

# La régulation de la Glycolyse



# Introduction



Les glucides sont des molécules complexes : on ne peut pas les consommer directement.

Ils vont donc être dégradés d'abord par le système digestif puis, c'est le glucose qui va pouvoir être utilisé par les cellules.

Le glucose est très important pour apporter l'énergie et notamment pour les cellules comme celles du cerveau qui sont dépendantes du glucose pour pouvoir fonctionner.

Lorsque le glucose va rentrer dans les cellules, il va pouvoir s'engager dans différentes voies. Notamment dans la Glycolyse

# La Glycolyse



- Une voie Cytoplasmique très importante et très conservée
- Présente dans toutes les cellules
- But : Production d'énergie notamment du pyruvate
- En fonction des besoins énergétiques, elle pourra être couplée à la mitochondrie pour que le pyruvate soit transformé en Acétyl-CoA.
- Cet Acétyl-CoA intègre le Cycle de Krebs puis la phosphorylation oxydative pour produire un maximum de molécules d'ATP (de l'énergie avec également des molécules de GTP, NADH+H<sup>+</sup> et FADH<sub>2</sub> MAIS seulement en condition aérobie !)



LA  
REGULATION

# Sommaire



A) Les différents niveaux de régulation

B) Régulation des hexokinases +++++

a. Les hexokinases I,II,III

b. La glucokinase

C) Régulation de la PFK-1 (PhosphoFructoKinase 1) +++++

a. L'ATP

b. Le citrate

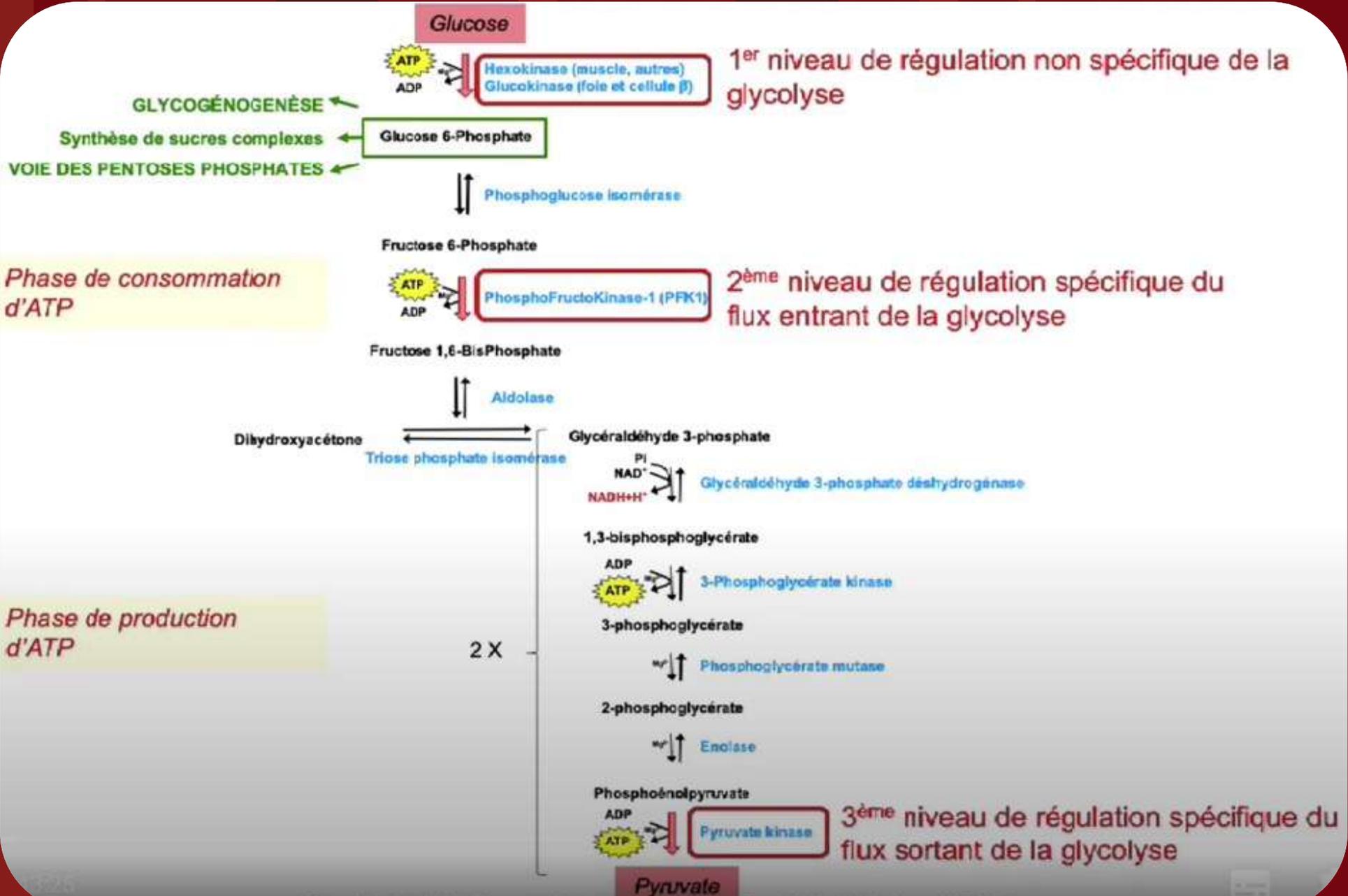
c. Le fructose 2,6 BiPhosphate (F2,6-BisP)

