

Département de Médecine

CONFERENCES PREPARATOIRES AU CONCOURS D'ACCES DE
RESIDANAT

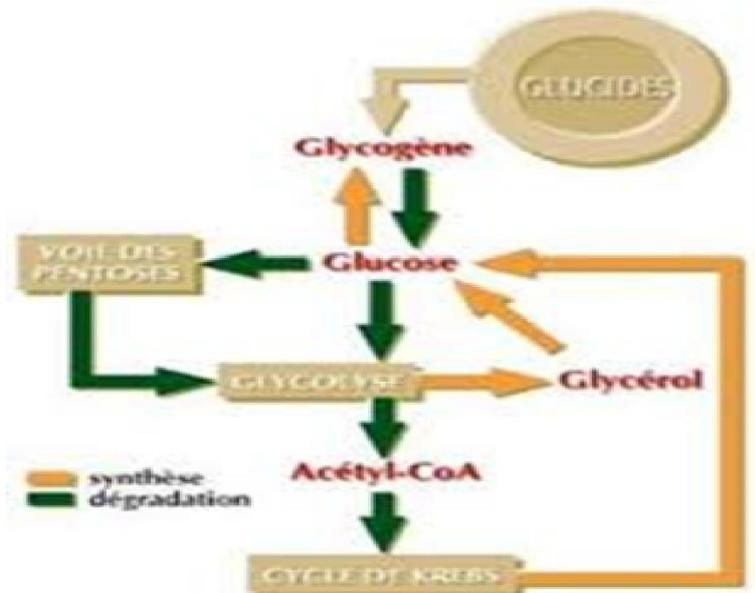
METABOLISME DES GLUCIDES

Présentée par : Pr SAADI - OUISLIM AMAL SOULEF

Année universitaire 2020-2021

Introduction :

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



I / VUE GENERALE

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

Le glucose :

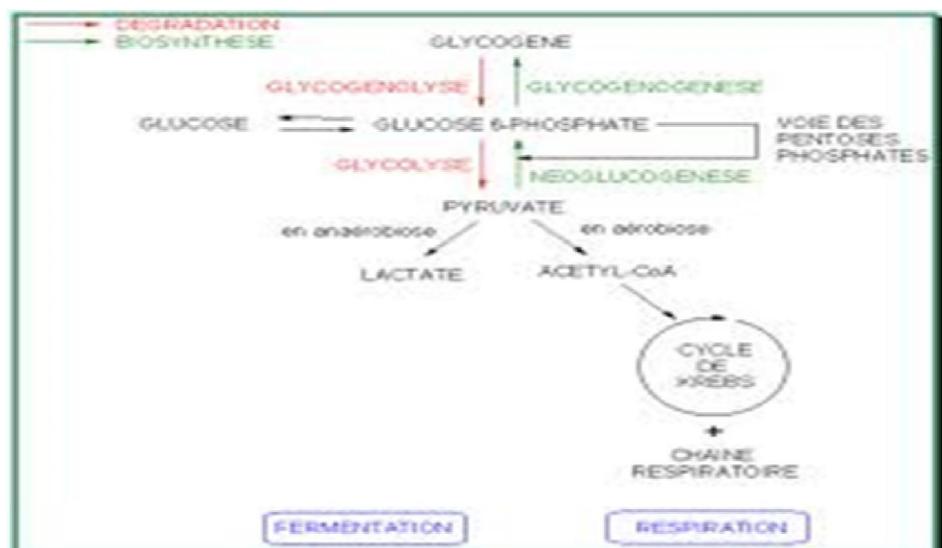
- passe ensuite dans la circulation pour rejoindre les cellules du foie ou hépatocytes, dans lesquelles il sera stocké.
- Il pourra également être utilisé directement par les cellules de l'organisme en manque d'énergie. le glucose est dégradé dans le cytosol puis dans la mitochondrie en CO₂, H₂O et ATP.

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

Lorsque l'organisme aura besoin, le foie sera cette fois-ci responsable de la fabrication de glucose à partir de substances non-glucidiques, on parle de la néoglucogénèse.

II / CATABOLISME GLUCIDIQUE

Le catabolisme glucidique correspond à la dégradation des molécules de glucose permettant la formation de molécules riches en énergie.



