

Métabolisme glucidique NEOGLUCOGENÈSE

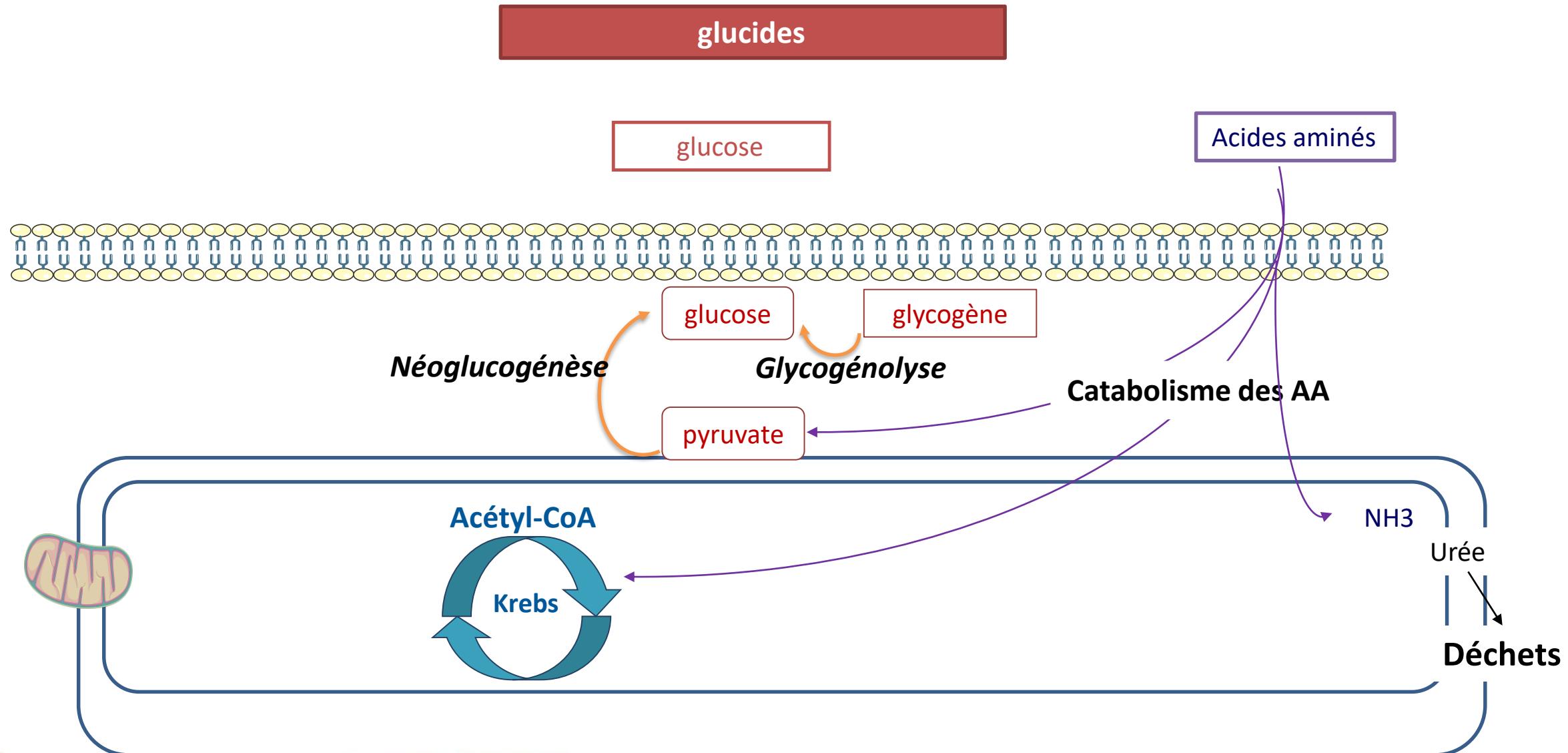


Biochimie BM

Florence Roucher-Boulez

- **Principes généraux du fonctionnement de la voie**
- **Les molécules et étapes importantes**
- **Relation avec les autres voies**
- **La régulation**

hypoglycémie - glucagon



Glycogénolyse

Besoin quotidien en glucose du corps humain

- du corps humain **160 g**

- du cerveau **120 g**

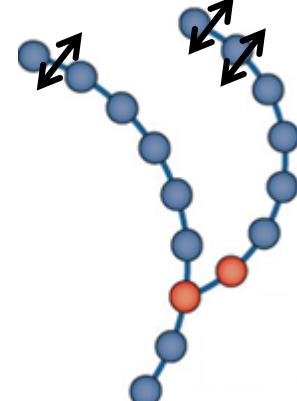
Quantité de glucose

- dans les liquides biologiques **20 g**

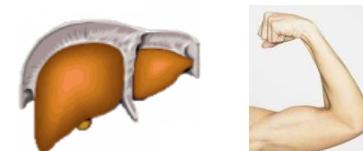
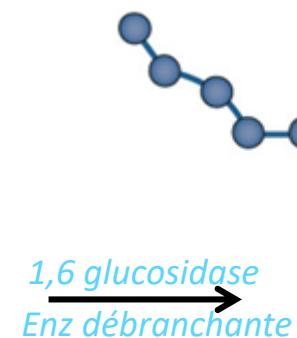
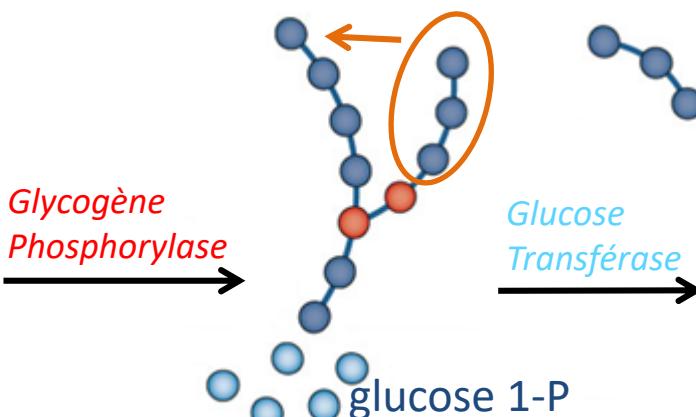
- sous forme de glycogène **75g -250g**

Permet de fournir du glucose pour 24h

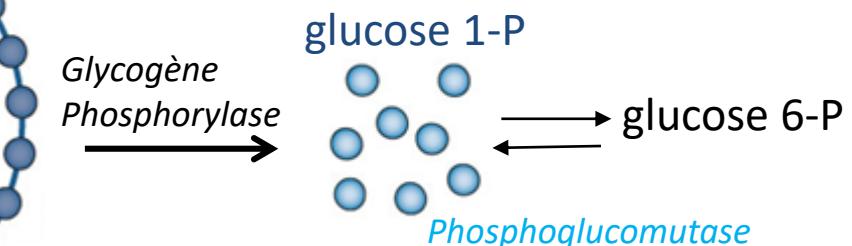
Glycogène



Dextrine limite



Usage privé



= Gluconéogenèse = Synthèse du glucose

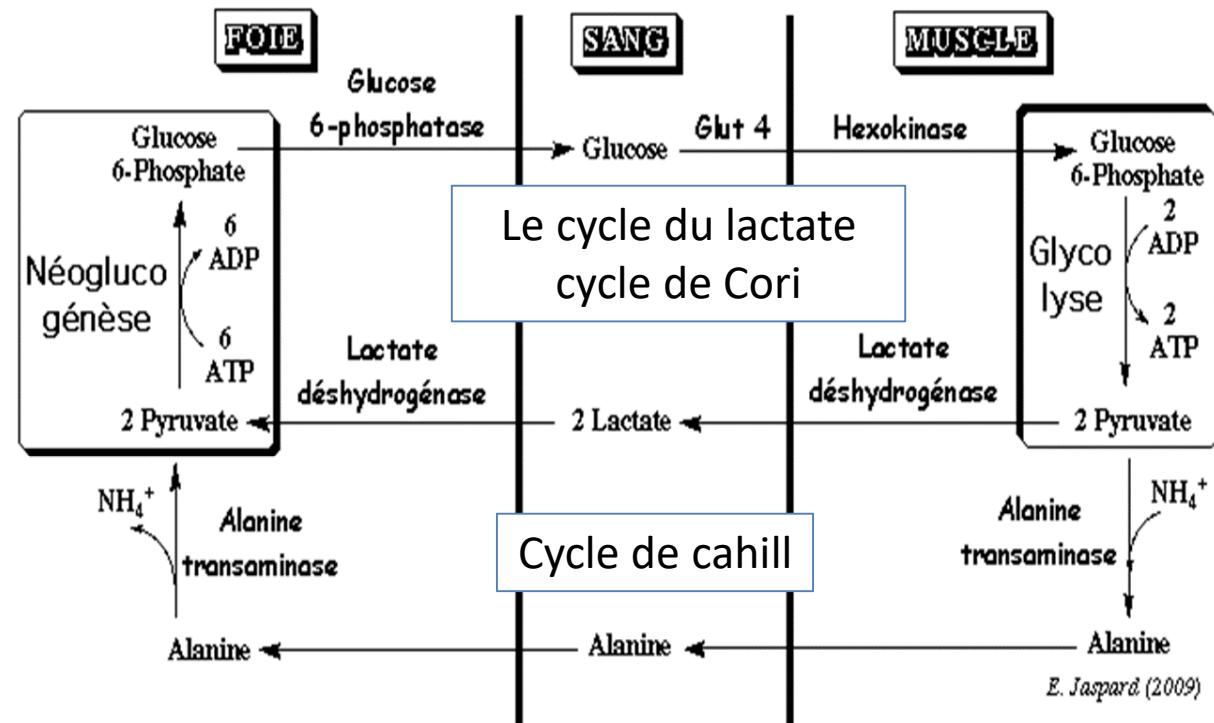
- synthèse du glucose à partir du **pyruvate**
- Des précurseurs non glucidiques
- Certains tissus ont besoin d'un approvisionnement continu en glucose
 - Cerveau, globules rouges, muscle en contraction rapide...
- Ce n'est pas l'inverse de la glycolyse