D) Régulation de la Pyruvate Kinase +++++

a. La Pyruvate Kinase hépatique

b. La Pyruvate Kinase musculaire

E) Glycolyse / Néoglucogénèse



A) Les différents  
niveaux de  
régulation

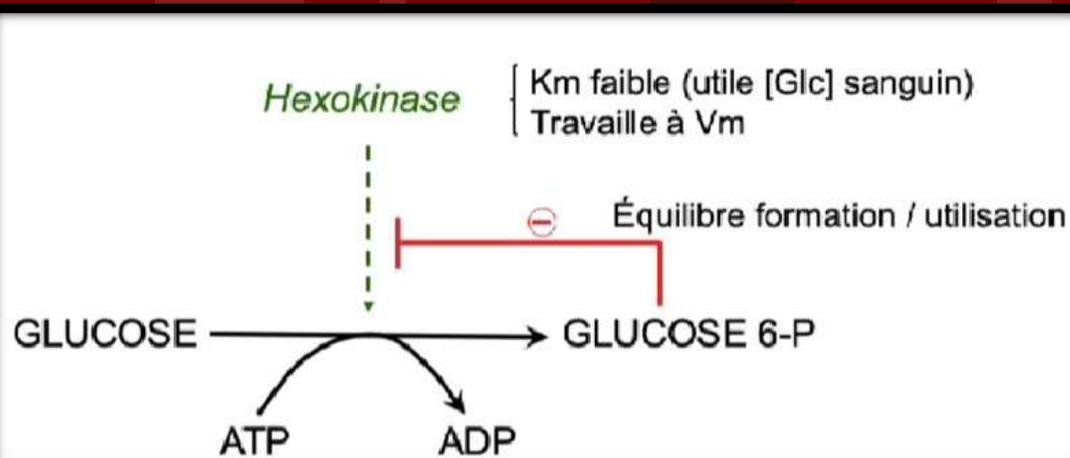
<b>Signaux extracellulaires</b>	Perception d'une grande diversité de signaux	<b>Récepteurs membranaires / intracellulaires</b> Communication entre les cellules
<b>Signaux intracellulaires</b>	Transmission des signaux	<b>Cascade de signalisation – Messagers secondaires</b>
<b>Gènes</b>	Régulation transcriptionnelle	<b>Taux réel de gènes transcrits</b> : facteurs de transcriptions, régulation épigénétique
<b>Transcrits</b>	Régulation post-transcriptionnelle	<b>Taux réel de transcrits traduits</b> : polyadénylation alternative, interférence ARN
<b>Protéines</b>	Modification post-transcriptionnelle	Activation des précurseurs enzymatiques (zymogène) <b>Phosphorylation</b> , glycosylation,...
	<b>Translocation dans les compartiments cellulaires</b>	Peptide signal (adressage) – Protéine de translocation
	Protéolyse	Dégradation non spécifique (lysosome) Dégradation spécifique (ubiquitination/protéasome, sumoylation)
<b>Enzymes</b>	Régulation de l'activité enzymatique	<b>Allostérie – pH – Force ionique</b>
<b>Métabolites</b>	<b>Transports</b>	Passifs ou actifs
	Concentration réelle disponible	Compartiment subcellulaire <b>Métabolisme général</b> (anabolisme /catabolisme)
	Régulation énergétique	Variation d'énergie libre de Gibbs ( $\Delta G$ )

