

LA NÉOGLUCOGÉNÈSE

*et coucouuu mes loulous, aujourd'hui on se retrouve (encore) pour un nouveau cours : roulements de tambours j'appelle la... NÉOGLUCOGÉNÈSE !! franchement c'est un cours qui va vous paraître un peu long peut être, mais il est vraiment pas compliqué ! je vous conseille de le voir avec la glycolyse parce que comme vous allez le comprendre pendant ce cours, la NGG est la voie **RÉCIPROQUE** de la GL +++*

I] INTRODUCTION

La **Néoglucogénèse (NGG)** correspond à la synthèse de novo de **glucose**, à partir du **pyruvate**.
(et oui, c'est vraiment la voie réciproque de la glycolyse : on part du produit final de la glycolyse qui est le pyruvate pour se retrouver avec le premier intermédiaire : le glucose !)

tut'help

*alors là, on se rappelle que le glucose est stocké sous forme de glycogène et que ce glycogène, qui est en fait considéré comme une réserve de glucose, permet d'avoir une réserve **facilement** et **rapidement** mobilisable. Mais ducoup, qui dit rapidement mobilisable dit **rapidement consommable** +++*

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

donc en gros, ce qu'il se passe ici c'est que : les stocks de glucose sont facilement/ rapidement mobilisables et consommables par la GGL, comme on l'a déjà vu. Ce qui fait qu'on va trouver une autre voie qui va pouvoir la remplacer sur un + long terme en mobilisant aussi les réserves de glucose : la NGG, notre star aujourd'hui !

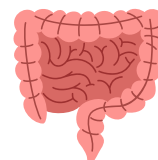
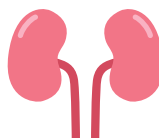
II] GÉNÉRALITÉS

Dans la NGG, le glucose est produit à partir de **précurseurs non-glucidiques**. +++ (dont le pyruvate)
On peut dire que c'est la **voie réciproque** de la glycolyse (avec des étapes **en commun**, comme on le verra après...).



-> Cette voie métabolique se fera essentiellement dans le **foie**, mais pourra également être faite dans les **reins** et les **intestins**.

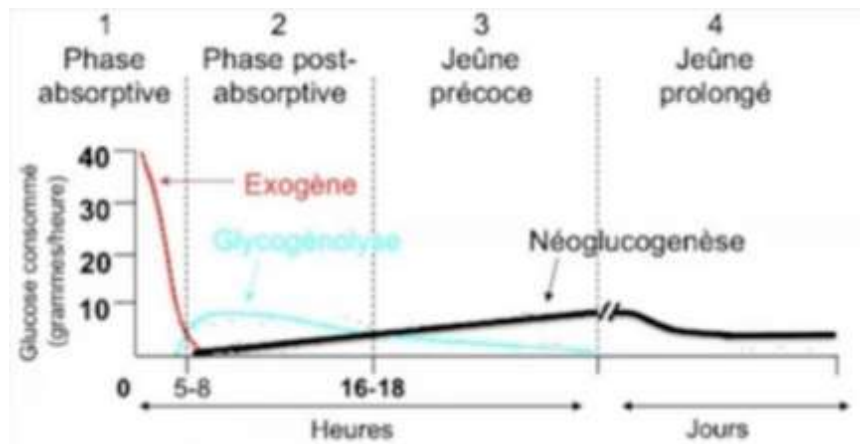
-> L'objectif de cette voie est de **produire du glucose** afin de **maintenir la glycémie** à une valeur normale (lorsqu'elle est effectuée dans le foie), et pour fournir un **substrat énergétique** aux tissus périphériques.



En effet, le **glucose** correspond à la **source énergétique principale** (voire unique) pour de nombreuses cellules, dont :

- > Les cellules du **cerveau** et du **système nerveux central** (unique source d'énergie),
- > Les **érythrocytes** (globules rouges, unique source d'énergie),
- > Les **cellules du muscle** lors d'un exercice physique,
- > Les cellules des **testicules**,
- > Les cellules **rénales** (en particulier la partie médullaire).

Voici ci-dessous un graphique qui montre la **quantité de glucose consommé** en fonction du **temps** :



Donc là sur ce graphique on voit bien qu'au départ, le glucose est fourni par la glycogénolyse. Mais au bout de quelques heures, lorsqu'on rentre en jeûne prolongé, les réserves ne sont plus mobilisables via la GGL vu qu'on aura tout épuisé, et ducoup on va utiliser une voie relais : notre NGG. COMPRIS ?