- I/ Introduction: La Néoglucogenèse
- II/ Les réactions de la néoglucogenèse
 - 1. Etapes de conversion du Pyruvate en Phosphoénolpyruvate
 - 2. Etapes communes avec la glycolyse
 - 3. Etapes de conversion du Fructose 1,6 bisP en Glucose
- III/ Bilan de la néoglucogenèse
- IV/ Régulation réciproque glycolyse / néoglucogenèse

- I/ **Introduction: La Néoglucogenèse**
- II/ Les réactions de la néoglucogenèse
 - 1. Etapes de conversion du Pyruvate en Phosphoénolpyruvate
 - 2. Etapes communes avec la glycolyse
 - 3. Etapes de conversion du Fructose 1,6 bisP en Glucose
- III/ Bilan de la néoglucogenèse
- IV/ Régulation réciproque glycolyse / néoglucogenèse

- à partir de pyruvate

- Précurseurs:
 - Lactate (40-50%)
 - Aminoacides (Alanine : 30-40%)
 - Glycérol (lipolyse adipocytaire)
 - Le propionyl CoA (mineur -Catabo AGI)

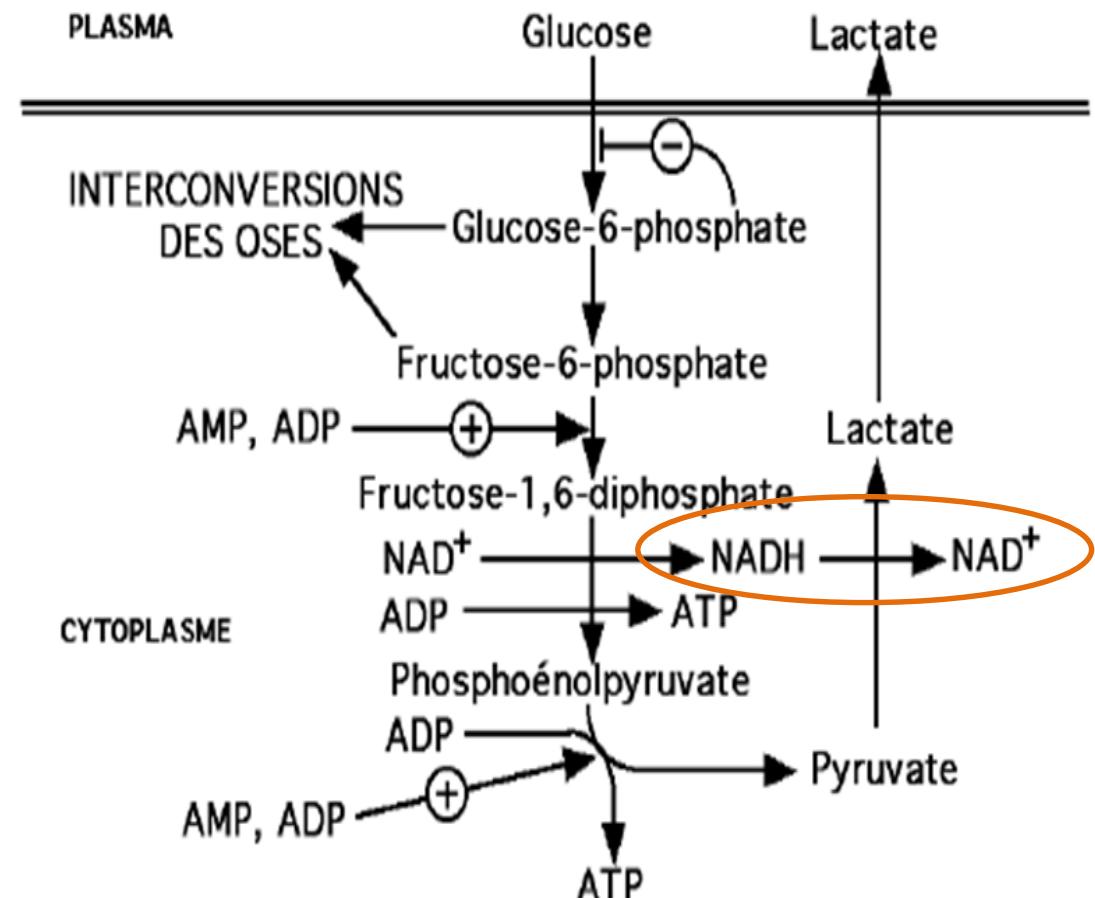


Lors de l'exercice, la vitesse de formation du NADH par la glycolyse musculaire est plus grande que celle de son oxydation par le métabolisme aérobie

Donc production de **pyruvate** mais surtout de **lactate** qui diffusent facilement et sont transportés vers le **foie**

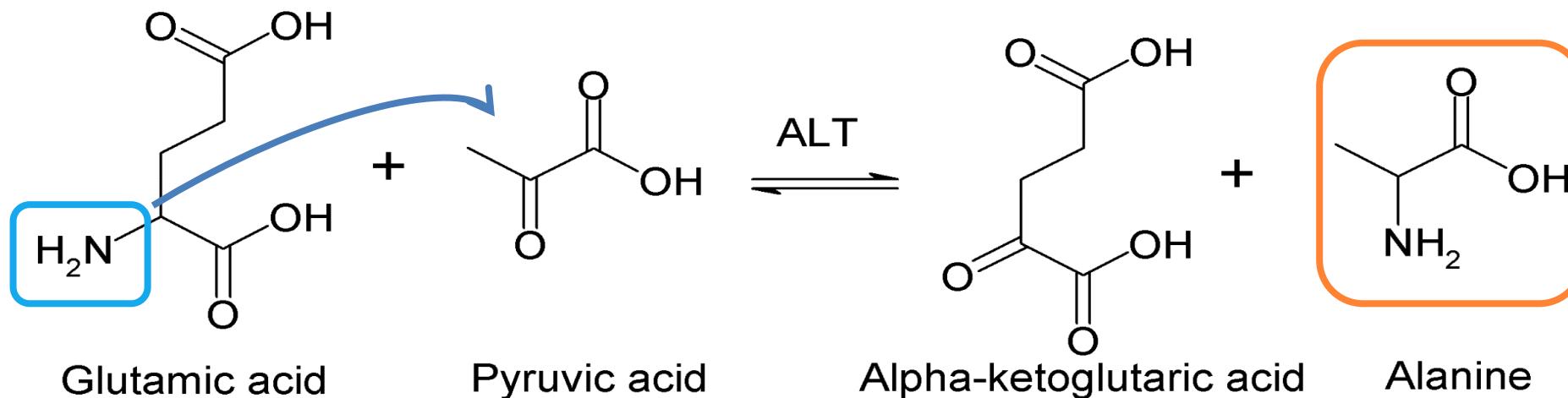
Le foie fournit du glucose au muscle squelettique au cours de la contraction

