

LA NEOGLUCOGENESE



On a un équilibre entre **la production et la consommation des métabolites** au sein de l'organisme, ainsi les voies métaboliques ne vont pas fonctionner en même temps.

INTRODUCTION

Définition : C'est la **synthèse de novo de glucose** à partir de précurseurs **non-glucidiques** (acides aminés, lactate, glycérol, acides gras impairs). Elle a lieu majoritairement au niveau du **foie** (à 85%) mais aussi dans **le rein*** (environ 10%) et dans **l'intestin**

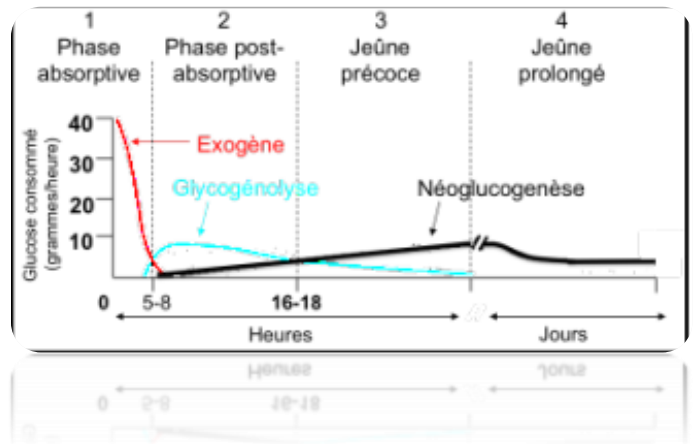
*Le rein assure un relais au foie dans des cas de jeûnes prolongés.

☼ Cette voie va jouer un rôle dans **l'équilibre glycémique** :

- Après avoir consommé tout le glucose exogène il va falloir trouver une source de glucose pour **les tissus glucodépendants** (cerveau + érythrocytes) et pour **les muscles en exercices**.
- Devient importante dans une période **supérieure à 16h après un repas** car elle constitue un **relais** (car plus de glycogène)

☼ La NGG correspond à la **réversion de toutes les étapes de la glycolyse**, on va avoir :

- Des étapes **communes**
- Des **spécifiques**, avec enzymes différentes qui correspondent **aux irréversibles** de la glycolyse.



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

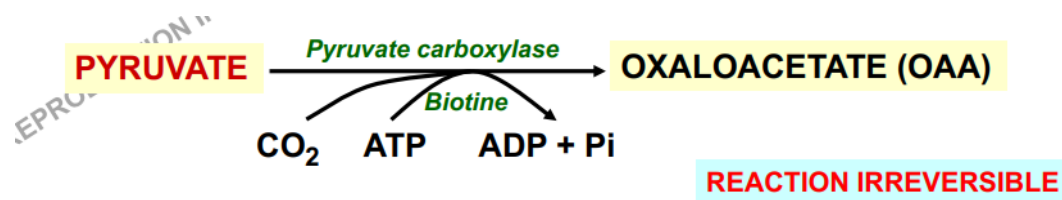
I- ETAPES DE LA NGG

1) TRANSFORMATION DU PYRUVATE EN PEP (PHOSPHOENOL PYRUVATE)

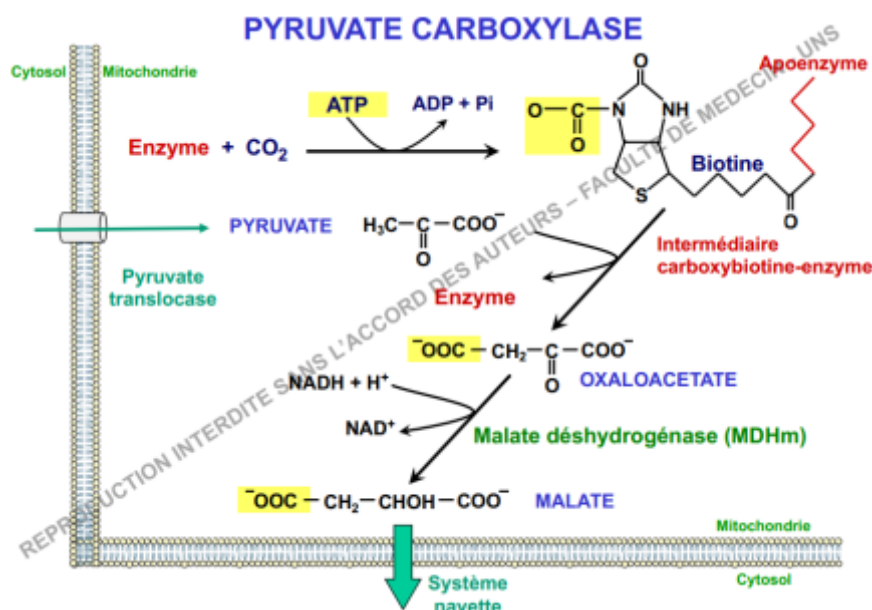
Cette transformation nécessite **3 étapes** dont la 1^{ère} est **mitochondriale** parce que c'est dans la mitochondrie que l'on trouve l'enzyme nécessaire à la réaction. Le pyruvate va donc rentrer via la **pyruvate translocase**, (faiblement représentée dans les tissus néogluco-géniques), un **symport** utilisant des protons.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

1. CARBOXYLATION DU PYRUVATE EN OXALOACETATE



Enzyme :	Pyruvate Carboxylase (dans la mitochondrie)
Coenzyme	La biotine (utilisée pour les carboxylations), qui va lier de manière covalente l'enzyme
But de la réaction	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Dans le foie</u> : le but va être de fournir des : <ul style="list-style-type: none"> - Substrats pour la NGG et - De l'OAA pour réapprovisionner le cycle de Krebs. ➤ <u>Dans le muscle</u> : le but va être de fournir de l'OAA UNIQUEMENT pour réapprovisionner le cycle de Krebs et NON pas pour la synthèse de glucose (ici pas NGG +++).
Description de la réaction	<ol style="list-style-type: none"> 1) Le CO_2 va se fixer sur la biotine grâce à la pyruvate carboxylase permettant la formation d'un intermédiaire carboxybiotine (on va aussi utiliser un ATP) 2) Transfert de ce CO_2 sur la molécule de pyruvate en libérant l'enzyme à production de l'OAA.
Type de réaction	Consommatrice d'énergie (= d'ATP) et irréversible .



