

La néoglucogenèse

Introduction

Pendant le jeun ou lors d'exercices physiques intenses, le glucose doit être formé à partir de sources non glucidiques « la néoglucogenèse ». La néoglucogenèse ou glyconéogenèse est une voie métabolique anabolique de synthèse du glucose à partir de précurseurs non glucidiques.

Intérêt :

Le glucose est :

1. **Comme source d'énergie** : Nécessaire à toutes les cellules Indispensable :
 - * cellules glucodépendantes (globules rouges et cerveau).
 - * cellules en anaérobiose
2. **Comme précurseur** : Indispensable à la biosynthèse de molécules d'intérêt biologique

Source du glucose dans l'organisme

Le glucose provient de :

- L'alimentation.
- De la glycogénolyse hépatique.
- De la néoglucogenèse.

Lieu de la néoglucogenèse :

La néoglucogenèse a lieu au niveau du foie à 90%, 10% au niveau du cortex rénal. Elle se produit aussi au niveau du cerveau, muscles squelettiques et muscles cardiaques. Les compartiments cellulaires : cytoplasme-mitochondrie-réticulum endoplasmique.

Précurseurs de la néoglucogenèse :

Les principaux précurseurs non glucidiques sont :

- Le pyruvate
- Le lactate provient des globules rouges et des cellules musculaires.
- Les acides aminés glucoformateurs (alanine provient des cellules musculaires).
- Le glycérol provient de catabolisme des triglycérides (alimentaires, tissu adipeux, des lipoprotéines circulantes).

Situation de déroulement de la néoglucogenèse

Presque Toujours active : elle est passagèrement ralentie en période postprandiale. La néoglucogenèse hépatique fournit environ 50g de glucose par jour, soit le tiers de la consommation tissulaire quotidienne. La néoglucogenèse intervient pendant la période de jeûne et s'intensifie pendant les premières heures.

- A la 36^{ème} heure, alors que la réserve de glycogène hépatique s'est épuisée, elle est la seule source de glucose (100g/jour) soit 1/4 de la production quotidienne
- à partir du glycérol et surtout d'acides aminés.
- Au-delà la néoglucogenèse hépatique diminue, tandis qu'augmente la néoglucogenèse rénale.
- Au bout de 10 jours, l'un et l'autre contribuent à part égale à la synthèse du glucose.
- En période d'activité musculaire en anaérobiose : Le Lactate d'origine musculaire est le principal précurseur de la néoglucogenèse.

3 portes d'entrée pour la néoglucogenèse :

Portes d'entrée :

1. le pyruvate : pour les lactates, alanine et acides aminés glucoformateur
2. Le PEP : pour les AA glucofoemateurs dont le catabolisme rejoint un intermédiaire du cycle deKrebs
3. Le dihydroxyacétone phosphate pour le glycérol

Les réactions enzymatiques de la néoglucogenèse

Elle utilise le sens inverse des réactions réversibles de la glycolyse (du pyruvate au glucose), donc ne posent pas de problèmes pour la NGG car ilsont catalysés par les mêmes enzymes sauf pour les 3 Réactionsirréversibles

Réaction 1 : glucokinase (réaction 1 de la glycolyse)

Réaction 2 :Phosphofructokinase (réaction 3 de la glycolyse)

Réaction 3 : pyruvate kinase (réaction 10 de la glycolyse)

Les 3 réactions irréversibles sont les étapes décisives : **point de recyclage métabolique**. Donc il faut contourner ces voies par des réactions spécifiques.

Enzymes des réactions irréversiblesde la glycolyse	Réactions correspondantes au cours de la néoglucogenèse
Glucokinase ou hexokinase	Du G6P au glucose
PFK1	Du F1,6 P au F6P
Pyruvate kinase	Du pyruvate au PEP

Les 3 réactions utilisées par la néoglucogenèse sont les suivantes :

1. Formation du PEP à partir du pyruvate
2. Formation de fructose 6 Phosphate à partir de fructose1,6 bisPhosphate
3. Formation de glucose par hydrolyse de glucose 6 Phosphate

Tous les enzymes catalysant cette voie sont cytosoliques sauf :

- La pyruvate carboxylase et la malate déshydrogénase qui sont mitochondriaux.
- La glucose 6 phosphatase qui est présente dans le réticulum endoplasmique.
- La forme mitochondriale de la PEPcarboxykinase (il existe une forme cytosolique del'enzyme).

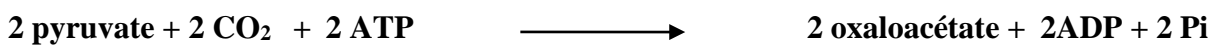
🚩 Première contournement : Formation du phosphoénolpyruvate à partir du pyruvate (1^{ère} réaction irréversible)

Elle se déroule en deux étapes (mitochondriale et cytosolique) après pénétration du pyruvate dans la mitochondrie.

➤ La phase mitochondriale

1. Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate

le pyruvate produit dans le cytoplasme est exporté dans la mitochondrie. La pyruvate carboxylase est une enzyme allostérique a coenzyme biotine, strictement mitochondriale et activée par l'acétyl CoA.



Enzyme: pyruvate carboxylase.

Biotine: donneur du groupement

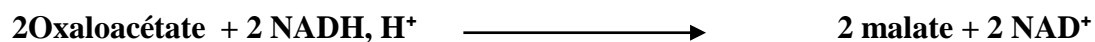
CO₂.

NB :

Cette réaction catalysée par la pyruvate carboxylase est dite **anaplérotique** (de **remplissage**) car elle génère de l'oxaloacétate pour la voie de la néoglucogenèse mais elle doit maintenir des concentrations suffisantes d'oxaloacétate afin de permettre le **bon fonctionnement du cycle de Krebs**.

2. Réduction d'oxaloacétate en malate

L'oxaloacétate formé dans la mitochondrie est ensuite transporté par les **navettes malate/aspartate** vers le cytoplasme car la membrane mitochondriale interne lui est imperméable.



Enzyme : malate déshydrogénase mitochondriale.

➤ La phase cytosolique:

3. Réoxydation du malate en oxaloacétate



Enzyme: malate deshydrogénase cytosolique.

