

MISE EN RESERVE DE L'ENERGIE PAR LA CELLULE

1. Sous forme de **GLYCOGENE**

1.1 Néoglucogenèse ou gluconéogenèse

1.2 Glycogénogenèse

2. Sous forme de **TRIACYLGLYCEROLS** (Triglycérides)

2.1 Biosynthèse des acides gras

2.2 Biosynthèse des triacylglycérols (Triglycérides)

PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE

GLYCOGENE

Glycogénolyse

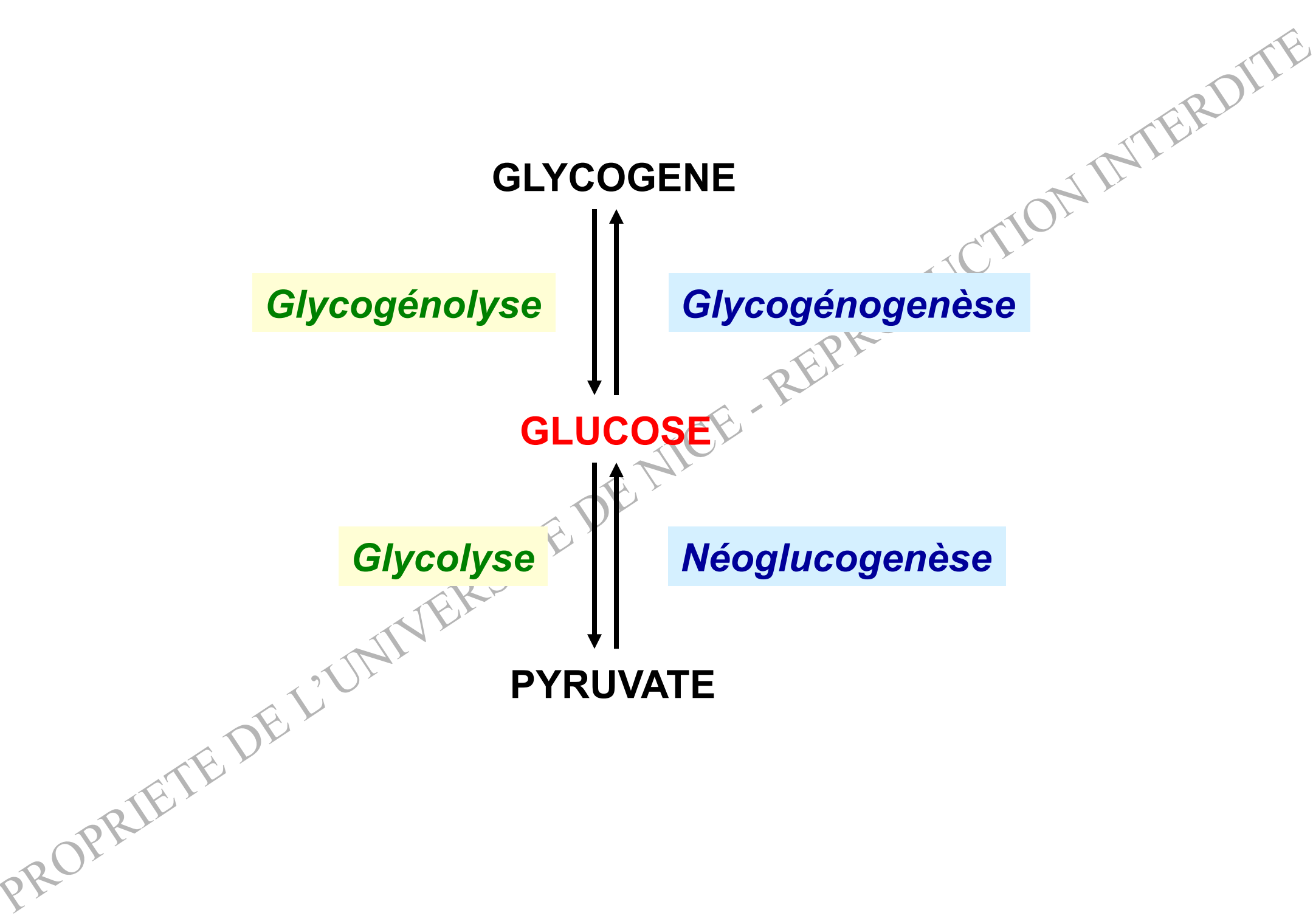
Glycogénogenèse

GLUCOSE

Glycolyse

Néoglucogenèse

PYRUVATE



NEOGLUCOGENESE

Définitions :

Voie produisant le glucose à partir de précurseurs non-glucidiques :

- certains acides aminés
- lactate
- glycérol
- acides gras ($2n+1$)

Tissus { 90 % → Foie
10 % → Rein (cellules corticales)

Importances physiologiques

1 - Glucose :

source énergétique principale ou unique pour :

- Cerveau et système nerveux central
- Erythrocytes
- Muscle (exercice)
- Testicules
- Rein (partie médullaire)

NEOGLUCOGENESE

Importances physiologiques

1 - Glucose :

source énergétique principale ou unique pour :

2 - Jeûne :

Inférieur à 18 heures :

Glucose alimentaire + glycogène hépatique

Supérieur à 18 heures :

Gluconéogenèse



Glucose pour

hépatique

rénale

cerveau

érythrocytes

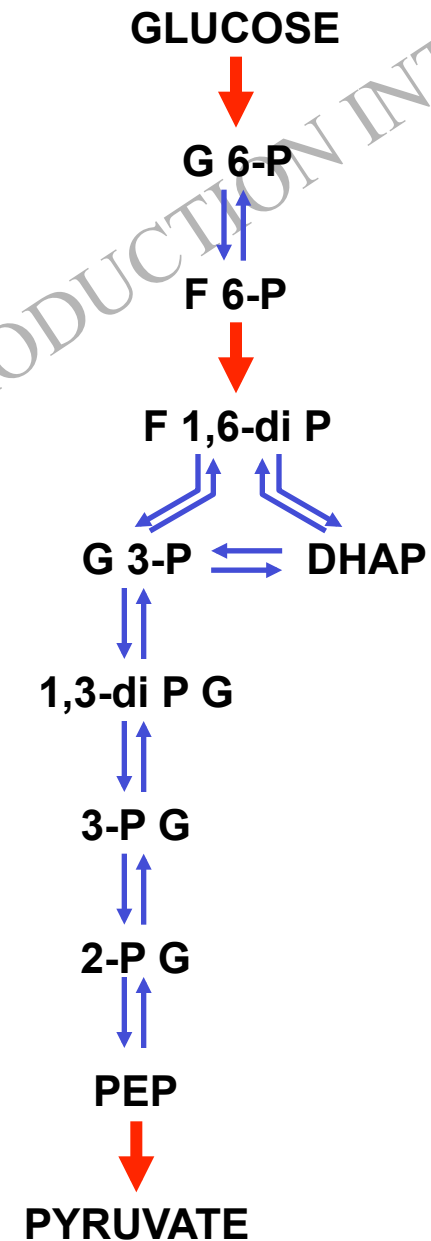
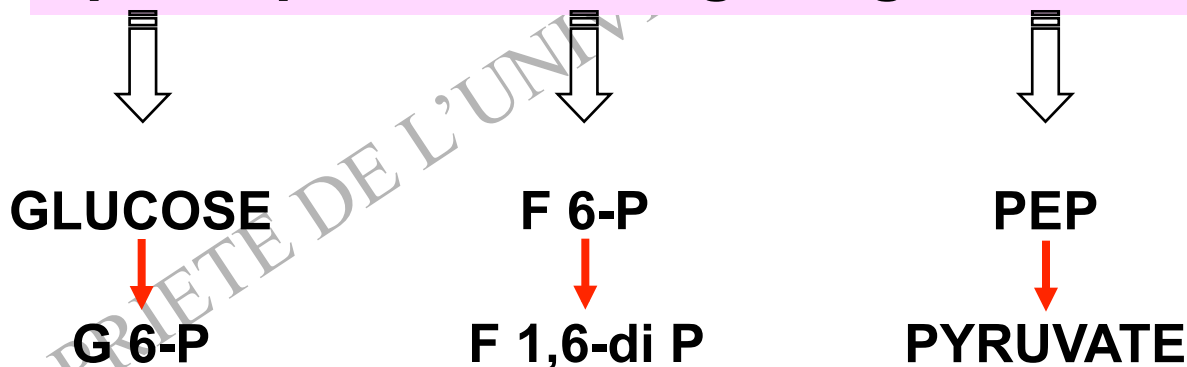
muscle

NEOGLUCOGENESE

Néoglucogénèse / Glycolyse (foie)

6 des réactions de la glycolyse sont réversibles et sont utilisées par la néoglucogénèse.

3 des réactions de la glycolyse sont irréversibles → Elles sont contournées par 4 réactions spécifiques de la néoglucogénèse



NEOGLUCOGENESE

Du Pyruvate au Glucose

3 compartiments cellulaires :

Mitochondrie → Cytoplasme → Réticulum Endoplasmique

4 réactions spécifiques de la néoglucogénèse :

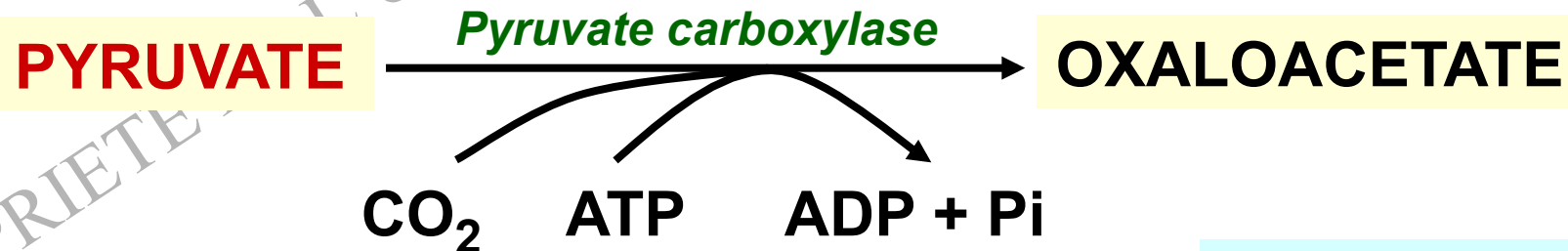
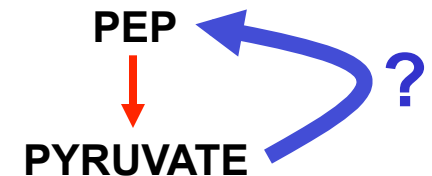
Pyruvate → Phospho Enol Pyruvate

Nécessite **3 étapes**, dont la 1ère est **mitochondriale**

1 - Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate

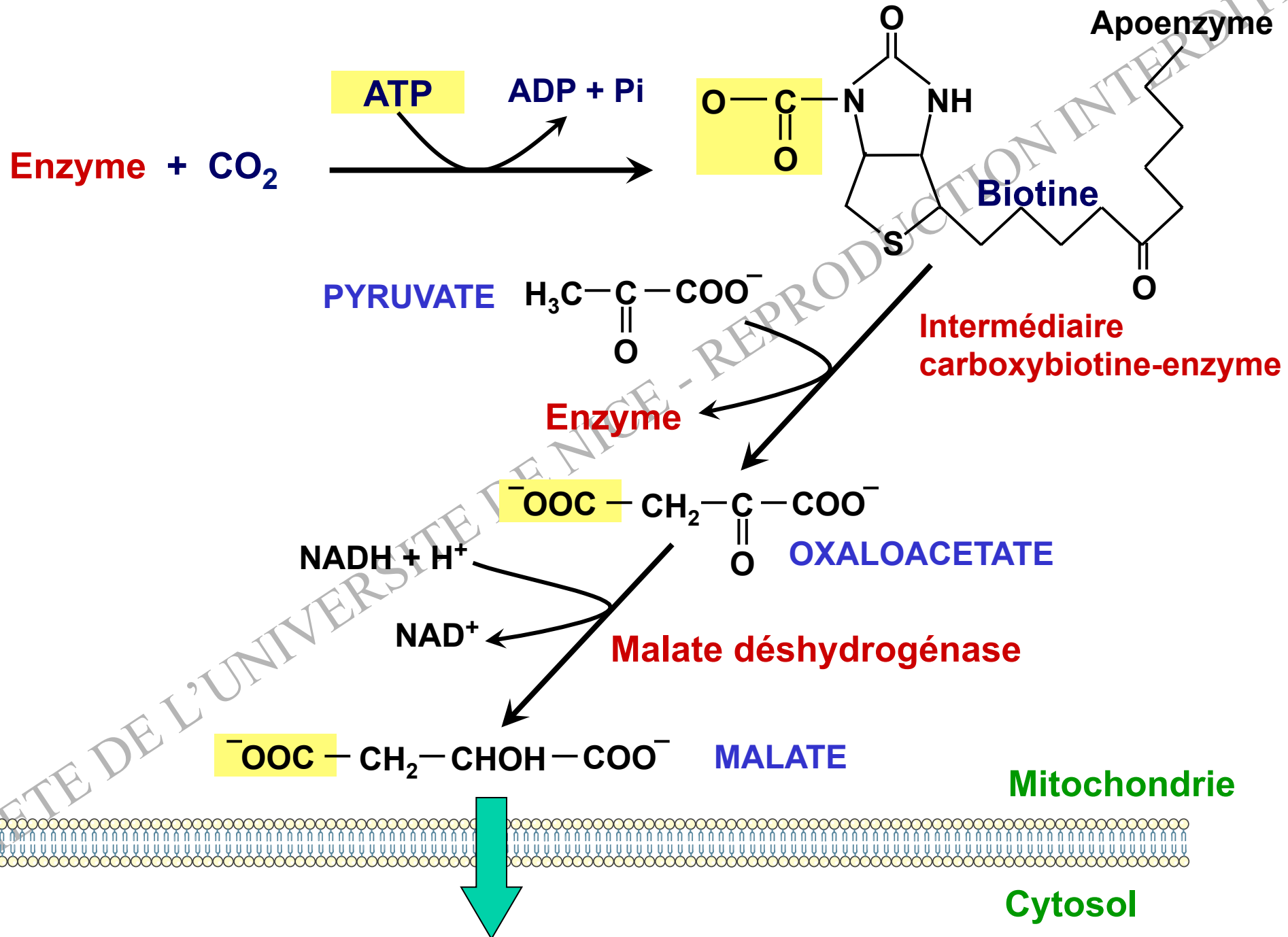
Enzyme : **Pyruvate carboxylase** → localisation dans les mitochondries des hépatocytes (**faiblement représentée** dans les tissus non néoglucogéniques)

Coenzyme : **biotine**, coenzyme de carboxylation lié de façon covalente à Ez



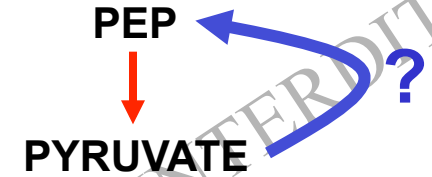
REACTION IRREVERSIBLE

PYRUVATE CARBOXYLASE



NEOGLUCOGENESE

Pyruvate → Phosphoénolpyruvate (PEP)



2 – Sortie de l'oxaloacétate de la mitochondrie

Oxaloacétate synthétisé peut être utilisé soit par le cycle des citrates (mitochondrie) soit pour la néoglucogénèse (cytoplasme)

Si néoglucogénèse :

- **Les enzymes suivantes de la néoglucogénèse sont cytoplasmiques**
- **Nécessité de sortie de l'oxaloacétate de la mitochondrie**

Oxaloacétate **ne peut pas traverser la membrane interne des mitochondries** →

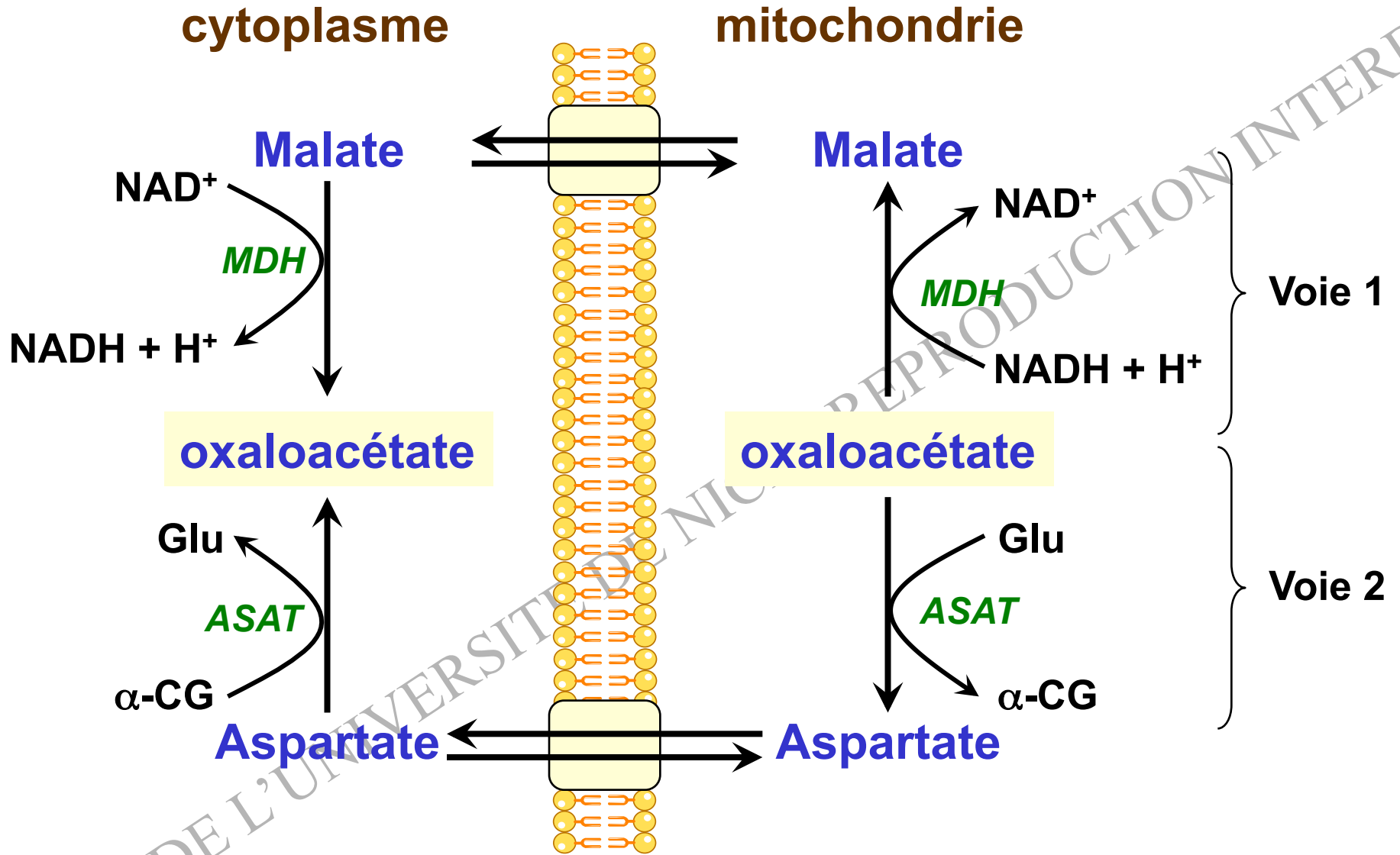
Passage de cette membrane via deux systèmes de navette possibles :

Oxaloacétate → malate (nécessite oxydation 1 NADH mitochondrial)

Enzyme impliquée : **Malate déshydrogénase**

Oxaloacétate → Aspartate (ne nécessite pas oxydation 1 NADH mitochondrial)

