

-Situation de déroulement de la néoglucogenèse

➤ Presque Toujours active : elle est passagèrement ralentie en période post-prandiale

La néoglucogenèse hépatique fournit environ 50g de glucose par jour, soit le tiers de la consommation tissulaire quotidienne.

➤ Période de jeûne

-La néoglucogenèse s'intensifie les premières heures.

- à la 36^{ème} heure, alors que la réserve de glycogène hépatique s'est épuisée, elle est la seule source de glucose (100g/jour) à partir du glycérol et surtout d'acides aminés.

-Au delà la néoglucogenèse hépatique diminue, tandis qu'augmente la néoglucogenèse rénale.

-au bout de 10 jours, l'un et l'autre contribuent à part égale à la synthèse du glucose.

➤ En période d'activité musculaire en anaérobiose :

Le Lactate d'origine musculaire est le principal précurseur de la néoglucogenèse.

Les réactions de la néoglucogenèse :

A- La néoglucogenèse à partir du pyruvate: La néoglucogenèse utilise en sens inverse les réactions réversibles de la glycolyse :

- Elle partage plusieurs étapes: sur les 10 réactions, 7 sont communes.
- Ne peut utiliser les 3 réactions irréversibles : elle doit les contourner par des réactions spécifiques.

Enzymes irréversibles de la glycolyse	Réactions correspondantes au cours de la néoglucogenèse
Glucokinase ou hexokinase	Du G6P au glucose
PFK1	Du F1,6 P au F6P
Pyruvate kinase	Du pyruvate au PEP

A -1/ PREMIER CONTOURNEMENT Formation du PEP à partir du pyruvate :

La réaction se déroule en deux phases :

❖ **Phase mitochondriale:** le pyruvate produit dans le cytoplasme est exporté dans la mitochondrie.



Enzyme: pyruvate carboxylase.

Biotine: donneur du groupement CO₂.

A-2 /DEUXIEME CONTOURNEMENT Du F-1,6-BP au F-6-P



-Enzyme: fructose 1,6 biphosphatase.

A-3 /TROISIEME CONTOURNEMENT

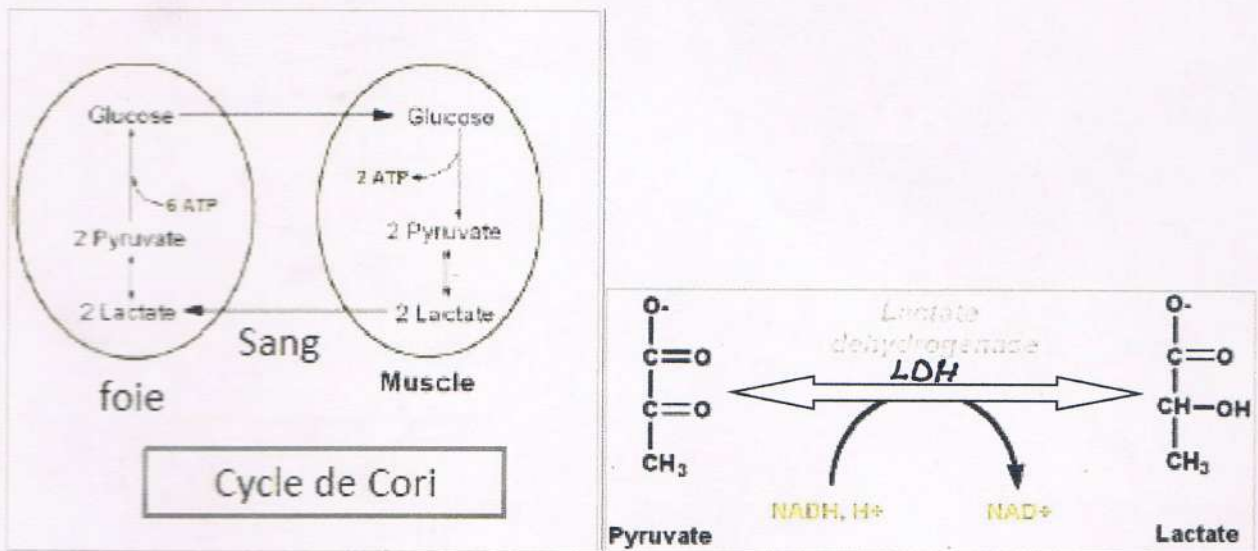


-Enzyme: glucose 6 phosphatase est liée à la membrane du réticulum endoplasmique du (foie, rein, intestin).

B - La néoglucogénèse à partir de précurseurs autres que le pyruvate :

