

LA GLYCOLYSE

I-Généralités :

C'est une **voie très bien conservée** dans le monde vivant et connue depuis très longtemps.
Elle permet la production d'énergies sous forme d'ATP.

++Nb : Dans les globules rouges **il n'y a PAS de mitochondrie**, donc la seule voie de production d'ATP sera la glycolyse !

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

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.

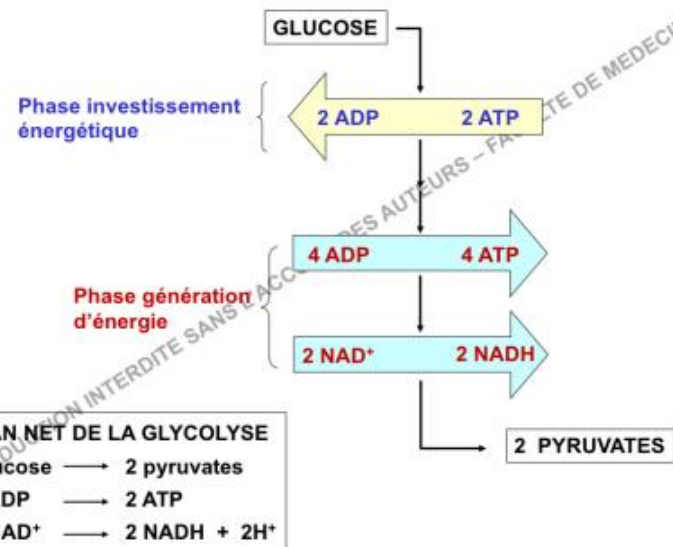
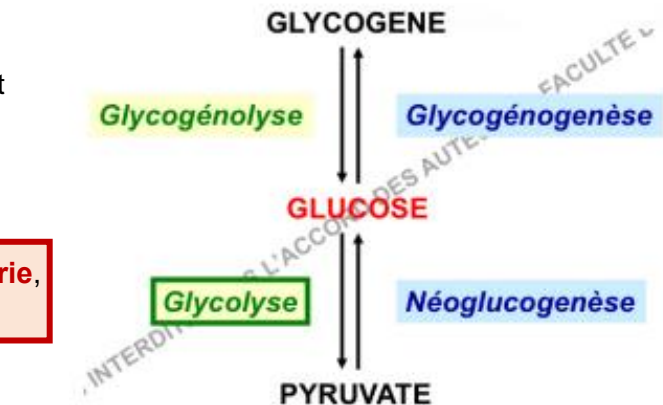
La GLYCOLYSE = 10 ÉTAPES, 10 ENZYMES, 10 INTERMÉDIAIRES (qui seront tous phosphorylés)

➤ On divise la Glycolyse en 2 phases :

• **ANABOLIQUE** => **consommation** d'énergie pour produire des molécules à haut potentiel énergétique

• **CATABOLIQUE** => **production** d'énergie, on libère l'énergie accumulée par les molécules intermédiaires.

- La glycolyse est donc une voie **AMPHIBOLIQUE** (elle participe à la fois au catabolisme et à l'anabolisme) rendue possible grâce **aux couplages énergétiques**.



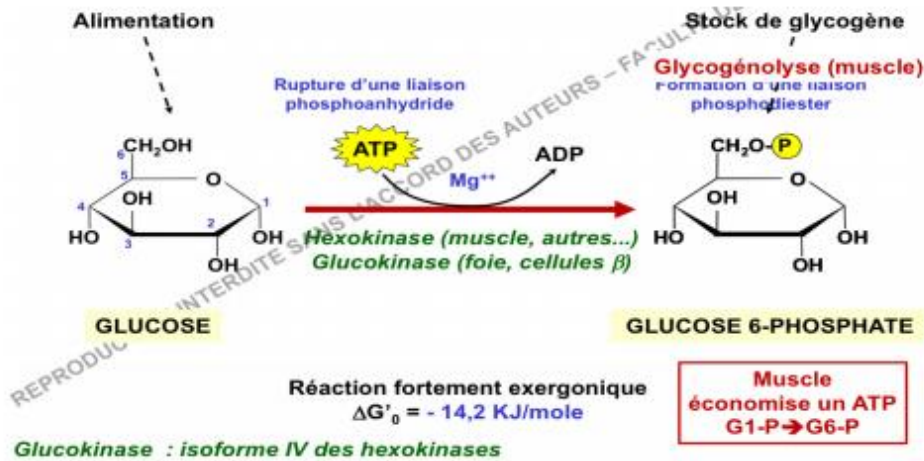


II- La Glycolyse :

Afin de mieux visualiser les réactions importantes, Je vous ai mit en **ROUGE** les étapes qui sont régulées (donc celles qui sont irréversibles). Alors qu'en **VERT** les étapes réversibles et par le coup commun à la NGG que vous verrez plus tard^^

A. Phase de Consommation d'ATP

➤ 1^{ère} étape : Phosphorylation du glucose sur le C6



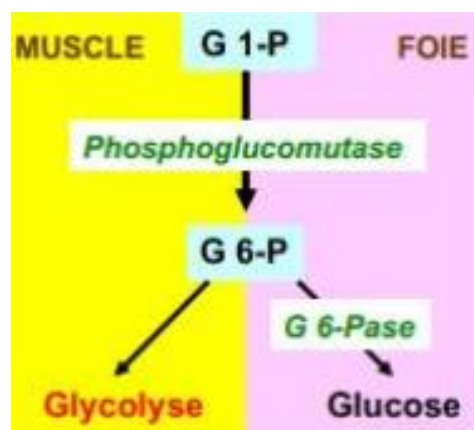
Caractéristique de la réaction :

- **Réaction** : Passage d'une molécule de **glucose** (molécule peu réactionnelle) à une molécule de **Glucose 6-P** (+ réactionnelle)
- **Mécanisme** : Rupture de la liaison phospho-anhydride de l'**ATP**, puis **phosphorylation du Glucose en C6** en formant une **liaison phosphodiester**
- **Consommation** d'**1 ATP**
- Réaction **très EXERGONIQUE** ($\Delta G < 0$), **irréversible** et **régulée**.

Remarque : Cette étape est **NON SPÉCIFIQUE** à la glycolyse car elle est commune à la **GGL**.

- 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**.

Petit rappel :





a) Enzyme de la Phosphorylation (les hexokinases)

Ces enzymes présentes **différentes 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 !

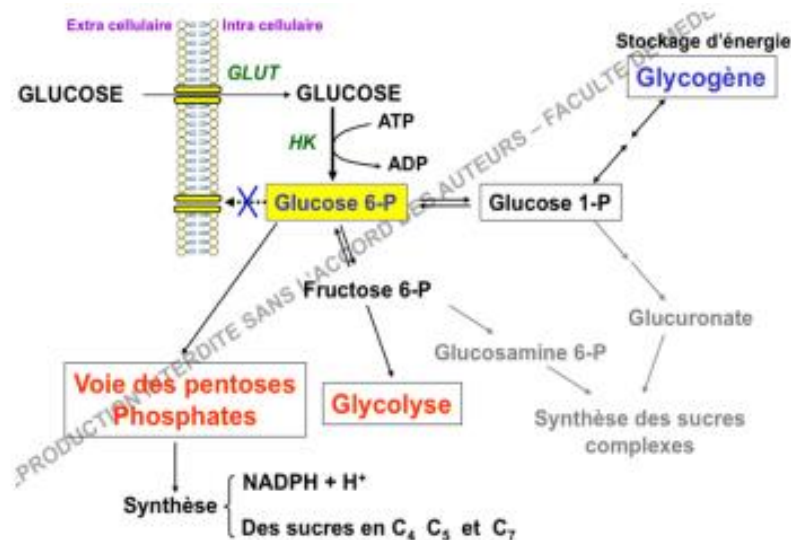
	HEXOKINASES (isoformes I, II, III)	GLUCOKINASE (isoforme IV)
Localisation	Muscle et majorité des tissus <i>Faible au niveau du foie</i>	FOIE Cellules β du pancréas
Substrat	Plusieurs hexoses	Spécifique du Glucose
Produit de réaction	Glucose 6-P	
Km Glucose	0,1mM	10mM
Vm Glucose	Faible	Elevé
Inhibition par G6-P	OUI	NON

Paramètre cinétique : 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 G6-P carrefour métabolique

Une fois le glucose phosphorylé, il ne peut plus sortir et va pouvoir s'engager soit :

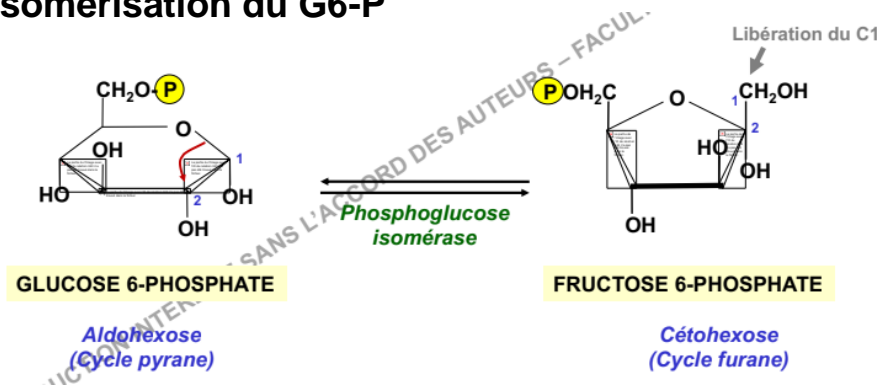
- Dans la **Glycogénogénèse** qui permet le stockage du glucose sous forme de réserve de glycogène (**Muscle/ Foie**).
- Dans la **glycolyse** pour produire de l'énergie ou pour avoir des intermédiaires pour d'autre voies.
- Dans la **voie des pentoses phosphates** pour la synthèse du cofacteur NADPH (*très important pour les voies de biosynthèses \rightarrow lipogénèse*) et des sucres en **C4, C5, et C6** (sucres complexes de l'ADN / ARN).
- Dans la **production d'intermédiaires** comme le glucuronate (présent dans la constitution de l'acide hyaluronique) ou du glucosamine 6-P (important pour les mécanismes de glycosylation)



Ce G6-P a des possibilités d'engagement différents selon les besoins de la cellule !



