

Association des Etudiants  
en Médecine de Nice  
UFR Médecine

28 Avenue Valombrose  
06107 Nice Cedex 2  
[www.carabinsnicois.com](http://www.carabinsnicois.com)  
vproneo@gmail.com



**DCEM 1**

**2008/2009**

# Biochimie

Date : 07/04/09

Ronéo N° : 24

Cours : Anabolisme Glucidique

Professeur : Dr Van Obberghen

rédacteur : Garattini Fabien

Nombre de pages : 6

*Partenaires*



**la mutuelle de la vie étudiante**

## I/ Néoglucogenèse (=NGG).

Diapo A et B page 1

On va parler de la mise en réserve sous forme de glycogène du glucose et de sa néoproduction, c'est-à-dire la néoglucogenèse (=NGG).

Le glycogène est la forme de stockage de l'énergie sous forme de carbohydrate. Le point de départ c'est le pyruvate transformé en glucose lequel sera stocké en glycogène.  
On va parler des voies anaboliques.

Le glucose n'est pas stocké sous forme d'énergie tel quel, il est stocké sous forme de glycogène.

Diapo A et B page 2

La NGG c'est la voie métabolique qui produit du glucose à partir de précurseur non glycosilé. Les précurseurs étant certains AA, le lactate et le glycérol.

Dans deux tissus, chez les mammifères : à 90 % dans le foie et 10 % dans le rein. Dans le rein au niveau des cellules corticales.

Le glucose est le pourvoyeur énergétique unique du système nerveux central. Vous verrez l'an prochain et en D1 que le cerveau ne peut pas vivre longtemps sans glucose. Les GR et le muscle ainsi que les testicules en ont aussi particulièrement besoin. Le rein utilise le glucose aussi mais cette fois au niveau de ses cellules médullaires.

L'intérêt physiologique est majeur. Pour un jeune inférieur à 18 h le glucose provient soit du glucose exogène soit du glucose des réserves hépatiques. Et la NGG ne participe pas. Le muscle utilise ses réserves que pour lui même.

Lorsque le jeune dépasse 18h, la NGG entre en jeu et le glucose produit dans le rein et le foie est envoyé au cerveau muscle et GR.

Découverte récente : jeune de moins de 12h → le foie produit dans les 90 % de glucose.  
Jeune de plus de 12h → la contribution du rein approche les 30 %.

Diapo A et B page 3

Ce sont des voies de la glycolyse, que vous connaissez déjà. 7 réactions de la glycolyse sont réversibles et peuvent être utilisés dans la production de glucose à partir du pyruvate. 3 autres sont irréversibles :

G → G6P  
F6P → F1,6 di P  
PEP → Pyruvate

Les deux premières sont remplacées chacune par une autre réaction « qui fera le travail inverse » pour la NGG. La dernière utilisera deux réactions différentes dans la NGG.

Ces trois réactions doivent donc être contournées.

Un autre point fort c'est que la NGG, implique 3 compartiments cellulaires : mitochondrie, cytoplasme et RE.

On commence par la réaction du pyruvate en PEP qui nécessite trois étapes, et qui débute dans la mitochondrie.

D'abord la carboxylation du pyruvate en OAA, grâce à la Pyruvate Carboxylase. Cette enzyme est mitochondriale et est présente particulièrement dans les tissus hépatiques et rénaux, et beaucoup moins (sans être absente) dans les autres tissus ne faisant pas de NGG.

Le coenzyme est la biotine. On utilise un CO<sub>2</sub> et un ATP. Le rôle du coenzyme est de capté le CO<sub>2</sub> provisoirement pour produire un intermédiaire le carboxybiotine-enzyme, qui fixera le CO<sub>2</sub> sur le pyruvate, produisant l'OAA.

Diapo A et B page 5

L'OAA ne peut pas traverser la membrane. On transforme donc l'OAA en malate par la malate DH. L'OAA est soit utilisé dans le cycle de krebs soit sort et va être utilisé à la NGG.

Il y a deux navettes : soit celle qui transforme l'OAA en malate par la malate DH, étape d'oxydation qui requiert un NADH mitochondrial.

L'autre transforme l'OAA en Aspartate grâce à l'ASAT et ne requiert pas de NADH mitochondrial.

Les réactions étant réversibles, elles se refont au niveau du cyto pour redonner l'OAA.

