

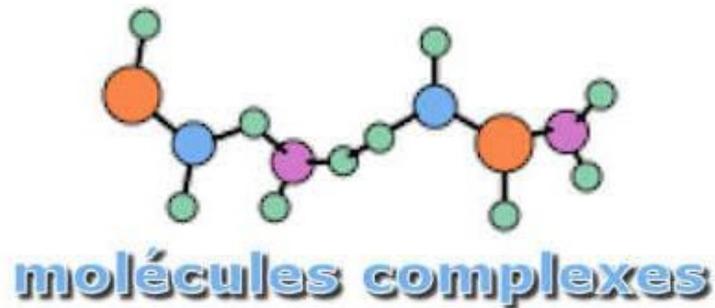
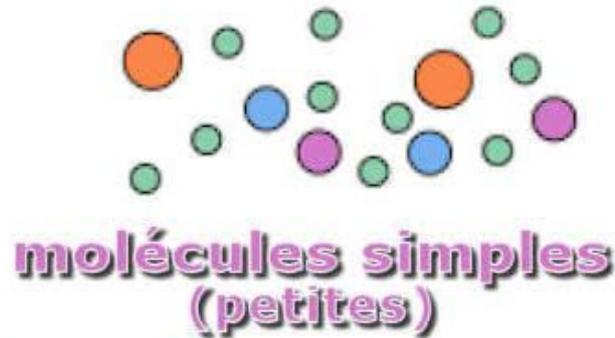
Le métabolisme

Biochimie

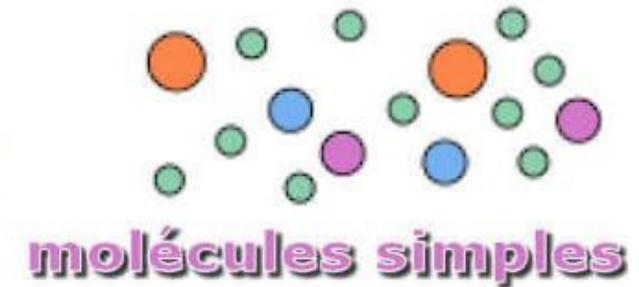
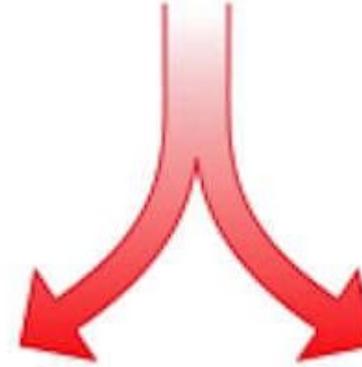
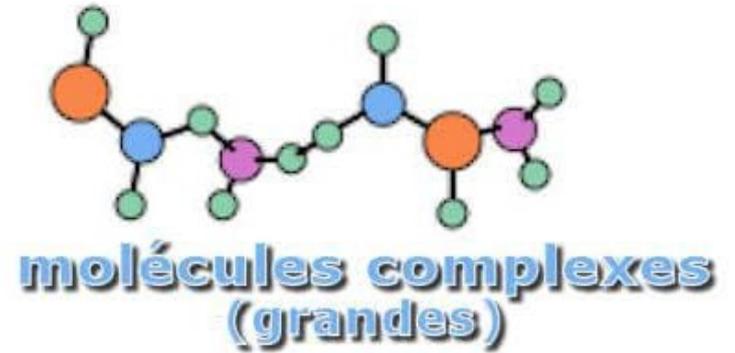
Emmanuel Vignal / Lauriane Fritsch

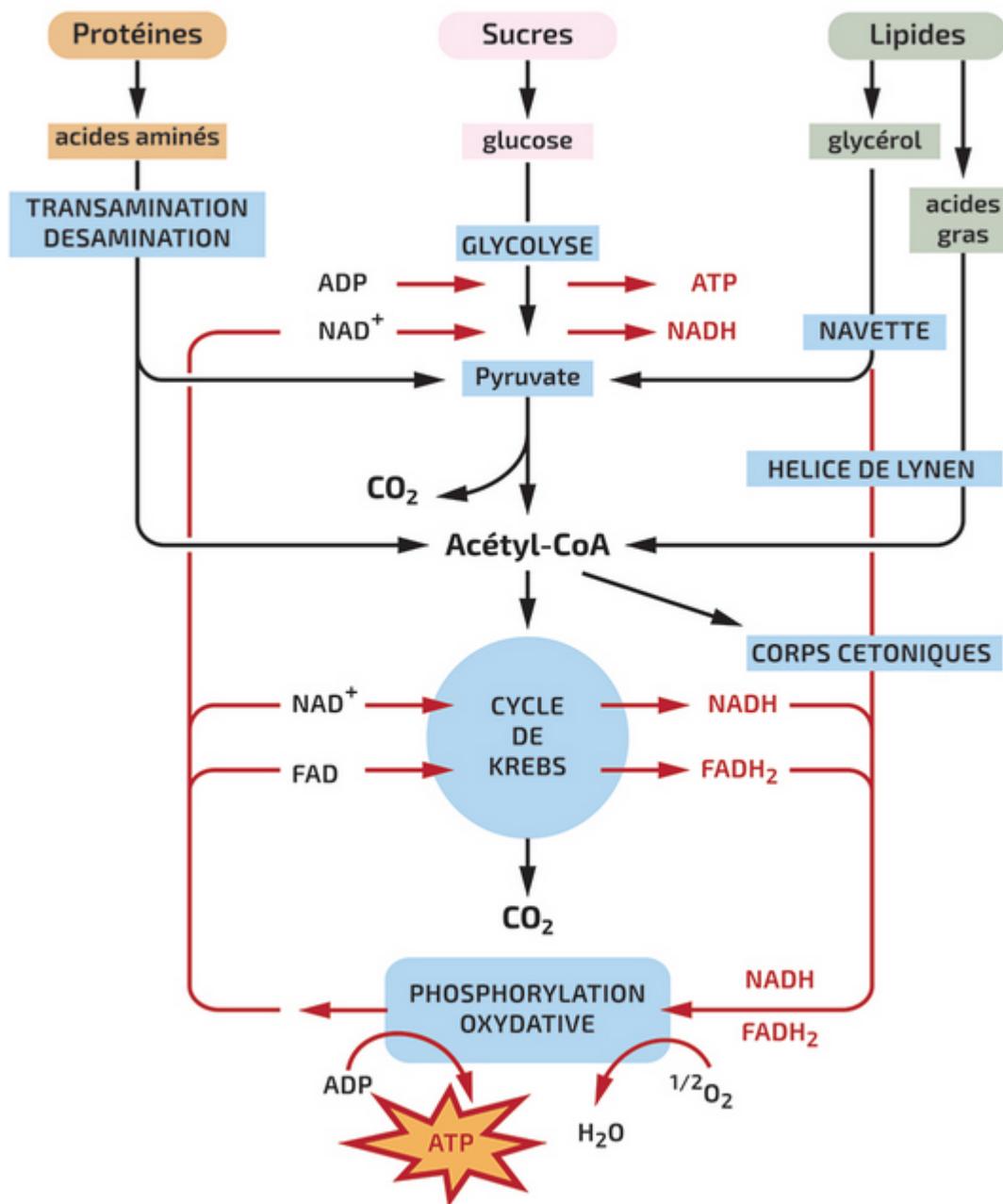
Le métabolisme

anabolisme



catabolisme



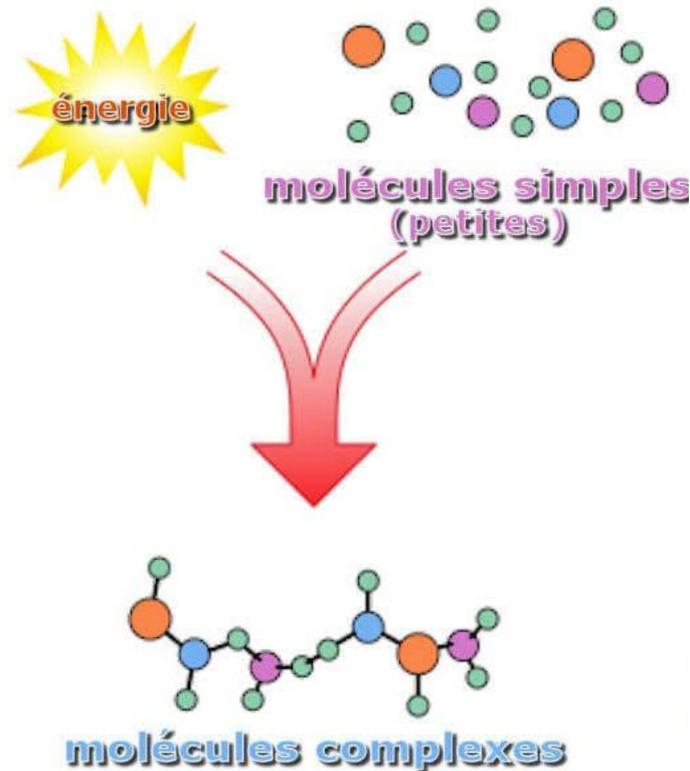


Catabolisme: ensemble de réactions enzymatiques de dégradation de macromolécules en molécules de faible taille. Ces réactions s'effectuent avec une libération d'énergie libre dont une partie est stockée sous forme d'ATP et de transporteurs d'électrons réduits (NAD(P)H et FADH₂). Les voies cataboliques aboutissent, après oxydation complète, à des produits terminaux communs (CO₂ et H₂O) et conduisent à la synthèse d'ATP.

L'anabolisme

Classification des organismes

anabolisme



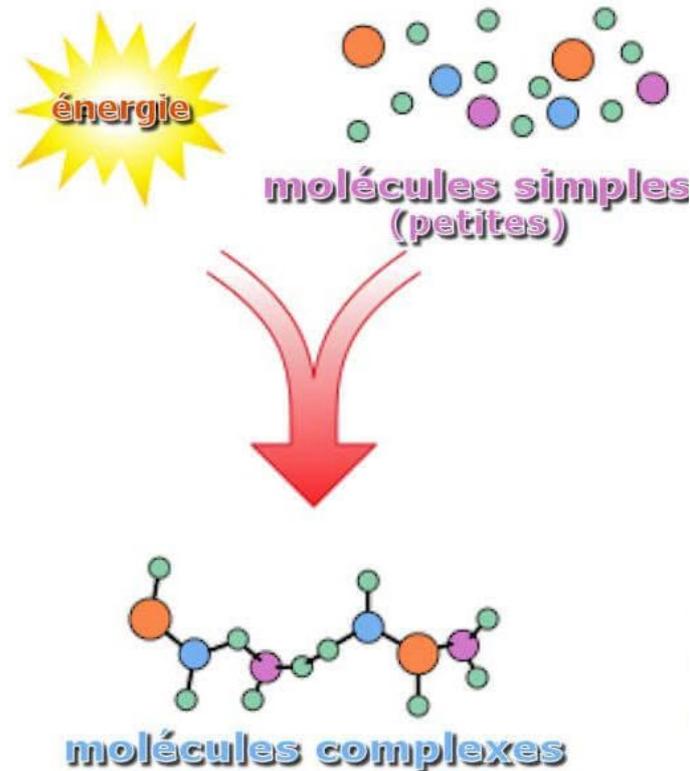
Chimiotrophe = ce dit d'un organisme qui n'utilise pas la lumière comme source d'énergie. ils utilisent l'oxydation de molécules inorganiques (hydrogène, sulfure d'hydrogène) ou le méthane comme source d'énergie.

Phototrophe = ce dit d'un organisme qui utilise la lumière comme source d'énergie.

L'anabolisme

Classification des organismes

anabolisme

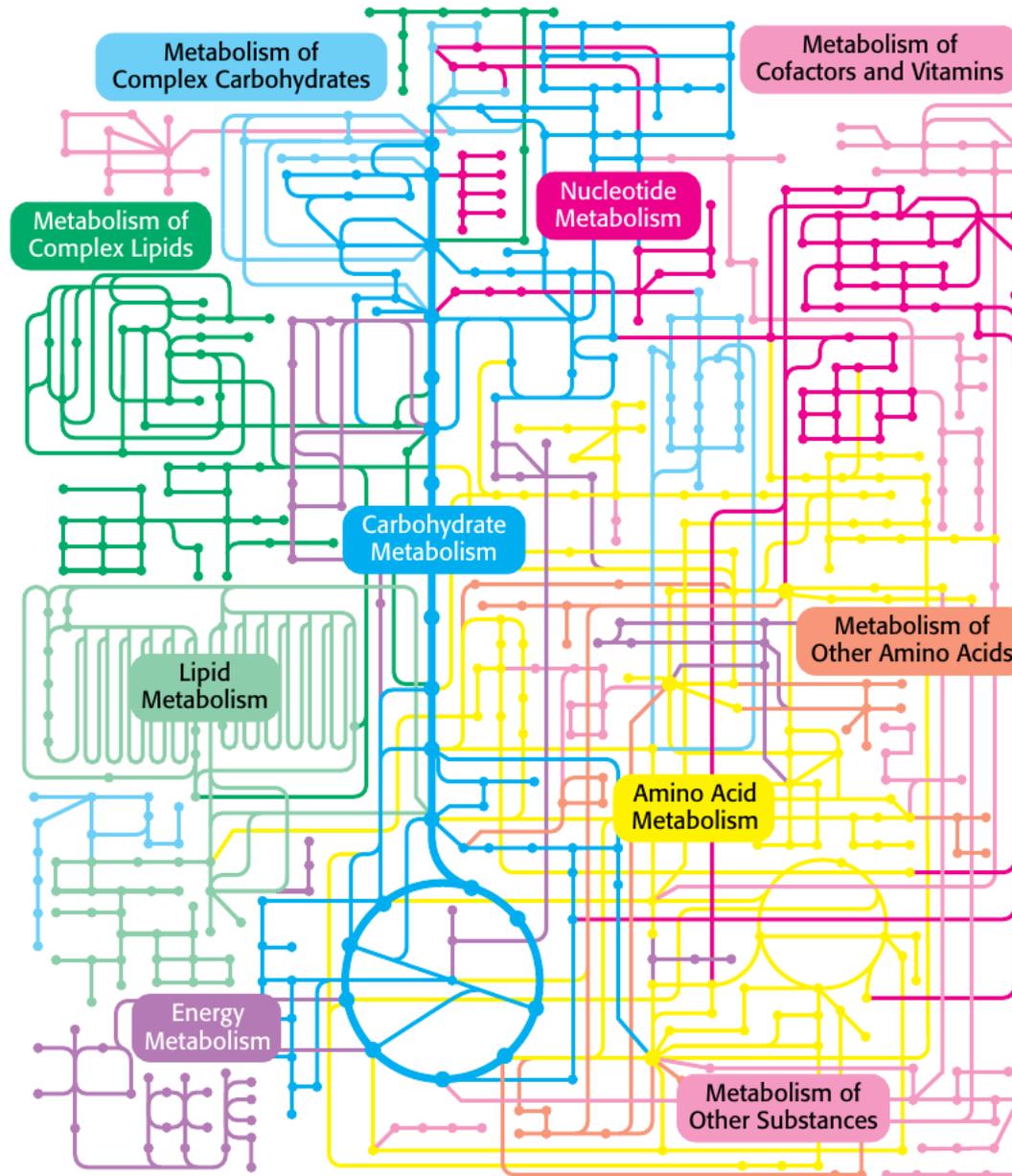


Autotrophe = ce dit d'un organisme vivant qui produit ses composés organiques à partir d'une source de matière minérale (plantes) comme c'est le cas à partir d'azote ou de CO_2 ou du soufre et de phosphate.

Hétérotrophe = ce dit d'un organisme vivant qui produit ses composés organiques à partir de matière organique pré-existante (animaux)

Relation anabolisme / catabolisme

La vision du biochimiste



Plan du cours

- 1) Introduction
- **2) Métabolisme du glucose**
- 3) Métabolisme du glycogène
- 4) Régulation du métabolisme du glucose & du glycogène

Métabolisme du glucose

- Le glucose occupe une place centrale et provient de l'alimentation (sucres lents et rapides) ou est stocké par la cellule
 - Source d'énergie **ET** précurseur de la synthèse de nombreuses molécules.
 - Le glucose est stocké sous forme d'amidon (cellules végétales) et de glycogène (cellules animales ou champignons)
-
- La glycolyse = dégradation du glucose
 - La néoglucogénèse = formation de glucose à partir de pyruvate, lactate, glycérol
 - Catabolisme du galactose/ fructose
 - La Glycogenogénèse = synthèse de glycogène à partir du glucose dans le foie et les muscles
 - La glycogenolyse = transformation du glycogène en glucose

Métabolisme du glucose

les tissus gluco dépendant comme :

- les neurones (SNC)
- les hématies

Utilisent le glucose comme source énergétique principale.

⚠ Pendant la période de jeûne l'organisme doit les approvisionner donc soit :

- On synthétise du glucose (foie, reins)
- On dé-stocke le glucose (glycogène)

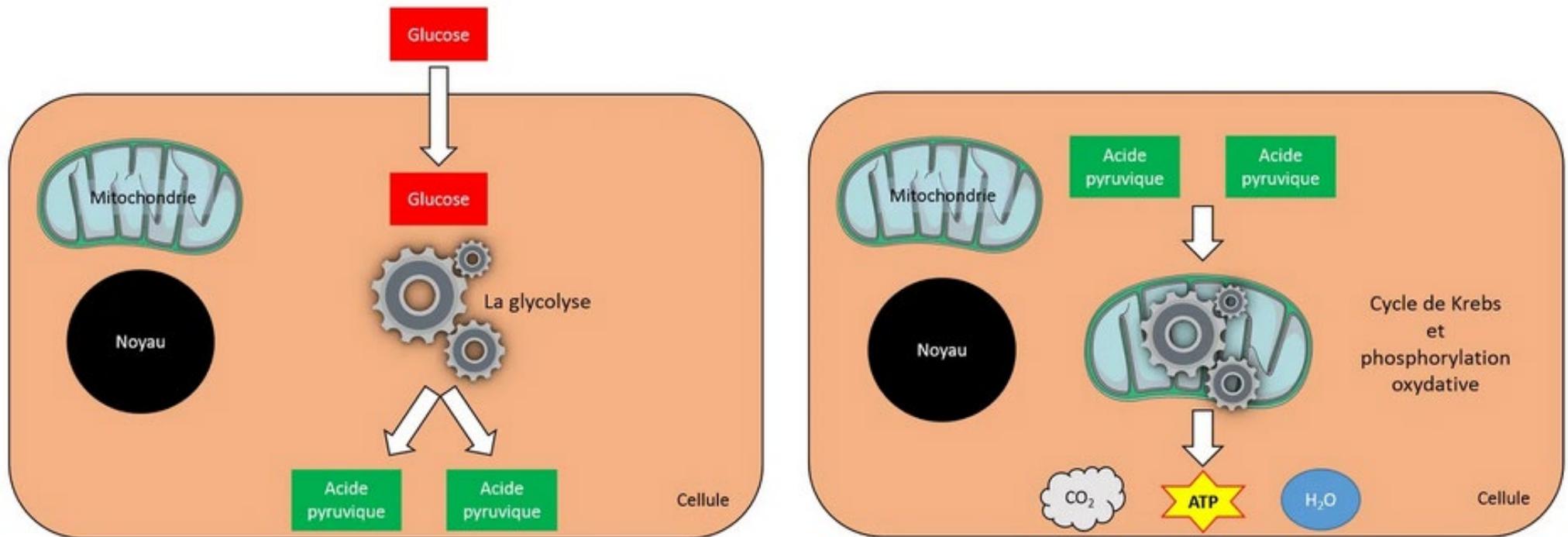
Plan du cours

- ☐ 1) Introduction
- ☐ 2) Métabolisme du glucose
 - **La glycolyse**
 - Catabolisme du galactose et fructose
 - La néoglucogenèse
- ☐ 3) Métabolisme du glycogène
- ☐ 4) Régulation du métabolisme du glucose & du glycogène

Glycolyse

Généralités

- Lieu: cytoplasme via des transporteurs comme GLUT

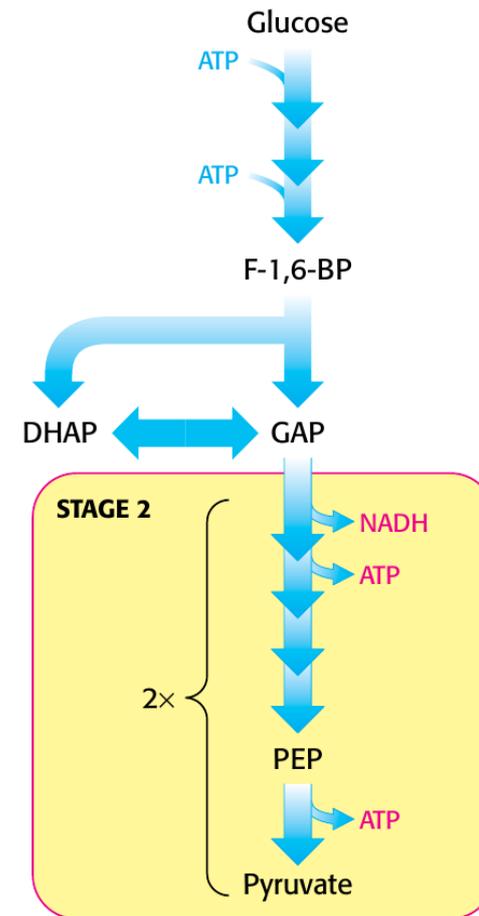
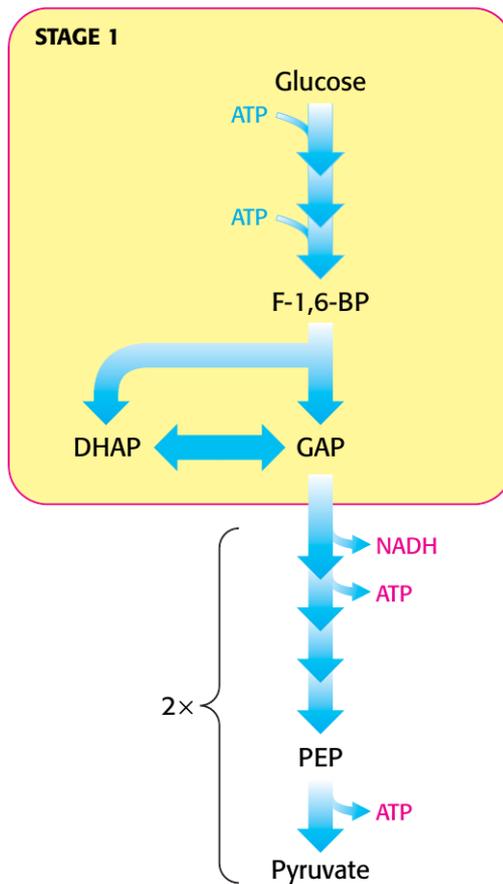


Les deux molécules de pyruvate vont entrer dans **une mitochondrie** (usine génératrice d'énergie de nos cellules) afin que le **cycle de Krebs** (ensemble de réactions chimiques) les décompose en **CO₂ (gaz carbonique)** et en **H₂O (eau)**.

Durant ce cycle de Krebs, des électrons vont être utilisés pour générer beaucoup d'ATP via un ensemble de réactions qu'on appelle : **phosphorylation oxydative**.

