

La néoglucogenèse

♥ La néoglucogenèse est une voie **anabolique** de **synthèse de novo** de **glucose** endogène à partir de **précurseurs non-glucidiques** (certains acides aminés, lactate, glycérol, acides gras impairs.)

→ Elle se déroule à 85% dans le **foie**, à 15% dans le **rein** et à 5% dans l'**intestin**.

♥ Elle permet de **rétablir la normoglycémie** suite à une **diminution de glucose dans le sang** (lorsque qu'on s'éloigne des repas et qu'on rentre dans le jeûne), car c'est une **source d'énergie importante** notamment pour le **cerveau**, les **muscles** et les **érythrocytes**.

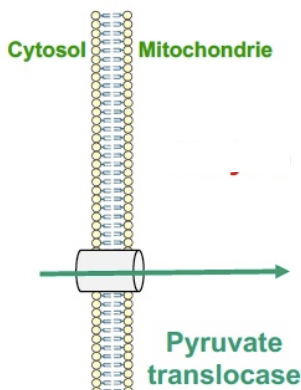
♥ Elle se déroule dans 3 compartiments : Mitochondrie → Cytoplasme → RE

♥ La Néoglucogenèse est la **voie reverse de la Glycolyse (foie)** bien que toutes leurs étapes ne soient pas identique : les **3 réactions irréversibles de la glycolyse** sont contournées par **4 réactions spécifiques de la néoglucogenèse**.

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

I) Les étapes de la NGG

• Étape 1 : Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate (OAA)



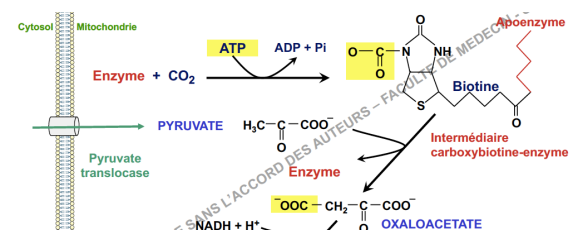
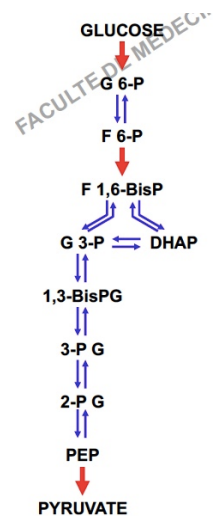
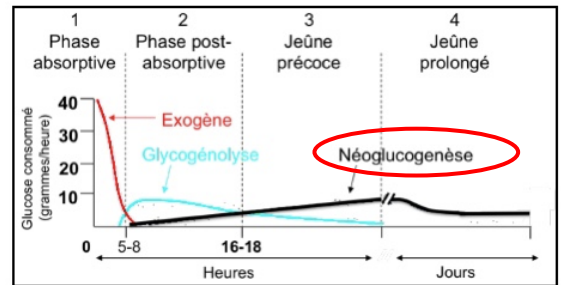
♥ Le pyruvate se trouve initialement dans le cytoplasme. Or, la **pyruvate carboxylase** impliquée dans la réaction de carboxylation agit dans la **mitochondrie**.

♥ Il va donc y avoir une transformation du pyruvate et son **transport du cytoplasme vers la mitochondrie**.

♥ Mais la mitochondrie lui étant **imperméable**, son transfert nécessite une **enzyme** : la **pyruvate translocase**.

Une fois dans la mitochondrie, le pyruvate va subir une réaction de **carboxylation** :

- 1- La **pyruvate carboxylase** fixe le **CO₂** de la mitochondrie sur la **biotine** = formation d'un **intermédiaire carboxybiotine** avec utilisation d'un **ATP**
- 2- Le **CO₂** est **transféré** sur la molécule de **pyruvate** libérant l'**enzyme** et produisant une molécule **d'oxaloacétate**.



La pyruvate carboxylase n'aura pas la même utilité dans le foie et dans le muscle :

♦ Dans le foie : l'OAA pourra

- continuer la **NGG** pour rétablir la **normoglycémie**
- L'OAA devra **sortir de la mitochondrie** pour continuer la NGG et donner du **PEP** dans le **cytoplasme**
 - être **directement utilisé** pour réapprovisionner le **cycle de Krebs**

♦ Dans le muscle : elle sert **uniquement** à produire de l'OAA directement utilisé pour réapprovisionner le cycle de Krebs (PAS DE NGG DANS LE MUSCLE +++)

• Étape 2 : Sortie de l'oxaloacétate de la mitochondrie

La **mitochondrie** est également **imperméable** à l'OAA mais il n'existe **pas de transporteur** pour cette molécule : elle utilise le système de **navette malate-aspartate** pour rejoindre le cytosol.

