

SL Dr. Liviu Tămaş tamas.liviu@umft.ro et tliviu33@yahoo.com

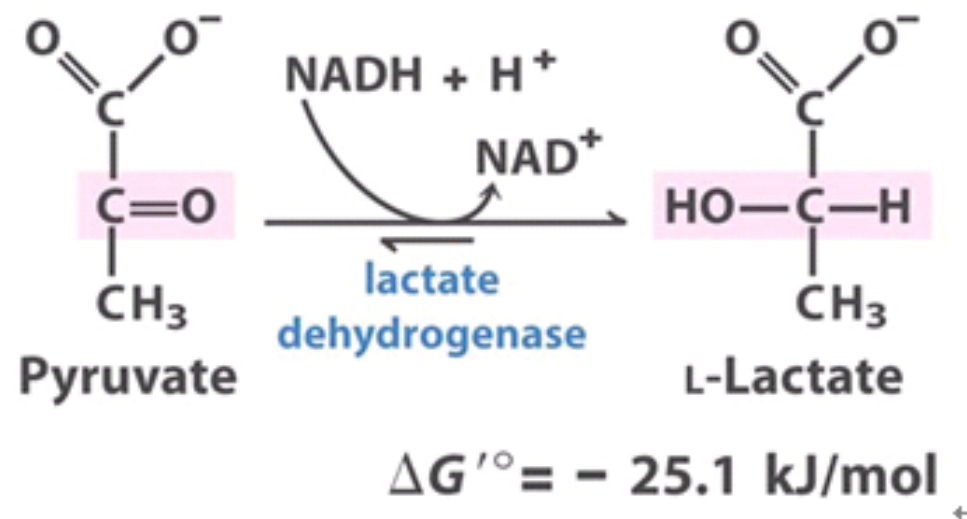
Toutes les questions seront envoyées à SL Dr. Liviu Tămaş aux les adresses de email fournis (**IMPORTANT** – les questions seront envoyées simultanément aux les deux adresses de email fournis et pas seulement a une !!!)

METABOLISME DE GLUCIDES II

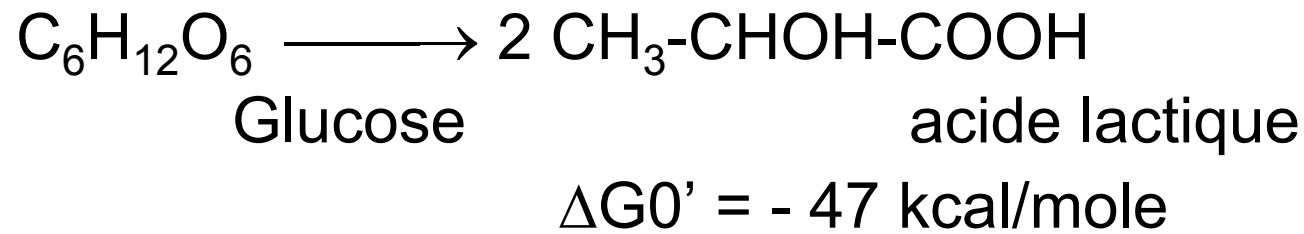
La glycolyse anaérobie du glucose

- Bien que l'oxydation aérobie du glucose soit le principal mécanisme de l'oxydation du glucose, dans une série des tissus l'oxydation se déroule dans des conditions anaérobies. La glycolyse anaérobie peut être:
 - **Mécanisme unique** d'oxydation du glucose dans les **érythrocytes** (manque mitochondries) ou dans des tissus avec l'oxygénation réduite tels que les **cellules dans la rétine**, la **cornée**, la **peau**, **moelle interne du rein**, les **cellules nerveuses**, les **fibres musculaires blanches**.
 - **Mécanisme partielle** des tissus avec une **croissance rapide** tels que les **tissus cancéreux**, les **tissus et embryonnaires** (50% du métabolisme du glucose est anaérobie).
 - **Mécanisme temporaire** dans des conditions d'une **déficiences temporaire de l'approvisionnement en oxygène**, tels que le **muscle squelettique en effort intense et prolongé**.

