

Coucouuuu ça fait longtemmps (pas tant que ça ??) !! Aujourd'hui on attaque une nouvelle voie un peu costaud au début mais TRANQUILLE ça va rentrer au fur et à mesure comme d'hab ! J'en dis pas plus je vous laisse découvrir, bon couraaage

I. Introduction

La Néoglucogénèse (NGG) correspond à la **synthèse de novo de glucose**, à partir du **pyruvate**. *(et si on part du pyruvate c'est que c'est la voie réciproque de la glycolyse !!! Donc Glycolyse <--> Néoglucogénèse et Glycogénolyse <--> Glycogénogénèse)*

Tut'rappelle :

Le **glucose** est stocké sous forme de **glycogène**, qui pourra être dégradé afin de mobiliser les réserves (par exemple en situation de jeûne). Or le glycogène est présent en **quantités limitées** : de ce fait, même s'il est **rapidement mobilisable**, il est aussi **rapidement consommé**.

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 quand la GGL aura épuisé ses stocks de glycogène, la NGG va prendre le relais pour synthétiser du glucose d'une autre manière parce qu'elle peut pas laisser le corps sans sucre)*

II. Généralités

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

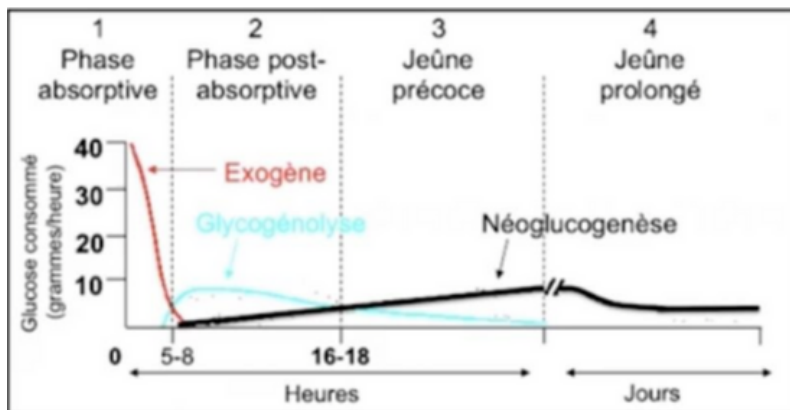


Cette voie métabolique se fera essentiellement dans le **foie**, mais pourra également être faite dans les **reins** et les **intestins**.

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 on voit bien que quand tu commences à manquer de sucre tu commences à faire la dégradation du glycogène en réserve via la glycogénolyse pour libérer du sucre. Si le jeûne se prolonge, tu vas devoir synthétiser du glucose autrement car tes stocks de glycogène sont épuisés. Tu vas en synthétiser grâce à la voie relai qui est la néoglucogénèse (du coup essaies pas de pas manger pendant 3 jours parce que tu gagnes du temps sur tes révisions, tu vas juste te retrouver à l'horizontal sous peine d'hypoglycémie mdr (ça veut dire prend des pauses c'est giiiiga important)).

- 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-absorbative**, 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.

III. 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.

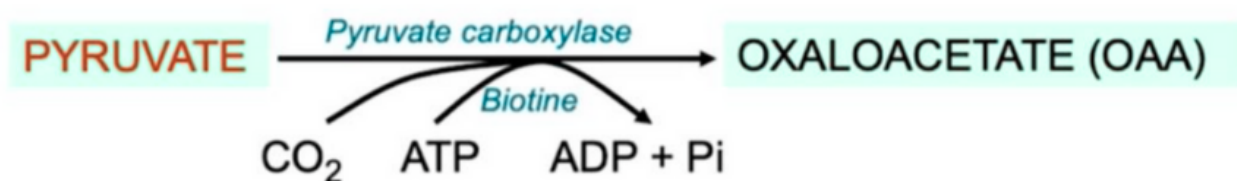
En fait, les **7 étapes** qui correspondent aux **réactions réversibles** de la **glycolyse** sont également effectuées lors de la **NGG** (ce sont donc des étapes en commun). En revanche, **les 3 étapes irréversibles de la GL seront contournées lors de la NGG par 4 étapes différentes +++**, également **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).

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**.



