

# Régulation Glycolyse et Néogluco-genèse

## I/Introduction

❖ Lors de l'alimentation, on ne va pas consommer les glucides directement : il va d'abord falloir les **dégrader** et les **absorber** sous forme de **monosaccharides**

### A) RAPPELS VOIES

⇒ **Glycolyse** : voie **cytoplasmique** très importante, conservée et présente dans **TOUTES** les cellules

↳ Permet la dégradation du glucose en 2 molécules de pyruvate

⇒ **Néogluco-genèse** : voie **reverse** de la glycolyse permettant de reformer du glucose à partir de précurseurs **NON glucidiques**

↳ Se déroule dans le **foie** (+++), **rein** et **intestin**

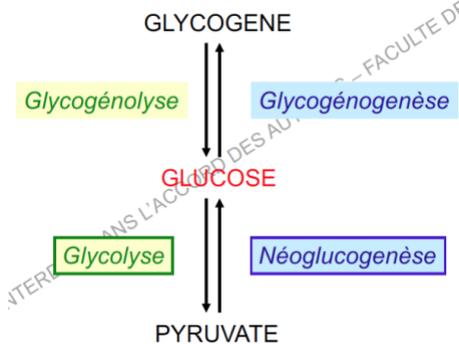
### B) RAPPELS MÉTABOLISME

On a deux phases lors du métabolisme, selon notre apport alimentaire :

✦ **Post prandial** = après une alimentation : on utilise le glucose pour **reformer les stocks sous forme de glycogène** et apporter de l'énergie aux cellules qui en ont besoin ( $GGG + GL$ )

✦ **Post absorptive** = on utilise les réserves + on va **reformer du glucose** via la voie de la néogluco-genèse ( $NGG + GGL$ )

Pour adapter notre métabolisme et nos voies à ces deux situations, on va pouvoir **réguler nos enzymes** et donc nos voies.



Les principaux moyens de régulation d'une enzyme sont :

✦ **Phosphorylation** : notamment via insuline / glucagon / adrénaline

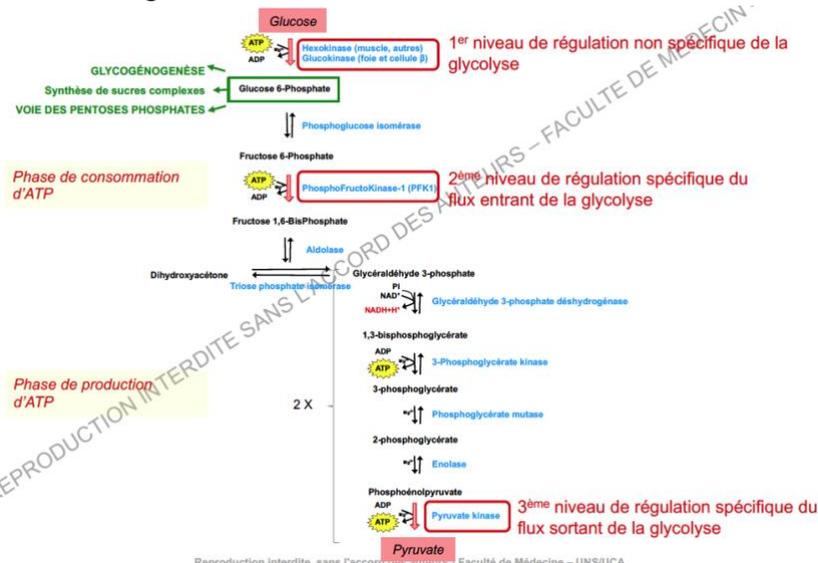
✦ **Allostérie**

## II/ Régulation de la glycolyse

Remarque : la régulation des enzymes se fait sur les enzymes catalysant des réactions irréversibles

❖ Au niveau des **hexokinases**, de la **phosphofructokinase 1** (= PFK 1) et de la **pyruvate kinase** (= PK)