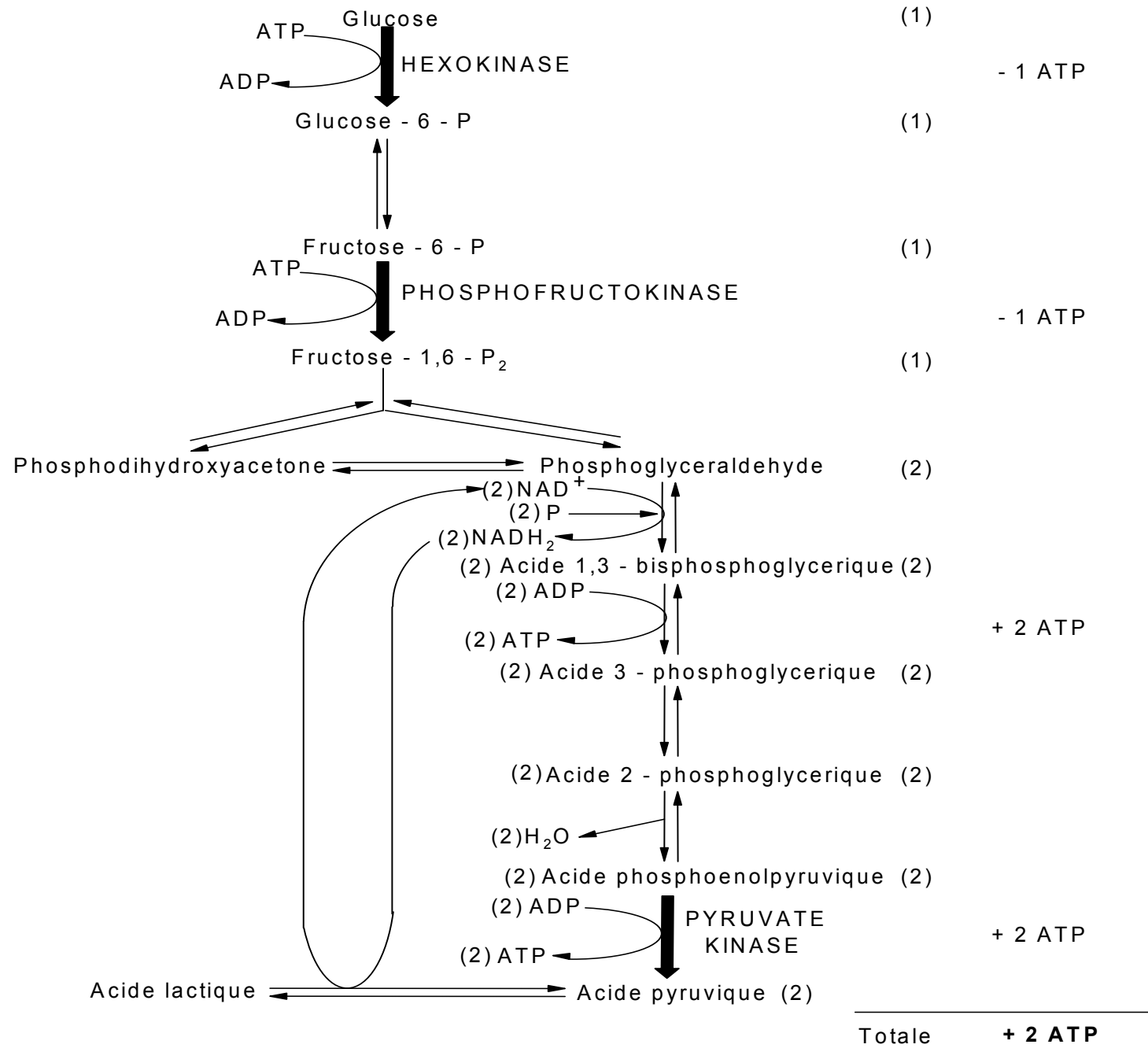
- En l'absence d'oxygène, **les coenzymes**, qui prennent d'hydrogène dans les réactions d'oxydation, **ne peuvent pas être reoxydées** (régénérées) par produisant de l'hydrogène à l'oxygène.
- Dans ces conditions l'oxydation du glucose en acide pyruvique arrête, qui devient l'accepteur de l'hydrogène de la coenzyme NADH, H^+ , se transformant en acide lactique, le produit final du catabolisme anaérobie du glucose - la glycolyse anaérobie.



- Dans ces conditions, l'équation globale est :

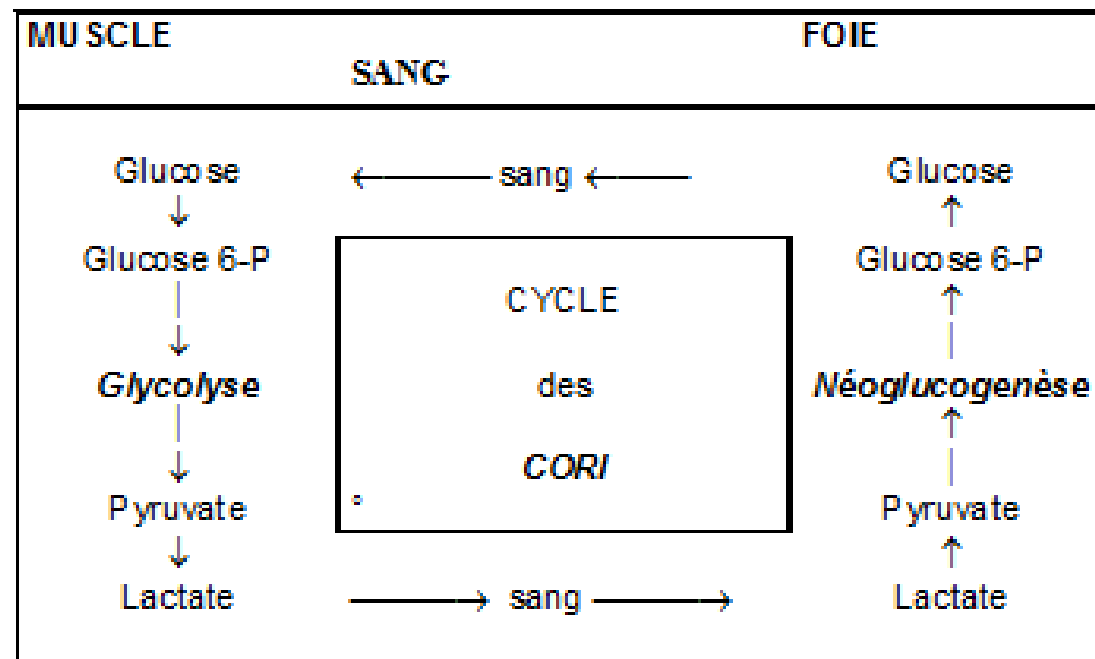


- Dans des conditions anaérobies, seulement une petite partie du potentiel énergétique du glucose est libéré, 47 kcal / mole d'un total de 686 kcal / mole.
- On constate que le rendement est très réduit, en donnant seulement **2 molécules d'ATP à partir d'une molécule de glucose, alors que l'oxydation aérobie donne 32 molécules d'ATP.**
- En conséquence, l'oxydation anaérobie est considérée comme un mécanisme primitif pour l'obtention de l'énergie, utilisée par le corps que sous certaines conditions physiologiques.



Glycolyse anaerobe

- Parce que l'acide lactique contient encore une grande quantité d'énergie, le corps la retrouve dans le foie (organe mieux oxygéné que le muscle) par une voie métabolique spécifique, **appelé cycle de Cori**.
- Le lactate, formé à l'issue de la glycolyse dans la cellule musculaire, est repris par le sang et conduit jusqu'au foie où il est transformé en pyruvate, puis en glucose. Ce-ci est rapporté au muscle par le sang pour y être utilisé. La transformation du pyruvate en glucose est appelée la *néoglucogenèse* et le processus du stockage du glucose excédentaire dans le foie ou dans le muscle est la *glycogénogénèse*.



