

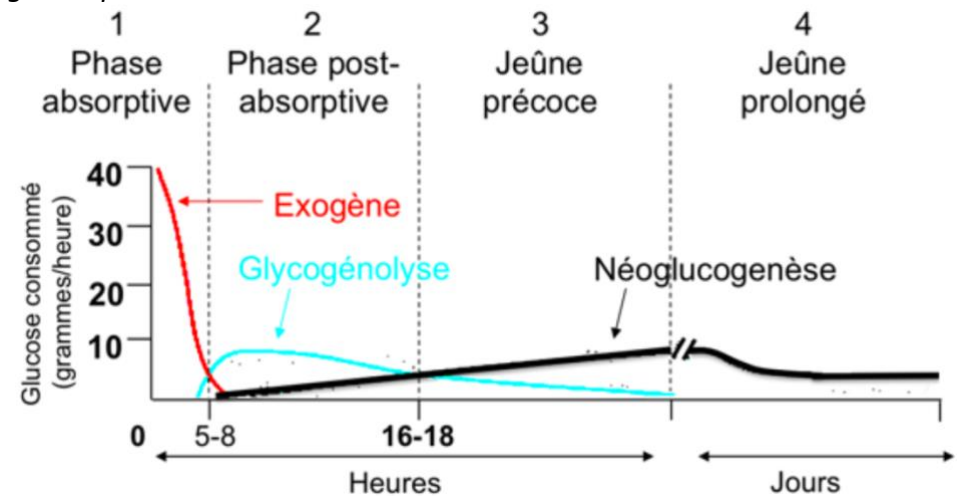
# Néoglucogenèse

## I/Introduction

- △ La néoglucogenèse est une voie **anabolique** : c'est la voie de **synthèse de novo de glucose** à partir de **pyruvate**.
  - ↳ Lors d'un apport glucidique important, la partie en excès de glucose sera stocké sous forme de **glycogène** (cf *glycogénogénèse*, on va reformer les réserves pour les utiliser plus tard)
  - ↳ Seulement, lorsque **tout le glycogène est utilisé**, la néoglucogenèse devra prendre le relais pour assurer les besoins métaboliques
- △ C'est la voie de formation de glucose à partir de **précurseurs non glucidiques** (le pyruvate n'est pas un glucide)
- △ Où ? Majoritairement dans le **foie** (rôle majeur du maintien de la glycémie) et plus faiblement dans le **rein + intestin**
- △ But ? Produire du glucose car le glucose est la **source principale pour certains organes** tels que :
  - **Cerveau** (SNC)
  - Érythrocytes = Globules rouges
  - Muscle (en période d'exercice)
  - Rein
  - Testicules

On va donc chercher à **maintenir les glycémie** pour assurer le bon fonctionnement de ces organes, surtout dans les situations de **jeûne prolongé**

*Rappel : la néoglucogenèse se déroule principalement dans le foie. Or, le foie a pour rôle de redistribuer le glucose dans le sang pour aller alimenter les autres organes pour leur fonctionnement : régulation de l'homéostasie glucidique*



### Récap schéma :

Il représente la consommation du glucose au fil du temps.

- Le glucose **exogène** (alimentation) diminue dans la phase absorptive / post-prandiale (*il sera consommé + stocké en glycogène*)
- En post-absorption / jeûne, l'organisme synthétise du glucose à partir du glycogène ou de la synthèse de novo (déclenchement glycogénolyse et de la néoglucogénèse)

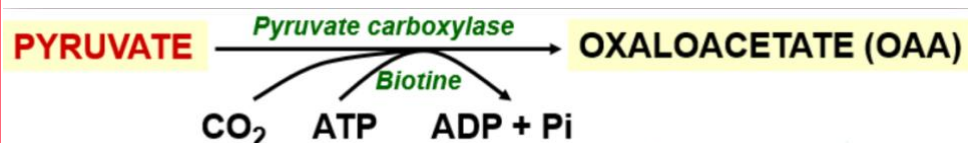
- Δ La NGG est dite « **voie réciproque** » de la glycolyse car on retrouve des intermédiaires communs aux deux voies ainsi que **les 7 réactions réversibles** de la glycolyse qu'on va aussi retrouver dans la NGG

- ↳ Seulement, les **3 réactions irréversibles** de la glycolyse vont être **contournées par 4 réactions irréversibles de la NGG**
- Ces 4 réactions sont des réactions spécifiques de la NGG