○ Régulation surtout au niveau de leur **activité**

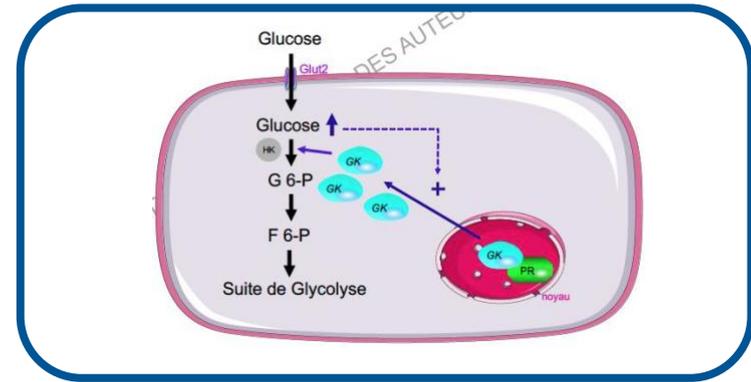


### A) REGULATION DES HEXOKINASES

Régulation **non spécifique** à la glycolyse (car on retrouve cette réaction dans d'autres voies métaboliques)

Rappel : on a les hexokinases 1, 2 ou 3 dans la plupart des tissus et l'hexokinase 4 = glucokinase qui est spécifique au foie et cellules β du pancréas

	Hexokinase I/II/III	Glucokinase (Hex IV)
Distribution tissulaire	Différents tissus/organes (ubiquiste)	Foie et β-cells
Affinité (Km)	Forte	Faible
Vitesse de réaction (Vm)	Faible	Elevée
Inhibition par excès de Glucose 6-Phosphate	Oui	Non



### B) REGULATION DE LA PHOSPHOFRUCTOKINASE 1

Rappel : PFK 1 est sensible au niveau énergétique de la cellule

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

- ❖ Régulation du **flux entrant** de la glycolyse
- ❖ Uniquement via **allostérie** et **pH** et **non par phosphorylation**

#### REGULATION PAR LE PH

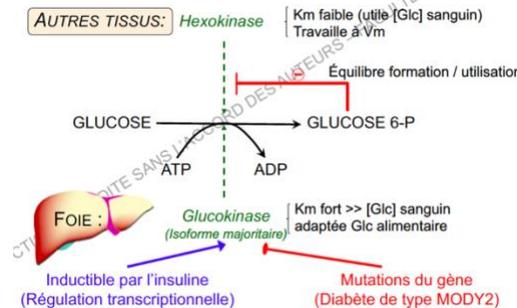
- ❖ **Inhibe** la **PFK 1** pour inhiber la glycolyse
  - ↪ En anaérobie, la glycolyse produit du lactate au final → **acidose lactique**
  - ↪ Baisse du pH donc on stoppe la glycolyse pour ne **pas produire encore plus de lactate**
  - ↪ On cherche à **stopper l'acidose**

#### REGULATION VIA L'ATP

- ❖ L'ATP est **substrat** de cette réaction mais l'ATP est aussi **inhibiteur**
- ❖ La **PFK 1** possède **2 sites de fixation de l'ATP** : site lorsque l'ATP est substrat et site régulateur où viendra se fixer l'ATP lorsqu'il est en grande concentration pour **inhiber PFK 1**

#### HEXOKINASES 1, 2 ET 3

- ❖ On a un équilibre entre production et utilisation du glucose 6-P
- ❖ **Rétro-inhibition du glucose 6-P** : quand on a assez de glucose 6-P, on stoppe la réaction catalysée par les **hexokinases** car on n'a plus besoin de glucose 6-P



#### GLUCOKINASE

- ❖ **Pas de rétro-inhibition du glucose 6-P**
  - ↪ Car l'objectif du foie est de diminuer la concentration en glucose après un apport alimentaire pour former du glycogène (régulation non spécifique à la glycolyse → le glucose 6-P est envoyé à la GGG)
- ❖ Régulations spécifiques à la glucokinase hépatique :
  - **Transcription** : point de régulation qui lui est bien spécifique : **expression de son gène inductible à l'insuline**
  - **Translocation** : on séquestre l'enzyme dans le **noyau**

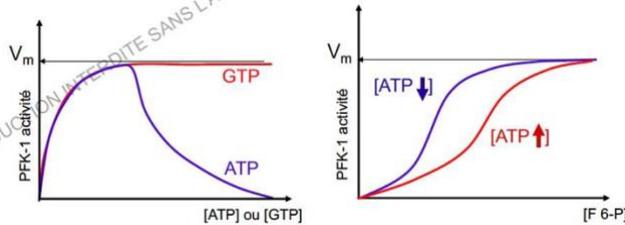
#### Régulation par translocation :

