

# Biochimie

Intitulé du cours : Fin de la voie Pentoses Phosphates + **Corporation des Carabins Niçois**  
+ Glycogénogénèse

Rédacteur : Emma ELFASSY  
Ronéo n° : 11



UFR Médecine  
28, av. de Valombrose  
06107 Nice Cedex 2  
<http://carabinsnicois.fr/>  
[roneo.c2n@gmail.com](mailto:roneo.c2n@gmail.com)

Partenaires



Salut à tous! Je vous retrouve pour la ronéo 11, j'espère qu'elle vous conviendra 😊 La prof reprend la où elle s'était arrêtée la dernière fois, au niveau de la voie des Pentoses Phosphates. La prof a fait quelques rajouts par ci par là, elle s'emmêlait les pinceaux et se contredisait souvent, elle articule pas, autant vous dire que ça a été un réel plaisir de faire cette ronéo... Petites abréviations utilisées ; Cad = c'est-à-dire, P=phosphate. BON COURAGE !!!

## LA VOIE DES PENTOSE PHOSPHATES

On a vu que cette voie est associée à celle de la glycolyse puisque son point de départ est le **glucose-6-phosphate** (=une molécule de glucose phosphorylée des son entrée dans une cellule).

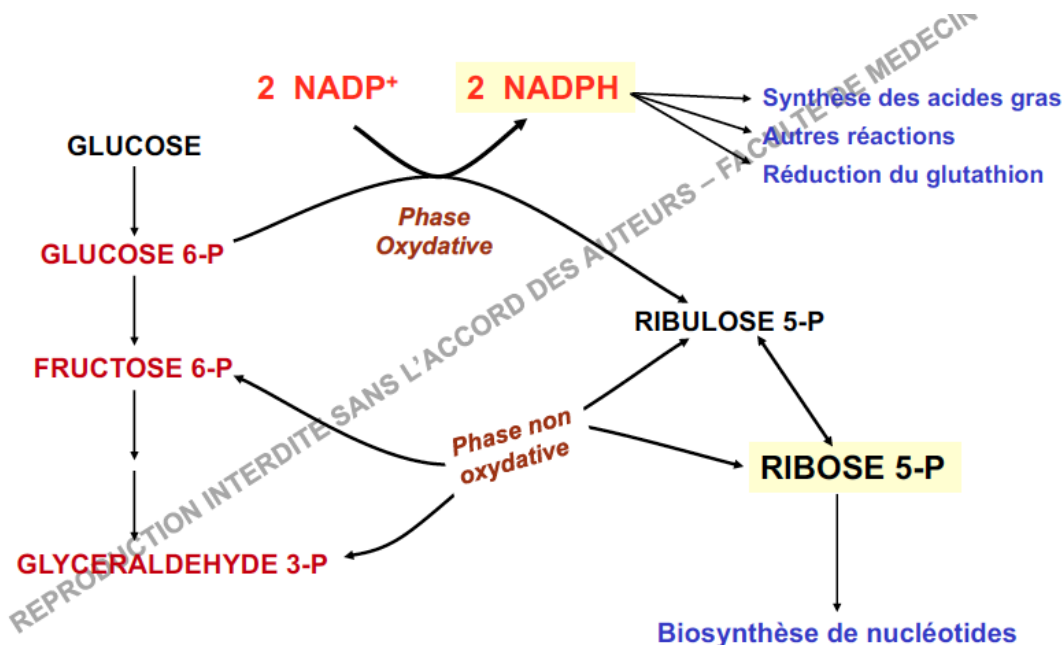
Il s'agit d'un **carrefour métabolique** car le glucose-6-phosphate peut s'engager dans différentes voies.

Lorsqu'il va s'engager dans la voie des Pentoses Phosphates, il va pouvoir entraîner la production d'une molécule de **NADPH**, ainsi que des molécules de **Ribose**.

Mais il va aussi pouvoir se rediriger vers la glycolyse, et donc d'en court-circuiter quelques étapes, afin de produire du **pyruvate** et des **ATP**.

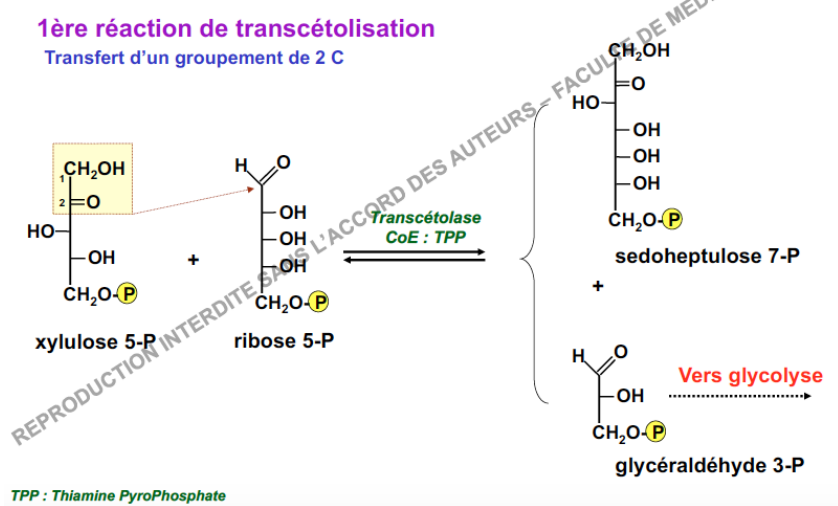
La voie des PP comprend deux phases : **oxydative** et non **oxydative**.

- La phase oxydative : C'est cette phase qui produit du NADPH.
- La phase non-oxydative : Il s'agit d'une suite d'interconversions de sucres. Toutes ces réactions sont réversibles et permettent un retour vers la glycolyse.

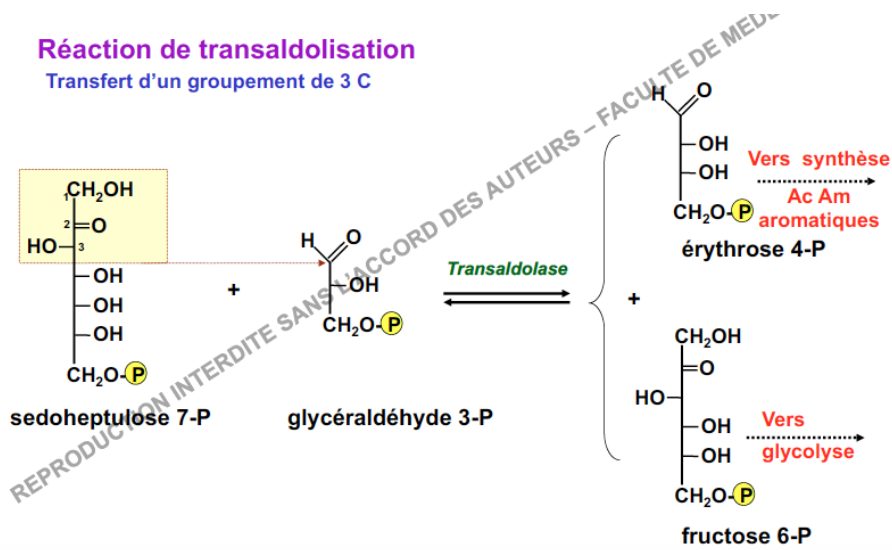


## SYNTHÈSE DES REACTIONS D'INTERCONVERSIONS :

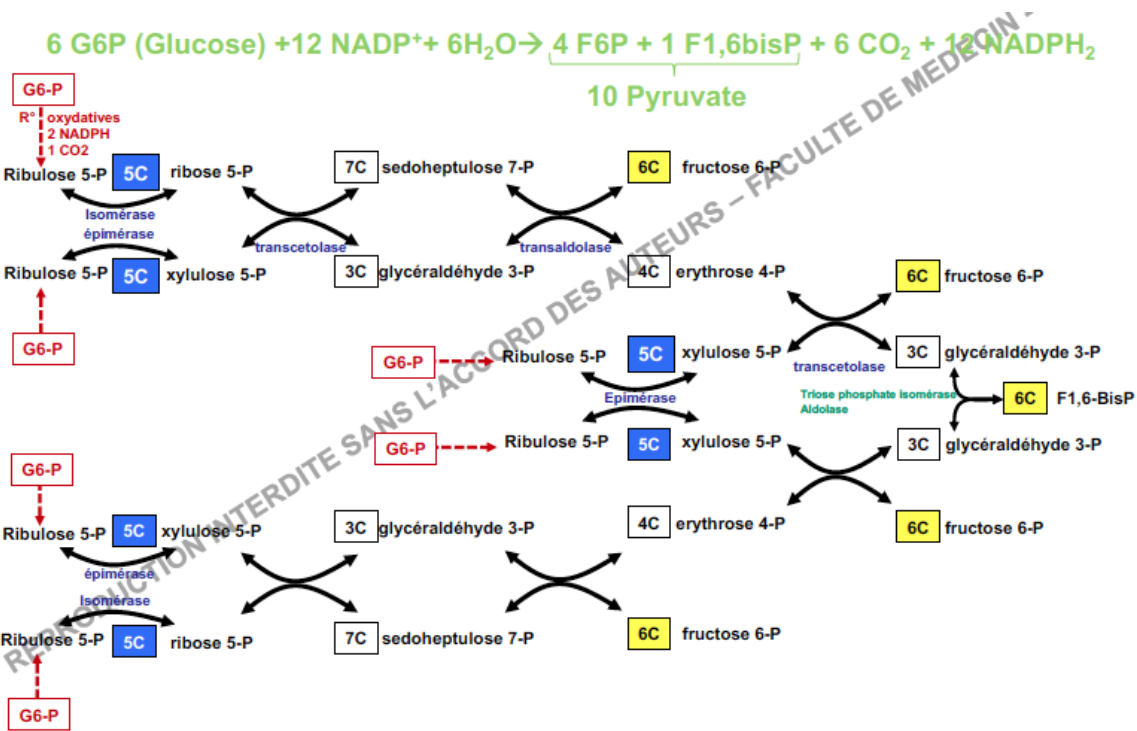
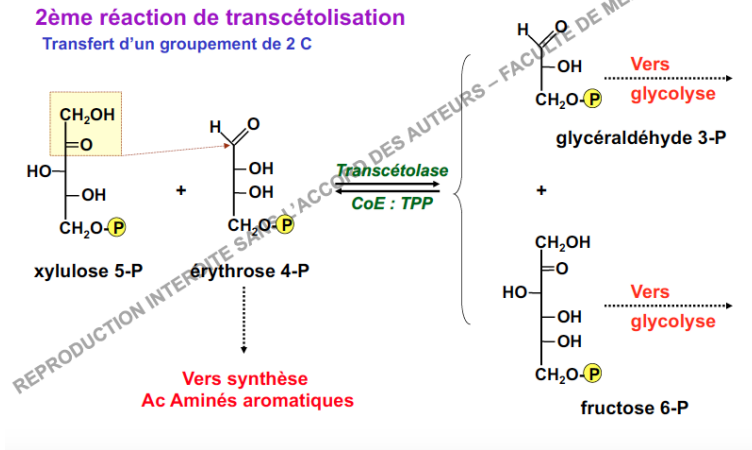
Lorsque des molécules de xylulose-5-P réagissent avec des riboses-5-P, elles peuvent former, par trans-cétolisation (cad que le xylulose va transférer deux groupements carbonés), du sedoheptulose-7-P, et du glyceraldéhyde-3-P.



