

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite



V I K I N G S

V I K



N G S

# BIOCHIMIE :

---

Régulation Glycolyse et Néoglucogenèse





# RAPPEL PREMIER SEMESTRE

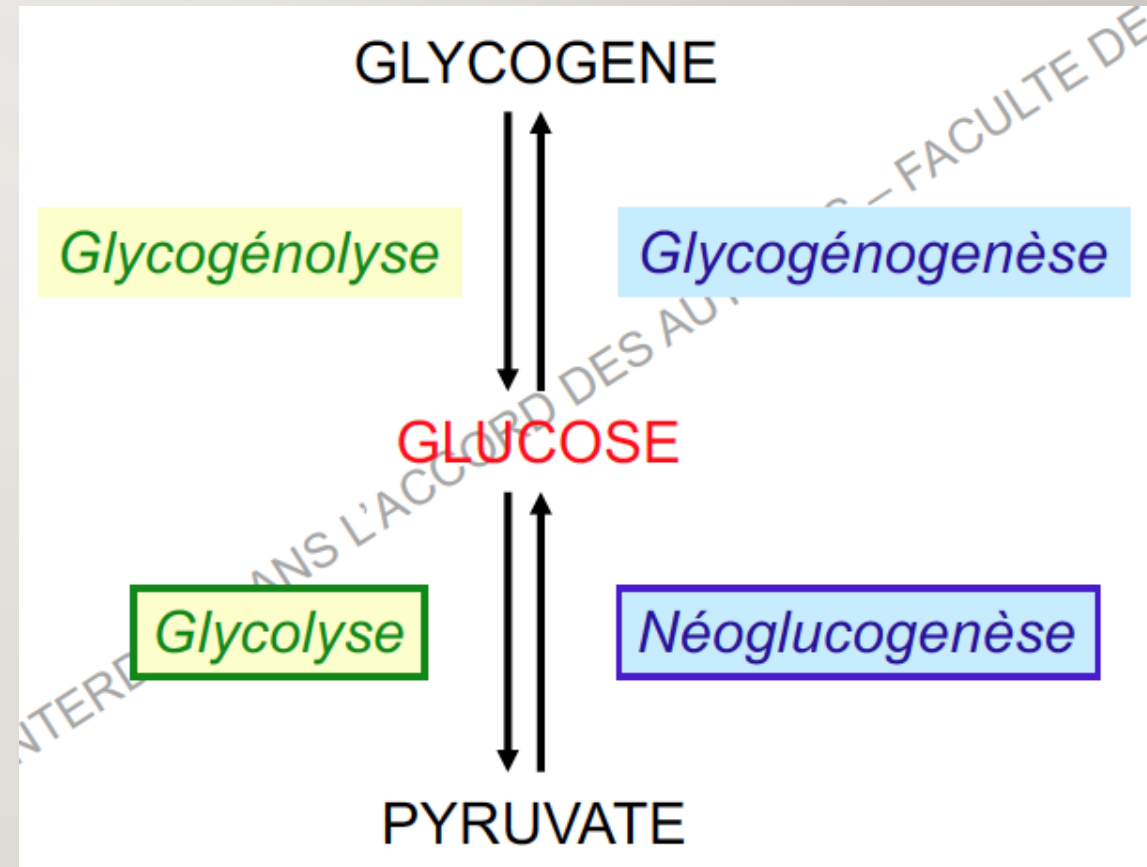
---

- On ne consomme pas les glucides directement : on les **dégrade** d'abord
- 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



# RAPPEL PREMIER SEMESTRE

- **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
- **Post absorptive** = on utilise les réserves + on va reformer du glucose via la voie de la néoglucogénèse





