

Régularisation énergétique

Partie 2

I- AMPK : 5' Adénosine Monophosphate-Activated Protein Kinase

Parmi les divers moyens dont dispose l'organisme pour pallier aux modifications énergétiques, l'AMPK joue un rôle majeur tant que « senseur » du statut énergétique de la cellule. Elle est capable de sentir s'il y aura besoin de produire des molécules d'ATP.

L'AMPK est activée pour l'augmentation du rapport [AMP]/[ATP] cellulaire :

→ Elle sera donc activée par de fortes [AMP]

→ Et elle sera inhibée par de fortes [ATP]

→ C'est pour ça qu'on dit que l'AMPK va sentir le statut énergétique de la cellule.

L'AMPK composée de 3 sous unités :

→ 1 sous unité catalytique : α → qui porte l'activité enzymatique = une fois activée, elle vient phosphoryler sur les **résidus sérine et thréonine**

→ 2 sous unités régulatrices : γ , β → contiennent les sites allostériques de fixation de la molécule d'AMP en tant **qu'activateur** et de la molécule d'ATP en tant **qu'inhibiteur**

L'AMPK est présente dans toutes les cellules eucaryotes (Foie, coeur, musculé, cerveau) et, est sous la dépendance de diverses hormones.

Une fois activée :

→ Elle active les voies cataboliques génératrices d'ATP (captation du glucose, glycolyse)

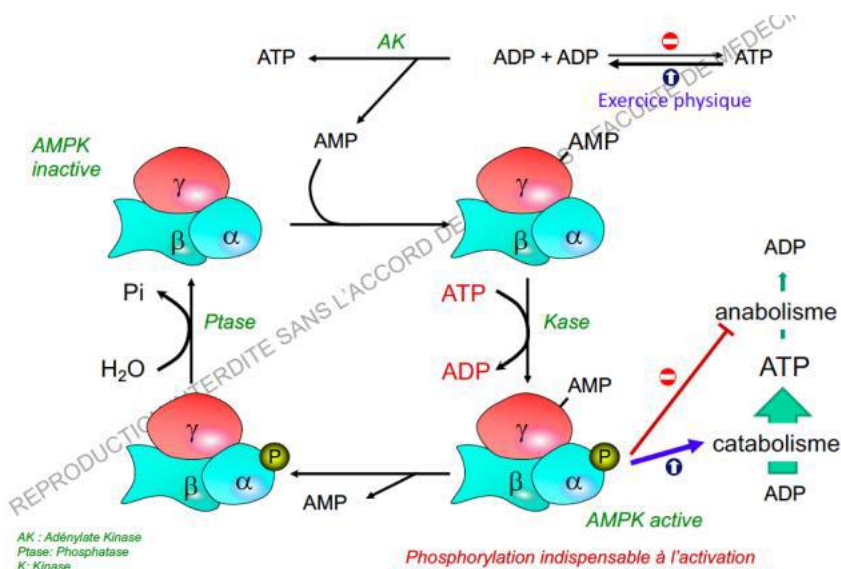
→ Elle bloque les voies consommatrices d'ATP telles que les voies anaboliques (synthèse des AG, cholestérol glycogène et de protéines), la croissance cellulaire et la prolifération.

Bien qu'elle se trouve à l'intérieur de la cellule, puisqu'elle va médier les signaux de faible énergie et répondre à différentes hormones pour aller augmenter la concentration en ATP, l'AMPK joue aussi un rôle dans la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique de l'organisme entier.

II- Activation de l'AMPK

Lorsqu'on aura une modification du ratio AMP/ATP : elle va être **activée**. Lorsqu'on a un exercice physique, on va consommer des molécules d'ATP, on aura donc des molécules d'ADP libérées, donc l'adénylate kinase va transformer les **molécules d'ADP en ATP et en AMP**.

On a alors augmentation de la concentration en AMP, qui se fixe sur la sous unité régulatrice γ de l'AMPK, entraîne un changement de conformation et favorise une conformation où l'AMPK peut être phosphorylée par des kinases (on ne développera les différents types de kinases) afin d'être active.



La phosphorylation est indispensable pour que l'AMPK puisse ensuite réguler de manière négative les voies anaboliques qui consomment de l'ATP et stimuler les voies cataboliques pour avoir production d'ATP. ++++

- On a une fois de plus un mécanisme totalement réciproque de régulation : l'objectif de l'AMPK est de répondre à un **déficit énergétique**, elle veut produire des molécules d'ATP donc :
- Elle va **stimuler** les voies qui produisent de l'ATP
 - Et surtout elle va **bloquer** les voies susceptibles de les réutiliser tout de suite (voies anaboliques)

L'AMP kinase ne peut être activé en permanence donc elle **sera régulée négativement** par le niveau énergétique quand on aura une augmentation de la concentration en ATP. Celui-ci va inhiber l'AMPK en se fixant **sur la sous unité β** : l'AMP sera donc libérée. Et suite on aura **déphosphorylation** par des phosphatases, l'AMPK sera alors complètement **inactive**.

L'AMPK va être:

- Activée **par la haute concentration en AMP** car elle est sensible au niveau énergétique.
- Activée **par un exercice musculaire**, donc une contraction musculaire,
- Régulée **par le système nerveux autonome** et par différentes hormones.