Glycolyse	Néoglucogenèse
<b>10 réactions</b> (7 réversibles et 3 irréversibles)	<b>11 réactions</b> (7 réversibles (GL) + 4 réactions irréversibles spécifiques)
Cytoplasme	Cytoplasme, Mitochondrie, Réticulum endoplasmique
Glucose → 2 Pyruvate	2 Pyruvate → Glucose

## II/Néoglucogenèse

### A) 1<sup>ère</sup> étape : carboxylation du pyruvate en oxaloacétate



- Δ C'est une étape **mitochondriale** car la **pyruvate carboxylase** est localisée dans les mitochondries des **hépatocytes** (elle va être très faiblement exprimée dans les tissus non néoglucogéniques)
- ↳ **Coenzyme : biotine** (liée de façon covalente à l'enzyme)
- Δ Ainsi, le pyruvate situé dans le cytoplasme va devoir **passer dans la mitochondrie** via la **pyruvate translocase**.

- Δ C'est une réaction **irréversible** qui consomme de l'**ATP** et du **CO<sub>2</sub>**

### → Sortie de l'oxaloacétate (OAA) de la mitochondrie

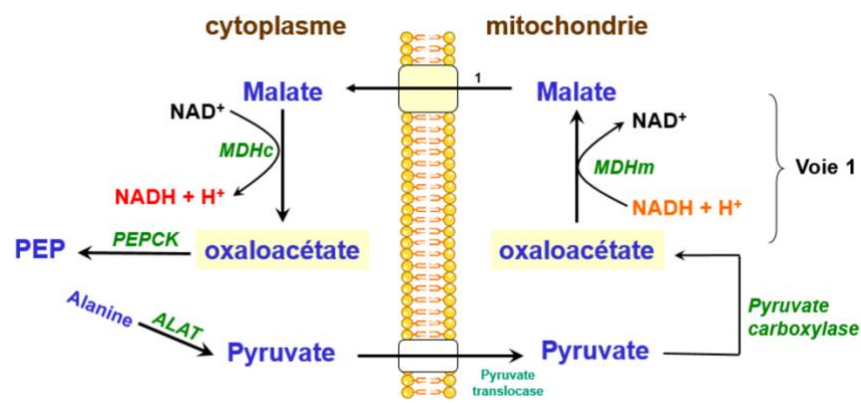
- Δ L'OAA qu'on a synthétisé aura deux directions possibles : **cycle du citrate** (dans mitochondrie) ou **NGG** (dans cytoplasme).
- ↳ Comme dans la NGG les autres **enzymes sont situées dans le cytoplasme**, il est nécessaire que l'OAA sorte de la mitochondrie. Or, elle est **imperméable à l'OAA**. Il doit donc utiliser la **navette malate-aspartate** pour la traverser.

- Δ Le pyruvate peut provenir de 2 précurseurs différents. Selon le précurseur, 2 situations sont possibles :

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

### Déroulement :

1. **Transamination** de l'alanine en pyruvate via l'**alanine amino transférase (ALAT)**
2. Le pyruvate va ensuite **rentrer dans la mitochondrie** via la **pyruvate translocase**
3. Il sera transformé en **OAA** via la **pyruvate carboxylase** (1<sup>ère</sup> étape de la NGG)
4. La **malate déshydrogénase mitochondriale (MDHm)** transforme l'OAA en malate en **oxydant 1 NADH mitochondrial**
5. Le malate va ensuite **traverser la membrane** et se retrouve dans le cytoplasme où il restitue l'OAA via la **malate déshydrogénase cytoplasmique (MDHc)** en **réduisant un NAD<sup>+</sup> cytoplasmique**



Une fois l'OAA dans le cytoplasme, on aura 2 chemins possibles :

- ↳ OAA transformé en **phosphoénol pyruvate** via la **phosphoénol carboxylase (PEPCK)**
- ↳ OAA transformé en **aspartate** via **l'aspartate aminotransférase (ASAT)**. C'est une **transamination** ne nécessitant pas de NADH. Ensuite, l'aspartate repart dans la mitochondrie et réintègre le cycle

