

I) Définition de Néoglucogénèse

-La Néoglucogénèse est la synthèse d'une molécule glucidique à partir de molécules non glucidiques.

II) Le But de la Néoglucogénèse

-Est de Couvrir les besoins de l'organisme en glucose en raison de l'apport intermittent de l'alimentation en glucose et du faible stocke du foie en glycogène.

III) Localisation de la Néoglucogénèse

- 90% hépatique
- 10% rénale

-dans le cytosol, mitochondrie et RE.

IV) Les précurseurs du glucose

- Acides aminés
- Lactate/pyruvate
- Glycérol

V) Période d'activation

-Elle est presque toujours active mais faible.

-Elle diminue encore plus en période post prandiale.

-Elle devient cependant importante dans deux situations : le jeun et l'activité musculaire.

-Lors du jeun La néoglucogénèse hépatique (Les 1ères heures) les acides aminés et le glycérol sont les sources du glucose.

-Lors de l'activité musculaire les lactates sont les principales sources du glucose.

Remarque

-La néoglucogénèse rénale ne démarre qu'après 36 h de jeun pour soutenir le foie

VI) Enzymes de la néoglucogénèse

-Elle utilise en sens inverse les réactions de la glycolyse Sauf pour 3 réactions irréversibles.

1. *Glucokinase/Hexokinase*
2. *Phosphofruktokinase 1*
3. *Pyruvate Kinase*

-Ces dernières sont cour ci cuitées grâce aux enzymes suivantes

1. *Pyruvate carboxylase (PyrCase)*
2. *Phosphoenolpyruvate carboxykinase*
3. *Fructose 1,6 bi phosphatase (F1, 6Bipase)*
4. *Glucose 6 phosphatase (G6Pase)*

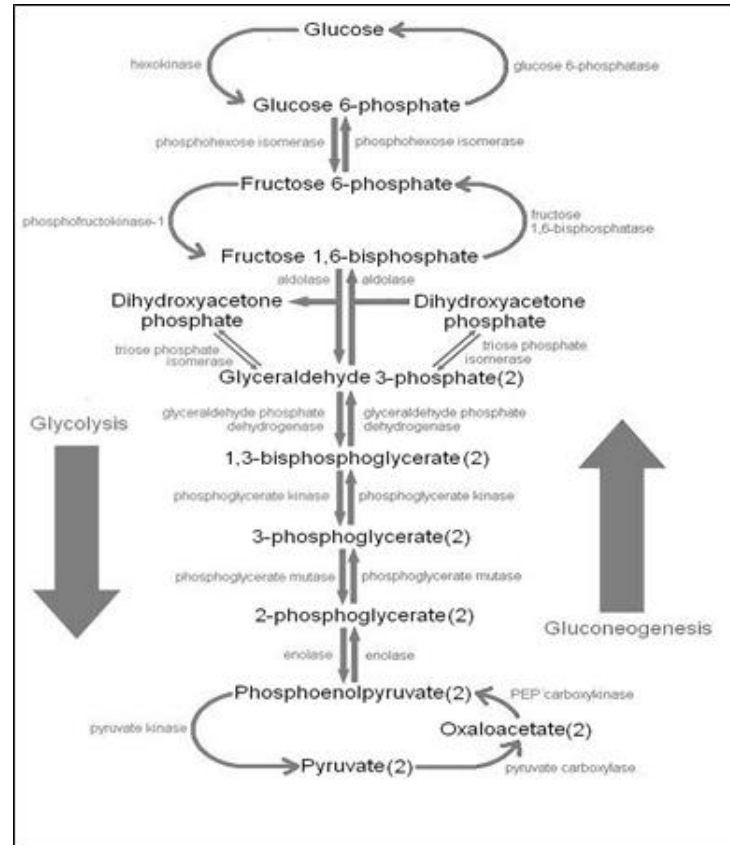


Figure 1 : Glycolyse et Néoglucogénèse

VII) Bilan énergétique

A-Du pyruvate au phosphoenolpyruvate = 2 ATP sont consommées.

