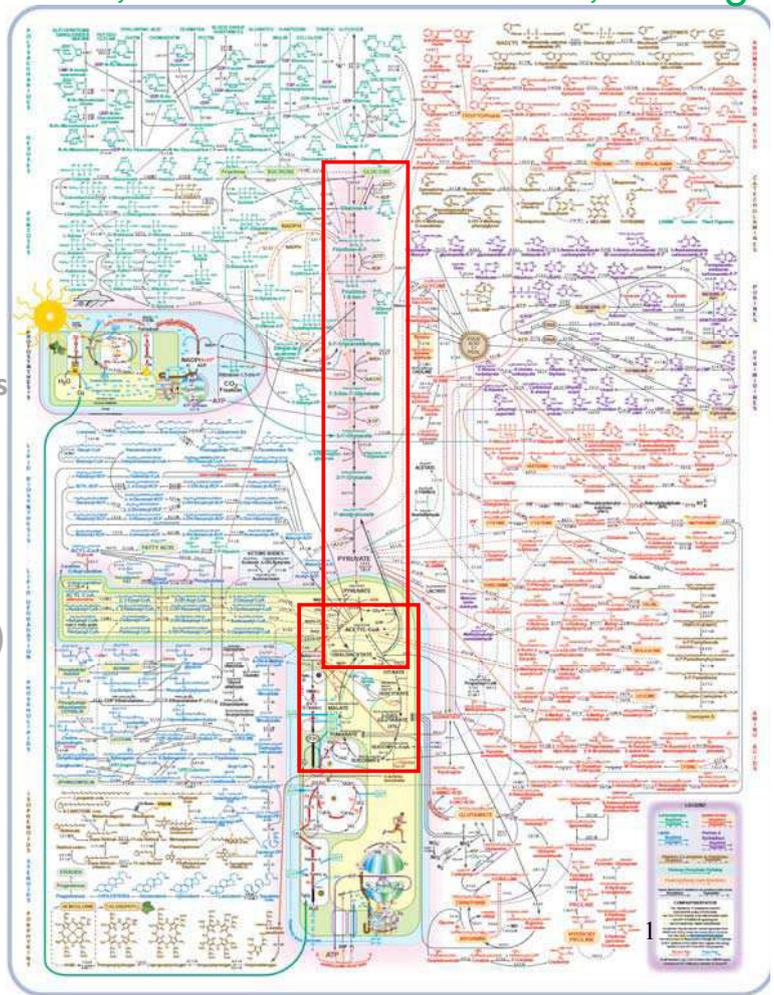


Les grandes voies métaboliques:

- *Glycolyse*
- *Cycle de Krebs ou cycle de l'acide citrique*
- *Voie des pentoses phosphate*
(pouvoir réducteur, pentoses pour acides nucléiques)
- ***Gluconéogenèse ou néoglucogenèse***
(synthèse glucose)
- *Glycogène* (synthèse et dégradation)
- *Biosynthèse & dégradation des acides gras*
- *Biosynthèse & dégradation des acides aminés*



LA NÉOGLUCOGENÈSE

1. Introduction Néoglucogenèse
 - Biosynthèse du Glucose à partir du Pyruvate
2. Les réactions de la néoglucogenèse
 - Etapes de conversion du Pyruvate en Phosphoénolpyruvate
 - Etapes communes avec la glycolyse
 - Etapes de conversion du Fructose 1,6 bisP en Glucose
3. Bilan de la de la néoglucogenèse
4. Régulation réciproque glycolyse / néoglucogenèse

LA NÉOGLUCOGENÈSE (ou GLUCONÉOGENÈSE)

Glycolyse ⇨ production de l'énergie (ATP)

Néogluco-genèse ⇨ conservation de l'énergie

Certains tissus (cerveau, globules rouges, muscle en contraction rapide...) ont besoin d'un approvisionnement continu en glucose. **Le foie** est capable d'assurer cette fonction par

- ① mobilisation du **glycogène** (court terme)
- ② **néogluco-genèse**

La **néogluco-genèse** est l'ensemble des réactions métaboliques qui mènent à la **synthèse du glucose** à partir de précurseurs non glucidiques (pyruvate, lactate, glycérol, la plupart des acides aminés...). Ces réactions sont les mêmes chez les animaux, les végétaux, les champignons et les micro-organismes.

Chez l'homme, la **néogluco-genèse** se produit surtout **dans le foie** (90% du glucose néoformé, 10% dans les reins), pas dans les muscles et le cerveau.

L'acetyl-CoA, produit par dégradation des acides gras, ne peut pas être utilisée pour la synthèse du glucose et donc les acides gras ne peuvent pas être convertis en glucose.

LA NÉOGLUCOGENÈSE

1. Introduction Néogluco-genèse

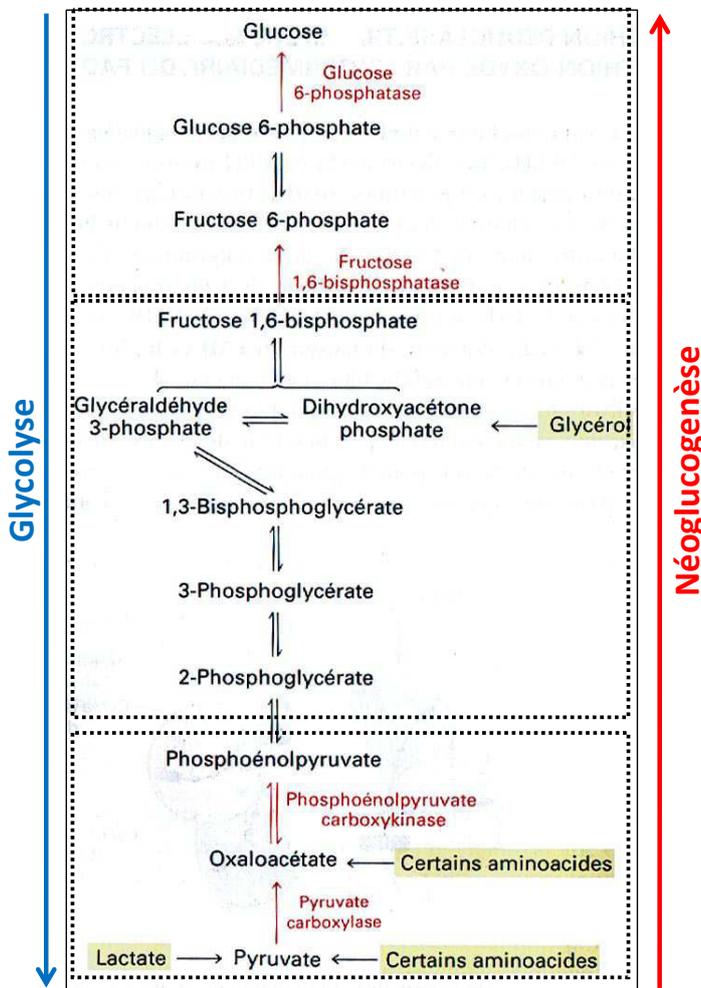
➤ **Biosynthèse du Glucose à partir du Pyruvate**