4. Décarboxylation phosphorylante de l'oxaloacétate en phosphoénolpyruvate



Enzyme : PEP carboxykinase

En résumé:

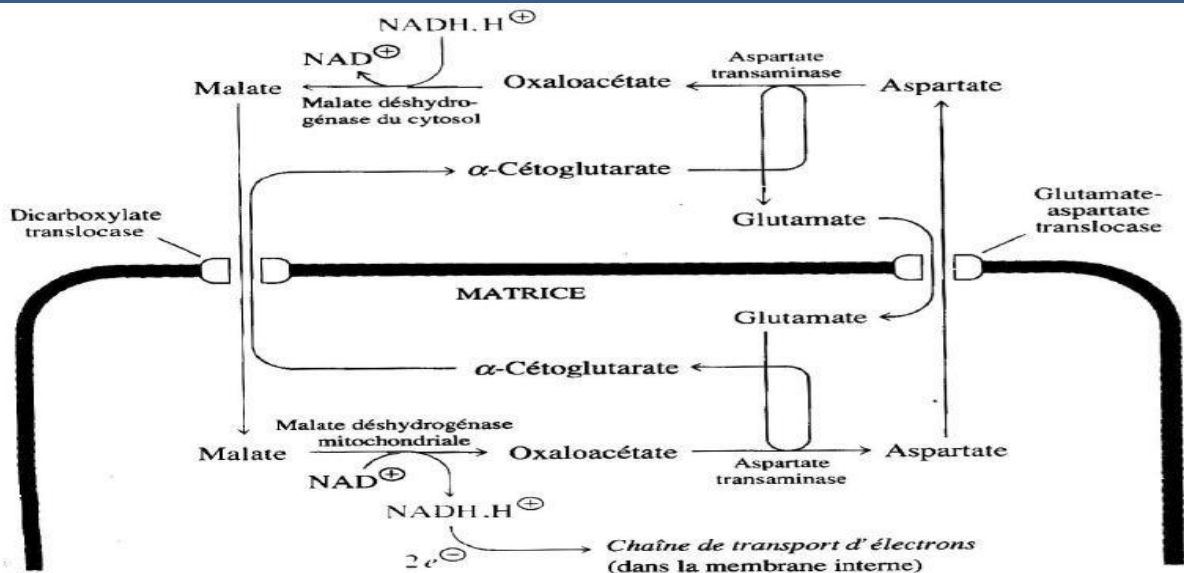
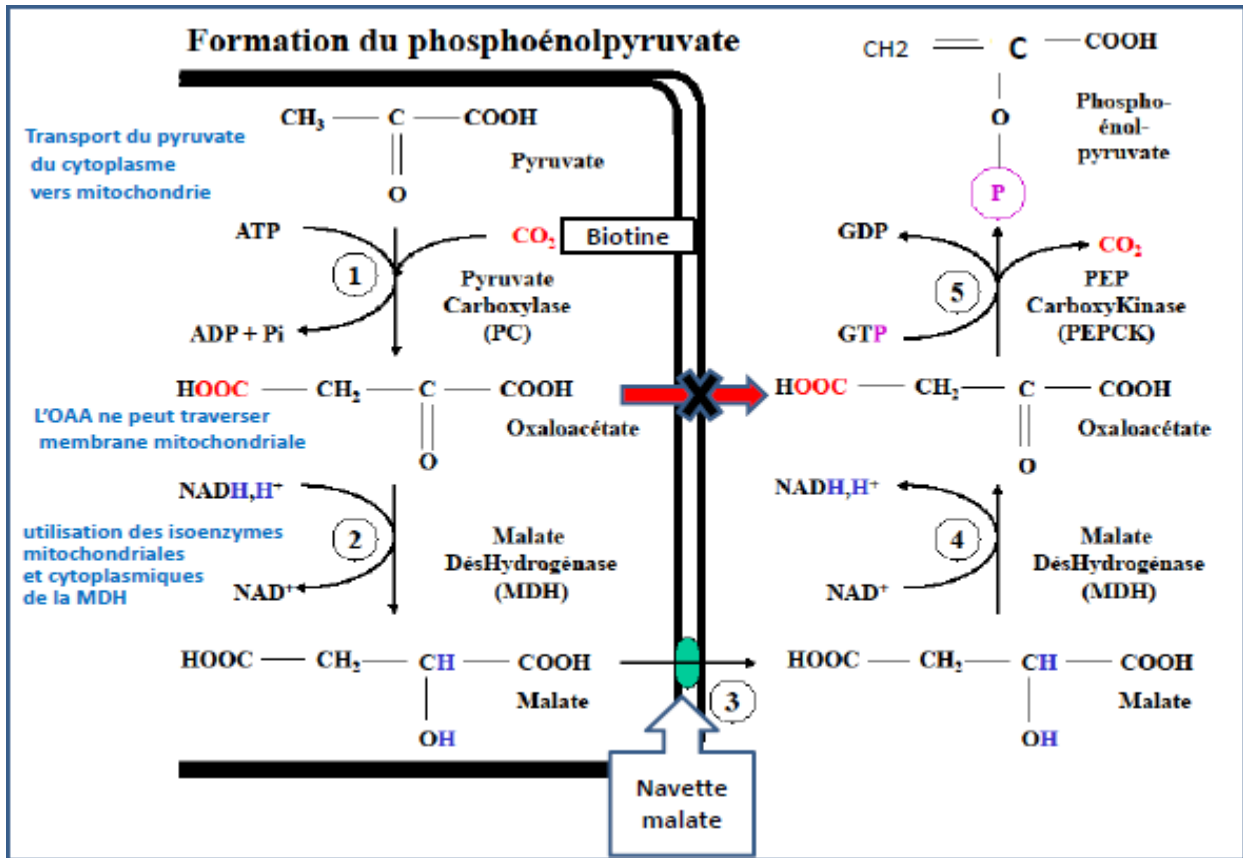
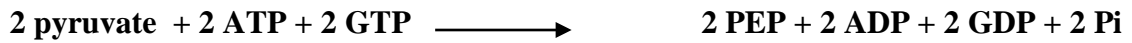


Schéma général du fonctionnement de la navette Malate - Aspartate

Activer W
Accédez aux
activer Wind

Figure 1: Schéma général du fonctionnement de la navette Malate-Aspartate

Transformation du phosphoenolpyruvate en fructose-1,6- biphosphate

La séquence des réactions qui vont conduire du PEP au glucose est cytosolique. La transformation du phosphoenolpyruvate en fructose-1,6-biphosphate est réalisée par la séquence des réactions glycolytiques réversibles, fonctionnant en sens inverse.

Deuxième contournement : Du F-1,6-BP au F-6-P (2^{ème} réaction irréversible)



Enzyme: fructose 1,6 biphosphatase.