Dans un premier temps, lors de la phase **post-prandiale** (suivant un repas), du glucose est apporté de façon importante à l'organisme et sera par conséquent **consommé** (soit utilisé pour produire de l'énergie, soit **stocké** sous forme de glycogène par exemple).

Ensuite, lorsqu'on **s'éloigne du repas** et qu'on entre en phase **post-absorptive**, la **GGL** va fonctionner à plein régime afin de compenser l'absence de glucose exogène (normalement apporté par l'alimentation).

Enfin, quand la situation persiste et qu'on entre en **jeûne précoce**, la **GGL va alors s'épuiser** et c'est la **NGG** qui prendra le pas afin de fournir le glucose.

*alors pour vous aider un petit peu, il faut savoir que quand on vous parle de "**post prandiale**", on entend juste après le repas, alors que "**post absorptif**" c'est + tard ok : je me disais que c'était vraiment après l'absorption de ce qu'on a mangé, donc pas dès qu'on a finit de manger (bon pas hyper clair mon mnémo mais on sait jamais, peut être que ça peut vous aider ;)) DONC :*

1°) post prandiale

2°) post absorptif

IIII] LES ÉTAPES DE LA NGG (DANS LE FOIE)

La **glycolyse** et la **NGG** ont plusieurs intermédiaires métaboliques en **commun**, puisque dans la glycolyse on produit du **pyruvate** à partir de **glucose**, et que dans la **NGG** on fait l'**inverse**.

Cependant, ces deux voies métaboliques **n'ont pas exactement les mêmes étapes. +++**

-> En fait, les **7 étapes** qui correspondent aux **réactions réversibles** de la glycolyse sont également effectuées lors de la **NGG** (ce sont donc des étapes en commun).

≠

-> En revanche, les **3 étapes irréversibles** de la GL seront contournées lors de la NGG par **4 étapes différentes** +++, également **irréversibles**, ce qui fait que la glycolyse et la NGG n'ont **pas le même nombre d'étapes**.

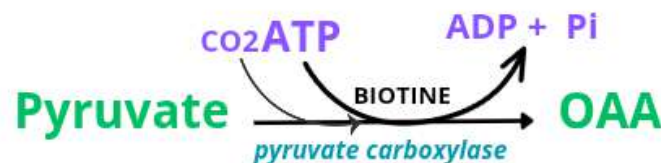
De plus, bien que la glycolyse n'ait lieu que dans le **cytoplasme**, la NGG aura lieu dans **trois compartiments différents de la cellule** : dans le **cytoplasme**, mais aussi dans la **mitochondrie** et le **RE**.

La première chose à faire sera de transformer le **pyruvate** en **phosphoénolpyruvate (PEP)**.

Bien que la **transformation inverse** de la glycolyse ne nécessite **qu'une seule réaction** (catalysée par la pyruvate kinase), dans la NGG cette transformation se fera en **3 étapes** (dont 2 correspondent aux deux premières réactions de la NGG).

ok je vous ai mis pas mal d'infos d'un coup mais je vais un peu récapituler : en gros , on considère que la ngg est la voie réciproque de la gl SAUF qu'elle n'a pas les 10 même étapes : faut faire attention, toutes les étapes ne sont pas les mêmes : les réactions réversibles restent les mêmes alors que les irréversibles changent.

étape n° 1 : la carboxylation du pyruvate en oxaloacétate (étape mitochondriale)



-> Cette étape est catalysée par la **pyruvate carboxylase** (située dans la mitochondrie) et, comme toutes les **carboxylases**, elle utilise la **biotine** comme **coenzyme**.

-> Le pyruvate est carboxylé (on lui ajoute du **CO2**) pour donner de l'oxaloacétate (**OAA**).

-> Elle est **irréversible** et nécessite la consommation d'**une molécule d'ATP**.

étape n°2 : la sortie de l'OAA de la mitochondrie

-> L'OAA précédemment généré dans la mitochondrie pourra être utilisé soit par le **cycle des citrates**, soit dans la **NGG**.

-> Dans le cas où on veut produire du **glucose** (donc NGG), il faut que l'OAA **sorte de la mitochondrie** puisque les prochaines enzymes de la voie sont **cytoplasmiques**.

