



RONEO N°15 : LA GLYCOGENOLYSE ET LA NEOGLUCOGENESE



Date et heure : distanciel

Professeur : Hinault

Nombre de pages : 15

Ronéiste : Talel Dh, relu par Victoria Bovet

Corporation des Carabins Niçois

UFR Médecine
28, av. de Valombrose
06107 Nice Cedex 2

[http://carabinsnicois.fr/
roneo.c2n@gmail.com](http://carabinsnicois.fr/roneo.c2n@gmail.com)

SOMMAIRE

I. Glycogénolyse (GGL)

- A. Introduction et rappels
- B. Généralités
- C. Phosphorolyse
- D. Déramification du glycogène
- E. Comparaison des GGL hépatique et musculaire

II. Néoglucogénèse (NGG)

- A. Introduction et rappels
- B. Généralités
- C. Les étapes de la NGG (dans le foie)
- D. Les précurseurs de la NGG



Utilisation des nutriments mis en réserve :

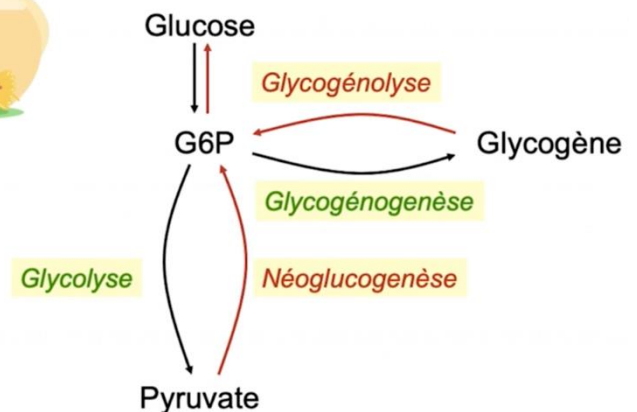
Glycogénolyse & Néoglucogenèse

I. GLYCOGENOLYSE (GGL)

A. Introduction et rappels

La GGL correspond à la voie de la dégradation du glycogène, qui est un **polymère de glucose** : c'est la molécule de stockage des glucides.

Rappel : Lorsqu'on va avoir un apport alimentaire dans l'organisme, on va **consommer** éventuellement des glucides qui seront dégradés le long du tractus digestif. Une fois dégradés, on obtiendra des monosaccharides (surtout le glucose) qui vont **passer** dans la **circulation sanguine**. Ainsi, le glucose sera capté par les cellules, dans lesquelles il va rentrer grâce à des transporteurs spécifiques GLUT.



Une fois dans la cellule, ce glucose sera immédiatement phosphorylé pour devenir du **glucose-6-phosphate (G6P)** ; d'ailleurs, c'est une réaction qui constitue la première étape de la glycolyse. Cette phosphorylation a un double intérêt :

- elle **empêche** la molécule de glucose **de sortir de la cellule** ;
- et **permet** au glucose **de s'engager** dans plusieurs voies métaboliques.

En effet, le G6P est un **carrefour métabolique** important qui peut être, entre autres, soit **dégradé** en pyruvate via la voie de la glycolyse, soit **stocké** sous forme de glycogène via la glycogénogenèse.

Ainsi, lorsqu'on aura besoin de mobiliser ces réserves, on **dégradera** les molécules de glycogène pour **libérer** du glucose, grâce à la GGL.

B. Généralités

La GGL permet donc de passer d'une molécule de glycogène avec n molécules de glucose à une molécule de glycogène avec n-1 molécules de glucose, en libérant du glucose.



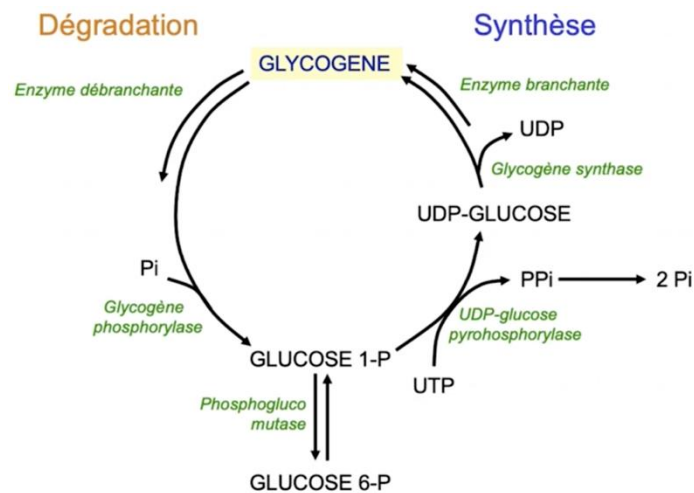
Cette voie métabolique aura lieu majoritairement dans les cellules du **foie** et des **muscles**, puisque c'est essentiellement dans ces tissus que se trouveront **les réserves glucidiques**.

La réaction principale de cette voie correspond à la **phosphorolyse**.

La GGL pourra survenir dans plusieurs conditions :

- **en période éloignée d'un repas** (en post-absorptif voire en conditions de jeûne), pour que le foie puisse libérer le glucose dans le sang afin qu'il puisse être **distribué aux tissus consommateurs** et pour **maintenir la glycémie** ;
- **en période d'activité** (à l'effort), pour que les muscles puissent utiliser le glucose afin de **produire de l'énergie**.

Voici un schéma qui représente, de façon synthétique, la synthèse et la dégradation du glycogène.



On peut constater que le glycogène et le glucose-1-phosphate (G1P) correspondent à **des intermédiaires communs** à la glycogénogenèse et à la GGL. Cependant, il réside une différence entre ces deux voies : **les enzymes** utilisées de part et d'autre **ne sont pas les mêmes**.

Dans ce cours, nous allons voir de plus près la dégradation du glycogène, et en particulier les enzymes qui vont intervenir.

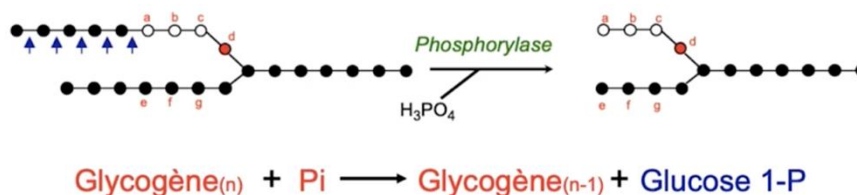
C. Phosphorolyse

La GGL commence par la phosphorolyse.