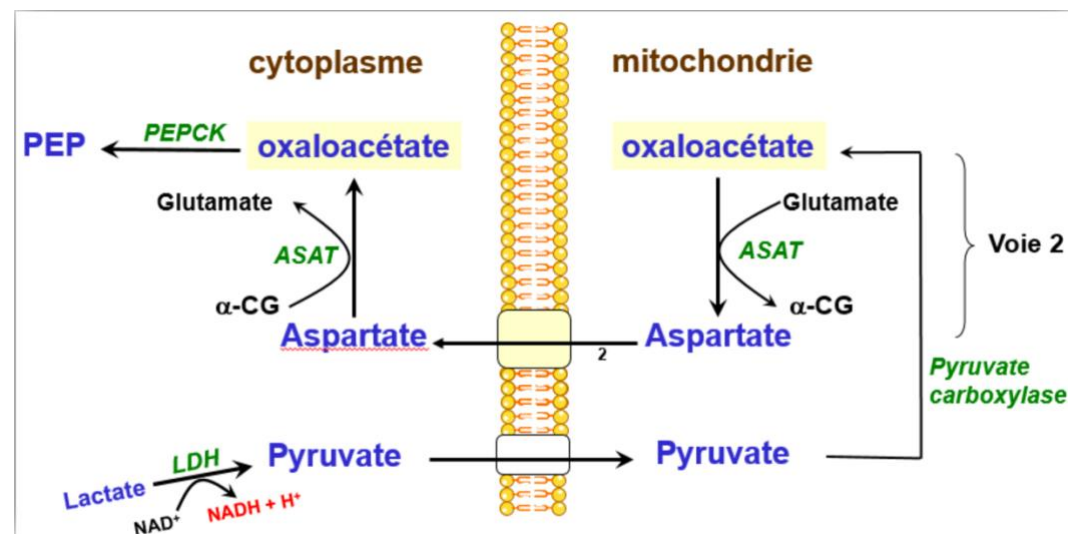
→ Si le précurseur est le **lactate**, l'OAA sera transformé en **ASPARTATE** :

### Déroulement :

1. Le lactate est transformé en pyruvate via la **lactate déshydrogénase (LDH)** avec la **réduction** d'un **NAD<sup>+</sup>**
2. Le pyruvate **rentre dans la mitochondrie** et il est **carboxylé** en **OAA** via la **pyruvate carboxylase**
3. L'OAA subit une **transamination** grâce à **aspartate aminotransférase mitochondriale (ASATm)**
  - ↳ Cette réaction nécessite en parallèle la transformation d'un **glutamate** en **alpha-cétoglutarate**

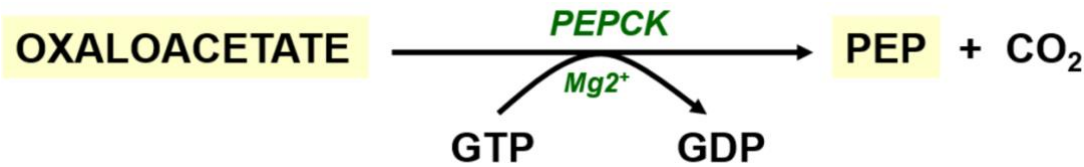
4. L'aspartate **sort de la mitochondrie** et se transforme en **OAA** via **l'aspartate aminotransférase cytoplasmique (ASATc)** dans une réaction de **transamination**. L'OAA peut ensuite se transformer en **phosphoénol pyruvate** via **la phosphoénol pyruvate carboxykinase (PEPCK)**
5. L'OAA, pour équilibrer le système, redonnera également du **malate** via la **malate déshydrogénase cytoplasmique (MDHc)** (avec la **réduction** d'un **NAD<sup>+</sup> cytoplasmique**). Le malate repassera dans la mitochondrie pour donner de l'OAA qui sera transformé en aspartate...

Dans ce système d'échangeur, on obtient aussi par transamination des molécules de glutamate qui permettent d'équilibrer la navette.



- ❖ Que l'on utilise la voie 1 ou 2, on aura **toujours la production d'un NADH+H<sup>+</sup> cytosolique**.

