

Régulations métaboliques : Glycolyse et NGG

I) Rappels

♥ La glycolyse est une voie très **conservée**, qui a lieu dans le **cytoplasme** de toutes les cellules
 → Le but sera : d'**apporter de l'énergie** aux cellules

♥ La néoglucogénèse est une voie **anabolique** de **synthèse de novo de glucose** endogène à partir de **précurseurs non-glucidiques** (permet de **rétablir la normoglycémie** suite à une **diminution de glucose** dans le sang)

RÉGULATION LA GLYCOLYSE

Comment vont être régulés les différentes enzymes ?

TYPE DE CONTROLE	ACTIVATION	INHIBITION	
Par les sucres	Glucose	Glucose 6-P	Compétition
	Fructose 1.6-BisP		Allostérie
	Fructose 2.6-BisP*		
Nucléotides	AMP	ATP	
Autres		Citrate	
		Phosphorylation des enzymes	Modifications covalentes

Petite explication :

- Si on a assez de G6-P =signale pas besoin d'en produire + → **Rétrocontrôle négatif par le produit**
- Le **Glucose, le F6-P, le 1,6-BP** sont intermédiaires de la GL qui vont **activer** la voie
- Régulation par le **ratio AMP / ATP**, car on utilise la GL pour **fabriquer de l'énergie**
 → **Donc si ATP = assez d'énergie = inhibition de la voie**

A) Régulation des Hexokinases

→ Non spécifique car en **amont d'un carrefour métabolique**.

Les hexokinases I, II et III :

♥ Régulation logique par le G 6GP : elles vont seulement phosphoryler la quantité de glucose dont la cellule a besoin

La glucokinase :

♥ **Pas d'intérêt de l'inhiber par le G 6-P** : car **fonctionne** à de **fortes concentrations de glucose**, l'**objectif** de la cellule hépatique et des cellules béta étant de faire rentrer un **maximum de glucose**

♥ En revanche, on va avoir deux points de régulation pour la glucokinase :

1) Au niveau du gène, on parle de **régulation transcriptionnelle** :

l'insuline va réguler **positivement l'expression du gène** de la glucokinase

→ Les mutations de ce gène entraînent des pathologies notamment le diabète (de type MODY2).

2) Par changement de la localisation de l'enzyme à l'intérieur de la cellule.

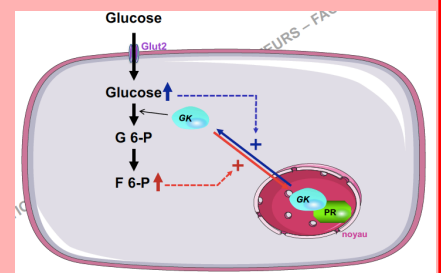
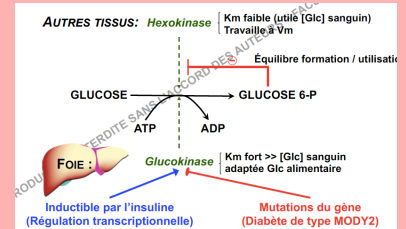
(Rappel : La glycolyse a lieu dans le cytoplasme.)

Quand on veut **produire du glucose en période de jeûne (=NGG)**, on va **bloquer la glucokinase** en la transférant dans le **noyau** pour qu'elle ne **puisse pas phosphoryler le glucose néoformé**.

Quand on veut **stimuler la glycolyse**, la **glucokinase est transloquée du noyau au cytoplasme** sous le signal du glucose entrant.

Inversement lorsqu'on aura de **fortes concentrations en F 6-P**, on veut inhiber la glycolyse on va donc **induire le passage de la glucokinase vers le noyau = glucokinase NON fonctionnelle!**
↳ **régulation indirecte de son activité.**

NB : Elle bloquée au niveau du noyau en interagissant avec une protéine régulatrice nucléaire.



