

LA NEOGLUCOGENESE

Introduction : Le glucose est une source d'énergie nécessaire à toutes les cellules et indispensable aux cellules glucodépendantes (GR, cerveau) et aux cellules qui, en anaérobiose, dépendent de la glycolyse (muscle).

I-Définition : La **néoglucogénèse** (néo: nouveau, genèse: formation) est la formation de glucose à partir de précurseurs non glucidiques tels que:

- le pyruvate, le lactate, alanine, le glycérol (entre les repas)
- et la plupart des acides aminés (lors d'un jeûne plus long).

Bien que la **néoglucogénèse** soit habituellement définie comme la transformation du pyruvate en glucose et que la **glycolyse** soit la dégradation du glucose en pyruvate, la **néoglucogénèse n'est pas l'inverse de la glycolyse**. Elle nécessite de court-circuiter les trois réactions irréversibles de la glycolyse. Il s'agit alors de réactions propres à la néoglucogénèse (sites de contrôle).

II-La localisation : La néoglucogénèse se produit dans le foie à 90% et dans le cortex rénal à 10%.

Toutes les enzymes catalysant cette voie sont **cytosoliques sauf :**

La pyruvate carboxylase et **la malate déshydrogénase** qui sont mitochondriales.

La glucose-6-phosphatase qui est présente dans le réticulum endoplasmique.

La forme mitochondriale de la **PEPcarboxykinase** (il existe une forme cytosolique de l'enzyme).

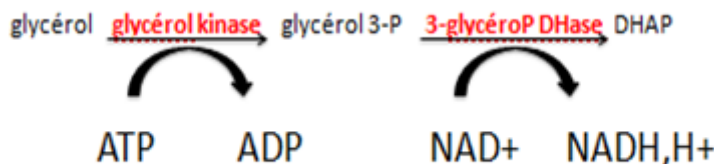
III-Les circonstances : En période de jeûne, la néoglucogénèse s'intensifie.

Son exacerbation pathologique est la principale caractéristique métabolique du diabète.

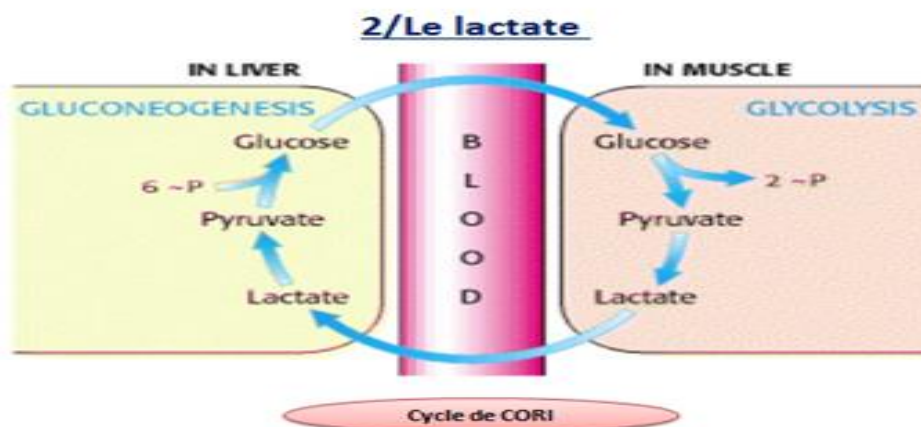
IV- Les précurseurs de la néoglucogénèse :

1/Le glycérol :

Produit de l'hydrolyse des TG alimentaires, (lipase pancréatique) et tissulaires (lipase plasmatique), le glycérol gagne le foie et le rein , Où il va rejoindre la néoglucogénèse.



2-le lactate :



3/L'alanine :

Le muscle squelettique en contraction vigoureuse produit de l'ammoniaque (destruction protéique) et du pyruvate (glycolyse).