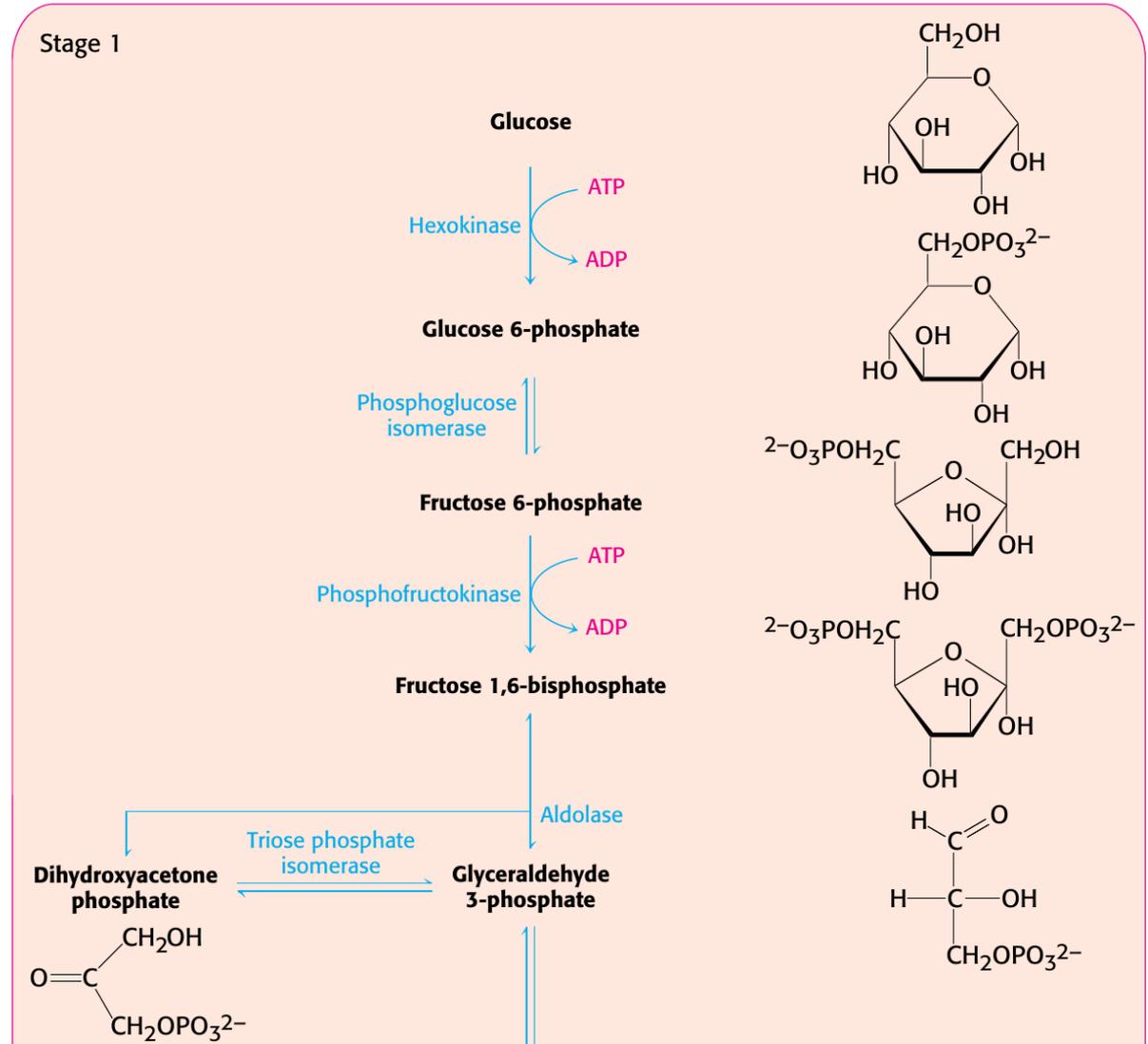
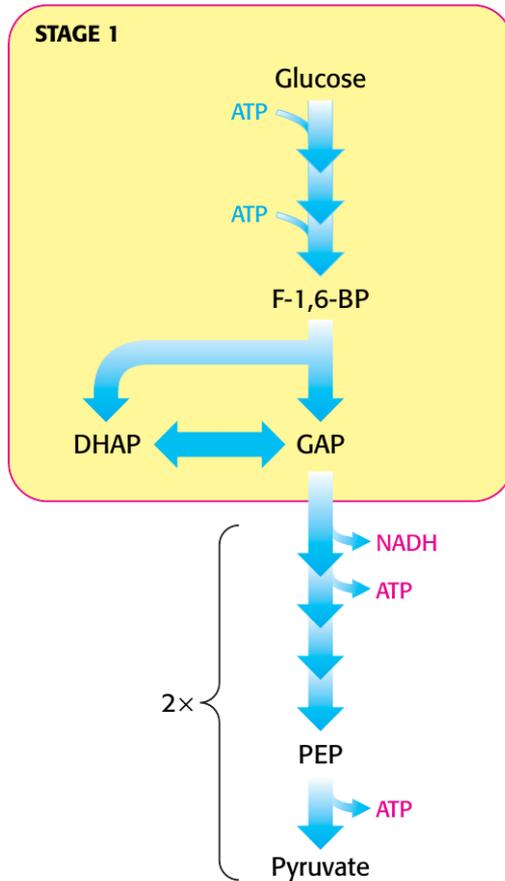
Glycolyse – Partie I - Investissement

- Glycolyse se divise en 2 étapes

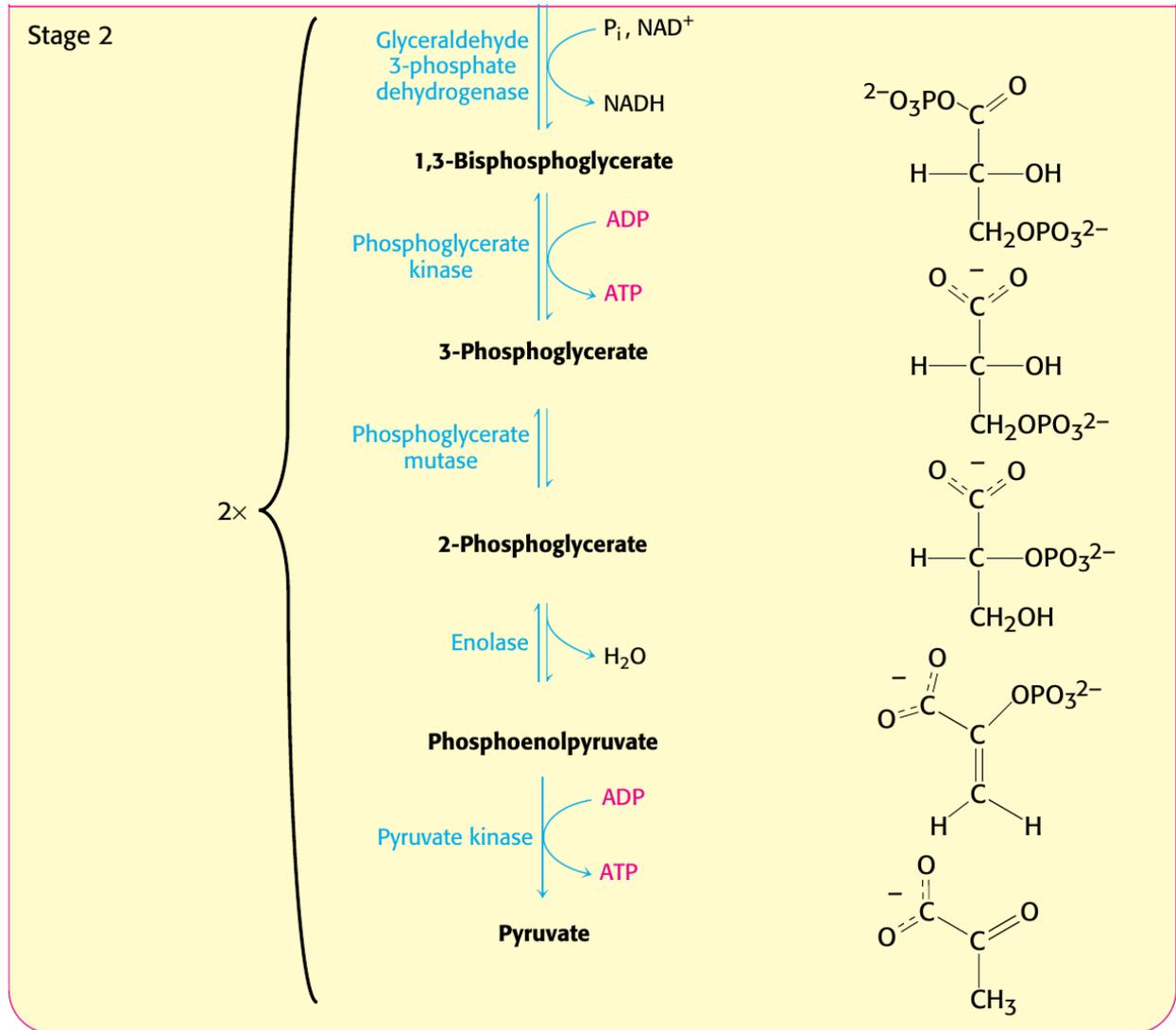
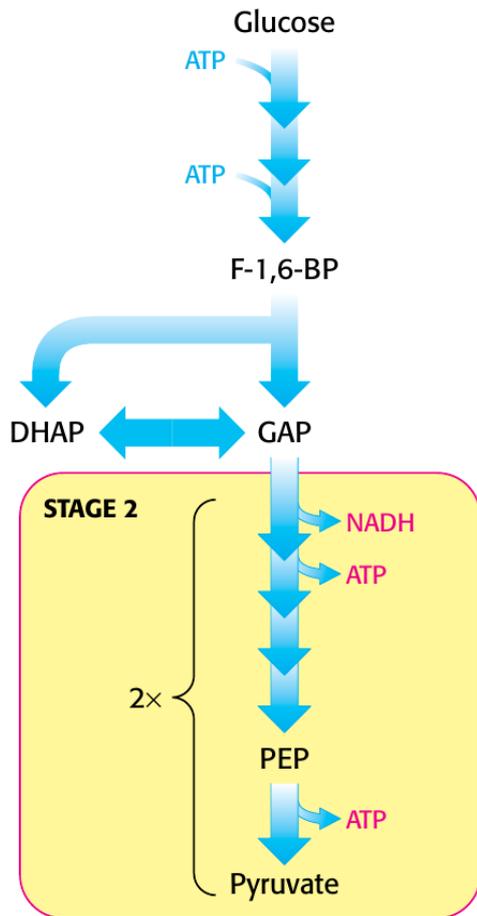
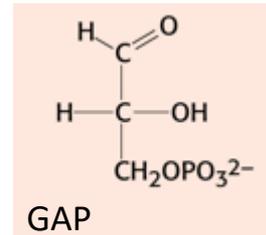


Glycolyse – stage I - Investissement

➤ Glycolyse se divise en 2 étapes



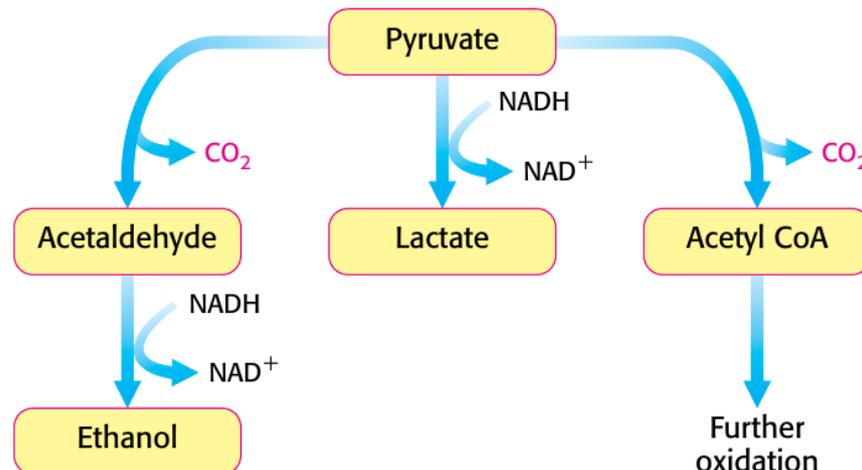
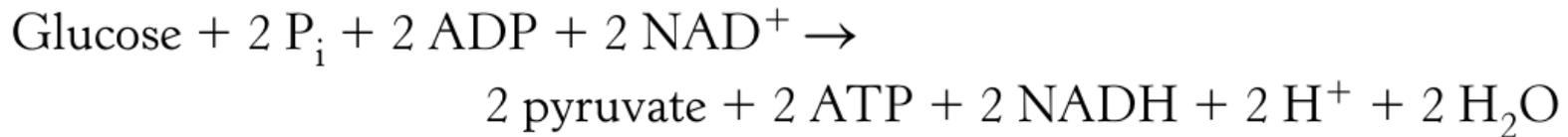
Glycolyse – stage II – Gain d'énergie

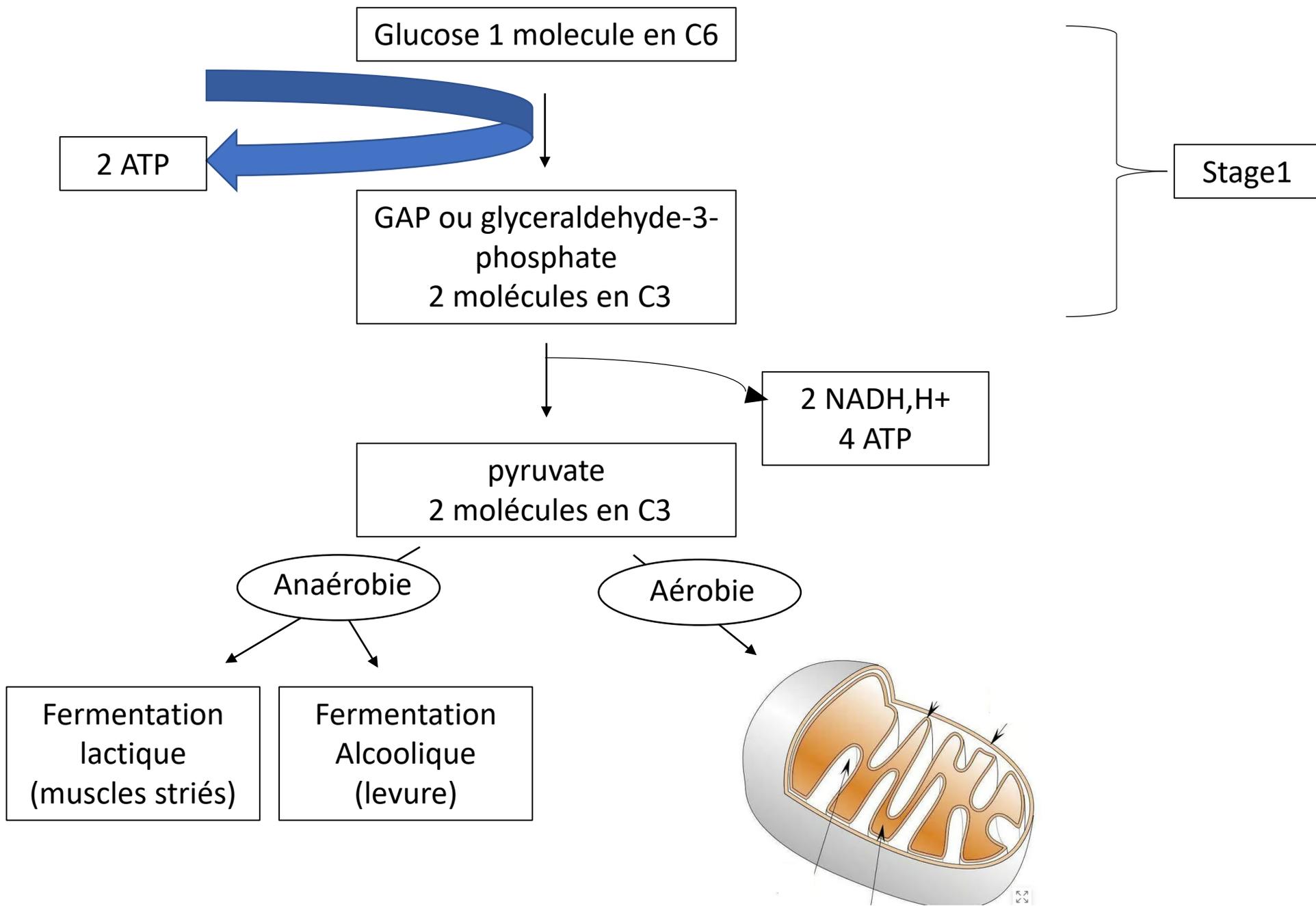


Bilan de la glycolyse

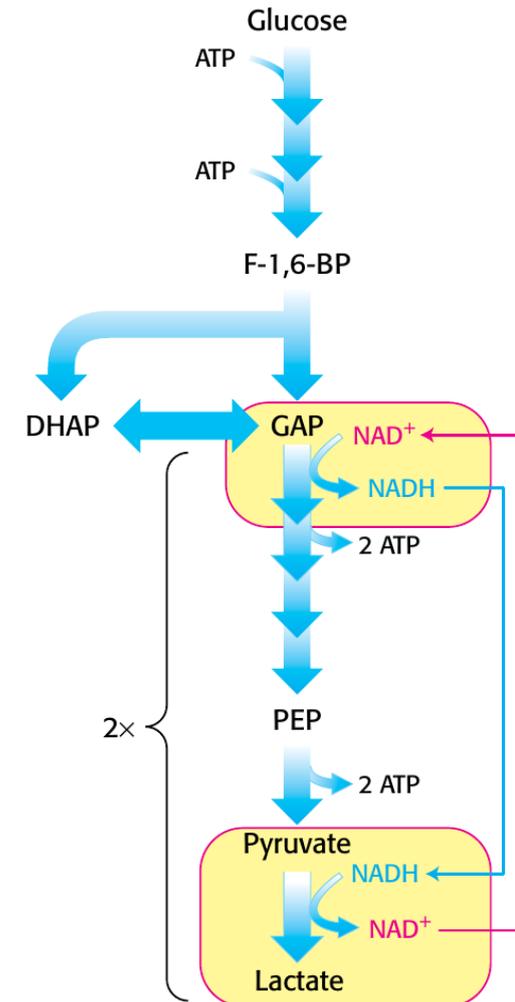
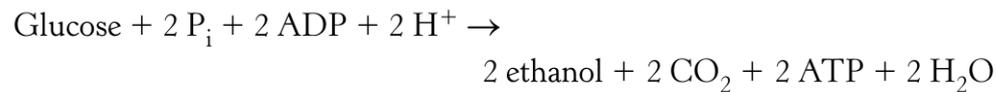
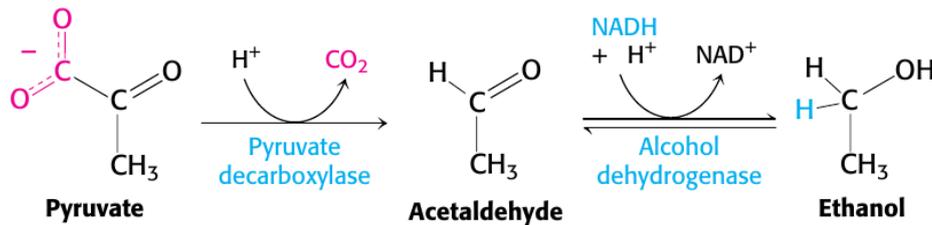
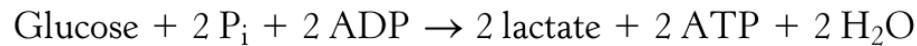
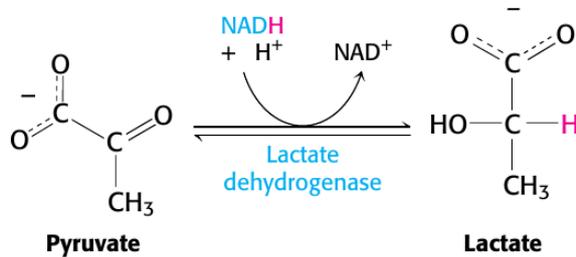
Variation d'enthalpie si fortement negative vont vers la formation de pyruvate

Step	Reaction	Enzyme	Reaction type	ΔG° in kJ mol ⁻¹ (kcal mol ⁻¹)	ΔG in kJ mol ⁻¹ (kcal mol ⁻¹)
1	Glucose + ATP \rightarrow glucose 6-phosphate + ADP + H ⁺	Hexokinase	Phosphoryl transfer	-16.7 (-4.0)	-33.5 (-8.0)
2	Glucose 6-phosphate \rightleftharpoons fructose 6-phosphate	Phosphoglucose isomerase	Isomerization	+1.7 (+0.4)	-2.5 (-0.6)
3	Fructose 6-phosphate + ATP \rightarrow fructose 1,6-bisphosphate + ADP + H ⁺	Phosphofruktokinase	Phosphoryl transfer	-14.2 (-3.4)	-22.2 (-5.3)
4	Fructose 1,6-bisphosphate \rightleftharpoons dihydroxyacetone phosphate + glyceraldehyde 3-phosphate	Aldolase	Aldol cleavage	+23.8 (+5.7)	-1.3 (-0.3)
5	Dihydroxyacetone phosphate \rightleftharpoons glyceraldehyde 3-phosphate	Triose phosphate isomerase	Isomerization	+7.5 (+1.8)	+2.5 (+0.6)
6	Glyceraldehyde 3-phosphate + P _i + NAD ⁺ \rightleftharpoons 1,3-bisphosphoglycerate + NADH + H ⁺	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase	Phosphorylation coupled to oxidation	+6.3 (+1.5)	-1.7 (-0.4)
7	1,3-Bisphosphoglycerate + ADP \rightleftharpoons 3-phosphoglycerate + ATP	Phosphoglycerate kinase	Phosphoryl transfer	-18.8 (-4.5)	+1.3 (+0.3)
8	3-Phosphoglycerate \rightleftharpoons 2-phosphoglycerate	Phosphoglycerate mutase	Phosphoryl shift	+4.6 (+1.1)	+0.8 (+0.2)
9	2-Phosphoglycerate \rightleftharpoons phosphoenolpyruvate + H ₂ O	Enolase	Dehydration	+1.7 (+0.4)	-3.3 (-0.8)
10	Phosphoenolpyruvate + ADP + H ⁺ \rightarrow pyruvate + ATP	Pyruvate kinase	Phosphoryl transfer	-31.4 (-7.5)	-16.7 (-4.0)