2. La sortie de l'OAA de la mitochondrie

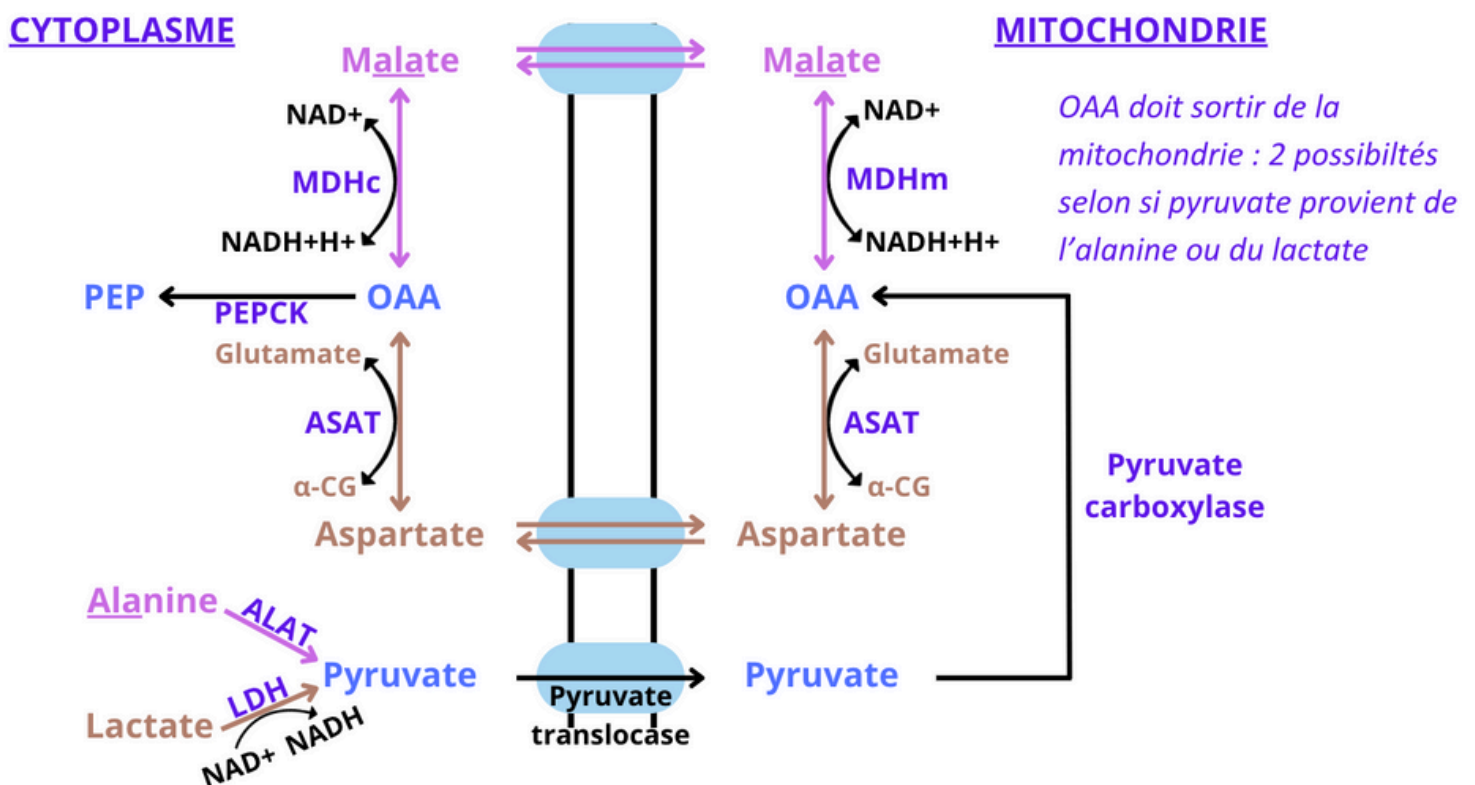
L'OAA précédemment généré dans la mitochondrie pourra être utilisé soit par le **cycle des citrates**, soit dans la **NGG**. Dans le cas où on veut produire du glucose (donc NGG), il faut que l'OAA sorte de la mitochondrie puisque **les prochaines enzymes de la voie sont cytoplasmiques**. Or la membrane 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 (*tu vas le voir dans 2 secondes mais si on a de l'aspartate, c'est que le pyruvate vient du lactate et si on a du malate, c'est que le pyruvate vient de l'Alanine (ALA dans malate et dans Alanine pour le mémo)*).

