

LA NEOGLUCOGENESE

I. Introduction

La Néoglucogénèse (NGG) correspond à la **synthèse** de glucose à partir de précurseurs **non glucidiques** :

- Certains AA
- Lactate
- Glycérol
- Acides gras impairs

Cette voie a lieu **majoritairement** dans le foie (80%), dans le rein (15%), et dans l'intestin (5%).

Lors d'un jeûne **< 16h**, le foie maintient la normo-glycémie grâce au glucose alimentaire et à la dégradation du glycogène.

Lors d'un jeûne **précoce**, le foie réalise principalement la NGG. Et si le jeûne devient **prolongé**, le rein et l'intestin prennent le relais et soulagent le foie en réalisant la NGG.

La NGG a pour objectif la **production** de glucose, lorsque la glycémie est trop **basse**, pour assurer un apport constant et suffisant aux tissus dépendants de ce sucre :

- Muscles
- Cerveau
- Erythrocytes

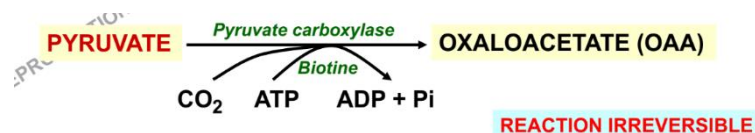
II. Etapes de la Néoglucogénèse

Une partie des intermédiaires de la NGG sont **similaires** à ceux de la glycolyse. Toutes les réactions **réversibles** seront communes aux deux voies.

La glycolyse comprenait **3** réactions irréversibles et se déroulait dans le **cytoplasme**. Alors que la Néoglucogénèse en comptera **4** spécifiques de la voie, et se déroule dans **3 compartiments** différents (mitochondrie, cytoplasme, REG).

1^{ère} étape : Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate (OAA)

Le pyruvate se trouve initialement dans le cytoplasme. Or, la **pyruvate carboxylase** agit dans les **mitochondries des hépatocytes**. Avant de subir la réaction, le pyruvate se rend dans la mitochondrie grâce à la **pyruvate translocase**, car la membrane mitochondriale est **imperméable**. Cette réaction est irréversible et consomme un **ATP**.



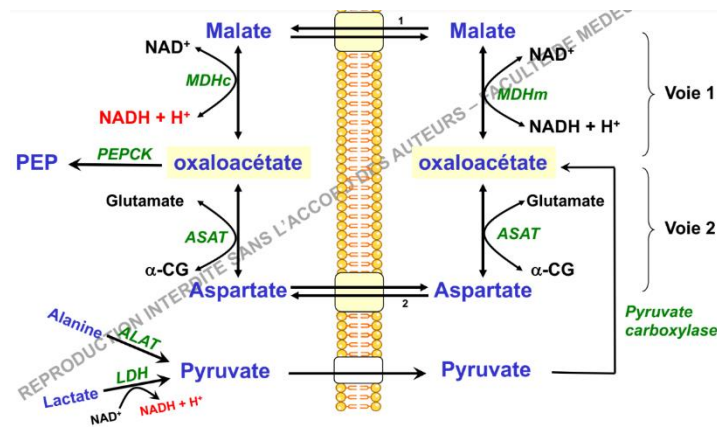
L'OAA a maintenant 2 possibilités :

- Rester dans la mitochondrie pour participer au cycle de Krebs
- En sortir pour poursuivre la NGG

2^{ème} étape : Sortie de l'oxaloacétate de la mitochondrie

La membrane mitochondriale étant toujours imperméable à l'OAA, celui-ci va utiliser un système de **navette** :

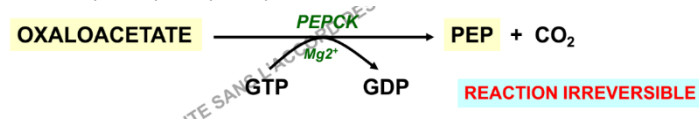
- ❖ OAA → Malate, catalysé par la **Malate déshydrogénase**, nécessitant l'oxydation d'un **NADH mitochondrial** et la réduction d'un **NADH cytosolique**. Cette réaction est effectuée si le précurseur du pyruvate est l'**Alanine** (via l'**ALAT**).
- ❖ OAA → Aspartate, catalysée par l'**Aspartate Amino Transférase** (ASAT). Cette réaction est effectuée si le précurseur du pyruvate est le **Lactate** (via la **LDH**).



