

Régulation NGG



RECAP

A partir de **Lactate / AA / Glycérol** ou acide gras impairs → **Pyruvate** dans le **CYTOPLASME**

Entrée du Pyruvate dans la **MITOCHONDRIE** grâce à la *pyruvate translocase*

1^{ère} étape : **Pyruvate** → **Oxaloacétate** **Pyruvate Carboxylase**

Sortie de l'OAA dans le **CYTOPLASME** via la *navette Malate-Aspartate*
 Malate si le précurseur est l'Alanine // Aspartate si le précurseur est le Lactate
Jamais 2 A ensemble

2^e étape : **OAA** → **PEP + CO₂** **PEPCK**

3/4/5/6/7/8^e étapes : c'est kom la GL flemme de l'écrire (et ça va vous faire peur)

9^e étape : **F 1,6BP** → **F6P + Pi** **F1,6BiPhosphatase**

10^e étape : **F6P** → **G6P** **Phosphoglucomutase**

G6P dans le **RETICULUM ENDOPLASMIQUE** grâce à un transporteur

11^e étape : **G6P** → **Glucose** **Glucose 6 Phosphatase**

#Dieu merci j'ai pas à faire les recap, merci minhat jpppp

#pour rappel, la NGG a besoin de **3 compartiments cellulaires** ≠ :

- Le **Cytosol**
- La **Mitochondrie**
- Le **Réticulum Endoplasmique**

Même si la NGG est la voie réciproque avec la GL, et donc qui ont des intermédiaires communs, on a l'Oxaloacétate : celui-ci est uniquement produit au niveau de la NGG à partir du pyruvate pour redonner du phosphoénolpyruvate.

Les **activités enzymatiques doivent être contrôlées de façon réciproque entre la GL et la NGG**

En ce qui concerne la NGG, on va avoir 2 mécanisme contrôlant les enzymes-clés :

- **Modification ALLOSTERIQUE** des activités enzymatiques
- **Induction ou répression de la SYNTHÈSE** des enzymes

#n'ayez pas peur de ce cours, il est super court et plutot simple , lets goo



→ On a 4 enzymes clés qui vont réguler des étapes importantes :



- La **Pyruvate carboxylase** (étape 1)
- La **PEPCK** (étape 2)
- La **fructose 1,6 BisPase** (étape 9)
- La **glucose 6-phosphatase** (étape 11)

C'est au niveau de ces 4 enzymes qui aura des points de régulation de la NGG, avec des régulations :

- Au niveau de **l'expression** : pour la **glucose 6-phosphatase et la PEPCK**
- **Allostériques** : pour la **fructose 1,6 BisPase et la pyruvate carboxylase**

I- Régulations Allostériques

A) Pyruvate Carboxylase (étape 1)

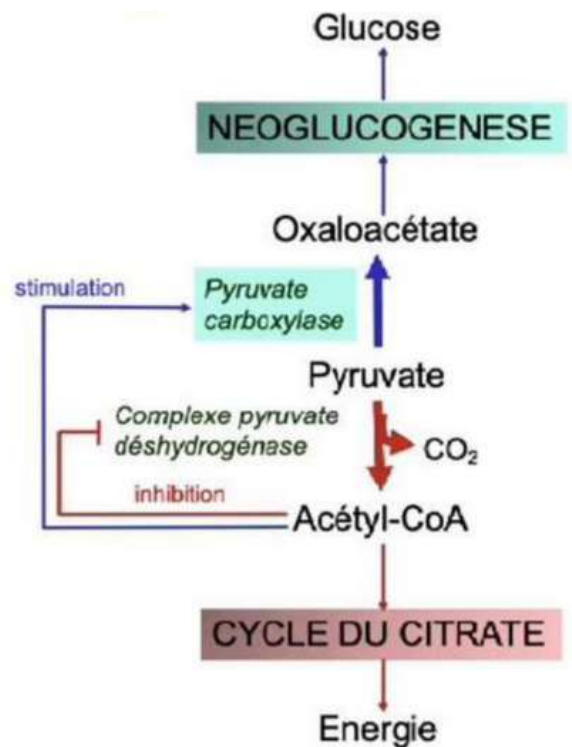
Pour rappel, la PC va permettre de donner l'OAA à partir du pyruvate. Elle est **régulée positivement par de fortes concentrations d'Acétyl-CoA +++**

