

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 I

La digestion et l'absorption des glucides

- Les glucides alimentaires (300-350 grammes par jour) sont principalement composés:
 - d'amidon 50%,
 - de saccharose 40%,
 - De lactose 5-10% et
 - d'autres sucres en petites quantités.
- Dans le processus de la digestion, oligo et polysaccharides subissent une hydrolyse enzymatique jusqu'à glucose, fructose et galactose, monosaccharides qui ont la capacité de traverser la membrane cellulaire enterocytaire.
- L'hydrolyse est effectuée par des enzymes de la classe d'hydrolases, appelées amylases:

Digestion dans la bouche:

- **l'amylase salivaire** hydrolyse des liaisons glycosidiques de polysaccharides, (alpha-1,4-glycosidiques) de l'amidon.
- Est activée par le ion chlorure
- pH d'action 6 - 8
- action limitée ; les produits d'hydrolyse sont:
 - dextrines limites,
 - maltotriose,
 - maltose
- est inactivée dans l'estomac par le pH acide

Digestion dans l'estomac : 0

Digestion dans l'intestin:

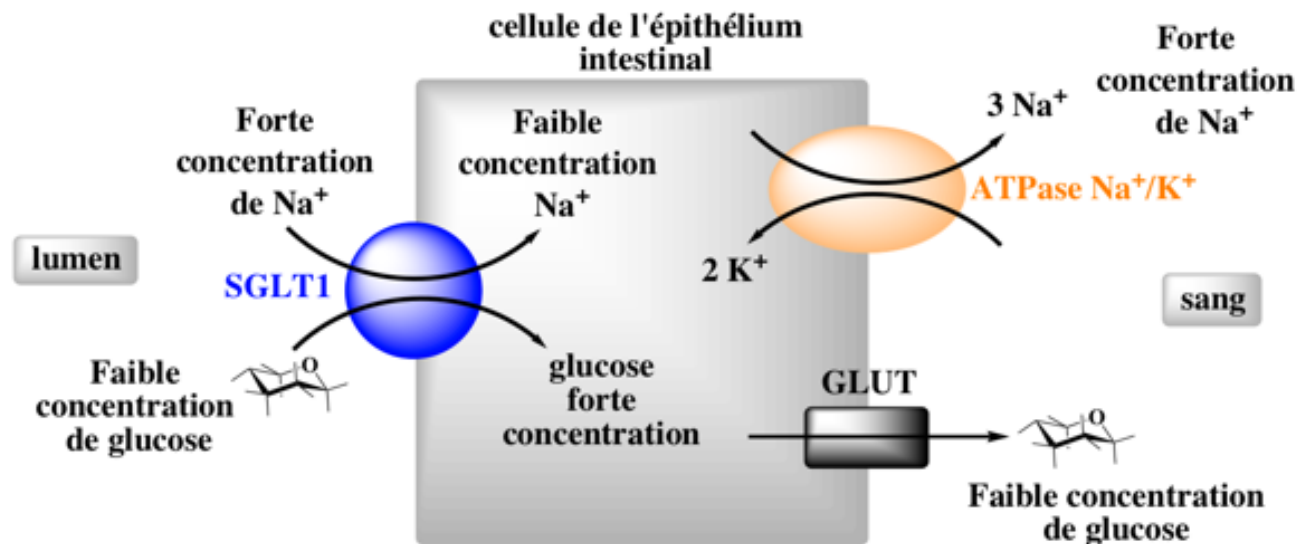
- **l'amylase pancréatique** hydrolyse les liaisons alpha-1,4 glycosidiques
- Les hydrolases intestinales:
 - **alpha-1,6 glucosidase** : dextrines \rightarrow α -glucose
 - **Maltase**: maltose \rightarrow α -glucose
 - **Saccharase**: saccarose \rightarrow α -glucose + β -fructose
 - **Lactase**: lactose \rightarrow α -glucose + galactose
- **les principaux monosaccharides de digestion: glucose, fructose et galactose.**
- La limitation de l'activité de **bêta-galactosidase** peut conduire à une **intolérance pathologique au lactose** (lait).
- **La cellulose n'est pas attaquée par les glucosidases de l'homme, elle étant fermentée par la flore intestinale.**

L'absorption

- Les monosaccharides, étant des composés hydrophiles, ne peuvent pas traverser les membranes cellulaires hydrophobe, ce qui nécessite des systèmes de transport spécifiques
- Pour la glucose: transport transmembranaire :
 - Passage de la lumière intestinale dans les entérocytes
 - Passage des entérocytes dans la circulation sanguine
 - Passage de la circulation sanguine dans les tissus
 - Réabsorption du glucose de l'urine primaire par les cellules tubulaires proximales

- **deux types de transporteurs du glucose :**

- le transporteur symport de sodium-glucose (SGLT); le glucose est transporté contre un gradient de concentration, transport couplée à un système co-transport de sodium. Il est utilisé dans l'absorption intestinale et la réabsorption rénale de glucose
- b) transporteur spécifique de glucose (GLUT); transporte glucose aux sens du gradient de concentration. Il y a 5 transporteurs de glucose qui diffèrent en matière de localisation, d'expression et d'affinité pour glucose.



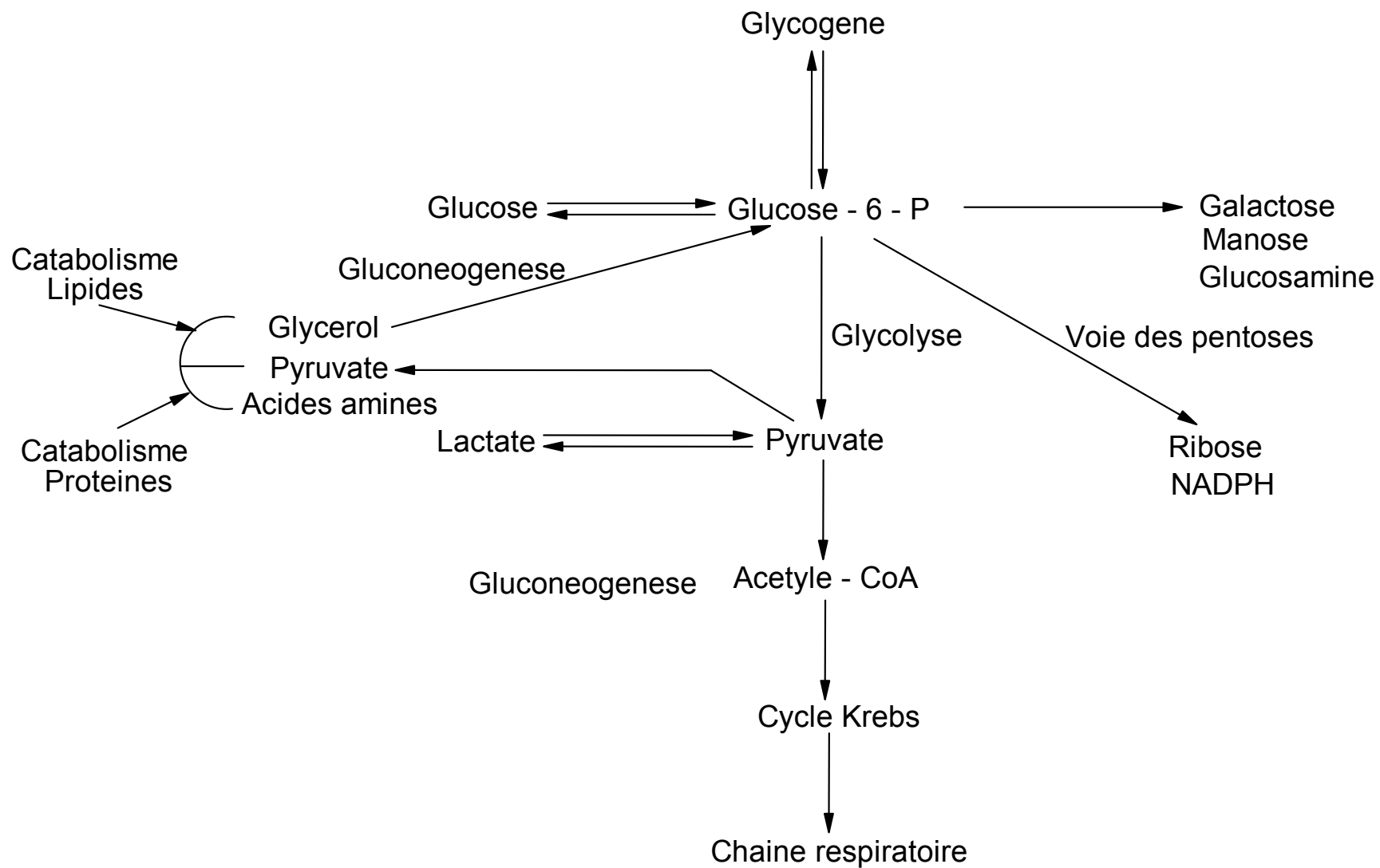
Les propriétés des transporteurs de glucose