Enzyme impliquée : **Aspartate aminotransférerase**



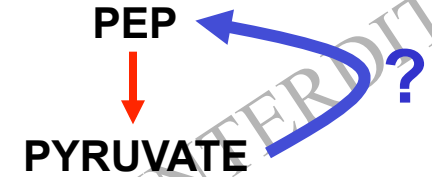
$\alpha\text{-CG}$: α -céto glutarate

MDH : malate déshydrogénase

ASAT : Asp aminotransférase

NEOGLUCOGENESE

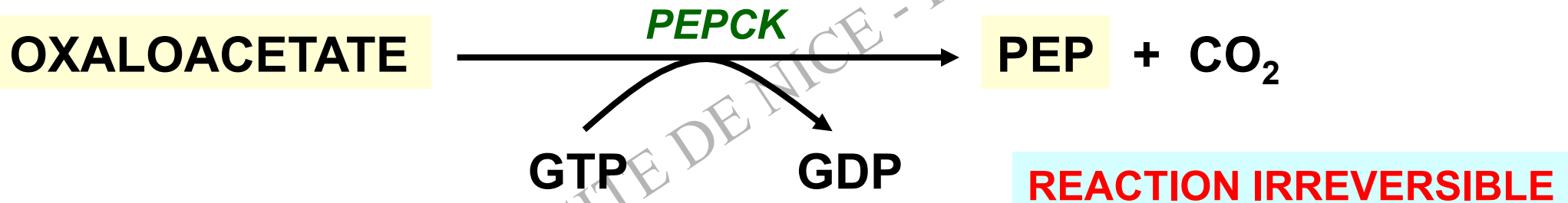
Pyruvate → Phosphoénolpyruvate (PEP)



3 – Décarboxylation de l'oxaloacétate en PEP

Oxaloacétate → décarboxylé et phosphorylé par la **PEP-Carboxykinase (PEPCK)**

Libération de CO₂ ; Apport énergétique via **GTP** (exceptionnel)



PEP → Fructose 1,6 di-P



Les étapes empruntent la voie de la glycolyse en sens inverse jusqu'au Fructose 1,6 di-P

Réactions réversibles

NEOGLUCOGENESE

Fructose 1,6 di-P → Fructose 6-P

Réaction qui se déroule dans le cytosol

La réaction inverse catalysée par la PFK-1 est catalysée par la *Fructose 1,6-di phosphatase*

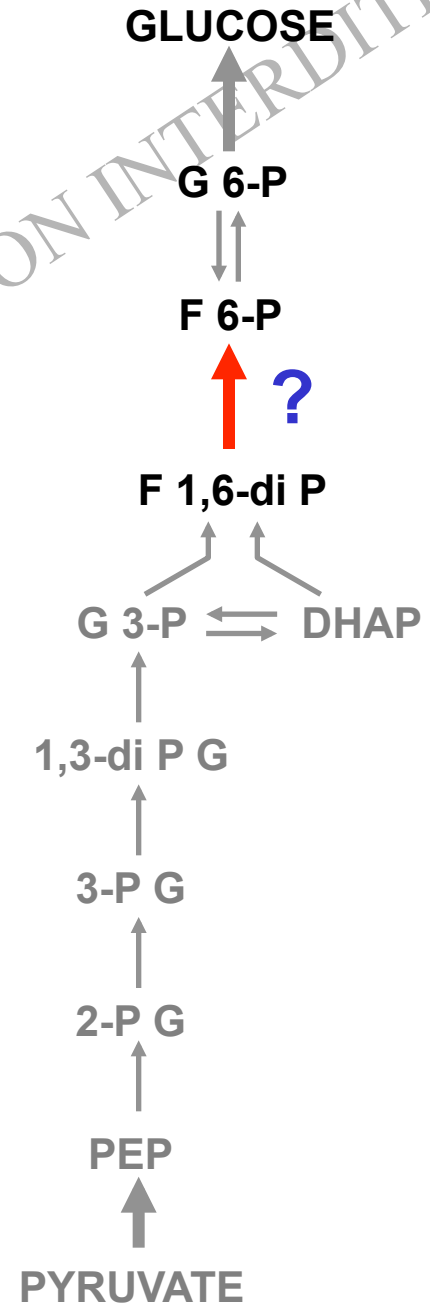
Il s'agit d'une réaction tout à fait différente (pas production d'ATP)



Fructose 1,6-di phosphatase

REACTION IRREVERSIBLE

Par isomérisation, le **Fructose 6-P** est transformé en **Glucose 6-P**, réaction catalysée par la même enzyme que dans la glycolyse



NEOGLUCOGENESE

G-6P → GLUCOSE

Nécessite 2 étapes :

- 1ère : Passage du cytosol vers le réticulum endoplasmique

Réaction catalysée par la *G 6-P translocase*

- 2ème : déphosphorylation du Glucose 6-phosphate

Réaction qui se déroule dans le **réticulum endoplasmique**

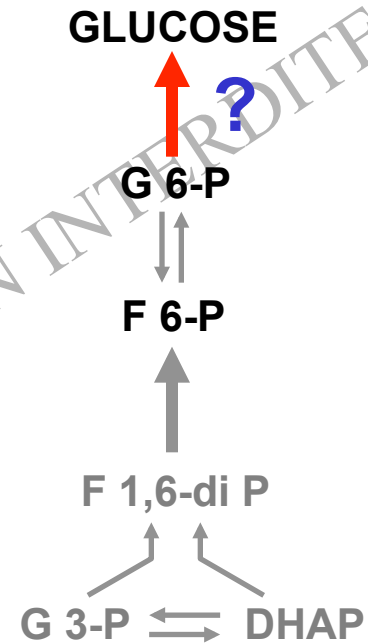
→ réaction inverse de celle catalysée par les hexokinases

Elle est catalysée par la *Glucose 6-phosphatase (G 6-Pase)*

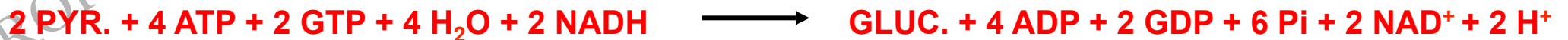
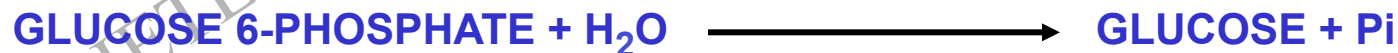
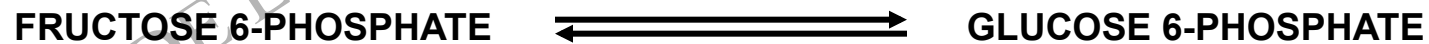
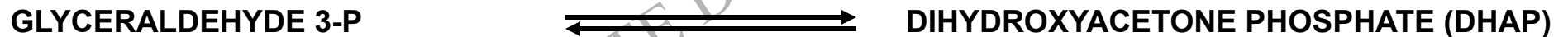
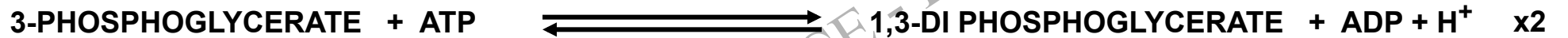
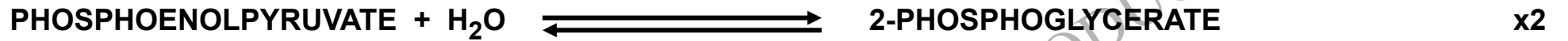
Il s'agit d'une réaction tout à fait différente (pas production d'ATP)

Cette enzyme n'est présente que dans le **FOIE**, les **REINS**

G 6-Pase : enzyme du **réticulum endoplasmique** indispensable à la **néoglucogenèse** et à la fin de la **glycogénolyse hépatique**



REACTIONS DE LA NEOGLUCOGENESE AU DEPART DU PYRUVATE



NEOGLUCOGENESE

Coût énergétique de la néoglucogénèse (à partir du pyruvate)



4 ATP :

2 (Pyr → Oxaloacétate)

2 (3-P Glycérate → 1, 3 di-P Glycérate)

2 GTP :

2 (oxaloacétate → PEP)

Soit 4 ATP et 2 GTP

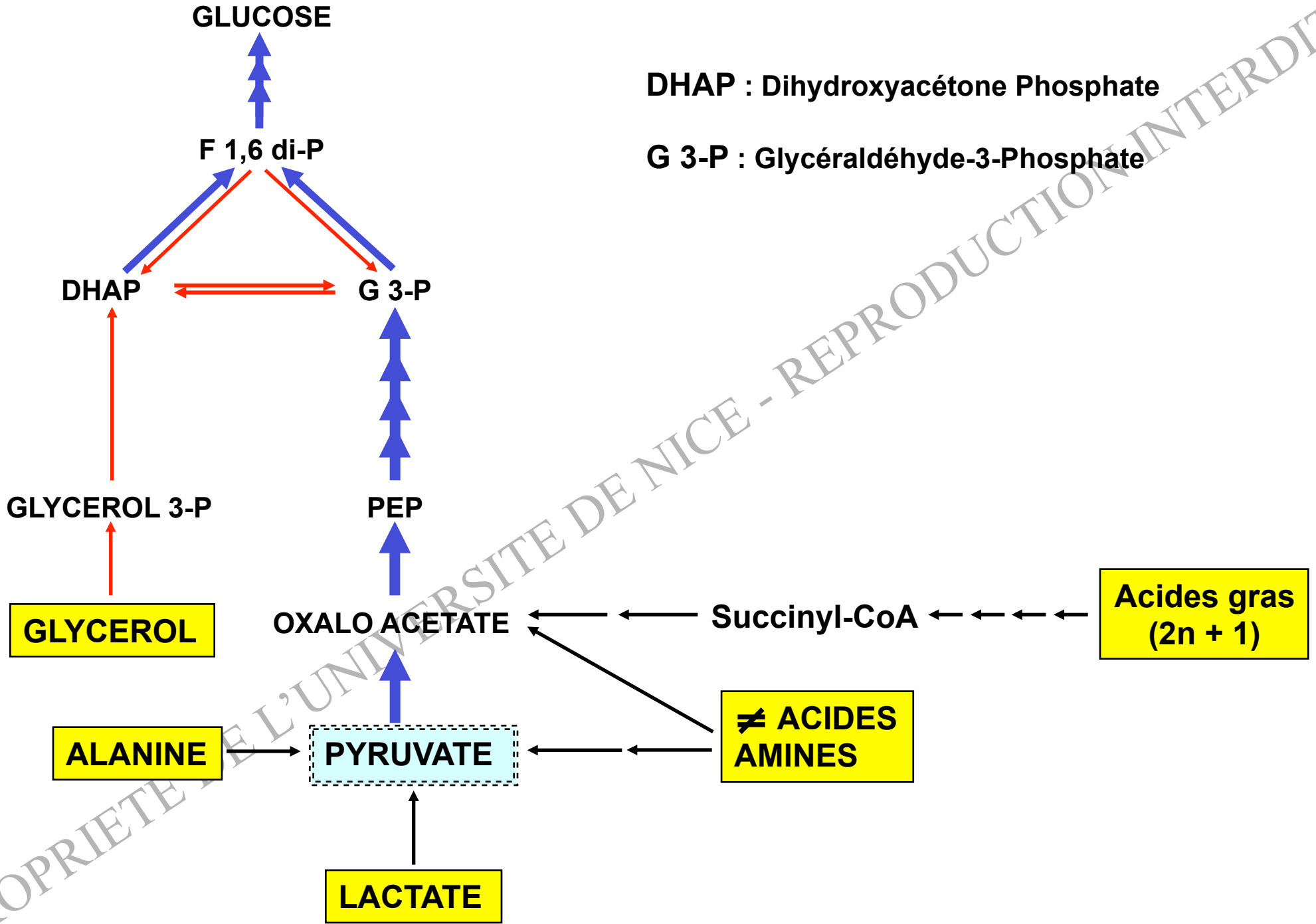
Coût énergétique significatif

→ assure l'**irréversibilité** de la néoglucogénèse

→ assure la **régulation de la néoglucogénèse** au niveau des **3 étapes irréversibles et indépendantes** de la glycolyse