1/ LA GLYCOLYSE OU VOIE D'EMBDEN- MEYERHOF

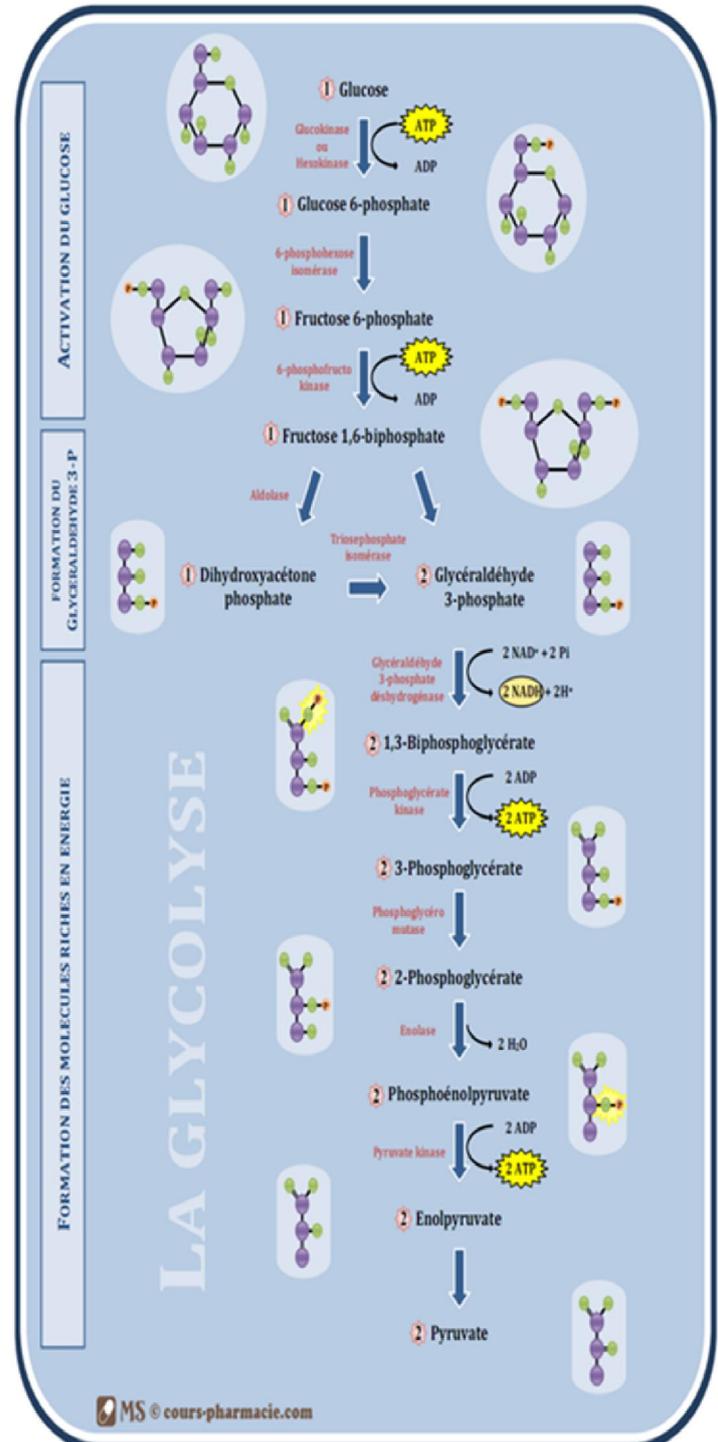
La glycolyse est la première chaîne du catabolisme des glucides, elle s'effectue dans le cytosol par des enzymes solubles en anaérobie (sans apport d'oxygène).