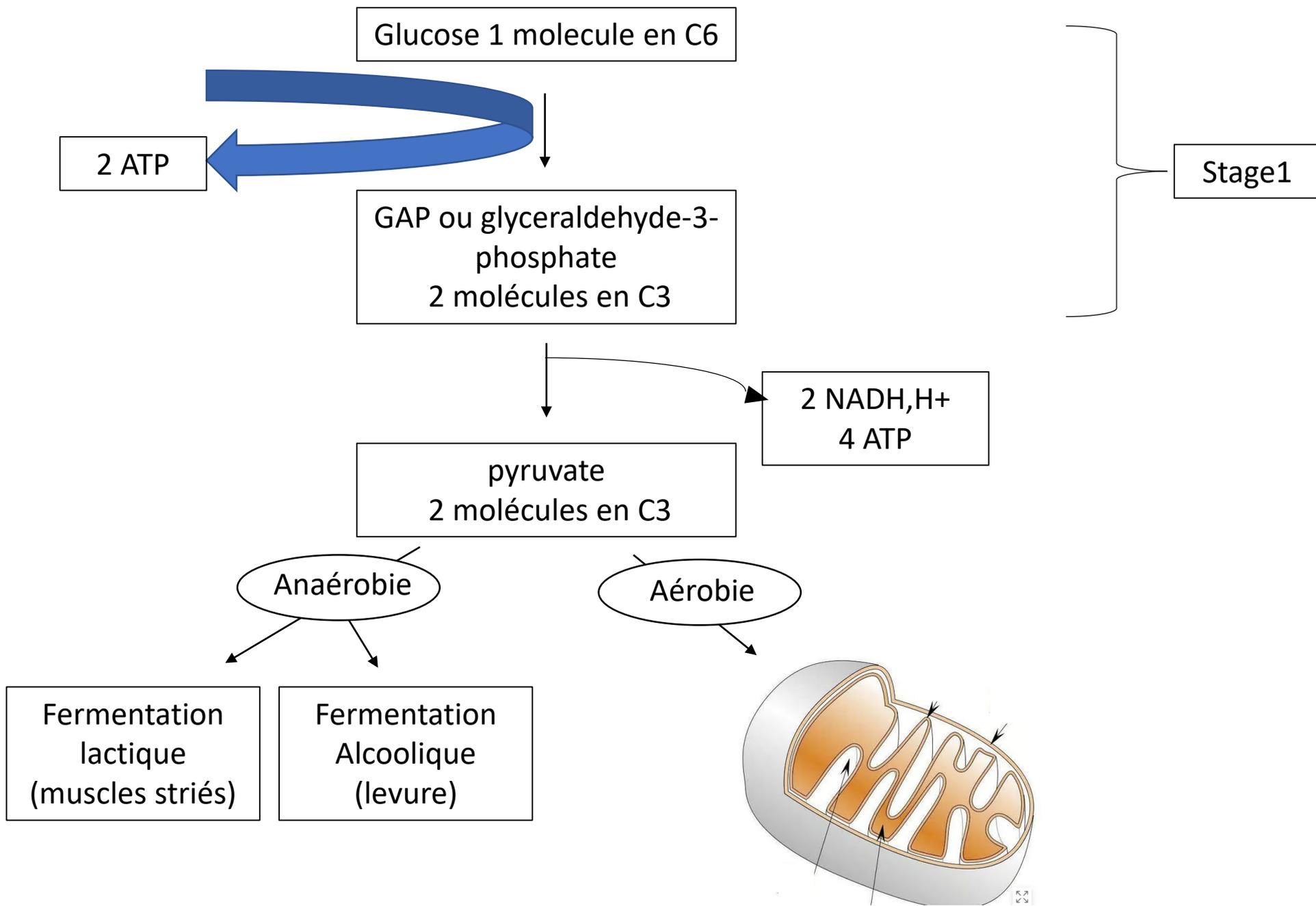




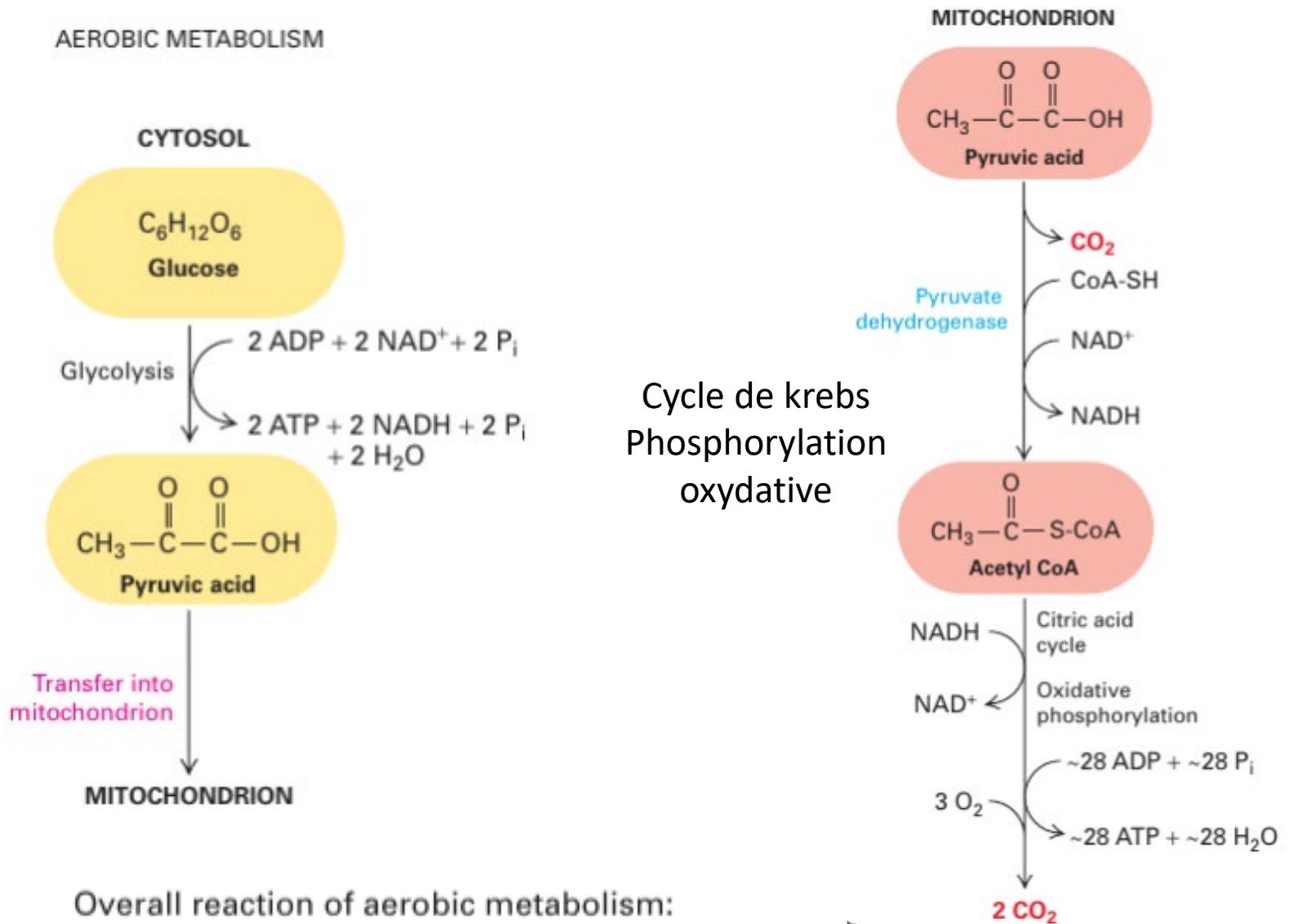
« Glycolyse » Anaérobie → Production de 2 ATP



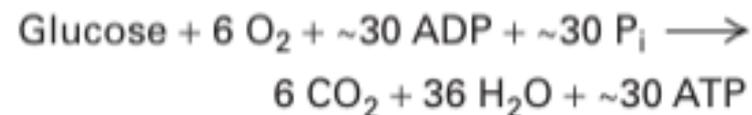
Regeneration of NAD⁺.



« Glycolyse » Aérobie → Production de 30 ATP



Overall reaction of aerobic metabolism:



Plan du cours

- 1) Introduction
- 2) Métabolisme du glucose
 - La glycolyse
 - **Catabolisme du galactose et fructose**
 - La néoglucogenèse
- 3) Métabolisme du glycogène
- 4) Régulation du métabolisme du glucose & du glycogène

Catabolisme du fructose et du galactose

D'autres monosaccharides ont une activité métabolique très importante comme le fructose et le galactose.

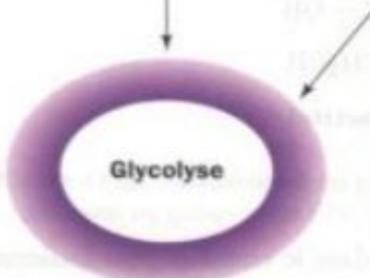
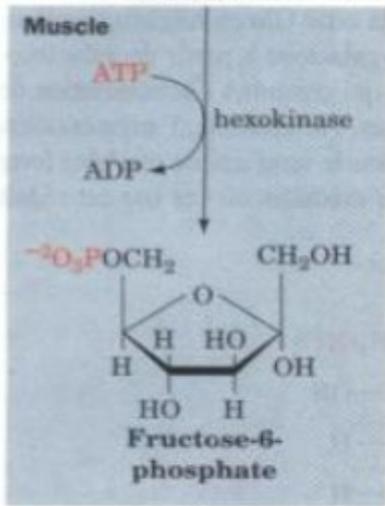
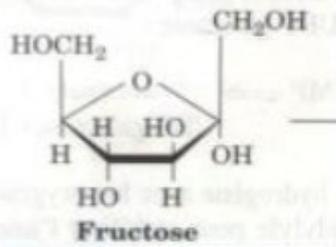
Le fructose est apporté par les fruit (saccharoses). Le métabolisme du fructose va rejoindre celui du glucose au niveau des trioses phosphates.

C'est un métabolisme essentiellement hépatique.

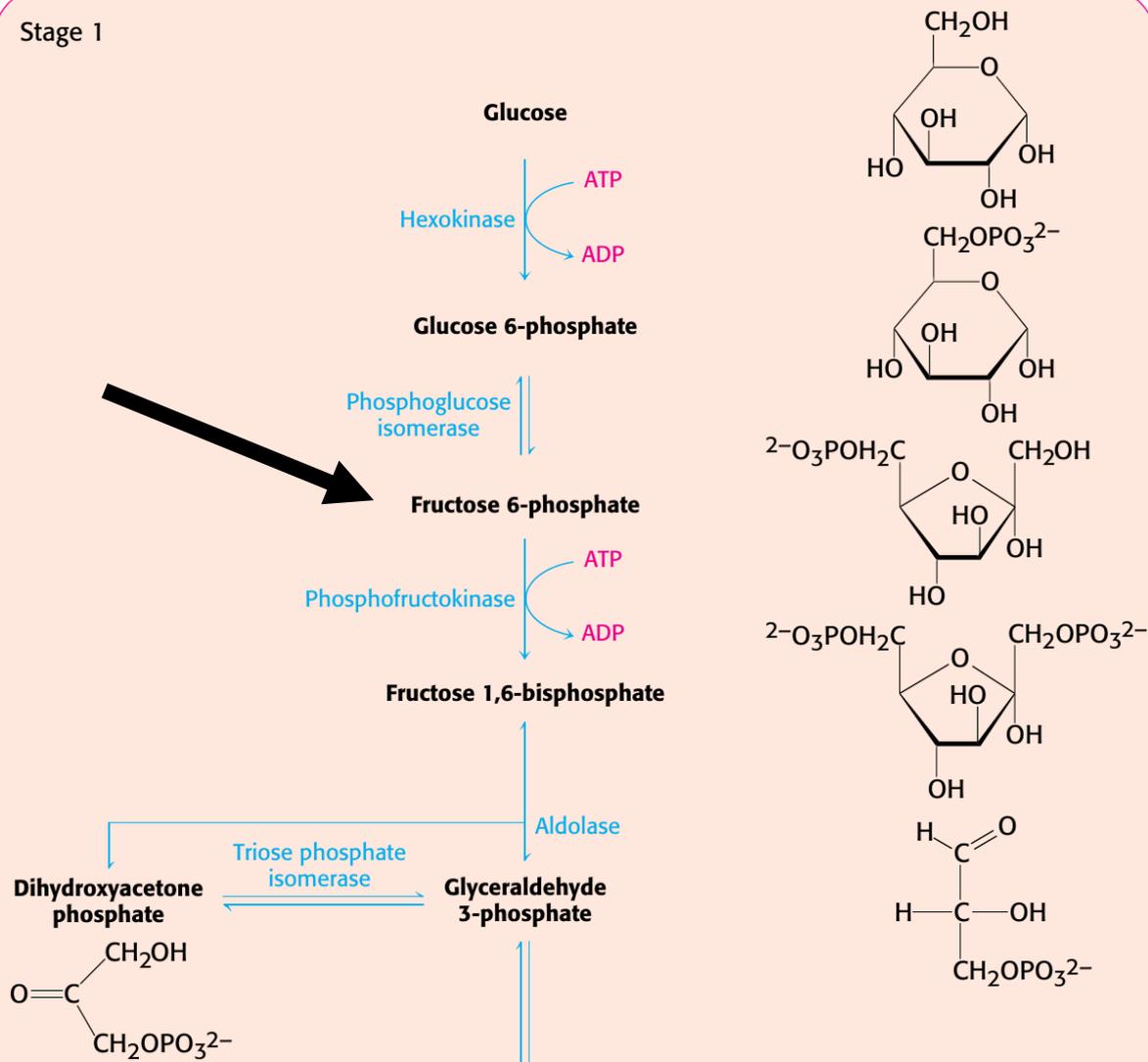
Ce fructose est capté par un transporteur, le GLUT-5, qui n'est pas régulé par l'insuline.

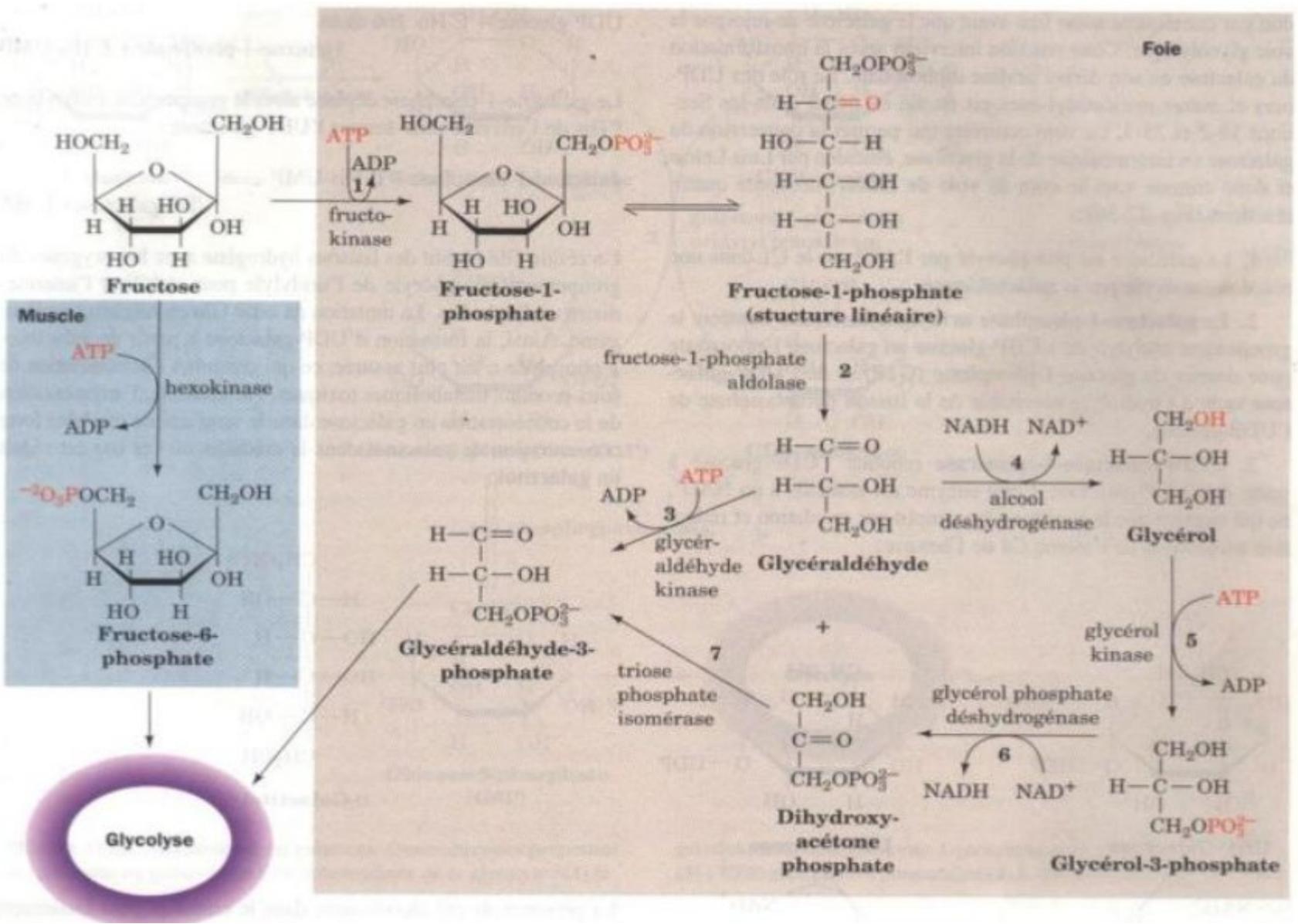
Fructose capté de façon indépendante de l'insuline



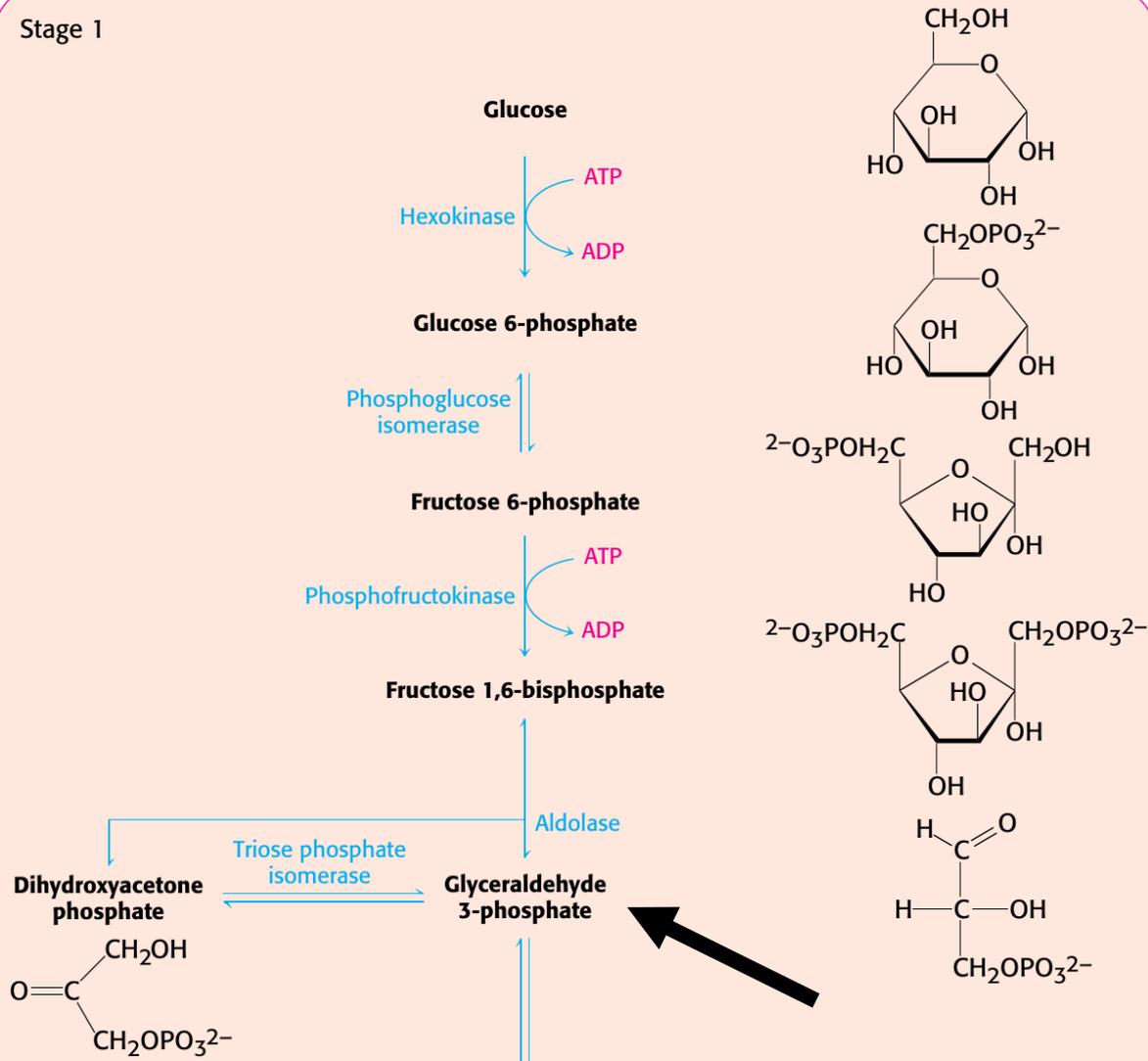


Stage 1





Stage 1



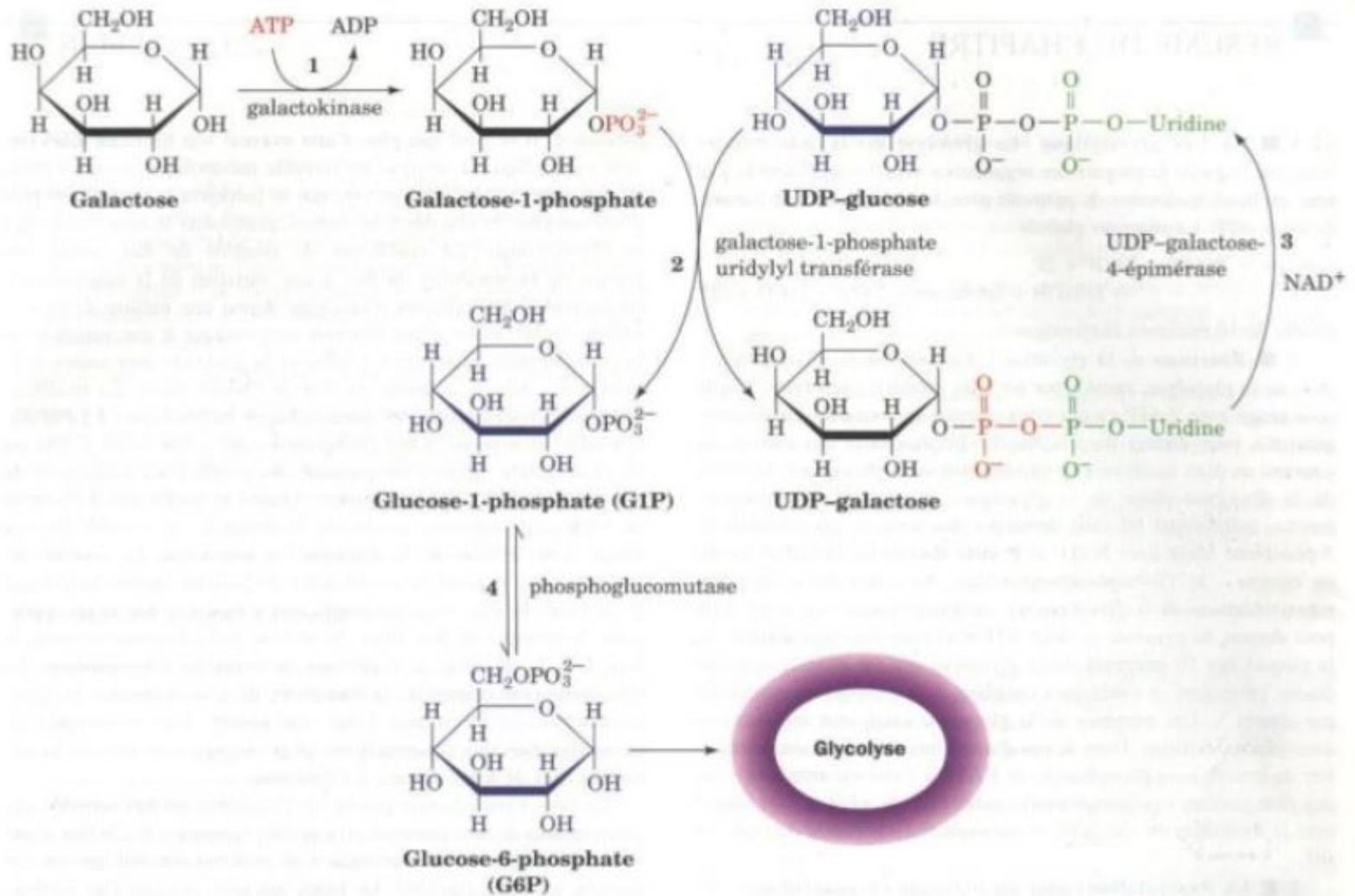
Catabolisme du fructose et du galactose

La source majeure de galactose est le lactose contenu dans les produits lactés et le lait.

L'hydrolyse du lactose est assurée par la galactosidase fixée sur la membrane externe des cellules muqueuses de l'intestin.

Le galactose peut aussi provenir de la dégradation lysosomale des glycoprotéines et des glycolipides, constituants importants des membranes.