- Pyruvate → Oxaloacetate = 1 ATP.
- Oxaloacetate → Phosphoenolpyruvate = 1 GTP.

B-Du 3 phosphoglycerate au 1,3 biphosphoglycerate = 1 ATP est consommée.

-A+B= 3 ATP

-Pour 1 glucose (C6) = 2 pyruvate (C3) = 6 ATP

VIII) Les différentes Néoglucogénèse

A-Néoglucogénèse à partir du lactate d'origine musculaire : cycle de CORI

-En période d'activité musculaire en anaérobie (fermentation lactique)

-Transformation des Pyruvate en Lactate grâce à une enzyme *Lactate déshydrogénase (LDH)*

-Le lactate quitte le muscle et gagne le foie où il est transformé pyruvate via LDH puis le pyruvate sera transformé en glucose (Néoglucogénèse) .

-La DHAP rejoint par la suite la Néoglucogénèse.

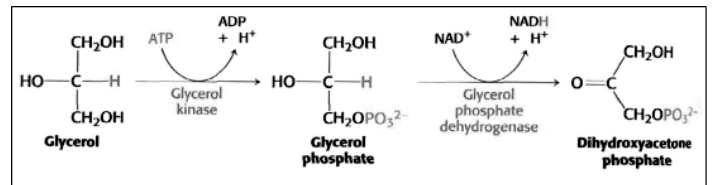


Figure 4 : Néoglucogénèse à partir du Glycérol

D-Néoglucogénèse à partir des acides aminés

-Le squelette carboné des acides aminés est transformé en pyruvate ou en l'un des 4 intermédiaires du cycle de Krebs à savoir : α Cétoglutarate , Succinyl CoA, Fumarate et Oxaloacétate) .

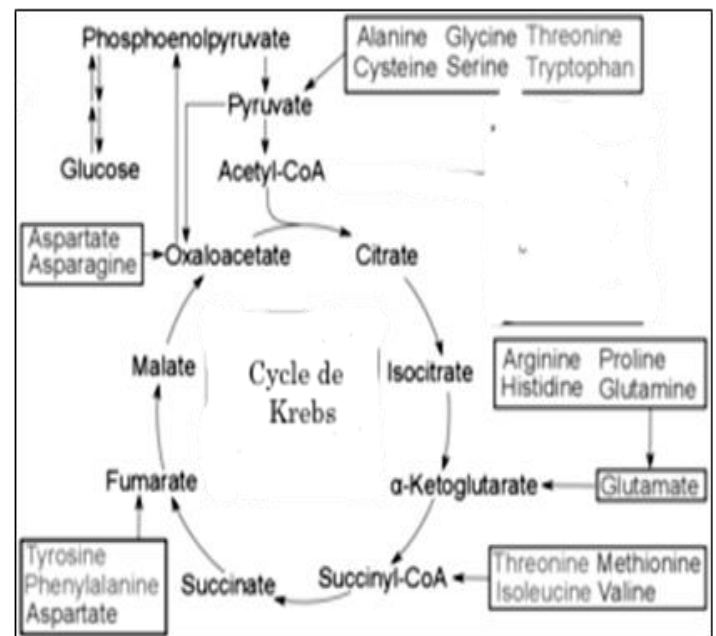


Figure 5 : Néoglucogénèse à partir des Acides Aminés

IX) Régulation de la Néoglucogénèse

-La plupart des intermédiaires de la Néoglucogénèse et de la Glycolyse sont communs et des conflits peuvent apparaître au niveau de leur utilisation.

-La régulation réciproque des 2 processus s'impose de manière à les ajuster en fonction de l'état énergétique et des besoins cellulaires ou des tissus.

