

## Questions pour le professeur Hinault :

### • Métabolisme Glucidique :

#### ☒ Question 1 :

Nous avons quelques doutes sur des items concernant la **régulation** en général :

Par exemple :

- ❖ « La PKA régule la Glycogène Phosphorylase (GP) »
- ❖ « Le glucagon active la PKA »
- ❖ « Le glucagon régule positivement la PKA »
- ❖ « Le glucagon active la GP »
- ❖ « La régulation de la glycogène phosphorylase (GP) est sous dépendance de 3 enzymes : la protéine kinase AMPc-dépendante (PKA), la phosphorylase kinase (PhK), la phosphoprotéine phosphatase-1 (PP-1). »
- ❖ « L'insuline inhibe l'action de la F1,6BisPase »

Des items comme ceux-ci peuvent-ils tomber ? Doit-on préciser si la régulation est directe ou indirecte ?

**Vous pensez bien que je ne vais pas vous donner les items du concours 😊**

**Sachez que les QCMs/items du concours sont relus par différentes personnes pour être clairs et complets.**

**Il est évident que toutes les étapes de la signalisation cellulaire ne peuvent pas être citées mais pour autant les items ci-dessus sont pour la plupart succincts, je ne les aurai pas formulés exactement de cette manière sauf peut-être pour l'item 5. Après il est correcte d'écrire que le glucagon régule positivement la PKA ou d'écrire que le glucagon induit l'activation de la PKA par exemple.**

☒ Question 2 : « Dans le muscle en exercice, l'augmentation de calcium intracellulaire provoque l'activation de la phosphorylase kinase. »

Les étudiants s'inquiètent d'un piège impliquant la notion « **d'activation partielle** »

Ils se demandent si cet item serait compté faux à cause de cela.

**Cet item est vrai il serait faux si vous aviez marqué « ...activation maximale à lui seul de la PhK » ou « Dans le muscle en exercice, le calcium est suffisant pour que la PhK soit totalement active ».**

De plus, dans le foie, peut-on parler **d'activation totale** étant donné qu'il n'y a pas de régulation allostérique (nécessaire à l'activation totale en temps normal) ?

Y a-t-il une sous unité **calmoduline** sur la PhK du foie ? Quelle distinction est faite avec la PhK dans le muscle ?

**Je le dis chaque année en début de cours, nous ne pouvons pas voir tout en détail, nous essayons de vous donner un message le plus simple possible (mais pas faux) pour vous donner une vue d'ensemble.**

**Pour la régulation de la PhK j'ai volontairement détaillé uniquement le muscle et pas le foie ce n'est pas un oubli de ma part. Il faut retenir le cours c'est à dire l'exemple de la régulation de la PhK dans le muscle (Pour votre information la régulation de la PhK par le calcium a lieu aussi dans le foie mais le mécanisme est plus compliqué).**

☑ **Question 3 :** On dit que la phosphorylation sur Ser14 de la glycogène phosphorylase induit une transition vers son état relâché...

Pourtant la phosphorylation n'est normalement pas une régulation allostérique ?

**La phosphorylation n'est pas une régulation allostérique en tant que telle, mais peut entraîner un changement de conformation de l'enzyme favorisant la transition allostérique.**

☑ **Question 4 :** Durant le cours sur la glycolyse, vous dites que la GP est la seule enzyme catalysant une réaction irréversible de cette voie. Pourtant il nous semble que l'enzyme débranchante catalyse elle aussi une réaction irréversible. Que doivent retenir les P1 ?

**Si j'ai dit cela évidemment c'est une erreur, je voulais dire que la GP catalyse une réaction irréversible et c'est la seule enzyme de la glycogénolyse qui sera soumise à régulation.**

☑ **Question 5 :** Toujours à propos de la glycolyse, durant le cours vous dites que la glycolyse a lieu dans toutes les cellules de l'organisme. Cela implique que nous avons des stocks de glycogène dans toutes les cellules, même les érythrocytes et les cellules cérébrales par exemple. Que faut-il en penser ?

**Comme je l'ai dit en cours pour avoir un message simple, cette année il faut retenir que le foie et le muscle sont les deux sites majeurs de stockage de glycogène avec deux rôles différents : dans le foie pour maintenir la glycémie dans les 1ères heures du jeûne et dans le muscle pour fournir de l'énergie lors d'une contraction.**

☑ **Question 6 :** Au sujet des Glycogénoses, il est dit qu'elles peuvent affecter la synthèse et la dégradation du glycogène.