Pathologie de la glycolyse anaérobie

- **L'acidose lactique** est la forme la plus commune de l'acidose métabolique. Elle est due soit à une **synthèse augmentée**, soit à la **diminution de l'utilisation de l'acide lactique**, la cause la plus commune étant le **blocage de l'oxydation aérobie** du glucose. D'autres conditions qui produisent une acidose lactique: **l'altitude élevée, l'exercice physique, les maladies pulmonaires, anémie sévère, intoxication par le CO ou CN⁻ (on bloque la chaîne respiratoire et l'hémoglobine), intoxication à l'alcool, le cancer.**
- **Déficiences génétiques des enzymes de la glycolyse.** La **carence totale est fatale**, parce que **les érythrocytes et les neurones obtiennent de l'énergie seulement de la glycolyse.**
- **Le déficit partiel de la pyruvate kinase**, incidence de 1: 10.000, rend l'enzyme de fonctionner dans les érythrocytes que 5-25% de la capacité, entraînant une **anémie hémolytique.**

La gluconéogenèse

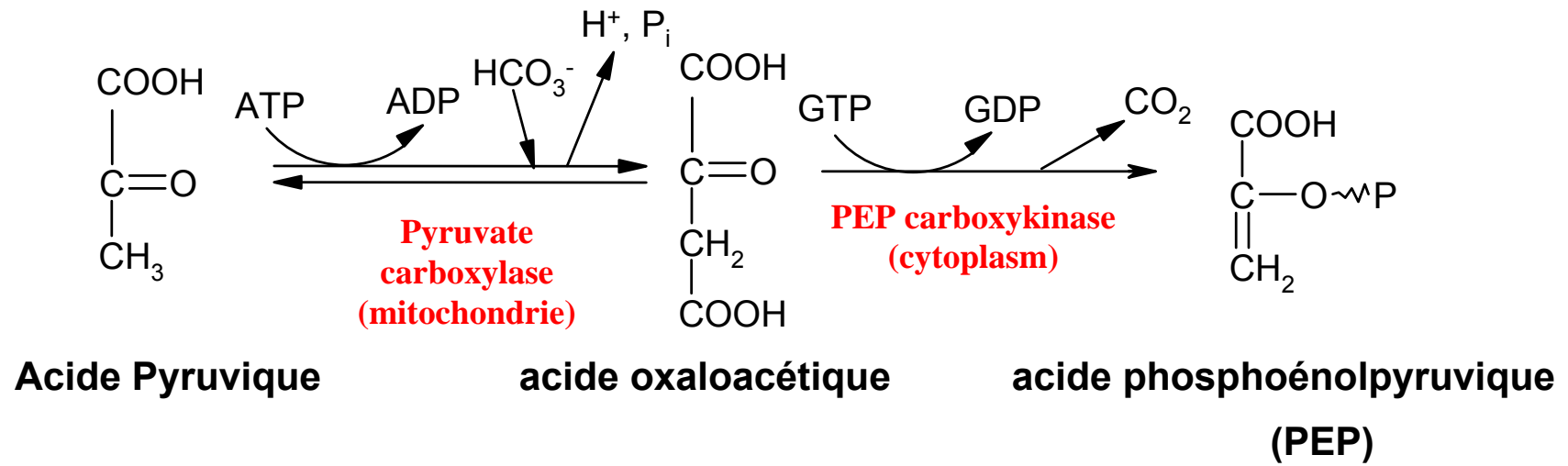
- La plupart des tissus de l'organisme obtiennent de l'énergie par le métabolisme de diverses substances: le glucose, les acides gras, les acides aminés les corps cétoniques.
- Certains tissus comme le **cerveau et les érythrocytes, utilisent uniquement du glucose**, par exemple, le cerveau consomme 120 grammes de glucose par jour et nécessite, pour un fonctionnement optimal que la glycémie être entre 70-100 mg (4 à 5,5 mM).
- Les glucides alimentaires maintiennent la glycémie pendant plusieurs heures après avoir mangé, et après ça, la glycémie sera maintenue par la **production du glucose par le foie**. Ceci va produire du glucose par deux mécanismes:
 - **L'hydrolyse du glycogène**
 - **La synthèse de novo de glucose, en utilisant comme précurseurs l'acide lactique, les acides aminés et le glycérol.** Cette voie métabolique est appelée gluconéogenèse et est la seule source de glucose au cours du jeûne.

- **La gluconéogenèse a lieu dans le foie et le cortex rénal** (cellules du tube rénal proximal). Par gramme de tissu, l'intensité de la néoglucogenèse est la même dans le foie et les reins, mais la différence de masse des deux tissus fait que dans le cortex rénal ne se produit que 10% de glucose, par rapport au foie. La gluconéogenèse a été récemment démontré dans les entérocytes.

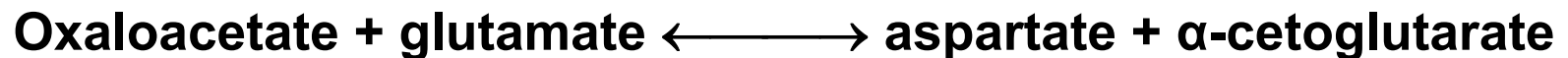
- La gluconéogenèse, processus opposé au catabolisme du glucose, **utilise les réactions de la glycolyse dans la direction opposée**. Les réactions utilisées seront uniquement celles **réversibles**, tandis que les réactions irréversibles seront remplacées par des réactions distinctes.

