UNIVERSITE BENYOUCEF BENKHEDDA

FACULTE DE MEDECINE D'ALGER 1ere Année Médecine
DEPARTEMENT DE MEDECINE D'ALGER

BIOCHIMIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 – 2015

GLUCIDES (structures et métabolisme)

Dr Raaf Nabil
Pr Griene Lakhdar

PLAN :

A/ STRUCTURES

1/Introduction
2/Historique,importance biologique
3/Classification
4/Nomenclature
5/Isomérie optique
6/Structure cyclique des oses
7/Etude descriptive des oses (exemples)
8/Osides (exemples)
9/Oses complexes (exemples)

B/ METABOLISME

1/glycolyse
-introduction , considérations historiques
-réactions
-bilan énergétique
-régulation
2/devenir du pyruvate
a/ en anaérobiose (fermentation lactique)
b/ en aérobiose (décarboxylation et carboxylation du pyruvate)

3-1/cycle de Krebs
-réactions
-bilan énergétique
-régulation
3-2/chaine respiratoire
intéret,structure
Phosphorylations oxydative
Inhibiteurs de la chaine respiratoire
4/voie des pentoses phosphates
-intérêt
-réactions
-régulation
5/neoglucogénése
-réactions
-régulation
6/glycogénogenese
-réactions
-régulation
7/glycogénolyse
-réactions
-régulation
8/glucogenese (inter-conversion des oses) :
Métabolisme du fructose et du galactose

A/ STRUCTURES

introduction

Les glucides sont des molécules présentes dans toutes les cellules du monde vivant. Ils représentent jusqu'à 70% du poids sec des végétaux.

En alimentation : pain, sucre, céréales, lait

Ils peuvent avoir un rôle structural ou être source d'énergie.

Leur formule brute est de la forme $C_n(H2O)_n$. On les appelle parfois aussi hydrates de carbone. **Carbohydrate: hydrated carbon, carbon plus water**

- GLUCOSE
- FRUCTOSE
- GALACTOSE

$$C_6H_{12}O_6$$

or

$$C_6(H_2O)_6$$

Ce sont des molécules organiques dont les carbones sont porteurs

— de fonctions alcools (alcool secondaire, alcool primaire)

— d'une fonction aldéhyde ou cétonique (fonction carbonylique)

— parfois d'une fonction acide ou aminée

Au total, il s'agit d'aldéhyde ou de cétone polyhydroxylées

CONSIDERATIONS HISTORIQUES

Des écrits arabes du XII siècle mentionnent le « sucre » du raisin la betterave originaire du Moyen-Orient, celle-ci est cultivée depuis 2500 ans. Ses feuilles servent à l'alimentation du bétail

En 1747 le pharmacien marggraf isole du saccharose pur a partir de la betterave et extrait une substance du raisin.

Importance en Biologie

1. **Rôle énergétique**
• 40 à 50 % des calories apportées par l'alimentation humaine sont des glucides.
• Ils ont un rôle de réserve énergétique dans le foie et les muscles (glycogène).

2. **Rôle structural**
Les glucides interviennent comme :
• Eléments de soutien (cellulose), de protection et de reconnaissance dans la cellule.
• Eléments de réserve des végétaux et animaux (glycogène, amidon).
• Constituants de molécules fondamentales : acides nucléiques, coenzymes, vitamines, …

3. **La place du glucose** Principal carburant des tissus
• Seul carburant du foetus
• Rôle fondamental car les glucides alimentaires sont convertis en glucose dans le foie.

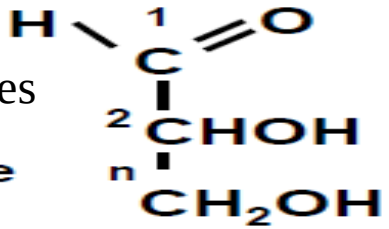
Classification

Structure des oses (ou monosaccharides): ce sont des molécules constituées de plusieurs fonctions alcool et d'une fonction réductrice aldéhyde ou cétone

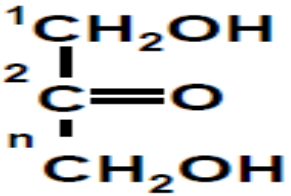
- Oses : sucres simples
(trioses, pentoses, hexoses)

non hydrolysables

Aldoses :
fonction (pseudo)aldéhydique
+ (n-1) -OH



Cétoses :
Fonction (pseudo)cétonique
+ (n-1) -OH



- Osides : dont l'hydrolyse libère plusieurs oses hydrolysables

Holosides : « que des oses »
oligosides : 2 à 10 oses
polyosides : > 10 oses

Hétérosides :
Oses + fraction aglycone

Oses : glucides simples, non hydrolysables en milieu acide

Osides : glucides complexes, dont l'hydrolyse donne plusieurs produits :

holosides : constitués uniquement d'oses simples (amidon, glycogène, saccharose)

hétérosides : constitués d'une partie glucidique ± importante et d'un aglycone =
partie non glucidique (chaîne carbonée autre),liaison à des Protéines (glycoprotéines), à des Lipides (glycolipides), à des bases

Les critères de classification des oses

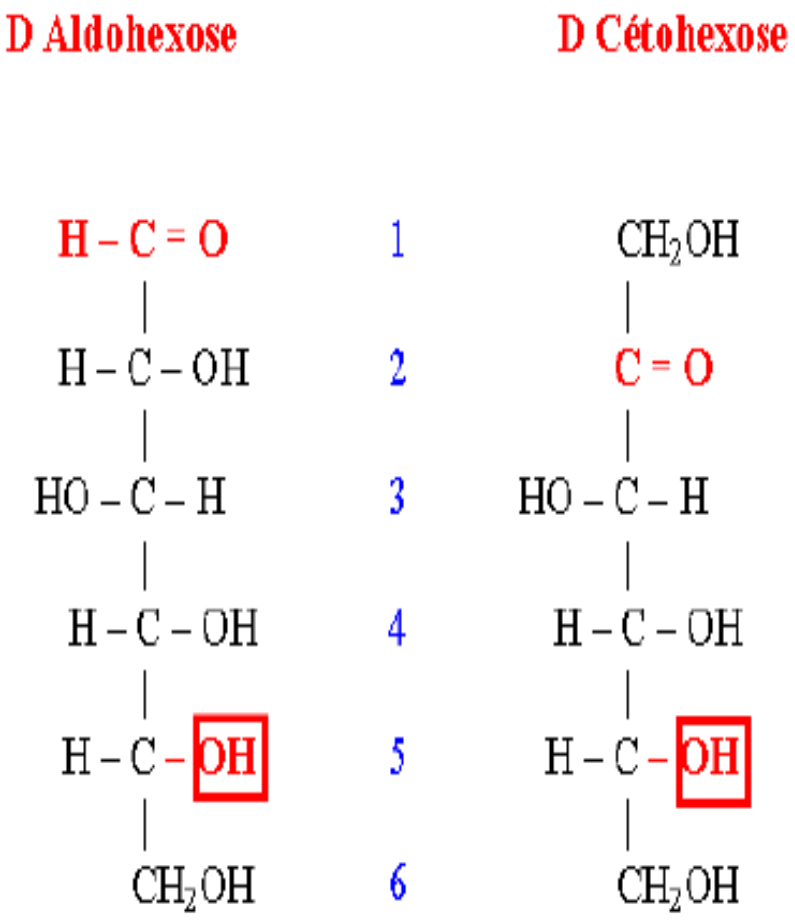
Ces critères font appel au nombre d'atomes de carbone de l'ose et à la nature du carboxyle.

- Le nombre d'atomes de carbone : 3C (triose) ; 6C (hexose)
- La nature du carbonyle : Aldéhyde → Aldose ; Cétone → Cétose
- La combinaison de ces 2 critères caractérise l'ose :

— Aldopentose, Aldohexose, …

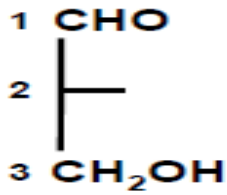
— Cétopentose, Cétohexose, …

Nomenclature

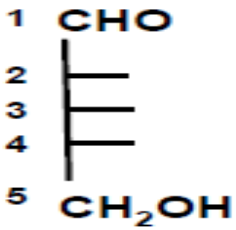


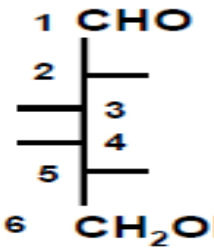
Aldoses

D-glycéraldéhyde

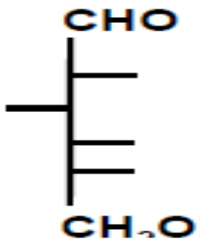


D-ribose

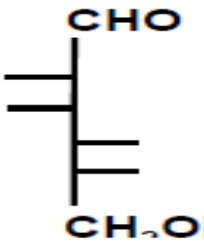




D-galactose



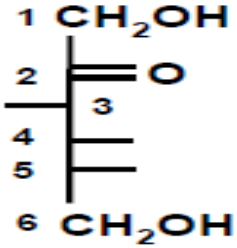
D-glucose



D-mannose

Épimères d'aldohexose

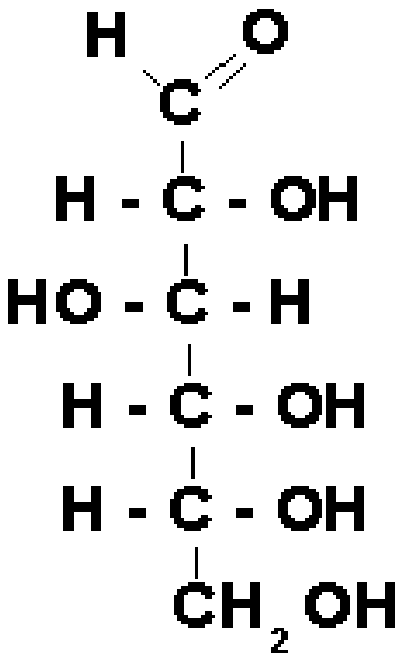
Cétoses



D-fructose
(hexocétose)

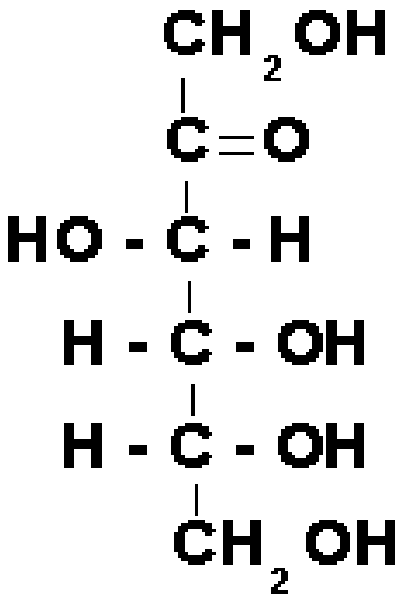
EROT

HEXOSES



D - Glucose

(Fisher Projection)



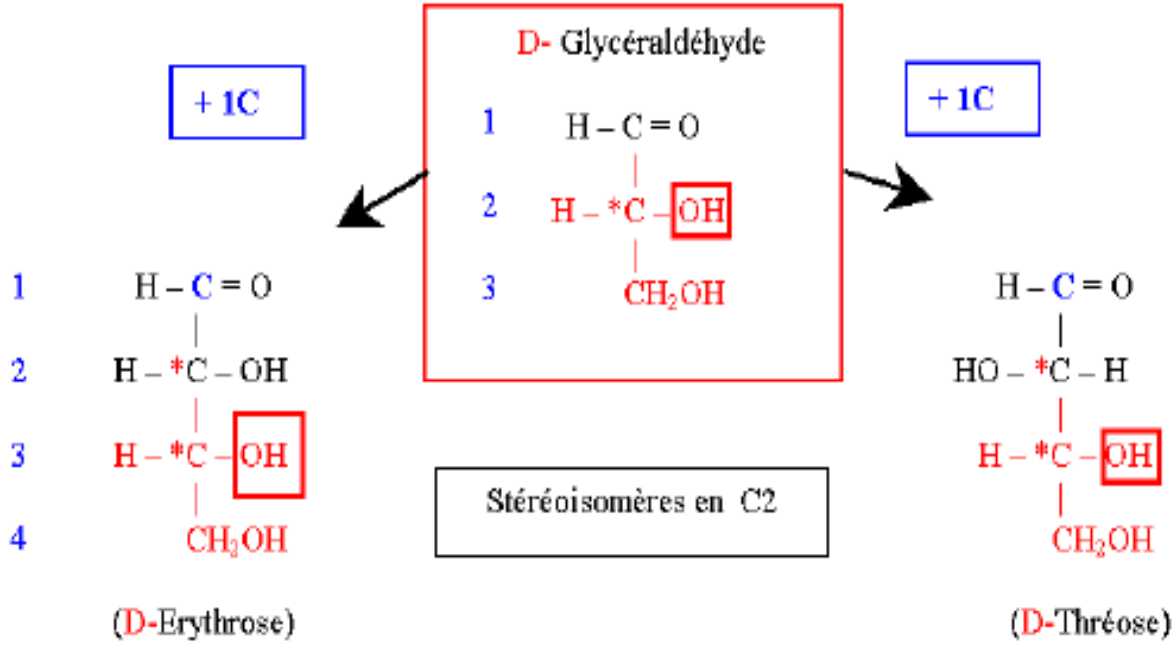
D - Fructose

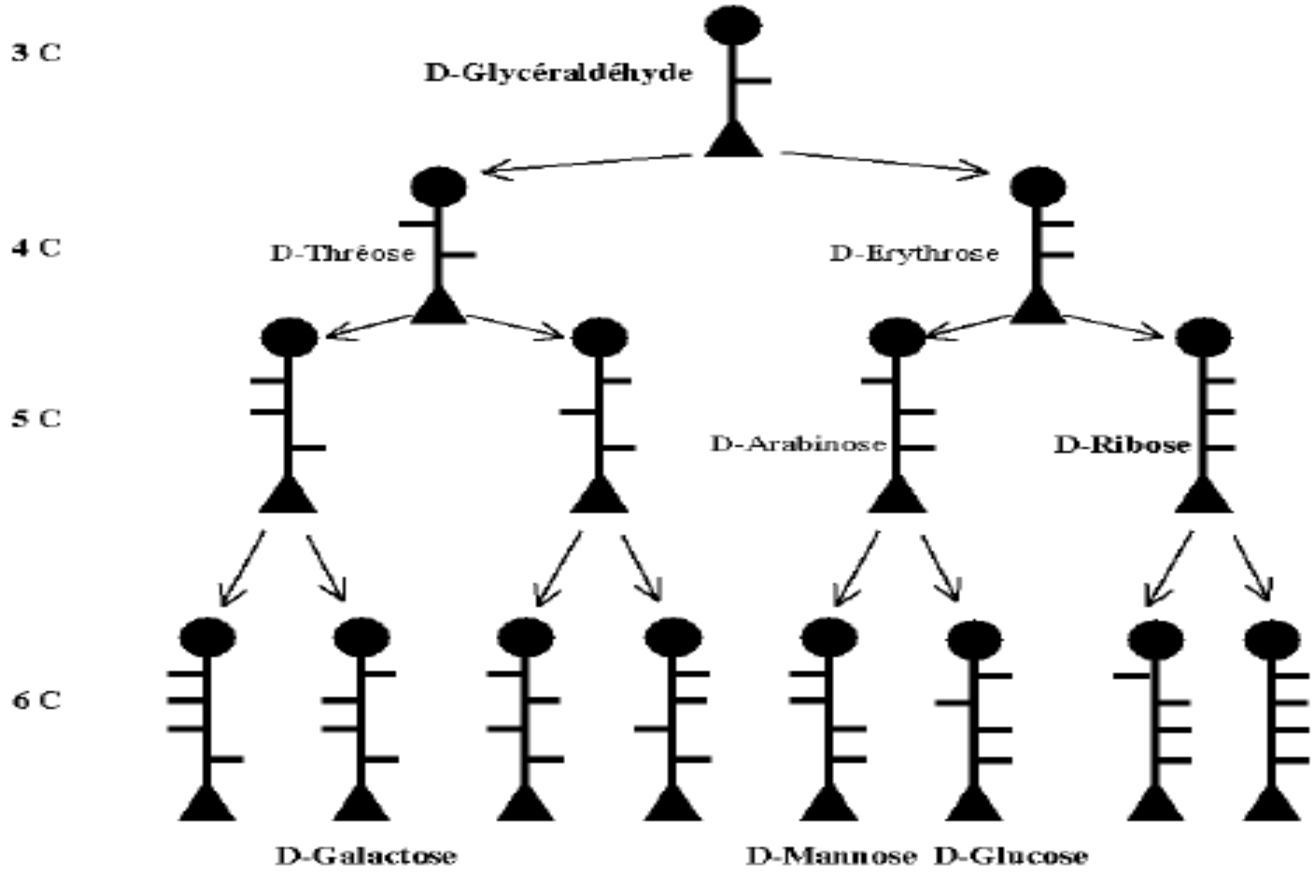
(Fisher Projection)

Filiation chimique des oses selon Fischer

Triose → Tétrose → Pentose → Hexose
3C 4C 5C 6C

2. Un Triose → Deux Tétroses





Filiation des oses selon Fischer (série D)

Par addition successive d'un carbone, on obtient à chaque étape la formation de 2 isomères (1 triose → 2 tétroses → 4 pentoses → 8 hexoses).

CARBONE ASYMETRIQUE :
Le carbone asymétrique est porteur de 4 radicaux différents (exemple : C2 du glycéraldéhyde)

ISOMERIE OPTIQUE :
Isomères optiques ou énantiomères
- **Isomère dextrogyre (+)**
- **Isomère lévogyre (-)**
- **Mélange équimoléculaire des 2 isomères : Racémique (DL) inactif sur la lumière polarisée.**

Une molécule chirale est une molécule optiquement active :
Elle renferme au moins 1 C asymétrique.

-Stéréoisomères de configuration :

même conformation mais non superposables

* **Enantiomères** : images en miroir

Expl: L ou D-glucose (D = ose naturel)

* **Diastéréoisomères**: même conformation mais ne sont pas l'image l'un de l'autre en miroir différence sur un seul C asymétrique

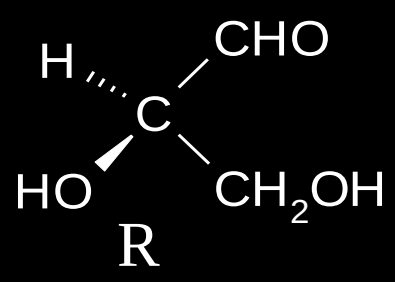
Expl.: **Epimères** : glucose, galactose, mannose.

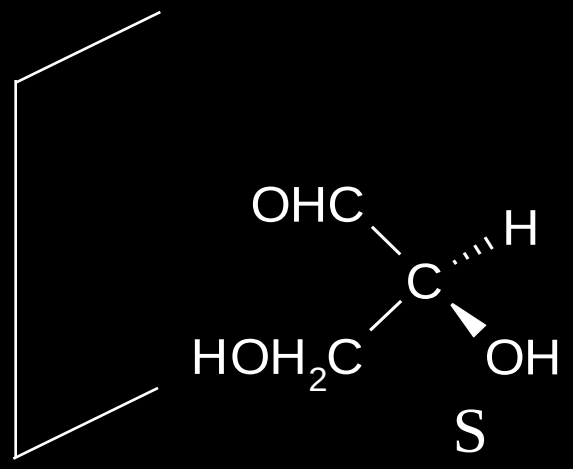
Expl.: **Anomères α et β** des oses (différence sur le carbone dit anomérique).

ont la même formule moléculaire mais un arrangement distinct de leurs atomes. Ils n'ont pas les mêmes propriétés.

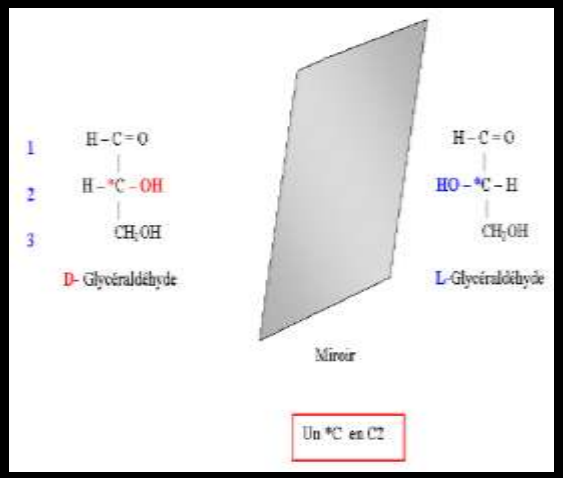
Le glycéraldéhyde le plus simple est un aldotriose, le C2 porte 4 substituants différents, il est donc asymétrique.

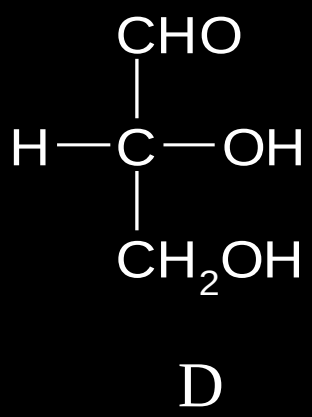
Perspective

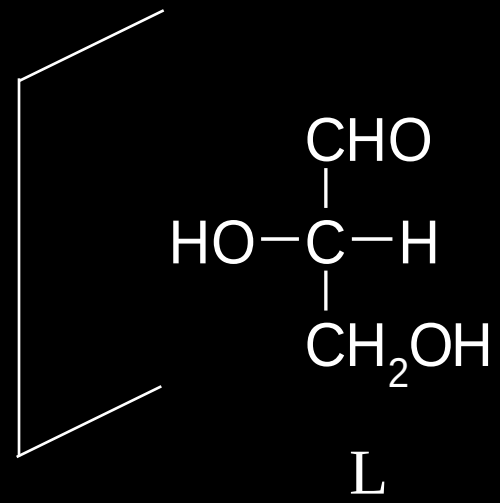




Fischer



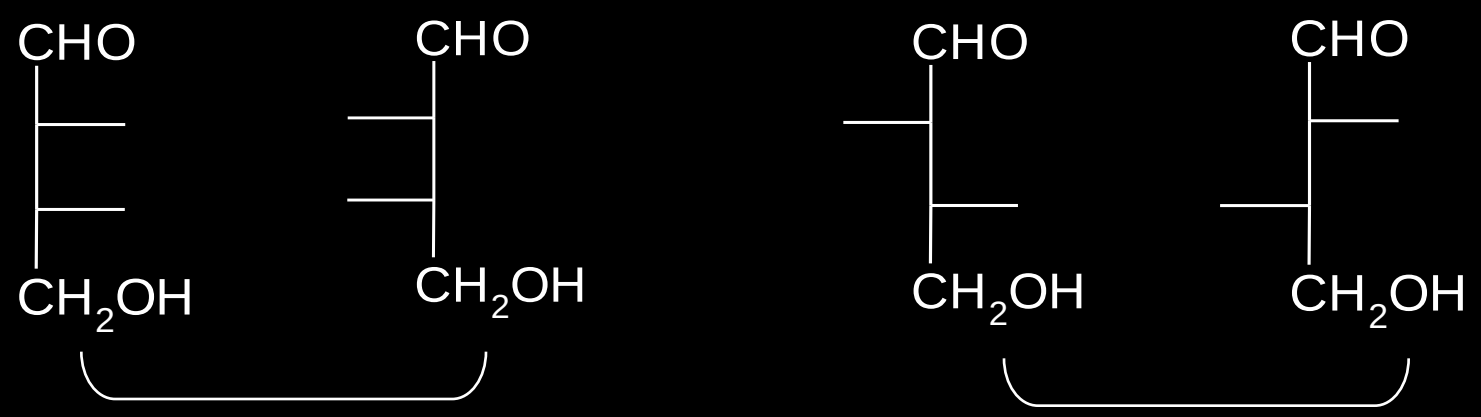




Pour un ose contenant nC*, il y a 2^n stéréoisomères:

D – Erythrose L – Erythrose D – Thréose L - Thréose

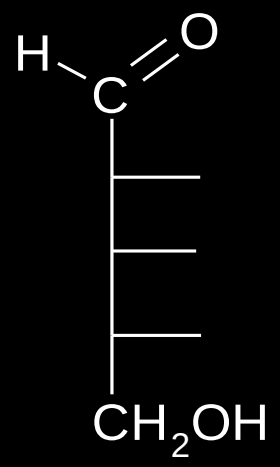
diastéréoisomères



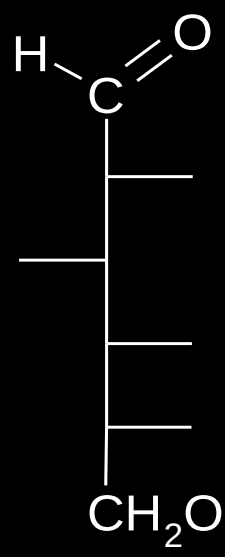
énantiomères énantiomères

La nomenclature est la même pour les cétoses que pour les aldose.

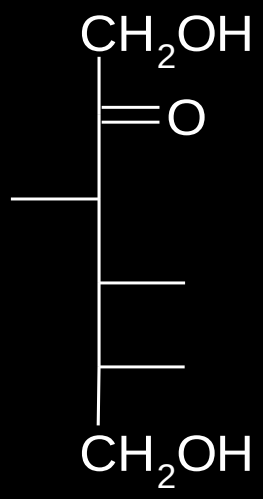
A nombre égal de carbones, les cétoses présentent un C* de moins.



D - ribose



D - glucose



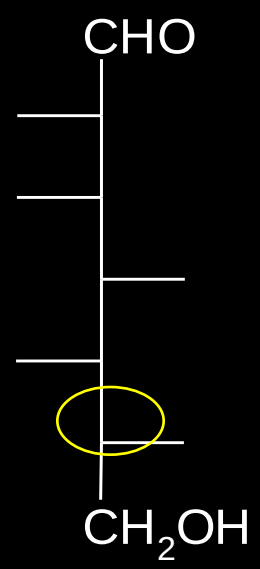
D - fructose

D glucose et D fructose sont des isomère de fonction

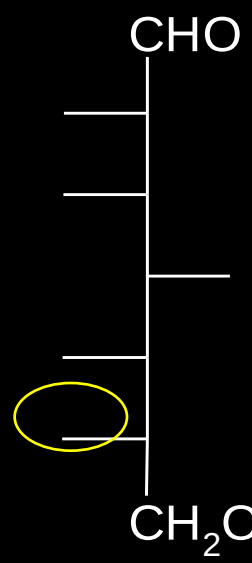
SERIE

Nomenclature: pour déterminer la série d'un ose on se base sur la position du OH porté par le carbone asymétrique le plus éloigné de la fonction aldéhyde ou cétone.

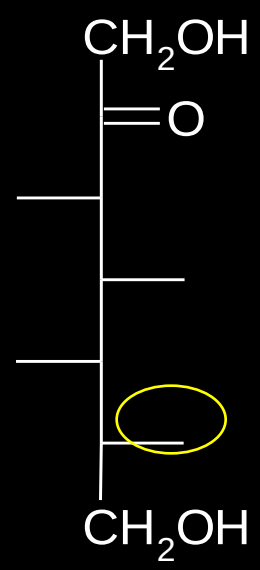
Par convention on ne montre pas les H et les OH sont symbolisés par un trait.



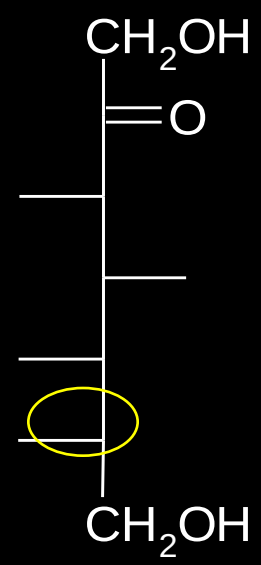
D- aldose



L- aldose

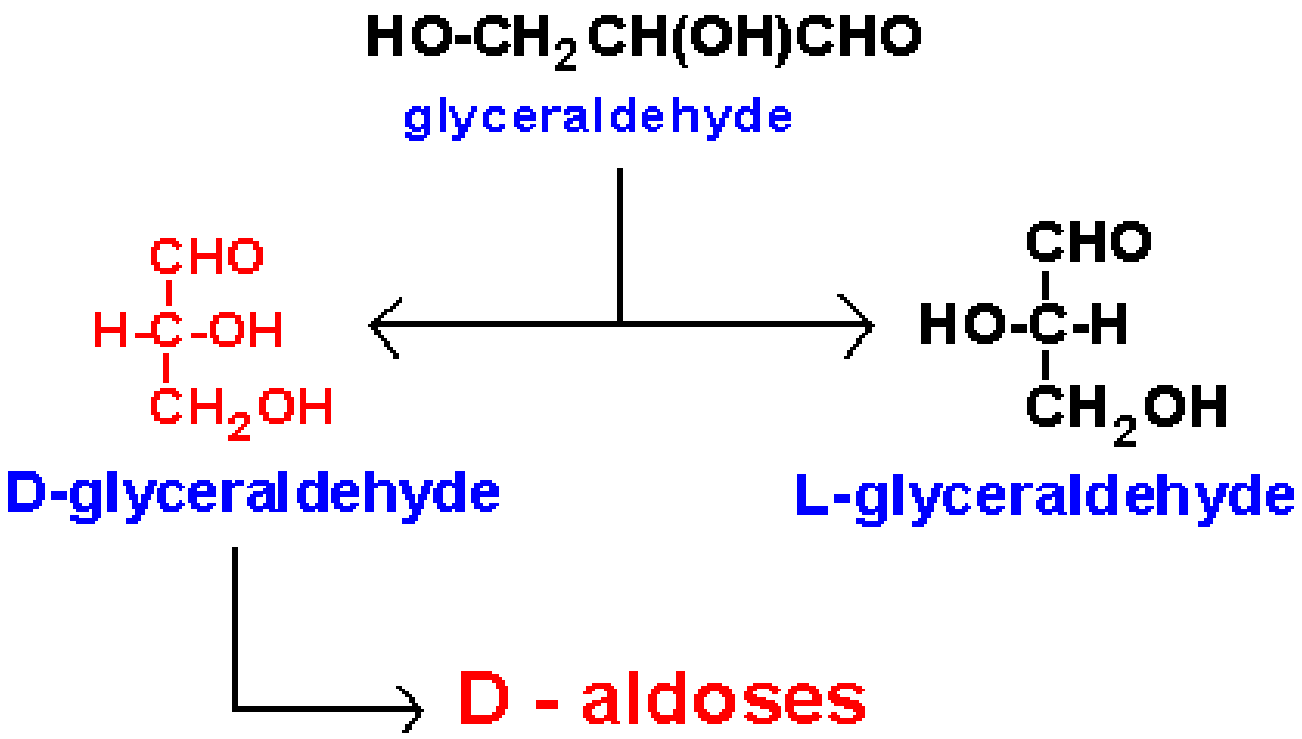


D- cétose

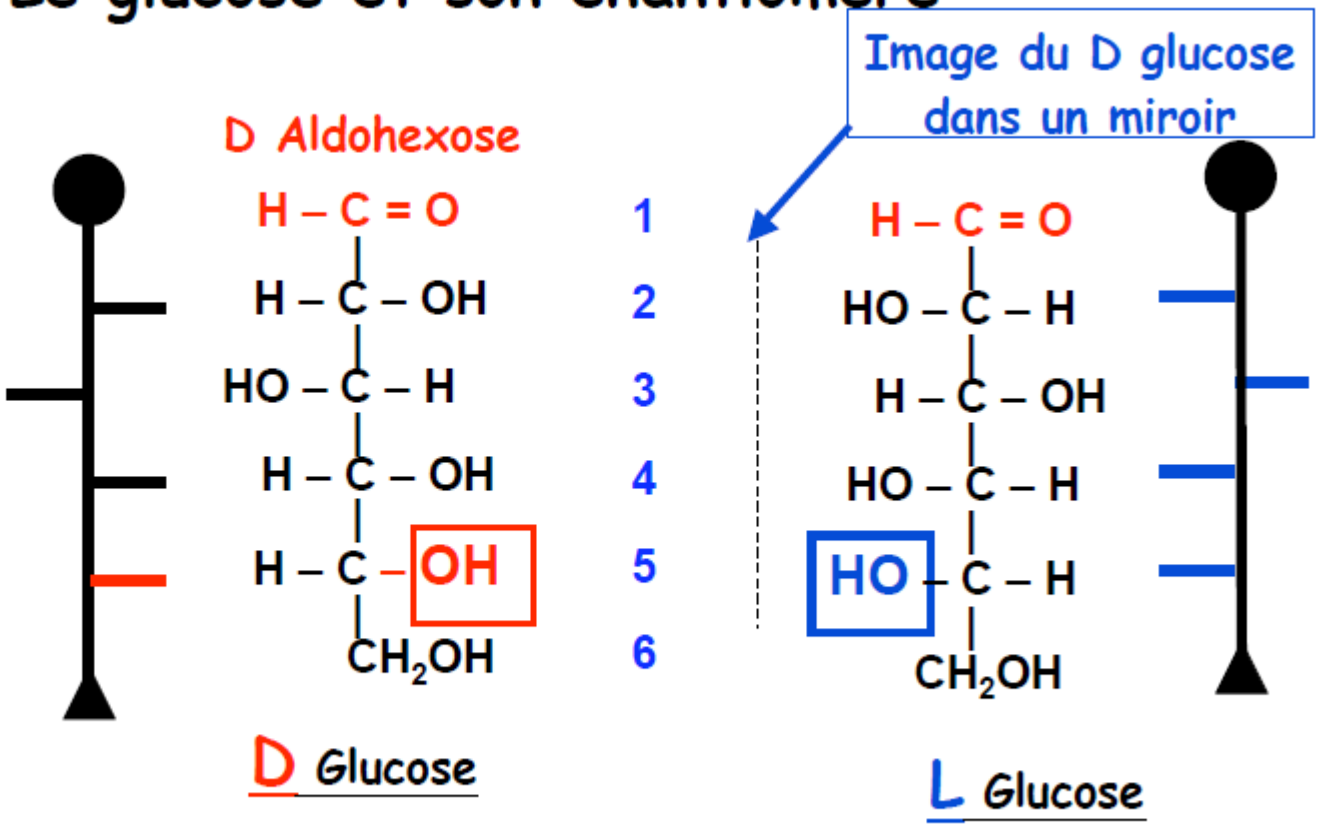


L- cétose

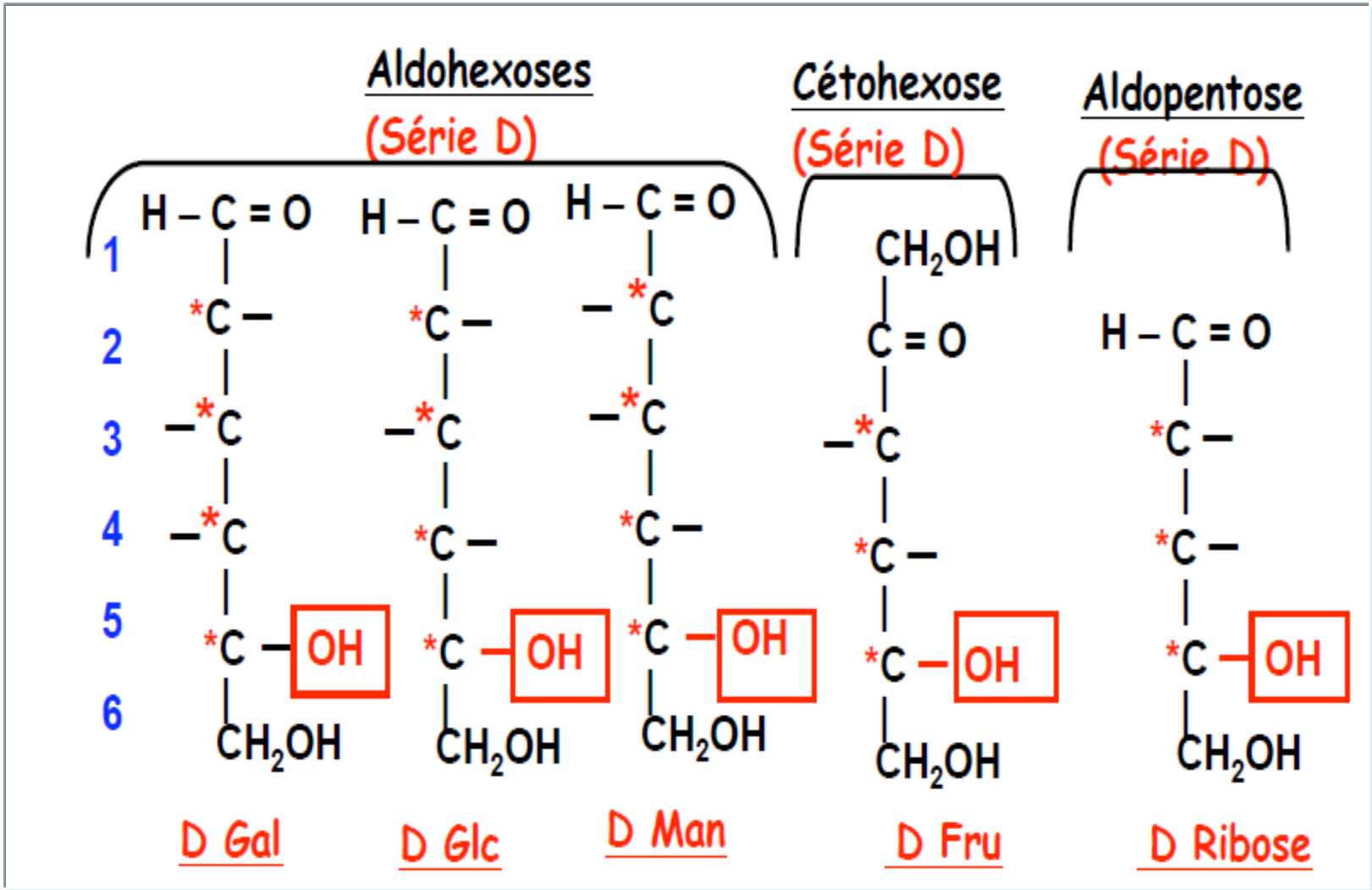
Triose: (glycéraldéhyde) (C_3).



Le glucose et son énantiomère

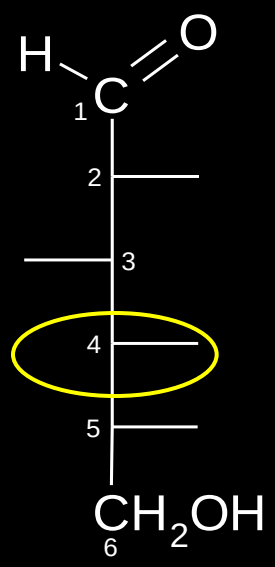


√ Les séries D et L sont caractérisées par leur C5

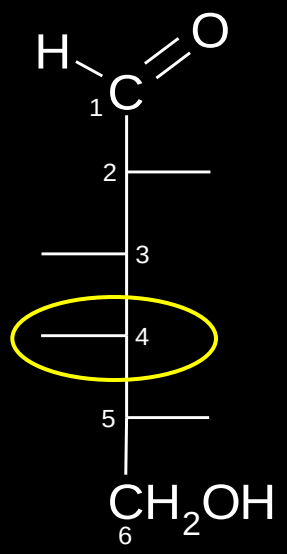

Aldohexoses
(Série D)
Cétohexose
(Série D)
Aldopentose
(Série D)
1
2
3
4
5
6
H – C = O
*C –
–*C
–*C
*C –
OH
CH2OH
CH2OH
D Gal
D Glc
D Man
D Fru
D Ribose

Si les molécules ne diffèrent que par la configuration absolue d'1 C*, ce sont des épimères.

Le galactose est l'épimère en 4 du glucose

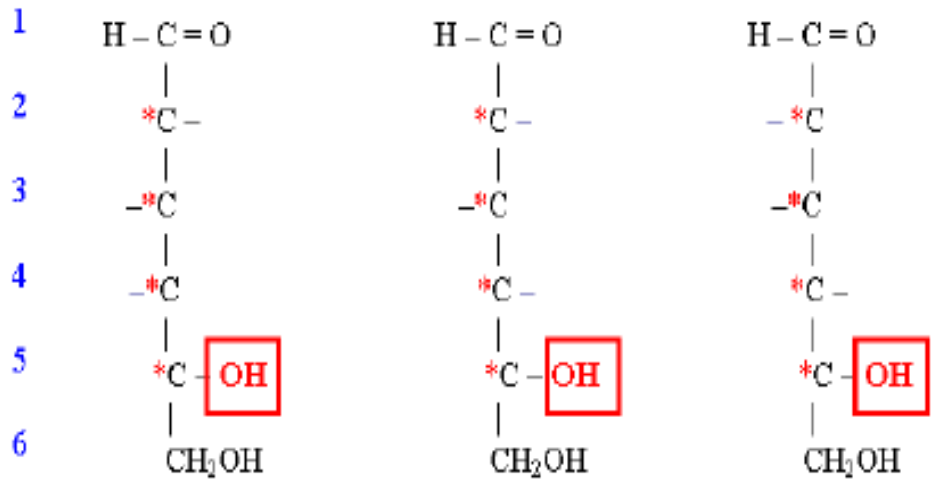


D-glucose



D-galactose

Aldohexoses (Série D)



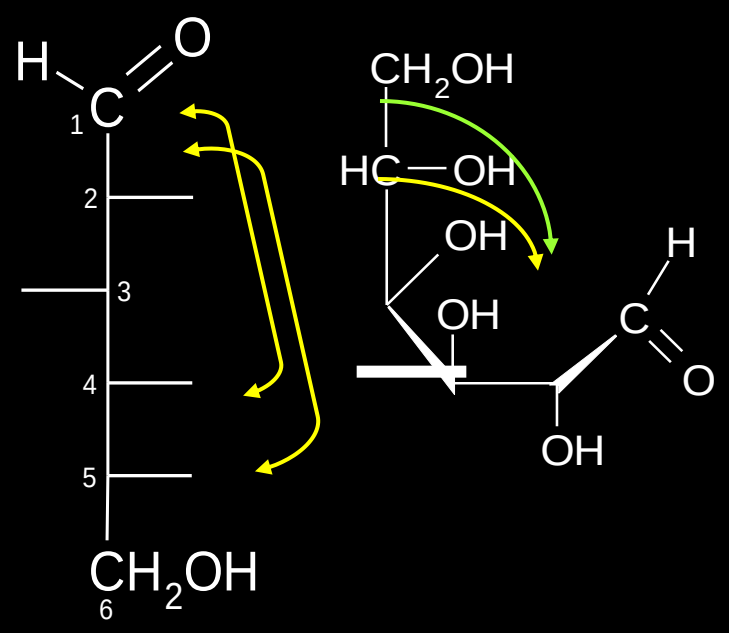
D Gal D Glc D Man

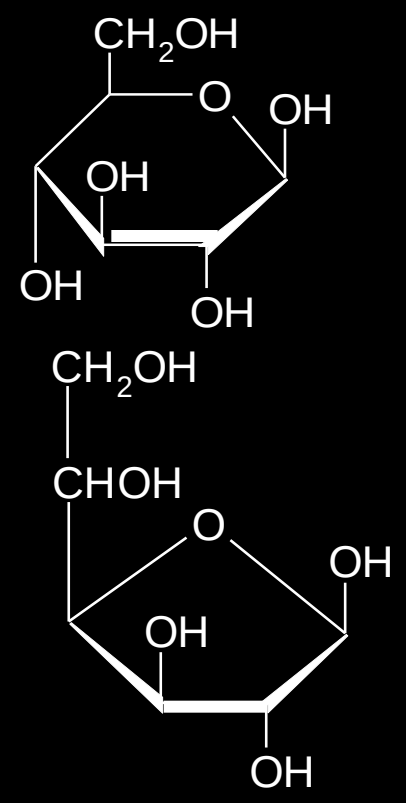
Epimères

- L'épimérisation se fait par voie chimique ou enzymatique (épimérase).
- Le Galactose est épimère en 4 du Glucose. L'absence d'épimérase empêche la transformation du Galactose en Glucose et entraîne une des formes de la galactosémie congénitale du nouveau-né.
- Le Mannose est épimère en 2 du Glucose (c'est un épimère chimique = épimère vrai).

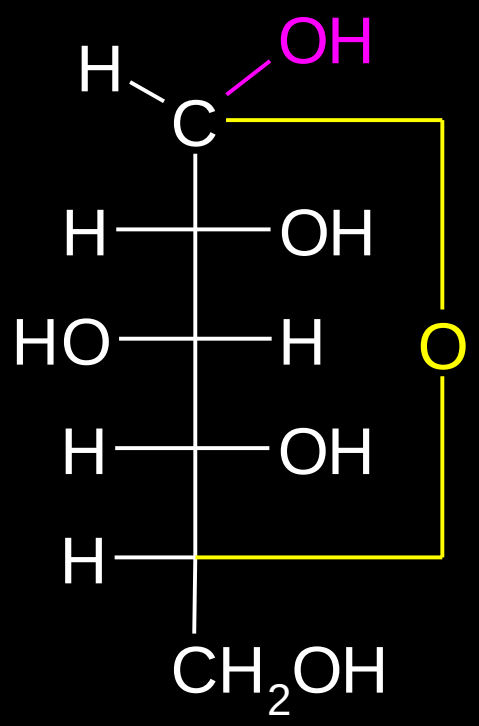
Propriétés des oses.

Structure cyclique des oses: en solution les oses sont essentiellement présents sous forme cyclique. La fonction C=O réagit avec une fonction OH pour former un hémiacétal. L'angle des liaisons C-C du squelette du sucre rapprochent la fonction C=O des carbones 4 et 5. On pourra donc former un cycle à 6 côtés (pyranose) ou à 5 côtés (furanose).





