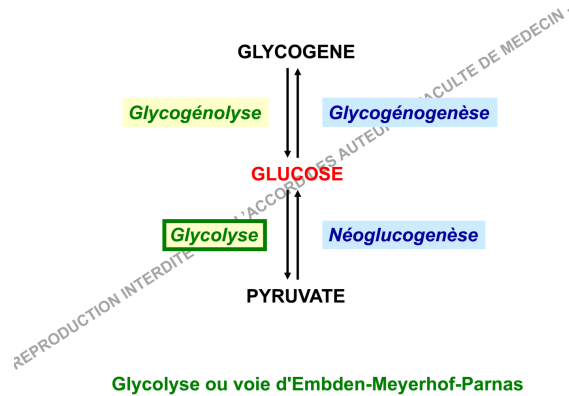
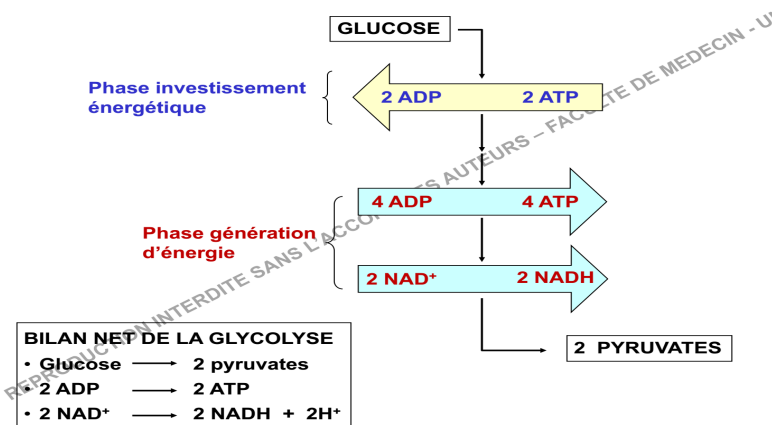


GLYCOLYSE ou VOIE D'EMBDEN MEYERHOF PARNAS

I. GENERALITES



- C'est une voie très bien conservée dans le monde vivant et connue depuis très longtemps.
- Elle permet la production d'**ENERGIE** sous forme d'**ATP**.
- **PARTICULARITE** : on fragmente les molécules de glucose -> on part d'1 hexose pour arriver à 2 trioses donc **POUR 1 GLUCOSE DE DEPART -> 2 PYRUVATES FINAUX**.
- Dans la cellule, le glucose provient de 2 sources :
 - de la dégradation du glycoène dans le muscle pour produire l'énergie nécessaire
 - de l'absorption digestive pour être dégradé dans le foie.
- Elle a lieu dans **TOUTES LES CELLULES** et se fait au niveau du **CYTOPLASME**.
- Elle est capable de fonctionner en **PRESENCE (=AEROBIE)** comme en **ABSENCE (=ANAEROBIE)** **D'OXYGENE** mais avec un rendement en ATP différent.
 NB : dans les **globules rouges**, comme il n'y a PAS de MITOCHONDRIES, la **SEULE** voie de production d'**ATP** sera la **GLYCOLYSE**.
- **LA GLYCOLYSE C'EST 10 ETAPES, 10 ENZYMES, 10 INTERMEDIAIRES**. Tous les intermédiaires seront **phosphorylés**.
 NB : une fois le glucose **phosphorylé** dans la cellule, il sera **BLOQUE**.
- On a 2 phases :
 - la **1^{ère} anabolique=consommation d'énergie** pour produire des molécules à haut potentiel énergétique
 - la **2^{ème} catabolique=production d'énergie**, on libère l'énergie accumulée par les molécules intermédiaires.



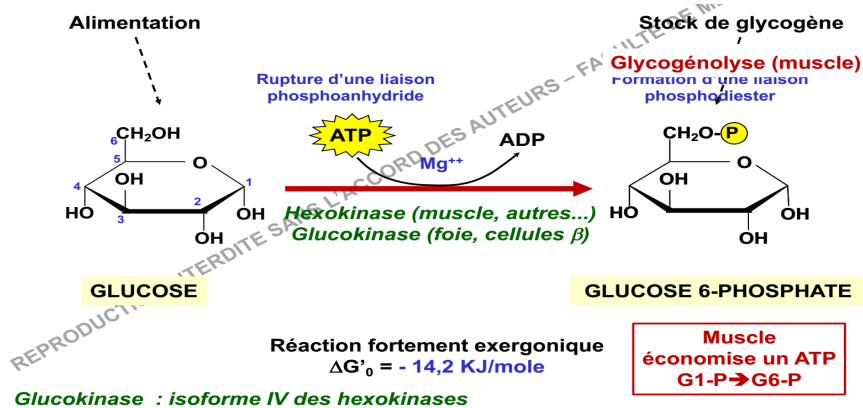
- La glycolyse est donc une voie **AMPHIBOLIQUE** cad participe au catabolisme + anabolisme (pour certaines étapes). Elle est rendue possible grâce **aux couplages énergétiques**.

- On a une **régulation réciproque** entre la glycolyse et la néoglucogénèse : toutes les voies ne sont pas communes mais la majorité oui.
- *Pourquoi phosphoryler le glucose initial ?*
 - pour le **bloquer** dans la cellule (pas de transporteur pour le glucose phosphorylé)
 - pour **engager** le glucose dans la /une voie métabolique
- NB : la phosphorylation des intermédiaires permet d'avoir des molécules à très haut potentiel énergétique et pour pouvoir restituer l'énergie des groupements phosphates durant la 2^{ème} phase.
- C'est une voie oxydative : co-substrat majeur = **NAD⁺**

II. LA GLYCOLYSE

A) PHASE DE CONSOMMATION D'ATP

ETAPE 1 : PHOSPHORYLATION SUR LE C6



- Réaction **IRREVERSIBLE** donc **REGULATION**
- Passage au glucose 6 phosphate (G6P) **plus réactionnel** que le glucose par la formation d'une liaison phosphodiester en C6 (*en gros, on prend 1 groupement phosphate à l'ATP qui devient alors ADP et on greffe ce phosphate sur le C6 du glucose*)
- **Conso : 1 ATP** (rupture d'1 liaison phospho-anhydride)
- **Très EXERGONIQUE** ($\Delta G < 0$)
- Co-facteur : Mg²⁺
- **ATTENTION :**
 - cette étape est **NON SPECIFIQUE** à la glycolyse car commune avec la GGG
 - en situation post-prandiale dans le **FOIE** : on consomme **1 ATP** pour transformer le glucose (de l'alimentation) en G6P par la **GLUCOKINASE**
 - dans le **MUSCLE**, **pas** de conso d'**ATP** car le G6P provient directement de la GGL mais sinon, la réaction est catalysée par une **HEXOKINASE**.

