

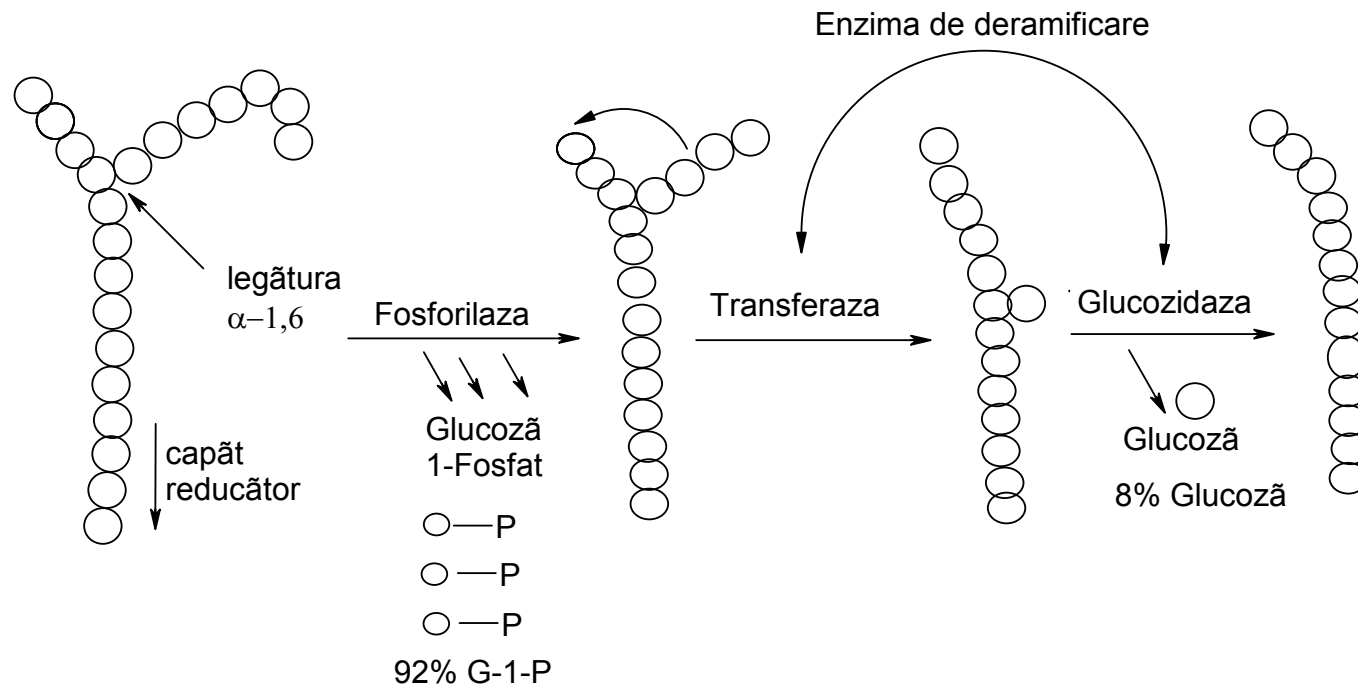
SL Dr. Liviu Tămaş tamas.liviu@umft.ro et tliviu33@yahoo.com

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 III

Glycogénolyse

- C'est la voie métabolique de mobilisation du glucose à partir du glycogène. Le produit final de la voie varie en fonction du type de tissu, comme suit:
 - **Le produit final est le glucose dans le foie, rein et secondairement dans l'intestine**, qui est libérée dans la circulation où il est utilisé par les tissus, en particulier celles insuline – dépendant.
 - **Le produit final dans le muscle est le glucose 6-phosphate**, car à ce niveau il n'y a pas l'enzyme glucose 6-phosphatase et donc le produit de la glycogénolyse **est utilisée seulement pour son énergie**.



Régulation de la glycogénolyse

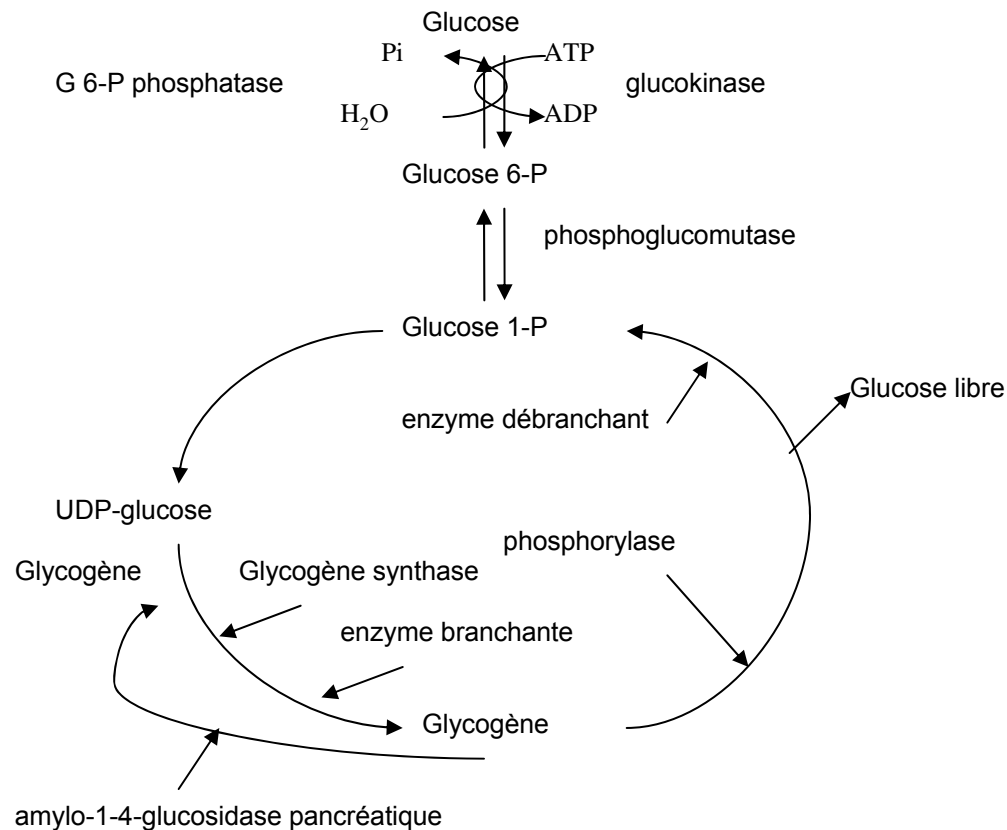
La phosphorylase du glycogène se trouve sous deux formes:

- une forme active catalytique, qui a lié un radical phosphorique (forme phosphorylée) - phosphorylase a.
- une forme inactive catalytique, qui n'a pas lié le radical phosphorique (forme nonphosphorylée) - phosphorylase b.