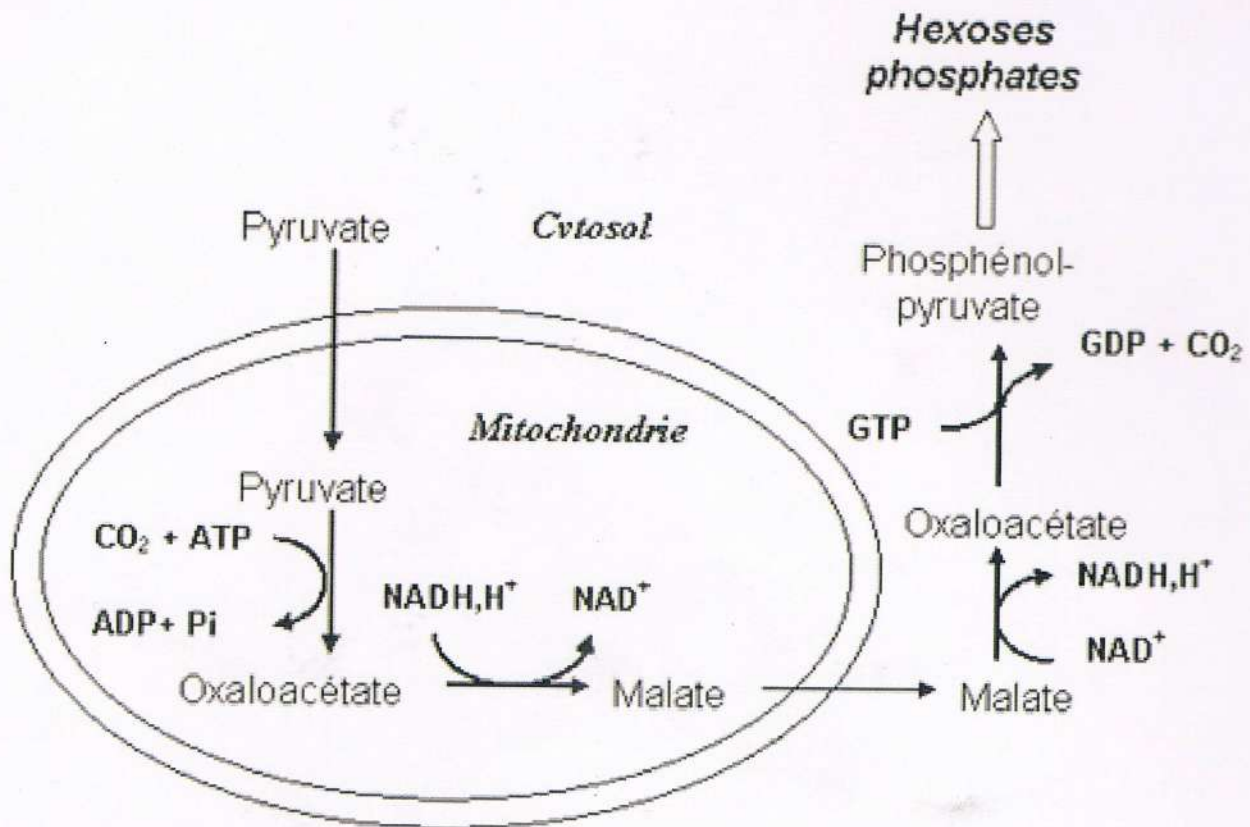
B-1-La néoglucogénèse à partir du lactate des muscles :

- En période d'activité musculaire en anaérobiose: les muscles ont pour seul source d'énergie la glycolyse entretenue par la régénération du NAD^+ par le lactate déshydrogénase LDH musculaire qui réoxyde NADH_2 .
- Le lactate produit quitte le muscle et gagne le foie.
- Au niveau du foie le lactate est transformé en pyruvate par réaction inverse catalysée lactate déshydrogénase LDH hépatique qui par la néoglucogénèse en glucose qui sera ultérieurement remis à la disposition des muscles. Ce cycle glucose -lactate porte le nom de cycle de Cori.



B-2-La néoglucogénèse à partir du Pyruvate et lactate des globules rouges :

- Seule source d'énergie des **globules rouges GR** (cellules dépourvues de mitochondrie): est la glycolyse anaérobie.
- Les **globules rouges** produisent beaucoup de pyruvate et peu de lactate qui seront repris par la néoglucogénèse hépatique.



83 LA NEOGLUCOGENESE A PARTIR DU L'ALANINE DES MUSCLES :

Dans les conditions physiologiques et nutritionnel normale le catabolisme des acides aminés est quantitativement peu important.

Il est important dans :

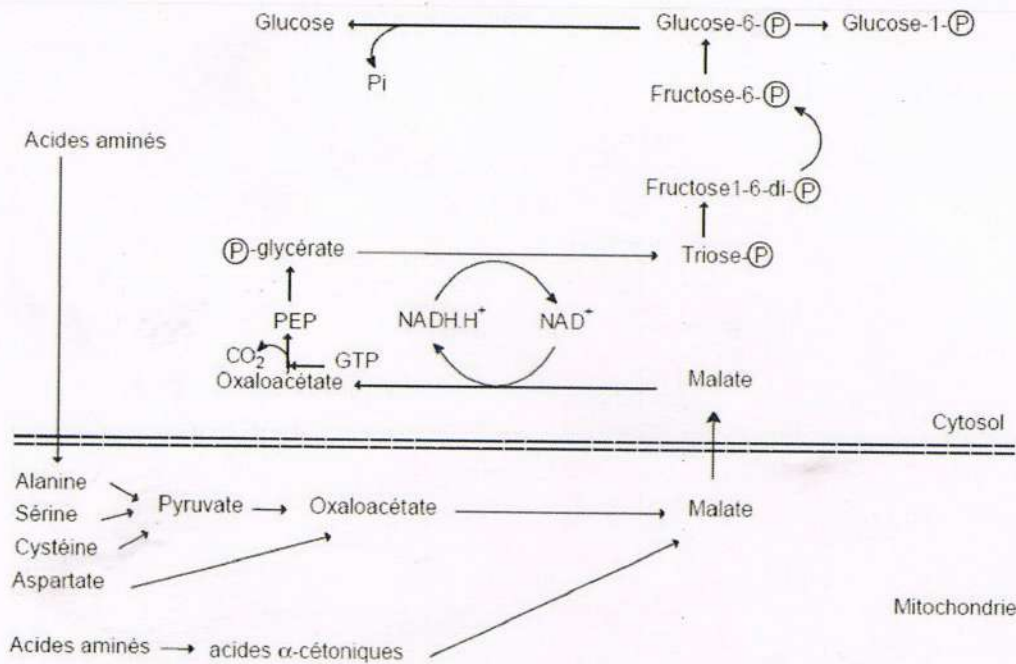
- ✓ Régime hyperprotéique
- ✓ Pathologie , jeûne prolongée
- ✓ Diabète

L'azote aminé « NH₃ » de l'acide aminé se trouve en présence du pyruvate convertie en Alanine par Alate « enzyme » musculaire et libéré dans le sang.

L'alanine rejoint le foie et convertie en pyruvate grâce à Alate hépatique, c'est le cycle de felig.