a) ENZYME DE LA PHOSPHORYLATION

- Cette réaction est catalysée par les **HEXOKINASES**. Il en existe différents isoformes en fonction des tissus et de leur manière d'utiliser les molécules de glucose :
- **MUSCLE & majorité des TISSUS** : **HEXOKINASE** sous ses différents **ISOFORMES (1,2,3)**
- **FOIE & CELLULE β du PANCREAS** : **ISOFORME 4** de l'hexokinase = **GLUCOKINASE**

	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

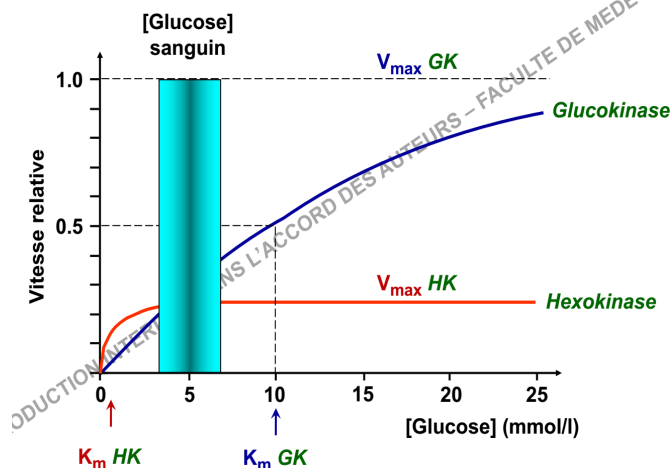
G 6-P : glucose 6-Phosphate

(tableau+++)

NB : ces isoformes catalysent la MEME réaction (phosphorylation glucose en C6) mais DIFFERENT par **les propriétés cinétiques et leur régulation** (régulation spécifique de la glucokinase au niveau du foie).

Hexokinase / Glucokinase

Paramètres cinétiques



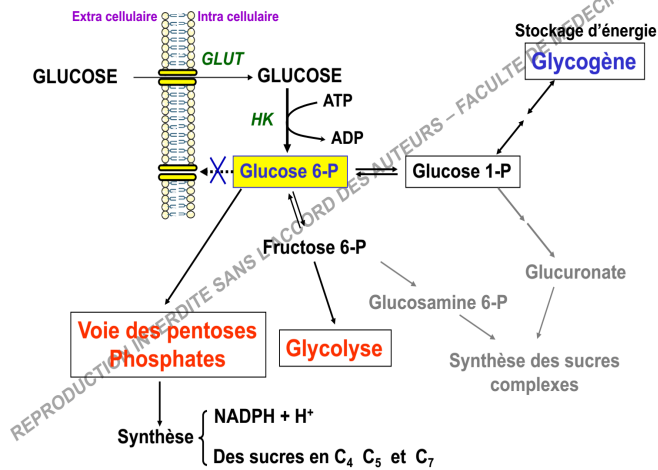
Pour les hexokinases (isoformes 1,2,3)	Pour la glucokinase
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Très faible Km donc forte affinité : ils captent le glucose très rapidement mais son objectif sera de phosphoryler ce dont la cellule a besoin. ➤ Capable de fonctionner à des concentrations de glucose de 5mmol/l. ➤ Vmax atteinte très <u>rapidement</u> ➤ Saturable rapidement ++ ➤ Non spécifique au glucose (comme son nom l'indique, l'hexokinase peut phosphoryler d'autres hexoses comme le fructose). 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fonctionne à des concentrations en glucose très importantes et supérieures à la normale (>5mM). Son objectif étant de phosphoryler le plus rapidement possible tout le glucose qui est entré dans la cellule. ➤ Vmax beaucoup plus importante. ➤ Non saturable (exprimée dans les tissus qui reçoivent beaucoup de glucose) ➤ Spécifique du glucose

PROBLEME D'HYPERGLYCEMIE MOINS GRAVE QUE D'HYPOGLYCEMIE

(+++)

b) G6P, un carrefour métabolique

LE GLUCOSE 6-PHOSPHATE : UN CARREFOUR METABOLIQUE

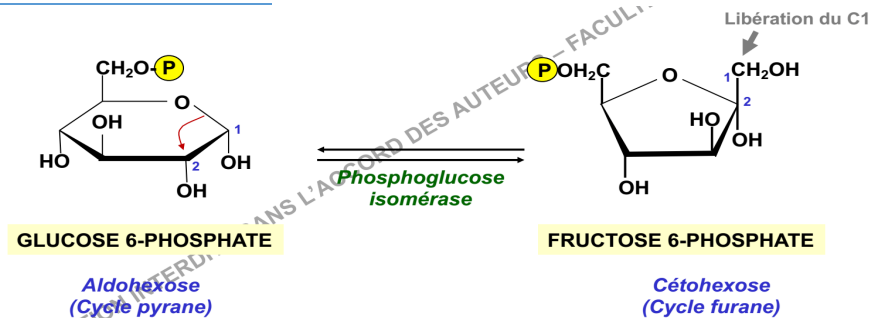


Il peut être :

- stocké sous forme de glycogène pour reconstituer les réserves, en présence d'insuline dans le muscle ou pour normaliser la glycémie dans le foie
- s'engager dans la glycolyse pour produire de l'énergie
- s'engager dans la voie des PP pour synthétiser du NADPH (très important dans la synthèse des AG) ou des sucres complexes de l'ADN/ARN

- La molécule de G6P est plus réactionnelle que celle de glucose mais pas encore assez pour l'utiliser en tant que telle.

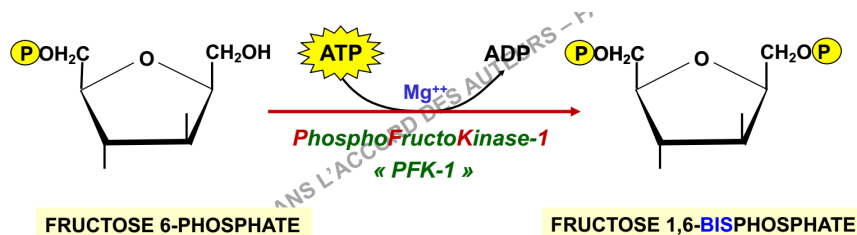
ETAPE 2 : ISOMERISATION DU G6P



- Réaction **REVERSIBLE** donc **PAS DE REGULATION**
- Isomérisation en **fructose 6 phosphate (F6P)** : la formule est la **MEME** mais on a une réorganisation la rendant plus réactive
- Tous les carbones du G6P étant liés, on **libère le C1** pour une prochaine phosphorylation
- Conso : très peu d'énergie/ **pas d'ATP**
- Réaction **ENDERGONIQUE**
- Enzyme : **PHOSPHOGLUCOSE ISOMERASE**
- Structure : on passe d'un aldohexose -> cétohexose et de cycle pyrane (5C) -> furane (4C car libération C1).