# B) Régulation des hexokinases

++++

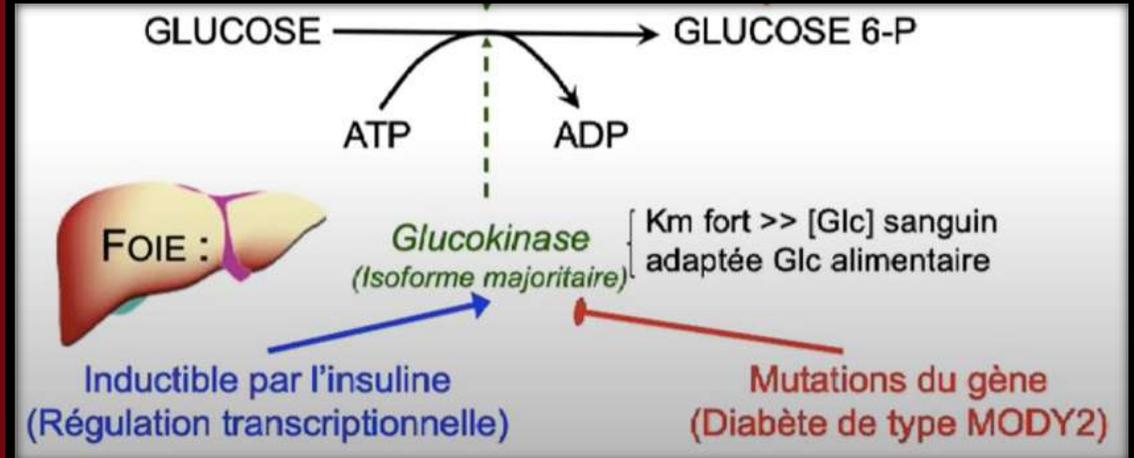
# Hexokinase = Etape n°1

## Les hexokinases I,II,III



Le G6P peut inhiber les hexokinases I,II,III

## L'hexokinase IV



Le G6P n'exerce pas de rétrocontrôle négatif sur l'hexokinase IV

# Régulation des hexokinases (étape 1)



	<i>Hexokinase I/II/III</i>	<i>Glucokinase (Hex IV)</i>
Distribution tissulaire	Différents tissus/organes (ubiquiste)	Foie et $\beta$ -cells
Affinité (Km)	Forte	Faible
Vitesse de réaction (Vm)	Faible	Elevée
Inhibition par excès de Glucose 6-Phosphate	Oui	Non

# Zoom sur la glucokinase (HEPATIQUE)



## ➤ Régulation au niveau de la transcription

- Glucose -> + insuline -> + glucokinase

## ➤ Régulation par translocation de l'enzyme dans un autre compartiment cellulaire

- Quand on va avoir de fortes concentration en glucose dans le sang, donc après un repas, le glucose va venir stimuler la translocation de l'enzyme du noyau vers le cytoplasme

C) Régulation  
de la PFK-1  
(étape 3)