Type	Distribution tissulaire	Monosaccharide transporté	K_M (mM/l) pour glucose	Sensibilité à l'insuline
GLUT 1	La majorité de tissus	Glucose Galactose	1	-
GLUT 2	hépatocytes, cellules bêta pancréatiques	Glucose Galactose Fructose	15-20	-
GLUT 3	La majorité de tissus, neurones	Glucose Galactose	1	-
GLUT 4	muscle strié, muscle cardiaque, tissus adipeux	Glucose	5	+
GLUT 5	intestin grêle	Fructose	-	-

- Les principaux 2 types GLUT sont: GLUT 4 (muscle) avec une affinité élevée pour le glucose ($K_M = 5$) et GLUT 2 (foie, intestins, reins) avec une basse affinité pour le glucose ($K_M = 15$ à 20).
- Ces différences ont d'importantes répercussions physiologiques. Ainsi, la concentration normale de la glycémie ($5 \text{ mM} / \text{L}$) est égale à K_M pour GLUT 4 et 4 fois plus basse que le K_M pour GLUT 2. Par conséquent, dans les cellules avec GLUT 4, le transport se déroulera à pleine capacité, en fonction seulement du nombre de molécules des transporteurs et est indépendant de glycémie. En revanche, dans les cellules avec GLUT 2, l'entrée du glucose dépend du niveau de la glycémie sanguin, étant de plus important que la glycémie soit plus élevée.

Le métabolisme du glucose

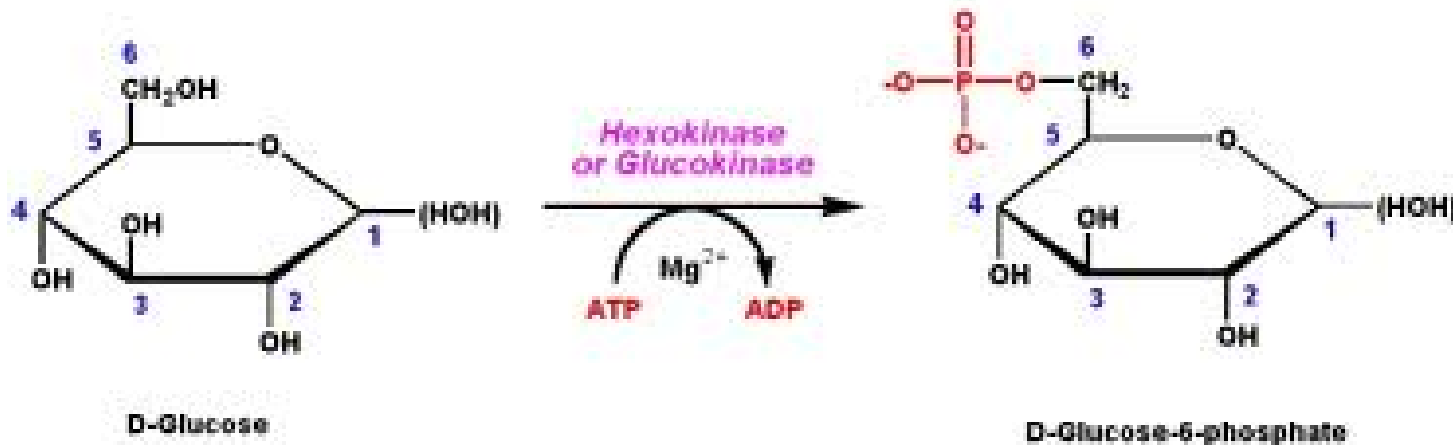
- Le glucose est le plus important des glucides dans le corps
- est métabolisé dans toutes les cellules.
- Comment il est métabolisé dépend du type de cellule et l'état physiologique du corps.
- L'utilisation principale de glucose est de substrat énergétique.
- Il peut être utilisé directement pour obtenir de l'énergie ou stocké sous forme de glycogène ou de graisse pour l'énergie d'être utilisé plus tard.
- En termes de satisfaction des besoins énergétiques, le glucose peut être utilisé dans des processus de synthèse d'autres composés.



La phosphorylation du glucose

- Le métabolisme des monosaccharides a lieu au niveau intracellulaire, dans les différents tissus.
- Quelle que soit la voie suivie, la première transformation de glucose dans la cellule est l'activation par phosphorylation en formant glucose-6-phosphate.

$$\Delta G^{\circ} = -16.7 \text{ kJ/mol (i.e. } -30.5 + 13.8 \text{ kJ/mol)}$$



- Il y a quatre isoenzymes hexokinase, notée I-IV, différenciées principalement par l'affinité pour le glucose

Types de hexokinase

Type de hexokinase	Localisation	Spécificité	Association aux transporteurs de glucose	Régulation
I, II, III $K_M = 50 \mu M$	Dans les reins et cerveau, muscle strié, muscle cardiaque, tissus adipeuse, intestin	en plus du glucose, d'autres monosaccharides peuvent être phosphorylés : mannose, glucosamine etc.	association avec GLUT 4, donc va travailler à vitesse maximale. Tout le glucose entré dans le muscle va être phosphorylé. Il n'y aura pas de glucose libre dans le muscle	Retrorégulation négative par le produit de réaction, glucose-6-phosphate
IV Glucokinase $K_M = 2,5 m M$	foie, les cellules bêta du pancréas	spécificité absolue pour le glucose	Association avec GLUT 2, donc pas tout le glucose qui entre dans le hépatocyte sera phosphorylé, certains restant non lié	Dépend de l'état nutritionnel. La synthèse de l'enzyme est contrôlée positivement par l'insuline

Hexokinase:

- a une action similaire sur d'autres hexoses (fructose, mannose, galactose)
- catalyse la réaction dans presque toutes les cellules
- L'action se développe a des concentrations petites de glucose, comme sont les concentrations normales de glucose du sang 80-100 mg glucose %.
- → K_M reduite
- est inhibée par des concentrations grandes du produit de la réaction, le glucose-6-phosphate

Glucokinase:

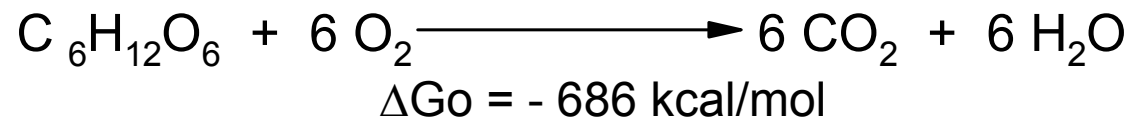
- est très spécifique pour le glucose, mais a une affinité petite pour la glucose
- est indépendante de la concentration du produit finale de la réaction (glucose- 6- phosphate)
- dépendent de la concentration de l'insuline (stimule la synthèse de la glucokinase)

Glucose comme source d'énergie

- Le glucose est la source d'énergie pour tous les tissus,
- Pour quelques-uns, comme les globules rouges ou de neurones, est un substrat énergétique unique.
- L'énergie est produite à partir du glucose par des réactions d'oxydation couplées:
 - avec les réactions de phosphorylation de la chaîne respiratoire (dans des conditions aérobies)
 - ou de la phosphorylation du substrat.

