

La glycolyse

I) Généralités

- ♥ Glycolyse = voie d'Embden-Meyerhof-Parnas
- ♥ Très **conservée**
- ♥ A lieu dans le **cytoplasme** de toutes les cellules
- ♥ Va **apporter de l'énergie** aux cellules

À savoir : dans les globules rouges il n'y a pas de mitochondrie, donc la seule voie de production d'énergie sera la glycolyse.

- ♥ La glycolyse est composée de 10 étapes et est divisée en 2 phases

- Phase de **consommation** d'énergie : **ANABOLIQUE**
- Phase de **production** d'énergie : **CATABOLIQUE**

- ♥ Cette voie est donc une voie amphibolique, rendue possible grâce au **couplage énergétique**.

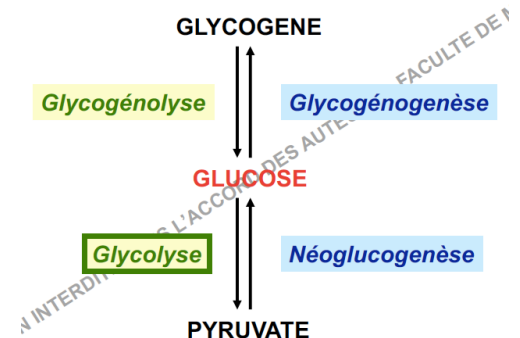
- ♥ Cette voie peut fonctionner **en aérobie** (=présence d'oxygène) ou **en anaérobie** (=absence d'oxygène) mais avec un **rendement en ATP différent**.

- ♥ La particularité de cette voie est qu'on va fragmenter **une molécule de Glucose** en **2 molécules de Pyruvate** → *On part d'un Hexose (Glucose) pour arriver à 2 trioses (Pyruvate) !*

- ♥ Ce Glucose est rapidement **phosphorylé** dans la cellule ce qui permet de le **bloquer** dans la cellule et de **l'engager** dans une voie métabolique

C'est une voie **oxydative** avec son co-substrat majeur, le **NAD⁺/NADH** qui est en concentration **limitante**.

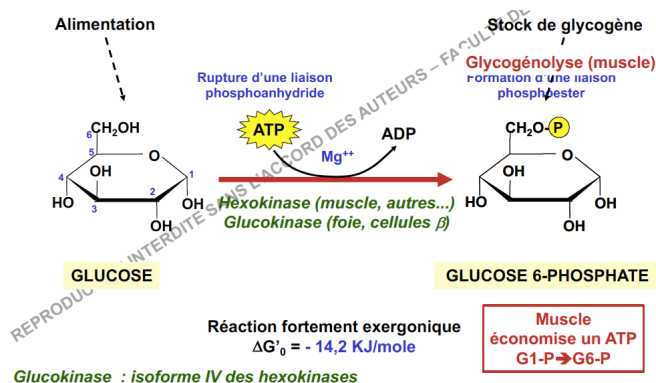
La glycolyse = 10 étapes, 10 enzymes, 10 intermédiaires (tous phosphorylés)



II) Les étapes de la glycolyse

A) Phase de consommation d'ATP

• 1^{re} étape : La phosphorylation du glucose



- ♥ Réaction fortement **exergonique, irréversible, régulée**

- ♥ Passage d'une molécule de **glucose** (peu réactionnelle) à une molécule de **glucose-6-phosphate** (+réactionnelle)

- ♥ Rupture de la liaison phospho-anhydride de l'ATP, puis **phosphorylation** du Glucose en C6 en formant une liaison phosphodiester

- ♥ Consommation **d'1 ATP**

- ♥ Cofacteur : **Mg²⁺**

→ 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 en G6P**.
- ♥ Alors que dans le **muscle**, PAS de consommation d'ATP car le G6P provient directement de la GGL.

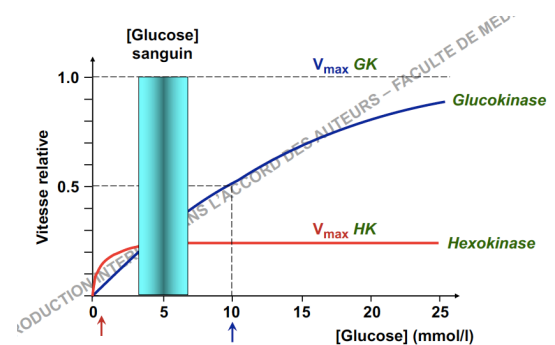
a) Les hexokinases

→ La réaction de phosphorylation est catalysée par les **hexokinases**.

♥ Ces enzymes présentent **différents isoforme** (I, II, III, IV = **GLUCOKINASE**) qui seront exprimés dans différents type cellulaires.

♥ Ils vont catalyser la **même réaction** mais avec des **paramètres cinétiques différents**

	Hexokinases (I,II,III)	Glucokinase (IV)
Localisation cellulaire	Plupart des tissus Foie → niveau faible	Foie/Cellules β
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



Petite explication :

Les hexokinases :

- ♥ Très faible Km = forte affinité → captent rapidement le glucose mais ne **phosphorylent QUE ce dont la cellule a besoin**
- ♥ Vmax atteinte très rapidement ⇒ **Saturable**

La glucokinase :

- ♥ Km élevé = faible affinité → **Phosphoryle rapidement tout le glucose** entré dans la cellule, fonctionne à des [Glucose] très importantes, > normale
- ♥ 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.

b) Le glucose 6-P : carrefour métabolique

Une fois le **glucose phosphorylé**, il ne peut plus sortir et va pouvoir s'engager soit 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 **tissu adipeux**.

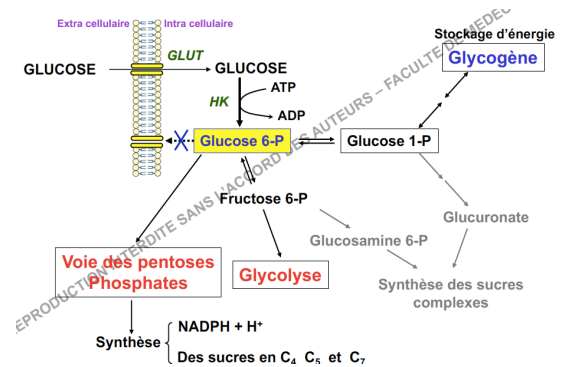
♦ **La voie des pentoses phosphates** pour la **synthèse de NADPH** et des **sucres en C4, C5, et C7** (sucres complexes de l'ADN / ARN).
→ Cette voie est donc importante quand la cellule veut proliférer.

