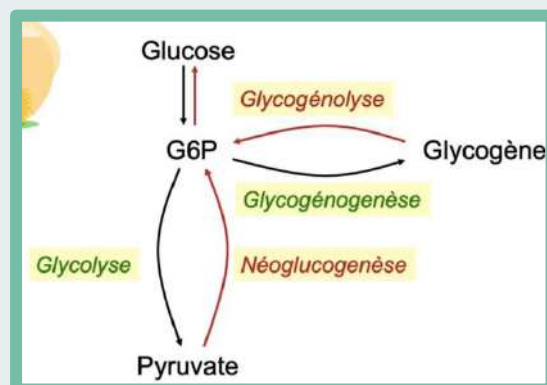


LA NEOGLUCOGENESE

I/ KESACO

- La NGG correspond à la synthèse de novo de glucose à partir de pyruvate
- Lors d'un apport glucidique important, la partie en excès est stockée sous forme de glycogène. Ce stockage sera utilisé ultérieurement pour maintenir un taux constant de glycémie ou lors d'un besoin énergétique.
- Cependant, lorsque le glycogène est dégradé, il est rapidement mobilisé et consommé.
La NGG prend alors le relais pour assurer les besoins métaboliques.



C KOI ? C'est une voie produisant du glucose à partir de précurseurs non glucidiques. C'est la voie réciproque de la Glycolyse.

AH OUAIS ? LA GLYCOLYSE QUE JE CONNAIS SUPER BIEN, C'EST LA MEME ?

On retrouve des intermédiaires communs.

Les 7 réactions réversibles de la glycolyse **sont les mêmes** dans la NGG.

Les 3 réactions irréversibles de la glycolyse sont contournées par **4 réactions irréversibles de la NGG**.

→ Ces 4 réactions sont donc **spécifiques** de la **NGG**

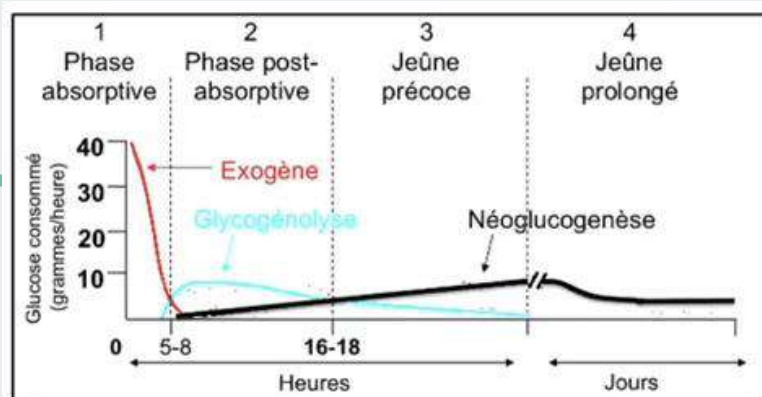
C Ou ? Majoritairement au niveau du **foie** qui joue un rôle majeur dans le maintien de la glycémie mais aussi au niveau des **reins** et de **l'intestin** (plus faiblement).

POURQUOI ? Le glucose est la source énergétique principale ou unique pour les organes suivants :

- Cerveau (et Système Nerveux Central)
- Érythrocytes
- Muscle (exercice)
- Rein (partie médullaire)
- Testicules

Schéma : Consommation de glucose en fonction du temps

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



Le glucose (provenant de l'alimentation = exogène) diminue dans la phase absorbative/post-prandiale.

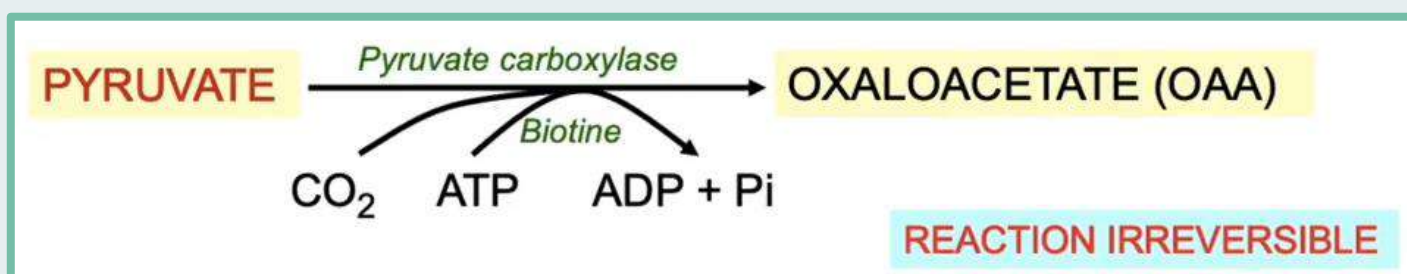
Lors des phases de post-absorption, de jeûne précoce et de jeûne prolongé, l'organisme synthétise du glucose : à partir du glycogène ou à partir de la synthèse de novo (NGG).

Glycolyse (<i>ma pref</i>)	Néoglucogénèse (<i>ma future pref</i>)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Synthèse de pyruvate à partir du glucose <ul style="list-style-type: none"> ✓ Exclusivement cytoplasmique ✓ 10 réactions dont 3 irréversibles 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Synthèse de glucose à partir du pyruvate <ul style="list-style-type: none"> ✓ Utilisation de 3 compartiments : Mitochondrie, Cytoplasme et Réticulum endoplasmique (RE) ✓ 11 réactions dont 4 irréversibles

II/ Les 11 étapes de la Néoglucogénèse

Pour passer du Pyruvate en PEP (dernière étape de la GL et 1^{ère} étape de la NGG, il nous faudra 3 steps)

1^{ère} étape : Carboxylation : Pyruvate → OAA



- ✚ **Enzyme** : La **Pyruvate Carboxylase** a une localisation **MITOCHONDRIALE******* dans les **hépatocytes** (elle est faiblement représentée dans les tissus non néoglucogéniques *càd tous les tissus SAUF FOIE, REINS et INTESTIN*)
- ✚ Le pyruvate qui se trouve dans le cytoplasme va alors devoir passer dans la **MITOCHONDRIE** via la **pyruvate translocase** (*parce que la membrane interne mitochondriale est chiant*) pour trouver la **Pyruvate Carboxylase**
- ✚ Coenzyme : **Biotine** (coenzyme de carboxylation *logik* liée de façon covalente à l'enzyme)
- ✚ Il y a utilisation d'énergie = d'une molécule d'ATP et de CO₂ (*C'est une carboxylation donc ajout d'un CO₂ et on utilise la liaison phosphoanhydride de l'ATP pour le lier au pyruvate*)
- ✚ **C'est une réaction irréversible**

*La Suite se passe dans le **CYTOPLASME** :*

Comment l'OAA va sortir de la mitochondrie pour aller dans le cytoplasme ???

