

# **LA NEOGLUCOGENESE**

**Dr. BELAHADJI**

**E-mail: [belhadj.ahmed@live.fr](mailto:belhadj.ahmed@live.fr)**

# SOMMAIRE

Parie II : Métabolique

**La Glycolyse**

**Le cycle de Krebs**

**La Néoglucogenèse**

**La voie des pentoses phosphates**

**Le métabolisme du galactose et du fructose**

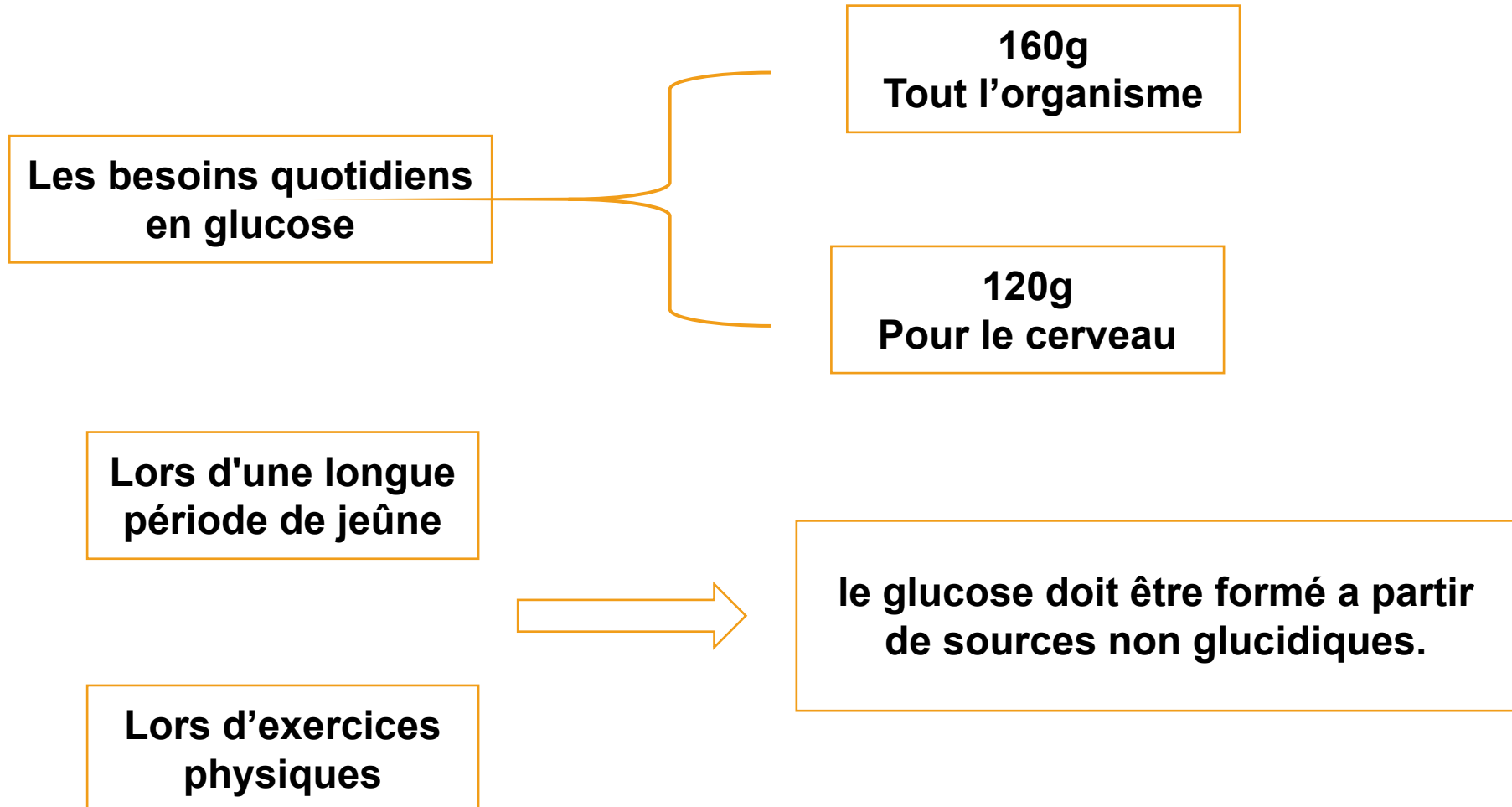
**Le Métabolisme du glycogène**

# PLAN

- 1. Définition
- 2. Localisation
- 3. Les réactions de la néoglucogenèse
- 4. Régulation de la néoglucogenèse

# **Le cerveau + les érythrocytes ( Glucose )**

**Les réserves du foie sous forme de glycogène sont évaluées à 190 g.**



# 1. DEFINITION

- La voie de la **néoglucogénèse** transforme des précurseurs **non glucidiques** en glucose.
- Les principaux précurseurs non glucidiques sont :
  - **Le Lactate** : provient de la fermentation lactique.
  - **Les Acides aminés (alanine)** : provient des protéines de l'alimentation et, au cours du jeûne, de la destruction des protéines du muscle squelettique.
  - **Le Glycérol** : provient de l'hydrolyse des **triglycérides** dans les cellules adipeuses.
- Ces précurseurs entrent dans cette voie principalement sous forme de :
  - **Pyruvate.**
  - **Oxalo acétate.**
  - **Dihydroxy acétone phosphate.**

- **La néoglucogénèse n'est pas l'inverse de la glycolyse.**
- Même si les réactions réversibles de la glycolyse se déroulent en **sens inverse**, la transformation du pyruvate en glucose nécessite **de court-circuiter les trois réactions irréversibles** de la glycolyse.
- Il s'agit alors de réactions propre à la **néoglucogénèse**.
- La néoglucogénèse et la glycolyse ne doivent pas avoir lieu simultanément. Cela est possible grâce aux **3 réactions irréversibles** régulées de façon indépendante et coordonnée quand l'une est **accélérée** l'autre est **freinée**.

**La néoglucogenèse est presque toujours active,  
ralentie en période **post prandiale****

Elle est particulièrement importante:

**En période de jeûne ( AA – glycérol ).**

**Exercices violents ( lactate ).**

**lors du diabète (exacerbation pathologique)**

## 2. LOCALISATION

- Toutes les enzymes catalysant cette voie sont **cytosolique** 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 PEP carboxy kinase**

(il existe une forme cytosolique de l'enzyme).

Localisation des réactions de la néoglucogenèse:

**Mitochondrie, Cytoplasme, Réticulum endoplasmique**

-



# Localisation de la néoglucogenèse

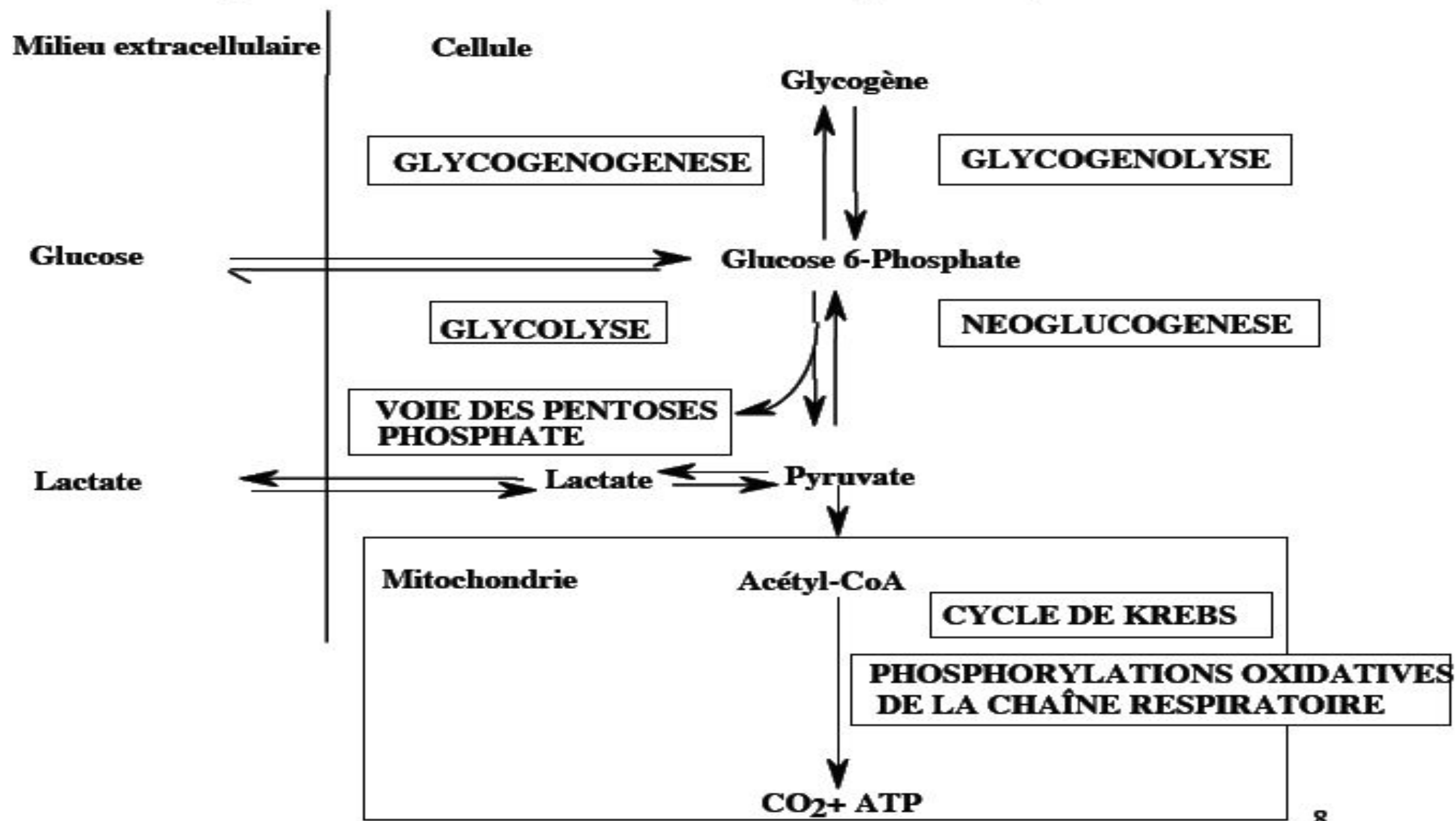
**Foie : 90% du glucose néoformé.**

**- Cortex rénal : 10% et l'épithélium intestinal.**

- Ces proportions varient en cas de **jeûne prolongé**.

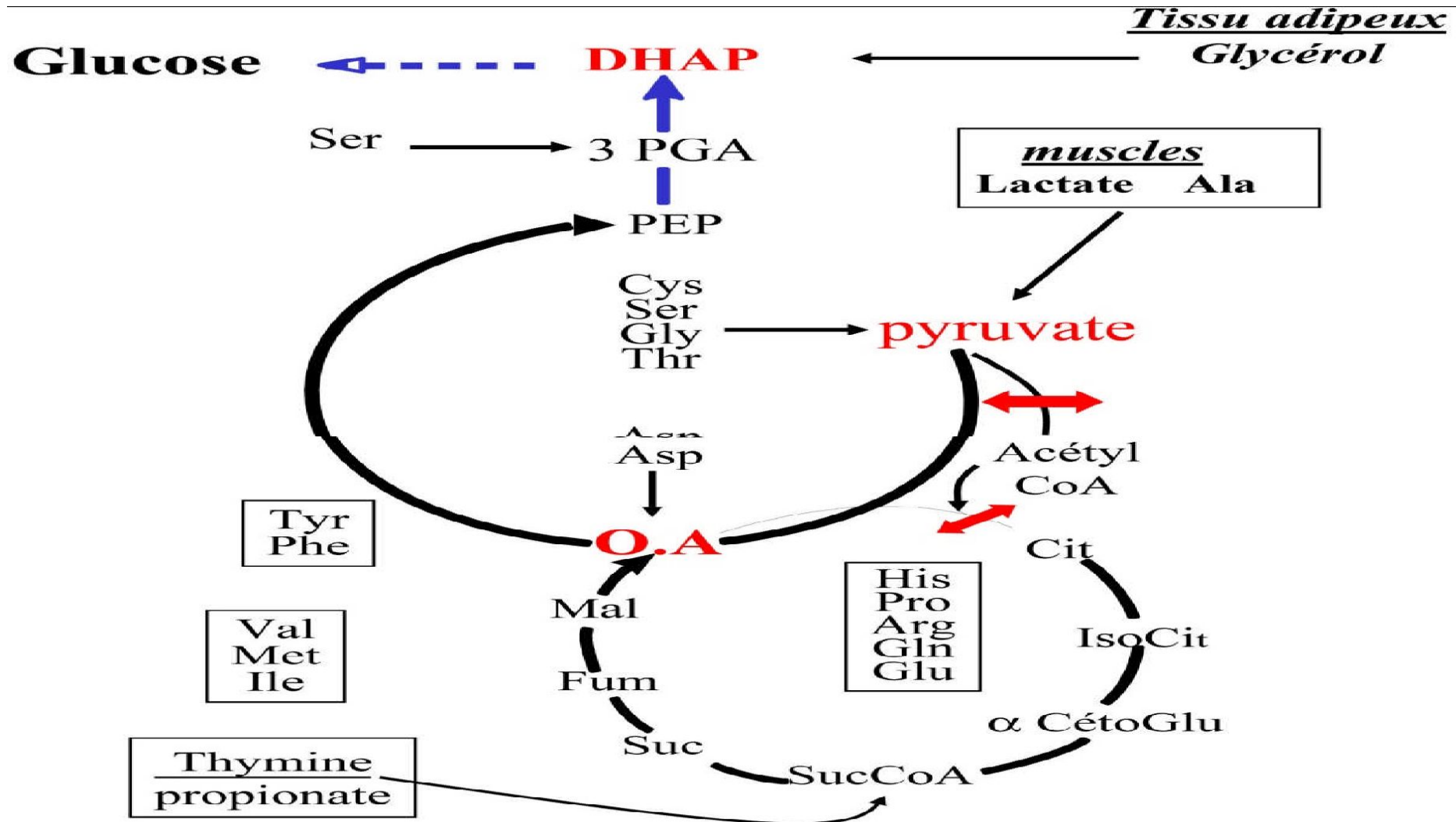
- En effet au bout de 10 jours de jeûne elles sont de **50-50%**.

# Principales voies du métabolisme glucidique



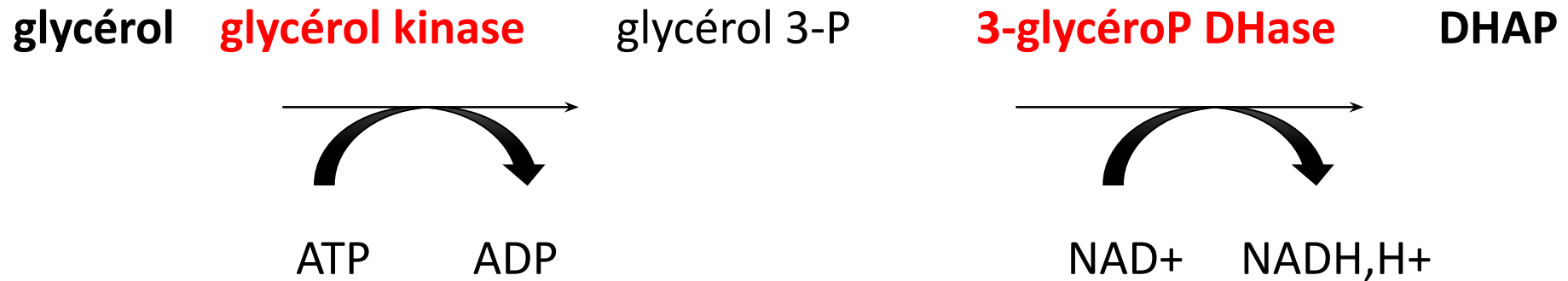
# Les précurseurs de la néoglucogenèse

**le véritable point de départ de la néoglucogenèse est l'oxaloacétate.**



## 1/Le glycérol

le glycérol gagne le foie et le rein où il va rejoindre la néoglucogenèse.

