

La « régulation » de la glycolyse : quelques éléments de réflexion et les schémas associés

L'objectif est :

- de produire en colles ou à l'écrit **un schéma fonctionnel correct** illustrant cette notion
- de pouvoir **l'intégrer sur demande à un schéma plus large** sur l'énergétique ou le métabolisme cellulaire
- de **savoir de quelles cellules on parle** exactement car tout ne s'applique pas n'importe où, et laquelle viser
- de comprendre les guillemets au mot **régulation**, et de choisir « contrôle » quand il faut
- d'y réinvestir des notions développées dans d'autres chapitres (biochimie, enzymes...)

Tous les schémas seront construits par complications successives à partir de la cellule de base banale, les suivantes ayant uniquement des choses en plus, rien en moins.

Attention :

- ce sont des schémas de l'ancien programme avec les commentaires manuscrits de l'époque et qui n'ont pas été repris → **faire le lien avec le vôtre et ne pas appliquer au pied de la lettre ce qui est manuscrit, se référer aux consignes du programme qui impose deux points de contrôle uniquement :**
 - o **le contrôle de la PFK1, qui est un contrôle à l'intérieur de la glycolyse**
 - o **et le contrôle de la glycogène phosphorylase qui est un contrôle connecté à la glycolyse**
- la fin de la glycolyse se prolonge sur les schémas soit par la respiration mitochondriale, soit par la fermentation selon les sujets, voire des interconversions moléculaires, et on peut la relier également aux triglycérides (voir le travail sur les schémas de synthèse du métabolisme cellulaire)

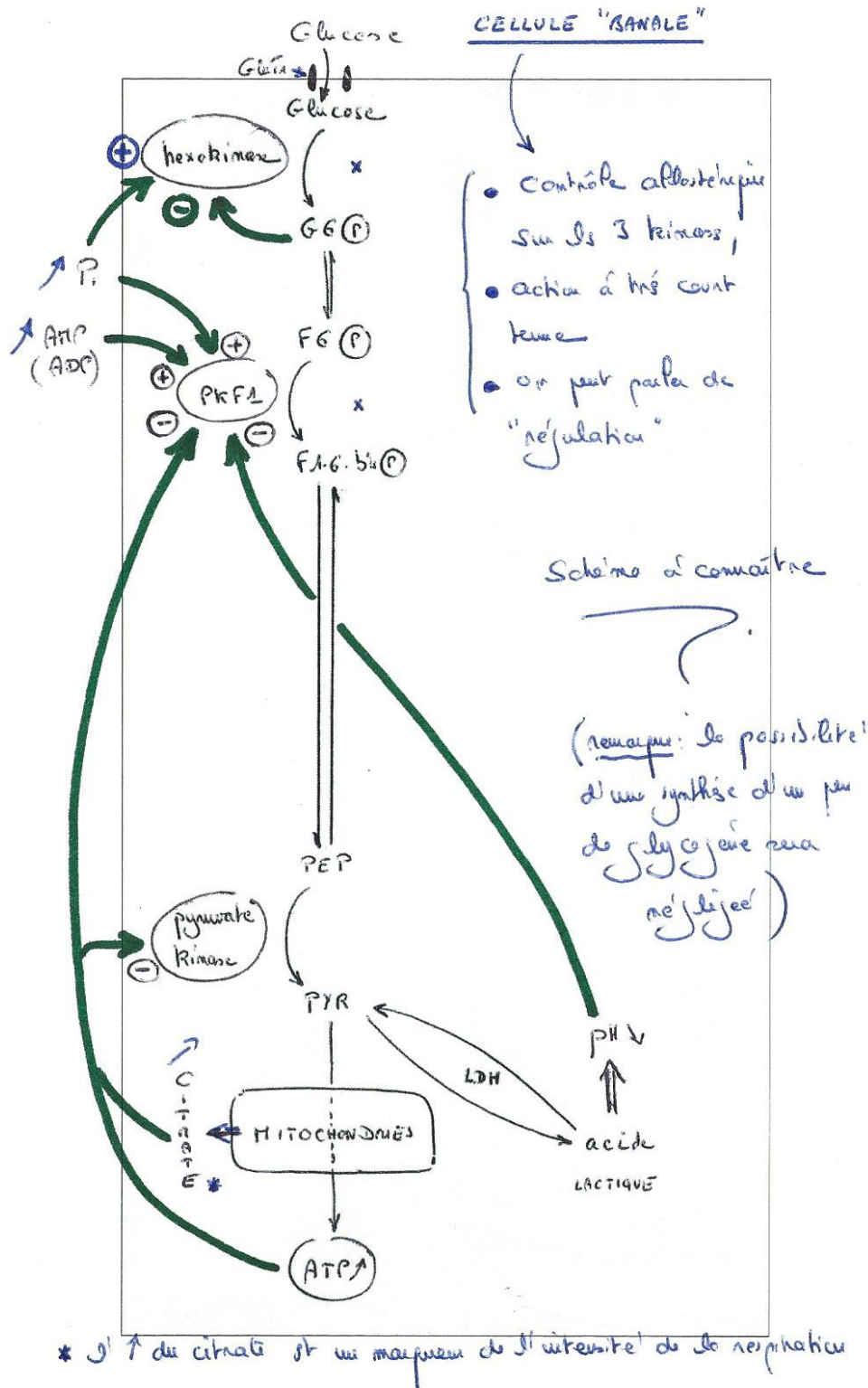
Page 2 : cellule banale → le minimum à connaître

