# REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique UNIVERSITE D'ALGER 1 FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

#### **LES GLUCIDES**

#### STRUCTURE - PROPRIÉTÉS - METABOLISME

1<sup>ère</sup> année médecine /2022-2023

Dr. BELAHADJI

E-mail: belhadj.ahmed@live.fr

#### SOMMAIRE

Parie II : Métabolique

La Glycolyse

Le cycle de Krebs

La Néoglucogenèse

La voie des pentoses phosphates

Le métabolisme du galactose et du fructose

Le Métabolisme du glycogène

#### **Introduction**

- Le métabolisme correspond à l'ensemble des réactions biochimiques qui se produisent au sein d'une cellule, et qui permettent la réalisation de multiples réactions cellulaires.
- Le métabolisme se divise en deux types de voies :
  - Anabolisme : correspond aux synthèses.
  - Catabolisme : correspond aux dégradations.
- Il existe plusieurs voies du catabolisme cellulaire : la glycolyse , le cycle de Krebs ,La glycogénolyse ...
- L'étude du métabolisme des glucides s'appuie essentiellement sur celui du glucose.
- La connaissance des bases biochimiques du métabolisme glucidique permet de comprendre le mécanisme de nombreuses maladies comme le diabète, l'intolérance au galactose ou au fructose, les glycogénoses,...

#### Catabolisme

Réactions qui aboutissent à la dégradation des molécules actives in vivo et la récupération de l'énergie.

Aliments (glucides, lipides) 
$$\xrightarrow{\text{Catabolisme}}$$
  $CO_2 + H_2O + \text{Energie utilisable}$ 

#### 1 Anabolisme:

Réactions destinées à la synthèse des molécules grâce à l'énergie récupérée par les réactions cataboliques.

#### I/ DIGESTION ET ABSORPTION DES GLUCIDES

PLAN

- □ 1. Digestion et hydrolyse des glucides
- 2. Absorption des glucides

- La digestion correspond à la transformation des aliments en nutriments assimilables par l'organisme.
- Au niveau de la bouche, les aliments sont mastiqués, coupés en petits morceaux et écrasés par les dents, en même temps imprégnés de salive et humidifiés. Cet amalgame de bouchées liées par la salive est appelé bol alimentaire, poussé par les mouvements de la langue vers le fond de la bouche pour être avalé.
- Le suc gastrique très acide (PH<2) transforme les aliments en chyme semi-liquide acceptable par l'intestin grêle.
- Dans le tube digestif, les aliments subissent une série de **dégradations mécaniques** et **chimiques** qui les modifient en éléments nutritifs ; ces produits résultant de la digestion sont suffisamment **petits** pour traverser la paroi intestinale et passent ainsi dans le sang et dans la lymphe : **c'est l'absorption**.

#### L'Entérocyte (unité fonctionnelle)

- Les cellules de la bordure en brosse, dont le pole apical est formé de microvillosités (600 à 2000),
- ces cellules jouent un rôle capital dans la digestion des nutriments vu qu'elles renferment au niveau de leurs membranes des enzymes telles que les <u>peptidases</u> et les <u>disaccharidases</u>

#### Digestion et absorption des glucides

#### Étapes dans la digestion des glucides

#### Polysaccharides (ex: amidon)

Amylase salivaire enzymes

Amylase pancréatique sécrétées

Lumière du Tube digestif

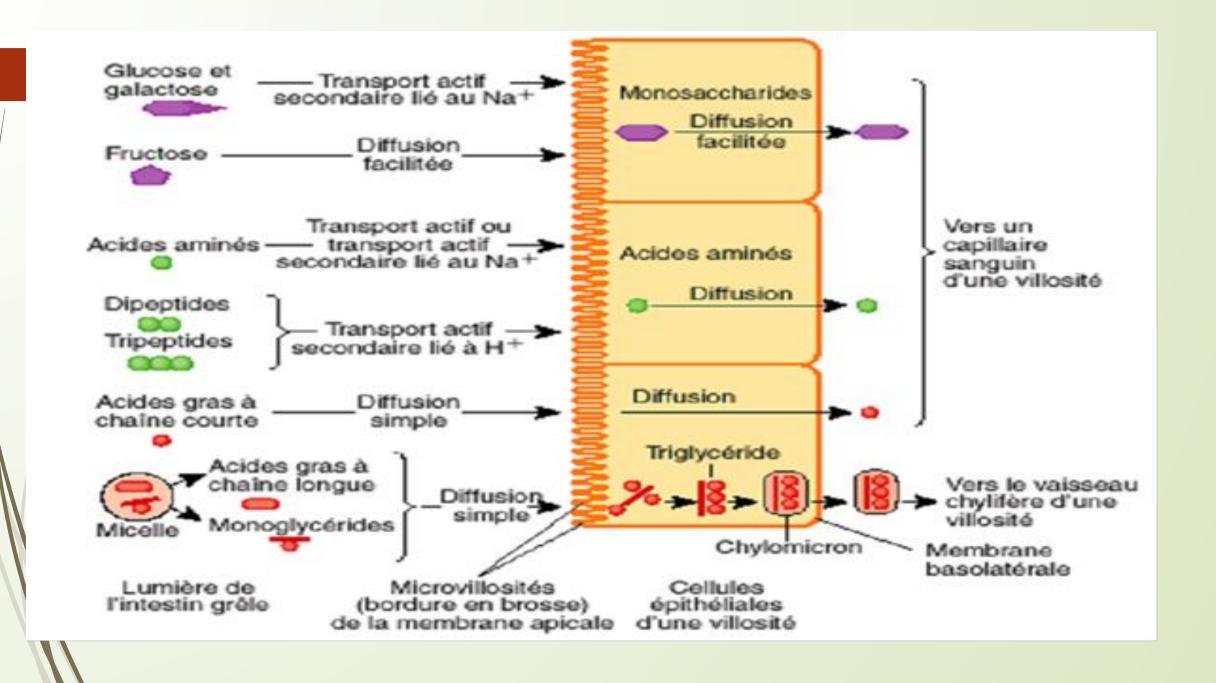
#### disaccharides, trisaccharides,

```
Maltase (malt. → 2 gluc.)
Lactase (lac. → gluc + gal)
Sucrase (sucr. → gluc + fruc)
Isomaltase (α-limit dextrinase)
```

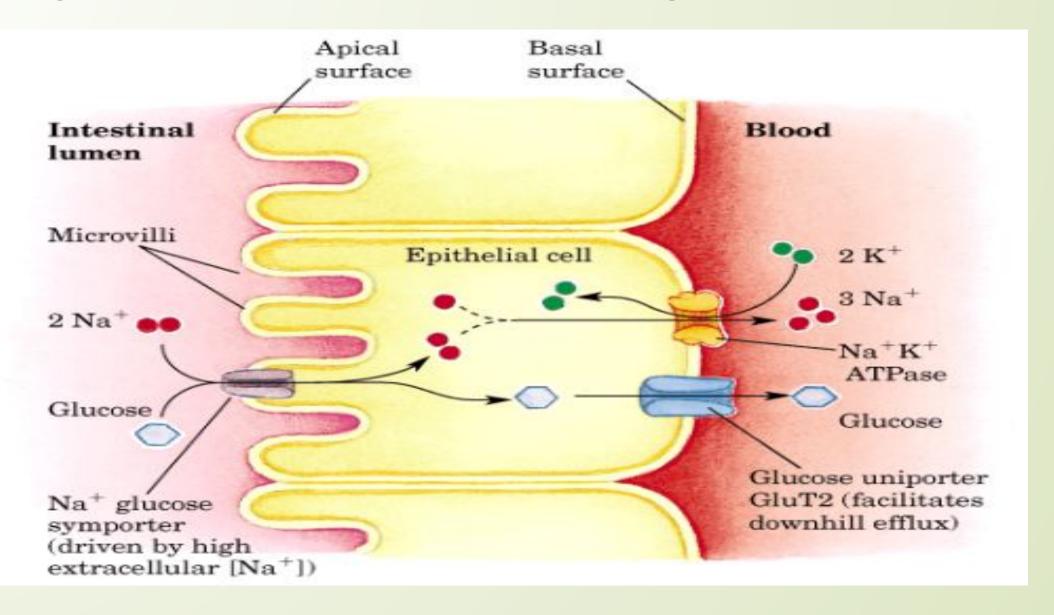
Enzymes intestinales de surface

#### Monosaccharides

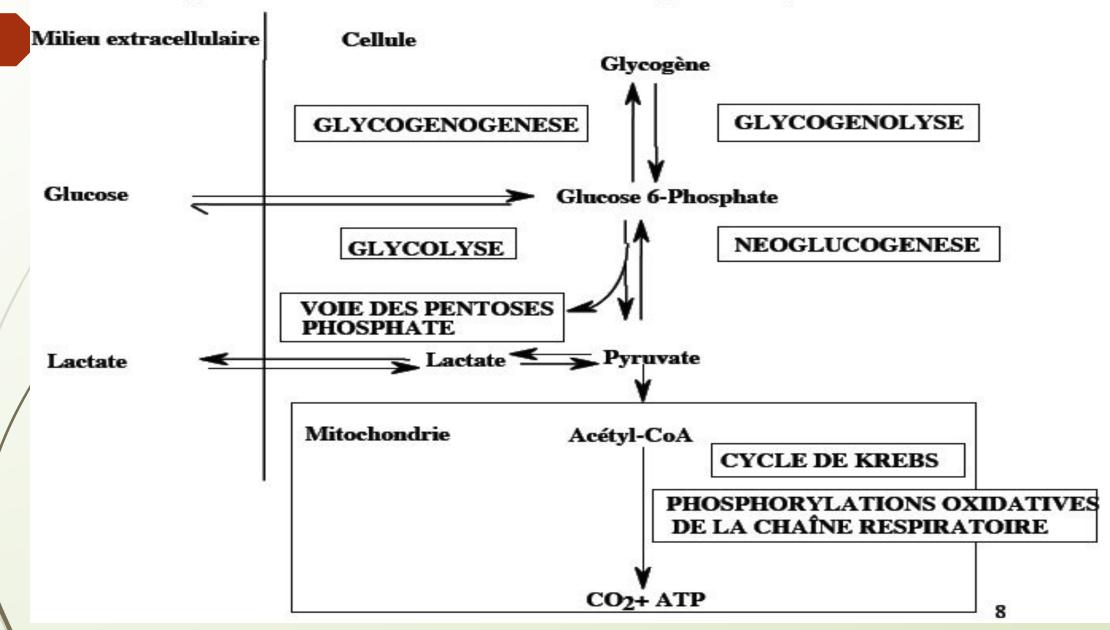
Les glucides sont exclusivement absorbés sous la forme de monosaccharides



