

# Régulation GL

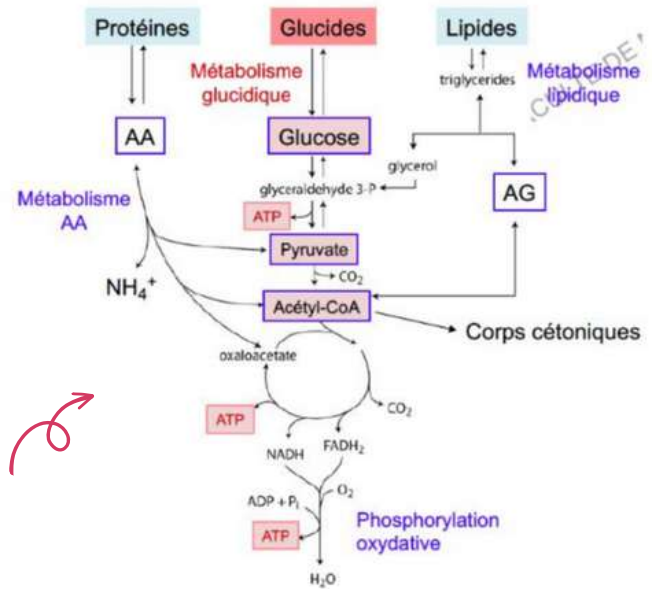
*Hola hola, je vous conseille de bosser les régulations en même temps que les voies pour avoir les idées claires. Les régulations c'est de la logiquee donc vous allez voir c'est assez simple :) ps : j'étais en l2 je n'avais pas les régulations au programme et j'ai tout compris donc vous aussi !!*

*Lets gooo*

## I-Métabolisme glucidique

*#rappel* La GL permet de produire de l'énergie et notamment d'aboutir à la molécule de pyruvate.

- En fonction des besoins énergétiques, elle pourra être couplée à la mitochondrie pour que le pyruvate soit transformé en Acétyl-CoA
- Cet Acétyl-CoA intègre le Cycle de Krebs puis la Phosphorylation Oxydative pour produire un maximum de molécules d'ATP



**Le MB du glucide est en connexion complète avec celui du Mb lipidique et du MB des acides aminés.**

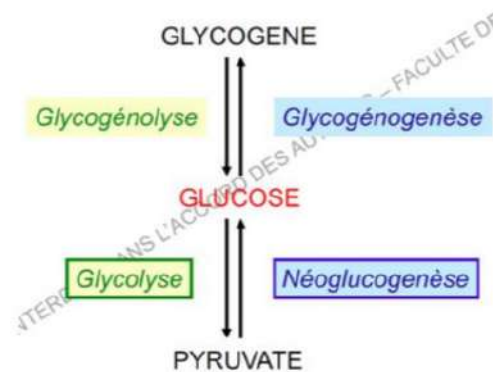
- En **post prandiale** = après une alimentation :

→ Le glucose ingéré est utilisé pour réapprovisionner les stocks sous forme de glycogène (GLYCOGENOGENESE) et apporter l'énergie aux cellules qui en ont besoin (GLYCOLYSE)

- En **post absorptive** = quand on s'éloigne des repas (potentiellement en situation de jeune) :

→ On mobilise les réserves de glycogène (GLYCOGENOLYSE) mais aussi les réserves lipidiques (LIPOLYSE) pour aller produire de nouvelles molécules de glucose et notamment via la voie de la néoglucogénèse.

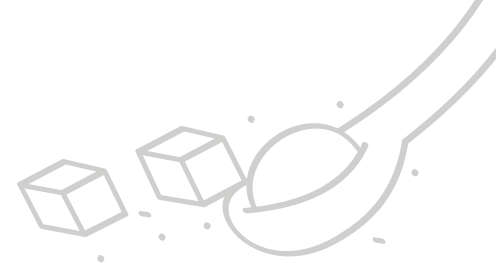
= on ne peut PAS avoir ces voies qui fonctionnent en continu +++ *#super logique*



*#page entière inutile rempli de répétition, que le vrai cours commence*  
*#normalement ya un gros rappel de la glycolyse par la prof, je l'enlève ça fera tropp*



## I- Les différents niveaux de régulations



Signaux extracellulaires	Perception d'une grande diversité de signaux	Récepteurs membranaires / Intracellulaires Communication entre les cellules
Signaux intracellulaires	Transmission des signaux	Cascade de signalisation – Messagers secondaires
<b>Gènes</b>	Régulation transcriptionnelle	<b>Taux réel de gènes transcrits</b> : facteurs de transcriptions, régulation épigénétique
<b>Transcrits</b>	Régulation post-transcriptionnelle	<b>Taux réel de transcrits traduits</b> : polyadénylation alternative, interférence ARN
<b>Protéines</b>	Modification post-transcriptionnelle	Activation des précurseurs enzymatiques (zymogène) <b>Phosphorylation, glycosylation,...</b>
	<b>Translocation dans les compartiments cellulaires</b>	Peptide signal (adressage) – Protéine de translocation
	Protéolyse	Dégradation non spécifique (lysosome) Dégradation spécifique (ubiquitination/protéasome, sumoylation)
<b>Enzymes</b>	Régulation de l'activité enzymatique	<b>Allostérie – pH – Force ionique</b>
<b>Métabolites</b>	<b>Transports</b>	Passifs ou actifs
	Concentration réelle disponible	Compartiment subcellulaire <b>Métabolisme général</b> (anabolisme /catabolisme)
	Régulation énergétique	Variation d'énergie libre de Gibbs ( $\Delta G$ )

*#elle lit tout le tableau hehe donc apprenez-moi ça :) pas d'inquiétude, toutes ces infos vous les connaissez au fur et à mesure lol, vive la bioch enft*

La cellule va percevoir des signaux extracellulaires ou/et des signaux intracellulaires, qui vont médier un signal à l'intérieur de celle-ci.