# C) Régulation de la PFK-1 (étape 3)

ETAPE 3 : F6P → F 1,6 BP

Enzyme : PFK 1 qui régule le flux entrant de la glycolyse

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

# Régulation de la PFK-1 (étape 3)

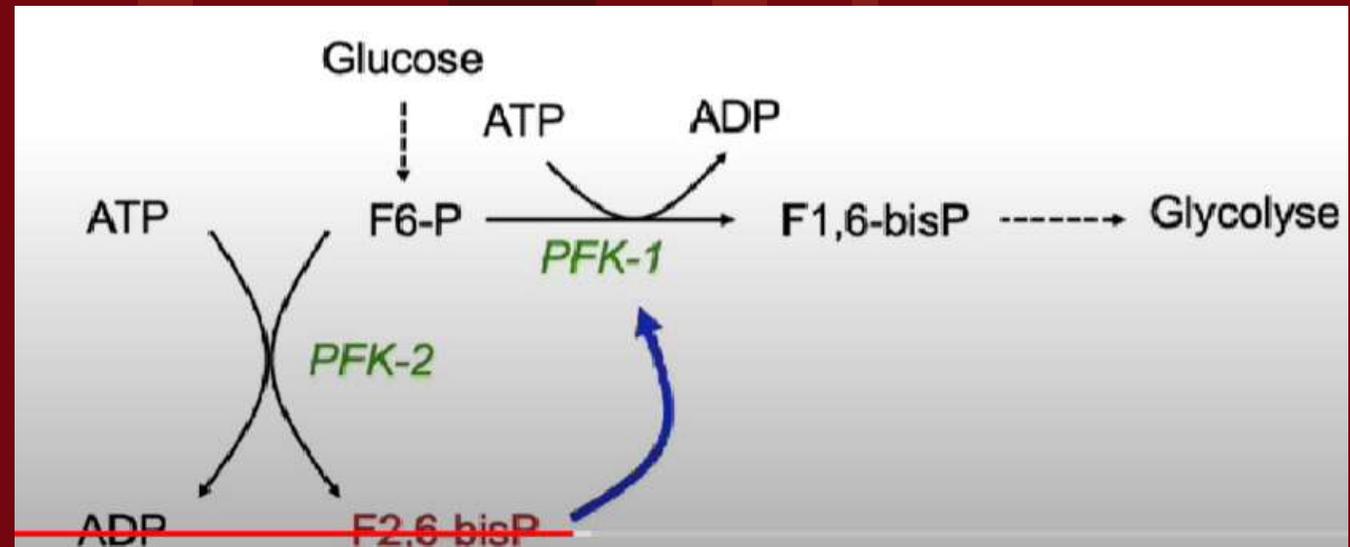
a. Le fructose  
2,6-Bisphosphate  
(F2,6-BisP)  
(activateur de la  
PFK-1)

b. L'ATP  
(Inhibiteur  
de la PFK-1)

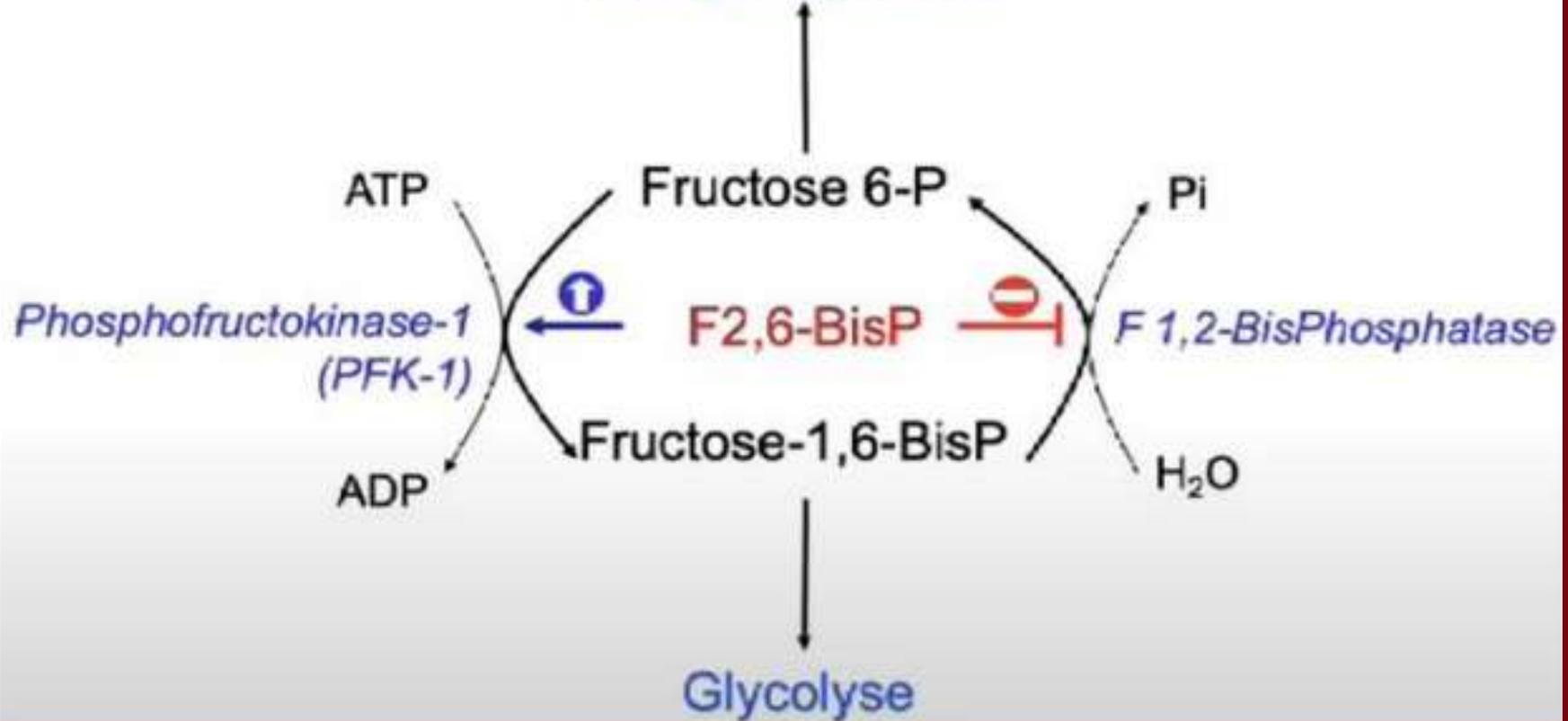
c. Le citrate  
(Inhibiteur de  
la PFK-1)