-> Or la **membrane** de la mitochondrie est **imperméable à l'OAA +++** : il faudra donc un **système d'échange** qui permettra sa transformation puis sa restitution du côté cytoplasmique.

-> Ce système correspond à la **navette malate/aspartate**. Grâce à cette navette, l'OAA pourra :

- Soit être transformé en **malate** par la **malate déshydrogénase (MDH)** qui nécessitera d'**oxyder une molécule de NADH+H+** mitochondriale +++ ,
- Soit être transformé en **aspartate** par l'**aspartate aminotransférase (ASAT)** qui en revanche n'aura **pas besoin du NADH+H+**

=> La molécule utilisée pour passer de la **mitochondrie** au **cytoplasme** (aspartate ou malate) dépend de la nature de la molécule qui est à l'origine du pyruvate +++

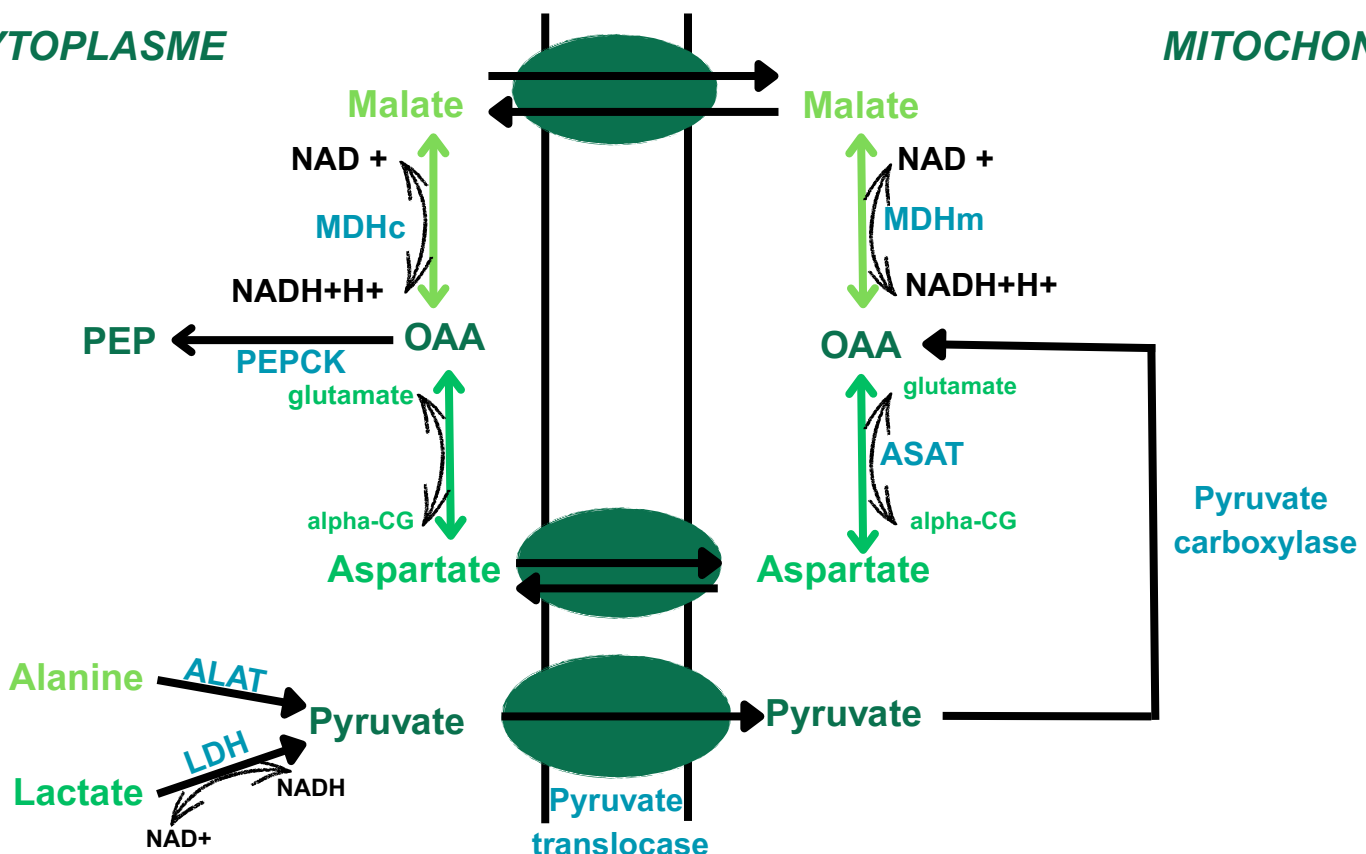
(en gros on va le voir juste après mais si on produit le pyruvate à partir du **lactate**, on obtiendra de l'**aspartate** pour passer de la mitochondrie au cytoplasme, alors que si on obtient notre pyruvate à partir de l'**alanine**, on obtient alors du **malate** +++

