# **Les sucres et leurs métabolismes**

# Généralités sur les oses

## Classification

Ce sont des dérivés **adéhydiques** ou **cétoniques** d’alcools supérieurs poly-hydroxylés.

### Monosaccharides

Parmi ces oses, l’unité de base qui est obtenue par hydrolyse est le monosaccharide (on ne peut pas l’hydrolyser davantage).

Les monosaccharides sont classés selon le nombre d’atomes de C : les plus fréquents :

* C 3 : trioses
* C 5 : pentoses
* C 6 : hexoses

parmi ces monosaccharides

* cétose : fonction cétone
* aldose : fonction aldéhyde

 le glucose est un aldohexose

le fructose est un cétohexose.

**Problèmes d’isomérie**

le glucose est un sucre à 6 C. Il va exister sous 2 formes, D ou L.

Elles sont image de l’une par rapport à l’autre. On est parti à l’origine pour définir les 2 formes du glycéraldéhyde (le groupement hydroxyle est sur C 2).



**Les oses de l’organisme sont de la série D**

Pour le glucose :

Les sucres ne sont pas sous forme linéaire mais sous forme cyclique



Pour le carbone 1, apparaît des formes d’isomérie : **anomère**: la position de l’hydroxyle en bas permettra de parler d’ D glucopyranose.

Cette forme représente 99 % du glucose.

En réalité, dans l’espace, c’est une forme chaise ou bateau.

La forme furanose : 1 %.



L’existence des formes cycliques entraîne l’apparition des anomères  et  du glucose :  quand on représente la fonction OH vers le bas.

**Epimères :**

ce sont des isomères formés par suite de l’interversion des groupements H et OH sur les C 2 et C 4 du glucose.

* sur le C 2 : **mannose**
* sur le C 4 : **galactose**.

Le glucose est un aldose : le mannose et le galactose également.

**Isomérie aldose – cétose.**

En biologie le cétose d’intérêt est le fructose : hexose.

|  |  |
| --- | --- |
| cyclisation forme linéaire | forme furanose(la plus courante) |

### Dissaccharides

A partir de ces monosaccharides, on va rencontrer des disaccharides d’importance alimentaire.

Ex :

* **saccharose** :  D glucose lié en 1 – 2 à un  D fructose. Ce saccharide n’a pas de pouvoir réducteur.

c’est l’  D glucose 1 – 2  D fructose.

* **lactose** : D galactose lié en  1 – 4 à un glucose
* **maltose** : 2 molécules de glucose en  1 – 4.
* **tréhalose**: liaison en 1 – 1 de 2 molécules de  D glucose (a perdu son pouvoir réducteur car l’adéhyde est impliqué dans la liaison)

### Oligosaccharides (3 à 6 oses).

### Polysaccharides : > 6 oses

#### polysaccharide de réserve :

sert à stocker les sucres

* **amidon** (chez les végétaux) : c’est un polymère de glucose lié en  1 – 4 sur lequel des branches en  1 – 6 peuvent se ramifier.
* **glycogène** : ramifications beaucoup plus nombreuses : 11 à 18 résidus glucose. Formé de chaînes de glucoses liées en  1 – 4 sur lequel des branches en  1 – 6 sont plus nombreuses que dans l’amidon.

#### polysaccharides de structure :

* **cellulose** : chaîne branchée en  1 – 4 : bois
* **chitine** : forme la carapace des crustacés : formée d’un dérivé = N acétyl glucosamine liées entre elles par  1 –4. Sur le C 2, à la place d’un OH on aura une fonction N acétyl glucosamine (NH-CO-CH3).

#### N acétyl glucosamine et N acétyl galactosamine dans les protéines



Glucose glucosamine N-acétyl glucosamine

* Si la substitution a lieu sur une molécule de galactose, on va parler d’une N acétyl galactosamine. On va le trouver dans les structures glucidiques O liées : beaucoup de protéines membranaires sont des glycoprotéines : ce sont des protéines qui portent des chaînes glucidiques plus ou moins longues. Elles sont liées par une liaison covalente qui peut être de 2 types
* liée sur l’alcool : souvent entre des molécules de galactose et un résidu sérine ou thréonine
* N liée : la liaison se fait entre la fonction alcool du sucre et la fonction amine de l’asparagine dans la séquence Asp – X – thréonine.



#### Fucose

On le trouve dans les enchaînement glucidiques formant les groupes sanguins.

A partir d’une molécule de galactose : 6 désoxy  L galactose =  L fucose.

#### Acide sialique

composé à 10 C : NANA : acide N acétyl Neuraminique. Il possède une fonction carboxylique, chargé négativement. Il se trouve le plus souvent en position terminale des chaînes glucidiques dans les glycoprotéines. Les protéines, surtout membranaires, ont souvent des chaînes glucidiques, de 2 types :

* N liées : la fixation se fait sur un résidu asparagine de la chaîne protéique : structure glucidique N liée
* liées : la liaison se fait sur OH d’une sérine ou d’une thréonine.

Les séquences de ces sucres sont variables

en général, pour les N liées : commence par 2 NANA puis 3 mannose puis galactose et glucosamine, a. sialique à la fin.

galactose et galactosamine sont plus fréquents dans les structures O liées.

Les 2 se terminent par un acide sialique en général, apportant une charge négative.

