

NÉOGLUCOGENÈSE

TUT'RENTRÉE 2020-2021





Généralités

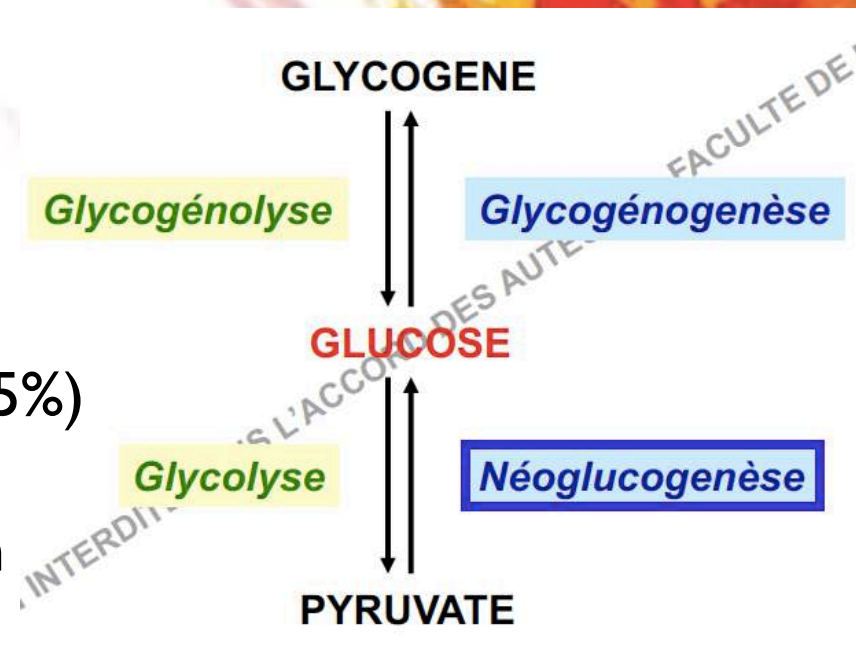
🎭 Néoglucogenèse = voie **anabolique**

🎭 **Synthèse de novo de glucose** endogène à partir de **précurseurs non glucidiques**
(acides aminés, lactate, glycérol, acides gras impairs)

🎭 Se déroule dans : le **foie** (85%), le **rein** (15%), **l'intestin** (5%)

🎭 But : **rétablir la normoglycémie** suite à une diminution de glucose dans le sang

