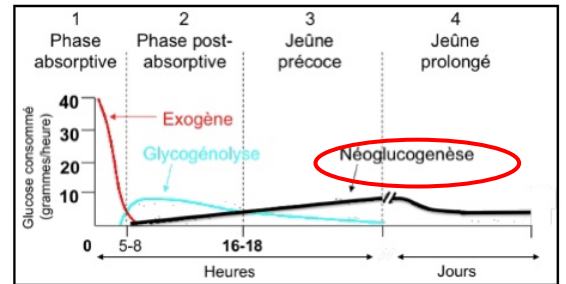


# La néoglucogénèse

♥ La néoglucogénèse est une voie **anabolique** de **synthèse de novo** de **glucose** endogène à partir de **précurseurs non-glucidiques** (certains acides aminés, lactate, glycérol, acides gras impairs.)  
 → Elle se déroule à 85% dans le **foie**, à 15% dans le **rein** et à 5% dans l'**intestin**.



♥ Le **glucose** est la source **énergétique principale ou unique** pour les organes suivants :

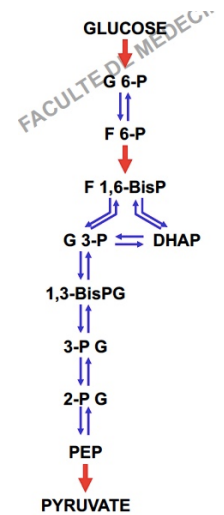
- Cerveau (SNC)
- Érythrocytes
- Muscle (exercice)
- Rein (partie médullaire)
- Testicules

→ Il s'agit de **maintenir la glycémie** pour le bon fonctionnement de ces organes, surtout dans les situations de jeûne prolongé.

♥ Elle se déroule dans **3 compartiments** : **Mitochondrie** → **Cytoplasme** → **RE**

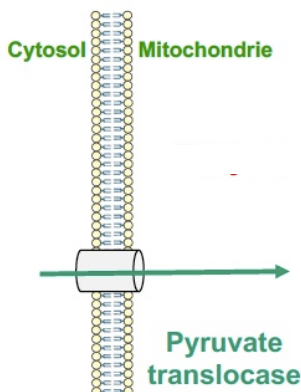
♥ La Néoglucogénèse est la **voie inverse de la Glycolyse (foie)** bien que toutes leurs étapes ne soient pas identique : les **3 réactions irréversibles de la glycolyse** sont contournées par **4 réactions spécifiques de la néoglucogénèse**.

→ Elles impliqueront un **système enzymatique particulier**.



## I) Les étapes de la NGG

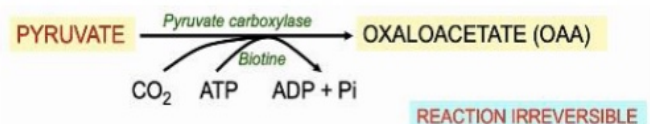
### • Étape 1 : Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate (OAA)



- ♥ Le pyruvate se trouve initialement dans le cytoplasme.  
 → Or, la **pyruvate carboxylase** impliquée dans la réaction de carboxylation **agit dans la mitochondrie des hépatocytes** principalement (elle est faiblement représentée dans les tissus non néglucogéniques)
- ♥ Il va donc y avoir une transformation du pyruvate et son **transport du cytoplasme vers la mitochondrie**.
- ♥ Mais la mitochondrie lui étant **imperméable**, son transfert nécessite une **enzyme** : la **pyruvate translocase**.