2. Les réactions de la néogluco-genèse

- Etapes de conversion du Pyruvate en Phosphoénolpyruvate
- Etapes communes avec la glycolyse
- Etapes de conversion du Fructose 1,6 bisP en Glucose

3. Bilan de la néogluco-genèse

4. Régulation réciproque glycolyse / néogluco-genèse



La voie de la néoglucogenèse convertit le pyruvate en glucose, mais n'est pas l'inverse de la glycolyse:

- seules les 7 réactions réversibles de la glycolyse sont maintenues dans la néoglucogenèse

- les 3 réactions irréversibles de la glycolyse sont substituées dans la néoglucogenèse afin que la synthèse du glucose soit thermodynamiquement favorable.

⇒ Ces étapes sont catalysées par des enzymes différentes de celles de la glycolyse.

5

LA NÉOGLUCOGENÈSE

1. Introduction Néoglucogenèse

➤ Biosynthèse du Glucose à partir du Pyruvate

2. Les réactions de la néoglucogenèse

➤ Etapes de conversion du Pyruvate en Phosphoénolpyruvate

➤ Etapes communes avec la glycolyse

➤ Etapes de conversion du Fructose 1,6 bisP en Glucose

3. Bilan de la de la néoglucogenèse

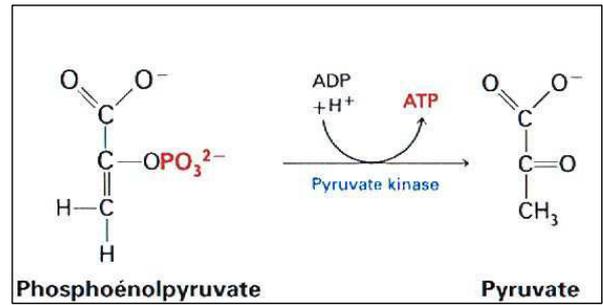
4. Régulation réciproque glycolyse / néoglucogenèse

➤ CONVERSION DU PYRUVATE EN PHOSPHOÉNOLPYRUVATE

• Glycolyse

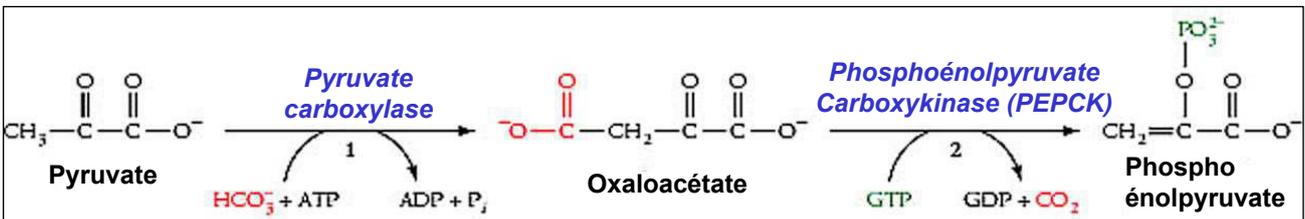
⇒ La réaction catalysée par la pyruvate kinase est irréversible et ne peut donc pas servir comme départ de la néoglucogénèse.

$$\Delta G^{\circ} = -31.4 \text{ kJ} \cdot \text{mole}^{-1}$$

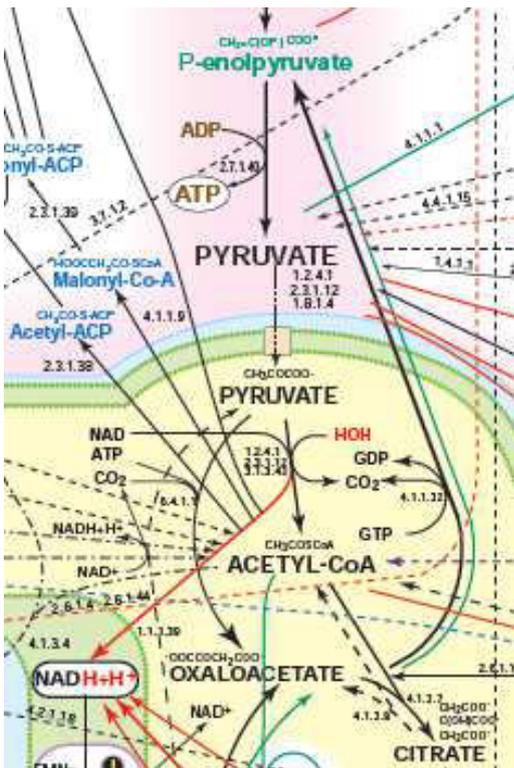


• Néoglucogénèse

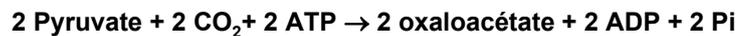
⇒ La réaction de la glycolyse est substituée par deux autres réactions qui utilisent ATP et GTP. Cette injection d'énergie rend possible le début de la néoglucogénèse dans la direction opposée de la glycolyse:



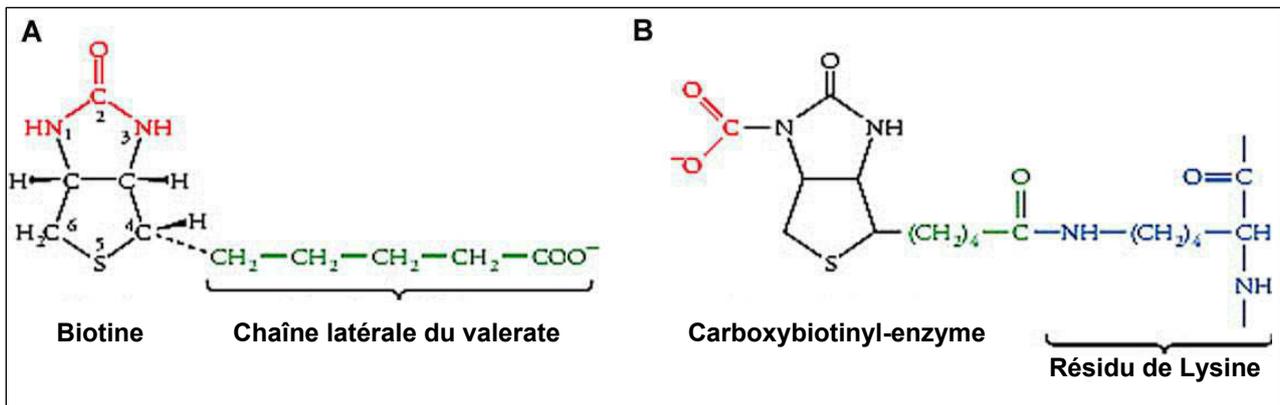
CONVERSION DU PYRUVATE EN PHOSPHOÉNOLPYRUVATE PHASE MITOCHONDRIALE



Le pyruvate est exporté dans la **mitochondrie** puis carboxylé par la **pyruvate carboxylase**, située dans la matrice. L'enzyme est une ligase à biotine. L'ATP est nécessaire.

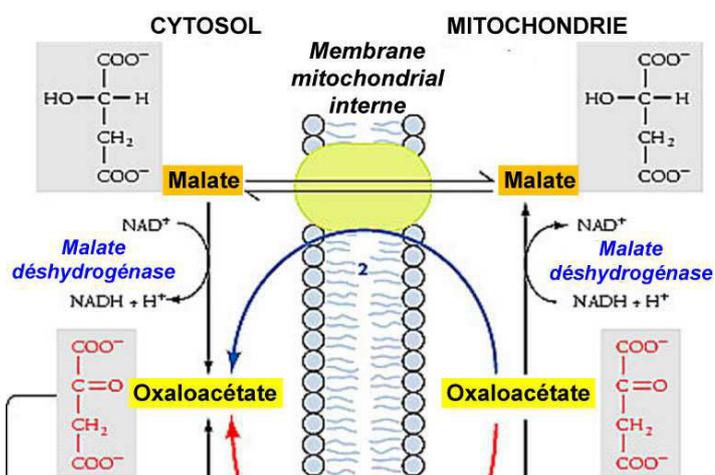
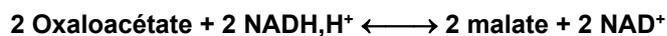