# a. Le fructose 2,6-Bisphosphate (F2,6-BisP)

- C'est un point de régulation spécifique au **foie**.
- Le fructose 2,6 BisP n'est pas un intermédiaire à la glycolyse+++ : il est produit par la PhosphoFructo Kinase 2 (PFK2)



## Néoglucogénèse



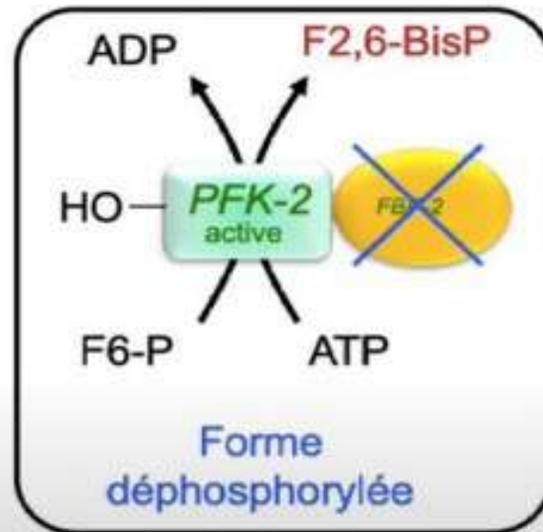


*Plot Twist!*

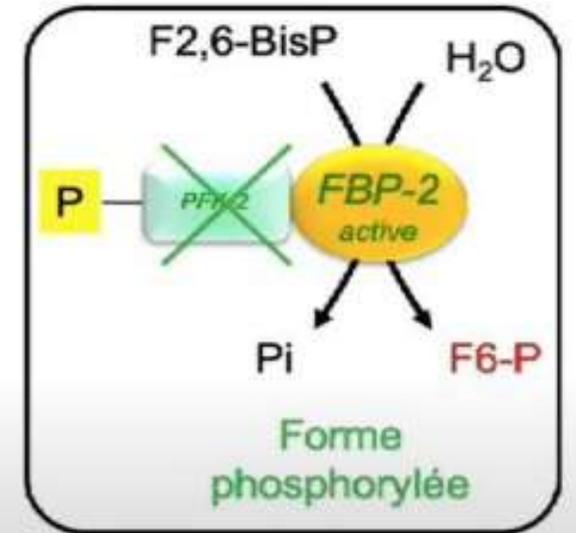
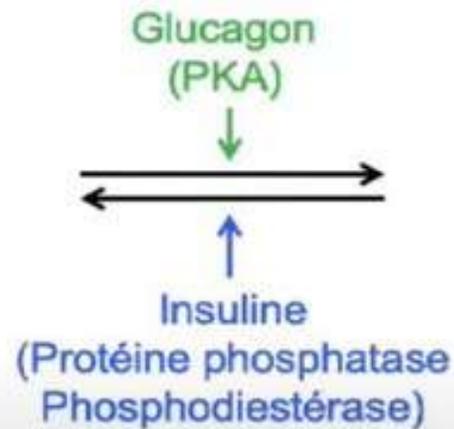
# Rég PFK-1 : cas du F 2,6 BP

- Cette PFK-2 est une enzyme **BI-FONCTIONNELLE** :
  1. Activité kinase (PFK-2) dans le sens de la glycolyse
  2. Activité phosphatase (FBP-2) dans le sens de la NGG.

