

BIOCHIMIE



TUT' RENTREE 2014

SOMMAIRE

I. Digestion et absorption des sucres

**II. Métabolisme glucidique et
glycogène**

III. Glycogénolyse

I] Digestion et absorption des sucres

1) Molécules énergétiques

➤ Substrats énergétiques apportés par l'alimentation:

Glucides → 4 kcal/g

Lipides → 9 kcal/g

(Protéines → 4 kcal/g)

1) Molécules énergétiques

➤ Formes de circulation des glucides :

❑ **Glucose** → provient de :

- ✓ L'alimentation
- ✓ La **glycogénolyse**
- ✓ La **néoglucogénèse** (foie/rein)

❑ **Lactate** → Provient :

- ✓ Du métabolisme du **glycogène** (muscle)
- ✓ Du **glucose** (globules rouges)
 - Lactate converti en **glucose** (rein/foie)
 - Lactate **oxydé** (rein/cœur)

❑ **Glycérol** : libéré à partir des **TG** dans les adipocytes → Converti en **glucose/TG** (foie)

2) Substrats énergétiques et organes

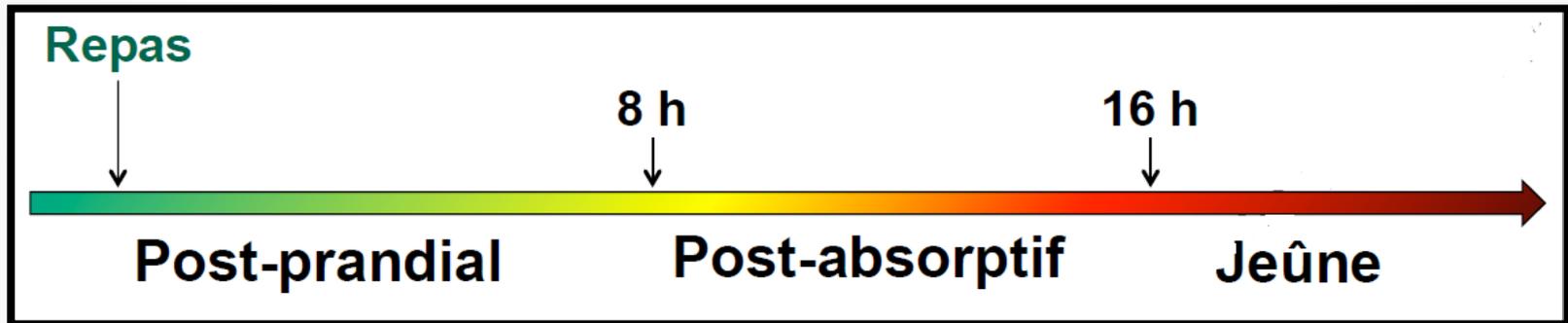
Cerveau	Muscle squelettique	Muscle cardiaque
<ul style="list-style-type: none">➤ Pas de stockage (++)➤ Consommation : 120g/j de glucose➤ Utilise corps cétoniques (jeune) mais pas d'AG (++)	<ul style="list-style-type: none">➤ Peut stocker➤ Consomme du glucose (insulino-dépendant)➤ Consomme AG/corps cétoniques si besoin	<ul style="list-style-type: none">➤ Utilise AG (++) , lactate➤ Peut consommer des corps cétoniques

II] Métabolisme glucidique/glycogène

1) Introduction

- Objectif du métabolisme glucidique: maintenir un apport de glucose constant et suffisant aux tissus glucodépendants (cerveau++ et GR)
 - ➔ Période **d'apport important**: mise en **réserve** (GGG, lipogénèse)
 - ➔ Période de **carence**:
 - ✓ Mobilisation des **réserves** : **Glycogénolyse**
 - ✓ Production de **glucose de novo** : **NGG**
 - ✓ **Epargne** du glucose : **substrats de remplacement** (lypolyse, cétogénèse)

1) Introduction



Origine du glucose sanguin :

- **1 = Post-prandial** : arrivée de **glucose exogene** → **Consommation/stockage** (GGGet lipogenese).
- **2 = Post-absorptif** : **production de glucose** (GGL, début de NGG hépatique)
- **3 = Jeune** : **NGG** hépatique et rénale

2) Transporteurs membranaires

➤ 2 familles de transporteurs :

