

**Module : Voies Métaboliques et Régulation**

**Niveau : Master II**

**Spécialité : Biochimie Appliquée**

## **TD 03 : Métabolisme glucidique**

### **« La néoglucogenèse »**

#### **Partie I : Vrai ? Faux ? Pourquoi ?**

##### **1) Concernant la néoglucogenèse :**

- a. Il s'agit d'une voie catabolique.
- b. Elle a lieu dans toutes les cellules animales possédant des mitochondries.
- c. Elle consomme de l'ATP.
- d. Elle permet la synthèse de Glucose à partir de substrats non glucidiques.
- e. Elle est d'autant plus active que la glycolyse l'est également.

a. **FAUX** : **synthèse** de Glc donc voie anabolique.

b. **FAUX** : la néoglucogenèse a lieu essentiellement dans le foie, dans une moindre mesure dans les reins.

c. **VRAI** : de l'ATP est nécessaire : 1) pour carboxyler le pyruvate en AOA ; 2) pour phosphoryler le 3-phosphoglycérate en 1,3 biphosphoglycérate.

*Du GTP est également consommé, par décarboxylation phosphorylante de l'AOA en PEP.*

d. **VRAI**

e. **FAUX** : néoglucogenèse et glycolyse fonctionnent de façon

##### **2) Concernant la néoglucogenèse :**

- a. C'est le seul moyen pour l'organisme de libérer du Glucose dans le sang.
- b. Elle est stimulée par les mêmes stimuli hormonaux que la glycogénogenèse.
- d. Elle est plus active en période post-prandiale que durant le jeûne nocturne.
- e. C'est la principale source de G6-P pour les muscles squelettiques.

Un apport alimentaire de sucres rapides au cours de l'effort permet de fournir aux muscles du Glc qui est transformé en G6-P sans passer par la « case » glycogène.

a. **FAUX** : la glycogénolyse hépatique le permet également.

b. **FAUX** : la néoglucogenèse est stimulée par un rapport insuline/glucagon faible (période de jeûne) alors que la glycogénogenèse l'est quand ce rapport est élevé (période post-prandiale où du glucose est mis en réserve).

c. **FAUX** : l'acétylCoA n'a rien à voir dans la néoglucogenèse !

*Lorsqu'il est en grand excès, le foie le transforme en corps cétoniques, pas en Glc.*

d. **FAUX** : voir item b.

e. **FAUX** : les muscles ne réalisent pas de néoglucogenèse. C'est la glycogénolyse intramusculaire qui les alimente en G6-P.

*Un apport alimentaire de sucres rapides au cours de l'effort permet de fournir aux muscles du Glc qui est transformé en G6-P sans passer par la « case » glycogène.*

**3) Parmi les molécules suivantes, lesquelles peuvent permettre de synthétiser du Glc par néoglucogenèse ?**

- a. La leucine.
- b. L'acide stéarique.
- c. Le glycérol.
- d. L'acétyl CoA.
- e. L'A-cétoglutarate .

a. **FAUX** : avec la Lys, c'est le seul AA protéinogène non glucoformateur.

b. **FAUX** : les AG ne peuvent être transformés en Glc chez l'Homme.

c. **VRAI**

d. **FAUX**

e. **VRAI** : l'a-cétoglutarate peut indirectement alimenter la néoglucogenèse en donnant de l'AOA *via* le cycle de Krebs.

**4) Parmi les enzymes suivantes, lesquelles sont spécifiques de la néoglucogenèse et ne participent pas à la glycolyse ?**

- a. La 3-PGA déshydrogénase.
- b. L'aldolase.
- c. La PEP carboxykinase.
- d. La triose-phosphate isomérase.
- e. La G6-P phosphatase.

a. **FAUX**

b. **FAUX**

c. **VRAI**

d. **FAUX**

e. **VRAI**

**5) Quelles enzymes de la néoglucogenèse sont localisées dans le cytosol ?**

- a. La PEP carboxykinase.
- b. La pyruvate carboxylase.
- c. La fructose-1,6 phosphatase.
- d. La glucose-6 phosphatase.
- e. L'énolase.