## B) 2ème étape : décarboxylation de l'OAA en PEP

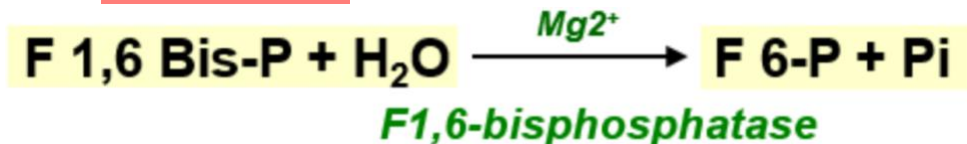


- Δ Une fois sorti de la mitochondrie, l'OAA est **décarboxylé** et **phosphorylé** par la **PEP-carboxykinase (PEPCK)**
- Δ Pour produire la molécule de PEP (*hautement énergétique*), il faut un **apport énergétique** qui se fait via le **GTP** (exceptionnel)
- Δ On utilise du **magnésium** comme co-facteur et on va libérer du **CO<sub>2</sub>**
- Δ La réaction est **irréversible**

## C) 3ème – 8ème étape : PEP → Fructose 1,6-BisP

- Δ Les étapes empruntent la voie de la glycolyse en sens inverse puisque toutes les réactions sont réversibles

## D) 9ème étape : Déphosphorylation du F 1,6-BisP en F 6-P



- Δ Le F 1,6-BisP est **déphosphorylé** en **fructose 6-P** par la **F 1,6 bisphosphatase**
- Δ Réaction **irréversible** utilisant du **magnésium** en cofacteur

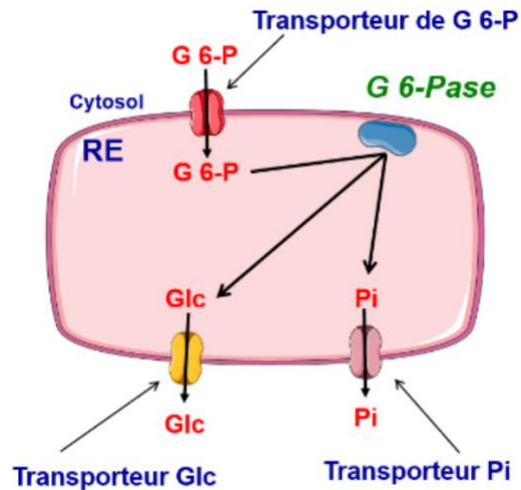
- Δ C'est la réaction **inverse** de celle catalysée par la **PFK-1** dans la glycolyse
  - ↳ Cependant, la réaction est différente car on n'a **pas de production d'ATP** mais d'un **phosphate inorganique**

## E) 10ème étape : Isomérisation du fructose 6-P en glucose 6-P

- Δ Par **isomérisation**, le fructose 6-P est transformé en **glucose 6-P** via la même enzyme que pour la glycolyse
- Δ C'est une réaction **réversible**
- Δ Enzyme : **phosphoglucose isomérase**

## F) 11ème étape : déphosphorylation du G 6-P en glucose

- Δ Nécessite 2 étapes :
  - ↳ Passage du G 6-P depuis le cytoplasme vers le réticulum endoplasmique (besoin d'un **transporteur de G 6-P**)
  - ↳ **Déphosphorylation** du G 6-P par la **G 6-phosphatase** qui est une enzyme du **réticulum endoplasmique** présente uniquement dans les **tissus néoglucidiques** (foie, reins, intestin)
- Δ Cette réaction va donner une molécule de **glucose** et va libérer un **phosphate inorganique**
- Δ C'est la réaction **inverse** de celle catalysée par les **hexokinases**, sauf qu'elle n'aboutit **pas à la production d'un ATP** mais libère un **phosphate inorganique**



#### Petit point *glucokinase* :

- ❖ La *glucokinase* (enzyme **spécifique au glucose dans le foie** + 1<sup>ère</sup> enzyme de la GL dans le foie), en période de **jeune** (la NGG va s'enclencher), 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 normoglycémie
- ❖ C'est une étape **indispensable** car le glucose phosphorylé ne peut pas passer la membrane et sortir de la cellule. Or, le but principal de la NGG est de produire du glucose pour garder la

### III/ Bilan de la NGG



- Δ Il faut **2** molécules de pyruvate pour former une molécule de glucose (inverse de la glycolyse)
- Δ Comme on **consomme une grande quantité d'énergie** pour produire de novo une molécule de glucose, cela peut constituer un **frein** car il faut que les ressources soient présentes et suffisantes
- Δ On va utiliser :

#### 4 ATP :

- ↪ 2 ATP pour passer du pyruvate à l'OAA
- ↪ 2 ATP pour passer du 3-P glycérate au 1,3 biphosphoglycérate (réaction inverse de la GL)

#### 2 GTP pour passer de l'OAA au PEP

*NB : le bilan énergétique de la néoglucogenèse n'est pas du tout le bilan inverse de la glycolyse*

