

Glycolyse

I/ Introduction

Rappel : il y a deux sources d'apport de glucose :

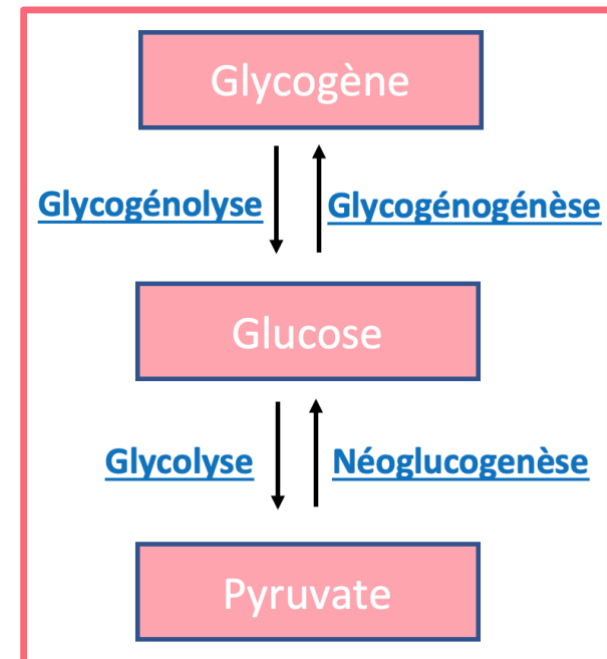
- L'apport **exogène** (alimentaire) par digestion des glucides (principalement de l'amidon, source de stockage de glucose)
- L'apport **interne** via la dégradation du glycogène et donc de la mobilisation des réserves du corps

Dans ces deux cas, on aura une **libération de molécules de glucose** dans la circulation sanguine, qui seront utilisables par les cellules, et, ainsi, dans la glycolyse

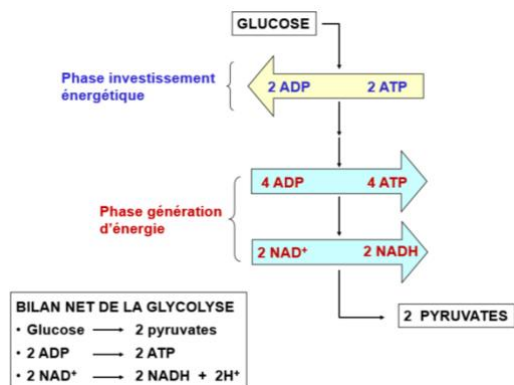
- Δ La glycolyse (= voie d'Emben-Meyerhof-Parnas) est la voie de **dégradation du glucose** en deux molécules de **pyruvate**.
 ↳ On passe donc d'un **hexose** (sucre à 6C) à deux dérivés à 3 carbones
- Δ Elle a lieu dans le **cytoplasme** de **toutes les cellules**.
- Δ Elle a des enzymes et intermédiaires **différents** à chaque étape. On retrouve au total **10 étapes** avec une 1^{ère} phase de consommation d'énergie et une 2^{ème} phase de production d'énergie (la glycolyse représente la seule voie d'apport d'énergie pour certaines cellules) (exemple : les érythrocytes = globules rouges car ils n'ont pas de mitochondries)
- Δ C'est une voie **amphibolique très conservée** : elle va participer au **catabolisme** (dégradation du glucose) et à **l'anabolisme** (synthèse

d'intermédiaires utilisés pour la synthèse d'autres molécules). C'est aussi une voie **oxydative** qui utilise le **NAD⁺** comme co-enzyme

- Δ Déroulement : le glucose va pénétrer dans les cellules depuis la **circulation sanguine** où il circule. Dans la cellule, il va se faire **phosphoryler**, dans le but de **ne plus pouvoir sortir de la cellule** et donc de s'engager dans la glycolyse (une molécule phosphorylée ne peut plus retraverser les barrières pour sortir de la cellule)
- Δ On retrouve des réactions couplées à des transferts de groupements phosphate car **chaque intermédiaire de la glycolyse sera phosphorylé**. On aura aussi la production de composés riches en énergie pour aboutir à la **synthèse d'ATP** (but final de la glycolyse)