Le catabolisme oxydatif complet (total) du glucose

- Dans la présence de l'oxygène (en aérobiose) le catabolisme du glucose est complet jusqu'à CO_2 et H_2O et avec un plus d'efficacité au point de vue énergétique.

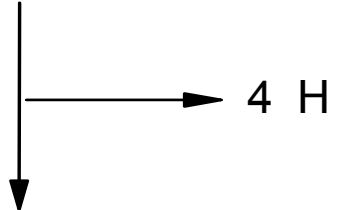


L'oxydation totale comprend 4 étapes:

- L'oxydation du glucose en acide pyruvique dans le cytoplasme (voie d'Embden - Mayerhof), étape caractéristique au métabolisme des glucides
- L'oxydation de l'acide pyruvique en acétyl-CoA dans la mitochondrie, étape caractéristique au métabolisme des glucides
- L'oxydation de l'acétyl-CoA dans le cycle citrique (étape commune du métabolisme des glucides, des lipides et protéines) pour obtenir le CO_2 , NADH , H^+ , FADH_2 et GTP .
- L'oxydation de l'hydrogène dans la chaîne respiratoire, un processus couplé à la synthèse de l'ATP, étape commune au métabolisme énergétique.

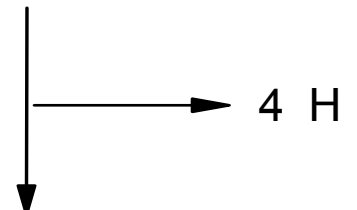
I. Voie d'Embden-Meyerhoff