Le muscle en tire de l'ATP par conversion glycolytique du glucose en lactate



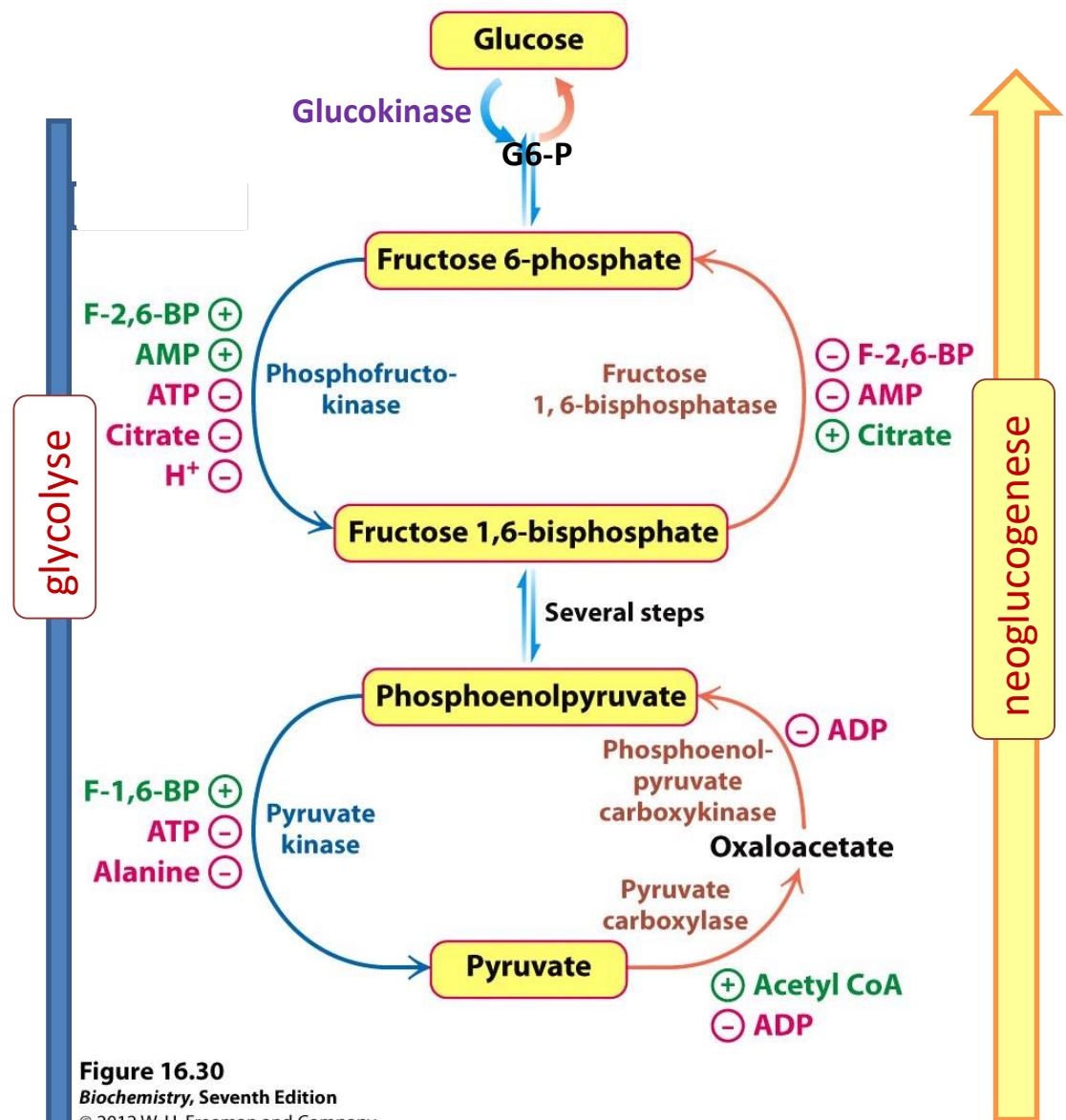
■ Coenzymes liés : mécanisme PING-PONG

Transaminase Glutamate-pyruvate (TGP) = Alanine aminotransférase (ALAT)



Transaminase Glutamate-oxaloacetate (TGO) = Aspartate aminotransférase (ASAT)

- **Essentiellement hépatique (90%) (10% dans les reins , intestinale)**
- **Pas dans les muscles ni le cerveau**
- **Voie cytosolique principalement (1ères étapes mt)**
- **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. (Glycérol: depuis l'hydrolyse des triacylglycérols)**



- 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.

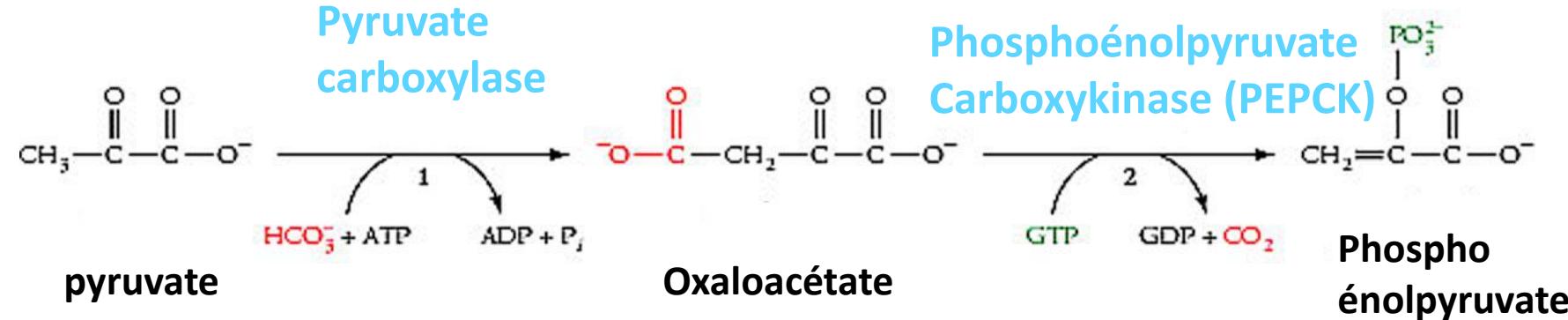
→ Ces étapes sont catalysées par des enzymes différentes de celles de la glycolyse .

Figure 16.30
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

- I/ Introduction: La Néoglucogenèse
- II/ Les réactions de la néoglucogenèse
 - 1. Etapes de conversion du Pyruvate en Phosphoénolpyruvate
 - 2. Etapes communes avec la glycolyse
 - 3. Etapes de conversion du Fructose 1,6 bisP en Glucose
- III/ Bilan de la néoglucogenèse
- IV/ Régulation réciproque glycolyse / néoglucogenèse

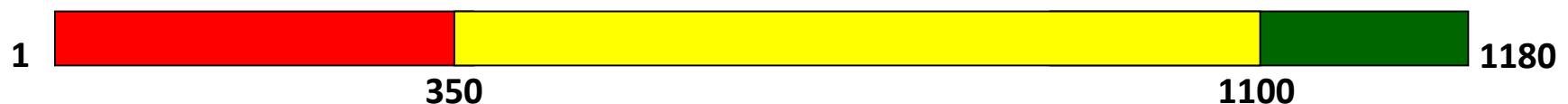
• 1. Conversion du Pyruvate en Phosphoénolpyruvate (PEP)

- La réaction catalysée par la pyruvate kinase est irréversible ($\Delta G^\circ = -31.4 \text{ kJ} \cdot \text{mole}^{-1}$)
Elle ne peut pas servir comme départ de la néoglucogenèse
- Elle est substituée par 2 autres réactions utilisant **ATP** et **GTP**



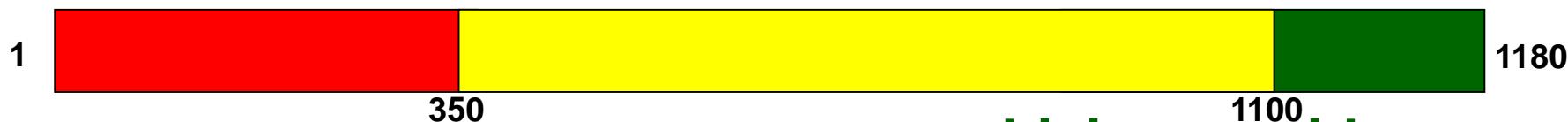
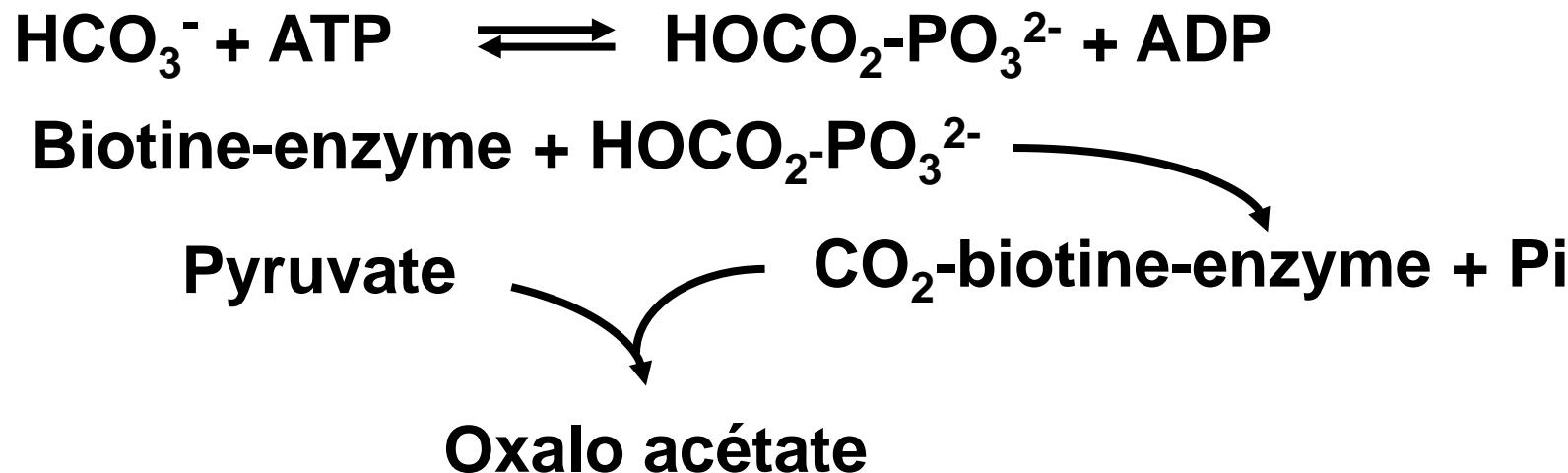
- **La pyruvate carboxylase**

- Formation oxaloacétate (OA : 4C)
- Etape mitochondriale
- enzyme à biotine
- Transport mobile du CO₂ activé