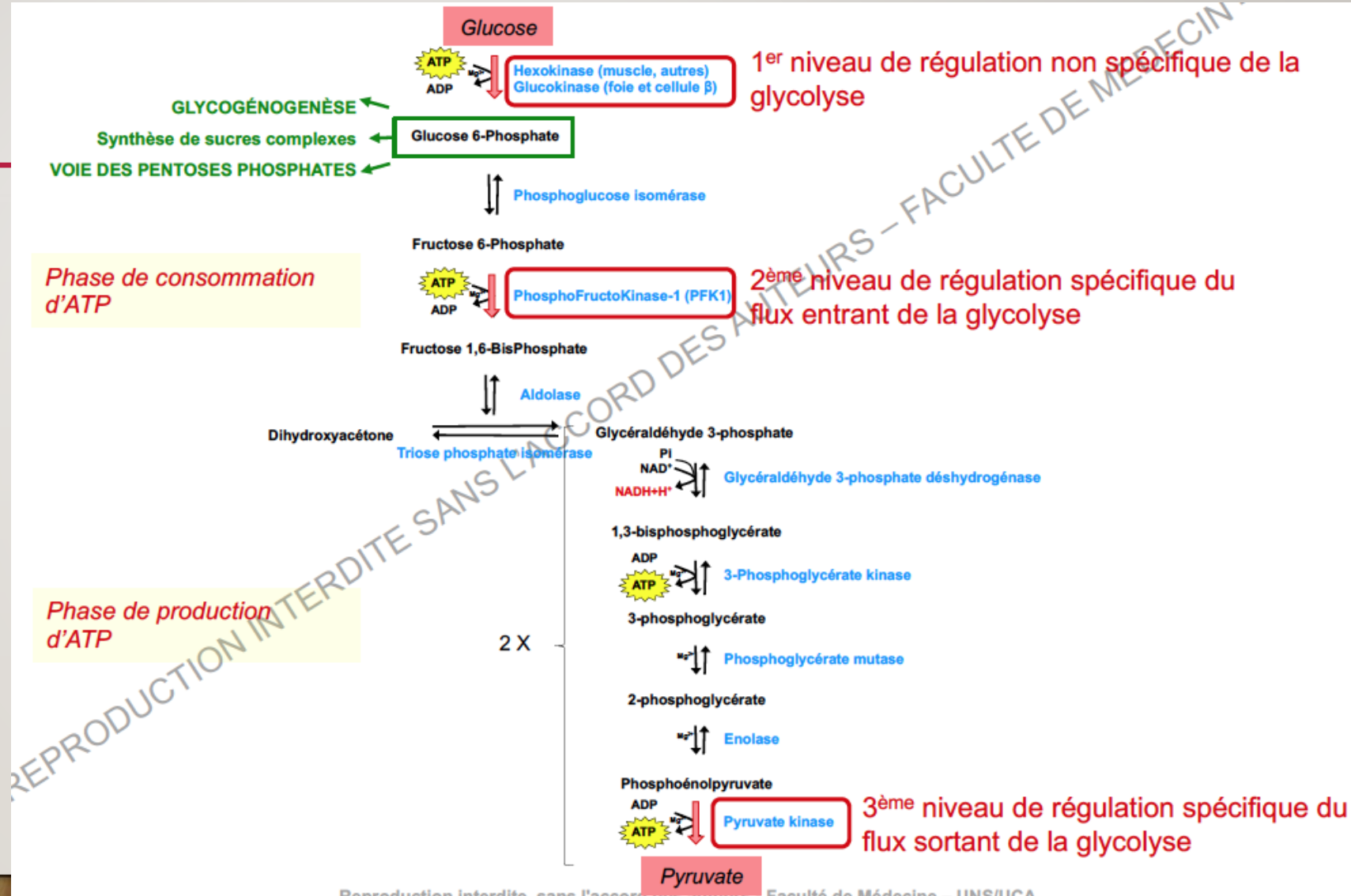
# RAPPEL PREMIER SEMESTRE

---

- **Principaux moyens de régulation d'une enzyme :**
  - **Phosphorylation : notamment via insuline / glucagon / adrénaline**
  - **Allostérie**

# RÉGULATION DE LA GLYCOLYSE

- Elle se fait sur les enzymes qui catalysent des **réactions irréversibles**
- **Hexokinases, PFK I, Pyruvate Kinase**
- Régulation surtout au niveau de leur **activité**





# RÉGULATION DES **HEXOKINASES**

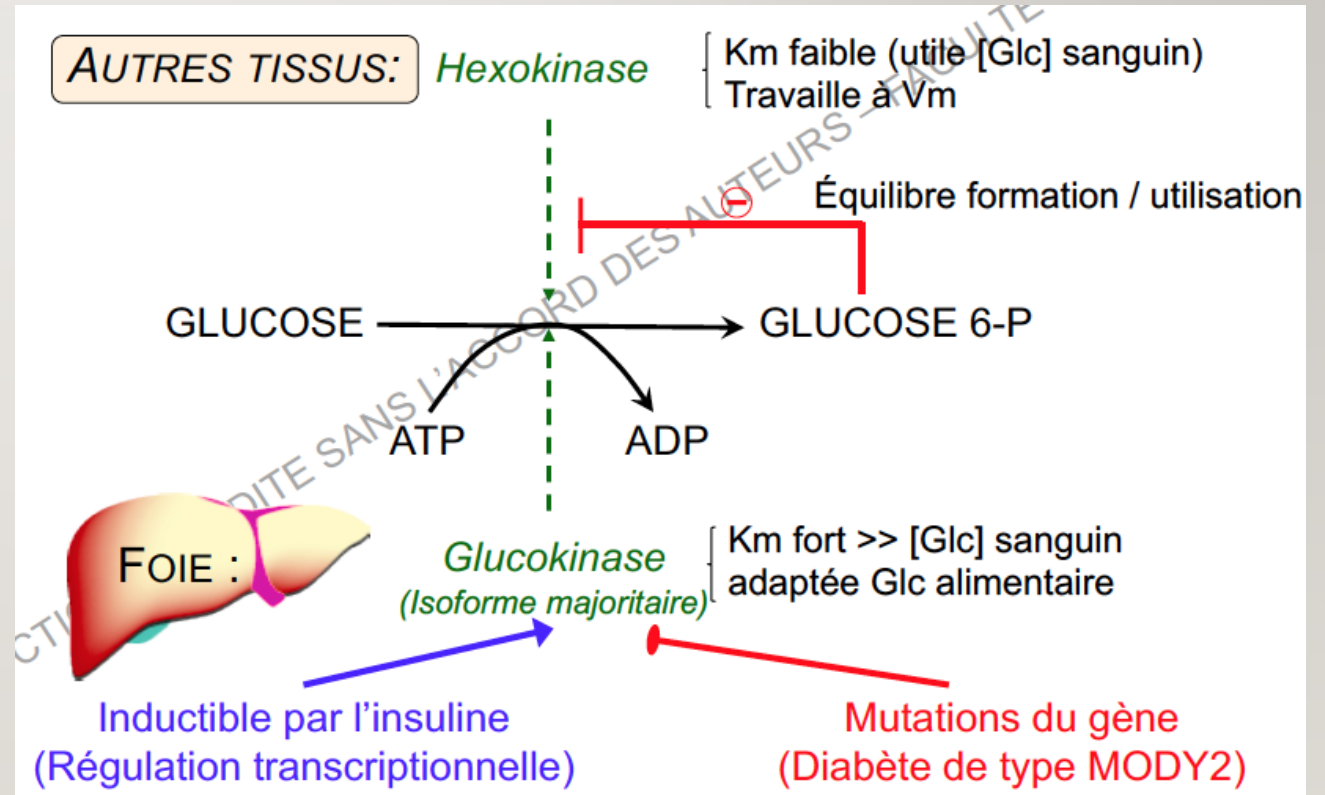
- Régulation **non spécifique** à la glycolyse
- *Rappel : on a les hexokinases 1, 2 ou 3 dans la plupart des tissus et l'hexokinase 4 = glucokinase qui est spécifique au foie et cellules  $\beta$  du pancréas*