Alors là je te conseille pour toute cette partie de suivre avec mon schéma parce que c'est ultra visuel pour comprendre. On commence en bas à gauche du schéma, soit au niveau de l'alanine, soit au niveau du lactate selon la source utilisée pour créer le pyruvate.



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

Le **pyruvate**, qui passe du cytoplasme à la mitochondrie via la **pyruvate translocase**, sera alors transformé en **OAA** par la **pyruvate carboxylase**. L'OAA ainsi formé sera lui-même transformé en **malate** par la **MDH mitochondriale** qui va donc utiliser une molécule de $\text{NADH} + \text{H}^+$. Le malate traverse ensuite la membrane mitochondriale grâce à un transporteur pour se retrouver dans le cytoplasme. Et une fois dedans, elle est transformée par la **MDH cytoplasmique** pour redonner de l'OAA et du $\text{NADH} + \text{H}^+$ cytoplasmique (puisque'elle utilise le NAD^+ oxydé). *On rappelle qu'on fait ça parce que les membranes mitochondriales sont **imperméables à l'OAA** et qu'il faut trouver un moyen de la faire sortir de la mitochondrie étant donné que les étapes suivantes se déroulent dans le cytoplasme.*

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 :

L'OAA obtenu par **carboxylation** du **pyruvate** sera cette fois-ci transformé en **aspartate**, par transamination. L'aspartate quitte la mitochondrie pour rejoindre le cytoplasme, et restitue de l'OAA cytoplasmique.

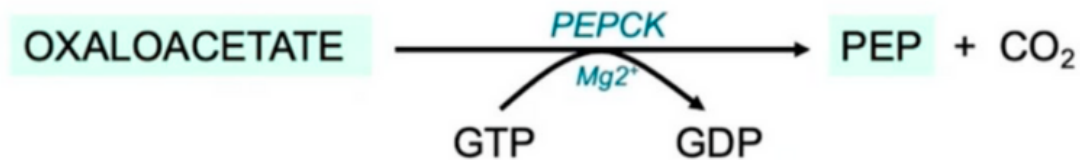
Encore une fois l'OAA pourra, en plus d'être transformé en PEP, donner du **malate** grâce à la **MDH cytoplasmique** pour conserver un équilibre. Le malate pourra alors revenir dans la mitochondrie afin d'être retransformé en OAA qui pourra redonner de l'aspartate, et ainsi de suite.

On peut voir que toutes ces réactions permettront en plus de générer du **glutamate** qui est essentiel dans le **métabolisme des acides aminés**.

Allez ça va t'as fait le plus dur. J'ai mis du temps à comprendre entièrement ce schéma donc si ça rentre que par étape c'est ok ! Ca sert à rien de tout précipiter si c'est juste du bourrage de crâne. Souffle un coup, la fin est toute tranquille !

3. Décarboxylation de l'OAA en PEP (étape cytoplasmique)

c'est une réaction **irréversible** et catalysé par la **PEPCK** qui utilise le magnésium (Mg^{2+}) comme cofacteur. Ici, l'OAA qui a rejoint le cytoplasme est décarboxylé et transformé en **PEP**. Cette réaction permet de **libérer du CO_2** et consomme non pas de l'ATP mais du **GTP**.

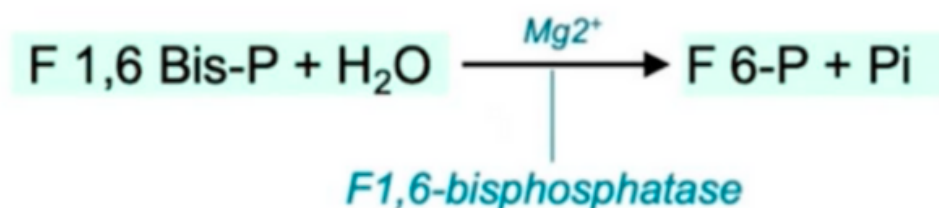


Nous venons donc de voir les deux premières réactions **spécifiques** de la NGG. **Toutes les autres réactions qui mènent ensuite au fructose-1,6-bisphosphate (F-1,6BisP) à partir du PEP sont les mêmes que celles de la glycolyse**, et ici elles sont simplement empruntées dans l'autre sens (car réversibles) *(je vous remets pas les étapes ici, c'est juste les mêmes réversibles que dans la GL mais à l'inverse)*.

4. 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 +++** *(et en plus on utilise une enzyme différente)*.

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**.

