

Généralités sur le métabolisme

Le métabolisme cellulaire est une activité cellulaire fortement dirigée, coordonnée et régulée pour accomplir deux grandes fonctions :

- 1- Obtention d'énergie chimique, principalement sous forme d'ATP. C'est le rôle du catabolisme.
- 2- Synthétiser les biomolécules nécessaires aux fonctions spécialisées de la cellule (convertir les molécules nutritives, polymériser les précurseurs monomériques). C'est le rôle de l'anabolisme.

L'énergie fournie par le catabolisme est utilisée pour permettre les travaux mécaniques (contraction cellulaire, mouvement cellulaire, etc.), pour permettre le transport actif, mais aussi pour convertir les petites molécules en macromolécules. La relation est très étroite entre l'anabolisme et le catabolisme (figure 1).

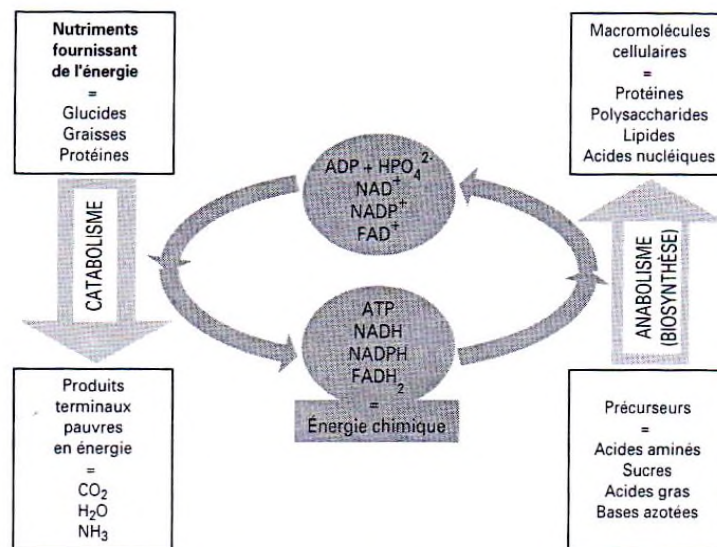


Figure 1 : Relations énergétiques entre les voies cataboliques et anaboliques

Le but essentiel du catabolisme (figure 2) est la dégradation des nutriments apportés par l'alimentation pour fournir de l'énergie aux cellules essentiellement sous forme d'ATP. Les molécules nutritives organiques fournies par l'alimentation sont : les glucides, les lipides et les protéines. Les protéines sont assimilées sous forme d'acides aminés, les glucides sous forme de monosaccharides (glucose et sucres) et les graisses sous forme d'acides gras.

Le catabolisme entraîne :

- La transformation des nutriments en produits plus simples (nombre de C) (CO₂, acétyl-CoA...);
- La Conversion de l'énergie libre: synthèse ATP et de pouvoir réducteur (NADPH et surtout NADH);
- Libération de chaleur.

Les voies métaboliques des glucides, des lipides et de certains acides aminés, quoique distinctes au départ, vont se rejoindre dans un but commun : produire l'acétyl-CoA. C'est la molécule pivot du catabolisme.

L'acétyl-CoA est ensuite oxydé pour finalement donner du CO₂ et de l'eau dans le cycle de Krebs (cycle citrique ou cycle des acides tricarboxyliques). L'énergie libérée est conservée dans les transporteurs NADH/H⁺, FADH₂.

La dernière étape permet l'oxydation de ces coenzymes avec libération des protons et des électrons. Ces derniers sont transférés le long d'une chaîne de molécules transporteurs d'électrons connue sous le nom de chaîne respiratoire. Au cours de ce mécanisme de transfert électronique, beaucoup d'énergie est libérée et conservée sous forme d'ATP, par un mécanisme appelé la phosphorylation oxydative. Les cellules captent, stockent et transportent l'énergie libre sous une forme chimique principalement l'ATP.

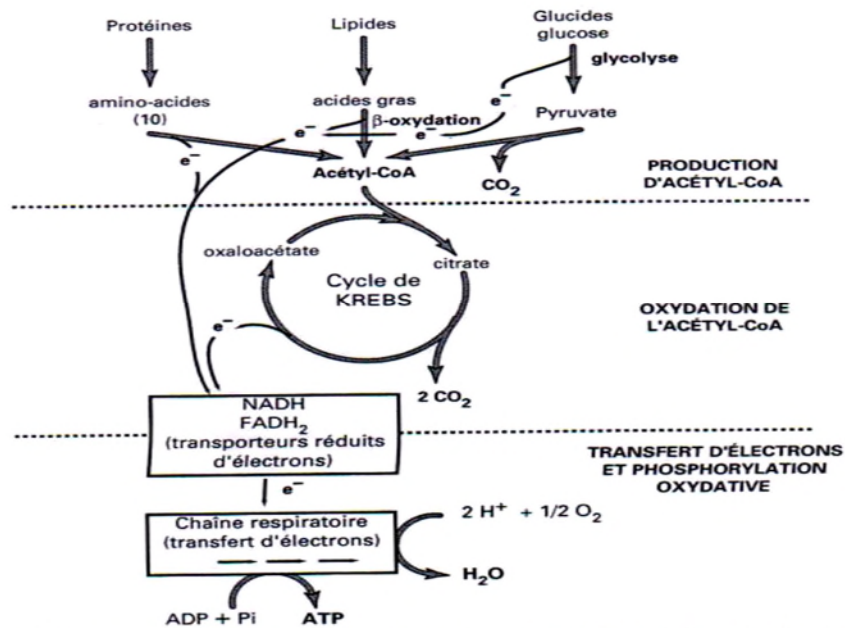
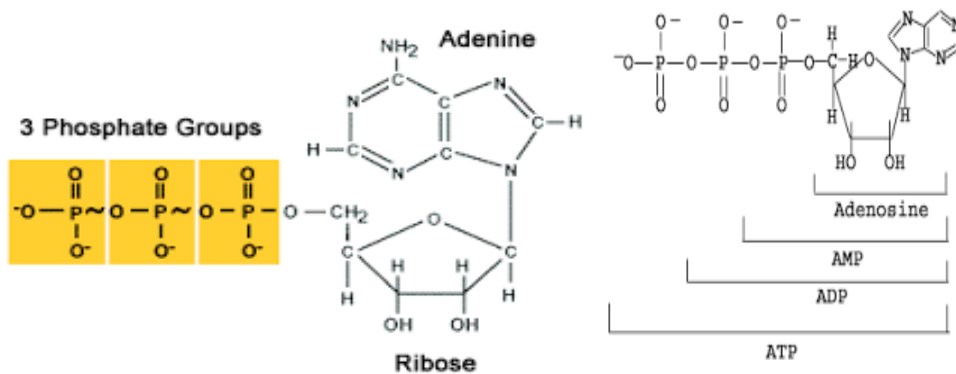


Figure 2 : Catabolisme des protéines, des graisses et des glucides : les trois étapes de la respiration cellulaire.



L'ATP ou **Adénosine triphosphate** est une **molécule à haut potentiel énergétique (donneur de groupe phosphoryl)**. Dans les cellules vivantes les, $[\text{ATP}] \gg [\text{ADP}] \gg [\text{AMP}]$. Le rapport $\text{ATP} / \text{ADP} = 5 \text{ à } 10$ (marqueur de l'état énergétique cellulaire).

L'anabolisme représente le métabolisme dans lequel les petites molécules sont **condensées** pour former des molécules plus grandes (lipides, polysaccharides, protéines, acides nucléiques). L'anabolisme nécessite un apport d'énergie libre : utilisation d'ATP et de pouvoir réducteur (NADH et surtout NADPH).

Métabolisme des glucides

I. Catabolisme des glucides

Les glucides jouent un rôle primordial dans l'apport énergétique de l'alimentation (55 à 60 % de la ration quotidienne. 80 à 90 % de l'énergie fournie par les glucides est absorbée sous forme de glucose. Celui-ci est utilisé par toutes les cellules de l'organisme comme source d'énergie. Le **foie** métabolise aussi bien le glucose que les autres oses (fructose, galactose dans le foie). Le glucose est le seul substrat des **érythrocytes** et le substrat prépondérant des **neurones** (cellules glucodépendantes). Les **autres cellules** utilisent le glucose mais aussi les lipides ou les acides aminés comme substrats énergétiques.

Les glucides participent aussi à la synthèse de certaines molécules (ADN, ARN), glycoprotéines, cérébrosides et glycolipides et ils jouent un rôle important dans l'épuration des produits toxiques par l'organisme.

1. Digestion et absorption des glucides

Les disaccharides et oligosaccharides sont hydrolysés en monosaccharides par les enzymes de la bordure en brosse de l'intestin grêle, les oligosaccharidases. Les monosaccharides ainsi produits sont ensuite absorbés par la muqueuse digestive.

L'amidon, par contre, nécessite une hydrolyse intraluminale préalable en disaccharides ou oligosaccharides par l'amylase pancréatique ou salivaire pour être ensuite hydrolysé en glucose.

N.B La lactase est présente dès la naissance, mais à tendance à diminuer pour atteindre chez l'adulte 5 à 10 % de son activité initiale. La diminution de l'activité de la lactase se rencontrerait chez 75 % environ de la population mondiale.

A la fin de la digestion, tous les sucres complexes assimilables (non comprise les fibres alimentaires) sont hydrolysés en sucres simples (glucose, fructose, galactose). Les fibres végétales (alimentaires) sont incomplètement hydrolysées par la flore du gros intestin

Les sucres simples hydrosolubles, vont être absorbés par les cellules intestinales du **duodénum** (60% des sucres) et **du jéjunum**, pour être rejetés dans le sang. Par la veine porte, ils vont atteindre le foie.

Le glucose et le galactose entrent dans les cellules intestinales par un mécanisme actif de co-transport avec le sodium (SGLT: Sodium Glucose co-transporter). Ils atteignent le sang par un transport passif (Glut 2 : Glucose transporter) (figure 3).

Le fructose pénètre dans les cellules par un transport passif facilité (Glut 5). Il utilise un autre transporteur que celui du glucose. Son absorption est plus lente. Les isoformes de transporteurs (en fonction des tissus) ont des affinités variables pour le glucose. Les transporteurs sont :

- SGLT1 (Intestin), SGLT2 (rein)
- GLUT 1 et 3: système nerveux (grande affinité)
- GLUT 2 Hépatocytes, pancréas
- GLUT 4 : adipocyte et muscle
- GLUT 5 : sperme, intestin grêle, cerveau (transport du fructose)

Dans un régime équilibré, 50 à 55 % des apports énergétiques sont assurés par des nutriments glucidiques dont 60 % sous forme polysaccharidique et 40 % sous forme mono- ou disaccharidique.

Le principal polysaccharide alimentaire est l'amidon (60 % des apports glucidiques) présent dans les céréales, la pomme de terre, les tubercules et les racines. Le lactose, présent dans les produits lactés, représente 10 %. Le saccharose représente 30 %. Le fructose, présent dans les fruits et le miel représente une faible proportion.

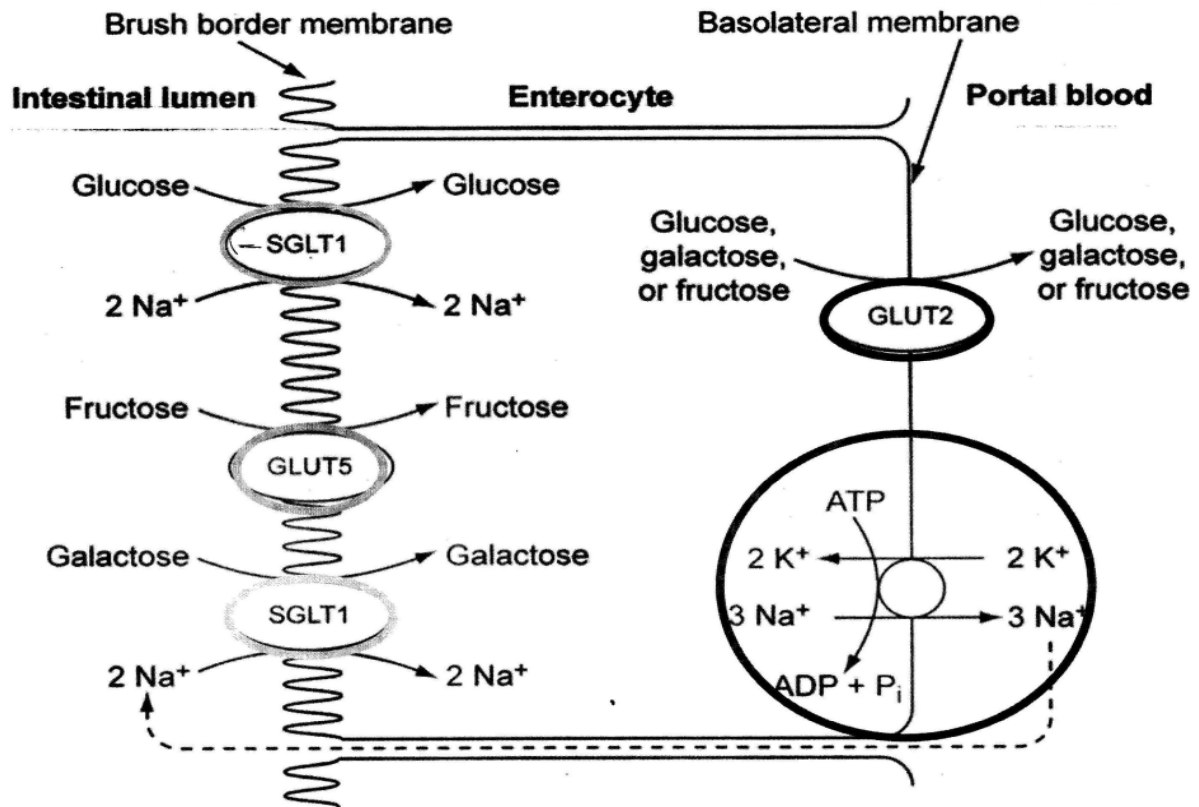


Figure 3 : Absorption des monosaccharides (SGLT : Sodium-Glucose linked transporter transporteur Glucose-Sodium dépendant ; GLUT : Glucose transporter).

