

METABOLISME GLUCIDIQUE : 1ERE PARTIE

OBJECTIF

→ Permettre et maintenir un **apport constant et suffisant** de **glucose** aux tissus dépendants de ce sucre (cerveau, GR et médullaire rénale, testicules), par différents moyens :

➤ POST-PRANDIAL :

- En reconstituant les réserves : glycogénogenèse et lipogenèse

➤ POST-ABSORPTIF (carence) :

- En mobilisant les réserves : glycogénolyse
- En produisant du glucose de novo : néoglucogenèse
- En épargnant le glucose et mobiliser des substrats de remplacement : lipolyse et cétogénèse.

CONSOMMATION, DIGESTION, ABSORPTION, TRANSPORT

A. Digestion des glucides

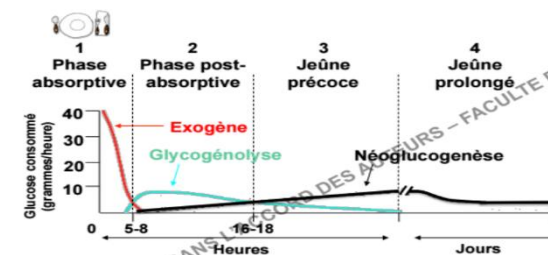


1 : Enzymes du TD : Amylase salivaire, Amylase pancréatique

2 : Enzymes intestinales : Maltase, Lactase, Sucrase

→ Les glucides sont UNIQUEMENT absorbés sous forme de monosaccharides.

B. Consommation du glucose au cours du temps



1: Consommation et stockage de glucose (glycogénogenèse et lipogenèse)

2-4: Production de glucose

2 et 3: Glycogénolyse et néoglucogenèse hépatiques

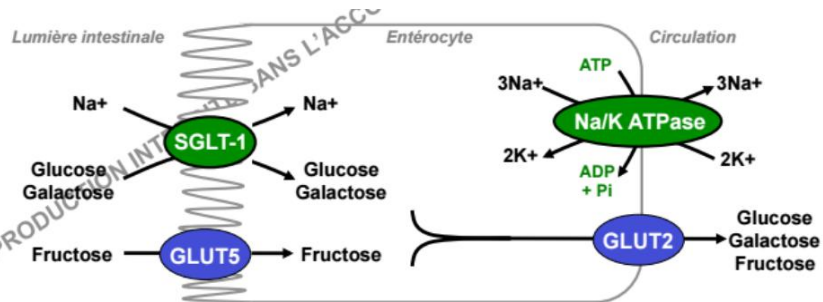
4: Néoglucogenèse hépatique et rénale
Cétogénèse hépatique
(Glucose réservé au cerveau, aux hématies et à la médullaire rénale)

C. Absorption des monosaccharides

→ 2 familles de transporteurs :

- **SGLT** : transporteur **actif** (hydrolyse ATP) couplé au **sodium** faisant passer le **glucose** et le **galactose** de la **lumière intestinale à l'entérocyte**.

- **GLUT** : Diffusion **facilitée** (pas d'ATP)
 - **GLUT 5** : transporte le **fructose** de la **lumière intestinale à l'entérocyte**
 - **GLUT 2** : transporte le **glucose, galactose et fructose** de **l'entérocyte à la circulation**



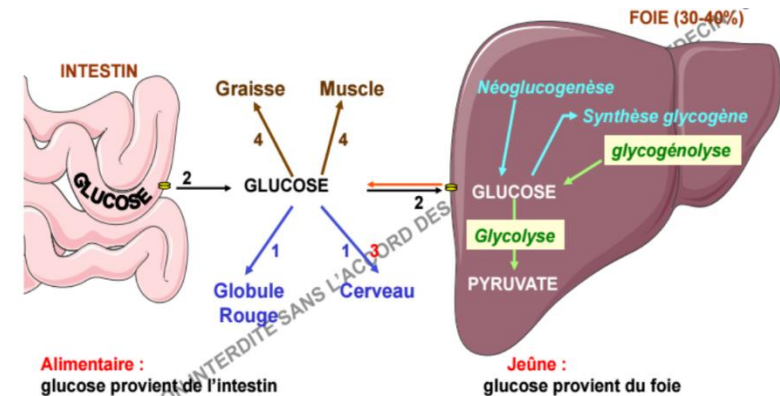
D. Transporteurs membranaires (+++)

On utilise des **isoformes du transporteur GLUT** selon le fonctionnement des tissus.

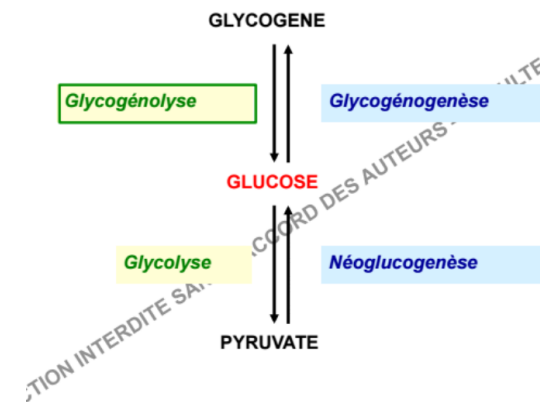
Organe	Type	Km	Propriétés
Foie, Cellules β	GLUT2	60 mM	faible affinité haute capacité
Tissu adipeux, Muscle	GLUT4	5 mM	haute affinité faible capacité Régulé par l'insuline
Cerveau/ Erythrocytes	GLUT3 / GLUT1	1 mM	haute affinité faible capacité

GENERALITES

→ Concentration du glucose dans le sang : **1g/L soit 5,5mM**

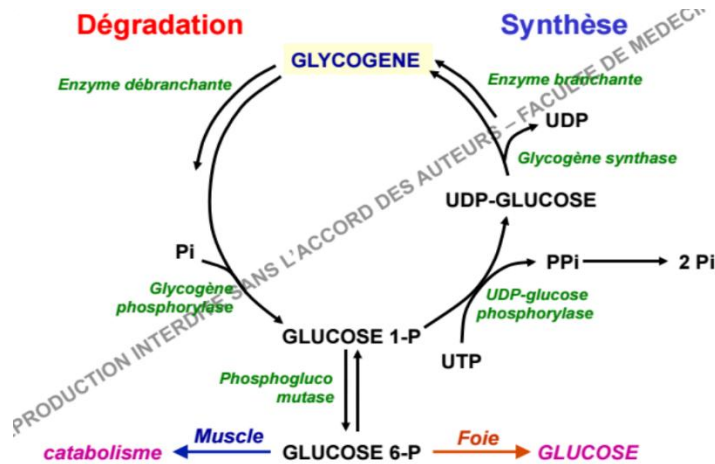


1 à 4 : identification des isoformes GLUT



GLYCOGENOLYSE

LE GLYCOGENE

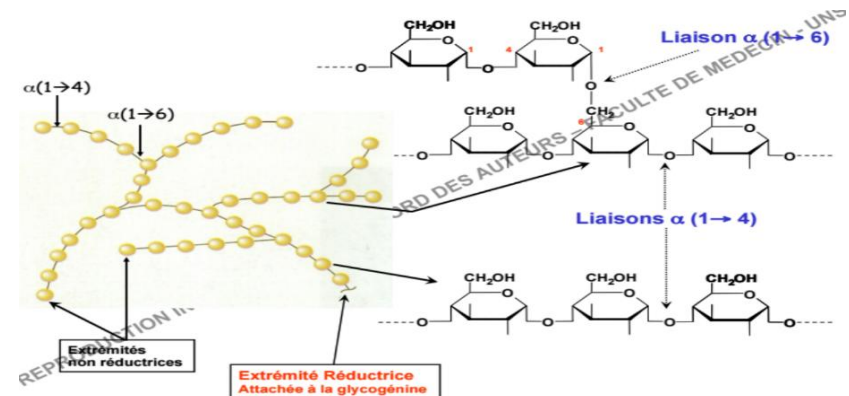


Stocké dans les granules **cytoplasmiques** des cellules **hépatiques et musculaires** (contenant la plupart des enzymes nécessaires à sa synthèse et/ou sa dégradation), le glycogène est une forme de **stockage** du glucose permettant de le distinguer avec les réserves directement utilisables. Plus **stable** et facilement mobilisable, il est peu osmotique (pas de mouvement d'eau dans la cellule).

