

Régulation Glycolyse et Néoglucogénèse

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

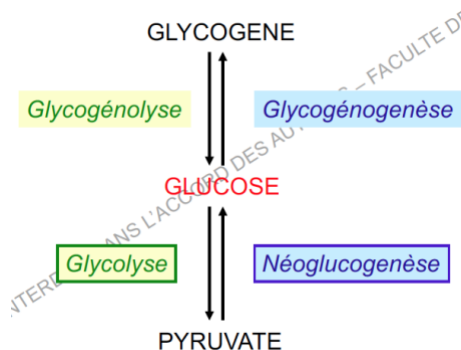
- ⇒ **Glycolyse** : voie **cytoplasmique** très importante, conservée et présente dans **TOUTES** les cellules
 - ↳ Permet la dégradation du glucose en 2 molécules de pyruvate
- ⇒ **Néoglucogénèse** : voie **reverse** de la glycolyse permettant de reformer du glucose à partir de précurseurs **NON glucidiques**
 - ↳ 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 néoglucogénèse (NGG + GGL)

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



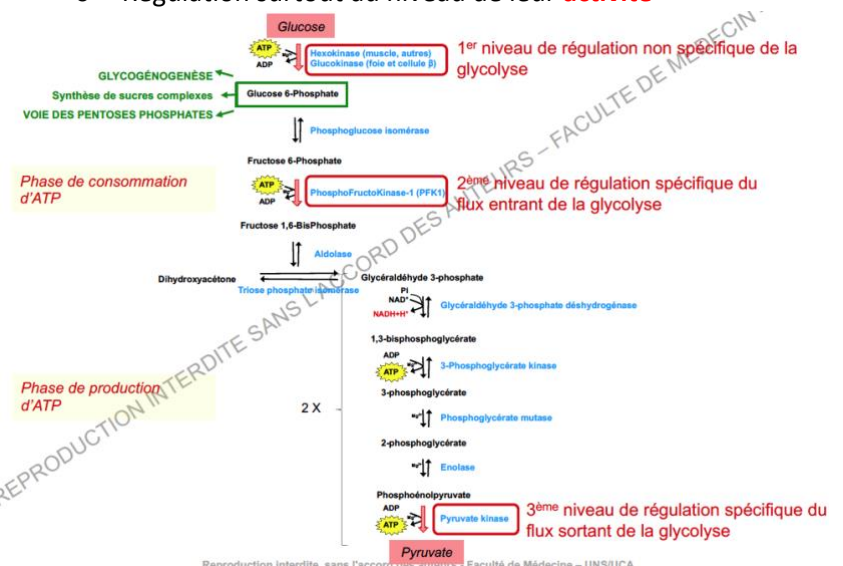
Les principaux moyens de régulation d'une enzyme sont :

- ✱ **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** (= PFK1) et de la **pyruvate kinase** (= PK)
 - Régulation surtout au niveau de leur **activité**

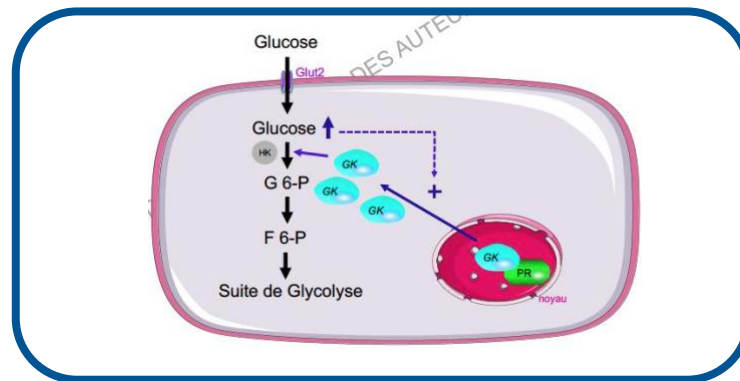


A) REGULATION DES HEXOKINASES

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

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

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

REGULATION PAR LE PH

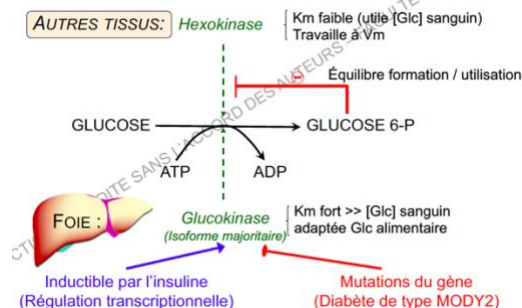
- ❖ **Inhibe** la **PFK 1** pour inhiber la glycolyse
 - ↪ En anaérobiose, la glycolyse produit du lactate au final \rightarrow **acidose lactique**
 - ↪ Baisse du pH donc on stoppe la glycolyse pour ne **pas produire encore plus de lactate**
 - ↪ On cherche à **stopper l'acidose**