Cette squelette carboné qui entre cycle de Krebs sort au niveau du malate pour prendre le chemin de la néoglucogénèse.

La néoglucogénèse à partir des acides aminés glucoformateurs



Remarque :

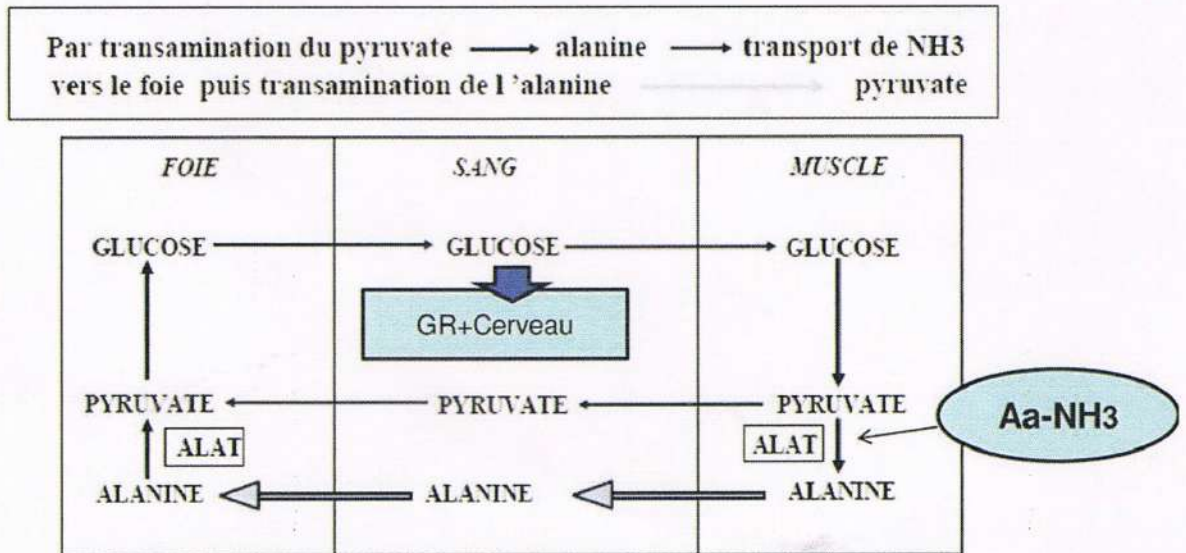
Tous les acides aminés sont glucoformateurs sauf Lysine.

LA NEOGLUCOGENESE A PARTIR DU GLYCEROL :

Le glycérol qui provient de la dégradation des TG dans les tissus adipeux peut rejoindre la néoglucogénèse par l'intermédiaire de la di hydroxy acétone phosphate juste dans le foie.

B4 - La néoglucogénèse à partir de l'Alanine des muscles

Partage inter-organes



Cycle glucose-alanine ou CYCLE DE FELIG

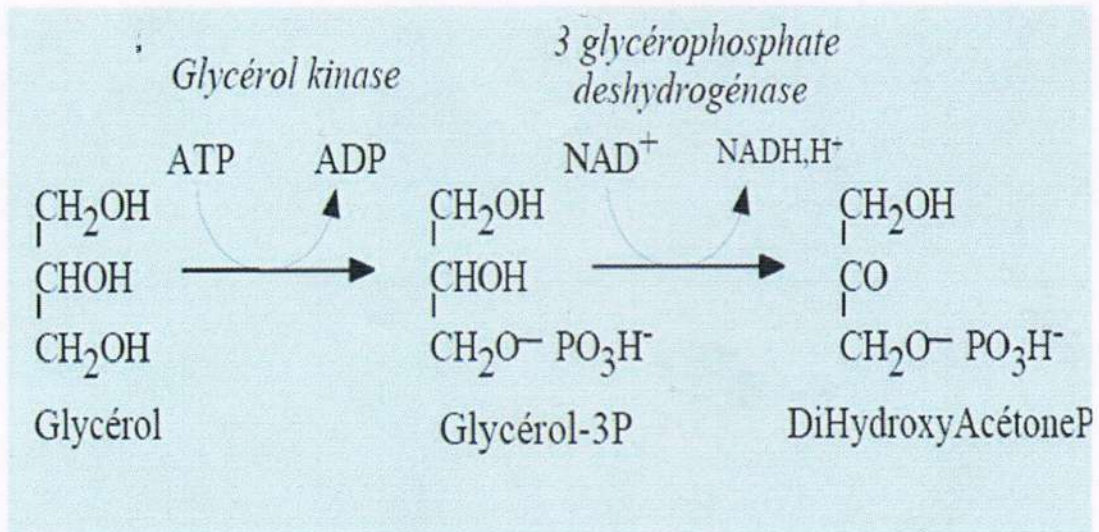
B5 - LA NEOGLUCOGENESE A PARTIR DES ACIDES AMINES

GLUCOFORMATEUR :

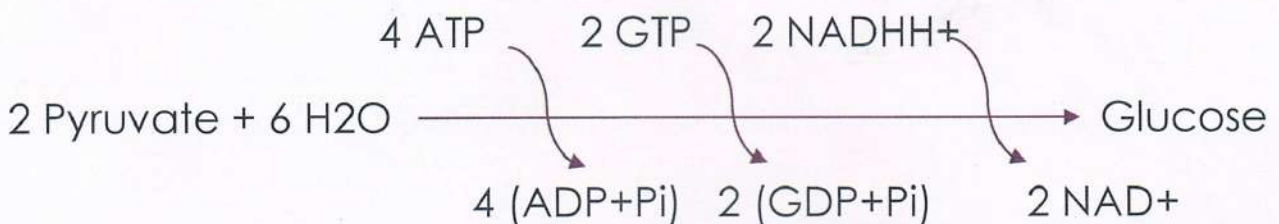
Le catabolisme digestif et tissulaire des protéines libère des acides aminés.