Glucose



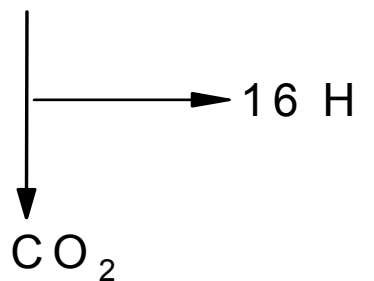
Acide pyruvique

II. Décarboxylation oxydative de l'acide pyruvique

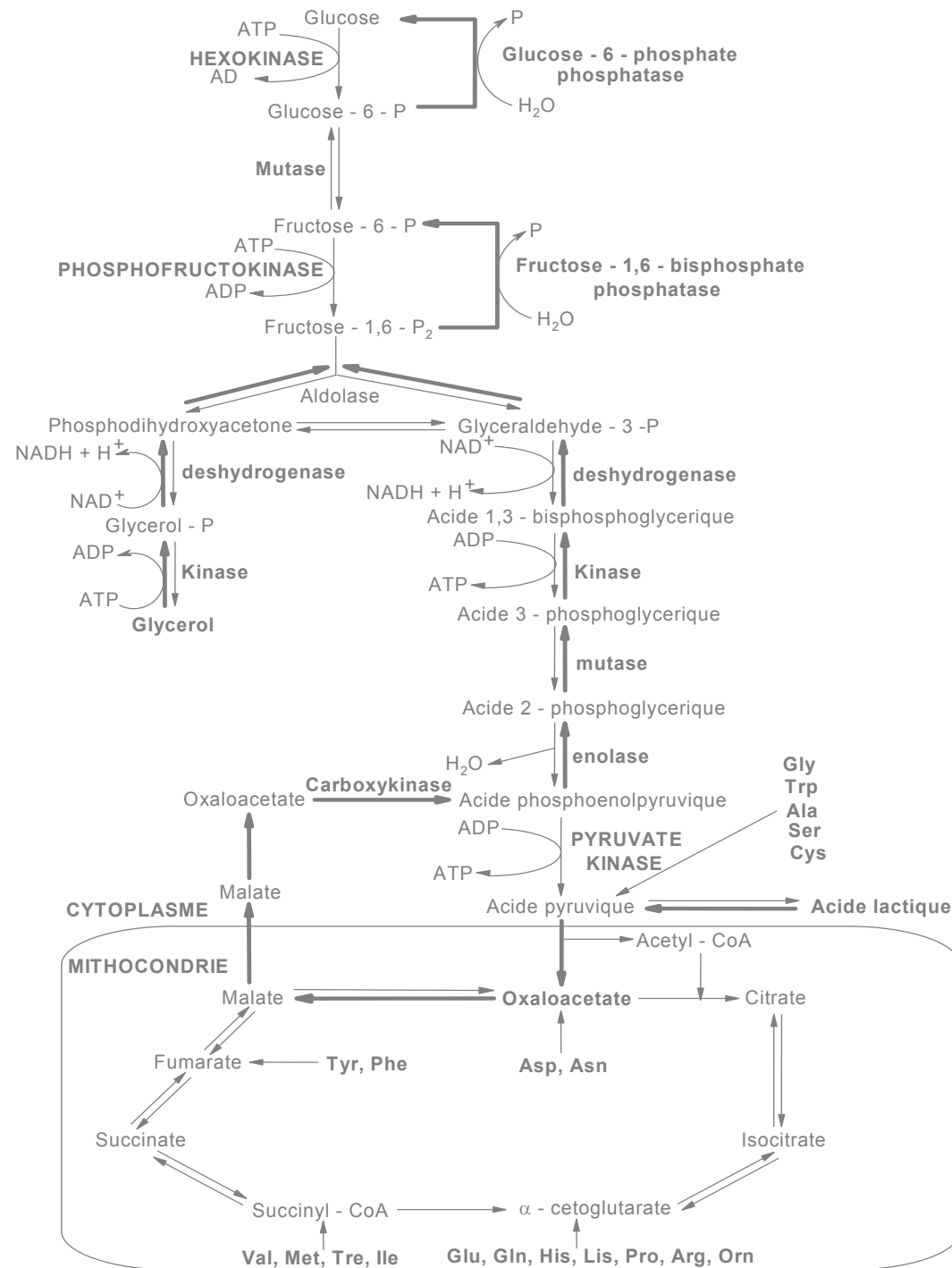


2 acetyl-CoA

III. Le cycle de Krebs

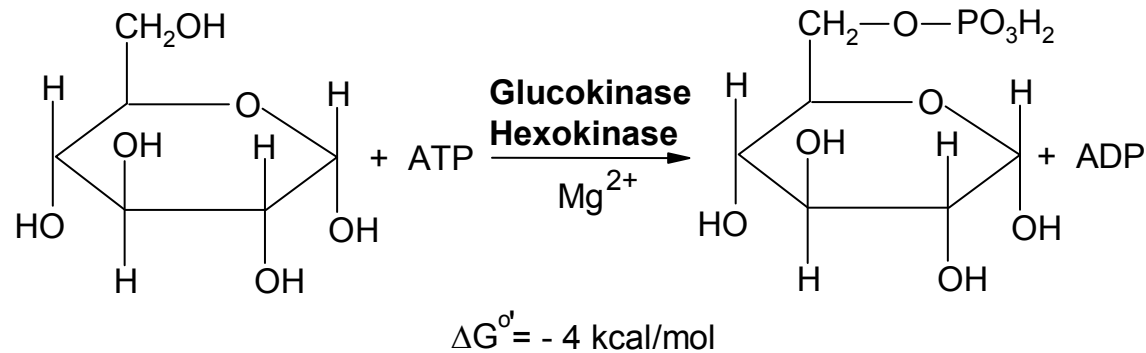


IV. La chaîne respiratoire $24 \text{ H} + 6 \text{ O}_2 \rightarrow 12 \text{ H}_2\text{O} + \text{énergie}$

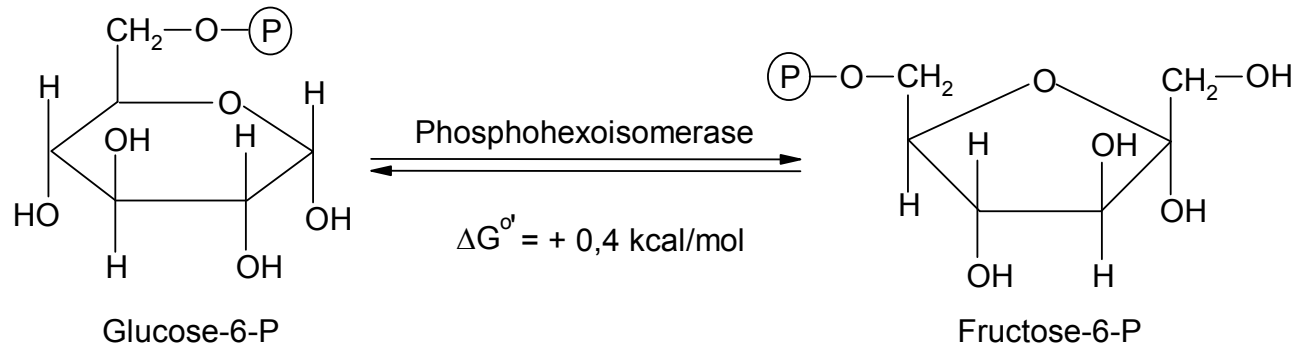


La voie d'Embden-Meyerhof

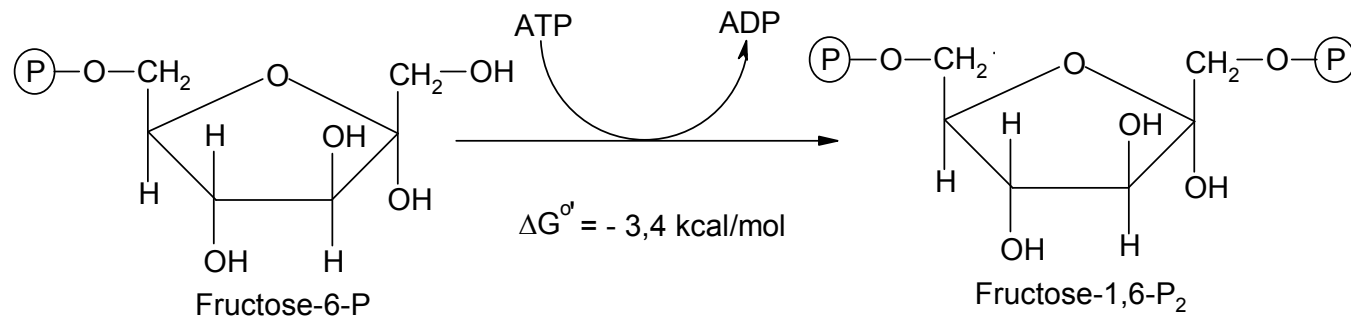
- A) La phosphorylation du glucose :**



- B) L'isomérisation du glucose 6-phosphate :**

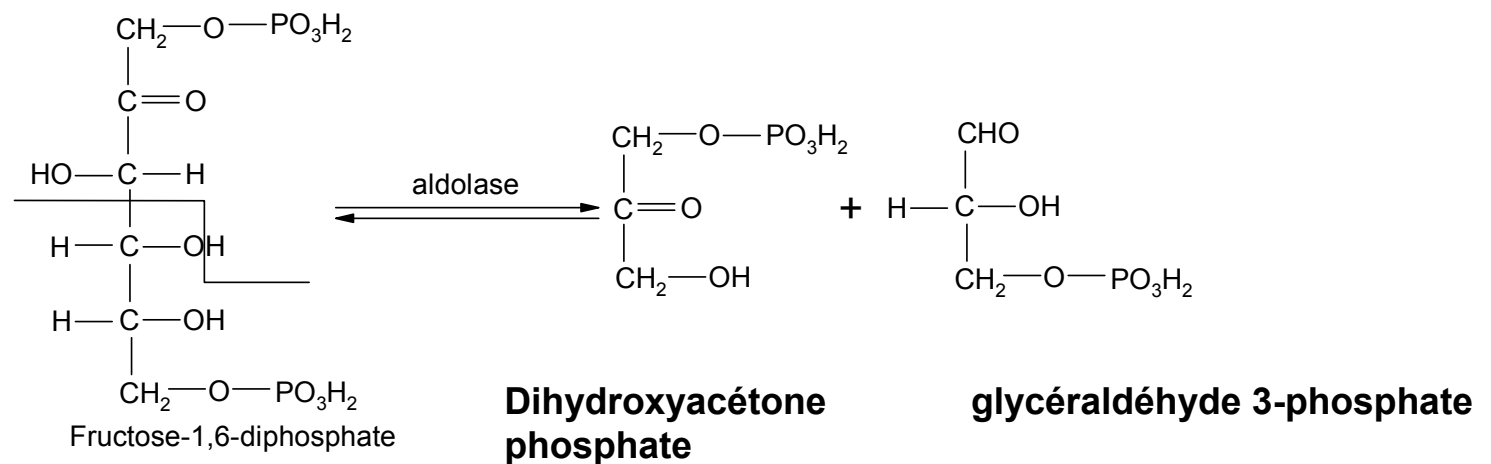


C) La phosphorylation du fructose-6-phosphate :

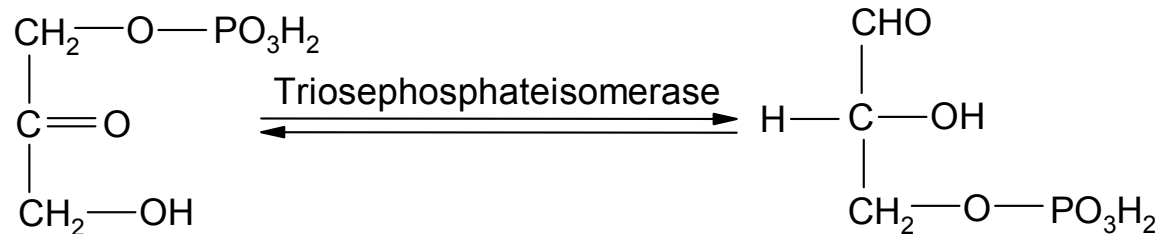


- la phosphofructokinase est considérée l'enzyme clef de toute la voie, contrôle la vitesse de la voie

D) Scission de fructose 1,6-diphosphate en trioses-phosphates



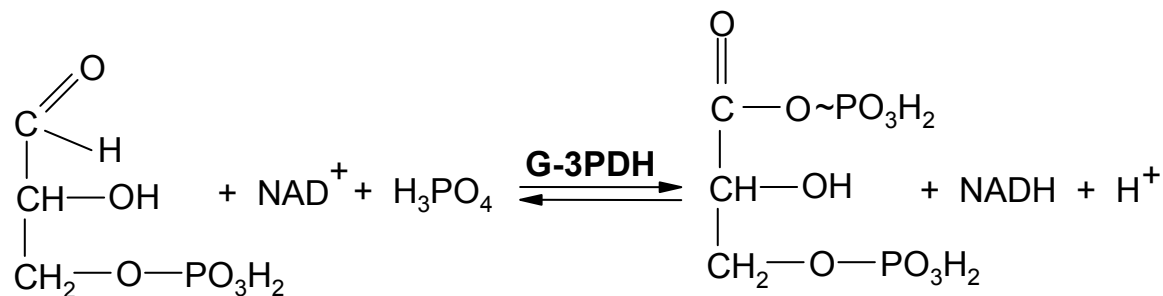
- **E) Isomérisation des trioses-phosphates :**



