

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**.

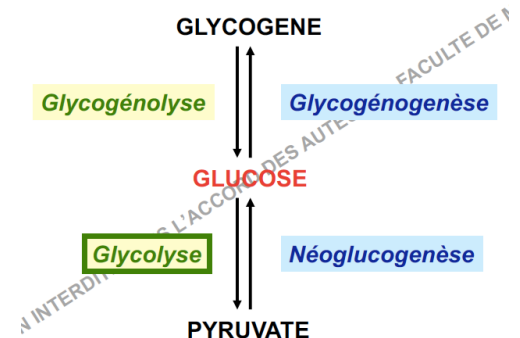
- ♥ Cette voie peut fonctionner **en aérobie** (=présence d'oxygène) ou **en anaérobie** (=absence d'oxygène) mais avec un **rendement en ATP différent**.

- ♥ 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**.

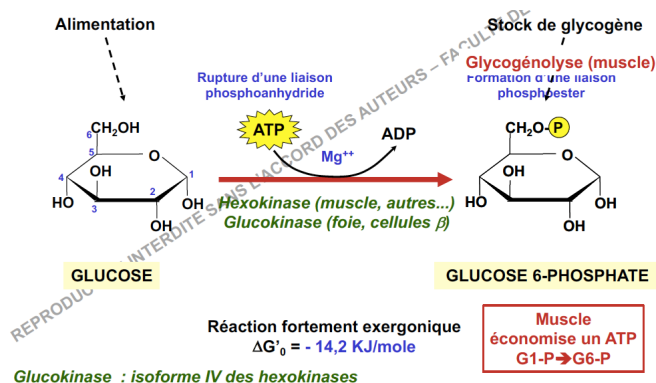
La glycolyse = 10 étapes, 10 enzymes, 10 intermédiaires (tous phosphorylés)



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.

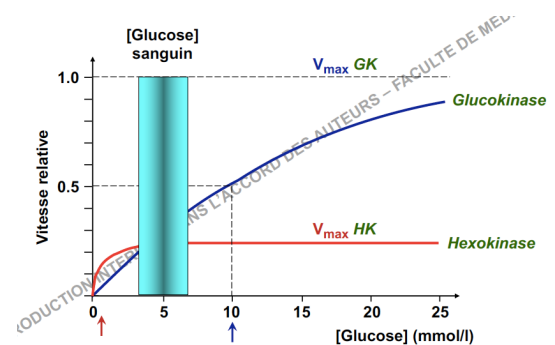
a) Les hexokinases

→ 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
K _m glucose	0.1 mM	10 mM
V _m glucose	Faible	Elevée
Produits réaction	Glucose 6-P	Glucose 6-P
Inhibition par G 6-P	OUI	NON



Petite explication :

Les hexokinases :

- ♥ Très faible K_m = forte affinité → captent rapidement le glucose mais ne **phosphorylent QUE ce dont la cellule a besoin**
- ♥ V_{max} atteinte très rapidement ⇒ **Saturable**

La glucokinase :

- ♥ K_m élevé = faible affinité → **Phosphoryle rapidement tout le glucose** entré dans la cellule, fonctionne à des [Glucose] très importantes, > normale
- ♥ V_{max} plus importante ⇒ **NON saturable**

♥ Ces isoformes catalysent donc la **même réaction** (phosphorylation du Glucose en C6) mais **diffèrent** 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**.

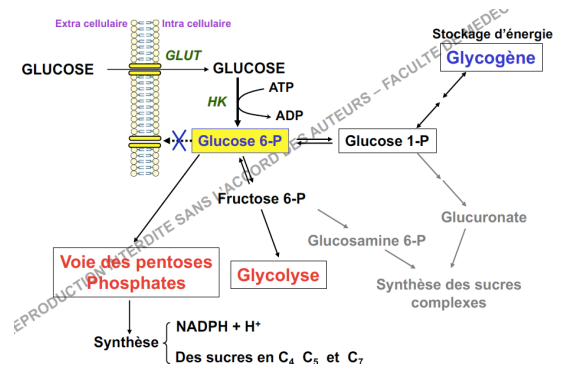
♦ **La voie des pentoses phosphates** pour la **synthèse de NADPH** et des **sucres en C4, C5, et C7** (sucres complexes de l'ADN / ARN).
→ Cette voie est donc importante quand la cellule veut proliférer.