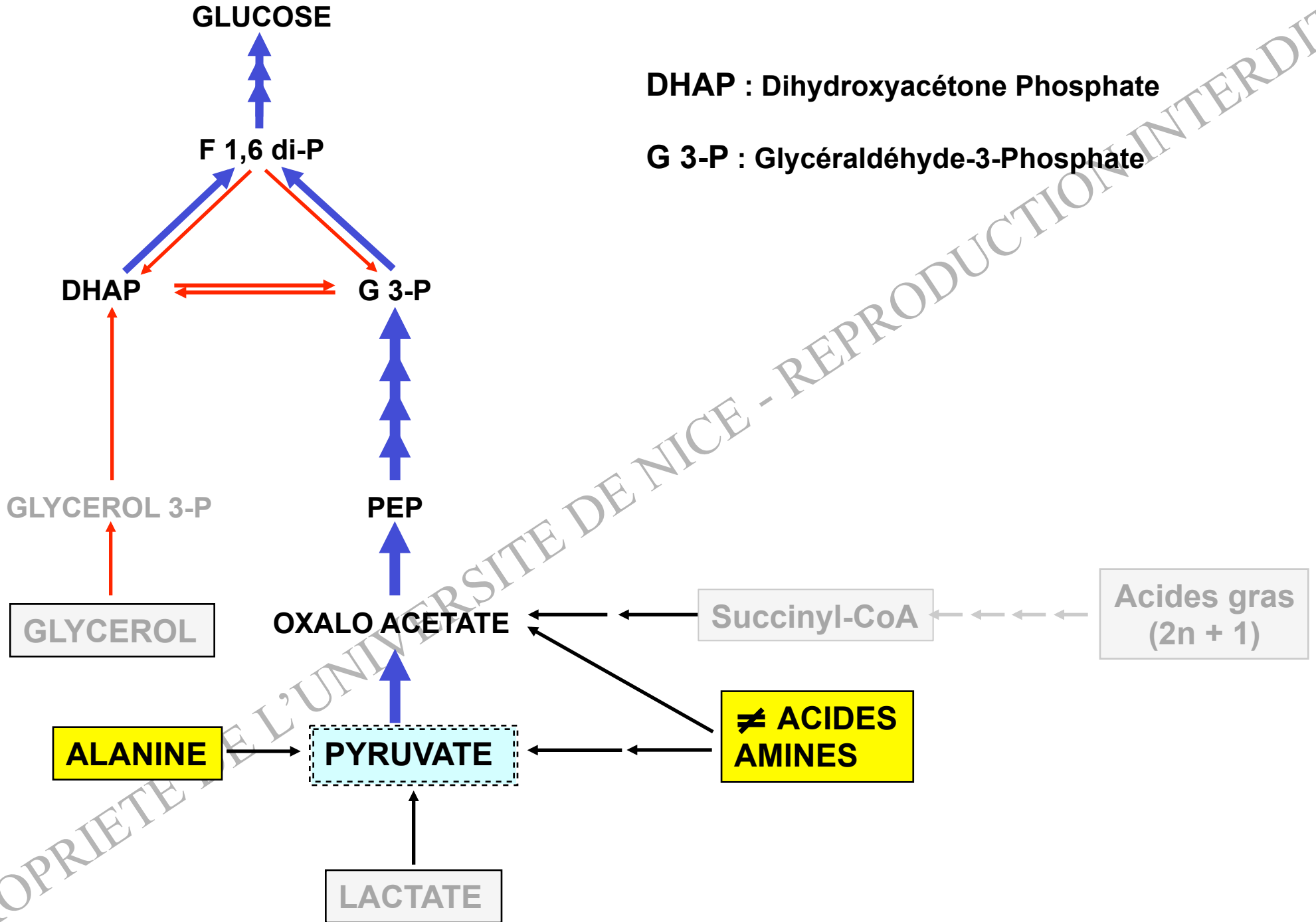
DHAP : Dihydroxyacétone Phosphate

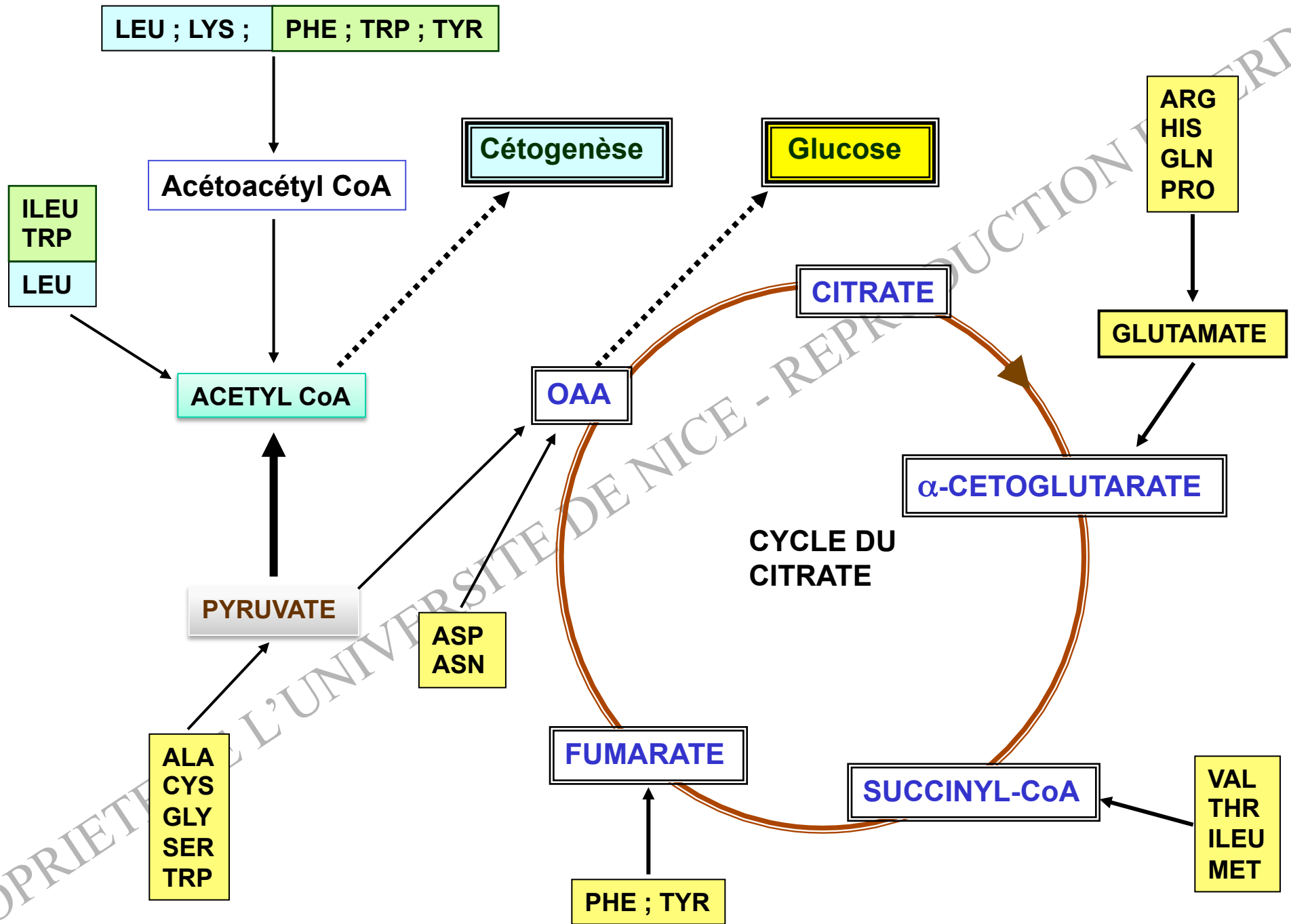
G 3-P : Glycéraldéhyde-3-Phosphate



DHAP : Dihydroxyacétone Phosphate

G 3-P : Glycéraldéhyde-3-Phosphate





GLUCOGENES

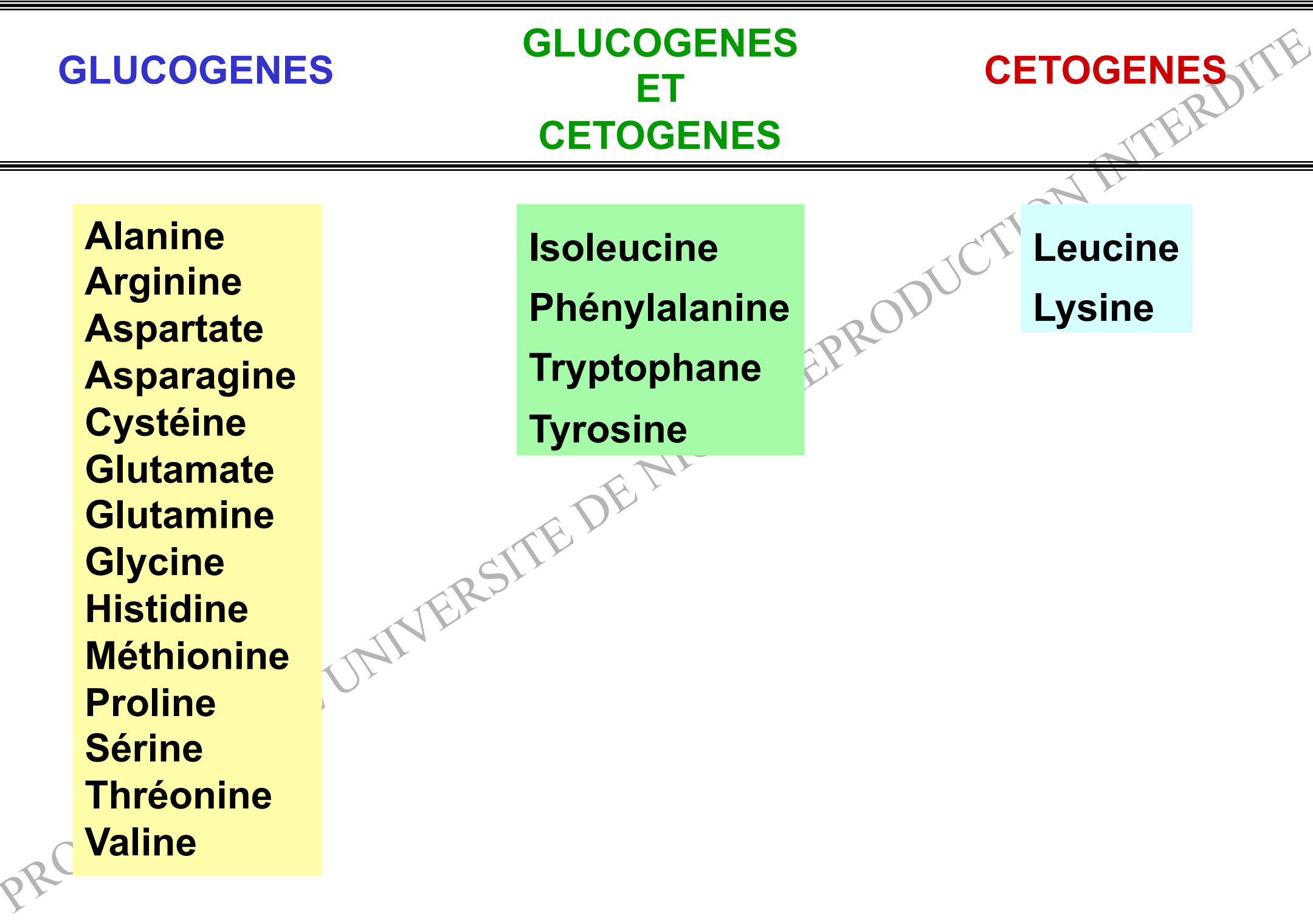
GLUCOGENES ET CETOGENES

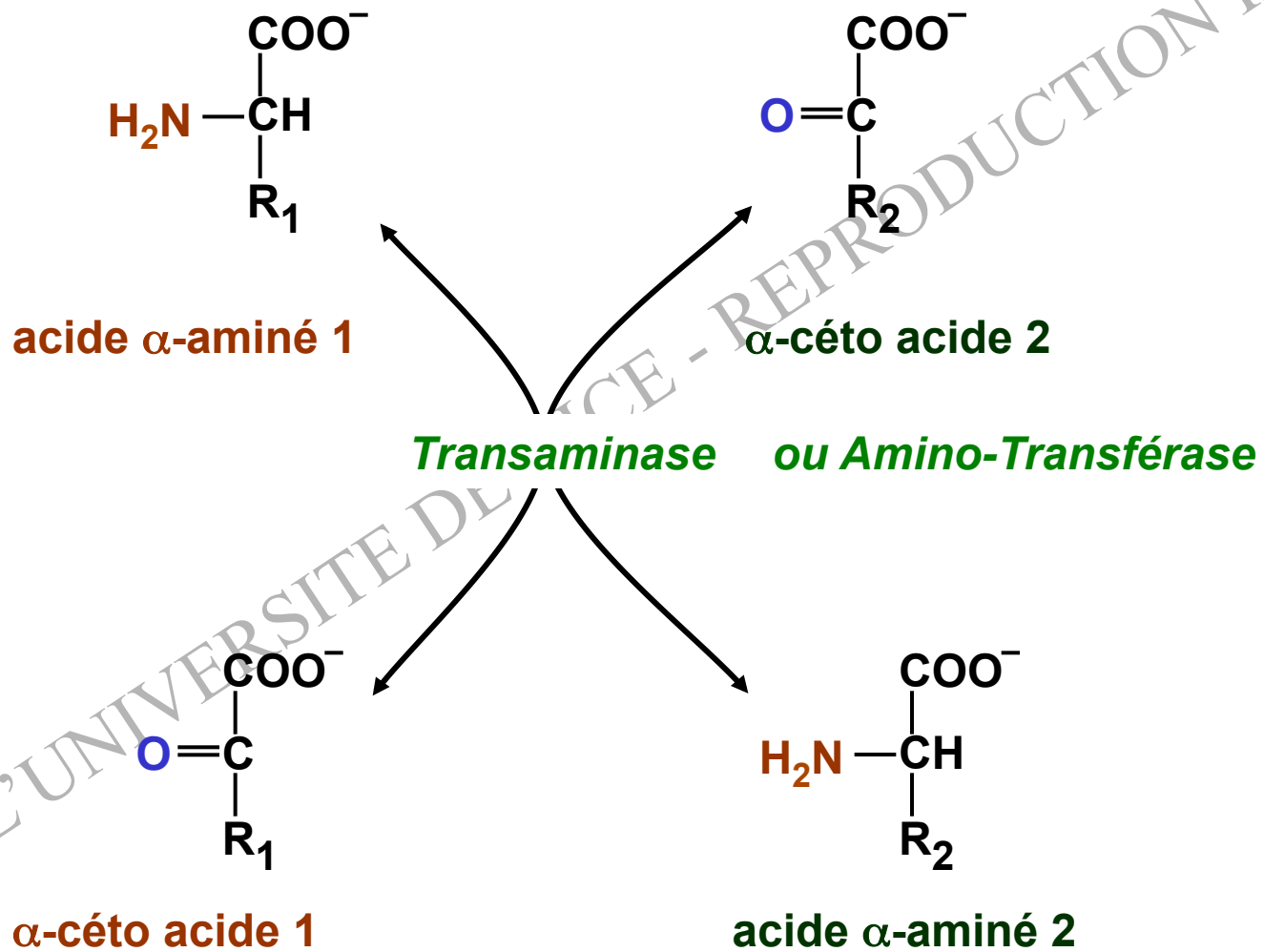
CETOGENES

Alanine
Arginine
Aspartate
Asparagine
Cystéine
Glutamate
Glutamine
Glycine
Histidine
Méthionine
Proline
Sérine
Thréonine
Valine

Isoleucine
Phénylalanine
Tryptophane
Tyrosine

Leucine
Lysine

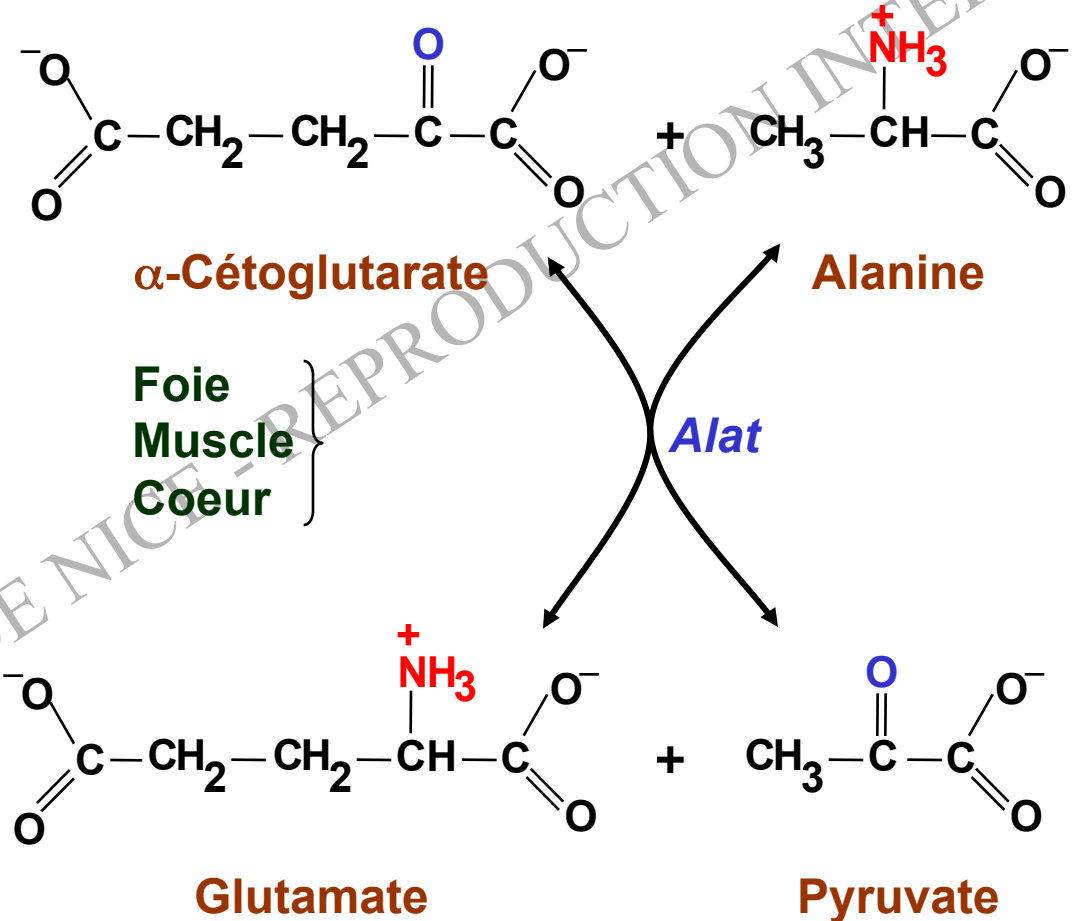




Alanine

- Représente 30% des substrats utilisés par le foie pour la néoglucogénèse.
- Libérée en grande quantité par le muscle dès le début du jeûne.
- Provient de la transamination du pyruvate.

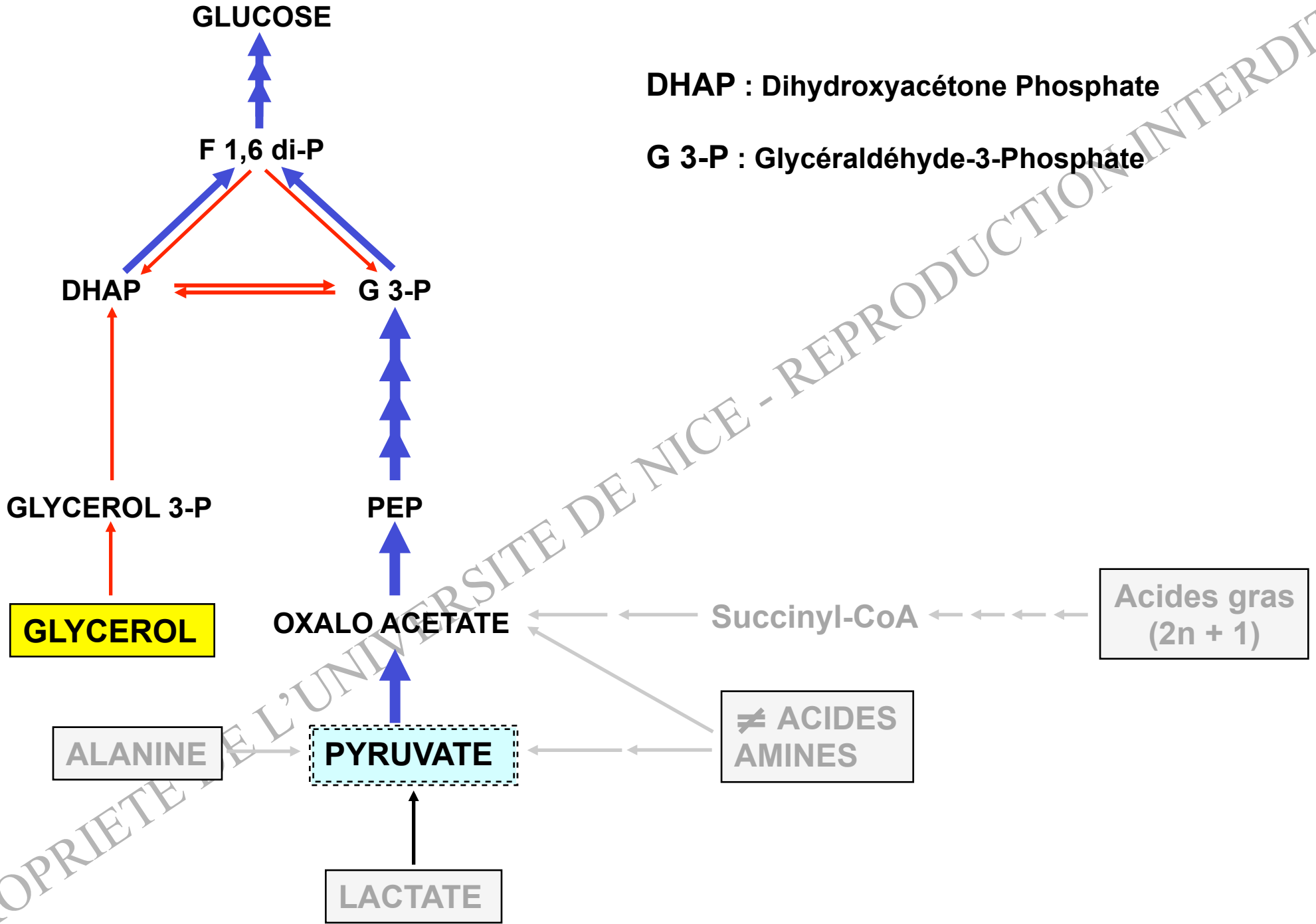
Foie	Sang	Muscle
Glucose		Glucose
↑		↓
Pyruvate		Pyruvate
↑		↓
Alanine		Alanine
		←



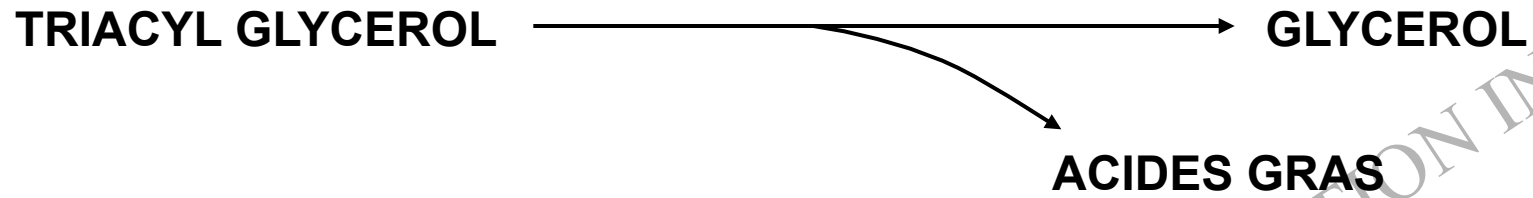
AlAT : Alanine Amino Transférase

DHAP : Dihydroxyacétone Phosphate

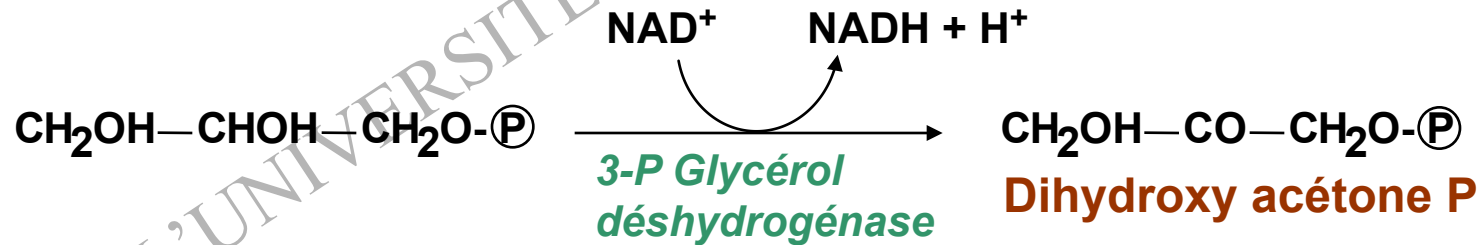
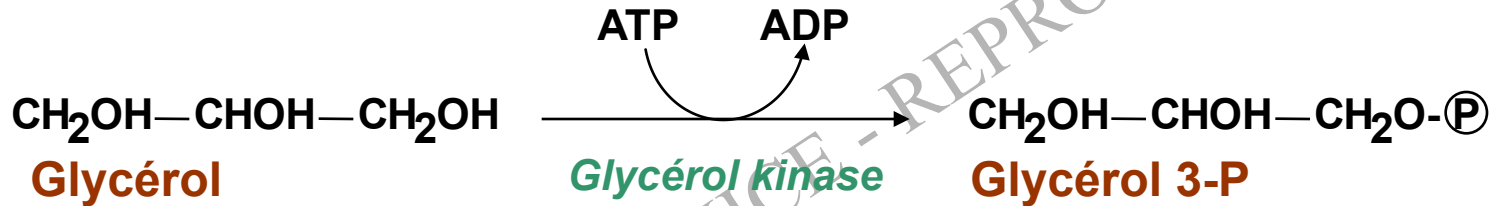
G 3-P : Glycéraldéhyde-3-Phosphate