Page 3 : cellule musculaire → **la cellule à cibler pour les sujets ? et donc le schéma mémorisable de sup ?**

Pages 4 et 5 cellule hépatique → étoile

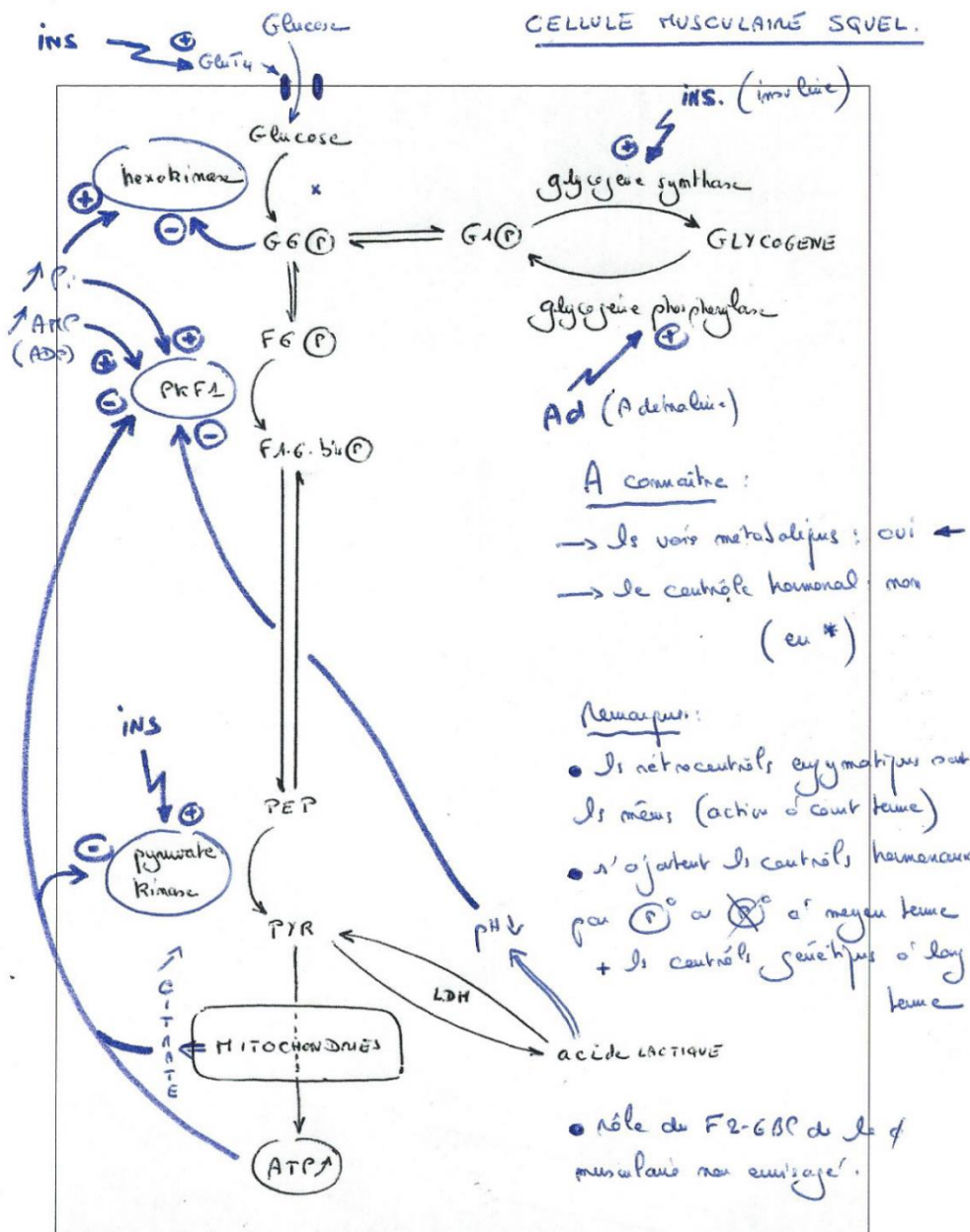
Premier cas : une cellule banale et la régulation de la glycolyse

