

FACULTE DE MEDECINE DE CONSTANTINE

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

NEOGLUCOGENESE

PAR DR N. KOUIDER

PLAN

I/ Introduction

II/ Intérêt biomédical

III/ Réactions de la néoglucogénèse

IV/ Bilan énergétique

V/ Déroulement de la néoglucogénèse

1/ A partir du lactate d'origine musculaire

2/ A partir du lactate d'origine érythrocytaire

3/ A partir de l'alanine d'origine musculaire

4/ A partir des autres acides aminés

5/ A partir du glycérol

VI/Régulation de la néoglucogénèse

1/ Régulation allostérique

2/ Régulation hormonale

Néogluco­géné­se

I/INTRODUCTION :

La néogluco­géné­se est le terme utilisé pour décrire tous les méca­nismes et toutes les voies responsables de la conversion des substances non glucidiques en glucose ou en glycogène. Les principaux substrats de la néogluco­géné­se sont les acides aminés glucoformateurs, le lactate et le glycérol. Le foie, le rein et l'intestin sont les principaux tissus impliqués dans cette voie, car ils renferment l'ensemble des enzymes nécessaires.

II/INTERET BIOMEDICAL:

Le corps humain a besoin de glucose. A l'état de repos, le besoin quotidien en glucose est de l'ordre 200g minimum, dont le cerveau consomme à lui seul 75%. Ce besoin minimal correspond à peu près aux réserves qui sont stockées dans différents tissus du corps, en majorité sous forme de glycogène dans le foie et dans le muscle. Au cours du jeûne, ces sources de glucose se tarissent après seulement un ou deux jours. Une sous-alimentation du cerveau en glucose pourrait avoir des conséquences fatales. En effet, le cerveau utilise prioritairement le glucose comme source d'énergie et ne peut s'adapter à la consommation de corps cétoniques qu'après plusieurs jours de jeûne. Dans ce cas, la néogluco­géné­se est sollicitée pour synthétiser du glucose. Pour la fabrication du glucose, sont utilisés en premier lieu l'acide aminé alanine (au cours du jeûne, provenant du catabolisme musculaire) et le lactate (provenant du métabolisme anaérobie des érythrocytes et des muscles actifs). Quelques autres acides aminés (provenant aussi du muscle squelettique) et le glycérol (provenant du catabolisme des lipides au cours du jeûne) peuvent contribuer à la fabrication du glucose. Ce sont surtout le foie et à un moindre degré les reins et l'intestin qui synthétisent suffisamment de glucose pour approvisionner aussi le système nerveux central, le muscle squelettique et les érythrocytes, car ces tissus ne sont pas capables d'assurer leur propre néogluco­géné­se. Les trois organes cités sont les seuls à posséder la glucose 6 phosphatase seul moyen pour une cellule de libérer le glucose à partir du G6P.

III/LES REACTIONS DE LA NEOGLUCOGENESE :

La plupart des réactions de la glycolyse sont réversibles et fonctionnent au cours de la néogluco­géné­se simplement en sens inverse. Les trois réactions clés de la glycolyse sont cependant irréversibles et doivent être remplacées par des voies alternatives. Il s'agit des réactions :

- du phospho-é­nol-pyruvate au pyruvate
- du fructose 6 phosphate au fructose 1,6 biphosphate

- du glucose au glucose 6 phosphate.

Pour contourner ces trois difficultés, la cellule fait appel à d'autres réactions plus favorables.

Le démarrage de la néoglucogénèse exige la conversion du pyruvate en phospho-énol-pyruvate : pour cela deux pyruvates sont nécessaires pour faire un glucose

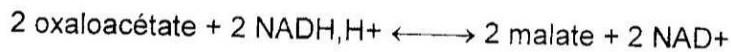
1/ Formation du phospho-énol-pyruvate à partir du pyruvate :

Pour obtenir cette phosphorylation du pyruvate, il y a coopération entre la mitochondrie et le cytosol. La réaction se déroule en deux phases :

- Phase mitochondriale : le pyruvate produit dans le cytoplasme est exporté dans la mitochondrie où il va être carboxylé en oxalo-acétate grâce à la pyruvate carboxylase. Le coenzyme biotine est le donneur du groupement CO₂.