L'essentiel ici c'est de produire un **NADH+H⁺ cytosolique** pour produire le Gald 3P (étape6) lors de la réversion de la glycolyse. Les prochaines réactions se passeront donc dans le **cytoplasme**.

3^{ème} étape : Décarboxylation de l'OAA en Phosphoénol Pyruvate (PEP)

La **PEP-carboxykinase** consomme un **GTP** pour phosphoryler l'OAA et relâche une molécule de CO₂ lors de cette réaction **irréversible**.



Le PEP remonte les étapes **réversibles** de la glycolyse en utilisant les mêmes enzymes jusqu'au fructose-1,6 BiPhosphate.

4^{ème} étape : PEP → 2 Phosphoglycérate (2PG) (par l'**énolase** qui utilise de l'eau)

5^{ème} étape : 2PG → 3 PG (par la **phosphoglycérate mutase**)

6^{ème} étape : 3 PG → 1,3 BiPG (par la **3-Phosphoglycérate kinase** qui consomme un **ATP**)

7^{ème} étape : 1,3 BiPG → Glycéraldéhyde-3Phosphate (G3P) (par la **Glycéraldéhyde 3P déshydrogénase** avec consommation du **NADH**)

8^{ème} étape : G3P + Dihydroxy Acétone Phosphate (DHAP) → Fructose 1,6 BiP (par l'**aldolase**)

9^{ème} étape : Transformation du fructose-1,6BiP en Fructose-6P

Cette réaction **inverse** à la glycolyse avec PFK1, est catalysée par la **Fructose-1,6BiPhosphatase**. On déphosphoryle le Fructose-1,6BiP grâce à une molécule d'eau. Cette réaction est **irréversible**.

10^{ème} étape : Fructose 6P → Glucose 6P (par la **Phosphoglucose Isomérase**)11^{ème} étape : Déphosphorylation du Glucose-6P

Cette réaction a lieu dans le Réticulum Endoplasmique (RE) grâce à la **glucose-6Phosphatase**, qui catalyse la réaction inverse des Hexokinases **sans** production d'ATP. Pour rentrer dans le RE, Le G6P passe par la **G6P translocase**.

III. Bilan

Consommation	Production
❖ 2 Pyruvate	❖ 1 Glucose
❖ 4 ATP	❖ 4 ADP
❖ 2 GTP	❖ 2 GDP
❖ 2 NADH+H ⁺	❖ 2 NAD ⁺
❖ 4 H ₂ O	❖ 6 Pi

Pour le bilan, il ne faut pas oublier qu'on a besoin de **2 Pyruvates** pour fabriquer une molécule de glucose. Donc les produits/consommations des premières réactions sont à **compter double**.

IV. Précurseurs

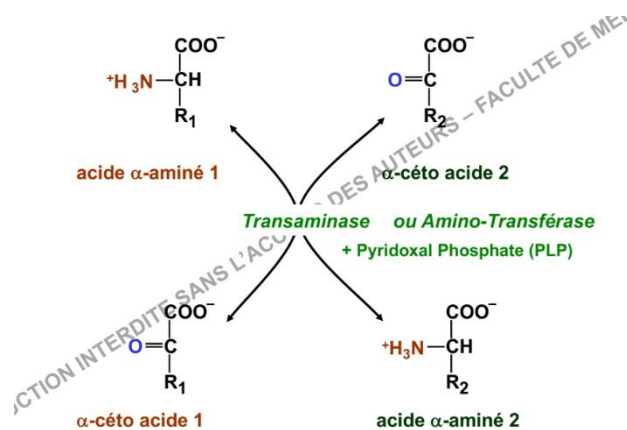
A. Les Acides aminés

Les 20 acides aminés essentiels sont classés en 3 catégories :