Cependant, la diapo 79 laisse suggérer qu'il y a toujours une surcharge de glycogène et donc une hypoglycémie, une Glycogénose affectant la synthèse de glycogène ne provoquera pas un manque de glycogène et donc une hyperglycémie ?

**Il s'agit du déficit/mutation d'une des enzymes du métabolisme de synthèse du glycogène ce qui entraîne une production de structures anormales de glycogène ne pouvant être utilisées normalement.**

☑ **Question 7 :** En enzymologie, il est dit que la LDH M4 du foie catalyse la réaction Pyruvate – Lactate dans le sens de formation du Lactate.

Mais il est dit pour la néoglucogénèse, concernant le cycle de Cori, que le lactate parvenant au foie est transformé en pyruvate.

Nous n'arrivons pas à distinguer la nuance.

**L'enzyme LDH catalyse l'interconversion entre le pyruvate et le lactate. L'isoforme M4 de la LDH, isoforme majoritaire dans le foie, favorise la réaction dans le sens pyruvate en lactate de par ses propriétés cinétiques à savoir un Km faible pour le pyruvate donc une forte affinité pour le pyruvate. Dans le cas du cycle de Cori, il y a alors de forte concentration en lactate qui arrive dans le foie et ce lactate sera précurseur du pyruvate de par la réaction dans le sens lactate en pyruvate. De plus, il existe aussi d'autres isoformes dans le foie même si minoritaires.**

☑ **Question 8 :** L'ATP est un substrat de la PFK1 ainsi qu'un inhibiteur allostérique. Lors des cours d'enzymologie, les P1 ont vu que si le substrat d'une réaction joue le rôle d'effecteur allostérique sur ce dernier on parle d'un effet homotrope, qui correspond nécessairement à un effet activateur.

Pouvez-vous nous expliquer pourquoi cela est différent pour cette réaction ?

**L'ATP est un cas particulier**

☑ **Question 9 :** Peut-on dire que la PFK-1 n'est régulée que par allostérie alors que la concentration en proton va la réguler elle aussi et que vous ne semblez pas la compter comme une régulation allostérique ?

**Vous avez la réponse dans votre question... la PFK1 est régulée de manière allostérique (pas de régulation covalente) et cette enzyme est sensible au pH.** (Pour votre information : Le pH intervient en changeant la conformation des enzymes, ou en modifiant par une protonation leur site actif, ou encore en modifiant leur substrat. Il joue sur l'état d'ionisation de la molécule (enzyme ou substrat). Les pH extrêmes peuvent conduire à une dénaturation de l'enzyme).

☑ **Question 10 :** L'item "La réaction : F1,6 BisP → F6P est régulée négativement par la F2,6 BisP" est-il à compter vrai ou faux si l'on met l'énoncé suivant : "A propos de la régulation de la glycolyse" ?

Sachant que la NGG est la voie réciproque de la glycolyse et que leur régulation est liée.

**Je ne comprends pas votre question... une voie réciproque signifie dans le sens inverse donc la glycolyse est bien la voie réciproque de la néoglucogenèse par rapport au substrat et au produit, à savoir le glucose vs le pyruvate. Après toutes les réactions ne sont pas identiques uniquement 7 réactions sont communes puisque réversibles mais les 3 réactions irréversibles de la glycolyse sont remplacées par 4 réactions pour la néoglucogenèse. Leur régulation est liée car ces deux voies ne fonctionneront pas en même temps puisque réciproque c'est à dire dans un sens ou l'autre.**

**Par conséquent, la réaction telle quelle est écrite dans votre item F1,6BisP → F6P est catalysée par l'enzyme F1,6 BisPase régulée négativement par le F2,6 BisP, donc cette partie est vrai mais dans ce sens il s'agit de la néoglucogenèse pas de la glycolyse, sinon il s'agirait de la réaction F6P → F1,6BisP catalysée par la PFK1 régulée positivement par le F2,6 BisP. Donc avec l'énoncé l'item est faux.**

☑ **Question 11 :** Concernant le fructose, il est marqué dans votre diaporama que si l'on se trouve en excès de fructose, il va y avoir la synthèse d'acides gras. N'est-ce pas plutôt la synthèse de triglycérides par l'intermédiaire du DHAP ?