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

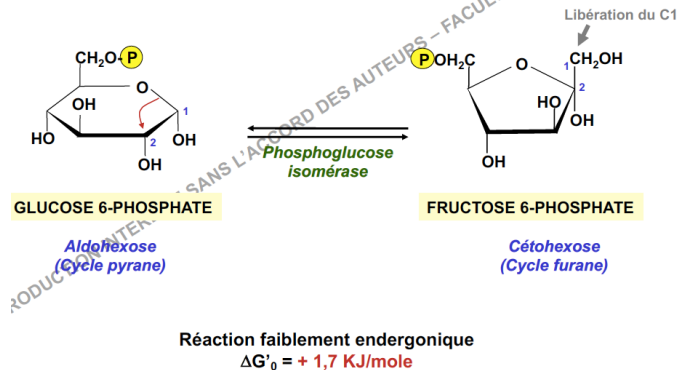
Il faut **réarranger** la molécule de glucose 6-phosphate pour **libérer son C1** (permettra phosphorylation)

♥ Réaction **faiblement endergonique**

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

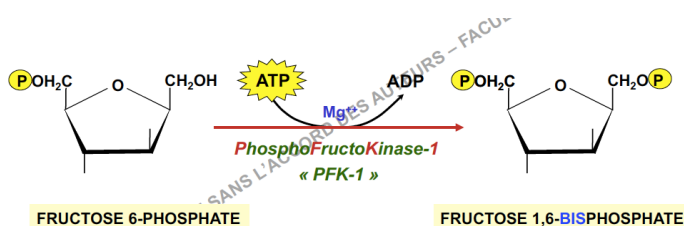
♥ Enzyme : **phosphoglucose isomérase**

♥ 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)**

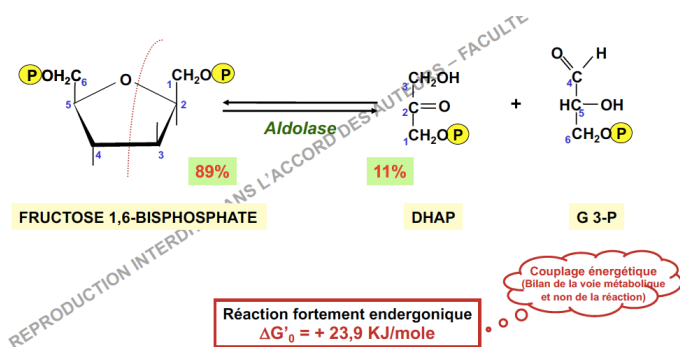
♥ Cofacteur : **Mg2+**

♥ 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**

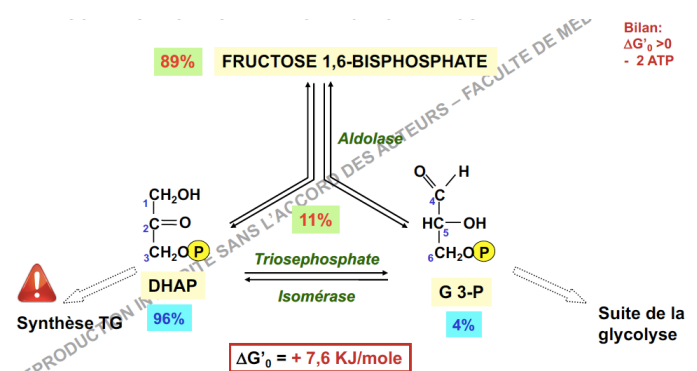
♥ Enzyme : la **triosephosphate isomérase**

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

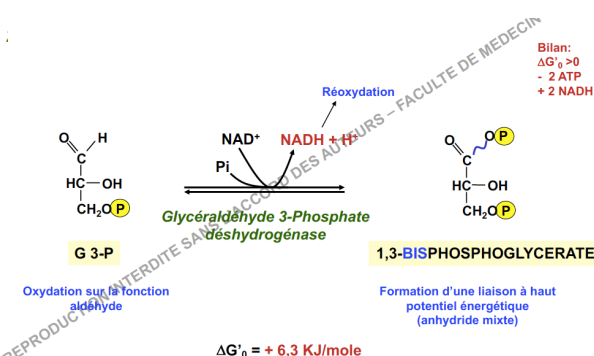
⇒ Jusqu'ici on a consommé **2 ATP** : une lors de la **1^{ère} réaction** et une deuxième pendant la **3^{ème} réaction**. On se retrouve donc avec un **bilan positif** et la **production de deux molécules plus énergétiques** (le G3P de la 4^{ème} étape et celui de la 5^{ème} étape) que la molécule de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