Une fois dans la mitochondrie, le pyruvate va subir une réaction de **carboxylation** :

- ♥ **Coenzyme** : **biotine** (liée de façon covalente à l'enzyme)
- ♥ **Consommation** d'une molécule **d'ATP** et de **CO<sub>2</sub>**
- ♥ Réaction **irréversible**



**Petit bonus pour mieux comprendre : La pyruvate carboxylase n'aura pas la même utilité dans le foie et dans le muscle :**

**◆ Dans le foie : l'OAA pourra**

- continuer la **NGG** pour rétablir la **normoglycémie**
- L'OAA devra **sortir de la mitochondrie** pour continuer la NGG et donner du **PEP** dans le **cytoplasme**
- être **directement utilisé** pour réapprovisionner le **cycle de Krebs**

**◆ Dans le muscle :** elle sert **uniquement** à produire de l'OAA directement utilisé pour réapprovisionner le **cycle de Krebs** (PAS DE NGG DANS LE MUSCLE +++)

**● Sortie de l'oxaloacétate de la mitochondrie**

La **mitochondrie** est également **imperméable** à l'OAA mais il n'existe **pas de transporteur** pour cette molécule : elle utilise le système de **navette malate-aspartate** pour rejoindre le cytosol.

Le pyruvate peut avoir **2 précurseurs différents** ce qui donnera deux situations possibles :

**◆ Si le précurseur est l'alanine, l'OAA va être transformé en malate :**

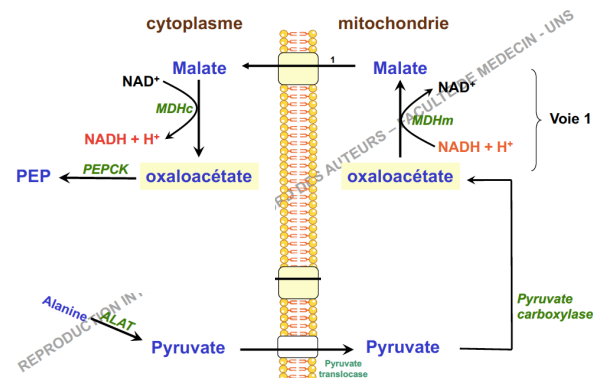
♥ Préalablement : réaction alanine → pyruvate = **transamination** catalysée par l'**ALAT** (alanine aminotransférase)

♥ Lieu : **mitochondrie**

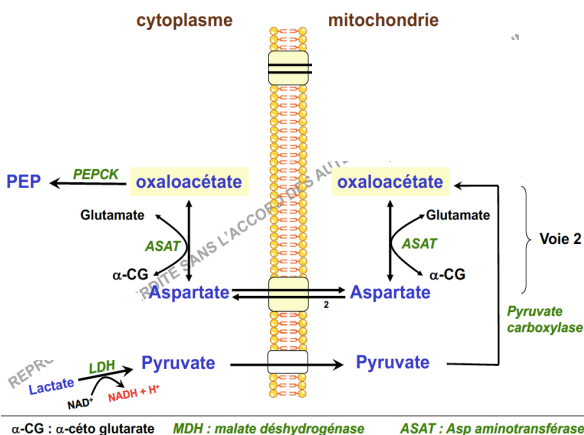
♥ Enzyme : **malate déshydrogénase mitochondriale** (OAA → malate)

♥ Coenzyme : **oxydation d'un NADH mitochondrial**

→ Ensuite le **malate sort de la mitochondrie** et redonne de l'OAA grâce à la **malate déshydrogénase cytoplasmique** avec **réduction d'un NAD<sup>+</sup> cytoplasmique**



**◆ Si le précurseur est le lactate, l'OAA va être transformé en aspartate :**



♥ Préalablement : réaction lactate → pyruvate = transamination catalysée par la **LDH** (lactate déshydrogénase) avec **réduction d'un NAD<sup>+</sup>**

♥ Lieu : **mitochondrie**

♥ Enzyme : **ASAT mitochondriale** (aspartate aminotransférase)

♥ Réaction nécessaire en parallèle : transformation d'un **glutamate en alpha-céto-glutarate**

→ Ensuite l'**aspartate sort de la mitochondrie** et redonne de l'OAA grâce à l'**ASAT cytoplasmique**.

