

LA GLYCOLYSE (= voie d'Embden Meyerhof Parnas)



I. GÉNÉRALITÉS

C'est une voie très bien conservée dans le monde vivant et connue depuis très longtemps.

Elle permet la **production d'énergie** sous forme d'**ATP**.

↳ Dans les **GLOBULES ROUGES** qui n'ont **pas de mitochondries**, la seule voie de production d'ATP sera la glycolyse.

Elle a lieu dans **TOUTES LES CELLULES**, au niveau du **CYTOPLASME**.

Elle fonctionne en **aérobie** (=présence d'oxygène) OU en **anaérobie** (=absence d'oxygène) mais avec un rendement en ATP différent.

Particularité : on **fragmente les molécules de Glucose** en 2 molécules de **Pyruvate**.

Dans la cellule, le Glucose provient de 2 sources :

- **dégradation du glycogène** dans le **muscle** pour produire l'énergie nécessaire
- **absorption digestive** pour être dégradé dans le **foie**

GLYCOLYSE = 10 ÉTAPES, 10 ENZYMES, 10 INTERMÉDIAIRES (qui seront tous phosphorylés)

↳ 2 phases :

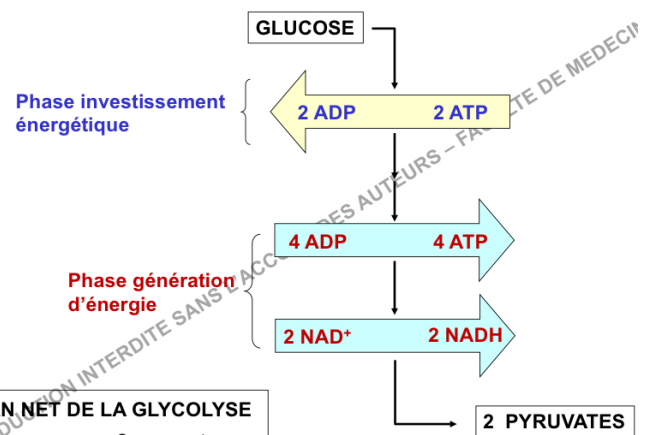
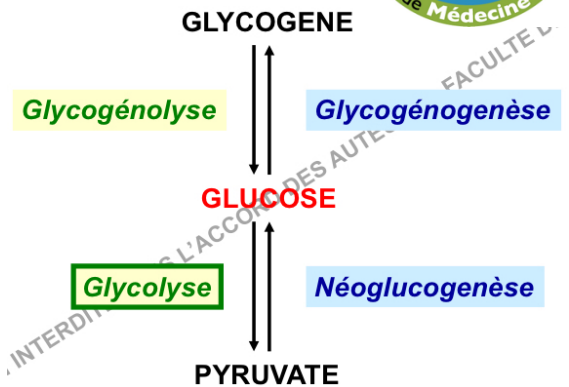
- **anabolique** => **consommation d'énergie** pour produire des molécules à haut potentiel énergétique
- **catabolique** => **production d'énergie**, on libère l'énergie accumulée par les molécules intermédiaires.
 - ⇒ La glycolyse est donc une voie **AMPHIBOLIQUE** (elle participe à la fois au catabolisme et à l'anabolisme) rendue possible grâce aux **couplages énergétiques ++**

La stratégie glycolytique repose sur :

- ✓ La **phosphorylation du glucose** qui le **bloque** dans la cellule, et **l'engage** dans une voie métabolique
- ✓ La **dégradation du squelette à 6C** pour donner **2 dérivés à 3C**
- ✓ Un ensemble de **réactions couplées de transfert de groupements phosphates**
- ✓ La **conversion** de ces intermédiaires phosphorylés à 3C en **composés « riches en énergie »**
- ✓ Le **couplage** de l'hydrolyse de ces composés riches en énergie à la **synthèse d'ATP**
- ✓ Utilisation du **NAD+ en co-substrat (voie oxydative)**, qui est en **concentration limitante** pour le déroulement de la voie.

C'est la phosphorylation des intermédiaires qui permet d'avoir des molécules à très haut potentiel énergétique pour pouvoir restituer l'énergie des groupements phosphate durant la 2^e phase.

On a une **régulation réciproque** entre la **glycolyse** et la **néoglucogénèse** : toutes les voies ne sont pas communes mais la majorité oui.

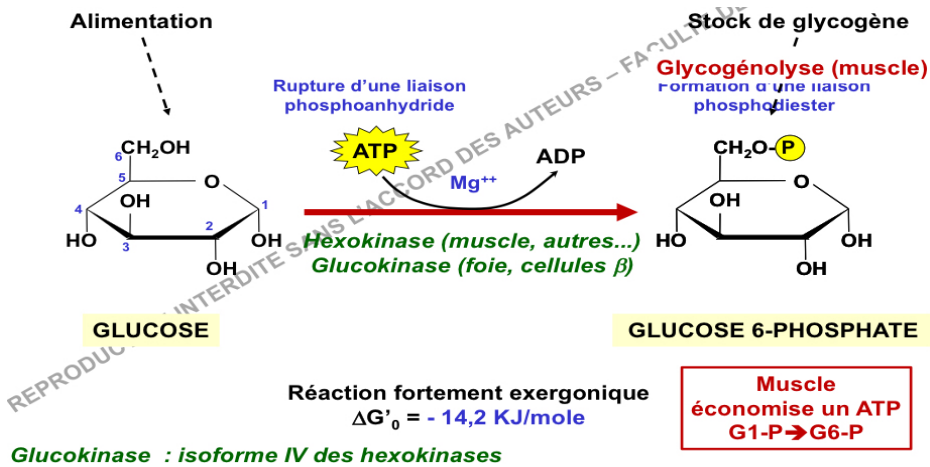


BILAN NET DE LA GLYCOLYSE	
• Glucose	→ 2 pyruvates
• 2 ADP	→ 2 ATP
• 2 NAD ⁺	→ 2 NADH + 2H ⁺

II. LA GLYCOLYSE

A. PHASE DE CONSOMMATION D'ATP

➤ 1^e ÉTAPE : PHOSPHORYLATION SUR LE C6



- ❖ Réaction **très EXERGONIQUE** ($\Delta G < 0$) , **irréversible**, et **régulée**.
- ❖ Co-facteur : **Mg²⁺**
- ❖ **Consommation** d'**1 ATP** => on est en **déficit** d'énergie.
- ❖ Rupture de la liaison phospho-anhydride de l'ATP, puis **phosphorylation** du Glucose en C6 en formant une liaison **phosphodiester** (liaison énergétique).
- ❖ Le **Glucose 6-P** est donc **plus réactionnel** que le Glucose.

! / ! Cette étape est **NON SPÉCIFIQUE** à la glycolyse car elle est commune avec la GGG.
 En situation post-prandiale dans le foie : on consomme 1 ATP pour transformer le Glucose (de l'alimentation) en G6P.
 Dans le muscle, pas de consommation d'ATP car le G6P provient directement de la GGL.

a) LES ENZYMES DE LA PHOSPHORYLATION

La réaction est catalysée par les **HEXOKINASES** qui présentent **différents isoformes (I, II, III, IV)** en fonction des tissus :

	HEXOKINASES (isoformes I, II, III)	GLUCOKINASE (isoforme IV)
Localisation	Muscle et majorité des tissus <i>Faible au niveau du foie</i>	Foie Cellules β du pancréas
Substrats	Plusieurs hexoses	<u>Spécifique</u> du Glucose
Produit de réaction	Glucose 6-P	
Km Glucose	0,1 mM	10 mM
Vm Glucose	Faible	Élevée
Inhibé par le G6-P	OUI	NON
Paramètres cinétiques	<ul style="list-style-type: none"> • Très faible Km => forte affinité Capte le Glucose très rapidement mais ne phosphoryle que ce dont la cellule à besoin, fonctionne à des [Glucose] de 5 mmol/L • Vmax atteinte très rapidement ⇒ Saturable 	<ul style="list-style-type: none"> • Km élevé => faible affinité Phosphoryle rapidement tout le Glucose qui est entré dans la cellule, fonctionne à des [Glucose] très importantes et supérieures à la normale (>5 mmol/L) • Vmax plus importante ⇒ NON saturable

Ces isoformes catalysent donc la **même réaction** (phosphorylation du Glucose en C6) mais différent par leurs **propriétés cinétiques** et leurs **régulations**.

En effet, on a une régulation spécifique de la **Glucokinase** au niveau du foie.

Lorsqu'on a une **augmentation de glucose dans le sang**, les deux cellules qui y seront rapidement confrontées sont la **cellule hépatocytaire** et la **cellule β du pancréas endocrine**.