➤ 2^{ème} étape : isomérisation du G6-P

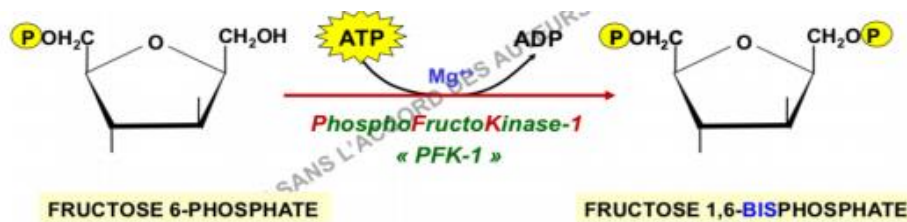


Caractéristique de la réaction :

- **Mécanisme de la Réaction** : Réorganisation de la molécule pour la rendre plus réactive. On passe d'un **Aldo hexose (Cycle pyrane)** à un **Cétohexose (Cycle furane)** par **isomérisation**.
- **Enzyme : Phosphoglucose isomérase**
- **Aucune consommation d'ATP**
- Réaction **ENDERGONIQUE** ($\Delta G > 0$), réversible et non régulée.

Cette réaction permet de libérer le C1 de la molécule pour une prochaine phosphorylation

➤ 3^{ème} étape : Phosphorylation du F6-P



Caractéristique de la réaction :

- ✓ **Mécanisme de la réaction** : Rupture de la **liaison phospho-anhydride** de l'**ATP**, puis phosphorylation du C1 précédemment libéré de la molécule en formant une 2^{ème} liaison phosphodiester. Cela forme du **Fructose 1,6-BisPhosphate** qui est une molécule symétrique.
- ✓ **Consommation d'ATP**
- ✓ **La réaction est fortement EXERGONIQUE**, **irréversible** et **régulée**.
- ✓ **Enzyme : PFK-1 + Co-facteur : Mg²⁺**

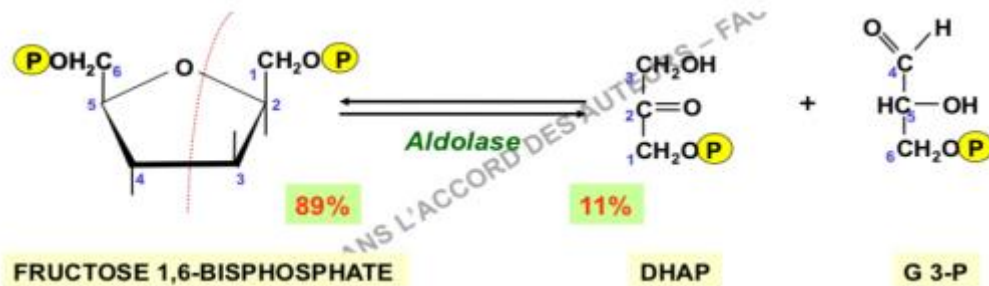
C'est **l'enzyme** qui va fonctionner **le plus lentement** car elle sera régulée en **fonction du niveau énergétique** de la cellule (inhibée si on n'a pas besoin d'ATP) et également par **les hormones** (**Insuline** et **Glucagon**)

C'est la réaction clé de la glycolyse !

C'est elle qui va réguler le FLUX ENTRANT de la Glycolyse !



➤ 4^{ème} étape : coupure en 2 triose phosphate



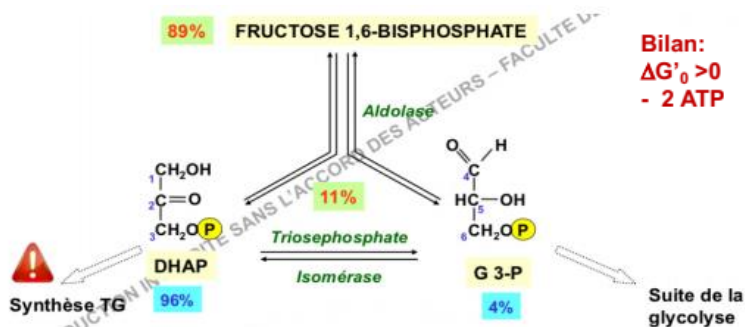
Caractéristique de la réaction :

- ✓ **Mécanisme de la Réaction :** Coupure du **F1,6BP** au niveau du pont hémiacétal donnant **2 trioses différents** :
 - **Dihydroxyacétone = DHAP** (fonction **cétone**)
 - **Glycéraldéhyde 3-P = G3-P** (fonction **aldéhyde**)
 On passe ici d'une molécule symétrique à **2 molécules asymétriques**.
- ✓ **Enzyme : l'Aldolase**
- ✓ **Consommation : PAS D'ATP CONSOMMÉ**
- ✓ **Réaction : complètement ENDERGONIQUE**, non régulée et réversible

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

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

➤ 5^{ème} étape : isomérisation du DHAP en G3-P



Caractéristique de la réaction :

- ✓ **Réaction :** Passage du **DHAP** au **G3-P** et inversement
- ✓ **Enzyme : Triosephosphate isomérase**
- ✓ **Consommation : PAS D'ATP CONSOMMÉ**
- ✓ **Réaction : faiblement ENDERGONIQUE**, réversible, et **non régulée**.

Sur les 11% de **F1,6-BP** ayant subi l'étape précédente, on a **96% de DHAP** et **4% de G3-P**. Or **c'est le G3-P qui continue la glycolyse** donc cette étape permet d'en avoir un peu plus qui pourront continuer la Glycolyse !

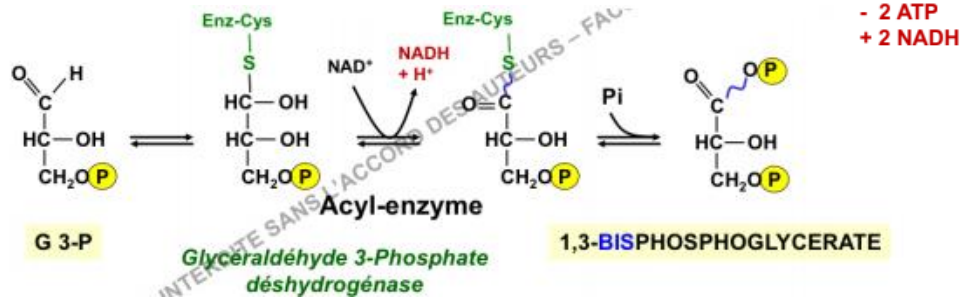
Le DHAP est un intermédiaire de la synthèse des Triglycérides car il peut se transformer en Glycérol. Si on absorbe trop de sucre, le DHAP excédentaire se dirige vers la synthèse des Triglycérides.



B. Phase de production d'ATP

A partir de maintenant **le Bilan sera x2** car il y a 2 G-3P qui ont été produits à partir des réactions précédentes !

➤ 6^{ème} étape : Oxydation du glycéraldéhyde 3-P



Caractéristique de la réaction :

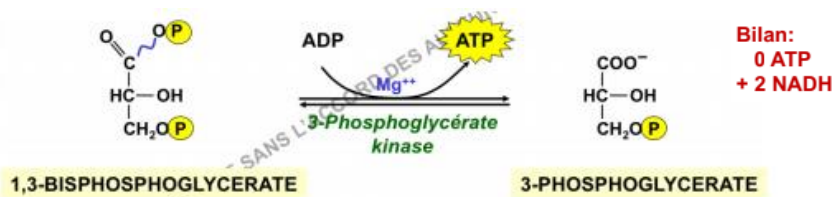
- ✓ Réaction : Passage du **G3-P** au **1,3-BisPhosphoglycérate** (1,3-BPG)
- ✓ Enzyme : **Glycéraldéhyde 3-Phosphate déshydrogénase**
- ✓ Consommation : **2 NAD^+ (réduits en $\text{NADH} + \text{H}^+$) + 2 P_i**
- ✓ Réaction : **faiblement ENDERGONIQUE**, réversible, et non régulée.

Formation **d'une liaison anhydride mixte** à haut potentiel énergétique.

Remarques : Le **NADH** devra **être réoxydé** en NAD^+ via la **CRM** d'une part pour **reproduire des molécules d'ATP** mais surtout que **la concentration de NAD est limitante pour le déroulement de la réaction**.

C'est la réaction d'oxydo-réduction de la Glycolyse : oxydation du **G3-P** sur sa fonction **aldéhyde** pour former du **1,3-BPG**. La réaction passe par un **intermédiaire acyl-enzyme**, car l'enzyme se fixe grâce à sa fonction **thiol** au niveau de la fonction aldéhyde du G3-P.

➤ 7^{ème} étape : Transfert d'un groupement phosphate



Caractéristique de la réaction :

- ✓ Mécanisme de la Réaction : Le **1,3-BPG** va transférer sa liaison à **haut potentiel énergétique** sur un **ADP** afin de libérer une molécule d'**ATP**.
- ✓ Enzyme : **Le 3-PhosphoGlycérate Kinase**
- ✓ Co-facteur : **Mg^{2+}**
- ✓ Consommation : **2 ADP ++ → Forme 2 ATP**
- ✓ Réaction : **EXERGONIQUE**, réversible, et non régulée.