❑ SGLT : transport **actif** (ATP-dépendant) couplé au transport de **sodium**

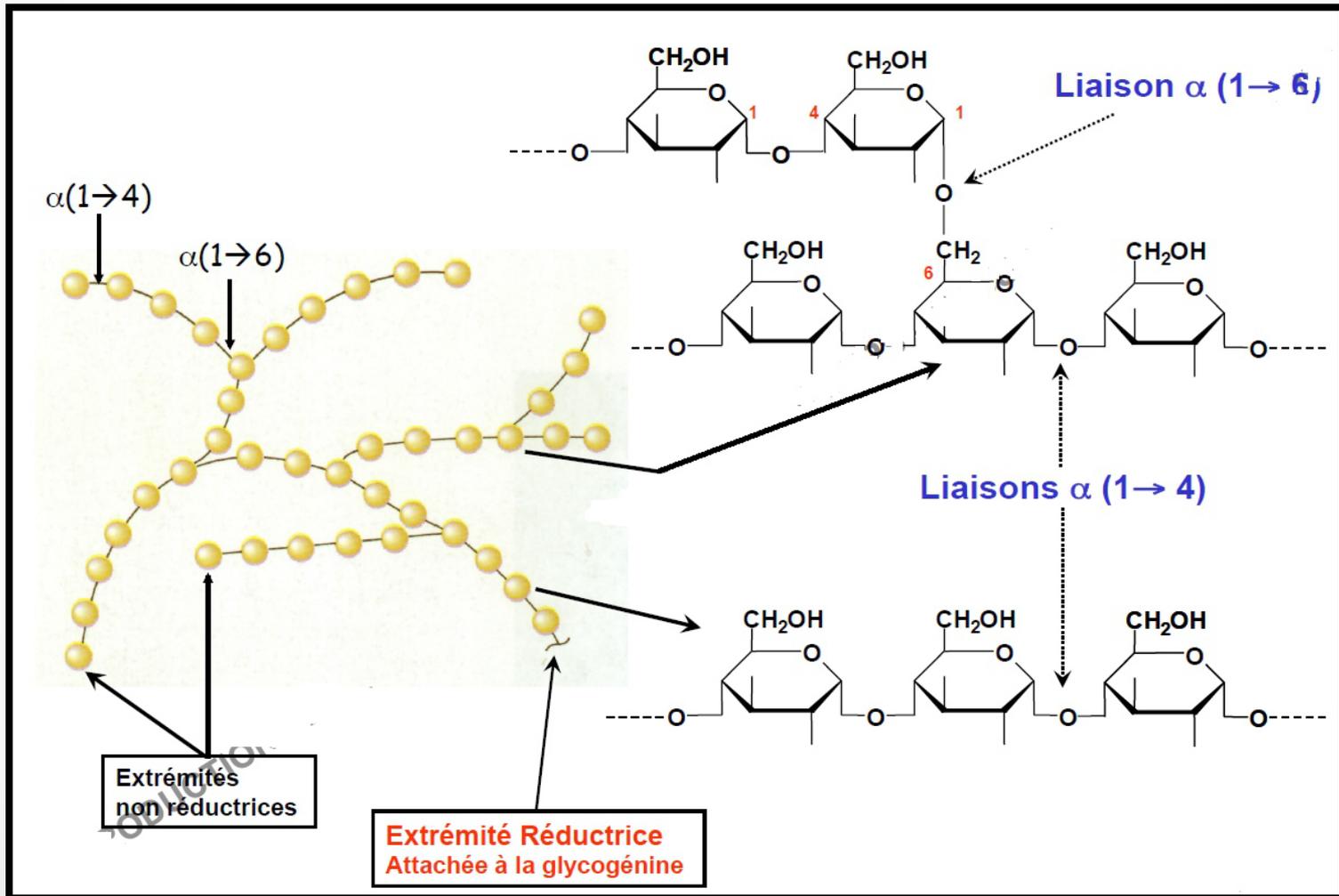
❑ GLUT : **diffusion facilitée** (pas besoin d'ATP), beaucoup **d'isoformes** :

Transporteur	Glucides favoris	Localisation	Km	Propriétés
GLUT 1	Glucose	Erythrocytes (<i>GR</i>) / Cerveau	1 mM	Haute affinité / Faible capacité
GLUT 2	Glucose / Galactose / Fructose	Entérocytes / Foie / Cellules β (<i>pancréas</i>)	60 mM	Faible affinité / Haute capacité
GLUT 3	Glucose	Cerveau	1 mM	Haute affinité / Faible capacité
GLUT 4	Glucose	Tissu adipeux / Muscles	5 mM	Haute affinité / Faible capacité / Insulinodépendance
GLUT 5	Fructose	Entérocytes	-	-

3) Structure du glycogène

- Homo-polysaccharide formé d' **α -D-glucose**
- Liaisons :
 - ❑ **Linéaires** → **Chaîne principale**
 - ❑ **Ramifiées** (branchements) → **Chaînes latérales**
- **Branchements** tous les **8/12 résidus** glucidiques
 - ❑ Structure **compacte, non fibrillaire**
 - ❑ **Nombreuses extrémités non réductrices** → Une seule extrémité réductrice rattachée à la **glycogénine**

3) Structure du glycogène



3) Structure du glycogène

- Stocké dans les **granules cytoplasmiques** (cellules hépatiques, musculaires) → Contiennent la **PLUPART** des enzymes de sa **dégradation** et de sa **synthèse**

	<u>Foie</u>	<u>Muscle</u>
Rôle	Maintient la glycémie au début du jeûne)	Energie → Contraction musculaire
Quantité	100g de glycogène (réserve pour 24h)	400g de glycogène (réserve pur 1-2j)

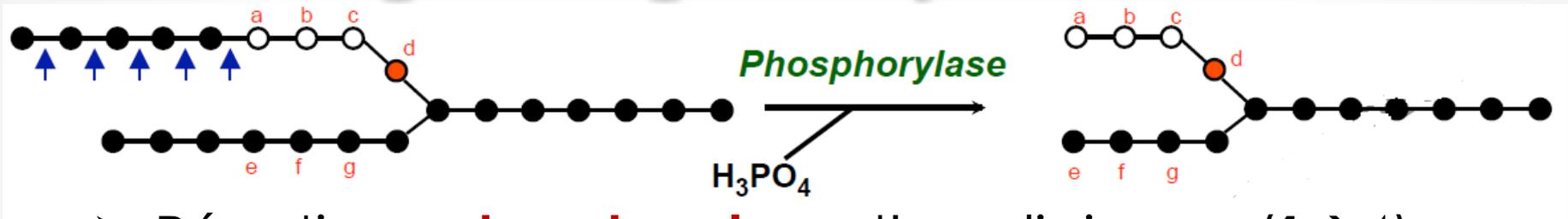
III] La glycogénolyse



- Dans le **foie** et les **muscle** → **Phosphorolyse**
 - **Période absorptive** : stockage du glucose (GG)
 - **Période post-absorptive** : foie libère glucose (GGL) et redistribution du glucose (TN, GR)
 - **Période d'activité** : libération du glucose pour produire de l'énergie (muscles)