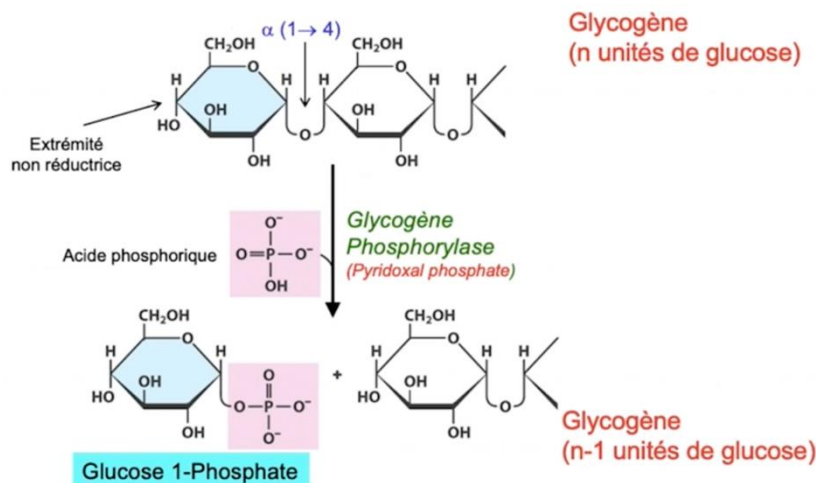
Rappel : Deux types de liaisons existent dans le glycogène. On va avoir :

- les **liaisons glycosidiques $\alpha(1 \rightarrow 4)$** entre chaque molécule de glucose (sauf pour les ramifications) ;
- et les **liaisons glycosidiques $\alpha(1 \rightarrow 6)$** , justement au niveau des ramifications.

Lors de cette réaction, **la glycogène phosphorylase** va **catalyser la phosphorolyse** d'une liaison $\alpha(1 \rightarrow 4)$ du glycogène pour **libérer du G1P**. L'enzyme se sert d'une molécule de phosphate inorganique (Pi) pour effectuer cette coupure, et du pyridoxal-phosphate comme coenzyme.



Le glycogène se retrouve donc avec n-1 molécules de glucose, et est **dégradé à partir de l'extrémité non réductrice**.



Attention : La phosphorolyse correspond à la **lyse d'un composé** (par exemple le glycogène) par ajout d'un groupement phosphate PO_4^{3-} (ou orthophosphate), et ce à partir d'un ion hydrogénophosphate HPO_4^{2-} (c'est en fait le Pi). C'est une réaction catalysée par des **phosphorylases**.

Il ne faut pas confondre cette réaction avec la phosphorylation, qui correspond à l'**ajout d'un groupement phosphate** sur le composé à partir d'une molécule d'ATP et qui catalysée par des **kinases**, ou encore avec la déphosphorylation, qui correspond à la **suppression de ce groupement phosphate** effectuée par des **phosphatases**, ces deux réactions pouvant correspondre à des mécanismes de régulation covalente.

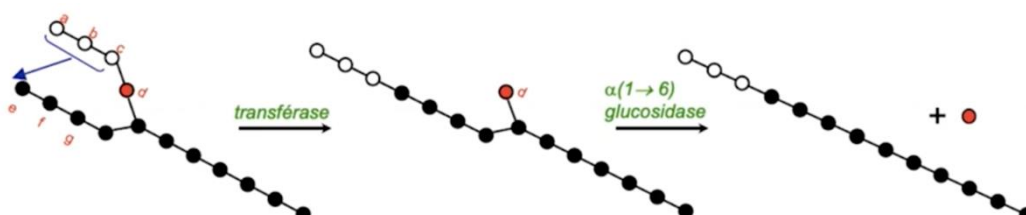
Il s'agit de mécanismes bien différents !!

D. Déramification du glycogène

Bien que la glycogène phosphorylase soit capable de couper les liaisons $\alpha(1 \rightarrow 4)$, elle **ne peut** cependant **pas s'occuper des liaisons $\alpha(1 \rightarrow 6)$** des ramifications, et laisse par conséquent 4 résidus glycosidiques situés sur la ramification (ces résidus correspondant à ce qui pourra être couvert par le site actif de l'enzyme).

La dégradation des ramifications est en fait effectuée par une autre enzyme : **l'enzyme débranchante**. Il s'agit d'une enzyme certes **monomérique**, mais qui possède cependant **2 sites actifs différents**, et donc **2 activités enzymatiques différentes** (c'est une enzyme bifonctionnelle) :

- **une activité transférase** dans un premier temps, qui permet le **transfert de 3 des 4 résidus** de glucose restants **vers une autre extrémité** du glycogène et qui réduit le branchement à un seul et unique résidu ;
- **une activité $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glucosidase** dans un second temps, qui permet **l'élimination du dernier résidu** de glucose par hydrolyse de la liaison $\alpha(1 \rightarrow 6)$ de la ramification et la **libération d'une molécule de glucose**.



À retenir : La glycogène phosphorylase entraîne la libération de G1P tandis que l'enzyme débranchante est responsable de la libération de glucose (non phosphorylé). +++

E. Comparaison des GGL hépatique et musculaire

Rappel : la GGL s'effectue **principalement dans le foie et les muscles** puisqu'ils contiennent les stocks principaux de glycogène, mais avec **des objectifs différents** dans chaque tissu :

- **le foie** effectuera la GGL pour **maintenir la glycémie** (en particulier durant les premières heures d'un jeûne) ;
- tandis que **le muscle** la fera pour **apporter l'énergie nécessaire** à la réalisation d'un travail (par exemple les contractions).

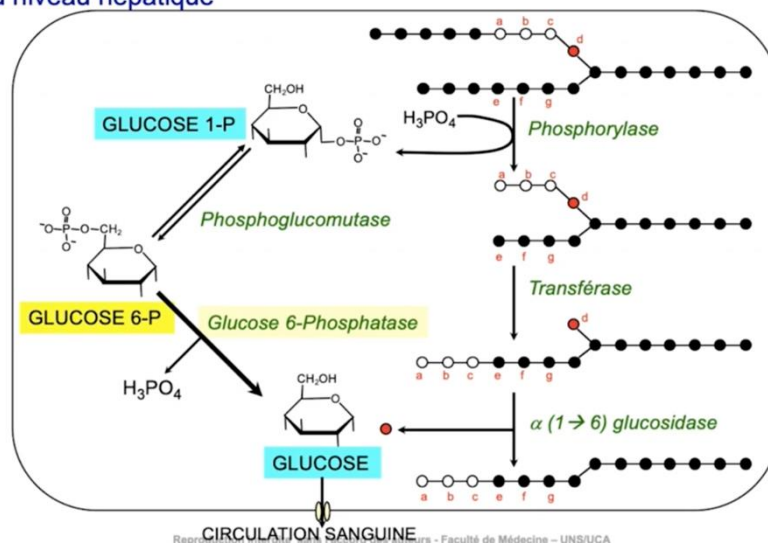
À titre indicatif, on considère qu'il existe environ 100 g de glycogène dans le foie (ce qui représente 6 à 8% du poids du foie) contre 400 g dans le muscle (ce qui représente 1 à 2% du poids des muscles).

La réserve de glycogène est **rapidement mobilisable**, mais également **rapidement consommée** (comparé au tissu adipeux, par exemple). Elle peut être dégradée en condition aérobie mais aussi en condition anaérobie, puisque cette dégradation s'effectue dans le cytoplasme.