2) SORTIE DE L'OXALOACETATE DE LA MITOCHONDRIE

✳ L'OAA synthétisé peut être utilisé par :

- Le **cycle de Krebs** dans la mitochondrie
- La **NGG** dans le cytoplasme : ainsi il faut que l'OAA sorte de la mitochondrie

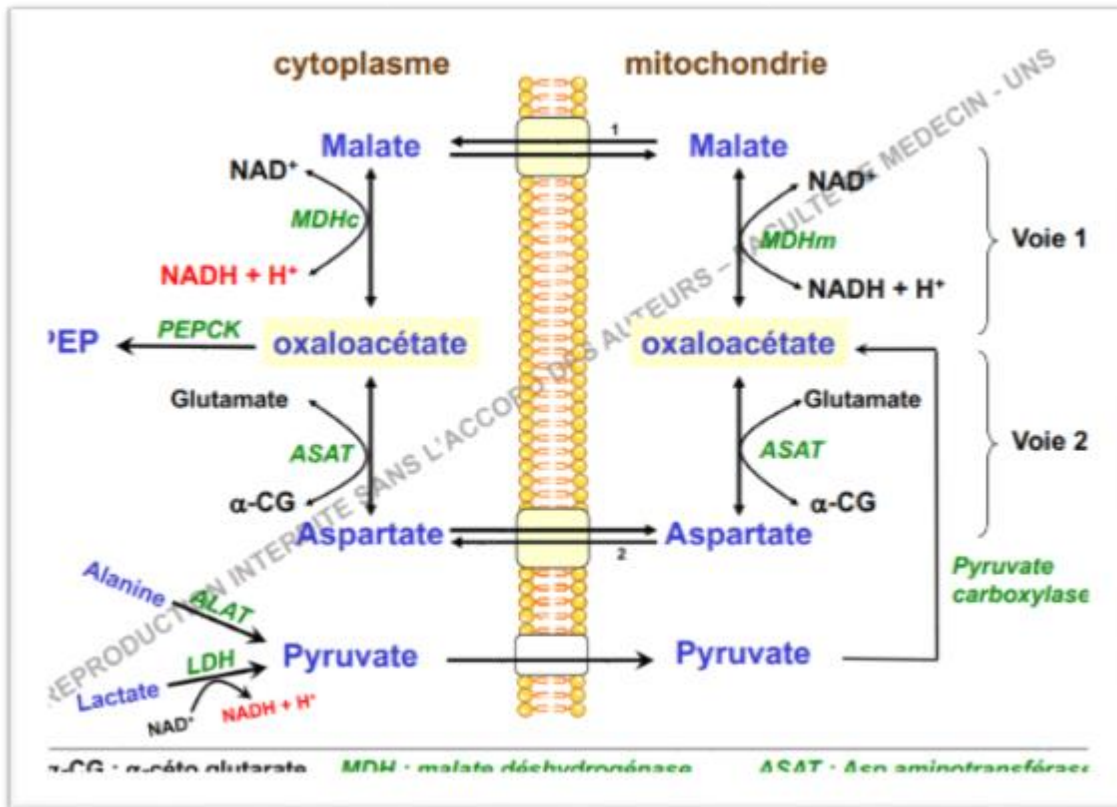
✳ Le problème c'est que la **membrane interne mitochondriale est imperméable à l'OAA**, à ce moment-là on va avoir le système de navette malate/aspartate.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

On a donc 2 solutions pour le faire sortir :

☛ **OAA -> Malate** par la **malate déshydrogénase mitochondriale** pour passer dans le cytoplasme (oxydation d'un NADH mitochondrial)

☛ **OAA -> Aspartate** par l'**aspartate aminotransférase** (PAS d'oxydation d'un NADH mitochondriale)



* Description de la navette (pas tut'entrée) :

- 1) Du côté **mitochondrial**, on a l'**OAA produit à partir du pyruvate** grâce à la **pyruvate carboxylase**.
- 2) La **malate déshydrogénase mitochondriale** va le transformer en **malate** (consommant 1 NADH + H⁺ et libérant du NAD⁺).
- 3) Ce malate va passer du côté cytoplasmique et va **redonner de l'OAA** grâce à la **malate déshydrogénase cytoplasmique** : il va donc pouvoir être utilisé par la NGG pour donner du **phosphoénolpyruvate (= PEP)**.

BILAN : On a un **équilibre** au niveau de cette **navette malate/aspartate** : pour une molécule de malate rentre dans la mitochondrie, une molécule d'aspartate en sort

⇒ **2 antiports** : aspartate/glutamate et malate/alphacétoglutarate.

Donc l'OAA pourra aussi **redonner de l'aspartate** par une **réaction de transamination** sur le glutamate grâce à l'**Aspartate aminotransférase (= ASAT)**.

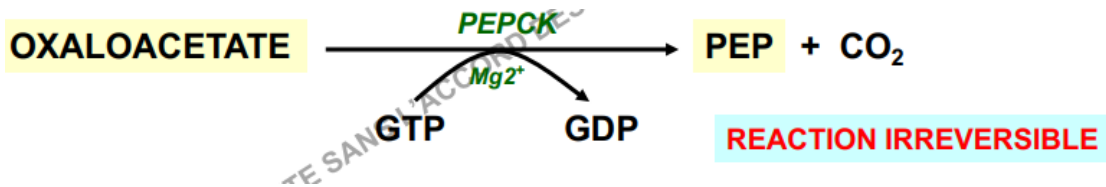
Remarque : Cette navette sera **toujours dépendante du pyruvate** et qu'on utilise la voie 1 ou 2, on aura **TOUJOURS la production d'un NADH + H⁺ cytosolique**

* **Les précurseurs du pyruvate**: l'**alanine** (= provenant du métabolisme des acides aminés) et le **lactate**

☛ **VOIE 1** : **alanine -> pyruvate** (catalysée par l'**ALAT (= alanine aminotransférase)**) : le pyruvate sera préférentiellement transformé en **aspartate**.