1) Glycogénolyse

1.1) Glycogène phosphorylase



- Réaction : **phosphorolyse** d'une liaison $\alpha(1\rightarrow4)$ (=couper en ajoutant un H_3PO_4) ➔ Différence avec la kinase

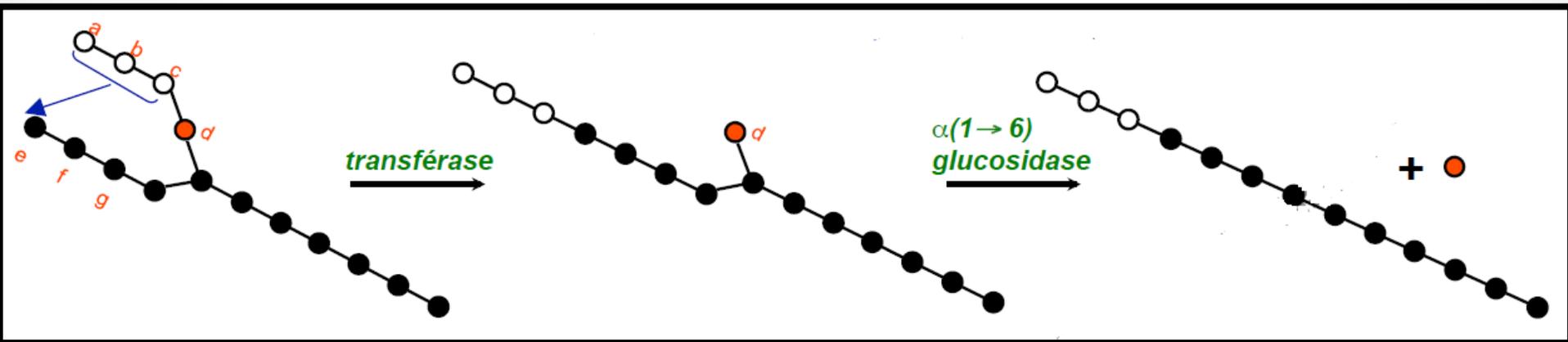


- La glycogène phosphorylase ne peut agir que jusqu'à **4 résidus** du branchement (= liaison $\alpha(1\rightarrow6)$)

1.2) Déràramifiration

- À l'approche d'une ramification, une enzyme **monomérique** à double action:
 1. **Activité transférase** : transfert de 3 des 4 résidus de glucose vers une autre extrémité du GG
 2. **Activité α (1→6) glucosidase** : élimine le dernier glucose par HYDROLYSE → Libération de GLUCOSE (et non de G1P)
- La GP libère donc majoritairement du G1P qui aura un avenir différent selon le tissu :
 - ❑ **Foie** : dégradation en **glucose**
 - ❑ **Muscle** : dégradation en **G1P + glucose libre**

1.2) Déràramifìcation



1.3) Phosphoglucomutase

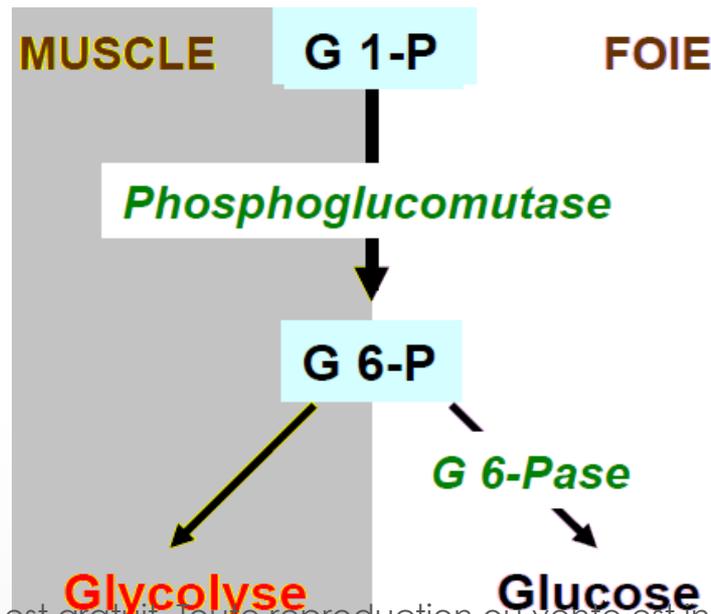
- La phosphoglucomutase (PGM) permet le déplacement du Pi du G1P



- G6P = carrefour métabolique

1.4) Glucose-6-phosphatase

- Enzyme présente uniquement dans le **réticulum endoplasmique** du **FOIE** (et du rein)
- Elle retire le Pi du G6P pour donner du **glucose** qui sera libre de rejoindre la circulation sanguine



2) Régulation de la glycogénolyse

<u>Enzymes</u>	<u>Hormones</u>	<u>Effecteurs allostériques</u>
<ul style="list-style-type: none">➤ Phosphorylase kinase (PhK)➤ Glycogène phosphorylase	<ul style="list-style-type: none">➤ Glucagon (foie)/ Adrénaline (muscle) → Hyperglycémie➤ Insuline → Hypoglycémie	<ul style="list-style-type: none">➤ Foie → Glucose➤ Muscle → AMP/ATP – G6P – Ca²⁺