Le cycle de Felig

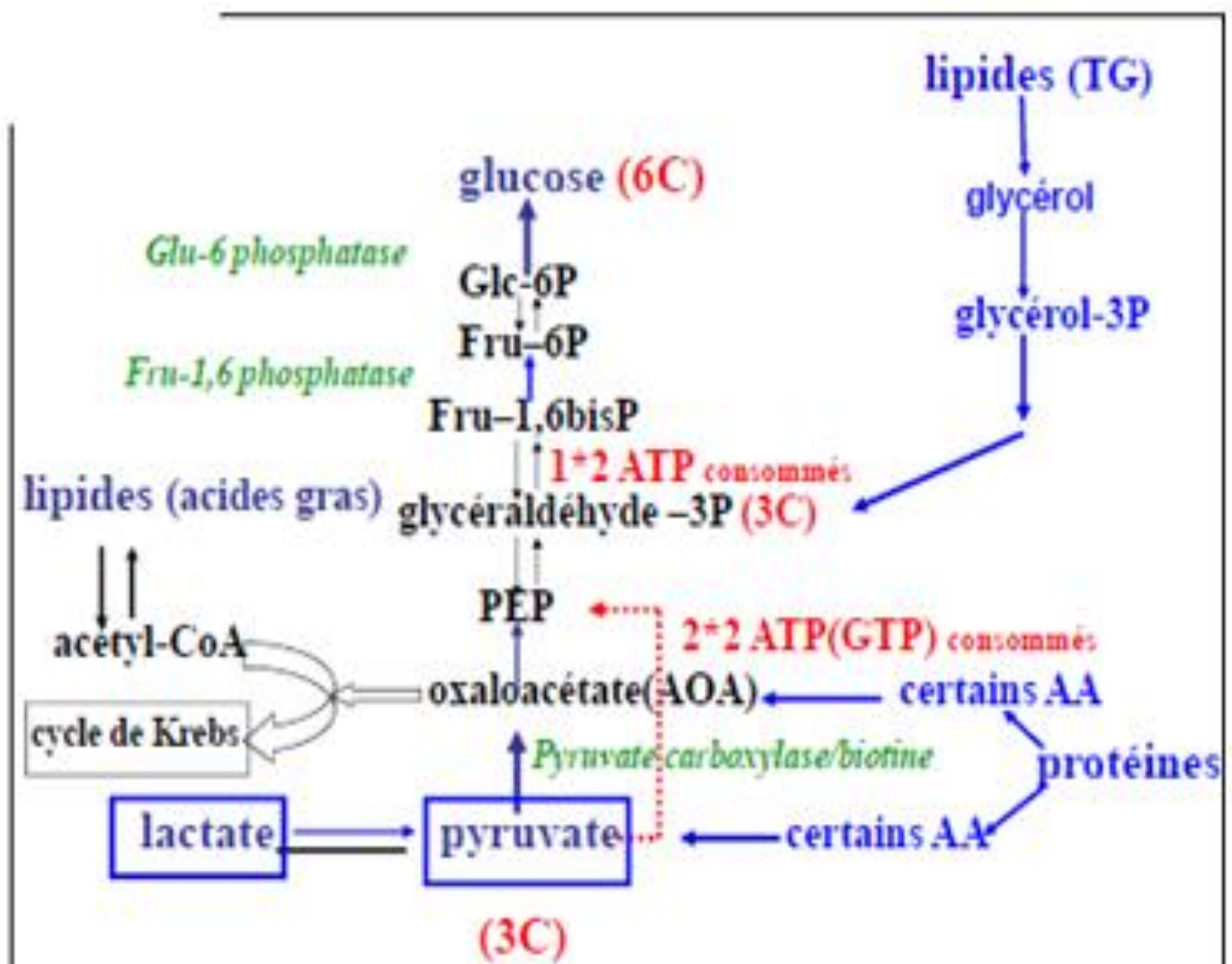
4/à partir des acides aminés glucoformateurs:

Le catabolisme digestif et tissulaire des protéines libère des acides aminés .

Ceux dont le squelette carboné est transformé en pyruvate ou l'un des intermédiaires du cycle de KREBS sont dit glucoformateurs.

NB: tous les AA sont **glucoformateurs** sauf (lys+ leu)

V- Les étapes :



A. la néoglucogénèse à partir du pyruvate :

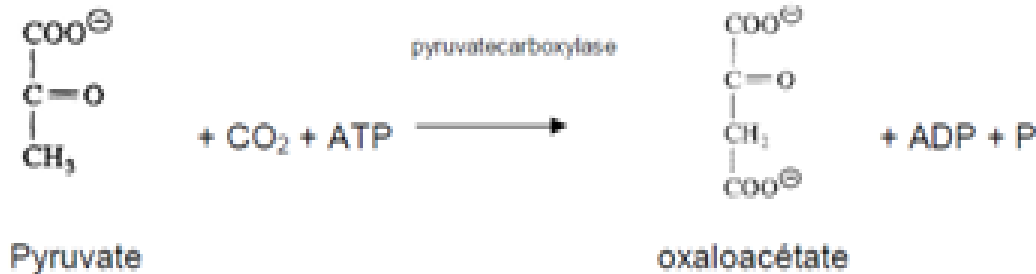
La conversion du pyruvate en glucose est la voie centrale de la néoglucogénèse,

I. Transformation du pyruvate en PEP:

Pour obtenir cette phosphorylation du pyruvate il y a coopération entre la mitochondrie et le cytosol.