La biotine (Vitamine B8 ou H) est un cofacteur de la réaction de carboxylation



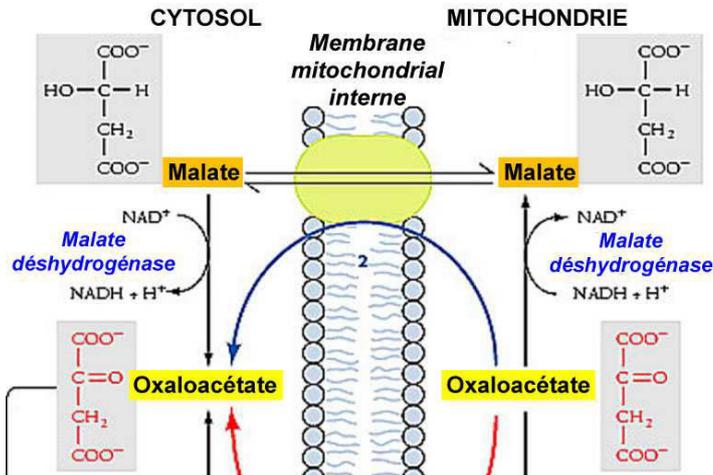
CONVERSION DU PYRUVATE EN PHOSPHOÉNOLPYRUVATE PHASE MITOCHONDRIALE

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



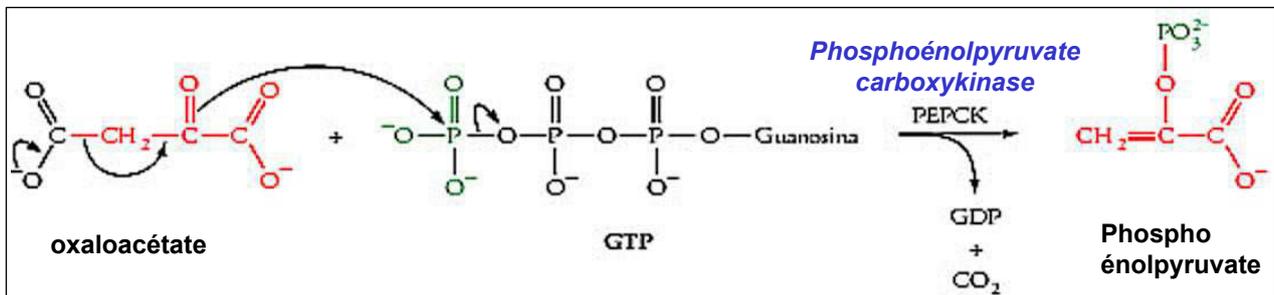
CONVERSION DU PYRUVATE EN PHOSPHOÉNOLPYRUVATE PHASE CYTOSOLIQUE

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



CONVERSION DU PYRUVATE EN PHOSPHOÉNOLPYRUVATE PHASE CYTOSOLIQUE

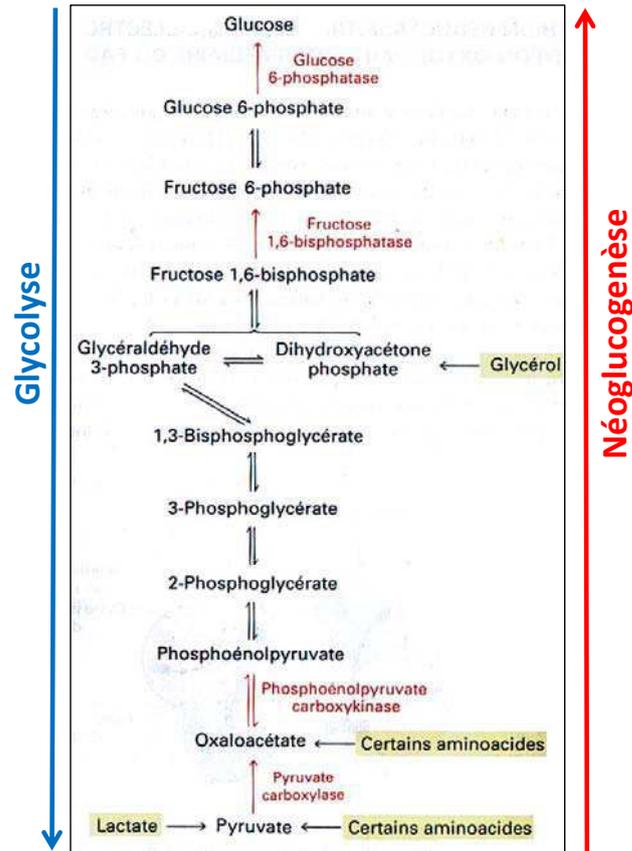
Enfin l'oxaloacétate est transformé en phosphoénolpyruvate (PEP), suivant une réaction réversible en présence du GTP par la *phosphoénolpyruvate carboxykinase* (PEPCK), enzyme spécifique de la néoglucogénèse.



L'oxaloacétate gagne un groupe phosphate et perd CO₂ pour former le phosphoénolpyruvate.

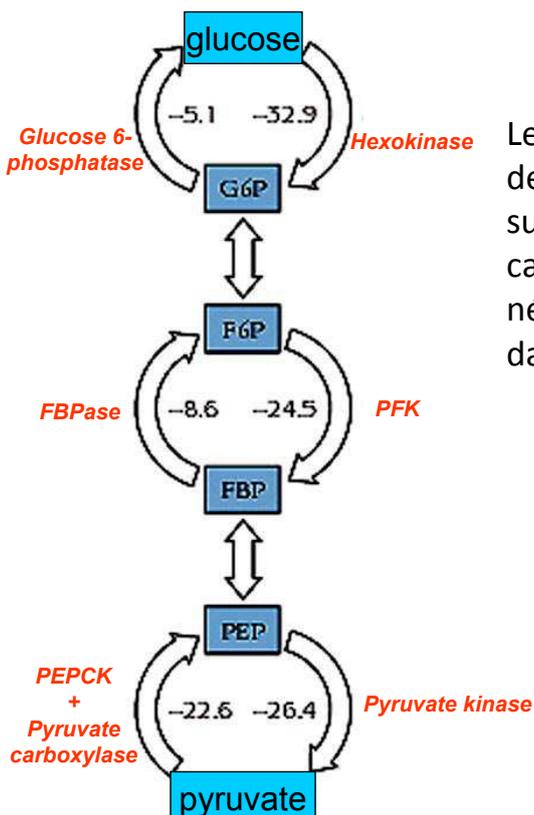
L'oxaloacétate peut être considéré comme un pyruvate « activé » et sa décarboxylation fournit l'énergie pour la formation du phosphoénolpyruvate.

➤ CONVERSION DU PHOSPHOÉNOLPYRUVATE EN FRUCTOSE 1,6-BISPHOSPHATE



13

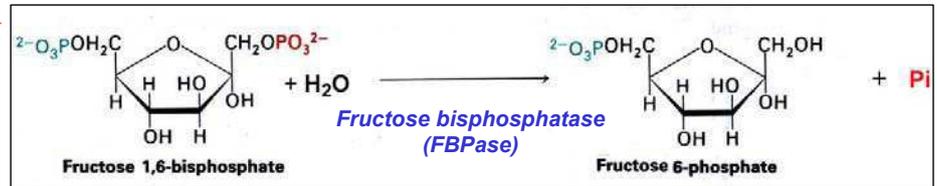
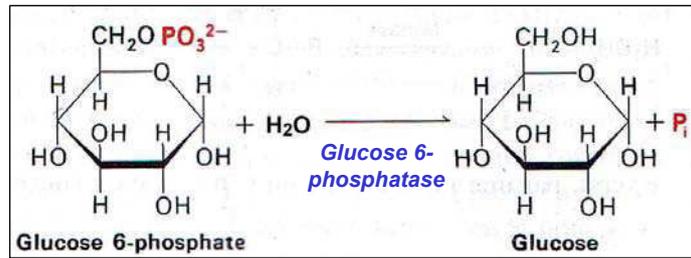
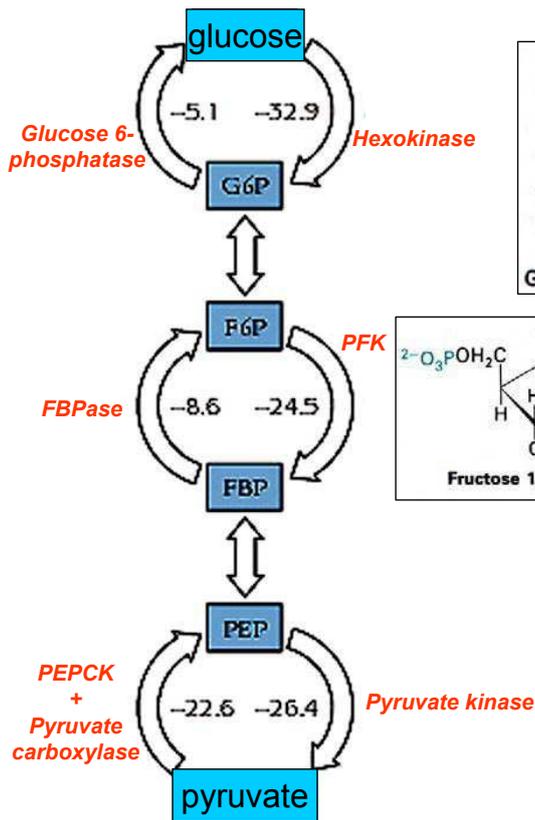
➤ CONVERSION DU FRUCTOSE 1,6-BISPHOSPHATE EN GLUCOSE



Les réactions de phosphorylations catalysées par des **kinases** au début de la glycolyse sont substituées par des déphosphorylations catalysées par des **phosphatases** dans la néoglucogenèse afin de les rendre exergoniques dans le sens de la synthèse du glucose.

