

MODULE : ENZYMOLGIE ET BIOCHIMIE METABOLIQUE

PARTIE II : BIOCHIMIE METABOLIQUE

---

## CHAPITRE I : METABOLISME DES GLUCIDES

A-LA GLYCOLYSE

B-LE CYCLE DE KREBS

C-LA VOIE DES PENTOSE-PHOSPHATES

D-LA NEOGLUCOGENESE

# Métabolisme des glucides

## Généralités

### Définition du métabolisme :

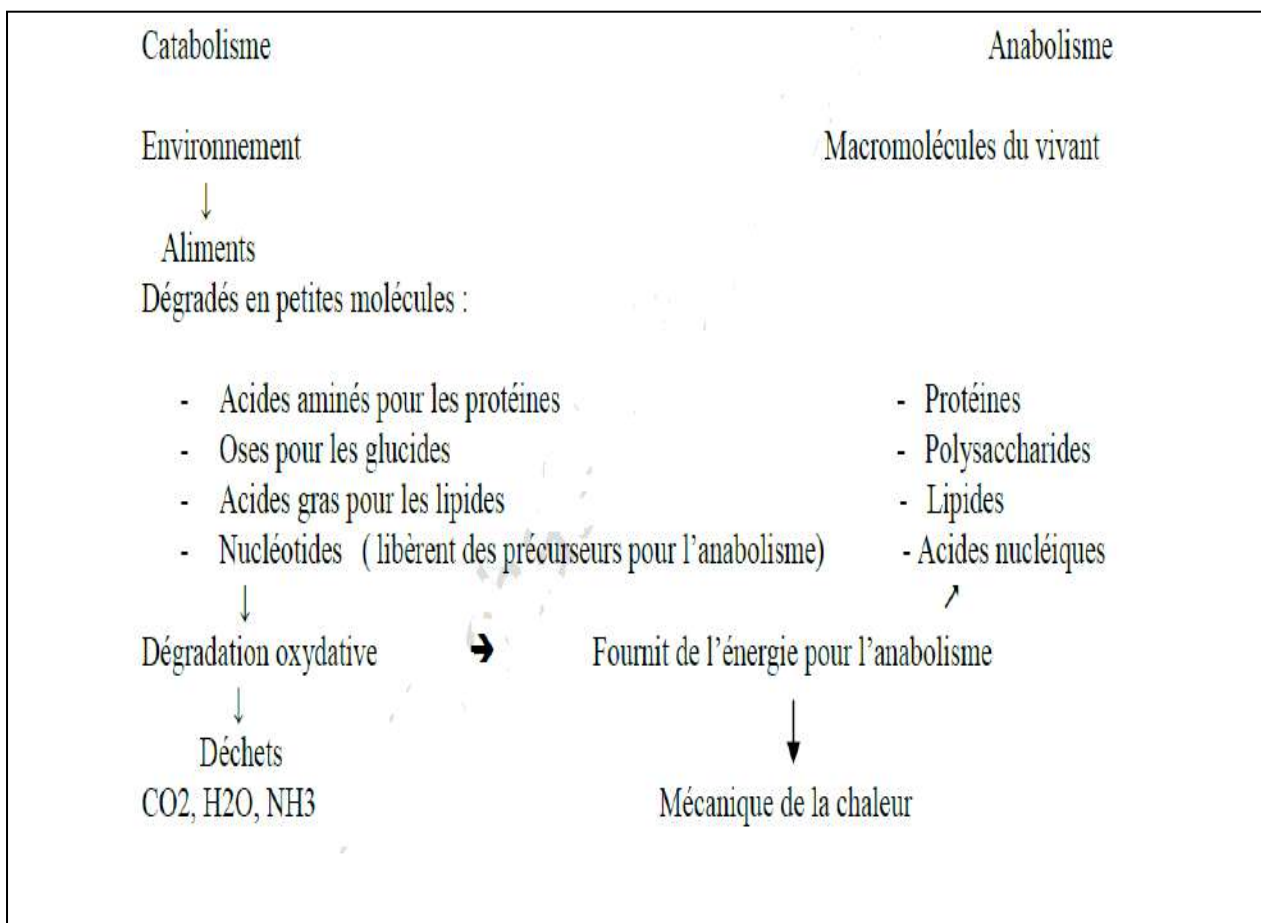
Terme général désignant toutes les réactions par lesquelles les cellules d'un organisme produisent et utilisent l'énergie, maintiennent leur identité, et se reproduisent. Toutes les formes de vie, depuis les algues unicellulaires jusqu'aux mammifères, dépendent de centaines de réactions métaboliques simultanées et précisément régulées, pour leur permettre de survivre, de la conception à la mort, en passant par la croissance et la maturité. Chacune de ces réactions est initiée, contrôlée et achevée par des enzymes ou des catalyseurs chimiques spécifiques, et chaque réaction est coordonnée avec de nombreuses autres réactions à travers l'organisme

### Grandes classes de voie métabolique

Les 2 grandes classes de voie métabolique sont :

- **Le catabolisme** : Ensemble des processus du métabolisme qui permettent, dans la matière vivante, la réduction des corps organiques complexes en éléments simples, avec libération d'énergie. Il s'effectue au la respiration et des fermentations.

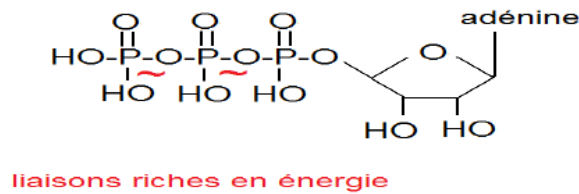
- **L'anabolisme** : Ensemble des processus du métabolisme qui permettent l'assimilation des nutriments et leur utilisation en vue d'élaborer la matière vivante. L'anabolisme est le métabolisme qui permet à la cellule de synthétiser les substances indispensables à sa vie et à sa fonction. Cette synthèse s'effectue à partir des matériaux que la cellule a absorbés du milieu extérieur et de l'énergie dégagée par le catabolisme ou provenant de l'extérieur (cas de la photosynthèse).



## Les transferts d'énergie

Les transferts d'énergie sont réalisés par des transporteurs activés.

### 1. L'ATP



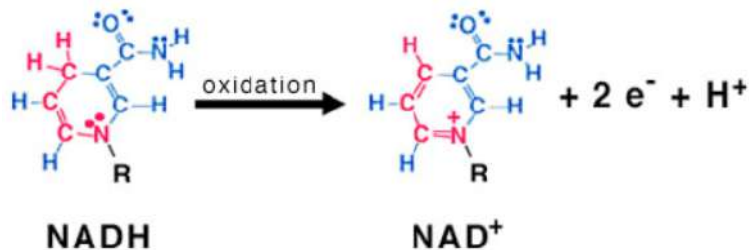
C'est la molécule universelle de transport d'énergie. C'est en quelque sorte « l'unité monétaire internationale de l'énergie ». Elle est directement utilisable. Il y a deux liaisons riches en énergie. Elles stockent l'énergie et la relarguent par hydrolyse.



### 2. NADH ET FADH<sub>2</sub>

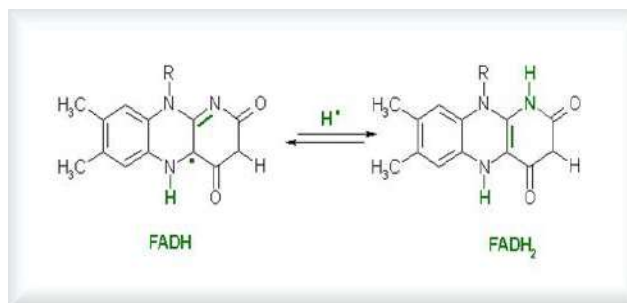
NADH et FADH<sub>2</sub> sont des intermédiaires activés qui réalisent le transport d'électrons riches en énergie.

- **NAD<sup>+</sup>** est la nicotinamide adénine dinucléotide (dérivé de la vitamine PP ou B3)



NADH est la forme activée réduite.

- **FAD** est la flavine adénine dinucléotide. FADH<sub>2</sub> est la riboflavine qui dérive de la vitamine B2.

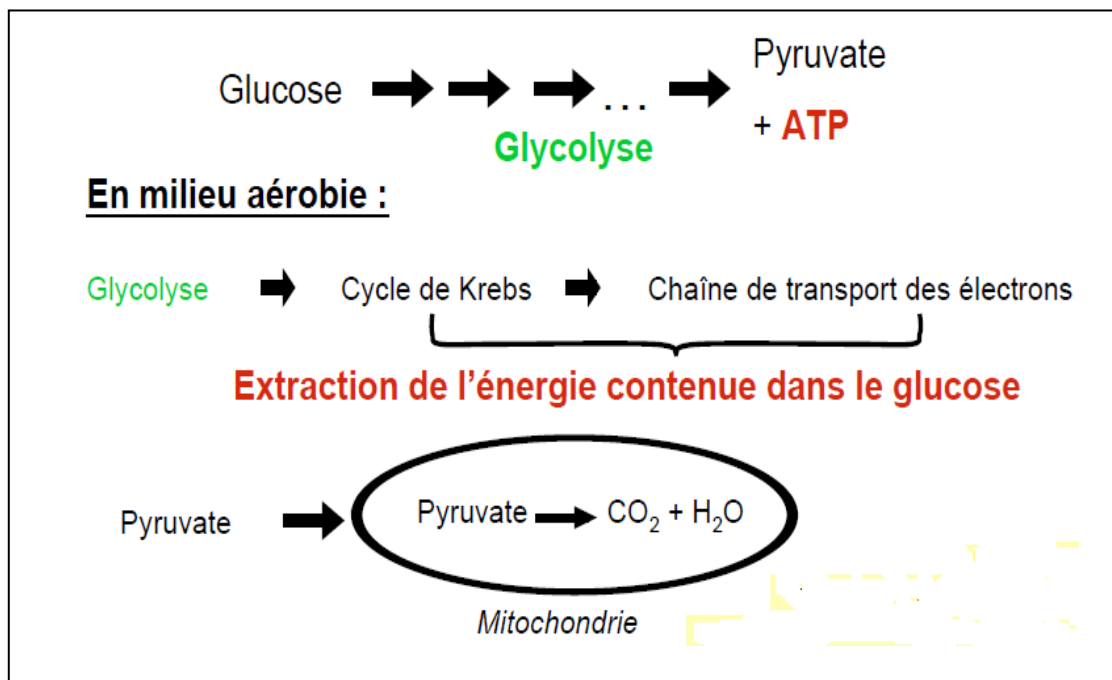


## A. La Glycolyse :

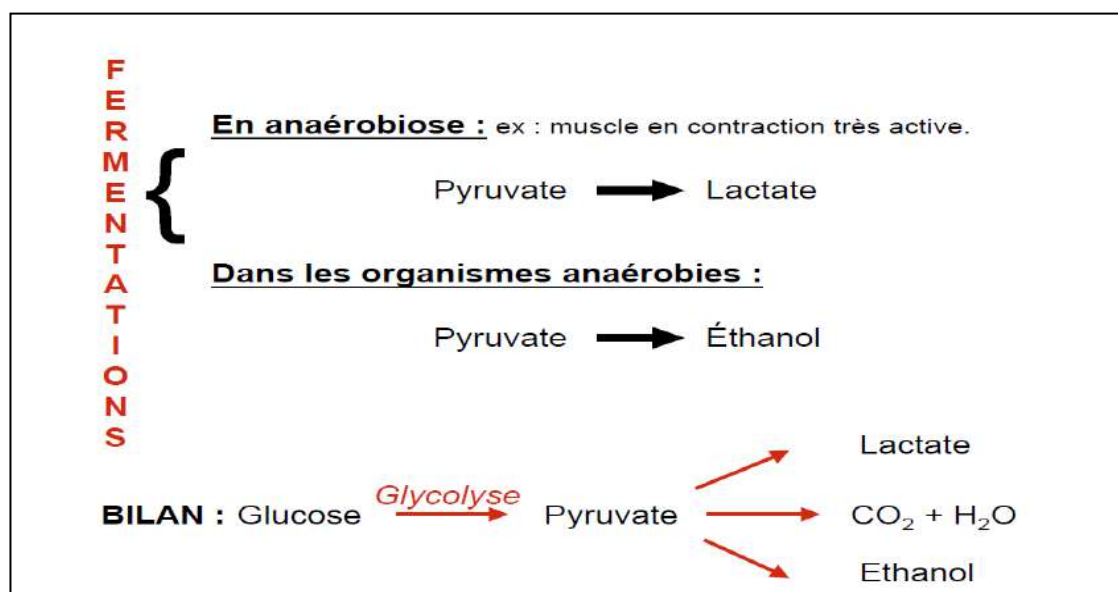
### I- Définitions

La **glycolyse** ou **voie d'Embden-Meyerhof** est une voie métabolique d'assimilation du glucose et de production d'énergie. Elle se déroule dans le cytoplasme (ou cytosol) de la cellule. Comme son nom l'indique elle nécessite du glucose et a pour produit du pyruvate. Ce dernier peut soit entrer dans le cycle de Krebs, qui se déroule dans la mitochondrie des eucaryotes ou le cytoplasme des bactéries en aérobiose, soit être métabolisé par fermentation en anaérobiose, pour produire par exemple du lactate ou de l'éthanol.

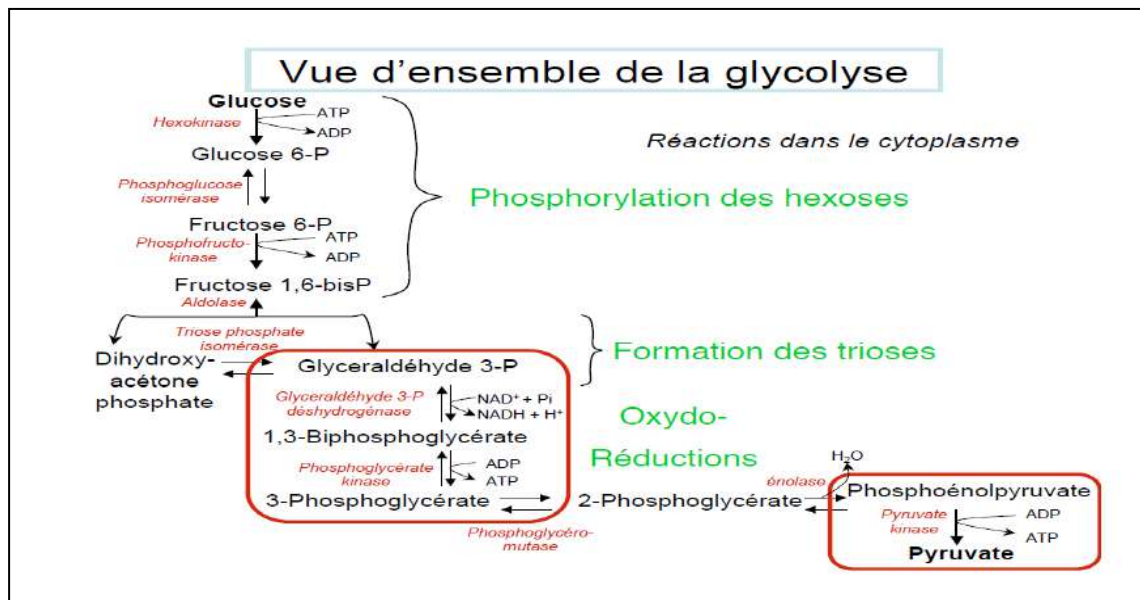
#### - En milieu Aérobie :