Ces signaux à l'intérieur de la cellule, ils vont venir réguler soit :

- Au **niveau du gène** (donc l'expression du gène codant pour une protéine)
- Au **niveau du transcrit**
- Au **niveau des protéines**

Plus spécifiquement au MB, on va pouvoir réguler les enzymes au niveau de leur activité, ce qui peut se faire par des mécanismes spécifiques (allostérie, pH) *#je ne vais pas vous remttrre les même explications, vous l'avez dans l'intro au métabo*

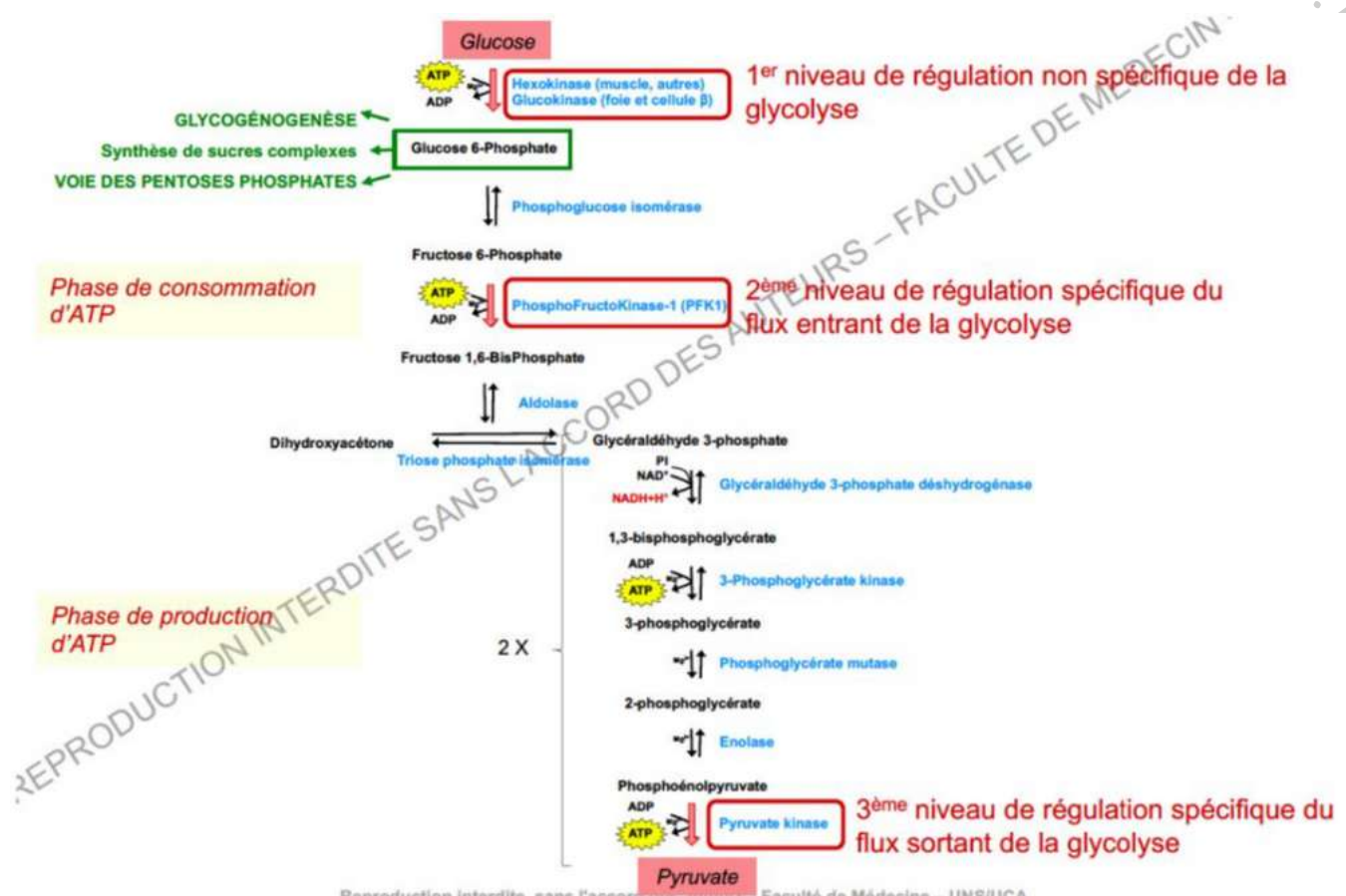
On peut avoir une régulation au niveau de la cellule par la **concentration en métabolites**.

*#vous avez tous ça dans le tableau ... je vais vrmt arrêter de faire des répétitions don't worry*

Info by Ramifié :

Parlons des résultats des entraînements blancs. Pour les séances tutorat, pas d'inquiétude, ce n'est pas trop représentatif : déjà les qcm de nous tuteurs, la plupart vous feront des qcm bien précis pour savoir si vous avez appris le cours (chose que les profs ne font pas forcément) et le plus important c'est que ya des gens qui trichent +++ ça fausse tout donc n'ayez pas peur de votre classements aux séances tut. Par contre les EB ils sont supers représentatifs, surtout les derniers. Tout de même les notes seront généralement bcp plus haute au vrai exam donc les remontada sont possible ! Je suis partisan des gens qui suivent leurs classements aux entraînements, d'autres n'aimez pas car ca les stressait ... à vous de voir ! Perso ça me motivait à fond, pour tjrs faire mieux <3





#on commence enfin lolll

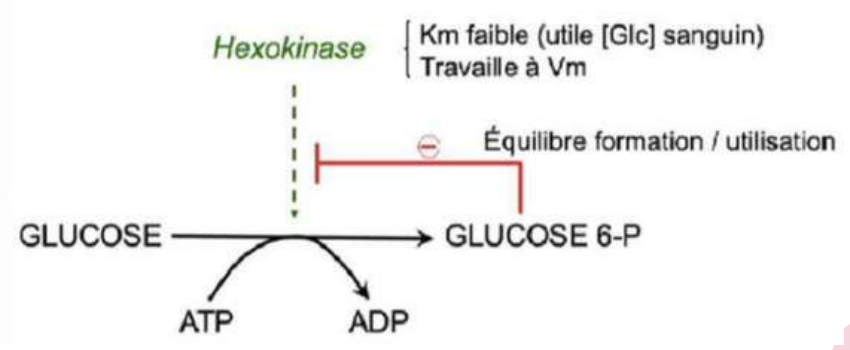
## I- Régulation des hexokinases

Ce point de régulation n'est PAS spécifique de la glycolyse mais il aura un impact puisqu'il s'agit de la 1er étape.