Les acides aminés dont le squelette carboné est transformé en pyruvate ou l'un des intermédiaires du cycle de Krebs sont des glycoformateur « alpha cétooglutarate, Succinyl CoA, Fumarate, Oxaloacetate. »

86 La néoglucogenèse à partir du Glycérol



Bilan énergétique de la néoglucogenèse :

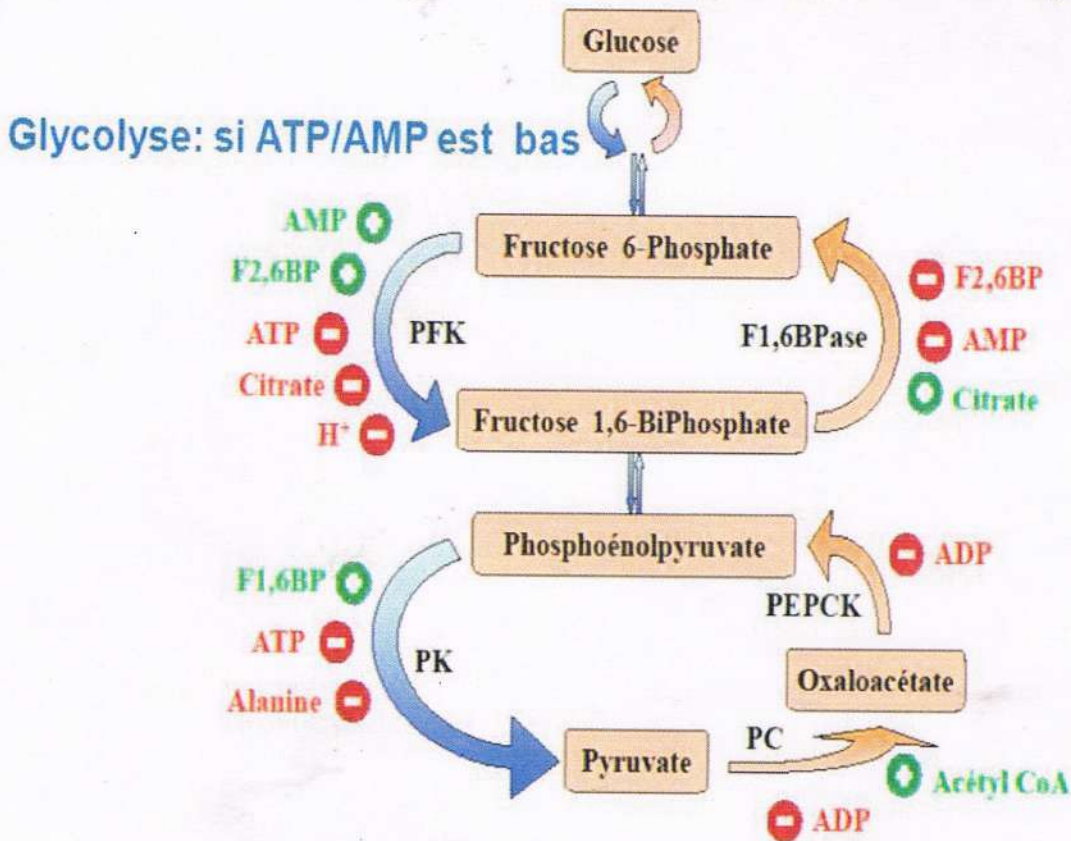


Régulation de la néoglucogenèse :

C'est une régulation allostérique fait au niveau des enzymes clés de la néoglucogenèse qui sont :

- ✓ Pyruvate carboxylase
- ✓ PEPCK
- ✓ Fructose 1,6 di phosphatase

Régulation de la néoglucogénèse et de la glycolyse



Néoglucogénèse: si ATP/AMP est élevé

Régulation hormonale : le glucagon inhibe la synthèse des enzymes clés de la néoglucogénèse.

Les anomalies :

- ✓ Déficit en pyruvate carboxylase : provoque des maladies héréditaires : vomissement après l'hypoglycémie et léthargie
- ✓ Déficit en Fructose 1,6 di phosphatase : presque les mêmes symptômes.

Cycle de Krebs

Sauter à la navigation Sauter à la recherche

Le **cycle de Krebs**, aussi appelé **cycle de l'acide citrique** par anglicisme, est une voie métabolique présente chez tous les organismes aérobies et dont la fonction première est d'oxyder les groupes acétyle, issus notamment de la dégradation des glucides, des graisses et des protéines, pour en récupérer l'énergie sous forme de huit électrons à haut potentiel de transfert et d'une molécule de GTP ou d'ATP ; les électrons à haut potentiel de transfert, récupérés sur le NADH et l'ubiquinol (CoQ₁₀H₂, ou coenzyme Q₁₀ réduite), peuvent ensuite circuler à travers la chaîne respiratoire pour permettre à leur tour la formation de molécules d'ATP supplémentaires par la phosphorylation oxydative.

Ce cycle a été découvert par étapes dans les années 1930, plusieurs de ses éléments ayant été identifiés par le biologiste moléculaire hongrois Albert Szent-Györgyi¹ tandis que son fonctionnement cyclique était mis en évidence par le biochimiste allemand Hans Adolf Krebs en 1937². Il se déroule dans le cytoplasme des procaryotes et dans les mitochondries des eucaryotes. Il s'agit d'un cycle car le dernier métabolite, l'oxaloacétate, est aussi impliqué dans la première réaction. La première étape consiste à transférer le groupe acétyle de l'acétyl-CoA sur de l'oxaloacétate pour former du citrate, lequel a donné son nom au cycle en anglais et dans les langues germaniques. Les étapes suivantes forment une séquence de réactions, catalysées chacune par une enzyme spécifique, qui conduit à l'oxydation progressive du groupe acétyle en deux molécules de dioxyde de carbone (CO₂). Ce faisant, ce cycle produit également des précurseurs pour la biosynthèse de certains acides aminés protéinogènes, tandis que le NADH peut être utilisé dans un grand nombre de réactions biochimiques.