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



# HEXOKINASES 1, 2 ET 3

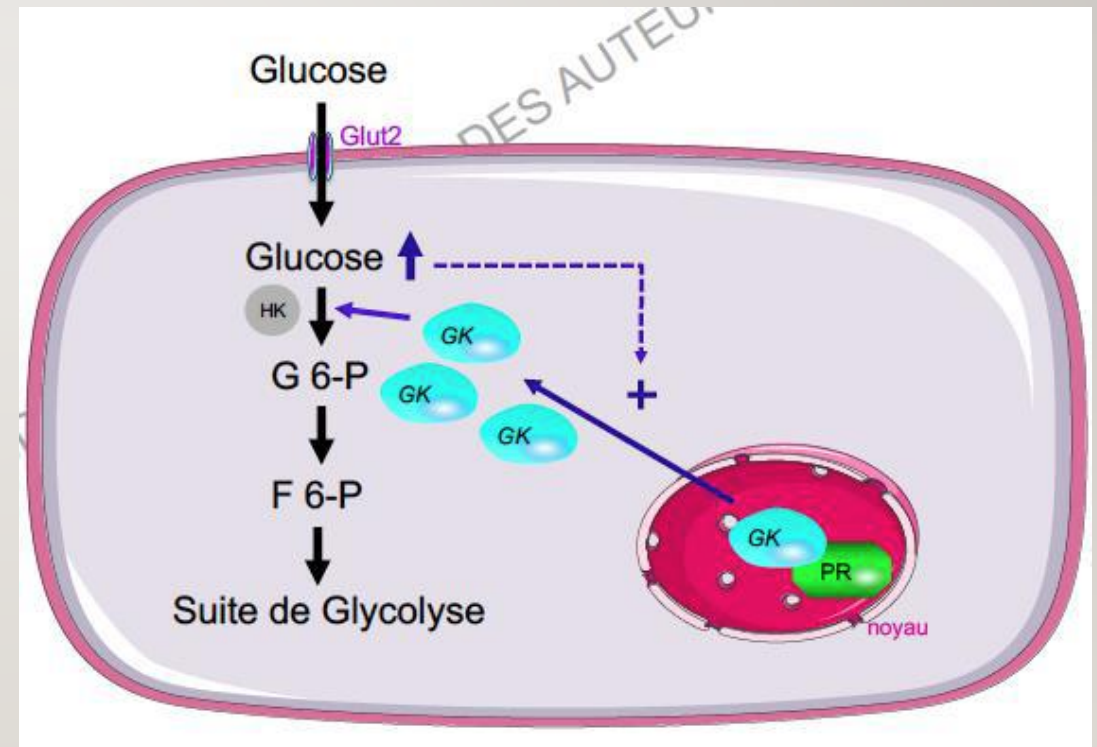
- Équilibre entre production et utilisation du glucose 6-P
- **Rétro-inhibition du glucose 6-P** : quand on a assez de glucose 6-P, on stoppe la réaction catalysée par les **hexokinases** car on n'a plus besoin de glucose 6-P



# GLUCOKINASE



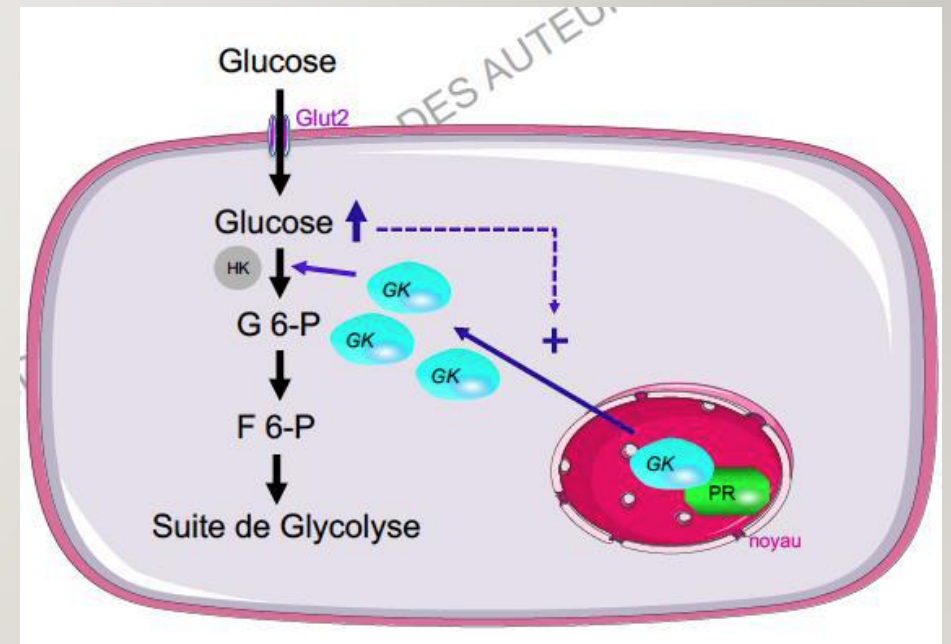
- **Pas de rétro-inhibition en glucose 6-P** (objectif du foie est de diminuer la concentration en glucose après apport alimentaire pour former du glycogène)
- D'autres régulations spécifiques de la glucokinase hépatique:
  - **Transcription** : point de régulation qui lui est bien spécifique : expression 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
  - Permet de ne pas phosphoryler le glucose produit par la NGG
  - Une forte concentration de **fructose 6-P** (cas de la NGG) va lier la **glucokinase** à la protéine régulatrice.





