

Université de MOSTAGANEM

Faculté de médecine

Département de médecine

Biochimie métabolique

La néoglucogenèse

Plan du cours :

Introduction

- I. Définition
- II. Caractéristiques
- III. les réactions de la néoglucogenèse
- IV. Déroulement de la néoglucogenèse
- V. régulation de la néoglucogenèse
- VI. comparaison entre NGG et glycolyse

Conclusion

Introduction

Certains tissus comme le cerveau, les globules rouges, la région médullaire du rein, le cristallin, la cornée et le muscle en contraction rapide ont besoin d'un approvisionnement continu en glucose.

Les réserves du glycogène=190 g

Donc: les réserves en glucose hépatique ne couvrent que les besoins d'un jour en l'absence d'alimentation glucidique.

Mais comme les stocks du glycogène sont limités, notre organisme dépens dans certaines situations d'un autre mécanisme : LA NEOGLUCOGENE (NGG)

I. La néoglucogenèse: définition

Du grec: NEO = nouveau

GENESIS= création

- ▶ C'est la biosynthèse endogène du glucose à partir de composés non glucidiques

II. Caractéristiques:

N'est pas l'inverse de la glycolyse

Nécessite de court-circuiter les réactions irréversibles de la glycolyse

NGG et glycolyse ne doivent avoir lieu simultanément

Circonstances:

Presque toujours active

Passagèrement ralentie en période post prandiale

S'intensifie en cas de jeune

Localisation:

90% dans le foie

10% dans le cortex rénal et l'épithélium intestinal

Proportions varient (50-50% après 10j de jeune)

Les enzymes sont pour la plus part cytosolique

Précurseurs:

La nature du substrat utilisé dépend des conditions momentanées de l'organisme.

Le point de départ de la NGG se fait à partir de trois précurseurs:

le pyruvate qui provient du lactate, l'alanine et d'autres acides aminés à 3C

L'oxaloacétate (OA) acides aminés à 4C

La di-hydroxy-acetone-phosphate est un point d'entrée plus tardif, elle provient du glycérol

III. Les réactions de la NGG

▶ Étape 1: formation du PEP à partir du pyruvate:

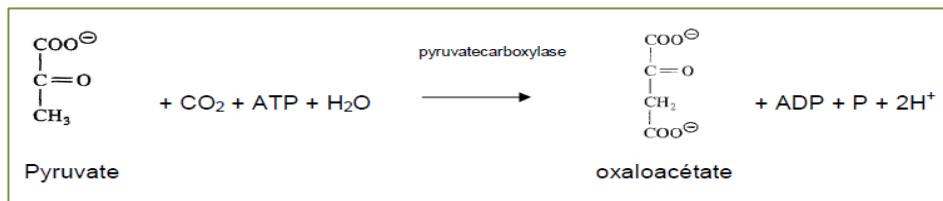
L'inverse de la réaction de pyruvate kinase

Réaction endergonique

Se déroule en deux temps:

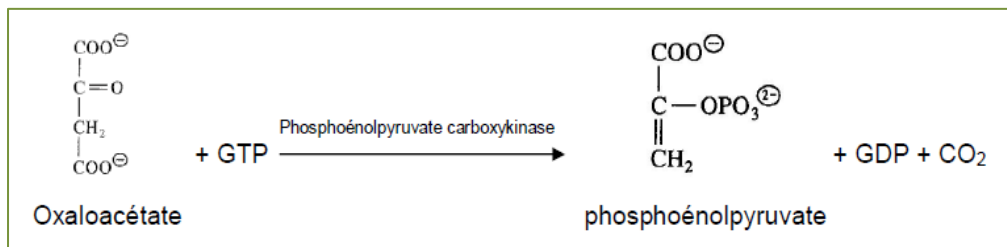


Du pyruvate à l'oxaloacétate :



- Carboxylation de pyruvate par la **pyruvate carboxylase**
- L'enzyme est **mitochondriale**
- Elle utilise la biotine comme coenzyme (transporteur de CO₂)
- Consomme de l'ATP

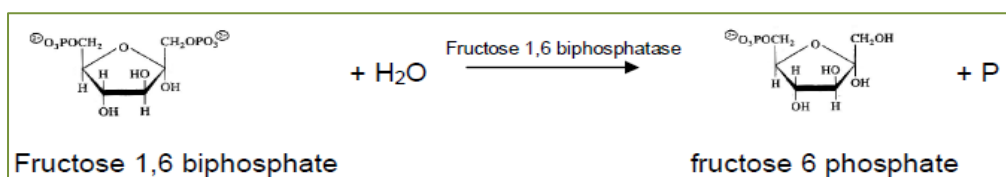
De l'oxaloacétate au PEP :



- Décarboxylation phosphorylation simultanée de l'oxaloacétate
- Catalysée par la **PEP carboxykinase**
- Consommation d'un GTP

PEP sera transformé ensuite en F1,6 biphosphate par une séquence de réactions glycolitiques réversible fonctionnant en sens inverse

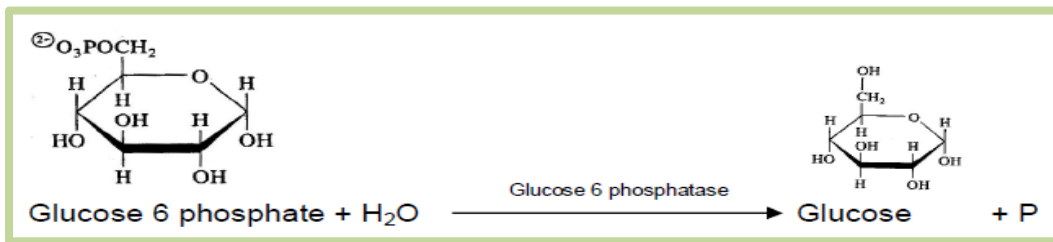
► Étape 2: formation du F6P à partir du F1,6 BP:



- Hydrolyse du groupement phosphates en position 1 par la **fructose 1,6 biphosphatase**

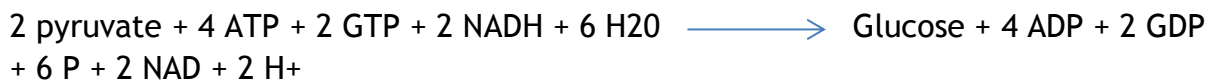
Le F6P produit est ensuite transformé en G6P par une phosphoglucose isomérase

► Étape 3: hydrolyse du G6P:



- Catalysée par la **glucose 6 phosphatase**
- L'enzyme existe uniquement dans le foie le rein et l'intestin
- Le glucose peut ainsi sortir de la cellule et être déversé dans la circulation

Bilan énergétique:



4 ATP:



2GTP:



2 NADH:



4 H₂O:

2 l'énolase

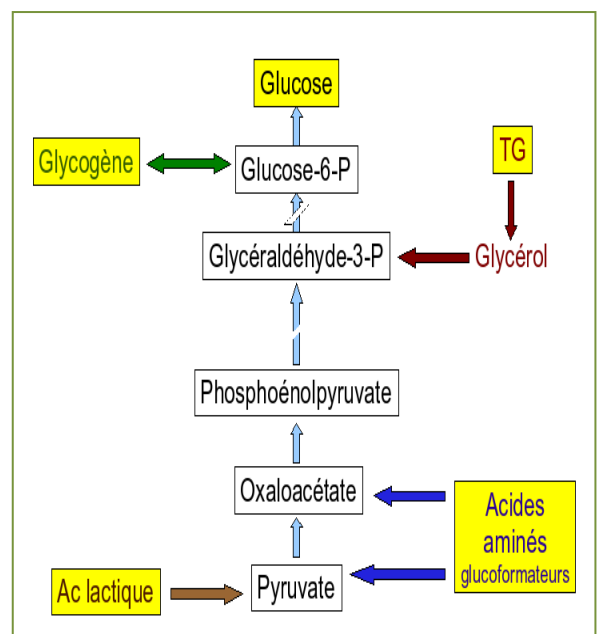
1 F1,6 bisPase

1 G6Pase

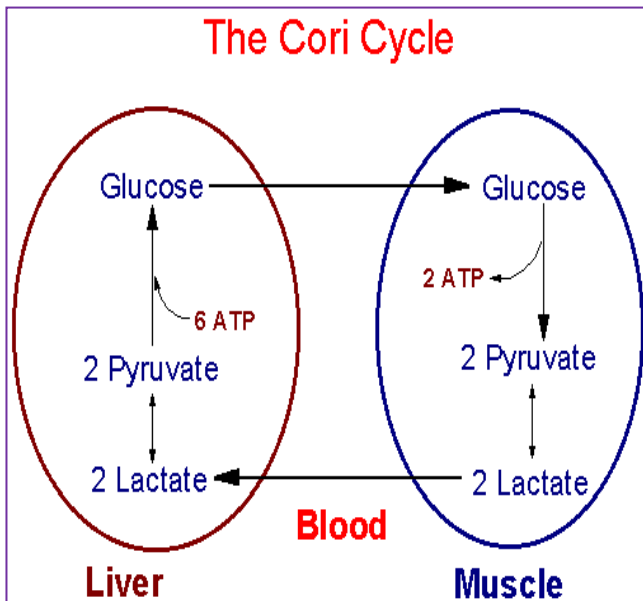
IV. DEROULEMENT DE LA NEOGLUCOGENESE

À partir de:

- Lactate d'origine musculaire et globulaire
- Alanine d'origine musculaire
- Glycérol
- Acides aminés glucoformateurs



Lactate d'origine musculaire



nom de cycle de CORI.

En période d'activité musculaire en anaérobiose

→ l'apport d'oxygène au tissu est insuffisant,

→ seule source d'énergie est la glycolyse;

Le pyruvate est transformé en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH) via la fermentation lactique.

Le lactate produit quitte les muscles et gagnent le foie ou il est transformé en glucose et remis ultérieurement pour les muscles.

Ce cycle de glucose/lactate porte le

Pyruvate et lactate d'origine globulaire:

Le seul carburant du globule rouge est le glucose

La glycolyse est entretenue par la régénération du NAD⁺ grâce à :

→ la transformation: pyruvate en lactate (LDH) +

→ la réduction: méthémoglobine en hémoglobine +++

Les globules rouges produisent un peu de lactate (LDH) et beaucoup de pyruvate (glycolyse).

Alanine d'origine musculaire

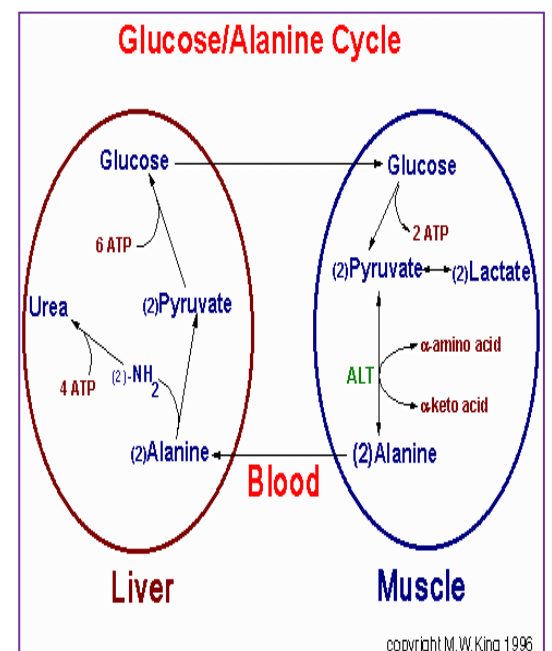
Précurseur constant du glucose au cours du jeûne prolongé, qui provient du catabolisme musculaire des protéines ainsi que du pyruvate glycolytique

→ le pyruvate converti en alanine (ALAT)

→ l'alanine libérée dans la circulation et rejoint le foie

→ puis reconverti en pyruvate (ALAT mitochondriale)

Ce cycle glucose-alanine porte le nom du cycle de FELIG



À partir du Glycérol

Le glycérol est le produit de dégradation des triglycérides (alimentaire, lipoprotéines circulantes, tissus adipeux)

le foie et le rein disposent de la glycérol kinase qui le phosphoryle en glycérol-3-phosphate, ce dernier peut :

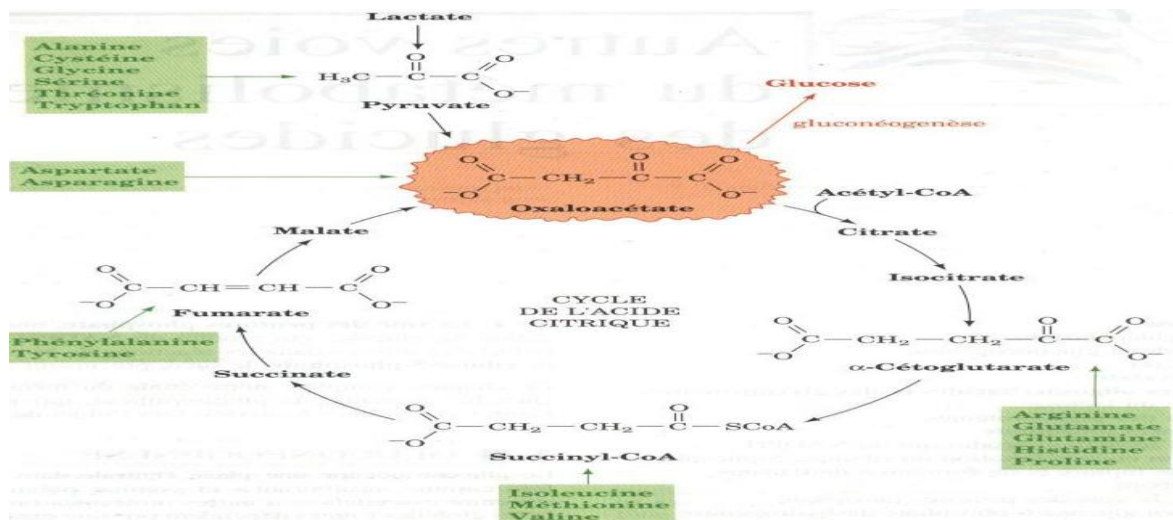
→ Ou bien être accepteur d'acides gras pour être transformé en triglycérides

→ Ou être oxydé en dihydroxyacétone phosphate par la glycérol-3-phosphate déshydrogénase et rejoindre la néoglucogénèse.

Acides aminés glucoformateurs

Les acides aminés dont le squelette carboné est transformé en pyruvate ou en l'un des quatre intermédiaire du cycle du citrate (a.cetoglutarate, succinyl CoA, fumarate et oxaloacétate) sont dits glucoformateurs

Ce squelette carboné sort au niveau du malate pour prendre la direction du PEP



V. NEOGLUCOGENESE LA REGULATION

En absence de contrôle, la glycolyse et la NGG aboutiraient à une perte d ATP et de GTP.

Le but étant d'entretenir le capital glucidique, les deux voies sont régulées de telle sorte que l'une est inhibée lorsque l'autre est active et vice versa.

Après un repas, la glycémie est au maximum, le foie assure la mise en réserve: le glycogène et synthétisé et la glycolyse et la pyruvate déshydrogénase sont activés, dégradant le glucose en acétyl coA pour la biosynthèse d'acides gras et la mise en réserve de lipides.

A l'état de jeun, le foie maintient la glycémie à la fois en stimulant la glycogénolyse et en inversant la glycolyse pour assurer la gluconéogenèse en utilisant essentiellement des produits de la dégradation des protéines et en faisant intervenir le cycle glucose-alanine.

Il existe 02 régulations couplées : allostérique et hormonale:

La régulation hormonale est assurée essentiellement par le glucagon et l'insuline.

Le régulation allostérique est assurée par le F2-6 BP et le taux des différents résidus énergétiques: l'acétyl coA, ATP, NADH,H+

Qui se font à deux niveaux:

→ Engagement du pyruvate: acétyl coA ou OAA

→ Passage du F1-6 BP au F 6 P

Là ou intervient les deux couples d'enzymes-clés de la glycolyse et le NGG

Engagement du pyruvate: Pyruvate déshydrogénase: PDH/ Pyruvate carboxylase: pc

A distance d'un repas, la glycémie diminue → sécrétion du glucagon

Il active par une protéine kinase AMPc dépendante, une triglycéride lipase (hydrolyse les triglycérides), induisant le catabolisme des acides gras → production: acétyl coA, NADH/H+

→ énergie

→ Activation de la NGG en engageant le pyruvate dans la voie de l'oxaloacetate et non pas l'acétyl coA.

L'acétyl-coA, le NADH,H+ et l'ATP sont des activateurs allostérique de la PDH-kinase qui inactive par phosphorylation la PDH

L'acétyl-coA est un activateur allostérique de la PC

DONC:

si ↑ d'énergie → freine l'entrée dans le cycle du citrate

→ Engagement du pyruvate vers PEP

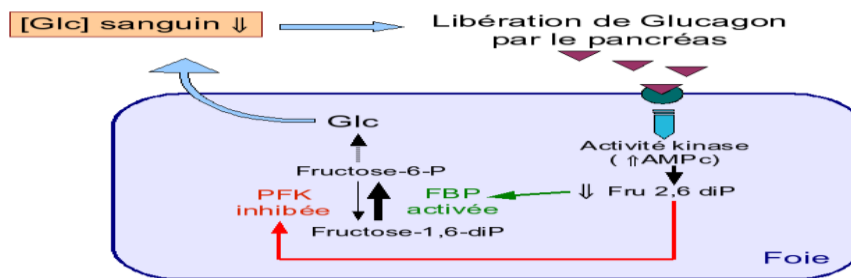
Du f(1-6)bisp au f(6)p:

Le F2,6 BP est synthétisé par la PFK2 et déphosphorylé en F6P par la F2,6BPase, l'équilibre entre les deux est sous control du glucagon:

La PFK2 est désactivée par la protéine kinase A, ce qui arrête la production du F2,6BP.

En même temps la même protéine kinase A stimule l'activité de la F2,6BPase

La baisse de la concentration cellulaire en F2,6BP active la NGG



- ▶ Par contre, l'insuline en hydrolysant l'AMPc inverse les réactions: (pas de TG-lipase).

Et par des réactions en cascade, l'insuline conduit à l'activation d'une phosphatase insulino-dépendante qui permet la déphosphorylation à la fois de PFK2 et de FBP2.

La synthèse de F-2,6-BP peut reprendre avec comme conséquence la stimulation de la glycolyse et l'arrêt de la néoglucogenèse

- ▶ L'adrénaline, signal de stress, joue dans le foie un rôle de second ordre; elle agit de façon analogue au glucagon en augmentant la concentration de l'AMPc

Tableau comparatif entre la glycolyse et de la néoglucogenèse

Caractéristiques	Glycolyse	Néoglucogenèse
Définition	dégradation du glucose en pyruvate	synthèse du glucose à partir de précurseurs non glucidiques
Localisation	cytosol	Cytosol, mitochondrie, RE
Réactions enzymatiques	- 3 irréversibles - 7 réversibles	-3 irréversibles - 8 réversibles
Réactions réversibles communes	Glucose-6-P \longleftrightarrow fructose-6-p F 1-6 BP \longleftrightarrow PEP	
Energétique	Production de : 2 ATP et de 2 NADH,H ⁺	Consommation de 4 ATP, 2 GTP et 2 NADH,H ⁺
Bilan	*Glucose + 2 ADP + 2 Pi + 2 NAD ⁺ \longrightarrow 2 pyruvate + 2 ATP + 2 NADH,H ⁺	*2 p+ 2 NADH,H ⁺⁺ 2GTP + 4 ATP \longrightarrow Gluc+2 NAD ⁺ + 2 GDP + 4 ADP + 6 Pi .

Conclusion :

La NGG consiste en la biosynthèse du glucose a partir de différents composées non glucidique par différents précurseurs.

Cela, en réponse aux besoins cellulaire afin d'assurer un flux continu aux tissus gluco-dépendant (érythrocyte, cerveau...), même si en consommant de l'énergie plus que l'on produit...NOBLESSE EXIGE!!