Le pyruvate peut avoir **2 précurseurs différents** ce qui donnera deux situations possibles :

♦ Si le précurseur est l'alanine, l'OAA va être transformé en malate :

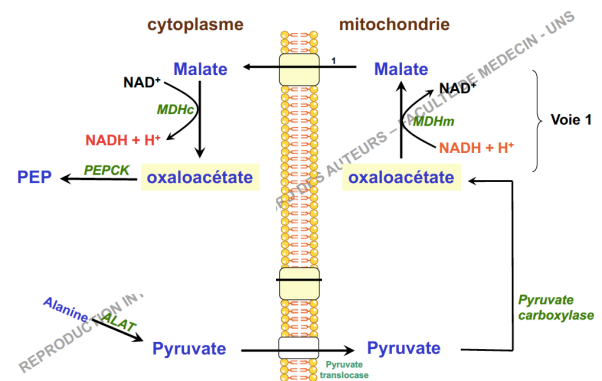
♥ Préalablement : réaction alanine → pyruvate = **transamination** catalysée par l'**ALAT** (alanine aminotransférase)

♥ Lieu : **mitochondrie**

♥ Enzyme : **malate déshydrogénase mitochondriale** (OAA → malate)

♥ Coenzyme : **oxydation d'un NADH mitochondrial**

→ Ensuite le **malate sort de la mitochondrie** et redonne de l'OAA grâce à la **malate déshydrogénase cytoplasmique** avec **réduction d'un NAD⁺ cytoplasmique**



♦ Si le précurseur est le lactate, l'OAA va être transformé en aspartate :

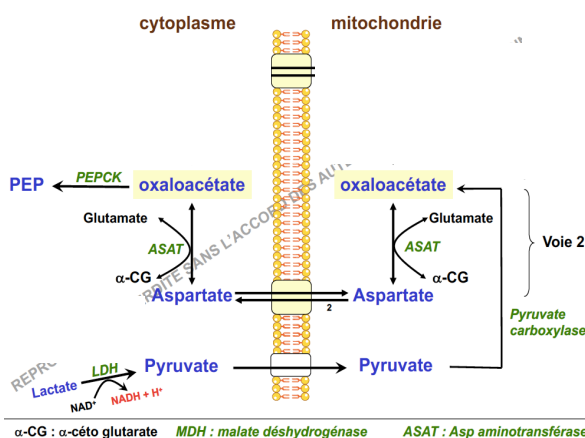
♥ Préalablement : réaction lactate → pyruvate = transamination catalysée par la **LDH** (lactate déshydrogénase) avec **réduction d'un NAD⁺**

♥ Lieu : **mitochondrie**

♥ Enzyme : **ASAT mitochondriale** (aspartate aminotransférase)

♥ Réaction nécessaire en parallèle : transformation d'un **glutamate en alpha-céto-glutarate**

→ Ensuite l'**aspartate sort de la mitochondrie** et redonne de l'OAA grâce à l'**ASAT cytoplasmique**.



→ On obtient un **équilibre avec la navette** : quand un **malate est transféré du cytoplasme vers la mitochondrie**, un **aspartate sort de la mitochondrie** et rejoint le **cytoplasme**.

→ La navette fonctionne dans les **deux sens** car **toutes les réactions** qui la composent sont **réversibles**.
→ **Dans les deux cas** on a **production d'un NADH cytoplasmique** nécessaire à la NGG.

• Étape 3 : Décarboxylation de l'oxaloacétate en phosphoenolpyruvate (PEP)

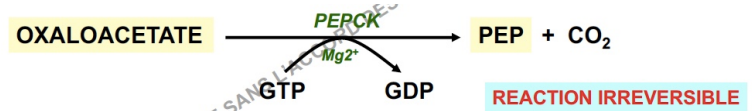
♥ Lieu : **cytoplasme**

♥ Enzyme : **PEPCK** (PEP-carboxykinase)

♥ Coenzyme : **Mg²⁺**

♥ Réaction **irréversible**

♥ Consommation d'un **GTP** qui permet la libération d'un **GDP** et d'une molécule de **CO₂** réutilisée pour la **carboxylation du pyruvate**



