



Faculté de médecine d'Alger
Département de médecine dentaire
Année universitaire 2022/2023



Métabolisme des glucides:

VI. La Néoglucogenèse

DR KEMACHE.A

COURS DE 1 ÈRE ANNÉE MÉDECINE DENTAIRE

La Néoglucogenèse

1. Définition
2. Rôle
3. Localisation
4. Étapes de la néoglucogenèse
5. Bilan énergétique
6. Régulation

Introduction

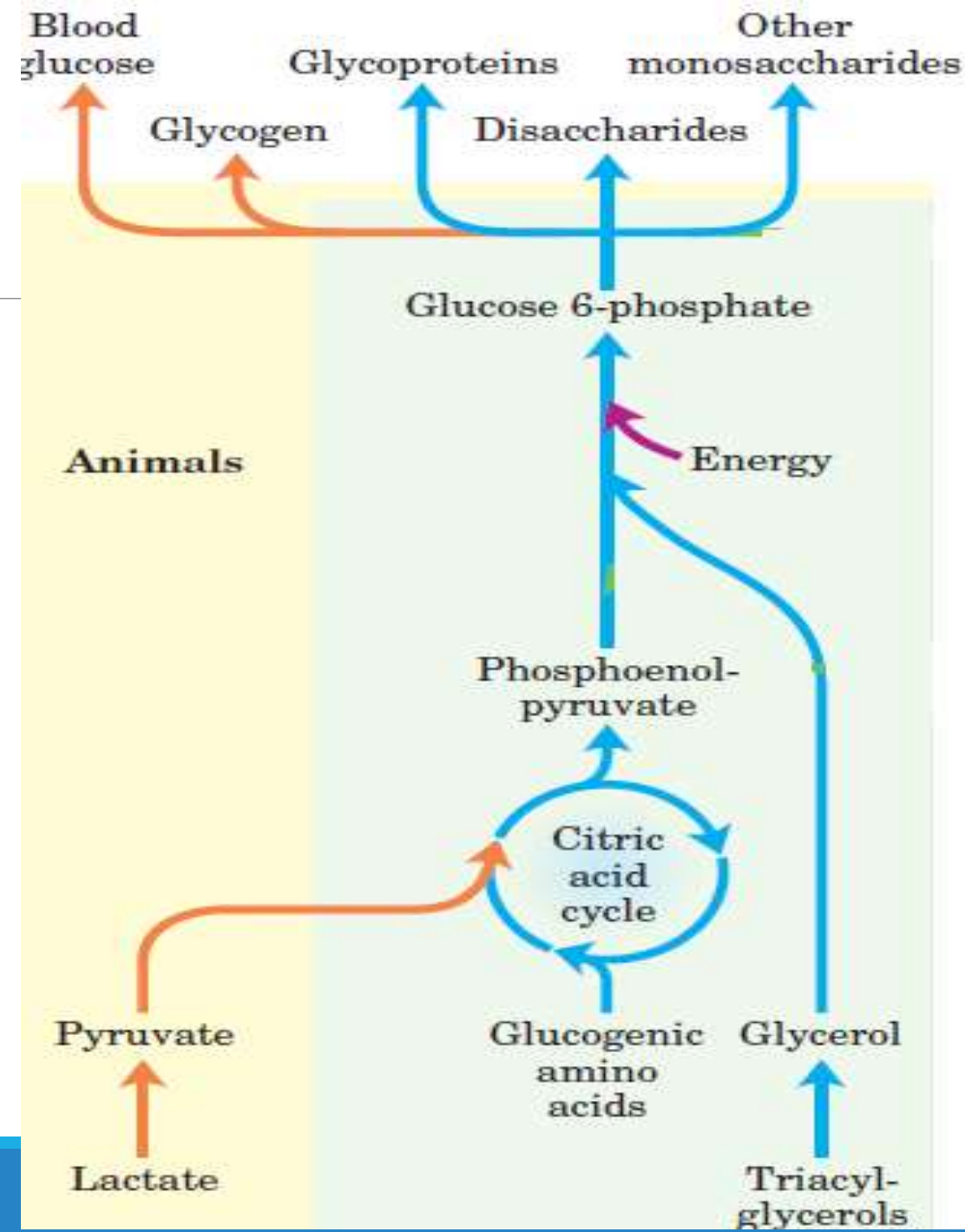
- Le glucose, comme source d'énergie, est nécessaire à toutes les cellules et indispensable aux **cellules gluco-dépendantes** (**cerveau** et **globules rouges**) et aux cellules qui, en anaérobiose, dépendent de la glycolyse (**muscle**).
- Les réserves en glycogène sont suffisantes pour assurer les besoins en glucose d'environ une journée.
- Lors d'une longue période de **jeûne** ou dans des périodes **d'exercices physiques intenses**, le glucose doit être formé à partir de **sources non glucidiques** c'est la **néoglucogenèse**.

1. Définition

La néoglucogenèse = synthèse de glucose à partir de **précurseurs non glucidiques**.

Les précurseurs sont :

- **Lactate** ;
- **Alanine** et les **acides aminés glucoformateurs** ;
- **Glycérol** ;

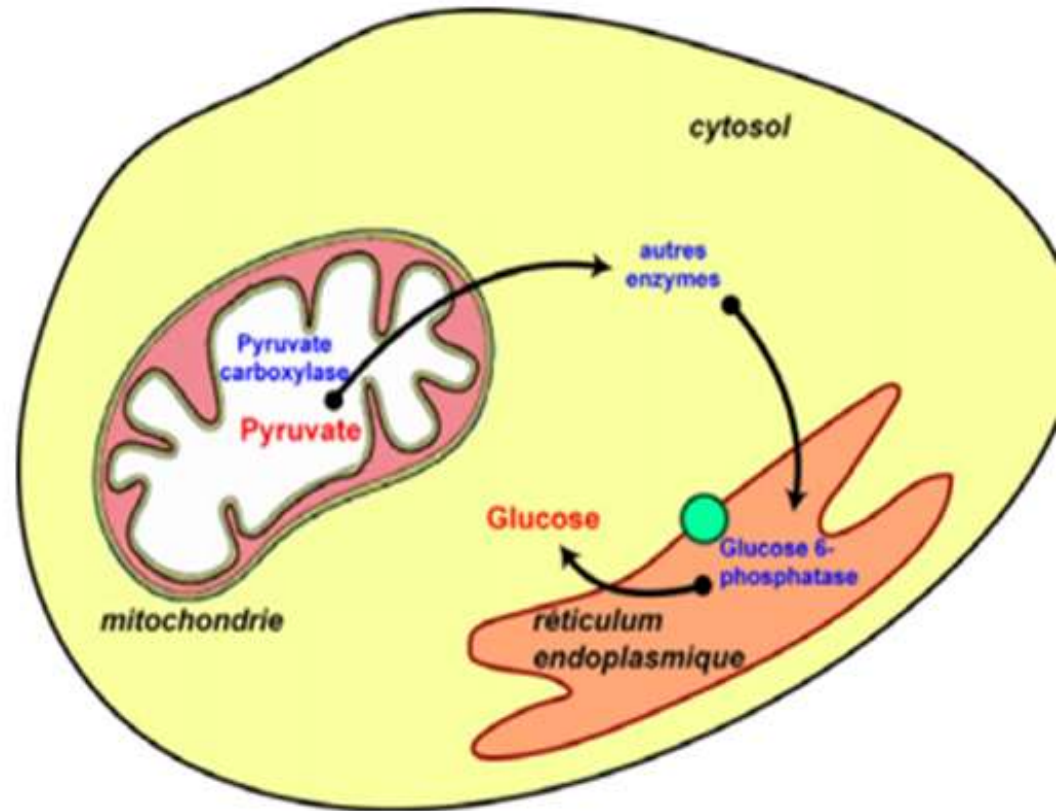


2. Intérêt

- La **néoglucogenèse** participe activement au **maintien de la concentration du glucose** dans le sang pour satisfaire les exigences énergétiques de l'organisme, surtout pour les cellules gluco-dépendantes (**cerveau** et **globules rouges**) et aux cellules qui, en anaérobiose, dépendent de la glycolyse (**muscle**).
- Elle est particulièrement importante dans le cas de **jeûne prolongé** et lors **d'exercices physiques intenses** et du **diabète**.