Dihydroxyacétone phosphate
97%

glycéraldéhyde 3-phosphate
3%

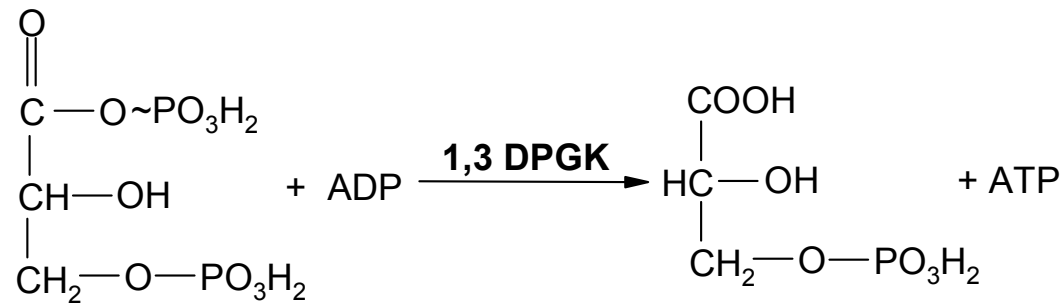
- **F) L'oxydation du glycéraldéhyde 3-phosphate en acide 3-phospho- glycérique.**



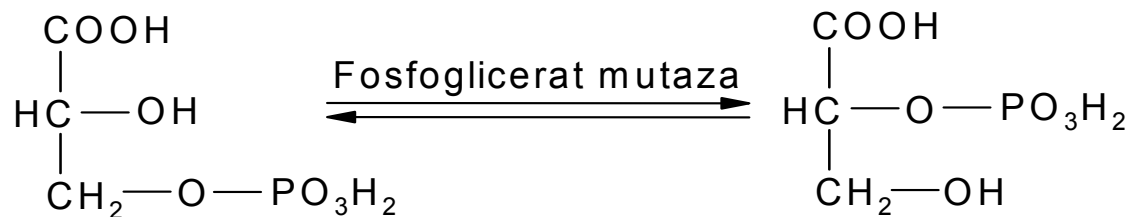
glycéraldéhyde 3-phosphate

acide 1,3-bisphosphoglycérique

G3PDH - glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogenase



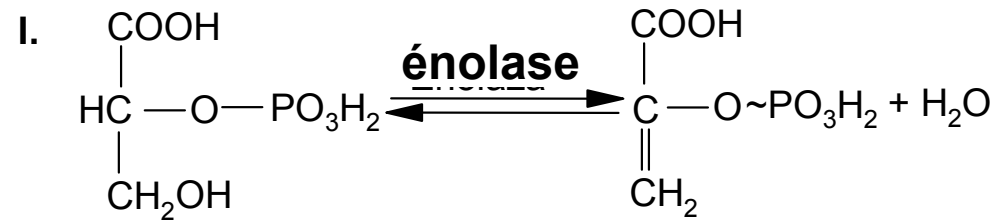
- **acide 1,3-bisphosphoglycérique acide 3-phosphoglycérique**
- **G) L'isomérisation de l'acide 3-phosphoglycérique en acide 2-phosphoglycérique**



Acide 3-phosphoglycérique

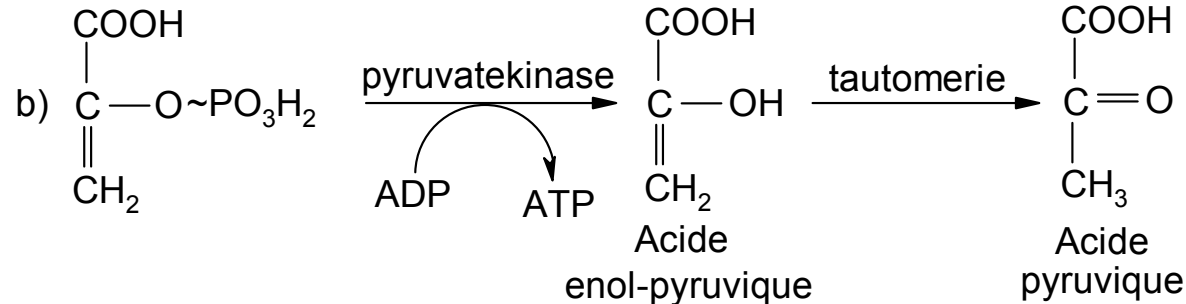
Acide 2-phosphoglycérique

- **H) Passage de l'acide 3 phosphoglycérique en acide pyruvique ; la réaction a deux étapes :**