Elle a comme fonction la synthèse de molécule riche en énergie et la formation de pyruvate qui aura plusieurs destinées.

a) Les différentes étapes de la glycolyse

La glycolyse est composée de 10 grandes étapes, faisant intervenir 10 enzymes :

- 1 transphosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate par la glucokinase au niveau du foie ou par l'hexokinase au niveau des autres organes. une molécule d'ATP est consommée.
- 2 isomérisations du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate par la 6-phosphohexose-isomérase.
- 3 transphosphorylation du fructose-6-phosphate en fructose-1,6-biphosphate par la 6-phosphofructo-kinase.une molécule d'ATP est consommée.
- 4 dégradations du fructose-1,6-biphosphate en dihydroacétone-phosphate et en glycéraldéhyde-3-phosphate par l'aldolase.
- 5 isomérisations du dihydroacétone-phosphate en glycéraldéhyde-3-phosphate par la triosephosphate-isomérase.
- 6 phosphorylations du glycéraldéhyde-3-phosphate en 1,3-biphosphoglycérate par la glycéraldéhyde-3-phosphate-déshydrogénase. Cette réaction nécessite une molécule de phosphate ; elle permet également la formation de NADH, H⁺ à partir de NAD⁺.
- 7 transphosphorylation du 1,3-



biphosphoglycérate en 3-phosphoglycérate par la phosphoglycérate-kinase avec formation d'ATP.

- 8 mutations du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate par la phosphoglycérémotase.

-9 déshydrogénation du 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate par l'énolase avec relargage une molécule d'H₂O.

-10 transphosphorylation du phosphoénolpyruvate en énoypyruvate par la pyruvate-kinase avec formation d'ATP .

- Tautomérisation cétone-énol de l'énolpyruvate en pyruvate par la pyruvate-kinase.

b) Bilan énergétique

La glycolyse peut être divisée en trois grandes parties :

1-Activation du glucose avec consommation d'énergie (2 ATP) :

- Le 1er du glucose au glucose-6-phosphate.

- Le 2em du fructose-6-phosphate au fructose-1,6-biphosphate

2-Formation du glycéraldéhyde.

3-Synthèse du pyruvate et formation de molécules riches en énergie (4 ATP et 2 NADH, H⁺) :

-Les 2 premiers ATP du 1,3-Biphosphoglycérate au 3-Phosphoglycérate.

-Les 2 derniers ATP du phosphoénolpyruvate à l'énolpyruvate.

-Les 2 NADH, H⁺ du Glycéraldéhyde-3-phosphate au 1,3-

Biphosphoglycérate ; ils permettront chacun d'eux la formation théorique de 2 ATP chacun (en réalité de 1,5 ATP chacun).

Le bilan final théorique est donc de 6 ATP (en réalité de 5 ATP).

c) Régulation de la glycolyse

les enzymes qui catalysent des réactions irréversibles sont des sites potentiels de contrôle.

Au niveau de la glycolyse les enzymes sont régulés par trois mécanismes : les régulations par des effecteurs allostériques, les régulations par phosphorylations/déphosphorylation et l'expression des gènes de ces enzymes.

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

1- transphosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate par la glucokinase ou l'hexokinase. L'hexokinase est inhibée par le glucose-6-phosphate.

2- transphosphorylation du fructose-6-phosphate en fructose-1,6-biphosphate par la 6-phosphofructokinase (PFK). inhibée par l'ATP, le citrate, le glucagon (foie) et l'adrénaline (muscle), et est activé par l'insuline et l'AMP.

3- transphosphorylation de l'acide phospho-énol-pyruvique en acide éno-pyruvique par la pyruvate-kinase. inhibée par le pyruvate, l'alanine, l'ATP et le NADH, H⁺.

2/ Métabolisme du pyruvate

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

En aérobie (avec consommation d'O₂), le pyruvate aura différents devenir suivant les besoins de l'organisme :

1- Le pyruvate entrera dans la mitochondrie pour être transformé en ACoA (Acétylcoenzyme A), responsable de la synthèse d'un NADH, H⁺. L'ACoA aura plusieurs destinées :

-Il entrera dans le cycle de Krebs.

-Il jouera le rôle de précurseurs pour des réactions de synthèse(LIPIDES).

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

En anaérobie (sans consommation d'O₂), le pyruvate aura différents devenir suivant l'organisme dans lequel il se trouve :

- **Chez l'Homme** : le pyruvate formera de l'acide lactique (lactate) par la lactate-déshydrogénase, avec consommation d'un NADH, H⁺. Le lactate formé est envoyé vers le foie permettant ainsi une production rapide d'énergie lors d'un effort important ; une partie de lactate sera également éliminé dans les urines.