B) Régulation de la PFK-1

↳ Spécifique du flux entrant de la glycolyse

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	ALLOSTÉRIQUE
ACTIVATION PFK-1	AMP	Rôle de adénylate kinase (2 ADP → ATP + AMP)	
	Fructose 2,6-BisP (foie)	Relation Glycolyse et Néoglucogenèse	
INHIBITION PFK-1	ATP	Contrecarre l'effet AMP	
	Citrate (intermédiaire du CK)	Intermédiaire de CK	
	[H⁺] pH acide	Prévient formation Lactate et toute acidose	

Elle va être régulée par :

- le **niveau énergétique de la cellule** (ratio AMP/ATP) = foie et muscle.
- le **fructose 2,6GBisP** = régulateur le + efficace de la GL hép. → spécifique au foie
- le **citrate** (intermédiaire du CDK) : renforce la **régulation négative de l'ATP**.

⇒ Il s'agit là de **régulations allostériques**

- le **pH** : en anaérobie → acide = inhibe la GL avec changement de conformation des protéines
But : prévenir l'acidose lactique

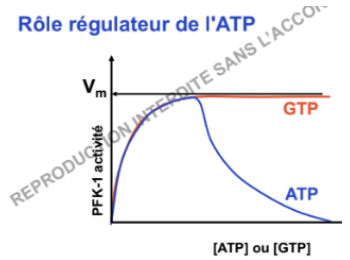
1. L'ATP

♥ Description du schéma :

- 1ère partie de la courbe : en augmentant [ATP] on augmente l'activité de la PFK1.
- lorsqu'on atteint une certaine concentration en ATP, on a produit suffisamment d'ATP qui, au lieu d'être substrat devient inhibiteur ++

→ La courbe décroche témoignant de **l'inhibition de l'activité de la PFK1**.

NB : le GTP on n'a pas cet effet négatif = spécificité de cette régulation négative de l'ATP.



♥ Donc **l'ATP va être d'une part substrat (phosphorylation du F6-P en F1,6-BisP) et inhibiteur à de fortes concentrations ! +++**

2. LE CITRATE

♥ Le citrate est une molécule importante au niveau de la mitochondrie dans le cycle de Krebs

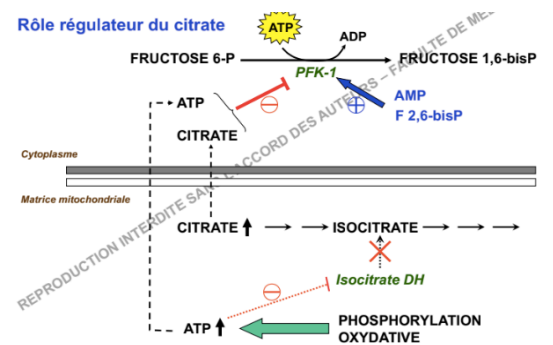
♥ Il **amplifie cet effet négatif de l'ATP**

♥ Lorsqu'on a une **forte concentration en ATP**, celui-ci va **inhiber** une enzyme du CDK : **l'isocitrate déshydrogénase**

= **augmentation** de la concentration en **isocitrate** (qui ne peut pas être transformé)

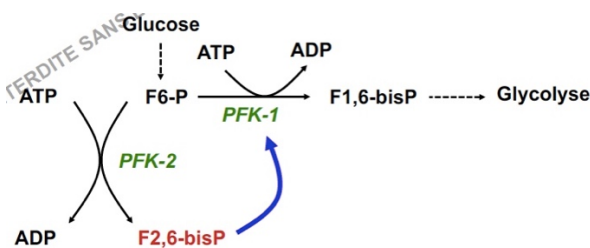
+ **augmentation** de la concentration en **citrate** dans la cellule.