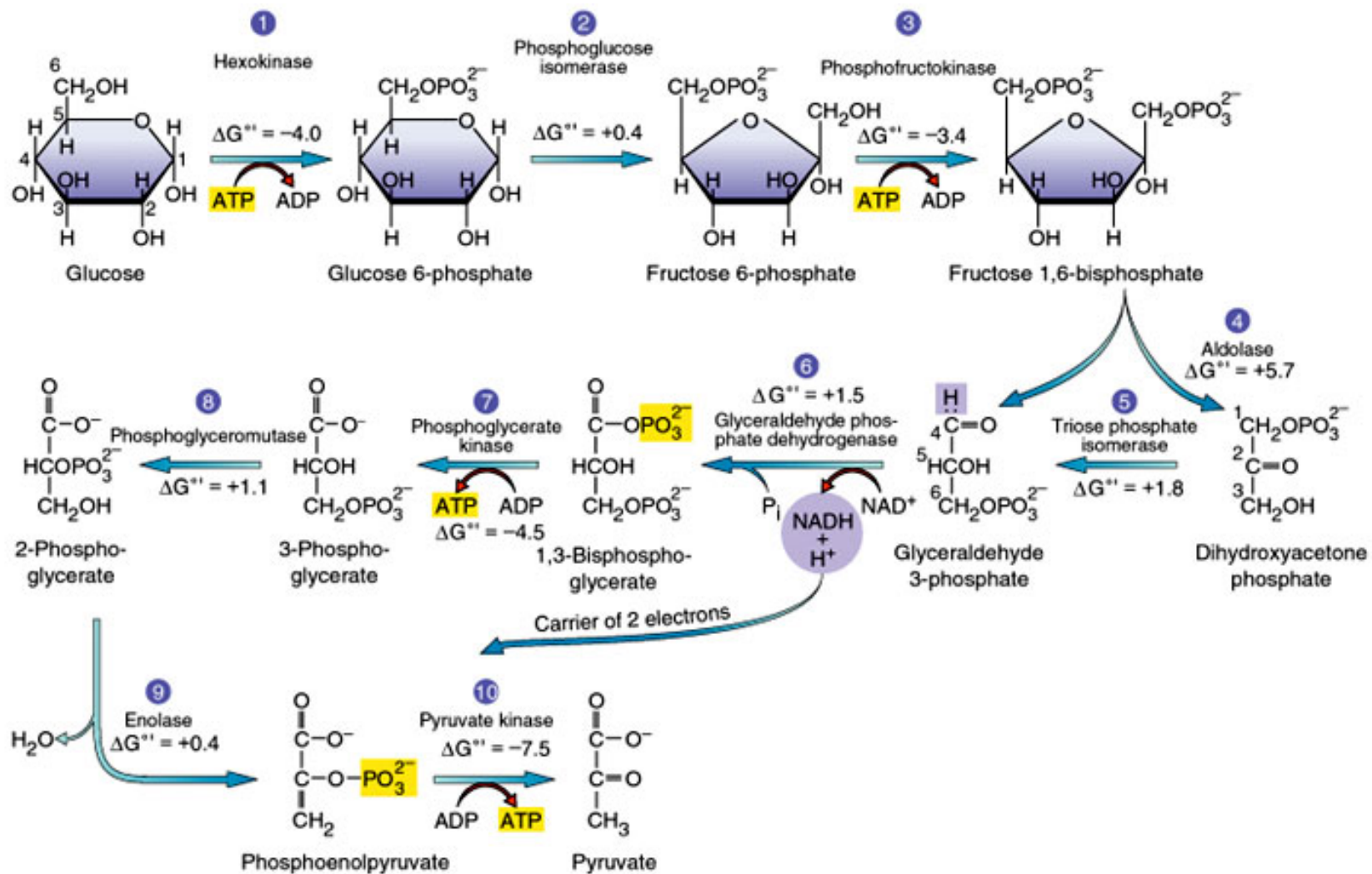


Acide 2-phosphoglycérique

acide phosphoénole pyruvique



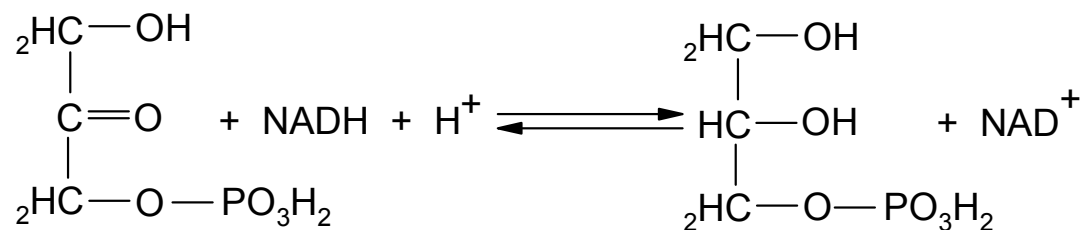
L'enzyme **énolase** est **inhibée spécifiquement par le ion F^-** , qui est utilisé pour la collecte de sang pour déterminer du glucose. Les ions F^- bloquent l'oxydation de glucose dans le sang pendant la collecte du sang et la détermination du glucose, ce qui permet la détermination précise de la concentration de glucose au moment de la récolte.



Le rôle de la voie d'Embden-Meyerhof

- Le rôle principal est energogen.
- 1 mole de glucose est oxydée en:
 - 2 moles d'acide pyruvique,
 - 2 moles d'ATP directement et génère 2 moles de NADH,H⁺.
- dans la chaîne respiratoire 2 NADH,H⁺. produisent 5 moles d'ATP,
- par conséquent, dans des conditions aérobies, le potentiel energogen d'Embden-Meyerhof est de **7 moles d'ATP**.

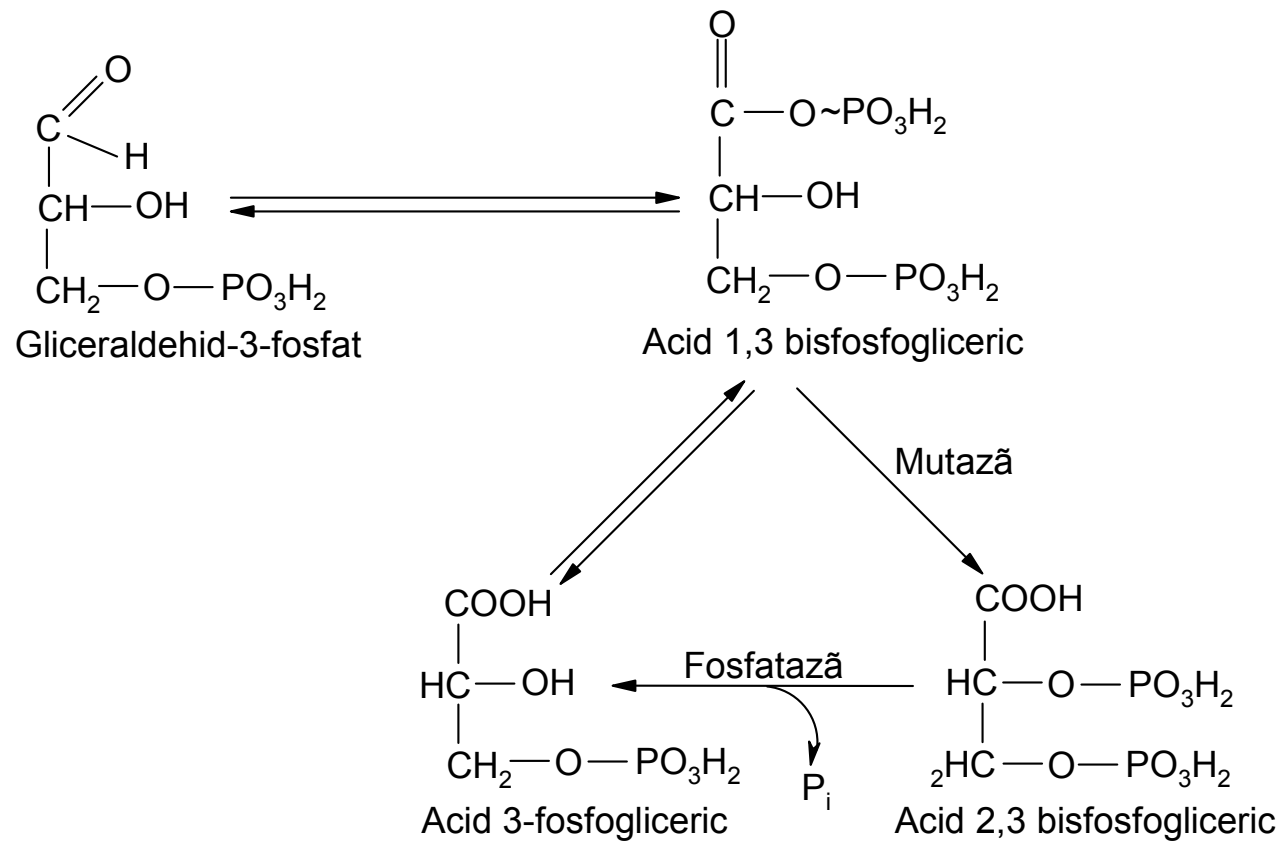
- Certains intermédiaires sont des précurseurs dans des voies de synthèse différente. Ainsi:
 1. **Les réactions réversibles** (tous sauf trois réactions) d'Embden-Meyerhof peuvent être utilisées, dans des conditions métaboliques appropriées, à l'inverse, pour le processus de **synthèse du glucose - la néoglucogenèse**.
 2. **L'acide pyruvique** peut être utilisé par une réaction de transamination à la synthèse de **l'alanine**
 3. **L'acide 3-phosphoglicérique** peut être utilisé en tant que précurseur pour la synthèse de la **sérine**.
 4. **Dihydroxyacétone phosphate** peut être converti (réversiblement), par réduction, en **glycérol 3-phosphate**, la **forme active de glycérol** nécessaire à la synthèse de triacylglycérols et **glycérophospho- lipides**.