#### - En Milieu Anaérobie

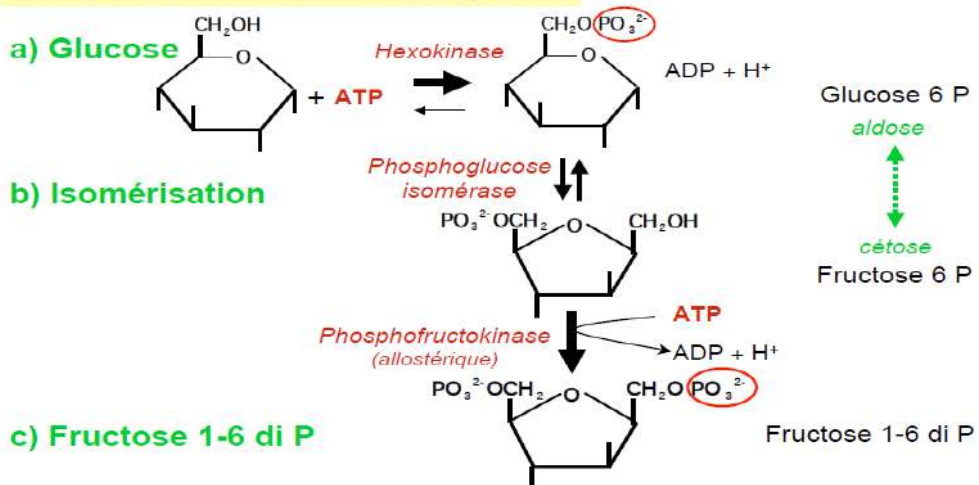


## - Vue d'ensemble de la Glycolyse



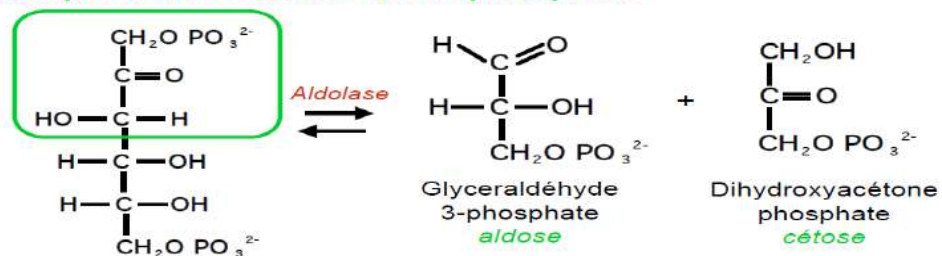
## II- Les différentes étapes de la glycolyse

### 1. Glucose $\rightarrow \rightarrow \rightarrow$ Fructose 1,6-di P

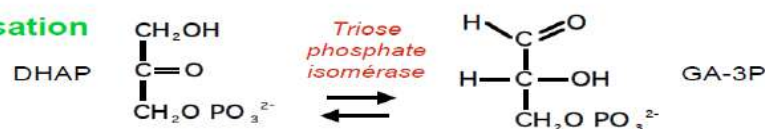


### 2. Formation de 2 Glyceraldéhyde 3-phosphate

#### a) Coupure d'1 Fructose 1,6-bisphosphate

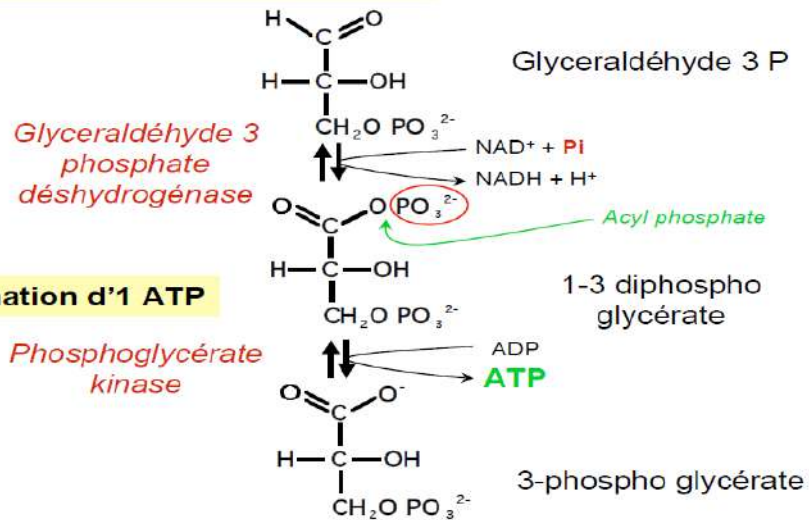


#### b) Isomérisation



**Bilan :** Fructose 1,6 di-P  $\rightleftharpoons$  2 glyceraldéhyde 3-P

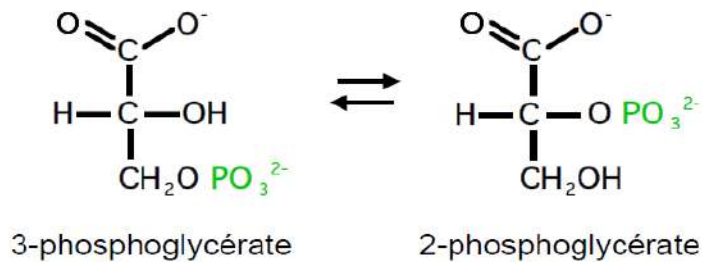
### 3. Conversion d'1 GA 3 P → 1,3 DG



### 4. Formation d'1 ATP

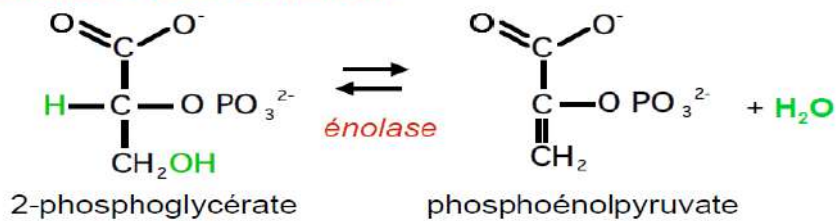
### 5. Formation de pyruvate et production d'un second ATP

#### a) Réarrangement intramoléculaire

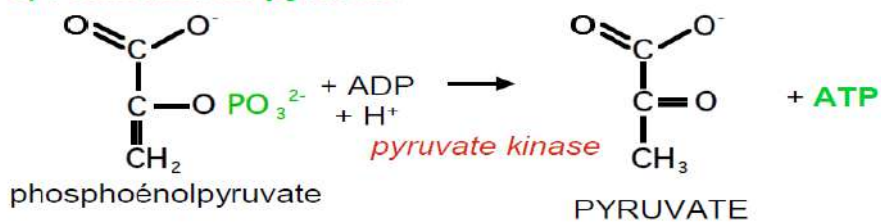


*Phosphoglycéromutase*

#### b) Enolisation (déshydratation)

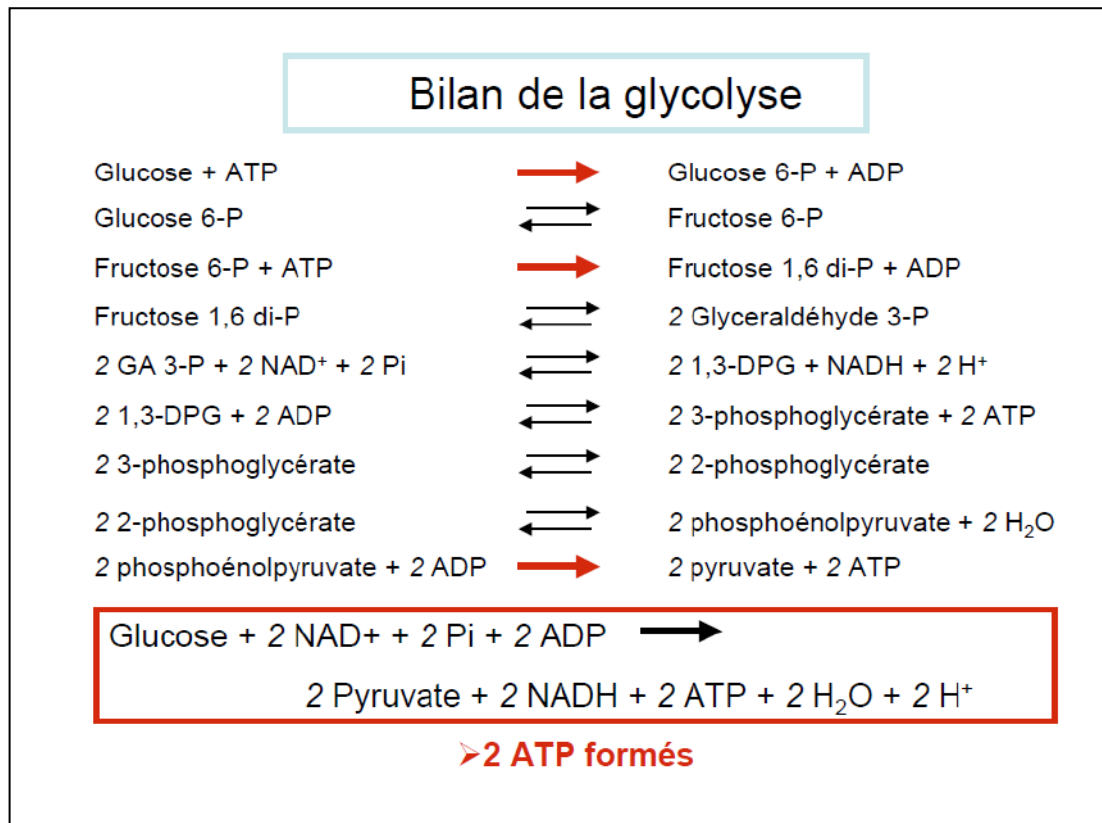


#### c) Formation du pyruvate

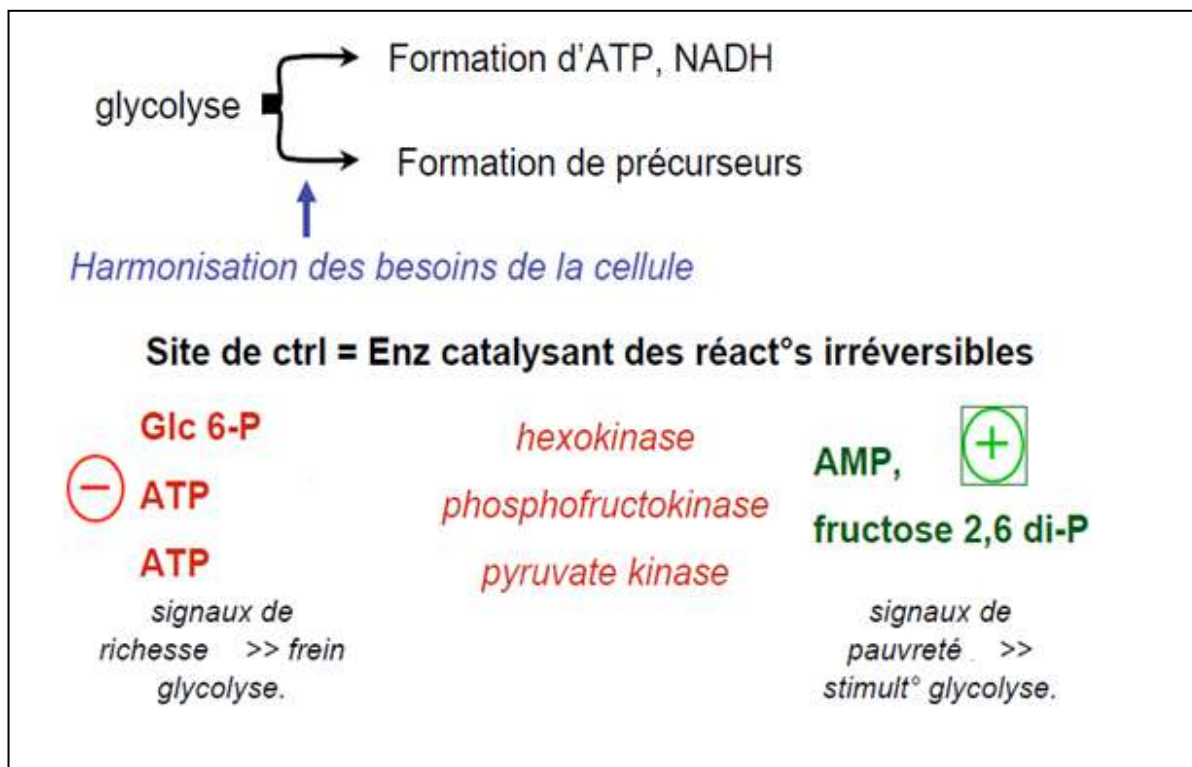




## - Bilan de la Glycolyse



## III- Régulation de la Glycolyse

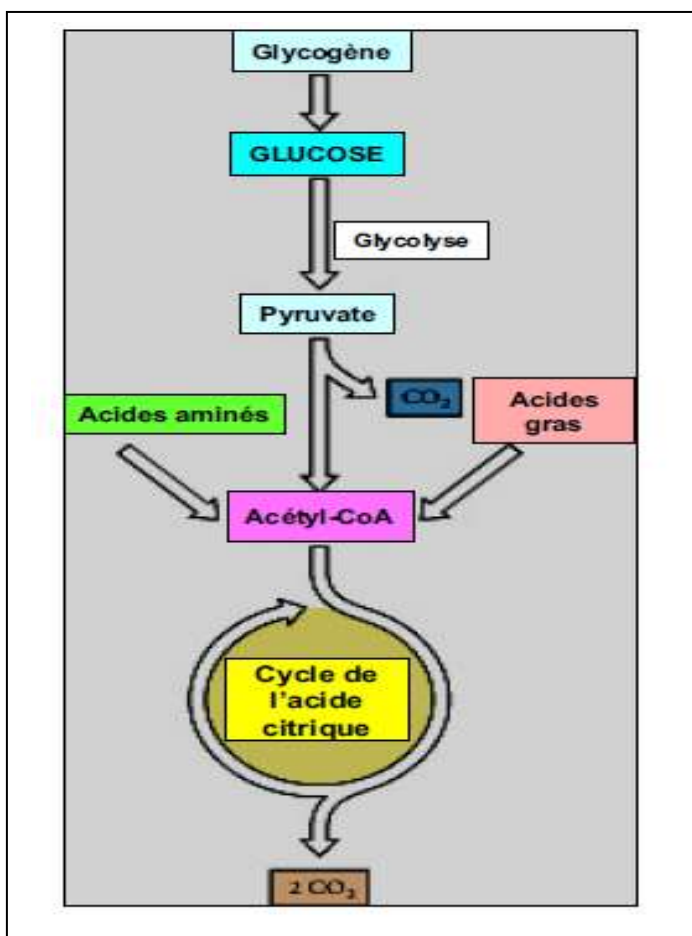


## B- Cycle de Krebs ou de l'acide citrique

### I-Introduction

Le cycle de Krebs (ou de Szent-Györgyi et Krebs, ou encore cycle de l'acide citrique) est une voie métabolique ayant lieu dans toutes les cellules, au niveau du cytoplasme pour les bactéries, ou de la mitochondrie chez les eucaryotes. Le cycle de Krebs participe au métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, mais il est surtout connu pour permettre la production d'énergie cellulaire sous forme de molécule de **GTP (Guanosine 5'triphosphate)**. Il en produit une par cycle, à partir d'une molécule de **GDP(Guanosine 5' diphosphate)**.