Lorsque la concentration d'Acétyl-CoA augmente, on va faire augmenter/dépasser la vitesse du Cycle du Citrate, et va venir :

➤ **Réguler négativement la Pyruvate Déshydrogénase (PDH)**
#qui transforme le Pyruvate en Acétyl-CoA, dep vu qu'il ya bcp d'AcétylCoA donc sert a r de l'activer donc on stop

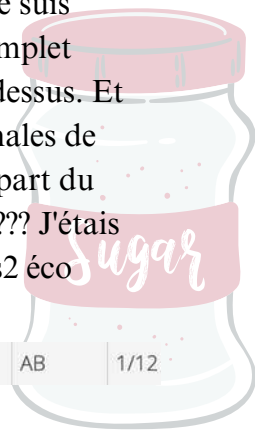
➤ **Réguler positivement la Pyruvate Carboxylase** afin que le pyruvate donne de l'OAA *#et pas de l'Acétyl-CoA*

→ On s'engage donc à ce moment-là dans la NGG pour produire du glucose.



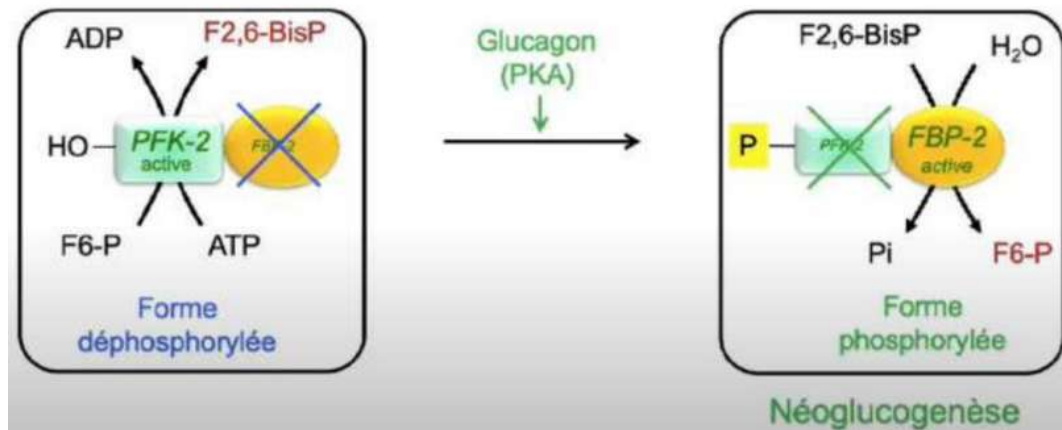
Anectode by Ramifié :

J'étais vrmt le bouffon de service en las2 quand j'y pense mdr. On avait décidé de faire un drive où chacun met ce qu'il a comme support en licence comme ça on s'aide tous quoi. Moi je ne repassais pas le s2 de santé, je suis donc allé à tous les cours d'éco et j'avais faits un bête de drive bien complet avec de belles fiches et tout. Les autres las2 y avait accès et il bossait dessus. Et là, après les partiels du s4 j'apprends que certains las2 avaient des annales de partiels en sachant qu'en éco les profs refont tomber les mêmes la plupart du temps. Donc c fou ils ont rien dit, ils ont gardé les annales pour eux ??? J'étais vénère mais c Dieu qui donne j'ai fini premier en licence parmi les las2 éco chehhh mais quand même par principe ...