Phosphofructokinase 2 : Enzyme bi fonctionnelle → PFK-2 / FBP-2



Glycolyse



Néoglucogenèse

[F2,6-BisP] → régulateur allostérique → équilibre entre synthèse (PFK-2) et dégradation (FBP-2)

C) Régulation  
de la PFK-1  
(étape 3)

# Régulation de la PFK-1 (étape 3)

a. Le fructose  
2,6-Bisphosphate  
(F2,6-BisP)  
(activateur de la  
PFK-1)

b. L'ATP  
(Inhibiteur  
de la PFK-1)

c. Le citrate  
(Inhibiteur de  
la PFK-1)

## b. L'ATP (Inhibiteur de la PFK-1)

- La régulation de la PFK-1 par la molécule d'ATP est particulière puisque elle en est le substrat.

Donc plus d'être substrat, elle est aussi un inhibiteur.

- La PFK-1 va avoir 2 sites de fixation de l'ATP : 1 site de catalyse + 1 site régulateur où l'ATP va aussi venir se fixer pour venir inhiber l'enzyme lorsqu'on aura de fortes concentrations en ATP.

=> On parle d'une régulation allostérique

Cet effet négatif de l'ATP est augmenté par le citrate.



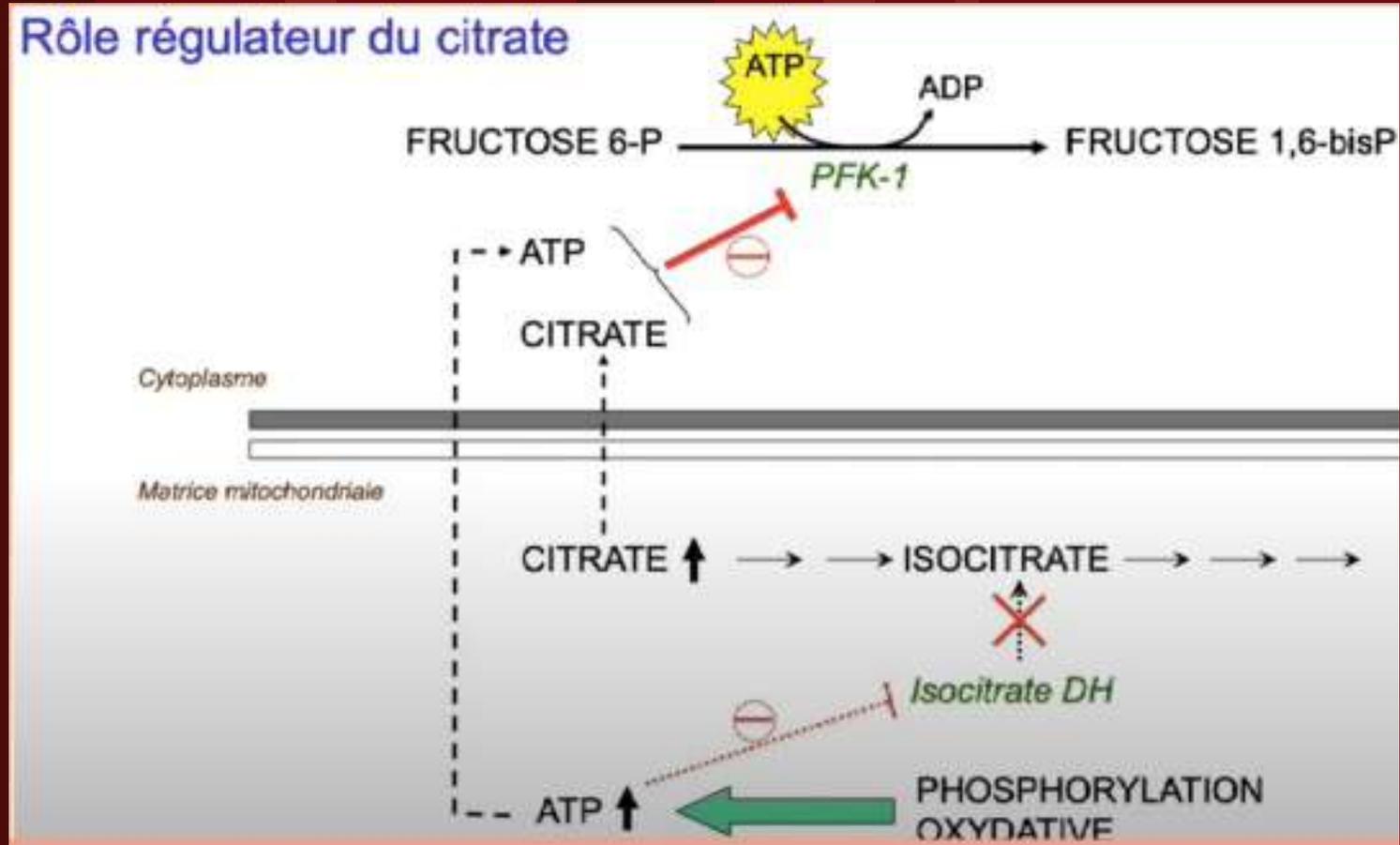
# Régulation de la PFK-1 (étape 3)