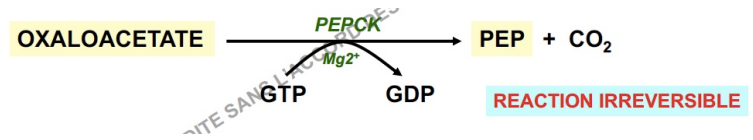
→ On obtient un **équilibre avec la navette** : quand un **malate est transféré du cytoplasme vers la mitochondrie**, un **aspartate sort de la mitochondrie** et rejoint le **cytoplasme**.

→ La navette fonctionne dans les **deux sens** car **toutes les réactions** qui la composent sont **réversibles**.

→ **Dans les deux cas** on a **production d'un NADH cytoplasmique nécessaire à la NGG**.

## • Étape 2 : Décarboxylation de l'oxaloacétate en phosphoenolpyruvate (PEP)

- ♥ Lieu : **cytoplasme**
- ♥ Enzyme : **PEPCK** (PEP-carboxykinase)
- ♥ Coenzyme : **Mg<sup>2+</sup>**



### ♥ Réaction **irréversible**

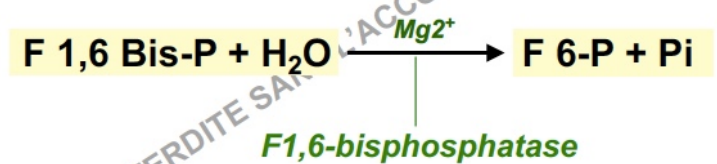
- ♥ Consommation d'un **GTP** qui permet la libération d'un **GDP** et d'une molécule de **CO<sub>2</sub>** réutilisée pour la **carboxylation du pyruvate**

Ensuite le PEP poursuit et remonte les étapes RÉVERSIBLES de la glycolyse en utilisant les mêmes enzymes jusqu'au fructose 1,6BisPhosphate :

- Étape 3 : PEP → 2 Phosphoglycérate (2PG) (enzyme : l'**énolase** + H<sub>2</sub>O)
- Étape 4 : 2PG → 3 PG (enzyme : **phosphoglycérate mutase**)
- Étape 5 : 3 PG → 1,3 BiPG (enzyme : **3-Phosphoglycérate kinase** + ATP)
- Étape 6 : 1,3 BiPG → **Glycéraldéhyde-3Phosphate (G3P)** (enzyme : **G3P déshydrogénase** + NADH)
- Étape 7 : Glycéraldéhyde-3Phosphate (G3P) → **Dihydroxyacétone Phosphate (DHAP)**
- Étape 8 : G3P + Dihydroxyacétone Phosphate (DHAP) → **Fructose 1,6 BiP** (enzyme : **aldolase**)

## • Étape 9 : Déphosphorylation du Fructose 1,6-BisPhosphate en Fructose 6-Phosphate

- ♥ Lieu : **cytoplasme**
- ♥ Enzyme : **Fructose 1,6 BisPase**
- ♥ Coenzyme : **Mg<sup>2+</sup>**
- ♥ Réaction **irréversible**
- ♥ Consommation d'un **H<sub>2</sub>O** et production d'un **Pi**



Attention : la réaction inverse de la glycolyse utilise un ATP mais celle de la NGG ne produit pas d'ATP !

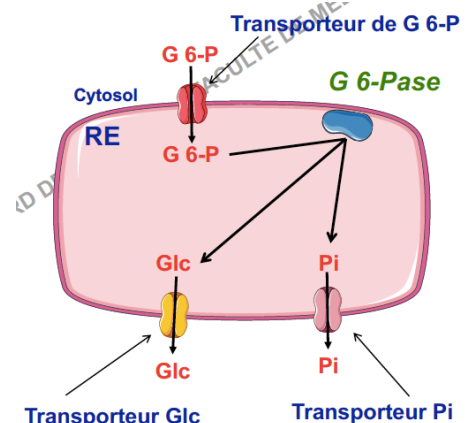
- Étape 10 : Fructose 6-P → **Glucose 6-P**

## • Étape 11: Déphosphorylation du glucose 6-Phosphate en glucose

- ♥ Lieu : **Réticulum endoplasmique**
- ♥ Enzyme : **Glucose-6-Pase** (enzyme des tissus néoglucogéniques)
- Cette étape est commune à la **glycogénolyse hépatique**

→ Le G-6-P utilise un **transporteur pour entrer dans le RE** ou il est déphosphorylé par la **glucose-6-Pase**.