14

➤ CONVERSION DU FRUCTOSE 1,6-BISPHOSPHATE EN GLUCOSE

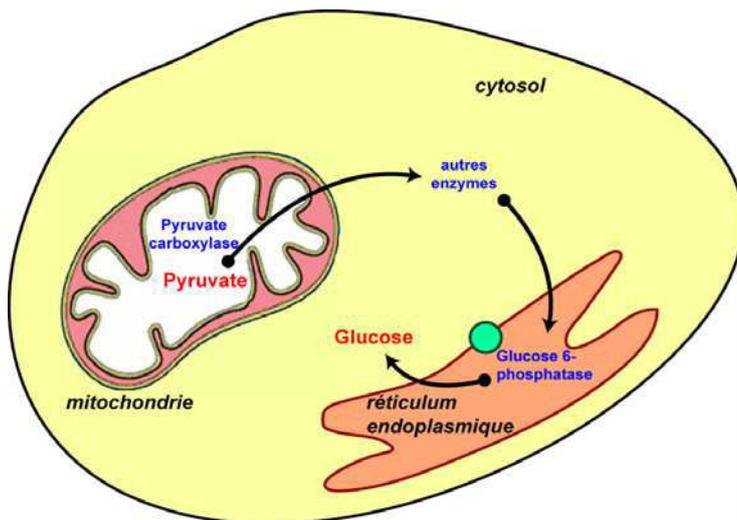


Différences enzymatiques entre glycolyse et gluconéogenèse

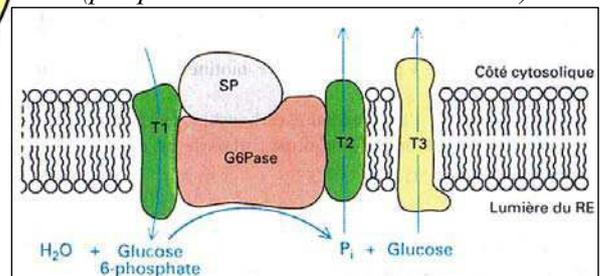
Glycolyse	Gluconéogenèse
Hexokinase	Glucose 6-phosphatase
Phosphofructokinase	Fructose 1,6-bisphosphatase
Pyruvate kinase	Pyruvate carboxylase Phosphoénolpyruvate carboxykinase

15

Localisation des réactions de la Néoglucogénèse



La Glucose 6-phosphatase est une enzyme liée à la membrane du réticulum endoplasmique des cellules du foie et reins (pas présent dans cerveau et muscles)



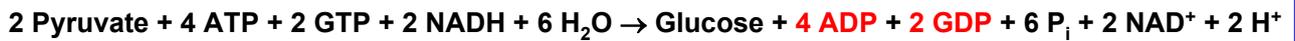
Chez les êtres humains le foie métabolise la majeure partie du lactate produit par les muscles en conditions d'anaérobiose (cycle de Cori):



16

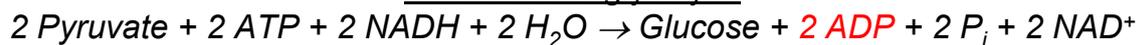
3 . BILAN DE LA DE LA NÉOGLUCOGENÈSE

Stœchiométrie de la Néoglucogénèse



$$\Delta G^{\circ'} = - 37.7 \text{ kJ/mol}$$

Inverse de la glycolyse



$$\Delta G^{\circ'} = + 74 \text{ kJ/mol}$$

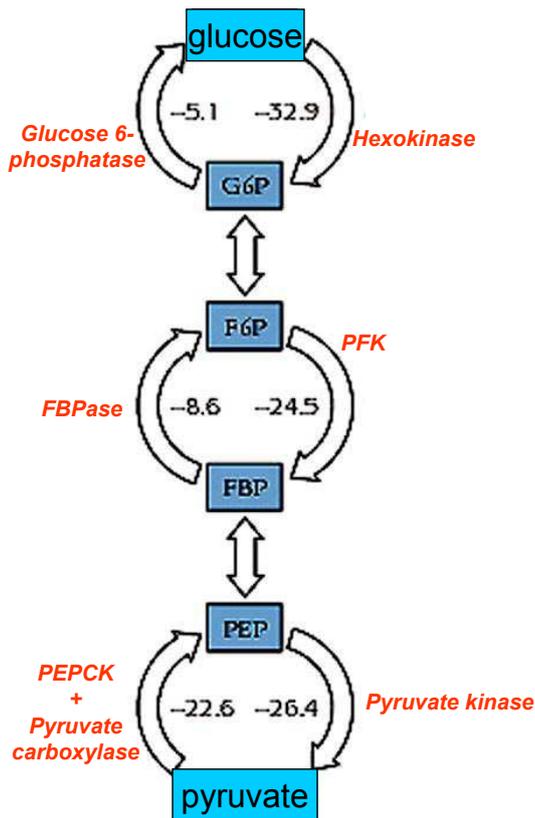
4 liaisons supplémentaires riche en énergie de l'ATP (et GTP) sont nécessaires pour inverser la réaction de la glycolyse

17

LA NÉOGLUCOGENÈSE

1. Introduction Néoglucogénèse
 - Biosynthèse du Glucose à partir du Pyruvate
2. Les réactions de la néoglucogénèse
 - Etapes de conversion du Pyruvate en Phosphoénolpyruvate
 - Etapes communes avec la glycolyse
 - Etapes de conversion du Fructose 1,6 bisP en Glucose
3. Bilan de la de la néoglucogénèse
4. Régulation réciproque glycolyse / néoglucogénèse

4. RÉGULATION RÉCIPROQUE GLYCOLYSE / NÉOGLUCOGENÈSE



Glycolyse ⇒ production de l'énergie (ATP)
Néoglucogénèse ⇒ conservation de l'énergie

Néoglucogénèse et Glycolyse se déroulent dans le cytosol et la plupart des métabolites intermédiaires leur sont communs:

⇒ Des conflits peuvent apparaître au niveau de leur utilisation.

⇒ La **régulation réciproque** des 2 voies s'impose de manière à les ajuster en fonction de l'état énergétique et des besoins cellulaires: l'une est inhibée lorsque l'autre est active.

⇒ Le principal signal qui règle cette régulation est le **rapport ATP/AMP**.

RÉGULATION ALLOSTÉRIQUE

1) Contrôle allostérique: l'activité de l'enzyme est régulée par la liaison d'un produit, réactif, cofacteur de la voie ou autre.

Ex: contrôle rétrograde ou à feed-back.

