

Métabolisme glucidique

Glucose → tous les tissus (cerveau : 50% de l'utilisation journalière) 200-300 g/jour

Acides gras → muscles, foie (le cerveau n'oxyde pas d'AG)

- Réserves énergétiques glucidiques = **60 %** de apport journalier
- Réserves lipidiques = **45fois** l'apport énergétique journalier

Hormones régulant le métabolisme

Insuline	Glucagon	Catécholamines (adrénaline et noradrénaline)
Hormone anabolique • Sécrétée par cellules β du pancréas endocrine • En réponse à hyperglycémie • Entrée du glucose dans les cellules (muscles et tissu adipeux) • Synthèse du glycogène (foie et muscles) • Glycolyse et synthèse d'AG (foie) • Capture des AG et synthèse des triglycérides (tissu adipeux) • Capture des aa et synthèse protéique (foie et muscle)	Hormone catabolique, action essentiellement hépatique • Sécrété par cellules α du pancréas endocrine en réponse à baisse de la glycémie • Favorise la glycogénolyse et la néoglucogenèse et inhibe la glycolyse hépatiques : augmente la production hépatique de glucose • Inhibe la lipogenèse	• Sécrétées par médullo-surrénale (adrénaline) et système sympathique (noradrénaline) en réponse à une baisse de la glycémie, au stress, à l'exercice musculaire • Stimulent la sécrétion de glucagon et inhibent la sécrétion d'insuline • Activent la glycogénolyse et la glycolyse surtout au niveau du muscle • Activent la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatiques • Stimulent la lipolyse du tissu adipeux

Situations nutritionnelles :

- **Etat post-prandial** : heures suivant un repas ; ~**5heures** après un repas ; concentration hépatique d'insuline est élevée, celles de glucagon et catécholamines faibles.
- **Etat post-absorptif** : à distance du repas ; après **8heures** sans alimentation et avant petit déjeuner ; concentration plasmatique insuline baisse, celles de glucagon et catécholamines augment
- **Jeûne** : commence à **12-18 heures** après dernier repas ; concentration plasmatique d'insuline est basse, celle de glucagon et catécholamines sont élevées

Transport membranaire du glucose

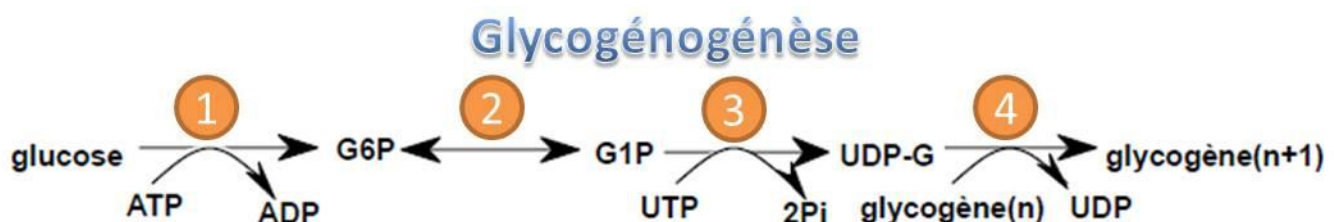
Transporteurs de glucose « GLUT » : famille de transporteurs présents sur toutes les cellules

- o **GLUT 1 à 4** : à la membrane plasmique (GLUT1 peu exprimé sur toutes les cellules)
-> G2 : entérocyte, hépatocyte, cellule β pancréatique / G4 : cellule musculaire, adipocyte
- o **GLUT 5** : transporteur de **fructose**

Processus de **diffusion facilitée** : entrée ou sortie du glucose seul selon le **gradient de concentration**

Co-transporteur sodium-glucose : fonctionne **contre** le gradient de concentration de glucose

Métabolisme du glycogène



- 1) **PHOSPHORYLATION DU GLUCOSE** : **glucokinase** (1 des formes d'hexokinase), **faible affinité** pour le glucose : foie pancréas
Autres isoformes d'hexokinase, forte affinité pour le glucose : autres tissus