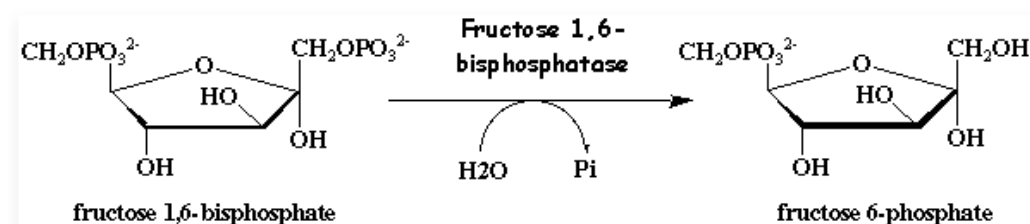


Figure 2: Du F-1,6-BP au F-6-P

Troisième contournement : Du G 6-P au Glucose (3^{ème} réaction irréversible)



Enzyme: glucose 6 phosphatase est liée à la membrane du réticulum endoplasmique du (foie, rein, intestin). Mais absente au niveau dumuscle qui ne peut libérer du glucose.

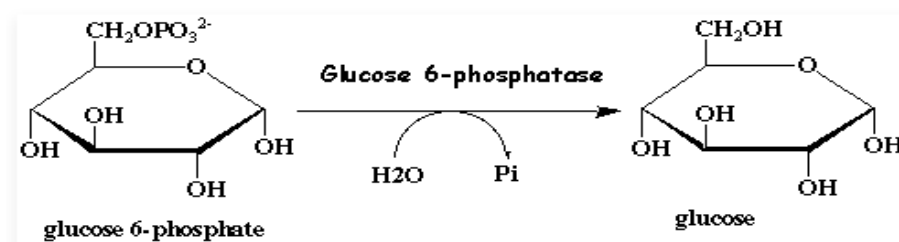
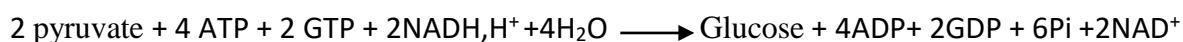


Figure 3: Du G 6-P au Glucose

Bilan énergétique : la néoglucogenèse est énergétiquement couteuse.

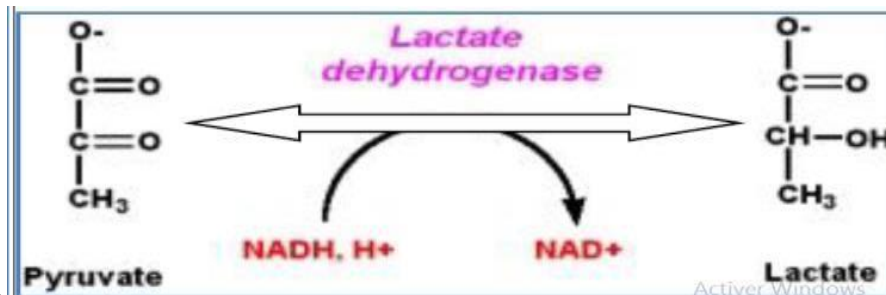
Pyruvate carboxylase	1 ATP ×2
PEP carboxylase	1 GTP ×2
Phosphoglycérate kinase	1 ATP ×2
+ 2NADH,H ⁺	



1. La néoglucogénèse à partir du pyruvate, lactate et alanine

a. A partir du lactate d'origine musculaire

- En période d'activité musculaire en anaérobiose : les muscles ont pour seul source d'énergie la glycolyse. Entretien par la régénération du NAD^+ par la lactate déshydrogénase LDH musculaire qui réoxyde le NADH, H^+



- Le lactate produit quitte le muscle et gagne le foie.
- Au niveau du foie le lactate est transformé en pyruvate via la lactate déshydrogénase LDH hépatique qui va ultérieurement par la néoglucogénèse remettre le glucose à la disposition des muscles

Ce cycle glucose –lactate porte le nom de **cycle de Cori**.

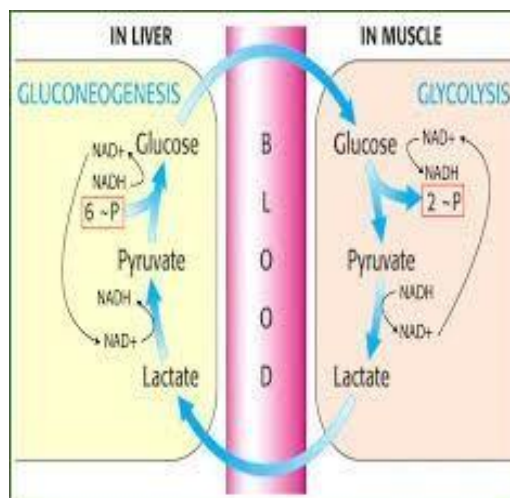


Figure 4 : Cycle de Cor

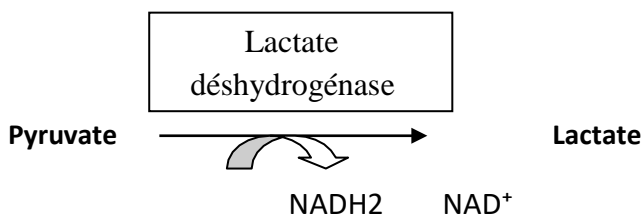
b. A partir du pyruvate et lactate d'origine globulaire

La seule source d'énergie des globules rouges GR (cellules dépourvues de mitochondrie): est la glycolyse anaérobie. Elles produisent du pyruvate et lactate issu de la glycolyse qui repartent au niveau du foie pour être recyclés en glucose.

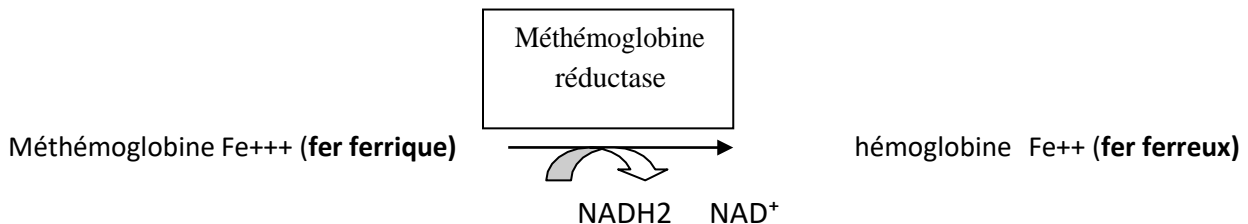
- Les globules rouges produisent beaucoup de pyruvate et peu de lactate qui seront repris par la néoglucogenèse hépatique.