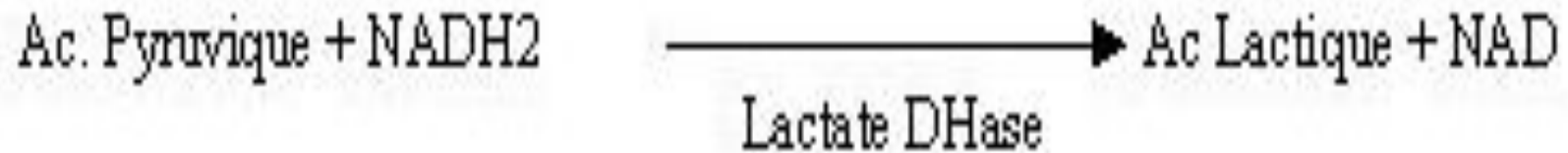


# A partir du glycérol

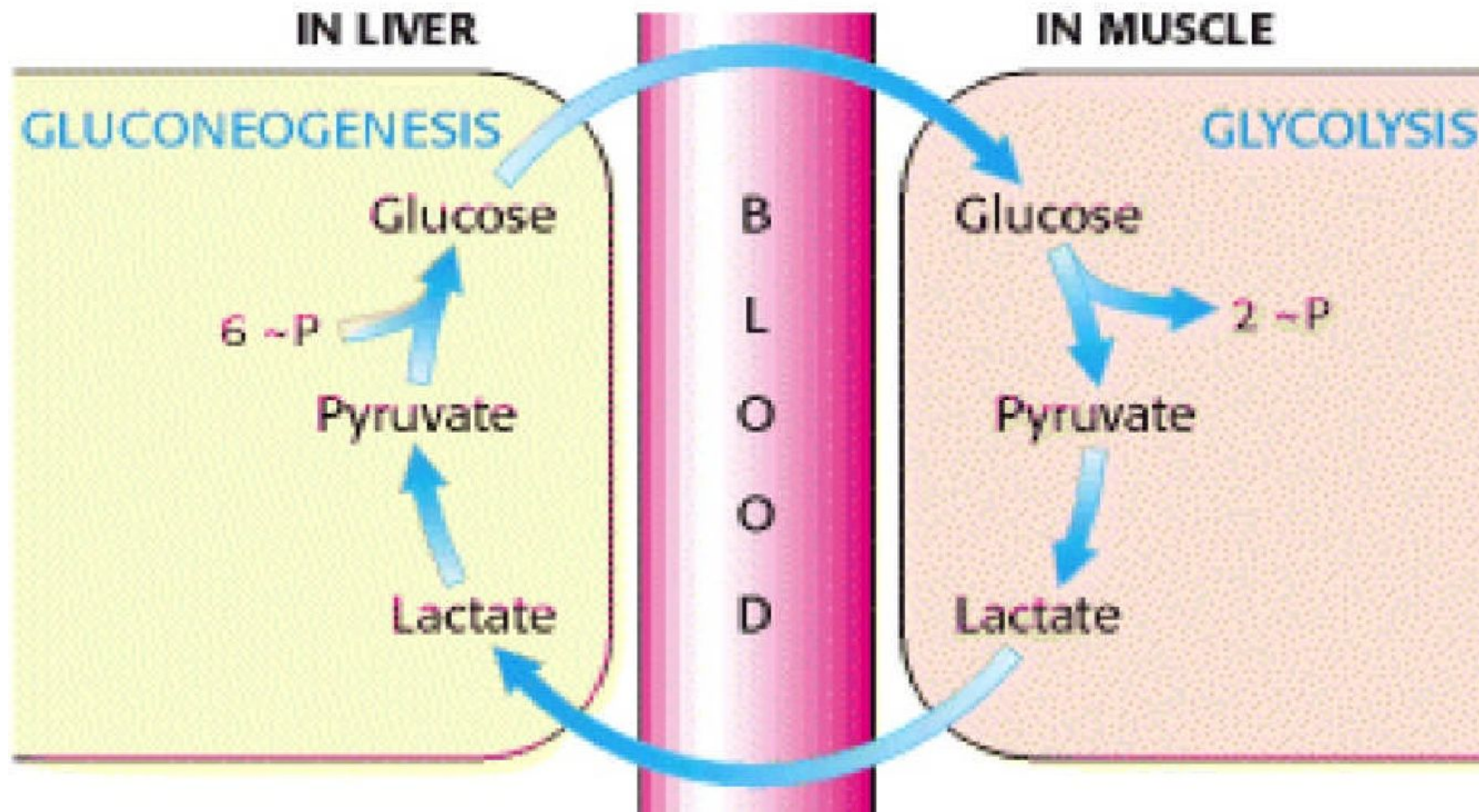
- Le glycérol est le produit d'hydrolyse des triglycérides :
  - - TG alimentaires sous l'action de la lipase.
  - - TG des lipoprotéines circulantes sous l'action de la lipoprotéine lipase.
  - - TG du tissu adipeux.
- **Seuls le foie et le rein disposent de la glycérol kinase qui le phosphoryle en glycérol 3 phosphate.**
- Ce dernier peut :
  - - ou bien être transformé en TG.
  - - ou bien oxydé en DHAP par la glycérol 3 phosphate déshydrogénase à co-enzyme NAD.
- Le DHAP peut rejoindre ainsi la néoglucogénèse

## 2 / Le lactate

Produit au niveau musculaire en période **d'activité intense**, le lactate gagne le **foie** où il va être converti en **pyruvate** pour rejoindre ainsi la néoglucogenèse.



# Cycle de CORI



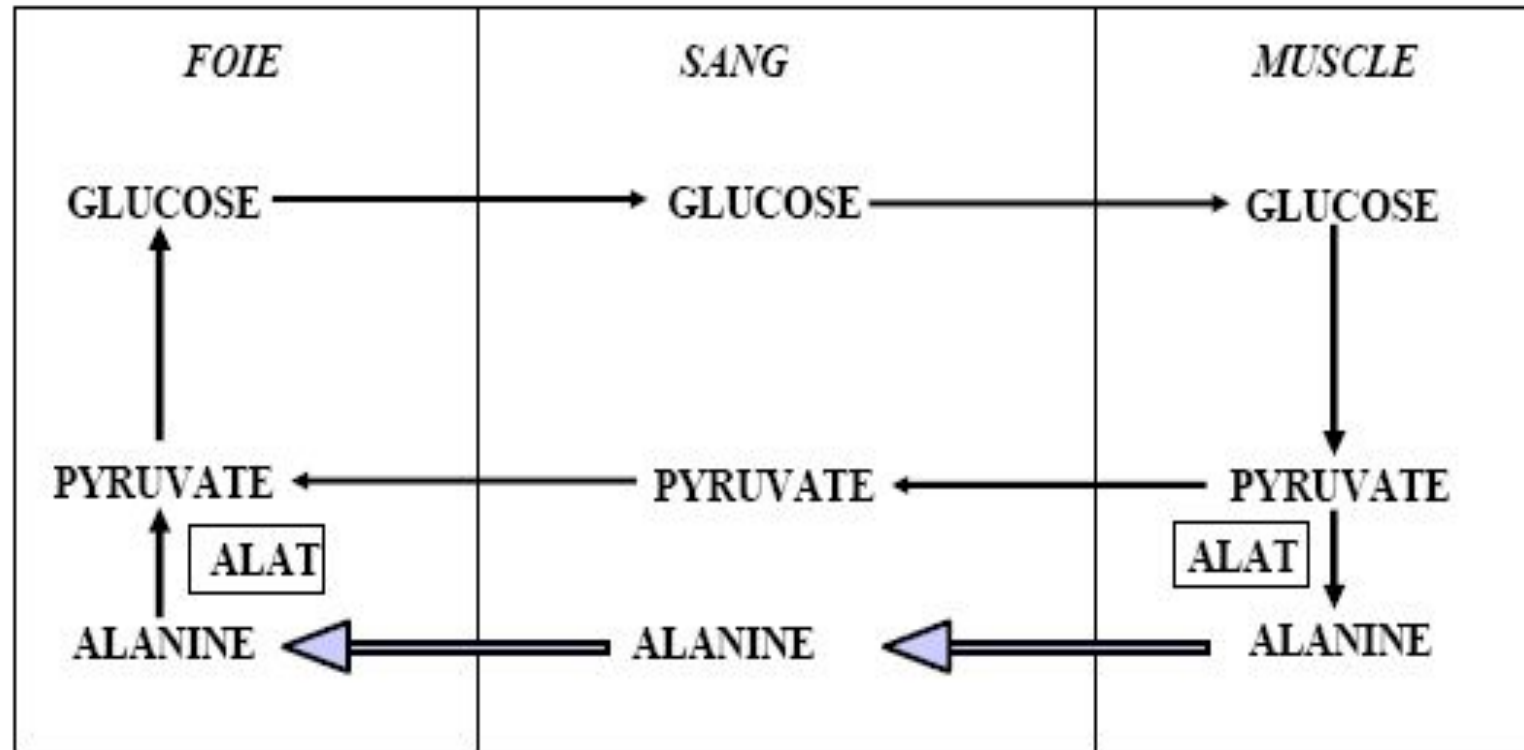
# A partir du lactate d'origine musculaire

- En période d'activité musculaire intense, les muscles ont pour seule source d'énergie la glycolyse, qui est entretenue par la régénération du  $\text{NAD}^+$ , catalysée par la lactate déshydrogénase.
- Le lactate produit quitte les muscles et gagne le foie où il est transformé en pyruvate.
- Le pyruvate est transformé dans l'hépatocyte en glucose par la néoglucogénèse.
- Le glucose peut alors être remis à la disposition du muscle
- Ce cycle lactate glucose porte le nom de cycle de Cori.



### 3/L'alanine

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



# A partir de l'alanine d'origine musculaire

- Le catabolisme des **acides aminés musculaire** ne devient important que dans certaines circonstances nutritionnelles (régime hyperprotéique, ou jeûne prolongé) ou pathologiques (diabète sucré non équilibré).
- L'alanine quitte le muscle a destination du foie, et donne du pyruvate par transamination. Cette réaction alimente :
  - - la néoglucogénèse via le pyruvate
  - - l'uréogénèse via le glutamate.
- Ce cycle glucose alanine porte le nom de **cycle de Felig**.

## 4/ A 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)



# **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 l'acide citrique qui sont :
  - -  $\alpha$ - cétooglutarate
  - - succinyl- Co A
  - - fumarate
  - - Oxaloacétate
- Ces acides aminés sont dits glucoformateurs (tous les acides aminés sauf la leucine et lysine).

### 3. Les réactions de la néoglucogenèse

La néoglucogenèse utilise la réversibilité des réactions de la **glycolyse**.

Cependant 3 étapes de la glycolyse sont irréversibles catalysées par **HK , PFK , PK**.

Ces réactions sont **contournées** dans la néoglucogenèse rendant ainsi la synthèse du glucose thermodynamiquement favorable.