2. La glycolyse

La glycolyse est la dégradation anaérobie du glucose en acide pyruvique. C'est une voie commune aux levures, bactéries et animaux supérieurs... Elle se produit dans le cytoplasme. Chez les organismes aérobies, c'est une étape préparatoire indispensable à l'oxydation du pyruvate en CO₂ et H₂O au cours de la respiration aérobie (cycle de Krebs + chaîne respiratoire).

Elle peut être divisée en deux phases :

- une première **phase d'activation** d'oses donc nécessitant de l'énergie, de l'ATP ;
- une seconde **phase produisant de l'énergie** par conversion de trioses phosphates en composés riches en énergie qui vont transférer leur groupement à de l'ADP pour former de l'ATP.

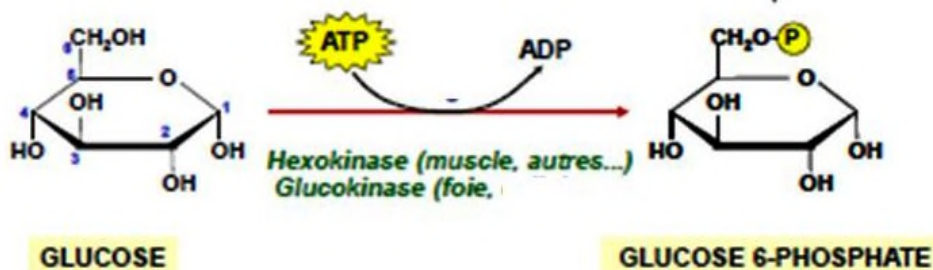
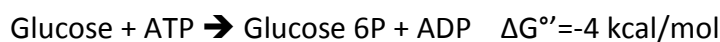
a) Les différentes réactions

La glycolyse est composée de 10 grandes étapes, faisant intervenir 10 enzymes (figure 4 et 5). 03 réactions sont irréversibles :

1. Réaction de **transphosphorylation** du glucose en glucose-6-phosphate catalysée par la **glucokinase** au niveau du foie ou par l'**hexokinase** au niveau des autres organes. Cette réaction consomme une molécule d'ATP.
2. Réaction d'**isomérisation** du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate catalysée par la **6-phosphohexose-isomérase**.
3. Réaction de **transphosphorylation** du fructose-6-phosphate en fructose-1,6-biphosphate catalysée par la **6-phosphofructo-kinase**. Cette réaction consomme une molécule d'ATP.
4. Réaction de **dégradation** du fructose-1,6-biphosphate en dihydroacétone-phosphate et en glycéraldéhyde-3-phosphate catalysée par l'**aldolase**.
5. Réaction d'**isomérisation** du dihydroacétone-phosphate en glycéraldéhyde-3-phosphate catalysée par la **triose-phosphate-isomérase**.
6. Réaction de **phosphorylation** du glycéraldéhyde-3-phosphate en 1,3-biphosphoglycérate catalysée par la **glycéraldéhyde-3-phosphate-déshydrogénase**. Cette réaction nécessite une molécule de phosphate ; elle permet également la formation de NADH, H⁺ à partir de NAD⁺.
7. Réaction de **transphosphorylation** du 1,3-biphosphoglycérate en 3-phosphoglycérate catalysée par la **phosphoglycérate-kinase**. Cette réaction permet la formation d'ATP à partir d'ADP.
8. Réaction de **mutation** du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate catalysée par la **phosphoglycéromutase**.
9. Réaction de **déshydrogénation** du 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate catalysée par l'**énolase**. Cette réaction relargue une molécule d'H₂O.
10. Réaction de **transphosphorylation** du phosphoénolpyruvate en énoypyruvate catalysée par la **pyruvate-kinase**. Cette réaction permet la formation d'ATP à partir d'ADP. Réaction de **tautomérie cétone-énol** de l'énoypyruvate en pyruvate catalysée par la **pyruvate-kinase**

Les 03 réactions irréversibles de la glycolyse sont :

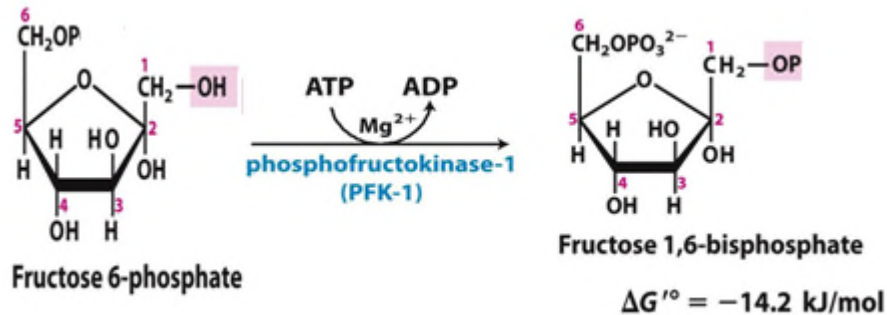
- **Phosphorylation du glucose**



Elle est consommatrice d'une molécule d'ATP et nécessite la présence du Mg²⁺. Réaction catalysée par l'hexokinase ou la glucokinase. L'hexokinase intervient dans tous les tissus, mais elle est assez peu spécifique. Elle peut aussi catalyser la phosphorylation du mannose, du fructose et de la glucosamine. La glucokinase (spécifique) est essentiellement localisée dans le foie. Son affinité pour le glucose est beaucoup plus faible que l'hexokinase. Elle intervient dans

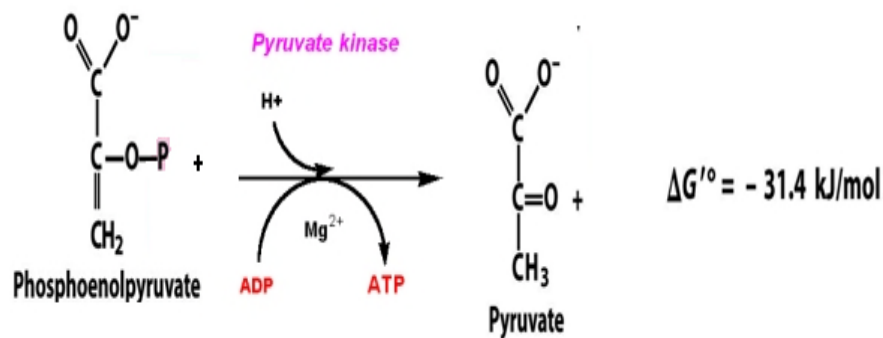
le maintien du taux glycémie. Lors de l'hypoglycémie, le foie n'utilise pas le glucose (utilisé par d'autres organes (cerveau)).

Phosphorylation du F-6-P



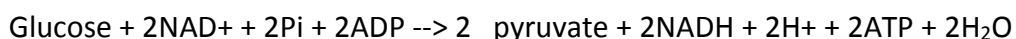
La **phosphofructose kinase (PFK1)** ajoute un phosphate sur le carbone 1 du fructose-6-phosphate. Cette réaction irréversible aboutit au **fructose-1,6-bisphosphate**. La phosphofructose kinase est une enzyme allostérique jouant le rôle le plus important dans la régulation de la glycolyse. Elle est activée par l'AMP, ADP, le fructose 2,6 bis phosphate, et inhibée par l'ATP et le citrate. Un rapport ATP/AMP élevé abaisse l'affinité de l'enzyme pour le fructose-6-phosphate. Dans le foie, dans le cas de l'hypoglycémie, le glucagon par l'intermédiaire de l'AMPc–Protéine kinase inhibe la PFK2 (qui transforme le fructose-6-phosphate en fructose 2,6 bis phosphate), ce qui diminue le niveau de 2,6 fructose bis-phosphate et la vitesse de la glycolyse.

- Formation du pyruvate



La pyruvate kinase est une enzyme allostérique ; inhibée par L'ATP et alanine et activée fructose1.6 bis phosphate et le PEP.

b) Bilan de la glycolyse anaérobie



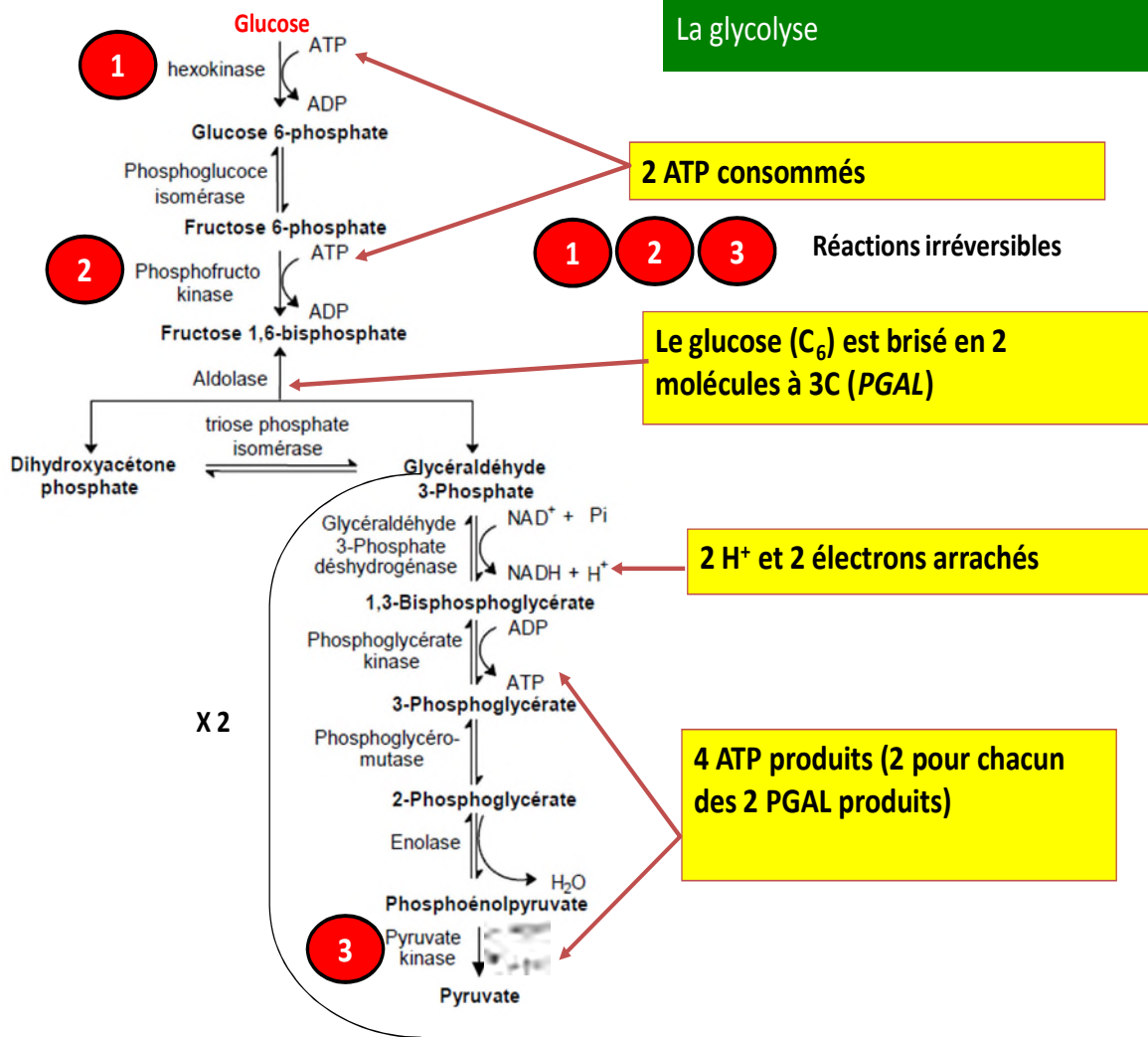


Figure 4 : Représentation schématique de la glycolyse

DEGRADATION DU GLUCOSE OU GLYCOLYSE (voie d'Embden-Meyerhof)

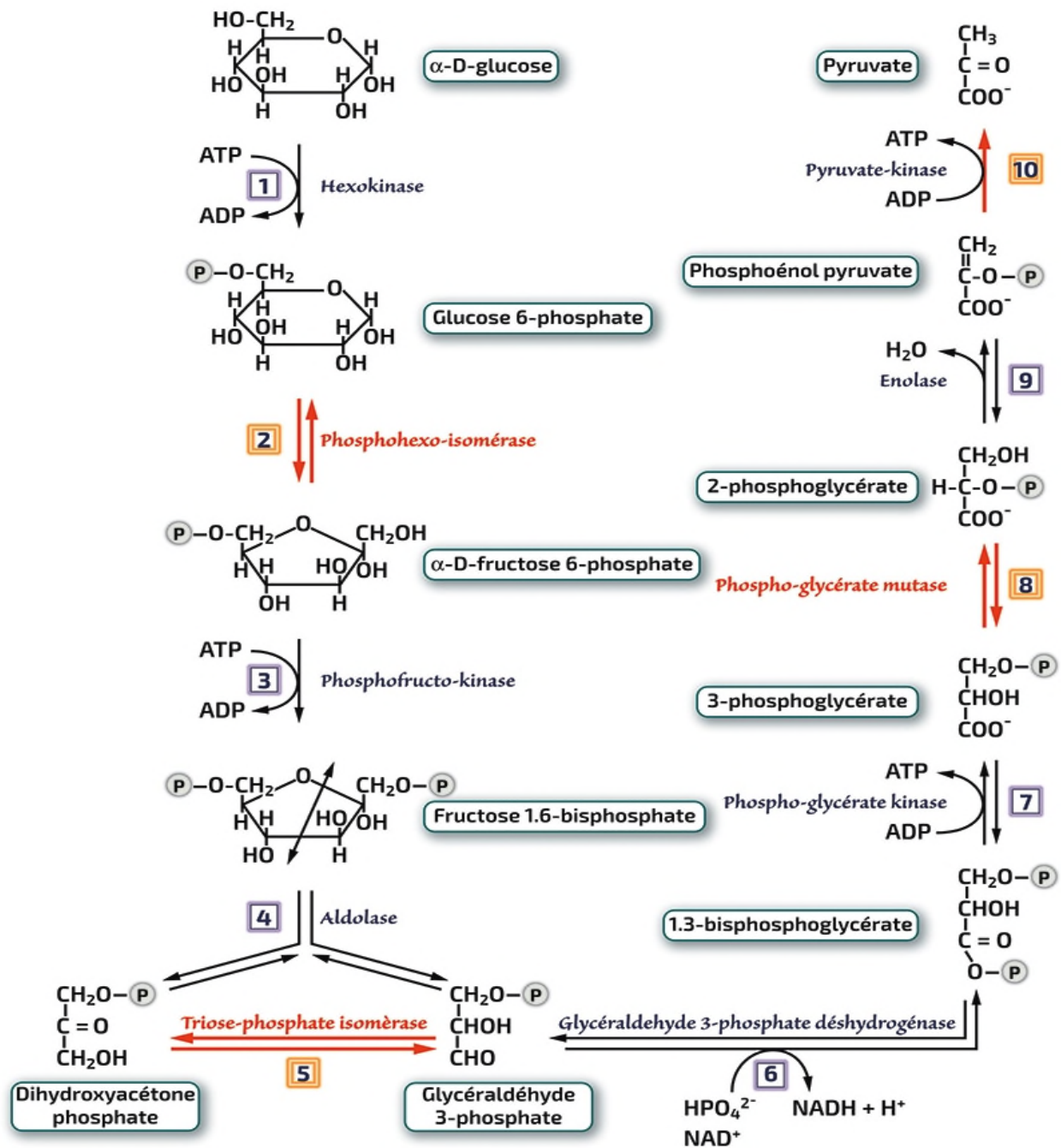


Figure 5 : Détail des différentes réactions de la glycolyse

Les cellules cancéreuses présentent le plus souvent un métabolisme glycolytique accéléré leur permettant de produire de grande quantité d'ATP sans être dépendante de la présence d'oxygène.

c) Entrée des autres oses dans la glycolyse :

Le mannose, fructose et galactose sont introduits dans le métabolisme après conversion en intermédiaire de la glycolyse (figure 6, 7,8).