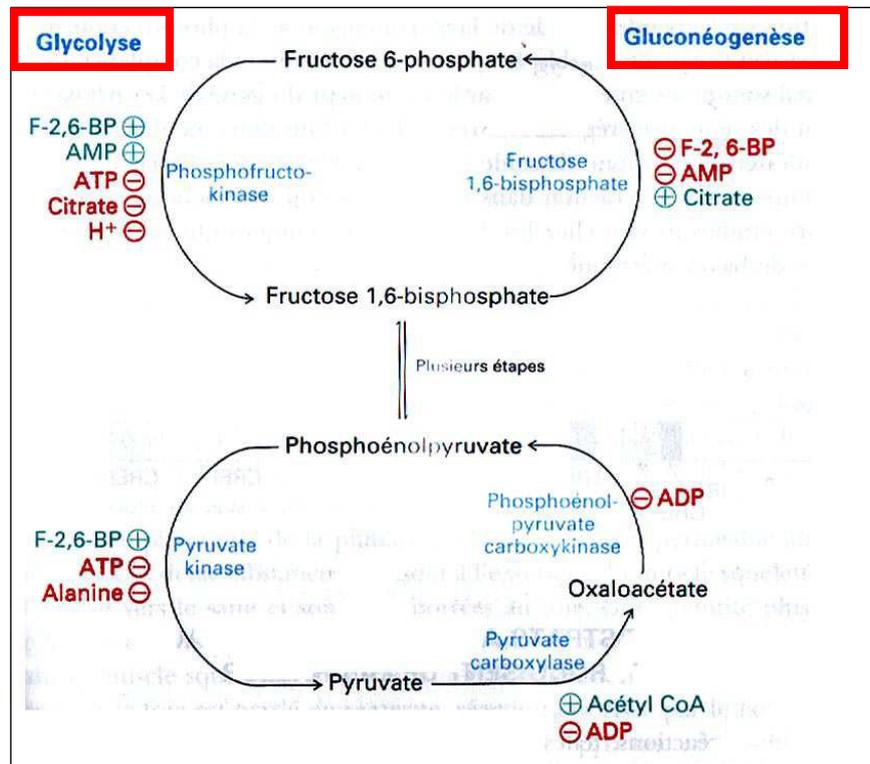


Lorsque le rapport **ATP/AMP est faible**, il indique que pratiquement tout l'ATP est utilisé. La cellule a besoin de fabriquer de l'ATP. La **glycolyse** (et la phosphorylation oxydative) doivent alors fonctionner activement pour satisfaire les besoins en ATP.

En revanche, si le rapport **ATP/AMP est élevé** les besoins en ATP et en précurseurs biosynthétiques sont satisfaits. La glycolyse ralentit et l'excès du pyruvate est retransformé en glucose via la **néoglucogénèse**.

RÉGULATION ALLOSTÉRIQUE

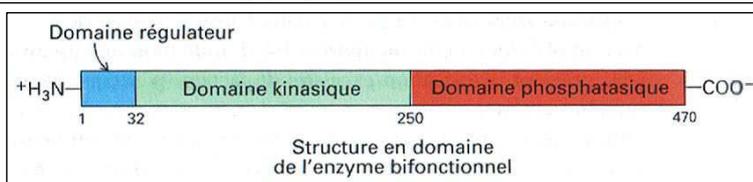
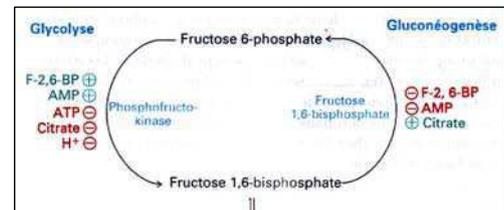
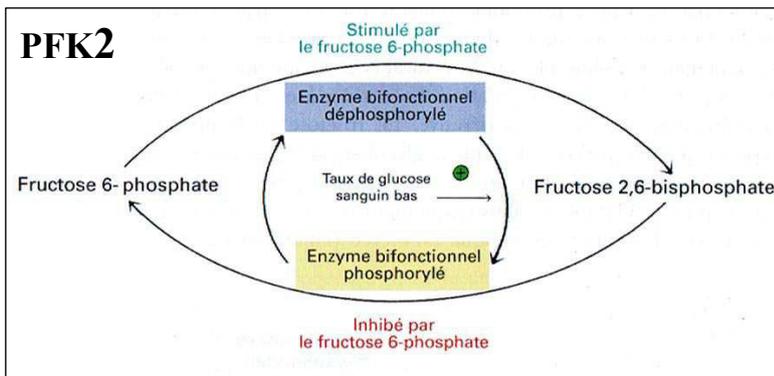
Néoglucogénèse et glycolyse font l'objet d'une **régulation allostérique** efficace qui fait intervenir plusieurs couples d'enzymes :



RÉGULATION ALLOSTÉRIQUE:

Rôle du fructose 2,6 bisphosphate

Le flux à travers les réactions catalysées par PFK1 et FBPase est contrôlé par la concentration de **Fructose 2,6 bisphosphate**. Ce composé n'est pas un intermédiaire de la glycolyse, mais plutôt un activateur allostérique de PFK et un inhibiteur de la FBPase.



F2,6BP est synthétisée par la Phosphofructokinase², enzyme bifonctionnelle (kinase et phosphatase); ses fonctions opposées sont contrôlées par phosphorylation glucose-dépendante et les activités sont contrôlées de façon allostérique par le fructose 6P (forte concentration glucose → enzyme déphosphorylée → activité kinase → synthèse F2,6BP → activation Phosphofructokinase¹ → activation glycolyse)

RÉGULATION HORMONALE

Contrôle de la glycémie par le glucagon et l'insuline

Le glucagon et l'insuline sont des hormones protéiques sécrétés par le pancréas nécessaires au contrôle du taux de glucose dans le sang avec actions opposées.