### IV/ Précurseurs de la NGG

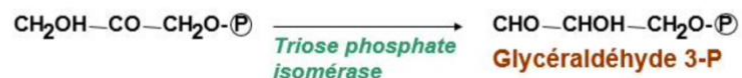
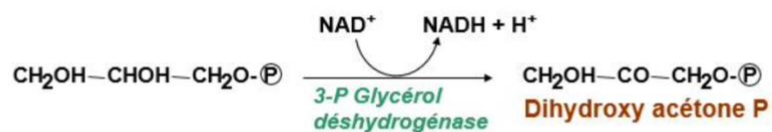
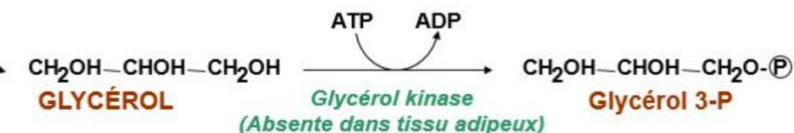
La NGG se à partir du pyruvate qui possède plusieurs précurseurs :

- **Glycérol** et **acides gras impairs** du tissu adipeux
- **Lactate** et **alanine** (acide aminé) essentiellement du muscle et érythrocytes



## A) Glycérol

### TISSU ADIPEUX

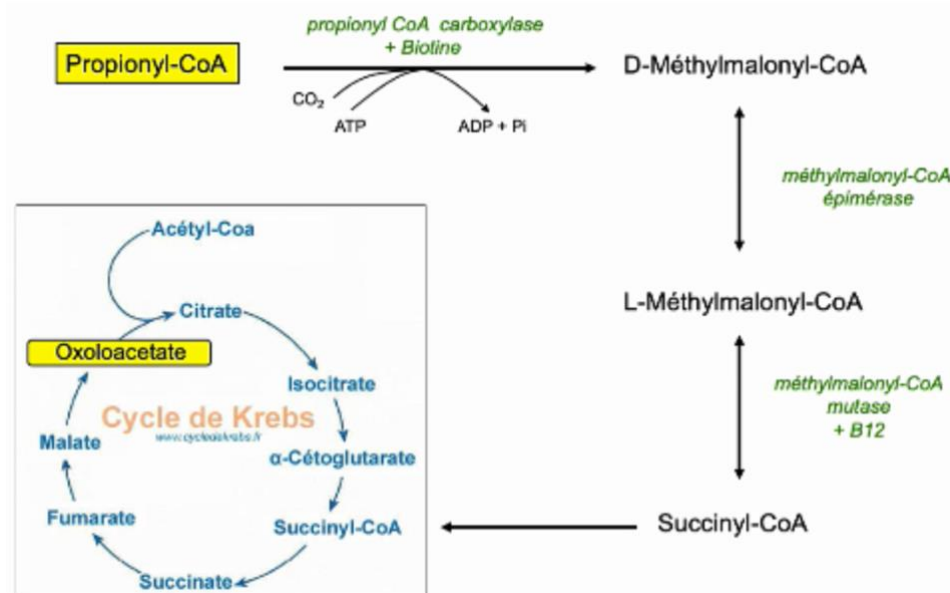


### FOIE

- Δ Il provient du **tissu adipeux** (lipolyse) puis est déversé dans la circulation sanguine et acheminé aux **cellules hépatiques**
- Δ Il y a **trois étapes** qui permettent au glycérol de rejoindre directement la NGG **sans passer par le pyruvate**, elles se déroulent toutes dans le **foie** :
  - ↳ **1<sup>ère</sup> étape** : le glycérol est **phosphorylé** en **glycérol 3-P** par la **glycérol kinase** avec la consommation d'un **ATP**.
    - La **glycérol kinase** est une enzyme **hépatique**, qui n'est **pas présente dans le tissu adipeux**. Le glycérol doit donc nécessairement rejoindre le foie pour être phosphorylé

- ↳ **2<sup>ème</sup> étape** : le glycérol 3-P est ensuite transformé en **dihydroxyacétone phosphate (DHAP)** par la **3-P glycérol déshydrogénase**
- ↳ **3<sup>ème</sup> étape** : par **isomérisation**, le DHAP devient le **glyceraldéhyde 3-P** qui peut remonter les étapes de la glycolyse pour faire la NGG