A. Structure

- **Homo-polysaccharide** formé de **±60 000** résidus de **α-D-glucose** avec une masse de **10⁸ daltons**.
- 2 types de liaisons :
 - 1) **Linéaires** : **α(1→4)**
 - 2) **Branchements** : **α(1→6)** tous les 8 à 10 résidus

- Ainsi, le glycogène est une structure **compacte, moins fibrillaire** présentant un grand nombre d'extrémités **non-réductrices**.
- NB** : Seul le 1^{er} carbone est réducteur, ce dernier étant lié à une molécule de glycogénine.



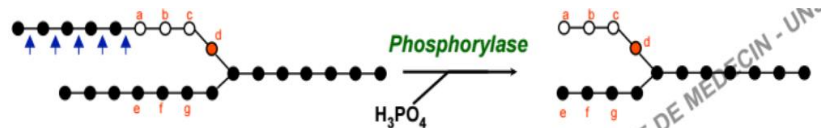
B. Stockage

	FOIE	MUSCLE
Rôle	Régulation de la glycémie lors des 1 ^{ères} heures de jeûne	Energie pour réaliser un travail
Quantité	±100g 6 à 8% du poids hépatique Epuisé en 24h de jeûne	±400g 1 à 2% du poids musculaire Epuisé en 1 à 2 jours de jeûne

GLYCOGENOLYSE

- Cette voie métabolique permet la production de glucose dans le **foie** et le **muscle** par **phosphorolyse**.
- **Rappels** : En **post-prandial**, foie et muscle stockent le glucose sous forme de glycogène. En **période éloignée d'un repas**, le foie libère du glucose pour le redistribuer aux tissus consommateurs. En **période d'activité**, les muscles libèrent le glucose pour l'utiliser sur place et produire de l'énergie.
- 2 enzymes essentielles pour cette voie : la **glycogène phosphorylase** et l'**enzyme débranchante**.

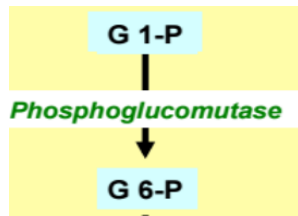
A. Glycogène phosphorylase



- Cette enzyme catalyse une réaction de **phosphorolyse** d'une liaison $\alpha(1 \rightarrow 4)$ pour produire du **glucose-1-phosphate** (G1P).



- Elle fixe le glycogène sur le site de fixation et peut agir **jusqu'à 4 résidus de la prochaine liaison $\alpha(1 \rightarrow 6)$** , en raison de la distance des sites de fixation et catalytiques.



Le **G1P** libéré, est transformé en **G6P** (par déplacement du phosphate), molécule plus réactionnelle, par la **phosphoglucomutase**, pour former un carrefour métabolique.

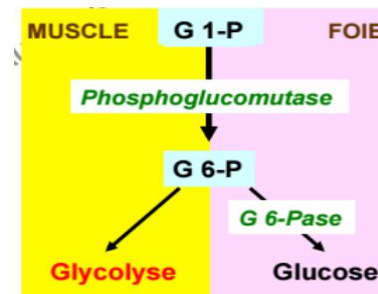
B. Enzyme débranchante

- Cette enzyme **monomérique** permet la **déramification du glycogène**.
- Elle présente, à cet effet, **2 sites actifs** :
 - **Une activité transférase** : permettant le **transfert** de **3 ou 4 résidus de glucose** vers une autre extrémité pour ne laisser **qu'un résidu** au niveau du branchement
 - **Une activité $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glucosidase** : permettant l'**élimination du dernier glucose** par **hydrolyse** de la liaison $\alpha(1 \rightarrow 6)$.

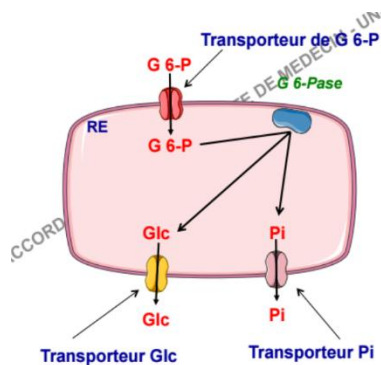


NB : A chaque clivage de ramification, **un glucose est libéré** ; il peut rejoindre alors **DIRECTEMENT** la circulation sans être phosphorylé.

C. Le glucose-6-phosphate

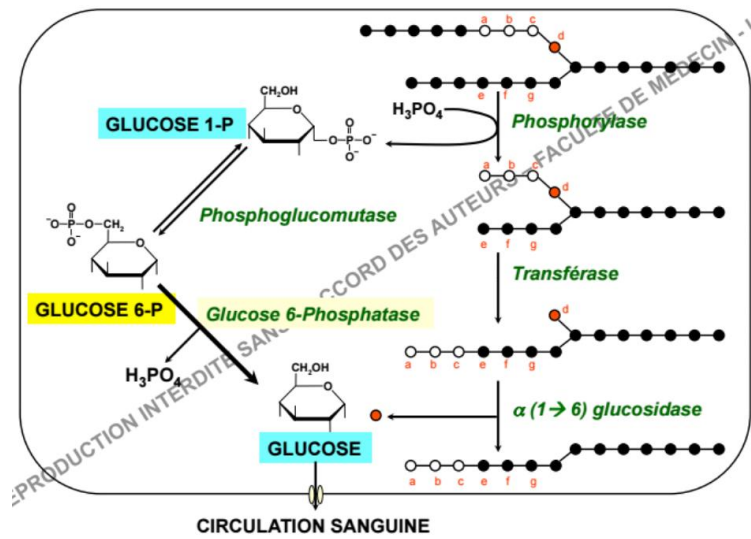


- **MUSCLE** : dégradation du glycogène en **G1P** et **quelques résidus de glucose**. Le G1P est transformé en **G6P** pour permettre très rapidement la **glycolyse** et produire de l'**énergie** nécessaire à la contraction.
- **FOIE** : Bloqué dans la cellule à cause du phosphate, le G6P est **déphosphorylé** par la **G6Pase** pour former du **glucose libre** et ainsi permettre la **redistribution** aux différents organes.



La **Glucose-6-phosphatase** est une enzyme présente **uniquement dans le réticulum endoplasmique du foie et de rein**. Ainsi, le G6P, dans le cytoplasme, doit atteindre cette région pour subir sa déphosphorylation. Pour cela, il utilise un transporteur spécifique. Après la réaction, le phosphate inorganique et le glucose utilisent d'autres transporteurs (GLUT2 pour le glucose) pour passer du RE au cytoplasme. Ces 3 transporteurs forment ensemble la **G6P translocase**.

RESUME DE LA GLYCOGENOLYSE HEPATIQUE



REGULATION

Différents types d'intervenants :

- **Enzymes** : Phosphorylase kinase (**Phk**) et la Glycogène phosphorylase (**GP**)
NB : Pas de régulation de l'enzyme débranchante !
- **Hormones** : **Insuline**, **glucagon** (foie) et **adrénaline** (muscle)
- **Effecteurs allostériques** : **AMP/ATP, G6P** et **Ca²⁺** dans le **muscle** ; le **glucose** dans le **foie**

A. Les Hormones

❖ Insuline

- Hormone **polypeptidique** synthétisée et sécrétée par les cellules **β** des îlots de Langerhans du pancréas endocrine.
- Seule hormone **hypoglycémiante**, elle est sollicitée lors de niveaux de glucose élevés
- Action principalement sur les cellules **hépatiques, musculaires** et **adipeuses** où se trouve un récepteur spécifique de cette hormone
- Elle intervient dans les situations d'**anabolisme** et **stockage** : elle **stimule** la glycolyse et la glycogénogénèse ; et **inhibe** la glycogénolyse et la néoglucogénèse.

❖ Glucagon

- Hormone **polypeptidique** synthétisée et sécrétée par les cellules **α** des îlots de Langerhans du pancréas endocrine.
- Hormone **hyperglycémiante**, sollicitée lors de niveaux de glucose faibles
- Action principalement sur les cellules **hépatiques** présentant un récepteur spécifique
- Elle **stimule** la glycogénolyse et la néoglucogénèse ; et **inhibe** la glycolyse et la glycogénogénèse.