- Δ La glycolyse est permise par le principe de **couplage énergétique** : on a une 1^{ère} phase de **consommation d'ATP** (= d'énergie) et une deuxième phase de **régénération d'énergie** (par la production de 4 ATP)

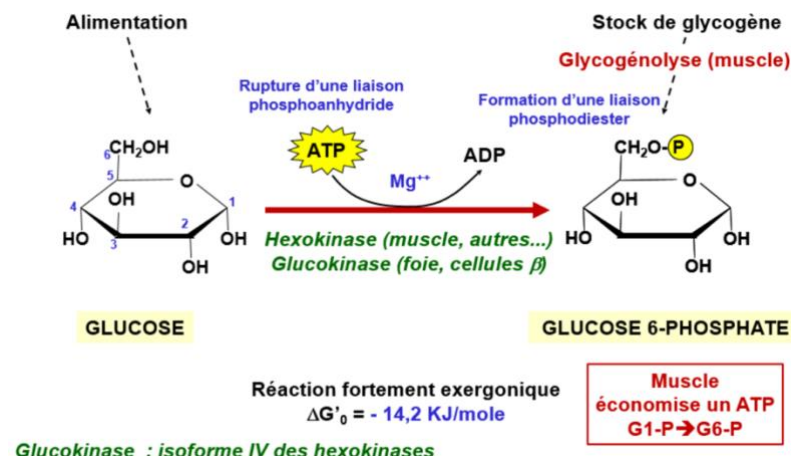


II/ Phase de consommation d'ATP

A. 1^{ère} étape : phosphorylation du glucose en G 6-P

- ✓ **Enzyme** : **hexokinase** (**Mg²⁺** en cofacteur)
- Déroulement de la réaction :
- Δ **Consommation d'un ATP** par rupture de la liaison **phosphoanhydride** sur l'ATP
- Δ Formation d'une liaison **phosphoester** sur le C6 du glucose → glucose 6-phosphate (**carrefour métabolique**, il peut entrer dans d'autres voies métaboliques)
- Δ Réaction **irréversible**, qui **consomme de l'ATP** et qui est **très fortement exergonique** (fournit de l'énergie pour pouvoir faire les futurs étapes → **couplage énergétique**)

- Δ Formation d'une molécule plus **réactive** que l'initiale (le G 6-P est plus réactionnel et activé car tous les carbones sont engagés dans des liaisons ≠ glucose)
- Δ Enzymes : **hexokinases** pour la plupart des tissus et **glucokinase** (= **hexokinase 4**) pour le **foie** et le **pancréas**



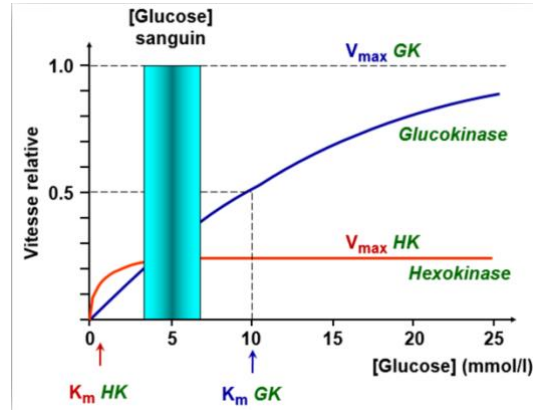
→ Petit point sur les hexokinases :

On a différents isoformes d'**hexokinases** présents dans différentes cellules. Les réactions seront **les mêmes** peu importe le type d'isoforme que l'on utilise. Ce qui va changer vont être les **propriétés cinétiques** et les **mécanismes de régulation**