Dihydroxyacétone phosphate

glycérol 3-phosphate

5. L'acide 1,3-bisphosphoglicérique peut être transformé, sous l'action d'une bisphosphoglycérate mutase en **acide 2,3-bisphosphoglicérique (2,3-BPG)** ; dans les érythrocytes ce-ci se lie d'hémoglobine et il réduit l'affinité de l'hémoglobine à l'oxygène

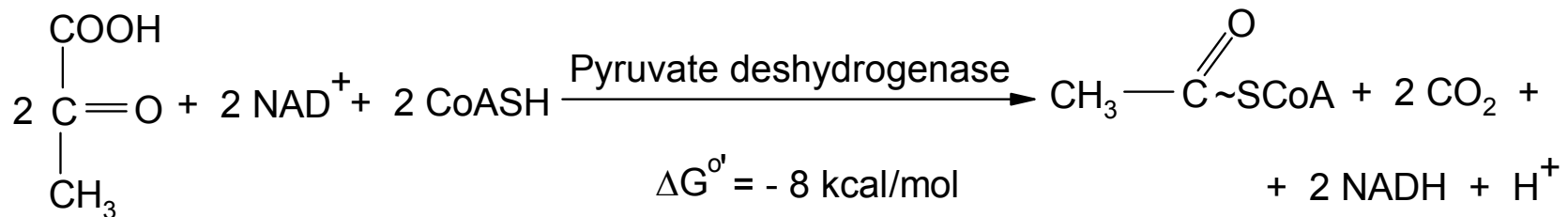


Régulation de la voie Embden-Meyerhof

- Le fonctionnement de la voie est conditionné par le disponible des réactifs, le fonctionnement des enzymes qui contrôlent les étapes irréversibles et par l'action des hormones impliquées dans le métabolisme des glucides.
- **En termes de réactifs**, la voie dépend principalement de la quantité de **glucose**, puis de la **disponibilité de l'oxygène et de NAD^+** .
- **En termes d'enzyme**, la principale enzyme qui contrôle la vitesse de développement de la voie est la **phosphofructokinase**.
 - l'action allostérique d'effecteurs négatifs (l'ATP - rétroaction par le produit final des processus énergétiques, et le citrate)
 - l'action allostérique positive (ADP et AMP, fructose 1,6-bisphosphate dans le foie et le glucose 1,6-bisphosphate dans le reste des tissus).
- **En termes de hormones**,
 - les hormones **hyperglycémiques** (**glucagon, d'adrénaline, corticoïdes**) vont inhiber le fonctionnement de la voie,
 - tandis que **l'insuline (hormone hypoglycémiante)** stimule le développement de la voie.
 - L'action des hormones se déroule au niveau des enzymes (**phosphofructokinase, hexokinase, pyruvate kinase**) qui catalysent les étapes irréversibles et contrôle la vitesse de déploiement de la voie.
 - Les hormones soit **stimulent ou inhibent la synthèse de ces enzymes**, soit interviennent positivement ou négativement dans le processus de **régulation, par désphosphorylation - phosphorylation de ces enzymes**

L'oxydation de l'acide pyruvique en acétyle-CoA

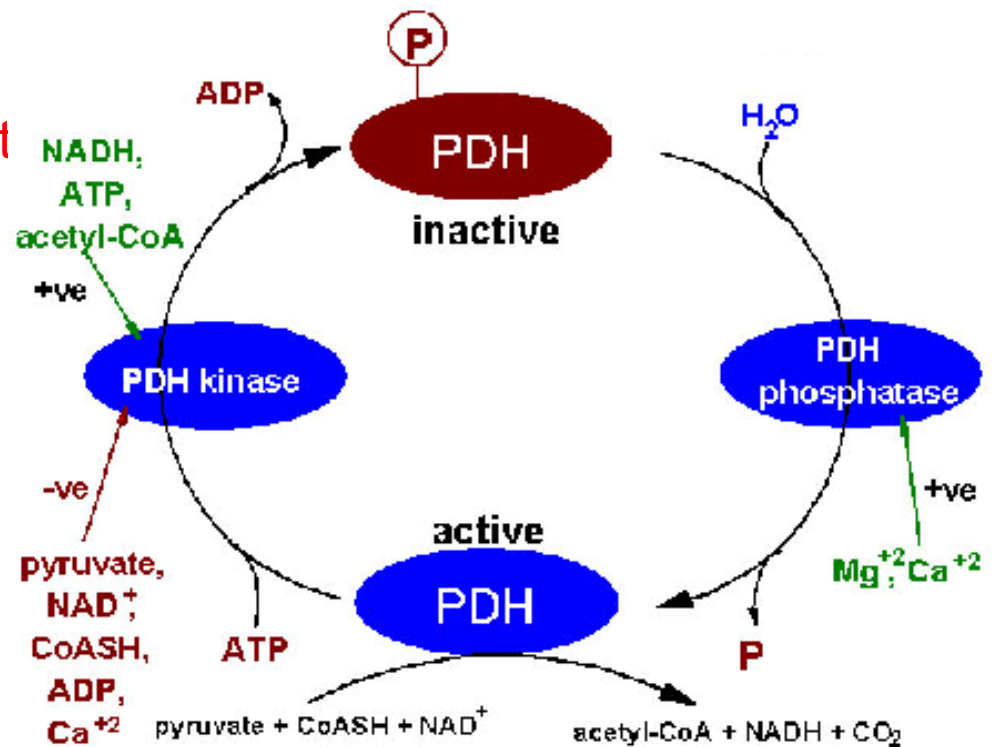
- Le processus se déroule dans les mitochondries
- l'acide pyruvique entre les mitochondries par transport actif
- le pyruvate est décarboxylé oxydativement en acétyle-CoA, CO₂ et hydrogène, transféré à la coenzyme NADH, H⁺.
- processus est catalysée par la **pyruvate déshydrogénase** une **complexe multienzymatique** qui nécessite **thiamine pyrophosphate, acide lipoïque, CoA, FAD et NAD⁺**.



- **Le bilan énergétique**
- deux molécules de NADH, H⁺, oxydées dans la chaîne respiratoire, peuvent produire **5 molécules d'ATP**.

Le réglage de la phase

- Pyruvate déshydrogénase est régulée allostérique,
 - l'acide pyruvique et Ca^{2+} sont effecteur positif,
 - l'acétyl-CoA et le NADH, H^+ sont effecteurs négatifs.
- pyruvate déshydrogénase est active en état désphosphorylée et inactive en état phosphorylée.
- L'insuline stimule l'activité du pyruvate déshydrogénase.



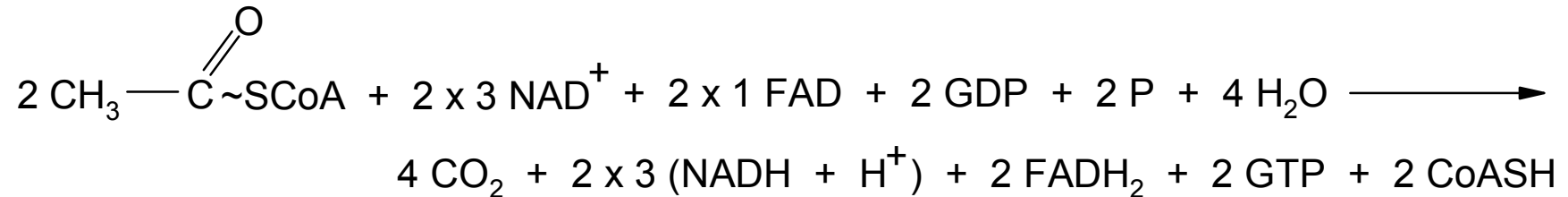
Régulation de la PDH

Pathologie

- Enzyme pyruvate déshydrogénase nécessite, pour un bon fonctionnement, l'existence des quantités suffisantes de cofacteurs dérivés des vitamines: **l'acide pantothénique, la niacine, riboflavine, thiamine et l'acide lipoïque.**
- **Toute carence grave de ces vitamines** permettra de réduire l'activité enzymatique, en **augmentant les niveaux sanguins de pyruvate**, et ce, à son tour, **va augmenter le niveau d'acide lactique**, en produisant **l'acidose lactique.**
- **Le déficit génétique de pyruvate déshydrogénase**, si cela affecte plus de 60% de l'activité enzymatique, produit **microencéphalite, atrophie optique, troubles moteurs, retard mental.**
- **L'arseniate** est un **puissant poison** qui lie l'acide lipoïque (cofacteur enzymatique), en bloquant l'activité de la pyruvate déshydrogénase. Il donne la même réaction avec les groupes sulfhydryl de la kératine immature de cheveux et des ongles, phénomène utilisé en médecine légale pour identifier l'empoisonnement à l'arsenic.