Représentation de Tollens: exemple du **glucose**



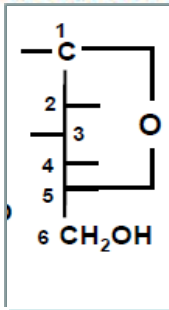
Cycle à 6 côtés = pyranose

Le dernier C* porte l'O à droite = série D

Le OH porté par le C1 est du même côté que le OH qui définit la série sous la forme non cyclique = anomère α

α-D-glucopyranose

Formation de cycles



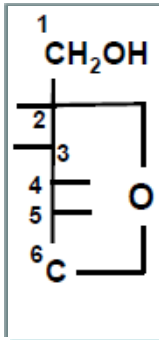
Pont oxydique

1⟶ 5

pyranose

(1⟶4 furanose)

Glucose



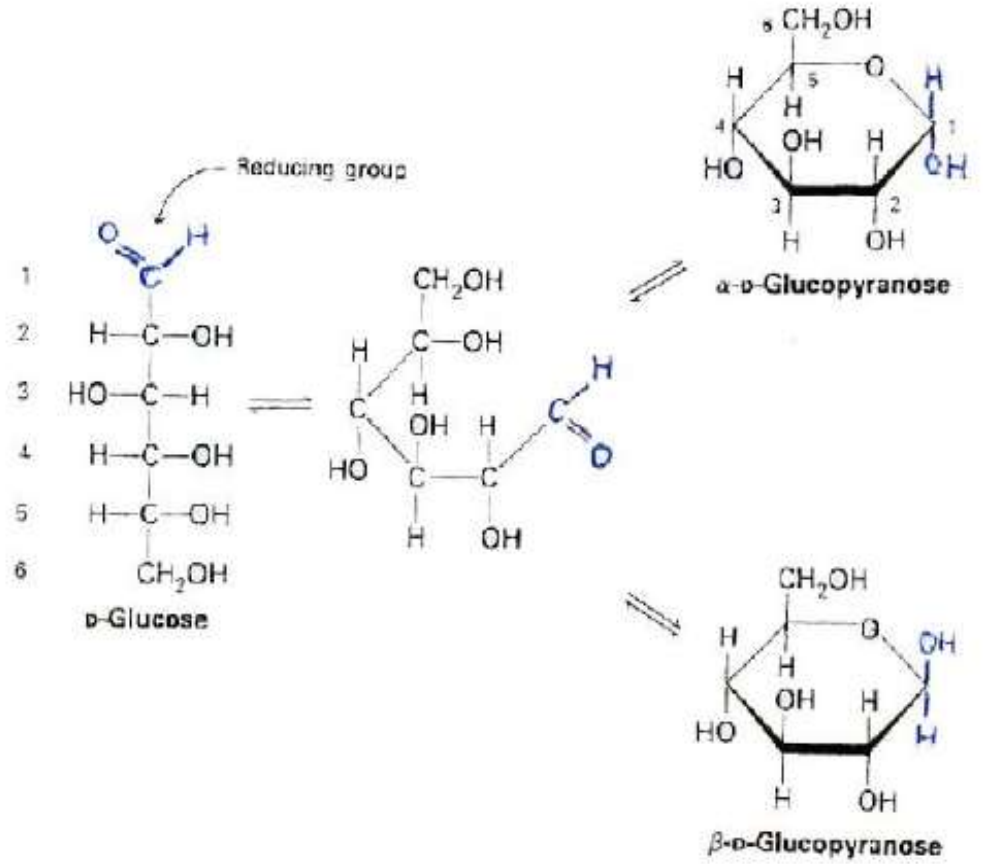
Pont oxydique

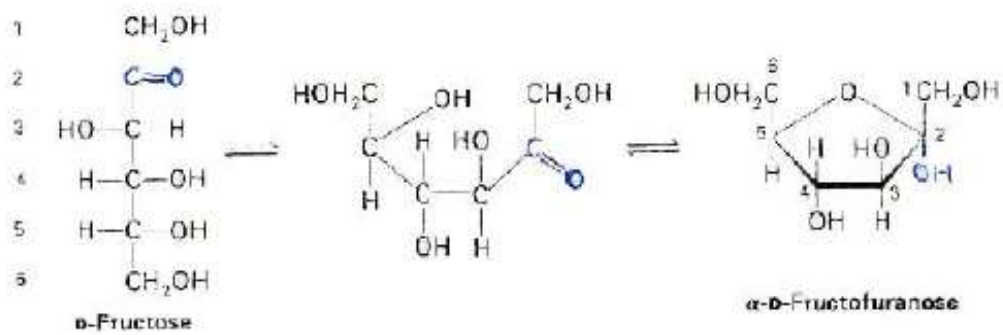
2⟶ 6

pyranose

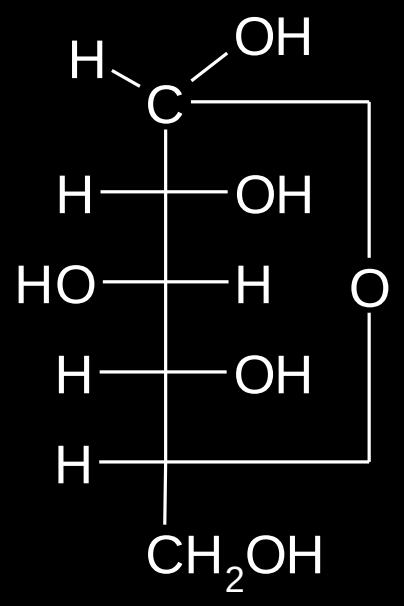
(2⟶5 furanose)

Fructose

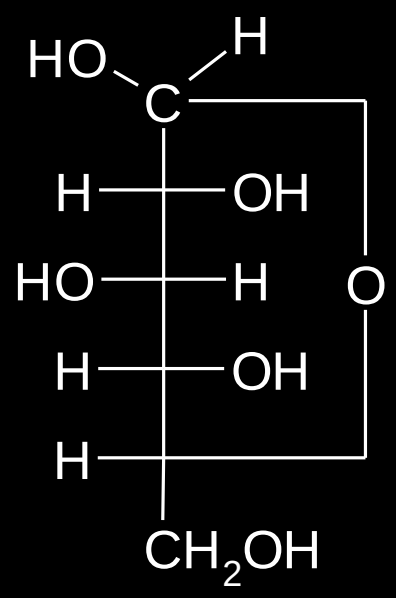




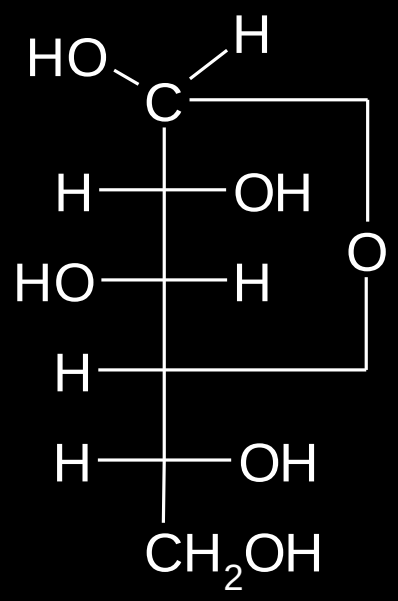
Représentation de Tollens:



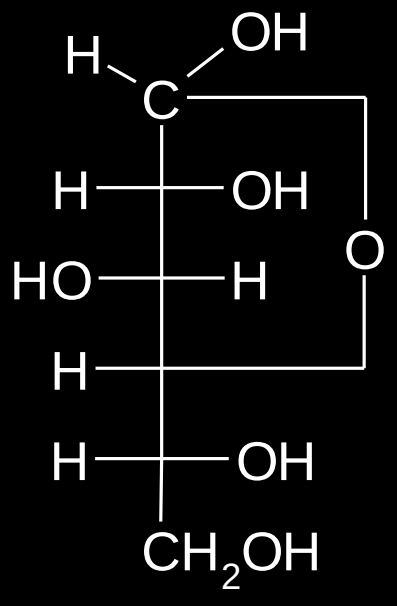
α-D-glucopyranose



β-D-glucopyranose

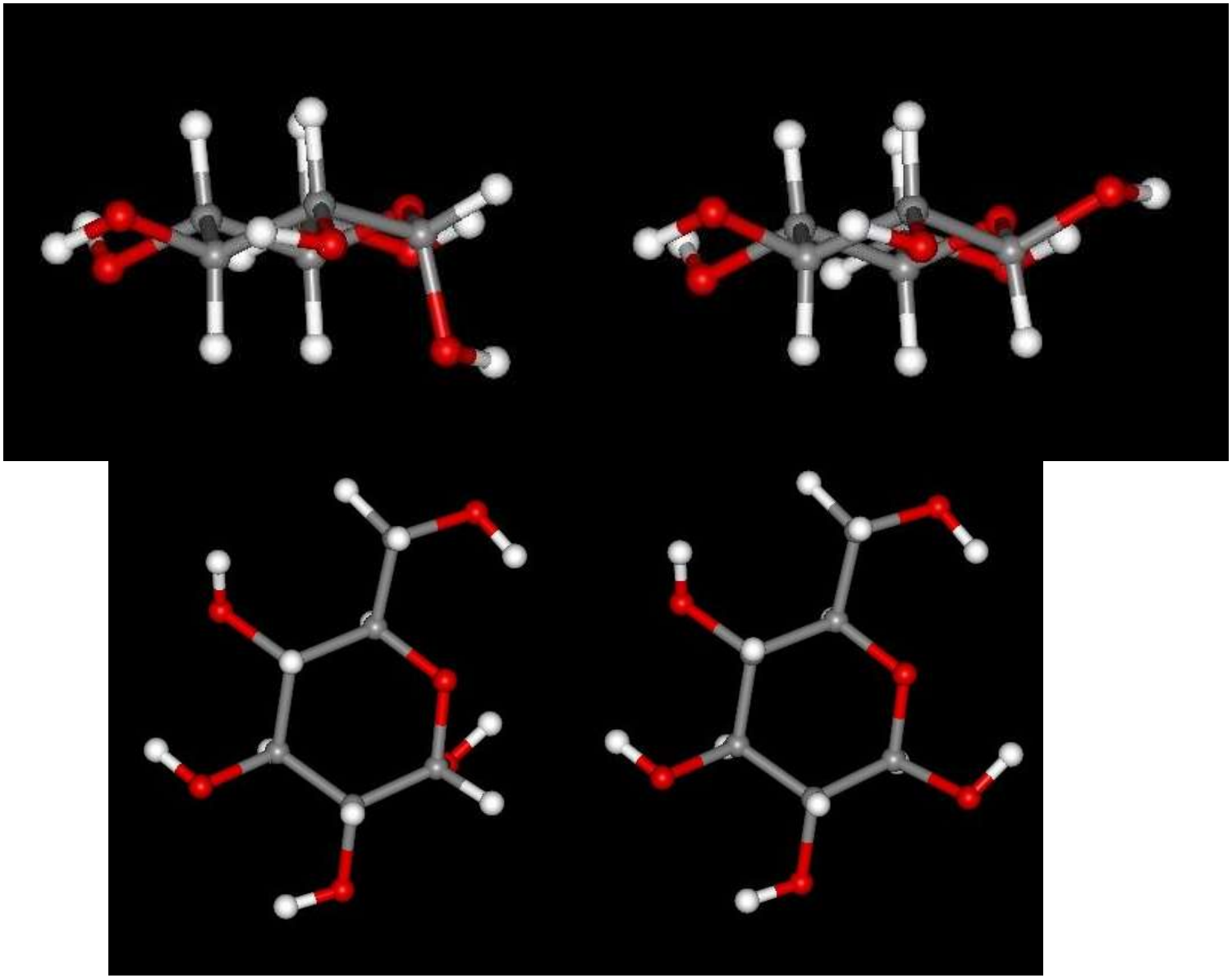


β-D-glucofuranose

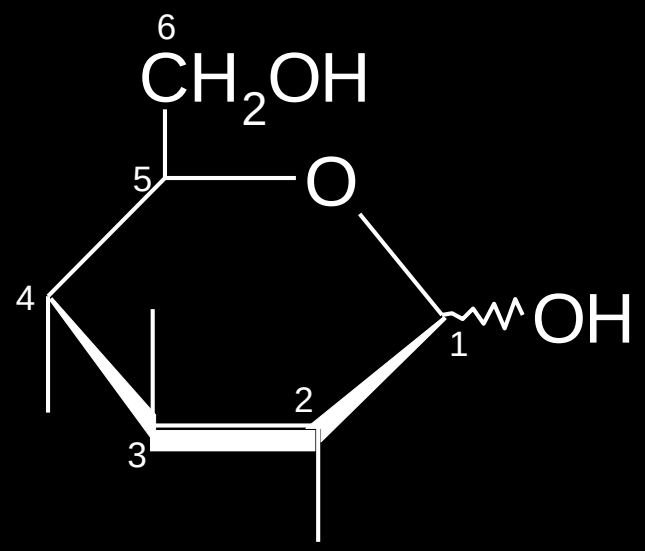


α-D-glucofuranose

α-D-glucopyranose β-D-glucopyranose



Représentation de Haworth:



Le cycle est considéré comme plan, perpendiculaire au papier. Le pont oxydique est en arrière du plan.

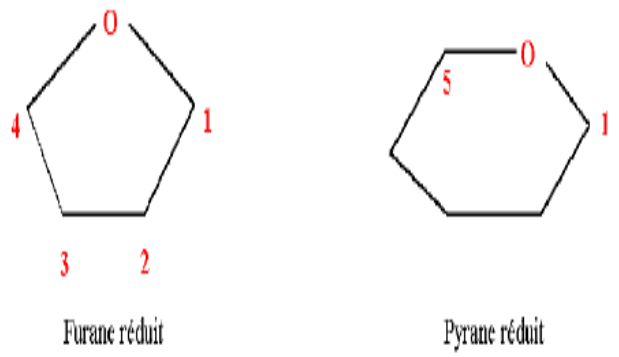
Les carbones sont placés dans le sens des aiguilles d'une montre.

Les liaisons n'appartenant pas au cycle sont placés au-dessus ou au-dessous du planen respectant la configuration absolue des C*.

Les OH sont symbolisés par un trait et les H ne sont pas montrés.

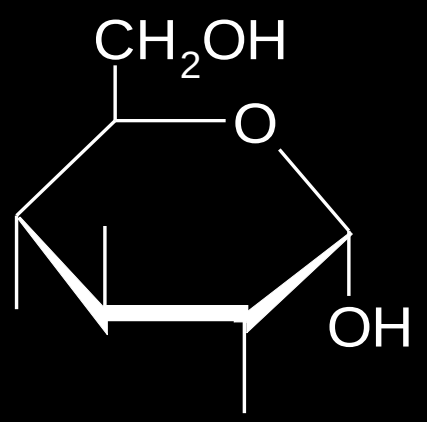
Deux structures cycliques sont possibles.

- La forme pyranique correspond à un hérérocycle à 6 sommets (5 C et 1 O).
- La forme furanique correspond à un hétérocycle à 5 sommets (4 C et 1 O).

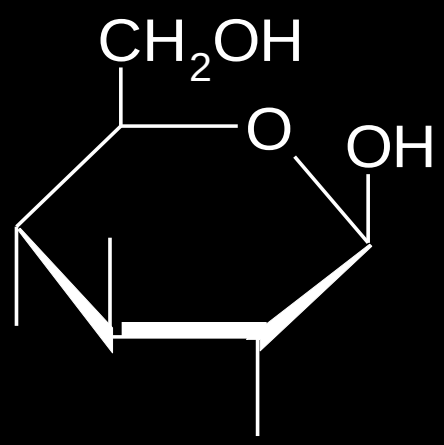


Représentation de Haworth: anomérie

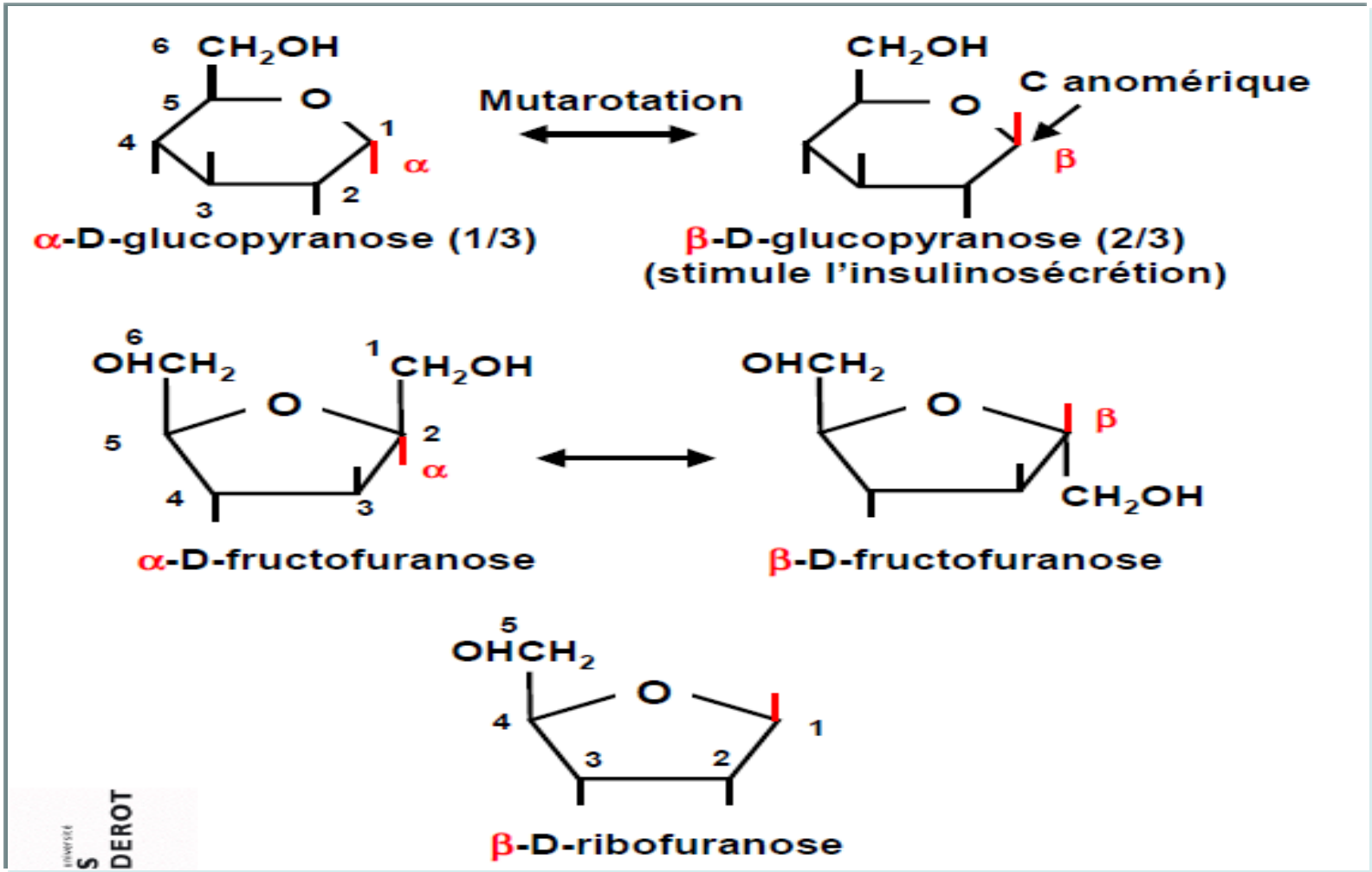
Pour un sucre de série D d'après les règles de l'anomérie, si le C1 est d'anomérie α le OH se situe sous le plan du cycle et si le C1 est d'anomérie β le OH se situe au dessus du plan du cycle.



α-D-glucopyranoside



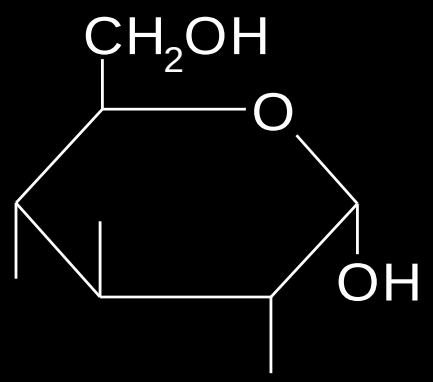
β-D-glucopyranoside



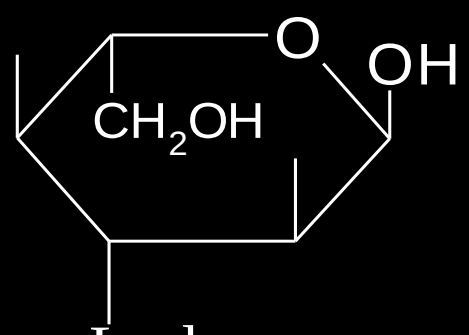
D'autre part les anomères α et β ne dévient pas la lumière polarisée de la même façon (+113° pour l'α-D glucose et +19° pour le β-D glucose)

Grâce a ces propriétés optiques, il a été démontré que quand on met un sucre en solution un équilibre se crée entre les formes α et β.

En représentation de Haworth, un changement de **série** implique une inversion de tous les groupements portés par le cycle.

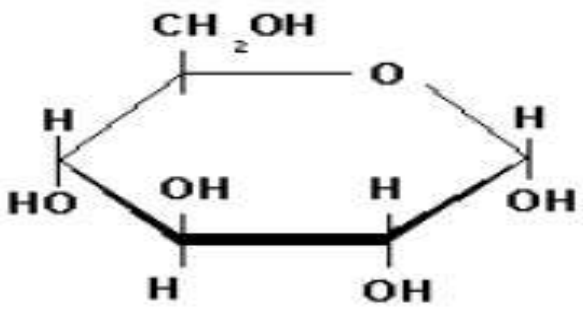


α-D-glucopyranose

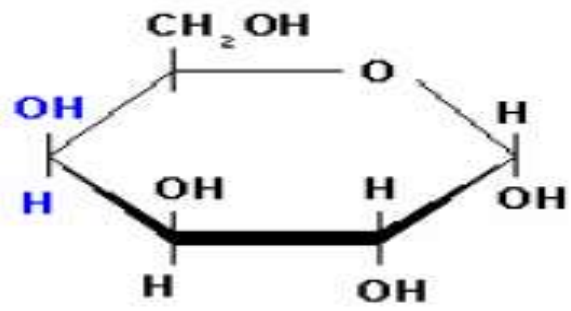


α-L-glucopyranose

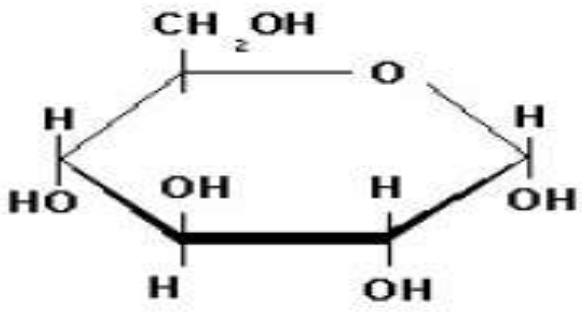
EPIMERES



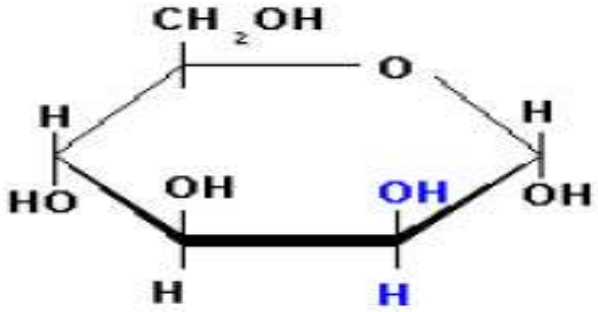
α- D - Glucose



α- D - Galactose



α- D - Glucose



α- D - Mannose

ETUDE DESCRIPTIVE DES OSES

TRIOSES : glyceraldehyde et dihydroxyacetone sous forme phosphoryles sont des intermédiaires de la glycolyse

TETROSE : érythrose est un intermédiaire de la voie des pentoses phosphates

PENTOSES : ribose élément de structure des acides nucléiques

ribulose intermédiaire de la voie des pentoses phosphates

Arabinose ,gomme des fruits

ETUDE DESCRIPTIVE DES OSES

HEXOSES :

glucose (D+) ou dextrose , sucre des fruits, canne a sucre, miel , sucre des liquides biologiques (glycémie), principal ose utilisé par les cellules

Galactose , sucre du lait

Mannose , plantes

Fructose (D -) ou lévulose, sucre des fruits et du miel

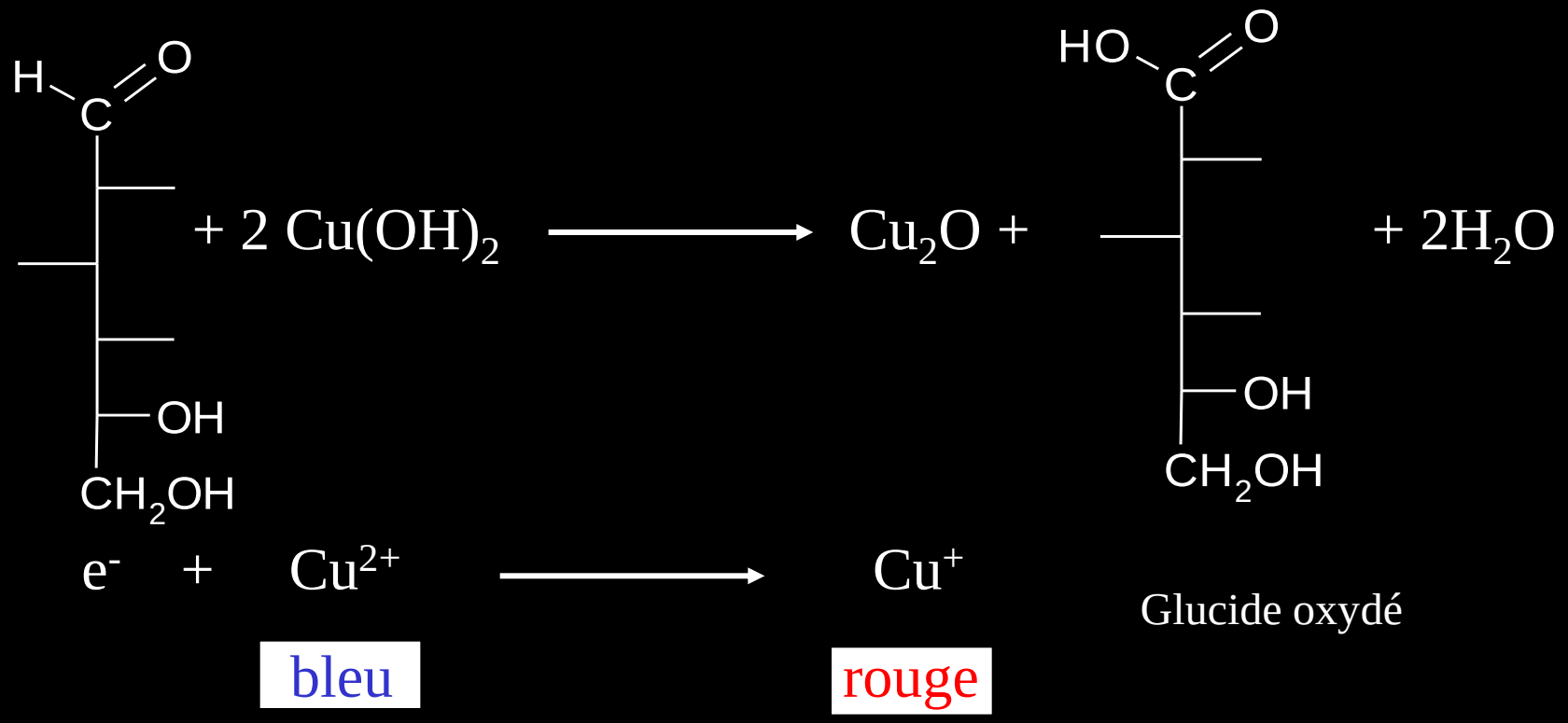
HEPTOSES :

sédoheptulose , intermédiaire de la voie des pentoses phosphate

Propriétés physiques: solubilité : les oses sont très solubles dans l'eau et peu solubles dans l'ethanol

Propriétés spectrales : spectre dans l'infra rouge

Propriétés chimiques:Quand le glucides est sous forme linéaire il est dit réducteur, car il a un fonction carbonyle libre. Cette propriété réductrice peut être mise en évidence grâce à la liqueur de Fehling.



En milieu alcalin et a température ambiante il y'aura isomerisation au niveau du C anomerique et du C voisin (C1 et C2) sans modification du reste de la molécule donc :
un aldose est converti en cétose ou inversement épimérisation

Estérification.

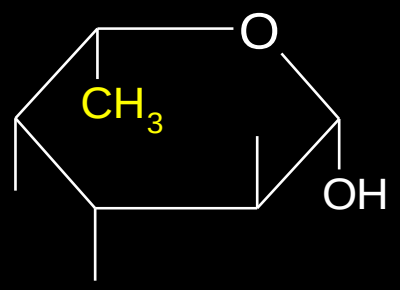
alcool + acide ⇒ ester + eau

La fonction alcool primaire des glucides peut facilement être estérifiée, notamment par de l'acide phosphorique : les oses impliqués dans le métabolisme sont le plus souvent sous cette forme : glucose-6-P, fructose 1 ou 6 ou 1,6 P, etc., ce qui correspond en fait à une énergisation de ces composés.

Composés apparentés aux oses

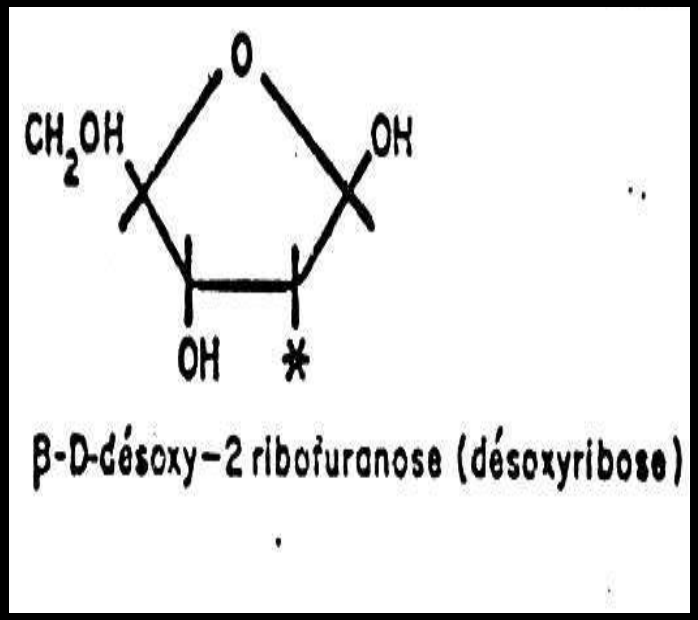
Certaines molécules dérivent des oses, elles ont une structure et une biosynthèse analogue. Les plus importants sont les désoxyoses, les acides uroniques , les oses aminés et les esters phosphoriques.

Les désoxyoses sont des oses qui ont perdu une fonction OH.



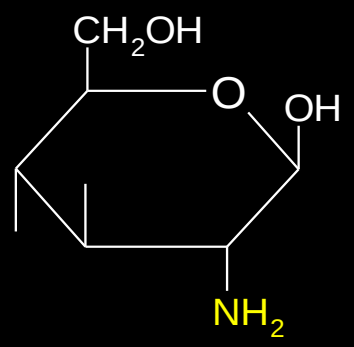
α-L-fucose (algues)

(désoxyose en 6 du galactose)

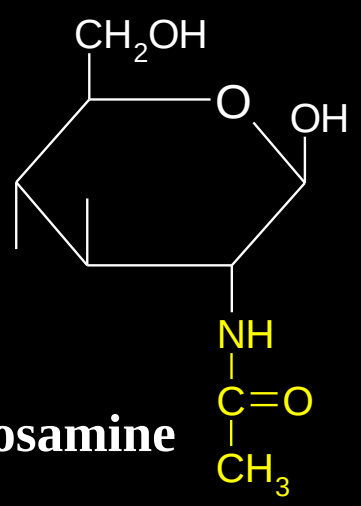


Les oses aminés sont des oses qui ont une fonction NH2 en C2.

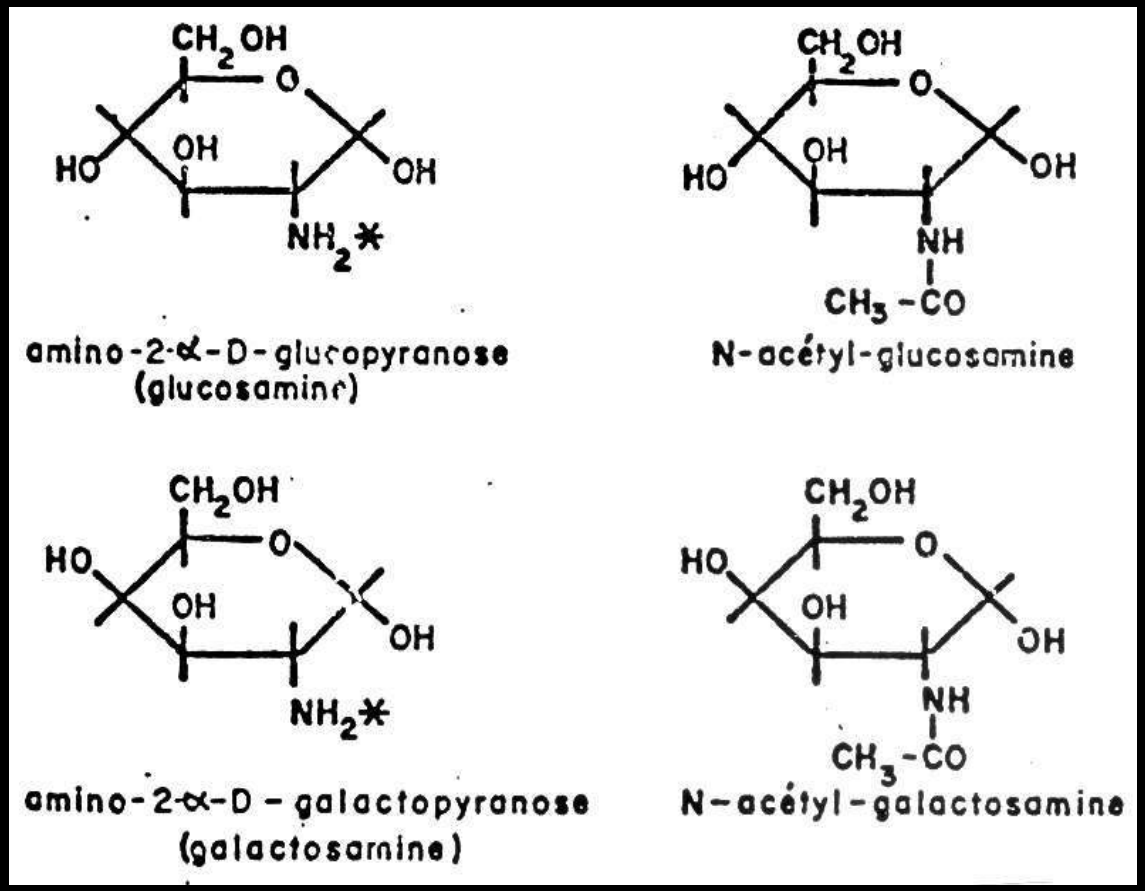
Le NH2 peut être acétylé (NH-CO-CH3)



glucosamine

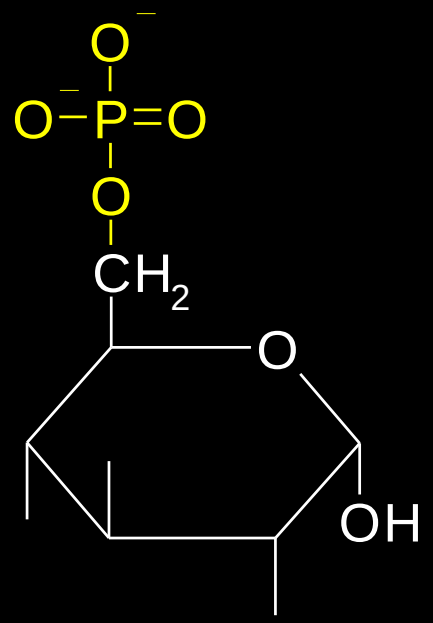


N-acétylglucosamine

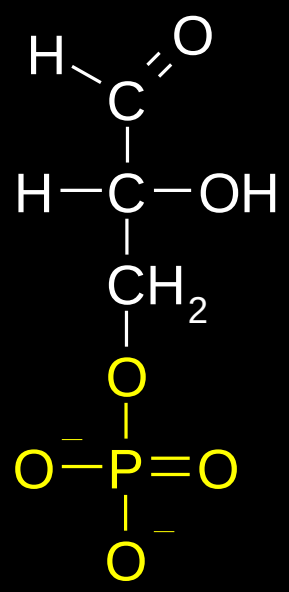


Les oses aminés sont des constituants du cartilage des vertèbres

Les esters phosphoriques

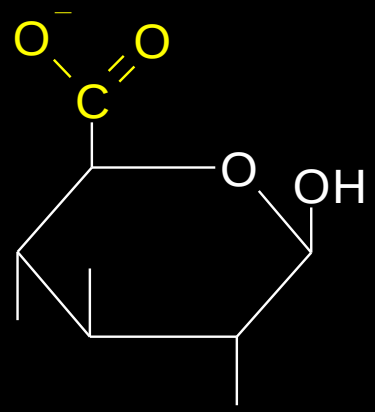


glucose 6 phosphate



glycéraldéhyde 3 phosphate

Les acides uroniques sont des oses qui ont une fonction COOH en 6.



β-D glucuronate

Les osides:

Ce sont des molécules complexes qui contiennent un ou plusieurs oses.

On les classe en 2 catégories en fonction de leurs produits d'hydrolyse.

- les holosides, qui libèrent des oses et/ou de dérivés d'oses

- les hétérosides qui libèrent des oses et des molécules aglycones

Les holosides

En fonction de leur taille on les classe:

- en oligoholosides (ou oligosaccharides) pour les plus petits (constitués de quelques oses)

Exemple diholoside (2) ou triholoside (3)

- en polyholosides ou polysaccharides pour les plus gros (jusqu'à plusieurs milliers d'oses associés)

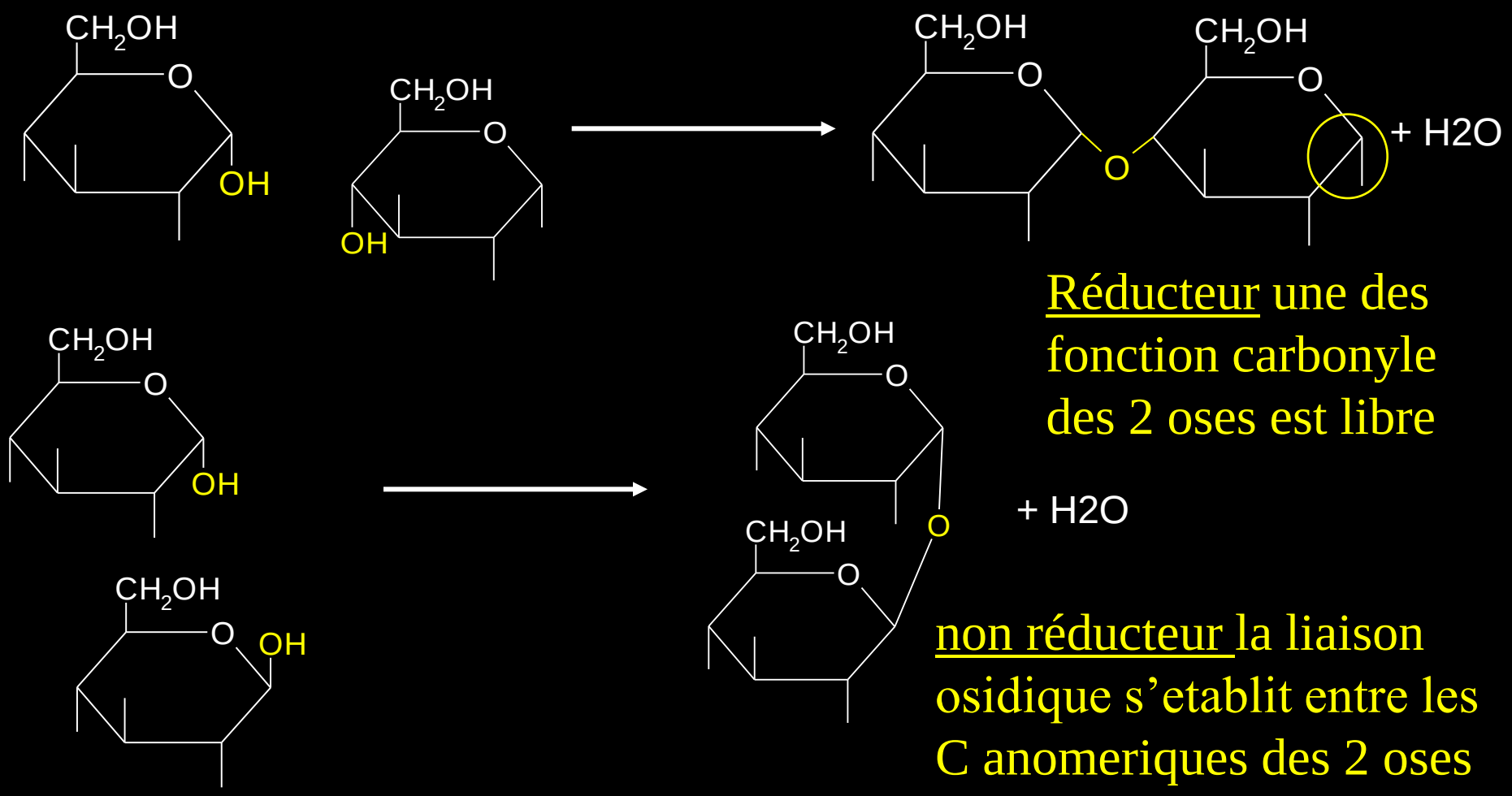
ils peuvent être homogène ou hétérogène

Dans tous les cas les oses sont associés entre eux par une liaison osidique ou glycosidique faisant systématiquement intervenir le OH porté par un carbone anomérique. (α osidase ou β osidase)

Elle est stable en milieu alcalin et instable en milieu acide

Holosides réducteurs et non réducteurs: exemple de diholosides

La formation d'un diholoside peut faire intervenir le OH anomérique des 2 oses ou seulement de l'un des deux.

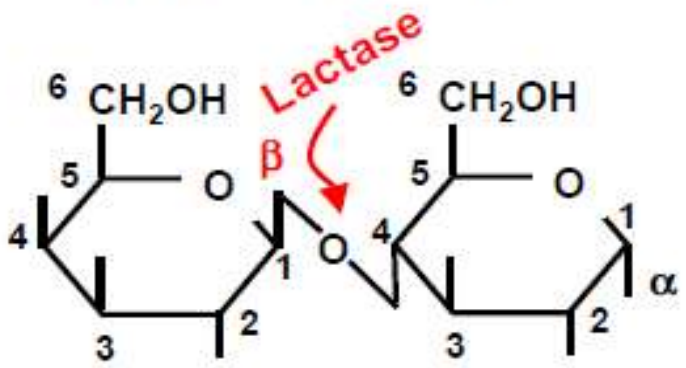


Réducteur une des fonction carbonyle des 2 oses est libre

non réducteur la liaison osidique s'etablit entre les C anomeriques des 2 oses

Diholosides ou disaccharides

1 – Lactose (« gal + glc »)

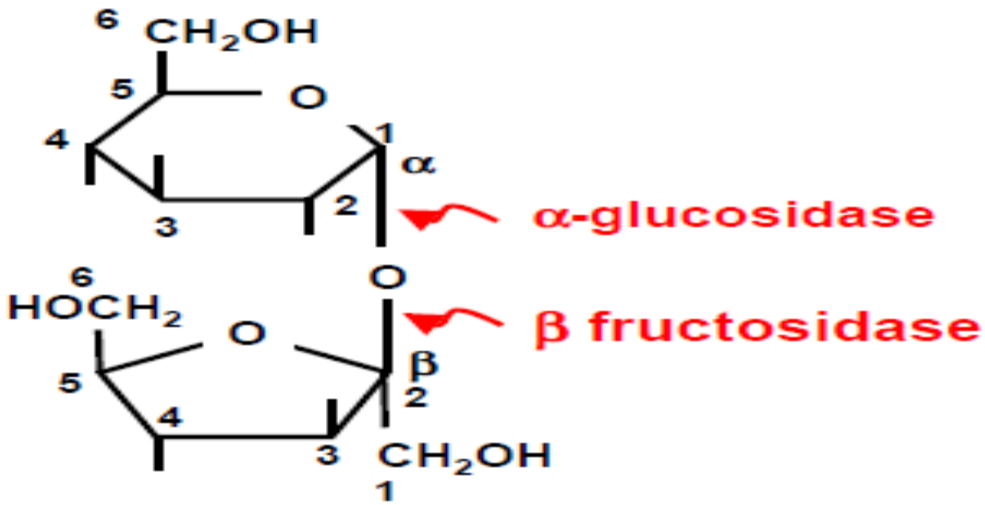


β-D-galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose
α-lactose

Lactase = β (1→4)- galactosidase

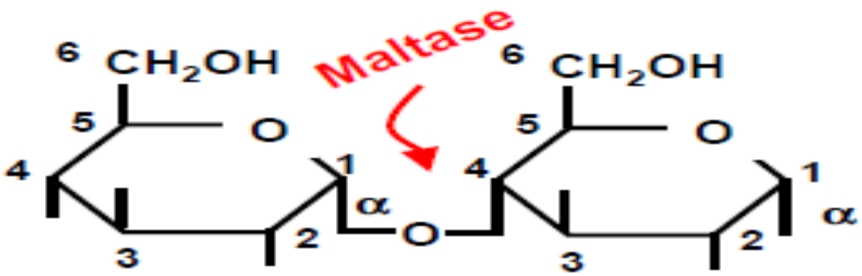
Réducteur , homogène sa concentration est de 71 g/l dans le lait maternel

2 – Saccharose (« glc + fru »)



α-D-glucopyranosyl-(1→2)-β-D-fructofuranoside

3 – Maltose (« glc + glc »)



α-D-glucopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose

Maltase = a (1 →4) glucosidase

Hydrolyse spécifique des liaisons osidiques par les osidases

Stéréo Spécificité des osidases : elles reconnaissent :

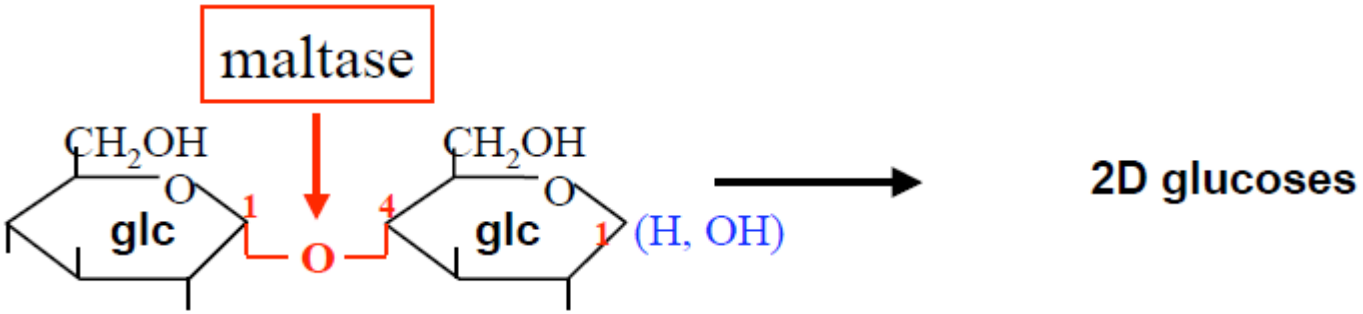
1) La nature de l' ose qui engage son carbone réducteur y compris sa forme anomérique

maltase = α glucosidase
lactase = β galactosidase
saccharase = α glucosidase, β fructosidase

2) La nature de la liaison osidique (1-4, 1-3, 1-6)

3)La dimension de la molécule

maltase ≠ amylase



3) type de liaison hydrolysée (O-glycosidiques, N-glycosidiques)

Les diholosides possèdent un grand nombre de OH libres sur lesquels peuvent se fixer un troisième ose, un quatrième…

On peut ainsi obtenir des polyholosides de très grande taille qui pourront être ramifiés ou non.

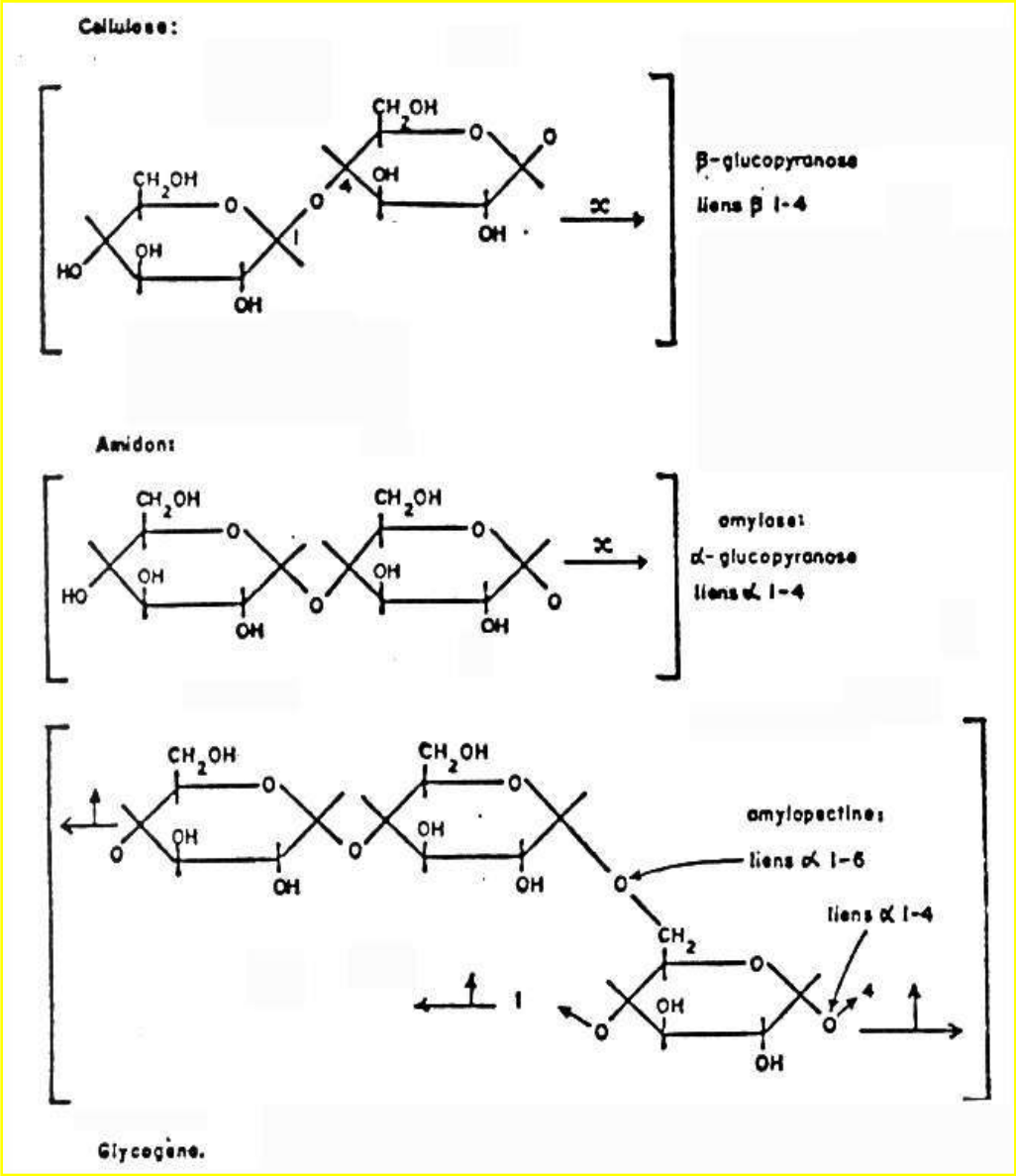
Ces polysaccharides sont très nombreux dans le règne animal et végétal. Ils sont souvent associés à des protéines et portent des caractères antigéniques.