BILAN PROVISOIRE : - 1 GLUCOSE/-1 ATP

ETAPE 3 : PHOSPHORYLATION DU F6P



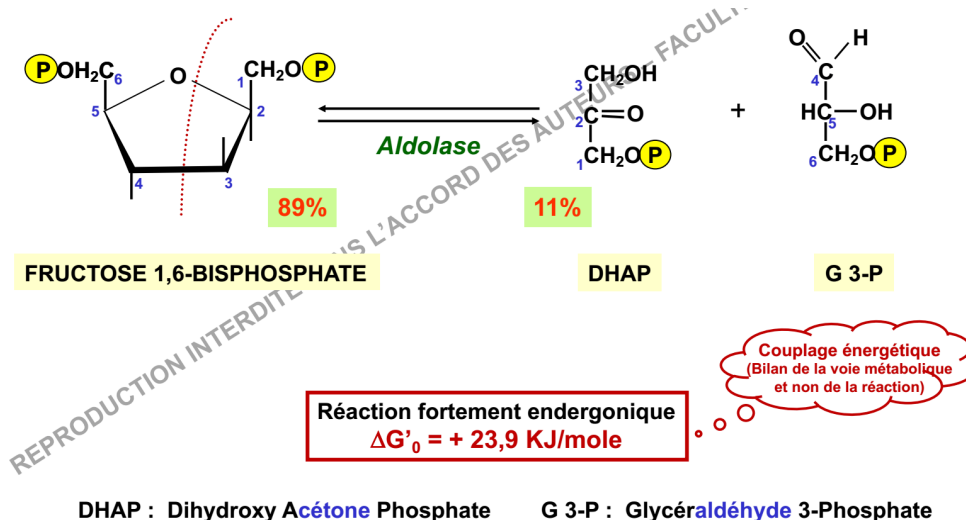
- Réaction **IRREVERSIBLE** donc **REGULATION**

- Le C1 libéré est **phosphorylé** : obtention du **F1,6BISP**, molécule SYMETRIQUE, par formation d'une **2^{ème} liaison phosphodiester en C1**. Ce groupement phosphate provient de la rupture d'une liaison phospho-anhydre d'1 ATP.
- Conso : **1 ATP**
- Réaction **FORTEMENT EXERGONIQUE**
- Co-facteur : Mg^{2+} (utilisé par la PFK1 car le magnésium DESTABILISE l'ATP ce qui permet de libérer plus facilement le groupement phosphate).
- Enzyme : **PFK1 (PHOSPHO-FRUCTO-KINASE 1)** +++++ c'est l'enzyme qui va fonctionner le plus lentement. Elle sera **régulée** d'une part par **le niveau énergétique** de la cellule (trop d'énergie= pas besoin d'ATP= inhibition) et par **INSULINE/GLUCAGON**.

➤ **C'est la réaction clé de la glycolyse puisqu'on a passé le carrefour métabolique du G6P. C'est la REGULATION DU FLUX ENTRANT DE LA GLYCOLYSE.**

BILAN PROVISOIRE : - 2 ATP

ETAPE 4 : COUPURE EN 2 TRIOSES-PHOSPHATE

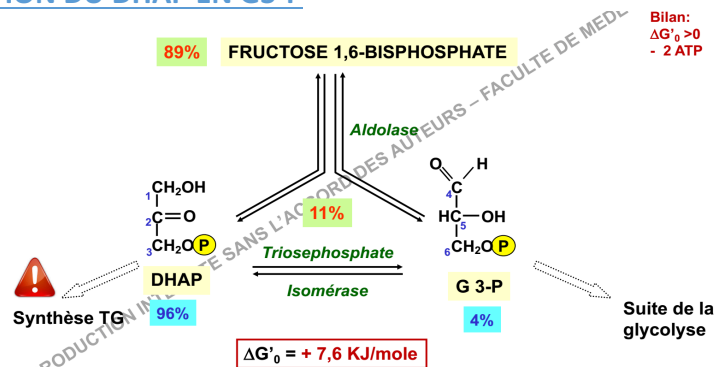


- Réaction **REVERSIBLE** donc **PAS DE REGULATION**
- Coupure du F1.6BISP au niveau du **pont hémi-acétal** -> 2 trioses différents :
 - formation d'une fonction **cétone** : **DHAP** (dihydroxy acétone P)
 - formation d'une fonction **aldéhyde** : **G3-P** (glycéraldéhyde 3-P)

NB : on passe d'une molécule symétrique à 2 asymétriques.

- Conso : **pas d'ATP**
- Réaction **FORTEMENT ENDERGONIQUE** qui demande **BEAUCOUP D'ENERGIE**
- Rendue possible **uniquement par couplage énergétique** avec les réactions précédentes (isolément, elle est NON réalisable)
- Elle représente un **FREIN** car seules **11%** des F1.6BISP sont métabolisés par l'ALDOLASE (une cellule a bcp + de F1.6BISP que de DHAP/G3P)
- Enzyme : **ALDOLASE**

ETAPE 5 : ISOMERISATION DU DHAP EN G3-P



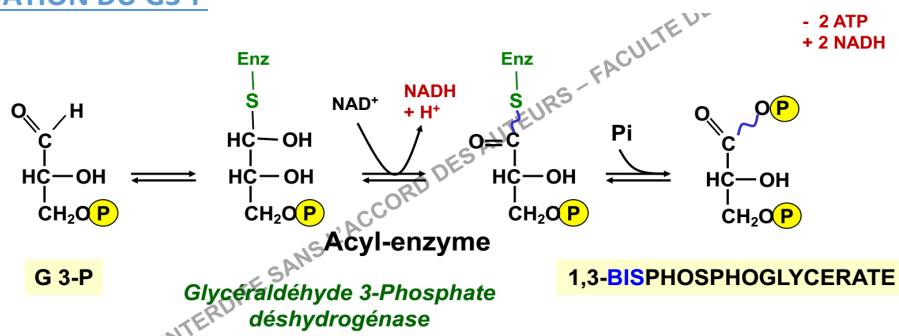
- Réaction **REVERSIBLE**
- C'est le G3-P qui s'engage dans les étapes suivantes : le DHAP est **isomérisé** en G3-P pour avoir plus de molécules continuant la glycolyse
- Sur les 11% de molécules ayant passé la réaction précédente, **seuls 4%** de G3-P produits
- Conso : **pas d'ATP**
- Enzyme : **TRIOSEPHOSPHATE ISOMERASE**

NB : le DHAP est un intermédiaire de la synthèse des Triglycérides (TG) car il peut se transformer en glycérol (voir cours). Si on absorbe trop de sucre, le DHAP n'a pas le temps de devenir G3-P et devient TG.

