

# Néoglucogenèse

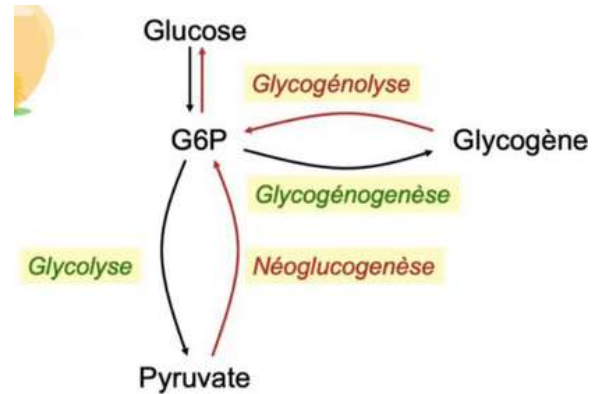


## I- Généralité

**NGG = voie anabolique = synthèse de novo de glucose à partir du pyruvate +++**

Rappel : Le glycogène pourra être dégradé afin de mobiliser les réserves (par exemple en situation de jeûne). Or le glycogène est présent en quantités limitées : de ce fait, même s'il sera **rapidement mobilisable, il sera aussi rapidement consommé**.

Ainsi, si la **situation de jeûne persiste, la GGL va alors rapidement s'épuiser** et il faudra la remplacer. C'est là le rôle de la NGG, qui sert de **voie relais à la GGL afin de maintenir la glycémie**.

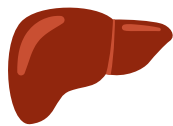


**C quoi ?** c une **voie produisant du glucose à partir de précurseurs non glucidiques+++**. C'est la voie réciproque de la Glycolyse.

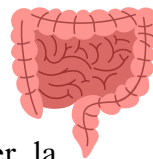
On retrouve des intermédiaires communs :

- 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 ?** Elle se déroule **majoritairement au niveau du foie** mais aussi **plus faiblement au niveau des reins et de l'intestin**



+



#ptit disclaimer, la



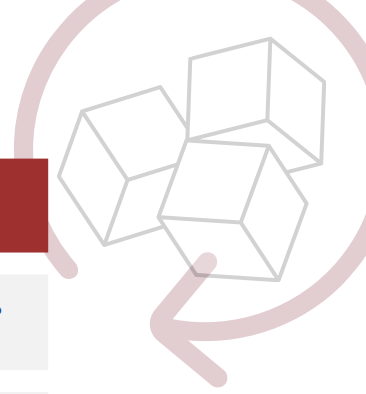
-

**Pk faire ?** Le glucose est la source énergétique principale ou unique pour les organes suivants :

- Cerveau (et Système Nerveux Central)
- Érythrocytes (GR = unique source d'énergie)
- Muscle (exercice)
- Rein (partie médullaire)
- Testicules



GL	NGG
Glucose -> Pyruvate	Pyruvate -> glucose #jure ?
Exclusivement <b>CYTOPLASMIQUE</b>	Utilise 3 compartiment : <b>Cytoplasme</b> <b>Mitochondrie</b> <b>Réticulum endoplasmique (RE)</b>
10 réactions avec 3 irréversibles	11 réactions avec 4 irréversibles



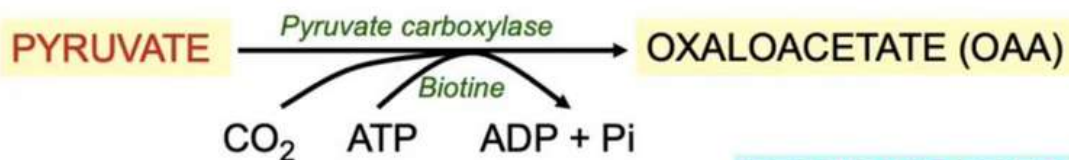
#bon mtn que le contexte est mit en place on commence vrmt, suivez avec les schémas pour bien comprendre

## II- Les 11 étapes de la NGG

### Carboxylation du pyruvate en OAA



1



REACTION IRREVERSIBLE

-> **Enzyme : Pyruvate Carboxylase (PC)**

-> **Réaction : IRRÉVERSIBLE**

-> **Coenzyme : Biotine** #rappelez vous enzymo 1, les CoE !

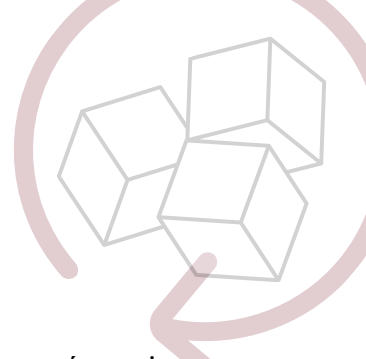
-> Il y a utilisation :

- d'énergie = 1 ATP
- d'1 CO<sub>2</sub> (carboxylation par utilisation de la liaison phosphoanhydre de l'ATP pour lier le CO<sub>2</sub> au pyruvate)

-> La **PC a une localisation MITOCHONDRIALE** +++ dans les hépatocytes. Elle est aussi 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 #vous verrez ça dans le cours sur la PDH trql





## Sortie de l'OAA de la mitochondrie

L'OAA synthétisé peut être utilisé :