- **Chez les levures** : le pyruvate formera de l'éthanol (fermentation alcoolique) avec également consommation d'un NADH, H⁺.

3/ CYCLE DE KREBS

Le cycle de Krebs (ou cycle tricarboxylique ou cycle de l'acide citrique) est la plateforme énergétique de la cellule. Il se réalise dans la matrice mitochondriale et se fait exclusivement en aérobie.

Le cycle a différents rôles :

1- la dégradation du substrat (ACoA) en CO₂ grâce à l'oxygène,

2- la prise en charge d'hydrogène et d'électrons riches en énergie par les FAD et les NAD⁺,

3- la production d'énergie sous forme d'ATP.

a) Les différentes étapes du cycle de Krebs

Le cycle est composé de 9 grandes étapes, faisant intervenir 8 enzymes :

1- de l'acétylcoenzyme A (ACoA) et de l'oxaloacétate en citrate par la citrate-synthase, nécessitant une molécule d'H₂O et relargue une molécule de CoA-SH.

2- isomérisation du citrate en isocitrate par l'aconitase.

3- déshydrogénation de l'isocitrate en oxalosuccinate par l'isocitrate-déshydrogénase, avec formation de NADH, H⁺ à partir de NAD⁺.

4- β-décarboxylation non oxydative de l'oxalosuccinate en α-cétoglutarate, avec dégagement de CO₂.

5- α-décarboxylation oxydative de l'α-cétoglutarate en succinyl-CoA par l'α-cétoglutarate-déshydrogénase, nécessitant un CoA-SH et entraîne un

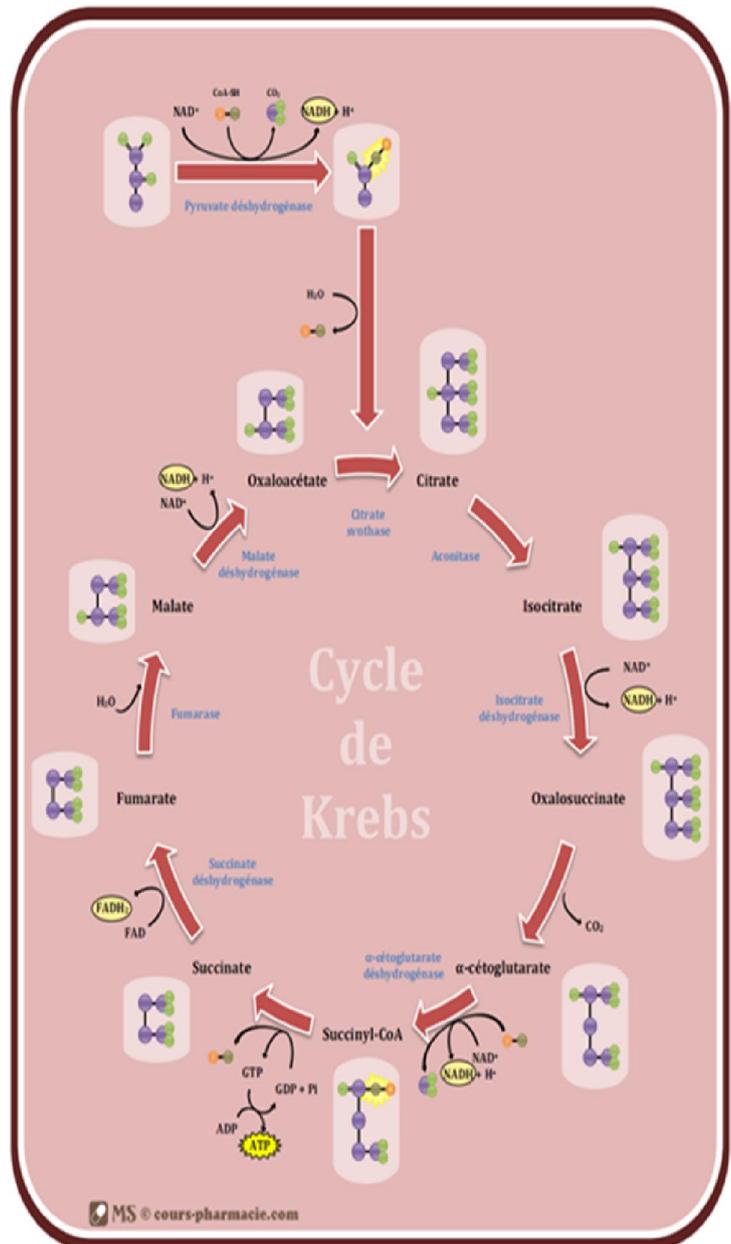
dégagement de CO₂ ; elle permet également la formation de NADH, H⁺ à partir de NAD⁺.