⇒ Sortie de l'OAA de la Mitochondrie

L'OAA synthétisé peut être utilisé :

- Soit dans le Cycle du Citrate/ **Cycle de Krebs (MITOCHONDRIE)**
- Soit dans la **NGG (CYTOPLASME)**.

Dans la NGG, les enzymes des étapes suivantes sont **CYTOPLASMIQUES** donc il est nécessaire que l'OAA sorte de la mitochondrie. **OR** La mitochondrie est impermeable à l'OAA *t'es chiente mitochondrie ...* Pour pouvoir traverser la membrane et rejoindre le cytoplasme, la molécule doit utiliser la **NAVETTE MALATE-ASPARTATE**.

Le **PYRUVATE** peut provenir de **2** précurseurs différents : **ALANINE** et **LACTATE**

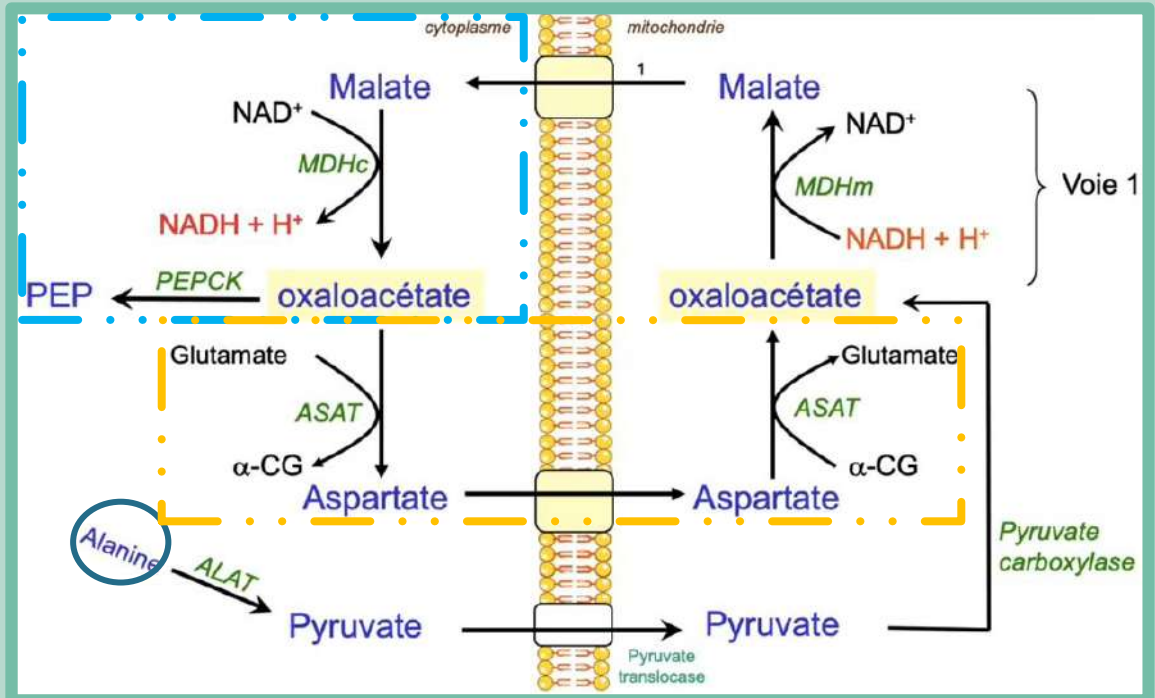
En fonction du type de précurseur, 2 situations sont possibles :

1. Si le précurseur est l'ALANINE, l'OAA va être transformé en MALATE :

Hyper beau schéma de la prof

Mon conseil serait de suivre avec la souris en lisant tout simplement

On commence par l'alanine entouré en bleu foncé



- Transamination de l'ALANINE en PYRUVATE via l'ALAT (alanine aminotransférase)
- Le pyruvate rentre dans la mitochondrie via la Pyruvate translocase
- Il est ensuite transformé en OAA via la Pyruvate carboxylase.
- La MDHm (malate déshydrogénase mitochondriale) transforme l'OAA en MALATE en oxydant 1 NADH mitochondrial.
- Le MALATE retraverse la membrane mitochondriale et se retrouve dans le cytoplasme où il restitue l'OAA via la MDHc (forme cytoplasmique de l'enzyme) en réduisant un NAD+ cytoplasmique.

Pour retenir où est-ce que le NADH+H+ se faisait oxyder, je me disais que l'espace intermembranaire regorgeait de pouvoir réducteur = de H+ donc c'était logique qu'on rejetait un H+ dans la mitochondrie et comme il y a toujours un équilibre dans notre corps on refaisait un NADH+H+ dans le cytoplasme

Il y a ensuite 2 chemins possibles :