Mnémono incroyable de ma vieille : "ALAnine -> mALAté" +++



CYTOPLASME

MITOCHONDRIE



=> Si la molécule à l'origine du pyruvate est l'**alanine** :

1°) Le **pyruvate**, qui passe du **cytoplasme** à la **mitochondrie** via la **pyruvate translocase**, sera alors transformé en **OAA** par la **pyruvate carboxylase**.

2°) L'**OAA** ainsi formé sera lui-même transformé en **malate** par la **MDH mitochondriale** qui va donc utiliser une molécule de **NADH+H+**.

3°) Le malate traverse ensuite la **membrane mitochondriale** grâce à un transporteur pour se retrouver dans le **cytoplasme**.

4°) Et une fois dedans, elle est transformée par la **MDH cytoplasmique** pour redonner de l'**OAA** et du **NADH+H+ cytoplasmique** (puisque'elle utilise le **NAD+ oxydé**).

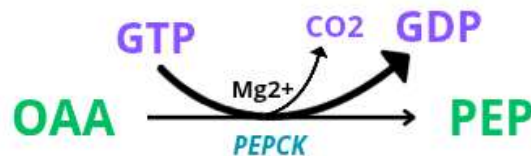
5°) L'OAA pourra **poursuivre la NGG** en étant transformé en **PEP** par la **phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK)**, mais il pourra aussi donner de l'**aspartate** par **transamination** (effectuée par l'**ASAT**), qui rejoindra ensuite la **mitochondrie** pour éventuellement redonner de l'**OAA**, également par transamination.

=> Si la molécule à l'origine du pyruvate est le **lactate** :

1°) L'**OAA** obtenu par **carboxylation** du pyruvate sera cette fois-ci transformé en **aspartate**, par **transamination**.

2°) L'**aspartate** quitte la mitochondrie pour rejoindre le **cytoplasme**, et restitue de l'**OAA cytoplasmique**. On peut voir que toutes ces réactions permettront en plus de générer du **glutamate** qui est essentiel dans le métabolisme des acides aminés.

étape n°3 : décarboxylation de l'OAA en PEP (étape cytoplasmique)



-> C'est une réaction **irréversible** et catalysé par la **PEPCK** qui utilise le **magnésium (Mg²⁺)** comme cofacteur.

-> Ici, l'OAA qui a rejoint le **cytoplasme** est **décarboxylé** et transformé en **PEP**.

-> Cette réaction permet de **libérer du CO₂** et consomme **non pas de l'ATP** mais du **GTP +++**

-> Nous venons donc de voir les **deux premières réactions spécifiques** de la NGG.

-> Toutes les autres réactions qui mènent ensuite au **fructose-1,6-bisphosphate (F-1,6BisP)** à partir du **PEP** sont **les mêmes que celles de la glycolyse**, et ici elles sont simplement empruntées dans l'**autre sens** (car réversibles).

Donc là je vais pas vous détailler les étapes 4 à 8 parce que c'est vraiment les mêmes que dans la glycolyse, mais en sens inverse ! Redessinez les étapes si ça vous aide ++

étape n°9 : Hydrolyse du F1,6Bisphosphate --> F6P (étape cytosolique)



-> Voyons maintenant la prochaine réaction spécifique à la NGG : la transformation du **F-1,6BisP** en **fructose-6-phosphate (F6P)**, qui se déroule dans le cytosol.