A partir de maintenant, tout le bilan de la voie est compté double puisqu'on a coupé en 2 le F1.6BISP donc potentiellement pour 1 glucose -> 2 G3-P engageables.

B) PHASE DE PRODUCTION D'ATP

ETAPE 6 : OXYDATION DU G3-P

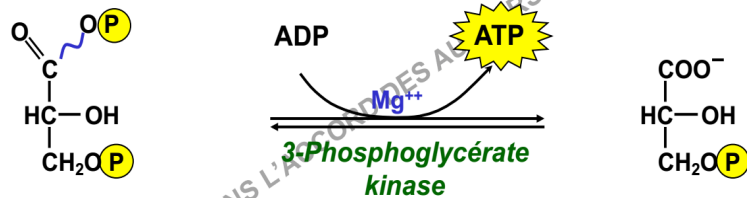


- Réaction **REVERSIBLE** donc PAS DE REGULATION
- C'est la **1^{ère} oxydo-réduction** :
 - oxydation du G3-P sur sa liaison aldéhyde en 1,3-BISphosphoglycérate (1,3BPG)
 - on passe par un intermédiaire **acyl-enzyme** se fixant grâce à sa fonction **thiol** au niveau de la fonction **aldéhyde** du G3P
 - formation d'une liaison à haut potentiel énergétique : **anhydride mixte**
- Conso : **2 NAD⁺** réduit en $\text{NADH} + \text{H}^+$ (le NADH devra être réoxydé par la CRM car la **quantité de NAD est LIMITANTE** pour le déroulement de la réaction) et **2 Pi**
- Enzyme : **GLYCERALDEHYDE 3 PHOSPHATE DESHYDROGENASE**

NB : pas encore de production directe d'ATP

BILAN PROVISOIRE : - 2 ATP / +2 NADH

ETAPE 7 : TRANSFERT D'UN GROUPEMENT PHOSPHATE

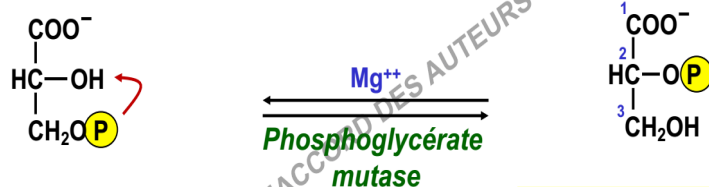


1,3-BISPHOSPHOGLYCERATE

3-PHOSPHOGLYCERATE

- Réaction **REVERSIBLE**
 - Transfert **direct** du groupement phosphate (en C1) du 1,3BGP sur 1 ADP : **production de 2 ATP** et de deux 3 PHOSPHOGLYCERATE (perte du P en C1)
 - Conso : **2 ADP (+++)**
 - Réaction **EXERGONIQUE**
 - Co-facteur : Mg++
 - Enzyme : **3 PHOSPHOGLYCERATE KINASE** (attention il s'agit d'une KINASE malgré une DEPHOSPHORYLATION)
 - Les **2 ATP** (rappel : tout est x2) **synthétisés** viennent équilibrer les 2 consommés en 1^{ère} phase.
- BILAN : 0 ATP / + 2 NADH**

ETAPE 8 : ISOMERISATION DU 3 PHOSPHOGLYCERATE

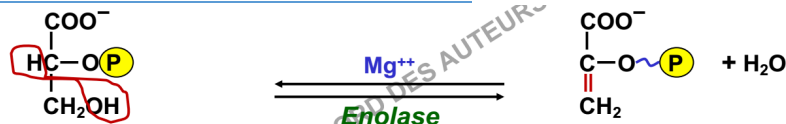


3-PHOSPHOGLYCERATE

2-PHOSPHOGLYCERATE

- Réaction **REVERSIBLE**
- Juste une réorganisation moléculaire pour la rendre + réactive : transfert du P de la position 3 à la 2 -> donne le **2 PHOSPHOGLYCERATE**
- Conso : **rien**
- Co-facteur : Mg++
- Réaction **FAIBLEMENT ENDERGONIQUE**
- Enzyme : **PHOSPHOGLYCERATE MUTASE**

ETAPE 9 : DESHYDRATATION DU 2 PHOSPHOGLYCERATE



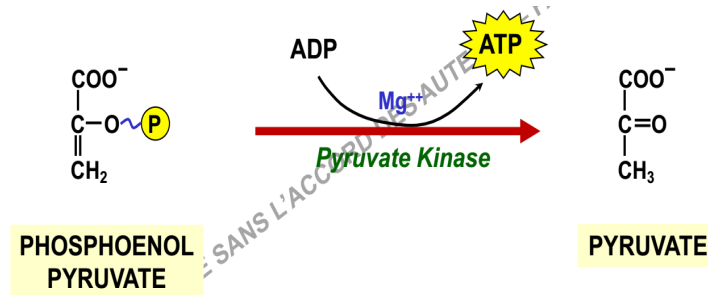
2-PHOSPHOGLYCERATE

PHOSPHOENOL PYRUVATE

Molécule à fort encombrement stérique
responsable de son haut potentiel
énergétique

- Réaction **REVERSIBLE**
- **Déshydratation** : libération de 2 molécules H₂O + double liaison
- **PHOSPOENOL PYRUVATE (PEP) =molécule la + énergétique dans la cellule (+++)** car fort encombrement stérique à cause de la double liaison, la liaison phosphodiester et la fonction carboxylique
- Réaction **FAIBLEMENT ENDERGONIQUE**
- Co-facteur : Mg++
- Enzyme : **ENOLASE**