-Dans ces conditions, les deux voies sont régulées de telle sorte que l'une est inhibée lorsque l'autre est activée et vice versa

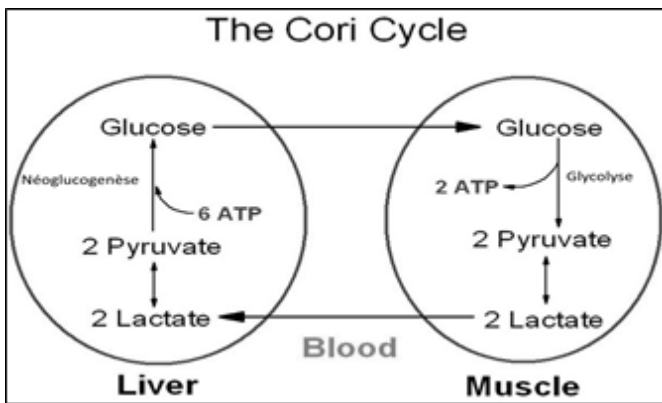


Figure 2 : Cycle glucose-lactate

B-Néoglucogénèse à partir de l'alanine d'origine musculaire=Cycle de FELIG

-Le catabolisme des acides aminés musculaires est quantitativement peu important, il devient cependant important dans certaines circonstances

- Nutritionnelles (régime hyperprotéique).
- Pathologiques (diabète sucre non équilibre, jeun prolongé).

- L'azote aminé des acides aminés se trouve à l'issue d'une double Transamination dans l'alanine .

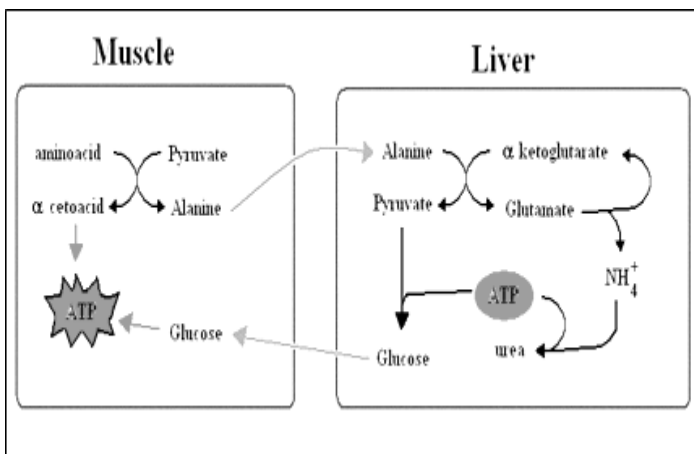


Figure 3 : Cycle glucose-Alanine

C-Néoglucogénèse à partir du Glycérol

-Le Glycérol est le produit de l'hydrolyse des Triglycérides (alimentaires, lipoprotéine circulantes, tissu adipeux).

Il subit l'action de la *Glycérol Kinase* qui le phosphoryle en Glycérol 3 phosphate

-Le glycérol 3 phosphate est oxyde en Dihydroxyacétone phosphate (DHAP) par la *Glycérol 3 phosphate déshydrogénase*.

-03 modes de Régulation existent : Allostérique, Covalente et Transcriptionnelle.

A-Régulation allostérique sur les enzymes clés

A-1-Pyruvate déshydrogénase/Pyruvate carboxylase (PDH/PC)

-Si la glycémie ↓ → le glucagon → active la triglycéride lipase → libération de glycérol + acides Gras).

-Les Acides Gras → la Beta oxydation → Acétyl CoA et du NADHH⁺

-Le NADHH⁺ et L'Acétyl CoA : favorisent la réaction Pyruvate vers Oxaloacétate au dépens de la réaction Pyruvate vers l'Acétyl CoA

Remarque

-L'Acétyl CoA est un effecteur allostérique positif de La Pyruvate Carboxylase

-L'Acétyl CoA, NADHH⁺, ATP sont des effecteurs allostériques négatifs de la Pyruvate Déshydrogénase.