- **Les étapes irréversibles** de la glycolyse sont les suivants:
phosphoenolpyruvate → pyruvate
fructose 6-phosphate → fructose 1,6-bisphosphate
glucose → glucose 6-phosphate

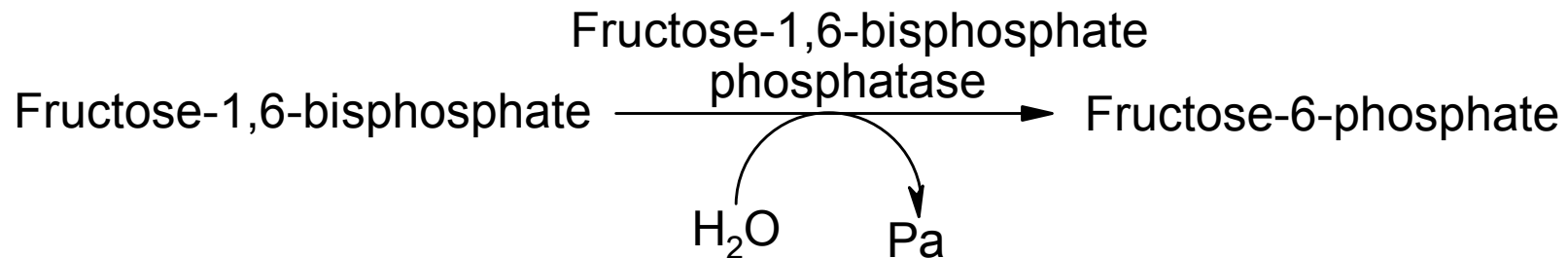
- La réaction I sera remplacée par la transformation :



- La membrane mitochondriale est imperméable à l'oxaloacetate
- Pour le transport il est transaminé à l'aspartate à l'aide de la réaction:

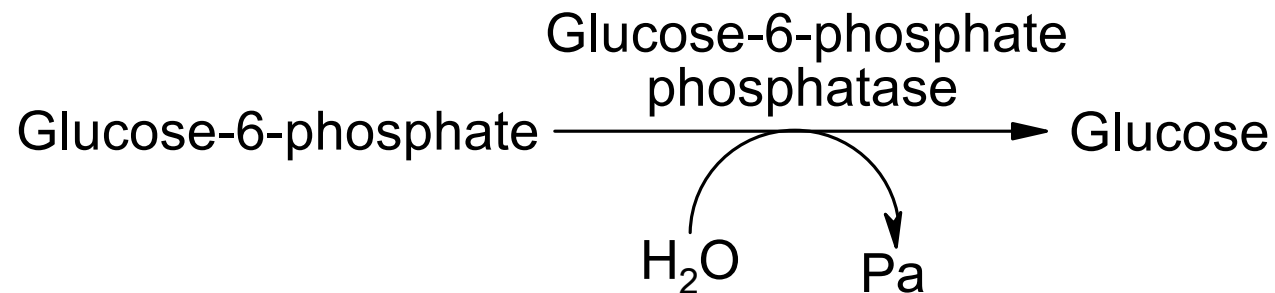


- La réaction II sera remplacée par



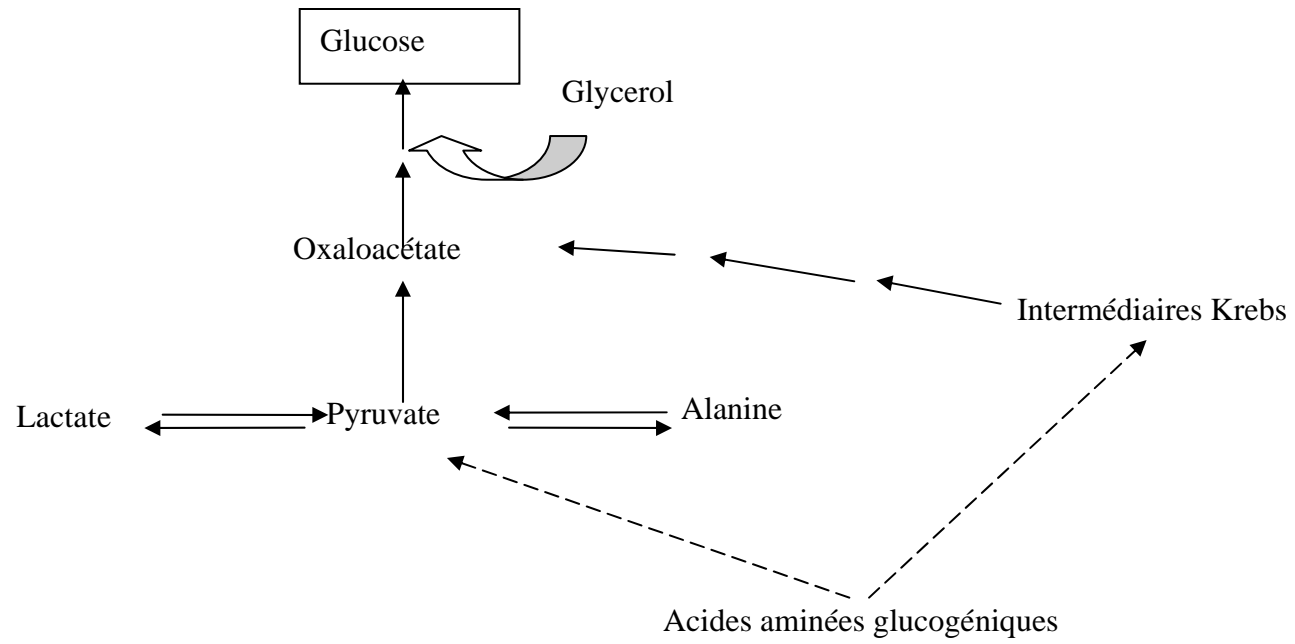
- L'enzyme est **active dans le foie, les reins, l'intestin, le muscle squelettique**
- L'enzyme est **absent dans le tissu adipeux, le muscle cardiaque et les muscles lisses.**