3. Localisation

- La néoglucogenèse a lieu :
 - à 90 % dans le foie
 - à 10 % dans le rein
- Les réactions ont lieu dans :
 - la Mitochondrie
 - le Cytoplasme
 - le Réticulum endoplasmique

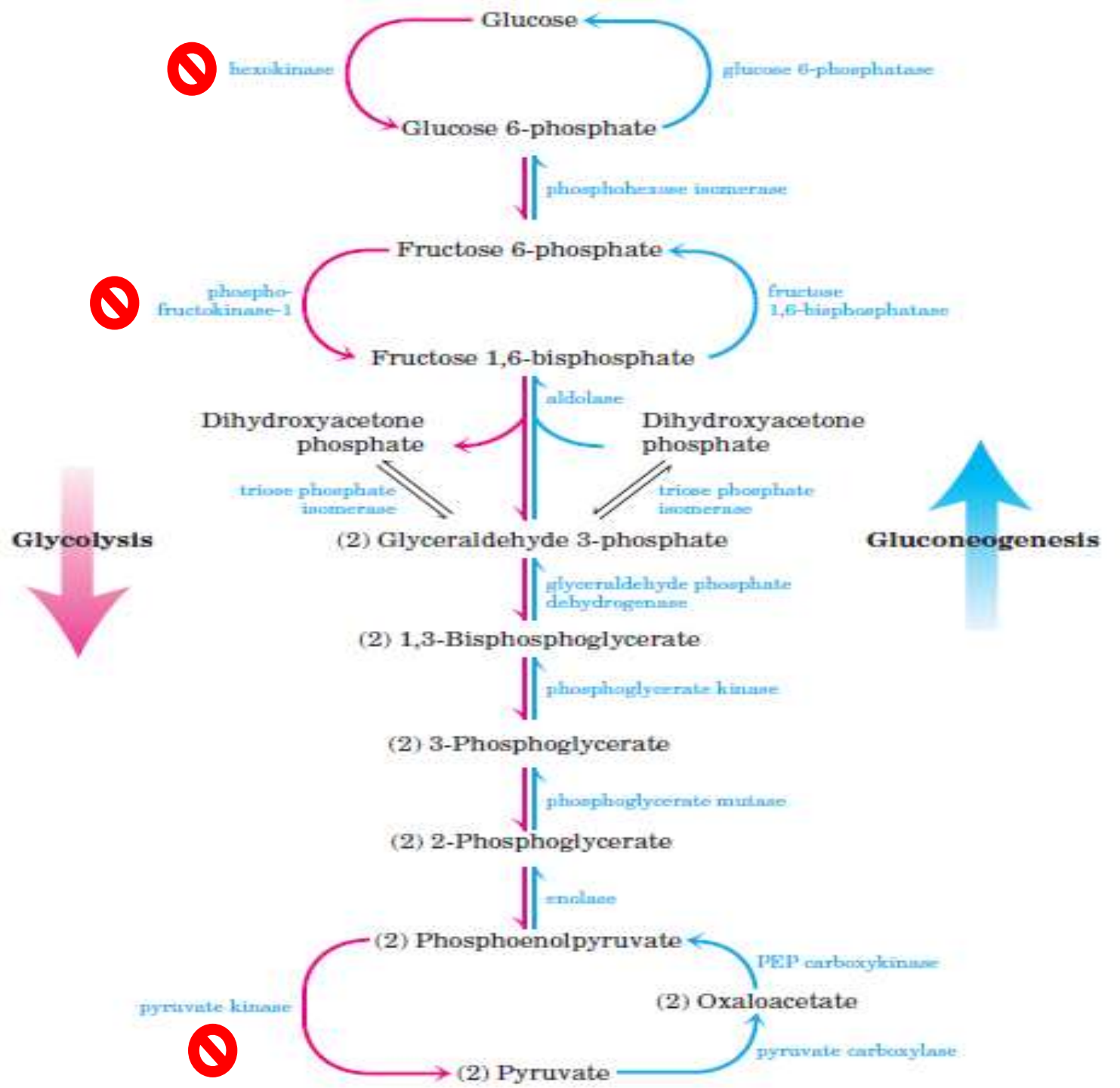


4. Les étapes de la néoglucogenèse

- La néoglucogenèse utilise les réactions de la glycolyse en sens inverse ;
- Sauf les 3 réactions irréversibles : la 1^{ère} catalysée par la **glucokinase**, la 3^{ème} catalysée par la **phosphofructokinase 1** et la 10^{ème} catalysée par la **pyruvate kinase** ;
- Ces réactions sont contournées dans la néoglucogenèse par d'autres réactions spécifiques.

VUE D'ENSEMBLE

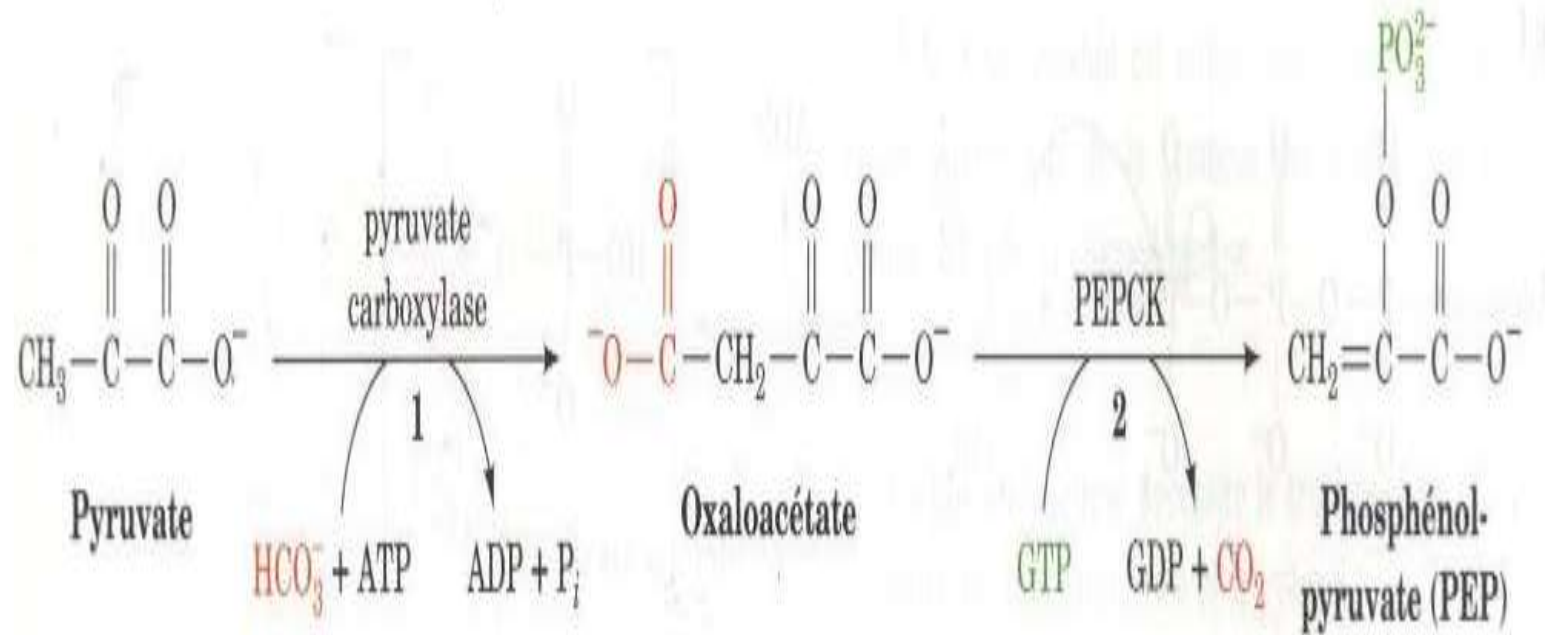
Glycolyse Vs Néoglucogénèse



Néoglucogenèse

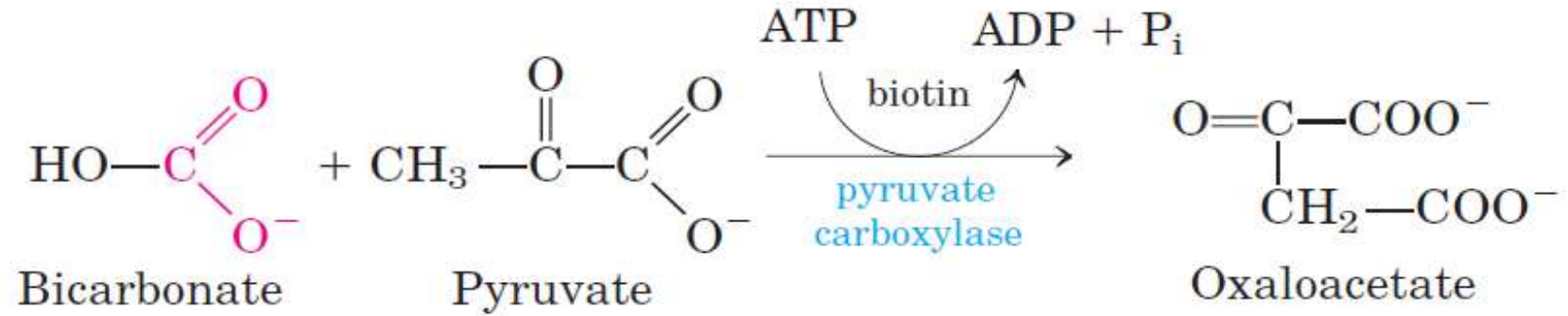
1. Formation du PEP à partir du Pyruvate

Le début de la néoglucogenèse est marqué par la conversion du **pyruvate** en **phosphoénolpyruvate** (PEP), cette transformation se fait par l'intermédiaire de l'**oxaloacétate**.



La réaction se déroule en deux étapes : **mitochondriale** et **cytosolique**.