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

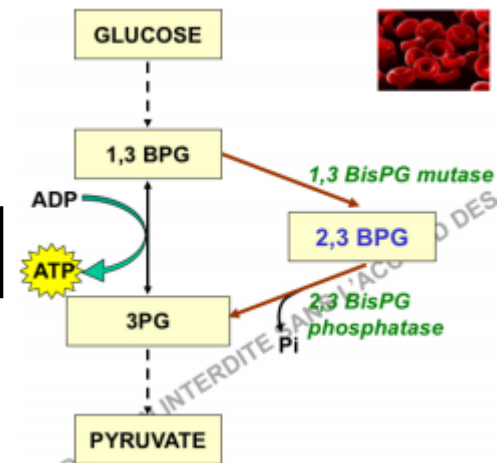


Le Shunt du 2,3-BPG dans les GR

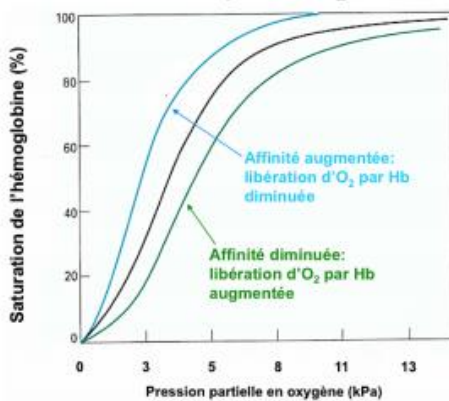
- Le rôle des Globule rouges (GR) est de transporter et libérer l'oxygène dans nos tissus. Dans les érythrocytes, en fonction de leur besoin, on va avoir une étape intermédiaire qui va « court circuiter » l'étape 7 pour produire du **2,3-BisPhosphoGlycérate** via l'enzyme **1,3 BisPG mutase**.

Le shunt court-circuite la réaction productrice d'ATP => **LE BILAN DE LA GLYCOLYSE DEVIENT NUL.**

NB : Il pourra retourner à la glycolyse via le **2,3-BPG phosphatase**.



Modification de l'affinité de l'Hb pour l'O₂



- Le **2,3-bisP Glycérate** est un effecteur allostérique négatif de l'Hémoglobine (Hb), qui diminue son affinité pour l'O₂ et favorise donc sa libération au niveau tissulaire.

SATURATION DE L'O₂

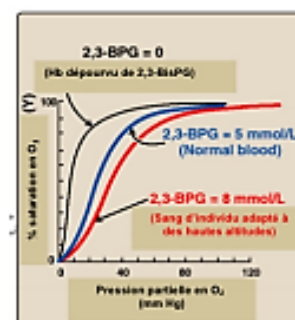
= quantité O₂ fixé/quantité O₂ x 100

- Cette voie est donc très importante pour le GR, elle est présente **en continu**, mais peut être augmentée par certains besoins, lorsqu'il **faut libérer de l'oxygène la production de 2,3-BPG augmente**.

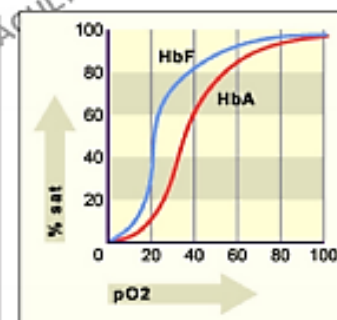
Elle doit être **régulée** car si on a une production continue de 2,3-bisP Glycérate => aucun stock d'oxygène au niveau de l'Hb.

Nb : Le 2,3-BPG dépend du débit de la glycolyse.

Ex: En altitude



Ex: Mère/fœtus

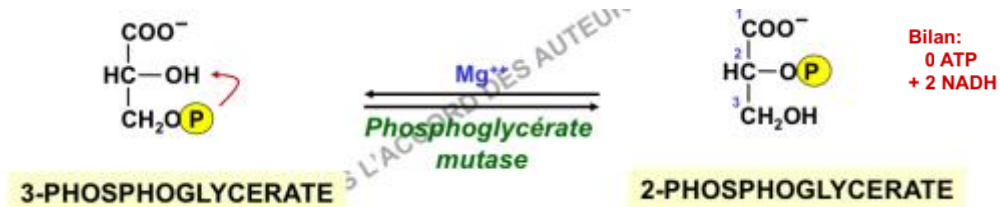


SI BESOIN O₂

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



➤ 8^{ème} étape : Isomérisation du 3-P Glycérate

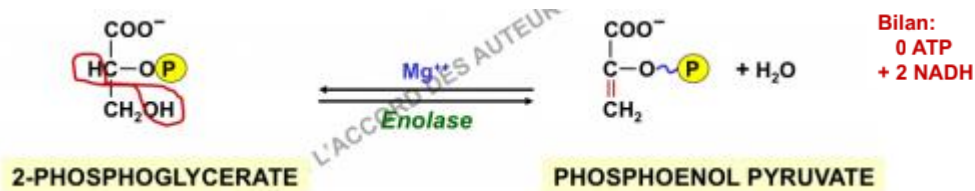


Caractéristique de la réaction :

- ✓ **Réaction** : Passage du **3-PG** en **2- PhosphoGlycérate (2-PG)**
- ✓ **Enzyme** : **Le PhosphoGlycérate Mutase**
- ✓ **Co-facteur** : **Mg²⁺**
- ✓ **Réaction** : **faiblement ENDERGONIQUE**, réversible, et non régulée.

→ **Isomérisation** de la molécule pour la rendre plus réactive, par transfert du phosphate de la position 3 à la position 2, donnant le **2-PG**.

➤ 9^{ème} étape : Déshydratation du 2-P Glycérate



Caractéristique de la réaction :

- ✓ **Réaction** : Passage du **2-PG** au **PhosphoEnol Pyruvate (PEP)** par déshydratation
- ✓ **Enzyme** : **L'Enolase**
- ✓ **Co-facteur** : **Mg²⁺**
- ✓ **Réaction** : **faiblement ENDERGONIQUE**, réversible, et non régulée.

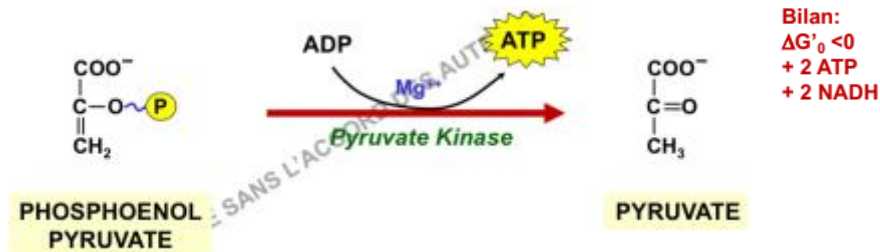
Déshydratation de la molécule libération d'**1 H₂O** (donc 2 molécules produites, puisque le bilan est compté double) + **formation d'une double liaison**.

Cette réaction aboutit à la formation du **Phosphoenol Pyruvate (PEP)** qui est **une molécule à haut potentiel ÉNERGÉTIQUE** dans la cellule.

Cela est dû à son très fort encombrement stérique à cause de la **double liaison**, de la **liaison enol-phosphates**, et de la **fonction carboxylique** disposées sur le même carbone.



➤ 10^{ème} étape : Transfert d'un groupement phosphate



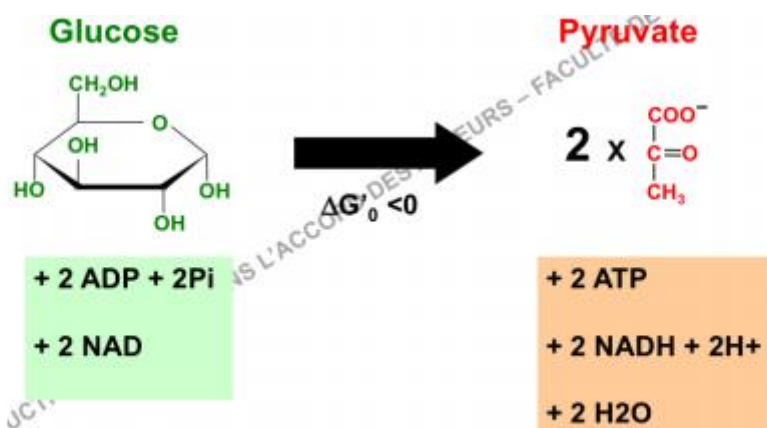
Caractéristique de la réaction :

- ✓ **Mécanisme de la Réaction** : On a d'abord une hydrolyse du **PEP** en un **intermédiaire énoïque** (= énoïl **pyruvate**) puis stabilisation par **tautomérisation** pour former une **cétone** (= **Pyruvate**) qui est le produit final de la glycolyse. Le **phosphate** est directement transféré sur l'**ADP** afin de produire une molécule d'ATP !
- ✓ **Enzyme** : **Pyruvate Kinase**
- ✓ **Co-facteur** : **Mg²⁺**
- ✓ **Consommation** : **2 ADP**
- ✓ **Réaction** : **fortement EXERGONIQUE**, irréversible, et régulée.

Production de **2 ATP** et de **2 Pyruvate** pour une molécule de Glucose initiale.

Cette réaction permet la **RÉGULATION DU FLUX SORTANT DE LA GLYCOLYSE**.

BILAN GLOBAL DE LA GLYCOLYSE :



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



III. Devenir des produits formés

A- L'ATP :

- Réintègre le **pool cellulaire**, soit **pour participer au fonctionnement** de la cellule soit **pour être utiliser** pour **réactiver** une molécule de Glucose ou **servir à d'autres voies d'oxydation**.
- Il permet **la réalisation des réactions endergoniques par couplage réactionnel**.

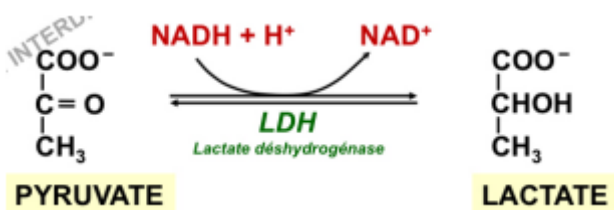
B- LE NADH

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

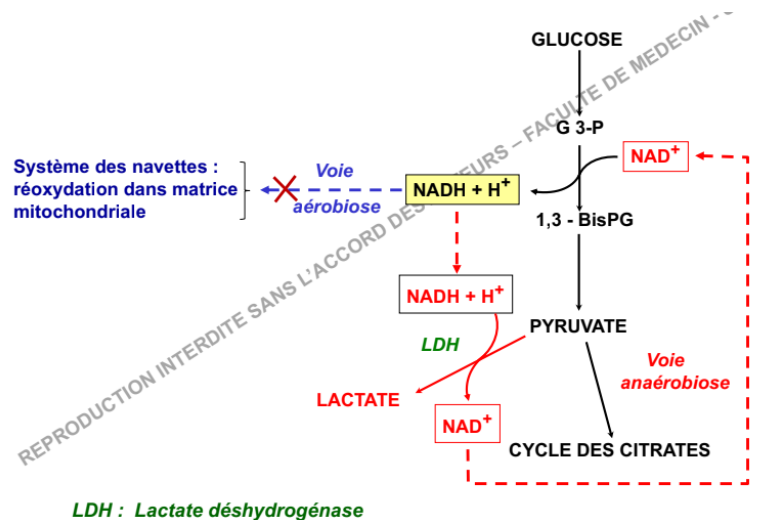
Le devenir du NADH va dépendre de la disponibilité en O_2 .