Capture de l'ATP

Liaison amide entre la biotine et K de l'enzyme



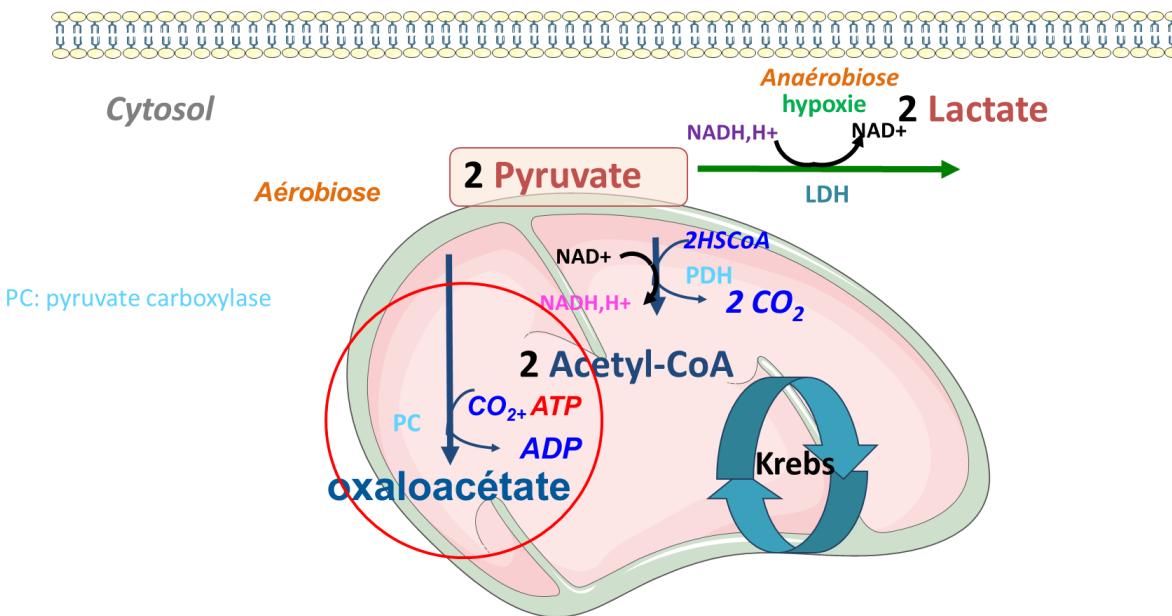
Capture de l'ATP

**Liaison ¹¹⁰⁰ amide
entre la biotine et
K de l'enzyme**

Rôle anaplérotique

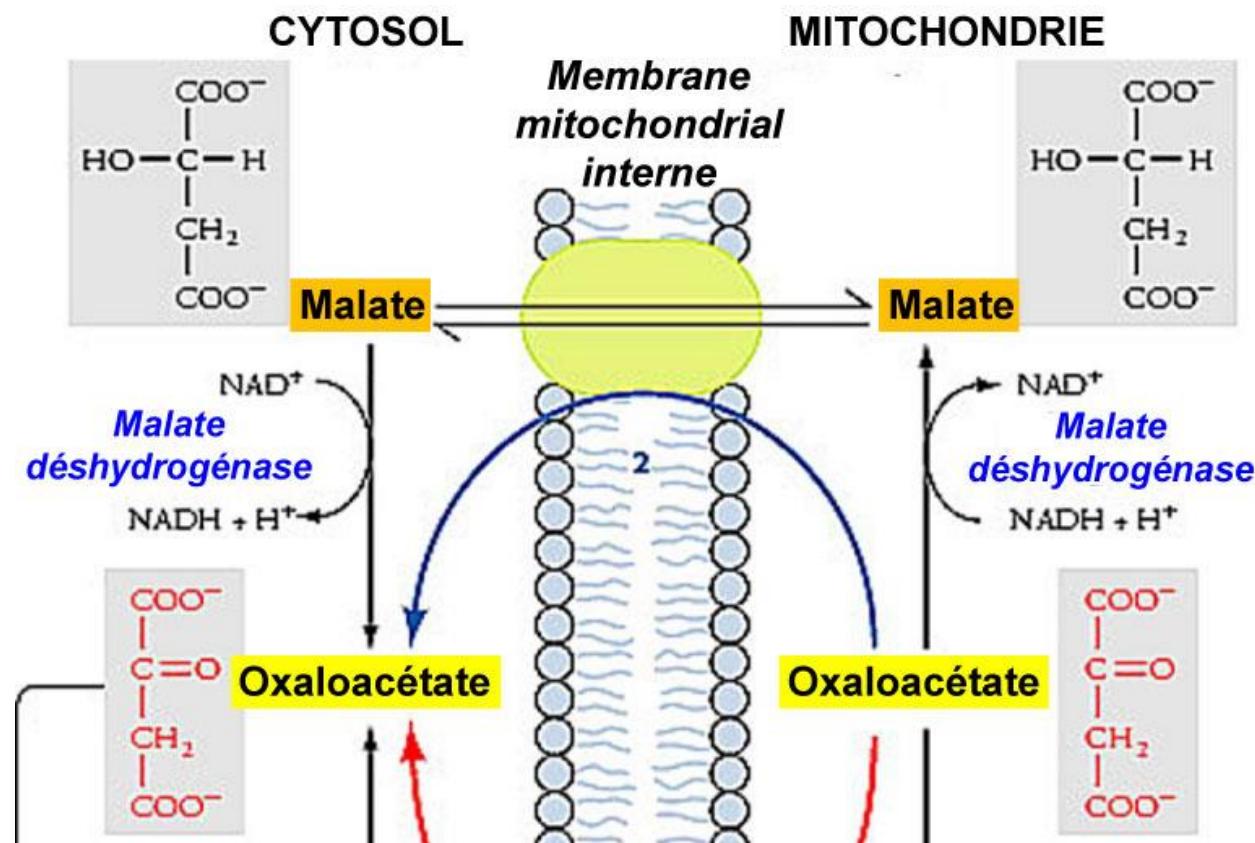
I/ Introduction
II/ Les réactions

III/ Bilan de la néoglucogénèse
IV/ Régulation réciproque

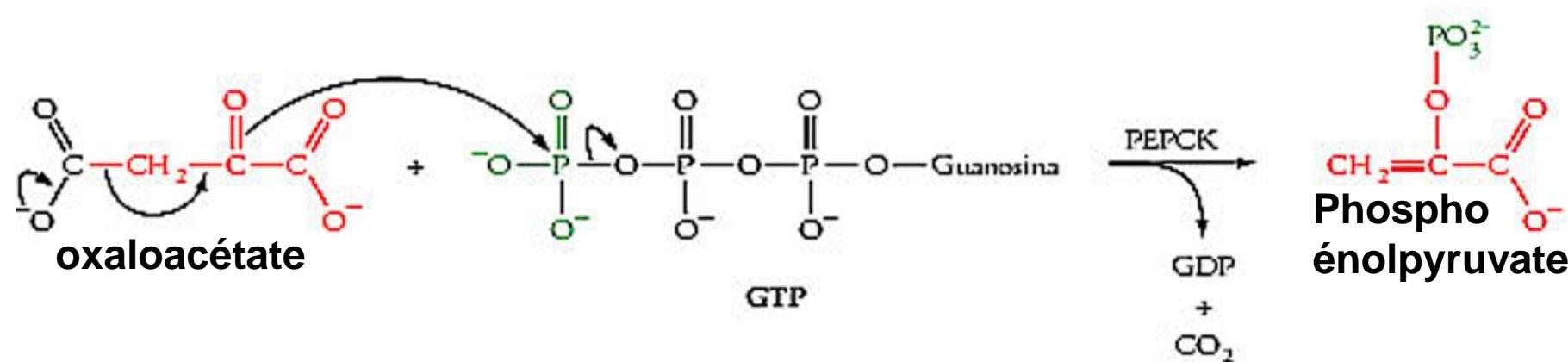


- **Pyruvate carboxylase activée par acétylCoA (activation allostérique)**
- **Rôle clé de l'oxaloacétate: néoglucogénèse ou citrate**
- **Un taux élevé d'acétylCoA → besoin en oxaloacétate:**
 - si excès ATP oxaloacétate → gluconéogénèse
 - si déficit ATP oxaloacétate → se condense avec acétyl CoA

- Mais l'oxaloacétate ne peut pas sortir de la mitochondrie
- Utilisation de la navette 'malate'



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



- Phosphoénolpyruvate carboxykinase induite par le glucagon (inhibée par insuline)

- I/ Introduction: La Néoglucogenèse
- II/ Les réactions de la néoglucogenèse
 - 1. Etapes de conversion du Pyruvate en Phosphoénolpyruvate
 - **2. Etapes communes avec la glycolyse**
 - 3. Etapes de conversion du Fructose 1,6 bisP en Glucose
- III/ Bilan de la néoglucogenèse
- IV/ Régulation réciproque glycolyse / néoglucogenèse