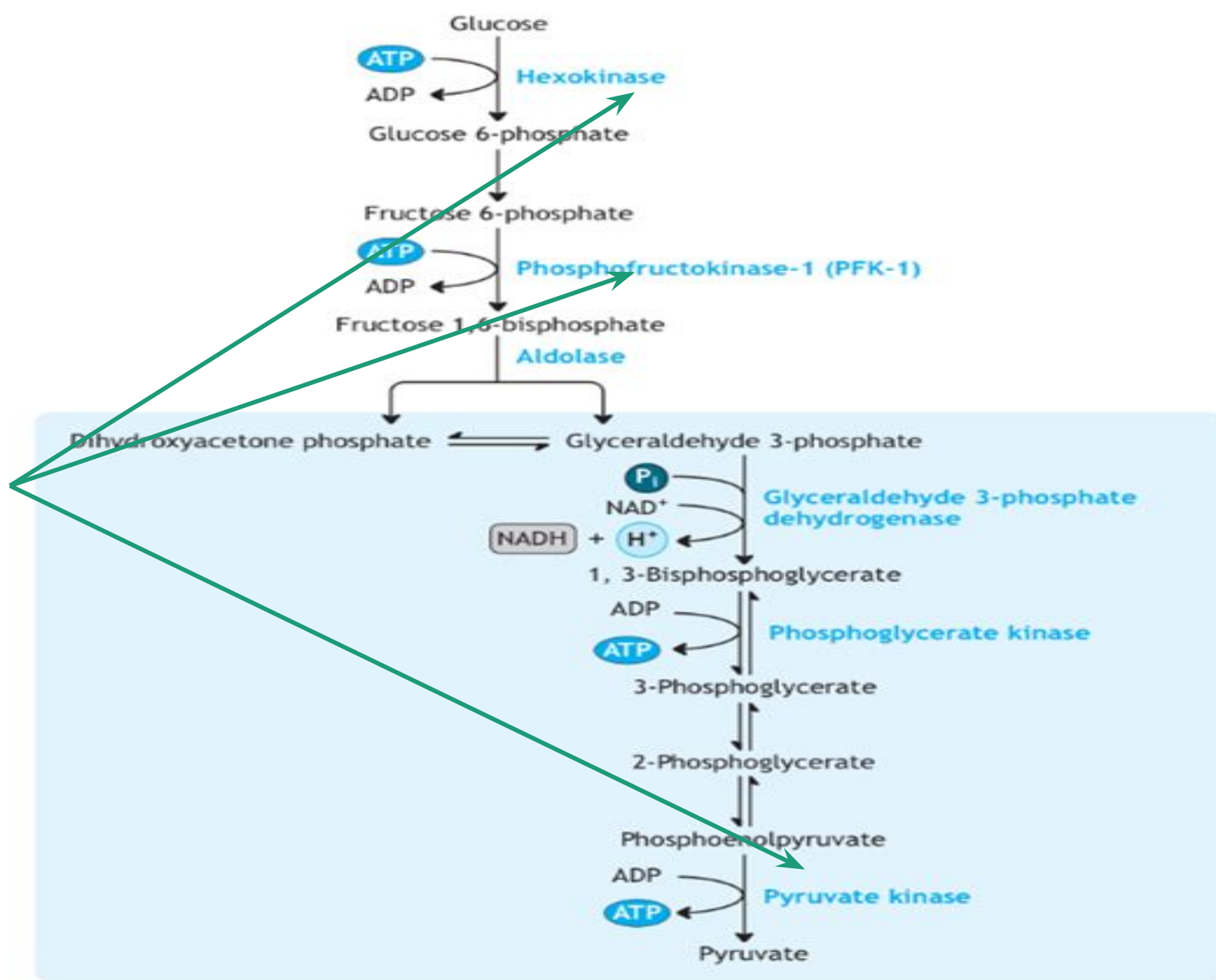
Le début de la néoglucogenèse est marqué par la conversion du pyruvate en phospho-énolpyruvate ( PEP ).

**Deux pyruvates**



**Glucose**

*Sites de contrôle*



## **a. Formation du phosphoénolpyruvate à partir du pyruvate**

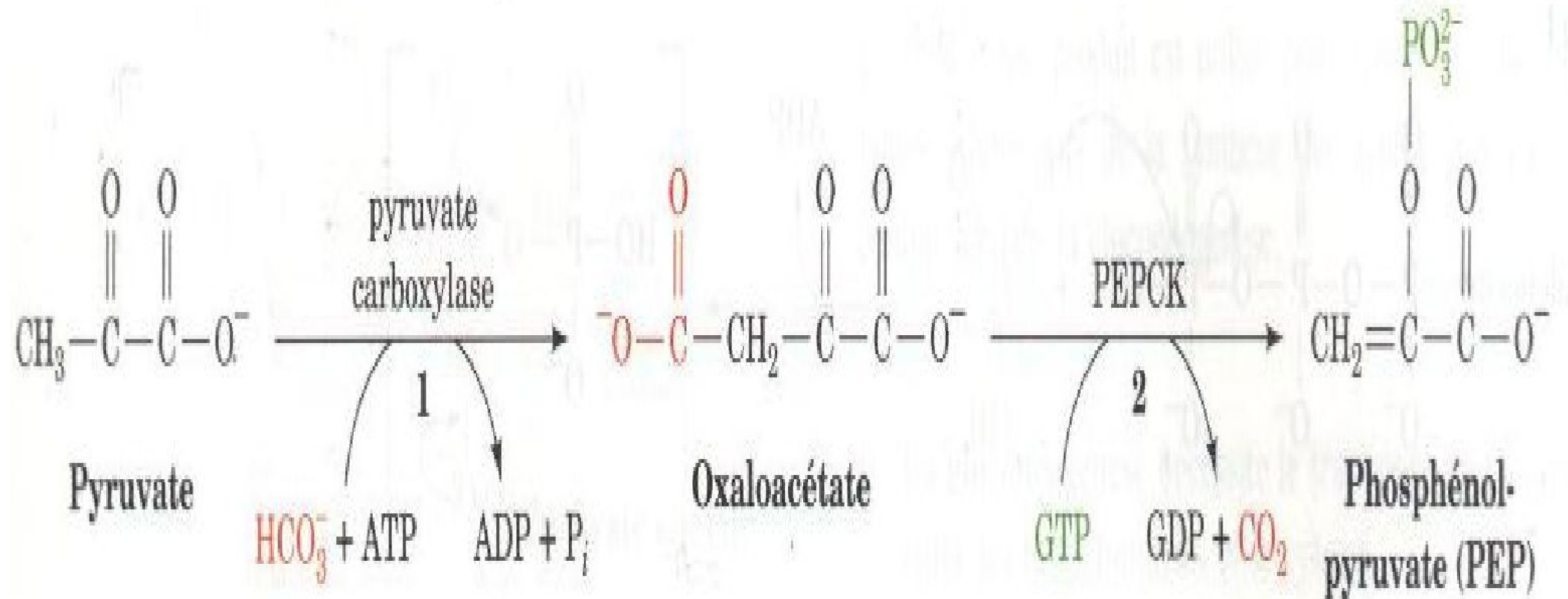
La formation du PEP à partir du pyruvate, l'inverse de la réaction de la pyruvate kinase est une réaction **endergonique** (nécessite un apport E)

Elle nécessite par conséquent un apport d'énergie.

