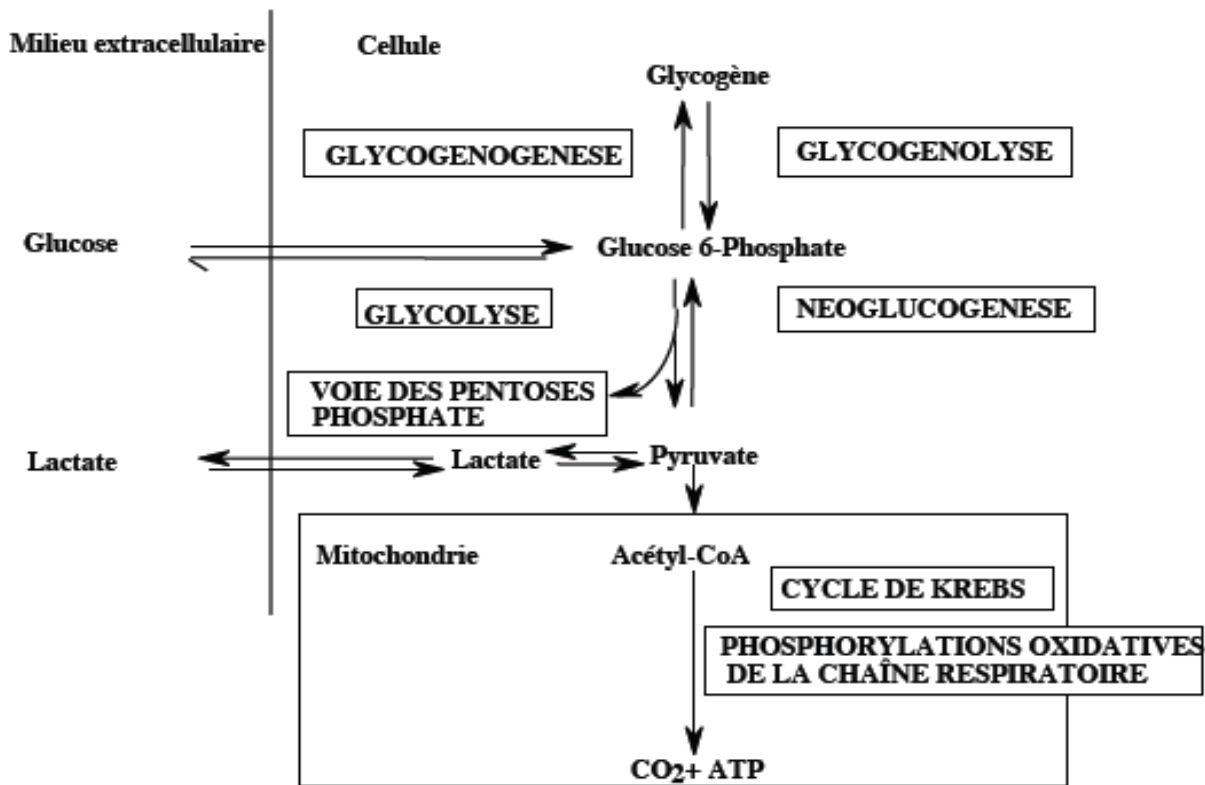


Chapitre 5: Le métabolisme glucidique

Principales voies du métabolisme glucidique



A. Catabolisme des glucides

Le catabolisme: essentiellement oxydatif

glucose

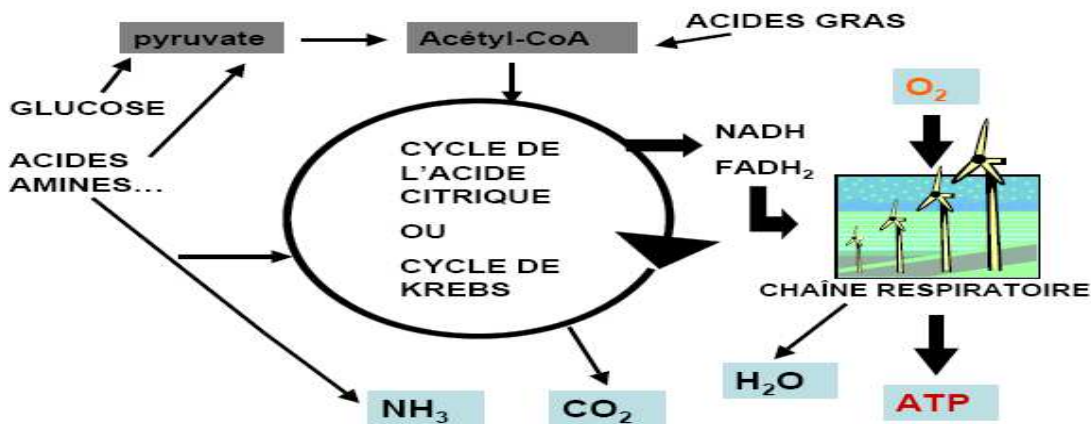
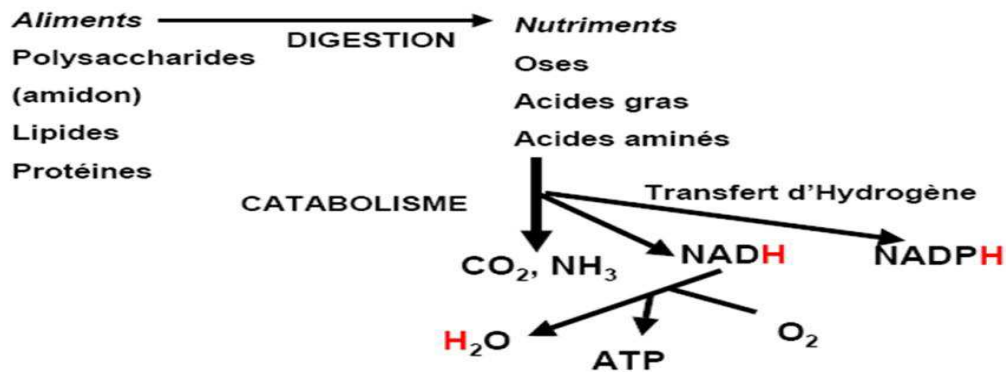


C/O = 1

C/O = 1/3

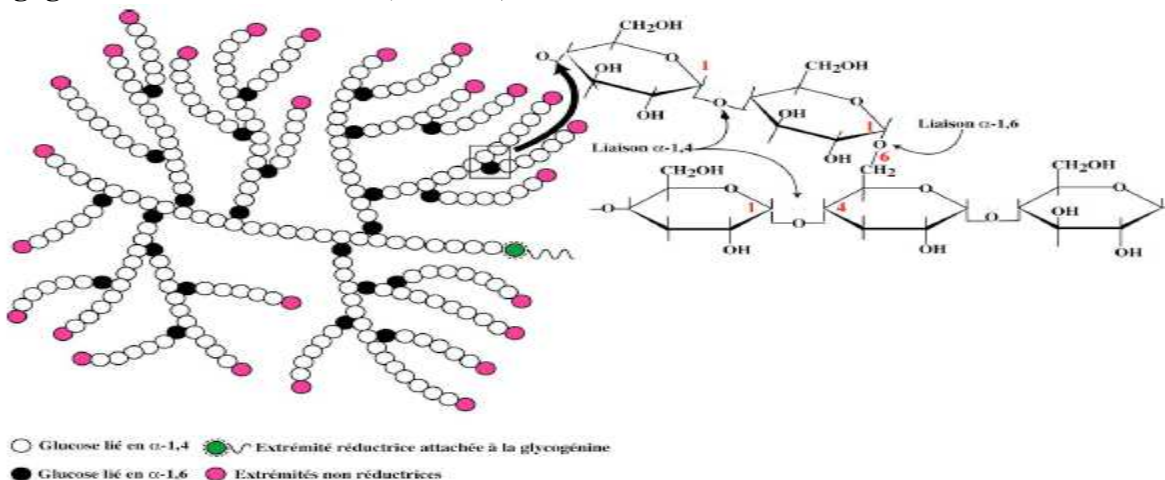


Le catabolisme: une série de voies aboutissant toutes, en présence d'oxygène, à la production de molécules simples: CO_2 , H_2O , NH_3 , et d'ATP



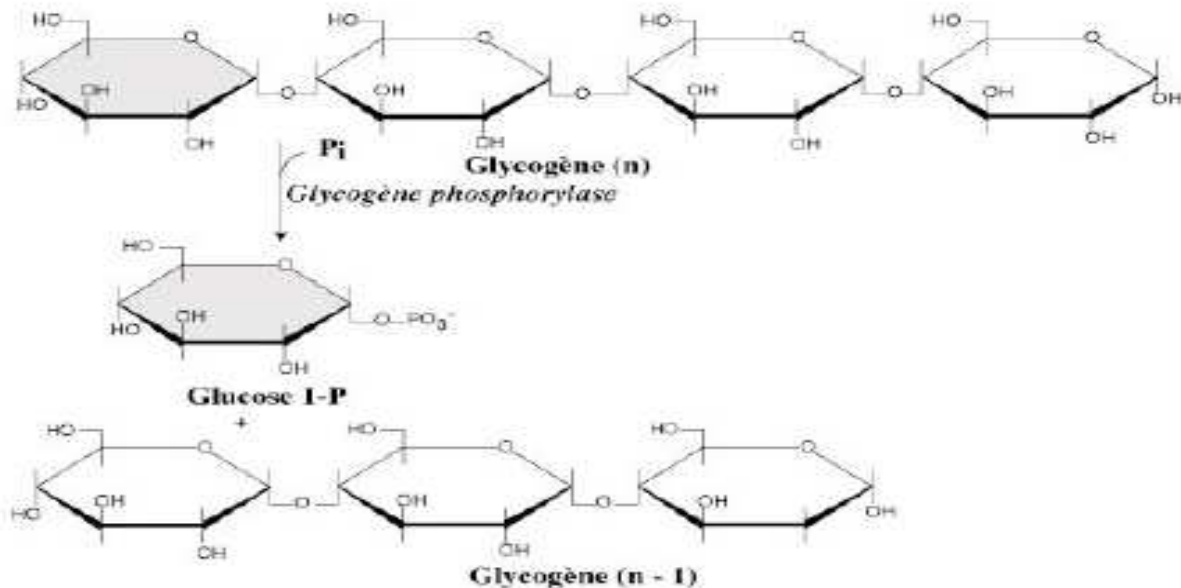
1. La glycogénolyse

- Définition: voie métabolique mobilisant les réserves glycogénique pour alimenter la glycolyse ou pour maintenir la glycémie.
- Structure de glycogène: molécules de D-glucose Engagées dans des liaisons α -1,4 et α -1,6



• Etapes de la glycogénolyse

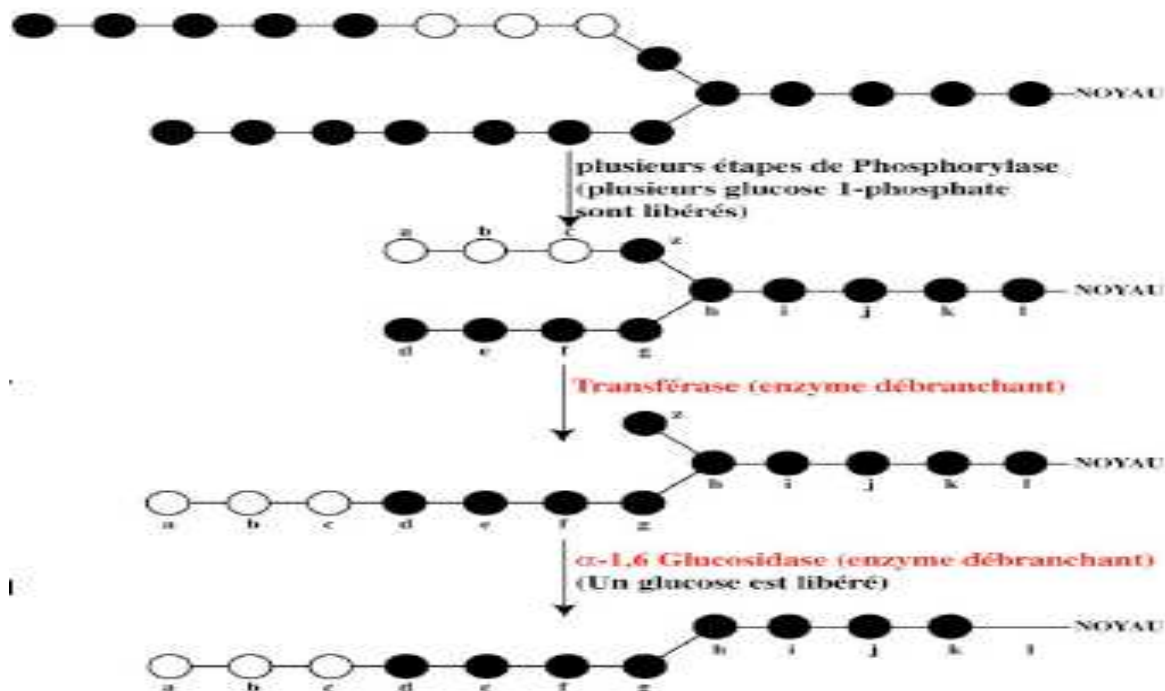
a. Coupure des chaines α -1,4 par le glycogène Phosphorylase



b. Coupure des branchements

Enzyme débranchant avec deux activités

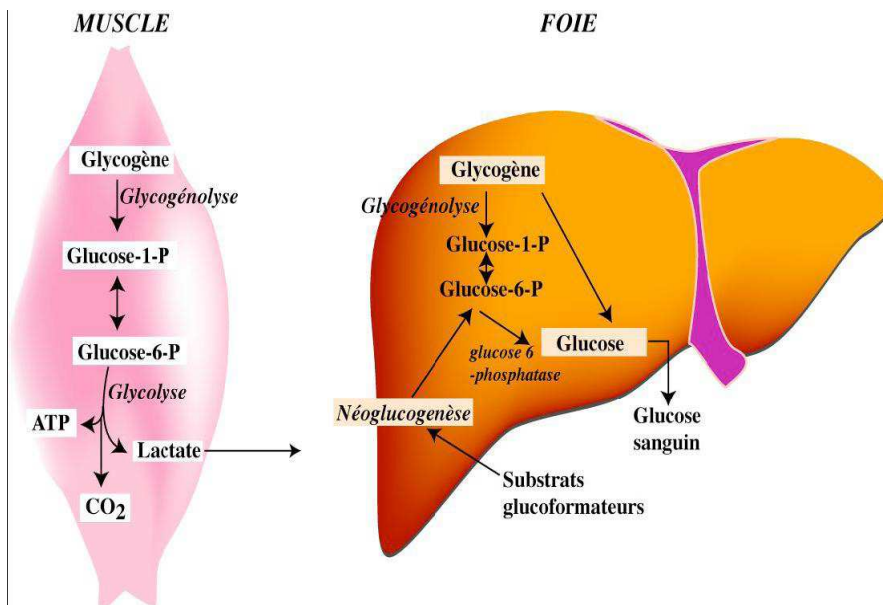
- transférase
- α -1,6 glucosidase : libère un glucose libre.



c. Conversion G-1-P en G-6-P

d. Libération du glucose libre par la glucose 6 phosphatase, cette Enzyme existe dans le foie, intestin et rein et n'existe pas dans les muscles. Cette étape marque la fin de la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatique.