Comme pour le fructose, l'entrée du galactose dans les cellules est facilitée et assurée par les GLUT1 et GLUT2. Il peut faire aussi l'objet de co-transport comme le glucose

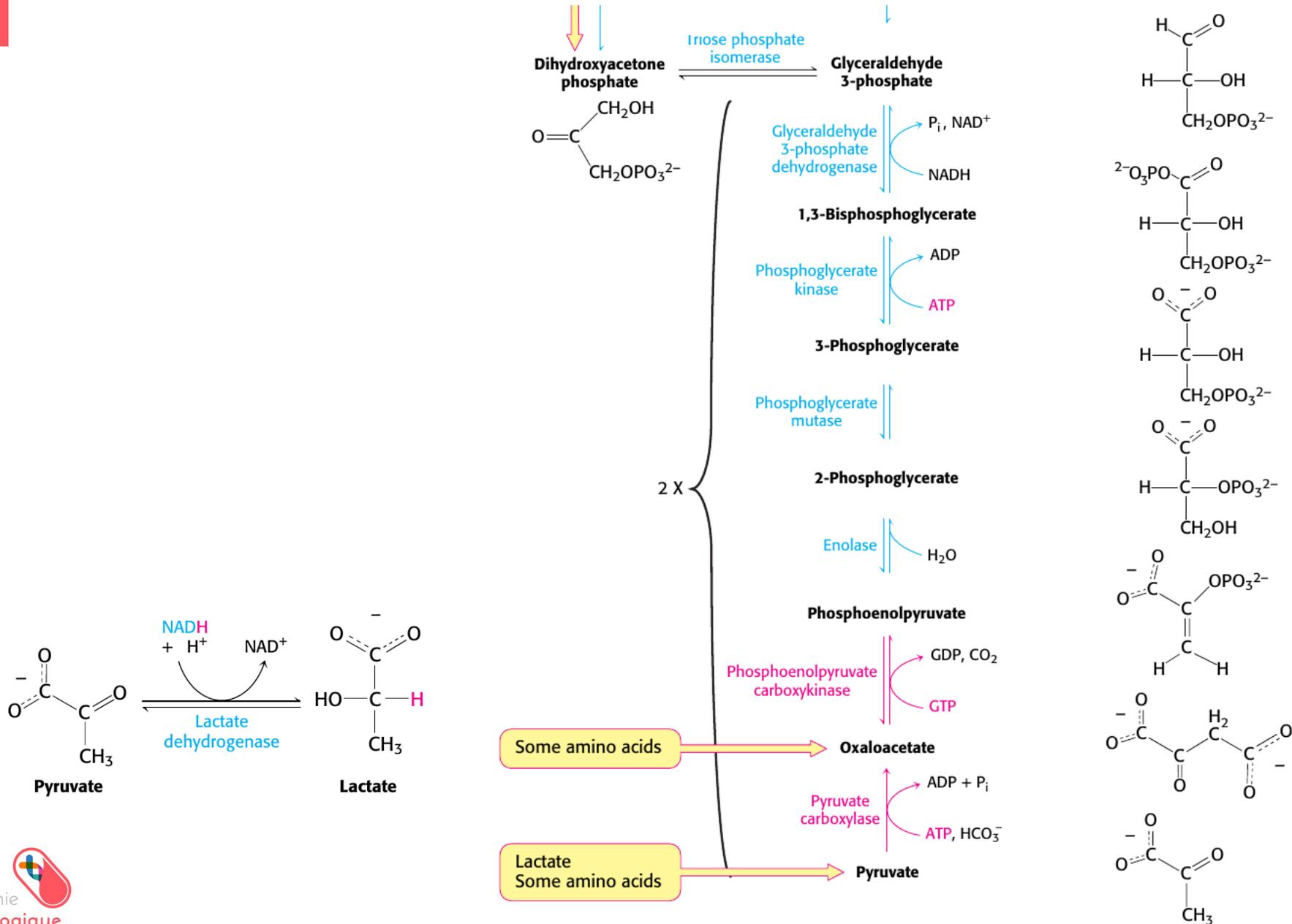


Plan du cours

- ❑ 1) Introduction
- ❑ 2) Métabolisme du glucose
 - La glycolyse
 - Catabolisme du galactose et fructose
 - **La néoglucogenèse**
- ❑ 3) Métabolisme du glycogène
- ❑ 4) Régulation du métabolisme du glucose & du glycogène

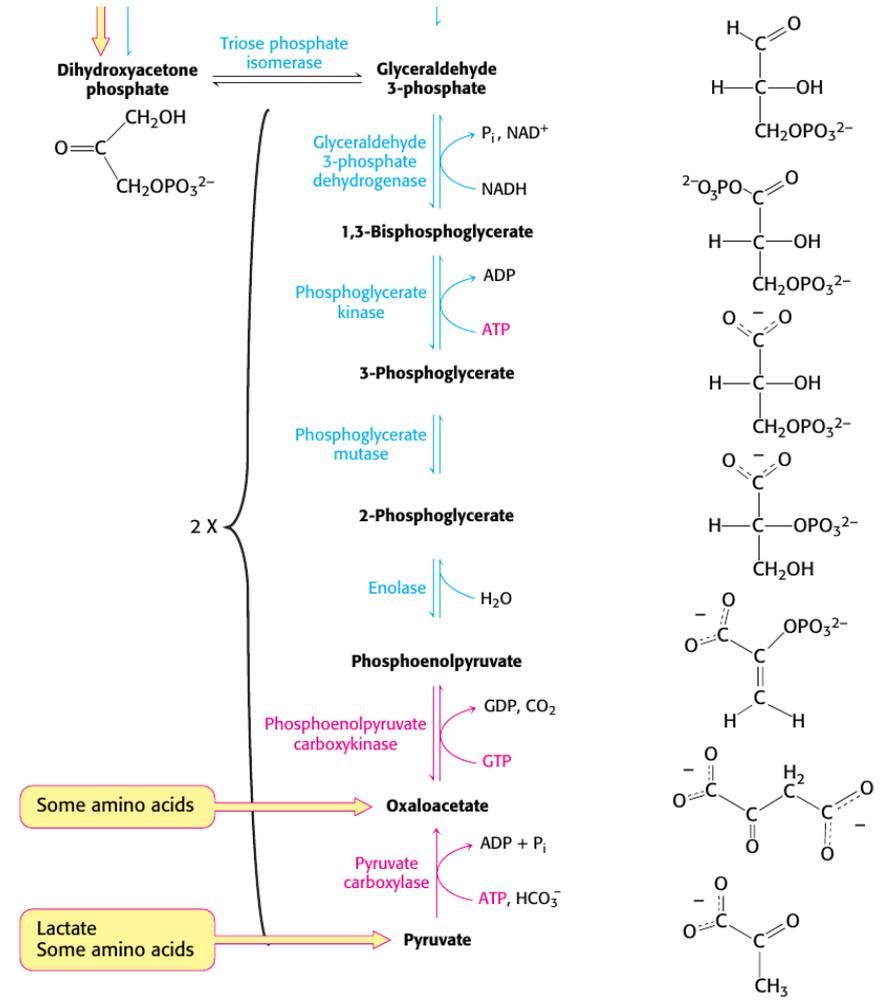
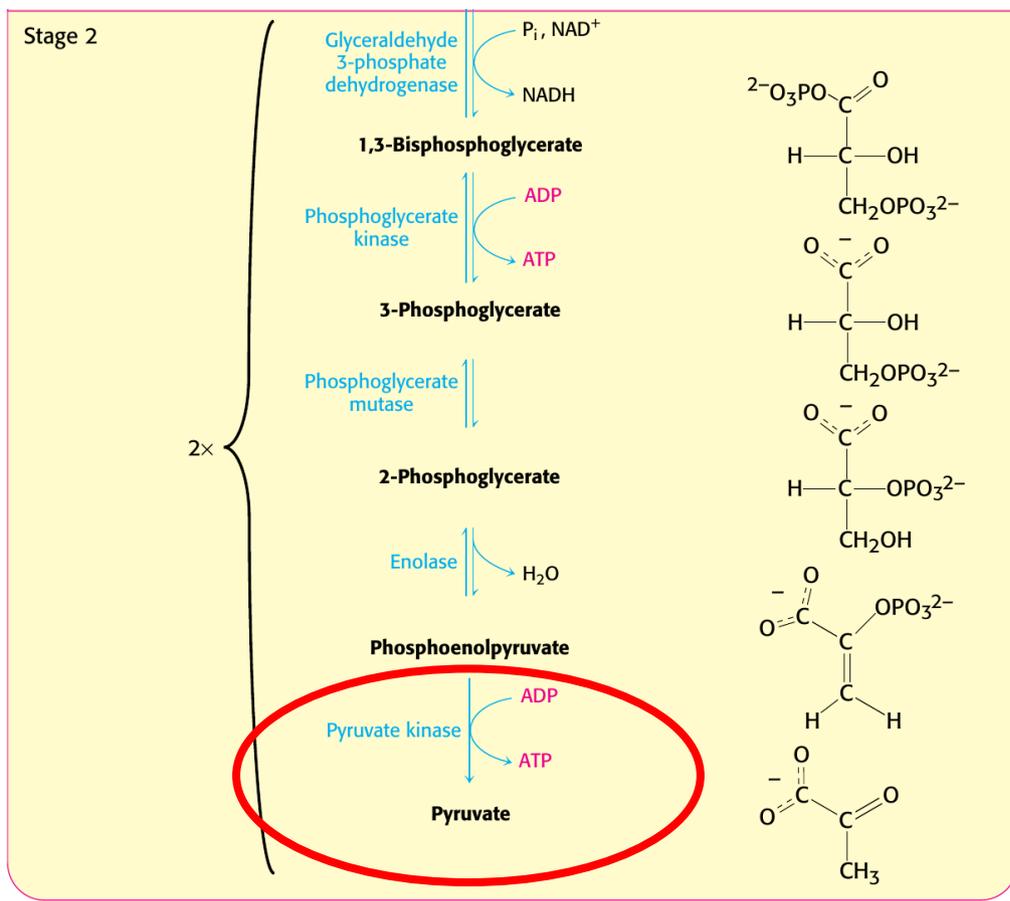
Neoglucogenèse – Partie 1

formation de glucose à partir de pyruvate, lactate, glycérol



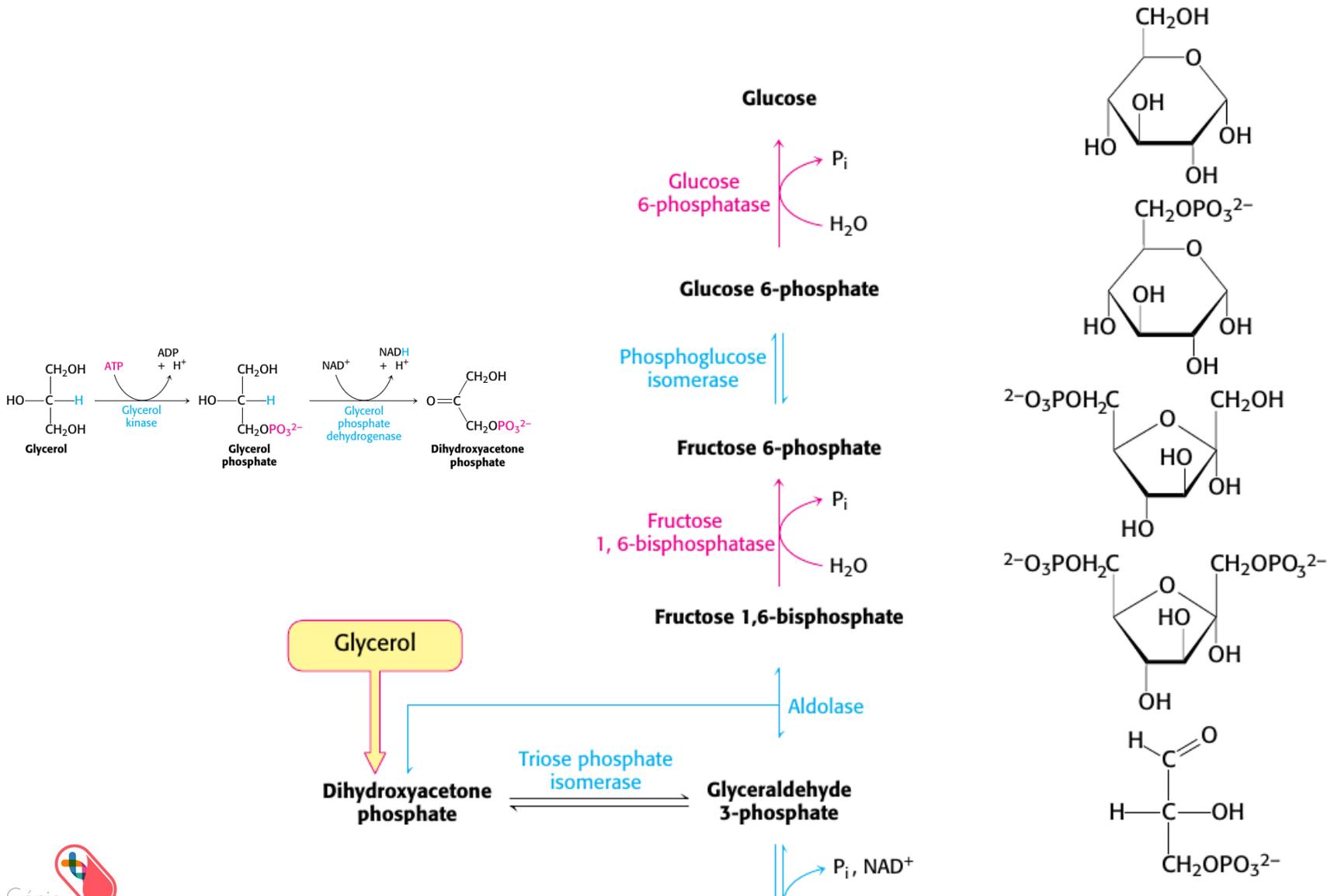
Glycolyce stage II

Neoglucogenèse

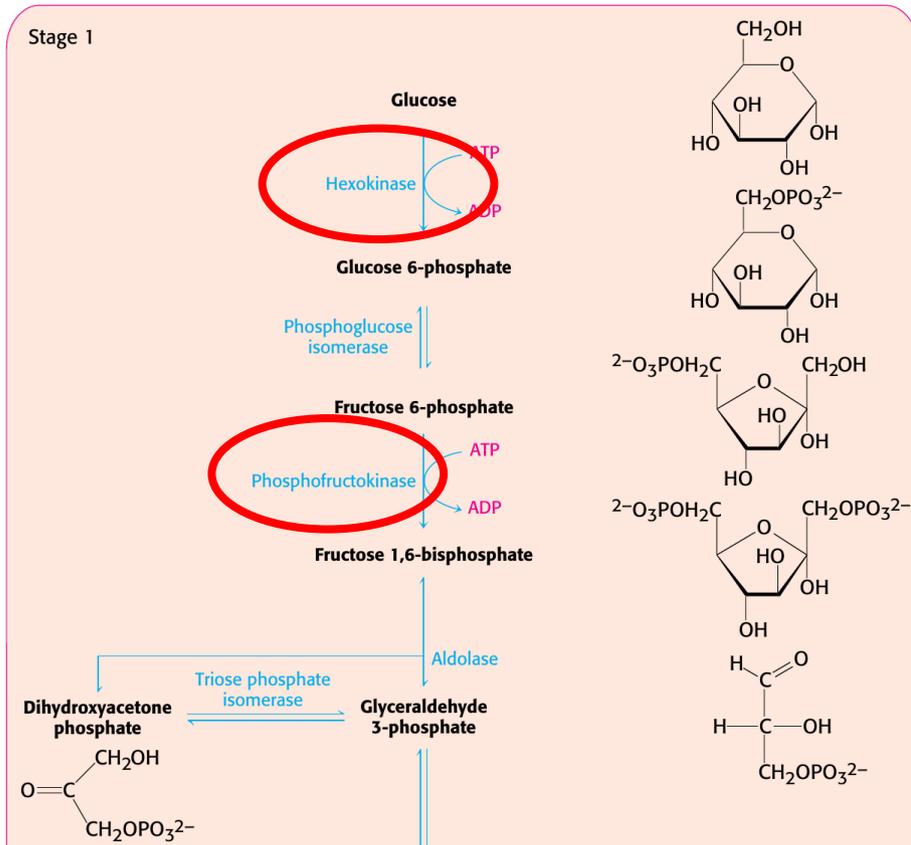


Neoglucogenèse – Partie 2

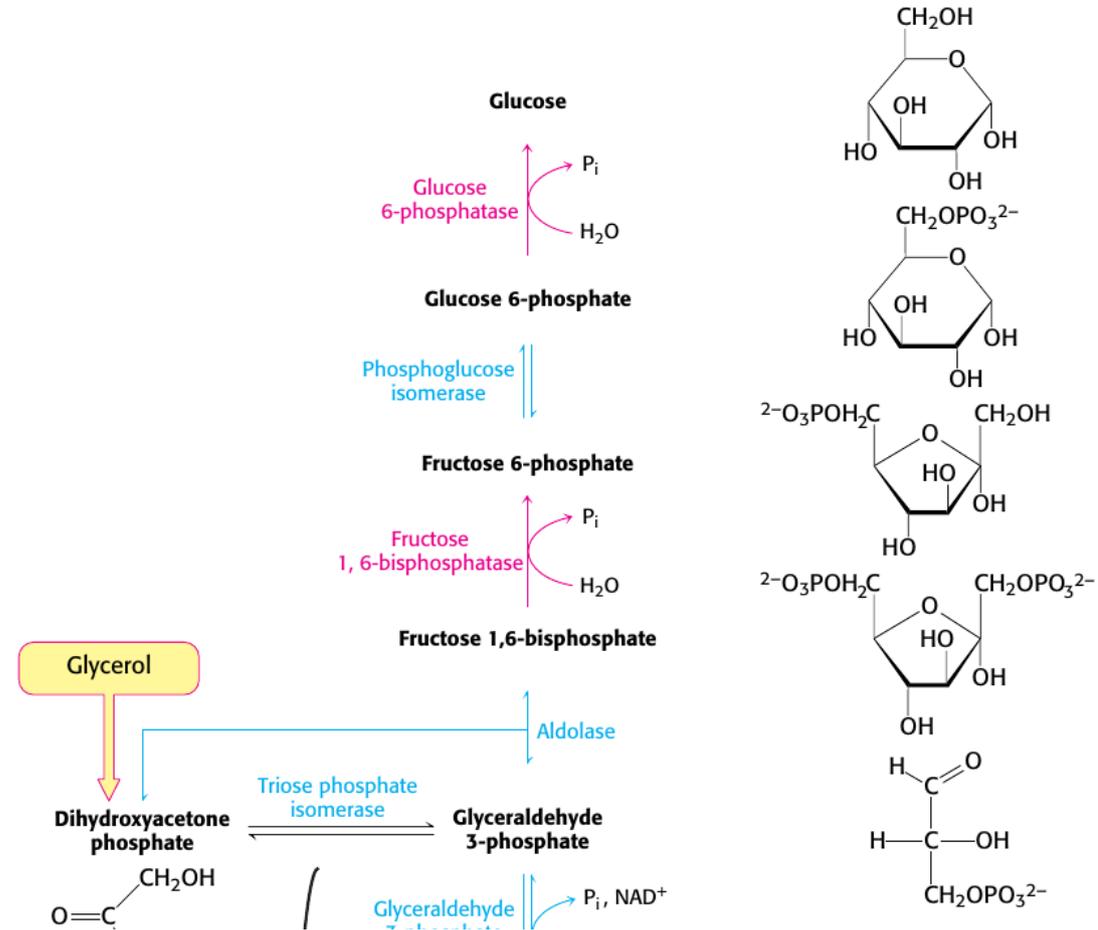
formation de glucose à partir de pyruvate, lactate, glycérol



Glycolyce stage I



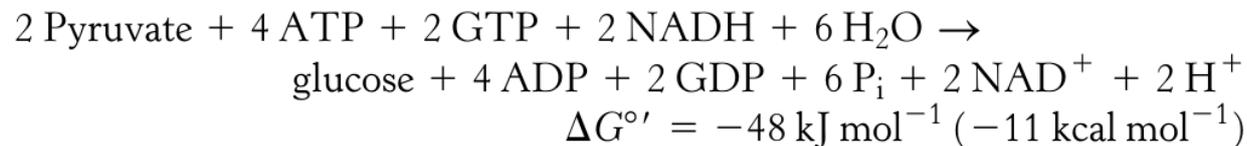
Neoglucogenèse



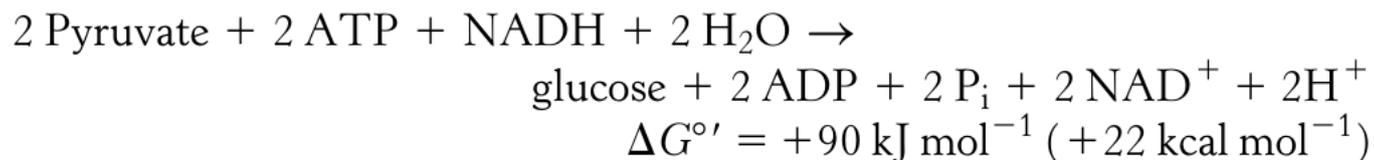
Néoglucogenèse : résumé

Step	Reaction
1	Pyruvate + CO ₂ + ATP + H ₂ O → oxaloacetate + ADP + P _i + 2H ⁺
2	Oxaloacetate + GTP ⇌ phosphoenolpyruvate + GDP + CO ₂
3	Phosphoenolpyruvate + H ₂ O ⇌ 2-phosphoglycerate
4	2-Phosphoglycerate ⇌ 3-phosphoglycerate
5	3-Phosphoglycerate + ATP ⇌ 1,3-bisphosphoglycerate + ADP
6	1,3-Bisphosphoglycerate + NADH + H ⁺ ⇌ glyceraldehyde 3-phosphate + NAD ⁺ + P _i
7	Glyceraldehyde 3-phosphate ⇌ dihydroxyacetone phosphate
8	Glyceraldehyde 3-phosphate + dihydroxyacetone phosphate ⇌ fructose 1,6-bisphosphate
9	Fructose 1,6-bisphosphate + H ₂ O → fructose 6-phosphate + P _i
10	Fructose 6-phosphate ⇌ glucose 6-phosphate
11	Glucose 6-phosphate + H ₂ O → + glucose + P _i