Polysaccharides

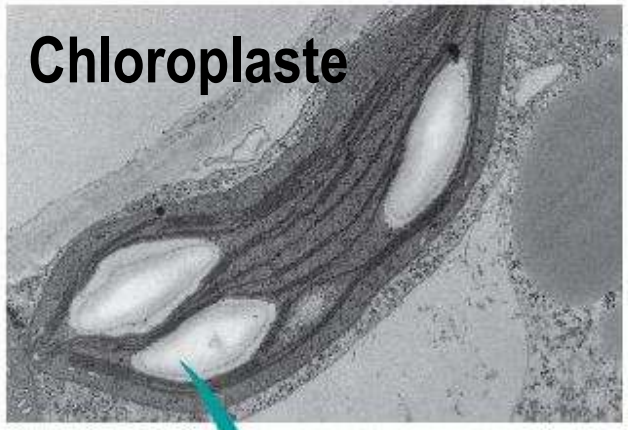
(homogènes)

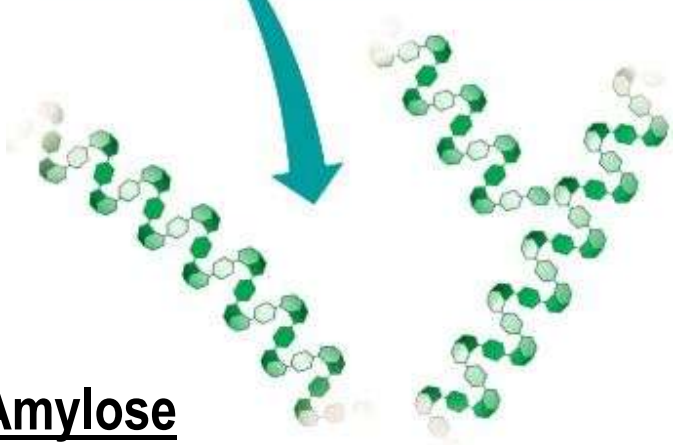
- Cellulose : glucose
- (1-4) bêta.
- Amidon : glucose
- (1-4) alpha.
- Glycogène :Glucose alpha(1-4) alpha(1-6)

(glucosanes)



L'amidon. Gros polymère de glucose, formé de deux types de chaînes de glucose, situé dans les chloroplastes des plantes.





<u>Amylose</u>
Chaîne droite

<u>Amylopectine</u>
Chaîne ramifiée
« en buisson »

<u>Rôle de l'amidon</u>
Réserve de sucre chez les plantes

Le glucose produit lors de la photosynthèse peut être transformé en amidon. C'est sous cette forme qu'il est stocké dans le chloroplaste.

amidon (plantes) et glycogène (animal)

polymères d'α-glucose,
structure hélicoïdale et compacte,
Réserve énergétique

Amidon: 80% amylopectine (insoluble dans l'eau)
et 20% d'amylose (hydrosoluble)

Amylose : au moins 200 glc

....glc α(1→4) glc α(1→4) glc α(1→4)....

α-amylase

Amylopectine : 200 à 1500 glc

....glc α(1→4) glc α(1→6)

α-amylase

....glc α(1→4) glc α(1→4) glc α(1→4)....

1 branchement α(1→6) ~ tous les 30 glc

Amylose

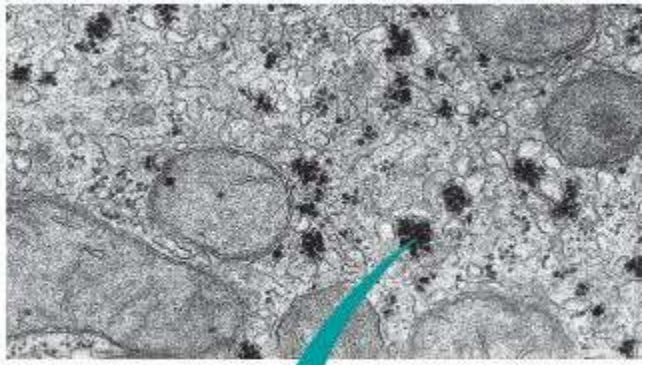
Glycogène

Structure proche de l'amylopectine mais
- Ramifications moins longues mais branchements plus fréquents (~ tous les 10 glc) = Plus compact

- Poids moléculaire plus important (5000 à 25 000 glc, 1 à 5.10^6 Da)

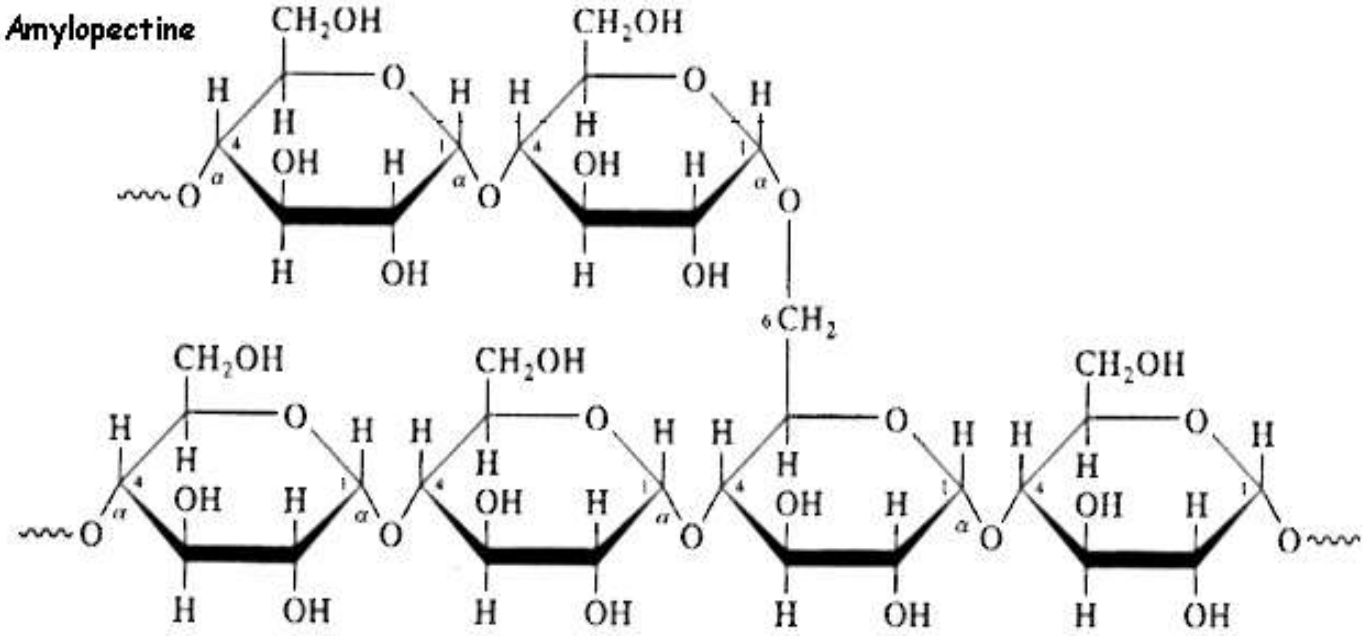
- Synthèse et dégradation dans le foie et le muscle.

Petit polymère de glucose, fortement ramifié, situé dans le foie (10%) et les muscles Réserve de sucre chez les animaux



D-glucopyranoses enchaînés via des liaisons α (1→4) avec des ramifications chaque 8 a 12 résidus (branchements α (1→6)

Polysaccharides ramifiés: amylopectine et glycogène



chaîne principale

Même structure que l'amylose avec, en plus, une ramification de temps en temps au niveau d'un C6.

Le glycogène présente plus de ramifications et a une masse moléculaire plus élevée que l'amylopectine (10^6 contre quelques milliers de Da)

Cellulose (paroi des végétaux)

polymère de β-glucose, non digestible
structure plane

....glc β(1→4) glc β(1→4) glc β(1→4)....

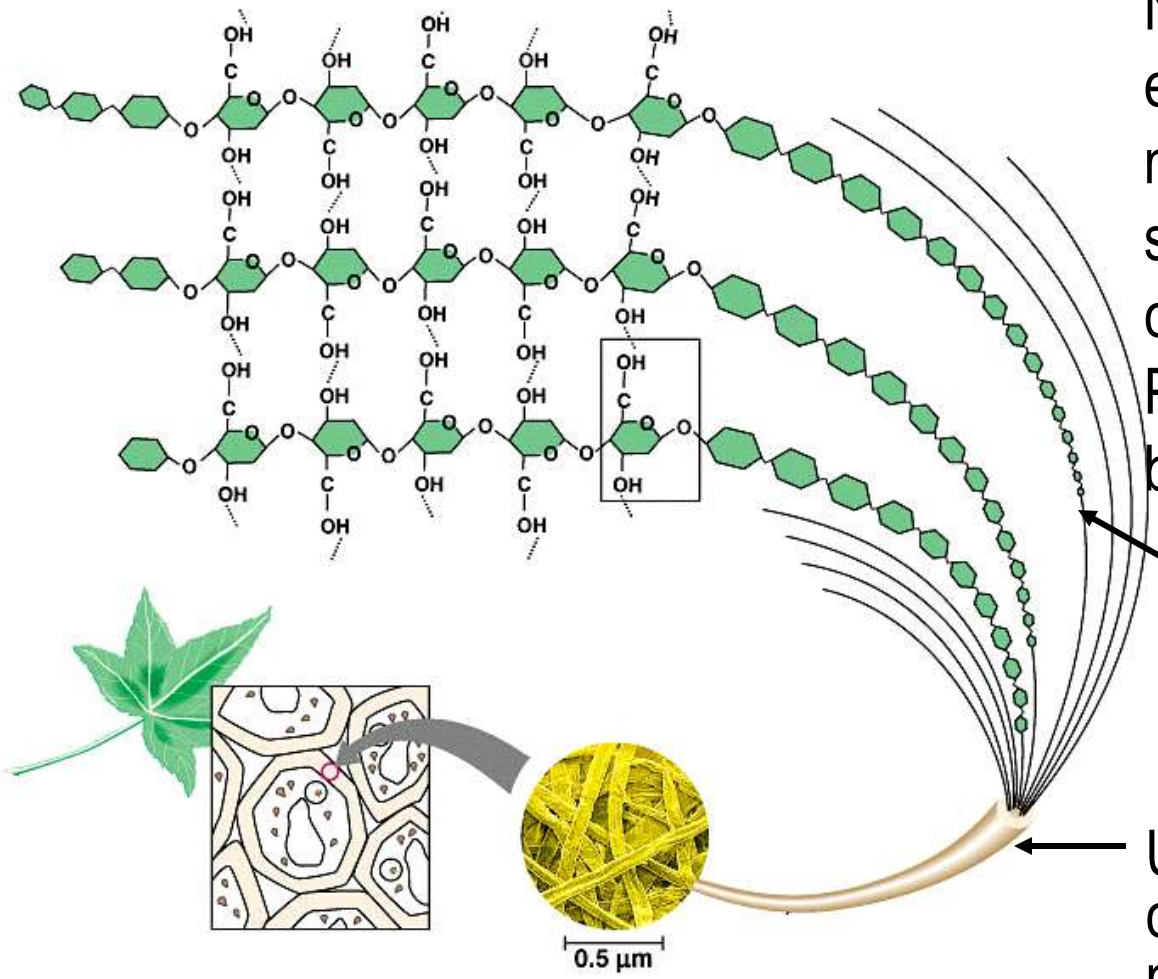
10 000 à 15 000 glc

D-glucopyranoses enchaînés via des liaisons β (1→4)

Rôle de la cellulose

Non digestible par les enzymes animaux, elle maintient le volume des selles et empêche la constipation

Principal composant du bois et du coton



Une molécule de cellulose

Une microfibrille de cellulose (environ 80 molécules de cellulose)

Polyholosides hétérogènes

*** Végétale :**la *gélose* extraite d'algues contient du D-Gal et du L-Gal, la *gomme arabique* contient de l'acide glucuronique, galactose, rhamnose, arabinose.

***bactérienne :** Peptidoglycane ou muropeptide = petits glycopeptides enchaînés les uns aux autres et qui forment un réseau.

Les bactéries colorées sont nommées Gram+ et possèdent une couche épaisse de peptidoglycane.

•**Animale :**

•**Glycosaminoglycanes (ou mucoplysaccharides)**

- Longues chaînes anioniques formées par la répétition d'unités disaccharidiques

- Constitutifs des tissus de soutien et de la matrice extracellulaire

Le disaccharide = 1 hexosamine + 1 acide uronique ou hexose

***1: Acide hyaluronique (liquide synovial et conjonctives)**

(glcNac + ac. Glucuronique)n

Depuis quelques années, il est utilisé en médecine esthétique comme produit de comblement de rides

***2: Héparine = héparane sulfate (poumons, mastocytes) anticoagulant**

(glucosamine sulfonylé + ac. Glucuronique)n

***3: Chondroïtine sulfate, kératane sulfate (cartilage et os)**

(galNAc sulfaté + ac glucuronique ou gal)n

deux principaux groupes d'hétéromolécules sont:

- les hétérosides
- glycolipides et glycoprotéines

<u>Les hétérosides</u>: c'est l'association de glucides avec des molécules non glucidiques (ou aglycones). La liaison covalente se fait le plus souvent au niveau de la fonction hémiacétal.

Les liaisons pourront être O- ou N- osidiques, d'anomérie α ou β

Les glycolipides présentent une liaison O-osidique, ce sont donc des O-hétérosides.

nucléosides, nucléotides et vitamines présentent une liaison N-osidique, ce sont des N-hétérosides.

Glycoprotéines et glycolipides.

- Glycoprotéines

La liaison à la partie glucidique peut se faire par une liaison O- ou N-osidique.

- les liaisons O-osidiques se font le plus souvent avec une Ser ou Thr. Cette liaison se fait lors de la maturation de la protéine, au niveau de l'appareil de Golgi.

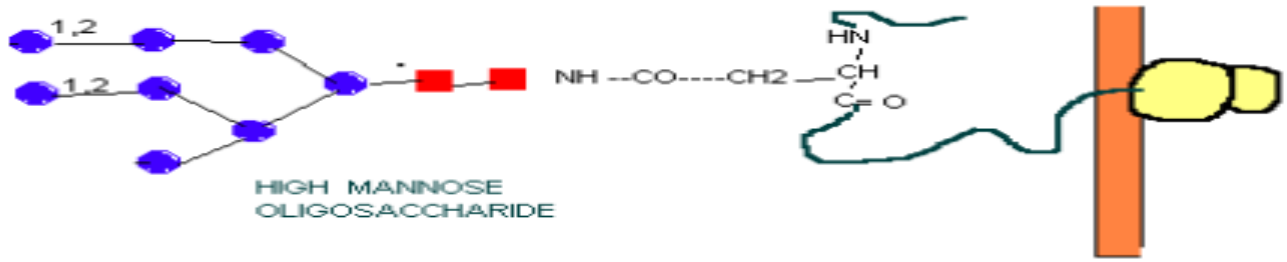
- les liaisons N-osidiques se font en général entre une N-acétyl-D-glucosamine et une Asn. Cette liaison se fait au niveau du réticulum endoplasmique (RE)

Ces protéines sont souvent impliquées dans les processus de reconnaissance (anticorps, hormones…)

- La glycosylation est une modification enzymatique post-traductionnelle fréquente des glycoprotéines qui a lieu dans le RE et Golgi (≠ glycation)

- Rôle dans le trafic intracelluaire, le repliement des protéines, les reconnaissances entre molécules et cellules.

- N-Glycosylation (Asn) ou O-Glycosylation (Ser ou Thr) : grande variété structurale

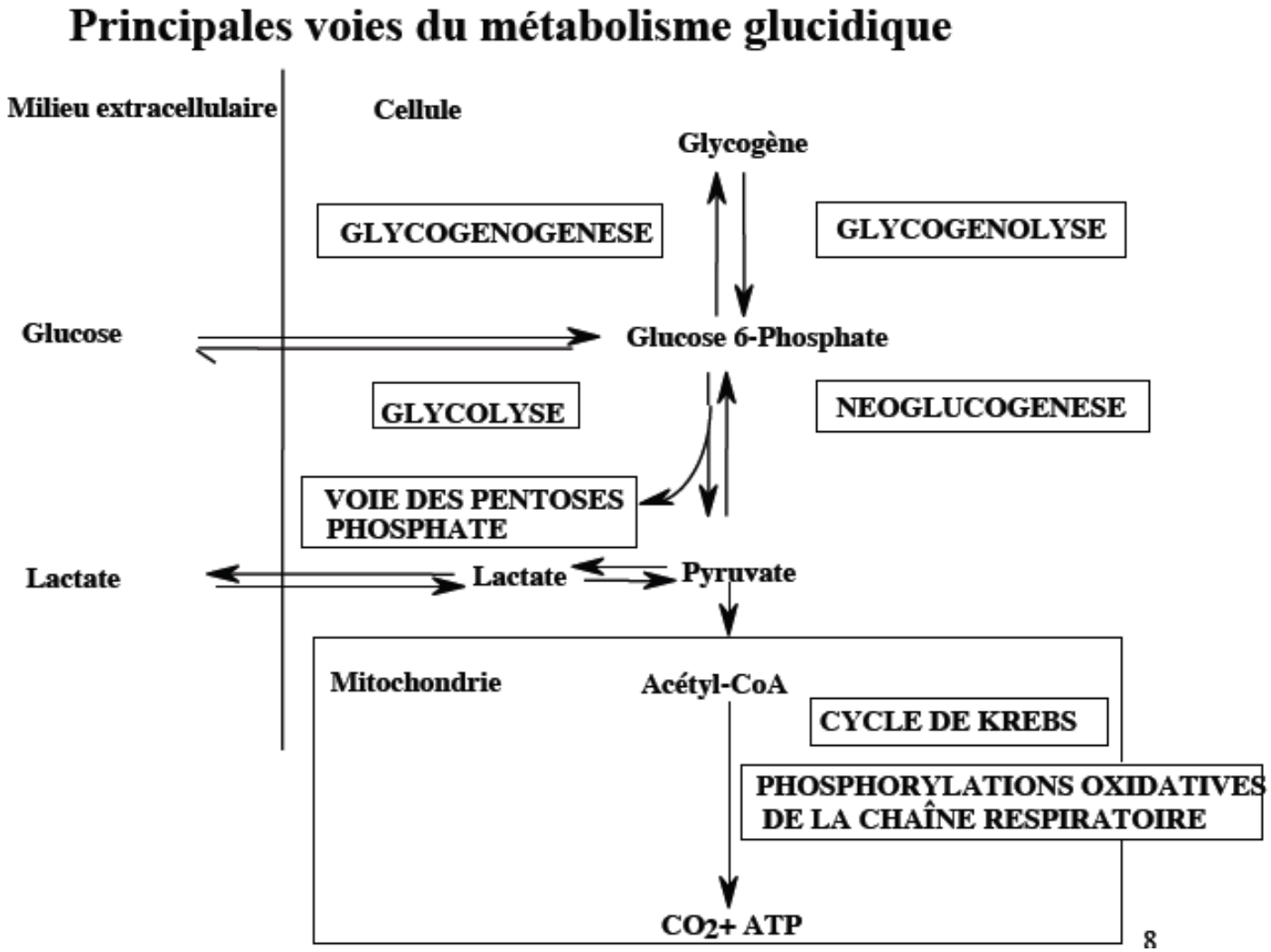


Man

GlcNAc

NB : pas le glucose dans les chaînes matures

B/ METABOLISME
1/Glycolyse
introduction



HISTORIQUE

1897: Hans et Eduard Buchner
découvrirent que des extraits acellulaires
de levure permettent la fermentation des sucres

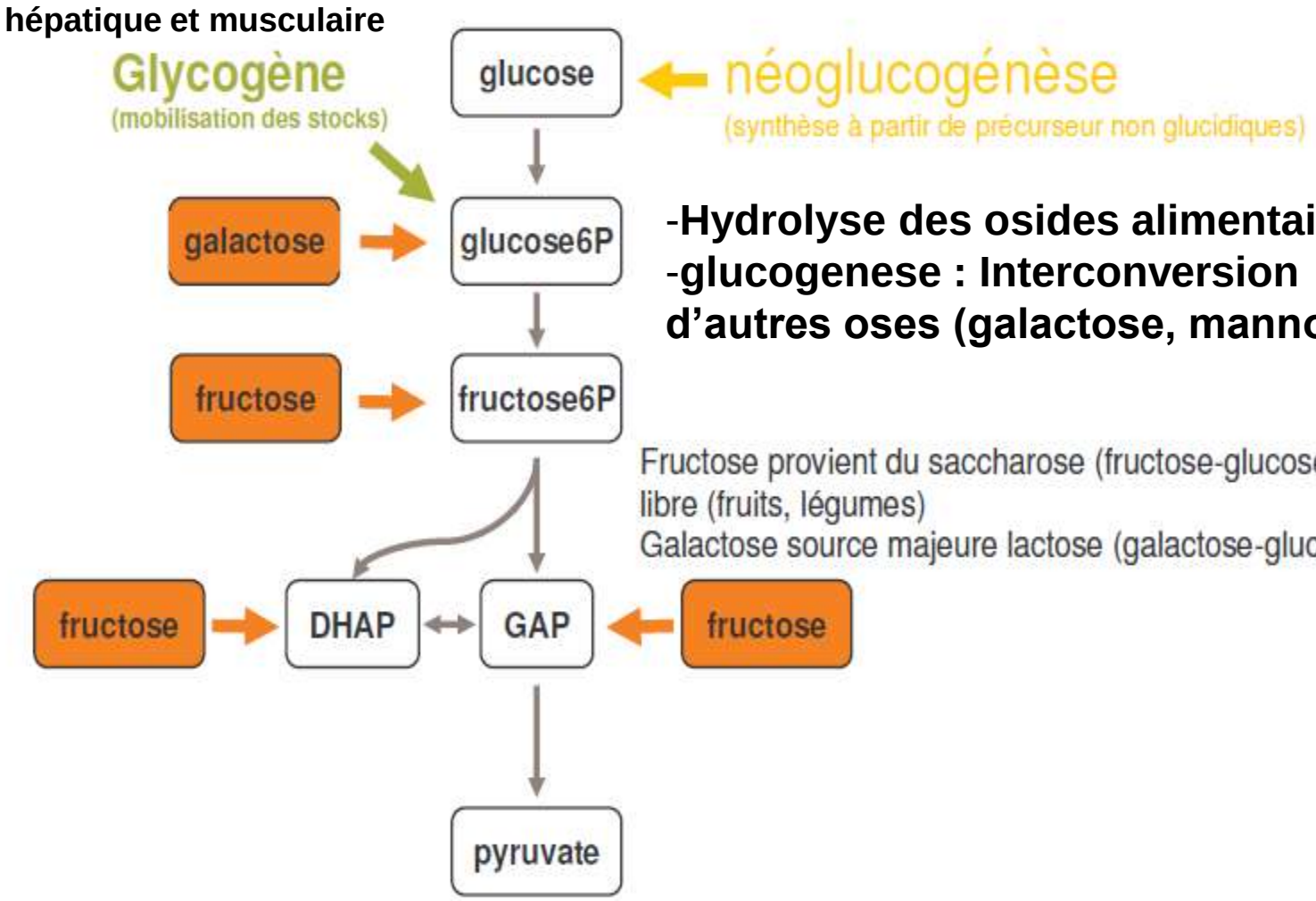
Eduard Buchner
1860–1917

1905: Harden et Young
découvrirent que pour dégrader les sucres il faut du phosphate.,
des réactifs comme l'acide iodoacétique et le fluorure de sodium
bloquent le métabolisme des sucres et induisent l'accumulation des
métabolites intermédiaires qui peuvent être donc identifiés.

1940: Embden, Mayerhof et Parnas
proposèrent la séquence de 10 réactions de la voie de **« glycolyse ».**

introduction

sources de carburants pour la glycolyse



-Hydrolyse des osides alimentaires
-glucogenese : Interconversion d'autres oses (galactose, mannose)

GLYCOLYSE
définition

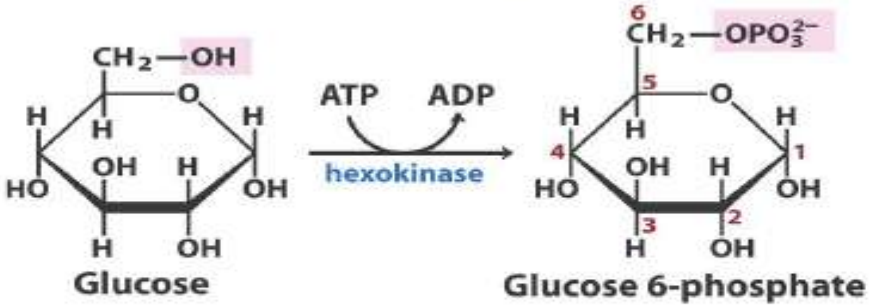
- **Voie catabolique permettant la dégradation d'une molécule de glucose (6C) en deux molécules de pyruvate (3C), cytosolique dont le produit final est le pyruvate**
- **D-Glucose: principal carburant activé sous forme de G6P**
- **Voie métabolique universelle**
- **Voie possiblement anaérobie : pyruvate => lactate**
- **10 étapes dont 3 irréversibles**
- **Tous les tissus en consomment**
- **Seule source d'énergie pour le SNC *(aérobiose stricte)*,**

  source majeure pour le muscle *(anaérobiose et aérobiose)* sauf le cœur *(corps cétoniques/glucose et aérobiose stricte)*

Activation du glucose sous forme phosphorylé ce qui l'empeche de quitter la cellule
L'hexokinase (HK) est une enzyme ubiquitaire qui phosphoryle les hexoses. Dans le foie, elle porte le nom de glucokinase et elle phosphoryle uniquement le glucose.

Synthèse du glucose-6-phosphate

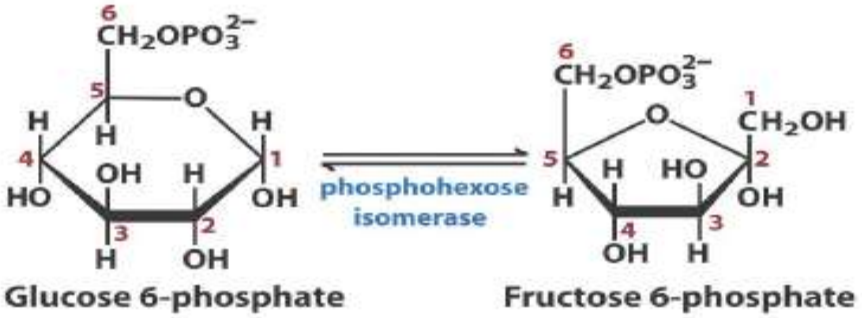
(réaction 1)



Transfert de phosphoryle par une phosphotransférase
Hexo**kinase** ou gluco**kinase** (foie)
Réaction **irréversible**
Consomme de l'énergie (ATP)

Isomérisation du glucose-6-phosphate

(réaction 2)

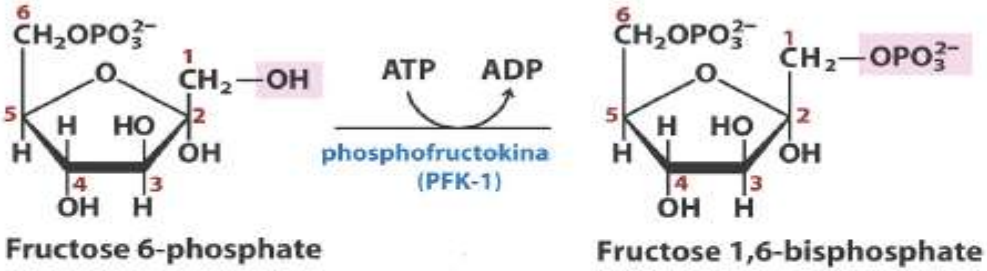


Isomérisation : réarrangement d'atomes pour former des isomères (même formule brute)
Conversion d'un aldose en cétose
Préparation aux étapes ultérieures

La phospho-fructo-kinase (PFK) est une enzyme allostérique tetramerique composée de 4 sous-unités Identiques.

Synthèse de fructose-1,6-biphosphate

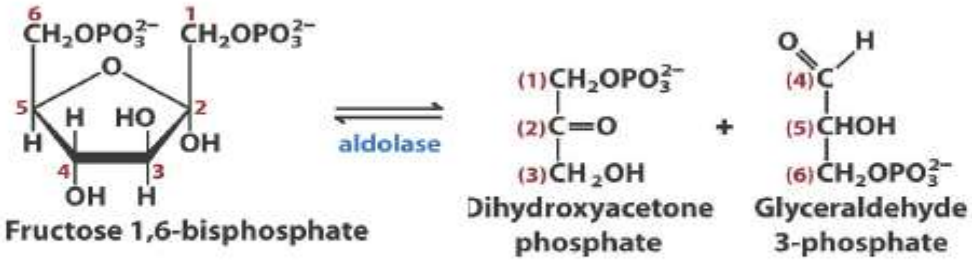
(réaction 3)



Transfert de phosphoryle par une phosphotransférase
Phosphofructo**kinase** : **PFK**1
Engage définitivement le glucose vers le catabolisme
Réaction **irréversible**
Consomme de l'énergie (ATP)

Formation des trioses phosphates

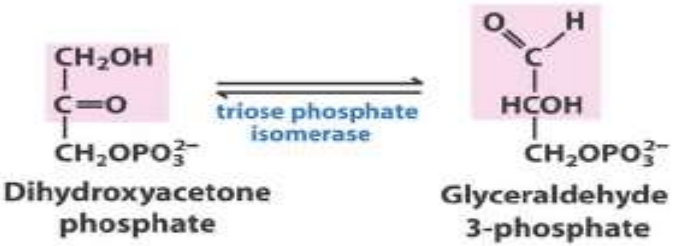
(réaction 4)



Aldolase : **lyase** (addition ou élimination de groupes pour former des doubles liaisons)
Réaction réversible

Isomérisation des trioses phosphates

(réaction 5)



Isomérisation

Conversion d'un cétose (DHAP) en aldose (GAP)

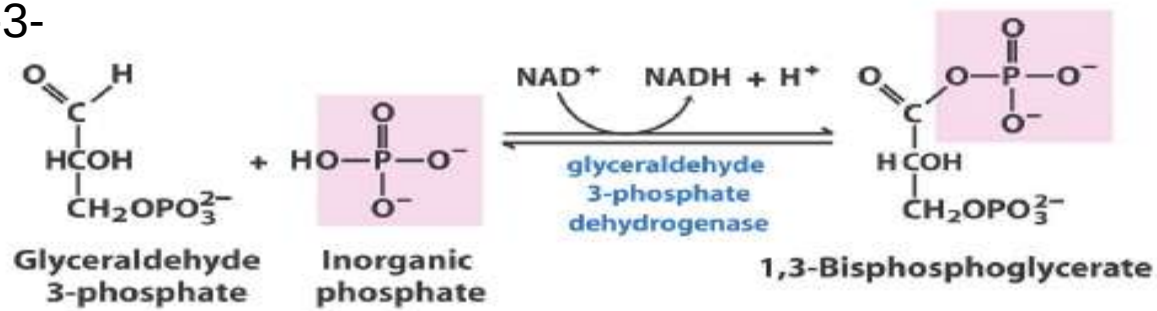
Préparation aux étapes ultérieures

Glycéraldéhyde 3-phosphate sur la voie directe de la glycolyse

Synthèse du 1,3-diphosphoglycérate

(réaction 6)

l'iodoacétate : (inhibiteur de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase)



Oxyde la fonction aldéhyde en fonction acide

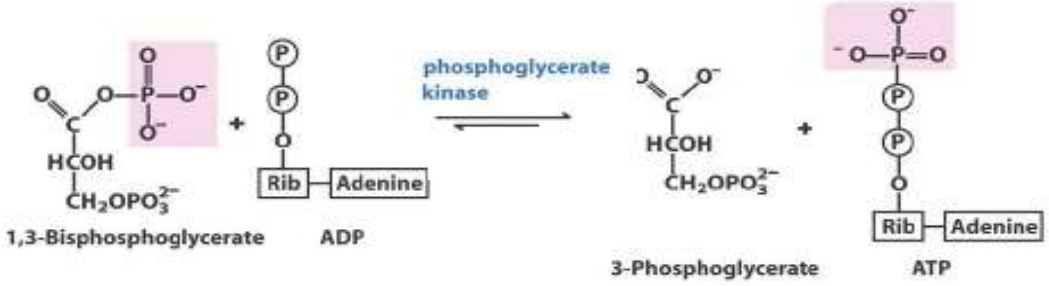
Oxydation (1) couplée à la phosphorylation (2)

Formation d'une **liaison anhydride d'acide, riche en énergie**

Production de **NADH** coenzyme d'oxydo-réduction

Synthèse de 3-phosphoglycérate

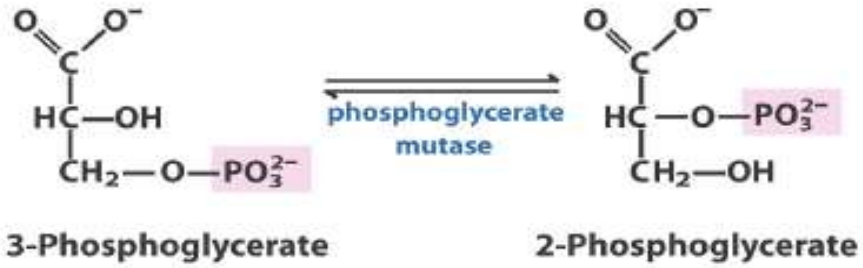
(réaction 7)



Transfert de phosphoryle par une phosphotransférase
Phosphoglycérate**kinase**
Réaction réversible
Fournit de l'énergie (ATP)

Synthèse de 2-phosphoglycérate

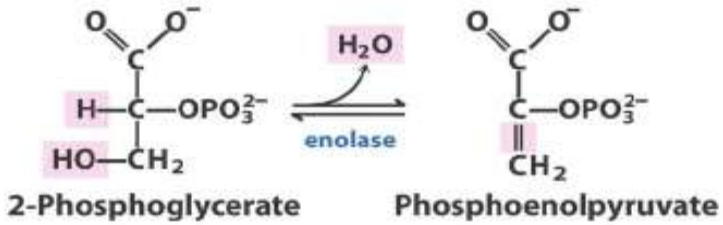
(réaction 8)



Déplacement de phosphoryle (même formule brute)
Phosphoglycérate **mutase**
Réaction réversible

Synthèse du phosphoénolpyruvate

(réaction 9)

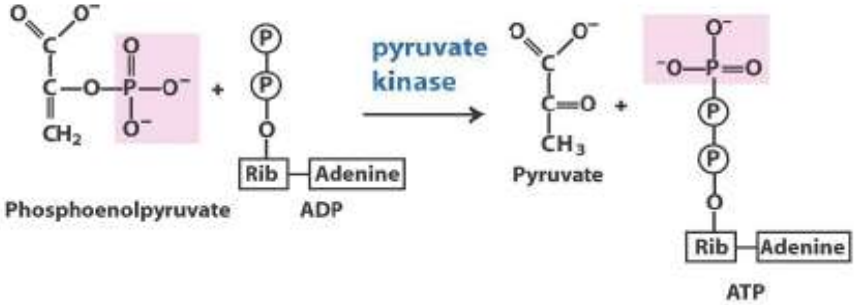


Le fluorure : (inhibiteur de l'énolase)

Déshydratation
Énolase (lyase)
Formation d'une **liaison riche en énergie (PEP)**
Réaction réversible

Synthèse du pyruvate

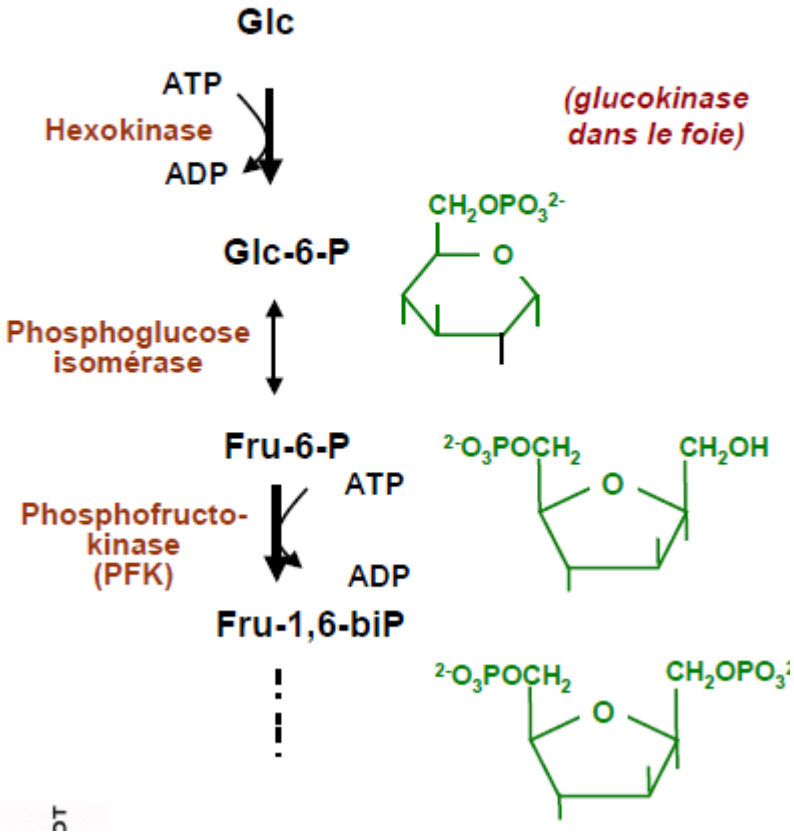
(réaction 10)



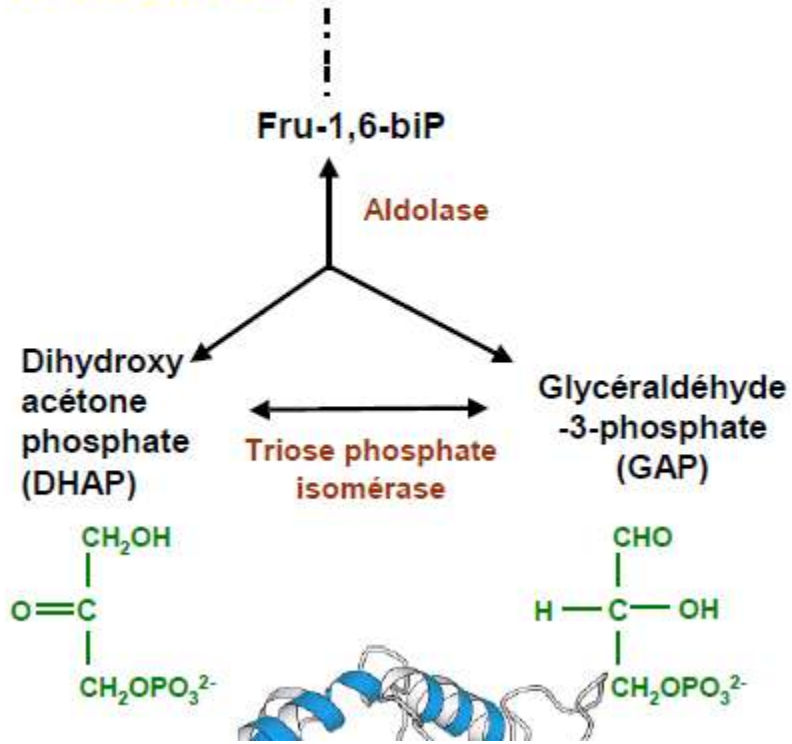
Transfert de phosphoryle par une phosphotransférase
Pyruvate **kinase**
Réaction **irréversible**
Produit de l'énergie (ATP)

La pyruvate kinase (PK) est une enzyme tetramerique regulee par modification covalente et par des effecteurs allosteriques.

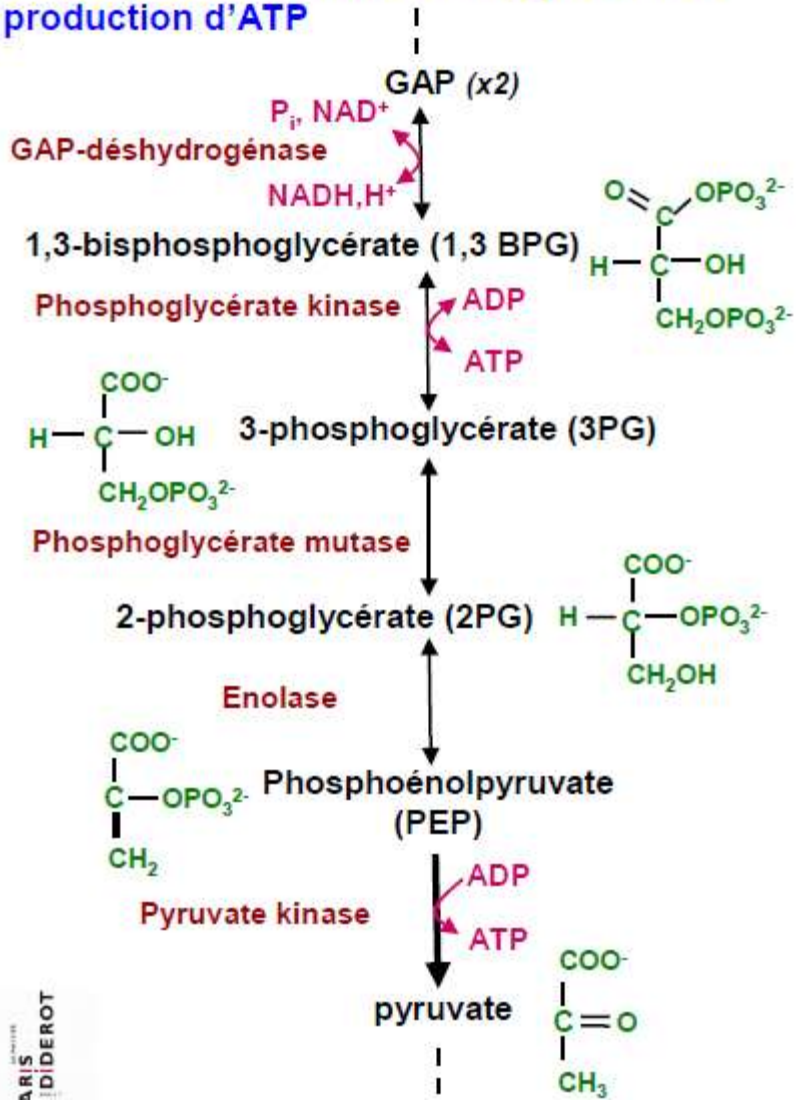
A – Séquestration du glucose et initiation de la glycolyse



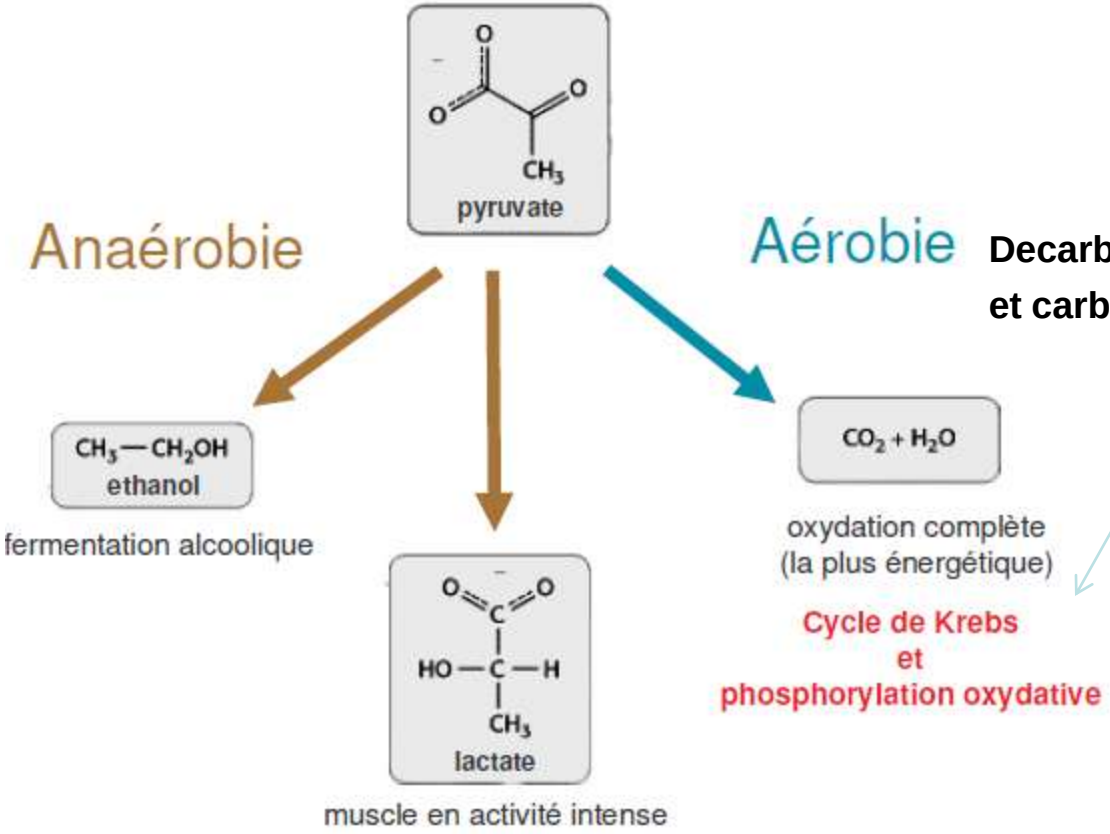
B – Clivage du fructose 1,6-bisphosphate en deux trioses



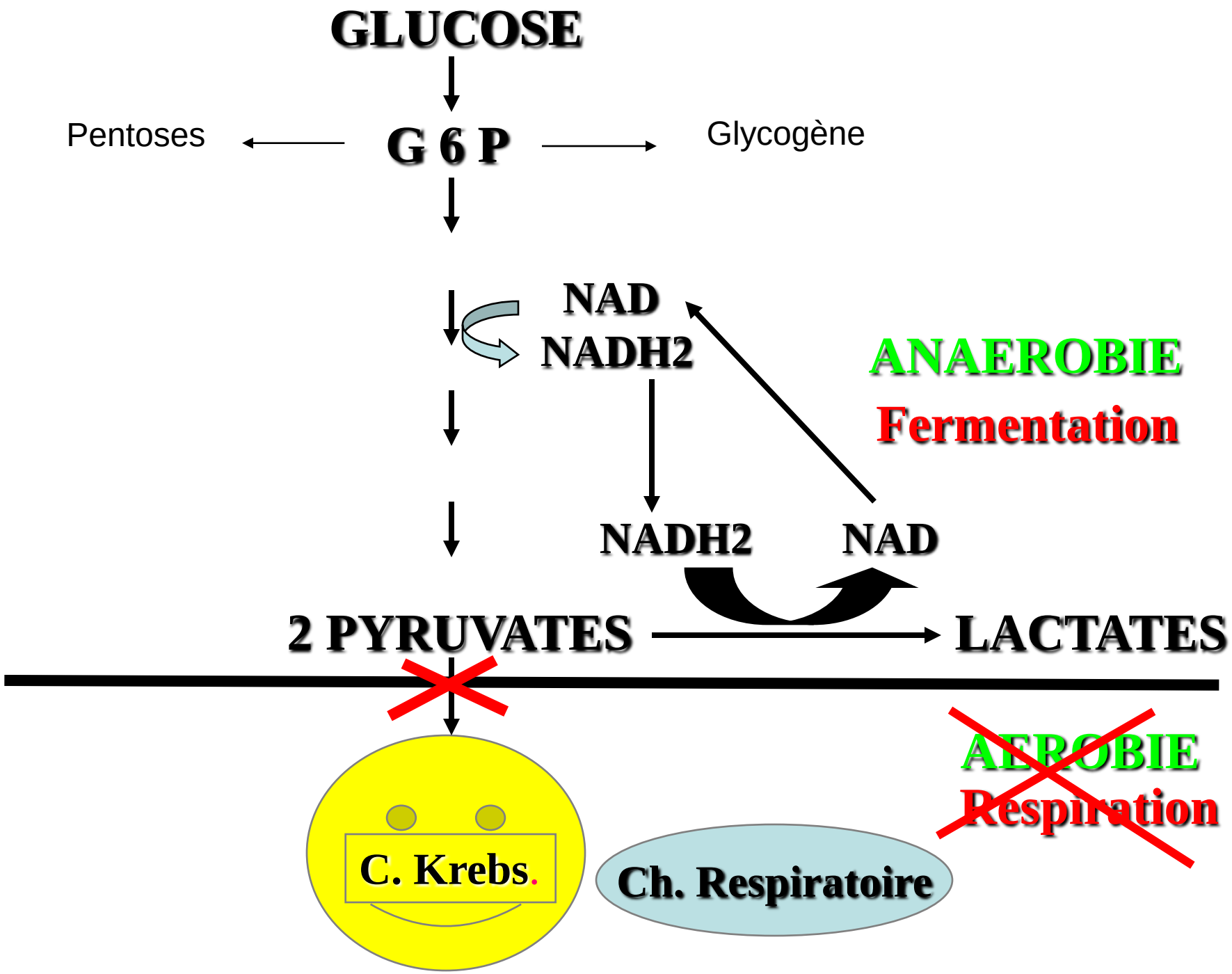
C – Oxydation des trioses en pyruvate et production d'ATP



Devenir du pyruvate

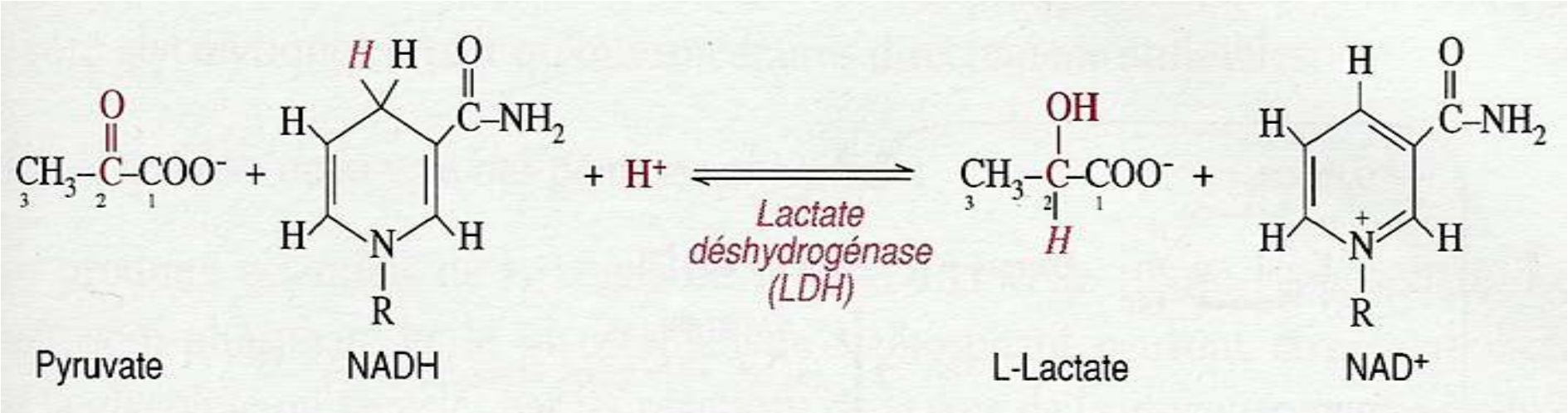


Decarboxylation oxydative et carboxylation


GLUCOSE
Pentoses
G 6 P
Glycogène
NAD
NADH2
ANAEROBIE
Fermentation
NADH2
NAD
2 PYRUVATES
LACTATES
AEROBIE
Respiration
C. Krebs.
Ch. Respiratoire

LA FERMENTATION LACTIQUE

Glycolyse anaérobique , cytosolique



En conditions <u>anaérobies</u> le cofacteur NADH de la LDH est oxydé en NAD, la réaction régénère le stock cellulaire de NAD nécessaire à la poursuite de l'activité glycolytique

BILAN DE LA GLYCOLYSE

- Glycolyse (+ O_2)
  - Réaction 6 : 2 NADH réd.--- » 6 ATP
  - Réactions 7 et 10 : Kinase ----- » 4 ATP
  - Départ : Réactions 1 et 3 : dépense - 2 ATP

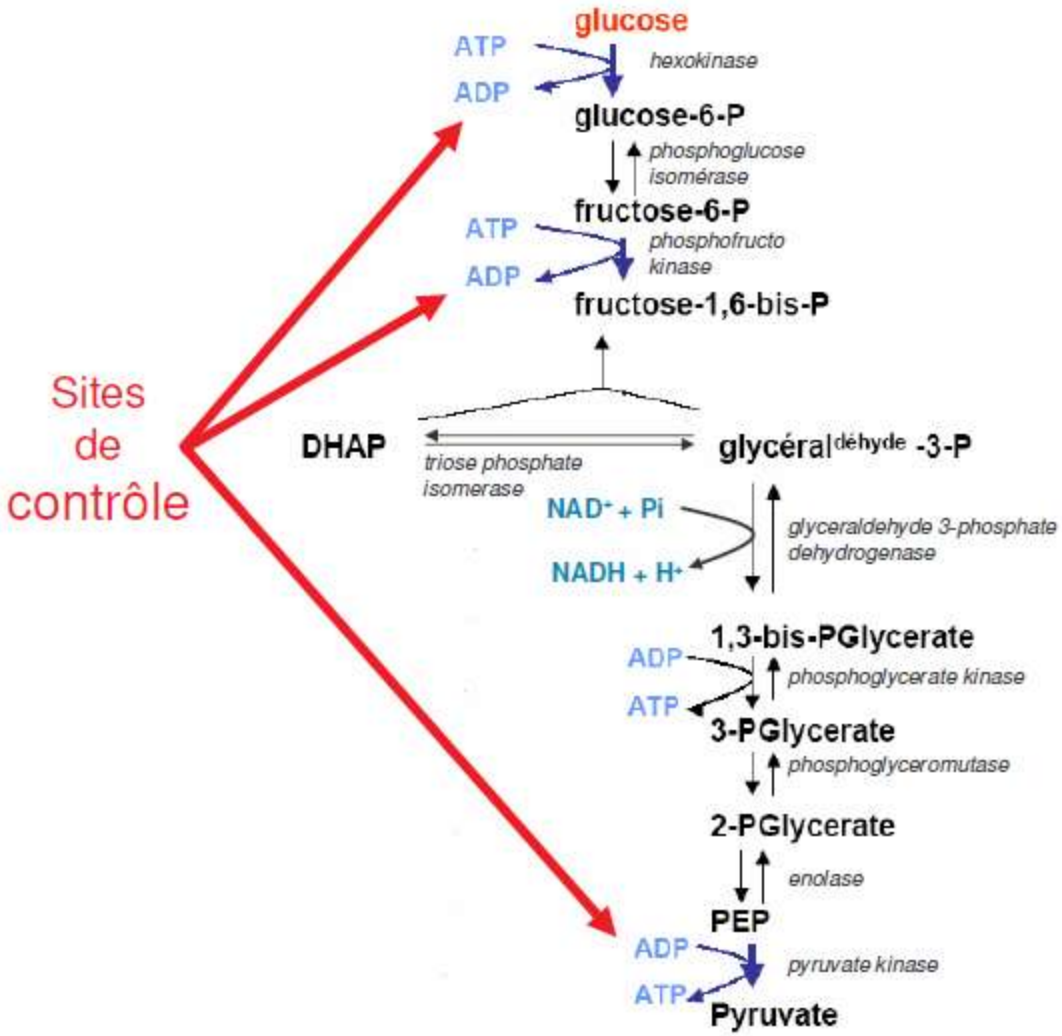
    Bilan net **8 ATP**
- Glycolyse (-O_2) Réactions 7 et 10 : 4ATP
  - Départ : Réactions 1 et 3 : dépense - 2 ATP
  - Bilan net **2 ATP**

Bilan de l'oxydation du glucose en CO_2 et H_2O

- Glycolyse 8 ATP
- Oxydation du pyruvate : 6 ATP
  - 2 NAD réduit.
- Oxydation de l 'acétyl-CoA : 24 ATP
  - (3* 2 NAD réd + 1* 2 FAD réd. + 2 ATP)
- Bilan net : **<u>38 ATP</u>**

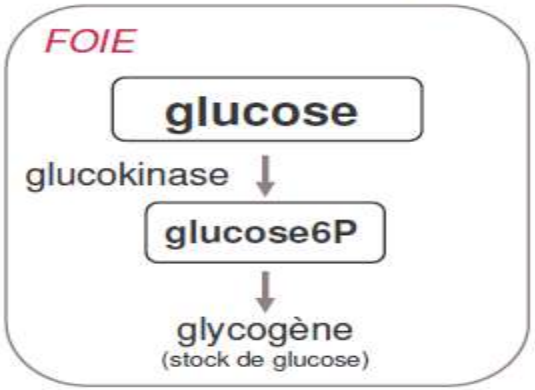
- **Cytosol : Glycolyse** ***2 ATP*** ***2 $NADH_2$***
  Mitochondrie : Oxydation de 2 pyruvates: ***2 $NADH_2$***

Régulation de la glycolyse

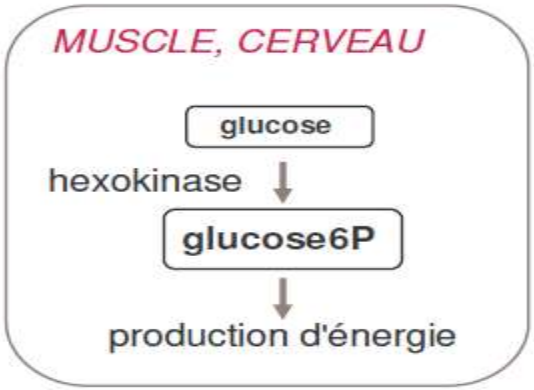


Régulation de l'hexokinase

Si [glucose] ↑↑↑ action de la glucokinase pour permettre synthèse de glycogéne .