L'AMPK sera activée/ régulée positivement par :

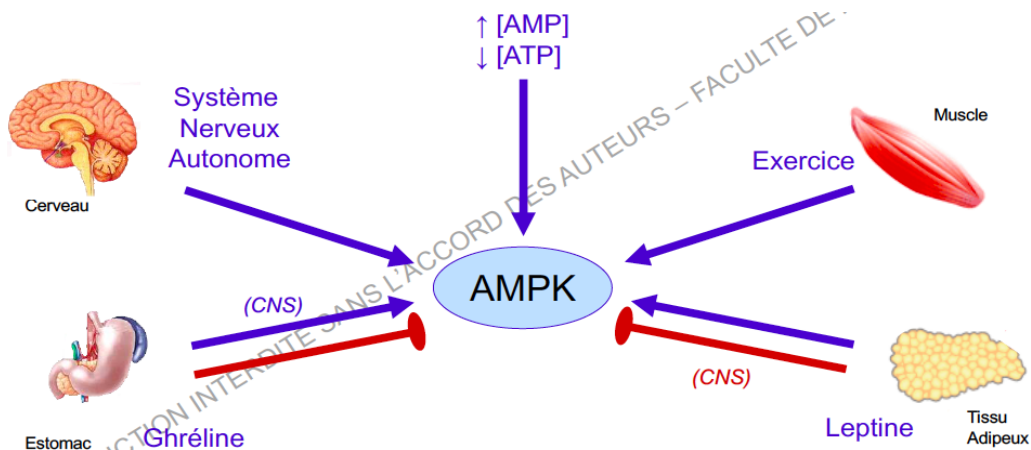
→ La **Ghréline** : synthétisées par les cellules de l'estomac

→ L'**adiponectine** : sécrétée par le tissu adipeux

L'AMPK sera régulée négativement par :

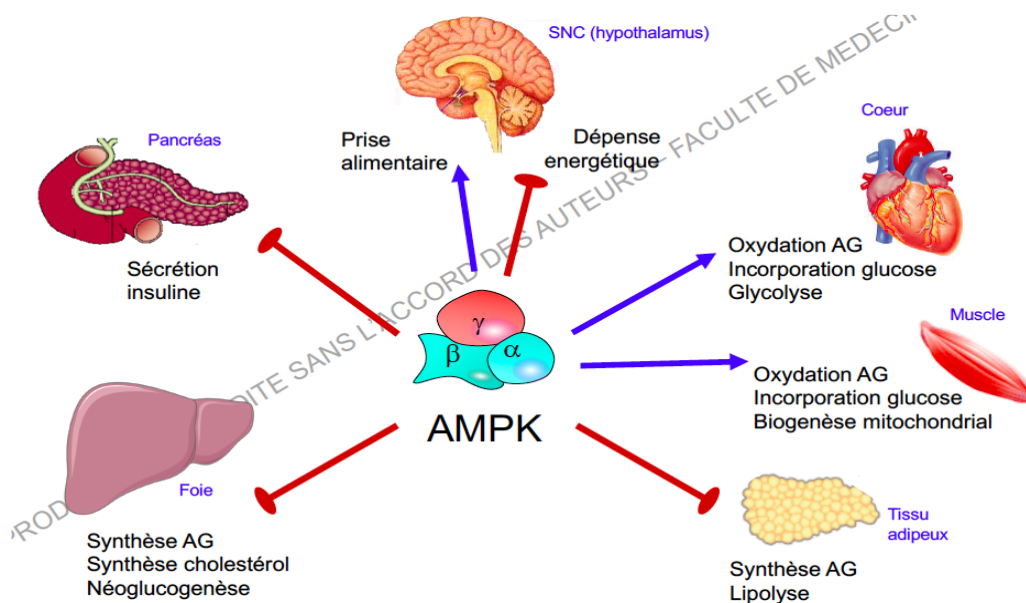
→ L'**insuline** : sécrétée par les **cellules β** du pancréas

→ La **leptine** : sécrétée par le tissu adipeux.



III- Actions de l'AMPK

L'AMPK a donc une **action pour augmenter la concentration en ATP**. Elle inhibe donc les voies de synthèse. Elle va jouer sur différents tissus et différents organes : (en rouge c'est l'inhibition et en bleu l'activation) :



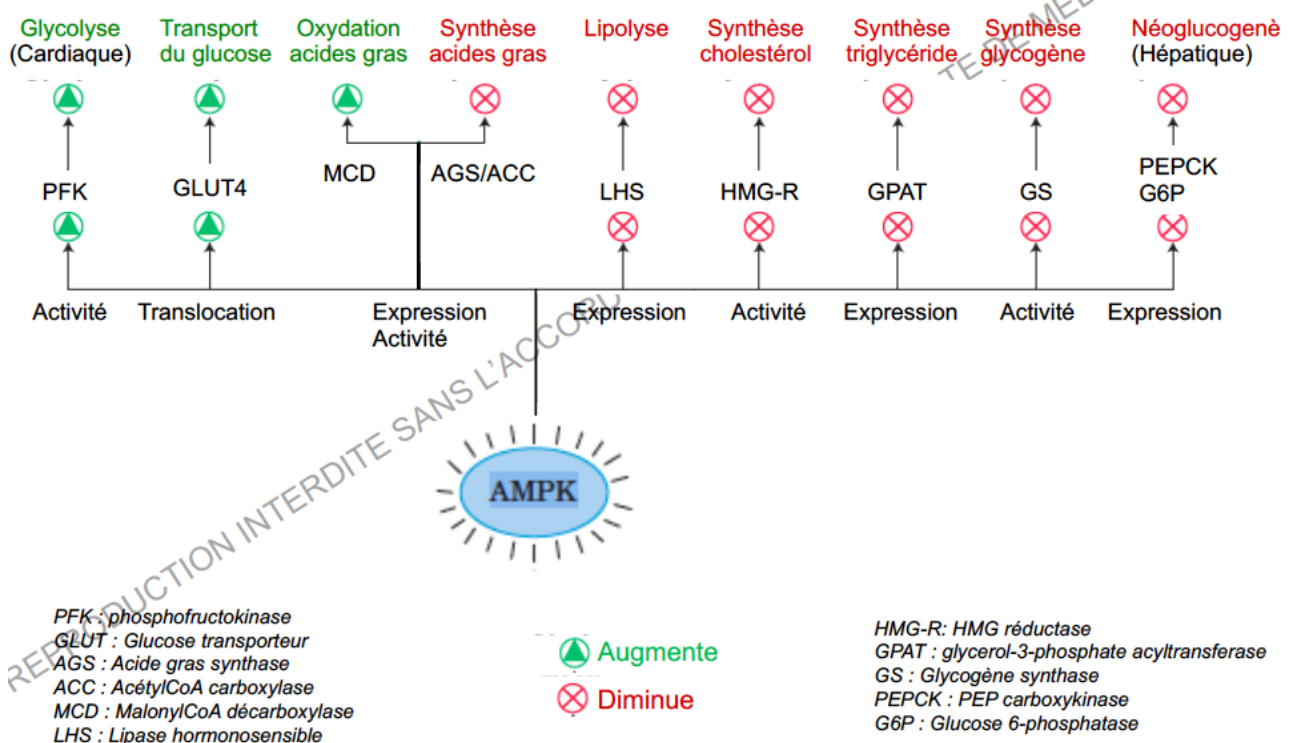
Rappel : l'AMPK a un rôle clé au niveau des **cellules musculaires**.