#### Autres composés trouvés dans les chaînes polysaccharidiques

Acide glucuronique

C’est le produit de l’oxydation du C 6 du glucose pour obtenir une fonction carboxylique

CH2OH COOH

On trouve ces acides dans des structures comme les glucosaminoglycanes ou dans les glucopolysaccharides (composés de longues chaînes riches en sucres aminés et en acides uroniques) : dans le cartilage et les espaces intercellulaires.

Elles peuvent être liées à des protéines : on parle de protéoglycanes (ex : héparine).

## Absorption et digestion des oses

### Digestion des sucres

On absorbe par l’alimentation une grande quantité d’amidon ( 1 – 4 glucose polymérisé) : sucre lent.

La première action de digestion va avoir lieu au niveau de la bouche c'est à dire la salive, qui contient une amylase salivaire (ou ptyaline). C’est une enzyme qui va hydrolyser l’amidon en maltose. Mais son action est généralement faible car sa durée d’action est courte : cette enzyme va être inhibée lors de l’arrivée dans d’estomac en raison du pH acide.

L’essentiel de l’hydrolyse sera dû à la sécrétion de l’amylase pancréatique qui transforme l’amidon en maltose ou malto-triose (mélange partiellement digéré). Il reste des branchements 1 – 6 non hydrolysés par cet enzyme.

Dans l’intestin grêle, d’autres enzymes vont pouvoir intervenir

* **sucrase** : hydrolyse le saccharose (sucre rapide) en fructose et glucose
* **maltase** : maltose 2 glucoses
* **lactase** (sucre du lait) : lactose glucose et galactose (action de la  galactosidase)
* **thréhase** : tréhalose glucose.
* Pour couper les liaisons  1 – 6 de l’amidon : intervention de **l’isomaltase** (1 – 6 glucosidase) glucose.

Un déficit en lactase peut donner une intolérance au lactose, provoquant des diarrhées.

quelque fois, dans le jeune age et l’age adulte, il a une de la lactase. Certaines personnes ne supportent plus de boire de lait.

 au total on obtient essentiellement du glucose (plus fructose et galactose)

### Absorption du glucose et des autres oses

#### Glucose

Il y a 2 mécanismes qui vont permettre l’absorption du glucose :

* transport actif qui va être couplé avec un transporteur de Na+ et qui fonctionne en synergie avec la Na-K ATPase.

C’est le système actif, le plus important ; il agit contre un gradient de concentration.

Ce transporteur sodium / glucose est appelé SGLT1 (sodium glucose transporteur 1).



Le SGLT1 transporte le glucose de la lumière intestinale à la cellule intestinale.

* 2° mécanisme : nécessite un transporteur qui agit de façon passive : le GLUT5, quand la concentration dans la lumière est supérieur à celle de la cellule : transport par diffusion simple.

Ensuite, il va falloir faire ressortir le glucose de la cellule pour être pris en charge par le capillaire du système veineux porte qui va se jeter dans le foie : se fait par un autre transporteur, le GLUT2, par diffusion passive.

#### Autres oses

Les oses vont aller jusqu’au foie, où la plupart des oses qui ne sont pas du glucose vont être inter convertis en glucose (souvent le galactose qui ne peut pas être métabolisé directement)

##### Galactose

Mécanisme :

La phosphorylation du galactose se fait dans le foie essentiellement, par une galactokinase.

Le galactose 1 P va servir de cosubstrat avec la forme activée du glucose, l’UDP glucose grâce à la galactose 1 P uridyl transférase. Son absence est à l’origine de la galactosémie du nourrisson.

 on transforme un UDPGlucose grâce à une enzyme : uridine diphospho galactose 4 épimérase. (retourne l’OH en 4)

La majorité est utilisée pour la synthèse de glycogène qui pourra être dégradé jusqu’au G 1 P, puis grâce à la phospho gluco mutase on aura du G 6 P.

Le G 6 P pourra entrer dans la glycolyse ou donner du glucose libre (sous l’action de la glucose 6 phosphatase).

##### Le fructose

* Il peut être phosphorylé par une enzyme qui peut phosphoryler l’ensemble des hexoses : **l’hexokinase**, pour donner le Fructose 6 P avec consommation d’ATP : voie mineure qui donnera du G 6 P
* voie importante : le fructose va être phosphorylé par une kinase spéciale, la **fructokinase** F 1 P, qui sous l’action de l’aldolase B va conduire au D glycéraldéhyde et au DHAP et à la glycolyse.

(dans la glycolyse, l’aldolase A agit sur le F 1 – 6 di P)

## Utilisation cellulaire des oses

Le foie va re-déverser le glucose dans le sang pour aller aux cellules qui doivent l’utiliser.

Il devra utiliser des transporteurs de la famille GLUT.

* **GLUT1** : on le retrouve au niveau des **GR** mais aussi du **cerveau** et des **fibroblastes** (il est légèrement sensible à l’insuline) le glucose entre pour subir la glycolyse.
* **GLUT3** : au niveau du **cerveau** et des **fibroblastes** : **pas sensible à l’insuline**.
* **GLUT4** : spécifique des membrane des cellules **musculaires squelettiques, cardiaques et tissu adipeux**. Il n’est actif qu’en présence **d’insuline**.

 dans le diabète, les cellules manquent de glucose alors qu’il y en a trop dans le sang.

# Glycolyse

C’est l’oxydation dans un but énergétique du glucose et du glycogène en pyruvate et en lactate

= voie d’Embden Meyeroff.