Production d'**intermédiaires** qui peuvent être utilisés pour la **synthèse des sucres complexes** :

- Glucose 1P → **Glucuronate** (pour la synthèse des **GAGs** et de **l'Héparine**)
- Fructose 6P → **Glucosamine 6P** (pour la **glycosylation des protéines**)

♦ Le stockage sous forme de glycogène

- ↳ dans le **muscle** pour reconstituer les **réserves** du tissu en présence d'**Insuline**
- ↳ dans le **foie** pour **normaliser la glycémie**



• 2^e étape : L'isomérisation du glucose 6-P

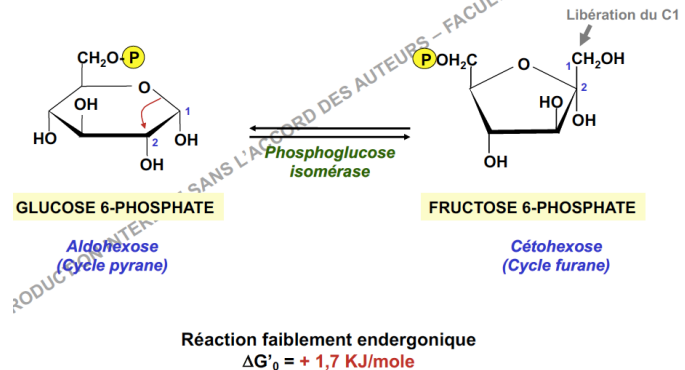
Il faut **réarranger** la molécule de glucose 6-phosphate pour **libérer son C1** (permettra phosphorylation)

♥ Réaction **faiblement endergonique**

♥ On passe d'un **aldohexose** à cycle pyrane à un **cétohexose** à cycle furane

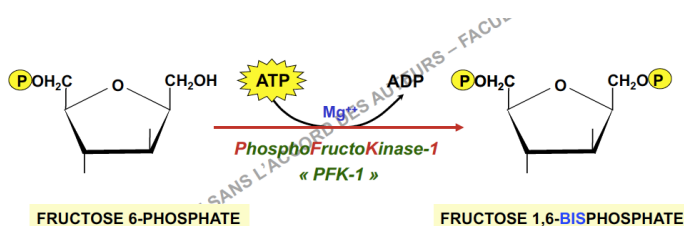
♥ Enzyme : **phosphoglucose isomérase**

♥ Réaction **réversible**



• 3^e étape : Phosphorylation du fructose 6-P

Après avoir libéré le C1 on va le **phosphoryler**



♥ Réaction **fortement exergonique ++**

♥ Enzyme : **PhosphoFructoKinase-1 (PFK1)**

♥ Cofacteur : **Mg2+**

♥ Produit : **fructose 1,6-bisphosphate** (= diphosphate)
→ molécule **symétrique** avec 2 groupements phosphate

♥ Consommation **d'1 ATP**

♥ Réaction **irréversible** = **point de régulation spécifique ++** de la glycolyse
⇒ **flux entrant de la glycolyse**

• 4^e étape : Coupure en 2 trioses phosphate

♥ Fortement **endergonique** ++

♥ Cassure de la molécule symétrique par **ouverture du pont hémiacétal** → **production de 2 molécules asymétriques** :

- le **DHAP** = dihydroxyacétone P (**cétone** sur C2)
- le **G3P** = glycéraldéhyde 3 P (**aldéhyde** sur C4).

♥ Enzyme : **aldolase**

♥ **Frein à la glycolyse**++ car production plus faible des produits : seulement 11% des Fructose 1,6 BisP sont métabolisés par l'aldolase

• 5^e étape : Isomérisation du DHAP

♥ Réaction **faiblement endergonique** (juste un réarrangement structurel)

♥ Passage du DHAP en **Glycéraldéhyde 3-P**

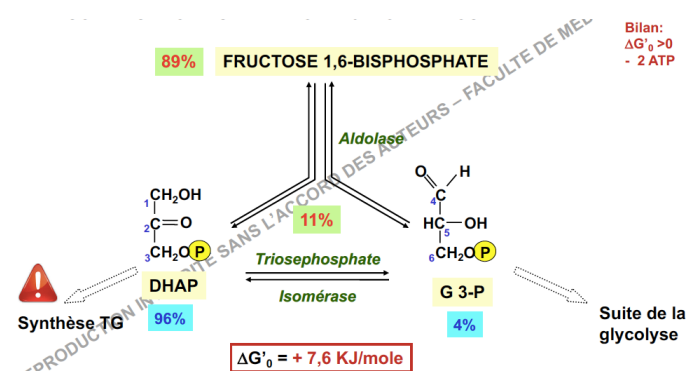
♥ Enzyme : la **triosephosphate isomérase**

Le DHAP est un intermédiaire de la synthèse des TG car il peut se transformer en Glycérol.

→ Si on absorbe trop de sucre, le DHAP excédentaire se dirige vers la synthèse des Triglycérides

⇒ Jusqu'ici on a consommé **2 ATP** : une lors de la **1^{ère} réaction** et une deuxième pendant la **3^{ème} réaction**. On se retrouve donc avec un **bilan positif** et la **production de deux molécules plus énergétiques** (le G3P de la 4^{ème} étape et celui de la 5^{ème} étape) que la molécule de glucose du départ.

⇒ À partir d'ici le bilan de la voie est compté double (puisque que le fructose 1,6 BisP a été coupé en 2)



B) Phase de production d'ATP

• 6^e étape : Oxydation du G3P

♥ Réaction **endergonique d'oxydation**

MAIS formation d'une liaison à haut potentiel énergétique

♥ Glycéraldéhyde 3 P → **1,3-bisphosphoglycérate**

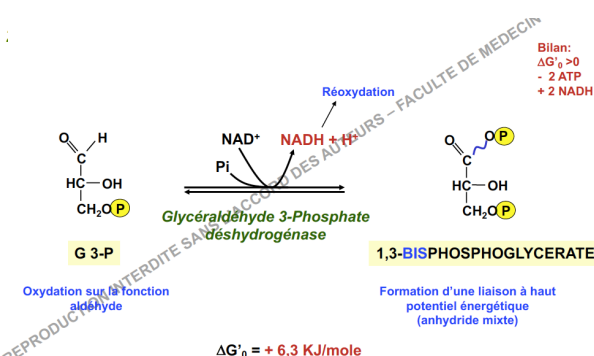
♥ Enzyme : **glycéraldéhyde 3-Pdeshydrogénase**

♥ Cofacteur : le **NAD+** (**facteur limitant** de la glycolyse)

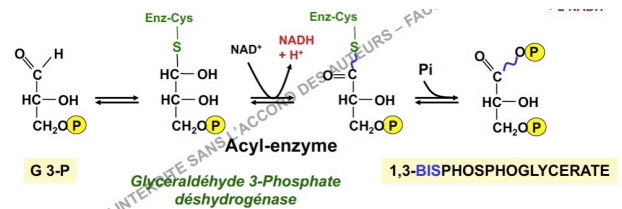
♥ Production de **NADH+H+** qui va être réoxydé pour :

* **produire des molécules d'ATP** avec la **phosphorylation oxydative** dans la mitochondrie

* **redonner du NAD+** et permettre à la glycolyse de fonctionner



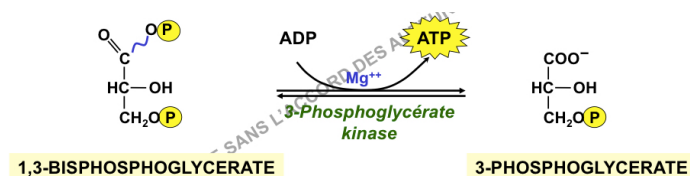
⇒ Cette réaction passe par un **intermédiaire** : un **complexe** entre l'enzyme et le substrat.



1- **Fixation de l'enzyme par liaison thiol** grâce au **souffre** présent au niveau de la **cystéine** de l'enzyme, au G3P.