❖ Adrénaline

- Hormone **dérivée d'amine** synthétisée et sécrétée par les **neurones** et la **médullo-surrénale**.
- Hormone **hyperglycémiante**, sollicitée lors de niveaux de glucose faibles

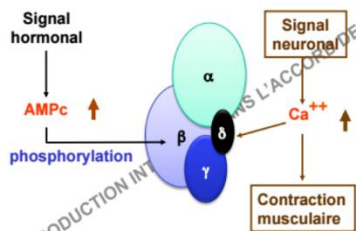
- ➔ Action principalement sur les cellules **musculaires** présentant un récepteur spécifique
- ➔ Elle **stimule** la glycogénolyse ; et **inhibe** la glycogénogénèse

- ➔ **Glucagon** et **adrénaline** exercent leur action via une **augmentation d'AMPc** et l'**activation de PKA** (phosphorylase kinase AMPc-dépendante). Leurs récepteurs présentent 7 domaines transmembranaires et forment une même famille.

B. Les Enzymes

➤ Phosphorylase kinase

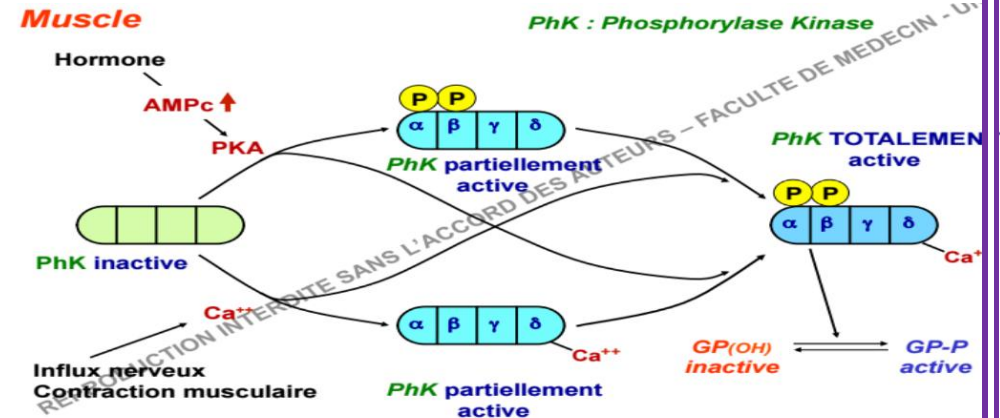
- ➔ **Hétérotétramère** (16 chaînes) présentant **4 sous-unités** :



- **α et β** : sous-unités **régulatrices**, pouvant être phosphorylées par la PKA
- **γ** : sous-unité **catalytique**
- **δ** : **Calmoduline** (présente dans le **muscle uniquement**), dissociée de l'enzyme, elle fixe le Ca²⁺ permettant la contraction.

- ➔ Régulée par des mécanismes **de phosphorylation** (glucagon dans le foie et adrénaline dans le muscle) et d'**allostérie** (Ca²⁺ dans le muscle) :

- **Déphosphorylée et sans Ca²⁺** : inactive
- **Phosphorylée et présence de Ca²⁺** : active
- **Etat intermédiaire** : partiellement active



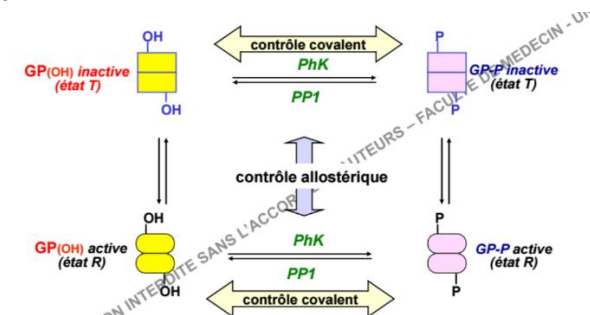
➤ Glycogène phosphorylase

- ➔ **Régulation** :

- **Covalente** : phosphorylée active, déphosphorylée inactive
- **Allostérique** : forme **R** active, forme **T** inactive

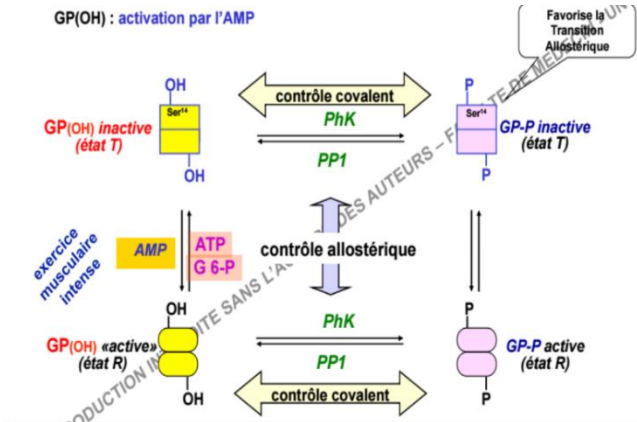
- ➔ **Régulation covalente** : **La phosphorylation favorise la transition allostérique** (vers la forme **R**). Elle dépend de 3 enzymes :

- **PKA** : phosphoryle et active la PhK
- **PhK** : phosphoryle et active la GP
- **PP1** (phosphoprotéine phosphatase 1) : déphosphoryle et inactive la GP et Phk



- ➔ Les GP du muscle et du foie sont **des isoenzymes**.

a) GP dans le muscle



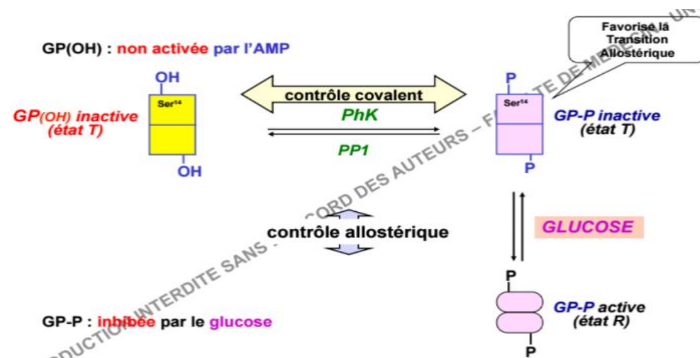
✓ Prédominance de l'allostérie sur la phosphorylation.

Lors de la contraction musculaire, l'augmentation de l'AMP entraîne l'activation allostérique de la GP(OH) sous forme R.

Lorsque les réserves énergétiques sont suffisantes, l'augmentation d'ATP et de glucose-6-phosphate entraîne l'inhibition allostérique de la GP(OH) sous forme T.

✓ Régulation très dépendante du niveau énergétique. On pourra cependant avoir aussi une phosphorylation sur la Ser¹⁴ via l'adrénaline.

b) GP dans le foie



✓ Prédominance de la phosphorylation sur l'allostérie.

Lors d'une hypoglycémie, le foie dégrade le glycogène par activation covalente de la GP. Le glucagon entraîne la phosphorylation sur sa Ser¹⁴.

Une fois la normoglycémie retrouvée, un contrôle allostérique du glucose inhibe la GP-P et expose sa Ser¹⁴ à la PP1 (activée par l'insuline).

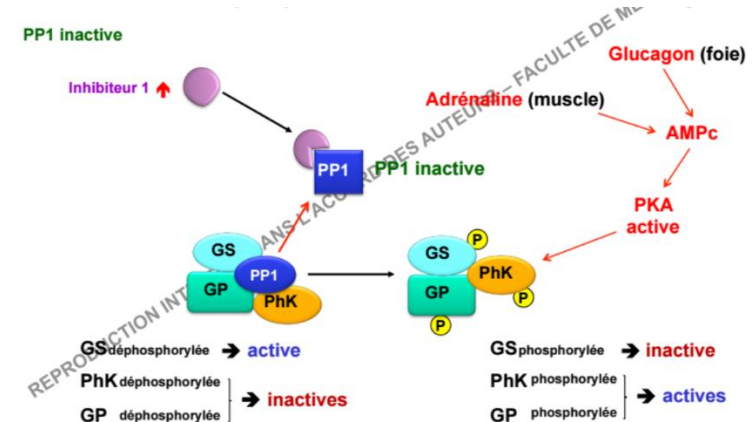
✓ Aucune dépendance à L'AMP et ATP.

➤ La Phosphoprotéine phosphatase



En l'absence de l'inhibiteur 1, la PP1, active, déphosphoryle la glycogène synthase (GS : enzyme de la GGG), la GP et la PhK.