Le glucose entre dans la cellule par **GLUT 2** (toujours présent à la membrane, il permet de faire rentrer de forte concentrations de glucose) et est phosphorylé par la **Glucokinase**, donc **bloqué** dans la cellule.

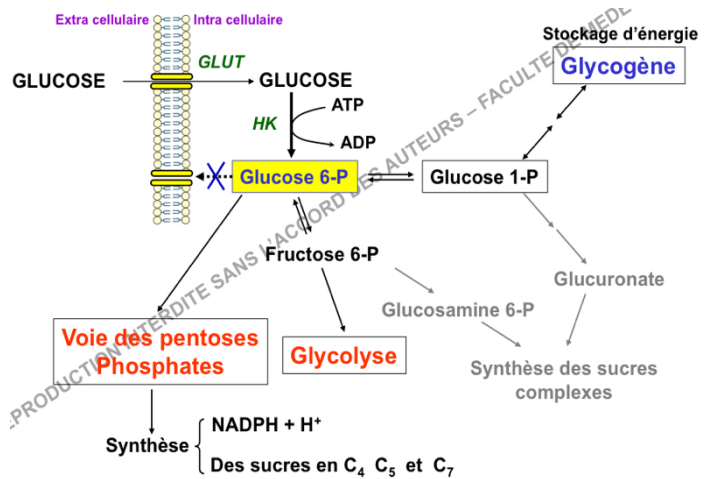
⇒ Foie : il est utilisé via les différentes voies métaboliques

⇒ Cellule β : la **glycolyse couplée à la phosphorylation oxydative induit le relargage dans le sang de l'insuline** (initialement présent dans des granules)

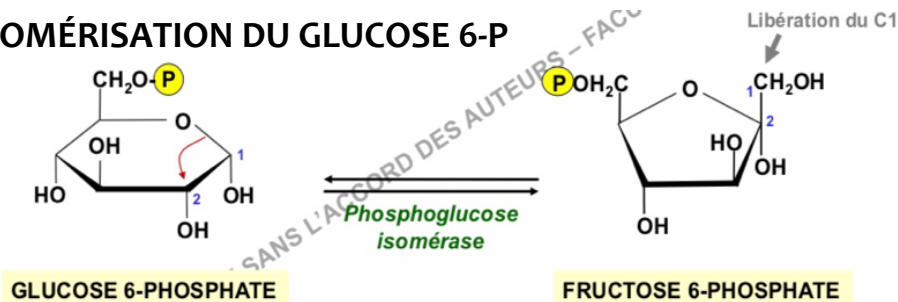
Il est donc important de faire rentrer rapidement le Glucose pour permettre la sécrétion d'insuline qui va permettre la **régulation du métabolisme du foie**, l'**expression de GLUT 4** à la membrane du **TA** et du **muscle** qui pourront **réapprovisionner leurs stocks**.

b) LE GLUCOSE 6-P : CARREFOUR MÉTABOLIQUE

- **Stockage** sous forme de **glycogène (GGG)**
 - ↳ dans le *muscle* pour reconstituer les réserves du tissu en présence d'Insuline
 - ↳ dans le *foie* pour normaliser la glycémie
- **Engagement dans la glycolyse** pour produire de l'énergie, et au niveau du *foie*, donner des substrats qui seront transformés en AG et stockés dans le *tissus adipeux*.
- **Engagement dans la voie des pentoses phosphates** pour la **synthèse de NADPH** et des **sucres en C4, C5, et C6** (sucres complexes de l'ADN / ARN). Cette voie est donc importante quand la cellule veut proliférer. On peut aussi avoir un engagement des intermédiaires dans d'autres voies pour aller produire du **Glucuronate** (présent dans la production d'acide hyaluronique) ou du **Glucosamine 6-P** (pour les mécanismes de glycosylation)



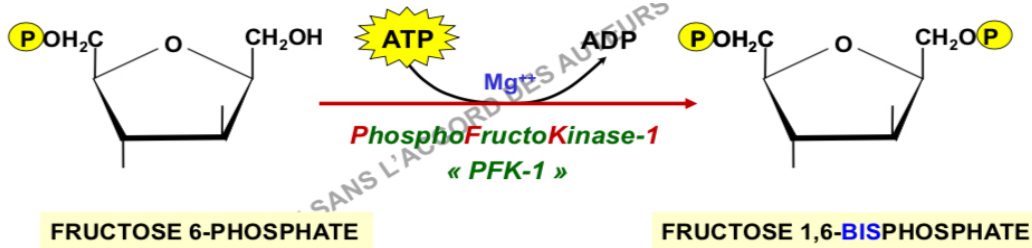
➤ 2^e ÉTAPE : ISOMÉRISATION DU GLUCOSE 6-P



- ❖ Réaction **faiblement ENDERGONIQUE** ($\Delta G > 0$), **réversible**, et **non** régulée.
- ❖ Enzyme -> **Phosphoglucose isomérase**.
- ❖ Pas d'ATP consommé, mais le $\Delta G > 0$ accroît légèrement le **déficit** énergétique.
- ❖ Réorganisation de la molécule pour la rendre plus réactive :

isomérisation d'un aldohexopyranose (Glucose 6-P) en cétohexofuranose (Fructose 6-P)
 ↳ On passe d'un aldohexose → cétohexose et d'un cycle pyrane (5C) → furane (4C)
 Cela permet la **libération du C1** de la molécule pour une prochaine phosphorylation.

➤ **3^e ÉTAPE : PHOSPHORYLATION DU FRUCTOSE 6-P**



- ❖ Réaction **fortement EXERGONIQUE**, **irréversible**, et **régulée**.
- ❖ Co-facteur : **Mg²⁺**
- ❖ **Consommation d'1 ATP**.
- ❖ Rupture de la liaison phospho-anhydre de l'ATP, puis **phosphorylation du C1** précédemment libéré de la molécule en formant une 2^e liaison **phosphodiester**.
↳ on obtient du **Fructose 1,6 bisP** qui est une molécule **symétrique**.
- ❖ Enzyme -> **Phospho-Fructo-Kinase 1 (PFK1)**

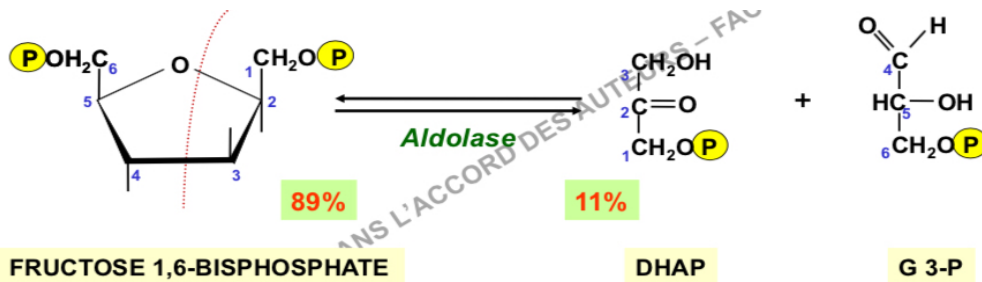
C'est l'enzyme qui va fonctionner **le plus lentement**.

Elle sera **régulée** par le **niveau énergétique de la cellule** (donc inhibée si on a pas besoin de produire d'ATP) et par les **hormones** (Insuline / Glucagon), et cette régulation est spécifique de la GL !

C'est la **réaction clé** de la glycolyse puisqu'on a dépassé le carrefour métabolique du G6P

⇒ **C'est la RÉGULATION DU FLUX ENTRANT DE LA GLYCOLYSE**

➤ **4^e ÉTAPE : COUPURE EN 2 TRIOSES-PHOSPHATE**

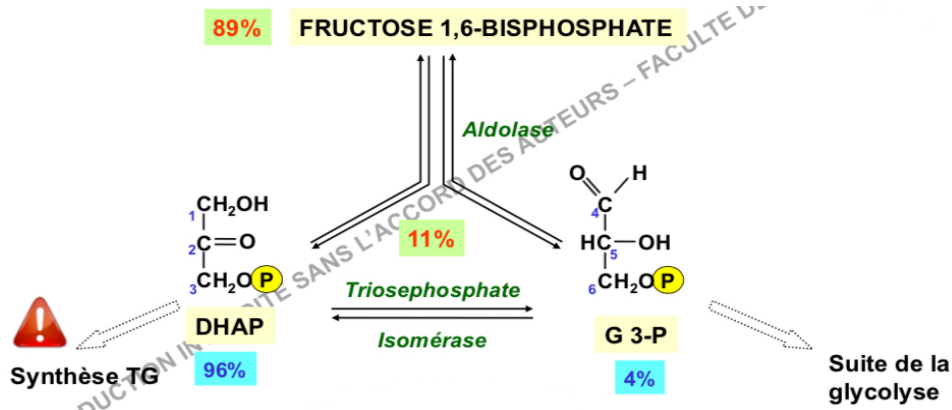


- ❖ Réaction **réversible**, **non** régulée, et **complètement ENDERGONIQUE** (elle demande beaucoup d'énergie => rendue possible grâce au **couplage énergétique** avec les réactions précédentes).
- ❖ Enzyme -> **Aldolase**
- ❖ **Pas d'ATP** consommé.
- ❖ **Coupage** du Fructose 1,6-bisP au niveau du **pont héli-acétal** donnant 2 trioses différents :
 - **Dihydroxyacétone = DHAP** (fonction cétone)
 - **Glycéraldéhyde 3-P = G3-P** (fonction aldéhyde)
 ⇒ On passe donc d'une molécule symétrique à 2 molécules asymétriques.