• Utilisation du glycogène hépatique et musculaire



2. La glycolyse cytoplasmique

Ensemble de voies métaboliques énergétiques permettant la phosphorylation de l' ADP en ATP ou l'augmentation de réserve énergétique par l'oxydation des glucides.

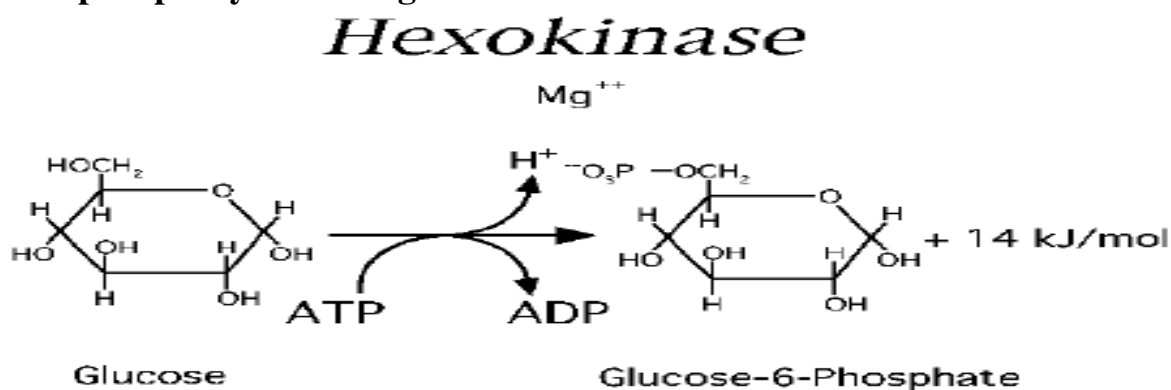
Les oses, actives en hexoses 6-phosphates, rejoignent la glycolyse dans le cytoplasme pour être oxydés en pyruvique par la voie d' EMBDEN et MEYERHOF ou glycolyse cytoplasmique.

- Cette voie métabolique comprend une première partie : activation en fructose 1,6-bi phosphate, qui sera scindée en deux trioses-phosphates.

- Dans une deuxième partie de la glycolyse cytoplasmique, les trioses-phosphates sont oxydés en pyruvate, tandis qu'une partie de l'énergie produite par cette oxydation sert à phosphoryler l' ADP en ATP (oxydation phosphorylante de la glycolyse).

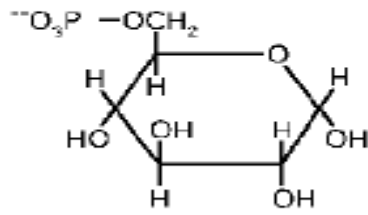
a. Les étapes de la glycolyse

1. La phosphorylation du glucose en G6P

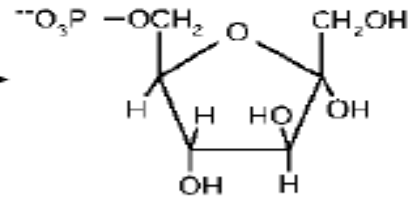


2. Isomérisation de G6P en F6P

Phosphohexose isomérase



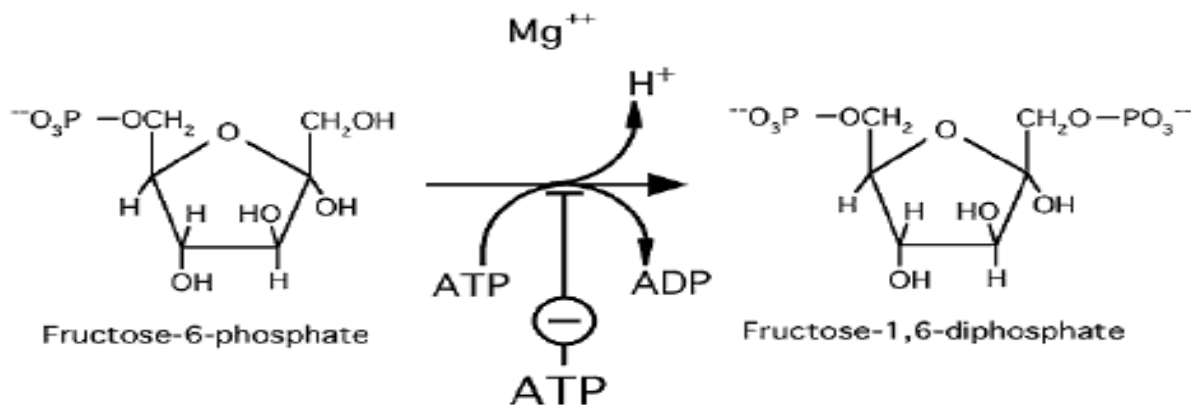
α -D-Glucose-6-Phosphate



Fructose-6-phosphate

3. La phosphorylation du F6P en F1,6-diphosphate

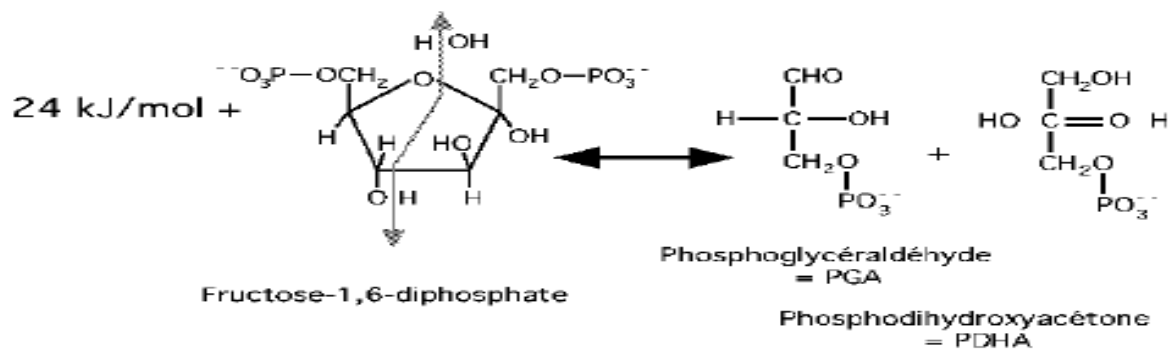
PhosphoFructoKinase I



- La réaction couplée est exergonique et irréversible.
 - La PFK I est l'enzyme la plus lente de cette voie métabolique.
- Elle catalyse l'étape d'engagement des glucides dans le métabolisme énergétique.
Elle est donc l'enzyme clé de la glycolyse.
Elle est allostérique, un de ses effecteurs négatifs l' ATP.

4. La scission du F1,6 diP en 2 trioses

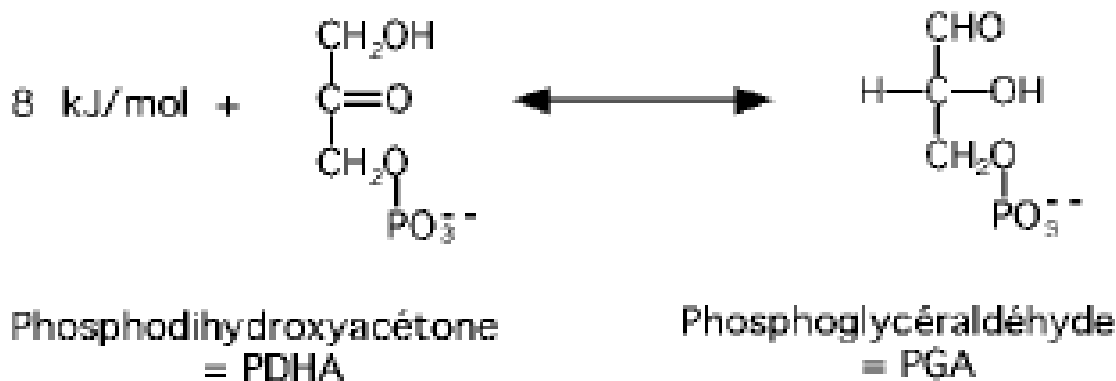
Aldolase



Les carbones 4, 5 et 6 du fructose 1,6-diphosphate ont donné le phosphoglyceraldehyde qui appartient à la série D comme le substrat. Les carbones 1, 2 et 3 donnent la phosphodihydroxyacetone, dont la fonction cétone sur le carbone 2 se reforme en restituant la molécule d'eau utilisée.

5. Triose-Phosphate Isomérase

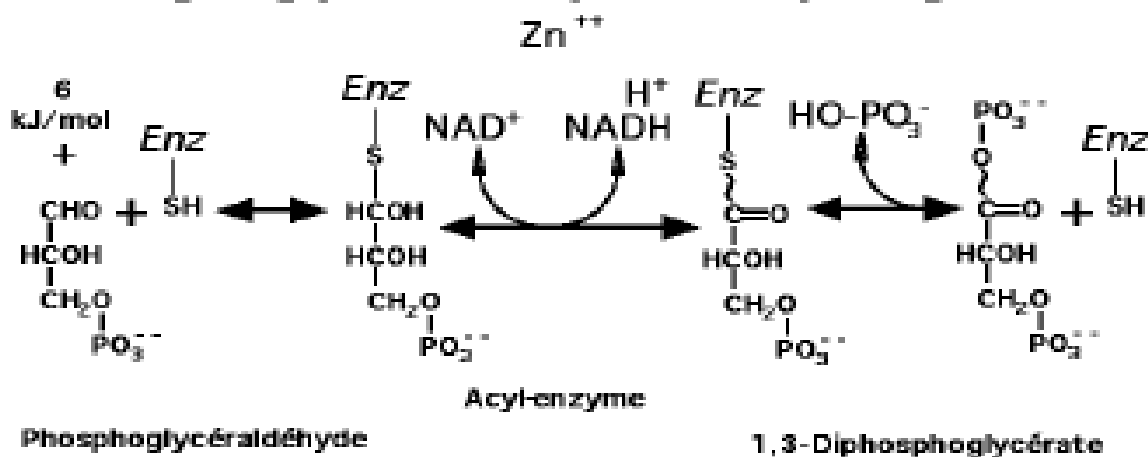
Triose-Phosphate Isomérase



- Les deux trioses phosphates, produits de l'aldolase, sont des isomères.
- Dans la suite de la glycolyse, seul le phosphoglyceraldehyde va être utilisé: il y a donc conversion de la phosphodihydroxyacetone en phosphoglyceraldehyde.

6. Phosphoglyceraldehyde deshydrogenase

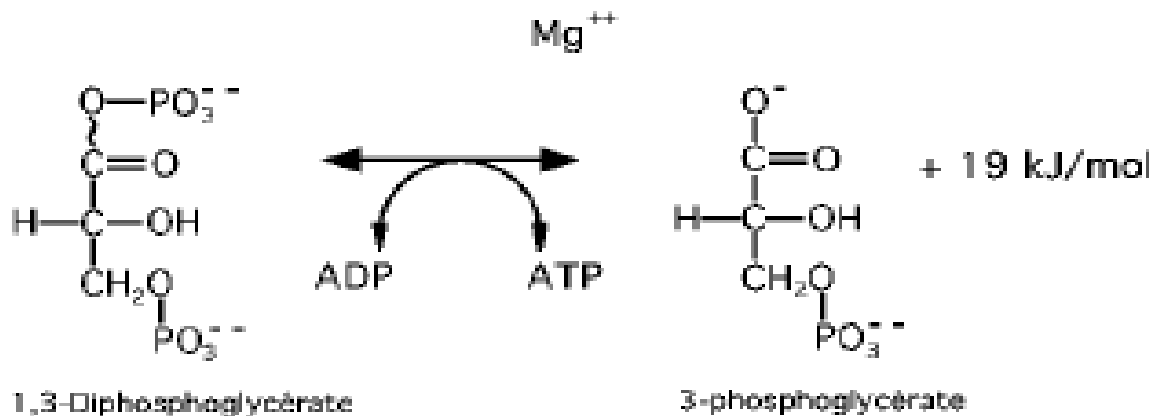
Phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase



- La phosphoglyceraldehyde deshydrogenase catalyse la première oxydation de la glycolyse cytoplasmique.
- Le complexe enzyme-substrat ainsi formé, réagit avec le NAD^+ par une oxydoreduction couplée, où les hydrogènes du carbone 1 sont transférés sur le coenzyme, qui sera libéré réduit, avec un proton.

7. Phosphoglycerate kinase

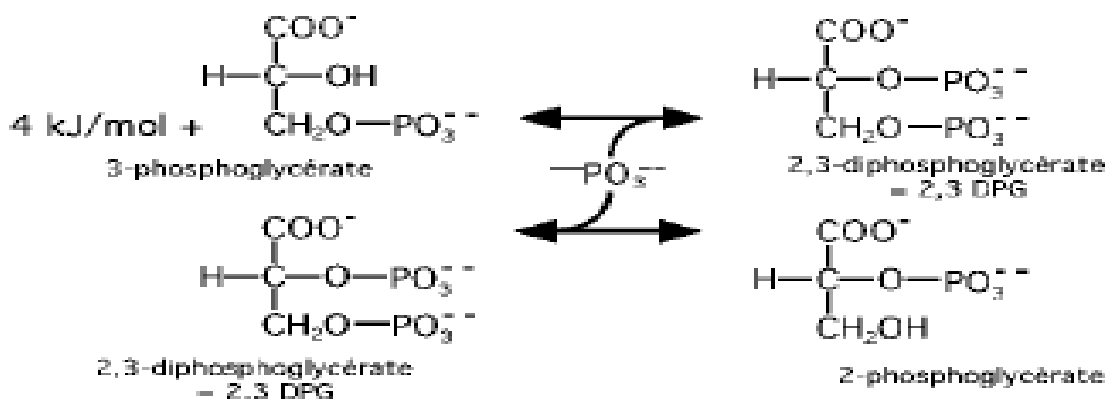
Phosphoglycérate kinase



Phosphorylation de l'ADP en ATP, c'est la première phosphorylation dans la glycolyse cytoplasmique.