- Condition Anaérobie (O_2 limitant, effort musculaire)

En absence d' O_2 la mitochondrie ne fonctionne pas bien mais il faut **bien réoxyder le NADH en NAD^+** pour la Glycolyse.



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



- Condition aérobie (O_2 non limitant)

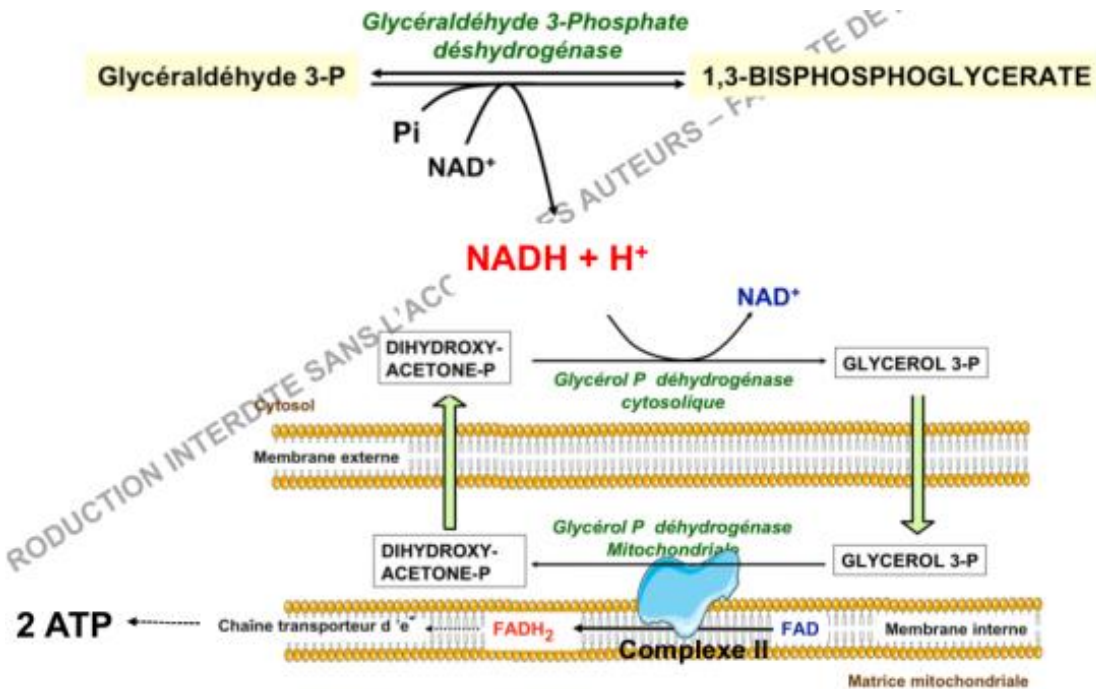
- La **réoxydation** du coenzyme se fait au sein de la mitochondrie, au niveau de la chaîne respiratoire.
- Le problème est que le **NADH ne traverse JAMAIS la membrane mitochondriale interne**.
- Les éléments réducteurs sont alors transférés du cytoplasme aux mitochondries par des systèmes de transporteurs ou navettes.



Il y a 2 systèmes de navettes couplées à la phosphorylation oxydative :

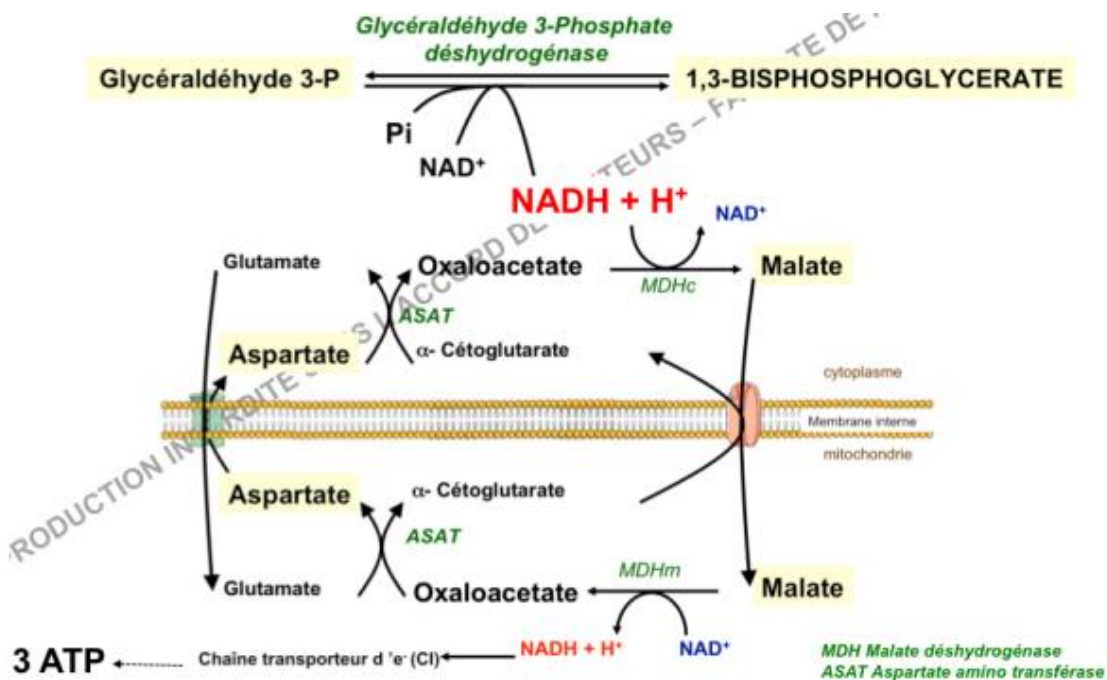
Navette **Glycérophosphate** (cerveau et muscle) :

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



Navette **Malate-Aspartate** (cœur, foie et rein) :

- Production de **3 ATP** car couplée au **complexe I de la CRM**.

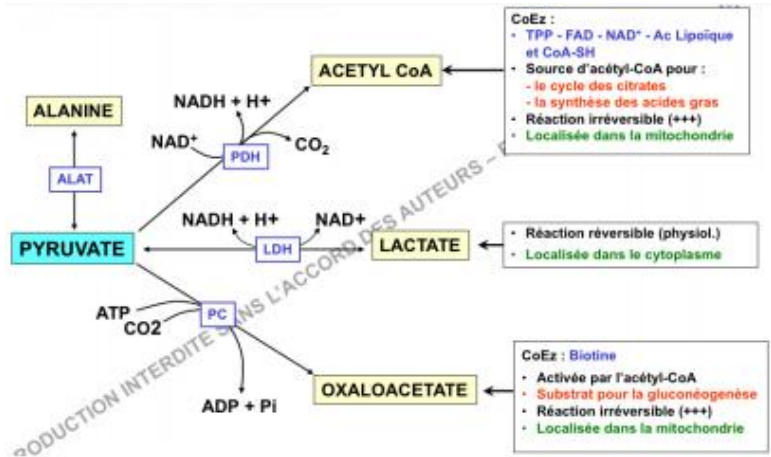




C- Le Pyruvate :

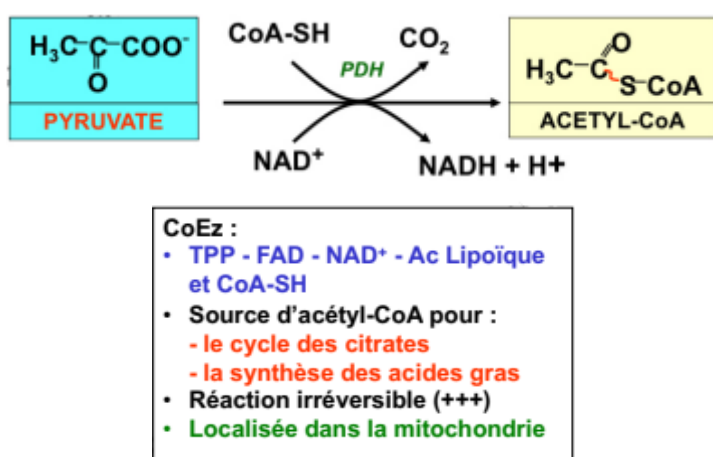
Le pyruvate est le produit final de la glycolyse.
C'est un carrefour métabolique.

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



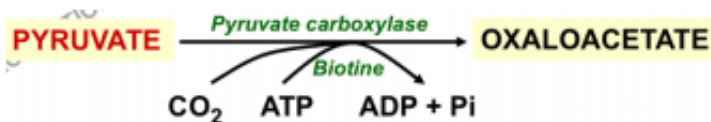
- En condition Aérobie

Faible potentiel énergétique [AMP] / [ATP] ↗



En cas de faible niveau énergétique de la cellule, le pyruvate se transforme en Acétyl-CoA qui intégrera le Cycle de Krebs afin de produire **des molécules d'ATP**.

Fort potentiel énergétique [AMP] / [ATP] ↓



CoEz : Biotine

- Activée par l'acétyl-CoA
- Substrat pour la gluconéogenèse
- Réaction irréversible (+++)
- Localisée dans la mitochondrie

En cas de niveau énergétique trop élevé, le Cycle de Krebs se bloque ainsi que la PDH vu ci-dessous.

De ce fait, le pyruvate emprunte une autre voie en se transformant en Oxaloacétate (OAA) qui sera un précurseur de la néoglucogenèse.