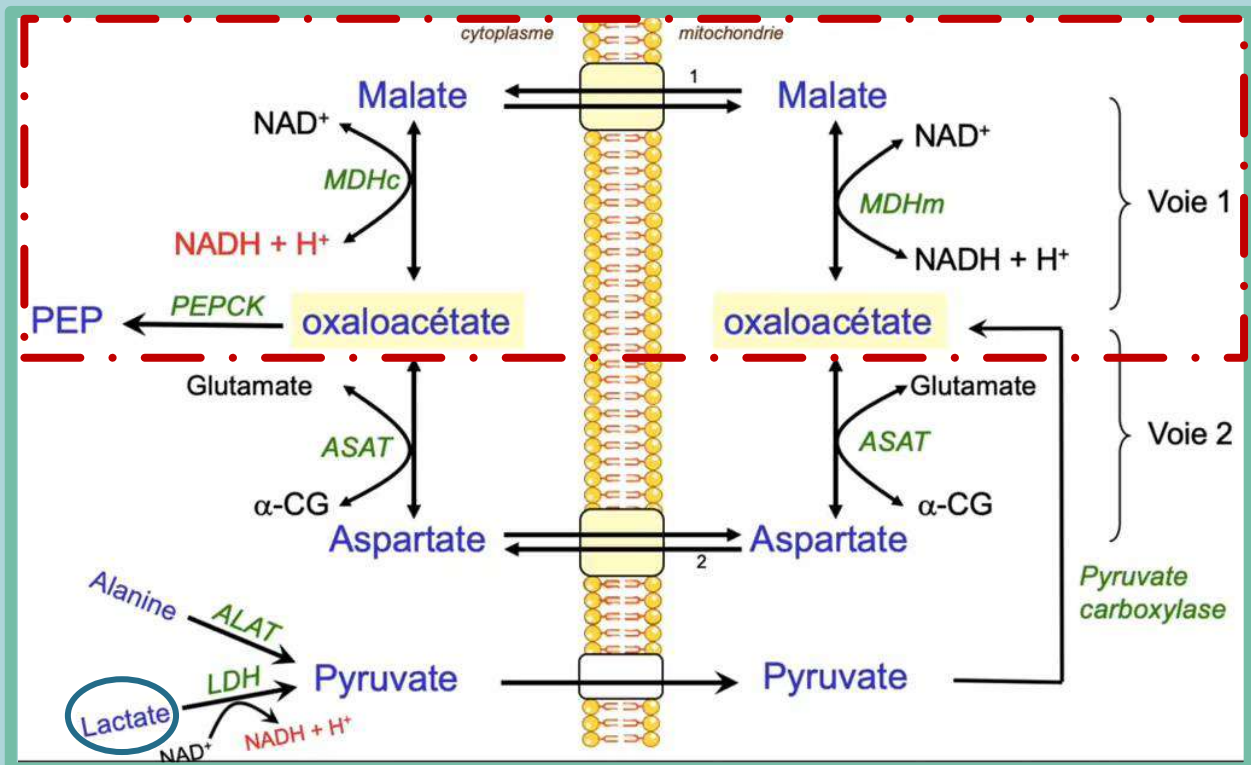
Soit l'OAA est transformé en Phosphoenol pyruvate via la PEPCK (phosphoenol carboxykinase)

Soit l'OAA est transformé en Aspartate via l'ASAT

(transamination ne nécessitant pas de NADH)
L'aspartate repart dans la mitochondrie et réintègre le cycle
(Aspartate → OAA → Malate, etc.)

2. Si le précurseur est le LACTATE, l'OAA va être transformé en ASPARTATE :

(mémo : Les 2 A ne sont jamais ensemble ET NE ME SORS PAS Alanine et Lactate ce sont 2 précurseurs bêta !)



- Le LACTATE est transformé en PYRUVATE via la LDH (lactate déshydrogénase) avec réduction d'un NAD⁺ (préalable). *Même logique pour la première navette : on rejette du H⁺ dans la mitochondrie donc on en consomme dans le cytoplasme*
- Le PYRUVATE rentre dans la mitochondrie grâce à la pyruvate translocase et il est carboxylé en OAA via la Pyruvate Carboxylase.
- L'OAA subit une transamination grâce à ASAT mitochondriale (aspartate aminotransférase) et donne de L'ASPARTATE.
Cette réaction nécessite en parallèle la transformation d'un glutamate en alpha-cétoglutarate
- L'ASPARTATE sort de la mitochondrie et se transforme en OAA via l'ASAT cytoplasmique (réaction de transamination).
- L'OAA peut se transformer en PEP via la PEPCK.

• L'OAA, pour **équilibrer** le système, redonnera également du MALATE via la MDHc (avec réduction d'un NAD⁺ cytoplasmique). Le Malate repassera dans la mitochondrie pour donner de l'OAA → Aspartate, etc.

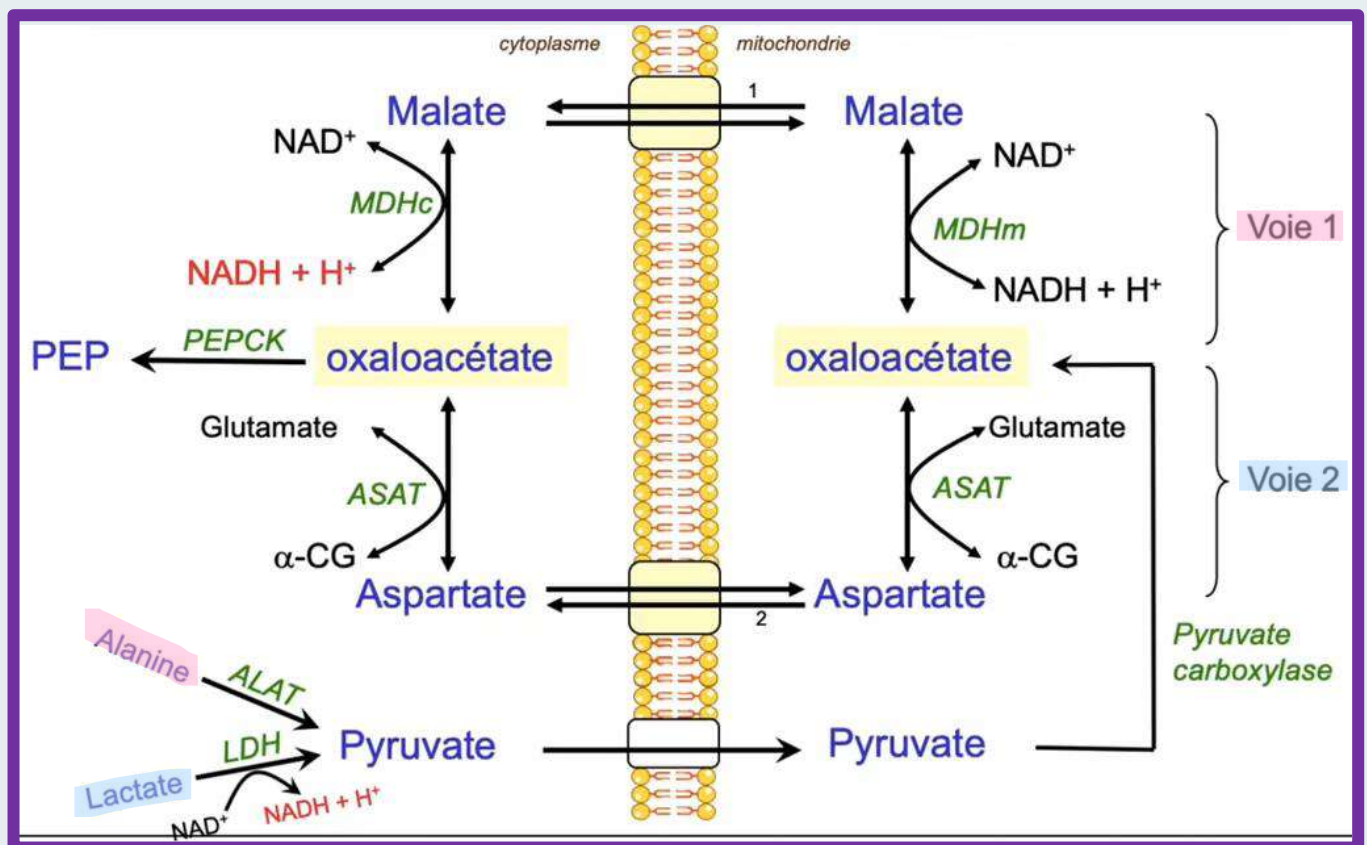
⇒ Dans ce système d'échangeur on obtient aussi par transamination des molécules de glutamate qui permettent d'équilibrer la navette.