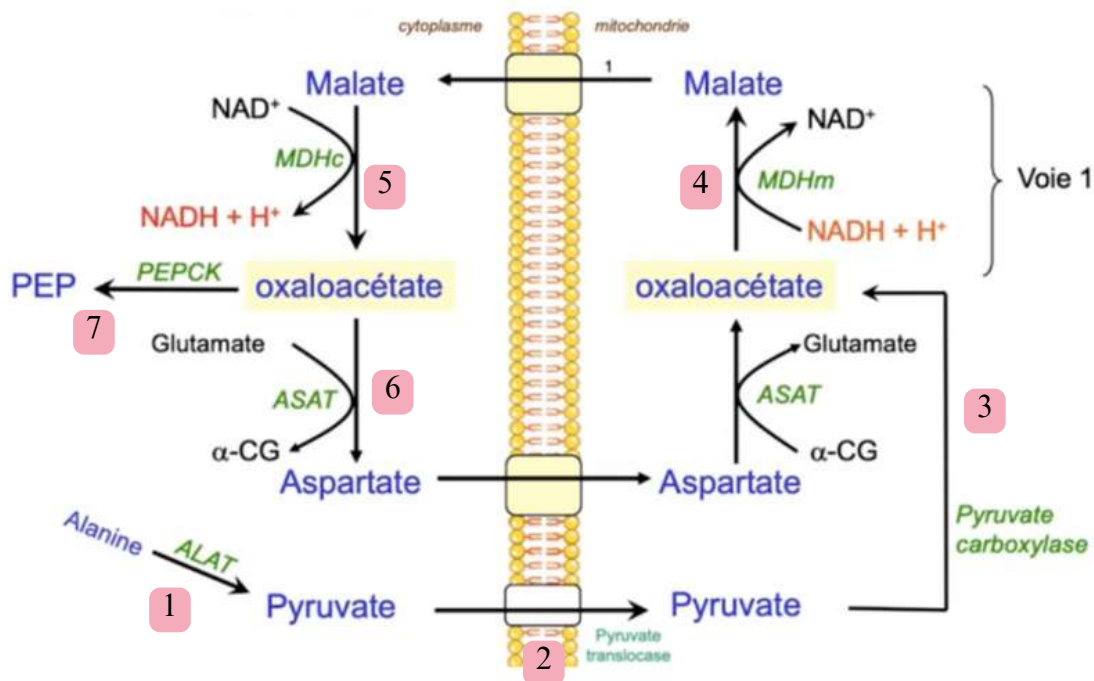
- Soit dans le Cycle de Krebs (MITOCHONDRIE)
- Soit dans la NGG (CYTOPLASME)

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 imperméable à l'OAA** #tjrs qql pour nous faire chier

Pour pouvoir traverser la membrane et rejoindre le cytoplasme, l'OAA doit utiliser la navette malate-aspartate #tu l'as déjà vu normalement hmm mais p'tit rappel ça fait pas de mal

Le pyruvate peut provenir de **2 précurseurs** ≠ : **ALANINE** et **LACTATE**, selon le précurseur on va avoir 2 situations différentes #c partiee pour une longue partie help

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

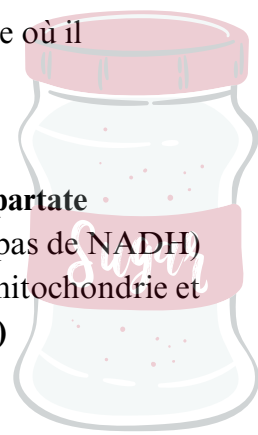


- 1 Transamination de L'ALANINE en PYRUVATE via l'ALAT (alanine aminotransférase)
- 2 Le pyruvate rentre dans la mitochondrie via la **Pyruvate translocase**
- 3 Pyruvate transformé en OAA via la **Pyruvate carboxylase**
- 4 Transformation de l'OAA en MALATE via la **MDHm (malate déshydrogénase mitochondriale)**, en **oxydant 1 NADH mitochondrial** #c donc une réduction de l'OAA
- 5 Le MALATE retransverse 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** # donc on a une oxydation du malate en OAA, j'espère c compris là

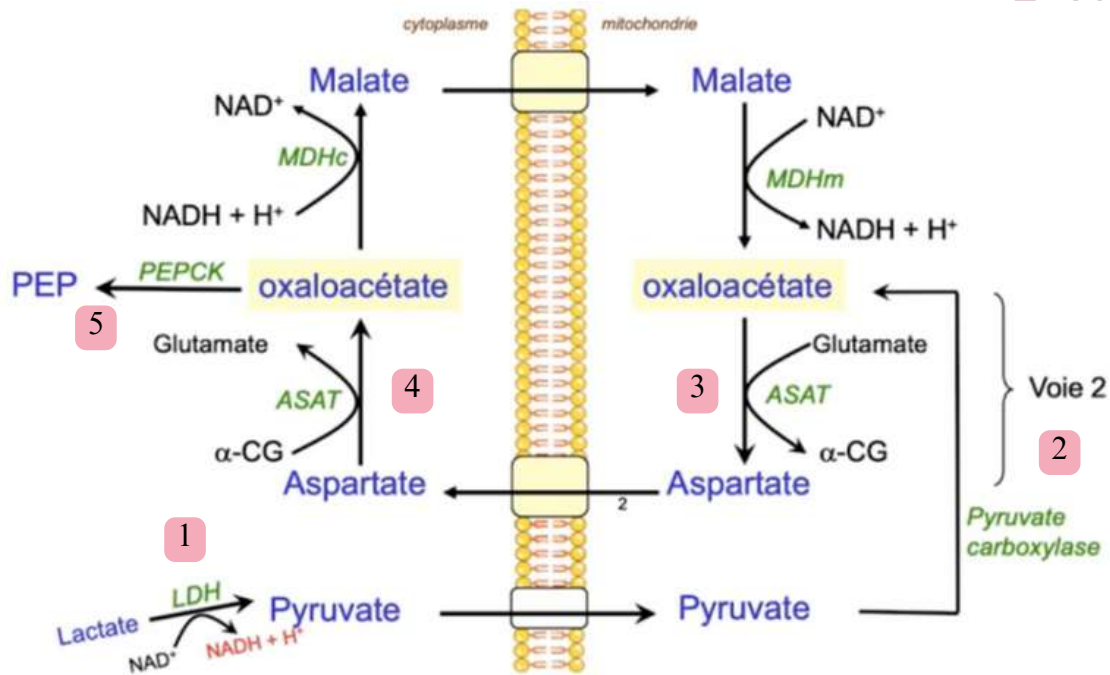
Il y a ensuite 2 chemins possibles pour notre OAA :