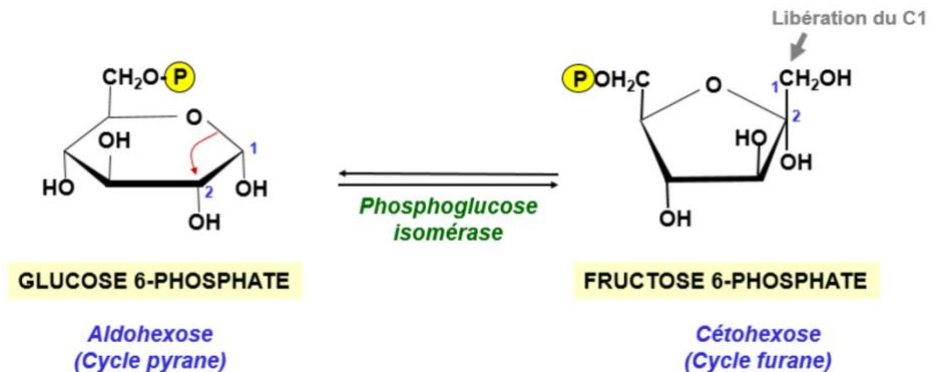
	Hexokinases (I,II,III)	Glucokinase (hexokinase IV)
Localisation cellulaire	Plupart des tissus	Cellules pancréatiques β et hépatiques
Substrat à phosphoryler	Glucose, fructose, maltose	Glucose SEULEMENT
Km	Km faible	Km fort
Affinité au glucose	Forte affinité	Faible affinité

Différence entre hexo et glucokinase à savoir +++

Ce schéma représente la courbe de la vitesse de phosphorylation du glucose en fonction des enzymes. On voit que pour de faibles concentrations de glucose, les hexokinases vont phosphoryler mais rapidement arriver à une phase de plateau, la réaction ne pouvant donc pas aller plus vite. Au contraire, pour la glucokinase, nous n'aurons pas de phase de plateau et on pourra donc phosphoryler rapidement pour de hautes concentrations de glucose. Or, les glucokinases sont utilisées dans le foie et les cellules bêta du pancréas, qui sont les endroits où on sera en présence de forte glycémie pour être rapidement métabolisé après un apport alimentaire.



- Δ Notre glucose 6-Phosphate va être **isomérisé** en **fructose 6-Phosphate** via un **réarrangement** de la molécule du G 6-P, libérant le carbone C1 (qui pourra être phosphorylé à l'étape suivante), produisant du F 6-P.
- Δ Réaction **réversible** et **faiblement endergonique** (faible coût énergétique)
- Δ Passage d'un **aldohexose** (cycle **pyrane**) à **cétohexose** (cycle **furane**) cf *structure des glucides*
- Δ Réaction catalysée par la **phosphoglucose isomérase**
- Δ Le glucose phosphorylé en G 6-P est plus réactionnel et activé car tous les carbones sont engagés dans des liaisons (cf schéma + structure des deux molécules)



B. 2ème étape : isomérisation du G 6-P en F 6-P

✓ Enzyme : **phosphoglucose isomérase**

➤ Déroulement de la réaction :

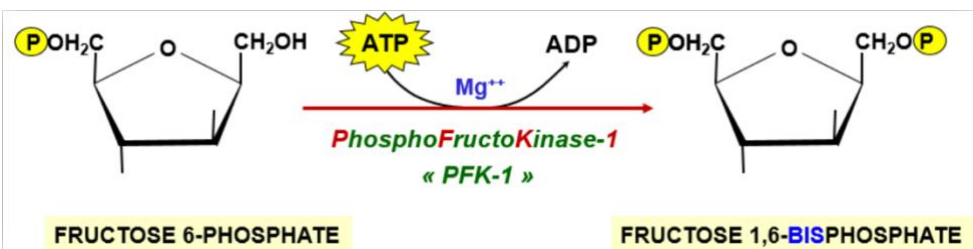
C. 3ème étape : phosphorylation du F 6-P