2) Régulation de la glycogénolyse

➤ **Insuline** : hormone **polypeptidique** sécrétée par les cellules **bêta** des ilots de Langerhans (**pancréas** endocrine). C'est la **SEULE hormone hypoglycémiante**, elle agit sur un récepteur **spécifique** (muscle, foie, TA). Elle stimule les voies **anaboliques** de **stockage** d'énergie

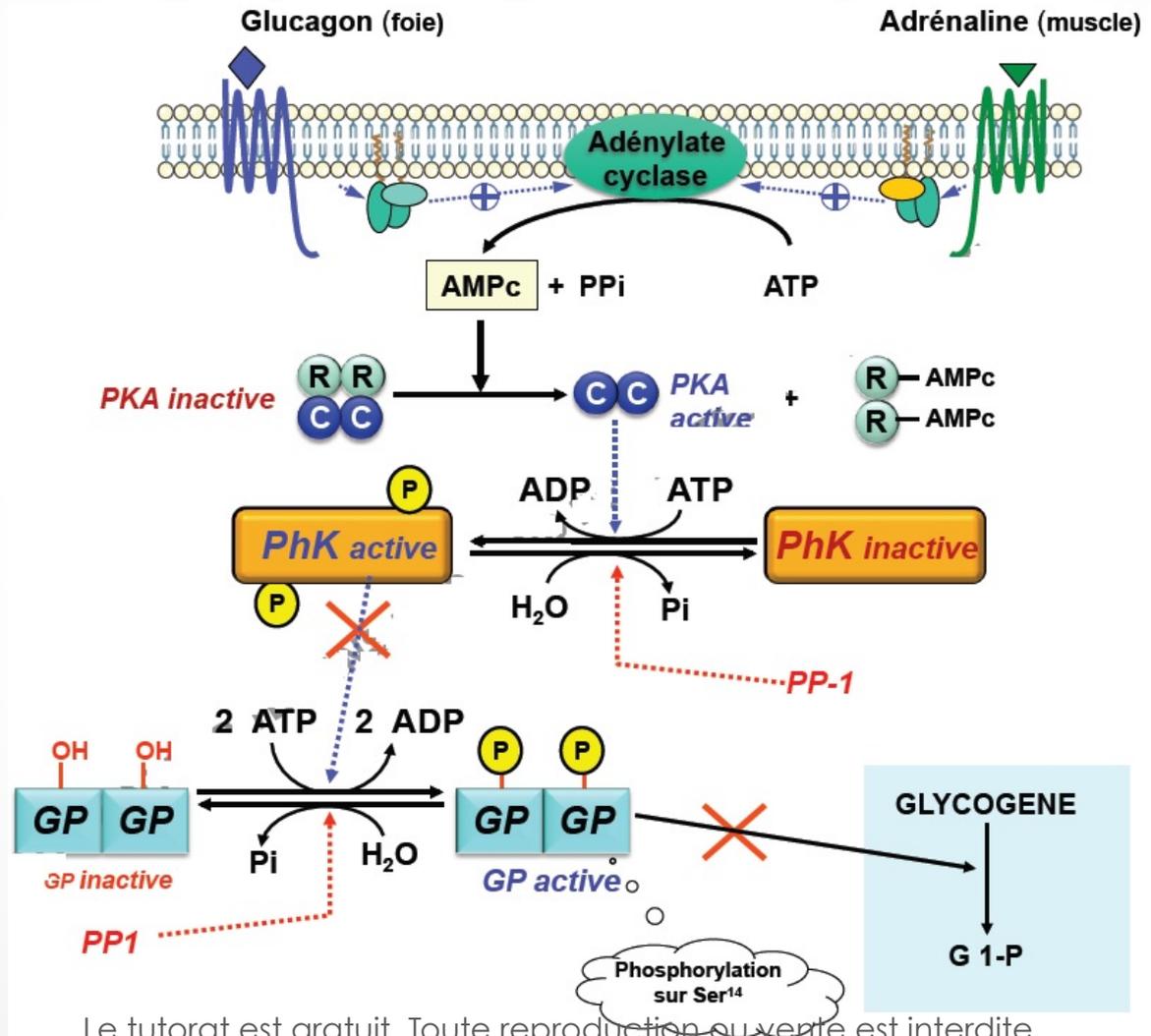
→ Stimule **glycogénogénèse** et **glycolyse**

→ **Inhibe la glycogénolyse** et la **néoglucogénèse**

2) Régulation de la glycogénolyse

- **Glucagon**: hormone **polypeptidique** sécrétée par les cellules **alpha** des ilots de Langerhans (pancréas endocrine). C'est une hormone **hyperglycémiante**, elle agit sur mes cellules **hépatiques** (principalement)
 - **Stimule la glycogénolyse** et la **néoglucogénèse**
 - Inhibe la **glycogénogénèse** et la **glycolyse**
- **Adrénaline** : hormone agissant principalement sur les **muscles**
 - **Stimule la glycogénolyse**
 - Inhibe la **glycogénogénèse**

2) Régulation de la glycogénolyse



2.1) Glycogène phosphorylase

➤ Contrôlée par 2 mécanismes :

□ Contrôle allostérique, 2 états :

✓ R active

✓ T inactive

□ Modification covalente (phosphorylation), 2 niveaux :