□ Bilan néoglucogenèse



□ Si on inverse la glycolyse



Plan du cours

1) Introduction

2) Métabolisme du glucose

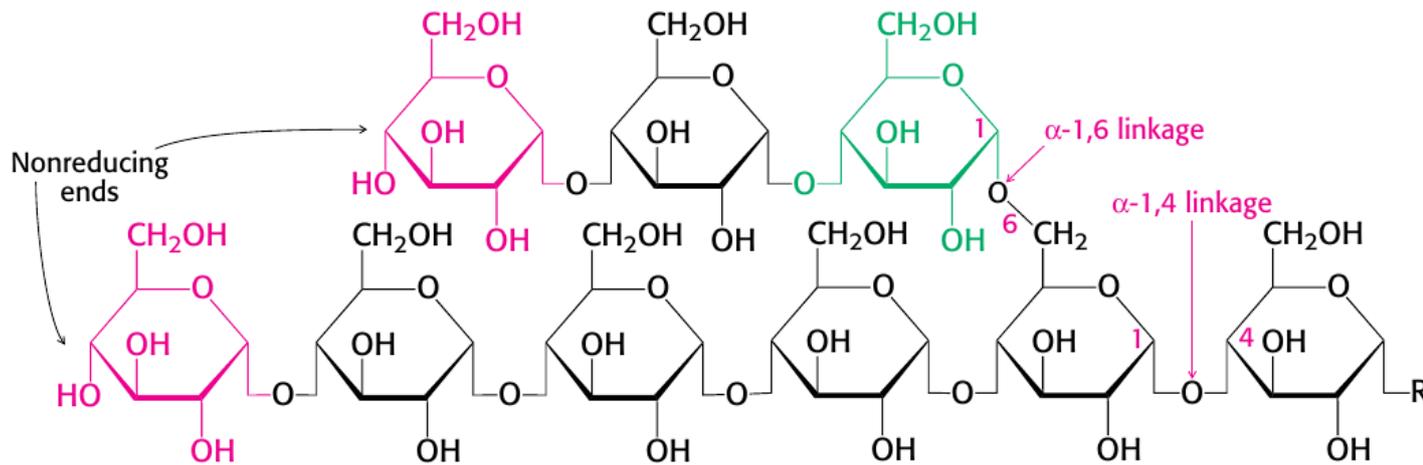
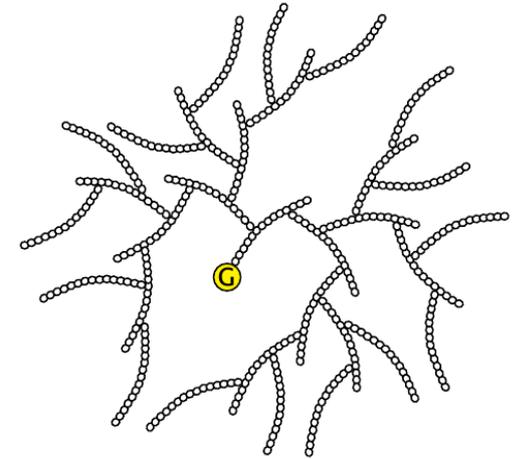
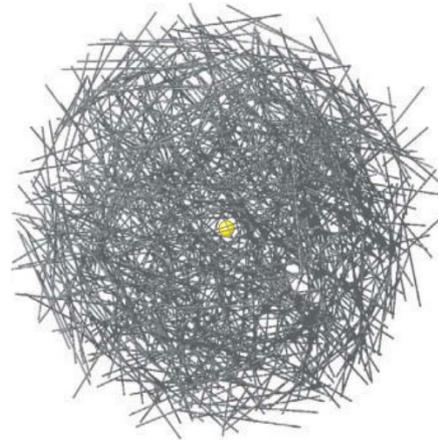
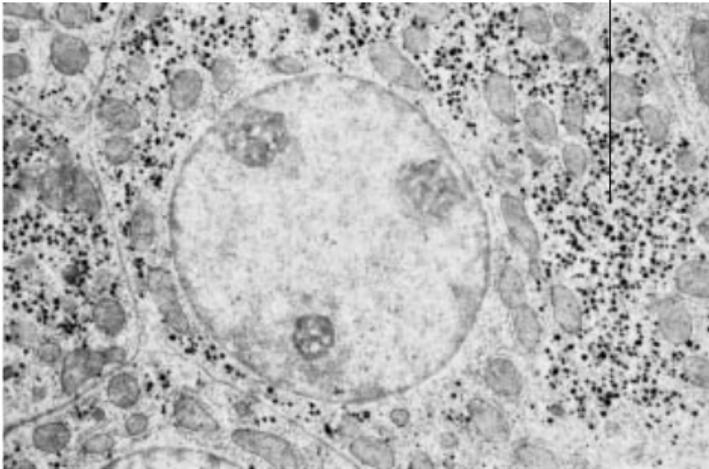
- La glycolyse
- Catabolisme du galactose et fructose
- La néoglucogenèse

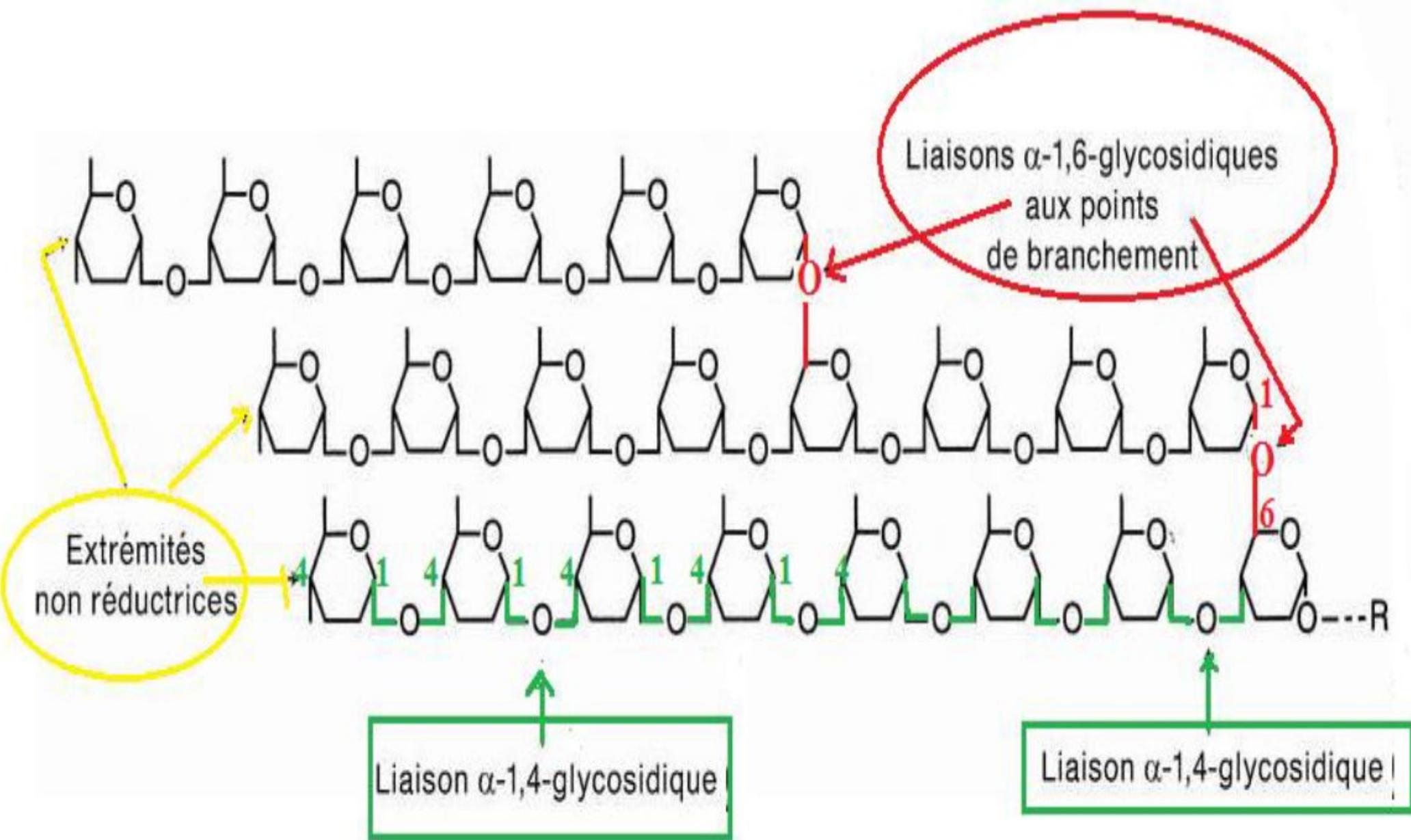
3) Métabolisme du glycogène

4) Régulation du métabolisme du glucose & du glycogène

Métabolisme du glycogène

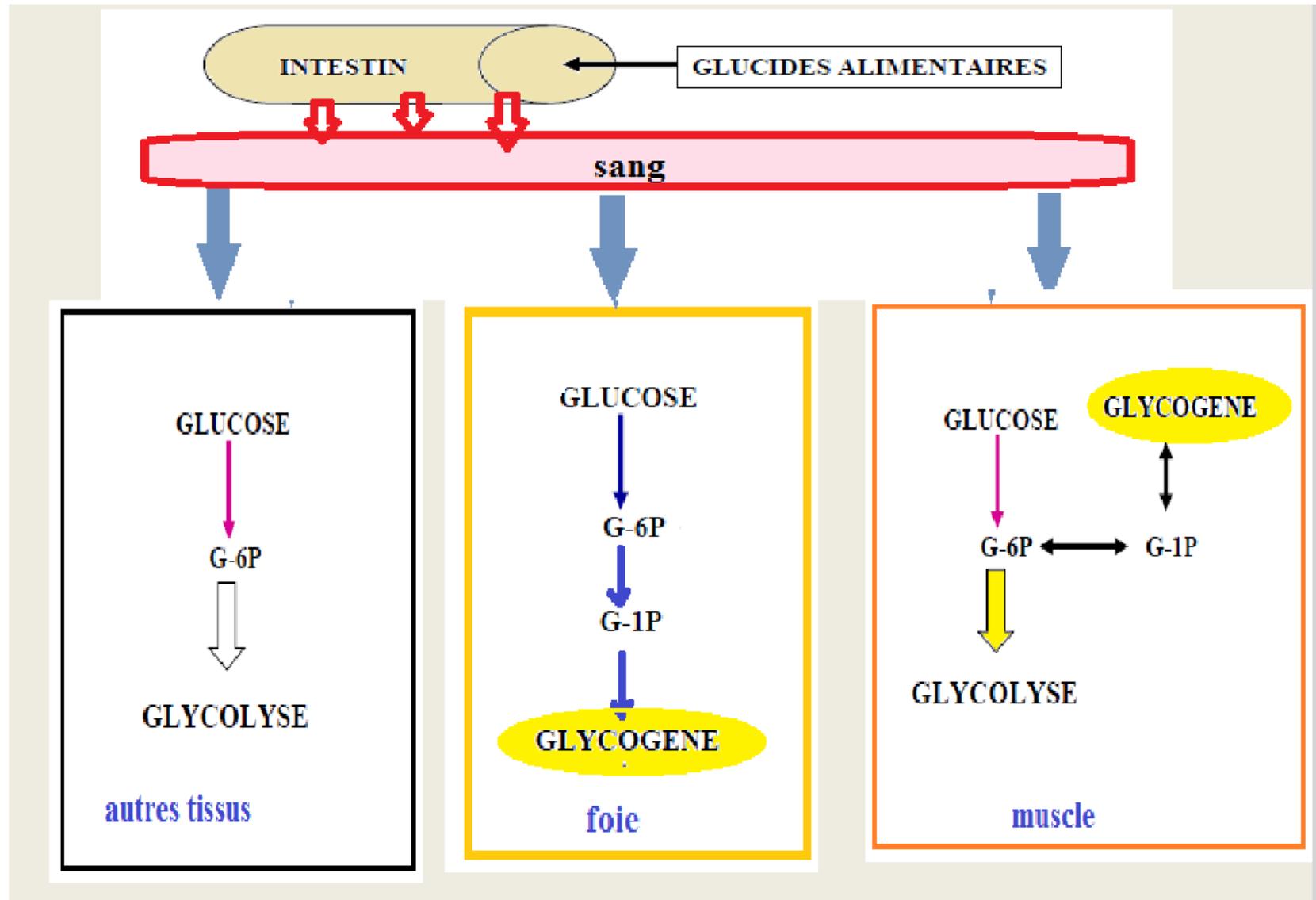
Glycogen granules



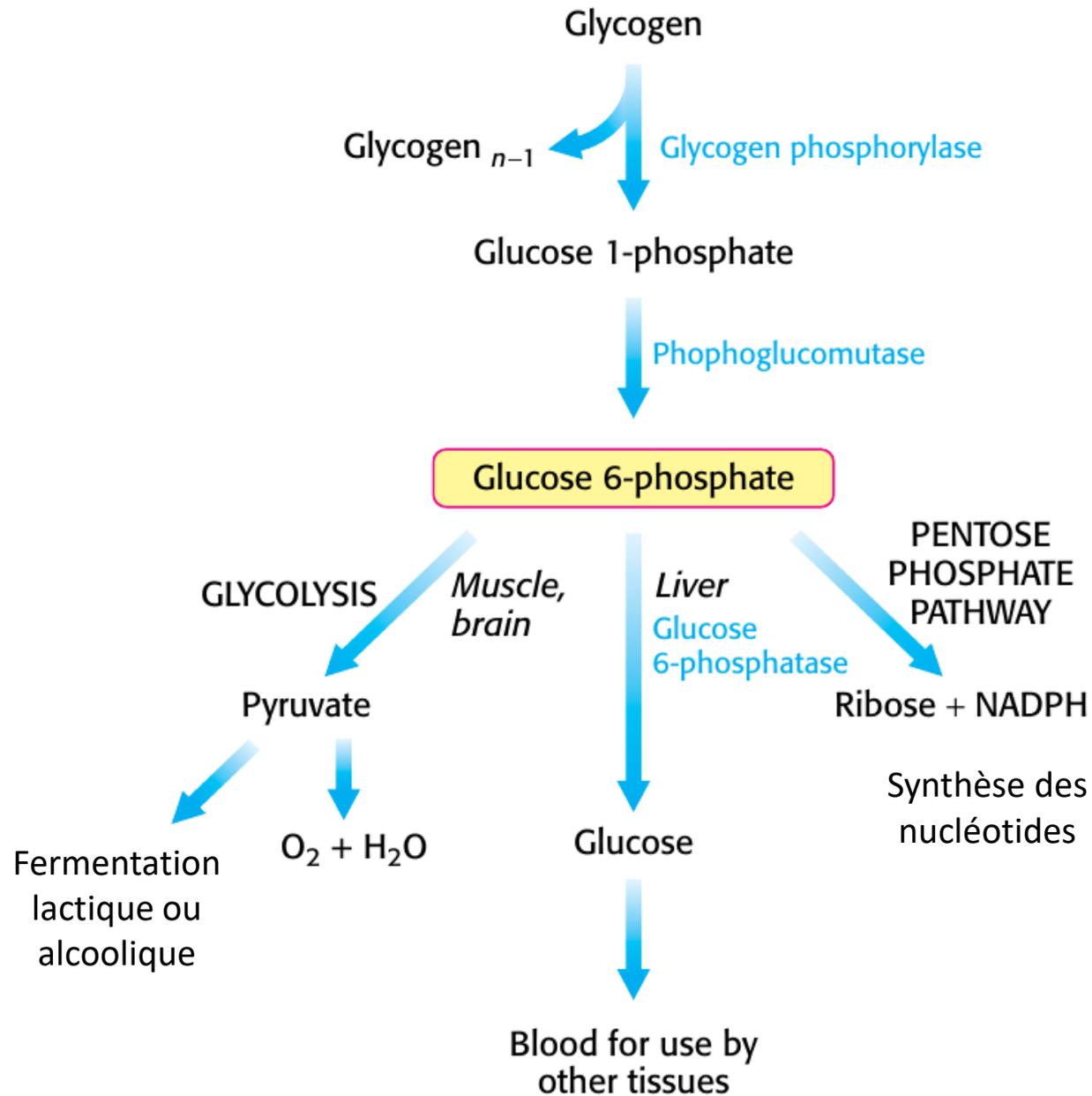


Métabolisme du glycogène

localisation



Métabolisme du glycogène



Plan du cours

1) Introduction

2) Métabolisme du glucose

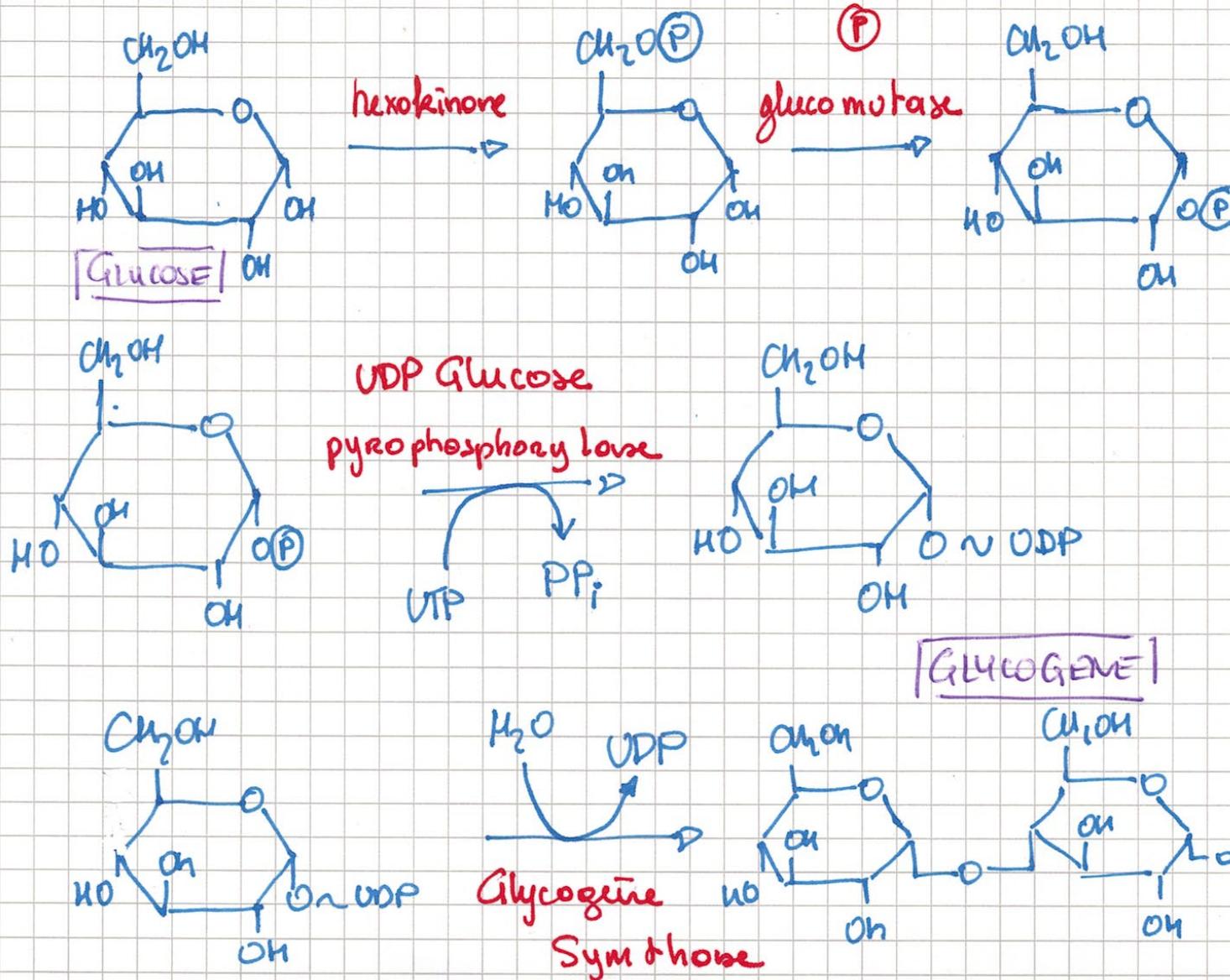
- La glycolyse
- Catabolisme du galactose et fructose
- La néoglucogenèse

3) Métabolisme du glycogène

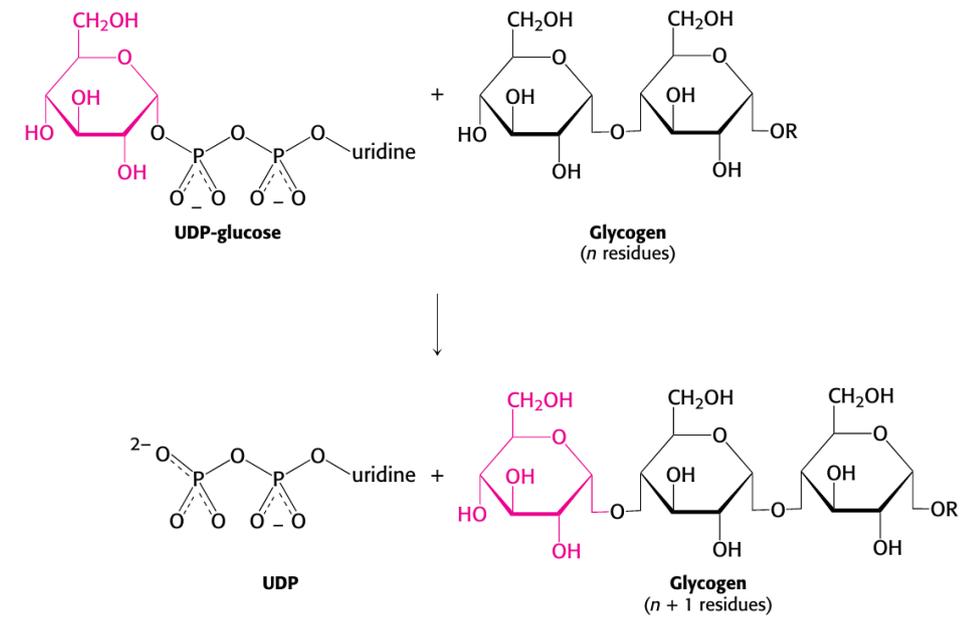
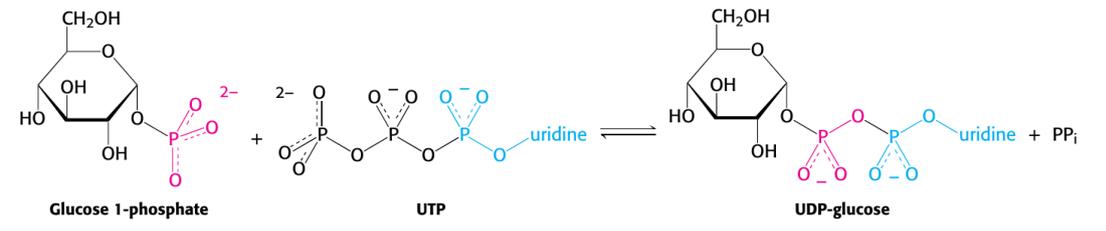
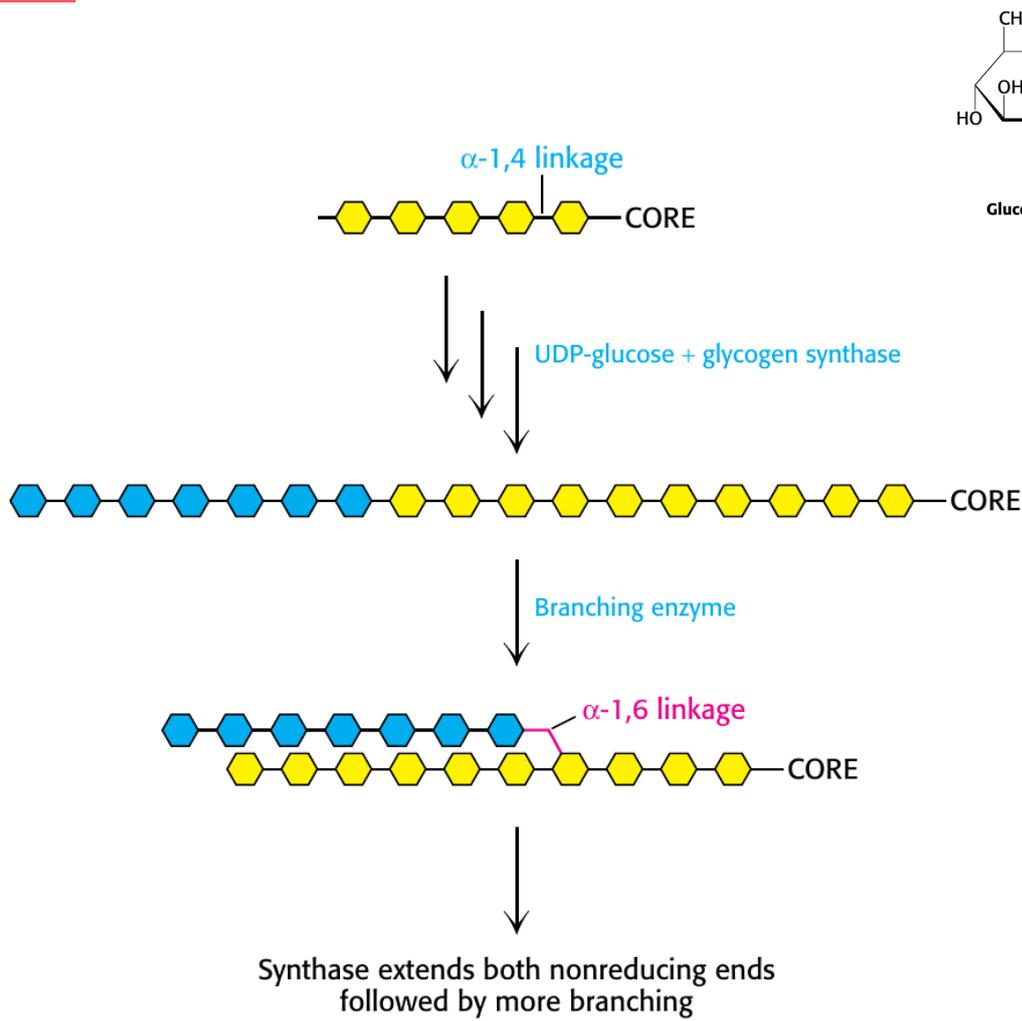
- **Glycogénogénèse**
- Glycogénolyse