➔ L'inhibiteur 1 inhibe la PP1 en la dissociant des autres enzymes. Sa synthèse est favorisée par le glucagon et l'adrénaline. L'insuline entraîne en revanche sa dégradation (protéasome).

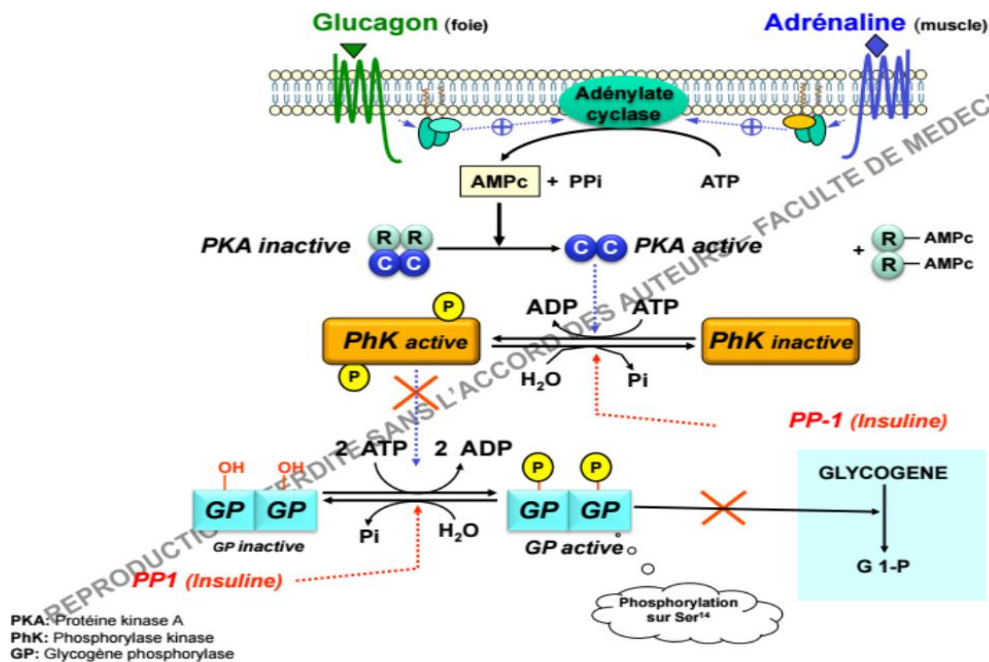
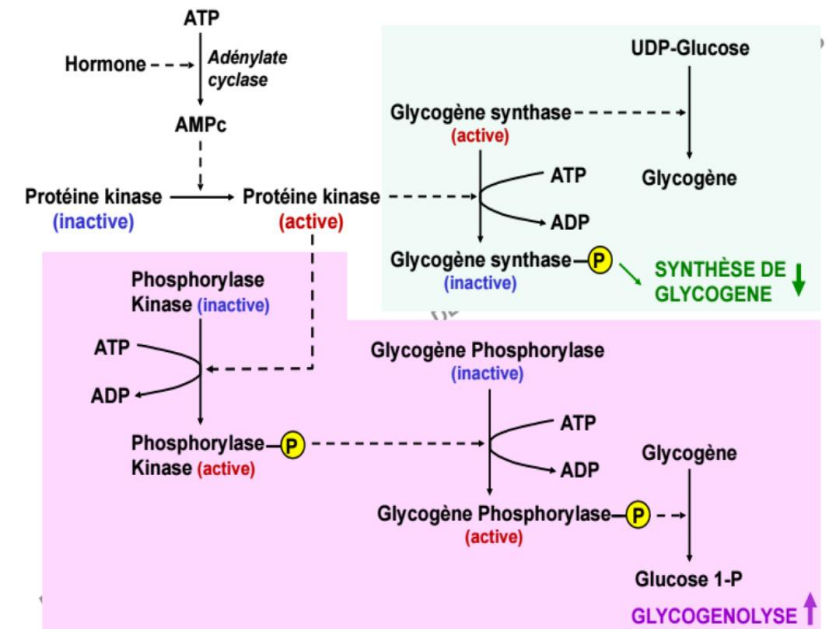


B. Résumé de la régulation

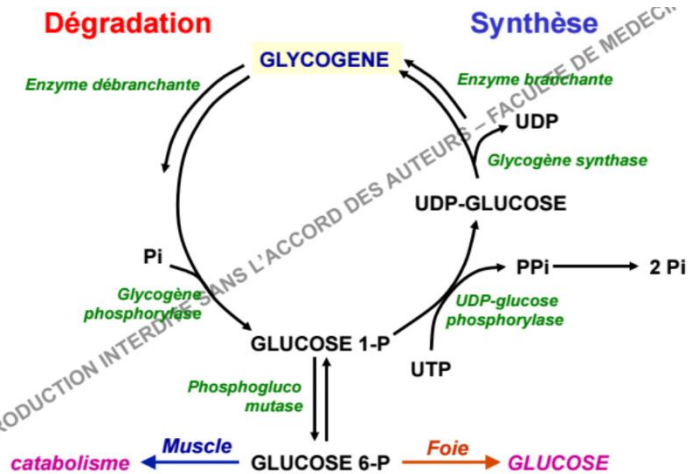
➔ La glycogénolyse dépend du rapport $GP(P)/GP(OH)$.

→ **En période de jeûne**, le **glucagon** (ou en **période d'effort**, l'**adrénaline**) se fixe sur son récepteur membranaire pour activer l'**adénylate cyclase**. Cette dernière peut ainsi produire de l'**AMPc** qui assure la régulation de la **PKA** : la fixation de l'AMPc sur ses 2 sous-unités **régulatrices** libère les 2 sous-unités **catalytiques** permettant l'activation de la PKA. Une nouvelle enzyme intervient : la **PhK**. **Phosphorylée** par la PKA, elle sera à l'initiative de la dégradation du glycogène car elle régule **la GP** par **phosphorylation**. Glucagon et adrénaline permettent également la **synthèse de l'inhibiteur 1** pour empêcher la glycogénogenèse.

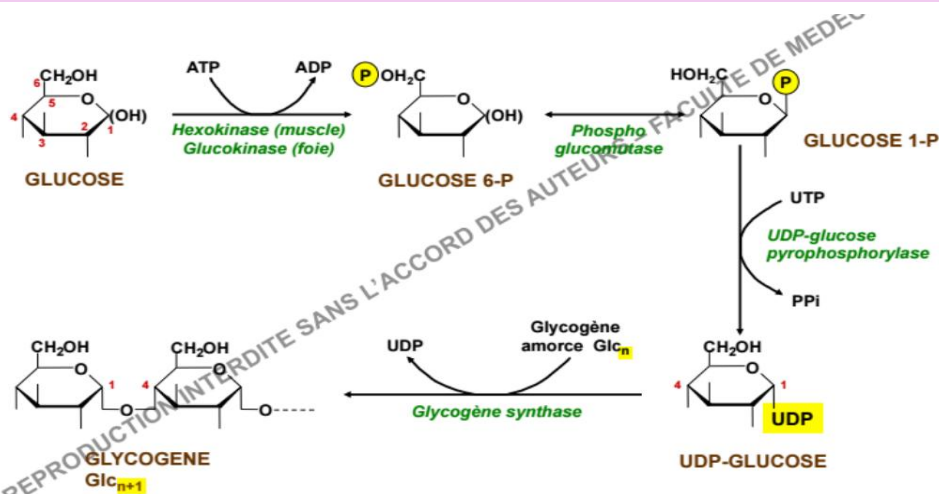
→ **En situation post-prandiale**, l'**insuline** se fixe sur un récepteur pour faire rentrer le glucose dans les cellules. Elle permet également l'**activation de la PP1** en dégradant l'inhibiteur 1. S'ensuit alors la **déphosphorylation** de la **GP**, **PhK** et de **la GS**, active déphosphorylée, pour permettre la GGG.



GLYCOGENOGENESE

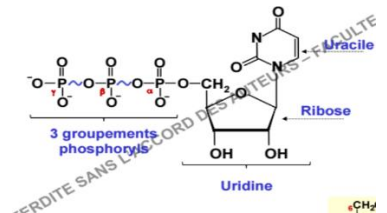


VOIE METABOLIQUE

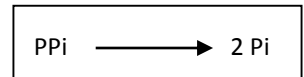


- 1) Phosphorylation **irréversible** du glucose en **glucose-6-phosphate** grâce à **l'hexokinase** dans les muscles ou **glucokinase** dans le foie, avec consommation d'une molécule d'ATP.
- 2) Déplacement du phosphate pour former du **G1P** : réaction **réversible** réalisée par la **phosphoglucomutase**
- 3) Transformation du G1P en **UDP-glucose** par **l'UDP-glucose phosphorylase** : réaction **irréversible** consommant un UTP et libérant un **pyrophosphate inorganique**.