- 6 Soit il est transformé en **Phosphoenolpyruvate** via la **PEPCK (phosphoenol carboxykinase)**

- 7 Soit il est transformé en **Aspartate** via l'ASAT (ne nécessitant pas de NADH) L'aspartate repart dans la mitochondrie et réintègre le cycle (la navette)



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



- 1 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
- 2 Le **PYRUVATE** rentre dans la mitochondrie grâce à la pyruvate translocase. Carboxylation du pyruvate en OAA via la **Pyruvate Carboxylase**.
- 3 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**
- 4 L'**ASPARTATE** sort de la mitochondrie et se transforme en **OAA** via l'**ASAT cytoplasmique** (réaction de transamination)
- 5 L'OAA peut se transformer en **PEP** via la **PEPCK**

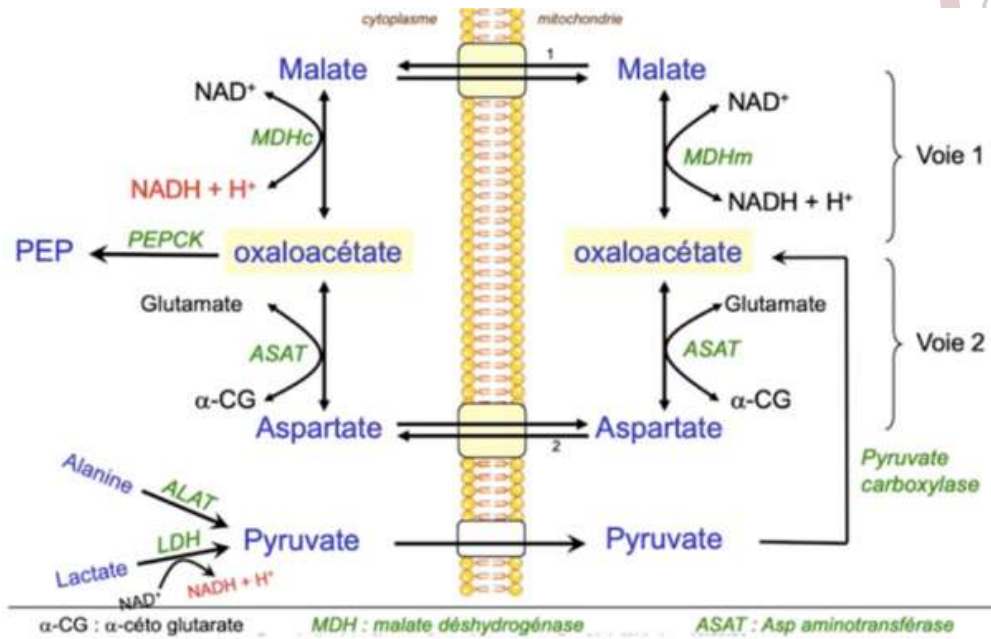
L'OAA, pour équilibrer le système, redonnera également du **MALATE** via la **MDHc** (avec oxydation d'un **NADH+H+** cytoplasmique). Le Malate repassera dans la mitochondrie pour donner de l'OAA → Aspartate, etc.

Dans ce système d'échangeur on obtient aussi par transamination des molécules de glutamate qui permettent d'équilibrer la navette et son essentiel dans le métabolisme des Aa.

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



Voici un schéma qui résume le système permettant le transfert de l'OAA :



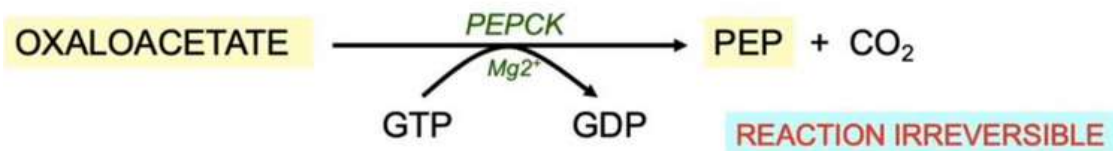
**Voie 1** : Si le précurseur du Pyruvate est l'Alanine : l'OAA → Malate

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

#mémo : jamais 2 A ensembl

### Décarboxylation et phosphorylation de l'OAA en PEP

2



-> Enzyme : phosphoenol pyruvate carboxykinase (PEPCK)

-> Réaction : Irréversible avec apport énergétique via la molécule de GTP (exceptionnel)

-> Coenzyme : Mg<sup>2+</sup>

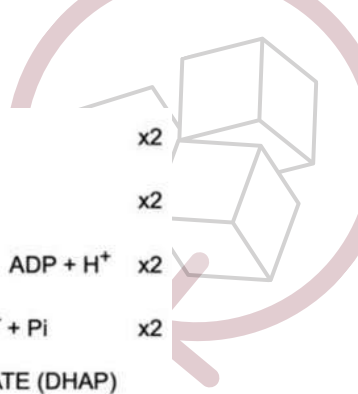
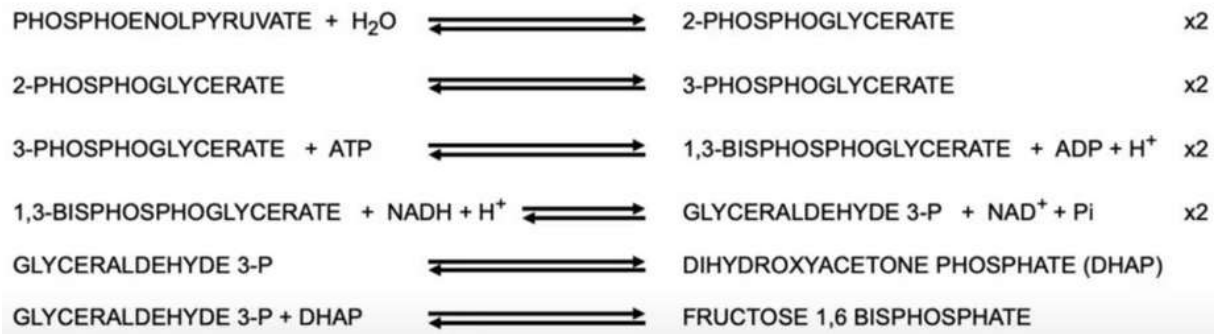
## 3e, 4e, 5e, 6e, 7e, 8e étapes