Cette réaction est un **FREIN** car seulement 11% des F1,6-bisP sont métabolisés par l'**Aldolase**.

Une cellule a beaucoup plus de F1,6-bisP que de DHAP/G3-P

➤ **5^e ÉTAPE : ISOMÉRISATION DU DHAP EN G3-P**



- ❖ Réaction **faiblement ENDERGONIQUE**, réversible, et non régulée.
- ❖ Enzyme -> **Triosephosphate isomérase**
- ❖ Pas d'ATP consommé.
- ❖ **Isomérisation** du DHAP en G3-P car sur les 11% de molécules ayant subi la réaction précédente, on a 96% de DHAP et 4% de G3-P produits.
- ⇒ Cette étape permet donc d'avoir **plus de G3-P qui pourront continuer la glycolyse.**

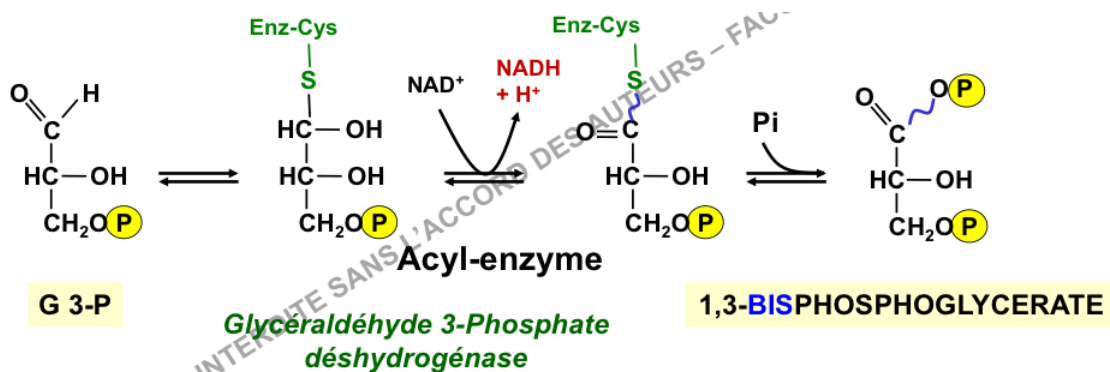
Le DHAP est un intermédiaire de la synthèse des Triglycérides car il peut se transformer en Glycérol. Si on absorbe trop de sucre, le DHAP excédentaire se dirige vers la synthèse des Triglycérides.

BILAN : dans les 5 premières étapes on a consommé 2 ATP, on a un bilan positif ($\Delta G > 0$), et on a produit 2 molécules plus énergétiques que la molécule de Glucose de départ.

⚠ **À partir d'ici, LE BILAN DE LA VOIE EST COMPTÉ DOUBLE**, puisque le F1,6-bisP à été coupé en 2.

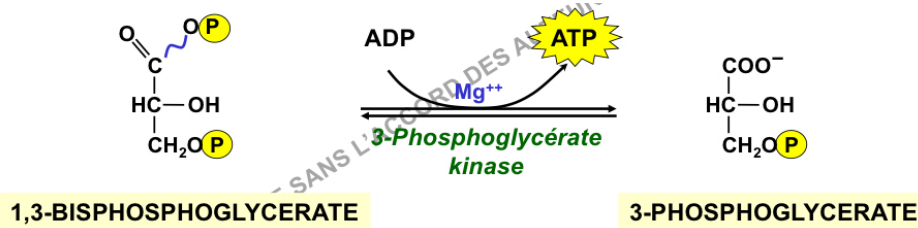
B. PHASE DE PRODUCTION D'ATP

➤ **6^e ÉTAPE : OXYDATION DU GLYCÉRALDÉHYDE 3-P**



- ❖ Réaction **faiblement ENDERGONIQUE**, réversible, et non régulée.
 - ❖ Enzyme -> **Glycéraldéhyde 3-P déshydrogénase**
 - ❖ Consommation de 2 NAD⁺ (réduits en NADH+H⁺) et de 2 Pi (pas d'ATP consommé)
- Le NADH devra être **réoxydé** en NAD⁺ via la CRM, pour **produire de l'ATP**, mais aussi car la **concentration de NAD⁺ est limitante** pour le déroulement de la réaction.
- ❖ C'est la **1^e oxydo-réduction : oxydation** du G3-P sur sa fonction aldéhyde pour former du **1,3-bisP Glycérate** et du NADH+H⁺. La réaction passe par un intermédiaire, le **complexe acyl-enzyme**, car l'enzyme se fixe par une liaison **thiol** (grâce au soufre de la Cystéine de l'enzyme) au niveau de la fonction **aldéhyde** du G3-P, pour l'oxyder dans un premier temps, puis former une **liaison anhydride mixte** à haut potentiel énergétique.

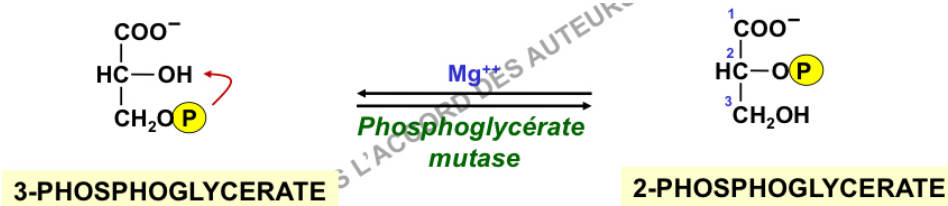
➤ **7^e ÉTAPE : TRANSFERT D'UN GROUPEMENT PHOSPHATE**



- ❖ Réaction **EXERGONIQUE**, réversible, et non régulée.
- ❖ Co-facteur : Mg^{2+}
- ❖ Consommation de **2 ADP** ++
- ❖ Enzyme -> **3-P Glycérate kinase** ⚠
- ❖ **Déphosphorylation** du 1,3-bisP Glycérate par transfert direct de son groupement phosphate (en C1) sur un ADP => production de **2 ATP** et de **deux 3-P Glycérate**.
⚠ il s'agit bien d'une DÉPHOSPHORYLATION même si l'enzyme est une kinase.

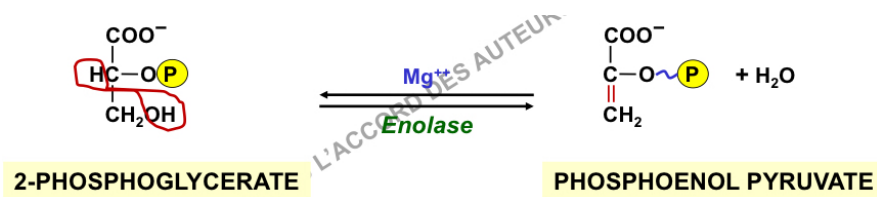
Les 2 ATP synthétisés ici viennent équilibrer les 2 consommés durant la phase de consommation d'ATP

➤ **8^e ÉTAPE : ISOMÉRIISATION DU 3-P GLYCÉRATE**



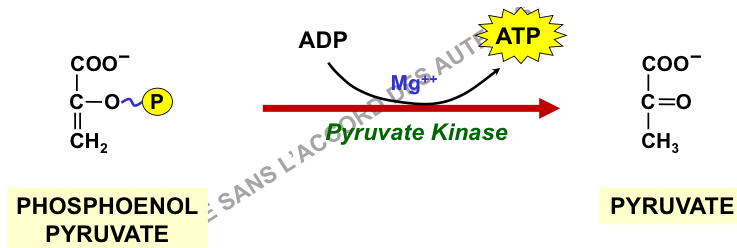
- ❖ Réaction **faiblement ENDERGONIQUE**, réversible, et non régulée.
- ❖ Co-facteur : Mg^{2+}
- ❖ Enzyme -> **Phosphoglycérate mutase**
- ❖ **Isomérisation** de la molécule pour la rendre plus réactive, par transfert du phosphate de la position 3 à la position 2, donnant le **2-P Glycérate**.