♥ Ensuite la forte concentration en citrate dans la mitochondrie entraîne un **signal qui permet son passage dans le cytoplasme = inhibition de la PFK1 et donc de la GL**



3. Le FRUCTOSE 2,6-BisP (spécifique au foie)

⚠ Rappel : le F 2,6BisP n'est ni un intermédiaire métabolique de la glycolyse ni de la néoglucogénèse. ⚠



♥ Formé à partir du F 6-P par la **PhosphoFructoKinase2 (PFK 2)**, différent de la PFK1++

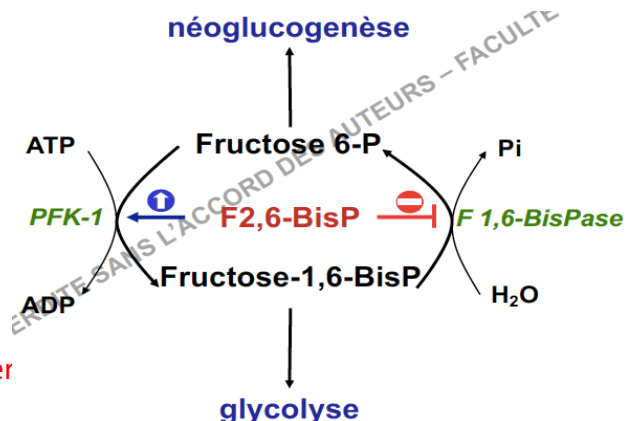
♥ Le **F 2,6-BisP** va **stimuler la PFK1** donc la **glycolyse**

♥ Le F 6GP régule positivement la PFK2.

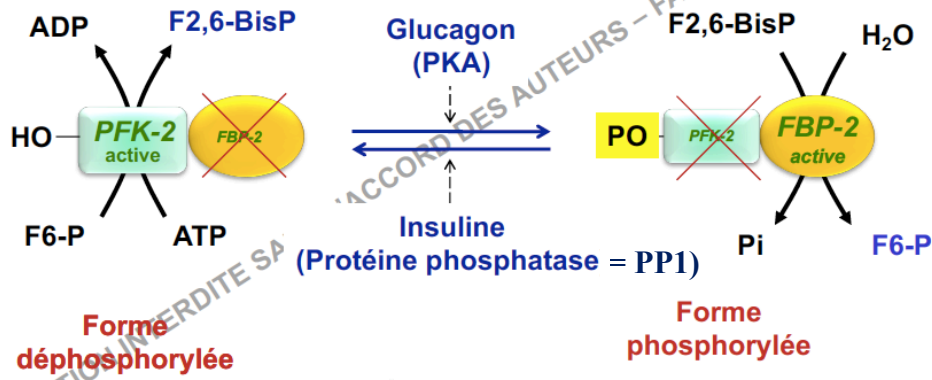
♥ Dans le sens de la GL on passe du **F6-P** au **F1,6-BisP** alors que dans la NGG on passe du **F1,6-P** au **F6-P**.

♥ Étant donné que c'est une **réaction irréversible**, les **enzymes ne vont pas être les mêmes** : l'enzyme de la NGG qui **déphosphoryle** le F1,6-BisP est la **Fructose 1,6-BisPase**

♥ Au coeur de ces deux voies, on a le **F2,6-BisP** qui va **stimuler la PFK-1 (Glycolyse)** et en même temps **inhiber la fructose 1,6-BisPhosphatase (NGG)**



Cette **PFK-2** est une enzyme **BI-FONCTIONNELLE** : **activité kinase (PFK-2)** et **activité phosphatase (FBP-2)**



Il y a une régulation covalente au niveau de cette enzyme qui va dicter son activité selon 2 situations :

♥ **Glycémie ÉLEVÉE** :

- Sécrétion d'**insuline** (hormone **hypoglycémiante**) qui va **déphosphoryler** l'enzyme via la PP1.
- Activation de l'**activité KINASE (PFK-2)** : entraîne la production de **F2,6-BisP** = **effecteur allostérique positif de la PFK-1**
- **Activation** de la Glycolyse

♥ **Glycémie FAIBLE** :

- Sécrétion de **Glucagon** (hormone **hyperglycémiante**) qui va **phosphoryler** l'enzyme via la PKA.
- Activation de l'**activité PHOSPHATASE (FBP-2)** qui entraîne la production de **F-6P** et la **diminution** de la concentration de **F 2,6-BisP**
- **Inhibition** de la Glycolyse au profit de la NGG !