#c les même que ceux de la glycolyse mais dans le sens inverse

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 :

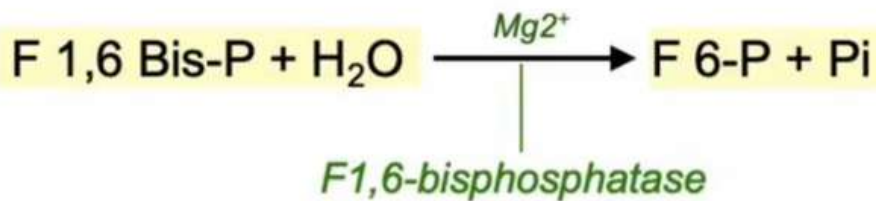




#apprenez pas ça, vous le savez déjà depuis la glycolyse n'est-ce pas ?

### Déphosphorylation du F1,6BP en F6P

9



REACTION IRREVERSIBLE

- > Enzyme : F 1,6 Biphosphatase
- > Réaction : Irréversible
- > Coenzyme : Mg<sup>2+</sup>

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 l'utilisation d'ATP

### Isomérisation du F6P en G6P

10

-> Enzyme: catalysée par la même enzyme que dans la glycolyse : la phosphoglucose isomérase

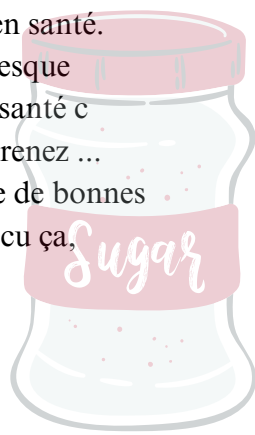
#p'tite pause s'impose, moment confession

Conseil by Ramifié :



Un de mes seul regret lors de mes 2 p1 c'est de n'avoir pas eu un groupe de pote en santé. Jsuis trop timide pour aller vers les gens, je me retrouve en P2 en connaissant presque personne alors que la plupart se connaissent déjà. Avoir un groupe de travail en santé c super : vous bossez ensbl, vous faites des pauses et sorties ensbl, vous vous comprenez ... vrmt faite pas la même erreur que moi les gars, c une belle année à vivre entourée de bonnes personnes et ça doit être incr de réussir ensemble. J'ai le seum de ne pas avoir vécu ça, donc trouvez vous des gens svppp

#fais ce que je dis mais fais pas ce que je fais, bref on continue



## Déphosphorylation du G6P en Glucose

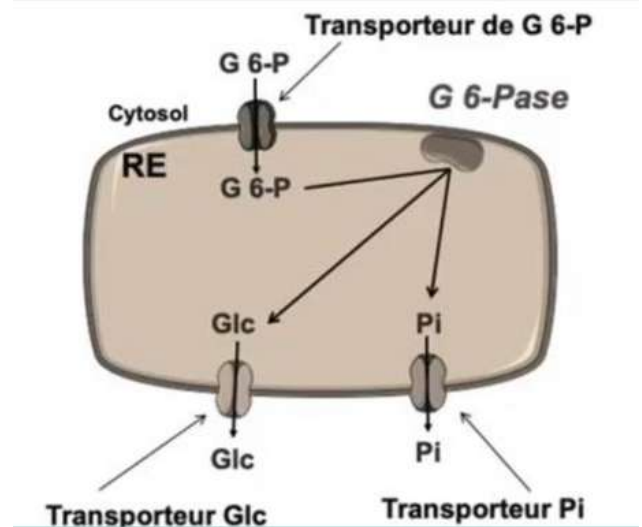
11

#glucose phosphorylé = bloqué dans la cellule. Vu qu'on est dans la NGG, on veut faire sortir le glucose dans le sang donc la dernière étape c une déphosphorylation



Cette réaction nécessite 2 étapes :

- 1ère étape : **Passage du G6P depuis cytosol vers le réticulum endoplasmique** (besoin d'un transporteur)
- 2ème étape : **déphosphorylation du G6P** par la **G 6-phosphatase** : enzyme du RE présente **uniquement dans les tissus néo glucidiques** (càd les tissus hépatiques, rénales et intestinales #c compris mtn au moins jpp)

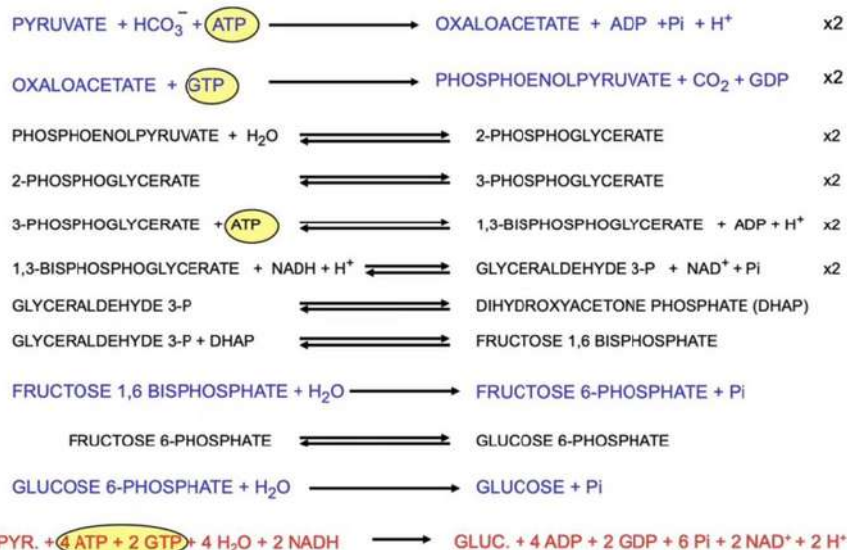


On libère donc une **molécule de glucose** et un **phosphate inorganique**

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 = 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