Le pyruvate se transformera en acétylCoA qui ira dans le cycle de Krebs.

Elle se fait en plusieurs étapes

On part du glucose

### Les étapes de la glycolyse

#### passage du glucose au G 6 P

La réaction est catalysée par une kinase qui se trouve dans la plupart des tissus : hexokinase.

NB : une glucokinase existe dans le foie. Les 2 enzymes interviennent dans des conditions différentes :

* **l’hexokinase a une affinité élevée** vis à vis de son substrat. C’est elle qui permet le fonctionnement de la glycolyse dans la plupart des tissus. Elle est inhibée allostériquement par le G 6 P.
* **la glucokinase a une affinité plus faible pour le glucose**. Elle est efficace pour des concentrations de glucose supérieures à 1 g / l dans le sang. Son rôle hépatique sera plutôt de récupérer le sucre en période post prandiale où le G 6 P prendra la voie de la glycogénogenèse.

 *c’est essentiellement l’hexokinase qui fait passer le glucose dans la glycolyse.*

La réaction utilise de l’ D glucose :

**Glucose + ATP  D G 6 P + ADP** (avec Mg++)

#### passage du G 6 P au fructose 6 P (F 6 P)

C’est une isomérisation : aldose – cétose.

** D G 6 P  D F 6 P**

l’enzyme est la phospho hexose isomérase qui est spécifique de la forme .

#### F 6 P F 1, 6 di P



enzyme : phospho fructo kinase 1

ATP ADP

Il existe une phospho fructo kinase 2 qui joue un rôle important dans la régulation de la glycolyse. Elle produira du F 2,6 di P qui va réguler la phospho fructo kinase 1 et la glycolyse.

#### passage du F 1, 6 di P aux trioses P

Cette réaction est catalysée par l’aldolase, de type A dans la plupart des tissus et de type B pour le foie et le rein.

Elle va produire du phosphoglycéraldéhyde et de la dihydroxyacétone.



Seul le glycéraldéhyde 3 P est utilisé dans la glycolyse. La conversion DHAP 3PGA est effectuée par la phospho triose isomérase.



au fur et à mesure que le 3PGA est consommé, la DHAP est transformée.

#### oxydation du phosphoglycéraldéhyde

La glycéraldéhyde 3 P déshydrogénase possède dans son site actif des groupements thiols (cystéines). Elle est liée de façon covalente à une molécule de NAD+.

Mécanisme d’action : il se produit une réaction entre aldéhyde et thiol, puis une oxydation, avec apparition d’une liaison riche en énergie. Intervient une molécule de NAD libre, qui devient NADH, H+.

L’enzyme est libérée, en même temps qu’une molécule d’acide phosphorique est utilisée, menant au 1, 3 di P glycérate : échange de la liaison riche.

La phosphoglycérate kinase permet de récupérer la liaison riche 3 PG qui va se transformer en 2 PG.



#### passage du 2 PG au phospho énol pyruvate PEP

l’énolase enlève une molécule d’eau apparition d’une liaison riche en énergie.





#### passage du PEP au pyruvate

La pyruvate kinase agit en présence d’ADP ATP.

#### A partir de cette étape 2 voies sont possibles :

##### en condition anaérobie :

le milieu manque d’O2.

 le NADH, H+ formé lors de l’oxydation du glycéraldéhyde 3 P ne pourra pas être ré-

oxydé, ce qui bloque la glycolyse : il faut régénérer le NAD sous forme NAD+. Pour cela, la cellule va transformer le pyruvate en lactate.



 la glycolyse anaérobie permet de fournir quelques molécules d’ATP.

Rappel : la glycolyse se déroule dans le cytoplasme.

##### en condition aérobie :

le NADH, H+ sera réoxydé de façon différente et le pyruvate a un autre destin.

la pyruvate va être oxydé en acétyl CoA grâce à un système de décarboxylation oxydative.

le NAD cytoplasmique va être réoxydé grâce aux navettes à glycérophosphate ou à malate la glycolyse peut continuer grâce à NAD.

La glycolyse s’arrête au pyruvate et au lactate.

L’étape suivante est le passage qui permet l’entrée dans le cycle de Krebs. La réaction est identique – à un des enzymes du complexe près – à la réaction de décarboxylation oxydative de l’a  cétoglutarique.

### La décarboxylation de l’acide pyruvique

La décarboxylation de l’acide pyruvique en acétyl CoA utilise un enzyme qui fait intervenir 5 coenzymes : thiamine pyrophosphate, acide lipoïque, CoA, FAD, NAD par un complexe multi-enzymatique, la pyruvate déshydrogénase. Ce complexe est formé de 3 enzymes

* E1 : pyruvate déshydrogénase (donne le nom au complexe).
* E2 : transacétylase
* E3 : dihydro lipoyl déshydrogénase.
* **E1** est liée de façon covalente à une molécule de **thiamine pyrophosphate** qui va réagir avec l’acide pyruvique et catalyse une réaction de décarboxylation : on obtient : E1 – TPP – CHOH – CH3.
* un 2° coenzyme intervient : **a. lipoïque**, lié au 2° enzyme. Un pont disulfure existe dans la forme oxydée. L’a lipoïque prend la place de E1 qui retourne à l’état natif E1 – TPP.
Une fonction thiol apparaît par fixation d’un H et une liaison riche en énergie se forme avec la molécule d’acétyl.
* **Coenzyme A** intervient libération de l’acétyl CoA qui va pouvoir entrer dans le cycle de Krebs, et on obtient une molécule d’acide lipoïque totalement réduit : 2 fonctions thiol.
* **E3** dihydro lipoyl déshydrogénase intervient. Il a la particularité de posséder dans son site actif du **FAD** : régénère l’a lipoïque. Le potentiel redox du FAD est plus faible que celui du NAD mais ici il se comporte de manière différente, et peut être couplé à la formation de 1 molécule de **NADH, H+** (c’est parce qu’il est lié de façon covalente au site E3).