Fun fact : on oxyde un NADH+H⁺ mitochondrial avec le malate mais pas avec l'aspartate⁺

PAGE ANNEXE

La **NAVETTE ASPARTATE-MALATE** permettant de faire sortir l'OAA produit à partir du pyruvate
(1ère étape de la NCG)

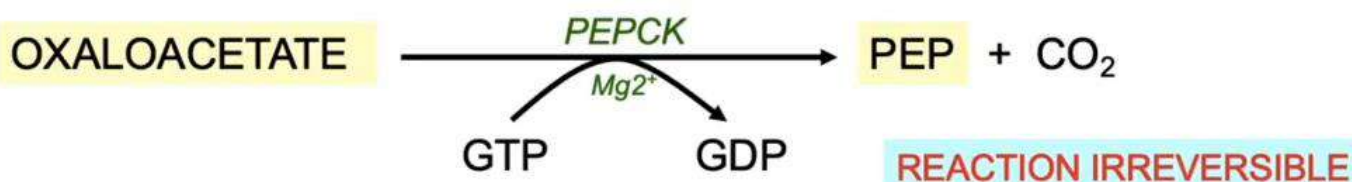
Voie 1 : Si le précurseur du Pyruvate est l'Alanine : l'OAA → Malate



Voie 2 : Si le précurseur du Pyruvate est le Lactate : l'OAA → Aspartate

déjà à la moitié du cours ! Eh ben ! Trop fastoche la NCG en fait

2^e étape : Décarboxylation : OAA → PEP



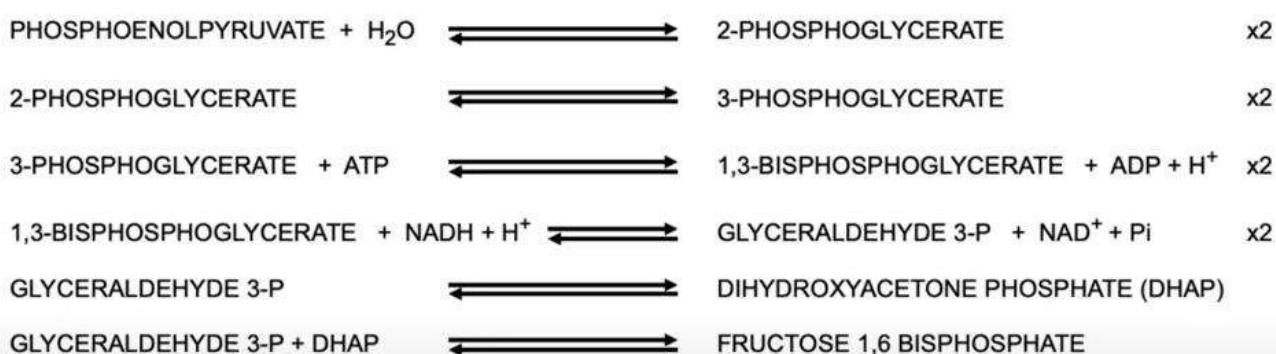
- + L'OAA, une fois sorti de la mitochondrie par la navette, est **décarboxylé** et **phosphorylé** par la **PHOSPHOENOL PYRUVATE CARBOXYKINASE (PECK)** en **PHOSPHOENOL PYRUVATE (PEP)**
- + **La réaction est irréversible.**
- + On remarque l'apport énergétique via la molécule de **GTP** (exceptionnel)
- + Coenzyme : **Mg²⁺**

3^e, 4^e, 5^e, 6^e, 7^e, 8^e étapes

J'espère que t'aimes bien la glycolyse pelo

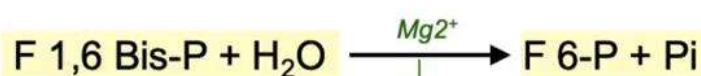
A ne jamais oublier : Il faut multiplier le bilan des réactions par **2** jusqu'à l'étape de production du glycéraldéhyde 3-P car n'oubliez pas qu'il faut 2 molécules de G3P (dont une se transforme en DHAP) pour redonner le F 1,6 bis-P +++

À partir du PEP, on va pouvoir emprunter les étapes communes avec la Glycolyse en sens inverse jusqu'au fructose 1,6 biphosphate (F1,6BP) car il s'agit de réactions réversibles :



9^e étape : Déphosphorylation : F1,6BP → F6P

+ Le F 1,6 BP est déphosphorylé en fructose 6-P par la **F 1,6 Biphosphatase**



F1,6-biphosphatase

REACTION IRREVERSIBLE

+ Coenzyme : **Mg²⁺**

+ **La réaction est irréversible**

mais il n'y a pas de production ni de consommation d'ATP alors que la réaction inverse dans la glycolyse est catalysée par la PFK1 avec production d'ATP.