IV- Cible de l'AMPK

L'AMPK a différentes cibles en fonction des tissus et de la situation de l'organisme induisant son signal d'activation.

Régulation <u>positive</u> de l'AMPK sur les voies d'oxydation	
Cibles / Actions	Effet/ Objectif
Activité de la Phosphofructokinase (PFK)	Stimule la glycolyse au niveau cardiaque
Effet positif sur la translocation du transporteur GLUT 4	Au niveau des cellules musculaires : favorise la captation de glucose et donc son utilisation
Effet sur l'expression et l'activité de la malonyl-CoA décarboxylase	Favorise l'oxydation des acides gras

Effet <u>négatif</u> de L'AMPK		
Niveau de régulation, <u>inhibition</u> de :	Enzyme cible	Implication de l'enzyme (= à quoi elle sert)
Expression génique + activité	ACC	Synthèse des acides gras
Activité	AGS	Synthèse des acides gras
Expression	LHS (Lipase hormono-sensible)	Lipolyse
Activité	HMG réductase	Synthèse du cholestérol
Expression	GPAT (= glycérol-3P acyltransférase)	Synthèse des triglycérides
Activité (par phosphorylation)	Glycogène synthase (GS)	Synthèse du glycogène
Expression	PEPCK et Glucose 6-Pase	Néoglucogenèse hépatique



- ➔ On voit que l'action de l'AMPK est vaste puisqu'elle est capable de jouer sur différentes cibles et dans différents tissus pour répondre à la demande de l'organisme.

A) Dans le cœur

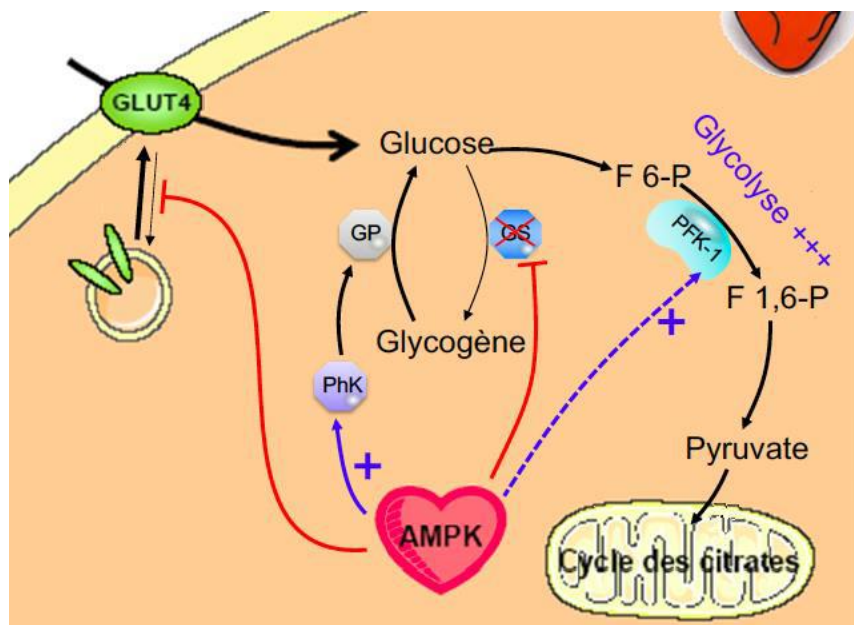
1- Par rapport au métabolisme glucidique

Lorsqu'on va avoir une situation d'apport en **glucose** l'AMPK sera capable de cibler le transporteur **GLUT 4** pour favoriser la captation de glucose dans la cellule musculaire cardiaque. Pour cela elle va inhiber son recyclage à l'intérieur de la cellule, et donc favoriser sa translocation et son expression à la membrane.

Le transporteur GLUT 4 est également régulé positivement par l'insuline.

Donc :

- ✚ Par l'**AMPK** on a un mécanisme de régulation positive de ce transporteur favorisant l'entrée de glucose dans la cellule **DANS TOUTES SITUATIONS**.
- ✚ Par l'**insuline** ce sera vraiment spécifique par rapport à la situation **postprandiale**.



De plus, l'AMPK continue de réguler **positivement** les voies, pour favoriser l'oxydation et la production d'ATP. Elle bloque la synthèse de **glycogène** en bloquant la **GS** en induisant sa **phosphorylation** (phosphorylée = inhibée). Elle régule **positivement** la dégradation du glycogène pour **augmenter la concentration en glucose et glucose 6-P** dans la **cellule musculaire** (substrats de la glycolyse).

Pour cela, elle joue sur 2 enzymes impliquées dans le métabolisme du glycogène :

- La phosphorylase kinase (PhK)
- La glycogène phosphorylase (GP)

Rappel :

- La GP est une enzyme clé dans le métabolisme de glycogène
- La PhK, n'est pas impliquée dans la voie de dégradation du glycogène mais est nécessaire pour réguler la phosphorylation de la GP.

Enfin, elle va également bloquer la synthèse de glycogène **par inhibition de la GS** (glycogène synthase). Ainsi le glucose et le glucose 6-P, provenant de la dégradation du glycogène peuvent entrer dans la glycolyse.

