

# Métabolisme des glucides

## Cours de Philippe Delannoy UE Structure et Métabolisme des Glucides (SMGLU) Licence de Biochimie S4

1

### 1. Présentation générale

Le métabolisme des glucides est l'un des plus importants des cellules vivantes. Il joue un rôle central dans la récupération et la mise en réserve de l'énergie solaire. Il permet également la biosynthèse de macromolécules structurales que l'on retrouve sous différentes formes chez tous les organismes. Il permet aussi la biosynthèse de la partie glucidique des glycoprotéines et des glycolipides qui remplissent de nombreuses fonctions dans l'antigénicité et la communication cellulaire.

Le D-glucose est le monosaccharide central du métabolisme des glucides. Il est synthétisé lors de la photosynthèse chez les organismes autotrophes et mis en réserve sous forme d'un homopolymère de glucose, l'amidon. Il est également utilisé chez les végétaux pour la synthèse de la cellulose, molécule constituant la paroi végétale. Par ailleurs, la dégradation du glucose par la glycolyse est la principale voie métabolique de production d'énergie cellulaire. Il est aussi à l'origine de l'ensemble des monosaccharides présents dans la cellule au travers de réactions d'interconversions. Ces différents monosaccharides sont utilisés pour la synthèse d'oligo- et de polysaccharides parfois très complexes indispensables à la structuration des organismes et aux fonctions cellulaires.

Chez les organismes hétérotrophes, le glucose provenant de la dégradation de l'amidon est la principale source de glucides et le glucose représente environ 80% des apports glucidiques alimentaires. Dans le cas d'un déficit en glucose apporté par l'alimentation, le glucose peut également être formé à partir de molécules non glucidiques, essentiellement des acides aminés glucoformateurs, par le mécanisme de néoglucogenèse. Cette voie métabolique est essentielle pour alimenter certains tissus qui n'utilisent que le glucose pour leur production d'énergie.

Chez les mammifères, le glucose apporté par l'alimentation est transporté par voie sérique jusqu'au foie qui est le principal organe du métabolisme glucidique. La concentration en glucose sérique (la glycémie) est finement contrôlée et maintenue aux environs de 1 g/L par une régulation hormonale. Chez les hétérotrophes, le glucose peut être stocké sous forme d'un autre homopolymère différent de l'amidon : le glycogène. Les réserves en glycogène hépatique sont d'environ 70 - 100 g. Le glucose est également stocké sous forme de glycogène dans les muscles squelettiques (environ 300 - 400 g). Ces réserves en glycogène sont utilisées pendant les périodes de jeûne pour le maintien de la glycémie et pour la contraction musculaire. En cas d'apports excessifs en glucose, celui-ci est dégradé par la voie de la glycolyse et convertit en acétyl-coenzyme A qui permettra de former des acides gras.

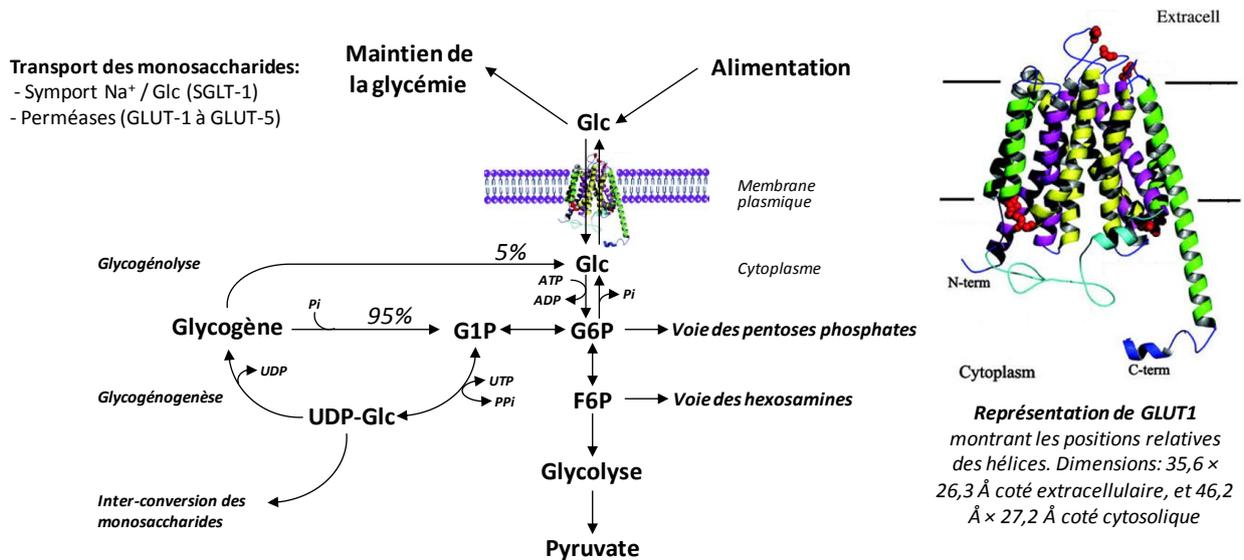
Dans ce cours, nous verrons successivement la glycolyse et sa régulation, les fermentations, les réactions connectées à la glycolyse, les interconversions des oses, la formation des hexosamines, des acides uroniques, des acides sialiques et des désoxyoses, ainsi que la formation des glycosylnucléotides, la voie des pentoses phosphates, le métabolisme spécifique du fructose, du galactose et du mannose, la biosynthèse des oligo- et polysaccharides, le métabolisme du glycogène, la formation du glucose par le cycle de Calvin et la néoglucogenèse, ainsi que la biosynthèse des glycoprotéines et des glycolipides.



## 2. La Glycolyse et sa régulation

La glycolyse (ou voie d'Embden-Meyerhof) est la voie métabolique d'assimilation du glucose et de production d'énergie cellulaire. Elle a été complètement élucidée en 1940. Elle se déroule dans le cytoplasme de la cellule. Comme son nom l'indique, elle nécessite du glucose et a pour produit le pyruvate. Ce dernier peut soit entrer dans le cycle de Krebs en aérobie après une décarboxylation oxydative, soit être métabolisé par fermentation en anaérobie, pour produire du lactate ou de l'éthanol et du CO<sub>2</sub>.

### 2.1. Le transport du glucose



**Figure 2. Entrée et devenir du glucose dans la cellule hépatique.** Le glucose apporté par l'alimentation est transporté dans la cellule par des perméases à glucose telles que GLUT-1 et immédiatement phosphorylé pour former le glucose-6-phosphate (G6P). Le G6P est un carrefour métabolique permettant d'alimenter la glycolyse, la biosynthèse du glycogène et la voie des pentoses phosphates. Dans les périodes de jeûne, la dégradation du glycogène permet de maintenir la glycémie en reformant du glucose.

Notre alimentation glucidique est essentiellement constituée d'amidon, de saccharose et de lactose qui nous apporte après dégradation dans le tractus digestif, environ 80% de glucose, 15% de fructose et 5% de galactose.

La cellule a deux façons de transporter le glucose :

Un transport actif effectué par le symport Na<sup>+</sup> - glucose (SGLT-1, sodium glucose cotransporter-1). Ce transporteur, d'un poids moléculaire de 60 kDa et constitué de 12 hélices transmembranaires, est abondant dans l'épithélium du tube digestif et du tubule rénal (néphron). Il utilise le fort gradient transmembranaire de Na<sup>+</sup> (mis en place par l'ATPase) pour faire pénétrer spécifiquement le glucose dans la cellule avec un rapport de un glucose pour un Na<sup>+</sup>. Le galactose emploie le même système de transport. Le fructose traverse la membrane apicale de l'entérocyte *via* GLUT-5.

Un transport passif de type uniport est également effectué par les perméases du glucose (GLUT-1 à GLUT-5, glucose transporter). Les protéines réalisant cette opération ont un poids moléculaire d'environ 54 kDa et sont également formées de 12 hélices transmembranaires qui forment un pore central hydrophile. Bien qu'initialement caractérisées comme transporteurs de glucose, certaines protéines appartenant à cette famille peuvent aussi transporter d'autres monosaccharides. Par exemple, GLUT-2 transporte non seulement le glucose mais aussi le fructose et le galactose alors que GLUT-5 transporte spécifiquement le fructose. GLUT1 est exprimé tous les tissus ; GLUT2 est

présent sur le pôle baso-latéral des cellules épithéliales intestinales, des néphrons, sur les hépatocytes et les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans (cellules du pancréas qui produisent l'insuline) ; GLUT3 sur les neurones ; GLUT4 sur tous les muscles striés et les adipocytes. L'expression membranaire de GLUT4 est augmentée par l'insuline, permettant la baisse de la glycémie.

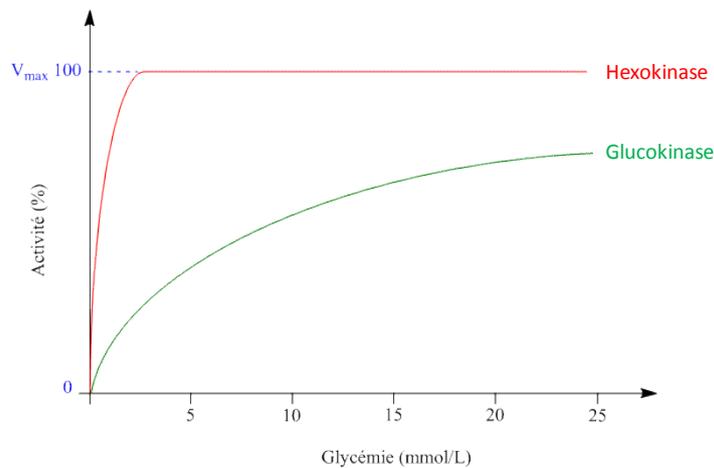
## 2.2. Etapes des hexoses phosphates

Dès que le glucose pénètre dans la cellule, il est immédiatement phosphorylé pour former le glucose-6-phosphate (G6P). Le G6P est un carrefour métabolique essentiel permettant d'alimenter la glycolyse, mais également la biosynthèse du glycogène et la voie des pentoses phosphates. Chez les mammifères, 2 systèmes enzymatiques existent : l'hexokinase (EC 2.7.1.1) et la glucokinase (EC 2.7.1.2). L'hexokinase est exprimée chez la plupart des organismes. Elle présente une très forte affinité pour le glucose ( $K_m$  d'environ 0,1 mM) ce qui lui permet de phosphoryler le glucose même si sa concentration est faible. Par contre sa vitesse maximale est relativement limitée.

4

L'hexokinase phosphoryle également d'autres monosaccharides comme le fructose, le mannose, la glucosamine et la mannosamine mais avec une plus faible efficacité. Elle est rétroinhibée de manière allostérique par le G6P (produit de la réaction). Les mammifères possèdent trois isoformes d'hexokinase dont la distribution intracellulaire et la cinétique varient en fonction des substrats et des conditions physiologiques.

La deuxième enzyme est la glucokinase. Elle présente une forte spécificité vis-à-vis du glucose et elle n'est exprimée que dans le foie. Par ailleurs son  $K_m$  est plus élevé que celui de l'hexokinase et n'agit que quand la concentration en glucose est élevée (figure 3). Comme toutes les kinases, ces 2 enzymes sont dépendantes du  $Mg^{++}$ .



**Figure 3. Vitesse relative de l'hexokinase et de la glucokinase en fonction de la concentration en glucose.** L'hexokinase a une très forte affinité pour le glucose et agit à 100% de son activité aux concentrations physiologiques en glucose. La glucokinase a une affinité plus faible et n'agit qu'à fortes concentrations en glucose (hyperglycémie).

La réaction de phosphorylation catalysée par l'hexokinase ou la glucokinase n'est pas réversible. Cependant, le G6P peut être retransformé en Glc libre par l'action de la glucose 6-phosphatase (EC 3.1.3.9) en libérant du phosphate inorganique (Pi). Seules les cellules hépatiques, rénales et intestinales expriment la glucose 6-phosphatase, et seul le foie est capable de libérer du glucose libre pour maintenir la glycémie. La glucose 6-phosphatase est localisée dans le réticulum endoplasmique et forme un complexe avec le transporteur du G6P. L'hexokinase et la glucose 6-phosphatase contrôlent ainsi l'équilibre entre Glc et G6P et conduit à la consommation d'ATP, on parle d'un cycle futile.

Dans un deuxième temps, le G6P est isomérisé en fructose-6-phosphate (F6P) par la glucose-6-phosphate isomérase (GPI) ou phosphogluco-isomérase (PGI) (EC 5.3.1.9). Seul l'anomère  $\alpha$  du G6P est transformé en F6P.

Le F6P est ensuite de nouveau phosphorylé par la phosphofruktokinase I (PFK-I - EC 2.7.1.11) pour former le fructose-1,6-diphosphate (F1,6diP). Cette réaction n'est pas réversible mais le F1,6diP peut être déphosphorylé par la fructose-1,6-bisphosphatase (EC 3.1.3.11) pour redonner du F6P, formant un nouveau cycle futile. C'est principalement au niveau de cette réaction que la régulation de la glycolyse s'effectue (voir paragraphe 2.5.).

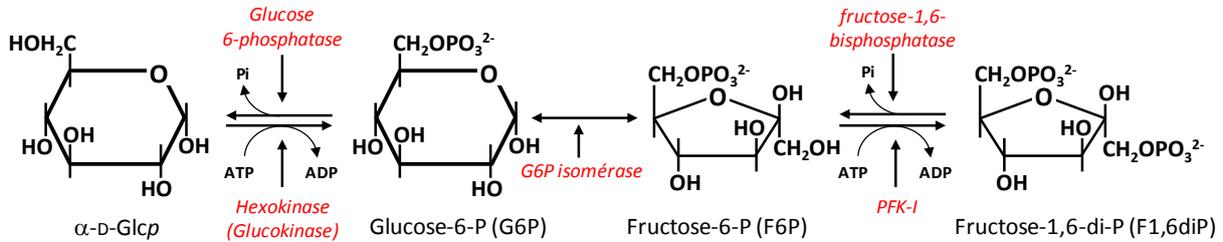


Figure 4. Réactions de phosphorylation du Glc pour former le F1,6diP.

### 2.3. Etapes des trioses phosphates

Une molécule de F1,6diP subit l'action d'une lyase, l'aldolase (ou fructose-bisphosphate aldolase EC 4.1.2.13) pour former une molécule de 3-phosphoglyceraldéhyde (3PG) et une molécule de dihydroxyacétone phosphate (DHAP) de manière réversible. Il existe trois isoformes de l'aldolase exprimées de façon variable selon les tissus. L'aldolase A (gène *ALDOA*) est exprimée principalement dans le muscle strié, les lymphocytes et les érythrocytes. L'aldolase B (gène *ALDOB*) est exprimée dans le foie et l'aldolase C (gène *ALDOC*) est exprimée essentiellement dans l'hippocampe et les cellules de Purkinje du cerveau. L'équilibre entre 3PG et DHAP est sous le contrôle de la triose phosphate isomérase (EC 5.3.1.1) qui favorise l'isomérisation du 3PG en DHAP, conduisant à l'accumulation de la DHAP (97%).

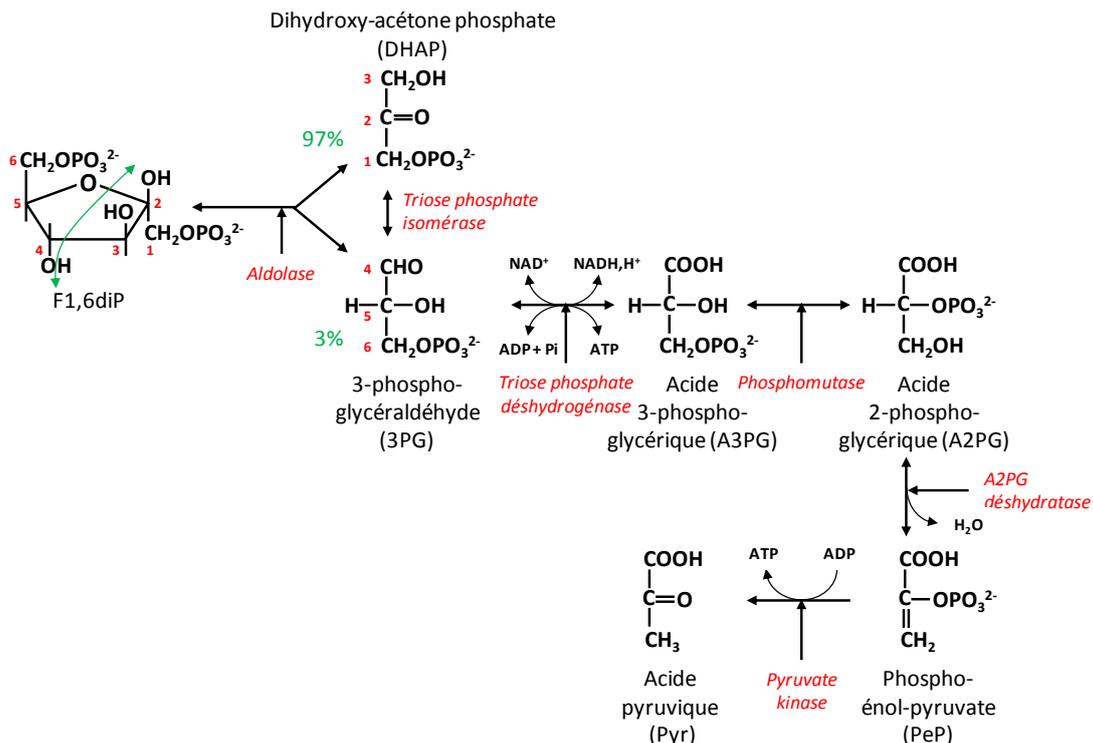


Figure 5. Réactions d'oxydation du F1,6diP conduisant à la formation de l'acide pyruvique. La numérotation des carbones de la DHAP et du 3PG est celle des carbones du F1,6diP (en rouge).

Le 3PG est ensuite déshydrogéné par la triose phosphate déshydrogénase (EC 1.2.1.12) qui utilise le  $\text{NAD}^+$  comme accepteur d'un H et d'un  $e^-$  (figure 7). Cette réaction conduit à la formation d'acide 3-phosphoglycérique et à la régénération d'une molécule d'ATP à partir d'ADP et de  $\text{P}_i$ .

Le mécanisme réactionnel de la triose phosphate déshydrogénase fait intervenir une liaison covalente (liaison thioacétal) entre le 3PG et l'enzyme par l'intermédiaire d'un résidu de cystéine du site actif (figure 6). L'intermédiaire covalent est déshydrogéné en présence de  $\text{NAD}^+$  qui forme du  $\text{NADH}, \text{H}^+$ . La coupure de la liaison thioester (liaison à haut potentiel énergétique) par phosphorylyse libère l'enzyme et de l'acide 1,3-diphosphoglycérique, intermédiaire instable qui donne de l'acide 3-phosphoglycérique en transférant le groupement phosphate sur l'ADP pour former une molécule d'ATP.

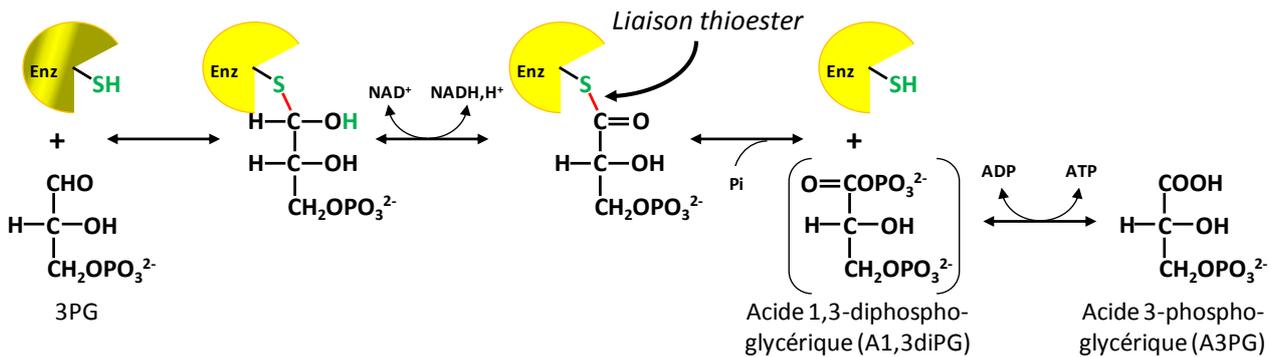


Figure 6. Mécanisme réactionnel de la triose phosphate déshydrogénase.

L'A3PG est ensuite isomérisé en acide 2-phosphoglycérique (A2PG) par la phosphoglycérate mutase (EC 5.4.2.11). L'A2PG est déshydraté par l'énolase, également connue sous les noms de phosphopyruvate hydratase ou 2-phosphoglycérate déshydratase (EC 4.2.1.11) ce qui entraîne la libération d'une molécule d' $\text{H}_2\text{O}$  et du phosphoénolpyruvate (PeP). Enfin, la pyruvate kinase (EC 2.7.1.40) utilise l'énergie de la liaison anhydride d'acide mixte du PeP pour régénérer une molécule d'ATP et libérer l'acide pyruvique (Pyr). **Cette dernière réaction est totalement irréversible.**

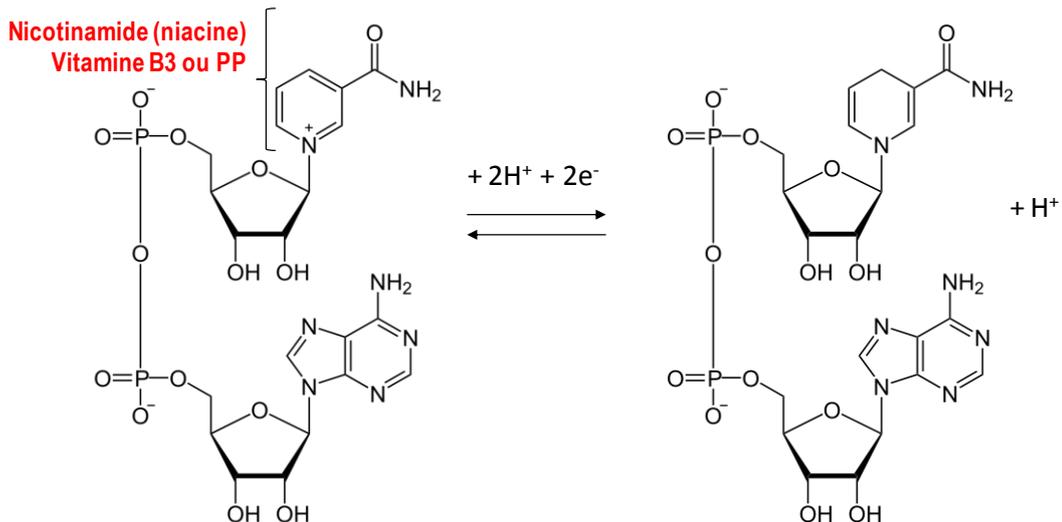
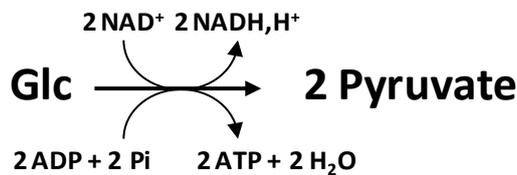


Figure 7. Structure du Nicotinamide Adénine Dinucléotide ( $\text{NAD}^+$ ) et du  $\text{NADH}, \text{H}^+$

## 2.4. Bilan de la glycolyse

Le bilan de la dégradation d'une molécule de glucose par la glycolyse est le suivant :



Deux molécules d'ATP sont consommées pour produire le F1,6diP, 2 ATP sont reformés lors de la déshydrogénation du 3PG (2 molécules de 3PG par Glc) ainsi que 2 lors de la formation du pyruvate. Le bilan est donc de 2 molécules de pyruvate, 2 molécules d'ATP et de 2 NADH,H<sup>+</sup> formées au cours de la glycolyse.

## 2.5. Régulation du flux de la glycolyse

### 2.5.1. Régulation de l'activité de la phosphofructokinase-I (PFK-I)

Le rôle majeur dans la régulation du flux de la glycolyse revient à l'activité de la PFK-I. Cette enzyme est régulée par la concentration de :

- ces substrats: ATP (+) et fructose-6-phosphate (+)
- de nombreux effecteurs liés à la production d'ATP : le PeP (-), le Pi (+), l'ADP (+), l'AMP (+) et l'ATP lui-même (-), le citrate (+), le NADH (-).

L'ATP est donc un cas particulier. En effet la PFK-I possède:

- un site de fixation de l'ATP en tant que substrat (effet homotrope)
- un site de fixation en tant qu'effecteur (effet hétérotrope)

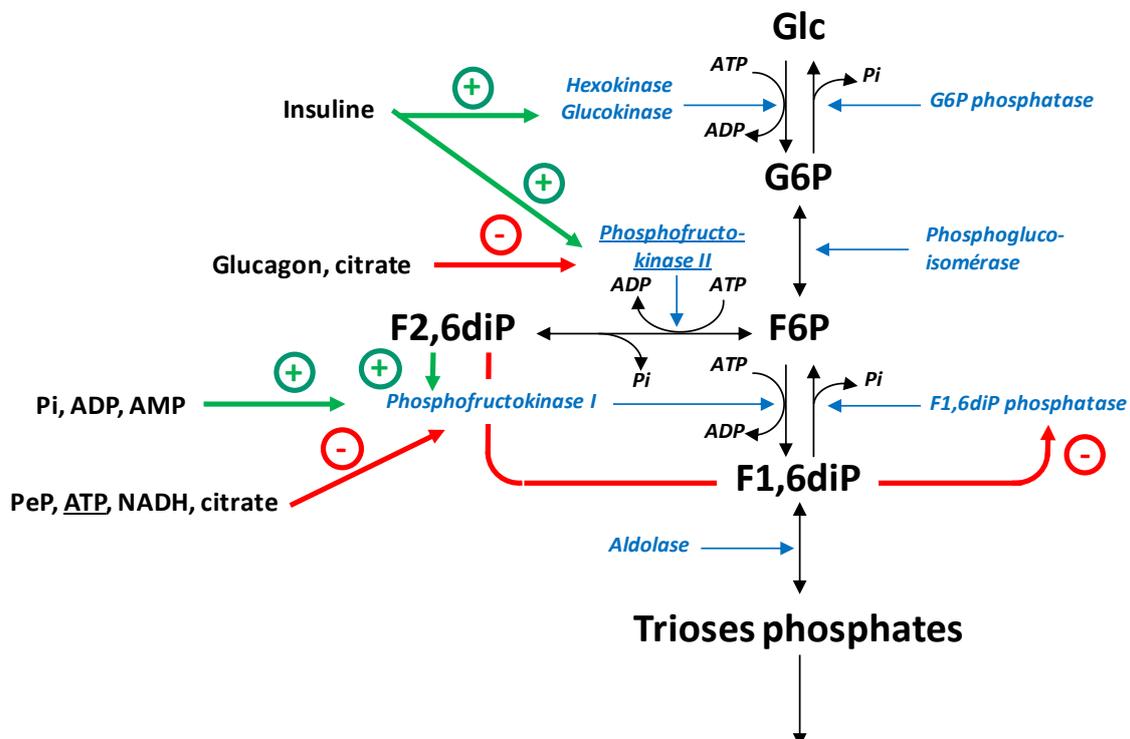
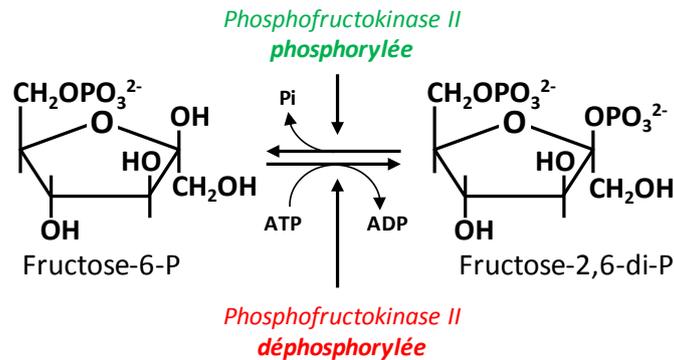


Figure 8. Régulation du flux de la glycolyse

### 2.5.2. Rôle du fructose 2,6-diphosphate. La phosphofructokinase-II (PFK-II)

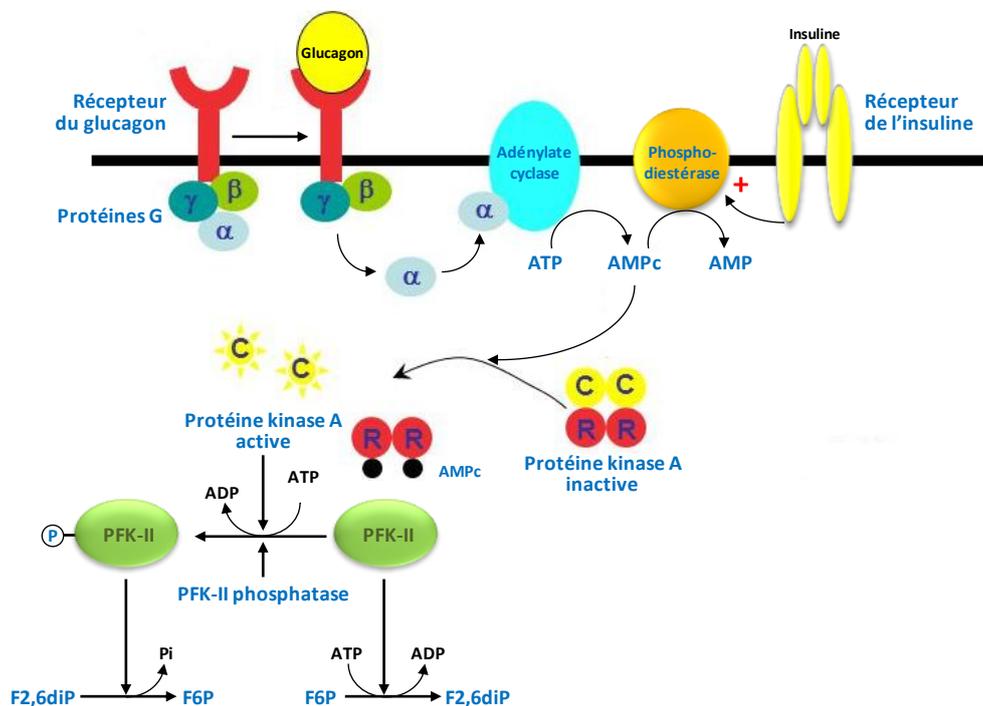
Le fructose 2,6-diphosphate n'a été découvert qu'en 1981 (Van Schaftingen & Hers, *Biochem Biophys Res Commun* 1981, **101**, 1078-84). Il est formé à partir du fructose-6-phosphate par la phosphofructokinase-II ou PFK-II (EC 2.7.1.105). La PFK-II est une enzyme cytoplasmique, bifonctionnelle, qui peut catalyser deux réactions opposées, en fonction de son état de phosphorylation :

- la **phosphorylation du fructose-6-phosphate** en fructose-2,6-diphosphate (activité phosphofructokinase) lorsque l'enzyme est **déphosphorylée**,
- l'**hydrolyse du fructose-2,6-diphosphate** en fructose-6-phosphate (activité fructose-2,6-diphosphatase) lorsque l'enzyme est **phosphorylée**.



**Figure 9. Activité de la phosphofructokinase II en fonction de son état de phosphorylation**

Le fructose-2,6-diphosphate est l'effecteur allostérique qui régule les enzymes-clé de la glycolyse cytoplasmique et de la néoglucogenèse. A ce titre, la PFK-II est le principal système de contrôle de ces voies métaboliques, en dehors de l'effet de l'ADP et de l'AMP. Le glucagon (et l'adrénaline), par l'intermédiaire de l'AMPc et de la protéine kinase A, phosphoryle la PFK-II ce qui inhibe son activité kinase et active son activité phosphatase, ce qui diminue le taux de fructose-2,6-diphosphate, inhibiteur de la fructose-1,6-diphosphatase, enzyme de la néoglucogenèse et activateur de la PFK-I, enzyme de la glycolyse cytoplasmique.



**Figure 10. Régulation de la PFK-II par l'insuline et le glucagon**

Au contraire, l'insuline en diminuant le taux d'AMPc et l'activité de la protéine kinase A, induit la déphosphorylation de la PFK-II, ce qui active l'activité kinase et la synthèse du fructose-2,6-diphosphate. En présence de cet effecteur, la PFK-I est activée et la fructose-1,6-diphosphatase est inhibée.