Rappel : cette réaction se déroule dans le **cytoplasme** : il faut donc que l'enzyme soit située au niveau du cytoplasme

Grâce à la **protéine régulatrice nucléaire**, on peut bloquer la **glucokinase** dans le noyau et donc la rendre **inactive** :

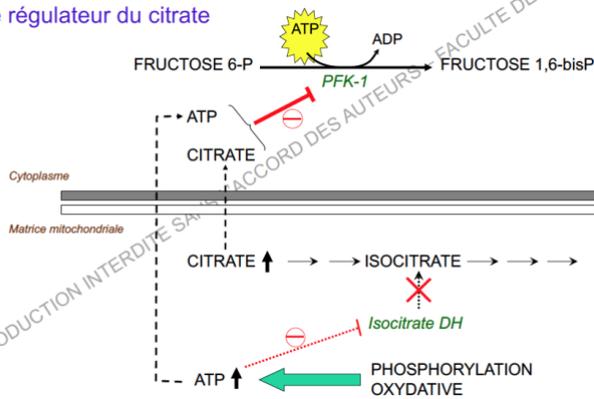
- Permet de ne pas phosphoryler le **glucose produit par la NGG**
- Une forte concentration de **fructose 6-P** (car de la NGG) va lier la **glucokinase** à la protéine régulatrice

Si on a des fortes concentrations en ATP, on n'en a pas besoin de plus, donc on stopper la glycolyse



**RÉGULATION VIA LE CITRATE**

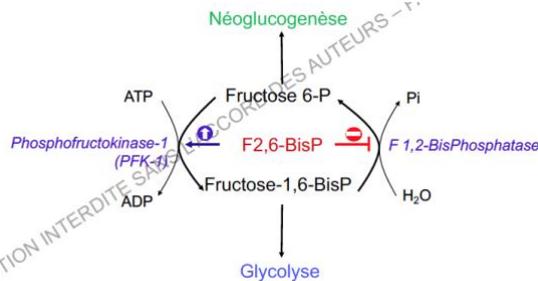
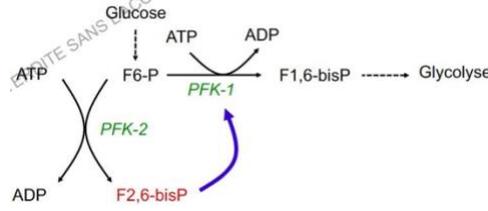
Rôle régulateur du citrate



- ❖ Augmente l'effet inhibiteur de l'ATP
- ❖ Produit par le cycle de Krebs quand on a une forte concentration en ATP
- ➔ Il passe du côté cytoplasmique et inhibe la PFK 1

**RÉGULATION VIA LE FRUCTOSE 2,6 BISPAPHATE**

- ❖ Régulation **réciproque** entre glycolyse et néoglucogénèse
- ❖ Le fructose 2,6 bisphosphate n'est pas un intermédiaire de la glycolyse. Il est produit par la PFK 2
- ❖ L'augmentation de la concentration en fructose 2,6 bisphosphate va activer la PFK 1 → activation de la glycolyse
- ❖ La diminution de la concentration en fructose 2,6 bisphosphate va aller dans le sens de la néoglucogénèse