L'étape suivante, transformation d'OAA en PEP par la PEPcarboxykinase (PEPCK), étape clé de régulation. C'est une décarboxylation irréversible, et une molécule de GTP est nécessaire et non d'ATP !!

Ensuite on peut remonter jusqu'au F16diP par les réactions réversibles de la glycolyse.

Diapo A et B page 6

Réaction irréversible de la F16 di P en F6P, grâce à la F16 di Phosphatase.

L'étape suivante est très importante, il s'agit de la transformation du G6P en glucose deux particularités :

- Ca se passe dans 2 compartiments différents. Il faut passer dans le RE grâce à la G6P translocase.
- Ensuite il y a déphosphorylation par le G6Phosphatase. Il s'agit d'une réaction différente de celle des hexokinases d'ailleurs elle ne produit pas d'ATP.

Cette enzyme n'est présente que dans le rein et le foie. Le muscle peut dégrader le glycogène et donner du glucose 6 P mais ne peut pas produire du glucose simple qui pourra passer dans le sang vers d'autres organes, à cause de ce déficit enzymatique.

La G6Phosphatase sert aussi à la glycogénolyse hépatique.

Diapo A et B page 7

On part d'un triose donc il faut deux pyruvate pour produire une molécule de glucose.

Au niveau énergétique, la NGG requiert beaucoup d'énergie.

Il faut **2 pyruvates**, **4 ATP** (2 pour passer du pyruvate en OAA, et 2 pour passer du G3P au 1,3di P Glycérate) et **2 GTP**.

La NGG est irréversible.

Diapo A et B page 8

Autres précurseurs : AA, lactate, AG car ils produisent du glycérol qui va donner du Glycérol 3 P ensuite et entrer dans la NGG.

Essentiellement 2 AA (Ileu et lys) ne peuvent se transformer QUE en Acétyl CoA et sont donc céto-gènes (uniquement). Car l'acétyl coA ne peut plus être transformé en pyruvate.

Par contre tous les AA qui peuvent être transformés en pyruvate ou en intermédiaires du cycle de krebs sont glucoformateurs.

Diapo A et B page 10

On a un AA et un cétoacide, la réaction de transaminase transfère un  $\text{NH}_2$  d'un AA vers un autre. L'alanine représente 30% des substrats de la néoglucogénèse par le foie.

Dès le début du jeûne, le muscle va transaminer son pyruvate en alanine qui passe dans le sang vers le foie, celui-ci fait la réaction inverse redonne donc du pyruvate qui va pouvoir être transformé en glucose par la NGG.

Les AG participent à la NGG via le glycérol. Il y a des TG stockés qui donnent par hydrolyse des AG et du Glycérol qui passe par le sang et va vers le foie et entre dans la NGG grâce à 3 réactions :

- Phosphorylation en glycérol 3 P, par la glycérol kinase.
- Oxydation en DHAP par la 3Pglycérol DH
- Isomérisation en Glycéraldéhyde 3 P par l'isomérase.

On entre ensuite dans la NGG.

Le point fort : c'est que les AG à nombre pair de carbone ne sont pas des substrats de la NGG, car la bêta oxydation donne de l'acétyl CoA. Par contre les AG à nombre impair sont transformés en succinyl CoA et sont eux substrats de la NGG.

Dans les lipides naturels (que nous mangeons) la plupart sont pairs. Un seul propionyl CoA est formé par AG impair.

Le propionyl CoA donne d'abord du M méthyl propionyl CoA puis du L méthyl propionyl CoA transformé ensuite en Succinyl CoA

Au niveau du muscle, lorsqu'il est en exercice il utilise du glucose et quand l'exercice est intense le pyruvate ne peut pas rentrer dans le cycle de krebs et le pyruvate est transformé en lactate qui passe dans le sang et va vers le foie où il sera retransformé en pyruvate et servira à la NGG. Il s'agit du cycle de cori.

### **III/ Néoglucogénèse, régulation.**

Elle est de deux types : covalente et allostérique.

Il existe aussi des moyens de répression et d'activation de l'expression des gènes.

Diapo A et B page 14

- Toutes les voies cataboliques sont régulées par la quantité de substrat.
- L'acétyl CoA est un produit très important qui régule de manière allostérique la pyruvate carboxylase.
- Le glucagon, qui va réguler l'activité enzymatique mais qui va surtout donner lieu à une régulation par le biais de la F1,2 di P

Normalement, dans la glycolyse, le G6P est transformé en F1,6 di P, dans la NGG le F1,6 di P peut donner lieu au G6P. Mais le F6 P peut aussi être transformé en F2,6 di P. Cette molécule très importante qui n'appartient pas à la glycolyse ou à la NGG, va permettre une régulation très spéciale.