Le cycle de Krebs est le point final commun de la dégradation des polyholosides (glycolyse, voie des pentoses phosphates), des lipides (β -oxydation) et des acides aminés, qui aboutissent à la formation d'acétyl-CoA ; ce dernier est une forme de transport des groupes acétyle provenant du pyruvate. Il existe par ailleurs des réactions d'échappement au cycle qui permettent diverses biosynthèses ; le cycle du glyoxylate, absent chez les animaux mais présent notamment chez les plantes, est un exemple parmi d'autres de telles voies métaboliques utilisant le cycle de Krebs.

Le fait que le cycle de Krebs soit indispensable à de nombreuses voies métaboliques, tant anaboliques que cataboliques, suggère qu'il a probablement été l'un des premiers éléments fondateurs du métabolisme cellulaire à s'être mis en place au cours de l'évolution, peut-être par abiogenèse. Il est apparenté à des réactions se produisant chez les bactéries anaérobies et aurait évolué en plusieurs fois³ ; il existe théoriquement plusieurs alternatives au cycle de Krebs, mais ce dernier semble être le plus efficace : si plusieurs alternatives ont évolué indépendamment, elles ont dû toutes converger vers le cycle de Krebs^{4,5}.

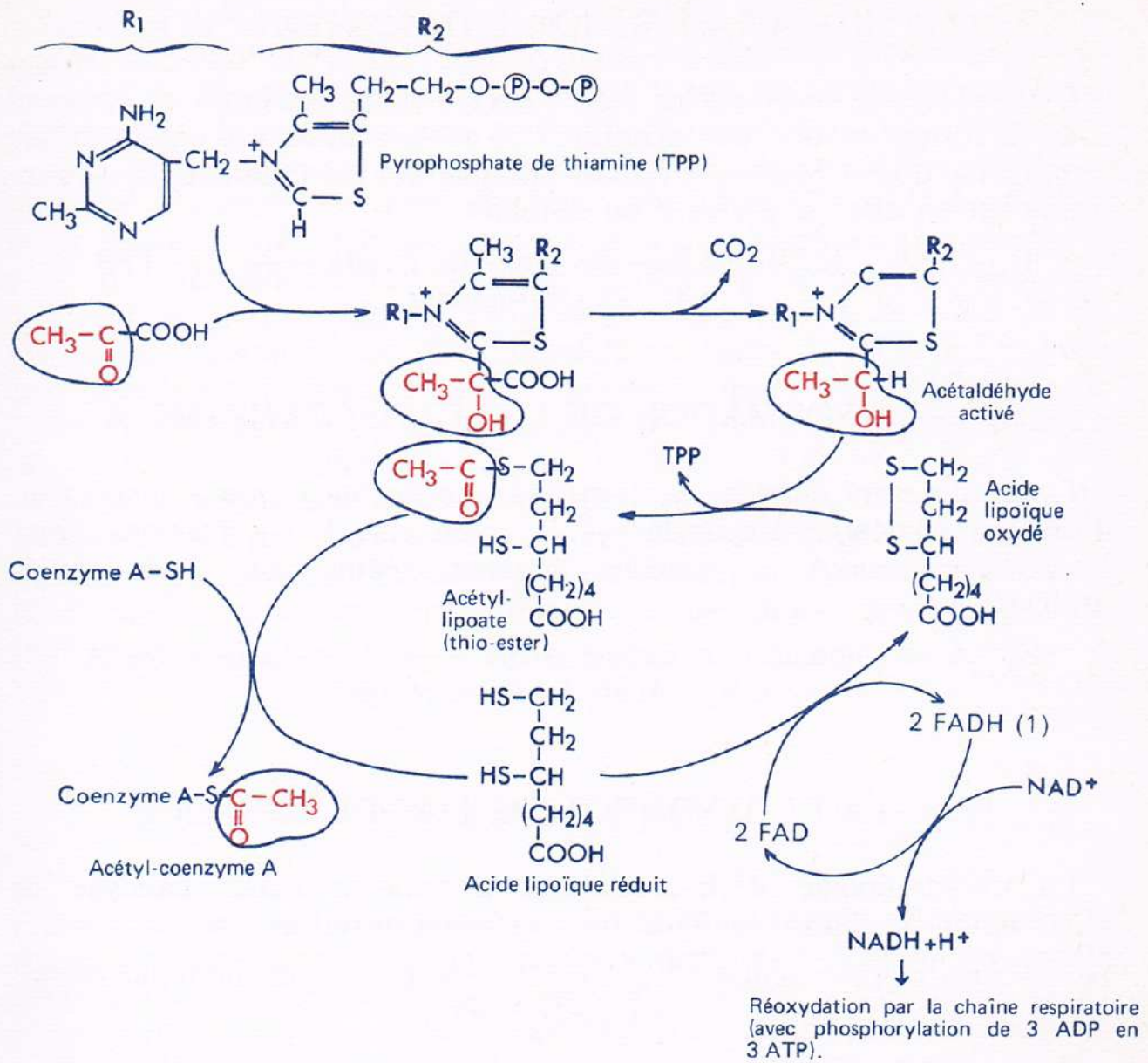


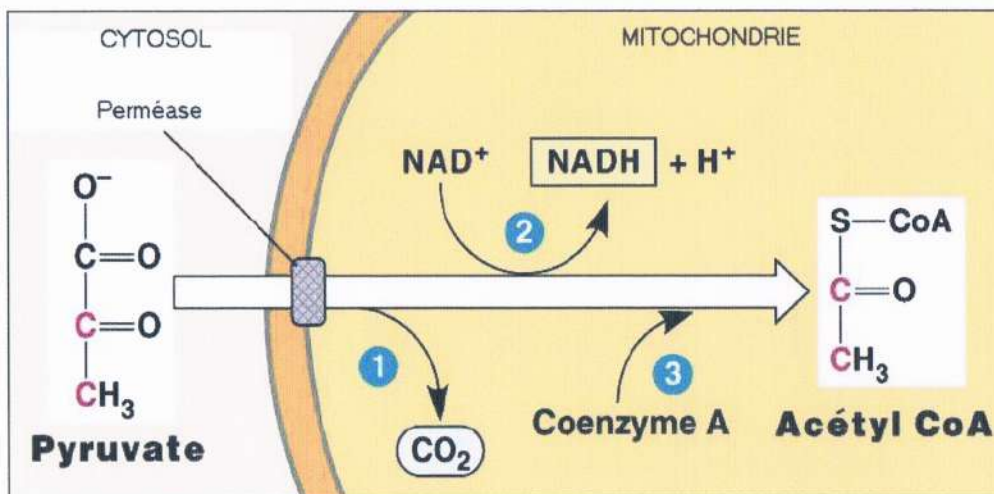
FIG. 4-36. — Décarboxylation oxydative de l'acide pyruvique, catalysée par un système multi-enzymatique à 3 entités : une décarboxylase à laquelle est lié le pyrophosphate de thiamine, une déshydrogénase aldéhydique à laquelle est lié l'acide lipoïque (ou acide thioctique), et une dihydrolipoate déshydrogénase qui est un enzyme à FAD permettant la réoxydation de l'acide dihydrolipoïque en acide lipoïque.

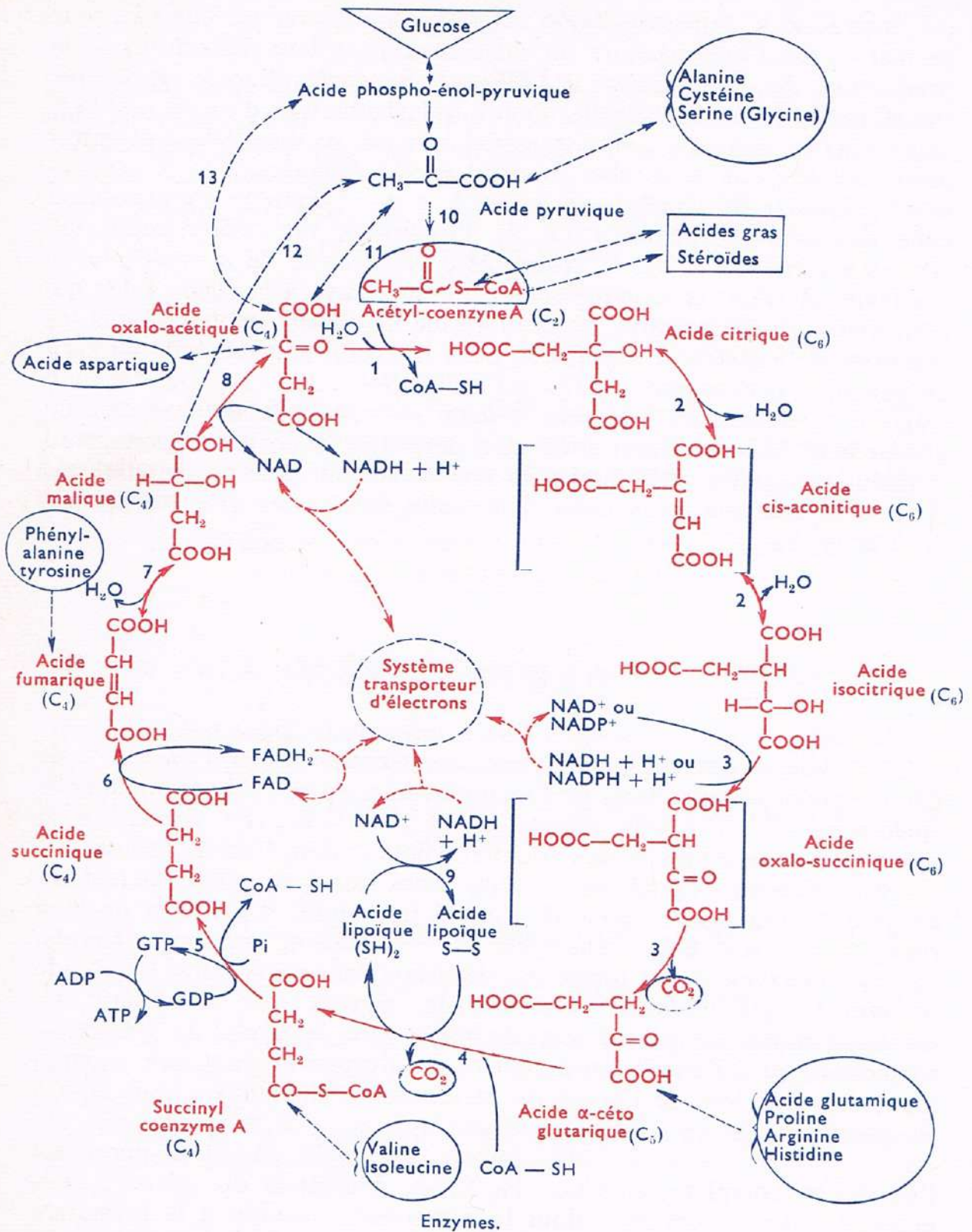
On voit que 5 coenzymes sont nécessaires à ce processus : TPP, acide lipoïque, coenzyme A, FAD et NAD.