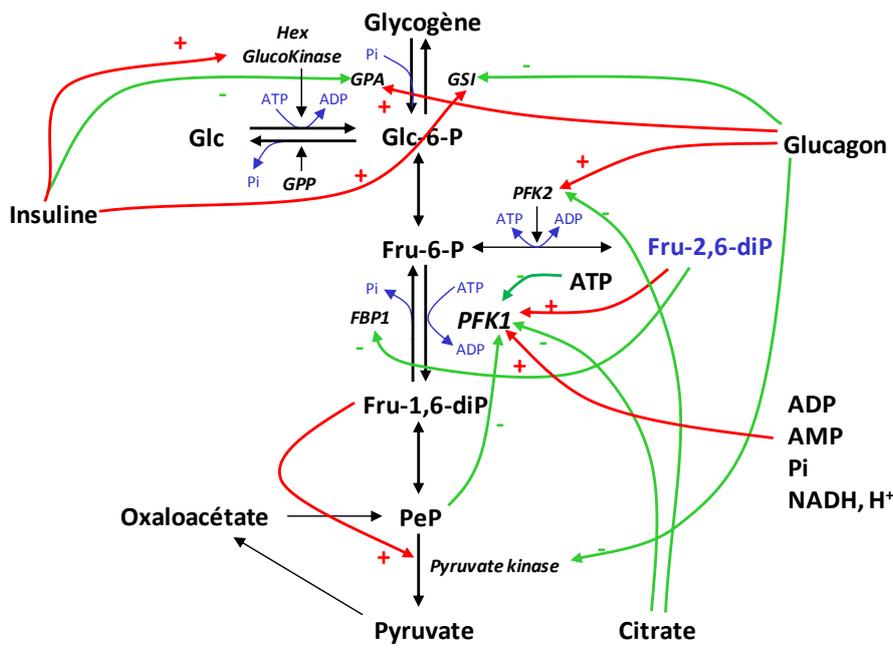


Figure 11. Régulation de la glycogénolyse et de la glycolyse par le glucagon et l'insuline

## 2.6. Devenir du pyruvate en aérobie et en anaérobie

### 2.6.1. Décarboxylation oxydative du pyruvate en aérobie

En aérobie, le pyruvate va subir une décarboxylation oxydative dans la mitochondrie. Le pyruvate issu de la glycolyse cytoplasmique est transporté à l'intérieur de la mitochondrie par le cotransporteur (symport), H<sup>+</sup>/pyruvate translocase localisé dans la membrane interne de la mitochondrie, en utilisant le gradient de protons qui existe entre l'espace intermembranaire et la matrice mitochondriale. La réaction de décarboxylation oxydative est catalysée par un complexe multienzymatique, la pyruvate déshydrogénase (EC 1.2.4.1).

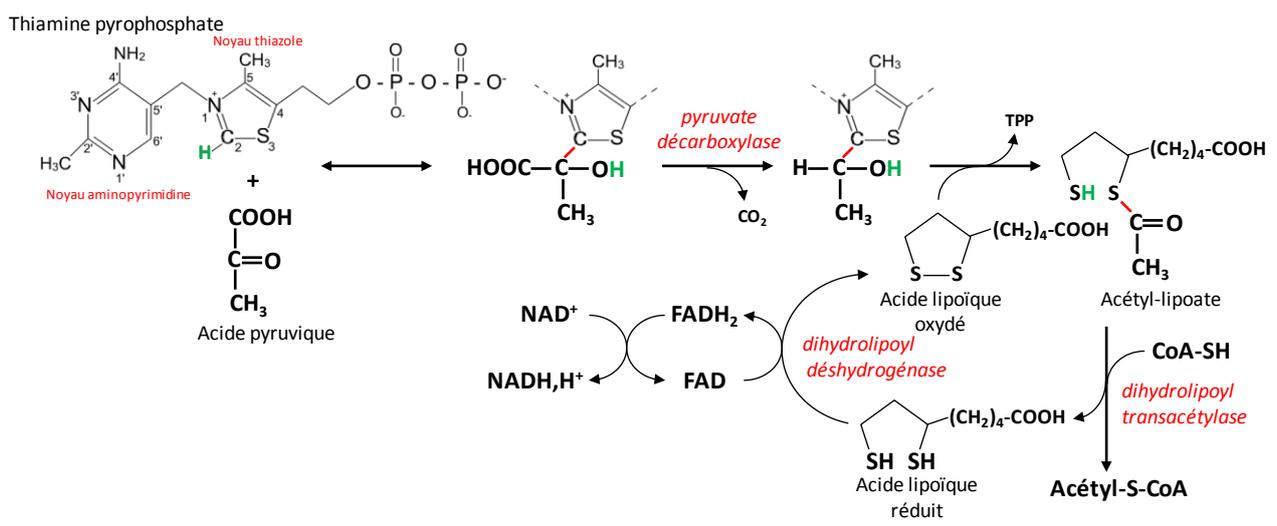


Figure 12. Décarboxylation oxydative du pyruvate

Ce complexe est constitué de trois enzymes : E1: pyruvate décarboxylase; E2: dihydrolipoyl transacétylase ; E3: dihydrolipoyl déshydrogénase. L'ensemble forme un complexe de plus de 8.000 kDa (300 Å de diamètre moyen). La formation de l'acétyl-CoA à partir du pyruvate est réalisée en cinq étapes schématisées à la figure 12. La réaction utilise comme coenzymes la thiamine pyrophosphate

(TPP) qui dérive de la thiamine (Vit B1), le coenzyme A (figure 13), l'acide lipoïque, le FAD et le NAD<sup>+</sup>.

Le proton H<sup>+</sup> du C<sub>2</sub> entre N<sub>1</sub> et S<sub>3</sub> du noyau thiazole du TPP est facilement dissociable, la fonction amine de l'aminopyrimidine à proximité de ce proton servant d'accepteur. Le carbanion qui résulte de la dissociation du proton réagit avec la fonction carbonyle du pyruvate formant un intermédiaire covalent qui est décarboxylé. Le groupement acétyl et un atome d'hydrogène sont ensuite transférés sur l'acide lipoïque sous forme oxydée (S-S) formant l'acétyl-lipoate et libérant le TPP. Le groupement acétyl est ensuite transféré sur le coenzyme A (CoA-SH – figure 13) pour former l'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA) ce qui libère l'acide lipoïque sous forme réduite (SH). L'acide lipoïque est ré-oxydé par le transfert des 2 H d'abord sur le FAD puis sur le NAD<sup>+</sup> qui donne du NADH, H<sup>+</sup>.

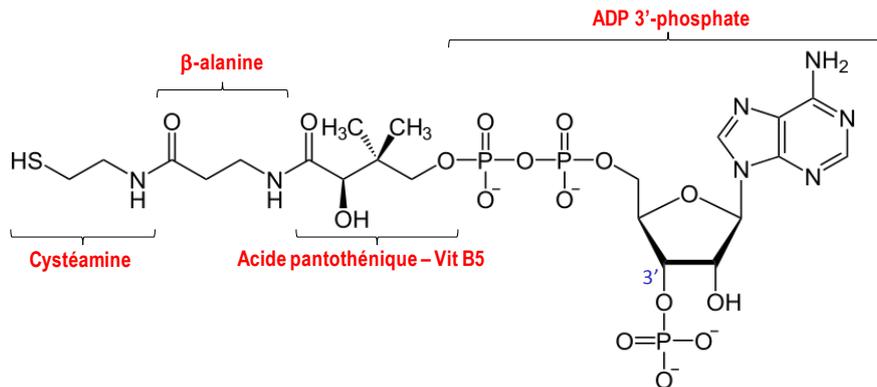
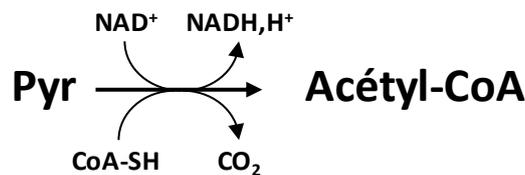


Figure 13. Structure du Coenzyme A (CoA-SH)

Le bilan réactionnel de la décarboxylation oxydative du pyruvate est le suivant :



Le NADH, H<sup>+</sup> sera ré-oxydé au niveau du complexe I des chaînes d'oxydation cellulaire mitochondriales ce qui permet à l'ATP synthétase (EC 3.6.3.14) de reformer 3 molécules d'ATP.

### 2.6.2. Devenir du pyruvate en anaérobie : les fermentations.

En anaérobie, le NADH, H<sup>+</sup> qui se forme lors de la glycolyse ne peut pas se régénérer au niveau des chaînes d'oxydation cellulaire du fait de l'absence d'oxygène. Or, ce cofacteur est présent en quantité limitée et doit se réoxyder en transférant un H et un e<sup>-</sup> sur un accepteur. Lors des fermentations, c'est le pyruvate lui-même qui sert d'accepteur.

#### 2.6.2.1. Fermentation lactique

La fermentation lactique a lieu tant chez les animaux que chez les procaryotes. Chez les vertébrés, et en particulier les mammifères, le stock cytosolique de NAD<sup>+</sup> indispensable à la glycolyse est reconstitué par la réduction du pyruvate en lactate. Cette transformation est essentielle en particulier pour le métabolisme musculaire. La réaction (figure 14) est catalysée par la lactate déshydrogénase (LDH - EC 1.1.1.27). La LDH des mammifères est constituée de deux types de sous-unités, H et M, formant les tétramères isoenzymatiques spécifiques des différents tissus : M<sub>4</sub>, M<sub>3</sub>H<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, M<sub>1</sub>H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>. Les sous-unités H prédominent dans les sites à métabolisme essentiellement aérobie, tel que le muscle cardiaque (H = heart) ; les sous-unités M prédominent dans des sites tissulaires pouvant opérer en anaérobie (les muscles (M) squelettiques, le foie).

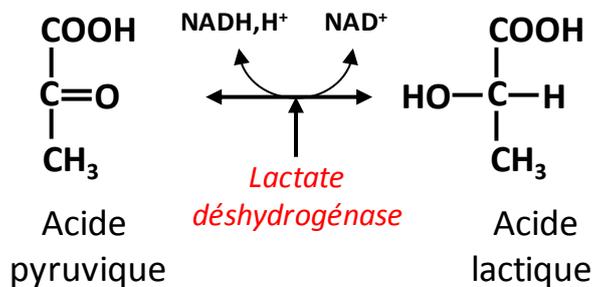


Figure 14. Fermentation lactique

L'essentiel du lactate produit dans les tissus exécutant activement la glycolyse anaérobie est exporté et transporté au foie pour être converti en glucose. Ce phénomène est particulièrement important au cours et après un exercice musculaire intense. De nombreux tissus sont capables de fermentation lactique (muscles, cerveau, organes abdominaux, rétine, peau, muqueuses, ...). Le foie, les reins et le cœur peuvent à la fois utiliser le lactate comme source énergétique et le produire en condition d'hypoxie (déficit d'apport d'oxygène aux tissus).

Chez certaines bactéries (bactéries lactiques) la réaction de réduction du pyruvate est similaire. Ainsi, *Lactobacillus casei* ou *Streptococcus cremoris* acidifient le lait en produisant de l'acide lactique. Cette réaction est très utilisée en agro-alimentaire pour la préparation des yaourts, des fromages, de la charcuterie, etc.

#### 2.6.2.2. Fermentation alcoolique

La fermentation alcoolique n'a lieu que chez les microorganismes (levures, bactéries) et conduit à la production d'éthanol et de CO<sub>2</sub>. Le pyruvate est d'abord décarboxylé en acétaldéhyde et CO<sub>2</sub> par une pyruvate décarboxylase (EC 4.1.1.1) dont le coenzyme est le TPP. L'acétaldéhyde est ensuite réduit en éthanol par l'alcool déshydrogénase (EC 1.1.1.1). Cette enzyme tétramérique lie un ion Zn<sup>2+</sup> et un NADH par sous-unité. Comme pour la fermentation lactique, le NAD<sup>+</sup> est le second produit de la réaction et pourra être recyclé dans la glycolyse. La fermentation alcoolique est également très employée pour la production des boissons alcoolisées, mais également pour la panification.

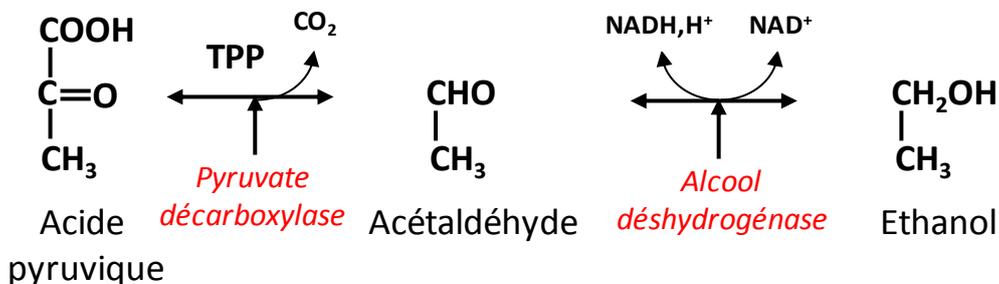


Figure 15. Fermentation alcoolique

Chez l'Homme, l'alcool déshydrogénase est essentiellement exprimée dans le foie où elle permet d'éliminer l'éthanol toxique en reformant de l'acétaldéhyde qui est ensuite transformé en acétyl-CoA par l'aldéhyde déshydrogénase (EC 1.2.1.3) (figure 16).

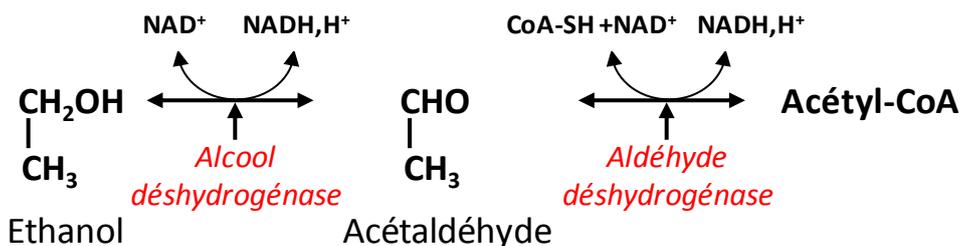


Figure 16. Formation d'acétyl-CoA à partir de l'éthanol

### 3. Voies connectées à la glycolyse

Plusieurs voies métaboliques sont connectées à la glycolyse, essentiellement au niveau du G6P et du F6P. Ces voies permettent notamment la formation du glucose-1-phosphate (G1P) qui permet la synthèse de l'UDP-Glc et les interconversions des oses. Le F6P permet la formation des hexosamines et des acides sialiques. Le G6P permet également d'engager la voie des pentoses phosphates.

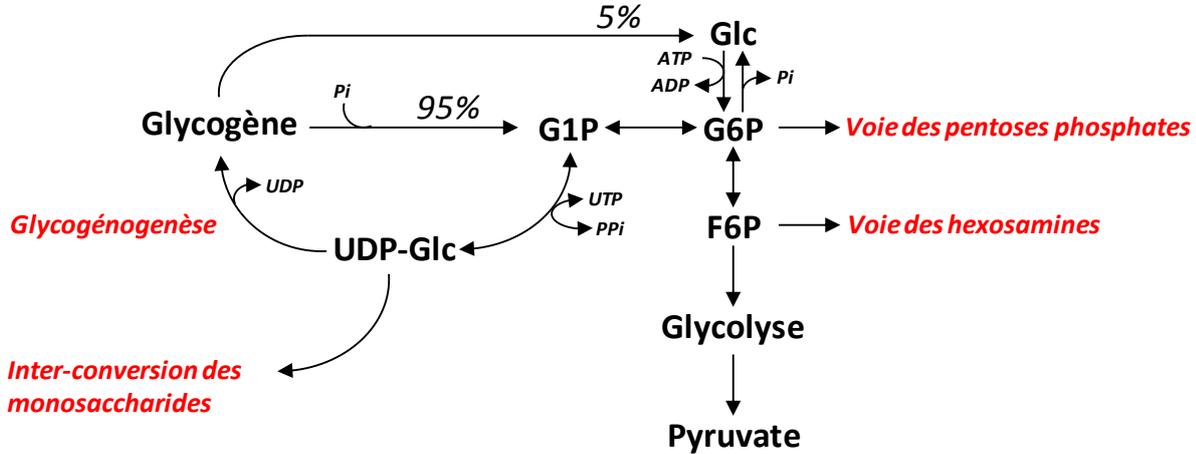


Figure 17. Voies connectées à la glycolyse

#### 3.1. Formation du G1P et de l'UDP-Glc

##### 3.1.1. Formation du G1P

Le G1P a 2 origines : il résulte de l'action de la phosphoglucomutase (EC 5.4.2.2) sur le G6P ou de l'action de la glycogène phosphorylase (figure 17). La phosphoglucomutase possède un résidu de sérine phosphorylé dans son site actif. Le transfert du groupement phosphate en position  $\alpha 1$  du G6P forme un intermédiaire réactionnel, le glucose-1,6-diphosphate. Le phosphate en C6 du glucose-1,6-diphosphate est à son tour transféré sur la sérine du site actif, libérant l'enzyme sous sa forme native et le G1P (figure 18). Chez l'Homme, il existe 3 isoformes de phosphoglucomutases codées par les gènes *PGM1*, *PGM2* et *PGM3*, présentant des affinités légèrement différentes vis-à-vis des substrats.

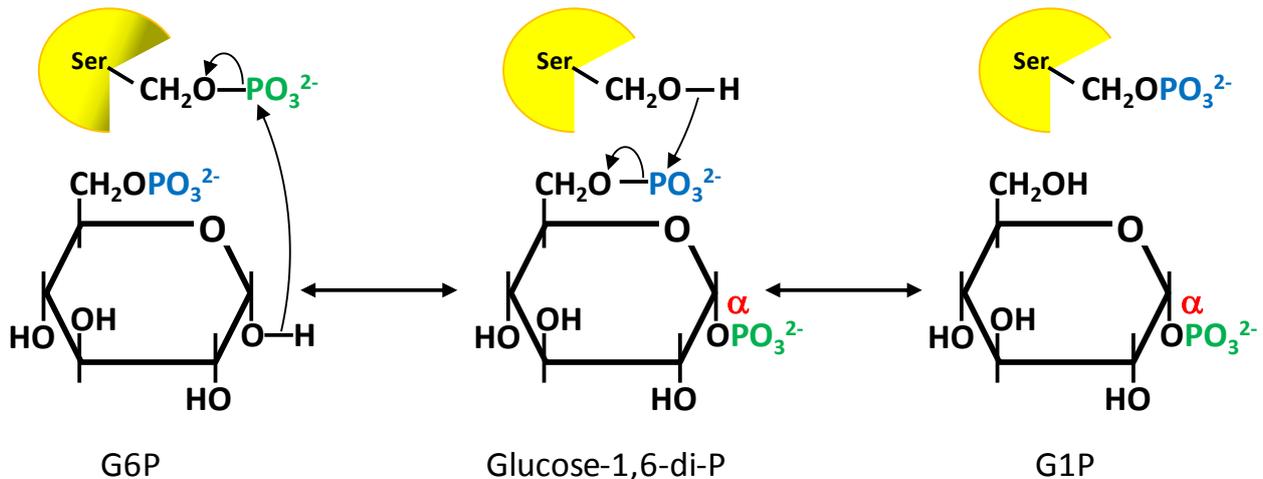


Figure 18. Mécanisme d'action de la phosphoglucomutase

Le G1P est une molécule essentielle car elle permet la formation de la forme activée du Glc : l'uridyl-diphosphoglucose ou UDP-Glc. Les glycosylnucléotides sont les molécules activées subs-

trats des glycosyltransférases qui permettent la biosynthèse de la plupart des oligo- et polysaccharides. L'UDP-Glc sera notamment utilisé pour la biosynthèse du glycogène. C'est également sous cette forme activée que des réactions vont convertir le Glc en d'autres monosaccharides.

### 3.1.2. Biosynthèse de l'UDP-Glc

L'UDP-Glc est synthétisé à partir du G1P et de l'uridine triphosphate (UTP) par l'UDP-glucose pyrophosphorylase (EC 2.7.7.9) aussi appelée UTP: glucose-1-phosphate uridylyltransférase, en libérant un pyrophosphate (PPi). L'action de l'enzyme est réversible mais la dégradation rapide du PPi par une pyrophosphatase (EC 3.6.1.1) entraîne la réaction dans le sens de la synthèse.

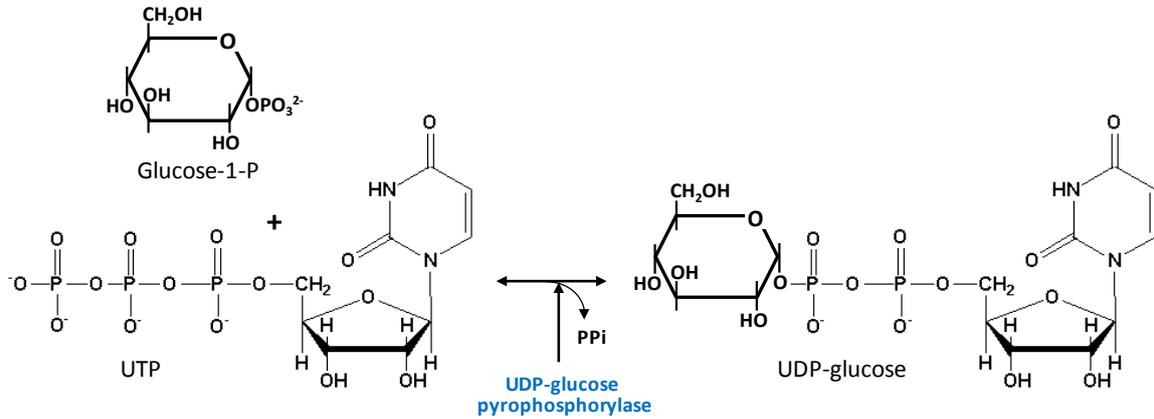


Figure 19. Biosynthèse de l'UDP-glucose

### 3.1.3. Biosynthèse de l'UDP-galactose

L'UDP-Glc peut être épimérisé en UDP-galactose (UDP-Gal) par l'action de l'UDP-glucose 4-épimérase (EC 5.1.3.2) ou UDP-galactose 4-épimérase (GALE) qui requiert du NAD<sup>+</sup> comme co-facteur. Chez l'Homme et certaines bactéries, cette enzyme est également capable d'agir sur l'UDP-N-acétylglucosamine pour former de l'UDP-N-acétylgalactosamine, utilisé pour la biosynthèse des glycoprotéines et de glycolipides.

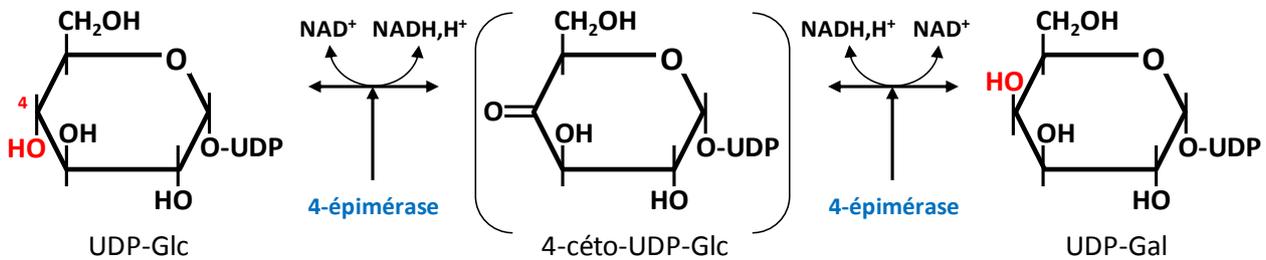


Figure 20. Mécanisme d'action de l'UDP-Glc 4-épimérase

### 3.1.4. Biosynthèse de l'UDP-GlcUA et des monosaccharides dérivés à partir de l'UDP-Glc

L'UDP-Glc peut être convertit en acide UDP-glucuronique (UDP-GlcUA) par une double oxydation de la fonction alcool primaire en C6 par l'UDP-Glc déshydrogénase (EC 1.1.1.22) selon le schéma suivant :  $\text{UDP-glucose} + 2 \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{UDP-glucuronate} + 2 \text{NADH, H}^+$ .

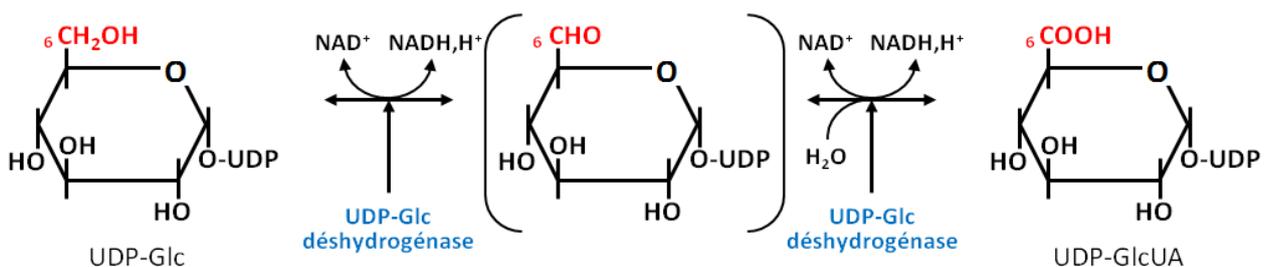
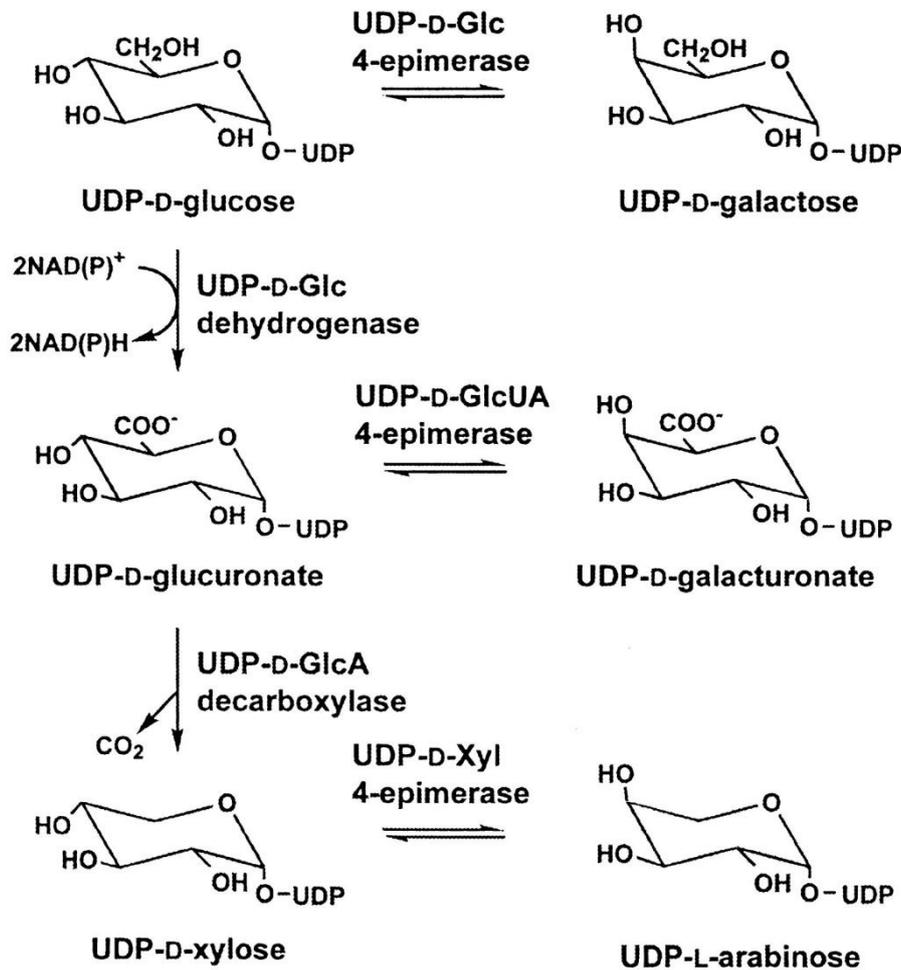


Figure 21. Formation de l'UDP-GlcUA

L'UDP-GlcUA peut être converti en acide UDP-galacturonique (UDP-GalUA) par l'UDP-GlcUA 4-épimérase (EC 5.1.3.6). L'UDP-GlcUA peut également être décarboxylé par l'UDP-GlcUA décarboxylase (EC 1.1.1.305) pour former l'UDP-xylose qui peut lui-même être épimérisé en UDP-L-arabinose par l'UDP-xylose 4-épimérase (EC 5.1.3.5).



**Figure 22. Biosynthèse de l'UDP-GlcUA et des monosaccharides dérivés à partir de l'UDP-Glc** (Plant Physiol. 2004;135:1221-30)

Toutes ces molécules activées sous forme de glycosynucléotides vont pouvoir être utilisées par des glycosyltransférases pour la biosynthèse des oligo- et polysaccharides.

### 3.1.5. Biosynthèse du dTDP-rhamnose

Chez les végétaux et les bactéries, le G1P est également à l'origine du 2'-désoxy-thymidine diphospho-L-rhamnose (dTDP-L-rhamnose). Le rhamnose est le 6-désoxy-L-mannose. Ce 6-désoxy-hexose est très répandu chez les végétaux formant des polysaccharides pariétaux et les pectines. Lié en α1,6 sur le glucose, il forme également un disaccharide : le rutinose présent dans des hétérosides appelés rutinosités. Le rhamnose est également retrouvé dans la membrane externe des mycobactéries.

L'α-D-Glc-1-P est tout d'abord activé sous forme de dTDP-Glc par une dTDP-Glc pyrophosphorylase (EC 2.7.7.24) à partir du dTTP en libérant du PPi. Le dTDP-Glc est ensuite déshydraté par la dTDP-Glc 4,6-déshydratase (EC 4.2.1.46) pour former le dTDP-4-céto-6-désoxy-Glc qui est isomérisé en dTDP-4-déhydro-L-rhamnose par une dTDP-4-déhydrorhamnose 3,5-épimérase (EC 5.1.3.13) qui est lui-même réduit en dTDP-L-rhamnose par la dTDP-4-déhydro-rhamnose réductase (EC 1.1.1.133). Le dTDP-L-rhamnose est le substrat des rhamnosyltransférases.

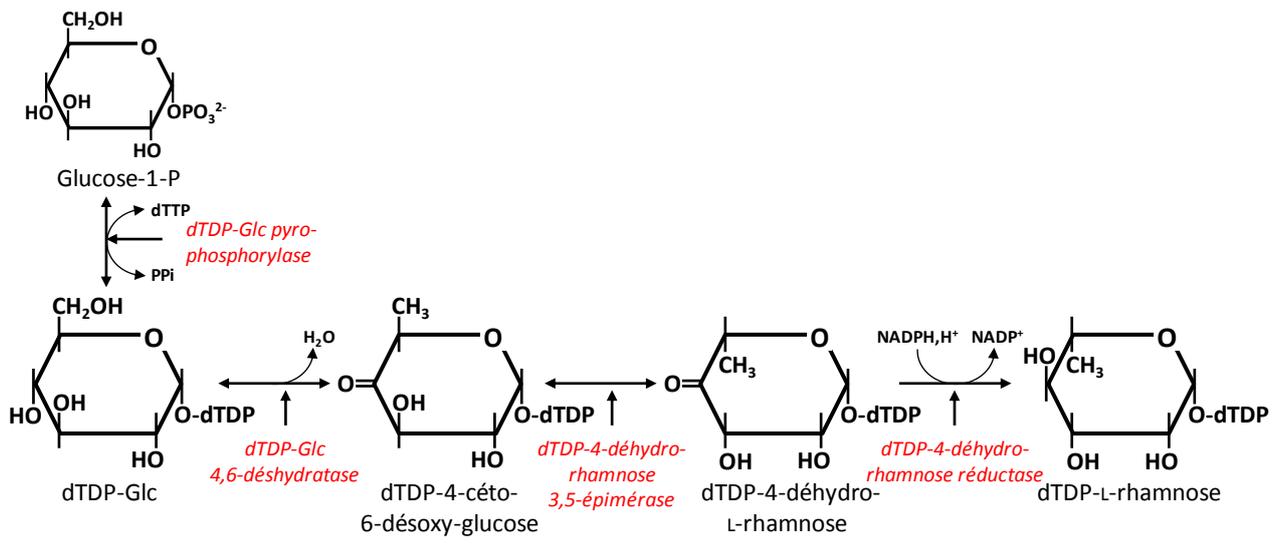


Figure 23. Biosynthèse du dTDP-L-rhamnose

### 3.2. Voie des Pentoses Phosphates

#### 3.2.1. Introduction

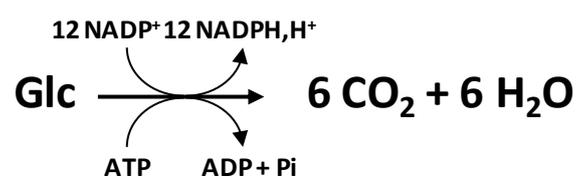
La voie des pentoses phosphates (ou voie de Warburg, Dickens et Horecker) est une voie du métabolisme des glucides qui démarre au niveau du G6P et dont les principaux rôles sont :

- la production de pentoses phosphates, en particulier la forme activée du ribose, le 5'-phospho- $\alpha$ -D-ribosyl-1'-pyrophosphate (5'-PRPP) utilisé pour la biosynthèse des nucléotides et des coenzymes pyridiniques ( $\text{NAD}^+$  et  $\text{NADP}^+$ ) ;
- la production d'un pouvoir réducteur sous la forme de NADPH utilisé notamment pour la biosynthèse des acides gras, du cholestérol, la réduction du glutathion et la biosynthèse des dNTPs ;
- la production d'érythrose-4-phosphate, précurseur d'acides aminés aromatiques.