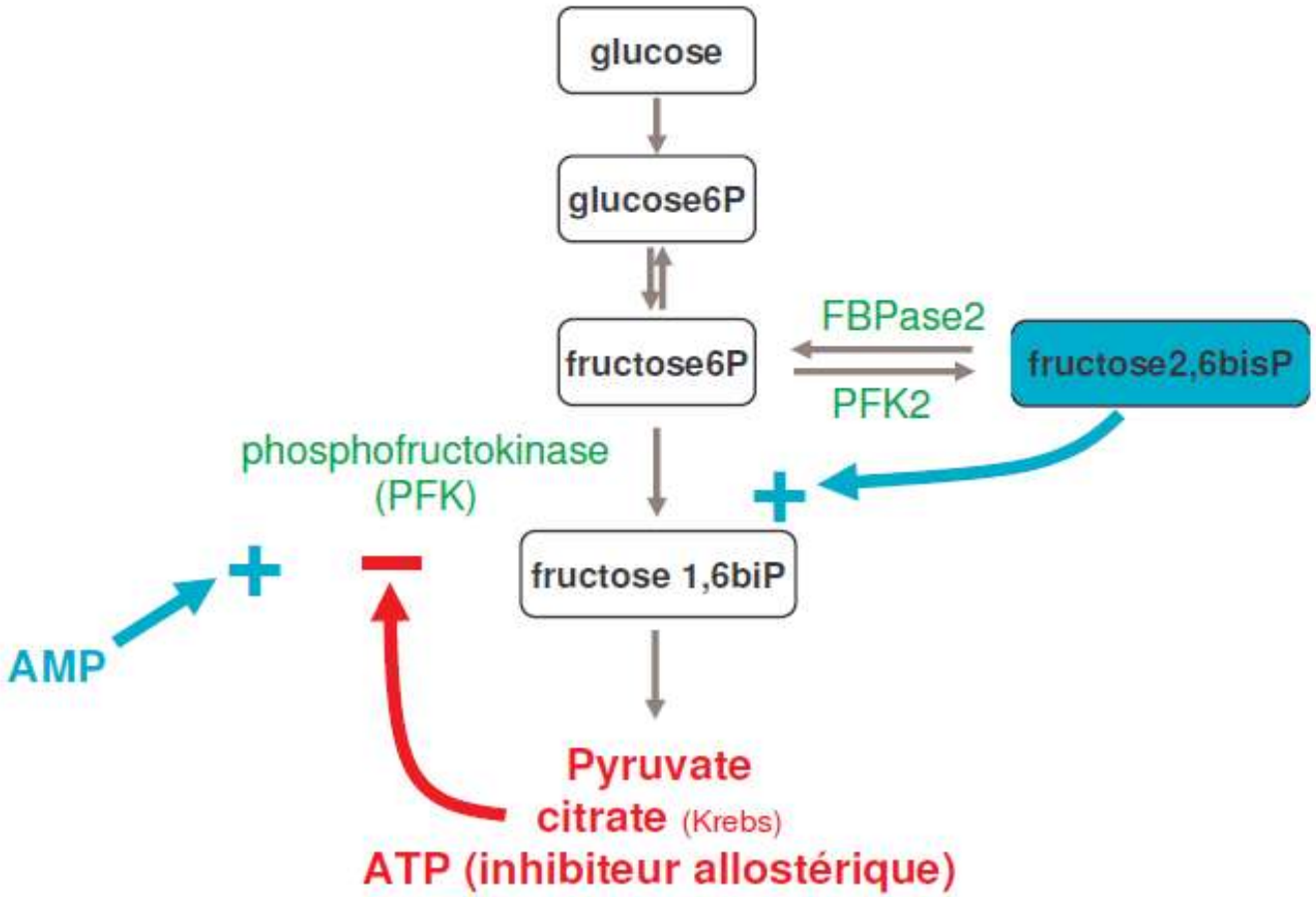


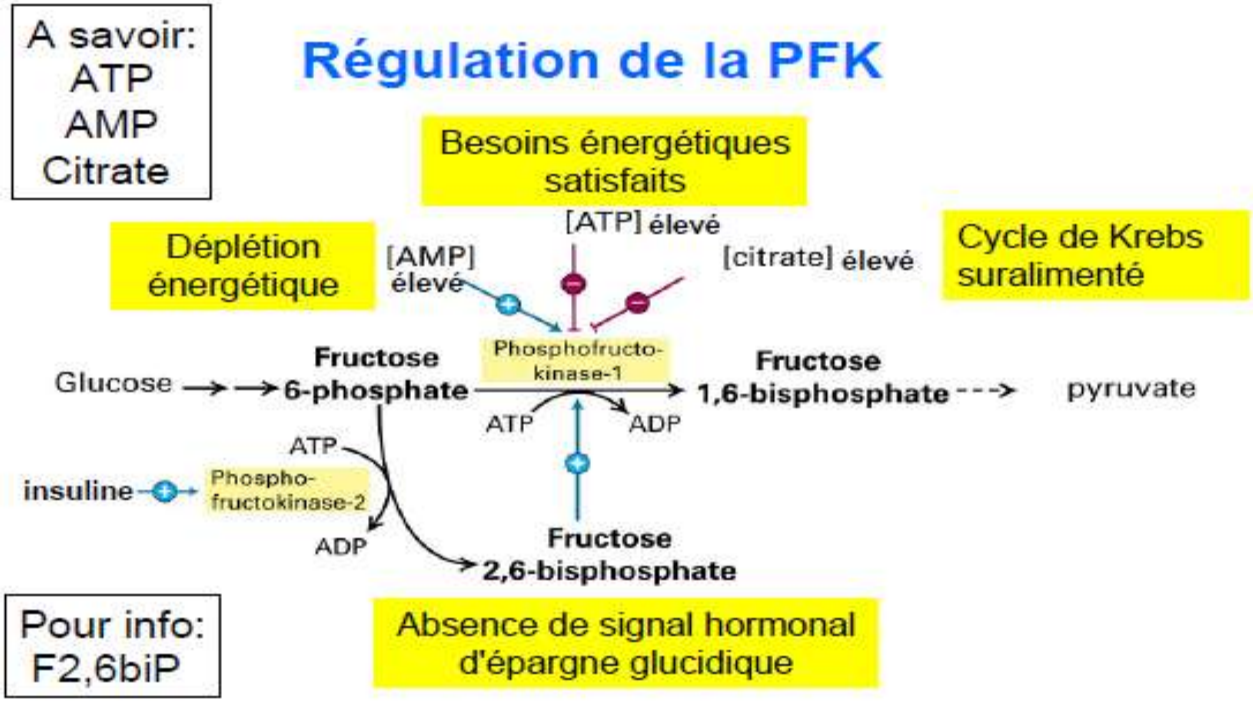
Si [glucose] ↓↓↓ il est prioritairement utilisé par cerveau et muscle (hexokinase)



	Hexokinase	Glucokinase (non inhibée par le G6-P)
Répartition tissulaire	Autres tissus (que foie et cellules β pancréatiques)	Foie Cellules β pancréatiques
Km pour le glucose	Faible = 0. 1mMol	Elevée = 10 mMol
Affinité pour le glucose	Elevée	Faible

Régulation de la PFK

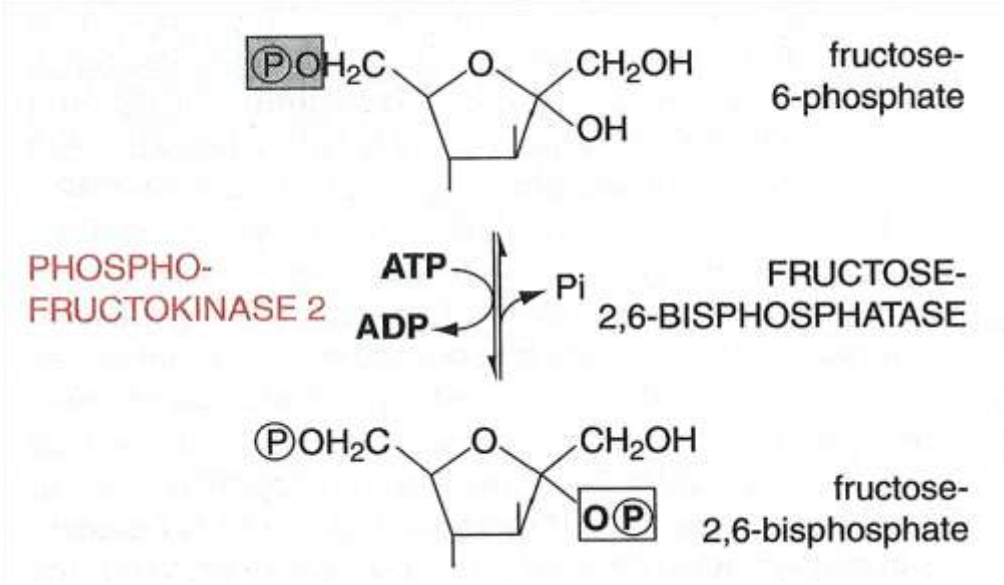




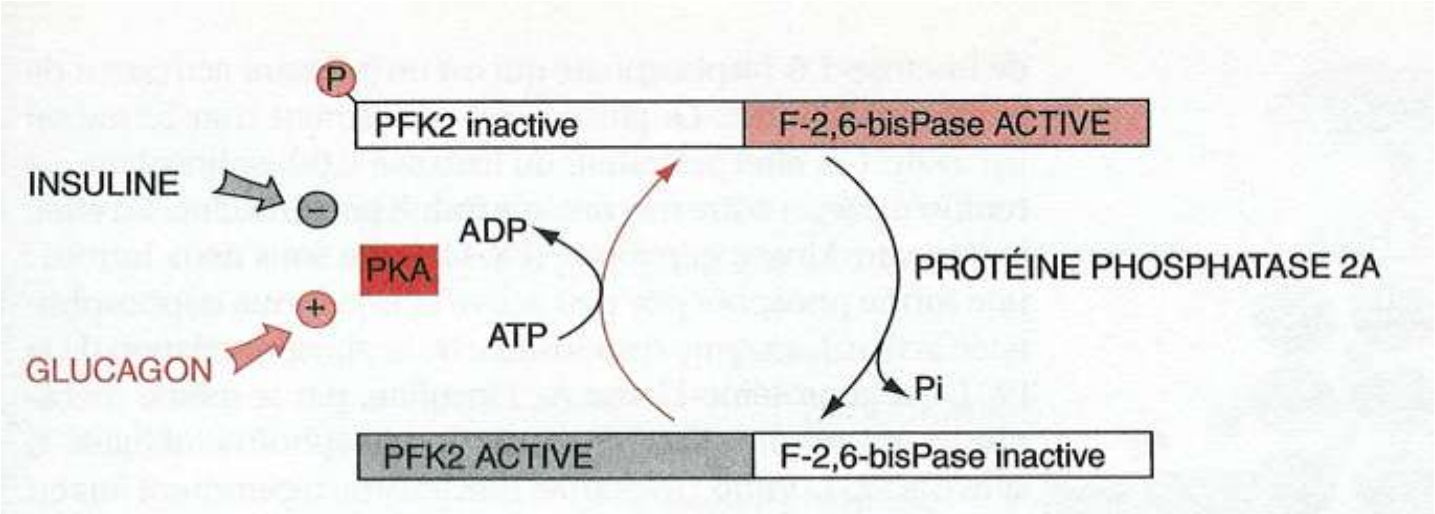
Phosphofructokinase (PFK1) : enzyme clé, très limitante, régulation allostérique par de nombreux effecteurs :

Activateurs de PFK1	Inhibiteurs de PFK1
AMP	ATP
ADP	Citrate
F 2,6 bisP	
F 6P	

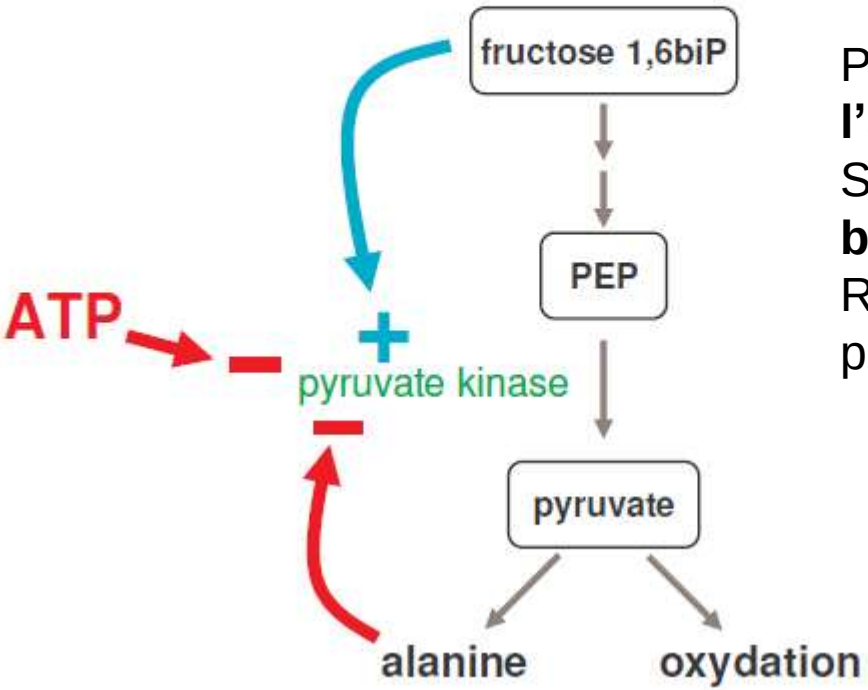
Fructose 2,6 bisphosphate régulateur de la PFK1



[redacted] Le fructose-2,6-bisphosphate est synthétisé et dégradé par un enzyme bifonctionnel, la phosphofructokinase 2/ fructose-2,6-bisphosphatase.



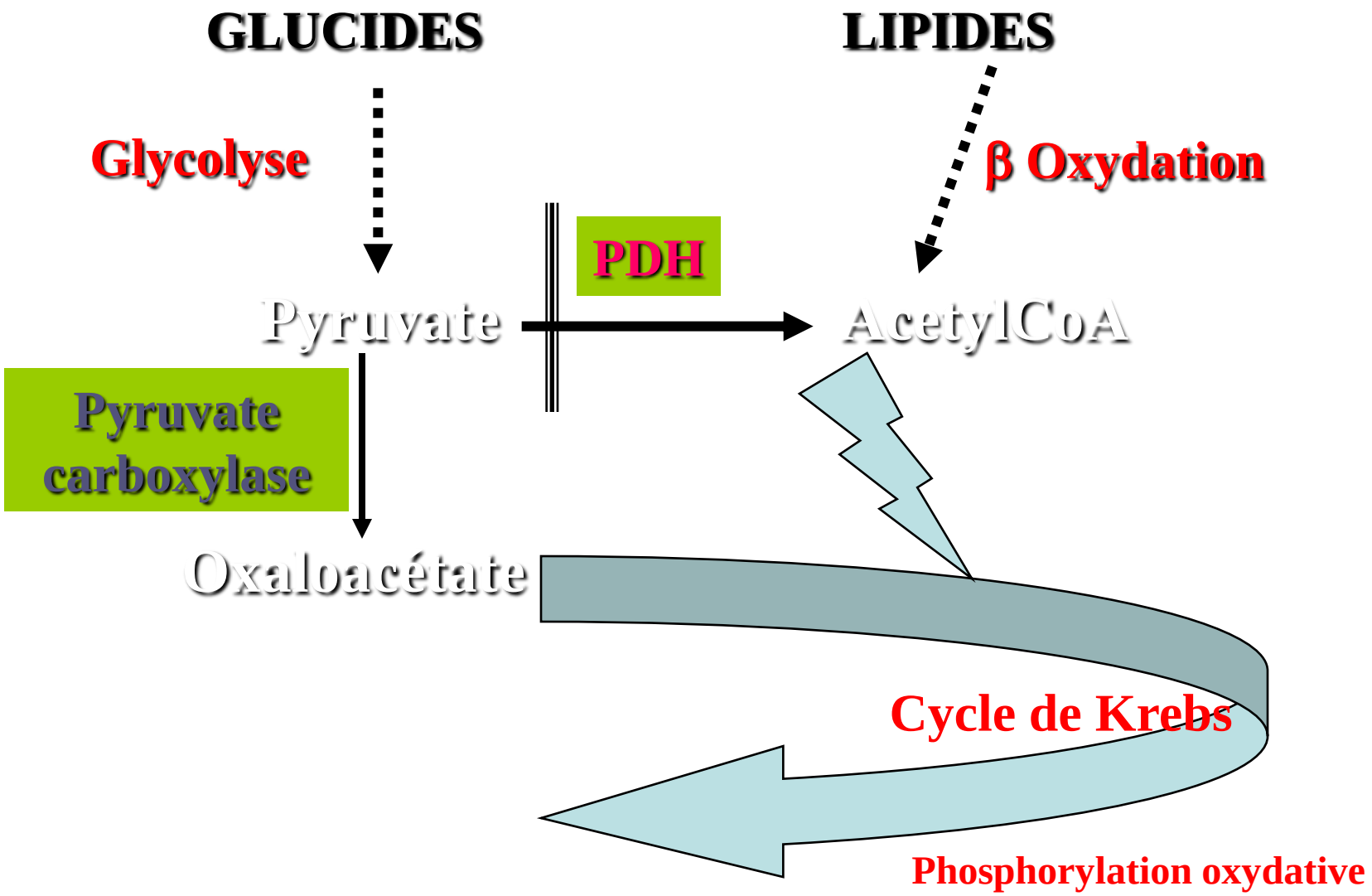
Régulation de la Pyruvate Kinase



PK : Son **inhibiteur est l'ATP et l'alanine**
Son **activateur est le fructose 1,6 biphosphate (F1,6 biP).**
Régulation par son état de phosphorylation

Insuline stimule toutes les enzymes irréversibles de la glycolyse sauf l'hexokinase

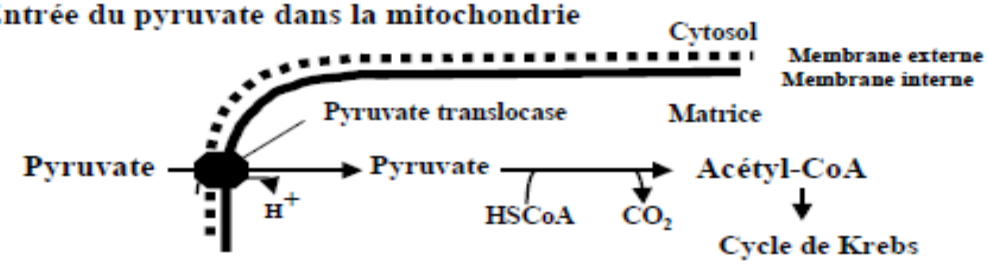
Quelle est la suite pour le pyruvate ?



Décarboxylation oxydative du Pyruvate en AcétylCoA (Aérobiose)

- Le Pyruvate entre dans la mitochondrie et se transforme en AcétylCoA
- L'AcétylCoA formé rentre dans le cycle de Krebs

Entrée du pyruvate dans la mitochondrie



Bilan de la décarboxylation oxydative du pyruvate

- Formation :
  - d'une liaison thioester riche en énergie avec l'Acétyl-CoA
  - d'un NADH, H^+ qui donnera 3 ATP dans la chaîne respiratoire
- Réaction fortement exergonique : irréversible

Pyruvate		Acétyl-CoA
$CH_3 - CO - COO^-$	$\longrightarrow$	$CH_3 - CO \sim S - CoA$
$+ CoA\text{-}SH + NAD^+$		$+ CO_2 + NADH, H^+$

- Enzyme régulée par les substrats (NAD^+, CoA-SH, AMP)
  par les produits (NADH, Acétyl-CoA, ATP)

Oxydation du pyruvate en acétyl-CoA (décarboxylation oxydative)

- **<u>Pyruvate</u>** + NAD^+ + CoA ---→
  - **<u>Acétyl-CoA</u>** + $NADH+H^+$ + CO_2
- Décarboxylation oxydative.

  (3C) en acétyl-CoA (2C) et CO2
- Intramitochondrial.
- Voie irréversible.
- Complexe multienzymatique pyruvate déshydrogénase

COMPLEXE DE LA PDH

3 ENZYMES :

E_1 : Pyruvate déshydrogénase (décarboxylase)

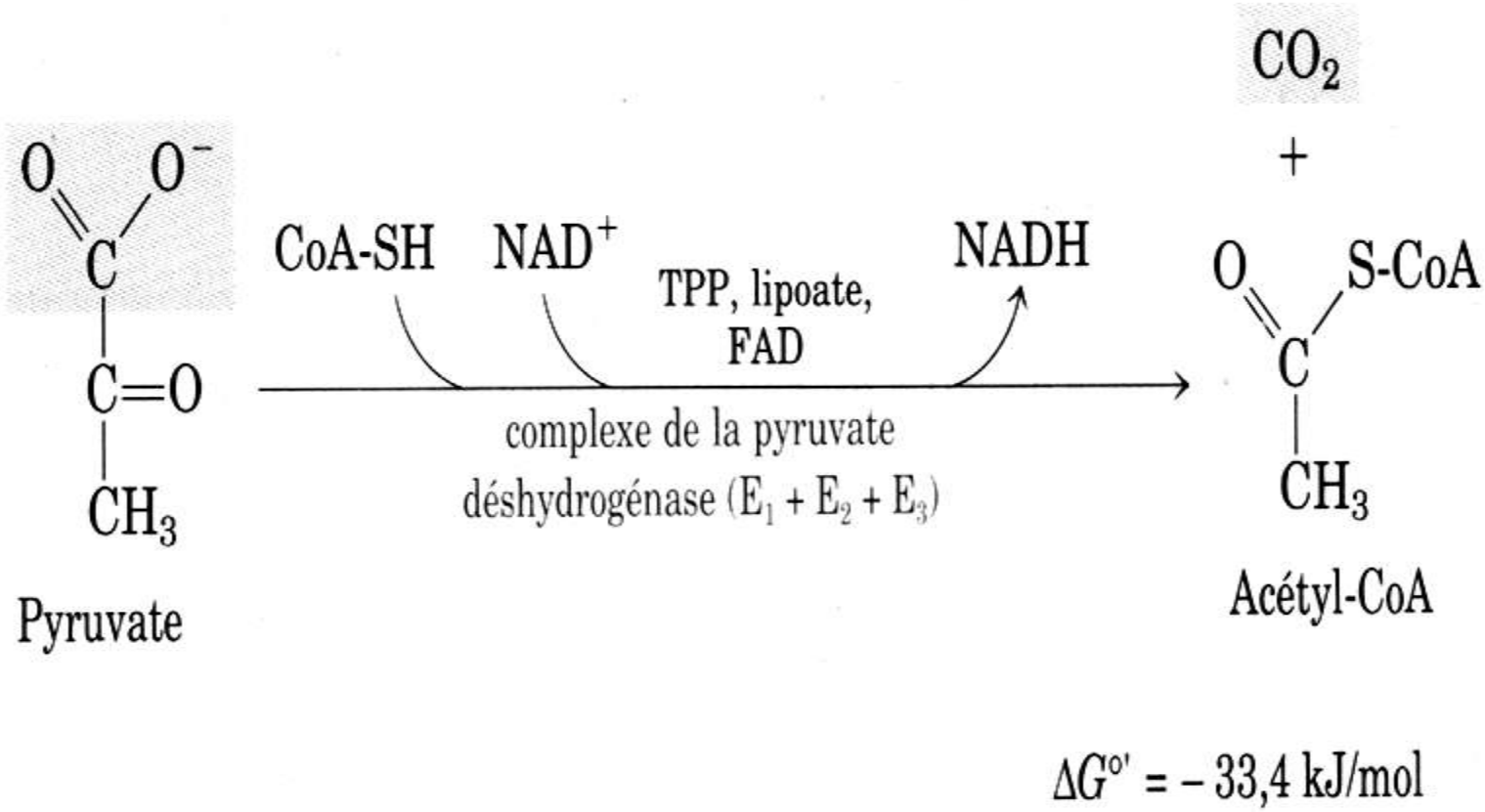
E_2 : Dihydrolipoamide acétyl transférase

E_3 : Dihydrolipoamide déshydrogénase

Copies multiples des 3 enzymes : + de 80 s-unités, organisées Attachées à la surface interne de la membrane mitochondriale

5 coenzymes dont 4 « vitamines »

- **Thiamine pyrophosphate (TPP) (vitamine B1) : coenz de E1**
- **Coenzyme A (CoA) (vitamine B5) : coenzyme de E2**
- **Lipoate: coenzyme de E2**
- **FAD (vitamine B2) et NAD (vitamine PP) : coenzymes de E3**



$\Delta G^{o'} = -33{,}4$ kJ/mol

Décarboxylation oxydative

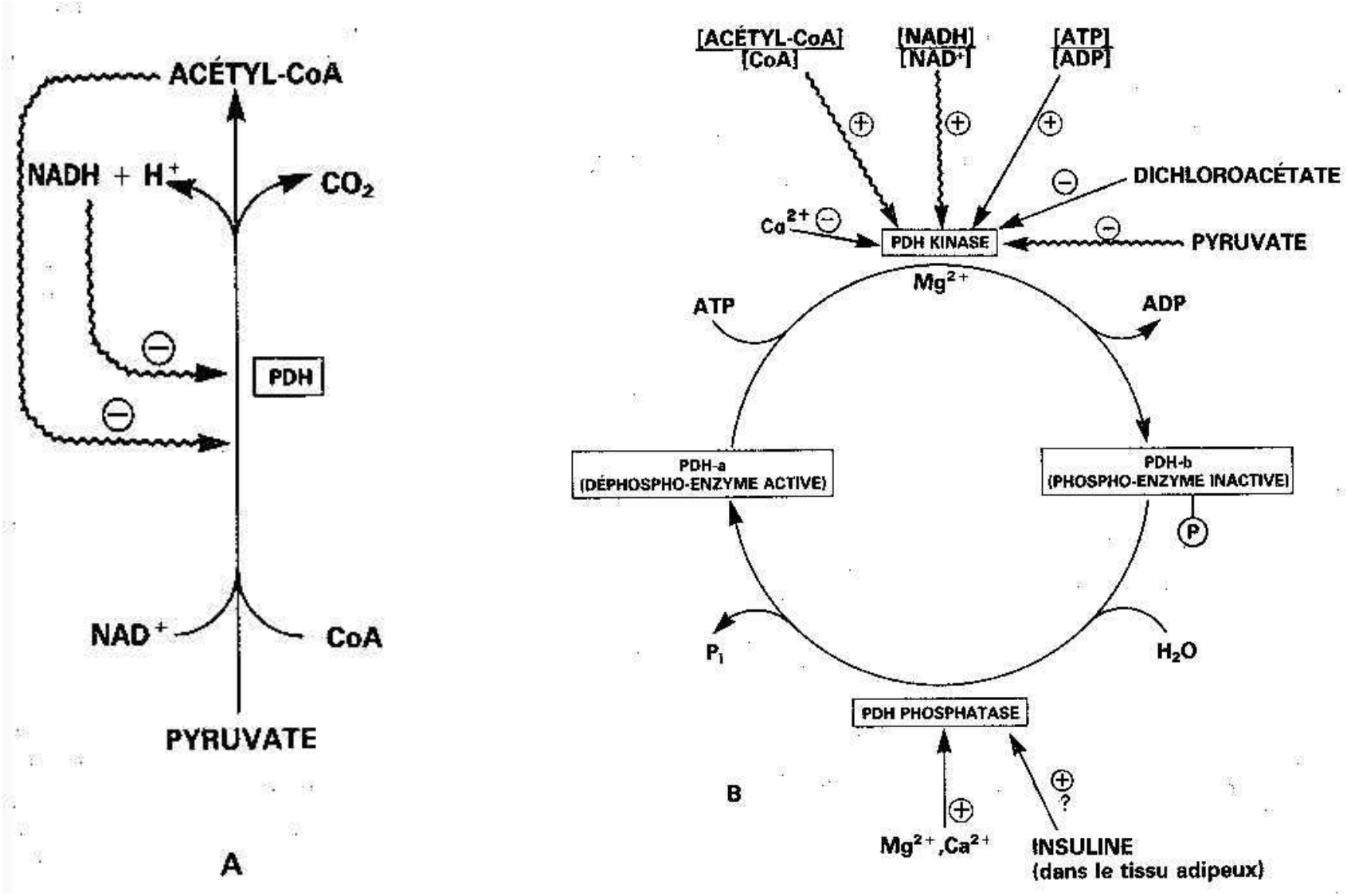
REGULATION

- **Phosphorylation / déphosphorylation hormono-dépendante sur résidus Sérine**
- **PDH phosphorylée (kinase) *inactive***

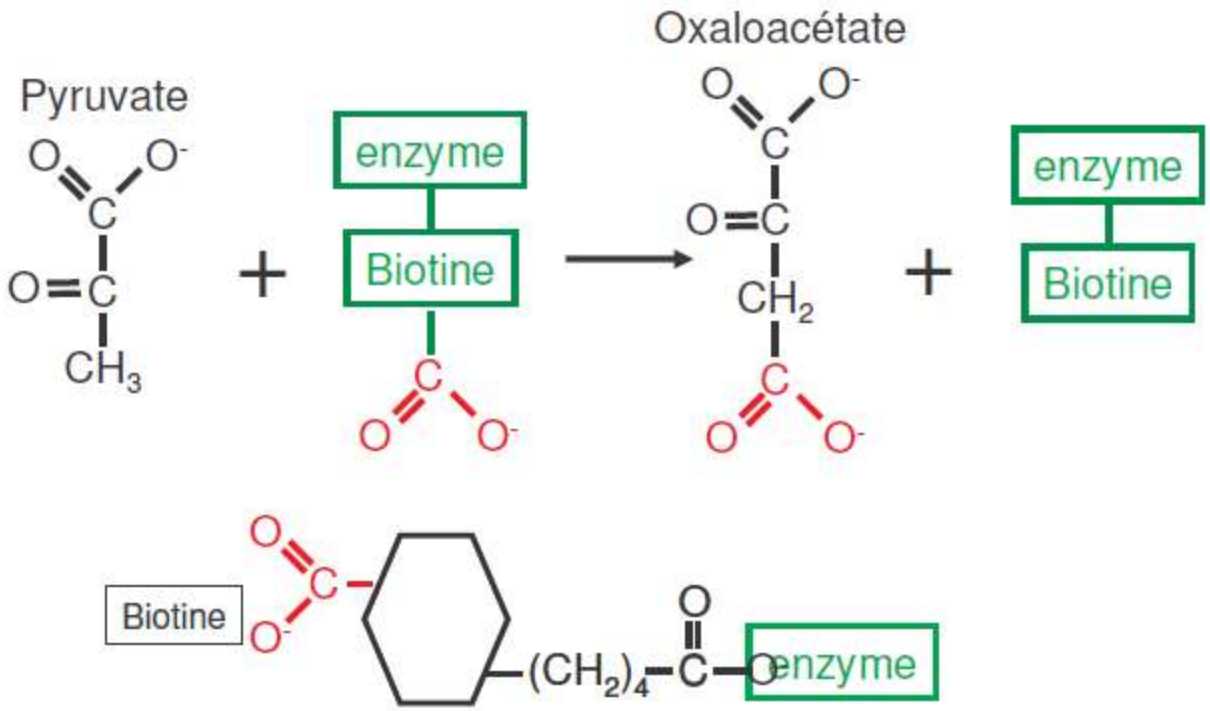
  ►$NADH_2$/NAD ↗, ATP/ADP↗, Acétyl-CoA↗
- **PDH déphosphorylée (phosphatase) *active***

  ►insuline, pyruvate, calcium

Régulation de la pyruvate DHase



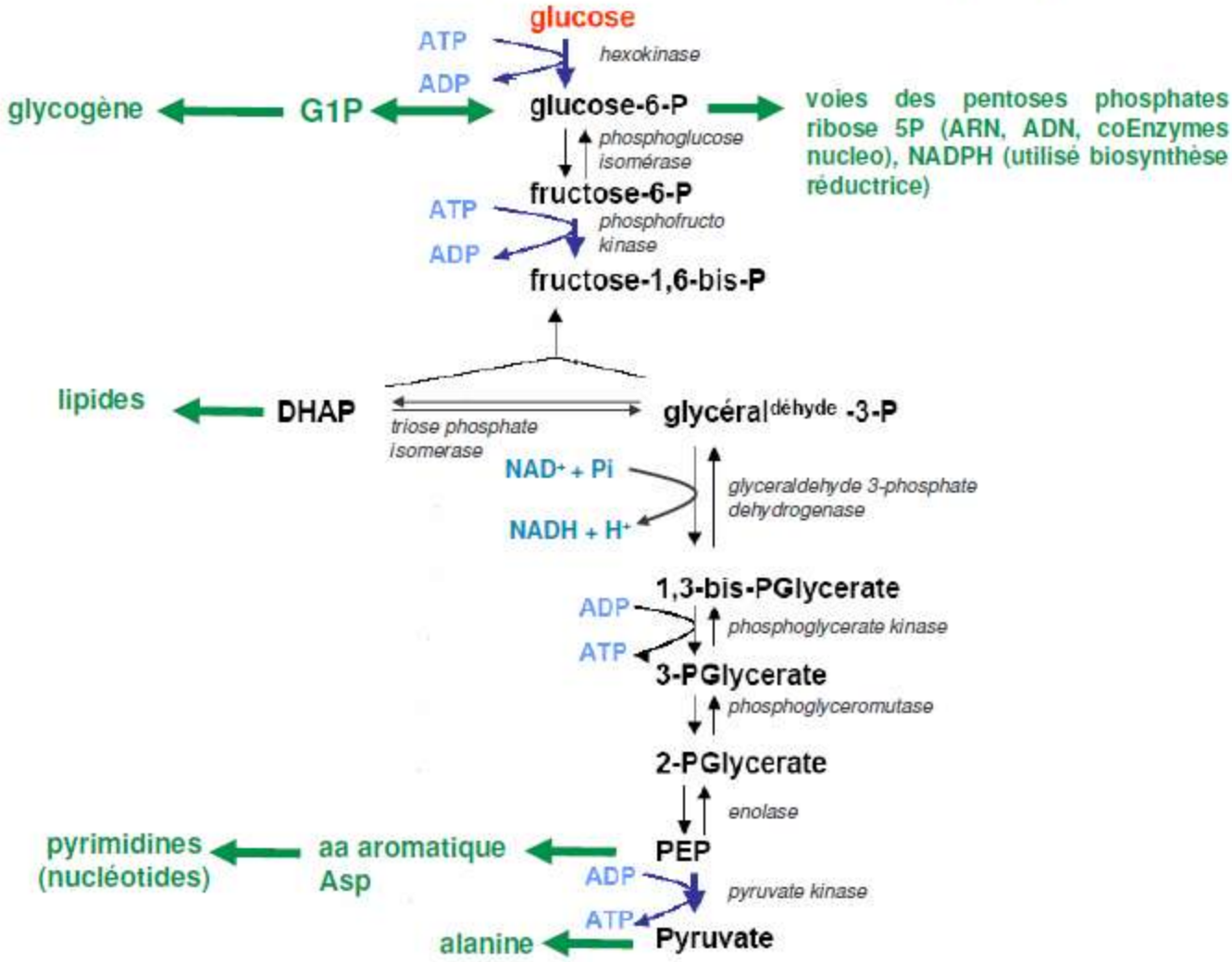
Carboxylation du pyruvate



$$CO_2 \sim \text{biotine} - \text{enzyme} + H^+ \xrightarrow{\Delta G^\circ = -4{,}7\ \text{kcal/mol}} CO_2 + \text{biotine} - \text{enzyme}$$

la carboxybiotine possède donc un fort potentiel de transfert de CO_2

Voie anaboliques issues de la glycolyse



CYCLE DE KREBS :

Hans KREBS
Nobel 1953

Le cycle de Krebs est la voie terminale d'oxydation du glucose et d'autres molécules énergétiques (acides aminés, acides gras)

Il a pour but :
- d'oxyder l'acétylCoA en 2 CO_2 + 2 H_2O
- d'extraire l'énergie de l'acétylCoA et
- de réduire NAD+ en $NADH_2$ et FAD en $FADH_2$

Il nécessite un ensemble coordonné de 8 réactions qui catabolisent l'AcétylCoA et qui se font :
- en aérobiose, dans la matrice mitochondriale
- grâce à 7 enzymes solubles
- et 1 enzyme fixé dans la membrane interne : la succinate déshydrogénase

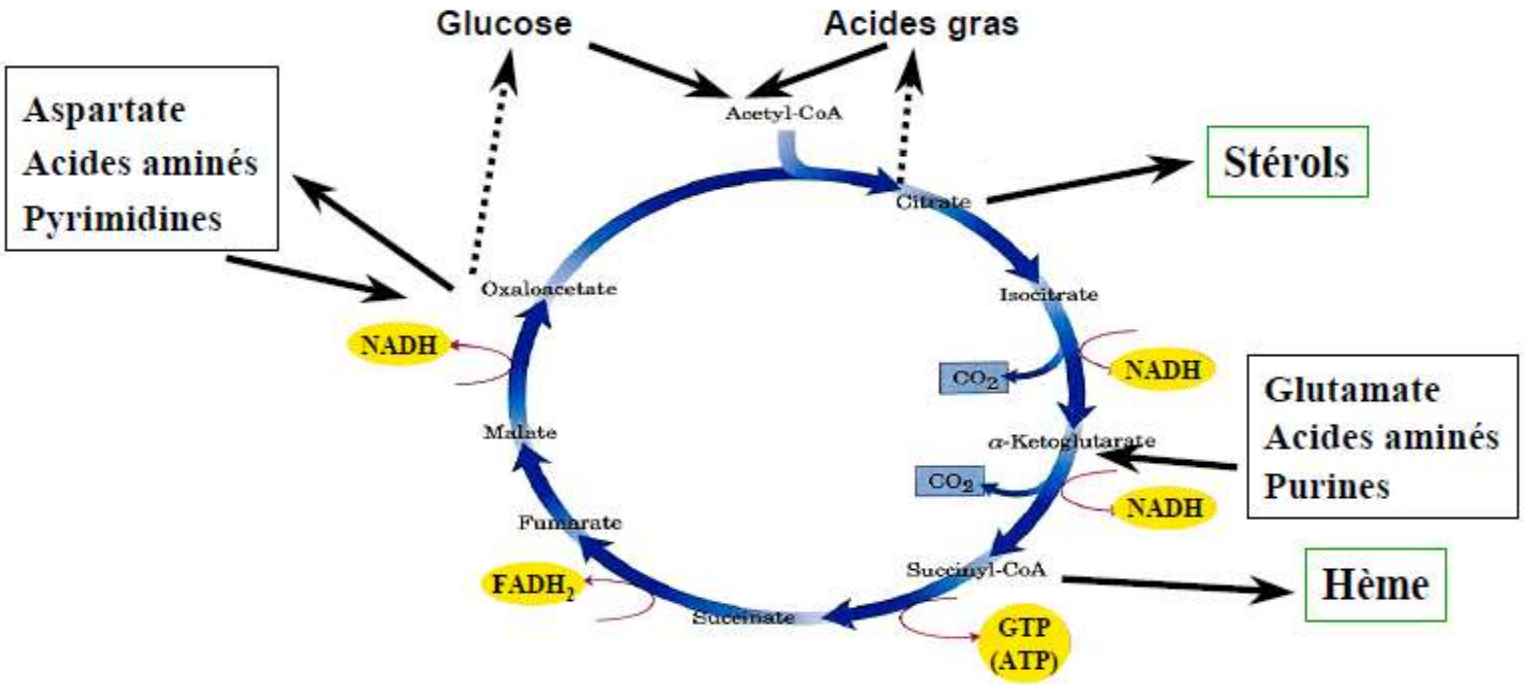
Il est couplé à la Chaine Respiratoire Mitochondriale :
les coenzymes réduits formés dans le cycle (3 NADH, H+ et 1 $FADH_2$) permettent la synthèse d'ATP dans la CRM

Début: Acétyl (2C) + Oxaloacétate (4C)--> citrate (6C)
et en fin de cycle : l 'oxaloacétate est régénéré

Rôles non énergétiques :
Néoglucogénèse,Transaminations
Lipogénèse,Synthèse de l'Hème

Importance du cycle de Krebs

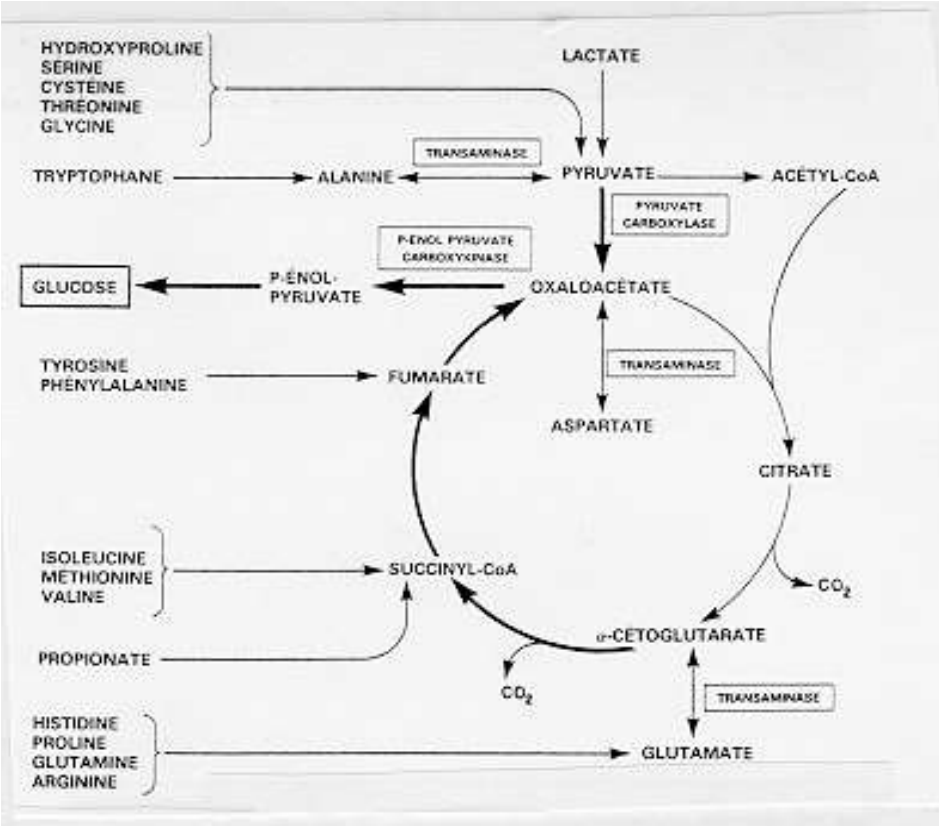
- Conservation efficace de l'énergie
- Sert d'intermédiaire entre catabolisme et anabolisme
- Certains intermédiaires (AA, …) sont des produits de dégradation d'autres molécules que le glucose et les acides gras
- Certains intermédiaires en C4 et C5 servent à la synthèse d'autres molécules (hème, stérols, …)