→ On le **déphosphoryle** en glucose : il utilise son **transporteur** pour **rejoindre la circulation sanguine**



Le **glucose** et le **Pi** produits sont **libérés dans le cytoplasme** par leur transporteur respectif.

→ **Pas de production d'ATP** contrairement à la réaction inverse de la glycolyse qui en consommait.

- ♥ Étape indispensable car le glucose phosphorylé ne peut pas passer la membrane et sortir de la cellule.
- Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

## II) Bilan de la NGG

Coût énergétique de la néoglucogenèse (à partir du pyruvate)



**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

→ assure l'irréversibilité de la néoglucogenèse

♥ Cette voie a un **coût énergétique** significatif qui assure son **irréversibilité**

♥ Son bilan ne **correspond PAS** au bilan réverse de la glycolyse

♥ Attention l'obtention d'une molécule de glucose nécessite l'utilisation de **deux pyruvates**

## III) Précurseurs de la NGG

### LES ACIDES AMINÉS

Ils proviennent essentiellement du muscle en début de jeûne.

Il existe 20 AA essentiels qui sont ici classés en 3 catégories :

- Les **AA glucogènes/glucoformateurs** : capables d'être **précurseurs** du **glucose**
- Les **AA cétogénès/cétoformateurs** : peuvent donner de l'**acétoacétyl-CoA** ou de l'**acétyl-CoA** et intégrer la **cétogénèse** pour permettre la formation des **corps cétoniques**
- Les **AA mixtes** : ils sont retrouvés dans la voie des **corps cétoniques** et dans la **NGG** (gluco et cétoformateurs)

Exemple : l'Alanine +++

♥ C'est l'AA le plus important de la NGG : il représente 30% des substrats utilisés par le foie.

Le muscle et le foie coopèrent dans le cycle glucose-alanine :

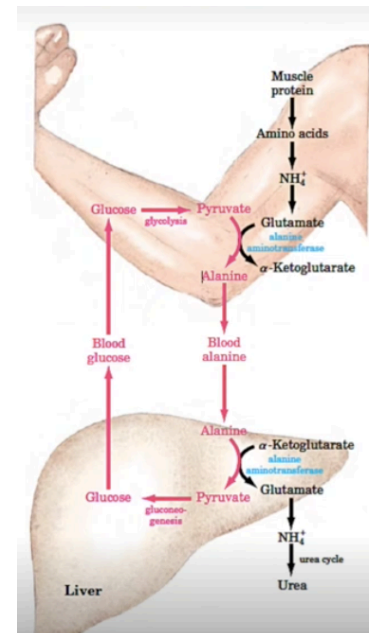
♥ La cellule musculaire dégrade et **libère des acides aminés**.

→Le groupement aminé est transféré sur le **glutamate**.

♥ Par **transamination** avec le pyruvate produit au cours de la glycolyse, le **glutamate** donne de l'**alanine**, déversé dans la **circulation sanguine** jusqu'au niveau des **cellules hépatiques**.

♥ Dans la cellule hépatique, par **transamination**, le **glutamate** et le **pyruvate** sont restitués :

- Le **glutamate** permet le **transport des groupements aminés**, éliminés par le **cycle de l'urée**.
- Le **pyruvate** est utilisé dans la **NGG** pour **redonner du glucose** dans le sang, mais également au **muscle** (pour la glycolyse).