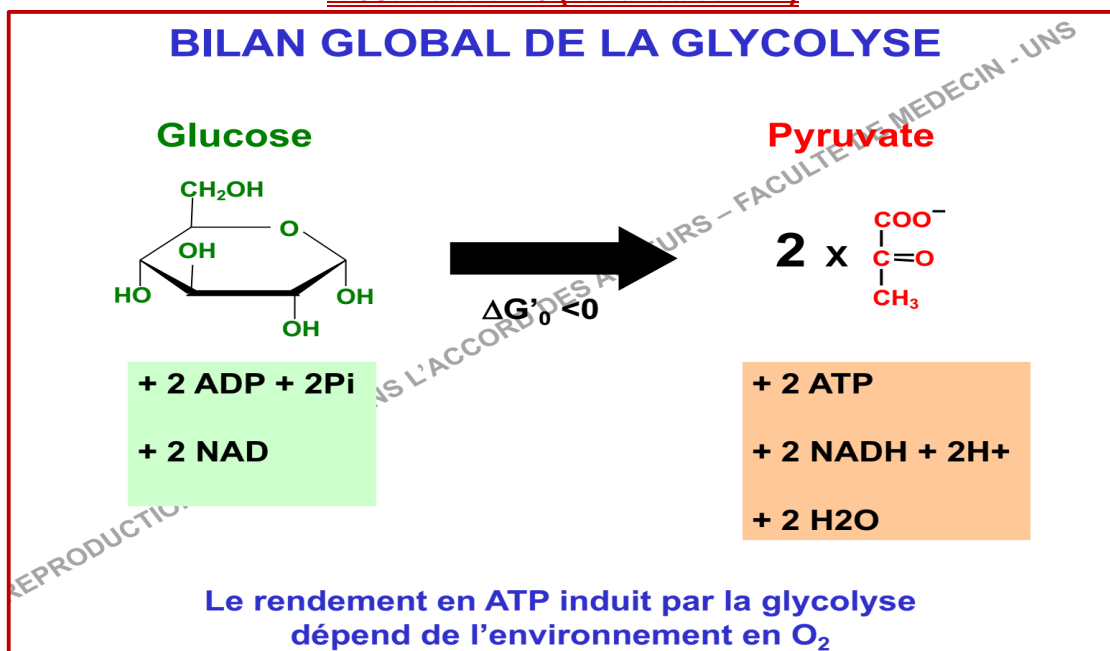
ETAPE 10 : TRANSFERT D'UN GROUPEMENT PHOSPHATE



- Réaction **IRREVERSIBLE** qui **REGULE LE FLUX SORTANT** (+++)
- PEP → **PYRUVATE** = **produit final glycolyse**
- Transfert **direct** du P du PEP sur l'ADP : on obtient **2 ATP** et du pyruvate
- **PRODUCTION DE 2 ATP POUR 1 GLUCOSE DE DEPART** (+++)
- Conso : **2 ADP**
- Réaction **FORTEMENT EXERGONIQUE**
- Co-facteur : **Mg⁺⁺**
- Enzyme : **PYRUVATE KINASE**
- On passe d'abord par un intermédiaire énolique (= **ENOL PYRUVATE**) avant de se stabiliser sous une cétone (= **PYRUVATE**)

BILAN : + 2 ATP/ + 2 NADH

A CONNAITRE <3 (BILAN FINAL +++)



A RETENIR :

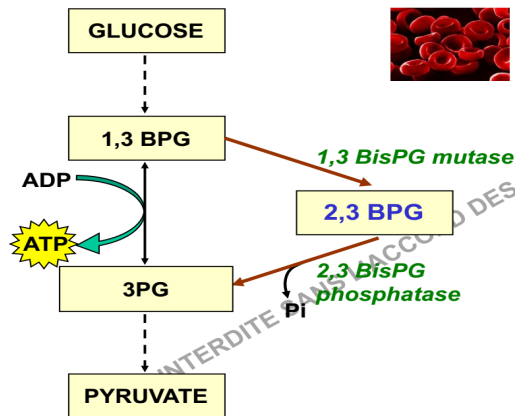
réactions **irréversibles** : 1/3/10 avec régulation
 réactions **exergoniques** : 1/3/7/10
 réactions nécessitant du **Mg⁺⁺** : 1/3/7/8/9/10
 réactions **réversibles** : non soumises à la régulation

III. Cas particulier : Shunt de l'étape 7 dans le globule rouge/ érythrocyte/ GR

Au niveau du GR, la formation de 3 phosphoglycérate est **shuntée** pour produire du **2,3 BISPHOSPHOGLYCERATE (2,3BPG) AU DETRIMENT DE 2 ATP**. Cette molécule est produite suite à la **conso de 2 ATP** par la **BISPHOSPHOGLYCERATE MUTASE**.

Quel est l'intérêt ?

- Cette voie est donc très importante pour le GR, elle est là en **continu** et sera **augmentée** en fonction des besoins pour **libérer l'oxygène**.



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

- CO₂
- pH
- **2,3 BPG**

2,3 BPG : effecteur allostérique négatif de l'Hb → diminue l'affinité de Hb pour O₂ → favorise libération O₂ niveau tissulaire

Le shunt court-circuite la réaction productrice d'ATP (bilan glycolyse = 0)

ATTENTION : BILAN GLYCOLYSE NUL DANS LE CAS DES GR SI SHUNT

IV. DEVENIR DES PRODUITS FORMES

- C'est fonction de l'état d'oxygénation de la cellule : aérobie (mitochondrie fonctionnelle donc max d'ATP) / anaérobie

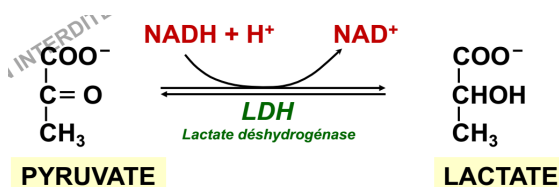
A) ATP

Intègre le **pool cellulaire** et participe au fonctionnement cellulaire, en permettant la réalisation des réactions endergoniques par couplage réactionnel.

B) NAD⁺/NADH

Le NAD⁺ étant en **quantité limitante**, le NADH doit être réoxydé soit en condition aérobie, soit en anaérobie. Il est **indispensable** au bon déroulement de l'étape 6 : sans lui pas de glycolyse.