### Bilan de la glycolyse

Le but de la glycolyse est de fournir de l’ATP.

#### en manque d’O2, on aboutit à l’acide lactique



#### En anaérobiose,

Le bilan est de 2 ATP produites par molécule de glucose.

En présence d’O2, on retrouve les 2 ATP, plus 2 NADH, H+ qui peuvent prendre la navette du malate et donner chacun 3 ATP (2 pour la navette à glycérophosphate).

Le passage à l’acétyl CoA permet d’obtenir 2 x 3 ATP : 6 ATP. Le cycle de Krebs donne 12 ATP par molécule d’acétyl CoA : 24 ATP.

 au total : 38 ATP en dégradant complètement une molécule de glucose à 6 C et produisant 6 CO2 : comme une combustion complète.

Toutes ces réactions aérobies sont des oxydations ménagées pour récupérer un maximum d’ATP.

La glycolyse anaérobie aboutit à 2 ATP seulement ; l’acide lactique se produit pour un effort musculaire brutal, à l’origine de crampes. Il pourra être retransformé en glucose par la néoglucogenèse.

## La néoglucogenèse

Certaines cellules doivent synthétiser du glucose pour leurs besoins énergétiques.

L’organisme peut produire la réaction inverse de la glycolyse : c'est à dire la synthèse de glucose.

En effet certains tissus ne peuvent utiliser comme source d’énergie *que du glucose* (les GR, le SNC).

De plus, lorsque l’on est dans des conditions anaérobies, la seule façon d’obtenir de l’énergie va être d’utiliser le glucose.

 l’organisme doit pourvoir fournir du sucre à ces tissus : nécessité de la néoglucogenèse.

L’organisme va en premier lieu utiliser le glycogène de réserve :

90 %dans le foie

10 % dans le rein.

et le libérer sous forme de glucose dans le sang grâce à des G 6 phosphatases spécifiques.

Puis le foie et le rein vont être responsable de la néoglucogenèse.

Pendant que le foie et le rein font la néoglucogenèse, le cerveau et le muscle font la glycolyse.

On peut former du glucose à partir des aa dits gluco formateurs, c'est à dire la plupart des aa, sauf la leucine.

On peut aussi produire du glucose à partir de l’acide lactique, du glycérol.

Mais aucun acide gras ne permet la formation de glucose – alors que l’inverse est possible : acétyl CoA AG – conséquences diététiques.

Le cerveau a toujours besoin de sucres. Eventuellement, il cassera des protéines.

Les réactions ont lieu dans une cellule hépatique. Souvent, elles vont reprendre les mêmes étapes de la glycolyse mais en sens inverse). Les enzymes sont différentes quand la dénivellation énergétique est importante : les réactions sont alors irréversibles :

* G 6 phosphatase
* F 1 – 6 diphosphatase
* passage pyruvate PEP pour lequel le dénivelé énergétique est le plus important : il ne peut pas être remonté.

 une étape différente est nécessaire :



#### pyruvate carboxylase

Cette enzyme utilise comme coenzyme la biotine ; elle consomme de l’ATP.

Elle est strictement **mitochondriale**. Elle est sous le contrôle de l’acétyl CoA :

* s’il y a peu d’acétyl CoA, il va se condenser avec l’OA citrate et bon fonctionnement du cycle de Krebs.
* s’il y a beaucoup d’acétyl CoA (pas nécessaire de faire fonctionner le cycle de Krebs), il va activer de façon allostérique la **pyruvate carboxylase** sortie de malate et oriente la cellule vers la néoglucogenèse.

La réaction OA – malate peut se faire dans les 2 sens.

#### phospho énol pyruvate carboxykinase

Le malate va sortir de la mitochondrie par un système de navette. Dans le cytoplasme, il sera transformé en OA puis en PEP grâce à la **PEP carboxykinase** qui effectue la synthèse de PEP grâce à du GTP G.DP. Cette enzyme est sous le contrôle de l’insuline et du glucagon.

 les 2 enzymes clés sont la pyruvate carboxylase et la PEP carboxykinase.

toutes les autres réactions de la glycolyse sont réversibles, avec les mêmes enzymes, jusqu’au F 1 – 6 di P.

* le lactate conduit au pyruvate. Il passe dans la mitochondrie et va retrouver la voie de la phosphoénol pyrubate carboxykinase.
* le glycérol, sous l’action de la glycérokinase conduit au glycérol 3P – il sera transformé en DHAP.

#### F 1 – 6 di Phosphatase

La fructose 1 – 6 diphosphatase subit une régulation particulière : elle est inhibée par le F 2 – 6 di P.