➤ **9^e ÉTAPE : DÉSHYDRATATION DU 2-P GLYCÉRATE**



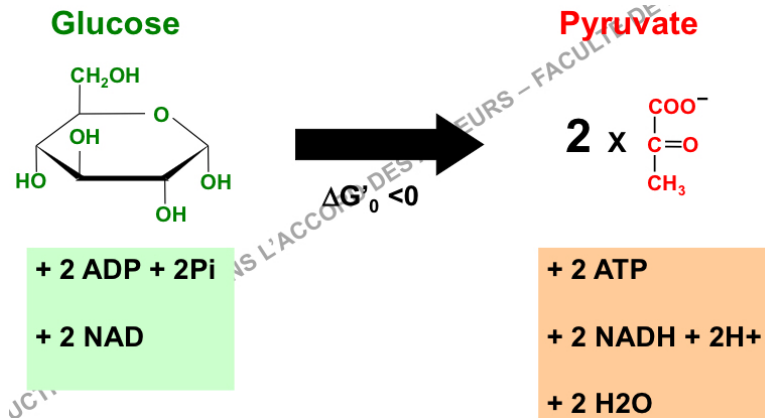
- ❖ Réaction **faiblement ENDERGONIQUE**, réversible, et non régulée.
- ❖ Co-facteur : Mg^{2+}
- ❖ Enzyme -> **Enolase**
- ❖ **Déshydratation** de la molécule : libération d'**1 H₂O** (donc 2 molécule produites, puisque le bilan est compté double) + formation d'une **double liaison**.
- ❖ Cette réaction aboutit à la formation du **Phosphoenol pyruvate = PEP** qui est **LA MOLÉCULE LA PLUS ÉNERGÉTIQUE dans la cellule**. Cela est du à son très fort encombrement stérique à cause de la **double liaison**, de la **liaison phosphodiester**, et de la **fonction carboxylique** disposées sur le même carbone.

➤ **10^e ÉTAPE : TRANSFERT D'UN GROUPEMENT PHOSPHATE**



- ❖ Réaction **fortement EXERGIQUE**, **irréversible**, et **régulée**.
 - ❖ Co-facteur : Mg^{2+}
 - ❖ Enzyme -> **Pyruvate kinase**
 - ❖ Consommation de **2 ADP**.
 - ❖ **Transfert direct** du phosphate du PEP sur l'ADP.
 On a d'abord une **hydrolyse** du PEP en un intermédiaire énolique (= **énol pyruvate**) puis stabilisation par **tautomérisation** pour former une **cétone** (= **Pyruvate**) qui est le **produit final de la glycolyse**. (Non dit cette année)
 - ❖ Production de **2 ATP** et de **2 Pyruvate** pour **une** molécule de Glucose initiale.
- ⇒ **Cette réaction permet la RÉGULATION DU FLUX SORTANT DE LA GLYCOLYSE.**

BILAN GLOBAL DE LA GLYCOLYSE

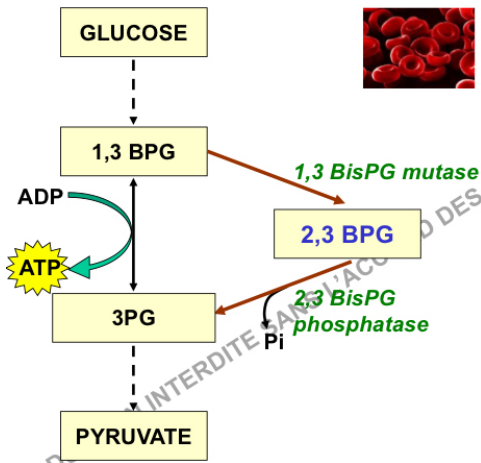


Le rendement en ATP induit par la glycolyse dépend de l'environnement en O_2

À RETENIR

- Réactions irréversibles donc régulées → 1, 3, 10
 Réactions exergoniques → 1, 3, 7, 10
 Réactions nécessitant du Mg^{2+} → 1, 3, 7, 8, 9, 10

III. CAS PARTICULIER : SHUNT DE L'ÉTAPE 7 (dans le Globule Rouge)

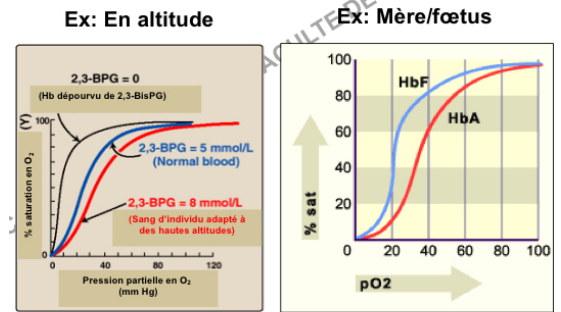


Dans le **Globule Rouge** (= GR = erythrocyte), la formation du 3-P Glycérate est shuntée pour produire du **2,3-bisP Glycérate** au détriment de 2 ATP. Le shunt court-circuite la réaction productrice d'ATP => **LE BILAN DE LA GLYCOLYSE DEVIENT NUL.**

L'hémoglobine (Hb) fixe l'O₂ dans les poumons, et le libère dans les tissus sous l'effet de :

- CO₂
- pH
- **2,3-bisP Glycérate**

Le 2,3-bisP Glycérate est un effecteur allostérique négatif de l'Hb, qui diminue son affinité pour l'O₂
=> favorise la libération d'O₂ au niveau tissulaire



SI BESOIN O₂
=> augmentation du taux sanguin de 2,3-BPG
=> déviation de la courbe de dissociation vers la droite
=> diminution de l'affinité de l'Hb pour l'O₂
=> dissociation de l'O₂ dans le sang.

Cette voie est donc très importante pour le GR, elle est présente **en continu**, mais **peut être augmentée** par certains besoins, lorsqu'il faut libérer de l'oxygène.

Elle doit être **régulée** car si on a une production continue de 2,3-bisP Glycérate => aucun stock d'oxygène au niveau de l'Hb. (Non dit cette année)

La [2,3-bisP Glycérate] dépend du débit de la glycolyse.

IV. DEVENIR DES PRODUITS FORMÉS

Il est variable en fonction de l'état d'oxygénation de la cellule : **aérobie** / **anaérobie**

A. L'ATP

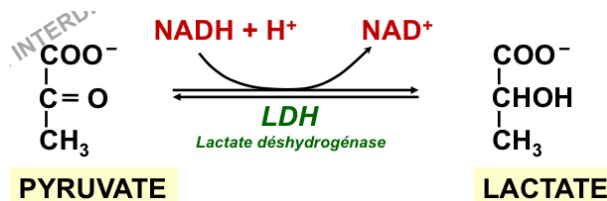
Réintègre le pool cellulaire, pour participer au bon fonctionnement de la cellule

B. LE NADH

Le NAD⁺ étant en **concentration limitante**, le NADH doit être réoxydé, sans quoi l'étape 6 ne peut pas se dérouler.

- **Conditions ANAÉROBIES (O₂ limitant, effort musculaire)**

Le NADH ne sera pas réoxydé via la CRM => **PAS** de production d'ATP



Grâce à la **fermentation lactique**, le NADH sera réoxydé directement dans le **cytoplasme** par la réduction du **Pyruvate** en **Lactate** par la **Lactate déshydrogénase** (réaction réversible)