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 \rightarrow 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**

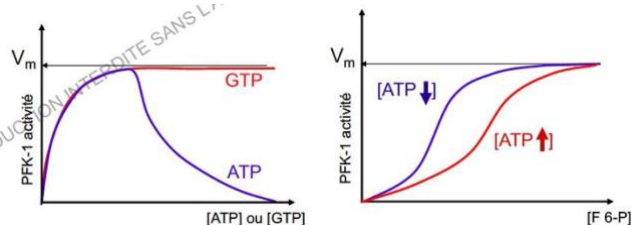
Régulation par translocation :

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** :

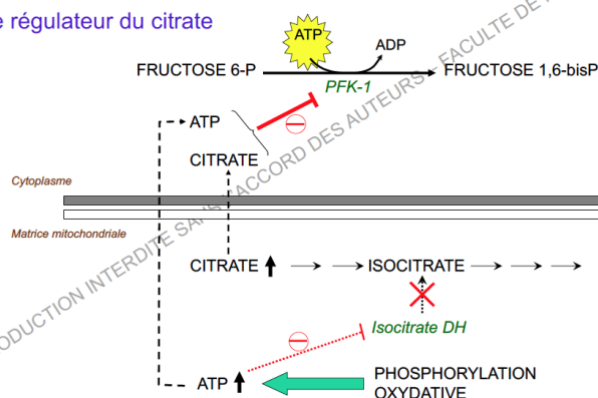
- Permet de ne pas phosphoryler le **glucose produit par la NGG**
- Une forte concentration de **fructose 6-P** (car de la NGG) va lier la **glucokinase** à la protéine régulatrice

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

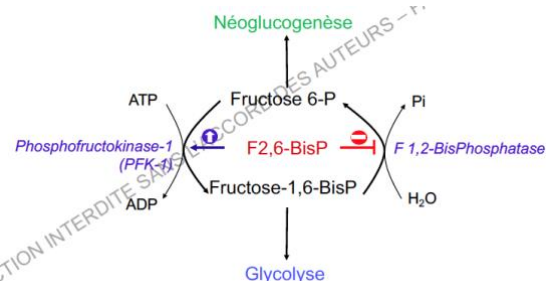
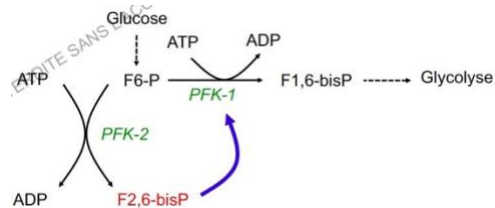
❑ RÉGULATION VIA LE FRUCTOSE 2,6 BISPHOSPHATE

❖ Régulation **réciproque** entre glycolyse et néoglucogenèse

❖ 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 néoglucogenèse



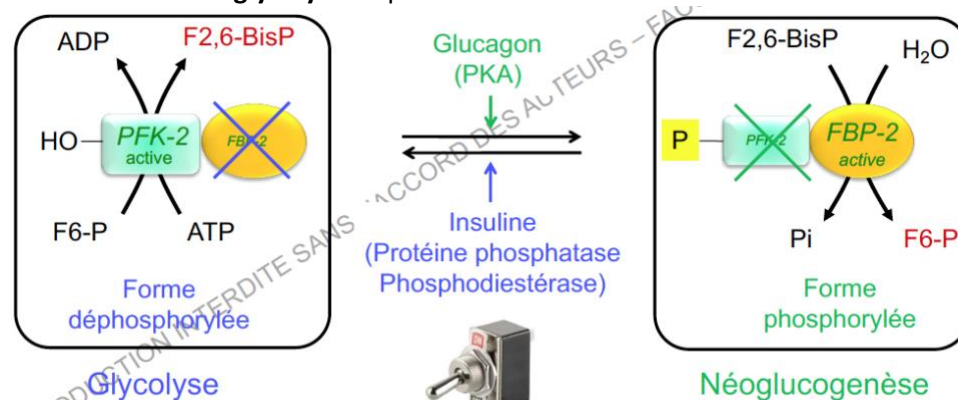
❖ La **PFK 2** est une enzyme **bifonctionnelle** : activité **kinase PFK 2** et activité **phosphatase FBP 2**