a. Le fructose  
2,6-Bisphosphate  
(F2,6-BisP)  
(activateur de la  
PFK-1)

b. L'ATP  
(Inhibiteur  
de la PFK-1)

c. Le citrate  
(Inhibiteur de  
la PFK-1)

# c. Le citrate (Inhibiteur de la PFK-1)



# RECAP TIME

EFFETS		EFFECTEURS	MECANISMES	
ACTIVATION <i>PFK-1</i>		AMP	Rôle de adénylate kinase	A L L O S T E R I Q U E
		Fructose 2,6-BisP (foie)	Relation Glycolyse et Néoglucogenèse	
INHIBITION <i>PFK-1</i>		ATP	Contrecarre l'effet AMP	
		Citrate	Intermédiaire de CK	
		[H <sup>+</sup> ]	Prévient formation Lactate	pH
<i>P</i> <i>F</i> <i>K</i> <i>2</i> (Foie)	Phosphorylée	[glucagon] élevée Réaction sens production F 6-P Pas d'activation de PFK-1	glycolyse ↓ néogluc ↑	C O V A L E N T E
	Déphosphorylée	[insuline] élevée Réaction sens production F 2,6-BisP Activation de PFK-1 par F 2,6-BisP	glycolyse ↑ néogluc ↓	

# Sommaire



A) Les différents niveaux de régulation

B) Régulation des hexokinases ++++

a. Les hexokinases I,II,III

b. La glucokinase

C) Régulation de la PFK-1 (PhosphoFructoKinase 1) ++++

a. L'ATP

b. Le citrate

c. Le fructose 2,6 BiPhosphate (F2,6-BisP)

D) Régulation de la Pyruvate Kinase ++++

a. La Pyruvate Kinase hépatique

b. La Pyruvate Kinase musculaire

E) Glycolyse / Néoglucogénèse

D) Régulation  
de la Pyruvate  
Kinase  
(Etape 10)

## D) Régulation de la PK (Etape 10)

- Régulation du flux **sortant** de la glycolyse
- La Pyruvate kinase permet de transformer le PEP en Pyruvate

	Effecteur <b>POSITIF</b> (Pour la GL)	Effecteur <b>NEGATIF</b> (Contre la GL)
Régulation de l'expression génique	Insuline	Glucagon
Régulation allostérique	[AMP] F 1,6 BisP	[ATP] Acétyl-CoA Alanine (foie)
Régulation <b>covalente</b> (foie)		Phosphorylée -> Enzyme moins active

# D) Régulation de la PK (Etape 10)

a. La Pyruvate  
Kinase  
**hépatique +++**

b. La Pyruvate  
Kinase  
**musculaire**  
+++

# a. La Pyruvate Kinase **hépatique** +++

EFFETS		EFFECTEURS	MECANISMES	
ACTIVATION <i>PK</i>		AMP	Rôle de adénylate kinase	A L L O S T E R I Q U E
		Fructose 1,6-BisP	Relation PFK-1 et PK	
INHIBITION <i>PK</i> Réduction affinité de <i>PK</i> vis-à-vis de PEP		ATP	Contrecarre l'effet AMP	
		Acétyl-CoA	↑ la néoglucogenèse	
		Alanine		
<i>PK</i>	Phosphorylée	[glucagon] élevée Enzyme moins active Néoglucogenèse favorisée	glycolyse ↓ néogluc ↑	C O V A L E N T E
	Déphosphorylée	[insuline] élevée Enzyme plus active glycolyse favorisée	glycolyse ↑ néogluc ↓	