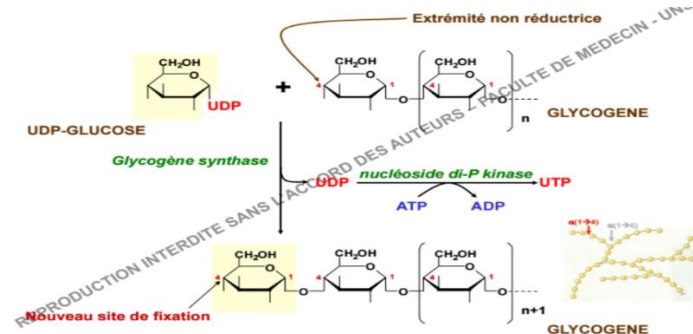
L'UTP est une molécule à **haut potentiel énergétique**, permettant le transport des oses tout en les activant.



NB : réaction initialement réversible mais l'hydrolyse du **PPi** en 2 phosphates inorganiques explique son irréversibilité.



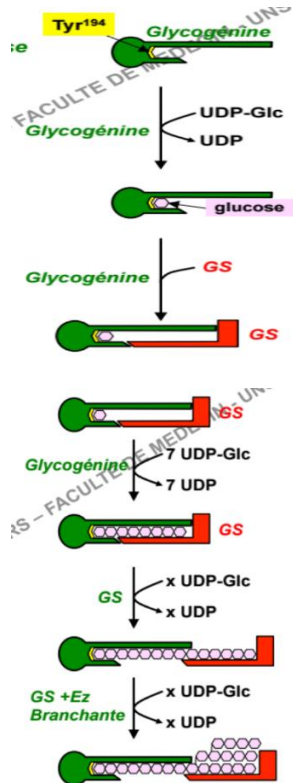
- 4) **Fixation** du glucose sur la molécule de glycogène en libérant l'**UDP** : formation d'une **liaison $\alpha(1\rightarrow4)$** par la **glycogène synthase** (GS) ou **$\alpha(1\rightarrow6)$** par **l'enzyme branchante** tous les 8 à 10 résidus.



- 5) L'UDP libéré est ensuite retransformé en **UTP** par *la nucléoside di-P kinase*, en consommant un ATP.

INITIATION D'UNE MOLECULE DE GLYCOGENE

Glycogénine : enzyme de **37 kD** qui assure le départ de la formation du glycogène.



- Disposant d'une **activité glucosyltransférase**, la **glycogénine** permet le transfert d'un résidu de glucose d'un UDP-glucose sur la Tyr¹⁹⁴ de la glycogénine. Cette fixation s'effectue via la fonction **réductrice C1** du glucose.
- La **GS** (inactive) peut se fixer sur la glycogénine dès lors que cette dernière est **glucosylée**.
- 7** résidus supplémentaires s'ajoutent à partir de l'UDP-glucose (8 résidus en tout).
- La GS succède à la glycogénine en prolongeant la chaîne et en s'éloignant de celle-ci.

→ **GS** et **Enzyme branchante** complètent la structure glycogénique puis **se dissocient** de la molécule. **Seule la glycogénine reste accrochée via l'extrémité réductrice.**

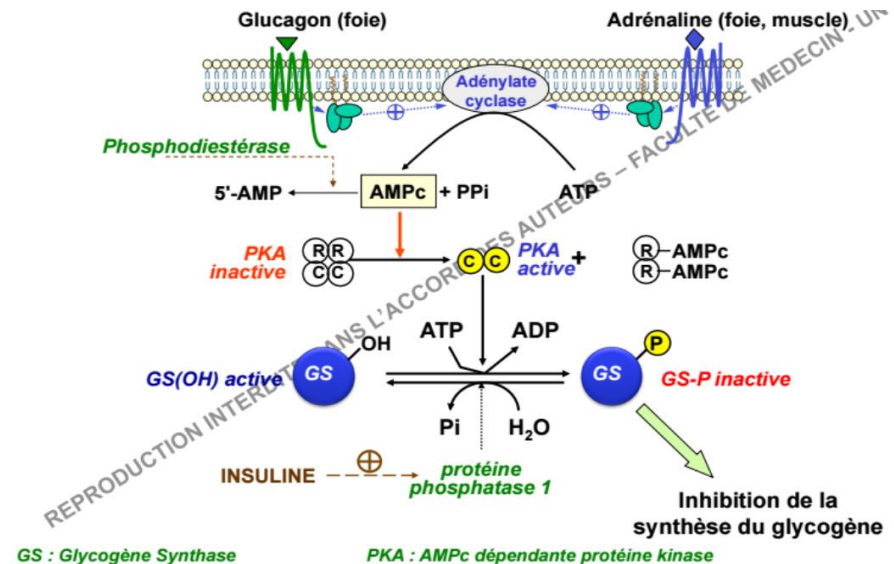
→ **5 enzymes** impliquées dans cette voie :

- Phosphoglucomutase
- UDP-Glucose-pyrophosphorylase
- Glycogénine
- GS
- Enzyme branchante

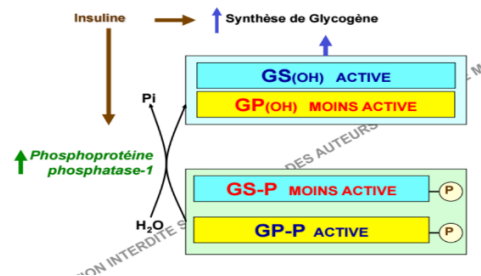
REGULATION

→ La glycogénogénèse bénéficie d'une régulation **covalente et allostérique**.

A. Régulation covalente



Insuline



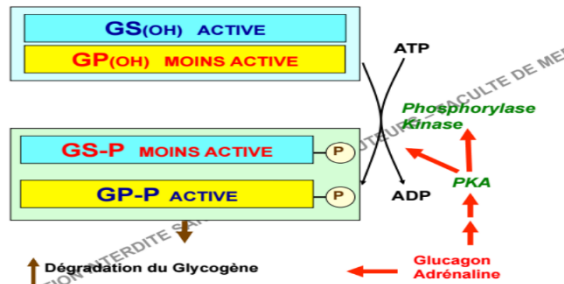
Elle dégrade l'inhibiteur 1 et active la PP1 permettant la **déphosphorylation** de la **GS (active)** et de la **GP (inactive)**.

→ L'insuline favorise la **formation de glycogène**.

➤ Glucagon/Adrénaline

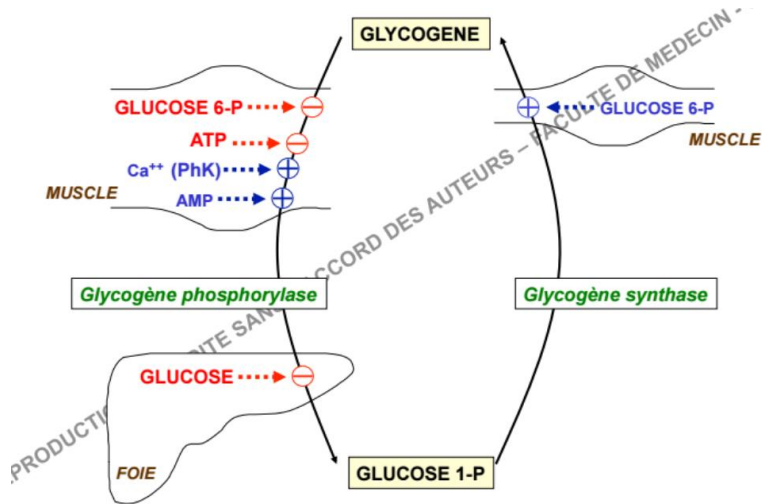
Leur fixation stimule l'adénylate cyclase → production d'AMPc →

Activation PKA → **Phosphorylation** de la **GS (inactive)** et **GP (active)**.



→ Le glucagon et l'adrénaline favorisent la **dégradation du glycogène**.