🎭 3 compartiments : **Mitochondrie** → **Cytoplasme** → **RE**





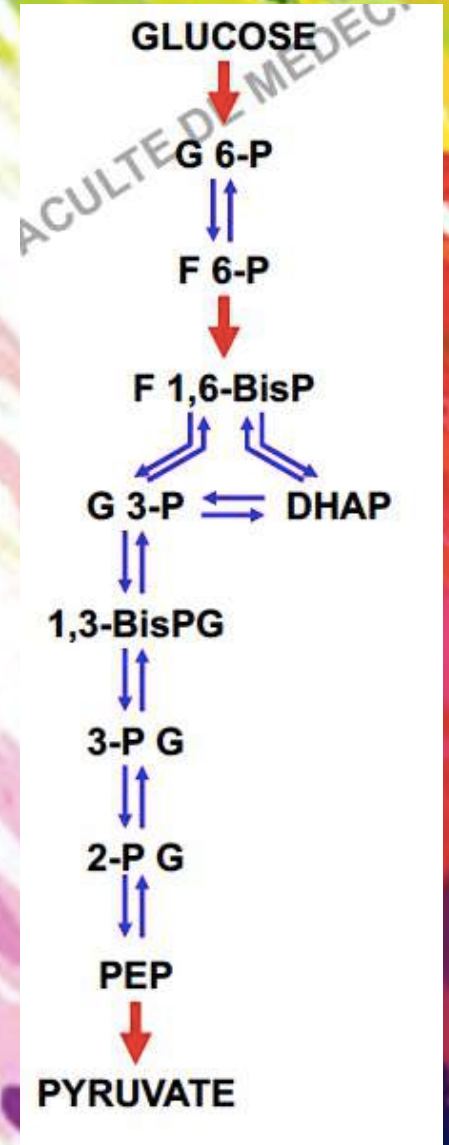
Généralités

🎭 **Voie reverse de la Glycolyse** (foie) mais toutes les étapes pas identiques

🎭 **3 réactions irréversibles de la glycolyse**

🎭 **Contournées par 4 réactions spécifiques de la néoglucogenèse.**

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





Étapes de la NGG

Transformation du pyruvate en PEP

→ En 3 étapes successives



Étape I : Carboxylation du pyruvate en OAA

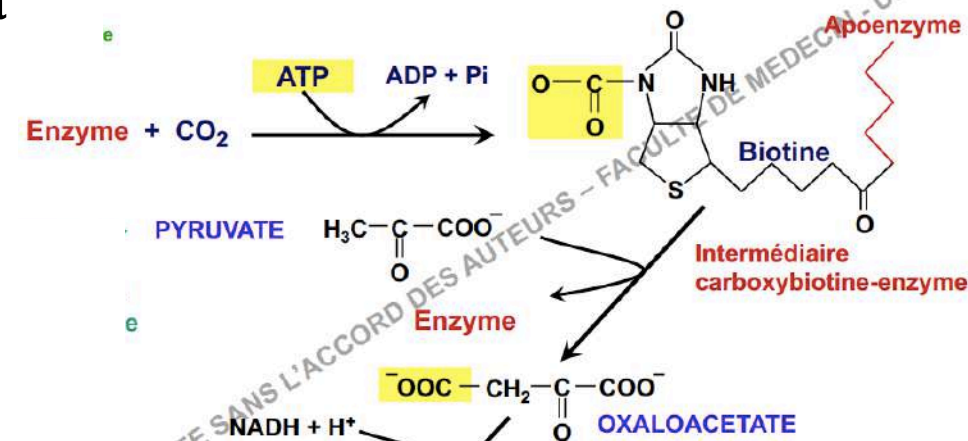
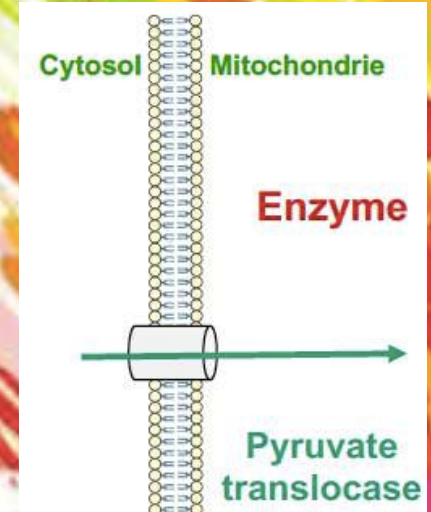
🎭 La **pyruvate carboxylase** = enzyme **mitochondriale**

🎭 La mitochondrie étant imperméable au pyruvate : utilise la **pyruvate translocase** pour passer du cytoplasme à la mitochondrie

🎭 Dans la mitochondrie, le pyruvate subit une **carboxylation** :

1- La **pyruvate carboxylase** (+1 **ATP**) fixe le **CO₂** sur la biotine = formation d'un **intermédiaire carboxybiotine**

2- **CO₂** transféré sur le pyruvate
→ libère l'enzyme et **produit un oxaloacétate**.



Étape 2 : Sortie de l'OAA de la mitochondrie

🎭 **L'OAA va devoir sortir de la mitochondrie** car les enzymes suivantes sont cytoplasmiques.

🎭 Mais l'OAA ne peut pas traverser la **MIM**, qui est **imperméable**.

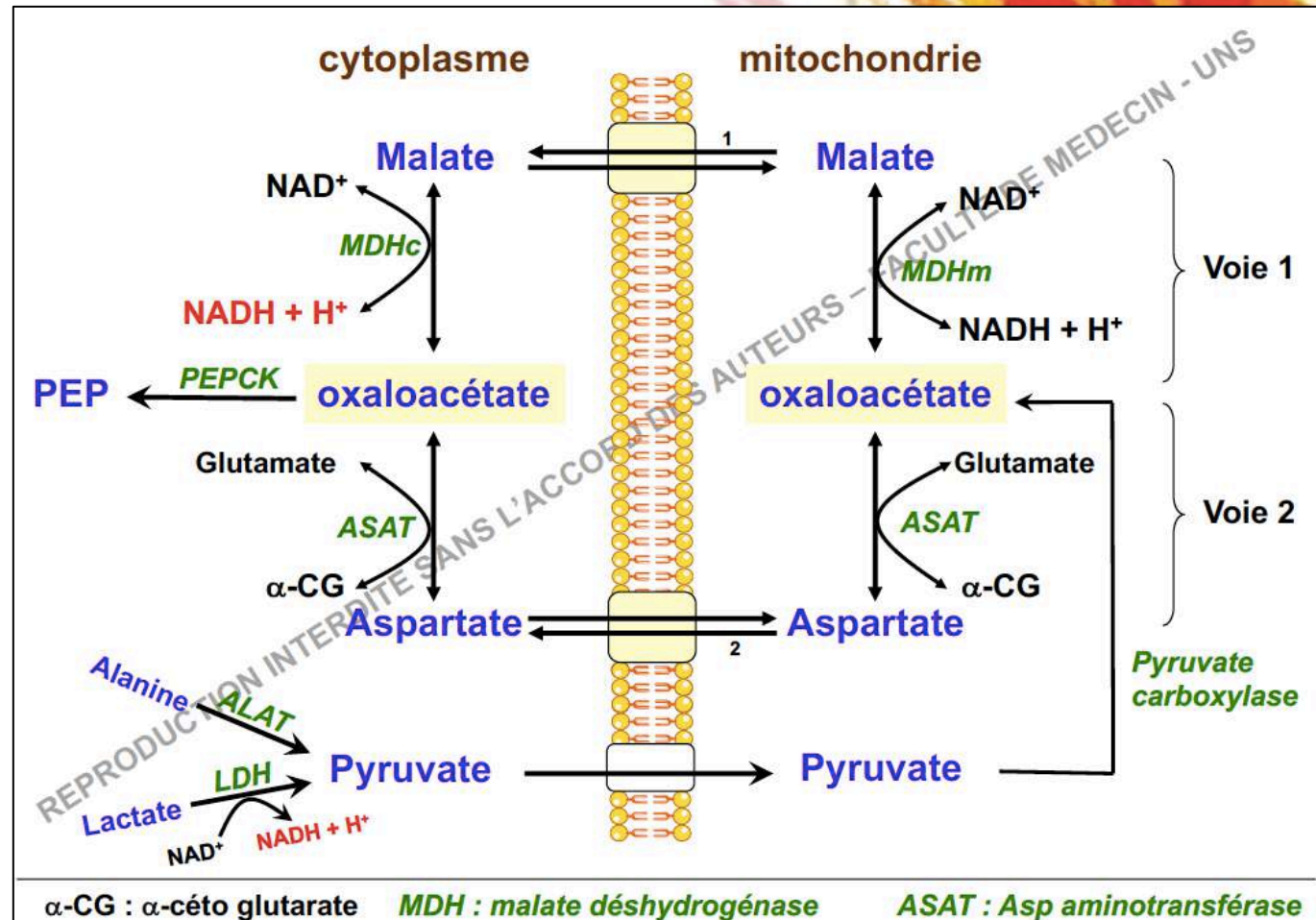
🎭 Ainsi le passage de cette membrane se fait via **2 systèmes de navette en fonction des précurseurs** :