☛ **VOIE 2** : **lactate -> pyruvate** (catalysée par la **LDH (= lactate déshydrogénase)** et réduction du NADH + H⁺ en NAD⁺), le pyruvate sera préférentiellement transformé en **malate**.

3. DECARBOXYLATION DE L'OXALOACETATE EN PEP



Enzyme	PEP-Carboxykinase (= PEPCK)
Coenzyme	Mg²⁺
Description de la réaction	<ul style="list-style-type: none"> → Décarboxylation qui libère une molécule de CO₂ ⇒ Réutilisée pour la 1ère réaction de carboxylation du pyruvate permettant d'entretenir la NGG)
Type de réaction	Irréversible
Produit	PEP = molécule hautement énergétique.

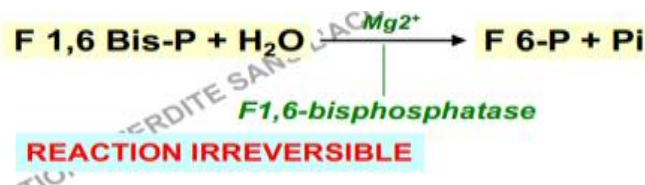
NB : On utilise un **GTP** (utilisée dans différentes voies de signalisation) qui est **moins énergétique qu'un ATP**

2) TRANSFORMATION DU PEP EN FRUCTOSE 1.6-BISP



On va ainsi pouvoir enchaîner avec les **réactions communes (= réversibles)** à la glycolyse et arriver à la production de **F1,6 BisP**. On arrive ainsi sur réaction irréversible catalysée par la PFK1 donc il nous faudra une autre enzyme pour produire du fructose6-P.

3) FRUCTOSE 1,6 BIS-P A FRUCTOSE 6-P



Enzyme	Fructose 1,6-Bisphosphatase
Coenzyme	Mg²⁺
Type de réaction	Irréversible et PAS de production ATP
Lieu	Cytoplasme
Particularité	Au niveau de la glycolyse c'est un point de régulation très important avec la PFK1/F1,6 BisPase

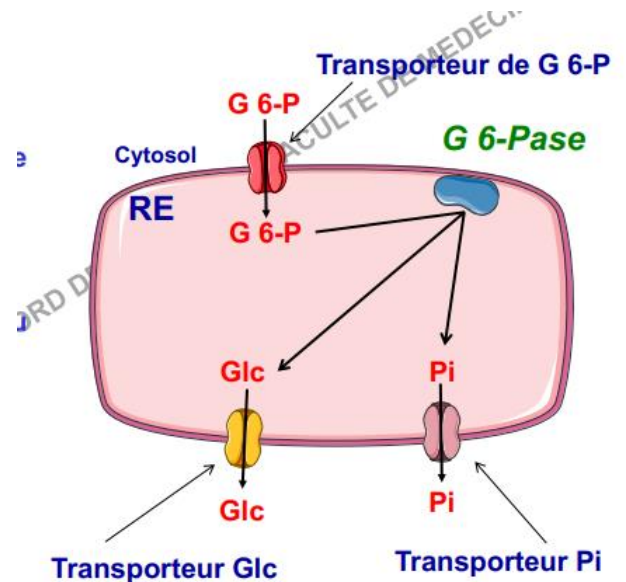
Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

- ❖ Le F6P formé, il va subir une **isomérisation en Glucose 6-P**, et cela sera catalysée par la même enzyme que celle de la glycolyse = **phosphoglucose isomérase**.
- ❖ Ce G6P va devoir être **déphosphorylé** pour passer dans la circulation sanguine, le but étant de l'apporter aux différents tissus qui en ont besoin (**situation de jeune**).

4. GLUCOSE 6-P AU GLUCOSE : EN 2 ETAPES

- * **1ère étape** : passage du G6P du cytosol au réticulum endoplasmique (RE)

- ⇒ **Transporteur** : **G6P** (car le G6P ne peut pas rentrer tout seul)
- ⇒ RE = lieu où se trouve l'enzyme qui va déphosphoryler ce G6P : **la Glucose 6-phosphatase (= G6Pase)**



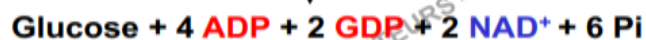
- * **2ème étape** : déphosphorylation du G6P dans le RE

- ⇒ **Enzyme** : **G6Pase** (que dans les tissus **néoglucogéniques** = foie, rein et intestin mais PAS dans le MUSCLE car il ne fait pas la NGG).

Elle est **indispensable à la NGG** et à la fin de la **glycogénolyse hépatique**.

- ⇒ **Transporteur** : **G6P** : pour glucose + phosphate inorganique qui seront **relâchés dans le cytosol** par 2 de ses sous-unités. Puis ce glucose passera dans le sang.

II. LE BILAN ENERGETIQUE



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

Coût énergétique significatif

- * C'est une voie qui a un **coût énergétique significatif** afin d'assurer **l'irréversibilité** de la NGG.



Le bilan de la NGG ne **correspond PAS** au bilan réverse de la glycolyse +++

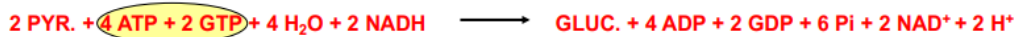
- D'où provient cette énergie ? du **catabolisme des acides gras** :
Ils vont s'engager à partir de l'**acétyl CoA** dans le cycle de Krebs => entraîne une production **d'énergie** utilisée par la NGG.