L'oxaloacétate n'a pas la capacité de traverser la membrane interne des mitochondries. Pour cela il va être réduit en malate par la malate deshydrogénase mitochondriale.



Le malate est ensuite transporté de la mitochondrie vers le cytosol grâce à un système navette (la navette du malate).

- Phase cytosolique : dans le cytoplasme, le malate est réoxydé en oxaloacétate par la malate déshydrogénase cytosolique :



Et l'oxaloacétate est transformé en phospho-énol-pyruvate grâce à la phospho-énol-pyruvate carboxykinase, suivant une réaction réversible en présence de GTP :



En résumé la réaction globale de la transformation du pyruvate en phospho-énol-pyruvate est : $2 \text{ pyruvate} + 2 \text{ ATP} + 2 \text{ GTP} \longrightarrow 2 \text{ PEP} + 2 \text{ ADP} + 2 \text{ GDP} + 2 \text{ Pi}$

Les étapes suivantes empruntent la voie de la glycolyse en sens inverse jusqu'au fructose 1,6 biphosphate, car les réactions sont librement réversibles.

2/ Formation du fructose 6 phosphate à partir du fructose 1,6 biphosphate :

Ce passage se déroule sous l'action d'une enzyme spécifique, la fructose 1,6 biphosphatase qui enlève un groupement phosphate par hydrolyse.



Le fructose 6 phosphate est convertit en glucose 6 phosphate par une phosphoglucose isomérase. Ce dernier va entrer dans la dernière réaction de la néoglucogénèse.

3/ Hydrolyse du G6P pour donner le glucose :

L'enzyme nécessaire à cette réaction, la glucose 6 phosphatase, ne se trouve que dans les tissus où s'effectue la néoglucogénèse, à savoir le foie, le rein et l'épithélium intestinal. Cette enzyme détache le dernier résidu de phosphate et libère ainsi le glucose. La glucose 6 phosphatase se trouve dans le réticulum endoplasmique, troisième compartiment cellulaire où s'effectue la néoglucogénèse.



Le glucose ainsi libéré peut grâce à un transporteur (GLUT2) traverser la membrane cellulaire et rejoindre la circulation sanguine puis les différents organes du corps.

IV/ BILAN ENERGETIQUE :

La néoglucogénèse est énergiquement coûteuse. Le bilan des réactions conduisant du pyruvate au glucose est :



V/ DEROULEMENT DE LA NEOGLUCOGENESE:

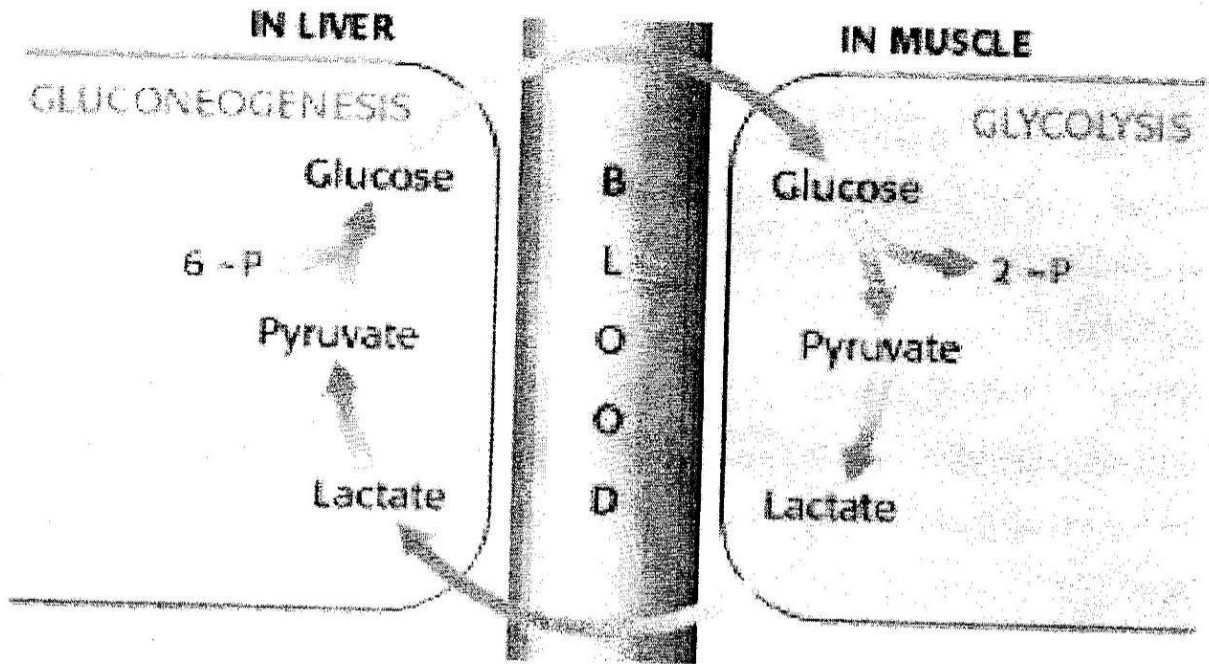
1/ A partir du lactate d'origine musculaire:

En période d'activité musculaire intense, les muscles ont pour seule source d'énergie la glycolyse qui est entretenue par la régénération du NAD^+ , catalysée par la lactate deshydrogénase.



Le lactate produit quitte les muscles et gagne le foie où il est transformé en pyruvate. Cette réaction est favorisée dans l'hépatocyte par le faible rapport $\text{NADH, H}^+/\text{NAD}^+$ tandis que dans le muscle en cours d'effort le rapport $\text{NADH, H}^+/\text{NAD}^+$ est élevé.

Ces interconversions du pyruvate et du lactate sont facilitées par les différences de propriétés catalytiques des iso-enzymes de la lactate déshydrogénase de localisation tissulaire différente. Le pyruvate est transformé dans l'hépatocyte en glucose par la néoglucogénèse. Le glucose peut alors être remis à la disposition du muscle (cycle de Cori)

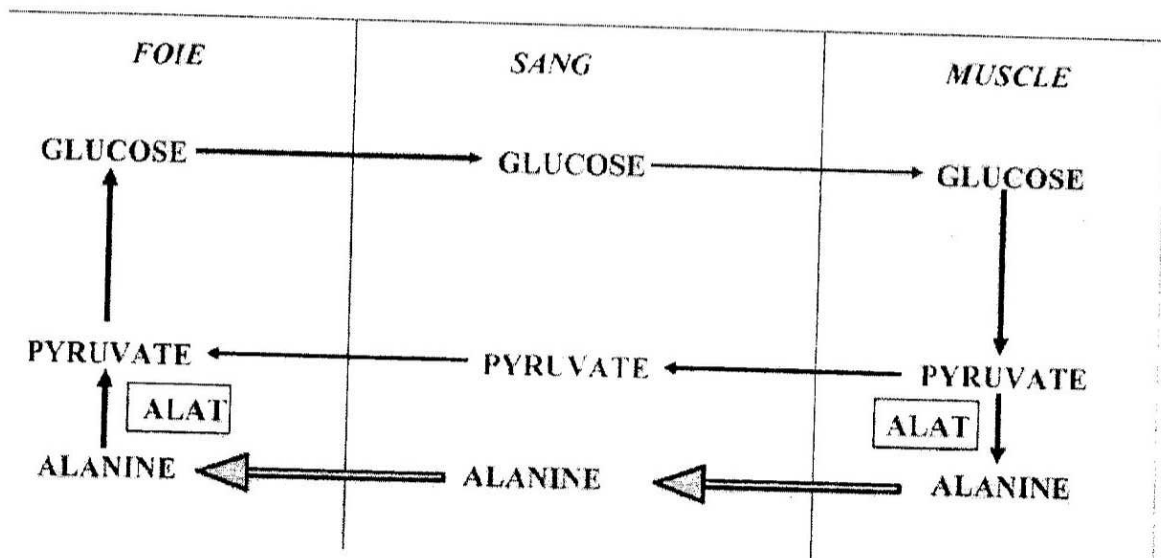


2/ A partir du lactate d'origine érythrocytaire :

Les érythrocytes dépourvus de mitochondries n'ont que la glycolyse comme source d'énergie. La régénération du NAD⁺ se fait grâce à l'activité de la LDH. Les globules rouges produisent ainsi du pyruvate et du lactate qui sont repris par la néoglucogénèse hépatique.