2- Formation du **complexe acyl-enzyme** pour permettre dans un **1^e temps** l'**oxydation** du G3P et la formation de **NADH+H+** puis la formation d'une **liaison anhydride mixte**.

• 7^e étape : Transfert d'un groupement phosphate



♥ Le 1,3 diphosphoglycérate : 2 liaisons à haut potentiel énergétique

♥ Enzyme : **3-phosphoglycérate kinase**

♥ Cofacteur : **Mg²⁺**

♥ Produit : **3- phosphoglycérate**

♥ Réaction réversible : **PAS point de régulation**++

♥ Production de **2 ATP** (car produits x2++)

⇒ MAIS bilan = 0 car on a restitué ceux consommés dans la 1^e phase

Aparté : Shunt du 2,3BisPglycérate dans les GR :

♥ Le rôle des **GR** est de **transporter et de libérer l'oxygène**.

♥ Dans les cellules érythrocytaires, en fonction de leurs besoins, on va avoir une **étape intermédiaire** : elles vont pouvoir **court-circuiter la 7^{ème} étape** pour produire du **2,3-bisPglycérate** via la **1,3 bisPG mutase**.

→ Lors de ce shunt, on n'a **PAS de production d'ATP++** donc le **bilan** total en ATP de la glycolyse est **nul**.

♥ **L'O₂ se fixe sur l'hémoglobine** du GR de manière **allostérique**.

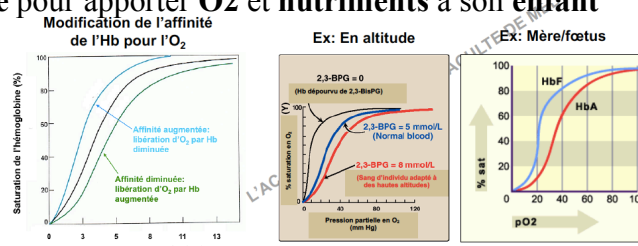
→ l'**inhibiteur allostérique** régulant cette fixation sera le **2,3 BPG** :

Il va entraîner une **régulation négative** : quand les **concentrations en 2,3BPG augmentent**, l'**hémoglobine libère l'oxygène** car le 2,3 BPG **diminue son affinité** pour l'**O₂** +++

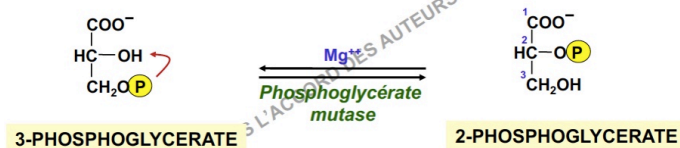
♥ Ce shunt aura lieu dans des situations où l'on va avoir **besoin d'augmenter la disponibilité en O₂** notamment en cas :

→ De **randonnées en altitude** (où l'O₂ diminue)

→ D'une **femme enceinte** pour apporter **O₂** et **nutriments** à son **enfant**



• 8^e étape : Isomérisation du 3-P Glycérate



♥ Réarrangement à faible coût énergétique

♥ Enzyme : **phosphoglycérate mutase**

♥ Cofacteur : Mg^{2+}

♥ Réaction réversible

♥ Libération du C3 : produit le **2-phosphoglycérate**

• 9^e étape : Déshydratation du 2-P Glycérate

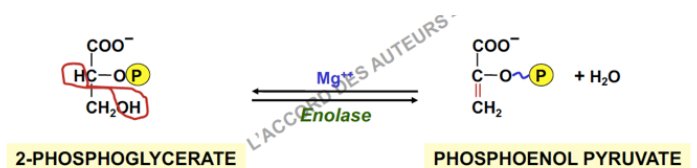
♥ Réaction réversible

♥ Enzyme : **Énolase**

♥ Co-facteur : Mg^{2+}

♥ Réaction de **déshydratation** de la liaison du 2-phosphoglycérate

♥ Libère : **1 H₂O** et produit un **phosphoenol pyruvate (PEP)**



→ Le **PEP** est une molécule à **haut potentiel énergétique** car elle a un **fort encombrement stérique** : le carbone central possède une **double liaison**, une **liaison phosphodiester** et est lié à une **fonction carboxylate**

• 10^e étape : Transfert d'un groupement phosphate

♥ Réaction irréversible

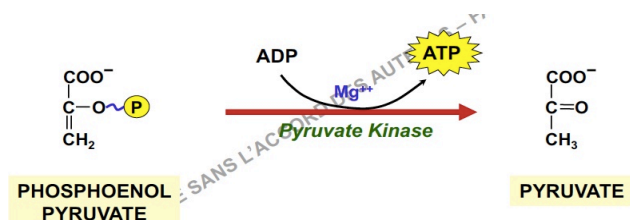
♥ Enzyme : **pyruvate kinase**

♥ Cofacteur : Mg^{2+}

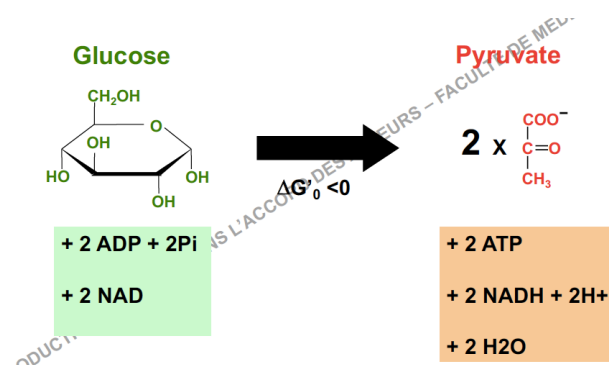
♥ Libération **d'1 ATP**

♥ **2^{ème} point de régulation spécifique** de la glycolyse et **régulation du flux sortant**

♥ On obtient donc **2 molécules de pyruvate** et **2 ATP** (on oublie pas de doubler les produits à chaque fois)



Bilan global de la glycolyse



Le rendement en ATP induit par la glycolyse dépend de l'environnement en O₂

III) Devenir des produits formés

♥ Le devenir du pyruvate et du NADH va dépendre de la disponibilité en O₂ :

- Le NAD^+ est en concentration limitante : les réactions qui l'impliquent ne sont **possibles que s'il est régénéré en permanence**.
→ le NADH formé doit être réoxydé que ce soit en présence ou en absence d' O_2

♥ Les molécules d'ATP, vont réintégrer le pool cellulaire et permettre le bon fonctionnement cellulaire.