- mot « régulation » adapté ? plutôt oui ; on a bien un phénomène - ici la glycolyse - maintenu autour d'une valeur de consigne grâce à des rétrocontrôles négatifs conditionnés par la demande énergétique de la cellule
- NB le rôle essentiel des trois enzymes-clés sensibles aux rétrocontrôles négatifs respiratoires (ATP, citrate), et aux contrôles positifs de l'AMP et du Pi (qui ne sont pas des « rétro »), mais seule PFK1 exigée, donc schéma à simplifier
- on négligera pour les cellules banales la très faible production possible de glycogène ainsi que le rôle d'une hormone, le cortisol, sur la protéolyse (HP)
- le contrôle de l'approvisionnement est passif : si forte consommation interne \Rightarrow le glucose entre abondamment selon son gradient via GluT1 ; si faible consommation interne \Rightarrow gradient plus faible et entrée diminue
- lien avec les autres chapitres :
 - o le contrôle précis de l'hexokinase est détaillé dans le cours sur les macromolécules et les enzymes HP désormais
 - o le contrôle (majeur) de la PFK1 est détaillé dans le cours d'énergétique, car ciblé par le programme ; + cf. mise en ligne dédiée dans les annales de DS (complément de cours déguisé)
 - o pour GluT : voir membranes ; ici c'est GluT1