Cette voie :

- est une alternative à la glycolyse avec une finalité plus anabolique que catabolique ;
- elle existe chez tous les eucaryotes et presque toutes les bactéries ;
- elle est indépendante de l'oxygène (elle a lieu en aérobiose et en anaérobiose) ;
- elle se déroule dans le cytoplasme chez la plupart des organismes et dans les plastes chez les plantes.

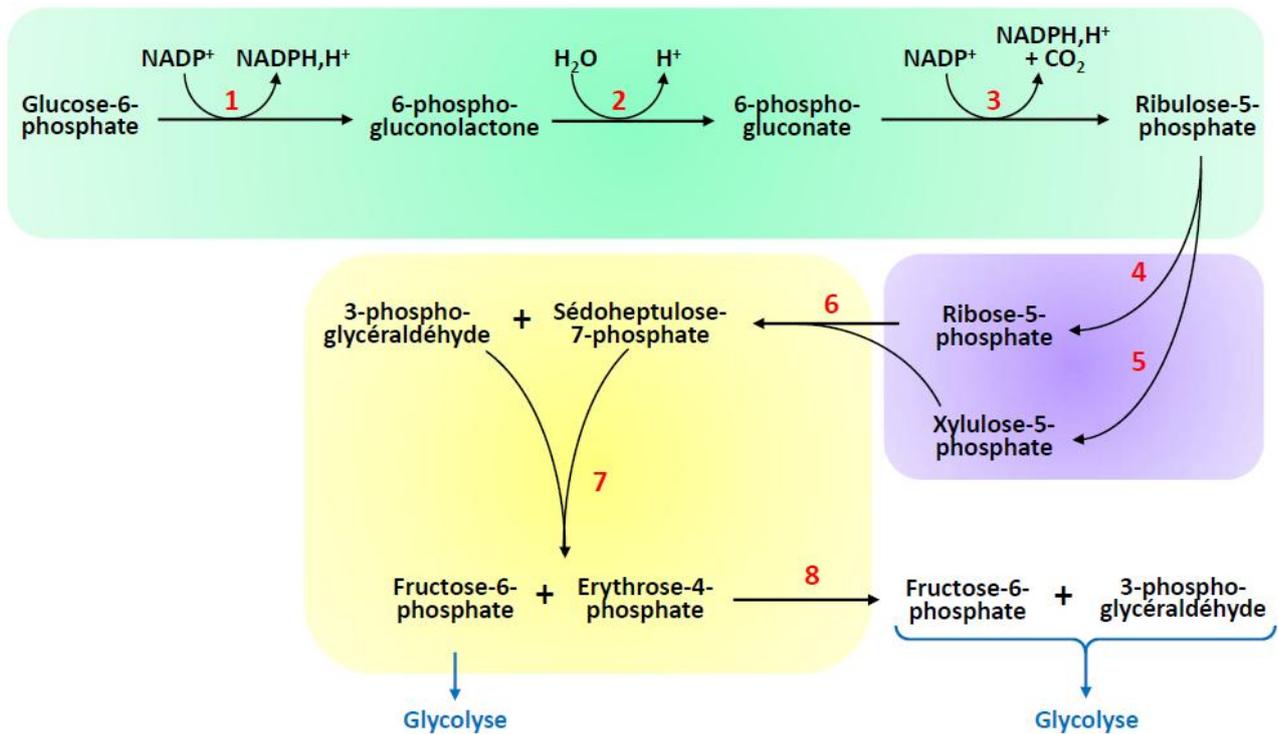
Le bilan général de la voie des pentoses phosphates est le suivant :



On peut décomposer la voie des pentoses phosphates en 3 parties :

- une partie oxydative (en vert - figure 24) : série de réactions qui oxyde le G6P, réduit le  $\text{NADP}^+$  en NADPH et aboutit à la formation du ribulose-5-phosphate,
- une première partie non oxydative (en violet) d'isomérisation et d'épimérisation des pentoses phosphates

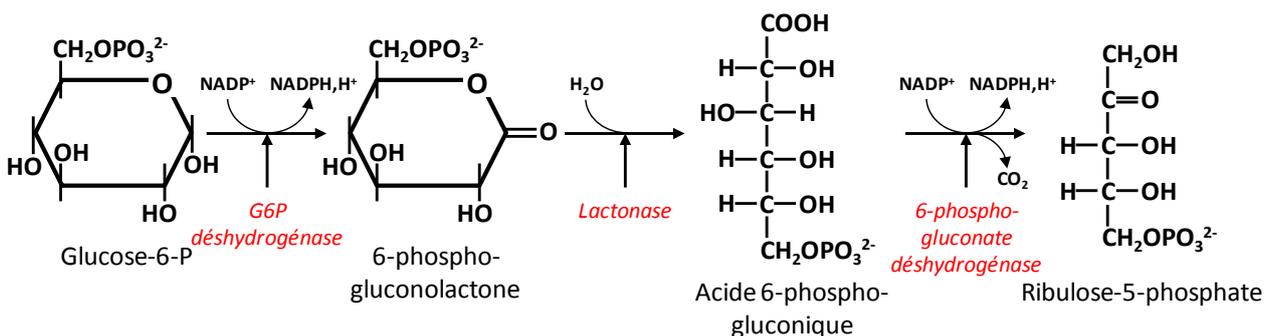
- une seconde partie non oxydative (en jaune) faisant appel à des réactions de transcétolisation et de transaldolisation.



**Figure 24. Schéma de la voie des pentoses phosphates et enzymes impliquées.**

- 1: Glucose-6-phosphate déshydrogénase (EC 1.1.1.49) ; 2: 6-phosphogluconolactonase (EC 3.1.1.31) ;  
 3: 6-phosphogluconate déshydrogénase (EC 1.1.1.44) ; 4: Ribose-5-phosphate isomérase (EC 5.3.1.6) ;  
 5: Ribulose-5-phosphate 3-épimérase (EC 5.1.3.1) ; 6: Transcétolase (EC 2.2.1.1) ;  
 7: Transaldolase (EC 2.2.1.2) ; 8: Transcétolase (EC 2.2.1.1)

### 3.2.2. Etapes oxydatives



**Figure 25. Etapes oxydatives de la voie des pentoses phosphates**

La **glucose-6-phosphate déshydrogénase** catalyse l'oxydation de la fonction hémiacétal du glucose-6-phosphate pour former la **6-phosphogluconolactone**, le  $\text{NADP}^+$  servant d'accepteur d'hydrogène et d'électron. Cette réaction est irréversible et contrôle le flux de la voie des pentoses phosphates. Le NADPH est lui-même un inhibiteur compétitif de la glucose-6-phosphate déshydrogénase.

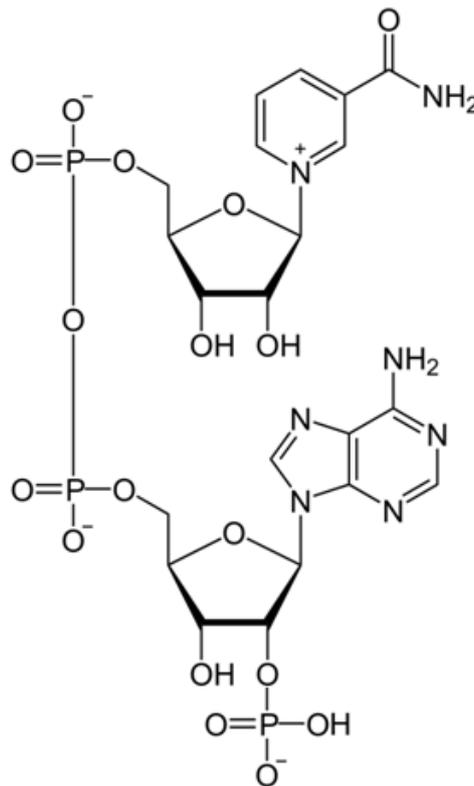
Ensuite, la **6-phosphogluconolactonase** catalyse l'hydrolyse de la lactone et ouvre le cycle pour former l'**acide 6-phosphogluconique**. Bien que l'ouverture du cycle se produise spontanément en l'absence d'enzyme, la 6-phosphogluconolactonase accélère la réaction et diminue fortement la du-

rée de vie de la 6-phosphogluconolactone très réactive et donc potentiellement toxique.

La **phosphogluconate déshydrogénase** catalyse la décarboxylation oxydative du 6-phosphogluconate pour former le **ribulose-5-phosphate**. L'hydroxyle en position C3 du 6-phosphogluconate est oxydé en cétone, ce qui favorise la perte de la fonction carboxylique en C1 sous la forme de CO<sub>2</sub>. Ici aussi, le NADP<sup>+</sup> sert d'accepteur d'hydrogène et d'électron.

La glucose-6-phosphate déshydrogénase est régulée par la disponibilité de son coenzyme NADP<sup>+</sup>. Puisque le NADPH formée est utilisé dans les voies de biosynthèse, la concentration croissante du NADP<sup>+</sup> stimule la voie des pentoses phosphates pour reconstituer le stock de NADPH.

### 3.2.3. Rappel sur le NADP<sup>+</sup>



**Figure 26. Structure du Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADP<sup>+</sup>)**

Le **nicotinamide adénine dinucléotide phosphate** (NADP<sup>+</sup>) dérive du NAD<sup>+</sup> par l'addition d'un groupement phosphate sur le carbone 2' de l'adénosine. Comme pour le NAD<sup>+</sup>, lors de la réduction du coenzyme, le groupe nicotinamide capte un atome d'hydrogène et un e<sup>-</sup> du substrat qui est dés-hydrogéné :



Par contre, le NADPH formé ne peut se régénérer qu'en transférant cet atome d'hydrogène et cet e<sup>-</sup> sur un accepteur oxydé qui sera réduit. Il ne permet donc pas la reformation d'ATP au niveau des chaînes d'oxydations cellulaires.

### 3.2.4. Etapes non oxydatives

#### 3.2.4.1. Epimérisation et isomérisation

2 réactions d'isomérisation permettent l'interconversion des pentoses phosphates :

- la **phosphopentose épimérase** ou **ribulose-5-phosphate 3-épimérase** (EC 5.1.3.1) interconvertit

le ribulose-5-phosphate et le **xylulose-5-phosphate**.

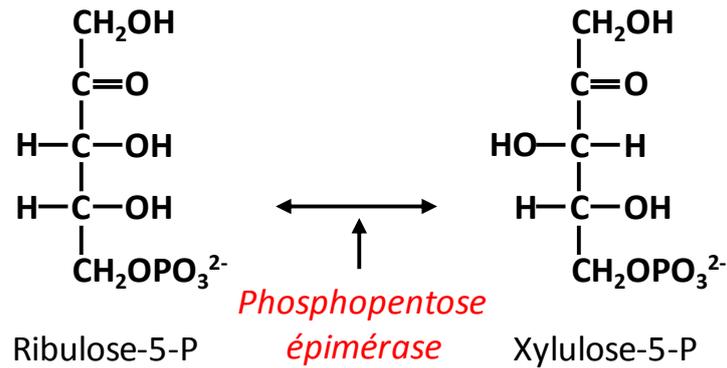


Figure 27. Epimérisation du ribulose-5-P

- la **ribose-5-phosphate isomérase** (EC 5.3.1.6) ou **ribulose-5-phosphate isomérase** catalyse l'isomérisation réversible du ribulose-5-phosphate (Ru5P) en **ribose-5-phosphate** (R5P).

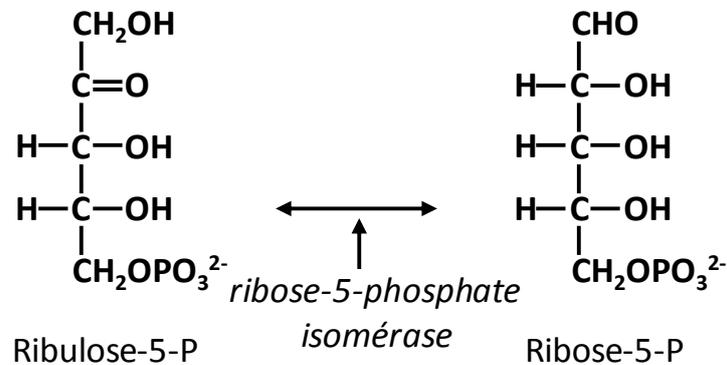


Figure 28. Isomérisation du ribulose-5-P

Ces 2 réactions sont réversibles et impliquent une déprotonation pour former un intermédiaire énédiol .

#### 3.2.4.2. Formation du 5'-phospho- $\alpha$ -D-ribofuranose-1'-pyrophosphate (5'-PRPP)

Le **5'-PRPP** est la forme activée du ribose. Sa formation est catalysée par la **ribose-phosphate pyrophosphokinase** ou **PRPP synthétase** (EC 2.7.6.1). Cette enzyme est inhibée par les nucléotides puriques, notamment l'ADP et le GDP.

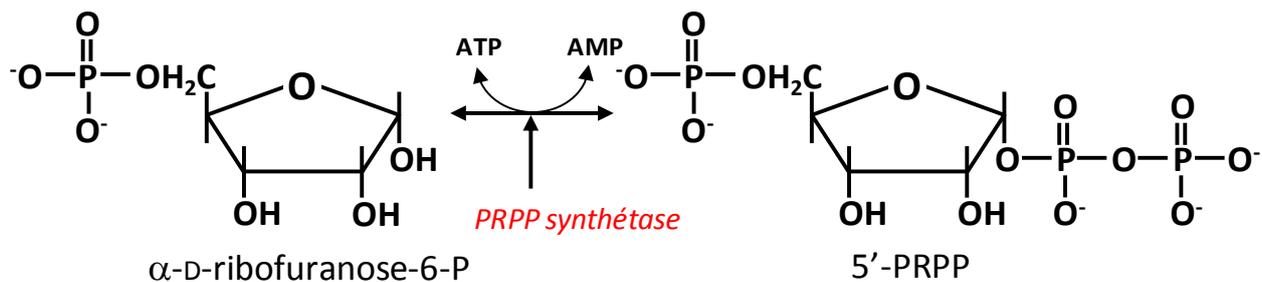


Figure 29. . Formation du 5'-PRPP

Le 5'-PRPP est un carrefour métabolique : il est le substrat de plusieurs phosphoribosyl-transférases

des voies de biosynthèse et de sauvegarde des nucléotides.

### 3.2.4.3. Réaction de transcétolisation

Les réactions de transcétolisation permettent le transfert d'un groupement à 2 carbones d'un cétose à un aldose selon le schéma suivant :

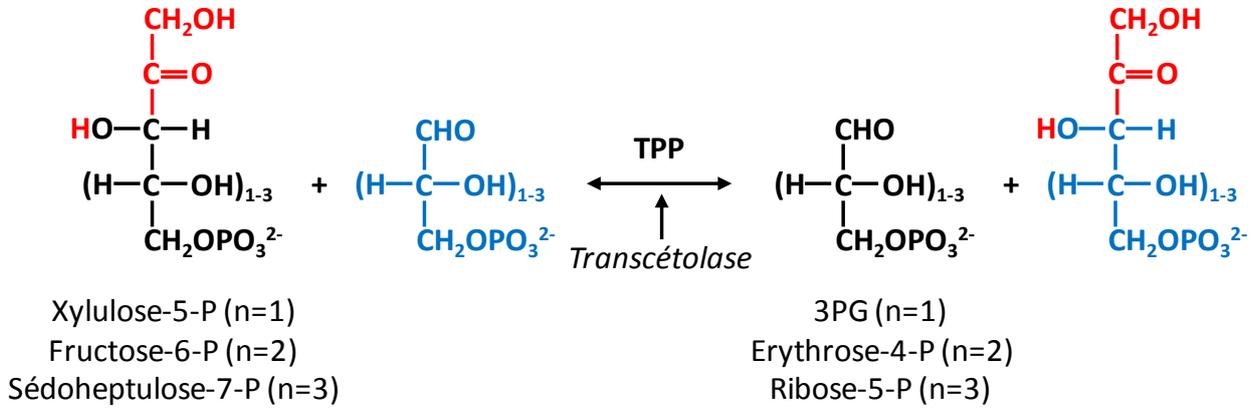


Figure 30. Principe des réactions de transcétolisation

Elle utilise comme groupement prosthétique le TPP. Le H<sup>+</sup> du carbone entre N et S du noyau thiazole est facilement dissociable, la fonction amine de l'aminopyrimidine à proximité de ce proton servant d'accepteur. Ce transfert de proton est promu par un résidu glutamate proche du noyau pyrimidine. Le carbanion qui résulte de la dissociation du proton réagit avec le carbonyle du cétose-phosphate. L'atome d'azote du noyau thiazole chargé positivement agit comme accepteur d'électron ce qui entraîne le clivage de la liaison C-C : un aldose-phosphate est libéré et un fragment à 2 carbones (carbones 1 et 2 du cétose) reste attaché au TPP (figure 31).

La fin de la réaction s'effectue par inversion de ces étapes : le fragment à 2 carbones se condense à un aldose-phosphate pour former un cétose-phosphate n+2.

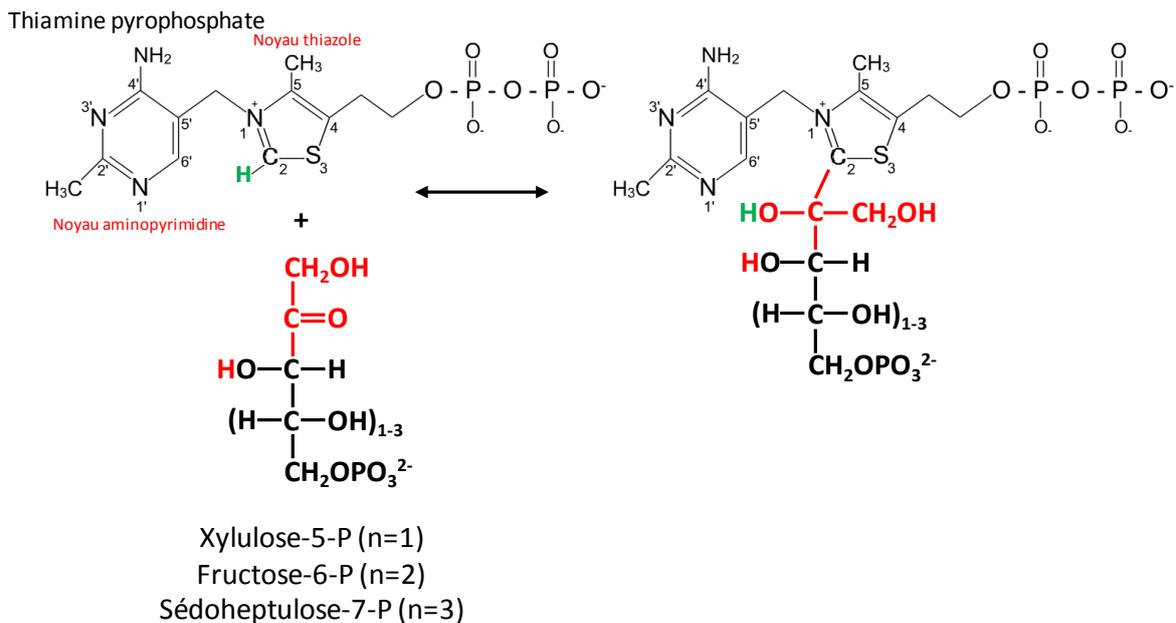
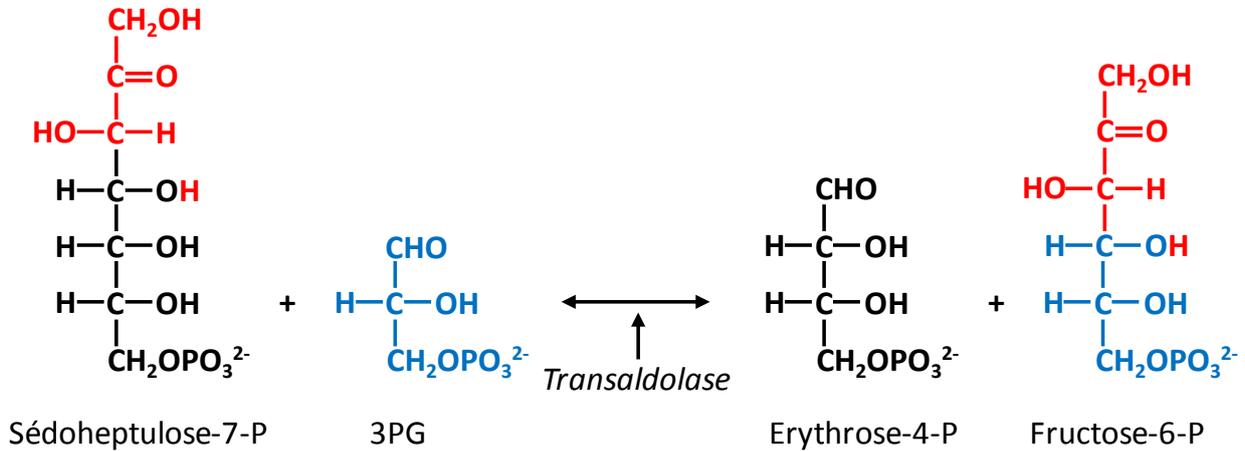
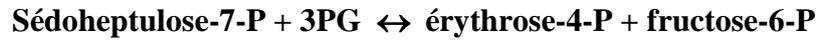


Figure 31. Liaison du cétose sur le TPP

### 3.2.4.4. Transaldolisation

La réaction de transaldolisation consiste à transférer 3 carbones d'un cétose-phosphate sur un aldose-phosphate pour former un nouveau cétose-phosphate et libérer un aldose-phosphate n-3. La réaction la plus courante est la suivante :



**Figure 32. Réaction de transaldolisation du sédoheptulose-7-P**

Le groupement ε-aminé de la chaîne latérale de la Lys<sub>142</sub> du site actif forme une base de Schiff avec le groupe carbonyle du sédoheptulose-7-phosphate après déprotonation par Glu<sub>106</sub> (un autre résidu site actif). La base de Schiff stabilise le carbanion formé par le carbone 3. L'érythrose 4-phosphate est relargué. La fin de la réaction s'effectue par réversion : le carbanion attaque le groupement aldéhyde du glycéraldéhyde-3-phosphate pour former le fructose-6-phosphate.

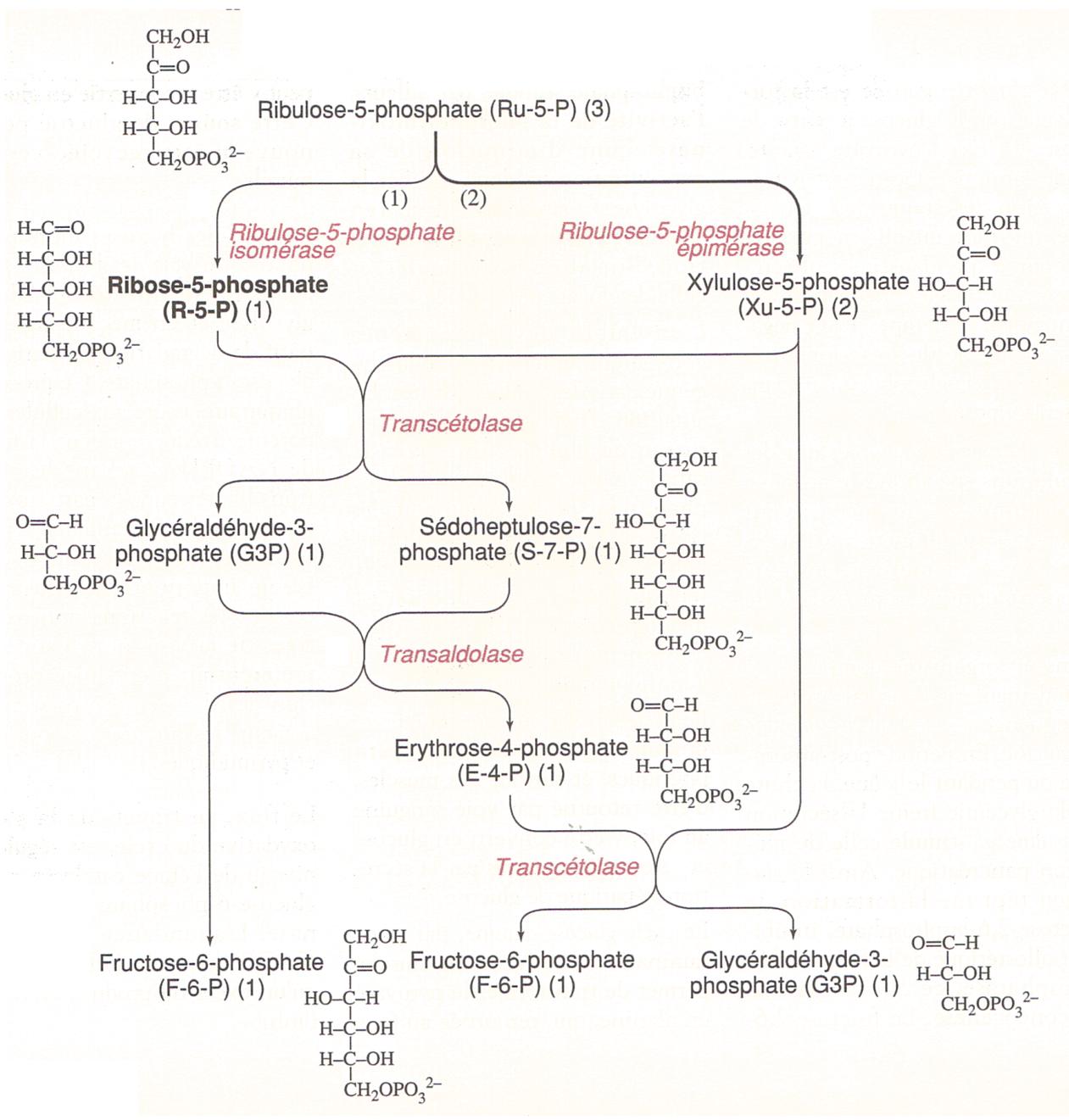
### 3.2.4.5. La voie F (Fat)

La voie F a été décrite dans les adipocytes où elle permet la formation de NADPH nécessaire à la biosynthèse des acides gras. Elle est présente dans la plupart des tissus et permet de reconvertir les pentoses phosphates formés à la suite de l'oxydation du G6P, en composés à 3 et 6 carbones pouvant rentrer dans la glycolyse, le fructose-6-phosphate et le 3-phosphoglycéraldéhyde.

Deux molécules de ribulose-5-P sont épimérisées en xylulose-5-P par la phosphopentose épimérase et une molécule de ribulose-5-P est isomérisée en ribose-5-P. Une première réaction de transcétolisation entre une molécule de xylulose-5-P et le ribose-5-P forme du 3PG et du sédoheptulose-7-P qui donne par une réaction de transaldolisation de l'érythrose-4-P et une première molécule de fructose-6-P. Une deuxième réaction de transcétolisation entre la deuxième molécule de xylulose-5-P et l'érythrose-4-P forme une deuxième molécule de fructose-6-P et du 3PG (figure 33).

### 3.2.4.6. La voie L (Liver)

La voie L a été mise en évidence dans le foie de rat. Elle est aussi très présente chez les plantes. C'est une voie alternative des pentoses phosphates qui permet également de reconvertir les pentoses-phosphates formés à la suite de l'oxydation du G6P en composés à 3 et 6 carbones pouvant rentrer dans la glycolyse : le fructose-6-phosphate, le glucose-6-phosphate et le 3-phosphoglycéraldéhyde.



**Figure 33. La voie F des pentoses phosphates.** Le nombre de molécules impliquées dans le cycle est indiqué entre parenthèses. Toutes les réactions sont réversibles (Biochimie 1<sup>er</sup> cycle : Cours et questions de révision de Georges Hennen, édition Dunod)..

Une molécule de ribulose-5-P est épimérisée en xylulose-5-P par la phosphopentose épimérase et une molécule de ribulose-5-P est isomérisée en ribose-5-P. Une première réaction de transcétolisation entre une molécule de xylulose-5-P et le ribose-5-P forme du sédoheptulose-7-P et du 3PG. Le 3PG est ensuite isomérisé en dihydroxy-acétone-phosphate (DHAP) par la triose-phosphate isomérase. La troisième molécule de ribulose-5-P est isomérisée en arabinose-5-P par l'**arabinose-5-phosphate isomérase** (EC 5.3.1.13) et se condense sur la DHAP sous l'effet d'une aldolase pour former du **D-glycéro-D-ido-octulose-1,8-diphosphate**. Une **octulose-1,8-bisphosphate: heptulose-7-phosphotransférase** (EC 2.7.1.-) transfère le groupement phosphate en C1 du D-glycéro-D-ido-octulose-1,8-diphosphate sur le sédoheptulose-7-P pour former du **D-glycéro-D-ido-octulose-8-phosphate** et du **sédoheptulose-1,7-diphosphate**. Le sédoheptulose-1,7-di-P subit l'action d'une aldolase pour former de l'érythrose-4-P et de la DHAP qui reforme du 3PG sous action de la triose-phosphate isomérase. Enfin, une transcétolisation entre l'érythrose-4-P et le D-glycéro-D-ido-octulose-8-P permet de former du fructose-6-P et de libérer du glucose-6-P (figure 34).