DONC ++ : L'**insuline** et le **Glucagon** ne vont **pas phosphoryler directement la PFK-1**. Les **régulations allostériques** et celle via le **pH** sont des **régulations directes** mais la **régulation covalente** est **indirecte** !

C) Régulation de la Pyruvate kinase (PK)

♥ **Spécifique du flux sortant de la glycolyse**, sensible au niveau énergétique de la cellule (ratio AMP/ATP)

1. La PK hépatique

Régulation allostérique

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	ALLOSTÉRIQUE
ACTIVATION PK	AMP	Rôle de adénylate kinase	
	Fructose 1,6-BisP	Relation PFK-1 et PK	
INHIBITION PK Réduction affinité de PK vis-à-vis de PEP	ATP	Contrecarre l'effet AMP	
	Acétyl-CoA	↑ la néoglucogénèse	
	Alanine		

Régulateurs allostériques positifs :

- ♥ **AMP** (*faible niveau énergétique*)
→ **activation** de la **GL**
- ♥ **Fructose 1,6B-P** → pour **s'assurer que la fin de la GL a lieu**

Régulateurs allostériques négatifs :

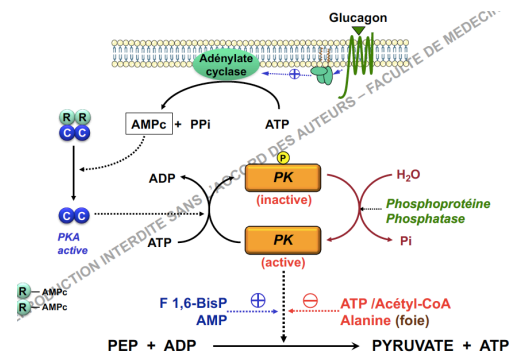
- ♥ **ATP** → **inhibition** de la **GL**
- ♥ **Acétyl-CoA** : signal qu'on a **pas besoin de produire plus de pyruvate**
- ♥ **Alanine** : spécifique au foie car sa forte concentration = on veut faire la **NGG** (et inhiber la **GL**) *or NGG : dans le foie mais pas le muscle*

Régulation covalente

PK	Phosphorylée	[glucagon] élevée Enzyme moins active Néoglucogénèse favorisée	glycolyse ↓ néogluc ↑	C O V A L E N T E
	Déphosphorylée	[insuline] élevée Enzyme plus active glycolyse favorisée	glycolyse ↑ néogluc ↓	

♥ Régulation covalente **directe** sur la pyruvate kinase :

- Le **glucagon** va **activer la PKA** qui va **phosphoryler** directement la **pyruvate kinase** qui sera **moins active**.
- **L'insuline** va permettre via la **protéine phosphatase** de **déphosphoryler** cette enzyme qui sera **plus active**.



2. La PK musculaire

EFFETS	EFFECTEURS	MÉCANISMES	A L L O S T É R I Q U E
ACTIVATION PK	AMP	Rôle de adénylate kinase	
	Fructose 1,6-BisP	Relation PFK-1 et PK	
INHIBITION PK Réduction affinité de PK vis-à-vis de PEP	ATP	Contrecarre l'effet AMP	
	Acétyl-CoA		

♥ **Mêmes points de régulation allostériques SAUF l'alanine** car pas de **NGG** dans le muscle

♥ **PAS** de régulation **covalente par phosphorylation** car lorsqu'on engage la **GL**, but = produire de l'énergie donc on ne veut pas de régulation négative par l'insuline

RÉGULATION LA NÉOGLUCOGENÈSE

Rappel : La NGG est la voie réverse de la glycolyse, bien que toutes leurs étapes ne soient pas identiques.

→ Leurs **régulations** sont donc **réciroques** et se font au niveau des **étapes irréversibles**.