Ce composé est le produit de la PFK 2. Quand elle est phophorylée par la PKA, elle est inhibée pour son activité PFK 2 et activée pour son activité phosphatase on aura une de F 2 – 6 di P et donc une activation de la F 1 – 6 di Pase

#### Glucose 6 phosphatase

C’est une enzyme importante. Elle n’existe que dans le rein et le foie : organes qui peuvent libérer du glucose libre utilisé dans les tissus.

# Glycogène

C’est la forme de stockage du sucre.

Ce sont des polymères de glucose en liaisons  1-4 avec de temps en temps des branchements en 1-6. Il est présent dans la plupart des tissus, mais surtout dans les muscles et le foie. Le foie peut contenir jusqu’à 6 % de son poids en glycogène (le muscle : 1 %).

## Glycogénolyse : catabolisme

### Voie principale

la dégradation du glycogène commence par l’action d’une phosphorylase G 1 P. C’est une enzyme spécialisée dans la coupure phospholytique.

Le G 1 P sera transformé en G 6 P par la phosphoglucomutase.

On obtient du glucose libre dans le rein et le foie par la G 6 phosphatase.

#### La phosphorylase existe sous 2 formes :

* phosphorylase A active : elle est phosphorylée sur une sérine .
* phosphorylase B inactive : elle est déphosphorylée.

Il y a 2 phosphorylases : hépatique et musculaire.

La phosphorylase musculaire : tétramère (PM 480 000 Da) Elle va pouvoir être déphosphorylée par une phosphorylase phosphatase en présence d’eau 2 dimères inactifs de 240 000 Da et libération de 4 acides phosphoriques.

Le passage de b à a se fait par phosphorylation par 4 ATP 4 ADP et la phosphorylase kinase.

La phosphorylase hépatique forme une seule chaîne et ne possède qu’un site de phosphorylation qui va être déphosphorylé pour la rendre inactive, toujours sous l’action de la phosphorylase phosphatase.

#### Activation des phosphorylases

La phosphorylase musculaire est activée par l’adrénaline, l’AMP cyclique : cascade enzymatique (système de la protéine G). Il fait intervenir un système passant par la calmoduline.

La phosphorylase (activée) va enlever des résidus de glucose branchés en  1 – 4 jusqu’à ce qu’il en reste 4 environ. Ensuite, une enzyme :  1 – 4 -  1 – 4 glucosyl transférase transfère les 4 éléments restants sur la chaîne non ramifiée.



L’hydrolyse de la dernière liaison, en  1 – 6 se fait par l’enzyme débranchant : amylo 1 – 6 glucosidase.

Elle va libérer un glucose et non un G 1 P comme la phosphorylase.

Ensuite, la phosphorylase peut dégrader complètement la chaîne linéaire.

On peut transformer G 1 P en G 6 P glycolyse. ou en glucose libre

### Voie annexe

C’est une voie de dégradation lysosomiale. Il existe une maltase acide qui peut dégrader le glycogène pour obtenir du glucose libre.

## Glycogénogenèse

La synthèse du glycogène va intervenir quand on aura un excès de sucres en période post prandiale. Le glucose arrive en grande quantité au niveau du foie : il va le stocker sous forme de glycogène.

### Les réactions



La première étape est l’activation du glucose en G 6 P.

La phospho gluco mutase transforme le G 6 P en G 1 P.

Mécanisme : **enzyme P + G 6 P Enz + G 1 – 6 di P enz P + G 1 P**.

Le G 1 P va être couplé à une molécule riche en énergie pour obtenir une forme activée :



Le C 1 du glucose activé va former une liaison glucosidique avec le C 4 du dernier glucose de la chaîne de glycogène.



Après une dizaine de molécule de glucose transférées, il va intervenir une autre enzyme, amylo 1 – 4 1 – 6 transglucosidase (enzyme branchant).

Il coupe une chaîne d’au moins 6 résidus et la transfère sur un sucre en amont pour former un branchement. La chaîne peut ensuite s’allonger.

### Les formes de la glycogène synthase

La glycogène synthase est constituée de 4 sous unités identiques.

Elle existe sous 2 formes inter-convertibles.

##### forme inactive : phosphorylée

On l’appelle forme **D** car son activité est dépendante de la présence d’un activateur allostérique, le **G 6 P**.

##### forme active : non phosphorylée

C’est la forme **I** : elle est active indépendamment de la présence de G 6 P.

(le Km du UDPglucose va diminuer en présence de G 6 P)

On passe de la forme inactive à la forme active par l’action d’une glycogène synthase phosphatase qui libère l’acide phosphorique.(p 110)

Cette phosphatase est activée par l’insuline (et le cortisol) qui favorise donc la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène.

La phosphatase est également activée par le glucose : un excès de glucose favorise donc sa mise en réserve. Le glycogène a par contre une action inhibitrice.

La phosphorylation de la glycogène synthase, qui inactive l’enzyme est catalysée par des protéines kinases. L’une d’elles est activée par l’AMP cyclique. La synthèse du nucléotide cylique est catalysée par l’adényl cyclase, enzyme activée par l’adrénaline (muscle et foie) et le glucagon (foie). Ces hormones empêchent donc la synthèse du glycogène : elles ont une action opposée à celle de l’insuline.

## Interaction des différentes voies métaboliques

Dans le foie

Le glucose est avec les lipides le principal substrat énergétique de l’organisme.

L’organisme a besoin de maintenir une glycémie de l’ordre de 1 g / l pour pouvoir nourrir les organes dont il est le seul substrat énergétique : SN central et GR.