Remarque : On a un verrou, la **glucokinase** qui se trouve au niveau du **noyau**. Ainsi lorsque le glucose passe du RE au cytosol, il ne pourra pas rentrer dans la glycolyse (il sort directement pour passer dans le sang).



Pour obtenir **1 glucose** nous avons besoin de **2 pyruvates**, donc on va consommer **4 ATP** :

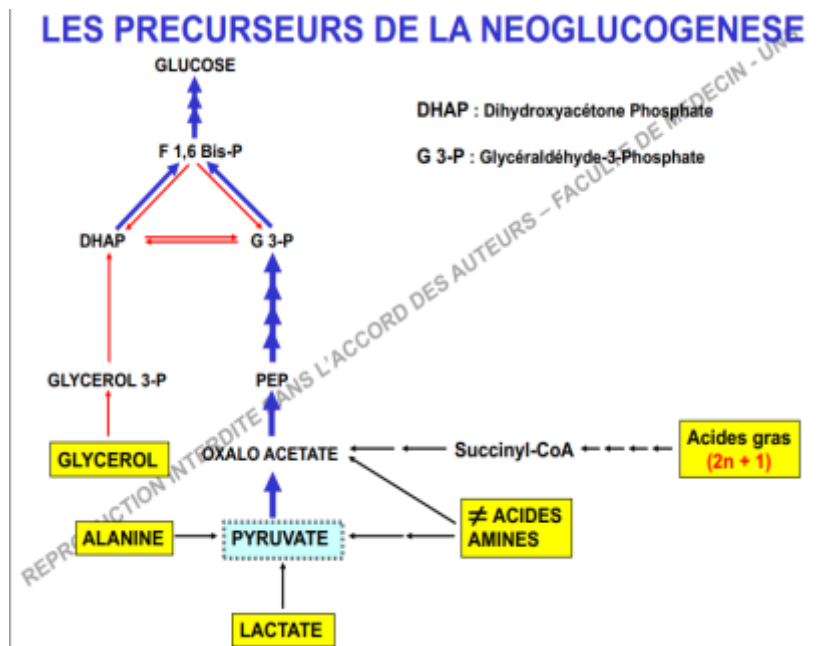
- **2** provenant de la réaction **Pyruvate -> OAA**
- **2** provenant de la réaction **3-P Glycérate -> 1,3 BisP Glycérate**.
- **2 GTP** proviennent de la réaction **OAA -> PEP**.



III. PRECURSEURS DE LA NGG

❖ Les **précurseurs principaux du pyruvate** sont :

- Des **acides aminés**
- Le **lactate** : provient du **muscle** en exercice (conditions anaérobiques)
- L'**alanine** : provient de la dégradation d'une protéine au **niveau musculaire**
- Le **glycérol** : **dégradation des TG** : ce n'est pas un précurseur direct du pyruvate mais il va donner un intermédiaire important pour la NGG : **le glycérol 3-P.**
- Les **acides gras** (grande différence des AG pairs/impairs ++): proviennent de la **dégradation des TG** stockés dans le tissu adipeux.



A) LES ACIDES AMINES

Rôle : Ils peuvent rentrer dans la **voie métabolique du glucose** et/ou dans la **voie métabolique des corps cétoniques**. Ils vont essentiellement rentrer au niveau du **cycle de Krebs**.
Ils sont dits : **glucoformateurs** OU **cétogènes** OU **mixtes**.

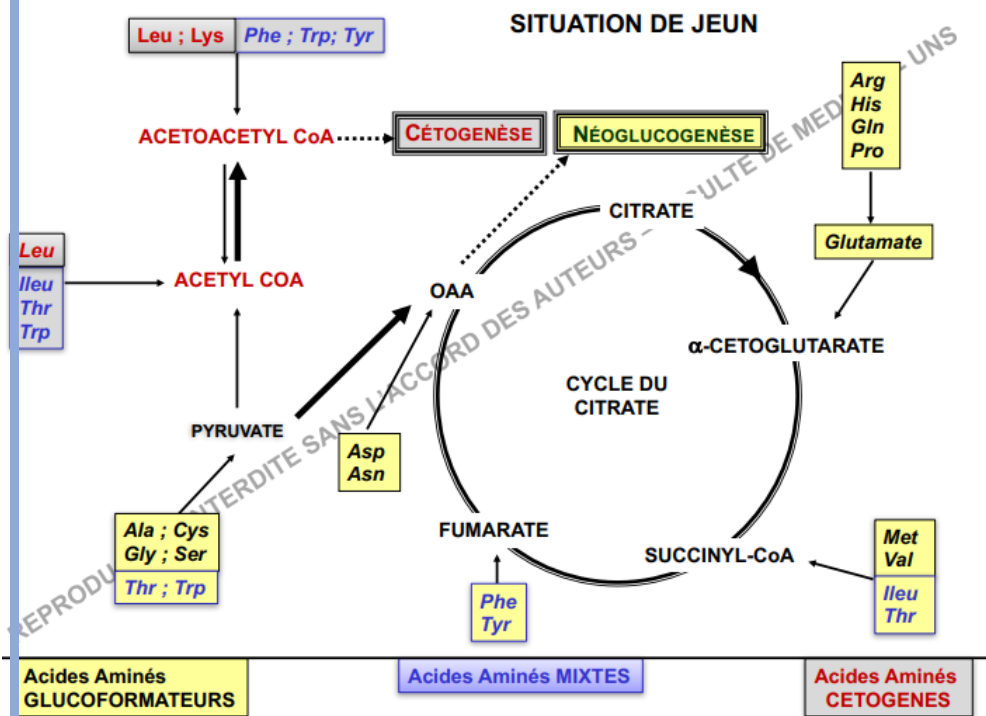
❖ **Les AA cétoènes :**

- ⇒ Peuvent produire de l'**Acétyl-CoA** (peut être transformée en pyruvate via la PDH)
- ⇒ Ainsi, la concentration d'Acétyl-CoA va **beaucoup s'élever** de par ces AA mais aussi de par la dégradation des TG -> AG -> Acétyl-CoA.
- ⇒ Cette ↑ d'[Acétyl-CoA] va venir **inhiber la PDH** mais elle va venir réguler positivement la **pyruvate carboxylase**.