#c jutse pour voir qu'il ya bcp d'energie utilisé // tout ce qui est en bleu c spécifique à la NGG, jsuis sur t'avais compris

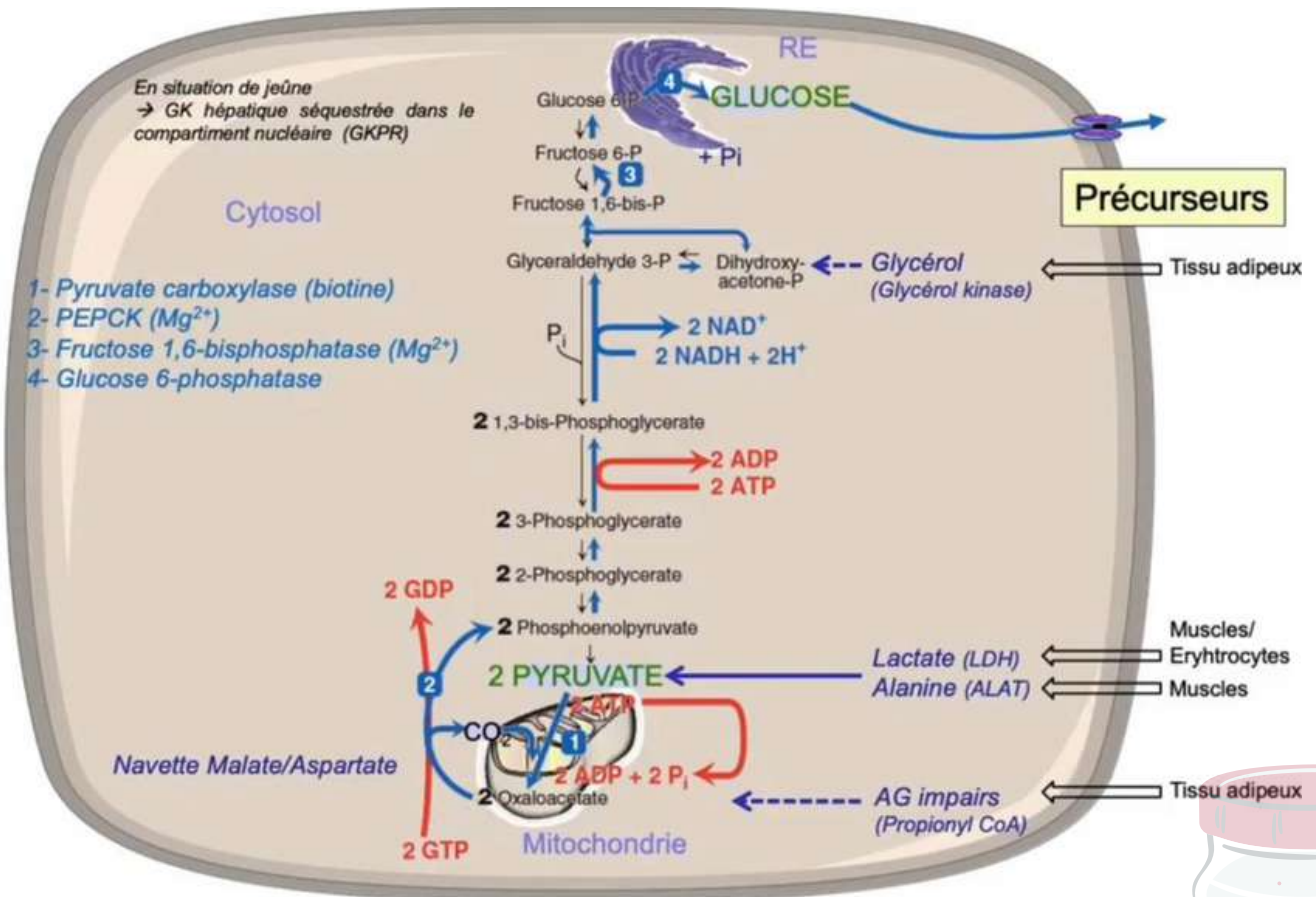
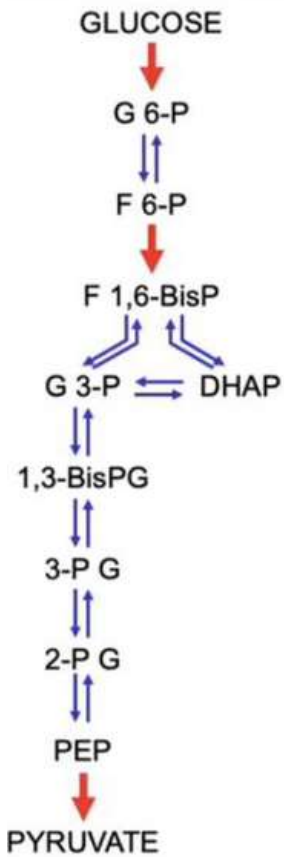


# RECAP

## 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**

#recap de ma vieille que j'aime trop, si vous aimez pas mes fiches ou celles de mes co-tut, allez voir ceux de nos vieux ils étaient incrrr on pourra rarement faire mieux qu'eux