#### <u>Digestion et absorption des glucides</u>



#### Principales voies du métabolisme glucidique

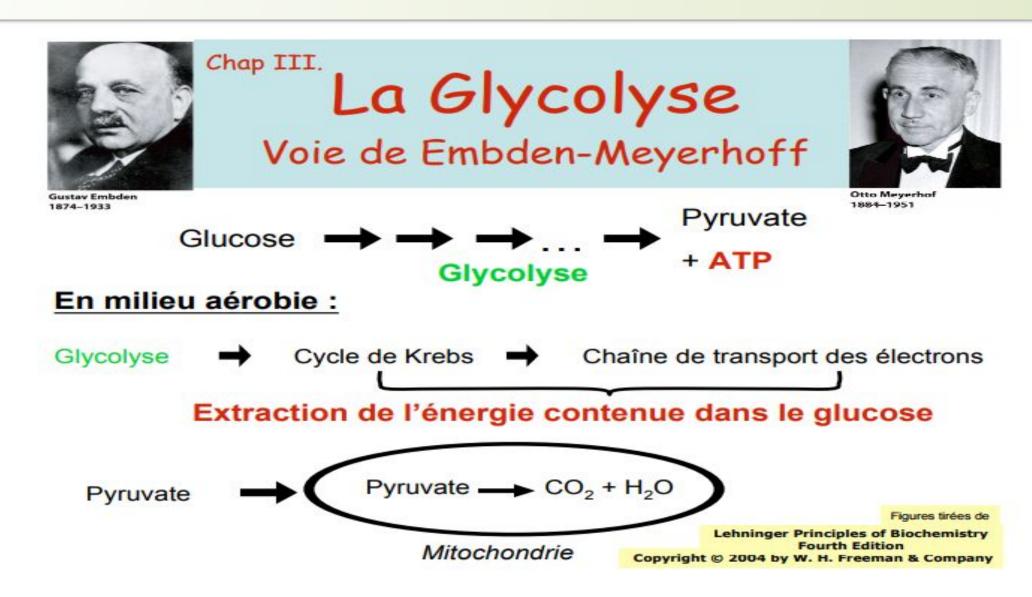


# Comment les cellules dégradent le glucose afin de récupérer de l'énergie directement utilisable?

#### **PLAN**

- ☐ 1- Définition
- 2- Origine du glucose
- □ 3- Localisation
- 4- Etapes de la glycolyse
- 5- Bilan de la glycolyse
- 6- Devenir du pyruvate et du NADH,H
- 7- Régulation de la glycolyse
- 8- Shunt du 2,3-bisphosphoglycérate

#### LA GLYCOLYSE



#### HISTORIQUE

- Gustave Embden Né 10 novembre 1874 Hambourg en Allemagne, était un médecin allemand (physiologiste ou biochimiste); décédé le 25 juillet 1933 (58 ans),
- Ofto Fritz Meyerhof (12 avril 1884 6 octobre 1951) était un médecin et biochimiste allemand de parents juifs qui a remporté le prix Nobel de physiologie et médecine en 1922 pour ses travaux sur le métabolisme musculaire, y compris la glycolyse
- Jakub Karol Parnas (né le 16 janvier 1884 ; décédé le 29 janvier 1949 à Moscou ) était un biochimiste polono soviétique .

Avec Gustav Embden et Otto Meyerhof , il a clarifié le mécanisme de la glycolyse en 1929 , également connu sous le nom d'Embden-Meyerhof-Parnas

#### 1. Définition

- La glycolyse = voie d'EMBDEN MEYERHOF-PARNAS
- La voie du catabolisme oxydatif anaérobie du glucose (C6) en Pyruvate (C3)

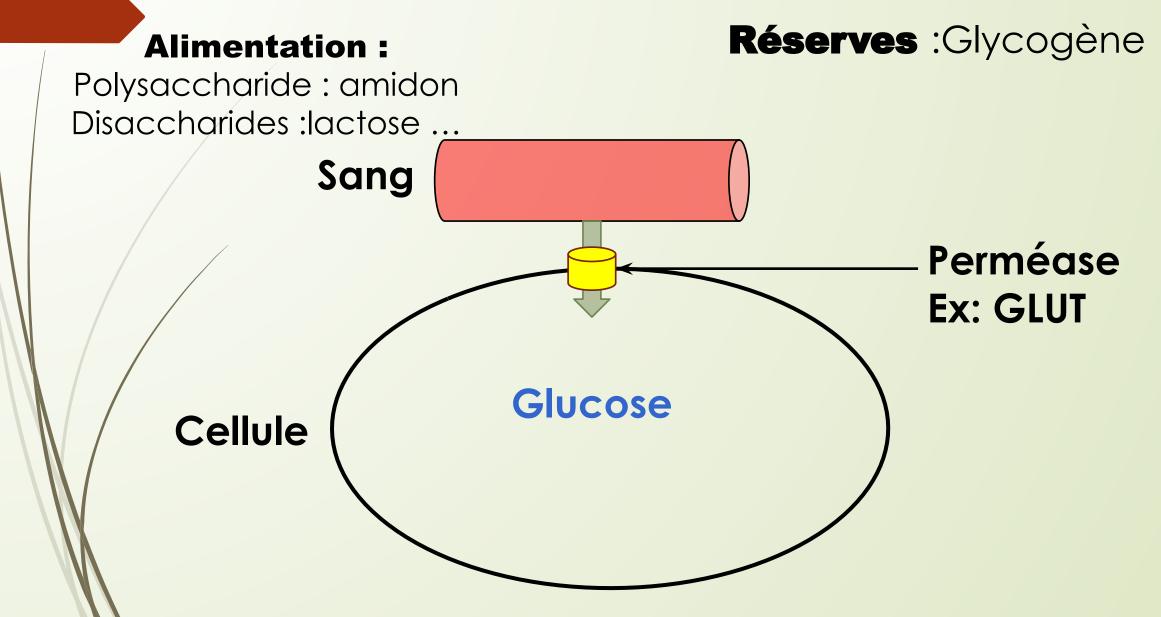
Enlèvement d'atome d'hydrogène qui sont pris en charge par le NAD+

Elle ne nécessite pas d'O2

#### 2- ORIGINE DU GLUCOSE

- Le glucose est une molécule formée de 6 carbones, une 1ere question a poser est quelle est l'origine de ce glucose?
- IL a plusieurs origines; il peut provenir de l'alimentation après digestion des nutriments ou il va passer dans le sang et circule dans tout l'organisme.
- Mais ce glucose peut aussi provenir des réserves déjà présentes dans la cellule comme par exemple le glycogène.

#### Source du glucose



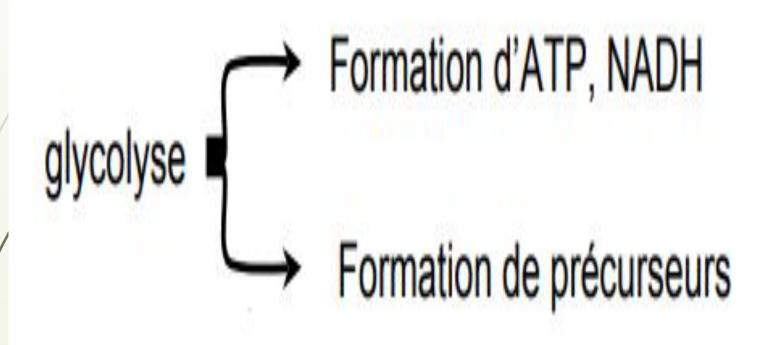
#### 3. Localisation

 Elle a lieu dans toutes les cellules de l'organisme mais à des degrés divers.

Elle est cytosolique.

Les GR et le cerveau : tissus glucodépendants (n'utilisent que le glucose).?????????????

#### Intérêt

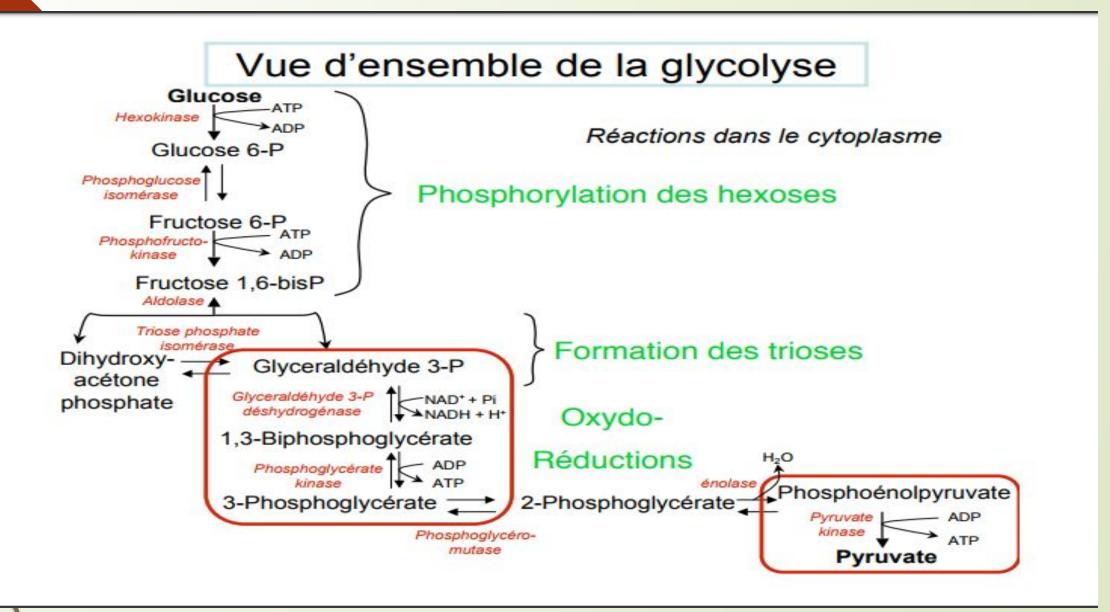


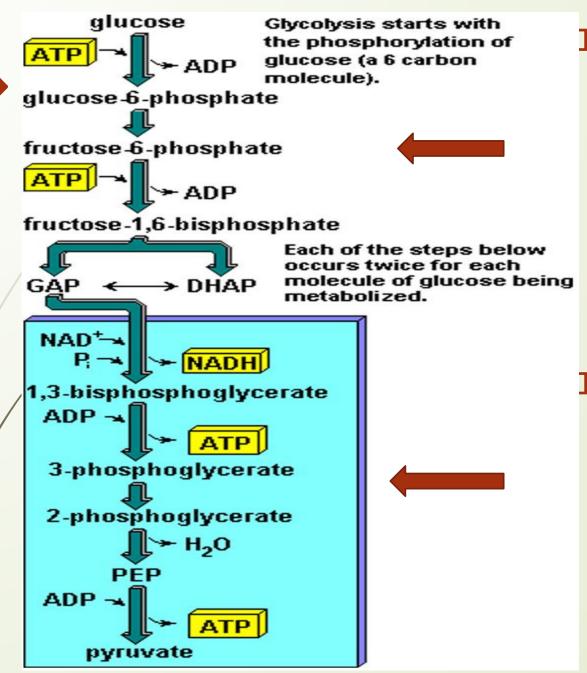
#### 4- Etapes de la Glycolyse

La glycolyse est une série de 10 réactions enzymatiques catalysées par 10 enzymes.