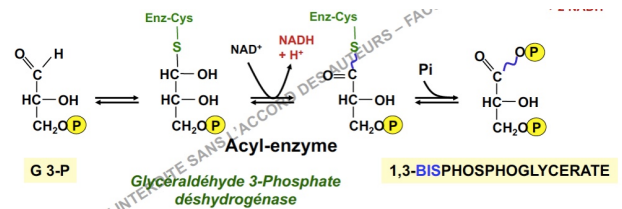
♥ Cofacteur : le **NAD⁺** (**facteur limitant** de la glycolyse)

♥ 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

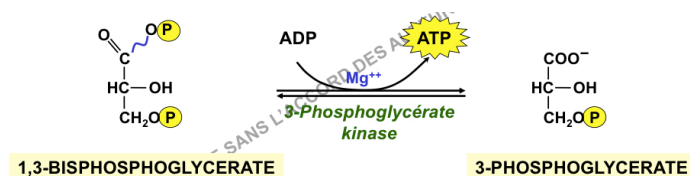
⇒ Cette réaction passe par un **intermédiaire** : un **complexe** entre l'enzyme et le substrat.



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**.

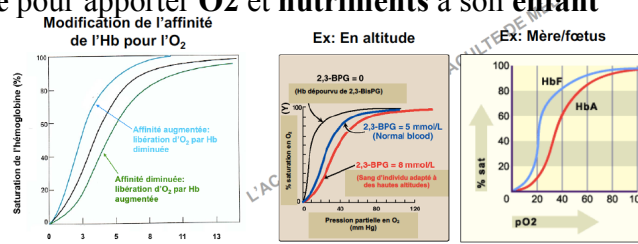
→ l'**inhibiteur allostérique** régulant cette fixation sera le **2,3 BPG** :

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 +++

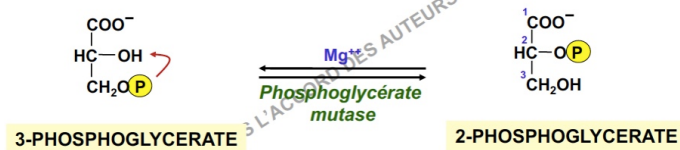
♥ Ce shunt aura lieu dans des situations où l'on va avoir **besoin d'augmenter la disponibilité en O₂** notamment en cas :