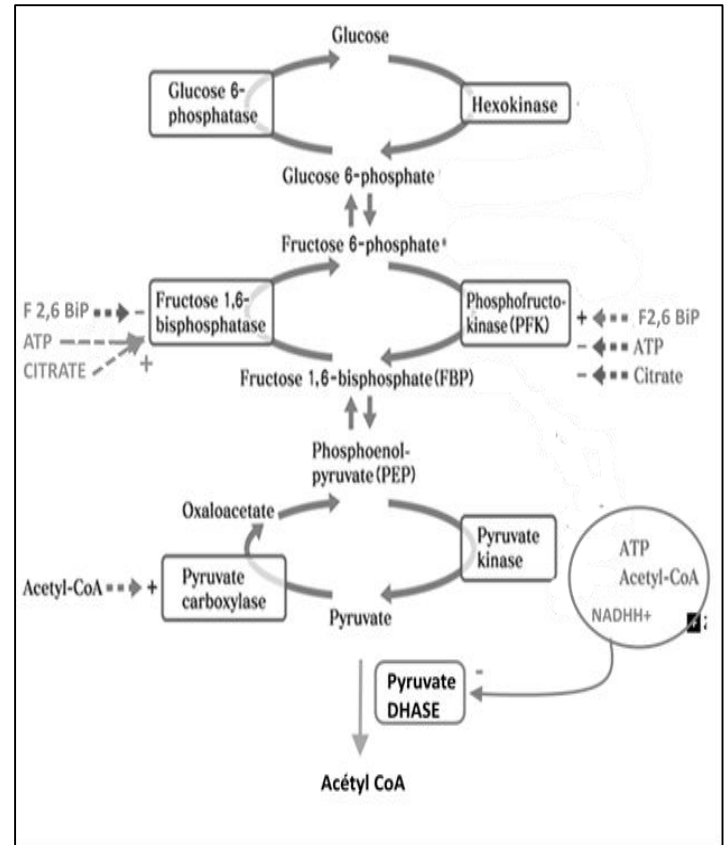


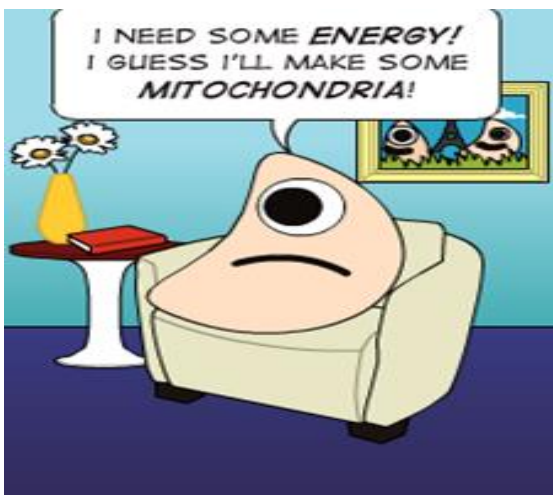
Figure6 : Régulation allostérique

A-2-Phosphofructokinase 1/Fructose 1,6-bisphosphatase 1 (PFK1/FBP1)

-La Fructose 2,6 Biphosphate est un effecteur allostérique Positif de la Phosphofructokinase 1 (PFK1) ce qui favorise la Glycolyse,

-La Fructose 2,6 Biphosphate est un effecteur allostérique Négatif de la Fructose -1,6-bisphosphatase (FBP1,6) (inhibe la Néoglucogénèse)

- L'ATP et le Citrate sont des effecteurs allostériques Négatifs de PFK1 et Positifs de FBP 1,6



B-Régulation Covalente

L'insuline et le glucagon exercent une Régulation sur

- ❖ Sur la synthèse de la Fructose 2,6 biphosphate
- ❖ Sur l'activité de la Pyruvate Kinase

B-1-Sur la synthèse de la Fructose 2,6 biphosphate

- La régulation réciproque de la Glycolyse et de la Néoglucogénèse est assurée par le taux de fructose-2,6-biphosphate (F-2,6-biphosphate).

-Il résulte, dans le foie, de la phosphorylation du fructose 6-phosphate par la phosphofructokinase 2 (PFK2).

-La F 2,6 Bi phosphatase (FBPase2) déphosphoryle le F-2,6-bi phosphate en Fructose 6P

-En concentration suffisante le F-2,6-biphosphate il active la glycolyse pendant qu'il inhibe la Néoglucogénèse.

-Le glucagon inhibe la synthèse du fructose 2,6 biphosphate ce qui active la néoglucogénèse et

inhibe la glycolyse, inversement l'insuline exerce l'effet inverse.