10^e étape : Isomérisation : F6P → G6P

Par isomérisation, le F6P est transformé en G6P : cette 10^e réaction est catalysée par la même enzyme que dans la glycolyse : **la phosphoglucumutase** (même réaction réversible que dans la glycolyse). *C'est tout pour la 10^e étape 😊*

11^e étape : Déphosphorylation : G6P → Glucose

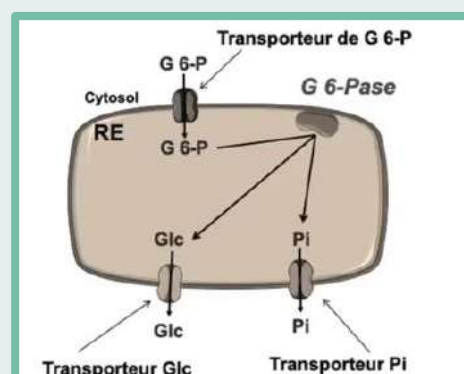
Rappel : la première étape de la glycolyse irréversible

*Pour la NGG, on veut faire sortir le glucose dans le sang DONC c'est logique que la dernière étape de la NGG soit une **déphosphorylation** car rappeeeeeeel quand on phosphoryle on bloque le glucose dans la cellule.*

Cette réaction nécessite 2 étapes :

- ⇒ **1^{ère} étape** : Passage du G6P depuis **CYTOSOL** **VERS LE RETICULUM ENDOPLASMIQUE** (besoin d'un transporteur).
- ⇒ **2^{ème} étape** : **DEPHOSPHORYLATION DU G6P** par la **G 6-phosphatase** : enzyme du **RE** présente uniquement dans les tissus néo glucidiques (*càd les tissus hépatiques, rénales et intestinales*)

On libère donc une molécule de glucose et un phosphate inorganique

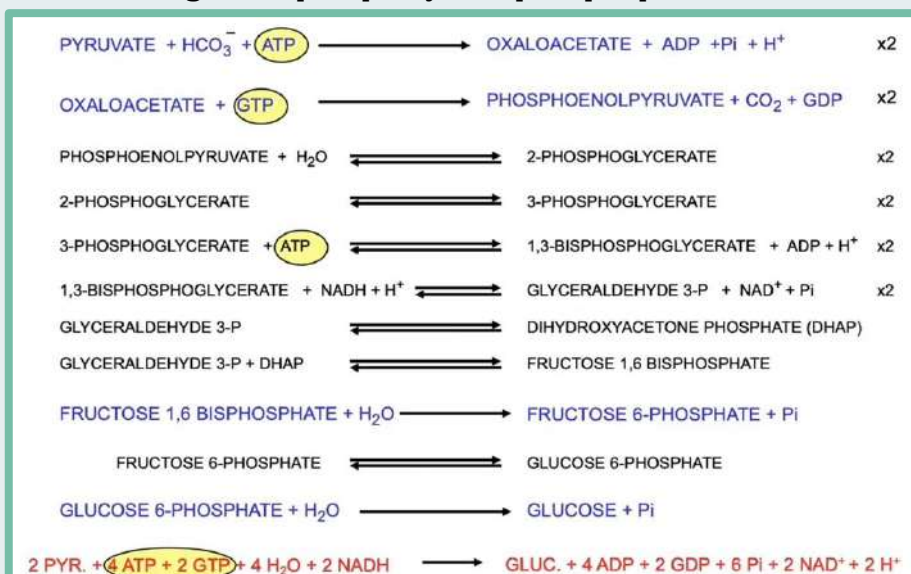


La **glucokinase** (enzyme spécifique au glucose dans le foie), en période de jeûne (*quand on a peu de glucose*), est **séquestrée** dans le **compartiment nucléaire** pour ne pas rephosphoryler directement le glucose nouvellement synthétisé : il peut alors être libéré dans la circulation sanguine pour rétablir la glycémie.

- ⇒ Il s'agit ici d'étape indispensable car le glucose phosphorylé ne peut pas passer la membrane et sortir de la cellule.

BILAN :

- ✓ **2** molécules de pyruvate sont nécessaires pour arriver à la synthèse d'une molécule de glucose.
- ✓ Pour synthétiser une molécule de glucose, **on consomme énormément d'énergie** (comme pour les autres voies de synthèse)
- ✓ Ce grand besoin en énergie peut constituer un frein car il faudrait vraiment que les ressources soient présentes et suffisantes. *En bleu : spécifique à la NGG*