Néoglucogenèse



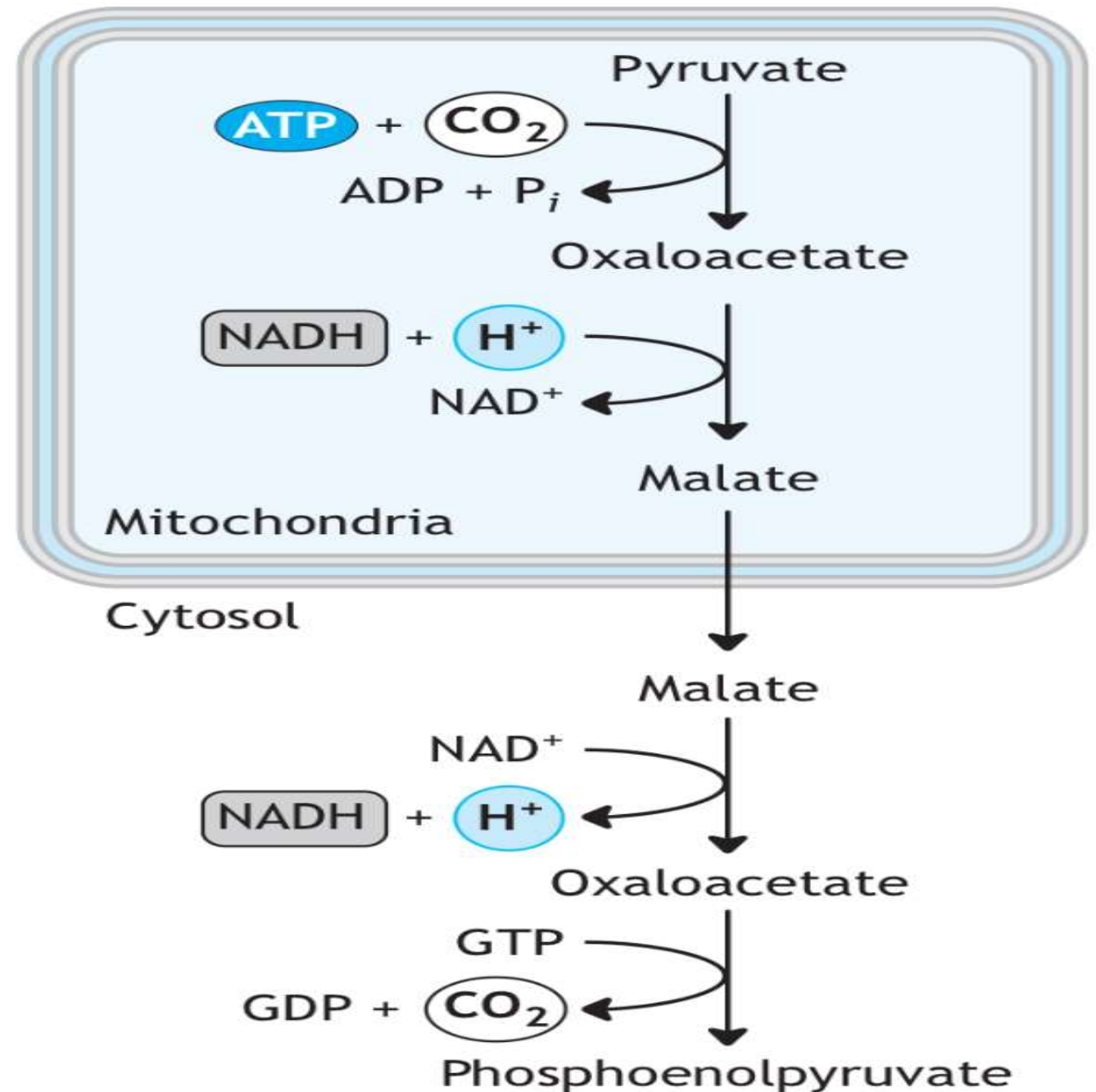
Phase mitochondriale :

1 . Formation du PEP à partir du Pyruvate

- Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate
- Catalysée par la *pyruvate carboxylase*, à coenzyme Biotine (Vit B8)
- Consommation d'**ATP**.
- L'oxaloacétate formé dans la mitochondrie sort vers le cytoplasme en utilisant la navette malate/aspartate.