#dsl je vous montre la licence carrément je suis trop fière mdr

B) Le Fructose 1,6 BisPhosphatase (étape 9)



#je peux plus me le voir ce schéma oskour

Le **fructose 2,6 BisP** va être un **régulateur négatif de la NGG** #logique vu qu'il régule positivement la **GL**. Il est produit par la PFK-2 (sous forme déphosphorylée/activité kinase).

Dans le cadre de la NGG, le glucagon est sécrété (veut + de glucose), il va venir phosphoryler la PFK-2 (via la PKA : rappel) qui sera sous sa forme phosphorylée donc sa forme phosphatase sera active les contraires s'attirent → FBP-2 → Son objectif est d'inhiber la production de fructose 2,6 BisP

La FBP-2 va déphosphoryler le fructose 2,6 BisP pour donner du fructose 6-P qui sera utilisé pour la NGG

- On diminue la production de cet effecteur allostérique (F2,6BP)
- On lève l'inhibition de la Fructose 1,6 BisPhosphatase pour la NGG
- On bloque l'activité de la PFK-1 #ciao la GL

II- Régulation au niveau de l'expression

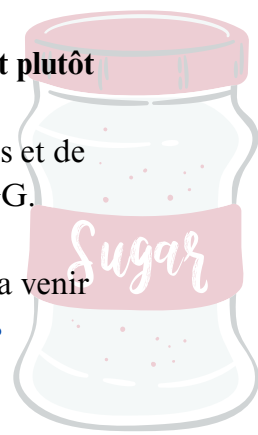
A) Régulation au niveau de la transcription

Si on veut faire la NGG, c'est que l'on a une diminution de la concentration en glucose dans le sang, on a un signal indiquant qu'il faut produire du glucose très rapidement. Donc le **GLUCAGON** va **augmenter l'expression des gènes codants** pour :

- la **PEPCK**
- la **glucose 6-Pase**

Très souvent on assimile la **régulation par l'expression des gènes par des mécanismes qui sont plutôt longs (=sur le long terme)**. Mais pour la PEPCK et la glucose 6-Pase, l'effet du glucagon sur l'augmentation de l'expression des gènes est très rapide ce qui permet de synthétiser ses gènes et de les avoir actifs très rapidement pour pouvoir produire les molécules de glucose dans la NGG.

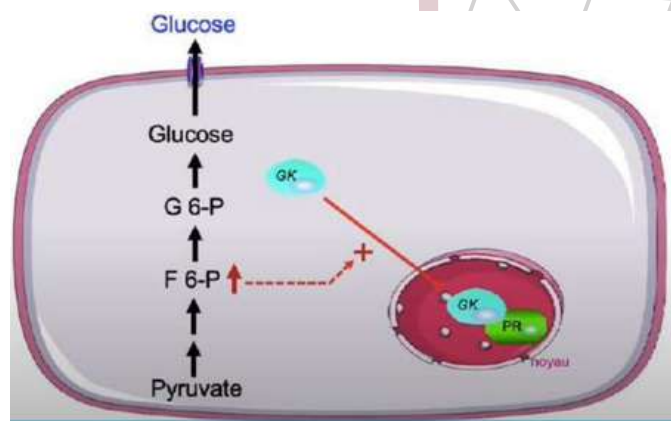
En même temps qu'elle augmente l'expression de ces gènes de la NGG, le GLUCAGON va venir **diminuer l'expression de la Pyruvate Kinase** et donc verrouiller/ bloquer la GL. #easy non ?