L'activation de l'enzyme est réalisée par l'action du glucagon, adrénaline, Ca^{2+} , influx nerveux.

L'enzyme est inactivée par insuline

- Les mêmes facteurs hormonaux qui stimulent l'activation du phosphorylase a, inhibent simultanément le glycogène synthéase et ainsi la synthèse du glycogène.



- Les deux côtés du métabolisme de glycogène fonctionnent unitairement, étant interconnecté. La glycogénogenèse réalise la thésaurisation du glucose en excès, provenant de l'alimentation : glycogène dans le foie ou du lactate - glycogène musculaire).
- La glycogénolyse mobilise la glucose à partir du glycogène, en formant (au niveau du foie) glucose qui passe dans la circulation, ou (dans les muscles) du glucose 6-phosphate, utilisé locale pour énergogenèse. Dans ce dernier cas, il ne consomme pas une ATP pour l'activation du glucose, qui est déjà sous la forme de glucose 6-phosphate.
- Glucose 6-phosphate, une molécule précurseur, stimule la genèse du glycogène -, tandis que le glucose du sang, le produit final, va inhiber la glycogénolyse.
- Fondamentalement, la glycémie contrôle le niveau du glucose sanguin à partir du métabolisme du glycogène du foie.
- Au cours de la contraction musculaire, l'augmentation du calcium stimule la glycogénolyse, ainsi l'intensité de la contraction musculaire se synchronise à l'intensité de mobilisation du glycogène.

La pathologie du métabolisme du glycogène

- La pathologie est donnée par des **défauts enzymatiques congénitaux**, affectant le bon fonctionnement des enzymes impliquées dans différentes étapes du métabolisme du glycogène.
- Les manifestations pathologiques sont dues à **l'accumulation de glycogène dans le tissu**, des formes anormales de glycogène ou de l'incapacité de l'utiliser.
- Selon l'enzyme affectée, il y a plusieurs maladies spécifiques, appelés génériquement **glycogénoses**

La pathologie du métabolisme du glycogène

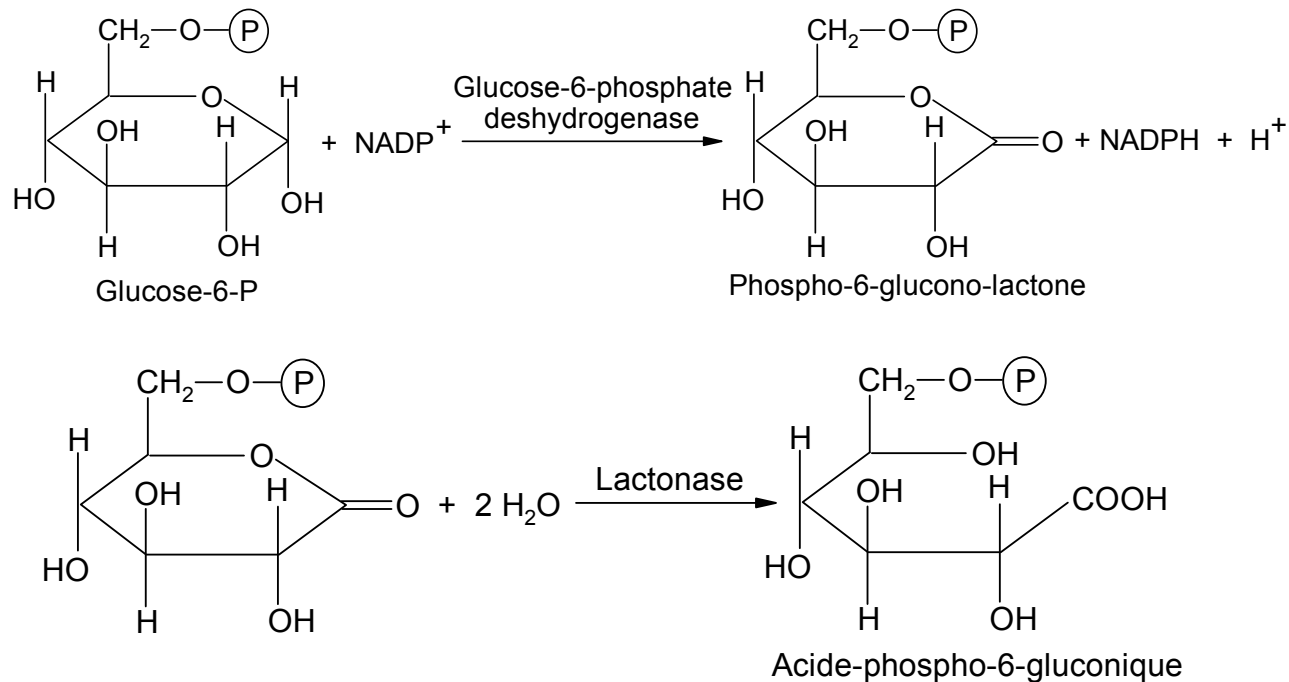
Type de glycogénose	Nome de la maladie	Enzyme affectée	Manifestations pathologiques
I	V.Gierke	Glucose 6-phosphate phosphatase	Hypoglycémie, cétose
II	Pompe	Amylo-1,4-glucosidase	glycogénose généralisé
III	Forbes - Cori	Enzyme branchante	Hépatosplénomégalie Glycogène supramifié
IV	Anderson	Enzyme branchante	Glycogène nonramifié
V	Mc. Ardle	phosphorylase musculaire	Glycogène musculaire de 4% Blocage du effort musculaire
VI	Hers	phosphorylase hépatique	glycogénose hépatique