Après un repas : le glucose est en excès après son absorption intestinale ; il sera stocké sous forme de glycogène : le foie assure la glycogénogenèse.

(l’organisme pourra aussi synthétiser des lipides).

4 ou 5 heures après l’organisme a besoin de libérer du glucose : la glycogénolyse libère du glucose dans le sang permettant de maintenir la glycémie.

Après un long jeûne, le stock de glycogène est épuisé : il va falloir dégrader les protéines, c'est à dire désaminer les aa pour les utiliser dans la néoglucogenèse.

Les organes périphériques font toujours de la glycolyse.

# Contrôle hormonal

Le contrôle implique principalement 2 systèmes :

* l’insuline qui est hypoglycémiante
* le glucagon (ou l’adrénaline) qui sont hyperglycémiantes.

L’insuline et le glucagon sont 2 hormones opposées sécrétées par le pancréas endocrine. L’insuline est sécrétée par les îlots  et le glucagon par les îlots .

Accessoirement, il existe 2 autres hormones hyperglycémiantes :

* adrénaline
* glucocorticoïdes.

### Glucagon

Il va agir sur le métabolisme glucidique pour **augmenter la glycémie**.

Il sera sécrété en cas de glycémie basse. Il va favoriser les 2 voies qui permettent la production de glucose libre par le foie et les reins.

 il favorise la néoglucogenèse et la glycogénolyse.

Il a aussi un effet lipolytique : il favorise la dégradation des graisses.

### Insuline

Elle va agir sur le métabolisme glucidique de façon inverse du glucagon.

Elle va faire **baisser la glycémie** :

* Elle augmente la pénétration du glucose dans les cellules (surtout musculaires et adipeuses) par recrutement du transporteur GLUT 4.
* Au niveau du foie
* favorise la glycolyse
* inhibe la néoglucogenèse
* favorise la glycogénogenèse.

L’insuline favorise la lipogenèse

### Fonctionnement hormonal

L’adrénaline et le glucagon sont présents uniquement dans le secteur extra cellulaire.

Ils vont utiliser le système de transduction via la protéine G.

Les tissus ont des récepteurs spécifiques que l’on trouve à la surface des membranes cellulaires.





Les protéines G sont formées de 3 sous unités dont l’une () peut fixer du GTP, ce qui la rend capable d’activer une enzyme.

La combinaison à la protéine G d’une protéine signal (récepteur d’hormone) provoque un échange entre le GDP fixé et une molécule de GTP du milieu. Le complexe sous-unité -GTP se détache du reste de la molécule et devient capable d’activer une enzyme acceptrice : adényl cyclase.

La sous-unité  a une activité GTPasique qui lui permet d’hydrolyser le GTP fixé en GDP. Ceci fait perdre la capacité activatrice de la protéine G. La sous-unité -GDP se recombine aux sous-unité  et . Le cycle peut alors recommencer.



* Le glucagon est un polypeptide
* l’adrénaline est un dérivé de la tyrosine, qui agit par un mécanisme de transduction identique, mais les récepteurs sont différents.

 production d’AMPc qui est un second messager.

l’AMPc va activer la PKA qui activera les protéines cibles.



La PKA à l’état inactif a 2 sous unités régulatrices et 2 sous unités catalytiques. En présence d’AMPc, celui-ci va venir se fixer sur les 2 sous unités régulatrices (2 par sous unité).

 provoque la dissociation des sous unités ; les sous unités catalytiques vont devenir actives : elles ont une activité sérine thréonine kinase.

La kinase A activée agit sur les kinases au niveau de la régulation du glycogène.

### Mécanisme de régulation de la néoglucogenèse par le glucagon.



Action du glucagon sur la néoglucogenèse.

Le fructose 2-6 diphosphate est un puissant activateur de la phosphofructokinase (PFK1).

Sa synthèse est catalysée par la 6 phosphofructose 2 kinase (PFK2)

La concentration du fructose 2-6 diphosphate résulte donc de l’activité de la PFK2 et de celle de la fructose 2-6 diphosphatase.

L’action de la protéine kinase A active la fructose 2-6 diphosphatase et inhibe la PFK2

 de concentration de fructose 2-6 diphosphate et ralentissement de la glycolyse, favorisant la néoglucogenèse.

### Action du glucagon sur le métabolisme du glycogène



l’AMPc est synthétisé par une adénylate cyclase, sous contrôle d’une protéine G, après activation du récepteur.

 la protéine kinase A, AMPc dépendante est activée. Elle va agir sur différentes enzymes en les phosphorylant :

* **glycogène synthétase** : elle va être inactivée par phosphorylation (sa forme active est déphosphorylée) arrêt de la synthèse de glycogène.
* **phosphorylase kinase** : activée par phosphorylation. Elle va phosphoryler la glycogène phosphatase et l’activer favorise la glycogénolyse.
* **inhibiteur**: activé par phosphorylation. Il existe (à l’inverse des phosphorylations produites par les kinases), des déphosphorylations par des phosphatases qui s’exercent sur la *glycogène synthase* et la *glycogène phosphorylase*. Ces protéines phosphatases sont inhibées par une même molécule inhibitrice quand elle est activée par phosphorylation.

 sous l’action du glucagon,

* inhibition de la glycogène synthase

la phosphatase est inhibée : empêche le retour vers la forme active

 arrêt de la synthèse du glycogène.