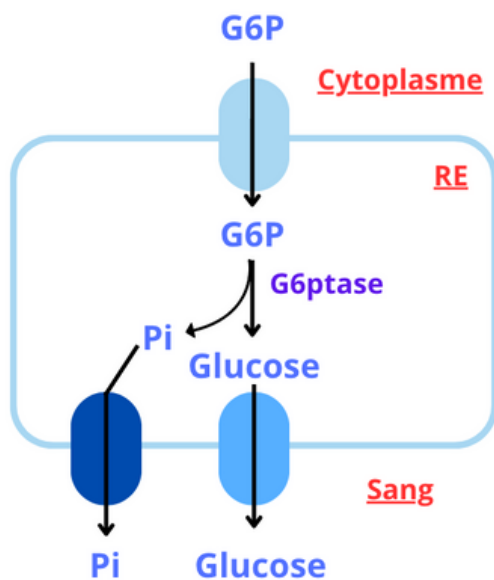


5. Isomérisation du G6P en F6P

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**.

6. 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.



C'est le même schéma que dans la dernière étape de la GGL hépatique

Ensuite, comme dans la GGL, le G6P est déphosphorylé et donne du glucose et du P_i , qui sortent tous deux du RE par des transporteurs. Le glucose pourra alors sortir de la cellule hépatique et être distribué dans le sang.

Tut' rentres ça dans le crâne :

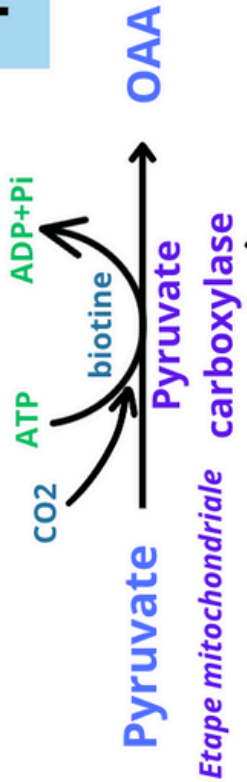
la déphosphorylation du glucose dans le RE des hépatocytes est vraiment importante, que ce soit dans la NGG ou la GGL, car **sans elle la molécule de glucose ne peut pas être libérée dans la circulation sanguine. +++**

Au final, la NGG nécessite la consommation de 2 molécules de pyruvate, 4 molécules d'ATP, 2 molécules de GTP, 4 molécules d'eau et 2 molécules de $NADH+H^+$ pour produire du glucose, mais aussi 4 molécules d'ADP, 2 molécules de GDP, 6 molécules de P_i et enfin 2 molécules de NAD^+ accompagnés de 2 protons. **C'est donc une voie qui consomme beaucoup d'énergie.**

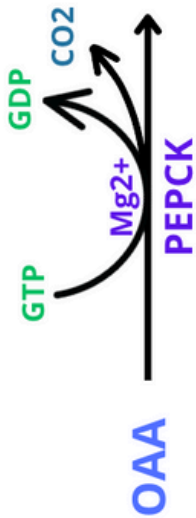
Bon maintenant vous me connaissez et vous savez ce qui va suivre à la prochaine page (alors juste celui là il fait peur parce qu'il part dans tous les sens mais paniquez pas promis quand on le fait par étape et détail par détail ça le fait) ?