1) Réoxydation du $\text{NADH} + \text{H}^+$ en conditions AÉROBIE

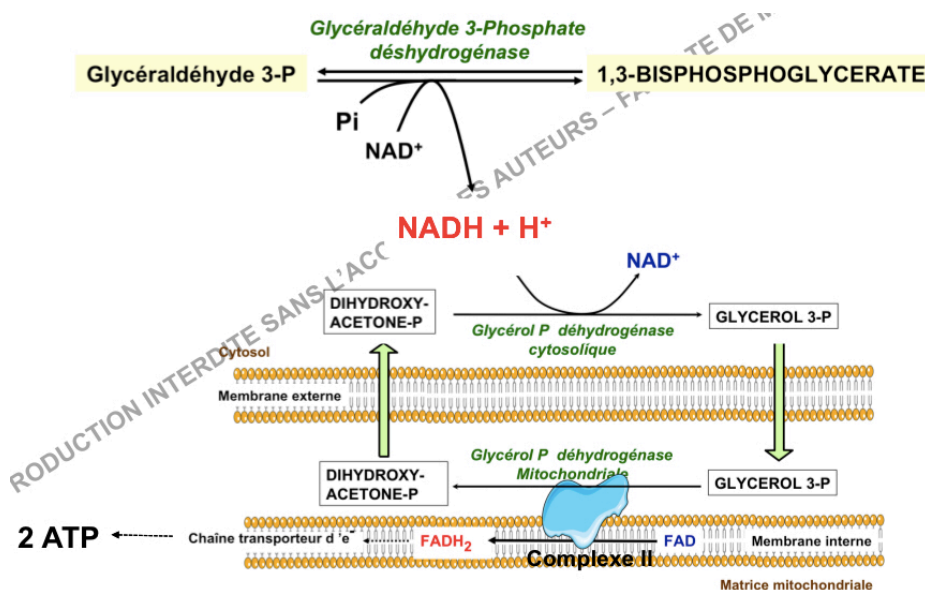
♥ La **réoxydation du coenzyme** a lieu au sein de la **mitochondrie**, au niveau de la **chaîne respiratoire**. Le problème est que le **NADH n'est pas capable de traverser la membrane mitochondriale interne**.

♥ Il va donc **utiliser les systèmes de navette** :

- NAVETTE GLYCÉROPHOSPHATE :

♥ Production de **2 ATP**

♥ Présente au niveau du **cerveau** et du **muscle**.



- 1) La **glycérol Pdéshydrogénase cytosolique** permet le passage du DHAP au **glycérol 3-P** en **réoxydant le NADH+H⁺ en NAD⁺ dans le cytoplasme**
- 2) Le **glycérol 3-P** passe la **MEM** et trouve sur la **face externe de la membrane interne**
- 3) La **glycérol 3-P déshydrogénase mitochondriale** redonne du **DHAP** qui va **retourner au cytoplasme**

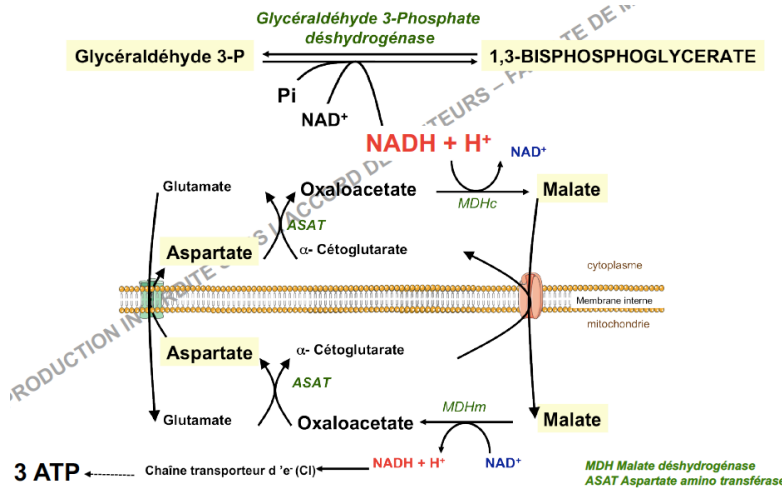
Coenzyme = **FAD mitochondrial**

Produit du FADH2 mitochondrial → couplé au **complexe II de la CRM** pour donner in fine **2 ATP**.

- NAVETTE MALATE/ ASPARTATE :

♥ Production de **3 ATP**

♥ Présente au niveau du **foie, du cœur et du rein**.



1) Le $\text{NADH} + \text{H}^+$ est réoxydé dans le cytoplasme et **redonne du NAD^+** par la **MDHc** transformant l'OAA en **malate**.

2) Celui-ci passe la MIM et trouve la **MDHm** pour **redonner de l'OAA** : elle **utilise du NAD^+** et **produit du $\text{NADH} + \text{H}^+$** .

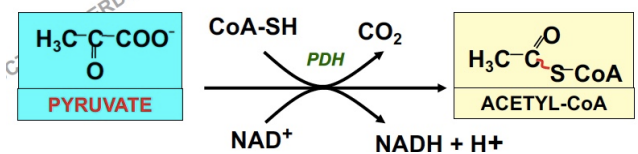
→ Ce $\text{NADH} + \text{H}^+$ couplé au **complexe I de la CRM**, permet la production de 3 molécules d'ATP.

3) Pour équilibrer la navette, **l'OAA va avec le glutamate former de l' α -cétoglutarate et de l'aspartate** qui va **passer la membrane et redonner de l'OAA** côté cytoplasmique.

⇒ D'un côté on a du **malate** qui rentre dans la mitochondrie (en échange d'un α -cétoglutarate) et de l'autre côté on a un **aspartate** qui sort de la mitochondrie (en échange d'un glutamate).

2) Devenir du pyruvate en conditions AÉROBIE

♥ Le pyruvate intègre le **cycle de Krebs** pour soit **produire de l'énergie** soit produire des **intermédiaires** pour d'autres voies.

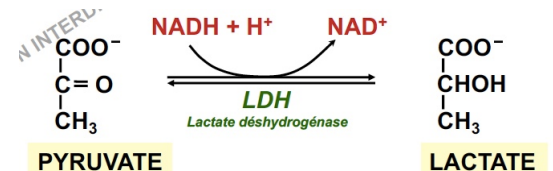


♥ On va avoir transformation du pyruvate en acétyl-CoA par la **pyruvate déshydrogénase** qui est un **complexe enzymatique** qui va utiliser du NAD^+ .

3) Devenir du pyruvate et du $\text{NADH} + \text{H}^+$ en conditions ANAÉROBIE

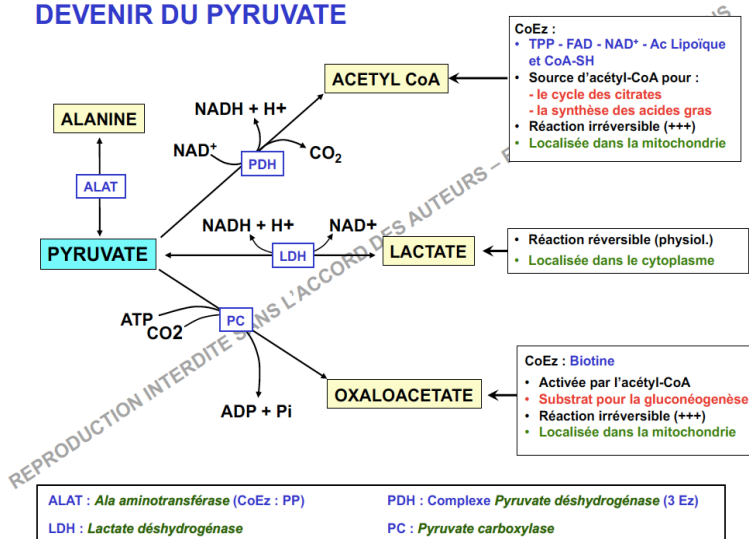
♥ En absence d' O_2 , la mitochondrie ne fonctionne pas bien mais il **faut réoxyder le $\text{NADH} + \text{H}^+$** pour **réapprovisionner le pool en NAD^+** pour la glycolyse.