- Dans le cas du galactose : la carence en galactose 1-phosphate uridyl transférase (galactosémie congénitale) induit un blocage du catabolisme du galactose générateur de troubles graves : diarrhées, vomissements, troubles neurologiques, etc.

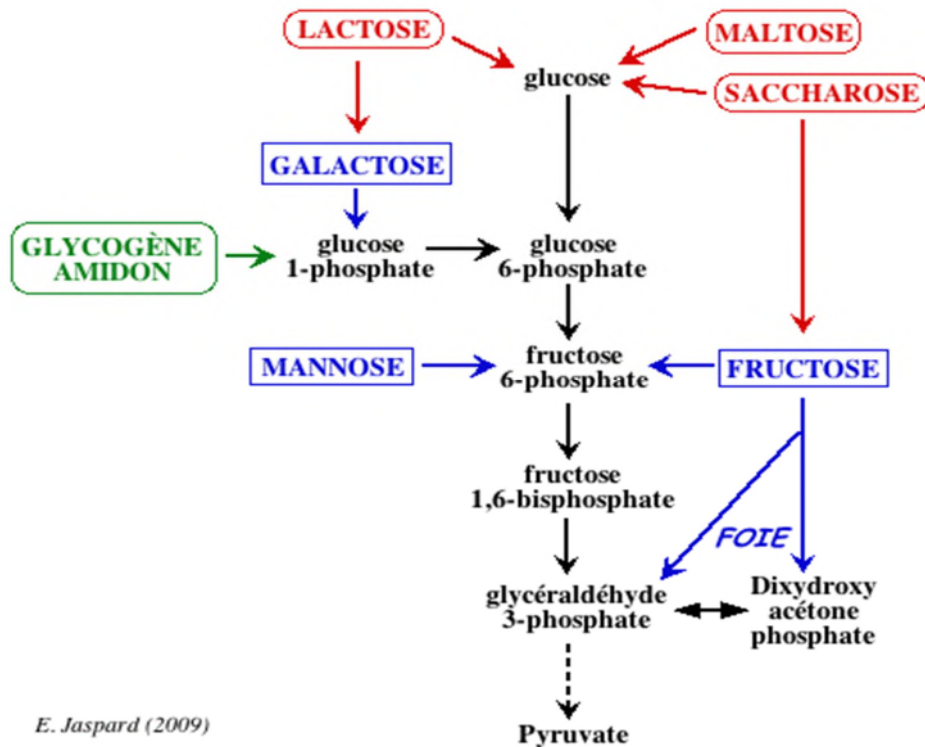


Figure 6: Entrées des différents oses dans la glycolyse

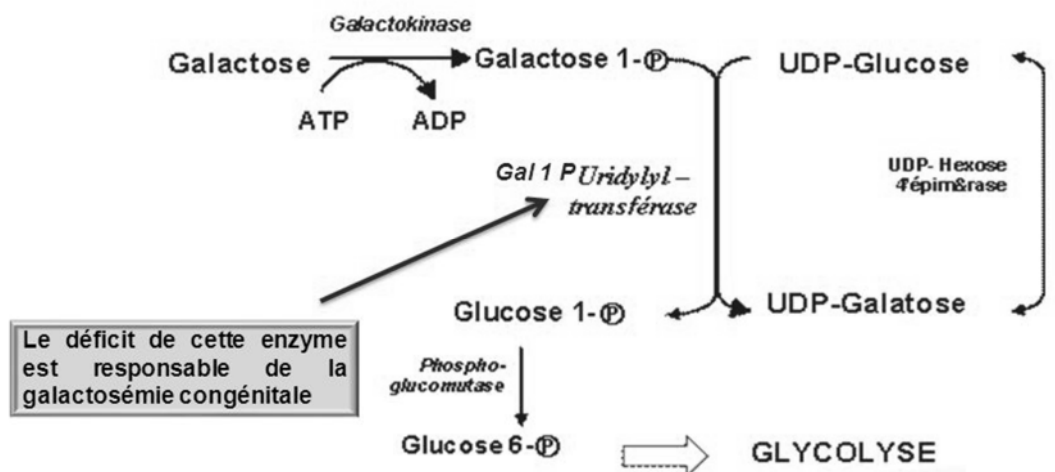


Figure 7 : Galactose

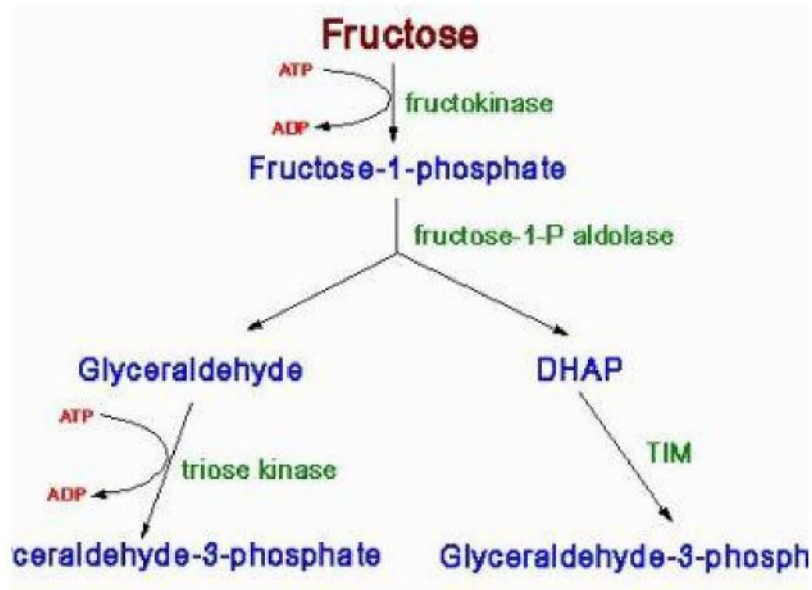
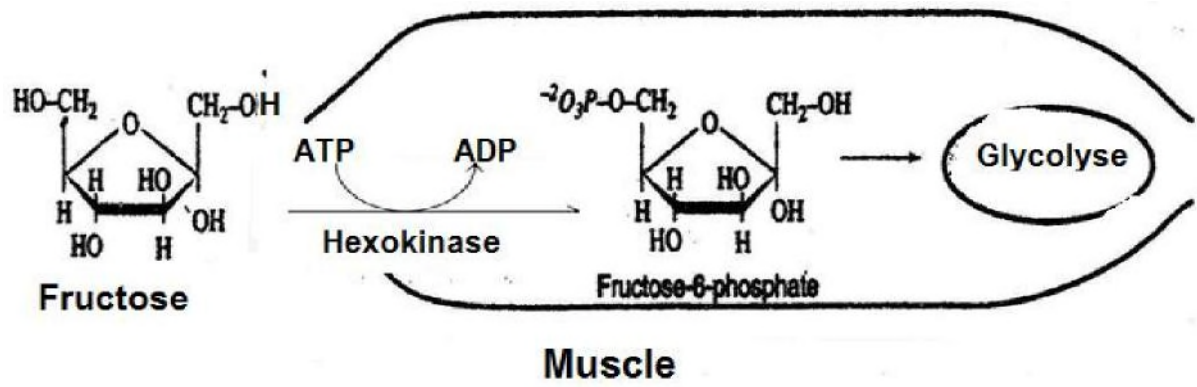
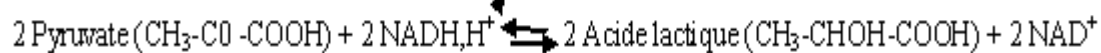
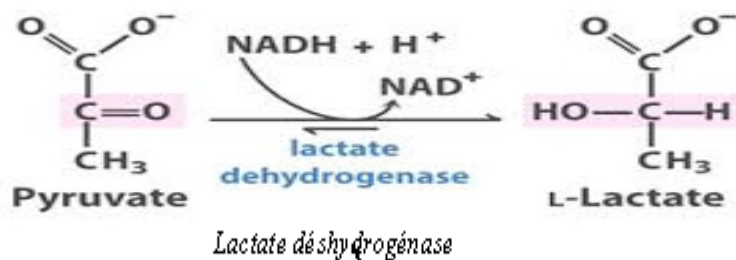


Figure 8 : fructose (foie et muscle)

3. Destinées de l'acide pyruvique

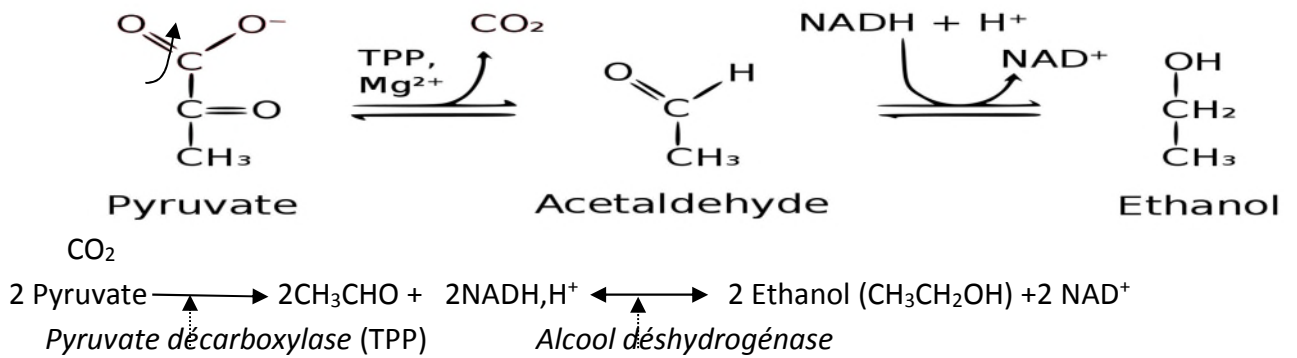
3.1 Anaérobiose :

a) Fermentation lactique : dans le muscle en absence d'oxygène



L'acide lactique est un déchet, il est transporté vers le foie ou il est utilisé dans la néoglucogenèse.

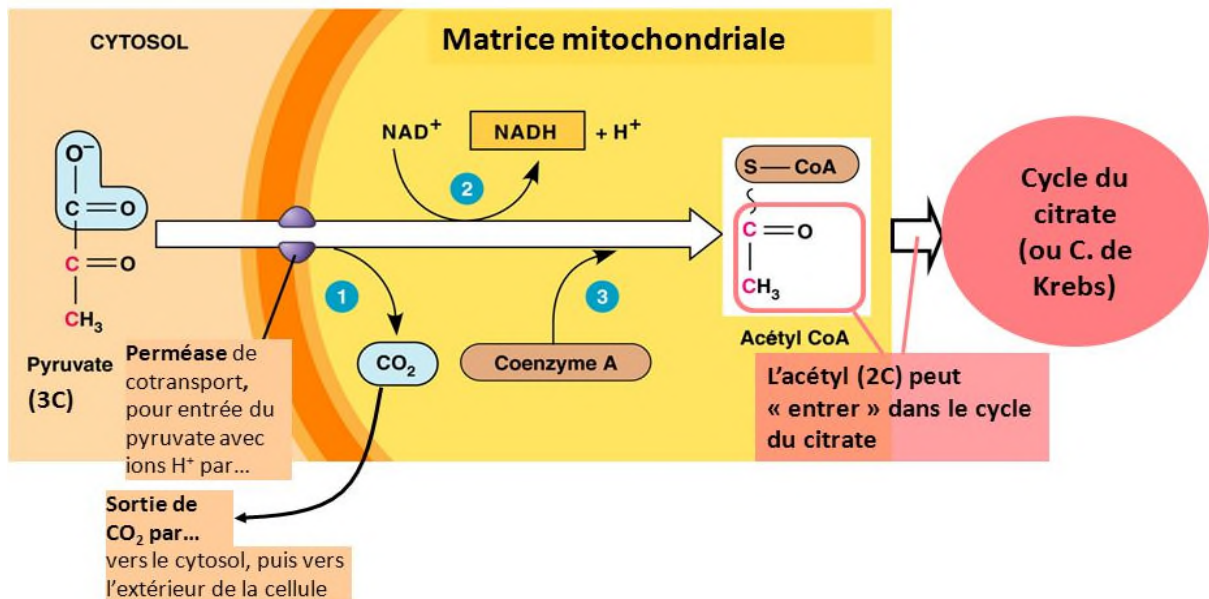
b) Fermentation alcoolique) : Chez la cellule bactérienne (*Saccharomyces cerevisiae*)



3.2 Aérobiose

Pour être oxydé, le pyruvate formé dans le cytoplasme au cours de la glycolyse doit pénétrer dans la mitochondrie. Le transfert du pyruvate vers la mitochondrie requiert un transporteur spécifique pour traverser la membrane mitochondriale interne : Mitochondrial pyruvate Carrier. La membrane externe de la mitochondrie est perméable aux ions et aux petites molécules dont le PM est inférieur à 10 KDa, alors que la membrane interne est sélective.