L'oxydation d'acétyl-CoA dans le cycle du Krebs

- Il a lieu selon l'équation globale :



- 2 molécules de GTP sont équivalentes à 2 molécules d'ATP
- En conditions aérobies, l'oxydation des équivalents réducteurs va générer :

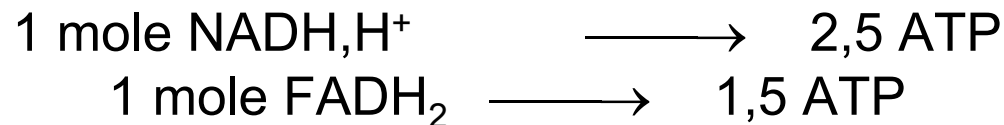
$$2 \times 3 \text{ moles NADH, H}^+ \longrightarrow 2 \times 3 \times 2,5 \text{ ATP} = 15 \text{ ATP}$$

$$2 \times 1 \text{ moles FADH}_2 \longrightarrow 2 \times 1,5 \text{ ATP} = 3 \text{ ATP}$$

$$\text{TOTAL ATP} = 2 \text{ ATP} + 15 \text{ ATP} + 3 \text{ ATP} = 20 \text{ ATP}$$

L'oxydation d'hydrogène dans la chaîne respiratoire, processus couplé à la synthèse d'ATP

- Dans cette étape, appelée l'oxydation phosphorylative de la chaîne respiratoire, les hydrogènes, venant de tous les trois étapes de catabolisme oxydative complète de glucose, sont oxydés, selon les équations générales:



Bilan d'oxydation aérobie complète du glucose

La phase I

l'activation du glucose en fructose 1,6-bisphosphate - 2 ATP
l'oxydation du fructose 1,6-bisphosphate en acide pyruvique + 9 ATP

La phase II

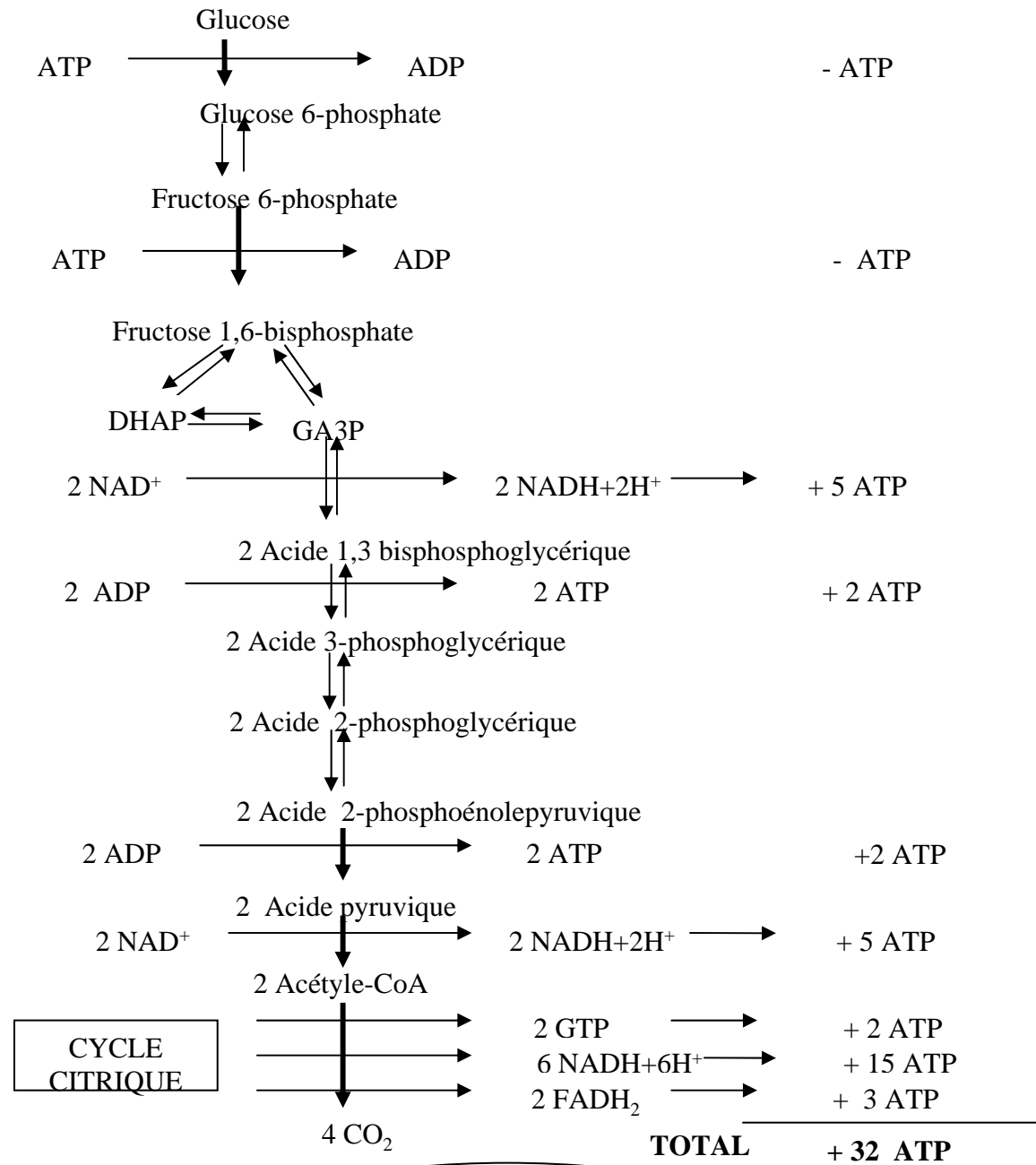
l'oxydation de l'acide pyruvique en acétyl-CoA + 5 ATP

phase III

l'oxydation de l'acétyl-CoA dans le cycle citrique + 20 ATP

Total

+ 32 ATP



$$\eta = 32 \times 7,3 \times 100 / 686 = 34 \%$$

- Le rendement (η) du stockage de l'énergie, résultant dans l'oxydation complète du glucose, dans des liens macroergiques d'ATP, est calculé comme suit:

L'énergie totale libérée $\Delta G^{0'} = - 686 \text{ kcal / mole}$

L'énergie utilisée dans la formation de liaisons macroergiques de l'ATP:

$$32 \times 7,3 = 233,6 \text{ kcal / mol.}$$

$$\eta = \frac{32 \times 7,3}{686} \times 100 = \mathbf{34 \%}$$

La régulation du catabolisme oxydatif complet du glucose

- Le catabolisme du glucose dépend, en premier lieu, de l'état physiologique de l'organisme,
 - étant intense à l'état post-prandial précoce, immédiatement après avoir mangé de grandes quantités de glucose d'apport alimentaire,
 - et réduit post-prandial tardif (la faim), quand la quantité de glucose est réduite et le corps utilise des sources d'énergie alternatives telles que les acides gras.
- Le contrôle à court terme du catabolisme du glucose se fait en ajustant l'activité des enzymes, tout d'abord **phosphofructokinase I**. Son activité est :
 - **Inhibée par l'ATP, le citrate, la diminution du pH sanguin (fortes concentrations d'acide lactique et pyruvique) et les hormones hyperglycémiques (glucagon, cortisol, adrénaline)**
 - **Activé par l'ADP, l'AMP et de l'insuline (hormone hypoglycémiante)**