♥ Le **pyruvate** va être **transformé en lactate par la LDH** qui va **réoxyder le $\text{NADH} + \text{H}^+$ en NAD^+** (réaction réversible)



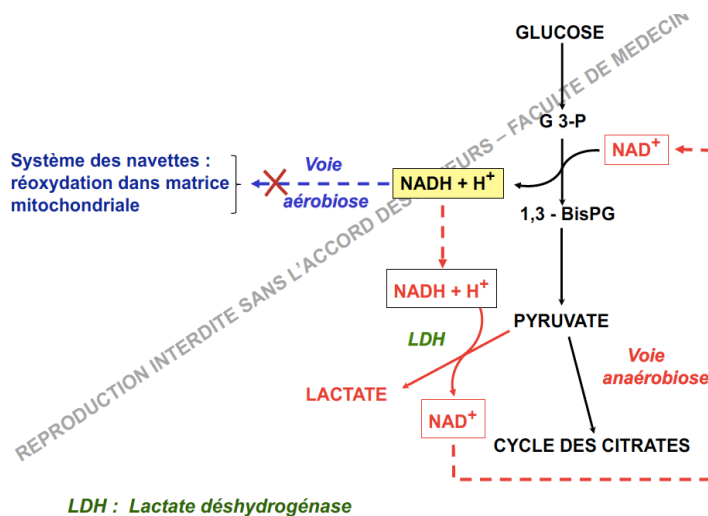
♥ Le **lactate** produit par la cellule **ne peut pas y être stocké**, il sera amené jusqu'au **foie** où il sera **utilisé** notamment comme **précurseur de la néoglucogénèse**.

DEVENIR DU PYRUVATE

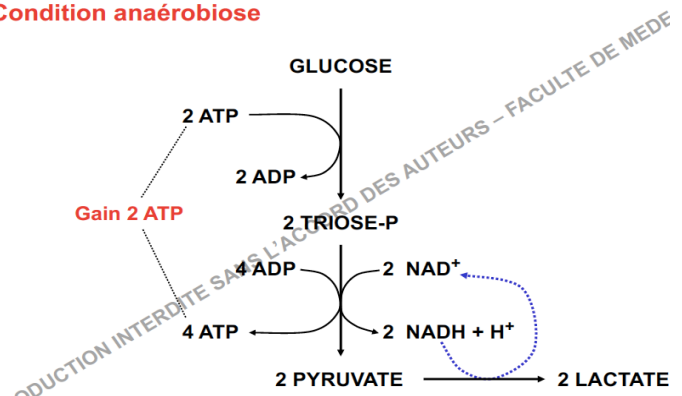


Le **pyruvate** est également un **carrefour métabolique**, il peut :

- ♥ S'engager dans le **cycle de Krebs** (en aérobie)
- ♥ Se transformer en **lactate** (en anaérobie)
- ♥ Se transformer en **OAA** par la **pyruvate carboxylase** via la **néoglucogénèse**
- ♥ Subir des réactions de **transamination** pour donner de **l'alanine**

IV) Bilan de la glycolyse• En conditions ANAÉROBIE

Condition anaérobie



♥ Les molécules de **NADH+H⁺** ne peuvent **PAS** être couplées au système de navette
→ On a donc **réoxydation du NADH+H⁺** dans le cytoplasme via la **LDH**.

♥ On a une **production de lactate** et la cellule musculaire ne pouvant pas l'utiliser, il ne **faut PAS** qu'il s'**accumule** à l'intérieur de la cellule sinon le **pH de la cellule sera modifié** (puisque le lactate est un acide lactique) et sera néfaste.

♥ Comme on s'arrête au pyruvate, il n'y a **pas de production d'énergie supplémentaire** on a un **gain de 2 molécules d'ATP**

NB : Si on fait le court-circuit au niveau des GR, le bilan sera nul

• En conditions AÉROBIE

♥ La **glycolyse** permet la production de **2 ATP**.

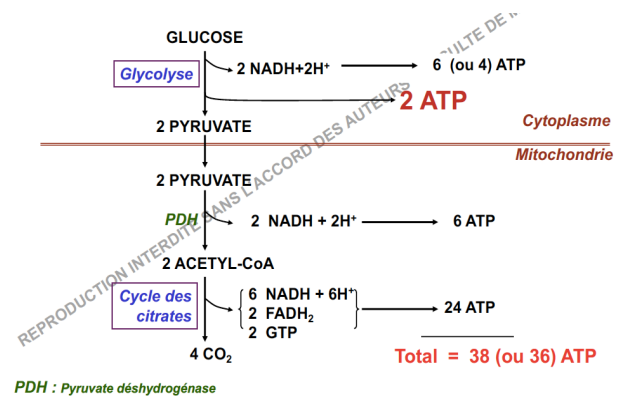
♥ La **réoxydation du NADH^+H^+** via les **navettes** permet la production de **2 ou 3 ATP par $\text{NADH}^+\text{H}^+ = 4$ ou 6 ATP**

♥ Le pyruvate va aller à la **mitochondrie** pour **produire de l'acétyl-CoA et du NADH^+H^+** qui va permettre la production de **6 ATP**.

♥ Puis on aura le **cycle de Krebs** qui donnera **24 ATP**.

⇒ Soit un total de **38 (ou 36) ATP**

Donc en condition aérobie, on a couplage glycolyse/cycle de Krebs/phosphorylation oxydative.



Aparté : Glycolyse musculaire en anaérobie

♥ Lors d'un effort musculaire on va **diminuer la disponibilité en oxygène**, **diminuer le fonctionnement de la mitochondrie** et donc favoriser la **production de lactate**

→ changement de pH de la cellule → **acidité**

⇒ Conséquence : sensation de **crampes** par **accumulation d'acide lactique** au niveau des cellules musculaires.

1- Lors d'un effort musculaire on va d'abord utiliser **l'ATP et la phosphocréatine** (mais stocks faibles).

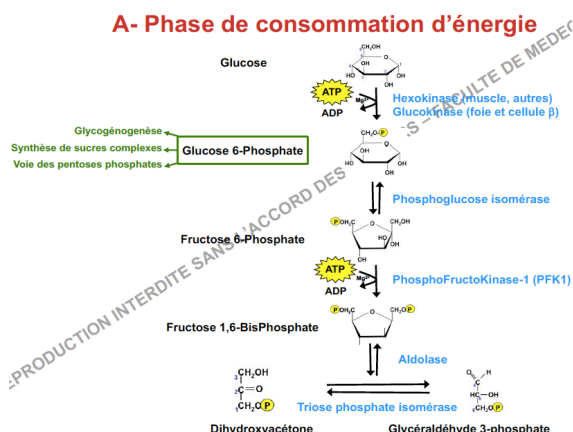
2- Pour un **effort intense de quelques minutes** on va utiliser la **voie anaérobie et produire du lactate**.

3- Dans un **effort modéré prolongé dans le temps**, il n'y aura **pas de problème avec la disponibilité en O₂**

→ Donc lors d'un effort intense on aura production d'acide lactique et c'est pourquoi le muscle doit s'adapter pour supporter ces concentrations en acide lactique grâce à un entraînement progressif.