Tissu adipeux

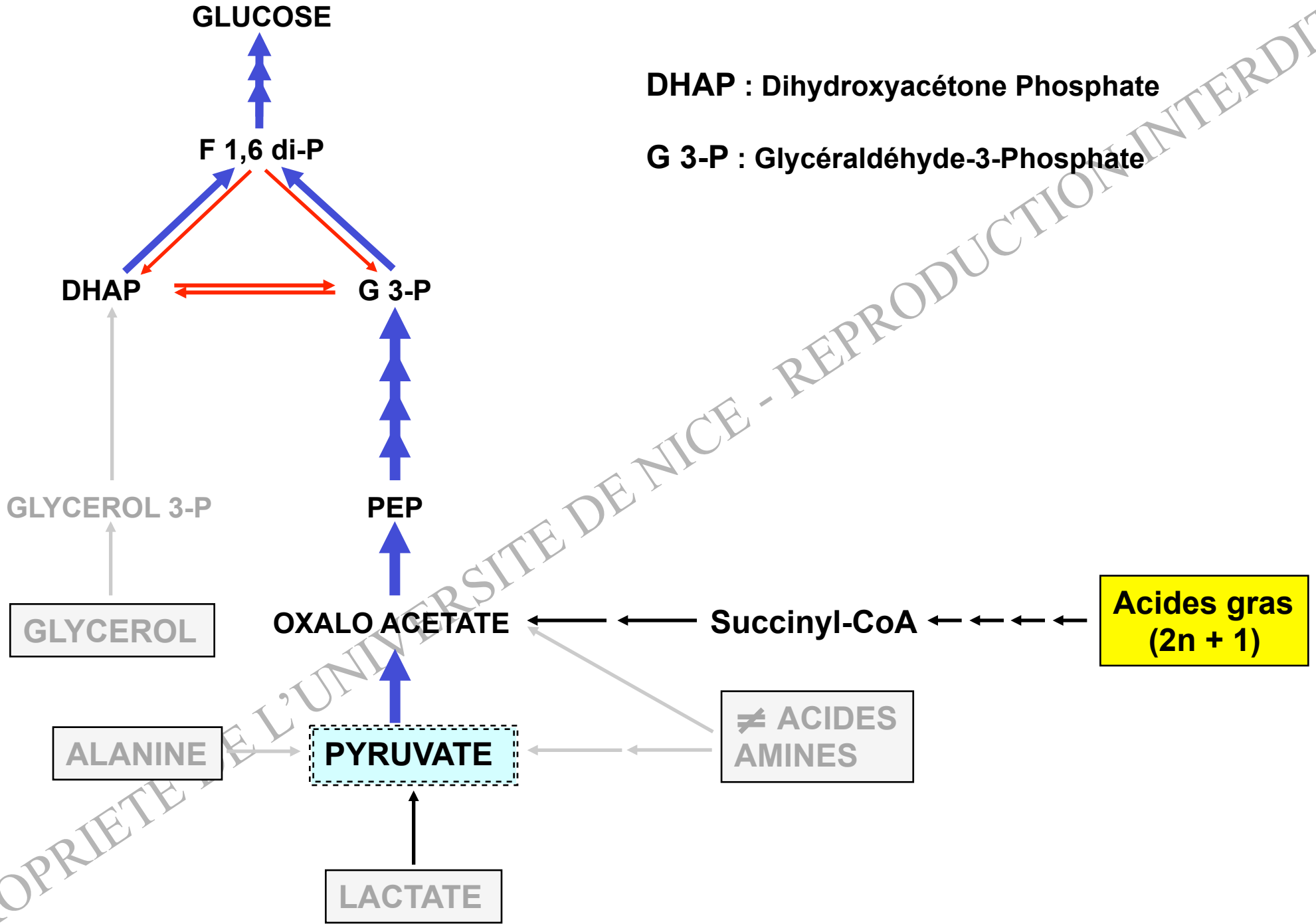


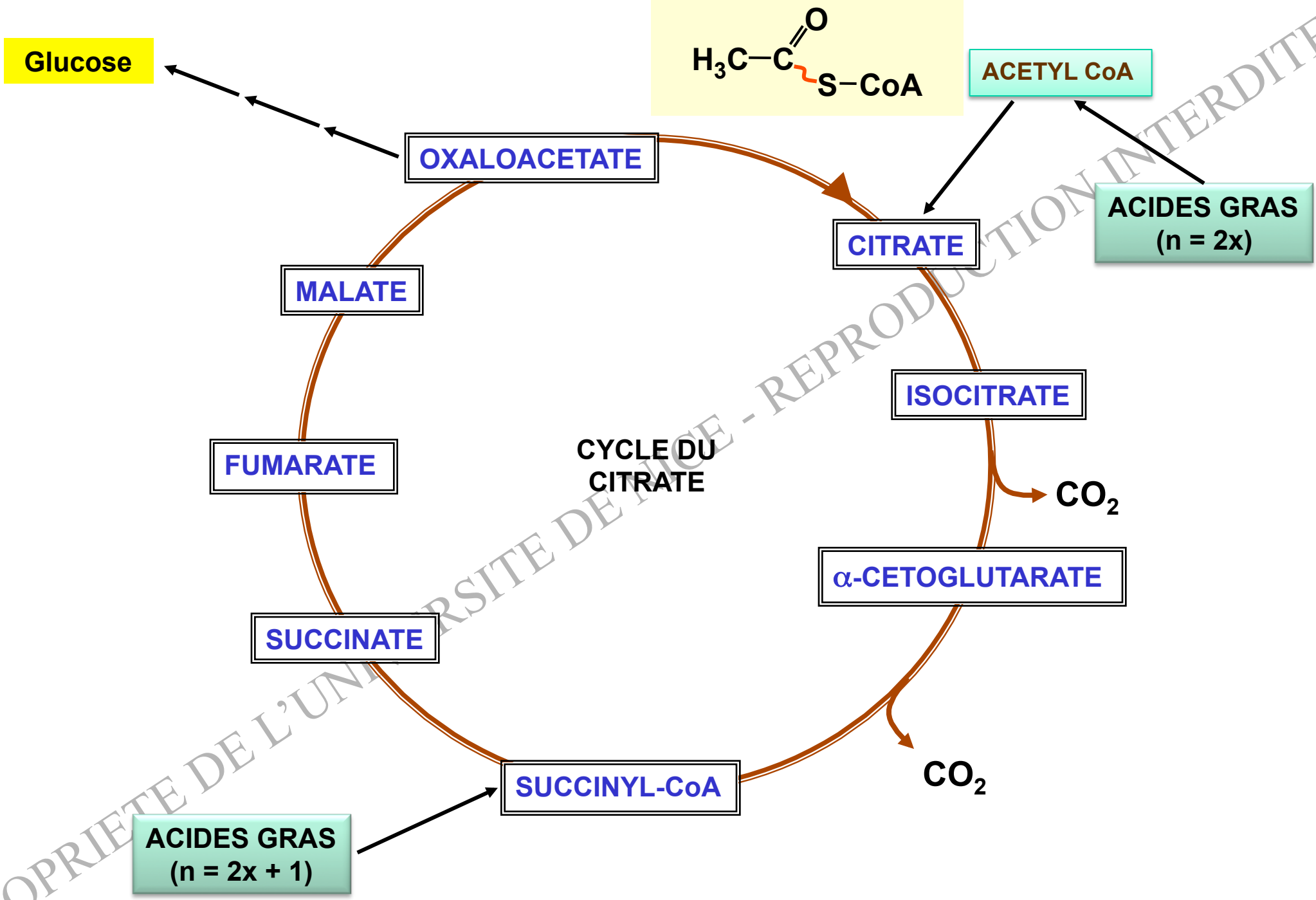
Foie



DHAP : Dihydroxyacétone Phosphate

G 3-P : Glycéraldéhyde-3-Phosphate





ACIDES GRAS AYANT UN NOMBRE IMPAIR DE CARBONES

➤ LIPIDES NATURELS

- LA PLUPART → NOMBRE PAIR DE C
- PETIT NOMBRE → NOMBRE IMPAIR DE C

➤ ACIDES GRAS A NOMBRE IMPAIR DE C

DERNIER CYCLE DE LA β -OXYDATION →

$\frac{(n - 3)}{2}$ ACETYL-CoA + 1 PROPIONYL-CoA

2

PROPIONATE

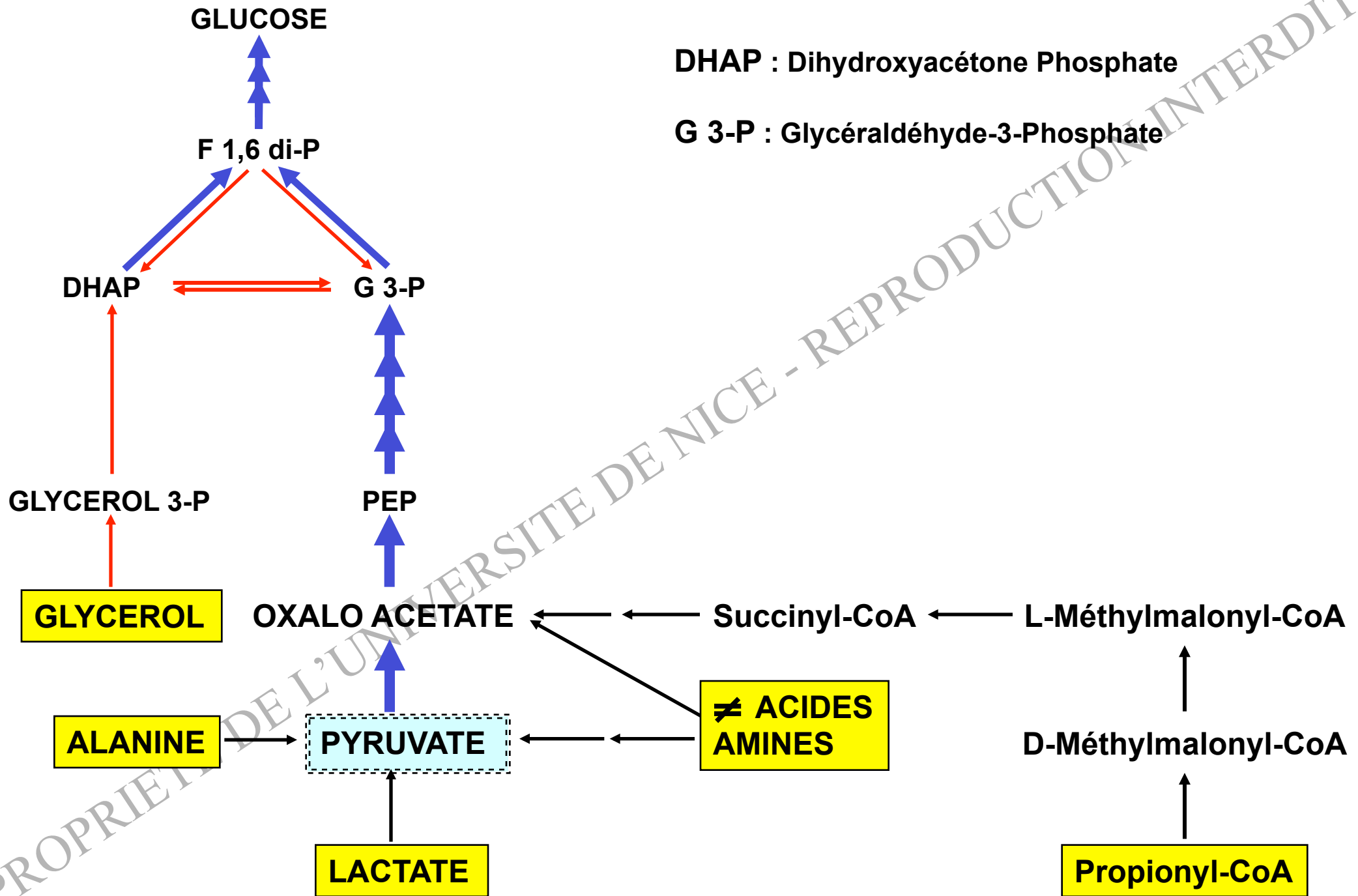
➤ **PRODUIT PAR :**

- **DEGRADATION DE CERTAINS ACIDES AMINES (Met ; Ileu ; Val)**
- **OXYDATION D'ACIDES GRAS A NOMBRE IMPAIR DE CARBONES**

➤ **RELATION AVEC LA GLUCONEOGENESE**

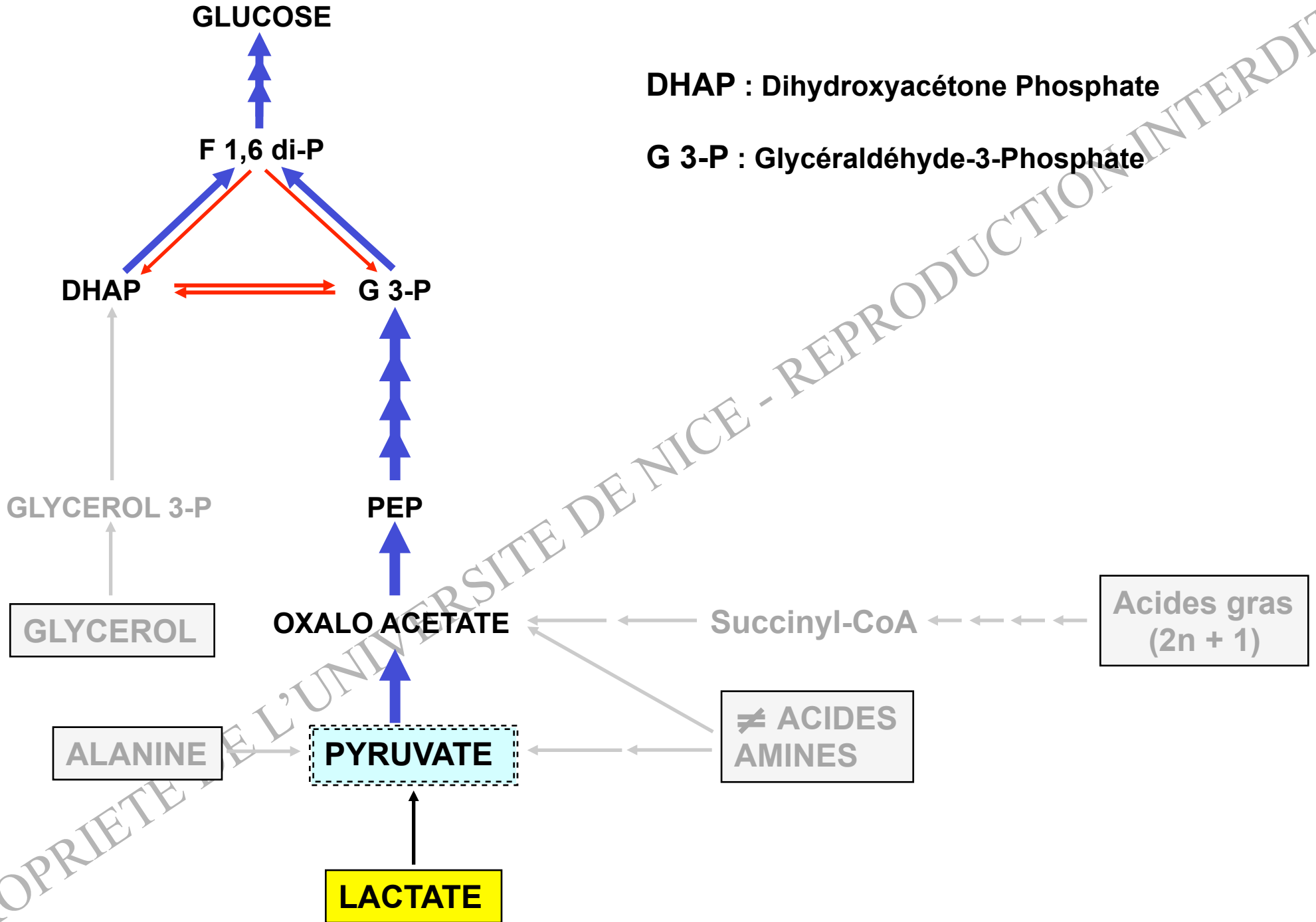
PROPIONYL-CoA : PRECUSEUR DE LA GLUCONEOGENESE VIA SA CONVERSION EN SUCCINYL-CoA → OXALOACETATE

PROPIONYL-CoA : BON PRECURSEUR



DHAP : Dihydroxyacétone Phosphate

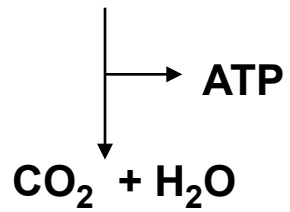
G 3-P : Glycéraldéhyde-3-Phosphate



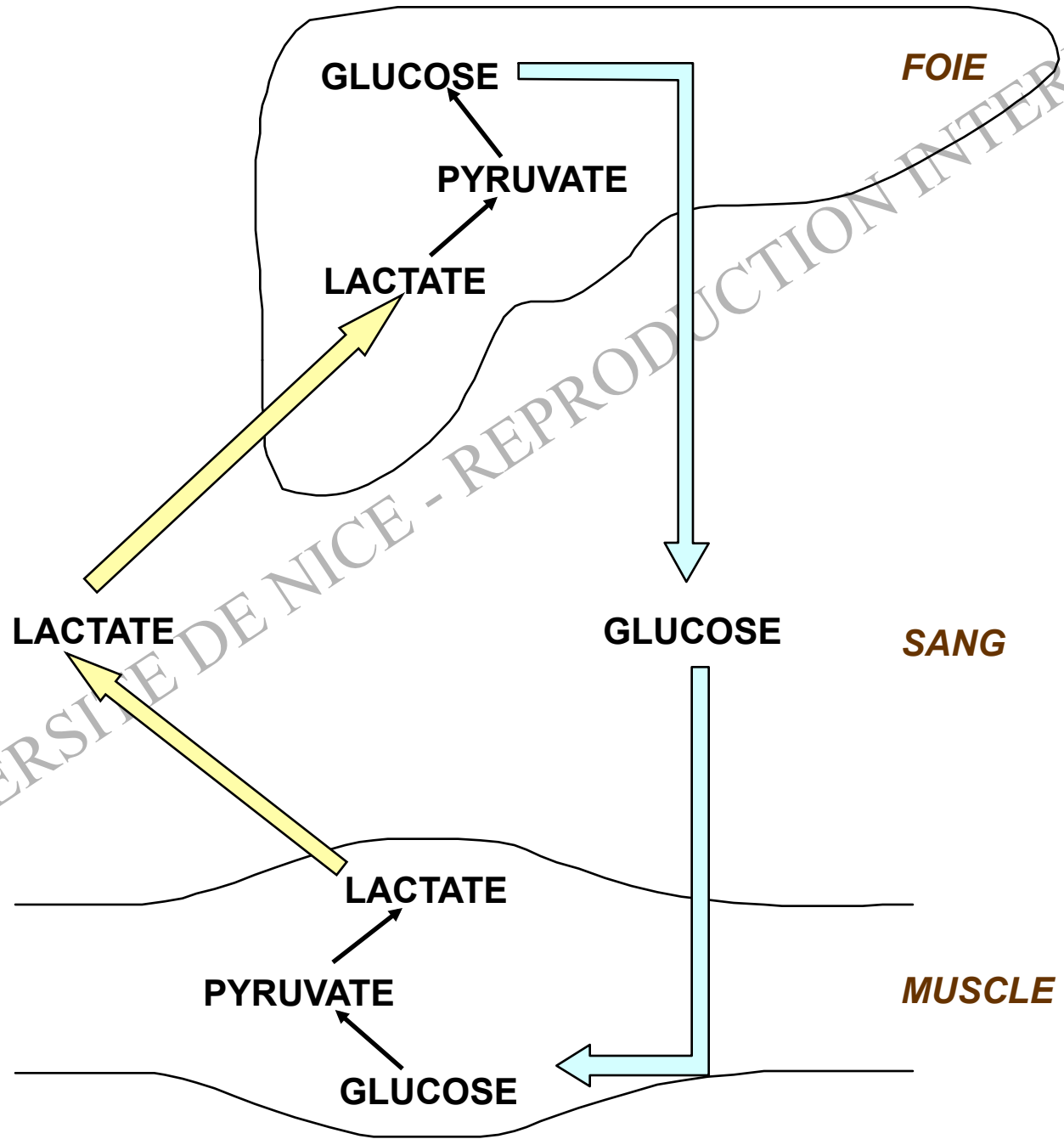
CYCLE DE CORI

NEOGLUCOGENESE
Consommation d'ATP

ACIDES GRAS



GLYCOLYSE
Production d'ATP



PROPRIÉTÉ DE L'UNIVERSITÉ DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE

GLYCOLYSE ↔ NEOGLUCOGENESE

Même voie, mais dans des directions opposées →

Les activités enzymatiques doivent être contrôlées de façon **réciproque**



2 mécanismes contrôlant les enzymes clés

Modification des activités enzymatiques

- Modification covalente par phosphorylation réversible
- Effets allostériques

Induction ou répression de la synthèse des enzymes

REGULATION GLUCONEOGENESE

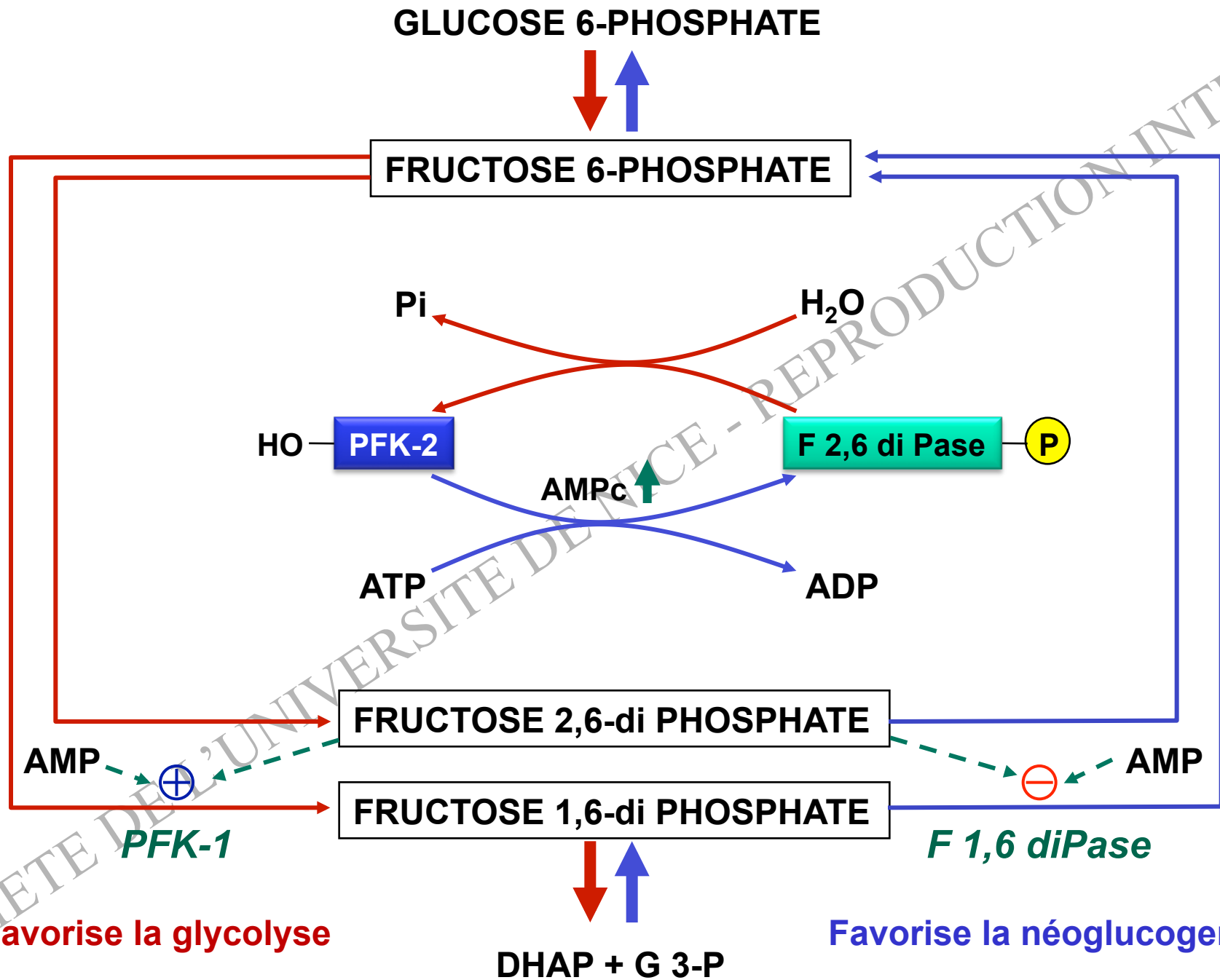
➤ QUANTITE SUBSTRAT POUR LA GLUCONEOGENESE

➤ GLUCAGON

- MODIFICATION EFFECTEUR ALLOSTERIQUE (F 2,6 diP)
- MODIFICATION ACTIVITE ENZYMATIQUE PYRUVATE KINASE

➤ ACETYL-CoA

ACTIVATION ALLOSTERIQUE DE LA PYRUVATE CARBOXYLASE HEPATIQUE



PROPRIETE DELL'UNIVERSITE DE WICE - REPRODUCTION INTERDITE

FRUCTOSE 2,6 DIPHOSPHATE

- **Inhibe** la Fructose 1,6 diphosphatase (F 1,6 di-P → F 6-P)
- **Active** la PFK-1 (F 6-P → F 1,6 di-P)

FRUCTOSE 2,6 DIPHOSPHATE



↑ **GLYCOLYSE**

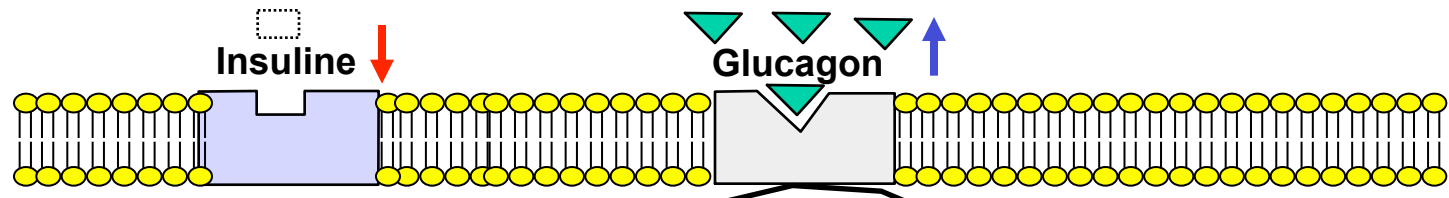
↓ **GLUCONEOGENESE**



↓ **GLYCOLYSE**

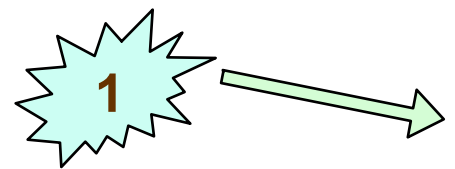
↑ **GLUCONEOGENESE**

PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE



Adénylate cyclase
ATP → AMPc + PPi

- Fructose-Diphosphate-Phosphatase-2*
- Fructose 2,6 Diphosphatase*
- PFK-2 : Phosphofructo-kinase-2*



Protéine Kinase A active



FRUCTOSE 6-P

Pi

Fructose 1,6 Diphosphate Phosphatase

H₂O

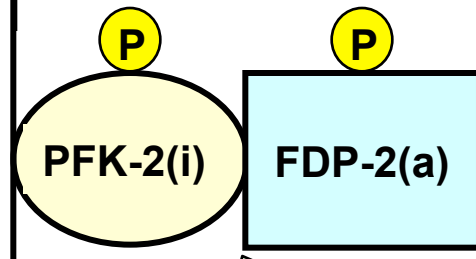


FRUCTOSE 1,6-di P



ATP → ADP

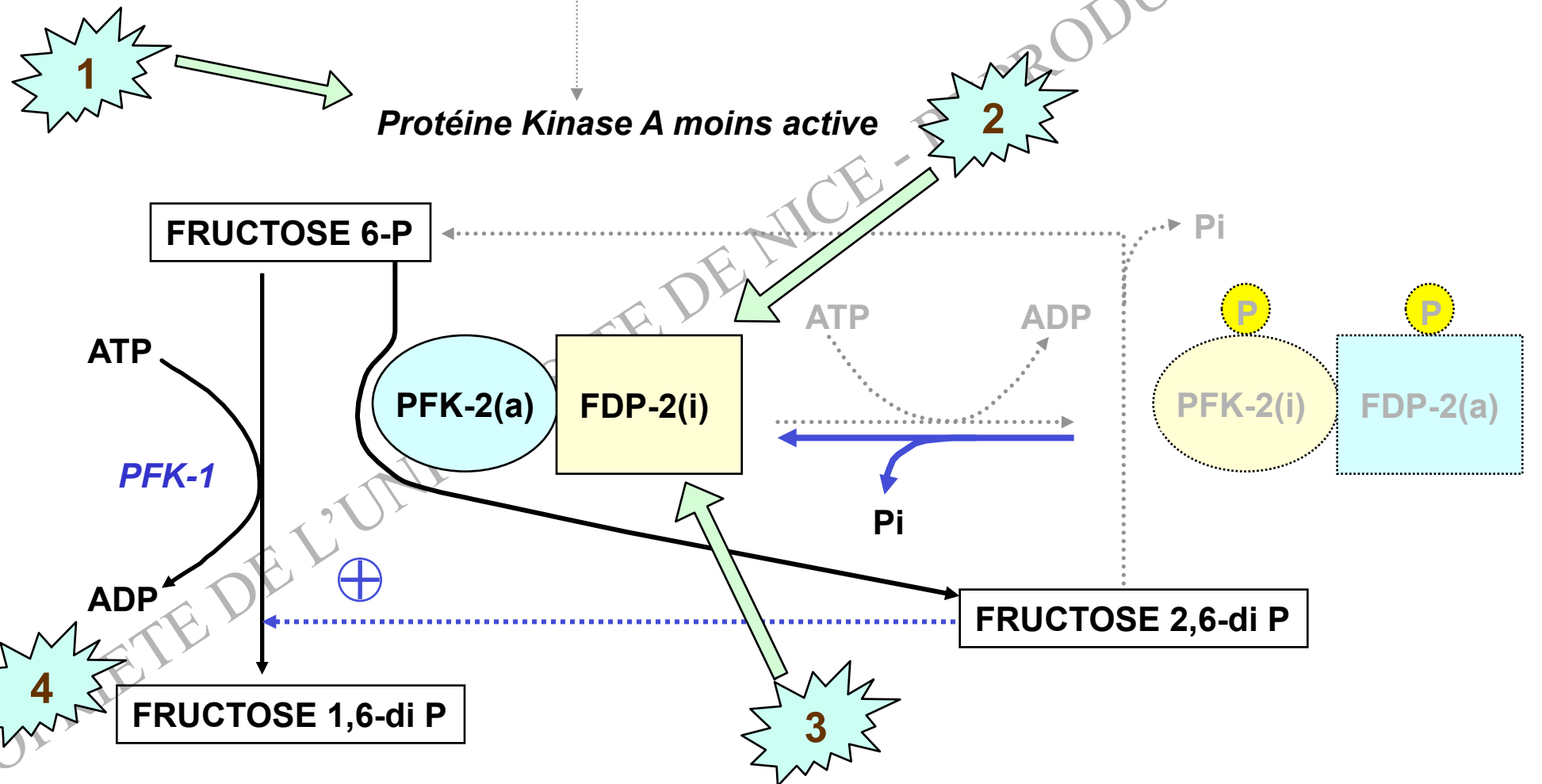
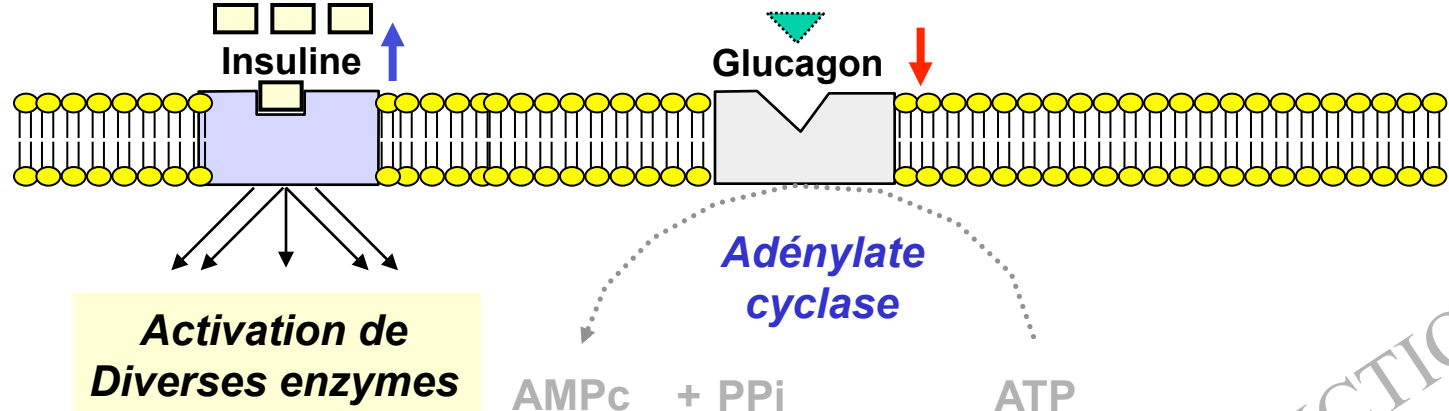
Pi



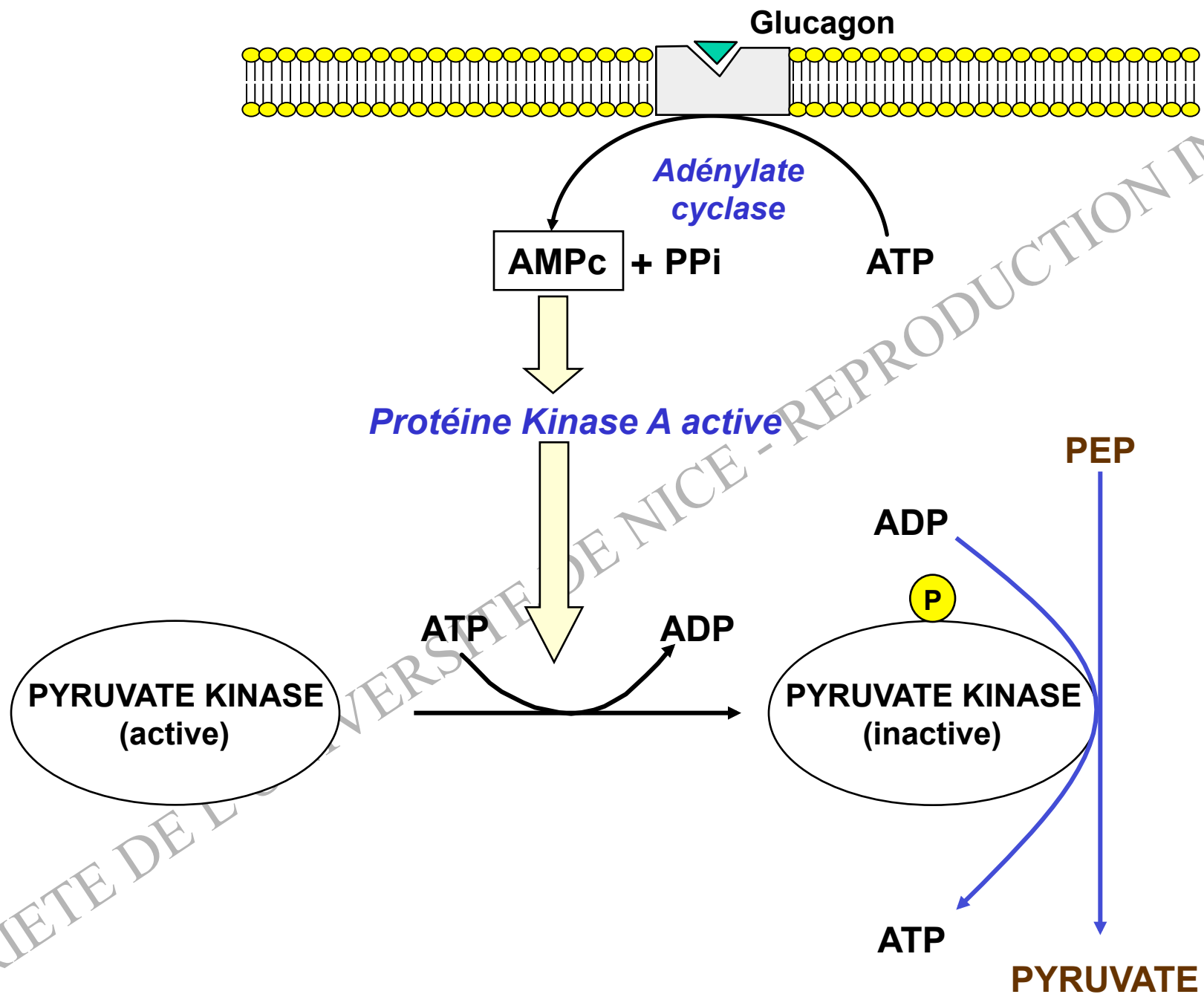
FRUCTOSE 2,6-di P



PROPRIÉTÉ DE L'UNIVERSITÉ DE NICE - COPRODUCTION INTERDITE



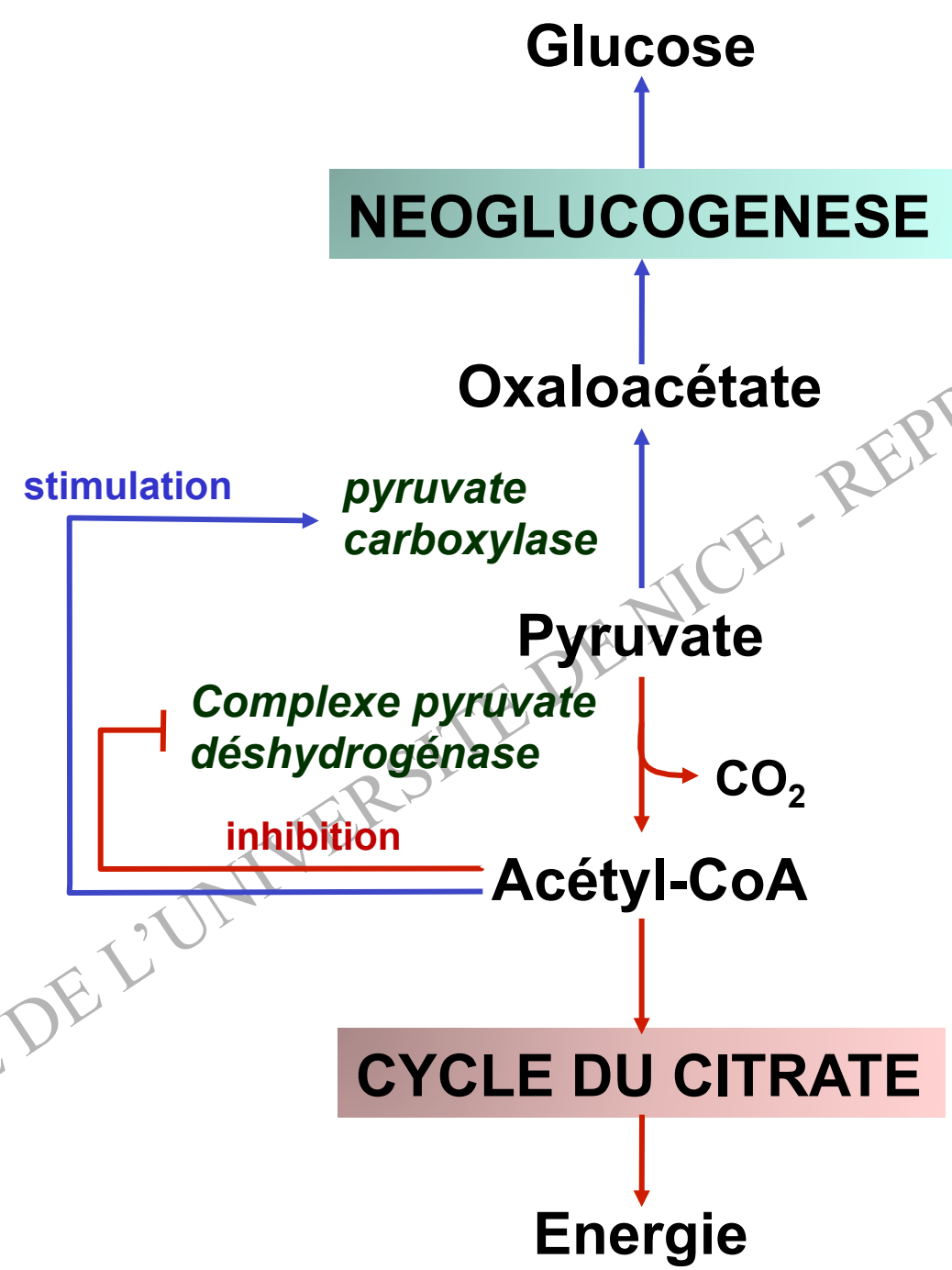
PROPRIÉTÉ DE L'UNIVERSITÉ DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE



PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE

REGULATION DE LA GLUCONEOGENESE PAR L'ACETYL-CoA

Foie



PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE

REGULATION DE LA NEOGLUCOGENESE

Néoglucogénèse et glycolyse → régulation réciproque et coordonnée

Les voies hépatiques fonctionnent en sens opposé et de manière alternative en fonction de la situation nutritionnelle

	Enzymes	Inhibiteurs allostériques	Activateurs allostériques	Phosphorylation
glycolyse	<i>PFK-1</i>	ATP, Citrate	AMP, F 2,6-di P	
	<i>PK</i>	ATP, Ala, Acétyl-CoA	F 1,6-di P	inactive
Néogluco-genèse	<i>Pyruvate carboxylase</i>		Acétyl-CoA	
	<i>Fructose 1,6 di-Phosphatase</i>	AMP, Fructose 2,6-di P	ATP	