Remarque :

- dans les situations de **jeûne extrême**, les **corps cétoniques** seront apportés au **cerveau** quand les concentrations en glucose seront trop faibles.
- Les AA peuvent se **déplacer librement** dans le sang.

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

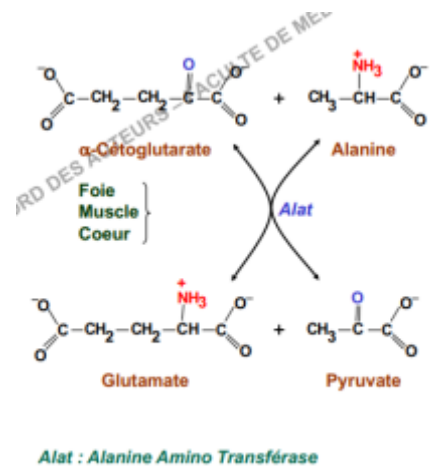


B) L'ALANINE

Les acides aminés peuvent se transformer en autres acides aminés, en molécules intermédiaires, en pyruvate ... Les réactions qui permettent ces transformations sont des **transaminations**.

Définition transamination : réaction d'élimination du **groupement amine**, catalysée par des **transaminases**.
 Un acide aminé va réagir avec un α-cétoacide pour donner :

⇒ un autre acide aminé et un autre α-céto acide (on a juste déplacé un -NH2 de l'AA à l'α céto acide).



Les AA utilisés pour la NGG entraînent **une augmentation de -NH₃** au niveau de la cellule.

L'utilisation de ces réactions de transamination va permettre un **transport non toxique** de ces groupements NH₃ dans la cellule

⇒ Ex : l'alanine va circuler dans le sang pour aller dans le **foie** et libérer ce -NH₃ utilisé par le cycle de l'urée.

❖ L'alanine = **30% des substrats utilisés par le foie pour la NGG**

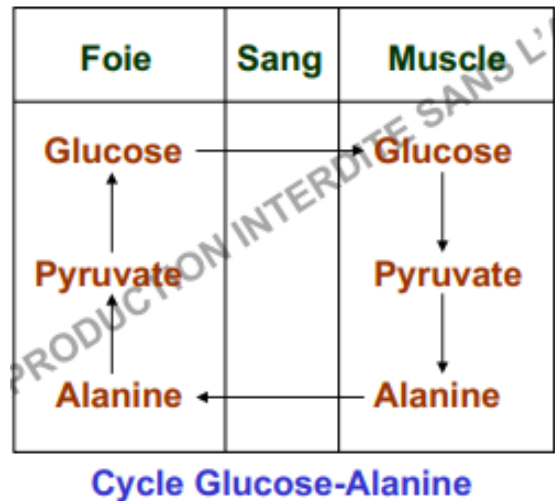
⇒ Libérée en grande partie par le **muscle dès le début du jeûne**

⇒ Proviend de la **transamination du pyruvate**.

❖ On va avoir le **Cycle glucose/alanine** :

⇒ C'est une communication entre **le foie et le muscle** :

L'alanine produite par le muscle va passer **par le sang**, donner du **pyruvate** dans le **foie**. Celui-ci donne du **glucose** pour réapprovisionner le muscle qui va produire de l'énergie, puis du pyruvate, puis de l'alanine -> **équilibre**.

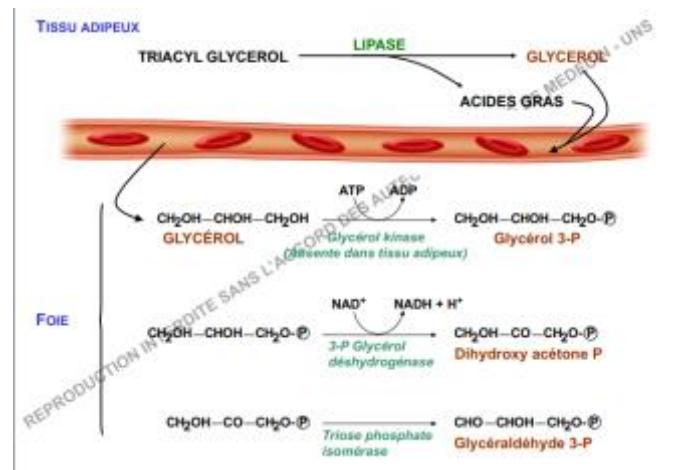


C) LE GLYCEROL

❖ Il provient de la **lipolyse** (= dégradation des TG en AG + glycérol).

