



# BIOCHIMIE



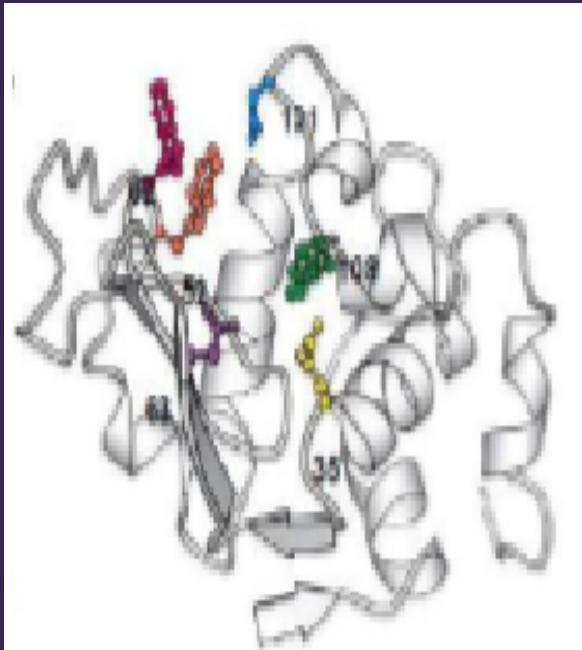
TUT. RENTRÉE

2015-2016

A decorative graphic consisting of a large, light purple diamond shape centered on the slide. Overlaid on this diamond are two horizontal dashed lines and two vertical dashed lines, creating a rectangular frame around the text. The text is centered within this frame.

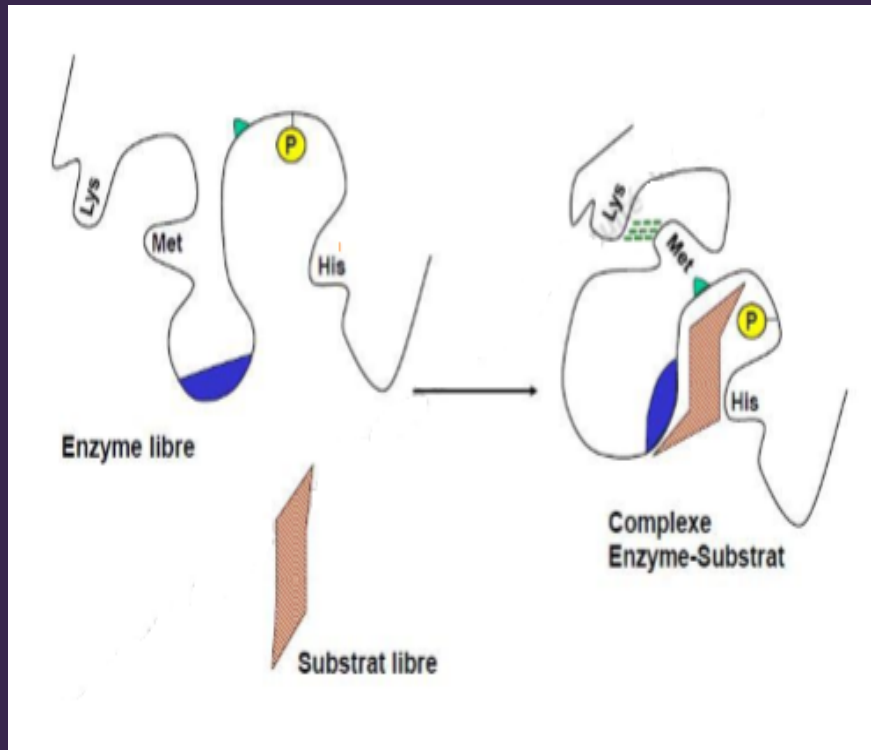
# Présentation : Les Enzymes

# Une Enzyme c'est quoi ?



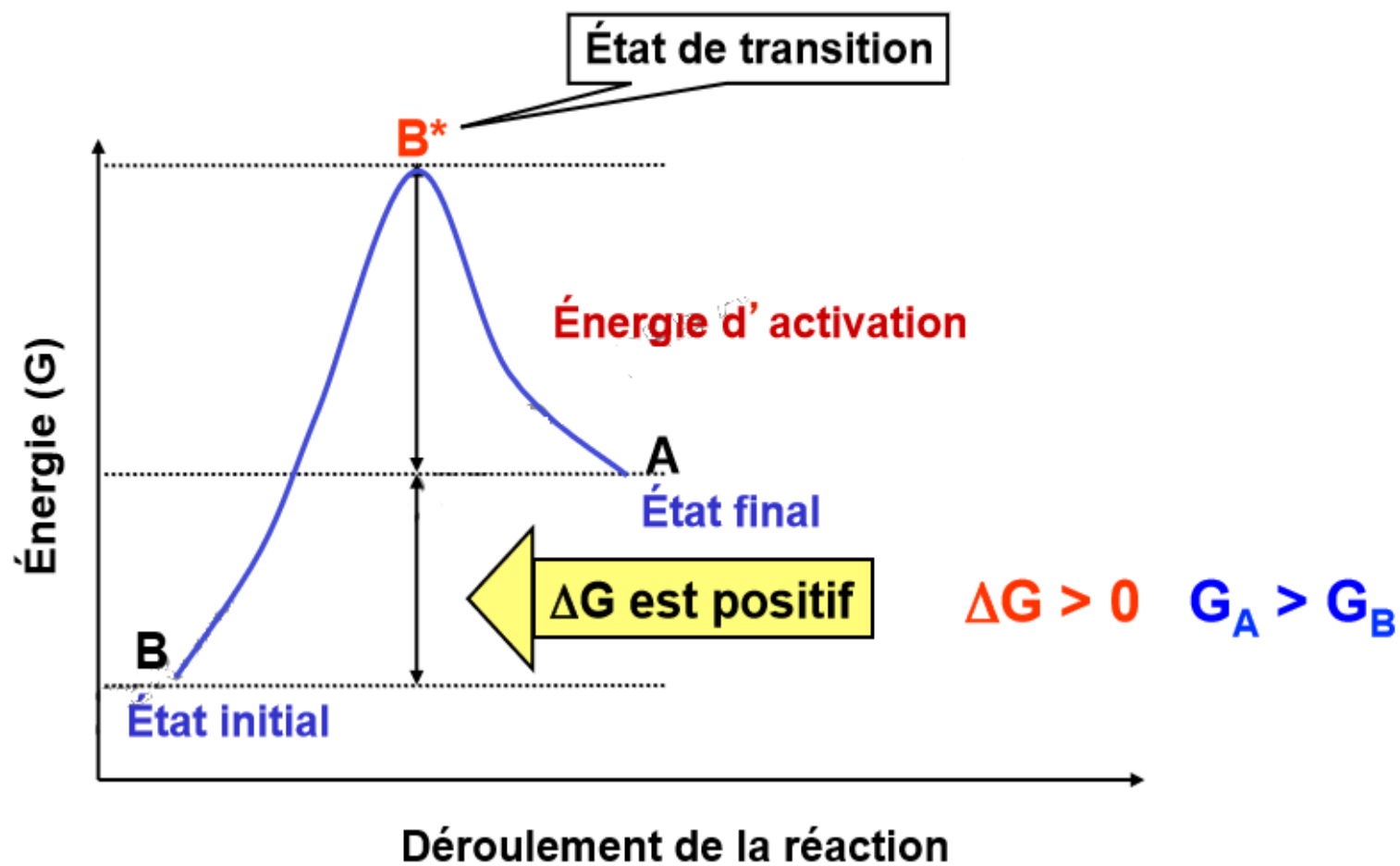
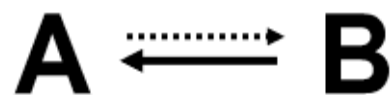
- Les enzymes sont **des protéines** (synthèse déterminée génétiquement) et sont spécifiques d'une réaction donnée.
- Le rôle d'un catalyseur est **d'abaisser l'énergie d'activation** d'une réaction afin d'accélérer **spécifiquement** sa réalisation

# Comment ça marche



- **Fixation du substrat** au niveau du site d'action de l'enzyme
- Formation d'un **complexe** enzyme substrat
- Favorise la réaction en abaissant l'énergie requise à son déclenchement





# Comment peut on caractériser une enzyme

- Une enzyme va être caractérisée par son **affinité** et sa **vitesse** de réaction
  - Affinité : Plus une enzyme est affine pour son substrat plus la concentration nécessaire en substrat pour atteindre une vitesse maximale est faible
  - Vitesse maximale : La capacité d'une enzyme à accélérer une réaction

# Comment une enzyme est elle régulée

- 2 Moyens de régulation :
  - Covalence : **Processus réversible** d'activation ou d'inhibition d'une enzyme cible impliquée dans la régulation d'une voie métabolique
  - Allostérie : **Variation de la conformation** de certaines protéines en réponse à la fixation d'un qui vont entraîner une modification de la structure et de l'activité de la protéine concernée

A decorative graphic consisting of a large, light purple diamond shape centered on the page. Overlaid on this diamond are two horizontal dashed lines and two vertical dashed lines, creating a crosshair effect. The text 'METABOLISME GLUCIDIQUE' is centered within this graphic.

# METABOLISME GLUCIDIQUE

# ✿ MÉTABOLISME GLUCIDIQUE ✿

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

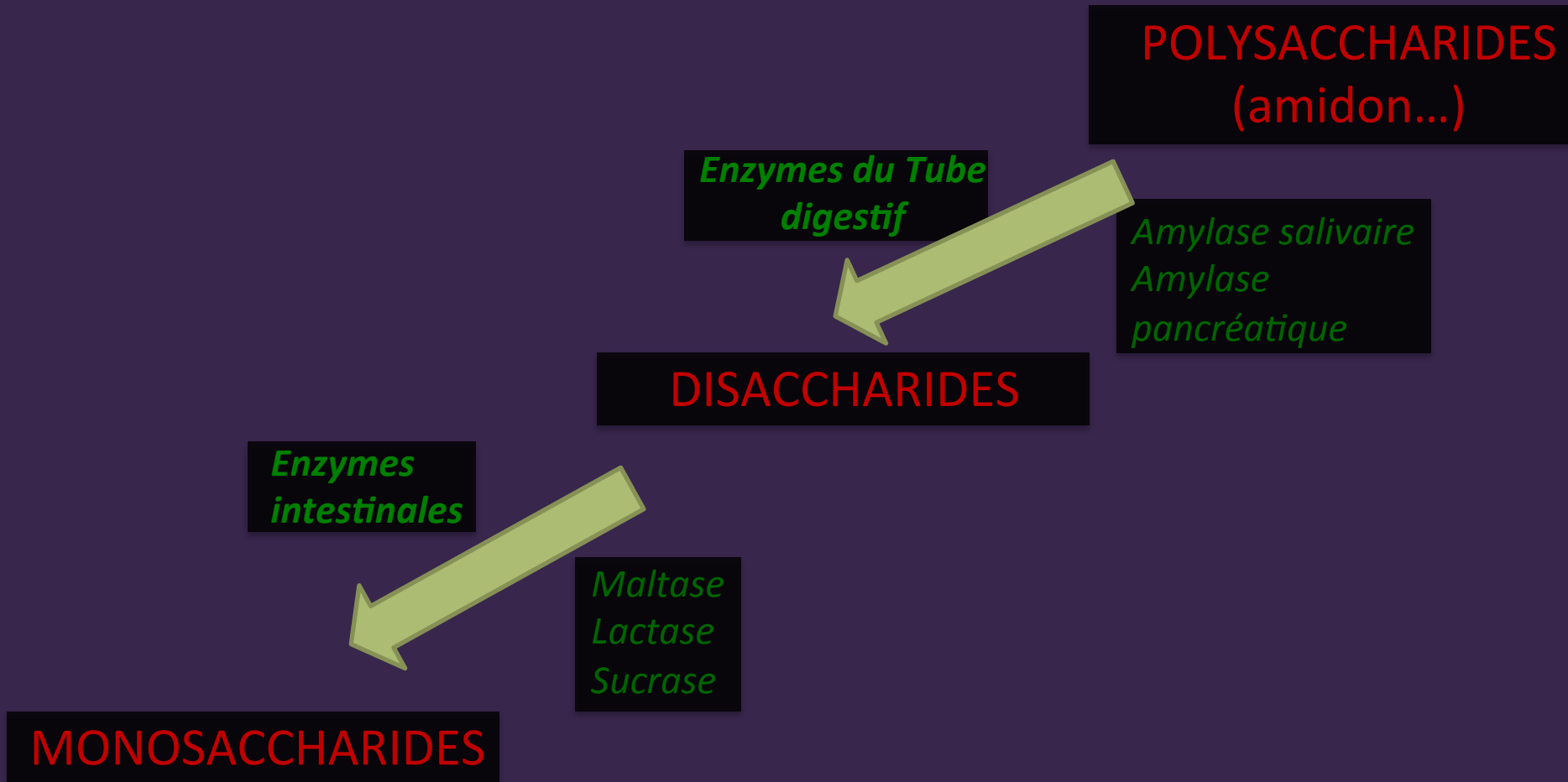
## ☐ POST-PRANDIAL :

◇ **En reconstituant les réserves** : glycogénogénèse et lipogénèse

## ☐ POST-ABSORPTIF (carence) :

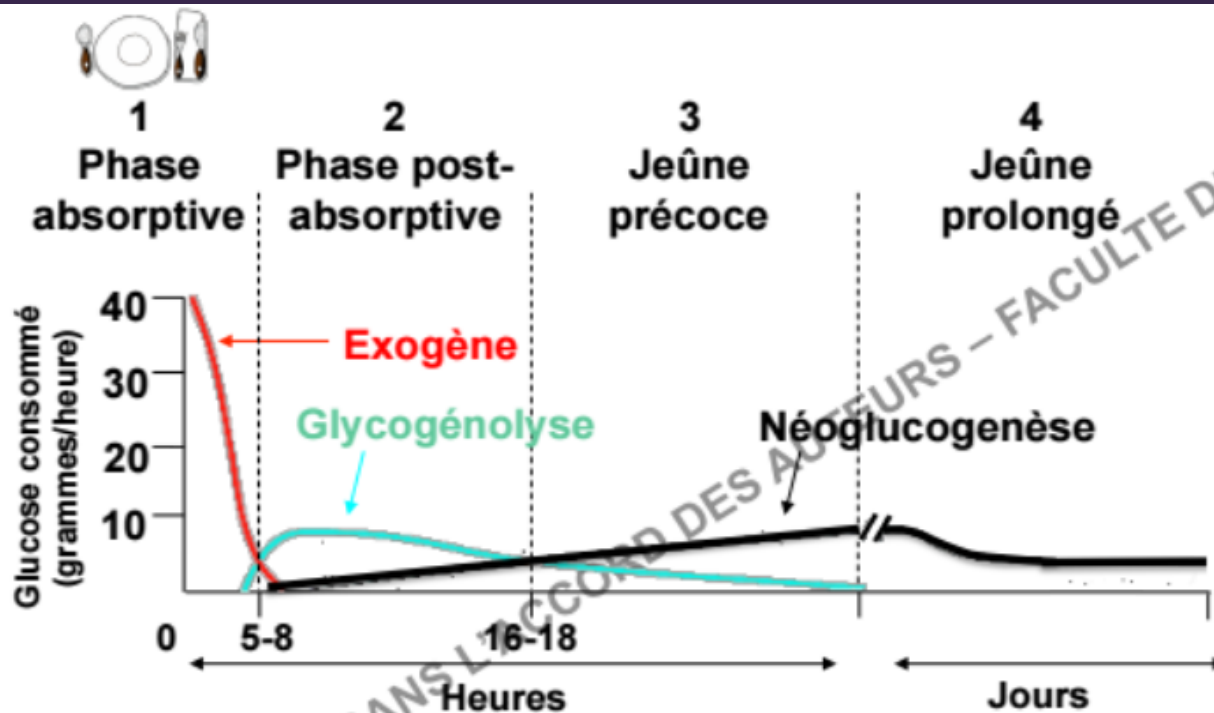
- ◇ **En mobilisant les réserves** : glycogénolyse
- ◇ **En produisant du glucose de novo** : néoglucogenèse
- ◇ **En épargnant le glucose et mobiliser des substrats de remplacement** : lipolyse et cétogénèse.

# ✿ DIGESTION DES GLUCIDES ✿



◇ Les glucides sont UNIQUEMENT absorbés sous forme de monosaccharides !!!

# ❁ CONSOMMATION DES GLUCIDES ❁



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

2-4 : Production de glucose

2 et 3 : Glycogénolyse et néoglucogénèse hépatiques

4 : Néoglucogénèse hépatique et rénale

Cétogenèse hépatique

(Glucose réservé au cerveau, aux hématies et à la médulla rénale)

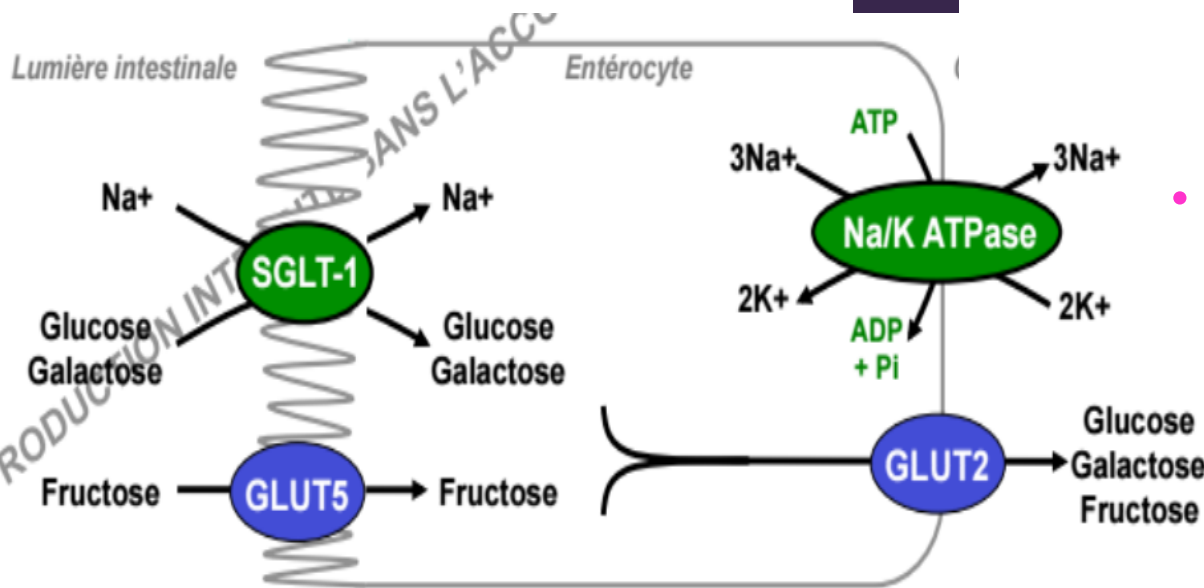
# ✿ ABSORPTION DES MONOSACCHARIDES ✿

## ◇ 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**



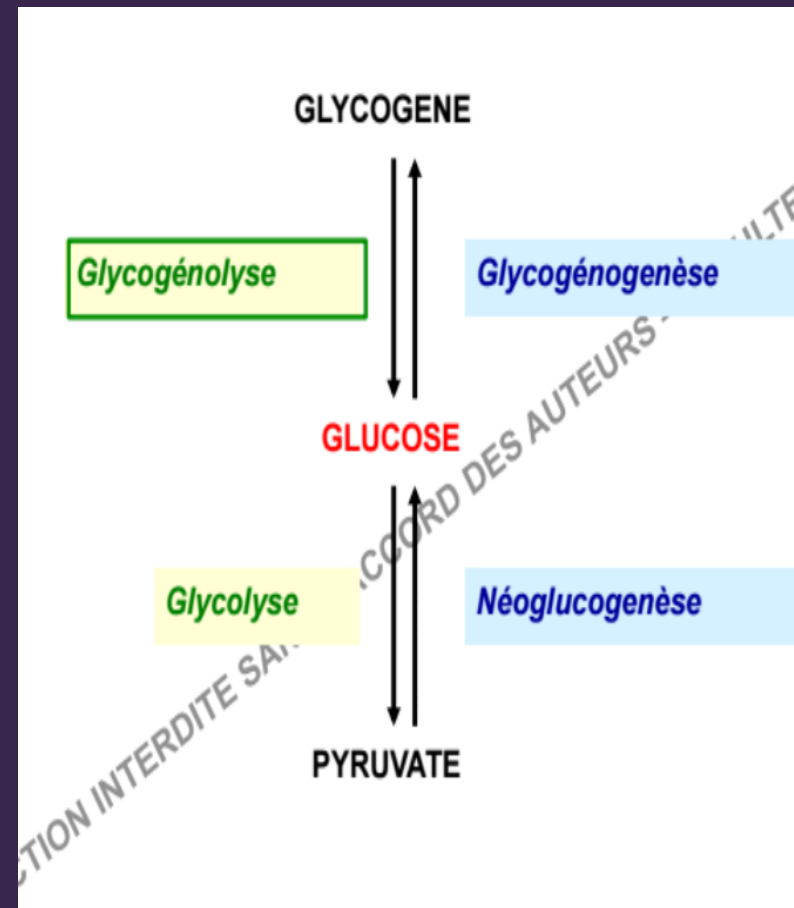
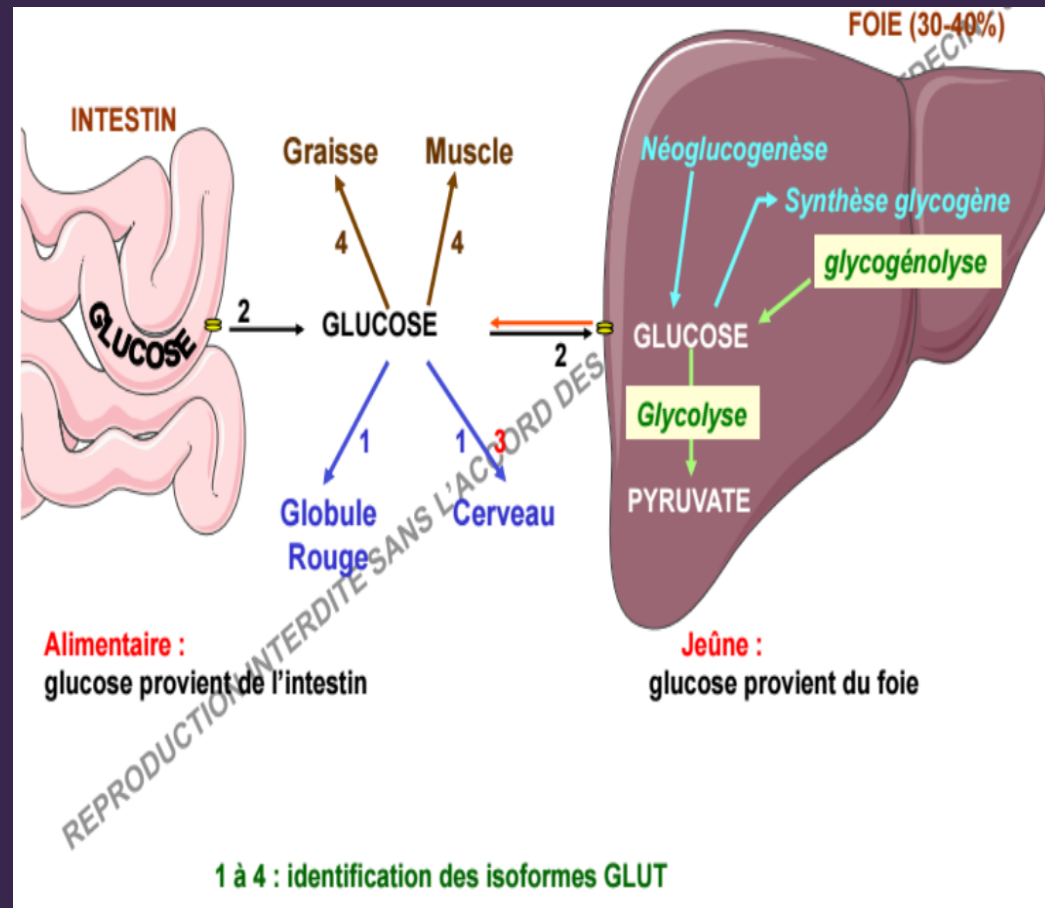


# ✿ TRANSPORTEURS MEMBRANAIRES ✿

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

# ✿ GENERALITES ✿

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



# QCM

---

A/ une voie métabolique est une suite ordonnée de réactions soumise à un système de régulation afin d'obtenir des constantes physiologiques

B/ lors de l'absorption intestinale, les nutriments gagnent les organes grâce au système lymphatique et portal

C/ l'objectif du métabolisme glucidique est de fournir du glucose de manière constante à tous les tissus

D/ la mitochondrie, organite cellulaire, permet la production de 90% d'ATP en anaérobie

# QCM

---

A/ une voie métabolique est une suite ordonnée de réactions soumise à un système de régulation afin d'obtenir des constantes physiologiques

B/ lors de l'absorption intestinale, les nutriments gagnent les organes grâce au système lymphatique et portal

C/ l'objectif du métabolisme glucidique est de fournir du glucose de manière constante à tous les tissus

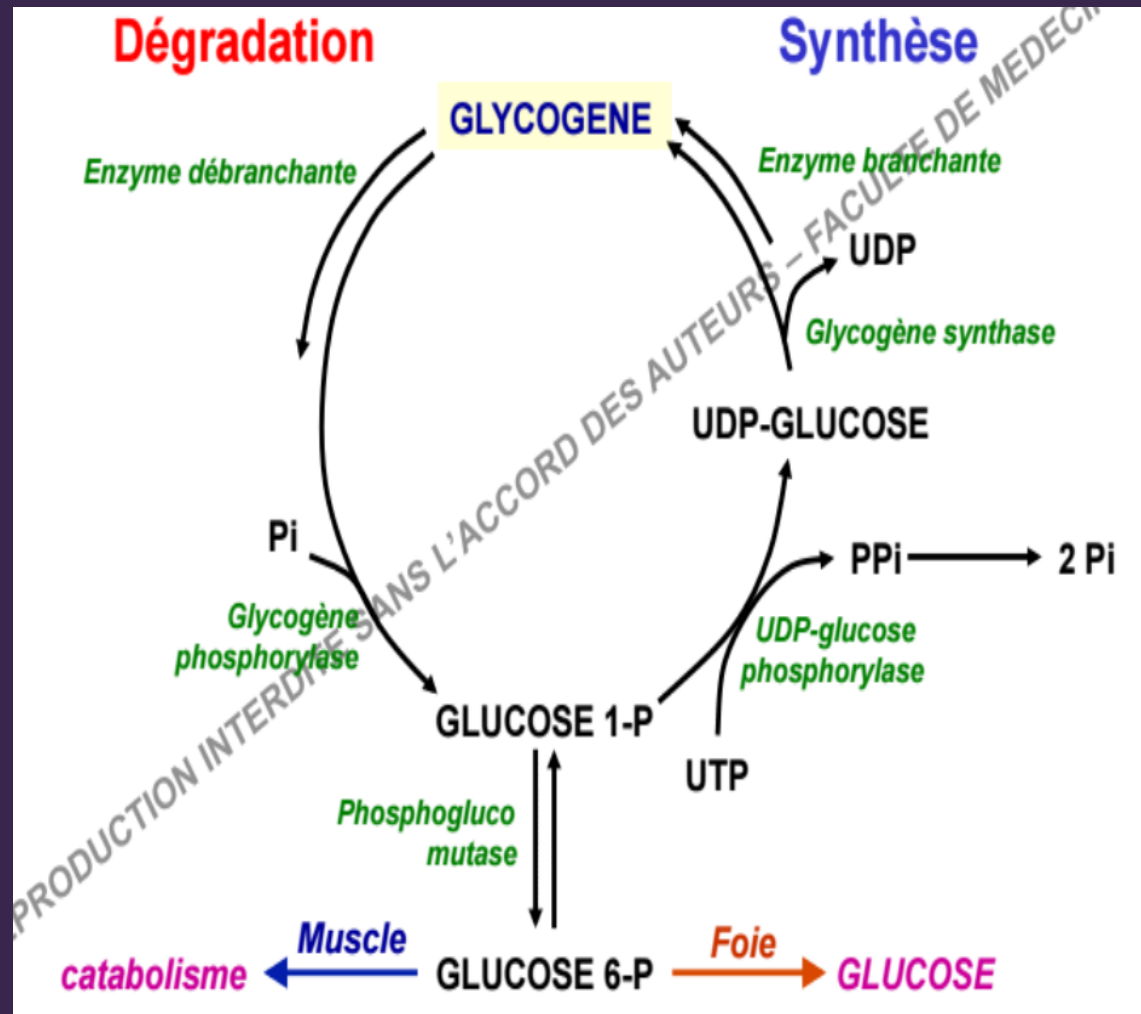
D/ la mitochondrie, organite cellulaire, permet la production de 90% d'ATP en anaérobie

A decorative graphic consisting of a light purple diamond shape centered on a dark purple background. Two horizontal dashed lines and two vertical dashed lines intersect at the center, forming a crosshair that passes through the diamond.

# GLYCOGENOLYSE

# ✿ GLYCOGENOLYSE ✿

## LE GLYCOGENE



# GLYCOGENOLYSE

## LE GLYCOGENE

→ **Homo-polysaccharide** formé de  $\pm 60\,000$  résidus de  **$\alpha$ -D-glucose**

→ Masse :  $10^8$  daltons.

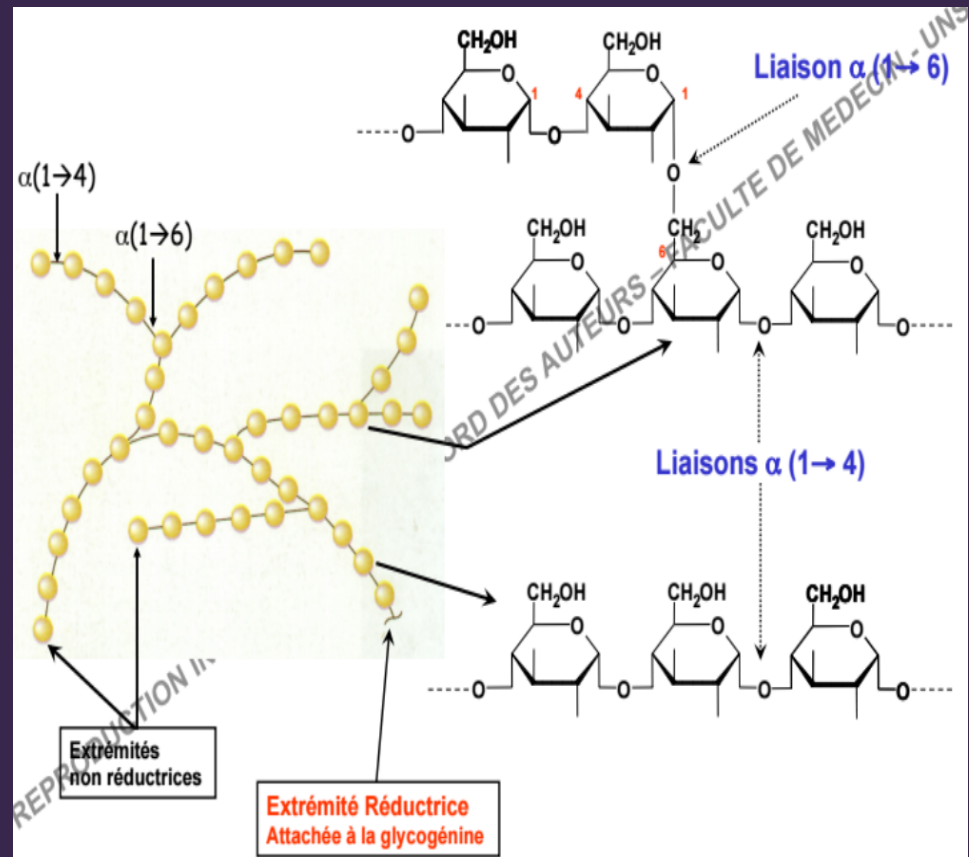
◇ 2 types de liaisons :

- **Linéaires** :  **$\alpha(1\rightarrow4)$**
- **Branchements** :  **$\alpha(1\rightarrow6)$**  tous les 8 à 10 résidus

◇ Structure **compacte, moins fibrillaire** présentant un grand nombre d'extrémités **non-réductrices**.

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

→ Forme de **stockage** du glucose dans les granules **cytoplasmiques** des cellules **hépatiques et musculaires** (contenant la plupart des enzymes nécessaires à sa synthèse et/ou sa dégradation)



# ✿ GLYCOGENOLYSE ✿

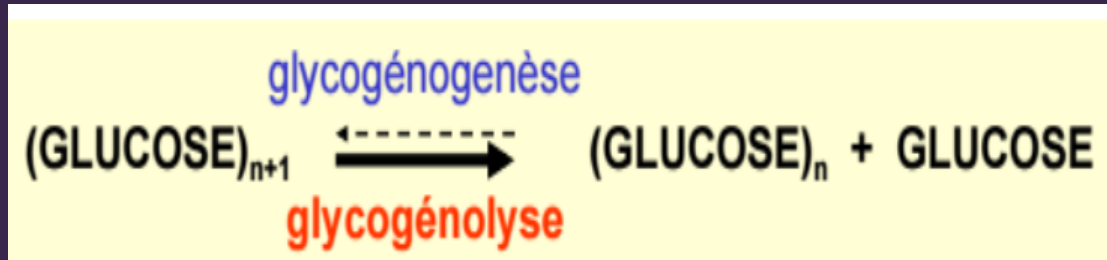
## LE GLYCOGENE

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



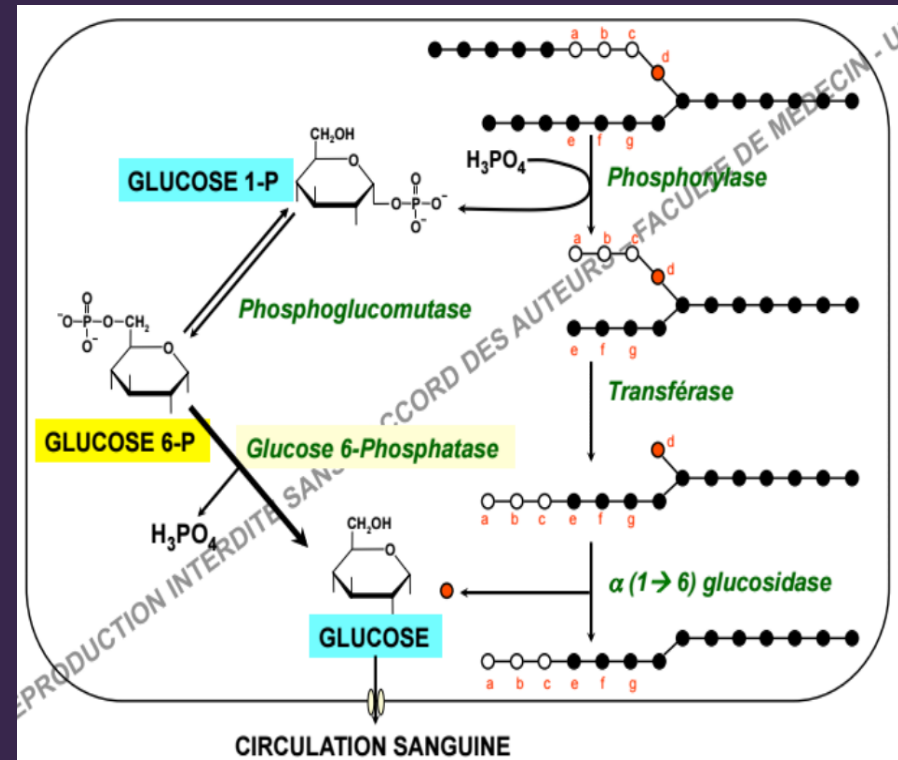
# ✿ GLYCOGENOLYSE ✿

## VOIE METABOLIQUE



→ Permet la **production de glucose** dans le **foie** et le **muscle** par phosphorolyse.

→ 2 enzymes essentielles : Glycogène phosphorylase et l'enzyme débranchante

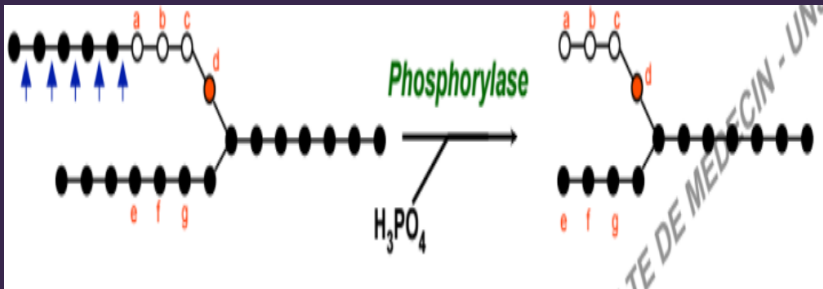


# ✿ GLYCOGENOLYSE ✿

## VOIE METABOLIQUE

### A. Glycogène phosphorylase

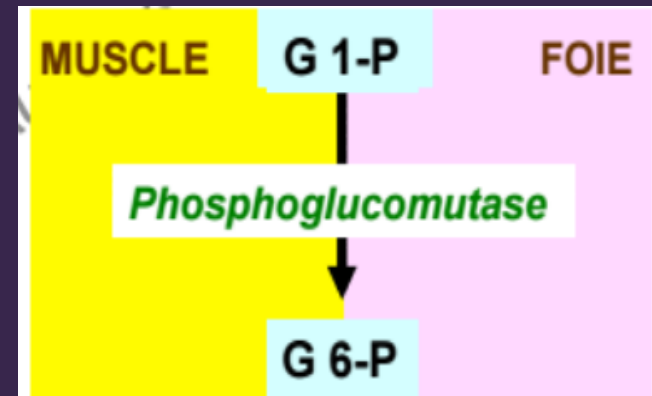
◇ Réaction de **phosphorolyse** d'une liaison  **$\alpha(1\rightarrow4)$**  pour produire du **glucose-1-phosphate** (G1P)



Le **G1P** libéré, est transformé en **G6P** par la **phosphoglucomutase**, pour former un **carrefour métabolique**



Elle fixe le glycogène sur le site de fixation et peut agir **jusqu'à 4 résidus de la prochaine liaison  $\alpha(1\rightarrow6)$** , en raison de la distance des sites de fixation et catalytiques



# GLYCOGENOLYSE

## VOIE METABOLIQUE

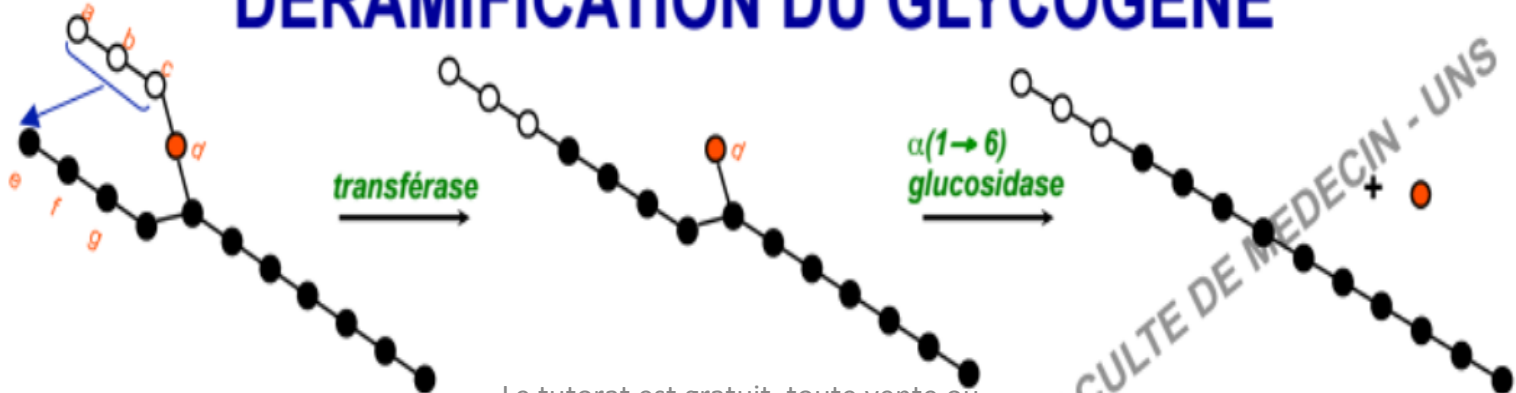
### B. Enzyme débranchante

→ Enzyme **monomérique** permettant 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  $\alpha(1\rightarrow6)$  glucosidase** : permettant l'élimination du dernier glucose par **hydrolyse** de la liaison  $\alpha(1\rightarrow6)$ .

### DERAMIFICATION DU GLYCOGENE

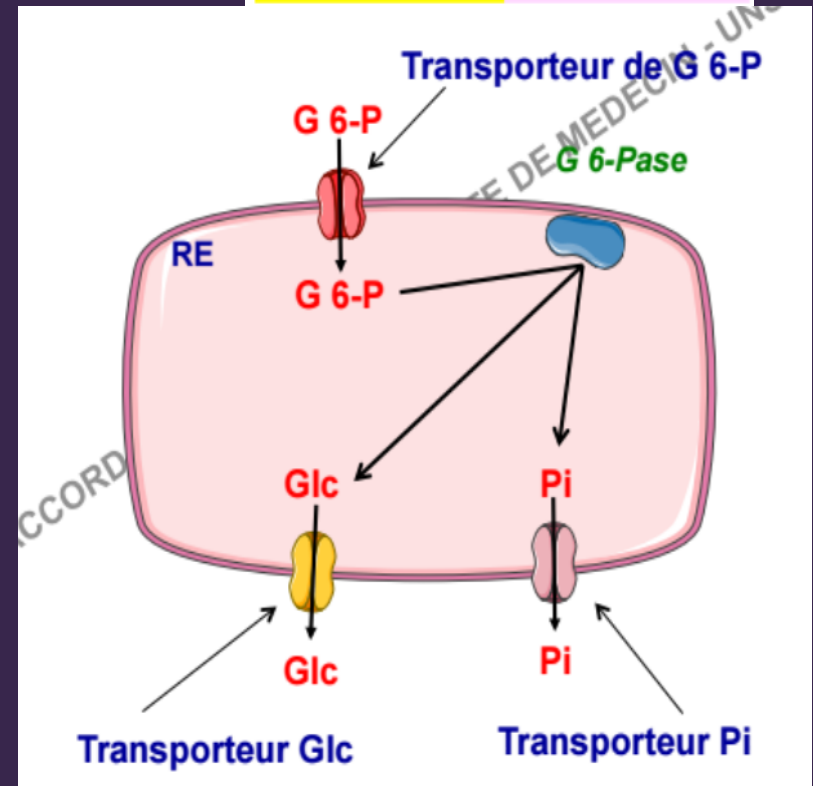
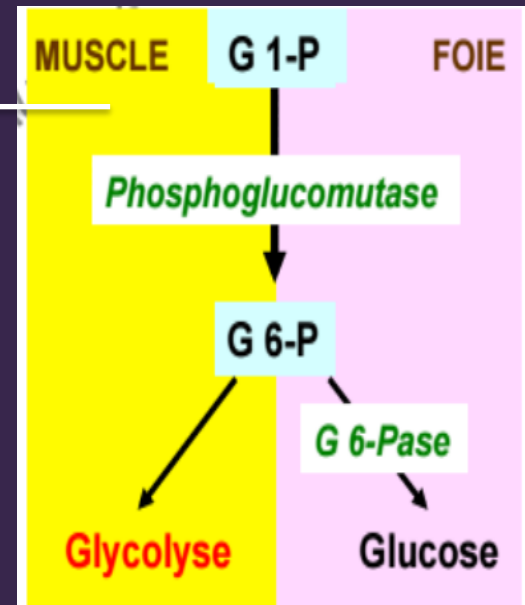


## VOIE METABOLIQUE

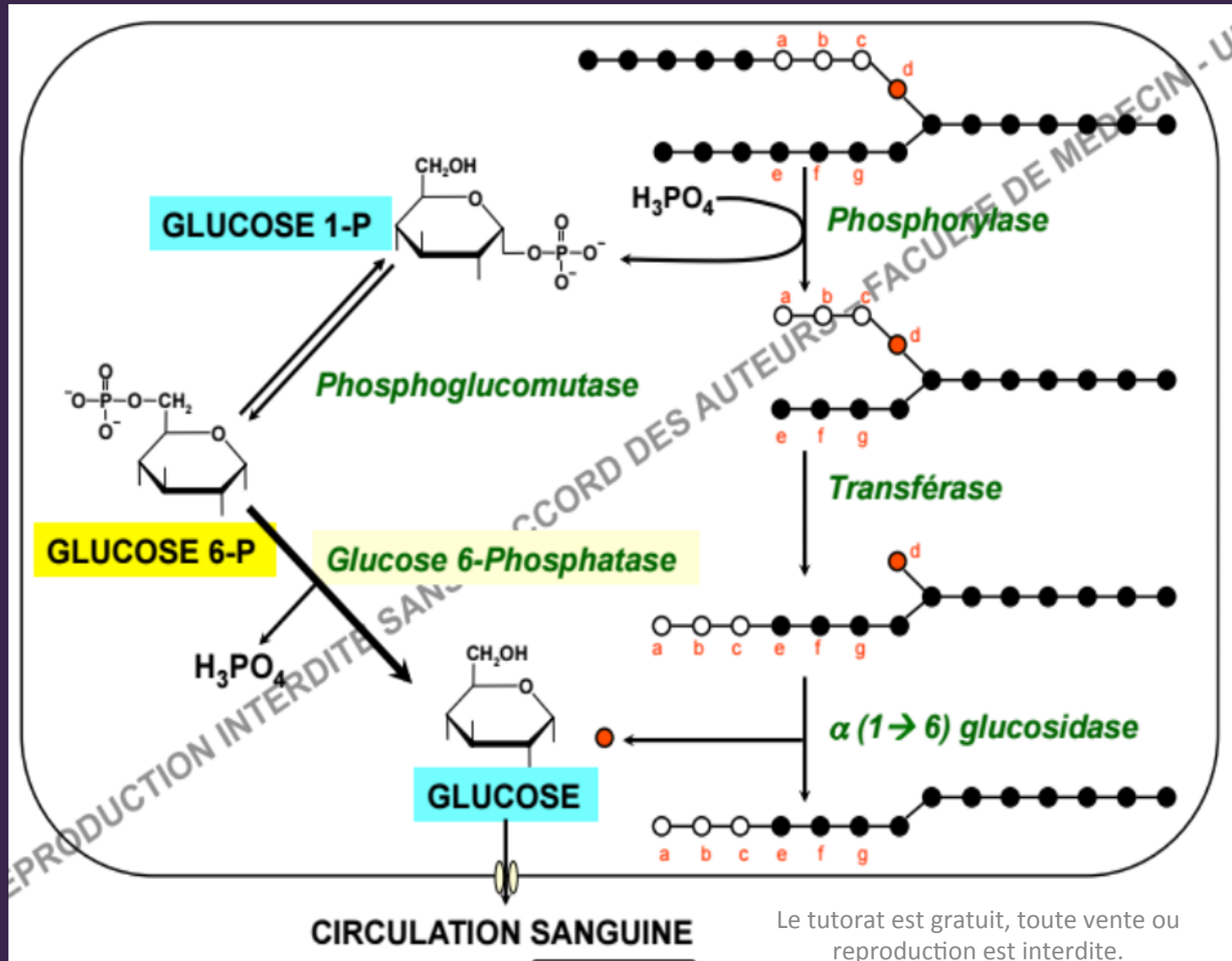
## C. Le Glucose 6-Phosphate

- ❖ **MUSCLE** : dégradation du glycogène en **G1P** et **quelques résidus de glucose**.  
G1P  $\diamond$  **G6P** permettant très rapidement la **glycolyse** et produire de **l'énergie**.
- ❖ **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.

Glucose-6-phosphatase : enzyme présente uniquement dans le réticulum endoplasmique du foie et de rein.

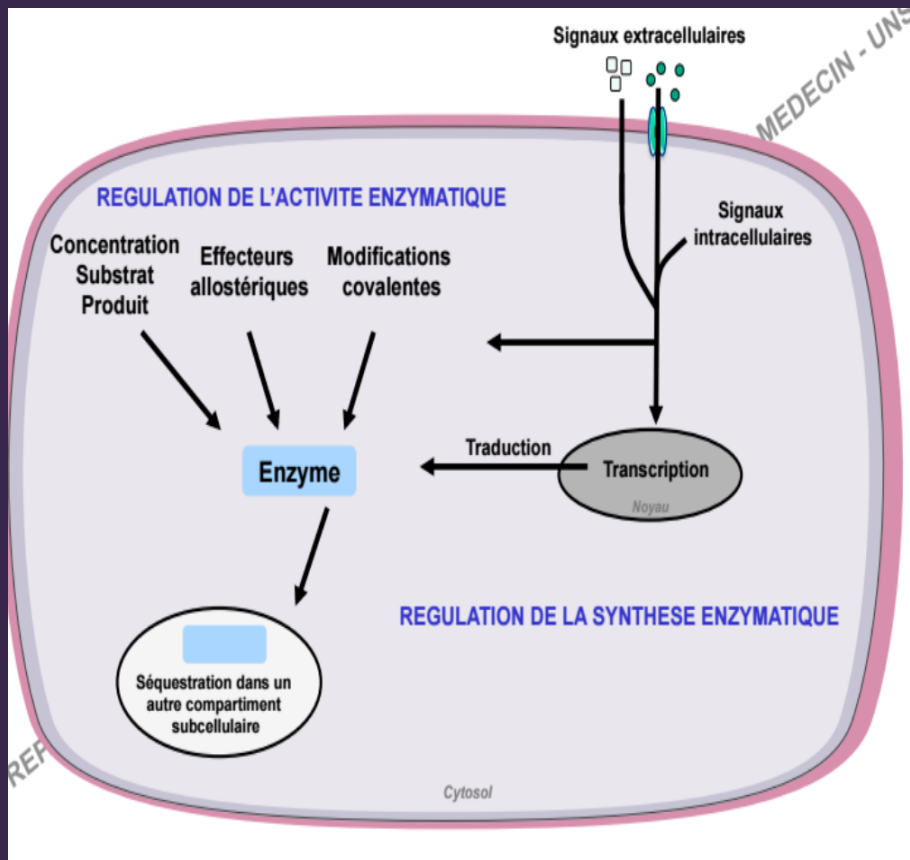


# ❁ RÉSUMÉ DE LA GGL HÉPATIQUE ❁



# GLYCOGENOLYSE

## LA REGULATION



### 3 types d'intervenants :

◇ **Enzymes** : Phosphorylase kinase (**Phk**) et la Glycogène phosphorylase (**GP**)

→ **Hormones** : Insuline, glucagon (foie) et adrénaline (muscle)

◇ **Effecteurs allostériques** : **AMP/ATP, G6P** et **Ca<sup>2+</sup>** dans le muscle ; le **glucose** dans le foie

# GLYCOGENOLYSE

## LA REGULATION

### A. Les Hormones

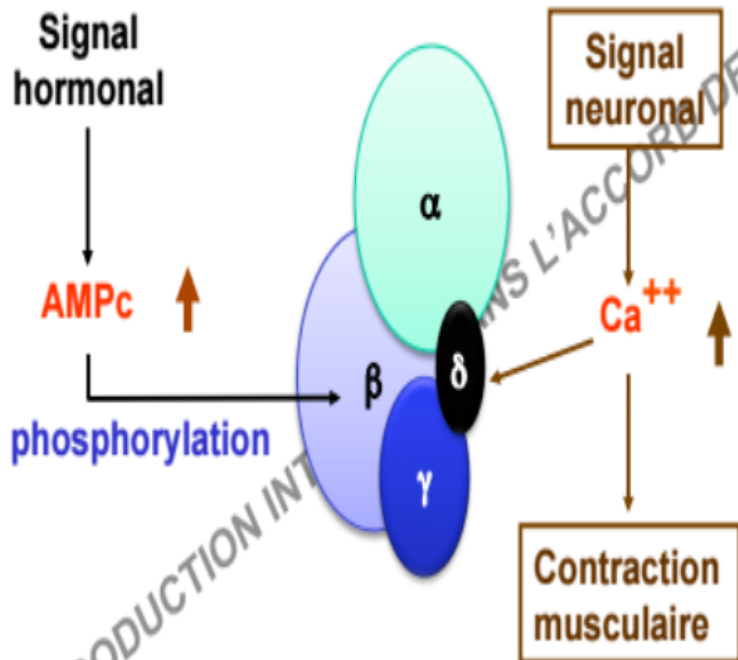
	• INSULINE	• GLUCAGON	• ADRENALINE
• Caractéristique	• Hormone <b>polypeptidique</b>	• Hormone <b>polypeptidique</b>	• Hormone <b>dérivée d'amine</b>
• Sécrétion	• Cellules <b>β</b> des îlots de Langerhans (pancréas endocrine)	• Cellules <b>α</b> des îlots de Langerhans (pancréas endocrine)	• <b>Neurones</b> • <b>Médullosurrénale</b>
• Effet	• <b>Hypoglycémiant</b> • (sollicitée lors de niveaux glucidiques élevés)	• <b>Hyperglycémiant</b> • (sollicitée lors de niveaux glucidiques faibles)	• <b>Hyperglycémiant</b> • (sollicitée lors de niveaux glucidiques faibles)
• Action	• Foie, muscle, TA	• Foie	• Muscle
• Stimulation	• GL, GGG	• GGL, NGG	• GGL
• Inhibition	• GGL, NGG	• GL, GGG	• GGG

# GLYCOGENOLYSE

## LA REGULATION

### B. Les Enzymes

#### 1) Phosphorylase kinase



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

- **$\alpha$  et  $\beta$**  : sous-unités **régulatrices**, pouvant être phosphorylées par la PKA
- **$\gamma$**  : sous-unité **catalytique**
- **$\delta$  : Calmoduline** (présente dans le **muscle uniquement**), dissociée de l'enzyme, elle fixe le Ca<sup>2</sup> permettant la contraction.

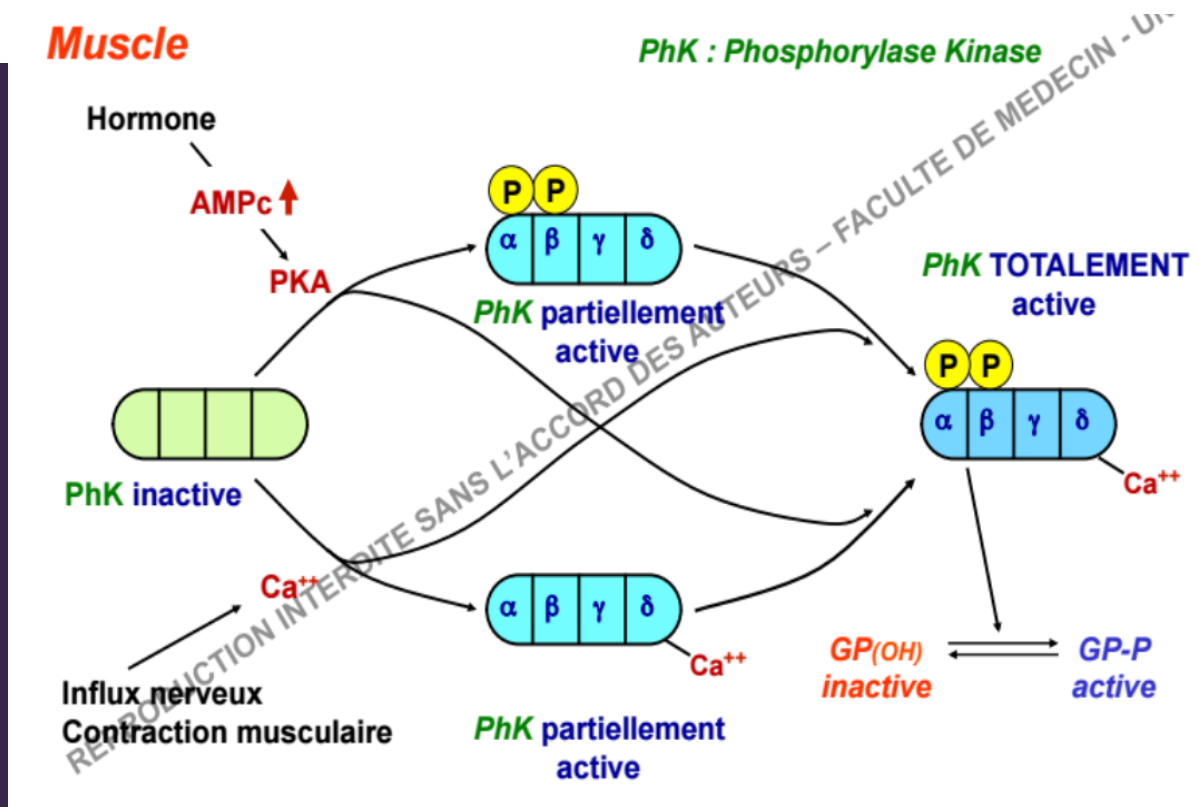


# GLYCOGENOLYSE

## LA REGULATION

### 1) Phosphorylase kinase

◇ Régulée par des mécanismes de **phosphorylation** (glucagon dans le foie et adrénaline dans le muscle) et d'**allostérie** ( $\text{Ca}^{2+}$  dans le muscle) :



# GLYCOGENOLYSE

## LA REGULATION

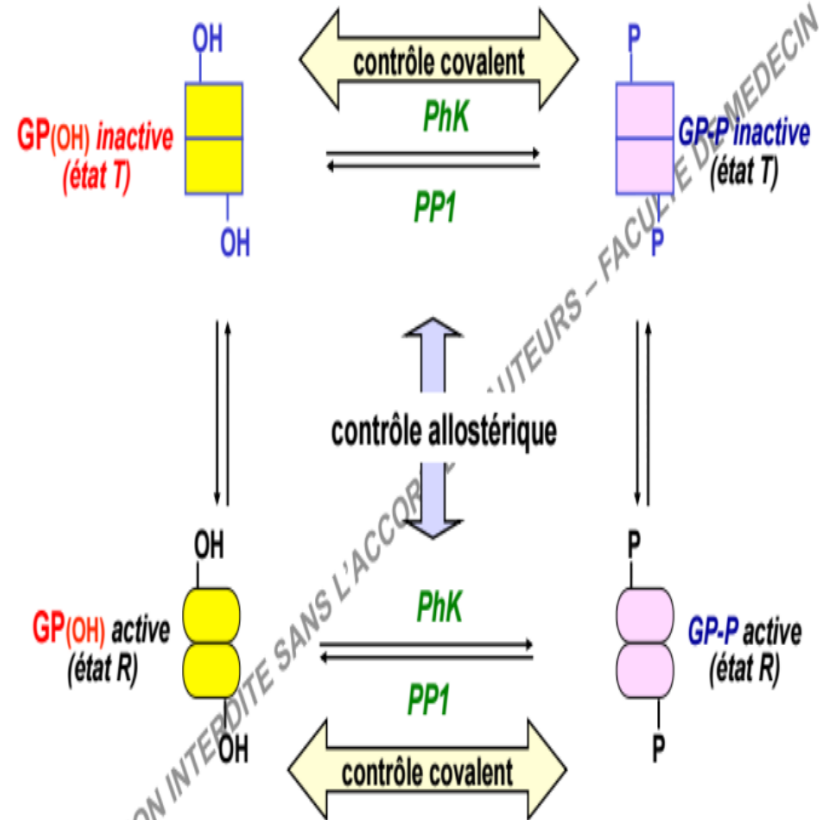
### 2) Glycogène phosphorylase

#### 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 :

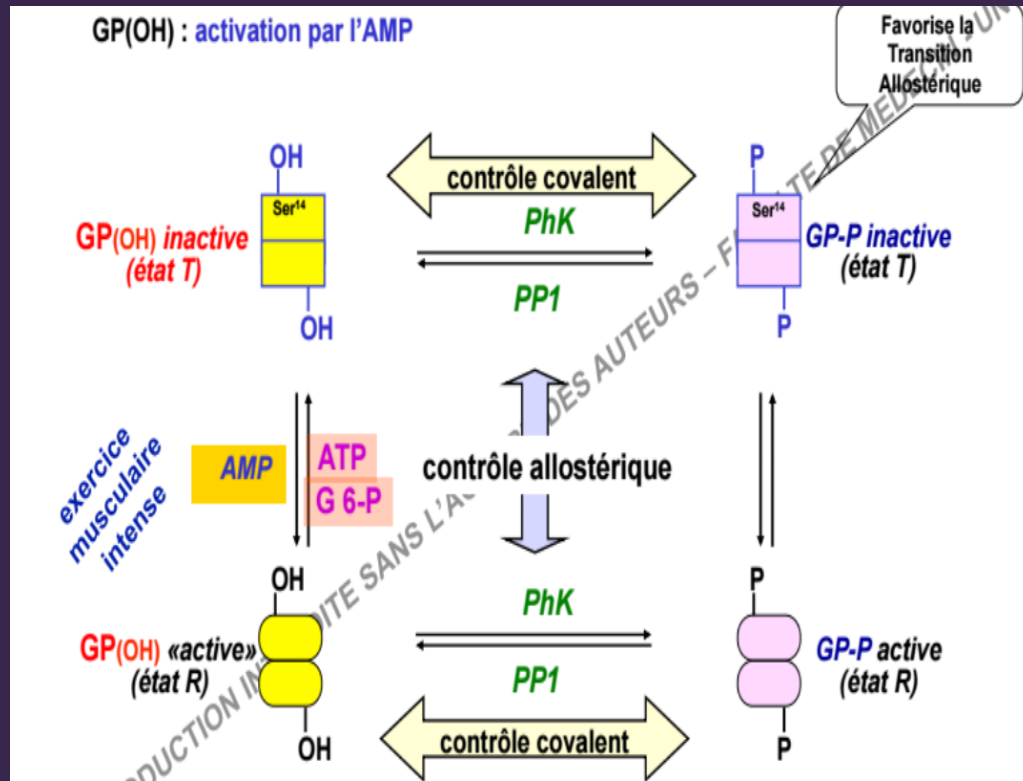
- ✓ **PKA**
- ✓ **PhK**
- ✓ **PP1**



# GLYCOGENOLYSE

## LA REGULATION

### 2) Glycogène phosphorylase DANS LE MUSCLE



→ **Prédominance de l'allostérie sur la phosphorylation.**

- ✓ Contraction musculaire : ↗ de l'AMP entraînant l'activation allostérique de la GP(OH) sous forme R.
- ✓ réserves énergétiques suffisantes : ↗ de l'ATP et du glucose-6-phosphate entraînant l'inhibition allostérique de la GP(OH) sous forme T.

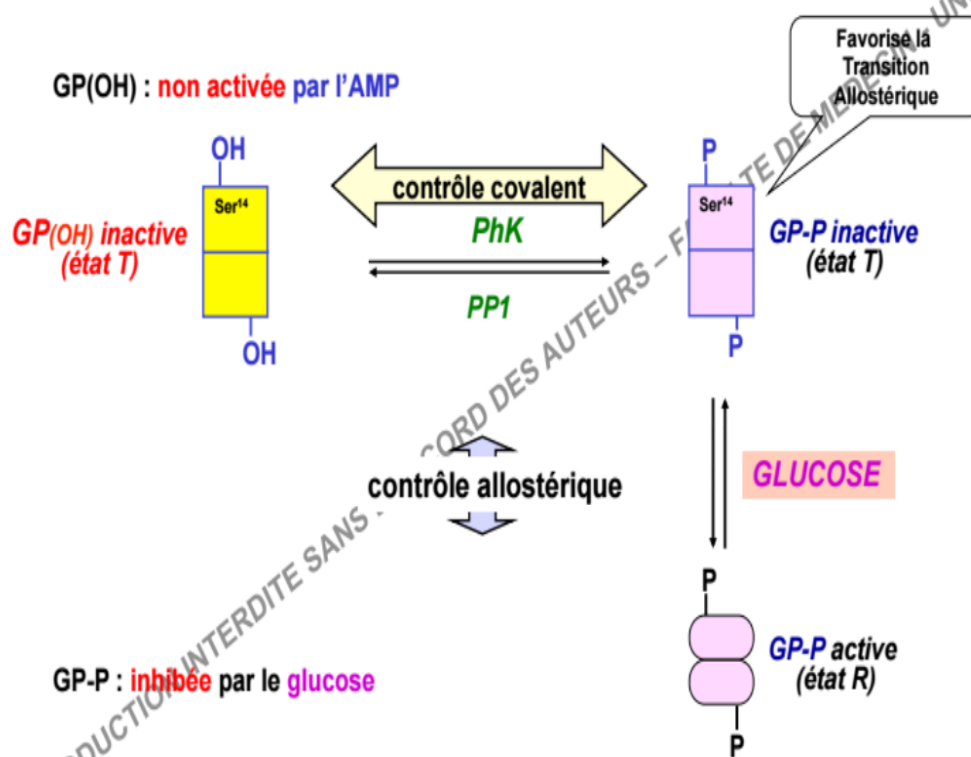
◇ Régulation très dépendante du niveau énergétique

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

# GLYCOGENOLYSE

## LA REGULATION

### 2) Glycogène phosphorylase DANS LE FOIE



→ **Prédominance de la phosphorylation sur l'allostérie.**

- ✓ **Hypoglycémie :** le foie dégrade le glycogène par activation covalente de la GP. Le **glucagon** entraîne la phosphorylation sur sa Ser<sup>14</sup>.
- ✓ **Normoglycémie :** contrôle allostérique du **glucose** qui inhibe la GP-P et expose sa Ser<sup>14</sup> à la PP1 (activée par l'insuline)

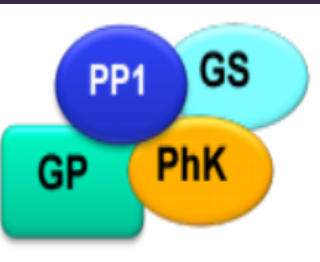
◇ **Aucune dépendance à L'AMP et ATP.**

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

# GLYCOGENOLYSE

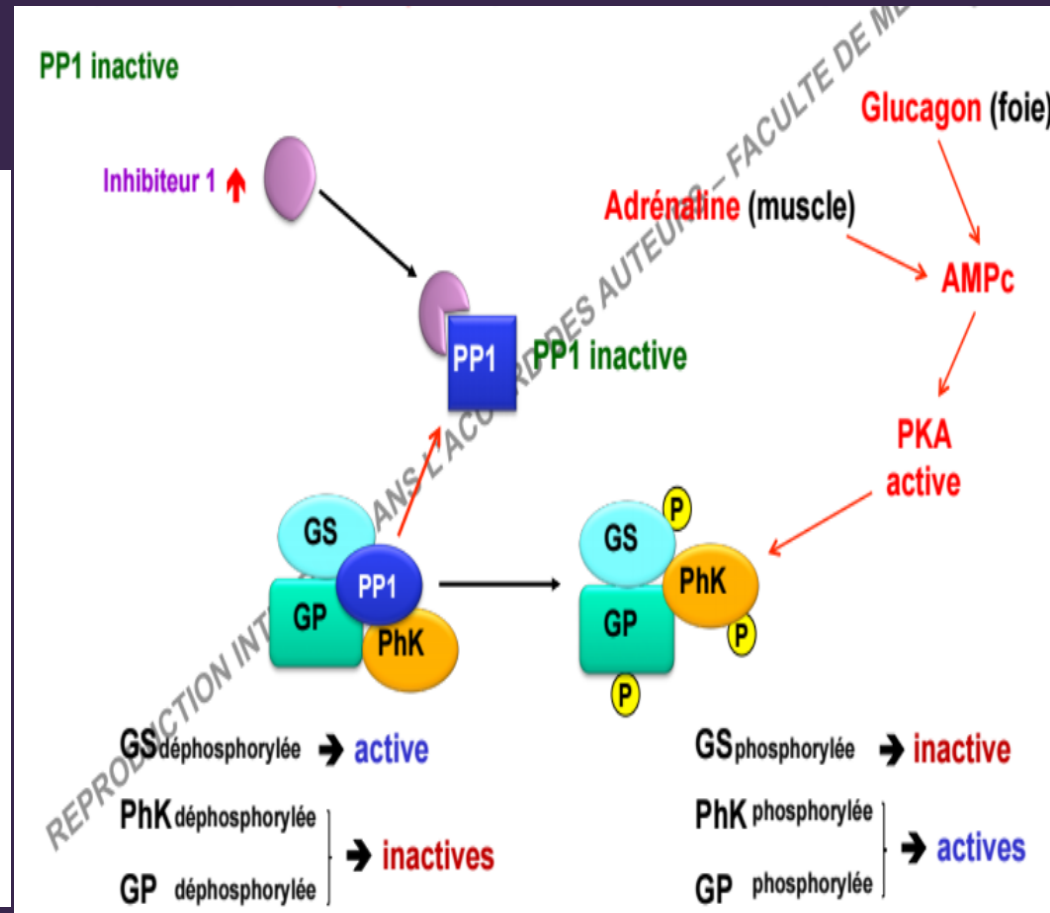
## LA REGULATION

### 3) La phosphoprotéine phosphatase



En l'absence de l'inhibiteur 1, la PP1, **active**, déphosphoryle la glycoqène 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).



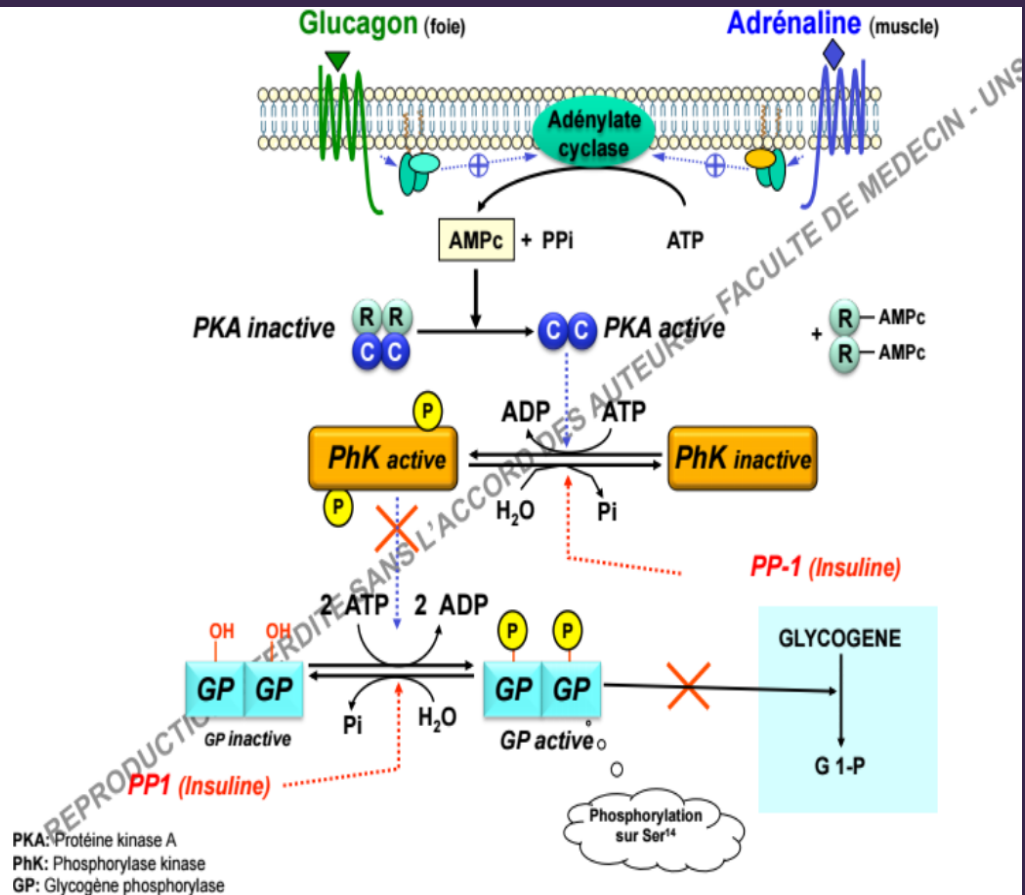
# GLYCOGENOLYSE

## LA REGULATION

### C. Résumé

- **Jeûne/Effort** : le **glucagon**/**adrénaline** se fixent sur leur récepteur membranaire ◇ **adénylate cyclase** activée ◇ production d'**AMPc** ◇ la fixation de l'AMPc sur les 2 sous-unités régulatrices de **PKA** libère ses 2 sous-unités catalytiques ◇ **Activation** de la **PKA**.  
**PhK** phosphorylée par PKA ◇ phosphorylation de **GP** active ◇ dégradation du glycogène.

Glucagon et adrénaline permettent également la **synthèse de l'inhibiteur 1** pour empêcher la glycogénogénèse.

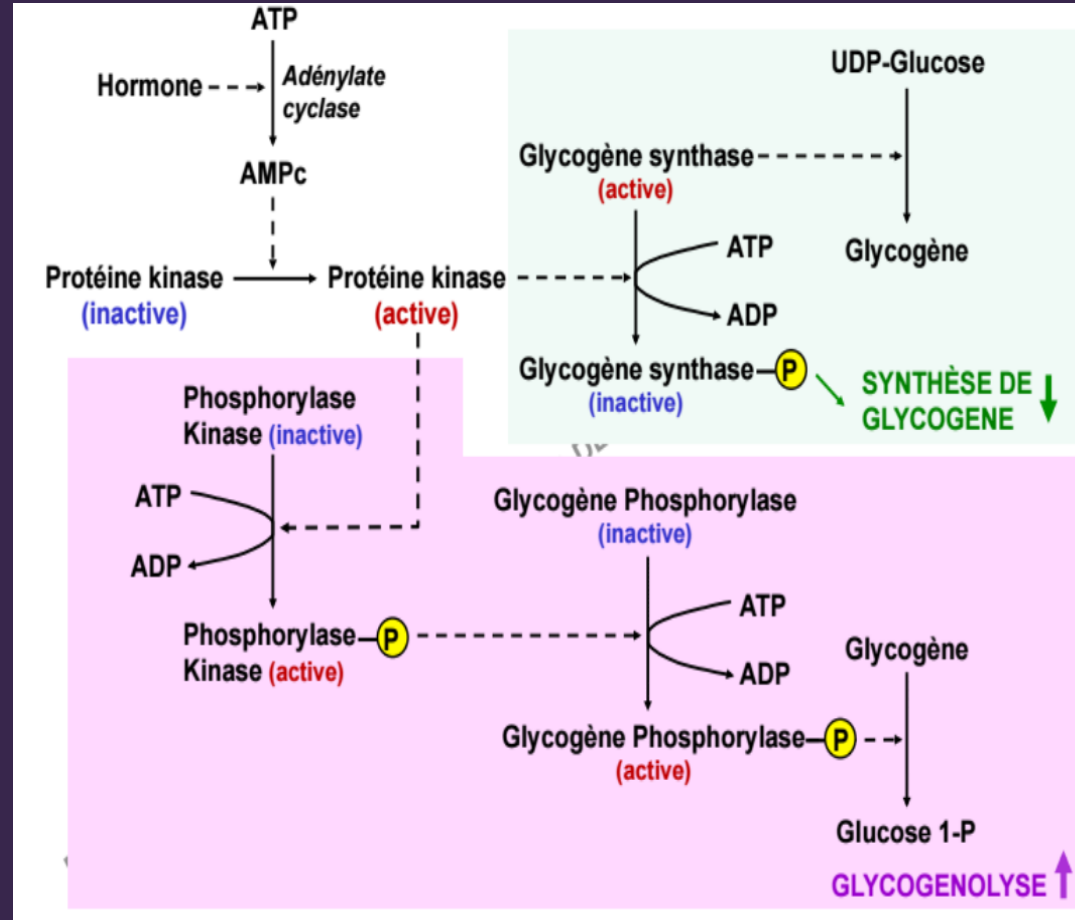


# GLYCOGENOLYSE

## LA REGULATION

### C. Résumé

- Situation post-prandiale :  
l'**insuline** se fixe sur un récepteur ◇ **Activation de la PP1** par dégradation de l'inhibiteur 1 ◇  
Déphosphorylation de la **GP**, **Phk** et de **la GS**, **active** déphosphorylée ◇ Mise en place de la **GGG**



# QCM

---

- A) le glycogène présente des ramifications  $\alpha(1 \rightarrow 4)$  tous les 8 à 10 résidus
- B) l'enzyme débranche, par son activité glucosidase, hydrolyse les liaisons  $\alpha(1 \rightarrow 6)$  du glycogène
- C) A propos de la régulation de la glycogène phosphorylase dans le muscle, l'allostérie prédomine sur la phosphorylation
- D) en situation de jeûne, l'adrénaline se fixe sur son récepteur hépatique pour activer la GP par une Cascade de phosphorylations
- E) l'insuline favorise la synthèse de l'inhibiteur 1



# QCM

---

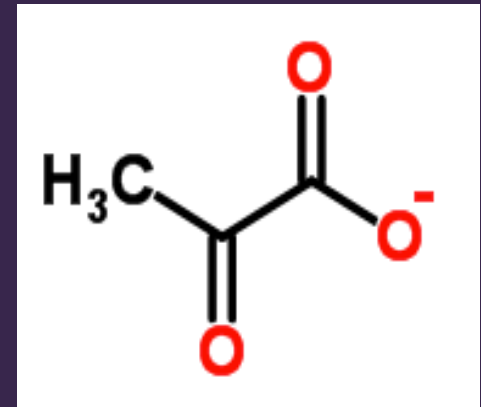
- A) le glycogène présente des ramifications  $\alpha(1 \rightarrow 4)$  tous les 8 à 10 résidus
- B) l'enzyme débranche, par son activité glucosidase, hydrolyse les liaisons  $\alpha(1 \rightarrow 6)$  du glycogène
- C) A propos de la régulation de la glycogène phosphorylase dans le muscle, l'allosterie prédomine sur la phosphorylation
- D) en situation de jeûne, l'adrenaline se fixe sur son récepteur hépatique pour activer la GP par une Cascade de phosphorylations
- E) l'insuline favorise la synthèse de l'inhibiteur 1



# Les réactions **GLYCOLIQUES**

# GLYCOLYSE

- ❖ Dégradation d'une molécule de glucose en 2 molécules de **pyruvate**
- ❖ Présente dans **TOUS** les tissus (ubiquiste)
- ❖ Fonctionne en aérobie OU en anaérobie
- ❖ Se déroule dans le **cytosol**



pyruvate

# GLYCOLYSE

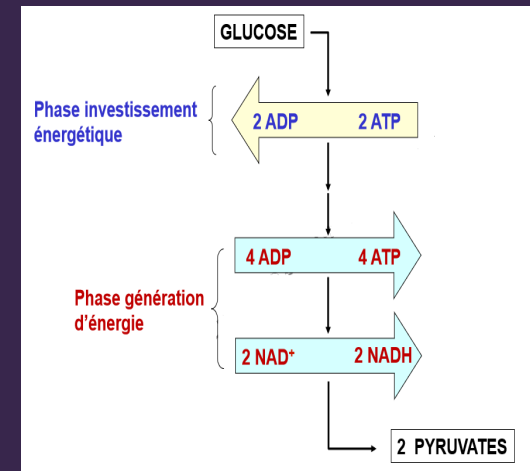
Elle démarre lorsque le glucose entre dans la cellule :

- ❖ Par dégradation du glycogène
- ❖ Après une prise alimentaire
- ❖ Entrée dans la cellule grâce à des transporteurs (GLUT ou SGLT)

# GLYCOLYSE

❖ Comprend 10 étapes :

- Phase de **consommation** d'énergie (5 premières)
- Phase de **production** d'énergie (5 dernières)

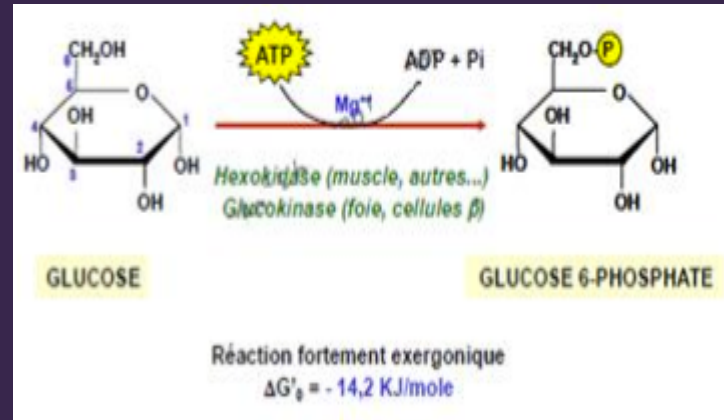


❖ Voie qualifiée d'**amphibolique** :  
participe à la fois aux voies de  
synthèse et de dégradation

# Stratégie glycolitique

- ❖ Dégradation du squelette à 6C pour donner 2 squelettes à 3C
- ❖ Transfert de **groupements phosphates**
- ❖ Formation d'intermédiaires à 3C riches en énergie
- ❖ Voie oxydative utilisant le  $\text{NAD}^+$  comme co-substrat

# 1) Phosphorylation sur le C6



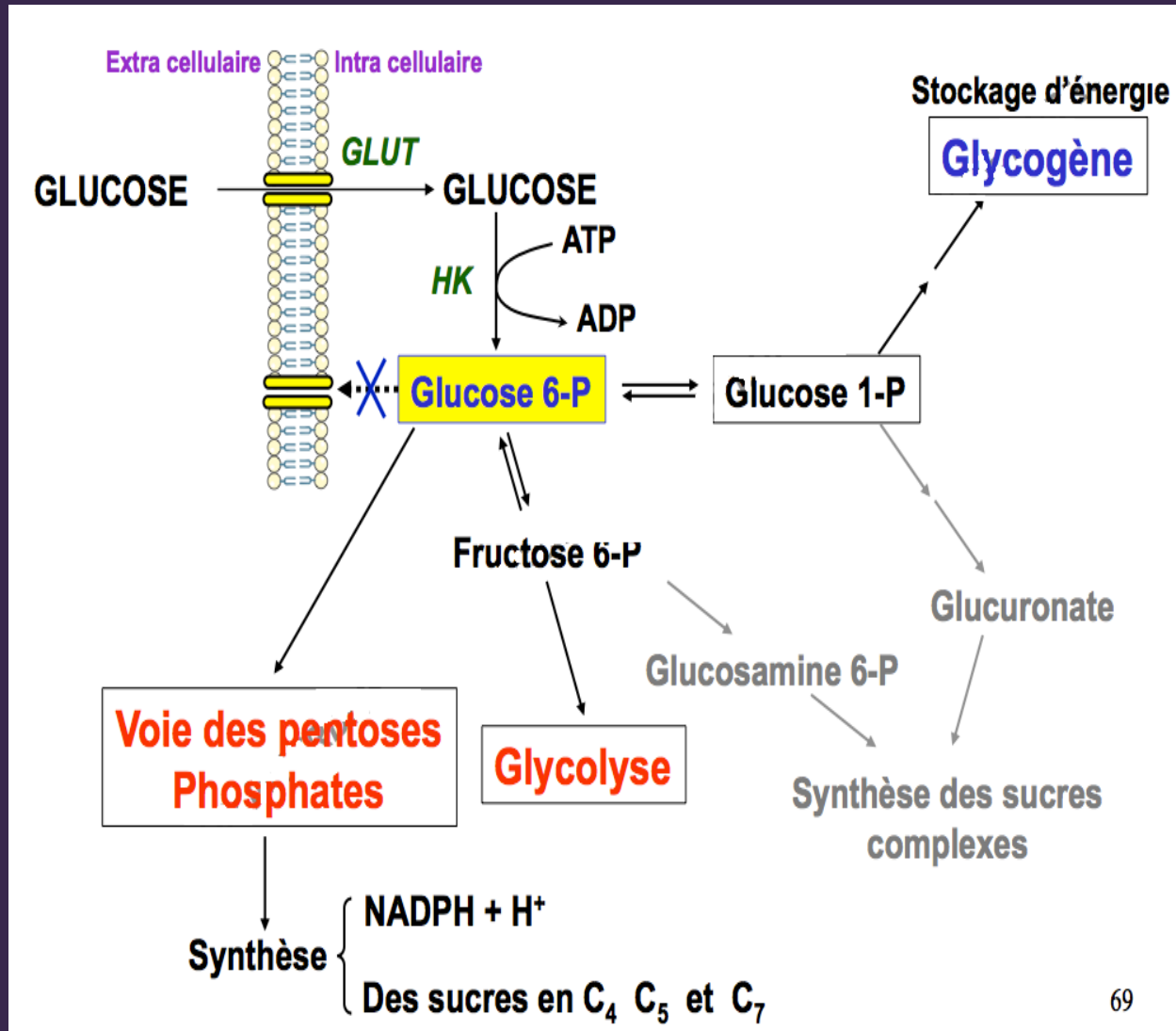
- ❖ Réaction **irréversible** (très exergonique)
- ❖ Sujette à **régulation** (non spécifique de GL)
- ❖ Enzyme de type kinase = phosphorylation avec consommation d'un ATP

# Les Hexokinases

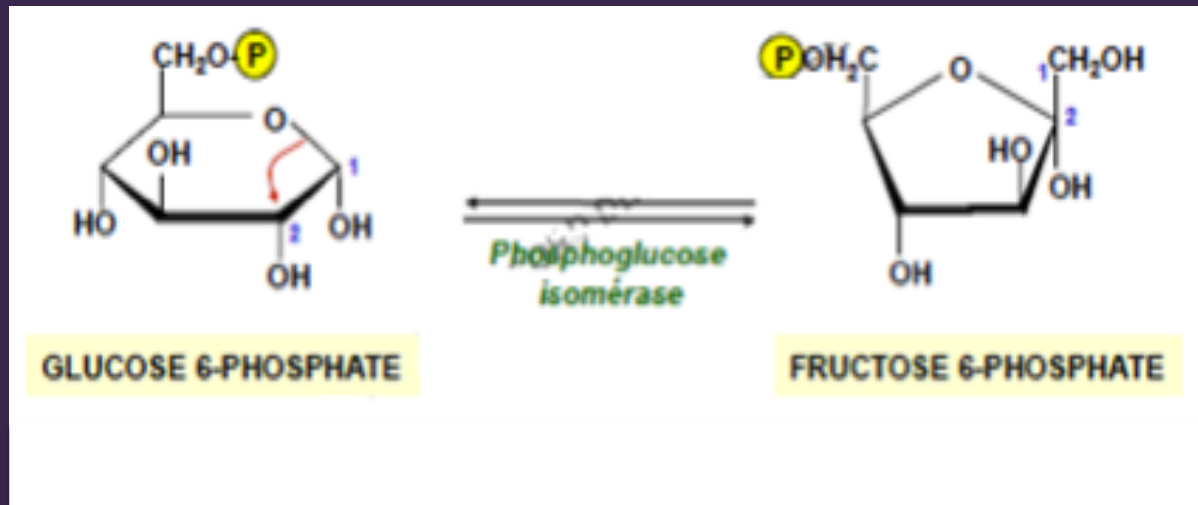
CARACTERISTIQUES	Hexokinases	Glucokinase
Localisation cellulaire	Plupart des tissus Foie → niveau faible	Foie/Cellules $\beta$
Substrats	Plusieurs hexoses	Glucose
Km glucose	0.1 mM	10 mM
Vm glucose	Faible	Elevée
Produits réaction	Glucose 6-P	Glucose 6-P
Inhibition par G 6-P	OUI	NON



# Le G-6P : un carrefour métabolique

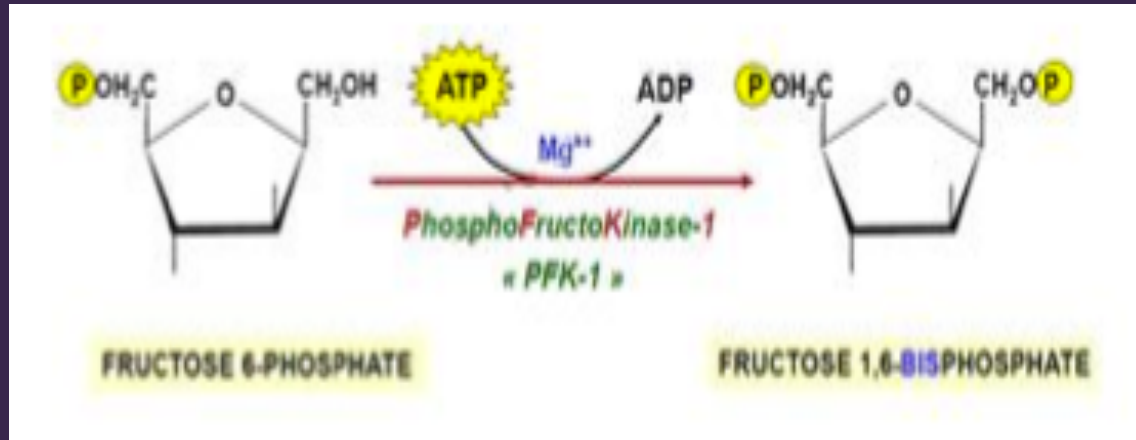


## 2) Formation du Fructose



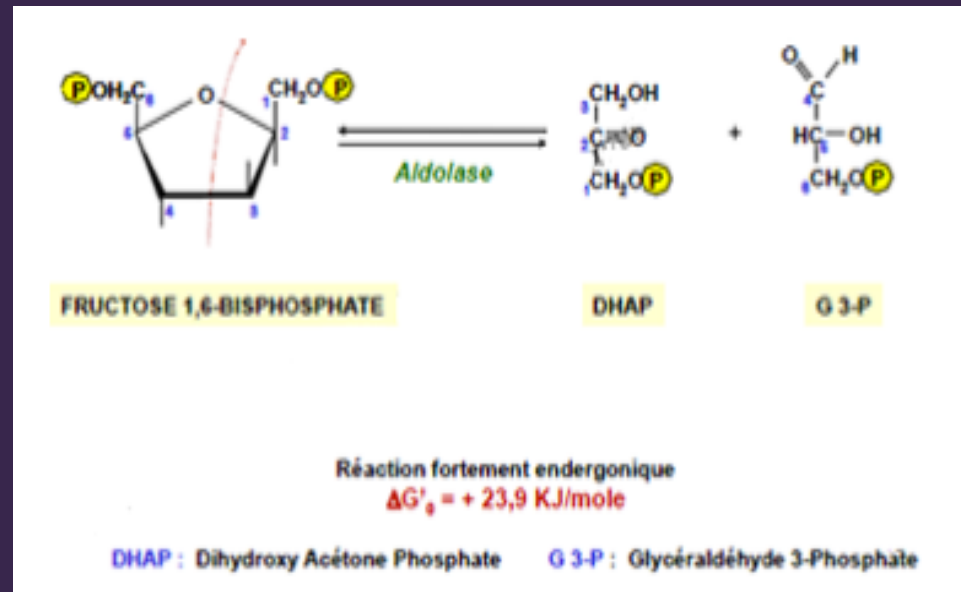
- ❖ Libération du carbone 1
- ❖ Passage d'un glucose à un fructose: molécule **plus énergétique**
- ❖ Faiblement endergonique :  $\Delta G = +1,7 \text{ Kj/mol}$

### 3) Phosphorylation du F-6P



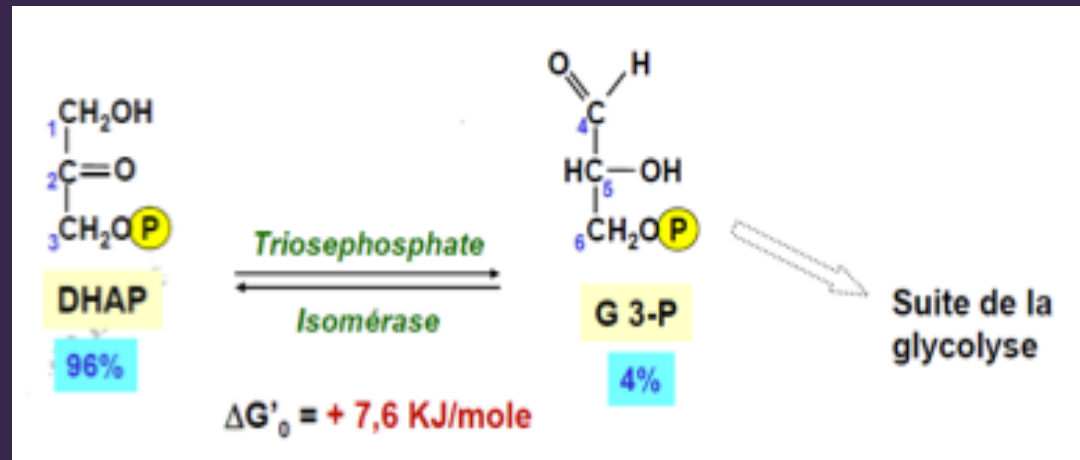
- ❖ Fortement **exergonique** :  $\Delta G = -14,2 \text{ Kj/mol}$  (réaction irréversible)
- ❖ Régulation du **flux entrant** de la glycolyse
- ❖ Utilisation d'un deuxième ATP

## 4) Coupure en 2 trioses phosphate



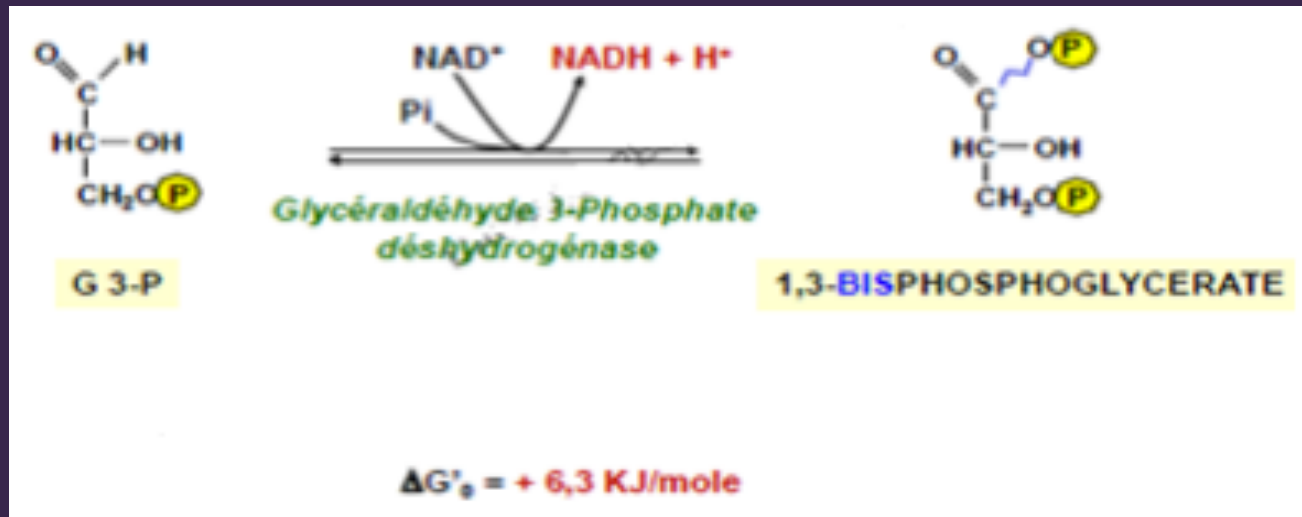
- ❖ Production de 2 molécules **asymétriques**
- ❖ **Très endergonique** (couplage réactionnel)
- ❖ Constitue un frein de la glycolyse
- ❖ Seul 11% du F-1,6bisP est engagé dans la GL

## 5) Isomérisation du dihydroxyacétone phosphate



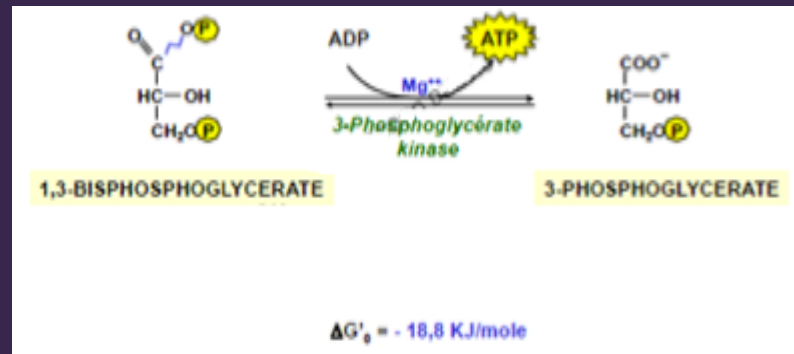
- ❖ Second frein : l'équilibre fait qu'on a 4% de G-3P et 96% de DHAP, or c'est le G-3P qui continue dans la glycolyse
- ❖ Fin de la phase de consommation d'ATP, bilan fortement endergonique

## 6) Oxydation du G3P



- ❖ Oxydation sur le C de la fonction aldéhyde du G3P
- ❖ Réversible et endergonique
- ❖ Produit NADH (potentiel énerg en aérobie)
- ❖ Étape limitante car le NADH devra être réoxydé

## 7) Transfert d'un groupement phosphate sur l'ADP

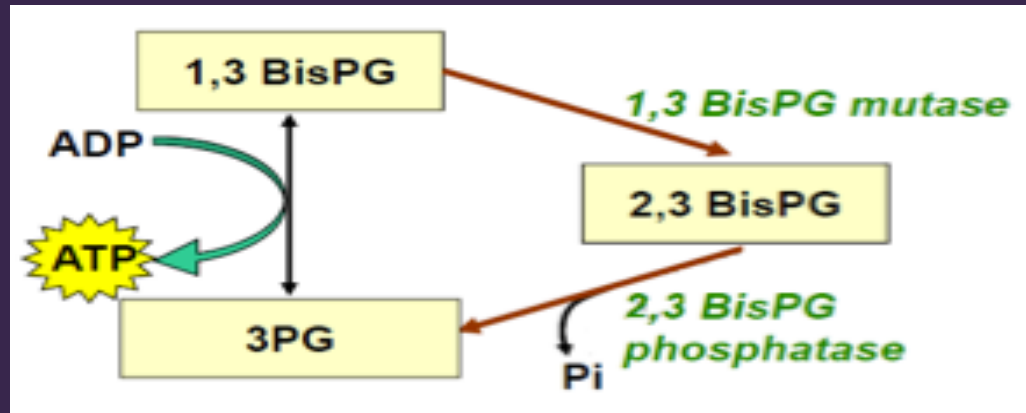


→ Produit un ATP

❖ On a une kinase qui phosphoryle l'ADP et non le 1,3bisPG

❖ Réversible même si très exergonique !

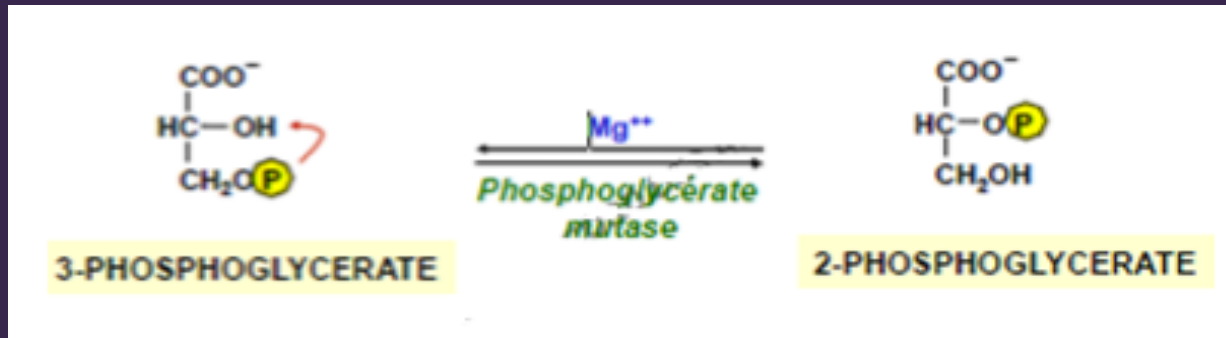
# Shunt de l'étape 7 dans les globules rouges



- ❖ 2,3bisPG est un **effecteur allostérique négatif** de l'hémoglobine
- ❖ Favorise la libération d'O<sub>2</sub> au niveau tissulaire
- ❖ Pas de formation d'ATP : le bilan de la glycolyse est nul

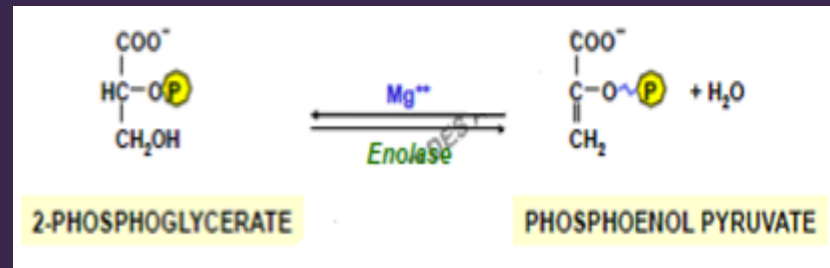


## 8) Isomérisation du 3-PG



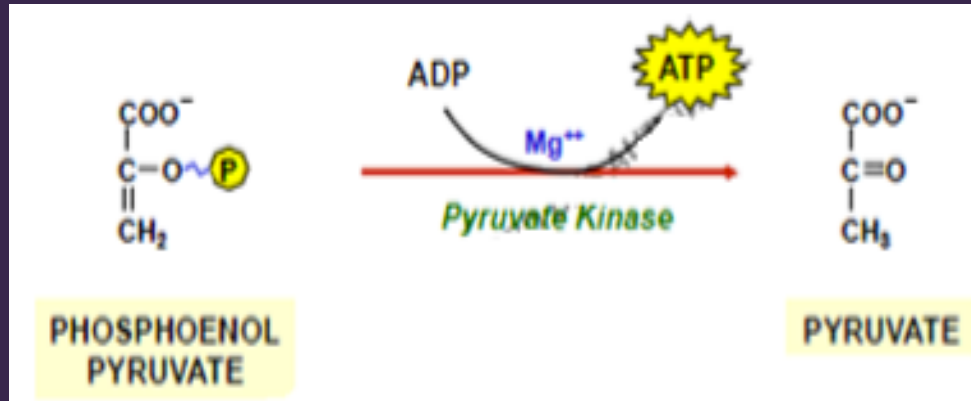
- ❖ **Réversible** et très faiblement endergonique
- ❖ Produit une molécule plus énergétique

## 9) Déshydratation du 2-PG



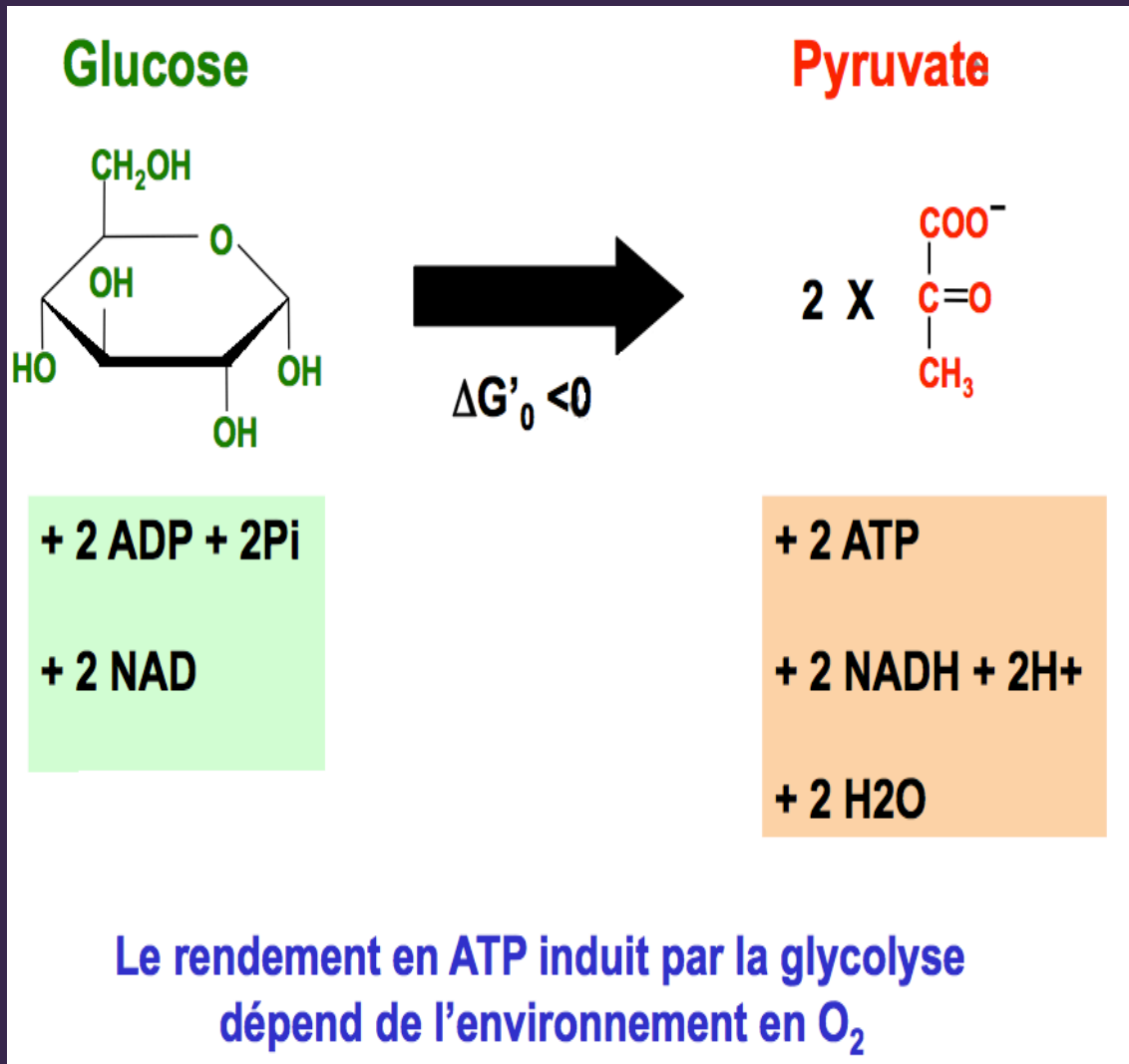
- ❖ Réaction réversible formant du **PEP** (molécule la plus énergétique vue cette année)
- ❖ Fort encombrement stérique (dû aux doubles liaisons)

# 10) Transfert d'un groupement phosphate



- ❖ Produit un ATP (X2)
- ❖ Établit un bilan exergonique à la GL
- ❖ **Irréversible**, très **exergonique** et soumise à régulation (régule le flux sortant)

# Bilan de la voie métabolique



# À retenir !!

- Réactions irréversibles (régulation) : 1, 3 et 10
- ❖ Réactions exergoniques : 1, 3, 7 et 10
- ❖ Réactions nécessitant du  $Mg^{++}$  : 1, 3, 7, 8, 9 et 10
- ❖ Le rendement dépend du potentiel en oxygène de la cellule (Erythrocyte ou pas)

# QCM

---

- A) La glucokinase possède plusieurs oses comme substrat
- B) La glycolyse permet la dégradation du pyruvate en glucose
- C) De manière générale, le bilan net d'une GL est de 2 ATP
- D) Dans le shunt de la réaction 7 chez les erythrocytes, le bilan net d'une GL est de 0 ATP

# QCM

---

A) La glucokinase possède plusieurs oses comme substrat

B) La glycolyse permet la dégradation du pyruvate en glucose

C) De manière générale, le bilan net d'une GL est de 2 ATP

D) Dans le shunt de la réaction 7 chez les erythrocytes, le bilan net d'une GL est de 0 ATP



# Devenir des Produits Formés



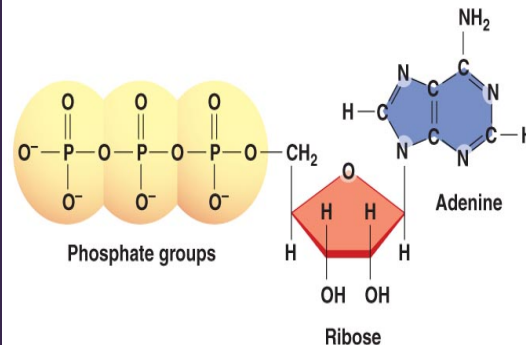
# I) ATP

Bilan énergétique direct glycolyse : **2 ATP**

Formé par voies cataboliques, indispensables aux voies anaboliques : utilisé pour le **couplage réactionnel** dans les réactions endergoniques

- ❖ Intègre le **Pool cellulaire** -> participe au fonctionnement cellulaire
- ❖ Source d'énergie favorisant les réactions **endergoniques**

(a) ATP consists of three phosphate groups, ribose, and adenine.

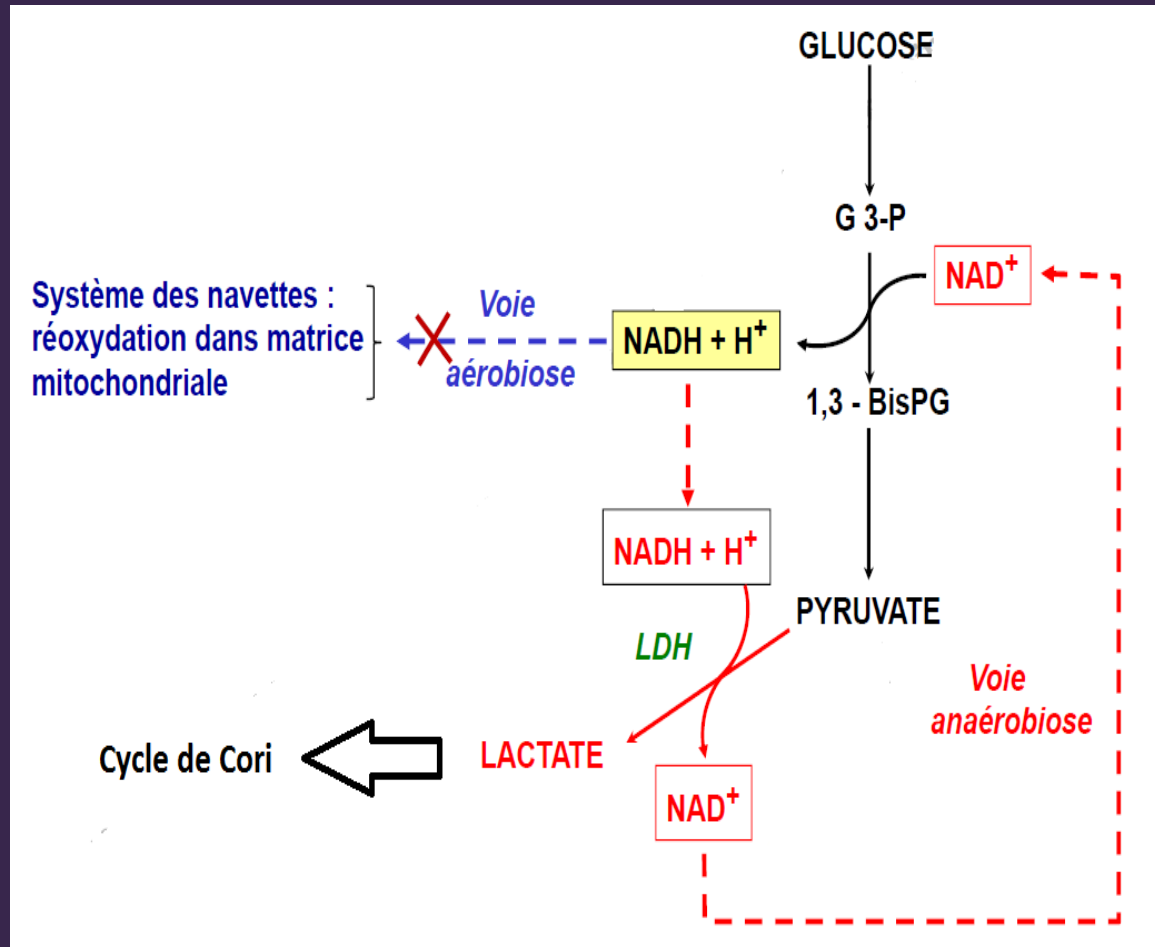


Copyright © 2008 Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

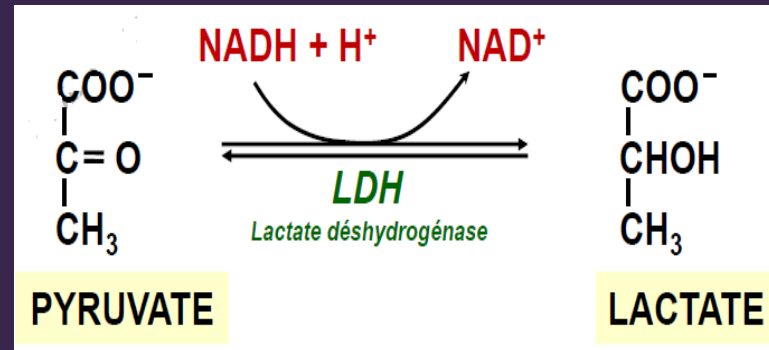
## II) NAD<sup>+</sup>

- ❖ Coenzyme: molécule impliquée dans catalyse, permet transport d'H<sup>+</sup> et e<sup>-</sup>
- ❖ Présent en **quantité limitante**
- ❖ Indispensable à l'étape 6
- ❖ Doit être **réoxydé**
  - ❖ En condition aérobie (CRM)
  - ❖ En condition anaérobie (lactate)

# 1) Condition anaérobie

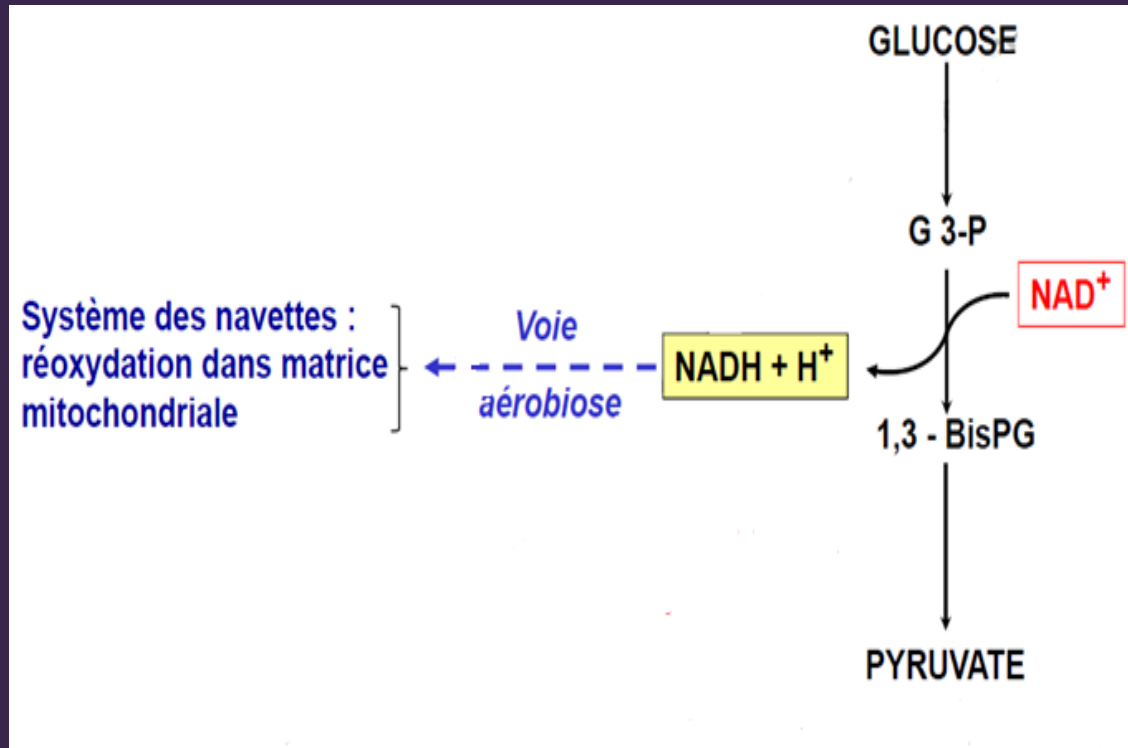


# 1) Condition anaérobie



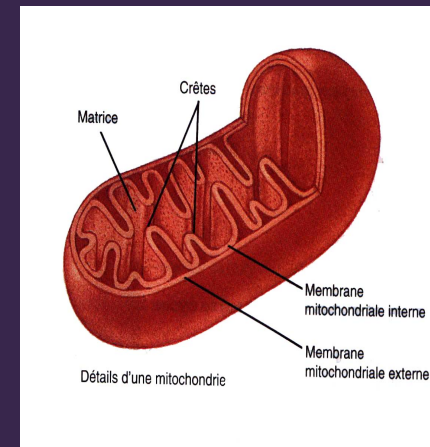
- ❖ Avantage: rapidité
- ❖ Inconvénient: NADH pas ré oxydé dans la CRM -> pas de production d'ATP
- ❖ Utilise la fermentation lactique

## 2) Conditions aérobie

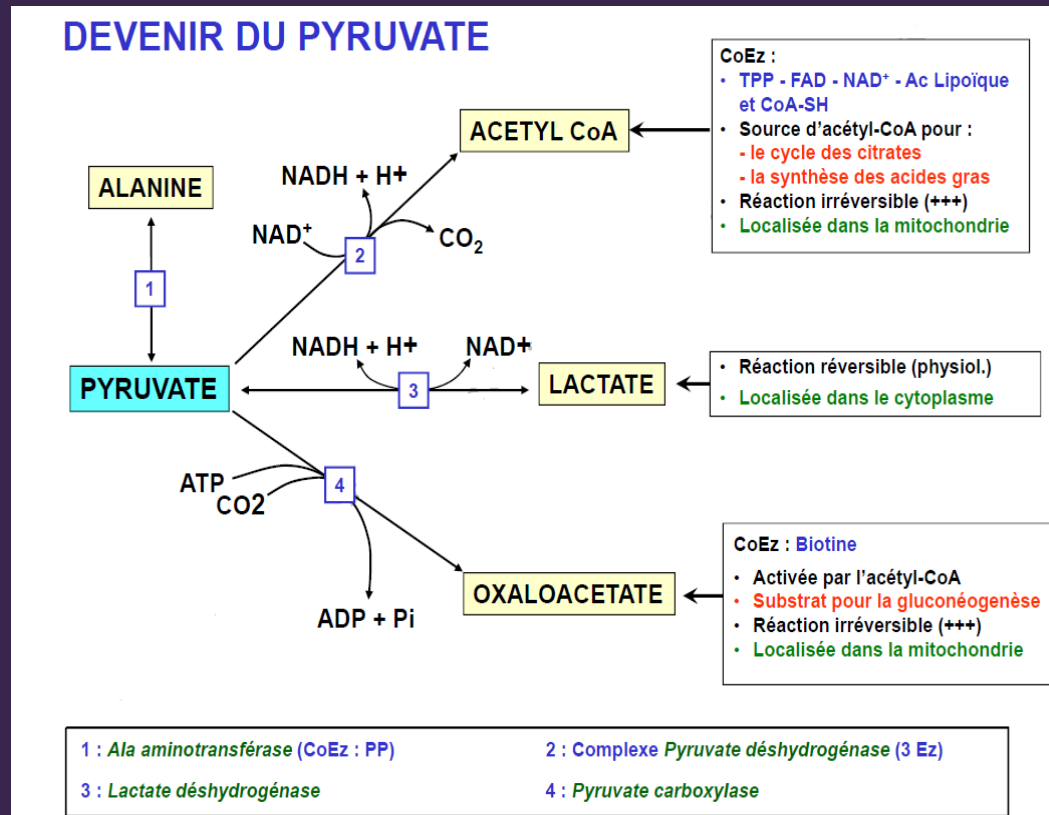


## 2) Conditions aérobie

- ❖ Le **NADH** produit → **réoxydé** au sein de la **mitochondrie** via la **CRM** → accepteur final : **O<sub>2</sub>**
- ❖ Production de **3 à 2 ATP** par cofacteur ré oxydé
- ❖ Membrane interne mitochondriale = imperméable au NADH → **système de navettes**



# III) Pyruvate



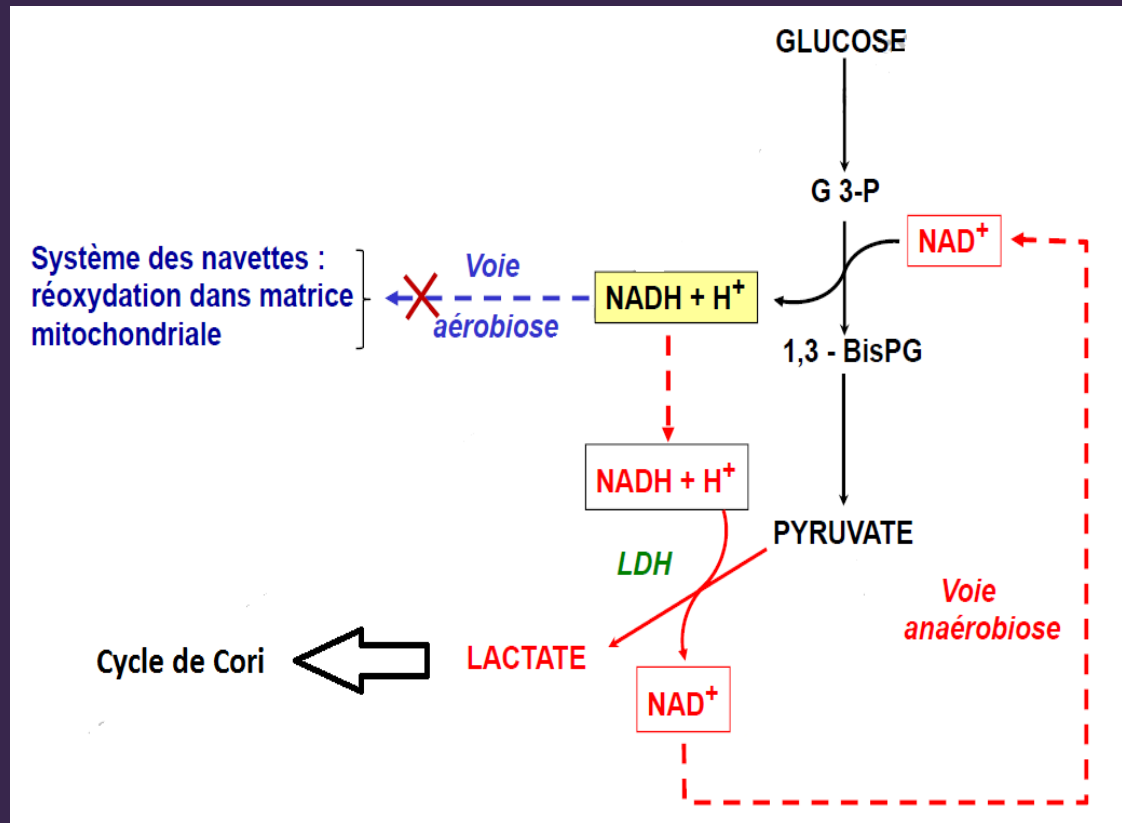
**Pyruvate = Carrefour  
métabolique**

# 1) Condition anaérobie

- ❖ **Pyruvate** et **NADH** sont liés via la fermentation lactique
- ❖ **réduction** du **Pyruvate** en **Lactate** permet la **réoxydation** du **NADH** en **NAD<sup>+</sup>**
- ❖ Permet de **régénérer le NAD<sup>+</sup>** limitant nécessaire au déroulement de la glycolyse
- ❖ Pas de production d'ATP supplémentaire

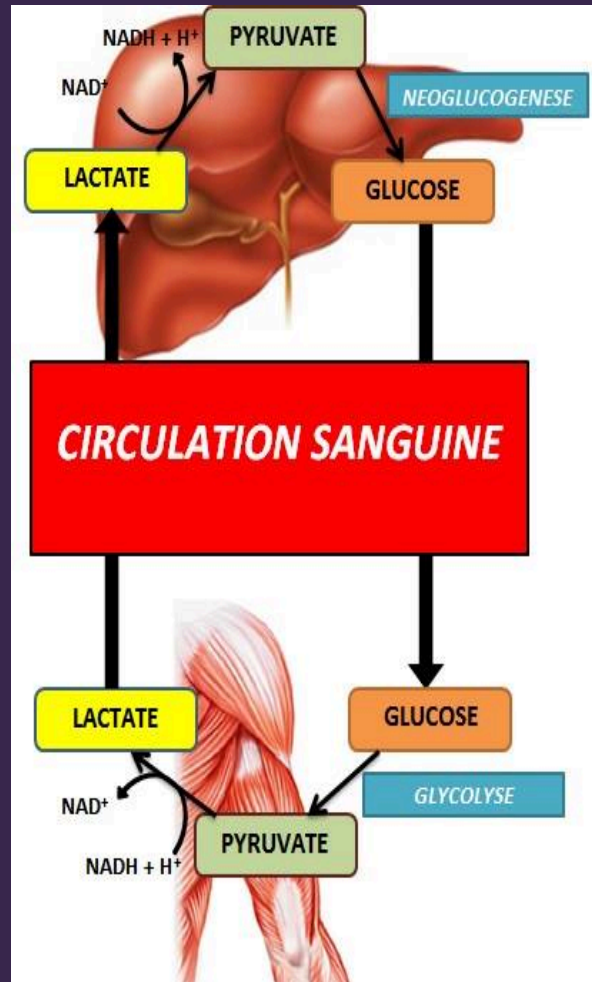


# 1) Condition anaérobie



*Le lactate formé en excès dans les cellules musculaires travaillant en anaérobie sera transporté au niveau du foie pour effectuer le **cycle de Cori***

# Cycle de Cori



- ❖ Le cycle de Cori s'établit entre le **foie et le muscle**
- ❖ Permet le « recyclage » du lactate en glucose par le foie
- ❖ Réalimente en glucose le muscle
- ❖ Nécessite **de l'O<sub>2</sub>** au niveau de foie

## 2) Condition aérobie

### ❖ Faible potentiel énergétique

- Pyruvate se dirige vers le **cycle de Krebs** → transformation en **acétyl-CoA**
- Permet la production d'**ATP**

## 2) Condition aérobie

### ❖ Fort potentiel énergétique

- Pyruvate se dirige vers **Néoglucogénèse** par transformation en **oxaloacétate**
- Permet la formation de **glucose -> réserves**

# Bilan énergétique

- ❖ **Muscle/cerveau** → Glycérophosphate → **36 ATP** ( $12 \times 2$  CK + 2 GL +  $3 \times 2$  NADH de la PDH +  $2 \times 2$  navette).
- ❖ **Cœur/rein/foie** → Malate/aspartate → **38 Atp** ( $12 \times 2$  CK + 2 GL +  $3 \times 2$  NADH de la PDH +  $3 \times 2$  navette).

# QCM

---

En condition Aérobie :

- A) Le pyruvate peut être oxydé en Acétyl CoA
- B) Le NADH sera réoxydé grâce à la mitochondrie
- C) La glycolyse pourra être inhibée par un excès de lactate
- D) On pourra produire jusqu'à 38 ATP par glucose

# QCM

---

En condition Aérobie :

- A) Le pyruvate peut être oxydé en Acétyl CoA
- B) Le NADH sera réoxydé grâce à la mitochondrie
- C) La glycolyse pourra être inhibée par un excès de lactate
- D) On pourra produire jusqu'à 38 ATP par glucose



# La Régulation

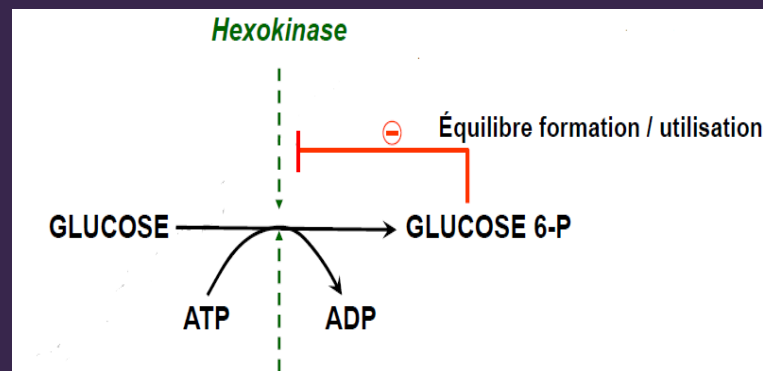


# Régulation

- ❖ Elle n'a lieu que sur 3 niveaux
- ❖ Ces 3 niveaux correspondent aux étapes **irréversibles** (1, 3 et 10) :
  - **Hexokinase/Glucokinase**
  - **PFK-1**
  - **Pyruvate Kinase**

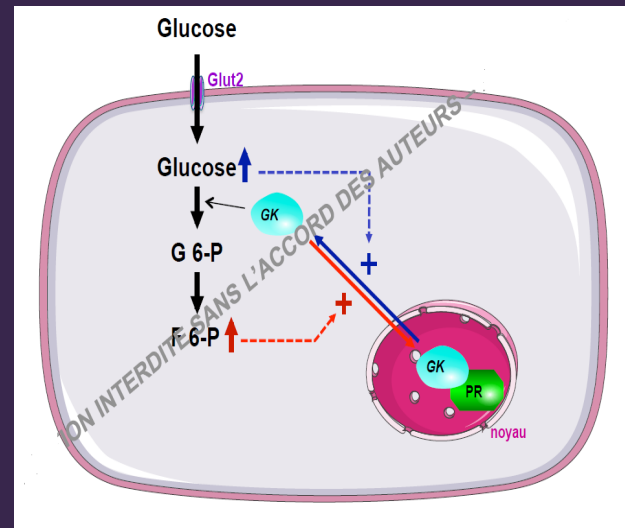
# 1) Hexokinases

- ❖ Concerne les **isoformes 1, 2 et 3**
- ❖ Présents aux niveaux de tous les tissus excepté **foie et pancréas**
- ❖ **Inhibé** par le produit de la réaction = **G6P**



# 1) Glucokinase

- ❖ Régulation de la GK spécifique
- ❖ Une **PR** (protéine régulatrice) bloque la GK dans le noyau
- ❖ **Glucose** inhibe la transvection de la GK dans le noyau
- ❖ **F6P** active la **PR**



## 2) PFK-1

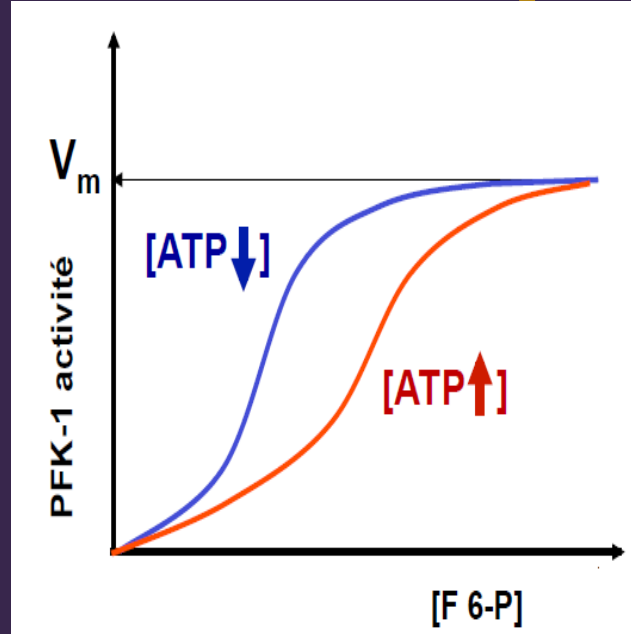
- ❖ Régule le flux entrant ++ / Sensible au niveau énergétique de la cellule
- ❖ Régulation allostérique

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	A L L O S T E R I Q U E
ACTIVATION <i>PFK-1</i>	AMP	Rôle de adénylate kinase	
	Fructose 2,6-BisP Spécifique du foie	Relation Glycolyse et Néoglucogenèse	
INHIBITION <i>PFK-1</i>	ATP	Contrecarre l'effet AMP	
	Citrate	Intermédiaire de CK	
	[H <sup>+</sup> ]	Prévient formation Lactate	

## 2) PFK-1

### Rôle régulateur de l'ATP et de l'AMP

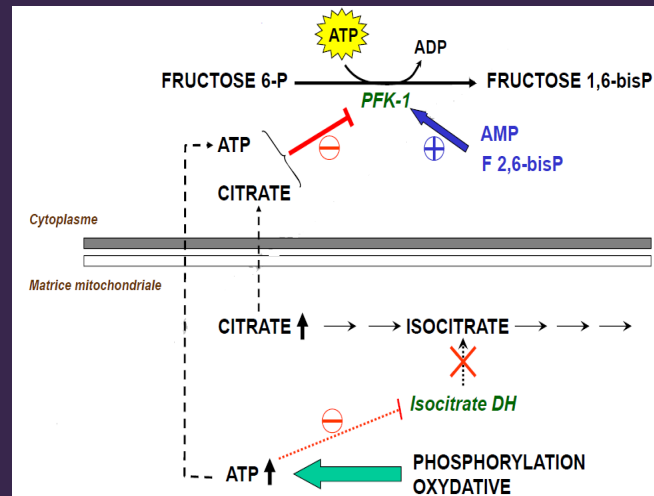
- ❖ **L'ATP** est un effecteur **négatif** (régulation spécifique)
- ❖ **L'AMP** est un effecteur **positif**



## 2) PFK-1

### Rôle régulateur du citrate

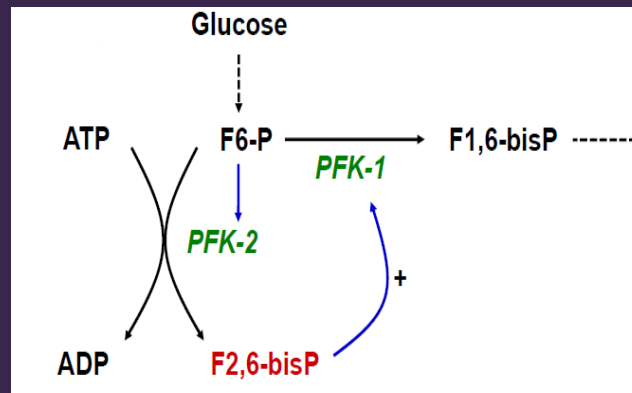
- ❖ Le **citrate** est produit au cours du cycle de Krebs
- ❖ Si il y a trop **d'ATP**, l'isocitrate DH est inhibé → accumulation de citrate, effecteur **négatif** de PFK1 → **Glycolyse inhibée**



## 2) PFK-1

### Rôle régulateur du F2,6 bi-P

- ❖ **Le fructose 2,6 bi-phosphate n'est pas un intermédiaire de la glycolyse** (ni de la NGG) !
- ❖ Il est formé à partir du F6P grâce à la **phosphofructokinase-2 (PFK-2)**



## 2) PFK-1

### Rôle régulateur du F2,6 bi-P

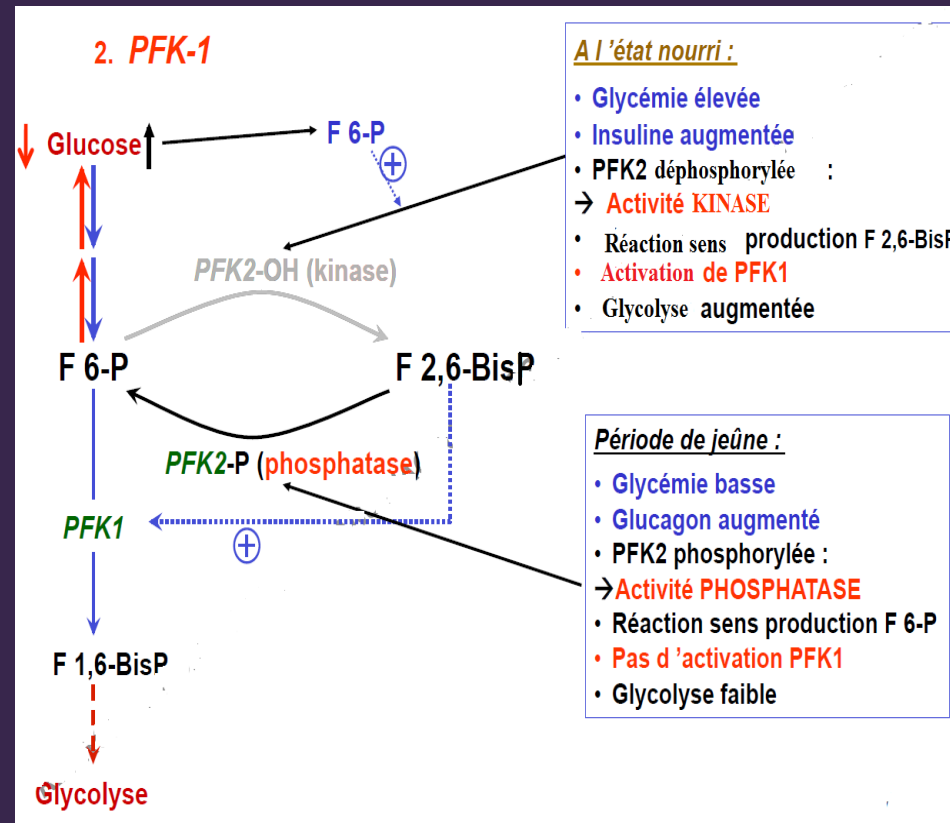
PFK-2 possède une double activité : **Kinase** et **Phosphatase** c'est une enzyme bi-fonctionnelle

- ❖ Activité **Kinase** lorsque PFK-2 est **déphosphorylée** (insuline) → **GLYCOLYSE**
- ❖ Activité **Phosphatase** lorsque PFK-2 est **phosphorylée** (glucagon) → **NEOGLUCOGENESE**



## 2) PFK-1

### Rôle régulateur du F2,6 bi-P



#### À l'état nourri :

- Glycémie élevée
- Insuline augmentée
- PFK2 déphosphorylée :  
→ **Activité KINASE**
- Réaction sens production F 2,6-BisP
- **Activation de PFK1**
- Glycolyse augmentée

#### Période de jeûne :

- Glycémie basse
- Glucagon augmenté
- PFK2 phosphorylée :  
→ **Activité PHOSPHATASE**
- Réaction sens production F 6-P
- **Pas d'activation PFK1**
- Glycolyse faible

# 3) Pyruvate Kinase

- ❖ Régule le flux sortant de la GL (++)
- ❖ Sensible au niveau énergétique
  - ❖ ATP élevé → inhibition de la GL par PFK1 et PK
  - ❖ ATP faible → activation de la GL par PFK1 et PK
- ❖ Il y a 2 isoformes : musculaire & hépatique

# 3) Pyruvate Kinase

## Isoforme hépatique

- ❖ Régulation **covalente** ET régulation **allostérique**
- ❖ **Alanine Acétyl-CoA** ( $\neq$  Citrate) **PK-P** moins active

EFFETS		EFFECTEURS	MECANISMES	
ACTIVATION <b>PK</b>		AMP	Rôle de adénylate kinase	A L L O S T E R I Q U E
		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 néoglucogenèse	
		Alanine		
<b>PK</b>	Phosphorylée	[glucagon] élevée	glycolyse	↓
		Enzyme moins active Néoglucogenèse favorisée	néogluc	↑
	Déphosphorylée	[insuline] élevée	glycolyse	↑
		Enzyme plus active glycolyse favorisée	néogluc	↓

# 3) Pyruvate Kinase

## Isoforme musculaire

- ❖ Régulation **allostérique** (nest pas soumise à phosphorylation)
- ❖ **L'alanine** ici n'agit pas

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	A L L O S T E R I Q U E
ACTIVATION <b>PK</b>	AMP	Rôle de adénylate kinase	
	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		

# Contrôle hormonal

## FOIE en présence d'insuline (absorptif)

### ❖ Glycogénolyse

Insuline active **PP1** → déphosphoryle GS, GP et PK  
→ **Pas de glycogénolyse**

### ❖ Glycolyse

Insuline induit déphosphorylation de PFK2 →  
activité **kinase** → F2,6biP → activation PFK-1 →  
**Glycolyse**

Insuline induit déphosphorylation de PK → enzyme  
plus active → **Glycolyse**

# Contrôle hormonal

FOIE en présence de glucagon (post-absorptive)

## ❖ Glycogénolyse

Glucagon inhibe PP1 et induit la synthèse d'AMPc  
→ PKA

Active phosphoryle PhK → phosphoryle GP →  
Glycogénolyse

## ❖ Glycolyse

Glucagon induit phosphorylation de PFK2 →  
Activité

phosphatase → Glycolyse inhibée

Glucagon induit phosphorylation de PK → enzyme

Moins active → Glycolyse inhibée

# Contrôle hormonal

## MUSCLE en présence d'insuline

### ❖ Captation de glucose

Insuline induit augmentation de la densité de GLUT<sub>4</sub> à la membrane plasmique

### ❖ Glycogénolyse

Insuline active PP<sub>1</sub> → déphosphoryle GS, GP et PK  
→ Pas  
de glycogénolyse

# Contrôle hormonal

MUSCLE en présence d'adrénaline (absence de GLUT4 à la membrane)

❖ Glycogénolyse

Adrénaline inhibe PP1 → Glycogénolyse

❖ Glycolyse

Pas d'inhibition de la glycolyse musculaire par l'hormone. La PKA

induite par l'adrénaline n'inhibe pas la glycolyse musculaire



# QCM

---

→ A propos de la régulation glycolytique

- A) Les hexokinases peuvent être phosphorylées
- B) La glucokinase sera transloquée dans le noyau si il y a trop de glucose
- C) PFK 1 peut être inhibée par les protons
- D) PK est activée en cas de fort niveau énergétique

# QCM

---

→ A propos de la régulation glycolytique

- A) Les hexokinases peuvent être phosphorylées
- B) La glucokinase sera transloquée dans le noyau si il y a trop de glucose
- C) PFK 1 peut être inhibée par les protons
- D) PK est activée en cas de fort niveau énergétique