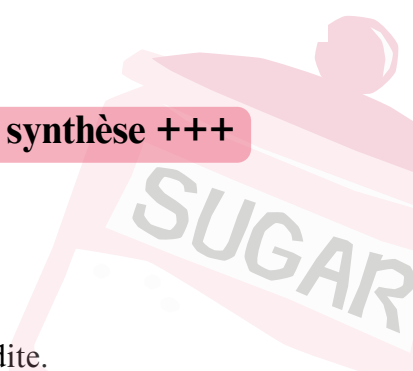
### A) Hexokinases I, II, III

L'hexokinase va catalyser la phosphorylation de glucose en G6-P = **équilibre entre la formation et l'utilisation de ce G6-P.**

Si on a une concentration importante de G6-P, on ne va pas avoir besoin d'en avoir plus donc on aura un **rétrocontrôle négatif.**



**G6-P = rétrocontrôle négatif / inhibe l'enzyme qui permet sa synthèse +++**

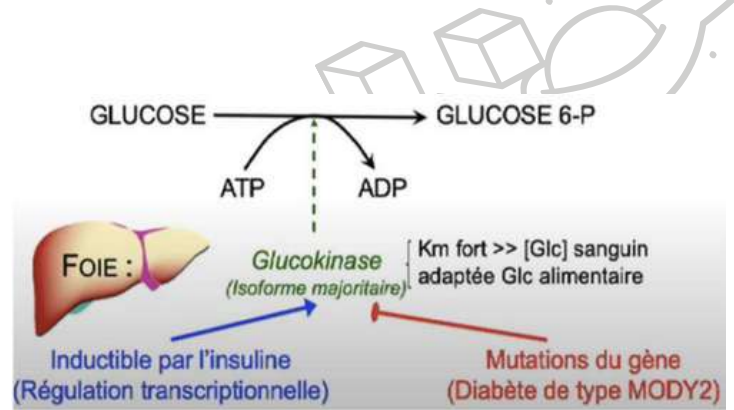


## B) Glucokinase (hexokinases IV)

Dans le foie = expression de la glucokinase (spécifique du glucose)

L'objectif du foie est de diminuer la concentration de glucose dans le sang après un apport alimentaire, cad de métaboliser le glucose pour le stocker sous forme de glycogène ou de lipide par la lipogenèse.

#répétition jppp



**PAS régulation négative par le produit (G6-P), ça n'aurait pas de sens, ici l'objectif est différent +++**

Donc le foie fonctionne à des concentrations de glucose plus importantes pour normaliser les chose  
#rappel intro MB

**La glucokinase possède un point de régulation bien spécifique : l'expression de son gène est inductible par l'insuline +++**

Rappel : l'insuline est une hormone sécrétée lorsque l'on a une forte concentration en glucose et qui a pour objectif de réguler la glycémie pour revenir à des concentrations de glucose normales

#même ceux qui sont pas en p1 savent ça jpp

#logique du coup : l'insuline veut diminuer le glucose -> elle induit l'expression de la glucokinase pour qu'elle fasse son boulot de faire métaboliser vite le sucre

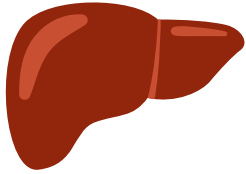
**~ INSTANT PATHO ~**

La **glucokinase** a un rôle très important : lorsque son **gène est muté** ça entraîne des pathologies qu'on appelle le diabète et notamment le **diabète de type MODY2**.  
→ Donc cette enzyme est très importante et si on a une mutation ça va entraîner un **déséquilibre hépatique** pour venir réguler cette glycémie et donc on aura une **hyperglycémie** ce qui va entraîner l'installation d'un **diabète**

#vous reverrez ça dans un cours à la fin du semestre

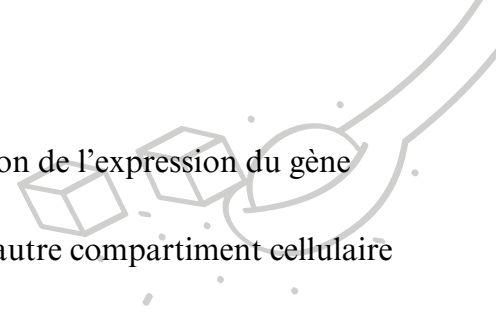
### RESUME DIFFERENCE ENTRE LES 2 TYPES DE GLUCOKINASES ++

	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



La régulation de la glucokinase :

- o **Régulation au niveau de la transcription** : Régulation de l'expression du gène par l'insuline qui va augmenter son expression
- o **Régulation par translocation de l'enzyme** dans un autre compartiment cellulaire



forte concentration de glucose dans le sang



Le glucose va venir stimuler la translocation de l'enzyme du noyau vers le cytoplasme

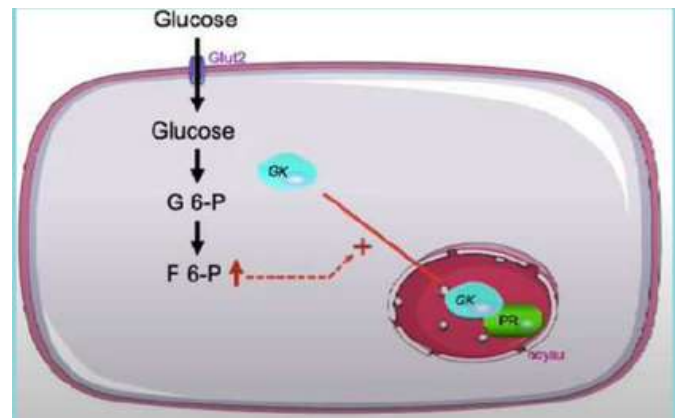
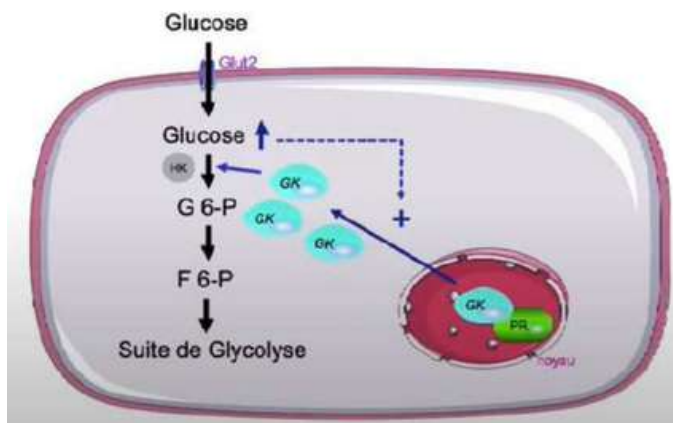
Du coup quand ya pas de glucose, la glucokinase est bloquée dans le noyau par une interaction avec une **protéine régulatrice nucléaire (PR)**