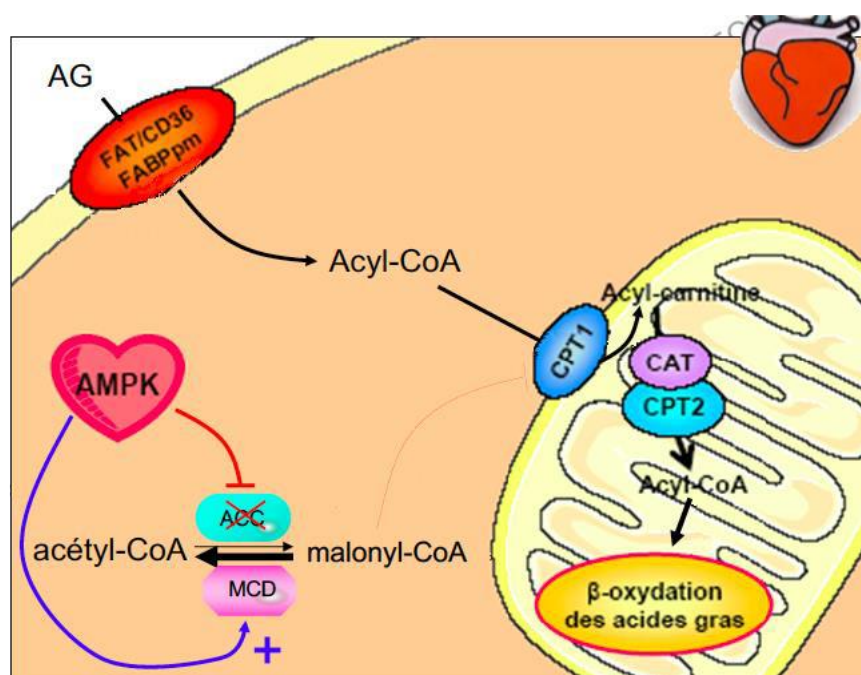
- A ce moment, l'AMPK est capable de réguler **positivement la PFK-1** pour favoriser le flux entrant de la glycolyse et aller dans le sens de la production des molécules d'ATP.

2- Par rapport au métabolisme lipidique

L'AMPK, au niveau des **cellules musculaires cardiaques** va favoriser l'oxydation des acides gras. Pour cela, elle va réguler négativement l'ACC au niveau de son expression et de son activité.

→ Cette enzyme est impliquée au départ dans la **carboxylation de l'Acétyl-CoA en Malonyl-CoA**

→ Donc ce Malonyl-CoA est un régulateur négatif des Acyl-CoA à chaîne longue à la mitochondrie pour la **β-oxydation**.



Le fait que l'AMPK vienne bloquer l'ACC :

- Bloque la production de **Malonyl-CoA**
- Lève l'inhibition sur le **transporteur CAT 1** (ou CPT 1 dans le cas d'un transporteur spécifique pour le **palmityl**)

→ Donc lève l'inhibition des Acyl-CoA dans la mitochondrie ce qui favorise donc la **β -oxydation des acides gras**.

En même temps, l'AMPK favorise l'activité de la **MCD** (= Malonyl-CoA décarboxylase) et donc la production de molécules d'Acétyl-CoA

B) Dans les autres tissus

Dans les autres tissus, l'objectif de l'AMPK est toujours le même : produire de l'ATP.

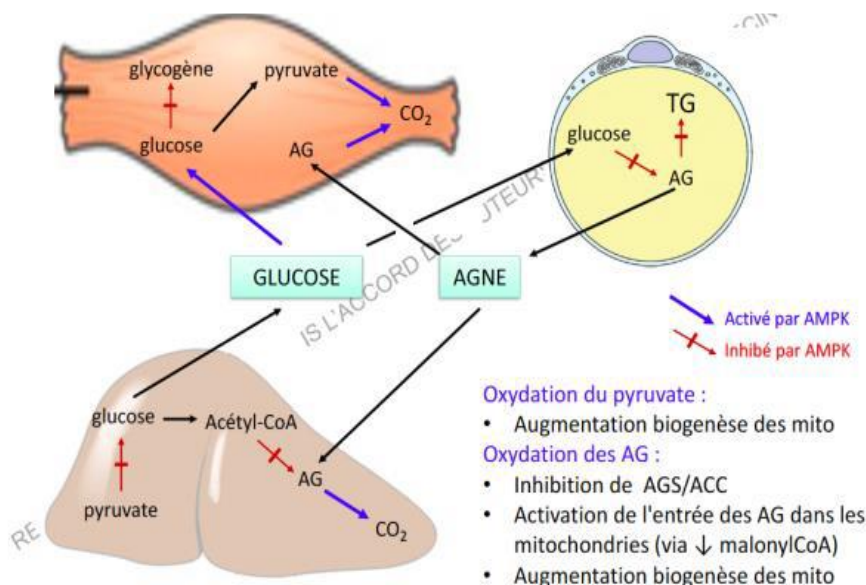
Au niveau musculaire (comme on l'a déjà vu et revu) elle est capable de favoriser la captation de glucose en jouant sur le transporteur **GLUT 4**.

→ Ensuite elle bloque la synthèse de glycogène pour favoriser l'utilisation du glucose et aller jusqu'à la production de molécules d'ATP.

Ce qu'elle fait en plus, c'est augmenter la biogenèse des mitochondries qui sont le site de la phosphorylation oxydative ainsi que de l'oxydation des acides gras. Au niveau hépatique, l'AMPK va inhiber l'utilisation du pyruvate pour être transformé en glucose : elle joue sur l'expression des enzymes impliquées dans la NGG.

Attention : ici elle ne va pas bloquer l'entrée de glucose car on a dans le foie un isoforme qui est différent à savoir GLUT 4.