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

• Étape 4 : PEP → 2 Phosphoglycérate (2PG) (enzyme : l'**énolase** + H₂O)

• Étape 5 : 2PG → 3 PG (enzyme : **phosphoglycérate mutase**)

• Étape 6 : 3 PG → 1,3 BiPG (enzyme : 3-Phosphoglycérate kinase + ATP)

• Étape 7 : 1,3 BiPG → Glycéraldéhyde-3Phosphate (G3P) (enzyme : G3P déshydrogénase + NADH)

• Étape 8 : G3P + Dihydroxyacétone Phosphate (DHAP) → Fructose 1,6 BiP (enzyme : **aldolase**)

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

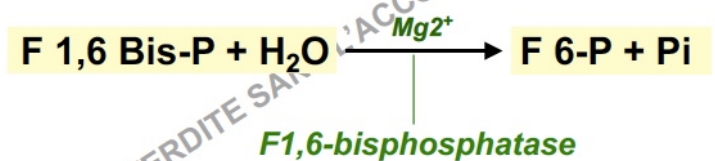
♥ Lieu : **cytoplasme**

♥ Enzyme : **Fructose 1,6 BisPase**

♥ Coenzyme : **Mg²⁺**

♥ Réaction **irréversible**

♥ Consommation d'un **H₂O** et production d'un **Pi**



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 → Glucose 6-P

• Étape 11: Déphosphorylation du glucose 6-Phosphate en glucose

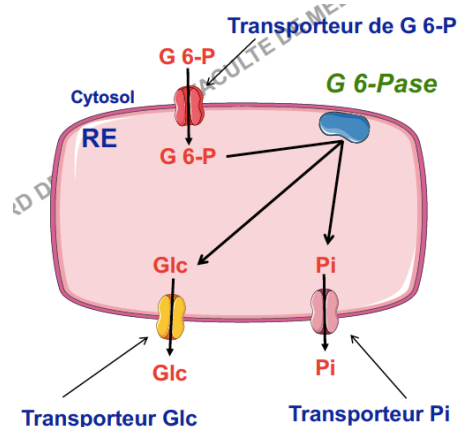
♥ Lieu : **Réticulum endoplasmique**

♥ Enzyme : **Glucose-6-Pase** (enzyme des tissus néoglucogéniques)

→ Cette étape est commune à la **glycogénolyse hépatique**

→ Le G-6-P est incapable de traverser la membrane plasmique : donc on le **déphosphoryle** pour qu'il puisse utiliser son **transporteur** et **rejoindre la circulation sanguine**

→ Le G-6-P utilise un **transporteur pour entrer dans le RE** ou il est déphosphorylé par la **glucose-6-Pase**.



Le **glucose** et le **Pi** produits sont **libérés dans le cytoplasme** par leur transporteur respectif.

Le glucose rejoint la circulation sanguine.

→ **Pas de production d'ATP contrairement à la réaction inverse de la glycolyse qui en consommait.**

II) Bilan de la NGG

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

♥ Cette voie a un **coût énergétique** significatif qui assure son **irréversibilité**

♥ Son bilan ne **correspond PAS** au bilan réverse de la glycolyse

♥ Attention l'obtention d'une molécule de glucose nécessite l'utilisation de **deux pyruvates**

III) Précurseurs de la NGG

LES ACIDES AMINÉS

Ils proviennent essentiellement du muscle en début de jeûne.

Il existe 20 AA essentiels qui sont ici classés en 3 catégories :

- Les **AA glucogènes/glucoformateurs** : capables d'être **précurseurs** du **glucose**
- Les **AA cétogènes/cétoformateurs** : peuvent donner de l'**acétoacétyl-CoA** ou de l'**acétyl-CoA** et intégrer la **cétogénèse** pour permettre la formation des **corps cétoniques**
- Les **AA mixtes** : ils sont retrouvés dans la voie des **corps cétoniques** et dans la **NGG** (gluco et cétoformateurs)

Exemple : l'Alanine +++

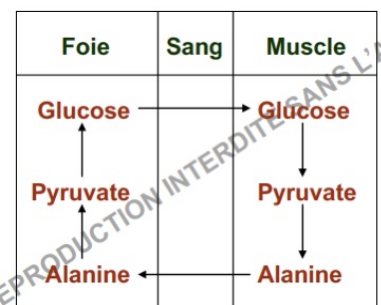
♥ C'est l'AA le plus important de la NGG : il représente 30% des substrats utilisés par le foie.