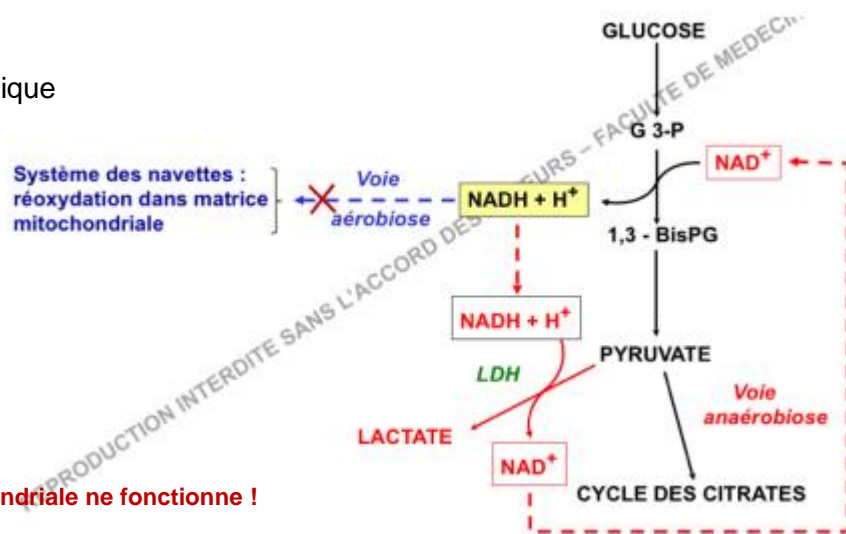
• En condition Anaérobie

Dans certains tissus, le coenzyme (NADH) s'oxyde directement via la réduction cytoplasmique du pyruvate en lactate = **La fermentation lactique**.

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

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

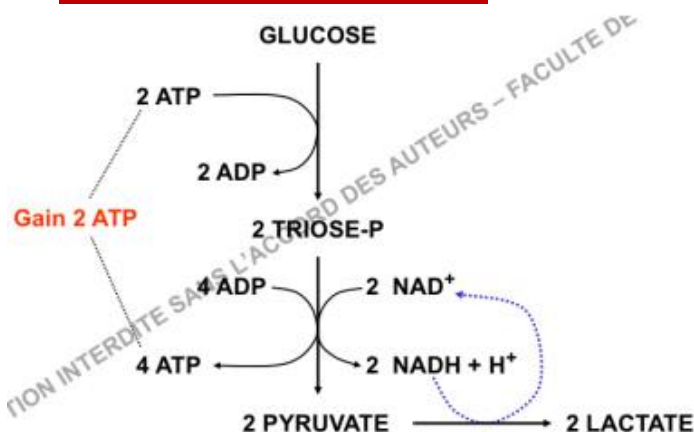
Nb : Si on est en Anaérobiose → aucune voie mitochondriale ne fonctionne !



→ Le lactate, formé en excès dans le muscle en effort, sera transporté dans le foie pour effectuer le Cycle de Cori. (Revu plus tard 😊)

IV. PRODUCTION D'ATP INDUITE PAR LA GLYCOLYSE :

A-Condition Anaérobie :

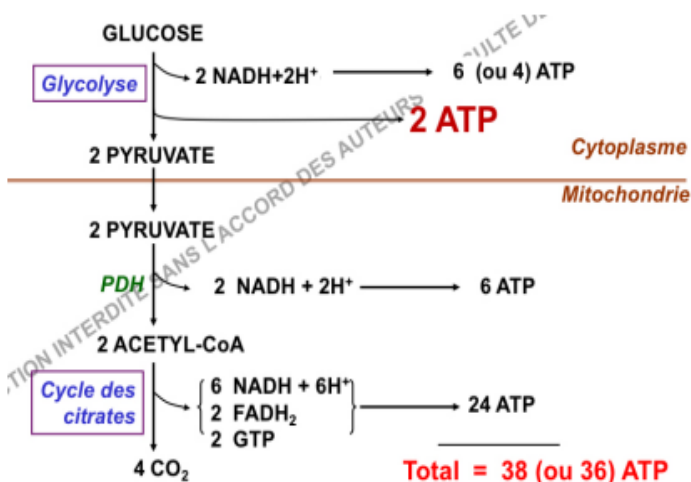


En condition anaérobie, les molécules de NADH ne peuvent pas être couplées au système de navette (**PAS O2 → pas de mitochondrie !**). Ils seront réoxydés dans le cytoplasme via la LDH (fermentation lactique #répétition).

On aura finalement la production de 2 ATP

Bilan = 0 ATP dans le cas du shunt du globule rouge

B- Condition Aérobie :



Ici le NADH va pouvoir se faire réoxyder au niveau des navette et le pyruvate va se poursuivre au niveau de la mitochondrie dans le cycle de Krebs afin de produire des molécules d'ATP !

Rappel :

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

La navette Glycérophosphate permet de réoxyder le NADH en produisant 2 ATP
Lors de l'étape 6 → 4 ATP

La navette Malate-Aspartate réoxyde le NADH en produisant 3 ATP
Lors de l'étape 6 → 6 ATP

En condition aérobie, on a le couplage de la glycolyse au cycle de Krebs et à la phosphorylation oxydative (revu plus tard)

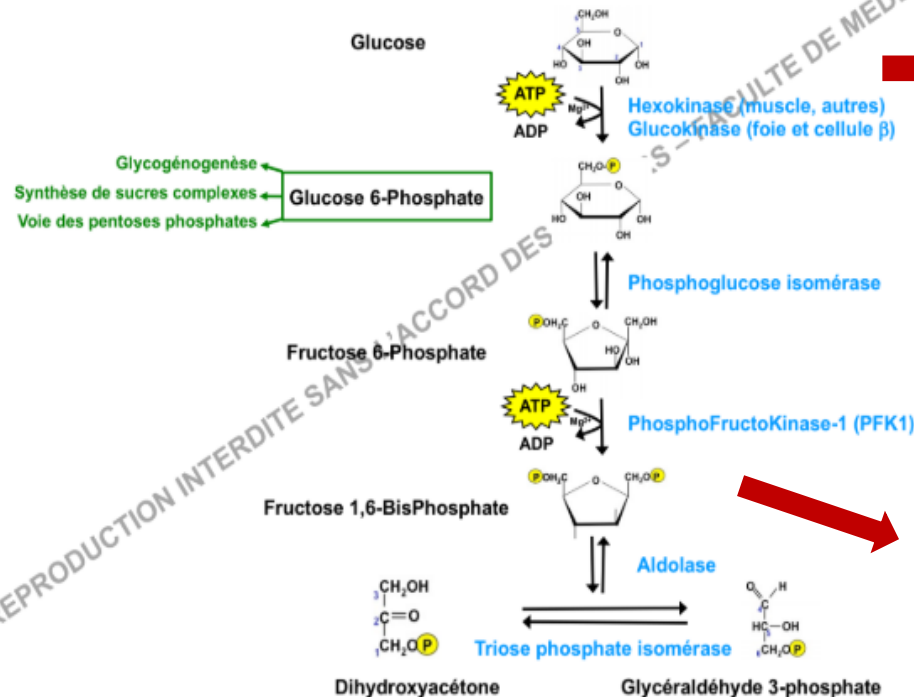


V. Régulation de la glycolyse :

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

On a vu précédemment que la glycolyse se divise en deux phase :

A- Phase de consommation d'énergie



Les points de régulations :

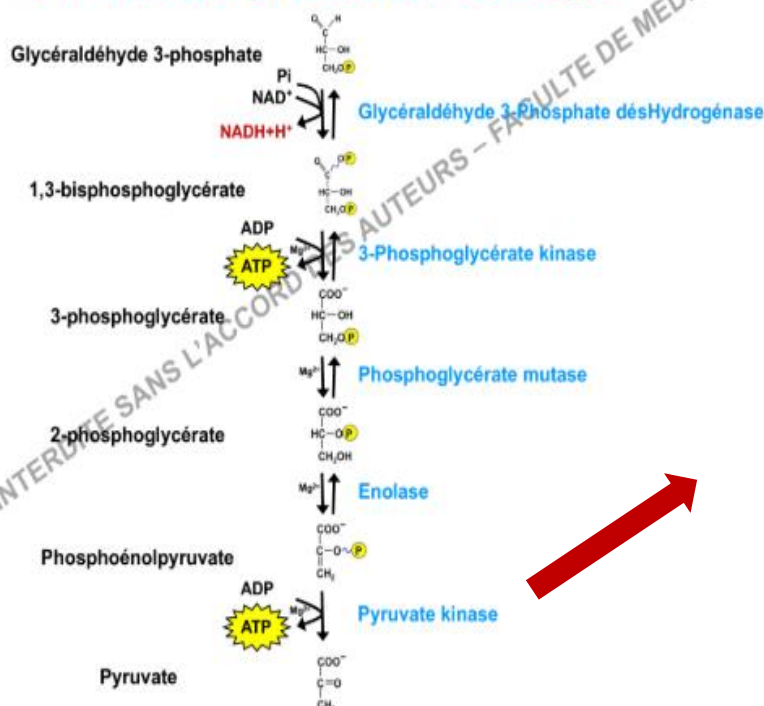
1- Phosphorylation du Glucose par l'Hexokinase/ Glucokinase (Foie) afin de la bloquer dans la cellule sous forme de **G6-P**. **Cette étape est irréversible donc Régulée !**

ATTENTION : Le G6-P est un **carrefour métabolique**, il peut très bien s'engager dans la GGG ou la voie des Pentose Phosphate. **Cette régulation est donc NON spécifique à la GLYCOLYSE !**

2- Le passage du F6-P en F-1,6 BP catalysé par la PFK1 est aussi **une étape irréversible de la Glycolyse et donc Régulée !**

Cette régulation est spécifique à la Glycolyse ! C'est la voie d'entrée de la GLYCOLYSE !

B- Phase de production d'énergie



Ici la seule réaction irréversible est la dernière de la Glycolyse. Celle catalysée par la **pyruvate kinase** qui permet de passer du Phosphoenolpyruvate au Pyruvate (**produit final de la Glycolyse**).