Elle se déroule en **2 temps**

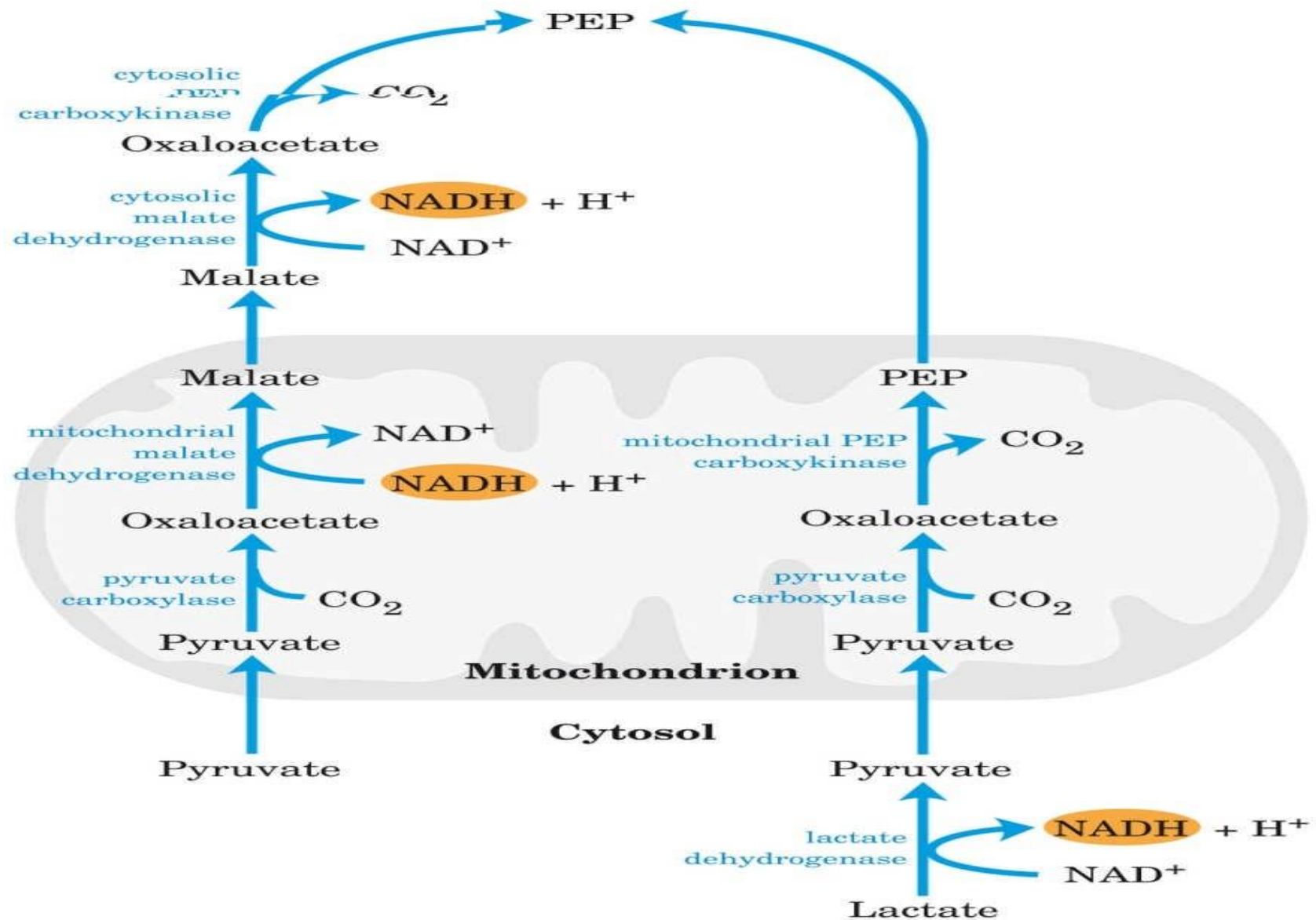
# Formation du PEP à partir de pyruvate

Elle se déroule en deux étapes  
( mitochondriale + cytosolique )





# Formation du PEP à partir du Pyruvate



## Phase mitochondriale

- **Carboxylation** du pyruvate en **oxaloacétate** avec consommation **d'ATP**.
- **Enz:** pyruvate carboxylase à localisation mitochondriale qui utilise la **biotine** comme cofacteur

La biotine joue le rôle de transporteur de **CO<sub>2</sub>** ,

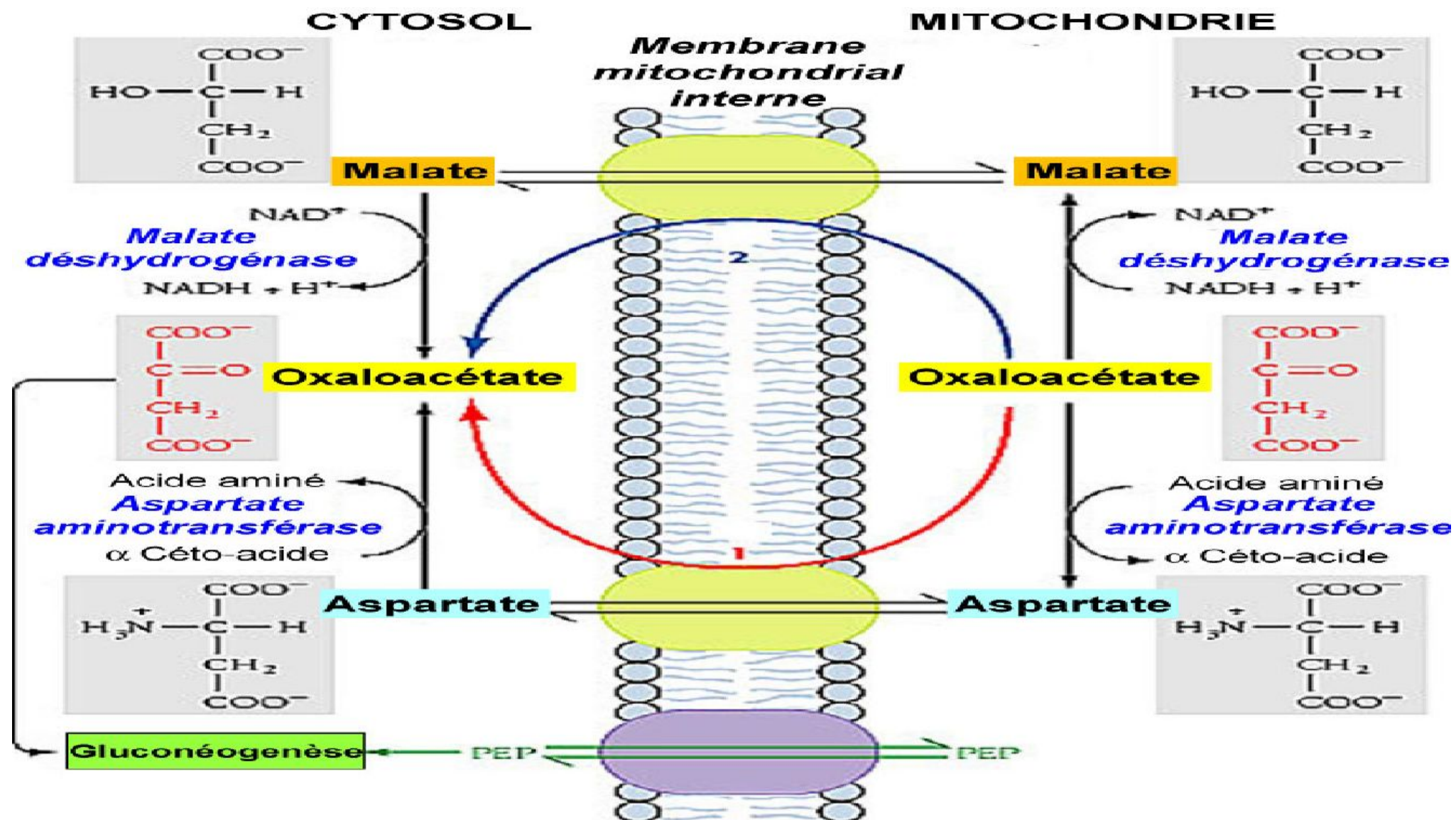
# Phase cytoplasmique

- **Décarboxylation et phosphorylation de l'oxaloacétate** en phospho éno!-pyruvate , suivant une réaction réversible en présence du **GTP** par la **phosphoéno!pyruvate carboxykinase**

**(*PEP carboxykinase*)** spécifique de la **néoglucogenèse**.

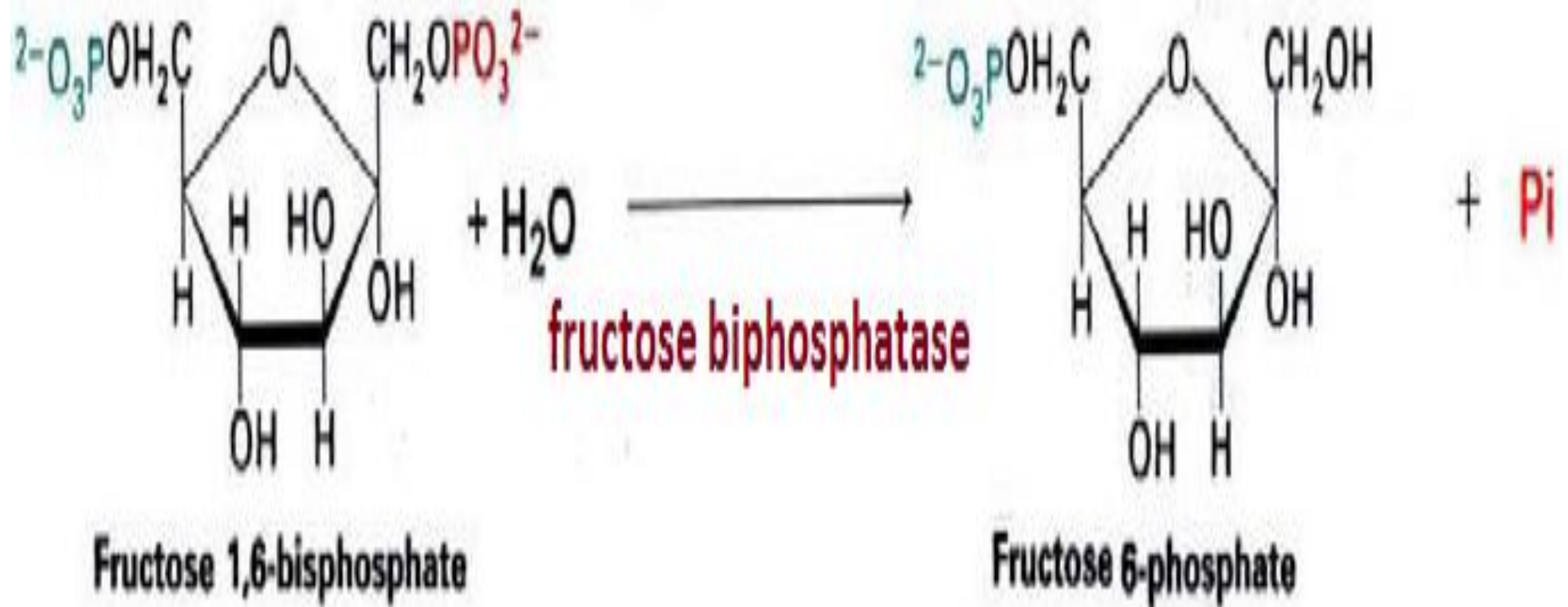
- Comme la pyruvate carboxylase est une enzyme mitochondriale, le pyruvate diffuse facilement à travers la membrane mitochondriale par contre il n'existe pas de système de transport de l'oxaloacétate.
- **Ce dernier est soit :**
  - réduit en malate par la malate déshydrogénase qui possède un transporteur.
  - Soit directement transformé en PEP par le PEP carboxykinase mitochondriale.