✓ Enzyme : **phosphofructokinase 1 (PFK-1)** (Mg^{2+} en cofacteur)

➤ Déroulement de la réaction

Ps : on rappelle que le transporteur du glucose pour les cellules hépatocytaires et les cellules bêta du pancréas est GLUT 2 et il est saturé seulement après une très grande quantité de glucose

- Δ On va avoir **consommation d'une molécule d'ATP** (rupture de la liaison phosphoanhydride de l'ATP) pour former une deuxième liaison phosphoester sur le C1 du F 6-P et ainsi former du **fructose 1,6 BISphosphate** (F 1,6 BisP)
- Δ Réaction **fortement exergonique** (apport énergie via ATP) et **irréversible**
- Δ Réaction catalysée par la **phosphofructokinase 1** qui est **sensible au niveau énergétique** de la cellule et **régule le flux entrant de la glycolyse** (c'est elle qui va décider si le G 6-P entrera dans la glycolyse ou non)
 - ↳ Lorsqu'on a phosphorylation du glucose en G 6-P, le G 6-P devient un **carrefour métabolique** car il peut s'engager dans la glycolyse ou dans d'autres voies. Lorsque le G 6-P est transformé en F 6-P par **isomérisation** puis **phosphorylation** par la PFK 1, on a un **engagement définitif du G 6-P vers la glycolyse** (car réaction irréversible)



D. 4ème étape : clivage du F 1,6 BisP en 2 trioses phosphatés

✓ Enzyme : **aldolase**

Remarque : la molécule de F 1,6-BisP est symétrique mais les 2 molécules produites à cette étape ne sont pas symétriques

➤ Déroulement de la réaction

- Δ On va avoir un **clivage** du pont **hémiacétal** du F 1,6 BisP, ce qui va produire du **DHAP** (triose à fonction **cétone**) et du **G 3-P** (triose à fonction **aldéhyde**)
- Δ On a une réaction **réversible** et **très fortement endergonique**
 - ↳ Elle nécessite beaucoup d'énergie et constitue **un frein à la glycolyse** car le pourcentage de molécules formées est plus faible que celui des molécules de départ

Remarque : c'est une réaction fortement endergonique qui a besoin de beaucoup d'énergie mais on n'aura pas de consommation d'ATP car on va considérer le bilan énergétique de la glycolyse en général et non seulement de cette réaction. Grâce au couplage énergétique, on va récupérer le trop plein d'énergie fournie par les réactions précédente pour assurer le bon déroulement de cette 4^{ème} étape)



E. 5ème étape : isomérisation du DHAP en G 3-P

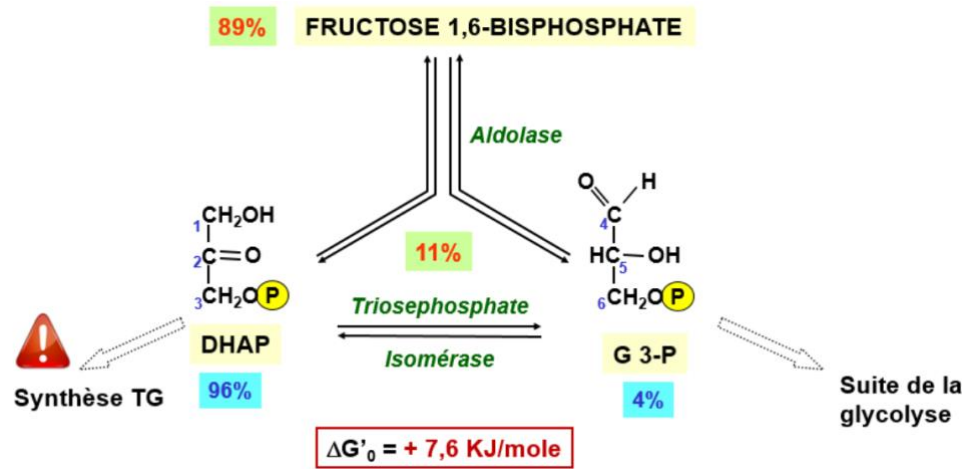
✓ Enzyme : **triose phosphate isomérase**