B. Régulation allostérique



La **GS** est régulée de manière **allostérique** uniquement dans le muscle par le **G6P** permettant son **activation**.

NEOGLUCOGENESE

GENERALITES

- Voie **anabolique** produisant du **glucose** à partir de précurseurs **non glucidiques** :
 - Certains acides aminés
 - Glycérol
 - Acides Gras
 - Lactate
- Elle a lieu principalement dans le **foie (90%)** et dans les **cellules corticales** du rein **(10%)**.
- En situation de jeûne :
 - **≤16h** : Glucose alimentaire + Glycogène hépatique
 - **≥16h** : NGG hépatique et rénale pour produire du glucose aux **cerveau, GR et muscles**.

VOIE METABOLIQUE

- La NGG compte **11** réactions :
 - **7** réactions **réversibles** communes à la glycolyse
 - **4** réactions **spécifiques** remplaçant les 3 réactions irréversibles de la glycolyse.
- **3 compartiments cellulaires** au cours de la voie :
Mitochondrie → cytoplasme → réticulum endoplasmique.

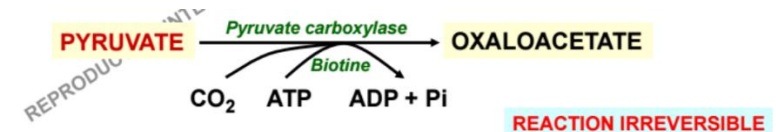


A. Pyruvate → Phosphoenolpyruvate (PEP)

Cette réaction se déroule en **3 étapes** dont la **première** est **mitochondriale**.

1. *Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate*

- Réaction **irréversible** catalysée par la **pyruvate carboxylase** : enzyme **mitochondriale** des **hépatocytes** (faiblement représentée dans les tissus non néoglucogéniques), utilisant la **biotine** comme cofacteur de carboxylation.



- **NB** : Nécessité d'utiliser la **pyruvate translocase** pour faire pénétrer le pyruvate cytoplasmique dans la mitochondrie et réaliser la réaction.

2. *Transport de l'oxaloacétate vers le cytoplasme*

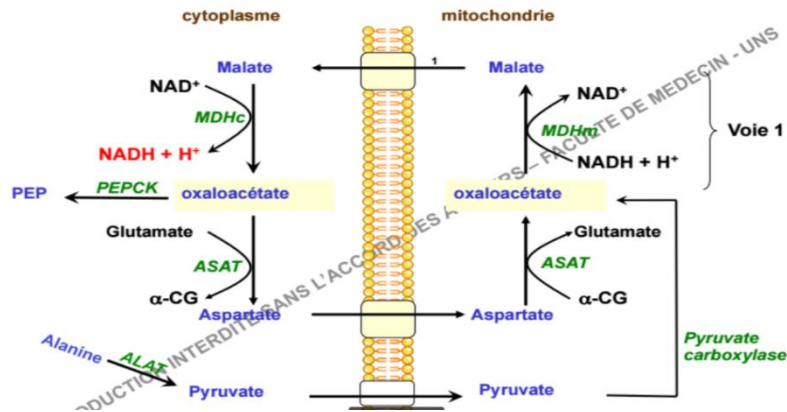
Le produit de la première étape dispose de **2 devenir**s possibles :

- **Cycle de citrate** dans la mitochondrie
- **NGG** : Les enzymes suivantes étant **cytoplasmiques**, il est nécessaire de faire sortir l'OAA de la mitochondrie.

Il existe un système de navette **Malate/Aspartate**, permettant à l'OAA de traverser la membrane **interne** mitochondriale, imperméable et sélective :

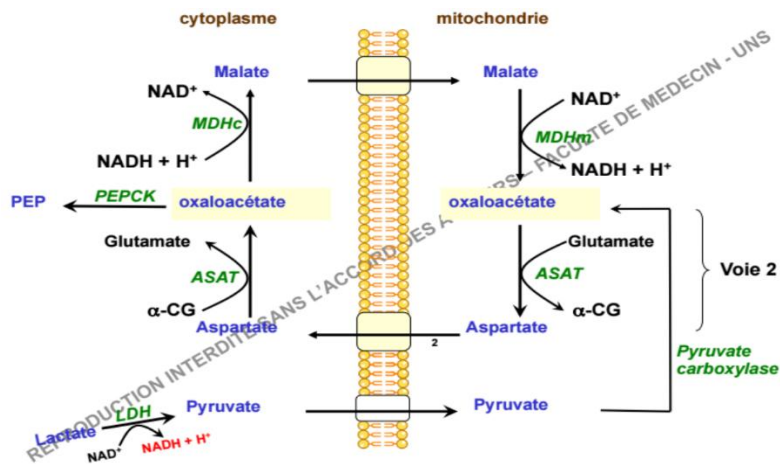
- **Navette Malate** : lorsque le pyruvate provient de l'**alanine**, la **Malate Déshydrogénase mitochondriale**, via l'oxydation d'un **NADH**, transforme l'OAA en **Malate** qui sort vers le cytosol pour redonner de l'OAA.

NB : Nécessité d'équilibrer la réaction en produisant une molécule d'aspartate retournant dans la mitochondrie.



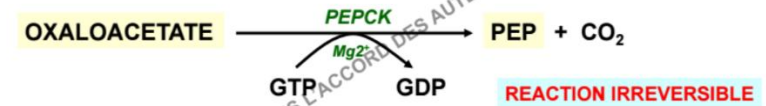
- **Navette Aspartate** : lorsque le pyruvate provient du **lactate**, l'**ASAT** (aspartate aminotransférase) transforme l'OAA en **Aspartate** sortant de la mitochondrie pour redonner de l'OAA.

NB : Nécessité d'équilibrer la réaction en produisant une molécule de malate pénétrant dans la mitochondrie.



3. Décarboxylation de l'OAA → PEP

- ➔ Réaction **irréversible** catalysée par la **PEP-carboxykinase** (PEPCK) nécessitant la consommation d'un **GTP** avec du **magnésium** comme cofacteur.



B. PEP → Fructose 1,6 Bis-P

- ➔ Une fois cette première réaction irréversible de la NGG passée, le PEP formé remonte les étapes **réversibles** de la glycolyse jusqu'au **fructose 1,6 Bis-phosphate** (F1,6 Bis-P).

C. Fructose 1,6 Bis-P → Fructose 6-P

- ➔ Réaction **cytosolique irréversible** catalysée par la **fructose 1,6 Bis Phosphatase** : elle exerce une action différente que PFK1, notamment par l'**absence de production d'ATP**. Recours au **magnésium** comme cofacteur.



- ➔ Par **isomérisation**, le fructose 6-P est transformé en **glucose 6-P**, réaction catalysée par la même enzyme que dans la glycolyse.

D. Glucose 6-P → Glucose

Réaction en **2 étapes** :

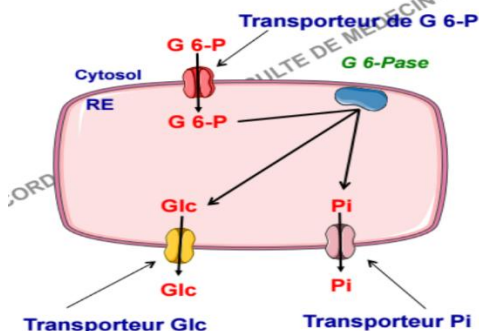
1. Passage du cytosol vers le réticulum endoplasmique

Présence de la **G6P translocase**

2. Déphosphorylation du glucose 6-P

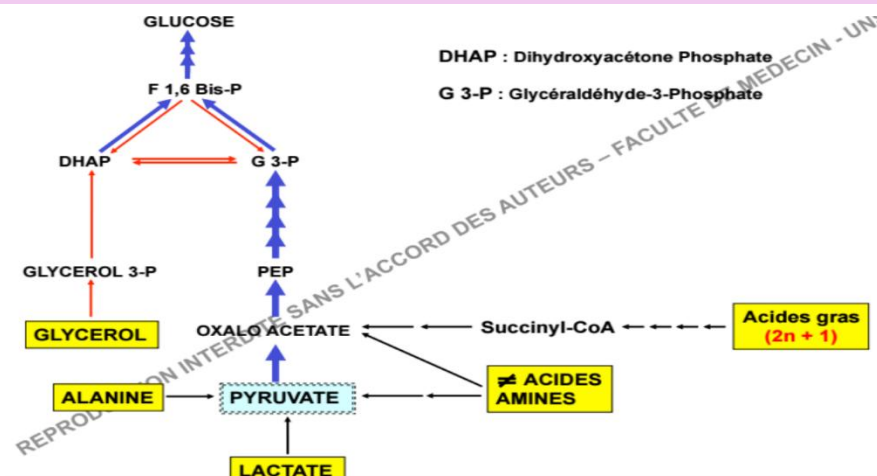
→ Réaction **irréversible** catalysée par la **Glucose 6-Phosphatase** : enzyme du **réticulum endoplasmique** hépatique et rénale.