Au niveau hépatique : dans un premier temps, il va en effet y avoir la phosphorylase qui va cliver les liaisons $\alpha(1 \rightarrow 4)$ et libérer des molécules de G1P. Puis on aura l'enzyme débranchante qui va d'abord transférer les trois résidus de glucose (c'est l'activité transférase), avant de cliver la liaison $\alpha(1 \rightarrow 6)$ (il s'agit de l'activité $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glucosidase) pour libérer du glucose.

Le G1P subira un réarrangement catalysé par la **phosphoglucomutase** : le groupement phosphate sera alors transféré du carbone 1 au carbone 6, ce qui donnera du G6P. Ce G6P est ensuite déphosphorylé par la **glucose-6-phosphatase** pour donner du glucose qui sera libéré dans la circulation sanguine, car sinon il reste coincé dans la cellule.

Au niveau hépatique

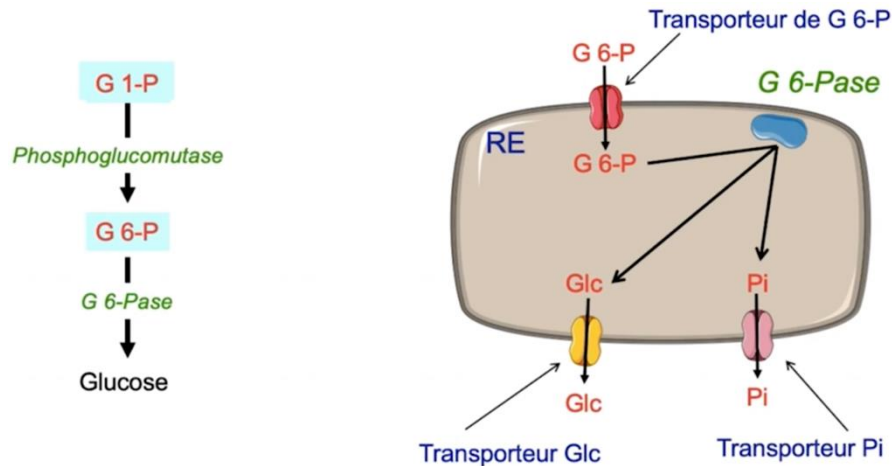


Intéressons-nous de plus près à la glucose-6-phosphatase : il s'agit d'une enzyme située **dans le réticulum endoplasmique (RE)**, ce qui fait que la GGL s'effectue en réalité dans **deux compartiments cellulaires** que sont le cytoplasme et le RE.

La ronéo est indépendante de la faculté de médecine, et ne peut en aucun cas servir de support officiel à l'examen de LAS. Toute reproduction ou vente est interdite sans l'accord de la C2N et du professeur.

Ainsi, le G6P obtenu à partir du G1P sera **transporté vers l'intérieur du RE** grâce à un transporteur de G6P spécifique, situé sur la membrane du RE. Le G6P sera ensuite **déphosphorylé** par la glucose-6-phosphatase et donnera du glucose et du Pi qui sortiront du RE via des transporteurs respectifs pour chaque molécule.

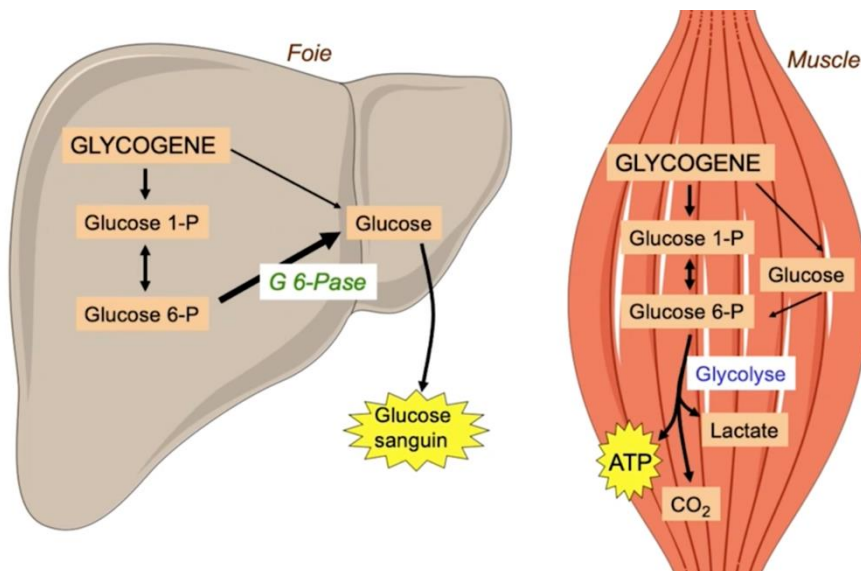
Le Pi pourra être réutilisé dans des voies métaboliques (dont la GGL à nouveau), alors que le glucose sortira de l'hépatocyte pour être ensuite **transporté dans le sang vers les autres tissus**. Vous verrez dans un autre cours qu'il existe un mécanisme de régulation qui empêchera le glucose d'être immédiatement rephosphorylé dans ces conditions.



Au niveau musculaire : le glycogène sera également dégradé comme vu précédemment, sauf qu'ici le glucose **ne sera pas libéré dans le sang**, mais **utilisé directement par le muscle** pour produire de l'énergie.

Par conséquent, le G6P obtenu n'est pas déphosphorylé mais il **rejoint la glycolyse** pour être dégradé et produire de l'ATP, du CO_2 en condition aérobie ou du lactate en condition anaérobie. Quant au glucose obtenu par l'activité $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glucosidase, il sera **phosphorylé** pour obtenir du G6P qui rejoindra également la glycolyse.

Voici un schéma récapitulatif des deux types de GGL.



II. NEOGLUCOGENESE (NGG)

A. Introduction et rappels

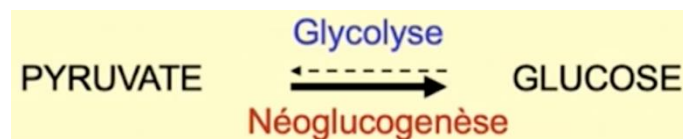
La NGG correspond à la synthèse de novo de glucose, à partir du pyruvate.

Rappel : Le glucose est stocké sous forme de glycogène, qui pourra être dégradé afin de mobiliser les réserves (par exemple en situation de jeûne). Or le glycogène est présent en quantités limitées : de ce fait, même s'il sera rapidement mobilisable, il sera aussi rapidement consommé.

Ainsi, si la situation de jeûne persiste, la GGL va alors rapidement s'épuiser et il faudra la remplacer. C'est là le **rôle de la NGG**, qui sert de **voie relais à la GGL** afin de maintenir la glycémie.

B. Généralités

Dans la NGG, **le glucose est produit à partir de précurseurs non-glucidiques**. On peut dire que c'est la voie réciproque de la glycolyse (avec des étapes en commun, comme on le verra après...).