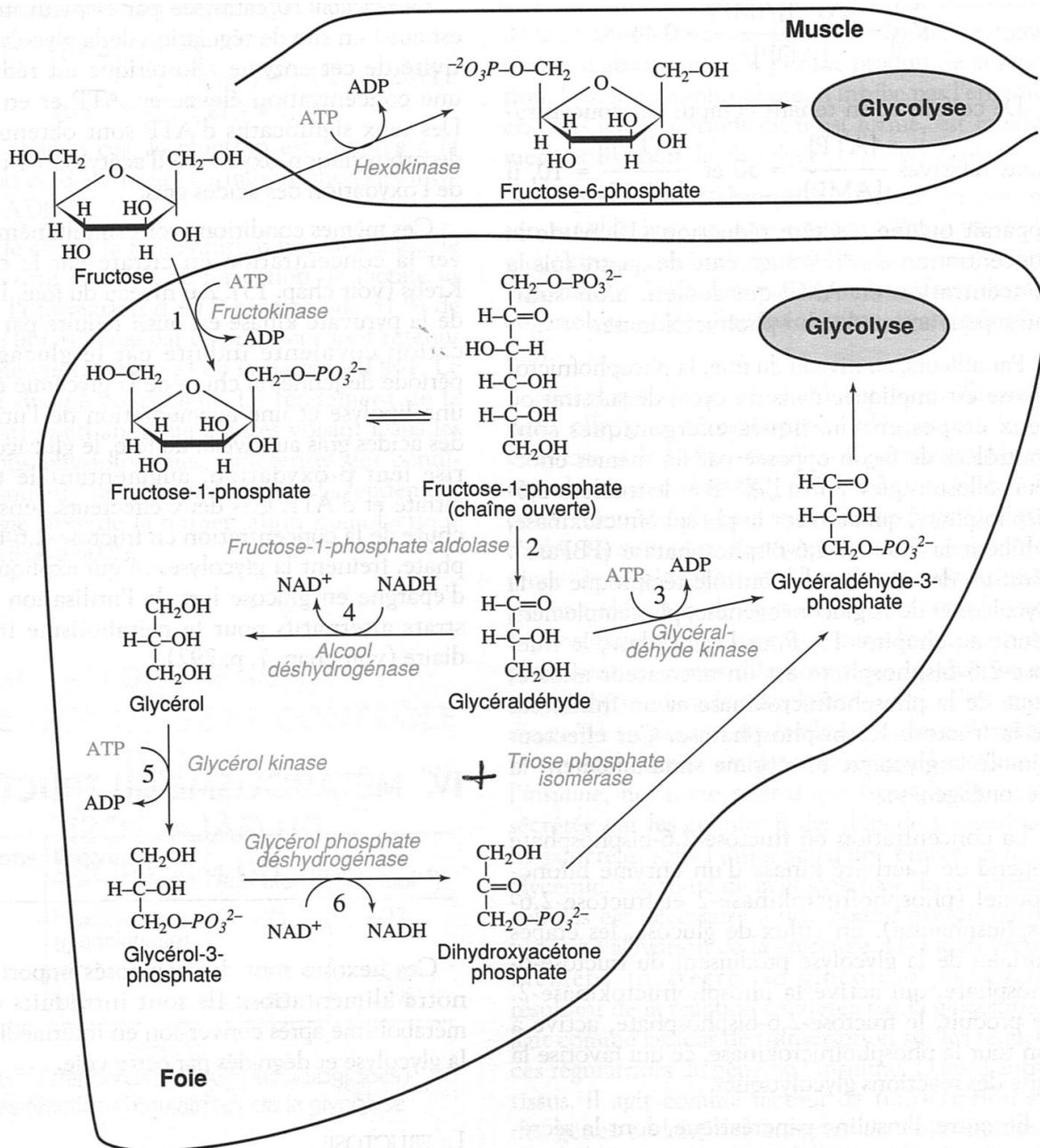


### 3.4. Voies métaboliques connectées au F6P

#### 3.4.1. Métabolisme du fructose

Le fructose est un monosaccharide important de notre alimentation. Il existe à l'état libre dans les certains fruits ou dans le miel, et provient de l'hydrolyse du saccharose par l'invertase (EC 3.2.1.26) qui libère une molécule de glucose et une molécule de fructose.

Le métabolisme du fructose a lieu principalement dans le foie où le fructose va être métabolisé 30 fois plus rapidement que dans les autres tissus. Le métabolisme du fructose peut emprunter 2 voies d'accès inégales : La voie de l'hexokinase qui transforme le fructose en F6P mais l'affinité de l'hexokinase pour le fructose est nettement plus faible que pour le Glc. La voie majeur est celle de la fructokinase (EC 2.7.1.4) qui phosphoryle le Fru en C1 pour donner le fructose-1-phosphate (F1P). Cette enzyme est exprimée principalement dans le foie.



**Figure 36. Métabolisme du fructose.** Dans le muscle, le fructose est engagé dans la glycolyse par le F6P. Dans le foie, six étapes sont nécessaires pour la formation d'intermédiaires glycolytiques (Biochimie 1<sup>er</sup> cycle : Cours et questions de révision de Georges Hennen, édition Dunod).

Le F1P est transformé en glycéraldéhyde et en DHAP par l'**aldolase-B** (ALD-B - EC 4.1.2.13) qui n'est présente que dans le foie. Le glycéraldéhyde est ensuite réduit en glycérol par l'alcool déshydrogénase (EC 1.1.1.1) et phosphorylé par la **glycérol kinase** (EC 2.7.1.30). Le glycérol-3-phosphate est oxydé en DHAP par la **glycérol-phosphate déshydrogénase** (EC 1.1.1.8), qui rejoint la glycolyse.

### 3.4.2. Métabolisme des hexosamines

Le F6P permet la biosynthèse des hexosamines grâce à la **glucosamine - fructose-6-phosphate aminotransférase** (GFAT - EC 2.6.1.16). Cette enzyme isomérisé le fructose-6-phosphate et transfère une fonction amine à partir de la glutamine, libérant la **glucosamine-6-phosphate** (GlcN-6-P) et de l'acide glutamique. Cette première réaction est l'étape limitante qui contrôle la voie métabolique des hexosamines. La GlcN-6-P peut également être formée par l'action de hexokinase sur la glucosamine libre (voie de sauvegarde).

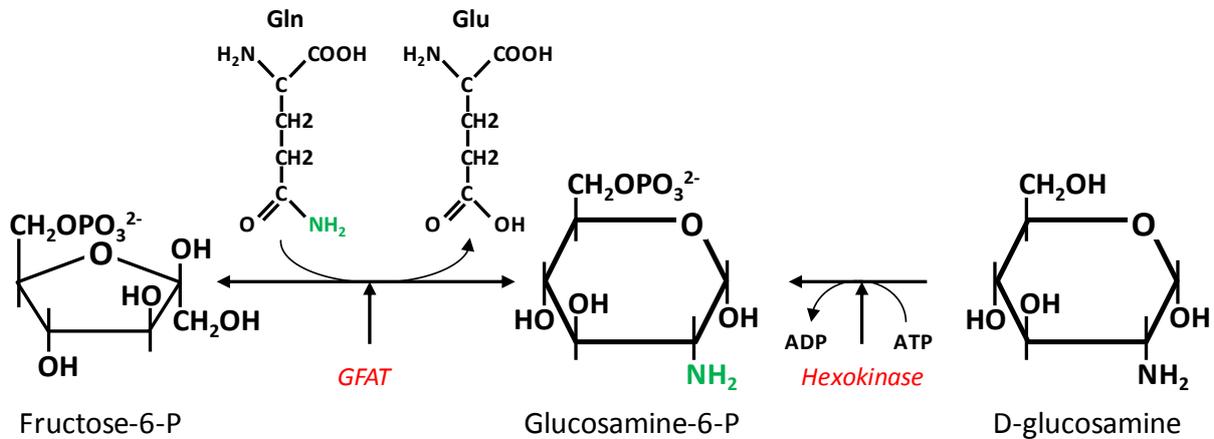


Figure 37. Origine de la glucosamine-6-phosphate.

Chez les eucaryotes, la glucosamine-6-phosphate est ensuite acétylée par la **glucosamine-6-phosphate N-acétyltransférase** (EC 2.3.1.4) qui utilise l'acétyl-coenzyme A comme co-substrat, formant la **N-acétylglucosamine-6-phosphate** (GlcNAc-6-P) qui est isomérisée en **N-acétylglucosamine-1-phosphate** (GlcNAc-1-P) par la **phosphoacétylglucosamine mutase** (EC 5.4.2.3).

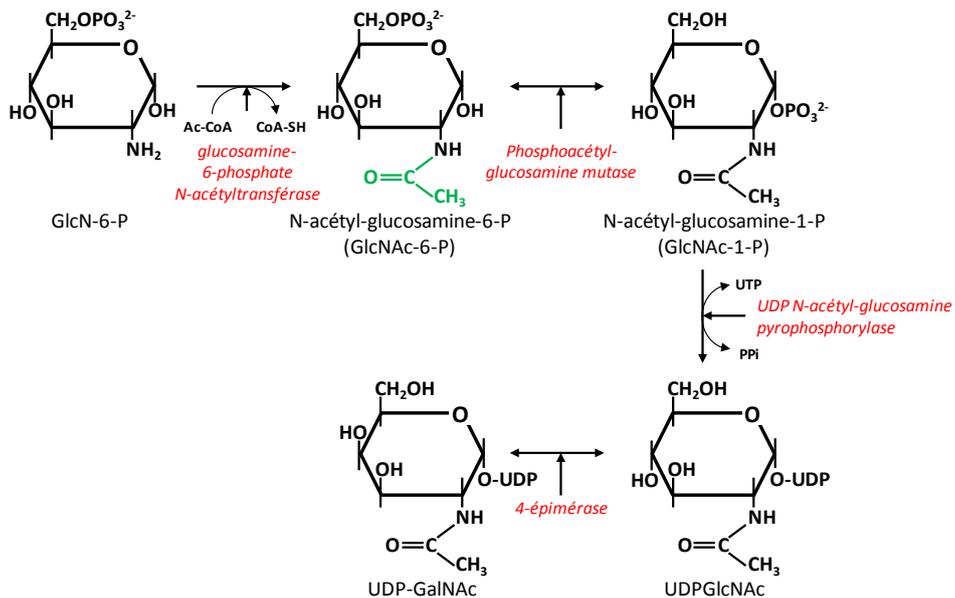


Figure 38. Biosynthèse de l'UDP-GlcNAc et de l'UDP-GalNAc.

L'UDP N-acétylglucosamine pyrophosphorylase (EC 2.7.7.23) permet la formation de l'UDP-N-acétylglucosamine (UDP-GlcNAc) à partir de l'UTP avec libération d'un P<sub>PPi</sub>. Enfin, la 4-épimérase peut isomériser l'UDP-GlcNAc en UDP-N-acétylgalactosamine (UDP-GalNAc). UDP-GlcNAc et UDP-GalNAc sont les substrats des glycosyltransférases permettant la synthèse des glycanes des glycoprotéines et des glycolipides ainsi que des polysaccharides tel que la chitine, polymère de N-acétylglucosamine (GlcNAcβ1-4GlcNAc)<sub>n</sub>.

Chez les procaryotes, la GlcN-6-P est préalablement isomérisée en **glucosamine-1-phosphate** (GlcN-1-P) par une **phosphoglucosamine mutase** (*GlmM* - EC 5.4.2.10) puis acétylée par l'**acétyltransférase** *GlmU* (EC 2.3.1.157).

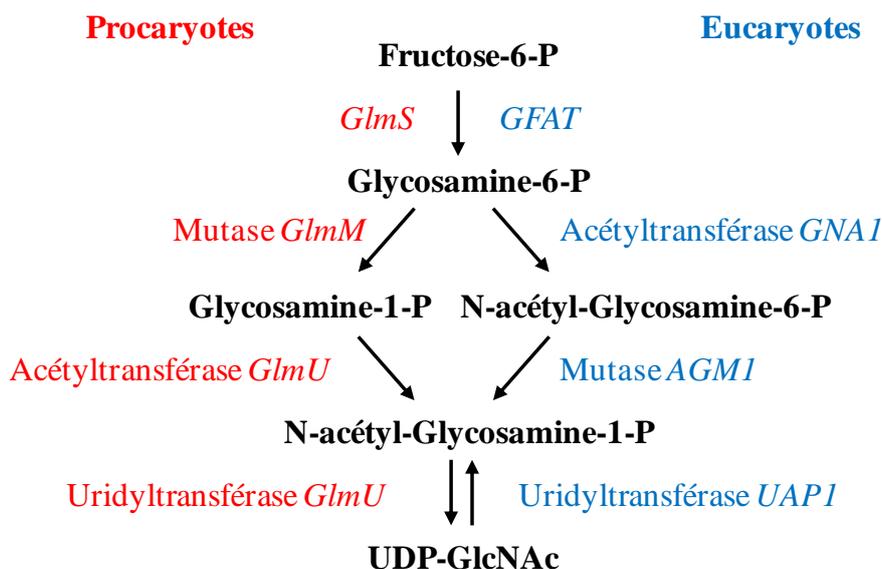


Figure 39. Voies de biosynthèse de l'UDP-GlcNAc chez les procaryotes (rouge) et les eucaryotes (bleu).

### 3.4.3. Métabolisme des acides sialiques

L'UDP-GlcNAc est à l'origine des acides sialiques. Chez les eucaryotes, l'UDP-GlcNAc est tout d'abord transformé en N-acétylmannosamine-6-phosphate (ManNAc-6-P) par l'UDP-GlcNAc 2-épimérase / ManNAc kinase (GNE). La GNE est une enzyme bifonctionnelle possédant 2 activités catalytiques. L'activité UDP-GlcNAc 2-épimérase convertit d'abord l'UDP-GlcNAc en ManNAc en libérant de l'UDP, la ManNAc est ensuite phosphorylée en position 6 par l'activité kinase.

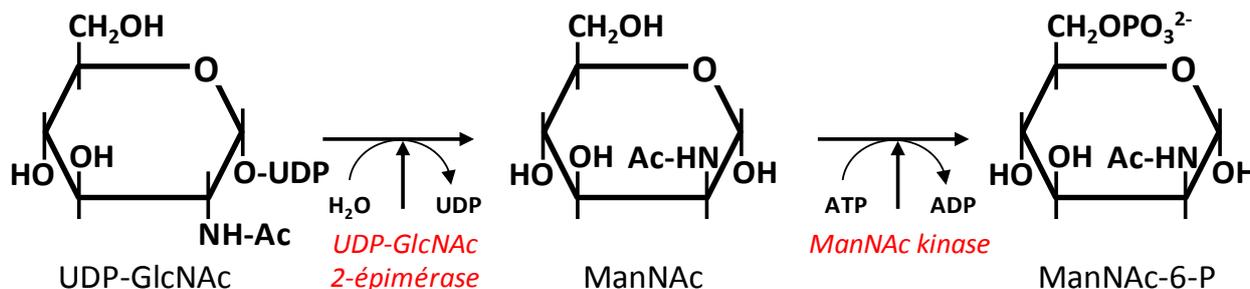
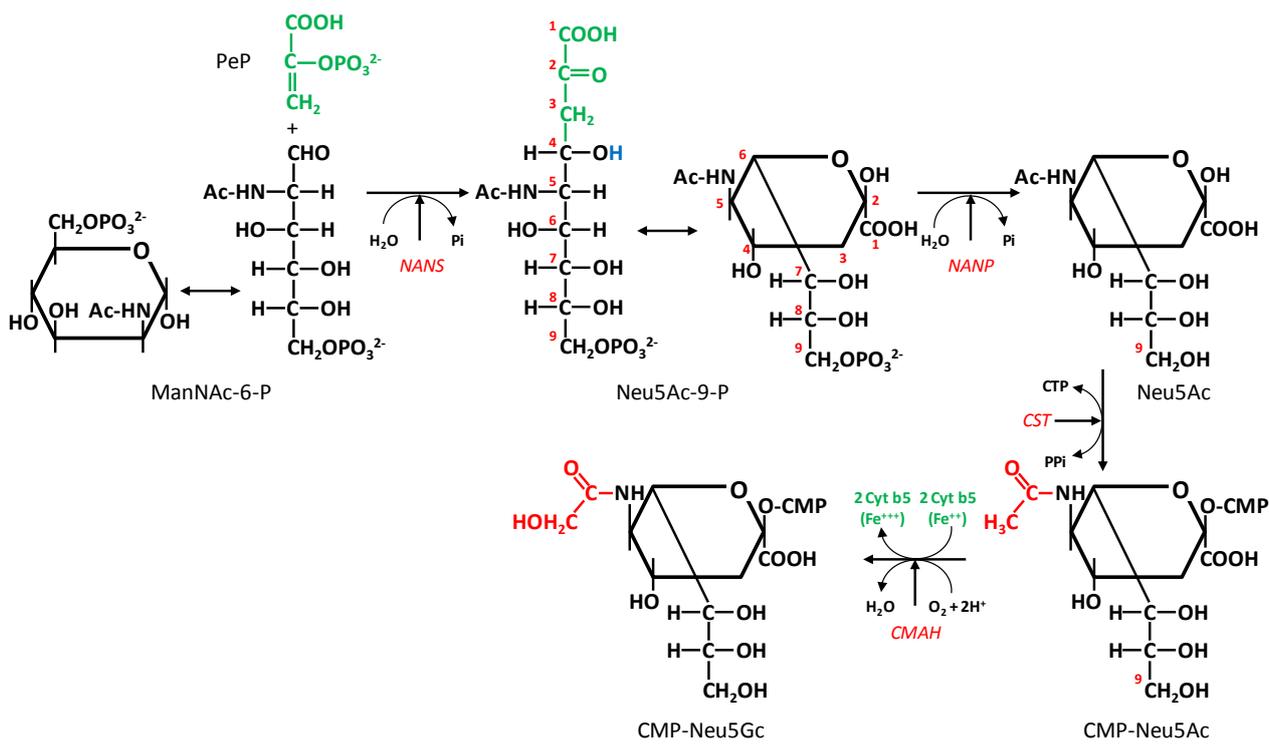


Figure 40. Biosynthèse du ManNAc-6-P à partir de l-UDP-GlcNAc par la GNE.

La ManNAc-6-P se condense ensuite avec le PeP sous l'action de la N-acétylneuraminase synthé-

tase (EC 2.5.1.57 – NANS) pour former l'acide **N-acétylneuraminique-9-phosphate** (Neu5Ac-9-P). Le Neu5Ac-9-P est déphosphorylé par la **N-acétylneuraminate phosphatase** (EC 3.1.3.29 - NANP) et l'acide **N-acétylneuraminique** formé est transporté vers le noyau de la cellule où il est activé sous forme de **CMP-β-Neu5Ac** par la **N-acylneuraminate cytidyltransférase** (EC 2.7.7.43 – CST) en libérant un PPI. Le CMP-Neu5Ac est ensuite exporté vers l'appareil de Golgi où il est utilisé comme substrat des sialyltransférases. Le CMP-Neu5Ac peut également être hydroxylé en acide **CMP-N-glycolylneuraminique** (CMP-Neu5Gc) par la **CMP-Neu5Ac hydroxylase** (CMAH – EC 1.14.18.2) qui utilise le cytochrome b5 (Cyt b5) comme cofacteur. La CMAH existe chez la plupart des vertébrés sauf chez les grands singes et l'Homme où le gène est inactivé par mutation. Chez les procaryotes, l'acide N-acétylneuraminique est directement synthétisé à partir du ManNAc et du PeP par une **N-acétylneuraminate synthétase** (EC 2.5.1.56).



**Figure 41. Biosynthèse du CMP-Neu5Ac et du CMP-Neu5Gc.** Le ManNAc-6-P et le Neu5Ac-9-P apparaissent sous formes cycliques et linéaires pour indiquer la réaction catalysée par la NANS.

## 4. Métabolisme des monosaccharides libres

### 4.1. Le glucose

Chez les hétérotrophes, le glucose libre est apporté par l'alimentation, essentiellement par la dégradation de l'amidon, du saccharose ou du lactose. Il circule à l'état libre par voie sérique où sa concentration (glycémie) est finement contrôlée par les hormones pancréatiques insuline et glucagon. Il provient également de la dégradation du glycogène (chapitre 5.3.2.) ou de la néoglucogenèse (chapitre 6.2.) dans les périodes de jeûne par l'action de la glucose 6-phosphatase.

#### 4.1.1. Métabolisme oxydatif du glucose

En dehors des réactions de la glycolyse et des voies connectées, le glucose libre peut subir un métabolisme oxydatif par la **glucose oxydase** (EC 1.1.3.4) formant l'**acide D-gluconique** selon le schéma présenté à la figure 42. La glucose oxydase se lie spécifiquement au β-D-glucopyranose et n'agit pas sur l'anomère α. La catalyse requiert le FAD comme accepteur d'hydrogène qui est réduit en FADH<sub>2</sub> et qui sera ré-oxydé en FAD par l'oxygène moléculaire O<sub>2</sub> qui est réduit en peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Cette réaction a pour intérêt de faire disparaître le caractère réducteur du Glc. Par ailleurs, la glucose oxydase est largement utilisée pour le dosage du glucose libre en diagnostic cli-

nique.

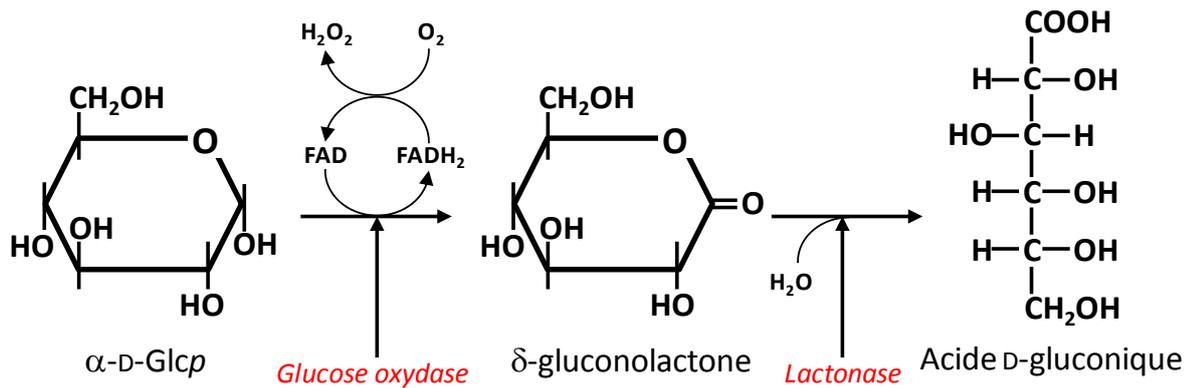


Figure 42. Métabolisme oxydatif du glucose

#### 4.1.2. Réaction de glycation des protéines circulantes

Le glucose sanguin peut se lier de manière **non-enzymatique** sur les fonctions amines des résidus de lysine des protéines circulantes, notamment l'hémoglobine (Hb) par une réaction de condensation connue sous le nom de **réaction de Maillard**, suivie d'un **réarrangement d'Amadori** de la base de Schiff formée, aboutissant à la formation d'une **glycosylamine**. Cette réaction est connue sous le nom de réaction de **glycation** (figure 43). Le dosage de l'hémoglobine glyquée HbA1c permet de suivre l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques, l'élévation de l'hémoglobine glyquée traduisant une hyperglycémie prolongée liée à un diabète mal équilibré.

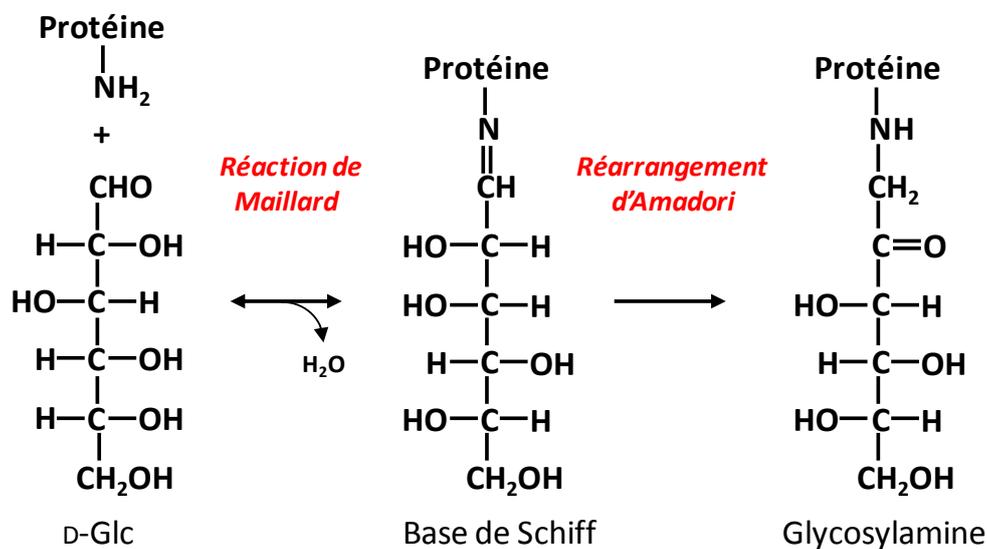


Figure 43. Réaction de glycation des protéines circulantes

## 4.2. Le galactose

### 4.2.1. Métabolisme général

Chez les mammifères, le galactose est un monosaccharide important dans l'alimentation, en particulier des nouveau-nés, apporté sous forme de lactose (Gal $\beta$ 1-4Glc) dans le lait. Le galactose libre va subir l'action de la **galactokinase** (EC 2.7.1.6) qui transfère un groupement phosphate à partir de l'ATP et forme le **galactose-1-phosphate** (Gal-1-P). La galactokinase est la seule enzyme capable de phosphoryler le galactose. Il n'existe en effet aucune enzyme capable de phosphoryler le Gal en position 6. Chez l'Homme, cette enzyme est codée par le gène *GALK1*. Une mutation de ce gène est

susceptible de conduire à une galactosémie de type II conduisant à une cataracte. Le Gal-1-P va ensuite être transformé en UDP-Gal par une **UDP-Glc:  $\alpha$ -D-Gal-1-P uridylyltransférase** (EC 2.7.7.12 - GALT) qui utilise l'UDP-Glc comme donneur d'UDP et libère du Glc-1-P (figure 44). L'UDP-Gal formé peut être utilisé par les **galactosyltransférases** pour la biosynthèse des glycannes des glycolipides et glycoprotéines, ou la synthèse des polysaccharides tels que les galactanes ou les pectines. Il peut également être retransformé en UDP-Glc par la 4-épimérase, puis en G1P et G6P pour rentrer dans le métabolisme général.

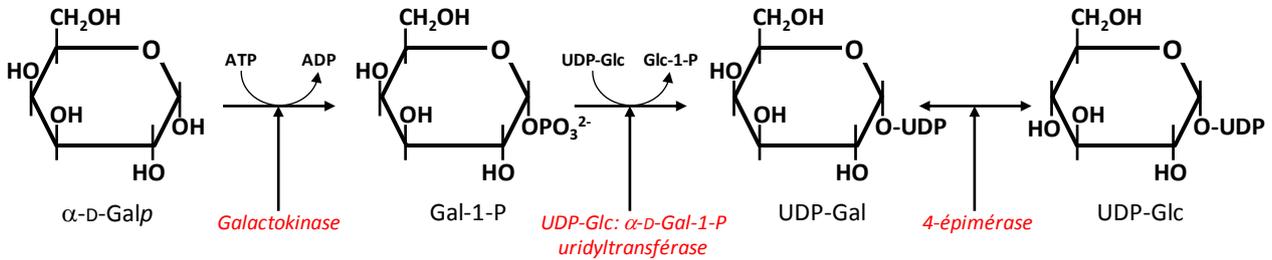


Figure 44. Métabolisme du galactose.

4.2.2. Réduction du galactose

Si le galactose ne peut pas être incorporé normalement dans le métabolisme général, il va emprunter des voies secondaires réductive ou oxydative.

La voie réductive conduit à la formation d'un polyol, le **galactitol** (ou **dulcitol**) sous action de l'**aldose réductase** (EC 1.1.121). L'aldose réductase est une enzyme peu spécifique et peut agir sur une grande variété de substrats possédant un groupe carbonyle et notamment des oses. Elle est surtout connue pour catalyser la conversion du glucose en **glucitol** (**sorbitol**) ou le galactose en galactitol. La galactitol est un métabolite terminal qui s'accumule dans les tissus où il se forme causant la cataracte, des néphropathies et des maladies du système nerveux.

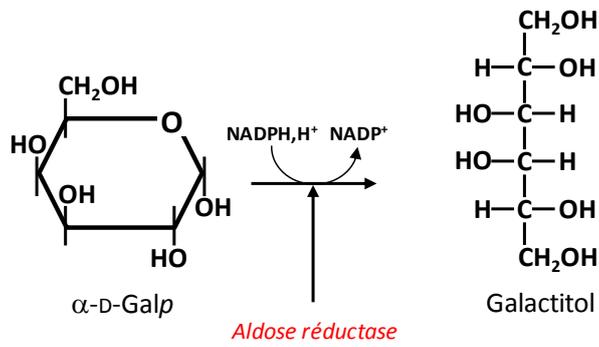


Figure 45. Réduction du galactose en galactitol.

4.2.3. Oxydation du galactose

Le galactose peut également être oxydé en  **$\delta$ -galactonolactone**, puis en **acide galactonique** par la **galactose oxydase** (EC 1.1.3.9). L'acide galactonique subit une déshydratation par la **galactonate déshydratase** (EC 4.2.1.6) pour former le **2-déhydro-3-désoxy-D-galactonate** et H<sub>2</sub>O. La **2-déhydro-3-désoxy-D-gluconate aldolase** (EC:4.1.2.51) transforme ensuite le 2-déhydro-3-désoxy-D-galactonate en pyruvate et glycéraldéhyde qui rejoint la glycolyse après phosphorylation par la **glycéraldéhyde kinase** (triose kinase - EC 2.7.1.28).

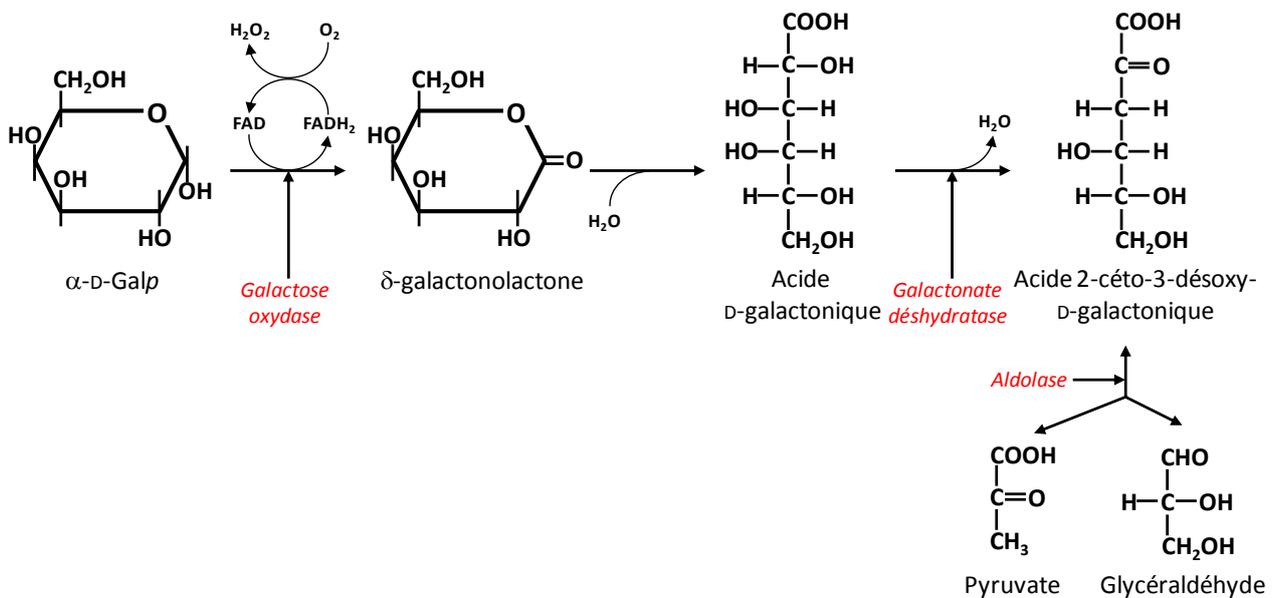


Figure 46. Métabolisme oxydatif du galactose.

### 4.3. Le mannose

#### 4.3.1. Métabolisme général

Le mannose est un monosaccharide de moindre importance dans notre alimentation. On le trouve essentiellement sous forme de polysaccharides comme les galctomannanes (gomme de caroube, gomme de guar) utilisés en agroalimentaire pour leurs propriétés gélifiantes et épaississantes.

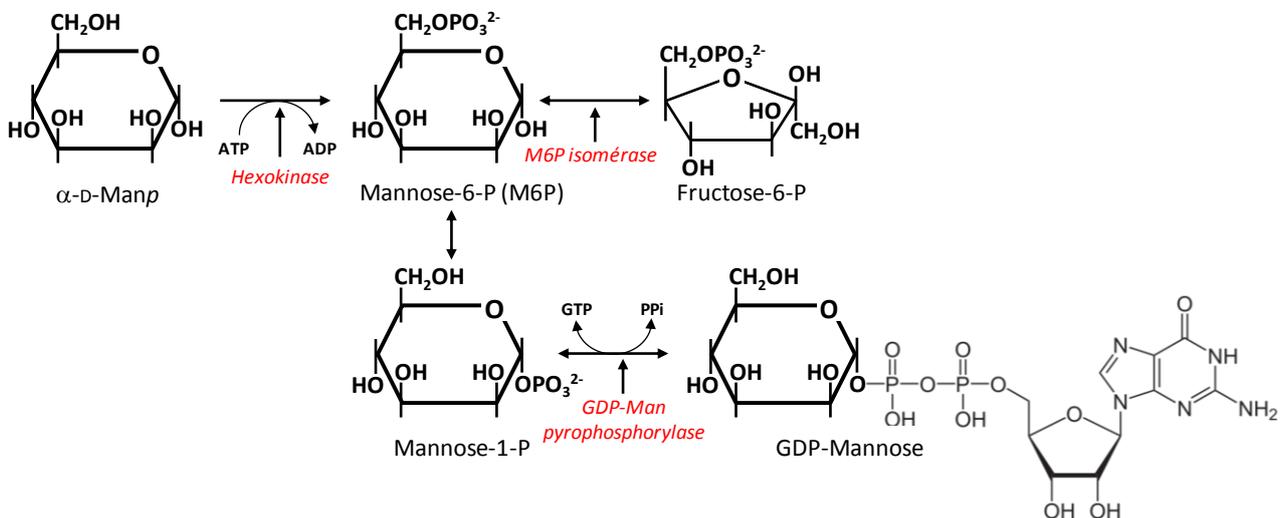


Figure 47. Métabolisme du mannose.