- 2) INTERCONVERSION REVERSIBLE : enzyme : **phosphoglucomutase**
- 3) SYNTHÈSE DE UDP- GLUCOSE : enzyme : **UDP-glucose pyrophosphorylase**

Glycogène + 1 Glc
 A partir de G6P $\leftrightarrow$ 1 1° riche
 A partir du glucose libre $\leftrightarrow$ 2 1° riches

- 4) AMORCE DE LA SYNTHÈSE : la **glycogénine** se voit fixée par 1° covalente, un glucose par autoglucosylation puis polymérisation d'une courte chaîne de glucose α 1-4

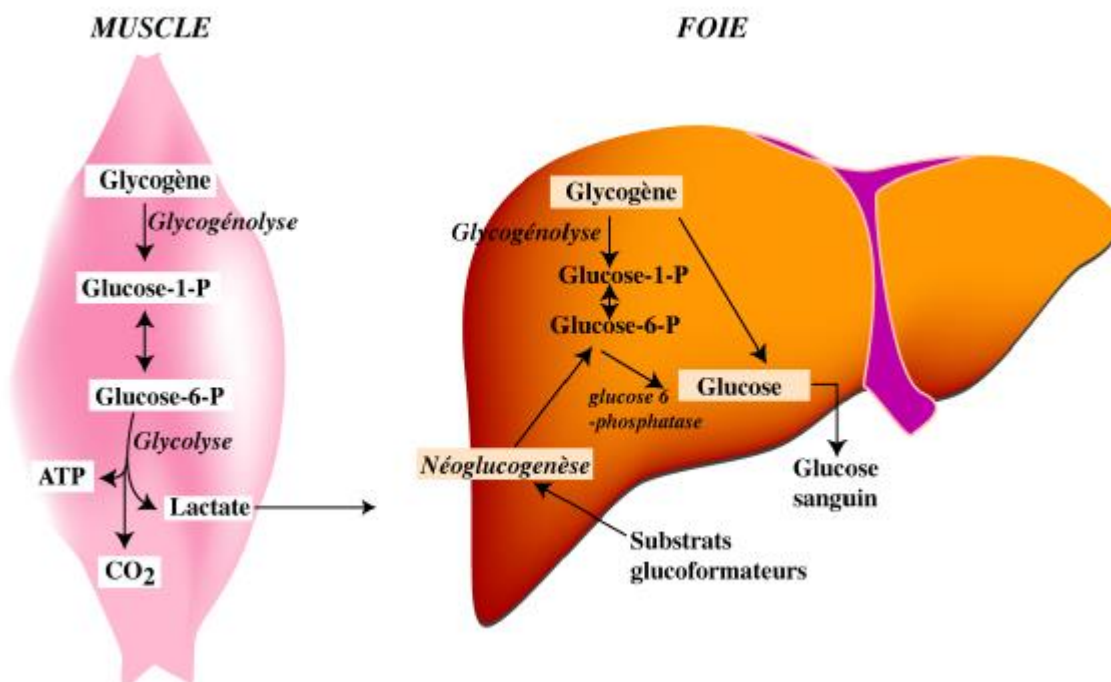
=> LONGATION DES CHAINES DE GLYCOGÈNE par le glycogène synthase à partir de UDP-glucose
 La formation des branchements en α 1-6 se fait ~tous les 4-8 glucoses.

Dégradation IC du glycogène : glycogénolyse

Libère du **G1P** à partir des extr non réductrices par coupure des 1° α -1,4 et du glc libre à partir des extr non réductrices par coupure des 1° α -1,6

- 1) Coupure des chaînes α -1,4 par la **glycogène phosphorylase**
 - Réaction de **phosphorolyse**
 - Pi vient du milieu IC
- 2) Coupure des branchements
 - Enzyme débranchante avec 2 activités :
 - o **Transférase**
 - o **α -1,6 glucosidase** : libère un Glc libre
- 3) Conversion G1P en G6P
- 4) Libération du Glc libre par la **Glc 6 phosphatase**
 - Enzyme n'existant que dans le **foie**
 - Etape **finale** de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse hépatique

Utilisation du glycogène hépatique et musculaire



Régulation

- Foie :
 - Synthèse de **glycogène** pendant les périodes post-prandiales
 - **Dégradation** pendant les périodes **post-absorptives**
- Muscle :
 - Synthèse de **glycogène** pendant les périodes de repos et après les repas
 - **Dégradation** pendant **l'exercice**

La régulation s'effectue au niveau des **trois** enzymes clefs :

- **Glycogène synthase,**
- **Glycogène phosphorylase,**
- **Phosphorylase kinase** : enzyme qui active la glycogène phosphorylase : formée de plusieurs sous-unités dont une est la calmoduline qui lie le calcium.