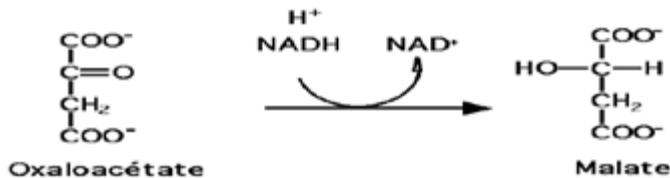
1.1. Phase mitochondriale:

1.1.a. Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate : Le pyruvate, exporté dans la mitochondrie, est d'abord carboxylé par la *pyruvate carboxylase*, située dans la matrice. Le coenzyme est la biotine (transporteur de CO₂). L'ATP est nécessaire (consomme 1 molécule).



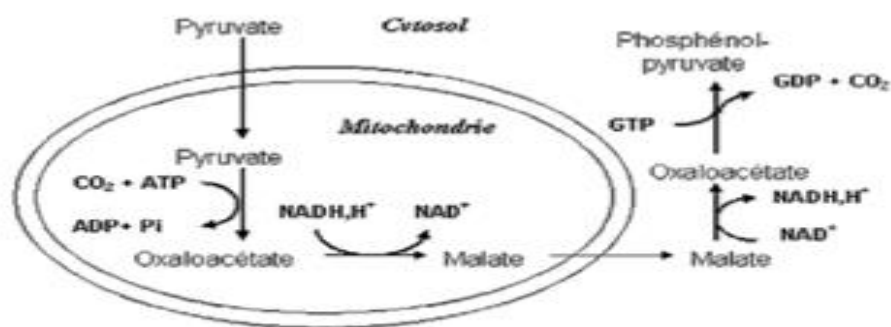
1.1.b. Réduction de l'oxaloacétate en malate :

L'oxaloacétate formé est réduit en malate par la **malate déshydrogénase mitochondriale** (MDH). Le coenzyme est NAD. Le malate est ensuite transporté de la mitochondrie dans le cytosol.



- **Transfert extramitochondrial du malate:**

Le système navette du malate (La membrane mitochondriale n'est pas perméable à OA; Donc le passage se fait de manière indirecte).



Séquence des réactions de formation du phosphoenolpyruvate à partir du pyruvate impliquant la coopération de la mitochondrie.

1.2. Phase cytoplasmique :

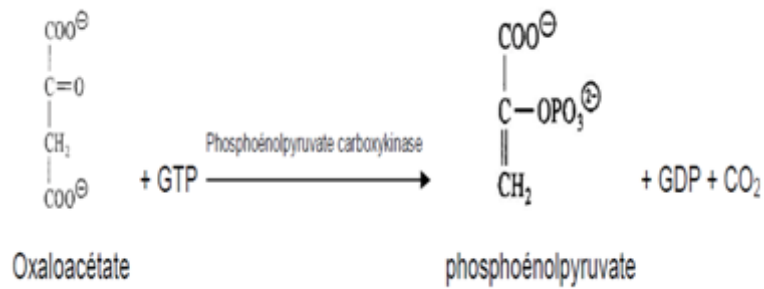
1.2.a. réoxydation extramitochondriale du malate en oxaloacétate

Le malate est réoxydé en oxaloacétate par la *malate déshydrogénase cytosolique*.



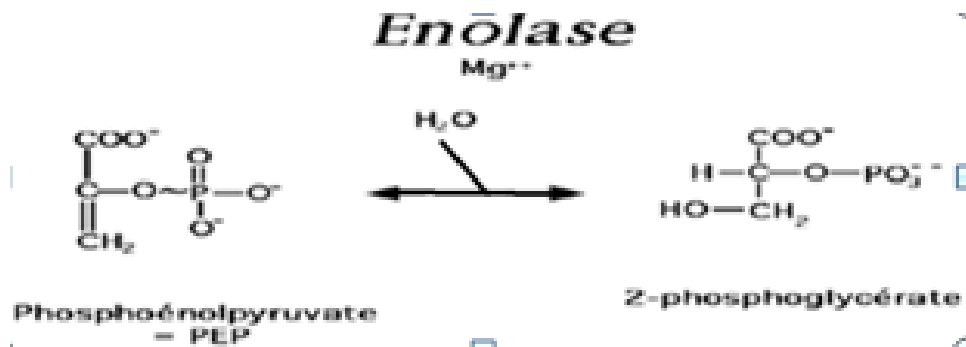
1.2.b. Décarboxylation phosphorylante de l'oxaloacétate en phosphénolpyruvate

Enfin l'oxaloacétate est transformé en phosphoenolpyruvate (PEP) en présence du GTP par la *phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)*, enzyme spécifique de la néoglucogenèse.