→ 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

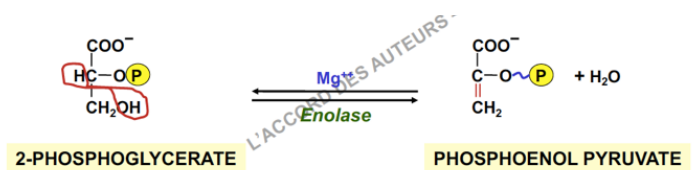
♥ Réaction réversible

♥ 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

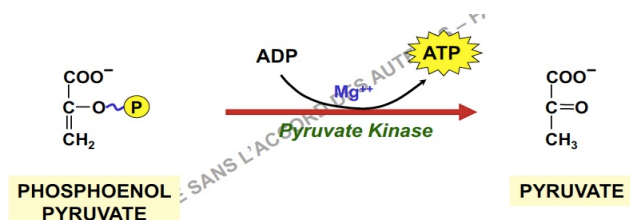
♥ Enzyme : **pyruvate kinase**

♥ Cofacteur : Mg^{2+}

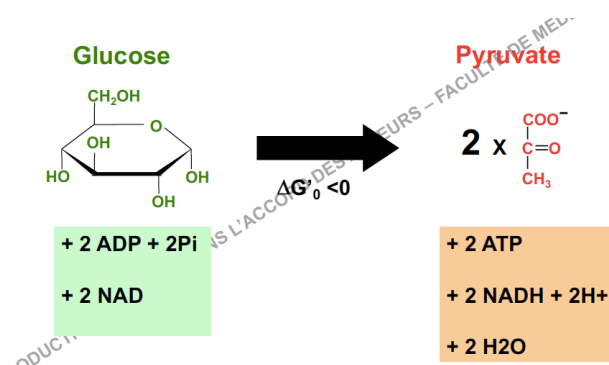
♥ Libération **d'1 ATP**

♥ **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'O₂

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

1) Réoxydation du NADH+H⁺ en conditions AÉROBIE

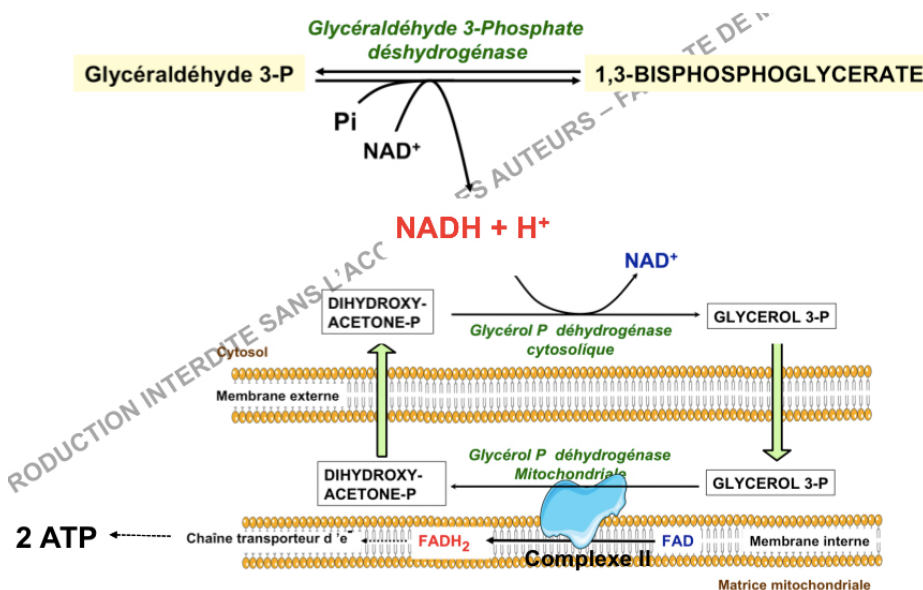
♥ La réoxydation du coenzyme a lieu au sein de la mitochondrie, au niveau de la chaîne respiratoire. Le problème est que le NADH n'est pas capable de traverser la membrane mitochondriale interne.

♥ 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 P déshydrogénase 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**

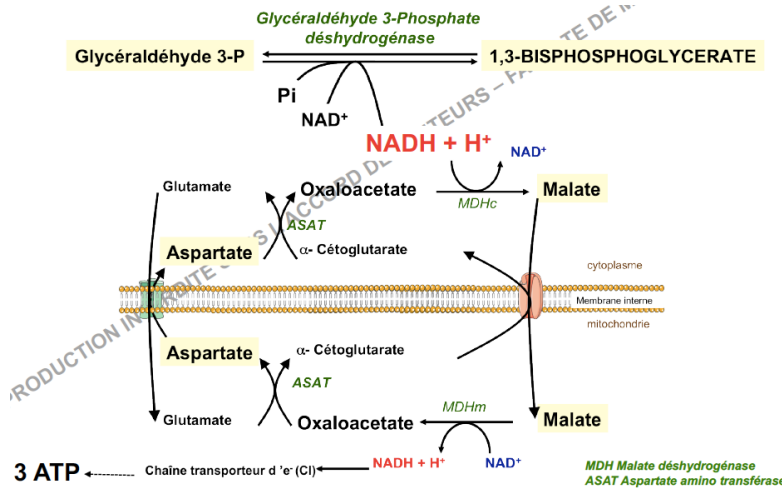
Coenzyme = **FAD mitochondrial**

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 $\text{NADH} + \text{H}^+$** .

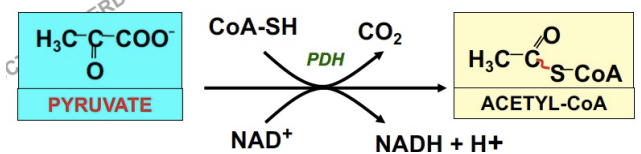
→ Ce $\text{NADH} + \text{H}^+$ couplé au **complexe I de la CRM**, permet la production de 3 molécules d'ATP.

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.

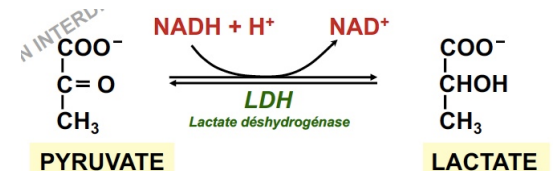


♥ On va avoir transformation du pyruvate en acétyl-CoA par la **pyruvate déshydrogénase** qui est un **complexe enzymatique** qui va utiliser du NAD^+ .