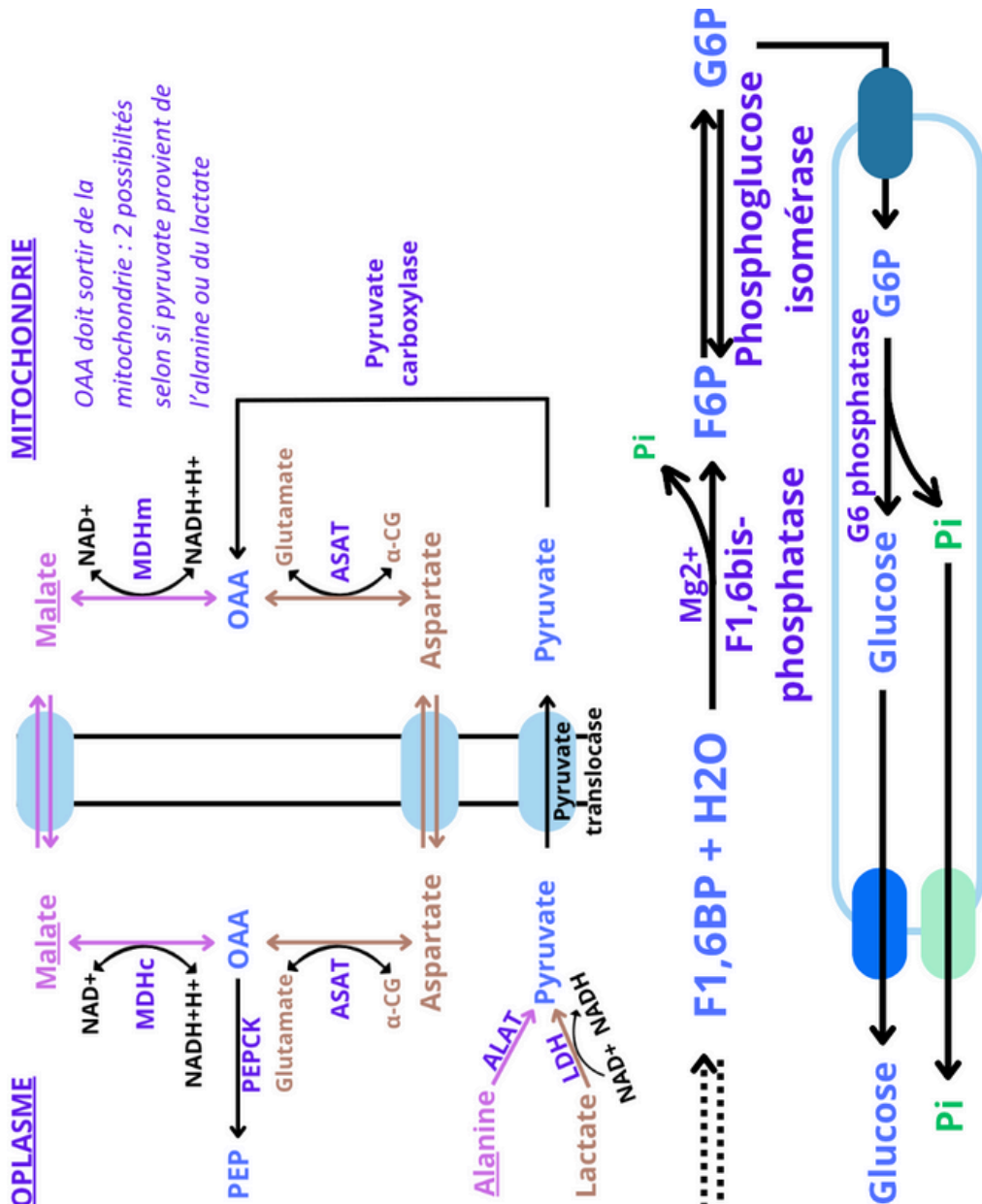
NÉOGLUCOGENÈSE



Cette étape détaillée



Etapes 3 à 8 = étapes réversibles GL en sens inverse



IV. Les précurseurs de la NGG

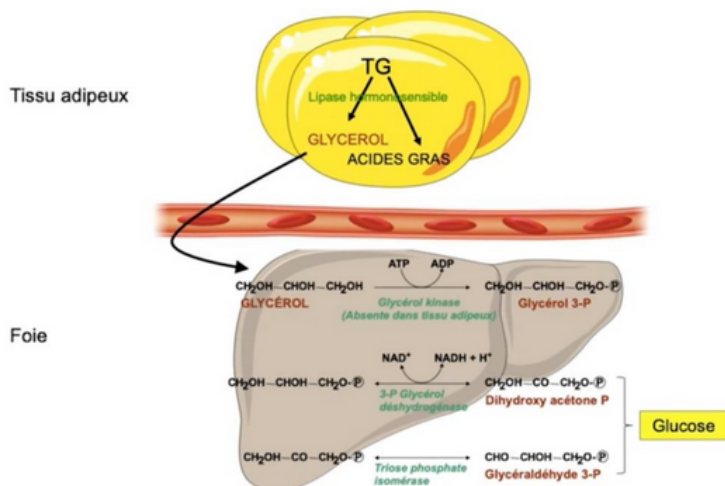
Cette partie vous allez la revoir largement dans la métabo lipidique faite par mon cotut

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 (Cf métabo lipidique)

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 +++ (piège QCM ATTENTION on retient bien et à jamais que la glycérol kinase est ABSENTE du TA +++ dites pas que je vous aurai pas prévenus)** 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**, et ce DHAP pourra ensuite lui-même être isomérisé par la **triose-phosphate isomérase** pour donner du **glycéraldéhyde-3-phosphate**.