La voie des pentoses- phosphates

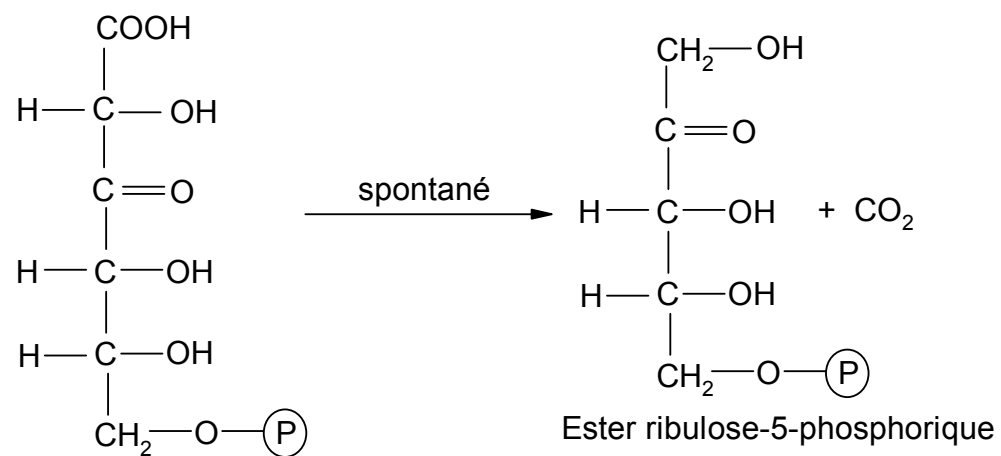
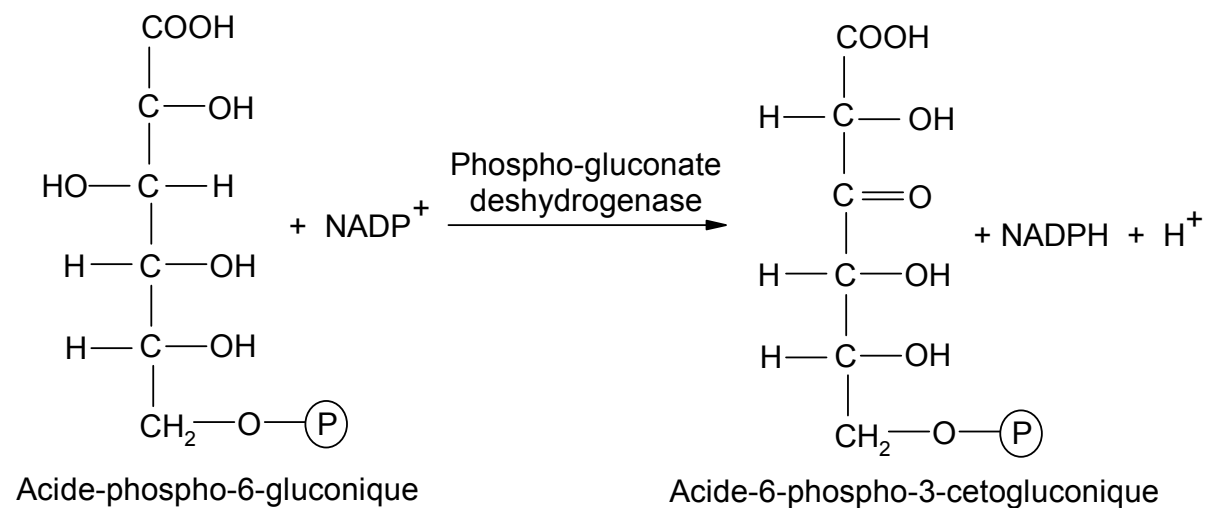
- Les glucides sont non seulement des substrats energogenes, ils participent aussi à la **synthèse de nucléotides, glycolipides et de glycoprotéines.**
- Ce cycle c'est une voie du catabolisme **non-energogene** du glucose qui a le rôle:
 - **d'assurer le nécessaire de NADPH,H⁺ (utilisé pour synthèses des acides gras, cholestérol, divers réductions – antioxydant dans les cellules rouges)**
 - **du ribose (utilisé pour la synthèse d'ADN et ARN).**
 - **De transformer les glucides avec de different nombre de carbones en glucides a 3 et 6 carbones (glyceraldehyde 3-P et fructose 6P qui entrent dans la glycolyse.**
- Les réactions se déroulent dans le cytoplasme, à cote de réactions de la voie d'Embden-Mayerhoff.
- Les deux voies (des pentoses et d'Embden-Mayerhoff) ont la même molécule précurseur: le glucose, pour la quelle concurent.
- Quand la cellule a besoin d'énergie le glucose est catabolisé par la voie d'Embden-Mayerhoff, tandis quand les besoins énergétiques sont satisfaits, le glucose est catabolisé par la voie des pentoses en produisant NADPH,H⁺ et ribose 5-phosphate, substances indispensables aux procès de synthèse.

La voie des pentoses comprend les étapes suivantes:

1. Oxydation du glucose 6-phosphate : assure le nécessaire cellulaire de NADPH,H⁺ et du ribose.



- Généralement, à l'exception de l'étape de la division cellulaire, la demande cellulaire de NADPH,H⁺ est supérieur à celui de ribose 5-phosphate. Par conséquent, afin de ne pas perdre un potentiel énergétique du corps, on va récupérer le ribose 5-phosphate en le convertissant en glucose 6- phosphate dans la phase nonoxydative.