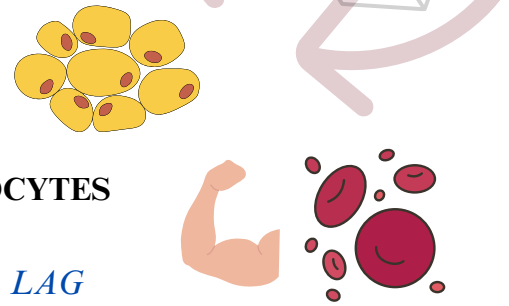


#page inutile pour moi mais certain aime les recap donc je vous le fais quand même

### III- Précurseurs

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

- **Glycérol et acides gras (AG) impairs du TISSU ADIPEUX (TA)**
- **Lactate et Alanine (Aa) essentiellement du MUSCLE et des ERYTHROCYTES**



#mémo : LAG

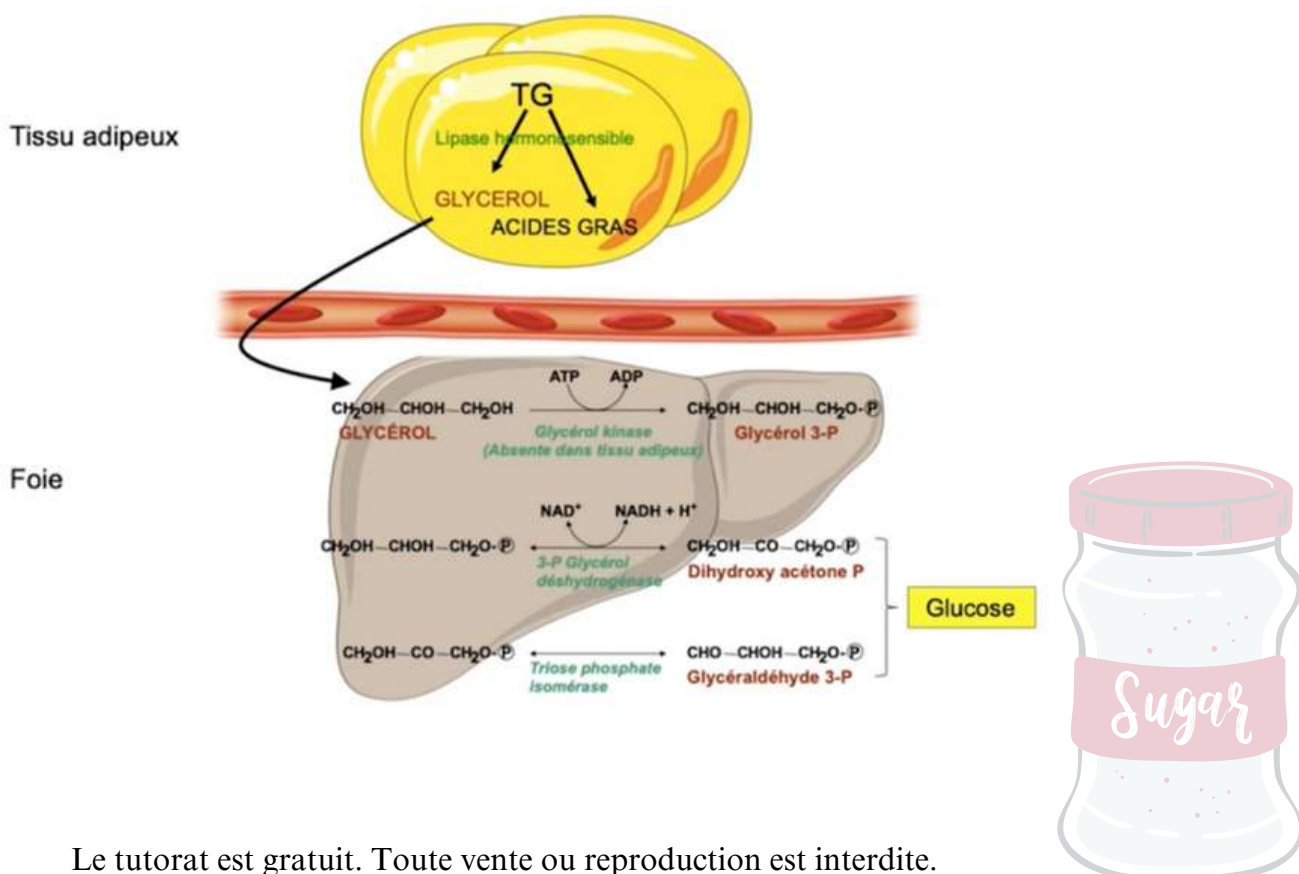
#### A) Le glycérol

Il provient de la lipolyse faite au sein du TA, c'est la dégradation des triglycérides (TG) effectuée, entre autres, par la lipase hormonosensible qui va permettre la libération d'AG et de glycérol. *#vous verrez tout ça dans le MB lipidique, j'vous avoue que c celui que j'aimais le moins en bioch mais trql vous êtes des boss vous allez kiffez quand même*

Le glycérol va être acheminé vers le foie par la circulation sanguine. Une fois arrivé :

- Le glycérol sera phosphorylé pour donner du **glycérol-3-phosphate** par la **glycérol kinase** (absente dans le TA afin qu'il puisse en sortir). C'est une réaction qui consomme de l'ATP.
- Le glycérol-3-phosphate sera transformé en **dihydroxyacétone phosphate (DHAP)** par la **glycérol-3-phosphate déshydrogénase**
- Le DHAP sera isomérisé pour donner du **glyceraldéhyde-3-phosphate** par la **triose phosphate isomérase**