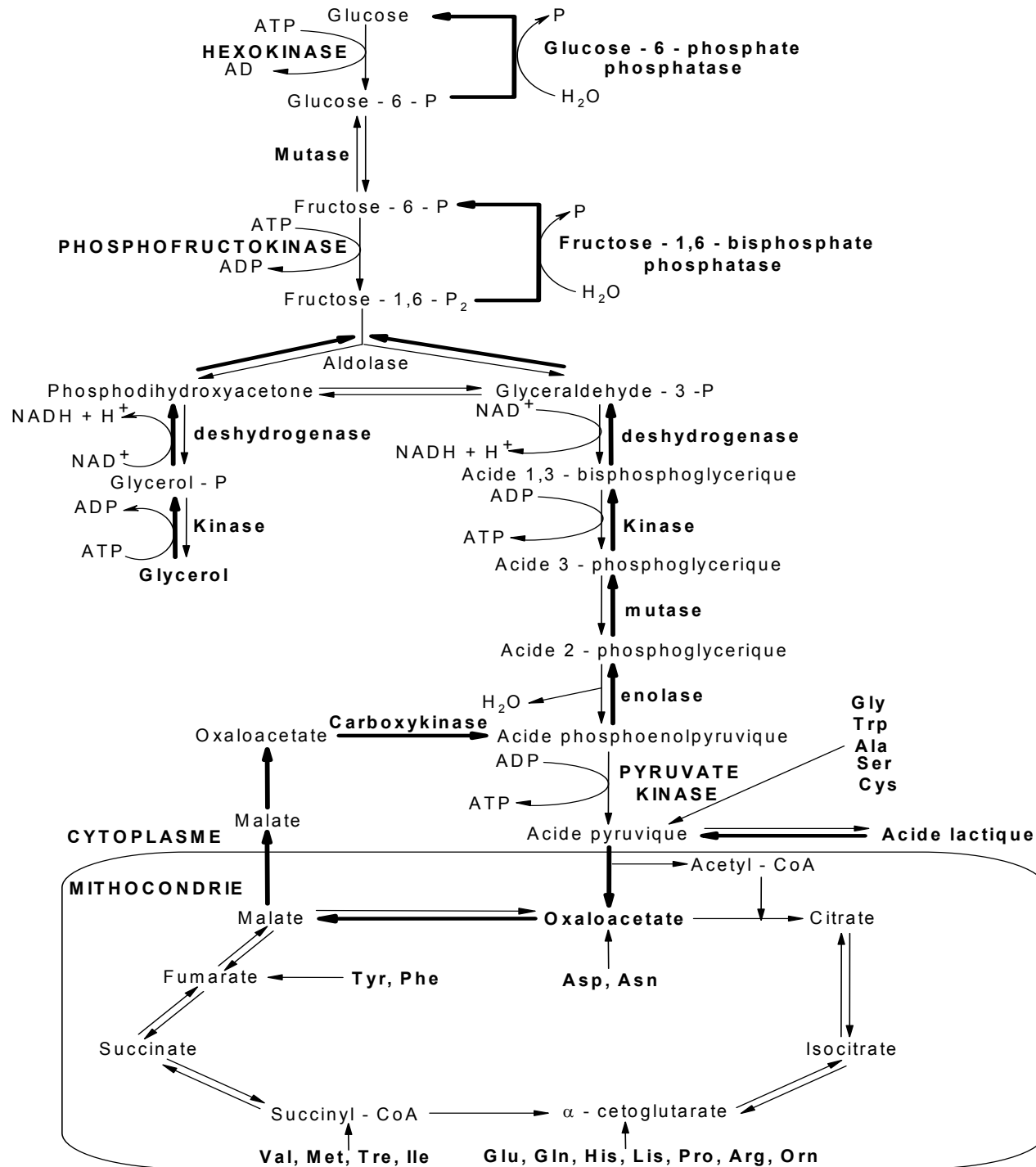
- **La réaction II sera remplacée par**



- **L'enzyme est active dans le foie et les reins, qui sont donc les producteurs et les exportateurs de glucose dans le sang.**
- **L'enzyme est absent dans le muscle et le tissu adipeux.**

- Les principaux substrats de la gluconéogenèse sont
 - le lactate (érythrocytes, effort musculaire),
 - les acides aminés glucogéniques (protéolyse musculaire),
 - le glycérol (hydrolyse des lipides),
 - les intermédiaires du cycle citrique (oxaloacétate, l'alpha-cétoglutarate, succinyl-CoA, fumarate).
- **Attention! L'acétyle-CoA ne peut être pas transformé en glucose**, car il n'y a pas une réaction inverse de la transformation pyruvate → acétyle-CoA.
- Par conséquence, des substances telles que les **acides gras, corps cétoniques, l'éthanol, qui produisent de l'acétyle-CoA ne peut pas être des substrats pour la gluconéogenèse.**

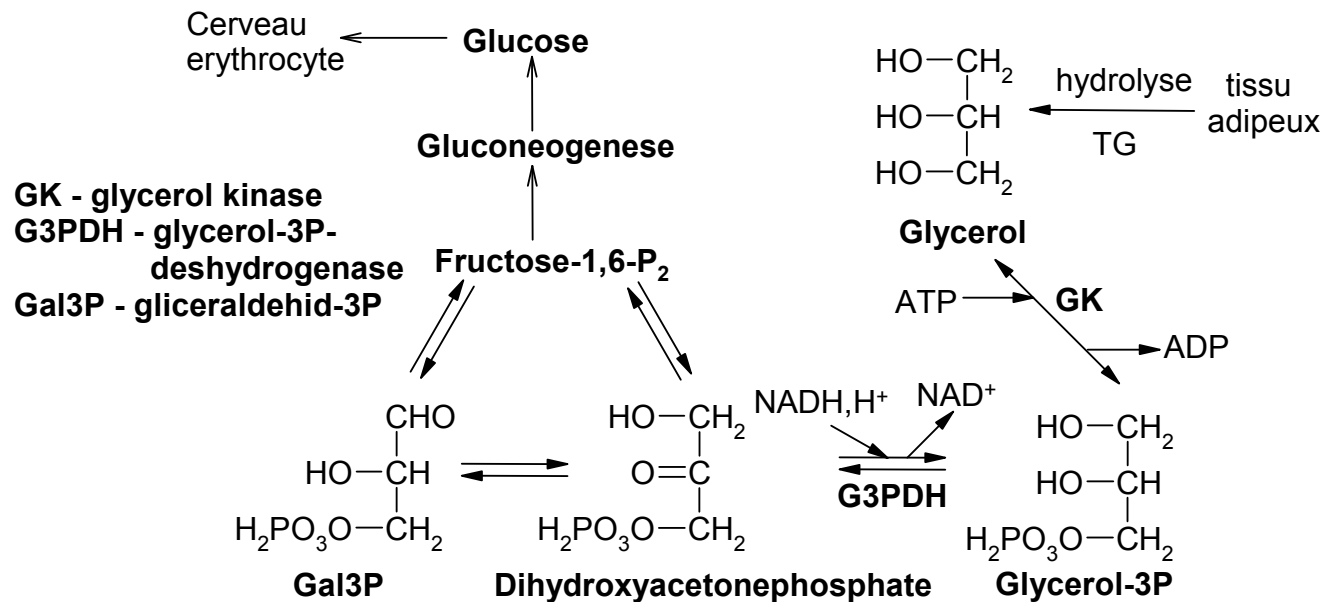




- **Le lactate** entre dans la gluconéogenèse au niveau du pyruvate, par la réaction:

lactate déshydrogénase

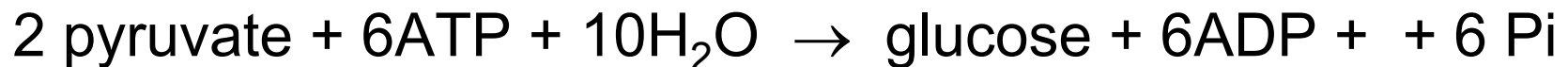
- Lactate + NAD⁺ \longrightarrow pyruvate + NADH, H⁺
- **Le glycérol** - dérivé de l'hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux, entre la gluconéogenèse au niveau des trioses phosphate.



- **Les acides aminés glucogéniques** sont les précurseurs les plus importants à gluconéogenèse pendant inanition, lorsque la protéolyse musculaire libère d'acides aminés dans le sang, y compris l'alanine qui est utilisée par le foie à l'intensité maximale.
- Le catabolisme des acides aminés glucogéniques produit **intermédiaires du cycle citrique** qui, par l'acide oxalacétique, l'acide céto-glutarique entrent dans la voie de la gluconéogenèse.
- Selon l'intermédiaire qui entre dans le cycle citrique dans la gluconéogenèse, les besoins énergétiques, exprimée par le nombre de molécules d'ATP hydrolysée, sera différent.

La régulation de la gluconéogenèse

1. **La régulation métabolique.** La gluconéogenèse a lieu dans la période de la famine, la synthèse endogène de glucose est nécessaire pour maintenir le niveau de glucose sanguin constamment.



- Il est à noter que le développement de la néoglucogenèse dépend de la **disponibilité du substrat et de l'énergie**. Le besoin en énergie (ATP) est obtenu soit à partir de **l'oxydation des acides gras** lors de la lipolyse qui accompagne la faim, ou par **oxydation aérobie d'une partie de l'acide pyruvique et l'acide lactique** et dans le cycle citrique et la chaîne respiratoire.

2. La régulation enzymatique. Il y a deux étapes dans son parcours: à court et à long terme.

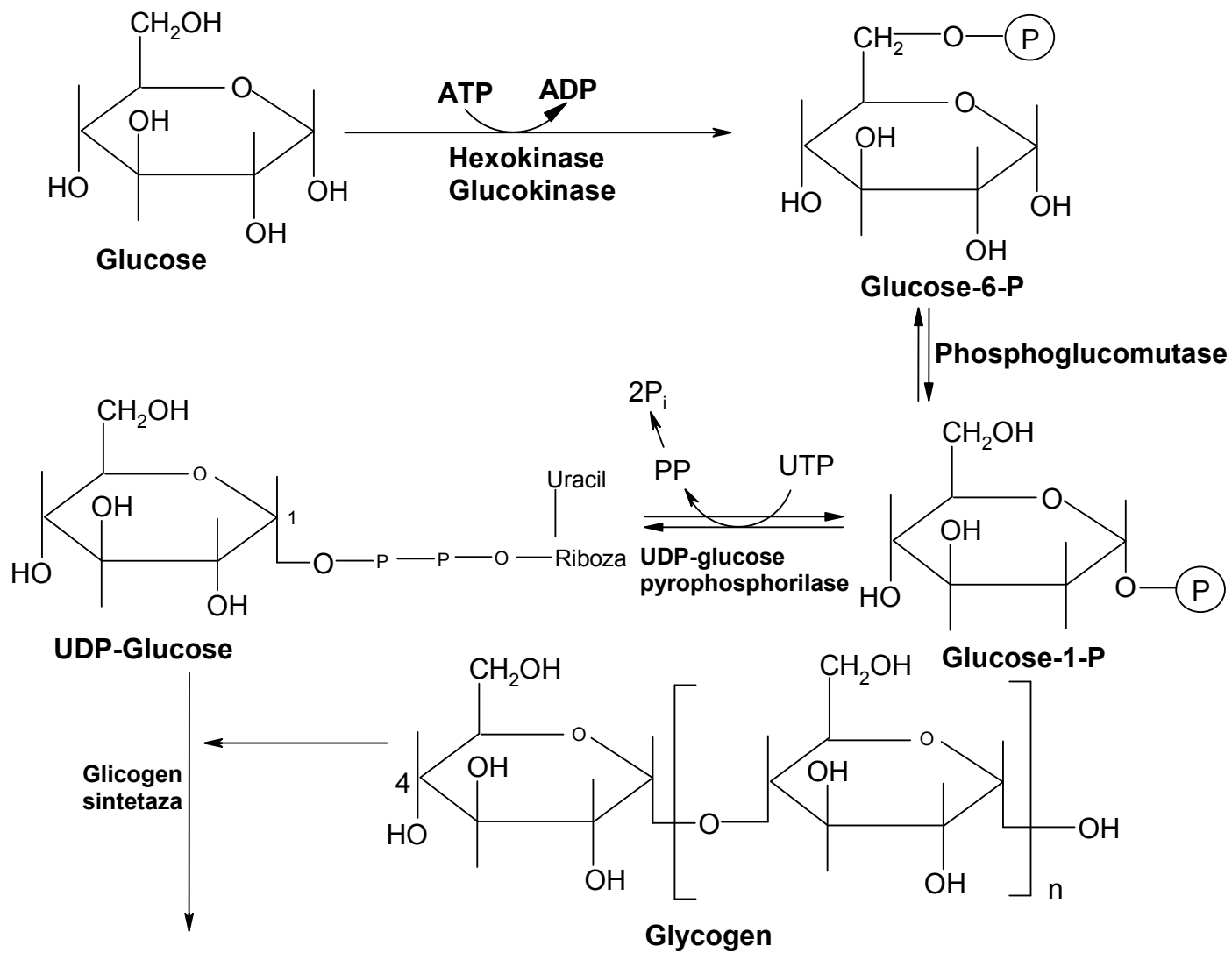
- **À court terme**, les hormones hyperglycémiques (adrénaline, le glucagon) stimulent la protéine kinase A, une enzyme qui produit la phosphorylation des enzymes clés du métabolisme du glucose, leurs formes phosphorylées ayant action gluconéogénétique.
- En outre, il y a une **régulation allostérique** de type rétroaction, les produits intermédiaires (acétyl-CoA, citrate) et finale (ATP) de la glycolyse inhibant la glycolyse et stimulant celles de la gluconéogenèse.
- **À long terme**, les hormones hyperglycémiques stimulent la **synthèse** des enzymes clés de la gluconéogenèse: la pyruvate carboxylase, PEP carboxykinase, fructose 1,6-bisphosphate phosphatase et la glucose 6-phosphatase.