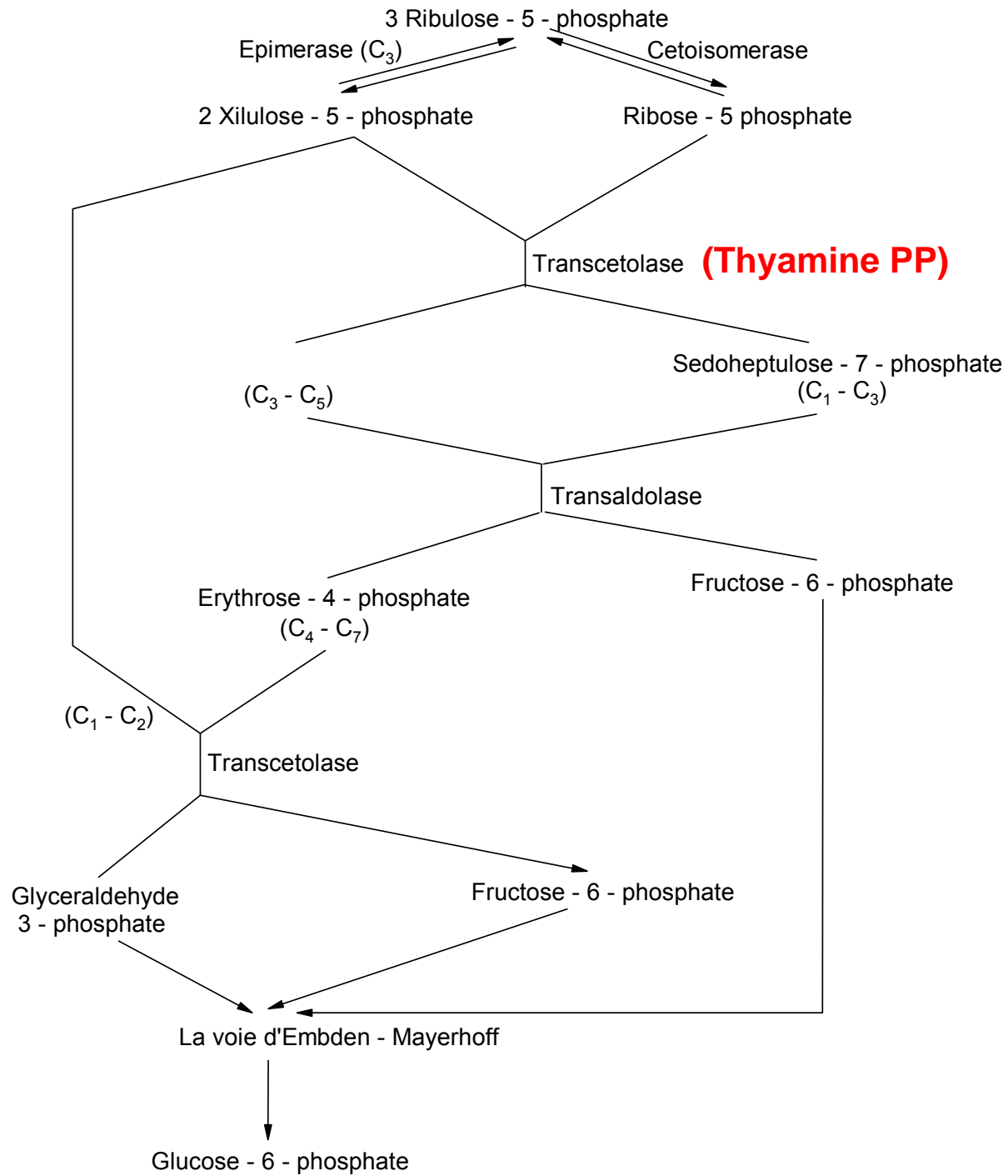


2. Etape de conversion des pentoses chez hexoses

- Dans la deuxième étape le **ribulose** est transformé dans des plusieurs monosaccharides et en final dans glucose 6-phosphate qui, par ce mode, récupère l'énergie des pentoses.
- Les monosaccharides intermédiaires: **ribose**, xylulose, sedoheptulose, erythrose sont utilisés dans des différents processus métaboliques.

Régulation de la voie

- La voie est **activée après l'apport alimentaire**, l'excès de glucose phosphate permettant la voie des pentoses-phosphates de se dérouler.
- Les enzymes clés de la voie sont la **glucose 6-phosphate déshydrogénase et 6-phosphogluconate déshydrogénase**.
- Elles sont **activées par l'insuline et inhibées par le NADPH et l'acyle-CoA et les hormones hyperglycémiantes (glucagon, adrénaline, cortisol)**.