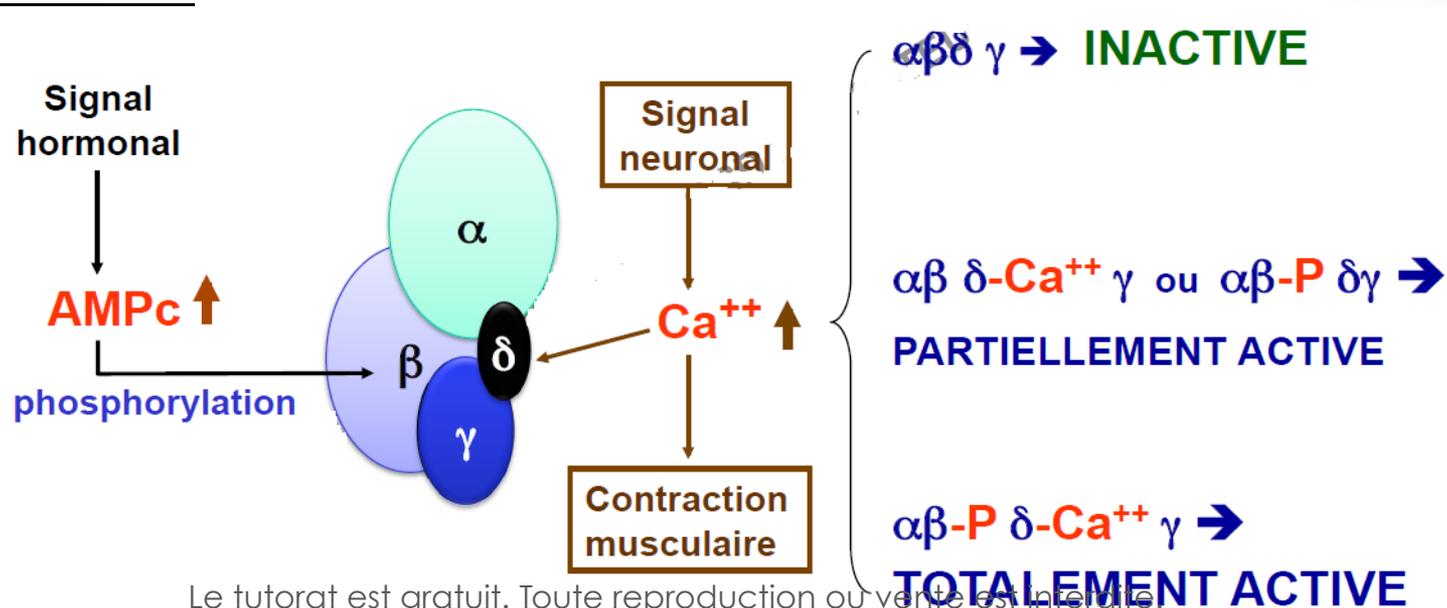
✓ Forme phosphorylée (GP-P) → Déplace l'équilibre vers la forme R

✓ Forme non phosphorylée (GP-OH) → Equilibre contrôlé par des effecteurs

➔ **Dépendance de 3 enzymes : PKA, PhK et PP1**

2.2) Phosphorylase kinase (PhK)

- **Hétérotétramère** (4 sous-unités, 16 chaînes):
 - ❑ **Alpha et bêta** : sous unités **régulatrices**
 - ❑ **Gamma** : sous-unité **catalytique**
 - ❑ **Delta**: **calmoduline**
- **3 états**:



2.3) Différences foie/ muscle

- Les GP du foie et du muscle sont des **isoenzymes**

Muscle

GP régulée essentiellement de façon **ALLOSTERIQUE**:

- **[AMP] élevée** pendant la contraction → **Activation** → **GP-OH active (R)** → **GGL**
- **[ATP], [G6P] élevées** → Niveau énergétique élevé → **Inhibition** → **GP-OH inactive (T)** → **Pas de GGL**