A ce moment-là, le sedoheptulose-7-P peut donner 3 groupements carbone à un glyceraldéhyde-3-P par transaldolisation, avec formation du fructose-6-P et d'érythrose-4-P.



Ensuite, l'érythrose-4-P peut subir une trans-cétolisation avec le xylulose-5-P, et former du fructose-6-P et du glyceraldéhyde-3-P.



A ce moment la, on a consommé 1 groupement carbones, et on a formation de 2 acides carbonés (fructose-6-P) ainsi qu'un glyceraldéhyde-3-P, qui n'est formé que de 3 carbones.

- Le ribose-5-P peut-être obtenu grâce à la phase non-oxydative de la voie des PP.
- Il peut aussi être obtenu par la phase oxydative ; par consommation d'un Glucose-6-P, produire un NADPH, libéré du CO<sub>2</sub>, et on obtient un ribulose 5-P, qui donnera par isomérisation un ribose 5-P.

Pour avoir du xylulose, une épimérisation est nécessaire, à partir du ribulose-5-P qui provient de la consommation d'un G6P.

Pour que le xylulose-5-P réagisse avec l'érythrose-4-P, c'est pareil, on a aussi besoins de la consommation d'une molécule de G6P, qui, après une oxydation, donnera un ribulose-5-P.

A ce moment, on a fait un demi-cycle, puisqu'on a produit 2 acides carbonés et on a un G3P. Si on ne veut produire que des molécules à 6C, donc que des fructoses-6-P, il faut doubler le cycle. Le fructose-6-P réagira avec un G3P afin de donner un fructose-1,6-BisP.

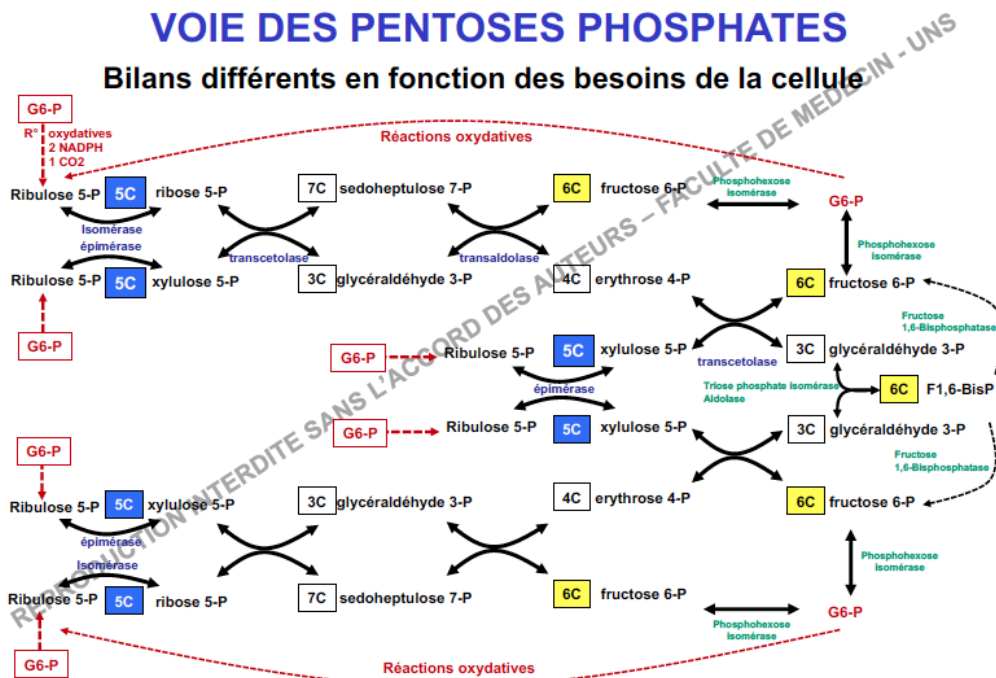
On a, à ce moment, consommé 6 molécules de glucoses qui ont été préalablement phosphorylées. On a obtenu 6 Ribose-5-P, et on a produit 5 molécules à 6C, donc 5 Fructose-6-P.

Ainsi, le bilan complet de la réaction, si elle se fait complètement, est que 6 molécules à 5C ont été consommées pour en former 5 à 6C. **Fin du rappel**

*Je suis vraiment désolée pour cette partie très confuse, la prof s'est beaucoup emmêlée les pinceaux et s'est beaucoup contredit, du coup j'ai retranscrit le plus fidèlement possible tout ce que j'ai entendu*

Il est important de savoir que le bilan de cette voie peut être différent en fonction des besoins de la cellule.

Car on peut former seulement du NADPH si besoins, ou seulement du Ribose-5-P, ou alors des 2, ou bien encore s'engager dans la glycolyse (en effet le Fructose-6-P, comme le Fructose-1,6-Bisphosphate peuvent s'y diriger).



*La prof vous signale qu'elle a modifié les diapos 93-95, la dernière version a été posté sur Jalon.*

Et les molécules de Glucose-6-P peuvent être à leur tour ré-oxydées en ribose-5-P. Du coup, on peut avoir des bilans complètement différents, car on peut autant consommer des molécules de glucose-6-P, comme on peut les régénérer !

La prof insiste bien sur le fait que ces divers bilans sont fonctions des **besoins** de la cellule.

### LE DEVENIR DES PRODUITS FORMÉS :

- Le NADPH :

Elle en produira surtout si elle a besoins de **synthétiser** (notamment des AG ou des hormones stéroïdiennes). Il est aussi impliqué dans le processus de **détoxification** de la cellule, dans le cas d'une surproduction de dérivés toxiques de l'oxygène (*tout sera bien revu en détail*).

- Le Ribose-5-P :

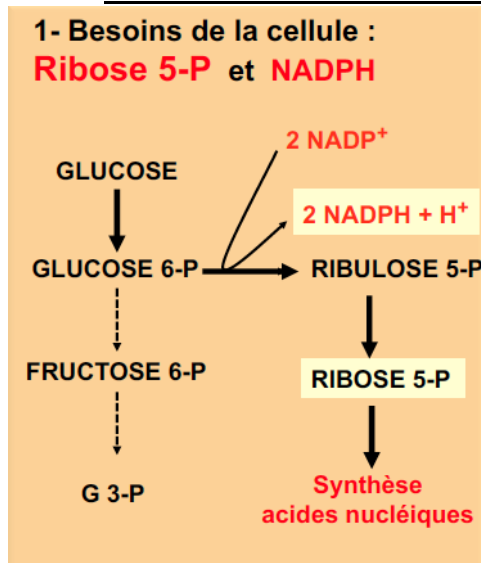
Cette molécule est fondamentale pour la synthèse des sucres fondateurs des molécules d'ADN et d'ARN, il sera

donc produit lorsque la cellule aura besoins de **proliférer**. C'est aussi un composant de **coenzymes à adénine** : NAD, ATP, et coenzyme A (*cf structurale*).

L'érythrose-4-P est lui aussi un précurseur important des **acides aminés aromatiques** et a son intérêt au sein de la cellule.

Donc en fonction des besoins de la cellule, la voie des PP sera réalisée de manière complète ou incomplète pour produire les molécules qui l'intéresse. 4 cas sont possibles :

### 1. Premier cas : la cellule a besoins de Ribose-5-P et de NADPH.



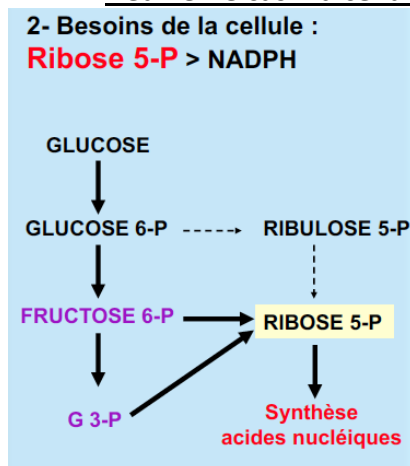
Le glucose est consommé pour produire un NADPH, le Ribulose-5-P va s'engager pour être transformé en Ribose-5-P et donner un support à la formation des acides nucléiques.

Finalement, cela ne correspond qu'à la première phase d'oxydation de la voie des PP ou du NADPH, du Ribose-5-P et du CO<sub>2</sub> sont produits. Un engagement vers la glycolyse n'est pas nécessaire.

Le bilan est simple :

- **Un glucose est consommé.**
- **2 NADPH et un Ribose-5-P sont produits.**

### 2. Deuxième cas : la cellule n'a besoins que de Ribose-5-Phosphate.



A ce moment là, la cellule n'a aucun intérêt à utiliser la première partie de la voie des Pentoses Phosphates ; on va donc court-circuiter la phase oxydative et on va se servir uniquement de la phase d'interconversion des sucres.

On va aller directement du Glucose-6-P au Fructose-6-P, ou au G3P ; les deux pourront donner du Ribose-5-P.

Concernant le bilan :

Un glucose donnera un Glucose-6-P puis un Fructose-6-P. Le G3P provient lui aussi d'un Glucose-6-P.