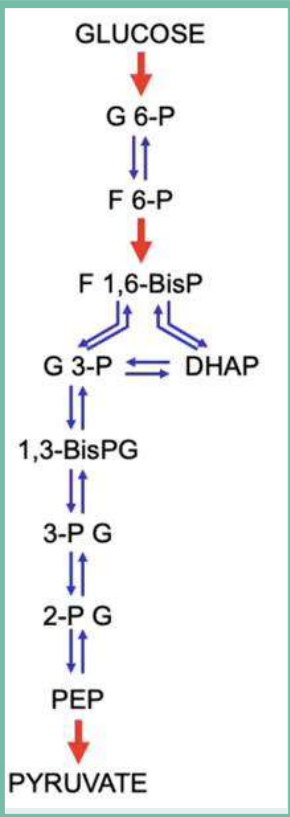


PAGE ANNEXE

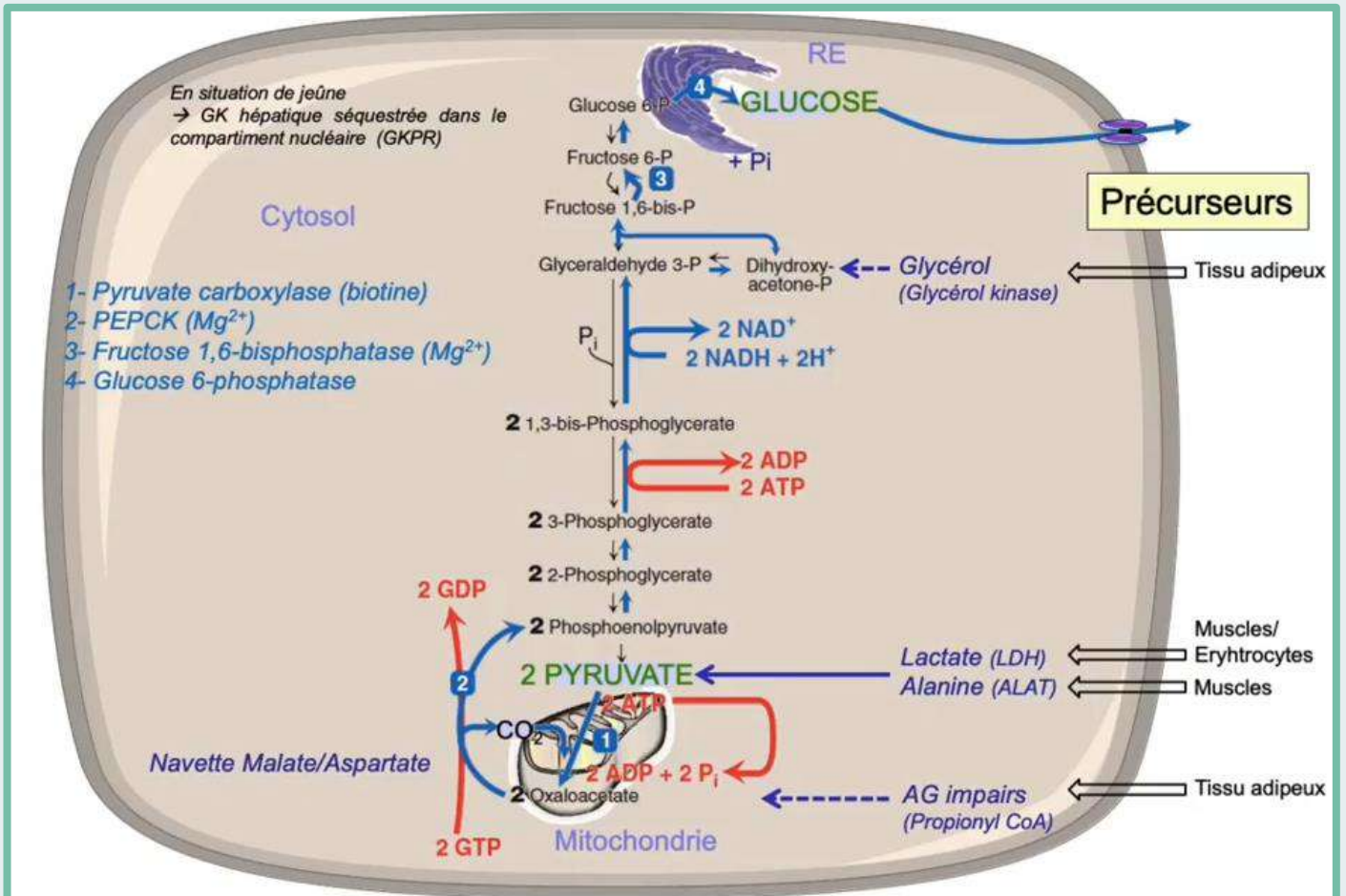
Récapitulatif de la Néoglucogénèse

3 compartiments + 4 enzymes importantes

+ 4 précurseurs



- ° On part du Pyruvate qui va dans la **MITOCHONDRIE** grâce à la pyruvate translocase
- ° Pyruvate → OAA grâce à la **PYRUVATE CARBOXYLASE**
- ° L'OAA sort de la mitochondrie grâce à la navette Malate/Aspartate
- ° L'OAA est dans le **CYTOPLASME** : OAA → PEP grâce à la **PEPCK**
- ° On « remonte » la glycolyse jusqu'au F1,6BP qui pour devenir du F6P ne va pas utiliser la PFK-1 (de la GL) mais la **F1,6BisPhosphatase**
- ° On obtient du G6P qui va dans le **RETICULUM ENDOPLASMIQUE** : G6P → Glucose grâce à la **Glucose 6 phosphate**



III/ Précurseurs

Bon, les loulous, je vous ai menti Hihhi... Vous vous rappelez de PLAG ? Les 4 précurseurs de la NGG ? (cf Glycolyse p.1) eh ben en fait, C'est les LAG qui font le P (explication →)

La NGG se fait à partir du **pyruvate** qui possède **plusieurs précurseurs** :

- **Glycérol** et acides gras impairs du **TISSU ADIPEUX**
- **Lactate** et **Alanine** (acide aminé) essentiellement du **MUSCLE** et des **ERYTHROCYTES**

Sommaire :

- **Lactate**
- **AA** (dont l'Alanine)
- **Glycérol + Acide gras impairs** (*le petit nouveau 😊*)

1. Le Lactate et les Acides Aminés

Il existe des acides aminés :

- Glucogènes/Glucoformateurs
- Mixtes = Gluco/Cétoènes
- Cétoènes/Cétoformateurs

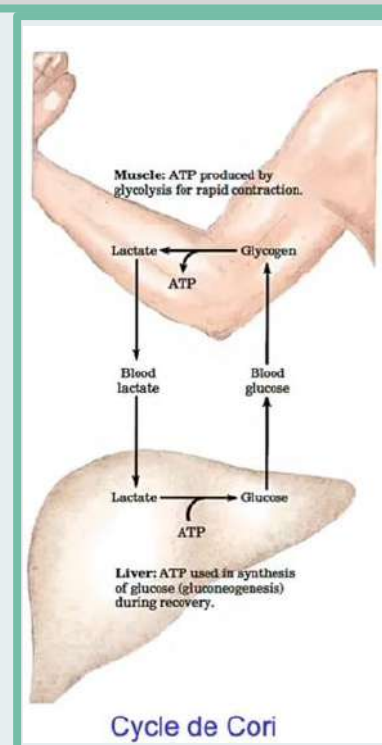
GLUCOGENES	GLUCO / CETOGENES	CETOGENES
Alanine Arginine Aspartate Asparagine Cystéine Glutamate <u>Glutamine</u> Glycine Histidine Méthionine Proline Sérine Valine	Isoleucine Phénylalanine Thréonine Tryptophane Tyrosine	Leucine Lysine