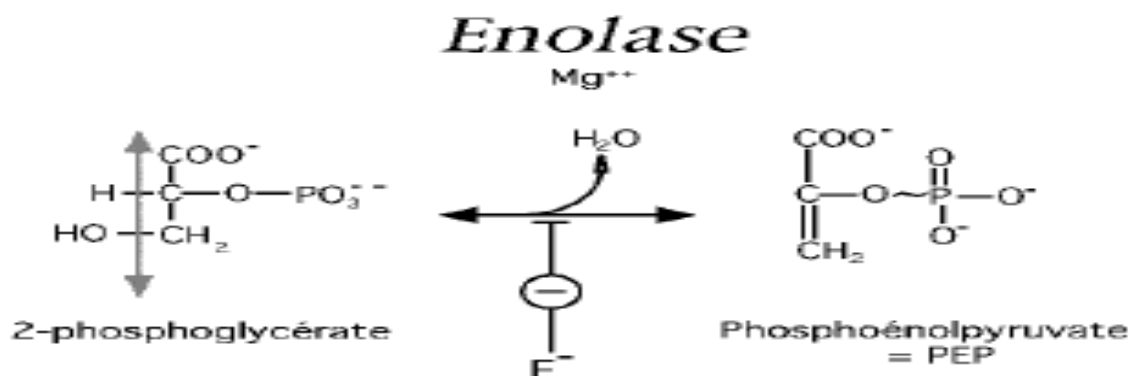
8. La phosphoglycerate mutase

Phosphoglycérate mutase



L'enzyme, phosphorylée au départ, transfère son phosphate sur le 3-phosphoglycerate qui devient 2,3 DPG et reste liée à l'enzyme. Dans le deuxième temps, l'enzyme déphosphorylée réagit avec le 2,3 DPG pour récupérer son phosphate et libérer le 2-phosphoglycerate.

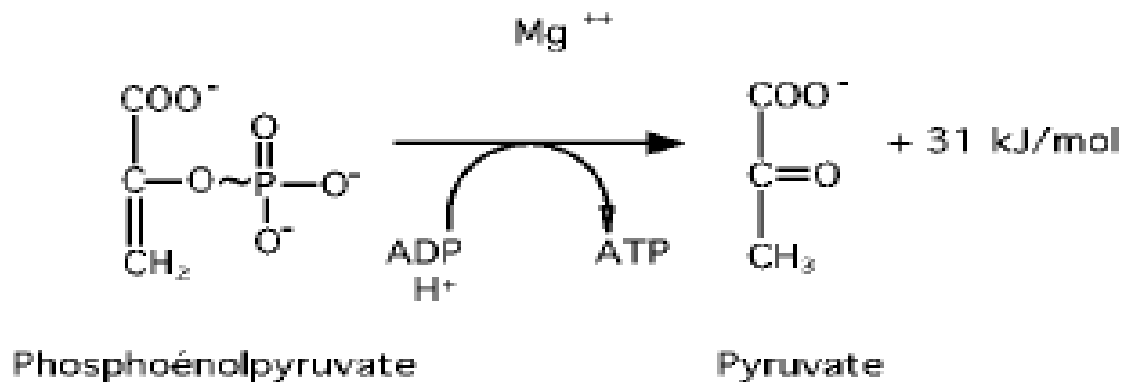
9. Enolation



Elle catalyse la déshydratation du 2-phosphoglycerate. La molécule d'eau provient de l'hydrogène de la fonction alcool secondaire estérifiée par l'acide phosphorique et de l'hydroxyle de la fonction alcool primaire. La fonction alcool secondaire est transformée en fonction émol

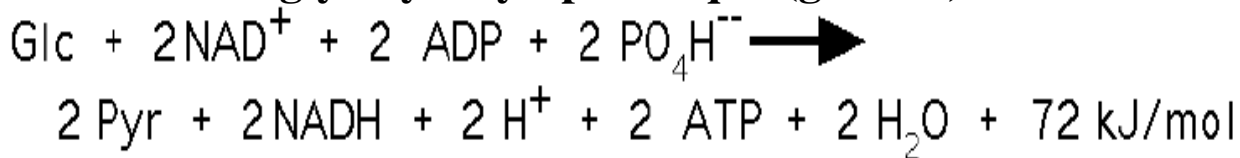
10. Formation de pyruvate

Pyruvate kinase



L'enzyme catalyse le transfert direct du radical phosphoryl et de l'énergie, sur l'ADP. L'hydrolyse de la liaison du phosphoenolpyruvate libérant environ 62 kJ/mol, après le transfert l'enzyme produit encore 31 kJ/mol de chaleur. Cette grande quantité de chaleur libérée rend cette réaction irréversible.

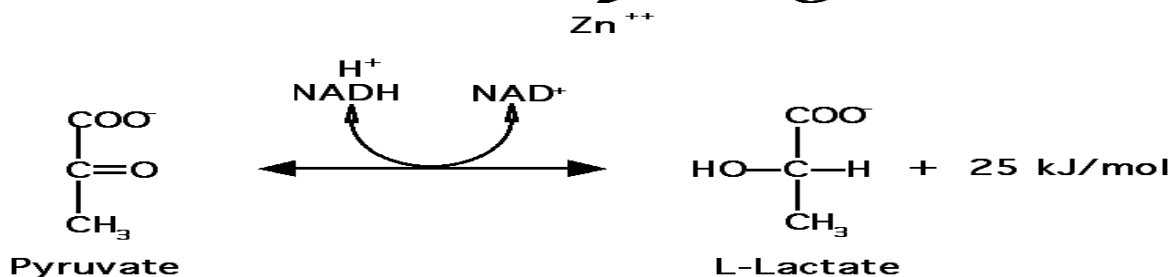
b. Bilan de la glycolyse cytoplasmique (glucose)



- La suite du bilan de la glycolyse jusqu'au stade où la destinée du pyruvate forme va dépendre de la présence d'Oxygène est calculée en faisant la somme du bilan précédent avec les réactions équilibrées des cinq enzymes suivantes dans le sens de l'oxydation.
- Au total la mole de glucose a servi à réduire 2 moles de coenzyme NAD^+ et à phosphoryler 2 moles d'ADP en ATP.

3. La glycolyse anaérobie

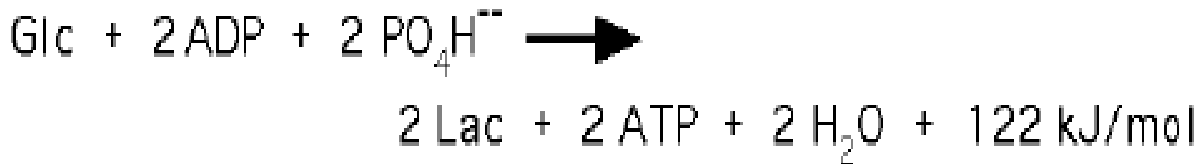
Lactate déshydrogénase



En l'absence d'oxygène, les LDHs réalisent la dernière étape de la glycolyse. Le coenzyme NAD réduit lors de l'oxydation phosphorylante, ne pouvant être oxydé par la chaîne respiratoire mitochondriale, doit transmettre ses hydrogènes à un accepteur qui sera le pyruvate.

Bilan de la glycolyse anaérobie

GLYCOLYSE ANAEROBIE

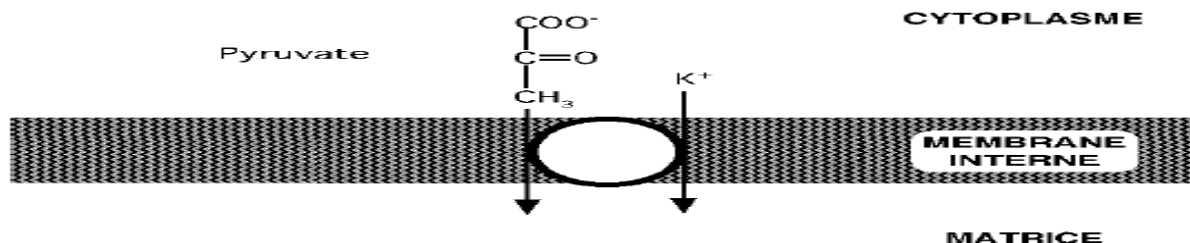


- une mole de glucose est oxydée en présence de deux moles d'ADP et de phosphates pour former deux moles de lactate, deux ATP et 2 moles d'eau.
- Pour former une mole d'ATP à partir d'ADP et de phosphate, la cellule en anaérobiose devra donc utiliser 1/2 mole de glucose sanguin soit 90 g.

4. Le devenir analactique du pyruvate

4.1. Entrée dans la mitochondrie

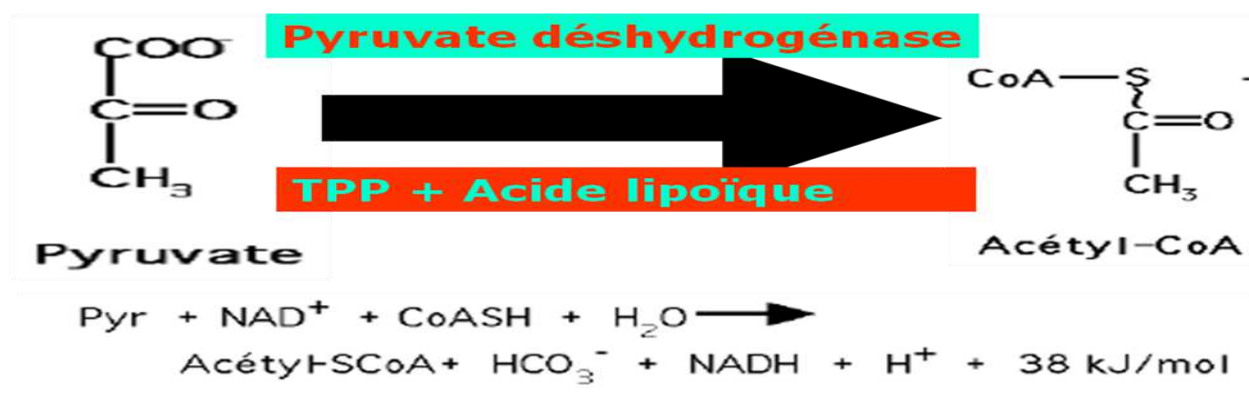
Entrée du pyruvate



En présence d'Oxygène la chaîne respiratoire mitochondriale fonctionne et établit un gradient de protons à travers la membrane interne. Le retour de K⁺ dans la matrice mitochondriale nécessite le pompage d'un proton par les complexes de la CR vers l'extérieur.

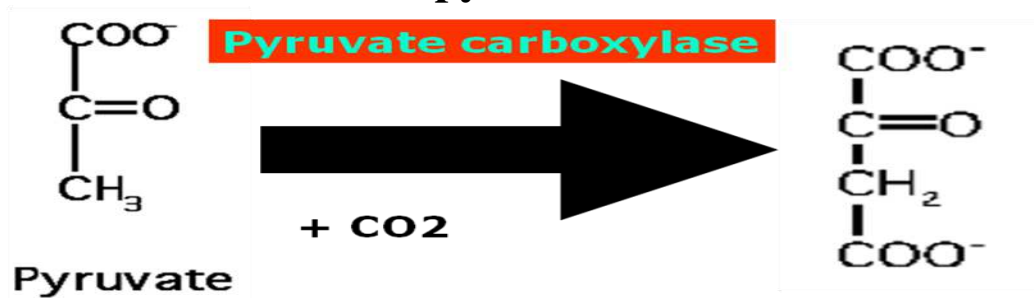
4.2. Production de l'AcetylCoA

le pyruvate deshydrogenase, complexe multienzymatique transforme le pyruvate en AcetylCoA. Ce dernier est riche en énergie avec élimination de CO₂ et réduction d'un NAD en NADH + H⁺



Cours de Mr KEBIECHE M.

4.3. Transformation du pyruvate en Oxaloacetate



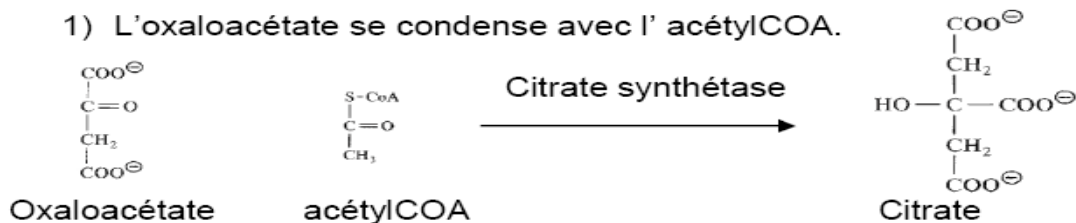
Réaction se déroule dans la mitochondrie amorçant la voie de la néoglucogenèse.

LE CYCLE DE KREBS

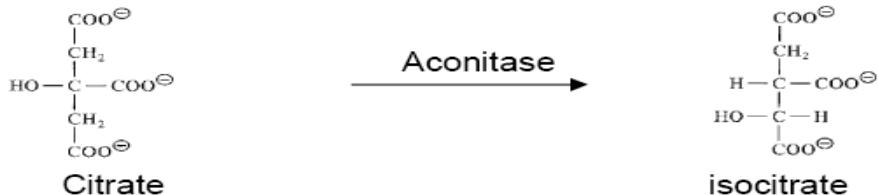
Le cycle :

Il s'effectue à l'intérieur de la mitochondrie.

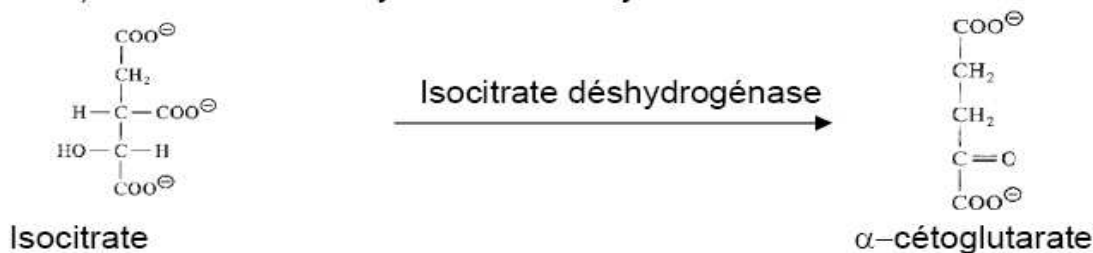
- 1) L'oxaloacétate se condense avec l'acétylCoA.



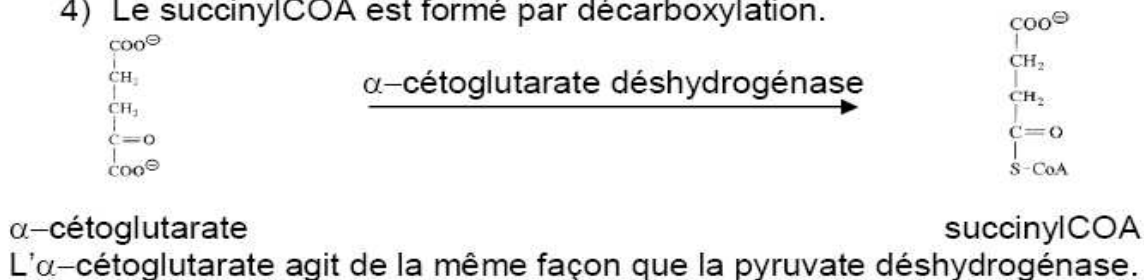
- 2) Le citrate doit être isomérisé pour subir une décarboxylation oxydative.