L'acide pyruvique est transformé en acétyl-CoA qui sera dégradé dans le cycle de Krebs en CO_2 et H_2O avec production de NADH/H^+ , FADH_2



a) Formation de l'acétyl-CoA : $2 \text{ Pyruvate} \Rightarrow 2 \text{ Acétyl-CoA}$ (cycle de Krebs, mitochondrie) : Enzyme *Pyruvate déshydrogénase*.

La *Pyruvate déshydrogénase* est un complexe enzymatique composée de 03 enzymes et qui nécessite 05 coenzymes (figure 9).

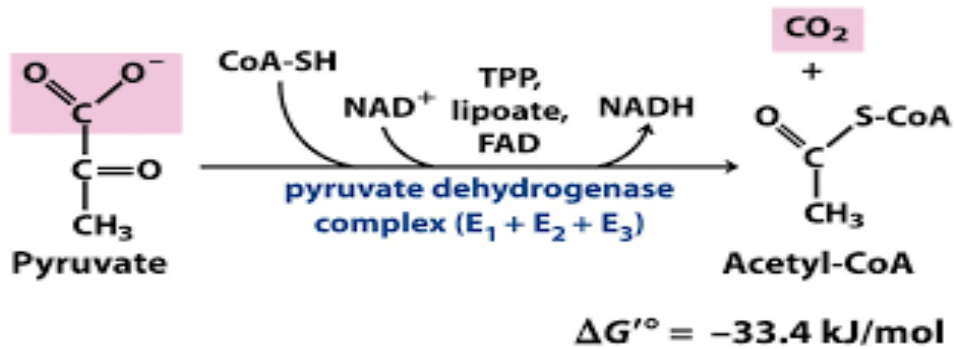


Figure 16-2
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

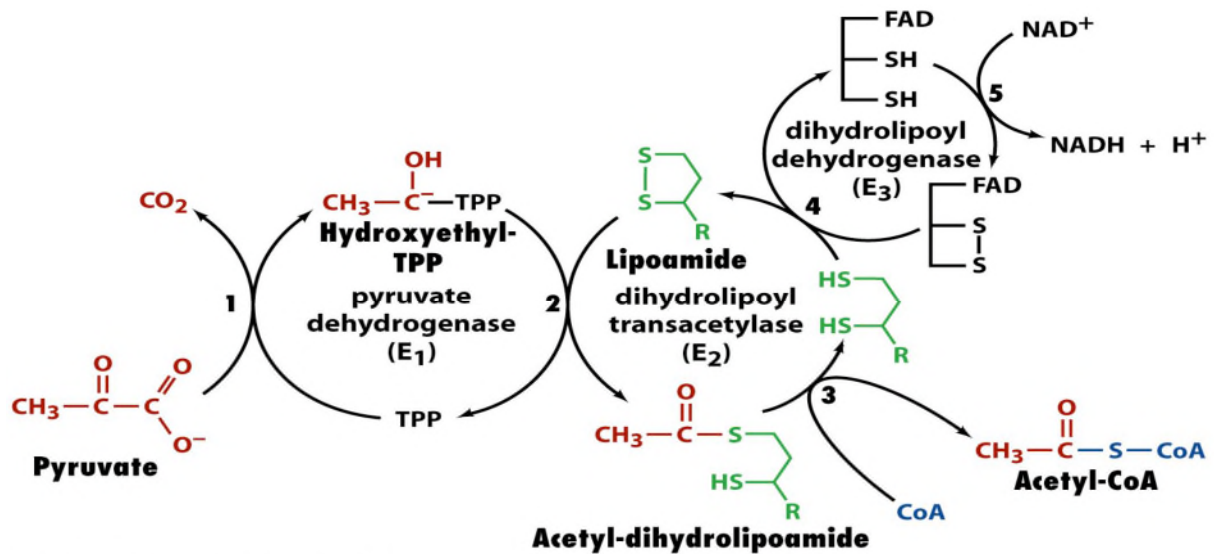


Figure 16-6 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

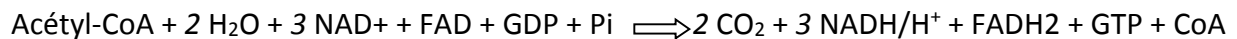
Figure 9 : Décarboxylation oxydative du pyruvate en Acetyl-CoA

b) Cycle de Krebs : Cette voie (figure 11) est commune au catabolisme glucidique, lipidique et protéique. L'amorçage du cycle débute par une condensation de l'oxaloacétate avec l'acetyl-CoA pour former du citrate qui au cours d'un tour de cycle va subir une série de réaction pour régénérer finalement une molécule d'oxaloacétate, du CO_2 et plusieurs coenzymes réduits. En aérobie, ces coenzymes réduits vont être oxydés dans la chaîne respiratoire pour produire l'ATP. Toutes les enzymes du cycle de Krebs sont intramitochondriale. Le cycle est composé de 9 grandes étapes, faisant intervenir 8 enzymes

1. Réaction de **condensation** de l'acétylcoenzyme A (Acetyl-CoA) et de l'oxaloacétate en citrate catalysée par la **citrate-synthase**. Cette réaction nécessite une molécule d' H_2O et relargue une molécule de CoA-SH.
2. Réaction d'**isomérisation** du citrate en isocitrate catalysée par l'**aconitase**.
3. Réaction de **décarboxylation oxydative** de l'isocitrate en α -cétooglutarate e catalysée par l'**isocitrate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de NADH, H^+ à partir de NAD^+ et entraîne un dégagement de CO_2 .
4. Réaction de **α -décarboxylation oxydative** de l' α -cétooglutarate en succinyl-CoA catalysée par l' **α -cétooglutarate-déshydrogénase**. Cette réaction nécessite une molécule de CoA-SH et entraîne un dégagement de CO_2 ; elle permet également la formation de NADH, H^+ à partir de NAD^+ .

5. Réaction de **transphosphorylation** du succinyl-CoA en succinate catalysée par la **succinate-thiokinase**. Cette réaction nécessite une molécule de phosphate et relargue une molécule de CoA-SH ; elle permet également la formation de GTP à partir de GDP.
6. Réaction de **déshydrogénation** du succinate en fumarate catalysée par la **succinate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de FADH₂ à partir de FAD.
7. Réaction d'**hydratation** du fumarate en malate catalysée par la **fumarase**. Cette réaction nécessite une molécule d'H₂O.
8. Réaction de **déshydrogénation** du malate en oxaloacétate catalysée par la **malate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de NADH, H⁺ à partir de NAD⁺.

- **L'oxydation de l'acétyl-CoA produit : 3 NADH/H⁺, 1 FADH₂ et 1 GTP.**



- **L'oxydation du pyruvate produit : 4 NADH/H⁺, 1 FADH₂ et 1 GTP.**

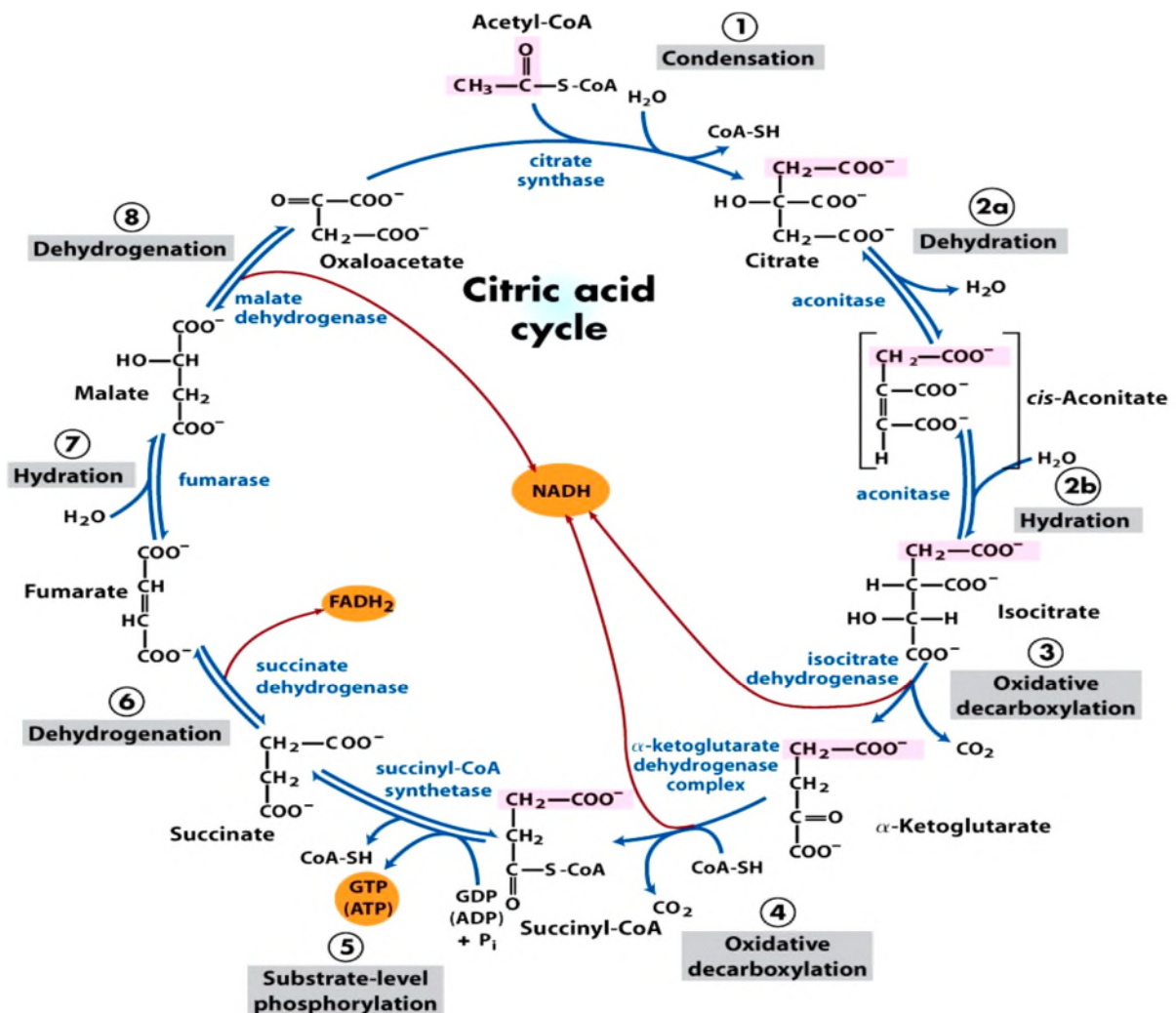
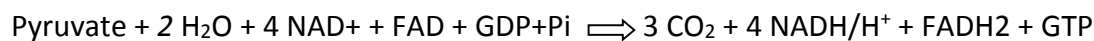


Figure 10: Vue détaillée du cycle de Krebs

Régulation du cycle de Krebs

La régulation du cycle de Krebs dépend des niveaux d'acetyl-CoA (métabolite entrant), d'ATP et de NADH/H⁺ (métabolites sortants). La régulation du cycle de Krebs est assurée par plusieurs enzymes :

Complexe pyruvate déshydrogénase, Citrate synthétase, Isocitrate déshydrogénase, α-cétoglutarate déshydrogénase :

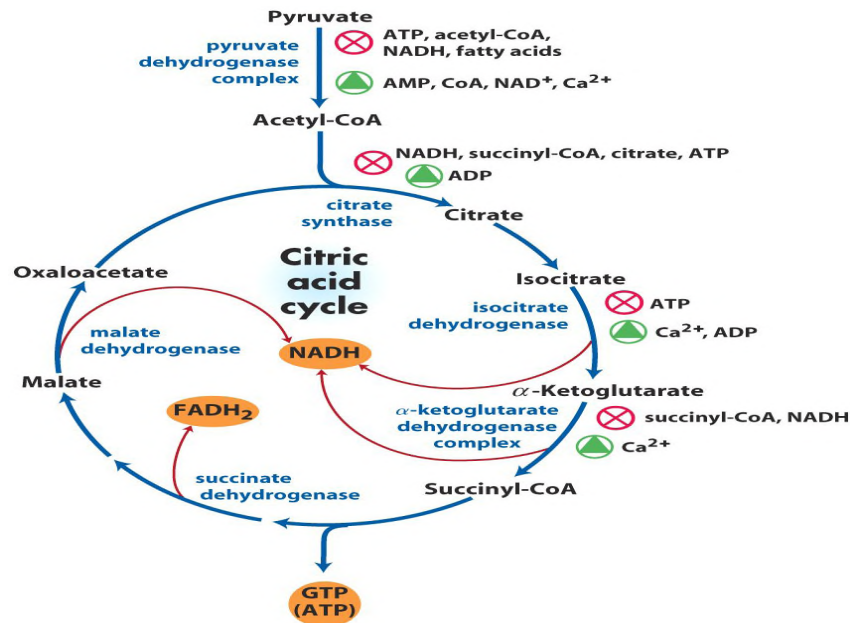


Figure 11 : régulation du cycle de Krebs

Résumé : Si taux énergétique cellulaire élevé, vitesse du cycle et vitesse d'incorporation de C2 sont réduites

c) Chaîne respiratoire (figure 12) : Les électrons riches en énergie provenant du glucose ou autres molécules catabolisées (transportés par les NADH+ H⁺ et FADH₂) sont transférés à des transporteurs d'électrons situés sur la membrane interne). La chaîne respiratoire est une série de réactions catalysées par des complexes localisés dans la membrane interne de la mitochondrie. **L'énergie libérée par le transfert des électrons dans la chaîne respiratoire est utilisée pour la phosphorylation de l'ADP en ATP.** Elle permet la synthèse d'ATP par phosphorylation oxydative grâce à l'ATP synthase. L'énergie provenant des électrons transférés sert à "pomper" des ions H⁺ dans l'espace inter-membranaire de la mitochondrie (entre la membrane externe et l'interne). Il se forme un Gradient électrochimique (P. Mitchell) => les ions H⁺ ont tendance à diffuser vers la matrice (= force protomotrice). **L'ATP synthase utilise ce gradient pour former de l'ATP. L'ATP Synthase est un complexe enzymatique composé de deux parties :**