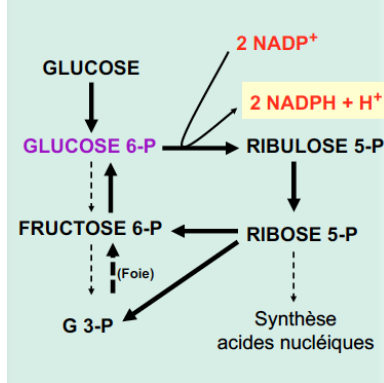
- **3 Glucose-6-P sont consommés** (2 pour le Fructose-6-Phosphate, et 1 pour le G3P).
- **1 seul Ribose-5-P sera formé.**

Le Xylulose-5-P pourra aussi donner, par épimérisation, du ribulose-5-P, puis par isomérisation du ribose-5-P. D'où la nécessité de toujours identifier le but de la cellule.

Ainsi, dans le cas où la cellule n'a besoins que de Ribose-5-P, on se servira de la glycolyse et de la phase non-oxydative de la voie de la voie des PP.

### 3. Troisième cas : la cellule a surtout besoins de NADPH.

### 3- Besoins de la cellule : Ribose 5-P < NADPH



On verra plus tard que ce cas est très important pour le foie car le NADPH est impliqué dans la lipogénèse, cad dans la biosynthèse des acides gras, par exemple.

Dans cette situation, le ribose-5-P retournera vers la glycolyse et remonter les réactions jusqu'au G6P pour s'engager à nouveau dans la voie des pentoses phosphates.

- On a consommé 6 molécules de glucose-6-P.
- On a produit 12 NADPH.

On va ensuite pouvoir régénérer les molécules de glucose consommées, non pas en passant par la glycolyse mais grâce au fructose-6-P qui va pouvoir donner du G6P. La molécule de fructose-1,6-bisP pourra elle aussi redonner du F6P et donc du G6P qui pourra être ré-oxdé en glucose. On va donc réapprovisionner ce que l'on a consommé.

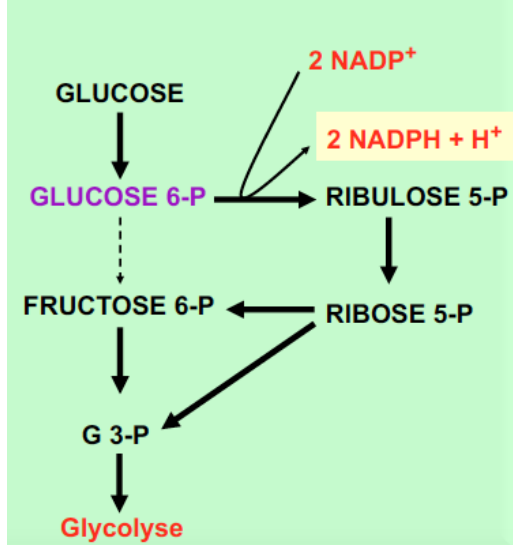
Le bilan final sera donc :

- **1 G6P consommé (6 ont été consommés puis 5 reformés).**
- **12 NADPH et 6 CO<sub>2</sub> produits.**

Aucun ribose ne sera produit car il sera réutilisé pour reformer du glucose par interconversions.

#### 4. Quatrième cas : la cellule a besoins de NADPH et d'ATP.

### 4- Besoins de la cellule : Ribose 5-P < NADPH et ATP



Dans ce cas, on utilisera la voie des PP, puis on aura un retour vers la glycolyse une fois le ribose-5-P formé.

Pour formé ce dernier, on utilisera la phase oxydative de la voie des PP afin de former un ribulose-5-P et un xylulose-5-P : 3 G6P seront donc consommés.

Puis les f6P et G3P se dirigeront vers la glycolyse et produire du pyruvate.

Ainsi, pour un glucose consommé, deux molécules de pyruvate seront formées.

En revanche le glyceraldéhyde ne va générer qu'un pyruvate.

- **3 G6P sont consommés.**
- **6 NADPH sont produits.**
- **8 ATP sont produits.**

La voie des PP permet donc de répondre à tous les besoins de la cellule.

## LA REGULATION DE LA VOIE DES PP :

La cellule sera toujours régulée en fonction de ses besoins. +++

➔ Il y a un premier point de régulation au niveau de la glucose-6-P deshydrogénase. C'est lui qui va réguler le **flux entrant** de la voie des pentoses phosphates, c'est une réaction qui est **irréversible**.

Elle est inhibée par une **forte concentration en NADPH**, qui exerce donc un **rétrocontrôle négatif** sur cette enzyme.

→ Elle est également contrôlée par **l'insuline** car **l'expression du gène qui code pour cette enzyme est augmenté par l'insuline.**

En effet, l'insuline est la seule hormone **hypoglycémisante**, sa présence vise donc à réduire le taux de glucose présent dans le sang, en le stockant sous forme de triglycérides.

Dans le foie par exemple, l'insuline augmentera ainsi l'action de la glucose-6-P deshydrogénase qui stimulera les PP et la formation de NADPH, qui permettra ainsi un stockage du glucose sous forme de triglycérides avec in fine une diminution du glucose sanguin.

**RECAP'** : La voie des Pentoses Phosphates sert à : *à retenir elle l'a répété 1000000000 fois*

- Par le NADPH : la biosynthèse des AG.
- Par le ribose : la prolifération cellulaire.
- **Détoxifier les cellules.**

#### La voie des pentoses phosphates et son rôle detoxifiant:

Les cellules vont produire des dérivés de l'oxygène au niveau de la mitochondrie, ou alors d'autres sont confrontées à de très fortes concentrations en oxygène.

Ce rôle est particulièrement important pour les **érythrocytes**.

Les globules rouges n'ont **pas de mitochondries** : tout leurs apports énergétiques proviennent donc de la glycolyse.

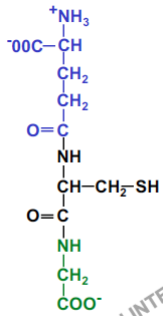
On a vu qu'un court-circuit de la glycolyse permettait aux globules rouges de produire un effecteur allostérique de l'hémoglobine : le 2,3-bisphosphoglycérate. De plus, une autre particularité de ces cellules est d'utiliser le NADPH produit par la PP pour se détoxifier.

Ces GR vont être soumis à de fortes concentrations en oxygène ainsi que potentiellement à ses dérivés qui sont des radicaux libres ; leur production est normale (ils ont une utilité dans la signalisation cellulaire), cependant le problème est que leur accumulation engendre un stress oxydant toxique pour la cellule.

Toutes les cellules possèdent des systèmes de défense contre les espèces réactives de l'oxygène. Ces systèmes sont nombreux et beaucoup sont propres à la mitochondrie, **d'où la primordialité de la voie des PP pour les érythrocytes.**

La détoxification des GR passe par la glutathion peroxydase ; c'est une enzyme cytoplasmique qui fonctionne à l'aide d'un co-facteur : le NADPH.

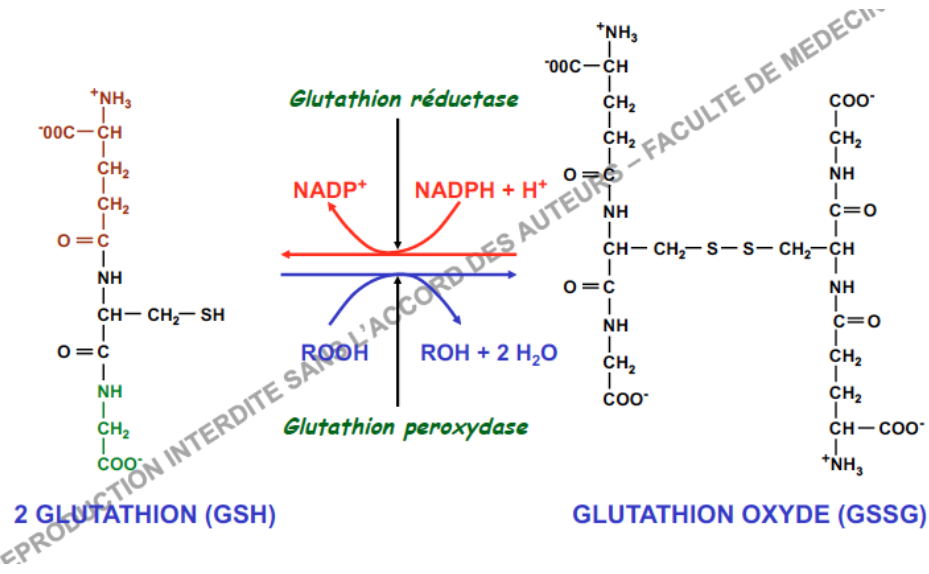
S'il est absent l'enzyme est présente mais non fonctionnelle, donc les radicaux libres augmenteront le taux d'oxydation de l'hémoglobine : ils sont toxiques car ils réagissent avec des protéines et des lipides de la cellule de manière à les rendre non fonctionnels. L'oxydation excessive de l'hémoglobine entraîne la formation de méthémoglobine, ce qui fragilise la membrane cellulaire, lyse les globules rouges et entraîne une anémie, qui peut avoir des conséquences très graves pour le corps.



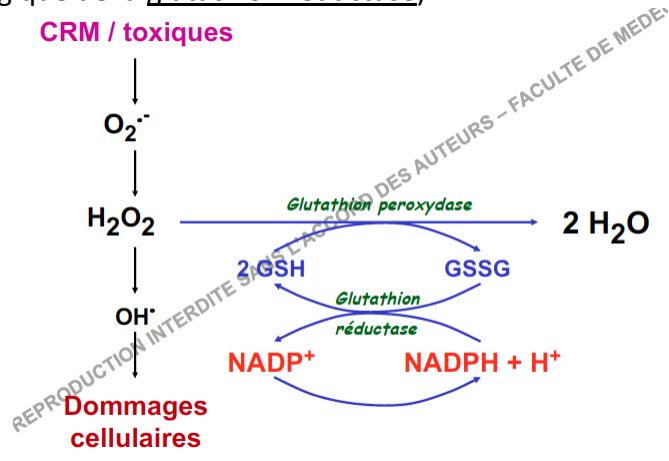
GLUTATHION (GSH)

Le glutathion est un **tripeptide** : glutamine, cystéine et glycine. Le groupement thiol joue le rôle d'agent réducteur dans cette réaction. Il est **ubiquitaire**, donc présent dans toutes les cellules.

La condensation de deux glutathions forme un glutathion oxydé avec action de la glutathion peroxydase : c'est cette étape qui est essentielle car cette réaction permet de transformer des molécules très toxiques en molécules qui le sont moins.



Une fois le glutathion oxydé, il faut qu'il retrouve son état réduit : c'est la que le NADPH est utile en s'oxydant en NADP<sup>+</sup> (avec action synergique de la glutathion reductase).