Navette Malate (Voie 1)

- précurseur : **alanine**
- implique la **Malate déshydrogénase**

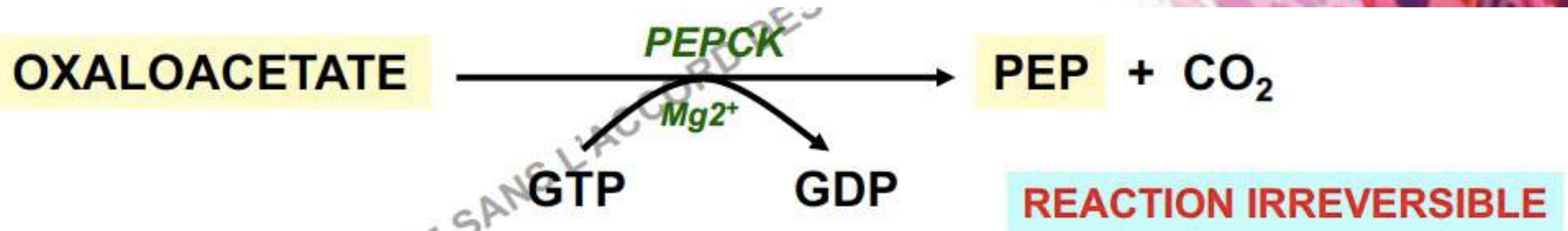
Navette Aspartate (Voie 2)

- Précurseur : **lactate**
- implique **l'Aspartate Aminotransférase**

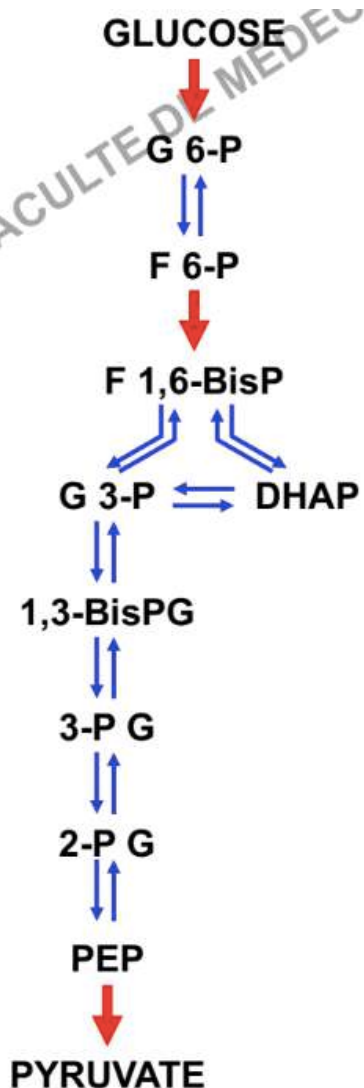


Étape 3 : Décarboxylation de l'oxaloacétate en PEP

- 🎭 L'OAA est **décarboxylé** et **phosphorylé**
- 🎭 Grâce à la **PEP-Carboxykinase (PEPCK)**
- 🎭 On utilise le **magnésium** comme cofacteur
- 🎭 Libération d'un **CO₂**
- 🎭 Consommation d'un **GTP**



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



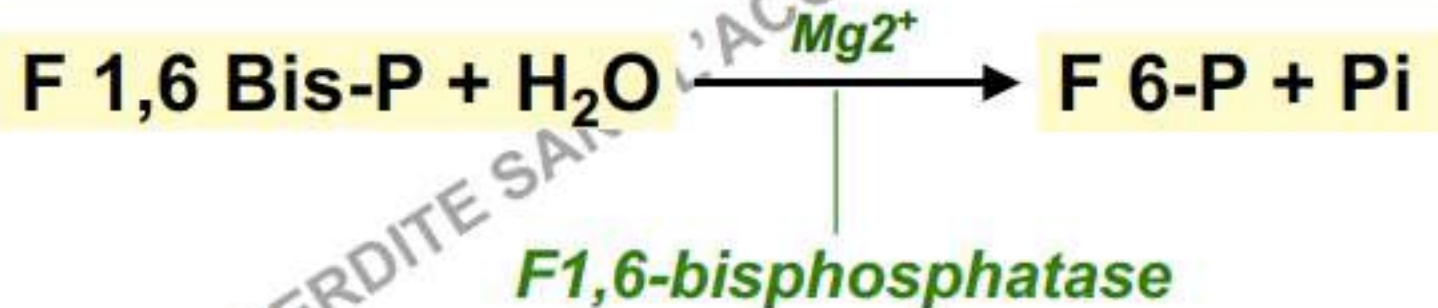
Étape 9 : Transformation du Fructose 1,6-BisPhosphate en Fructose 6-Phosphate

🎭 Le fructose 1,6biP est **déphosphorylé** :

- Localisation : **Cytosol**
- Catalysée par : la **Fructose 1,6-Bisphosphatase**
- Cofacteur : **magnésium**

🎭 C'est la réaction inverse de celle catalysée par la **PFK-I**.