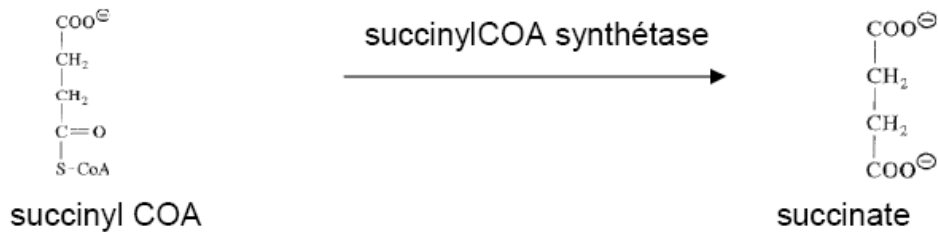
- 3) L'isocitrate est oxydé et décarboxylé.



- 4) Le succinylCoA est formé par décarboxylation.

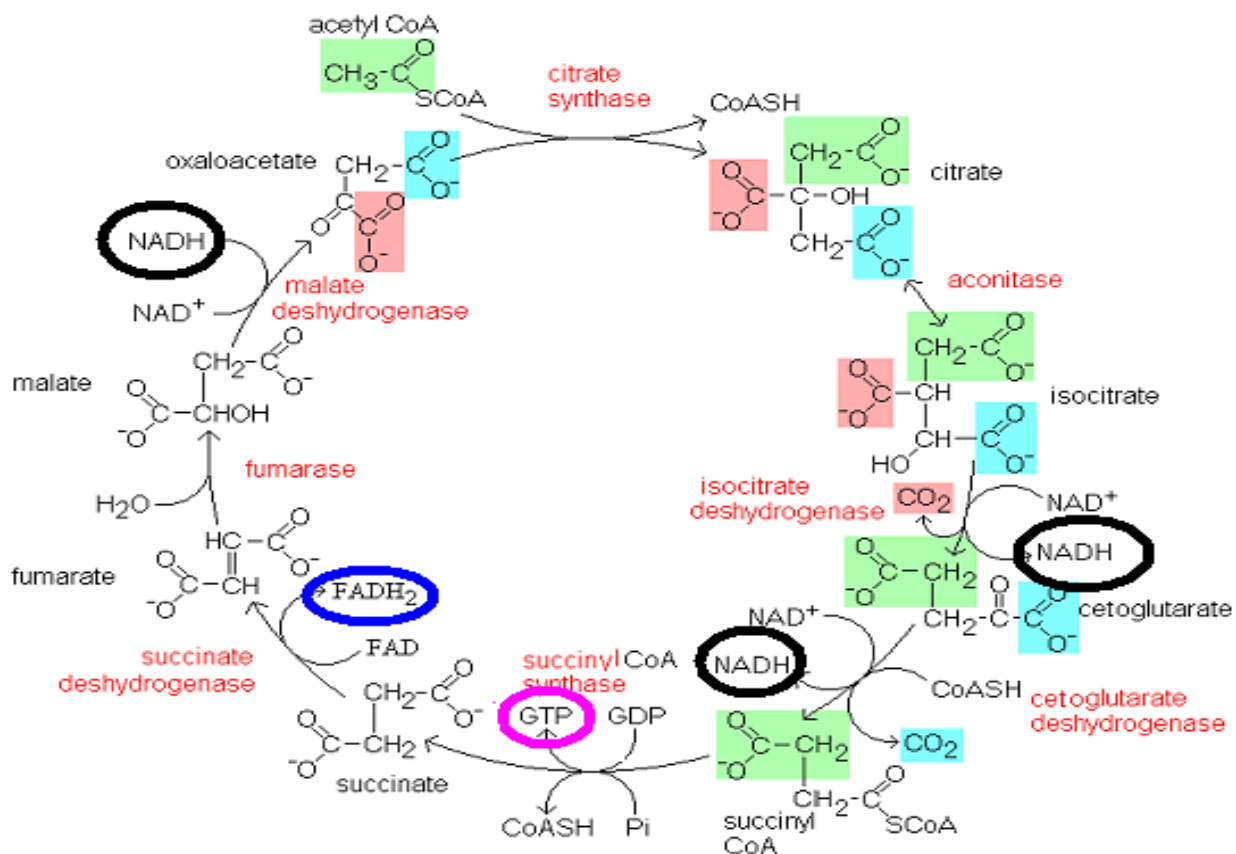
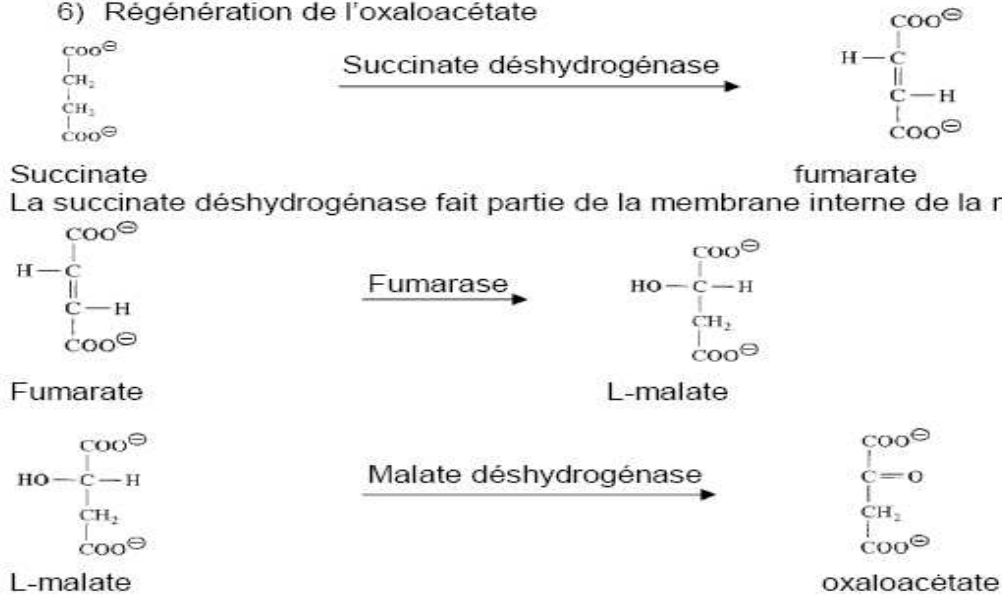


5) Une liaison phosphate riche en énergie est formée.



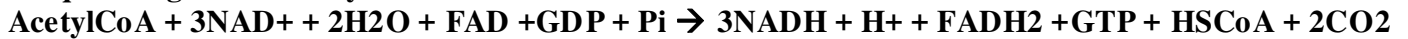
Le clivage de la liaison thioester est couplé à la phosphorylation de la guanosine diphosphate.

6) Régénération de l'oxaloacétate



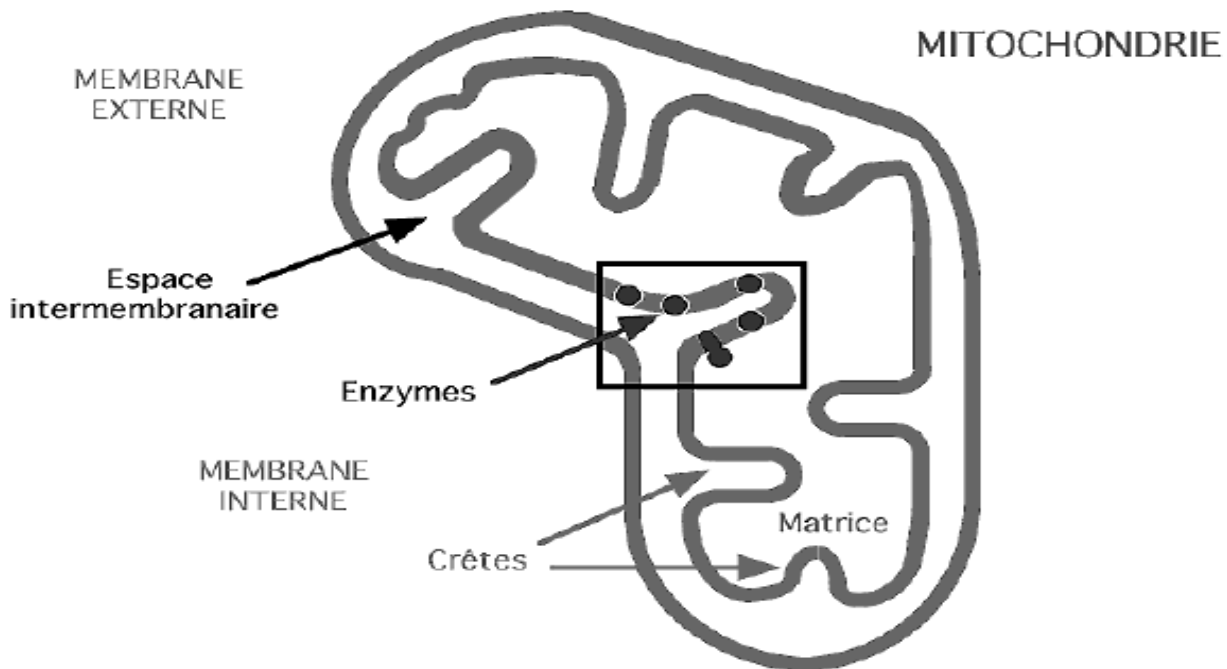
Le bilan du cycle de Krebs

L'équation générale du cycle de Krebs:

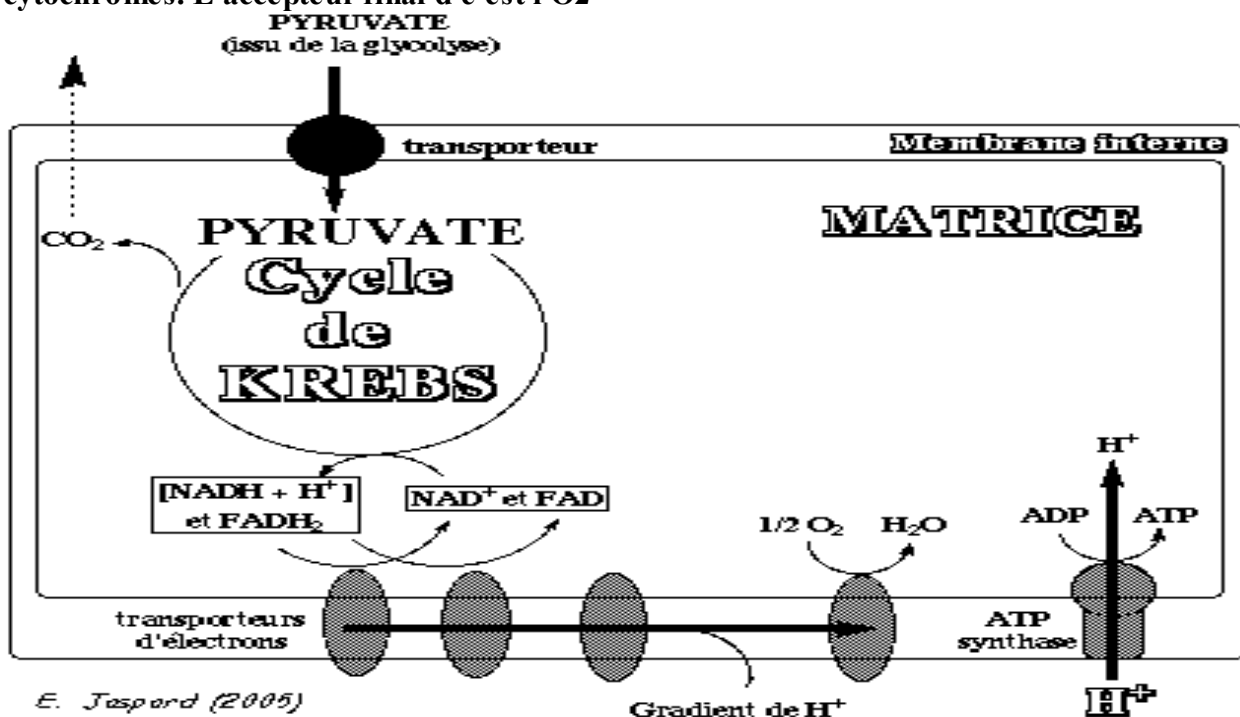


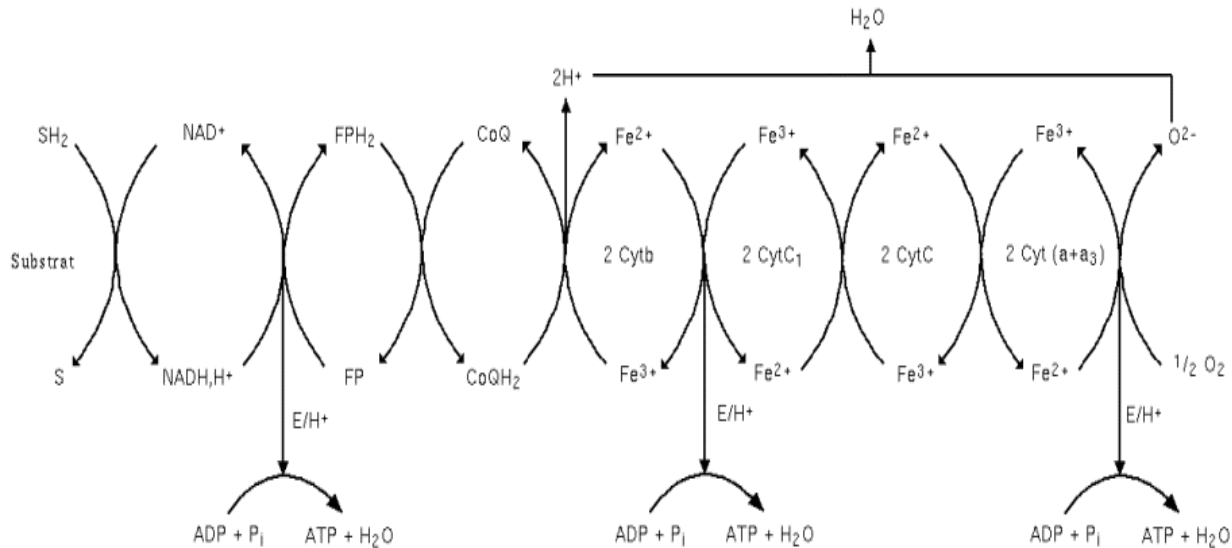
Au fin, on constate qu'une molécule d'acetyl – CoA permet la formation nette de 3NADH + H⁺ et 1 FADH₂ soit 12 (3NADHx3 + 1 FADH₂x2 + 1GTP) ATP.