**Oui bien sûr, il s'agit d'une coquille d'ailleurs sur la diapo suivante il est bien écrit synthèse de TG**

☑ **Question 12 :** Lors d'une séance QCM nous avons posé l'item "Le catabolisme d'un glucose (Glycolyse + action de la PDH + CK) permet la réduction de 2 FAD en FADH<sub>2</sub>" et nous l'avons compté vrai en se basant sur le tableau ci-dessous.

## Bilan du catabolisme du glucose

ETAPES	COENZYMES REDUITS produits		MOLECULES ENERGETIQUES produites consommées	
<b>Glycolyse</b>				
GLC → 2 PYR	2 (NADH + H <sup>+</sup> )		4 ATP	2 ATP
<b>BILAN</b>	2 (NADH + H <sup>+</sup> )		2 ATP	
<b>Catabolisme Mitochondrial</b>				
2 PYR → 2 Ac-CoA	2 (NADH + H <sup>+</sup> )			
2 Ac-CoA → 4 CO <sub>2</sub>	6 (NADH + H <sup>+</sup> )	2 (FADH <sub>2</sub> )	2 GTP	
<b>BILAN</b>	8 (NADH + H <sup>+</sup> )	2 (FADH <sub>2</sub> )	2 GTP	
<b>BILAN GLOBAL</b>	10 (NADH + H <sup>+</sup> )	2 (FADH <sub>2</sub> )	2 GTP + 2 ATP	
	(10 * 3) + (2 * 2) + 2 + 2 = <b>38 ATP</b>			

Ac-CoA : Acétyl-CoA

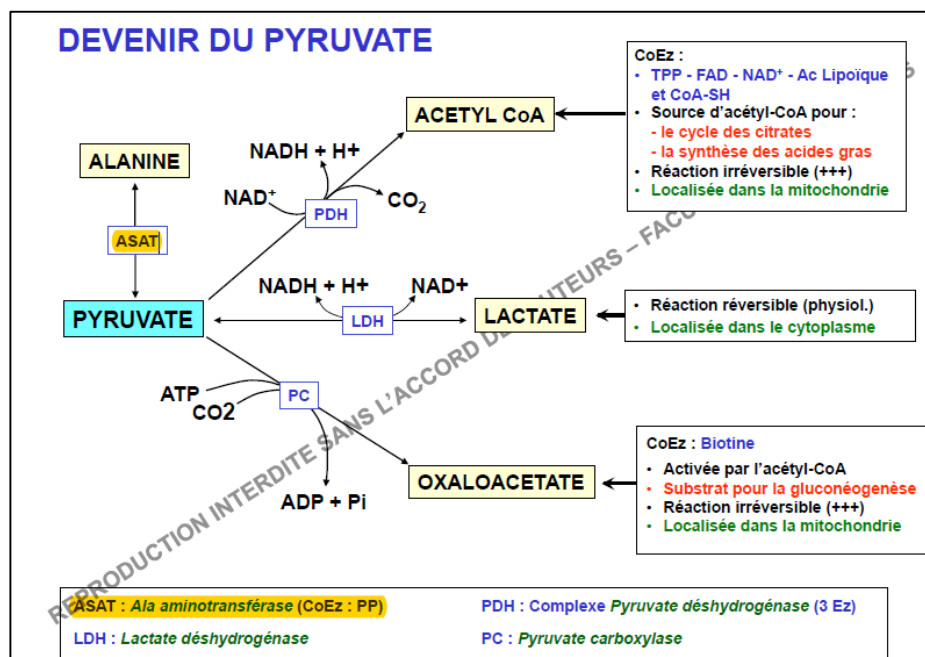
Pyr : pyruvate

Glc : glucose

Certains étudiants ne sont pas d'accord étant donné que lors de l'action de la PDH on a aussi la réduction de 1 FAD en FADH<sub>2</sub> (même si ce dernier est réoxydé très rapidement ensuite) par molécule de pyruvate entrant en réaction. Ils aimeraient donc savoir si vous considérez que pour le catabolisme du glucose on a la réduction de 2 molécules de FAD ou de 4 molécules.

**Le bilan écrit sur la diapositive est correct avec 2 FADH<sub>2</sub> produit, pour rappel 38 ATP total si les 2 NADH,H<sup>+</sup> de la glycolyse sont réoxydés via la navette malate/aspartate, si via la navette glycerophosphate alors le bilan sera de 36 ATP.**

☑ **Question 13** : Nous voulions vous signaler une petite coquille dans la diapositive 32 du cours sur la glycolyse :



Vous parlez d'ASAT alors que ça devrait plutôt être l'ALAT non ?