L'enzyme qui produit le F1,2 di P à deux activités enzymatiques :

- Une phosphatase lorsqu'elle est phosphorylée, elle donne alors du F6P
- Une kinase lorsqu'elle n'est pas phosphorylée, elle donne alors du F2,6 di P

Le F2,6 di P va permettre l'activation allostérique de la PFK1 qui est une enzyme de la glycolyse et inhibe la F1,6 di phosphatase enzyme de la NGG.

Par contre lorsque l'enzyme est phosphorylée, on a alors du F6P et cette voie favorise la néoglucogenèse.

Diapo A et B page 15

Il y a essentiellement deux hormones qui régulent la quantité de ce produit : l'insuline et le glucagon. Le glucagon se fixe, active une protéine G ce qui entraîne la production d'AMPc par l'adénylate kinase. L'AMPc va ensuite activer la PKA qui phosphoryle la PFK2 qui possède alors une activité phosphatase. On a alors la voie de la néoglucogenèse qui est favorisée.

Si l'insuline est présente à un taux important, la PFK2 est déphosphorylée et produit du F2,6 di P. Lorsqu'on a une augmentation de la concentration en F2,6 di P la glycolyse est favorisée et la néoglucogenèse est inhibée. Et inversement.

Diapo A et B page 17

Le glucagon agit essentiellement au niveau du foie. Les autres tissus ont très peu de récepteurs pour le glucagon.

Le glucagon va permettre la phosphorylation indirecte de la pyruvate kinase, enzyme de la glycolyse responsable du passage du PEP en pyruvate, et ainsi son inactivation.

### **Phosphorylation ne rime pas avec activation !**

Une autre molécule : l'acétyl CoA fait régulation allostérique. Quand il y a trop d'acétyl CoA, il y a inhibition de sa propre production :

- Inhibition de la PDH dh.
- Favorisation de la pyruvate carboxylase, donc plus d'OAA produit.

L'augmentation de la concentration en AMP est signe de pauvreté en énergie de la cellule, il inhibe allostériquement la F1,6 di phosphatase (donc la NGG) et active la PFK1 (donc la glycolyse). L'AMP est donc une molécule essentielle dans la régulation de ces deux voies.

## **III/ La glycogénogenèse.**

Diapo A et B page  
17/18/19/20/21 et 22

Il s'agit de la Production de glucose en glycogène.

Le glycogène est contenu dans des granules cytoplasmiques qui comprennent l'essentiel des enzymes nécessaires à leurs synthèses et dégradation.

Il y a du glycogène dans beaucoup de cellule en petite quantité, mais de façon importante dans le foie (sert à produire du glucose pour tous les organes) et dans le muscle (ne sert que au travail musculaire).

400g de glycogène dans le muscle (1 à 2 % du poids musculaire)

100g de glycogène dans le foie (7% du poids du foie)

Essentiellement des liaisons alpha 1-4

Et des Chaines latérales en 1-6

Il n'y a qu'une seule extrémité réductrice accrochée à la glycogénine. Et beaucoup d'extrémités réductrices.

Diapo A et B page 22

Le point de départ est le glucose qui doit être phosphorylé, en G6P. Retenez que au niveau du foie il s'agit de la glucokinase et de l'hexokinase dans le muscle.

Transformation ensuite du G6P en G1P, par la phosphoglucomutase. Puis on passe du G1P en UDP glucose par l'UDP-glucose pyrophosphorylase, et là on à la synthèse du glycogène on passe de glycogène (n) en glycogène (n+1). Un UTP est nécessaire dans le passage du G1P à l'UDP glucose.

Diapo A et B page 23

Diapo A et B page 24

Diapo A et B page 25

Important à comprendre : il y a trois P dans l'UTP, quand le glucose est attaché à l'UTP, on perd les deux P latérales à l'UTP. La molécule de PPI produite contient donc deux P appartenant à l'UTP.

La glycogène synthase ajoute le glucose à l'extrémité non reductrice du glucose précédant. L'UDP va se retransformer en UTP grâce à la nucléoside di P kinase.