## Transport de l'oxaloacétate



- PEP sera transformé en F1,6BP par une séquence de réactions glycolytiques réversibles fonctionnant en **sens inverse**.

## Formation de fructose 6-phosphate à partir de fructose 1,6-biphosphate



## **b. Formation du F6P à partir du F1,6BP**

- Réaction **éxergonique** d'Hydrolyse de l'ester phosphate en C1 du F1,6BP pour former du F6P catalysée par la F1,6 Biphosphatase (enzyme allostérique).
- **$\text{F1,6BP} + \text{H}_2\text{O} \text{-----} \square \text{F6P} + \text{Pi}$**

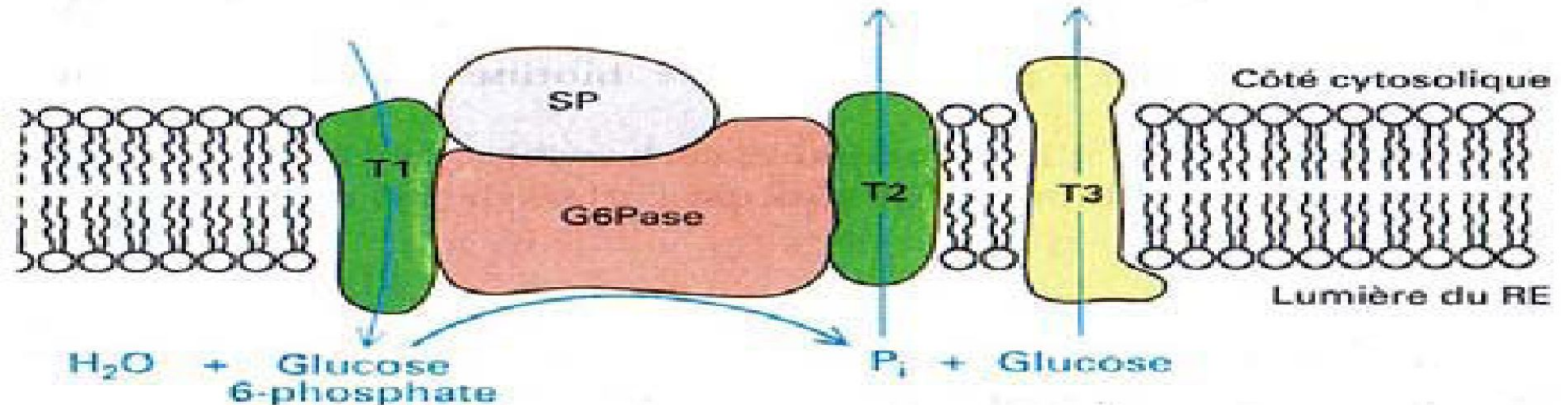
- Le fructose 6 phosphate **est convertit** en Glucose 6 Phosphate par une **phosphoglucose isomérase**.

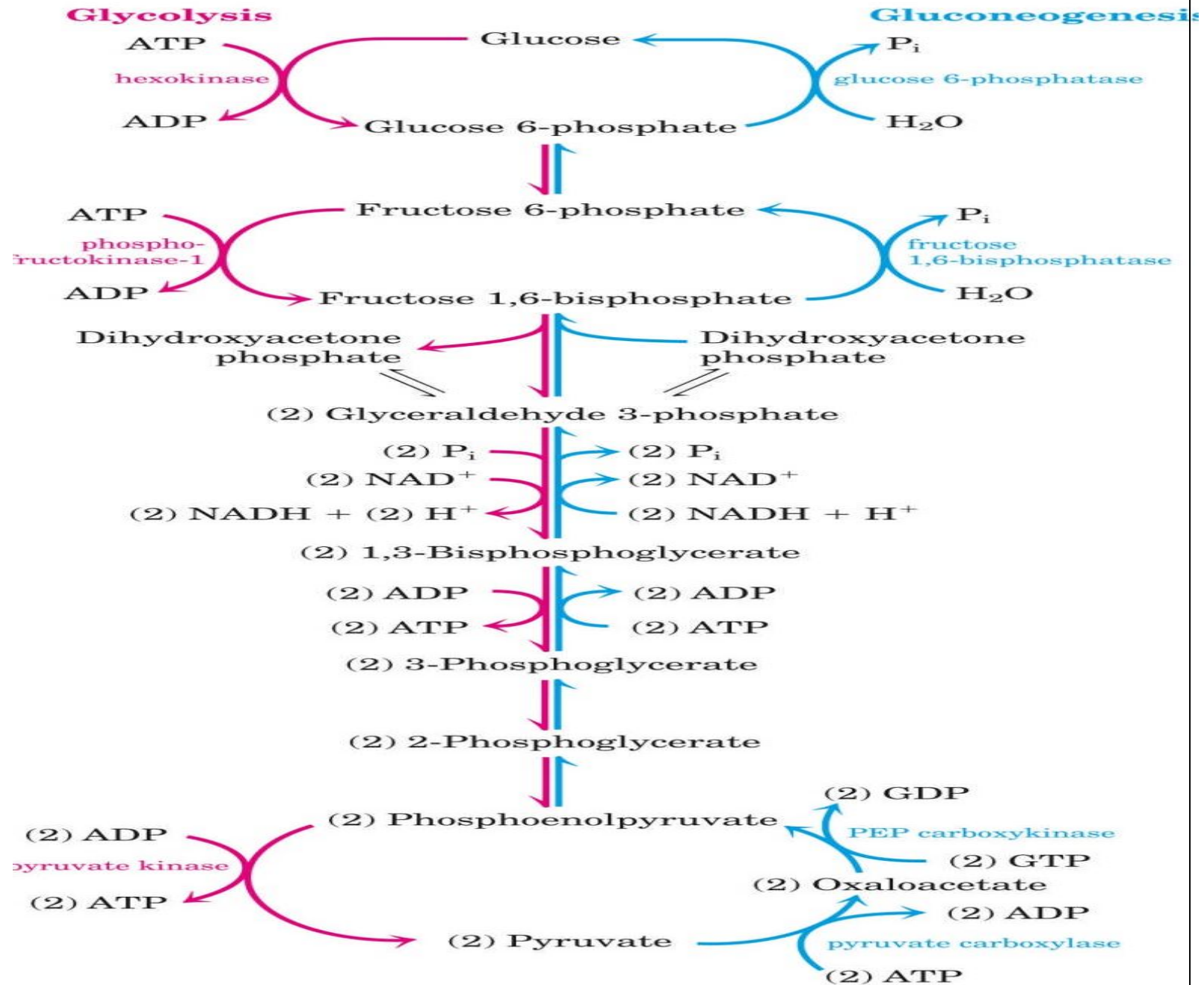


## c. Hydrolyse du Phosphate du G6P pour donner le glucose

- Le G6P est transporté par un transporteur protéique spécifique(SP) dans la lumière du réticulum endoplasmique où il est hydrolysé en glucose par la **Glucose 6 Phosphatase** liée à la membrane

# Formation du glucose par hydrolyse du glucose 6-phosphate





# Bilan énergétique

Pyruvate carboxylase	1 ATP	2	X
PEP carboxykinase	1 GTP	2	X
Phosphoglycérate kinase	1 ATP	2	X
	+ 2 NADH,H <sup>+</sup>		

2 Pyruvates + **4 ATP** + **2 GTP** + **2 NADH,H<sup>+</sup>** + 4 H<sub>2</sub>O

→ **Glucose** + 4 ADP + 2 GDP + 6 Pi + 2 NAD<sup>+</sup>

# BILAN ENERGETIQUE

- **La néoglucogénèse est énergétiquement couteuse.**
- Ce cout est nécessaire pour assurer l'irréversibilité de la **néoglucogénèse.**

## 4 - REGULATION DE LA NEOGLUCOGENESE

**Régulation réciproque de la néoglucogenèse et de la glycolyse:**

Cette régulation se fait de deux manières.

### **Régulation allostérique**

Au niveau de la PFK 1 et F1,6 biphosphatase.

Au niveau de la PKinase, de la Pyruvate carboxylase et de la PEP carboxy kinase.

### **Régulation hormonale(insuline et glucagon)**

Au niveau de la PFK2 et F2,6 BiPhosphatase.

Le principal signal de régulation est **le rapport ATP/AMP**.