Remarque

PFK2 et F2,6 BI PHOSPHATASE forment la même enzyme, elle est bi fonctionnelle

- Si elle est Dé phosphorylée=PFK2
- Si elle est Phosphorylée=FBPASE 2

C-Régulation Transcriptionnelle

-L'insuline réprime également la transcription des gènes codants pour la *Phospho enol carboxykinase (PEPCK)*.

X) Pathologies liées à la Néoglucogénèse

-Les enzymes pouvant être déficitaires sont :

- Déficience en *glucose-6-phosphatase* (glycogénose type 1)
- Déficience en *fructose-1, 6-bisphosphatase* (Anomalie héréditaire du métabolisme du fructose)
- Déficience en *phosphoenol pyruvate carboxykinase (PEPCK)*
- Déficience en *pyruvate carboxylase (PC)*

-La Symptomatologie commune associe une Hypoglycémie et une Acidose Lactique.

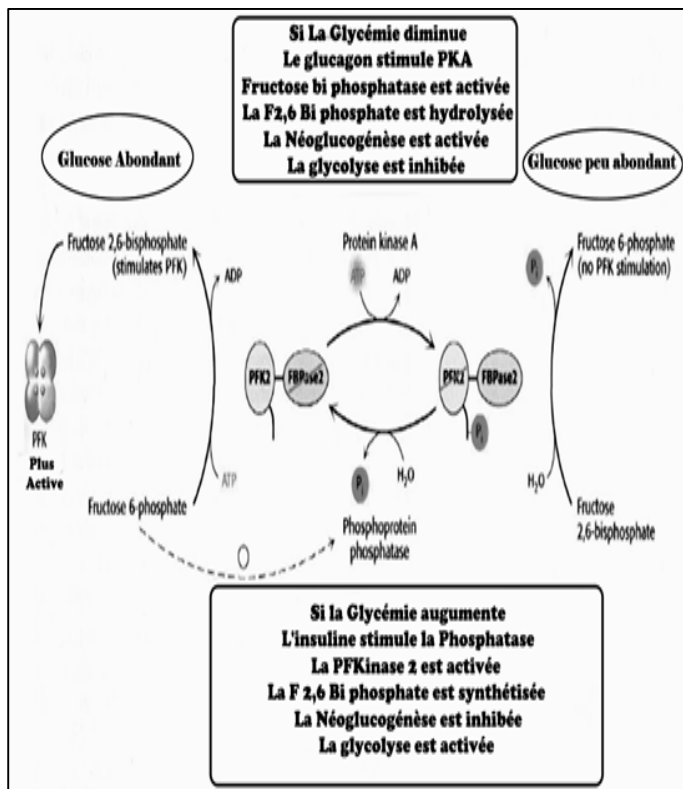


Figure7 : Régulation de la synthèse du F 2,6 biP

B-2-Sur l'activité de la Pyruvate Kinase

-Le Glucagon inhibe la Pyruvate kinase hépatique qui devient inactive en le phosphorylant. Le phosphoenolpyruvate n'est plus converti en pyruvate mais remonte la voie de la néoglucogénèse. L'insuline exerce l'effet inverse.