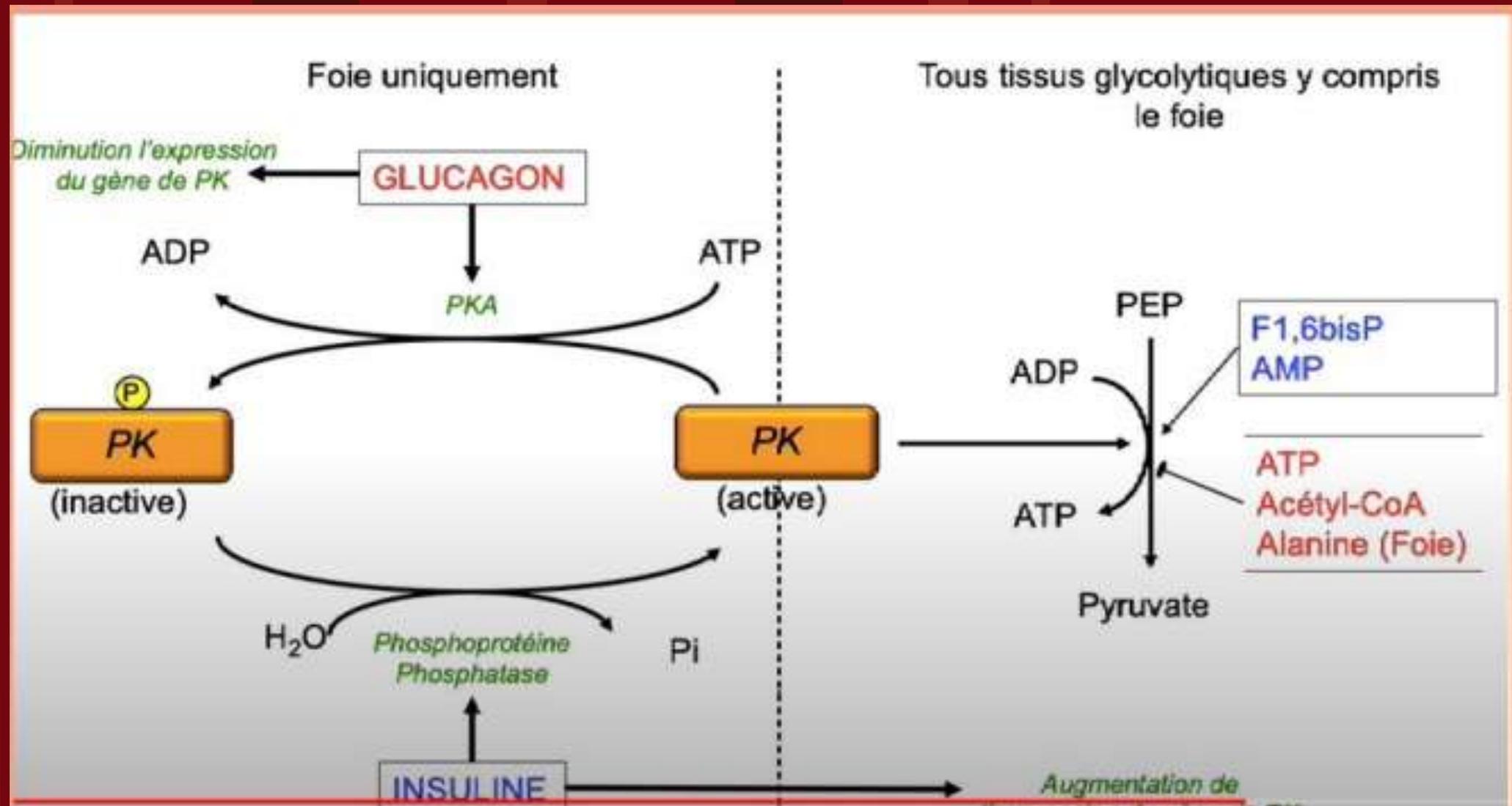
## b. La Pyruvate Kinase **musculaire** +++

Il n'y a pas de régulation covalente au niveau de la pyruvate kinase musculaire +++

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	A L L O S T E R I Q U E
ACTIVATION <i>PK</i>	AMP	Rôle de adénylate kinase	
	Fructose 1,6-BisP	Relation PFK-1 et PK	
INHIBITION <i>PK</i> Réduction affinité de <i>PK</i> vis-à-vis de PEP	ATP	Contrecarre l'effet AMP	
	Acétyl-CoA		

*PK*

L'isoenzyme musculaire n'est pas soumise à la régulation par phosphorylation



FINITO  
PIPO!