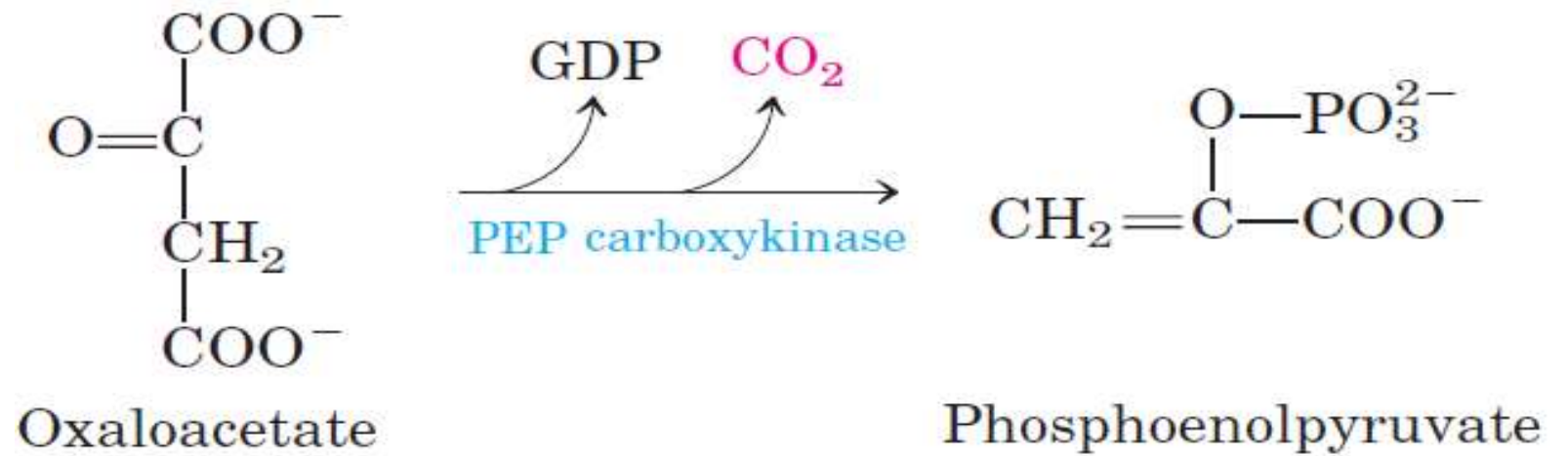
Néoglucogenèse

1. Formation du PEP à partir du Pyruvate



Néoglucogenèse

1. Formation du PEP à partir du Pyruvate

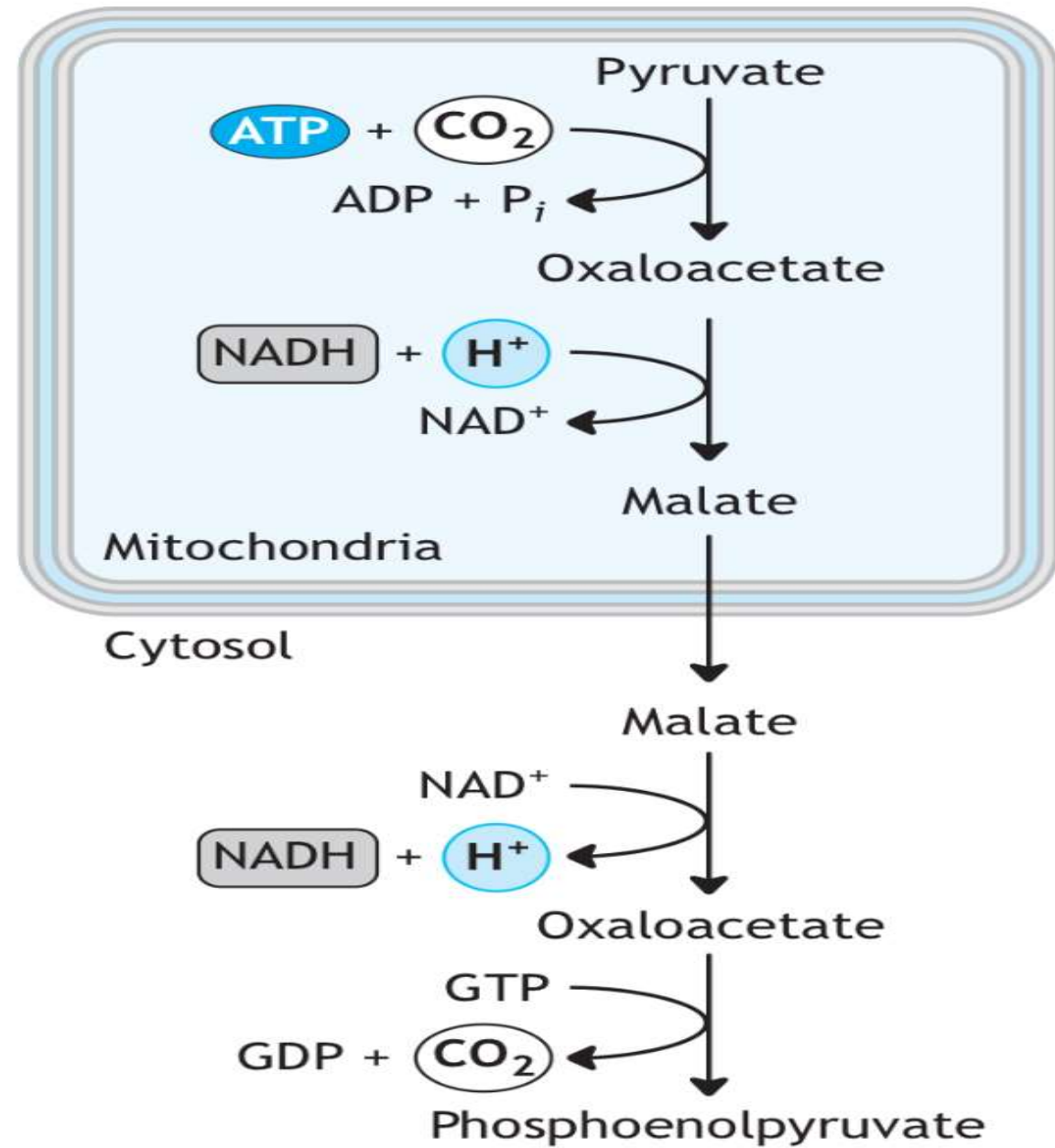


Phase cytoplasmique :

- Décarboxylation et phosphorylation de l'oxaloacétate en PEP
- Catalysée par la *PEP Carboxykinase*
- Consommation d'un **GTP**

Néoglucogenèse

1. Formation du PEP à partir du Pyruvate



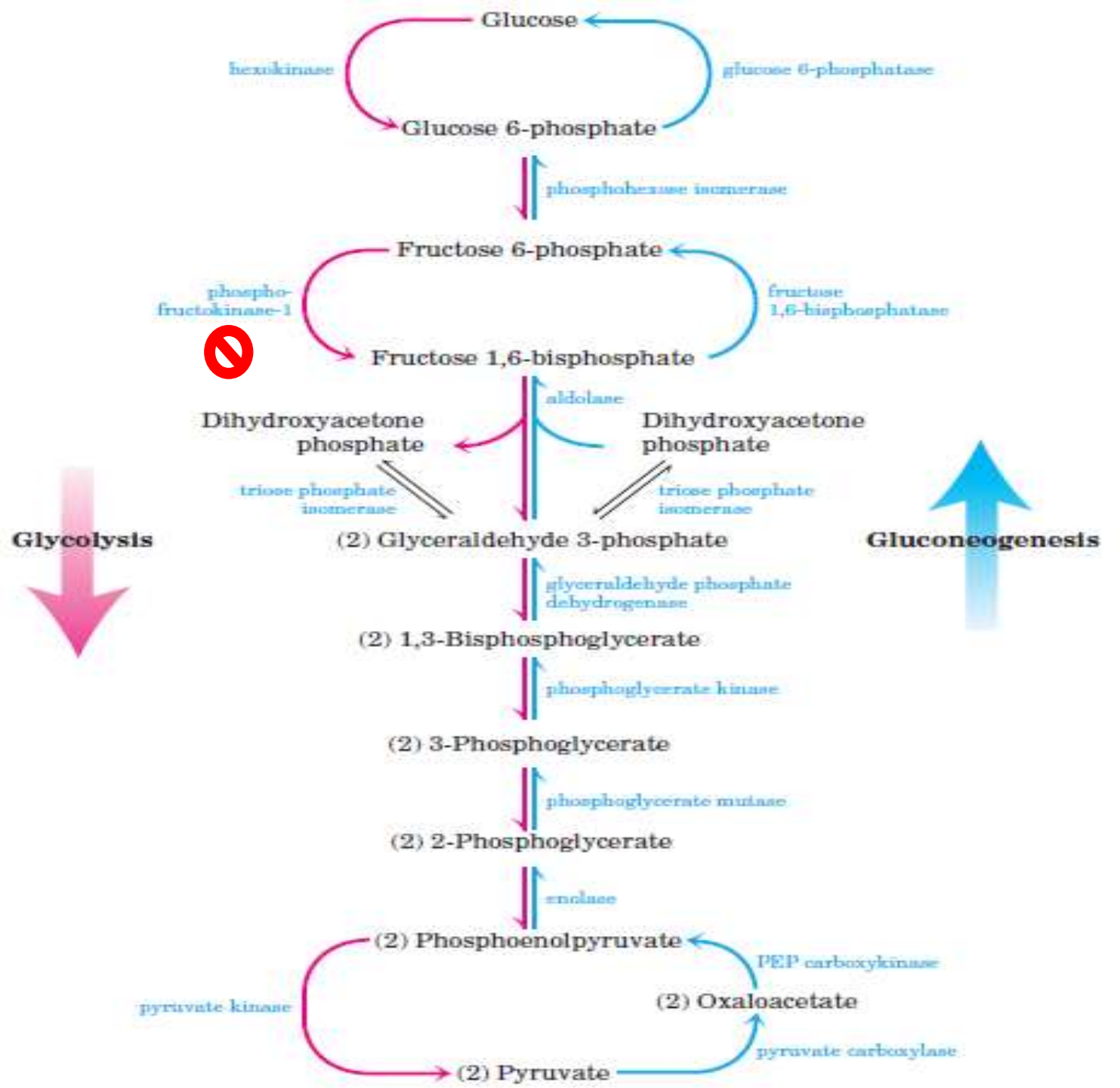
Néoglucogenèse

Le **PEP** est converti en **fructose 1.6-diphosphate** par une série d'étapes qui sont des inversions directes des étapes de la glycolyse.

2. Transformation de PEP en fructose 1,6-biP

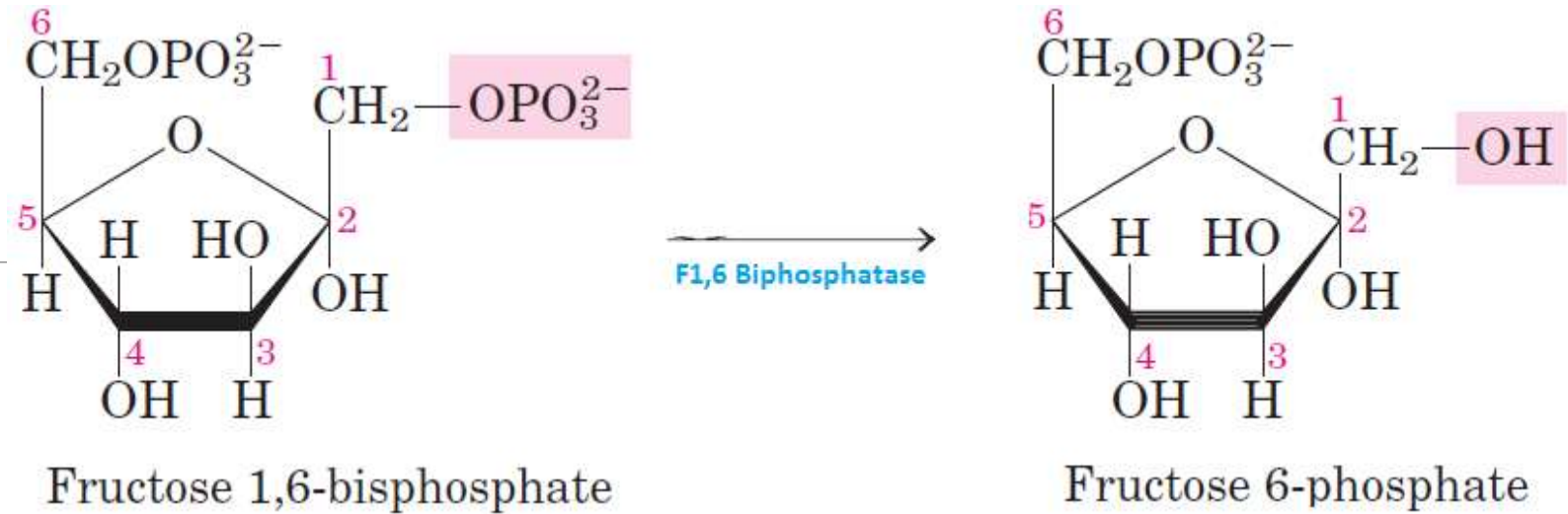
VUE D'ENSEMBLE

Glycolyse Vs Néoglucogénèse



Néoglucogenèse

3 . Formation du F6P à partir du F1,6BP



- Déphosphorylation du **F1,6BP** pour former du **F6P**
- Catalysée par la: *fructose-1,6-biphosphatase*