Le mannose libre entre dans le métabolisme des glucides par l'action de l'hexokinase qui le transforme en mannose-6-P (Man-6-P) en présence d'ATP. Le Man-6-P peut également provenir du Fru-6-P par l'action de la **Man-6-P isomérase** (EC 5.3.1.8). Le déficit génétique en Man-6-P isomérase conduit à une maladie génétique connue sous le nom de **CDG (Congenital Disorder of Glycosylation)** de type Ib. Les CDG forment un groupe hétérogène de maladies génétiques autosomales récessives provenant de dysfonctionnement de la synthèse des glycannes des glycoprotéines. Dans le cas du CDG Ib, les patients peuvent être traités par l'apport de mannose libre dans l'alimentation. Le Man-6-P est ensuite isomérisé en **mannose-1-phosphate** (Man-1-P) par la **phosphomannomutase** (EC 5.4.2.8). Le Man-1-P est ensuite activé sous forme de **GDP-mannose** (GDP-Man) par la

**GDP-Man pyrophosphorylase** (EC 2.7.7.13) qui utilise le GTP et libère du PPI. Le GDP-Man est le substrat des **mannosyltransférases** golgiennes qui synthétisent les glycanes des N-glycoprotéines.

#### 4.3.2. Biosynthèse du GDP-fucose (GDP-Fuc)

Le GDP-Man est également le précurseur du GDP-fucose (GDP-Fuc). Le fucose est un 6-désoxyhexose dérivant du L-galactose (6-désoxy-L-galactose) Il se forme sous forme activée en 3 étapes à partir du GDP-Man. Le GDP-Man est tout d'abord déshydraté par la **GDP-Man 4,6-déshydratase** (EC 4.2.1.47) pour former le **4-céto-6-désoxy-GDP-mannose** qui est ensuite isomérisé en **4-céto-6-désoxy-GDP-L-galactose** par une **3,5-épimérase** (EC 5.1.3.18) qui est lui-même réduit en **GDP-fucose** par la **GDP-fucose synthétase** (EC 1.1.1.271). Le GDP-fucose est le substrat des **fucosyltransférases** qui synthétisent les oligo- et polysaccharides fucosylés tels que les antigènes de groupes sanguins A, B, H et Lewis, ou encore les fucanes retrouvés chez les algues brunes.

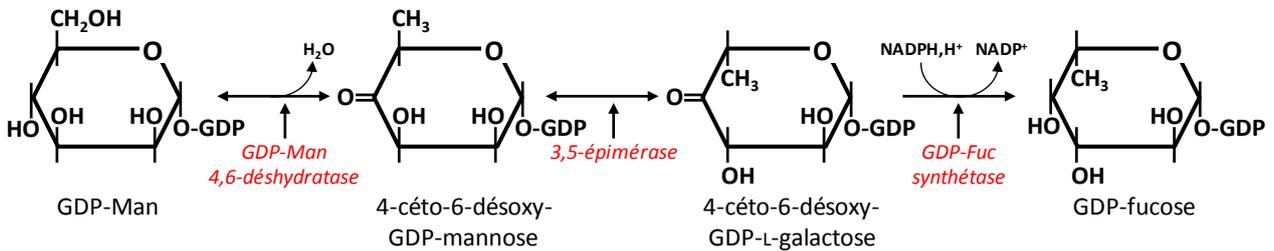


Figure 48. Biosynthèse du GDP-fucose.

#### 4.4. Le fructose

Le fructose est présent dans notre alimentation à l'état libre dans le miel et certains fruits, mais il est surtout apporté sous forme de saccharose (Glcα1-β2Fru) extrait de la betterave ou de la canne à sucre. Le saccharose alimentaire est très rapidement hydrolysé par l'invertase (EC 3.2.1.26) libérant du glucose et du fructose. Le métabolisme du fructose est directement connecté à la glycolyse (voir chapitre 3.4.1. et figure 50).

Le fructose peut également se former à partir du sorbitol (glucitol). En cas d'excès de glucose (hyperglycémie) une partie du glucose est réduit en sorbitol par l'aldose réductase de manière à diminuer le pouvoir réducteur du glucose. Le sorbitol est transformé en fructose par la **sorbitol déshydrogénase** (EC 1.1.1.14) ce qui évite l'accumulation de sorbitol.

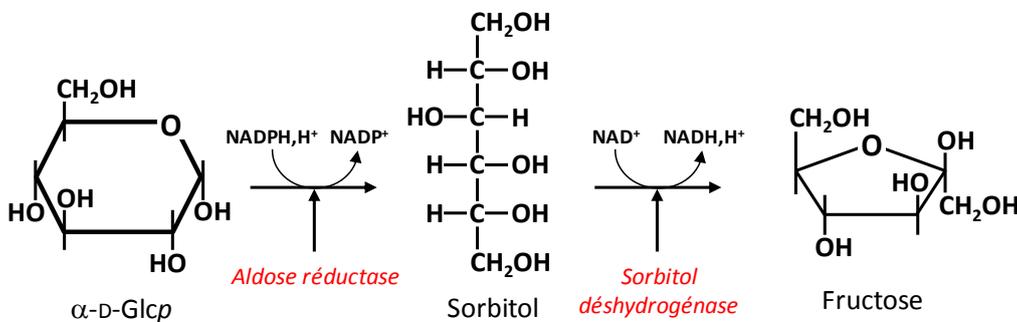


Figure 49. Formation du fructose à partir du sorbitol.

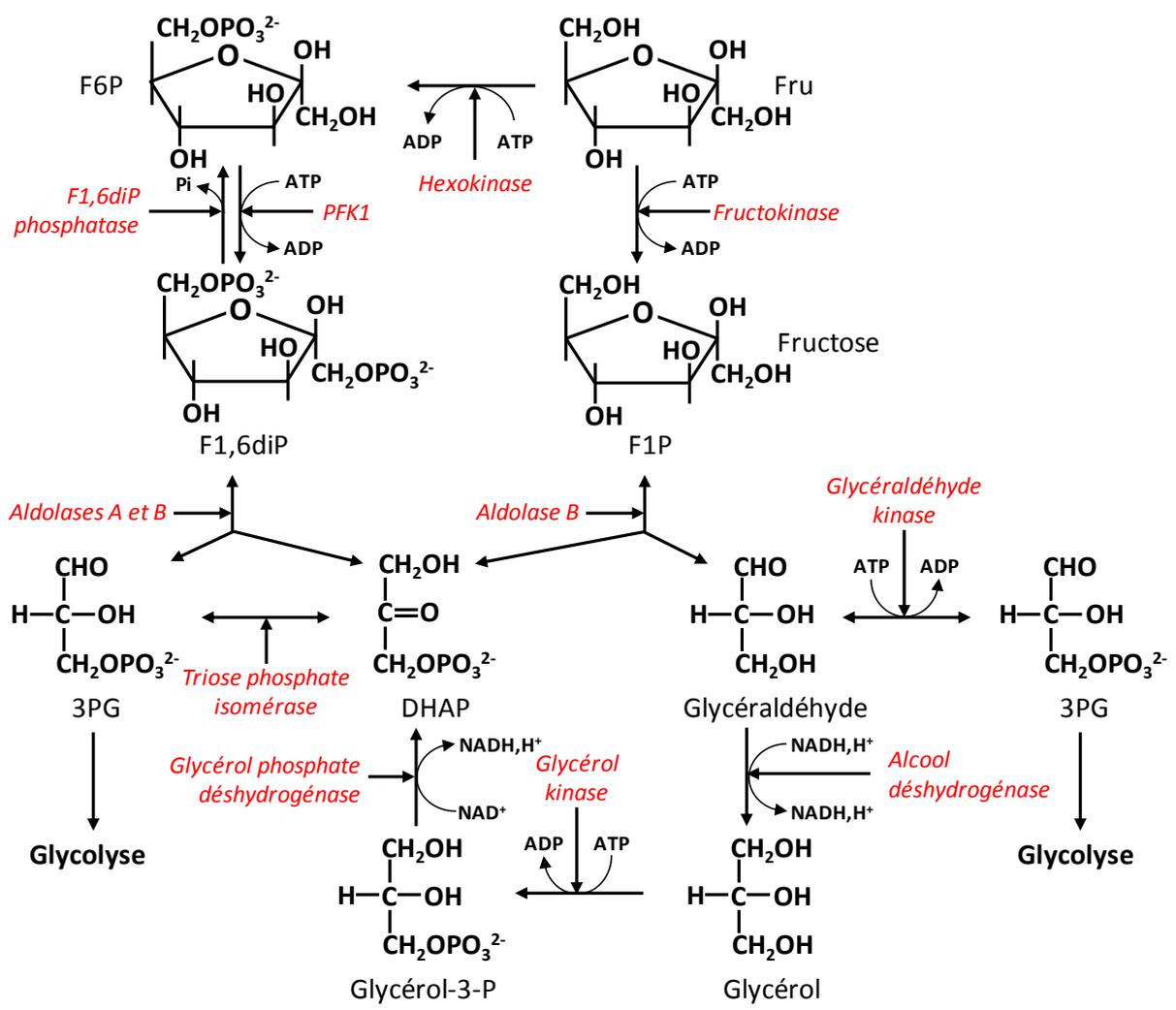


Figure 50. Métabolisme général du fructose.

### 4.5. Les acides uroniques

Les **acides uroniques** se retrouvent associés à des hexosamines dans la structure des glycosaminoglycannes (GAG) des tissus de soutien et du tissu conjonctif, ainsi que dans la structure de nombreux polysaccharides végétaux.

L'**acide UDP-D-glucuronique** est synthétisé à partir le l'UDP-D-Glc par une double oxydation (chapitre 3.1.3.).

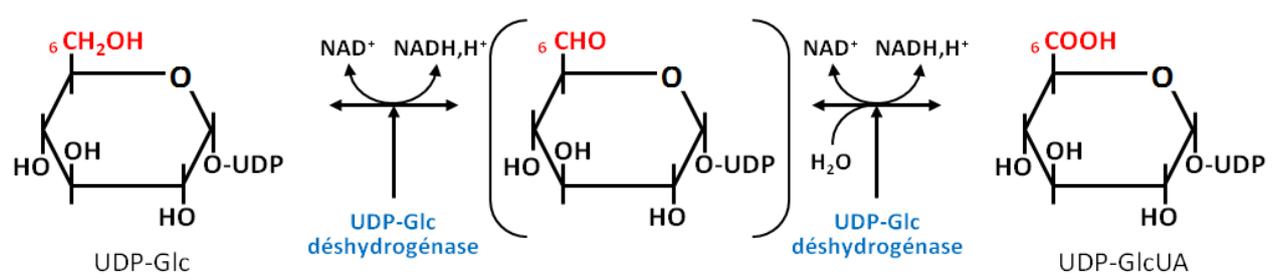


Figure 51. Formation de l'UDP-GlcUA

L'acide glucuronique peut également être synthétisé à partir de l'**inositol** par l'**inositol oxygénase** (MIOX – EC 1.13.99.1). C'est la seule enzyme connue permettant le catabolisme de l'inositol chez

l'Homme. Elle est fortement exprimée dans le rein.

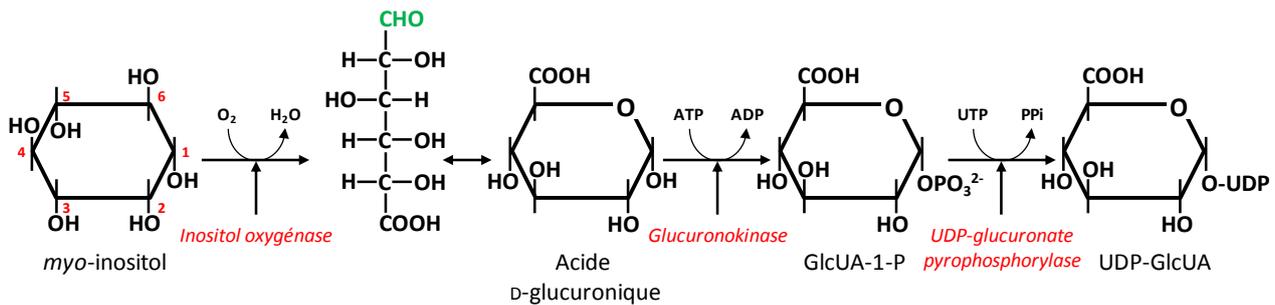


Figure 52. Formation de l'acide glucuronique et de l'UDP-GlcUA à partir de l'inositol

L'acide glucuronique peut être activé sous forme d'UDP-GlcUA par la **glucuronokinase** (EC:2.7.1.43) qui forme du **glucuronate-1-phosphate** (GlcUA-1-P) à partir de l'ATP puis par l'**UDP-glucuronate pyrophosphorylase** (EC 2.7.7.44) qui forme l'UDP-GlcUA à partir de l'UTP en libérant un P<sub>P</sub>i.

L'acide glucuronique peut aussi rejoindre la voie des pentoses par la voie de l'**acide L-gulonique**. L'acide glucuronique est d'abord réduit en acide L-gulonique par la **glucuronate réductase** (EC 1.1.1.19). L'acide L-gulonique est ensuite déshydrogéné par la **L-gulonate 3-déshydrogénase** (EC:1.1.1.45) qui utilise le NAD<sup>+</sup> ou le NADP<sup>+</sup> comme cofacteur, pour former l'**acide 3-céto-L-gulonique**. L'acide 3-céto-L-gulonique est ensuite décarboxylé par la **déhydro-L-gulonate décarboxylase** (EC 4.1.1.34) pour former le **L-xylulose**. Ce dernier est réduit en **xylitol** par la **L-xylulose réductase** (EC 1.1.1.10) qui utilise le NADPH, H<sup>+</sup> comme cofacteur. Le **xylitol** est ré-oxydé par l'aldose réductase (EC 1.1.1.21) pour reformer le **D-xylulose** qui peut rejoindre la voie des pentoses phosphates après phosphorylation sur le carbone 5.

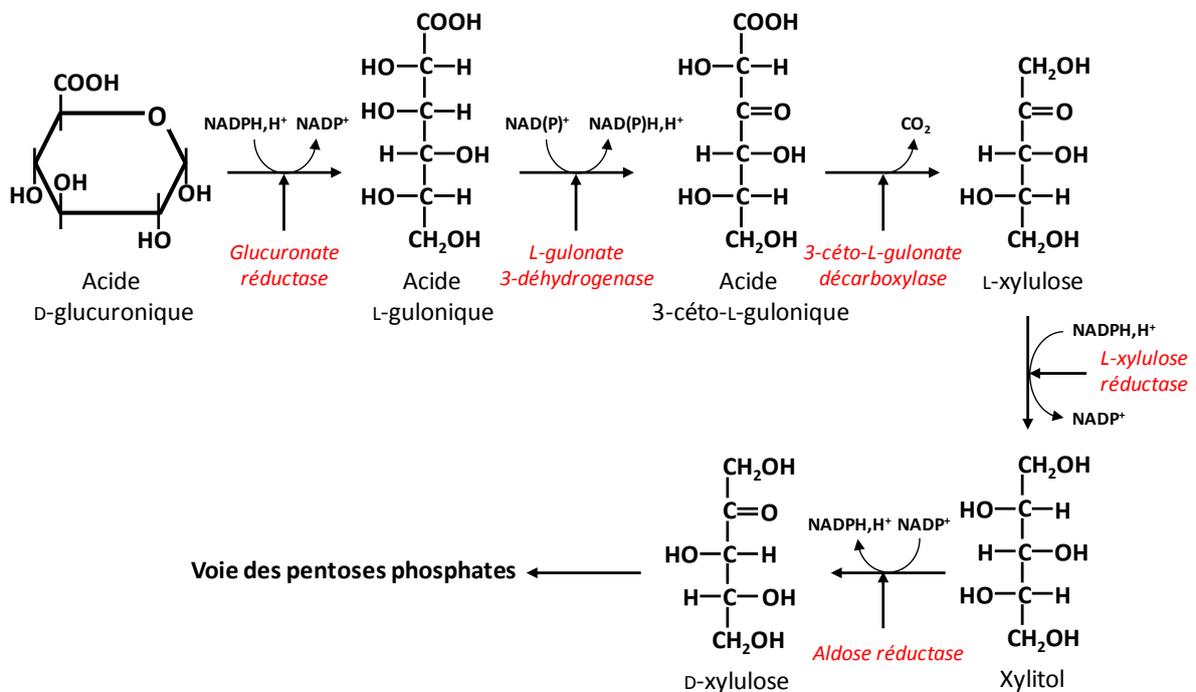


Figure 53. Passage du GlcUA à la voie des pentoses phosphates

Chez les végétaux, l'acide L-gulonique peut également être cyclisé sous forme de **L-gulonolactone** par la **gulonolactonase** (EC:3.1.1.17) qui est ensuite oxydée par la **L-gulonolactone oxydase** (EC 1.1.1.3.8) pour former l'**acide L-ascorbique** ou **vitamine C**.

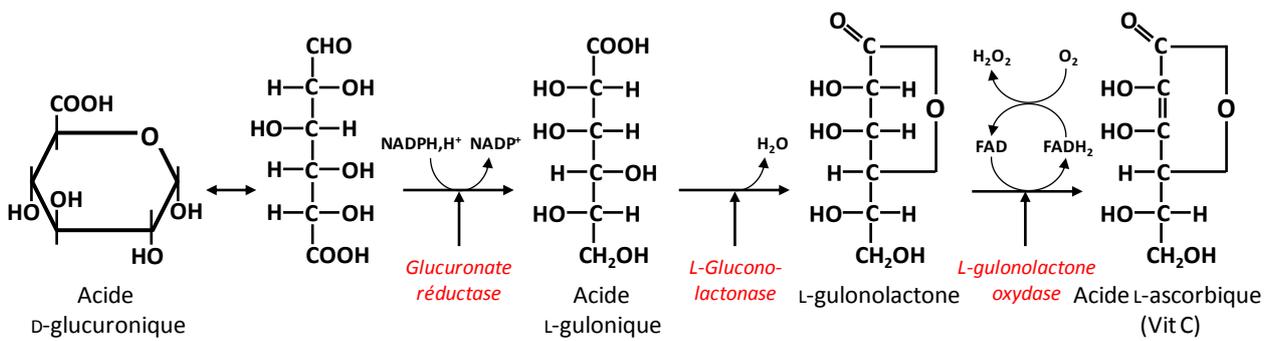


Figure 54. Formation de l'acide L-ascorbique à partir de l'acide glucuronique.

## 5. La biosynthèse des oligo- et polysaccharides

La biosynthèse des oligo- et polysaccharides est réalisée au travers de 2 types de réactions :

- soit le transfert de monosaccharides activés par une liaison à un nucléotide (glycosylnucléotide) catalysé par des glycosyltransférases
- soit par des réactions de transglycosylation où l'énergie nécessaire à la formation de la liaison glycosidique est apportée par la coupure d'une liaison glycosidique préexistante.

Les réactions faisant appel aux glycosyltransférases sont les plus répandues. Il existe plus de 200 glycosyltransférases chez l'Homme et plus de 400 chez les plantes du fait de la synthèse des polysaccharides de la paroi.

### 5.1. Réactions de transglycosylation – exemple de la biosynthèse de l'Inuline

L'inuline est un fructosane, un polymère de D-fructose (30 résidus en moyenne) lié par des liaisons  $\beta$ 2-1 ( $\beta$ -D-Fruf-2  $\rightarrow$  1- $\beta$ -D-Fruf) $_n$  et présentant une molécule de saccharose à son extrémité. Elle sert de molécule de réserve dans les racines de certaines plantes comme les tubercules de topinambour, les racines de salsifis ou de chicorée. La polymérisation de résidus de fructose est catalysée par des **fructosyltransférases** (EC 2.4.1.9) qui utilisent le saccharose comme donneur de fructose et réalisent une réaction de **transglycosylation** en libérant du glucose. Il existe plusieurs types de fructosyltransférases et le mécanisme réactionnel varie en fonction de l'origine.

Le schéma général de la réaction est le suivant :



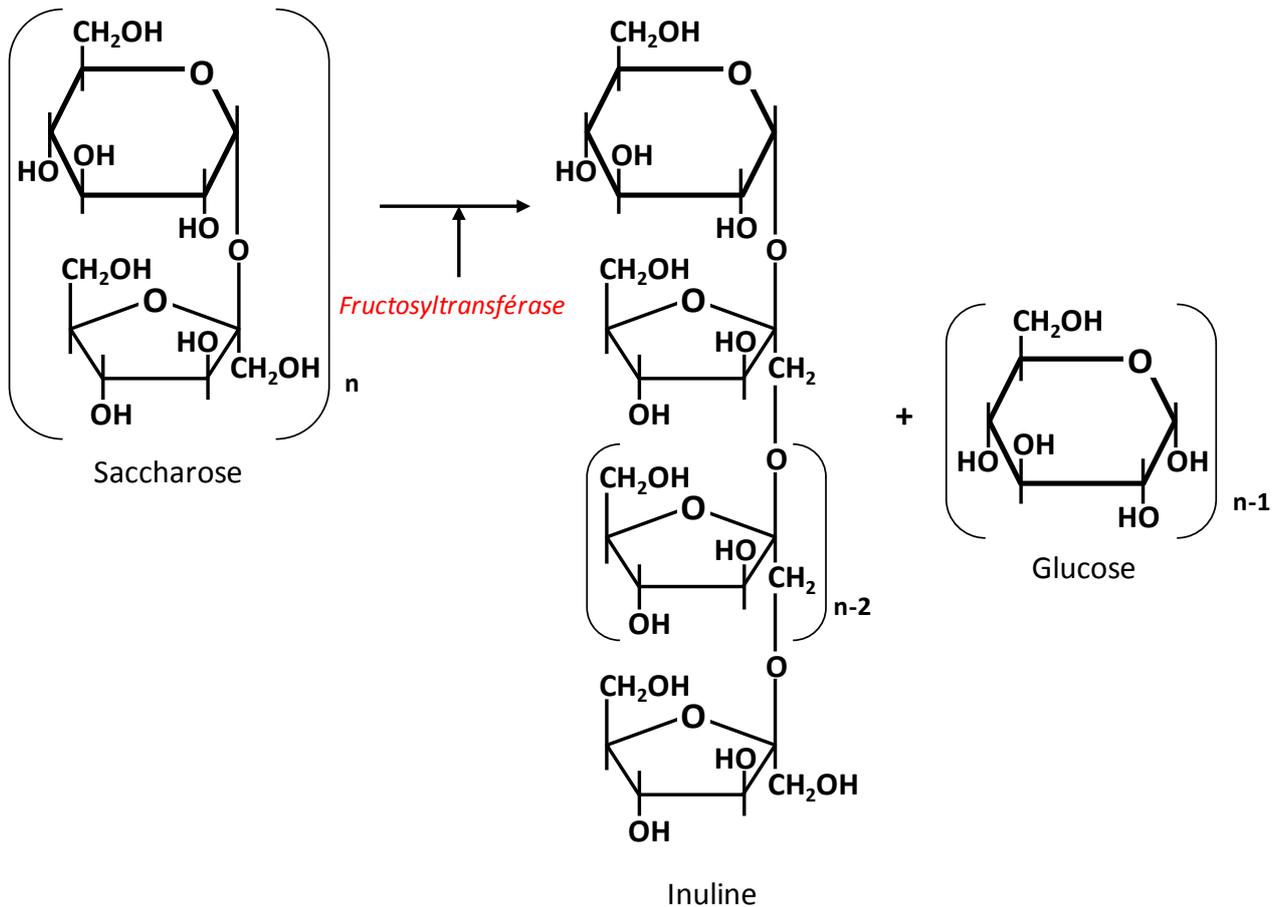


Figure 55. Biosynthèse de l'inuline à partir du saccharose par transglycosylation

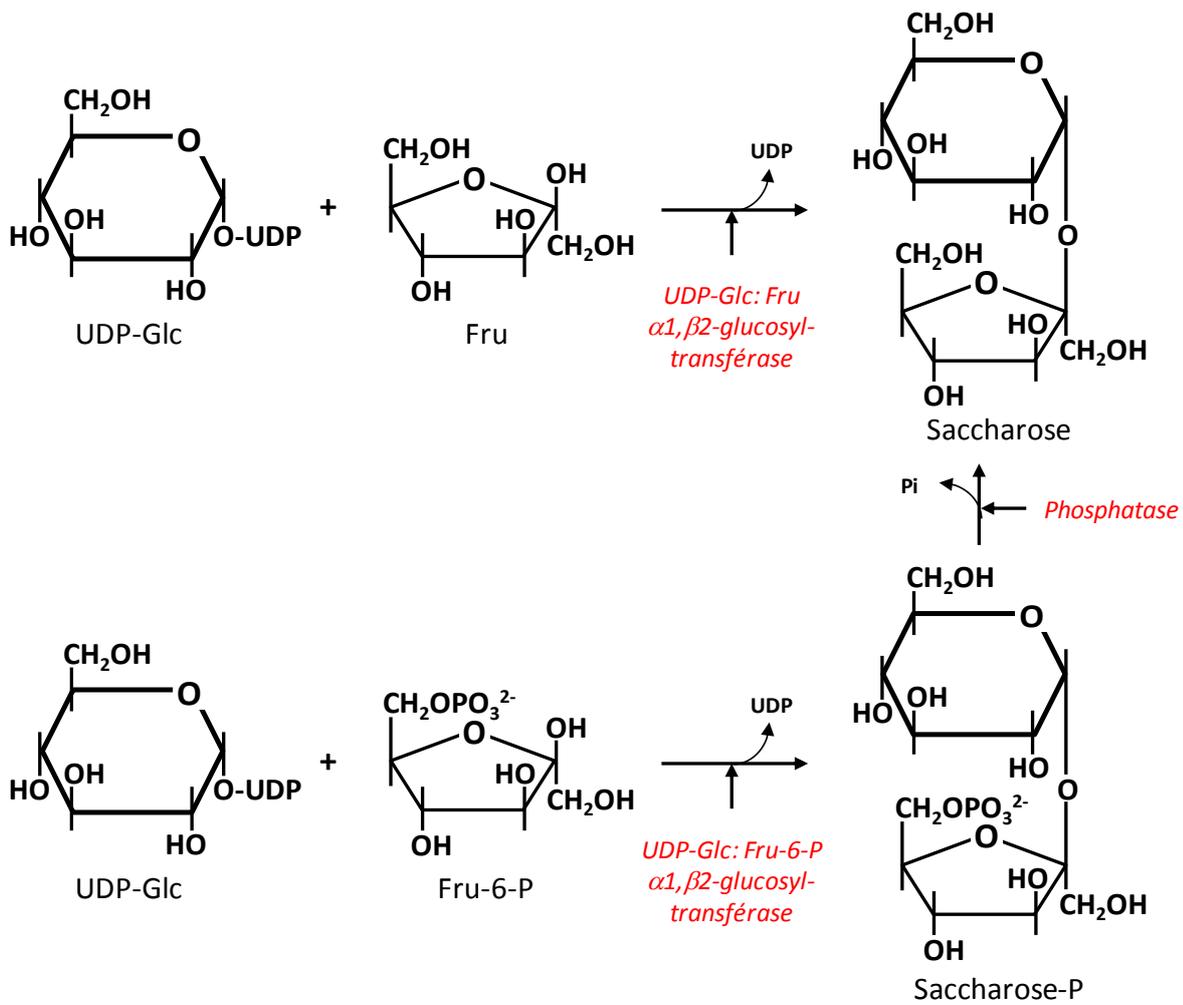
## 5.2. Réactions de transfert à partir de glycosylnucléotides

Les **glycosyltransférases** catalysent le transfert de monosaccharides à partir de substrats activés le plus souvent sous forme de **glycosylnucléotides**. La liaison du monosaccharide se fait avec un nucléotide diphosphate (NDP) pour la plupart des monosaccharides (UDP-Glc, UDP-Gal, UDP-Xyl, GDP-Man, GDP-Fuc, ...) ou avec la cytidine monophosphate (CMP) pour les acides sialiques. La réaction s'accompagne de la libération du nucléotide qui sera rephosphorylé sous forme triphosphate pour un nouveau cycle réactionnel. Les glycosylnucléotides n'existent que sous une seule anomérie (généralement en anomérie  $\alpha$ ) mais le transfert peut se faire soit en anomérie  $\alpha$  ou en anomérie  $\beta$ .

Les glycosyltransférases sont des enzymes généralement très spécifiques du glycosylnucléotide, de l'accepteur, de la liaison et de l'anomérie. Leur nomenclature se compose de nom du glycosylnucléotide, du nom de l'accepteur, de l'anomérie et du type de liaison, du préfixe du résidu de monosaccharide transféré et se termine par *transférase*, par exemple **UDP-Gal: GlcNAc  $\beta$ 1,4-galactosyltransférase**.

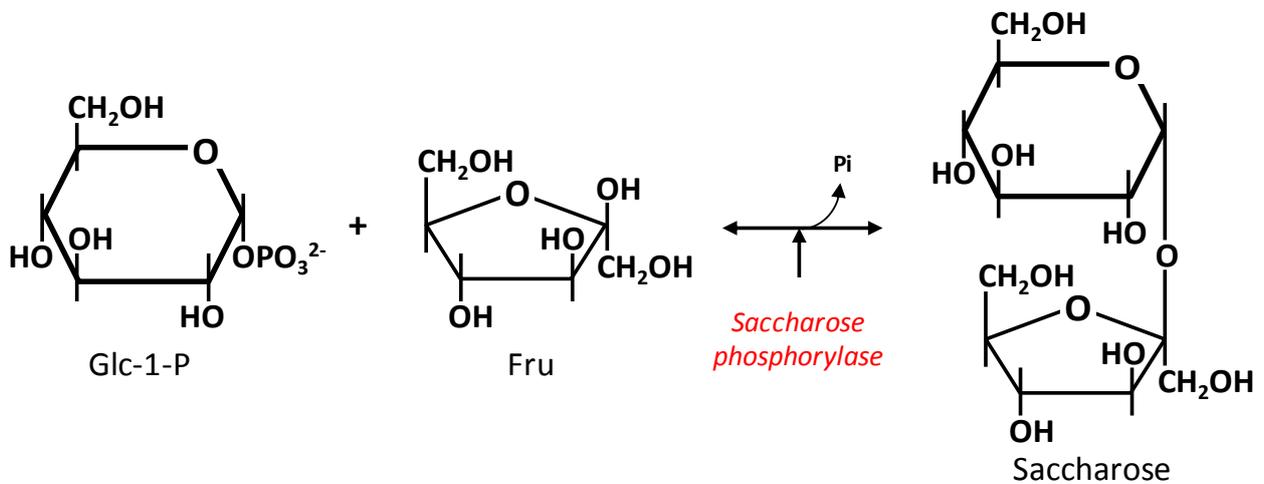
### 5.2.1. Biosynthèse du saccharose

La biosynthèse du saccharose emprunte 2 voies similaires utilisant soit le fructose libre soit le F6P comme accepteur de glucose. Cette réaction est catalysée par une **UDP-Glc: Fru  $\alpha$ 1 $\beta$ 2-glycosyltransférase** ou une **UDP-Glc: Fru-6-P  $\alpha$ 1 $\beta$ 2-glycosyltransférase** (EC 2.4.1.13).