- Les AA *cétogènes* : leur dégradation libère de l'acétyl CoA (K,L)
- Les AA *mixtes* : Ils sont à la fois gluco et cétoène (W,I,F,I,T)
- Les AA *glucogènes* : leur dégradation donne du pyruvate ou un intermédiaire du Cycle de Krebs (CK) (les autres)

Lors d'un jeûne, les AA glucogènes et cétoènes pourront donner des intermédiaires du CK pour produire de l'oxaloacétate et intégrer la NGG ou pourront se transformer directement en pyruvate pour s'engager dans la NGG.

Grâce aux réactions de **transaminations** entre les AA et les α -céto acides, les AA peuvent intégrer ou non la voie.

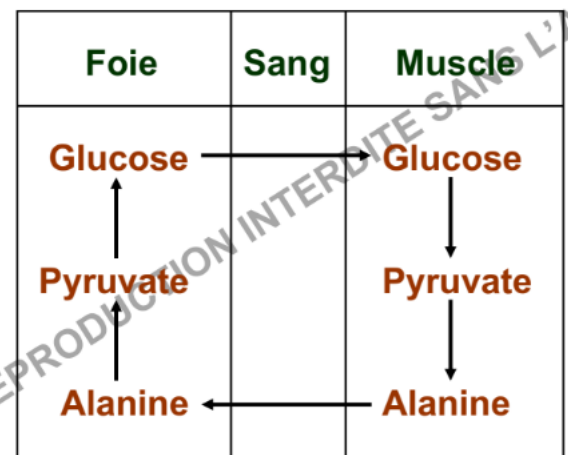


Exemple : L'**Alanine**, principal précurseur de la NGG dans le foie.

C'est l'AA le plus important de la NGG, il représente environ **30%** des précurseurs. Il est libéré en grande quantité par les **muscles** au début du jeûne. La transamination permet de passer de l'alanine au pyruvate :

L'alanine va libérer son groupement aminé et le transférer sur l' α -céto-glutarate, ce qui va former un nouvel AA, le glutamate, et un nouvel α -céto acide, le pyruvate. Cette réaction est catalysée par l'**ALAT**.

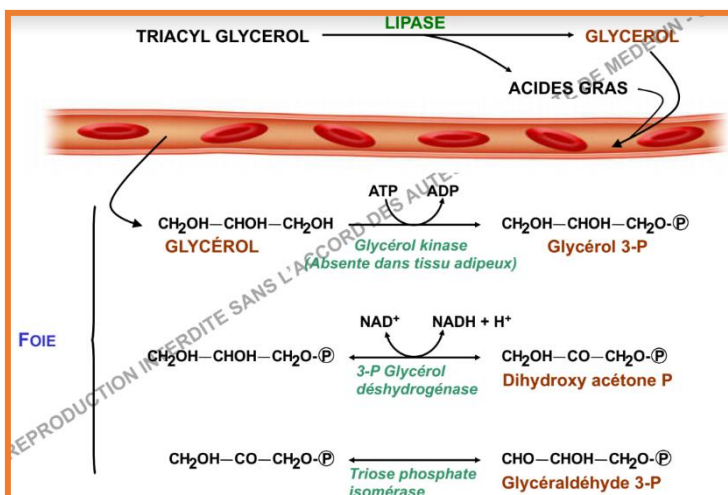
Se crée alors un **cycle** entre le *foie* et le *muscle* où l'Alanine produite par le muscle passe dans le sang, est captée par le foie, subit une transamination pour se transformer en pyruvate, et participe à la NGG. Le glucose **néo-formé** passe à son tour dans le sang, arrive au muscle, est dégradé en pyruvate, et par transamination se retransforme en alanine.