Comment vont être régulées ces différentes enzymes ?

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

D'une part par les Sucres :

- Le glucose 6-P va inhiber la Glycolyse, en effet si l'on a produit assez de G6-P, celles-ci vont signaler qu'on n'a pas besoin d'en produire plus, c'est **le Rétrocontrôle négatif par le produit** !
- En revanche, le Glucose, le F6-P, le 1,6-BP (intermédiaire de la GL) vont activer la Glycolyse.

ATTENTION : Le F2,6 BP va aussi activer la Glycolyse MAIS ce n'est pas un intermédiaire de cette voie !

D'autre part par le ratio AMP / ATP (nucléotide) :

- Dans la Glycolyse, on fabrique de l'énergie donc :
 - si le ratio AMP/ATP (>1) augmente → activation de la GL
 - si le ratio AMP/ATP (<1) diminue → inhibition de la GL

Également la régulation de la Glycolyse peut passer par la concentration en citrate qui va induire un signal négatif ou encore par les régulation covalente (Phosphorylation / Déphosphorylation) au niveau des étape clé de la GL.

Ces régulations vont agir principalement au niveau de ces 3 réactions irréversibles :

→ **Hexokinase** : régulation par le produit (**G-6P**) (sauf le foie/pancréas).

→ **PFK-1** : Régulation **allostérique**.

→ **Pyruvate Kinase** : régulation **allostérique** et **covalente**.



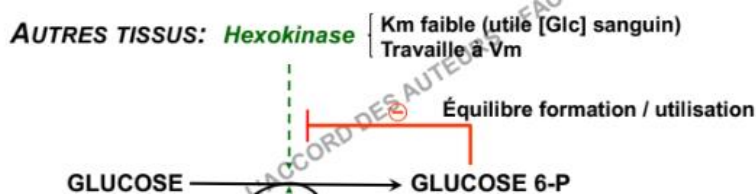
A-Régulation des Hexokinases :

Cette régulation est **NON spécifique de la Glycolyse** car c'est en amont d'un carrefour métabolique !

Previously on this INCREDIBLE sheet! ☺ On avait vu que les Hexokinase et la Glucokinase avaient des spécificités tissulaires, de substrat et présentaient une affinité et une V_m (Vitesse Maximal) différentes :

	Hexokinase	Glucokinase
Distribution tissulaire	Ubiquiste	Foie et β -cells
Km	0,1 mM	10 mM
Vm	Faible	Elevée
Inhibition par G 6-P	oui	non

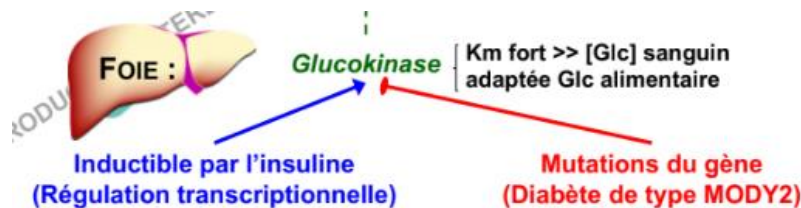
- **Les Hexokinases I, II et III** vont seulement phosphoryler la quantité de Glucose dont la cellule a besoin, donc il y a une régulation par le produit qui est le G6-P (**rétrocontrôle négatif**)



- **La Glucokinase (Isoforme IV)** peut fonctionner à de très forte concentration de Glucose car son objectif à lui est de bloquer dans **les cellules Hépatique** et **des cellules β du pancréas** le maximum de glucose en le transformant en G6-P afin de **diminuer la glycémie (FOIE)** ou de **stimuler la sécrétion d'insuline (Pancréas)**. **Pas de rétro inhibition de la part du G6-P ici !**

Afin de réguler cette Glucokinase, on va avoir deux procédés :

- **Régulation transcriptionnelle** : Cela se passe au niveau du gène codant pour la Glucokinase. C'est l'**INSULINE** qui va réguler positivement l'expression du gène pour la **glucokinase** et donc activer cette enzyme
Si ce gène est muté, cela peut entraîner des pathologies comme **le diabète de type (MODY2)**

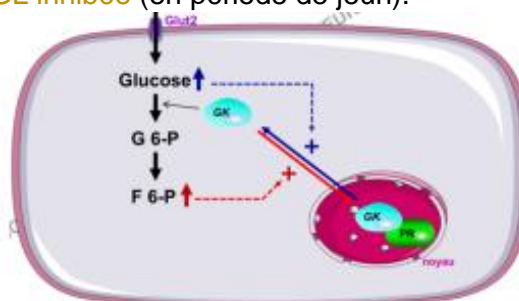


- **Par changement de la localisation de l'enzyme** : Souvenez-vous la Glycolyse se passe au niveau du cytoplasme et donc les enzymes se situent également dans le cytoplasme.

La Glucokinase va être soit **cytoplasmique**, soit **séquestrée** dans le noyau par une **protéine régulatrice nucléaire (PR)**.

On a 2 cas de figure :

- **Glucose élevée** → **GK transférée du noyau au cytoplasme** → **GL favorisée**
- **Fructose 6-P élevée** (= le foie est en train de produire du glucose par la NGG) → **Translocation de la GK du cytoplasme vers le noyau par la PR** → **GL inhibée** (en période de jeun).





B- La régulation de la PFK-1 :

❖ Cette régulation est spécifique du Flux entrant de la GLYCOLYSE

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

Cette PFK-1 va être régulée par :

- Le niveau énergétique de la cellule (AMP/ATP) au niveau du Foie et du Muscle.
- **F2,6-BisP** spécifiquement au niveau du foie.
- **Le citrate** (intermédiaire du Cycle de Krebs) qui renforce la régulation négative de l'ATP.

En anaérobie

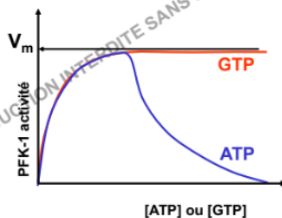
Elle est régulée uniquement de manière allostérique
(Il n'y a pas de régulation covalente !).

L'ATP

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

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

Rôle régulateur de l'ATP



L'ATP a un **effet positif** en tant que **substrat** mais à partir d'un certain seuil de concentration a un **rôle inhibiteur**.

Cette régulation négative est **spécifique de la molécule d'ATP** : on voit que si on utilise du GTP en tant que substrat, il n'y a pas cette inhibition. Le GTP n'ira pas se fixer sur le site inhibiteur de l'enzyme.

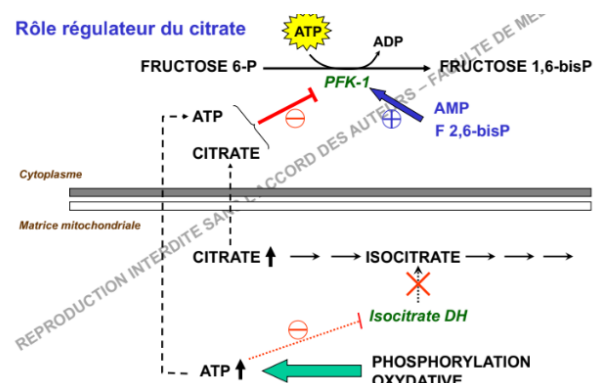
Si on a un trop plein d'énergie, on a plus besoin de produire de l'ATP donc celui-ci va réguler négativement la PFK-1 pour diminuer le flux de la GL.

Le Citrate

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

Explication du schéma :

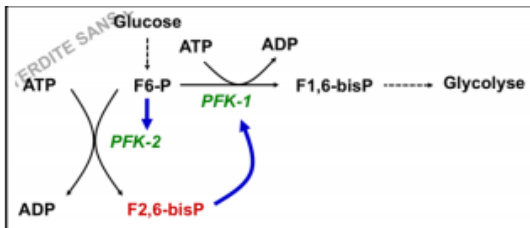
Lorsqu'on a une forte concentration d'ATP, celui-ci **va inhiber une enzyme du CK : l'Isocitrate Déshydrogénase** ce qui va entraîner une augmentation de la concentration d'Isocitrate qui n'aura pas d'autre choix que de se transformer en citrate. Cela va augmenter la concentration du citrate qui va sortir de la mitochondrie et **qui va inhiber la PFK-1 et donc la GL !**



c- Le F2,6-BisP (régulation spécifique du FOIE)

Attention rappel : le F2,6-BisP n'est PAS un intermédiaire de la Glycolyse ni de la NGG !!!

On va voir une voie parallèle à la glycolyse (comme avec le shunt de l'étape 7 de la GL dans les globules rouges)



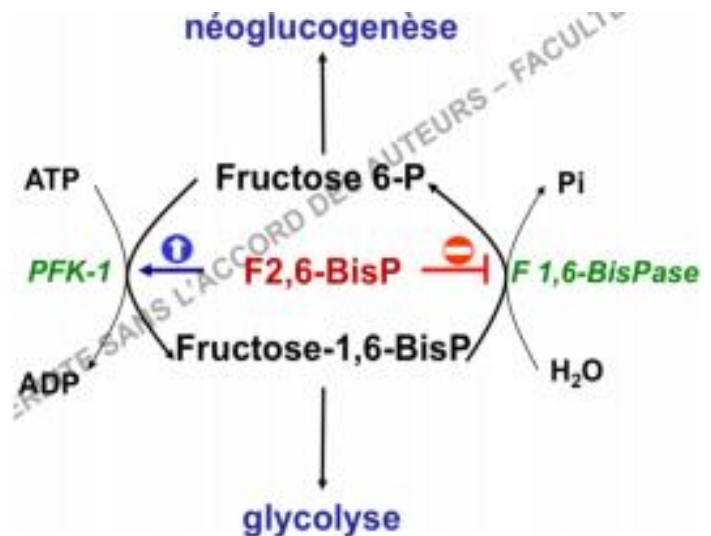
Ce **F2,6-BisP** est formé à partir du **F6-P** par la **PosphoFructoKinase-2 (PFK-2)** qui est différent de la PFK-1. Le F2,6-BisP va ensuite stimuler la PFK-1 et donc la Glycolyse !