# RÉGULATION DE LA PHOSPHOFRUCTOKINASE I

- Régulation **flux entrant** de la glycolyse
- *Rappel : PFK I sensible au niveau énergétique de la cellule*
- Uniquement via **allostérie** et **pH** et **non par phosphorylation**

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



# RÉGULATION PAR LE PH

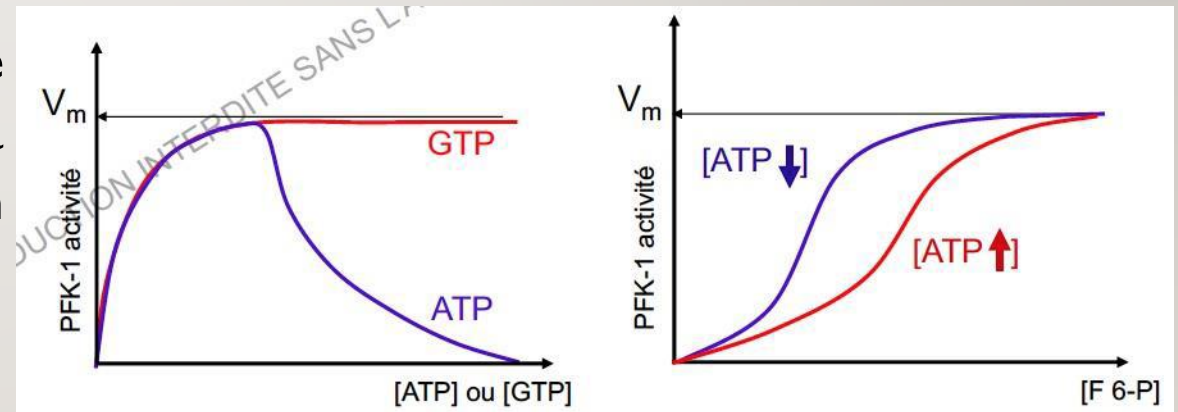
---

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

# RÉGULATION VIA L'ATP



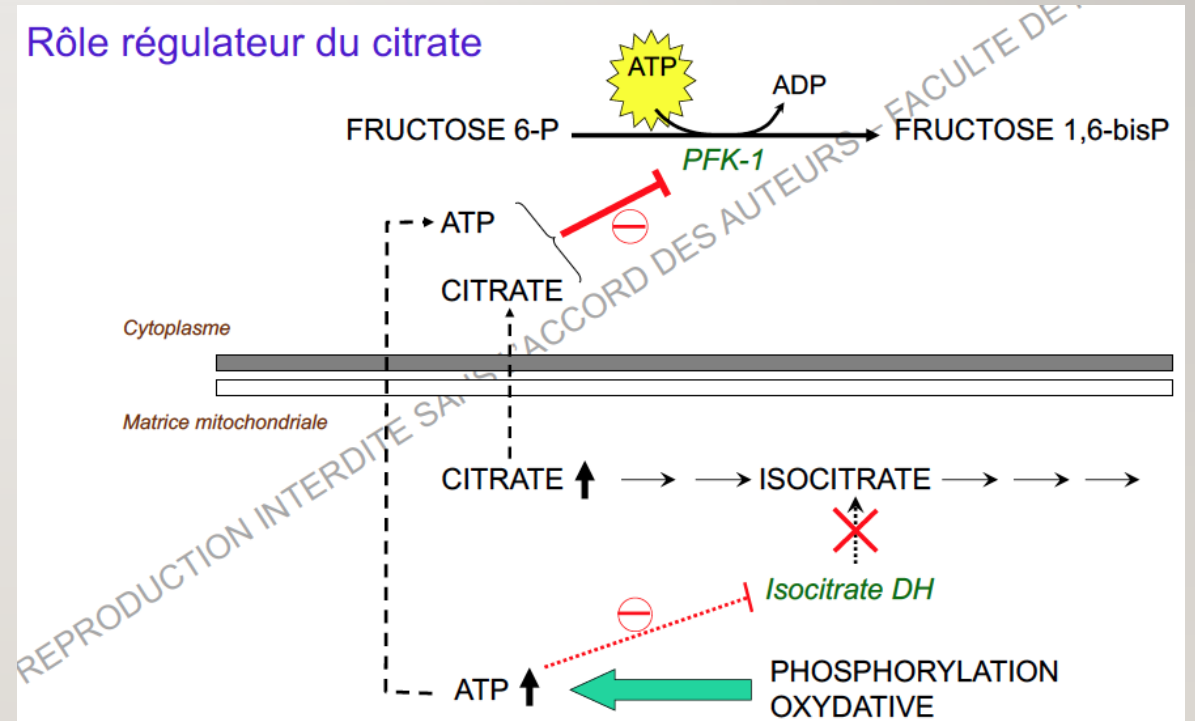
- ATP substrat de cette réaction mais l'ATP est aussi **inhibiteur** de cette réaction
- La PFK I possède **2 sites de fixation de l'ATP** : site lorsque l'ATP est substrat et site régulateur ou viendra se fixer l'ATP lorsqu'il est en grande concentration pour inhiber la PFK I
- *Pourquoi ?*
  - Si on a des fortes concentrations en ATP, on n'en a pas besoin de plus donc on stoppe la glycolyse