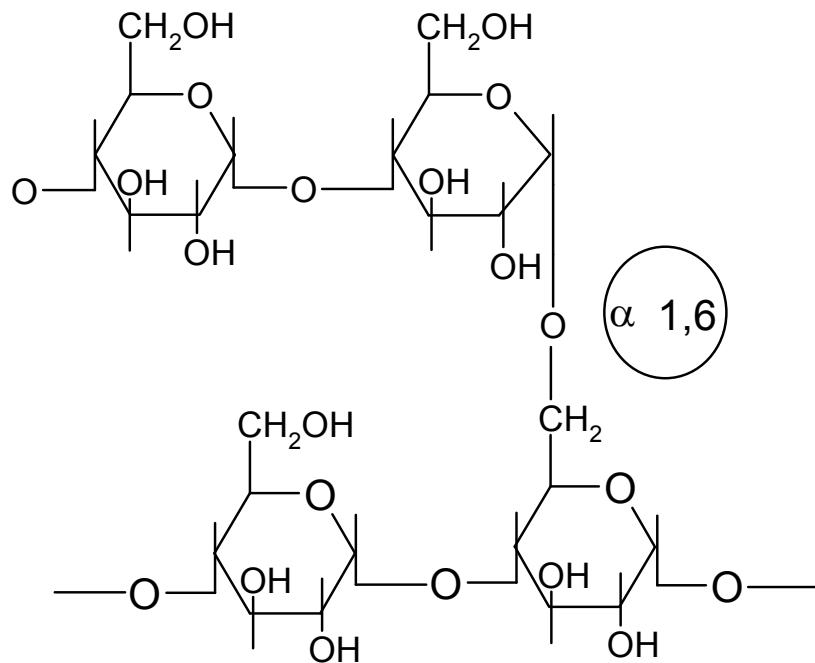
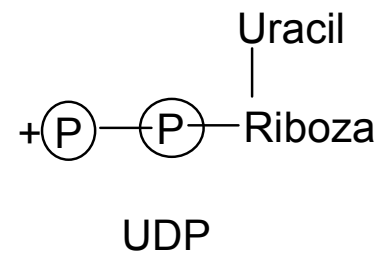
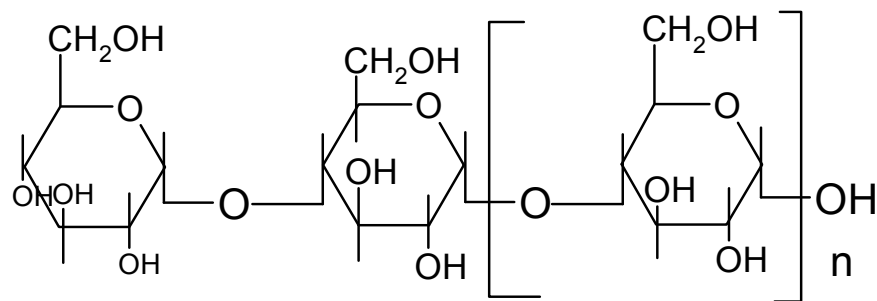
Métabolisme du glycogène