- Premier niveau de régulation :

Régulation par le niveau des **métabolites** et régulation **allostérique** en fonction des besoins en énergie de la cellule.

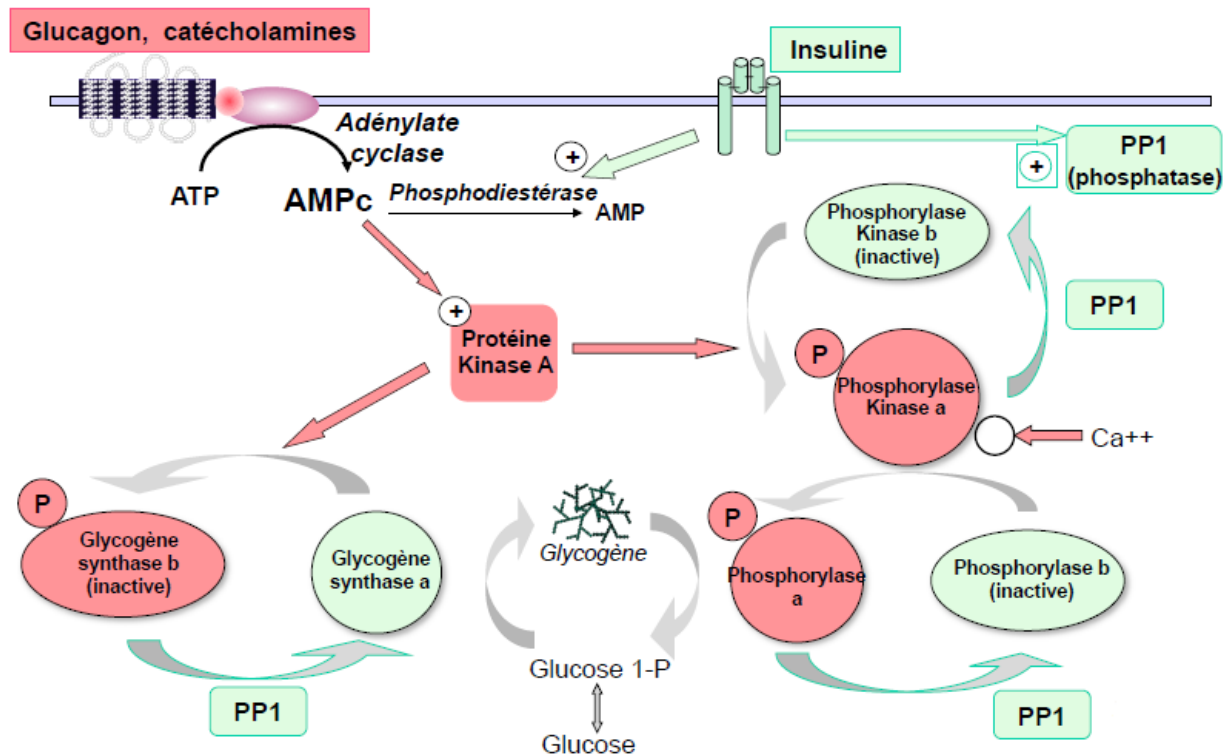
- Deuxième niveau de régulation :

Régulation covalente par les **hormones**, phosphorylation/déphosphorylation des enzymes sur Ser/Thr.