a. **VRAI**

- b. **FAUX** : dans la mitochondrie.
- c. **VRAI**
- d. **FAUX** : dans le réticulum endoplasmique.
- e. **VRAI**

**6) Combien de molécules d'ATP, de GTP et de NADH sont consommées lors de la formation d'une molécule de Glc à partir de deux molécules de pyruvate ?**

- a. 2 ATP, 2 GTP, 2 NADH.
- b. 4 ATP, 2 GTP, 4 NADH.
- c. 4 ATP, 2 GTP, 1 NADH.
- d. 4 ATP, 2 GTP, 2 NADH.
- e. 2 ATP, 2 GTP, 1 NADH.

- a. **FAUX**
- b. **FAUX**
- c. **FAUX**
- d. **VRAI**

Un ATP pour carboxyler chaque molécule de pyruvate en AOA : 2

Un GTP pour carboxyler/phosphoryler chaque molécule d'AOA en PEP : 2

Un ATP pour phosphoryler chaque molécule de 3-phosphoglycérate en 1,3 biphosphoglycérate : 2

Un NADH pour réduire chaque molécule de 1,3 biphosphoglycérate en 3-phosphoglyceraldéhyde : 2

*Les deux NADH consommés lors de la réduction de l'AOA en malate dans les mitochondries sont restitués par la réaction inverse dans le cytoplasme.*

- e. **FAUX**

**7) Lors de la néoglucogenèse, il se produit une réaction de décarboxylation. Quel en est le substrat ?**

- a. Le malate.
- b. Le pyruvate.
- c. Le phosphoénolpyruvate
- d. Le 3-phosphoglycérate.
- e. L'oxaloacétate.

- a. **FAUX**
- b. **FAUX**
- c. **FAUX**
- d. **FAUX**
- e. **VRAI** : décarboxylation phosphorylante

## Partie II : Questions

### Questions

1. Pourquoi est-il impossible de synthétiser du Glc à partir du pyruvate en inversant la voie de la glycolyse ?

C'est impossible car trois réactions de la glycolyse sont irréversibles :

Phosphorylation du Glc en G6-P (hexo/glucokinase).

Phosphorylation du F6-P en F1,6-biP (PFK-1).

Déphosphorylation oxydative du PEP en pyruvate (PK).

Par conséquent, des « dérivations » spécifiques à la néoglucogenèse existent à ces trois niveaux

2. Pourquoi le pyruvate doit-il pénétrer dans les mitochondries pour pouvoir servir de substrat à la néoglucogenèse ?

La première étape de la néoglucogenèse consiste en la carboxylation du pyruvate en AOA grâce à la pyruvate carboxylase. Or, cette enzyme est exclusivement mitochondriale : voilà la raison.

3. Lors d'un effort musculaire intense, les cellules musculaires produisent de quoi régénérer le Glc dont elles ont besoin. De quoi s'agit-il ?

Il s'agit du lactate. Lors d'un exercice musculaire intense, ce dernier est produit en abondance par les cellules musculaires fonctionnant en anaérobiose. Il quitte les cellules musculaires pour gagner le foie via la circulation sanguine. Là, il intègre la néoglucogenèse après oxydation en pyruvate. Ainsi, du Glc est synthétisé puis libéré dans le sang, allant alimenter les muscles squelettiques en exercice : la boucle est bouclée.

Vous pourrez trouver pour cette boucle le nom de cycle des Cori.

4. Peut-on fabriquer du Glc à partir des triglycérides ?

La réponse est partiellement OUI. En effet, le catabolisme des TG comprend deux étapes :

1. L'hydrolyse de la liaison ester liant le glycérol aux AG.

2. L'oxydation des AG.

Le glycérol est un substrat de la néoglucogenèse ; il entre dans cette voie après phosphorylation en glycérol 3-P puis oxydation en DHAP.

Par contre, il est impossible de transformer les AG en Glc.