GLYCÉMIE ÉLEVÉE :

- ⇒ Sécrétion **insuline** (hypoglycémiant) → **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 adénylate kinase	ALLOSTÉRIQUE
	Fructose 2,6-BisP (foie)	Relation Glycolyse et Néoglucogenèse	
INHIBITION PFK-1	ATP	Contrecarre l'effet AMP	pH
	Citrate	Intermédiaire de CK	
	[H ⁺]	Prévient formation Lactate	
P F K 2 (Foie)	Phosphorylée	[glucagon] élevée Réaction sens production F 6-P Pas d'activation de PFK-1	glycolyse ↓ néogluc ↑
	Déphosphorylée	[insuline] élevée Réaction sens production F 2,6-BisP 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 biphosphate** 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 PK	AMP	Rôle de adénylate kinase	ALLOSTÉRIQUE
	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	ALLOSTÉRIQUE
	Acétyl-CoA	↑ la néoglucogenèse	
	Alanine		

- ❖ **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

PK	Phosphorylée	[glucagon] élevée Enzyme moins active Néoglucogenèse favorisée	glycolyse ↓ néogluc ↑	COVALENTE
	Déphosphorylée	[insuline] élevée 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 PK	AMP	Rôle de adénylate kinase	ALLOSTÉRIQUE
	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	ALLOSTÉRIQUE
	Acétyl-CoA		

III/ Régulation de la néoglucogenèse

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

A) RÉGULATION DE LA PYRUVATE CARBOXYLASE

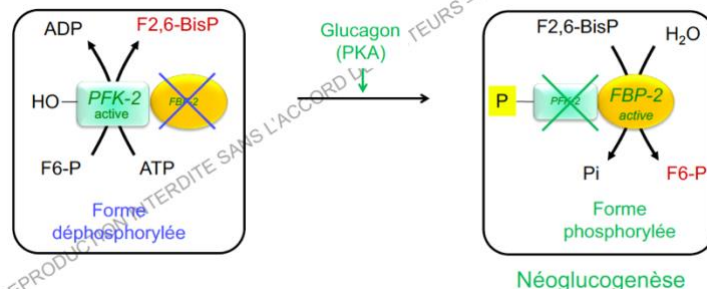
- ❖ Produit de **l'oxaloacétate** à partir du pyruvate
- ❖ Régulation **positive** par de fortes concentrations en **acétyl-CoA**
 - ➔ Quand concentration en acétyl-CoA augmente, ça va dépasser la vitesse du cycle de Krebs (on va donc chercher à avoir moins d'acétyl-CoA)

⚡ 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

B) REGULATION DE LA FRUCTOSE 1,6 BISPHOSPHATASE

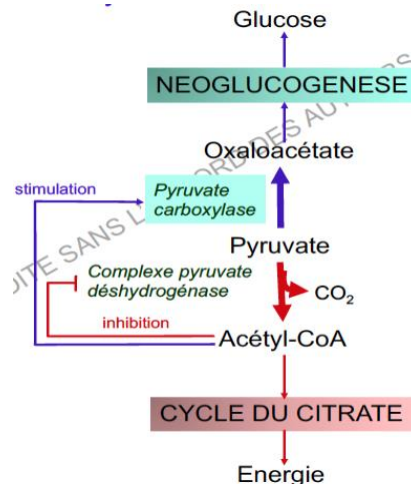
- ❖ Le **fructose 2,6 biphosphate** est une régulation allostérique **négatif** de cette enzyme
- ❖ Le **glucagon** va phosphoryler la **PFK 2** qui sera active sous sa forme **phosphatase**, ce qui va produire du **fructose 6-P** à partir de **fructose 2,6 biphosphate**

- 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



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

Régulation réciproque via PFK2 (Foie)

IV/ Conclusion

On a des systèmes de régulation entre glycolyse et néoglucogénèse (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