Car la régénération du NAD^+ dans l'érythrocyte se fait par

- **Un peu grâce à la réaction :**



- **Mais surtout par la réaction :**



c. A partir de l'alanine d'origine musculaire

Dans les conditions physiologiques et nutritionnelles normales : le catabolisme des acides aminés est quantitativement peu important.

- Il est important que dans certaines circonstances : Nutritionnelles : régime hyperprotéique. Pathologiques : jeûne prolongé, diabète sucré non équilibré.
- NH_2 des acides aminés catabolisés (lors d'un jeûne prolongé) est transféré sur le pyruvate pour former l'alanine au niveau du muscle grâce à l'ALAT (Alanine Amino-transférase) musculaire.
- L'alanine quitte le muscle à destination du foie, et donne du pyruvate par transamination. Cette réaction alimente : la néoglucogenèse via le pyruvate et l'uréogénèse via le glutamate.

Ce cycle glucose –alanine porte le nom de **cycle de Felig**.

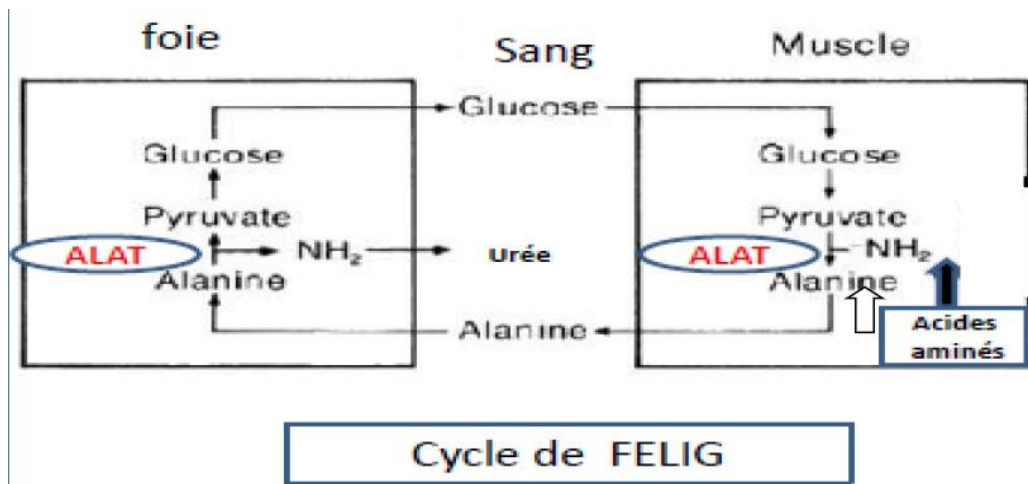


Figure 5 : Cycle de Felig

d . A partir des acides aminés glucoformateurs

- 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 Krebs (α cétoglutarate, succinyl-coA, fumarate et oxaloacétate) sont dits glucoformateurs.
- Le squelette carboné qui entre dans le cycle de Krebs en sort au niveau du malate pour prendre la direction de la néoglucogénèse.
- Tous les acides aminés (au nombre de 20) sont glucoformateurs sauf la leucine.