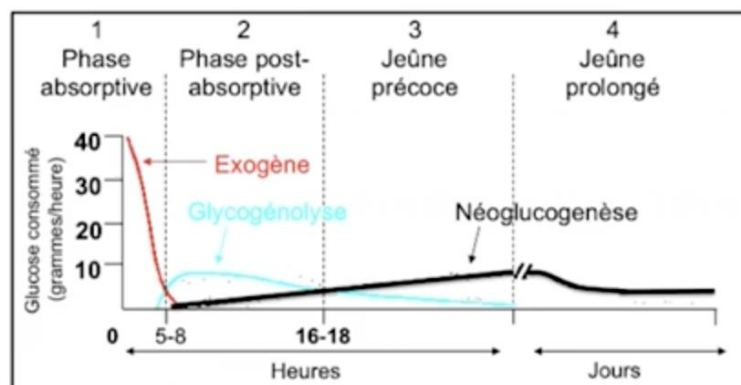


Cette voie métabolique se fera essentiellement **dans le foie**, mais pourra également être faite dans les reins et les intestins.

L'objectif de cette voie est de **produire du glucose** afin de maintenir la glycémie à une valeur normale (lorsqu'elle est effectuée dans le foie), et pour fournir un substrat énergétique aux tissus périphériques. En effet, le glucose correspond à **la source énergétique principale** (voire unique) pour de nombreuses cellules, dont :

- **les cellules du cerveau et du système nerveux central** (unique source d'énergie),
- **les érythrocytes** (globules rouges, unique source d'énergie),
- **les cellules du muscle** lors d'un exercice physique,
- **les cellules des testicules**,
- **et les cellules rénales** (en particulier la partie médullaire).

Voici ci-dessous un graphique qui montre la quantité de glucose consommé en fonction du temps.



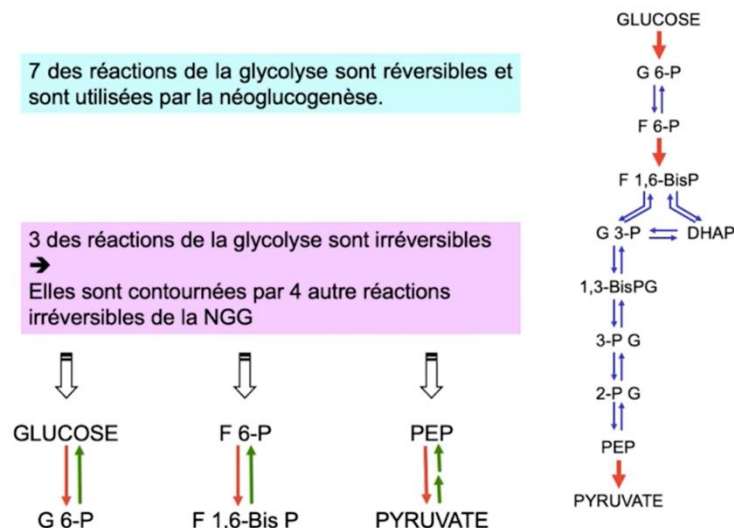
- ❖ Dans un premier temps, lors de la phase post-prandiale (suivant un repas), du glucose est apporté de façon importante à l'organisme et sera par conséquent consommé (soit utilisé pour produire de l'énergie, soit stocké sous forme de glycogène par exemple).
- ❖ Ensuite, lorsqu'on s'éloigne du repas et qu'on entre en phase post-absorptive, la GGL va fonctionner à plein régime afin de compenser l'absence de glucose exogène (normalement apporté par l'alimentation).
- ❖ Enfin, quand la situation persiste et qu'on entre en jeûne précoce, la GGL va alors s'épuiser et **c'est la NGG qui prendra le pas** afin de fournir le glucose.

C. Les étapes de la NGG (dans le foie)

La glycolyse et la NGG ont **plusieurs intermédiaires métaboliques en commun**, puisque dans la glycolyse on produit du pyruvate à partir de glucose, et que dans la NGG on fait l'inverse.

Cependant, ces deux voies métaboliques n'ont pas exactement les mêmes étapes.

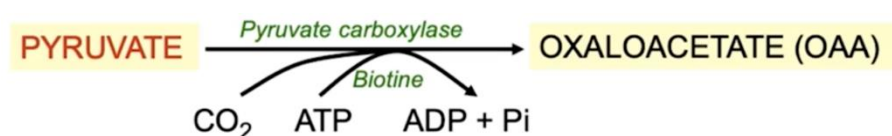
En fait, les 7 étapes qui correspondent aux réactions réversibles de la glycolyse sont également effectuées lors de la NGG (ce sont donc des étapes en commun). En revanche, les 3 étapes irréversibles seront **contournées** lors de la NGG **par 4 étapes différentes**, également irréversibles, ce qui fait que la glycolyse et la NGG n'ont pas le même nombre d'étapes.



De plus, bien que la glycolyse n'ait lieu que dans le cytoplasme, la NGG aura lieu **dans trois compartiments différents** de la cellule : dans **le cytoplasme**, mais aussi dans **la mitochondrie** et **le RE**.

La première chose à faire sera de **transformer le pyruvate en phosphoénolpyruvate (PEP)**. Bien que la transformation inverse de la glycolyse ne nécessite qu'une seule réaction (catalysée par la pyruvate kinase), dans la NGG cette transformation se fera **en 3 étapes** (dont 2 correspondent aux deux premières réactions de la NGG).

1. **La carboxylation du pyruvate en oxaloacétate (étape mitochondriale)** : l'enzyme qui catalyse cette réaction est **la pyruvate carboxylase** (située dans la mitochondrie) et, comme toutes les carboxylases, elle utilise **la biotine comme coenzyme**. Dans cette réaction, **le pyruvate est carboxylé** (c'est-à-dire qu'on lui ajoute une molécule de CO₂) pour donner de l'**oxaloacétate (OAA)**. Elle est **irréversible** et nécessite **la consommation** d'une molécule d'ATP.