6- transphosphorylation du succinyl-CoA en succinate par la succinate-thiokinase, nécessitant un phosphate et relargue un CoA-SH ; formation de GTP à partir de GDP.

7- déshydrogénation du succinate en fumarate par la succinate-déshydrogénase, formation de FADH₂ à partir de FAD.

8- hydratation du fumarate en malate par la fumarase, nécessitant une molécule d'H₂O.

9- déshydrogénation du malate en oxaloacétate par la malate-déshydrogénase, formation de NADH, H⁺ à partir de NAD⁺.



b) Bilan du cycle de Krebs :

- 3 NADH, H⁺ qui permettront la formation de 3 ATP chacun au niveau de la chaîne respiratoire, et donc au total la formation de 9 ATP.
- 1 FADH₂ qui permettra la formation de 2 ATP au niveau de la chaîne respiratoire.
- 1 ATP.

De cette manière une molécule d'acétylcoenzyme A permet la formation théorique de 12 ATP (10 ATP en réalité).

c) Régulation du cycle de Krebs

Une déshydrogénation de l'isocitrate à l'oxalosuccinate par l'isocitrate déshydrogénase. Cette enzyme est inhibée par l'excès d'ATP et activée par le NAD et le FAD.

4 / Les voies annexes

a) La voie des pentoses-phosphates : La voie des pentoses-phosphates se réalise en parallèle à la glycolyse et permet la formation de pentose-phosphate indispensable à la biosynthèse d'acides nucléiques (ADN et ARN) et la formation de NADPH, H⁺ pour les réactions de biosynthèse.

b) La voie du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) : La voie du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) se réalise au niveau des érythrocytes (globules rouges) et correspond à une voie de stockage du glucose mais dans de moindre mesure que le glycogène.

Elle se met en place à partir de la glycolyse ; on est face à deux situations :

1 - Lorsque la cellule est en présence d'un excès de glucose, on observe une accumulation de 2,3-diphosphoglycérate.

2- lorsque les besoins énergétique des érythrocytes le demande, on observe l'activation de la phosphatase responsable de la dégradation du 2,3-diphosphoglycérate en 3-phosphoglycérate permettant la poursuite de la glycolyse.

Le 2,3-DPG joue également un rôle dans la régulation du transport de l'oxygène par l'hémoglobine. le pH est un des facteurs qui influencent la teneur en 2,3-DPG des érythrocytes. Donc l'acidose au niveau des poumons, inhibe la glycolyse et donc la synthèse de 2,3-DPG permettant à l'O₂ de se fixer, et inversement au niveau des tissus.

III / Reserve glucidique et métabolisme du glycogène

1 / Glycogénogénèse

Est le stockage du glucose sous forme d'un polysaccharide (polymère de glucose) : le glycogène. La synthèse du glycogène se réalise au niveau du cytosol par un enzyme appelée la glycogène-synthase.

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

Les UDP-glucoses se lient les uns après les autres à la chaîne en voie d'élongation. Après la fixation d'un certain nombre de résidus glycosyles, la glycosyl-4,6-transférase (ou enzyme branchante) transfère un bloc de 5 à 8 unités en C6 d'un résidu d'au moins 11 unités entraînant la formation d'une ramification ; la synthèse reprend.