Ensuite, elle va avoir un effet négatif sur l'utilisation de l'acétyl-CoA pour donner des acides gras : elle bloque la **lipogenèse** et permet donc l'utilisation des acides gras pour être oxydé à la mitochondrie. Au niveau du tissu adipeux elle va bloquer la lipogenèse et avoir un effet négatif sur la lipolyse.



V- Appétit et AMPK

L'AMPK joue un rôle important dans la régulation du contrôle de l'appétit : elle a un effet clé au niveau de l'**hypothalamus**.

1- Lorsqu'on est dans une situation post-prandiale

La concentration de glucose dans le sang augmente donc on stimule la sécrétion d'insuline. La glycémie et l'insuline sont augmentées et vont avoir un effet négatif sur l'AMPK au niveau de l'hypothalamus.

→ En même temps, l'augmentation de la sécrétion d'insuline entraîne une diminution de la sécrétion de ghréline qui a une action au **oréxigène**.

Parallèlement, au niveau du tractus gastro-intestinal (puisqu'on a ingéré un repas), on aura une sécrétion de **GLP-1** qui a une action dite incrétine :

- Il potentialise l'effet du glucose sur la sécrétion pancréatique d'insuline
- En même temps, il induit une sensation de satiété.

Tout ça va dans le même sens : on a pris un repas, on veut induire un signal de satiété pour diminuer la prise alimentaire. → On est donc dans un signal d'inhibition de l'AMPK.

En même temps, on aura une augmentation de la leptine, qui joue au niveau du noyau arqué et des neurones POMC pour induire la sécrétion de neuropeptides α -MSH.

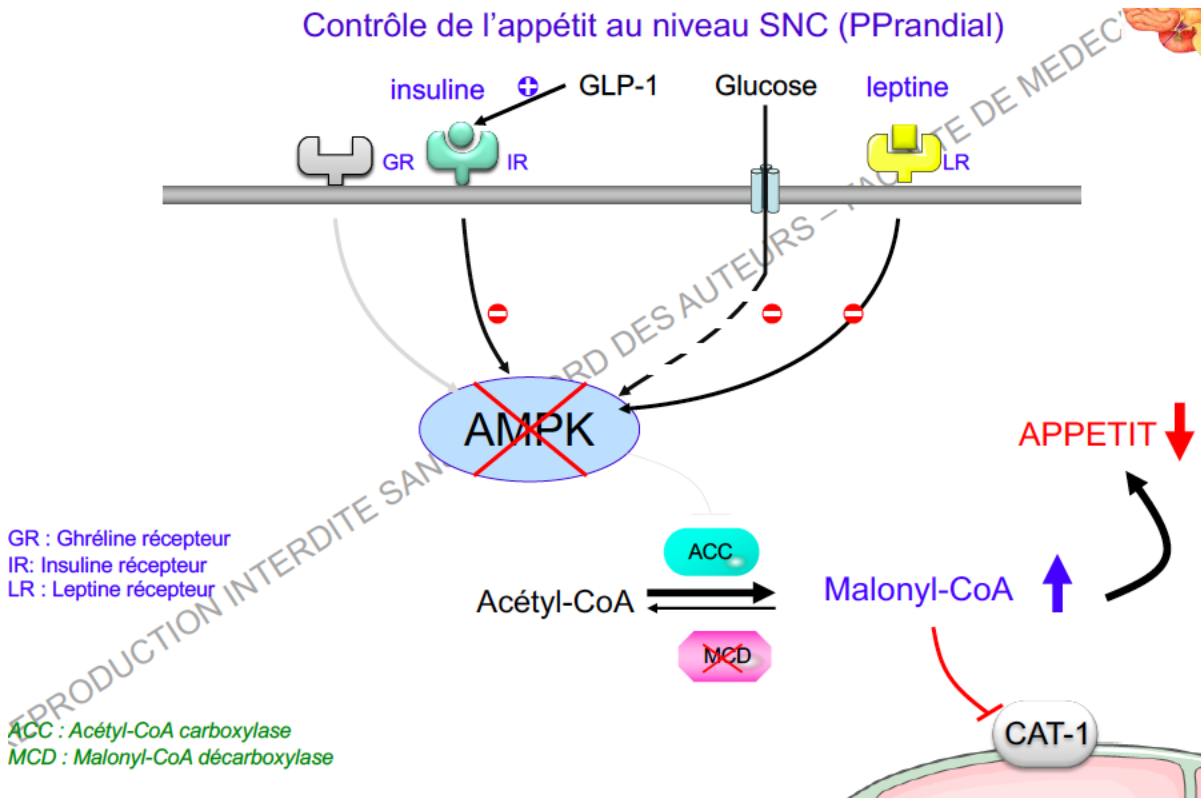
On a parallèlement diminution de la concentration en AgRP et en NPY. Cette inhibition de l'AMPK entraîne une levée de l'inhibition sur l'ACC et donc une augmentation de la concentration en malonyl-CoA.

→ Celui-ci va inhiber le transporteur CAT (ou CPT1 pour le plasmitoyle) et donc bloquer l'oxydation des acides gras.