Cycle Glucose-Alanine

C'est une **coopération tissulaire** en cas de jeûne.

B. Le Glycérol



Le glycérol provient du **déstockage** des Triglycérides (TG) au niveau du Tissu Adipeux sous l'action de la **Lipase Hormono Sensible**.

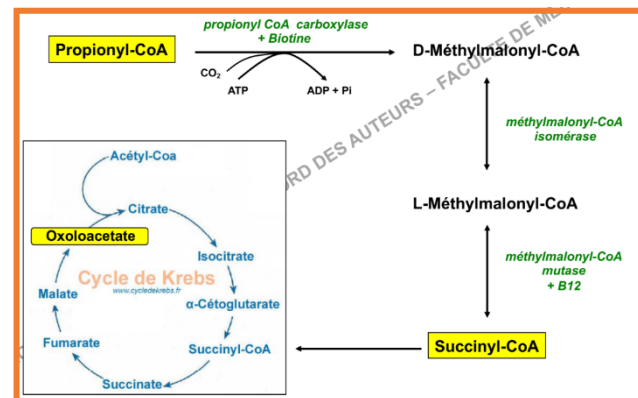
La **glycérol kinase** est une enzyme présente au niveau du **foie** mais absente au niveau du **tissu adipeux** (pour que le glycérol puisse circuler jusqu'au foie).

C. Les Acides Gras Impairs

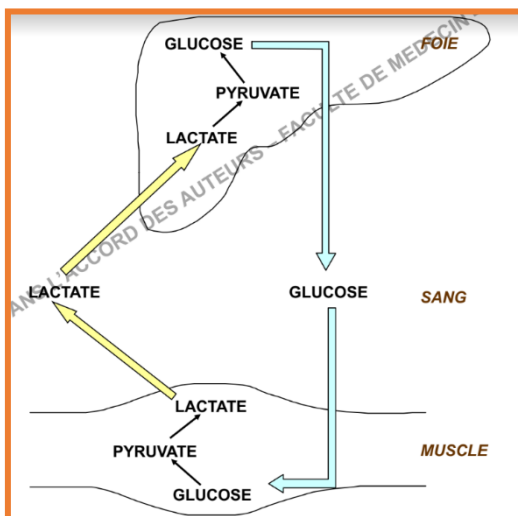
Les acides gras pairs ne seront pas des précurseurs de la NGG, car ils se transforment en Acétyl CoA, intègrent le CK, et ne servent **qu'à fournir l'énergie nécessaire à la NGG**.

Les acides gras **IMPAIRS** permettent la formation de Propionyl-CoA (précurseur de la NGG) à la fin de leur β -oxydation. Ce Propionyl-CoA peut aussi provenir de certains AA (Met, Ileu, Val).

Via la conversion du Propionyl-CoA en Succinyl-CoA, puis en Oxaloacétate (OAA) grâce au Cycle de Krebs (CK), ils représentent d'utiles précurseurs.



D. Le Lactate



Le lactate est libéré à l'issue de la glycolyse **anaérobie** et crée un environnement **nocif** pour les tissus (crampes dans les muscles).

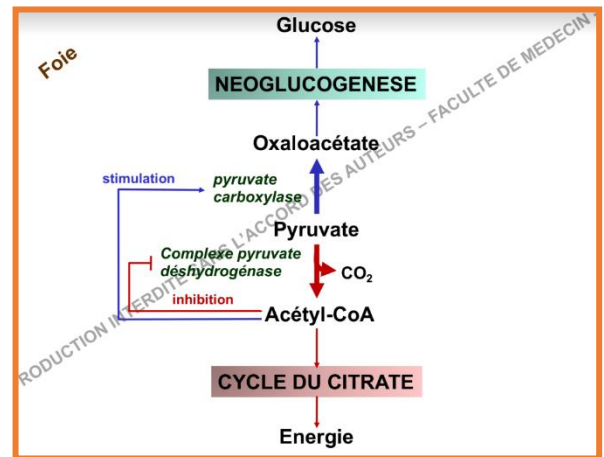
Ce lactate, produit par le **muscle**, va être transporté vers le **foie** pour être converti en pyruvate via la **Lactate Déshydrogénase** (LDH). Ce pyruvate permettra de reformer du glucose via la NGG, glucose qui sera de nouveau utile pour le muscle, et ainsi de suite. Ce cycle s'appelle le **Cycle de Cori**.