- La néoglucogénèse 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.**

- Cette régulation s'exerce sur 2 sites majeurs qui sont :
  - Les **2 réactions concurrentes** catalysées par:
    - a/- La **pyruvate déshydrogénase** (vers le cycle de KREBS) et la **pyruvate carboxylase** (vers la néoglucogénèse).
  - b/- Les **2 réactions inverses** catalysées par **PFK-1** (glycolyse) et la **F1,6 BPase** (néoglucogénèse).



## a. Régulation de la PDH et de la pyruvate carboxylase

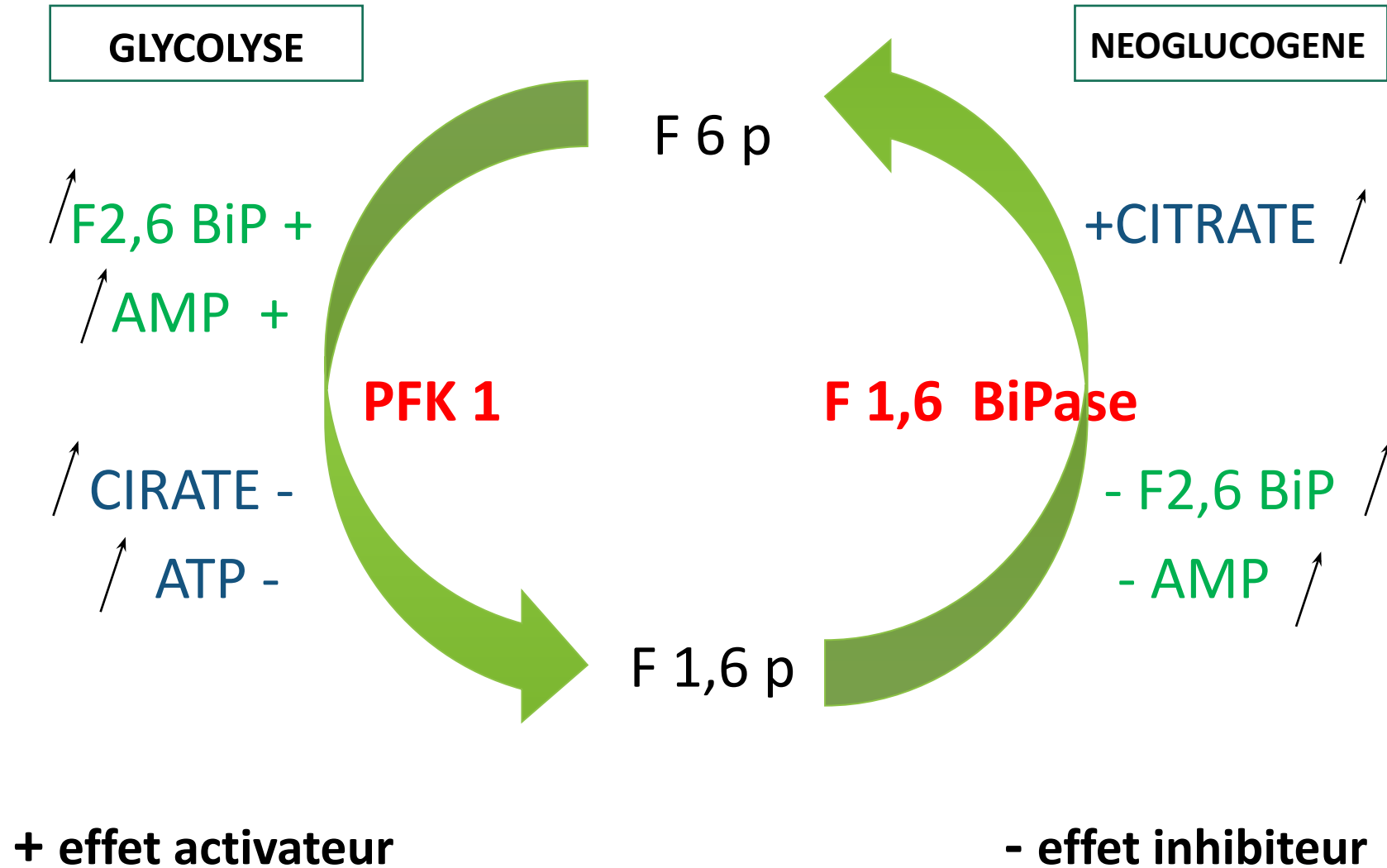
PYRUVATE DESHYDROGENASE	PYRUVATE CARBOXYLASE
<ul style="list-style-type: none"><li>- Inhibée par l'Acétyl Co-A, le NADH, H<sup>+</sup> et l'ATP qui activent la PDH Kinase qui phosphoryle et inhibe la PDH.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Activée par : l'Acétyl Co-A, le NADH, H<sup>+</sup> et l'ATP.</li></ul>

## b. Régulation de la PFK-1 et de la F1,6 BPase

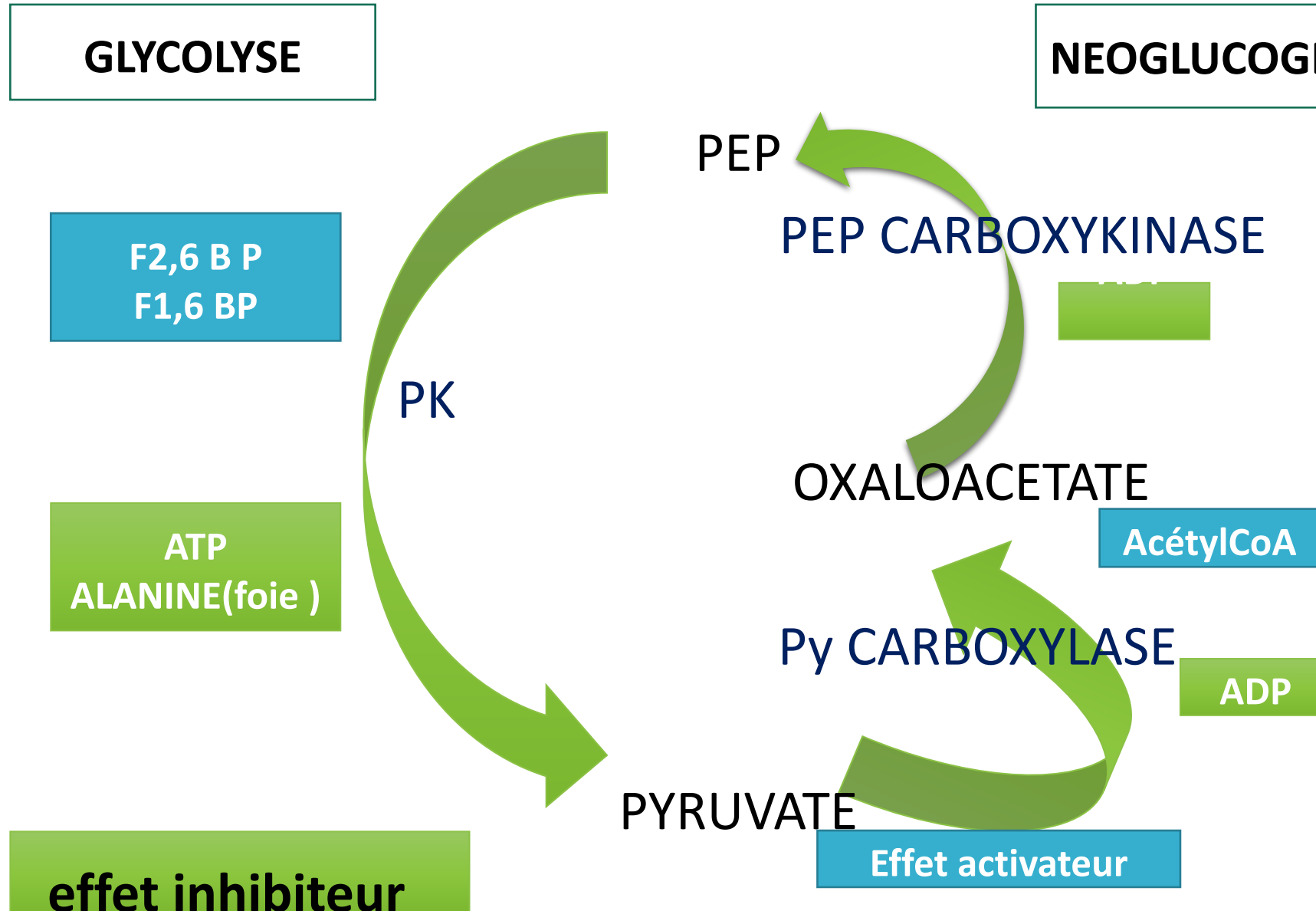
- La PFK-1 et la F1,6 BPase sont soumises à un contrôle allostérique :

PFK-1	F1,6Bpase
<ul style="list-style-type: none"><li>- Inhibée par le citrate et l'ATP</li><li>- Activée par le F2,6BP</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Inhibée par F2,6BP</li><li>- Activée par le citrate et l'ATP.</li></ul>