🎭 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 \rightarrow Glucose 6-P

Même enzyme (= PhosphoGlucoMutase) que
pour la glycolyse : **réaction réversible**



Étape II : Déphosphorylation du glucose 6-P en glucose

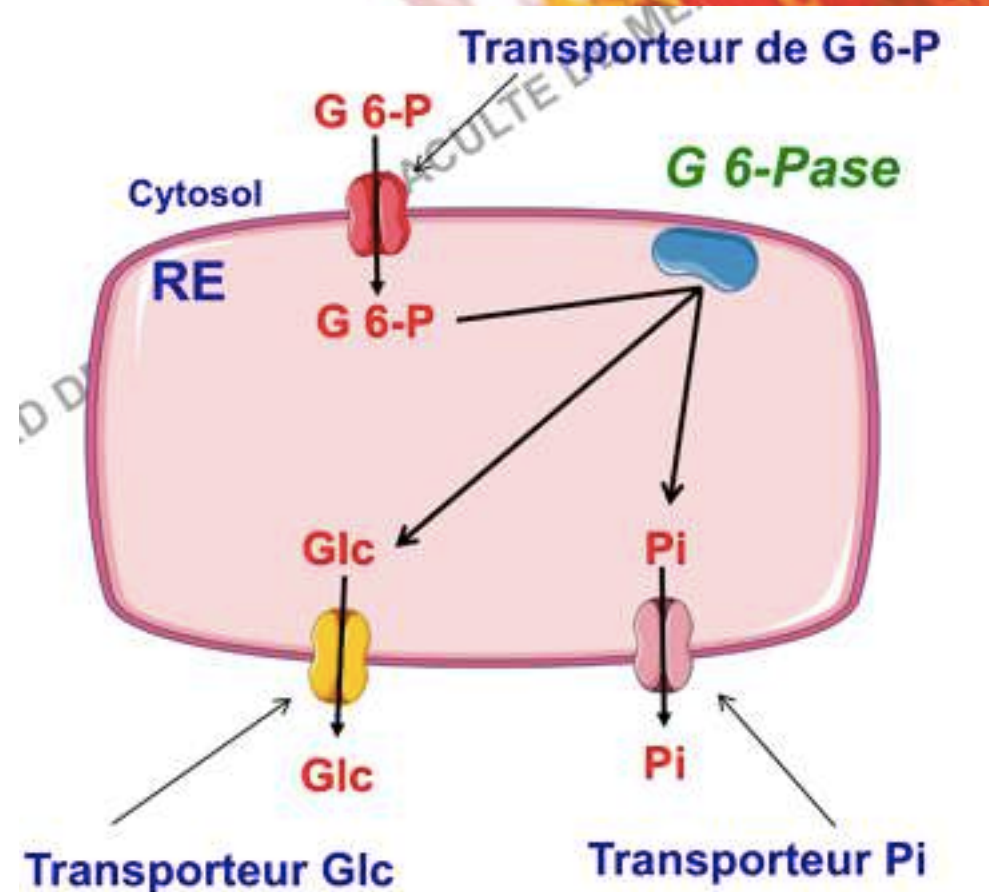
🎭 Le **G-6-P** = incapable de traverser la membrane plasmique donc on le **déphosphoryle** pour qu'il utilise son transporteur et rejoigne la circulation sanguine

- Dans le **RE** grâce à la **Glucose-6-Pase**
- Étape commune à la **glycogénolyse hépatique**

🎭 Le **G-6-P** utilise un **transporteur pour entrer dans le RE** (ou il est déP)

🎭 **Glucose et Pi** ressortent du RE par leur propre transporteur.

⚠ Pas de production d'ATP contrairement à la réaction inverse de la glycolyse qui en consommait





Bilan de la NGG

🎭 Coût énergétique
significatif = assure
irréversibilité

🎭 **Bilan ≠ bilan**
réverse de la glycolyse

⚠️ L'obtention d'1 glucose
nécessite l'utilisation de 2
pyruvates ⚠️

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

Précurseurs de la NGG



Les acides aminés

🎭 Glucoformateurs : précurseurs du **glucose**

🎭 Cétoformateurs : précurseurs de l'**acétoacétyl-CoA** ou de l'**acétyl-CoA** peuvent intégrer la **cétogénèse** pour permettre la formation des **corps cétoniques**

🎭 Mixtes : retrouvés dans la voie des **corps cétoniques** et dans la **NGG** (gluco et cétoformateurs)



Ex de l'alanine

🎭 Alanine = AA le + important de la NGG = 30% des substrats utilisés par le foie.