♥ Principe de la réaction : l'alanine va libérer son groupement aminé et le transférer sur l'acéto-glutarate. On aura donc la production d'un nouvel AA : le **glutamate** et d'un **acétoacide** → le **pyruvate**.

→ La 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**.

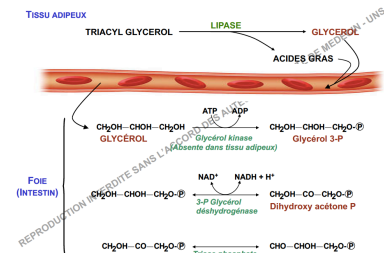
♥ Le **glucose** néo-formé passe à son tour dans le **sang**, arrive au **muscle**, est dégradé en **pyruvate**, et par **transamination** se retransforme en **alanine**.



LE GLYCÉROL

♥ Le **glycérol** provient de la **lipolyse** dans le **tissu adipeux** (hydrolyse des TG en 3 AG + 1 glycérol)

♥ Ils sont relargués dans la circulation sanguine puis le **glycérol** rejoint le foie pour être **phosphorylé en glycérol-3-P** par la **glycérol kinase** avec consommation d'un **ATP**.



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

♥ Le G-3-P est transformé en **DHAP** par la **3-phosphoglycéroldeshydrogénase** puis en **glycéraldéhyde-3-P** grâce à la **triose-P-isomérase** pour rejoindre la NGG

LES ACIDES GRAS IMPAIRS

♥ **Les AG pairs** (AG majoritaires) : PAS précurseurs de la NGG car le produit final de leur dégradation est **l'Acétyl-CoA**, qui rentrera dans le CK : **rôle = production d'énergie nécessaire à la NGG**

♥ **La dégradation des AG impairs** permet la production **d'Acétyl-CoA** mais surtout de **Propionyl-CoA**, précurseur de la NGG.

Il peut aussi provenir de la dégradation de certains AA (Met, Val, Ileu).

Il rentre dans le cycle de Krebs au niveau du **Succinyl-CoA**.

Cette réaction ne se fait pas directement et passe par 3 intermédiaires :

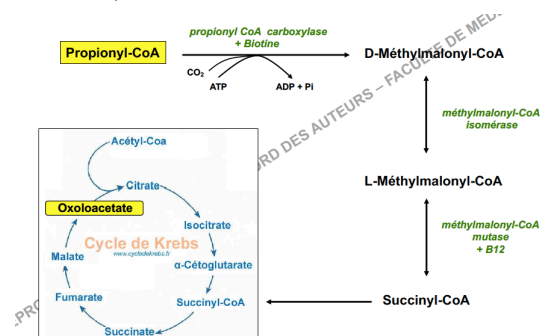
- **Propionyl-CoA carboxylase** (coenzyme : biotine)

→ **D-méthylmalonyl-CoA** :

→ réaction irréversible avec conso d'un ATP

- La **méthylmalonyl-CoA isomérase** : D → L-méthylmalonyl-CoA.

- La **méthylmalonyl-CoA mutase** (coenzyme : B12) → **Succinyl-CoA**.



LE LACTATE

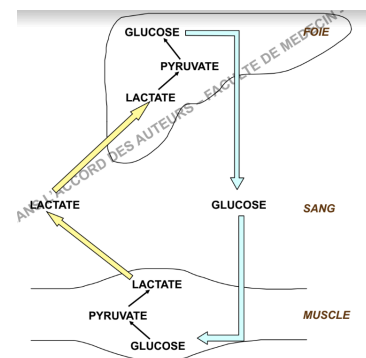
Il provient du muscle principalement et des globules rouges.

♥ En exercice (**peu d'O₂**) → mitochondrie peu fonctionnelle : la glycolyse va produire du **lactate** qui modifie le pH et **acidifie** la cellule = **régulation négative de la glycolyse**.

♥ L'organisme doit **éviter l'accumulation du lactate**, l'acidité provoque la sensation de **crampe**

♥ On retrouve une **coopération tissulaire entre le muscle/foie** :
→ **le cycle de Cori**.

Le muscle incapable de consommer le lactate, il passe dans le **sang** et rejoint le **foie** (via **transporteurs**) Dans la cellule hépatocytaire, le **lactate** → **pyruvate (LDH)** → **glucose** pour réapprovisionner le muscle.