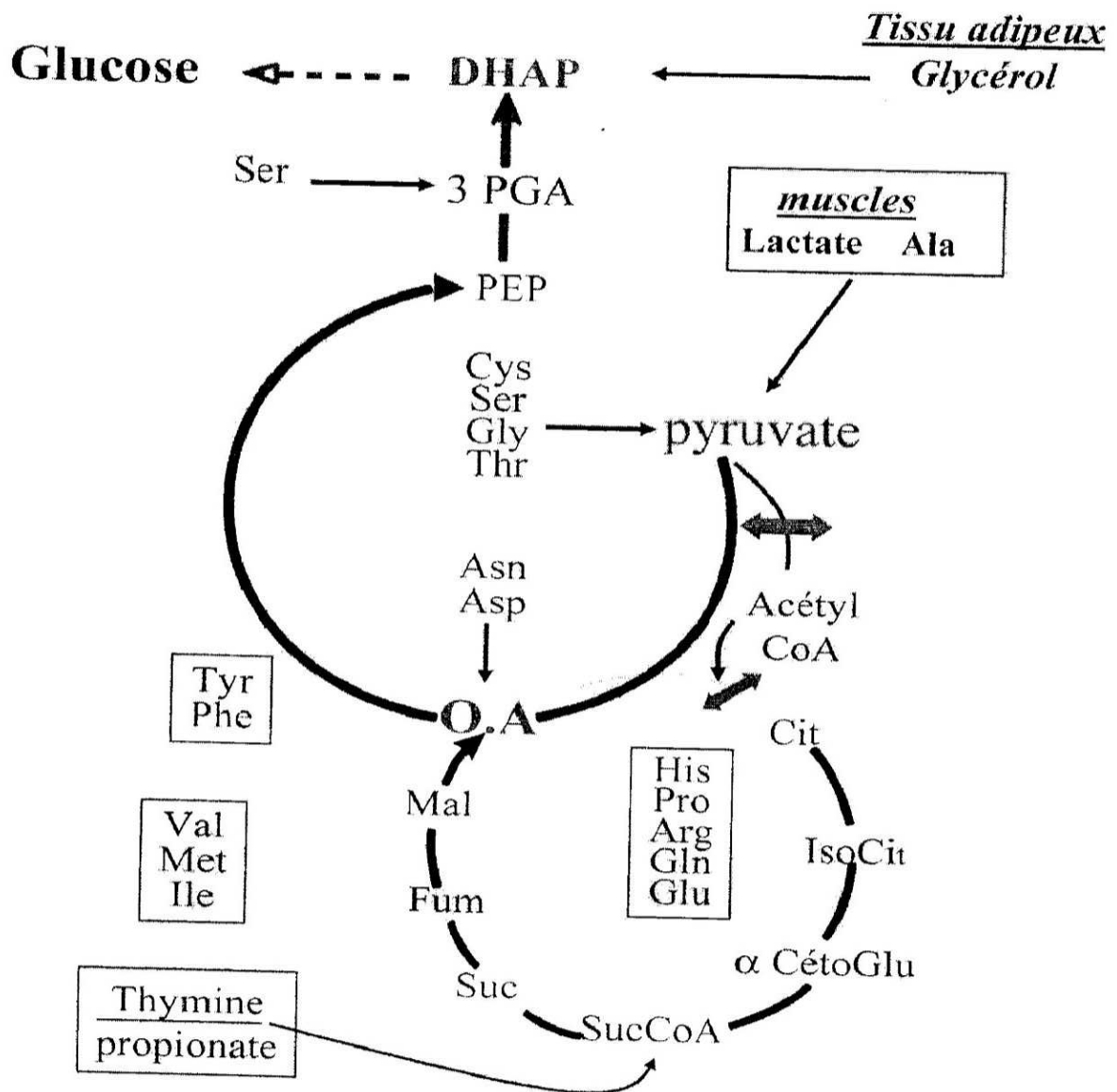
3/ A partir de l'alanine d'origine musculaire :