Chaîne respiratoire



La respiration cellulaire est un mode de production de liaisons riches en énergie (sous forme d'ATP) qui se caractérise par des oxydations phosphorylantes actives au sein d'une membrane riche en cytochromes. L'accepteur final d'e est l'O₂





Bilan énergétique

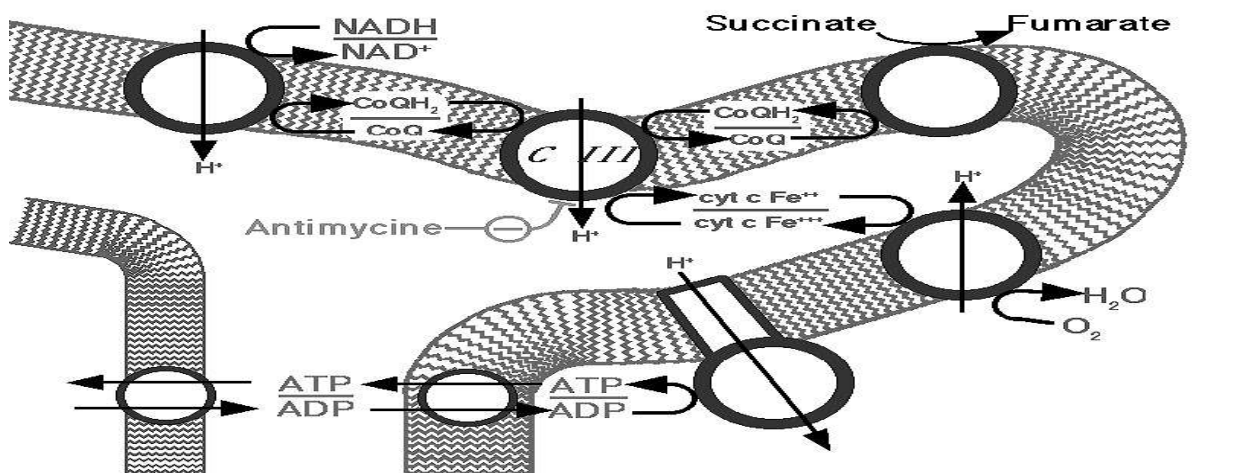
- 1 NADH + H⁺ oxyde dans la chaîne respiratoire nous donne 3 ATP, car le potentiel réducteur traverse tous les complexes de la chaîne
- 1 FADH₂ nous donne 2 ATP, car le potentiel réducteur véhiculé par cette molécule est transféré au flavoprotéine en manquant alors la production d'un ATP

Inhibiteurs de la chaîne respiratoire mitochondriale

Inhibiteurs de la Chaîne Respiratoire Mitochondriale

- Complexe I : Roténone, Barbituriques, Meperidine (Dolosal)
- Complexe II : Malonate, Thénoyltrifluoroacétone (TTFA)
- Complexe III : Antimycine A₁, Myxothiazol, Dimercaprol (BAL)
- Complexe IV : Cyanure, Oxyde de Carbone
- Complexe F₀-F₁ : Oligomycine, Dicyclohexylcarbodiimide (DCCD)
- ATP translocase : Atractylate, Bongkrékate

Ex: L' antimycine



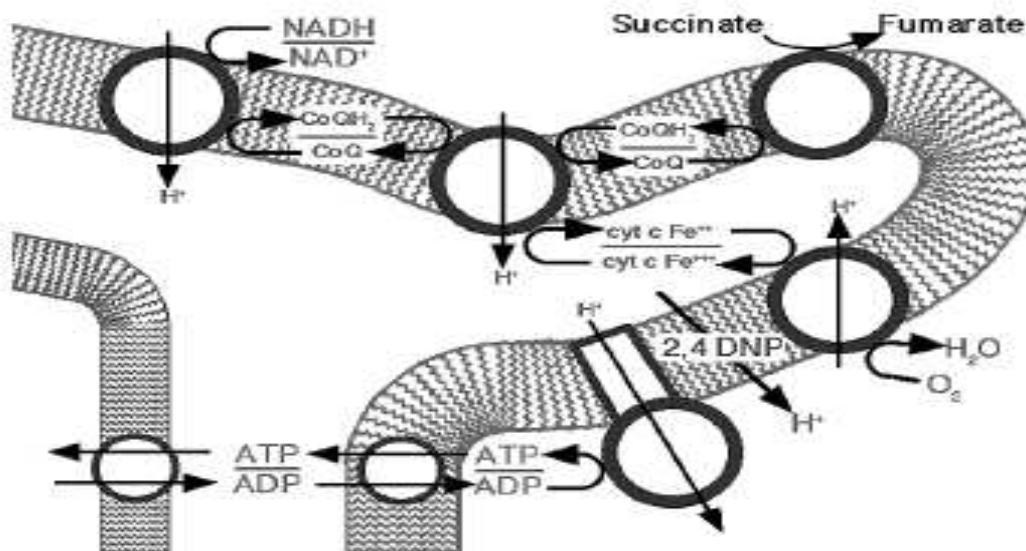
L'inhibition de la coenzyme Q-cytochrome c oxidoreductase ou complexe III, ralentit l'utilisation par ce complexe du coenzyme QH_2 , donneur d'hydrogène, et du cytochrome c ferrique, receveur d'électrons.

Découplant de la chaine respiratoire mitochondriale

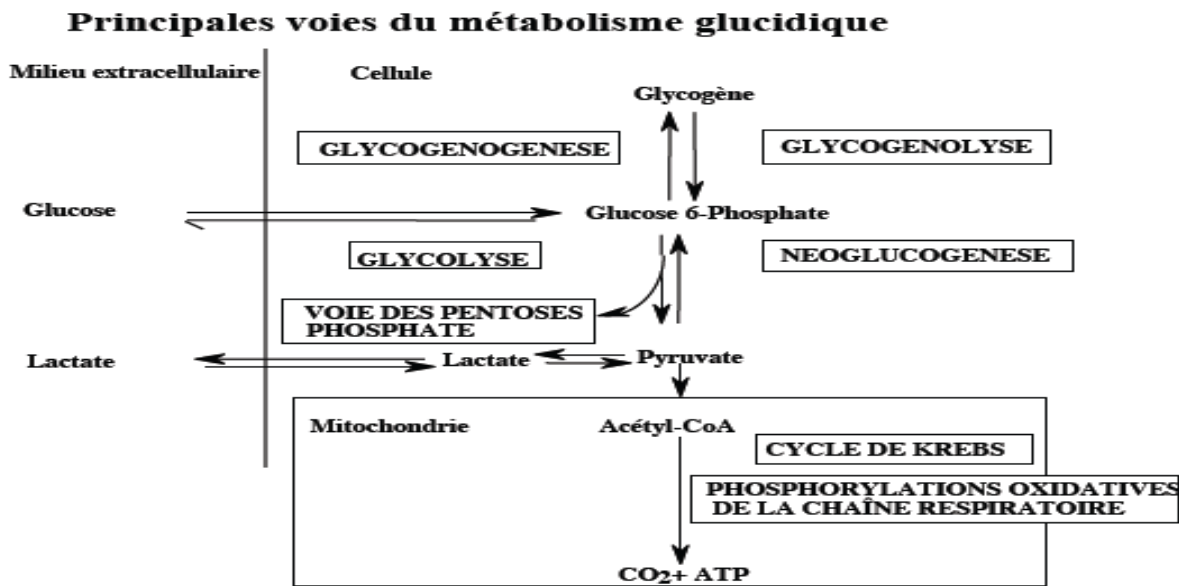
Les découplant sont surtout des phenols substitués comme le 2,4 dinitrophenol ou les phenylhydrazones.

Des antibiotiques comme les gramicidines ou un anticoagulant, le dicoumarol

Exemple de découplant de la CRM : le 2,4-DiNitroPhenol



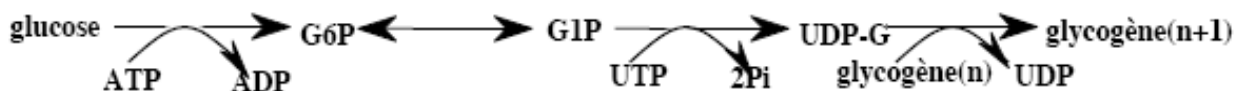
B. Anabolisme des glucides



1. La glycogenese

Voie métabolique synthétisant le glycogène à partir du glucose sanguin

• Principales étapes



1. Phosphorylation du glucose:



(enzyme : glucokinase)

2. Interconversion réversible:

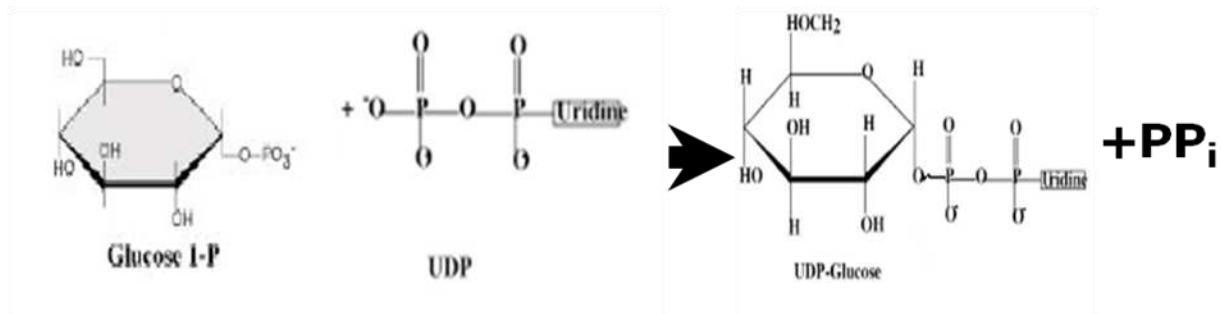


(enzyme : phosphoglucomutase)

3. Synthèse de l' UDP- glucose:

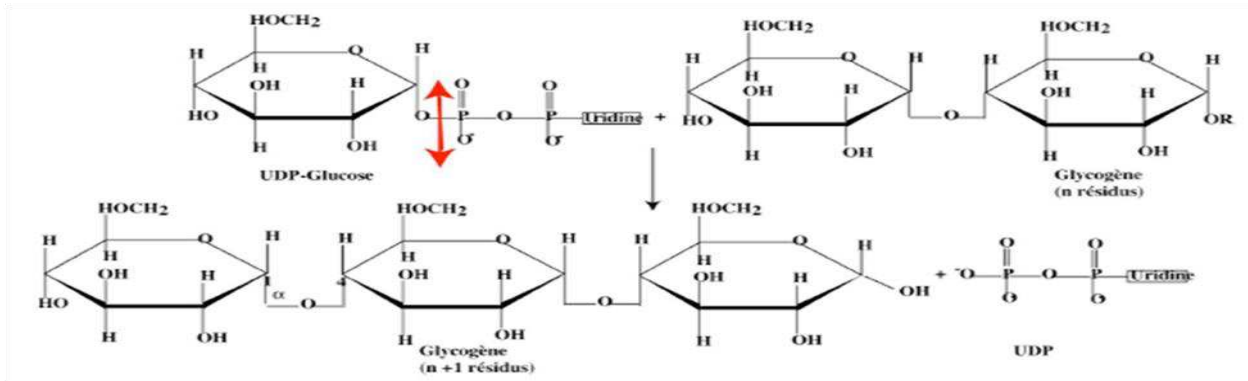
Enzyme: UDP-glucose pyrophosphorylase

Réaction:



4. Synthèse de glycogène

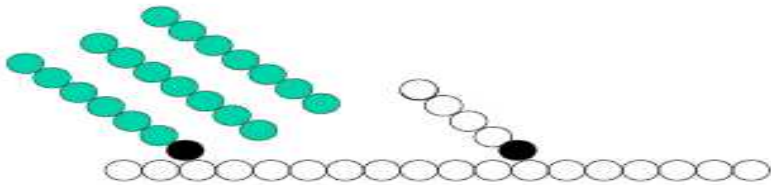
Réaction :



Enzyme: Glycogène synthase : liaison alpha 1-4

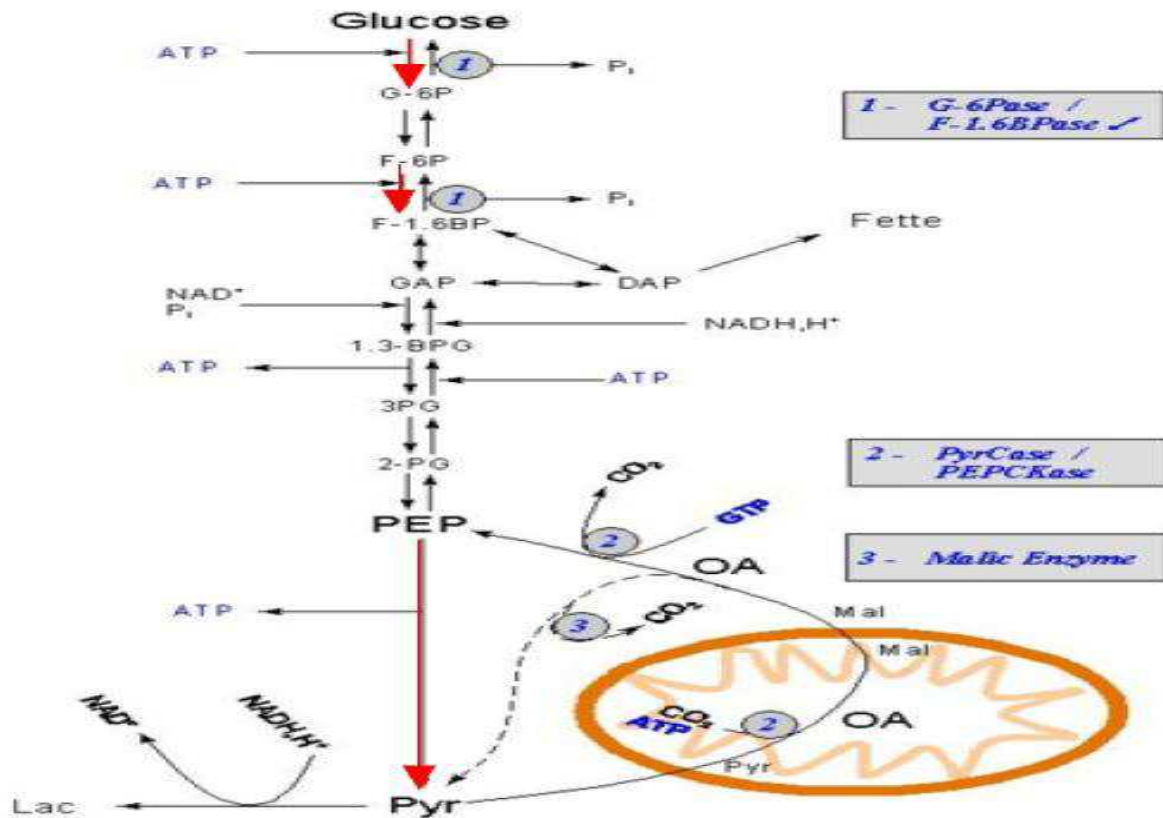
6. Formation des branchements en α -1, 6:

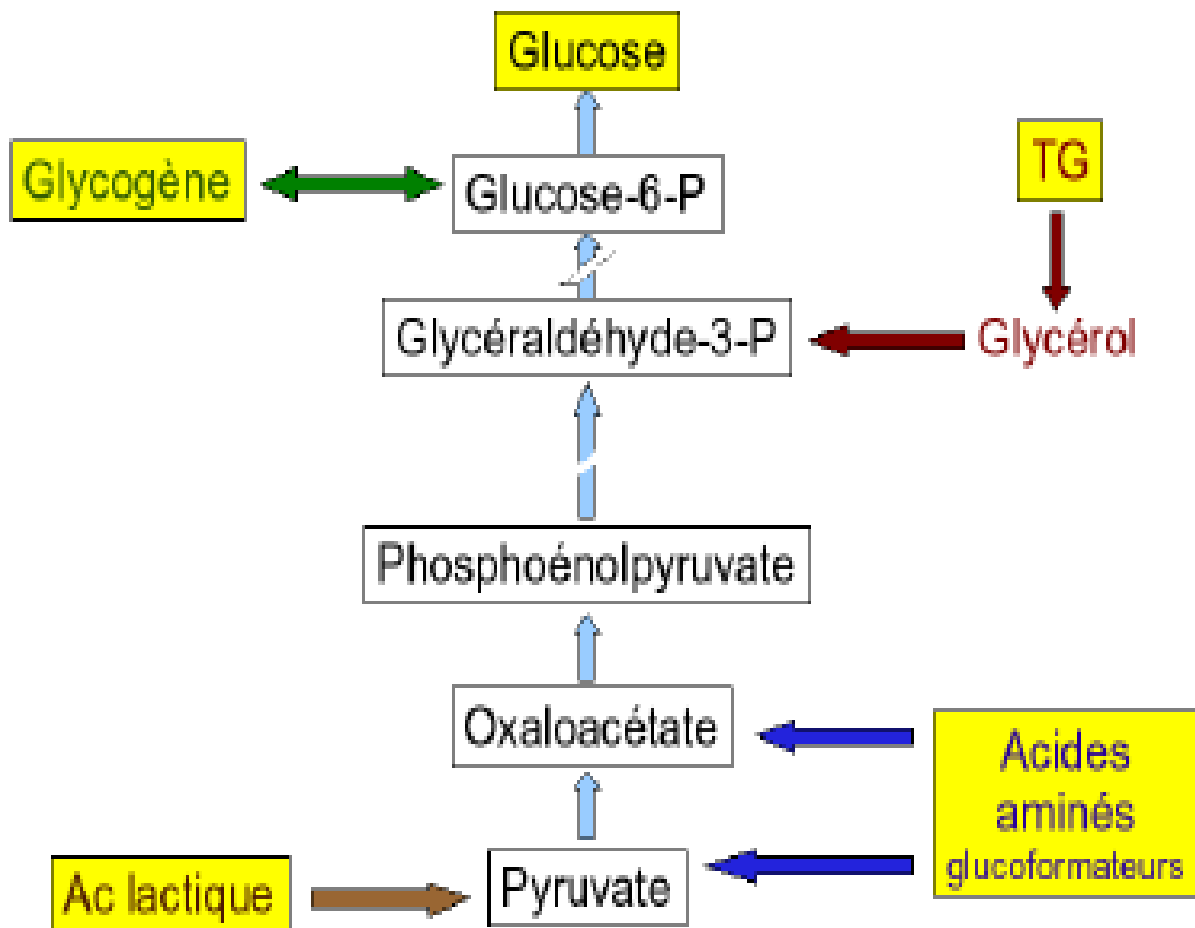
Environ tous les 4-8 glucoses



Transférerase enzyme-branchant : liaison alpha 1-6

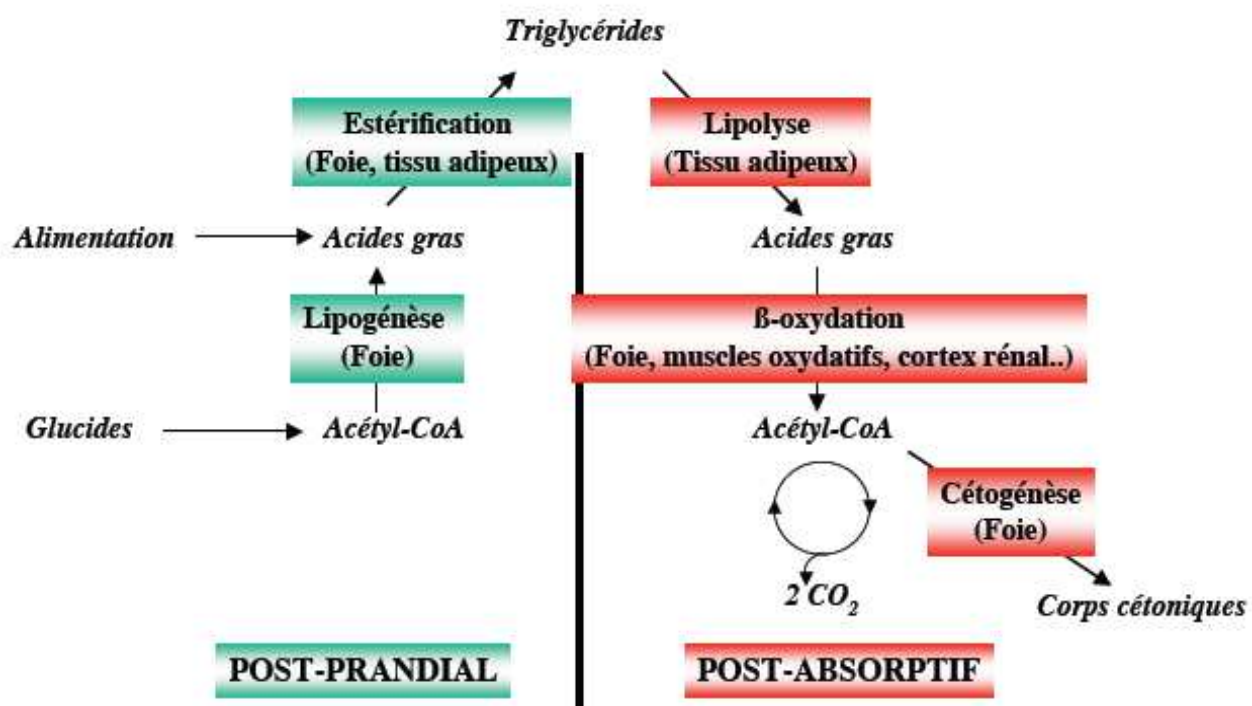
2. La néoglucogenèse





Métabolisme des lipides

Les principales voies du métabolisme lipidique

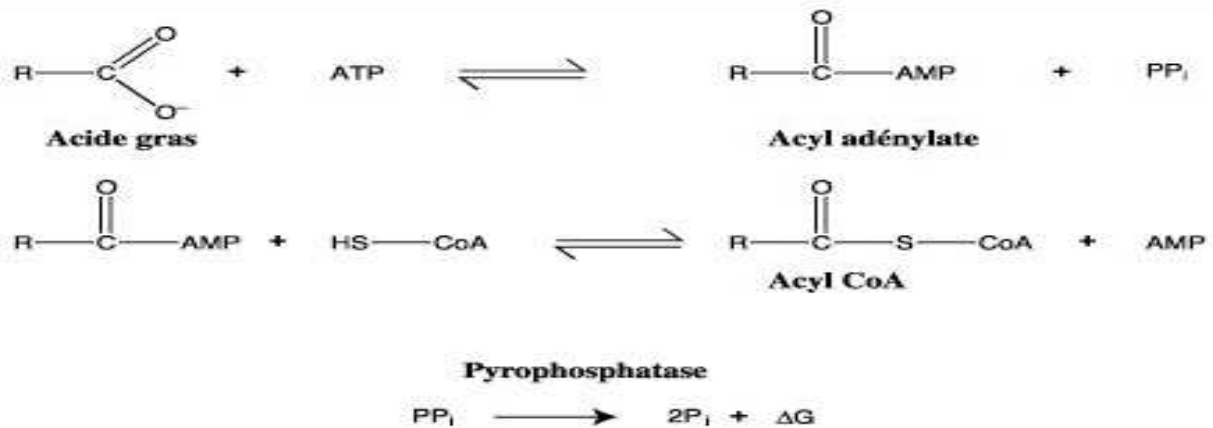


Catabolisme des lipides

Beta-Oxydation

Activation des acides gras au niveau de la membrane externe du cote cytoplasmique des mitochondries enzyme : acyl-CoA synthétase CoA-SH : coenzyme A

PP_i : pyrophosphate

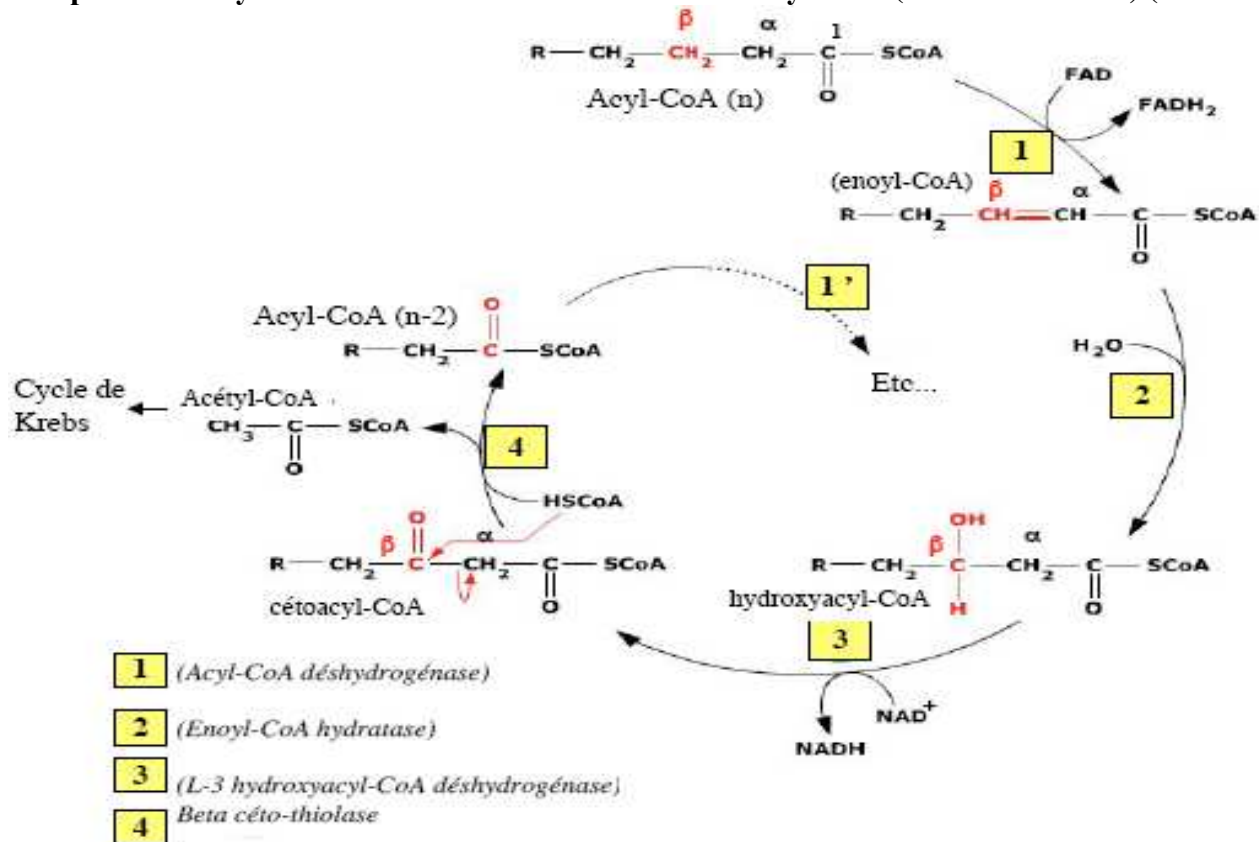


La voie de la β -oxydation comporte 4 réactions récurrentes permettant l'oxydation du C beta des acyl-CoA et la libération de fragments a 2 C sous forme d'acetyl-CoA.

Cette voie est cyclique car chaque etape de 4 reactions:

1. Oxydation,
2. Hydratation,
3. Oxydation,
4. Thiolyse.

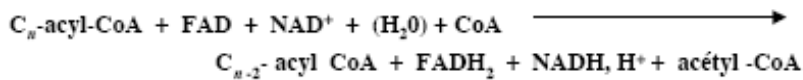
Elle part d'un acyl-CoA et aboutit a la formation d'un acyl-CoA (raccourci de 2 C) (helice de Lynen).



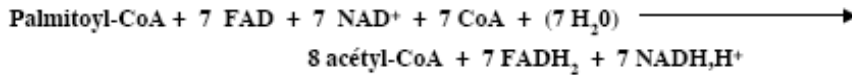
Rendement énergétique

3 - Rendement énergétique de l'oxydation d'un acide gras saturé.