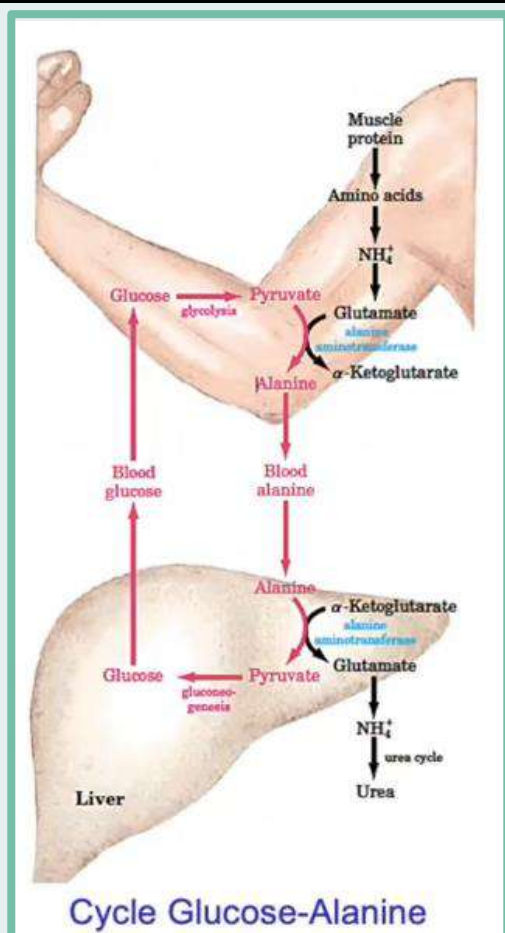
Dès en début de situation de jeûne, il y a une dégradation importante au niveau du **MUSCLE** qui libère principalement de **L'ALANINE**, représentant **30 %** des substrats utilisés par le **FOIE** pour la NGG, mais aussi d'autres acides aminés cétoènes qui vont pouvoir produire des corps cétoniques qui seront utilisés comme substrat par les cellules en jeûne.

Le **MUSCLE** et le **FOIE** coopèrent dans le **CYCLE DE CORI**

Au niveau du **MUSCLE**, le **GLYCOGENE** est consommé pour produire de l'énergie : il est converti en **PYRUVATE** puis en **LACTATE** qui ne peut **PAS** être utilisé par la cellule musculaire. Le lactate est alors **déversé dans la CIRCULATION SANGUINE** et capté par les **CELLULES HEPATIQUES**.

Le **FOIE** peut utiliser ce **LACTATE** comme précurseur et le transformer en glucose par la **NGG**.





Le **MUSCLE** et le **FOIE** coopèrent aussi dans le

CYCLE GLUCOSE-ALANINE

La cellule **musculaire** dégrade et libère des **acides aminés**. Le groupement aminé est transféré sur le **glutamate**. Le glutamate, par transamination avec le **pyruvate** produit au cours de la glycolyse, 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).

⇒ *Récap Cycle glucose-alanine : (MUSCLES) AA → Groupement aminé sur GLUTAMATE → GLUTAMATE + PYRUVATE → ALANINE → (SANG) → (FOIE) GLUTAMATE (éliminé dans Cycle Urée) + PYRUVATE (NGG)*

2. Le Glycérol et les Acides Gras Impairs

A) Le glycérol

Il provient du **TISSU ADIPEUX**, plus précisément de la **lipolyse**, puis est déversé dans la **CIRCULATION SANGUINE** et **acheminé** aux **CELLULES HEPATIQUES**.

Au niveau du foie

Le **GLYCEROL** est phosphorylé en **GLYCEROL 3-P** par la **glycérol kinase** avec consommation d'une molécule d'ATP.

La **glycérol kinase** est une enzyme **hépatique**, absente du tissu adipeux. **Le glycérol doit nécessairement rejoindre le foie pour être phosphorylé.**

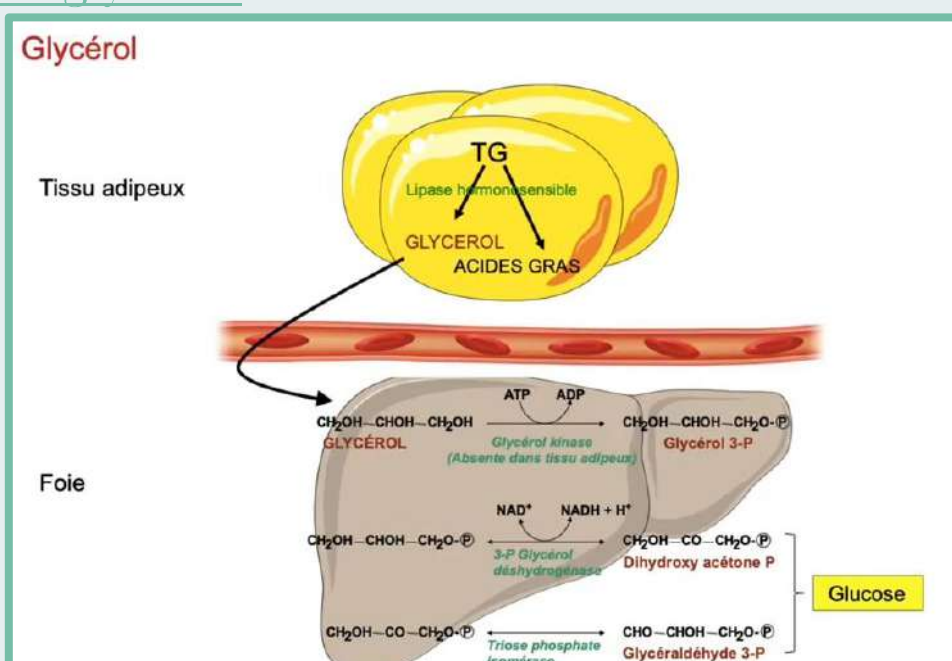
Le **GLYCEROL 3-P** est ensuite transformé en dihydroxyacétone phosphate (**DHAP**) par la **3-P glycérol déshydrogénase** #RappelGlycolyse #DHAP=SynthèseTG #TG=Glycérol+3AG

Par isomérisation, le DHAP devient le **GLYCERALDEHYDE 3-P** grâce à la **triose phosphate isomérase** qui peut remonter les étapes de la glycolyse pour faire la NGG.