- Elles sont toutes localisées dans le cytosol.
- La glycolyse est divisée en deux grandes phases :
  - o Une phase d'investissement énergétique avec utilisation de 2 ATP.
  - o **Une phase de retour sur investissement** avec production d'ATP et de NADH,H+.

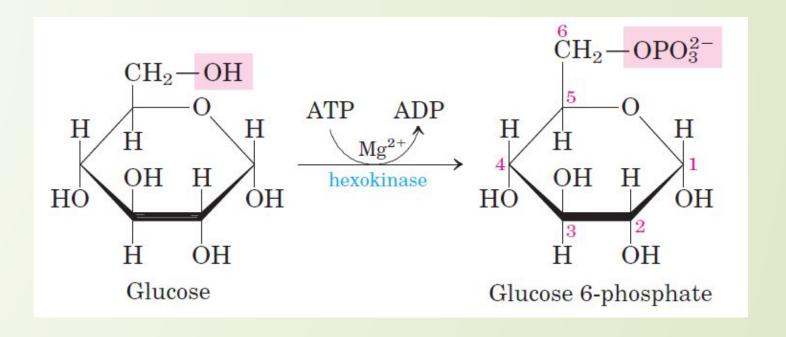
#### 4-Etapes de la Glycolyse





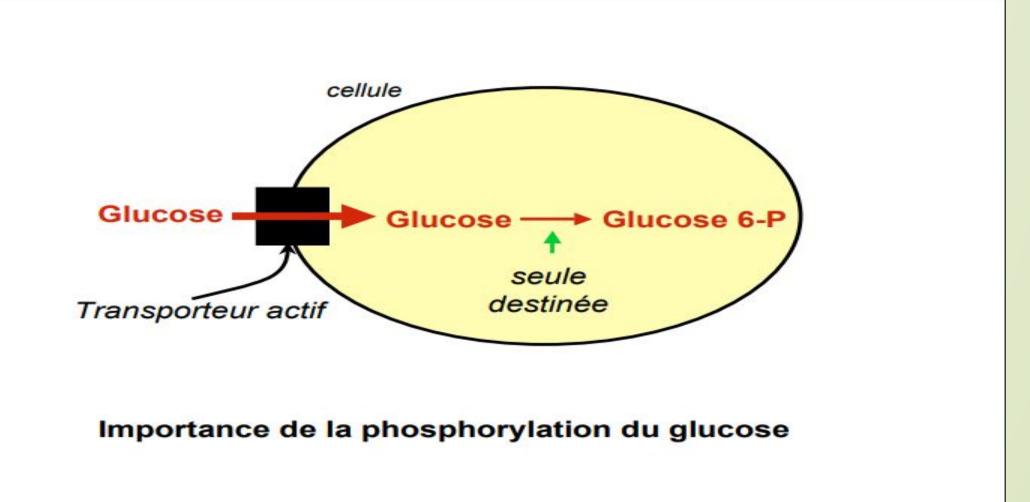
- Phase I: Investissement d'énergie (Réactions 1-5): Phase préparatoire de la glycolyse. Le glucose à C6 est phosphorylé et coupé en deux : (3C: glycéraldéhyde 3P) avec consommation de 2 molécules d'ATP.
- Phase II: Récupération d'énergie (Réactions 6-10): Les deux molécules de glycéraldéhyde 3P sont oxydés et convertis en pyruvate avec formation de 4 molécules d'ATP. un gain net est de 2 molécules d'ATP.

### 1. Activation du Glucose



- Activation du glucose : augmente sa réactivité chimique et l'empèche de quitter la cellule
- Irréversible, site de régulation de la glycolyse.
- L'hexokinase (HK): enzyme ubiquitaire qui phosphoryle les hexoses.
- Dans le **foie**, elle porte le nom de **glucokinase** et elle phosphoryle uniquement le glucose.
- Consomme 1 ATP.

#### **Activation**



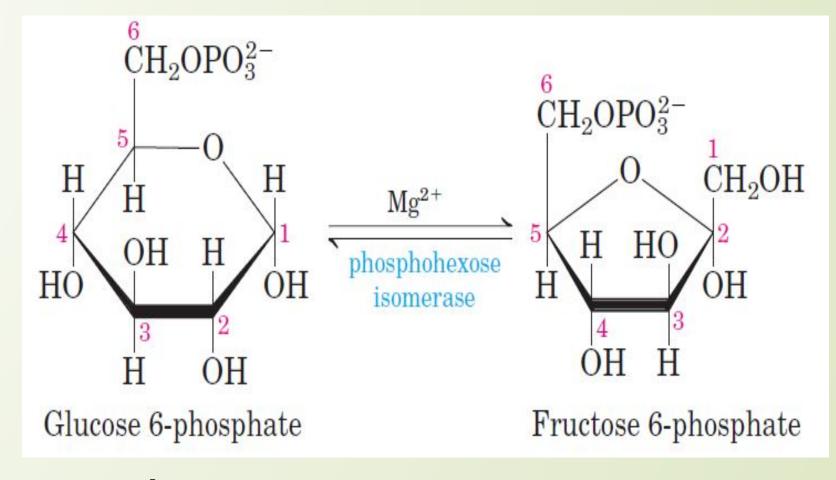


#### Hexokinase ducokinase

- Ubiquitaire (musculaire++)
- Non spécifique du glucose (commune à tous les hexoses)
- forte affinité
- Toujours active même si la glycémie est faible

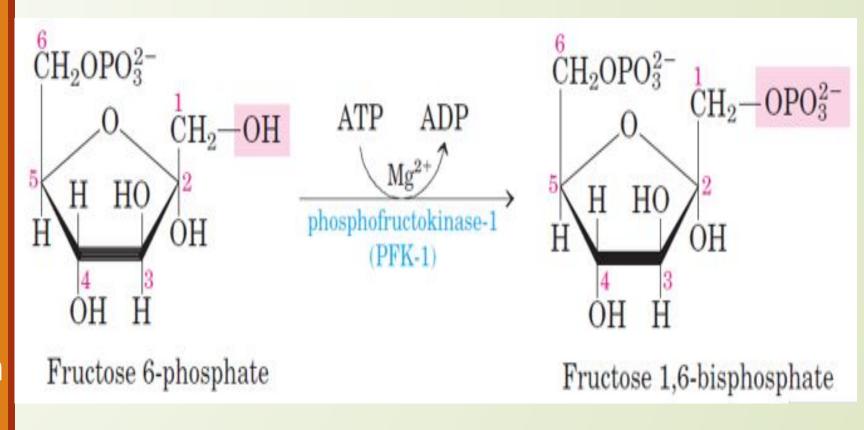
- Hépatique et pancréatique: contrôle le flux du glucose dans les Cellules beta des ilots de Langerhans ---- insuline
- Spécifique du glucose
- faible affinité ---- phosphoryle qu'une partie du glucose qui entre dans l'hépatocyte maintient un état d' équilibre entre les 2 compartiments intra et extra Cellulaire.
- Active en postprandiale ++
- Contrôle hormonale : insuline.

## 2. Isomérisation du G6P



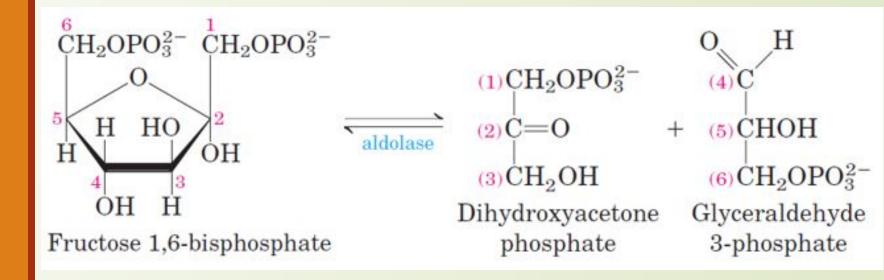
- Réversible.
- Interconversion du glucose-6-P (Aldose) en fructose-6-P (Cétose).
- Catalysée par la Phosphohexose isomérase.

# 3. Formation du Fructose-1,6-biphosph ate



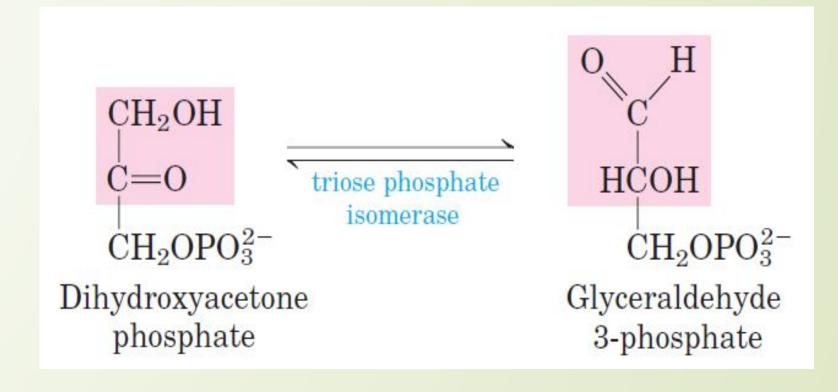
- Irréversible, étape majeure de la régulation de la glycolyse.
- Catalysée par la PFK-1 (enzyme allostérique composée de 4 sous-unités identiques).
- Phosphorylation sur le C1 du F6P en F1,6BP.
- Consomme 1 ATP.