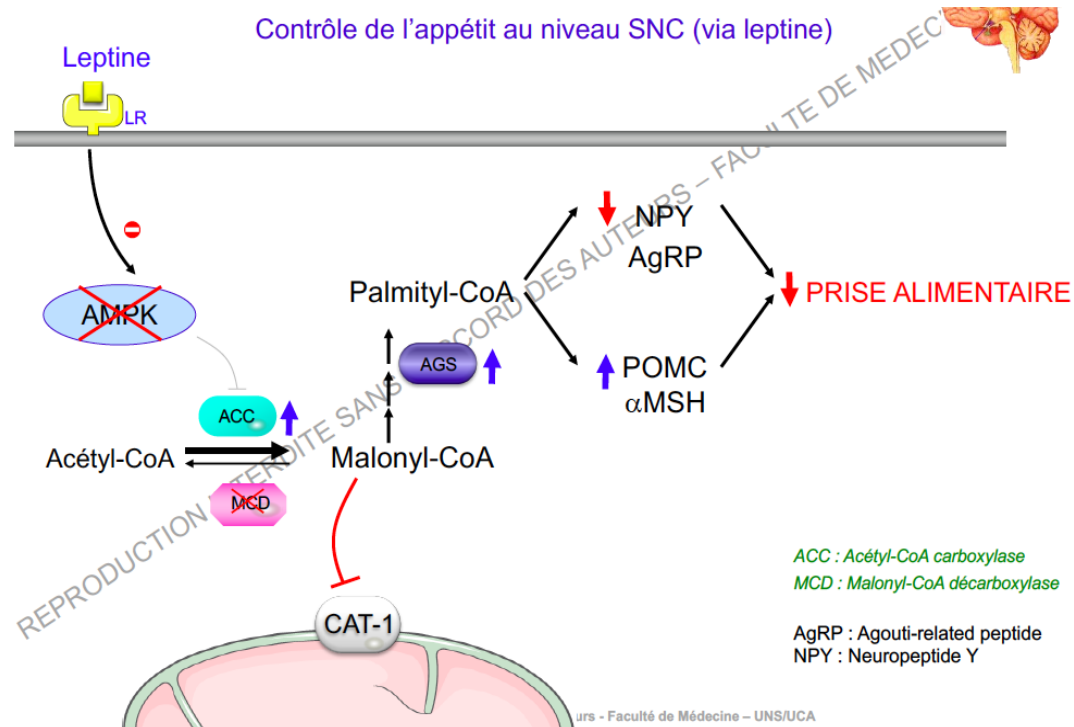
→ On induit une diminution de l'inhibition de l'appétit.

Schématiquement :

- On voit représenté les différents récepteurs membranaires au niveau de l'hypothalamus qui vont répondre au signal hormonal et au glucose qui entre dans la cellule.
- Le glucose est capable de rentrer dans la cellule contrairement aux hormones qui vont médier un signal à l'intérieur de la cellule.

En situation post-prandiale :

- 1) L'insuline et la leptine via leurs récepteurs membranaires induisent un signal négatif d'inhibition de l'AMPK
- 2) L'AMPK étant inhibée : on a une levée de l'inhibition du malonyl-CoA sur le transporteur CAT-1 (ou CPT-1) car l'ACC sera activée et la MCD sera inhibée
- 3) On augmente la concentration en malonyl-CoA ce qui signale qu'il faut diminuer la prise alimentaire.



Plus précisément :

- 1) La leptine, par le biais de l'augmentation du malonyl-CoA augmente la concentration en palmitoyl-CoA. Ceci est dû à l'augmentation de la synthèse des acides gras au niveau des cellules = Principalement du foie et du tissu adipeux (mais on peut aussi la retrouver à niveau plus faible dans les autres tissus, notamment au niveau des cellules de l'hypothalamus).
 - 2) Cette augmentation en palmitoyl-CoA induit un signal au niveau des neurones et contribue à :
 - La diminution de la production de NPY et AgRP
 - Une stimulation des neurones POMC pour augmenter la sécrétion d' α -MSH.
- Tout ça, induisant un signal **signalant une régulation négative de la prise alimentaire**

2- Lorsqu'on est dans une situation post-absorptive

On a une **diminution** de la sécrétion d'insuline, de la leptine et donc dans la continuité, de la concentration en α -MSH au niveau de l'hypothalamus et donc on aura une **non inhibition** de l'AMPK.

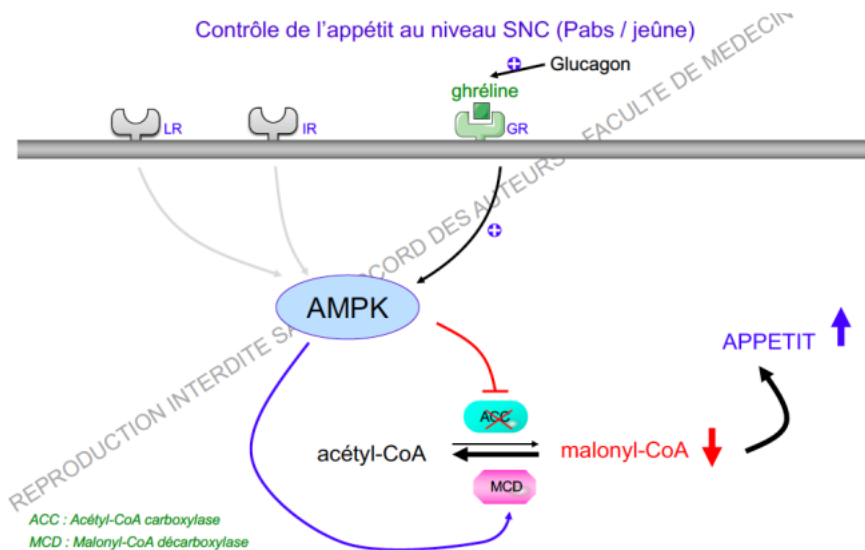
Parallèlement, comme on est en situation de jeûne, on aura un déficit énergétique présent et on aura un signal au niveau de l'estomac (estomac vide) qui va stimuler la **sécrétion de Ghréline**.

La ghréline voit aussi sa sécrétion augmentée par le glucagon qui lui est sécrété par les cellules α répondant à une hypoglycémie.

- En parallèle, on a une augmentation de la concentration en **AgRP** au niveau du **noyau arqué**.
- Tout cela contribue à l'activation de l'AMPK au niveau **hypothalamique**.