Cette réaction de branchement a deux conséquences sur le glycogène :

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

2 / glycogénolyse

a/ Tissus impliqués

la réaction inverse de la glycogénogenèse et se réalise principalement dans le foie et dans les muscles, mais à des fins différentes :

1- Le foie joue un rôle dans le maintien de l'homéostasie, et ceci grâce à différentes caractéristiques :

- La présence de transporteurs du glucose insulino-dépendants,
- La présence de récepteurs au glucagon,
- La glucose-6-phosphatase donne la caractéristique au foie d'être le seul à libérer du glucose dans le sang

2- Les muscles stockent le glucose pour une utilisation ultérieure, ils ne peuvent en aucun cas reverser du glucose dans le sang pour d'autres organes.

b) Etapes de la glycogénolyse

La glycogénolyse se réalise en trois étapes principales :

1-le glycogène est lesté d'une unité par la glycogène-phosphorylase, entraînant la formation de glucose-1-phosphate. Cette étape se fera dans le cytosol.

2-Le glucose-1-phosphate est ensuite isomérisé en glucose-6-phosphate par la phospho-glucomutase. Cette étape se fera également dans le cytosol.

3-le glucose-6-phosphate est transformé en glucose par la glucose-6-phosphatase, et ceci au niveau du réticulum endoplasmique des cellules hépatiques, les seules à posséder cette enzyme.

La glycogénolyse permet donc la formation de glucose-6-phosphate sans consommation d'ATP.

Remarque :L'hydrolyse complète du glycogène demande l'intervention d'une transférase et de l' α -1,6-glucosidase (ou enzyme débranchante), responsables de la dégradation des nœuds de ramifications formés lors de la glycogénogenèse.

3 / Régulation des réserves de glycogène

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

a) Le glucagon et les catécholamines : les catécholamines (adrénaline) au niveau des muscles et le glucagon au niveau du foie entraînent l'activation de protéines kinases qui auront deux fonctions différentes mais complémentaires :

-1- La phosphorylation de la glycogène-synthase active pour la désactiver, stoppant ainsi la glycogénogenèse.

-2- La phosphorylation de la phosphorylase-kinase inactive pour l'activer, déclenchant ainsi la glycogénolyse.

b) L'insuline : au niveau du foie agit à différent niveau de la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène :

L'insuline et l'augmentation de glucose (et donc de glucose-6-phosphate) entraîne l'activation de la glucokinase (foie), induisant une diminution de la glycémie. On note que l'hexokinase, qui a la même fonction catalytique que la glucokinase, est moins spécifique.

L'insuline entraîne l'activation de phosphatases qui auront deux fonctions différentes mais complémentaires :

1- La déphosphorylation de la glycogène-synthase inactive pour l'activer, déclenchant ainsi la glycogénogenèse.

2- La déphosphorylation de la phosphorylase-kinase active pour la désactiver, stoppant ainsi la glycogénolyse.

V / Anabolisme glucidique: Néoglucogenèse(ou gluconéogenèse)

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

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

1) Les précurseurs : Les précurseurs non glucidiques sont de différents types :

1- le lactate formé au niveau des muscles et transformé en pyruvate par l'action de la lactate-déshydrogénase.

2- **les acides-aminés glucoformateurs** provenant de l'alimentation et de la dégradation des protéines des muscles squelettique. Parmi eux on compte l'alanine (pour 40 à 60%), la sérine, la cystéine, la thréonine, la glycine, la tyrosine, la phénylalanine et l'isoleucine.

3- **le glycérol** provenant de la dégradation des triglycérides au niveau des cellules adipeuses.

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

2) Mécanisme d'action et enzymes clé

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

VI / Carrefour et interrelation métabolique

Il est important de préciser que les différentes voies métaboliques ne sont pas isolées les unes des autres mais qu'il existe des liens entre elles.

1) Au niveau de la glycolyse : On observe des relations avec les stocks glucidiques de la cellule : la dégradation du glycogène entraîne la formation de glucose-6-phosphate.

On observe des relations avec la voie des pentoses-phosphate :

Le glucose et le glucose-6-phosphate rentre dans la voie des pentoses-phosphate.

Le fructose-6-phosphate et le glycéraldéhyde-3-phosphate sont synthétisés par la voie des pentoses-phosphates.

On observe des relations avec le métabolisme des lipides : le glycérol formé suite à la dégradation des triglycérides peut former du glycéraldéhyde-3-phosphate (et inversement).