V) Régulation de la glycolyse

La glycolyse ne peut PAS fonctionner en continu : différentes voies de régulation vont se mettre en place



1- **Phosphorylation du Glucose** par l'Hexokinase/ Glucokinase (Foie) : **bloque** dans la cellule le **G6-P**.

→ **Étape irréversible donc Régulée !**

ATTENTION : Le G6-P est un carrefour métabolique, il peut s'engager dans la GGG ou la VPP. Donc : **régulation NON spécifique à la glycolyse !**

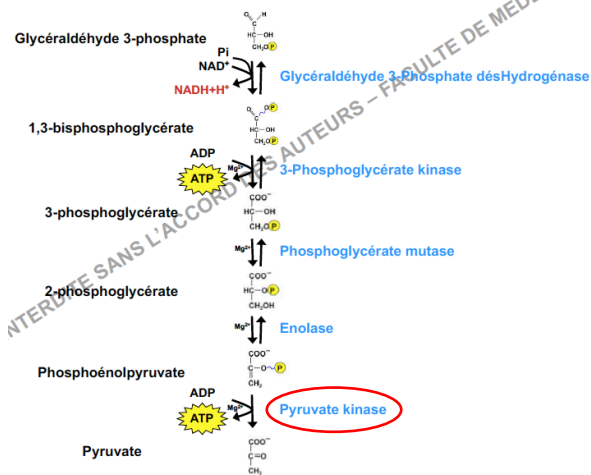
2- Le passage du F6-P en F-1,6 BP catalysé par la **PFK1** = aussi **étape irréversible de la Glycolyse donc régulée**

⇒ Cette régulation est **spécifique à la Glycolyse !**

C'est la **voie d'entrée** de la GLYCOLYSE !

⇒ On va réguler les réactions irréversibles donc dans cette 1^e phase : celles catalysées par l'hexokinase et la PFK-1

B- Phase de production d'énergie



♥ Ici la seule réaction irréversible est la dernière de la Glycolyse.

♥ Catalysée par la **pyruvate kinase** qui permet de passer du Phosphoenolpyruvate au **Pyruvate** (produit final de la Glycolyse).

Comment vont être régulés les différentes enzymes ?

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

♥ D'une part, par les Sucres :

- Le **glucose 6-P** va **inhiber** la GL : si on a assez de G6-P, elles signalent qu'on n'a pas besoin d'en produire +
→ **Rétrocontrôle négatif par le produit** !

- Le **Glucose, le F6-P, le 1,6-BP** (intermédiaires de la GL) vont **activer** la Glycolyse.

- Le **F2,6 BP** va aussi **activer** la Glycolyse

⚠ **Ce n'est pas un intermédiaire de la glycolyse !**

♥ D'autre part, par le ratio AMP / ATP

Car on utilise la GL pour **fabriquer de l'énergie** :

Si le **ratio augmente** → **activation** de la GL

Si le **ratio diminue** → **inhibition** de la GL (car on a suffisamment d'ATP)

A) Régulation des Hexokinases

→ Non spécifique car en **amont d'un carrefour métabolique**.

Les hexokinases I, II et III :

♥ Régulation logique par le G 6P : elles vont seulement phosphoryler la quantité de glucose dont la cellule a besoin

La glucokinase :

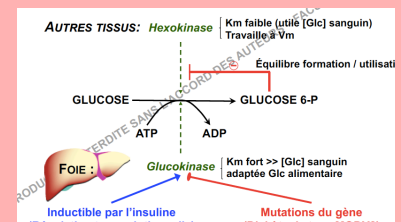
♥ **Pas d'intérêt de l'inhiber par le G 6-P** : car **fonctionne à de fortes concentrations de glucose**, l'**objectif** de la cellule hépatique et des cellules bêta étant de faire rentrer un **maximum de glucose**

♥ En revanche, on va avoir deux points de régulation pour la glucokinase :

1) Au niveau du gène, on parle de **régulation transcriptionnelle** :

l'insuline va réguler **positivement l'expression du gène** de la glucokinase

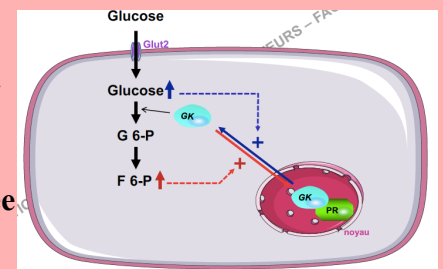
→ Les mutations de ce gène entraînent des pathologies notamment le diabète (de type MODY2).



2) Par changement de la localisation de l'enzyme à l'intérieur de la cellule.
(Rappel : La glycolyse a lieu dans le cytoplasme.)

Quand on veut **produire du glucose en période de jeûne (=NGG)**, on va **bloquer la glucokinase** en la transférant dans le **noyau** pour qu'elle ne **puisse pas phosphoryler le glucose néoformé**.

Quand on veut **stimuler la glycolyse**, la **glucokinase** est **transloquée du noyau au cytoplasme** sous le signal du glucose entrant.



Inversement lorsqu'on aura de **fortes concentrations en F 6-P**, on veut inhiber la glycolyse on va donc **induire le passage de la glucokinase vers le noyau = glucokinase NON fonctionnelle** !

↳ **régulation indirecte de son activité.**

NB : Elle bloquée au niveau du noyau en interagissant avec une protéine régulatrice nucléaire.

⚠ Cette forme de régulation est spécifique du foie car il permet à la fois de faire la GL et la NGG.

B) Régulation de la PFK-1

↳ Spécifique du flux entrant de la glycolyse

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	ALLOSTÉRIQUE
ACTIVATION PFK-1	AMP	Rôle de adénylate kinase ($2\text{ ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$)	
	Fructose 2,6-BisP (foie)	Relation Glycolyse et Néoglucogenèse	
INHIBITION PFK-1	ATP	Contrecarre l'effet AMP	
	Citrate (intermédiaire du CK)	Intermédiaire de CK	
	[H⁺] pH acide	Prévient formation Lactate et toute acidose	

Elle va être régulée par :

- le **niveau énergétique de la cellule** (ratio **AMP/ATP**) = foie et muscle.
- le **fructose 2,6GBisP** = régulateur le + efficace de la GL hép. → spécifique au foie
- le **citrate** (intermédiaire du CDK) : **renforce la régulation négative de l'ATP**.

⇒ Il s'agit là de **régulations allostériques**

- le **pH** : en **anaérobie** → **acide** = inhibe la GL avec changement de conformation des protéines

But : *prévenir l'acidose lactique*

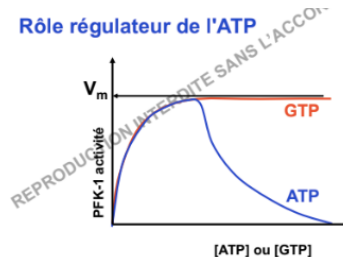
1. L'ATP

♥ Description du schéma :

- 1ère partie de la courbe : en augmentant [ATP] on augmente l'activité de la PFK1
- lorsqu'on atteint une certaine concentration en ATP, on a produit suffisamment d'ATP qui, au lieu d'être substrat devient inhibiteur ++

→ La courbe décroche témoignant de **l'inhibition de l'activité de la PFK1**.

NB : le GTP on n'a pas cet effet négatif = *spécificité de cette régulation négative de l'ATP*.