Ce qui va permettre de lier l'enzyme à la protéine régulatrice et donc de l'inhiber *#car elle est bloqué dans le noyau snif* c'est la **forte concentration en fructose 6-P**

Lorsqu'on a engagé suffisamment de glucose dans la glycolyse et donc que la **concentration en fructose 6-P augmente**, le F 6-P interagit avec la glucokinase et de ce fait on va avoir une **régulation négative** car la glucokinase ira dans le noyau. *#rôle important dans la néoglucogénèse oui oui*

Quand ya besoin de notre glucokinase :

Quand ya PAS besoin de notre glucokinase :



=> C'EST UNE **RÉGULATION SPÉCIFIQUE POUR LA GLUCOKINASE HÉPATIQUE +++**

*#logique dcp vu qu'on parle de la glucokinase jpp*

**II- Régulation de la PFK-1**

On règle le **flux entrant de la glycolyse** ici *#logiqueeee*  
*#rappels utiles vu les régulations qui suivent :*

- > La **PFK-1 est sensible au niveau énergétique**
- > l'**AMP signale un faible niveau énergétique** alors que l'**ATP signifie un haut niveau énergétique**
- > Le fructose 2,6 BisP n'est pas un intermédiaire à la glycolyse
- > La PFK-1 a comme but de produire de l'énergie. Donc les effecteurs qui l'activeront seront des signes de faible énergie et inversement les effecteurs qui l'inhiberont sont des signes de haute énergie *#important pour comprendre après*

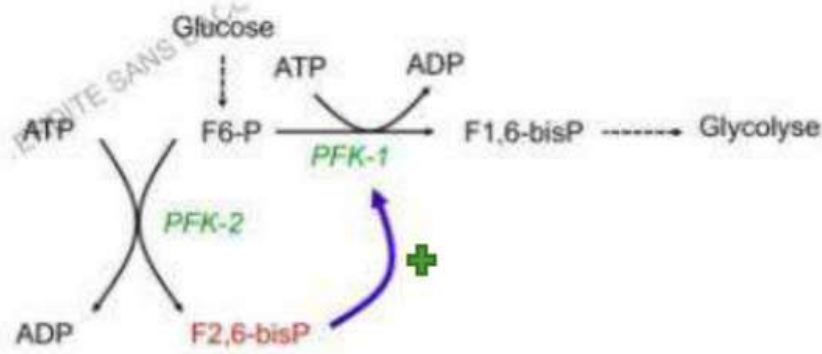


EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	
ACTIVATION <i>PFK-1</i>	AMP	Rôle de adénylate kinase ( $2\text{ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$ )	ALLOSTÉRIQUE
	Fructose 2,6-BisP (foie)	Relation Glycolyse et Néoglucogénèse	
INHIBITION <i>PFK-1</i>	ATP	Contrecarre l'effet AMP	pH
	Citrate (intermédiaire du CK)	Intermédiaire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

#quand vous comprendrez le cours, il suffira de revoir les jolies tableaux de la prof car y a tout dedans pour les qcm +++

### A) Le Fructose 2,6-BisP (ACTIVATEUR PFK-1)

- point de régulation spécifique au FOIE
- n'est PAS un intermédiaire à la glycolyse +++ #rappel
- produit par la **PhosphoFructo Kinase 2 = PFK2** (≠ de la PFK-1)



-> La PFK-2 produit du fructose 2,6 BisP à partir du fructose 6-P

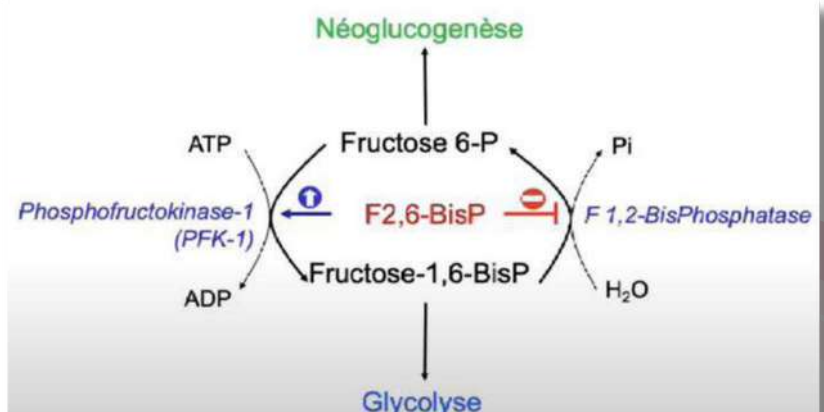
**-> Le F 2,6 BP = effecteur positif de la PFK-1 = stimule la glycolyse +++  
Donc, la PFK-2 va dans le sens de la Glycolyse comme la PFK-1**

#des lourdes phrases comme ça c'est trop pour moi donc je retiens sur le schéma

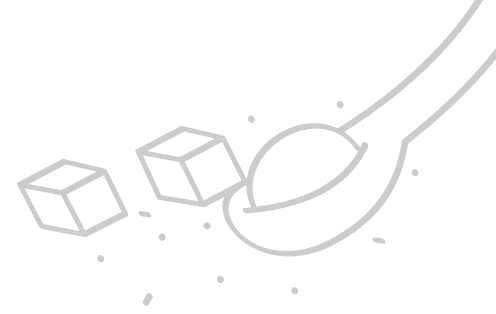
L'augmentation de la concentration en fructose 2,6 BisP, produit par la PFK-2-, active la PFK-1 et **inhibe la fructose 1,6 BisPhosphatase** (enzyme de la NGG)

#c comme une double sécurité, elle favorise une voie tout en étant sur que l'autre soit inhibé