### - Cycle de Krebs



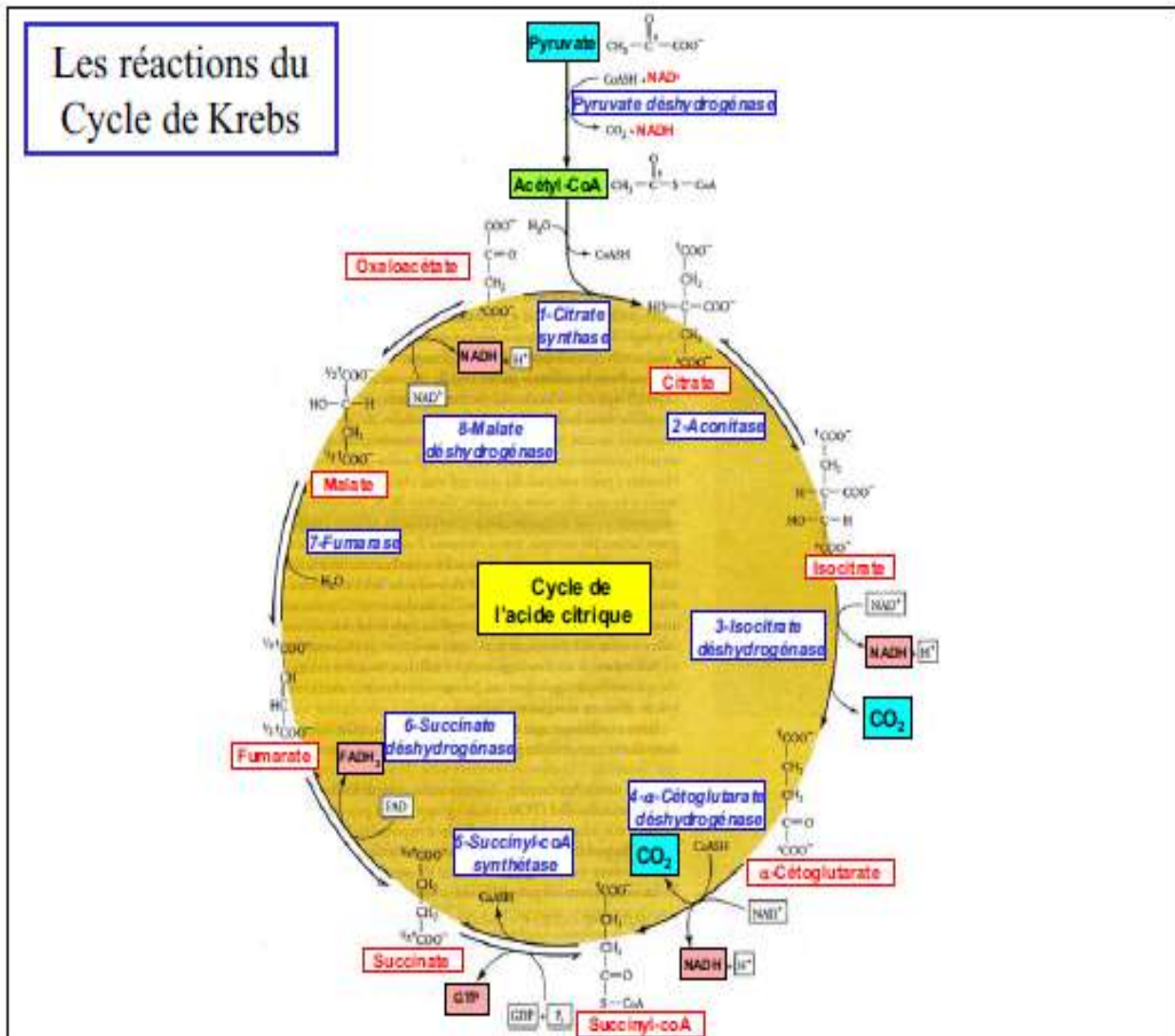
- Le cycle de Krebs est la voie terminale d'oxydation du glucose et d'autres molécules énergétiques (acides aminés, acides gras).
- L'Acétyl-CoA est l'intermédiaire commun de dégradation de glucides, acides aminés et acides gras et la molécule qui entre dans le cycle.

### II- Les différentes réactions du cycle de Krebs

- ✓ Le cycle comporte 8 réactions enzymatiques nécessaires pour la complète oxydation de l'acétyl-CoA (C<sub>2</sub>) et la récupération de l'énergie sous forme de NADH, FADH<sub>2</sub> et GTP.
- ✓ Un autre substrat, l'oxaloacétate (C<sub>4</sub>) est utilisé par la première réaction et entièrement régénéré par la dernière.
- ✓ NADH, FADH<sub>2</sub> sont molécules réduites riches en énergie utilisées en suite pour la



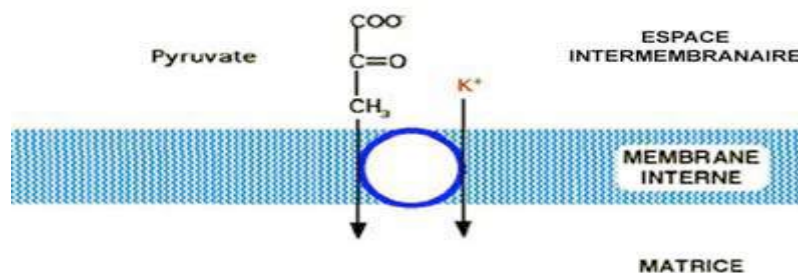
- production d'ATP
- ✓ 1 GTP = 1 ATP



### 1- Entrée du pyruvate dans la mitochondrie

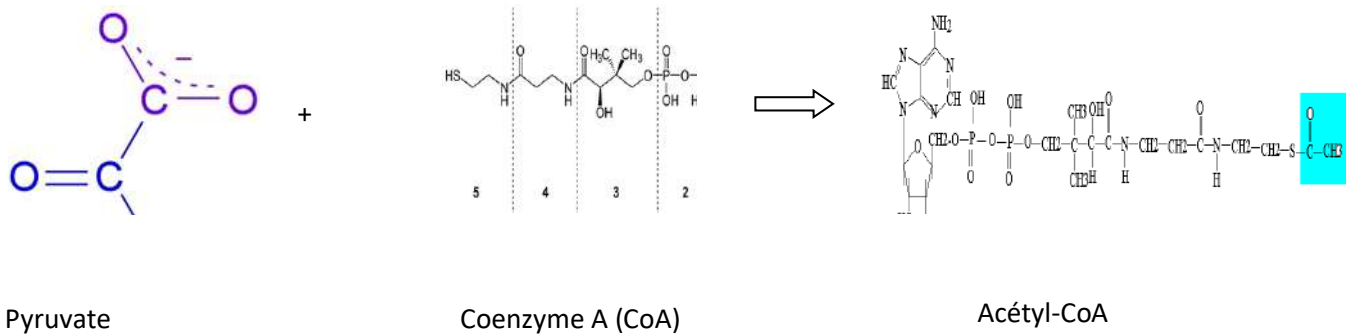
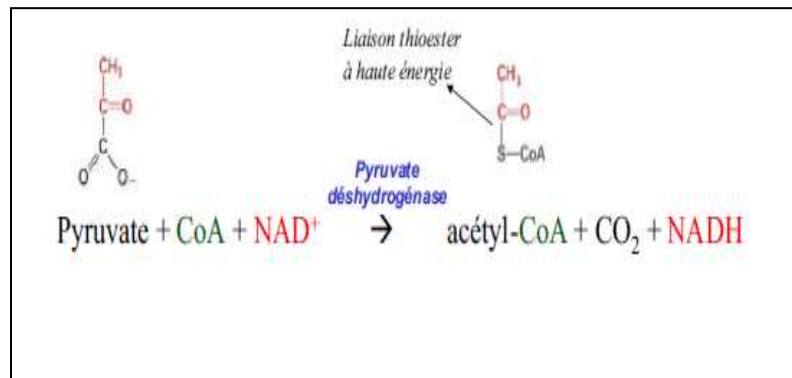
En présence d'oxygène la chaîne respiratoire mitochondriale fonctionne et établit un gradient de protons à travers la membrane interne. Une protéine membranaire transporteuse d'anions organiques transporte le pyruvate à travers la membrane interne en même temps qu'un ion Potassium chargé positivement en utilisant l'énergie de retour de cette charge positive (ion Potassium) vers la matrice (chargée négativement).

#### *Entrée du pyruvate*



## 2-Synthèse de l'acétyl-CoA

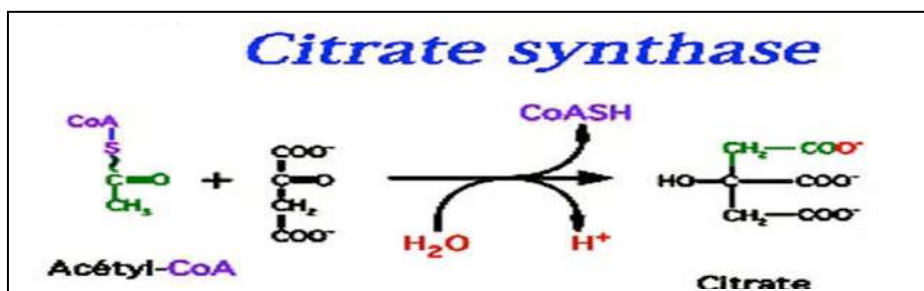
Après l'entrée du pyruvate dans la matrice de la mitochondrie, sa décarboxylation oxydative est réalisée par la *pyruvate déshydrogénase* avec formation d'une molécule énergétiquement activée (acétyl-CoA) et NADH.



## 3-Les réactions du cycle de krebs

### Etape 1 : la synthèse du citrate par la Citrate synthase

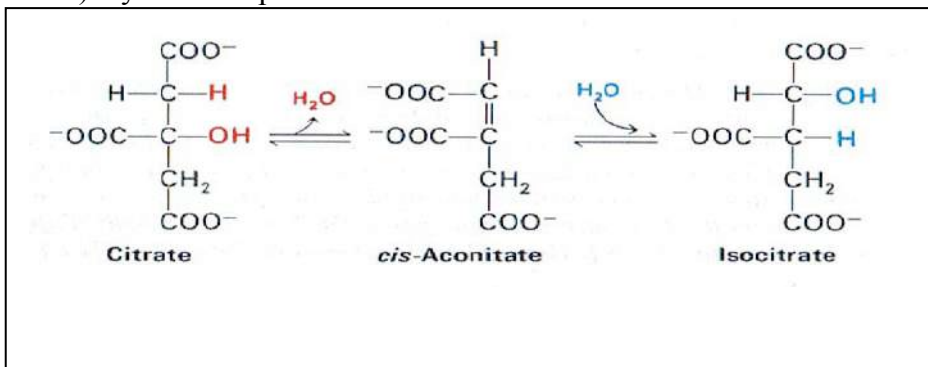
- ✓ La citrate synthase est le premier des 8 enzymes du cycle de Krebs et catalyse l'addition de l'acétyl-CoA sur le groupe carbonyle de l'oxaloacétate (un cétone).
- ✓ Le produit final est le citrate, un composé de 6 Carbones.
- ✓ La réaction est très exergonique et ça lui permet de se produire facilement même lorsque la concentration d'oxaloacétate est basse dans la mitochondrie. Mais en conséquence, la réaction est irréversible.



### Etape 2: Aconitase, isomérisation du citrate

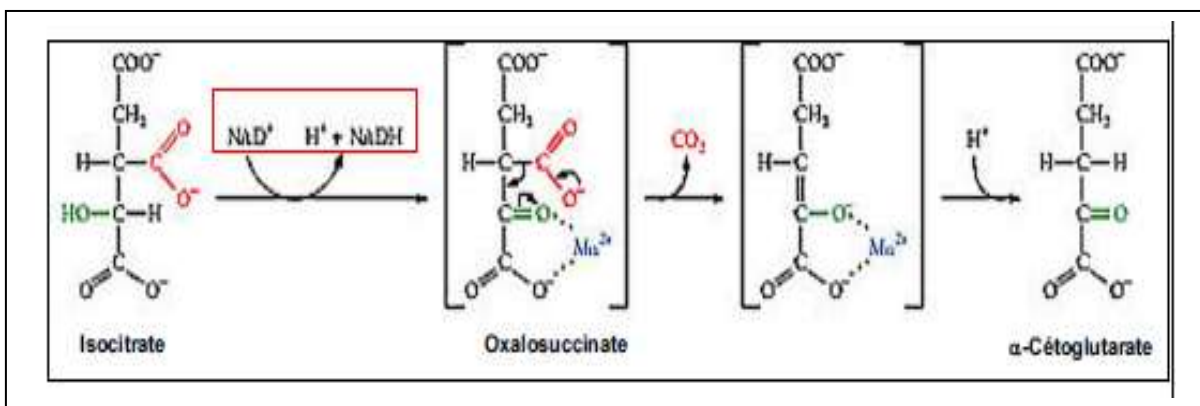
Le citrate est isomérisé en isocitrate par l'enzyme *aconitase* pour permettre la suivante décarboxylation. Deux étapes:

- 1) Déshydratation pour former cis-Aconitate
- 2) Hydratation pour former isocitrate

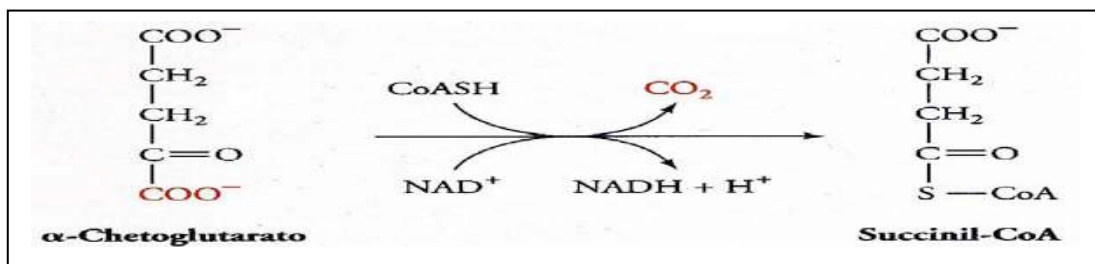


La réorganisation du citrate en isocitrate est suivie de deux phases consécutives de **décarboxylation oxydative** avec production de **NADH**.

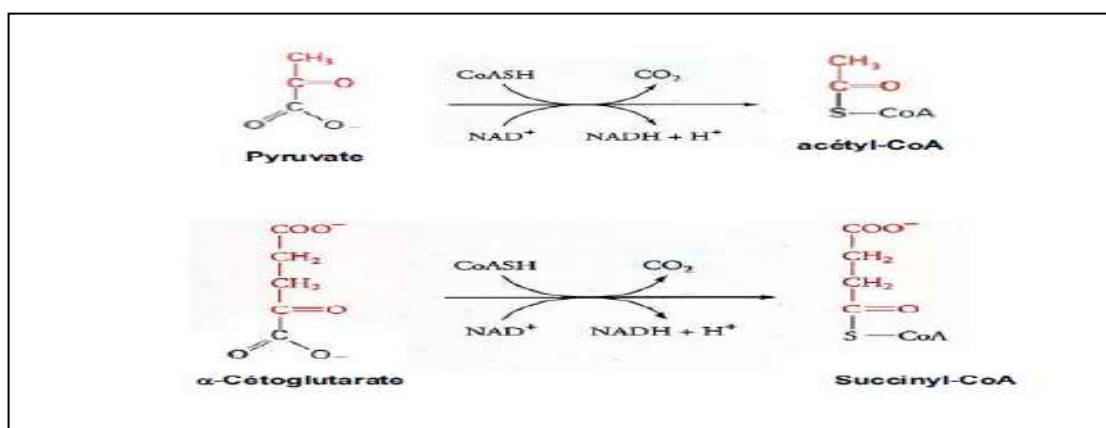
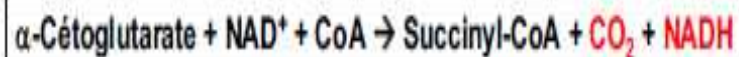
### Étape 3: Isocitrate déshydrogénase (Le manganèse (Mn<sup>++</sup>) est cofacteur de la réaction)



### Étape 4: α-Cétoglutarate déshydrogénase

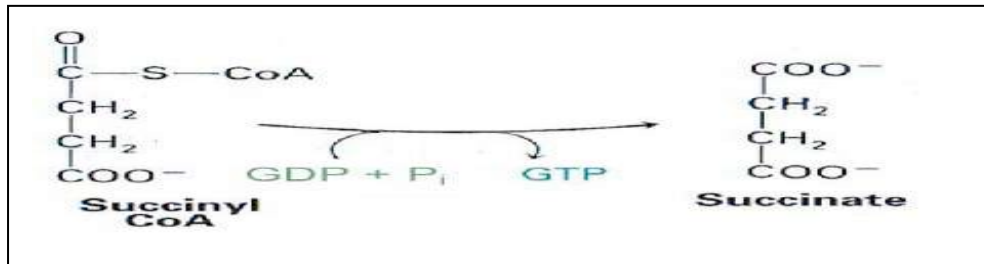


La deuxième décarboxylation oxydative porte à la formation d'une autre molécule de NADH riche en énergie.



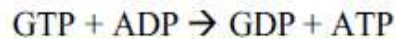
### Étape 5: Succinyl-CoA synthétase, phosphorylation au niveau du substrat

La Succinyl-CoA synthétase (le nom de l'enzyme vient de la réaction inverse) utilise la liaison riche en énergie du succinyl-CoenzymeA pour synthétiser du GTP à partir de GDP et phosphate inorganique.