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

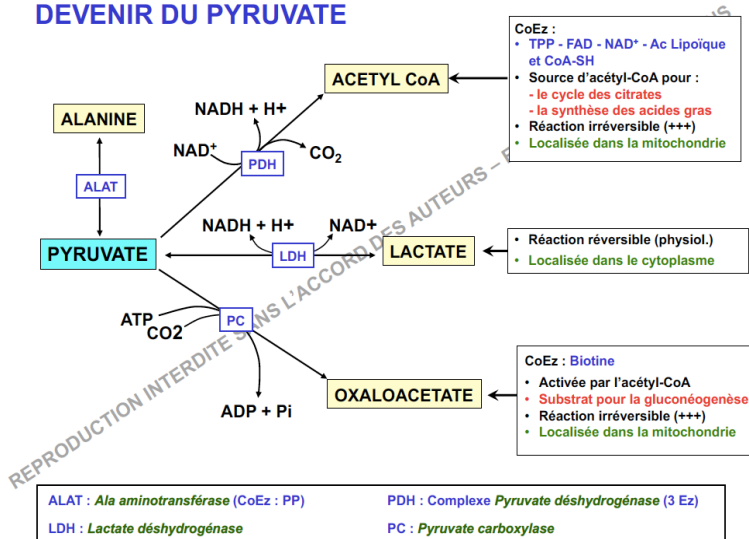
♥ En absence d' O_2 , la mitochondrie ne fonctionne pas bien mais il **faut réoxyder le $\text{NADH} + \text{H}^+$** pour **réapprovisionner le pool en NAD^+** pour la glycolyse.

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



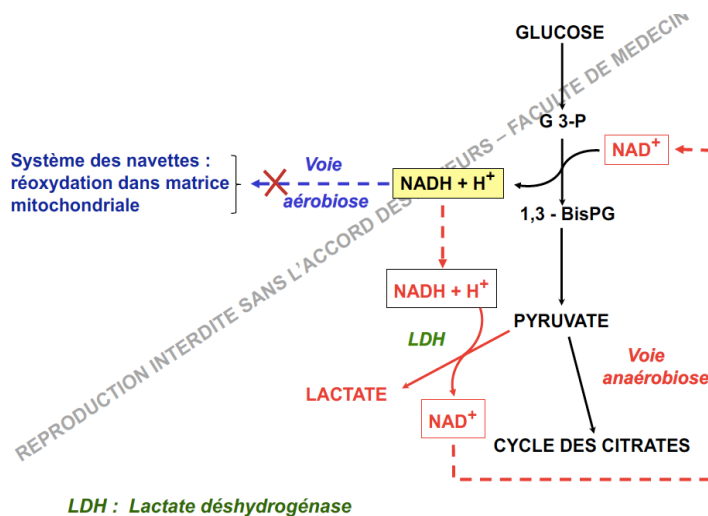
♥ Le **lactate** produit par la cellule **ne peut pas y être stocké**, il sera amené jusqu'au **foie** où il sera **utilisé** notamment comme **précurseur de la néoglucogénèse**.

DEVENIR DU PYRUVATE

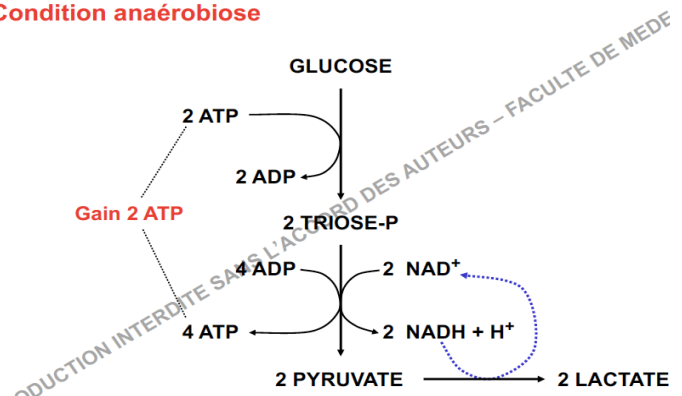


Le **pyruvate** est également un **carrefour métabolique**, il peut :

- ♥ 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**.