*#si j'étais vous c ciao le pavé et j'apprend sur la diapo d'en bas*



## B) Les AG impairs

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

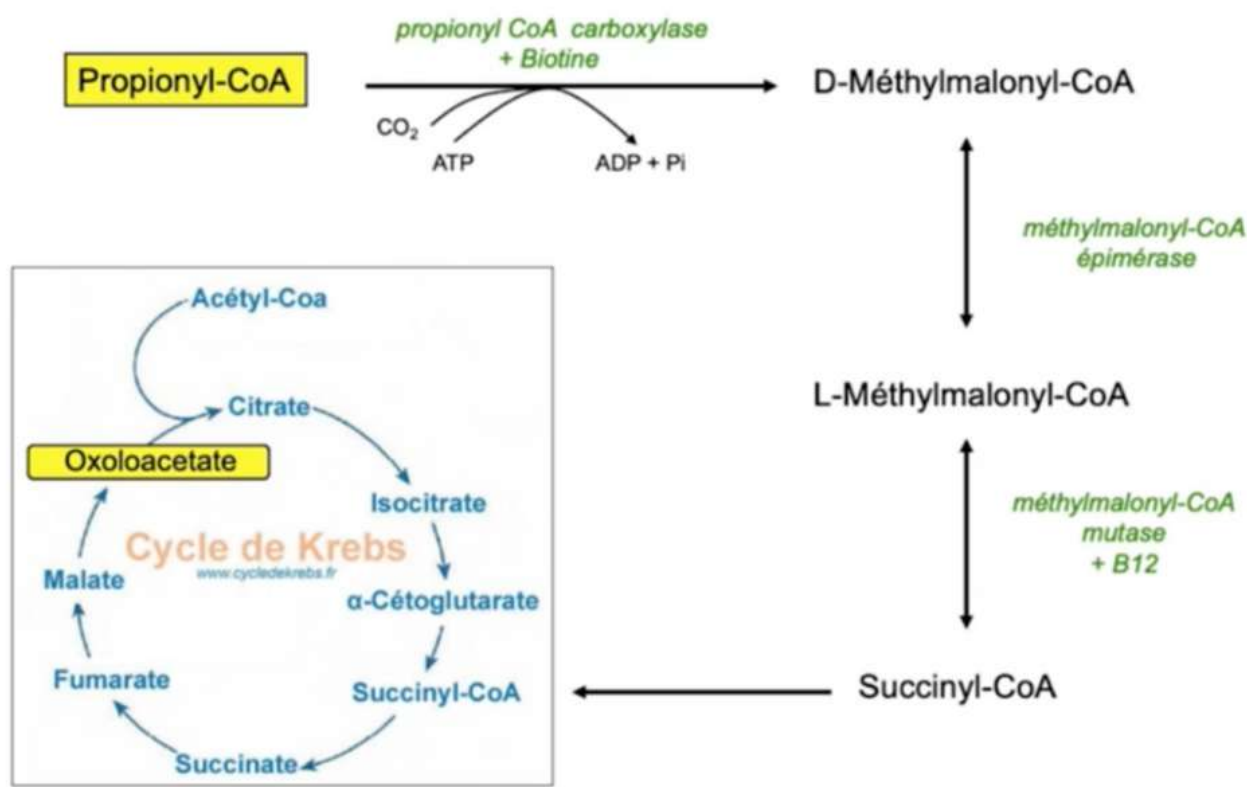
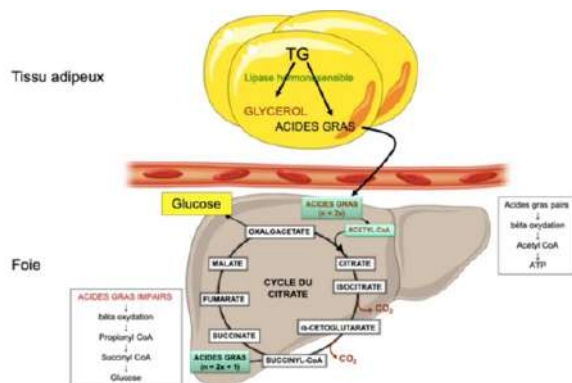
- Les AG PAIRS via la bêta-oxydation donnent de L'ACÉTYL-COA qui rejoindra le CYCLE DE KREBS pour produire de l'énergie (notamment pour la NGG)
- Les AG IMPAIRS via la bêta-oxydation donnent du PROPIONYL-COA qui est converti en SUCCINYL-COA puis en OAA par le CYCLE DE KREB pour être substrat de la NGG

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)



#B12 = l'enzyme utilise la vitamine B12 comme cofacteur

#c bon je re écrit pas cette fois jpp, regardez le beau dipao de la prof qui est très claire



## B) Les AG impairs

Il existe des acides aminés :

- **Glucogènes / Glucoformateurs**
- **Mixtes = Gluco / Cétogènes**
- **Cétogènes / Cétiformateurs**

### GLUCOGENES

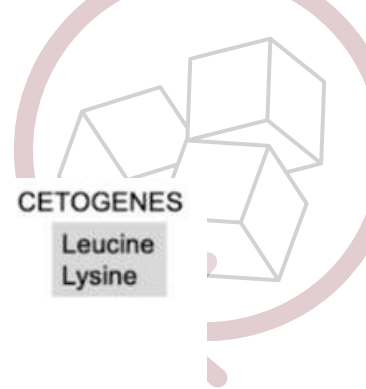
Alanine  
Arginine  
Aspartate  
Asparagine  
Cystéine  
Glutamate  
Glutamine  
Glycine  
Histidine  
Méthionine  
Proline  
Sérine  
Valine

### GLUCO / CETOGENES

Isoleucine  
Phénylalanine  
Thréonine  
Tryptophane  
Tyrosine

### CETOGENES

Leucine  
Lysine



#AA cétogènes : *Le King est gras* (les rois sont toujours représentés avec un gros ventre dans les dessin animés) = Leucine et Lysine