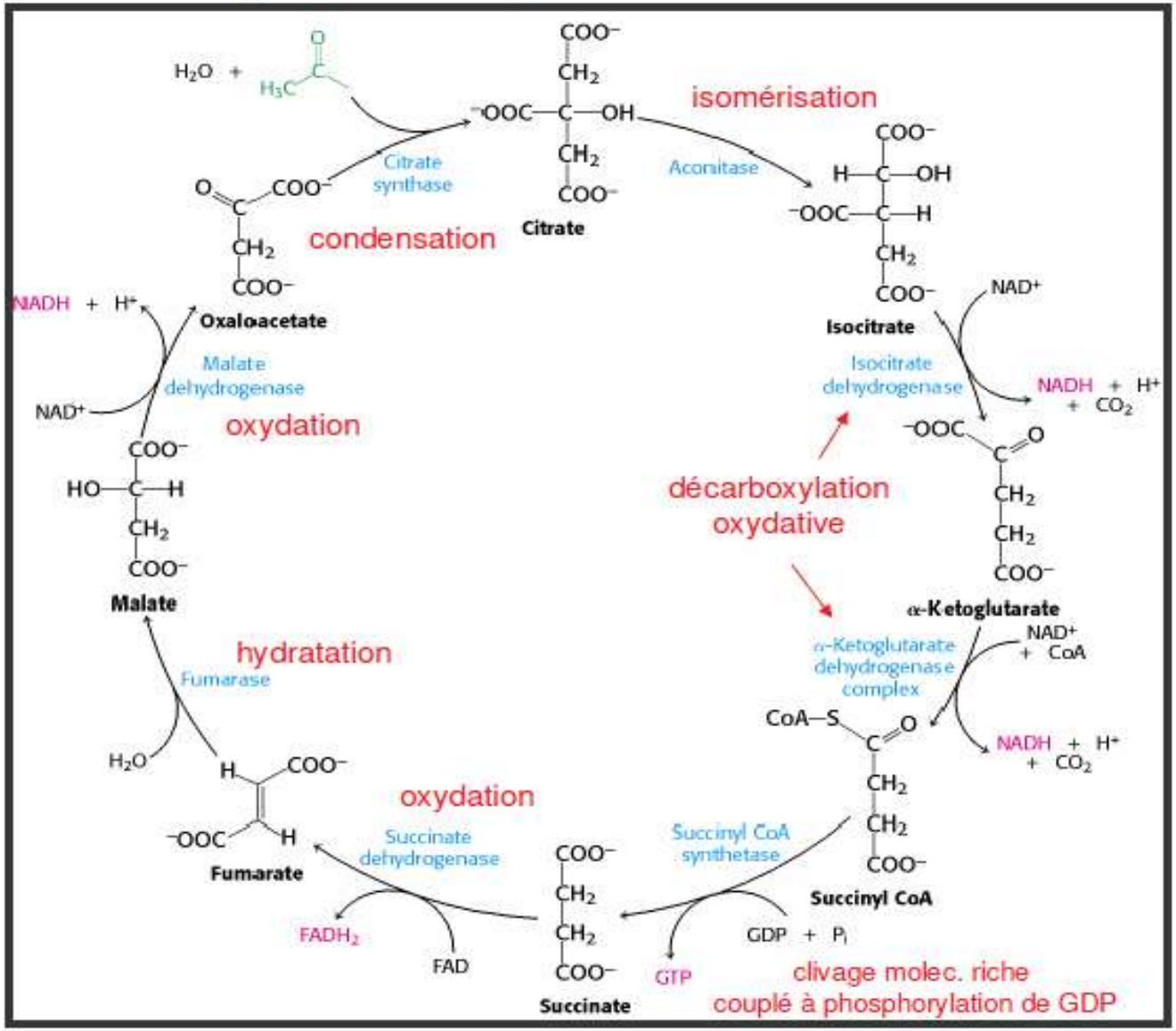
Le rôle amphibolique du cycle de Krebs

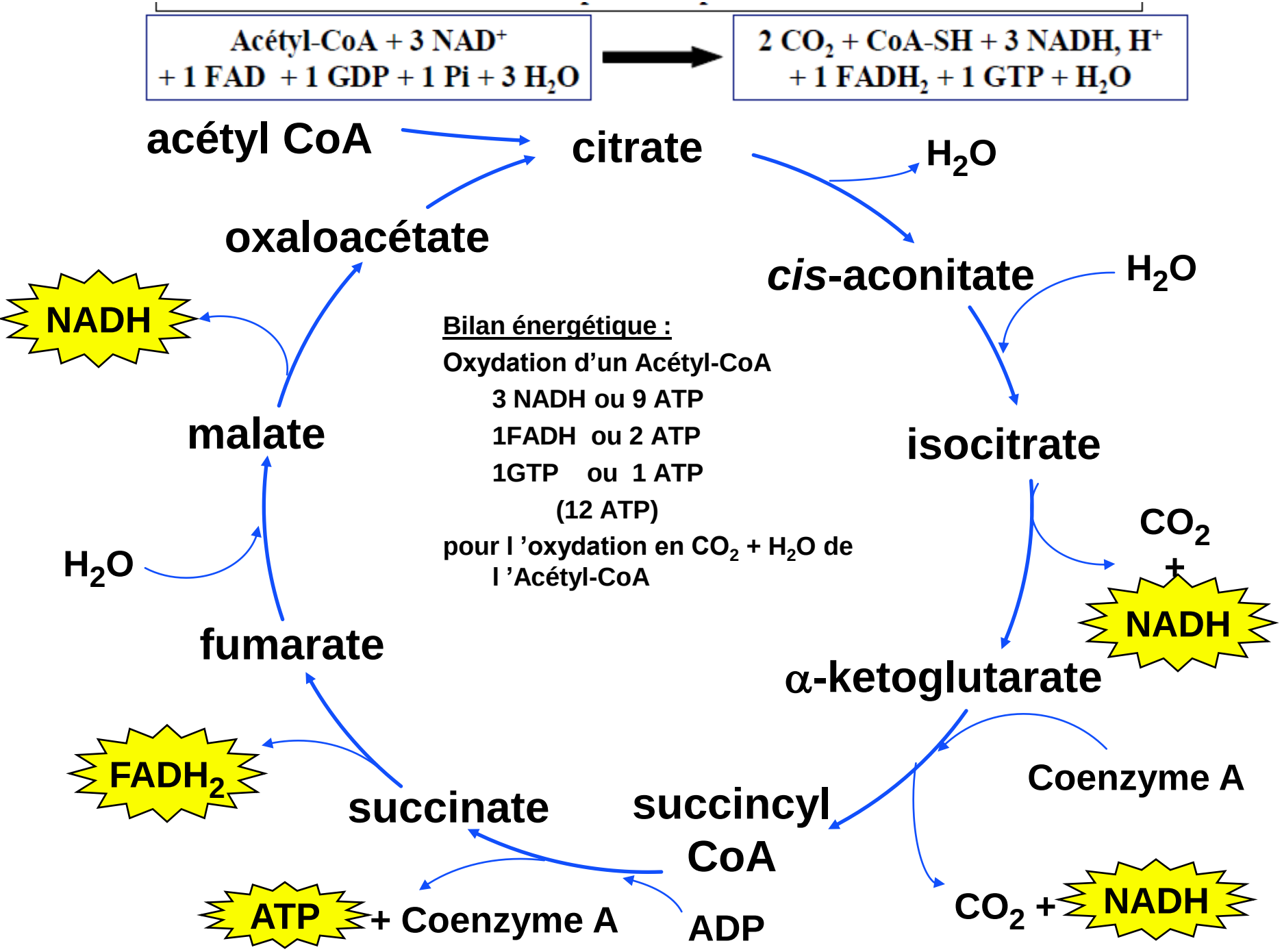
- Rôle central dans le métabolisme
  - Gluconéogénèse.
  - Transamination
  - Désamination

- **Gluconéogénèse :**
  - **Lactate ---- »Glucose sanguin.**
  - **Acides aminés --- »Glucose sanguin.**



Cycle de Krebs en détails




Acétyl-CoA + 3 NAD+
+ 1 FAD + 1 GDP + 1 Pi + 3 H2O
2 CO2 + CoA-SH + 3 NADH, H+
+ 1 FADH2 + 1 GTP + H2O
acétyl CoA
citrate
H2O
cis-aconitate
H2O
isocitrate
CO2
+
NADH
α-ketoglutarate
Coenzyme A
CO2 +
NADH
succincyl
CoA
ADP
ATP
+ Coenzyme A
succinate
FADH2
fumarate
H2O
malate
NADH
oxaloacétate
Bilan énergétique :
Oxydation d'un Acétyl-CoA
3 NADH ou 9 ATP
1FADH ou 2 ATP
1GTP ou 1 ATP
(12 ATP)
pour l 'oxydation en CO2 + H2O de
l 'Acétyl-CoA

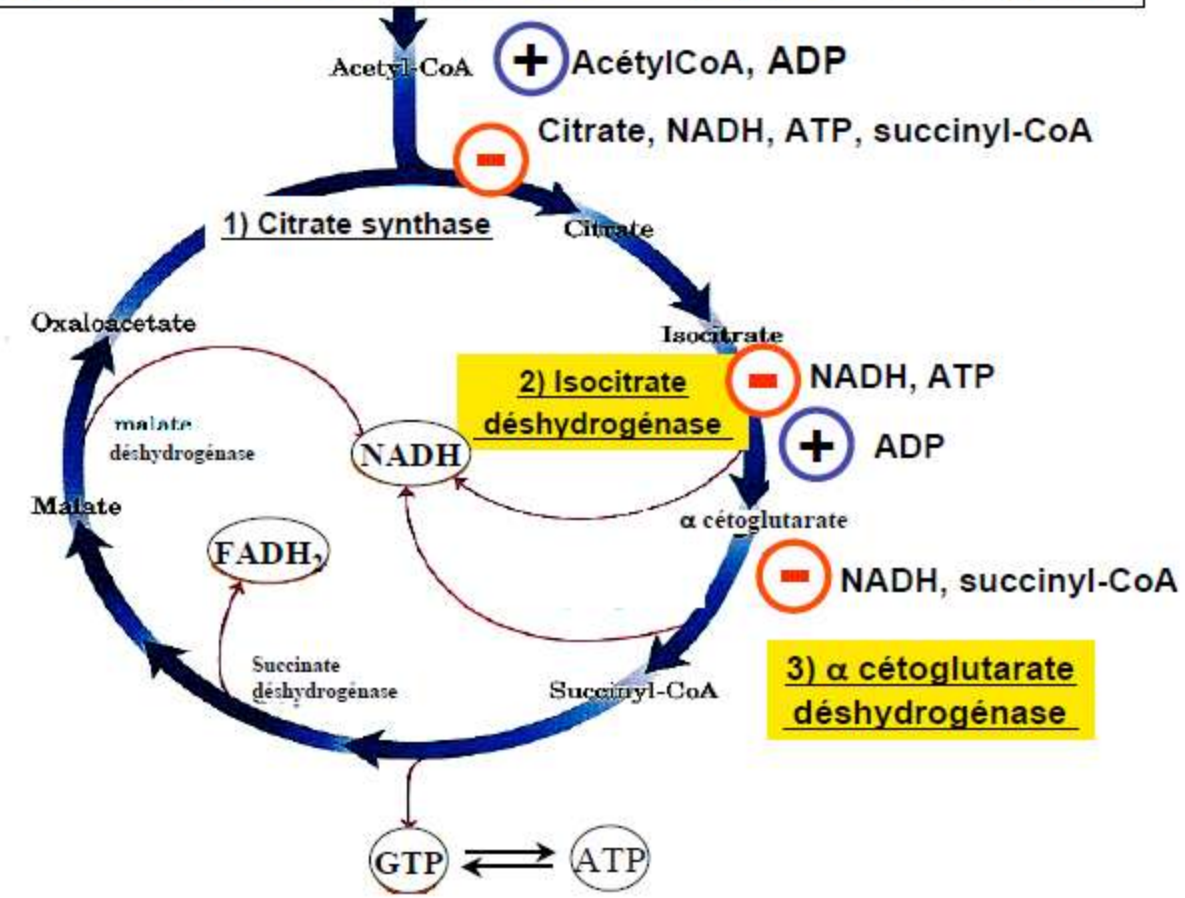
Bilan énergétique total de la dégradation du glucose en $CO_2 + H_2O = 38$ ATP

	Réaction	ATP ou Coenzymes réduits formés		ATP	
Glucose	→	Glucose 6P	- 1 ATP	- 1	
Fructose 6P	→	Fructose 1,6 bisP	- 1 ATP	- 1	
2 Glycéraldéhyde 3P	→	2 1,3 bis Phospho Glycérate	2 NADH	6	8
2 1,3 bis Phospho Glycérate	→	2 3 Phospho Glycérate	2 ATP	2	
2 Phosphoénolpyruvate	→	2 Pyruvate	2 ATP	2	
2 Pyruvate	→	2 AcétylCoA	2 NADH	6	6
2 Isocitrate	→	2 α cétoglutarate	2 NADH	6	
2 α cétoglutarate	→	2 SuccinylCoA	2 NADH	6	
2 SuccinylCoA	→	2 Succinate	2 GTP	2	24
2 Succinate	→	2 Fumarate	2 $FADH_2$	4	
2 L-malate	→	2 Oxaloacétate	2 NADH	6	

Total ATP formés : 38

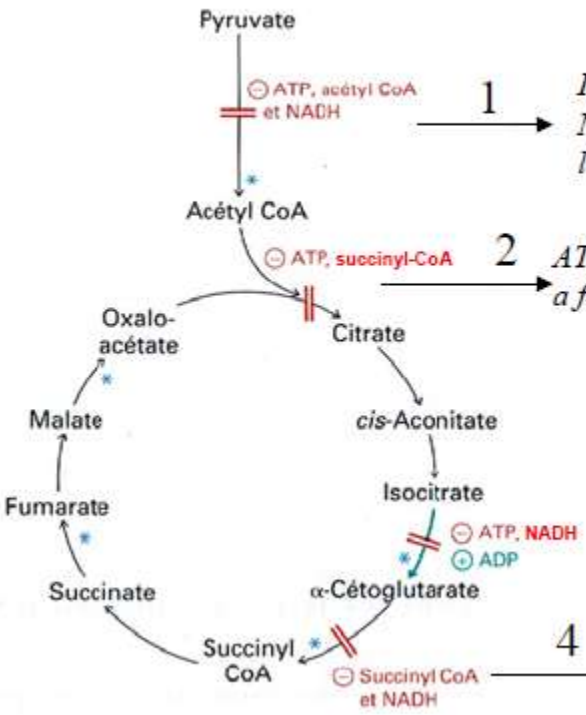
REGULATION :

3 réactions sont irréversibles : les 3 enzymes sont régulés



- La régulation du cycle de Krebs est coordonnée avec la glycolyse : leur régulation se fait en parallèle par les mêmes produits énergétiques

Régulation du cycle de Krebs: régulation des étapes irréversibles

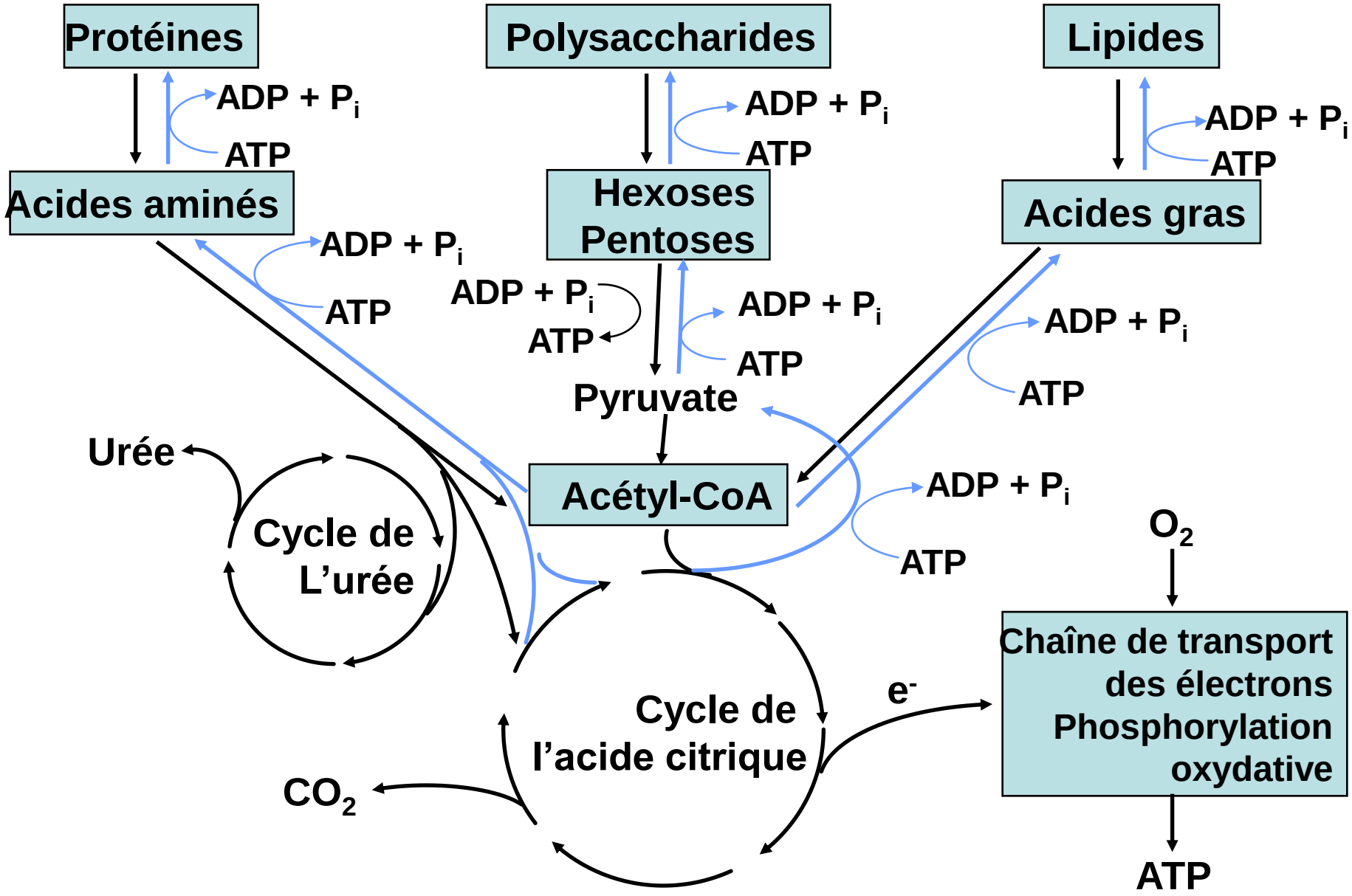


1 → *Inhibition par le produit (compétitive) par le acetyl-CoA, NADH; ATP est un inhibiteur allostérique. Inactivation de l'enzyme par phosphorylation (voir après)*

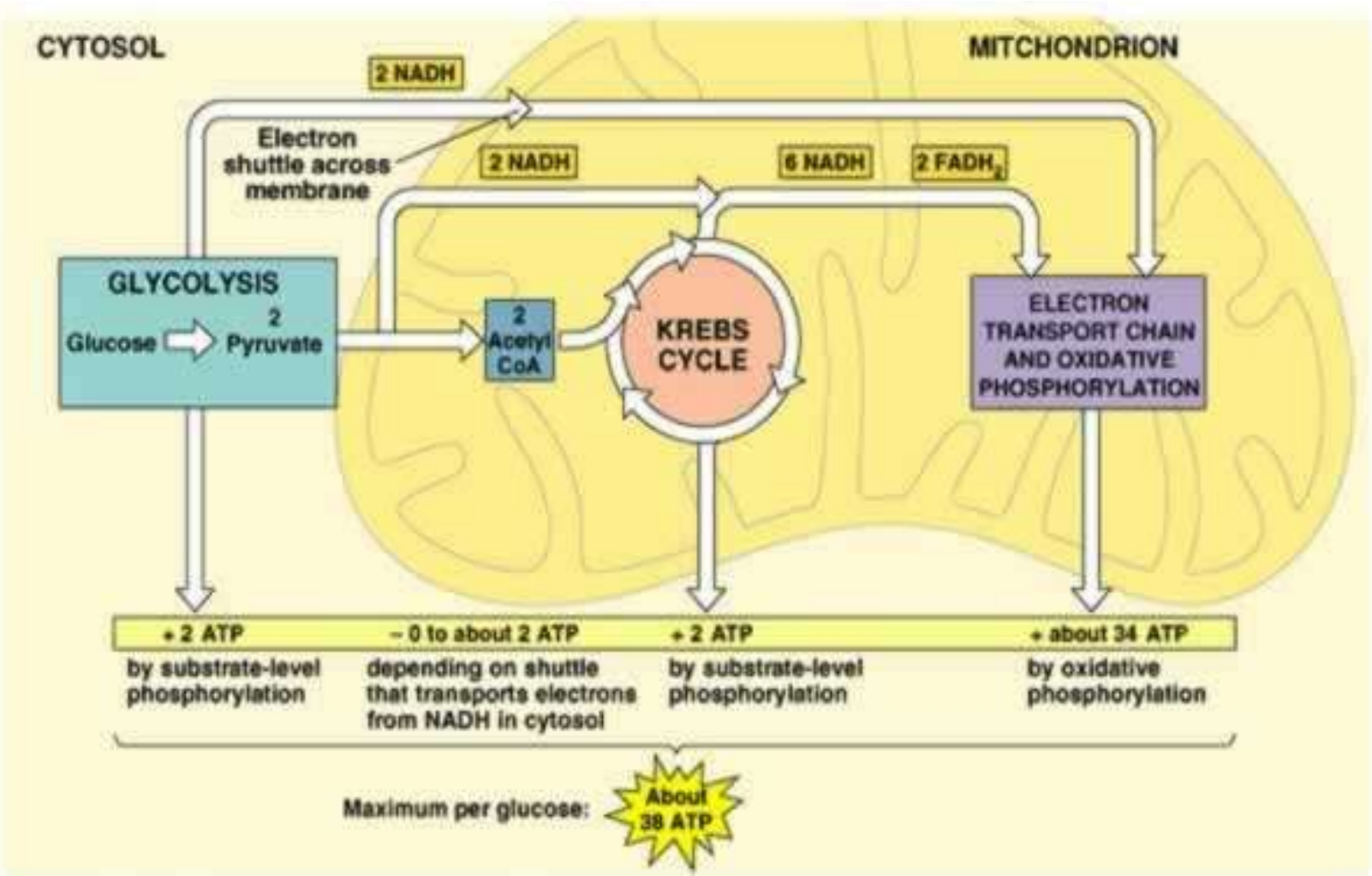
2 → *ATP est un inhibiteur allostérique du citrate synthase; inhibition a feedback compétitive par le succinyl-CoA*

3 → *ATP est un inhibiteur allostérique, tandis que l'ADP est un activateur; NADH inhibiteur compétitive (produit)*

4 → *Inhibition compétitive par le produit succinyl-CoA et le NADH*


Protéines
Polysaccharides
Lipides
ADP + P_i
ATP
Acides aminés
Hexoses
Pentoses
Acides gras
Pyruvate
Acétyl-CoA
Urée
Cycle de
L'urée
Cycle de
l'acide citrique
CO_2
e^-
O_2
Chaîne de transport
des électrons
Phosphorylation
oxydative
ATP

CHAINE RESPIRATOIRE



VUE GENERALE SUR LA CHAINE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE (1)

1 - Ensemble physique et fonctionnel localisé dans la membrane interne des mitochondries où se trouvent les transporteurs d'e^-

2 - Elle produit de l'ATP et de l'eau selon un processus couplé constitué de 2 sous-ensembles distincts qui ont une fonction propre :

- La chaîne d'oxydo-réduction produit H_2O par transport vers O_2 des hydrogènes (H^+ et e^-) des coenzymes réduits = Respiration cellulaire
- La phosphorylation de l'ADP en ATP est réalisée grâce à l'énergie produite graduellement par la chaîne d'oxydo-réduction

→ L'association de ces 2 types de réaction = Phosphorylation oxydative

VUE GENERALE SUR LA CHAINE RESPIRATOIRE MITOCHONDRIALE (2)

3 - Origines de H_2 et O_2 nécessaires à la chaîne

- H_2 provient des coenzymes réduits : NADH, H^+ et $FADH_2$

  Ces 2 coenzymes réduits sont les substrats de la CRM

- O_2 moléculaire est apporté aux tissus par

  respiration + circulation sanguine + diffusion dans les tissus

4 - Localisation des coenzymes réduits

- $FADH_2$: mitochondries :
- NADH, H^+ : - mitochondries : entre donc directement dans la chaîne
  - ou cytosol : nécessité de « navettes » pour rentrer dans la mitochondrie car les nucléotides ne traversent pas la barrière mitochondriale

LES ELEMENTS DE LA CHAINE D'OXYDO-REDUCTION MITOCHONDRIALE

1 - La chaîne d'oxydo-réduction transporte les H^+ et e^- des 2 coenzymes réduits (NADH, H^+ et $FADH_2$) vers O_2 moléculaire

2 - Le transport est progressif et utilise une série de systèmes rédox au sein de complexes protéiques fixes et d'éléments mobiles

3 - La chaîne est constituée de 4 transporteurs d'e^- appelés Complexes de Green (I à IV) qui sont :

- fixes
- multiprotéiques
- transmembranaires
- agissent de façon séquentielle

et 2 transporteurs mobiles qui assurent la continuité de la chaîne en reliant les éléments fixes

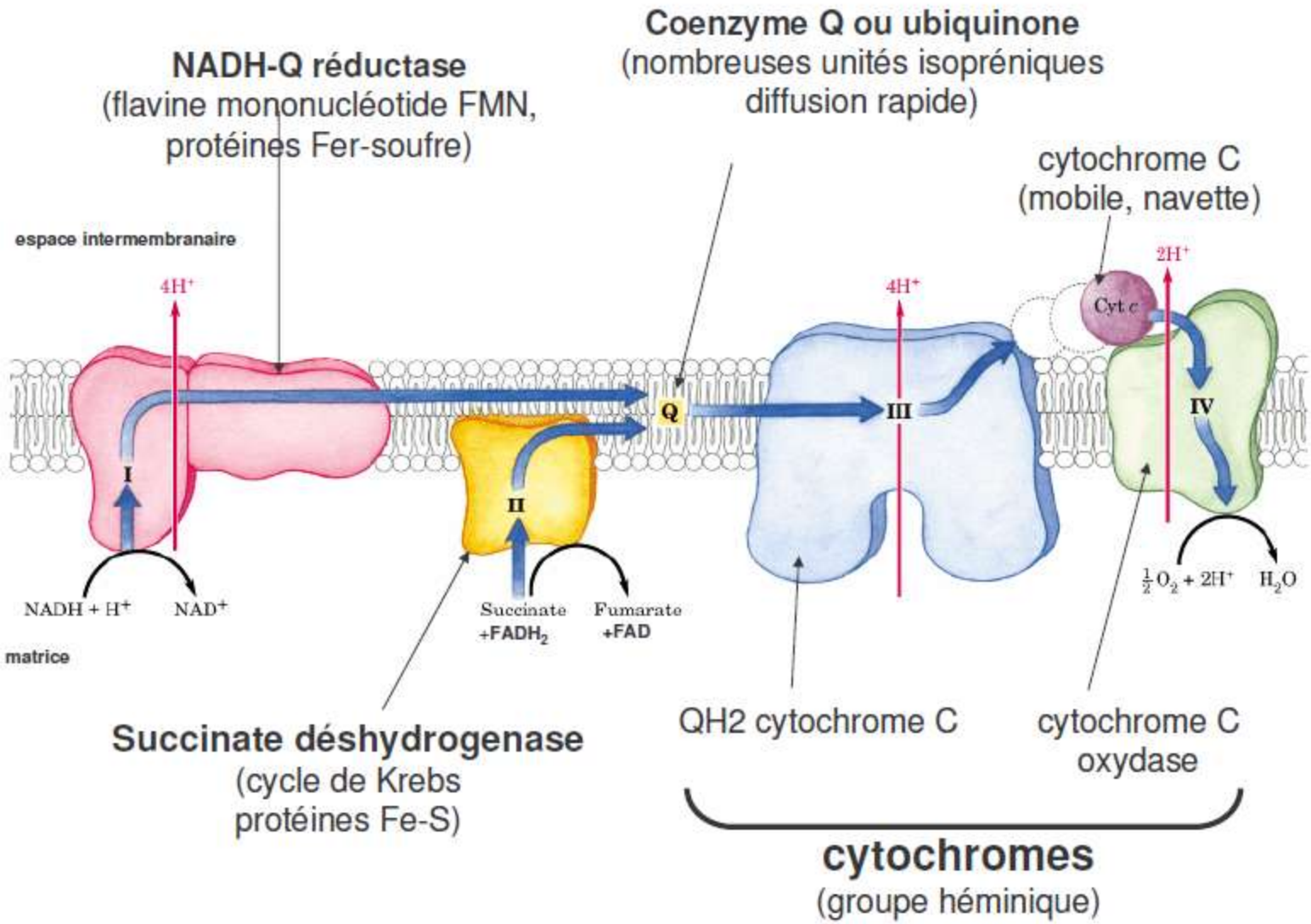
- l'ubiquinone (Q, UQ)
- le cytochrome c

4 - Le transport d'e^- du Cpl. I au Cpl. IV est séquentiel :

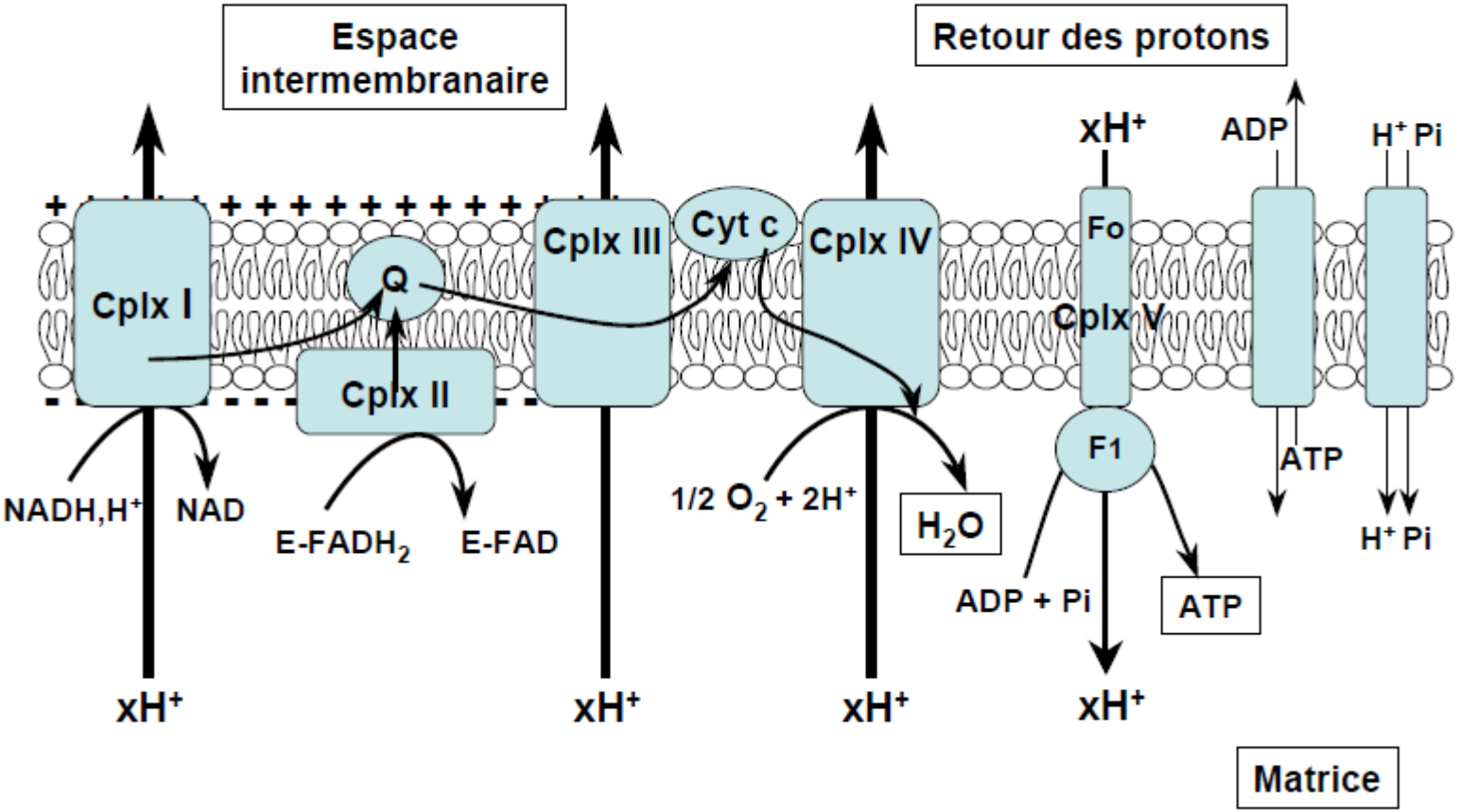
I - UQ- III -cytc - IV

ou II - UQ- III - cytc- IV

Complexe 1:
NADH-ubiquinone oxydoréductase
Complexe 2:
Succinate-ubiquinone oxydoréductase
Complexe 3:
Ubiquinol-cytochrome c oxidoréductase
Complexe 4:
Cytochrome c oxidase
Complexe 5:
ATP synthétase


NADH-Q réductase
(flavine mononucléotide FMN,
protéines Fer-soufre)
Coenzyme Q ou ubiquinone
(nombreuses unités isopréniques
diffusion rapide)
cytochrome C
(mobile, navette)
espace intermembranaire
4H+
4H+
2H+
Cyt c
Q
III
IV
I
II
NADH + H+
NAD+
Succinate
+FADH2
Fumarate
+FAD
½ O2 + 2H+
H2O
matrice
Succinate déshydrogenase
(cycle de Krebs
protéines Fe-S)
QH2 cytochrome C
cytochrome C
oxydase
cytochromes
(groupe héminique)

Représentation schématique de la chaîne respiratoire



- 3 sites de pompage de H^+ : complexes I, III et IV
  retour des protons via canal Fo du cplx V (synthèse ATP)

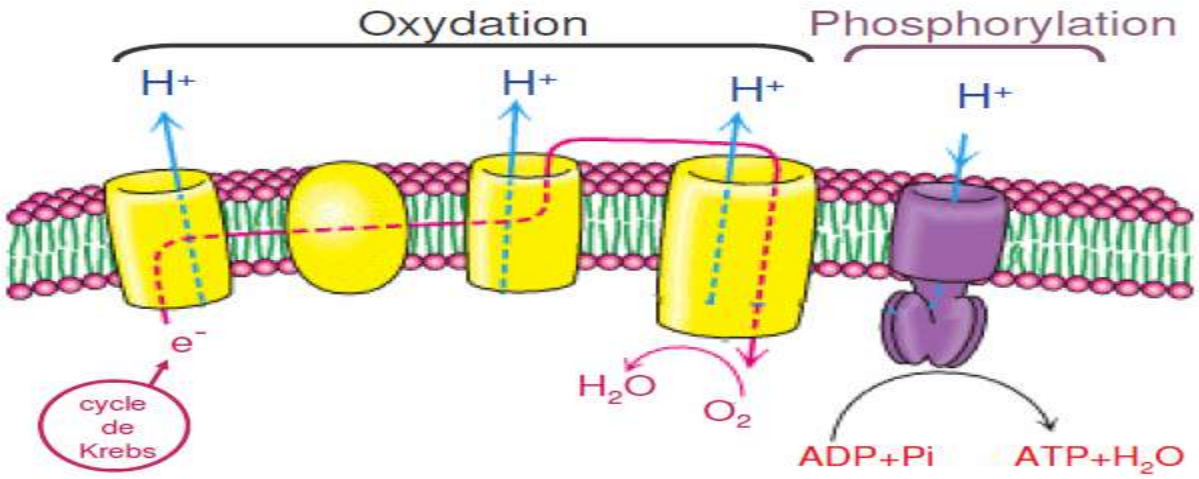
La phosphorylation oxydative :

Processus dans lequel l'ATP est formé lorsque des électrons sont transférés du NADH2 ou du FADH2 à l'O2 par une série de transporteur d'électrons.

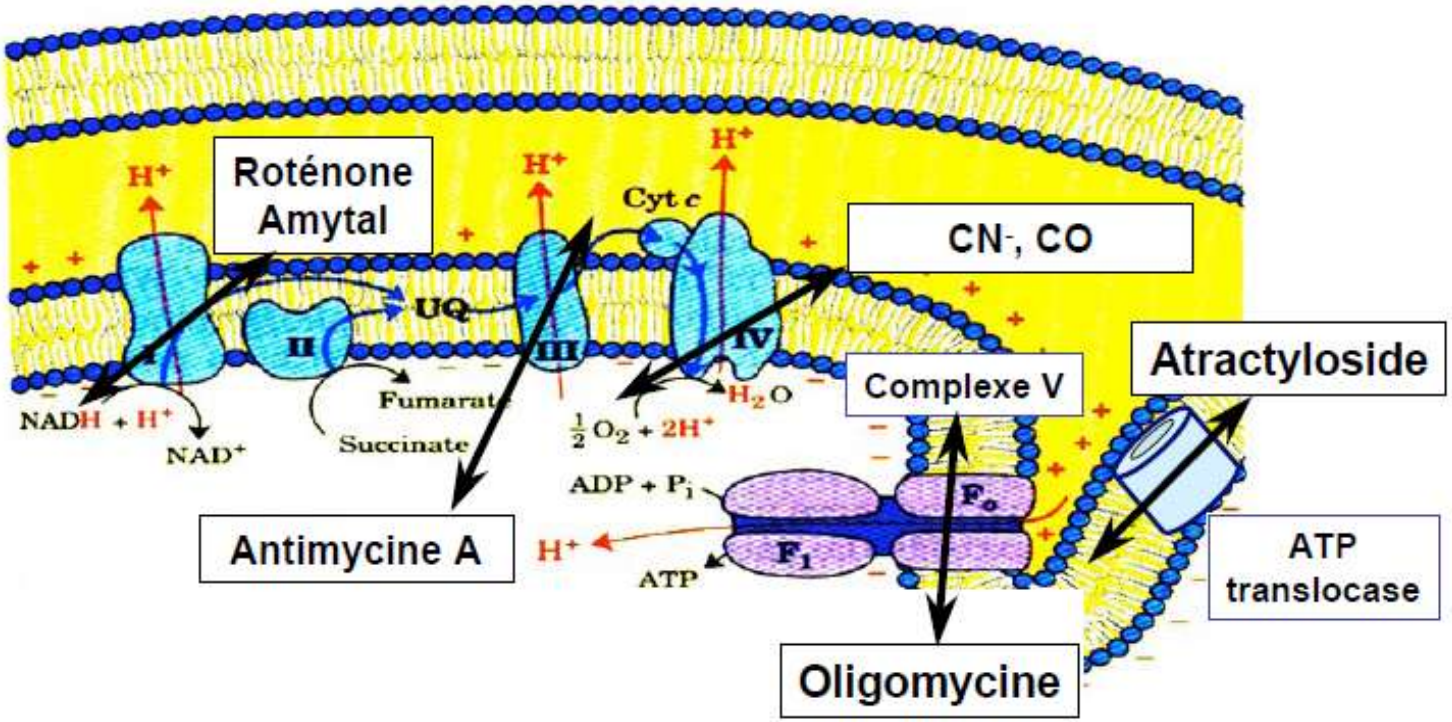
2 étapes:

1. Transport d'électrons: le transfert d'e- à l'O2 permet de pomper des protons H+ à travers la membrane interne de la mitochondrie.
2. Synthèse d'ATP: utilisation du gradient de H+ et d'une ATP synthétase pour produire de l'ATP L'énergie libérée de l'oxydation de NADH2 et FADH2 est utilisée pour le pompage d'H+

le transfert des électrons du NADH ou du $FADH_2$ à O_2 est réalisé au travers de transporteurs d'électrons présents dans la membrane interne de la mitochondrie et conduit au pompage de protons hors de la matrice mitochondriale et à la création d'un potentiel de membrane.



Inhibiteurs de la chaîne respiratoire



- soit <u>inhibition de la chaîne respiratoire</u> :
  diminution de la consommation d'O_2 par les mitochondries,
  inhibition du cycle de Krebs
- soit <u>découplage du transport d'e$^-$ et de la phosphorylation</u> :
  accélération de la chaîne respiratoire et du cycle de Krebs,
  augmentation de la consommation d'O_2 par les mitochondries.
  Pas de synthèse d'ATP. Ex : Dinitrophénol (DNP), arséniate.

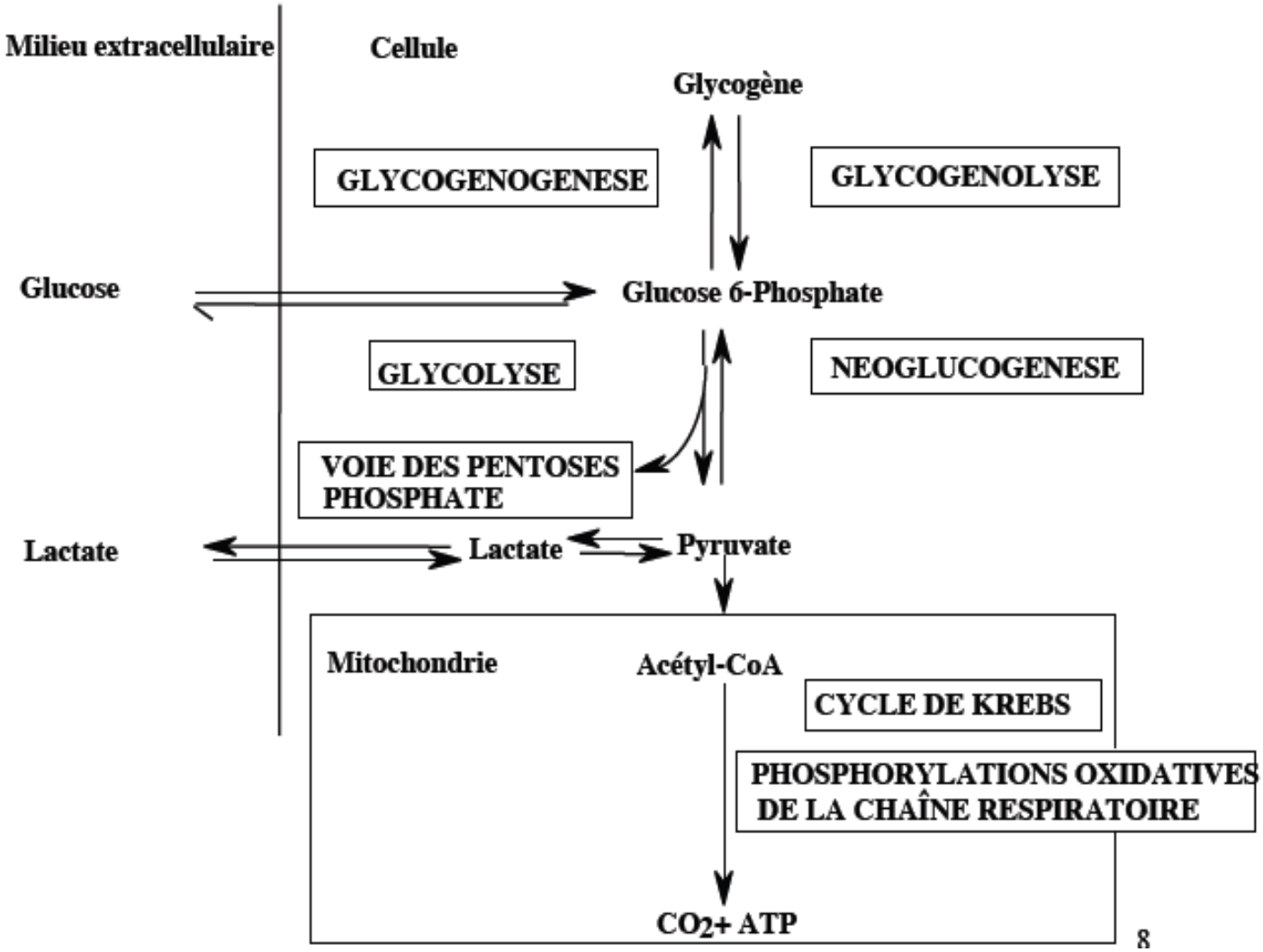
Découplage du transport d'e^- et de la phosphorylation

1 - Il y a découplage entre les 2 fonctions
- Chaîne respiratoire : transport d'e^-
- Phosphorylation de l'ADP en ATP

2 - Agents découplants :
- Dinitrophénol
- Arséniate
- Hormones thyroïdiennes

3 - Les agents découplants agissent en :
- ramenant les H^+ de l'espace intermembranaire à la matrice sans passer par le Cpl. V : donc pas de synthèse d'ATP
- <u>mais</u> le transport des e^- le long de la chaîne n'est pas touché : la chaîne respiratoire continue de fonctionner

Principales voies du métabolisme glucidique



La voie des pentoses phosphates

Comme la glycolyse a son rôle métabolique principal dans la production d'ATP, la voie des pentoses phosphates a le rôle métabolique de produire pouvoir réducteur (NADPH) pour les réactions anaboliques.
En plus ses intermédiaires et produits sont à la base de la biosynthèse d'importants métabolites nécessaires à la biosynthèse de l'ADN, de l'ARN et d'autres.

La voie des pentoses phosphates, ou voie de Warburg-Dickens-Horecker, est une voie de dégradation du glucose c'est une alternative à la glycolyse avec une finalité plus anabolique que catabolique
Les rôles essentiels de cette voie sont :
la production de NADPH + H^+, utilisé lors de la biosynthèse des acides gras, du cholestérol, des stéroides et pour la réduction du glutathion,
la production de ribose-5-phosphate utilisé lors de la synthèse des nucléotides, la production d'érythrose-4-phosphate, précurseur d'acides aminés aromatiques : phénylalanine, tyrosine et tryptophane.
Cette voie existe chez tous les eucaryotes et la quasi-totalité des bactéries.
Elle se fait aussi bien en aérobiose qu'en anaérobiose, dans le cytoplasme

Attention : le NADPH, H+ n'est pas un donneur d'électrons pour la synthèse d'ATP; il ne faut pas le confondre avec le NADH, H+

Elle débute au G6P :

située dans le cytosol

Présente dans tous les tissus mais surtout foie, glande mammaire et tissus endocrines

- **Première phase oxydative et irréversible produisant 2 NADPH, H^+**

  oxydation du G6P en deux étapes avec décarboxylation

  Enzyme : Glucose 6 phosphate déshydrogénase (+ une autre)

- **enzyme clef de la voie des pentoses phosphate**
- **produit qui se transforme par isomérisation en ribose 5P**

Bilan:

Glucose 6-phosphate + 2 $NADP^+$ + H_2O ⟶ ribose 5-phosphate + 2 NADPH + 2 H^+ + CO_2

La seconde phase du cycle des pentoses est une phase non-oxydative réversible : interconversion d'oses

conversion en ribose 5P → biosynthèse des acides nucléiques

conversion en F6P et glycéraldéhyde 3P → glycolyse

- **- L'utilisation de la voie des pentoses :**

  dépend des besoins de la cellule en NADPH, ribose 5P.

La voie des pentoses phosphates fonctionne quand on a besoin de pouvoir réducteur pour le biosynthèses

La voie des pentoses phosphates peut être divisée en deux branches et trois parties:

Branche oxydative (phase 1)

Série de réactions qui porte à l'oxydation du glucose-6P, à la réduction du $NADP^+$ à NADPH et la production des pentoses.