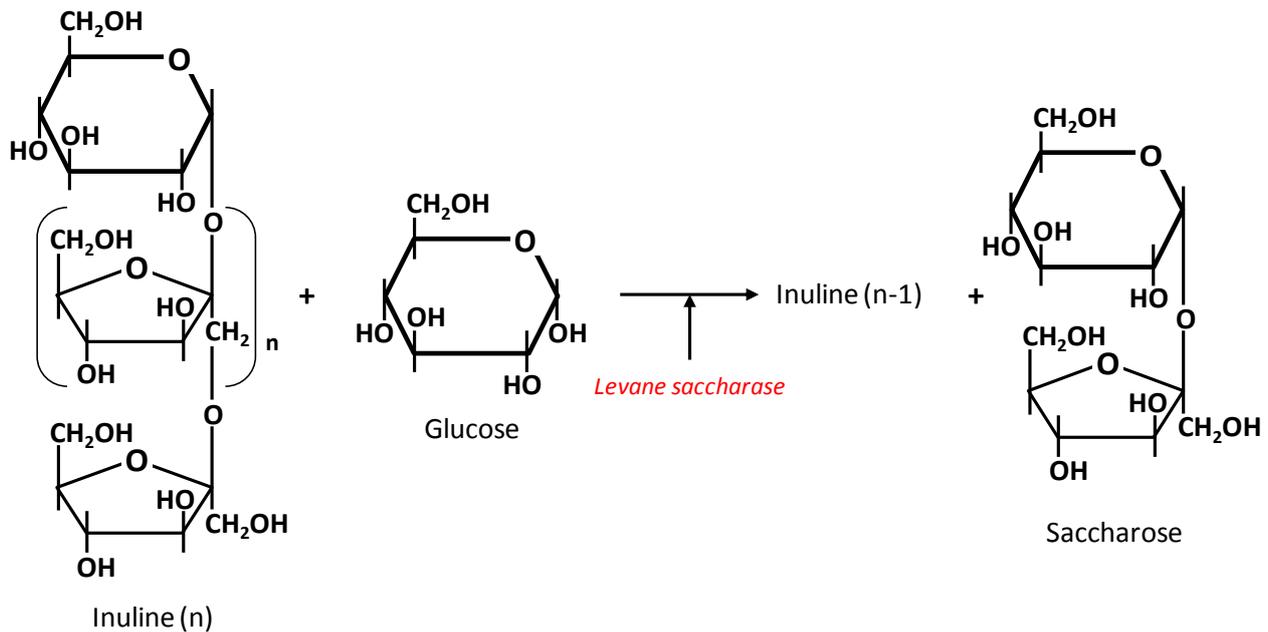
**Figure 56. Biosynthèse du saccharose à partir de l'UDP-Glc**

Chez certaines bactéries, la biosynthèse du saccharose peut utiliser une voie différente, voie inverse de la dégradation par la **saccharose phosphorylase** (EC 2.4.1.7) qui hydrolyse le saccharose en fructose et Glc-1-P et qui utilise le Pi pour fonctionner.



**Figure 57. Biosynthèse du saccharose par la saccharose phosphorylase**

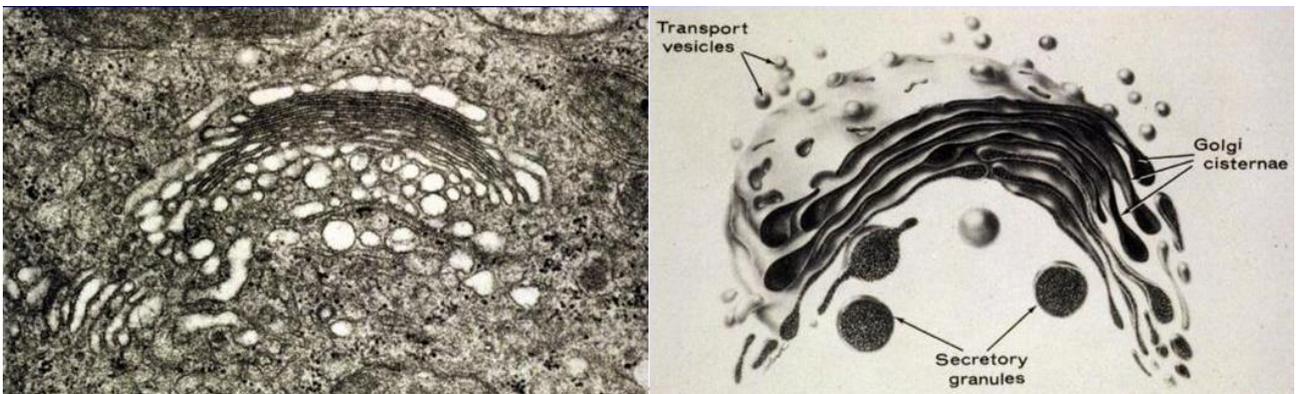
Le saccharose peut également être synthétisé à partir de l'inuline par la **levane saccharase** (EC 2.4.1.10), enzyme qui effectue la réaction inverse de celle des fructosyltransférases, reformant du saccharose à partir du glucose et de l'inuline.



*Figure 58. Biosynthèse du saccharose par la levane saccharase*

### 5.2.2. Biosynthèse du lactose

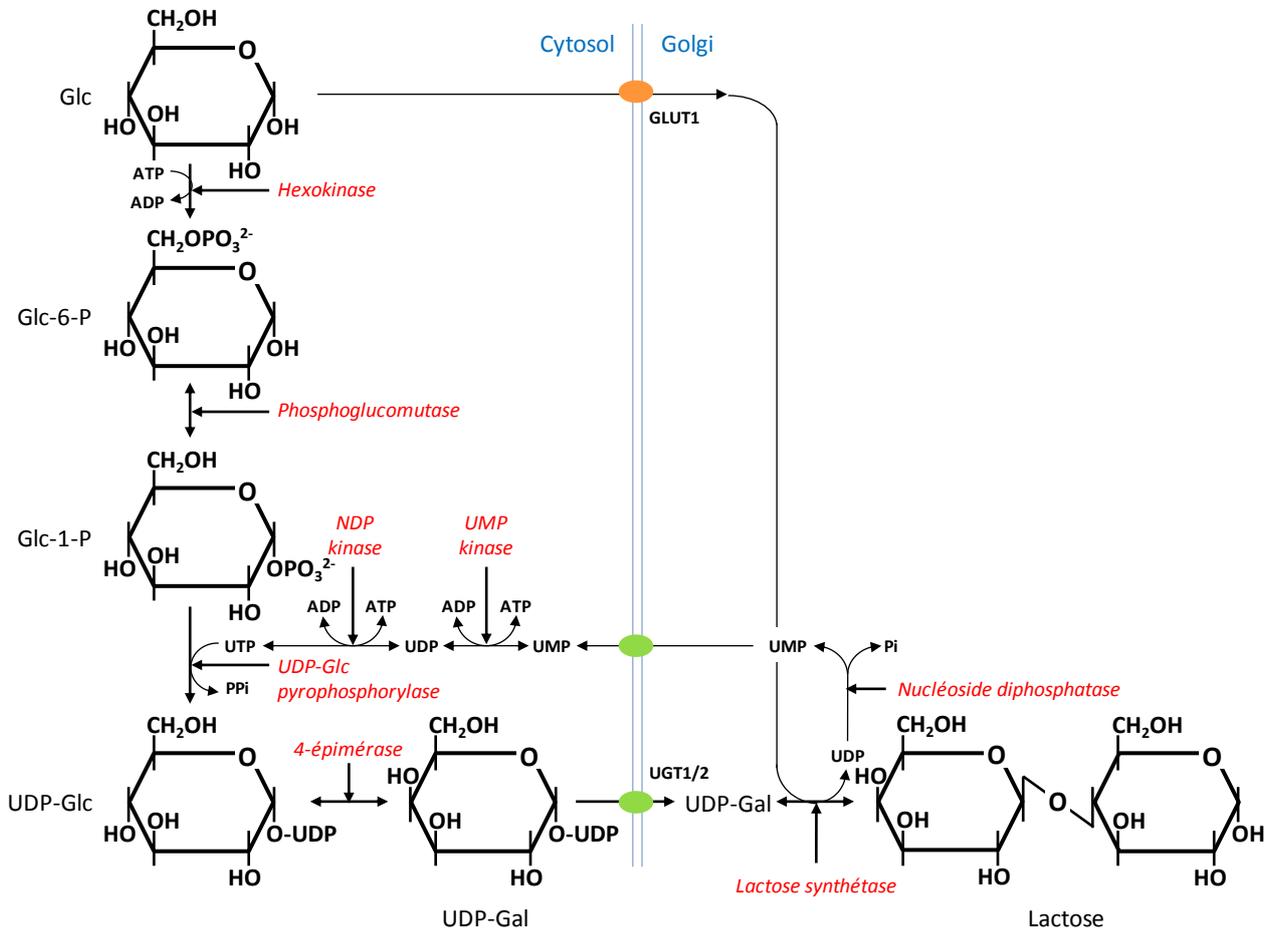
Le **lactose** est un disaccharide réducteur constitué d'une molécule de galactose lié en  $\beta$ 1-4 sur le glucose. C'est le disaccharide du lait qui constitue la principale source de glucides chez les nouveau-nés des mammifères. La concentration en lactose du lait de vache est de 49 g/L et de 60 g/L chez la Femme. Il est synthétisé dans la glande mammaire en lactation à partir du glucose sérique. La synthèse du lactose a lieu dans l'appareil de Golgi des cellules mammaires et est catalysée par un complexe enzymatique, la **lactose synthétase** constituée de l' $\alpha$ -lactalbumine et de l'**UDP-Gal:GlcNAc  $\beta$ 1,4-galactosyltransférase** (EC 2.4.1.22). Cette galactosyltransférase qui transfère normalement sur la N-acétylglucosamine nécessite la présence de l' $\alpha$ -lactalbumine pour transférer sur le glucose et synthétiser le lactose.



*Figure 59. Vue de l'appareil de Golgi en microscopie électronique*

Une molécule de glucose sérique est phosphorylé par l'hexokinase puis isomérisé en Glc-1-P par la phosphoglucomutase et le Glc-1-P est ensuite activé par une liaison à l'UDP par l'UDP-Glc pyrophosphorylase. Une autre molécule de glucose est transférée dans l'appareil de Golgi par le trans-

porteur GLUT1. En parallèle, l'UDP-Glc est isomérisé en UDP-Gal par la 4-épimérase qui est lui-même transporté dans l'appareil de Golgi, lieu de la synthèse du lactose, par un transporteur spécifique (UGT1 ou UGT2). Le galactose est ensuite transféré sur une molécule de glucose par la lactose synthétase en libérant de l'UDP qui est hydrolysé en UMP par la **nucléoside diphosphatase** (EC 3.6.1.6) ce qui déplace l'équilibre dans le sens de la synthèse. L'UMP est ensuite retransporté dans le cytosol où il est réactivé en UTP par l'**UMP kinase** (EC 2.7.4.22) et la **nucléotide diphosphate kinase** (EC 2.7.4.6) respectivement.



**Figure 60. Schéma de la biosynthèse du lactose à partir du glucose sérique**

### 5.2.3. Biosynthèse du 3'-sialyl-lactose

Le lait des mammifères et plus particulièrement le lait humain contient de nombreux oligosaccharides dérivant du lactose par l'addition de un ou plusieurs monosaccharides. Le **3'-sialyl-lactose** provient ainsi de la substitution du lactose par un résidu d'acide sialique lié en  $\alpha$ 2,3 sur le résidu de galactose.

Le lactose est synthétisé comme indiqué précédemment alors que le CMP-Neu5Ac est formé à partir du glucose par une série de réactions d'interconversions passant par la voie des hexosamines puis par l'action de la Neu5Ac-9-P synthétase et de la Neu5Ac-9-P phosphatase pour former le Neu5Ac (voir chapitre 3.4.3.). L'activation du Neu5Ac en CMP-Neu5Ac par la CST s'effectue dans le noyau à partir du CTP en libérant un PPI. Le CMP-Neu5Ac est ensuite transporté dans l'appareil de Golgi par un transporteur spécifique (CMPST) et est utilisé comme substrat activé par une  $\alpha$ 2,3-sialyltransférase (EC 2.4.99.4) pour synthétiser le 3'-sialyl-lactose en libérant du CMP. Le CMP est ensuite retransporté dans le cytosol où il est réactivé en CTP par l'UMP-CMP kinase *CMPK1* (EC 2.7.4.14) et la nucléotide diphosphate kinase (EC 2.7.4.6), respectivement.



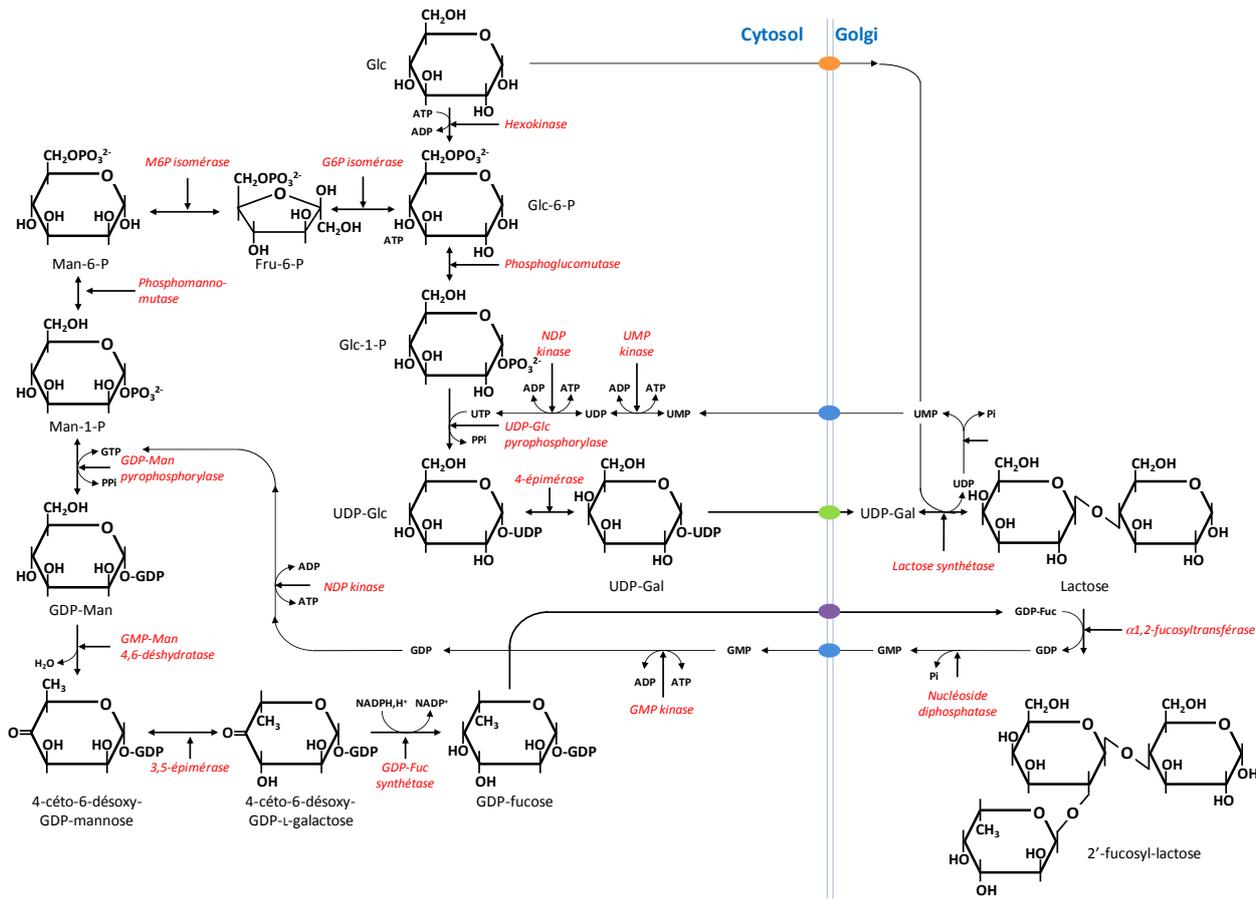


Figure 62. Schéma de la biosynthèse du 2'-fucosyl-lactose à partir du glucose sérique

5.3. Métabolisme du glycogène

Le glycogène est la molécule de réserve de glucose chez les organismes hétérotrophes. Comme l'amidon, elle est constituée de résidus de glucose lié en α1-4 et ramifiés par des liaisons α1-6 tous les huit à douze résidus. Par contre, la répartition des liaisons α1-6 se fait de manière statistique ce qui conduit à une molécule globulaire d'un diamètre de 20 à 40 nm.

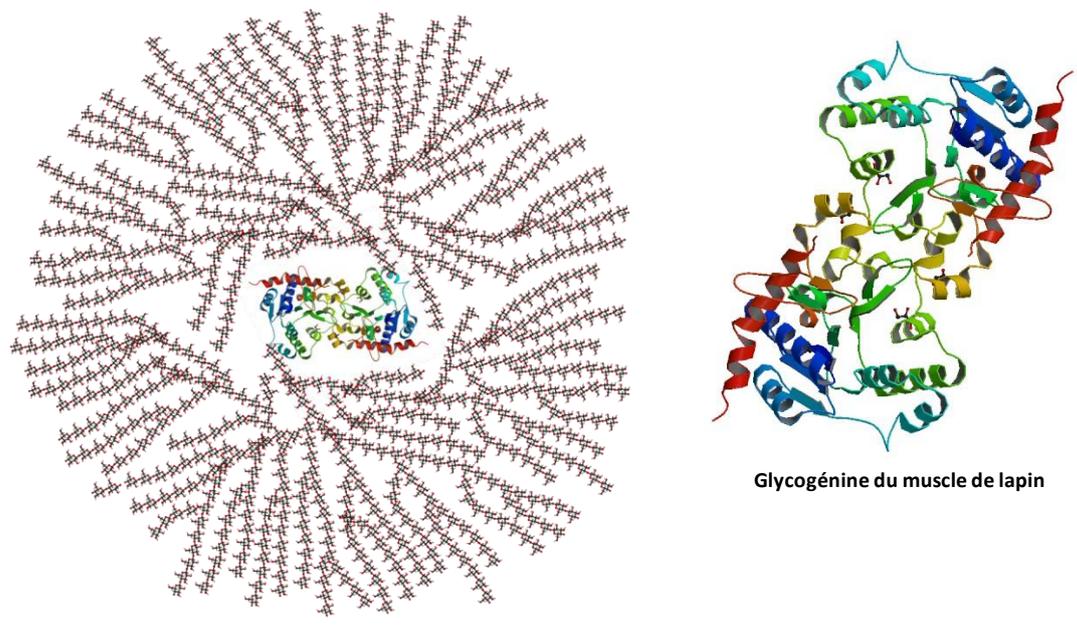


Figure 63. Représentation schématique d'une molécule de glycogène et de la glycogénine ([https://en.wikipedia.org/wiki/Glycogen#/media/File:Glycogen\\_structure.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Glycogen#/media/File:Glycogen_structure.svg))

Les réserves en glycogène hépatique sont d'environ 70 - 100 g. Le glucose est également stocké

sous forme de glycogène dans les muscles squelettiques (300 - 400 g). Ces réserves en glycogène se régénèrent lors des périodes postprandiales grâce au glucose alimentaire et sont utilisées pendant les périodes de jeûne pour le maintien de la glycémie et pour la contraction musculaire.

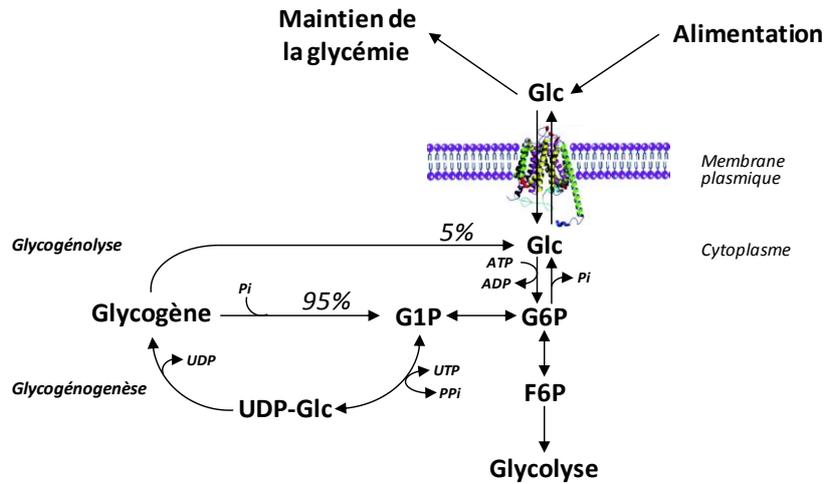
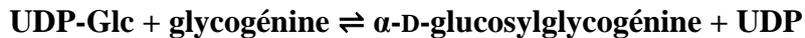


Figure 64. Métabolisme du glycogène : Glycogénolyse et Glycogénogenèse

Le glycogène a longtemps été considéré comme un homopolymère de glucose et ce n'est que depuis la découverte de la glycogénine en 1986 que l'on sait qu'il s'agit d'une glycoprotéine.

5.3.1. Glycogénogenèse

La biosynthèse du glycogène est initiée par la **glycogénine**. La glycogénine est une glycosyltransférase (EC 2.4.1.186) agissant également comme accepteur, permettant de polymériser sur son résidu Tyr<sub>194</sub> quelques molécules de glucose à partir de l'UDP-glucose et de former un oligomère pouvant servir d'amorce pour la **glycogène synthétase** :



Après que le premier résidu de Glc ait été ajouté sur la Tyr<sub>194</sub>, jusqu'à 7 résidus de Glc sont ajoutés en liaison α1,4, quatre résidus de glucose constituant la taille minimale à partir de laquelle la glycogène synthétase peut prendre le relais et polymériser quelques dizaines de milliers de molécules de glucose pour donner du glycogène.

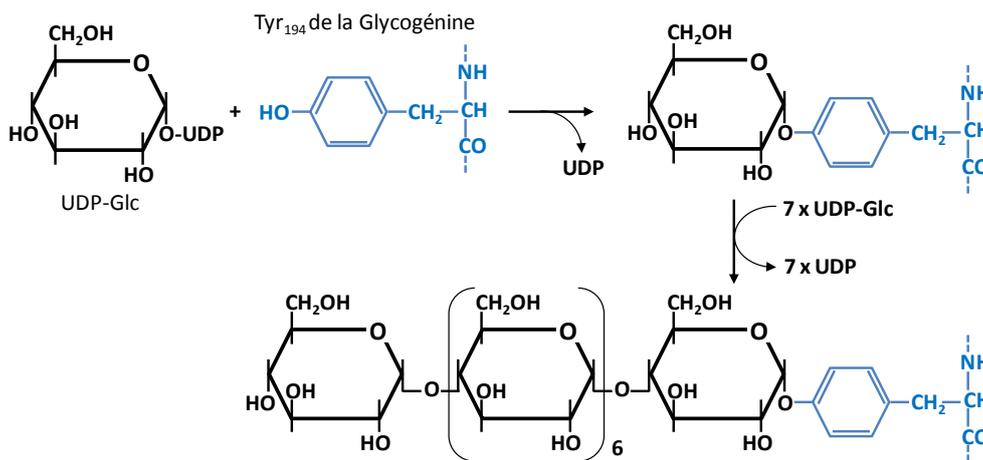


Figure 65. Initiation de la biosynthèse du glycogène par la glycogénine

La glycogène synthétase (EC 2.4.1.11) polymérise des résidus de Glc en α1,4 à partir de l'UDP-Glc en utilisant l'amorce oligosaccharidique synthétisée par la glycogénine. c'est une **UDP-Glc: α1,4-glucane α1,4-glycosyltransférase** qui catalyse la réaction suivante :



Cette réaction est finement régulée par des effecteurs allostériques tels que le G6P, et par les hormones pancréatiques glucagon et insuline. La glycogène synthétase est inhibée par phosphorylation.

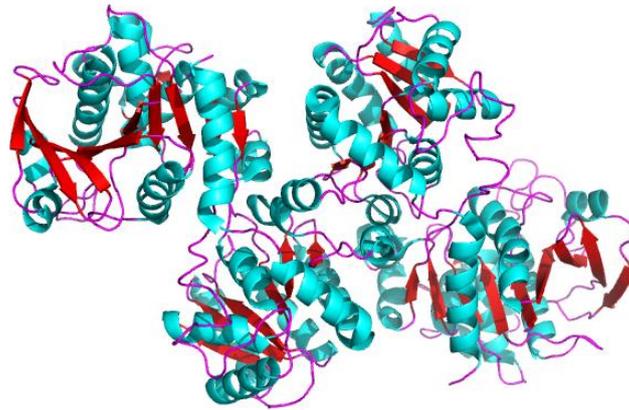


Figure 66. Structure de la glycogène synthétase

La glycogène synthétase est incapable de créer les points de branchement du glycogène. Ces points de ramification en  $\alpha 1,6$  sont formés par des réactions de transglycosylation catalysées par une **amyllo-(1,4 $\rightarrow$ 1,6)-transglycosylase** ou **enzyme-Q** ou **enzyme de branchement** (EC 2.4.1.18). Un hexasaccharide constitué de 6 résidus d' $\alpha 1,4$ -Glc à l'extrémité non réductrice de la chaîne principale est transféré en  $\alpha 1,6$  quatre résidus de Glc en amont du point de coupure (figure 67) créant ainsi un point de branchement. L'élongation des chaînes de  $\alpha 1,4$ -Glc par la glycogène synthétase peut ensuite se poursuivre aux extrémités non-réductrices de la chaîne ramifiée.

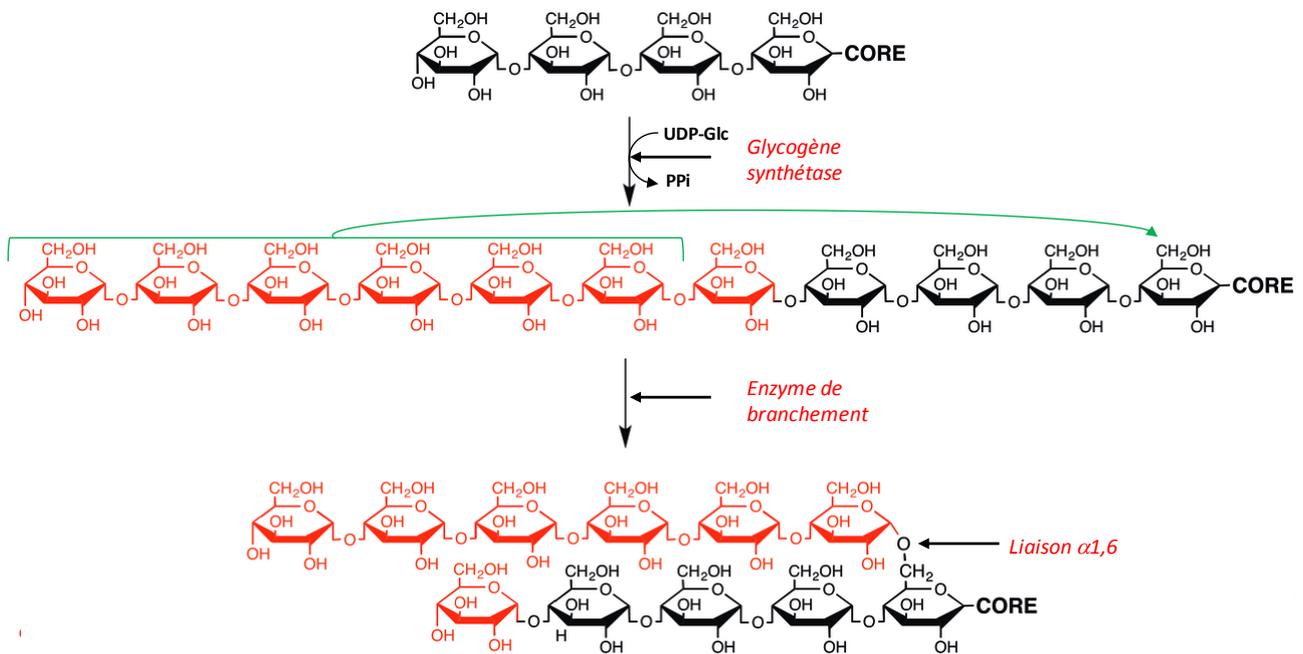
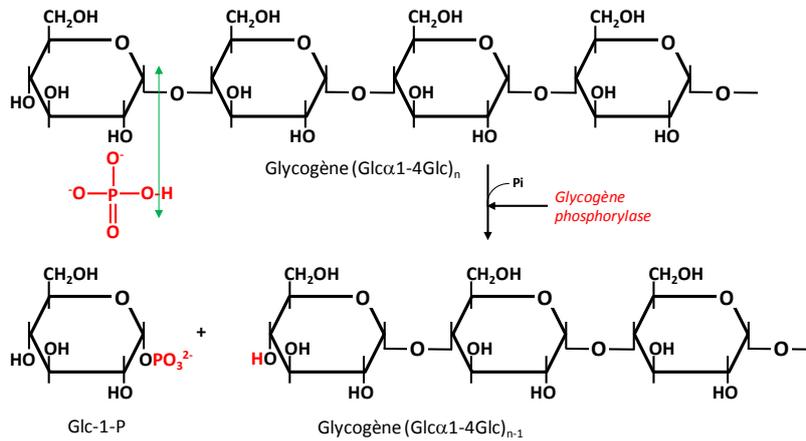


Figure 67. Elongation et ramification du glycogène

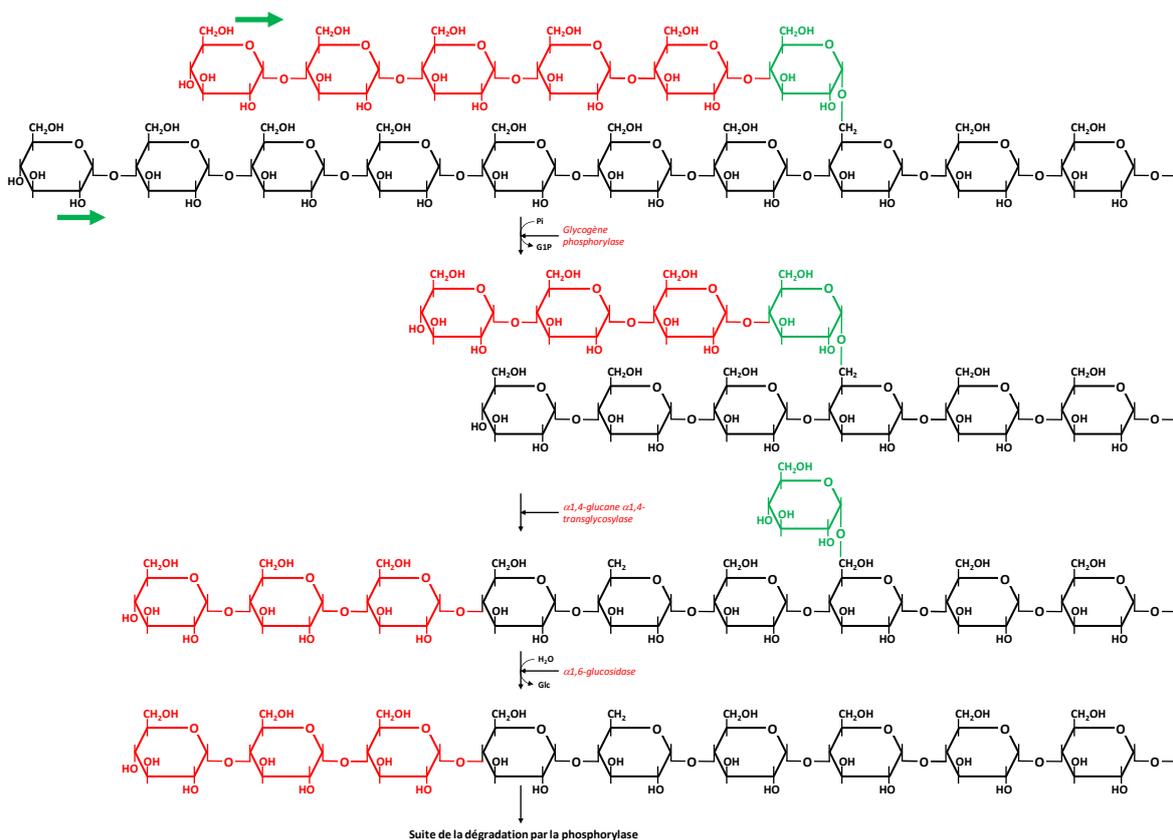
### 5.3.2. Glycogénolyse

La glycogénolyse est essentiellement assurée par la **glycogène phosphorylase** (EC 2.4.1.1) qui dégrade de manière récurrente les chaînes de  $(Glc\alpha 1-4Glc)_n$  par leur extrémité non-réductrice en libérant du Glc-1-P par une réaction de phosphorolyse. La réaction de phosphorolyse permet un meilleur rendement énergétique qu'une réaction d'hydrolyse en libérant du Glc-1-P sans utiliser d'ATP.