# RÉGULATION VIA LE 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 I)

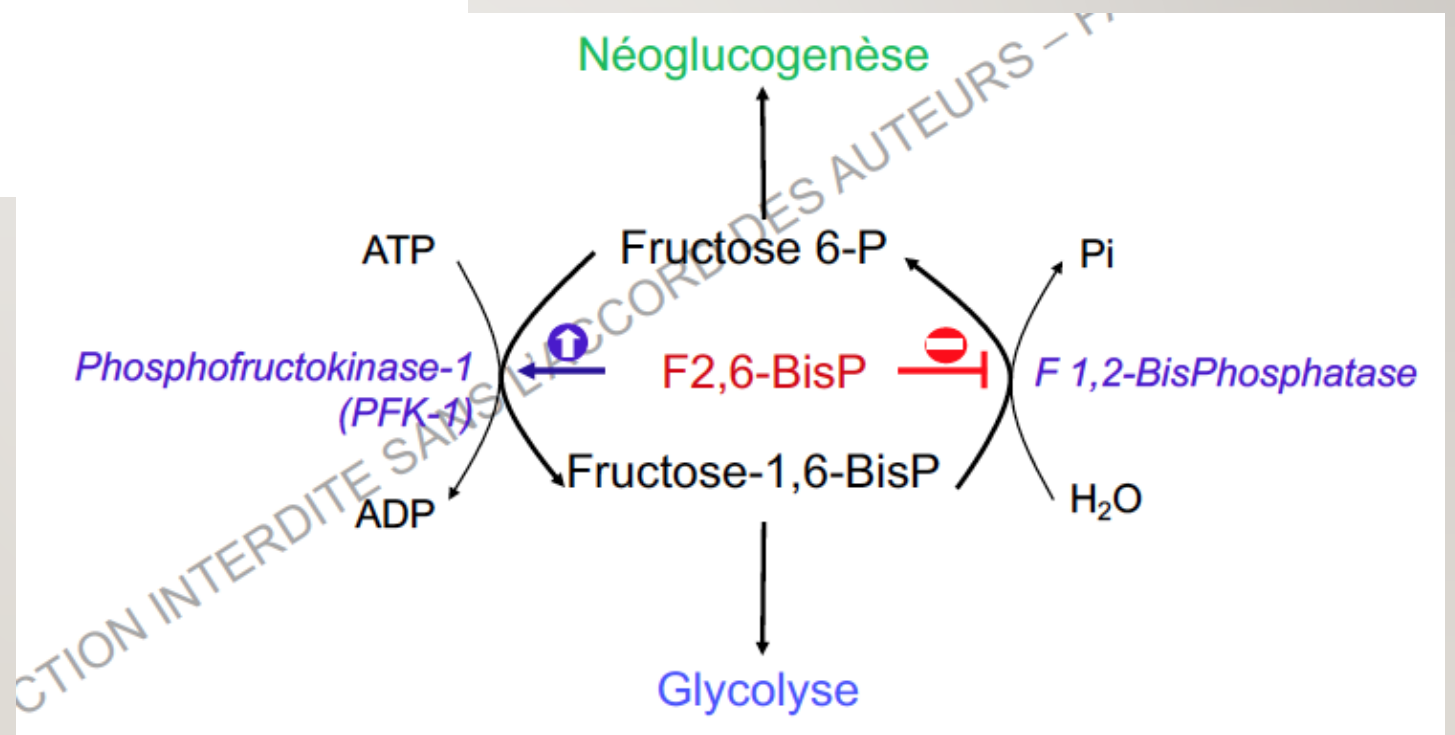
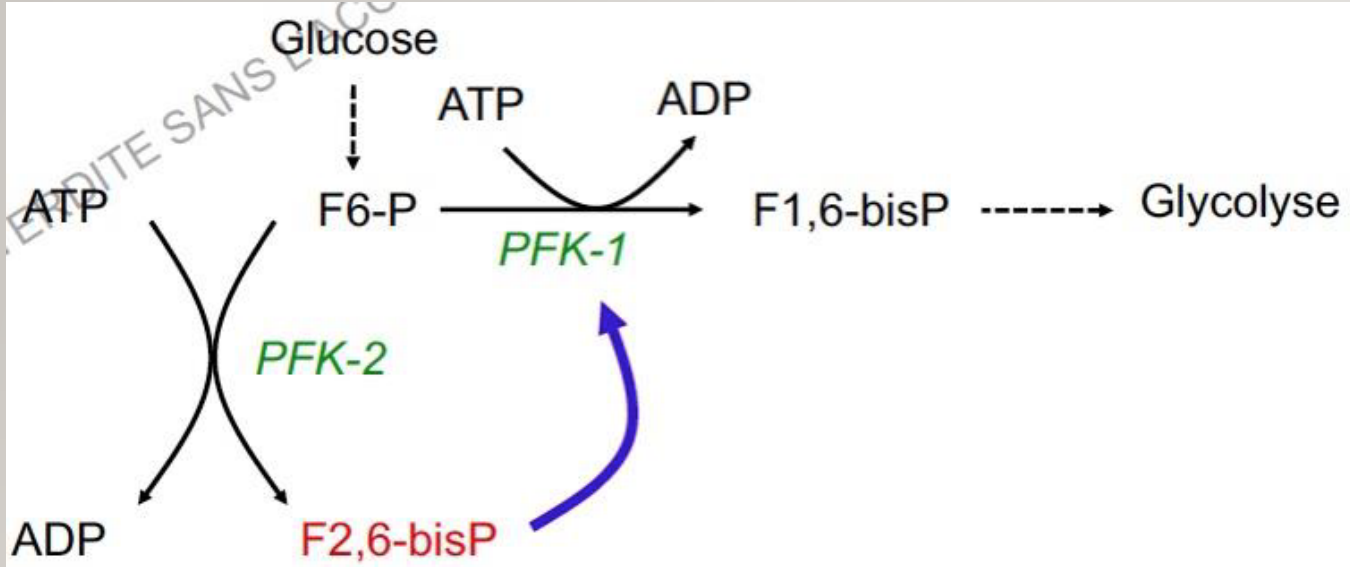