2) Au niveau du cycle de Krebs

a/ - On observe des relations avec le métabolisme des lipides : la dégradation des acides gras entraîne la formation d'acétylcoenzyme A.

au niveau du cycle de Krebs le citrate se transforme défavorablement en isocitrate ; de cette manière on sera face à deux situations :

- 1- un manque d'ATP poussera le cycle de Krebs à se poursuivre,
- 2- un excès d'ATP poussera le citrate à sortir de la mitochondrie

permettant la reformation d'acétylcoenzyme A qui entrera dans la formation des acides gras. Le citrate aura également un rôle d'inhibition de la 6-phosphofructokinase et donc de la glycolyse.

b/ - On observe des relations avec le métabolisme des protéines: la dégradation des protéines peut entraîner la formation de pyruvate, d'acétylcoenzyme A, d'α-cétoglutarate, de fumarate et d'oxaloacétate. Inversement le pyruvate peut également être à l'origine de la formation d'acides aminés.

Remarque :

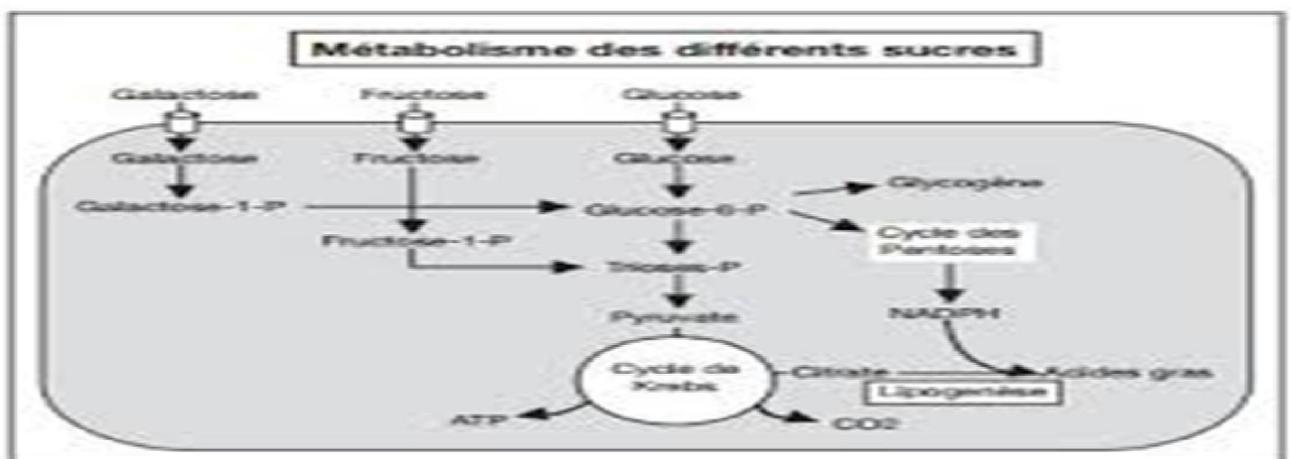
Le pyruvate peut être également reformé à partir d'alcools et de lactate.

3) Galactose et fructose

On remarque que le galactose et le fructose ne sont pas stockés dans l'organisme, ils proviennent de l'alimentation et rejoignent le métabolisme du glucide au niveau de la voie de réserve ou au niveau de la glycolyse suivant les tissus. Ils ne sont pas soumis à une régulation hormonale.

1- Le galactose : peut rentrer dans la voie de réserve du glucose, l'UDP-galactose étant en équilibre avec l'UDP-glucose, réaction catalysé par l'UDP-galactose-épimérase et peut rentrer dans la voie de la glycolyse par isomérisation entre le galactose-6-phosphate et le glucose-6-phosphate.

2- Le fructose : possède un catabolisme beaucoup plus rapide que le glucose, surtout grâce à la fructokinase qui a une activité beaucoup plus importante que la glucokinase. Le fructose peut également participer à la voie de réserve, le fructose-6-phosphate étant en équilibre avec le glucose-6-phosphate, réaction catalysé par la phospho-hexose-isomérase. La plupart du fructose est métabolisé au niveau du foie en fructose 1-phosphate qui sera scindé en glycéraldéhyde et dihydroacétone afin de rejoindre la voie de la glycolyse.