B) Verrou de la Glucokinase

Lorsqu'on est dans la NGG, on a besoin de produire du glucose : les **fortes concentrations en F6P vont venir bloquer la glucokinase.**

En effet, ce fructose 6-P va venir interagir avec la protéine régulatrice, favoriser la liaison avec la glucokinase et donc l'entraîner au niveau du noyau. (cf régu GL)

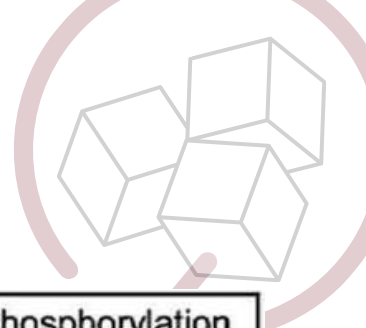


La glucokinase ne sera plus présent dans le cytoplasme et donc il n'y aura pas de phosphorylation du glucose qui pourra donc être libéré dans la circulation sanguine. On a donc un mécanisme de **protection hépatique pour ne pas reconsumer les molécules de glucose** qui sont produites dans les périodes de jeûne ou de carence.

La prof rappelle encore une fois que c'est un mécanisme particulier au FOIE.

RECAP

Pyruvate carboxylase	F1,6 Bisphosphatase	PEPCK & G6Pase	Glucokinase
<p>Régulation ALLOSTERIQUE :</p> <p>forte [Acétyl-CoA]</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibe la PDH (Pyruvate → Acétyl-CoA) Active Pyruvate Carboxylase (Pyruvate → OAA) <p>→ Favorise la NGG</p>	<p>Régulation ALLOSTERIQUE :</p> <p>La PFK 2 est sous forme phosphorylée/activité phosphatase sous l'action du glucagon</p> <p>Deviens le FBP-2 produisant ainsi du F6P au lieu du F2,6BP qui est effecteur allostérique POSITIF de la GLYCOLYSE</p> <p>On lève l'inhibition de la Fructose 1,6BisPhosphatase pour la NGG</p> <p>On bloque l'activité de la PFK-1</p> <p>→ Favorise la NGG</p>	<p>Le Glucagon augmente l'expression de ces gènes</p> <p>Le Glucagon diminue aussi l'expression de la Pyruvate Kinase</p> <p>→ Favorise la NGG</p>	<p>[F6P]</p> <p>Interagit avec une protéine régulatrice qui bloque la glucokinase dans le noyau : elle ne peut plus phosphoryler le glucose</p> <p>→ Augmentation du glucose sanguin</p> <p>→ Favorise la NGG</p>



III- Régulation réciproque et coordonnée : GL vs NGG

	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-genèse	Pyruvate carboxylase		Acétyl-CoA	
	Fructose 1,6 Bis-Phosphatase	AMP, Fructose 2,6-BisP	ATP	

Lorsqu'on est dans une situation où l'objectif est de consommer le glucose après un apport alimentaire : Pour s'assurer qu'on va normaliser la glycémie, au niveau hépatique :

- On réapprovisionne les stocks de glycogène
- Et on engage la glycolyse

Inversement, lorsqu'on a besoin de produire du glucose :

- On va bloquer la GL
- Et engager la NGG (et aussi faire la Glycogénogénèse)

Donc on a ≠ mécanismes au niveau de la cellule qui seront plus ou moins spécifiques en fonction des cellules. On a vu qu'il y certains mécanismes qui sont particuliers au niveau hépatique et qui seront différents au niveau musculaire puisque ces deux tissus ont des objectifs différents.

#et voilaaaa c tout petit, c simple, c good. Si vous avez des questions go fofo

#du blabla jpp

*#même si j'ai pas major au vrai exam j'ai major un entrainement j'étais trop fière mdrrrr donc tu vois ? c quoi la dif entre toi et moi ? R, tu peux aussi le faire donc **DONNE TOUT FRR**
Place aux dédi :*

*-> Dédi à marlène votre tut de pharmacie qui est trop sympa
-> Dédi à Anne, ma manager au travail d'été jppp j'l'aime trop
-> Dédi à Ines, Lucie, Virginie, Samuel, Marco, Masha et Max qui m'ont fait passer un job d'été bec trop drôle. On faisait des baccalauréat quand y'avais pas de client jpp*



#c ciiaooo, bon courage les amis