Les couleurs du schéma niquent les couleurs de ma fiche j'ai trop le seum mdr mais je peux pas vous mettre du TA en bleu

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.

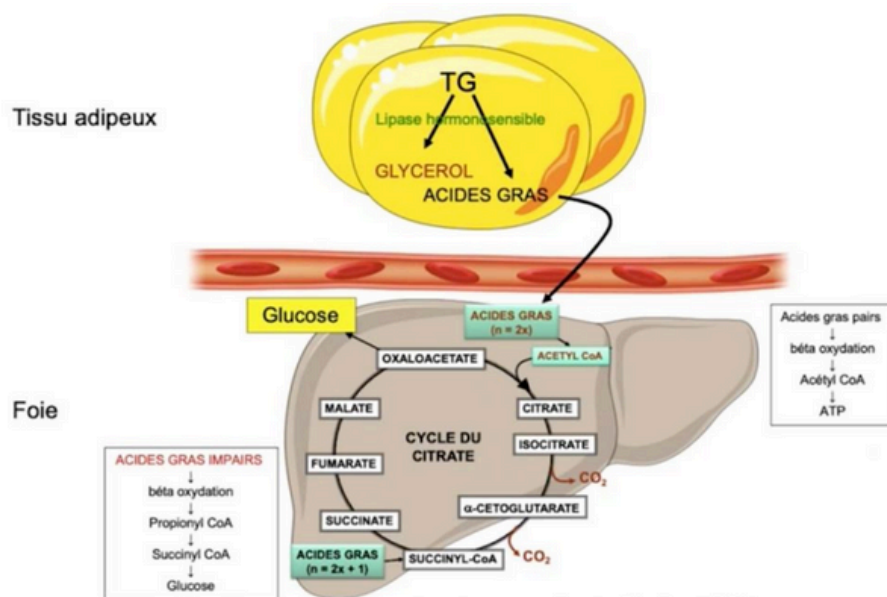
2. Les AG impairs (Cf lipolyse et B-oxydation)

Les **AG** libérés lors de la lipolyse pourront soit être **pairs**, soit **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 :

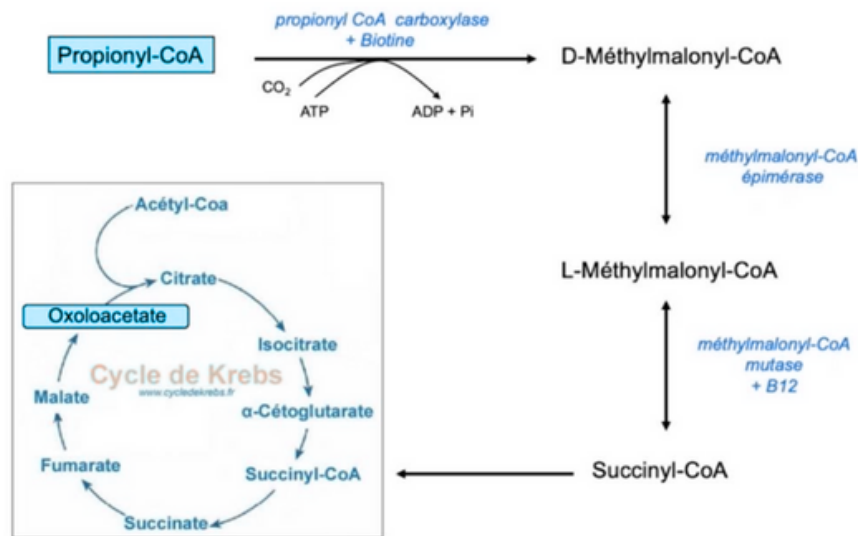
- Les **AG pairs** seront oxydés via la **B-oxydation** pour donner des molécules d'**acétyl-CoA** qui serviront ensuite à faire fonctionner le **cycle de Krebs**, et à produire par conséquent de l'énergie (laquelle sera nécessaire pour faire la NGG)
- Les **AG impairs** seront également **oxydés** mais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



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

Allez courage je te libère bientôt promis

Voici les différentes étapes de sa transformation :



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.