- Fo est un rotor entraîné par les ions H⁺
- F1 comprend trois sous unités catalytiques

Le passage des protons dans Fo Provoque un changement conformationnel de F1 qui permet la réaction $ADP + P_i \longrightarrow ATP$

La chaîne respiratoire est composée de quatre complexes :

- **Complexe I** : NADH-ubiquinone réductase ;
- **Complexe II** : succinate-ubiquinone réductase ;

Les électrons provenant du NADH/H⁺ et le FADH₂ sont transférés par l'ubiquinol au complexe III

- **Complexe III** : ubiquinol-cytochrome C réductase (transfère les électrons au complexe IV via la cytochrome C)
- **Complexe IV** : cytochrome oxydase (cède les électrons à l'oxygène)

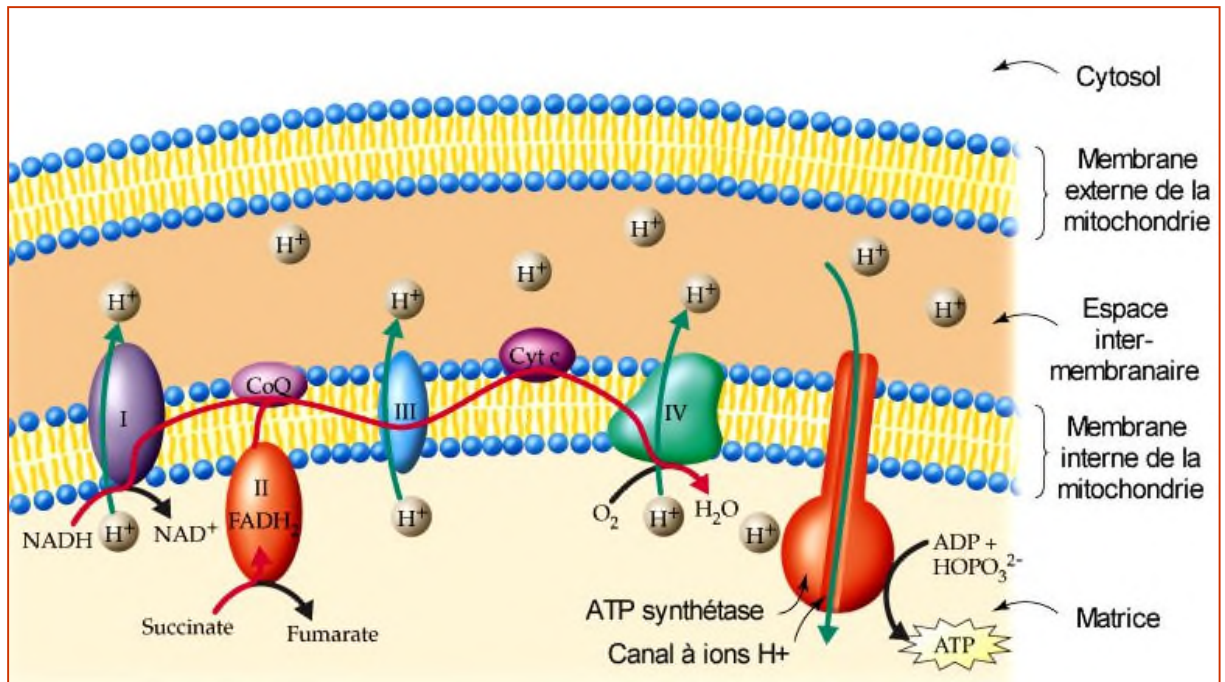


Figure 12 : Chaîne respiratoire

L'affinité d'un agent oxydant pour les électrons augmente avec la valeur de son potentiel d'oxydo-réduction standard (E')

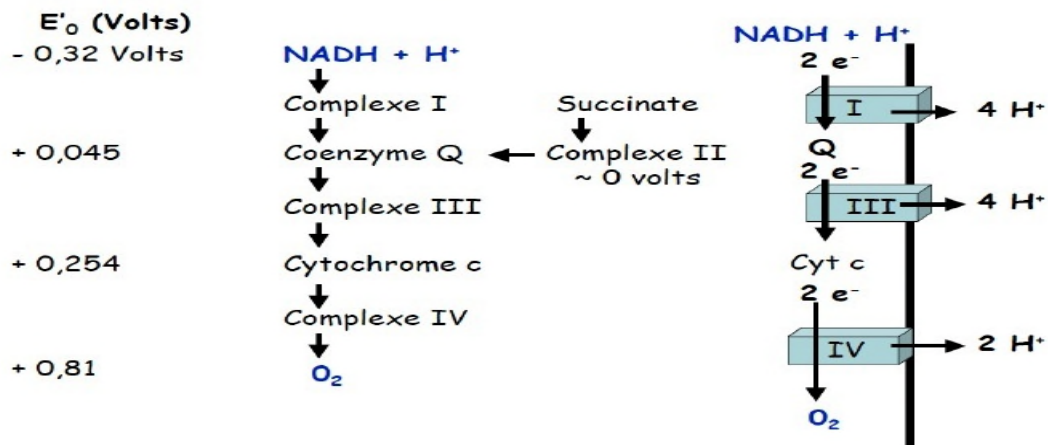


Figure 13 : Enchaînement des complexes sur la chaîne respiratoire

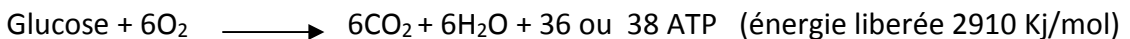
L'énergie libérée pour le NADH/H⁺ $\Delta G^{\circ} = -23 \text{ n}\Delta E = -23.2.1.13 = -52 \text{ Kcal}$ pour une mole de NADH/H⁺ (220 KJ/mol). ΔG° nécessaire pour la synthèse de chaque ATP = 7.3 Kcal (31 kJ/mol).

Avec l'énergie libérée dans la chaîne respiratoire, on peut produire 7 ATP alors qu'on produit que 3 ATP. Le rendement est d'environ de 40 %. Le reste de l'énergie se dissipe sous forme de chaleur et permet le maintien d'une température constante chez les animaux à sang chaud.

Théorie de la chimio-osmotique : le transfert des électrons le long de la chaîne respiratoire s'accompagne d'un pompage de proton à travers la membrane interne des mitochondries qui aboutit à un gradient de proton (de pH). La matrice devient basique par rapport à l'espace intermembranaire, il se crée une force motrice qui est utilisée pour la synthèse d'ATP.

d) Bilan en ATP de l'oxydation complète du glucose

Théoriquement, chaque mole de glucose devrait pouvoir produire 36 ou 38 moles d'ATP (tableau 1).



Les 36 ou 38 ATP produits dans les conditions aérobies se justifient par la possibilité des 2 NADH/H⁺ formés dans le cytoplasme (lors de la glycolyse) de suivre deux voies de transport vers la mitochondrie :

- Navette glycérol-phosphate phosphate (activité : muscle-cerveau) : chaque NADH/H⁺ cytoplasmique génère seulement 2 ATP au niveau de la chaîne respiratoire (figure 14)
- Navette malate-aspartate (plus universelle foie, cœur, rein...) : chaque NADH/H⁺ cytoplasmique génère 03 ATP (figure 15).

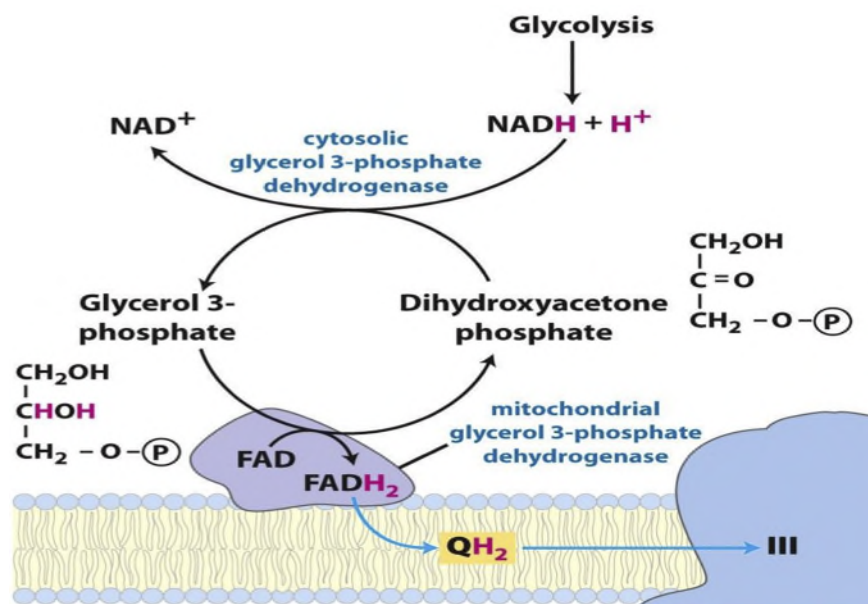
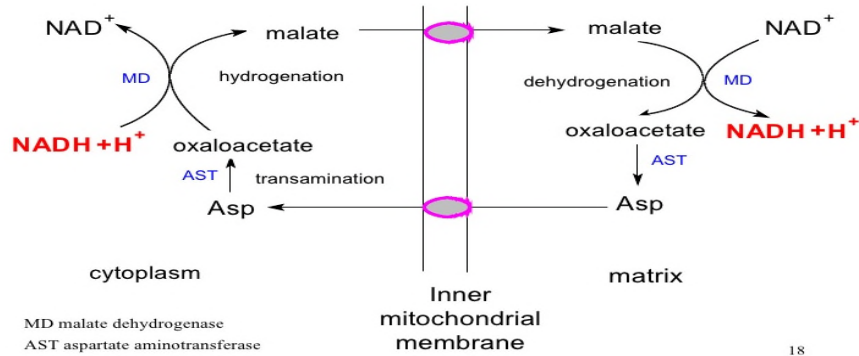


Figure 14 : Navette glycérol-phosphate



18

Figure 15 : Navette malate-aspartate

Tableau1 : Bilan en ATP de la dégradation du glucose (Comparaison des conditions anaérobies et aérobies)

réaction	Produit direct	ATP Final
Conditions anaérobies		
Glycolyse :	2 NADH/H ⁺	0
	2ATP	2
Réduction du pyruvate en lactate	2 NADH/ H ⁺ → 2 NAD	0
Rendement global par molécule de glucose (anaérobie)		2
Conditions aérobies		
Glycolyse :	2 NADH/H ⁺ (cytosolique)	4 ou 6*
	2ATP	2
Oxydation du pyruvate en acetyl-CoA	2 NADH/H ⁺ (matrice mitochondriale)	6
		18
Oxydation de l'Acetyl-CoA (2 par glucose)	6 NADH/H ⁺	4
	2FADH ₂	2
	2 ATP OU 2 GTP	
Rendement global par molécule de glucose (aérobie)		36 ou 38*

Remarque : les bilans diffèrent selon le nombre d'ATP formés pour chaque NADH/H⁺ et chaque FADH₂
1 NADH/H⁺ = 2.5 ATP ou 3 ATP
1 FADH₂ = 1.5 ATP ou 2 ATP

II. La Néoglucogenèse : synthèse du glucose

1. **Généralités** : Certains tissus comme le cerveau, globules rouges, rétine, tissus embryonnaire, muscle en contraction rapide et dans une moindre mesure la médullaire surrénale, expriment un besoin absolu en glucose.

La Néoglucogenèse est un ensemble des réactions qui mènent à la synthèse du glucose à partir des substrats non glucidiques. Les trois substrats physiologiques majeurs de la néoglucogenèse sont l'alanine (un acide aminé libéré par lyse physiologique des protéines musculaires), le lactate (produit des globules rouges ou le muscle strié) et le glycérol (produit de l'hydrolyse des triglycérides). La plupart des acides aminés sont dits glucoformateurs sauf la leucine et la lysine. La néoglucogenèse se produit essentiellement dans le Foie (90 %) et en petite quantité dans les reins. La Glucose-6-phosphatase qui libère du glucose libre dans le réticulum endoplasmique est absente dans le muscle et cerveau.

La néoglucogenèse est active dans les circonstances suivantes:

- En période de jeûne glucidique, elle s'intensifie lorsque les réserves en glycogène sont épuisées
- Lors d'un exercice musculaire (intense)
- Pathologie (diabète).

2. Etapes de la néoglucogenèse (figure 19):

La néoglucogenèse utilise les 07 réactions réversibles de la glycolyse auxquelles s'ajoutent des systèmes enzymatiques capables de contourner les trois réactions irréversibles de la glycolyse indiquées en flèches bleues dans la figure ci-dessous:

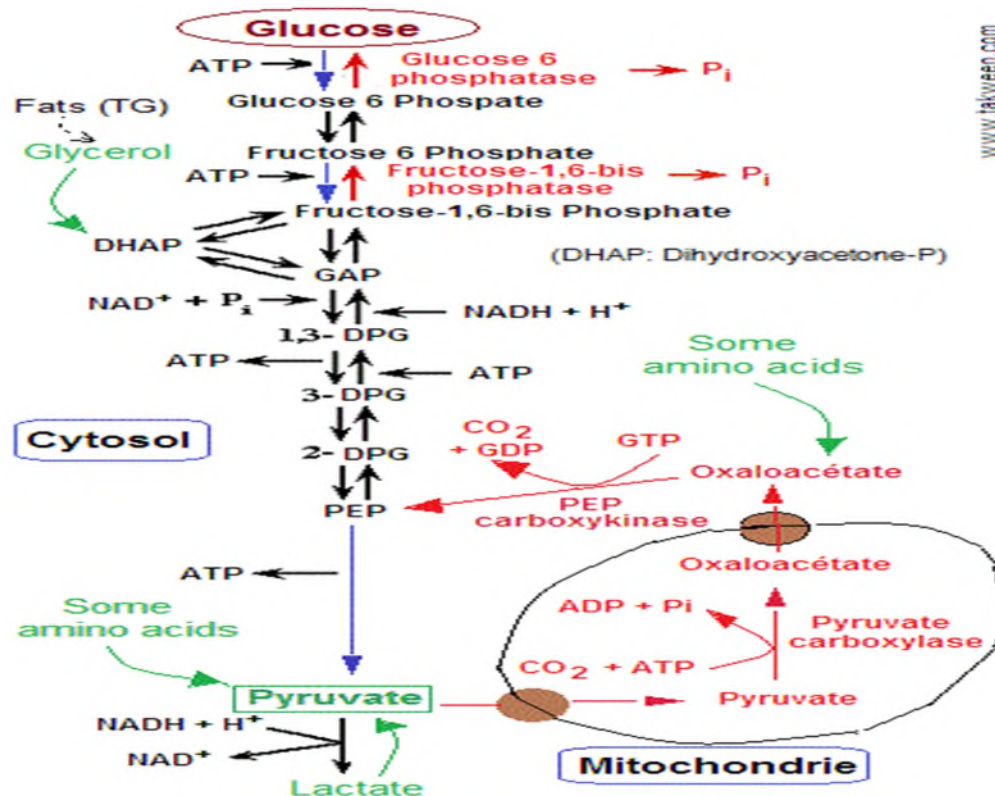


Figure 16 : En couleur rouge les réactions spécifiques à la néoglucogenèse (Contournement des réactions irréversibles de la glycolyse) ; En vert : Les précurseurs de la néoglucogenèse.