* activation de la glycogène phophorylase par phosphorylation. Pour l’empêcher de repasser sous forme inactive, l’inhibiteur phosphorylé bloque la protéine phosphatase.
 favorise la glycogénolyse.

 il faut un stock de glycogène : en période post prandiale. Plus tard, le relais sera pris par la néoglucogenèse pour maintenir la glycémie vers 1 g / l.

Autres actions du glucagon

Par le biais de l’AMPc, le glucagon va augmenter la transcription du gène de la PEP carboxykinase (PCK) : de son ARNm.

métabolisme des lipides : le glucagon active la lipase hormono sensible.

### L’insuline.

C’est un polypeptide formé de 2 chaînes reliées par des ponts S-S (disulfures).

chaîne A : 21 aa

chaîne B : 30 aa.

Elle est synthétisée sous forme d’une pré pro hormone (PM 11500). Une séquence de 23 aa sert au couplage avec le réticulum endoplasmique (dans les cellules  des îlots de Langherans du pancréas).

Dans ces citernes, la séquence de 23 aa est clivée pour donner la pro insuline : PM 9000.

La pro insuline va être clivée en entrant dans l’appareil de Golgi par une protéase qui va libérer l’insuline et le peptide C.

Le peptide C peut être intéressant à doser pour connaître la quantité exacte d’insuline sécrétée.

L’insuline est libérée dans le sang ; elle va reconnaître sur ses tissus cibles un récepteur (tissus musculaire et adipeux).

Le récepteur est enchâssé dans la membrane – il comprend un pole extérieur et un pole cytoplasmique.



Le récepteur est formé de 2 chaînes  reliées par un pont S-S. Elles sont reliées à 2 chaînes . C’est essentiellement les  qui reconnaissent l’insuline.

Les mécanismes d’action sont moins bien connus que ceux du glucagon.

Les chaînes  ont une activité de type tyrosine kinase et des sites d’auto phosphorylation. Des signaux sont envoyés à l’intérieur de la cellule.

Cela va entraîner

la baisse de l’expression de certains gènes (par exemple de la PEP carboxykinase

l’augmentation de l’expression d’autres gènes (enzymes de la glycolyse) : du taux de PFK 1. L’activation de la PFK 1 favorise la glycolyse et s’oppose à la néoglucogenèse.

inhibition ou activation d’enzymes par des actions de phosphorylation ou de déphosphorylation.

L’insuline va activer – probablement par phosphorylation une AMPc phosphodiestérase qui va s’opposer au glucagon : elle va détruire l’AMPc fabriqué par l’adényl cyclase.

Ses actions sont opposées à celle du glucagon sur la glycogène synthase et sur la glycogène phophorylase

L’insuline pourrait avoir une action directe sur PKA en diminuant son activité.

. elle va augmenter la synthèse de glycogène

elle agit sur la glycolyse en augmentant l’activation de la pyruvate déshydrogénase et de la pyruvate kinase.

Métabolisme des lipides

favorise les mécanismes de synthèse des AG : l’activité de l’acétyl CoA carboxylase

 l’activité de HMGCoA réductase

 l’activité de la triglycéride lipase (opposé du glucagon)

### Conséquences physiopathologiques d’une carence en insuline

(Une carence en glucagon peut être compensée par d’autres hormones qui jouent le même rôle).

Une carence en insuline va

* de l’incorporation du glucose dans les tissus. Il ne pourra plus pénétrer dans la cellule musculaire et la cellule adipeuse (leur transporteur GLUT 4 nécessite la présence d’insuline pour être transloqué à la surface de la cellule et être actif).
* de la néoglucogenèse : l’insuline favorise la glycolyse : tous les facteurs glycolytiques vont être arrêtés alors que les facteurs de néoglucogenèse se poursuivent (glucagon) hyperglycémie.
* de la lipolyse (surtout au niveau du foie) : du catabolisme des AG. Les acétyl CoA formés en grande quantité par la lipolyse ne pourront pas pénétrer dans le cycle de Krebs en raison du manque d’oxaloacétate provenant des sucres formation de corps cétogéne : tendance à l’acido-cétose

Conséquences

A partir de 1,72 g / l de glycémie, apparaît une glycosurie car la capacité de réabsorption des tubules rénaux est dépassée par saturation des récepteurs. La glycosurie va provoquer une polyurie osmotique (diabète signifie polyurie), alimentée par une polydipsie. C’est le diabète de type I ou insulino-dépendant. Il va s’accompagner de :

amaigrissement : lipolyse et catabolisme protéique accru par la néoglucogenèse

complications aiguës : acidose métabolique et coma acido cétosique.

Ce diabète peut être d’origine virale. C’est le diabète du sujet jeune.

A long terme, l’hyperglycémie favorise les atteintes vasculaires : artériopathies (athérosclérose), rétinopathie et troubles de l’immunité (peut être dû à la glycation des protéines).

Il existe un autre type de diabète (type II) où le sujet n’est pas amaigri mais a tendance à l’obésité. Le taux d’insuline n’est pas nul ; il peut être élevé parfois : ce n’est pas une insulino dépendance mais une insulino résistance.

# Voie des pentoses phosphates

C’est une voie de dégradation du glucose, qui est une voie d’oxydation directeF.F Elle va former du NADPH + H+ nécessaire à certaines synthèses réductrices qui se produisent à l’extérieur de la mitochondrie (dans le cytoplasme).