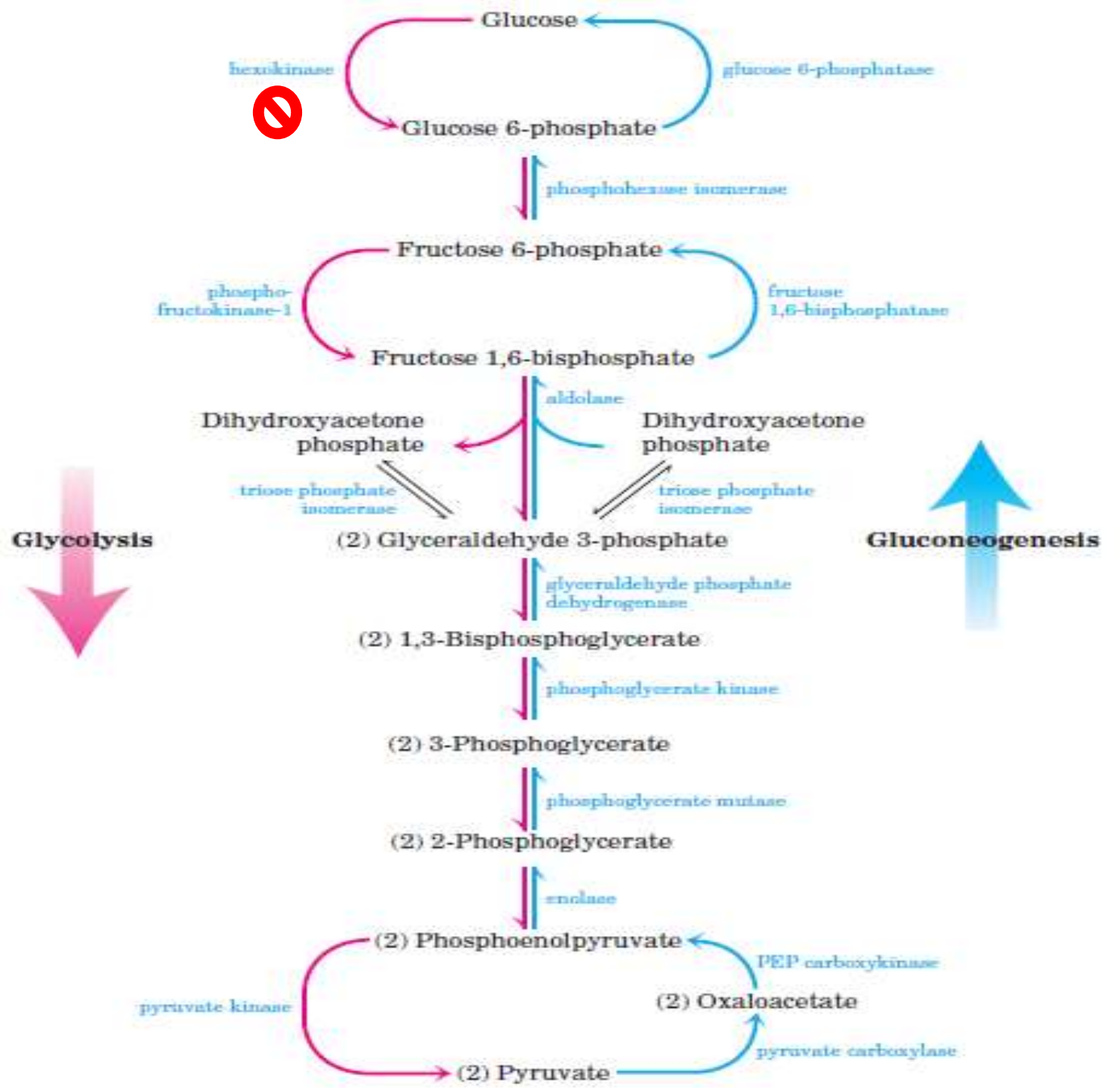
Néoglucogenèse

4. Transformation du fructose 6-P en glucose 6-P

Le **F6-P** est convertit en **G6-P** par une *phosphohexose isomérase* (même enzyme de la glycolyse).