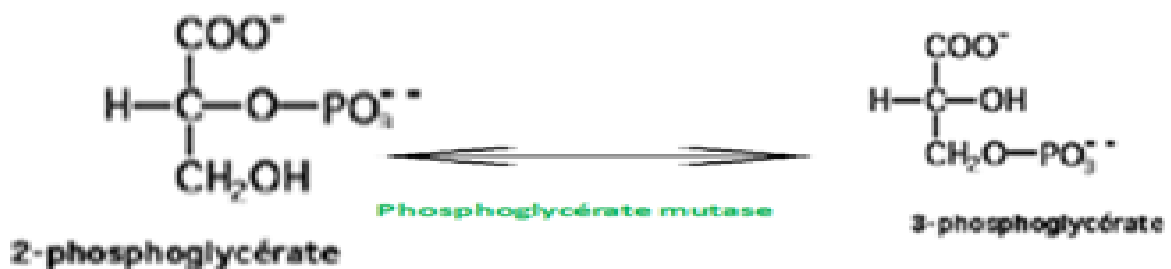


II. TRANSFORMATION DU PEP EN F1-6 BISP : Passe par plusieurs étapes:

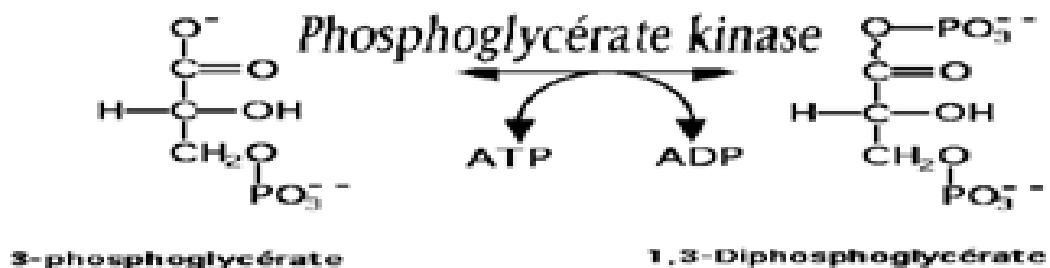
1° étape: Catalysée par l'**énolase** dont le cofacteur est Mg. Cette réaction est réversible (glycolyse).



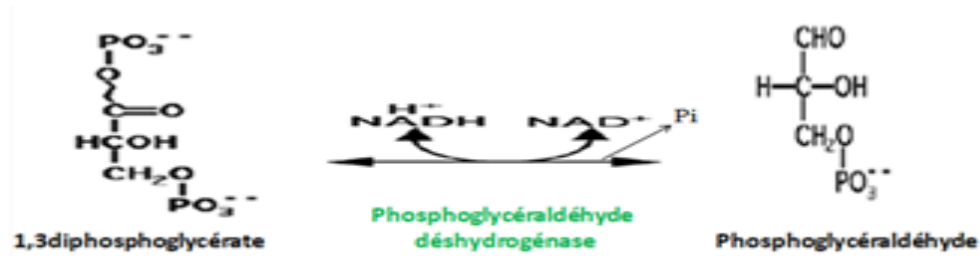
2° étape: Catalysée par La **phosphoglycérate mutase** transforme le 2-phosphoglycérate en 3-phosphoglycérate.



3°étape: Catalysée par La **phosphoglycérate kinase** qui assure le transfert direct d'un phosphate de l'ATP sur le substrat.