Insuline:

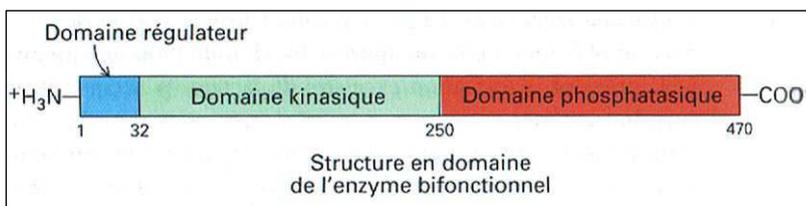
- Sécrétée lorsque le taux de glucose dans le sang est haut
- Augmente l'entrée de glucose dans les tissus périphériques (muscles)
- Active la glycolyse et la synthèse du glycogène (sucres de réserve dans muscles et foie).
- Inhibe la néoglucogenèse

L'incapacité à produire de l'insuline entraîne des niveaux élevés de glucose dans le sang (diabète)

Glucagon:

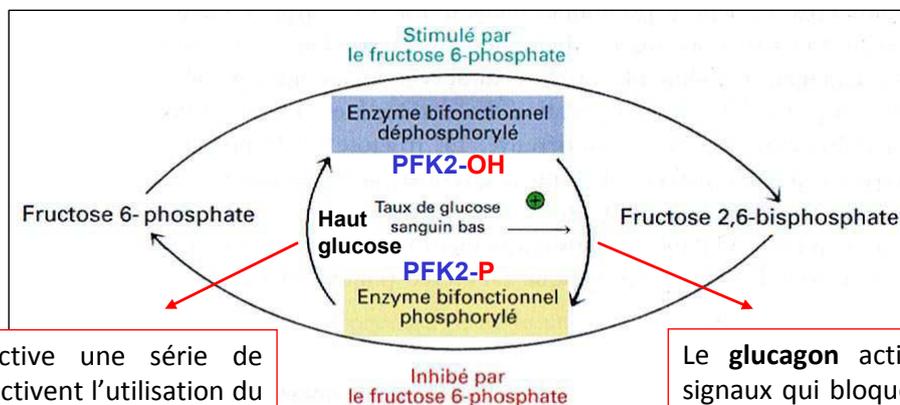
- Sécrété lorsque le taux de glucose dans le sang est bas
 - Active la dégradation du glycogène
 - Active la néoglucogenèse dans le foie
- Augmente la libération de glucose du foie dans le sang

23



La **phosphofructokinase2 (PFK2)** catalyse soit la réaction de phosphorylation (kinase), soit la réaction de déphosphorylation (phosphatase)

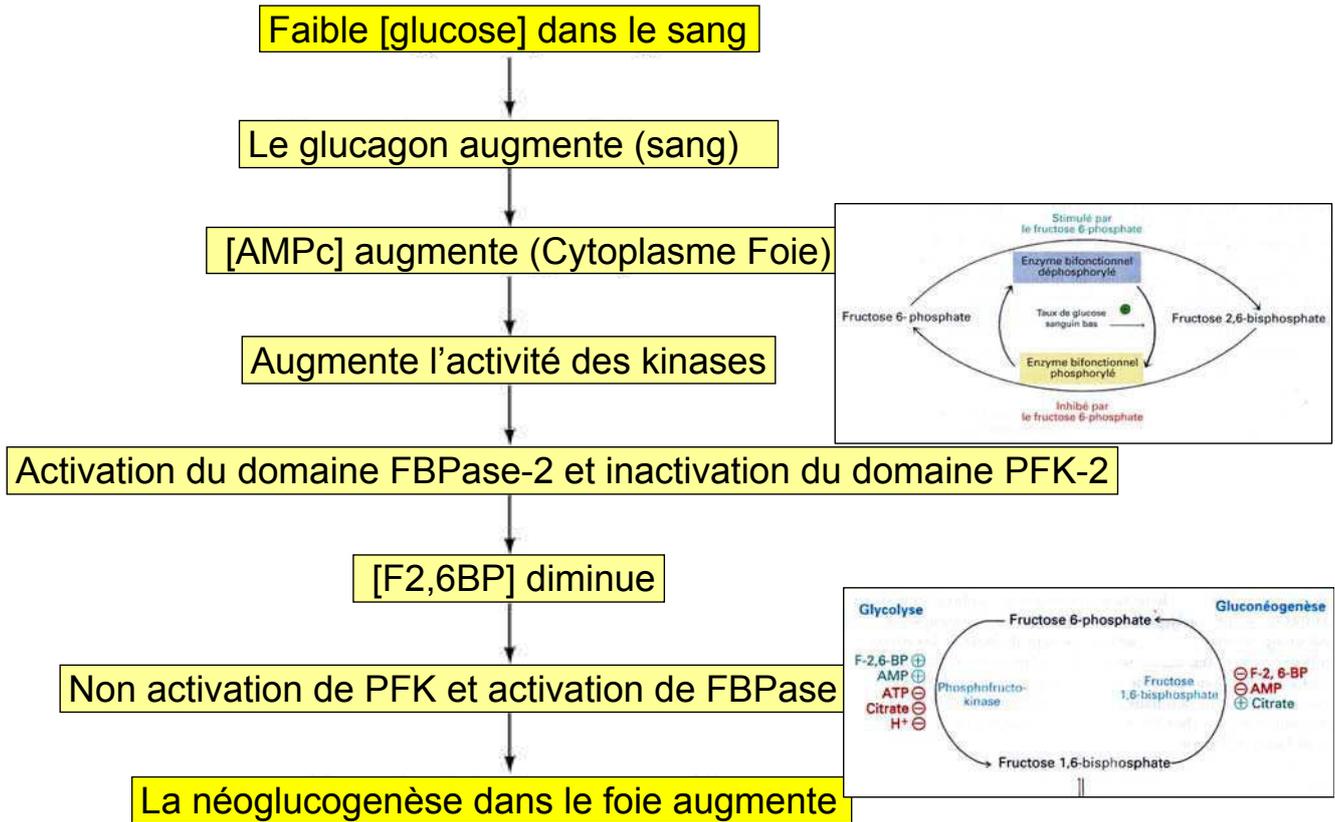
Le choix entre les deux fonctions est contrôlé par phosphorylation de l'enzyme PFK2



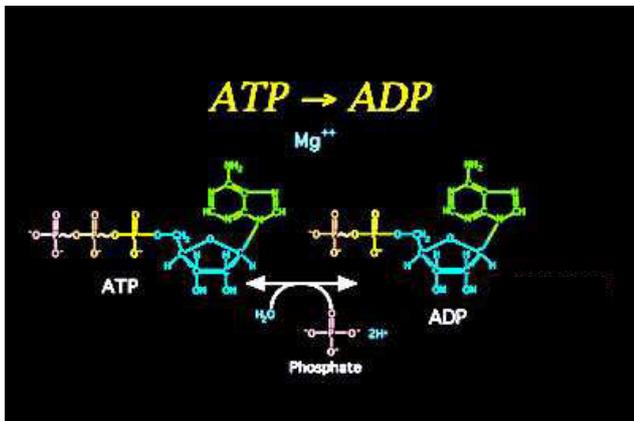
L'**insuline** active une série de signaux qui activent l'utilisation du glucose:
→ déphosphorylation de la PFK2
→ activité de kinase
→ production de F2,6BP qui active la glycolyse et bloque la néoglucogenèse.