-> Dans la glycolyse on a la réaction inverse qui est catalysée par la **phosphofructokinase-1 (PFK-1)**, mais la réaction de la NGG est bien différente car **il n'y a ni production, ni consommation d'ATP +++**

donc en gros c'est la même réaction que dans la GL mais catalysée par une enzyme différente et surtout sans consommation d'atp +++ alors que pendant la glycolyse pendant cette étape on a vraiment une consommation d'énergie +++

-> Il s'agit d'une réaction où le F-1,6BisP subit une **hydrolyse** du groupement phosphate situé sur le carbone 1, ce qui donne du F6P et du Pi.

-> Cette réaction **irréversible** est catalysée par la **fructose-1,6-bisphosphatase**.

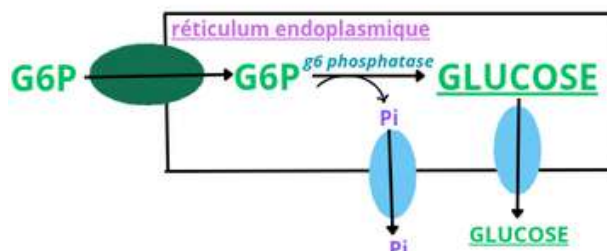
étape n°10 : Isomérisation du F6P en G6P



c'est une étape réversible donc on se souvient -> ne change pas de la GL ++

Par la suite, le F6P est isomérisé en G6P : c'est une réaction qui est catalysée par **la même enzyme** que celle qui fait la **réaction inverse** dans la glycolyse, c'est-à-dire la **phosphogluco-isomérase**.

étape n° 11 :Déphosphorylation du G6P en glucose (dans le RE)



-> Enfin, la **dernière réaction de la NGG**, qui lui est **spécifique**, correspond à la **déphosphorylation du G6P en glucose**.

-> Elle fait appel à la **glucose-6-phosphatase**, qui est située dans le **RE**.

-> On comprend donc qu'un **transport du glucose dans le RE** est au préalable nécessaire : celui-ci se fait grâce au **transporteur de G6P**, situé sur la **membrane du RE**.

-> Ensuite, comme dans la **GGL**, (*que vous verrez très très bientôt, je vous l'avez dit, vous pourrez bientôt faire pleins de liens entre les cours !*) le G6P est **déphosphorylé** et donne du **glucose** et du **Pi**, qui sortent tous deux du RE par des **transporteurs**.

-> Le glucose pourra alors **sortir de la cellule hépatique** et être distribué dans le **sang**.

donc on se souvient vraiment qu'autant pour la ggl que pour la ngg, la dephosphorylation du glucose est super importante : sans elle, le glucose ne peut pas être libéré dans le sang +++ : on doit vraiment, à chaque fois, passer du G6P au glucose +++

Au final, la **NGG** nécessite, afin de produire du glucose, la **consommation** de :

- 2 molécules de **pyruvate**,
- 4 molécules d'**ATP**,
- 2 molécules de **GTP**,
- 4 molécules d'**eau**
- 2 molécules de **NADH+H+**

mais aussi de : **4** molécules d'**ADP**, **2** molécules de **GDP**, **6** molécules de **Pi**, **2** molécules de **NAD+** accompagnés de **2 protons**.

=> C'est donc une voie qui **consomme beaucoup d'énergie**. +++

IV] LES PRECURSEURS DE LA NGG

-> Il existe de nombreux précurseurs à la NGG, c'est-à-dire des molécules qui permettront de former, d'une façon ou d'une autre, l'un des intermédiaires de la voie (dont le pyruvate).

-> On en a déjà vu deux : l'**alanine** et le **lactate**, qui viennent tous deux des **muscles** (voire des érythrocytes dans le cas du lactate).

=> Il y a également le **glycérol** et les **acides gras (AG) impairs**, qui eux en revanche proviennent du **tissu adipeux**. +++