NB : Réaction inverse de celle catalysée par les hexokinases mais **sans production d'ATP**.



NB : Pour produire **une** molécule de glucose, **2** molécules de pyruvate sont nécessaires pour former du glycéraldéhyde 3-P et du DHAP.

PRECURSEURS DE LA NGG



E. Bilan de la NGG



➤ 4 ATP :

2 issus de la réaction $\text{Pyr} \rightarrow \text{OAA}$
2 issus de la réaction $\text{OAA} \rightarrow \text{PEP}$

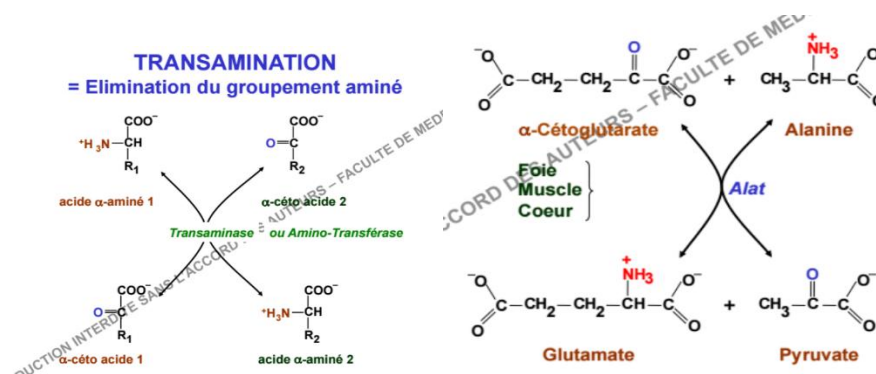
➤ 2 GTP

Issus de la réaction $\text{OAA} \rightarrow \text{PEP}$

→ **Coût énergétique significatif** qui assure **l'irréversibilité** de la voie.

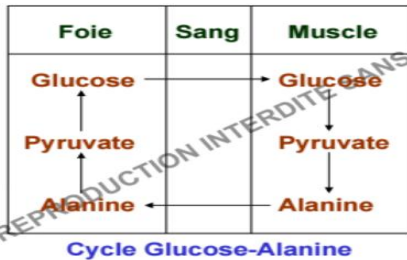
A. Les Acides aminés

1. **AA Glucogènes** : **13 AA**, leur dégradation permet de fournir du pyruvate ou des intermédiaires du cycle de Krebs par transamination.



Alanine : Principal précurseur de la NGG

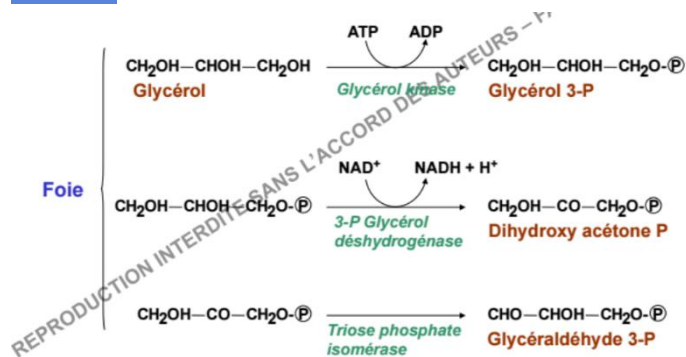
- ✓ Représente **30%** des substrats hépatiques de la NGG
- ✓ Libérée en grande quantité par le muscle dès le début de jeûne
- ✓ Elle provient de la transamination du pyruvate



On parle de **cycle Glucose-Alanine** entre foie et muscle, et un trop plein d'alanine inhibe la glycolyse au niveau du foie.

2. Les AA **cétogènes** : leur dégradation produit des intermédiaires acétoacétates, 2 AA (K,L)
3. Les AA **mixtes** : 5 AA (W,I,F,Y,T)

B. Glycérol

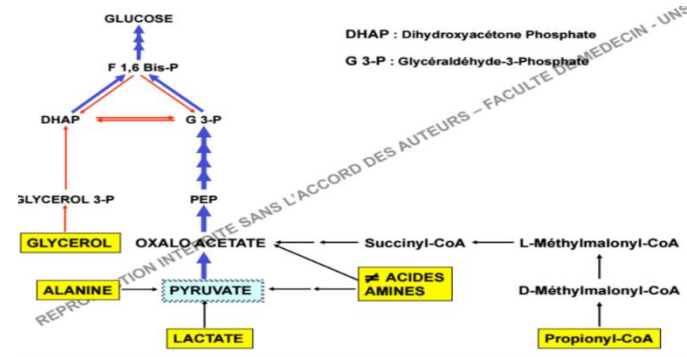


Dans le foie, le glycérol subit 3 *réactions* dont la première irréversible pour rejoindre la NGG directement sans passer par le pyruvate.
Le catabolisme des lipides libère de l'énergie, sous forme d'AG, pour certains tissus et permet la formation de glucose par l'intermédiaire du glycérol.

Tissu adipeux

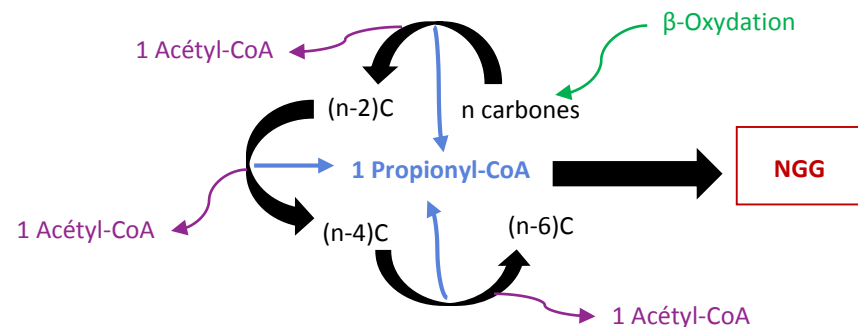


C. Les Acides gras



→ Lipides naturels :

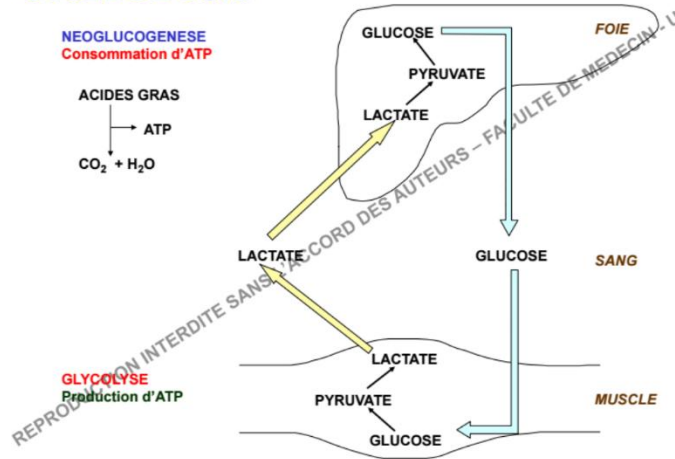
- **La plupart** présente un nombre **pair** de carbones : ils permettent la formation d'acétyl-CoA pour le cycle de Krebs. AG nécessaires au fonctionnement du foie (qui ne consomme JAMAIS de glucose)
- **Un petit nombre** présente un nombre **impair** de carbones : ils sont transformés en propionyl-CoA lors du dernier cycle de la β-oxydation en libérant $(n-3)/2$ Acétyl-CoA.



D. Lactate

- Recours au **cycle de Cori** : coopération entre les muscles et le foie.
Produit dans le **muscle** lors d'un effort ou par un tissu au métabolisme anaérobie, le lactate est transporté jusqu'au **foie** pour éviter tout environnement acide. La **NGG** le régénère alors en glucose.