# RÉGULATION VIA LE FRUCTOSE 2,6 BISPHOSPHATE

---

- **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**





# RÉGULATION VIA LE FRUCTOSE 2,6 BISPHOSPHATE

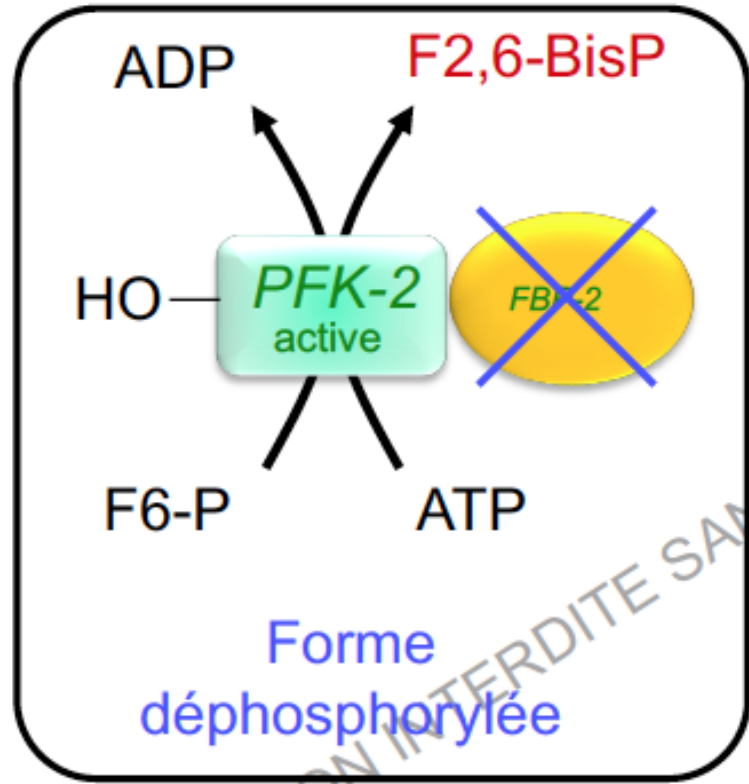
---

- Glycémie élevée =

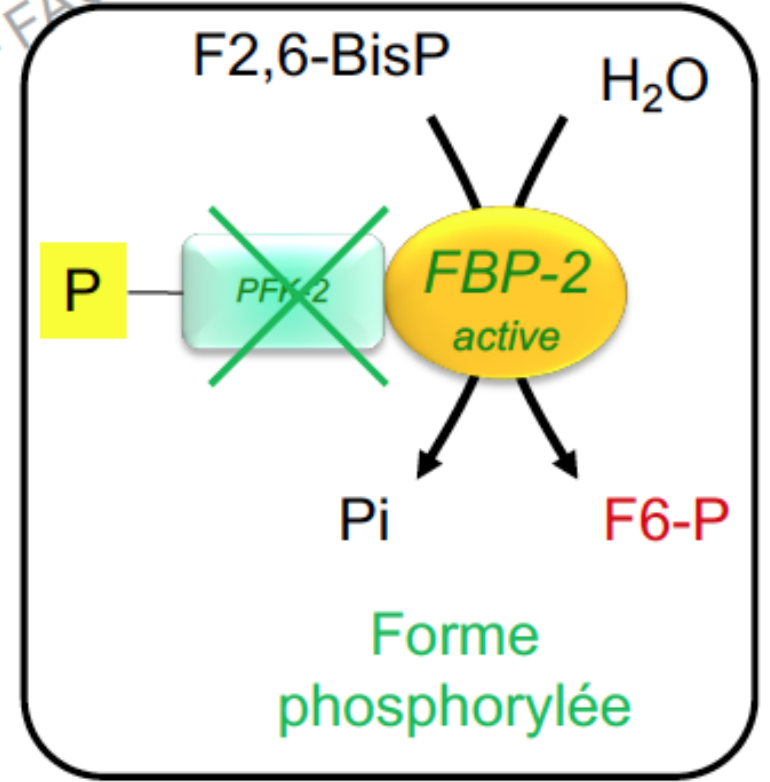
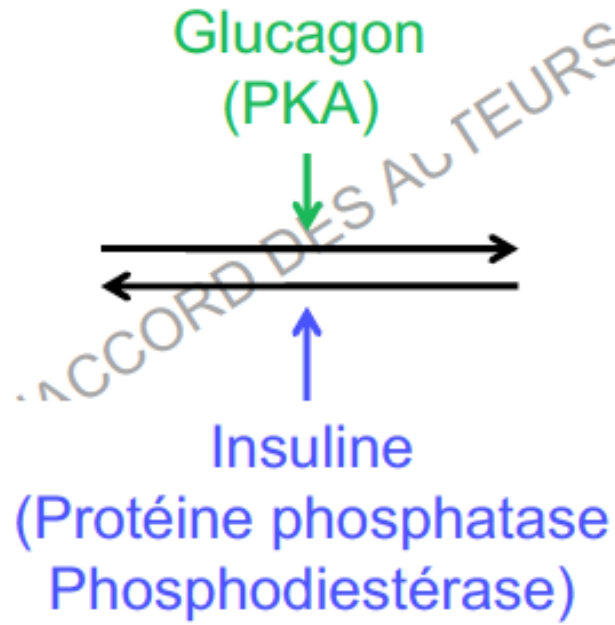
- Sécrétion **insuline** (hypoglycémiante) → **déphosphorylation** via la PPI
- **Activation activité kinase PFK 2** : production fructose 2,6 bisphosphate = effecteur allostérique de la PFK I
- **Activation glycolyse**