- Un tour d'hélice qui raccourcit de 2C



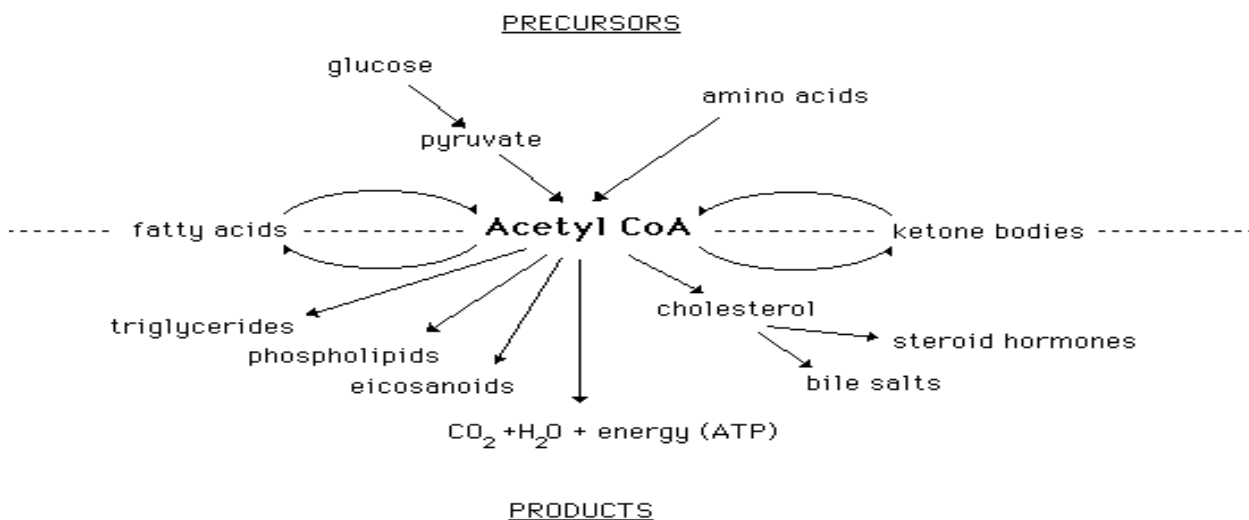
- Exemple du palmitoyl CoA (acyl CoA en C 16) = 7 cycles de réactions



- Chaque NADH, H⁺ oxydé dans la chaîne respiratoire permet la formation de 3 liaisons riches en énergie d' ATP.
- Chaque FADH₂ de 2 liaisons d'ATP.
- Chaque acétyl-CoA oxydé par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire fournit 12 liaisons d'ATP.
- Le bilan de l'oxydation du palmitoyl-CoA est donc de :
 $7 \times 3 + 7 \times 2 + 8 \times 12 = 131 \text{ ATP}$
- Le bilan de l'oxydation du palmitate est de $131 - 2 = 129$ liaisons d'ATP

LA BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

- Lieu : surtout foie et glande mammaire en lactation, et à un moindre degré : tissu adipeux et reins
- Elle est cytoplasmique alors que l'oxydation est mitochondriale
- Il faut que l'acétyl-CoA mitochondrial passe dans le cytoplasme
- Le foie est le site majeur de la biosynthèse suivi par la cellule adipeuse
- Elle se produit lorsque la cellule est dans un contexte d'abondance énergétique (glucose)

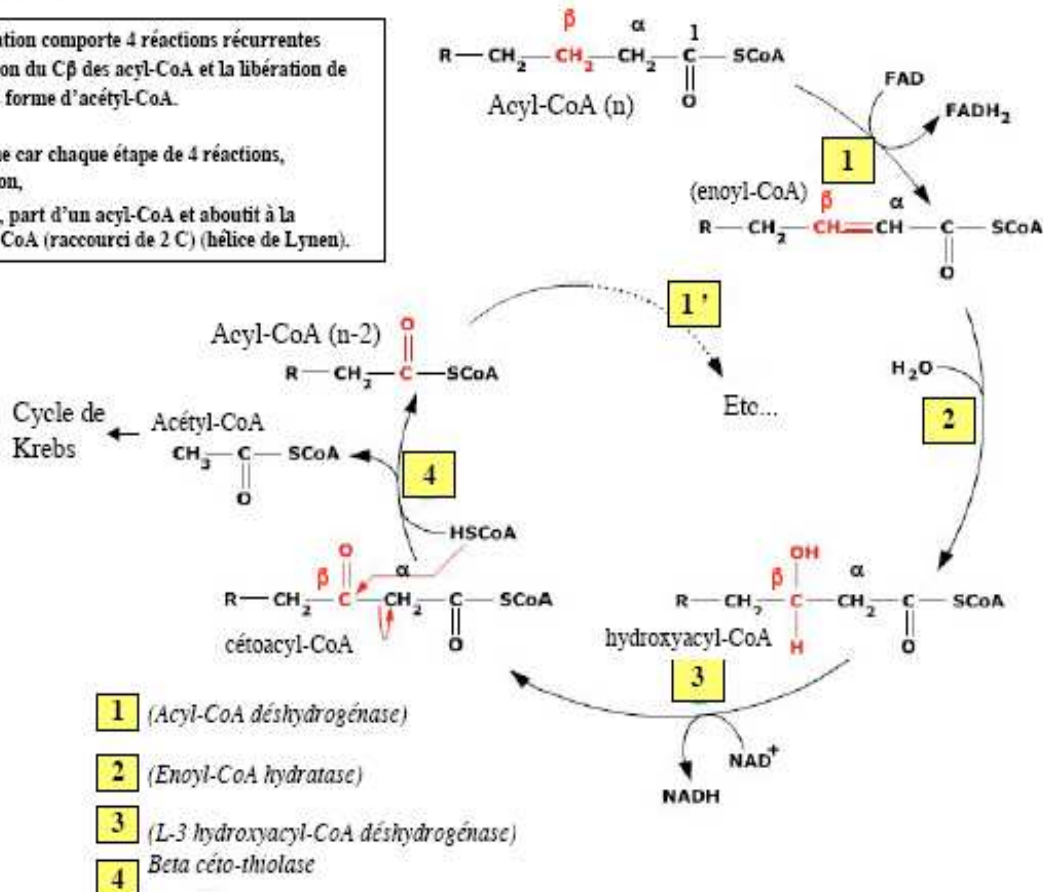


Acetyl CoA is a central intermediate in lipid metabolism.

3. beta-oxydation :

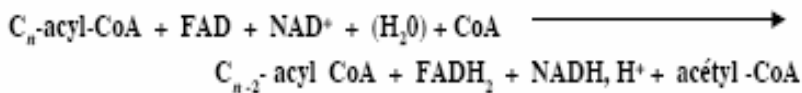
La voie de la β oxydation comporte 4 réactions récurrentes permettant l'oxydation du C β des acyl-CoA et la libération de fragments à 2 C sous forme d'acétyl-CoA.

Cette voie est cyclique car chaque étape de 4 réactions, oxydation, hydratation, oxydation et thiolase, part d'un acyl-CoA et aboutit à la formation d'un acyl-CoA (raccourci de 2 C) (hélice de Lymen).

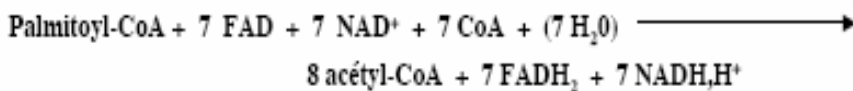


- Rendement énergétique de l'oxydation d'un acide gras saturé.

- Un tour d'hélice qui raccourcit de 2C



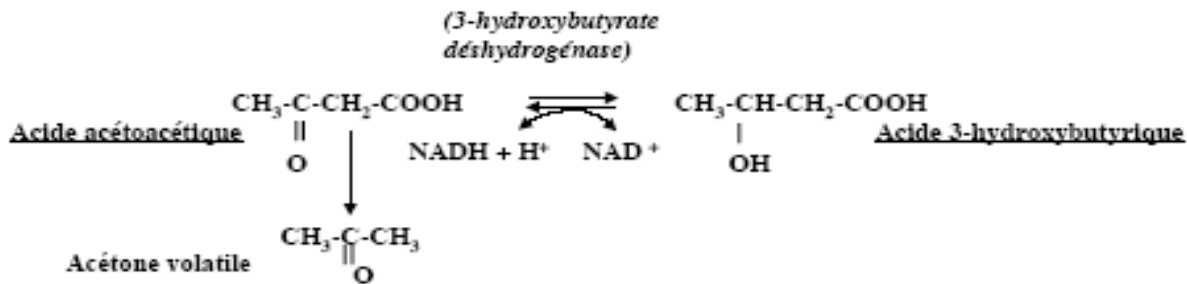
- Exemple du palmitoyl CoA (acyl CoA en C 16) = 7 cycles de réactions



- Chaque NADH, H^+ oxydé dans la chaîne respiratoire permet la formation de 3 liaisons riches en énergie d'ATP.
- Chaque $FADH_2$ de 2 liaisons d'ATP.
- Chaque acétyl-CoA oxydé par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire fournit 12 liaisons d'ATP.
- Le bilan de l'oxydation du palmitoyl-CoA est donc de :
 $7 \times 3 + 7 \times 2 + 8 \times 12 = 131 \text{ ATP}$
- Le bilan de l'oxydation du palmitate est de $131 - 2 = 129$ liaisons d'ATP

5- Synthèse des corps cétoniques : La cétogénèse hépatique

Dans le foie, l'acétyl-CoA formé par la dégradation des acides gras peut entrer dans une voie métabolique appelée « Cétogénèse ».

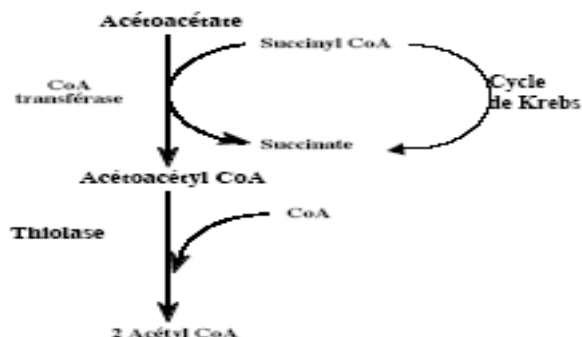


Les corps cétoniques

- Les corps cétoniques sont des composés hydrosolubles qui peuvent être oxydés. Contrairement aux acides gras, ils peuvent passer la barrière hémato-encéphalique et être utilisés comme substrat énergétique par le cerveau en remplacement du glucose en situation de jeûne.
- Ils jouent un rôle majeur dans les adaptations au jeûne long et dans certaines périodes comme la période périnatale.
- Le produit de décarboxylation non-enzymatique de l'acide acétoacétique est l'acétone dont on peut détecter la présence dans l'haleine en tant qu'indice d'une cétose.

Utilisation des corps cétoniques.

- L'acétoacétate et le β-hydroxybutyrate diffusent hors des mitochondries hépatiques et passent dans le sang.
- Forme de transport des unités acétyl solubles dans l'eau.
- Sources énergétiques importantes pour les muscles cardiaque et squelettiques et le cortex rénal.
- Utilisation possible par le cerveau



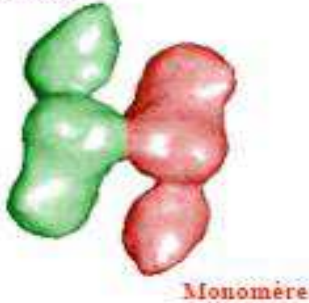
- Le foie ne possède pas de CoA-transférase

Les étapes de la biosynthèse des acides gras

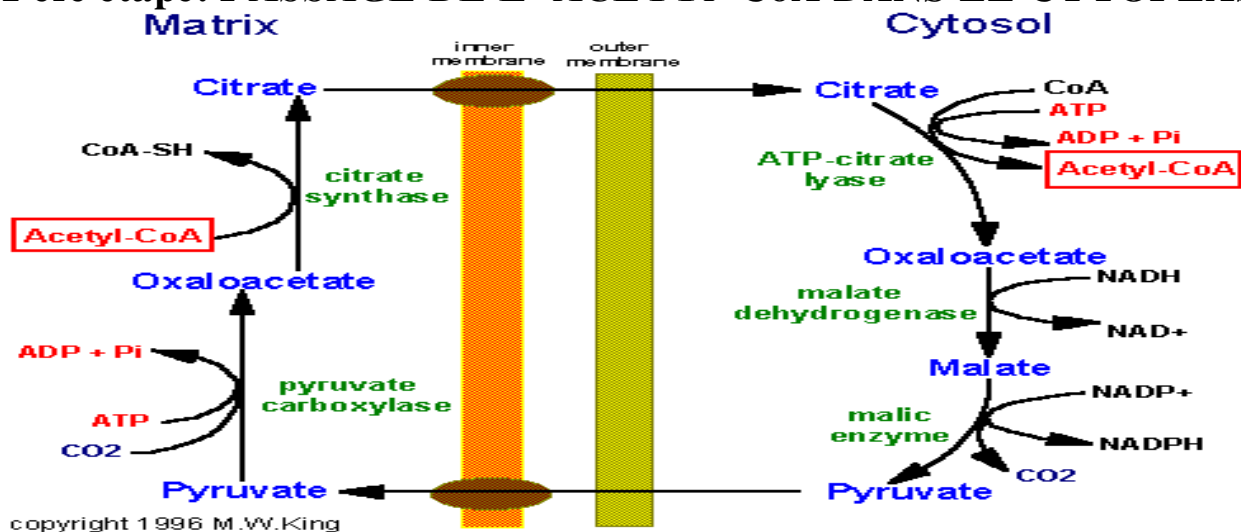
La biosynthèse des acides gras se produit dans le cytosol contrairement à la β-oxydation qui est mitochondriale.

- L'acide gras synthase est un complexe multienzymatique qui fonctionne sous la forme d'un dimère où les 2 monomères sont associés tête-bêche.
- chaque monomère a 7 activités enzymatiques différentes
- plus un domaine qui lie de façon covalente une molécule de phosphopantéthéine (un des constituants du coenzyme A avec un groupement thiol terminal) = ACP «acyl carrier protéine»
- groupement thiol réactif d'une cystéine.

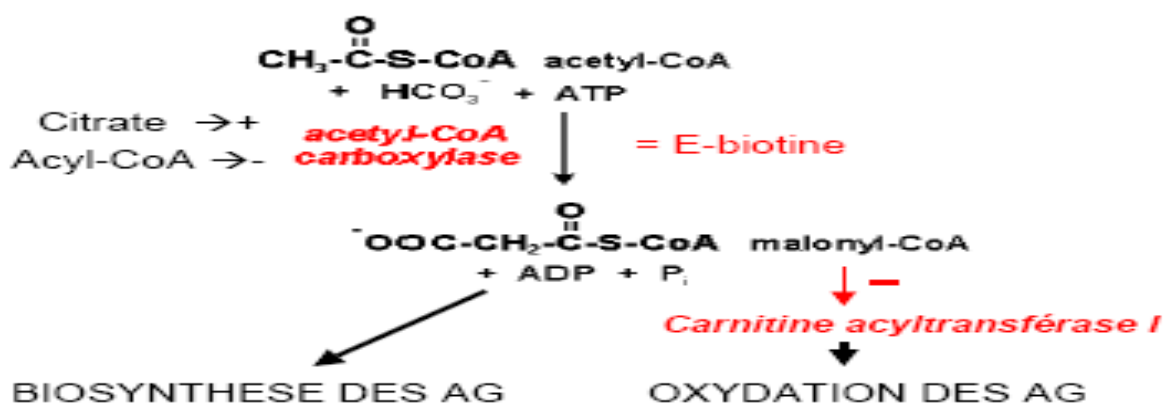
Monomère



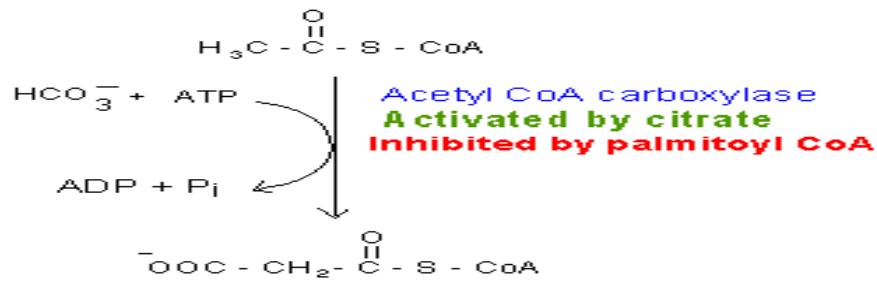
1 ère étape: PASSAGE DE L' ACETYL-CoA DANS LE CYTOPLASME