Quelques QCM et QCS ILLUSTRATIFS

1-LA GLYCOLYSE PROPREMENT DITE

- a-Comprend 10 réactions biochimiques
- b-Débuté par un transfert de phosphoryle
- c-S'achève par un déplacement de phosphoryle
- d-À lieu chez les bactéries
- e-À lieu dans la matrice mitochondriale

Réponse : A B D

2-L'hexokinase

- a-Se rencontre dans la plupart des tissus animaux
- b-Est exclusivement hépatique
- c-A un K_m beaucoup plus élevé que celui de la glucokinase
- d-Catalyse une réaction irréversible de la glycolyse
- e-Subit l'activation allostérique par le produit de la réaction : glucose 6-P

Réponse : a d

3-La PFK 1

- a-Est activée par l'ATP
- b-Est inhibée par l'ATP
- c-EST activée par le fructose 2-6-bisphosphate
- d-Est inhibée par le citrate
- e-Est inhibée par l'AMP

Réponse : B C D

4-La synthèse du glucose peut se faire à partir de composés non glucidiques tels que :

- a-L'acide lactique
- b-Le glycérol
- c-L'acide pyruvique
- d-Les intermédiaires du cycle de Krebs
- e-Des acides aminés

Réponse : a b c d e

5-La néoglucogénèse :

- a-N'a lieu que dans le foie
- b-Contribue au maintien de la glycémie
- c-Intervient lors d'efforts physiques intenses
- d-Consomme 8 ATP par glucose formé
- e-Libère 3 H₂O par glucose formé

Réponse : b c

6-On étudie le catabolisme de 36 g de glycogène hépatique en l'absence de glucose 6-phosphatase , la glycogénolyse étant totale :

- a-Il y a intervention d'une seule activité enzymatique
- b-Il y a libération de glucose sanguin
- c-IL n'y a pas de libération de glucose sanguin
- d-Il y a production de plus de 20 g de glucose 1-P
- e-Il y a production de 16 g de glucose non phosphorylé

Réponse : b d

7-Qu'est ce, pourquoi et quand ?

Parmi la proposition suivante lesquelles sont vraies

- a-Le glycogène est les polysaccharides majeurs de la ration glucidique alimentaire
- b-Le catabolisme tissulaire du glycogène à lieu dans l'intestin, le foie et les muscles
- c-Le foie est l'organe qui contient la plus grande quantité de glycogène
- d-Les ramifications nombreuses du glycogène permettent un métabolisme tissulaire plus rapide
- e-Le catabolisme digestif du glycogène alimentaire a lieu en période d'activité musculaire

Réponse : a c e

8-L'intolérance au fructose est due :

- a-À un déficit du transporteur intestinal du fructose
- b-À une captation hépatique du fructose défectueuse
- c-À un déficit en fructokinase
- d-À un déficit en F1P aldolase
- e-À un déficit en F1-6 diphosphatase

Réponse : d

9. Composé(s) essentiel(s) à la conversion du glucose en glycogène

- a. acide lactique
- b. guanosine triphosphate
- c. cytosine triphosphate
- d. acide lévulinique
- e. uridine triphosphate

Réponse.: e

10,la glycolyse :

- a. Les étapes 1 , 3 , 10 de la glycolyse sont irréversibles
- b. Produit 2 molécules d'ATP par molécule de glucose en aérobie
- c. Le pyruvate est le terme ultime de cette voie
- d. Le NADH,H⁺ produit fourni 3 molécules d'ATP en anaérobiose
- e. Le globule rouge et le neurone dépendent étroitement de cette voie

Réponse: a c e

11, le transport du glucose :

- a. GLUT 4 est non insulino dependant
- b. GLUT 2 est pancreatique et hépatique
- c. GLUT 1 et GLUT 3 sont ubiquitaires
- d. GLUT 2 est insulino dependant
- e. SGLT-1 (Sodium glucose transporter 1) :co transport actif secondaire au niveau intestinal

Réponse: b c e

12. le cycle de krebs :

- a. Se déroule dans la mitochondrie
- b. De l'acetyl coa à l'oxaloacetate il y a production de 15 molécules d'ATP
- c. A partir d'une molécule de glucose, en aérobiose il y a production de 34 ATP
- d. Le NADH,H⁺ fournit 2 molécules d'ATP
- e.Le cycle est accéléré quand les besoins énergétiques sont satisfaits

Réponse: a