CYCLE DE CORI



REGULATION

Les activités enzymatiques de la **NGG** et de la **glycolyse** sont contrôlées de manière **réciproque** et **alternée** (les 2 voies ne fonctionnant jamais en même temps), par :

- **Modification covalente** (phosphorylation réversible)
- **Effets allostériques**

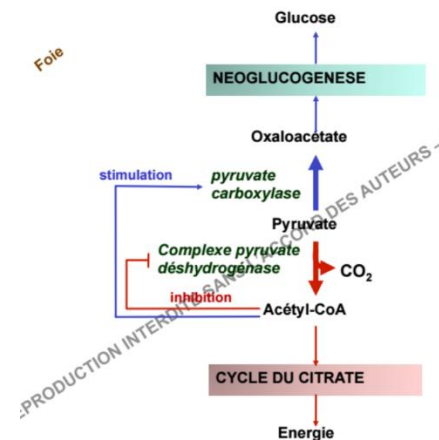
La régulation de la NGG dépend de :

- ✓ **La quantité de substrat disponible**
- ✓ **Glucagon**
- Modification de l'effecteur **allostérique F 2,6 Bis-P**

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite.

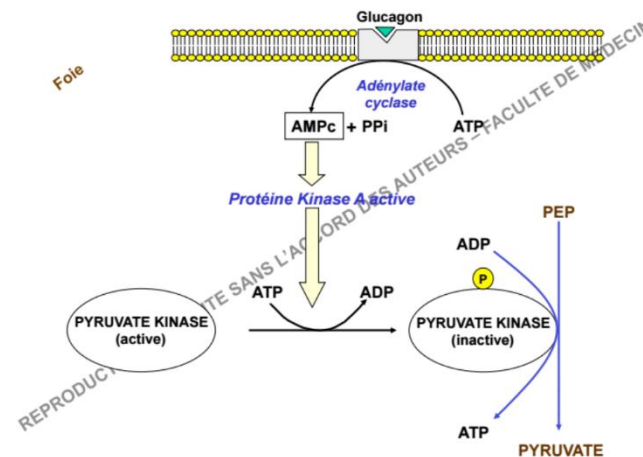
- Modification de l'activité enzymatique de la **pyruvate kinase**
- ✓ **Acétyl-CoA**
- Activation **allostérique** de la **Pyruvate carboxylase** hépatique.

A. Régulation par l'Acétyl-CoA



Activateur
allostérique de la **Pyruvate carboxylase** hépatique et
inhibiteur allostérique de la **pyruvate déshydrogénase**.

B. Glucagon



1) Pyruvate kinase

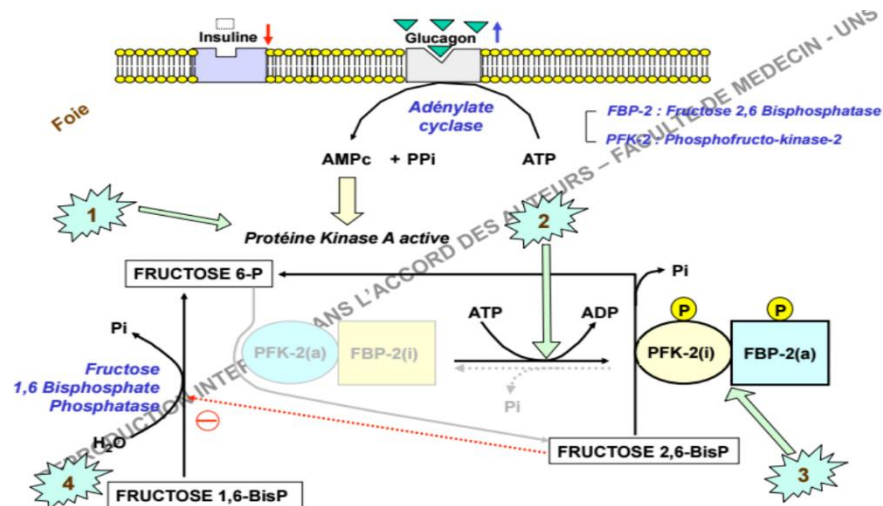
Glucagon → Adénylate cyclase activée →
Production d'AMPc →
Activation de la PKA →
Phosphorylation de la
Pyruvate kinase inactive
ralentissant la glycolyse

2) Fructose 2,6 Bis-P

- **Activateur** de la **PFK1** ($F\ 1,6\ Bis-P \rightarrow F\ \&-P$), soit de la glycolyse
- **Inhibiteur** de la **F 1,6 Bis-Phosphatase** ($F\ 1,6\ Bis-P \rightarrow F\ 6-P$), soit de la NGG

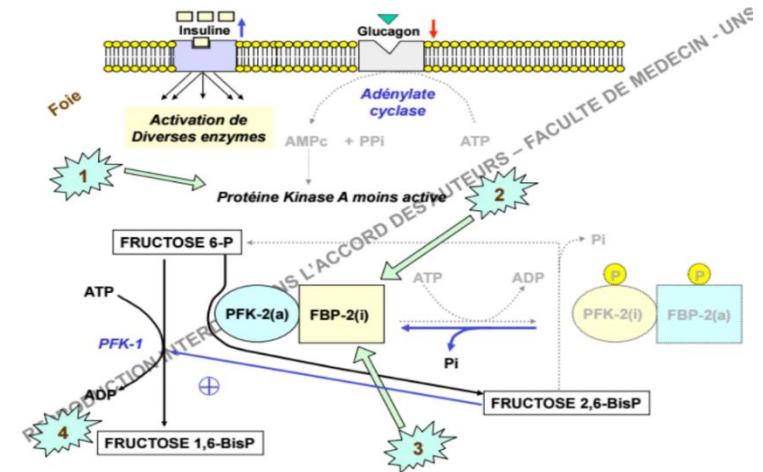
A faible concentration, le F 2,6 Bis-P est transformé en F 6-P par PFK2 pour lever l'inhibition de la F 1,6 Bis-Pase.

○ En présence de glucagon :



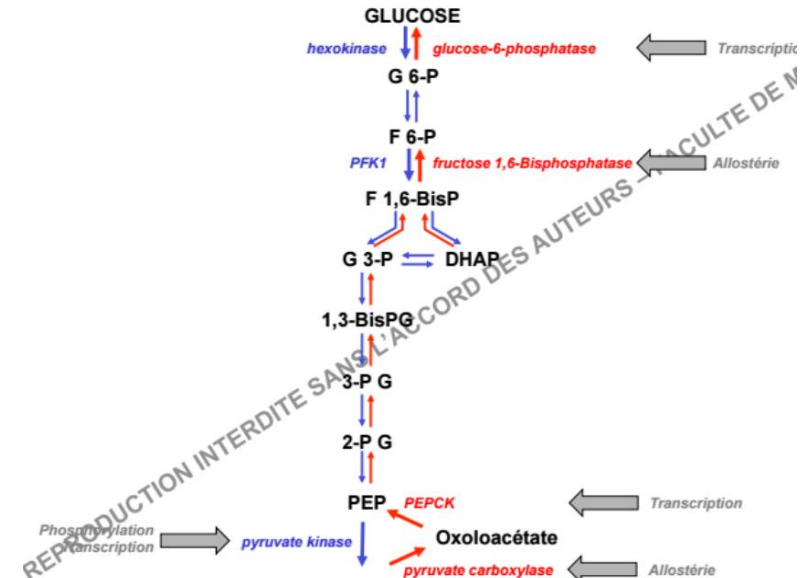
PKA phosphoryle **PK2** désormais **active** : son action phosphatase permet la production de **F 6-P**, mise en place de la NGG.

○ En présence d'insuline



PKA est **moins active**. L'activité+ kinase de **PFK2** permet de produire du **F 2,6 Bis-P** et d'inhiber la NGG au profit de la glycolyse (PFK1 activée).

3) Bilan



	Enzymes	Inhibiteurs allostériques	Activateurs allostériques	Phosphorylation
Glycolyse	<i>PFK-1</i>	ATP, Citrate	AMP, F 2,6-BisP	
	<i>PK</i>	ATP, Ala, Acétyl-CoA	F 1,6-BisP	inactive
Néogluco- génèse	Pyruvate carboxylase		Acétyl-CoA	
	Fructose 1,6 Bis- Phosphatase	AMP, Fructose 2,6-BisP	ATP	