4) Régulation du métabolisme du glucose & du glycogène

Synthèse du glycogène



Synthèse du glycogène



Plan du cours

1) Introduction

2) Métabolisme du glucose

- La glycolyse
- Catabolisme du galactose et fructose
- La néoglucogenèse

3) Métabolisme du glycogène

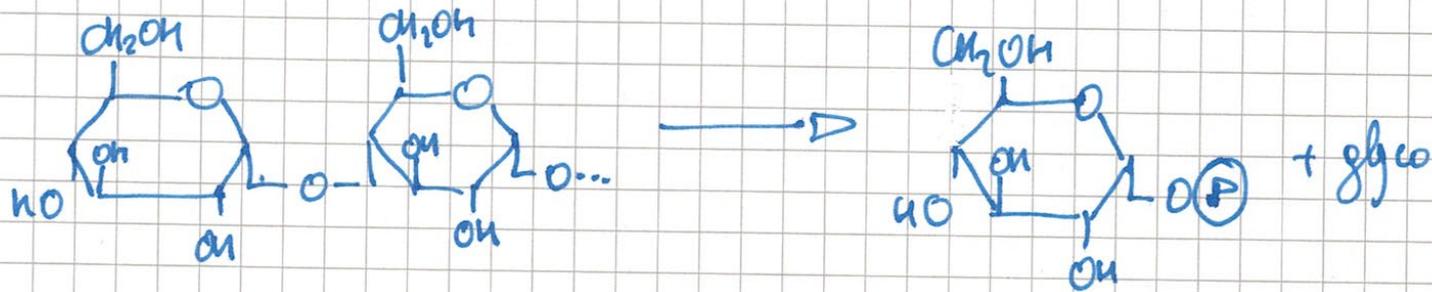
- Glycogénogénèse
- **Glycogénolyse**

4) Régulation du métabolisme du glucose & du glycogène

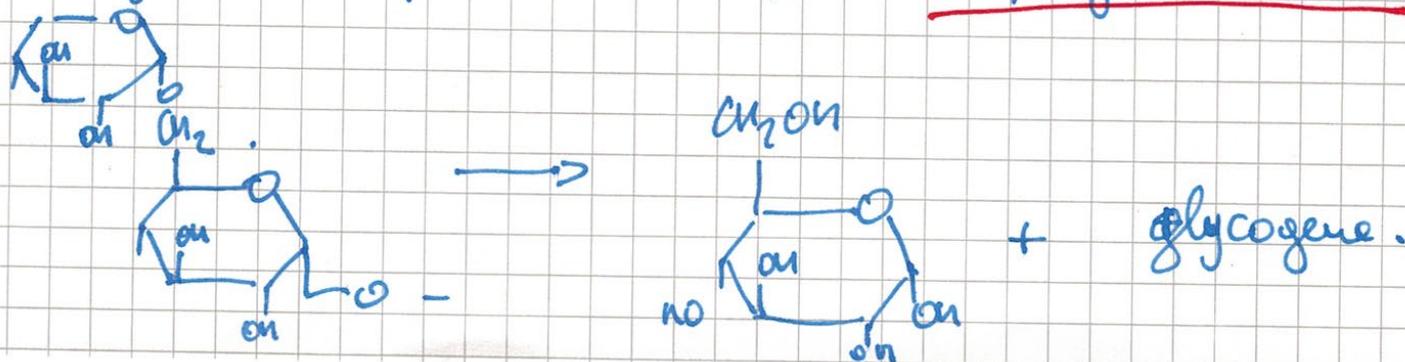
Dégradation du glycogène

Le glycogène possède une structure branchée avec des liens α 1,4 et α 1,6.

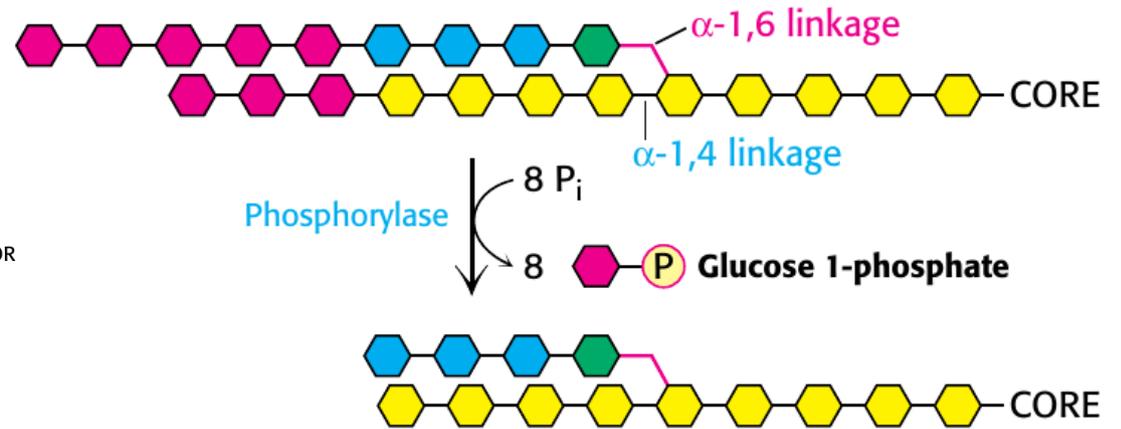
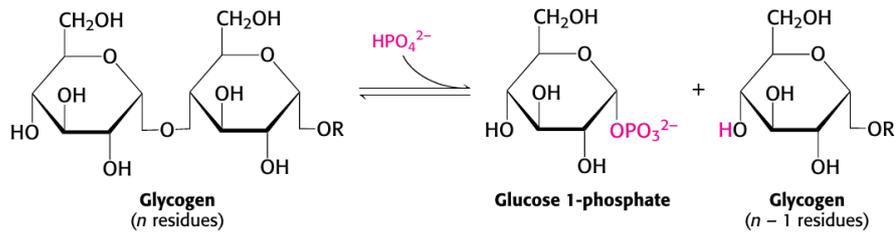
- Dégradation pour les α -1,4 \Rightarrow Glycogène phosphorylase.



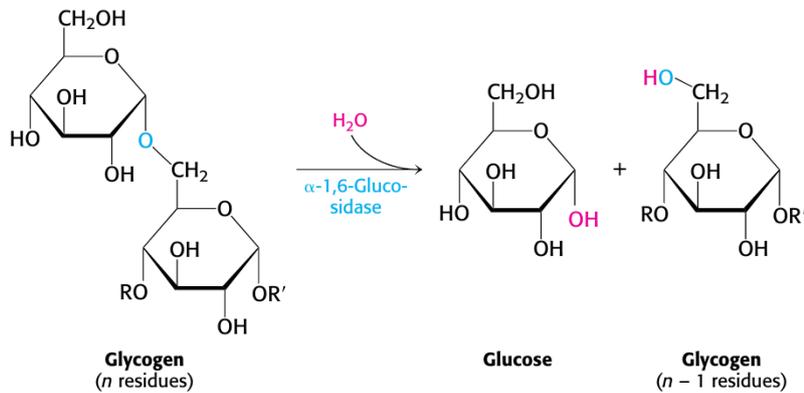
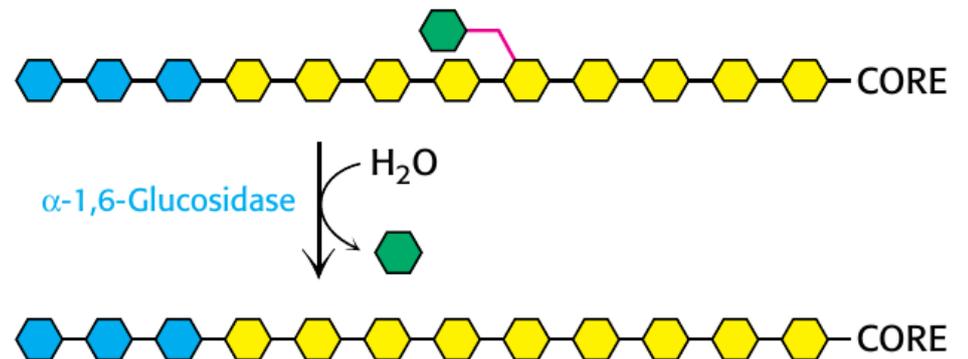
- Dégradation pour les α -1,6 \Rightarrow α -1,6 glucosidase.



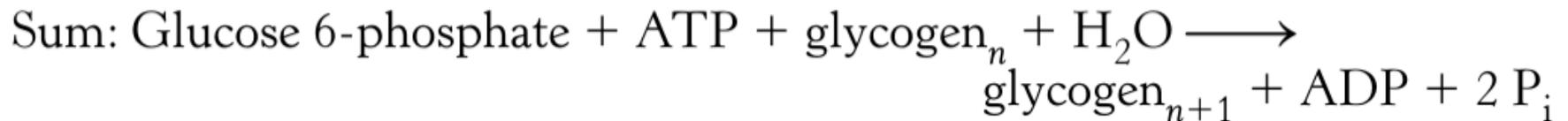
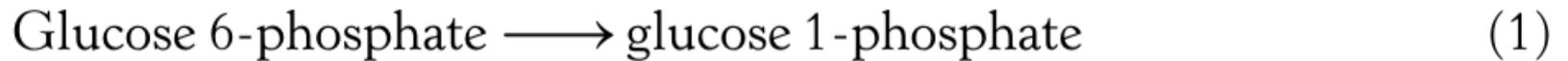
Dégradation du glycogène



Transfèrase



Bilan de la synthèse du glycogène



Quelle efficacité du stockage sous forme de glycogène ?

Quel est le coût énergétique du passage
glucose 6-P \rightarrow glycogène et glycogène \rightarrow
glucose 6-P ?

- 1 molécule d'ATP est utilisée pour stocker une molécule de Glucose.
- et 30 molécules d'ATP sont produites par l'hydrolyse complète d'1 molécule de glucose.

$$= \text{EFFICACITÉ DU STOCKAGE} = \\ \approx 97\%$$



Plan du cours

1) Introduction

2) Métabolisme du glucose

- La glycolyse
- Catabolisme du galactose et fructose
- La néoglucogenèse

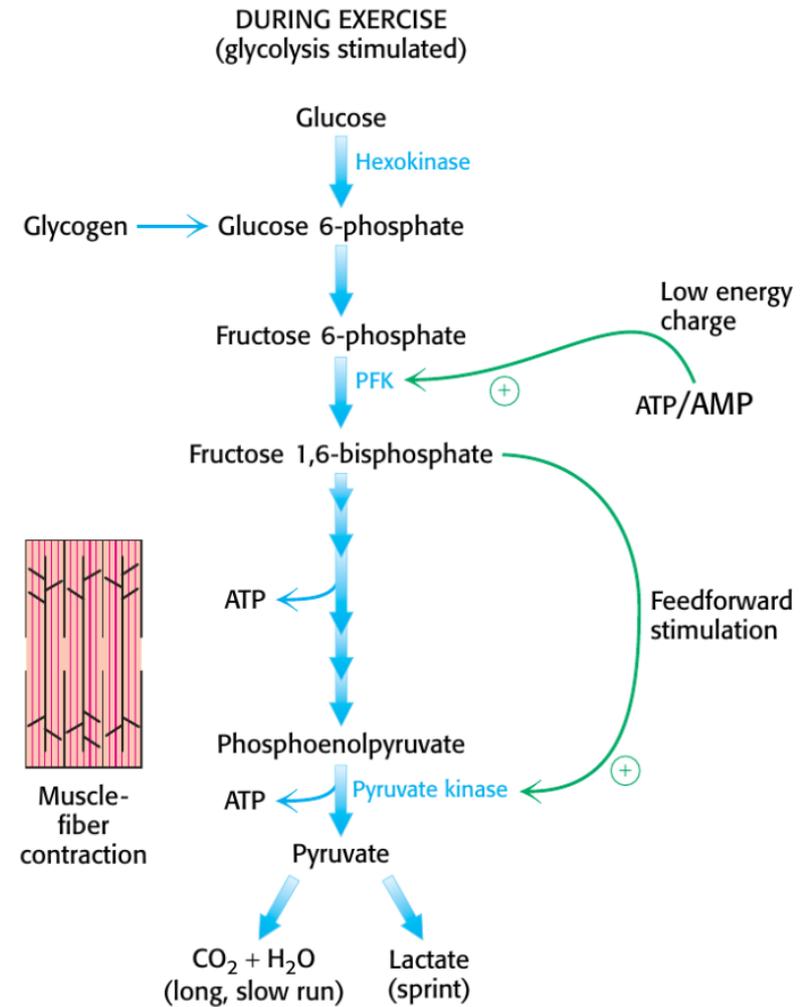
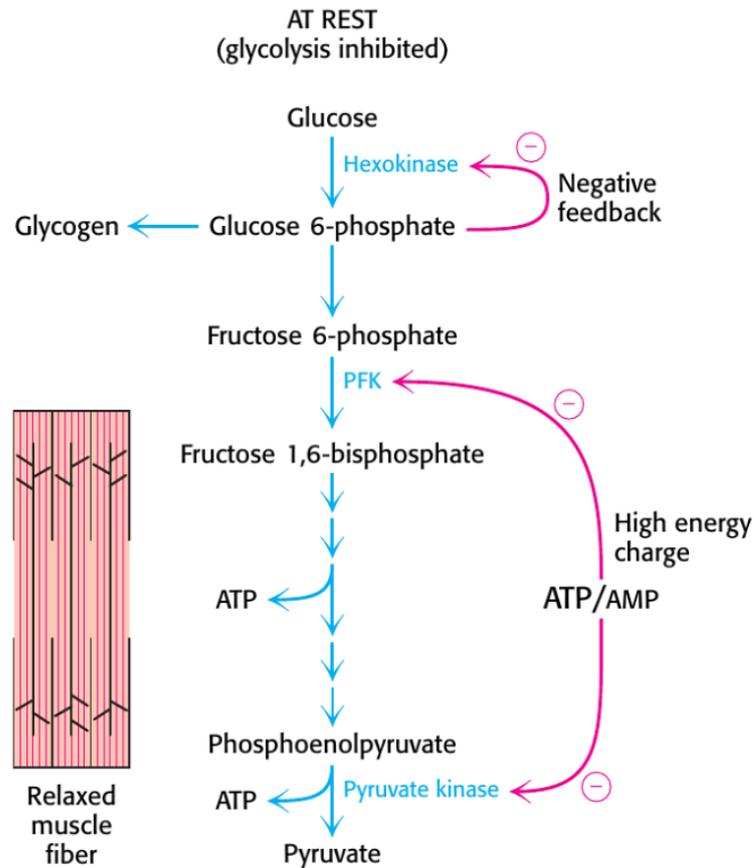
3) Métabolisme du glycogène

- Glycogénogénèse
- Glycogénolyse

4) Régulation du métabolisme du glucose & du glycogène

- **Glycolyse et néoglucogenèse**

Régulation Glycolyse dans le muscle



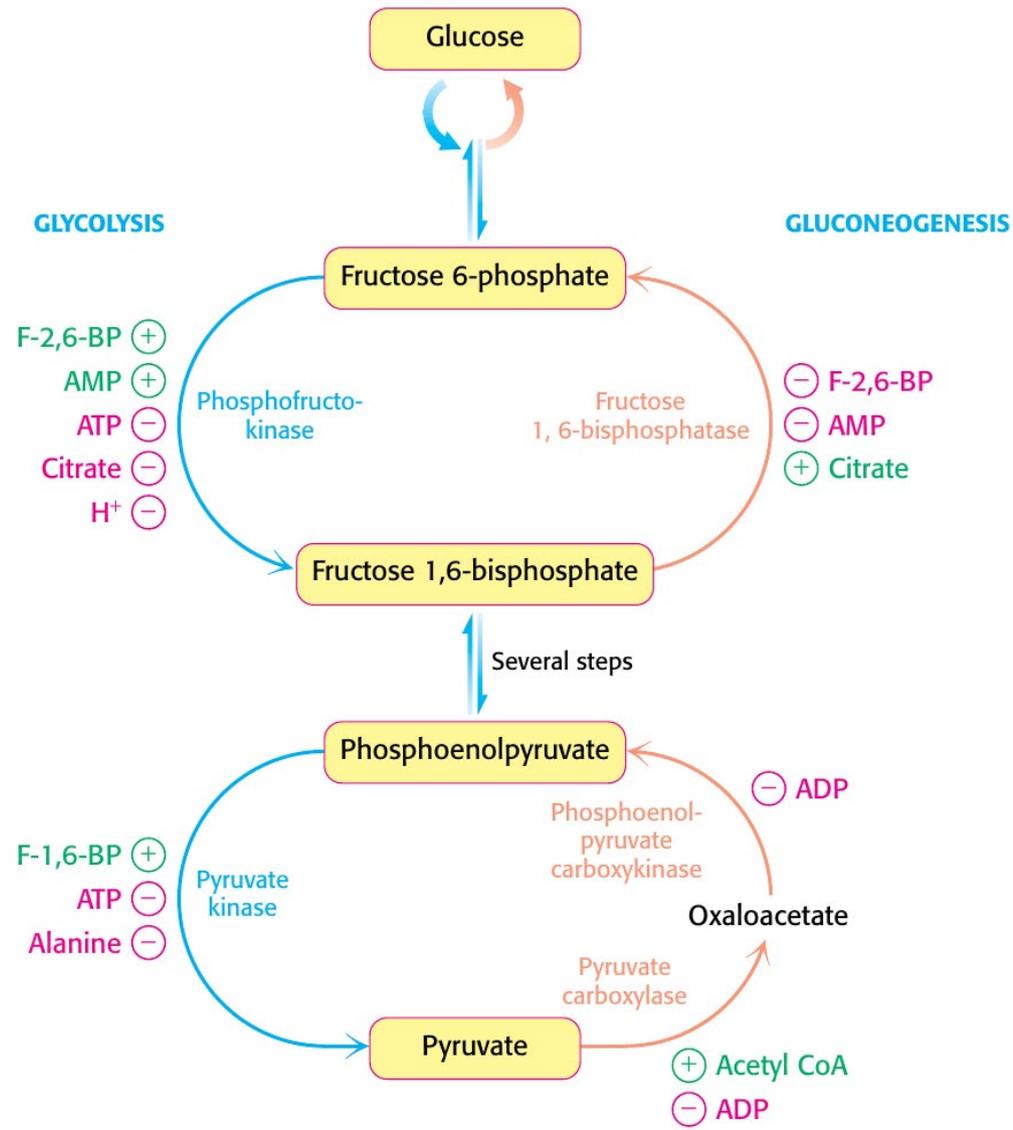
La régulation de la glycolyse est conditionnée par l'état énergétique de la cellule. Les principaux signaux qui vont déclencher le phénomène sont : le rapport ATP/AMP, le taux de citrate et le niveau de fructose 2,6-bisphosphate fabriqué par le foie, voir figure 6.

- ATP/AMP : La phosphofruktokinase 1 est l'élément le plus important dans le contrôle de la glycolyse. Elle est inhibée par les fortes concentrations cellulaires de l'ATP (ATP/AMP élevé) qui abaissent l'affinité de l'enzyme pour le fructose 6-phosphate. Les besoins en ATP sont satisfaits. Cette enzyme est le type de l'enzyme allostérique. L'ATP se fixe sur un site régulateur différent du site catalytique de l'enzyme. L'effet inhibiteur de l'ATP est levé par AMP (ATP/AMP faible). Dans ce cas le niveau de l'ATP est devenu faible suite à sa consommation. Il faut alors réamorcer la formation du fructose 1,6-bisphosphate pour alimenter la seconde phase de la glycolyse en métabolites intermédiaires.
- Citrate : La phosphofruktokinase 1 est aussi inhibée par le citrate, premier produit formé dans le cycle de Krebs. Un taux élevé de citrate indique que le cycle de Krebs fonctionne au ralenti et que les précurseurs biosynthétiques sont en quantité suffisante. Dans ces conditions la dégradation du glucose n'est plus nécessaire. En résumé le citrate renforce l'action inhibitrice de l'ATP.

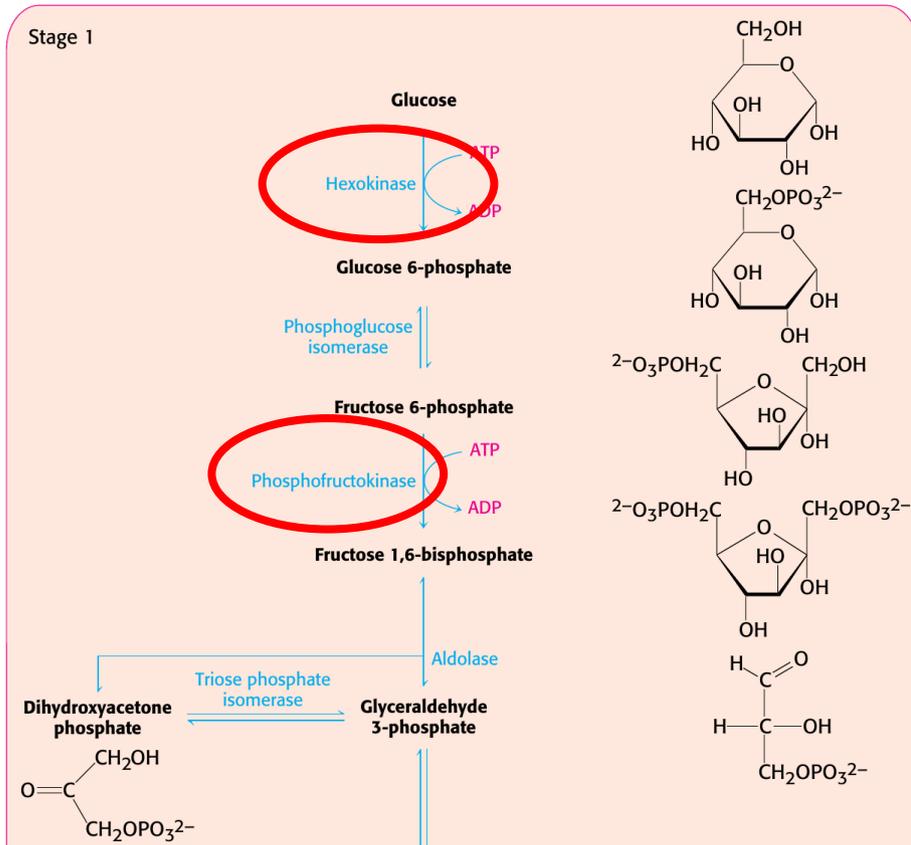
L'inhibition de la phosphofruktokinase 1 entraîne, en amont par voie de conséquence, l'élévation de la teneur en glucose 6- P . Ce dernier est un effecteur négatif de l'hexokinase autre régulation allostérique déjà évoqué précédemment mais il est sans effet sur la glucokinase hépatique.