• forme a : **active**

• forme b : **moins active** pour les 3 enzymes : glycogène synthase / glycogène phosphorylase / phosphorylase kinase

Contrôle coordonné de la glycogénolyse et de la glycogénogenèse Régulation covalente dans le foie



Néoglucogenèse

- Rôle dans état **post absorptif**
- Apport de glc au **cerveau**, **globules rouges**, **muscles** en **exercice**...
- Localisation **hépatique** (rénale et intestinale)
- **7** des réactions de la glycolyse sont **réversibles** et utilisée dans la **néoglucogenèse**
- **3** des réactions de la glycolyse sont **irréversibles** et sont **contournées** par **4 réactions spécifiques** de la néoglucogenèse

4 réactions irréversibles de la néoglucogenèse :

○ Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate

- Enzyme : **pyruvate carboxylase**, localisation dans les **mitochondries** des cellules **hépatiques** (pas dans le muscle)
- Coenzyme : **biotine**, coenzyme de carboxylation lié de façon covalente à l'enzyme
- 1^{ère} réaction : formation de la forme activée de l'enzyme portant une **carboxybiotine** : nécessite une I^{re} **riche en NRJ** d'ATP :

$$\text{Biotine-enzyme} + \text{ATP} + \text{HCO}_3^- \longrightarrow \text{CO}_2 \sim \text{Biotine-enzyme} + \text{ADP} + \text{Pi}$$
Activateur allostérique : acétyl CoA
- 2^{ème} réaction : $\text{CO}_2 \sim \text{Biotine-enzyme} + \text{pyruvate} \longrightarrow \text{Biotine-enzyme} + \text{oxaloacétate}$
 synthèse de l'**oxaloacétate** par carboxylation du pyruvate :
- Activation **allostérique** de la pyruvate carboxylase par l'acétyl-CoA
- Oxaloacétate synthétisé peut être utilisé soit dans le **cycle de Krebs**, soit pour la **néoglucogenèse**

○ Transport de l'oxaloacétate dans le cytosol et conversion en phosphoénolpyruvate

- **2 possibilités de transport** : 1 est la réduction réversible en malate par la malate déshydrogénase avec $\text{NAD}^+/\text{NADH}, \text{H}^+$
- **Décarboxylation et phosphorylation** de l'oxaloacétate dans le **cytosol** : transformation en PEP
Enzyme : **PEP carboxykinase (PEPCK)**, nécessite du GTP ; utilisation d'une l° riche en NRJ
- o **Déphosphorylation du F1,6 bisphosphate** (enzyme : **F1,6 bisphosphatase**)
- o **Déphosphorylation du glucose 6-phosphate** (enzyme : glc-6phosphatase fournit du glc libre)