Les molécules toxiques sont produites notamment au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale, comme notamment le **peroxyde d'oxygène** qui entraîne des dommages cellulaires en trop forte concentration. La glutathion peroxydase permet de le transformer en molécules d'eau.

## LA NEOGLUCOGENESE

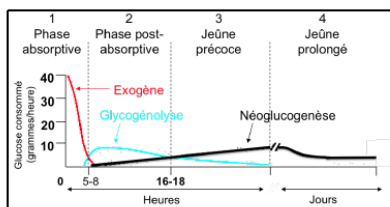
On a vu comment produire du glucose à partir de glycogène, puis comment ce glucose est utilisé par la glycolyse ; à présent on va étudier cette voie qui est la NGG.

→ C'est la synthèse **de novo** de glucose à partir de précurseurs **non-glicidiques** (certains acides aminés, lactate, glycérol, acides gras **impairs**).

Cette voie a lieu majoritairement au niveau du **foie** (85%) mais aussi dans le rein (à 15%, dans ses cellules corticales) et dans l'intestin (à 5%, dans sa paroi intérieure).

Dans une situation normale, après un repas, le foie travaillera intensément pour la NGG, mais dans une situation de jeûne très prolongé, au delà de 16h, le rein et l'intestin prendront le relais et assureront cette voie métabolique pour soulager le foie (et représenteront respectivement jusqu'à 40 et 20% de la NGG).

*Cette année on abordera uniquement la NGG du foie par souci de simplification, car nous sommes rarement en situation de jeûne extrême au quotidien, mais sachez qu'il existe un relais.*



Ainsi cette NGG aura pour but la production de glucose lorsque son taux sanguin est diminué, car il s'agit d'une source énergétique très importante pour le cerveau, les muscles, les organes et les érythrocytes *comme vous le savez déjà #répétitionnnn*.

On a une régulation réciproque de la glycolyse et de la NGG puisque tous les intermédiaires réactionnels de la glycolyse vont se retrouver au niveau de la NGG.

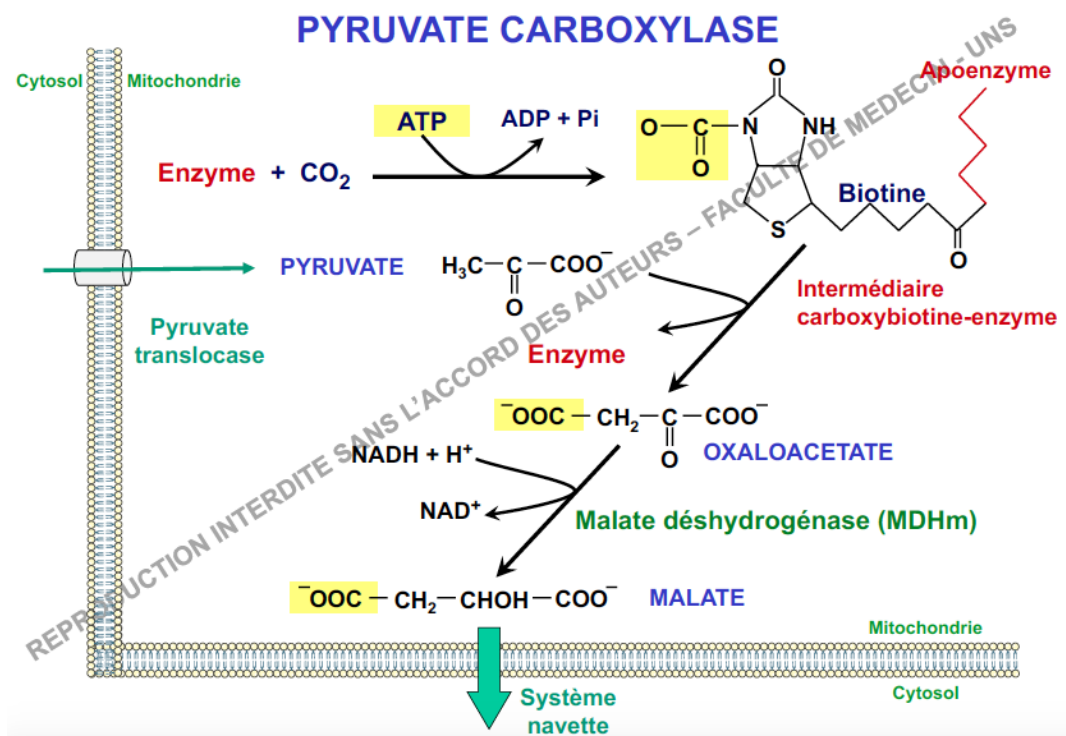
Pour pallier aux 3 réactions irréversibles et régulées de la glycolyse, on aura au niveau de la NGG 4 réactions.

GLYCOLYSE	NEOGLUCOGENESE
10 réactions (7 irréversibles + 3 réversibles)	11 réactions (7 réversibles + 4 irréversibles)
UNIQUEMENT dans le cytoplasme	Mitochondrie, cytoplasme, réticulum endoplasmique
PEP -> Pyruvate : 1 étape	Pyruvate -> PEP : en 3 étapes (dont 2 spécifiques de la NGG)
1 glucose -> 2 pyruvates	2 pyruvates -> 1 glucose

## LES ETAPES DE LA NEOGLUCOGENESE

### 1. Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate :

2 réactions ainsi que 3 compartiments cellulaires différents seront nécessaire à la transformation du pyruvate en phosphoenolpyruvate : la première est la carboxylation du pyruvate en oxaloacétate.



Le pyruvate se trouve initialement dans le **cytosol** ; l'enzyme impliquée est la pyruvate carboxylase, qui se trouve dans la **mitochondrie** ; la première étape est donc **le transfert de ce dernier du cytosol vers la mitochondrie**.

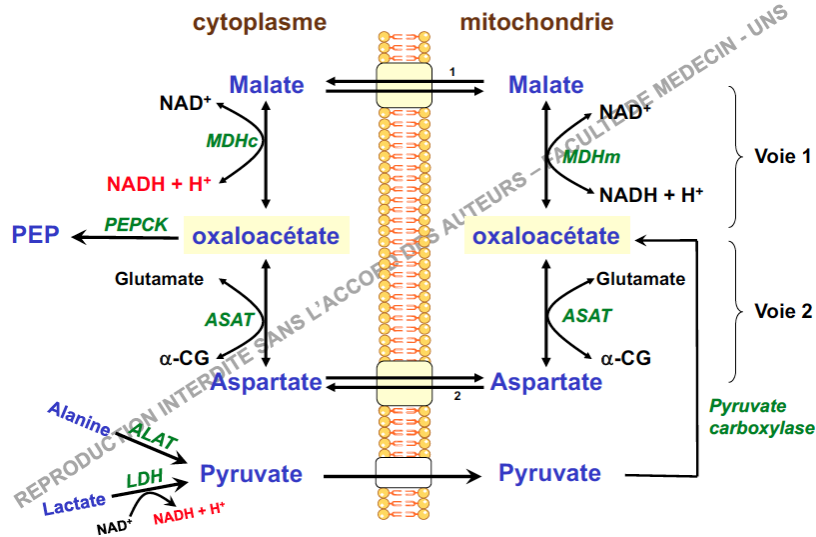
Cependant, la membrane mitochondriale est **imperméable** au pyruvate, ce transfert nécessitera donc une enzyme qui est la pyruvate translocase.

La pyruvate carboxylase catalyse une réaction **irréversible**, consommatrice d'**ATP**, et fonctionne en présence de **biotine**.

La pyruvate carboxylase utilise le  $\text{CO}_2$  de la mitochondrie et va le fixer sur la biotine, permettant la formation d'un intermédiaire carboxybiotine (on va aussi utiliser un ATP), puis on va avoir le transfert de ce  $\text{CO}_2$  sur la molécule de pyruvate en libérant l'enzyme ; l'oxaloacétate produit devra sortir de la mitochondrie pour continuer la NGG et donner du phosphoenolpyruvate au niveau du cytoplasme.

**/ !/ La pyruvate carboxylase n'aura pas la même utilité dans le foie que dans le muscle !**

- Dans le foie : elle permettra de fournir un substrat pour la NGG afin de rétablir la glycémie. Mais elle peut aussi fournir de l'oxaloacétate et réapprovisionner le cycle de Krebs.
- Dans le muscle : elle servira seulement à réapprovisionner le cycle de Krebs .

2. Sortie de l'oxaloacétate de la mitochondrie :

La membrane mitochondriale est aussi imperméable à l'oxaloacétate, cependant il n'existe aucun transporteur pour cette molécule ; on va donc utiliser un système de navette **malate-aspartate**.

Ce système, permettant de réguler la NGG, fonctionne comme un verrou de façon à ce que l'on puisse se lancer dans cette voie uniquement s'il on en a besoin, seulement si l'on a assez d'ATP disponible.

- L'oxaloacétate sera transformé en **malate** grâce à la malate deshydrogénase mitochondriale avec **oxydation d'un NADH mitochondrial**; c'est ce malate qui pourra passer côté cytoplasmique. Après cela, le malate redonnera un oxaloacétate grâce à la malate deshydrogenase cytoplasmique avec **réduction d'un NAD+ cytoplasmique**.
- OU l'oxaloacétate sera transformé en **aspartate** grâce à l'aspartate aminotransférase **SANS oxydation d'un NADH mais AVEC transformation d'un glutamate en α-céto-glutarate**. Une fois dans le cytosol, la réaction inverse se produit afin de reformer l'oxaloacétate.

⇒ On a un équilibre au niveau de cette navette malate/aspartate : lorsque l'on a un malate transféré du cytoplasme vers la mitochondrie, on a un aspartate qui sort de la mitochondrie vers le cytoplasme.

Le passage par le malate ou l'aspartate se fait en fonction du **précurseur** du pyruvate !

- Si le précurseur du pyruvate est l'**alanine** (réaction catalysée par l'ALAT, alanine aminotransférase), l'oxaloacétate sera transformé en **malate**.
- Si le précurseur du pyruvate est le **lactate** (réaction catalysée par la LDH, lactate deshydrogénase), l'oxaloacétate sera transformé en **aspartate**.

Dans le foie, si le pyruvate provient du précurseur lactate, la transformation du lactate en pyruvate grâce à l'isoforme de la LDH (= *lactate deshydrogenase*) permettra de fournir, dès la première étape de la voie, le NADH nécessaire à la NGG.