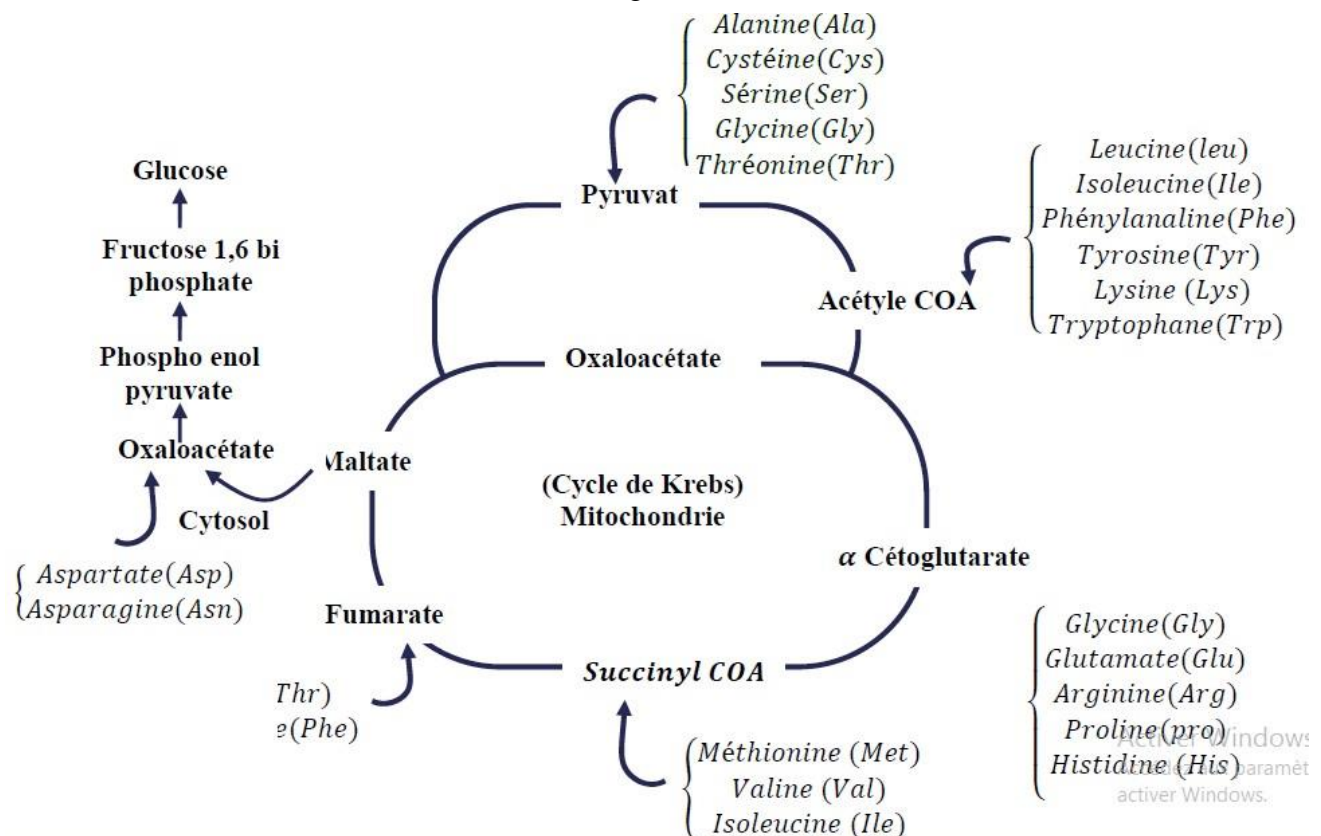


Figure 7 : Acides aminés glucoformateurs

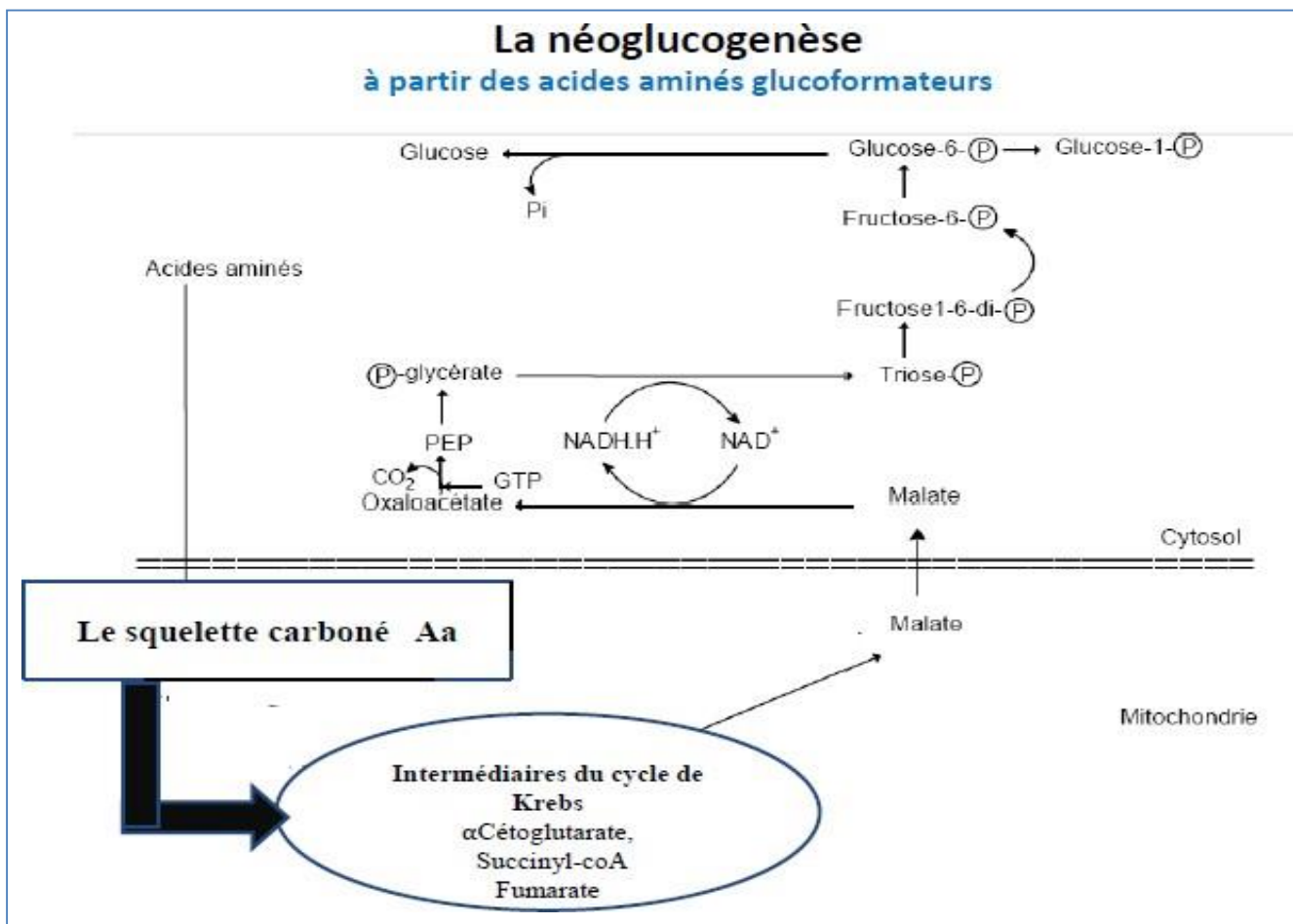
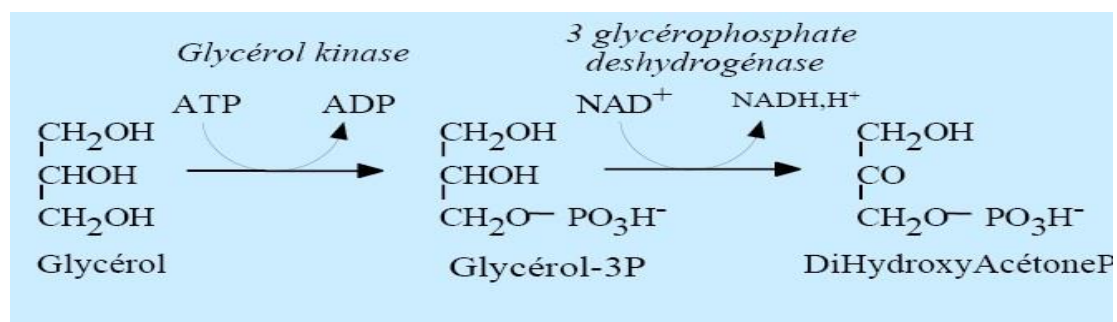


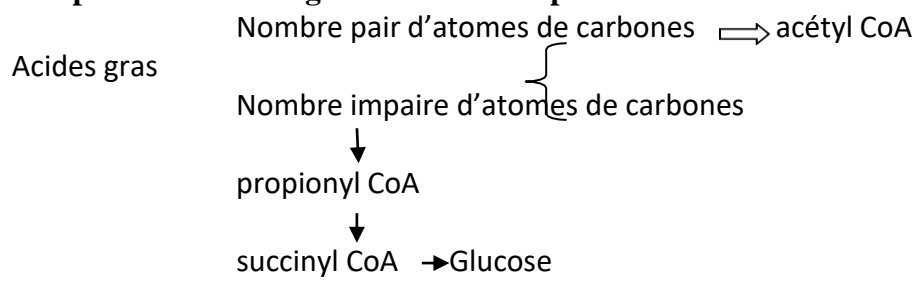
Figure 7 : Acides aminée glucoformateurs

e. A partir du Glycérol

- Le glycérol qui provient de la dégradation des triglycérides alimentaire (TG=glycérol +3 acides gras) par lipase pancréatique et tissulaire, tissu adipeux par lipase plasmatique, peut rejoindre la néoglucogenèse (foie ou rein) par l'intermédiaire de la dihydroxyacétone phosphate DHAP.
- Seul le foie et le rein disposent de la glycérol kinase.



f. A partir des acides gras à nombre impair des atomes de carbones



Les portes d'entrées de ces précurseurs dans la néoglucogénèse sont :

- 1- Pyruvate.
- 2- Oxaloacétate O.A.
- 3- Dihydroxyacétone phosphate DHAP.