Deuxième cas : une cellule musculaire et le contrôle de la glycolyse

- le mot « régulation » adapté ? plutôt oui mais pas seulement, donc non. On la même chose que pour une cellule banale – donc de la régulation - mais s'ajoute le stockage abondant de glycogène qui est du contrôle en fonction des besoins du muscle
- rôle essentiel des trois enzymes-clés : idem et donc seule PFK1 ciblée
- une première spécificité, le stockage « égoïste » du glycogène : pas de glucose 6 phosphatase donc pas de retour possible au glucose depuis le G6P ; le G6P produit par hydrolyse du glycogène est dévié vers la glycolyse et consommé sur place (rappel : le G6P n'est pas reconnu par les GluT ; ici c'est GluT4 l'isoforme musculaire qui est impliqué)
- une deuxième spécificité corrélée à la première : la sensibilité aux hormones circulantes
 - o l'insuline stimule la glycogénogénèse (synthèse de glycogène) ; elle agit en stimulant la glycogène synthase (par sa déphosphorylation) et en inhibant la MGP par sa déphosphorylation également (MGP = glycogène phosphorylase musculaire)
 - o l'adrénaline fait l'inverse et stimule la glycogénolyse
 - o le glucagon n'agit pas sur le muscle (et on négligera le rôle d'une hormone, le cortisol, sur la protéolyse HP)
- le contrôle de l'approvisionnement est passif et actif à la fois : pour passif idem cellule banale, mais en plus l'insuline stimule la translocation des récepteurs GluT4 depuis les endosomes vers la membrane plasmique ce qui favorise l'entrée du glucose (HP)
- les voies de transduction : celles-ci ne sont pas ciblées par le programme ; récepteur adrénérgique et voir de l'AMPc + protéine kinase A pour l'adrénaline ; récepteur-enzyme (HP) pour l'insuline puis Pip2 kinase et protéine kinase B ; dans les deux cas des phosphorylations/déphosphorylations en cascade, ça OK, à connaître pour le cours sur les enzymes
- lien avec les autres chapitres (en plus de ceux évoqués page précédente) :
 - o le contrôle de la MGP est l'exemple majeur du cours sur les enzymes pour illustrer le contrôle par modification covalente d'où l'idée de le réinvestir ici et de cibler la cellule musculaire. Schéma ci-dessous à compléter avec la chaîne de phosphorylations.
 - o la voie de transduction AMPc dépendante initiée par l'adrénaline est celle de l'expérience historique de Sutherland du cours de spé sur la circulation (mais Sutherland travaillait sur des cellules hépatiques, même voie)
 - o et bien sûr on parle d'hormones donc communication