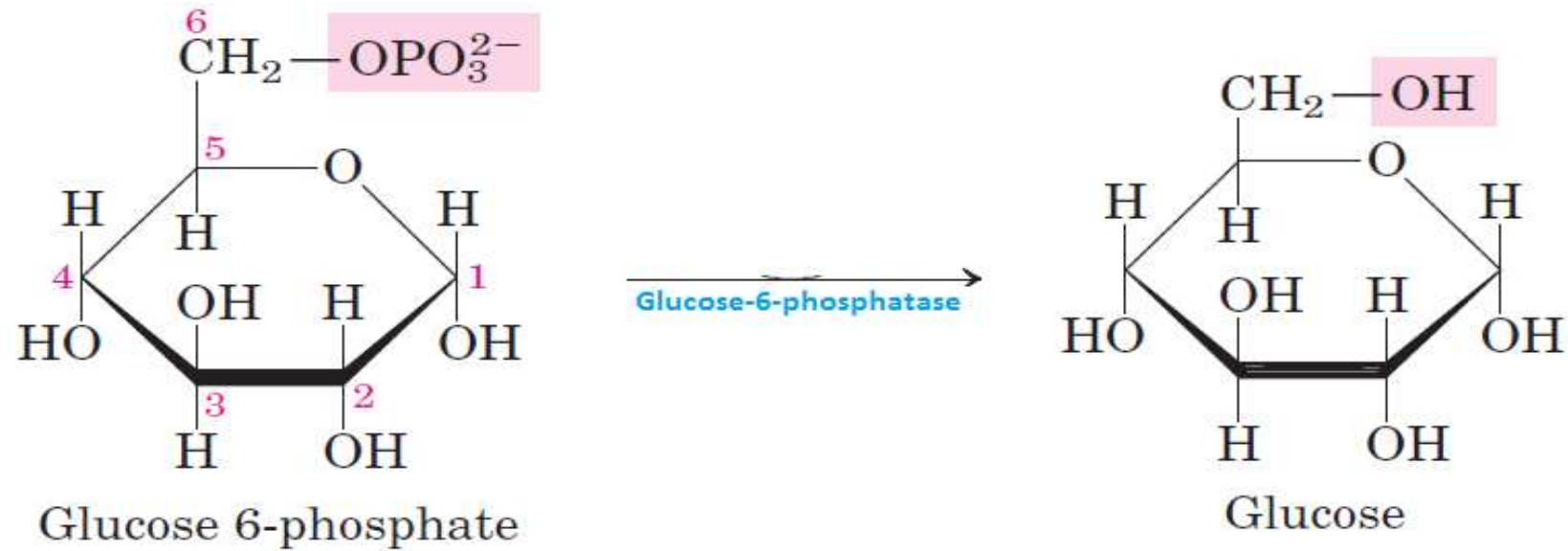
VUE D'ENSEMBLE

Glycolyse Vs Néoglucogenèse



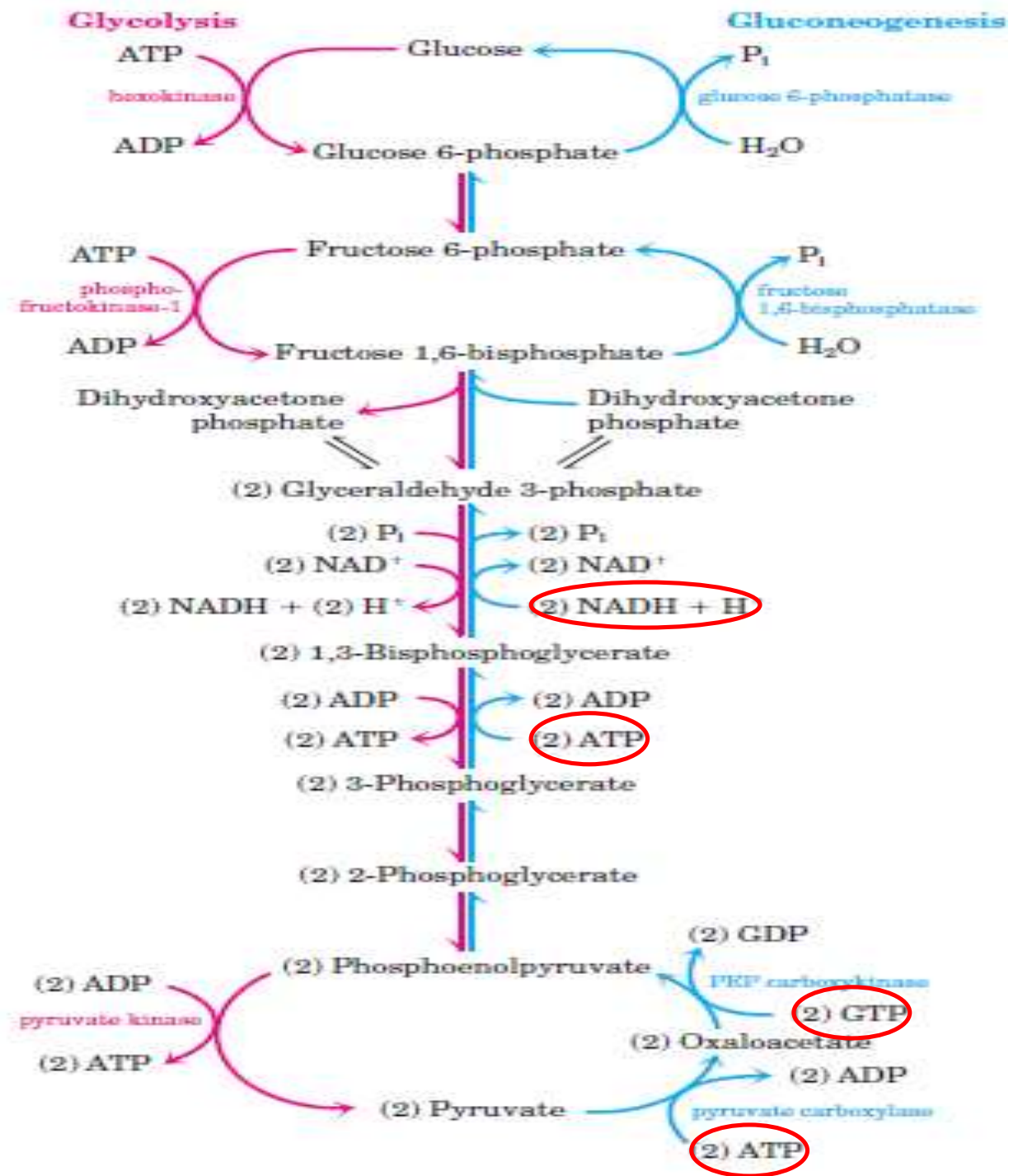
Néoglucogenèse

5 . formation de glucose par hydrolyse de glucose 6-P



- Le G6P est transporté par un transporteur protéique spécifique dans la lumière du **réticulum endoplasmique (RE)**
- Déphosphorylation du **G6P** pour former le **Glucose**
- Catalysée par la ***Glucose-6-phosphatase*** liée à la membrane de RE

BILAN DE LA NÉOGLUCOGENÈSE



5. Bilan énergétique

Deux pyruvates sont nécessaires pour la synthèse d'une molécule de glucose.

Réaction enzymatique

Bilan

Pyruvate carboxylase

1 ATP x 2

PEP carboxykinase

1 GTP x 2

Phosphoglycérate kinase

1 ATP x 2

GA3P déshydrogénase

NADH,H⁺ x 2

TOTAL

- 4 ATP - 2 GTP - 2 NADH,H⁺

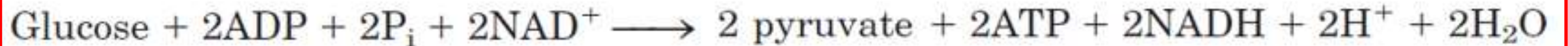
5. Bilan énergétique

La néoglucogenèse est énergétiquement couteuse:



La néoglucogenèse est énergétiquement couteuse

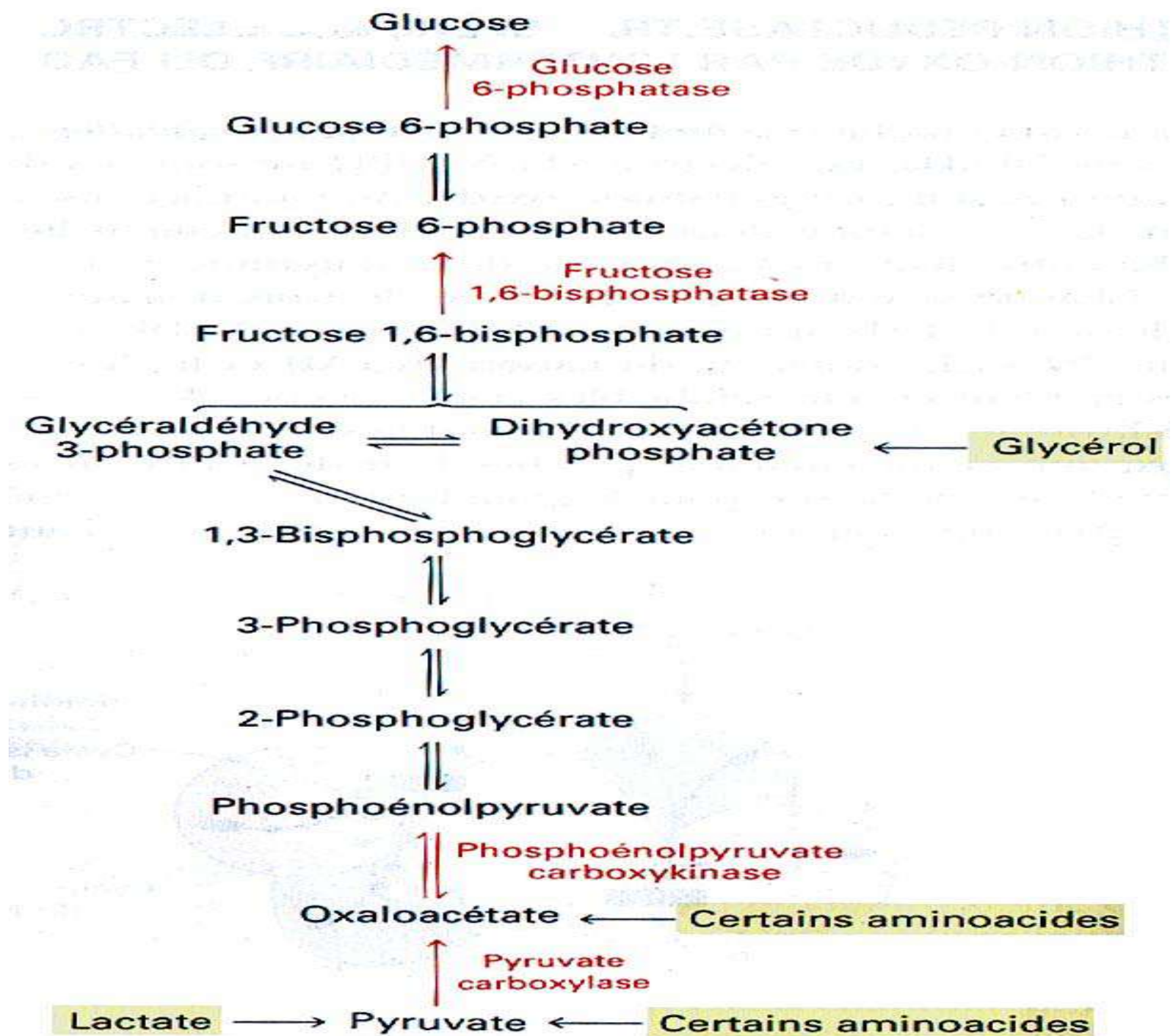
La glycolyse:



La synthèse d'une molécule de glucose à partir de 2 molécules de pyruvate, consomme l'équivalent de **6 ATP** alors que **2 ATP** seulement sont produites par dégradation d'une molécule de glucose.

Néoglucogenèse

Les points d'entrée
à la néoglucogenèse



6. Les points d'entrée à la néoglucogenèse

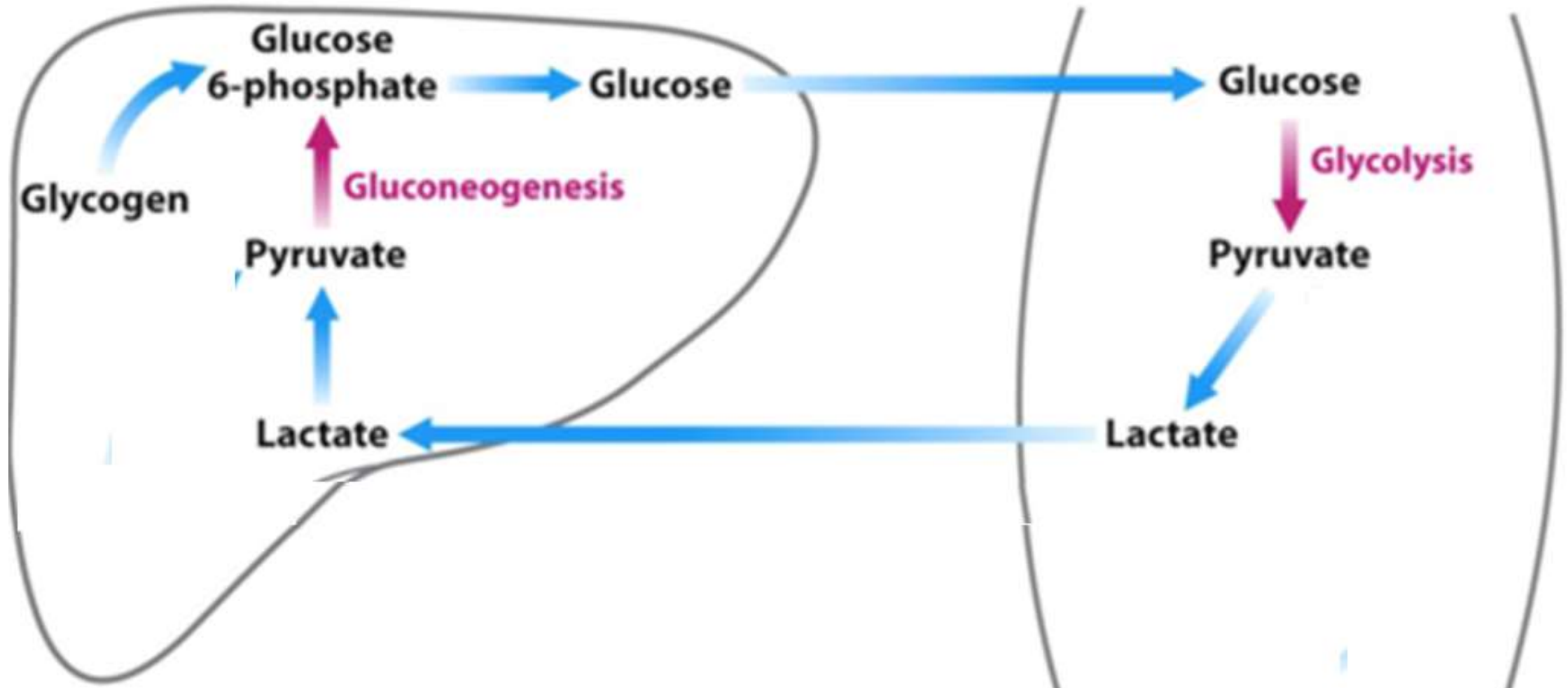
Les trois points d'entrer des précurseurs dans la néoglucogenèse sont :