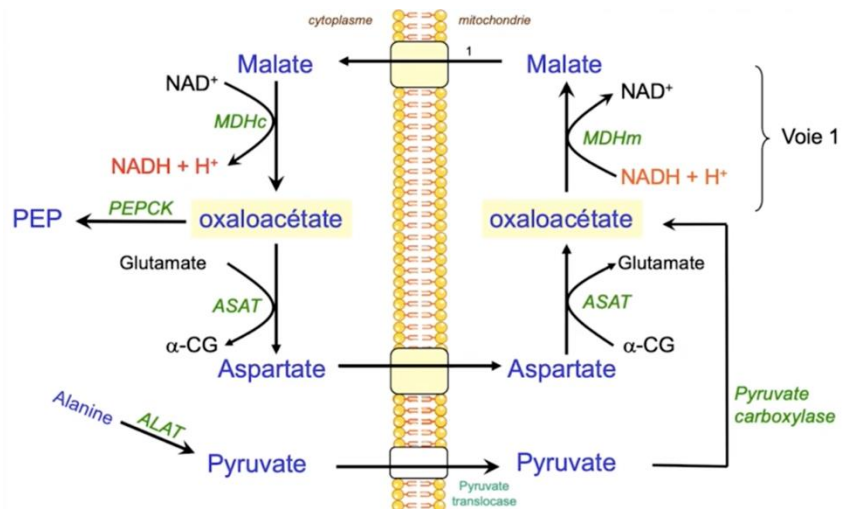
2. **La sortie de l'OAA de la mitochondrie** : l'OAA précédemment généré dans la mitochondrie pourra être utilisé soit par le cycle des citrates, soit dans la NGG. Dans le cas où on veut produire du glucose (donc NGG), il faut que l'OAA sorte de la mitochondrie puisque les prochaines enzymes de la voie sont cytoplasmiques. Or la membrane de la mitochondrie est imperméable à l'OAA : il faudra donc un système d'échange qui permettra sa transformation puis sa restitution du côté cytoplasmique.

Ce système correspond à la navette malate/aspartate. Grâce à cette navette, l'OAA pourra :

- soit être transformé en malate par la malate déshydrogénase (MDH) qui nécessitera d'oxyder une molécule de $\text{NADH} + \text{H}^+$ mitochondrial ;
- soit être transformé en aspartate par l'aspartate aminotransférase (ASAT) qui en revanche n'aura pas besoin du $\text{NADH} + \text{H}^+$.

La molécule utilisée pour passer de la mitochondrie au cytoplasme (aspartate ou malate) dépend de la nature de la molécule qui est à l'origine du pyruvate.

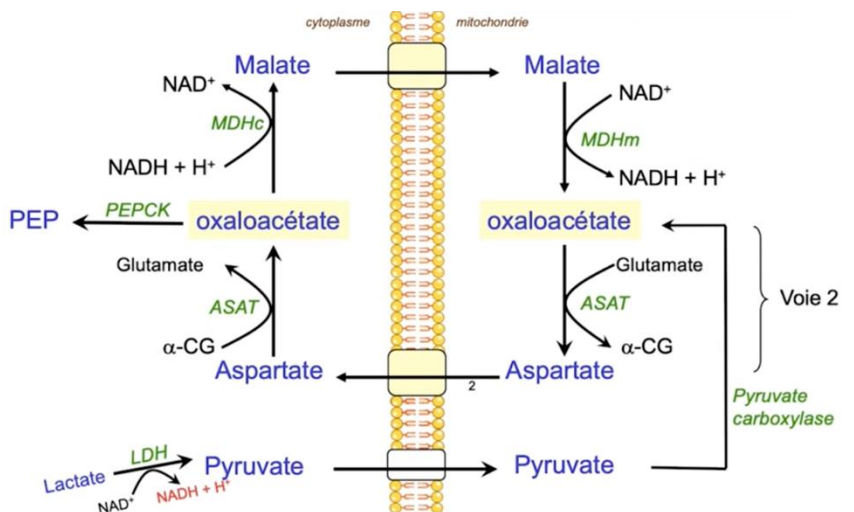
- ❖ Si la molécule à l'origine du pyruvate est l'**alanine** : le pyruvate, qui passe du cytoplasme à la mitochondrie, sera alors transformé en OAA par la pyruvate carboxylase. L'OAA ainsi formé sera lui-même transformé en malate par la MDH mitochondriale qui va donc utiliser une molécule de $\text{NADH} + \text{H}^+$. Le malate traverse ensuite la membrane mitochondriale (schématisée ci-contre) grâce à un transporteur pour se retrouver dans le cytoplasme. Et une fois dedans, elle est transformée par la MDH cytoplasmique pour redonner de l'OAA et du $\text{NADH} + \text{H}^+$ cytoplasmique (puisqu'elle utilise le NAD^+ oxydé).



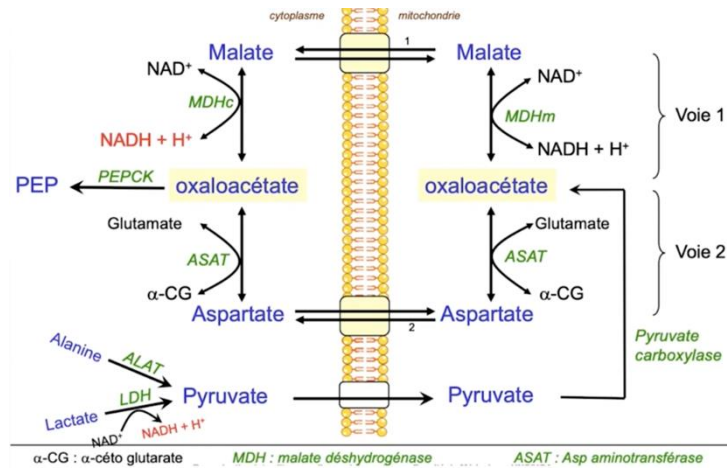
L'OAA pourra poursuivre la NGG en étant transformé en PEP par la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), mais il pourra aussi donner de l'aspartate par transamination (effectuée par l'ASAT), qui rejoindra ensuite la mitochondrie pour éventuellement redonner de l'OAA, également par transamination.

- ❖ Si la molécule à l'origine du pyruvate est le **lactate** : l'OAA obtenu par carboxylation du pyruvate sera cette fois-ci transformé en aspartate, par transamination. L'aspartate quitte la mitochondrie pour rejoindre le cytoplasme, et restitue de l'OAA cytoplasmique.

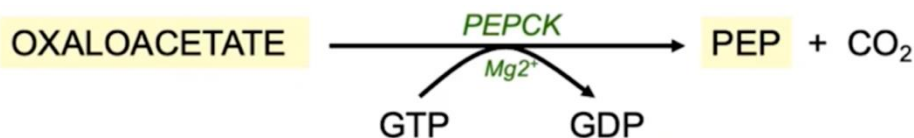
Encore une fois l'OAA pourra, en plus d'être transformé en PEP, donner du malate grâce à la MDH cytoplasmique pour conserver un équilibre. Le malate pourra alors revenir dans la mitochondrie afin d'être retransformé en OAA qui pourra redonner de l'aspartate, et ainsi de suite.



On peut voir que toutes ces réactions permettront en plus de générer du glutamate qui est essentiel dans le métabolisme des acides aminés. Voici un schéma qui résume le système permettant le transfert de l'OAA :



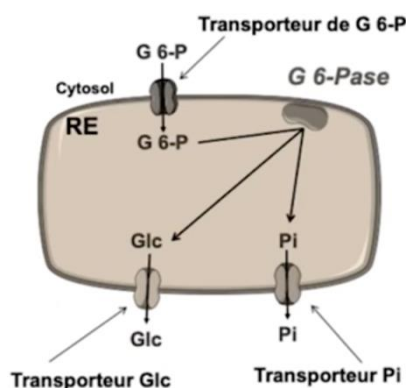
3. La décarboxylation de l'OAA en PEP (étape cytoplasmique) : c'est une réaction **irréversible** et **catalysée** par la **PEPCK** qui utilise le **magnésium** (Mg^{2+}) comme **cofacteur**. Ici, l'OAA qui a rejoint le cytoplasme est **décarboxylé** et **transformé en PEP**. Cette réaction permet de libérer du CO_2 et **consomme non pas de l'ATP mais du GTP**.



