

# Néoglucogénèse

## **I/INTRODUCTION :**

La néoglucogénèse est une voie caractéristique du foie et du jeûne. Elle produit du glucose à partir de substrats non glucidiques. Ces substrats sont produits par les tissus périphériques, libérés dans le sang et captés par le foie.

1. Le lactate représente 40 à 50 % du flux néoglucogénique. Produit par le métabolisme anaérobie, il est oxydé en pyruvate.
2. L'alanine représente 30 à 40 % du flux. Libérée par la protéolyse musculaire, l'alanine est transaminée en pyruvate. C'est l'acide aminé glucoformateur le plus important.
3. Le glycérol, libéré par la lipolyse adipocytaire, entre dans la néoglucogénèse au niveau d'un triose phosphate, le PDHA.
4. Le propionyl CoA, substrat mineur, est issu de différentes voies cataboliques. Il entre dans la néoglucogénèse à travers le malate.

Le foie, le rein et l'intestin sont les principaux tissus impliqués dans cette voie, car ils renferment l'ensemble des enzymes nécessaires. Les reins produisent du glucose à partir de la glutamine qu'ils utilisent pour leurs propres besoins. Ce n'est qu'après plusieurs jours de jeûne que la néoglucogénèse rénale prend de l'importance en libérant du glucose dans le sang.

## **II/INTERET BIOMEDICAL :**

Le corps humain a besoin de glucose. A l'état de repos, le besoin quotidien en glucose est de l'ordre 200 g 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 néoglucogénèse est sollicitée pour synthétiser 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 néoglucogénèse.

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/ REACTIONS DE LA NEOGLUCOGENESE :**

La plupart des réactions de la glycolyse sont réversibles et fonctionnent au cours de la néoglucogénèse 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.

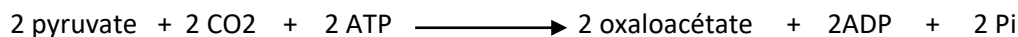
Pour contourner ces trois difficultés, la cellule fait appel à d'autres réactions plus favorables.

Le démarrage de la néoglucogénèse exige la conversion du pyruvate en phospho-énol-pyruvate : pour cela deux pyruvates sont nécessaires pour faire 1 glucose

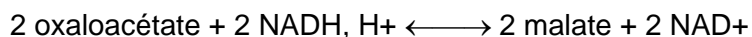
1/ Formation du phospho-énol-pyruvate à partir du pyruvate :

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 CO<sub>2</sub>.

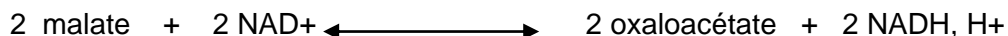


L'oxaloacétate n'a pas la capacité de traverser la membrane interne des mitochondries. Pour cela il va être réduit en malate par la malate deshydrogénase mitochondriale.

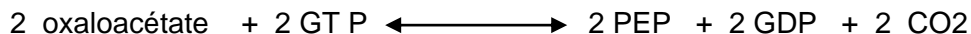


Le malate est ensuite transporté de la mitochondrie vers le cytosol grâce à un système navette (la navette du malate).

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



Enfin 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 :

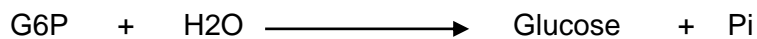
Ce passage se déroule sous l'action d'une enzyme spécifique, la fructose 1,6 biphosphatase qui enlève un groupement phosphate par hydrolyse.



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 :

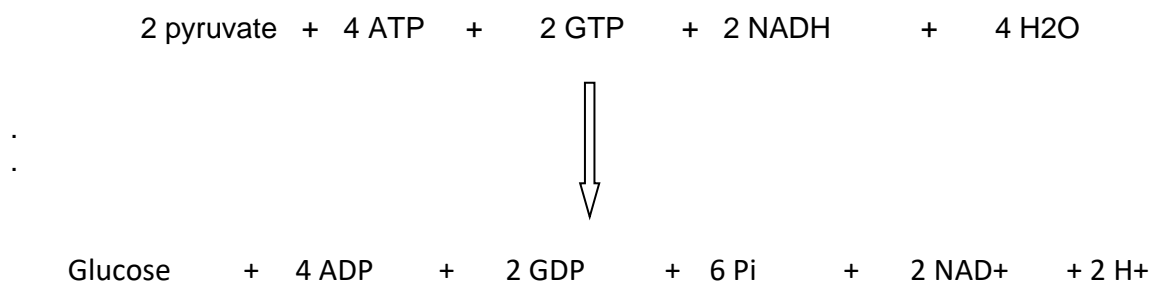
L'enzyme nécessaire à cette réaction, la glucose 6 phosphatase, ne se trouve que dans les tissus où s'effectue la néoglucogénèse, à savoir le foie, le rein et l'épithélium intestinal. Cette enzyme détache le dernier résidu de phosphate et libère ainsi le glucose. La glucose 6 phosphatase se trouve dans 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<sup>+</sup>, catalysée par la lactate déshydrogénase.



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 NADH, H<sup>+</sup>/NAD<sup>+</sup> tandis que dans le muscle en cours d'effort le rapport NADH, H<sup>+</sup>/NAD<sup>+</sup> est élevé.

Ces inter conversions du pyruvate et du lactate sont facilitées par les différences de propriétés catalytiques des isoenzymes 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<sup>+</sup> 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.

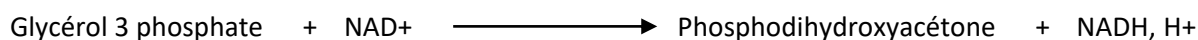
4/ A partir des autres acides aminés :

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' $\alpha$  cétooglutarate, 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 NAD<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>, 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 :

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

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

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

D'autre part l'oxydation des acides gras, très active en période de jeûne, stimule la néoglucogénèse.

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.

## **VII/ ANOMALIES DE LA NEOGLUCOGENESE :**

Une augmentation de la néoglucogénèse existe au cours des diabètes sucrés et contribue à l'hyperglycémie.

Une diminution de la néoglucogénèse s'observe dans diverses situations entraînant hypoglycémie et hyperlactacidémie :

- une prise importante d'alcool produit de grandes quantités de NADH, H+ ; le pyruvate est alors transformé en lactate et fait défaut pour la synthèse de glucose.

- les déficits héréditaires en enzymes spécifiques de la néoglucogénèse tels que la glycogénose type I.