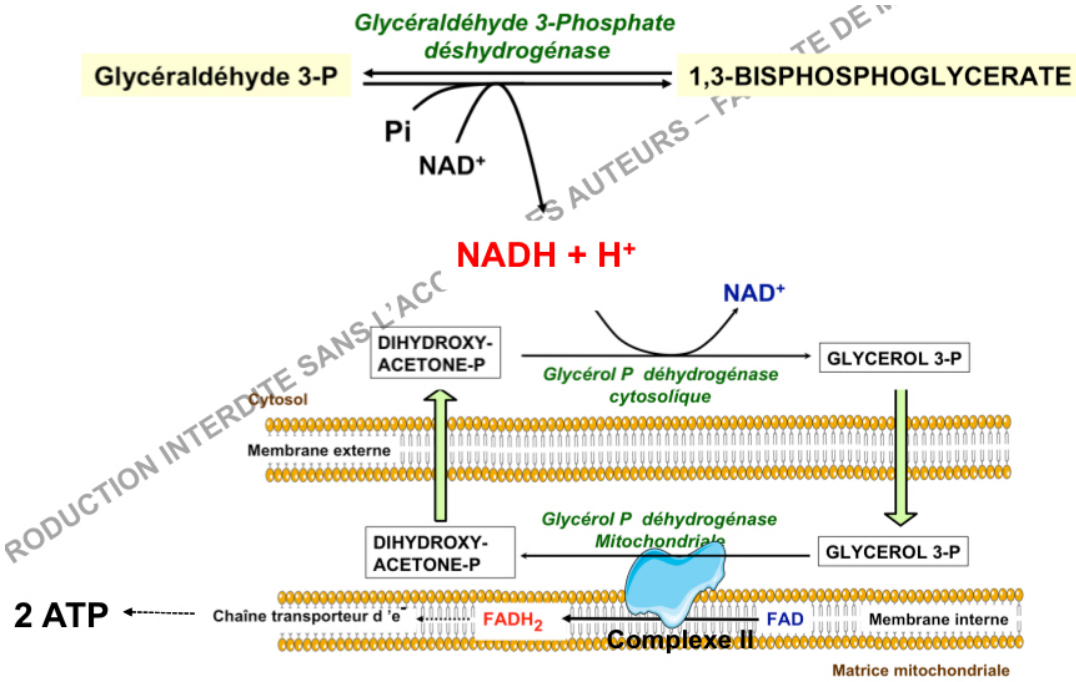
- **Conditions AÉROBIES (O₂ non limitant)**

Le NADH produit sera réoxydé en NAD⁺ au sein de la mitochondrie via la CRM.

Il y a **2 systèmes de navettes** couplées à la phosphorylation oxydative, dans lesquelles **le NADH ne traverse JAMAIS la MIM** (il en est incapable), c'est un **équilibre** qui se fait au niveau de la mitochondrie.

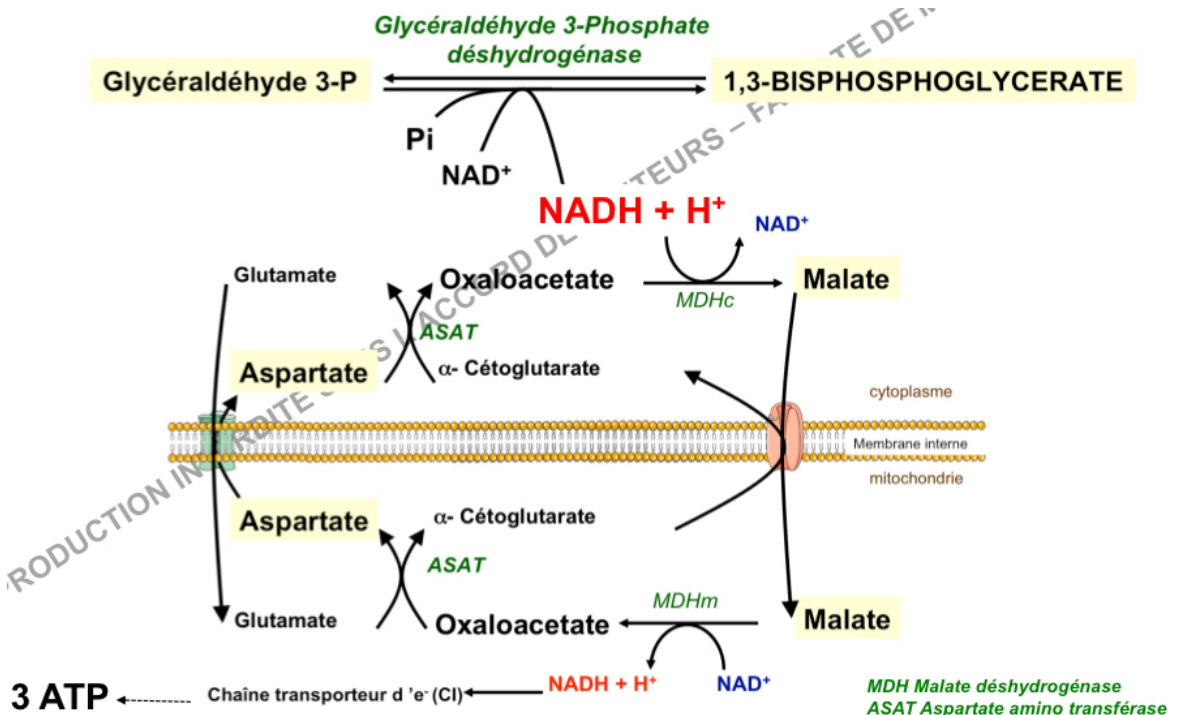
- **Navette GLYCÉROPHOSPHATE (cerveau et muscles):**

Elle permet la production rapide de **2 ATP** car directement au contact du **complexe II** de la CRM.



- **Navette MALATE-ASPARTATE (cœur, foie et rein):**

Elle permet la production de **3 ATP** car couplée au **complexe I** de la CRM.



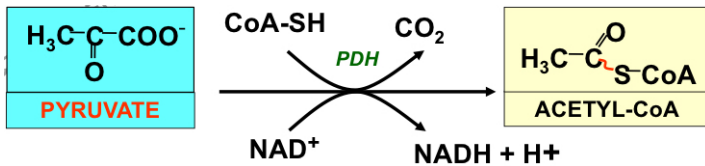
C. LE PYRUVATE

Le pyruvate est le produit final de la glycolyse. C'est un **carrefour métabolique**.

Son devenir dépend de la **teneur en O₂** et du **potentiel énergétique de la cellule**.

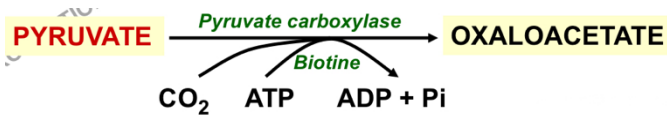
• AÉROBIE

Faible potentiel énergétique [AMP] / [ATP] ↗



- ❖ Réaction **irréversible** avec réduction d'un NAD⁺
- ❖ Enzyme -> **Pyruvate déshydrogénase (PDH)**
- ❖ Co-enzyme : TPP, Acide Lipoïque, NAD⁺, FAD, CoA-SH
- ❖ Dans la **mitochondrie**
- ❖ **Décarboxylation** du Pyruvate en **Acétyl-CoA** qui intégrera le **Cycle de Krebs** => **production d'ATP**.

Fort potentiel énergétique [AMP] / [ATP] ↘

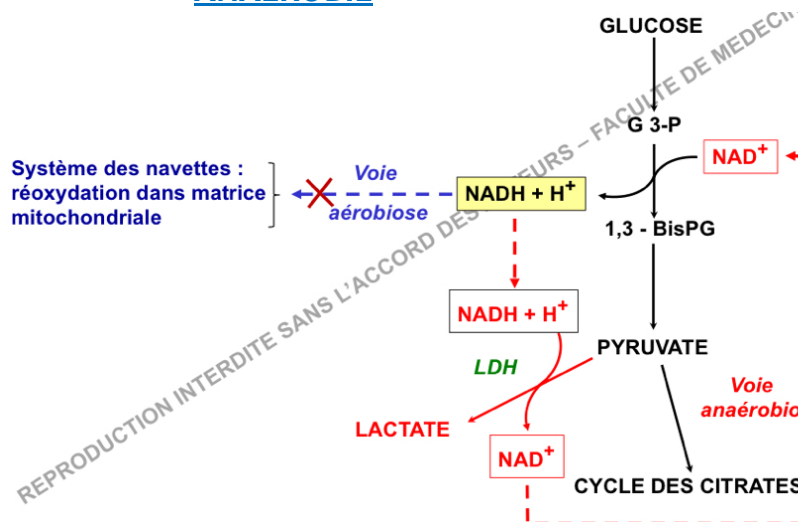


- ❖ Réaction **irréversible**
- ❖ Enzyme -> **Pyruvate carboxylase**
- ❖ Co-enzyme : **Biotine**
- ❖ Dans la **mitochondrie**
- ❖ **Carboxylation** du Pyruvate en **Oxaloacétate** qui se dirige ensuite vers la **NGG** pour reformer du Glucose.

Jeûne

Transamination du pyruvate en **Alanine** par l'**ALAT**.
L'Alanine se dirige ensuite vers la **NGG** pour reformer du Glucose.