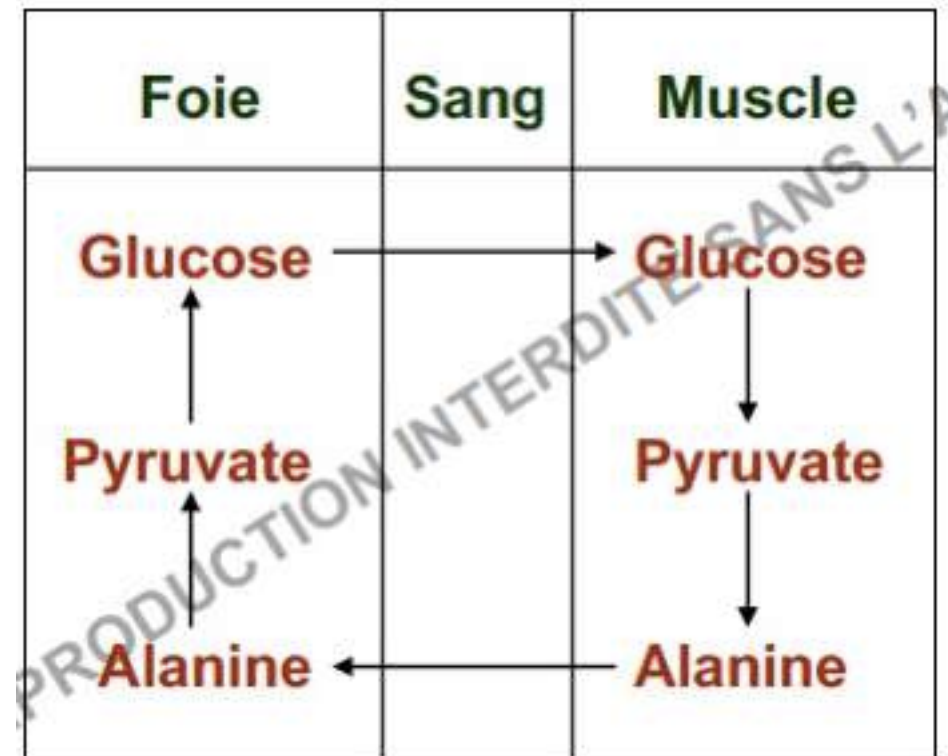
🎭 L'alanine libère groupe aminé et le transfère sur l' α -céto-glutarate → produit un nouvel AA (le glutamate) et un α -cétoacide (le pyruvate).

→ Réaction catalysée par l'ALAT

🎭 Cycle entre le foie et le muscle :

→ L'alanine produite par le muscle passe dans le sang, captée par le foie → transamination = pyruvate → NGG.

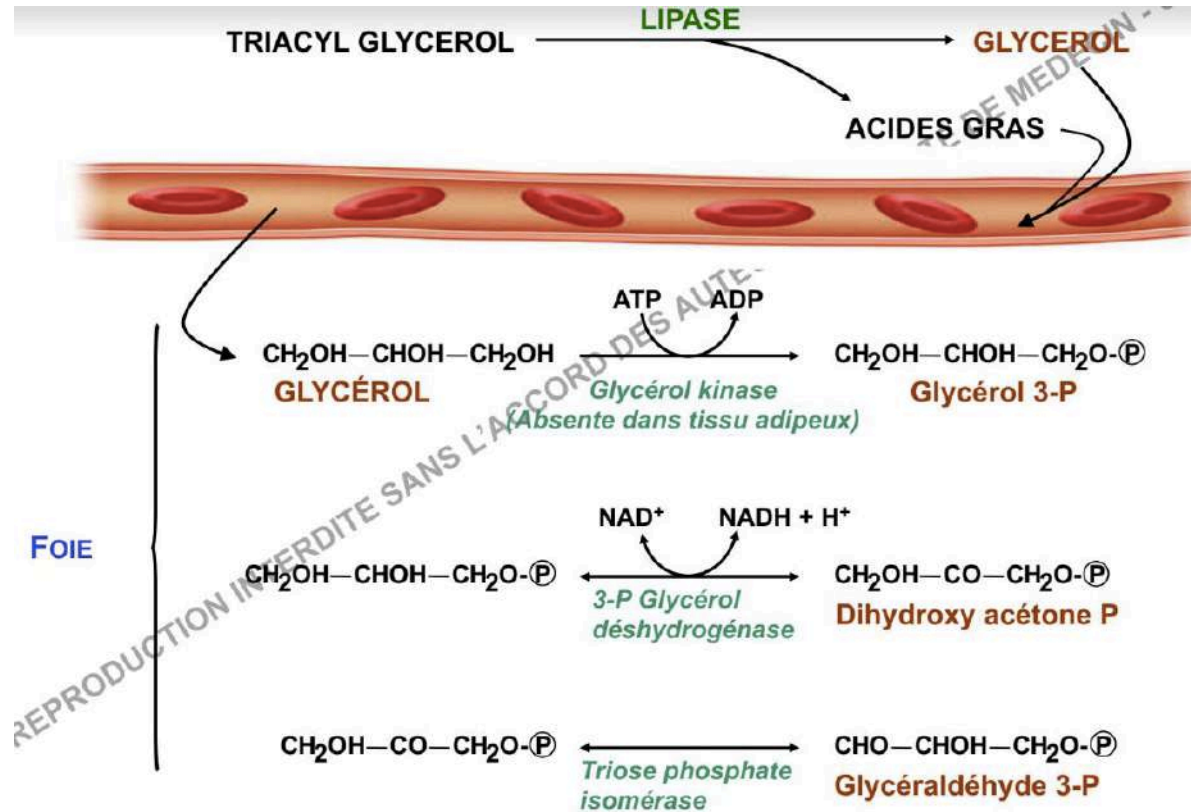
🎭 Le glucose néo-formé → sang, arrive au muscle, est dégradé en pyruvate, puis transamination → alanine.



Le glycérol



Provient de la **lipolyse des TG dans le TA** → relargués dans la circulation sanguine