2. CONVERSION DU PHOSPHOÉNOLPYRUVATE EN FRUCTOSE 1,6-BISPHOSPHATE

I/ Introduction
II/ Les réactions

III/ Bilan de la néoglycogénèse
IV/ Régulation réciproque

Utilise les enzymes réversibles de la glycolyse

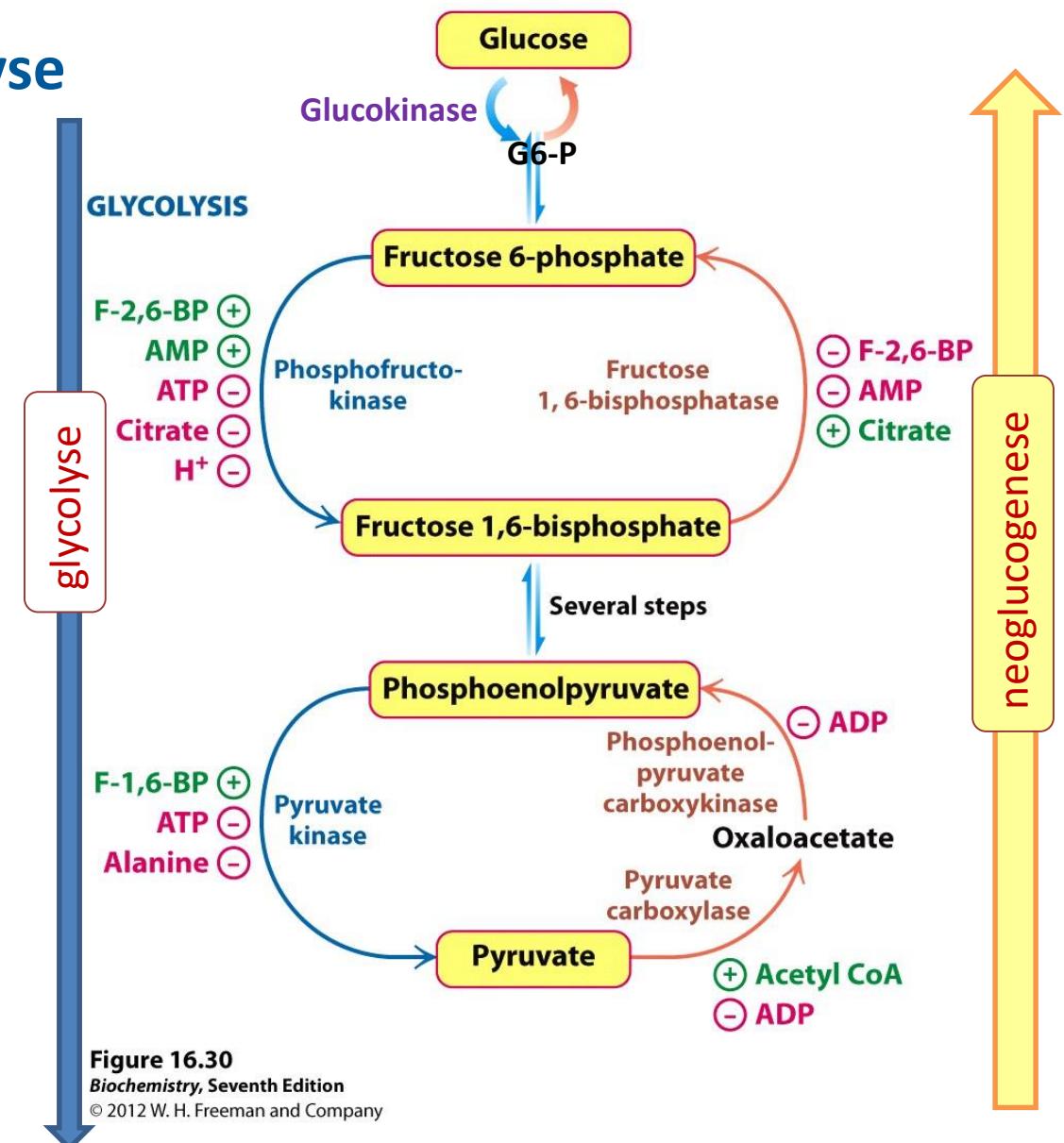


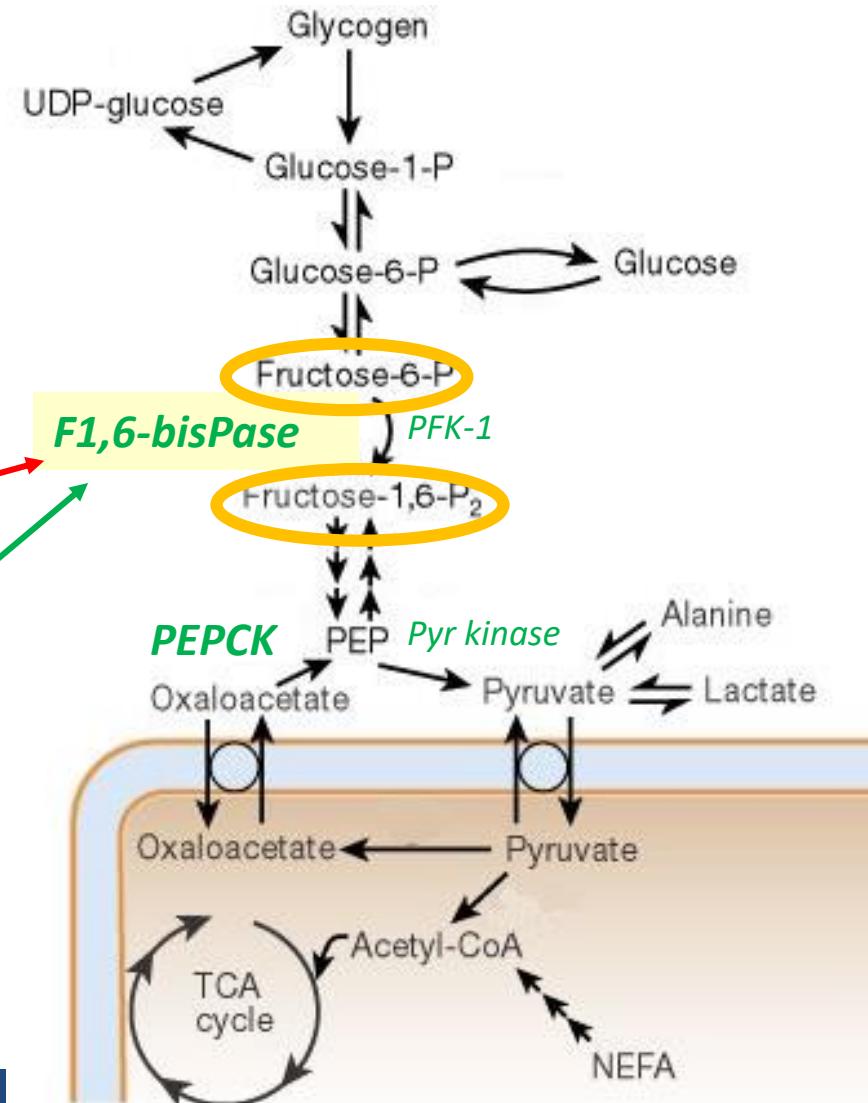
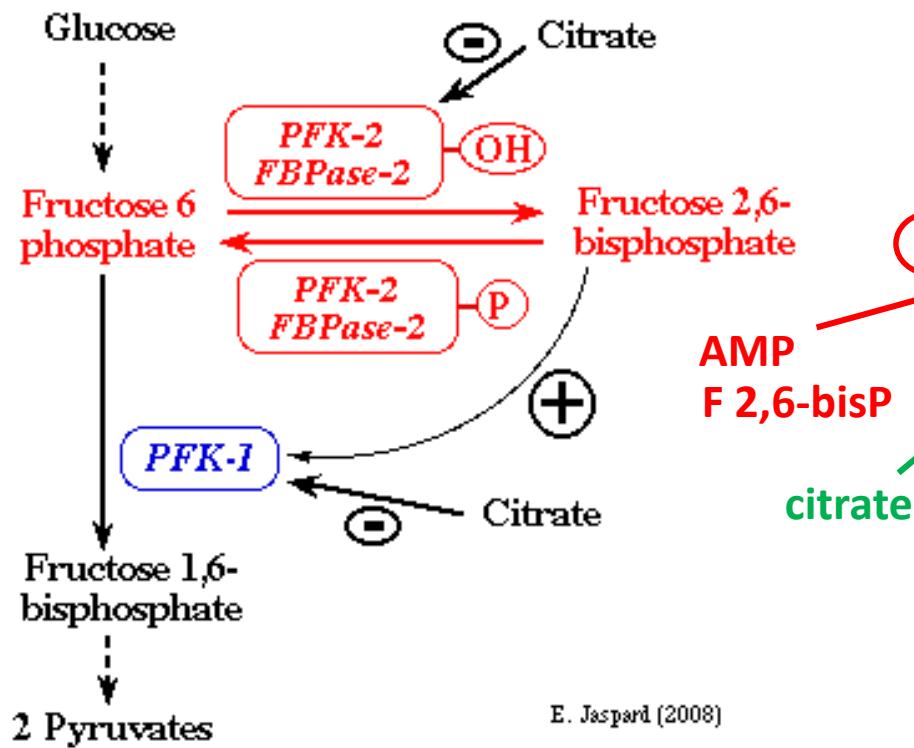
Figure 16.30
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

- I/ Introduction: La Néoglucogenèse
- II/ Les réactions de la néoglucogenèse
 - 1. Etapes de conversion du Pyruvate en Phosphoénolpyruvate
 - 2. Etapes communes avec la glycolyse
 - **3. Etapes de conversion du Fructose 1,6 bisP en Glucose**
- III/ Bilan de la néoglucogenèse
- IV/ Régulation réciproque glycolyse / néoglucogenèse

- 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.