• ANAÉROBIE

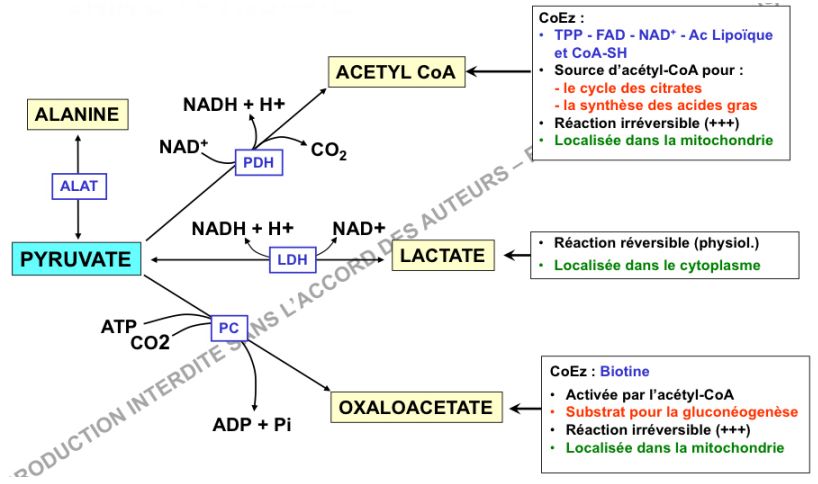


Le devenir du Pyruvate et du NADH sont liés via la **fermentation lactique**.

La réduction du Pyruvate en Lactate permet la réoxydation du **NADH** en **NAD⁺** pour réalimenter la glycolyse.

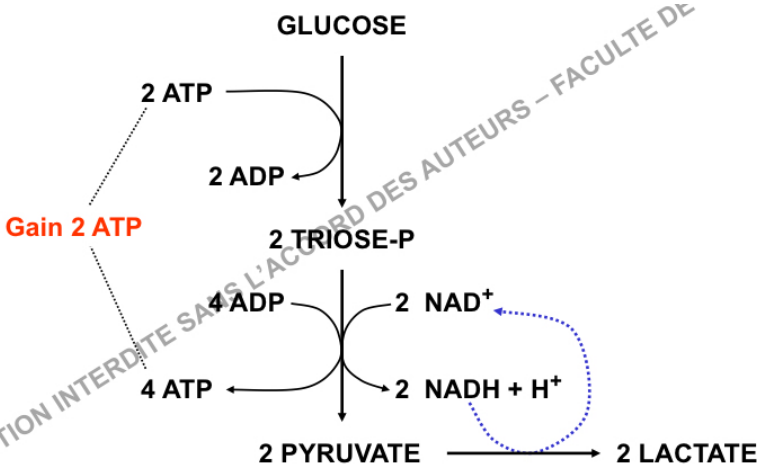
Il n'y a pas de production d'ATP supplémentaire, car le pyruvate ne se dirigera pas vers le Cycle de Krebs.

Le **lactate**, formé en excès dans le muscle en effort, sera transporté dans le foie pour effectuer le **Cycle de Cori**.



V. PRODUCTION D'ATP INDUITE PAR LA GLYCOLYSE

A. CONDITIONS ANAÉROBIES

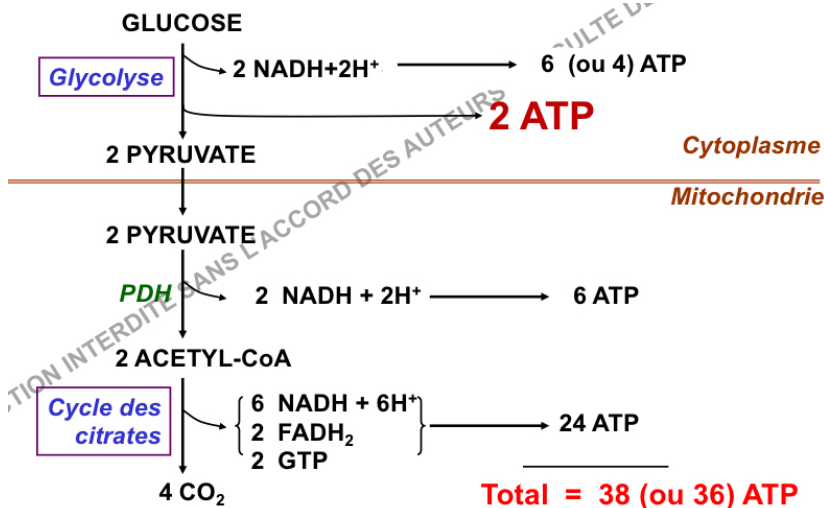


Pas de couplage aux navettes possible, le NADH se réoxyde via la LDH dans le cytoplasme.

Le lactate produit ne doit pas s'accumuler dans la cellule musculaire (qui ne peut pas l'utiliser) car c'est un acide, donc la modification du pH sera néfaste pour la cellule.

⚠ bilan = 0 ATP dans le cas du shunt du globule rouge

B. CONDITIONS AÉROBIES



Rappel:

La navette **glycérophosphate** permet de réoxyder le NADH en produisant **2 ATP**

La navette **malate-aspartate** permet de réoxyder le NADH en produisant **3 ATP**

Le bilan est compté double à partir du Glycéraldéhyde 3-P puisque pour un glucose initial, on a potentiellement 2 Glycéraldéhyde 3-P qui pourront poursuivre la glycolyse.

⇒ Il y a donc 2 NADH produits lors de l'étape 6

↳ production de **4 ATP** via la navette **glycérophosphate**

↳ production de **6 ATP** via la navette **malate-aspartate**

VI. RÉGULATION DE LA GLYCOLYSE

La glycolyse ne peut **PAS** fonctionner en continu (c'est valable pour l'ensemble des voies).

↳ on **adapte** la **vitesse de la glycolyse** en fonction du **besoin en ATP** et **des intermédiaires** qu'elle va produire.

TYPE DE CONTROLE	ACTIVATION	INHIBITION	
Par les sucres	Glucose	Glucose 6-P	Compétition
	Fructose 6-P		Allostérie
	Fructose 1.6-BisP		
	Fructose 2.6-BisP*		
Nucléotides	AMP	ATP	
Autres		Citrate	Modifications covalentes
		Phosphorylation des enzymes	

!! le Fructose 2,6-bisP n'est **pas** un intermédiaire de la glycolyse, mais un régulateur allostérique au niveau du foie.

Les mécanismes de régulation se font **sur les 3 réactions irréversibles** :

- **Hexokinase** : régulation **par le produit** et régulation très spécifique pour le foie
- **PFK-1** : uniquement régulation **allostérique**
- **Pyruvate Kinase** : régulation **allostérique** et **covalente** } Spécifiques de la GL

A. Les Hexokinases

Ce premier point de régulation n'est **pas** spécifique à la glycolyse puisqu'il est situé **en amont du carrefour métabolique (G6-P)**. Il régule aussi bien la GL que la VPP ou la production de sucres.

Il existe différents isoformes d'hexokinases :

- Les **isoformes 1, 2, 3** sont **ubiquistes** (on les retrouve partout). Il y a un **rétrocontrôle négatif** par le **G6-P**. Lorsqu'il y a suffisamment de molécules produites, l'enzyme est **inhibée**.
- La **Glucokinase** est exprimée essentiellement au niveau du **foie** et des **cellules β du pancréas**. Le foie doit phosphoryler rapidement le Glucose pour ne pas être saturé.
↳ Il n'y a donc **pas de régulation par le produit**.

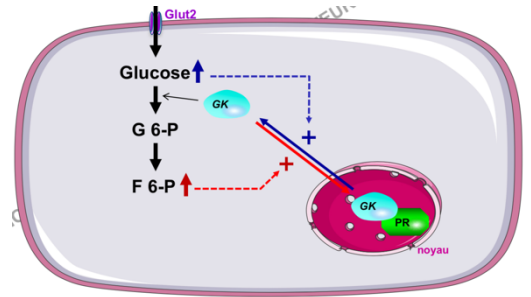
Dans les cellules β, la **concentration importante de glucose** signale à la cellule qu'il faut **produire de l'insuline** pour **diminuer** la concentration de Glucose dans le sang.

Au niveau du foie, il faut **métaboliser** directement le Glucose, **réapprovisionner les stocks** des organes et **diminuer la concentration sanguine du Glucose**.

La **Glucokinase** est **inductible** par l'**insuline** (régulation transcriptionnelle) et **inhibée** en cas de **mutations de l'enzyme** (diabète de type MODY2)

De plus, la **Glucokinase** est soit **cytoplasmique** soit **séquestrée dans le noyau** par une **protéine régulatrice nucléaire (PR)**. On a 2 cas de figure :

- [Glucose] élevée → GK transférée du noyau au cytoplasme → **GL favorisée**
- [Fructose 6-P] élevée (cela signifie que le foie est en train de produire du glucose par la Néoglucogénèse, le foie ne dois pas le consommer) → Translocation de la GK du cytoplasme vers le **noyau** par la **PR** → **GL inhibée** (en période de jeun).