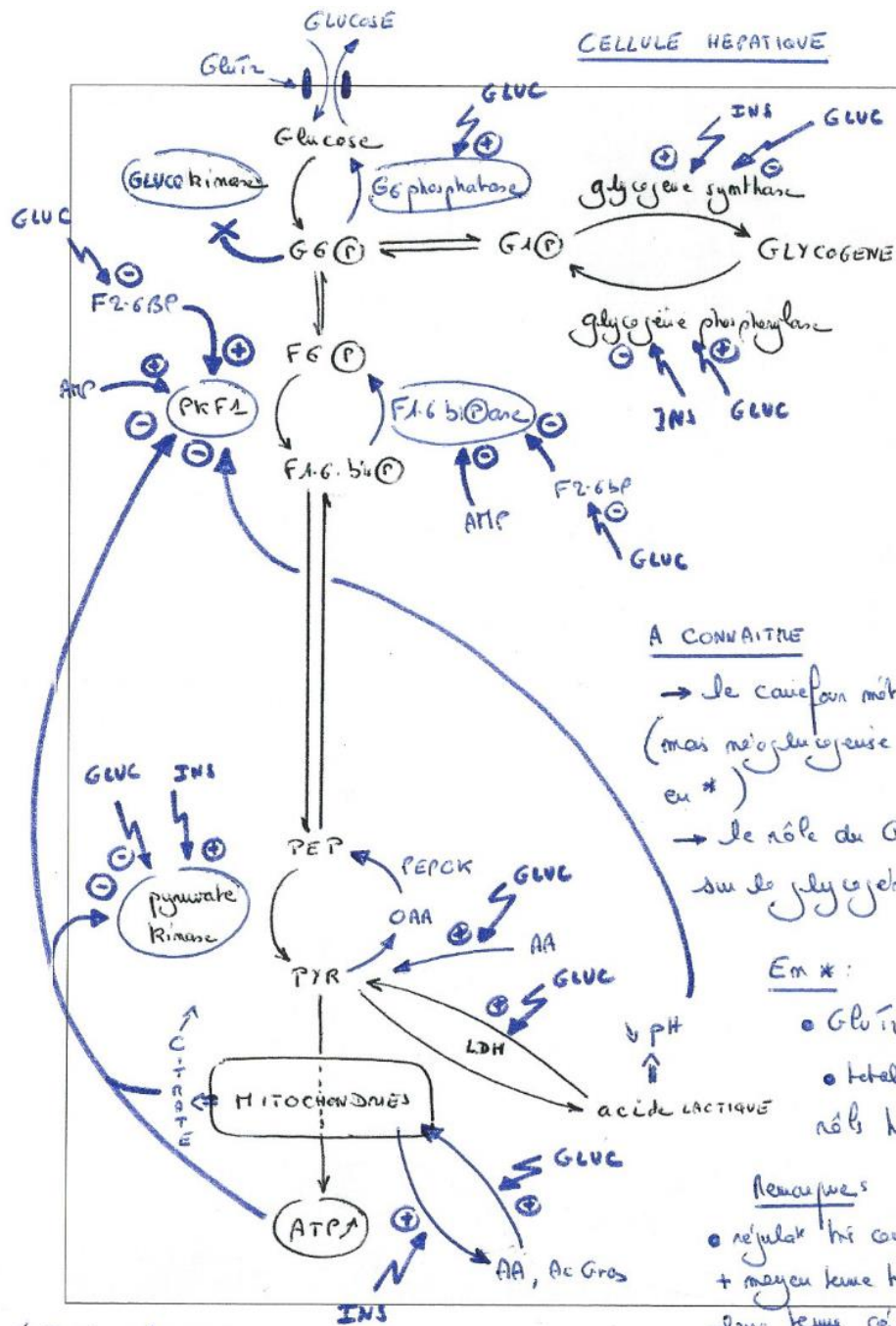


Troisième cas : la cellule hépatique et le contrôle de la glycolyse

A partir de là, **on passe en étoile** vraisemblablement. Mais c'est intéressant à lire si on se sent, sinon s'arrêter au schéma précédent car ça va se densifier

- « **régulation** » : **oui mais pas seulement, donc non** ; comme pour la cellule musculaire sauf que c'est encore plus riche
- **rôle essentiel des trois enzymes-clés : idem mais un contrôle supplémentaire par le fructose2-6bP et la PFK2** (désormais totalement HP et non cité en sup)
- **une première spécificité, le stockage « altruiste » du glycogène** : comme pour le muscle, possibilité de stocker beaucoup de glycogène mais fabrication d'une enzyme hépatique spécifique : la glucose6 phosphatase \Rightarrow le G6P peut alors être retransformé en glucose et sortir dans le sang pour alimenter le reste de l'organisme (un exemple de protéome cellulaire spécifique)
- **une deuxième spécificité corrélée à la première : la sensibilité aux hormones circulantes**. Comme pour le muscle des hormones viennent contrôler le métabolisme glucidique
 - o **l'insuline : idem cellule musculaire, elle stimule la glycogénogénèse** (synthèse de glycogène) ; elle agit en stimulant la glycogène synthase (par sa déphosphorylation) et en inhibant la MGP (par sa déphosphorylation également)
 - o **l'adrénaline fait l'inverse et stimule la glycogénolyse**
 - o **le glucagon** agit sur le foie : activation de la glycogénolyse et inhibition de la néoglucogénèse par phosphorylation des deux enzymes antagonistes
- **une troisième spécificité : la néoglucogénèse**, elle aussi corrélée aux précédentes. Le foie est capable de fabriquer du glucose à partir de différents précurseurs non glucidiques (acides aminés, lactate, glycérol) avant de le déverser dans le sang. C'est partiellement une glycolyse à l'envers sauf pour la dernière étape entre le PEP et le pyruvate qui est irréversible d'où un retour par une dérivation complexe. A noter deux enzymes essentielles pour l'inversion : le G6 phosphatase (cf. plus haut) et la fructose1-6 biphosphatase
- **le contrôle de l'approvisionnement** : il est intéressant de noter que **le transporteur hépatique est GluT2 (une quatrième spécificité)**, de Kd nettement supérieur à celui de GluT1 donc avec moins d'affinité. Conséquence : le foie ne se met à stocker qu'en excès de glucose et le reste du temps ne détourne pas à son profit le glucose qui est alors capté par les cellules banales et leur GluT1
- **une cinquième spécificité : l'hexokinase est remplacée par la glucokinase**, insensible eu rétrocontrôle inhibiteur par le G6P d'où stockage +++ (HP)
- **une dernière spécificité : l'intervention du fructose2-6 biphosphate** dans le contrôle de la glycolyse, un puissant activateur de la PFK1. Le glucagon inhibe la PFK2 d'où moins de F2-6P d'où inhibition de la glycolyse (essayer de comprendre avec le schéma de la dernière page)
- **les voies de transduction** : comme pour le muscle : récepteur adrénérgique et voir de l'AMPC – protéine kinase A pour l'adrénaline, récepteur-enzyme pour l'insuline puis PiP2 kinase et protéine kinase B ; dans les deux cas des phosphorylations/déphosphorylations en cascade. Et pour le glucagon, AMPC et chaîne de phosphorylation initiée la protéine kinase A
- lien avec les autres chapitres (en plus de ceux évoqués dans ce qui précède) :
 - o **le contrôle de la MGP est l'exemple majeur** du cours sur les enzymes pour illustrer le contrôle par modification covalente. La glycogène phosphorylase hépatique n'est pas la même mais on considérera que son contrôle passe par les mêmes phénomènes d'où réinvestissement et transposition
 - o **GluT, perméases et Kd**