Nous venons donc de voir les deux premières réactions spécifiques de la NGG. Toutes les autres réactions qui mènent ensuite au fructose-1,6-bisphosphate (F-1,6BisP) à partir du PEP sont **les mêmes que celles de la glycolyse**, et ici elles sont simplement empruntées dans l'autre sens (car réversibles).

Voyons maintenant la prochaine réaction spécifique à la NGG : **la transformation du F-1,6BisP en fructose-6-phosphate (F6P)**, qui se déroule **dans le cytosol**. Dans la glycolyse on a la réaction inverse qui est catalysée par la phosphofructokinase-1 (PFK-1), mais la **réaction de la NGG est bien différente** car il n'y a ni production, ni consommation d'ATP.

Il s'agit d'une réaction où le F-1,6BisP subit une **hydrolyse du groupement phosphate** situé sur le carbone 1, ce qui donne du **F6P** et du Pi. Cette réaction **irréversible** est catalysée par la **fructose-1,6-bisphosphatase**.



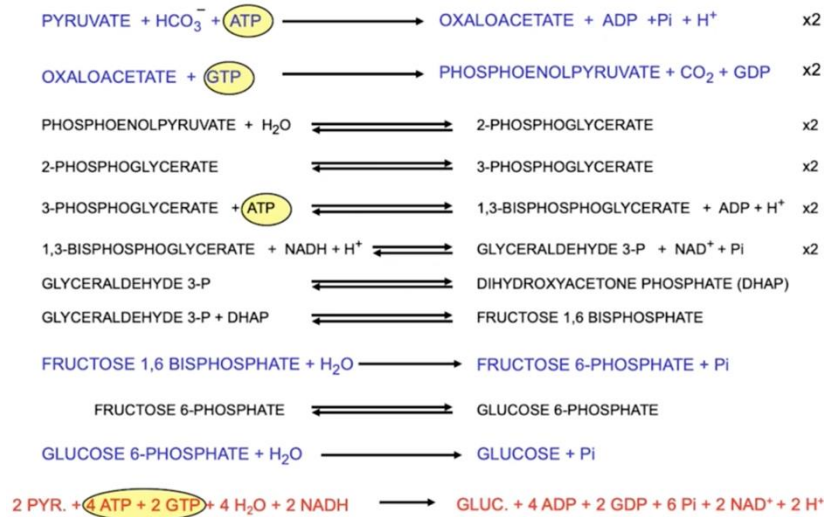
Par la suite, le **F6P est isomérisé en G6P** : c'est une réaction qui est catalysée par la **même enzyme** que celle qui fait la réaction inverse dans la glycolyse, c'est-à-dire la **phosphogluco-isomérase**.

Enfin, la **dernière réaction de la NGG**, qui lui est **spécifique**, correspond à la **déphosphorylation du G6P en glucose**. Elle fait appel à la **glucose-6-phosphatase**, qui est située dans le RE. On comprend donc qu'un transport du glucose dans le RE est au préalable nécessaire : celui-ci se fait grâce au transporteur de G6P, situé sur la membrane du RE.

Ensuite, comme dans la GGL, le G6P est déphosphorylé et donne du glucose et du Pi, qui sortent tous deux du RE par des transporteurs. Le glucose pourra alors sortir de la cellule hépatique et être distribué dans le sang.

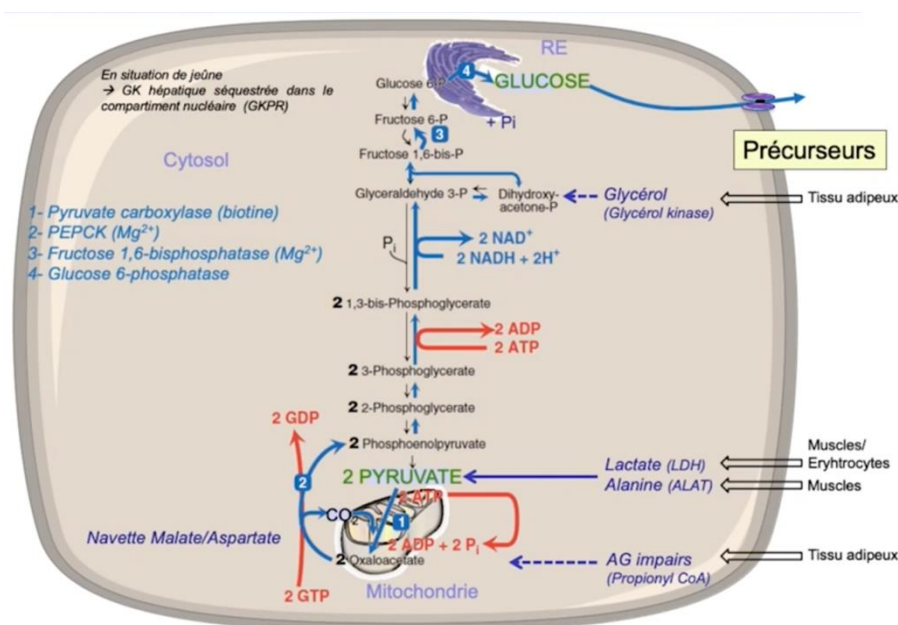
À retenir : la déphosphorylation du glucose dans le RE des hépatocytes est vraiment importante, que ce soit dans la NGG ou la GGL, car sans elle la molécule de glucose ne peut pas être libérée dans la circulation sanguine. +++

Ci-dessous vous avez un résumé linéaire des étapes de la NGG (avec des étapes spécifiques et des étapes non-spécifiques, en commun avec la glycolyse), et tout en bas le bilan de la NGG.



Au final, la NGG nécessite la **consommation** de 2 molécules de pyruvate, 4 molécules d'ATP, 2 molécules de GTP, 4 molécules d'eau et 2 molécules de NADH + H⁺ pour **produire** du glucose, mais aussi 4 molécules d'ADP, 2 molécules de GDP, 6 molécules de Pi et enfin 2 molécules de NAD⁺ accompagnés de 2 protons. C'est donc une voie qui **consomme beaucoup d'énergie**.

Et voici un schéma de la NGG au sein de la cellule qui permet de bien visualiser les différents compartiments cellulaires dans lesquels se déroulent les différentes étapes.