La pyruvate kinase est la troisième enzyme allostérique de la glycolyse. Elle est inhibée par l'ATP mais fortement activée par le fructose 1,6-bis phosphate

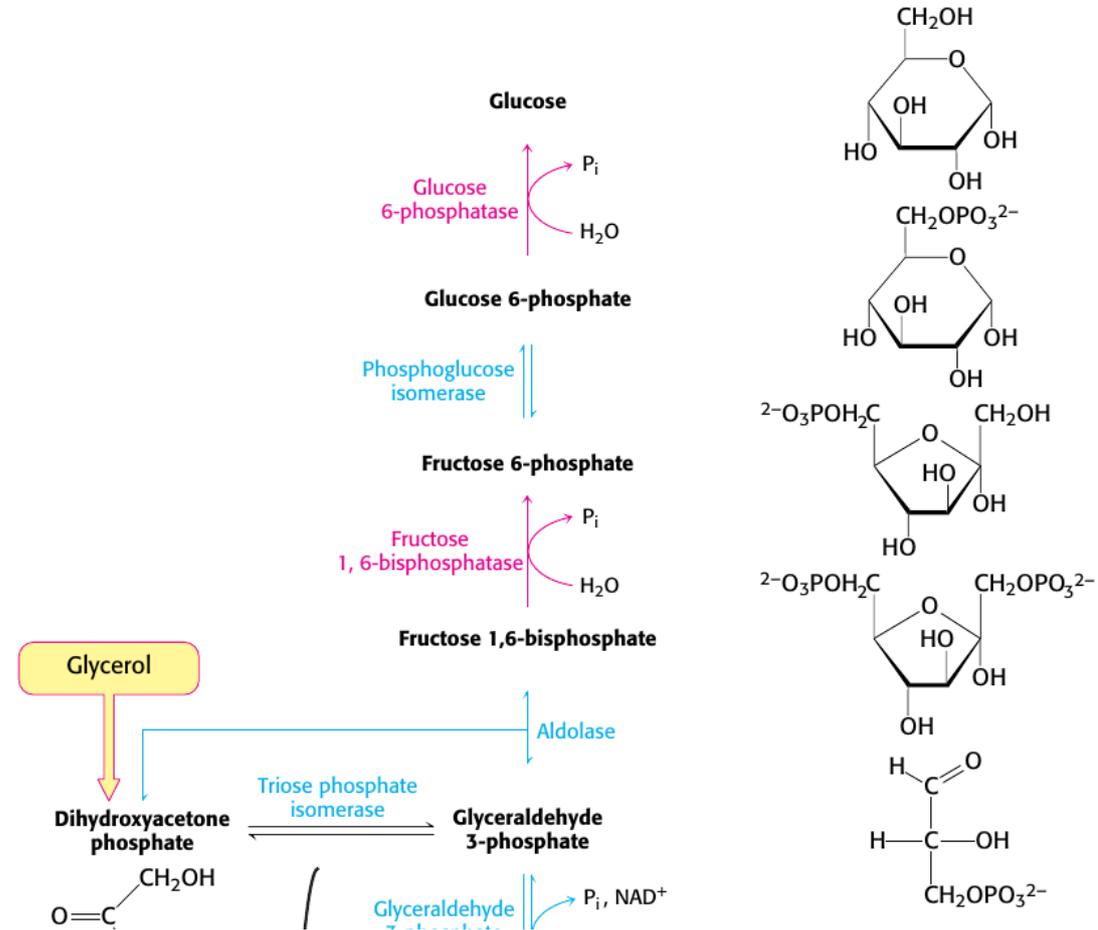
Régulation Glycolyse / Néoglucogénèse



Glycolyce stage I



Neoglucogenèse

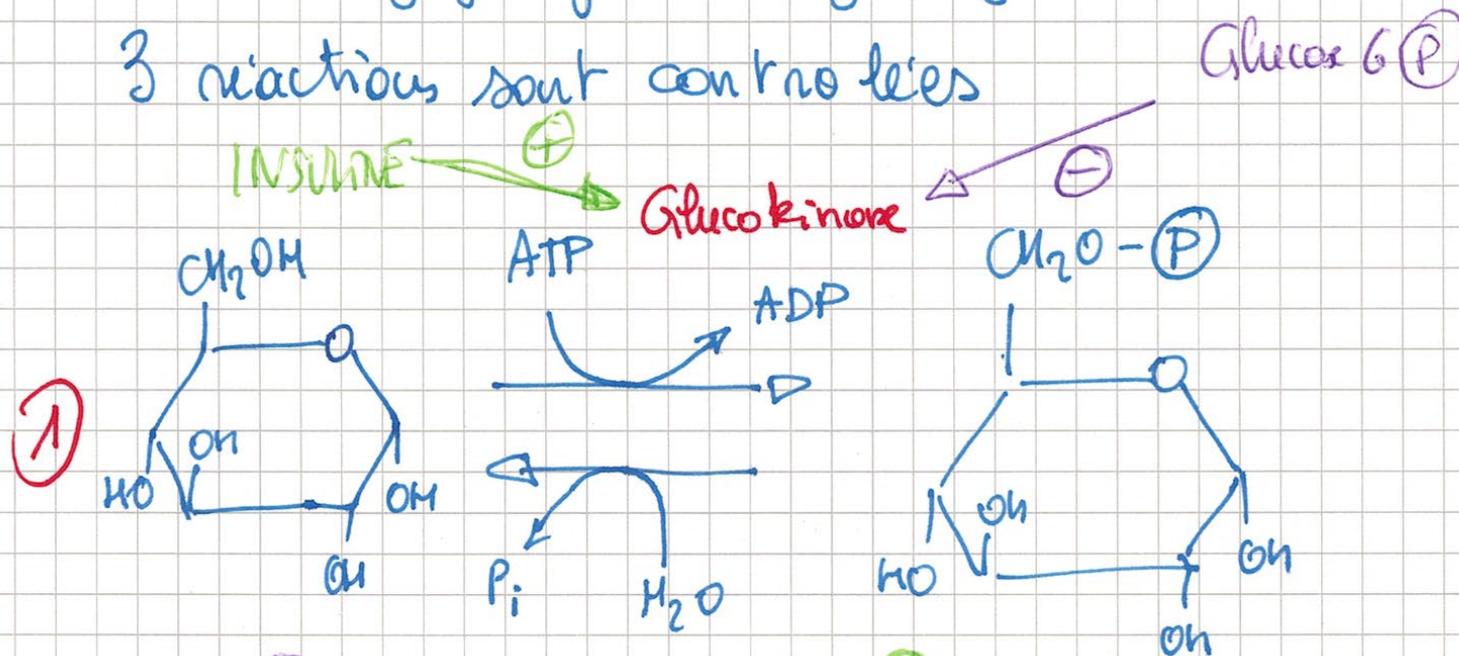


Glycolyse / néoglucogénèse

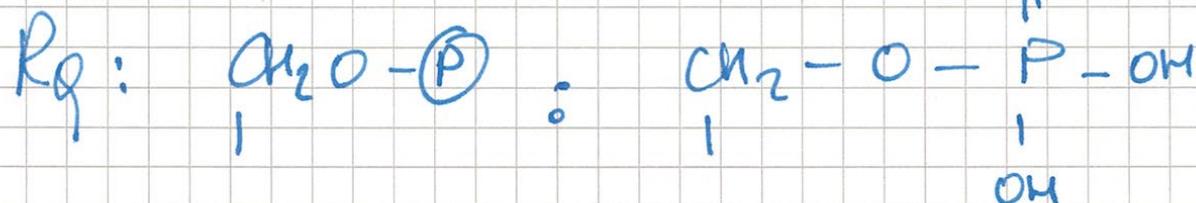
Point de contrôle N°1

Pour la glycolyse - néoglucogénèse

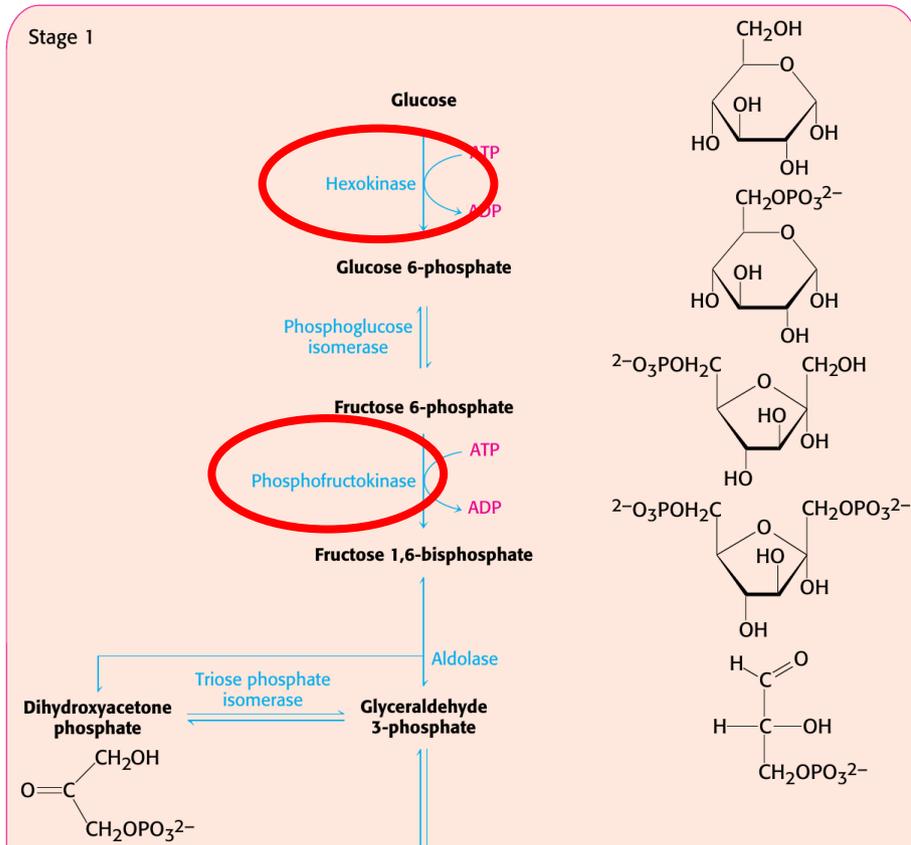
3 réactions sont contrôlées



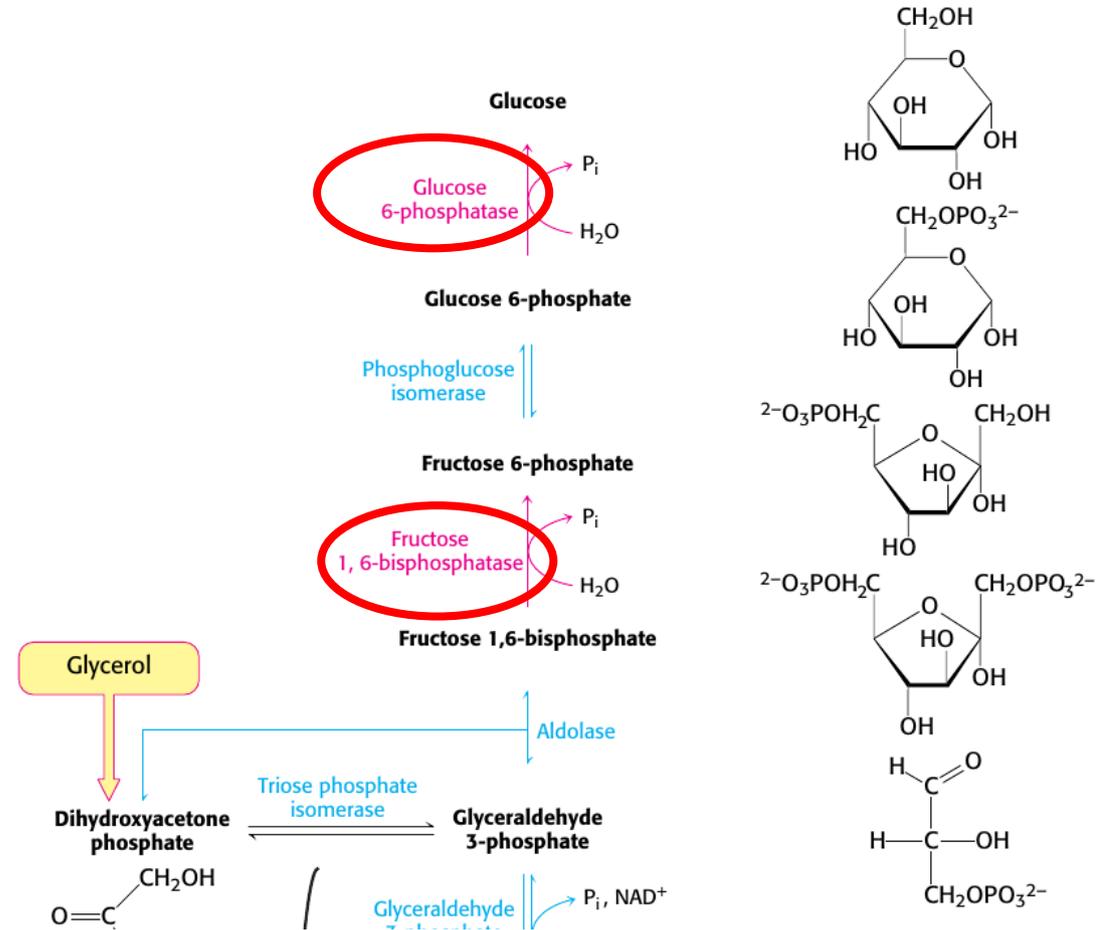
INSULINE \ominus Glucose 6 Phosphate \oplus Glucagon



Glycolyce stage I

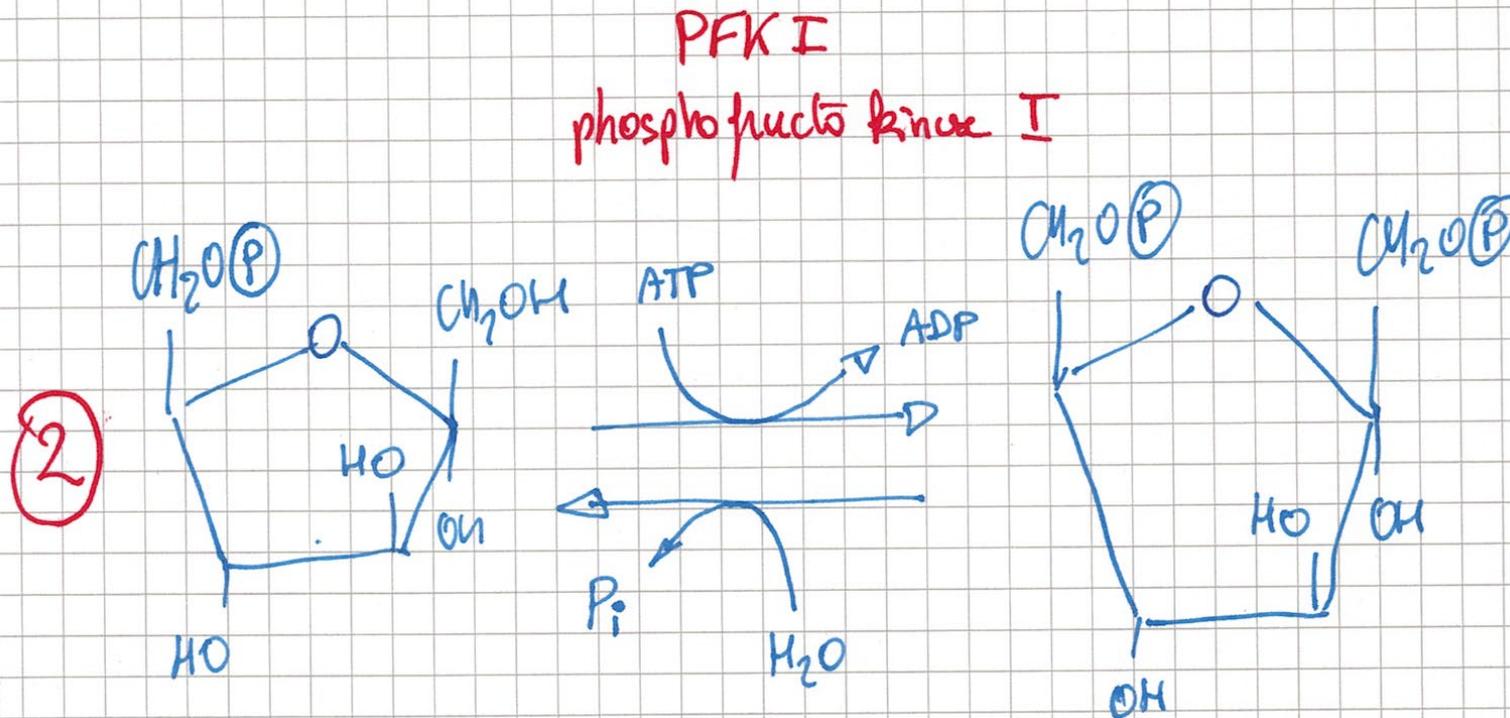


Neoglucogenèse



Glycolyse / néoglucogénèse

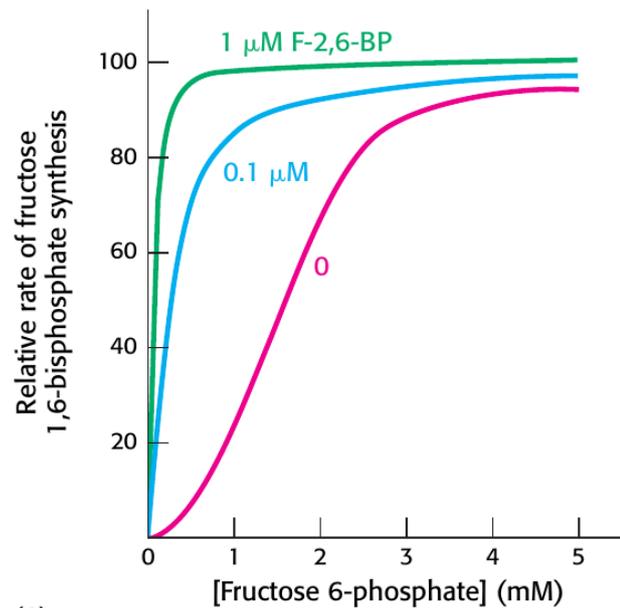
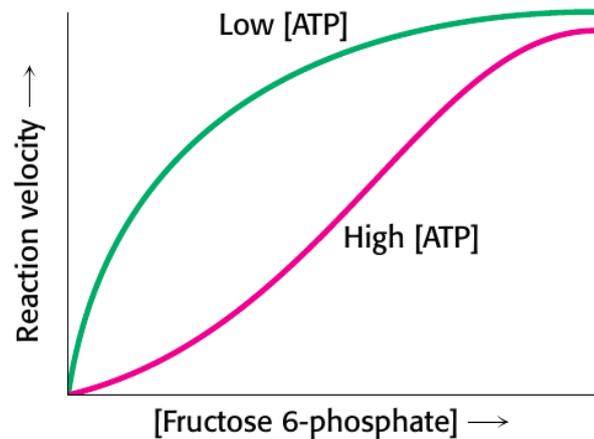
Point de contrôle N°2



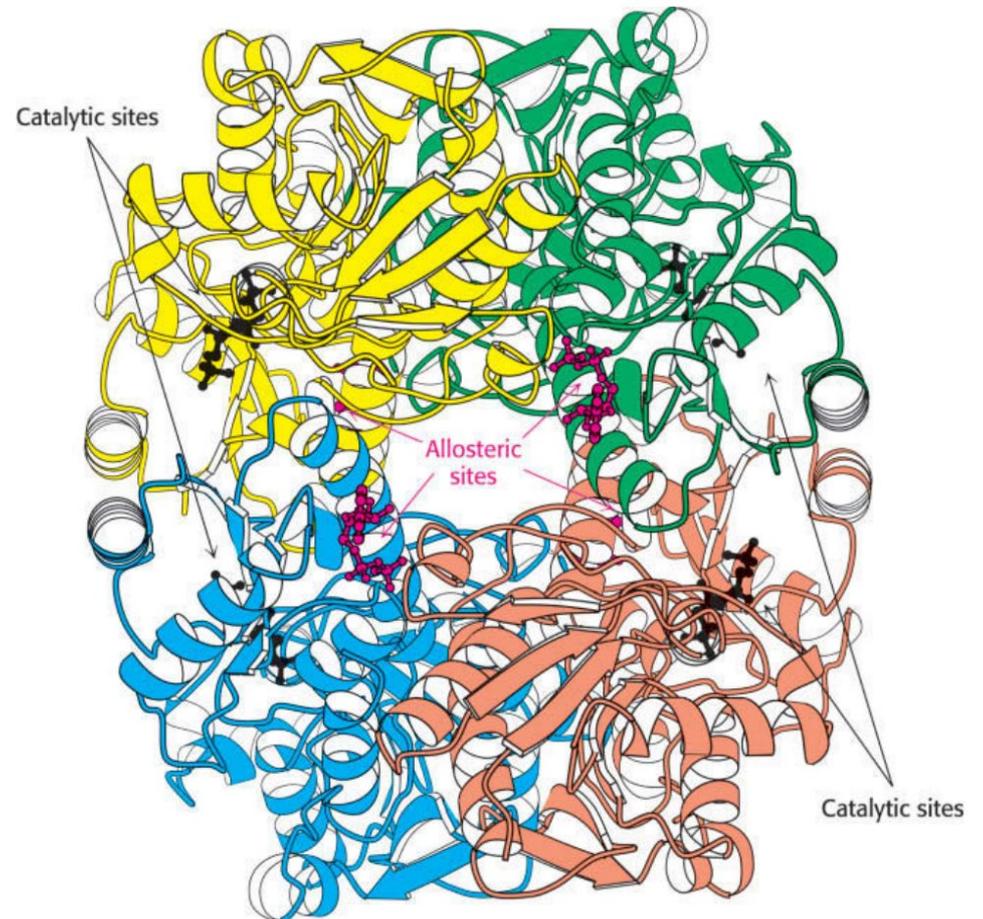
= RÔLE MAJEUR DE PFK II =

Glycolyse / néoglucogenèse

PhosphoFructose Kinase de type 1

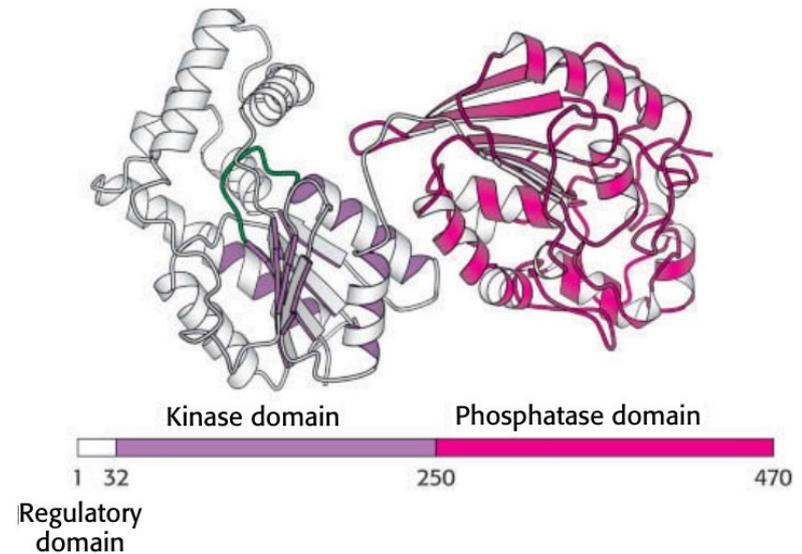
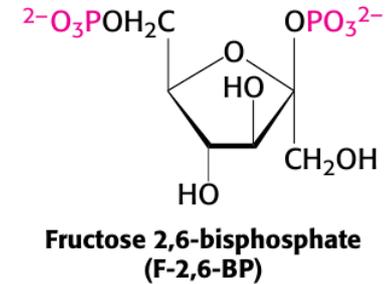
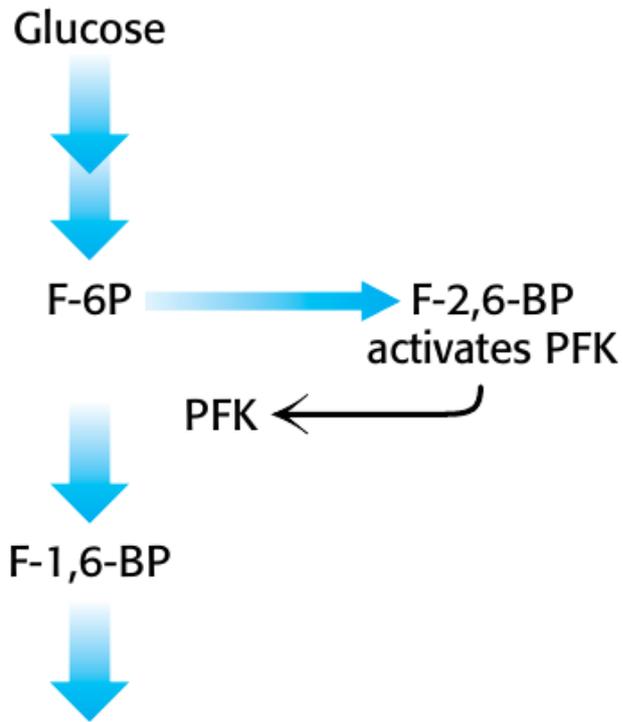