Ainsi, cette navette fonctionne dans les deux sens, car toutes les réactions qui la compose sont **réversibles**. On retrouve cette navette dans la glycolyse, dans la NGG et on en reparlera dans le métabolisme des AA. *La prof vous précise qu'elle vous fera un bilan sur la manière dont elle fonctionne dans toutes les situations.*

3. Décarboxylation de l'oxaloacétate en PEP



L'enzyme qui catalyse cette réaction est la PEP-Carboxykinase (=PEPCK), elle consomme une molécule de **GTP**, car on a besoin d'énergie pour cette réaction de décarboxylation.

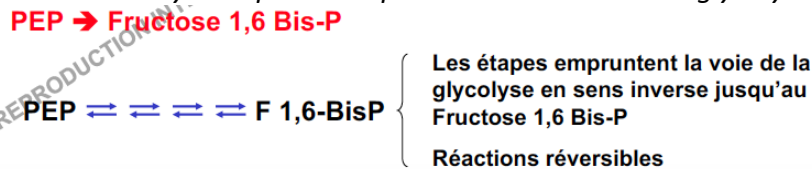
Cette réaction libère une molécule de **CO<sub>2</sub>** qui pourra être réutilisé pour la carboxylation du pyruvate.

→ Ainsi, on remarque qu'il existe des équilibres entre les molécules utilisées pour les différentes réaction d'une même voie.

Cette réaction est **irréversible** et est donc **régulée**.

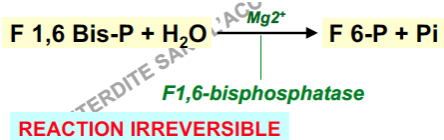
Le produit de cette réaction est donc le PEP : on a réussi à passer cette réaction irréversible de la glycolyse en utilisant 2 enzymes.

Le PEP pourra poursuivre et remonter les étapes de la glycolyse jusqu'au 1,6-Bis-Phosphate, puisqu'elles sont réversibles (*on utilisera les mêmes enzymes que l'on a pu voire au niveau de la glycolyse*).



4. Fructose 1,6 Bisphosphate -> Fructose-6-P :

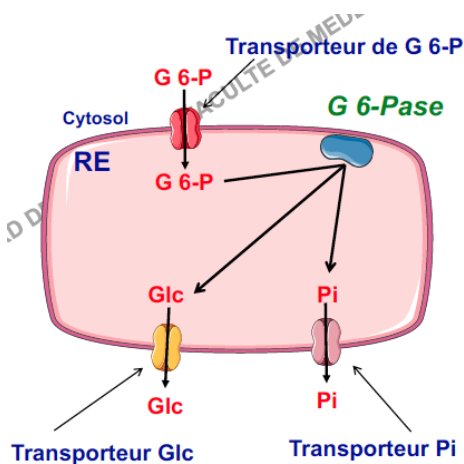
Rappel: au cours de la glycolyse, cette molécule est obtenue à partir du fructose-6-P grâce à la phosphofructokinase-1 (PFK1).



L'enzyme réverse de cette réaction est la Fructose-1,6-Bisphosphatase. Cette réaction libérera un fructose-6-P et un **phosphate inorganique**. Attention ! On aura **pas de production d'ATP** au niveau de cette étape. +++

Le fructose-6-P pourra donner du glucose-6-P par une isomérisation réversible.

5. Dernière réaction de cette voie : La déphosphorylation du glucose-6-P en glucose.



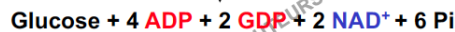
Le glucose-6-P est incapable de traverser la membrane plasmique, c'est pourquoi on le déphosphoryle pour qu'il puisse utiliser son transporteur.

On a déjà vu cette étape avec la glycogénolyse : au niveau du foie, on va utiliser exactement la même enzyme qui est la glucose-6-phosphatase, dans le **réticulum endoplasmique** (un transporteur sera nécessaire pour y rentrer), il sera ensuite relibéré dans le cytoplasme et puis dans la circulation sanguine.

Cette enzyme est présente dans les tissus néoglucogéniques.

6. Bilan de la NGG :

**Coût énergétique de la néoglucogenèse (à partir du pyruvate)**



**4 ATP :**  
 2 (Pyr → Oxaloacétate)  
 2 (3-P Glycérate → 1, 3 bis-P Glycérate)  
**2 GTP :**  
 2 (oxaloacétate → PEP)

Soit 4 ATP et 2 GTP

- Cette voie a un coût énergétique significatif qui assure son irréversibilité.
- **Son bilan ne correspond PAS au bilan réverse de la glycolyse. +++**
- Attention, pour obtenir **une** molécule de glucose, on a besoins de **deux** pyruvate !!

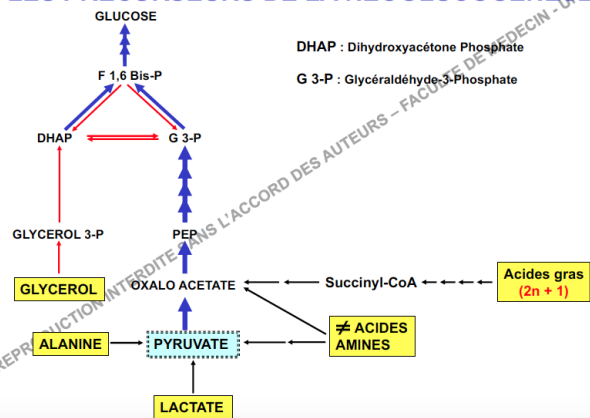
D’ou provient cette énergie ?

Du catabolisme des acides gras qui vont s’engager à partir de l’acétyl-CoA dans le cycle de Krebs, ce qui permettra une production d’énergie utilisée par la NGG.

**LES PRECURSEURS DE LA NGG :**

Les différents précurseurs de la voie sont :

**LES PRECURSEURS DE LA NEOGLUCOGENESE**



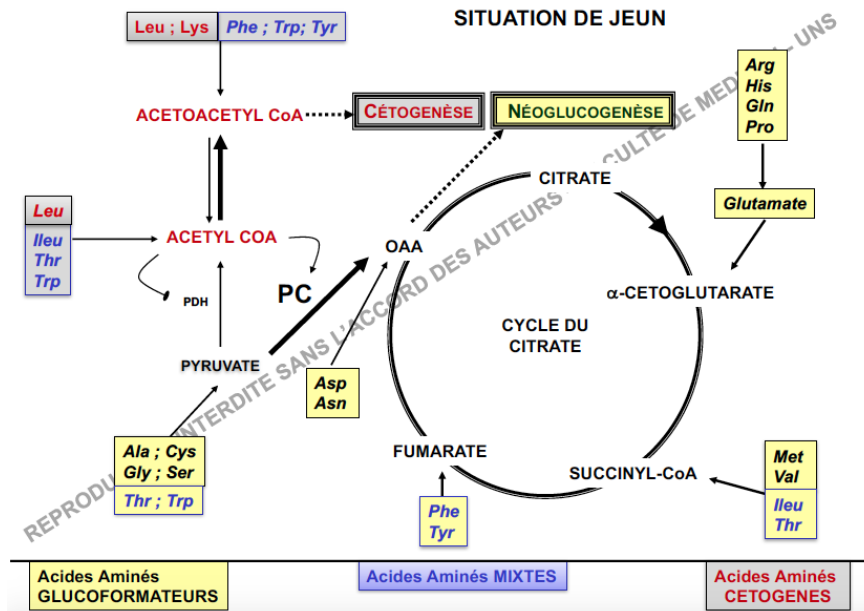
- **Les acides aminés :** qui proviennent essentiellement du muscle.
- **Le lactate :** produit notamment lorsque l’on a un muscle en effort, et dans les globules rouges.
- **Les acides gras impairs :** en provenance du tissu adipeux qui est le tissu de stockage du gras.
- **Le glycérol.**

1. Les acides aminés :

On a 20 AA essentiels. Dans le contexte du métabolisme du glucose, ces AA sont classés en 3 catégories :

GLUCOGENES	GLUCOGENES ET CETOGENES	CETOGENES
Alanine Arginine Aspartate Asparagine Cystéine Glutamate Glutamine Glycine Histidine Méthionine Proline Sérine Valine	Isoleucine Phénylalanine Thréonine Tryptophane Tyrosine	Leucine Lysine

- Les AA **glucogènes/glucoformateurs** : ils sont capables d’être précurseurs de glucose.
- Les AA **cétogènes/cétoformateurs** : ils vont plutôt permettre la formation de corps cétoniques.
- Les AA **mixtes** (gluco et céto formateurs).



Dans une situation de jeûne, ou environ 8h après un repas, le cycle de Krebs permettra la formation d'oxaloacétate afin de s'engager dans la NGG.

- Concernant les AA arginine, histidine, glutamine et proline : ils donneront directement du glutamate et vont rentrer dans le cycle de Krebs afin de donner de l'  $\alpha$ -cétoglutarate, puis de l'oxaloacétate.
- Concernant les AA méthionine, valine, isoleucine et thréonine : ils pourront entrer dans le cycle de Krebs grâce à la réaction du succinyl-CoA.
- La phenylalanine et la tyrosine entreront dans le cycle au niveau du fumarate.

Certains AA peuvent aussi passer par l'étape de la formation du pyruvate, c'est le cas de l'**alanine** (mais pas seulement.)

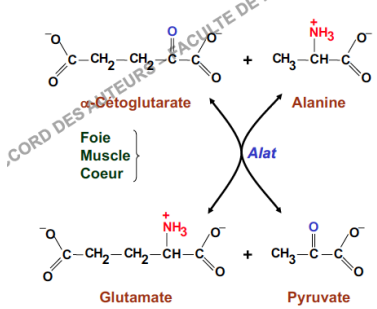
- ➔ Pour le triptophane, la phenylalanine et la tyrosine : en plus de rentrer dans le cycle de Krebs et donner soit du fumarate ou du pyruvate, ils peuvent aussi donner des corps cétoniques, car ils peuvent donner de l'acétyl-CoA (c'est la cétogenèse, revue plus tard).
- ➔ Dans ce cas-ci, pourquoi est-ce que l'alanine ne formerait-elle pas du pyruvate pour donner de l'acétyl-CoA, afin d'être un AA cétogène ?

C'est impossible car en situation de jeûne, on aura une très forte concentration en acétyl-CoA ! (car on va dégrader les triglycérides dans le tissu adipeux, libérer beaucoup d'acides gras qui vont se faire oxyder et devenir de l'acétyl-CoA).