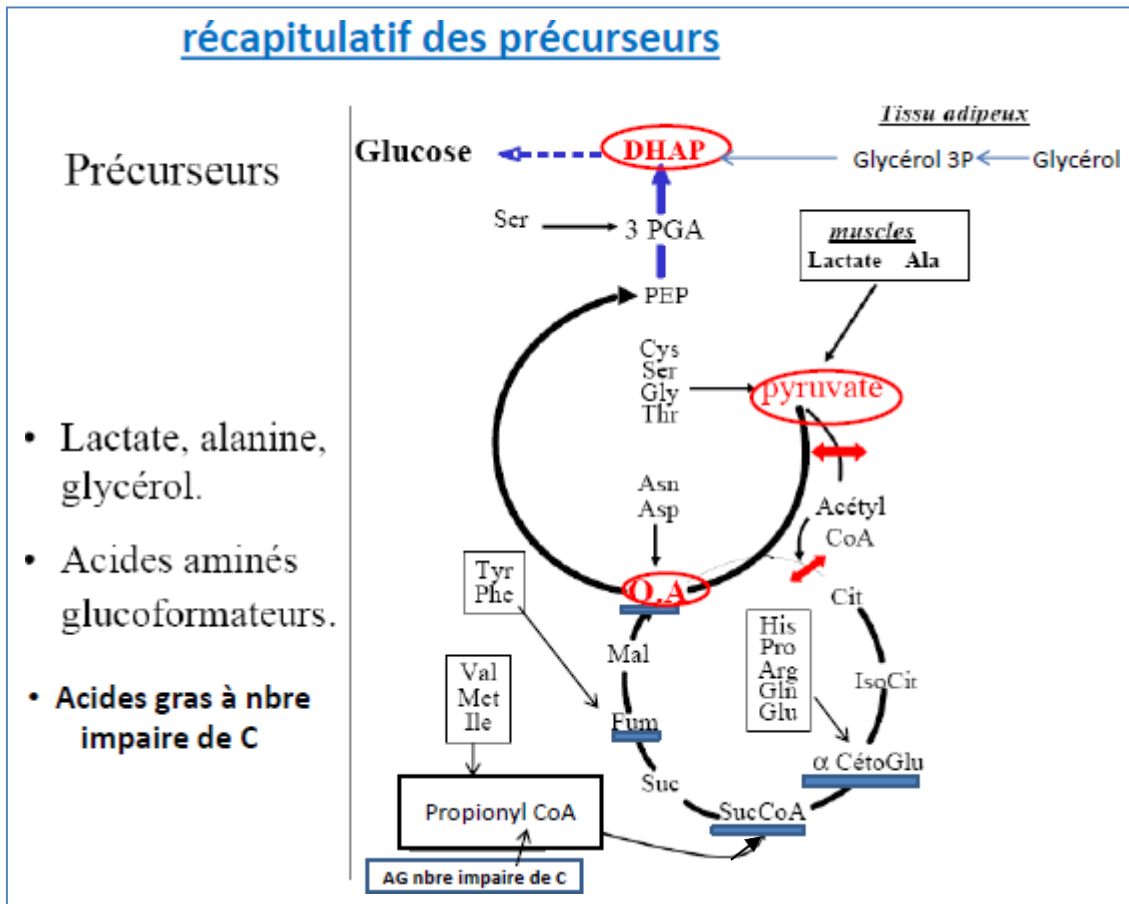


Figure 8 : Récapitulatif des précurseurs

Régulation de la néoglucogénèse :

La néoglucogénèse et la glycolyse ne doivent avoir lieu simultanément. Cela est possible grâce aux 3 réactions irréversibles régulées de façon indépendante et coordonnées quand l'une est accélérée l'autre est freinée.

Sa régulation est double : allostérique et hormonale

Régulation allostérique :

Cette régulation s'exerce sur 2 sites majeurs qui sont :

- Les 2 réactions concurrentes catalysées par la **pyruvate déshydrogénase** (vers le cycle de KREBS) et la **pyruvate carboxylase** (vers la néoglucogénèse).
- Les 2 réactions inverses catalysées par **PFK-1** (glycolyse) et la **F1,6BPase** (néoglucogénèse).

Régulation de la pyruvate déshydrogénase et de la pyruvate carboxylase :

PYRUVATE DESHYDROGENASE	PYRUVATE CARBOXYLASE
- Inhibée par l'Acétyl Co-A, le NADH,H+ et l'ATP qui activent la PDH Kinase qui phosphoryle et inhibe la PDH.	- Activée par : l'Acétyl Co-A, le NADH,H+ et l'ATP.

Régulation de la PFK-1 et de la F1,6Pase

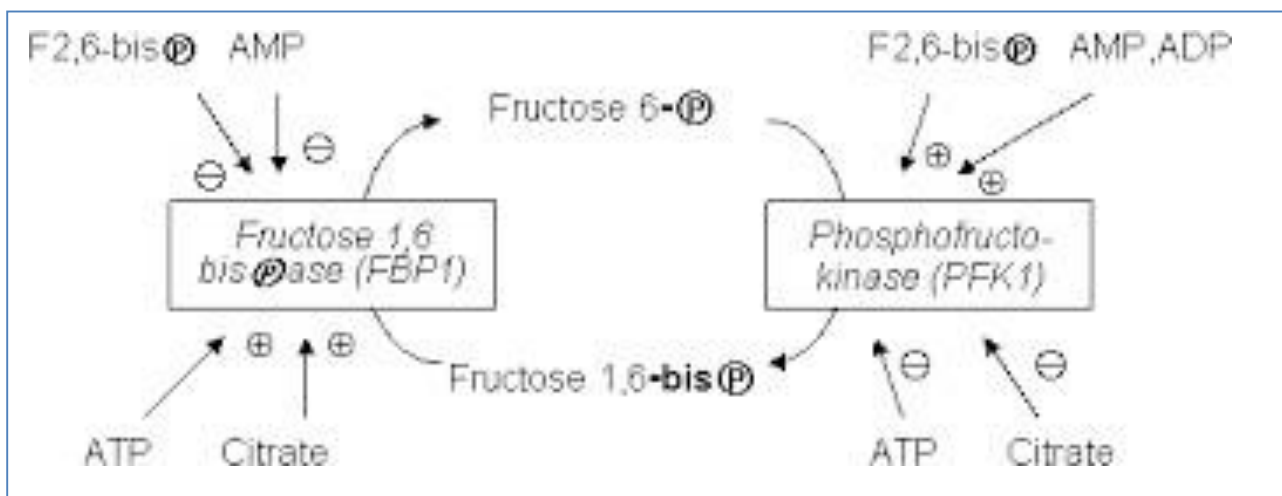


Figure 9 : Régulation de la PFK-1 et de la F1,6Pase

Régulation hormonale :

Pour pouvoir répondre aux besoins de l'organisme en glucose et en énergie, un système bien régulé est mis en œuvre.