La transformation du pyruvate en glucose implique trois compartiments cellulaires: mitochondrie, cytoplasme et réticulum endoplasmique.

- **Le passage du Pyruvate au Phospho-Enol-Pyruvate**: Dans la première étape mitochondriale, le pyruvate est carboxylé en oxaloacétate par la pyruvate carboxylase avec consommation d'ATP.
- **Passage du Fructose-1,6- di-phosphate au Fructose-6-phosphate**: Après transfert de l'oxaloacétate vers le cytoplasme, la pyruvate carboxykinase catalyse la transformation du pyruvate en phospho-enol-pyruvate. De l'oxaloacétate (après son transfert de la mitochondrie au cytoplasme) jusqu'au glucose 6 phosphate se produit dans le cytoplasme.
- **Passage du Glucose-6-phosphate au Glucose**: La dernière réaction qui concerne l'hydrolyse du glucose-6-phosphate en glucose libre est catalysée par une enzyme (glucose 6-phosphatase) dans le réticulum endoplasmique. Le glucose et Pi ressortent dans le cytoplasme par un couple de transporteurs. Le glucose est ensuite libéré dans la circulation sanguine via le transporteur GLUT2

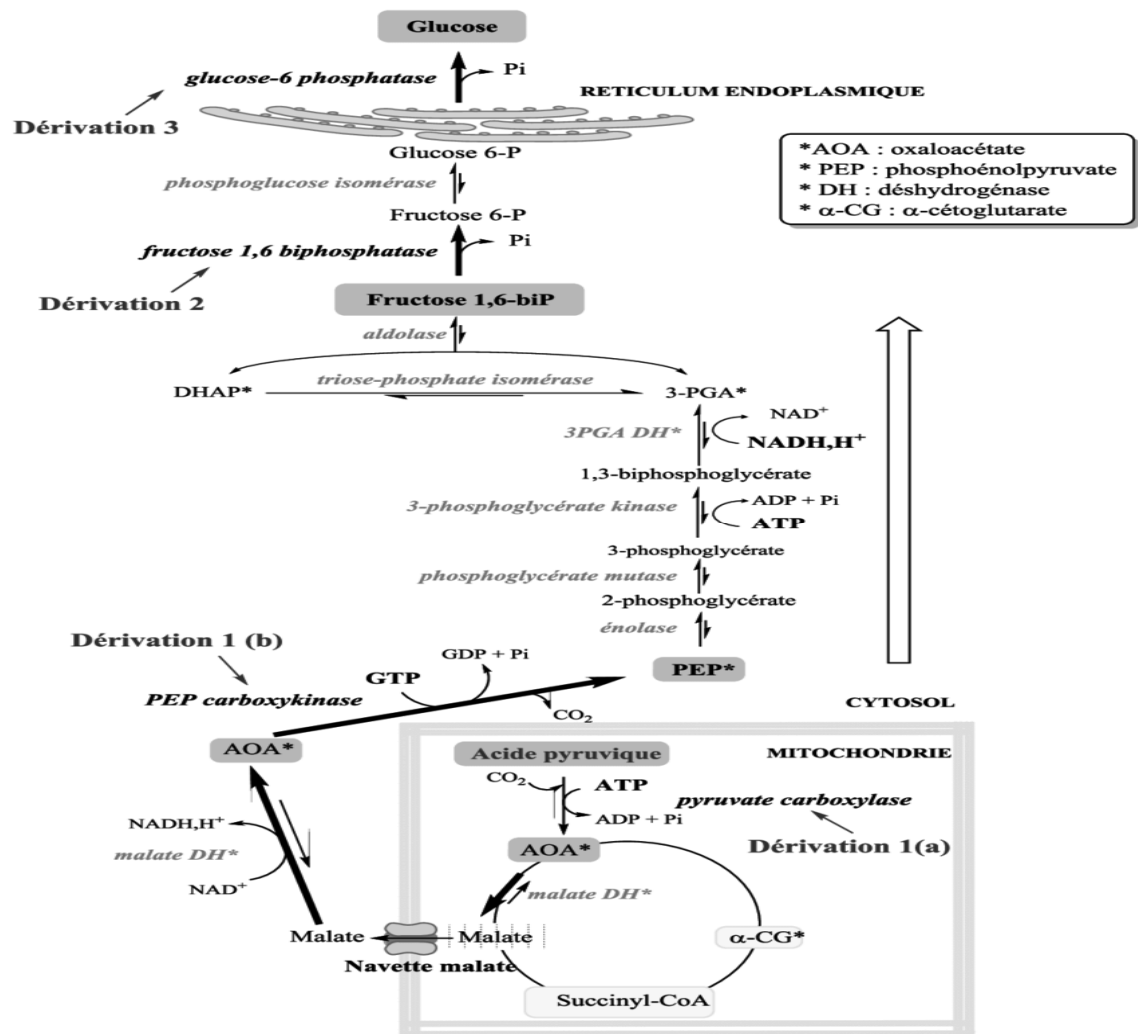
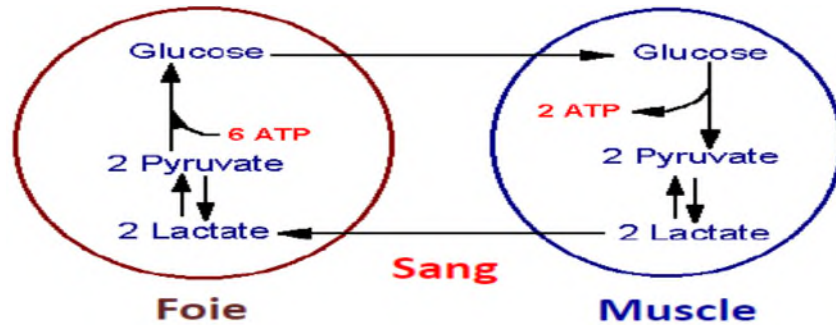


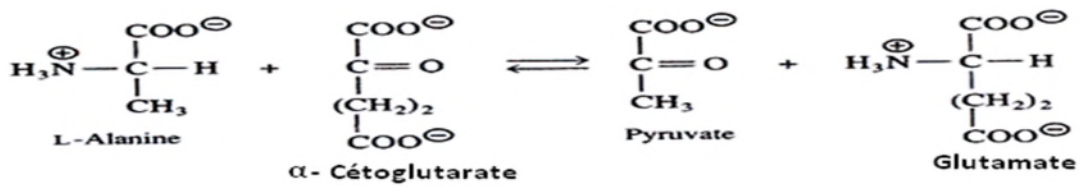
Figure 17 : Les étapes de la néoglucogenèse

3. Les substrats de la néoglucogenèse :

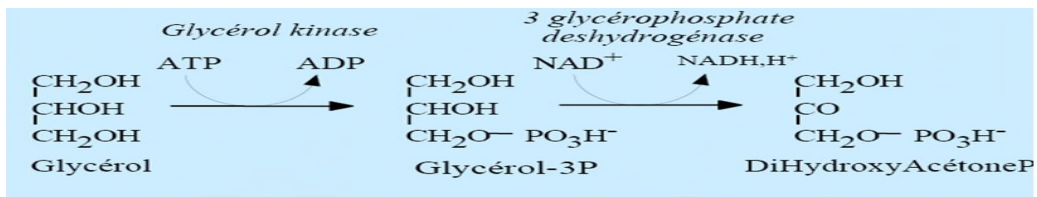
- a) Le lactate : en période d'activité musculaire en anaérobiose, le lactate produit quitte le muscle et gagne le foie où il est retransformé en acide lactique par la réaction inverse catalysée par la lactate déshydrogénase hépatique qui par la néoglucogenèse en glucose sera remis à la disposition des muscles. Ce cycle glucose-lactate porte le nom de cycle de Cori.



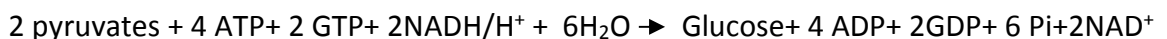
- b) **L'alanine** : l'alanine est transformée en pyruvate par une réaction de transamination catalysée par l'ALAT (alanine-amino-transférase).



- c) **Le glycérol** : le glycérol est phosphorylé en glycérol-3-phosphate puis déshydrogéné en dihydroxyacétone-phosphate. 2 Glycérols sont nécessaires pour produire un glucose. Un dihydroxyactone-3-phosphate et un glycéraldéhyde-3-phosphate (produit par isomérisation du premier) donne du fructose 1,6 - bisphosphate.

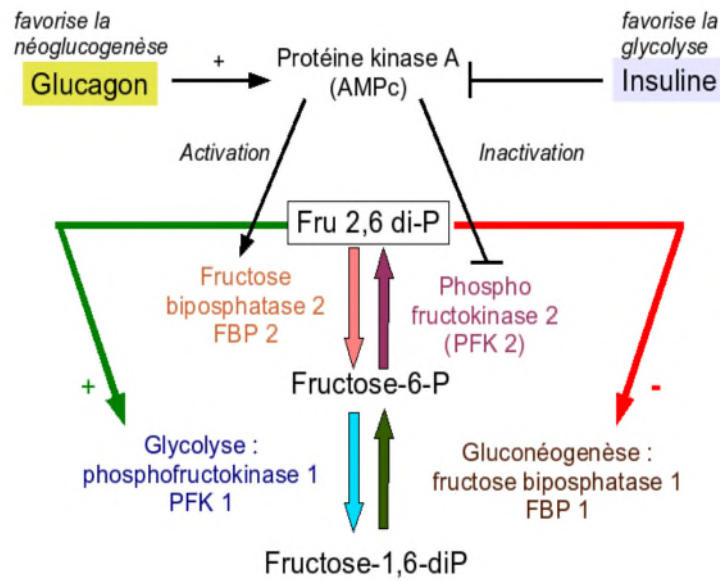


4. Bilan de la néoglucogenèse : La régulation de la néoglucogenèse hépatique est essentielle pour assurer le maintien de la glycémie mais à un cout énergétique : 6 ATP pour un glucose.



5. Régulation de la néoglucogenèse : La pyruvate carboxylase (activée par l'acetyl-CoA et inhibée par l'ADP), la PEP carboxykinase (inhibée par l'ADP) et la fructose-1,6 bis phosphatase (activée par le citrate et inhibée par l'AMP et Fructose 2,6 phosphate) sont trois enzymes allostériques qui participent à la régulation. Il existe une régulation coordonnée entre la glycolyse et la néoglucogenèse (régulation réciproque par le fructose 2,6 phosphate : voire figure ci-dessous 18). Une enzyme bifonctionnelle PFK2/FBP2 régule le couple PFK1 et FBP1. Cette enzyme est uniquement hépatique.

Régulation réciproque par le Fru-2,6 di-P



Le glucagon (*jeûne*) par la voie de l'AMPc-PKA inhibe la phosphofructokinase 2 (PFK2 qui transforme le fructose 6 phosphate en fructose 2.6 phosphate et active la fructose biphosphatase 2 (FBP2), ce qui entraîne une inhibition de la glycolyse et une stimulation de la néoglucogénèse. L'inverse se produit par l'intermédiaire de l'insuline

III. Métabolisme du glycogène

1. **La glycogénolyse** : Le glycogène est une forme de stockage rapidement mobilisable du glucose. On le trouve dans le foie et les muscles squelettiques. A distance de repas, seul le glycogène est la source du glucose. La glycogénolyse se fait en deux étapes et aboutit à la formation du glucose 6-phosphate. La glycogénolyse implique l'action de trois enzymes : glycogène phosphorylase, l'enzyme débranchante et la phosphoglucomutase.