## B) Les AG impairs



- Δ A l'issue de la lipolyse, on fait la distinction entre les acides gras pairs et impairs libérés :
  - ↳ Les **acides gras pairs** peuvent rejoindre le **cycle de Krebs** pour produire de l'énergie.
  - ↳ Les **acides gras impairs** permettent la production de **propionyl-CoA** (produit au dernier tour de la bêta-oxydation) qui est converti en **succinyl-CoA** puis en **OAA** pour être substrat de la NGG
- Δ Il y a **3 étapes** pour passer du propionyl-CoA en OAA :

- ✚ **1<sup>ère</sup> étape** : le propionyl CoA est **carboxylé** par la **propionyl-CoA carboxylase** en **D-méthylmalonyl-CoA**
- ✚ **2<sup>ème</sup> étape** : le D-méthylmalonyl-CoA est réarrangé en **L-méthylmalonyl-CoA** via une **épimérase**
- ✚ **3<sup>ème</sup> étape** : par l'action de la **méthylmalonyl-CoA mutase**, on obtient du **succinyl-CoA** qui rentre dans le **cycle de Krebs** pour restituer après quelques étapes de **l'OAA** (peut ensuite s'engager dans la NGG)

## C) Acides aminés et lactate

Δ Il existe **3 types** d'acides aminés (AA) :

- Glucogènes
- Cétogènes
- Mixtes = gluco/cétogènes

Δ En 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, mais aussi d'autres acides aminés.

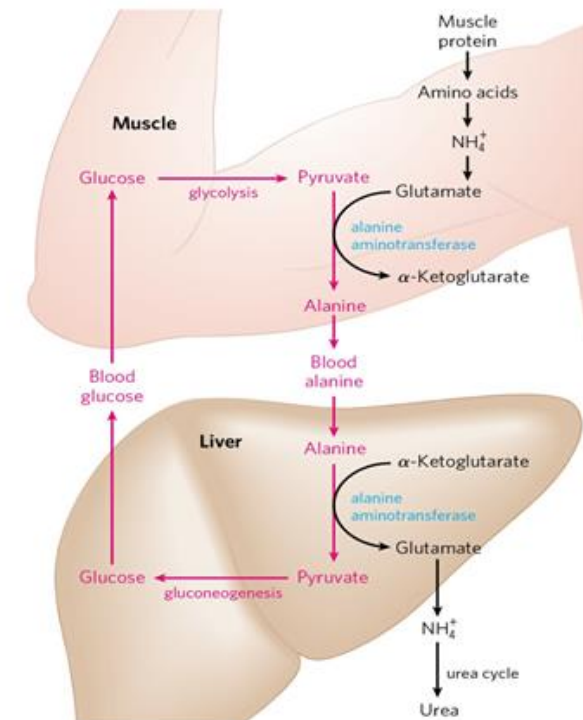
GLUCOGENES	GLUCO / CETOGENES	CETOGENES
Alanine Arginine Aspartate Asparagine Cystéine Glutamate Glutamine Glycine Histidine Méthionine Proline Sérine Valine	Isoleucine Phénylalanine Thréonine Tryptophane Tyrosine	Leucine Lysine

Δ On va avoir le **cycle glucose-alanine** dans lequel le **foie** et le **muscle** vont **coopérer** :

✚ La cellule musculaire dégrade et libère des acides aminés. Le **groupement aminé est transféré** sur le **glutamate**. Par **transamination** avec le **pyruvate** produit au cours de la glycolyse, le glutamate donne de **l'alanine**, déversé dans la circulation sanguine jusqu'au niveau des cellules hépatiques

✚ Dans la cellule hépatique, par **transamination**, le glutamate et le pyruvate sont restitués :

- Le glutamate permet le transport des groupements aminés, éliminés par le cycle de l'urée
- Le pyruvate est utilisé dans la NGG pour redonner du glucose dans le sang, mais également au muscle (pour la glycolyse)



Δ Le muscle et le foie vont aussi coopérer dans le **cycle de Cori** :

- ↳ Au niveau du muscle, le glycogène est consommé pour produire de l'énergie : il est converti en pyruvate puis en **lactate** qui **ne peut pas être utilisé par la cellule musculaire** (le lactate est métabolisé dans le foie). Le lactate est alors déversé dans la circulation sanguine et capté par les **cellules hépatiques**
- ↳ Le foie peut utiliser ce lactate comme **précurseur** et le transformer en glucose par la NGG