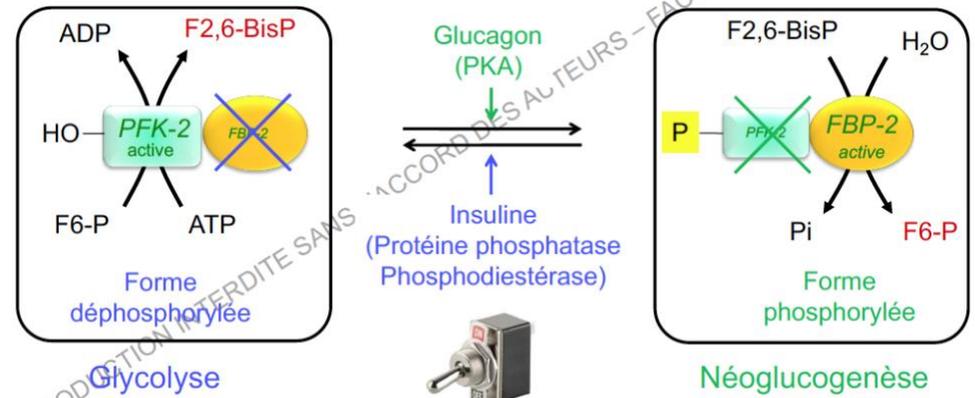


**GLYCÉMIE ÉLEVÉE :**

- ⇒ Sécrétion **insuline** (hypoglycémiante) → **déphosphorylation** via la **PP1**
- ⇒ Activation activité kinase **PFK 2** : production **fructose 2,6 bisphosphate** = effecteur allostérique positif de la **PFK 1**
- ⇒ **Activation glycolyse**

**GLYCÉMIE FAIBLE :**

- ⇒ Sécrétion **glucagon** (hyperglycémiant) → **phosphorylation** via la **PKA**
- ⇒ Activation activité phosphatase **FBP 2** : production de **F 6-P** et diminution de la concentration en F 2,6 bisphosphate
- ⇒ **Inhibition glycolyse** au profit de la NGG



	EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	
	ACTIVATION PFK-1	AMP	Rôle de l'adénylate kinase	ALLOSTÉRIQUE
		Fructose 2,6-BisP (foie)	Relation Glycolyse et Néoglucogénèse	
	INHIBITION PFK-1	ATP	Contrecarre l'effet AMP	COVALENTE
		Citrate	Intermédiaire de CK	
		[H <sup>+</sup> ]	Prévient formation Lactate	
PFK 2 (Foie)	Phosphorylée	[glucagon] élevée	Réaction sans production F 6-P	glycolyse ↓
	Déphosphorylée	[insuline] élevée	Réaction sans production F 2,6-BisP	néogluc ↑
			Activation de PFK-1 par F 2,6-BisP	glycolyse ↑
				néogluc ↓

### C) REGULATION DE LA PYRUVATE KINASE

#### ISOFORME HÉPATIQUE

- ❖ Régulation du **flux sortant** de la glycolyse
- ❖ Le **fructose 1,6 bisphosphate** active le flux sortant de la glycolyse car il va s'assurer qu'on termine bien la voie

#### Régulation de l'expression génique

Effecteur positif : **Insuline**

Effecteur négatif : **Glucagon**

#### Régulation allostérique

Effecteurs positifs :

• **[AMP]**

• **Fructose 1,6-BisP**

Effecteurs négatifs :

• **[ATP]**

• **Acétyl-CoA ; Alanine (foie)**

#### Régulation covalente (foie)

Phosphorylée → Enzyme moins active

Rôle de l'adénylate kinase

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

❖ **L'acétyl-CoA**, au même titre que **l'ATP** est un signal **négatif** de la **pyruvate kinase** (même système que pour la **PFK 1**)

❖ **L'alanine** va inhiber la **pyruvate kinase** car c'est un **substrat pour la NGG** donc si on a de l'alanine, on va faire de la NGG et inhiber la glycolyse (**SPÉCIFIQUE À L'ISOFORME HÉPATIQUE DE LA PK**)

❖ La pyruvate kinase subit aussi une régulation par **phosphorylation** qui est spécifique de l'isoforme hépatique :

↪ **Phosphorylée** par le **glucagon** → **inhibition** de la PK

↪ **Déphosphorylée** par **l'insuline** → **activation** de la PK

<b>PK</b>	Phosphorylée	<b>[glucagon] élevée</b> Enzyme moins active Néoglucogenèse favorisée	glycolyse ↓ néogluc ↑	COVALENTE
	Déphosphorylée	<b>[insuline] élevée</b> Enzyme plus active glycolyse favorisée	glycolyse ↑ néogluc ↓	

#### ISOFORME MUSCULAIRE

❖ Comme la pyruvate kinase hépatique mais **pas de régulation par phosphorylation ni via l'alanine** (car pas de NGG dans le muscle)