(A)



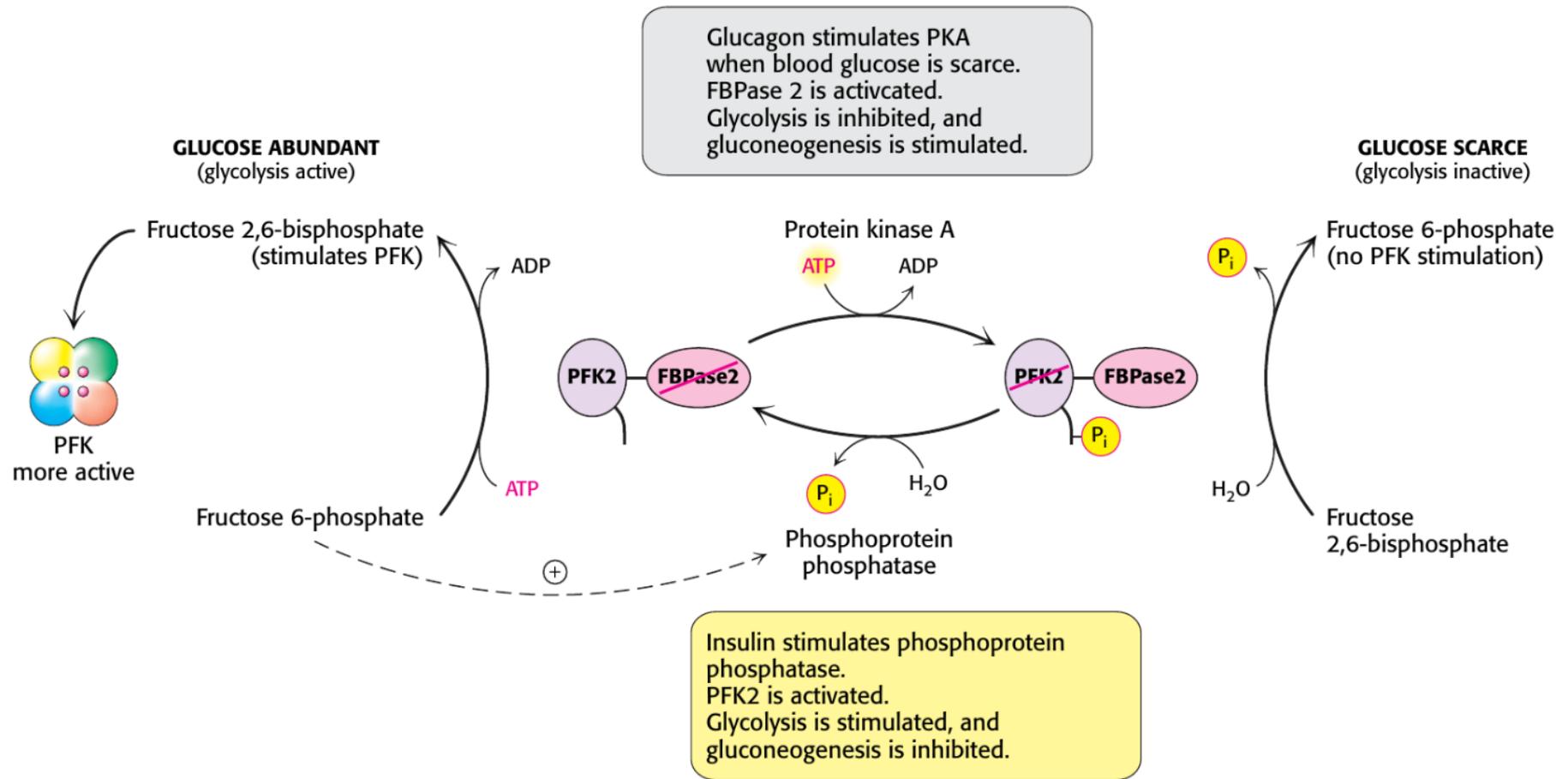
Glycolyse / néoglucogenèse

PhosphoFructose Kinase de type 2



Glycolyse / néoglucogenèse

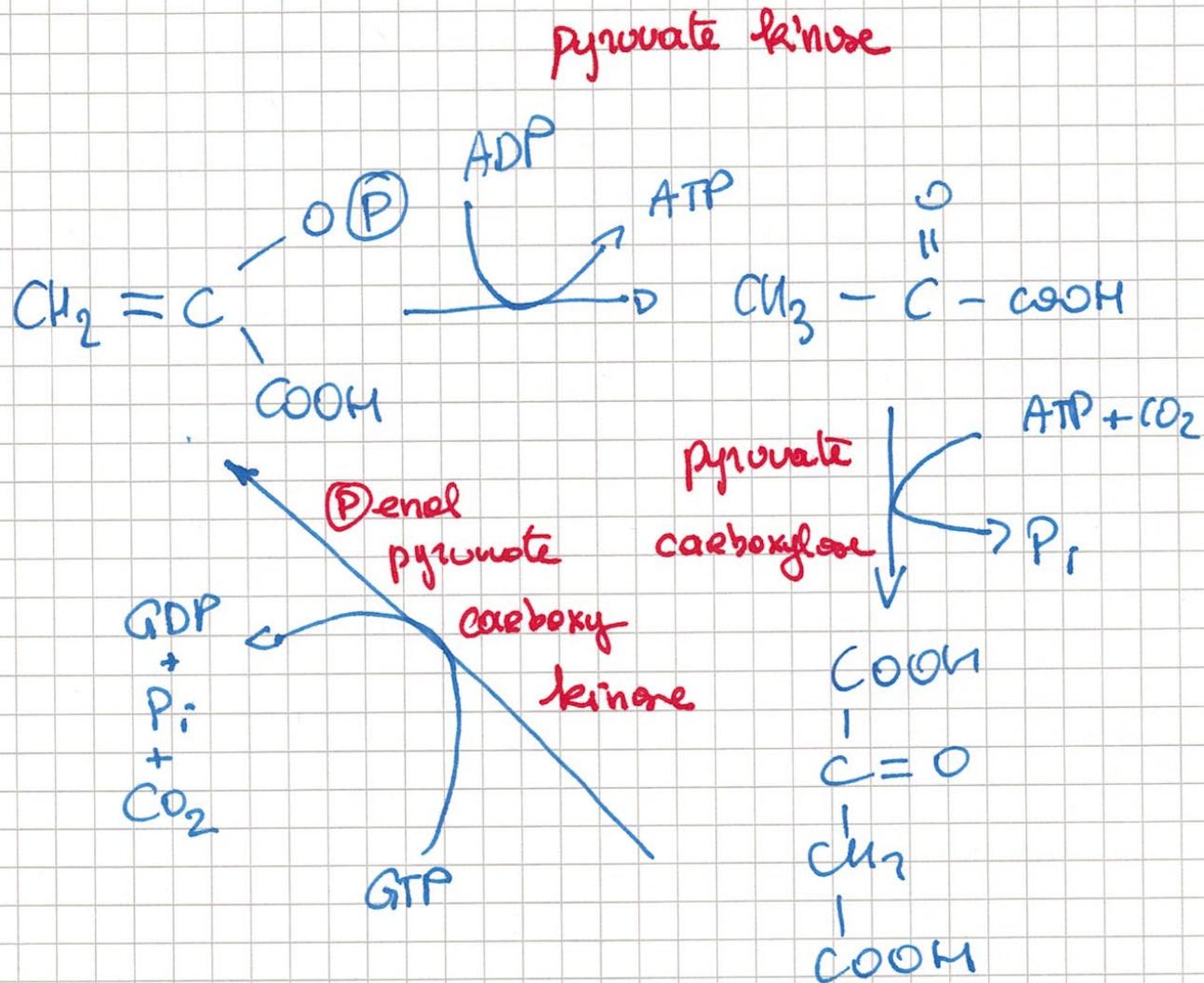
PhosphoFructose Kinase de type 2



Glycolyse / néoglucogenèse

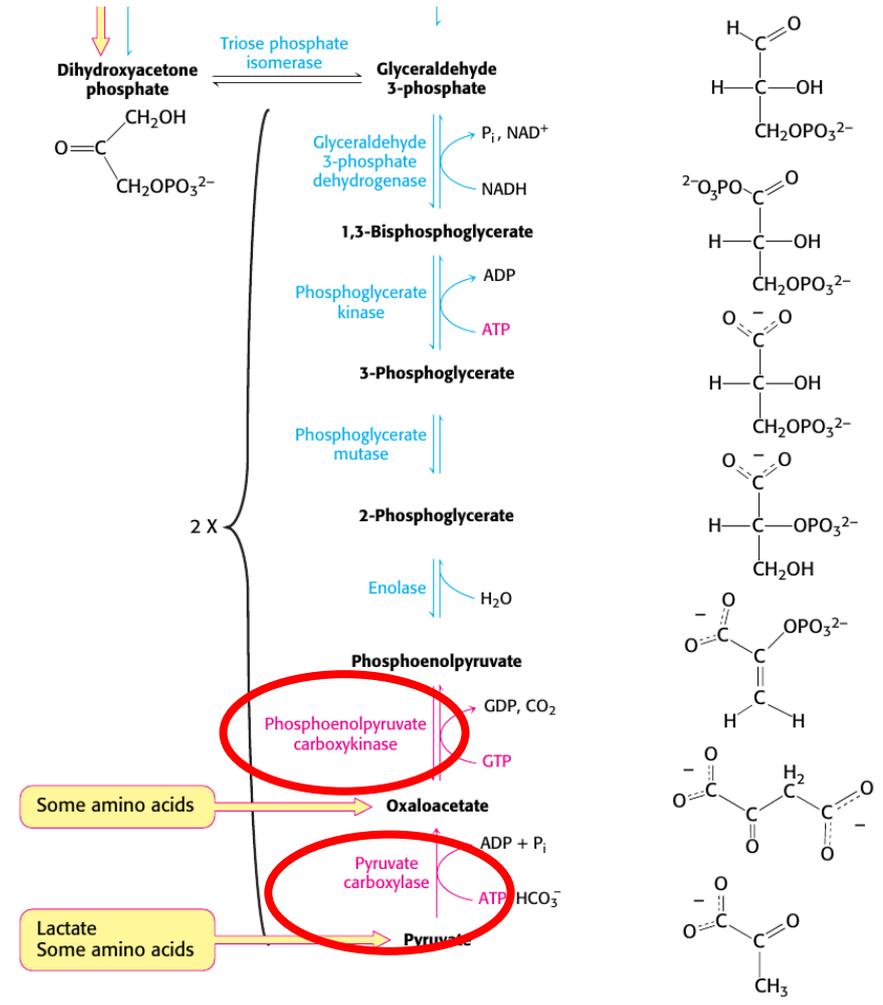
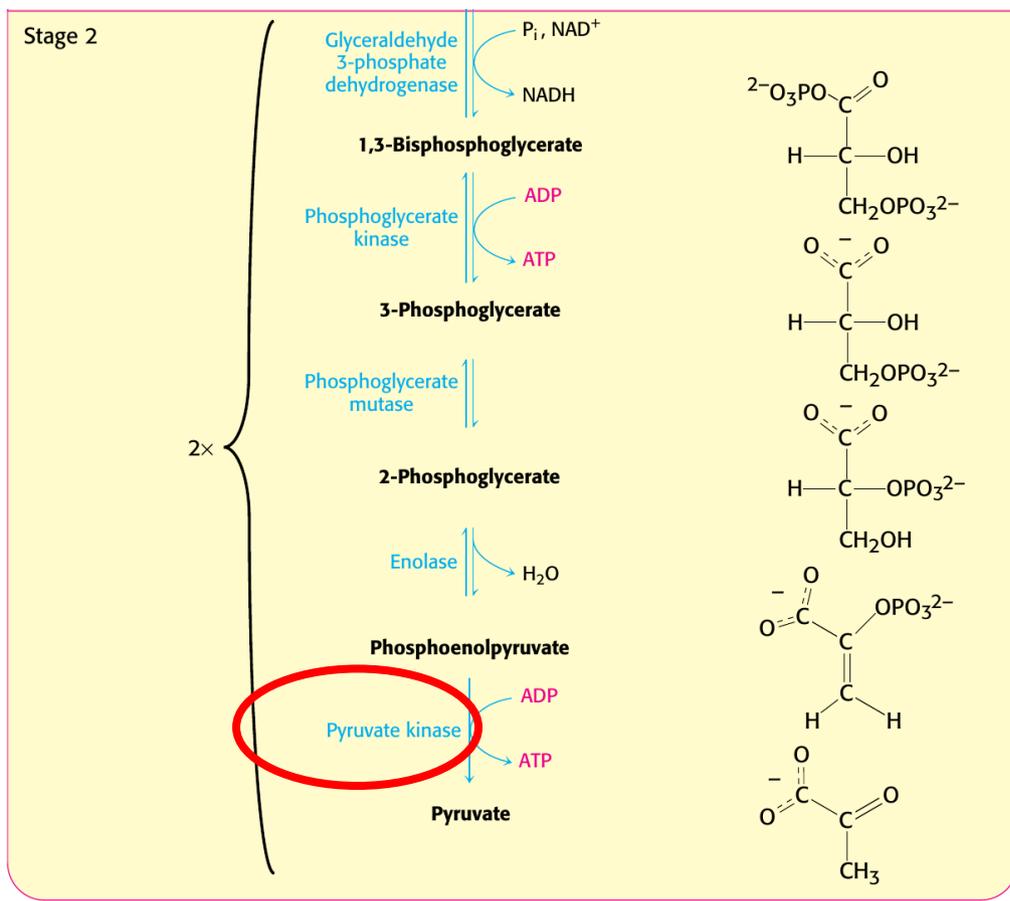
Point de contrôle N°3

③



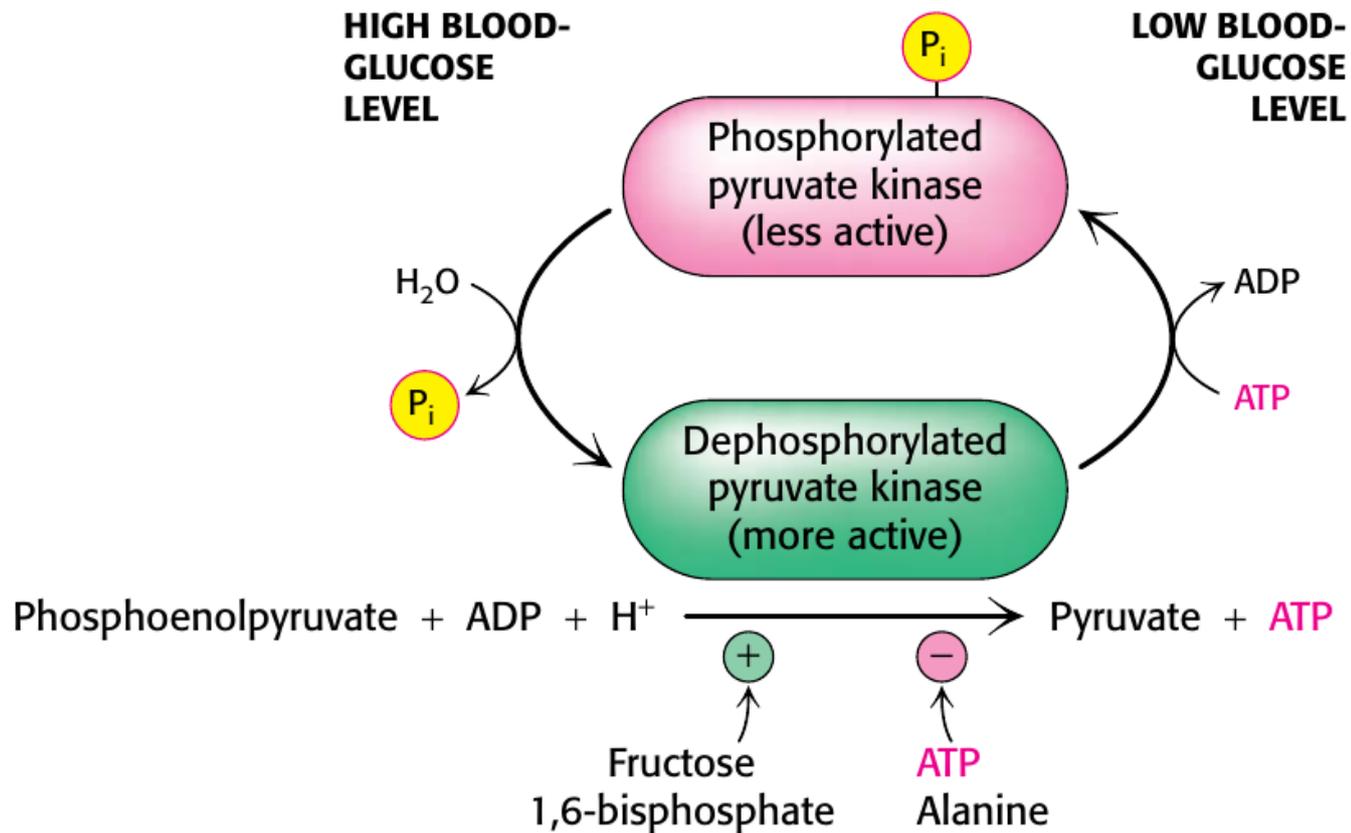
Glycolyce stage II

Neoglucogenèse



Glycolyse / néoglucogénèse

La pyruvate kinase



Plan du cours

1) Introduction

2) Métabolisme du glucose

- La glycolyse
- Catabolisme du galactose et fructose
- La néoglucogenèse

3) Métabolisme du glycogène

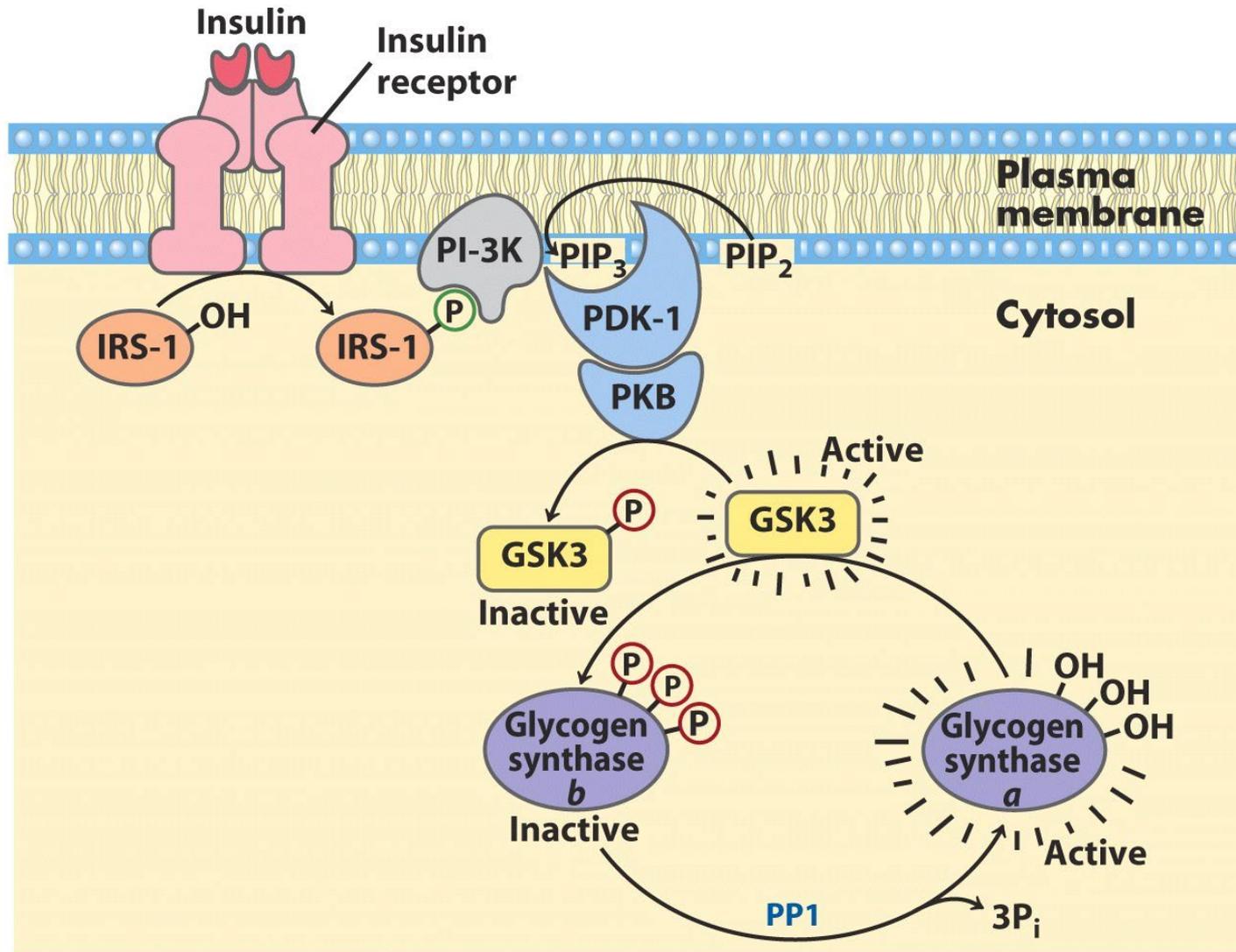
- Glycogénogénèse
- Glycogénolyse

4) Régulation du métabolisme du glucose & du glycogène

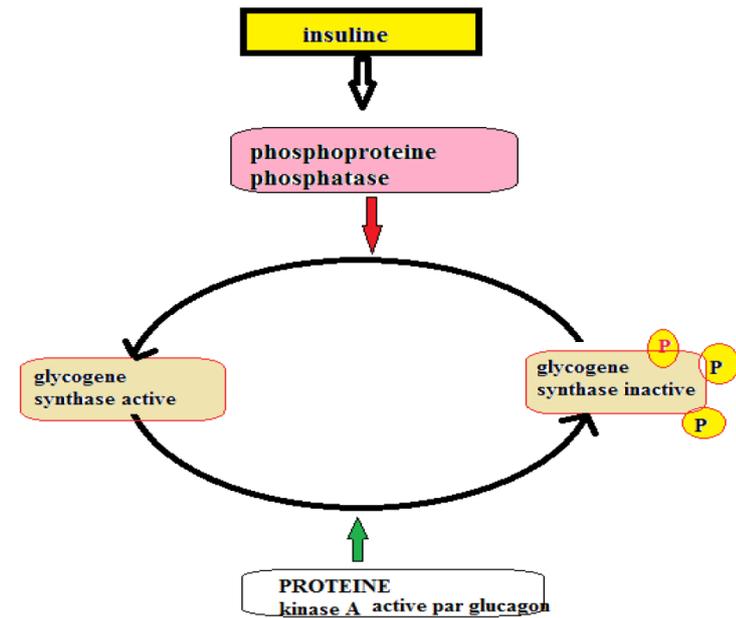
- Glycolyse et néoglucogenèse

• **Glycogénolyse et glycogénogenèse**

Synthèse de glycogène à partir du glucose



- Enzyme clé: La **glycogène synthase**
- Deux formes :
 - * forme **active** (déphosphorylée)
 - * forme **inactive** (phosphorylée).
- - L'inter conversion entre les deux formes est sous le contrôle
 - d'une **protéine phosphatase insulino-dépendante**
 - de la **protéine kinase A**



- Après la fixation de **l'insuline** sur son récepteur cellulaire il se produit une cascade de réactions de phosphorylation « **signalisation cellulaire** » pour activer par phosphorylation **la phosphoprotéine phosphatase**
- Cette phosphatase active la **glycogène synthase** en la transformant en forme déphosphorylée
- Ainsi la glycogène synthase déphosphorylée, polymérise les résidus D- glucose pour former les granules de glycogène.

Libération de glucose à partir du glycogène