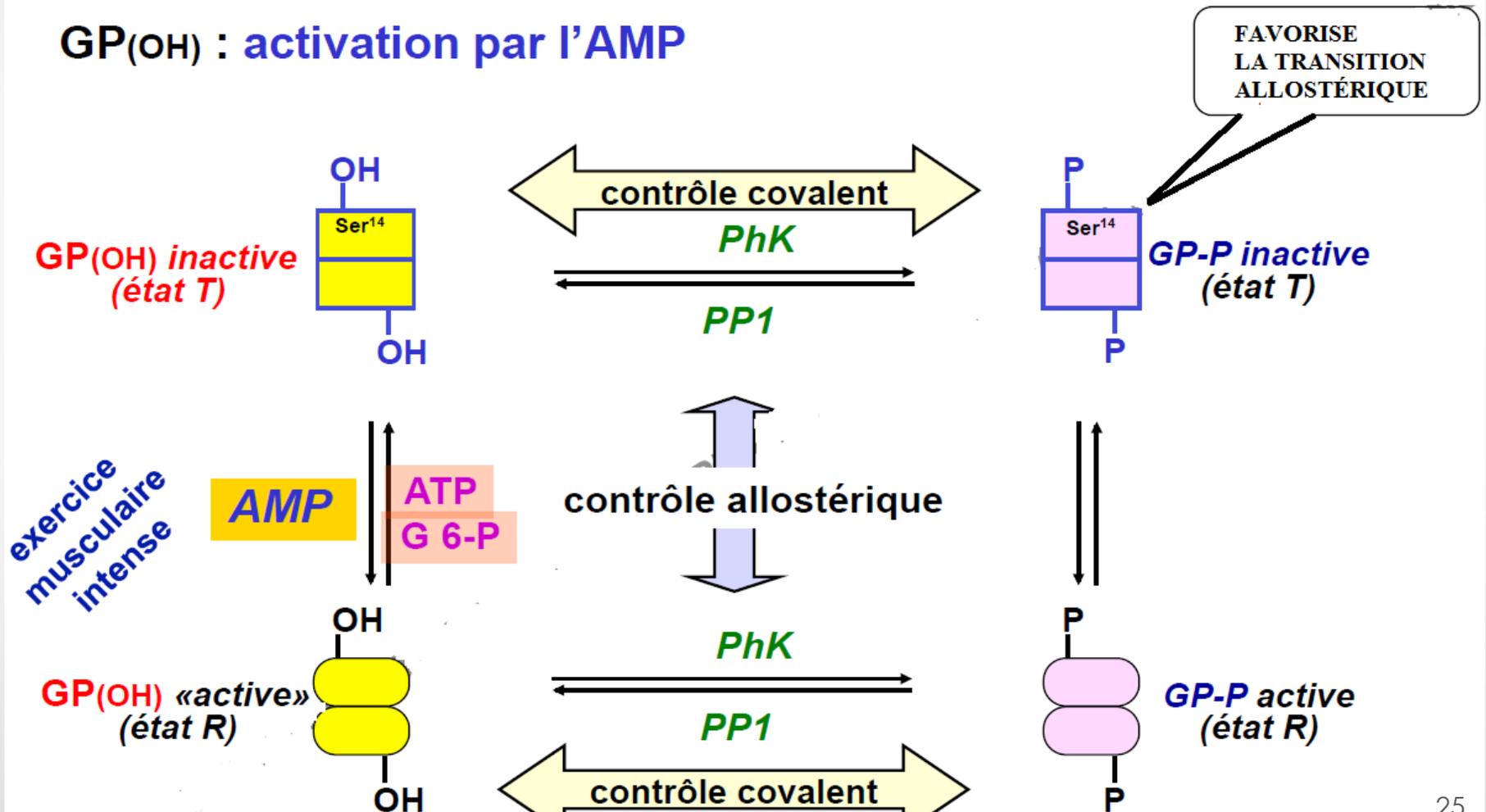
Foie

GP régulée par **PHOSPHORYLATION** sur Ser¹⁴ → Indépendance de l'ATP/AMP, G6P, Ca²⁺

- **Glycémie normale** : glucose **inhibe GP-P** exposant Ser¹⁴ à la PP1
- **L'insuline**:
 - Active la PP1
 - Réprime la synthèse de l'inhibiteur 1

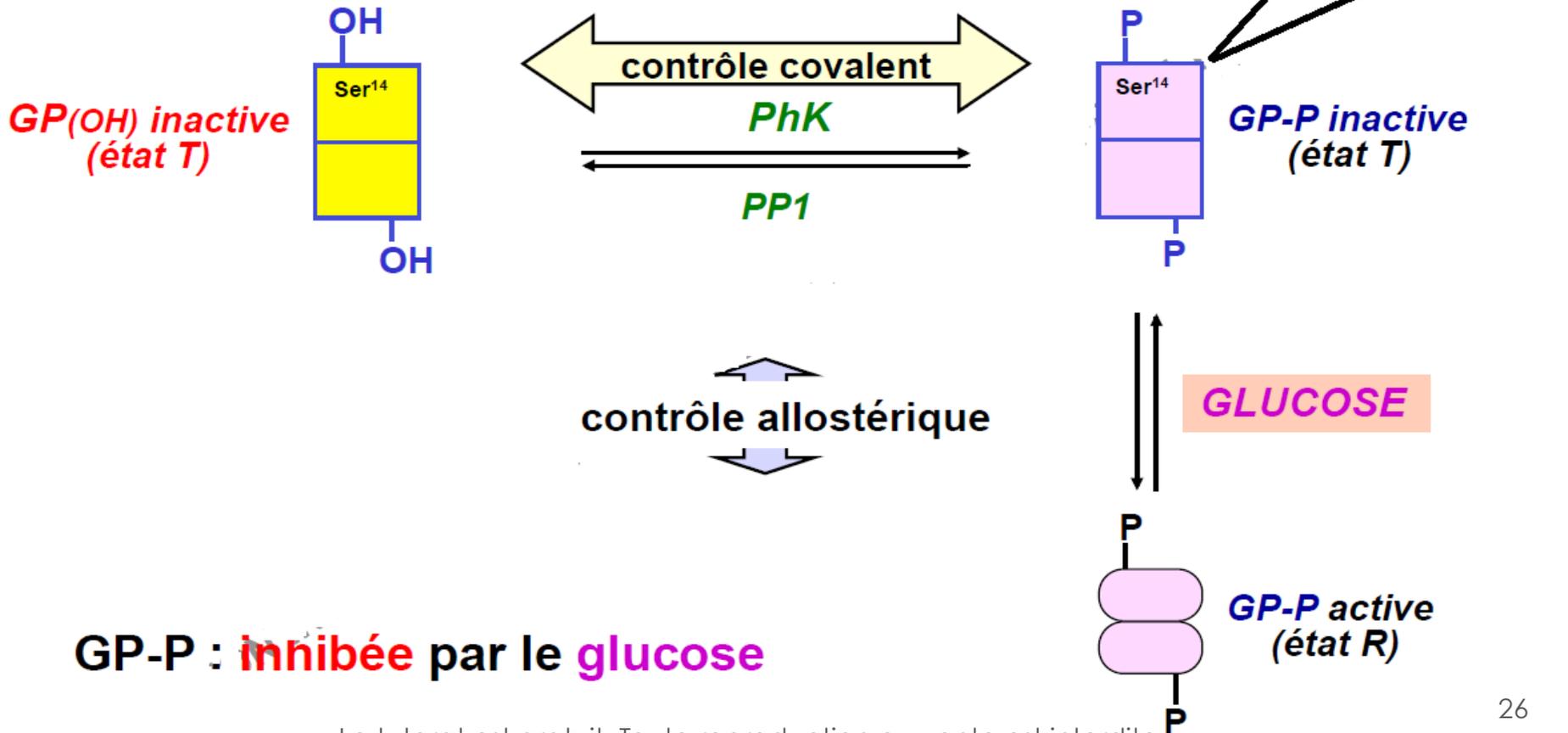
2.3.a) Muscle

GP(OH) : activation par l'AMP



2.3.b) Foie

GP(OH) : **non activée** par l'AMP



GP-P : **inhibée** par le **glucose**

2.4) Régulation covalente de la GP

➤ Activation :