- ANAEROBIE (O₂ limitant, effort musculaire)



- Le **NADH** ne sera **pas** réoxydé dans 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 DESHYDROGENASE**

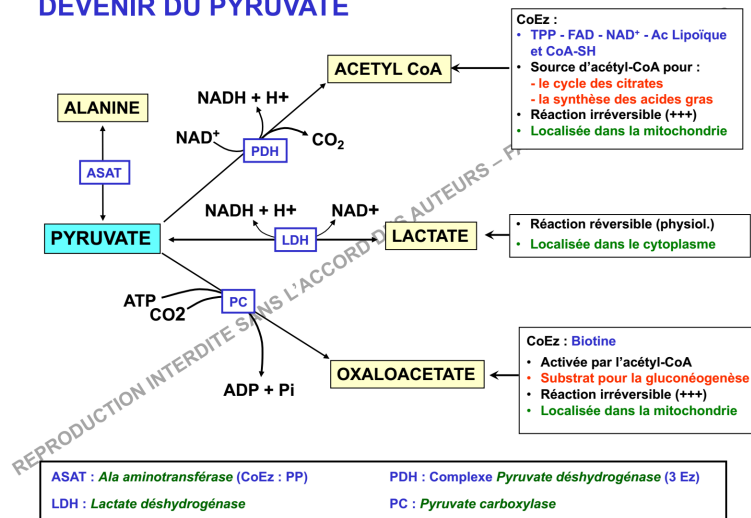
- AEROBIE (O₂ non limitant)

- Le NADH produit par la glycolyse, sera réoxydé au sein de la mitochondrie via la CRM -> accepteur final=O₂
- Pour 1 NADH réoxydé -> 3 ATP produits
- La membrane interne de la mitochondrie étant imperméable au NADH, il utilise un système de navette : la navette glycérophosphate ou la malate/aspartate (voir cours CRM)

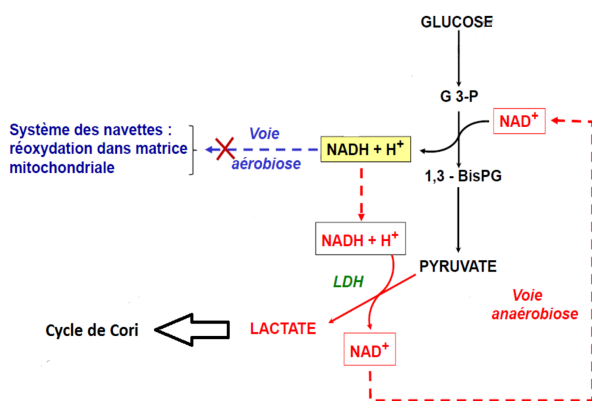
C) PYRUVATE

Le pyruvate est le **produit final** de la glycolyse. Son devenir dépend non seulement de la **teneur en O₂** mais aussi du **potentiel énergétique** de la cellule.

DEVENIR DU PYRUVATE

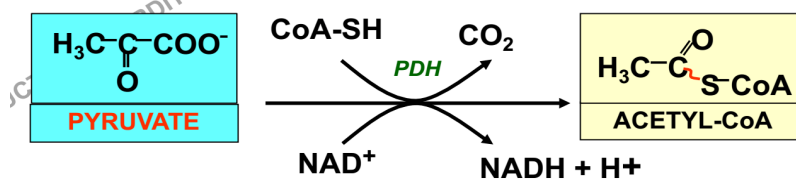


➤ ANAÉROBIE (O₂ limitant, effort musculaire)



- 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⁺**
- Cela permet de **régénérer le NAD⁺** limitant nécessaire au déroulement de la glycolyse
- **Pas** de production d'ATP supplémentaire, car le **pyruvate** ne se dirigera **pas** vers le **Cycle de Krebs** pour donner d'ATP
- Le lactate formé en excès dans le muscle en effort, sera transporté dans le foie pour effectuer le **cycle de Cori**.

➤ AÉROBIE (O₂ non limitant)

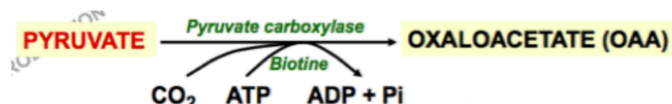


Faible potentiel énergétique (rapport AMP/ATP élevé)

- Pyruvate se dirige vers le **cycle de Krebs** -> transformation IRREVERSIBLE en **acétyl-CoA** et formation de **NADH**

-Il s'agit d'une **DECARBOXYLATION** du pyruvate, réalisée dans la mitochondrie par la **PYRUVATE DESHYDROGENASE (PDH)**

-Permet la production d'ATP



Fort potentiel énergétique (rapport AMP/ATP faible)

- Pyruvate se dirige vers la **Néoglucogénèse** par transformation en **OXALOACETATE** (consomme 1 ATP)
- Il s'agit d'une réaction IRREVERSIBLE de CARBOXYLATION du pyruvate par la PYRUVATE CARBOXYLASE (enzyme mitochondriale utilisant la biotine comme co-facteur.
- Permet formation **glucose**

A RETENIR : 4 DEVENIRS POUR LE PYRUVATE

- **Oxaloacétate** : aérobie et fort potentiel énergétique->NGG
- **Acétyl-COA** : aérobie et faible potentiel énergétique->CKrebs
 - **Lactate** : anaérobie->Cycle de Cori
 - **Alanine** via une transamination par l'ALAT

V. Régulation de la glycolyse

Il existe différents mécanismes de régulation :

- compétition (G6P)
- covalence (Insuline/Glucagon)
- allostérie

On distingue **3 points de régulation** au niveau **des 3 étapes IRREVERSIBLES 1/3/10** dont :

- 2 spécifiques à la glycolyse :
 - PFK1** régulée par **allostérie** (régule flux **entrant**) mais également par **covalence** de manière indirecte (uniquement foie)
 - PYRUVATE KINASE** régulée par **covalence & allostérie** (régule flux **sortant**)
- 1 NON spécifique :
 - régulation des **HEXOKINASES** (car G6P= carrefour métabolique)

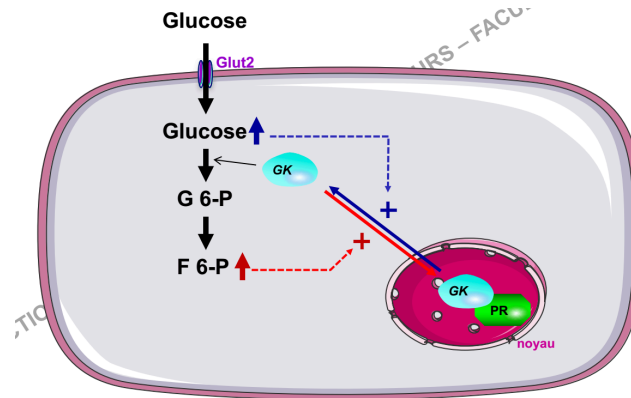
TYPE DE CONTROLE	ACTIVATION	INHIBITION	
Par les sucres	Glucose	Glucose 6-P	Compétition
	Fructose 6-P		
	Fructose 1,6-BisP		Allostérie
	Fructose 2,6-BisP*		
Nucléotides	AMP	ATP	
Autres		Citrate	
		Phosphorylation des enzymes	Modifications covalentes

* Pas un intermédiaire de la glycolyse

A) Régulation des HEXOKINASES (NON spécifique)