C'est une régulation **indirecte** de l'enzyme, et **très spécifique du foie**.

B. La PFK-1

Rappels : La **PFK-1** est l'enzyme de la **3ème étape** de la glycolyse, elle catalyse la réaction:
Fructose 6-P + ATP → Fructose 1,6-bisP + ADP

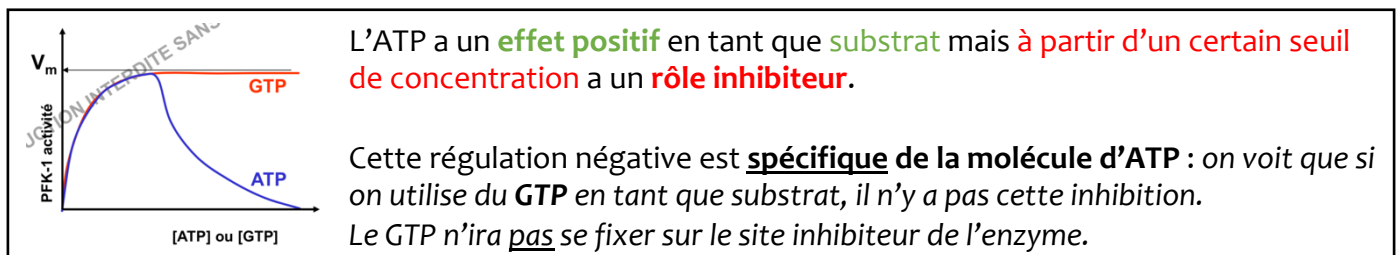
Cette enzyme est **sensible au niveau énergétique de la cellule** et **régule le flux ENTRANT de la glycolyse**. Elle est régulée **uniquement** par **allostérie** + une **régulation par le pH** → [H⁺]
 => il n'y a **pas** de **régulation covalente**.

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	ALLOSTÉRIQUE
ACTIVATION PFK-1	AMP	Rôle de adénylate kinase	
	Fructose 2,6-BisP (foie)	Relation Glycolyse et Néoglucogénèse	
INHIBITION PFK-1	ATP	Contrecarre l'effet AMP	
	Citrate	Intermédiaire de CK	
	[H⁺]	Prévient formation Lactate	

a) L'ATP

L'**ATP** est le **substrat** de la réaction : il permet la **phosphorylation** du F6-P en F1,6-BisP, et il est aussi **effecteur négatif**.

L'enzyme a donc **2 sites de fixation** : 1 site pour l'ATP en tant que **substrat** et 1 site pour l'ATP en tant que **régulateur**.



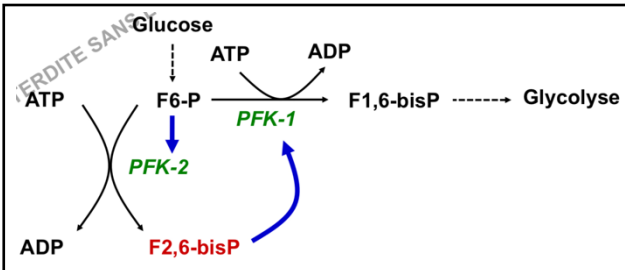
Si on a un trop plein d'énergie, on a plus besoin de produire de l'ATP donc l'ATP vient réguler négativement la PFK-1 pour diminuer le flux de la GL.

b) Le CITRATE

L'effet régulateur négatif de l'ATP est augmenté par le citrate qui est produit dans la mitochondrie lors du cycle de Krebs (CK).

Lorsque suffisamment de molécules d'ATP sont produites, elles auront un **effet négatif** à la fois sur la **glycolyse** et sur le **CK** puisque l'ATP inhibe l'**Isocitrate déshydrogénase** (enzyme du CK) qui produit l'**isocitrate** à partir du **citrate**. Le **citrate s'accumule** donc dans la mitochondrie puis sort dans le cytoplasme et inhibe la **PFK-1**.

c) Le FRUCTOSE 2,6-bisP (point de régulation spécifique du FOIE)



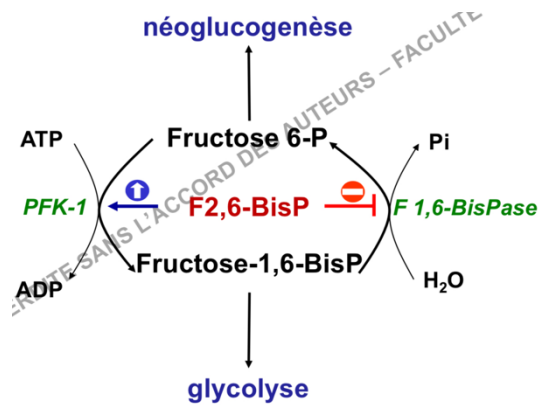
Le Fructose 6-P peut aussi donner du **Fructose 2,6-BisP** grâce à la **Phospho-Fructo-Kinase-2 = PFK-2** (qui n'est pas une enzyme de la glycolyse) en consommant une molécule d'ATP.

Le **Fructose 2,6-BisP** est un **régulateur clé** mais n'est pas un intermédiaire de la GL ou de la NGG.

Par le biais du F2,6-bisP, il y a une **régulation RÉCIPROQUE** entre la **GL** et la **NGG** avec 2 enzymes :

- La **PFK-1** pour la **GL** (Fructose 6-P → Fructose 1,6-bisP)
- La **Fructose 1,6-bis Phosphatase (F1,6-bisPase)** pour la **NGG** (Fructose 1,6-bisP → Fructose 6-P)

Lors de la glycolyse, le **F2,6-bisP** est un **activateur très puissant** de la **PFK-1 hépatique** et **inhibe** la **F1,6BisPase**.

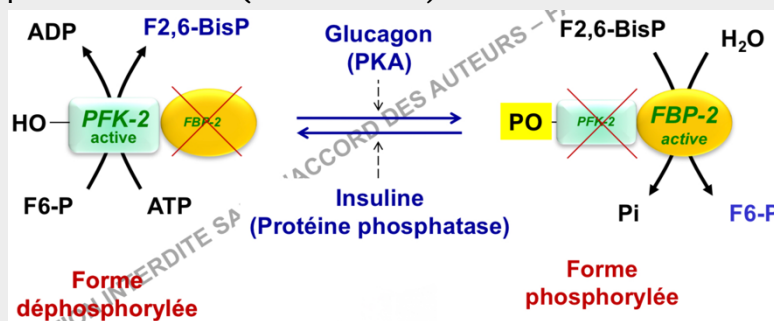


La PFK-2

La **PFK-2** est une **enzyme bifonctionnelle** avec 2 activités : **KINASE (=PFK-2)** et **PHOSPHATASE (=FBP-2)** qui ne fonctionnent pas en même temps.

❖ **Régulation covalente** qui est **spécifique** pour la **GL** et pour la **NGG** :

- **Glucagon** (glycémie **basse**) → active la **PKA** → **phosphorylation** de la **PFK-2** ce qui active son **activité PHOSPHATASE (FBP-2)** → la **PFK-2 déphosphoryle** le F2,6-bisP produisant du **F6-P** puis du **glucose** (sens de la **NGG**)
- **Insuline** (glycémie **haute**) → active des **Protéines Phosphatases** → **déphosphorylation** de la **PFK-2** ce qui active son **activité KINASE (PFK-2)** → la **PFK-2 phosphoryle** le **F6P** en **F2,6-bisP** qui active la **PFK-1** (sens de la **GL**)



❖ La **PFK-2** est aussi **régulée** par le **Fructose 6-P** qui a un **effet positif** sur l'**activité KINASE**.

C. La Pyruvate Kinase (PK)

Rappels : La **Pyruvate Kinase** est l'enzyme de la **10ème étape** de la glycolyse, elle catalyse la réaction:
Phosphoénolpyruvate + ADP → Pyruvate + ATP

Cette enzyme est **sensible au niveau énergétique** de la cellule et **régule le flux SORTANT de la Glycolyse**.

a) La PK hépatique

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	ALLOSTÉRIQUE
ACTIVATION PK	AMP	Rôle de adénylate kinase	
	Fructose 1,6-BisP	Relation PFK-1 et PK	
INHIBITION PK Réduction affinité de PK vis-à-vis de PEP	ATP	Contrecarre l'effet AMP	
	Acétyl-CoA	↑ la néoglucogénèse	
	Alanine		

- ❖ La régulation par le **Fructose 1,6-BisP** permet une **communication entre le flux entrant et le flux sortant** (**PFK-1** et **PK**). Le F1,6-BisP est produit par la **PFK-1** donc lorsqu'il est fabriqué, la **PK** (située en aval dans la voie) doit être **active** pour dérouler les étapes de la GL.
- ❖ L'**acétyl-CoA** est produit à partir du pyruvate, donc une **trop forte [acétyl-CoA] inhibe** la **PK**.
- ❖ L'**alanine** (précurseur de la NGG) est un **point de régulation négatif et spécifique du FOIE**. Ainsi lorsque le foie réalise la NGG (production de Glucose), il ne va pas le consommer en même temps via la GL.