#qui a besoin de texte quand y a des beau schéma comme ça

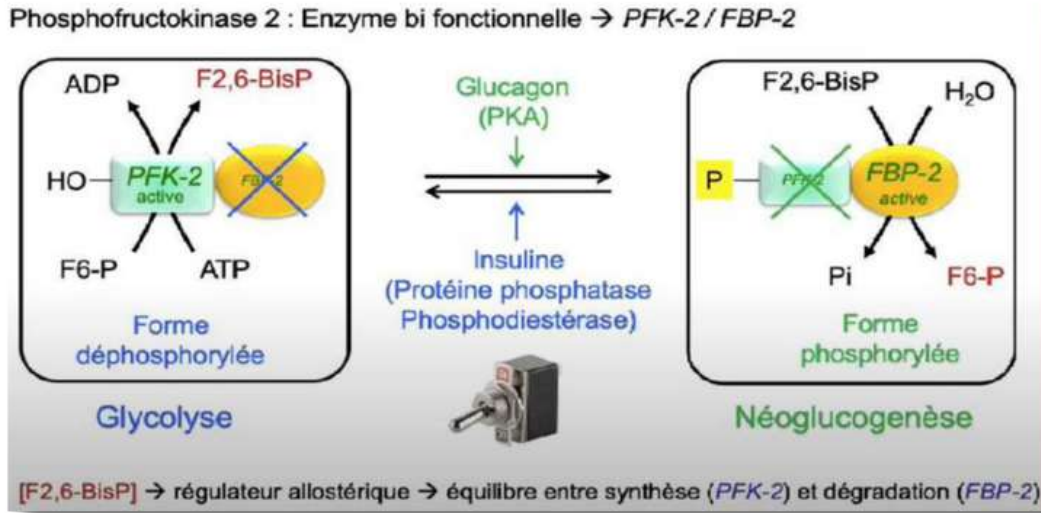


#la PFK-2 est trop importante donc voici plus d'info mdr



Cette **PFK-2 est une enzyme BI-FONCTIONNELLE** :

- activité kinase (PFK-2) dans le sens de la GL
- activité phosphatase (FBP-2) dans le sens de la NGG



#ma vie ce schéma regardez wsh ya tout dedans  
#je vais expliquer cette notion mtn mais elle sera revue lors de la régulation de la glycémie miam

On a un point de régulation covalente sur la PFK-2 (et non pas dans la glycolyse). Cette régulation covalente se fait par le système hormonal / signaux extracellulaires.

Ton beau corps produit 2 enzymes pour réguler la glycémie :

- l'insuline #la star = HYPOglycémiante = ↓ le sucre dans ton sang
- le glucagon = HYPERglycémiante = ↑ le sucre dans ton sang



## INSULINE = quant tu as trop bouffé de sucre

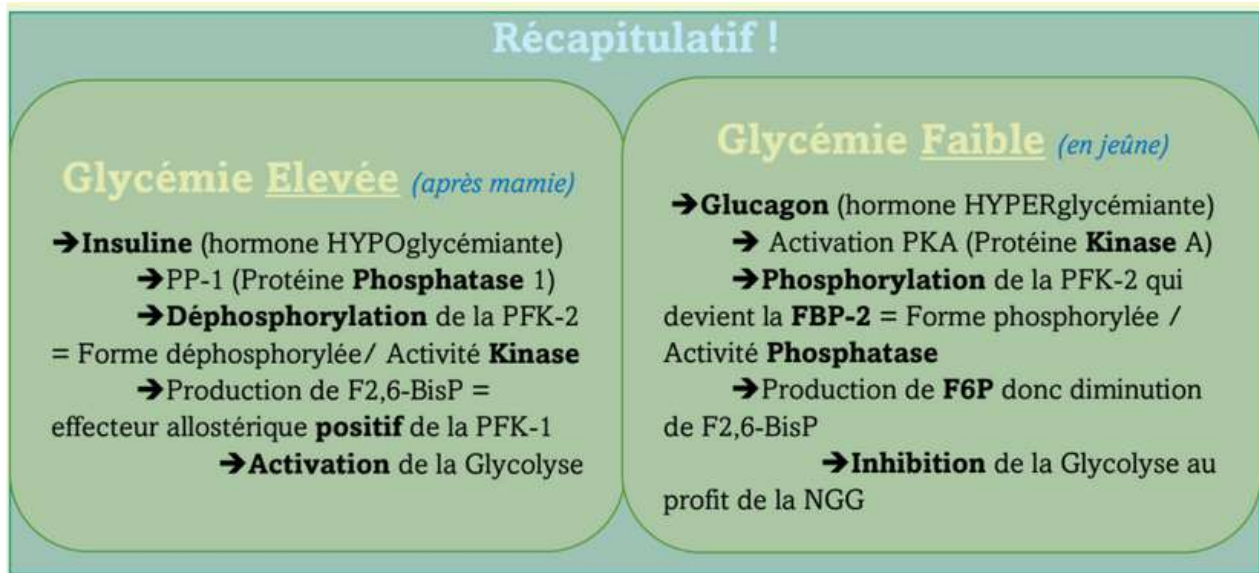
- > Ton corps est en panique et il veut diminuer tout ça
- > il envoi l'insuline qui va aller réguler des protéines phosphatases et la phosphodiesterase qui va diminuer le taux d'AMPC et donc bloquer l'expression de la PKA (donc la phosphorylation) = notre PFK-2 déphosphoryler se nomme PFK2 aussi
- > **PFK-2 déphosphoryler = activité kinase** #je me disais que les opposées s'attirent, n'essaye même pas d'appliquer ça avec tes ex foireux en espérant qu'ils reviennent  
#vous verrez cette signalisation plus en détails dans le cours de la régulation glycémique
- => L'insuline déphosphoryle la PFK-2, entraînant la production de fructose 2,6 BisP et donc favorise notre GL +++

## GLUCAGON = quand tu as pas assez bouffé de sucre

- > Ton corps est en panique et il veut augmenter tout ça
- > il envoi le glucagon qui va entrainer l'expression de la PKA (donc la phosphorylation)
- = notre PFK-2 phosphoryler se nomme FBP-2 aussi
- #vous verrez cette signalisation plus en détails dans le cours de la régulation glycémique*
- > **PFK-2 phosphoryler = activité phosphatase**

=> Le glucagon phosphoryle la PFK-2, entraînant l'inhibition de fructose 2,6 BisP et donc favorise notre NGG +++

*#récap de ma vielle car elle est trop forte*



*#je souffre jppp c enfin finit cette régulation Pfk-2*

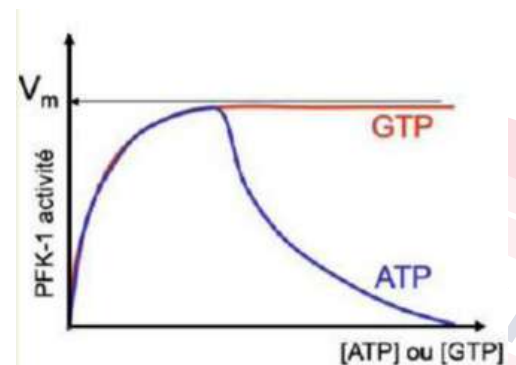
## B) L'ATP (INHIBITEUR PFK-1)