Cette surconcentration va dépasser les capacités d'oxydation des acides gras, elle régule donc cette dernière et utilise l'énergie des AG pour la NGG.

La surconcentration en acétyl-CoA inhibe aussi la pyruvate deshydrogénase, qui est une enzyme qui convertit le pyruvate en acétyl-CoA, et induit la pyruvate carboxylase pour former de l'**oxaloacétate** : ainsi dans cette situation, la transformation de l'alanine en acétyl-CoA est impossible, il ne pourra se transformer qu'en oxaloacétate. (tout sera bien revu plus tard)

Ainsi, on a donc vu que les acides aminés peuvent se transformer en autres acides aminés, en molécules intermédiaires, en pyruvate...

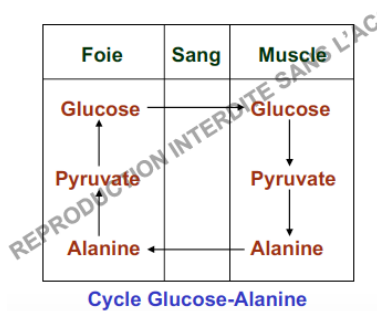


Les réactions qui permettent ces transformations sont des **transamination** ; réaction d'**élimination** du groupement aminé catalysé par des **transaminases**, ou un AA va réagir avec un  $\alpha$ -céto acide pour donner un autre acide aminé et un autre  $\alpha$ -céto acide (on déplace le groupement  $-NH_3$  de l'AA vers l' $\alpha$ -céto acide.)

C'est une réaction importante car elle apporte des molécules nécessaires au cycle de Krebs et **permet le transfert d'un groupement amine**.

Cela a toute son importance dans la dégradation des AA : la transamination permet ne pas libérer de  $NH_2$  dans la cellule ; en effet l'ammoniac est toxique. Il pourra donc être transporté sans risque d'accumulation.

Dans le cas de la NGG, cette réaction permet **seulement** de transformer des AA en pyruvate. Le coenzyme utilisé est le **pyridoxal phosphate** (on l'a déjà vu avec le métabolisme du glycogène avec la glycogène phosphorylase).



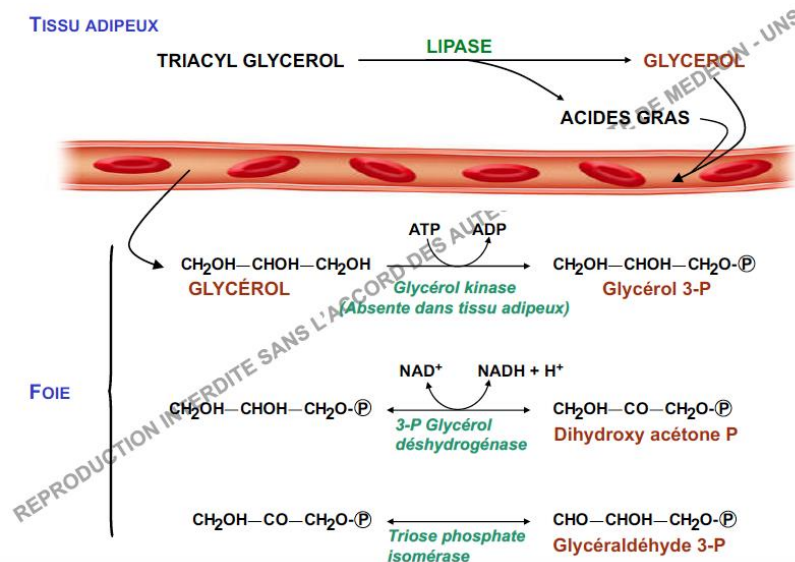
L'**alanine** est l'AA le plus important pour la NGG, il représente **30%** des substrats utilisés par la NGG, il provient en grande partie du **muscle** en début du jeûne et provient de la transamination du pyruvate.

On a la formation d'un cycle : le **cycle glucose/alanine** :

Il s'agit de la communication entre le foie et le muscle : l'alanine produit par le muscle passe par le sang, donne du pyruvate puis du glucose pour approvisionner le muscle qui va produire de l'énergie, puis du pyruvate qui redonnera de l'alanine -> mise en place d'un équilibre, on parle de **coopération tissulaire**.

2. Le glycérol :

Il provient de la lipolyse dans le **tissus adipeux** (= il s'agit de l'hydrolyse des triglycérides en 3 acides gras et un glycérol).



Les AG et le glycerol sont relargués dans le sang (attention !! Le glycérol circule **librement** mais les AG sont transportés par l'**albumine**).

Le glycérol circule jusqu'au foie où il sera phosphorylé en glycérol-3-P par la glycérol kinase. (**enzyme présente au niveau du foie mais PAS au niveau du tissu adipeux**, ça a son sens car sinon le glycérol serait consommé directement dans le tissu adipeux et ne pourrait pas circuler jusqu'au foie pour être consommé).

Le glycérol-3-P formé au niveau du foie va être transformé en DHAP grâce à la 3-phosphoglycéroldeshydrogénase, qui sera lui-même transformé en glyceraldéhyde-3-P grâce à la triose-P-isomérase pour rejoindre la NGG.

### 3. Les acides gras impairs :

Et pourquoi pas les pairs ?

Car le produit final de leur oxydation est l'acétyl-CoA qui rentre dès le début dans le cycle de Krebs et qui libère directement deux atomes de carbone sous forme de  $\text{CO}_2$  : il ne pourra PAS être précurseur de la NGG en tant que tel (les AG pairs permettent seulement l'apport d'énergie nécessaire à la NGG).

En revanche, les AG impairs peuvent rentrer dans le cycle de Krebs plus tardivement sous forme d'un équivalent de l'acétyl-CoA : le succinyl-CoA. Ils pourront donc être précurseurs.

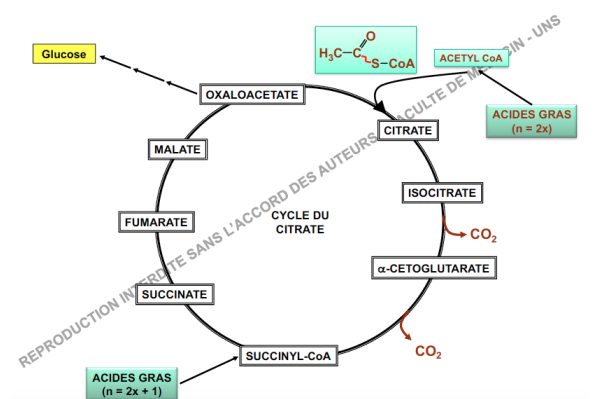
Lors de la dégradation des AG impairs, on arrive à la production de **propionyl-CoA** qui sera LE précurseur de la NGG.

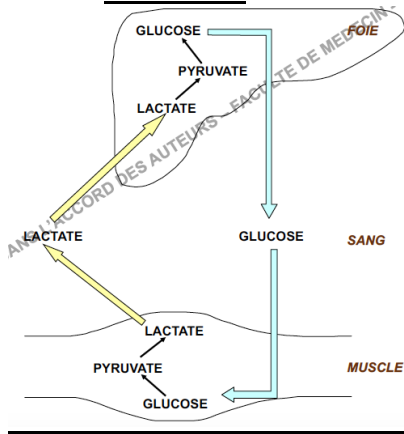
Il peut aussi provenir de la dégradation de certains AA (=Met, Val, Ileu).

Il rentrera dans le cycle de Krebs au niveau du succinyl-CoA.

Cette réaction ne se fait pas directement et passe par 3 étapes intermédiaires :

- La propionyl-CoA carboxylase forme du **D-méthylonyl-CoA** (réaction irréversible).
- Une isomérase transforme le D en **L-méthylonyl-CoA**.
- Une mutase forme du **succinyl-CoA**.



4. Le lactate :

Il provient du **muscle** principalement et des **globules rouges** grâce à la lactate deshydrogénase.

On a une mise en place d'une autre coopération entre le muscle et le foie : **le cycle de Cori**.

Lorsque le muscle est en exercice, il n'effectuera qu'une glycolyse cytoplasmique et n'ira pas jusqu'à la mitochondrie, et à ce moment là le pyruvate va se transformer en lactate.

Le muscle est incapable de consommer ce lactate, il va donc passer dans la circulation sanguine et rejoindre le foie (avec des transporteurs pour entrer/sortir des cellules).

Une fois dans une cellule hépatocytaire, ce lactate va pouvoir être transformé en pyruvate puis en glucose, qui va pouvoir retourner au muscle.

→ Cette coopération empêche une accumulation de lactate dans le muscle, car c'est son acidité qui provoque cette sensation de crampe musculaire.

Le fait que le muscle ne puisse utiliser le lactate lui épargne une dépense d'énergie supplémentaire et permet au foie de le relayer.

### LA REGULATION DE LA NGG :

Toutes les voies métaboliques ne peuvent pas fonctionner en même temps, c'est pourquoi chacune doit être régulée.

La NGG est impliquée dans l'équilibre de la glycémie et c'est la voie réverse de la glycolyse, bien que toutes leurs étapes ne soient pas identiques.

Leurs régulations sont donc **récioproques**, et se font au niveau des étapes **irréversibles** des deux voies ; la NGG aura donc une régulation une forme de régulation supplémentaire à la glycolyse, car on a vu qu'elle comprenait une étape irréversible de plus que cette dernière.

Ce sont toujours les mêmes mécanismes de régulation qui sont impliqués :

- On régule soit l'activité de l'enzyme par des modifications **covalentes**, on parle essentiellement de *phosphorylation covalente* cette année.
- On régule aussi l'activité de l'enzyme avec des **effecteurs allostériques**.
- OU on régule l'**expression des gènes** : qui entraîne **induction** ou **répression** de la synthèse de l'enzyme.

Les 2 hormones clés de la régulation de la NGG sont l'**insuline** (qui l'inhibe) et le **glucagon** (qui l'induit++++).

Le glucagon va être primordial car il agit :

- Sur la concentration en **fructose-2,6-Bisphosphate** dans la cellule.
- Sur la pyruvate kinase.

On aura aussi une régulation au niveau de la pyruvate carboxylase en fonction de la concentration en acétyl-CoA dans la cellule.

### 1. La régulation par l'acétyl-CoA

Il est produit à partir du pyruvate avec la pyruvate deshydrogénase.

Si sa concentration augmente, il y aura une **inhibition** de la pyruvate deshydrogénase et une **stimulation** de la pyruvate carboxylase, et DONC **une induction de la NGG**.