- Glycémie faible =

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



Glycolyse



Néoglucogénèse

EFFETS		EFFECTEURS	MECANISMES	
ACTIVATION <i>PFK-1</i>		AMP	Rôle de adénylate kinase	A L L O S T E R I Q U E
		Fructose 2,6-BisP (foie)	Relation Glycolyse et Néoglucogenèse	
INHIBITION <i>PFK-1</i>		ATP	Contrecarre l'effet AMP	pH
		Citrate	Intermédiaire de CK	
		[H <sup>+</sup> ]	Prévient formation Lactate	
<i>P</i> <i>F</i> <i>K</i> <i>2</i> (Foie)	Phosphorylée <b>PHOSPHATASE</b>	[glucagon] élevée Réaction sens production F 6-P Pas d'activation de PFK-1	glycolyse ↓ néogluc ↑	C O V A L E N T E
	Déphosphorylée <b>KINASE</b>	[insuline] élevée Réaction sens production F 2,6-BisP Activation de PFK-1 par F 2,6-BisP	glycolyse ↑ néogluc ↓	



# RÉGULATION DE LA PYRUVATE KINASE

- Régulation du **flux sortant** de la glycolyse

- **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*



# RÉGULATION DE LA PK HÉPATIQUE

- **Fructose 1,6 bisphosphate** active le flux sortant de la glycolyse car il va s'assurer qu'on termine bien la voie
- **L'acétyl-CoA**, au même titre que **l'ATP** est un signal **négatif** de la **pyruvate kinase** (même système que pour la PFK I)
- **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

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



# RÉGULATION DE LA PK HÉPATIQUE

- Se fait seulement dans **l'isoforme hépatique** de la pyruvate kinase : régulation via **phosphorylation**
  - 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 ↓	



# RÉGULATION DE LA PK MUSCULAIRE

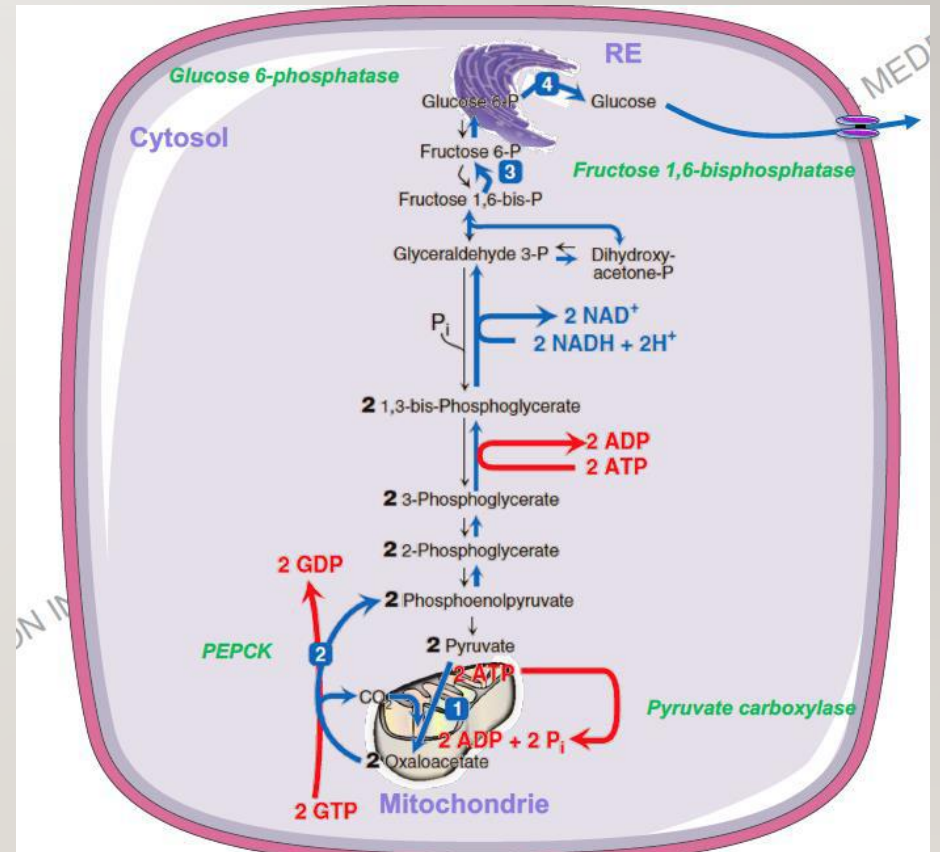
- Comme la PK hépatique mais pas de régulation par phosphorylation ni via l'alanine (pas de NGG dans le muscle)