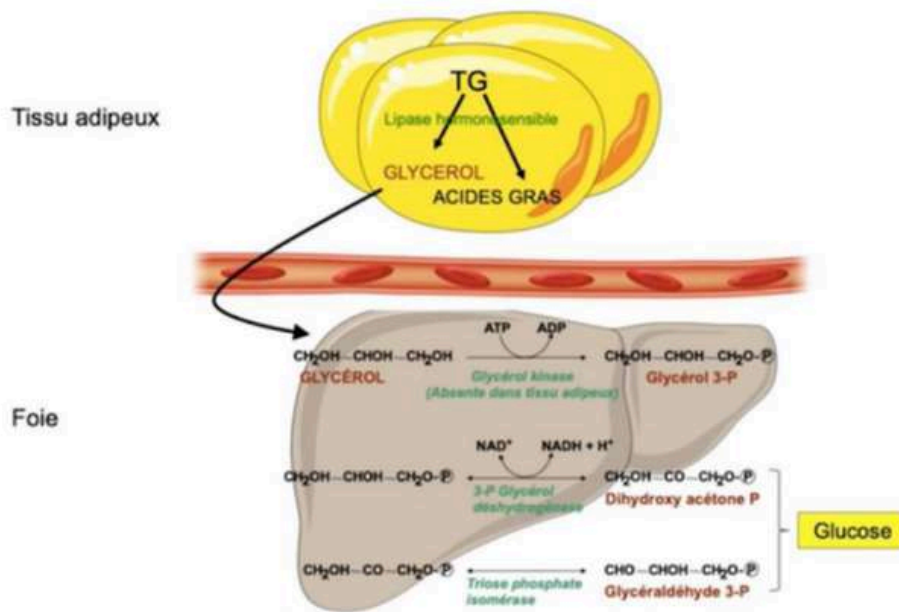
1) Le glycérol

-> Il est issu de la **lipolyse** faite au sein du **tissu adipeux** : effectivement, c'est la dégradation des triglycérides (TG) effectuée, entre autres, par la **lipase hormonosensible** qui va permettre la **libération d'AG et de glycérol**.

-> Ce dernier va être **acheminé vers le foie** par la **circulation sanguine**, et une fois arrivé, il sera **phosphorylé** par la **glycérol kinase**, **absente dans le tissu adipeux** +++ (*ça c'est vraiment super important à comprendre et à apprendre, ça tombe +++ : on retient bien bien que la glycérol kinase est une enzyme ABSENTE du tissu adipeux*) afin qu'il puisse en sortir, pour donner du glycérol-3-phosphate; c'est une réaction qui **consomme de l'ATP**.

-> Le glycérol-3-phosphate sera ensuite transformé en dihydroxyacétone phosphate (**DHAP**) par la glycérol-3-phosphate déshydrogénase (**G3P**), et ce DHAP pourra ensuite lui-même être isomérisé par la **triose-phosphate isomérase** pour donner du **glycéraldéhyde-3- phosphate**.

petit schéma dans la page suivante, que je vous ai remis et qui permet de bien comprendre ce qu'il se passe +++



-> Le glycéraldéhyde-3-phosphate ainsi formé pourra ensuite entamer la NGG (tout comme le DHAP), puisqu'il s'agit d'un intermédiaire de cette voie +++

2) Les acides gras impairs

-> Certes, la plupart des lipides naturels ont un nombre pair de carbones, mais il existe un petit nombre d'AG qui ont un nombre de carbones **impair**. Lorsqu'ils sont oxydés grâce à la voie de la **B-oxydation**, ils produiront lors du dernier cycle, en plus de l'acétyl-CoA, une molécule à trois carbones qui s'appelle le **propionyl-CoA**.

-> Celui-ci peut également être produit à partir de la **dégradation** de certains acides aminés (tels que la méthionine, l'isoleucine ou encore la valine).

-> Revenons rapidement au métabolisme des AG :

-Les AG **pairs** seront oxydés via la B-oxydation pour donner des molécules d'**acétyl-CoA** qui serviront ensuite à faire fonctionner le **cycle de Krebs**, et à produire par conséquent de l'**énergie** (laquelle sera nécessaire pour faire la NGG)

-Les AG **impairs** seront également oxydés mais donneront au dernier tour de la B-oxydation du **propionyl-CoA**. Celui-ci sera ensuite transformé en **succinyl-CoA** qui permettra, via le cycle de Krebs, de fournir de l'**OAA** et ainsi d'aller vers la **NGG**.

tut'recap :

donc on retient bien :