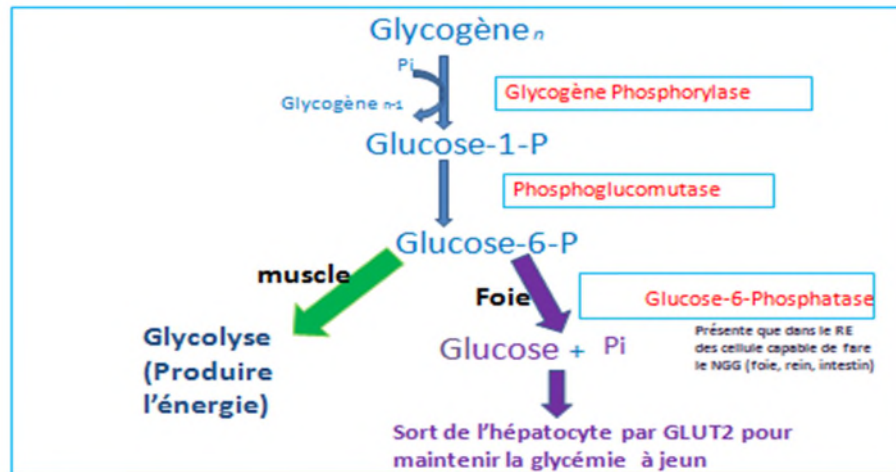


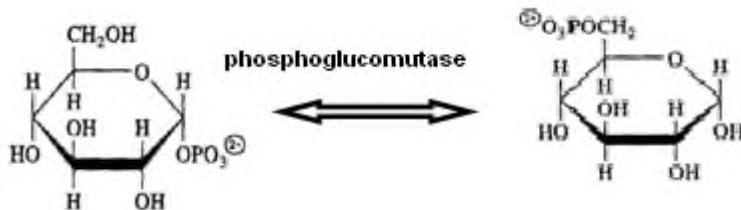
Figure 19 : la glycogénolyse

1.1 Etapes de la glycogénolyse

a) Formation du glucose 1-phosphate

$\text{Glycogène} + P_i \rightleftharpoons \text{glucose 1 phosphate} + \text{glycogène (n-1 résidus)}$. L'attaque du glycogène commence à partir de l'extrémité non réductrice. La glycogène phosphorylase s'arrête de cliver les liaisons α -1,4 lorsqu'elle atteint un résidu terminal situé à 4 résidus de la ramification. L'action d'une transférase et de l' α -1,6 glucosidase est nécessaire pour la suite de la dégradation (figure 20).

b) Transformation du glucose-1-phosphate en glucose 6 phosphate



Le glucose phosphorylé ne peut diffuser librement à l'extérieur des cellules contrairement au glucose. Le foie dispose donc de la glucose-6-phosphatase qui va permettre au glucose de quitter cet organe et de maintenir une concentration constante de glucose dans le sang

(glucose 6- phosphate \rightarrow Glucose + P_i) enzyme est absente du cerveau et du muscle. Dans le muscle le glucose 6 phosphate subit la glycolyse pour produire l'énergie nécessaire à la contraction musculaire.

L'action de la *glycogène phosphorylase* est séquentielle, jusqu'à ce qu'elle atteigne un point situé à 4 résidus d'une **ramification $\alpha(1-6)$** . Les résidus à proximité d'une ramification sont alors retirés par un mécanisme en deux étapes, qui nécessite l'action d'une enzyme bifonctionnelle ou "**enzyme débranchante**" : l'oligo $(1-6) \rightarrow (1-4)$ *glucanransférase* (cf Figure 16). On obtient alors un polymère non ramifié, substrat pour une nouvelle action de la *glycogène phosphorylase*.

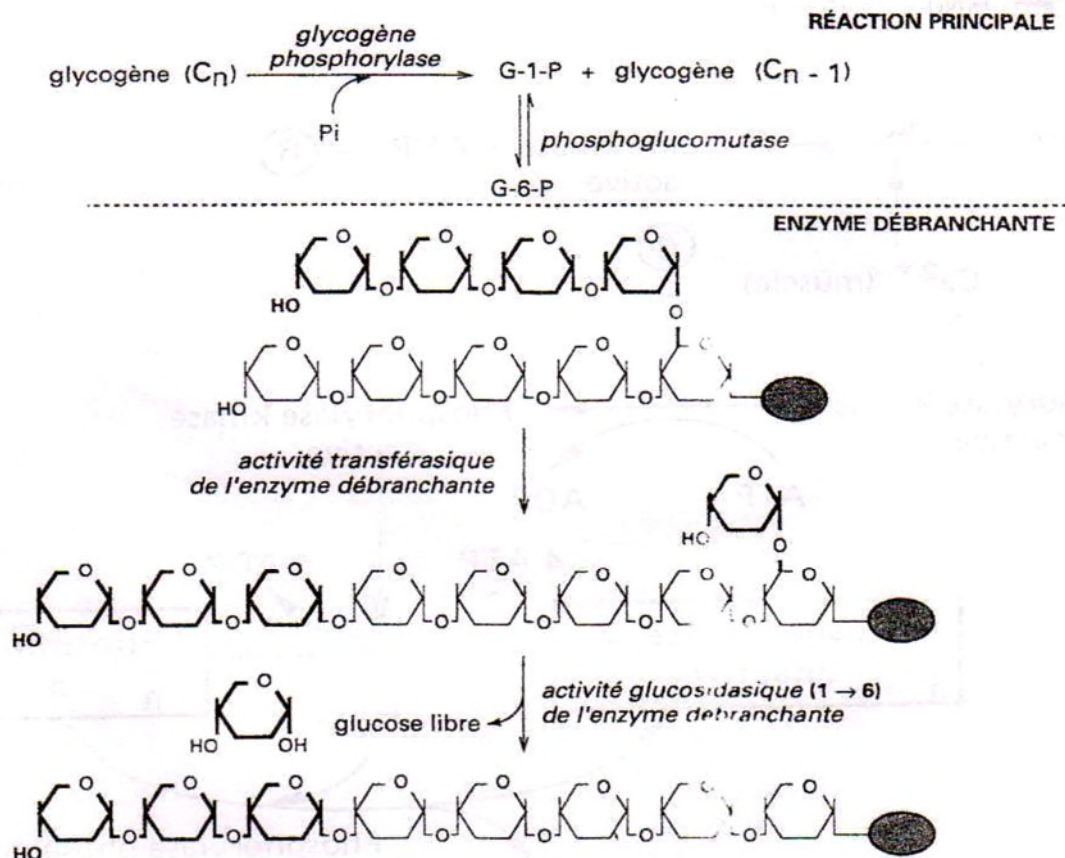


Figure.20 La glycogénolyse : réaction principale et action de l'enzyme débranchante G-1-P : glucose-1-phosphate, G-6-P : Glucose-6-phosphate, P_i : phosphate inorganique)

1.2. Mécanisme de régulation de l'activité de la glycogène phosphorylase : la glycogène phosphorylase est l'enzyme responsable du catabolisme du glycogène. Pour lutter contre les hypoglycémies (**Sécrétion du Glucagon cellules α (foie) et adrénaline dans le muscle**, il faut que cette enzyme soit activable.

La glycogène phosphorylase existe sous deux formes :

- **Forme a** : phosphorylée active **Pa**
- **Forme b** : déphosphorylée inactive **Pb**

Pa et Pb dans le foie sont dimériques. Dans le muscle Pa est tetramérique et Pb dimérique.

L'interconversion des formes a et b se fait enzymatiquement par phosphorylation (figure 21)

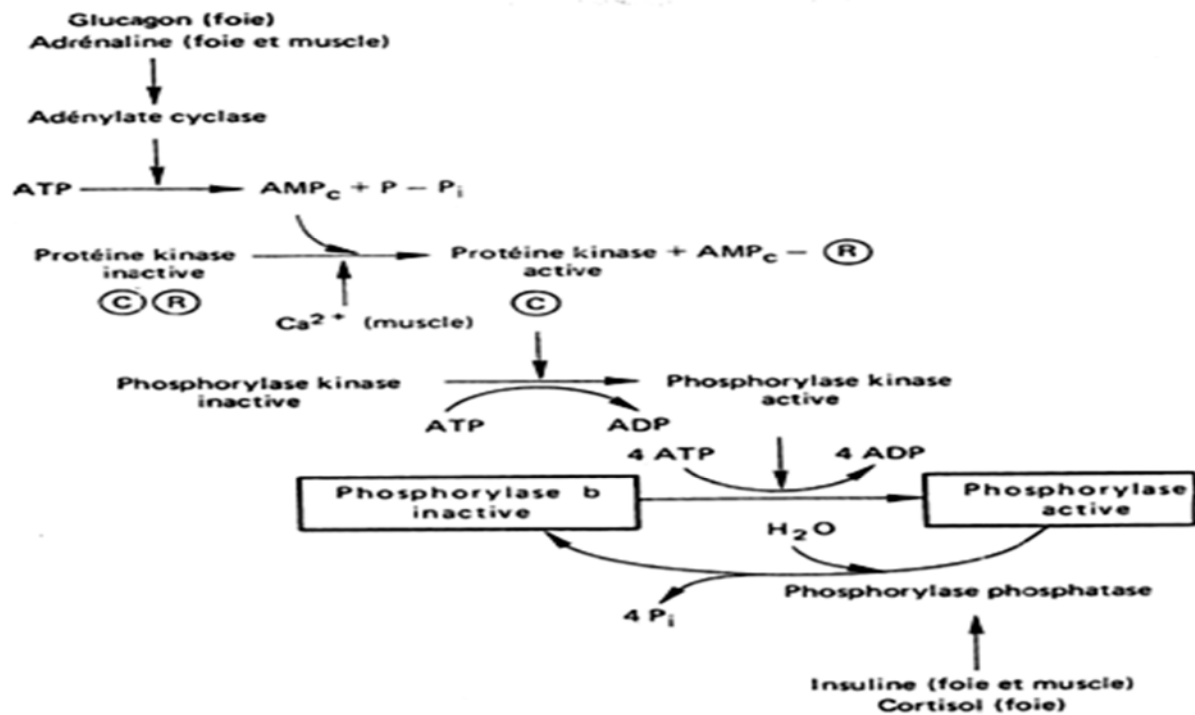


Figure 21 : régulation de l'activité de la glycogène phosphorylase

2. Glycogénogénèse :

La synthèse du glycogène se déroule après le repas (période post-prandiale) et dépend principalement de l'insuline, sécrétée par les cellules β pancréatiques. Le foie et le muscle sont les organes principaux de stockage. Pour la synthèse du glycogène le glucose doit être apporté impérativement sous **forme d'UDP-Glucose**

Contrairement à la dégradation, les régulations de la synthèse du glycogène par l'insuline sont sensiblement les mêmes dans le foie et les muscles. L'initiation de la synthèse se fait sur une protéine appelée glycogénine.

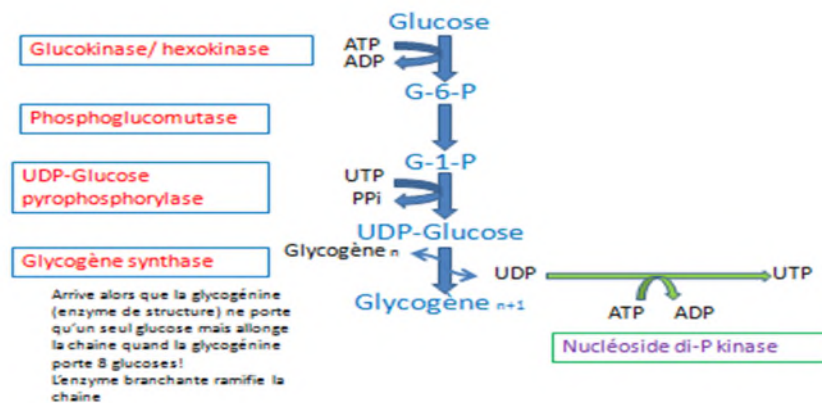


Figure 22 : La glycogénogénèse

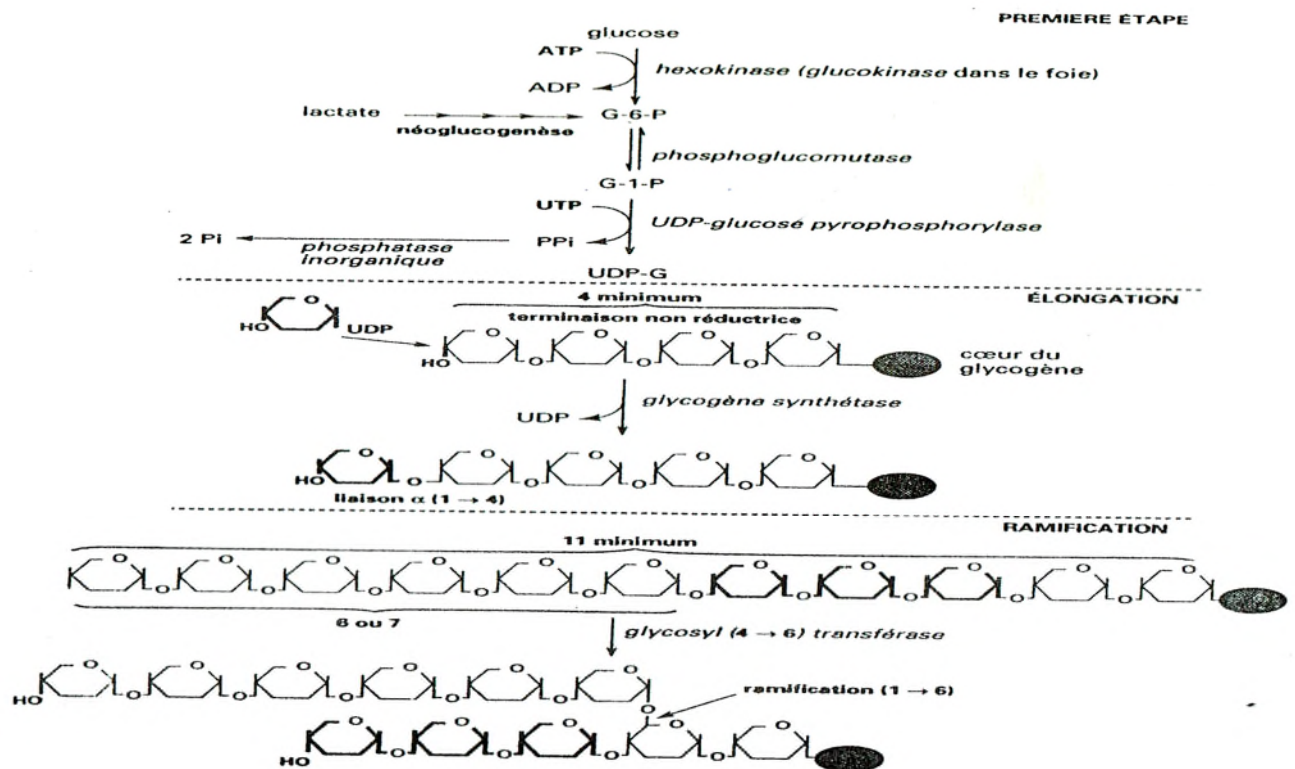


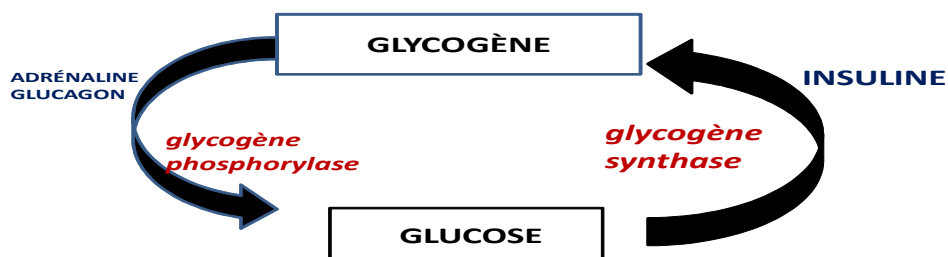
Figure 23 : La glycogénogenèse

G-1-P : glucose-1-phosphate, G-6-P : Glucose-6-phosphate, P_i : phosphate inorganique, UDP-Glucose : uridine diphosphate-glucose ; UTP : uridine triphosphate

- **Contrôle coordonné entre la glycogénogenèse et la glycogénolyse:** 1 voie active, 1 voie inactive

Glycogène synthase et glycogène phosphorylase : *Glycogène synthétase* D (Inactive sous forme Phosphorylée) se transforme en *Glycogène synthétase* I Active (déphosphorylée) sous l'effet de l'insuline. Contrairement à *glycogène phosphorylase* qui est inactive sous forme déphosphorylée et active sous forme phosphorylée. Ceci montre qu'il y'a une régulation entre les deux voies.