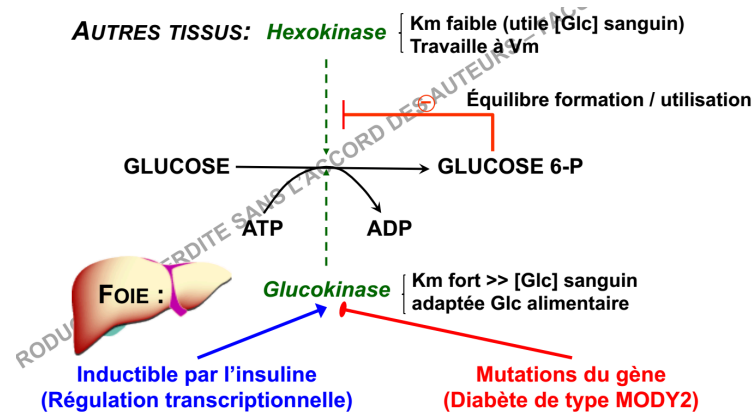
- Les hexokinases 1 à 3 : subissent un **rétro contrôle négatif (=inhibition) par le G6P en excès (sauf dans le foie avec GK)**. Ceci permet un équilibre entre formation et utilisation du G6P.
NB : cette enzyme clé est **régulée par son propre produit**.
- La glucokinase : spécifique du foie et des cellules β , subit une régulation **SPECIFIQUE** par une **PROTEINE REGULATRICE (PR)** qui bloque la GK dans le **NOYAU** cellulaire.
 - au niveau de son expression : INDUCTIBLE par l'**Insuline**
 - au niveau de sa localisation : elle est présente dans le CYTOPLASME puisque la glycolyse a lieu dans celui-ci.

- au niveau de sa régulation : selon l'état métabolique de la cellule, la PR va prendre ou non la glucokinase et la séquestrer dans le NOYAU (= inhibition glycolyse car normalement dans cytoplasme).



- [glucose] forte → PR inactivée → inhibition transvection de la glucokinase dans noyau → GK dans cytoplasme → glycolyse active
- [glucose] faible = [F6P] forte = **JEUNE** → PR active → transvection GK dans noyau → glycolyse inactive puisque le foie veut protéger son stock de glucose.

NB : la PR n'est présente que **dans le FOIE** car la GK spécifique du foie



B) Régulation par la PFK1

- Cette enzyme régule le flux **ENTRANT** de la glycolyse
- Régulation sensible au niveau énergétique de la cellule (**ratio AMP/ATP**)
- Permet la transformation du F6P en F1.6BISP (étape 3)
- On a une régulation **spécifique** au niveau du **FOIE** par **le Fructose 2,6 bis-P** (qui n'est **PAS** un **intermédiaire** de la glycolyse+++): cela lie glycolyse/néoglucogénèse sur le plan de la régulation
- **ATTENTION** : - dans le muscle uniquement **ALLOSTÉRIE**
- foie, il y a une régulation **ALLOSTÉRIQUE DIRECTE** MAIS ÉGALEMENT l'intervention de la régulation par **COVALENCE** de manière **INDIRECTE**.

QCM +++: Il y a donc bien uniquement une régulation par allostérie. En effet, seule l'allostérie agit directement sur la PFK1. Au niveau hépatique, la covalence agit de manière indirecte puisqu'elle permet d'aboutir à la formation de régulateurs allostériques de la PFK1 : F6P (-) ou F2,6bisP (+). Donc au final, vu que ce sont les molécules obtenues via covalence qui agissent sur la PFK1, sa véritable régulation reste uniquement **ALLOSTÉRIQUE**.

Régulation ALLOSTERIQUE (MUSCLE & FOIE)

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	ALLOSTERIQUE
ACTIVATION PFK-1	AMP	Rôle de adénylate kinase (2 ADP → ATP + 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	

NB : en anaérobie, le muscle produit de l'acide lactique qui vient réguler négativement la glycolyse pour éviter toute acidose cellulaire (pyruvate → lactate)

Régulation INDIRECTE par COVALENCE via la PFK2 (FOIE)

- Le **F2.6BIS** n'est **PAS** un intermédiaire de la glycolyse.
- Il est formé dans le **FOIE** par la **PFK2**, à partir du **F6P** (NB : le **F6P** est un activateur de la **PFK2** ; c'est logique puisqu'il s'agit du substrat utilisé par l'enzyme)
- Sert de régulateur entre les 2 voies antagonistes glycolyse/NGG.
- Sa présence dépend de l'équilibre entre sa **synthèse** par la **PFK2** et sa **dégradation** par le **Fructose 2,6 bisPhosphatase 2 (FBP-2)**

P F K 2 (Foie)	Phosphorylée	[glucagon] élevée	glycolyse ↓	COVALENTE
	PHOSPHATASE	Réaction sens production F 6-P Pas d'activation de PFK-1	néogluc ↑	
	Déphosphorylée	[insuline] élevée	glycolyse ↑	
	KINASE	Réaction sens production F 2,6-BisP Activation de PFK-1 par F 2,6-BisP	néogluc ↓	

ATTENTION : PFK2 possède une DOUBLE activité : KINASE (nommée PFK2) & PHOSPHATASE (nommée FBP2)

➤ Activation de PFK1

Ratio AMP/ATP **élevé** :

- **AMP** prédomine → état énergétique FAIBLE → nécessité énergie → **ACTIVATION** PFK1 → **activation** glycolyse

Dans le **FOIE** en situation **POST PRANDIALE** :

- [glucose] augmente → sécrétion **insuline** par cellule β → déphosphorylation PFK2/FBP2 par l'insuline → activité **KINASE** → production F2.6BISP à partir de F6P → **activation** PFK1 → glycolyse **augmentée**

➤ Inhibition de PFK1

Ratio AMP/ATP **faible** :

- **ATP** prédomine → état énergétique ELEVE → PAS nécessité énergie → **INHIBITION** PFK1 → **inhibition** glycolyse

Dans le **FOIE** en situation **POST ABSORTIVE** :

- [glucose] diminue-> sécrétion glucagon par cellule alpha-> phosphorylation PFK2/FBP2 par le glucagon-> activité **PHOSPHATASE**-> déphosphorylation du F2.6BISP en F6P-> **inhibition** PFK1-> glycolyse **diminuée**
Concentration élevée de H⁺ :

- **inhibition** PFK1-> **inhibition** glycolyse

-cela permet de réguler la glycolyse en fonction du pH

Citrate :

-citrate produit au cours du Cycle de Krebs= production ATP

- si **trop** d'ATP-> inhibition **Iso**citrate **DH**-> inhibition CK-> accumulation citrate-> effecteur négatif PFK1-> inhibition Glycolyse car déjà production d'ATP

ATTENTION : DANS LE MUSCLE, LA GLYCOLYSE N'EST JAMAIS INHIBÉE CAR TJRS NECESSAIRE A SON BESOIN EN ENERGIE

C) Régulation de la PYRUVATE KINASE (PK)

- Cette enzyme régule le flux SORTANT de la glycolyse
- Sensible au niveau énergétique :
 - ATP élevé-> inhibition glycolyse par PFK1 et PK
 - ATP faible-> activation glycolyse par PFK1 et PK
- La PK se trouve sous **2 isoformes** : **1 hépatique** et **1 musculaire** avec des régulations différentes.