**Figure 68. Réaction de phosphorylation catalysée par la glycogène phosphorylase**

Le Glc-1-P peut être isomérisé en Glc-6-P ou encore réactivé sous forme d'UDP-Glc (figure 64). La dégradation par la phosphorylase est cependant impossible à proximité des points de branchement. Lorsque qu'il ne reste que quatre résidus de Glc, une  **$\alpha$ 1,4-glycane  $\alpha$ 1,4-transglycosylase** (EC 2.4.1.25) réarrange les chaînes de glucose en transférant un **maltotriose** de la chaîne latérale à l'extrémité de la chaîne principale (figure 69).



**Figure 69. Schéma des différentes étapes de la dégradation du glycogène**

Le résidu d' $\alpha$ 1,6-Glc résiduel au point de branchement est ensuite éliminé par l'**amylo- $\alpha$ -1,6-glycosidase** (EC 3.2.1.33). L'enzyme présente chez la levure et chez les mammifères est une enzyme bifonctionnelle possédant deux sites actifs, l'autre activité enzymatique étant semblable à celle de l' **$\alpha$ 1,4-glycane  $\alpha$ 1,4-transglycosylase** (EC 2.4.1.25) La combinaison de ces deux activités enzymatiques forme l'**enzyme de débranchement** du glycogène. (figure 69).

### 5.3.3. Etude de la glycogène phosphorylase

La glycogène phosphorylase n'est exprimée que dans les cellules qui synthétisent du glycogène, les cellules hépatiques et musculaires. La forme hépatique est dimérique et la forme musculaire tétramérique, chaque monomère ayant une MM de 97 kDa. Elle n'est pas active en permanence dans la cellule. Elle est activée lorsque l'organisme nécessite un apport de Glc soit pour maintenir la glycémie aux environs de 1 g/L par la dégradation du glycogène hépatique, soit pour la contraction musculaire. Par ailleurs, elle existe sous 2 formes : la phosphorylase b (GPb) inactive et la phosphorylase a (GPa) active. Chaque monomère est associé à une molécule de **phosphate de pyridoxal** (Vit. B6), cofacteur de l'enzyme lié de manière covalente à un résidu de lysine (Lys<sub>679</sub>) qui sert de donneur de phosphate.

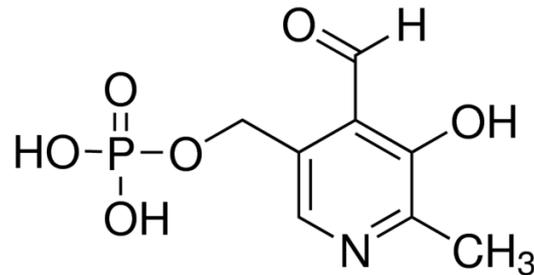


Figure 70. Structure du phosphate de pyridoxal (Vit. B6)

Chaque monomère possède également un résidu de sérine (Ser<sub>14</sub>) qui est phosphorylé quand l'enzyme est active et déphosphorylé quand l'enzyme est inactive (système phospho - déphospho). Enfin, un résidu de tyrosine (Tyr<sub>155</sub>) permet la régulation allostérique. La glycogène phosphorylase est activée de manière allostérique par l'AMP et inhibée par l'ATP, le G6P et le Glc. Elle est également activée par le Ca<sup>++</sup>.

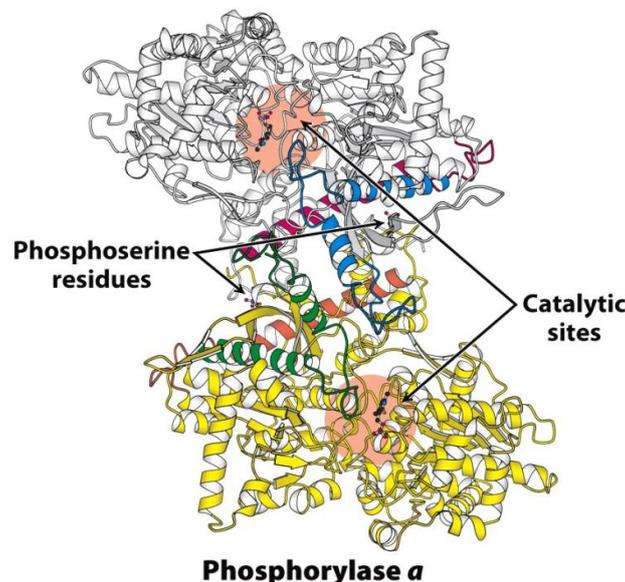


Figure 71. Structure de la glycogène phosphorylase a (forme active)

### 5.3.4. Régulation hormonale du métabolisme du glycogène

Le métabolisme du glycogène (glycogénogenèse et glycogénolyse) est finement régulé par les hormones pancréatiques insuline et glucagon. L'insuline, hormone hypoglycémisante, favorise la glycogénogenèse et inhibe la glycogénolyse, alors que le glucagon a un effet inverse. Cette régulation s'effectue par une cascade de phosphorylation / déphosphorylation contrôlée par la fixation des

hormones pancréatiques sur leurs récepteurs respectifs. La fixation du glucagon sur son récepteur active l'**adénylate cyclase** (EC 2.4.1.1) qui transforme l'ATP en **AMP cyclique** (AMPC). Parallèlement, la fixation de l'insuline sur son récepteur active la **phosphodiesterase** (EC 3.1.4.1) qui hydrolyse l'AMPC en AMP ce qui inhibe l'effet de l'AMPC.

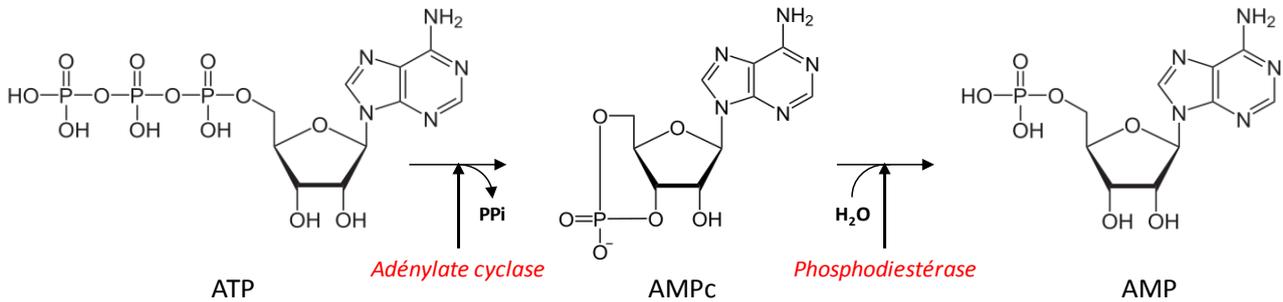


Figure 72. Synthèse et hydrolyse de l'AMP cyclique

L'AMPC active la **protéine kinase A AMPc dépendante** (PKA – EC 2.7.11.11). La PKA est constituée de quatre sous-unités : deux sous-unités régulatrices (R2) et deux sous-unités catalytiques (C2). Il existe une très forte affinité de R2 pour C2. Lorsque quatre molécules d'AMPC se fixent sur les sous-unités régulatrices de la PKA, il y a dissociation du complexe R2-C2 par diminution de l'affinité de R2 pour C2. Les sous-unités catalytiques ainsi libérées sont alors actives.

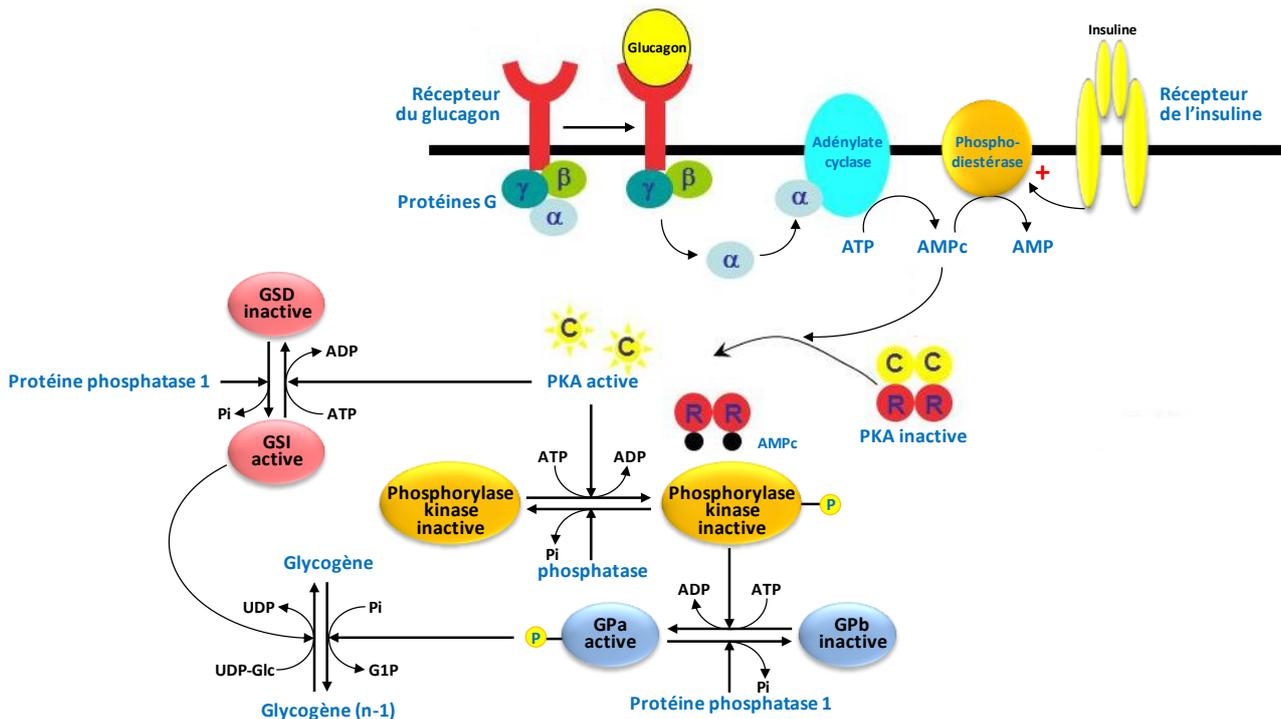


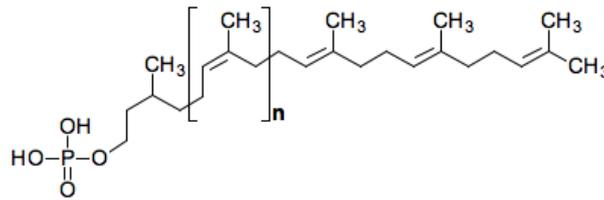
Figure 73. Régulation du métabolisme du glycogène par l'insuline et le glucagon

La PKA active va phosphoryler la **phosphorylase kinase** (EC 2.7.11.19) qui est active sous sa forme phosphorylée et qui va à son tour phosphoryler la GPb sur la Ser<sub>14</sub> qui passe sous la forme GPa active ce qui conduit à la dégradation du glycogène. Parallèlement, la PKA va phosphoryler la **glycogène synthétase** GSI qui devient inactive sous la forme phosphorylée GSD, entraînant l'inhibition de la glycogénogenèse. Quand la concentration en AMPc diminue sous l'effet de l'insuline, la phosphorylase kinase est déphosphorylée par la **protéine phosphatase 1** (EC 3.1.3.16) ce qui inhibe la glycogénolyse alors que la glycogène synthétase repasse sous forme active.

## 5.4. Biosynthèse des glycoprotéines et des glycolipides

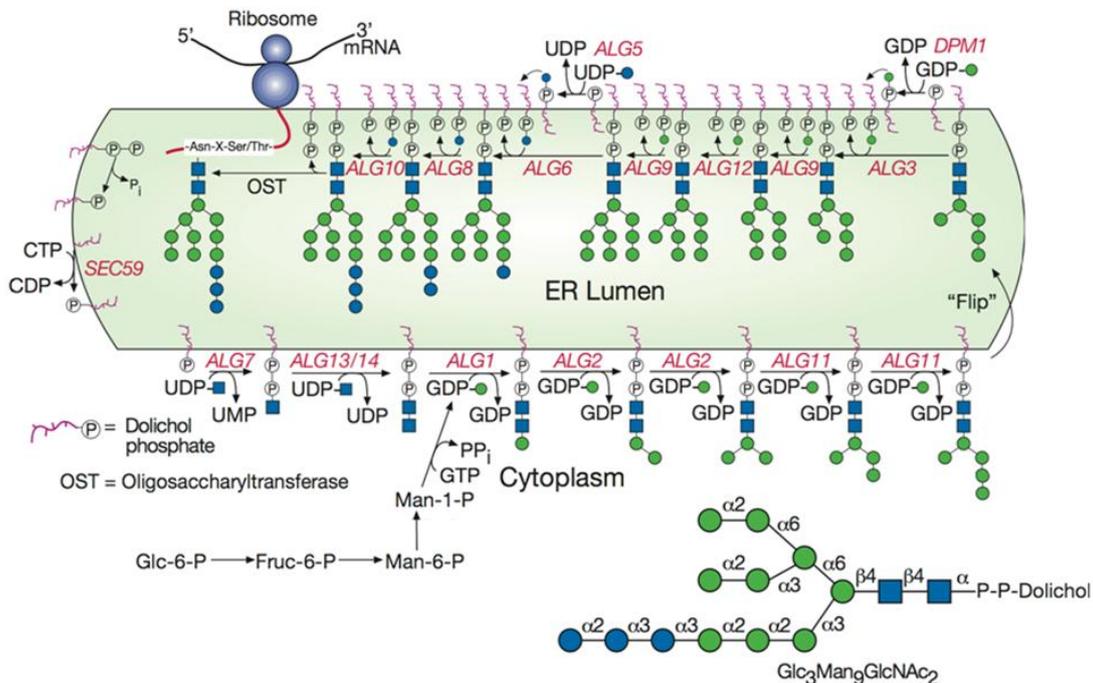
### 5.4.1. Biosynthèse des N-glycoprotéines

La N-glycosylation correspond à la liaison d'un oligosaccharide qui porte alors le nom de '**glycane**' sur un résidu d'asparagine (Asn) par une **liaison N-glycosidique**. Le résidu d'Asn est situé dans la séquence Asn-X-Ser/Thr où X peut être n'importe quel acide aminé sauf la proline. La grande majorité des protéines membranaires et sécrétées sont N-glycosylées et un nombre variable de glycannes peuvent substituer la même chaîne polypeptidique. La biosynthèse des N-glycannes se déroule dans le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi. Elle débute par la biosynthèse d'un tétradécasaccharide de composition  $\text{Glc}_3\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$  lié sur un **dolichol (Dol) phosphate** (molécule terpénique constituée d'un nombre variable de motifs isoprène et terminée par une fonction alcool) qui permet à l'oligosaccharide de s'ancrer dans la membrane du RE (figure 74).



**Figure 74. Structure du dolichol phosphate**

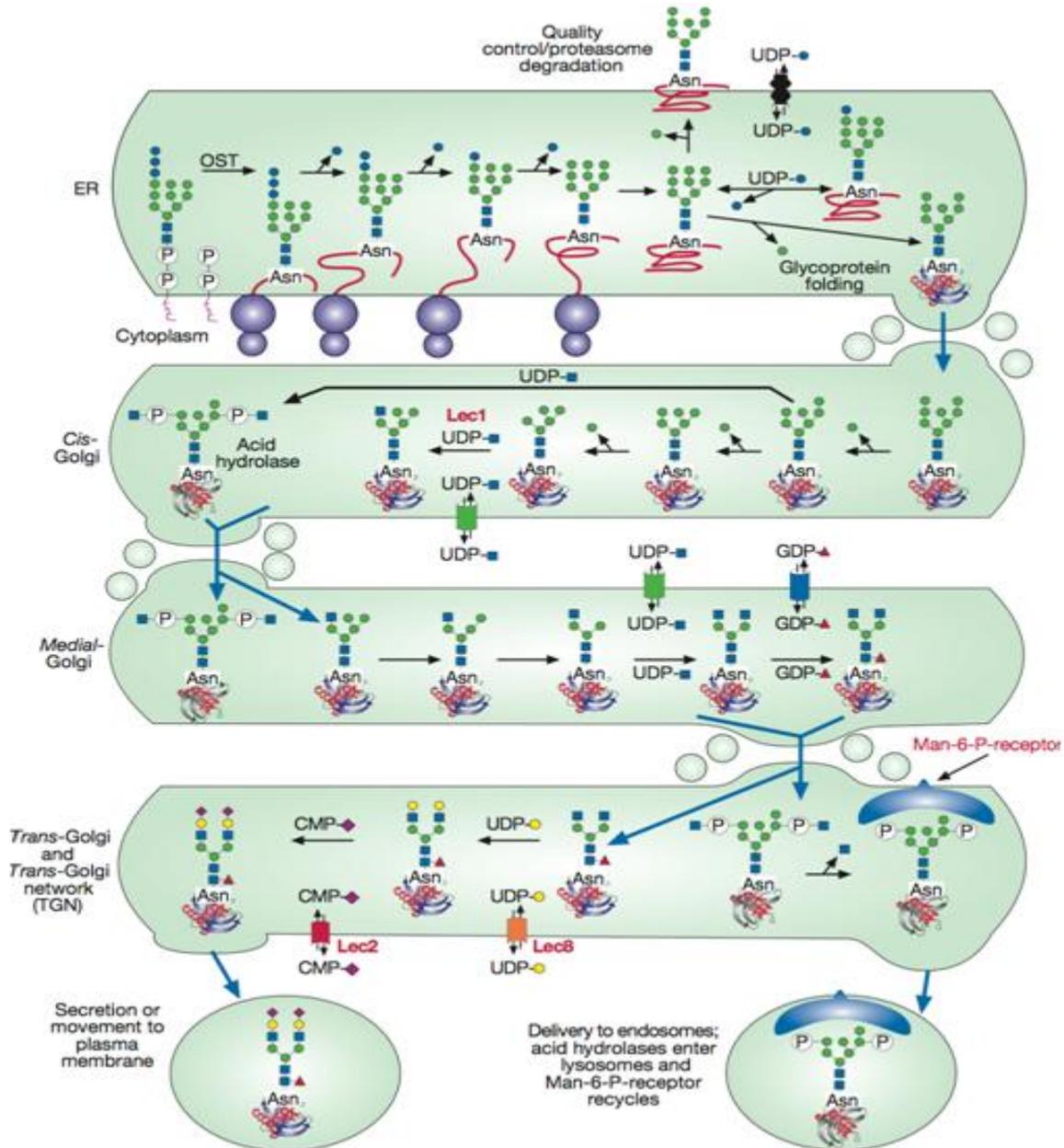
Cet oligosaccharide est synthétisé de manière séquentielle par des glycosyltransférases spécifiques appelées **ALG** (Asparine Linked Glycosylation) localisées dans la membrane du RE. La biosynthèse débute sur la face cytosolique du RE par la liaison de 2 résidus de GlcNAc à partir de l'UDP-GlcNAc sur le dolichol phosphate par une liaison pyrophosphate. 5 résidus de mannose sont ensuite ajoutés à partir du GDP-Man sur ce disaccharide pour former le  $\text{Man}_5\text{GlcNAc}_2\text{-PP-Dol}$ .



**Figure 75. Le cycle du dolichol** (*Essentials of Glycobiology, 2<sup>nd</sup> edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009.*)

La biosynthèse se poursuit face lumenale après l'internalisation de l'oligosaccharide en cours de synthèse par l'intermédiaire d'une **flippase**. Quatre autres résidus de mannose sont ensuite ajoutés à partir du Dol-P-Man ainsi que 3 résidus de glucose à partir du Dol-P-Glc pour obtenir le

Le tétradécasaccharide Glc<sub>3</sub>Man<sub>9</sub>GlcNAc<sub>2</sub> est ensuite transféré ‘en bloc’ sur la protéine en cours de synthèse par un mécanisme cotraductionnel catalysé par l’**oligosaccharidyl transférase** (OST - EC 2.4.1.119). L’énergie nécessaire à la liaison N-glycosidique est fournie par la coupure de la liaison pyrophosphate du Dol-PP-oligosaccharide.

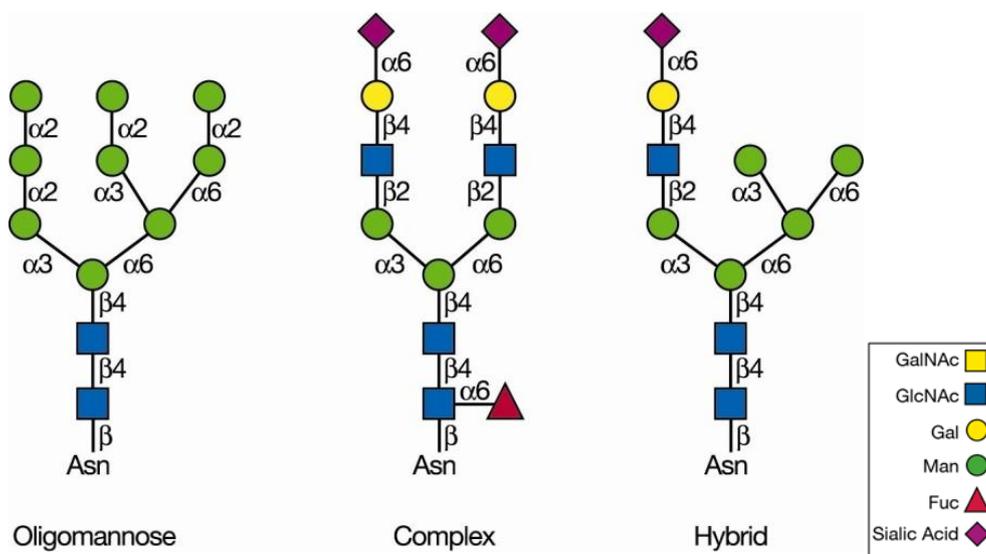


**Figure 76. Processing et maturation des N-glycannes.** (*Essentials of Glycobiology*, 2<sup>nd</sup> edition, Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009).

Une fois transféré, le glycanne va subir une maturation dans le RE et l’appareil de Golgi. Cette maturation commence par l’élimination des résidus de glucose par les **glucosidases I** (GCS1 – EC 3.2.1.106) et **II** (GCS2 – EC 3.2.1.207). La GCS1 coupe le Glc lié en α1,2 en position terminale alors que la GCS2 coupe les deux autres résidus de glucose liés en α1,3. Cette phase initiale participe au contrôle qualité et à la mise en conformation des glycoprotéines. Une fois la protéine correctement conformée, l’élimination d’un premier résidu de mannose donne le signal du transfert de la glycoprotéine du RE vers le Golgi.

La maturation du glycanne se poursuit dans l’appareil de Golgi par l’élimination de trois résidus de

mannose par des  **$\alpha$ -mannosidases** golgiennes (MAN1A, MAN1B, MAN1C) pour former une structure  $\text{Man}_5\text{GlcNAc}_2$ . Un premier résidu de GlcNAc est transféré par la **N-acétylglucosaminyltransférase I** (GnT I), 2 autres résidus de mannose sont alors éliminés et un deuxième résidu de GlcNAc est transféré par la **N-acétylglucosaminyltransférase II** (GnT II) pour former la structure  $\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ . Ce processus de maturation peut être mené à son terme ou arrêté plus précocement conduisant à la formation des 3 principaux types de N-glycannes (oligomannose, hybride et complexe). La structure  $\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$  peut subir d'autres modifications par l'ajout d'autres résidus de GlcNAc par les **N-acétylglucosaminyltransférase III à VI**, formant des structures ramifiées. Ces résidus de GlcNAc vont ensuite être substitués par des résidus de galactose, de fucose et/ou d'acide sialique conduisant aux glycannes complexes retrouvés sur les glycoprotéines sécrétées ou membranaires.



**Figure 77. Les différents types de N-glycannes** (*Essentials of Glycobiology, 2<sup>nd</sup> edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009*).

#### 5.4.2. Biosynthèse des O-glycoprotéines

La **O-glycosylation** correspond à la liaison d'un glycanne sur un résidu d'acide aminé hydroxylé (sérine ou thréonine) par une **liaison O-glycosidique**. Cette liaison se fait par un premier résidu de GalNAc en anomérie  $\alpha$ . Ce type de glycosylation est très répandue, en particulier dans les mucines, glycoprotéines du mucus qui peuvent contenir plusieurs centaines de chaînes glycaniques.

La biosynthèse des O-glycannes a lieu dans l'appareil de Golgi par l'addition séquentielle de monosaccharides catalysée par des glycosyltransférases spécifiques. C'est cette spécificité qui définit les structures des O-glycannes retrouvées sur les glycoprotéines. Le premier résidu de GalNAc est transféré sur un résidu de sérine ou de thréonine par des **polypeptide-N-acétylgalactosaminyltransférases** (ppGalNAcT) à partir de l'UDP-GalNAc. Il existe au moins 21 ppGalNAcT chez l'Homme qui diffèrent par leur séquence en acides aminés et leur spécificité.

Chez les mammifères on retrouve quatre principaux types de noyau (core) de O-glycannes : core-1 ( $\text{Gal}\beta 1-3\text{GalNAc-Ser/Thr}$ ), core 2 ( $\text{Gal}\beta 1-3[\text{GlcNAc}\beta 1-6]\text{GalNAc-Ser/Thr}$ ), core 3 ( $\text{GlcNAc}\beta 1-3\text{GalNAc-Ser/Thr}$ ) et core 4 ( $\text{GlcNAc}\beta 1-3[\text{GlcNAc}\beta 1-6]\text{GalNAc-Ser/Thr}$ ). Ces structures sont ensuite modifiées par l'ajout d'autres monosaccharides (GlcNAc, Gal, Fuc, Neu5Ac, ...) pour former les structures des O-glycosylprotéines (figure 78).

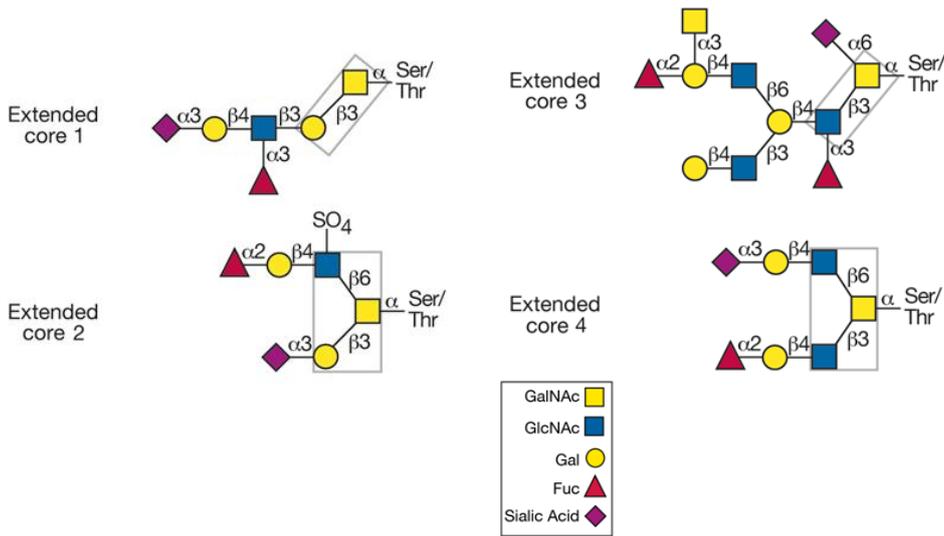


Figure 78. Les principaux cores des O-glycannes de mammifères (Essentials of Glycobiology, 2<sup>nd</sup> edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009).

5.4.3. Biosynthèse des glycosphingolipides

Les **glycosphingolipides** (GSLs) sont des molécules dérivant de la **sphingosine** ou de l'un de ses dérivés, par la substitution par un acide gras de longueur de chaîne variable, saturé ou insaturé, de C16 à C24, formant ainsi un **céramide** et par une partie oligosaccharidique. On distingue 3 types de GSLs en fonction de la nature de la partie saccharidique : les **cérébrosides** qui sont des GSLs neutres ; les **gangliosides** qui sont des GSLs sialylés ; et les **sulfatides** qui sont des GSLs sulfatés.

La biosynthèse des GSLs s'effectue dans l'appareil de Golgi. Le premier monosaccharide à être transféré est soit le glucose soit le galactose. Le transfert d'un  $\beta$ -Glc est catalysé par la **céramide glucosyltransférase** (ou glucosylcéramide synthétase - EC 2.4.1.80) à partir de l'UDP-Glc pour former le glucosylcéramide (GlcCer). Dans le cas du galactose, le transfert est catalysé par l'**UDP-Gal: céramide galactosyltransférase** (CGT - EC 2.4.1.45) pour former le **galactosylcéramide** (GalCer).

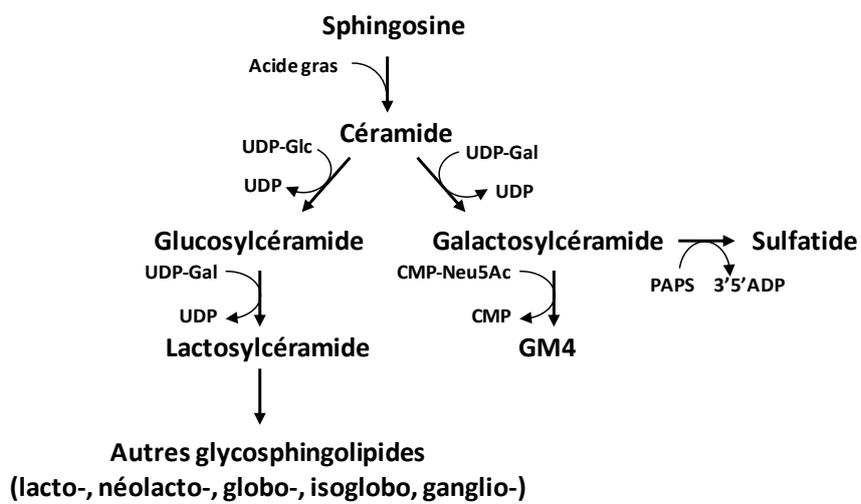


Figure 79. Schéma général de la biosynthèse des glycosphingolipides

Le GalCer peut être sulfaté par la **galactosylcéramide sulfotransférase** (GAL3ST1 – EC 2.8.2.11) pour former le **galactosylcéramide-3-O-sulfate**. Le groupement sulfate est apporté par la **3'-phosphoadénosine 5'-phosphosulfate** (PAPS), un dérivé de l'AMP phosphorylé en position 3' et

possédant un groupe sulfate lié sur le phosphate de la position 5'.

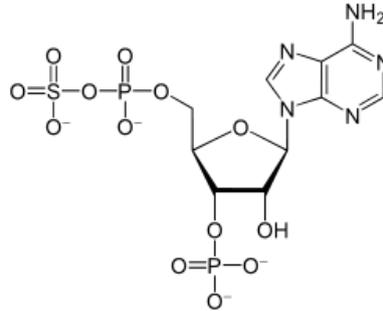


Figure 80. Structure de la phosphoadénosine 5'-phosphosulfate (PAPS)

Le GalCer peut être également sialylé par l' $\alpha$ 2,3-sialyltransférase ST3Gal V (EC 2.4.99.9) pour former le GM4. L'acide sialique est apporté par le CMP-Neu5Ac avec libération de CMP.