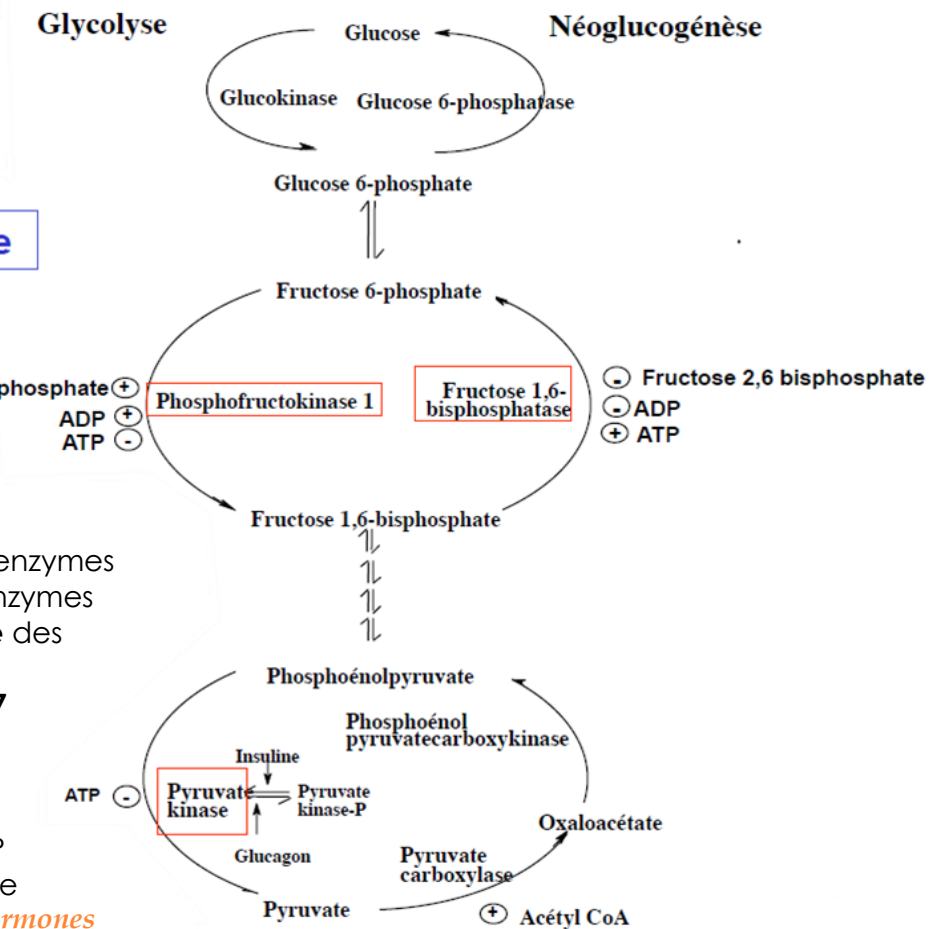
Substrats de la néoglucogénèse

- **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 aa**

Néoglucogénèse et glycolyse ont une régulation réciproque et coordonnée

- Voies hépatiques

opposées, fonctionnant de manière alternative selon la situation nutritionnelle



Régulation allostérique

Régulation par la disponibilité des substrats

- régulation **allostérique** des enzymes
- régulation **covalente** des enzymes
- régulation **transcriptionnelle** des enzymes

• **3 étapes clés régulées par 7 enzymes**

- étape glucose $\rightleftharpoons$ G6P
- étape F6P $\rightleftharpoons$ F1,6 bis P
- étape PEP $\rightleftharpoons$ pyruvate

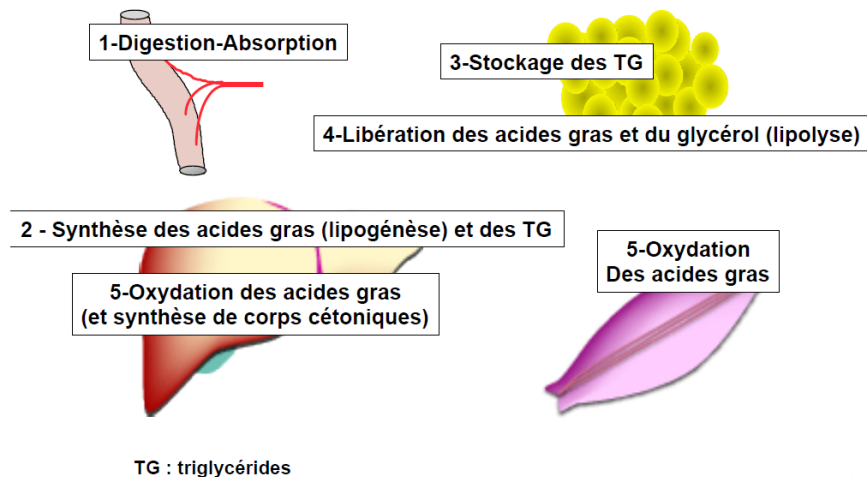
Régulation covalente par les hormones

- **Pyruvate-kinase**: déphosphorylée et activée en réponse à l'**insuline**, phosphorylée et inhibée en réponse au glucagon et aux catécholamines
- **Régulation covalente de l'enzyme de synthèse/dégradation du F2,6 bisphosphate** : le F2,6 bisphosphate est synthétisé en réponse à l'**insuline** et dégradé en réponse au glucagon et aux catécholamines

Régulation transcriptionnelle

Un exemple d'enzyme hépatique régulée par induction/répression de sa synthèse : la **phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK)** est induite par le glucagon et les catécholamines en situation post-absorptive (activation de la néoglucogénèse) et réprimée par l'insuline en situation post-prandiale (inhibition de la néoglucogénèse)