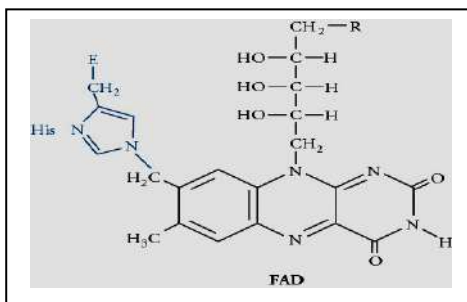
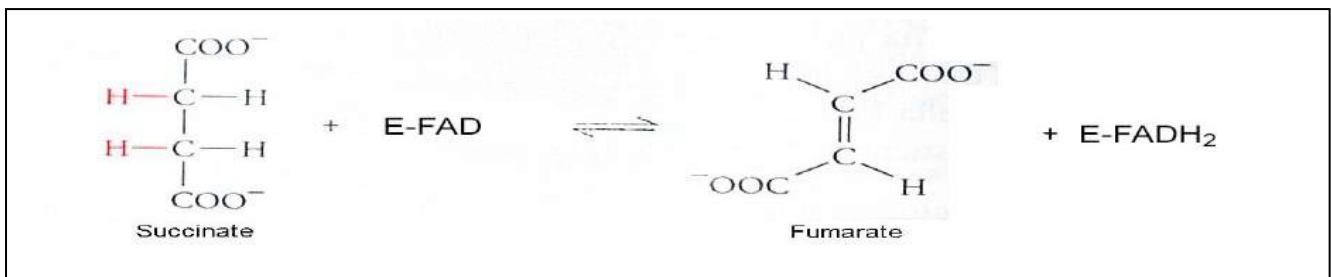
Cette étape (réversible) est la seule du cycle à fournir directement une liaison riche en énergie

Le GTP peut facilement transférer son  $\gamma$ -phosphoryle à l'ADP grâce à l'enzyme nucléoside diphosphokinase:



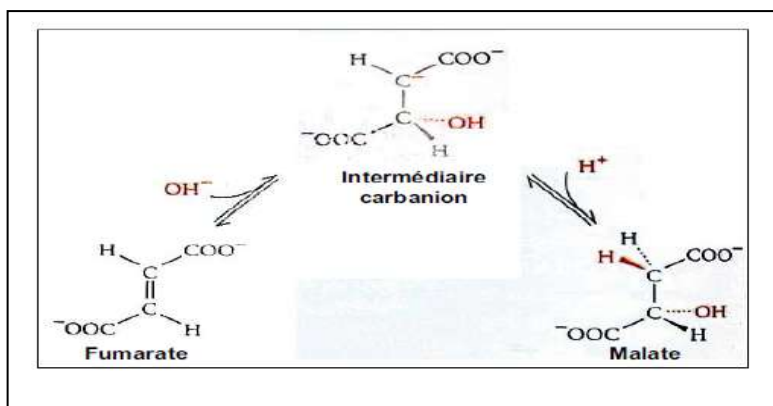
### Étape 6: Succinate déshydrogénase

Le Succinate est oxydé en fumarate par la *succinate déshydrogénase*, une protéine de la membrane interne liant le cofacteur FAD (flavine adénine dinucléotide). Le FAD est utilisé dans cette réaction redox, car l'énergie d'oxydation du succinate en fumarate (alcane  $\rightleftharpoons$  alcène) n'est pas suffisamment exergonique pour la réduction du NAD<sup>+</sup> en NADH.



- ✓ Le **FADH<sub>2</sub>** a un rôle similaire à celui-ci du NADH (molécule riche en énergie utilisée pour la production suivant d'un gradient de pH et donc d'ATP), mais il a un coefficient redox moins négatif que le NADH.

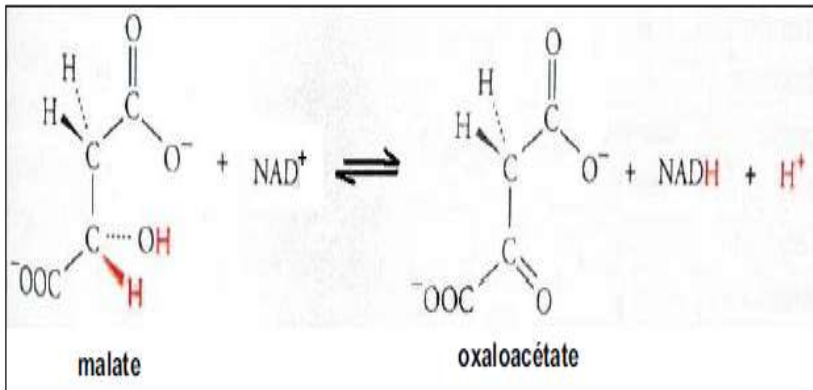
### Étape 7: Fumarase (fumarate hydratase)



-La fumarase catalyse l'addition d'une molécule d'eau sur le fumarate et produit spécifiquement le L-malate. La réaction est faiblement exergonique et réversible.



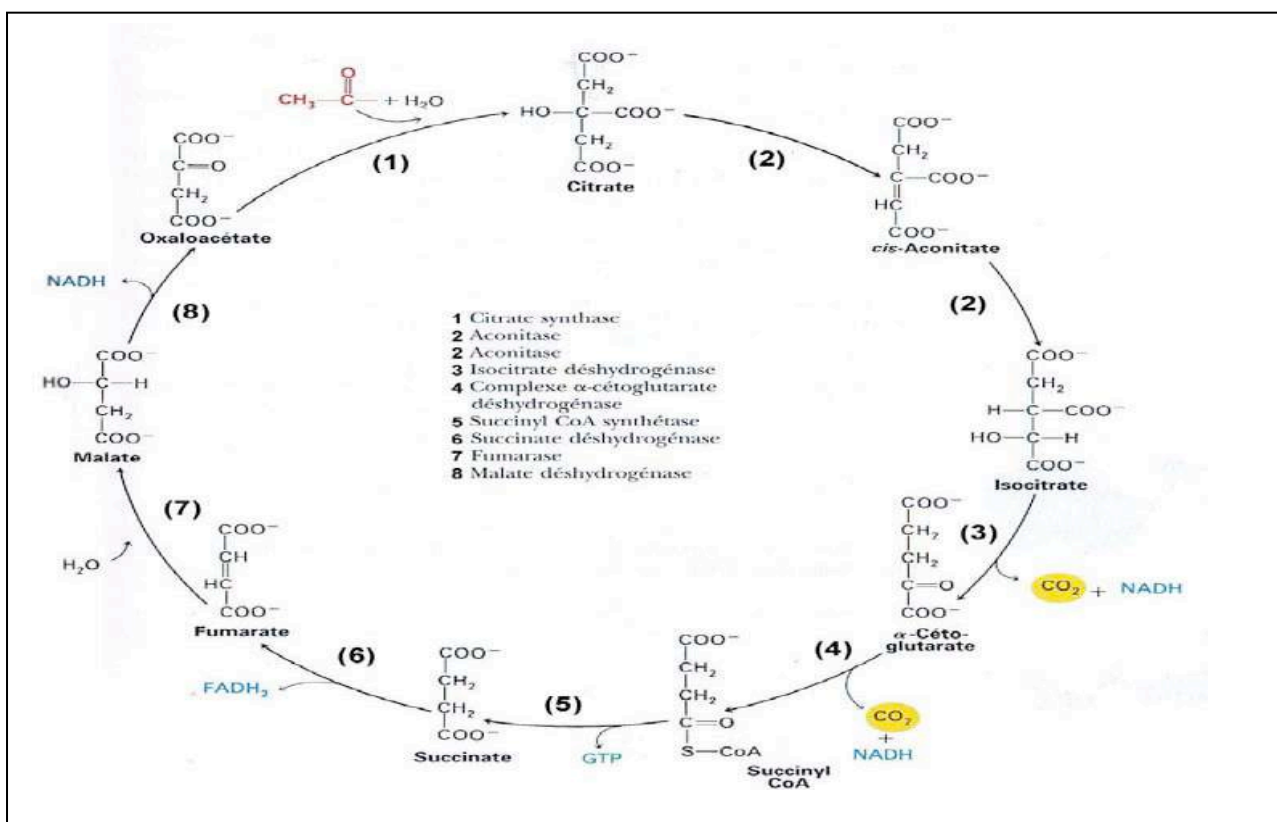
## Étape 8: Malate déshydrogénase



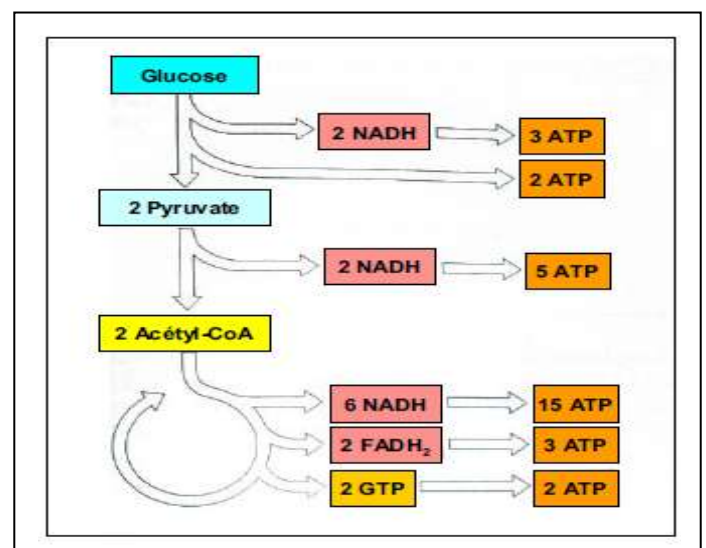
-La malate déshydrogénase est le dernier enzyme du cycle.

-Il catalyse l'oxydation du malate en oxaloacétate, couplée à la réduction du  $\text{NAD}^+$  en  $\text{NADH}$  et libère un proton.

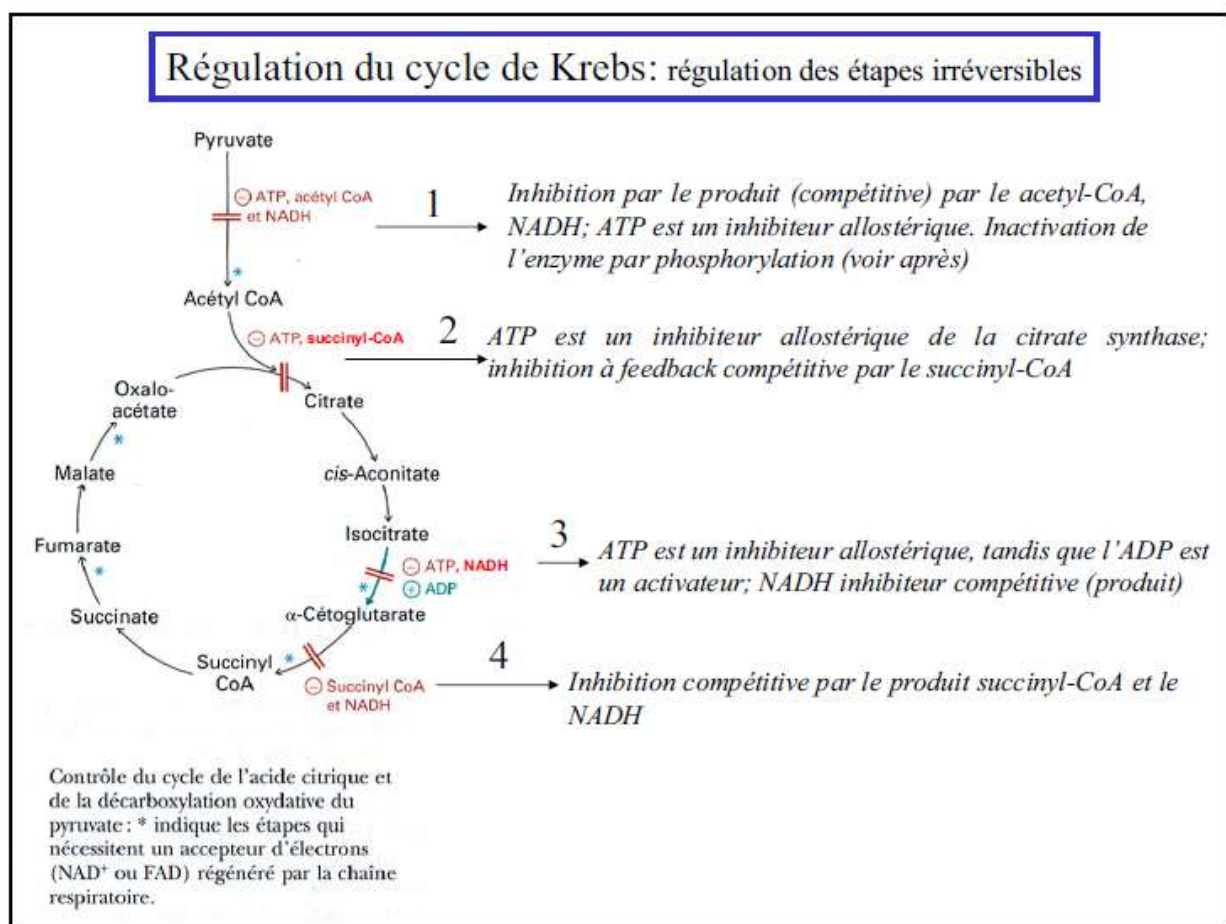
## 4-Bilan du Cycle de Krebs



- ✓ La complete oxydation du glucose donne environ **30 ATP**.
- ✓ La transformation de l'énergie du  $\text{NADH}$  et  $\text{FADH}_2$  en ATP est réalisée par le processus appelé « **phosphorylation oxydative** ».
- ✓ Le  $\text{NADH}$  de la glycolyse donne moins d'ATP que ceux-ci du cycle de Krebs parce que son transport dans le mitochondrie demande de l'énergie.
- ✓ On peut trouver différents valeurs pour ce bilan (entre 30 et 38 ATP).