La **Pyruvate Kinase hépatique** a une **régulation covalente** (via le couple **glucagon/insuline**) :

PK	Phosphorylée	[glucagon] élevée Enzyme moins active Néoglucogénèse favorisée	glycolyse ↓ néogluc ↑	COVALENTE
	Déphosphorylée	[insuline] élevée Enzyme plus active glycolyse favorisée	glycolyse ↑ néogluc ↓	

⚠ une enzyme phosphorylée n'est pas forcément active
 ↳ La **Pyruvate Kinase** est active Déphosphorylée

b) La PK musculaire

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	ALLOSTÉRIQUE
ACTIVATION PK	AMP	Rôle de adénylate kinase	
	Fructose 1,6-BisP	Relation PFK-1 et PK	
INHIBITION PK Réduction affinité de PK vis-à-vis de PEP	ATP	Contrecarre l'effet AMP	
	Acétyl-CoA		

- ❖ Il y a les mêmes points de régulation allostériques sauf pour l'alanine.
- ❖ Elle est également sensible au niveau énergétique de la cellule : **ratio AMP/ATP**.
↳ Une **forte concentration en AMP** signale le **besoin en énergie** dans la cellule.

La **Pyruvate kinase musculaire** n'a pas de régulation **covalente** par phosphorylation.

VII. LA GLYCOLYSE ET LES DIFFÉRENTS ORGANES

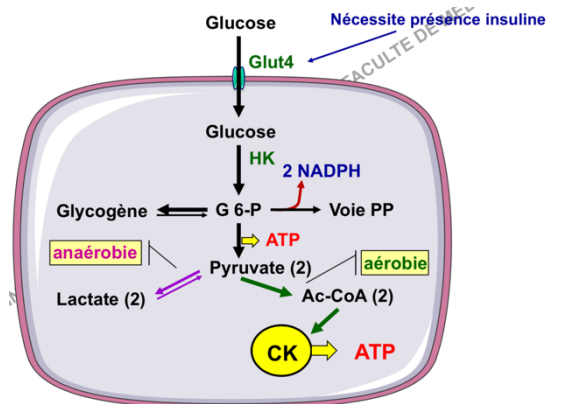
A. Dans le muscle

Le glucose entre en **période post-prandiale** puisque **GLUT 4** n'est à la membrane qu'en présence d'**insuline**.

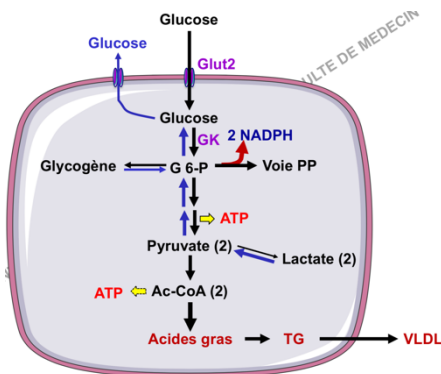
Objectif : refaire ses réserves => le glucose phosphorylé s'engage *principalement* dans la **GGG**,
Il s'engage *aussi* dans la **VPP** pour la production de **NADPH**.

En phase d'exercice, on a une dégradation du glycogène donnant du Glucose et du G6-P qui s'engageront dans la **GL** pour produire du Pyruvate pour:

- le **CK** si effort endurant pour **produire de l'ATP**
- être réduit en **Lactate** (métabolisme anaérobie)



B. Dans le foie



Objectif : diminuer le taux de glucose sanguin.

Le Glucose entre directement par **GLUT2** et est phosphorylé par la **Glucokinase**. Il va servir à:

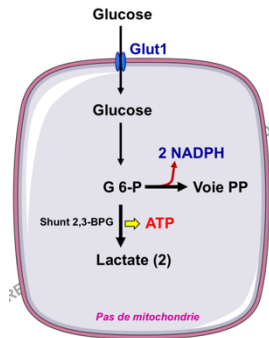
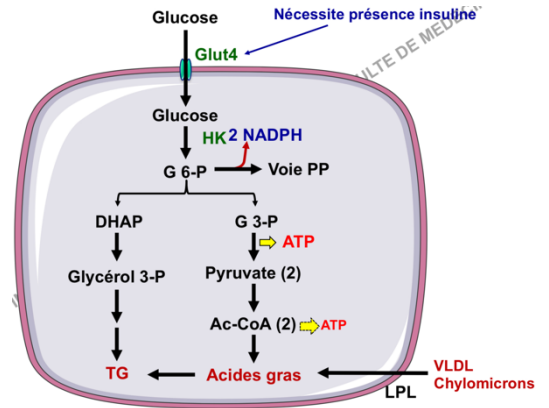
- Réapprovisionner les réserves (**GGG**) si elles ont été diminuées pendant le jeûne.
- Approvisionner la **VPP** pour la synthèse des sucres.
- S'engager dans la **GL** pour produire de **l'ATP**, du **Pyruvate** qui donnera de **l'Actétyl-CoA** pour être transformé en **AG** et stocké dans le **TA** après transport par les **VLDL**.

En période post-absorbative ou de jeûne, le pancréas va sécréter du **Glucagon**. Le foie veut rehausser la glycémie, il utilise le **glycogène (GGL)** et des **précurseurs (NGG)** pour former du **Glucose**.

C. Dans le tissu adipeux

Les acides gras arrivent via les **VLDL** (foie) et les **Chylomicrons** (alimentation), hydrolysés par la **LPL**.

En situation post-prandiale, **GLUT4** est présent à la membrane grâce à l'insuline et fait entrer du glucose qui, une fois phosphorylé, intègre la **VPP** ou la **GL** pour donner des **AG** (via l'AcétylCoA) et du **Glycérol-3P** (à partir du DHAP) pour permettre le stockage sous forme de **TG**.



D. Dans l'érythrocyte

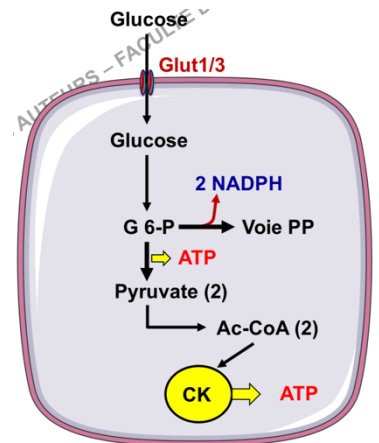
Il n'a pas de mitochondrie !! => **GLUCODÉPENDANT**

Utilisation du glucose qui entre majoritairement par **GLUT 1** pour se diriger vers la **GL** pour produire de l'énergie et du lactate, ou dans la **VPP** (importante pour récupérer du **NADPH**)

E. Dans le cerveau

Il est **GLUCODÉPENDANT**.

Le glucose entre via **GLUT1** ou **GLUT3** et ira dans la **GL** puis dans le **CK** en conditions aérobies et post-prandiale. Il s'engagera aussi dans la **VPP**. Dans des conditions plus éloignées des repas, les **corps cétoniques** viendront alimenter ce **CK**.



BONUS : Pb de la GL musculaire en anaérobie

Lors d'un effort musculaire, on va **diminuer la disponibilité en oxygène**.

Le **fonctionnement de la mitochondrie diminue**, donc favoriser la production de **lactate** (acide)

=> **modification du pH cellulaire**

C'est l'accumulation de l'acide lactique au niveau des cellules musculaires qui va donner la sensation de **crampes**.

Lors d'un effort musculaire on utilise d'abord l'**ATP** et la **Créatine-P**, mais pour un **effort intense** de quelques minutes, on va utiliser la **voie anaérobie** et produire du **lactate**.

Pour un **effort modéré prolongé dans le temps**, il n'y a pas ce problème de disponibilité en oxygène.

Au niveau du muscle, on a différents types de **fibres : blanches** (sollicitées par le métabolisme **anaérobie**) et **rouges** (sollicitées par le métabolisme **aérobie** comme en endurance)

Rouge car en métabo aérobie on a besoin d'oxygène donc d'un apport sanguin important (et le sang c'est rouge)