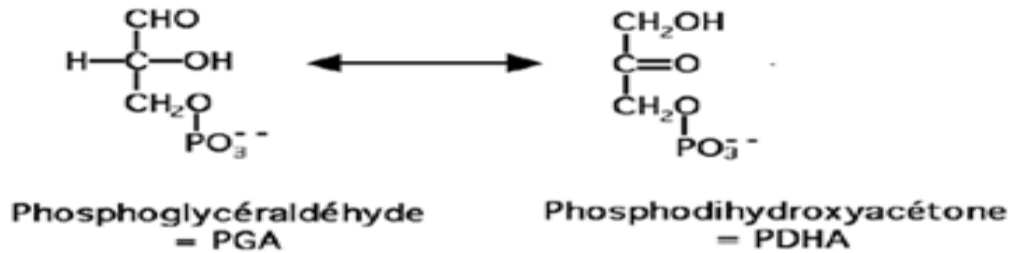


4° étape: L'enzyme est la **phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase**



5° étape:

Triose-Phosphate Isomérase

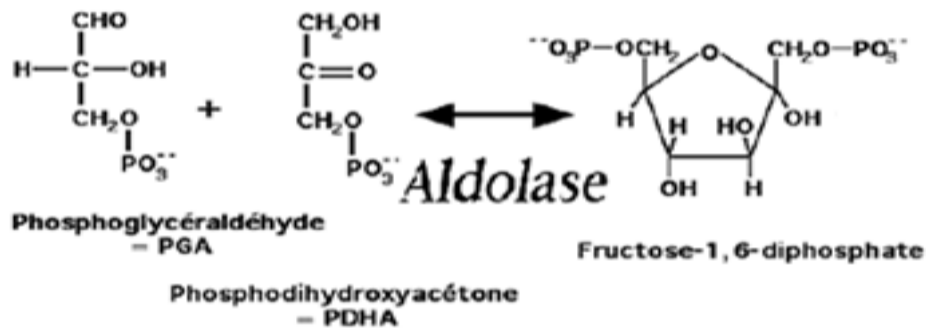


6° étape:

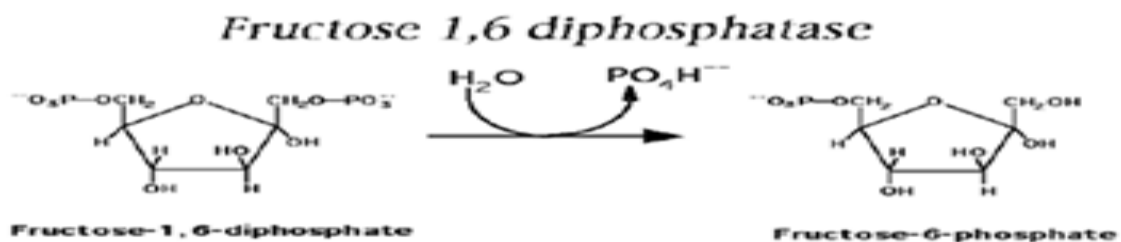
La fructose 1,6-diphosphate aldolase.

Les Carbones de la phosphodihydroxyacétone donneront les Carbones 1, 2 et 3 du fructose et les Carbones du phosphoglycéraldéhyde donneront les Carbones 4, 5 et 6 du fructose.

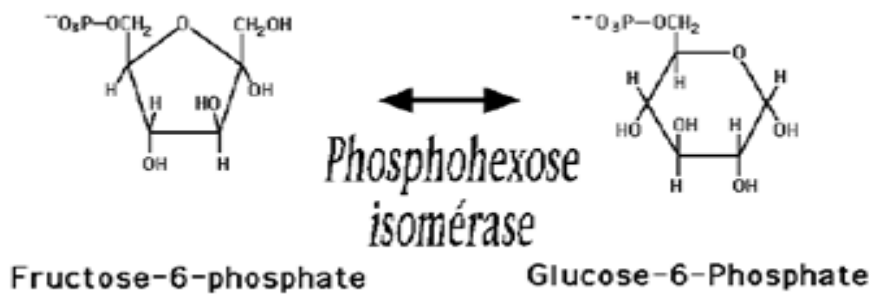
La réaction est exergonique et réversible (glycolyse) et favorise une concentration élevée de fructose 1,6-diphosphate.



III. Transformation du F-1,6biP en F6P : Catalysée par la **fructose 1,6-diphosphate phosphatase** qui est la *seconde enzyme cytoplasmique spécifique de la gluconéogenèse*. Elle est exprimée dans le foie et dans le rein des mammifères. Elle catalyse l'hydrolyse de la liaison ester qui lie le Carbone n°1 du fructose 1,6-diphosphate à l'acide phosphorique.