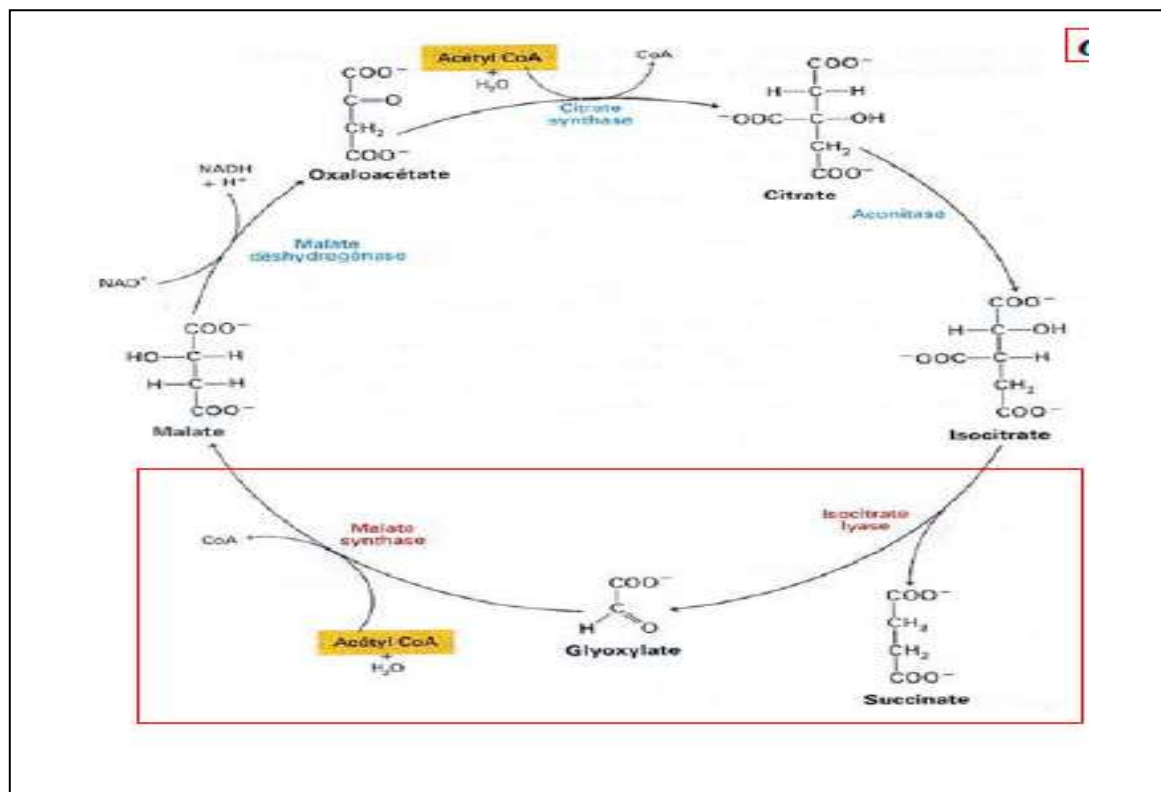
## 5- Régulation du cycle de Krebs: régulation des étapes irréversibles



## 6- Cycle du Glyoxylate ( Végétaux et Bactéries)

Le Cycle du Glyoxylate permet l'utilisation de l'acétyl-CoA pour le développement

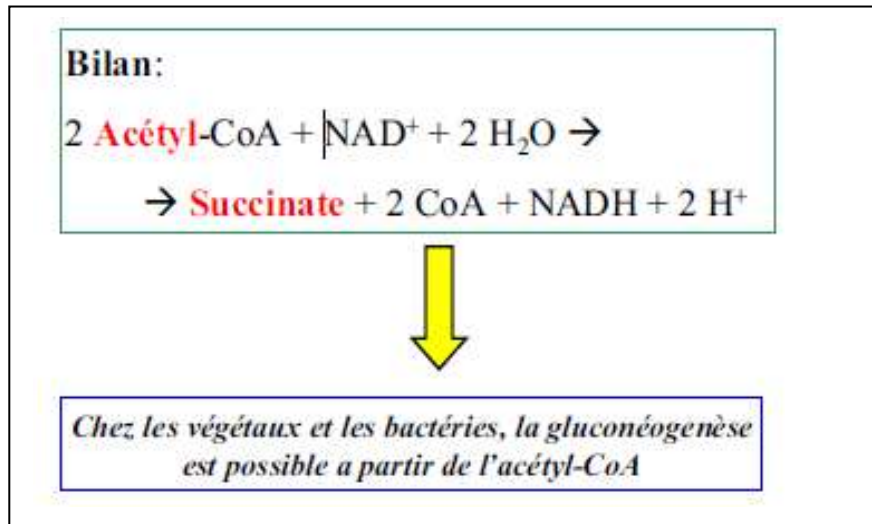
- ✓ Chez les végétaux et un grand nombre de bactéries.



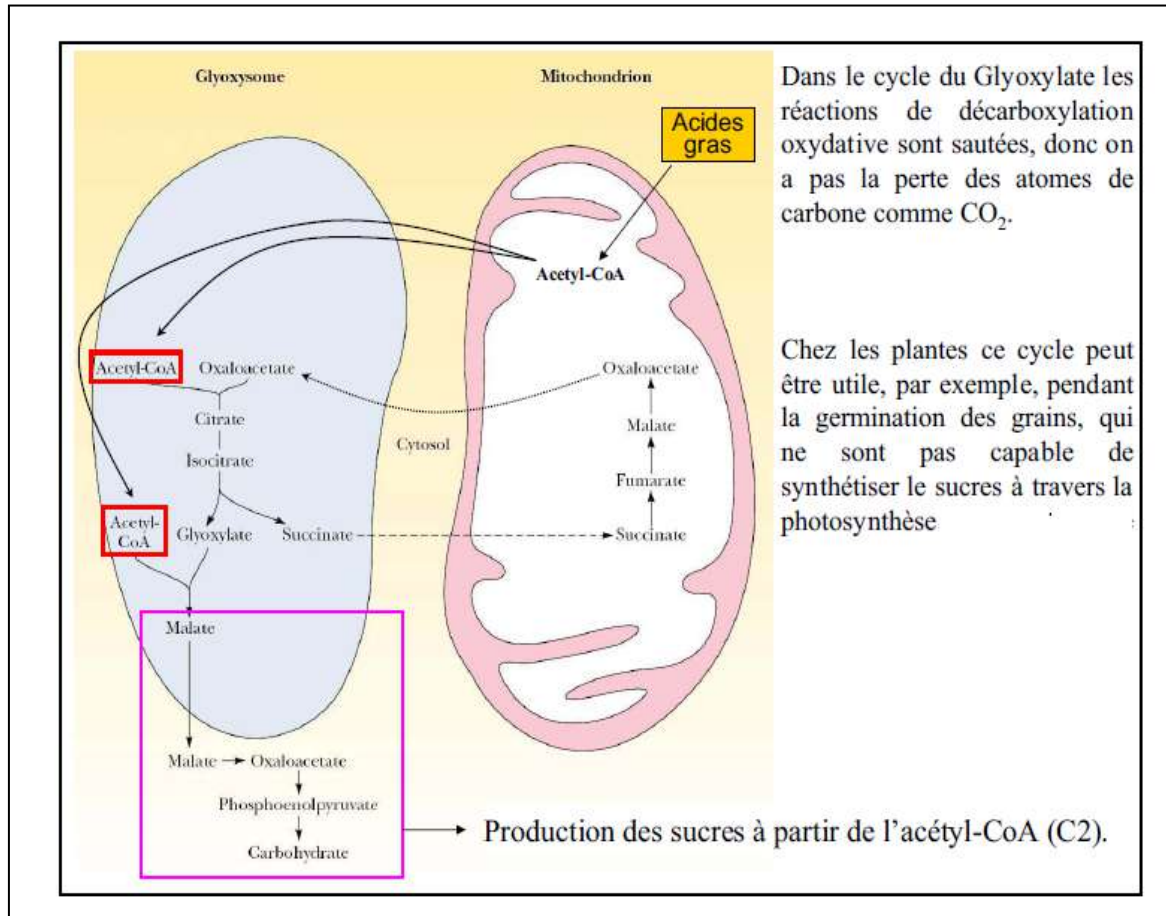


Chez les végétaux et un grand nombre de bactéries :

- Différemment du cycle de Krebs, il n'y a pas de décarboxylation de l'isocitrate, mais son clivage en glyoxylate et succinate (par l'*isocitrate lyase*).
- la *malate synthase* permet la synthèse d'un composé à 4 atomes de carbone à partir du glyoxylate et l'acétyl-CoA (C2).



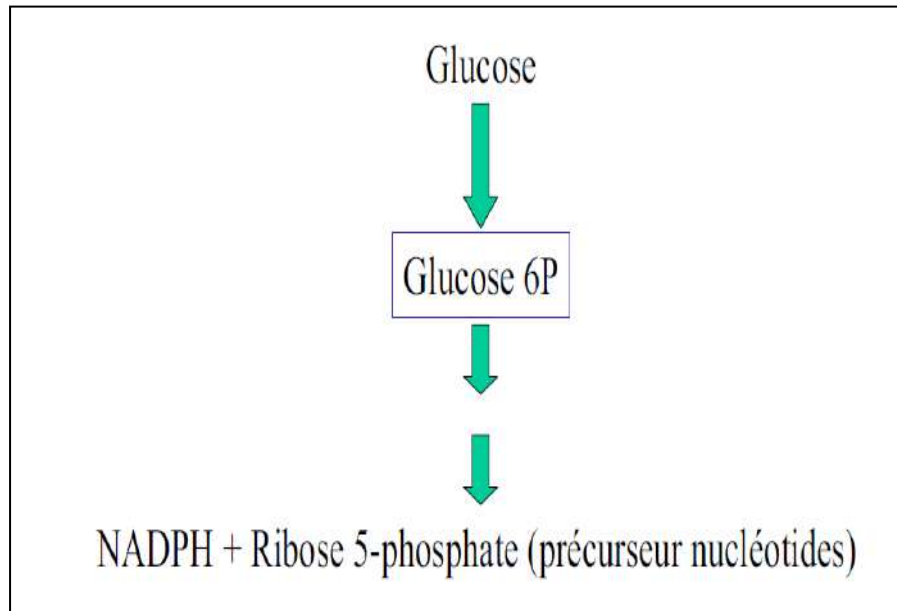
Quelques réactions du cycle chez les végétaux se produisent dans les glyoxysomes.



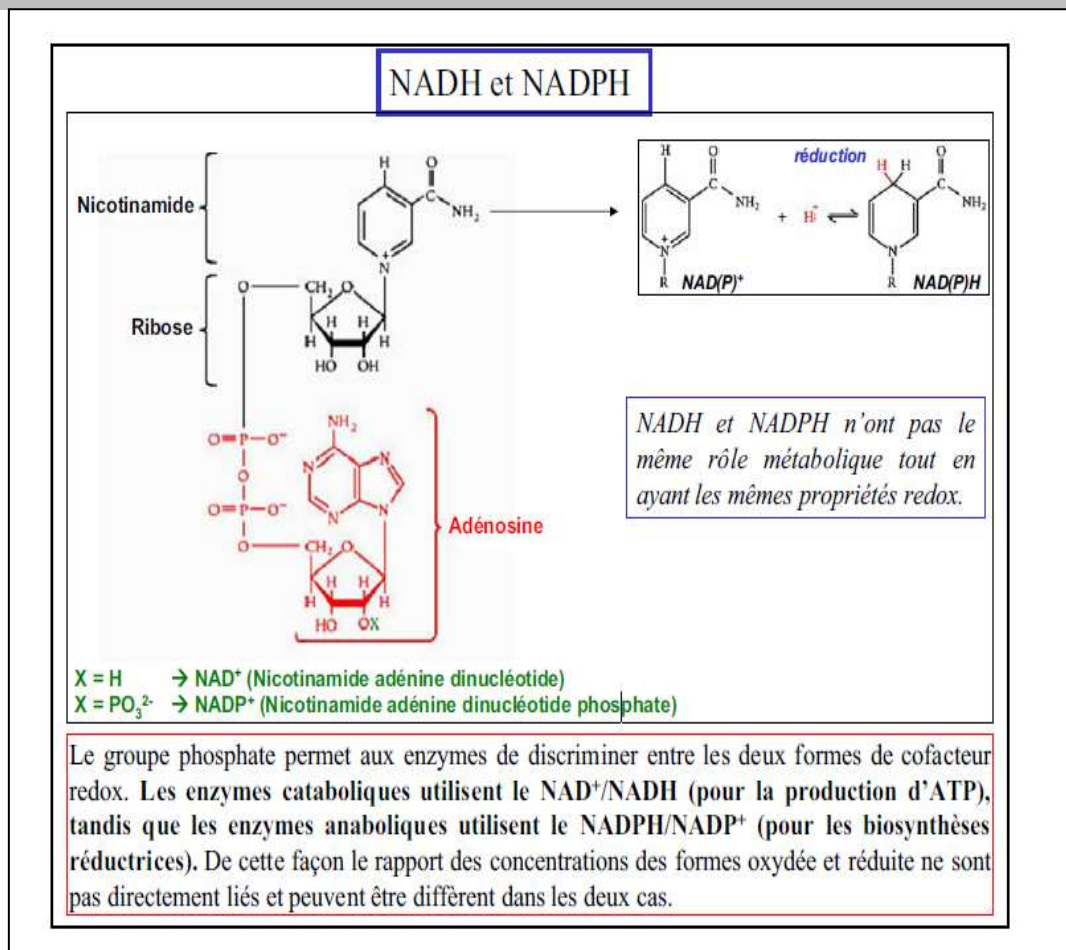
## C- La voie des pentoses phosphates

### 1-Introduction

- ✓ Comme la glycolyse a son rôle métabolique principal dans la production d'ATP, la voie des pentoses phosphates a le rôle métabolique de produire le pouvoir réducteur (NADPH) pour les réactions anaboliques en oxydant le glucose 6-phosphate. En plus ses intermédiaires et produits sont à la base de la biosynthèse d'importants métabolites nécessaires à la biosynthèse de l'ADN, de l'ARN et d'autres.



### ✓ NADH et NADPH



✓ Pourquoi deux cofacteurs type NAD plutôt qu'un seul?

GAP (un aldose)

Glycéraldéhyde 3P  
déshydrogénase (GAPDH)

1,3-bisphosphoglycerate (1,3 BPG)

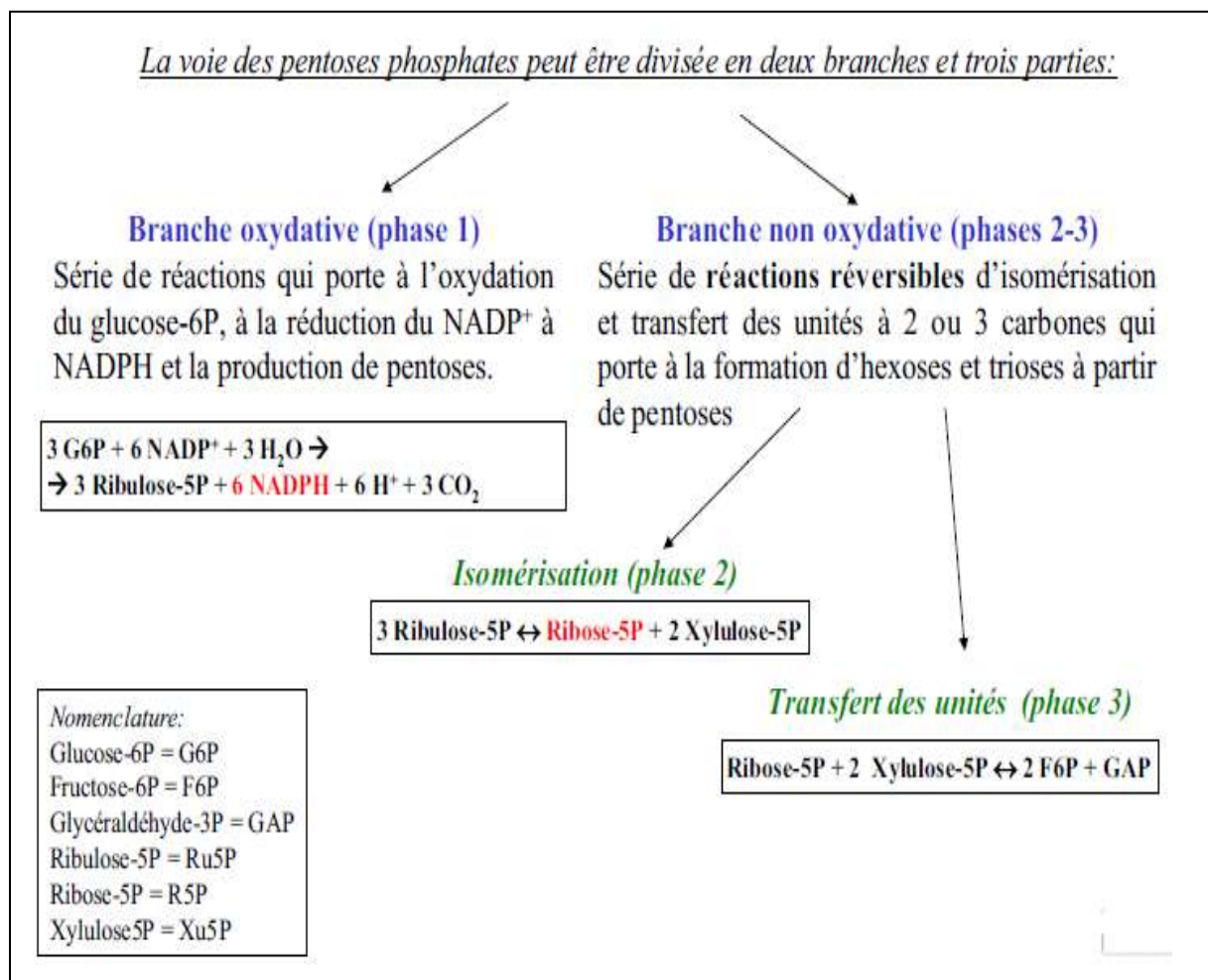
Prenons une réaction catabolique:  
pour que elle puisse avancer il faut que la concentration de  $\text{NAD}^+$  soit forte et celle de  $\text{NADH}$  soit faible. Dans le cas contraire la réaction procédera à l'envers.