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

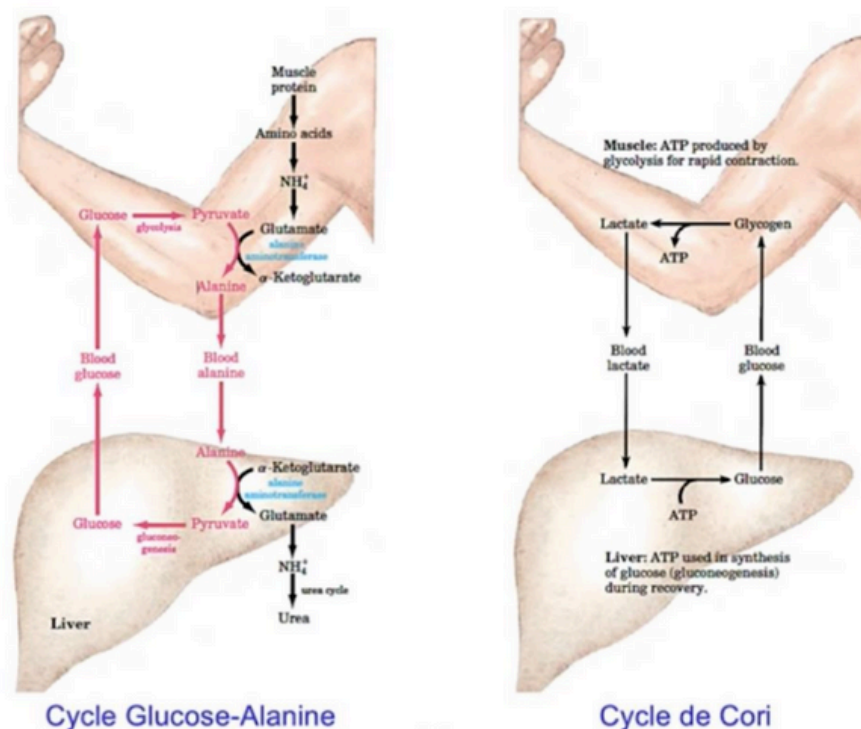
3. Les acides aminés (AA) et le lactate

Rappel : il existe des AA glucogènes qui permettent la formation de glucose, des AA céto-gènes qui permettent la formation de corps cétoniques et des AA mixtes qui permettent la formation des deux.

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

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 NH_3 , 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 anaérobies (lors d'un effort musculaire intense). 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. *(et comme ça tout le monde est content 😊)*

Bon, CA Y EST vous avez fini ce cours, BRAVO parce qu'il est difficile sur certains aspects donc ne vous inquiétez pas si vous ne comprenez pas tout dès le début c'est pas grave, revoyez le plusieurs fois et posez des questions si ça va pas ☹️

Grosse grosse énorme dédi à Manon votre CT log, alias la meilleure CT que l'on ait pu avoir depuis la création du tutorat niçois, celle sans qui on ne pourrait rien faire, notre pilier finalement ! Manon tu es géniale merci d'illuminer nos journées ❤️

Dédi à Enzo qui allume son ordi avec son nez parce qu'il est très concentré en cours de cardio (non c'est pas du tout lui qui m'a demandé de lui faire une dédi), vous allez voir au S2 la microbio c'est THE matière avec l'anat

Dédi à Alicia et Eloise avec qui on est entrain de se faire des ecg en cours avec une montre (on est décidément tous très concentrés mdr)

Dédi à Mina qui adore les hommes chauves (j'espère que tu me préfères d'abord quand même)

Dédi à Lila et Camilia, mon sel et mon poivre qui me font rire à longueur de journée, vivement qu'on retourne chercher des frites au crous mes P2ettes 🍷

Dédi aux P1 qui m'ont fait remarquer mon big erratum sur ma fiche glycolyse (d'ailleurs si vous avez pas vu passer le message il y a une nouvelle version corrigée de ma fiche glycolyse donc virez l'autre et téléchargez la bonne !)

Dédi à tous mes fillots officiels et officieux vous me rendez fière tous les jours ❤️

Dédi à mon copain qui me manque beaucoup trop, les relations à distance c'est trop nul...

Dédi à toi qui a lu cette fiche jusqu'au bout et qui continue de s'accrocher malgré les difficultés et le mauvais temps qui arrive. N'oublie pas de penser aussi un peu à toi et de t'accorder des petites pauses, tu le mérites ☹️

Bisous les zouzous, bossez bien et dormez bien, prenez des douches aussi !! (non je rigole pas)