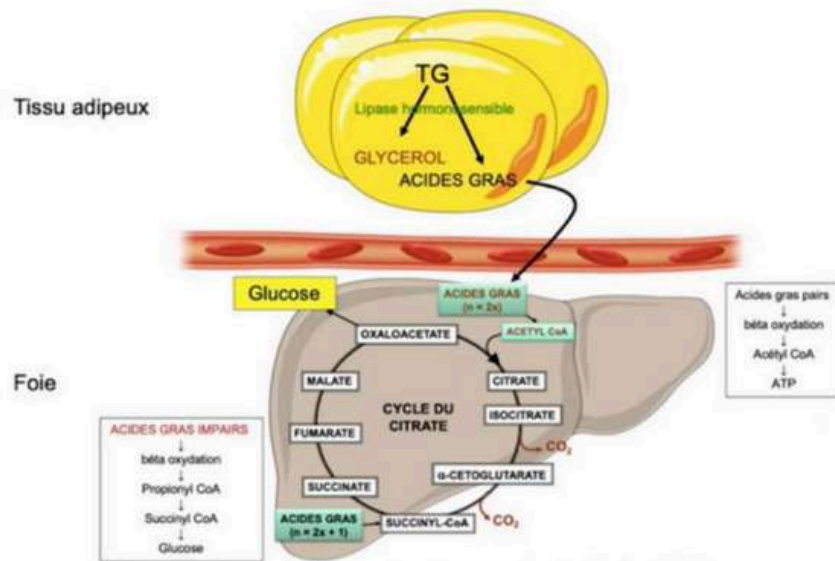
-> AG **PAIRS** -> acétyl-CoA -> cycle de krebs -> production d'énergie

≠

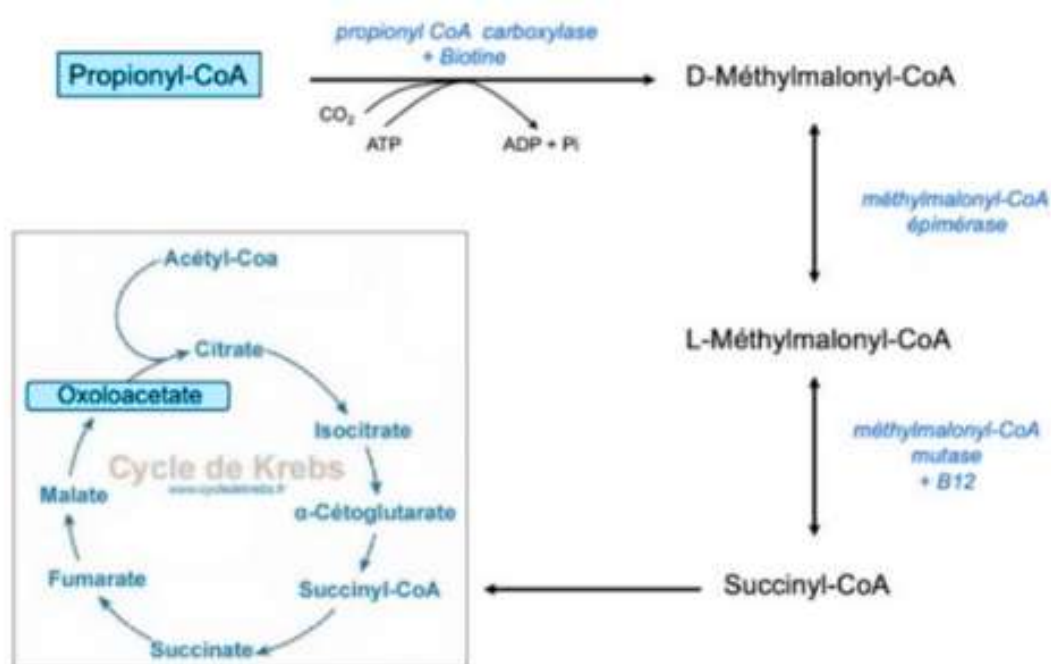
-> AG **IMPAIRS** -> propoionyl-CoA-> succinyl-CoA -> OAA -> NGG



C'est pourquoi on considère que le **propionyl-CoA** est un **bon précurseur de la NGG**.



Voici les détails de sa transformation :



on va détailler ça étape par étape ensemble :

1°) La **carboxylation** du **propionyl-CoA** par la **propionyl-CoA carboxylase** pour donner du D-méthylmalonyl-CoA.
C'est une réaction irréversible qui nécessite de l'**ATP**, du **CO₂** et de la **biotine** (comme coenzyme).

2°) L'**épimérisation** du **D-méthylmalonyl-CoA** en **L-méthylmalonyl-CoA** par la **méthylmalonyl-CoA épimérase** (réaction réversible).