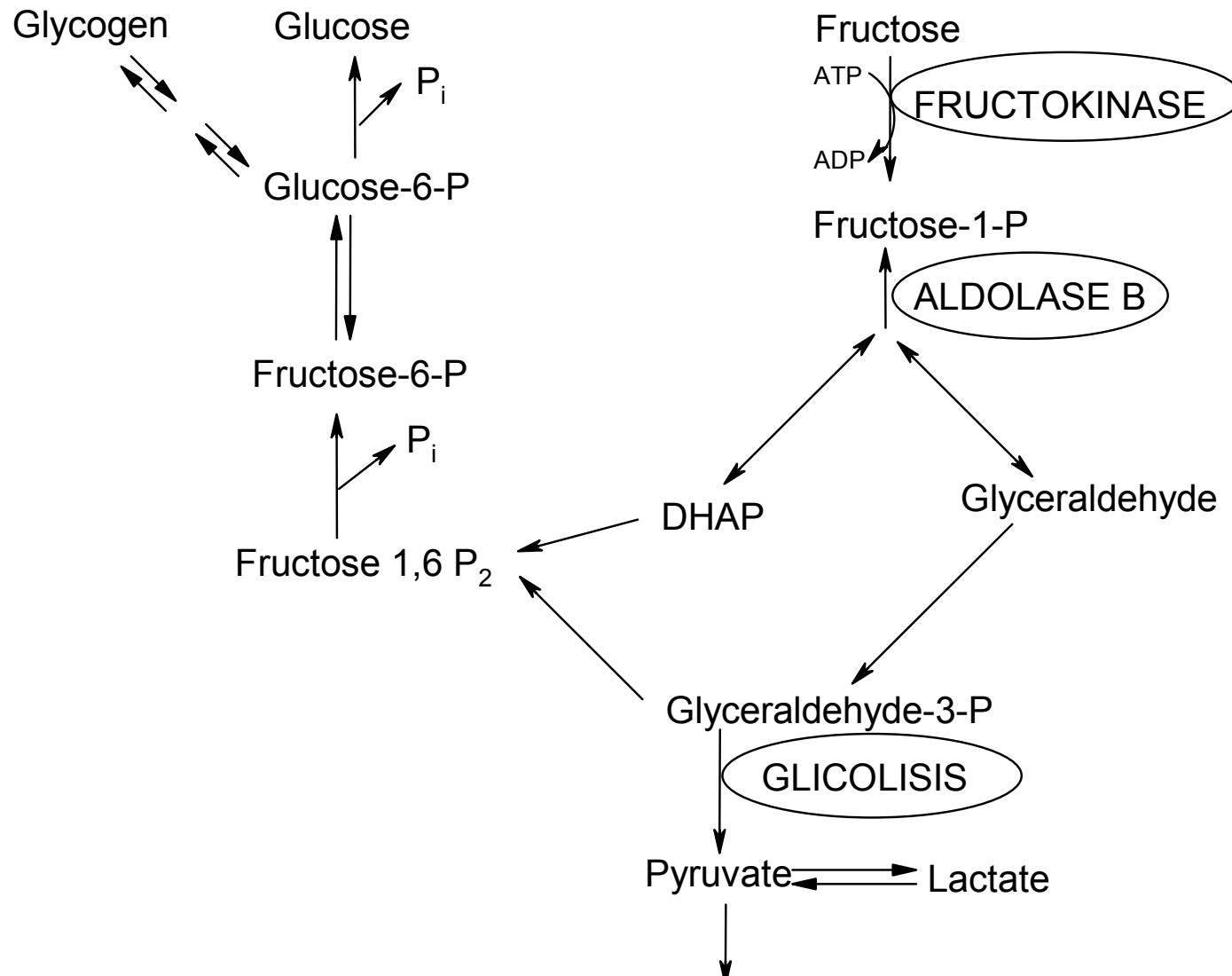


Pathologie

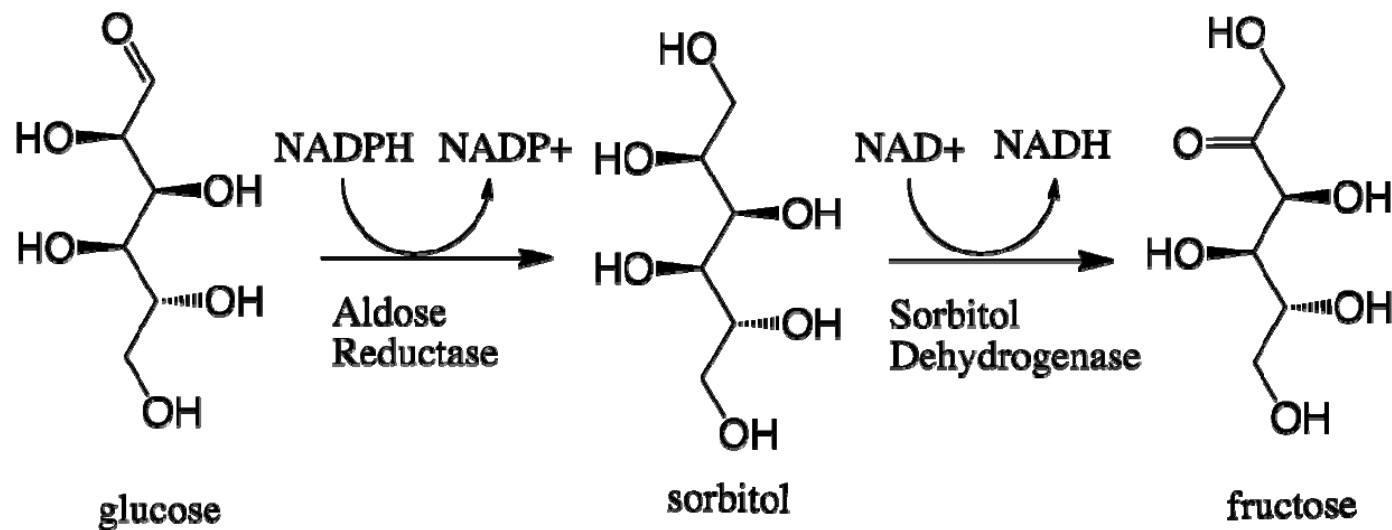
- Les **carences en glucose 6-phosphate déshydrogénase** sont dues à des mutations du gène de l'enzyme glucose 6-phosphate déshydrogénase.
- Bien que la mutation est présente dans toutes les cellules, les **globules rouges sont touchés** parce qu'ils n'ont aucune autre source de NADPH, H⁺. La carence en glucose 6-phosphate déshydrogénase est manifestée vraiment lorsque les érythrocytes sont exposés à un **stress oxydatif produit par les infections, les médicaments antipaludiques (primaquine, sulfamides, le sulfaméthoxazole, l'acétanilide, l'acide nalidixique, etc) ou d'autres médicaments (anti-inflammatoire), des situations qui provoquent l'hémolyse et hémoglobinurie.**
- La déficience est rare en Europe, mais très répandue en Afrique, en Inde, Asie du Sud.

Le métabolisme du fructose

- **Les sources de nourriture** : le miel, la plupart des fruits, mais le sucre reste la principale source.
- Bien que le fructose soit **absorbé plus lentement que le glucose** dans l'intestin, il **est métabolisé plus rapidement**.
- Le métabolisme du fructose se déroule différemment dans les différents tissus:
 - **dans les reins et le muscle**, le fructose, sous l'action de **l'hexokinase**, est phosphorylé en **fructose 6-phosphate** qui entre dans la voie de glycolyse.
 - **Dans le foie**, le fructose est phosphorylé, par l'action de la **fructokinase**, en **fructose 1-phosphate**. Fructose 1-phosphate est ensuite divisé en dihydroxyacétone-phosphate et glycéraldéhyde sous l'action d'aldolase (**aldolase B**). Dihydroxyacétone-phosphate est ensuite converti en glyceraldéhyde 3-phosphate par l'action de triose phosphate isomérase, tandis que la glyceraldéhyde est phosphorylée par une kinase et l'ATP en formant glyceraldéhyde 3-phosphate. **Ainsi fructose 1-phosphate entre dans la voie de glycolyse comme glyceraldéhyde 3-phosphate.**



- **Dans la rétine, le rein, les nerfs périphériques**, des tissus dans lesquels la pénétration de glucose est indépendante d'insuline, on utilise la **voie de polyol** qui implique la conversion du glucose en sorbitol par l'action **d'aldose réductase**, une enzyme qui utilise le NADPH comme cofacteur enzymatique. Le sorbitol est ensuite converti en fructose par l'action de l'enzyme **sorbitol déshydrogénase**, enzyme qui utilise le NAD^+ comme cofacteur, enzyme qui est exprimée principalement dans **les vésicules séminales, le foie et les reins**. Le fructose est ensuite phosphorylé par l'hexokinase ou fructokinase, étant utilisé dans la glycolyse.



- **Chez les diabétiques**, où la glycémie est élevée, la voie polyol, qui a normalement une faible activité, va augmenter conduisant à une production accrue de sorbitol. **Le sorbitol ne peut pas traverser les membranes cellulaires et donc va s'accumuler** au niveau intracellulaire. Il va exercer un **effet osmotique** amenant l'eau dans les cellules et produisant, en final, des **lésions cellulaires**.
- Aussi il y aura une **réduction des réserves de NADPH** qui permettra de **réduire la synthèse du glutathion (et NO)** → augmenter le stress oxydatif qui peut, également, causer des dommages cellulaires. Ces effets associés à la synthèse accrue de sorbitol chez les diabétiques contribuent aux complications du diabète - **les cataractes et la rétinopathie** (accumulation de sorbitol dans le cristallin), **la neuropathie, néphropathie, la microangiopathie**.
- **Dans le sperme**, le fructose a des concentrations de 200 mg% et est le **principal monosaccharide et la principale source d'énergie** des spermatozoïdes sur leur chemin vers l'œuf. L'avantage d'utilisation du fructose dans ce cas est que les bactéries, qui pourraient rivaliser pour les sources d'énergie avec les spermatozoïdes, préfèrent le glucose au lieu de fructose.

Pathologie

- Est due à des déficiences congénitales des enzymes impliquées dans le métabolisme du fructose. À cet égard, de nombreuses maladies sont connues:
 - **Fructosurie essentiel** - due au déficit de la **fructokinase hépatique**, tels que le fructose ne peut pas être métabolisé et est **excrété dans l'urine**. Le phénomène est intense après les repas avec des sources de fructose.
 - **Intolérance au fructose** - due à une carence **d'aldolase B** - a pour conséquence **l'accumulation de fructose 1-phosphate**, qui inhibe la fructose 1,6-bisphosphate aldolase (aldolase A qui catalyse la réaction de formation de fructose 1,6-bisphosphate de dihydroxyacétone-phosphate et glyceraldéhyde 3-phosphate) en produisant une **hypoglycémie sévère**. En outre le blocage des réserves de phosphate intracellulaires comme fructose 1-phosphate, il peut induire **l'inhibition de la synthèse des protéines, détérioration de la fonction hépatiques et rénale, la cirrhose et dans les cas graves, la mort**. Le traitement comprend régime sans fructose, saccharose ou sorbitol, le régime alimentaire soulagé par le fait que les enfants malades développe spontanément une aversion pour les sucreries.