## 4. Formation des trioses phosphates



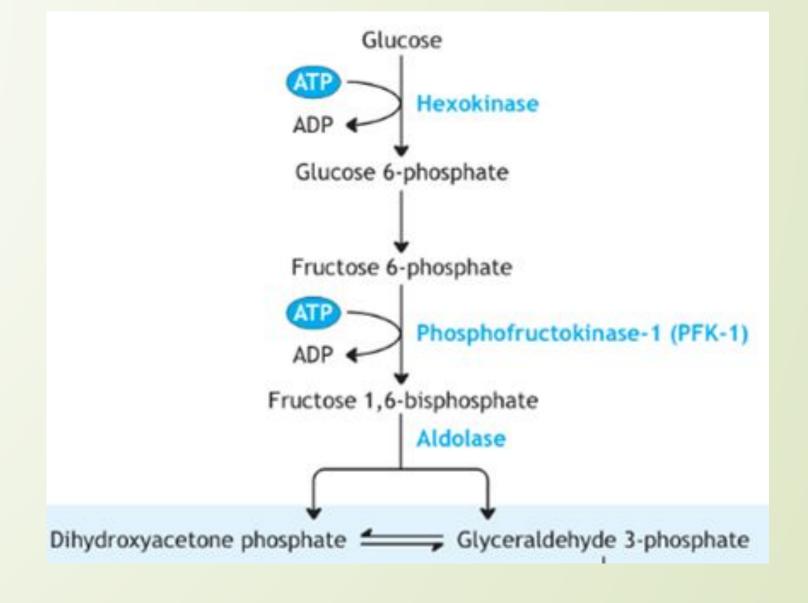
- Réversible.
- Catalysée par la F1,6BP Aldolase.
- Formation de 2 trioses :
- 1 Cétose le Dihydroxyacétone
   Phosphate(DHAP).
  - 1 Aldose le **Glycéraldéhyde-3-Phosphate** (GA3P).

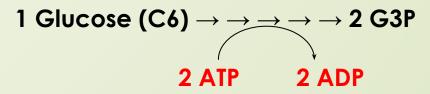
# 5. Isomérisation des trioses phosphates



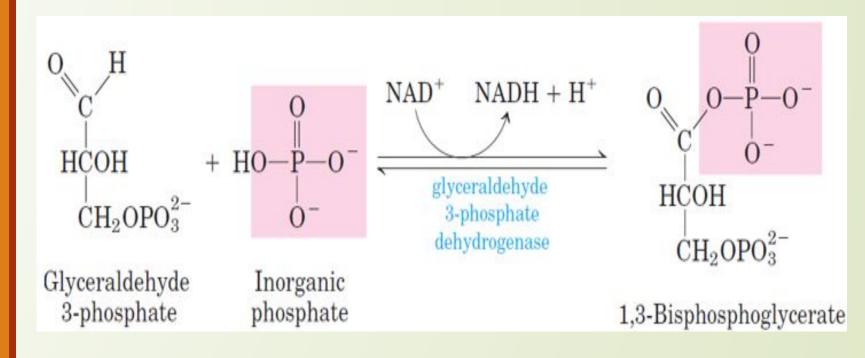
- Réversible
- Isomérisation d'un cétose (DHAP) en un aldose (G3P)
- Catalysée par la Triose phosphate isomérase.

Phase d'investissement énergétique



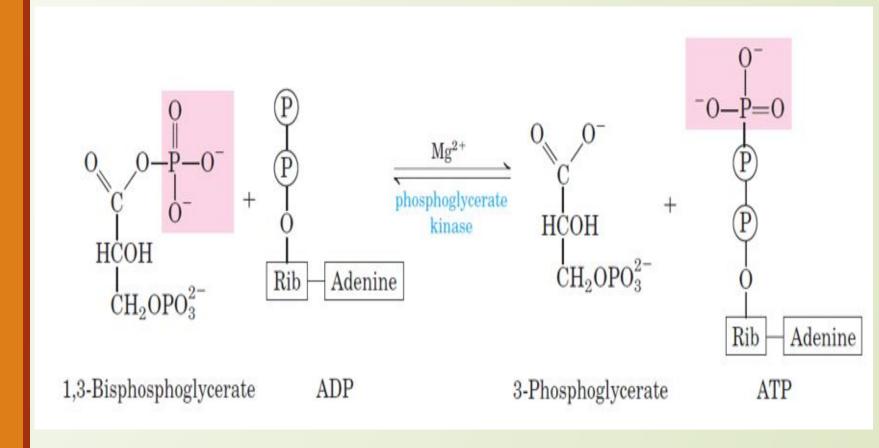


# 6. Formation du1,3-biphosphoglycérate



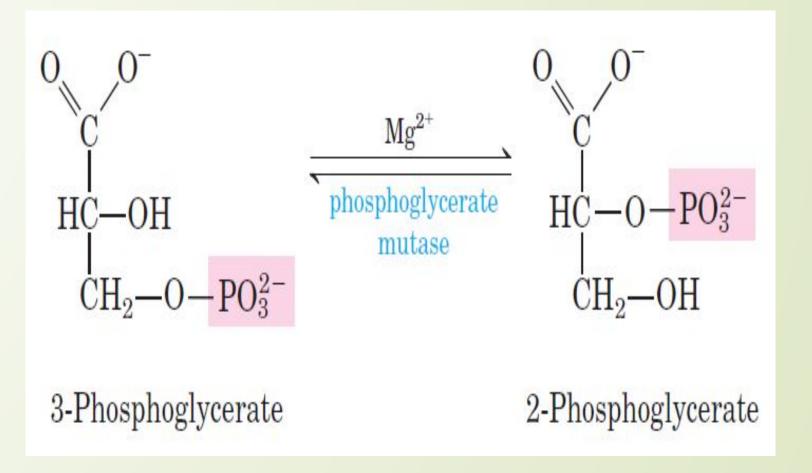
- Réversible
- Catalysée par la **GA3P Déshydrogénase** à coenzyme NAD+.
- Oxydation couplée à la phosphorylation du GA3P en 1,3BPG.
- Formation d'un NADH,H+.

# 7. Formation du 3 phosphoglycérate



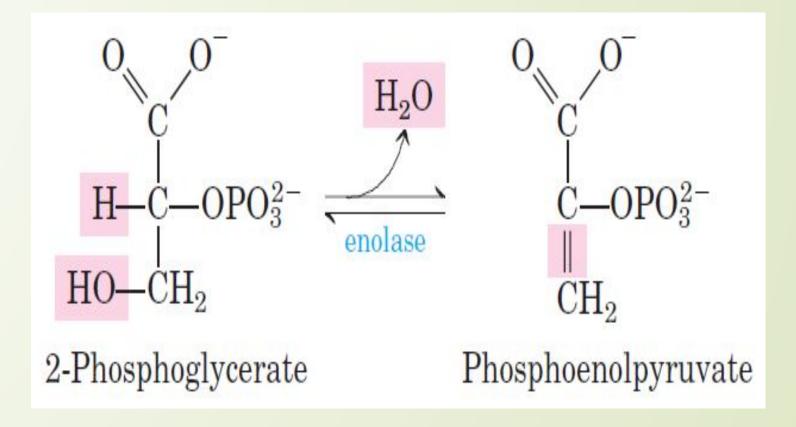
- Réversible.
- Catalysée par la Phosphoglycérate Kinase.
- Production d'1 ATP.

# 8. Formation du 2 phosphoglycérate



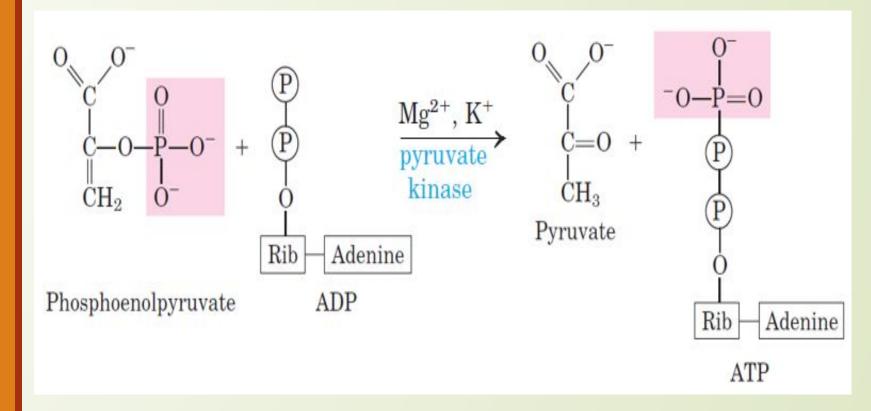
- Réversible.
- Catalysée par la Phosphoglycérate mutase.
- Isomérisation du 3PG en 2PG par déplacement intramoléculaire du phosphate

## 9. Formation du phosphoenolpyruvate



- Réversible.
- Catalysée par l'énolase
- Formation du **PEP** par déshydratation du 2PG avec acquisition d'une liaison à haut potentiel d'énergie au niveau du C2.