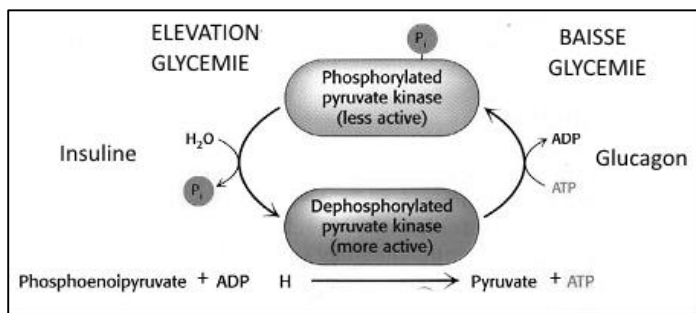
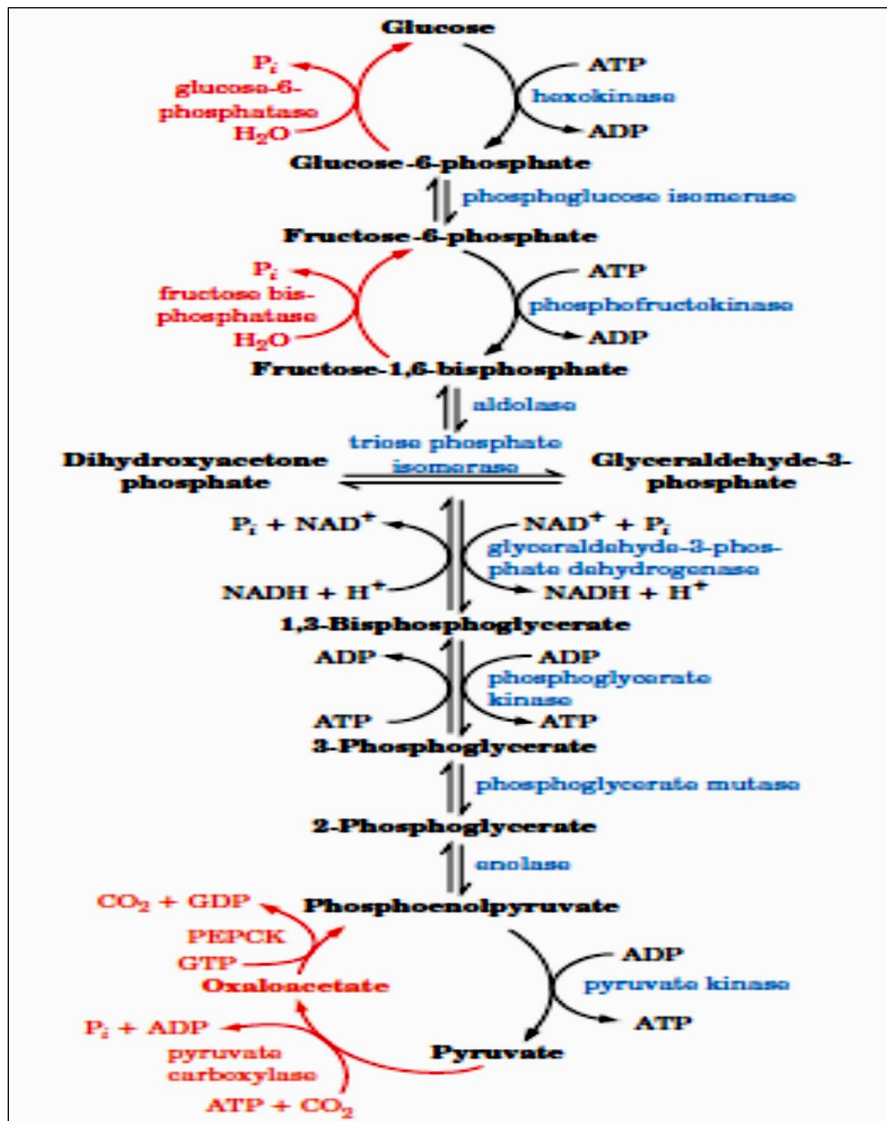


Figure 8 : Régulation de l'activité de la Pyruvate Kinase par modification covalente



| Enzymes | Réactions | Localisations | Particularité |
|-----------------------|---|--|----------------|
| Pyruvate Case | Carboxylation du pyruvate en oxaloacetate | Mitochondriale Stricte | Consomme 1 ATP |
| PEPCK | Décarboxylation phosphorylante d'oxaloacétate en phospho enol pyruvate | Cytosol | Consomme 1 GTP |
| F1,6biphase | Hydrolyse du phosphate en C1 du fructose 1,6 biPhosphate qui est transformé en fructose 6 phosphate | Cytosol | Utilise H2O |
| Glucose 6 phosphatase | Hydrolyse du phosphate en C6 du glucose 6 phosphate qui est transformé en glucose | Réticulum endoplasmique Strict (foie +++, rein) | Utilise H2O |

les enzymes clés de la Néoglucogénèse



Les réactions de la Néoglucogénèse et de la glycolyse