3 G6P + 6 $NADP^+$ + 3 H_2O →
→ 3 Ribulose-5P + 6 NADPH + 6 H^+ + 3 CO_2

Branche non oxydative (phases 2-3)

Série de réactions réversibles d'isomérisation et transfert des unités à 2 ou 3 carbones qui porte à la formation d'hexoses e trioses à partir de pentoses

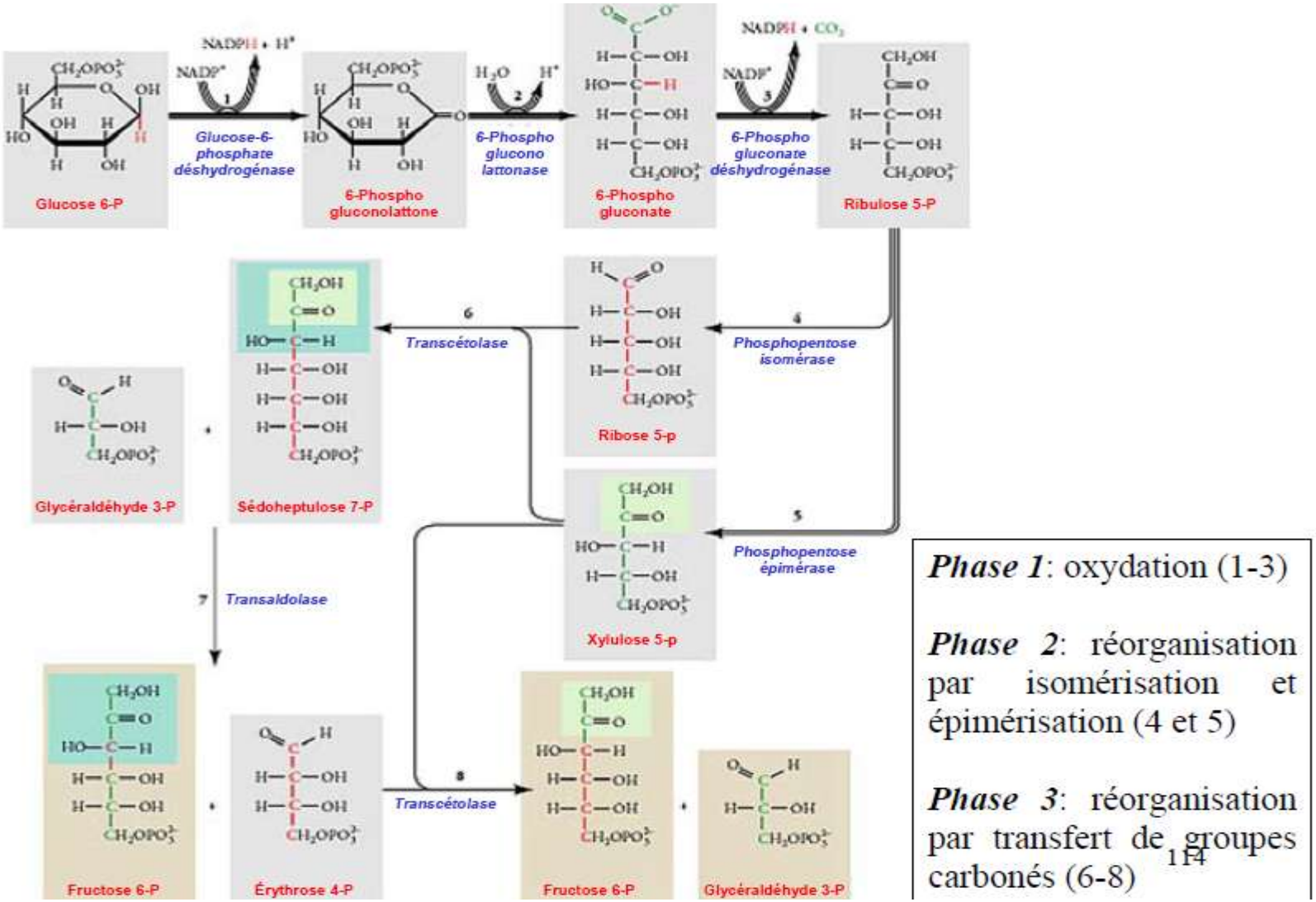
Isomérisation (phase 2)

3 Ribulose-5P ↔ Ribose-5P + 2 Xylulose-5P

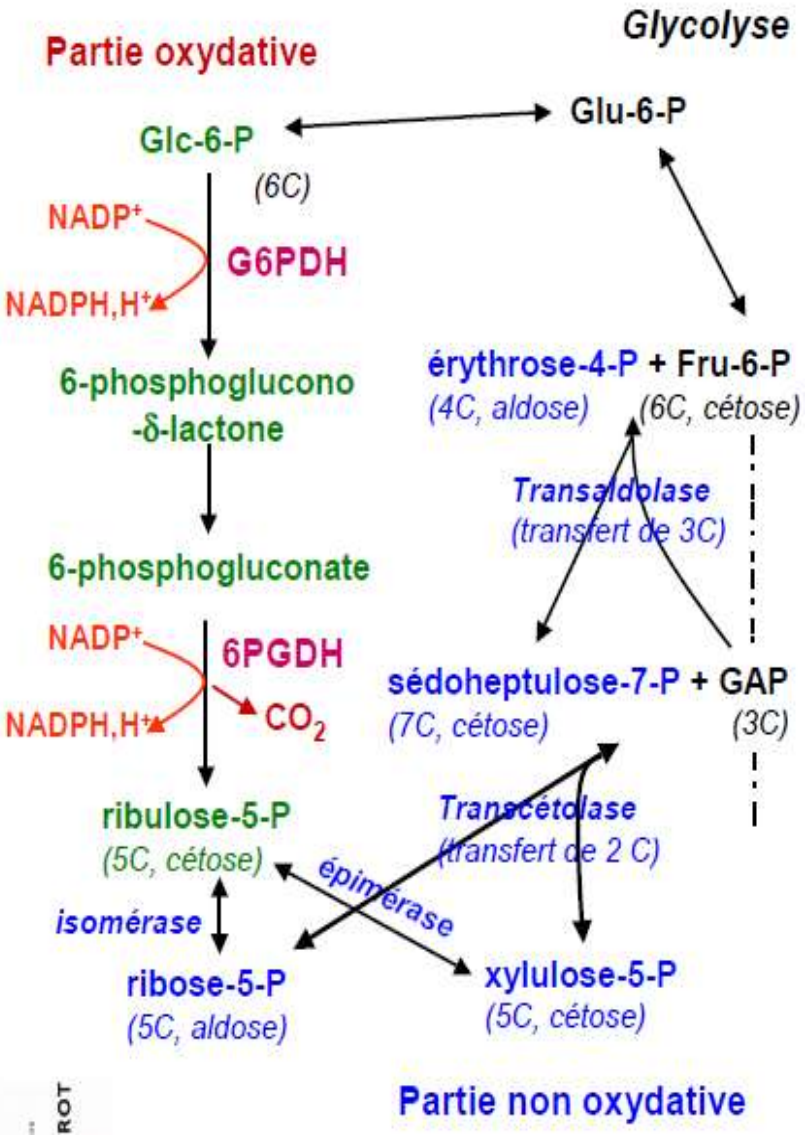
Transfert des unités (phase 3)

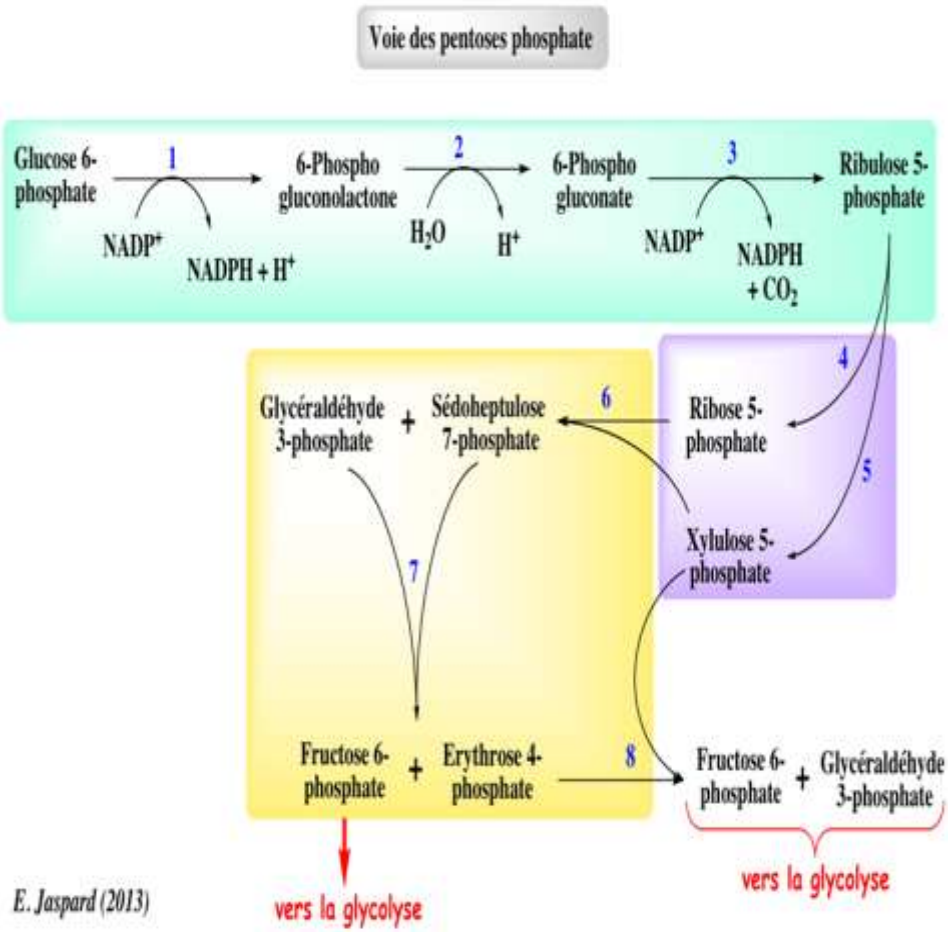
Ribose-5P + 2 Xylulose-5P ↔ 2 F6P + GAP

Nomenclature:
Glucose-6P = G6P
Fructose-6P = F6P
Glycéraldéhyde-3P = GAP
Ribulose-5P = Ru5P
Ribose-5P = R5P
Xylulose5P = Xu5P



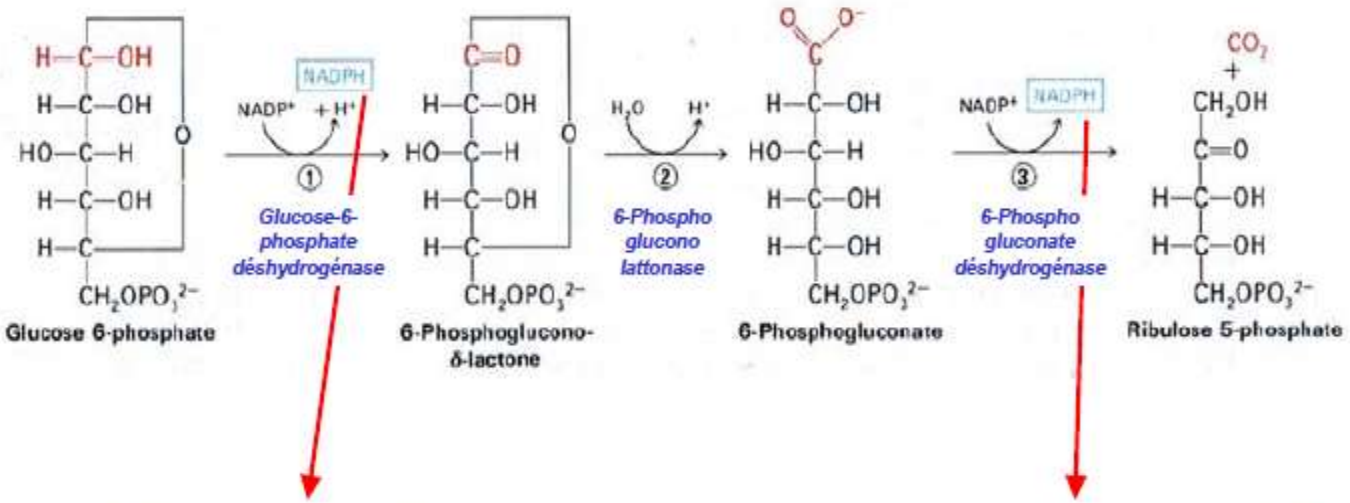
Bilan : 3 G6P + 6 $NADP^+$ + 3 H_2O ⟶ 2 F6P + G3P + 3 CO_2 + 6 NADPH + 6 H^+





E. Jaspard (2013)

Phase 1: oxydation (1-3)



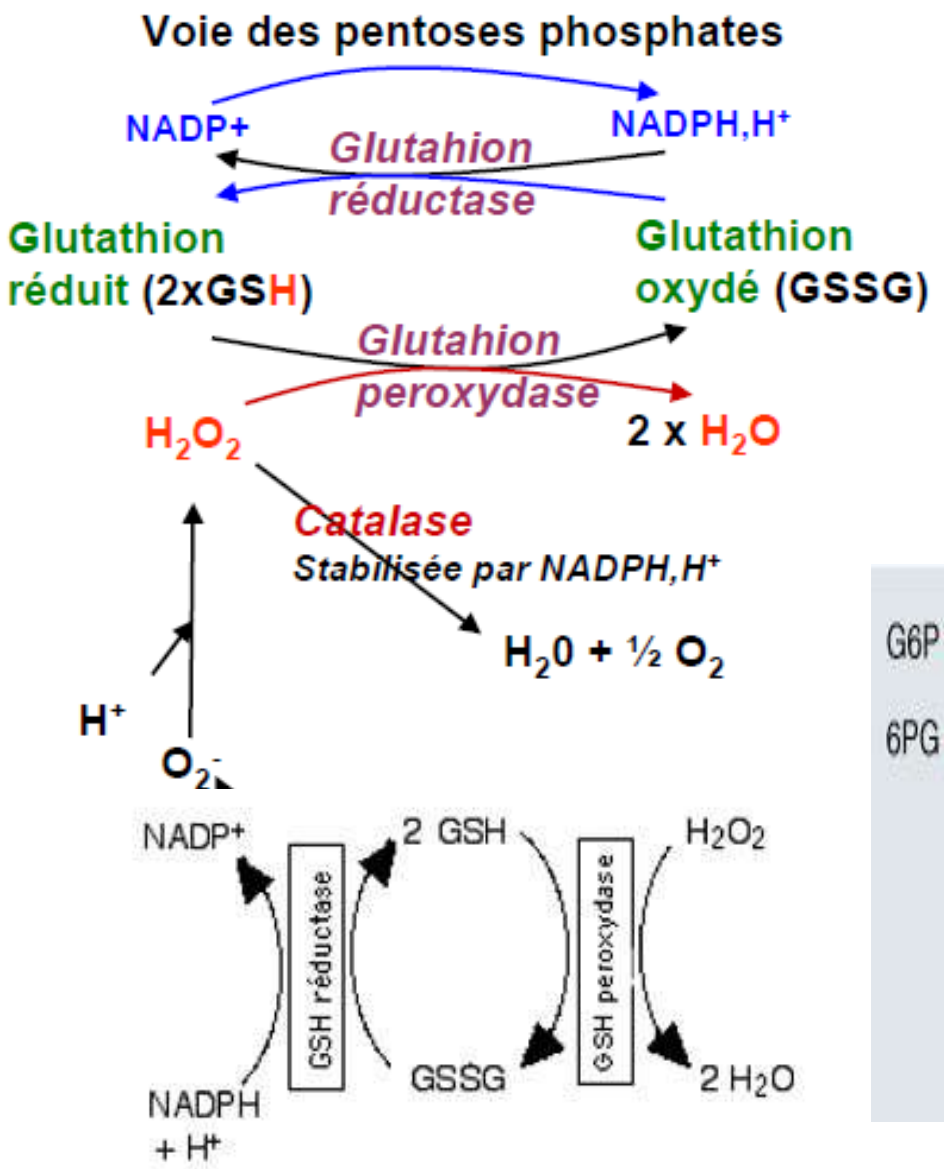
Cette phase-ci est celle-là utile pour la fonction principale de la voie: la synthèse de NADPH.

-Les réactions 1 et 3 sont des oxydoréductions; la réaction 2 est une réactions d'hydrolyse de la liaison ester intramoléculaire.

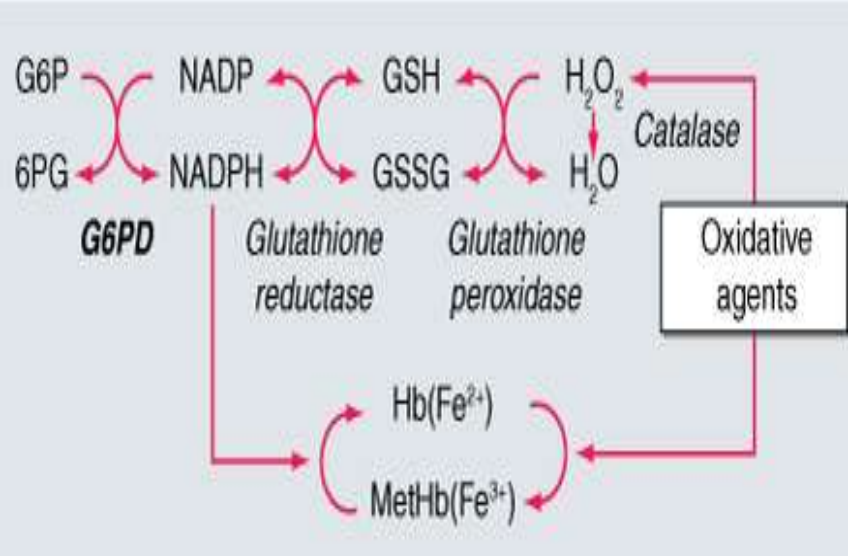
-La première réaction de la voie (oxydation du glucose) a un $\Delta G << 0$ et donc la réaction est irréversible.

le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase aboutit à une sensibilité accrue au stress oxydatif et à une maladie génétique appelée favisme. Avec anémie hémolytique

Importance du NADPH,H⁺ pour régénérer le glutathion réduit

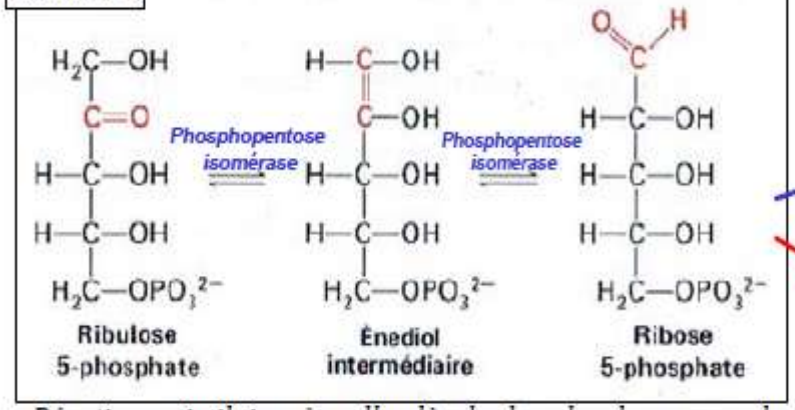


Les globules rouges ont une voie des pentoses-phosphate très active.
Ils transportent de l'O_2 il faut protéger l'érythrocyte des oxydations
Le glutathion est un protecteur : c'est un tripeptide tampon d'oxydo-réduction Qui est est surtout présent dans les globules rouges



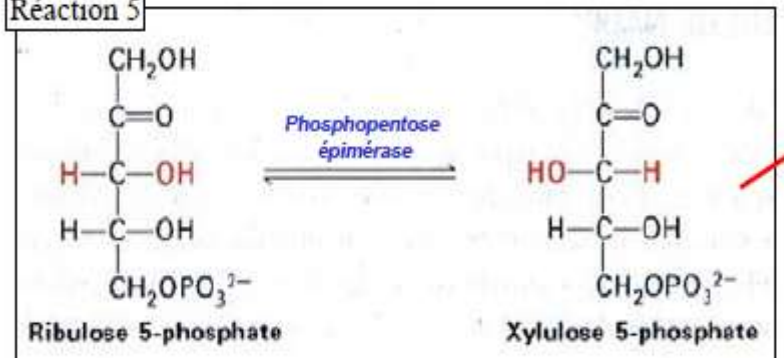
Phase 2: réorganisation par isomérisation ou épimérisation (4 et 5).

Réaction 4



Réactions similaire à celles-là de la glycolyse pour la conversion du G6P → F6P et du DHAP → GAP

Réaction 5



Synthèse DNA+ RNA

Suite cycle

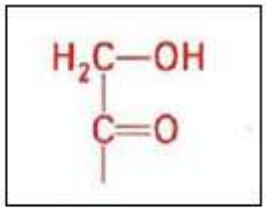
Phase 3: réorganisation par transfert de groupes carbonés (6-8)

Série de réactions qui transfèrent de groupe à 2 ou 3 atomes de carbone catalysés par deux enzymes: *Transcétolase* et *Transaldolase*

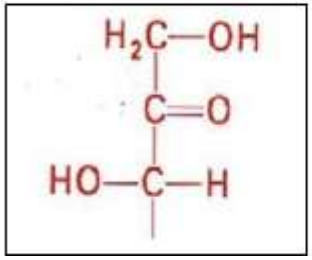
(6)	$C_5 + C_5 \rightleftharpoons C_7 + C_3$	$\longrightarrow$ 2	*(Transcétolase)*
(7)	$C_7 + C_3 \rightleftharpoons C_6 + C_4$	$\longrightarrow$ 3	*(Transaldolase)*
(8)	$C_5 + C_4 \rightleftharpoons C_6 + C_3$	$\longrightarrow$ 2	*(Transcétolase)*
(Somma)	$3\,C_5 \rightleftharpoons 2\,C_6 + C_3$		

Les réactions de le voie des pentoses phosphates (de la phase 3), catalysent l'interconversion des glucides à 3, 4, 5, 6 et 7 atomes de carbones.

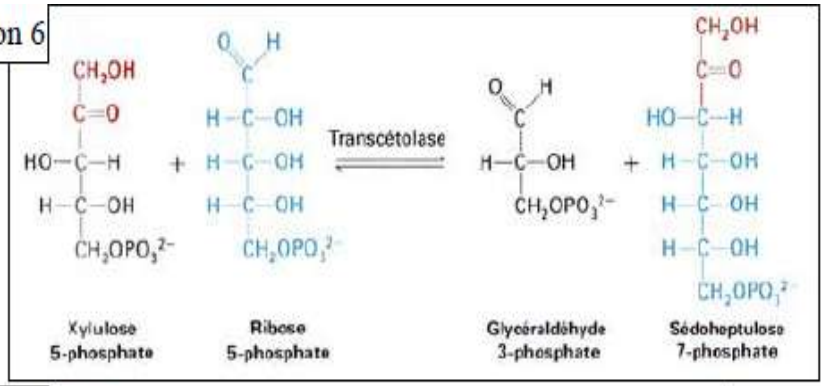
Transcétolase: 2 atomes de C



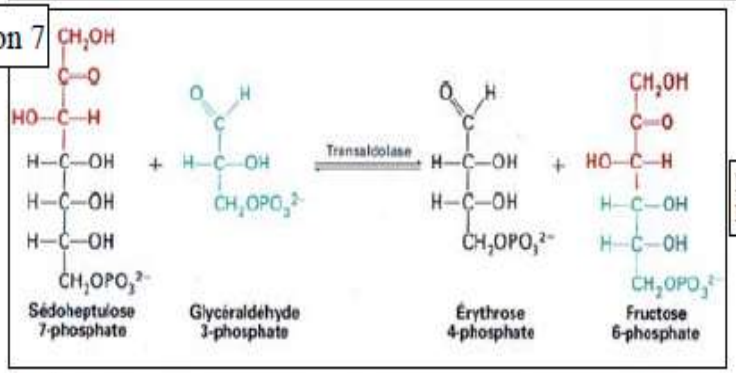
Transaldolase: 3 atomes de C



Réaction 6

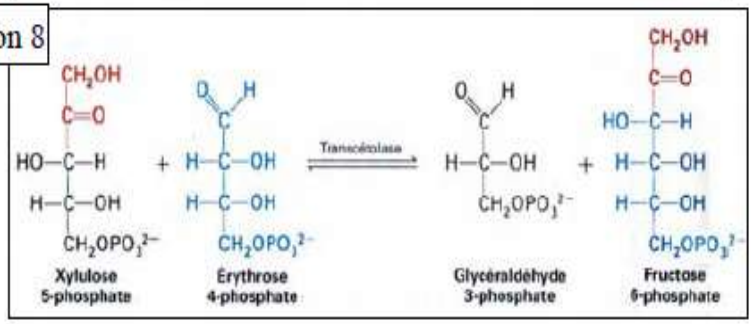


Réaction 7



Bilan total:
Ribose-5P + 2 Xylulose-5P ↔ 2 F6P + GAP

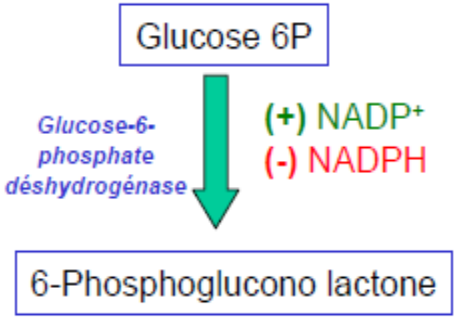
Réaction 8



Régulation de la voie des pentoses phosphates

La première étape de la voie (catalysé par la *Glucose-6-phosphate déshydrogénase*) est irréversible et cette étape contrôle le flux dans la voie:

-le facteur régulateur le plus important est la concentration du $NADP^+$ (disponibilité du substrat)
-le NADPH est inhibiteur compétitive de la *Glucose-6-phosphate déshydrogénase* (compétition avec le $NADP^+$ pour la liaison à l'enzyme)

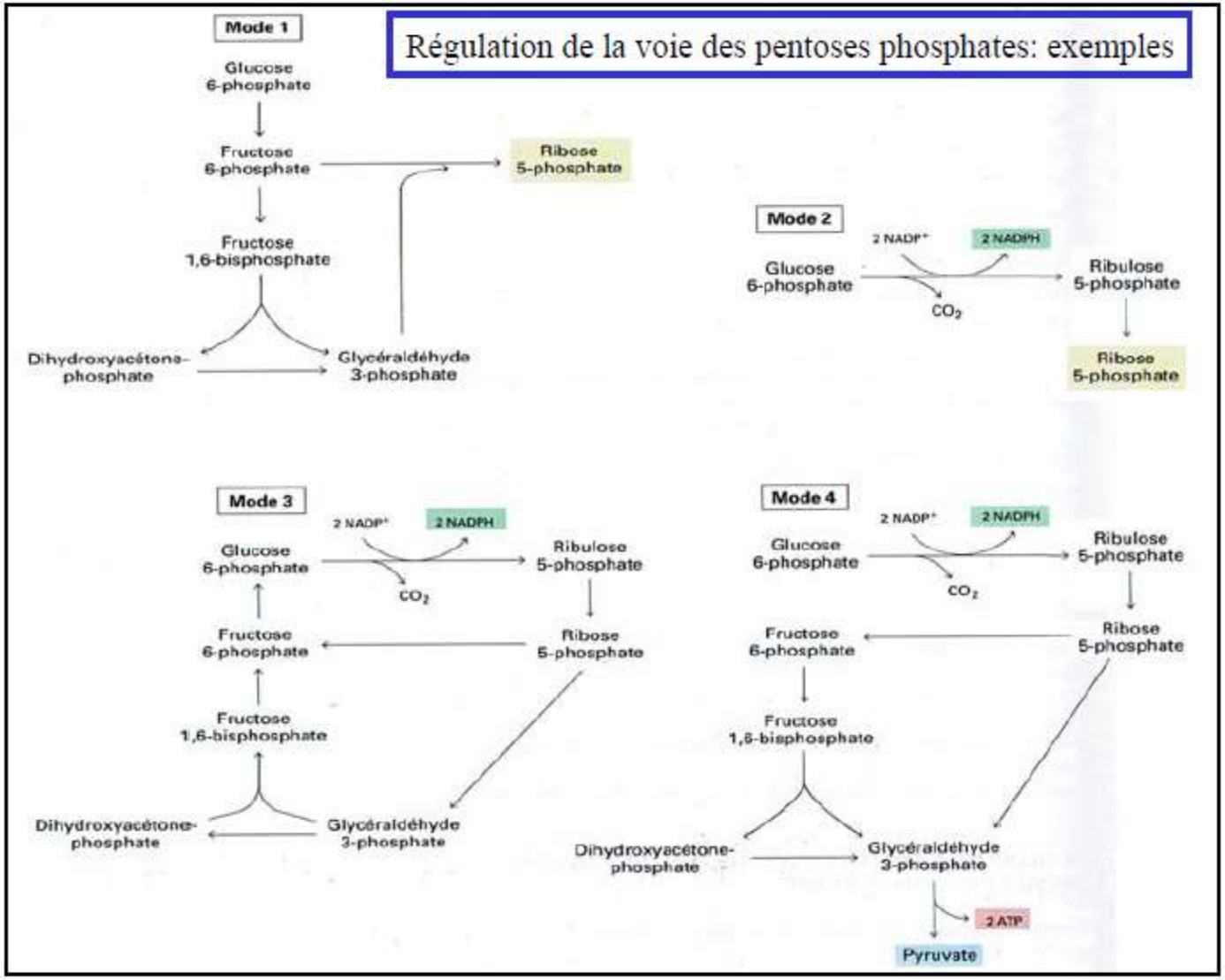


Le NADPH est un inhibiteur compétitif de la G6PDH

***Important:** les étapes de la branche non oxydative sont toutes réversibles, donc la direction des réactions dans cette branche dépend de la disponibilité des substrats*

la concentration croissante du $NADP^+$ stimule la voie des pentoses phosphates pour reconstituer le stock de NADPH.
et Stimulée par l'insuline

Régulation de la voie des pentoses phosphates: exemples



NEOGLUCOGENESE

INTRODUCTION :

Certains tissus comme le cerveau, les globules rouges, le rein, le cristallin, la cornée de l'oeil, et le muscle en contraction rapide ont besoin d'un approvisionnement continu en glucose. Seul le foie est capable d'assurer cette fonction par mobilisation du glycogène et par néoglucogenèse.

C'est la synthèse du glucose a partir d'un substrat non glucidique.

3. Les substrats de la néoglucogénèse

- **lactate et pyruvate : libérés par les cellules sans mitochondries + muscles en exercice**
- **alanine : provenant de la transamination du pyruvate**
- **glycérol : libéré par l'hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux (intègre la voie au niveau des trioses-phosphate)**
- **certains acides aminés** glucoformateurs**.**

La majeure partie du glucose néoformé (90 %) est synthétisée dans le foie et les 10 % restants dans les reins.

La néoglucogenèse est activée dans le cas du jeûne et dans le diabète.

Double compartimentation (2 premières réactions sont mitochondriales et le reste est cytosolique).

La néoglucogenèse

L'organisme consomme 160 g/jour de glucose
Le cerveau à lui seul 120 g/jour (11 morceaux de sucre)
Les globules rouges utilisent exclusivement le glucose

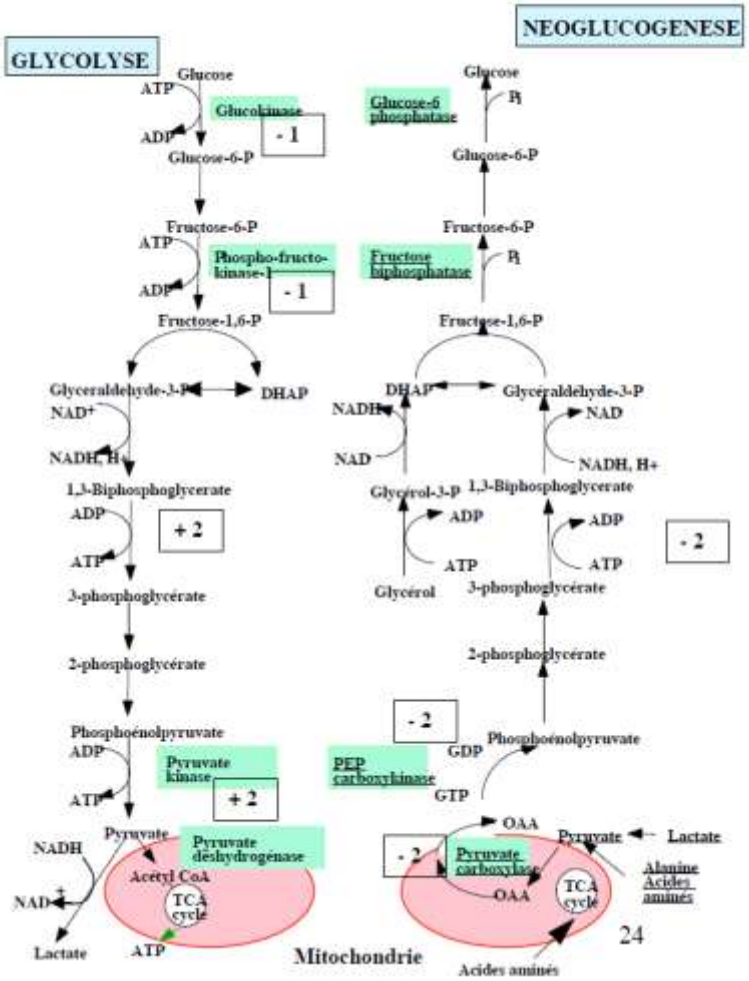
Or, sous forme libre seulement 20g, et stocké dans le glycogène 190g

On en déduit que les réserves en glucose hépatique ne couvrent que les besoins d'un jour en l'absence d'alimentation glucidique.

Lors de longues périodes de jeûne, le glucose doit être formé à partir de différentes sources non glucidiques.

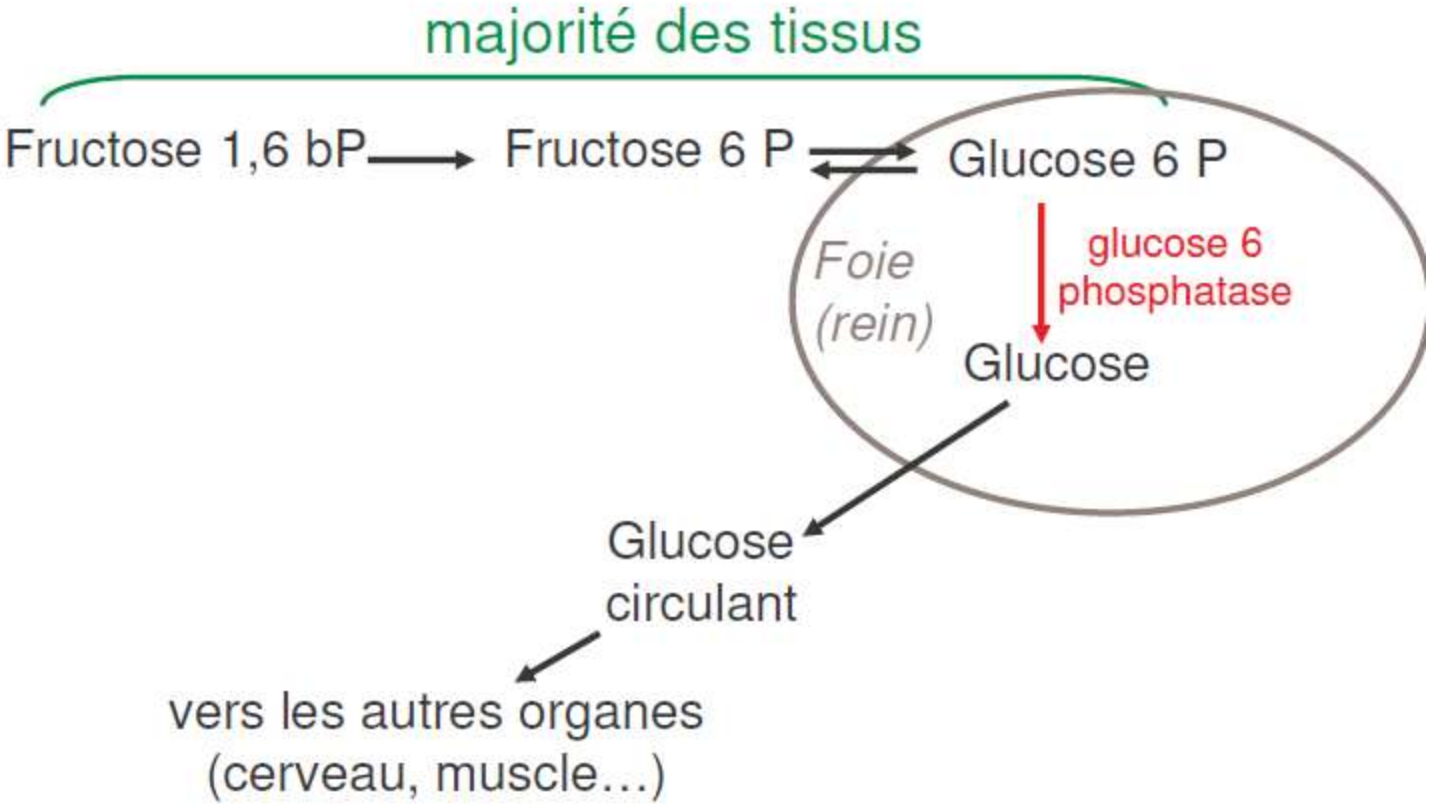
- 7 des réactions de la glycolyse sont réversibles et sont utilisées dans la néoglucogenèse.
- 3 des réactions de la glycolyse sont irréversibles et sont contournées par 4 réactions spécifiques de la néoglucogenèse

- glucose + ATP ⟶ glucose 6-Ⓟ + ADP (hexokinase)
- Fructose 6-Ⓟ + ATP ⟶ Fructose-1,6-bisⓅ + ADP (Phosphofructokinase
- PEP + ADP ⟶ Pyruvate + ATP (Pyruvate kinase)



Production de glucose libre

(essentiellement le Foie et les reins)



2.1.1 - Phase mitochondriale

Le pyruvate, exporté dans la mitochondrie, est d'abord carboxylé par la **pyruvate carboxylase**, située dans la matrice. L'enzyme est une ligase à biotine. L'ATP est nécessaire. La pyruvate carboxylase se rencontre dans les mitochondries du foie et des reins mais pas dans celles des muscles. La séquence des réactions est résumée sur la figure 21.

$$2\ \text{Pyruvate} + 2\ CO_2 + 2\ \text{ATP} \longrightarrow 2\ \text{oxaloacétate} + 2\ \text{ADP} + 2\ \text{Pi}$$

L'oxaloacétate formé est réduit en malate par la ***malate déshydrogenase*** mitochondriale. Le malate est ensuite transporté de la mitochondrie dans le cytosol.

$$2\ \text{Oxaloacétate} + 2\ \text{NADH,H}^+ \longleftrightarrow 2\ \text{malate} + 2\ \text{NAD}^+$$

2.1.2 - Phase cytosolique

Le malate est réoxydé en oxaloacétate par la malate déshydrogénase cytosolique.

$$2\ \text{Malate} + 2\ \text{NAD}^+ \longleftrightarrow 2\ \text{Oxaloacétate} + 2\ \text{NADH,H}^+ \qquad \text{(Malate DH)}$$

Enfin l'oxaloacétate est transformé en phosphoénolpyruvate, suivant une réaction réversible) en présence du GTP par la **phosphoénolpyruvate carboxykinase (*PEPcarboxykinase*)**, enzyme spécifique de la néoglucogenèse.

$$2\ \text{Oxaloacétate} + 2\ \text{GTP} \longleftrightarrow 2\ \text{PEP} + 2\ \text{GDP} + 2\ CO_2$$

En résumé la réaction globale de la transformation du pyruvate en phosphoénolpyruvate est :

$$2\ \text{Pyruvate} + 2\ \text{ATP} + 2\ \text{GTP} \longrightarrow 2\ \text{PEP} + 2\ \text{ADP} + 2\ \text{GDP} + 2\ \text{Pi}$$

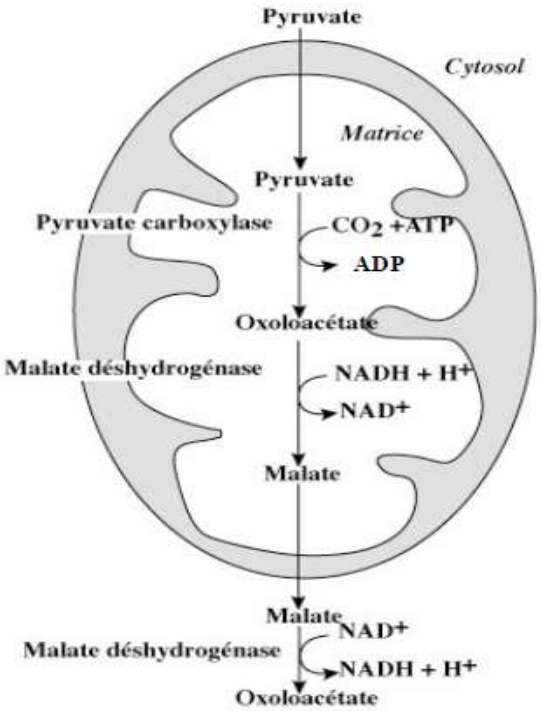
2.4 - BILAN

Le bilan de la formation du glucose à partir de 2 pyruvate est le suivant :

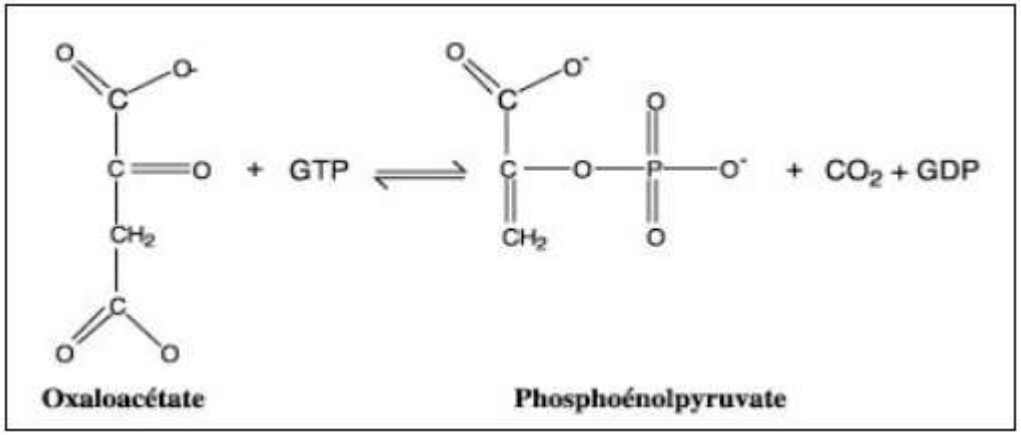
2 pyruvate + 4 ATP+ 2 GTP + 2 NADH,H$^+$	$\longrightarrow$	Glucose + 4 ADP + 2 GDP + 6 Pi + 2 NAD$^+$

Sur le plan énergétique la synthèse du glucose consomme 4 ATP + 2 GTP soit l'équivalent de 6 liaisons phosphates riches en énergie.

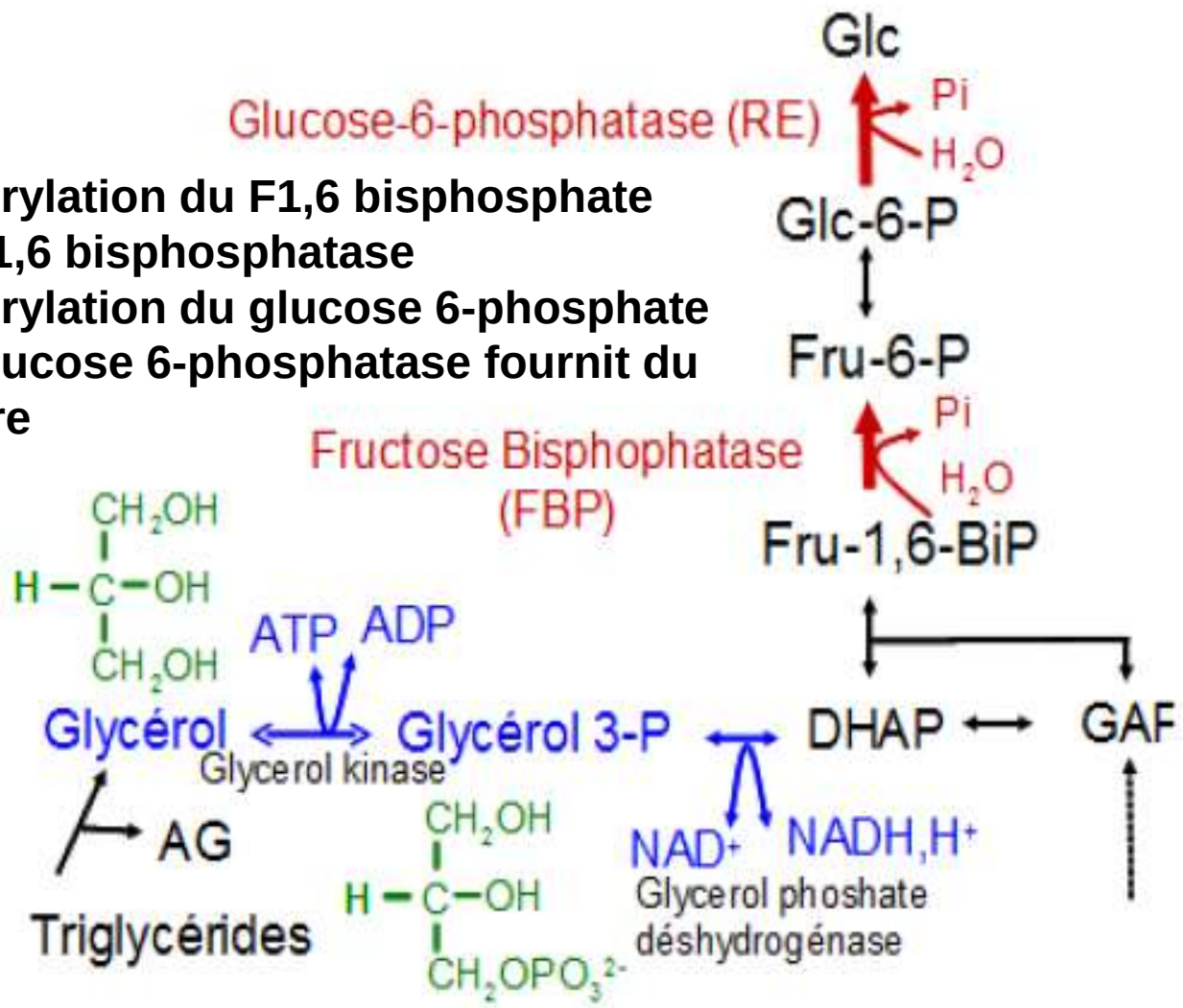
Transport de l'oxaloacétate dans le cytosol et conversion en phosphoénolpyruvate Par réduction réversible en malate par la malate déshydrogénase avec du NAD+/NADH, H+



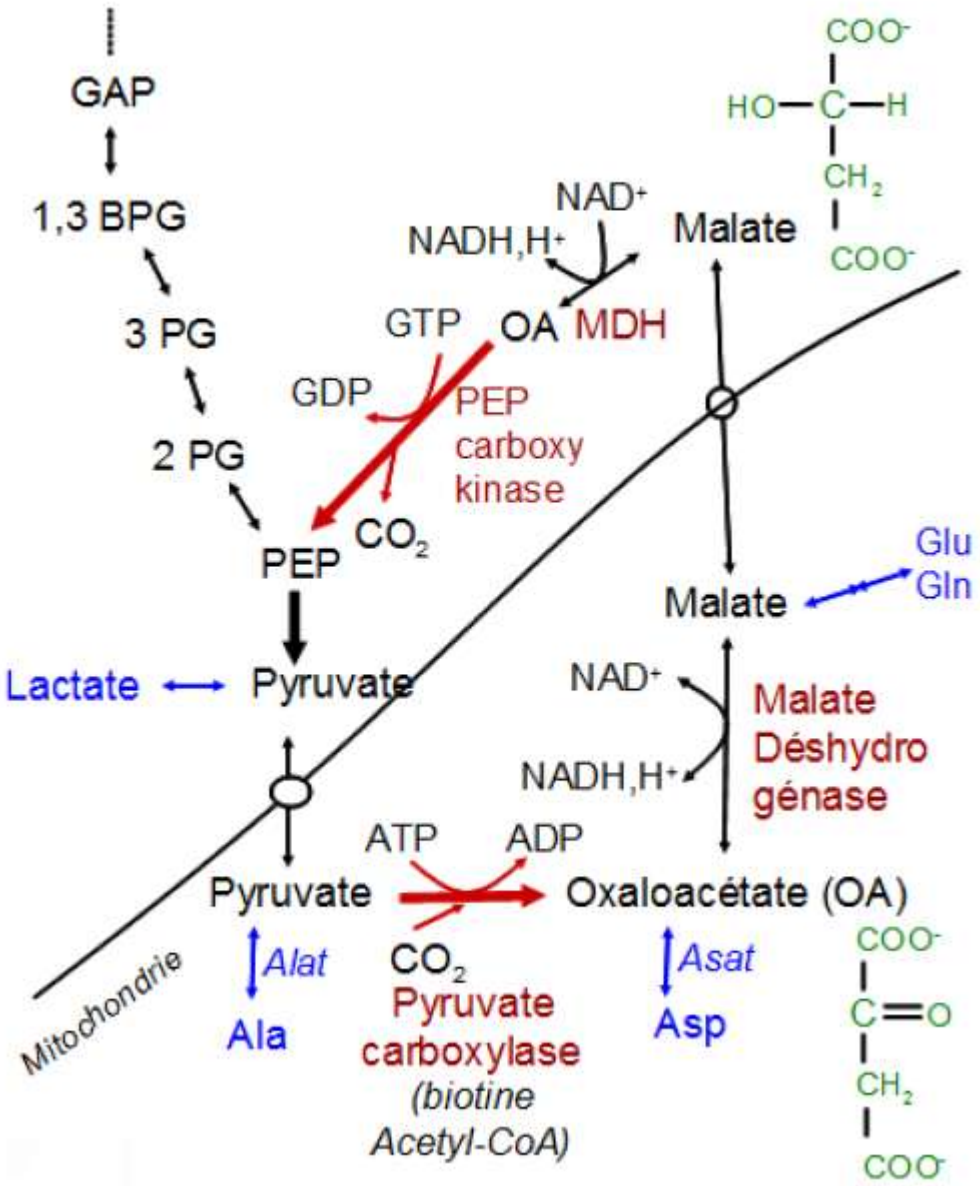
Décarboxylation et phosphorylation de l'oxaloacétate dans le cytosol : transformation en PEP. Enzyme : PEP carboxykinase (PEPCK), nécessite du GTP;



Déphosphorylation du F1,6 bisphosphate
enzyme!: F1,6 bisphosphatase
Déphosphorylation du glucose 6-phosphate
enzyme!: glucose 6-phosphatase fournit du glucose libre



Le **lactate et certains acides amines (Glutamine, Glutamate, Aspartate et Alanine) sont des points** d'entrees de la neoglycogenese

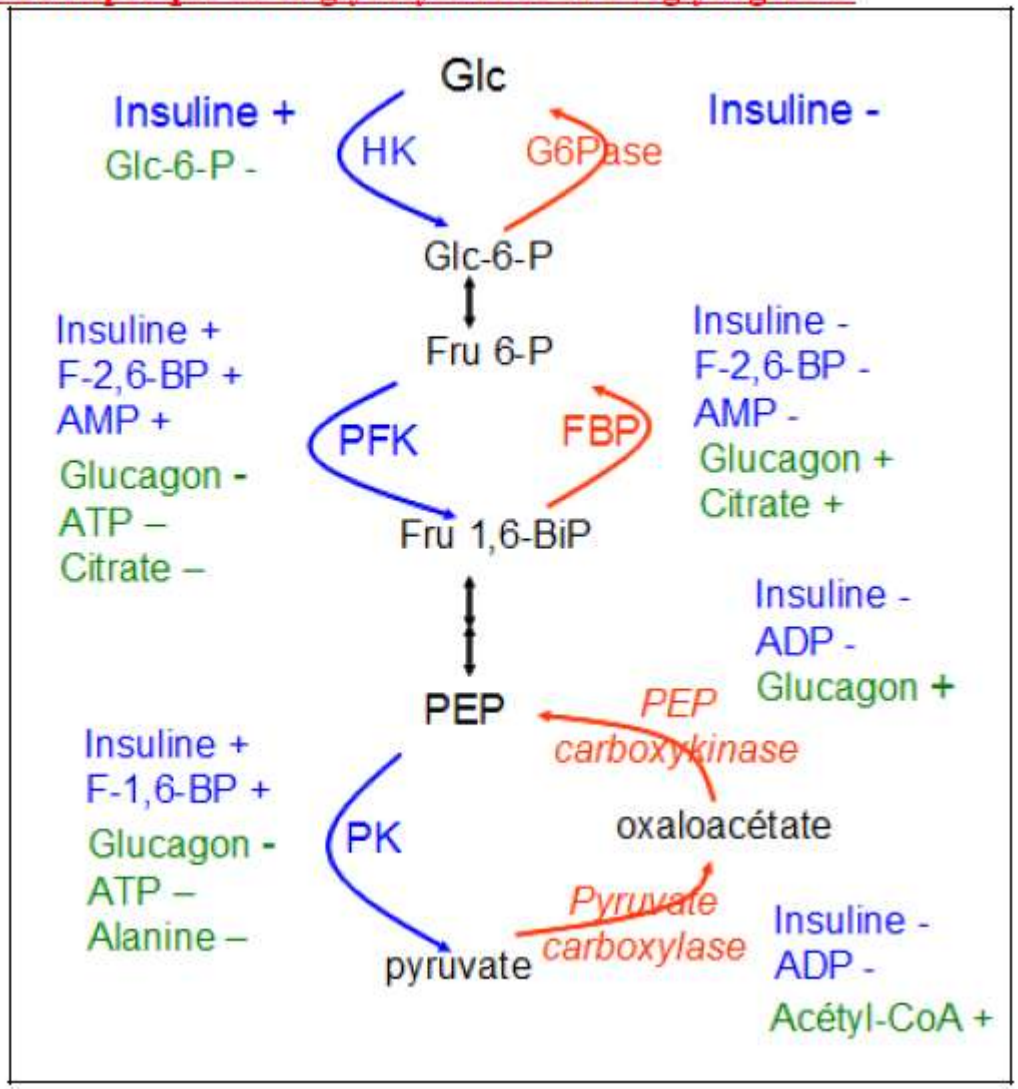


Il existe 2 types de régulations :

–**allosterique : rapide**

–**hormonale : souvent plus lente, elle agit sur la transcription**

Mais la régulation est souvent mixte : les effecteurs allosteriques sont aussi sous controle hormonal



REGULATION RECIPROQUE DE LA NEOGLUCOGENESE ET DE LA GLYCOLYSE

La Néoglucogenèse et la glycolyse se déroulent dans le cytosol.
La plupart des intermédiaires leur sont communs .les deux processus ne répondent pas aux mêmes objectifs : la glycolyse est engagée dans la production de l'énergie et la néoglucogenèse dans sa conservation. La régulation réciproque des 2 processus s'impose de manière à les ajuster en fonction de l'état énergétique et des besoins cellulaires. Dans ces conditions, les deux voies sont régulées de telle sorte que l'une est inhibée lorsque l'autre est active et *vice versa.*

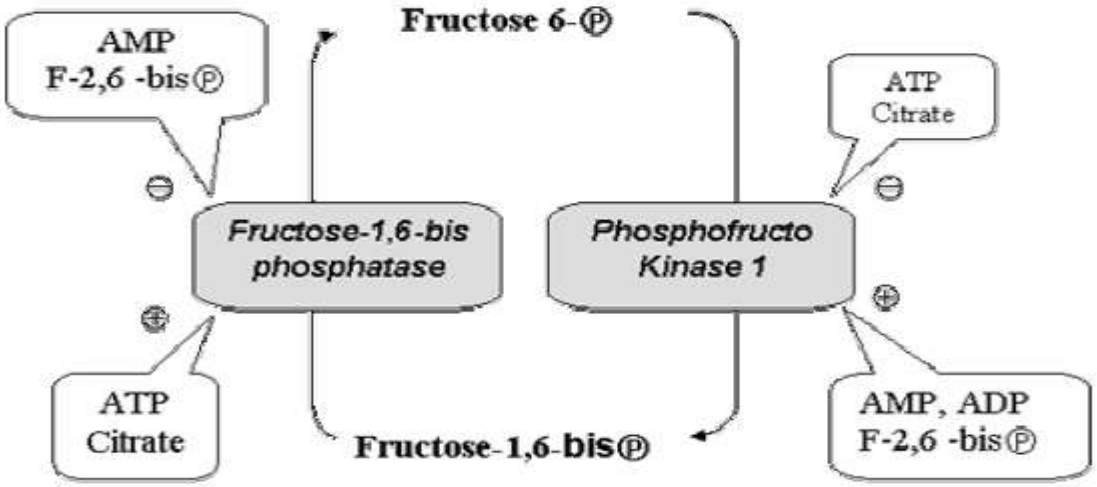


Figure : Régulation allostérique réciproque de la néoglucogenèse et de la glycolyse.