- le **pyruvate** : pour les lactates, Alanine et acides aminés glucoformateurs dont le catabolisme rejoint le pyruvate.
- **l'oxaloacétate** : pour les acides aminés glucoformateurs dont le catabolisme rejoint un intermédiaire du cycle de l'acide citrique.
- le **dihydroxyacétone phosphate** : pour le glycérol.

a. la Néoglucogenèse à partir du lactate

- Au niveau **musculaire** en période d'activité intense (anaérobiose), le pyruvate est transformé en **lactate** (par la ***lactate déshydrogénase***) pour régénérer le NAD^+ ;
- Le lactate produit quitte le muscle et gagne le **foie** où il va être convertit en pyruvate ;
- Le pyruvate rejoint ainsi la néoglucogenèse où il est transformé en glucose ;
- Le glucose est ultérieurement remis à la disposition des **muscles** ;
- Ce cycle glucose-lactate porte le nom du **Cycle de CORI**.

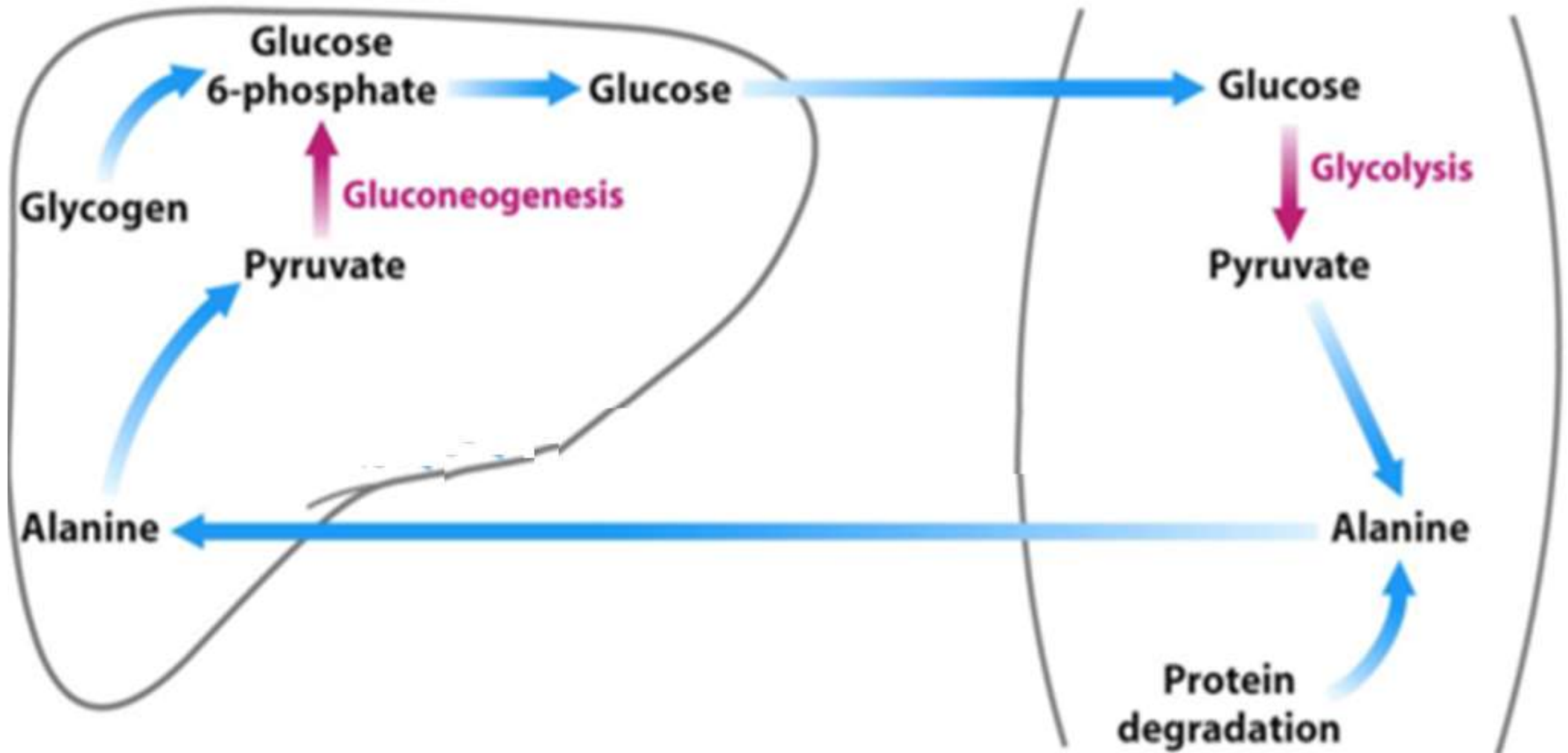
Le cycle de Cori



b. la néoglucogenèse à partir d'Alanine

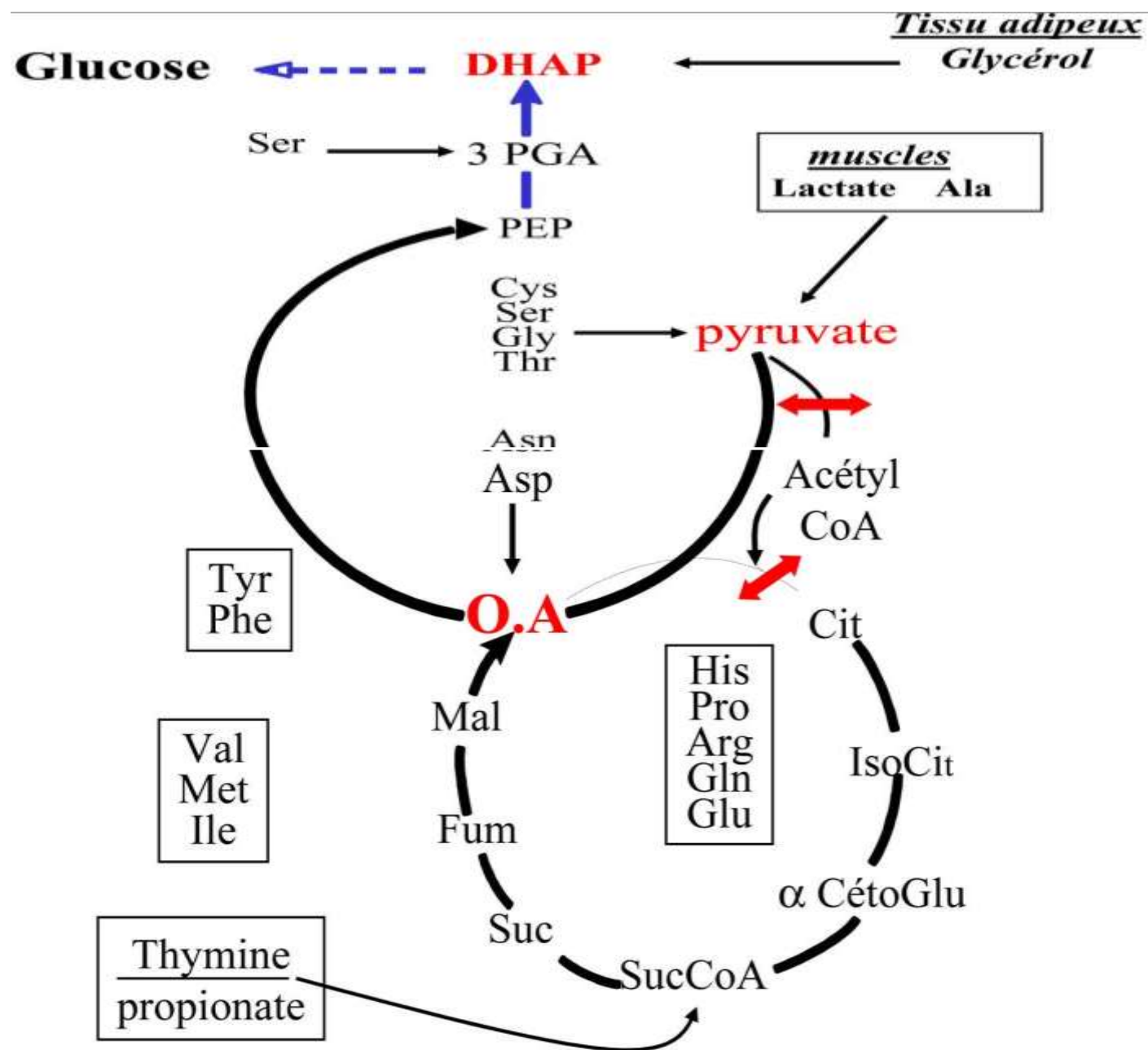
- Le catabolisme des acides aminés **musculaires** devient important que dans certaines circonstances nutritionnelles (ex: jeûne prolongé) ou pathologiques (diabète sucré non équilibré).
- L'acide aminé **Alanine** quitte le muscle à destination du **foie** ;
- Au niveau du **foie** l'alanine donne du **pyruvate** par une réaction dite transamination, catalysée par ALAT (alanine amino-transférase) ;
- Le pyruvate est transformé dans l'hépatocyte en **glucose** par la néoglucogenèse ;
- Le glucose peut alors être remis à la disposition du **muscle**.
- Ce cycle glucose-alanine porte le nom de **cycle de FELIG**.