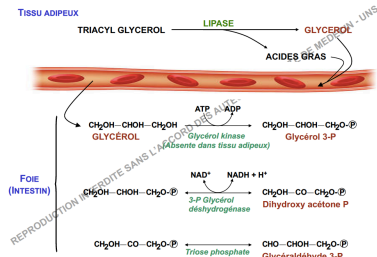


### LE GLYCÉROL

♥ Le **glycérol** provient de la **lipolyse** dans le **tissu adipeux** (hydrolyse des TG en 3 AG + 1 glycérol)

♥ Ils sont relargués dans la circulation sanguine puis le **glycérol** rejoint le foie pour être **phosphorylé en glycérol-3-P** par la **glycérol kinase** avec consommation d'un **ATP**.

♥ Attention : La glycérol kinase est une enzyme présente au niveau du foie (et du rein) mais **absente du TA** : logique sinon le glycérol serait consommé directement dans le TA et ne pourrait pas circuler jusqu'au foie, lieu de la NGG.



♥ Le G-3-P est transformé en **DHAP** par la **3-phosphoglycéroldeshydrogénase** puis en **glycéraldéhyde-3-P** grâce à la **triose-P-isomérase** pour rejoindre la NGG

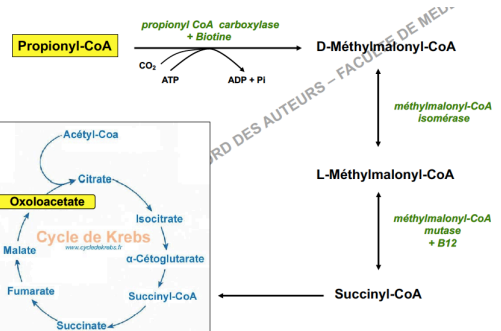
### LES ACIDES GRAS IMPAIRS

♥ **Les AG pairs** (AG majoritaires) : PAS précurseurs de la NGG car le produit final de leur dégradation est l'**Acétyl-Coa**, qui rentrera dans le CK : **rôle = production d'énergie nécessaire à la NGG**

♥ **La dégradation des AG impairs** permet la production d'**Acétyl-Coa** mais surtout de **Propionyl-Coa**, précurseur de la NGG.

*Il peut aussi provenir de la dégradation de certains AA (Met, Val, Ileu).*

Il rentre dans le cycle de Krebs au niveau du **Succinyl-Coa**.



Cette réaction ne se fait pas directement et passe par 3 intermédiaires :

- **Propionyl-Coa carboxylase** (coenzyme : biotine)

→ **D-méthylmalonyl-Coa** :

→ réaction irréversible avec conso d'un ATP

- La **méthylmalonyl-Coa épimérase** : D → L-méthylmalonyl-Coa.

- La **méthylmalonyl-Coa mutase** (coenzyme : B12) → **Succinyl-Coa**.

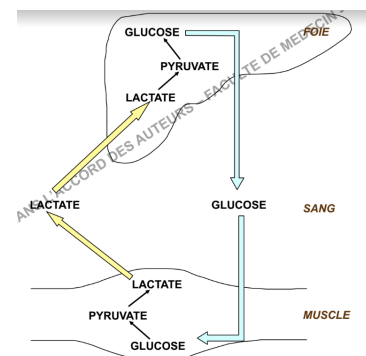
### LE LACTATE

*Il provient du muscle principalement et des globules rouges.*

♥ En exercice (**peu d'O<sub>2</sub>**) → mitochondrie peu fonctionnelle : la glycolyse va produire du **lactate** qui modifie le pH et **acidifie** la cellule = **régulation négative de la glycolyse**.

♥ L'organisme doit **éviter l'accumulation du lactate**, l'acidité provoque la sensation de **crampe**

♥ On retrouve une **coopération tissulaire entre le muscle/foie** :  
→ **le cycle de Cori**.



Le muscle incapable de consommer le lactate, il passe dans le **sang** et rejoint le **foie** (via **transporteurs**) Dans la cellule hépatocytaire, le **lactate** → **pyruvate (LDH)** → **glucose** pour réapprovisionner le muscle.