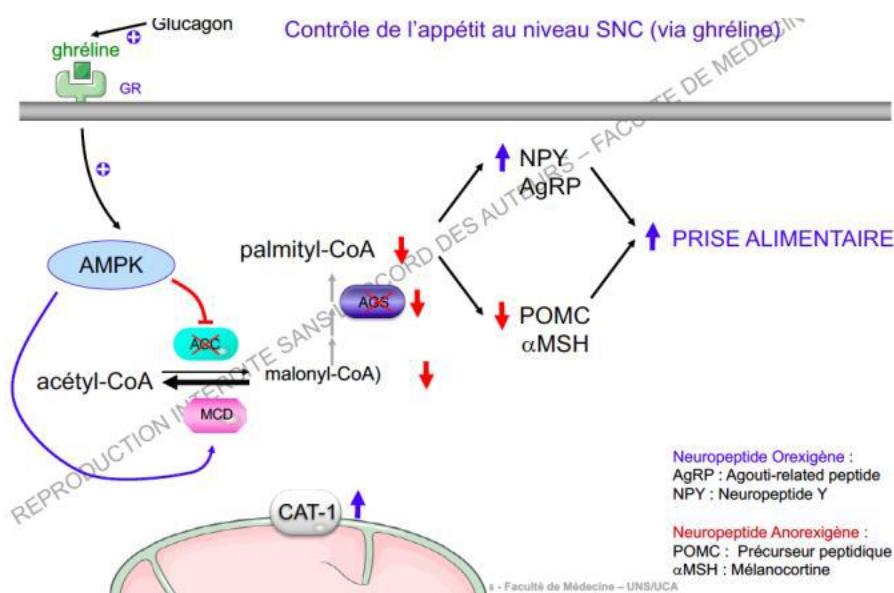
Comme l'AMPK est activée :

- Elle inhibe l'AGS et l'ACC
- Elle active la MCD = stimulation de l'appétit



On voit le récepteur de la ghréline schématisé :

- 1) Il induit un signal positif de l'AMPK dans les cellules de l'hypothalamus.
- 2) Le glucagon va potentialiser la sécrétion de ghréline et donc augmenter cet effet médié positivement sur l'AMPK au niveau du SNC (au niveau de l'hypothalamus)
- 3) L'AMPK va bloquer l'ACC, stimuler la MCD : on aura une diminution de la concentration en malonyl-CoA et donc augmentation de l'appétit.



Plus précisément :

Comme on a inhibition de l'ACC, inhibition de l'AGS → on diminue la concentration en palmityl-CoA.

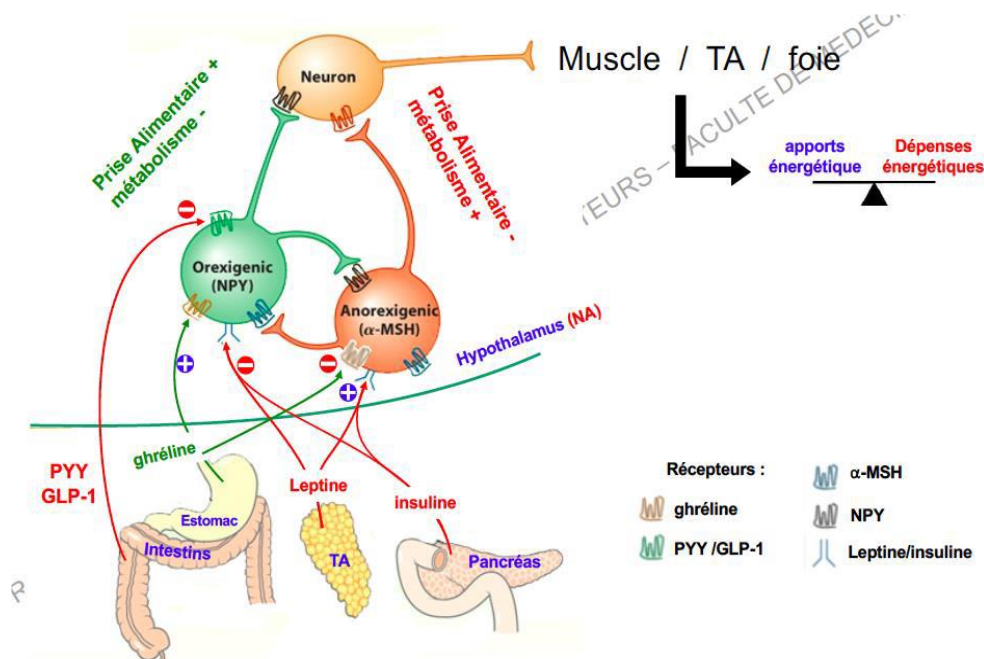
Tout ça va induire :

- Une augmentation de la production de NPY et de AgRP sur les neurones **orexigènes**
- Une diminution au niveau des neurones POMC = diminution de la production d' **α -MSH** pour aller augmenter la prise alimentaire

On a un effet vraiment spécifique au niveau du système nerveux central pour réguler la prise alimentaire par l'action de l'AMPK qui va jouer sur différentes cibles clés.

VI- Intégration du bilan énergétique par le système nerveux

On voit ici l'intégration du bilan énergétique par le système nerveux central pour revoir les neuropeptides orexigènes et anorexigènes ainsi que la communication avec la périphérie.



On a donc une communication entre la périphérie et le SNC grâce au SNA, à des facteurs digestifs, à des hormones et à un acteur clé au niveau des tissus à savoir l'AMPK.

VII- AMPK : senseur énergétique

L'AMPK, comme on l'a vu, est un senseur énergétique qui va répondre à un besoin de produire des molécules d'ATP.

Il sera stimulé en situation :

- De jeune
- D'un exercice intense

Et il sera également régulé par des hormones dans des situations d'ischémies au niveau du muscle cardiaque.