# 10 . Formation du pyruvate

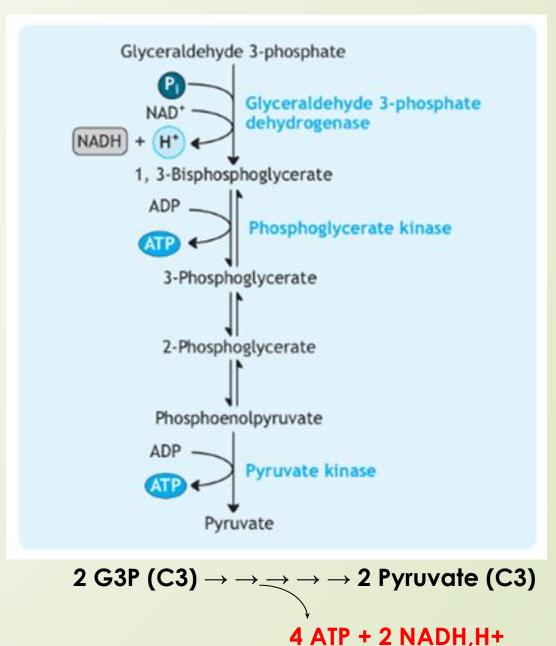


- Irréversible, étape majeure de la régulation de la glycolyse.
- Catalysée par la **Pyruvate Kinase** à co-facteur Mg2+.
- Production d'1 ATP.

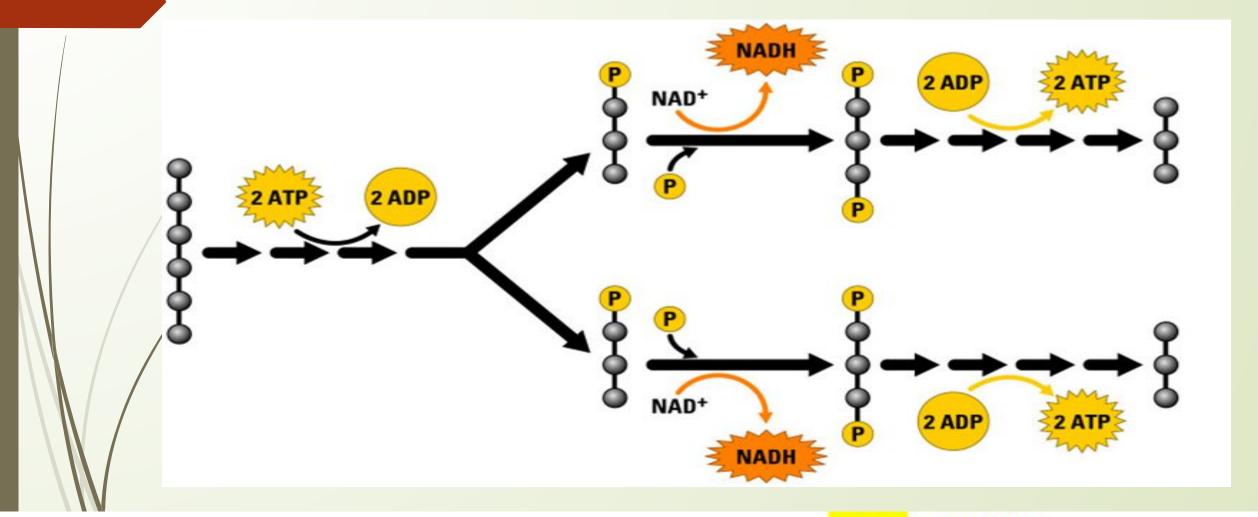
### <u>-Étapes de la</u> <u>Glycolyse</u>

Phase de retour sur investissement énergétique

#### Oxydation des trioses en pyruvate



# 5. Bilan énergétique



# 5. Bilan énergétique

B	_	_ =	•				
ĸ	ec	ICI	ion.	enzy	vm.	atic	we
/••	<u> </u>				,	<b>G</b> 11 <b>G</b>	

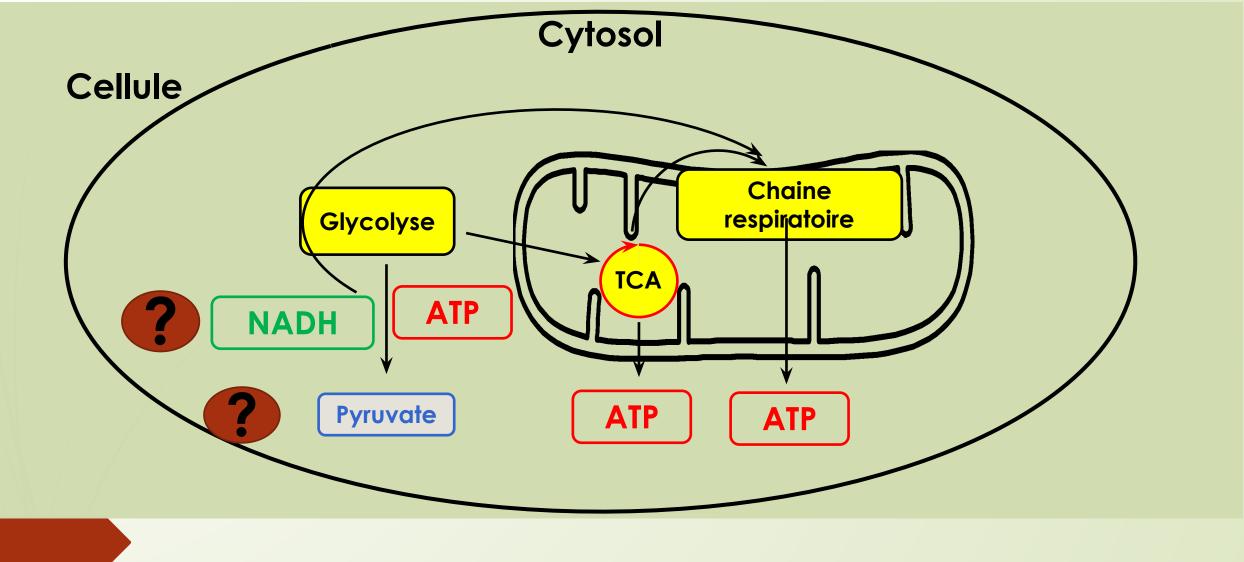
- 1. Hexokinase
- 3. Phosphofructokinase
- 6. G3P déshydrogénase
- 7. Phosphoglycérate kinase
- 10. Pyruvate kinase

#### Bilan

- 1 ATP
- 1 ATP
- + 2 NADH,H+
- + 2 ATP
- + 2 ATP

TOTAL

2 ATP + 2 NADH,H+

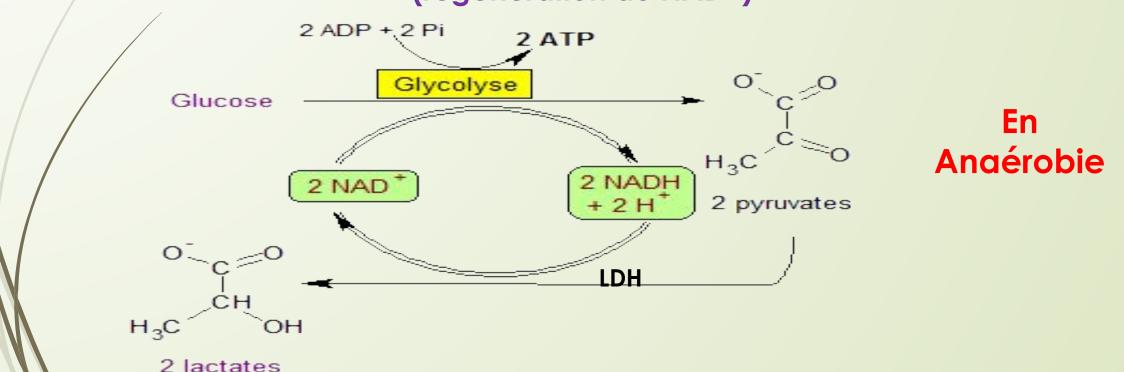


### 6- Devenir du Pyruvate et NADH

- La poursuite de la glycolyse exige la réoxydation du NADH,H+ en NAD+:
- **En anaérobiose** : dans le **cytosol** (fermentation lactique ou alcoolique).
- En aérobiose : dans la mitochondrie, le NADH,H+ est réoxydé par la chaine respiratoire et les oxydations phosphorylantes avec production d'ATP.

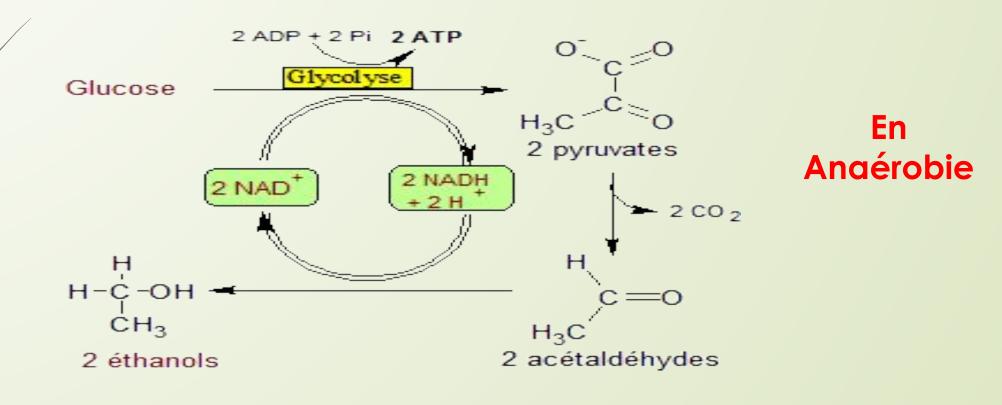
#### a-Fermentation lactique

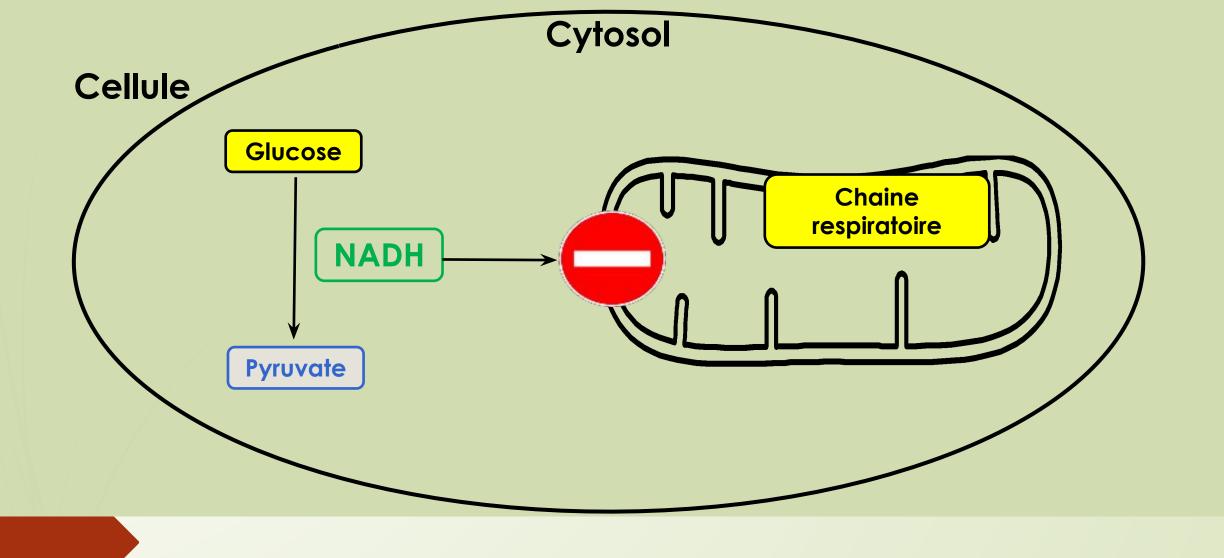
Lorsque la cellule ne dispose pas de mitochondries (cas des hématies), privée d'oxygène (anaérobiose), Le Pyruvate est réduit en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH) ce qui permet de réoxyder le NADH,H+ en NAD+ (régénération du NAD+)