Thérapie avec du fructose

- Le fructose, administré par voie intraveineuse, a été utilisé comme substitut du glucose chez les diabétiques.
- Toutefois on a été démontré que le fructose en excès produit **hyperlactatémie, l'hypertriglycémie et de l'hyperuricémie.**
- Ce traitement a été rapidement abandonné parce que, par l'intermédiaire de trioses phosphate, le fructose est converti en glucose par gluconéogenèse, ce qui entraîne une **hyperglycémie.**

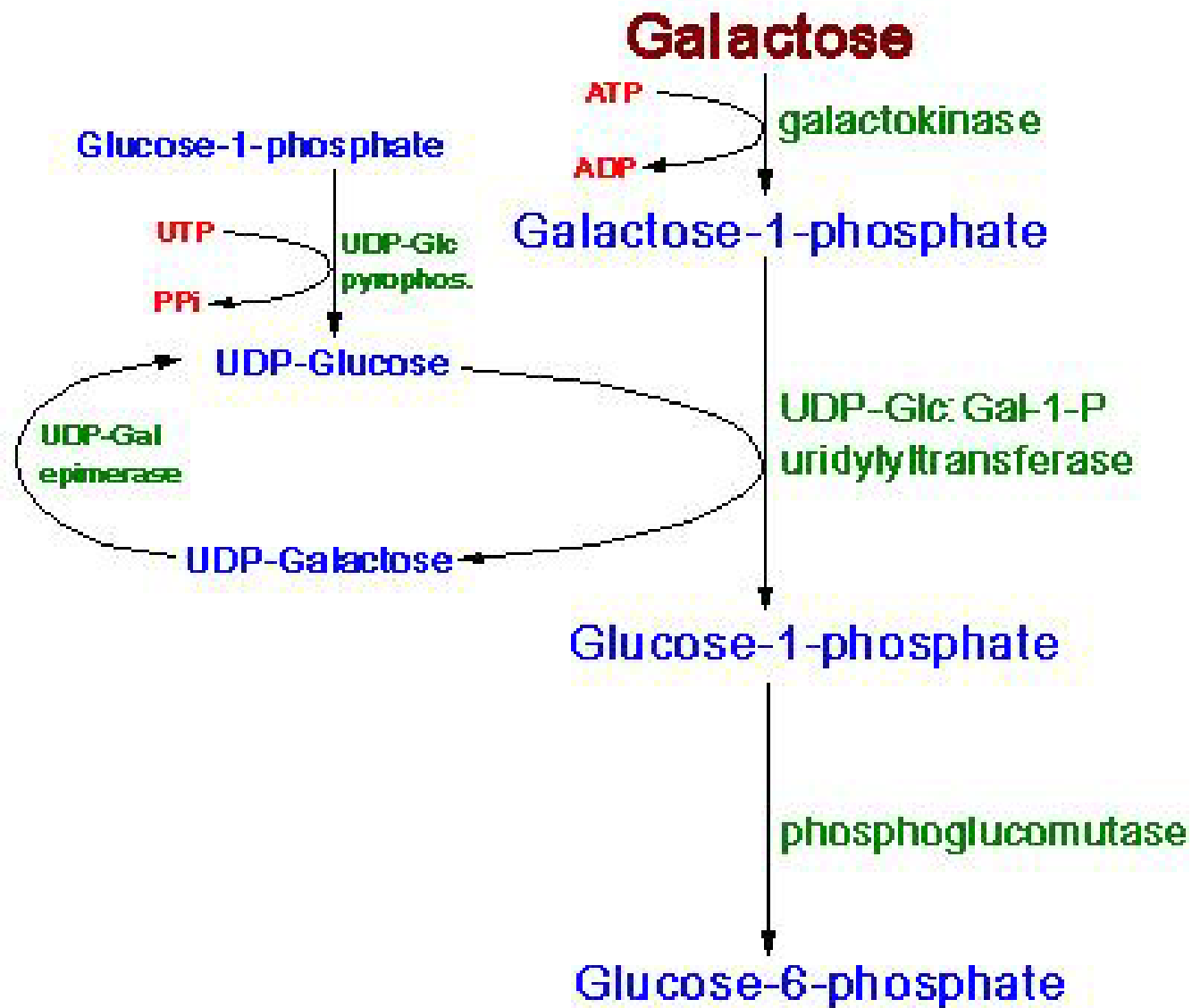
Le métabolisme du galactose

- sources alimentaires de galactose sont: **lactose** (lait et produits laitiers), glycolipides et glycoprotéines.
- Après la digestion et l'absorption, le galactose est préférentiellement capturé par le foie, endroit où le galactose est principalement métabolisé.

Réaction globale :



- Le galactose joue un rôle dans la synthèse du lactose (glande mammaire), de galactolipides, de glycoprotéines et de mucopolysaccharides.



Pathologie

- Le test de **chargement avec galactose** est une méthode **d'exploration de la fonction hépatique**, le galactose se retrouvant dans l'urine en cas de mauvais fonctionnement.
- La **galactosémie congénitale** (fréquence de 1:40.000) est une maladie autosomique récessive donnée par un déficit de l'enzyme **galactose 1-phosphate - uridyl transférase**.
- Cette déficience produit **l'accumulation de galactose et de galactose 1-phosphate** après l'ingestion de lait ou d'autres aliments contenant du galactose.
- La maladie se manifeste par un **dysfonctionnement hépatique avec ictère, vomissements, léthargie, déficience mentale et cataractes**. La cataracte est due à la transformation du galactose, en excès, en **galactitol**, sous l'action d'une réductase dans le cristallin. L'accumulation du galactitol en cristallin produit la cataracte.
- La thérapie appliquée est, principalement, un régime alimentaire sans lait, le plus que possible.