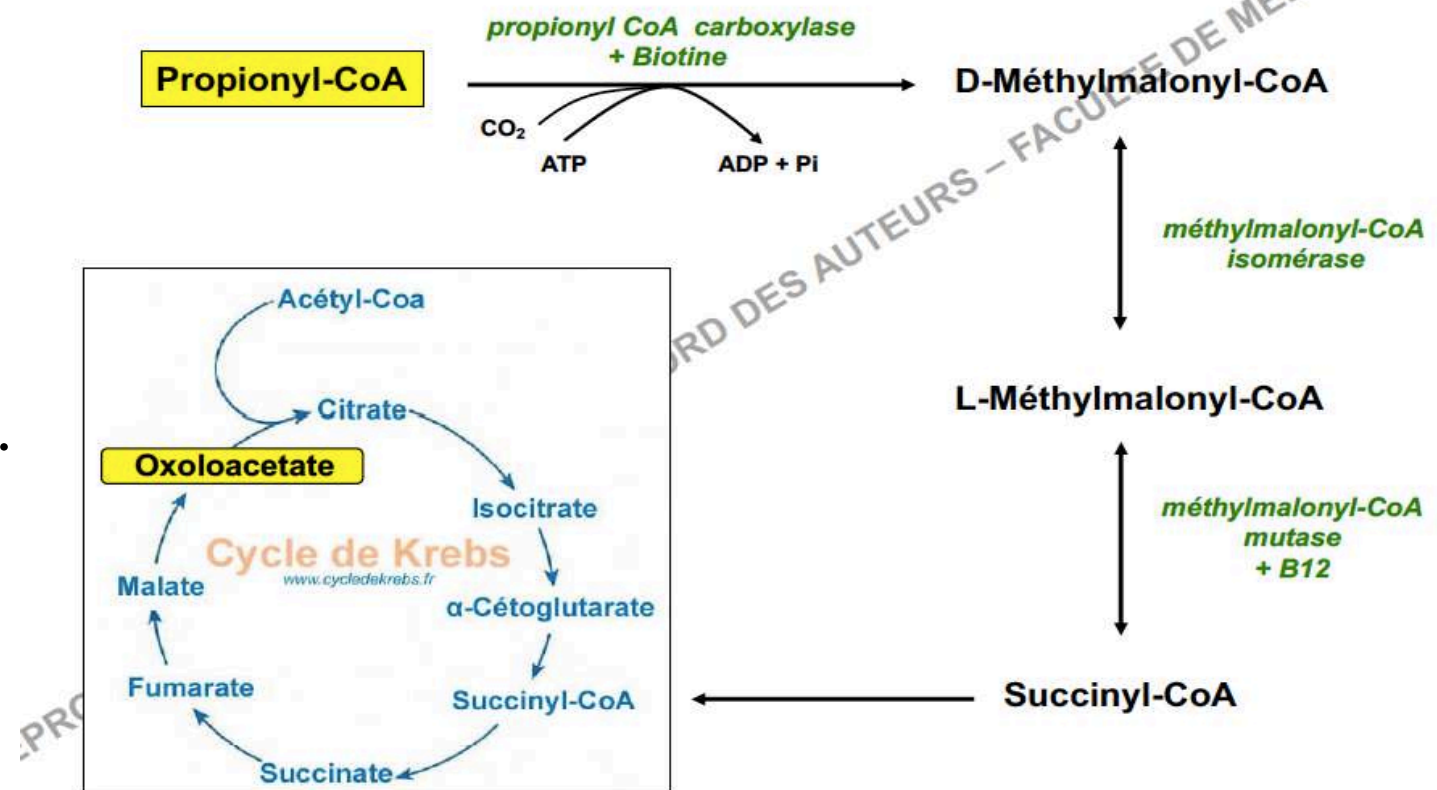
⚠ La glycérol kinase est présente au niveau du foie (et du rein) mais absente du TA :
sinon le glycérol serait consommé directement dans le TA et ne pourrait pas circuler
jusqu'au foie, lieu de la NGG.

Les acides gras impairs

Les acides gras **IMPAIRS** permettent la formation de **Propionyl-CoA**, qui lui se transforme en **Succinyl-CoA** (3 étapes)

Puis le Succinyl-CoA se transforme en **Oxaloacétate** grâce au **Cycle de Krebs**

Ils représentent d'utiles précurseurs.



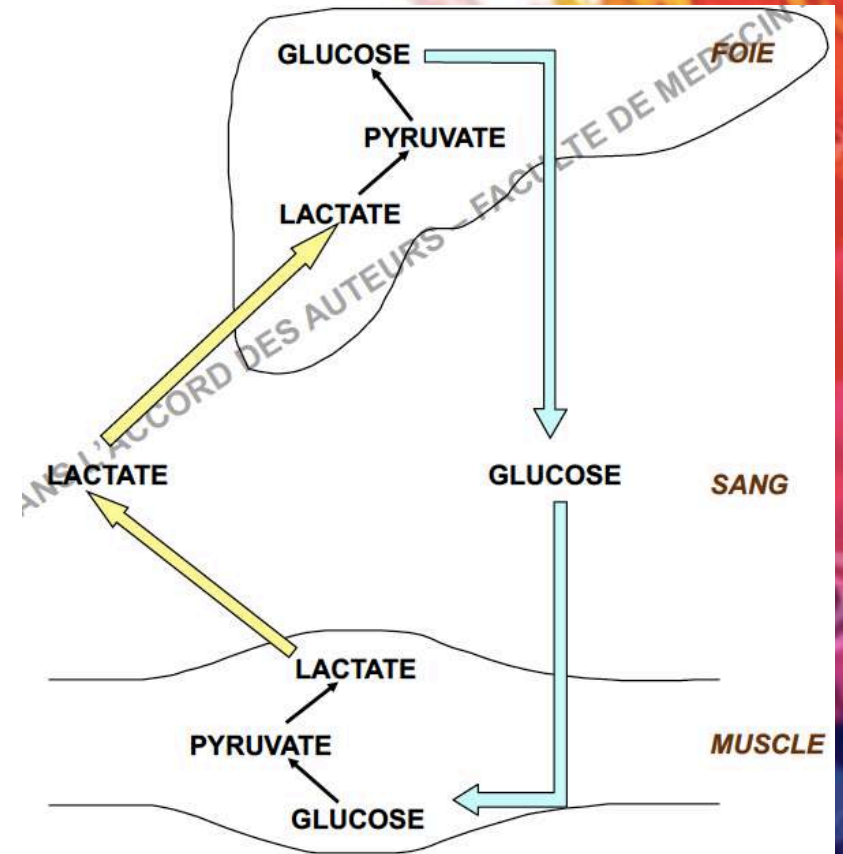
Le Lactate

🎭 Le lactate est libéré à l'issue de la glycolyse **anaérobie** et crée un **environnement nocif** pour les cellules musculaires