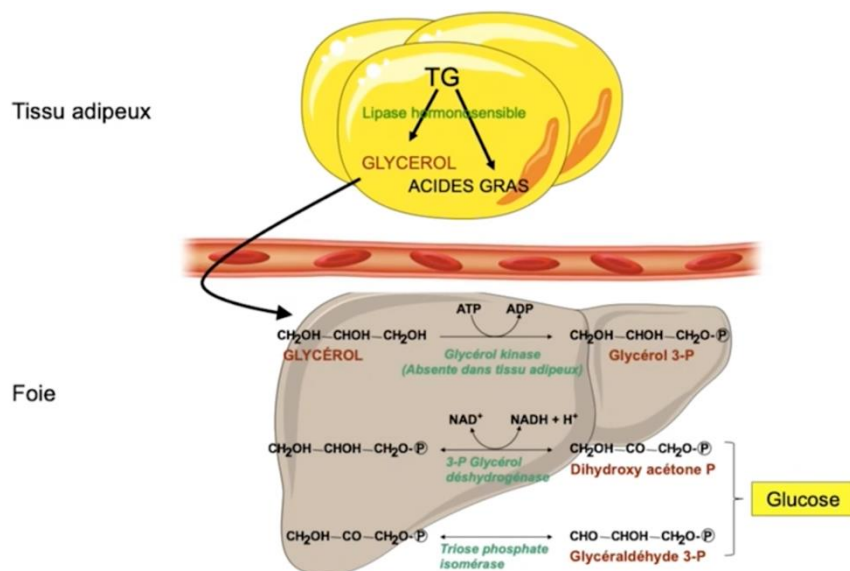
D. Les précurseurs de la NGG

Il existe de nombreux précurseurs à la NGG, c'est-à-dire des molécules qui permettront de former, d'une façon ou d'une autre, l'un des intermédiaires de la voie (dont le pyruvate). On en a déjà vu deux : l'alanine et le lactate, qui viennent tous deux des muscles (voire des érythrocytes dans le cas du lactate). Il y a également le **glycérol** et les **acides gras** (AG) **impairs**, qui eux en revanche proviennent du tissu adipeux.

1. Le glycérol

Il est issu de la **lipolyse faite au sein du tissu adipeux** : effectivement, c'est la dégradation des triglycérides (TG) effectuée, entre autres, par la **lipase hormonosensible** qui va permettre la libération d'AG et de glycérol.

Ce dernier va être acheminé vers le foie par la circulation sanguine, et une fois arrivé il sera phosphorylé par la **glycérol kinase**, absente dans le tissu adipeux afin qu'il puisse en sortir, pour donner du glycérol-3-phosphate ; c'est une réaction qui consomme de l'ATP. Le glycérol-3-phosphate sera ensuite transformé en dihydroxyacétone phosphate (DHAP) par la **glycérol-3-phosphate déshydrogénase**, et ce DHAP pourra ensuite lui-même être isomérisé par la **triose phosphate isomérase** pour donner du glycéraldéhyde-3-phosphate.



Le glycéraldéhyde-3-phosphate ainsi formé pourra ensuite **entamer la NGG** (tout comme le DHAP), puisqu'il s'agit d'un intermédiaire de cette voie.

2. Les AG impairs

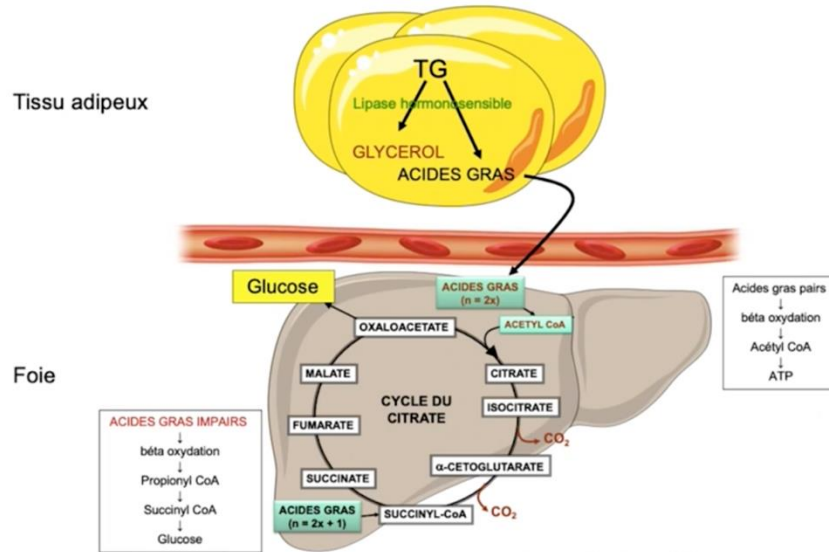
Les **AG libérés lors de la lipolyse** pourront soit être **pairs**, soit **impairs**.

Certes, la plupart des lipides naturels ont un nombre pair de carbones, mais il existe un petit nombre d'AG qui ont un nombre de carbones impair. Lorsqu'ils sont oxydés grâce à la voie de la β -oxydation, ils produiront lors du dernier cycle, en plus de l'acétyl-CoA, une molécule à trois carbones qui s'appelle le **propionyl-CoA**. Celui-ci peut également être produit à partir de la dégradation de certains acides aminés (tels que la méthionine, l'isoleucine ou encore la valine).

Revenons rapidement au métabolisme des AG :

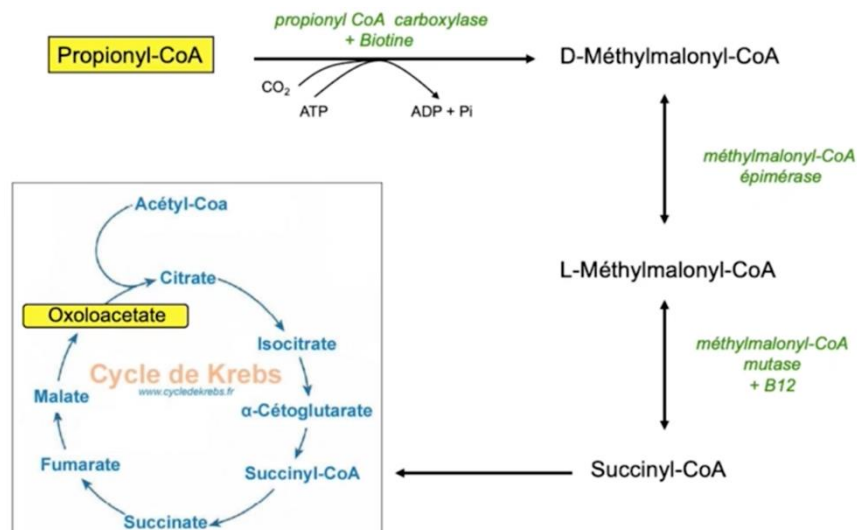
- Les AG **pairs** seront oxydés via la β -oxydation pour donner des molécules d'acétyl-CoA qui serviront ensuite à faire fonctionner le cycle de Krebs, et à produire par conséquent de l'énergie (laquelle sera nécessaire pour faire la NGG) ;

- tandis que les AG **impairs** seront également oxydés mais donneront **au dernier tour de la β -oxydation** du **propionyl-CoA**. Celui-ci sera ensuite **transformé en succinyl-CoA** qui permettra, via **le cycle de Krebs**, de **fournir de l'OAA** et ainsi **d'aller vers la NGG**.