V. Régulation

La NGG et sa voie reverse, la Glycolyse, ont des régulations **récioproques**.

A. L'ACETYL-COA

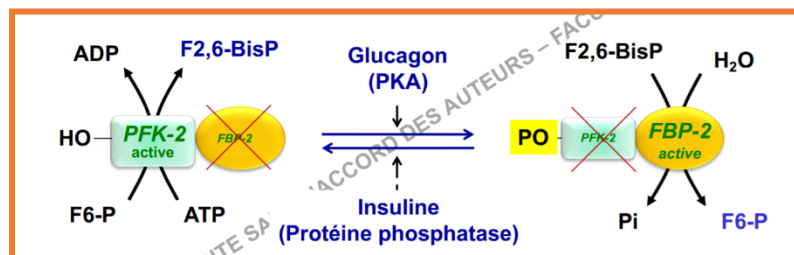
L'augmentation de la concentration en Acétyl-CoA dans la cellule (provenant de la β -oxydation des AG, ou du CK) **inhibe** la **Pyruvate Déshydrogénase** (PDH), ce qui préserve le pyruvate, et qui **stimule** la **Pyruvate Carboxylase** (et donc la NGG).



B. LE GLUCAGON

Le Glucagon agit sur :

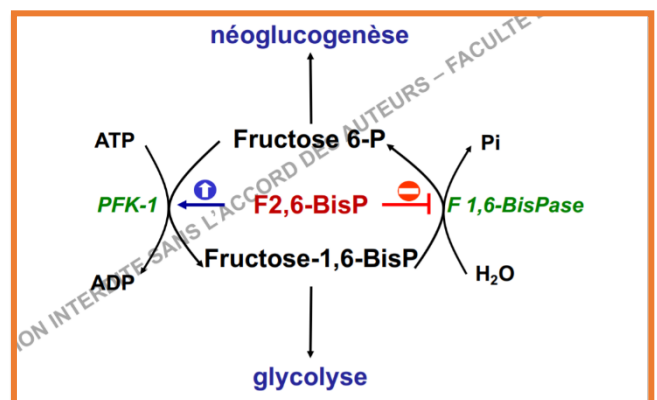
- ❖ La **phosphorylation** de la Pyruvate Kinase, ce qui l'**inactive**
- ❖ La **dégradation** du fructose-2,6BiP



Le glucagon, via la PKA, **phosphoryle** l'enzyme à deux domaines, ce qui **active** le domaine **FBP-2** (phosphatase), et **inhibe** le domaine **PFK-2** (kinase).

FBP-2 catalyse la **déphosphorylation** du Fructose-2,6BiP, ce qui libère du Fructose-6P.

Sachant que le Fructose-2,6BiP **active** la glycolyse (l'étape de PFK1) et **inhibe** la NGG (l'étape de la F1,6BiPhosphatase), sa dégradation, entraînant sa baisse de concentration, **lève le frein** sur la NGG et permet de rétablir la glycémie lors d'un jeûne.



	Enzymes	Inhibiteur allostérique	Activateur allostérique	Phosphorylation
GLYCOLYSE	PFK-1	ATP, Citrate	AMP, F-2,6BiP	
	Pyruvate Kinase	ATP, Alanine, Acétyl COA	F-1,6BiP, AMP	inactive
NGG	Pyruvate Carboxylase		Acétyl-COA	
	Fructose-1,6BiPhosphatase	AMP, F-2,6BiP	ATP	