Oui merci je vais corriger

☑ **Question 14 :** Nous avons quelques doutes sur l'action de l'adrénaline au niveau hépatique et musculaire : active-t-elle la glycolyse ? Inhibe-t-elle la néoglucogenèse hépatique ? Quels sont ses procédés ?

L'adrénaline est une hormone du stress qui va avoir un effet hyperglycémiant comme le glucagon mais pour cette année, comme je l'ai précisé, pour simplifier les étudiants doivent retenir le glucagon au niveau du foie pour la régulation du métabolisme glucidique, c'est à dire régulation négative de la glycolyse et positive de la néoglucogenèse, et l'adrénaline au niveau du muscle en réponse à une contraction donc pas de régulation négative de la glycolyse musculaire (sinon cela n'aurait aucun sens). L'adrénaline joue un rôle important également au niveau du tissu adipeux pour la régulation de la lipolyse mais j'aborderai ce point lundi lors de mon prochain cours.

☑ **Question 15 :** Les étudiants ne comprennent pas trop le rôle de l'Adénylate Kinase dans la régulation de la Pyruvate Kinase.

Cette enzyme catalysant la réaction :  $2 \text{ ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$

De l'AMP est créé mais aussi de l'ATP, ce qui annulerait le rôle activateur de l'AMP sur la PK ?

C'est vrai que de l'ATP est produit en même temps que de l'AMP par l'adénylate kinase, mais il s'agit d'un ratio entre les concentrations en ATP et AMP.

La concentration en AMP est un indicateur encore plus sensible de l'état énergétique d'une cellule que l'ATP. La variation de sa concentration est signal pour la cellule d'un besoin d'énergie. Normalement, les cellules ont une concentration beaucoup plus élevée d'ATP (5 à 10 mM) que d'AMP (0,01 mM). Quand un processus consomme de l'ATP, l'AMP est produit en deux étapes. Tout d'abord, l'hydrolyse de l'ATP produit de l'ADP, puis la réaction catalysée par l'adénylate kinase produit de l'AMP :  $2\text{ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$ . Si l'ATP est consommée de sorte que sa concentration chute de 10%, l'augmentation relative de [AMP] est beaucoup plus grande que celle de [ADP]. Ainsi, l'augmentation de [AMP], causée par exemple par un effort important, active la glycolyse.

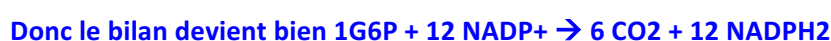
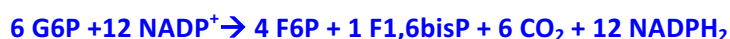
☑ **Question 16 :** Quand vous parlez de la voie des pentoses phosphates, vous avez dit lors du cours qu'il faut qu'il y ait 6 Glucose 6-P qui entrent dans cette voie afin d'obtenir toutes les réactions. N'est-ce pas possible avec 3 Glucose 6-P ?

Avec 3 G6P vous êtes plutôt dans la situation où la cellule nécessite du NADPH et de l'ATP mais pas de ribose 5-phosphate.

☑ **Question 17 :** Toujours à propos de la voie des pentoses phosphates, vous avez dit qu'en cas de besoin en NADPH > RIBOSE 5P, on partait d'un G6P pour obtenir 12 NADPH grâce au recyclage par l'intermédiaire de la glycolyse.

Mais pourquoi 12 et pas plus ?

Cette situation correspond à un fonctionnement en cycle complet de la voie, en fait le bilan est de :



C'est à dire qu'une 1 molécule de G6P sur 6 est converti en 6 CO2 et 12 NADPH sont produits

☑ **Question 18 :** Nous avons un doute concernant le nombre de phases dans la voie des pentoses phosphates : y a-t-il 3 différentes phases (phase oxydative, phase d'isomérisation des pentoses-P et une phase non oxydative) ou alors seulement 2 phases (phase oxydative et phase non-oxydative (comprenant la phase d'isomérisation des Pentoses P)) ?

**Il y a deux phases : une oxydative et une non oxydative correspondant aux réactions réversibles d'isomérisation**

☑ **Question 19 :** Concernant la néoglucogenèse, peut-on dire que c'est la voie miroir de la glycolyse alors qu'elles diffèrent par certaines de leurs réactions, tout en restant très similaires l'une de l'autre ?