Métabolisme lipidique



Apport de lipides aux tissus après les repas : alimentation

Triglycérides alimentaires : Cf ->

Glucides alimentaires en excès :

- **Lipogénèse hépatique** : aboutit à la synthèse de triglycérides
- Exotés dans la **circulation générale** sous forme de **VLDL**

Catabolisme des lipides

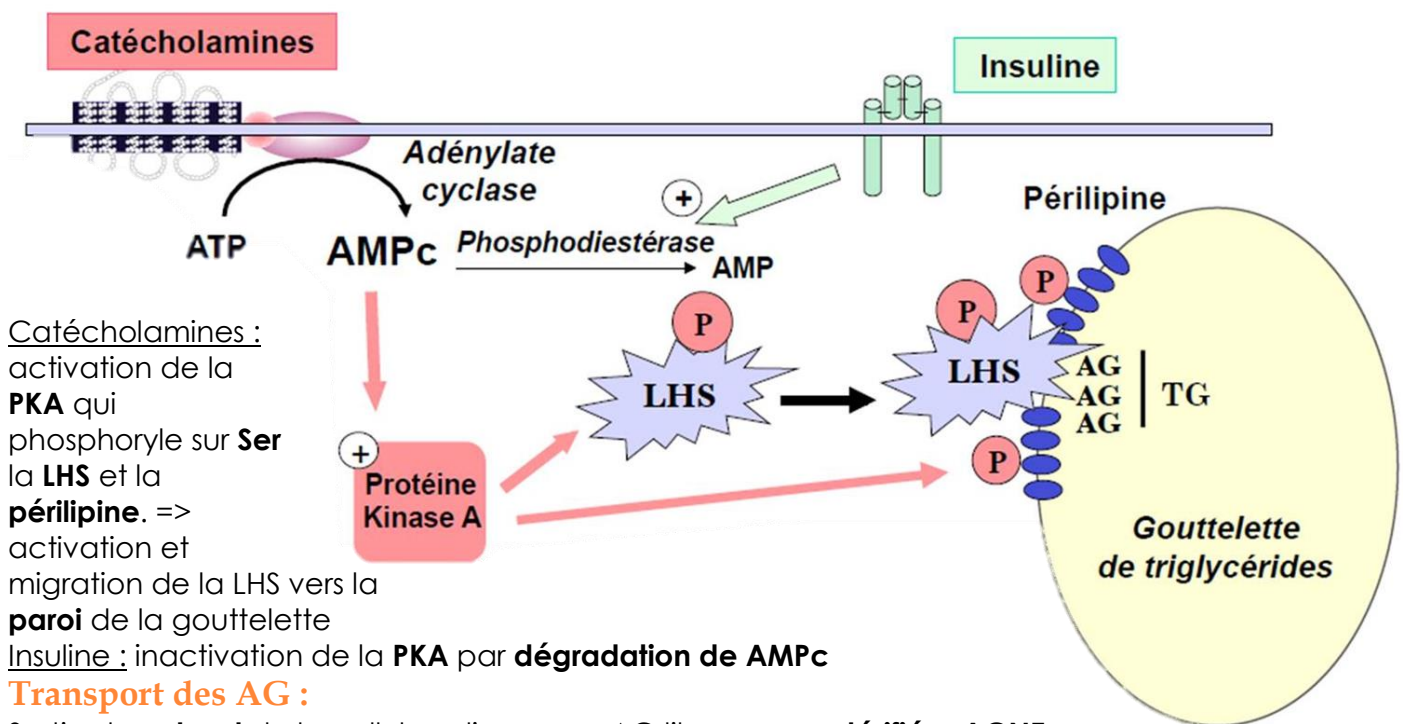
Lipolyse et régulation

- **Principale forme de réserve énergétique** = triglycérides du tissu adipeux
- **Hydrolyse des triglycérides** est effectuée dans tissu adipeux par lipase hormono-sensible **LHS** (régulée par les hormones) + autres lipases

Lipolyse : libération des AG

AG circulent liés à l'**albumine**. Le glycérol peut être phosphorylé en α -**glycérophosphate** par une **glycérol kinase** et réutilisé dans le **foie**.