- Après les repas : le glucose est disponible, consommé par la glycolyse et cycle de Krebs, l'excès est stocké en glycogène, et lipides
- A l'état de jeun: après épuisement du glycogène, le glucose est produit en inversant la glycolyse et à partir des précurseurs protéiques et lipidique « néoglucogenèse »

La néoglucogenèse est un processus physiologique qui participe à la régulation de la glycémie, et obéit à ses influences hormonales.

- Stimulée par les hormones hyperglycémiantes : glucagon et glucocorticoïdes.
- Inhibée par les hormones hypoglycémiantes : insuline.

À distance d'un repas, la glycémie diminue entraînant une sécrétion du glucagon par le pancréas endocrine

Le glucagon :

- induit la synthèse d'enzymes-clés de la néoglucogénèse :
 - phosphoénolpyruvate carboxykinase PEPCCK.
 - Fructose 1,6 biphosphatase.
- phosphorylation d'enzymes via PKA (protéine kinase A dépendante de l'AMPc) :
 - activation de la fructose 2,6 bisphosphatase: levée d'inhibition par diminution du taux de fructose 2,6 biphosphate déclenchant la néoglucogénèse.

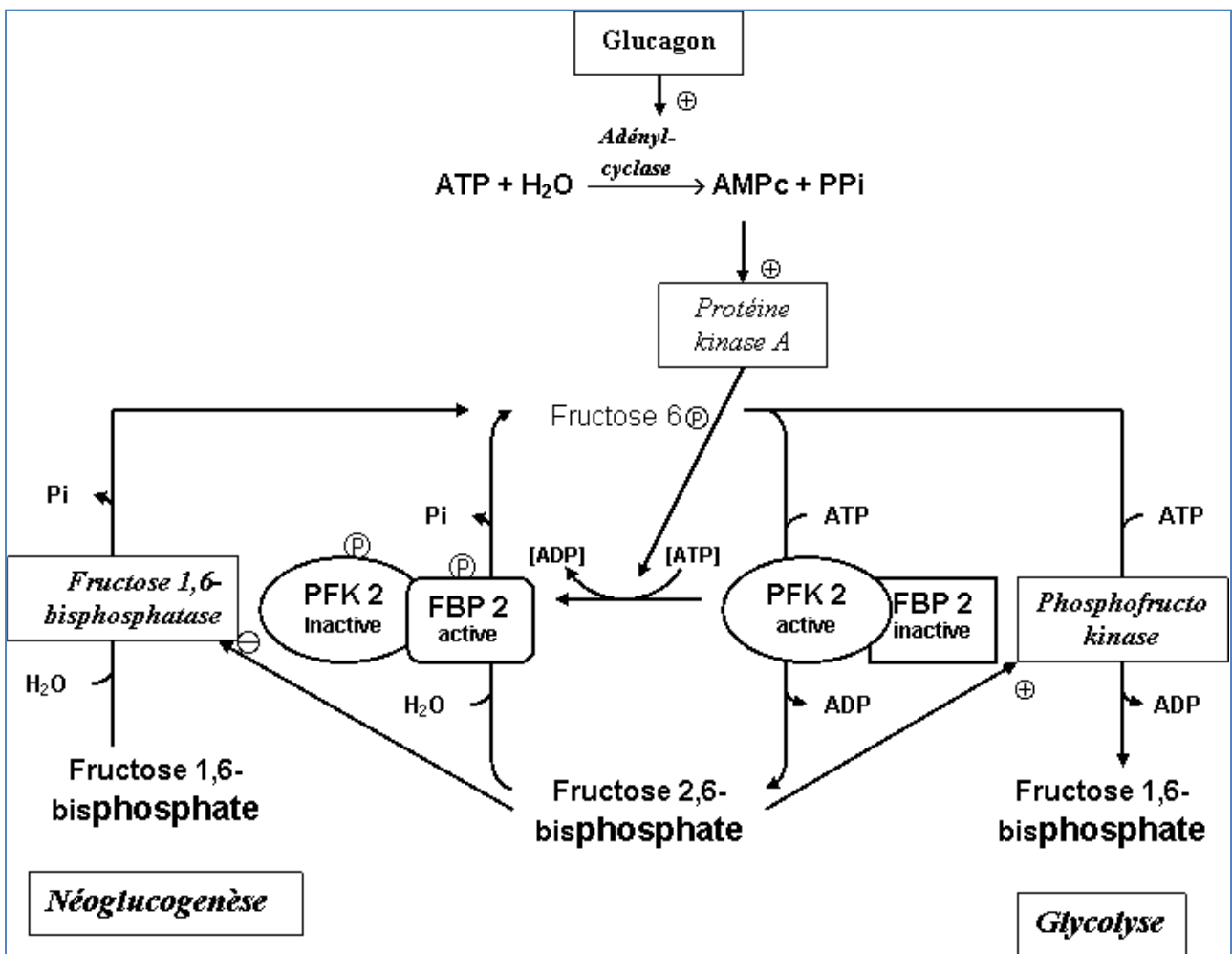


Figure 10 : Déclenchement de la néoglucogénèse par le glucagon

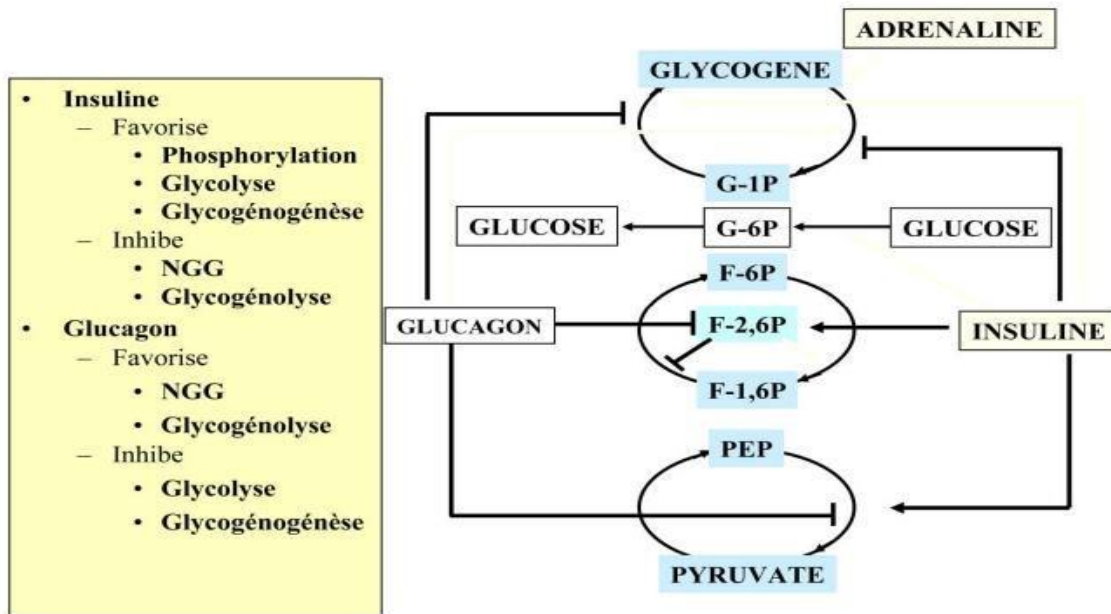


Figure 11 : Régulation hormonale

Régulation réciproque de la néoglucogénèse et de la glycolyse :

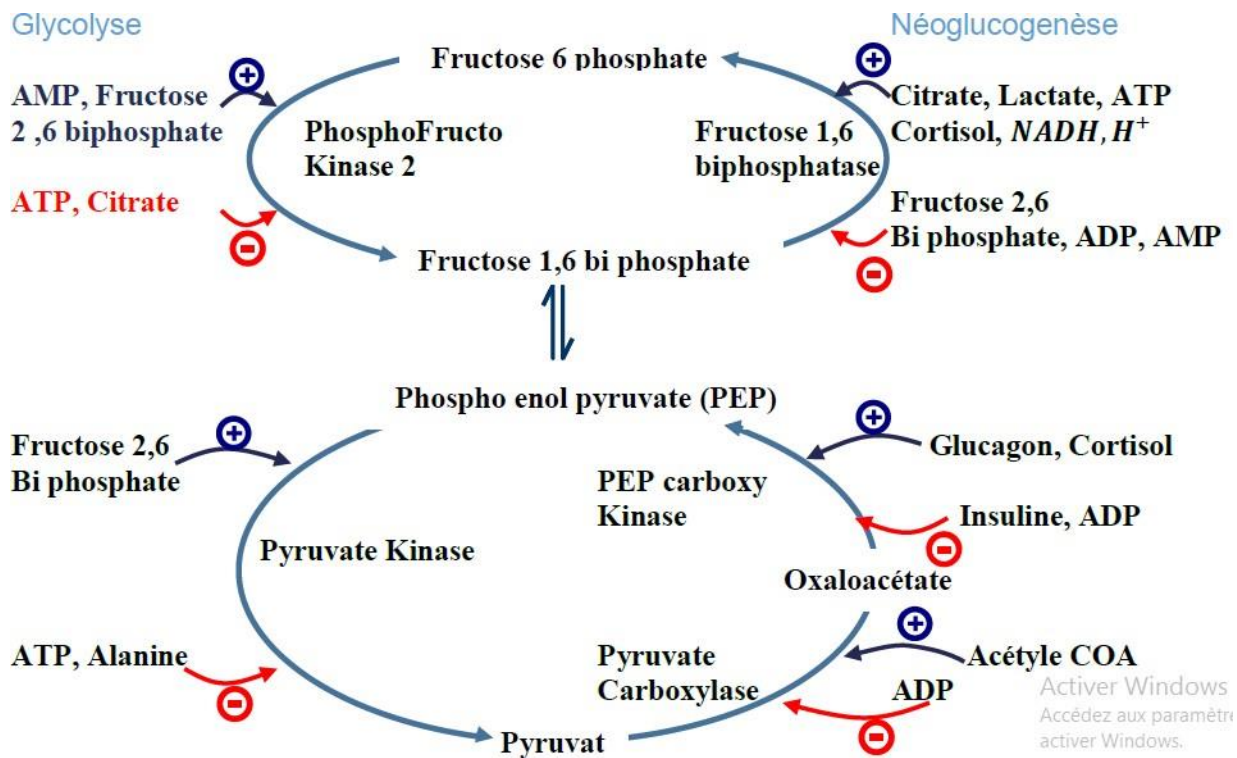


Figure 12 : Régulation réciproque de la néoglucogénèse et la glycolyse

Anomalies de la néoglucogenèse :

Le caractère typique de ces anomalies : hypoglycémie, acidose lactique et cétose.