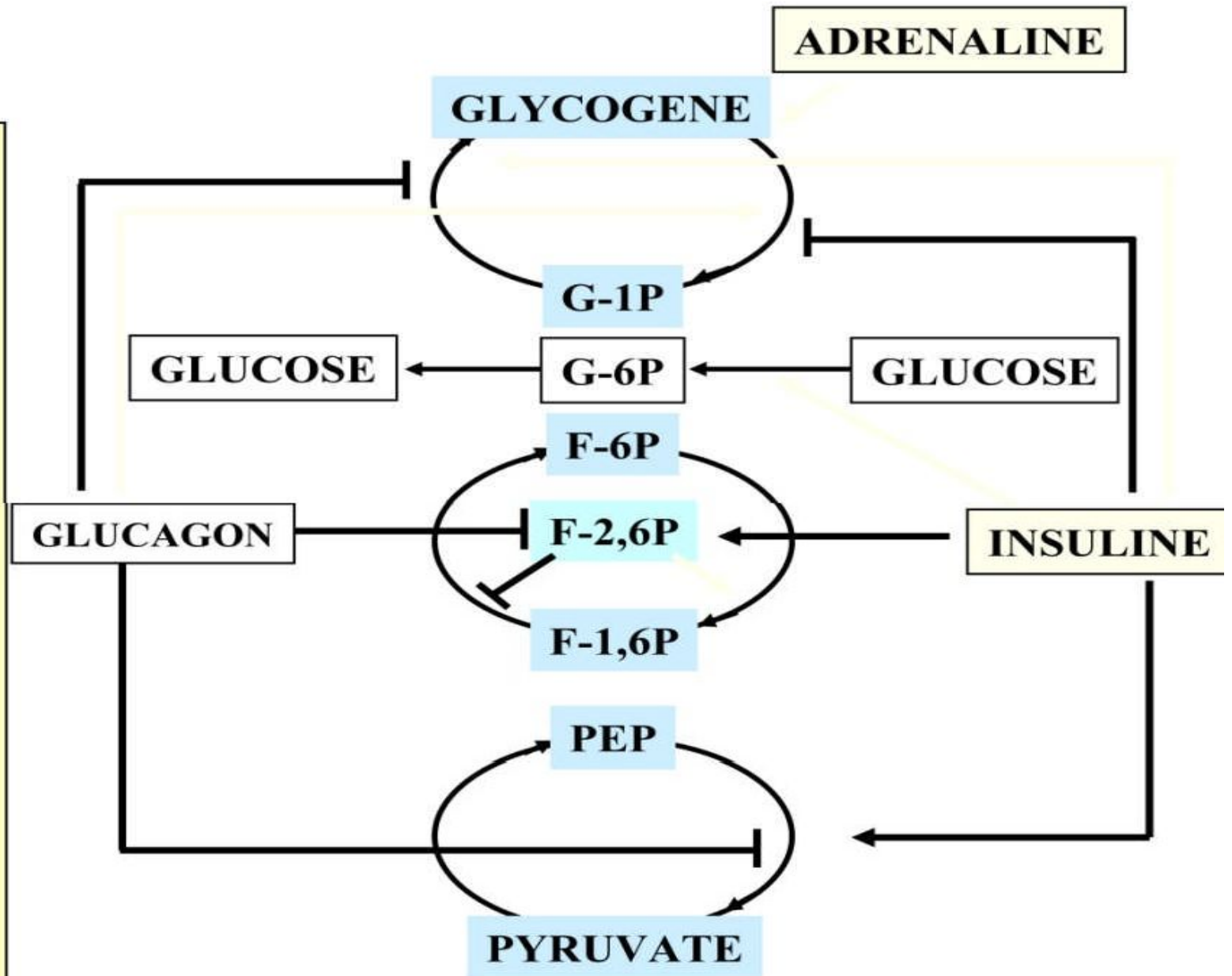
# Au niveau de la PFK 1 et F1,6 BiPTase



Au niveau de la PK, de la Py carboxylase et de la PEP carboxykinase.



- **Insuline**
  - Favorise
    - **Phosphorylation**
    - **Glycolyse**
    - **Glycogénogénèse**
  - Inhibe
    - **NGG**
    - **Glycogénolyse**
- **Glucagon**
  - Favorise
    - **NGG**
    - **Glycogénolyse**
  - Inhibe
    - **Glycolyse**
    - **Glycogénogénèse**



# Anomalies de la néoglucogenèse

**Conséquences:**

**Hypoglycémie.**

**Acidose lactique.**

**Cétose.**

**Hépatomégalie**

# Déficit en Pyruvate Carboxylase

- Maladie Métabolique Héréditaire rare
- Transmission autosomique récessive
- Décrite en période **néonatale**; jamais chez l'adulte car **pronostic fatal**.
- Symptomes: **hypoglycémie** et une **acidémie lactique** lors de courtes périodes **de jeûne**, lethargie , vomissements, mouvements anormaux....

# **Maladie de Von Gierke (glycogénose type I): Déficit en glucose 6 phosphatase**

**Incidence** : 1/100 000 naissances; la transmission est  
**autosomique récessive.**

**représente**  $\frac{1}{4}$  des **glycogénoses hépatiques** dont elle constitue la  
forme la plus sévère.

**Les critères diagnostics:**

**Hépatomégalie,**

**Hypoglycémie**

**Hyperlactacidémie,**

**Hypercholestérolémie et**

**Hyperuricémie.**



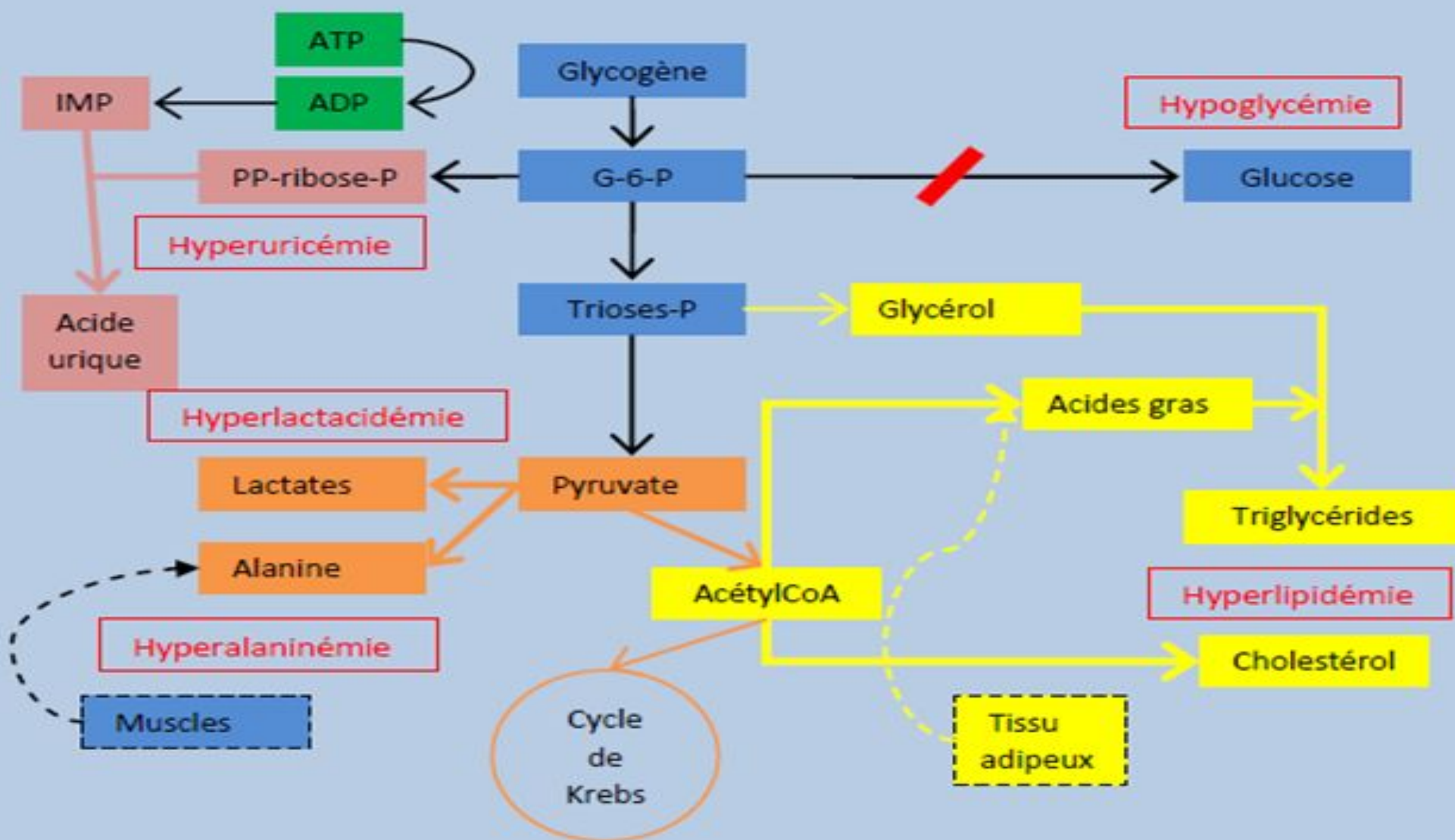


Figure 10 : conséquences physiopathologiques du déficit en G6Pase (d'après McGraw-Hill, 2009).