Régulation entre synthèse et dégradation du glycogène



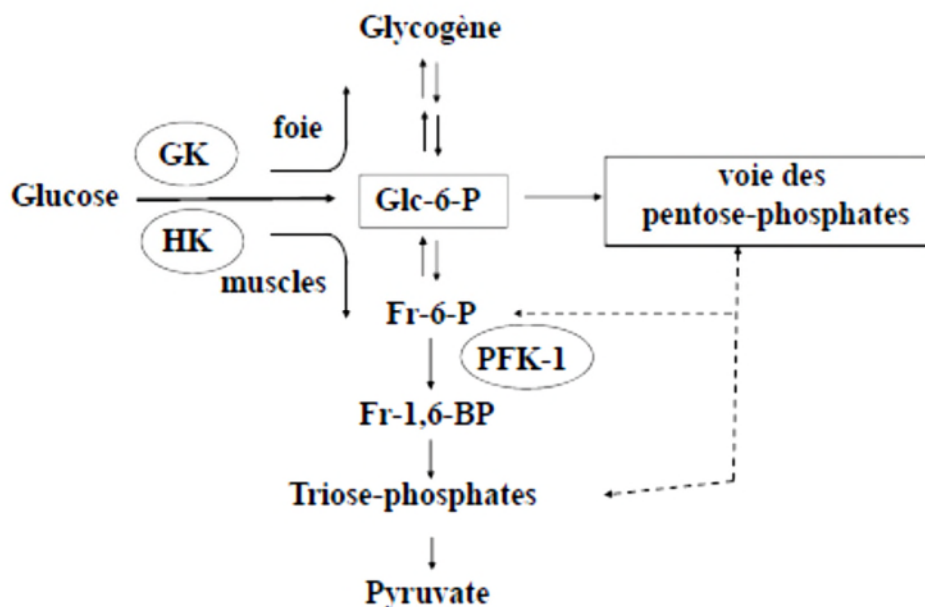
VI. Métabolisme secondaire du glucose

La voie des pentoses phosphates

1. Généralités

Autres noms de la voie : shunt des pentoses, voie oxydative du phosphogluconate.

Si la glycolyse constitue le processus majeur de dégradation du glucose, de nombreuses cellules sont capables de cataboliser le glucose selon un processus oxydatif appelé voie des pentoses phosphate. Cette voie existe chez tous les organismes. Les enzymes impliquées sont situées dans le cytoplasme. Cette voie est intense dans les tissus où règne une forte activité de synthèse (Foie, **glandes mammaires, tissus adipeux et corticosurrénales**) et négligeable dans le muscle. Cette voie n'est pas là pour produire de l'énergie mais pour répondre à d'autres besoins cellulaires. Cette voie est branchée sur la glycolyse.



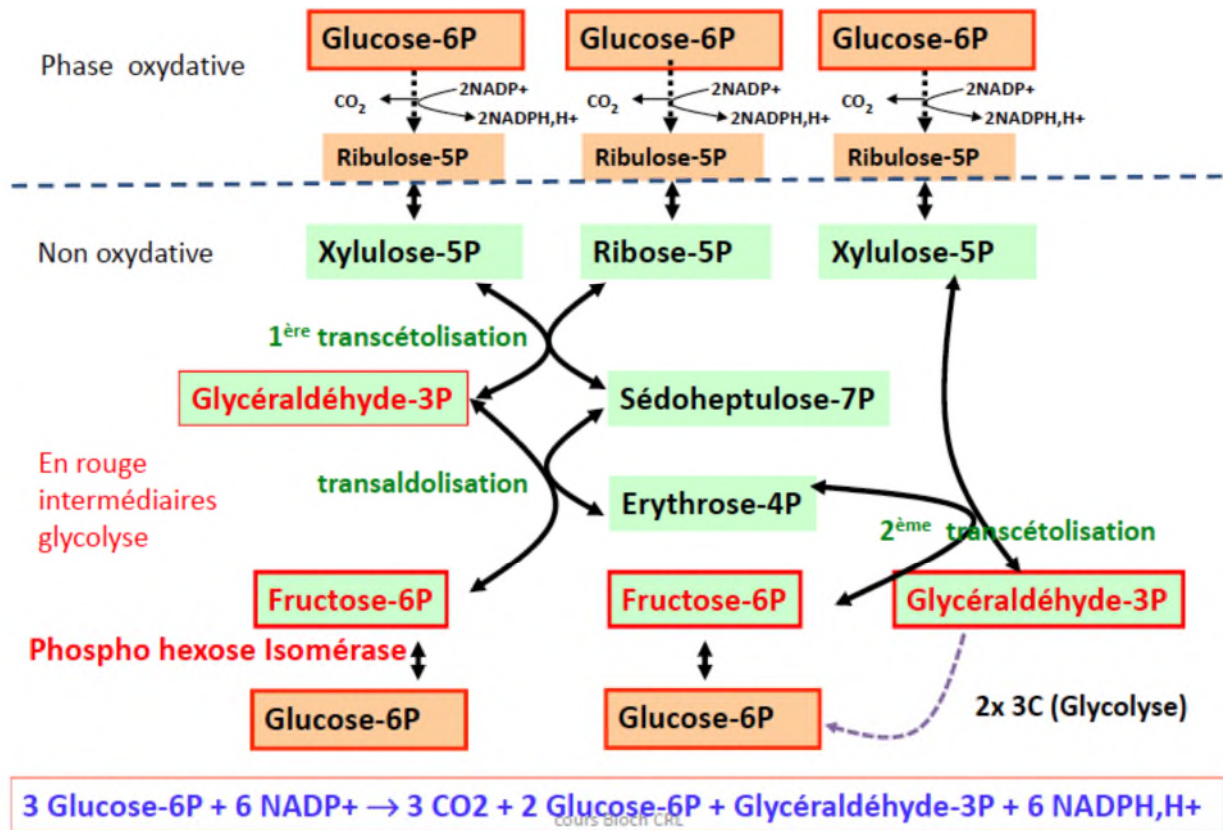
2. Les intérêts de cette voie sont :

- ❖ Formation du ribose 5 phosphate qui intervient dans la synthèse des acides nucléiques : ADN et ARN et les Co-enzymes : NAD⁺, FAD, NADP⁺, HSCoA
- ❖ Formation des NADPH/H⁺ (équivalents réducteurs) qui servent à la synthèse des acides gras, cholestérol et des hormones stéroïdes.
- le NADPH/H⁺ contribue aussi :
 - Au maintien du pouvoir redox avec la synthèse du glutathion (restauration de la forme réduite du glutathion);
 - La détoxification des polluants et des médicaments (obtention de composés hydrophiles qui sont éliminés) ;
 - L'activité de la NADPH oxydase (phagocytes).
- ❖ Dégradation ou Synthèse des sucres entre 4 et 7 Carbones

3. Etapes de la voie des pentoses

Elle se décompose en deux phases oxydative (irréversible) et non oxydative (réversible). La phase oxydative conduit à la production de NADPH/H⁺ et le ribulose-5-phosphate. La phase non oxydative permet la synthèse de nombreux oses phosphorylés, précurseurs de plusieurs voies métaboliques.

Les différentes réactions sont schématisées dans la figure ci-dessous :



3. Bilan de la voie

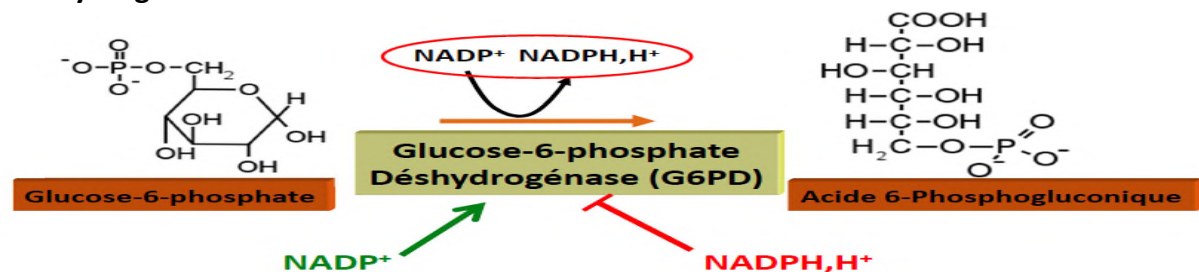
Le bilan global de la séquence des réactions, orientée vers la production de NADPH, H⁺ s'écrit :

3 Glucose 6-P + 6 NADP⁺ → 2 Glucose 6-P + Glycéraldéhyde 3-P + 6 NADPH, H⁺ + 3 CO₂. Ou

glucose-6-P + 6 NADP⁺ → glycéraldéhyde 3-P + 3 CO₂ + 6 NADPH/H⁺

4. Régulation de la voie

Phase oxydative : La régulation de cette voie se fait par l'enzyme Glucose-6-phosphate déshydrogénase :



Phase non oxydative est régulée par :

- La disponibilité du substrat G6P.
- Les besoins en NADPH, H⁺, R5P et ATP.

Une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) entraîne une sensibilité au paludisme (anémie hémolytique) chez les populations humaines habitant les zones concernées.

5. Les différentes réactions de la voie

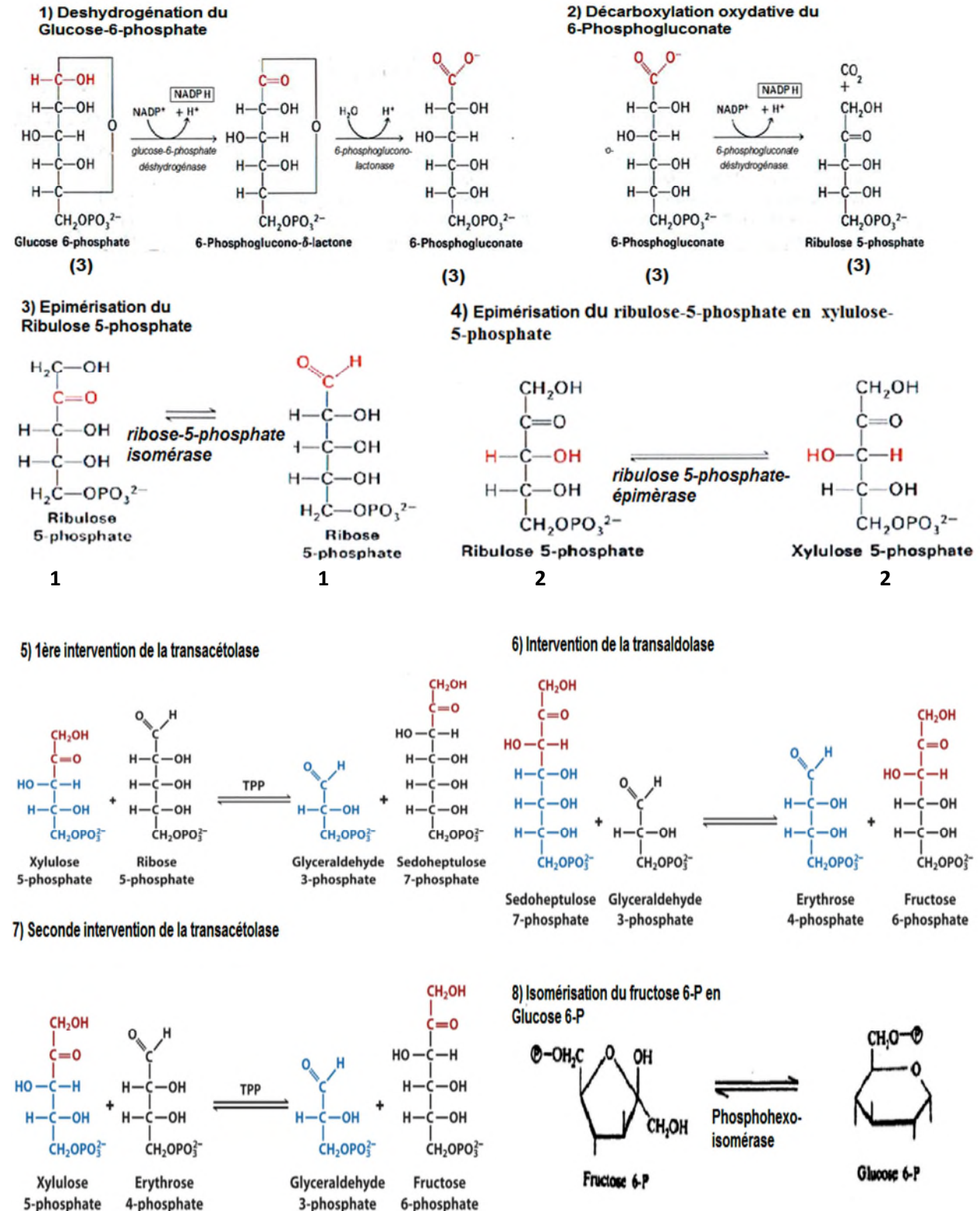


Figure 25: Voie des pentoses phosphate