= modifie le pH et **acidifie la cellule : régulation négative de la glycolyse.**

🎭 **Coopération tissulaire entre le muscle/foie : le cycle de Cori.**

🎭 Le muscle incapable de consommer le lactate, celui-ci passe dans le sang et rejoint le foie (via transporteurs)



Régulation de la NGG





Régulation de la NGG

🎭 Rappel : NGG = voie réverse de la glycolyse, (bien que toutes les étapes non identiques).
→ **régulations réciproques**, au niveau des **étapes irréversibles**.

🎭 Les mécanismes de régulation peuvent impliquer :

- Des **modifications covalentes** par **phosphorylation**
- Des **effets allostériques**
- La **modification de l'expression des gènes**
(induction ou répression de la synthèse de l'enzyme)

🎭 Dans tous les cas, ces mécanismes de régulations sont **réversibles**.

🎭 Les **régulateurs principaux** de la NGG sont **l'Acétyl-CoA** et le **fructose-2,6-bisphosphate** (avec intervention du couple **insuline/glucagon**).

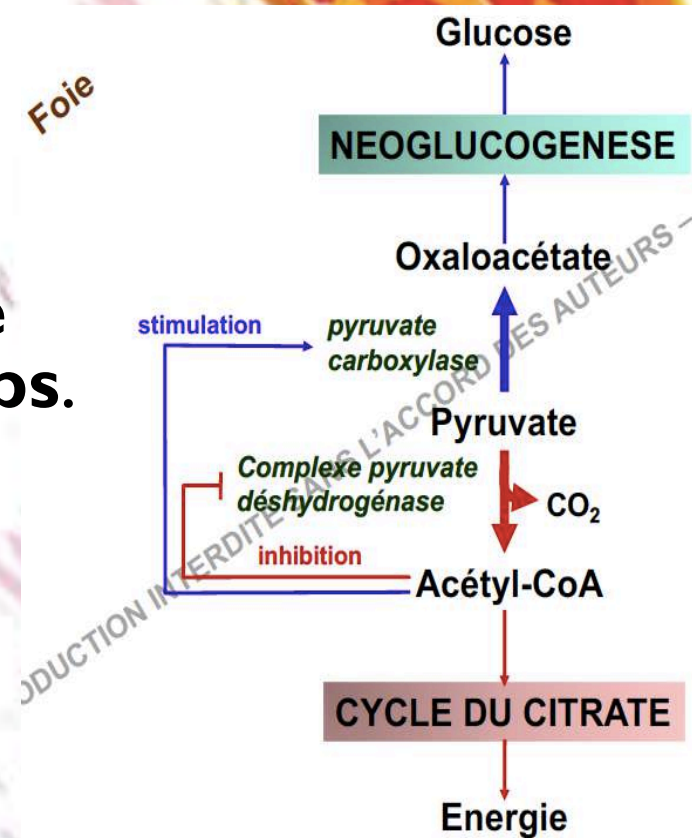
Régulation allostérique de la pyruvate carboxylase

🎭 Lorsque l'on veut faire de la NGG, on a besoin de produire du pyruvate

↑ [**Acétyl-CoA**] dans la cellule **inhibe la PDH**

🎭 On favorise la **production de pyruvate** et on évite l'engagement de l'**Acétyl-CoA** dans le cycle de Krebs.

🎭 De plus **l'Acétyl-CoA stimule la pyruvate carboxylase** et favorise la transformation du pyruvate en **OAA**.

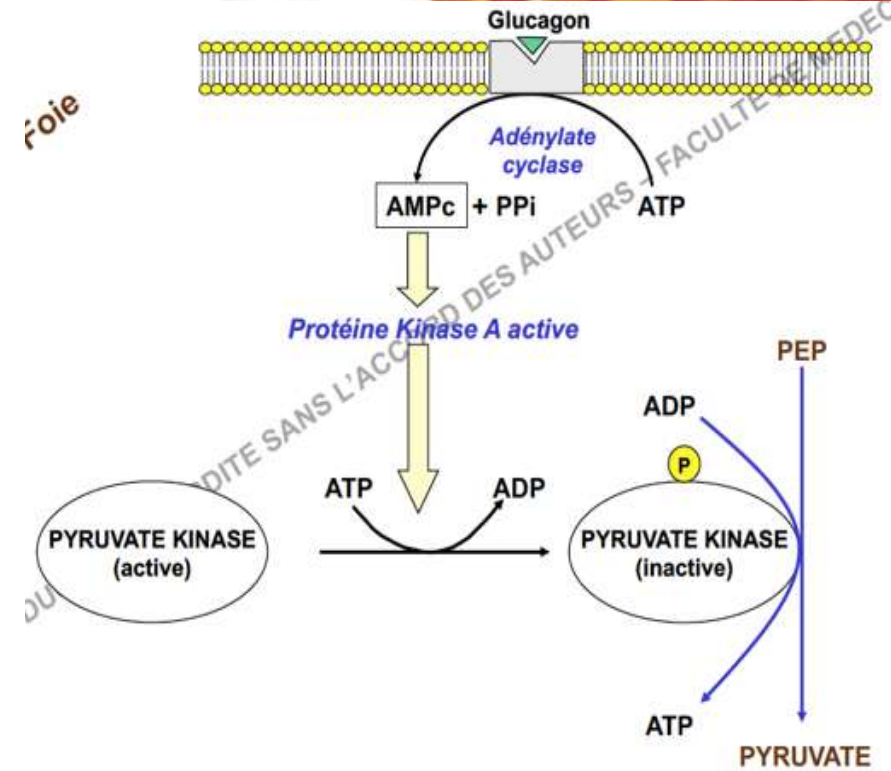


Régulation covalente de la pyruvate kinase

🎭 La **pyruvate kinase** est une enzyme de la **glycolyse** : son **inhibition favorise** donc la **néoglucogénèse**.