Le **glucagon** active une série de signaux qui bloquent l'utilisation du glucose et activent sa production:
→ phosphorylation de la PFK2
→ activité de phosphatase
→ déphosphorylation F2,6BP
→ élimination de l'activateur de la glycolyse (et inhibiteur de la néoglucogenèse)

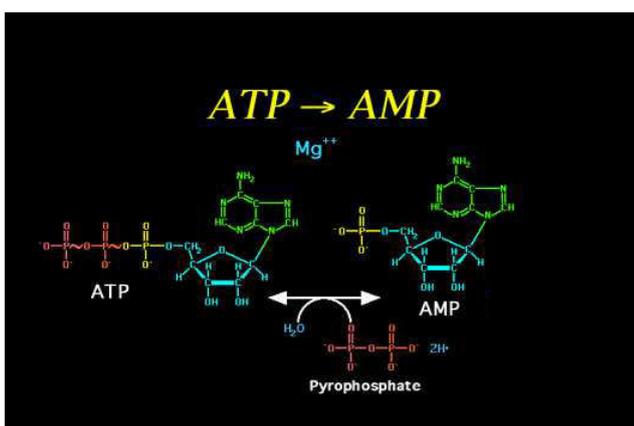
Chaîne des modifications physiologiques qui mènent à l'activation de la néoglucogénèse (foie)



Hydrolyse de la liaison riche en énergie entre le 2e et le 3e phosphate de l'ATP



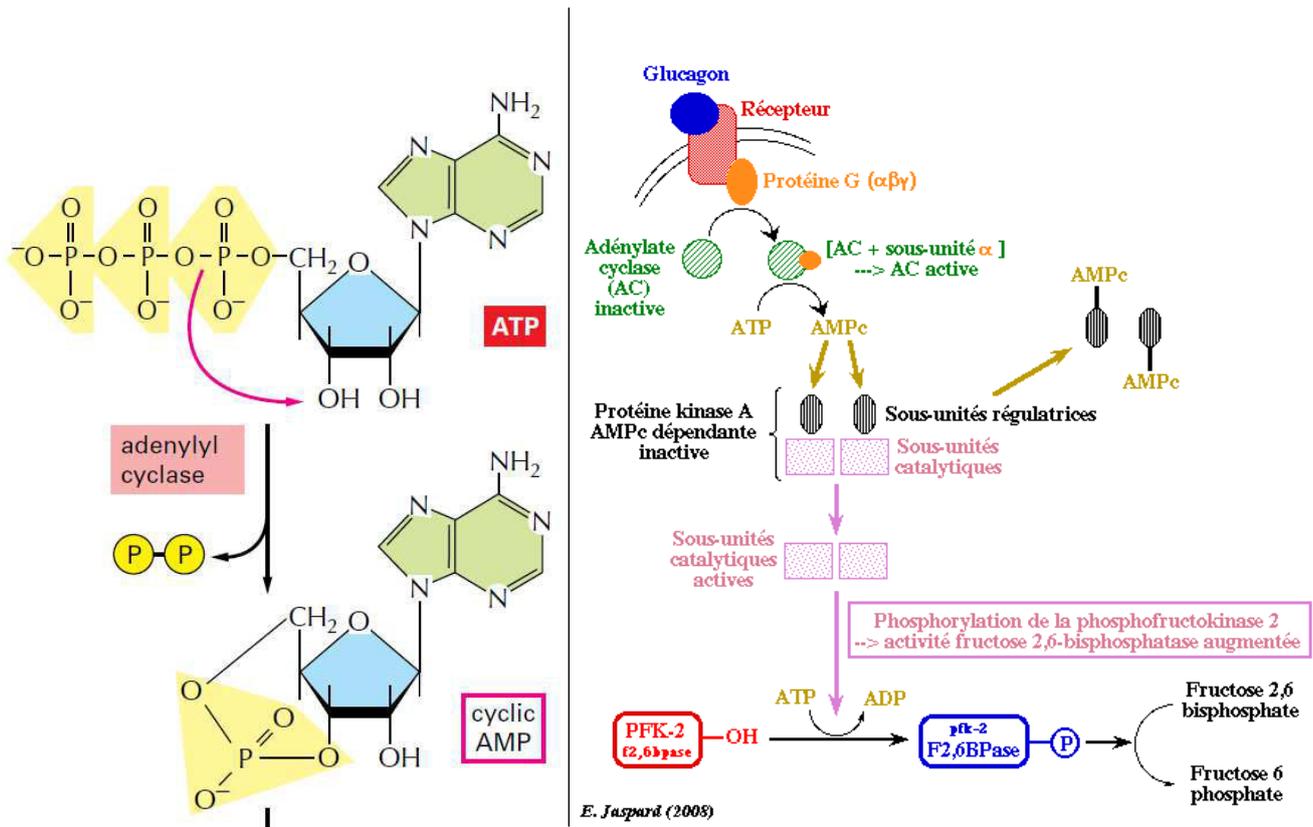
Hydrolyse de la liaison riche en énergie entre le 1er et le 2e phosphate de l'ATP



ΔG° pour l'hydrolyse du groupe phosphate (kJ mol^{-1})

Phosphoénolpyruvate	-61.9
1,3 bis-phosphoglycérate	-49.4
acétyle-phosphate	-43.1
phosphocréatine	-43.1
ATP (>AMP+PPi)	-32.2
ATP(>ADP+Pi)	-30.5
Glucose 1P	-20.9
Fructose 6P	-13.8
Glucose 6P	-13.8

L'AMP cyclique ou AMPc (adénosine monophosphate cyclique) est un **messager secondaire** qui agit souvent en tant qu'intermédiaire dans l'action des hormones ou des neurotransmetteurs, notamment.



Les connexions de la glycolyse et de la néogluconèse