• $F\ 1,6\text{-diP} \rightarrow F\ 6\text{-P}$

- **F 1,6-bisPhosphatase**
- Régulation allostérique

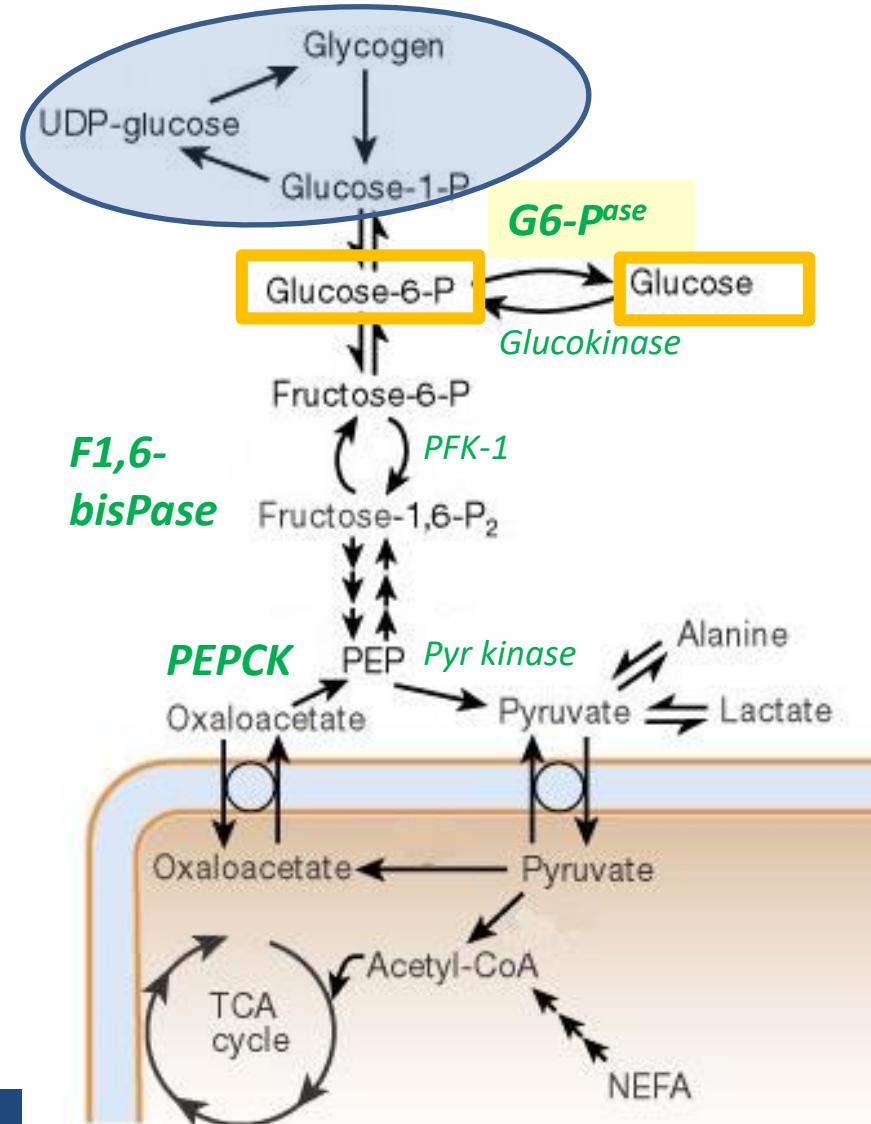


- **G6-P → Glucose**

■ G-6-Phosphatase

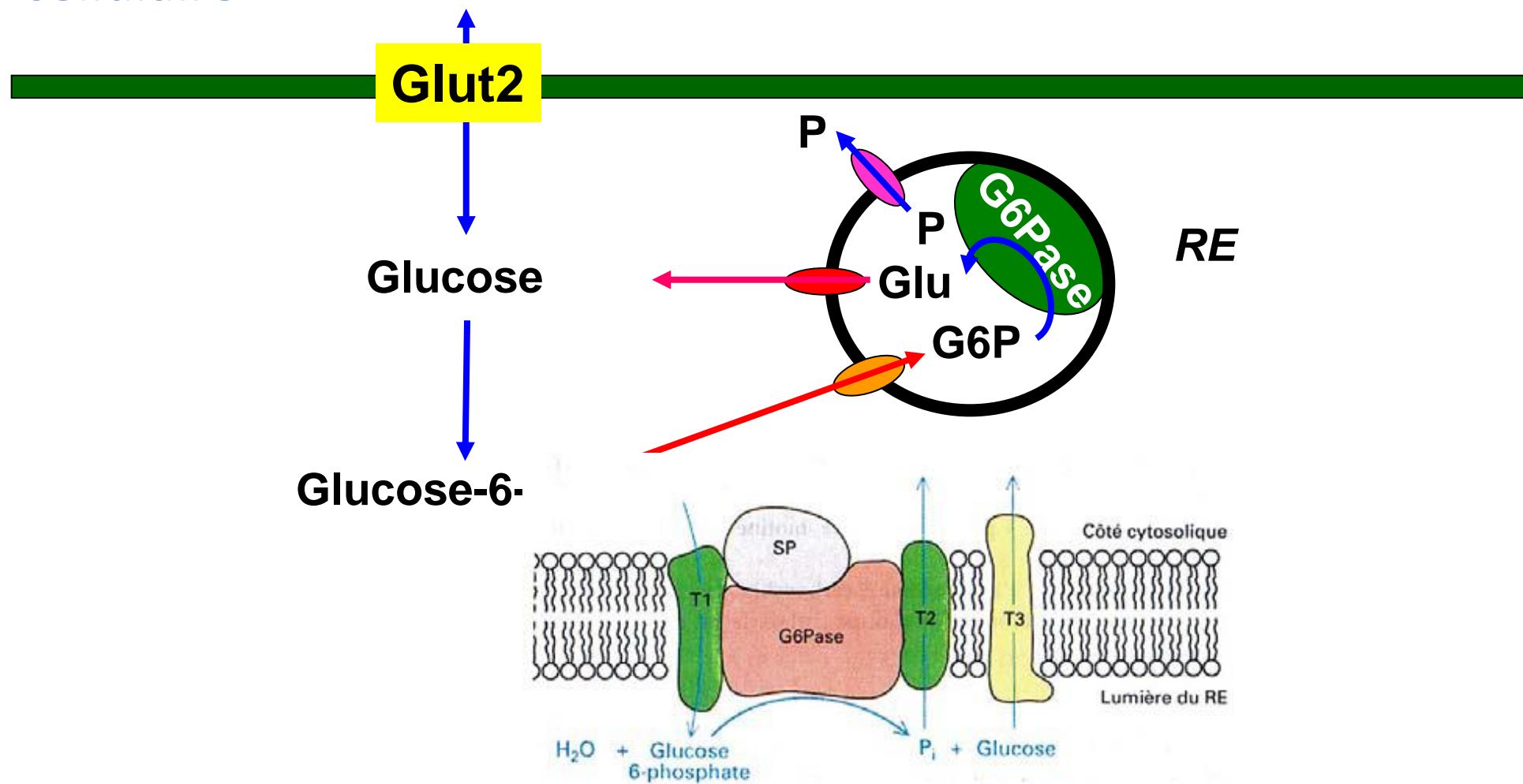
Glucose-6-P reste dans les cellules car il ne peut diffuser hors de la cellule

Seuls certains organes (foie, rein) possèdent une *Glucose-6-phosphatase*



3 compartiments cellulaire

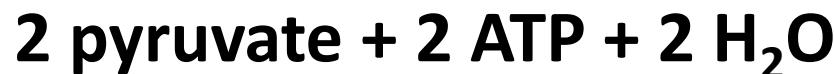
Mt, cytosol, RE



- I/ Introduction: La Néoglucogenèse
- II/ Les réactions de la néoglucogenèse
 - 1. Etapes de conversion du Pyruvate en Phosphoénolpyruvate
 - 2. Etapes communes avec la glycolyse
 - 3. Etapes de conversion du Fructose 1,6 bisP en Glucose
- III/ Bilan de la néoglucogenèse
- IV/ Régulation réciproque glycolyse / néoglucogenèse


$$\text{DG}^\circ' = -9 \text{ kcal/mol}$$


Différent de l'inverse de la glycolyse


$$\text{DG}^\circ' = 20 \text{ kcal/mol}$$


4 liaisons supplémentaires riche en énergie de l'ATP (et GTP) sont nécessaires pour inverser la réaction de la glycolyse.
Energie fournit par l'oxydation des AG

- I/ Introduction: La Néoglucogenèse
- II/ Les réactions de la néoglucogenèse
 - 1. Etapes de conversion du Pyruvate en Phosphoénolpyruvate
 - 2. Etapes communes avec la glycolyse
 - 3. Etapes de conversion du Fructose 1,6 bisP en Glucose
- III/ Bilan de la néoglucogenèse
- IV/ Régulation réciproque glycolyse / néoglucogenèse

- **Charge énergétique**

- **Faible (AMP↑)** + glycolyse, - néoglucogenèse
- **Élevée (ATP↑)** – glycolyse, + néoglucogenèse