☐ GP-OH phosphorylée sur Ser¹⁴ → Active

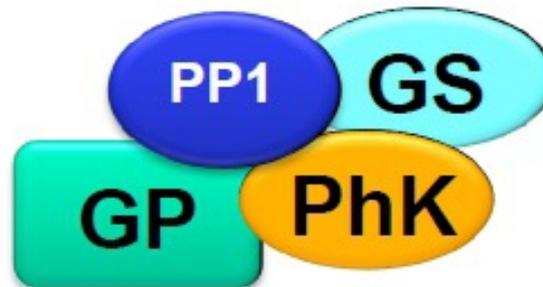
☐ GP-OH déphosphorylée → Inactive

➔ GGL dépend du rapport GP-P/GP-OH

➤ Inhibition : déphosphorylation de la GP-P par la **PP1**, inhibée par l'inhibiteur 1, dont la **synthèse est augmentée par glucagon/adrénaline**

2.5) Mécanisme d'action de la PP1

- Permet la **déphosphorylation** de **PhK**, **GP** et *Glycogène synthase* en présence d'insuline
- PP1 active en absence d'inhibiteur 1 : celui-ci **dissocie la PP1 des autres enzymes**
 - ➔ **Glucagon** (foie) et **adrénaline** (muscle) activent la **production d'inhibiteur 1**
 - ➔ **Insuline** induit la **dégradation** de l'inhibiteur 1
 - ➔ PP1 inhibe la GGL



2.6) Bilan

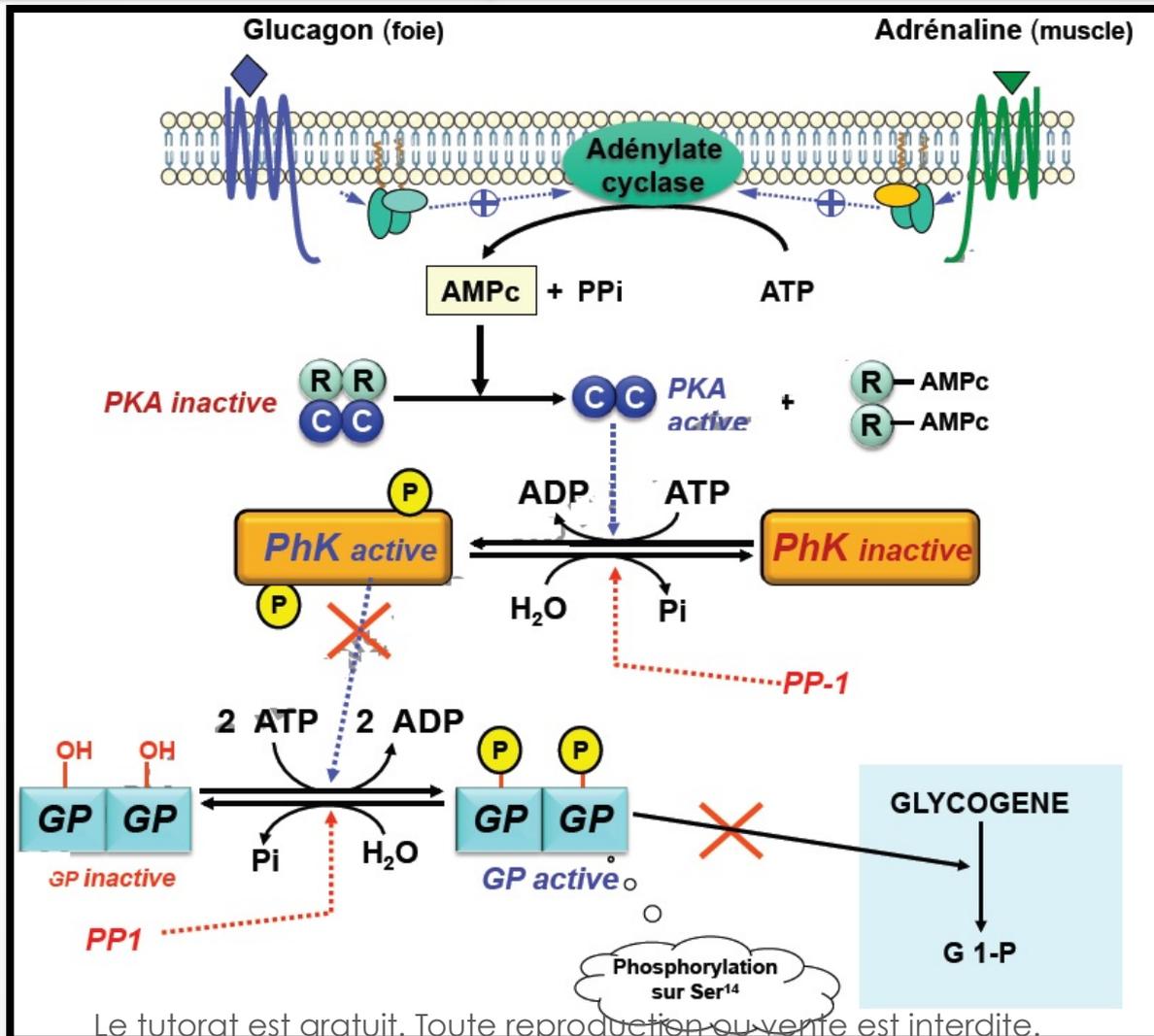
Phase post-prandiale

- **Stockage d'énergie**
- **Insuline** sécrétée → PP1 **activée**
(déphosphorylation de PhK et GP) → **Pas de GGL**