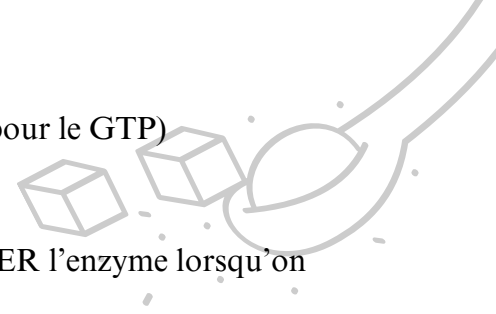
La régulation de la PFK-1 par la molécule d'ATP est particulière puisque dans cette réaction l'ATP est **substrat** = on va phosphoryler de F6-P en F1,6BisP grâce à l'ATP.

Graphique de la vitesse de réaction de la PFK-1 représentée en fonction de la concentration en ATP ou en GTP :

→ Si on met de l'ATP ou du GTP on a dans un 1er temps, l'activation de la PFK-1

→ La différence c'est qu'avec le GTP, à une certaine concentration, on atteint une saturation, alors que pour l'ATP, on a une 2nde phase : quand on augmente très fortement la concentration en ATP on va venir inhiber la PFK-1.

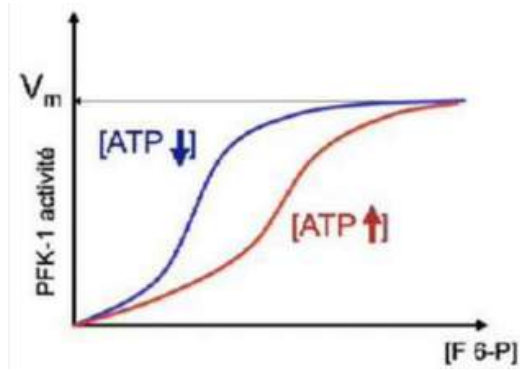




Ce **point de régulation est spécifique à l'ATP+++** (on ne le retrouve pas pour le GTP)

Ce qui veut dire que la PFK-1 va avoir 2 sites de fixation de l'ATP :

- un **site pour le substrat**
- un **site régulateur** où l'ATP va aussi venir se fixer pour venir INHIBER l'enzyme lorsqu'on aura de fortes concentrations en ATP



On voit l'évolution de la vitesse de réaction en fonction de la concentration en F6-P :

Lorsqu'on **augmente la concentration en ATP** on déplace la réaction vers la droite (**- de vitesse**) et lorsqu'on **diminue la concentration en ATP** on déplace la réaction vers la gauche (**+ de vitesse**)  
=> **La vitesse de la réaction n'est pas limitée par la [substrat] mais par l'activité de l'enzyme**

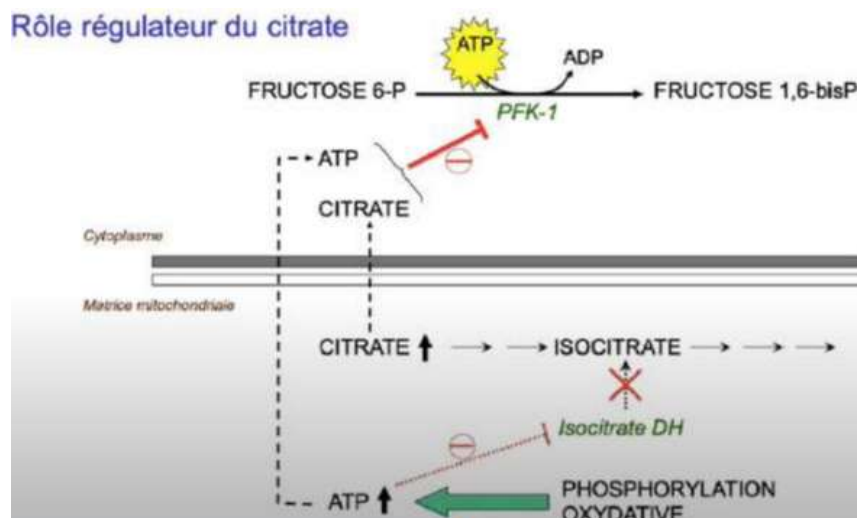
On parle d'une **régulation allostérique par les molécules d'ATP** :

Signal de fort énergie -> PAS besoin de produire plus de molécules de pyruvate *#qui vont servir à produire de l'énergie en allant dans le cycle de Krebs* -> Pas besoin de faire tourner la glycolyse -> inhibition de la PFK-1 qui régule le flux entrant

Cet effet négatif de l'ATP est augmenté par le citrate

*#on voit ça tout de suite*

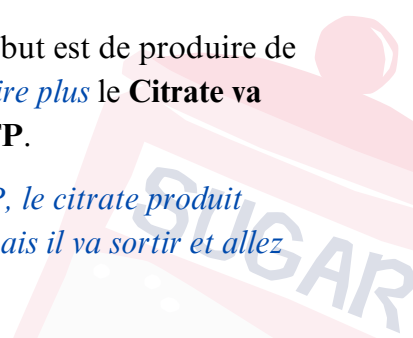
### C) Le citrate (INHIBITEUR PFK-1)



*#au cas ou :  
pyruvate -> Acétyl-CoA -> Citrate,  
encore une fois plus vous allez voir de cours et mieux vous allez vous portez en bioch*

Le Citrate est produit au niveau mitochondrial lors du cycle de Krebs, dont le but est de produire de l'énergie. Lorsqu'on a une **forte concentration en ATP** *#donc pas besoin d'en faire plus* le Citrate va **passer côté cytoplasmique et venir inhiber la PFK-1 et renforcer cet effet de l'ATP.**

