

LA NEOGLUCOGENESE



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

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

- Source de glucose pour **les tissus glucodépendants** (cerveau + érythrocytes) et pour **les muscles en exercices**.
- Dans une période **supérieure à 16h après un repas**

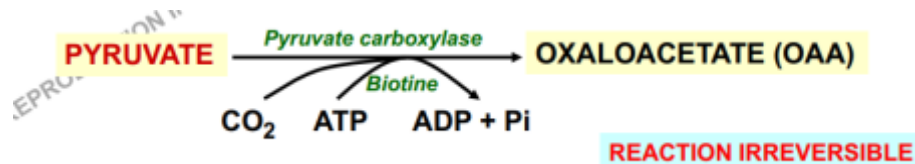
NEOGLUCOGENESE
11 réactions : 7 réversibles + 4 irréversibles
Mitochondrie, cytoplasme, réticulum endoplasmique
Pyruvate -> PEP : en 3 étapes (dont 2 spécifiques de la NGG)
2 Pyruvates -> Glucose

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**, un **symport** utilisant des protons.

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 ici pas NGG +++
Description de la réaction	<ol style="list-style-type: none"> 1) Le CO₂ va se fixer sur la biotine grâce à la pyruvate carboxylase permettant la formation d'un intermédiaire carboxybiotine + ATP 2) Transfert de ce CO₂ sur la molécule de pyruvate en libérant l'enzyme à production de l'OAA.
Type de réaction	Consommatrice d'énergie (= d'ATP) et irréversible .

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

2) SORTIE DE L'OXALOACETATE DE LA MITOCHONDRIE

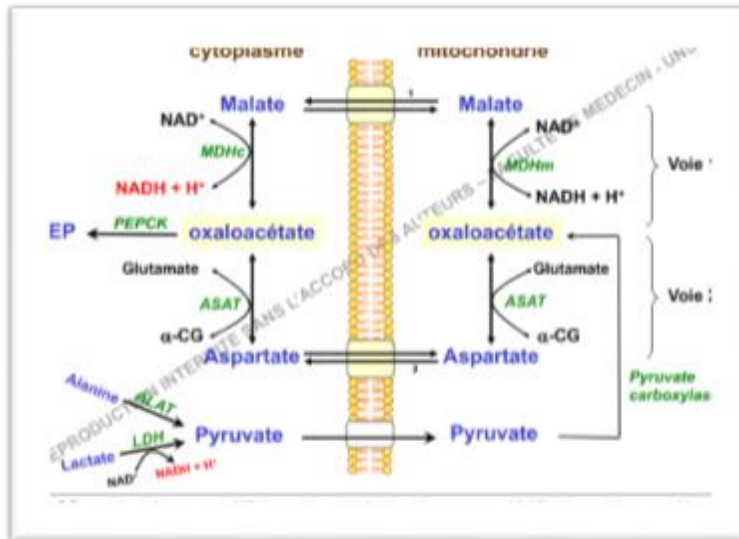
☀ L'OAA synthétisé pour être utilisé par la **NGG** doit sortir de la mitochondrie pour aller dans le cytoplasme.

☀ 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.

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 mitochondrial)



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.

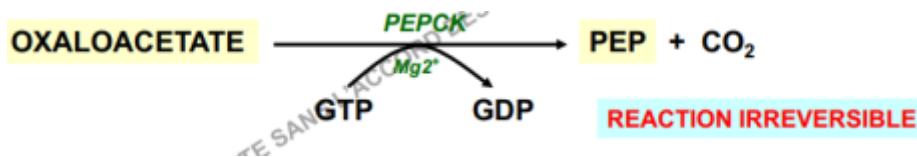
Remarque : Cette navette sera **toujours dépendante du pyruvate** et qu'on utilise la voie 1 ou 2, on aura **TOUJOURS la production d'un NADH + H+ cytosolique** !

☀ **Les précurseurs du pyruvate**: l'**alanine** et le **lactate**

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

☞ **VOIE 2** : **lactate -> pyruvate** par la **LDH (= lactate déshydrogénase)** le pyruvate sera préférentiellement transformé en **malate**.

3. DECARBOXYLATION DE L'OXALOACETATE EN PEP



Enzyme	PEP-Carboxykinase (= PEPCK)
Coenzyme	Mg²⁺
Description de la réaction	<p>→ Décarboxylation qui libère une molécule de CO₂</p> <p>⇒ Réutilisée pour la 1^{ère} réaction de carboxylation du pyruvate permettant d'entretenir la NGG)</p>
Type de réaction	Irréversible
Produit	PEP = molécule hautement énergétique.

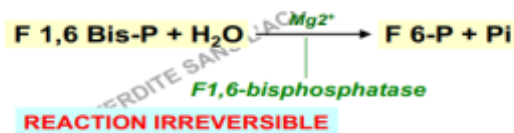
NB : On utilise un **GTP** (utilisée dans différentes voies de signalisation) qui est **moins énergétique qu'un ATP**

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**.

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 F6P formé, il va subir une **isomérisation en Glucose 6-P**, par la **phosphoglucose isomérase** (= même glycolyse)
- ❖ 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**).

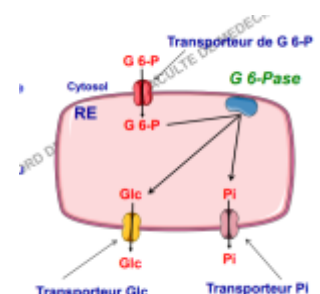
4. GLUCOSE 6-P AU GLUCOSE : EN 2 ETAPES

- * **1^{ère} étape** : passage du G6P du cytosol au réticulum endoplasmique (RE)
- ⇒ **Transporteur** : **G6P**

- * **2^{ème} étape** : déphosphorylation du G6P dans le RE
- ⇒ **Enzyme** : **G6Pase** (que dans les tissus **néoglucogéniques**).

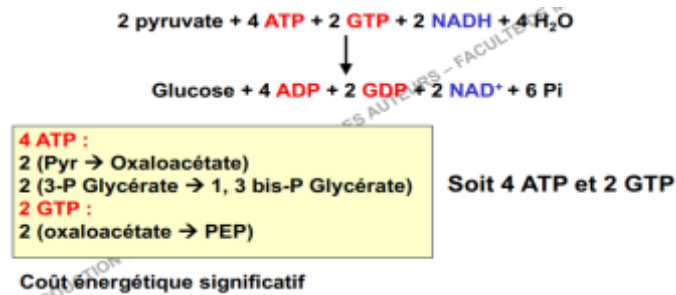
Elle est **indispensable à la NGG** et à la fin de la **glycogénolyse hépatique**.

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



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

II. LE BILAN ENERGETIQUE



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

- D'où provient cette énergie ? du **catabolisme des acides gras**

IV - REGULATION DE LA NGG

- ❖ **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).

A) REGULATION PAR L'ACÉTYL-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** 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)

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

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 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**

❖ **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**

❖ **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	PFK-1	ATP, Citrate	AMP, F 2,6-BisP	
	PK	ATP, Ala, Acétyl-CoA	F 1,6-BisP	inactive
Néogluco-génèse	Pyruvate carboxylase		Acétyl-CoA	
	Fructose 1,6 Bis-Phosphatase	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>	Régulée positivement	effet allostérique négatif