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

# RÉGULATION DE LA NÉOGLUCOGENÈSE



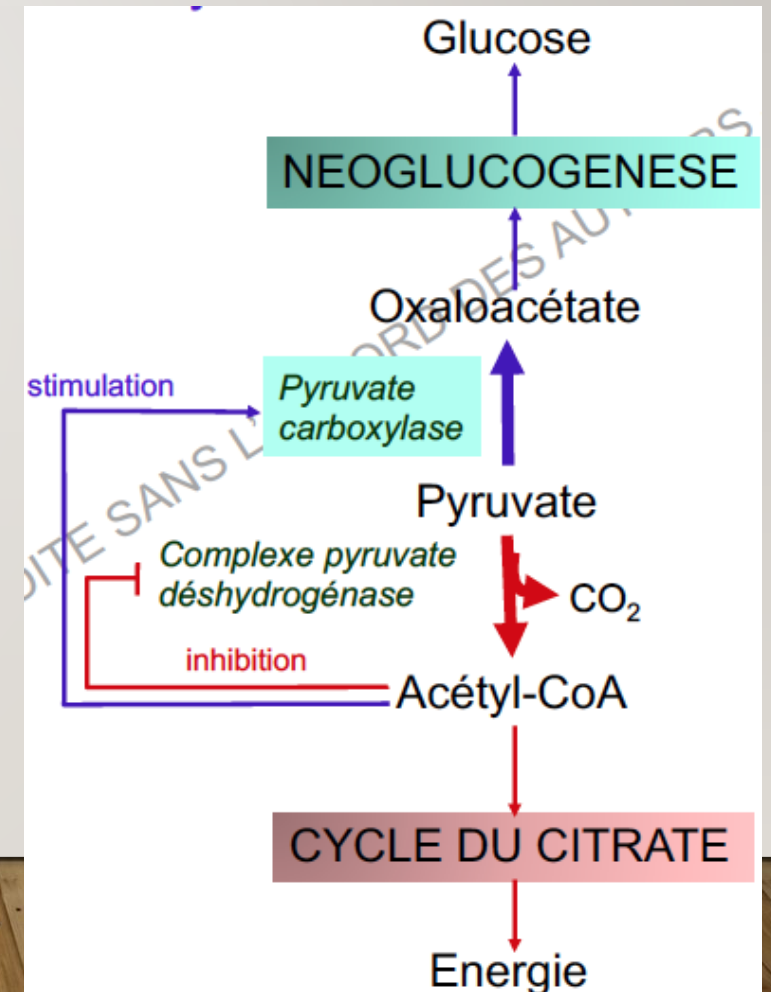
- Se fait via 4 enzymes:
  - **Pyruvate carboxylase** (allostérique)
  - **PEPCK** (au niveau de l'expression)
  - **Fructose 1,6 bisphosphatase** (allostérique)
  - **Glucose 6-phosphatase** (au niveau de l'expression)



# RÉGULATION DE LA PYRUVATE CARBOXYLASE



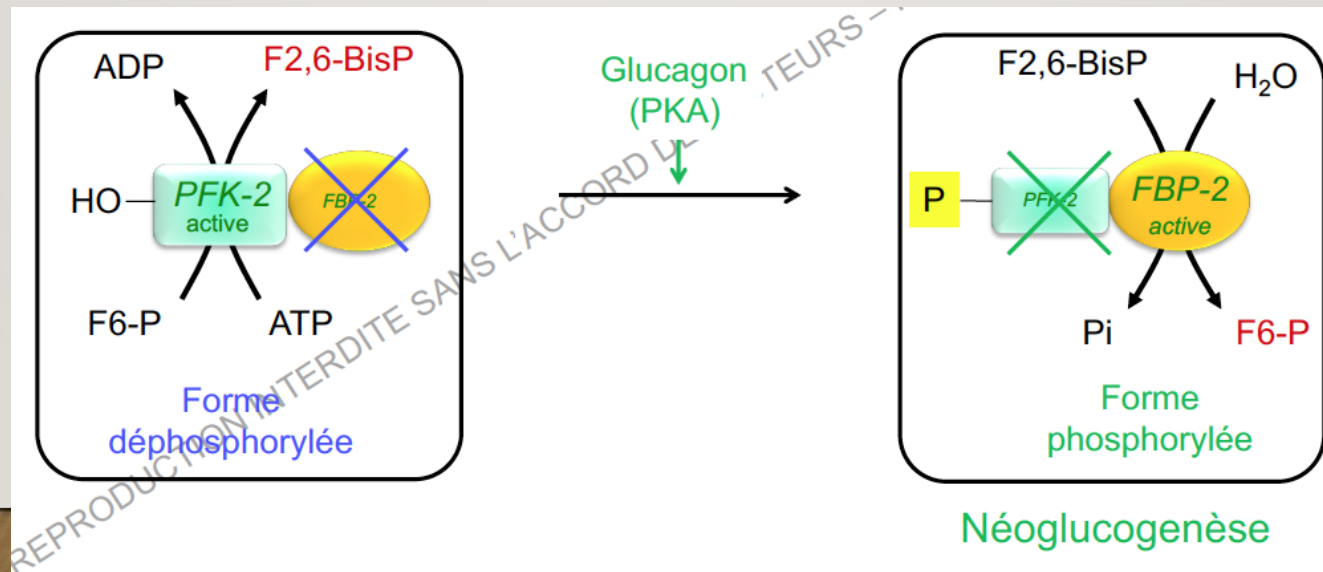
- Produit de l'oxaloacétate à partir du pyruvate
- Régulation positive par de **fortes concentrations en acétyl-CoA**
  - Pourquoi ?
    - Quand concentration en acétyl-CoA augmente, ça va dépasser la vitesse du cycle de Krebs (on va donc chercher à avoir moins d'acétyl-CoA)
    - Cela va donc inhiber la PDH et activer la pyruvate carboxylase pour que le pyruvate ne produise pas de l'acétyl-CoA via la PDH mais de l'oxaloacétate





# RÉGULATION DE LA FRUCTOSE 1,6 BISPHTHATASE

- Fructose 2,6 bisphosphate régulateur **allostérique négatif** de cette enzyme
- 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



# RÉGULATION 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



# CONCLUSION

- On a des systèmes de régulation entre glycolyse et néoglucogenèse (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

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

Régulation réciproque via PFK2 (Foie)