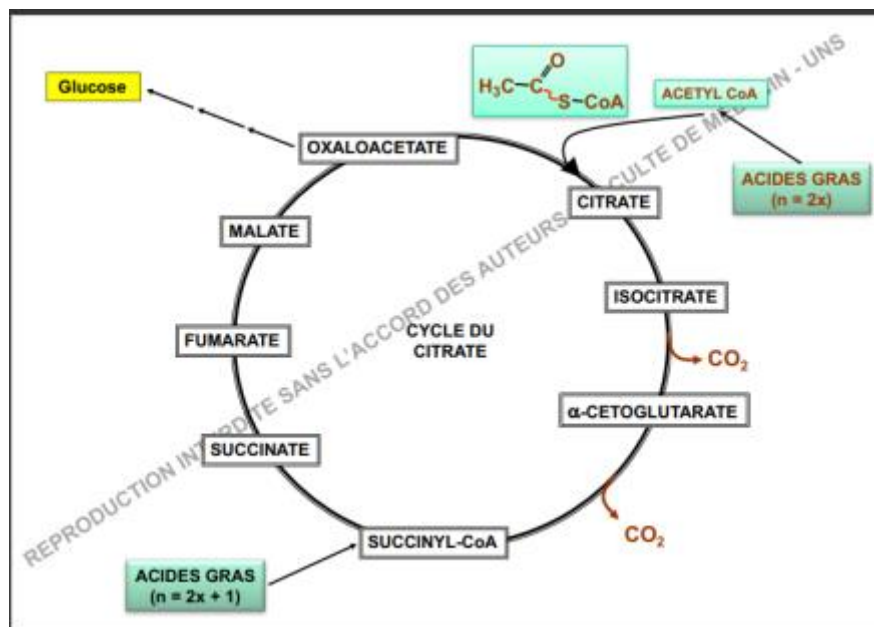
❖ Les **AG** (= ne peuvent PAS circuler librement, ils circulent liés à l'albumine ++) **et le glycérol** (= peut circuler librement) vont se retrouver dans la **circulation sanguine**.

⇒ Le glycérol va être amené au **foie** pour être transformé en **DHAP + Glycéraldéhyde 3-P** grâce à la **Glycérol kinase** (enzyme hépatique **ABSENTE** dans le tissu adipeux)



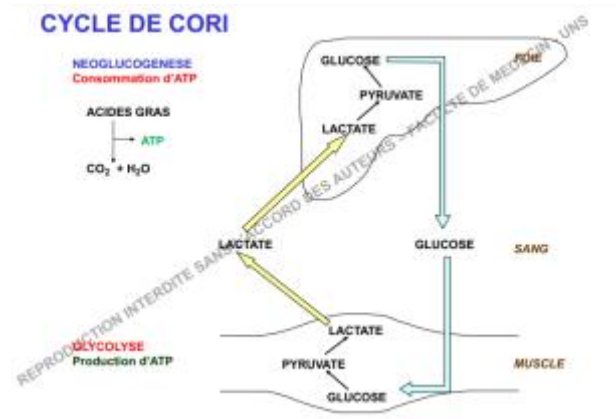
D) LES ACIDES GRAS

	ACIDES GRAS PAIRS	ACIDES GRAS IMPAIRS
Apport à la NGG	L'énergie nécessaire à la NGG	Précurseurs de la NGG
Etapas :	1) Donnent Acétyl-Coa 2) Il rentre dans le cycle de Krebs 3) juste avant le citrate, ils vont perdre 2 carbones 4) Apport d'énergie	1) Production de propionyl-CoA = précurseur de l'OAA Il peut provenir aussi de la dégradation de certains AA (= Met, Val, Ileu). 2) 3 réactions intermédiaires pour avoir du succinyl-CoA (pas un précurseur) : <ul style="list-style-type: none"> • La propionyl-CoA carboxylase -> D-Méthylonyl-CoA • L'isomérase -> L-Méthylonyl-CoA • Mutase -> succinyl-CoA.
Type de molécules	La plupart des constituants des lipides naturels	



E) LE LACTATE

- ❖ Il provient du **muscle en exercice** ou des **érythrocytes**.
- ❖ On a une communication entre le **foie** et le **muscle** via le **Cycle de Cori (= cycle glucose/lactate)** :
 - ⇒ On a **production de lactate** par le muscle en exercice qui ne peut être consommé par le muscle squelettique (contrairement au muscle cardiaque)
 - ⇒ Il **le libère dans le sang** pour être capté par le foie
 - ⇒ Dans le foie, il sera **transformé en glucose** qui pourra réapprovisionner la cellule musculaire.



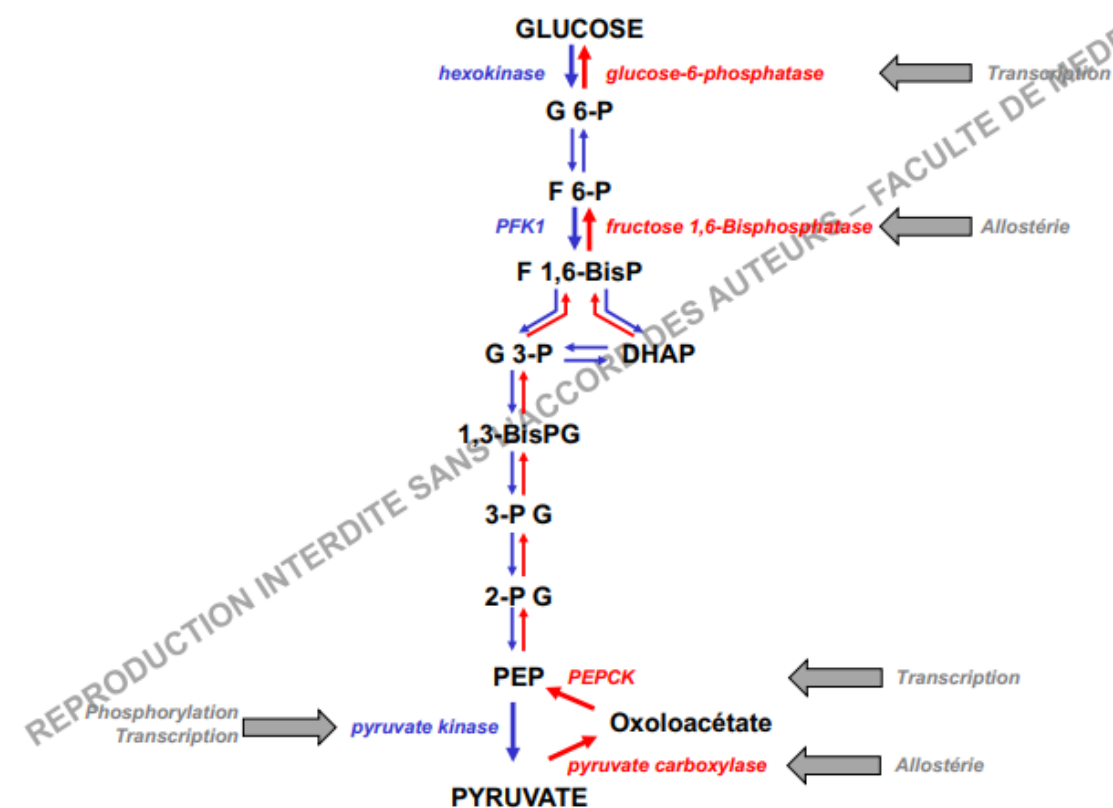
Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