Un schéma et des extensions explicatives page suivante



(GLUC = glucagon
 INS = insuline)

A CONNAITRE

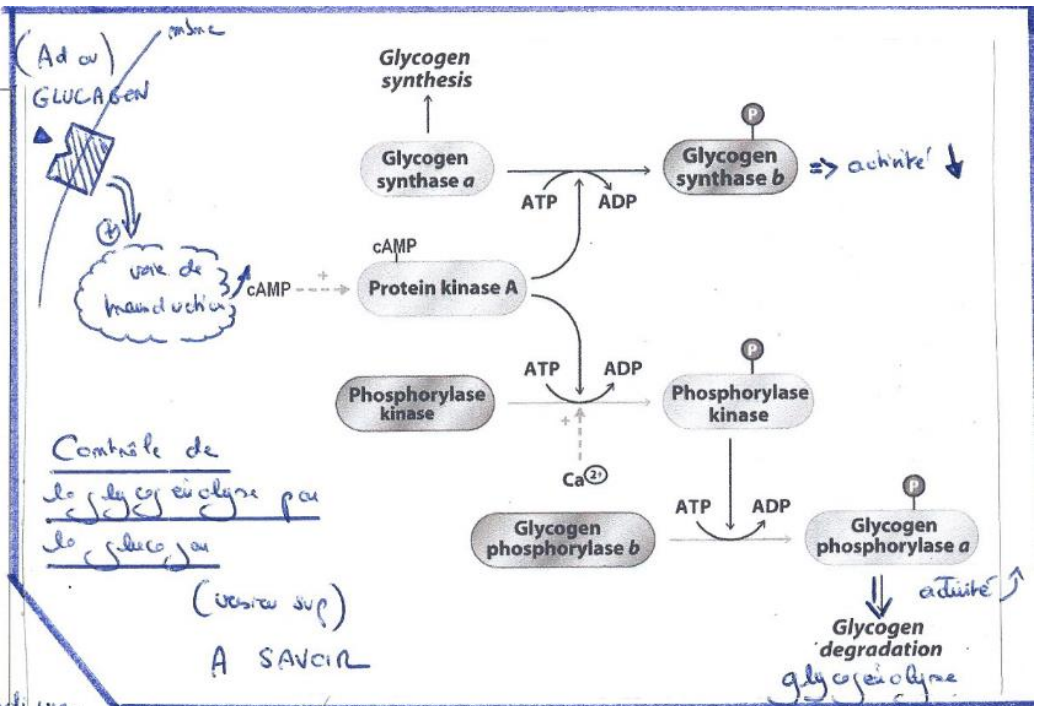
- le caractère métabolique (mais ne glycolyse pas directement en *)
- le rôle du Glucagon sur la glycolyse

En * :

- Glu et Km
- totalité des rôles hormonaux

Remarques

- réguler les courbes E + moyen comme hormonaux + long terme génétique



Contrôle via le glucagon et le F2,6P