### 2. La régulation de la pyruvate kinase

Le glucagon est sécrété par les cellules  $\alpha$  du pancréas, son tissu cible est le foie où sont placés des récepteurs transmembranaires à cette hormone : ils sont couplés à l'adénylate cyclase, ce qui va augmenter la concentration en AMPc dans la cellule.

Ainsi la protéine kinase A sera activée en présence de glucagon, et va pouvoir venir **phosphoryler** la pyruvate kinase, donc l'**inactiver** et l'empêcher de consommer le phosphoenolpyruvate (*et le changer en pyruvate, ce n'est pas ce dont on a besoin !*) de la cellule ; il y a donc une **inhibition de la glycolyse** et une **induction de la NGG**.

### 3. Régulation inverse de la fructose-1,6-bisphosphatase et de la phosphofructokinase 1 :

- L'**AMP** induit la PFK-1 (et **inhibe donc la NGG**, avec **induction de la glycolyse**).
- Le **fructose-2,6-bisphosphate** les régule lui aussi.

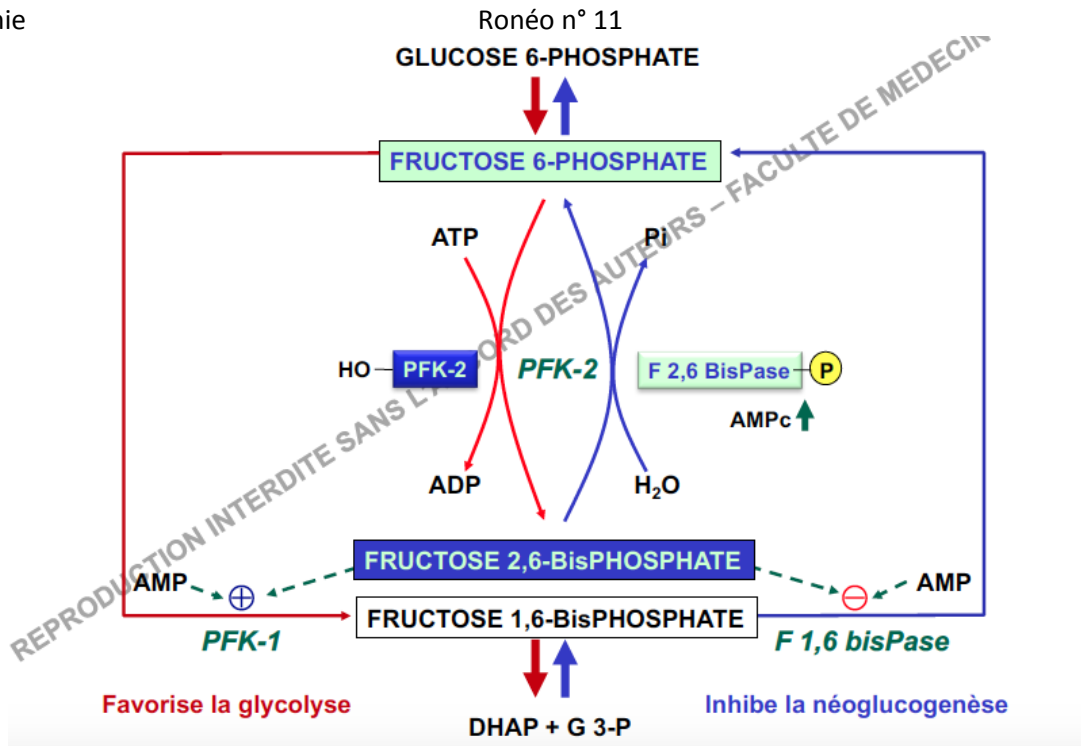
➔ Ce n'est **PAS** un intermédiaire de la voie mais c'est un **effecteur allostérique**.

Il est produit par la PFK2, qui possède deux activités : phosphatase ou kinase selon sa régulation par phosphorylation).

- Sens de la **glycolyse** : F6P  $\rightarrow$  F1,6bisP régulé positivement par le **F2,6bisP**.
- Sens de la **NGG** : F1,6bisP  $\rightarrow$  F6P par la F1,6bisPase, régulé négativement par le **F2,6bisP**.

Si on veut effectuer la NGG ça veut dire qu'on a une diminution de la glycémie, on a donc eu un signal au niveau du pancréas qui a permis la synthèse de glucagon par les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans  $\rightarrow$  permettant de **STIMULER LA NGG** et de **BLOQUER LA GLYCOLYSE**.

- La fixation du glucagon sur son récepteur entraîne une **phosphorylation** de la PFK2 et entraîne son activité **phosphatase** qui transforme le F2,6BisP en F6P : ce F6P pourra être utilisé pour la NGG et la F1,6bisP sera **activée**.
- La fixation de l'**insuline** sur son récepteur active la phosphodiesterase et diminue la concentration en AMPc de la cellule. Cela entraîne une diminution de l'activité de la PKA, la PFK2 n'est PAS phosphorylée, elle a une activité **kinase** : production de F6P en F2,6BisP qui va **activer la PFK1** et entraîne la glycolyse.



	Enzymes	Inhibiteurs allostériques	Activateurs allostériques	Phosphorylation
Glycolyse	<b>PFK-1</b>	<b>ATP, Citrate</b>	<b>AMP, F 2,6-BisP</b>	
	<b>PK</b>	<b>ATP, Ala, Acétyl-CoA</b>	<b>F 1,6-BisP</b>	<b>inactive</b>
Néogluco-génèse	<b>Pyruvate carboxylase</b>		<b>Acétyl-CoA</b>	
	<b>Fructose 1,6 Bis-Phosphatase</b>	<b>AMP, Fructose 2,6-BisP</b>	<b>ATP</b>	

### LA GLYCOGENOGENESE :

On a vu précédemment la dégradation du glycogène, il s'agit de la synthèse de ce dernier.

Comme dans la NGG et la glycolyse, la synthèse et la dégradation du glycogène ont des **intermédiaires identiques** mais nécessitent des **enzymes différentes**, ce qui permet de réguler les deux voies réciproquement.

#### RAPPEL SUR LE GLYCOGENE :

- C'est un homo-polysaccharide formé d'α-D-glucose, avec une partie ramifiée et une partie linéaire avec **une seule extrémité réductrice** (rattachée à la glycogénine: point de départ de la synthèse du glycogène).
- Il est stocké dans des granules cytoplasmiques au niveau du **foie** et du **muscle**.
- La chaîne principale est maintenue par des liaisons glucidiques α(1 -> 4) MAIS les chaînes latérales (tous les 8 à 10 résidus de glucose) sont reliées par des liaisons glucidiques α(1 -> 6).
- Dans le foie : son but est de maintenir la glycémie constante, alors que le muscle ne l'utilisera que pour sa propre consommation.

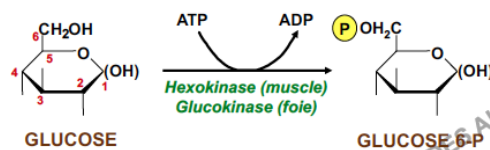
## LES ETAPES DE LA GLYCOGENOGENESE :

### 1. Etape 1 :

Elle est commune à la glycolyse ; il s'agit de la phosphorylation du glucose en glucose-6-P, une réaction **irréversible**.

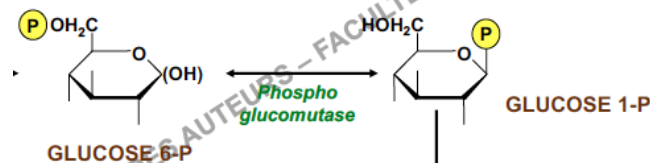
Elle est catalysée par les hexokinases 1,2,3 dans le muscle est par la gluconokinase dans le foie et dans les cellules  $\beta$  du pancréas.

➔ Le G6P est un carrefour métabolique car il pourra s'engager dans la glycolyse, la glyco-génèse, la glycolyse ou la voie des pentoses phosphates en fonction des besoins de la cellule.

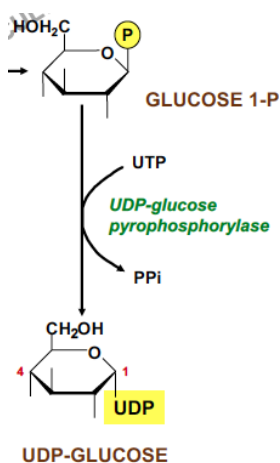


### 2. Etape 2 :

Le G6P est transformé en glucose-1-P par la phosphoglucomutase selon une réaction **réversible**.



### 3. Etape 3 :



Le G1P va être activé en **UDP-Glucose**.

Cette réaction est **irréversible**, elle est catalysée par l' UDP-glucose pyrophosphorylase et consomme un **UTP** (*l'UTP est de la même famille que l'ATP ou le GTP, il va apporter de l'énergie, il permet le transport et l'activation des sucres au sein de la cellule*).

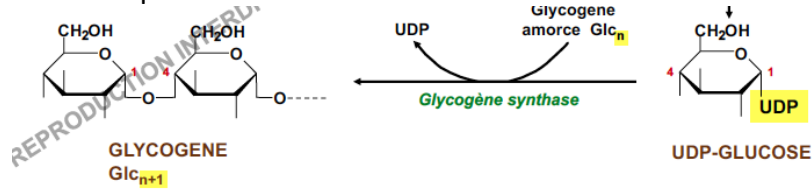
Cette réaction produit un PPi en plus d'un UDP-glucose. Ce PPi va être très rapidement transformé en 2 phosphates inorganiques par la pyrophosphatase : **c'est ce qui rend la réaction irréversible**.

### 4. Etape 4 :

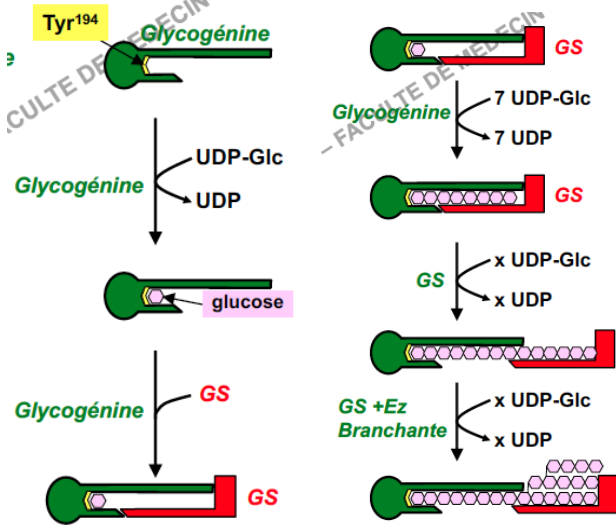
La glycogène synthase va permettre de former une molécule de glycogène en ajoutant les UDP-glucose à partir d'une **amorce**.