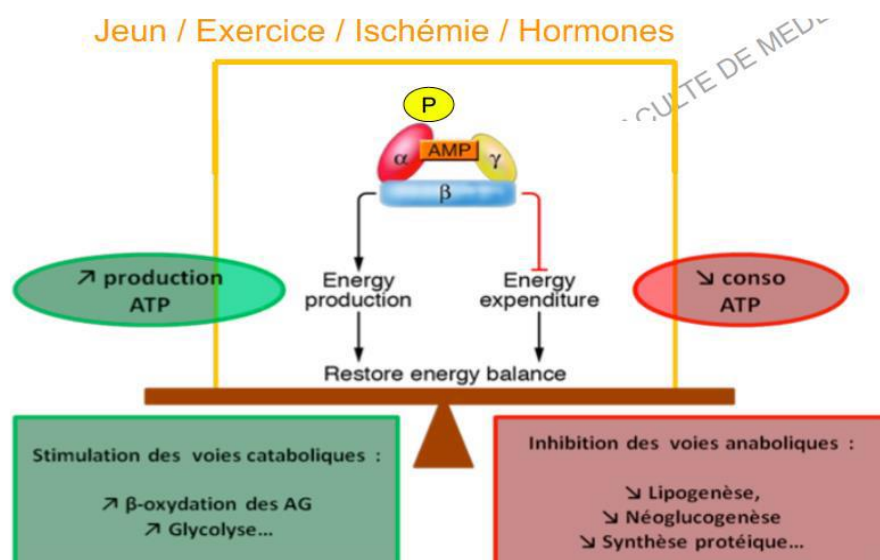
La forte concentration en AMP va :

- 1) Induire une fixation de celle-ci sous la sous unité régulatrice α de l'AMPK,
- 2) Permettre un changement de conformation
- 3) Permettre phosphorylation par des kinases sur la sous unité β

L'AMPK est alors active et donc :

- Va **stimuler** les voies de production d'ATP : pour avoir stimulation des voies cataboliques, en favorisant surtout la β -oxydation des AG et la glycolyse musculaire
- Va **inhiber** les voies anaboliques : pour diminuer la consommation d'ATP, donc on diminue la lipogenèse, la Néoglucogenèse ou encore la synthèse protéique

L'AMPK répond à un besoin en ATP dans une situation particulière. Elle peut aller dans le sens d'autres hormones qui ont besoin de stimuler d'autres voies cataboliques et d'inhiber les voies anaboliques dans une situation particulière.



L'AMPK est un senseur qui joue un rôle clé, il est régulé par différentes hormones, différentes situations. Il a une action sur de multiples cibles dans différents tissus.

En fonction de la situation de l'organisme, elle va avoir un rôle clé, ce qui en fait une cible directe en pharmacologie.

VIII- AMPK : une cible Metformine

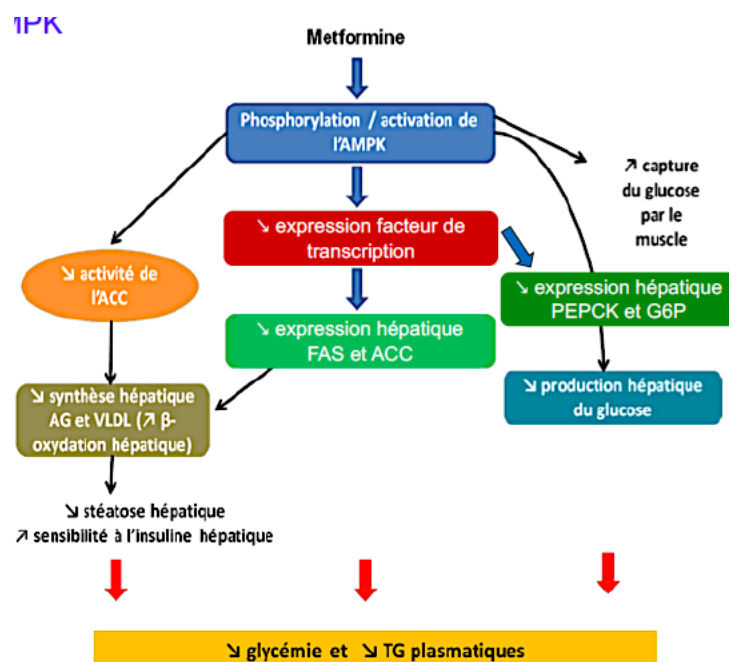
L'AMPK est une cible notamment dans le cadre du traitement du diabète de type 2.

Rappels :

- Les patients atteints de DT2 ont une hyperglycémie chronique et une **insulino-resistance**.
- Le traitement le plus connu est celui à la metformine. La metformine est un antidiabétique oral qui fait partie de la famille des biguanides normoglycémiants.

Comme on le voit représenté sur le schéma, l'une des cibles de la Metformine est l'AMPK.

- L'objectif chez les patients atteints d'un DT2, donc de la Metformine est de réguler le niveau plasmatique en sucre et en TG, et surtout d'améliorer l'insulino-résistance.



Donc la Metformine va :

- 1) Induire une phosphorylation/déphosphorylation de l'AMPK qui va :
- 2) Réguler négativement l'expression de facteurs de transcriptions impliqués dans la régulation de l'expression des gènes de l'AGS (= FAS en anglais) et de l'ACC impliquées dans la synthèse hépatique des AG (= lipogenèse) qui ensuite :
- 3) Font transporter les TG une fois qu'ils sont ré-estérifiés via les lipoprotéines VLDL dans la circulation sanguine

De plus l'AMPK diminue l'activité de l'ACC en + de l'expression du gène. Donc on a vraiment, par le biais de la metformine en ciblant l'AMPK :

- Une diminution de la synthèse hépatique et donc un rôle négatif sur la stéatite hépatique.
- Une amélioration de la sensibilité à l'insuline au niveau hépatique.

En parallèle l'AMPK augmente la captation de glucose au niveau musculaire : en jouant sur le transporteur GLUT 4. Elle va diminuer l'expression génique de la PEPCK et de la G6Pase, enzymes impliqués dans la production de glucose = on diminue la production de glucose. En jouant sur l'AMPK, on va avoir des actions multiples, tout ça pour venir diminuer la concentration de glucose et diminuer la concentration de TG plasmatiques. Donc améliorer la situation et être un traitement intéressant pour les patients atteints de diabète de type 2.