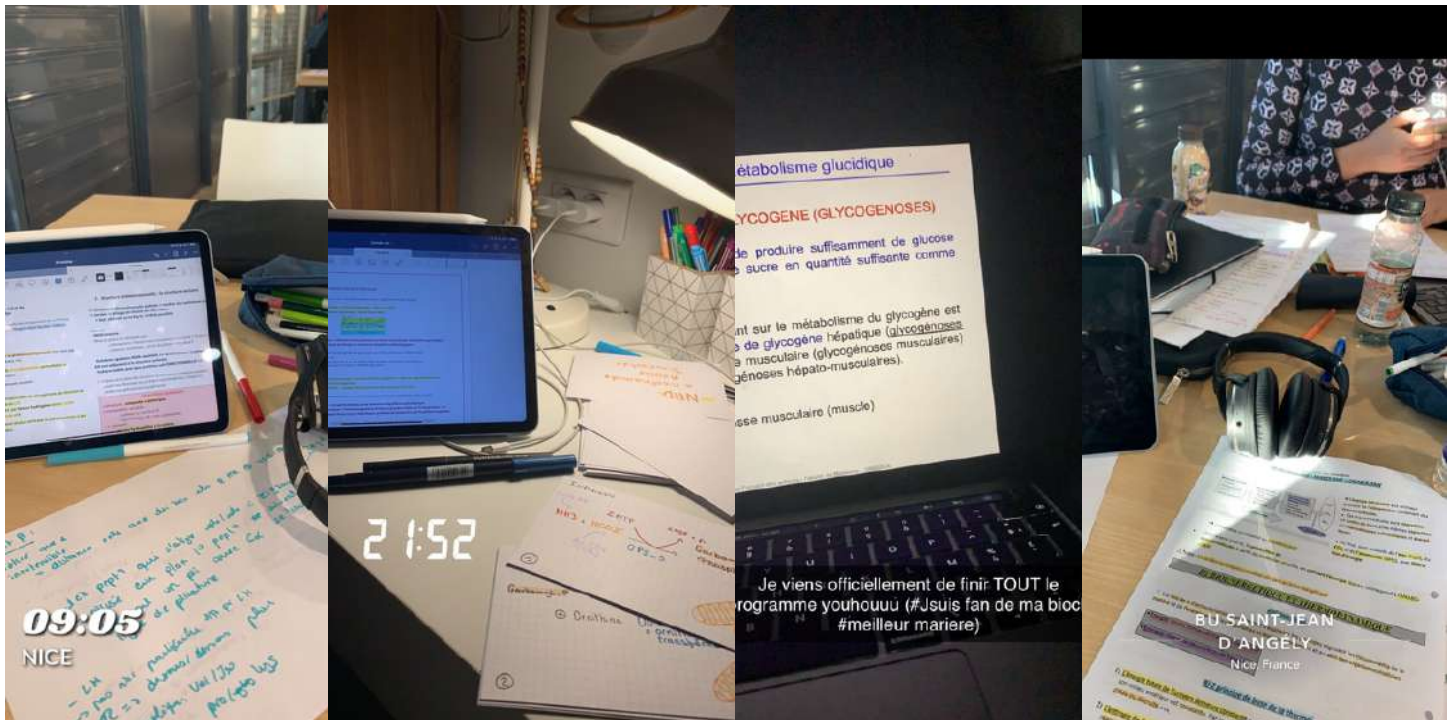
*#vu qu'il ya bcp d'ATP, cet ATP va inhiber notre PFK-1 et vu qu'il y a bcp d'ATP, le citrate produit lors du CK va pas continuer son cycle pour faire de l'ATP, car on en a deja bcp, mais il va sortir et allez inhiber notre PFK-1, le corps est bien fait :)*



Rappel : lorsque le citrate est passé côté cytoplasmique en plus d'inhiber la PFK-1, il va redonner de l'Acétyl-Coa et va permettre de transformer le glucose en acide gras par la lipogenèse  
*#c pk vous allez grossir quand vous bouffer trop de sucre, vous reverrez tout ça dans le MB lipidique miam*

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	[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	[insuline] élevée Réaction sens production F 2,6-BisP Activation de PFK-1 par F 2,6-BisP	glycolyse ↑ néogluc ↓	

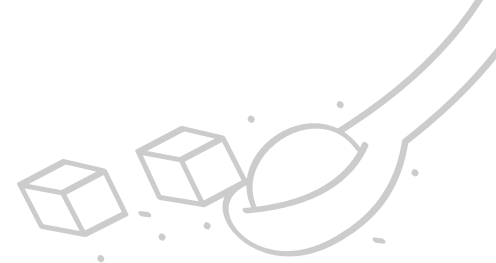
*#les recap ma passion, il est trop clair ce tableau et c a connaitre +++*



*#on parle du fait que j'ai pris que des photos de bioch lors de ma las2 mdr, j'étais destiné pour cette matière*



## II- Régulation de la pyruvate kinase



- Régulation du flux sortant de la glycolyse *#rappel*
- La Pyruvate kinase (PK) permet de transformer le Phosphoénolpyruvate (PEP) en Pyruvate *#rappel*

Régulation général donc dans le foie ou muscle	<b>Effecteur POSITIF de la PK (POUR la GL)</b>	<b>Effecteur NÉGATIF de la PK (CONTRE la GL)</b>
Régulation de <u>L'EXPRESSION GÉNIQUE</u>	<b>INSULINE</b> <i>#logikk, elle veut faire entrer le sucre dans la cellule pour faire la GL donc elle encourage la PK</i>	<b>GLUCAGON</b> <i>#logikk la même mais dans le sens inverse, elle encourage la sortie du sucre de la cellule pour qu'il aille dans le sang</i>
Régulation <u>ALLOSTÉRIQUE</u>	<b>[AMP]</b> (rôle de l'adénylate cyclase) <i>#logik aussi, AMP -&gt; faible énergie -&gt; on veut faire la GL enft</i>	<b>[ATP]</b> (rôle de l'adénylate cyclase) <b>Acétyl-CoA</b> <i>#si ya de l'Acétyl-CoA -&gt; GL a fait du pyruvate qui devient de l'acétyl-coA par la PDH = en gros la GL marche donc on veut la stop</i> <b>Alanine (foie)</b>
Régulation <u>COVALENTE (FOIE SEULEM)</u>	//	<b>Phosphorylée</b> -> Enzyme moins active

L'alanine est un transporteur des molécules de NH<sub>3</sub> dans le sang en provenance du muscle. Elle est importante car est un des **substrats de la NGG** (donc si on a de l'alanine ça veut dire qu'on veut faire la NGG et donc pas la glycolyse). Elle va donc inhiber la pyruvate kinase ++