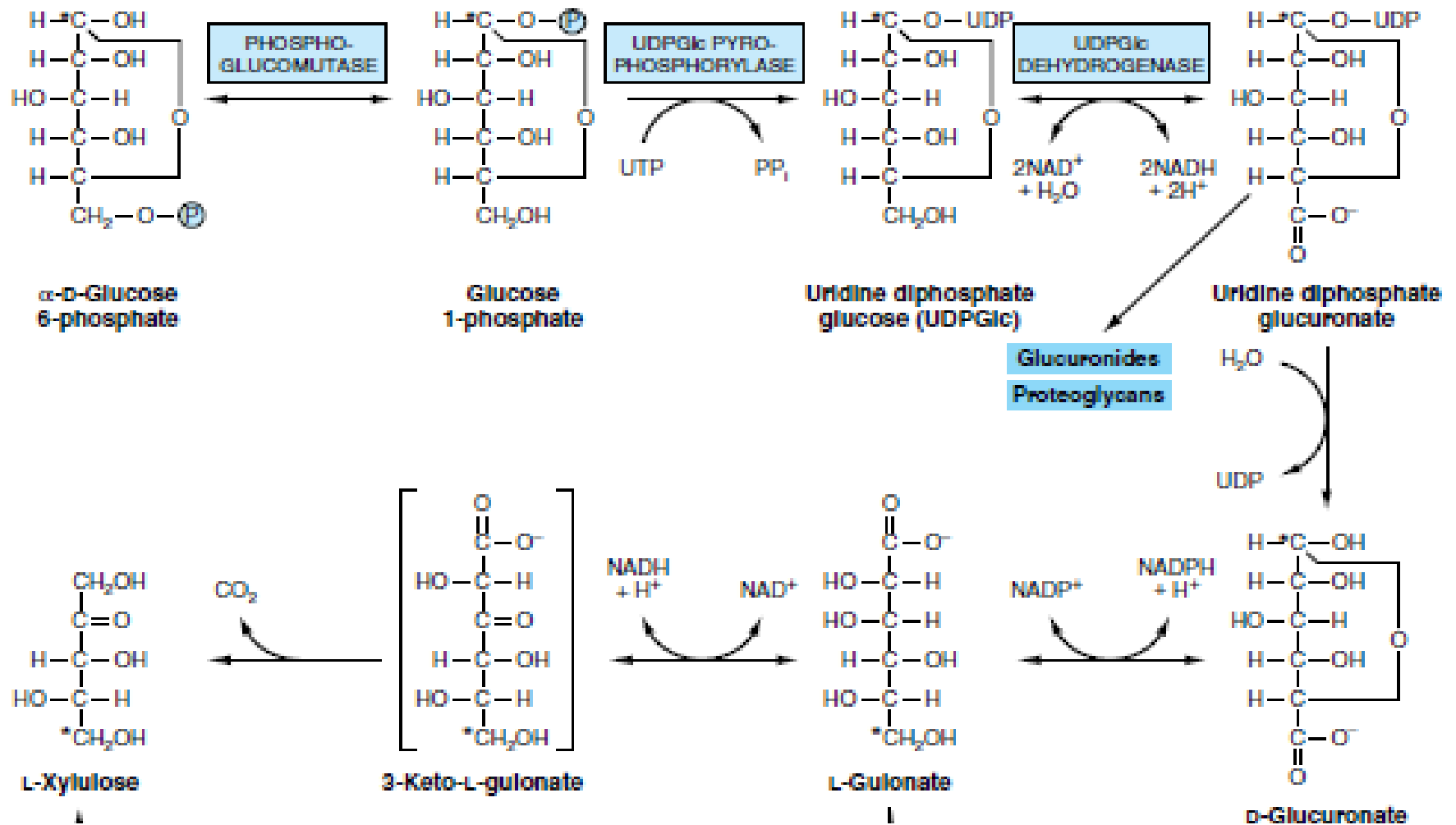
Le métabolisme de l'acide glucuronique

Rôle

- dans les **processus de désintoxication**: l'acide glucuronique se lie au composé qui est destiné à être éliminé, formant un glucuronide, composé moins toxique, mais avec une solubilité accrue, ce qui permet son élimination rapide de l'organisme. La glucuronidation est réalisée par un lien β -glycosidique entre le OH- de l'acide glucuronique et une fonction organique (hydroxyle, carboxyle, amine) du composé endogène (hormones, bilirubine) ou exogène (médicaments ou substances toxiques). Par exemple la bilirubine pré-hépatique, insoluble, est conjuguée avec l'acide glucuronique dans le foie, ce qui donne un produit de conjugaison, la bilirubine di-glucuronide soluble, excrétée dans la bile.
- Dans les synthèses des glycosaminoglycanes, d'acide hyaluronique, d'héparine, d'acide gulonique.

L'acide glucuronique est obtenu par oxydation du groupe hydroxyle de l'atome de carbone 6 de glucose, au groupe carboxyle.

La biosynthèse se déroule principalement **dans le foie, les reins, l'intestin.**



Pathologies

- En cas de transformation en acide gulonique, il y a un trouble appelé **pentosurie essentielle**.

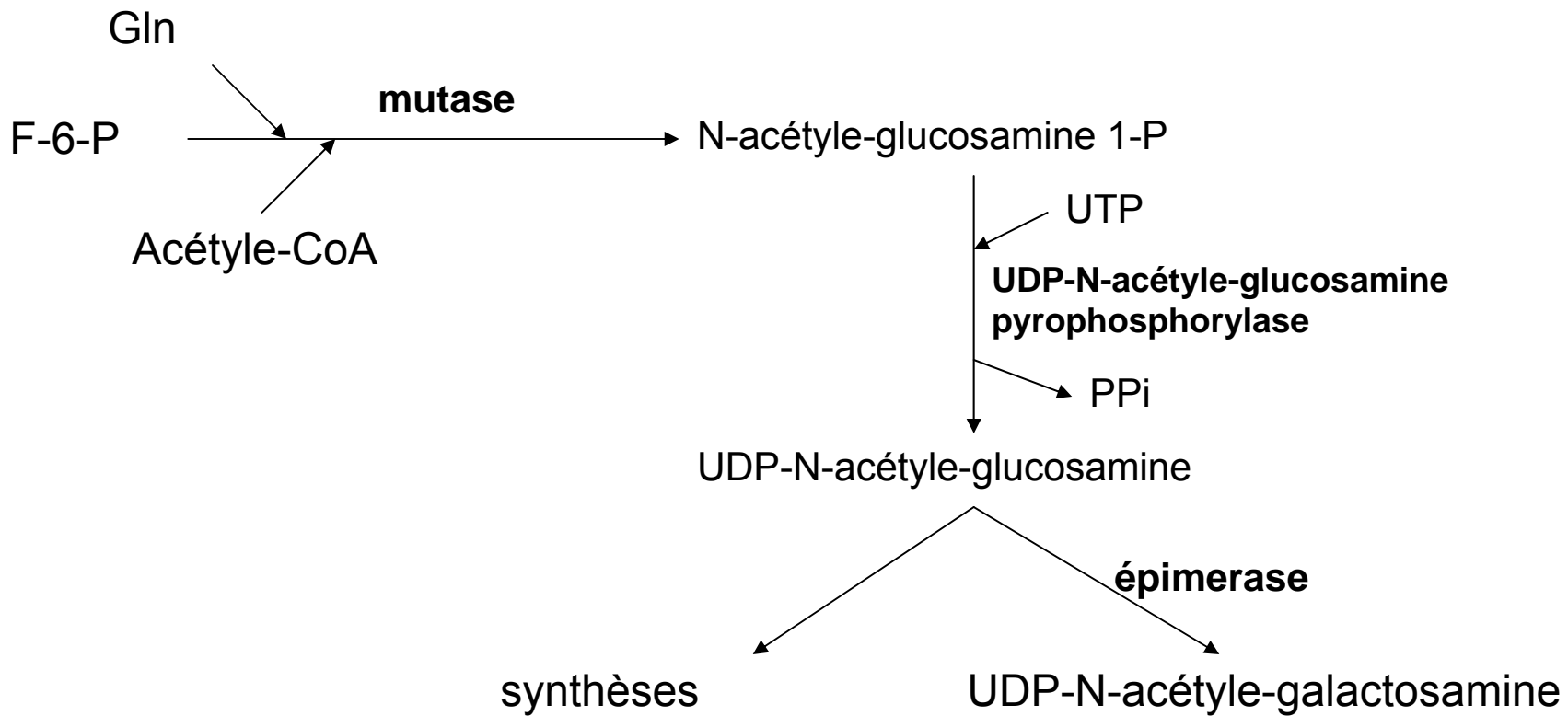
-

acide glucuronique → acide gulonique → L-xylulose →
xylitol → → D-xylulose → voie des pentoses
phosphates

- La pentosurie essentielle est due à une déficience congénitale de l'enzyme qui convertit le xylitol en D-xylulose.
- En conséquence, **L-xylulose sera éliminé massivement dans l'urine**.