Lorsque la GS fixe une molécule de glucose, elle libère un UDP qui se rapidement re-transformé en UTP via la nucléoside di-P kinase (nécessitant l'utilisation d'un ATP).

L'élongation du glycogène se fait par les extrémités **non réductrices**.



→ Comment initier ce glycogène ?



La glycogénine, une **protéine avec activité enzymatique**, va avoir un site d'ancrage au niveau du groupement hydroxyle d'une tyrosine 194 (= *son site actif*) pour venir fixer la première molécule de glucose **au niveau de l'extrémité réductrice du glycogène**.

Elle a une activité **auto-glycosylante** ; après avoir fixé le premier glucose, elle en fixe 7 autres avant de se laisser relayer par la glycogène synthase qui fera l'élongation du glycogène.

→ Comment ramifier ce glycogène ?

L'enzyme branchante va transférer une partie de la molécule de glycogène sur une autre chaîne et engendre la formation de liaison  $\alpha(1 \rightarrow 6)$ .

Cette enzyme a donc une double activité : **glucosyltransférase** et **amylotransglycosylase**.

On a donc une action coordonnée et concertée des différentes enzymes du métabolisme du glycogène, afin d'obtenir une structure ramifiée et non pas linéaire.

### LA REGULATION DE LA GLYCOGENOGENESE :

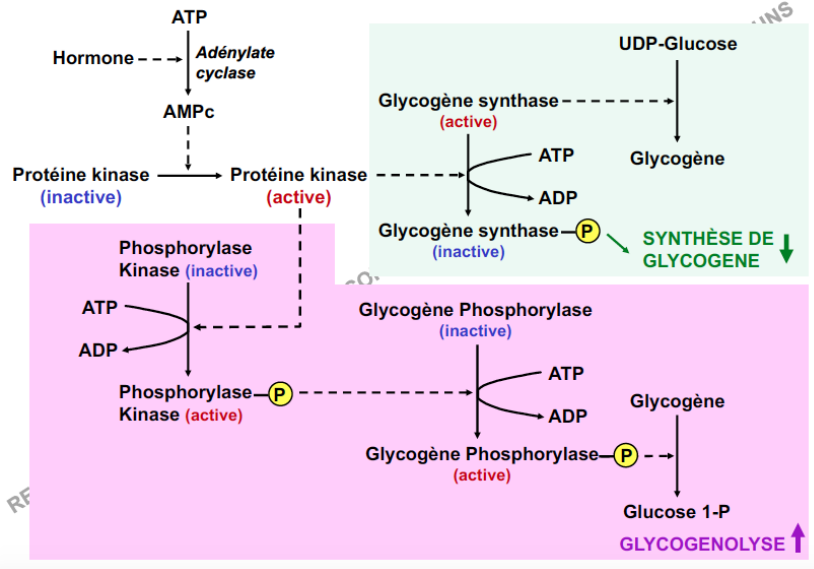
Elle sera coordonnée à celle de la glycogénolyse.

Le seul point de régulation est au niveau de la glycogène synthase par **covalence** et **allostérie**.

a) *Régulation covalente* :

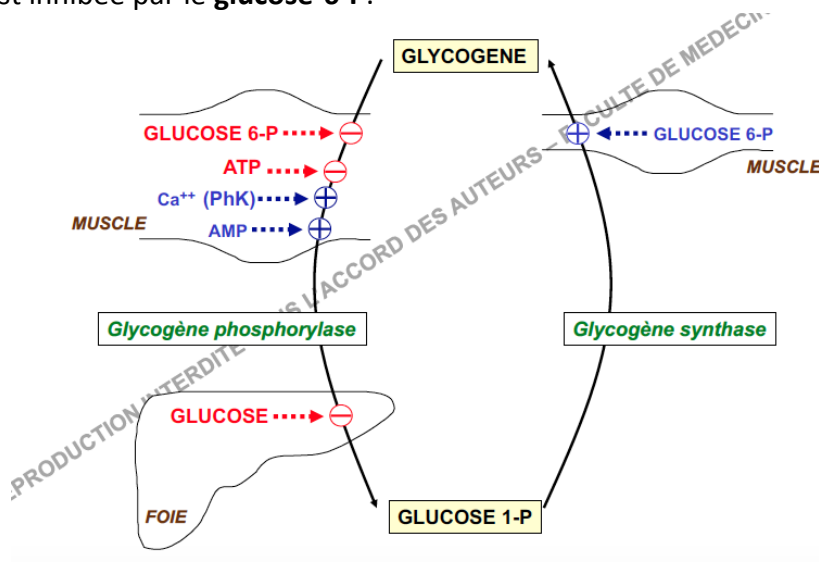
Les régulateurs de la GGN sont le **glucagon/l'insuline** au niveau hépatique et l'**adrénaline** au niveau musculaire.

- L'adrénaline et le glucagon ont des récepteurs membranaires différents, mais de la même famille, qui une fois activés, vont augmenter la concentration d'AMPC cellulaire, activer la pka, phosphoryler la GS et la rendre inactive : **inhibition de la GGN**.
- L'insuline, elle, lorsqu'elle se fixe sur ses récepteurs membranaires, active la PP1, dephosphoryle la GS qui la rend active : **GGN possible**.



b) Régulation allostérique :

La GGN ne sera régulée allostériquement QUE au niveau de la GS ;  
 Dans le **muscle**, elle est inhibée par le **glucose-6-P**.



La prof vous rappelle touuuuuute la régulation de la glycogénolyse, je vous la remet pas, la ronéo est suffisamment longue comme ça ☺

### L'IMPORTANCE DE L'HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE :

Le pancréas et le foie sont deux tissus d'intérêt pour l'homéostasie glucidique.

➔ Ils sont importants car ils seront soumis à de très fortes concentrations en glucose suite à un repas.

Le pancréas sera capable de censer ces concentrations en glucose, il est le seul capable de sécréter une l'hormone d'intérêt en situation d'hyperglycémie ; l'insuline.

Le but de l'insuline est de diminuer le taux de glucose sanguin, donc qu'il soit capter par des tissus. Elle agit au niveau du foie pour qu'il soit directement consommé.

On retrouve le même transporteur pour le sucre dans le foie et les cellules β du pancréas : GLUT2.

Il est toujours présent au niveau de la membrane cellulaire, non saturable, et répond au gradient de concentration.

L'entrée de glucose dans le pancréas entraîne une sécrétion d'insuline immédiate.

Quand le glucose entre dans une cellule hépatocytaire, il est phosphorylé en G6P par la glucokinase, puis s'engagera dans une voie métabolique en fonction des besoins de la cellule.

C'est globalement toujours le cas d'un besoin de réapprovisionnement en glycogène : le G6P se lance dans la glycogénogénèse. Cela entraîne une consommation de glucose, et donc une diminution de la concentration sanguine de glucose.

- ➔ Inversement, quand on s'éloigne du dernier repas et que la concentration du glucose dans le sang commence à diminuer, on entre en hypoglycémie.  
C'est le glucagon, sécrété par le pancréas, qui va jouer un rôle très important au niveau du foie ; il va venir stimuler la dégradation du glycogène pour pouvoir rétablir cette glycémie, de manière à augmenter rapidement la concentration en glucose dans le sang.

L'homéostasie glucidique est importante ; la glycémie doit être constamment d'environ 5mmol/L ou 1g/L à jeun.

Il est important de connaître l'heure de son dernier repas si l'on fait une prise de sang, car la valeur obtenue sans aucune indication, ne veut rien dire !

Exemple ; si la glycémie est prise juste après que le patient ait mangé un paquet de bonbons, sa valeur sera forcément inquiétante car très élevée, mais ça ne veut pas dire non plus que le patient est diabétique ! C'est pourquoi les prises de glycémie doivent toujours se faire A JEUN.

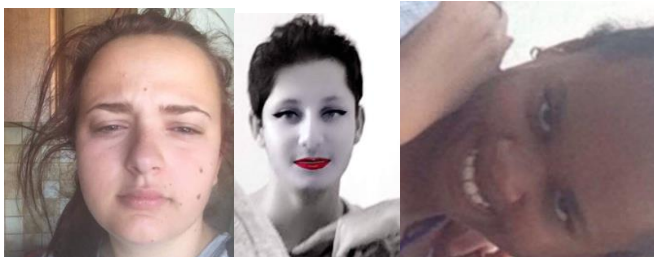
Il y a différents types de pathologies liées à l'hyperglycémie : elles sont regroupées par le terme **DIABETE**. Il s'agit d'une hyperglycémie chronique qui peut avoir différentes origines.

- ➔ Diabète de type 1 : non sécrétion d'insuline à cause d'une destruction auto-immune des cellules de Langerhans du pancréas.
- ➔ Diabète de type 2 : au cours du temps, le patient a une mauvaise réponse à une concentration normale en insuline, le corps peut compenser jusqu'à épuisement du pancréas et sécrétion insuffisante d'insuline, cette hyperglycémie pourra engendrer des complications plus ou moins importantes et faire que la pathologie sera compliquée.

Les traitements seront différents selon le type de diabète du patient.

*Ex : diabète de type 1, premier objectif= donner de l'insuline. Type 2 : on ne donne pas d'insuline mais on essaie d'aider les tissus à mieux répondre à l'insuline déjà présente.*

Mais le diabète n'est pas la seule pathologie liée à l'homéostasie glucidique : il y a beaucoup d'enzymes clés impliquées dans l'homéostasie glucidique, leurs mutations entraînent des pathologies associées.



*Vous vouliez des dossiers en voilà, lâchez rien les srabs  
Dédicaces toujours aux mêmes : Charlotte et Barbara, pleins pleins  
pleins de courage, c'est le moment de tout donner !  
A mes fillots : Duncan, Corentin, Maëva, Julie, Matthieu et Shaïma  
<3 Un bisous à Margaux et Vincent aussi*

*Enfin big dedi à ceux qui ne la verront, gumb du turf, Julie,  
Agathou, Mayou, May, Mathou, Jojo et Caro, parce que c'était biiiig*

