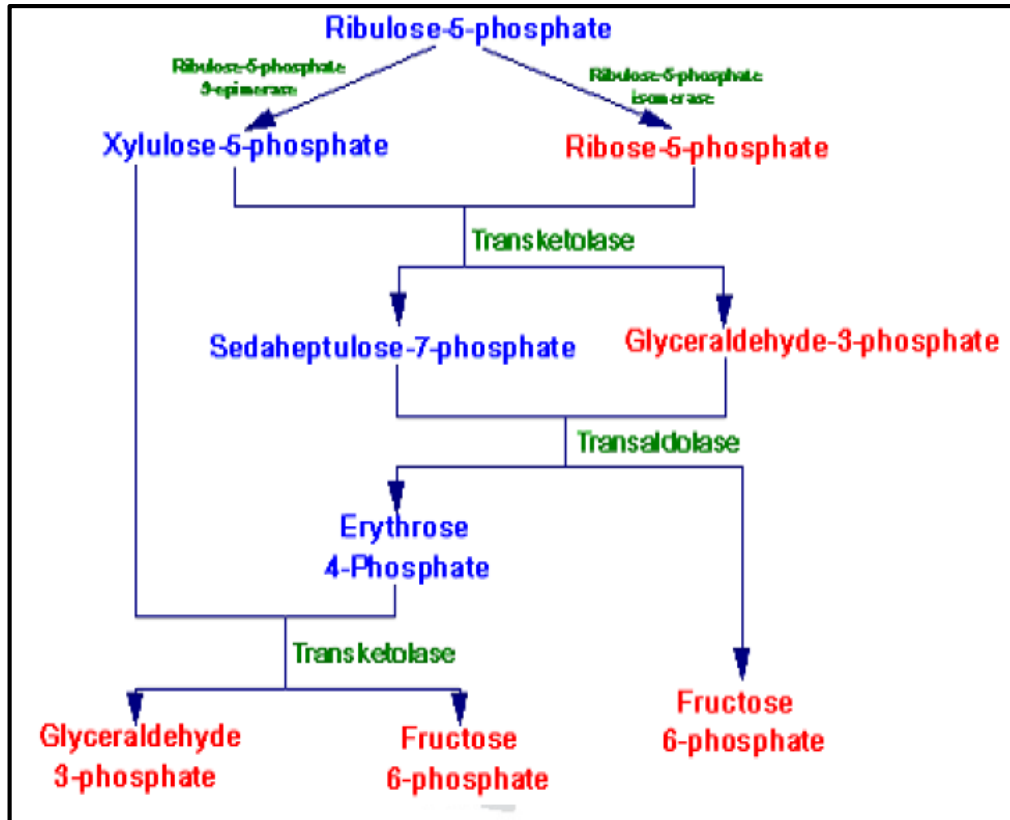


Figure 22 : Phase non oxydative de la voie des pentoses phosphates.

2.6.2. Régulation de la voie des pentoses phosphates

-La voie est principalement régulée par le niveau de NADP⁺. La première réaction catalysée par le G6PD est l'étape limitante et elle est inhibée par le NADPH.

-La phase oxydative est donc contrôlée par le niveau de NADP⁺ et la phase non oxydative par le besoin de pentoses.

-L'insuline induira l'enzyme G6PD et augmentera donc la voie globale.