3°) La **transformation** du **L-méthylmalonyl-CoA** en **succinyl-CoA** par la **méthylmalonyl-CoA mutase**.
C'est une réaction qui est réversible et où l'enzyme utilise la **vitamine B12** comme **cofacteur**.

4°) Le **succinyl-CoA** est ensuite transformé à travers toute une série de réactions pour donner de l'**OAA** qui ira potentiellement rejoindre la **NGG**.

3) Les acides aminés (AA) et le lactate

tut'rappel :

on peut classer les acides aminés en les séparant en 3 différentes classes :

- les AA **glucogènes** qui permettent la formation de **glucose**,
- les AA **cétogènes** qui permettent la formation de **corps cétoniques**,
- les AA **mixtes** qui permettent la formation des **deux**.

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

*ptit mnémo bien sympa de ma vieille
vieille vieille (oui) :*

-> **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

-> Lors d'une situation de **jeûne**, le catabolisme des AA permettra par exemple dans le muscle de former l'**alanine**, qui correspond à **30%** des substrats utilisés par le **foie** pour la **NGG** (c'est donc un substrat important).

-> D'autres AA permettront d'effectuer la **cétogenèse**, qui correspond à une **voie relais de la NGG** lorsque le jeûne se prolonge.

-> 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 deux grands cycles métaboliques impliquant le muscle et le foie : le **cycle glucose-alanine** et le **cycle de Cori**.

=> Concernant le **cycle glucose-alanine** : 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'**α-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 **NH₃**, puis d'**urée** (cf. catabolisme des AA).

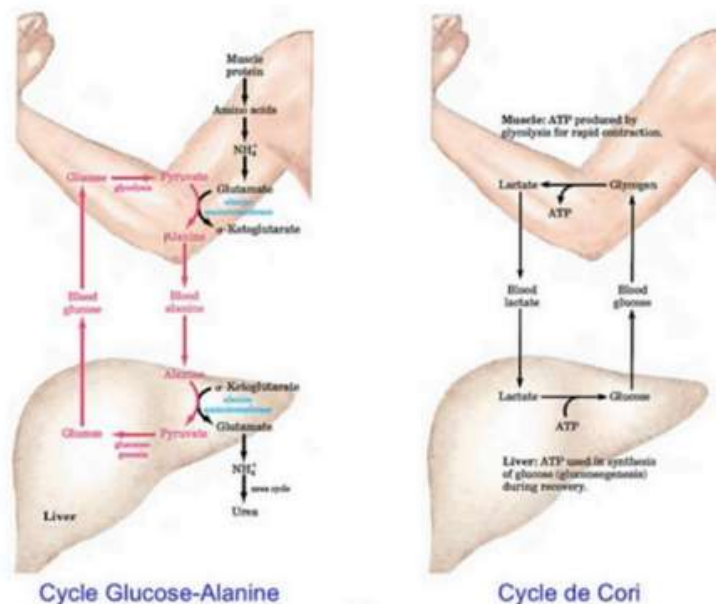
=> Concernant le **cycle de Cori** : la dégradation du glycogène (via la **GGL**) permettra de libérer du **glucose** afin qu'il puisse être dégradé via la **glycolyse**.

-> Il donne ensuite du pyruvate lequel sera retransformé en **lactate**, en conditions **anaérobie** (lors d'un effort musculaire intense).+++ (cf *glycolyse, c'est encore mieux expliqué dans ce cours*)

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

=> Dans les deux cas, le **glucose** produit dans le **foie** sera restitué au **muscle** par le **sang**.

=> Ces deux 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.



attention c'est pas finiii, comme d'habitude je vous mets mon big schéma récap de la NGG dans la page suivante ;))

time tooo dédis :

- > Dédi à mon papa et à ma maman encore une fois parce que c'est les meilleurs et qu'ils ont le droit à pleins de dédis,
- > Dédi à Biochibou parce qu'elle a bien souffert pendant cette TTR alors que c'est la meilleure et la + belle mascotte du tut,
- > Dédi à mes co tut Chloé, Julian et Iris qui sont incroyables <3,
- > Dédi au café qui me sauve tous les jours depuis ma P1
- > Dédi à viva la vida qui a rythmé cette TTR,
- > Dédi à tous nos make you move c'était incroyable (jsuis vraiment nostalgique de la TTR actuellement :(()
- > Dédi à Stitch parce que c'est le + beau du monde