Il faut l'intervention d'une enzyme de structure la glycogénine, avec une activité glycosyl transférase. Elle a une tyrosine importante la Y<sub>194</sub> qui capte le C<sub>1</sub> du premier glucose. La glycogène synthase arrive alors que la glycogénine ne porte qu'un seul glucose elle est là juste en tant que « support » puis lorsque la glycogénine a fixé 7 molécules de glucoses (NDLR : donc 8 en tout !), la glycogène synthase prend le relais, et allonge la chaîne.

Le point de départ est donc la glycogénine, ensuite interviennent la glycogène synthase pour allonger la chaîne et l'enzyme branchante pour la ramifier.

Diapo A et B page 26/27

Point important, (pas dans le poly !) = pour l'instant il n'y a rien de connu quand à la régulation de la glycogénine.

La totalité de la régulation se fait au niveau de la glycogène synthase. Elle est double : covalente et allostérique.

Hormones : le glucagon a un rôle au niveau du foie, l'adrénaline à la même fonction mais au niveau du muscle. Ils vont stimuler la production d'AMPc par l'intermédiaire d'adénylate cyclase, ce qui active la PKA. Or la glycogène synthase est active **déphosphorylée** et ces deux hormones sont donc responsables de l'inhibition de la glycogenogenese.

L'adrénaline est une hormone de stress, par exemple lorsque l'on court on a besoin de glucose donc de stimuler la glycogénolyse.

L'insuline, elle a une action opposée, et active une phosphatase qui déphosphoryle la glycogène phosphatase inactive et l'active ainsi.

Quand on est dans une situation d'hyperglycémie, la cellule  $\beta$  du pancréas forme de l'insuline pour faire plus de glycogène (en se débarrassant du trop de glucose). Le glucose lorsqu'il est en concentration inférieure à la normoglycémie va induire la sécrétion de glucagon par les cellules  $\beta$  pancréatiques et donc faire la glycogénolyse et réprimer la glycogenogenese.

Diapo A et B page 31  
Diapo A et B page 32  
Diapo A et B page 33

Intérêt en médecine : l'homéostasie glucidique (1mM) est essentielle, il y a très peu de variation car la régulation est très importante. Il y a entre 3.3 et 3.9 mM de glucose même à jeun, par exemple.

Pathologie très importante de défaut de régulation de l'homéostasie glucidique : le diabète. Il y a aussi des déficiences enzymatiques ponctuelles au niveau de plusieurs enzymes de la glycogénèse très graves (les enfants atteints meurent en bas âges.)

La régulation au niveau génique : l'activité des enzymes est régulée mais il y a un double contrôle par régulation de la quantité des enzymes.

Si on regarde les enzymes impliquées dans la synthèse du glycogène dans la glycolyse et dans l'oxydation du pyruvate, on s'aperçoit que l'ingestion de glucides (donc l'augmentation de la concentration en insuline) augmente l'activité enzymatique des enzymes impliquées.

A l'inverse le jeûne (et donc l'augmentation de concentration en glucagon), diminue ces activités. Il en est de même pour le diabète de type I

L'insuline active donc aussi l'expression des enzymes impliquées.  
Le glucagon la réprime.

Si l'on considère les enzymes impliquées dans la néoglucogenèse, on s'aperçoit que les activités enzymatiques sont diminuées lors de l'ingestion de glucides, et augmentées lors d'un jeûne ou d'un diabète de type 1

L'expression des gènes de ces enzymes, sont elles diminuées par l'insuline et augmentées par l'AMPc (donc le glucagon, l'adrénaline.) ainsi que les glucocorticoïdes (hormones impliquées dans le stress, donc besoin de glucose).

Au niveau du foie une hypoglycémie entraîne une augmentation de la concentration en glucagon libéré par la cellule  $\alpha$  pancréatique, et ce glucagon va entraîner l'augmentation de la synthèse en PEPCK. Permettant ainsi d'augmenter la NGG.

Et en même temps il va induire la diminution de la synthèse en pyruvate kinase, permettant ainsi de freiner la glycolyse.

On rétablit ainsi la normoglycémie.

Toujours dans le foie, l'insuline lors d'une hyperglycémie, va réduire l'expression des gènes responsables de la NGG (PEPCK et G6Phosphatase) et en même temps l'augmentation de l'expression des gènes de la glycolyse (Pyruvate kinase et Glucokinase).