*#quand vous allez voir le catab des AA + NGG ça va être plus clair*

*#allez reste plus rien force, tjrs pensez logique pour les régulations*





## A) La pyruvate kinase HÉPATIQUE

#pour votre plus grand bonheurrrrr c la même que la PFK-1 youhou ya juste pas de citrate (done de ph), mtn ya de l'alanine du coup

EFFETS		EFFECTEURS	MECANISMES	
ACTIVATION <b>PK</b>		AMP	Rôle de adénylate kinase	ALLOSTÉRIQUE
		Fructose 1,6-BisP	Relation PFK-1 et PK	
INHIBITION <b>PK</b> Réduction affinité de <b>PK</b> vis-à-vis de PEP		ATP	Contrecarre l'effet AMP	
		Acétyl-CoA	↑ la néoglucogénèse	
		Alanine		
<b>PK</b>	Phosphorylée	[glucagon] élevée Enzyme moins active Néoglucogénèse favorisée	glycolyse ↓ néogluc ↑	COVALENTE
	Déphosphorylée	[insuline] élevée Enzyme plus active glycolyse favorisée	glycolyse ↑ néogluc ↓	

## B) La pyruvate kinase MUSCULAIRE

**Il n'y a pas de régulation covalente au niveau de la pyruvate kinase musculaire**

**+++**

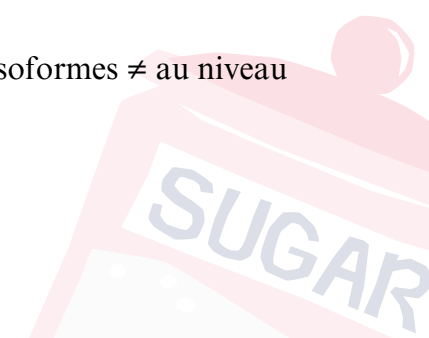
→ L'objectif ici est de faire de la glycolyse par rapport à un besoin énergétique des muscles, donc on n'aura pas besoin de venir réguler par phosphorylation.

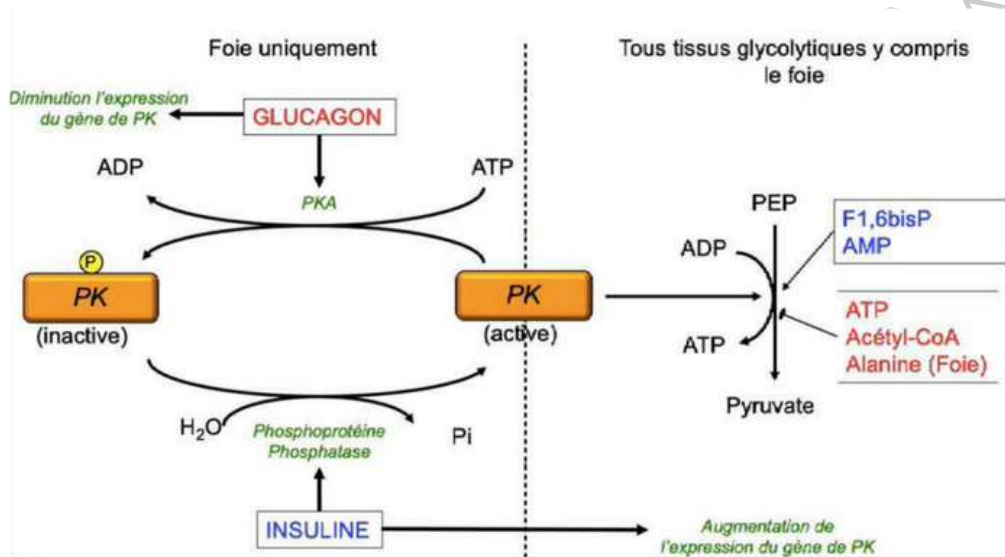
En effet, la phosphorylation hépatique par le glucagon se fait par activation de la voie l'AMPc de la PKA mais cette voie est également activée par l'adrénaline qui a surtout un rôle au niveau du muscle.

#soyez patient vous comprendrez plus tard dans le semestre

→ Lorsque l'on a un **signal adrénérique au niveau musculaire c'est qu'on a besoin d'énergie** pour la contraction musculaire donc **l'adrénaline n'a aucun intérêt à réguler par phosphorylation la pyruvate kinase car si elle venait phosphoryler l'enzyme ça l'inactiverait et donc on bloquerait la glycolyse au niveau du flux sortant.**

→ C pk il n'y a PAS de régulation par phosphorylation et pourquoi il y a des isoformes ≠ au niveau hépatique et musculaire.





*#récap ça change pas, vous voyez ? y a peut être bcp de page en bioch mais y a trop de répétition*

#### IV- NGG / GL

La Glycolyse et la NGG sont des voies qui sont réciproques. Elles :

- ont des intermédiaires communs, (sauf pour l'Oxaloacétate (OAA))
- des enzymes qui sont communes
- 4 enzymes qui sont bien spécifiques de la NGG

On va avoir des mécanismes de régulation réciproque. Pour la NGG on va avoir besoin de réguler aussi ces enzymes clés par des mécanismes allostériques et par la régulation de l'expression des gènes. *#pour le découvrir il faudra attendre le prochain épisode hehe toudoummmm*

*#et voilaaa, en vrai ca vous parait super dur là mais ca va aller avec le temps promis*

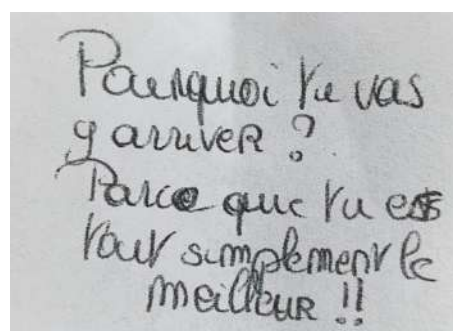
Dédi :

-> Dédi à toi, je te souhaite de tout cœur la réussite, il n'y a pas bcp de places en P2 mais y'en a une pour toi <3

-> Dédi à la TTR c'était trop biennn

-> Dédi aux régulations qui étaient HP avant mais c plus le cas donc tu va m'apprendre tout ça mdr

Bref, je vous laisse sur cette photo, bon couragee



*#mot d'une inconnue qui m'a fait plaisir donc tu vas le lire aussi*