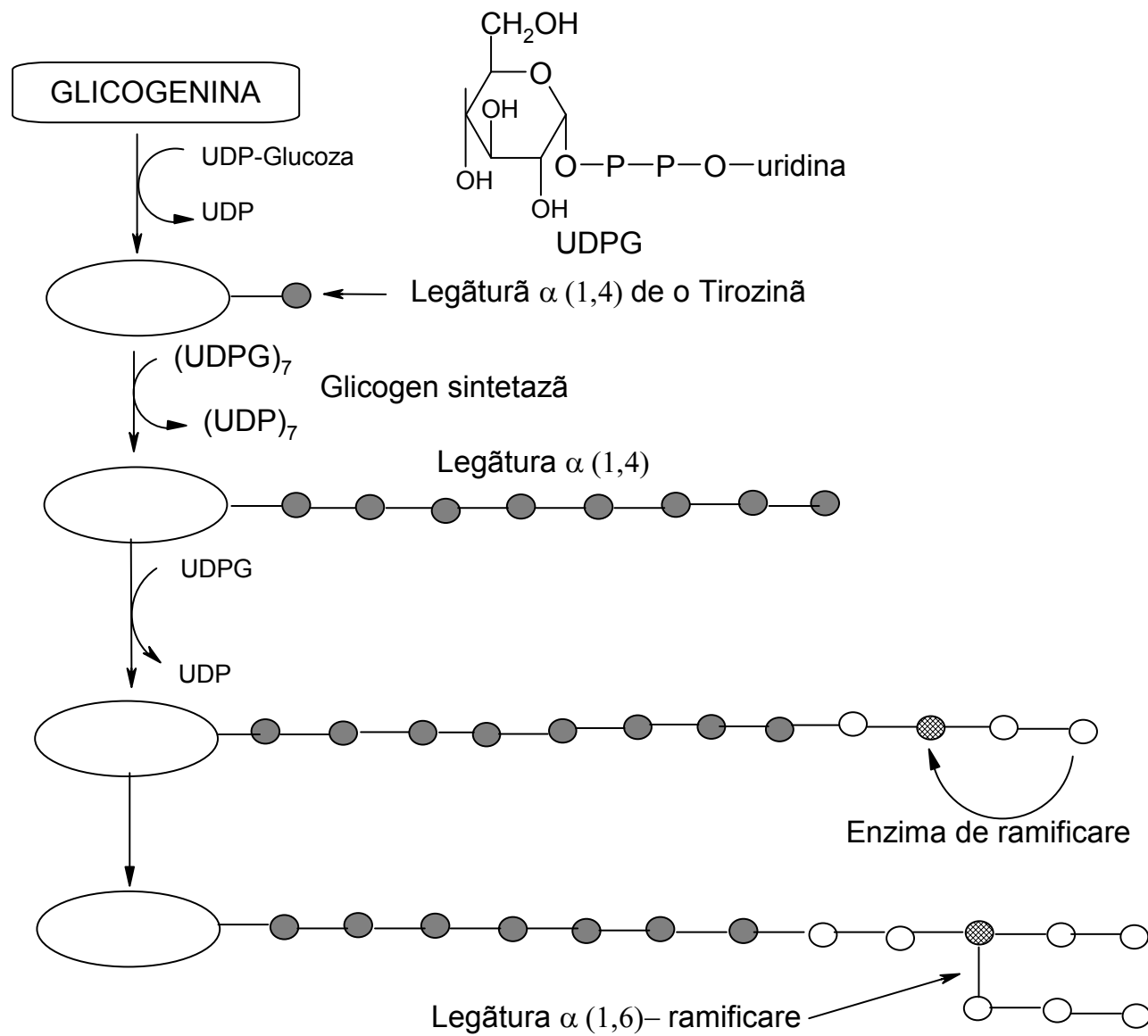
- L'excès de glucose ne peut pas être stocké car il est soluble dans l'eau et augmente la pression osmotique. Pour cette raison, il est stocké comme un polymère insoluble - glycogène.
- Le glycogène représente la forme de réserve glucidique de toute cellule animale. Chez l'homme, **le foie** est l'organe dont la teneur en glycogène peut être la plus élevée (10% du poids frais), mais les muscles (1-3% du poids frais) renferment grâce à leur masse plus de la moitié du glycogène totale de l'organisme.
- Les deux réserves de glycogène des tissus ont des fins différentes:
 - **Le foie** synthétise et fait dépôt du glycogène après un repas riche en hydrates de carbone, glycogène utilisé pour la préparation de glucose pour maintenir la glycémie dans les périodes de famine.
 - **Les muscles squelettiques** font des réserves de glycogène au repos et l'utilise en état d'effort
- La suite de ces processus, la molécule de glycogène est dans un **état dynamique**, en s'augmentant dans l'état anabolique et en se diminuant dans l'état catabolique.

Synthèse du glycogène (glycogénogenèse)

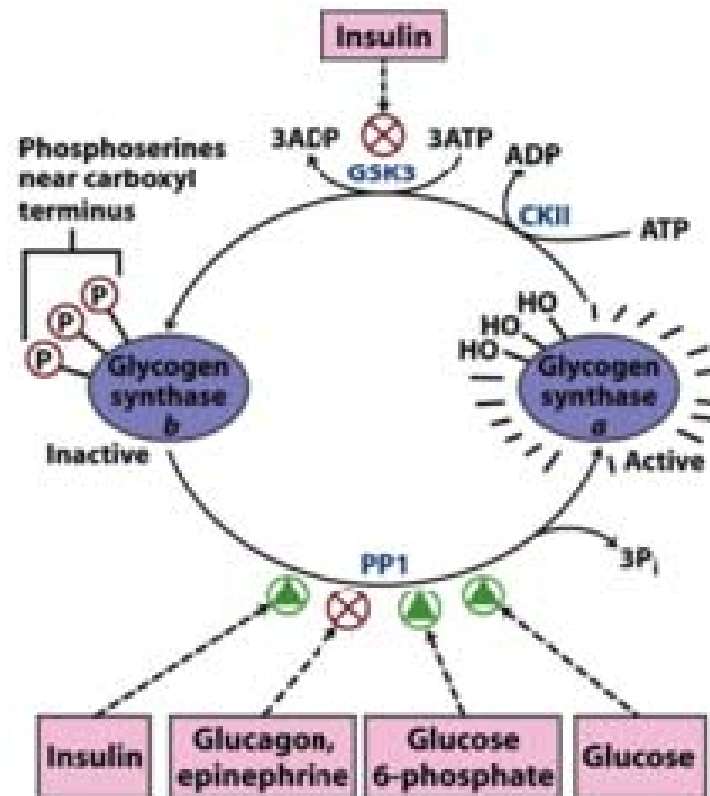
- Il se produit par liaison d'une molécule de glucose, activé à l'avance comme **uridine diphosphate (UDP)** – glucose, sous l'action de l'enzyme **glycogène synthase**. L'enzyme ne transfère pas les radicaux glycosyl que sur le C-4 des chaînes poly osidiques.
- La synthèse et la dégradation du glycogène a lieu à la surface d'une protéine appelée **GLYCOGÉNINE**.
- Les **ramifications sont réalisées** par un enzyme particulier, dit **enzyme branchant**, dont le mode d'action est de transférer une chaîne oligosidique de la chaîne linéaire lors que celle ci comporte plus de 10 molécules de glucose, sur le C-6 d'une glucose de la chaîne, formant ainsi une ramification.







Régulation de la glycogène synthase



- l'enzyme a 2 formes: phosphorylée (inactive) et non-phosphorylée (active)
- Est activée par insuline
- Est inactivée par glucagon, adrénaline, cortisol