GLYCOGENE

Glycogénolyse

Glycogénogenèse



GLUCOSE

Glycolyse

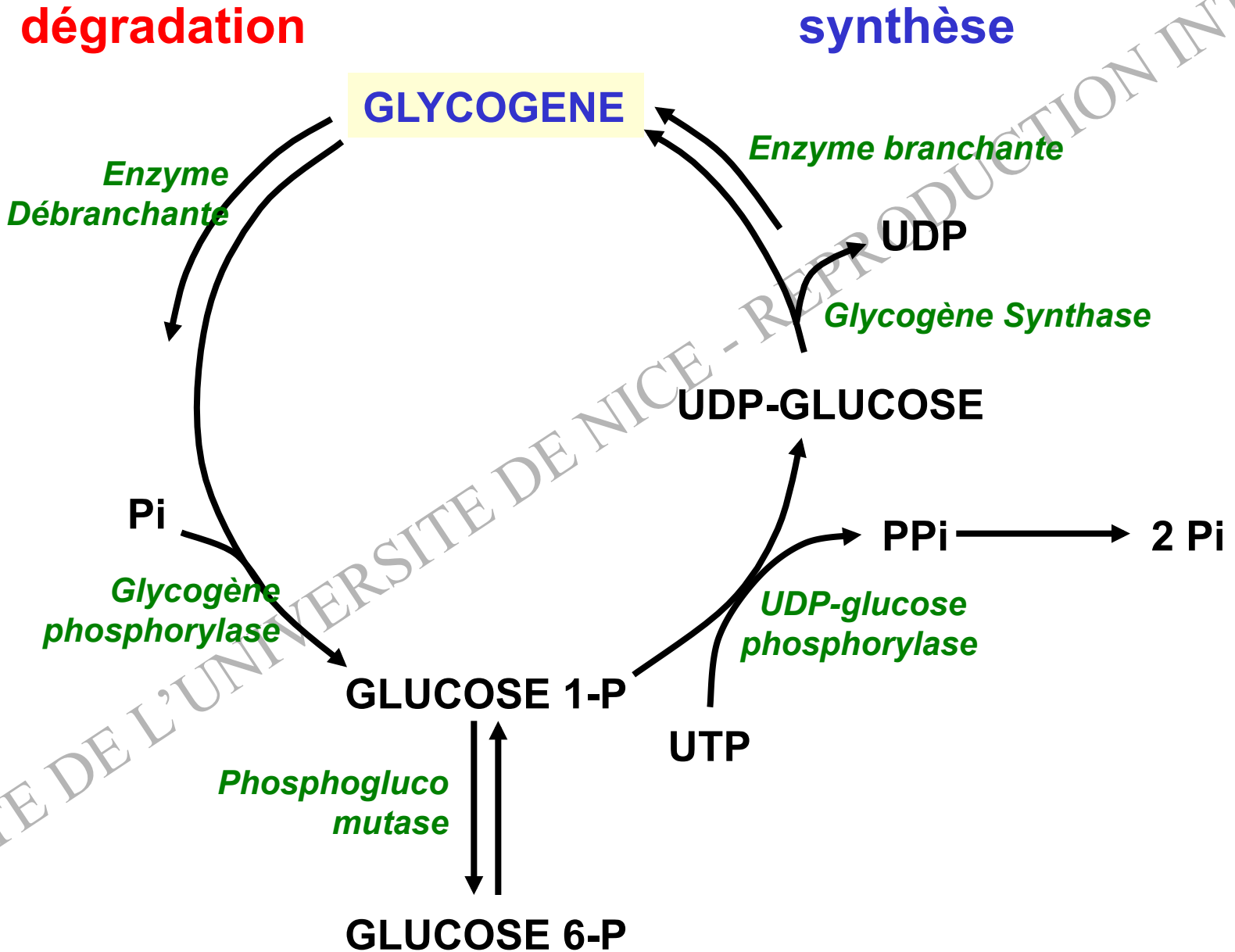
Néoglucogenèse



PYRUVATE

PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION STRICTEMENT INTERDITE

GLYCOGENE : synthèse, dégradation



STRUCTURE ET ROLE DU GLYCOGENE

Structure

Dans des granules cytoplasmiques contenant la plupart des enzymes nécessaires à la synthèse/dégradation

Homo-polysaccharide formé de α -D-glucose

Masse : 10^8 daltons, équivalent de 6×10^5 résidus glucose

Chaîne principale maintenue par des liaisons glucidiques $\alpha(1 \rightarrow 4)$

Tous les 8 à 10 résidus : chaînes latérales reliées par liaison glycosidique $\alpha(1 \rightarrow 6)$

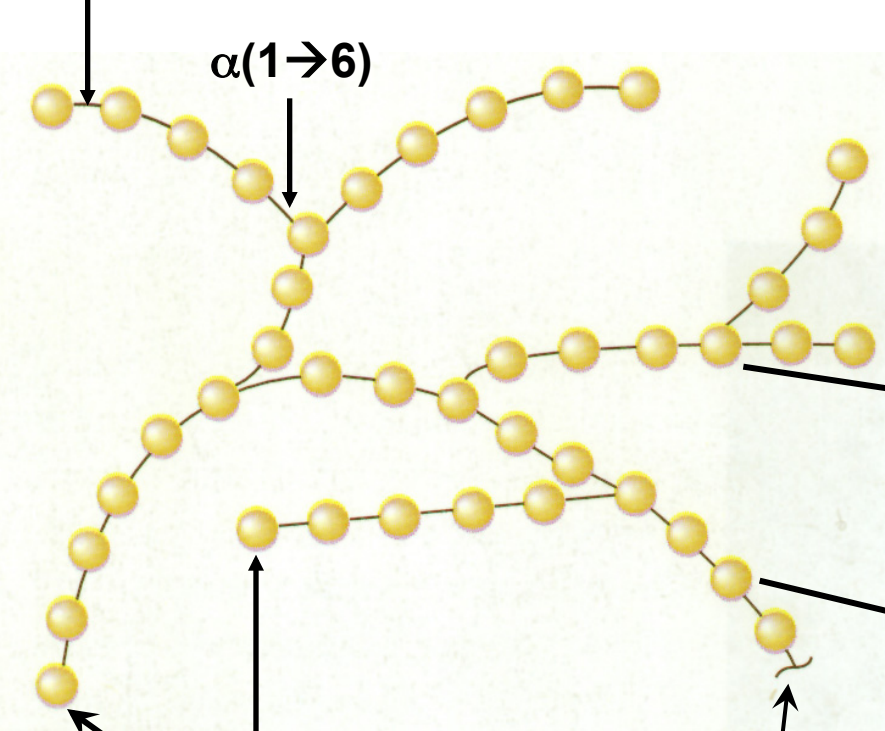
STRUCTURE ET ROLE DU GLYCOGENE

Stocks principaux	Foie	Quantité	Foie ~ 100g de glycogène (6 à 8% du poids du foie)
	Muscle		Muscle ~ 400g de glycogène (1 à 2% du poids muscles)

Rôle	Foie	Maintien de la glycémie pendant les 1ères heures du jeûne
	Muscle	Energie pour les contractions

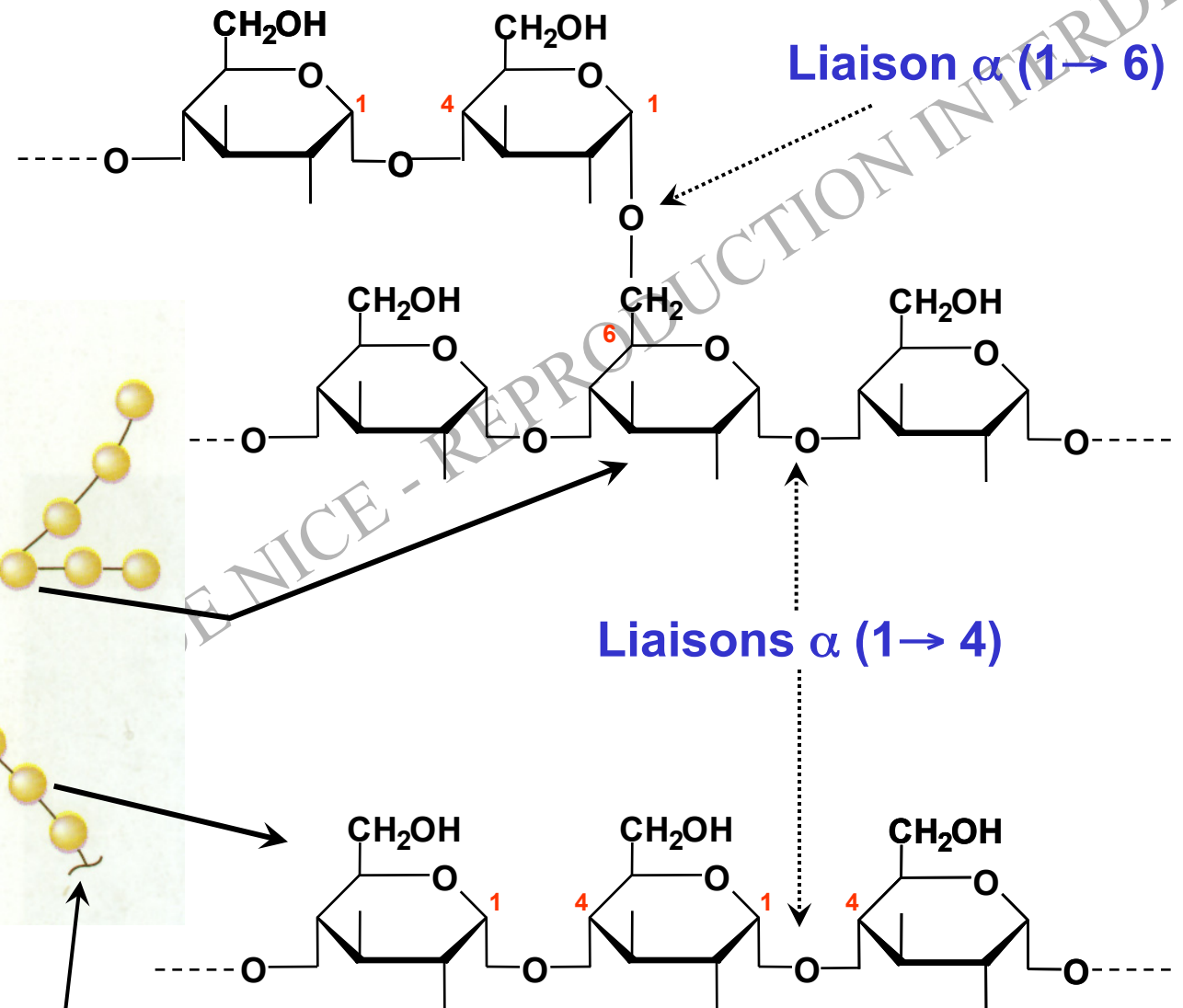
$\alpha(1 \rightarrow 4)$

$\alpha(1 \rightarrow 6)$



Extrémités non réductrices

Extrémité Réductrice
Attachée à la glycogénine



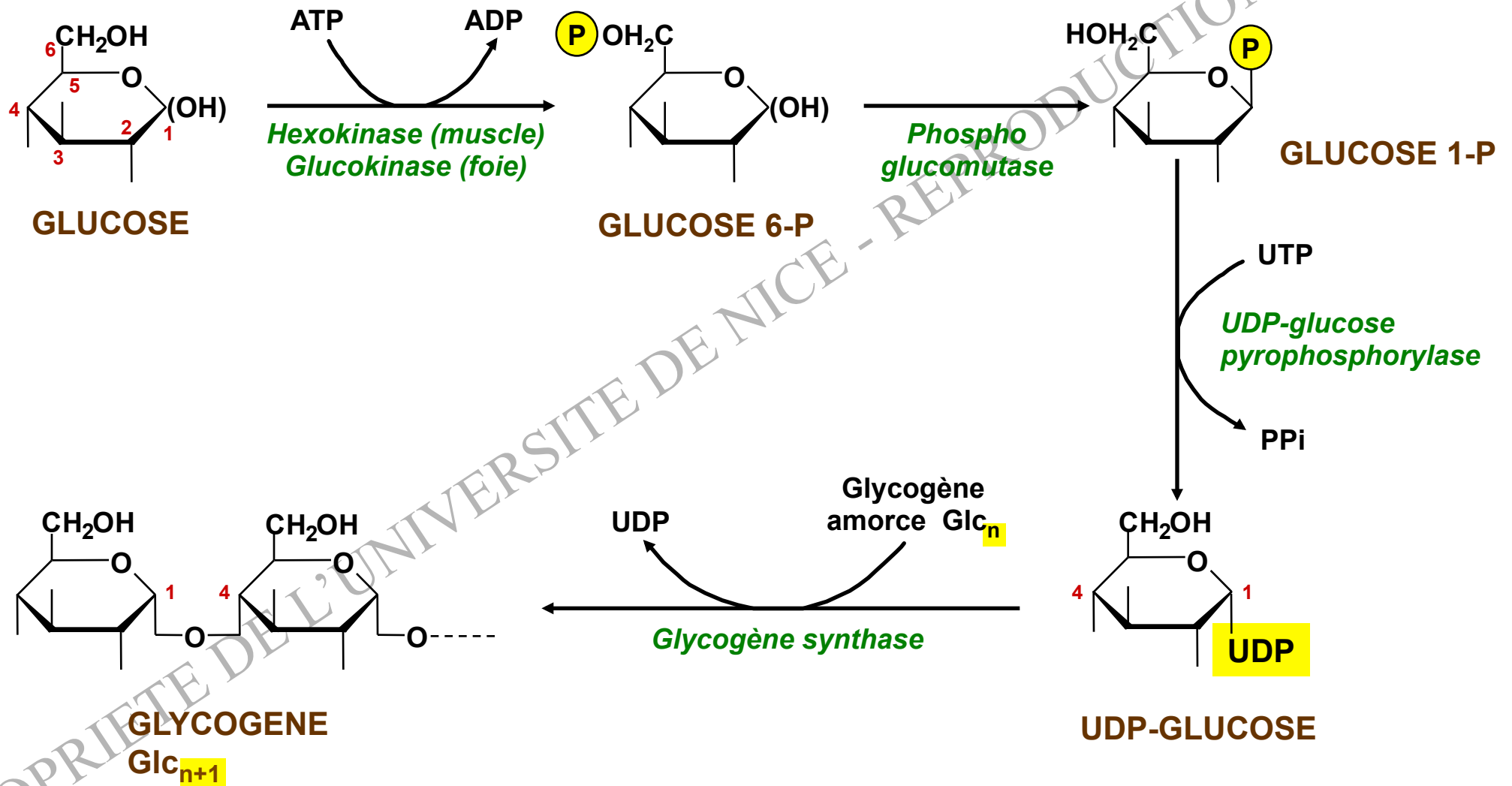
Liaison $\alpha(1 \rightarrow 6)$

Liaisons $\alpha(1 \rightarrow 4)$

PROPRIÉTÉ DE L

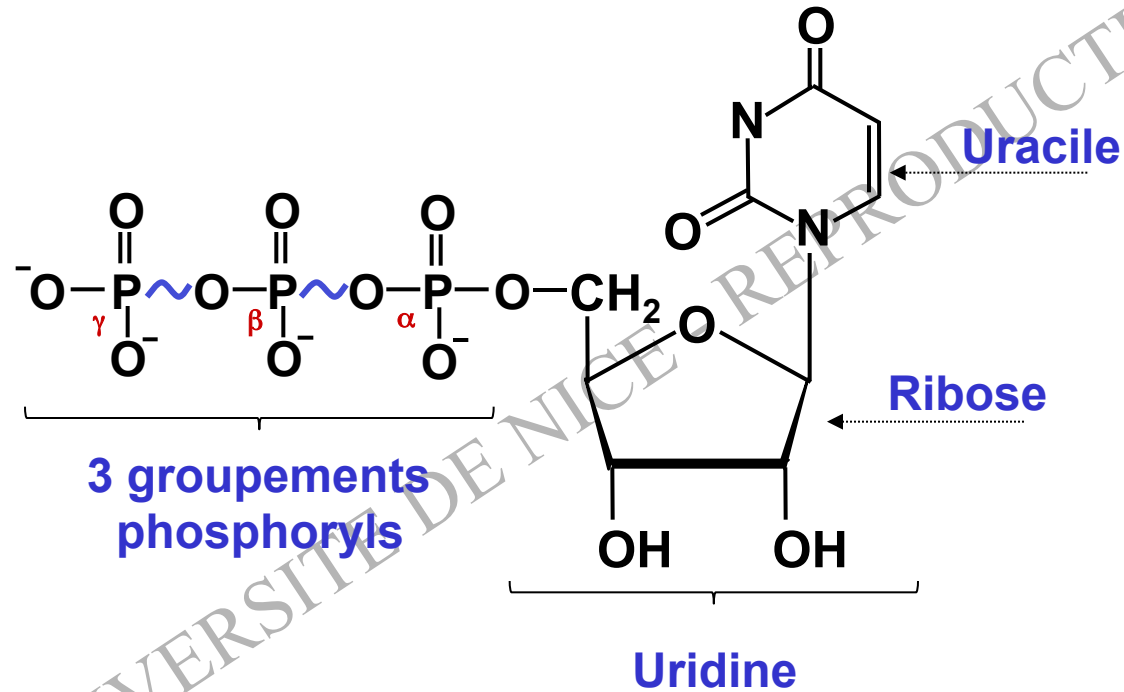
ENICE - REPRODUCTION INTERDITE

CONVERSION DU GLUCOSE (MONOMERE) EN GLYCOGENE (POLYMERE)



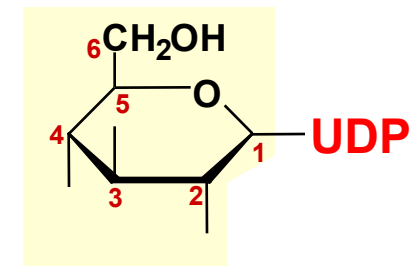
Uridine TriPhosphate (UTP)