IV - REGULATION DE LA NGG (pas tut'entrée)

La Glycolyse / **NGG** correspondent à "une même voie mais dans des directions opposées" : les activités enzymatiques doivent donc être **contrôlées de façon réciproque**. La régulation se fera au niveau :

- ❖ **Des réactions irréversibles** par 2 mécanismes contrôlant les enzymes clés :
 - **La modification des activités enzymatiques** : modification **covalente** par phosphorylation réversible OU par régulation **allostérique**.
 - **La modulation de l'expression des gènes** : **Induction ou répression** de la synthèse des enzymes : G6P-ase, PEPC, pyruvate kinase.
- ❖ **Les hormones clés** qui vont réguler la NGG sont : **l'insuline** (bloque la NGG), le **glucagon** (active la NGG).

REGULATION NEOGLUCOGENESE



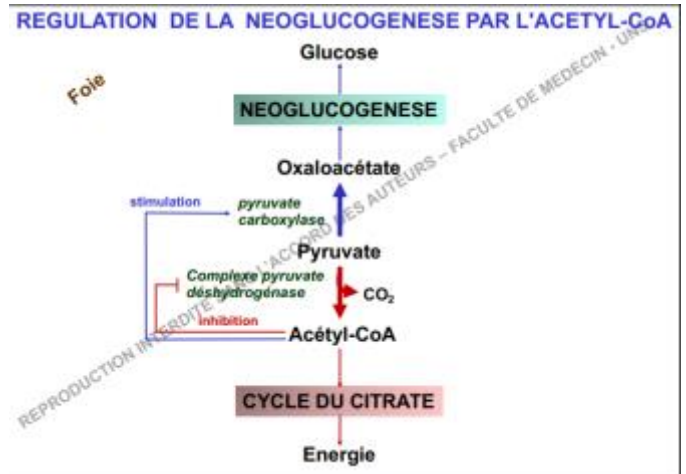
A) REGULATION PAR L'ACETYL-COA (FOIE)

Acétyl-Coa : provient de la **dégradation des AG** qui viennent des TG du tissu adipeux

❖ Si on a un **apport en lipides trop important** :

- La β -oxydation va être saturée donc une **accumulation d'Acétyl-Coa**
- Celui-ci va **inhiber la pyruvate déshydrogénase** (rétrocontrôle négatif) et **stimule la pyruvate carboxylase**.

⇒ **Augmentation de l'engagement du pyruvate vers la NGG** (= production de glucose) et moins vers le cycle de Krebs (= production énergie)



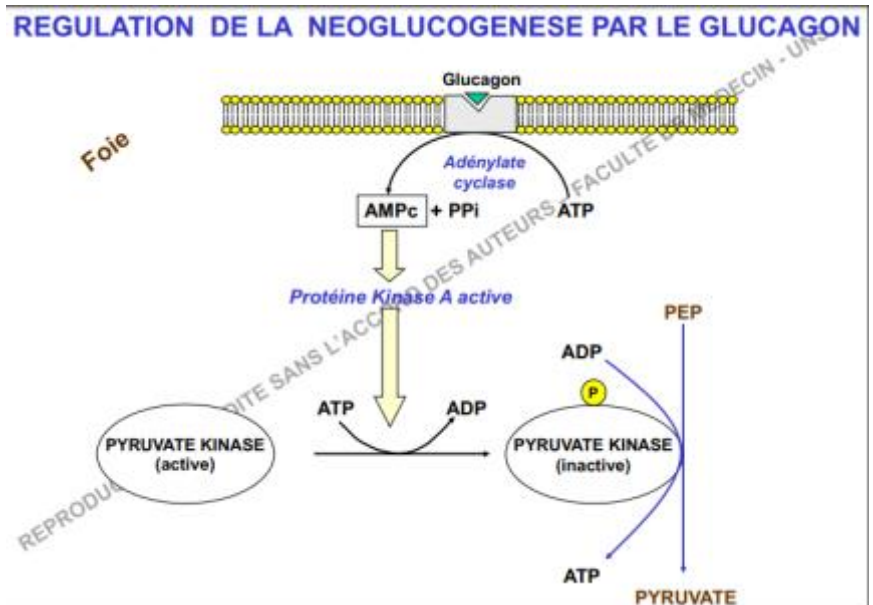
BILAN : La concentration en Acétyl-CoA va aussi avoir un rôle **d'activateur allostérique** de la **pyruvate carboxylase hépatique**.

B) REGULATION DE LA NGG PAR LE GLUCAGON (FOIE)

Le glucagon va permettre **de bloquer la glycolyse** en phosphorylant la **pyruvate kinase**. La fixation du glucagon à son rc va réguler positivement **l'adénylate cyclase**

- ⇒ Provoquant l'↑ **d'AMPc, en intracellulaire**
- ⇒ Activation de la **PKA** qui va phosphoryler la **PhK** (qui devient moins active)
- ⇒ Permettant la réaction dans le sens : **Pyruvate -> OAA -> PEP**

PhK phosphorylée = inactive



C) REGULATION DE LA NGG PAR LE FRUCTOSE 2,6 BIS-P

Le F2.6BisP n'est **pas un intermédiaire de la glycolyse ni de la NGG** mais va jouer un rôle **d'effecteur allostérique**.