IV) Régulation de la NGG

Rappel : La NGG est la voie réverse de la glycolyse, bien que toutes leurs étapes ne soient pas identiques.

→ Leurs **régulations** sont donc **récioproques** et se font 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**).

1. Régulation allostérique de la pyruvate carboxylase

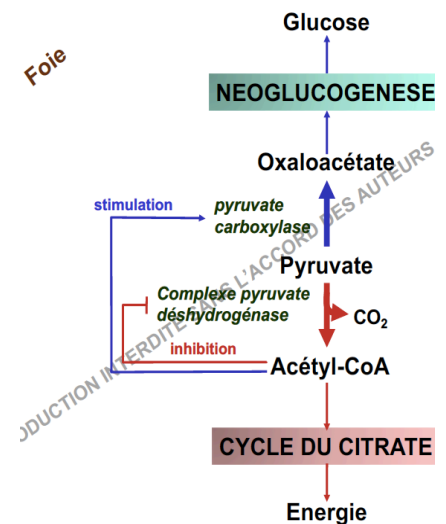
♥ Lorsque l'on veut faire de la NGG, on a besoin de produire du pyruvate (=point de départ de la voie).

↑ [**Acétyl-CoA**] dans la cellule **inhibe la PDH** (pyruvate déshydrogénase)

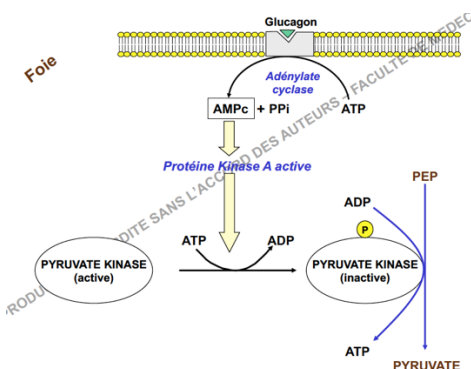
NB : la PDH est à l'origine de la transformation du pyruvate en Acétyl-CoA :

♥ 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.



2. 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.

3. Régulation allostérique de la fructose-1,6-bisphosphatase

♥ Le 1^{er} **régulateur allostérique** de la Fructose-1,6-BisPase est le **fructose-2,6-bisphosphate**.

Il est **produit par la PFK2** à partir du **fructose-6-P** (mais ce n'est PAS un intermédiaire de la glycolyse++).

La PFK2 possède deux activités enzymatiques : **phosphatase** et **kinase**. L'activation de l'une ou l'autre des activités est **régulée par phosphorylation**.

♥ En cas **d'hypoglycémie**, les **cellules α** du pancréas sécrètent du **glucagon** :

→ **phosphorylation de la PFK2** = activation 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).

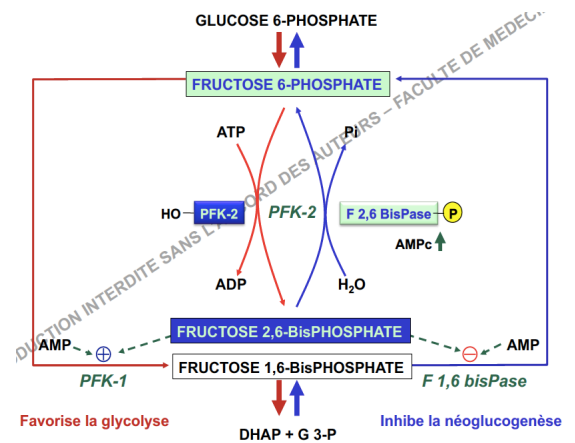
♥ En cas **d'hyperglycémie**, les **cellules β** du pancréas sécrètent de **l'insuline** :

→ Elle se fixe sur son récepteur et **active la phosphodiesterase** qui **diminue la concentration en AMPc**.

→ Elle induit la **déphosphorylation de la PFK2** = activation de son **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**.



ATTENTION : Ne pas confondre :

- La **PFK1** qui a **une** activité enzymatique et qui produit du **fructose-1,6-bisP**,
- La **PFK2** qui a **deux** activités enzymatiques et qui produit du **fructose-2,6-bisP**.

Ainsi, le **fructose-2,6-bisP** est un **effecteur allostérique négatif de la fructose-1,6-bisPase**.

♥ La **fructose-1,6-bisPase** sera également **régulée par le niveau énergétique de la cellule** : l'**AMP** (signe d'un faible niveau énergétique) viendra **inhiber** l'enzyme alors que l'**ATP** viendra l'**activer**.