Régulation de la lipolyse



Transport des AG :

Sortie du **cytosol** de la cellule adipeuse -> AG libres, non **estérifiés** : **AGNE** ->

transport par **albumine** dans circu car **insolubles** dans plasma -> entrée dans **œ musculaires, cardiaques, hépatiques** où ils sont **oxydés** -> **non utilisables** par le cerveau (n'entrent pas), la médullaire rénale (peu d'oxygène), les globules rouges (n'ont pas de mitochondries)

Dégradation des AG dans les tissus utilisateurs : voie de la β -oxydation

1) Activation des AG au niveau de la membrane externe du côté cytoplasmique des mitochondries

Enzyme : **acyl-CoA synthétase**

1^{ère} réaction : en 2 étapes, **réversible**, **transfert** d'une liaison riche en énergie

2^{ème} réaction : **irréversible**, **perte** d'une liaison riche en énergie

Réaction **globale** est **irréversible** et utilise **2 I[°] riches** en énergie de l'ATP

2) Transfert des acyl-CoA dans la mitochondrie

2 enzymes **carnitine palmitoyl transférase** situées dans la membrane externe (**CPT1**) et interne (**CPT2**) de la mitochondrie

Une **translocase** dans la membrane interne échange l'**acylcarnitine** contre la **carnitine**

Les pools de CoA du cytoplasme et de la mitochondrie sont **différents**

3) Béta-oxydation

Elle comporte **4 réactions récurrentes** permettant l'oxydation du C β des acyl-CoA et la libération de fragments à **2C** sous forme d'**acétyl-CoA**. Cette voie est **cyclique** car chaque étape de 4 réactions, **oxydation**, **hydratation**, **oxydation** et **thiolyse**, part d'un acyl-CoA et aboutit à la formation d'un acyl-CoA (**raccourci de 2C**) (**hélice de Lynen**).

Rendement énergétique de l'oxydation d'un AG saturé

- Chaque **NADH**, **H⁺** oxydé dans la chaîne respiratoire permet la formation de **3 I[°] riches** en énergie d'ATP
- Chaque **FADH₂**, de **2 I[°]** d'ATP
- Chaque **acétyl-CoA** oxydé par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire fournit **12 I[°]** d'ATP

Régulation de la bêta-oxydation

Malonyl CoA inhibe la **CPT1** et donc l'entrée des **AG** et la β -oxydation. C'est un **intermédiaire** de la synthèse des **AG** (**lipogenèse**), une voie métabolique **active** lorsque l'apport de glucose est **élevé**. Il est synthétisé par l'**acétyl-CoA carboxylase**

Cétogénèse hépatique

Dans le foie, l'acétyl-CoA formé par dégradation des AG peut entrer dans une **voie métabolique**, la « **cétogénèse** », produisant de **acide acétoacétique** et de **acide 3-hydroxybutyrique**. Ces derniers diffusent **hors** des mitochondries hépatiques et passent dans le **sang**.

Les corps cétoniques :

Sont des composés **hydrosolubles** pouvant être **oxydés**, **passer barrière hémato-encéphalique**, être utilisés comme **substrat énergétique** par le **cerveau** en remplacement du glc en situation de jeûne.

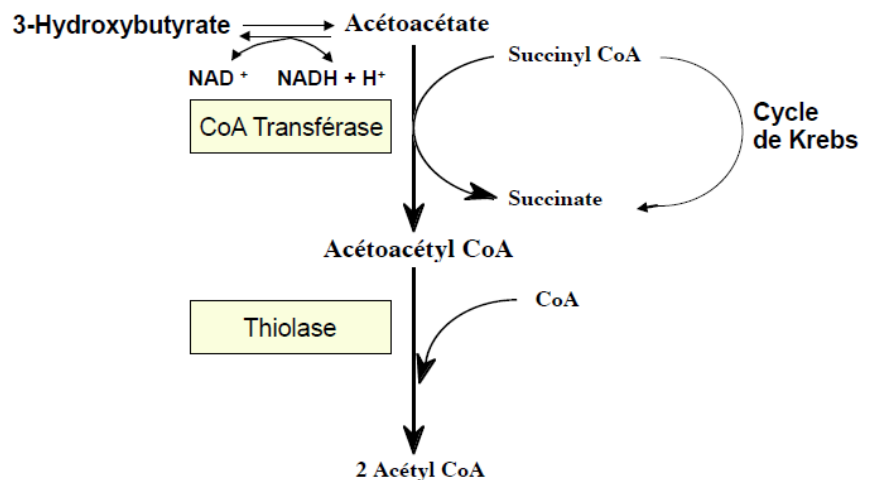
Jouent un **rôle majeur** dans les adaptations au **jeûne longs** car ils peuvent être utilisés aussi par les **muscles oxydatifs** et le **cortex rénal** en remplacement du glc.