Régulation ALLOSTERIQUE (FOIE & MUSCLE)

Contrôle de la **PK** HEPATIQUE (PK_L)

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	A L L O S T E R I Q U E
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		

NB : rôle important de l'adénylate KINASE qui produit de l'AMP à partir d'ADP=/= adénylate cyclase qui produit de l'AMPc à partir d'ATP.

NB : alanine régule uniquement dans le foie puisqu'il s'agit d'un des précurseurs de la NGG

Contrôle de la **PK MUSCULAIRE (PK_M)**

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	A L L O S T E R I Q U E
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 Acétyl-CoA	Contrecarre l'effet AMP	

Régulation COVALENTE (FOIE)

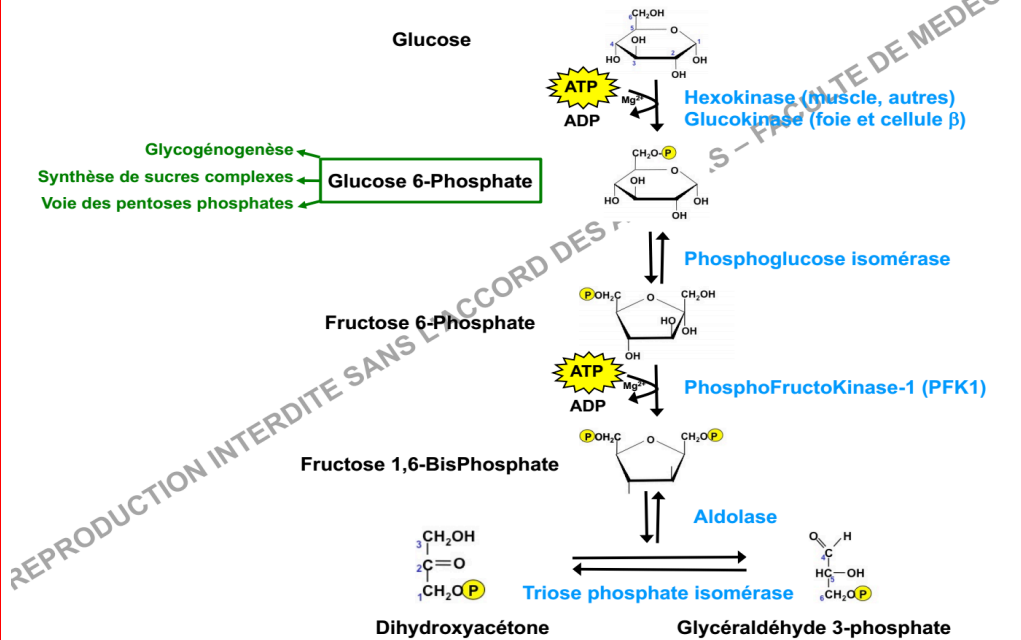
ATTENTION UNIQUEMENT PRESENTE POUR LE FOIE

ATTENTION : ce n'est pas parce qu'une enzyme est phosphorylée qu'elle sera active (ex : la glycogène synthase est active déphosphorylée)

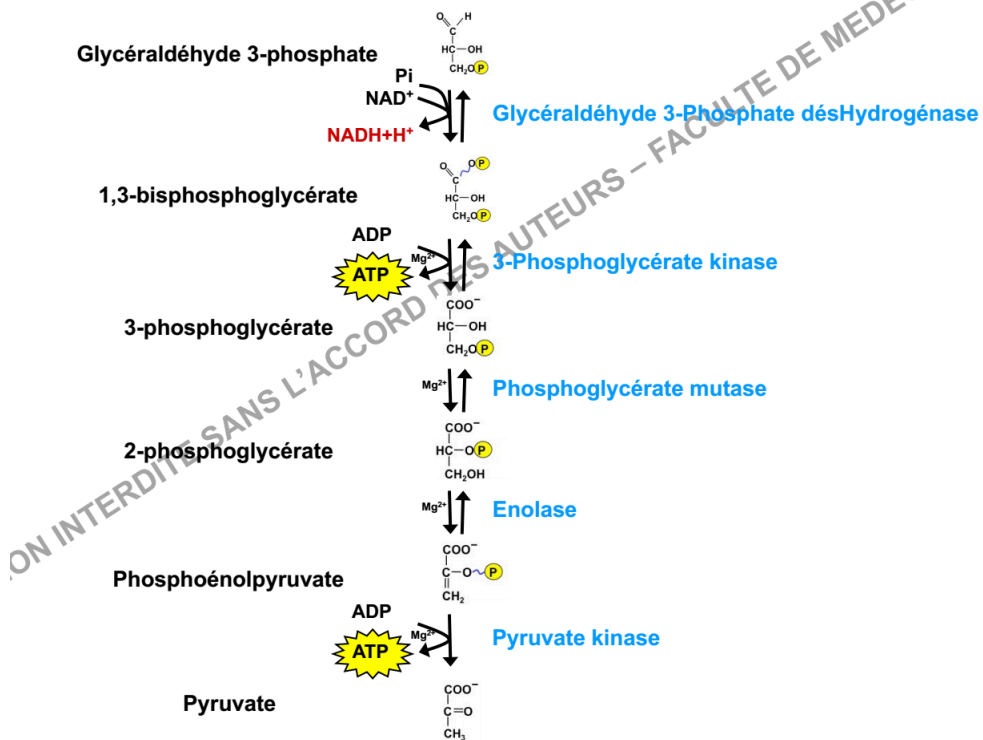
PK	Phosphorylée	[glucagon] élevée	glycolyse	↓	C O V A L E N T E
		Enzyme moins active	néogluc	↑	
	Déphosphorylée	[insuline] élevée	glycolyse	↑	
		Enzyme plus active	néogluc	↓	
PK	L'isoenzyme musculaire n'est pas soumise à la régulation par phosphorylation				

RECAP GENERAL GLYCOLYSE

A- Phase de consommation d'énergie



B- Phase de production d'énergie



FIN ;)