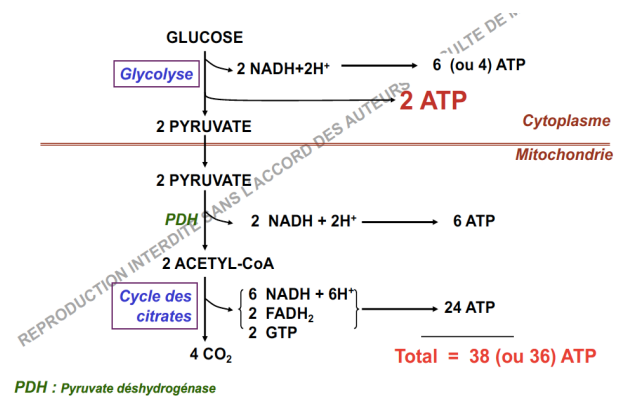
♥ La **réoxydation du NADH^+H^+** via les **navettes** permet la production de **2 ou 3 ATP par $\text{NADH}^+\text{H}^+ = 4$ ou 6 ATP**

♥ 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).

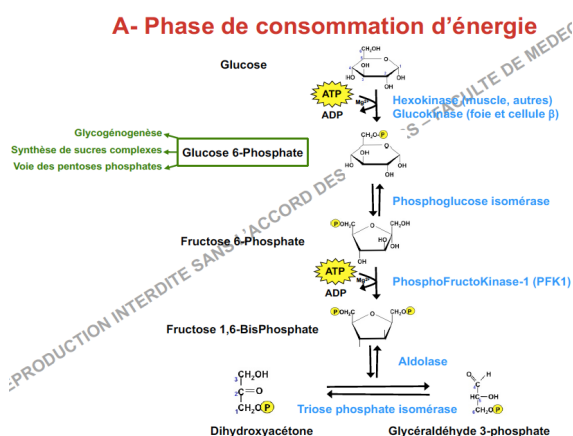
2- Pour un **effort intense de quelques minutes** on va utiliser la **voie anaérobie et produire du lactate**.

3- Dans un **effort modéré prolongé dans le temps**, il n'y aura **pas de problème avec la disponibilité en O_2**

→ 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 !**

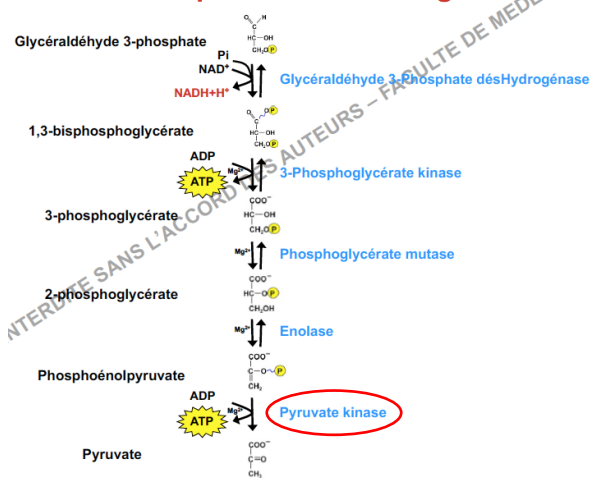
2- Le passage du F6-P en F-1,6 BP catalysé par la **PFK1** = aussi **étape irréversible de la Glycolyse donc régulée**

⇒ 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)

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 Néoglucogénèse	
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 CK) : **renforce la régulation négative de l'ATP**.

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

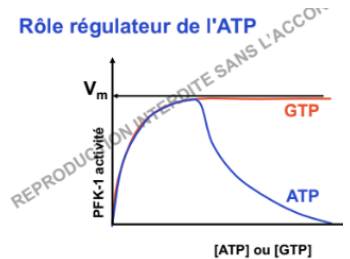
- le **pH** : en **anaérobie** → **acide** = inhibe la GL avec changement de conformation des protéines
But : *prévenir l'acidose lactique*

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

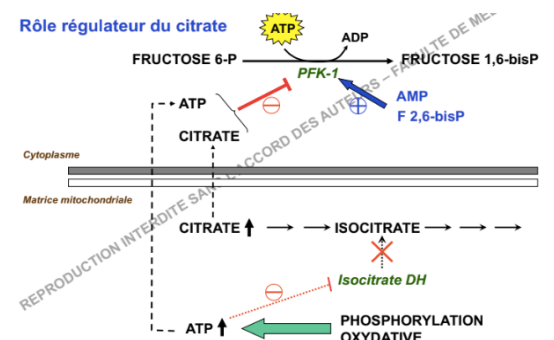
♥ Le citrate est une molécule importante au niveau de la mitochondrie dans le cycle de Krebs