15

Formation de l'acétyl coA à partir du pyruvate :

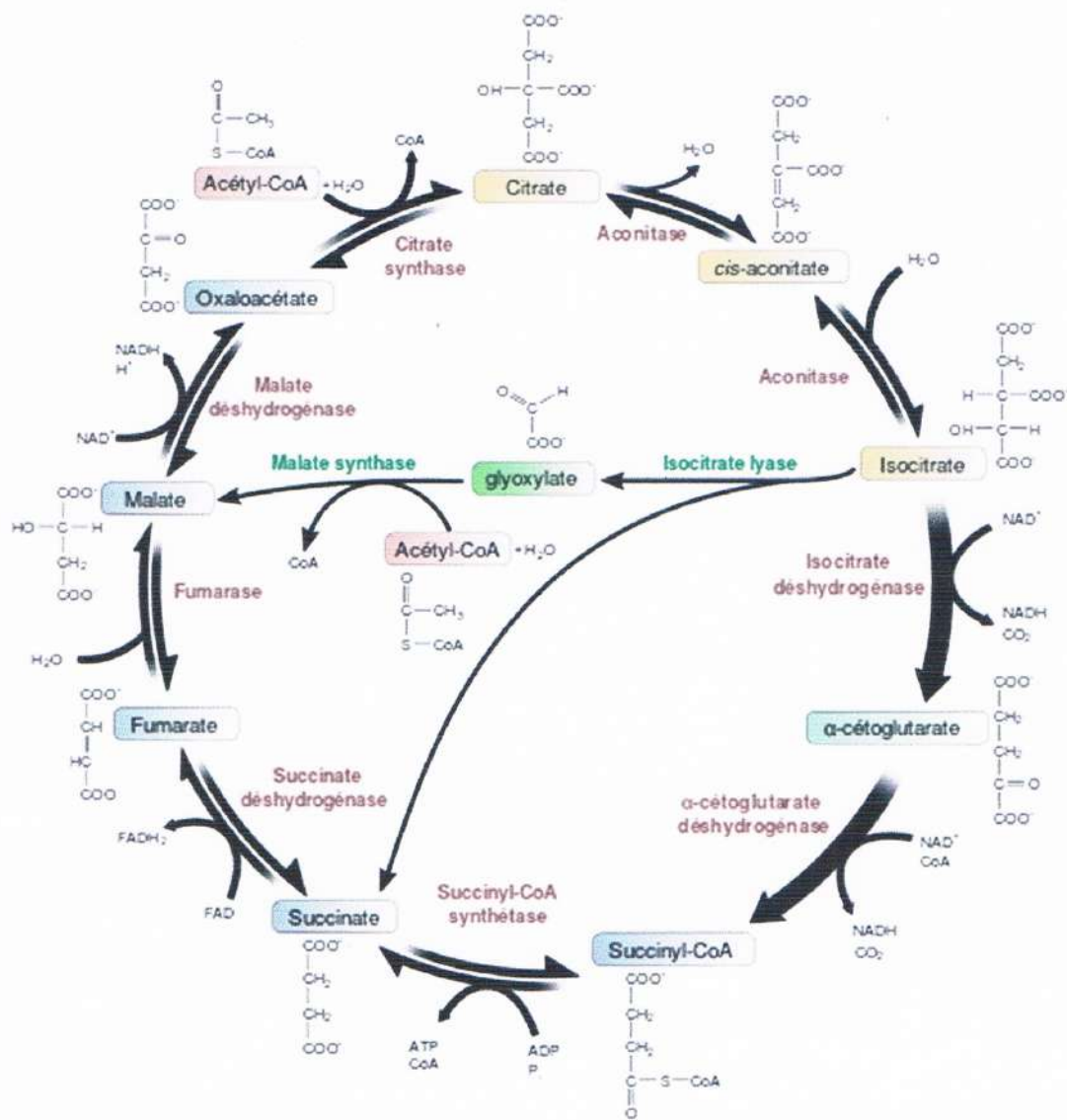
- Le pyruvate entre dans la mitochondrie grâce à une perméase et un mécanisme de cotransport de protons et de pyruvate.