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

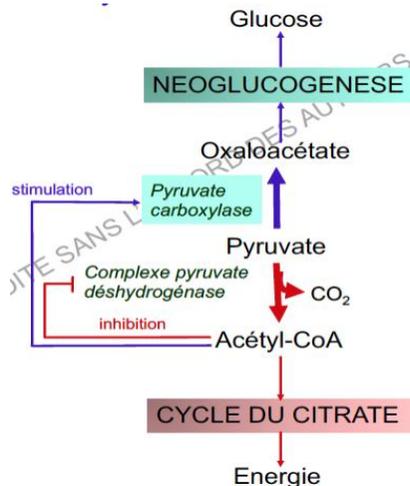
## III/ Régulation de la néoglucogénèse

- ❖ Elle se fait via 4 enzymes :
  - **Pyruvate carboxylase** (allostérique)
  - **PEPCK** (au niveau de l'expression)
  - **Fructose 1,6 bisphosphatase** (allostérique)
  - **Glucose 6-phosphatase** (au niveau de l'expression)

### A) RÉGULATION DE LA PYRUVATE CARBOXYLASE

- ❖ Produit de **l'oxaloacétate** à partir du pyruvate
- ❖ Régulation **positive** par de fortes concentrations en **acétyl-CoA**
  - ↪ Quand concentration en acétyl- CoA augmente, ça va dépasser la vitesse du cycle de Krebs (on va donc chercher à avoir moins d'acétyl-CoA)

↪ Cela va donc **inhiber** la **PDH** et activer la **pyruvate carboxylase** pour que le pyruvate ne produise pas de l'acétyl-CoA via la **PDH** mais de l'OAA

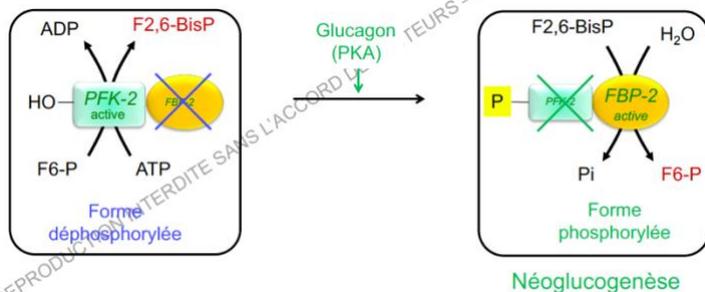


	Enzymes	Inhibiteurs allostériques	Activateurs allostériques	Phosphorylation
Glycolyse	<i>PFK-1</i>	<b>ATP, Citrate</b> [H <sup>+</sup> ] (inhibiteur non allostérique)	<b>AMP, F 2,6-BisP (Foie)</b>	
	<i>PK</i>	<b>ATP, Alanine (Foie), Acétyl-CoA</b>	<b>AMP, F 1,6-BisP</b>	<b>Inactive (Foie)</b>
Néogluco-génèse	<i>Pyruvate carboxylase</i>		<b>Acétyl-CoA</b>	
	<i>Fructose 1,6 Bis-Phosphatase</i>	<b>AMP, Fructose 2,6-BisP</b>	<b>ATP</b>	

Régulation réciproque via *PFK2* (Foie)

### B) REGULATION DE LA FRUCTOSE 1,6 BISPHOSPHATASE

- ❖ Le **fructose 2,6 bisphosphate** est une régulation allostérique **négatif** de cette enzyme
- ❖ Le **glucagon** va phosphoryler la **PFK 2** qui sera active sous sa forme **phosphatase**, ce qui va produire du **fructose 6-P** à partir de **fructose 2,6 bisphosphate**



- Le **fructose 6-P** est utilisé pour la NGG

### C) REGULATION AU NIVEAU DE LA TRANSCRIPTION

- ❖ Le **glucagon** va **augmenter** l'expression des gènes codants pour la **PEPCK** et pour la **glucose 6-Pase**
- ❖ Le **glucagon** va aussi **inhiber** la **pyruvate kinase hépatique** et bloquer la glycolyse hépatique

## IV/ Conclusion

On a des systèmes de régulation entre glycolyse et néogluco-génèse (notamment via la PFK 2), ce qui va permettre d'activer l'une ou l'autre selon la situation dans laquelle on se trouve et selon les besoins du corps