Le métabolisme des hexosamines

- Les hexosamines les plus importantes sont le glucosamine et galactosamine
- Ils apparaissent généralement sous forme N-substituée dans la constitution des glycosaminoglycanes, d'acide sialique et des glycoprotéines.
- Leur synthèse a comme précurseur le fructose 6-phosphate (F-6-P) et le glutamine (Gln).



**N-acetyl-glucosamine 6-phosphate + acide pyruvique (PEP) + CTP \longrightarrow
 \longrightarrow acides sialiques**

La glycémie et son règlement

- Le maintien du glucose aux valeurs constantes est appelé l'homéostasie glucidique.
- La **concentration normale** de glucose se situe entre **65-115 mg/dL**.
- La concentration augmente après le déjeuner aux valeurs entre 120-140 mg/dL et se diminue en poste (faim) à 60 - 70 mg/dL.
- **Les valeurs inférieures à 40 mg/dL** produisent le **coma hypoglycémique** (en prenant de fortes doses d'insuline chez les patients diabétiques, insulinome),
- **Les valeurs plus de 126 mg/dL** sont caractéristiques du **diabète** (glycémie à jeun).
- **Le coma céto-diabétique** (cétose diabétique) et le **coma hyperosmolaire diabétique** (syndrome de l'hyperglycémie hyperosmolaire) peuvent se produire aux valeurs de la glycémie dans l'intervalle 250 -1500 mg/dL.

- L'homéostasie glucidique est réalisée en utilisant des mécanismes physiologiques et biochimiques.
- **mécanismes physiologique:**
 - le déclenchement de la faim en cas d'hypoglycémie
 - la glycosurie en cas d'une hyperglycémie plus de 180 mg/dL.
- **mécanismes biochimiques** impliqués dans la régulation du glucose :
 - sont dépendants de l'état physiologique, par rapport à l'apport alimentaire, post-prandiale précoce ou post-prandiale tardive.

Post-prandial précoce:

- l'excès de glucose à partir de sources alimentaires nécessite **l'utilisation excessive et le stockage sous forme de glycogène ou de lipides.**
- Cette étape est dominée par l'action de **l'insuline:**
 - augmente la perméabilité des tissus pour le glucose et
 - stimule le métabolisme du glucose au niveau cellulaire sur les voies métaboliques: glycolyse, glycogénogenèse, pentose phosphates, la synthèse des acides gras et des triglycérides.
 - inhibe les voies métaboliques qui produisent ou libère le glucose à partir des réserves, telles que la gluconéogenèse, la glycogénolyse, la lipolyse.
 - L'action de l'insuline est obtenue par la régulation de l'activité (phosphorylation - désphosphorylation) ou la synthèse des enzymes clés de voies métaboliques contrôlées.

Post-prandiale tardive (en faim)

- est un **déficit de glucose**, en raison du manque de la prise alimentaire, ce qui nécessite la production de glucose et l'utilisation des sources d'énergie alternatives.
- se caractérise par **l'action des hormones hyperglycémiantes tout en arrêtant la sécrétion d'insuline**:
 - stimuler les voies métaboliques qui produisent du glucose: la glycogénolyse hépatique et rénale, la gluconéogenèse hépatique et musculaire,
 - mobilisent les sources d'énergie alternatives: la lipolyse dans le tissu adipeux, le catabolisme des acides gras et la protéolyse dans le muscle.
 - Dans le même temps, ils inhibent les voies métaboliques qui utilisent le glucose.
- Des hormones hyperglycémiantes, les plus importants sont: le **glucagon, qui agit préférentiellement dans le foie, les catécholamines (adrénaline), qui agissent préférentiellement dans le muscle, les corticostéroïdes (cortisol), la thyroxine, l'hormone de croissance.**

Pathologie

- La maladie principale causée par changements pathologiques du métabolisme des glucides est **le diabète**.
- La maladie affecte plus de 10% de la population, l'incidence est en croissance d'année en année. Il y a deux principaux types de diabète:

Diabète de type I, insulino-dépendant ou juvénile:

- est due à une **destruction progressive de cellules bêta pancréatiques** par des mécanismes auto-immuns à médiation cellulaire.
- détermine une **carence absolue de la sécrétion de l'insuline**.
- Il est fréquent **en enfance** et chez les adultes jeunes, mais peut survenir à tout âge, même à 80 à 90 ans (rare).
- Il est **traité à l'insuline**.
- Il représente d'environ 5% - 10% des cas de diabète.

Diabète de type II, insulino-indépendant ou d'âge adulte:

- est caractérisé par une **résistance accrue des tissus à l'insuline** et par la **dysfonction des cellules pancréatiques β** .
- Initialement, la sécrétion d'insuline augmentée essaie de compenser la résistance accrue des tissus à l'insuline, puis la production d'insuline va diminuer et va installer une **hyperglycémie**.
- est souvent **associé à l'obésité centrale ou viscérale** et d'autres **facteurs de risque cardiovasculaires**:
 - l'hypertension,
 - la dyslipidémie caractéristique avec une élévation des triglycérides et valeurs diminuées de HDL-cholestérol.

- Dans les deux cas de diabète se produisent :
 - des conditions hyperglycémiantes
 - glycosurie,
 - cétonurie,
 - acidose,
 - coma diabétique.

Autres types de diabète sont:

- le diabète gestationnel,
- le diabète congénital - causé par des mutations de gènes qui induisent un dysfonctionnement des cellules β du pancréas (mutations mitochondriales ponctuelles d'ADN, de mutations du gène du canal potassique sensible à l'ATP, KATP qui est impliqué dans la régulation de la sécrétion d'insuline de cellules β du pancréas),
- le diabète consécutive aux maladies affectant le pancréas (pancréatite, fibrose kystique).

Méthodes d'exploration de l'homéostasie du glucose

L'investigation du métabolisme des glucides dans le diabète sucré est constitué par:

- la détermination de la **glycémie à jeun**,
- la détermination de la **glycosurie**,
- le **test de tolérance au glucose**,
- la détermination de **l'hémoglobine glycosylée** et de **protéines sériques glycosylées**
- la détermination **d'insuline sérique** et éventuellement de **peptide C**.