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

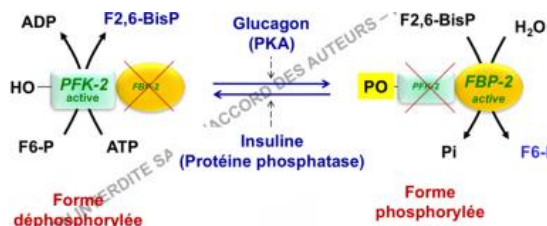
Etant donné que c'est une réaction irréversible, les enzymes ne vont pas être les mêmes.

L'enzyme de la NGG qui va déphosphoryler le F1,6-BisP est la **Fructose 1,6-BisPhosphatase**

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



Cette PFK-2 a deux activités enzymatiques (comme l'enzyme débranchante de la GGL) c'est une enzyme **BI-FONCTIONNELLE** : avec une activité kinase (PFK-2) et une activité phosphatase (FBP-2)



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

Ces 2 tirets vous me les apprenez **PAR CŒUR** et surtout essayez bien de comprendre le mécanisme !

- **Glycémie élevé** → sécrétion d'insuline (hormone hypoglycémiante) qui va déphosphoryler l'enzyme via la protéine phosphatase (PP1). Activation de l'activité KINASE (PFK-2) qui 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 Protéine Kinase A (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 !**



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

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

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

C-La Pyruvate Kinase :

La **pyruvate kinase** (PK) est **spécifique** du flux sortant de la glycolyse.

Elle se présente sous deux isoformes :

La PK Hépatique

L'isoforme hépatique de la PK est régulée de manière **allostérique et covalente** !

Régulation allostérique :

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	
ACTIVATION PK	AMP	Rôle de adénylate kinase	ALLOSTÉRIQUE
	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	ALLOSTÉRIQUE
	Acétyl-CoA	↑ la néoglucogenèse	
	Alanine		

Les régulateurs positifs :

- **AMP** → indication de faible niveau énergétique ce qui entraine **l'activation de la GL** afin de produire de l'ATP et ainsi réaugmenter le niveau énergétique de la cellule.
- **Fructose 1,6-BP** afin de s'assurer que la fin de la Glycolyse va avoir lieu.

Les régulateurs négatifs :

- **ATP** → Fort niveau énergétique ce qui entraine **une inhibition de la GL** car on a assez de d'énergie donc plus besoin d'en produire davantage.
- **Acétyl-CoA** → signale qu'on n'a pas besoin de produire plus de pyruvate
- **Alanine** (spécifique au niveau Hépatique) → *vous le verrez plus en détail dans la NGG mais quand lorsqu'on a une forte concentration en Alanine, cela signifie qu'on veut réaliser la NGG qui est spécifique du Foie ! (Le muscle ne fait pas la NGG !)*

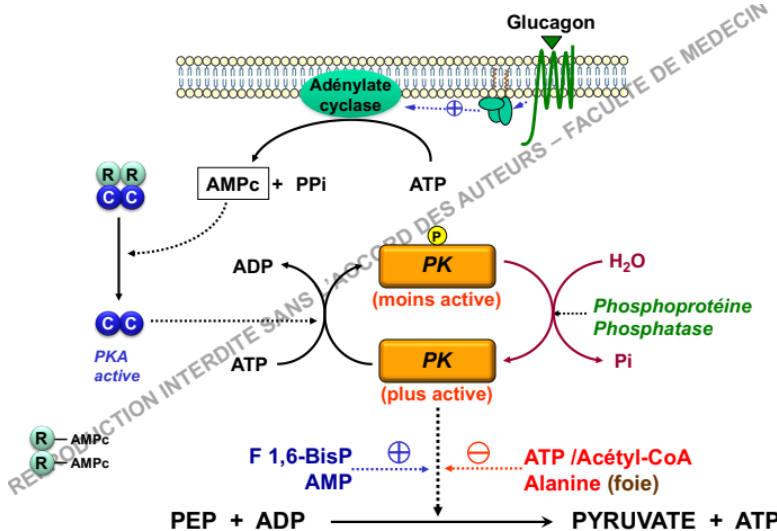


Régulation covalente :

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

Sur la **PK Hépatique** on va avoir **une régulation covalente DIRECTE**
(≠ PFK-1 qui a une régulation covalente **INDIRECTE** !)

Mécanisme de la régulation covalente :



- **Le Glucagon** illustré sur le schéma va se positionner au niveau de son récepteur, qui va activer via une protéine G (#cc la biocell ☺), l'**adénylate cyclase** qui permet de former de l'**AMPc** à partir d'**ATP**. Cet **AMPc** va aller se fixer au niveau des sous-unités régulatrices de la **PKA** qui libère ses sous-unités catalytiques la rendant active. La **PKA** va **phosphoryler** la **PK** la rendant donc **moins active**.

- **L'insuline** va permettre via la **protéine phosphatase** de déphosphoryler la **PK** et donc de la rendre **ACTIVE**.

Nb : Vous voyez bien ici qu'avec la PK hépatique que la phosphorylation n'est pas toujours synonyme d'activation

La PK Musculaire

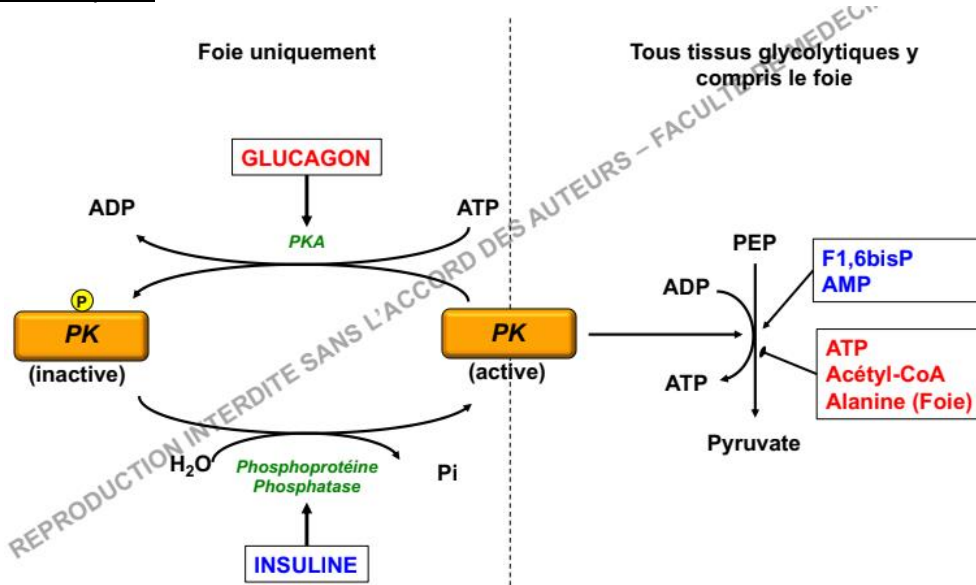
EFFETS	EFFECTEURS	MÉCANISMES	
ACTIVATION PK	AMP	Rôle de adénylate kinase	ALLOSTÉRIQUE
	Fructose 1,6-BisP	Relation PFK-1 et PK	
INHIBITION PK Réduction affinité de PK vis-à-vis de PEP	ATP Acétyl-CoA	Contrecarre l'effet AMP	

→ On a les **mêmes points** de régulation **allostériques** **sauf l'alanine**. (car pas de NGG dans le muscle)

++Pas de régulation covalente au niveau de la PK musculaire !!++



Schéma récap →



🚨 Point Pathologie : Le Diabète

Le terme de Diabète regroupe différents types d'anomalies du métabolisme glucidique résultant d'un défaut de sécrétion d'**Insuline** (**seule hormone Hypoglycémiante**) et/ou d'action de cette hormone.

On peut classer les différents type de diabète :

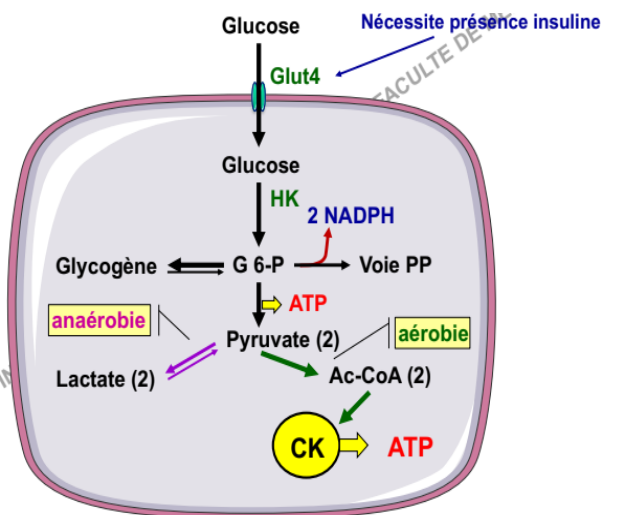
- **Diabète de type 1** : destruction auto-immune des cellules β du pancréas
- **Diabète de type 2** : résistance à l'insuline et sécrétion d'insuline insuffisante
- Diabète gestationnel
- Autres diabètes : d'origine génétique (MODY)

Ces différents diabètes sont caractérisés par **une augmentation de glucose dans le sang** (**Hyperglycémie**)

VI – Glycolyse et les différents organes

A- Glycolyse Musculaire

Muscle



Petite explication des schémas ☺

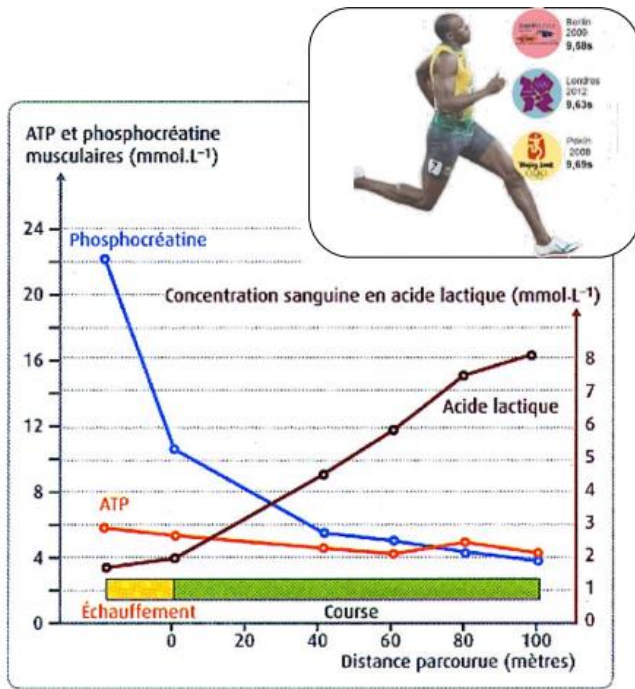
1- Dans les cellules musculaires, le glucose va rentrer dans la cellule par **le transporteur GLUT 4** qui est **insulinodépendant** (ce transporteur nécessite la présence d'insuline pour s'exprimer au niveau de la membrane ! **pas d'insuline** → **pas de transporteur GLUT 4**).