Phase post-absorptive

- **Besoin d'énergie**
- **Glucagon** sécrété (ou adrénaline) → Synthèse d'inhibiteur 1 → **Répression de la PP1** → Phosphorylation de PhK et GP → **GGL**

2.6) Bilan



QCM 1

- A) Les glucides apportent plus d'énergie que les lipides et que les protéines
- B) Le glucose peut provenir de la glycolyse ou de la néoglucogenèse
- C) Le cerveau ne peut pas stocker d'énergie mais peut utiliser des corps cétoniques
- D) Le muscle cardiaque consomme préférentiellement du glucose
- E) Tout est faux

QCM 1

- A) Les glucides apportent plus d'énergie que les lipides et que les protéines
- B) Le glucose peut provenir de la glycolyse ou de la néoglucogenèse
- C) Le cerveau ne peut pas stocker d'énergie mais peut utiliser des corps cétoniques
- D) Le muscle cardiaque consomme préférentiellement du glucose
- E) Tout est faux

QCM 1

- A) Les glucides apportent plus d'énergie que les lipides et que les protéines
- B) Le glucose peut provenir de la glycolyse ou de la néoglucogenèse
- C) Le cerveau ne peut pas stocker d'énergie mais peut utiliser des corps cétoniques
- D) Le muscle cardiaque consomme préférentiellement du glucose
- E) Tout est faux

QCM 1

- A) Les glucides apportent plus d'énergie que les lipides et que les protéines
- B) Le glucose peut provenir de la glycolyse ou de la néoglucogenèse
- C) Le cerveau ne peut pas stocker d'énergie mais peut utiliser des corps cétoniques
- D) Le muscle cardiaque consomme préférentiellement du glucose
- E) Tout est faux

QCM 1

- A) Les glucides apportent plus d'énergie que les lipides et que les protéines
- B) Le glucose peut provenir de la glycolyse ou de la néoglucogenèse
- C) Le cerveau ne peut pas stocker d'énergie mais peut utiliser des corps cétoniques
- D) Le muscle cardiaque consomme préférentiellement du glucose
- E) Tout est faux

QCM 1

- A) Les glucides apportent plus d'énergie que les lipides et que les protéines
- B) Le glucose peut provenir de la glycolyse ou de la néoglucogenèse
- C) Le cerveau ne peut pas stocker d'énergie mais peut utiliser des corps cétoniques
- D) Le muscle cardiaque consomme préférentiellement du glucose
- E) Tout est faux

QCM 2

- A) La glycogène phosphorylase hépatique est La glycogène phosphorylase hépatique est régulée essentiellement de façon allostérique
- B) La phosphorylase kinase est activée lorsqu'elle est phosphorylée sur Ser 14
- C) L'inhibiteur 1 voit sa synthèse augmentée par l'insuline
- D) L'ATP et le G6P sont des inhibiteurs allostériques de la glycogène phosphorylase
- E) Tout est faux

QCM 2

- A) La glycogène phosphorylase hépatique est La glycogène phosphorylase hépatique est régulée essentiellement de façon allostérique
- B) La phosphorylase kinase est activée lorsqu'elle est phosphorylée sur Ser 14
- C) L'inhibiteur 1 voit sa synthèse augmentée par l'insuline
- D) L'ATP et le G6P sont des inhibiteurs allostériques de la glycogène phosphorylase
- E) Tout est faux

QCM 2

- A) La glycogène phosphorylase hépatique est La glycogène phosphorylase hépatique est régulée essentiellement de façon allostérique
- B) La phosphorylase kinase est activée lorsqu'elle est phosphorylée sur Ser 14
- C) L'inhibiteur 1 voit sa synthèse augmentée par l'insuline
- D) L'ATP et le G6P sont des inhibiteurs allostériques de la glycogène phosphorylase
- E) Tout est faux

QCM 2

- A) La glycogène phosphorylase hépatique est La glycogène phosphorylase hépatique est régulée essentiellement de façon allostérique
- B) La phosphorylase kinase est activée lorsqu'elle est phosphorylée sur Ser 14
- C) L'inhibiteur 1 voit sa synthèse augmentée par l'insuline
- D) L'ATP et le G6P sont des inhibiteurs allostériques de la glycogène phosphorylase
- E) Tout est faux

QCM 2

- A) La glycogène phosphorylase hépatique est La glycogène phosphorylase hépatique est régulée essentiellement de façon allostérique
- B) La phosphorylase kinase est activée lorsqu'elle est phosphorylée sur Ser 14
- C) L'inhibiteur 1 voit sa synthèse augmentée par l'insuline
- D) L'ATP et le G6P sont des inhibiteurs allostériques de la glycogène phosphorylase
- E) Tout est faux

QCM 2

- A) La glycogène phosphorylase hépatique est La glycogène phosphorylase hépatique est régulée essentiellement de façon allostérique
- B) La phosphorylase kinase est activée lorsqu'elle est phosphorylée sur Ser 14
- C) L'inhibiteur 1 voit sa synthèse augmentée par l'insuline
- D) L'ATP et le G6P sont des inhibiteurs allostériques de la glycogène phosphorylase
- E) Tout est faux