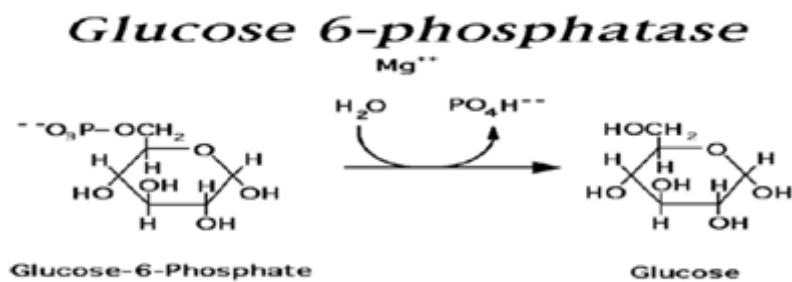


IV. Isomérisation du F6P en G6P :



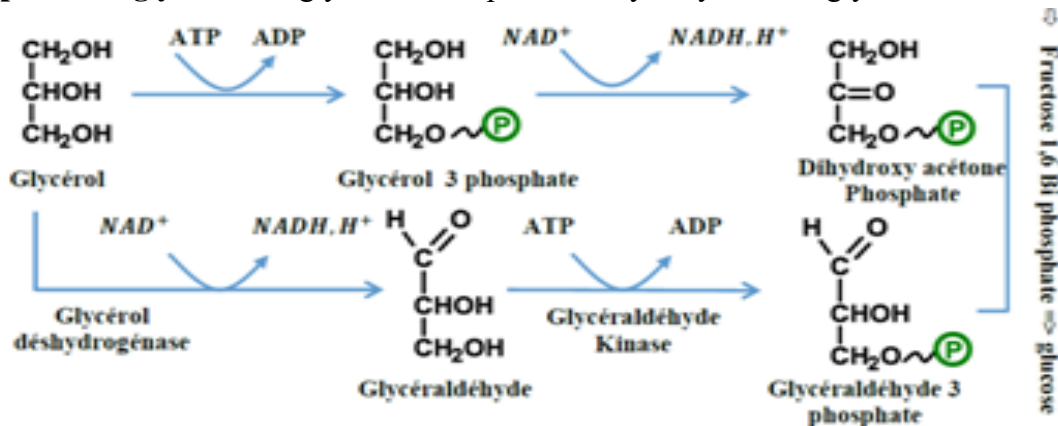
V- Déphosphorylation du G6P en Glucose :

- Catalysée par la **glucose 6-phosphate phosphatase** qui est une enzyme hépatique, localisée sur la face interne des citernes du réticulum endoplasmique (lumière). Elle catalyse l'hydrolyse de la liaison ester qui lie le Carbone n°6 du glucose à l'acide phosphorique. Cette réaction est capitale pour le maintien de la glycémie. Sa synthèse est aussi induite par le cortisol.



B. VOIES SECONDAIRES :

- A partir du glycérol :** le glycérol est le produit d'hydrolyse des triglycérides



- A partir des AA glucoformateurs :** Le catabolisme digestif et tissulaire des protéines libère des aa. Les aa dont le squelette carboné est transformé en pyruvate ou en l'un des 4 intermédiaires du cycle de l'acide citrique sont dits glucoformateurs (tous les aa sauf la leucine)
Régulation réciproque de la glycolyse et de la néoglucogenèse
- Cycle de CORI :** Au cours d'un exercice violent, la vitesse de production du pyruvate par la glycolyse excède la vitesse d'oxydation du pyruvate par le cycle de l'acide citrique. La vitesse de formation du NADH est plus grande que la vitesse de son oxydation par la chaîne respiratoire.
L'accumulation du NADH et du pyruvate va former du lactate.
- Le lactate produit par le muscle :
sera éliminé dans la circulation, puis passera par le cœur pour être récupéré par le foie pour refaire du glucose via la néoglucogenèse

Qui retournera au muscle via le cœur **Cycle de FELIG**

VI-La régulation :

- De manière générale, les effecteurs négatifs (inhibiteurs) de la glycolyse sont des effecteurs positifs (activateurs) de la néoglucogénèse.
- La régulation allostérique intéresse:
 - Pyruvate carboxylase activée par l'acétyl CoA
 - La F-1,6BPase de foie est l'enzyme clé de la régulation de la néoglucogénèse.
 - le citrate est un activateur.
 - l'AMP et le fructose -2,6-bisphosphate sont des inhibiteurs.
- Donc la voie de la néoglucogénèse est activée lorsque les concentrations en acétyl coA et en citrate dans les cellules sont élevées