Phosphofructokinase-2/Fructose-2,6-bisphosphatase

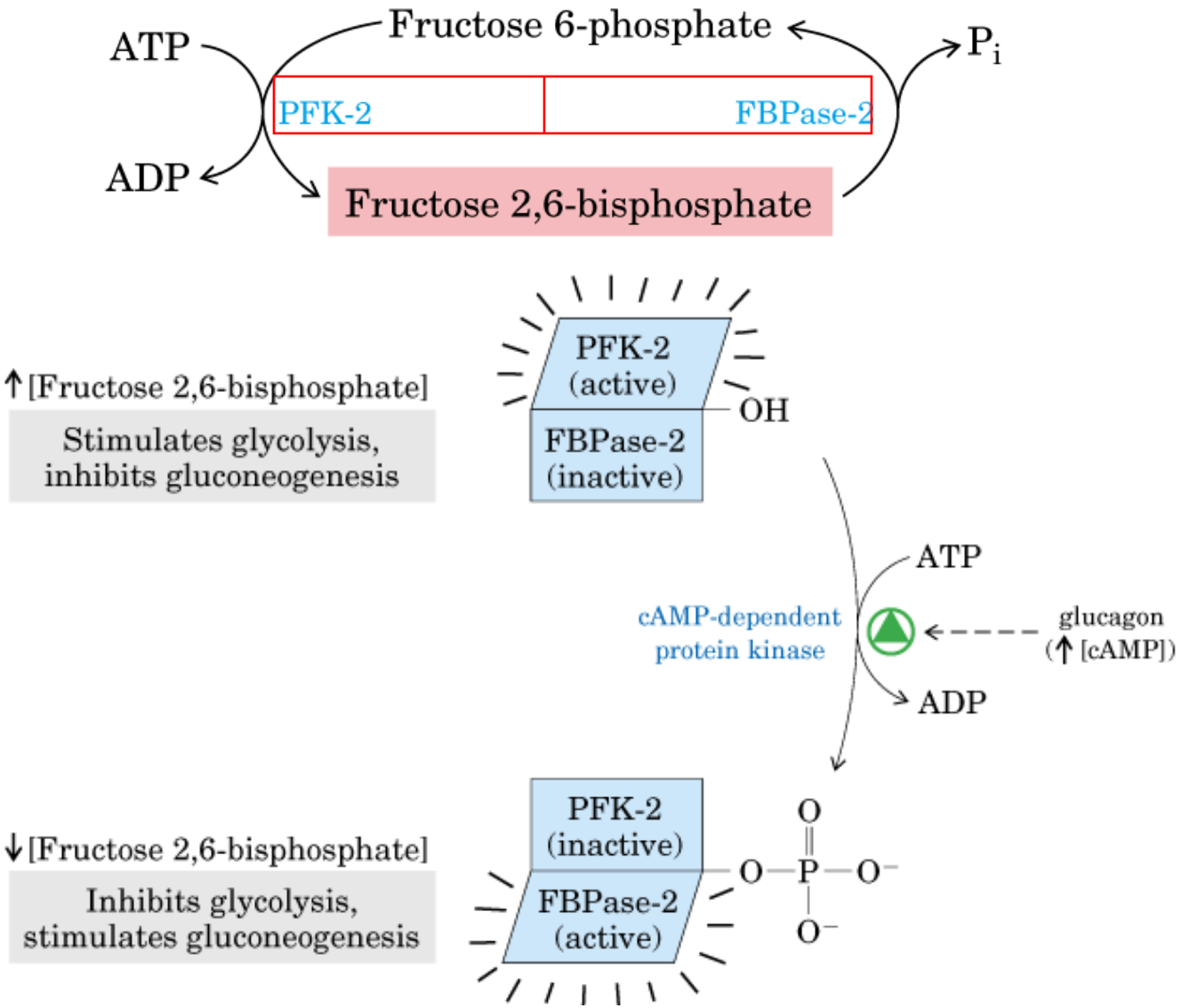
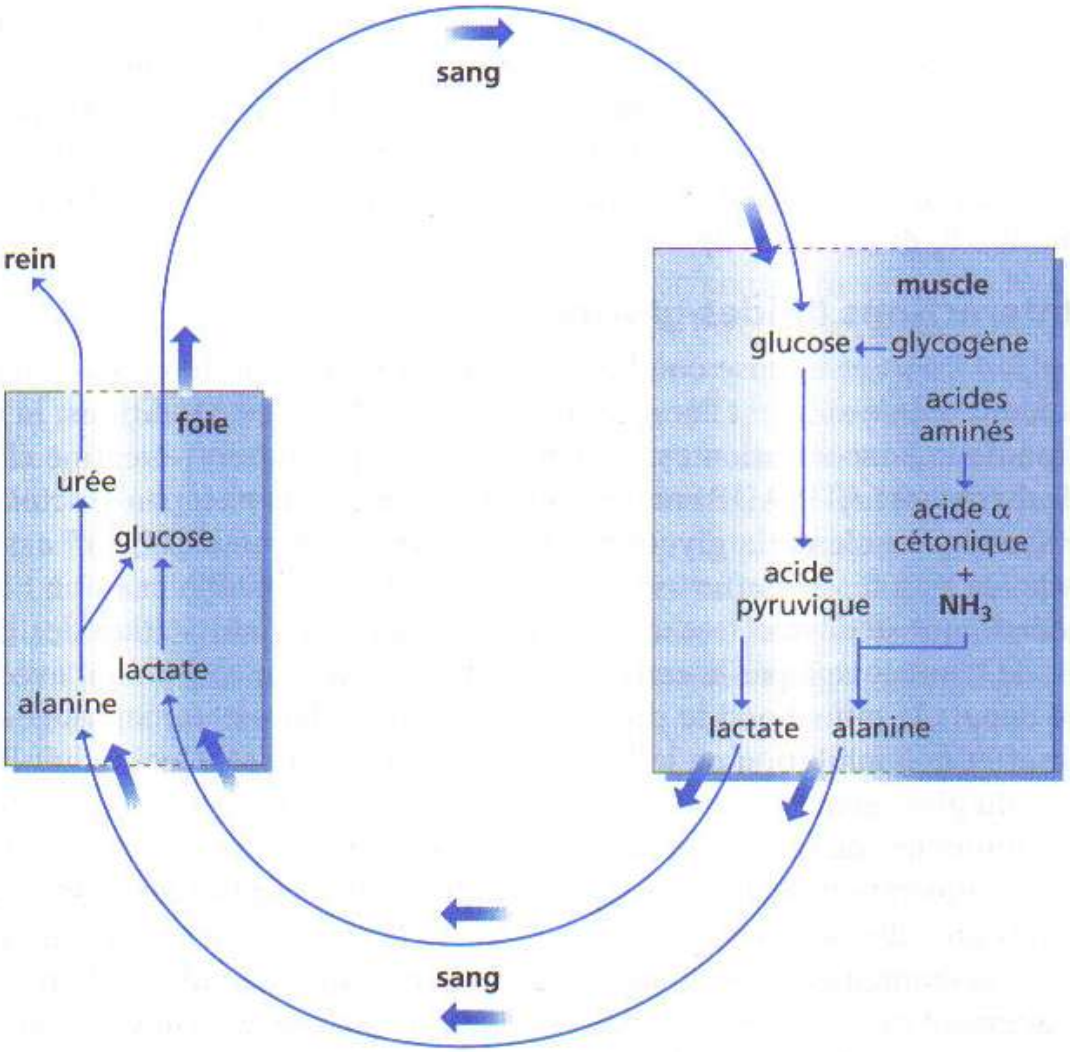


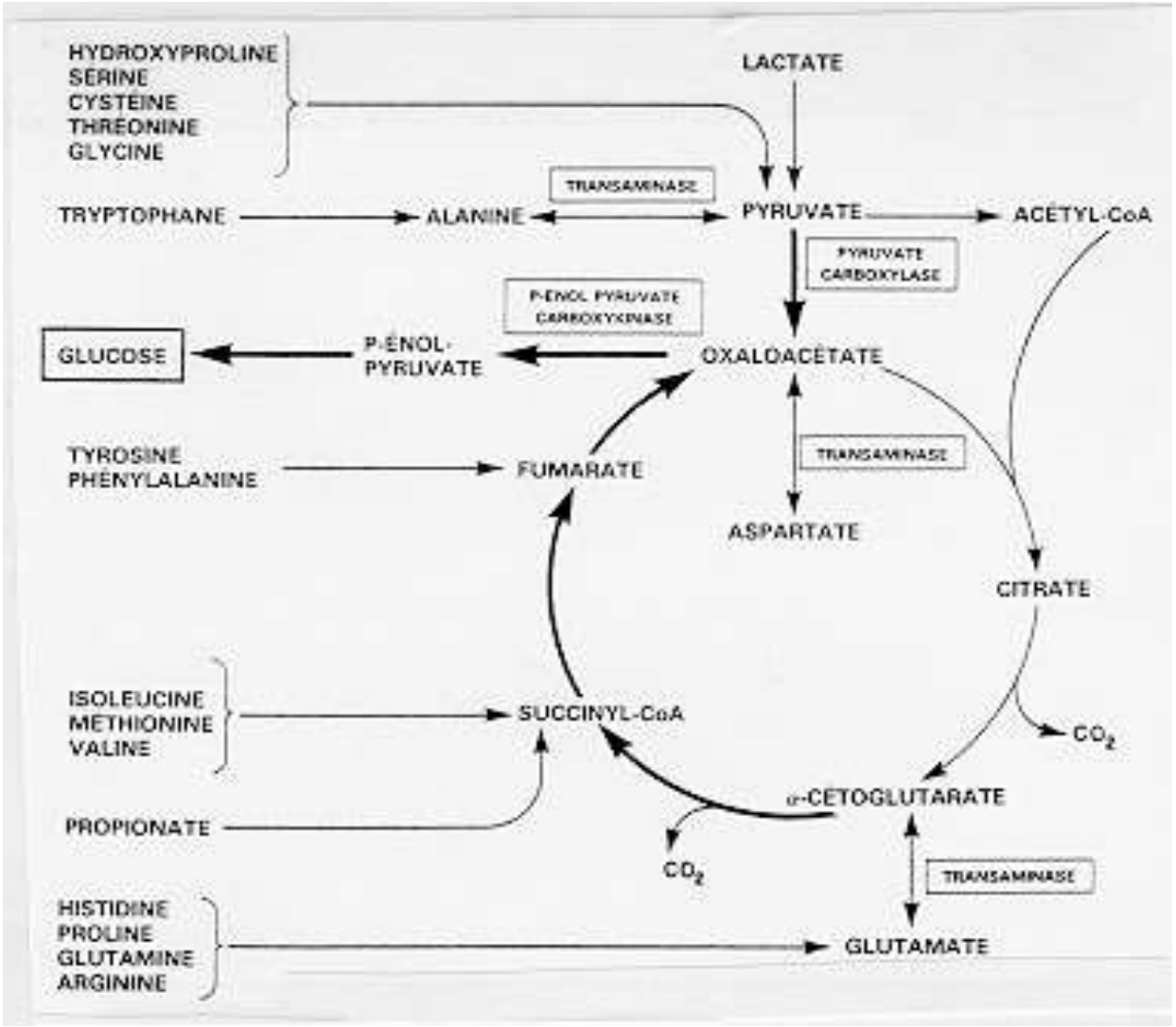
Tableau comparatif de glycolyse et de la néoglucogenèse

Caractéristiques	Glycolyse	Néoglucogenèse
Définition	Voie de dégradation du glucose en pyruvate	Voie de synthèse du glucose à partir du pyruvate
Localisation	Cytoplasme Tous tissus	Cytoplasme Foie et Reins
Réactions enzymatiques	10 : - 3 irréversibles - 7 réversibles-	11 - 3 irréversibles - 8 réversibles
Réactions réversibles communes	- Glucose-6 Ⓟ ⟷ fructose 6-Ⓟ ***Phosphoglucose isomérase*** - Fructose-1,6-bisⓅ ⟷ Glycéraldéhyde 3-Ⓟ + PDHA ***Aldolase 1*** - Glycéral.-3-Ⓟ ⟷ .Dihydroxyacétone 3-Ⓟ ***Phosphotriose isomérase*** - Glycérald. 3-Ⓟ + NAD^+ + Pi ⟷ PGP + $NADH,H^+$ ***Glycérald.-3-Ⓟ DH*** - PGP + ADP ⟷ Glycérate-3-Ⓟ + ATP ***Phosphoglycérate kinase*** - Glycérate-3-Ⓟ ⟷ Glycérate 2-Ⓟ ***Phosphoglycérate mutase*** - Glycérate 2-Ⓟ ⟷ PEP + H_2O ***Enolase***	
Réactions spécifiques	- ***Hexokinase*** : Gluc+ ATP ⟶ G-6-P + ATP -***Phosphofuctokinase 1*** F-6-Ⓟ + ATP → F-1,6-bisⓅ + ADP - ***Pyruvate kinase*** PEP + ADP → Pyruvate + ATP	- ***Glucose 6-Phosphatase*** : G-6-Ⓟ + H_2O ⟶ Glucose + Pi - ***Fructose-1,6-bisphosphatase*** F-1,6-bisⓅ + H_2O ⟷ F-6-Ⓟ + Pi - ***PEP carboxykinase*** Oxaloac. + GTP ⟷ PEP + GDP+ CO_2 - ***Pyruvate carboxylase*** : Pyr. + CO_2 + ATP ⟶ Oxal. + ADP + Pi
Energétique	Production de : 2 ATP et de 2 $NADH,H^+$	Consommation de 4 ATP, 2 GTP et 2 $NAD(P)H,H^+$

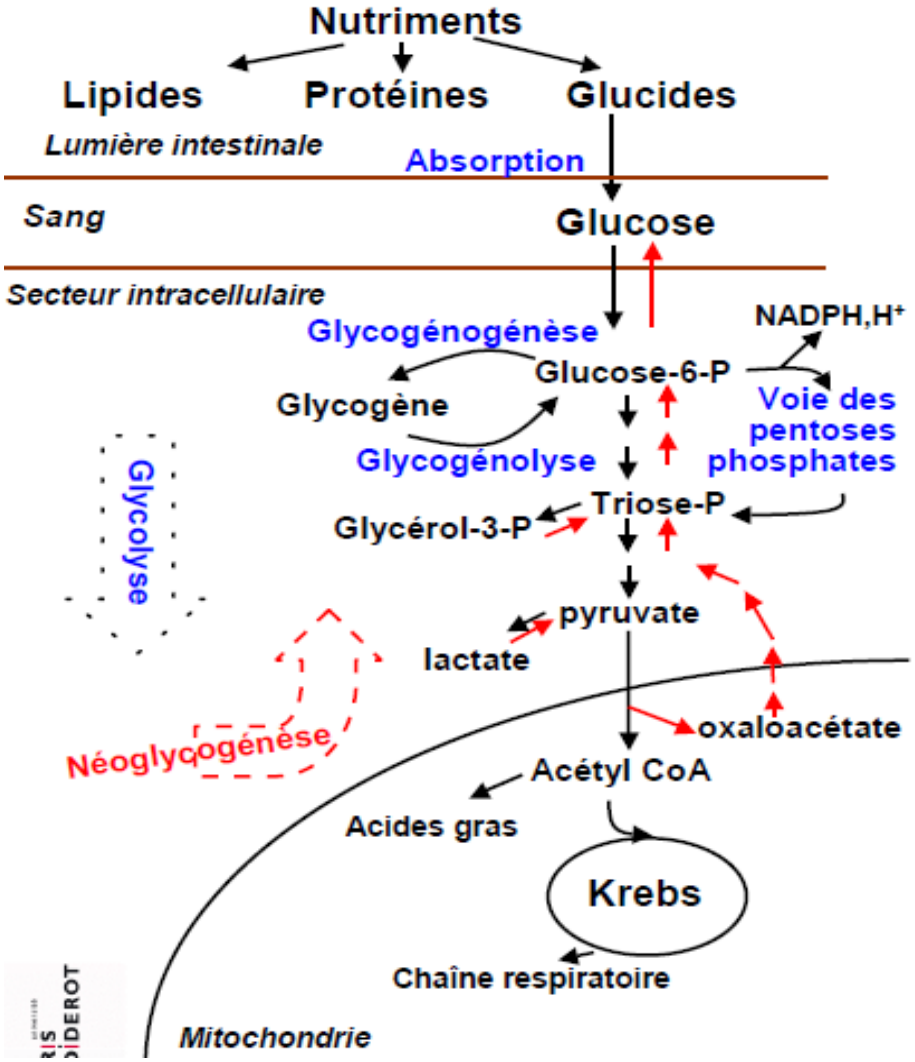
Cycle de Cori : Coopération muscle / foie

En cas d'exercice physique pendant lequel le glucose musculaire est dégradé en lactate, la néoglucogenèse hépatique est stimulée ; pour retransformer en glucose, le lactate, issu de la glycolyse musculaire.




HYDROXYPROLINE
SERINE
CYSTEINE
THREONINE
GLYCINE
LACTATE
TRANSAMINASE
TRYPTOPHANE
ALANINE
PYRUVATE
ACETYL-CoA
PYRUVATE CARBOXYLASE
P-ENOL PYRUVATE CARBOXYKINASE
GLUCOSE
P-ENOL-PYRUVATE
OXALOACETATE
TYROSINE
PHENYLALANINE
FUMARATE
TRANSAMINASE
ASPARTATE
CITRATE
ISOLEUCINE
METHIONINE
VALINE
SUCCINYL-CoA
CO_2
α-CETOGLUTARATE
PROPIONATE
CO_2
TRANSAMINASE
HISTIDINE
PROLINE
GLUTAMINE
ARGININE
GLUTAMATE

I – Vue d'ensemble sur le métabolisme des glucides



METABOLISME DU GLYCOGENE :

Importance du glycogène comme source d'énergie

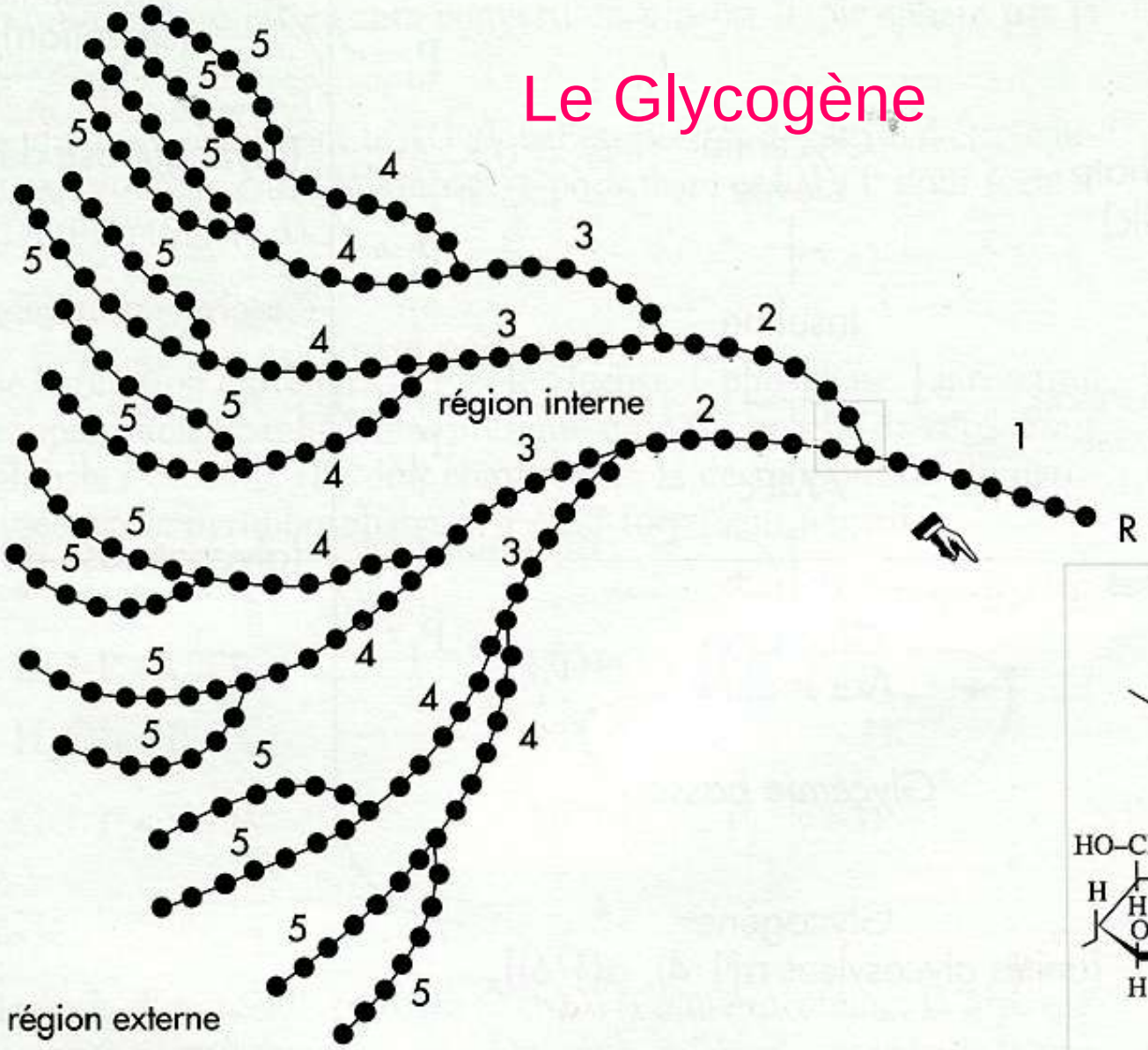
-les acides gras, différemment du glycogène, ne peuvent pas être converti en glucose (nécessaire par ex. pour le cerveau)

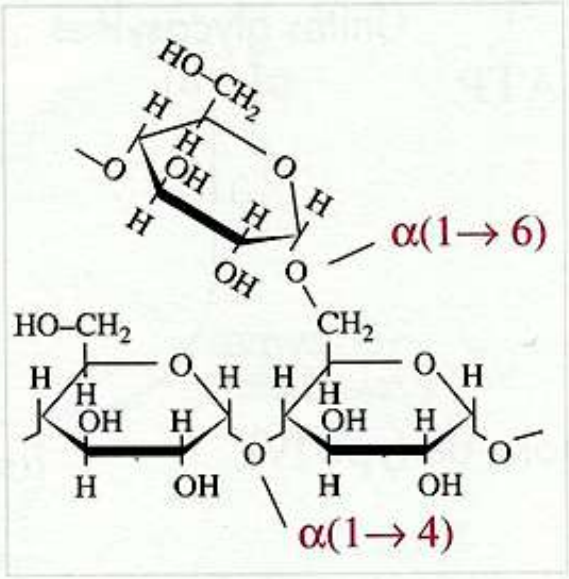
-l'utilisation des gras dans le muscles pour tirer de l'énergie est très lent par rapport a celle-la du glycogène

-les acides gras fournissent de l'énergie seulement en aérobiose, au contrarie du glycogène qui par la glycolyse peut donner de l'énergie en anaérobiose.

-la structure très branchée du glycogène permet d'obtenir des molécules du glucose très rapidement

Le Glycogène

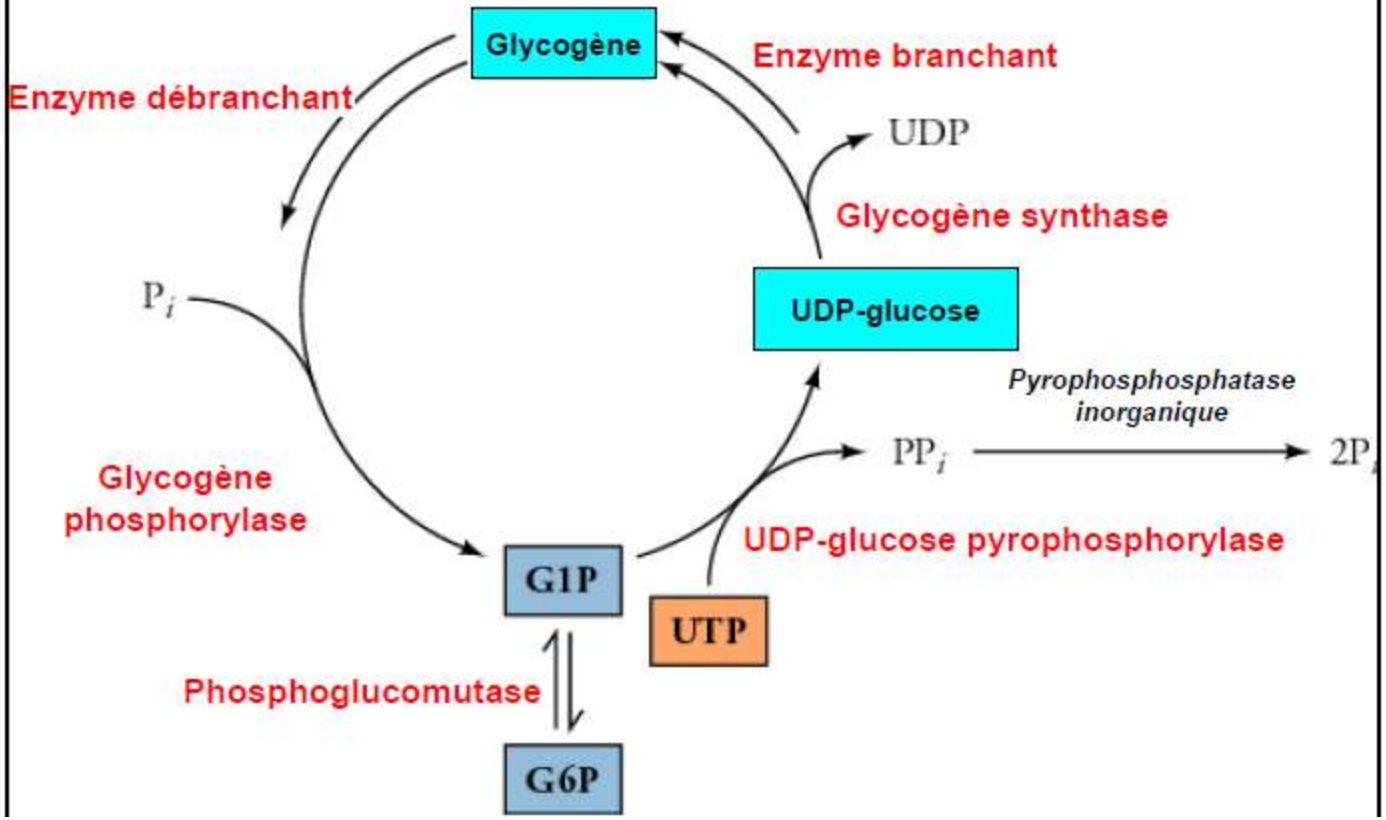


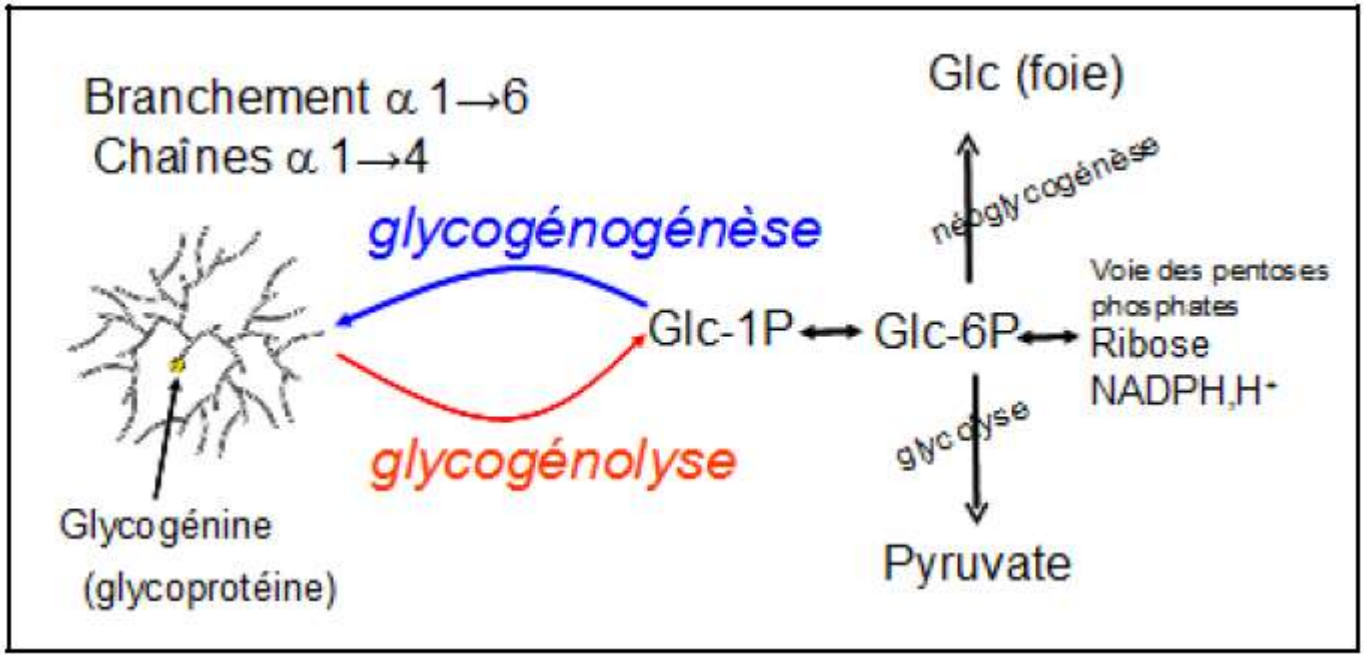


Taux de glycogène dans les tissus

	% du glycogène tissu frais total
• Muscles	44.2
• Foie	38.0
• Os	9.2
• Peau	4.5
• Intestin	3.8
• Cœur	0.17
• Cerveau	0.04
• Sang	0.015

Les voies opposées de synthèse et dégradation du glycogène





Devenir du glc-6P :

Au niveau du foie :

- **en période de jeûn**, le glc6P est transformé en glucose (néoglycogenèse) → permet le maintien de la glycémie (rôle très important pour le cerveau +++)
- **en période post-prandiale**, le glc6P est transformé en Glc1P (glycogénogenèse) → permet le stockage du glucose

Au niveau du muscle :

- **lors d'un effort musculaire**, le glc6P est transformé en pyruvate (glycogénolyse) → permet l'apport énergétique (même si anaérobie ≠ graisses)

Glycogénogénèse

La synthèse du glycogène se fait de manière progressive avec, à chaque étape, l'addition d'une nouvelle unité de glucose.

L'UDPG transfère la portion glucose de sa molécule sur une chaîne de glycogène pré-existante, allongeant celle-ci d'une unité (réaction catalysée par la glycogène synthase).

La glycogène synthase ne catalyse que la formation des liaisons α 1,4 glucosidiques.

Les ramifications sont dues à une enzyme branchante : l'amylo α 1,4-α 1,6-transglycosylase.

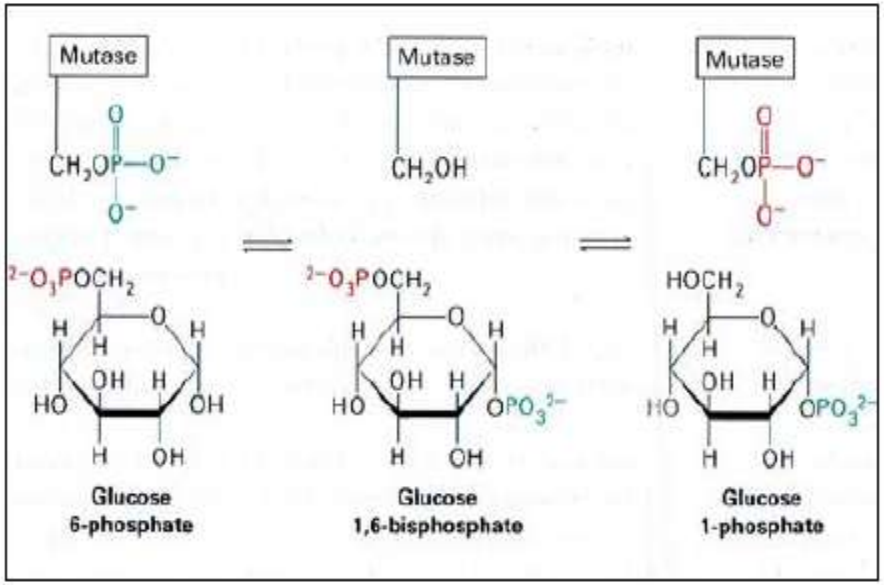
Synthèse du glycogène

Le glycogène est synthétisé a partir du **Glucose 6-Phosphate** (deuxième intermédiaire de la glycolyse).

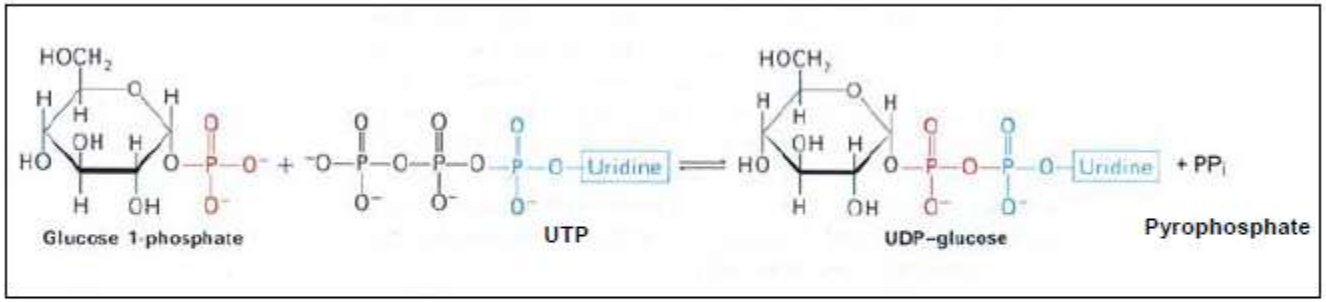
4 enzymes participent à la formation du glycogène:

1) Phosphoglucomutase:

Glucose 6-Phosphate → Glucose 1-Phosphate



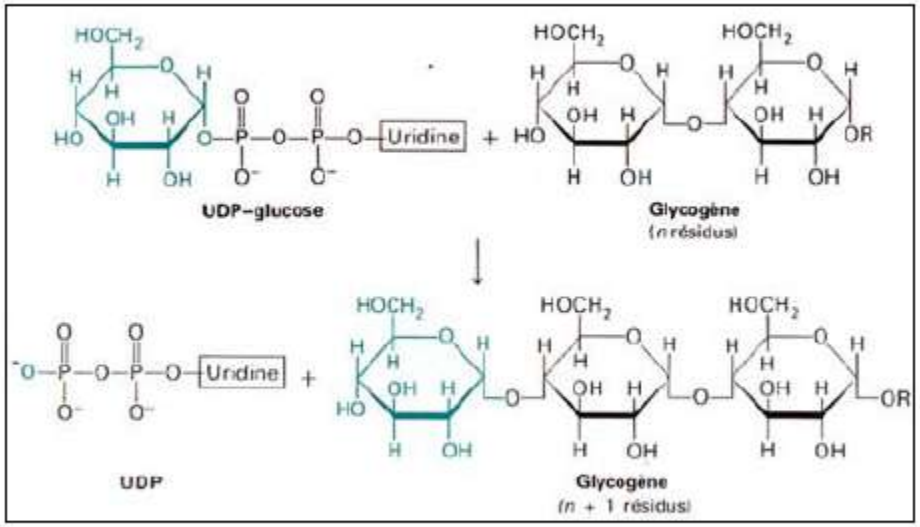
2) UDP-glucose pyrophosphorylase



L'UDP-glucose est une forme activée du glucose (utile pour la synthèse du glycogène, mais aussi pour autres biosynthèses).

En plus, la réaction est réversible, mais puisque le Pyrophosphate (PP_i) est rapidement hydrolysé en solution (en façon irréversible), la réaction vers l'UDP-glucose est favorisé:

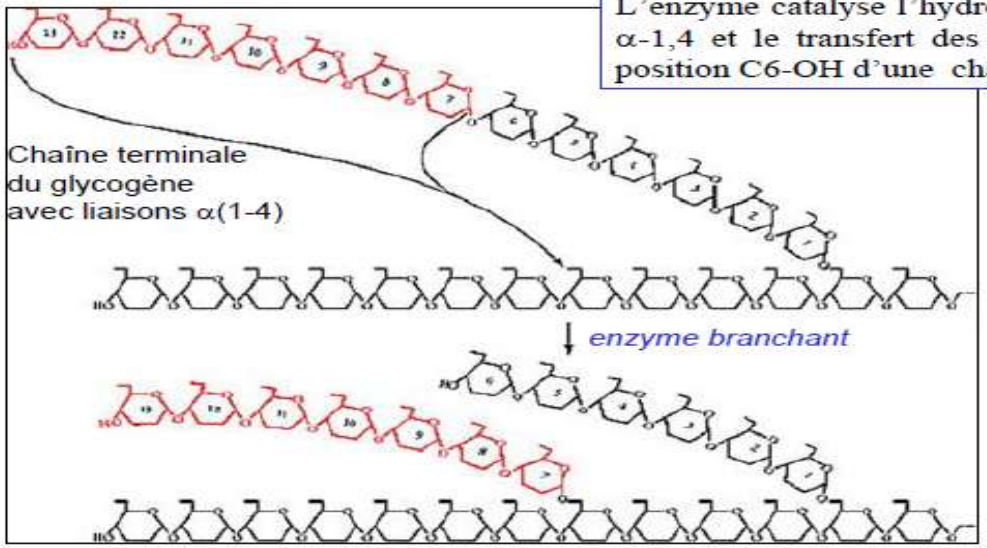
3) Glycogène synthase



L'unité glycosyle est transférée de l'UDP-glucose au groupe hydroxyle terminal du glycogène en C4 (extrémité non réductrice) pour former une liaison α-1,4.

4) Enzyme « branchant »

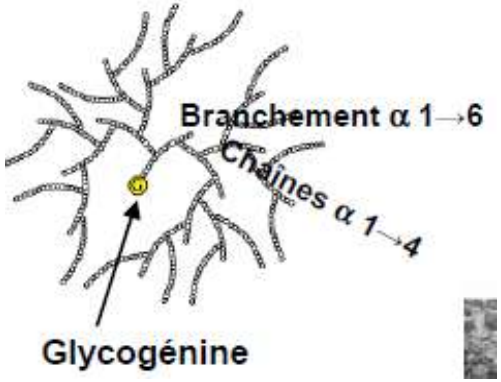
L'enzyme catalyse l'hydrolyse d'une liaison interne α-1,4 et le transfert des 7 résidus terminaux à la position C6-OH d'une chaîne existante

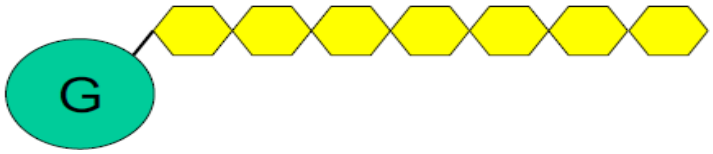


La ramification du glycogène augmente la vitesse de synthase du glycogène et celle de sa dégradation.