**Même question que la 10 donc voir réponse au-dessus.**

☑ **Question 20 :** L'adrénaline a-t-elle un rôle dans la régulation de la néoglucogenèse ?

**Même question que la 14 donc voir réponse au-dessus.**

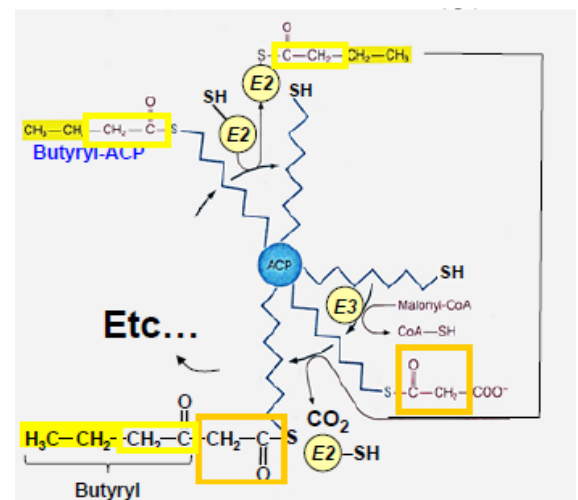
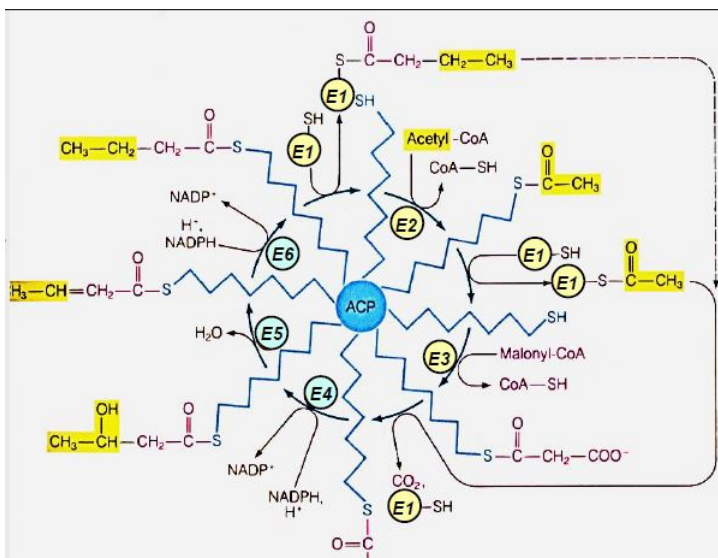
☑ **Question 21 :** Concernant les hormones du métabolisme glucidique, il nous semble que le glucagon agit principalement au niveau du foie et **jamais** au niveau du muscle alors que l'adrénaline agit principalement au niveau du muscle et accessoirement au niveau hépatique.

Les étudiants aimeraient avoir une confirmation de votre part.

**Même question que la 14 et la 20 donc voir réponse au-dessus.**

## • Métabolisme Lipidique :

☑ **Question 22 :** A propos de ces schémas de la synthèse des acides gras (diapo 14 et 20)



Nous ne comprenons pas pourquoi l'enzyme E2 semble remplacer l'enzyme E1 sur le deuxième schéma. Pouvez-vous nous expliquer ?

Je n'ai pas encore fait ce cours cette année donc je ne vois pas comment vous pouvez avoir le numéro de mes diapos mais vous oui apparemment....

C'est une coquille que j'ai corrigée

- **Métabolisme Protéique :**

☑ **Question 23 :** Est-ce que tous les AA non essentiels sont produits par transamination où est ce que c'est juste l'alanine, l'aspartate et le glutamate à partir du pyruvate, OAA et alpha-cetoglutarate ?  
Tous les AA non essentiels ont-ils des transaminases spécifiques ?

Je n'ai pas encore fait ce cours non plus....

Les aa non essentiels sont synthétisés à partir d'intermédiaires du métabolisme ou à partir d'aa essentiels. Il existe différentes réactions de synthèse des aa non essentiels une possibilité est à partir d' $\alpha$ -cetoacides pour l'alanine, l'aspartate et le glutamate à partir du pyruvate, OAA et de l' $\alpha$ -cetoglutarate. Je ne détaillerai pas plus cette année.