- **Rôle majeur des hormones :**

- **Glucagon :**

- + néoglucogenèse, - glycolyse

- **Phosphorylante**

- fructose-2.6-bisphosphatase

- **Transcription**

- Induction PEPCK G6Pase

- Répression de la PK

- **Insuline :**

- - néoglucogenèse, + glycolyse,

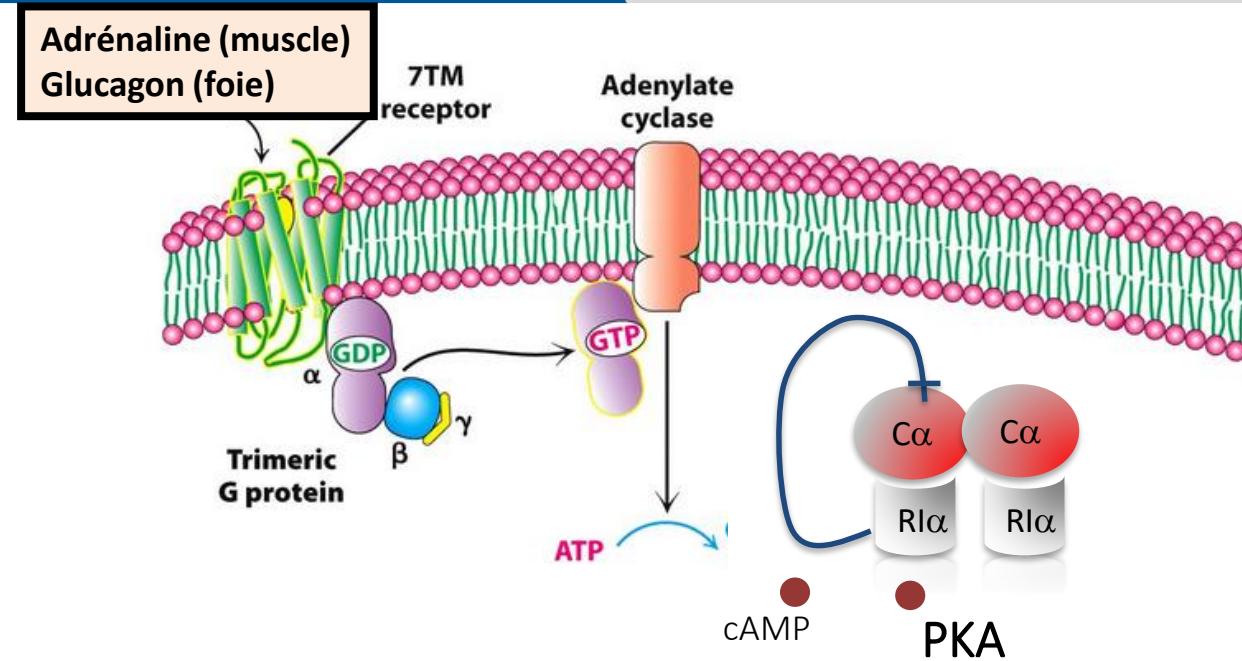
- **Déphosphorylante:**

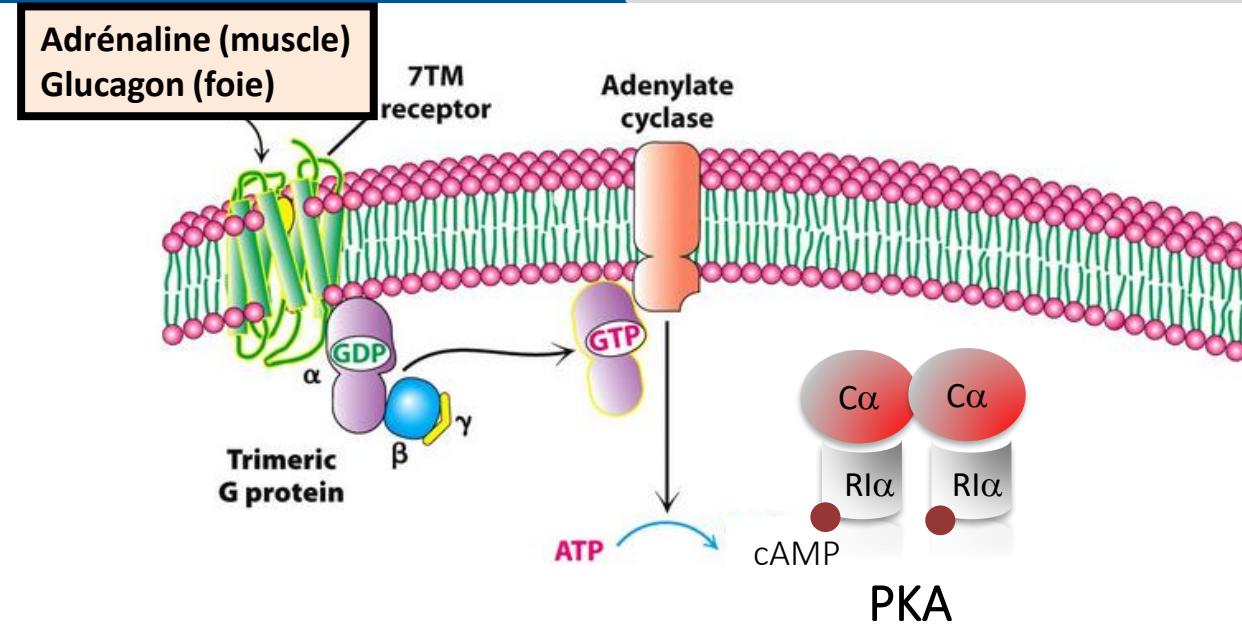
- PFKII, PK

- **Transcription**

- induction de la GK

- Répression de la PEPCK

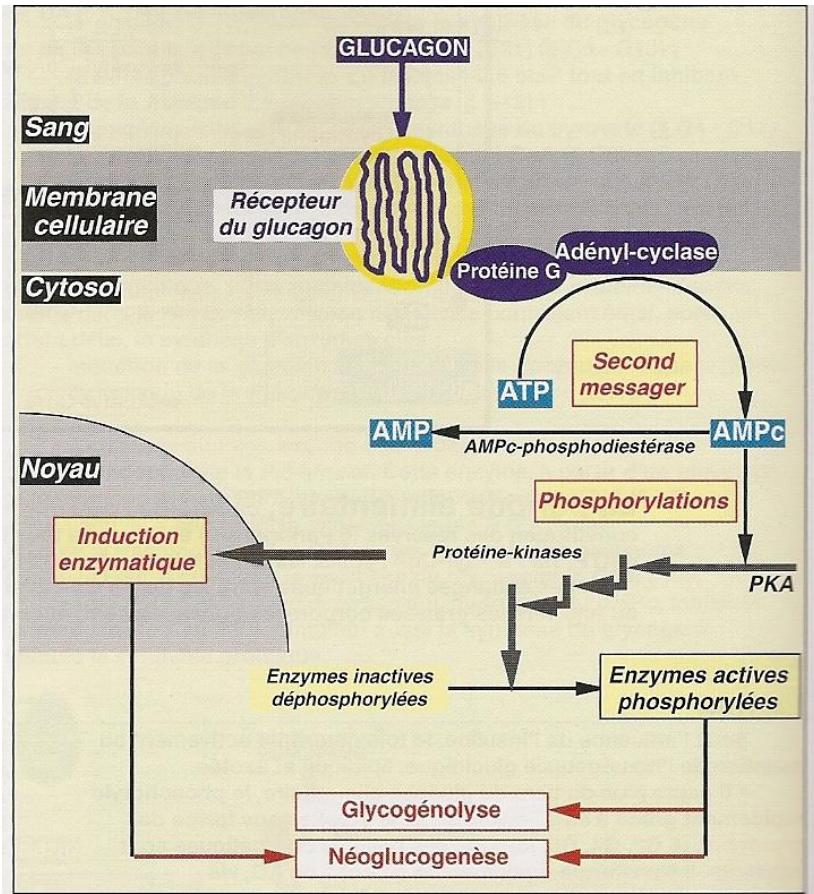




Le glucagon

I/ Introduction
II/ Les réactions

III/ Bilan de la néoglucogénèse
IV/ Régulation réciproque



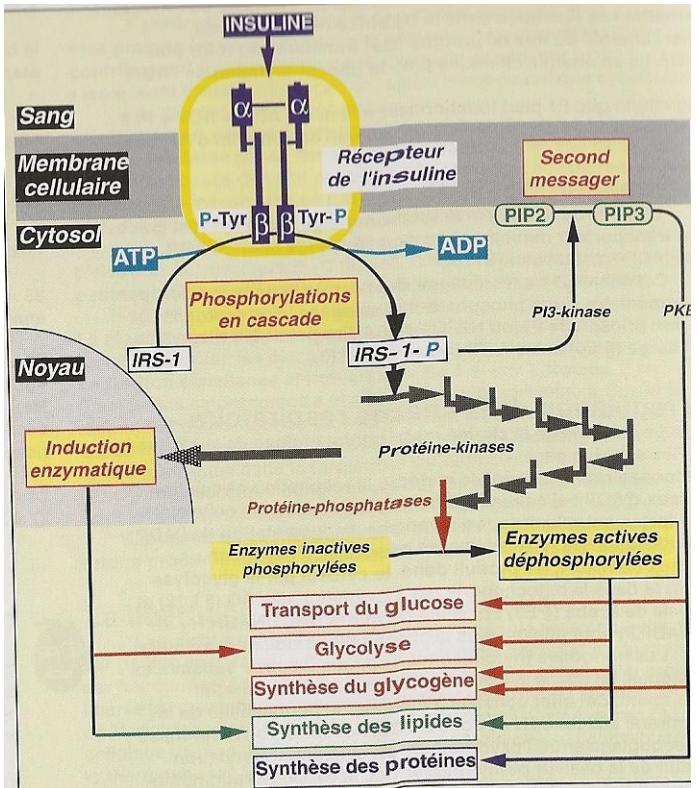
- Action via l'AMPc

La PKA par l'intermédiaire de protéines kinases aboutit à la conversion d'enzymes déphosphorylées inactives en formes **phosphorylées actives** comme:

- fructose-2.6-bisphosphatase
- La glycogène phosphorylase kinase
- La glycogène phosphorylase

- Induction enzymatique

- PEPCK
- G6Pase
- Répression de la PK



- **Voie des phosphorylation en cascade:**

La dernière phosphorylation provoque l'activation d'une protéine phosphatase spécifique, qui active les enzymes par **déphosphorylation** comme:

- La glycogène synthase
- La PFKII
- La PK
- L'acétyl-CoA carboxylase
- L'HMG-CoA réductase

- **Voie de l'induction enzymatique.** Modification de l'expression des gènes comme:

- L'induction de la GK et de la LPL
- Répression de la PEPCK

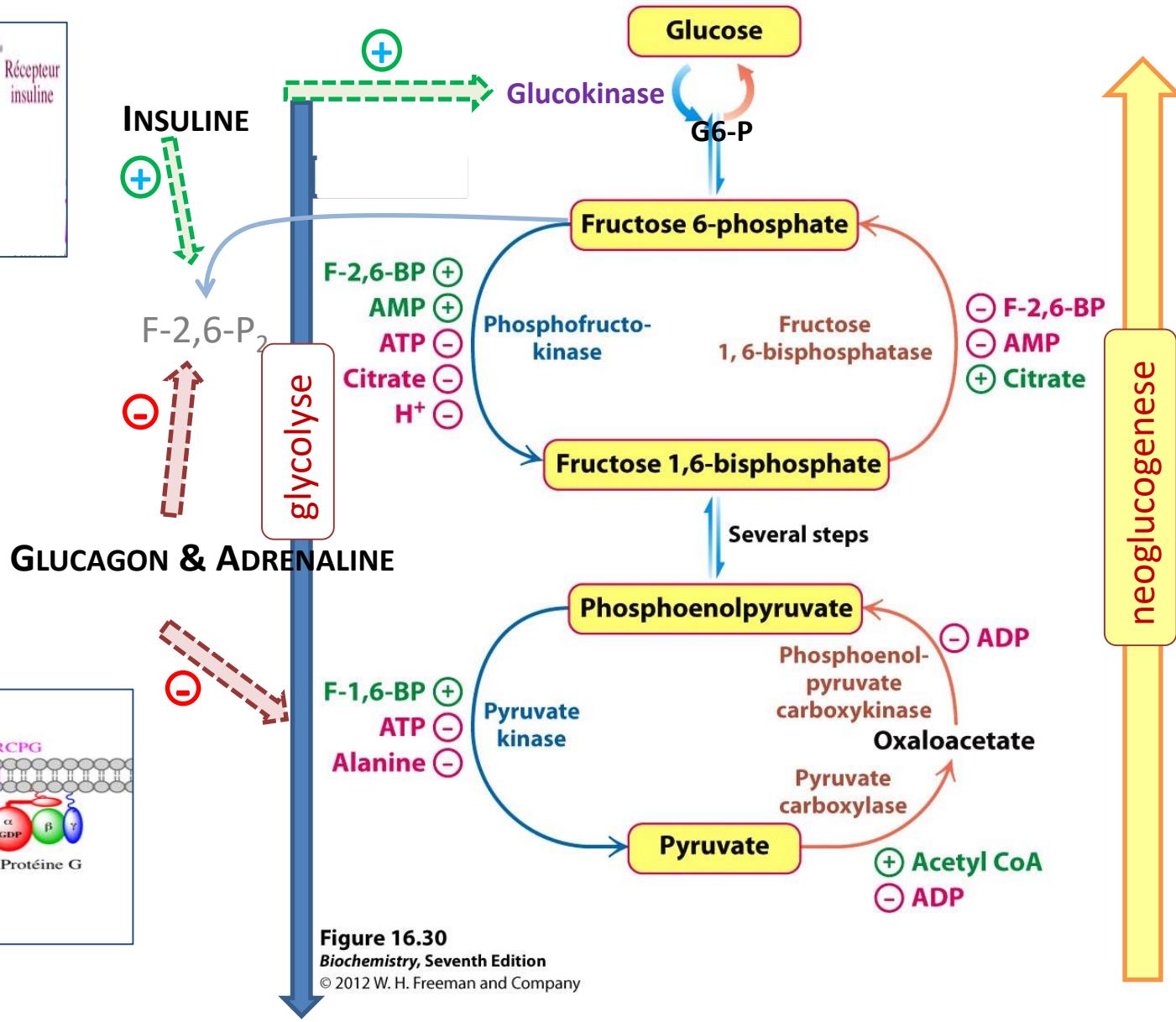
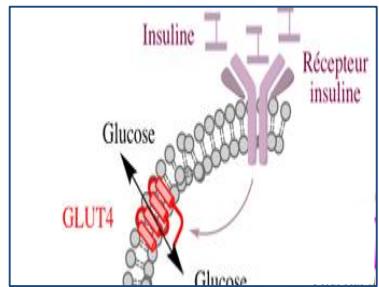
- **Voie du PIP3 qui notamment**

- stimule la translocation de Glut4

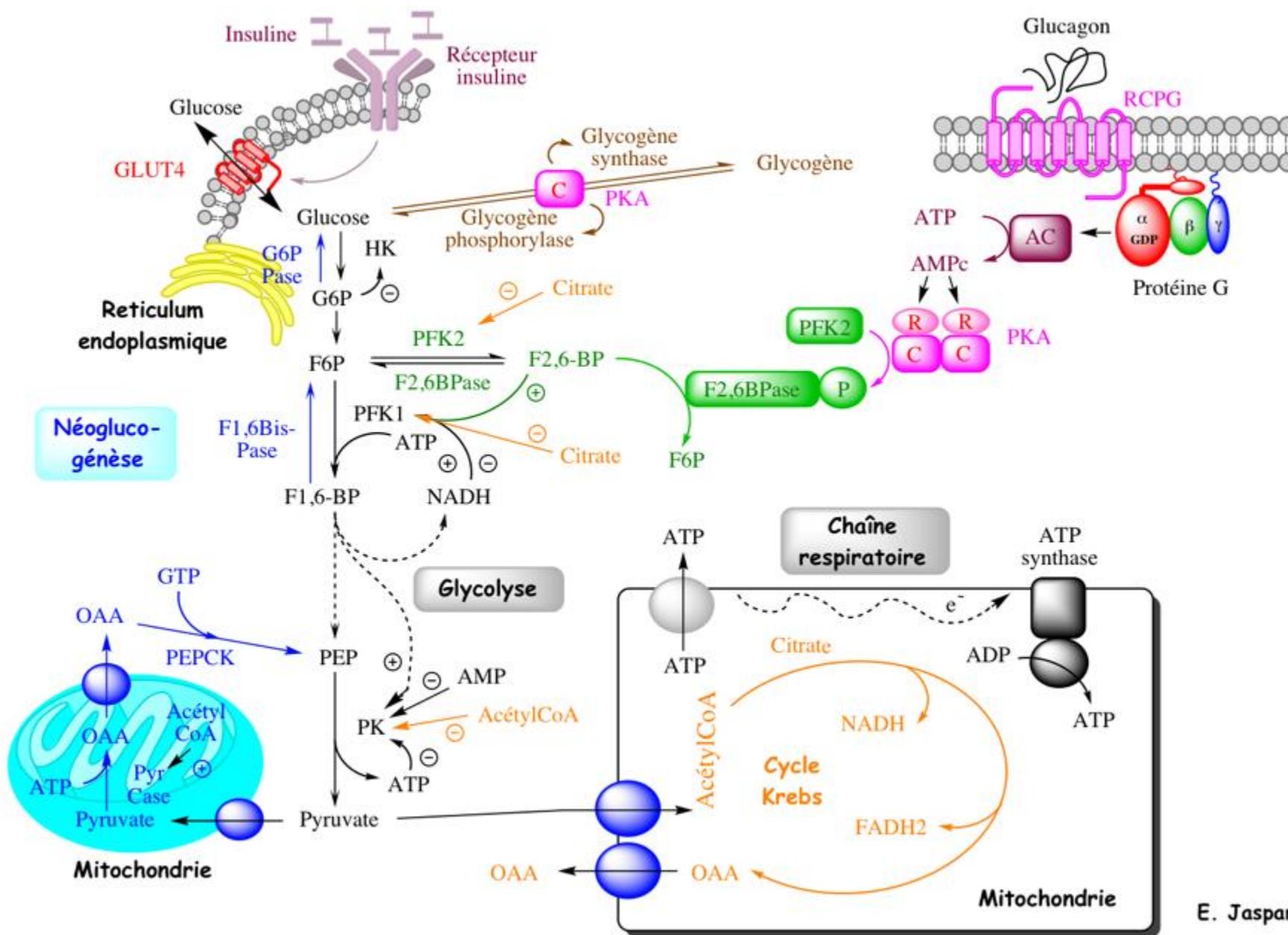
Take home messages

I/ Introduction
II/ Les réactions

III/ Bilan de la néoglucogenèse
IV/ Régulation réciproque



Take Home messages



E. Jaspard (2011)