C'est pourquoi on considère que **le propionyl-CoA est un bon précurseur de la NGG**.

Voici les différentes étapes de sa transformation :



1. La **carboxylation du propionyl-CoA** par la **propionyl-CoA carboxylase** pour donner du **D-méthylmalonyl-CoA**. C'est une réaction irréversible qui nécessite de l'**ATP**, du **CO₂** et de la **biotine** (comme coenzyme).

2. L'**épimérisation du D-méthylmalonyl-CoA** en **L-méthylmalonyl-CoA** par la **méthylmalonyl-CoA épimérase** (réaction réversible).

3. La **transformation du L-méthylmalonyl-CoA** en **succinyl-CoA** par la **méthylmalonyl-CoA mutase**. C'est une réaction qui est réversible et où l'enzyme utilise la **vitamine B12** comme cofacteur.

Le **succinyl-CoA** est ensuite transformé à travers toute une série de réactions pour donner de l'OAA qui ira potentiellement rejoindre la NGG.

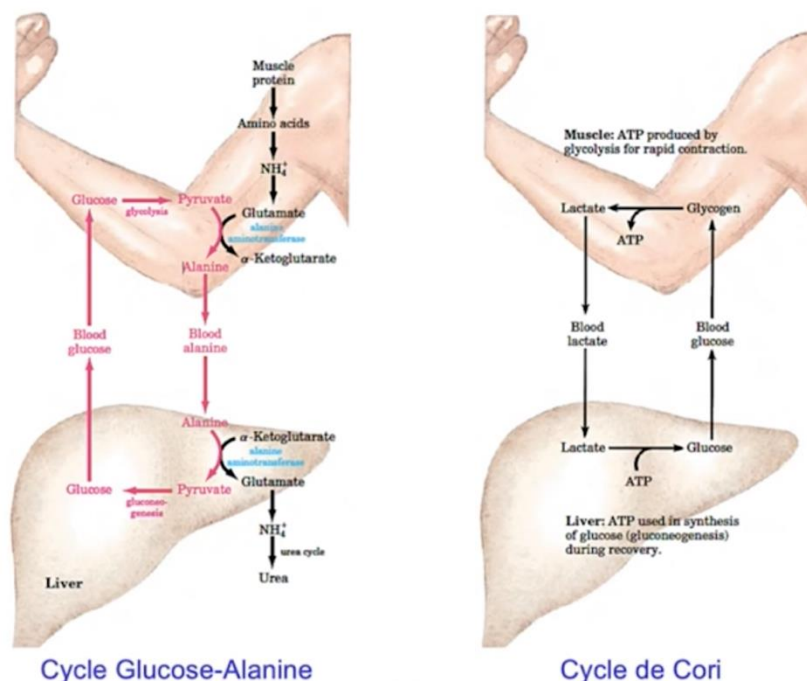
3. Les acides aminés (AA) et le lactate

Rappel : il existe des AA glucogènes qui permettent la formation de glucose, des AA céto-gènes qui permettent la formation de corps cétoniques et des AA mixtes qui permettent la formation des deux.

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

Lors d'une situation de jeûne, le catabolisme des AA permettra par exemple dans le muscle de former l'**alanine**, qui correspond à **30% des substrats utilisés par le foie pour la NGG** (c'est donc un substrat important). D'autres AA permettront d'effectuer la **cétogenèse**, qui correspond à une voie relais de la NGG lorsque le jeûne se prolonge.

Pour voir comment les produits du catabolisme dans le muscle comme l'**alanine** ou le **lactate** interviennent afin de favoriser la NGG hépatique, il faut se remettre en tête les deux grands cycles métaboliques impliquant le muscle et le foie : le **cycle glucose-alanine** et le **cycle de Cori**.



- ❖ **Concernant le cycle glucose-alanine :** la dégradation des protéines musculaires entraîne la formation de glutamate. Celui-ci subit une réaction de transamination avec le pyruvate, généré par la glycolyse, pour former de l'**alanine** et de l' α -céto-glutarate. L'alanine rejoint par le biais de la circulation sanguine le foie pour y être transformé en pyruvate et en glutamate, une nouvelle fois par transamination. Le pyruvate pourra être utilisé pour effectuer la NGG et produire du glucose, tandis que le glutamate sera dégradé afin que son groupement aminé puisse être éliminé sous forme de NH_3 , puis d'urée (cf. catabolisme des AA).

La ronéo est indépendante de la faculté de médecine, et ne peut en aucun cas servir de support officiel à l'examen de LAS. Toute reproduction ou vente est interdite sans l'accord de la C2N et du professeur.

- ❖ **Concernant le cycle de Cori :** la dégradation du glycogène (via la GGL) permettra de libérer du glucose afin qu'il puisse être dégradé via la glycolyse. Il donne ensuite du pyruvate lequel sera **retransformé en lactate**, en conditions anaérobie (lors d'un effort musculaire intense). Le lactate est ensuite acheminé vers le foie par voie sanguine pour y redonner du pyruvate puis du glucose via la NGG.

Dans les deux cas, le glucose produit dans le foie sera restitué au muscle par le sang. Ces deux cycles permettent de bien visualiser **la coopération qui existe entre le foie et le muscle**, avec le muscle qui fournit au foie des précurseurs pour qu'il puisse faire la NGG, et le foie qui en retour donne au muscle du glucose afin qu'il puisse l'utiliser pour produire de l'énergie et ainsi continuer de fonctionner.

QCM d'entraînement :

QCM 1 : Concernant la glycogénolyse, donnez les réponses exactes :

- A. La glycogénolyse musculaire a lieu uniquement dans le cytoplasme.
- B. La glycogène phosphorylase catalyse la libération de glucose directement à partir de glucose-1-phosphate.
- C. La glycogène phosphorylase requiert de l'ATP.
- D. La glucose-6-phosphatase est présente dans le réticulum endoplasmique.
- E. L'enzyme débranchante requiert de la biotine comme coenzyme.

QCM 2 : Concernant la néoglucogenèse, donnez les réponses exactes :

- A. Cette voie a lieu uniquement dans le foie.
 - B. Cette voie nécessite 3 compartiments cellulaires.
 - C. Cette voie utilise le cholestérol comme précurseur non-glucidique.
 - D. Cette voie doit synthétiser de l'oxaloacétate avant de donner du phosphoénolpyruvate.
 - E. Cette voie consomme de l'ATP et du GTP.
-

Réponses :

QCM 1 : A & D.

QCM 2 : B, D & E.

C'est tout pour ce cours. Comme d'habitude apprenez-bien les schémas récap, ils vous aideront à mieux visualiser toutes les voies qui ont été abordées. Bon courage à tous !!