Les mécanismes de régulation peuvent impliquer :

- Des modifications covalentes par phosphorylation
- Des effets allostériques
- La modification de l'expression des gènes (induction ou répression de la synthèse de l'enzyme)

→ Dans tous les cas, ces mécanismes de régulations sont **réversibles**.

1. Régulation allostérique de la pyruvate carboxylase

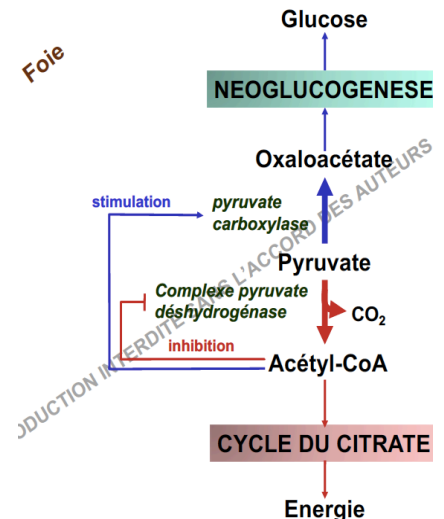
♥ Lorsque l'on veut faire de la NGG, on a besoin de produire du pyruvate (=point de départ de la voie).

↑ [Acétyl-Coa] dans la cellule **inhibe la PDH** (pyruvate déshydrogénase)

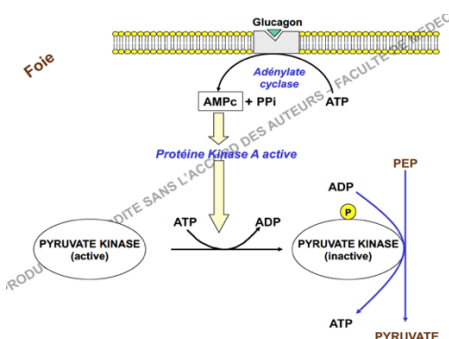
NB : la PDH est à l'origine de la transformation du pyruvate en Acétyl-Coa :

♥ On **favorise la production de pyruvate** et on **évite l'engagement** de l'Acétyl-Coa dans le **cycle de Krebs**.

♥ De plus **l'Acétyl-Coa stimule la pyruvate carboxylase** et favorise la transformation du pyruvate en **OAA**.



2. Régulation covalente de la pyruvate kinase



♥ La **pyruvate kinase** est une enzyme de la **glycolyse** : son **inhibition favorise** donc la **néoglucogénèse**.

♥ Le **glucagon** se fixe sur ses **récepteurs transmembranaires** et induit une **cascade enzymatique** (via l'adénylate cyclase et la PKA).

♥ **Phosphorylation** de la **pyruvate kinase = inactivation**
→ inhibition de la glycolyse, induction de la NGG.

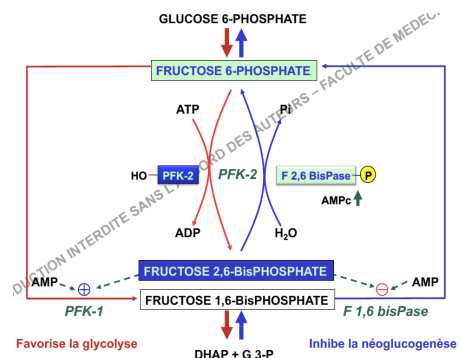
3. Régulation allostérique de la fructose-1,6-bisphosphatase

♥ Le 1^{er} **régulateur allostérique** de la Fructose-1,6-BisPase est le **fructose-2,6-bisphosphate**.

On retrouve ici le **même principe** que pour la régulation de la PFK-1 dans la glycolyse (vu au dessus)

Donc : **régulation réciroque** de la PFK-1 et de la fructose 1,6BisP par le **fructose 2,6 BisP** qui sera :

- **Activateur de la glycolyse**
- **Inhibiteur de la NGG**



♥ La **fructose-1,6-bisPase** sera également **régulée par le niveau énergétique de la cellule** : l'**AMP** (signe d'un faible niveau énergétique) viendra **inhiber** l'enzyme alors que l'**ATP** viendra l'**activer**.