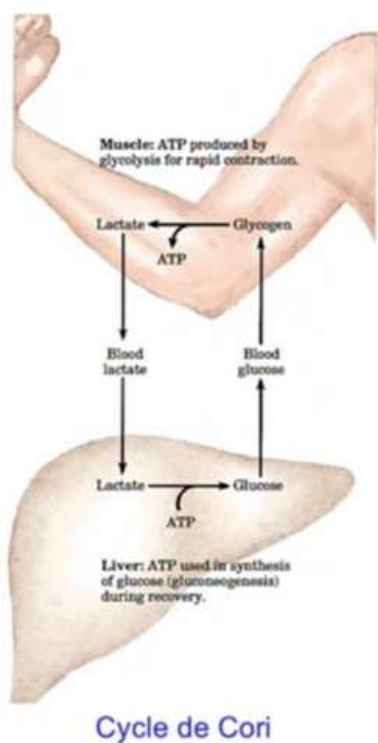
#AA mixtes : "WTF YI" = 5 AA mixtes

#on dit tous "MERCI MINH NHAT" pour ce mémo, allez voir ces mémo en enzymo 2 elle est inccr

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**,

D'autres Aa cétogènes vont pouvoir produire des corps cétoniques qui seront utilisés comme substrat par les cellules en jeûne.

Pour voir comment les produits du catabolisme dans le muscle comme l'alanine ou le lactate interviennent afin de favoriser la NGG hépatique, il faut se remettre en tête les 2 grands cycles métaboliques impliquant le muscle et le foie : le **cycle glucose-alanine** et le **cycle de Cori**.



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

La **dégradation du glycogène** (via la GGL) permettra de libérer du glucose afin qu'il puisse être dégradé via la glycolyse.

Il donne ensuite du **pyruvate qui sera retransformé en lactate**, en conditions **anaérobie** (lors d'un effort musculaire intense).

Le lactate est ensuite acheminé vers le foie par **voie sanguine** pour y redonner du pyruvate puis du glucose via la NGG.

#plus simple tu meurs, non ?

#Vous pensez quoi de la NGG ? Pour être honnête c un cours que j'ai mit bcp de temps à maitriser alors que la je trouve ça simple en fichant. Donc vous inquiétez pas, à force de le revoir ça devient logique



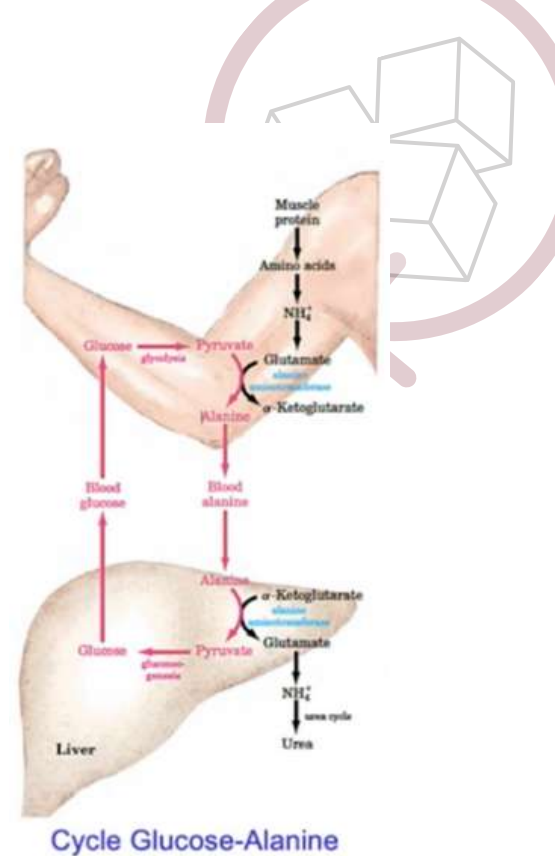
## Ramification

La dégradation des protéines musculaires entraîne la formation de glutamate.

Celui-ci subit une réaction de transamination avec le pyruvate, généré par la glycolyse, pour former de l'alanine et de l' $\alpha$ -cétoglutarate.

L'alanine rejoint par le biais de la circulation sanguine le foie pour y être transformé en pyruvate et en glutamate, une nouvelle fois par transamination.

Le pyruvate pourra être utilisé pour effectuer la NGG et produire du glucose, tandis que le **glutamate sera dégradé afin que son groupement aminé puisse être éliminé sous forme de  $\text{NH}_3$ , puis d'urée** #cf. *catab des AA, ce cours il est long mais il est simple vous verrez*



Dans les deux cas, le **glucose produit dans le foie sera restitué au muscle par le sang**. Ces 2 cycles permettent de bien visualiser la **coopération** qui existe entre le foie et le muscle :

- avec le muscle qui fournit au foie des précurseurs pour qu'il puisse faire la NGG
- et le foie qui en retour donne au muscle du glucose afin qu'il puisse l'utiliser pour produire de l'énergie et ainsi continuer de fonctionner

*#vive l'entraide*

### QCM de la prof :

Concernant la néoglucogenèse, donnez les réponses exactes :

- A. Cette voie a lieu uniquement dans le foie.
- B. Cette voie nécessite 3 compartiments cellulaires.
- C. Cette voie utilise le cholestérol comme précurseur non-glucidique.
- D. Cette voie doit synthétiser de l'oxaloacétate avant de donner du phosphoenolpyruvate.
- E. Cette voie consomme de l'ATP et du GTP.

(A) Faux, c majoritairement dans le foie mais y a aussi dans l'intestin et les reins par ex  
(C) Faux, d'où sort le cholestérol c glycérol

**Réponse : BDE**



*#toi qui pense "qui m'a envoyé en p1 ?", bah toi ?? rappelle-toi tjrs de pk tu fais ça champion*

*Dédi à mes fillots :*

- > dédi à thomas et alice qui vont défoncer la las2 éco
- > dédi à lya, lou et ines qui vont éclater la las1 éco
- > dédi à l'éco et à sja, meilleur campus de Nice
- > dédi à elyes, mon seul fillot perché en lettre jpp, tiens bon à carlone, en p2 c fini
- > Dédi a Anissa qui va tout péter

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