Pour une réaction anabolique quelconque:  
réactif +  $\text{NADPH} \leftrightarrow$  produit +  $\text{NADP}^+$

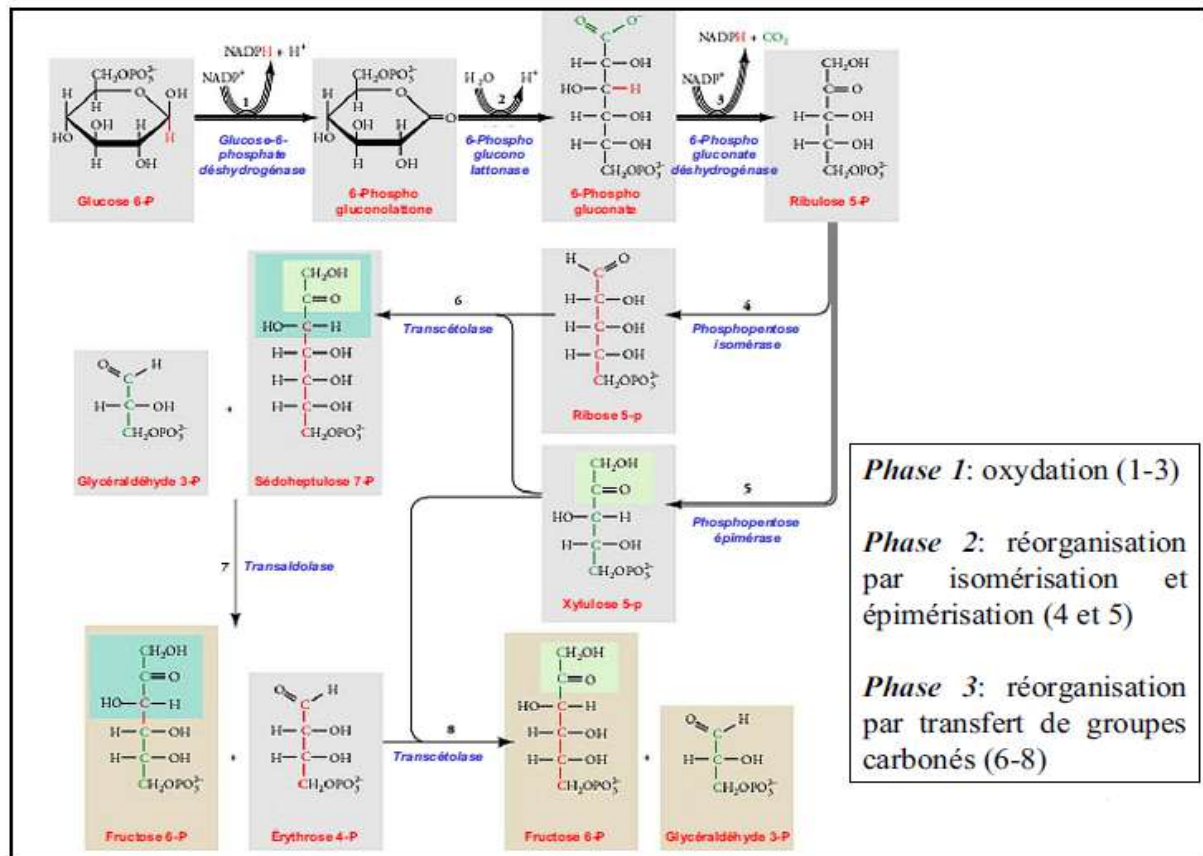
la concentration de  $\text{NADPH}$  doit être forte et celle de  $\text{NADP}^+$  doit être faible ( $\text{NADH}/\text{NAD}^+=0.01$ ;  $\text{NADPH}/\text{NADP}^+=1000$ ). Autrement la conséquence serait que dans la même cellule on fait ou de l'anabolisme ou du catabolisme. Une telle situation amènerait à la mort tout de suite.

*L'administration redox entre anabolisme et catabolisme est séparée par l'utilisation de co-facteurs diversifiés.*

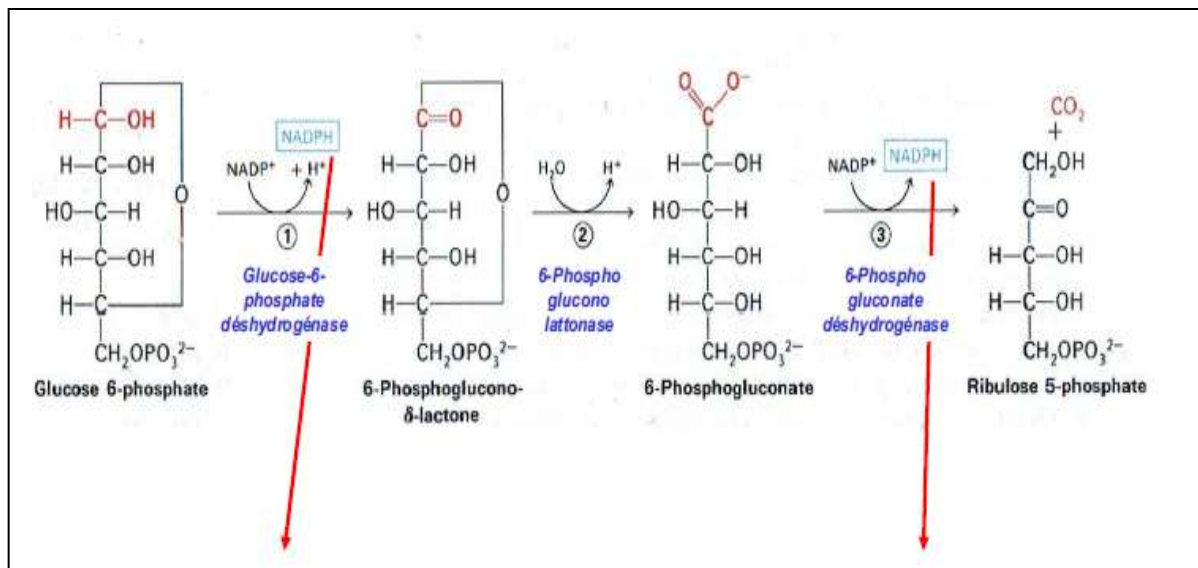
✓ La voie des pentoses phosphates fonctionne quand on a besoin de pouvoir réducteur pour les biosynthèses :



## 2- Les différentes réactions de la voie des pentoses phosphates



### ✓ 2-1 Phase 1: oxydation (1-3)

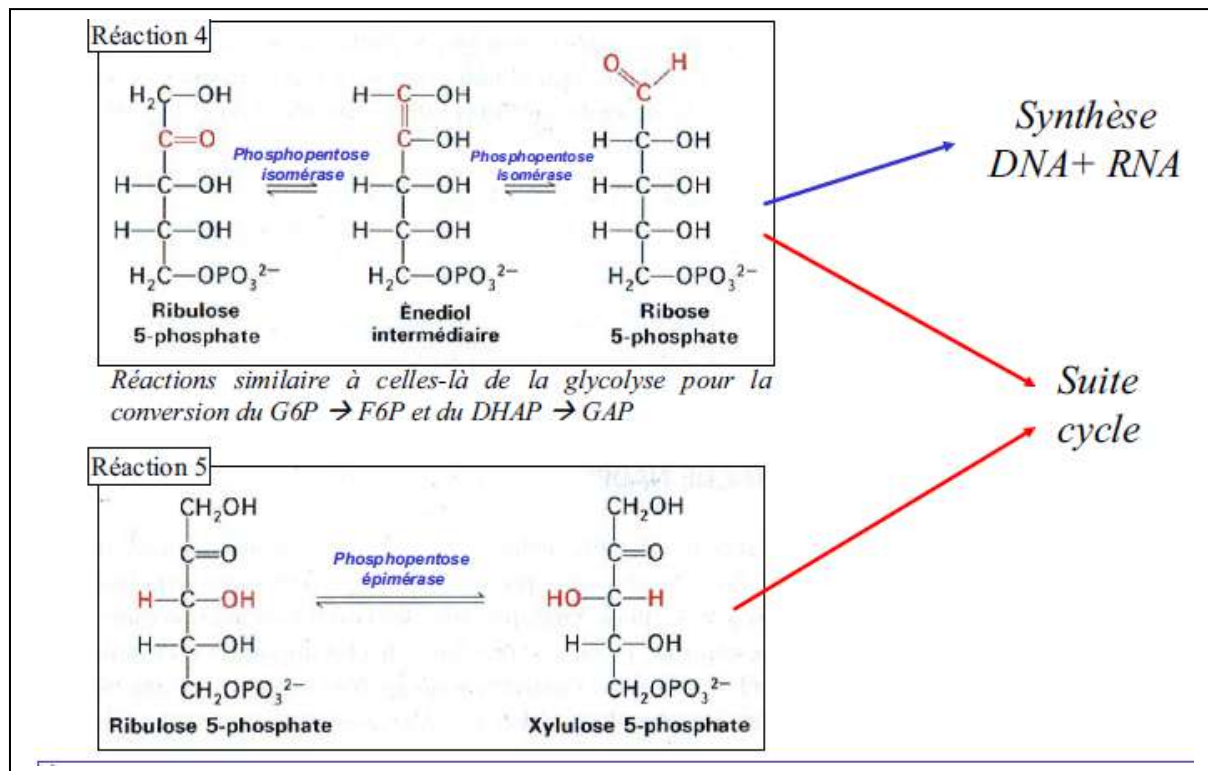


✓ Les réactions 1 et 3 sont des oxydoréductions

- ✓ la réaction 2 est une réaction d'hydrolyse de la liaison ester intramoléculaire.
- ✓ La première réaction de la voie est irréversible.



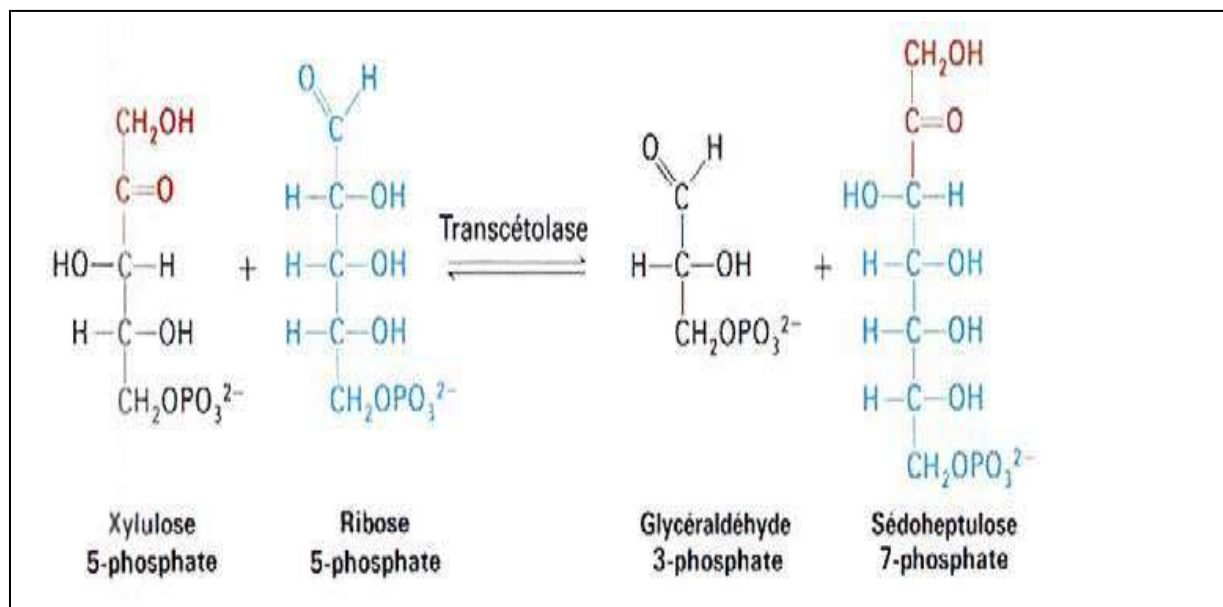
✓ **2-2Phase 2: réorganisation par isomérisation ou épimérisation (4 et 5).**



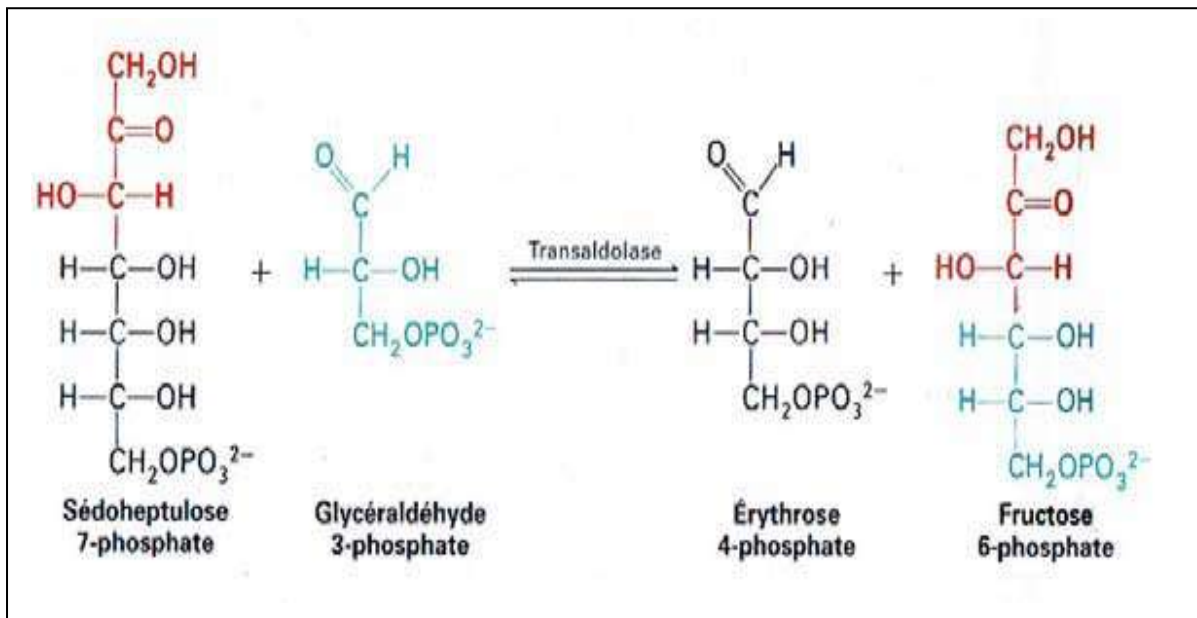
**Épimères:** Deux oses sont épimères s'ils diffèrent, sur un carbone asymétrique, par la position d' un seul groupe hydroxyle (-OH)