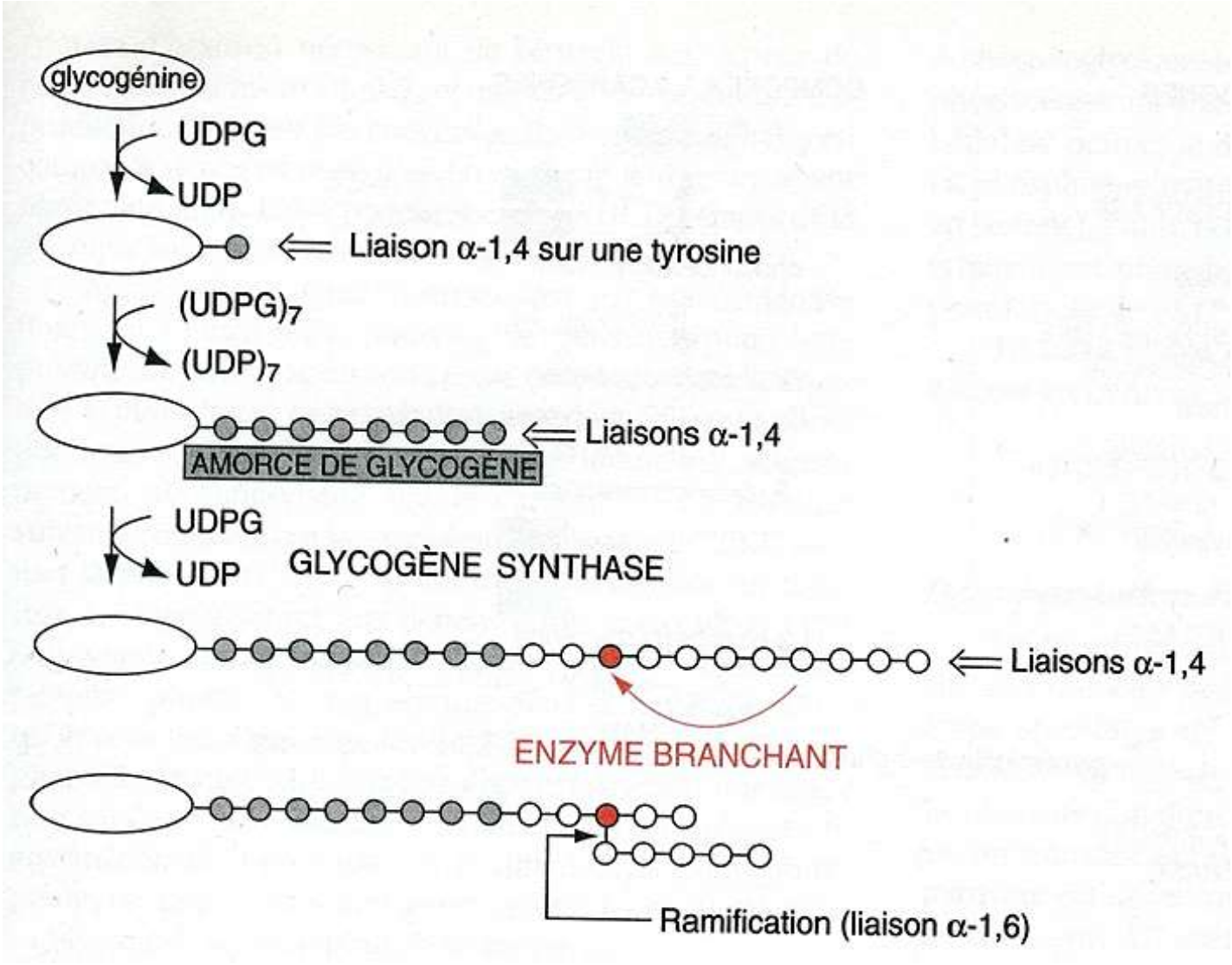
5) La Glycogénine

La synthèse du glycogène est initiée par une protéine autoglycosylante, la glycogénine, qui possède la faculté d'initier une molécule de glycogène a partir du glucose libre et d'allonger la chaîne (fixée sur un résidu tyrosine) en ajoutant progressivement jusqu'à 7 unités glucose à partir d'UDP-glucose. Cet petit polymère de glucoses constitue le « primer » qui est allongé par la glycogène synthase





Glycogénogénèse

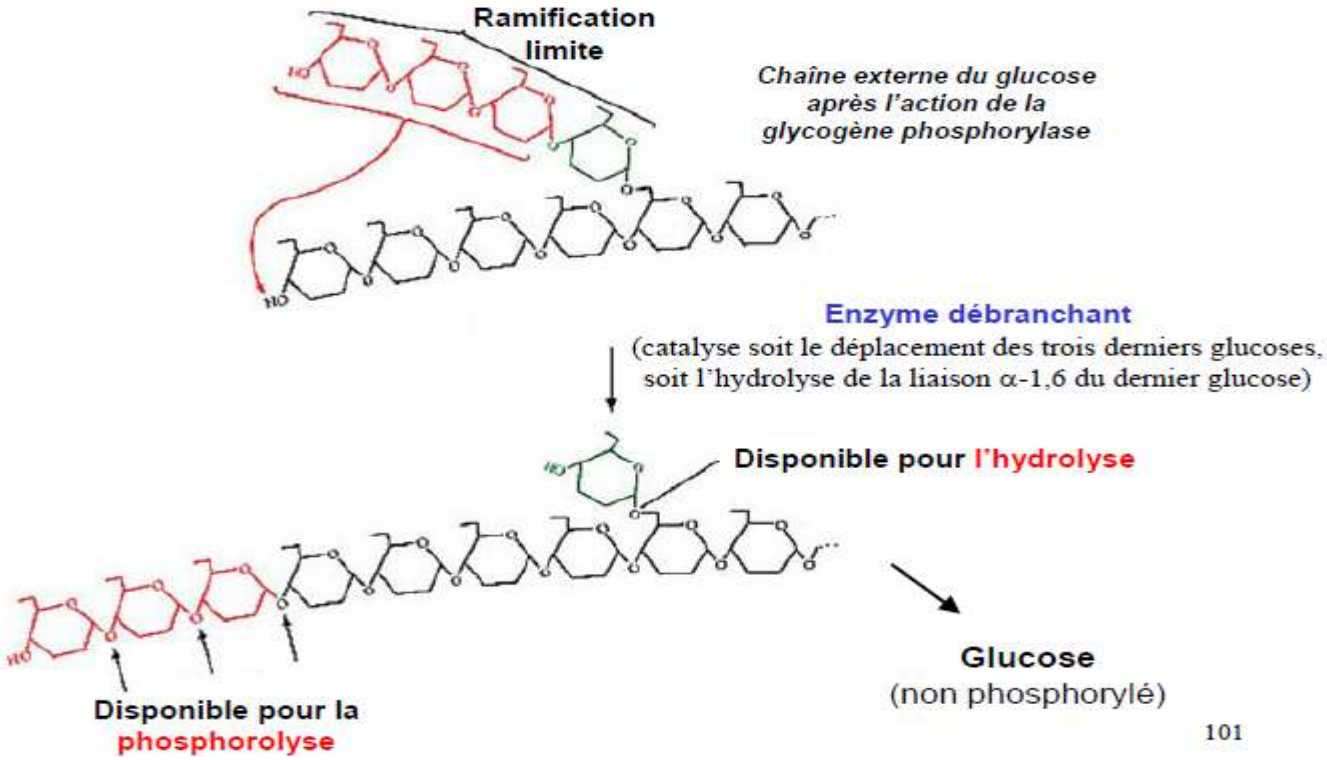


Glycogénolyse

La **glycogène phosphorylase** catalyse la dégradation du glycogène à partir de l'extrémité non réductrice (scission de la liaison α-1,4)

$$\text{Glycogène}_{(n\ \text{résidus})} + P_i \rightarrow \text{Glucose 1-phosphate} + \text{Glycogène}_{(n-1\ \text{résidus})}$$

Pour couper les branches: **l'enzyme débranchant**



Enfin le Phosphoglucomutase (voir la synthase du glycogène) catalyse la conversion du Glucose 1-phosphate en Glucose 6-phosphate qui entre dans la glycolyse.

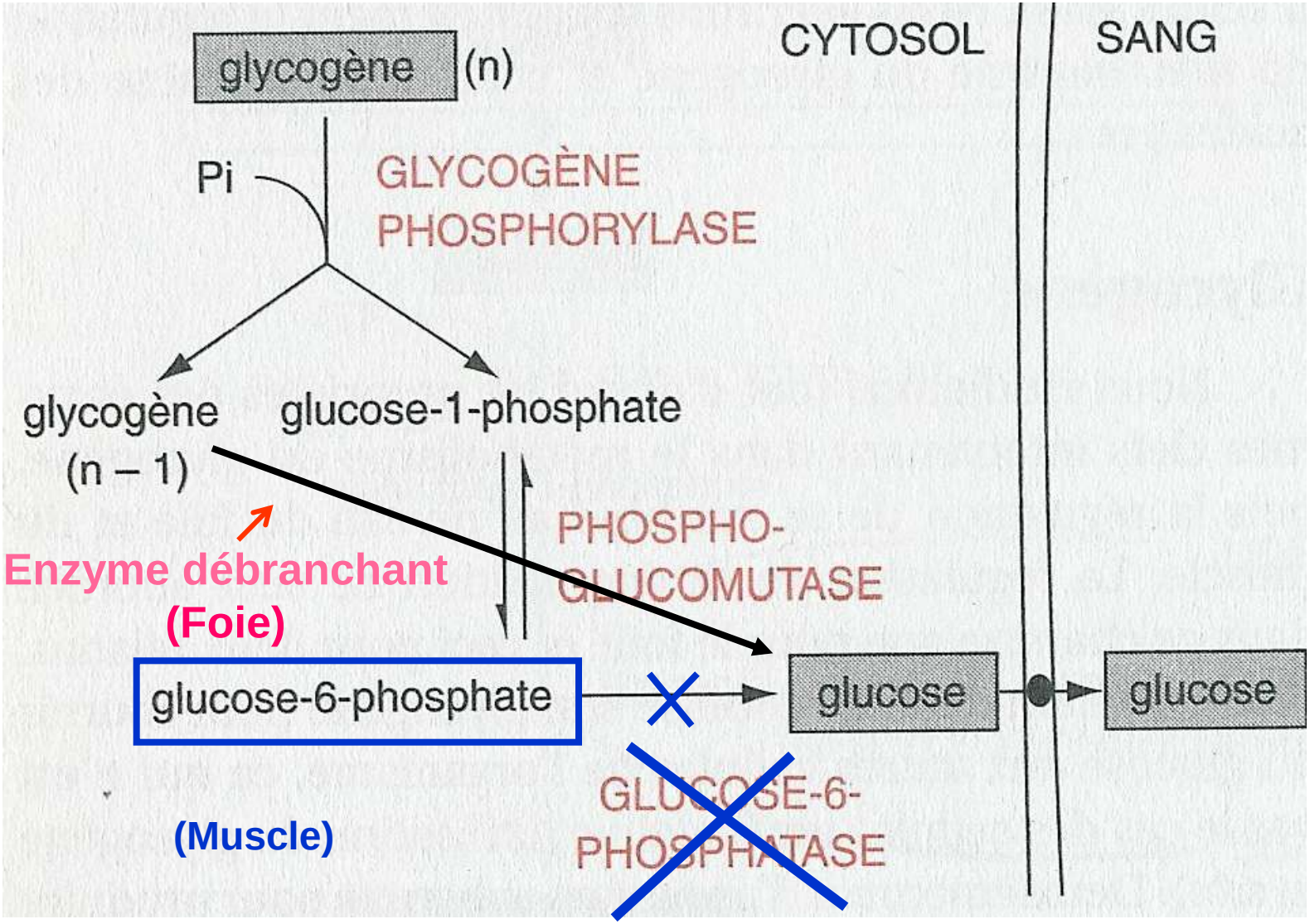
Glucose 1-Phosphate → Glucose 6-Phosphate

S'il est nécessaire faire sortir le glucose de la cellule, il faut enlever la charge négative portée par le phosphate

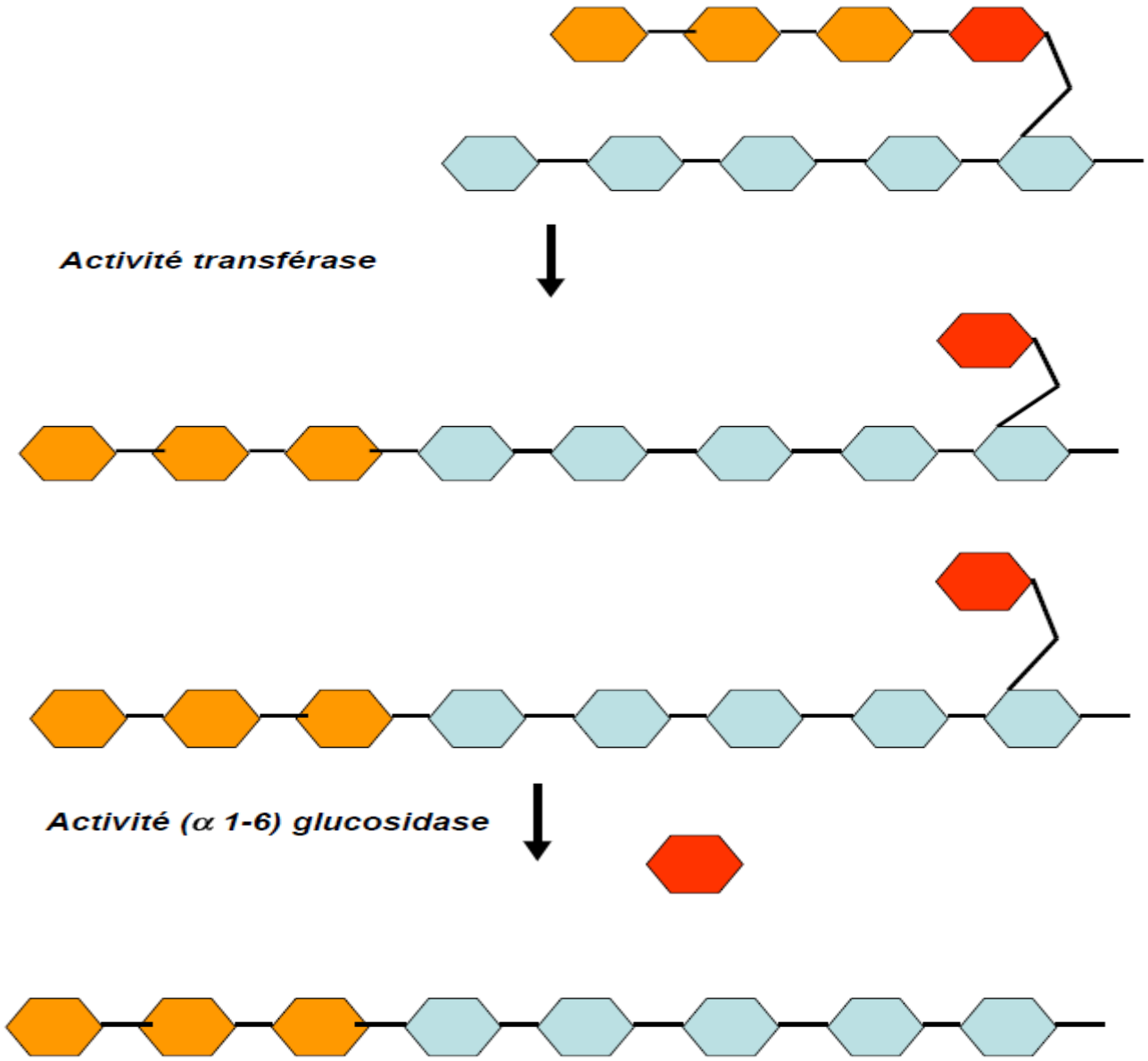
La Glucose 6-phosphatase catalyse l'hydrolyse du groupe phosphate

Glucose 6-Phosphate → Glucose + Pi

Glycogénolyse :



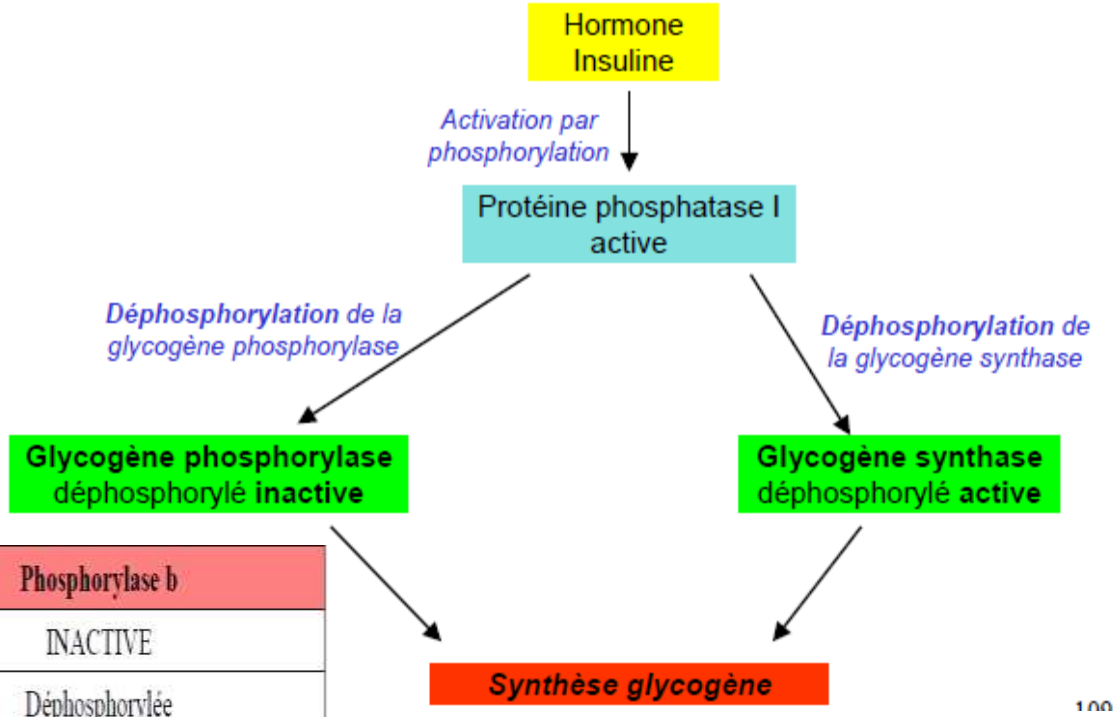
Enzyme débranchante



Régulation

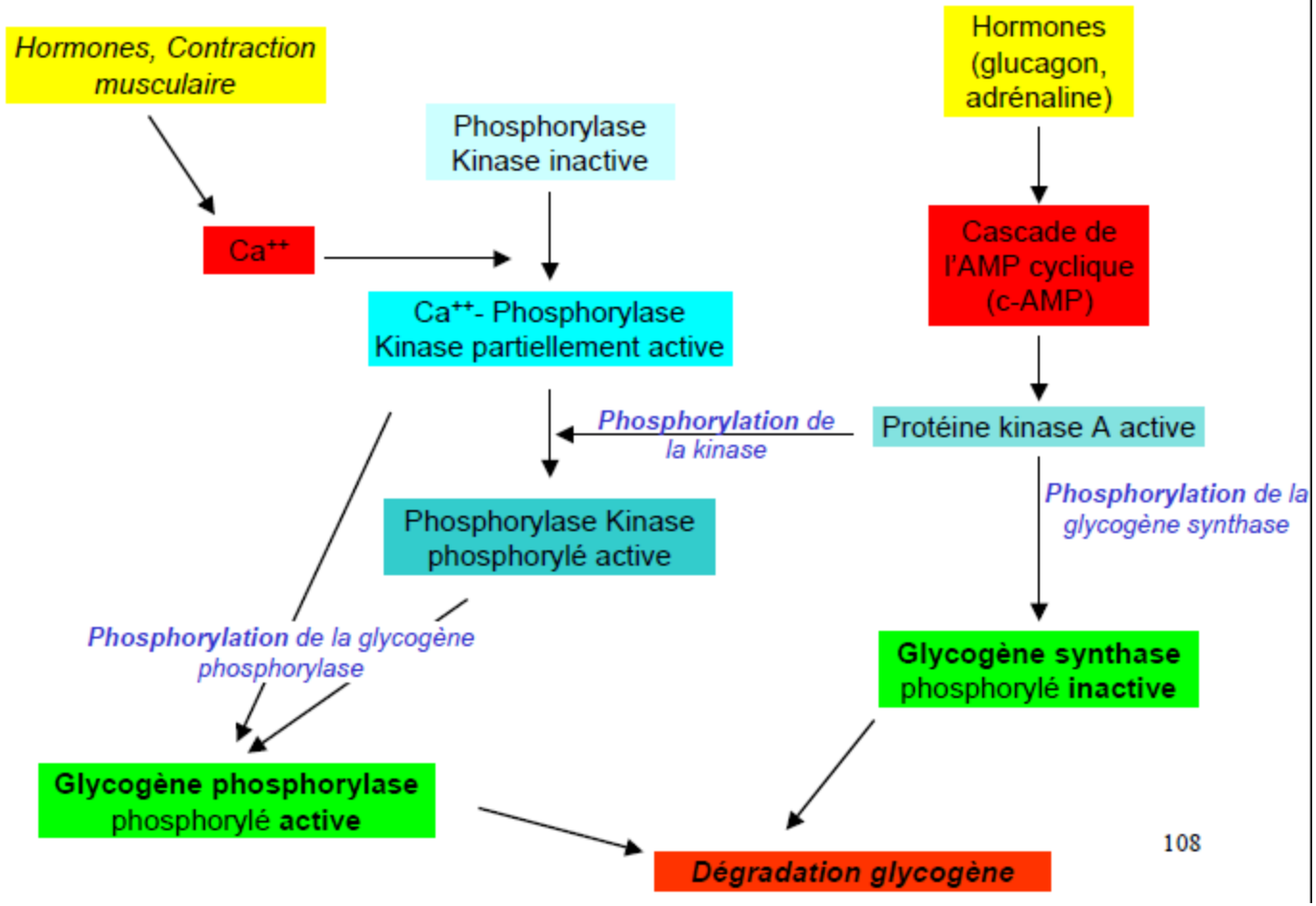
Activation de la synthèse du glycogène

La synthèse du glycogène est activée par l'hormone insuline qui active la *protéine phosphatase I*. Cette phosphatase déphosphoryle *glycogène phosphorylase* et *glycogène synthase*

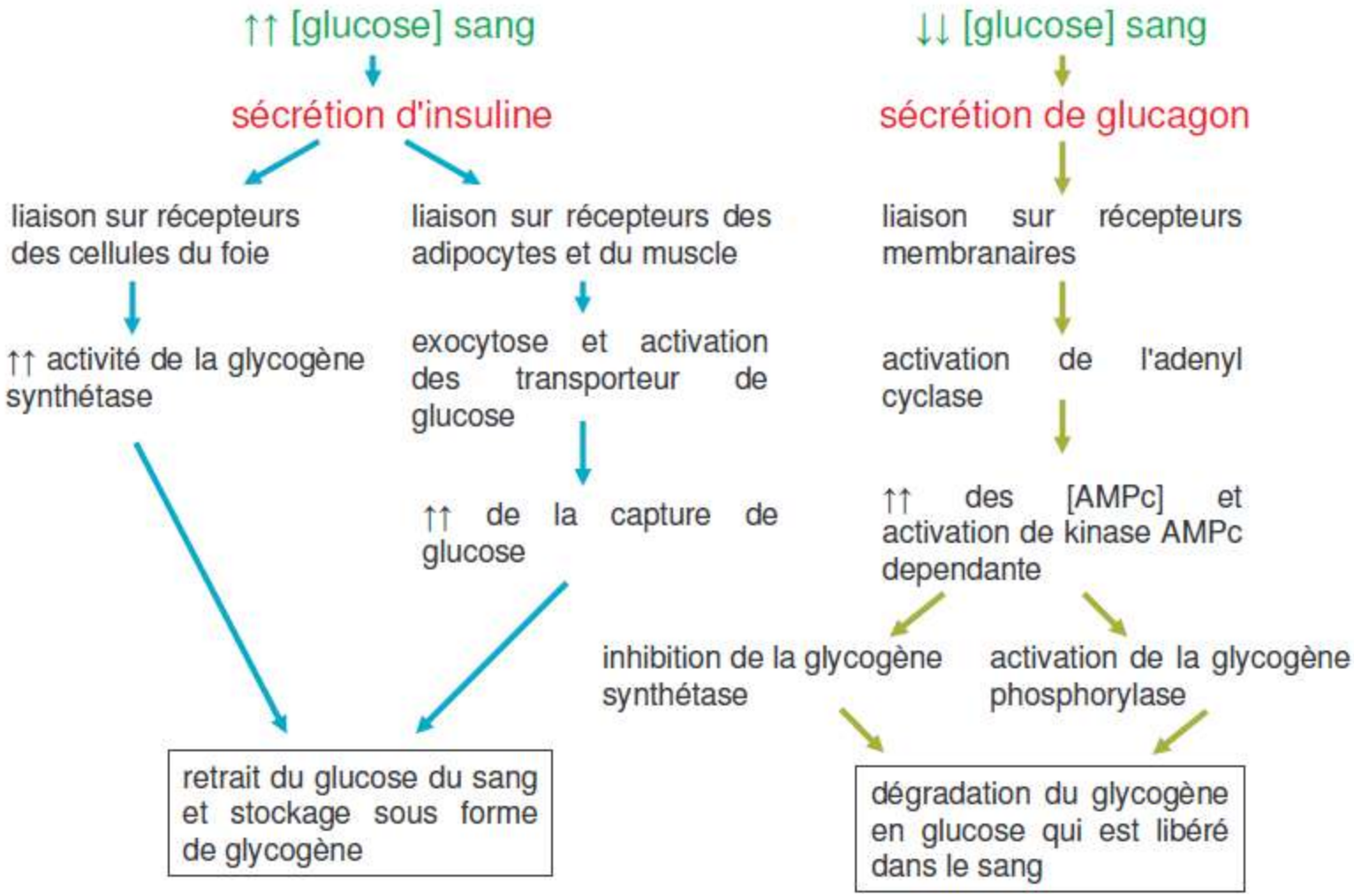


Phosphorylase a	Phosphorylase b
ACTIVE	INACTIVE
Phosphorylée (sur une sérine)	Déphosphorylée
Glycogène synthase a	**Glycogène synthase b**
ACTIVE	INACTIVE
Déphosphorylée	Phosphorylée

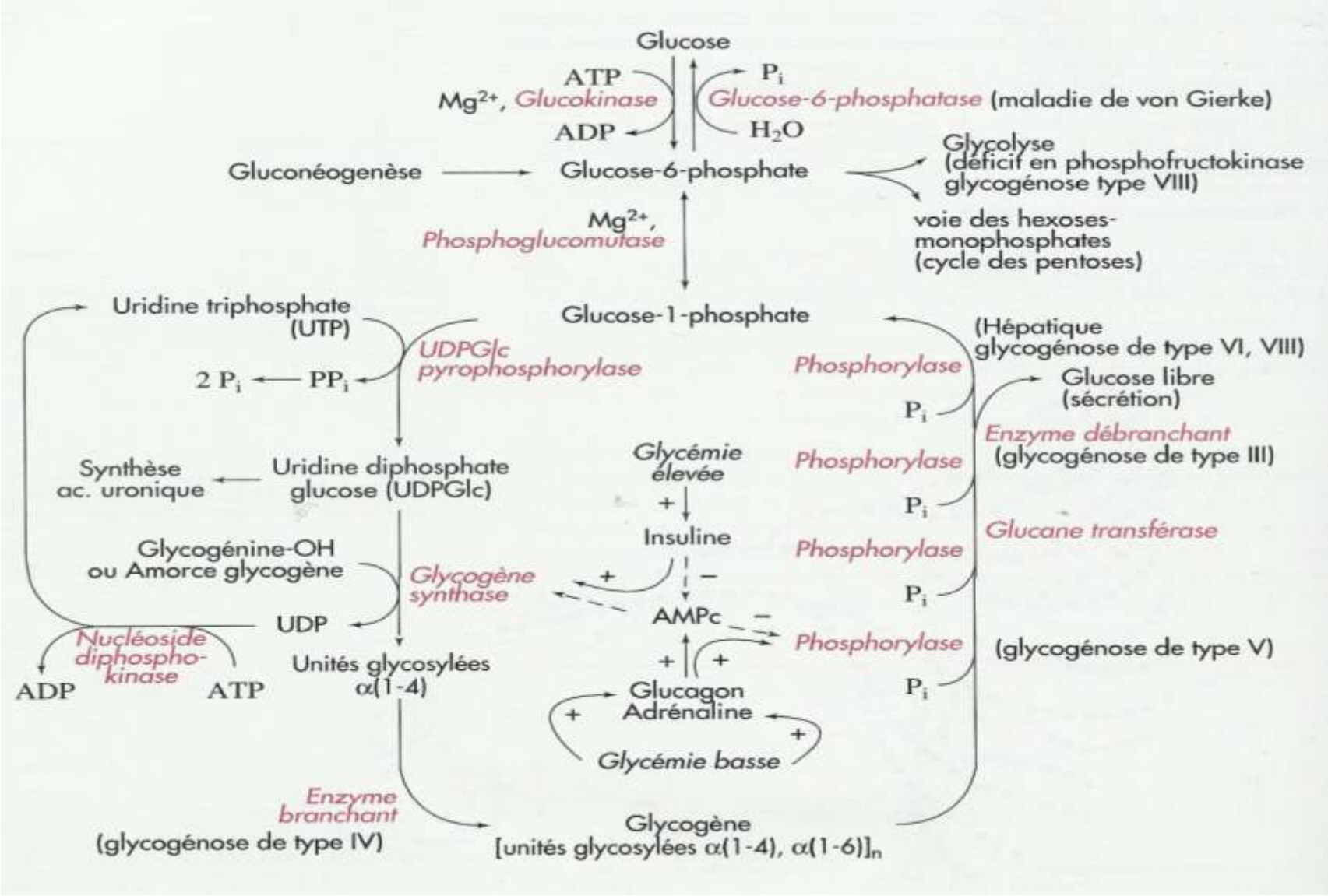
Activation de la dégradation du glycogène



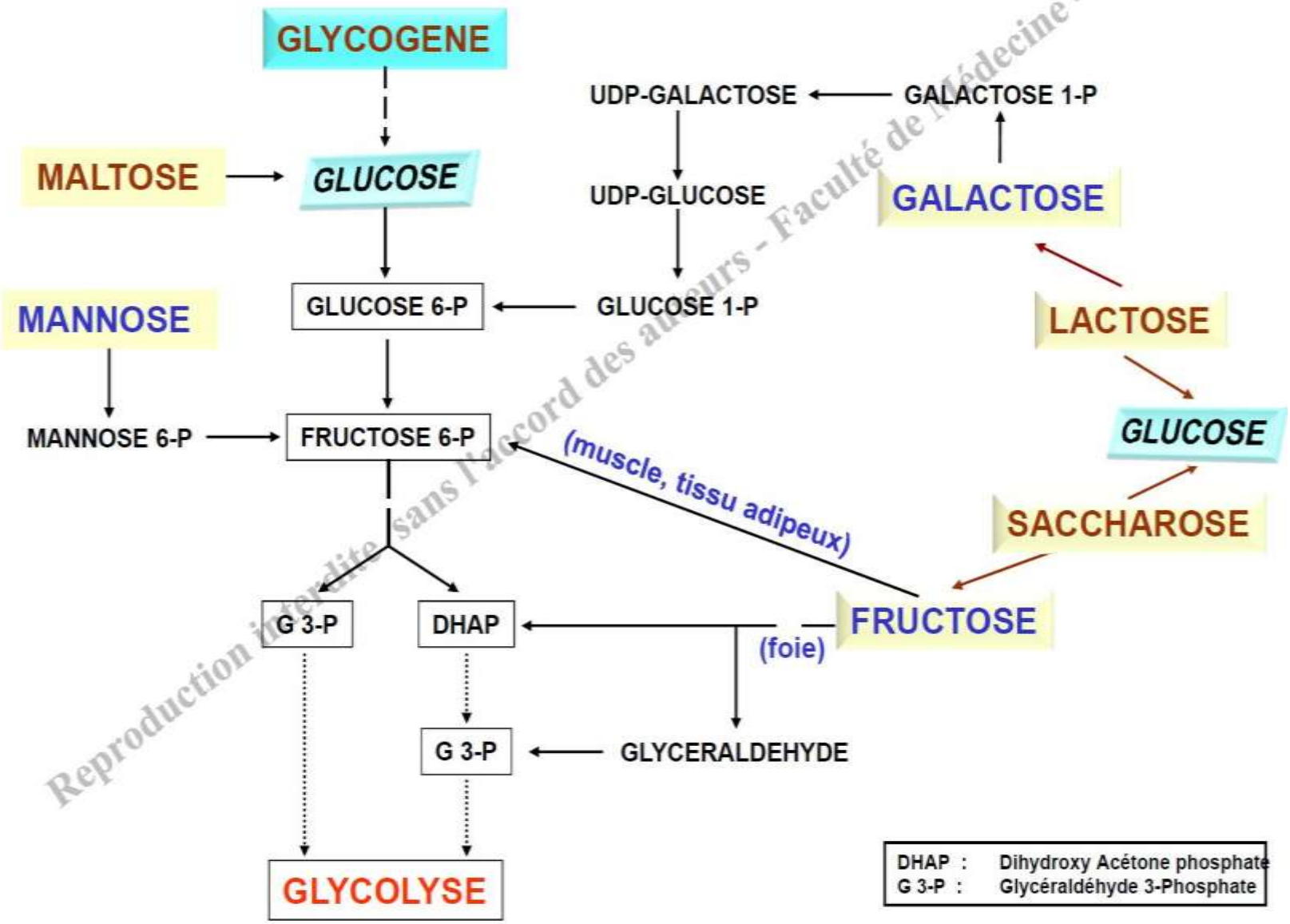
Contrôle hormonal de la glycémie



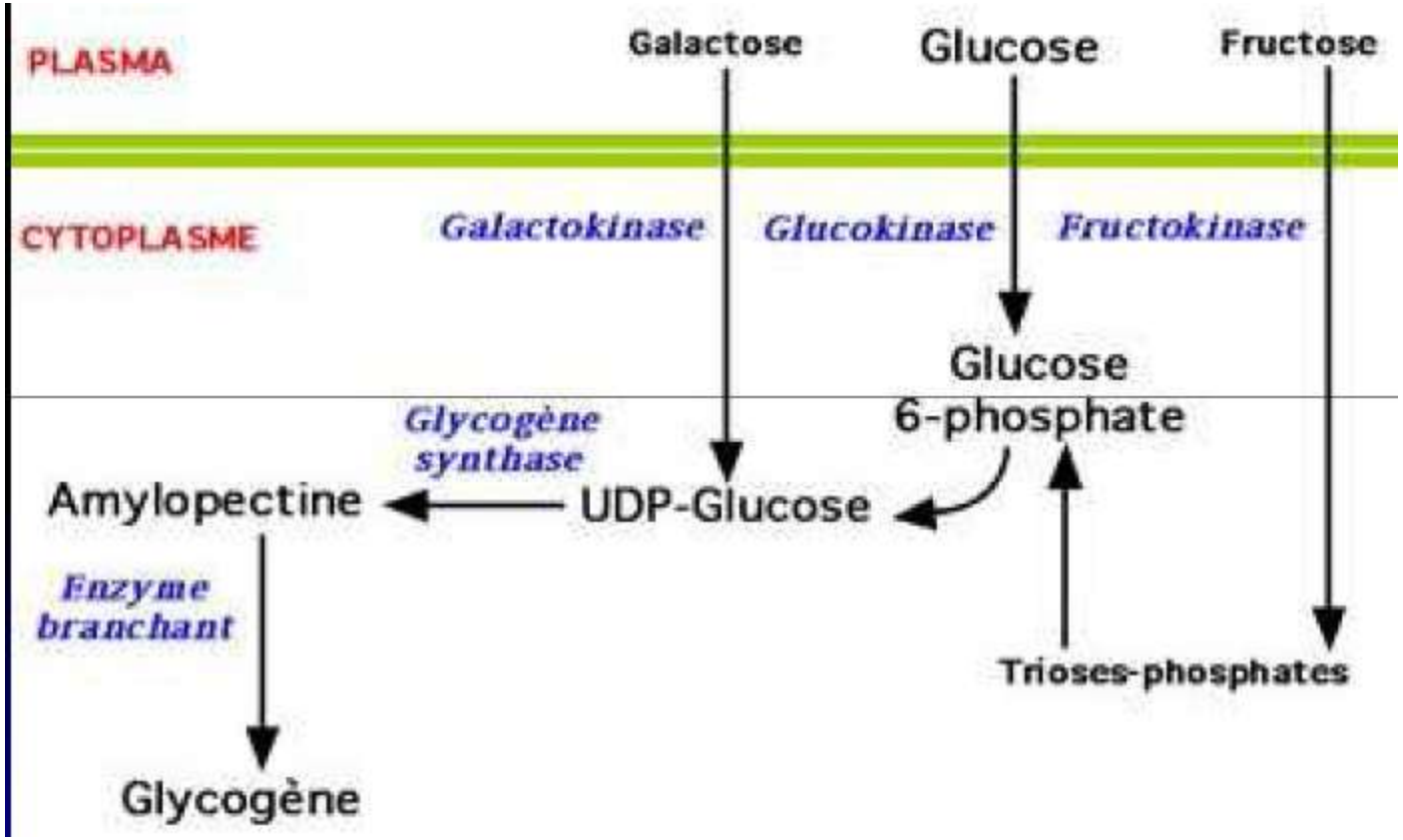
Glycogénogénèse **Glycogénolyse**



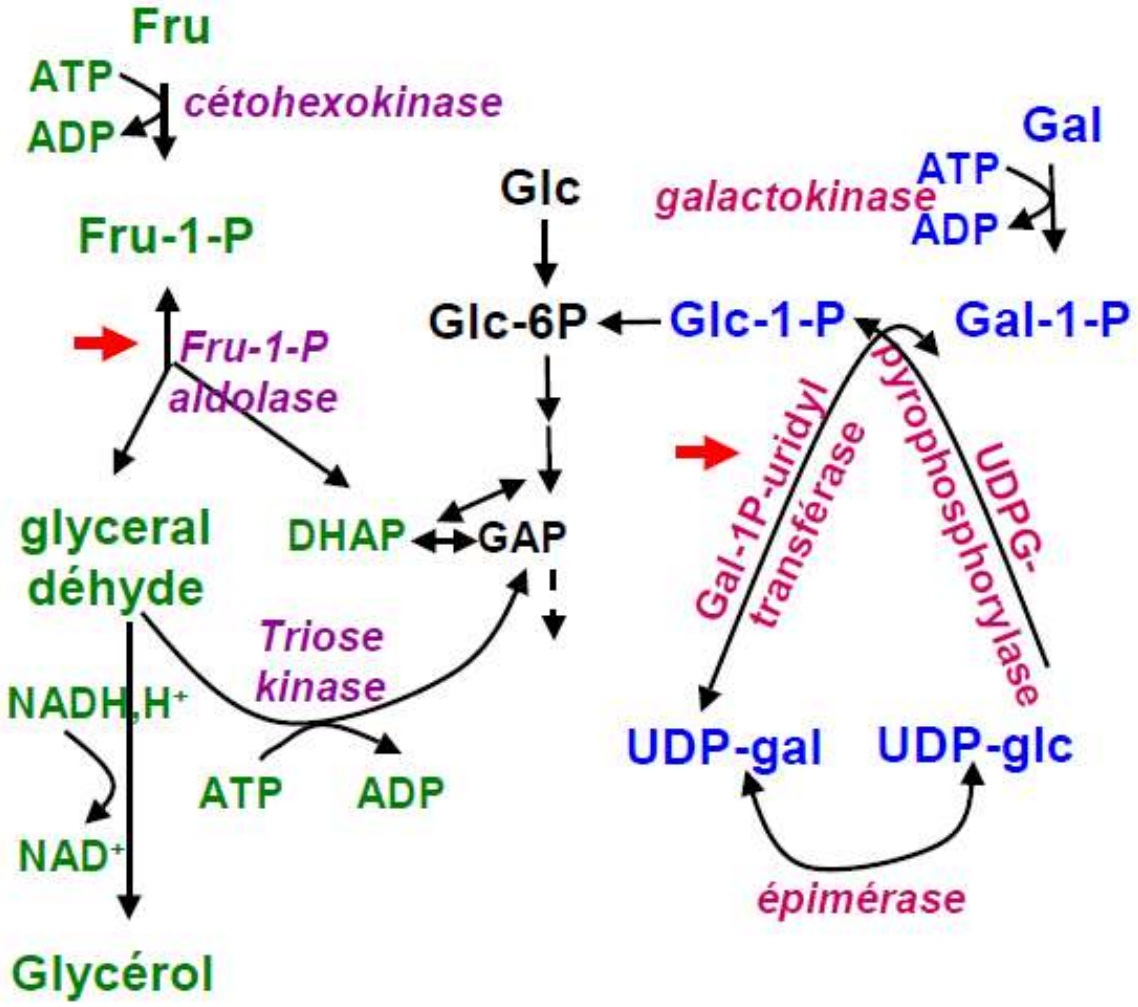
INTERCONVERSION DES OSES



Reproduction interdite sans l'accord des auteurs - Faculté de Médecine - UNS


PLASMA
Galactose
Glucose
Fructose
CYTOPLASME
Galactokinase
Glucokinase
Fructokinase
Glucose
6-phosphate
Glycogène
synthase
Amylopectine
UDP-Glucose
Enzyme
branchant
Trioses-phosphates
Glycogène

Entrée du fructose et du galactose dans la glycolyse



Métabolisme du fructose

L'hydrolyse du saccharose donne du glucose et du fructose. Les voies musculaire et hépatique d'utilisation du fructose sont différentes

MUSCLE

Fructose *hexokinase* → Fructose 6-P → glycolyse

FOIE

Fructose *fructokinase* → Fructose 1-P

aldolase B

↓

↓

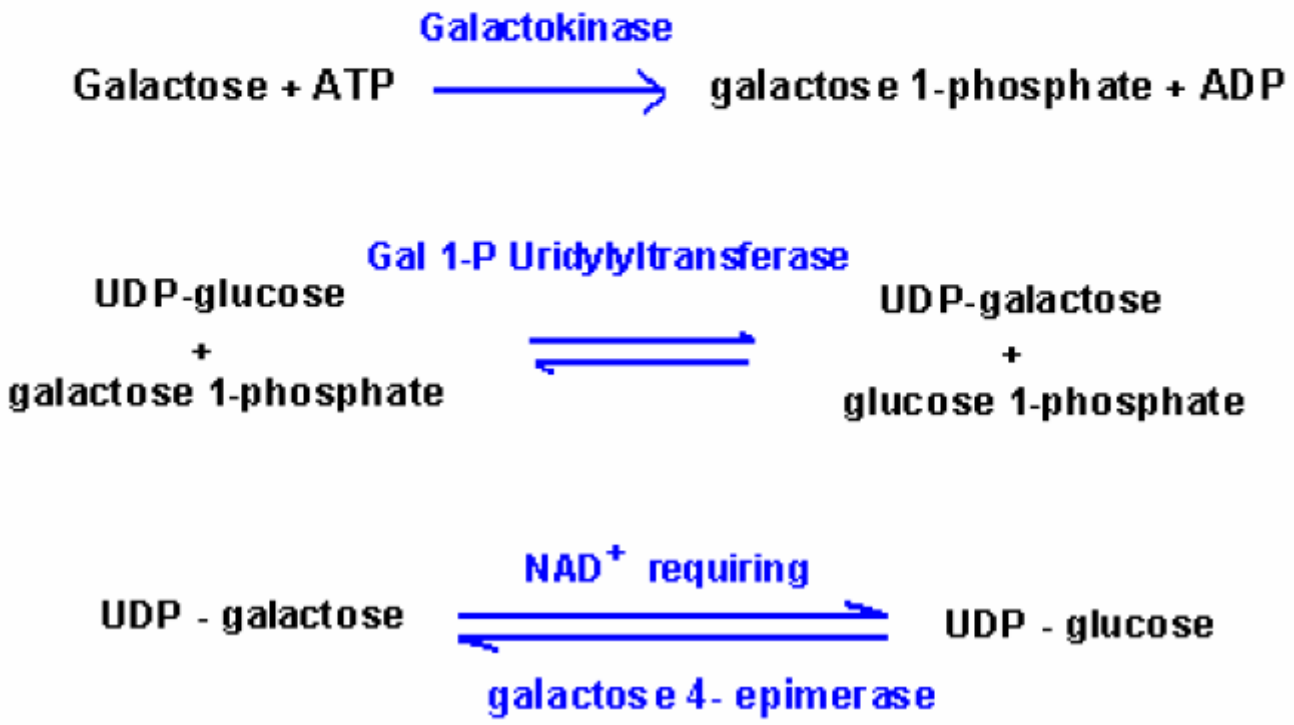
glycolyse

↓

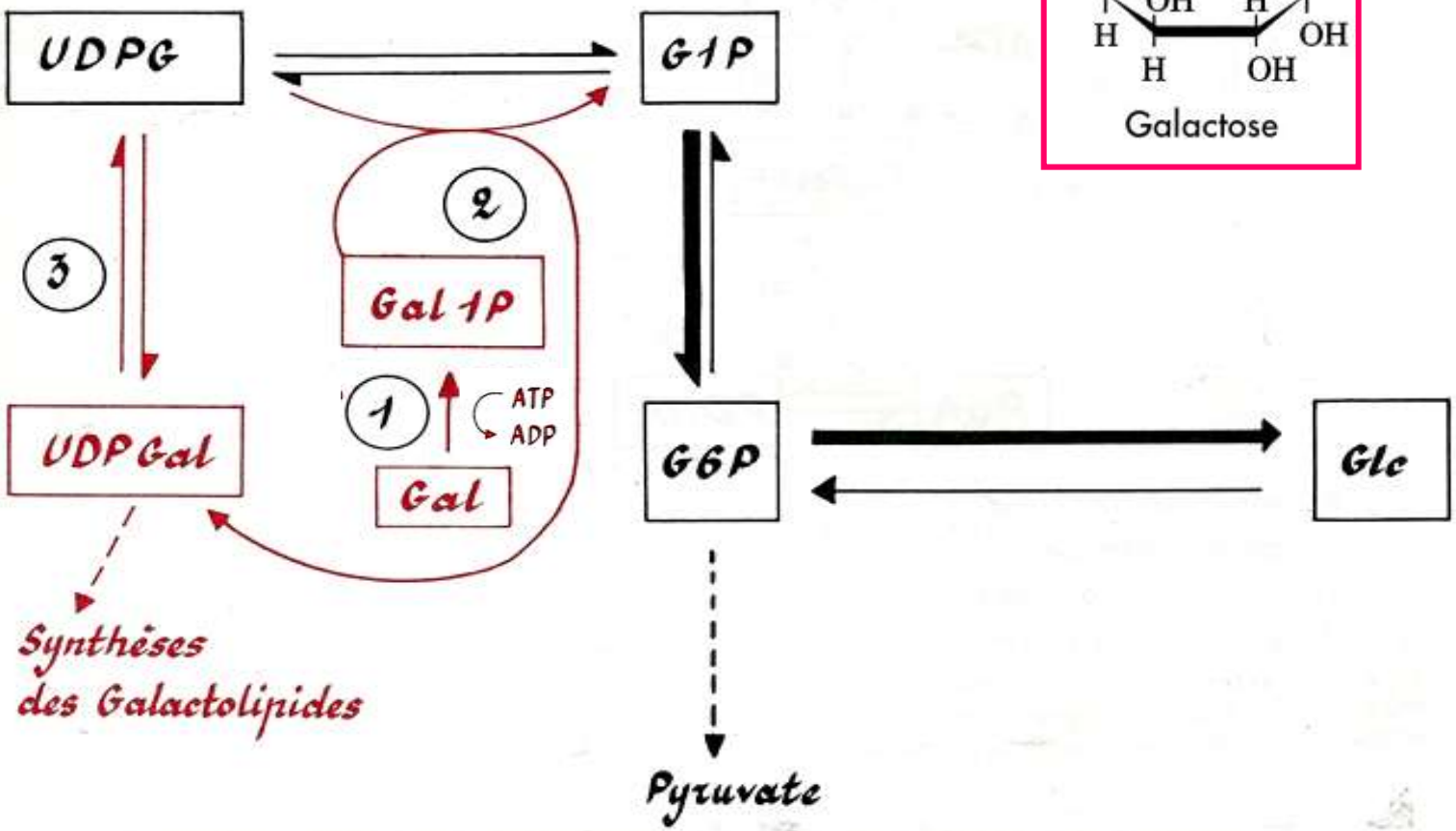
Métabolisme du galactose

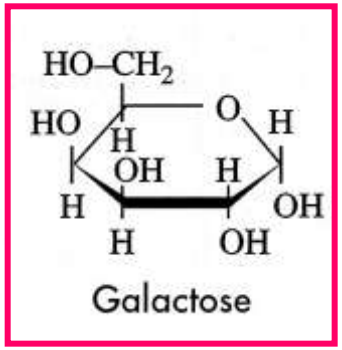
le galactose est un épimère en C4 du glucose

L'hydrolyse du lactose donne glucose + galactose

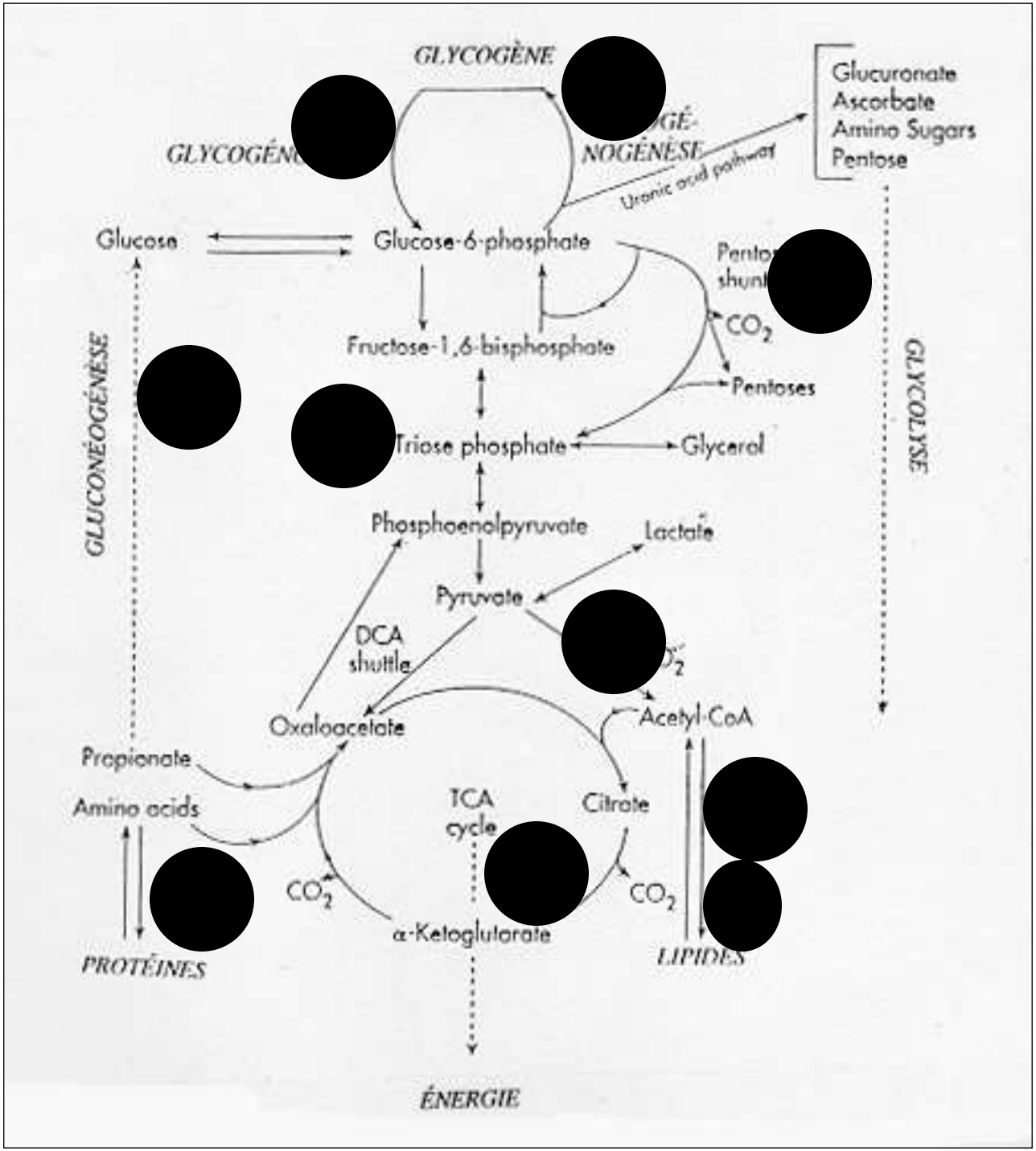


Formation de glucose à partir de galactose dans le foie





① Galactokinase
② Galactose 1-phosphate uridylyltransférase
③ UDP Gal 4 épimérase

CHARTES MÉTABOLIQUES

1-Glycolyse
2-Glycogénogénèse
3-Glycogénolyse
4-Oxydation pyruvate
5-Cycle Kreb
6-Voie pentoses-P
7-Gluconéogénèse
8-Lipogénèse
9-B-Oxydation
10- Désamination et transamination