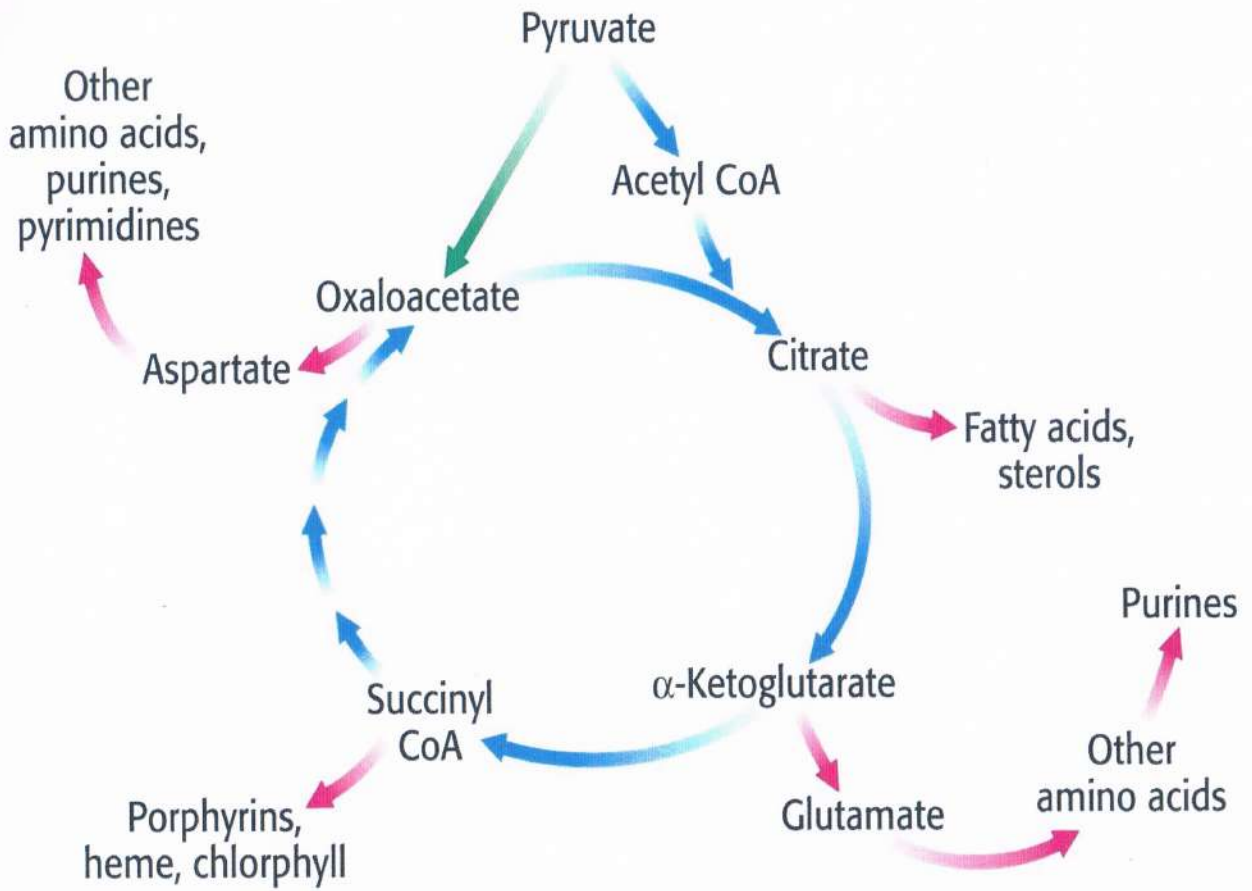


- | | |
|---|--|
| 1. Enzyme condensant = citrate synthétase | 8. Malico-déshydrogénase. |
| 2. Aconitase. | 9. Acide lipoïque déshydrogénase. |
| 3. Isocitrico déshydrogénase. | 10. « Pyruvate oxydase. » |
| 4. « α -cétoglutarate oxydase ». | 11. Pyruvate carboxylase. |
| 5. Succinate thiokinase. | 12. « Enzyme malique ». |
| 6. Succinate déshydrogénase. | 13. Phosphoénolpyruvate-carboxykinase. |
| 7. Fumarase. | |

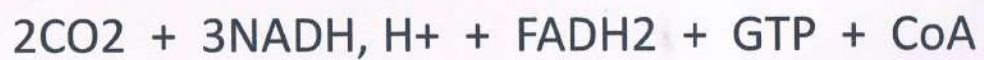
FIG. 4-38. — Les réactions du cycle de Krebs et (en pointillé) quelques réactions qui s'y rattachent. Relations avec les glucides ∇ , les lipides \square , et les protéines \circ .



(17)



VII/ BILAN DU CYCLE DU CITRATE



VII/ BILAN DU CYCLE DU CITRATE

Pour un tour de cycle:

CYCLE DU CITRATE	BILAN ENERGETIQUE
1 GTP	1 ATP
3 NADH,H ⁺	9 ATP
1 FADH ₂	2 ATP
TOTAL	12 ATP

(20)

BILAN ENERGETIQUE DE L'OXYDATION COMPLETE D'UNE MOLECULE DE GLUCOSE

	VOIE DIRECTE	PHOSPHORYLATION OXYDATIVE
GLYCOLYSE	2 ATP	2 NADHH+ = 6 ATP
DECARBOXYLATION OXYDATIVE		2 NADHH+ = 6 ATP
CYCLE DE KREBS	2 GTP = 2 ATP	6 NADHH+ = 18 ATP 2 FADH2 = 4 ATP
	4 ATP	34 ATP
TOTAL = 38 ATP		

IX / ANOMALIES DU CYCLE

- * Ces anomalies se présentent essentiellement comme des encéphalopathies progressives accompagnées d'une acidurie organique.
- * Ils sont extrêmement rares; seuls les déficits en **α cetoglutarate déshydrogénase**, en **fumarase** ou en **succinate déshydrogénase** ont été rapportés .
- * Le blocage enzymatique provoque l'accumulation des métabolites en amont(acides organiques qui passent dans les urines)et la perturbation des processus de biosynthèse qui utilisent les intermédiaires de Krebs comme précurseurs.
- *Le dysfonctionnement du cycle diminue la production de coenzymes réduits avec détournement de l'acétyl COA vers la cétogenèse.

X / Conclusion :

En dehors de son rôle dans le métabolisme énergétique la voie du cycle de Krebs est au centre du métabolisme intermédiaire : des produits terminaux provenant de nombreux processus cataboliques sont apportés au cycle pour y servir de carburant ; d'autres intermédiaires quittent le cycle pour être utilisés comme précurseurs dans un certain nombre de voies de biosynthèse .

VIII/ REGULATION DU CYCLE DU CITRATE

- **BUT** : La vitesse du cycle est ajustée pour être adaptée aux besoins cellulaires en ATP et /ou en intermédiaires métaboliques
- **Deux niveaux de contrôle:**
 - **Formation de l'acétyl CoA:** à travers la régulation de l'activité de la pyruvate déshydrogénase
 - **Oxydation de l'acétyl CoA:** à travers la régulation de l'activité de la citrate synthétase, de l'isocitrate déshydrogénase et de l' α cétooglutarate déshydrogénase
- Ces déshydrogénases sont activées par les ions Ca^{++} dont la concentration augmente au cours de la contraction musculaire

24

VIII/ REGULATION DU CYCLE DU CITRATE

CITRATE SYNTHETASE

- INHIBITION PAR L'ATP

- INHIBITION PAR LE CITRATE

ISOCITRATE DESHYDROGENASE - ACTIVATION PAR L'ADP
- INHIBITION PAR LE NADH, H+
ET L'ATP

α CETOGLUTARATE
DESHYDROGENASE

- INHIBITION PAR LE SUCCINYL
CoA ET LE NADH, H+