♥ Donc **l'ATP va être d'une part substrat** (phosphorylation du F6-P en F1,6-BisP) **et inhibiteur à de fortes concentrations ! +++**

2. LE CITRATE

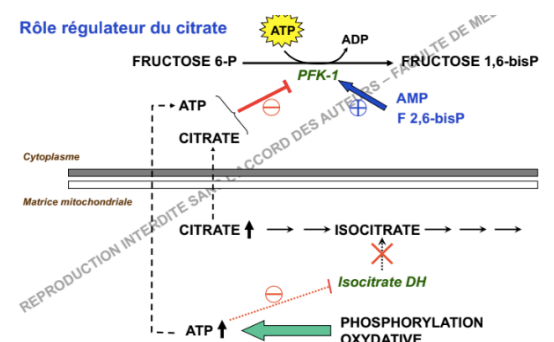
♥ Le citrate est une molécule importante au niveau de la mitochondrie dans le cycle de Krebs

♥ Il **amplifie cet effet négatif de l'ATP**

♥ Lorsqu'on a une **forte concentration en ATP**, celui-ci va **inhiber** une enzyme du CDK : **l'isocitrate déshydrogénase**
= **augmentation** de la concentration en **isocitrate**
(qui ne peut pas être transformé)

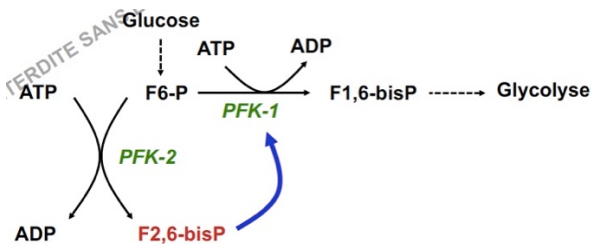
+ **augmentation** de la concentration en **citrate** dans la cellule.

♥ Ensuite la forte concentration en citrate dans la mitochondrie entraîne un **signal qui permet son passage dans le cytoplasme** = **inhibition de la PFK1 et donc de la GL**



3. Le FRUCTOSE 2,6-BisP (spécifique au foie)

⚠ Rappel : le F 2,6BisP n'est ni un intermédiaire métabolique de la glycolyse ni de la néoglucogénèse. ⚠



♥ Formé à partir du F 6-P par la **PhosphoFructoKinase2 (PFK 2)**, différent de la PFK1++)

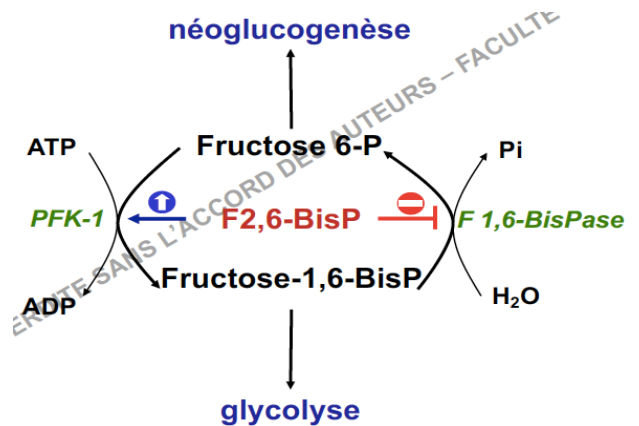
♥ Le **F 2,6-BisP** va **stimuler la PFK1** donc la **glycolyse**

♥ Le F 6GP régule positivement la PFK2.

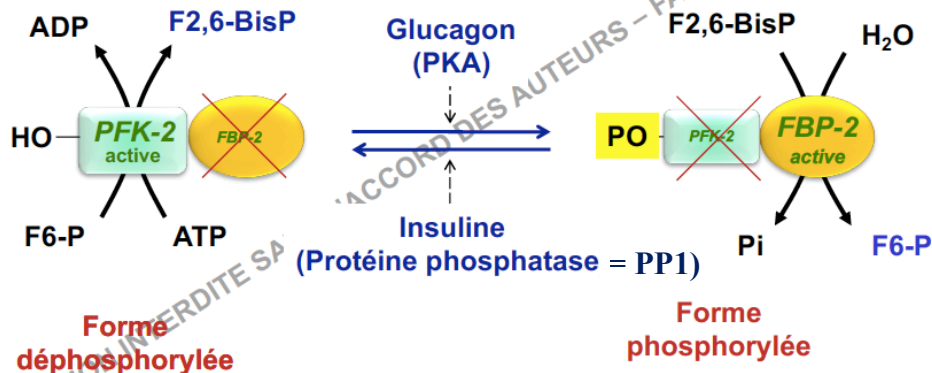
♥ Dans le sens de la GL on passe du **F6-P** au **F1,6-BisP** alors que dans la NGG on passe du **F1,6-P** au **F6-P**.

♥ Étant donné que c'est une **réaction irréversible**, les **enzymes ne vont pas être les mêmes** : l'enzyme de la NGG qui **déphosphoryle** le F1,6-BisP est la **Fructose 1,6-BisPase**

♥ Au coeur de ces deux voies, on a le **F2,6-BisP** qui va **stimuler la PFK-1** (Glycolyse) et en même temps **inhiber la fructose 1,6-BisPhosphatase** (NGG)



Cette **PFK-2** est une enzyme **BI-FONCTIONNELLE** : **activité kinase (PFK-2)** et **activité phosphatase (FBP-2)**



Il y a une **régulation covalente** au niveau de cette enzyme qui va dicter son activité **selon 2 situations** :

♥ Glycémie ÉLEVÉE :

- Sécrétion d'**insuline** (hormone **hypoglycémiante**) qui va **déphosphoryler** l'enzyme via la **PP1**.
- Activation de l'**activité KINASE (PFK-2)** : entraîne la production de **F2,6-BisP** = **effecteur allostérique positif de la PFK-1**
- **Activation** de la Glycolyse

♥ Glycémie FAIBLE :

- Sécrétion de **Glucagon** (hormone **hyperglycémiante**) qui va **phosphoryler** l'enzyme via la **PKA**.
- Activation de l'**activité PHOSPHATASE (FBP-2)** qui entraîne la production de **F-6P** et la **diminution** de la concentration de **F 2,6-BisP**
- **Inhibition** de la Glycolyse au profit de la NGG !

DONC ++ : L'insuline et le **Glucagon** ne vont pas phosphoryler directement la PFK-1. Les régulations allostériques et celle via le pH sont des régulations directes mais la **régulation covalente** est **indirecte** !