**2-3Phase 3: réorganisation par transfert de groupes carbonés (6-8)**

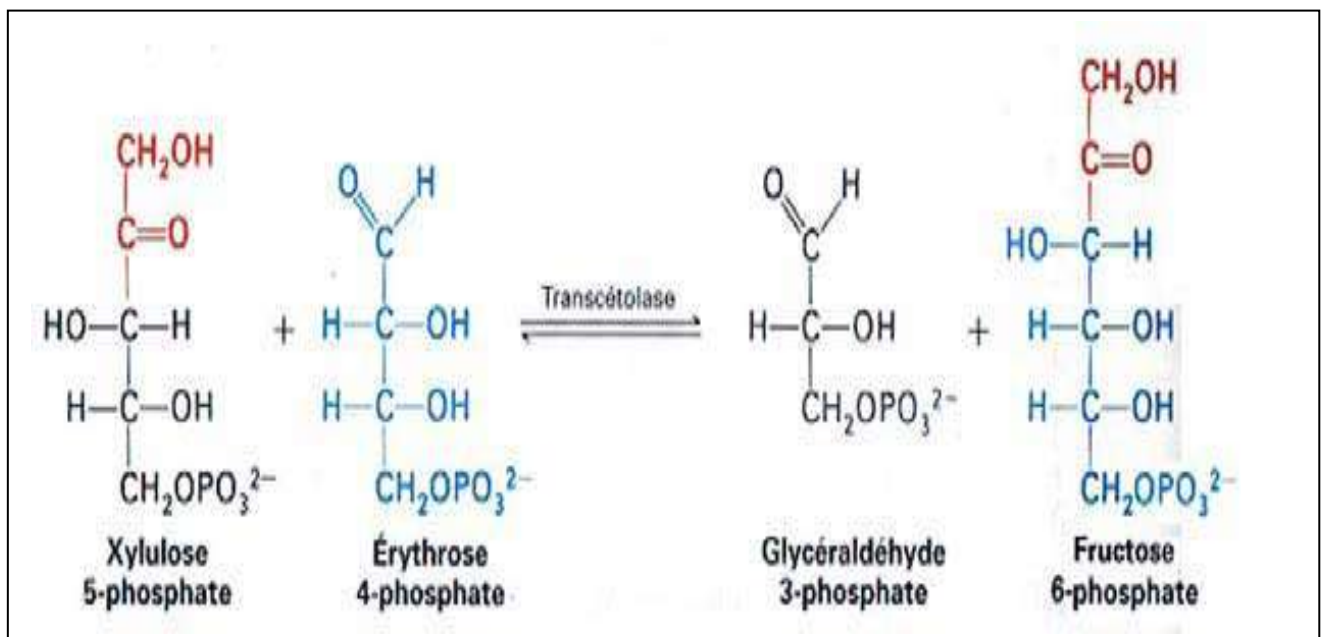
**Réaction 6**



### Réaction 7



### Réaction 8

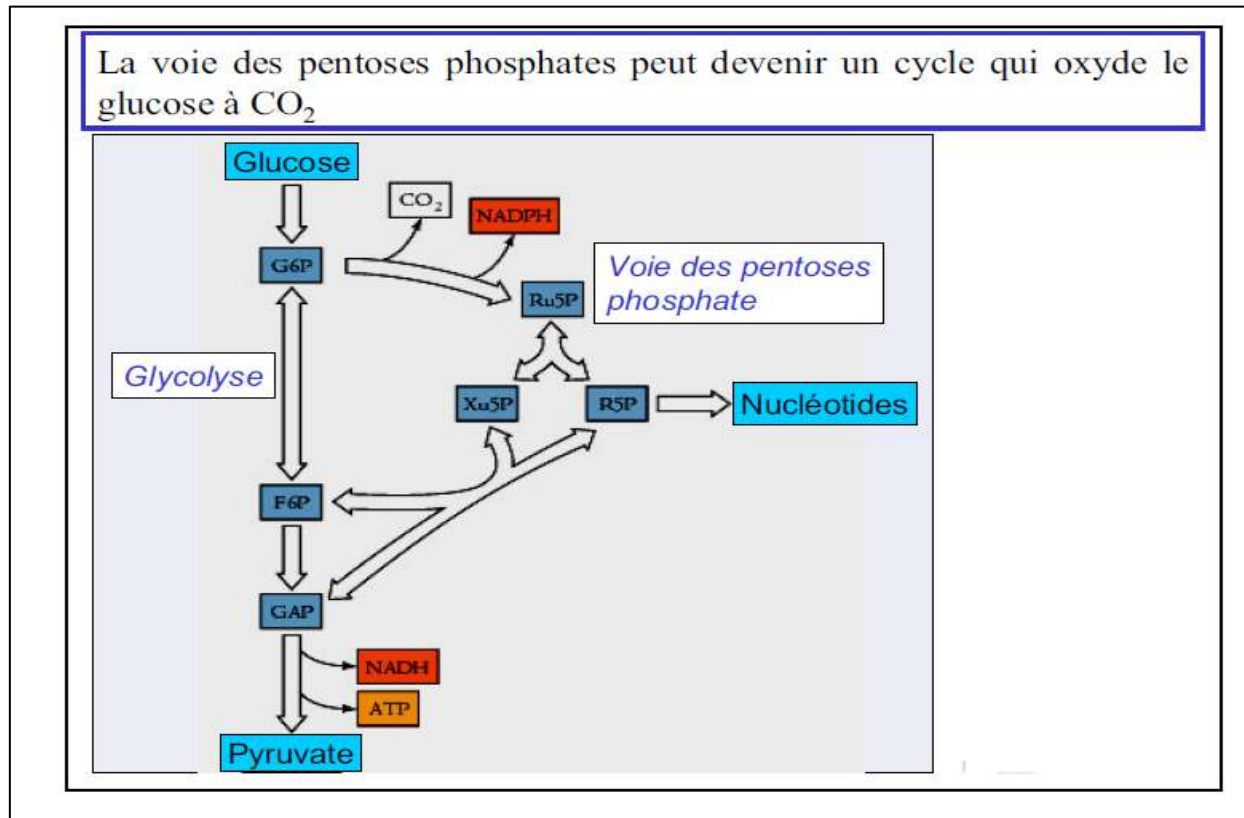


### 3- Bilan Total de la voie des pentoses phosphates

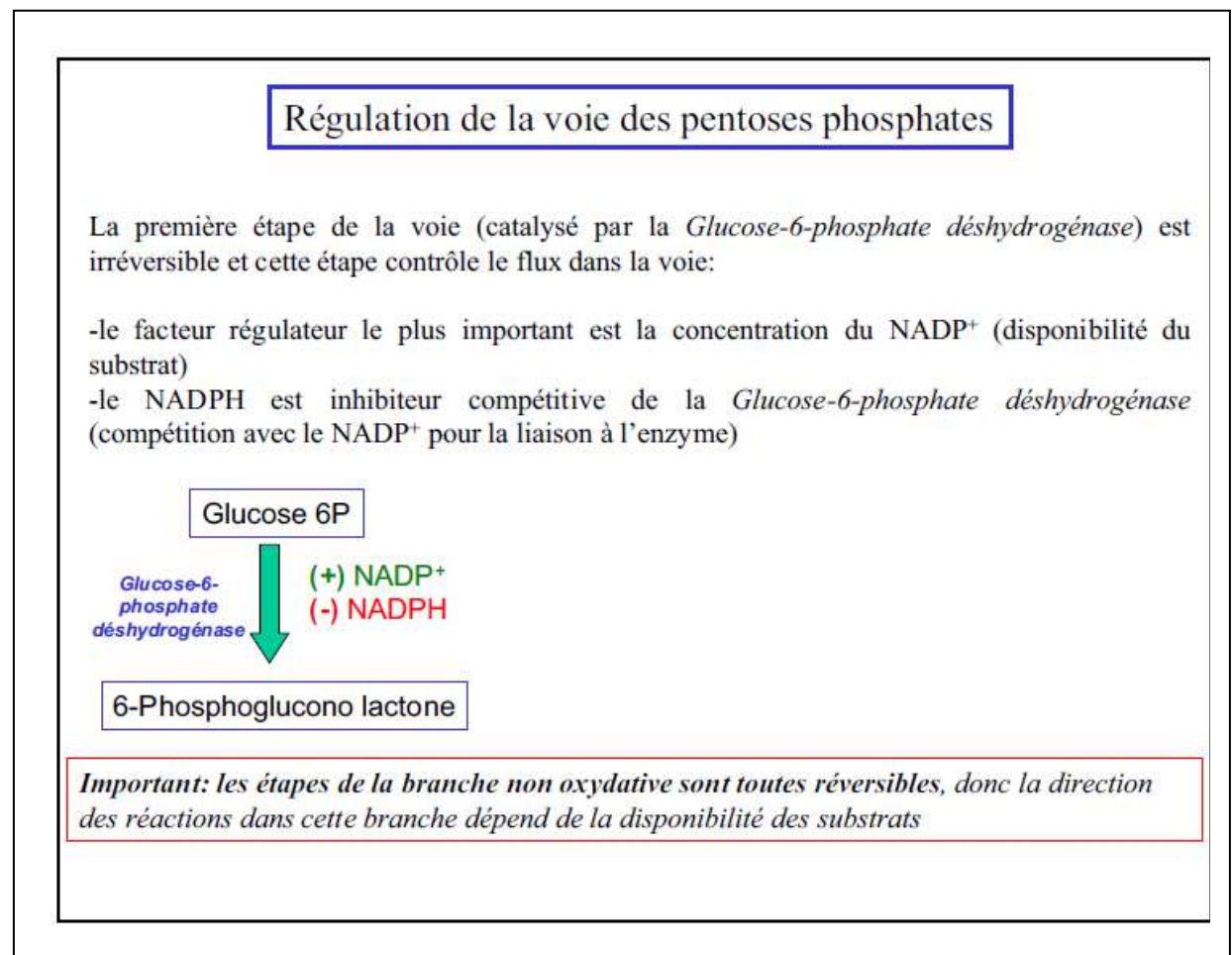




#### 4-La voie des pentoses phosphates peut devenir un cycle qui oxyde le glucose à CO<sub>2</sub>



#### 5-Régulation de la voie des pentoses phosphates



# D-LA NEOGLUCOGENESE (BIOSYNTHESE DU GLUCOSE A PARTIR DU PYRUVATE)

## 1-Introduction

Certains tissus comme le cerveau, les globules rouges, la région médullaire du rein, le cristallin, la cornée de l'œil, et le muscle en contraction rapide ont besoin d'un approvisionnement continu en glucose. Seul le foie est capable d'assurer cette fonction par mobilisation du glycogène et par néoglucogenèse.

Le glucose peut être synthétisé par la voie de la néoglucogenèse ou gluconéogenèse à partir de précurseurs comme le pyruvate, le lactate, le glycérol issu de l'hydrolyse des triglycérides et des céto-acides provenant de la désamination des acides aminés glucoformateurs.

Bien que la néoglucogenèse soit habituellement définie comme la transformation du pyruvate en glucose et que la glycolyse soit la dégradation du glucose en pyruvate, la néoglucogenèse n'est pas l'inverse de la glycolyse. En effet, trois réactions de la glycolyse sont **irréversibles** et se situent au niveau des sites de contrôle :

|   |   |                            |
|---|---|----------------------------|
| 1 | $\text{glucose} + \text{ATP} \longrightarrow \text{glucose 6-P} + \text{ADP}$             | <i>Hexokinase</i>          |
| 2 | $\text{Fructose 6-P} + \text{ATP} \longrightarrow \text{Fructose-1,6-bis-P} + \text{ADP}$ | <i>Phosphofructokinase</i> |
| 3 | $\text{PEP} + \text{ADP} \longrightarrow \text{Pyruvate} + \text{ATP}$                    | <i>Pyruvate kinase</i>     |

Pour contourner ces 3 difficultés, la cellule fait appel à d'autres réactions thermodynamiquement plus favorables avec la coopération des mitochondries.

## 2 - Etapes enzymatiques

La plupart des étapes qui conduisent du pyruvate au glucose sont catalysées par les enzymes de la glycolyse qui interviennent en sens inverse (réactions réversibles). Les trois réactions irréversibles sont remplacées par d'autres réactions à équilibre thermodynamique plus favorable et catalysées par des enzymes spécifiques de la néoglucogenèse. Le démarrage de la néoglucogenèse exige la conversion du pyruvate en phosphoénolpyruvate.

➤ **Deux pyruvates sont nécessaires pour faire un glucose.**

### 2.1 - Transformation du pyruvate en phosphoénolpyruvate

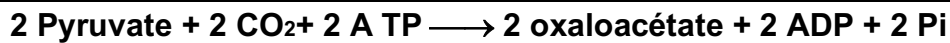
C'est la première étape. Elle ne peut être réalisée par l'action de la pyruvate kinase selon la réaction suivante qui est endergonique.



Pour obtenir cette phosphorylation du pyruvate il y a coopération entre la mitochondrie et le cytosol.

### 2.1.1 - PHASE MITOCHONDRIALE

Le pyruvate, exporté dans la mitochondrie, est d'abord carboxylé par la *pyruvate carboxylase*, située dans la matrice. L'enzyme est une ligase à biotine. L'ATP est nécessaire. La *pyruvate carboxylase* se rencontre dans les mitochondries du foie et des reins mais pas dans celles des muscles. La séquence des réactions est résumée sur la figure 1.



L'oxaloacétate formé est réduit en malate par la malate déshydrogénase mitochondriale. Le malate est ensuite transporté de la mitochondrie dans le cytosol.

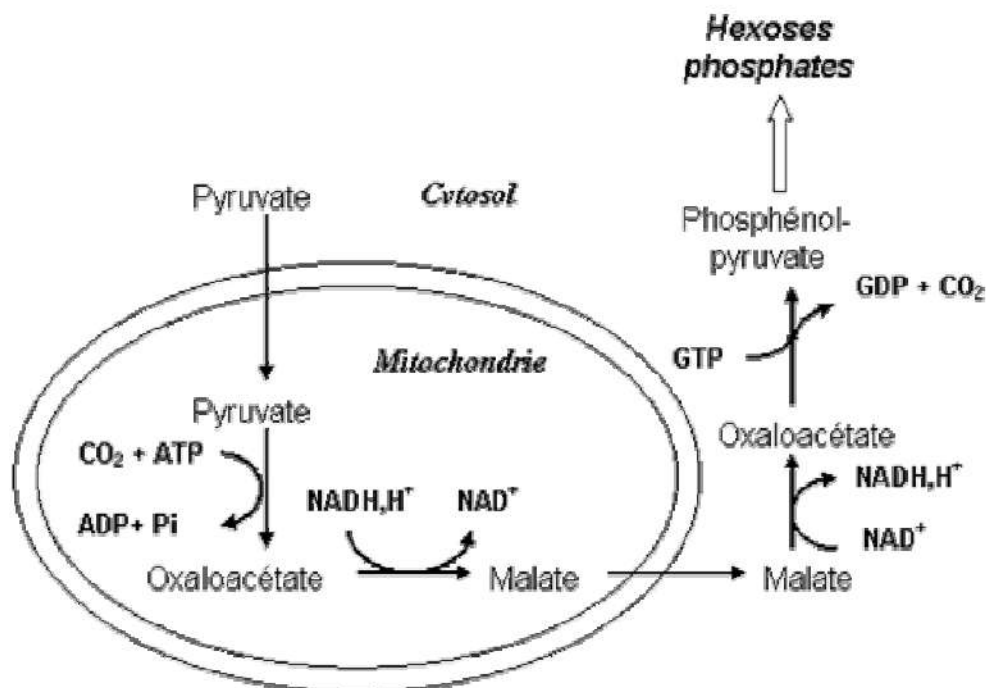
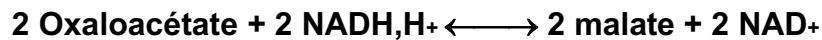
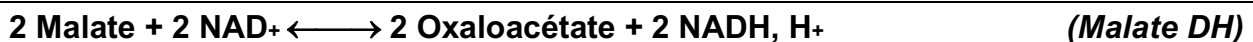


Figure 1 – Séquence des réactions de formation du phosphoénolpyruvate à partir du pyruvate impliquant la coopération de la mitochondrie.