Le précurseur le plus important du glucose au cours du jeûne prolongé est l'alanine provenant des muscles. Au cours du catabolisme des protéines du muscle et de leurs acides aminés, il se produit relativement beaucoup de pyruvate, qui peut être converti en alanine grâce à l'alanine aminotransférase (ALAT). L'alanine est libérée dans la circulation sanguine et rejoint le foie où elle est reconvertie en pyruvate grâce à une ALAT cytoplasmique.



4/ A partir des autres acides aminés :

Le catabolisme digestif et tissulaire des protéines libère des acides aminés. Les acides aminés dont le squelette carboné est transformé en pyruvate ou en l'un des 4 intermédiaires du cycle de l'acide citrique (l' α cétoglutarate, le succinyl CoA, le fumarate et l'oxaloacétate) sont dits glucoformateurs.



5/ A partir du glycérol :

Le glycérol qui provient de la dégradation des triglycérides dans le tissu adipeux rejoint la néoglucogénèse par le phosphodihydroxyacétone.

Le glycérol est transformé en glycérol 3 phosphate dans le foie grâce à la glycérol kinase, utilisant de l'ATP. Le glycérol 3 phosphate est converti en phosphodihydroxyacétone par une oxydation en présence de NADH, H+, grâce à la glycérol 3 phosphate déshydrogénase.



VI/ REGULATION DE LA NEOGLUCOGENESE:

Comme la glycolyse est régulée au niveau de ses trois réactions irréversibles, la néoglucogénèse est également régulée au niveau de ces trois étapes. Les sites de régulation sont les trois enzymes- clés :

La pyruvate carboxylase, la phospho-énol-pyruvate carboxykinase, la fructose 1,6 biphosphatase. Les régulations de la glycolyse et de la néoglucogénèse s'effectuent de façon opposée.

1/ Régulation allostérique :

Cette régulation s'exerce sur deux sites majeurs qui sont :

- Les deux réactions concurrentes catalysées par la pyruvate déshydrogénase (vers le cycle de l'acide citrique) et la pyruvate carboxylase (vers la néoglucogénèse)
- Les deux réactions inverses catalysées par la PFK 1 (glycolyse) et la fructose 1,6 biphosphatase (néoglucogénèse)

a/ Régulation de la pyruvate déshydrogénase et de la pyruvate carboxylase :

Pyruvate déshydrogénase	Pyruvate carboxylase
Inhibée par l'acétyl-CoA, le NADH, H+ et l'ATP	Activée par l'acétyl-CoA, le NADH, H+ et l'ATP

b/ Régulation de la PFK 1 et de la fructose 1,6 biphosphatase :

PFK 1	Fructose 1,6 biphosphatase
Inhibée par le citrate et l'ATP	Inhibée par le fructose 2,6 BiP
Activée par le fructose 2,6 BiP	Activée par le citrate et l'ATP

2/ Régulation hormonale :

Dans cette régulation, il faut considérer le cas du foie dont le rôle fondamental est de maintenir le taux du glucose sanguin. La régulation réciproque de la glycolyse et de la néoglucogénèse est assurée par le taux du fructose 2,6 BiP. Ce métabolite est un effecteur allostérique positif de la PFK 1 et négatif de la fructose 1,6 biphosphatase. En concentration suffisante, il active par ce biais la glycolyse pendant qu'il inhibe la néoglucogénèse.

Ainsi en présence d'un excès de glucose, la concentration en fructose 2,6 BiP augmente par action de l'insuline ce qui stimule la glycolyse et inhibe la néoglucogénèse. Par contre lorsque le glucose vient à manquer, l'action du glucagon va entraîner une baisse de la concentration du fructose 2,6 BiP, ce qui désactive la PFK 1 et supprime l'inhibition de la fructose 1,6 biphosphatase entraînant par la même une stimulation de la néoglucogénèse.