2 ème étape: LA SYNTHÈSE DU MALONYL-CoA

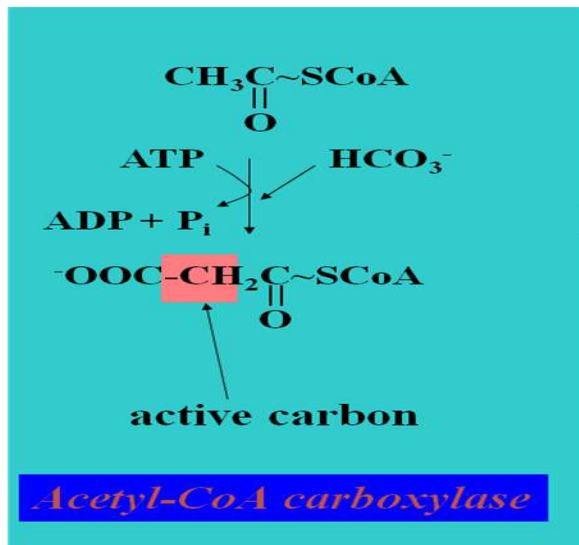


The Control of Fatty Acid Biosynthesis

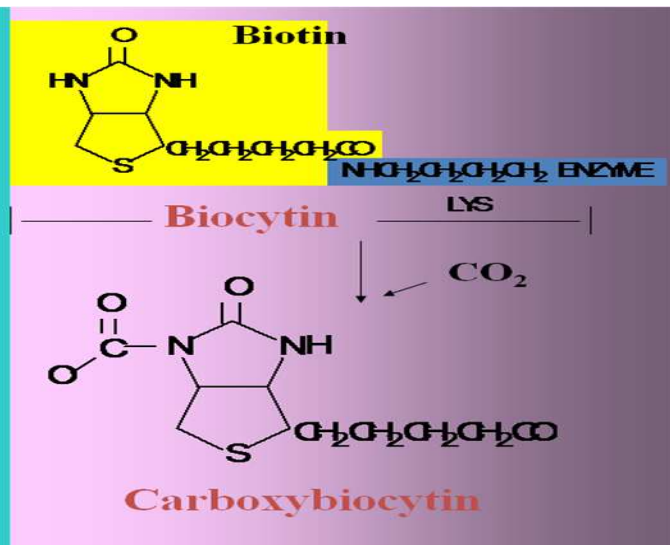


Acetyl CoA carboxylase is the key control in fatty acid synthesis

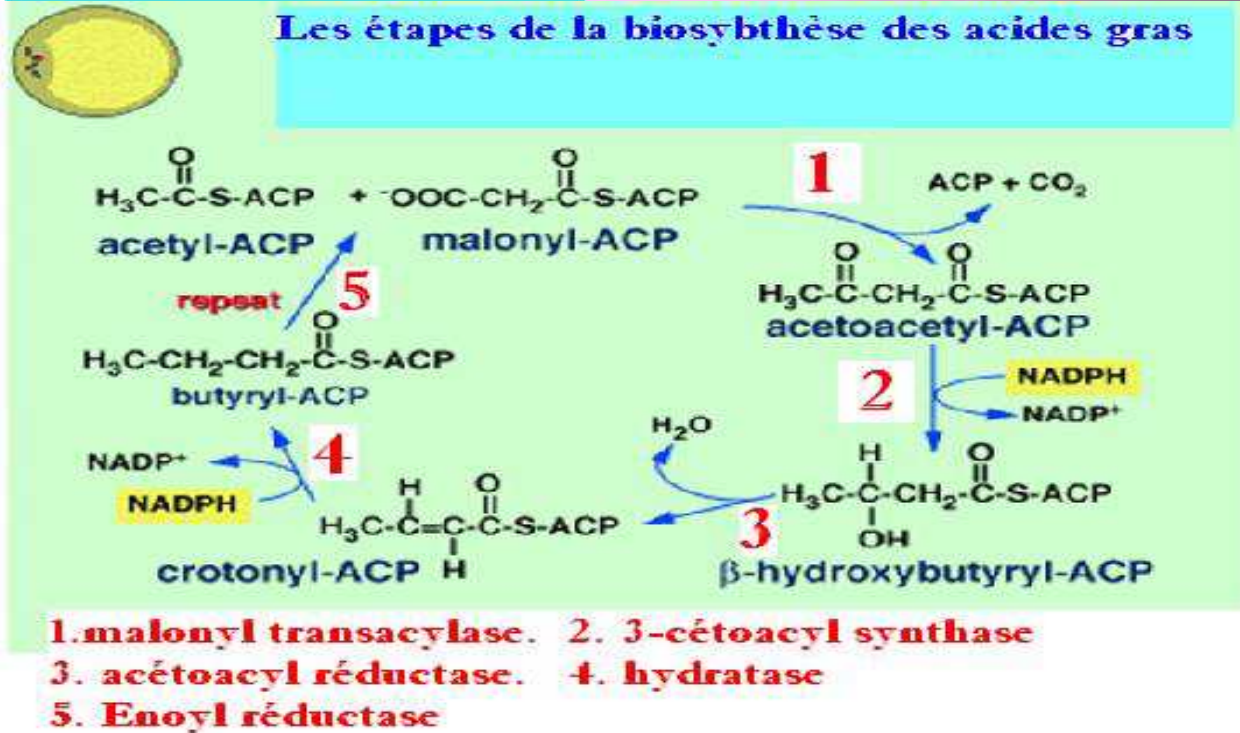
Activation

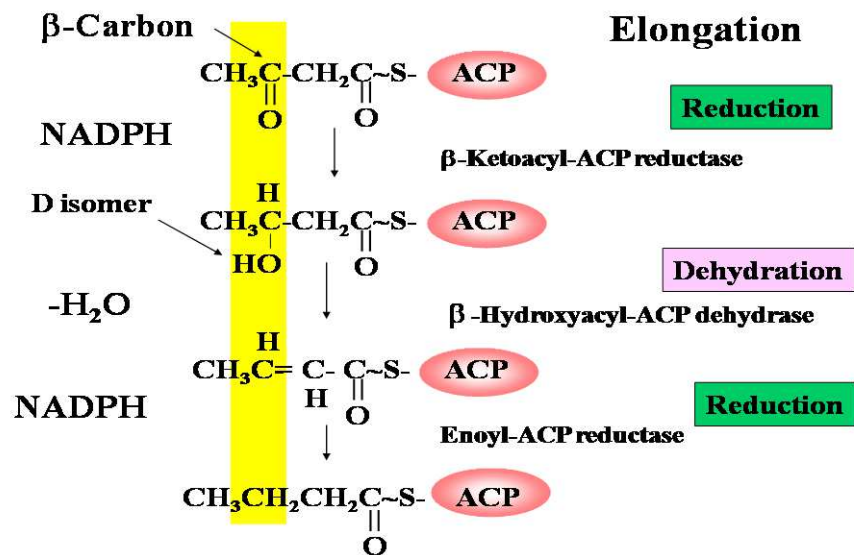


Cofactor

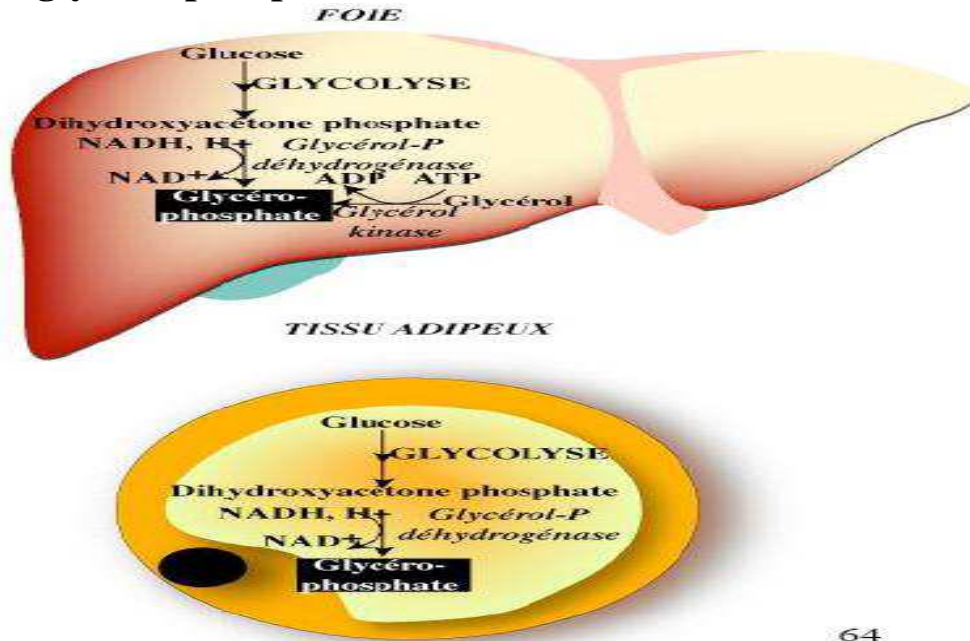


Les étapes de la biosynthèse des acides gras





Synthèse du glycéro-phosphate



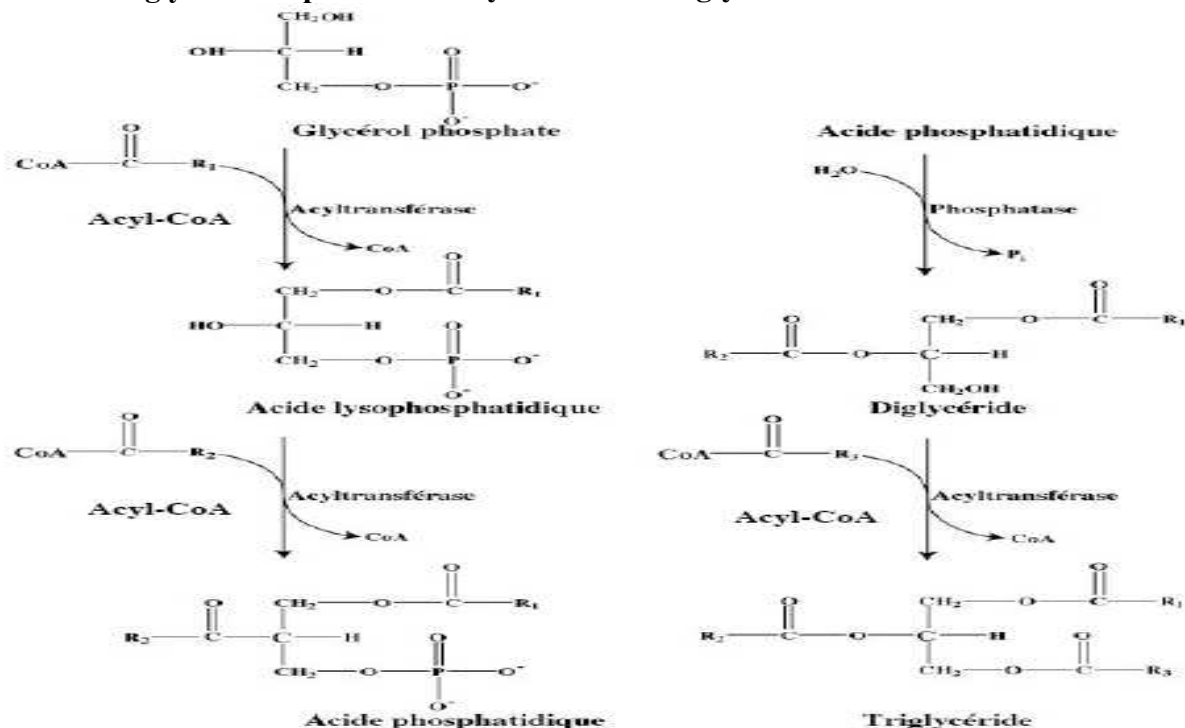
64

Synthèse à partir du glucose dans le foie et le tissu adipeux:

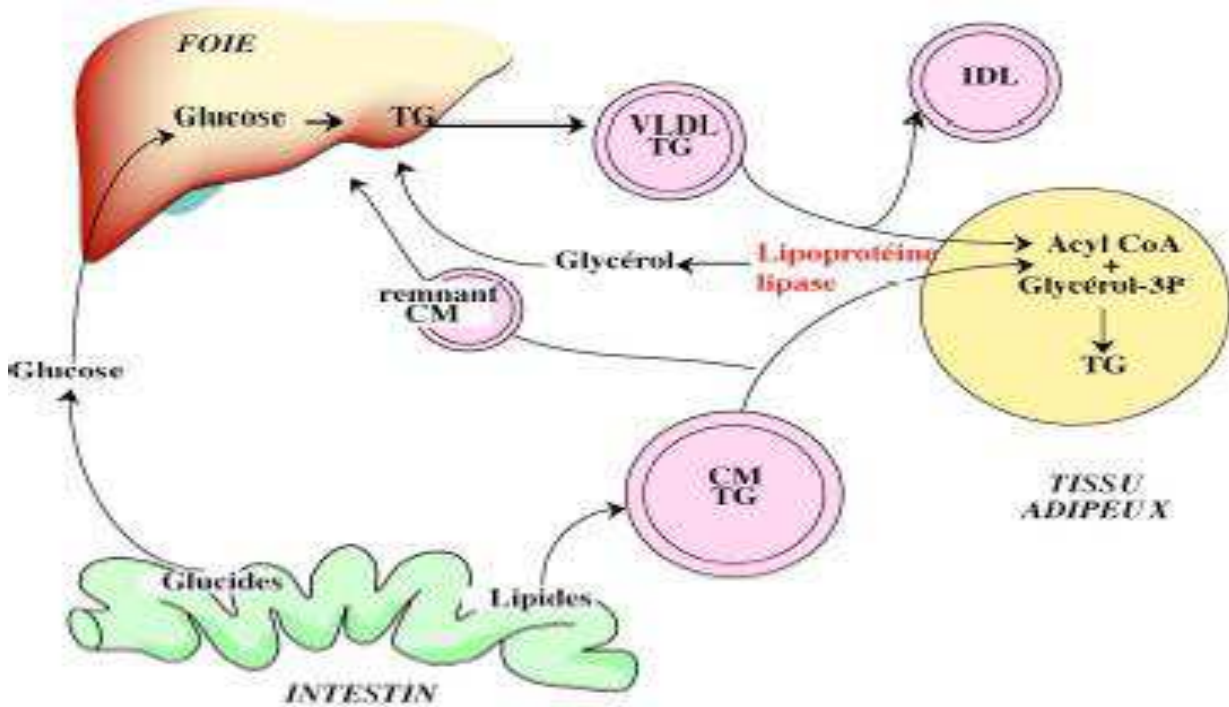
- Synthèse à partir du glycérol dans le foie.
- L'origine du glycérol circulant peut être la lipolyse à l'état postabsorptif ou l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines à l'état postprandial.

Synthèse des triglycérides

- Dans le foie : les triglycérides synthétisés sont exportés vers le tissu adipeux par les VLDL.
- Dans le tissu adipeux : les triglycérides sont stockés dans la cellule.
- Conversion de l'acide gras libre en acylCoA par l'acyl CoA synthétase.
- Synthèse d'un triglycéride à partir de 3 acyl-CoA et d'un glycérol-P



Transport des triglycérides dans la circulation



<http://www.snv18.cu.cc>

Bon courage ☺

Mr Kebieche M,

Bub : *Islam*