Fiche complète

La Néoglucogénèse

TransaMinhNase



B) Les Acides Gras Impairs

À l'issue de la **lipolyse** ($TG = \text{Glycérol} + AG$), on fait la distinction entre les acides gras **pairs** et **impairs** libérés :

Les acides gras **PAIRS** via la bêta-oxydation donnent de **L'ACÉTYL-COA** qui rejoindra le **CYCLE DE KREBS** pour produire de l'énergie (notamment pour la NGG)

Les acides gras **IMPAIRS** via la bêta-oxydation donnent du **PROPIONYL-COA** qui est converti en **SUCCINYL-COA** puis en **OAA** pour être substrat de la NGG.

⇒ Les étapes de conversion du **Propionyl-CoA** en OAA :

1/ Il est d'abord carboxylé par la **Propionyl-CoA Carboxylase** en **D-méthylmalonyl-CoA**.

2/ Puis la molécule obtenue subit un réarrangement en **L-méthylmalonyl-CoA** par une **épipimérase**.

3/ Par l'action de la **Méthylmalonyl-CoA mutase**, on obtient du **succinyl-CoA** qui rentre dans le **Cycle de Krebs** pour restituer après quelques étapes de l'**OAA**.

Finito Pipo

Et voilà c'est fini pour ce cours très court ! Il y a que 4 étapes+++ + les navettes + les précurseurs à apprendre genre vraiment rapide. Pour ce cours, je recommande de le voir souvent parce-que j'ai eu du mal à retenir toutes les étapes surtout pour les acides gras impairs. C'est pas compliqué mais faut pas oublier. Beaucoup de diapos mais tout est écrit donc soit l'un soit l'autre.

Fiche complète

Zoom sur les acides gras impairs

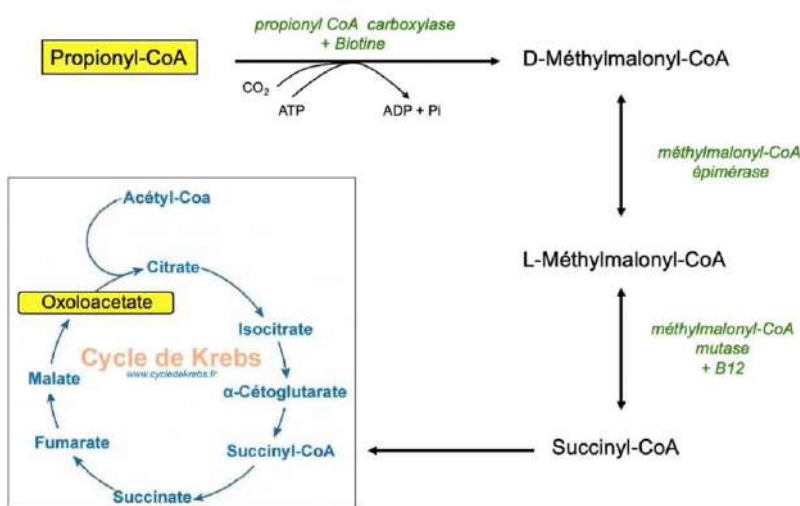
La plupart des lipides naturels ont un nombre pair de carbone, seul un petit nombre sont au nombre impair.

Ces derniers, lorsqu'ils vont subir le dernier tour de la bêta-oxydation vont donner de

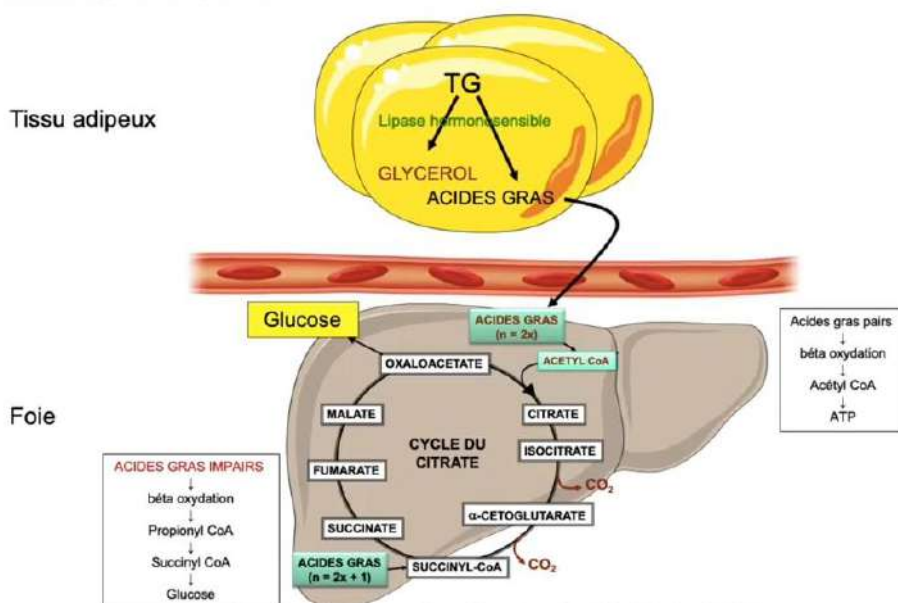
l'Acétyl- CoA ET du Propionyl-CoA

(Ce dernier peut aussi venir de la dégradation de certains AA : Mét / Isoleu / Val)

Acides gras impairs



Acides gras impairs



J'aime pas quand le nombre de page n'est pas pair ... 😊

Mais par contre je vous aime mes petits guerriers hop hop hop → la régulation maintenant