Par exemple, la synthèse des AG nécessite comme coenzyme NADPH + H+

Elle va aussi fabriquer des pentoses, notamment les riboses nécessaires à la synthèse des acides nucléiques et des nucléotides.

 elle se produit dans de nombreux tissus. On verra l’exemple du tissu adipeux.

On part du glucose : il subit l’action de l’hexokinase glucose 6 phosphate sous sa forme .



L’enzyme glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) va déshydrogéner le glucose en utilisant le NADP comme coenzyme : on obtient la 6 phosphogluconolactone.

Sous l’action de la gluconolactone hydrolase, on obtient – sous forme linéaire – le 6 P gluconate. Il va être déshydrogéné par la 6 P gluconate déshydrogénase. Son accepteur est également NADP  NADPH + H+.

La déshydrogénation porte sur le 3° carbone : on obtient le 3 céto 6 phospho gluconate.

Cette structure se décarboxyle spontanément (rappel de chimie : une fonction oxo en position  d’un carboxyle provoque une décarboxylation spontanée).

 on obtient un pentose, le ribulose 5 P.



Il peut être transformé en 2 autres pentoses :

* sous l’action de la ribose 5 phospho céto isomérase ribose 5 phosphate
* sous l’action de la 5 phospho ribose épimérase xylulose 5 P.

Plusieurs molécules de glucose interviennent : on a à la fois du xylulose et du ribose.



Une transcétolase – utilisant comme coenzyme TPP – permet d’obtenir le glycéraldéhyde 3 P et le sédohéptulose 7 P (composé à 7 C). Le sédoheptulose va réagir avec le glycéraldéhyde et va donner l’érythrose 4 P et F6P qui pourra se transformer en G6P par une isomérase.

Une 3° molécule de pentose peut intervenir : xylulose 5 P condensé avec l’érythrose 4 P glycéraldéhyde 3 P + 1 molécule de F6P qui peut se transformer en G6P.

Bilan :

3 G6P + 6 NADP+ 2 G6P + 3 CO2 + glycéraldéhyde 3 P + 6 NADPH + H+ .

**G6P + 6 NADP+ 3 CO2 + glycéraldéhyde 3 P + 6 NADPH + H+ .**

Le NADPH + H+ est un coenzyme nécessaire à la synthèse des AG et des stéroïdes.

Le cycle est aussi une voie nécessaire à la synthèse des pentoses.

Dans le GR, cette voie est nécessaire à la réduction du glutathion qui participe à la protection de la membrane du GR contre l’action toxique des peroxydes.

**Schéma** **métabolique d’un organe faisant essentiellement de la glycolyse**

Le but du métabolisme énergétique est la synthèse de l’ATP.

le GR est une poche remplie d’hémoglobine, transporteur d’O2 ou de CO2.

Dans le compartiment sanguin : on peut avoir du glucose, des AG,.

* **le glucose** va pouvoir pénétrer dans le cytoplasme en utilisant un transporteur à glucose. Il va subir la glycolyse, l’amenant en aérobie au pyruvate.
il va pouvoir, par un transporteur pénétrer dans la mitochondrie, subir l’action de la pyruvate déshydrogénase acétyl CoA.
* **Les AG** pénètrent dans le cytoplasme facilement – le passage de la membrane mitochondriale exige des transporteurs à carnithine. Ils vont entrer dans la  oxydation qui aboutit également à l’acétyl CoA.

 formation d’équivalents réducteurs : NADH, H+ dans la  oxydation et la glycolyse.

l’acétyl CoA va rencontrer l’oxaloacétate citrate qui parcourt le cycle de Krebs. IL se forme un certain nombre de NADH, H+ et FADH2. Ils vont finir dans la chaîne respiratoire qui permet leur réoxydation en NAD et FAD.

La chaîne respiratoire permet la synthèse d’ATP utilisée à l’extérieur. Un transporteur permet le passage tandis que ADP et acide phosphorique vont entrer. Il y a formation de CO2 qui par diffusion va être récupéré par le GR.

L’hémoglobine à l’opposé a donné l’O2 qui servira à former H2O avec 2 H+.

Pour les équivalents réducteurs qui se sont formés dans le cytoplasme : l’oxaloacétate dans la mitochondrie peut par transamination se transformer en aspartate, qui peut sortir de la mitochondrie pour redonner l’OA qui redonne du malate qui peut par un transporteur faire pénétrer dans la mitochondrie un équivalent réducteur formé dans le cytoplasme.

(au niveau du foie : beaucoup plus compliqué).

 les poumons chargent en O2 les GR – les artérioles et les capillaires livrent l’O2 à la chaîne respiratoire – la digestion absorbe le sucre et la circulation l’amène aux tissus qui en ont besoin : la glycolyse permet l’oxydation complète du glucose, jusqu’à l’acétyl CoA et CO2 puis au cycle de Krebs. Le CO2 va être repris par les GR – les équivalents réducteurs fournis par la glycolyse sont repris par la chaîne respiratoire ATP.

L’ATP va servir aux synthèses protéiques, au fonctionnement musculaire, aux besoins énergétiques de l’organisme.

L’oxydation ménagée du glucose permet un maximum d’étapes, toutes si possibles > 7,3 kcal, de façon à coupler un maximum de formation d’ATP.

Si on brûle dans un calorimètre du glucose, on retrouve le même nombre de molécules de CO2 et d’eau.