Molécule à haut potentiel énergétique

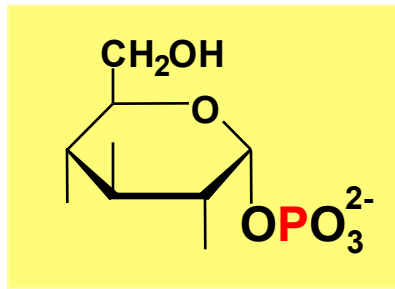


Rôle de l'UTP

L'UTP permet le transport des oses tout en les activant

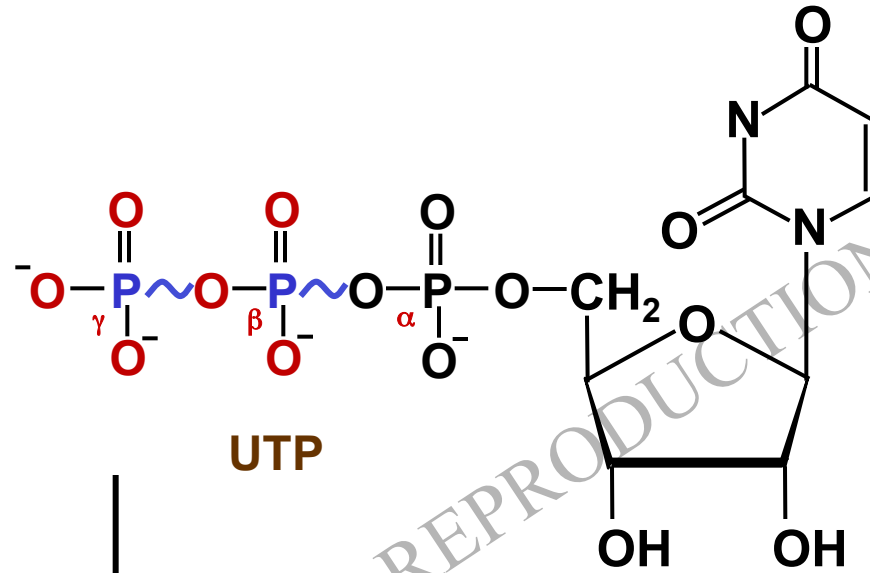


UDP-GLUCOSE

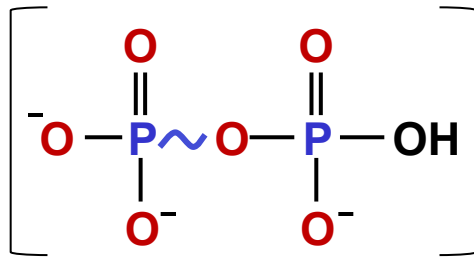


GLUCOSE 1-P

+

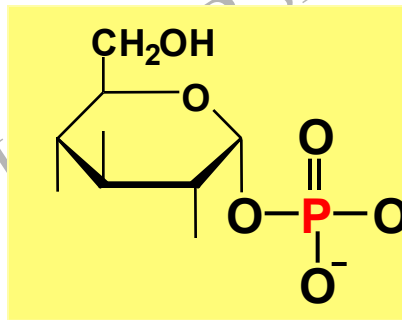


UTP

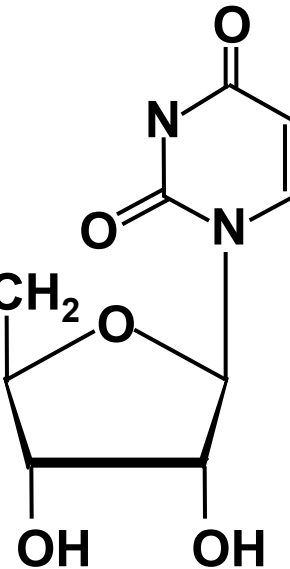


PPi

*UDP-glucose
pyrophosphorylase*

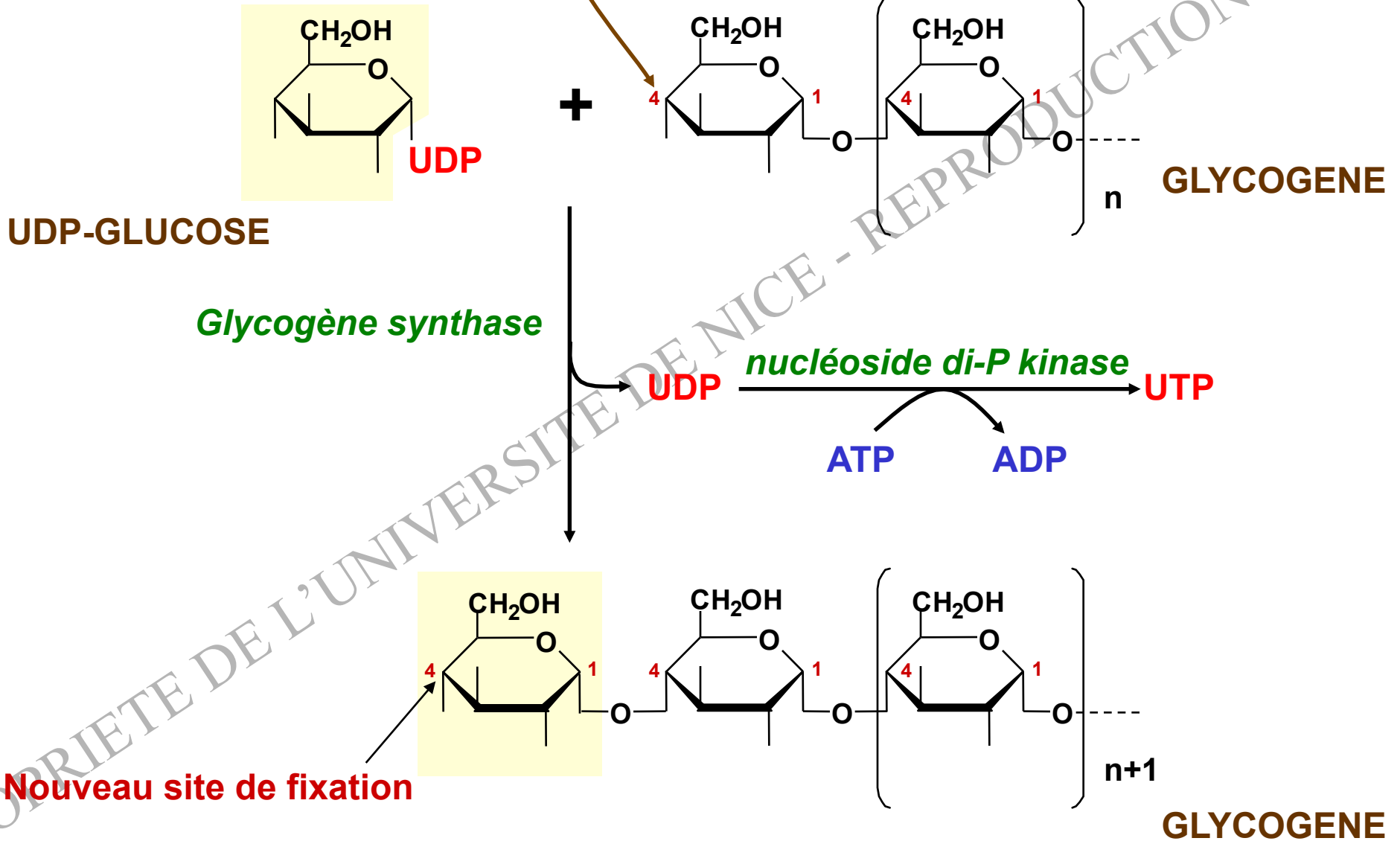


UDP-GLUCOSE

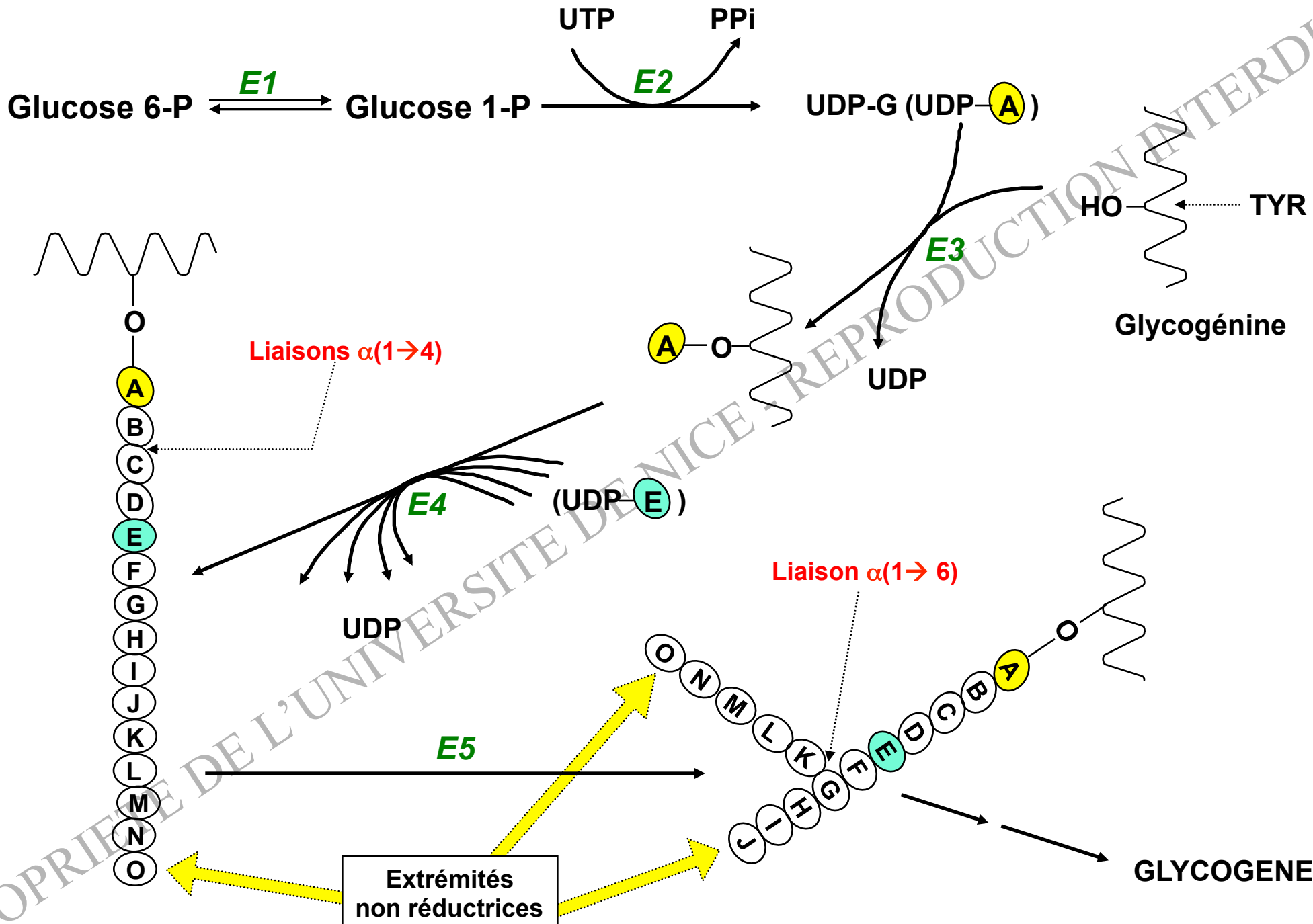


PROPRIETE DE L'ETAT - REPRODUCTION INTERDITE

Extrémité non réductrice



PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE



PROPRIÉTÉ DE L'UNIVERSITÉ DENISE - REPRODUCTION INTERDITE

ENZYMES IMPLIQUÉES

1. **PHOSPHOGLUCOMUTASE**

2. **UDP-GLUCOSE PYROPHOSPHORYLASE**

3. **GLYCOGENINE**

GLYCOGENE INITIATEUR SYNTHASE

PROTEINE - TYROSINE - GLYCOSYL TRANSFERASE

4. **GLYCOGÈNE SYNTHASE**

5. **GLUCOSYL (4:6) TRANSFERASE**

AMYLO (1,4 → 1,6) TRANSGLYCOSYLASE

ENZYME BRANCHANTE

INITIATION D'UNE NOUVELLE MOLECULE DE GLYCOGENE

Glycogénine :

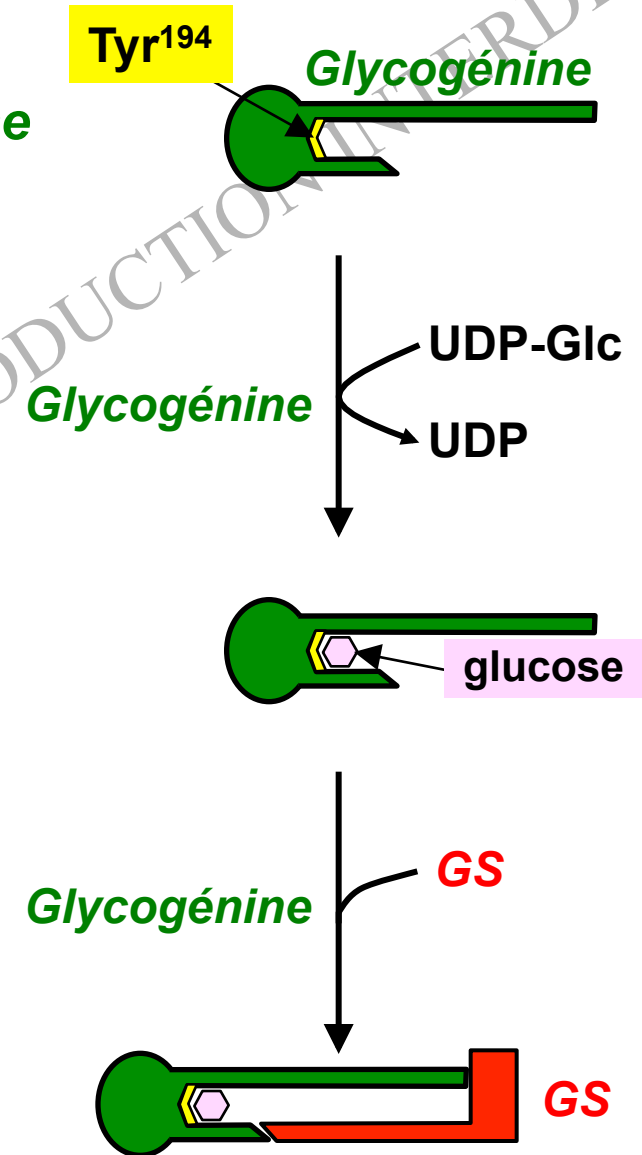
Enzyme de 37 kD ayant une activité *glucosyltransférase*

Point de départ de la formation du glycogène

Permet le transfert d'un résidu glucose d'un UDP-Glucose sur la Tyr¹⁹⁴ de la glycogénine

La fixation du glucose sur la Tyr s'effectue via la fonction réductrice C1 du glucose

La glycogène synthase (**GS**) peut alors se fixer à la glycogénine-glucosylée



INITIATION D'UNE NOUVELLE MOLECULE DE GLYCOGENE

Glycogénine :

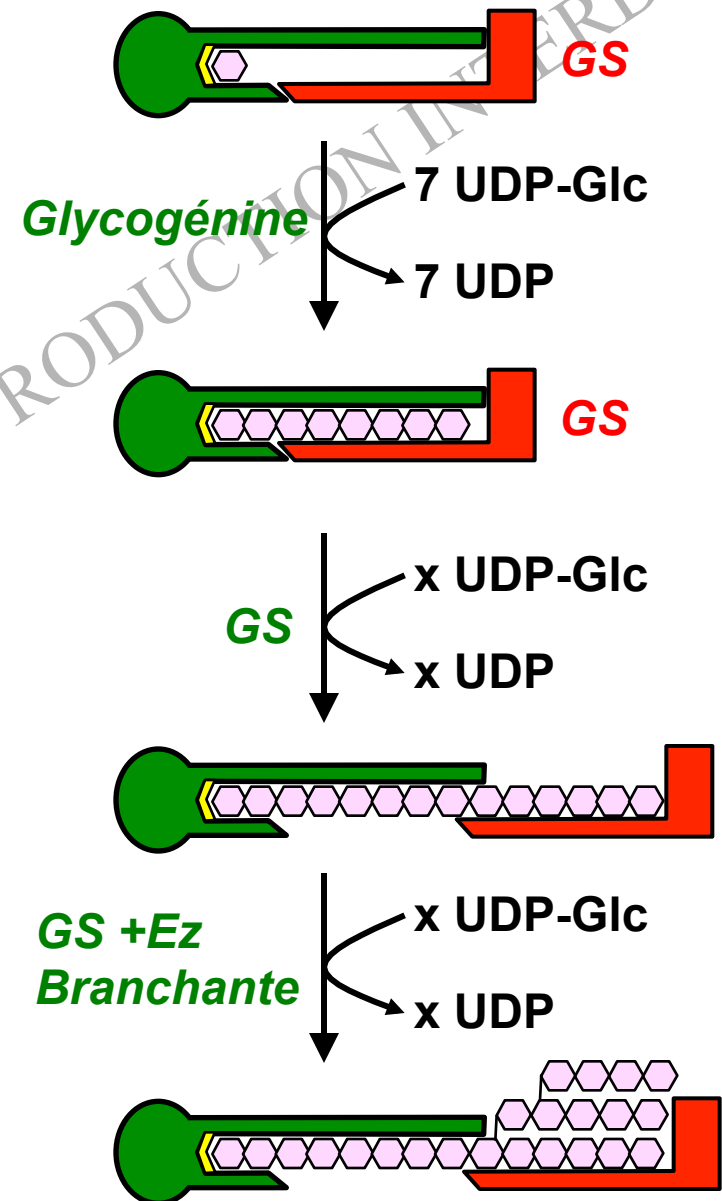
7 résidus supplémentaires sont additionnés par la glycogénine à partir de l'UDP-glucose

La glycogène synthase succède à la glycogénine en prolongeant la chaîne et en s'éloignant de la glycogénine