C) Régulation de la Pyruvate kinase (PK)

♥ Spécifique du **flux sortant de la glycolyse**, sensible au niveau énergétique de la cellule (ratio AMP/ATP)

1. La PK hépatique

Régulation allostérique

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 néoglucogenèse	
	Alanine		

Régulateurs allostériques positifs :

- ♥ AMP (faible niveau énergétique) → activation de la GL
- ♥ Fructose 1,6B-P → pour s'assurer que la fin de la GL a lieu

Régulateurs allostériques négatifs :

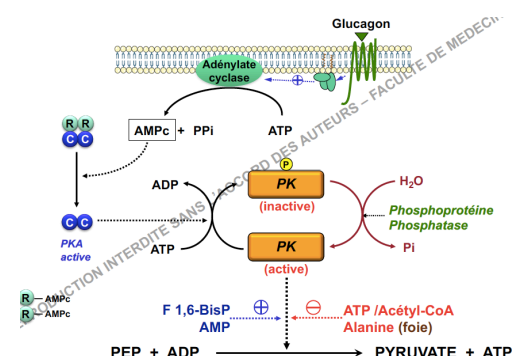
- ♥ ATP → inhibition de la GL
- ♥ Acétyl-CoA : signal qu'on a pas besoin de produire plus de pyruvate
- ♥ Alanine : spécifique au foie car sa forte concentration = on veut faire la NGG (et inhiber la GL) or NGG : dans le foie mais pas le muscle

Régulation covalente

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

♥ Régulation covalente **directe** sur la pyruvate kinase :

- Le **glucagon** va activer la PKA qui va **phosphoryler** directement la **pyruvate kinase** qui sera **moins active**.
- **L'insuline** va permettre via la **protéine phosphatase** de **déphosphoryler** cette enzyme qui sera **plus active**.



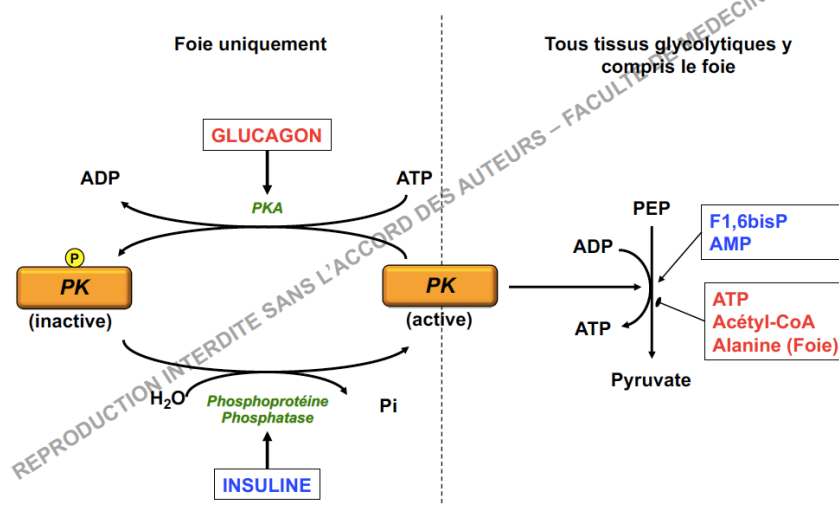
2. La PK musculaire

EFFETS	EFFECTEURS	MÉCANISMES	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		

♥ Mêmes points de régulation allostériques **SAUF l'alanine** car pas de NGG dans le muscle

♥ PAS de régulation covalente par phosphorylation car lorsqu'on engage la GL, but = produire de l'énergie donc on ne veut pas de régulation négative par l'insuline.

Schéma récap PK :



VI) La glycolyse et les différents organes

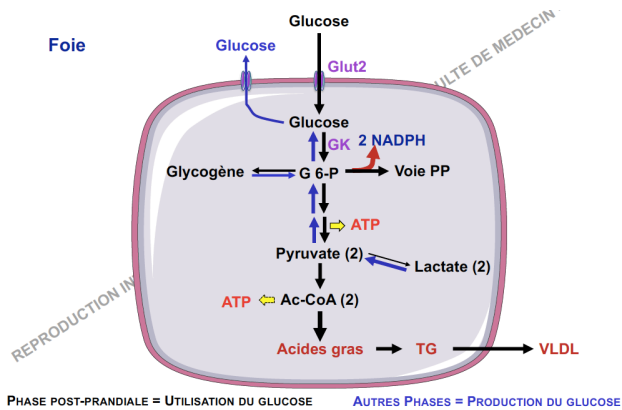
La cellule musculaire

Muscle

PHASE POST-PRANDIALE = REFAIT SES RÉSERVES PHASE D'EXERCICE = UTILISE SES RÉSERVES

- ♥ Utilisation du glucose pour **sa propre consommation**
- ♥ Besoin du **signal d'insuline** pour **exprimer GLUT4** à sa membrane
- ♥ **Hexokinase** catalyse la **phosphorylation** du glucose
- ♥ Réapprovisionnement des stocks en glycogène
- ♥ Entrée dans la voie des pentoses phosphates
- ♥ Si besoin d'énergie entrée dans la GL pour produire de l'ATP et du **pyruvate** qui en selon la situation en O₂ va soit continuer vers le CDK soit produire du lactate

La cellule hépatique



♥ **Objectif** : **diminution du taux de glucose** dans le sang par son **entrée dans la cellule via GLUT 2**

♥ **Glucokinase** catalyse la **phosphorylation** du glucose

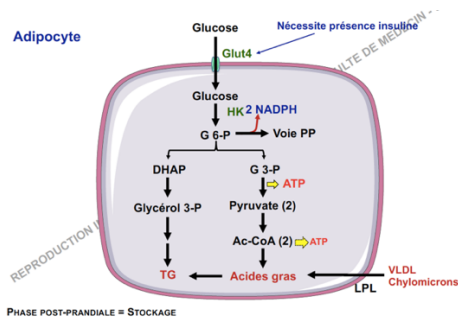
♥ **Réapprovisionnement des stocks de glycogène**

♥ Entrée dans la voie des pentoses phosphates

♥ S'engage dans la **GL** pour produire du **pyruvate** principalement pour former l'**acétyl-coA**, intermédiaire à la **production d'acide gras** dans la cellule convertis ensuite en **triglycérides**

♥ Le **glucose** est donc **stocké** dans la **cellule hépatique** sous forme de **glycogène** mais également sous forme de **réserve lipidique dans le tissu adipeux**.

La cellule adipocytaire



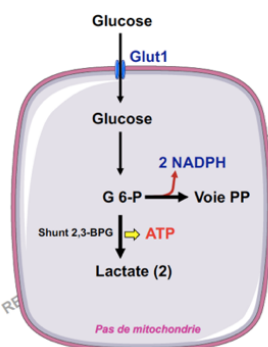
♥ **Récupération des TG** produits par le foie pour les stocker

♥ **Besoin du signal d'insuline** pour **exprimer GLUT 4** à sa membrane

♥ **Hexokinase** catalyse la **phosphorylation** du glucose

♥ **G6P** surtout utilisé pour la **lipogenèse** donc pour stocker le glucose sous forme de graisse

Globule rouge



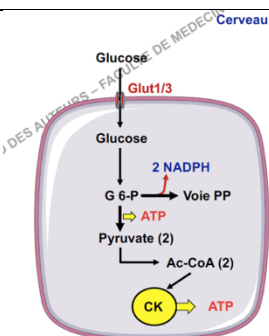
La cellule érythrocytaire

♥ **GLUT 1** exprimé à la membrane fait rentrer le glucose

♥ **Objectif** : faire la **glycolyse**, **seule voie pour les GR** qui va permettre de **produire de l'énergie** (car pas de mitochondrie)

♥ Entrée dans la voie des pentoses phosphates

La cellule nerveuse



♥ **GLUT 1 et GLUT 3** exprimés à la membrane fait rentrer le glucose

♥ **Production d'énergie** via la glycolyse et **couplage** à la **mitochondrie** (CDK et PO)

♥ Entrée dans la voie des pentoses phosphates