#### **b- Fermentation alcoolique**

La fermentation alcoolique se rencontre chez les levures Le Pyruvate est décarboxylé en **acétaldéhyde** par la Pyruvate décarboxylase. L'acetaldehyde est réduit en alcool ou éthanol avec **réoxydation du** NADH,H+ formé dans la glycolyse et **régénération de NAD+**.





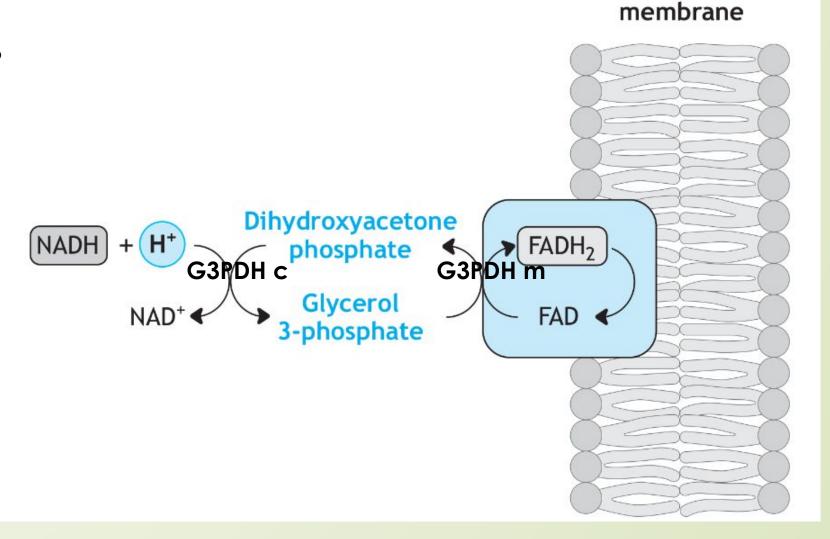
# Devenir du NADH

- Le NADH,H+ cytosolique ne pouvant traverser la membrane externe mitochondriale, ses équivalents réducteurs sont pris en charge par 2 navettes qui les font passer du compartiment cytosolique vers le compartiment mitochondrial.
- La navette du glycérol 3 phosphate : dans les muscles et le cerveau.
  - La navette malate aspartate : dans le coeur, le foie et les reins.

a. La navette du glycérol 3 phosphate

- 1 NADH,H+ → 1FADH2 → 2ATP
- Energétiquement moins avantageuse.
- plus rapide

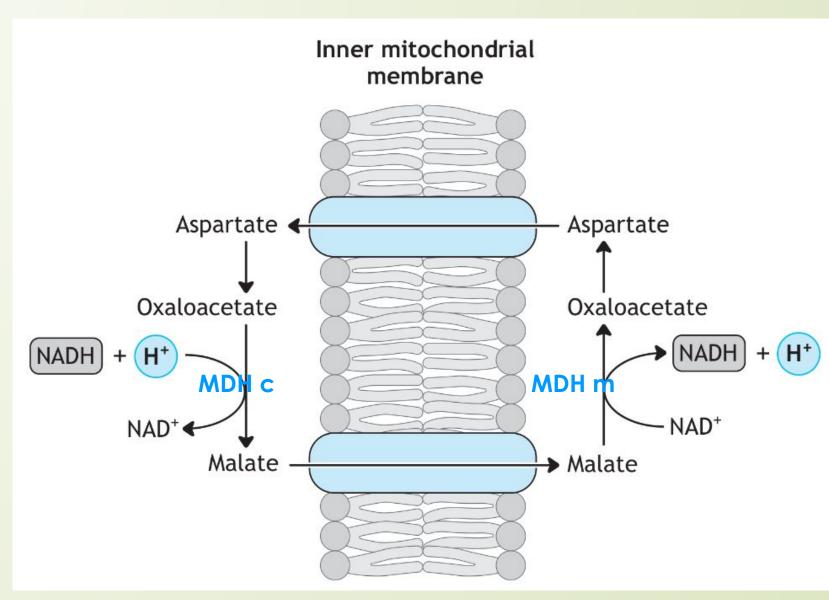
Remarque
Nicotinamide=Vitamine B3
Flavine ou
Riboflavine=Vitamine B2

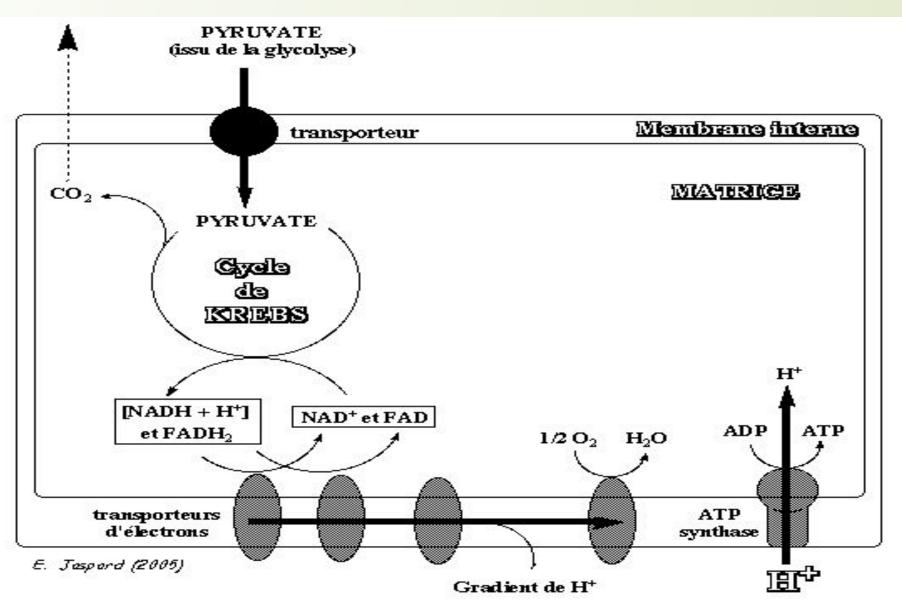


Inner mitochondrial

#### b. La navette Malate – Aspartate

1 NADH,H+ → 1NADH,H+ → 3ATP
 Energétiquement plus avantageuse.
 Moins rapide

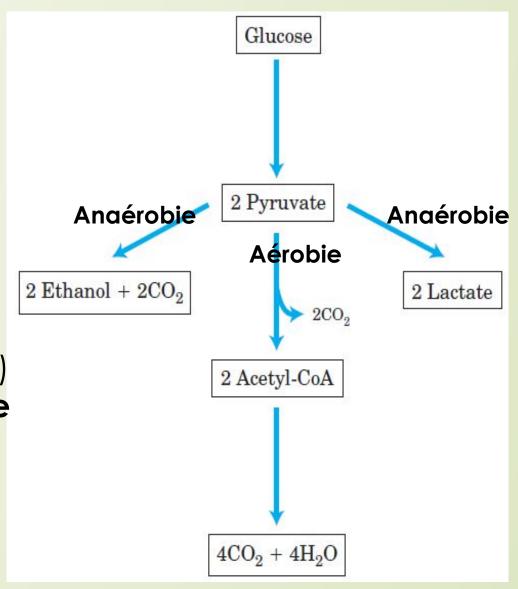




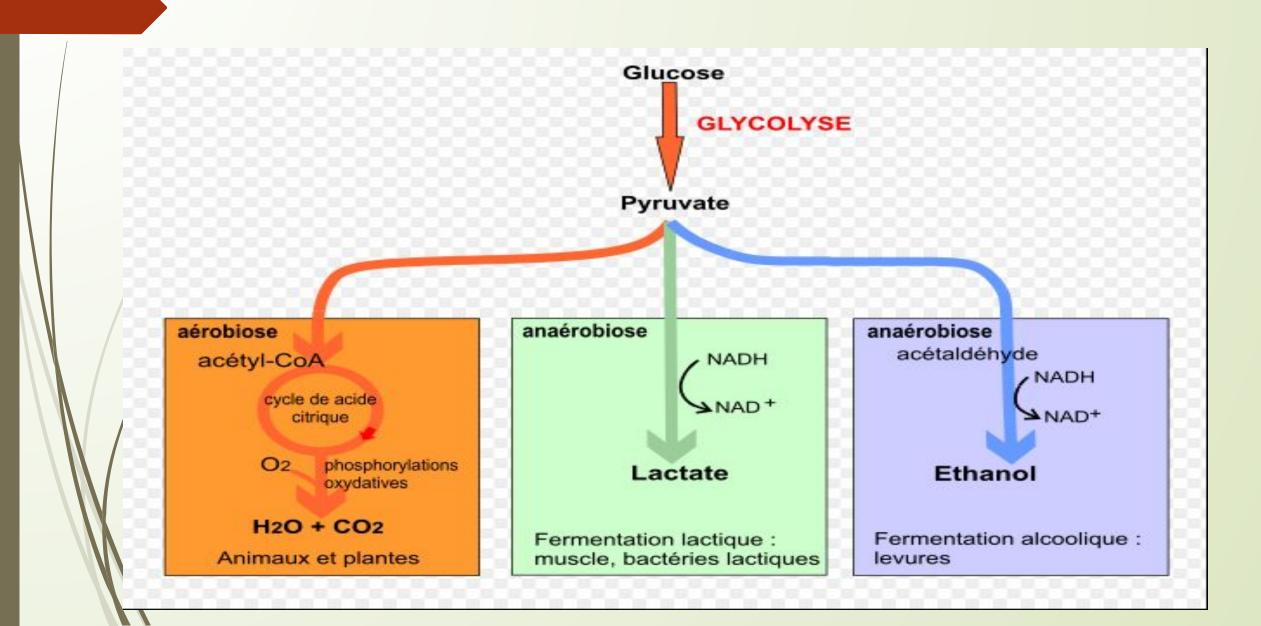
### 2-Devenir du Pyruvate

Le pyruvate est le substrat :

- En anaérobiose, de la fermentation lactique ou alcoolique
- En aérobiose de la décarboxylation oxydative en acétyl Co-A qui :
- ou bien est le substrat des voies anaboliques (ex synthèse des acides gras)
  - ou bien entre dans le cycle de l'acide citrique (cycle de Krebs).