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

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

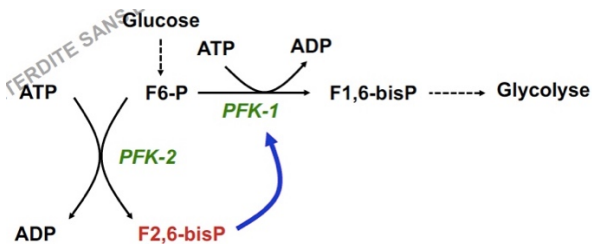
+ **augmentation** de la concentration en **citrate** dans la cellule.

♥ 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++)

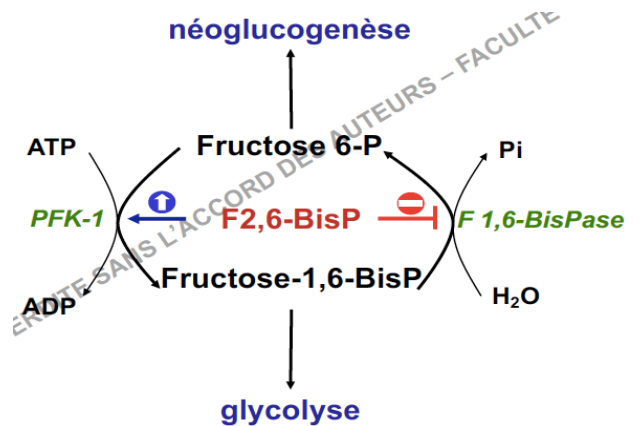
♥ Le **F 2,6-BisP** va **stimuler la PFK1** donc la **glycolyse**

♥ Le F 6GP régule positivement la PFK2.

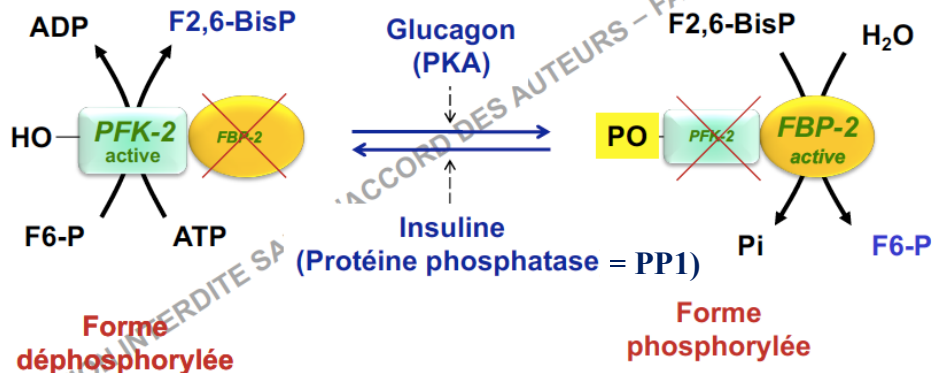
♥ Dans le sens de la GL on passe du **F6-P** au **F1,6-BisP** alors que dans la NGG on passe du **F1,6-P** au **F6-P**.

♥ 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 :

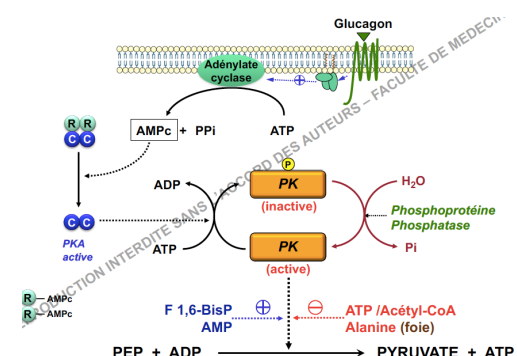
- ♥ ATP → inhibition de la GL
- ♥ Acétyl-CoA : signal qu'on a pas besoin de produire plus de pyruvate
- ♥ Alanine : spécifique au foie car sa forte concentration = on veut faire la NGG (et inhiber la GL) or NGG : dans le foie mais pas le muscle

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**.