La seule possibilité, quantitativement peu importante, concerne les AG à nombre impair de

C dont la B-oxydation libère du propionylCoA. Peut-on fabriquer du Glc à partir des triglycérides ?

5. Un des symptômes du diabète de type 1 non traité (carence totale en insuline) est l'amaigrissement avec fonte de la masse adipeuse mais aussi musculaire. Pourquoi ?

La carence totale en insuline prive les cellules de Glc, qui ne peut y pénétrer. Les réserves énergétiques sont alors mises à contribution : le glycogène hépatique d'abord, puis les TG

du tissu adipeux. Il y a perte de masse grasse. Si la situation perdure, les réserves lipidiques s'épuisent et l'organisme puise en dernier recours dans les protéines musculaires dont la dégradation fournit des AA pouvant alimenter la néoglucogenèse. On assiste alors également à une fonte musculaire.

6. Quel est le rôle du malate dans la néoglucogenèse ?

Le pyruvate, substrat de départ de la néoglucogenèse est transformé en AOA dans la mitochondrie. Cet AOA doit par la suite être décarboxylé et phosphorylé par la PEP carboxykinase. Or, la PEP carboxykinase est une enzyme cytosolique et l'AOA ne peut pas traverser la membrane mitochondriale.

Son produit de réduction, le malate, en est capable grâce à ce qu'on appelle la « navette malate ». Il sert donc d'intermédiaire de transport transmembranaire à l'AOA.

7. Un rapport insuline/glucagon élevé stimule-t-il ou inhibe-t-il la néoglucogenèse ? Pourquoi ?

L'insuline est une hormone hypoglycémisante. À l'inverse, le glucagon est une hormone hyperglycémisante. La néoglucogenèse conduit à la libération par le foie de Glc dans le sang et donc à une augmentation de la glycémie. Cette voie est donc inhibée par un rapport insuline/glucagon élevé (cas de la période post-prandiale).

8. La glucose-6-phosphatase n'est présente que dans les organes impliqués dans la régulation de la concentration sanguine de Glc (foie surtout).

De par son groupement phosphate, polaire, le G6-P ne peut traverser la membrane plasmique (lipophile). Le Glc, lui, peut sortir librement de la cellule. Par conséquent, la glucose-6-phosphatase est indispensable aux cellules dont le rôle est d'alimenter la circulation sanguine en Glc à partir de G6-P afin de réguler la glycémie. Les cellules ne faisant qu'utiliser le glucose n'en ont pas besoin.

9. En cas d'hypoglycémie, quelle est la première source de Glc utilisée par l'organisme avant de stimuler fortement la néoglucogenèse hépatique ?

C'est le glycogène, musculaire (pour le besoin propre des muscles) et hépatique (pour les besoins généraux de l'organisme). Les réserves en glycogène permettent d'assurer les besoins en Glc pendant une journée environ. Ces besoins sont de 160 g par jour dont 120 g pour le seul cerveau !

10. La transformation du fructose-6-P en fructose 1,6-biP et sa réaction inverse sont régulées par un même effecteur allostérique, le fructose 2,6 biP. Ces réactions participent à la régulation coordonnée de la glycolyse et la néoglucogenèse ? Quel est l'intérêt de cette régulation coordonnée ?

Le fait que la glycémie et la néoglucogenèse subissent une régulation coordonnée signifie qu'elles fonctionnent exclusivement l'une de l'autre : lorsque l'une est stimulée, l'autre est réprimée : la régulation par le F2,6-biP en est une démonstration.

Sans régulation coordonnée, le pyruvate synthétisé par la glycolyse serait utilisé pour la néoglucogenèse au lieu d'alimenter le cycle de Krebs pour produire de l'énergie. De plus, le cycle Glc-pyruvate-Glc est consommateur d'énergie car la glycolyse produit moins d'énergie que la néoglucogenèse n'en consomme. Au total, sans régulation coordonnée de ces deux voies, une perte d'énergie colossale et sans intérêt s'installerait.