### 2.1.2 - PHASE CYTOSOLIQUE

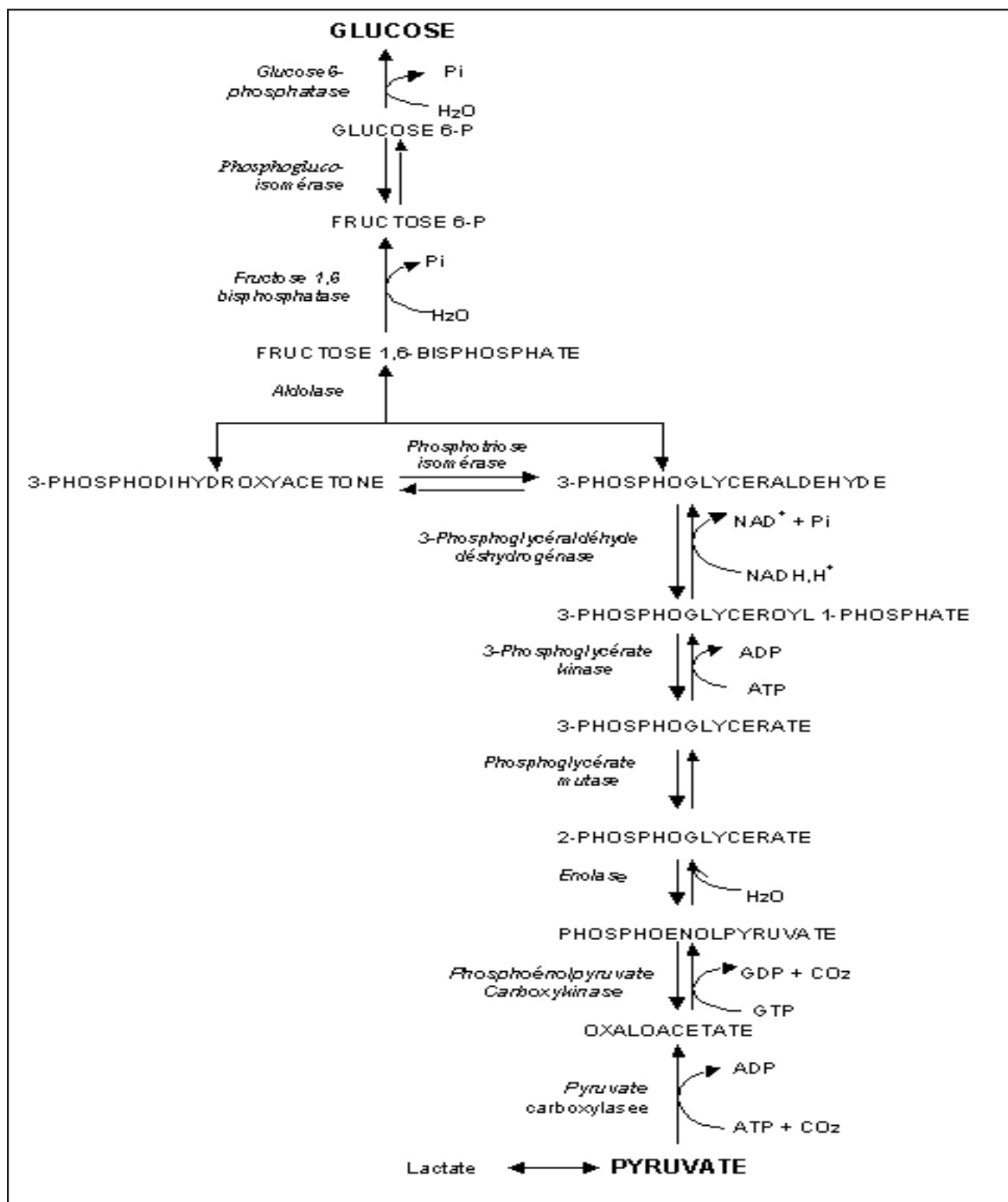
Le malate est réoxydé en oxaloacétate par la *malate déshydrogénase* cytosolique.



Enfin l'oxaloacétate est transformé en phosphoénolpyruvate (PEP), suivant une réaction réversible) en présence du GTP par la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), enzyme spécifique de la néoglucogenèse.

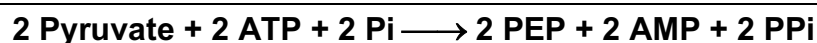


En résumé la réaction globale de la transformation du pyruvate en phosphoénolpyruvate est:



**Figure 2** - Schéma des réactions enzymatiques de la néoglucogénèse conduisant du pyruvate à la formation du glucose

Chez certains micro-organismes et végétaux, la phosphorylation du pyruvate en PEP est réalisée par une réaction complètement différente, catalysée, en une seule étape, par une pyruvate orthophosphate dikinase :



## 2.2 - Transformation du phosphoénolpyruvate en fructose 1-6 bis-P

✓ La séquence des réactions qui vont conduire du PEP au glucose est cytosolique.

Nous nous contenterons de les écrire en rappelant les noms des enzymes. Voir figure 2.

|   |   |                         |
|---|---|-------------------------|
| 1 | $2 \text{ PEP} + 2 \text{ H}_2\text{O} \longleftrightarrow 2 \text{ glycérate } 2\text{-P}$                       | (Enolase)               |
| 2 | $2 \text{ glycérate } 2\text{-P} \longleftrightarrow 2 \text{ glycérate } 3\text{-P}$                             | Phosphoglycérate mutase |
| 3 | $2 \text{ Glycérate } 3\text{-P} + 2 \text{ ATP} \longleftrightarrow 2 (3\text{-Pglycéroyl-1-P}) + 2 \text{ ADP}$ | Glycérate 3-P kinase    |

|   |  |                         |
|---|--|-------------------------|
| 4 | $2 (3\text{-Pglycéroyl-1-P}) + 2 \text{ NADH,H}^+ \longleftrightarrow 2 \text{ glycéraldéhyde } 3\text{-P} + 2 \text{ NAD}^+ + 2 \text{ Pi}$ | glycéraldéhyde 3-P DH   |
| 5 | $1 \text{ glycéraldéhyde } 3\text{-P} \longleftrightarrow 1 \text{ dihydroxyacétone } 3\text{-P}$  | Phosphotriose isomérase |
| 6 | $3\text{-Pglycéraldéhyde} + 3\text{-Pdihydroxyacétone} \longrightarrow \text{Fructose-1,6-bisP}$   | Aldolase 1              |

Le bilan global de la séquence est le suivant:



## 2.3 - Transformation du fructose 1-6 bisphosphate en glucose

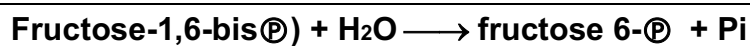
Une séquence de 3 réactions, dont une réversible, conduit au glucose

### 2.3.1 - Déphosphorylation du fructose-1,6-bisP en fructose 6-P

On connaît la réaction qui transforme le fructose 6-phosphate en fructose 1-6 bisP

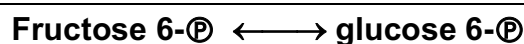
Cette réaction qui est catalysée par la **phosphofructokinase 1 (PFK 1)** est irréversible.

La réaction inverse qui enlève le groupement phosphate est catalysée par la **fructose-1,6 biphosphatase (FBP1)**, *enzyme clé et site de régulation principal de la voie de la néoglucogenèse.*



### 2.3.2 - Isomérisation du fructose 6-P en glucose 6-P

La réaction est réversible et catalysée par la phosphogluco-isomérase (PGI)



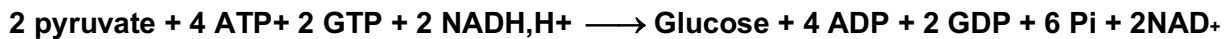
### 2.3.3 - Déphosphorylation du glucose 6-P en glucose

Le départ du **groupement phosphate** du glucose 6-P est effectué par une hydrolase.



## 2.4 – Bilan

Le bilan de la formation du glucose à partir de 2 pyruvate est le suivant :



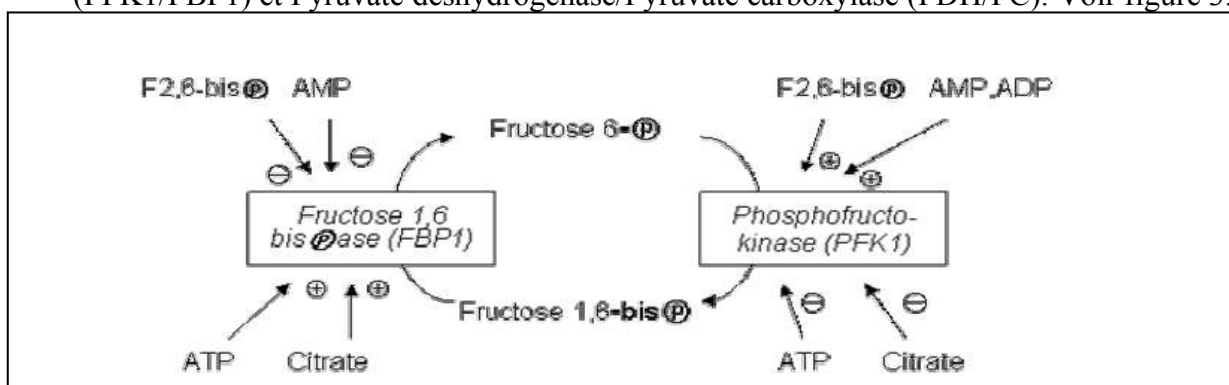
➤ **Sur le plan énergétique la synthèse du glucose consomme 4 ATP + 2 GTP soit l'équivalent de 6 liaisons phosphates riches en énergie.**

## 3 - Régulation réciproque de la gluconéogenèse et de la glycolyse

- ✚ La Néoglucogenèse et la glycolyse se déroulent dans le cytosol. La plupart des métabolites intermédiaires leur sont communs. Des conflits peuvent apparaître au niveau de leur utilisation. En effet les deux processus ne répondent pas aux mêmes objectifs : la glycolyse est engagée dans la production de l'énergie et la néoglucogenèse dans sa conservation. La régulation réciproque des 2 processus s'impose de manière à les ajuster en fonction de l'état énergétique et des besoins cellulaires ou des tissus.
- ✚ Dans ces conditions, les deux voies sont régulées de telle sorte que l'une est inhibée lorsque l'autre est active et vice versa. Comme nous l'avons vu, le principal signal qui règle cette régulation est le rapport ATP/AMP.

### 3.1 - Régulation allostérique

- Compte tenu du fait que la néoglucogenèse et la glycolyse utilisent des séquences de réactions fonctionnant en sens inverse, elles font l'objet d'une régulation allostérique efficace qui fait intervenir deux couples d'enzymes: Phosphofructokinase 1/Fructose 1,6- biphosphatase 1 (PFK1/FBP1) et Pyruvate déshydrogénase/Pyruvate carboxylase (PDH/PC). Voir figure 3.



**Figure 3 -Régulation allostérique réciproque de la glycolyse et de la néoglucogenèse**

Lorsque le rapport ATP/AMP est très faible, il indique que tout l'ATP est pratiquement utilisé. La cellule a besoin de fabriquer de l'ATP. La glycolyse et la phosphorylation oxydative doivent alors fonctionner activement pour satisfaire les besoins en ATP. En revanche si ce rapport est élevé les besoins en ATP et en précurseurs biosynthétiques sont satisfaits. La glycolyse ralentit et l'excès du pyruvate est retransformé en glucose.

#### 3.1.1 - PHOSPHOFRUCTOKINASE 1 /FRUCTOSE 1,6 BISPHOSPHATASE 1 (PFK1/FBP1)



- ✓ Le niveau élevé d'AMP active la phosphofructokinase 1 (PFK1) de la glycolyse et inhibe la fructose-1,6-bisphosphatase (FBP1) de la néoglucogenèse. Inversement lorsque les concentrations en ATP et en citrate sont très élevées, la glycolyse ralentit. Ce ralentissement est assuré par l'inhibition de la phosphofructokinase 1 (PFK1) par l'excès d'ATP et de citrate.
- ✓ Parallèlement la fructose-1,6-bisphosphatase 1 (FBP1) est activée et la néoglucogenèse est stimulée. **Ces enzymes sont considérées comme les sites principaux de contrôle de ces deux voies.** Un effecteur positif de PFK1 devient simultanément un effecteur négatif de FBP1 et vice versa. Ainsi se trouve réalisée une régulation coordonnée des deux voies par le même métabolite.

### **3.1.2 - PYRUVATE DESHYDROGENASE/PYRUVATE CARBOXYLASE (PDH/PC).**

- ✓ **La pyruvate déshydrogénase et la pyruvate carboxylase** constituent le deuxième couple d'enzymes réciproquement régulées, affectant la glycolyse et la néoglucogenèse. Ces deux enzymes sont mitochondriales. En cas de besoin en ATP, le fructose-1,6- bisphosphate stimule la pyruvate kinase pour produire du pyruvate indispensable à la formation de l' acétyl-CoA. Une activité de la pyruvate DH favorise la glycolyse.
- ✓ En cas d'excès d'ATP, signal de ralentissement en aval du cycle de Krebs et de la phosphorylation oxydative, le citrate et l'acétyl-CoA s'accumulent. **L'acétyl-CoA, en excès, devient un effecteur négatif de la pyruvate DH mais un activateur de la pyruvate carboxylase** qui, en temps normal, est peu active. Le pyruvate est alors transformé en oxaloacétate, ce qui engage ses carbones dans la néoglucogenèse plutôt que dans le processus de production de l'ATP.
- ✓ Bien que l'activité de **la pyruvate carboxylase** soit faible en temps ordinaire, elle est cependant fondamentale dans la régulation de la production de l'énergie. En effet, **l'oxaloacétate**, produit de la carboxylation du pyruvate, est un intermédiaire catalytique du cycle de Krebs. Dans ce cas, la réaction catalysée par la pyruvate carboxylase est considérée comme une réaction nourricière (anaplérotique) du cycle tricarboxylique. Elle assure le **maintien du taux nécessaire en oxaloacétate mitochondrial**, si des prélèvements sont opérés pour la synthèse de l'aspartate (par exemple).

Tableau 5 - GLYCOLYSE ET NEOGLUCOGENESE : **Ce qu'il faut retenir**

| Caractéristiques               | Glycolyse  | Néoglucogenèse   |
|--------------------------------|--|--|
| Définition                     | Voie de dégradation du glucose en pyruvate   | Voie de synthèse du glucose à partir du pyruvate   |
| Localisation                   | Cytoplasme   | Cytoplasme   |
| Réactions enzymatiques         | 10 :<br>- 3 irréversibles<br>- 7 réversibles-  | 11<br>- 3 irréversibles<br>- 8 réversibles   |
| Réactions réversibles communes | - <i>Phosphoglucosomérase</i> : Glucose-6-P $\longleftrightarrow$ fructose-6-p<br>- <i>Fruct.-1,6-bisP aldolase</i> : Fructose-1,6-bisP $\longleftrightarrow$ Glycér.-3-P + PDHA<br>- <i>Phosphotriose isomerase</i> : Glycér.-3-P $\longleftrightarrow$ PDHA<br>- <i>Glycér.-3-P DH</i> : Glycér.-3-P + NAD <sup>+</sup> + Pi $\longleftrightarrow$ PGP + NADH, H <sup>+</sup><br>- <i>Phosphoglycérate kinase</i> : PGP - ADP $\longleftrightarrow$ Glycér.-3-P + ATP<br>- <i>Phosphoglycérate mutase</i> : Glycér.-3-P $\longleftrightarrow$ Glycér.-2-P<br>- <i>PEP énalase</i> : Glycér.-2-P $\longleftrightarrow$ PEP + H <sub>2</sub> O |  |
| Réactions spécifiques          | - <i>Hexokinase</i> :<br>Gluc + ATP $\longrightarrow$ G-6-P + ATP<br>- <i>Phosphofuctokinase</i><br>F-6-P + ATP $\longrightarrow$ F-1,6-bisP + ADP<br>- <i>Pyruvate kinase</i><br>PEP + ADP $\longrightarrow$ Pyruvate + ATP   | - <i>G-6-Phatase</i> :<br>G-6-P + H <sub>2</sub> O $\longrightarrow$ Glucose + Pi<br>- <i>Fructose-1,6-bisphosphatase</i><br>F-1,6-bisP + H <sub>2</sub> O $\longrightarrow$ F-6-P + Pi<br>- <i>PEPcarboxykinase</i><br>Oxaloac. + GTP $\longleftrightarrow$ PEP + GDP<br>- <i>Pyruvate carboxylase</i> :<br>Pyr. + CO <sub>2</sub> + ATP $\longrightarrow$ Oxal. + ADP + Pi |
| Energétique                    | Production de :<br>2 ATP et de 2 NADH, H <sup>+</sup>  | Consommation de<br>4 ATP, 2 GTP et 2 NAD(P)H, H <sup>+</sup>   |
| Bilan                          | Glucose + 2 ADP + 2 Pi + 2 NAD <sup>+</sup> $\longrightarrow$ 2 pyruvate + 2 ATP + 2 NADH, H <sup>+</sup>  | 2 pyr. + 2 NAD(P)H, H <sup>+</sup> + 2 GTP + 4 ATP $\longrightarrow$ Gluc. + 2 NAD(P) <sup>+</sup> + 2 GDP + 4 ADP + 6 Pi.   |