2- Ensuite ce glucose va être **phosphoryler** et donc bloquer dans la cellule par **une hexokinase** et former du **G6-P** qui va pouvoir soit :


- Former du **stock de Glycogène**
- Entrer dans **la voie des Pentose Phosphates**
- S'engager dans **la Glycolyse** pour produire de **l'ATP et du pyruvate**.

3- **Ce pyruvate** en fonction de **la situation en O2** va soit continuer vers le **Cycle de Krebs (aérobie)** soit produire du **lactate (anaérobie)** !

Cas de l'effort physique



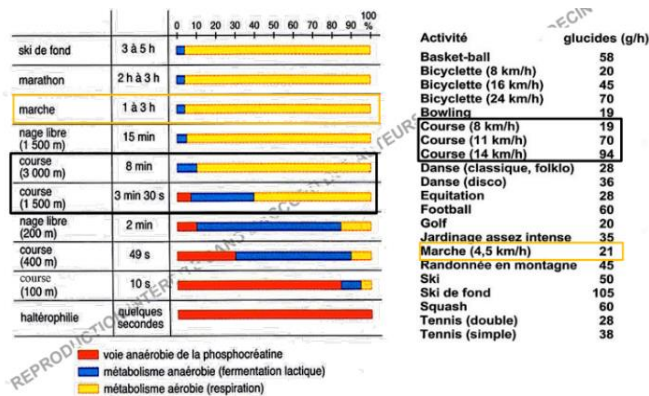
Lors d'un effort musculaire : on va diminuer la disponibilité en oxygène, diminue le fonctionnement de la mitochondrie et donc favoriser la production de lactate.

 Cela va avoir pour conséquence des sensations de crampes par l'accumulation d'acide lactique au niveau des cellules musculaires !

➤ Sur ce schéma vous pouvez constater que lors d'un effort musculaire on va d'abord utiliser l'ATP et la phosphocréatine (vous le verrez en détail en bioénergétique) mais **les stocks sont assez faibles.**

➤ Pour un effort plus intense de quelques minutes, on va **utiliser la voie anaérobie** et produire du lactate. Afin d'éviter les crampes, il faut que le muscle soit habitué aux concentrations de lactates d'où la nécessité de faire **des entrainements progressifs**.

- Pour un effort modéré prolongé dans le temps (marathon), il n'y aura pas de problème avec la disponibilité en oxygène (métabolisme aérobie)



Juste pour illustrer, sur ce schéma on peut voir qu'en fonction des différents sports on va avoir différents métabolismes et différents besoins en apport.

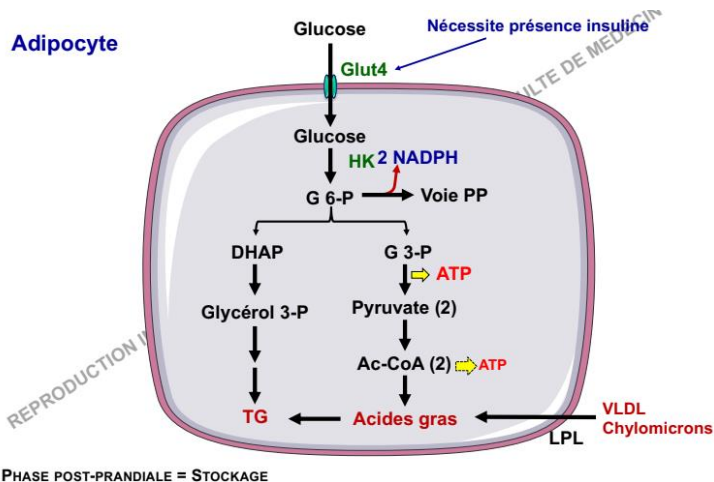
Également en fonction du métabolisme on n'utilisera pas les mêmes fibres musculaires (cette notion est +++++) :

-En aérobie on sollicitera plutôt **les fibres rouges** (endurance)

-En anaérobie on sollicitera **les fibres blanches** (sprint/culturisme)

Par exemple : lors d'un sprint on utilisera plutôt le **métabolisme**

B- Glycolyse Adipocytaire



Petite explication des schémas ☺

1- Dans la **cellule adipocytaire** comme pour les cellules musculaires, le glucose rentre par le transporteur **GLUT 4** (**insulinodépendant** #larépétitionlabase !). Également on va avoir la récupération des AG transportés par les VLDL (*mais vu plus tard dans la métabo lipidique no stress*)

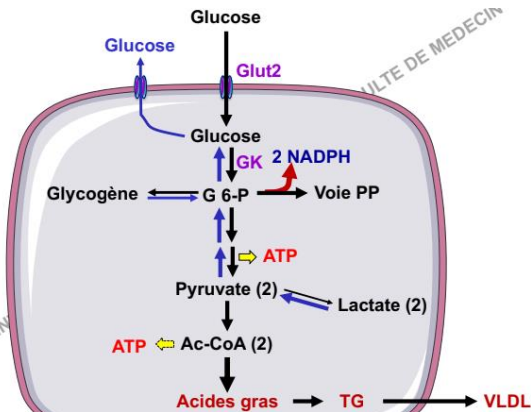
2- Ensuite le **glucose** est phosphorylé par **une hexokinase** et produit du **G6-P** qui va être surtout utilisé pour la lipogenèse donc pour stocker le glucose sous forme de graisse.

Nb : L'apport de glucose en forte concentration va être stocker sous forme de graisse au niveau du tissu adipeux !



C- Glycolyse Hépatique :

Foie



1- L'objectif de la **cellule hépatique** est complètement différente des autres cellules. Ici le glucose rentre dans la cellule par le **transporteur GLUT 2** qui a pour but de diminuer la glycémie dans le sang.

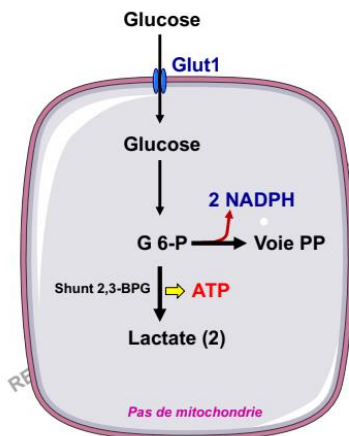
2- Ensuite ici le Glucose est phosphorylé par **la glucokinase** et produit du **G6-P** qui peut s'engager dans :

- La voie des **pentoses phosphates**
- **La GGG** afin de stocker le glucose sous forme de glycogène
- **La Glycolyse** pour produire du **pyruvate** principalement pour former de l'**Acétyl-CoA** qui va servir dans la **production d'Acide gras** qui seront convertis en **Triglycérides (TG)**. (vous le verrez en détail dans la métabo lipidique)

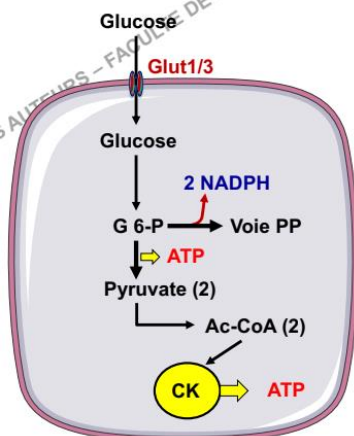
Le glucose est donc **stocké sous forme de réserve de glycogène** dans les cellules hépatique ou **transformé sous forme de réserve lipidique** qui va être envoyé au tissu adipeux afin de le stocker. (La cellule hépatique produit des lipides mais le stockage est fait **majoritairement par le tissu adipeux** !)

D- Autres Glycolyses :

Globule rouge



Cerveau



Dans la **cellule érythrocytaire**, le glucose rentre par le transporteur **GLUT 1**.

L'objectif est de faire la glycolyse, seule voie pour les GR qui va permettre de produire de l'énergie car → **PAS DE MITOCHONDRIE !**

Dans la **cellule nerveuse**, le glucose rentre par le transporteur **GLUT 1/3**.

Ici on aura la **production d'énergie par la glycolyse** et **couplage à la mitochondrie**.

Dédi-fiche : C'est déjà ma dernière fiche de la tut 'rentré 😊 mais pas la dernière du semestre ^ Tout au long du semestre l'équipe de bioch va vous bombarder de DM, de fiche récap et de fiche de cours qui arriveront beaucoup plus tard vous inquiétez pas !

Du coup déjà dédicace à toi qui viens de finir ce cours long et interminable mais hyper important ! Si tu ne comprends rien au début ce n'est pas grave, en relisant à tête reposée plusieurs fois cette fiche de cours ou les ronéos du verra très vite qu'on ne te demande pas 1 milliard de chose. Dedicace encore une fois à mon cœur Noémie <3 sans qui cette mise en page ne serait pas ouf 😊 et également elle a permis d'éviter que vous saigniez des yeux devant mon orthographe DEGEULASSE !

A la team Grosse moula des plages qui se reconnaîtront, c'est les meilleurs 😊 !!!

Et enfin à vous tous à la Tut'rentré, c'était un honneur et un grand plaisir de donner cours à vous tous !

Grosse Biz à toute la Team Tutorat et aussi tous ce que je connais à Humanice !

C'était Nicolactate pour vous servir 😊 (lol)