Glycogène synthase + Enzyme branchante complètent la structure du glycogène

Glycogène synthase + Enzyme branchante se dissocient de la structure

La glycogénine reste accrochée au glycogène via l'**extrémité réductrice**

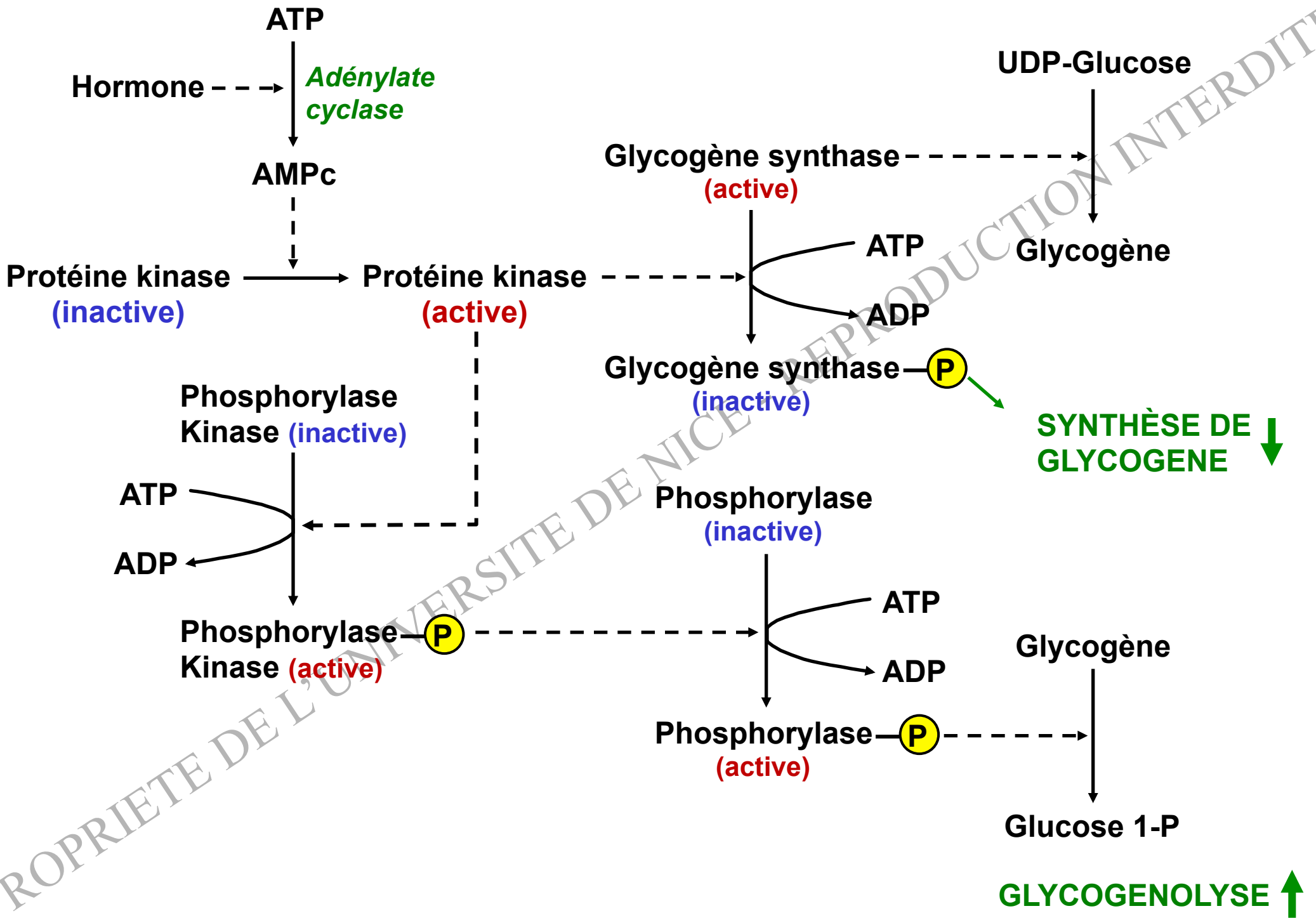


REGULATION DE LA GLYCOGENE SYNTHASE

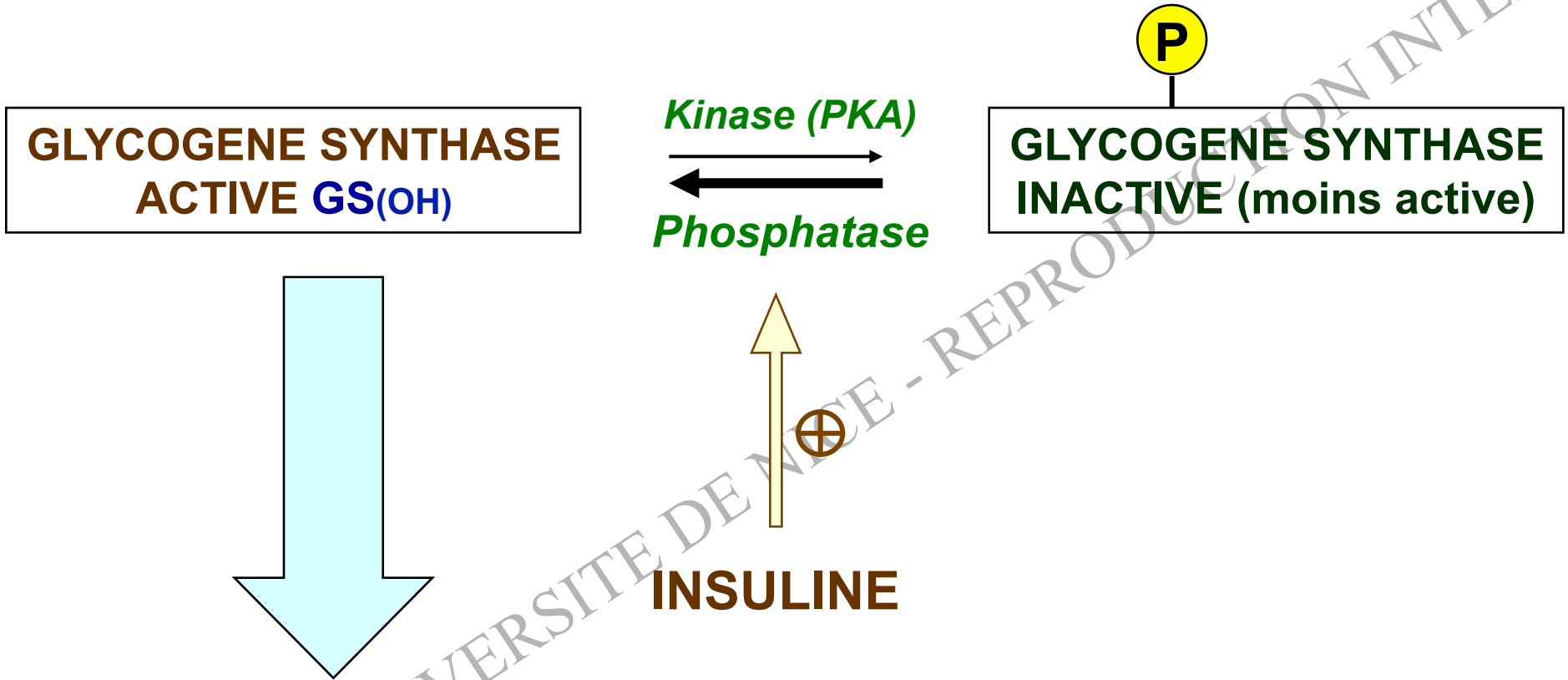
Modification covalente : **PHOSPHORYLATION**

Régulation **ALLOSTERIQUE**

PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE

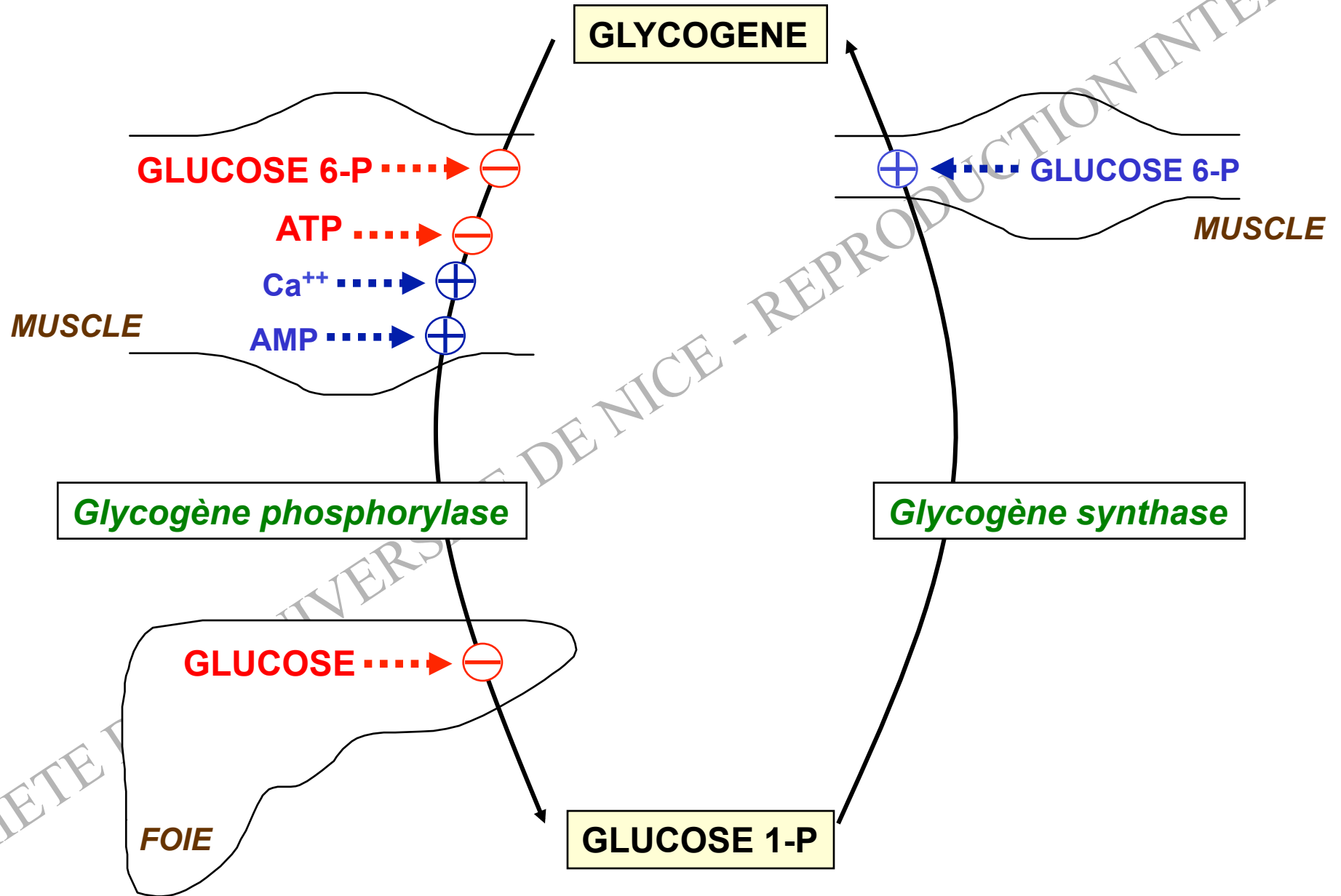


INSULINE ET SYNTHÈSE DU GLYCOGÈNE

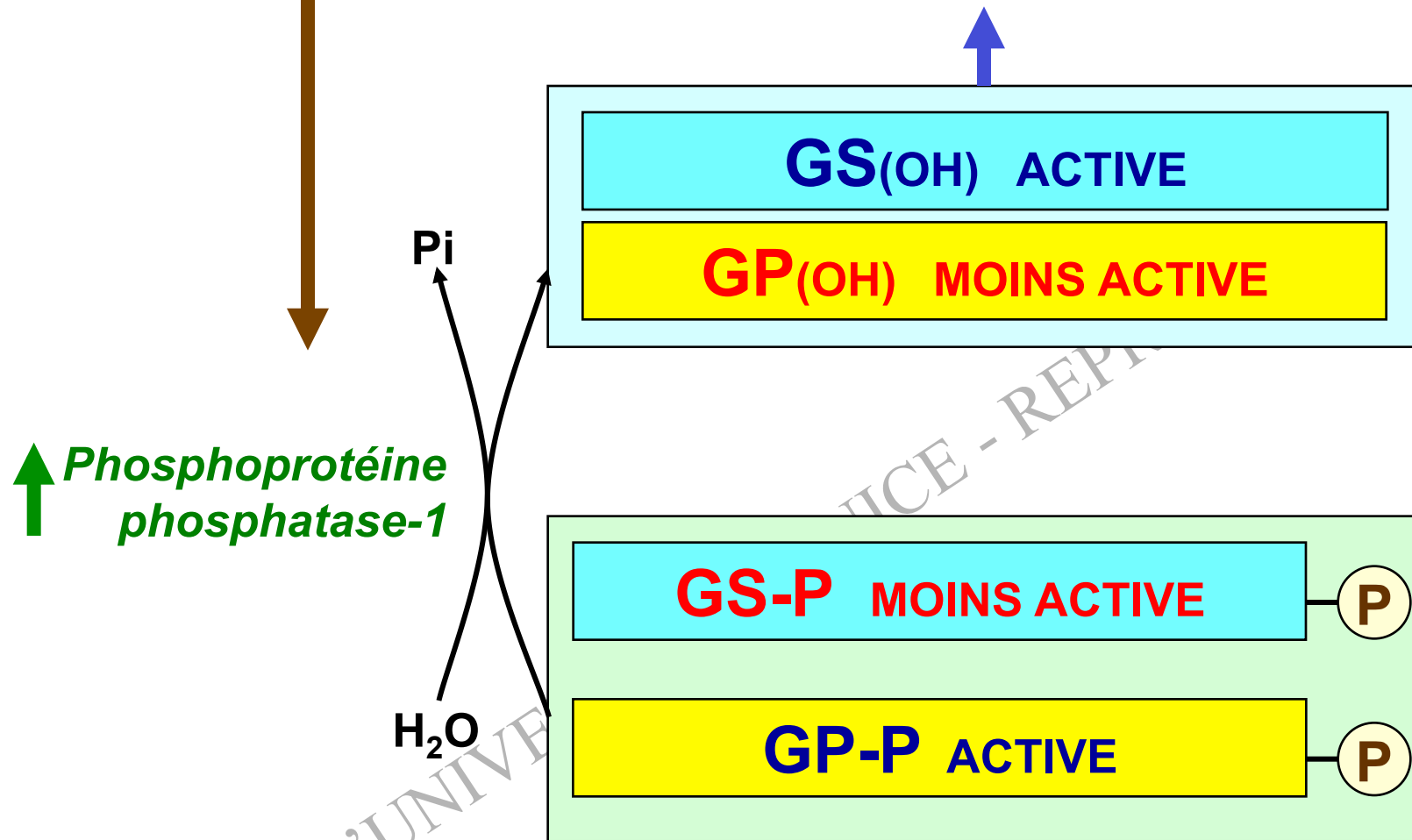


↑ Synthèse de Glycogène

REGULATION ALLOSTERIQUE DU METABOLISME DU GLYCOGENE

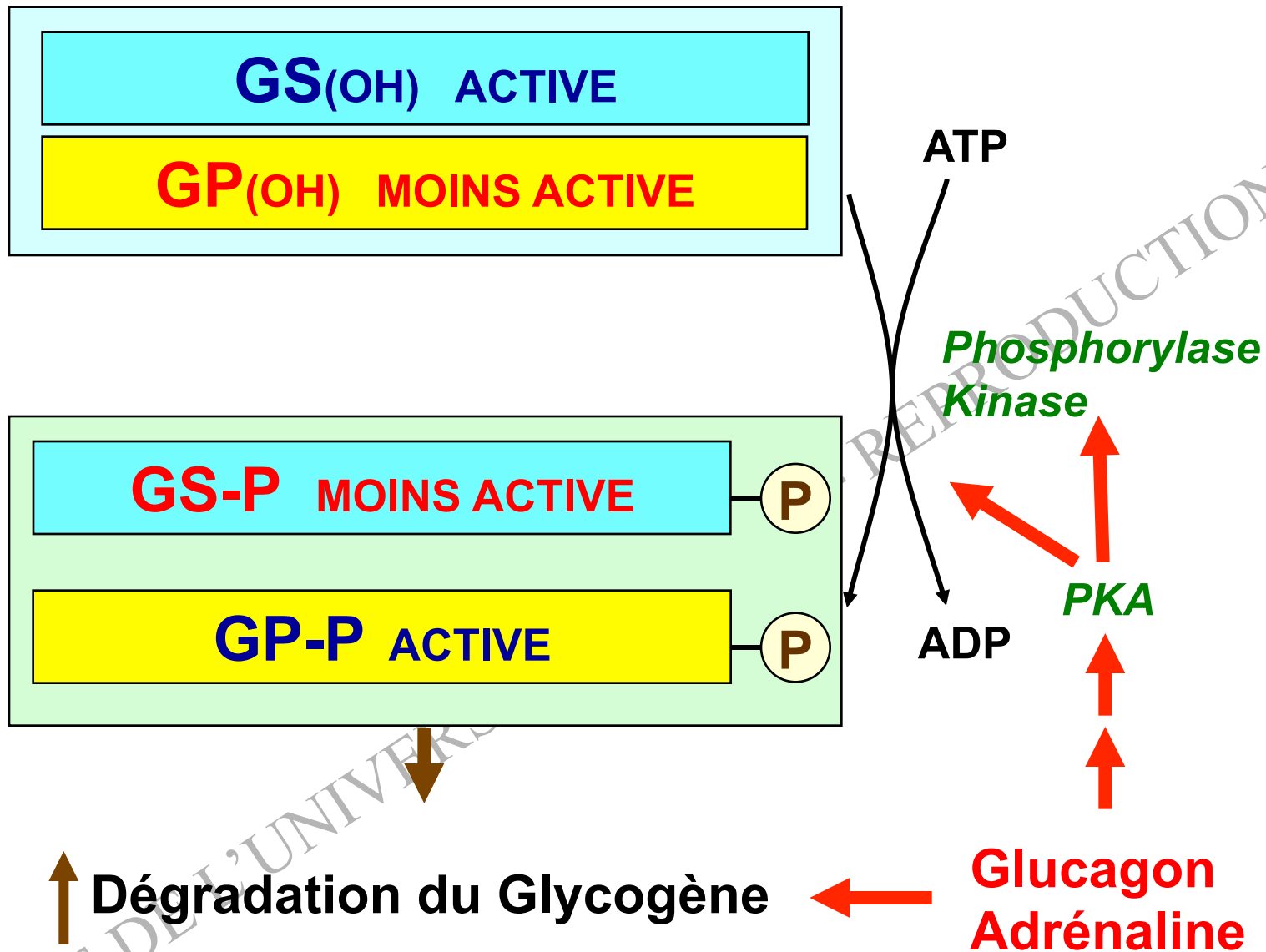


Insuline → ↑ **Synthèse de Glycogène**



GS : Glycogène Synthase

GP : Glycogène Phosphorylase



GS : Glycogène Synthase

GP : Glycogène Phosphorylase

HYPERGLYCEMIE

**Stimule la formation
du glycogène**



pancréas

INSULINE

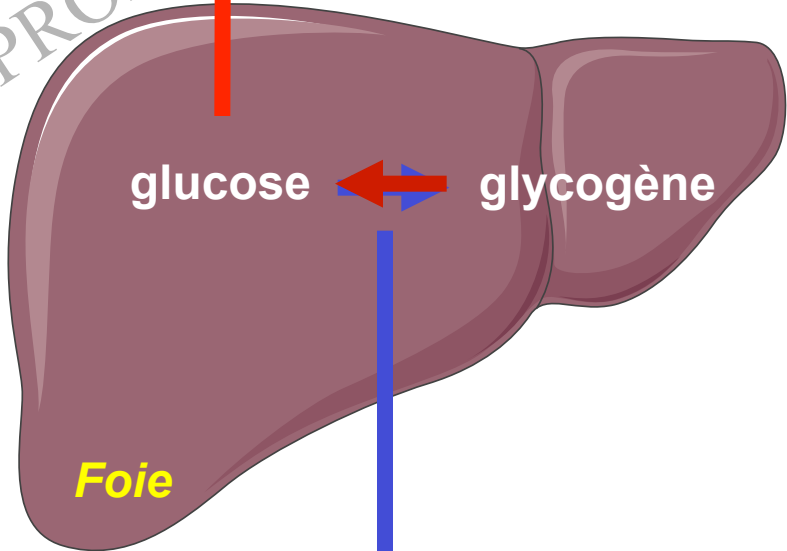


**Augmentation de la
concentration de
glucose dans le sang**



glucose

glycogène



Foie

**Stimule la dégradation
du glycogène**

HYPOGLYCEMIE

GLUCAGON



**Diminution de la
concentration de
glucose dans le sang**



PROPRIÉTÉ DE L'UNIVERSITÉ DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE

IMPORTANCE DE L'HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE



Physiologie

Glycémie contrôlée dans des limites étroites ($1 \text{ mM} = \text{g/l} \times 5,55$)

À jeun :

3,9 à 5,8 mM

Post-absorption de sucres :

1h: en dessous de 11 mM

2h: en dessous de 7 mM

Pathologie

1. Diabète (absence d'insuline)

2. Déficience en enzyme

1. F 1,6 di Phosphatase

2. Enzymes du métabolisme du glycogène

ACIDOSE LACTIQUE + HYPOGLYCEMIE

GLYCOGENOSES

REGULATION DES ENZYMES DU METABOLISME GLUCIDIQUE

- 1. Régulation des activités enzymatiques**
- 2. Régulation de l'expression des gènes codant pour ces enzymes**

PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE

ENZYMES IMPLIQUEES DANS : LA SYNTHÈSE DU GLYCOGÈNE LA GLYCOLYSE

FOIE

1. Activités enzymatiques

Ingestion de glucides

insuline



ACTIVITE

Jeûne (diabète type 1)

glucagon



ACTIVITE

2. Expression des gènes codant pour ces enzymes.

insuline



EXPRESSION

glucagon



EXPRESSION

ENZYMES IMPLIQUEES DANS LA NEOGLUCOGENESE

FOIE

1. Activités enzymatiques

Ingestion de glucides → ↓ ACTIVITE

Jeûne (diabète type 1) → ↑ ACTIVITE

2. Expression des gènes codant pour ces enzymes.

Insuline → ↓ EXPRESSION

AMPC → ↑ EXPRESSION

glucagon,
adrénaline

glucocortocoides

PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE

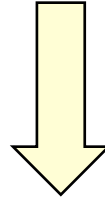
FOIE



GLYCEMIE



GLUCAGON



Expression du gène codant pour **PEPCK**

OXALOACETATE → PHOSPHOENOLPYRUVATE



Expression du gène codant pour **Pyruvate Kinase**

PHOSPHOENOLPYRUVATE → PYRUVATE



NEOGLUCOGENESE



GLYCOLYSE

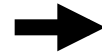


GLYCEMIE

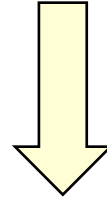
PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE

FOIE

↑ GLYCEMIE



↑ INSULINE



↓ Expression des gènes codant pour

PEPCK

G 6-Pase

G 6-P → G

↑ Expression des gènes codant pour

**Pyruvate
Kinase**

Glucokinase

G → G 6-P



NEOGLUCOGENESE



GLYCOLYSE



GLYCEMIE

PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE

MISE EN RESERVE DE L'ENERGIE PAR LA CELLULE

1. Sous forme de **GLYCOGENE**

1.1 Néoglucogenèse ou gluconéogenèse

1.2 Glycogénogenèse

2. Sous forme de **TRIACYLGLYCEROLS** (Triglycérides)

2.1 Biosynthèse des acides gras

2.2 Biosynthèse des triacylglycérols (Triglycérides)

PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE