

La néoglucogenèse

INTRODUCTION

1-DEFINITION

- La néoglucogenèse ou formation de sucres nouveaux est la synthèse de molécules glucidiques principalement : glucose , à partir de molécules non glucidiques
- La néoglucogenèse a lieu à 90% dans le foie et a 10% dans le rein et l'intestin
- Elle est presque toujours active. Passagèrement ralentie en post prandiale, en période de jeûne: elle s'intensifie des les 1ères heures, en période d'activité musculaire: le lactate d'origine musculaire est le principal précurseur de la néoglucogenèse

2-INTERET

1- Le glucose est :

-comme source d'énergie,

- nécessaire à toutes les cellules
- indispensable: aux cellules glucodépendantes : GR, neurones, et aux cellules qui, en anaérobiose, dépendent de la glycolyse : muscles

-comme précurseur, indispensable a la biosynthèse de molécules d'intérêt biologique

2- Les besoins en glucose de l'organisme sont couverts:

-par l'alimentation

-par la glycogénolyse hépatique

-et par la néoglucogenèse : elle participe activement au maintien de la concentration du glucose dans le sang pour satisfaire les exigences énergétiques de l'organisme

I-LES RACTIONS ENZYMATIQUES DE LA NEOGLUCOGENESE

-Elle utilise le **sens inverse** des réactions de la glycolyse **sauf les 3 réactions irréversibles** :

- Réaction 1: catalysée par la glucokinase.
- Réaction 2 : catalysée par la PFK1.
- Réaction 3: catalysée par la pyruvate kinase

-Qu'elle doit contourner par des réactions spécifiques irréversibles et certaines réactions du cycle de krebs

-Les 3 portes d'entrée des précurseurs dans la néoglucogenèse sont :

- **Pyruvate:** lactate, alanine, A aminés glucoformateurs.
- **Phosphoénolpyruvate:** acide aminés glucoformateurs dont le métabolisme rejoint les intermédiaires du cycle de Krebs.
- **La dihydroxyacétone phosphate:** glycérol

-Les dérivations de la néoglucogénèse:

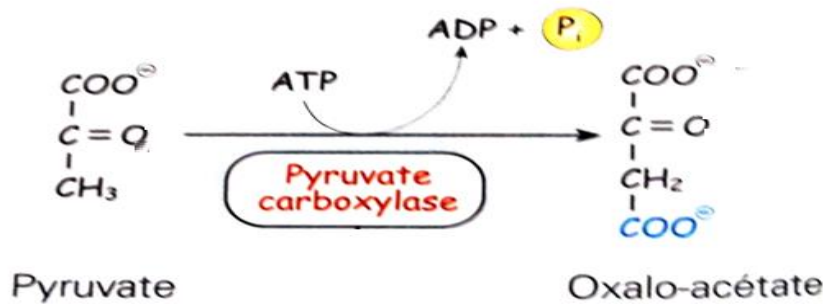
Réaction1 a:

Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate

Elle Consomme une molécule d'ATP.

Catalysée par la : pyruvate carboxylase , strictement mitochondriale.

Importante : plus des 2/3 des précurseurs de la néoglucogénèse se passent par cette réaction.

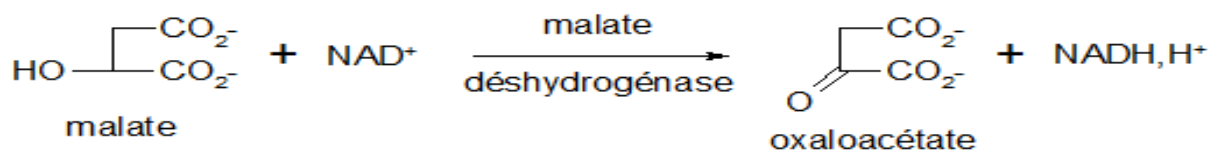


Réaction1b :

Réduction de l'oxaloacétate en malate.

C'est en sens invers ,la 8^{ème} réaction du cycle de l'acide citrique

Enzyme: malate déshydrogénase mitochondriale à coenzyme NAD



Réaction1c :

Oxydation du malate après sa sortie de la mitochondrie en oxaloacétate.

Réaction inverse de la précédente.

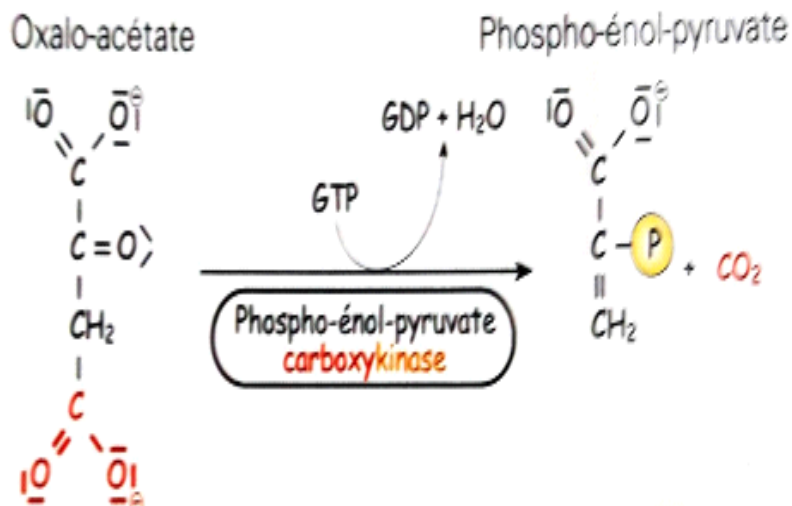
Enzyme: malate déshydrogénase cytosoliques à coenzyme NAD

Réaction1 d :

Décarboxylation phosphorylante de l'oxaloacétate en phosphoénolpyruvate.

Elle Consomme une molécule d'ATP

Enzyme: phosphoénolpyruvate carboxykinase..

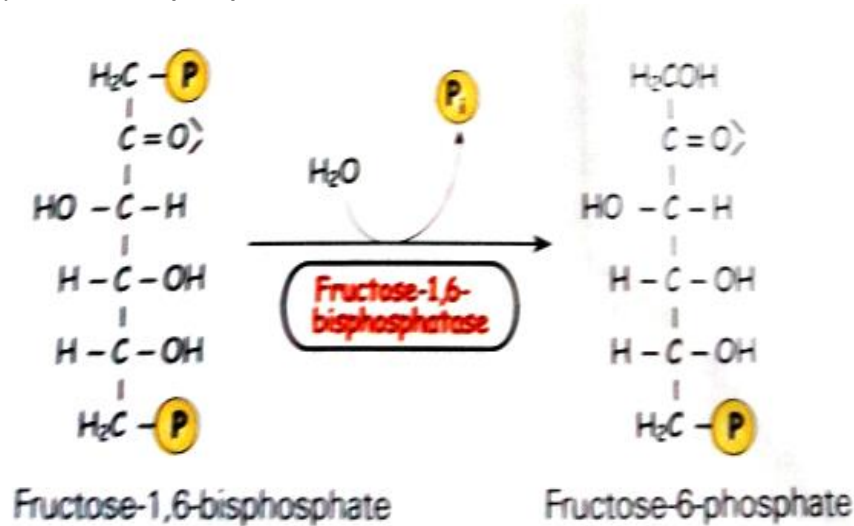


Réaction 2:

Hydrolyse du phosphate en C1 du fructose-1,6-bisphosphate en fructose-6-phosphate

Contourne la troisième réaction de la glycolyse.

Enzyme: **F-1,6-bisphosphatase**.

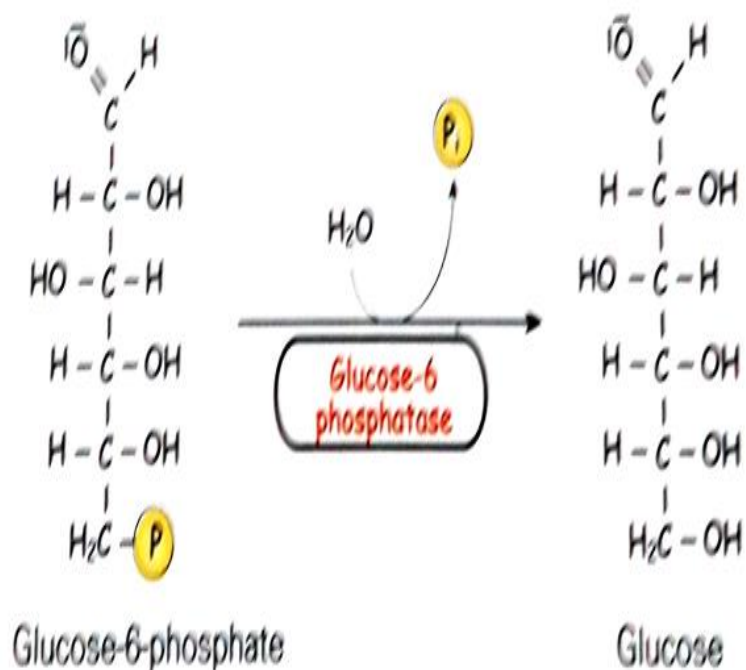


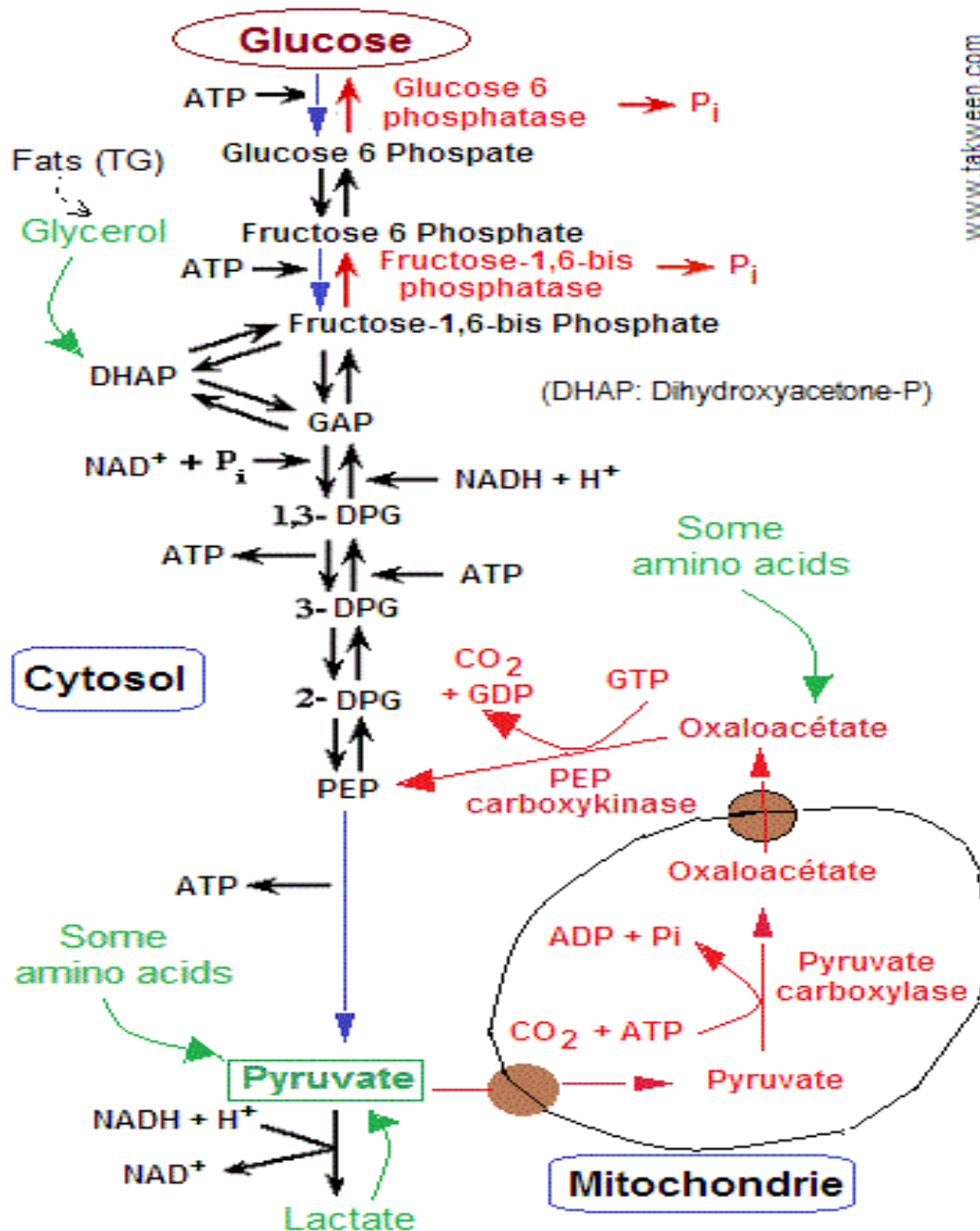
Réaction 3:

Hydrolyse du phosphate en C6 du glucose-6-phosphate en glucose.

Contourne la première réaction de la glycolyse.

Enzyme: **glucose -6-phosphatase essentiellement Hépatique** mais aussi rénale.





II-BILAN ENERGETIQUE

Du Pyruvate au PEP: 2 molécules d'ATP consommées

1 molécule d'ATP du Pyruvate à l'OAA.

Et 1 autre de l'OAA au PEP.

Du 3-phosphoglycérate → 1,3-bisphosphoglycérate.

1 molécule d'ATP consommée.

Donc : de 2 molécules de pyruvate à une molécule de glucose : $2 \times 3 \rightarrow 6$ ATP consommés.

Le cout énergétique de la néoglucogenèse : 4 ATP de plus qu'une glycolyse reverse, c'est le Prix de l'irréversibilité des réactions de la glycolyse

III-DEROULEMENT DE LA NEOGLUCOGENESE

1- NEOGLUCOGENESE A PARTIR DU LACTATE MUSCULAIRE

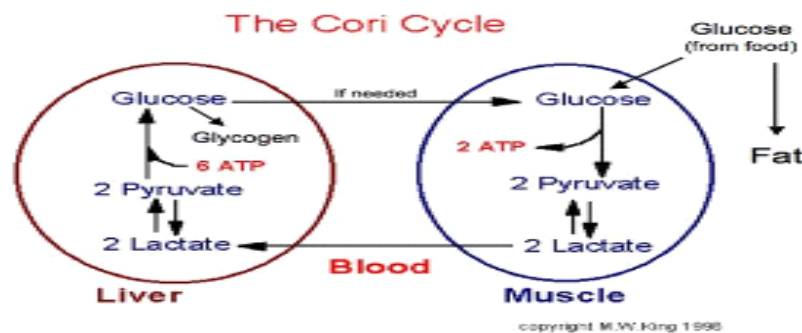
En période d'activité musculaire, en anaérobiose, c.à.d. quand l'apport en oxygène est insuffisant, les muscles ont pour seule **source d'énergie la glycolyse**.

La glycolyse est entretenue par la régénération du NAD.

La réaction **pyruvate** → **lactate** ré oxyde le NADH,H⁺, réduit par la réaction 3-GAP → 1.3 biphosphoglycérate

Le Lactate formé quitte le muscle, rejoint le foie, où il est transformé en glucose qui est ultérieurement remis à la disposition des muscles.

Ce Cycle glucose lactate porte le nom de cycle de Cori.



2- NEOGLUCOGENESE A PARTIR DU PYRUVATE ET LACTATE D'ORIGINE GLOBULAIRE

Le métabolisme énergétique des globules rouges est simple : le glucose est le seul carburant en anaérobiose, car dépourvues de mitochondries donc de cycle de krebs et de phosphorylation oxydative

La glycolyse est entretenue par régénération du NAD⁺:

un peu grâce a la réaction : pyruvate → lactate catalysée par la lactate déshydrogénase.

Les GR produisent ainsi un peu de lactate et beaucoup de pyruvate qui sont repris par la néoglucogénèse hépatique

3- NEOGLUCOGENESE A PARTIR DES ACIDES AMINES : ALANINE D'ORIGINE MUSCULAIRE ET ACIDES AMINES GLUCOFORMATEURS

le catabolisme du squelette carboné des AA conduit **au pyruvate** ou à l'un des intermédiaires du cycle de l'acide citrique qui sont : α - cétooglutarate , Succinyl-COA, Fumarate , Oxaloacétate. tous les A.aminés sont dits glucoformateurs , sauf la leucine

Le squelette carboné qui entre dans le cycle de l'acide citrique en sort au niveau du malate pour prendre la direction du phosphoenolpyruvate

4- NEOGLUCOGENESE A PARTIR DU GLYCEROL

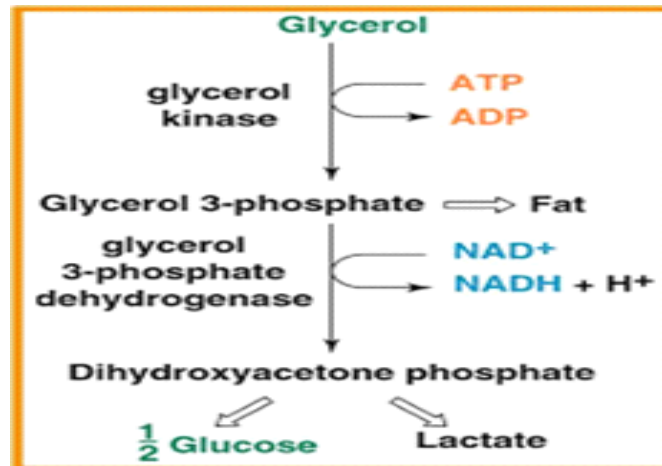
Le glycérol est le produit d'hydrolyse des TG.

Seuls 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 la synthèse des TG.

Ou bien être oxydé en **DHAP** par la glycérol-3-phosphate déshydrogénase et rejoindre ainsi la néoglucogénèse.



IV-REGULATION DE LA NEOGLUCOGENESE

Le but : entretenir le capital glucidique nécessaire aux tissus glucodépendants : cerveau et GR

Les moyens: 2 sites majeurs de la régulation:

Le premier site: Les 2 réactions concurrentes ayant comme substrat commun le pyruvate

- Réaction pyruvate → acétyl-CoA catalysée par la pyruvate déshydrogénase qui mène vers le cycle de Krebs
- Réaction pyruvate → oxaloacétate catalysée par la pyruvate carboxylase qui initie la néoglucogénèse

Le deuxième site:

- Les réactions entre le fructose-6-phosphate et le fructose-1,6-bisphosphate catalysées dans le sens de la néoglucogénèse par la fructose-1,6-bisphosphatase et dans le sens de la glycolyse par la phosphofructokinase 1.

-La néoglucogénèse est sous la dépendance du glucagon : à distance d'un repas, la glycémie diminue, le glucagon est sécrété en réponse à ce stimuli, il active le catabolisme des acides gras qui libère : acétyl-CoA et le NADH, H⁺, déclenchant la néoglucogénèse en favorisant la réaction pyruvate → oxaloacétate en dépend de la Réaction pyruvate → acétyl-CoA

1- Réaction pyruvate → acétyl-CoA et pyruvate → oxaloacétate.

- ✓ L'activité de la pyruvate déshydrogénase est diminuée par l'acétyl-CoA, le NADH, H⁺ et l'ATP.

- ✓ La pyruvate carboxylase est soumise à un contrôle allostérique de l'acétyl-CoA qui est activateur.

2- Réaction fructose-1,6-bisphosphate → fructose-6-phosphate-

La PFK1 est soumise à un contrôle allostérique :

- Inhibée par le citrate (intermédiaire du cycle de Krebs) et l'ATP témoin de la satisfaction des besoins en énergie.
- Activée par le fructose-2,6-bisphosphate

La fructose 1, 6-bisphosphatase: est soumise à un contrôle allostérique:

- Activée par le citrate et l'ATP.
- inhibée par le fructose 2,6-bisphosphate

Le taux du fructose-2,6-bisphosphate est sous le contrôle du glucagon

le glucagon diminue le taux du fructose-2,6-bisphosphate par activation de la fructose 2,6 biphosphatase

En période de jeûne: le glucagon active la néoglucogénèse et freine la glycolyse

Par contre L'insuline : en postprandiale: active la glycolyse et inhibe la néoglucogénèse