Le cycle de FELIG



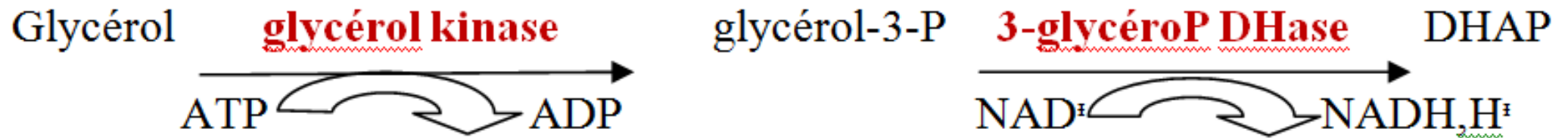
c. la néoglucogenèse à partir des **AA glucoformateurs**

- 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 dits **glucoformateurs**.
- Le squelette carboné qui entre dans le cycle de l'acide citrique en sort au niveau du **malate** pour prendre la direction du **PEP**.



d. la néoglucogenèse à partir du **glycérol**

- Le glycérol est le produit de l'hydrolyse des **triglycérides** alimentaires ou tissulaires.
- Il gagne le foie et le rein où il va rejoindre la néoglucogenèse, via le Dihydroxyacétone phosphate.



7. Régulation de la néoglucogenèse

- La **glycolyse** et la **gluconéogenèse** sont deux voies opposées fonctionnant de manière **alternative**.
- Les signaux régulateurs permettent simultanément d'activer une voie et d'inhiber l'autre en fonction de la **situation alimentaire** et **métabolique**.
- En **hypoglycémie** (période de jeûne prolongé), le **glucagon** et **l'adrénaline** sécrétées **stimulent la néoglucogenèse** et **inhibent de la glycolyse**.
- En période **post prandiale** (après les repas), **l'insuline** sécrétée assure **l'activation de la glycolyse** et **l'inhibition de la néoglucogenèse** en réponse à une hyperglycémie.

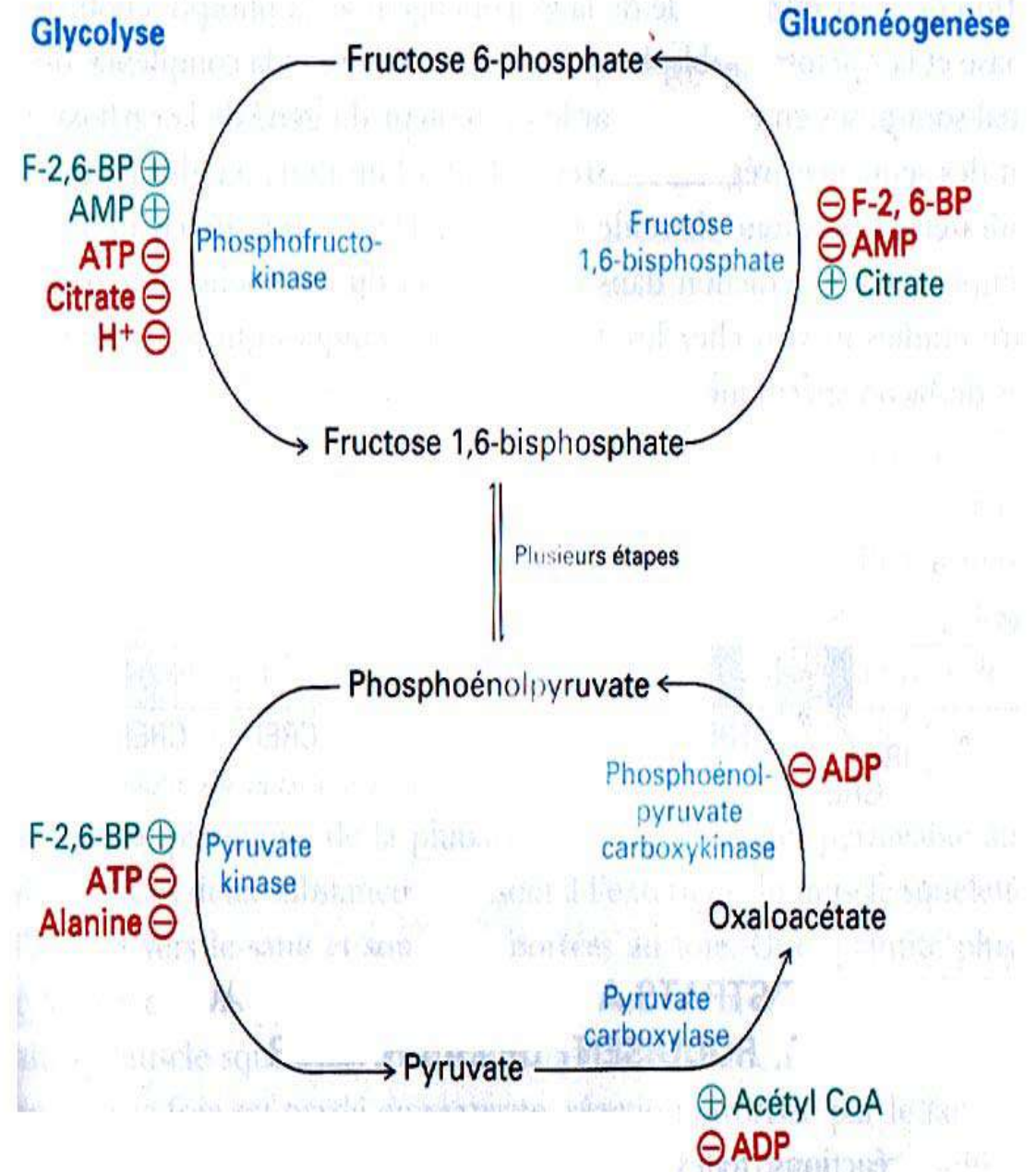
7. Régulation de la néoglucogenèse

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

- pyruvate kinase / pyruvate carboxylase et PEP carboxykinase
- phosphofructokinase 1 / fructose-1,6-biphosphatase

7. Régulation

- Lorsque les besoins énergétiques sont assurés, le taux élevé **d'ATP** assure **l'inhibition** de la glycolyse.
- D'un autre côté la phosphorylation oxydative se ralentie et le **citrate** et **l'Acétyl-CoA** s'accumulent et **activent** alors la néoglucogénèse.



Voir la charge énergétique globale de la cellule

Glycolyse



Charge énergétique faible

↑↑↑ AMP

Glucose



Pyruvate

Néoglucogenèse



Charge énergétique élevée

↑↑↑ ATP

| | Glycolyse | Néoglucogenèse |
|------------------------------|---|---|
| <i>Définition</i> | Du glucose au pyruvate | Du pyruvate au glucose |
| <i>Localisation</i> | Cytoplasme Tous tissus | Cytoplasme, mitochondrie, RE Foie, Rein |
| <i>Réactions</i> | 10 | 11 |
| <i>Réactions spécifiques</i> | Hexokinase Phosphofructokinase1 Pyruvate Kinase | Glucose 6 Phosphatase Fructose 1,6biphosphatase Pyruvate carboxylase PEP carboxykinase |
| <i>Bilan énergétique</i> | Production 2ATP et 2 NADHH+ | Consommation 4ATP, 2GTP et 2 NADH,H+ |

Régulation **réci**proque de la néoglucogenèse et de la glycolyse+++