Le produit de décarboxylation non-enzymatique de l'acide acétoacétique est l'**acétone** dont on peut détecter la présence dans l'**haleine** en tant qu'indice d'une **concentration élevée de corps cétoniques dans le sang**

Le foie **produit** les corps cétoniques mais **ne peut les utiliser**.

Utilisation des corps cétoniques (cerveau, muscle oxydatif, cortex rénal)

Cf schéma →



Le foie ne possède pas de CoA-transférase

Biosynthèse des lipides

Synthèse des AG : lipogénèse

Surtout dans **foie** et **glande mammaire** en lactation et à moindre niveau dans **tissu adipeux**

Sortie de acétyl-CoA des mitochondries dans le cytosol

L'**acétyl-CoA** est produit dans les **mitochondries** par l'oxydation du **pyruvate** (venant du glucose, fructose), de certains **acides aminés**. Le citrate **sort** de la mitochondrie quand l'isocitrate déshydrogénase est **inhibé** par l'**ATP** présent en **grande quantité**.

Formation du malonyl-CoA

- Etape **irréversible**
- Etape **limitante**
- Régulation **covalente** :
 - o **Déphosphorylation** en présence **d'insuline** (activation)
 - o **Phosphorylation** en présence de **glucagon** (inactivation)

Synthèse des acides gras

La **biosynthèse des acides gras** se produit dans le **cytosol** contrairement à la β -oxydation qui est mitochondriale. La synthèse des acides gras est un **complexe multi-enzymatique** qui fonctionne sous la forme d'un **dimère** où les **2 monomères** sont associés **tête-bêche**.

Chaque monomère possède **7 activités enzymatiques différentes**

La synthèse des acides gras effectue une série de **réactions cycliques** avec au départ une **amorce d'acétyl-CoA**.

Puis, à chaque tour, un **malonyl-CoA (3 carbones)** est ajouté et un **CO₂ éliminé**. Le bilan est donc à chaque tour de **+ 2 carbones**. L'acide gras libéré est l'**acide palmitique** (16 carbones)

Sources du NADPH, H⁺ nécessaire à la synthèse des acides gras

Synthèse à partir de l'**oxaloacétate** dans le cytoplasme

Les **8 molécules d'acétyl CoA** transférées dans le cytoplasme pour la synthèse du **palmitate** permettent de synthétiser **8 NADPH** sur les 14 nécessaires.

- Une **autre** voie métabolique (non détaillée dans le cours) apporte les 6 NADPH, H⁺ supplémentaires nécessaires.

Synthèse du glycéro-phosphate

- Synthèse à partir du **glucose** dans le **foie** et le **tissu adipeux**
- Synthèse à partir du **glycérol** dans le **foie**.
- L'origine du glycérol circulant peut être la **lipolyse** à l'état post-absorptif ou l'**hydrolyse** des triglycérides des lipoprotéines à l'état postprandial.

Synthèse des triglycérides

- Conversion de l'acide gras libre en **acyl-CoA** par l'**acyl-CoA synthétase**.
- Synthèse d'un **triglycéride** à partir de **3 acyl-CoA** et d'un **glycérol-P**
- Dans le **foie** : les triglycérides synthétisés sont **exportés** vers le tissu adipeux par les **VLDL**.
- Dans le **tissu adipeux** : les triglycérides sont **stockés** dans la cellule.

Transport des triglycérides dans la circulation : rôle des lipoprotéines, chylomicrons et VLDL