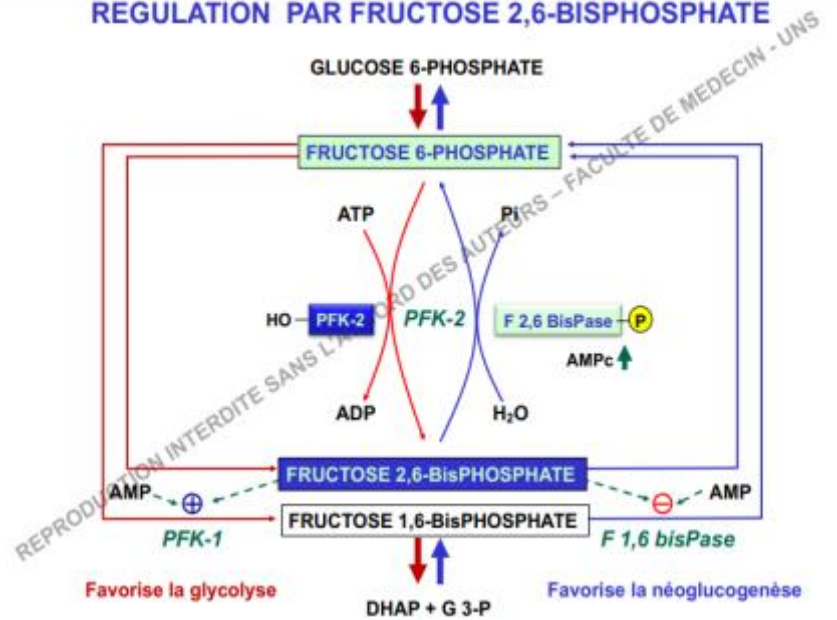
Production du F2.6BisP : Il est produit par la **PFK2** possédant 2 activités régulées par **phosphorylation** :

- ✓ 1 activité phosphatase
- ✓ 1 activité kinase

Rôles du F2.6BisP :

- Inhibe la Fructose 1,6 Bisphosphatase donc **diminue la NGG**
- Active la PFK1 donc **augmente la glycolyse**

REGULATION PAR FRUCTOSE 2,6-BISPHOSPHATE

❖ En situation de jeûne : SYNTHÈSE DE **GLUCAGON**

⇒ Fixation du **GLUCAGON** sur son Rc → + de l'adénylate cyclase → ↑ d'AMPc

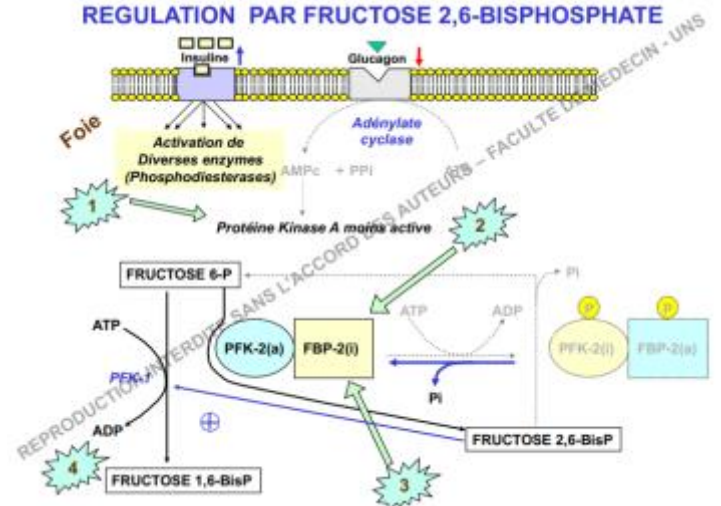
⇒ Activation de la PKA (- active) →

phosphorylation de la PFK2 → expression de l'activité **phosphatase de la PFK2** transformant le **F 2,6P** en **F6**

⇒ Activant la réaction du **F1,6 BisP** en **F6P** via la **F1,6 BisPase**

⇒ **REPART VERS LA NGG**

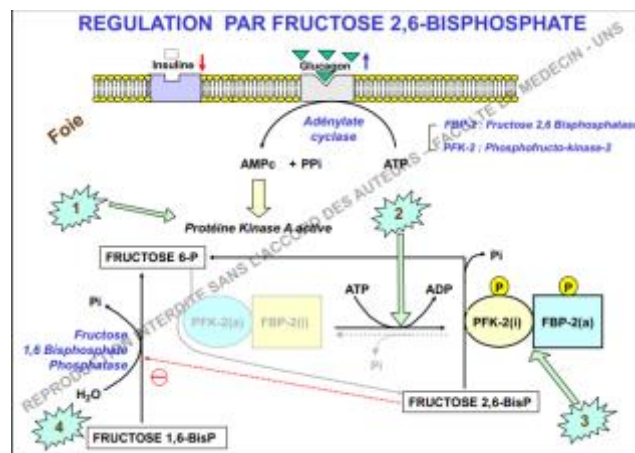
REGULATION PAR FRUCTOSE 2,6-BISPHOSPHATE

❖ En situation post-prandiale : **INSULINE** est sécrétée

⇒ Activation de **phosphodiesterase** qui diminue la concentration en AMPc de la cellule → la **PKA sera inactive**

⇒ Déphosphorylation de la PFK2 → stimulation de son **activité kinase** → production de F2.6BisP

⇒ **stimulation PFK1** → augmentation F1.6BisP → **Glycolyse**



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

BILAN :

	Glycolyse	NGG
<i>SENS</i>	F6P -> F1,6 BisP	F1,6 BisP -> F6P
<i>ENZYME</i>	PFK1	F1,6 BisPase
<i>ROLE F2.6BISP</i>	Réglée positivement	effet allostérique négatif