#### Devenir du pyruvate et du NADH,H



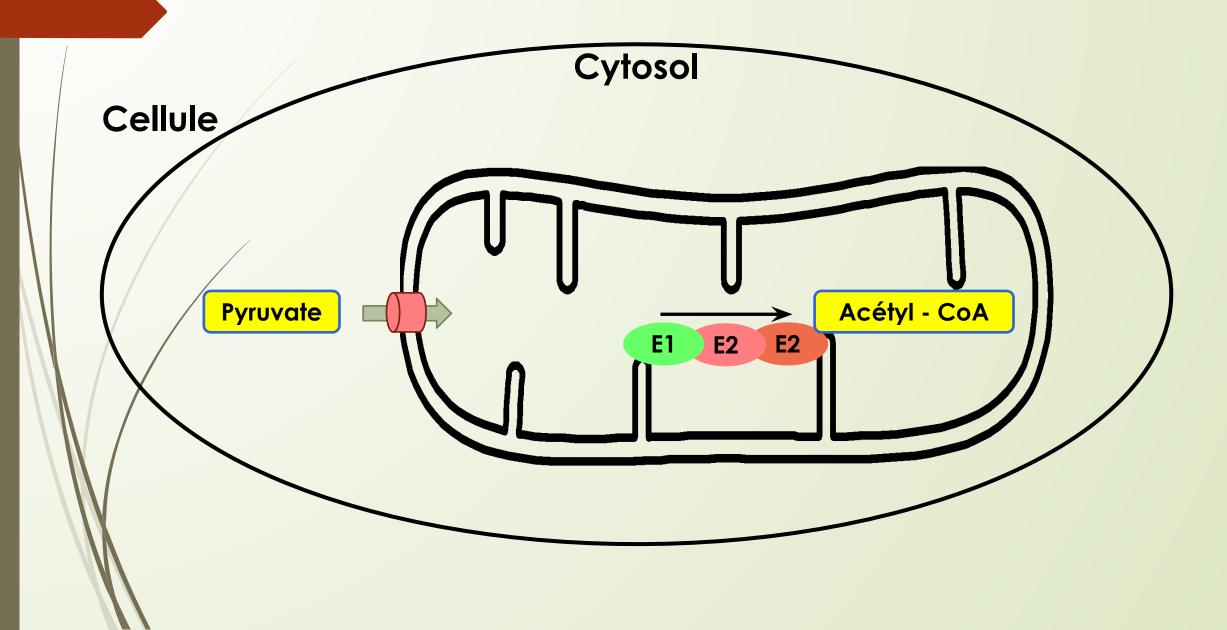
#### 2-Devenir du Pyruvate

- Formation de l'Acétyl-CoA : En aérobie
- Le pyruvate entre dans la mitochondrie grâce à une perméase
- La réaction de décarboxylation oxydative du pyruvate en acétyl CoA est catalysée par la pyruvate déshydrogénase; complexe multienzymatique :

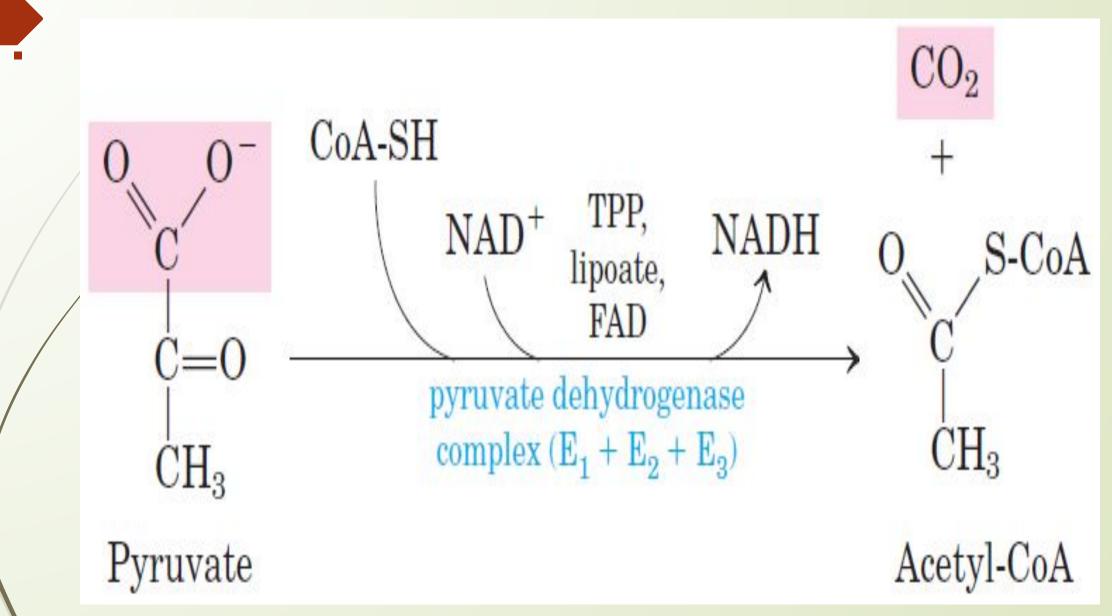
☐ 3 enzymes:

- E1 : Pyruvate déshydrogénase (décarboxylase)
- E2 : Dihydrolipoyl transacétylase
- E3 : Dihydrolipoyl déshydrogénase
- 5 co-enzymes:
  - Thiamine pyrophosphate (TPP) (vitamine B1): coenz de E1
  - Coenzyme A (CoA) (vitamine B5): coenzyme de E2
  - Lipoate: coenzyme de E2
  - FAD (vitamine B2)
  - NAD (vitamine PP): coenzymes de E3

# Formation de l'Acétyl-CoA



### Formation de l'Acétyl-CoA



### 7. Régulation de la Glycolyse

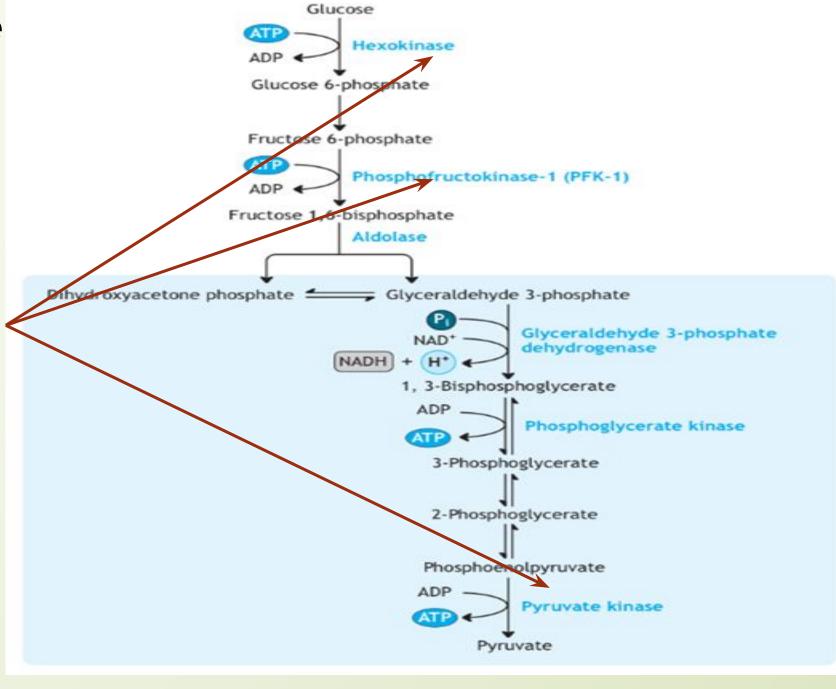
- La régulation de la glycolyse permet d'adapter la vitesse d'oxydation du glucose aux besoins de la cellule en :
  - ☐ ATP (Energie).
  - Intermédiaires précurseurs de synthèse.
- Dans la glycolyse, les réactions catalysées par : Hexokinase(HK)/

Glucokinase (GK), Phospho-fructokinase 1 (PFK1), pyruvate kinase

(PK) sont irréversibles → sites de contrôle.