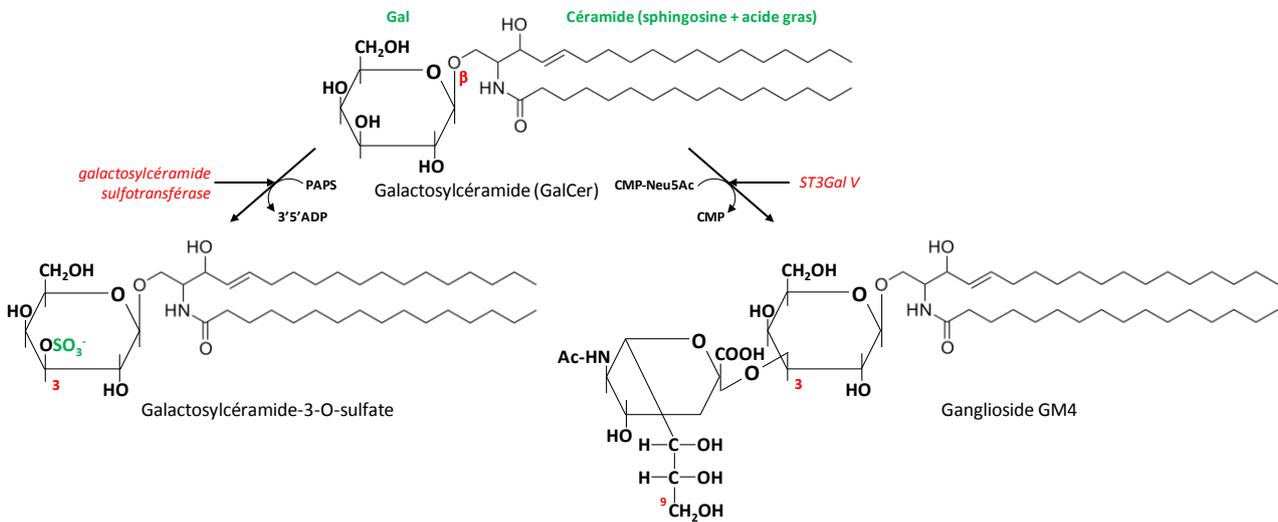


Figure 81. Biosynthèse du galactosylcéramide-3-O-sulfate et du GM4 à partir du GalCer

Le GlcCer va être substitué en  $\beta$ 1,4 par un résidu de galactose pour former le **lactosylcéramide** (LacCer). Cette réaction est catalysée par la  **$\beta$ 1,4-galactosyltransférase 5** (LacCer synthétase – EC 2.4.1.274) à partir de l'UDP-Gal avec libération d'UDP. Le LacCer est le précurseur commun de l'ensemble des autres cérébrosides (neutres) et des gangliosides (sialylés). Ces GSLs sont répartis en 5 classes (lacto-, néolacto-, globo-, isoglobo et ganglio-) en fonction de l'unité disaccharidique substituant la LacCer (figure 82).

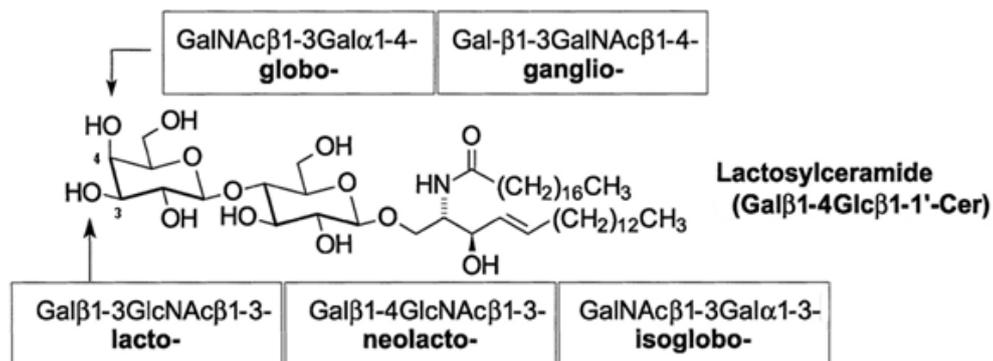


Figure 82. Les différentes classes de glycosphingolipides

Les **gangliosides** sont les GSLs porteurs d'un ou plusieurs résidus d'acide sialique. Ils dérivent principalement mais pas exclusivement de la série ganglio-. Ils proviennent de l'addition de 1 à 3 résidus d'acide sialique sur le LacCer par l'action de sialyltransférases spécifiques : la **GM3 synthétase ST3Gal V** (EC 2.4.99.9) qui transforme le LacCer en GM3 ; la **GD3 synthétase ST8Sia I** (EC 2.4.99.-) qui transforme le GM3 en GD3 ; et la **GT3 synthétase ST8Sia V** (EC 2.4.99.-) qui transforme le GD3 en GT3. Le nombre de résidus d'acide sialique lié sur le LacCer définit les quatre séries (0-, a-, b-, et c-) des gangliosides, la série-0 provenant directement du LacCer (figure 83).

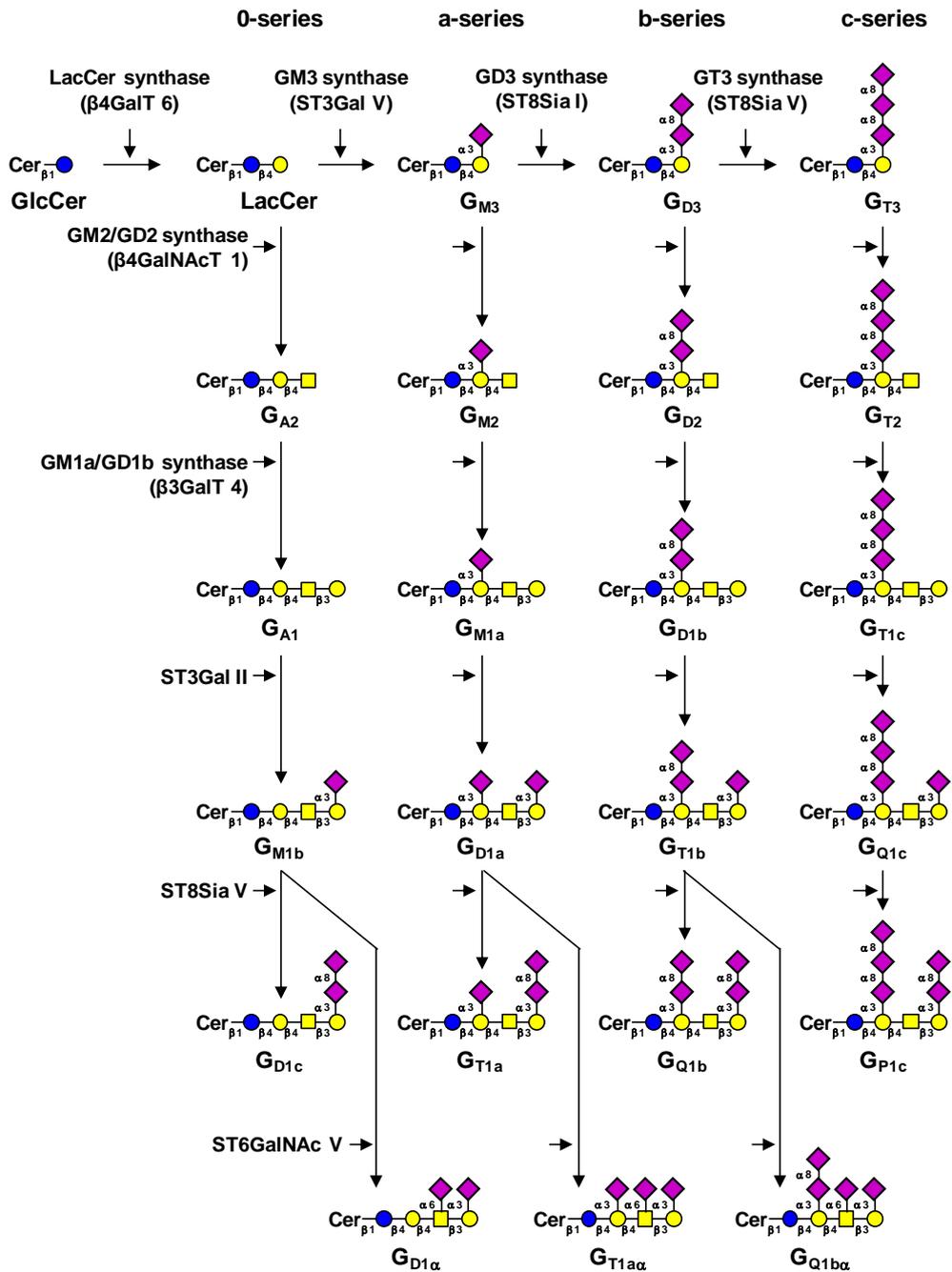


Figure 83. Schéma de la biosynthèse des gangliosides

D'autres monosaccharides peuvent être ajoutés sur ces précurseurs pour allonger la chaîne oligosaccharidique. La **GM2/GD2 synthétase** (β4GalNT1 - EC 2.4.-.-) ajoute un résidu de GalNAc sur le galactose, la **GM1/GD1b synthétase** (β3GalT4 - EC 2.4.-.-) ajoute un résidu de galactose en α1,3 sur la GalNAc, et d'autres résidus d'acide sialique peuvent également être ajoutés par l'action des sialyltransférases ST3Gal II, ST8Sia V et ST6GalNAc V (figure 83).

## 6. Origine du glucose

Le glucose est la principale molécule permettant la mise en réserve de l'énergie solaire. La synthèse du glucose est réalisée par les organismes photosynthétiques au cours de la phase diurne par le mécanisme de **photosynthèse** qui permet de fixer le CO<sub>2</sub> en formant de l'acide 3-phosphoglycérique. Le glucose est ensuite obtenu par une série de réactions connues sous le nom de **cycle de Calvin** et par la voie inverse de la glycolyse. Il sera ensuite activé sous forme d'UDP-Glc permettant la biosynthèse du saccharose pour un stockage temporaire chez la plante, ou sous forme d'ADP-Glc pour la biosynthèse de l'amidon. Chez les hétérotrophes, le glucose est apporté par l'alimentation. Il peut également se former à partir de molécules non glucidiques, essentiellement des acides aminés glucoformateurs, par la **néoglucogenèse** qui emprunte également la voie inverse de la glycolyse.

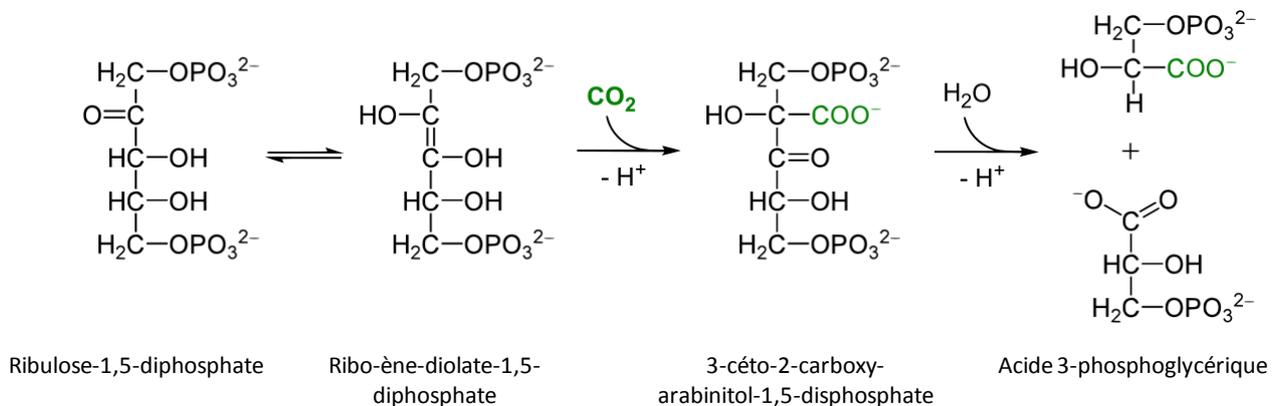
### 6.1. Origine du glucose chez les organismes photosynthétiques.

#### 6.1.1. Formation de l'acide 3-phosphoglycérique

L'acide 3-phosphoglycérique se forme à partir du CO<sub>2</sub> et du ribulose-1,5-diphosphate selon la réaction suivante :



Cette réaction est catalysée par la **ribulose-1,5-diphosphate carboxylase/oxygénase** ou **Rubisco** (EC 4.1.1.39) qui utilise l'énergie solaire captée par la chlorophylle lors du processus de photosynthèse. La Rubisco est probablement la protéine la plus abondante sur terre, où elle représente environ 50% des protéines solubles dans les feuilles des plantes et joue un rôle essentiel dans le cycle du carbone.



**Figure 84. Formation de l'acide 3-phosphoglycérique.** Addition de CO<sub>2</sub> sur du ribulose-1,5-diphosphate donnant deux molécules d'acide 3-phosphoglycérique via un énoïl qui est carboxylé en 3-céto-2-carboxyarabinitol-1,5-diphosphate, puis clivé par hydrolyse.

#### 6.1.2. Le cycle de Calvin

Le cycle de Calvin permet de régénérer le **ribulose-1,5-diphosphate** à partir de l'**acide 3-phosphoglycérique** tout en récupérant un composé à 3 carbones (le 3-phosphoglycéraldéhyde - 3PG) qui pourra redonner du Glc-6-P par la voie inverse de la glycolyse. Le bilan réactionnel de la formation d'une molécule de Glc-6-P est le suivant :



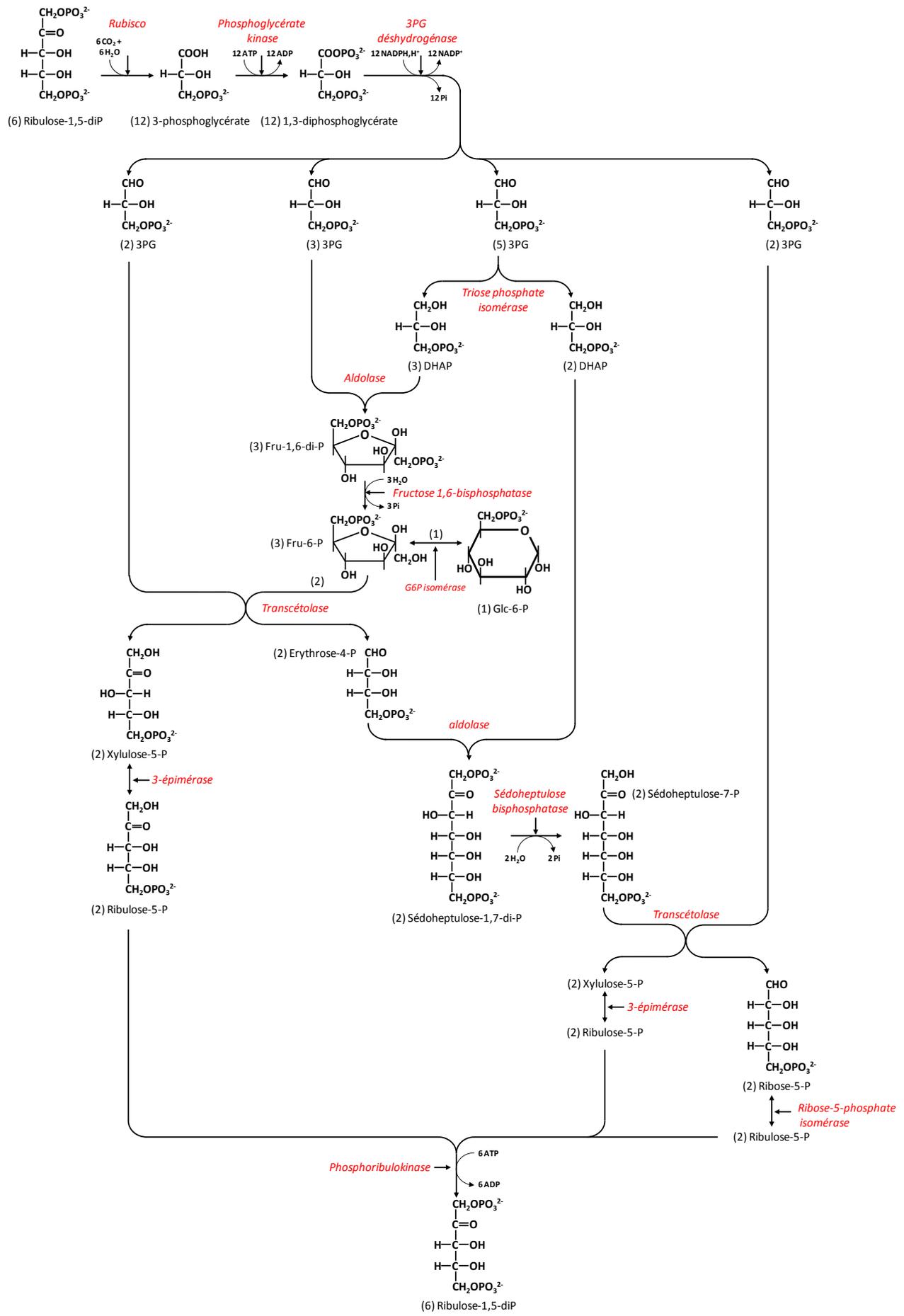


Figure 85. Schéma général du cycle de Calvin. Le nombre de molécules impliquées dans le cycle est indiqué entre parenthèses.

Six molécules de ribulose-1,5-diphosphate sont converties en 12 molécules d'acide 3-phosphoglycérique par la Rubisco et phosphorylées en acide 1,3-diphosphoglycérique par la **phosphoglycérate kinase** (EC 2.7.2.3) en présence de 12 molécules d'ATP. Les 12 molécules d'acide 1,3-diphosphoglycérique formées sont ensuite réduites en 12 molécules de 3PG par la **phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase** (EC 1.2.1.12) qui utilise le NADPH, H<sup>+</sup> comme donneur d'hydrogène.

Les 12 molécules de 3PG vont emprunter différentes voies: 5 vont être isomérisées en DHAP par la triose phosphate isomérase (EC 5.3.1.1), les 7 dernières étant utilisées pour des réactions de transcétolisation ou d'aldolisation. Trois molécules de 3PG et 3 molécules de DHAP vont tout d'abord reformer grâce à la fructose-bisphosphate aldolase (EC 4.1.2.13) 3 molécules de Fru-1,6-di-P qui seront déphosphorylées par la fructose-1,6-bisphosphatase (EC 3.1.3.11) formant du 3 molécules de Fru-6-P (voie inverse de la glycolyse). L'une des molécules de Fru-6-P est isomérisée en Glc-6-P par la G6P isomérase. Par transcétolisation entre 2 Fru-6-P et 2 molécules de 3PG se forment 2 molécules d'érythrose-4-phosphate et 2 molécules de xylulose-5-phosphate qui seront isomérisées en ribulose-5-phosphate par la phosphopentose épimérase. Une réaction d'aldolisation entre les 2 molécules d'érythrose-4-phosphate et 2 molécules de DHAP, catalysée par l'aldolase, formera 2 molécules de sédoheptulose-1,7-diphosphate qui seront déphosphorylés par la **sédoheptulose-bisphosphatase** (EC 3.1.3.37) pour donner 2 molécules de sédoheptulose-7-phosphate. Une seconde réaction de transcétolisation entre sédoheptulose-7-phosphate et 3PG formera 2 molécules de xylulose-5-phosphate et 2 molécules de ribose-5-phosphate. Ces molécules seront isomérisées en 4 molécules de ribulose-5-phosphate par la phosphopentose épimérase et par la ribose-5-phosphate isomérase, respectivement. Enfin, les 6 molécules de ribulose-5-phosphate seront rephosphorylées par la **phosphoribulokinase** (EC 2.7.1.19) en présence de 6 molécules d'ATP pour reformer 6 molécules de ribulose-1,5-diphosphate. Il est à noter que le cycle de Calvin utilise des réactions de transcétolisation communes à la voie des pentoses phosphates.

Le Glc-6-P qui s'est formé au cours du cycle de Calvin sera ensuite isomérisé sous forme de Glc-1-P par la phosphoglucomutase et activé sous forme d'UDP-Glc permettant la biosynthèse du saccharose pour un stockage temporaire chez la plante, ou sous forme d'ADP-Glc pour la biosynthèse de l'amidon.

## 6.2. Néoglucogénèse.

Chez les hétérotrophes, le glucose est essentiellement apporté par la dégradation de l'amidon. En cas de déficit des apports en glucose alimentaire, il peut également se former à partir de molécules non glucidiques, essentiellement à partir des acides aminés glucoformateurs (AAG) par la **néoglucogénèse** qui emprunte la voie inverse de la glycolyse. En effet, l'ensemble des réactions de la glycolyse sont réversibles, à l'exception de la réaction catalysée par la pyruvate kinase qui convertit le phosphoénolpyruvate (PeP) en acide pyruvique. Il est donc possible de reformer du glucose à partir du PeP.

### 6.2.1. Formation du phosphoénolpyruvate à partir de l'acide oxaloacétique

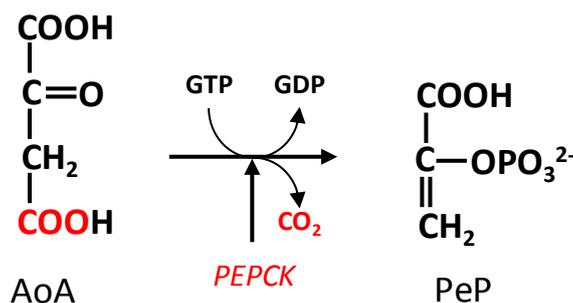


Figure 86. Formation du PeP à partir de l'AoA.

Le PeP se forme dans le cytosol à partir de l'acide oxaloacétique (AoA) par une réaction de décarboxylation catalysée par la **phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK – EC 4.1.1.32)**, lyase qui catalyse la décarboxylation de l'AoA puis sa phosphorylation à partir du GTP. Il s'agit de la réaction limitante de la néoglucogenèse et la PEPCK est une enzyme essentielle dans l'homéostasie du glucose. Elle est inhibée par l'ADP.

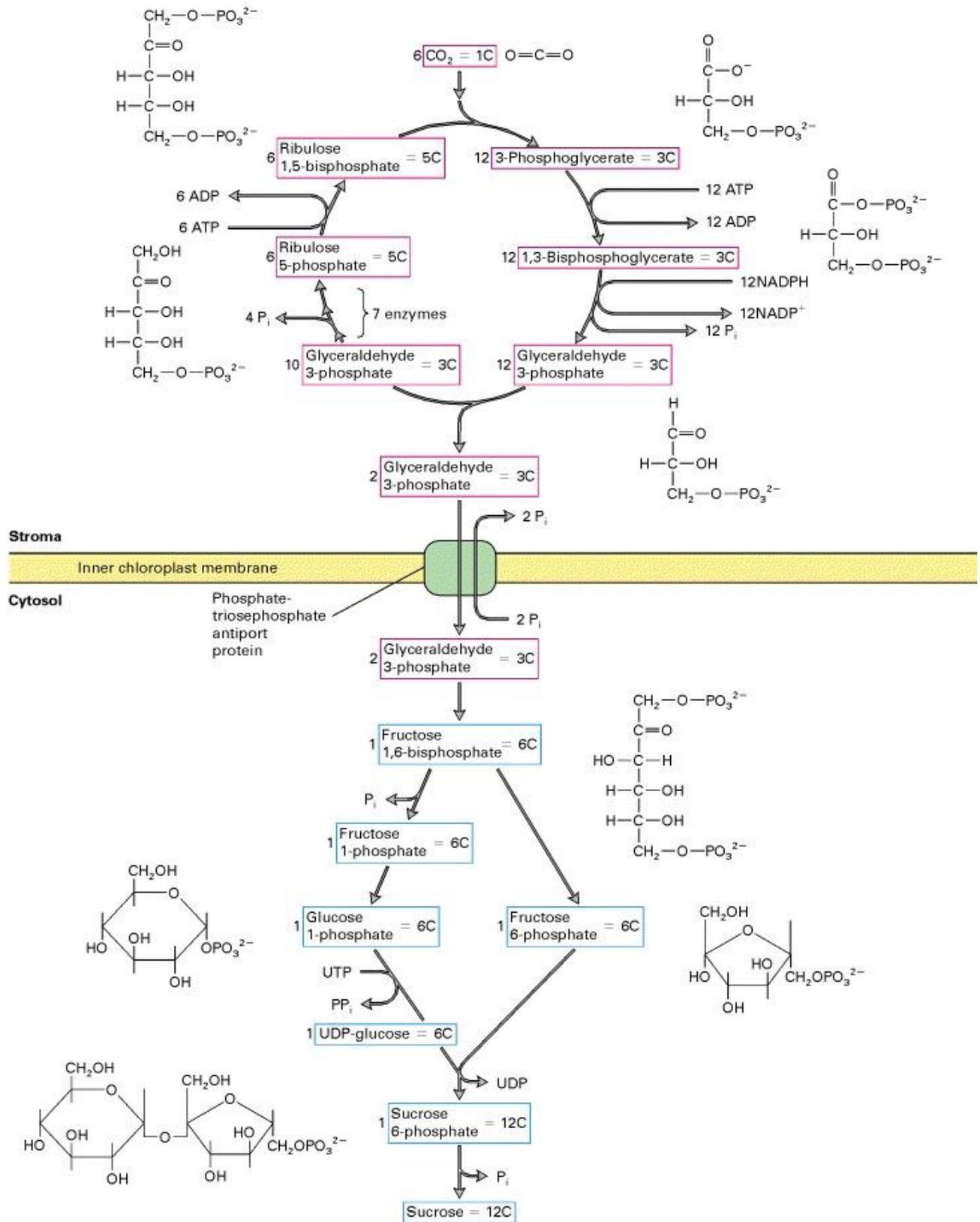


Figure 87. Schéma récapitulatif du cycle du carbone lors de la photosynthèse

### 6.2.2. Origine de l'acide oxaloacétique

L'AoA va se former à partir des acides aminés glucoformateurs. Un AAG est un acide aminé susceptible d'être converti en glucose par la néoglucogenèse, par opposition aux acides aminés lipoformateurs et acides aminés cétoformateurs, qui sont convertis en corps cétoniques par la céto-genèse. La plupart des acides aminés sont glucoformateurs. Seules la leucine et la lysine ne sont pas glucoformateurs. L'isoleucine, la phénylalanine, le tryptophane et la tyrosine sont à la fois glucoformateurs et cétoformateurs.

Acides aminés	Acide correspondant
Glu, Gln, Pro, Arg, His	$\alpha$ -cétoglutarate
Asp, Asn	oxaloacétate
Met, Ile, Val	succinate
Ala, Cys, Ser, Gly	pyruvate

La production de glucose à partir des AAG survient dans le foie lors du jeûne par conversion préalable des acides aminés en acide pyruvique ou en acides du cycle de Krebs ( $\alpha$ -cétoglutarate, oxaloacétate, succinate) par désamination oxydative. Ces réactions de conversion ont lieu dans la mitochondrie.

Dans la mitochondrie, la formation de l'AoA à partir du pyruvate est catalysée par la **pyruvate carboxylase** (EC 6.4.1.1), ligase qui catalyse la carboxylation du pyruvate avec hydrolyse d'une molécule d'ATP en ADP + Pi. Elle utilise la biotine (Vit H) comme groupement prosthétique et requiert un cation  $Mg^{2+}$  ou  $Mn^{2+}$  comme cofacteur. Elle est activée par l'acétyl-coenzyme A et inhibée par l'ADP.

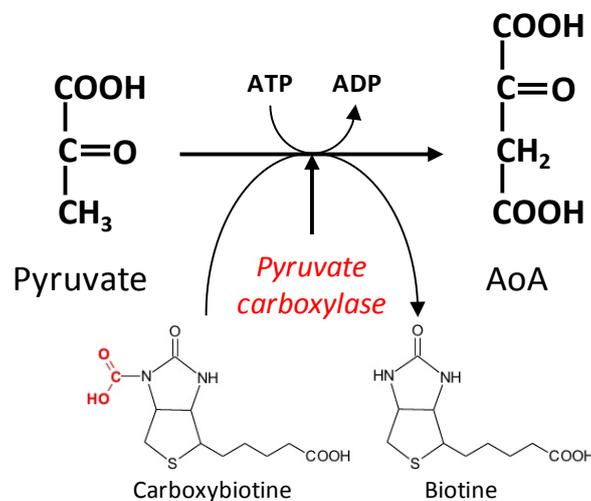


Figure 88. Conversion de l'acide pyruvique en AoA

Cependant, l'AoA ne peut pas sortir de la mitochondrie et doit être transformé en acide malique par la **malate déshydrogénase** (MDH – EC 1.1.1.37), oxydoréductase du cycle de Krebs qui utilise le  $NADH, H^+$  comme cofacteur. Une fois dans le cytosol, le malate est reconverti en AoA par la même enzyme et peut reformer du PeP.

Le malate peut également se former à partir d'autres AAG donnant de l' $\alpha$ -cétoglutarate ou du succinate par désamination oxydative (figure 89) en empruntant le cycle de Krebs.

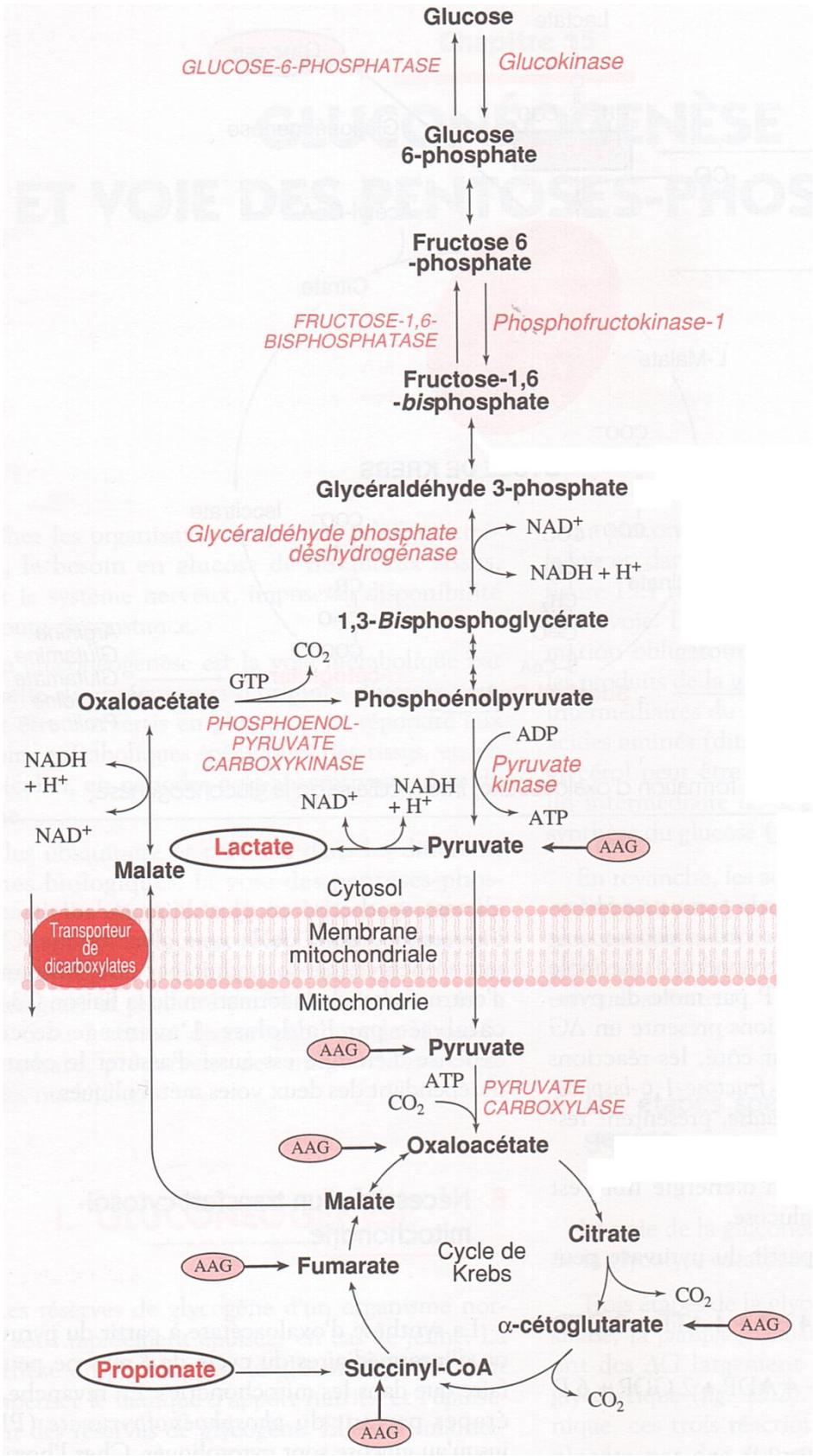


Figure 89. Voie de la néoglucogénèse dans le foie (Biochimie 1<sup>er</sup> cycle : Cours et questions de révision de Georges Hennen, édition Dunod).

**Liens utiles :**

**Tout savoir sur les glucides :** <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=3873525&read=true>

**KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes :** [https://www.genome.jp/kegg-bin/get\\_htext#B2](https://www.genome.jp/kegg-bin/get_htext#B2)