L'hépatomégalie est observée lors du déficit en G6PTase et en F1, 6diPase alors que la neurodégénérescence est retrouvée lors du déficit en pyruvate carboxylase et de la PEP carboxykinase.

a) Déficit en pyruvate carboxylase :

Transmission autosomique récessive TAR, décrite en période néonatale, jamais chez l'adulte car le pronostic est fatal.

Symptômes : hypoglycémie et une acidémie lactique lors de courtes périodes de jeûne, léthargie...

b) Maladie de Von Gierke (type I), déficit en glucose 6 phosphatase :

Représente 1/4 des glycoséoses hépatiques dont elles constituent la forme la plus sévère
Critères de diagnostics : hépatomégalie, hypoglycémie, hyperlactacidémie, hypercholestérolémie et hyperuricémie. La transmission est autosomique récessive.

c) Le déficit en fructose-1,6 diphosphatase :

C'est un trouble sévère de la néoglucogenèse caractérisé par des épisodes récurrents d'hypoglycémie de jeûne avec une acidose lactique qui peut être fatale chez les nouveau-nés et les jeunes enfants.

Le diagnostic de certitude des anomalies de la néoglucogenèse se fait par le dosage des enzymes déficientes sur des biopsies cutanée, musculaire et hépatique et par biologie moléculaire.

Conclusion :

La néoglucogenèse est le processus de synthèse de glucose à partir de substances non glucidiques. C'est une voie énergétiquement coûteuse, elle emprunte la même voie de la glycolyse mais se déroule dans le sens opposé de celle-ci.

La glycolyse et la néoglucogenèse sont régulés de façon réciproque pour empêcher des cycles futiles qui gaspillent de l'énergie.

propionyl CoA succiny