🎭 Le **glucagon** se fixe sur ses **récepteurs transmembranaires** et induit une **cascade enzymatique** (via l'adénylate cyclase et la PKA).

🎭 **Phosphorylation** de la **pyruvate kinase** = **inactivation**
→ inhibition de la glycolyse, induction de la NGG.

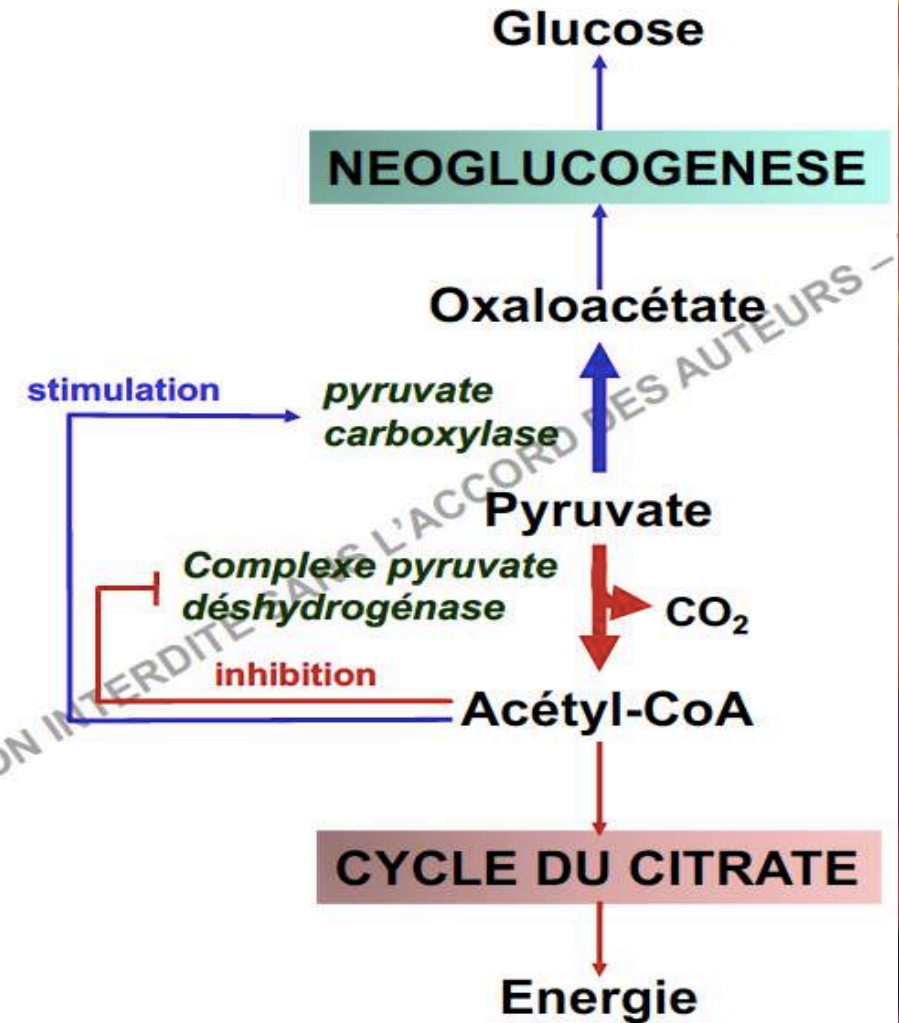


Régulation allostérique de Fructose 1,6 BisPase

🎭 Le 1^{er} régulateur allostérique de la Fructose-1,6-BisPase est le **fructose-2,6-bisphosphate** (produit par la PFK2)

PFK2 phosphorylée → Activité phosphatase
PFK2 déphosphorylée → Activité kinase

Foie



Régulation allostérique de Fructose 1,6 BisPase

🎭 Hypoglycémie : glucagon

- PFK2 phosphorylé = activité **phosphatase**.
- **F-2,6-bisP déphosphorylé** en **F6P** (qui continuera la NGG)
- La [F-2,6-bisP] étant diminué, la **fructose-1,6-bisPase est activée** (car levé de l'inhibition par le F-2,6-bisP).

🎭 Hyperglycémie : insuline

- active la phosphodiesterase qui diminue la [AMPc]
- PFK2 **déphosphorylé** = activité **kinase**.
- Le **F6P** est transformé en **F- 2,6-bisP** qui **stimule la PFK1 et active la glycolyse**.
- La [F-2,6-bisP] étant augmenté, la **fructose-1,6-bisPase est inhibée**.

Régulation allostérique de Fructose 1,6 BisPase

🎭 La fructose 1,6 BisPase est aussi régulée par le niveau énergétique de la cellule :

ATP = active

AMP = inhibe

QUAND LA BIOCH ET LA BIOPHY VANNENT
L'HISTO ET SES EPITHELIUMS

FIN

Merci pour votre attention