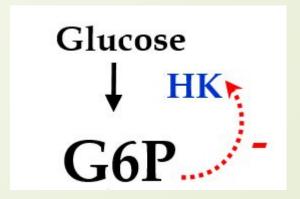
# 7.Régulation de la Glycolyse

Sites de contrôle



# 1. <u>Héxokinase</u>

 L'héxokinase est une enzyme ubiquitaire inhibée par son produit de réaction (G6P)



# 1. Héxokinase / Glucokinase

Héxokinase

Ubiquitaire

Glucose

G6P

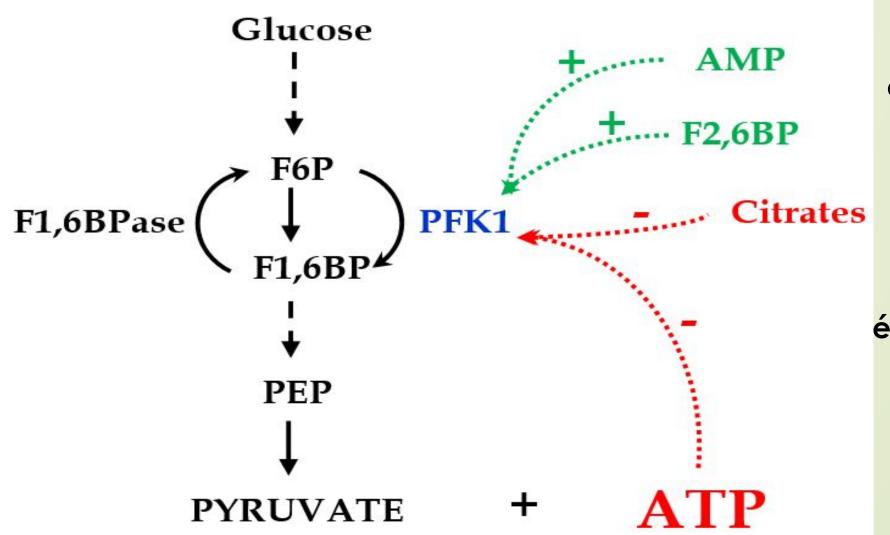
Energie

**Glucokinase Foie** Glucose G<sub>6</sub>P Glycogène

(forte affinité pour le glucose)

(faible affinité pour le glucose)

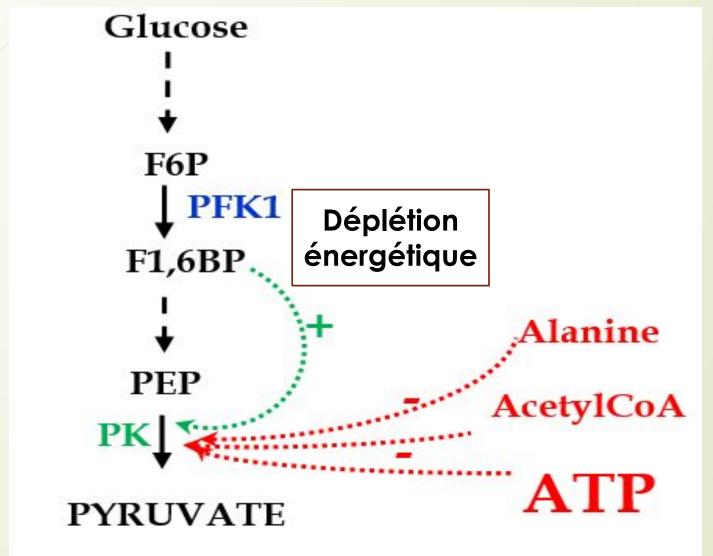
# 2. Phospho-fructokinase 1 (PFK1)



Déplétion énergétique

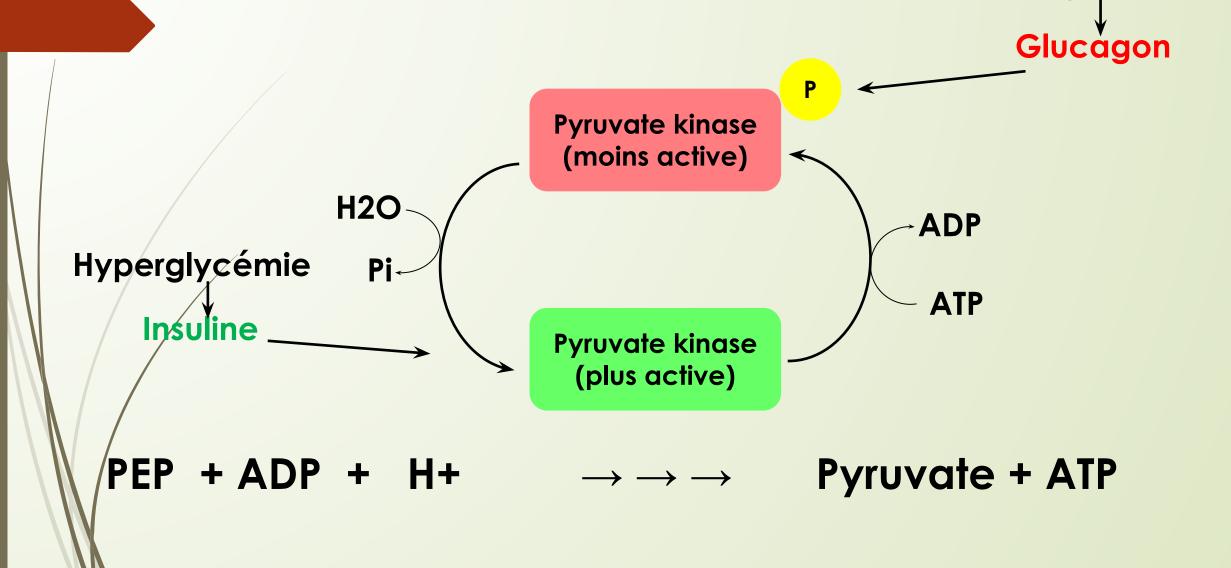
Besoins énergétiques satisfaits

# 3. Pyruvate kinase



Besoins énergétiques satisfaits

### 3. Pyruvate kinase: Contrôle hormonal Hypoglycémie



#### Les pathologies liées à la glycolyse

Anémie hémolytique due à un déficit en pyruvate kinase du globule rouge

Définition L'anémie hémolytique due à un déficit en pyruvate kinase (PK) érythrocytaire est une maladie métabolique caractérisée par une anémie hémolytique chronique non sphérocytaire de sévérité variable.

GR ne possède pas de mitochondrie Dépend exclusivement de la glycolyse pour leur approvisionnement en ATP en cas de Déficit en PK production, d'ATP insuffisante La Membrane se déforme GR sera phagocyté par les macrophage de la rate Anémie hémolytique

Méthode(s) diagnostique(s):

La mesure de l'activité enzymatique de la PK; L'analyse moléculaire.

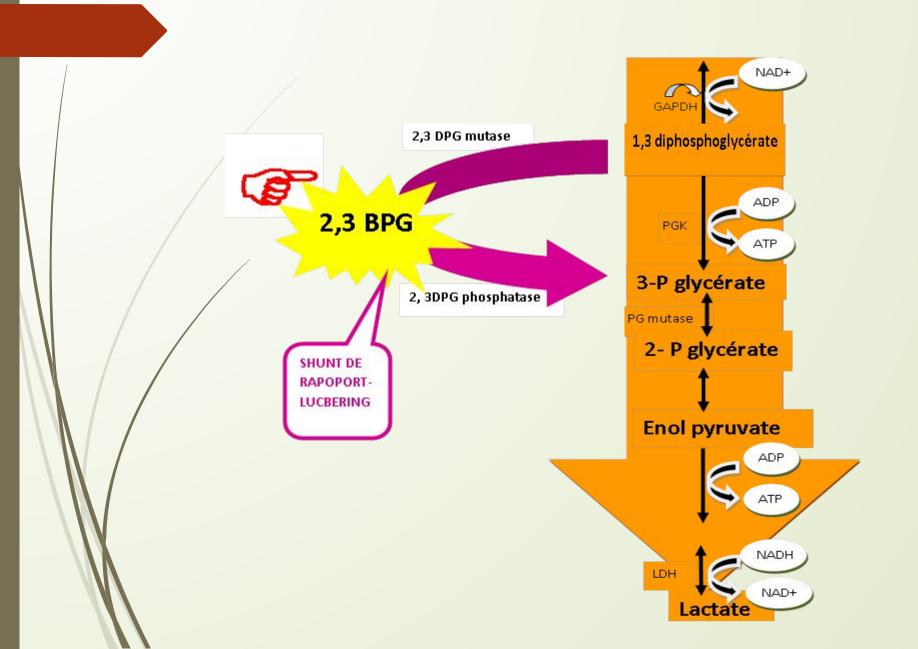
### 8- Shunt du 2,3-bisphosphoglycérate

#### INTRODUCTION

- Les érythrocytes qui n'ont pas de **mitochondries** dépendent totalement du glucose comme carburant métabolique qu'ils métabolisent par **glycolyse anaérobie**
- Hémoglobine érythrocytaire dont l'affinité pour l'oxygène dépend de plusieurs facteurs ; parmi eux le **2,3 BPG** synthétisée par une **voie annexe** de la glycolyse : s'appelle le **shunt de RAPOPORT LUCBERING**

#### Les voies annexes de la glycolyse

- A coté de la voie classique de la glycolyse « la voie d'EMDEN -MEYERHOF » deux autres voies importantes existent il s'agit :
- La voie des pentoses phosphates : en plus de son rôle dans la production d'ATP ; son intérêt spécifique concerne la production des nucléotides réducteurs « NADH et NADPH et des oses : pentoses comme le ribose 5 phosphate »
- La voie de shunt de RAPOPORT LUCBERING : dont le rôle principal est de produire le 2,3 BPG
- Au cours de la glycolyse, le 2,3BPG, métabolite spécifique du globule rouge, se forme **en grande quantité**



### Mécanisme réactionnel

- Dans les érythrocytes, la réaction catalysée par la phosphoglycérate kinase peut être **court-circuitée** par la réaction du **Biphosphoglycérate mutase**, qui catalyse la conversion du 1,3 Biphosphoglycérate en 2,3 Biphosphoglycérate, ce dernier est hydrolysé en 3 phosphoglycérate et Pi par le 2,3 BPG phosphatase
- Réaction 1
  - 1,3 Biphosphoglycérate === BPM ==== 2,3 Biphosphoglycérate
- Réaction 2
  - 2,3 Biphosphoglycérate □==== BPG phosphatase===□ 3PG
- Cette voie alternative permet de fournir le 2,3 BPG qui se fixe à l'hémoglobine entrainant une diminution de son affinité pour l'oxygène permettant que ce dernier soit plus facilement disponible pour les tissus.

# L'hémoglobine

#### Définition

C'est une protéine érythrocytaire tétramérique, qui transporte l'oxygène vers les tissus et achemine le CO2 et les protons vers les poumons

### Adaptation à la haute altitude

- La voie de shunt du BPG est une voie qui permet de moduler l'affinité de l'Hb pour l'oxygène afin d'approvisionner les tissus en oxygène.
- Les changements physiologiques accompagnant une exposition à une altitude élevée comprennent une augmentation du nombre des érythrocytes, et de leur concentration en Hb et en BPG