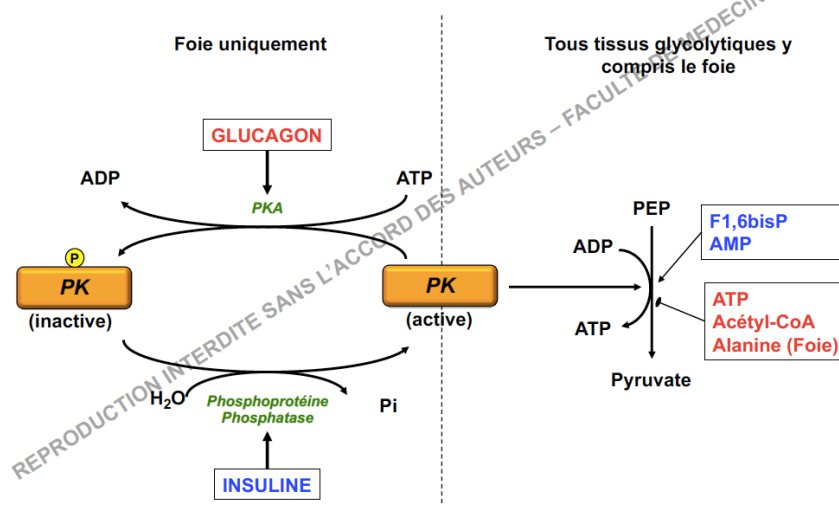
2. La PK musculaire

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

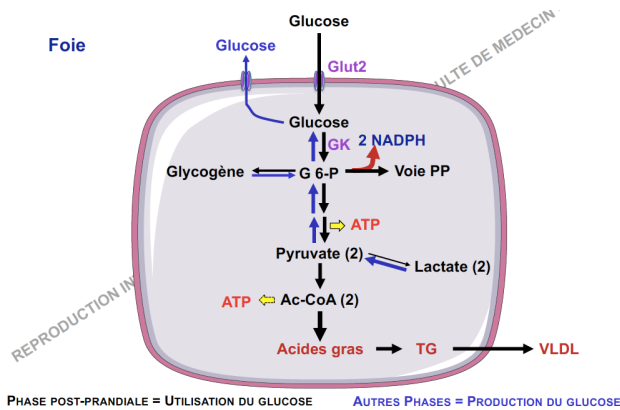
Muscle

Le diagramme montre le métabolisme du glucose dans une cellule musculaire. Le glucose entre dans la cellule via GLUT4 (nécessitant la présence d'insuline) et est phosphorylé en Glucose 6-P (G 6-P) par l'hexokinase (HK). G 6-P peut être stocké sous forme de glycogène ou entrer dans la voie des pentoses phosphates (Voie PP) pour produire 2 NADPH. G 6-P est converti en pyruvate (2) par l'anaérobiose, produisant de l'ATP. Le pyruvate peut être converti en lactate (2) ou en acétyl-CoA (2) par l'aérobiose. L'acétyl-CoA (2) est converti en ATP par le cycle de Krebs (CK).

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 O_2 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

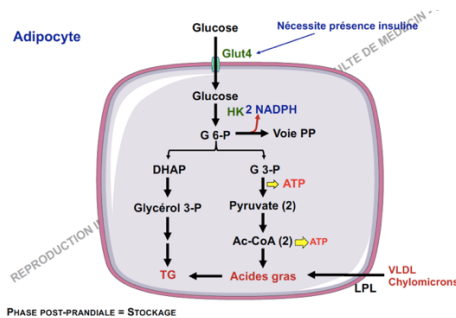
♥ **Réapprovisionnement des stocks de glycogène**

♥ 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



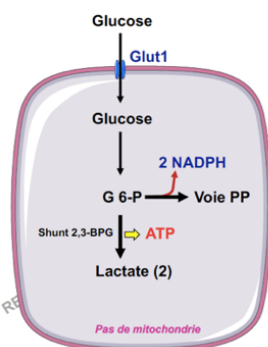
♥ **Récupération des TG** produits par le foie pour les stocker

♥ **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



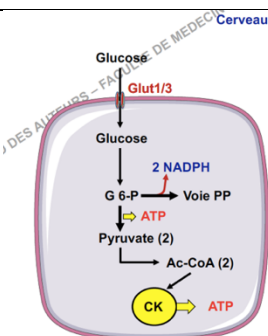
La cellule érythrocytaire

♥ **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