➤ Déroulement de la réaction

- Δ C'est la **dernière étape de la phase de consommation d'ATP** qui consiste en un **réarrangement** du **DHAP** pour donner du **G 3-P** car seul le **G 3-P** peut continuer le reste de la glycolyse

Remarque : le DHAP peut lui s'engager dans la synthèse des triglycérides

- Δ Réaction **faiblement endergonique** et ainsi **réversible**
- Δ Catalysée par la **triose phosphate isomérase**



Bilan phase de consommation d'énergie

- $\Delta G > 0$
- Déficit de 2 ATP
- Réarrangement de la molécule pour emmagasiner de l'énergie

II/ Phase de génération d'ATP

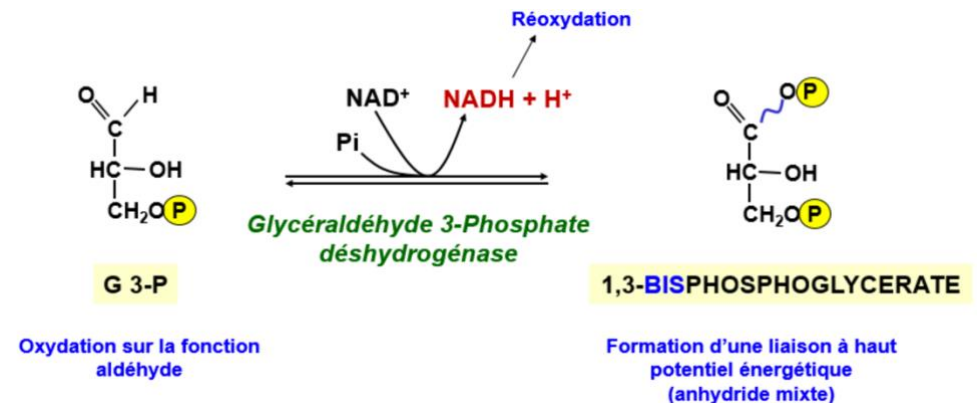
Remarque : à partir de maintenant, **le bilan sera multiplié par 2** car le F 1,6-BisP a été clivé en 2 molécules (qui vont continuer la glycolyse)

A. 6ème étape : oxydation du G 3-P en 1,3 bisphosphoglycérate

✓ **Enzyme : glycéraldéhyde 3 phosphate déshydrogénase**

➤ Déroulement de la réaction

- Δ On a une **oxydation** du **G 3-P** sur la **liaison aldéhyde** pour former du **1,3 bisphosphoglycérate**
- Δ On a la formation d'une **liaison anhydride mixte** à **haut potentiel énergétique** (on a 2 phosphates sur une molécule à 3 carbones)
- Δ Cette réaction se fait **sans consommation d'ATP** car notre phosphate vient du **pool cellulaire de phosphate inorganique**
- Δ C'est une réaction **faiblement endergonique** et **réversible**
- Δ **Pas de production d'ATP** mais on a une génération de **NADH+H⁺** car notre co-enzyme NAD⁺ devient du NADH+H⁺ (réaction d'oxydo-réduction : notre co-enzyme se fait réduire et notre G 3-P se fait oxyder). Notre NADH+H⁺ se fera ensuite **réoxydé**, tout en produisant de l'ATP via la **CRM** afin de réapprovisionner le pool de NAD⁺



B. 7ème étape : transfert de phosphate du 1,3 bisphosphoglycérate → 3 phosphoglycérate

✓ **Enzyme : 3 phosphoglycérate kinase** (cofacteur : Mg^{2+})

➤ Déroulement de la réaction

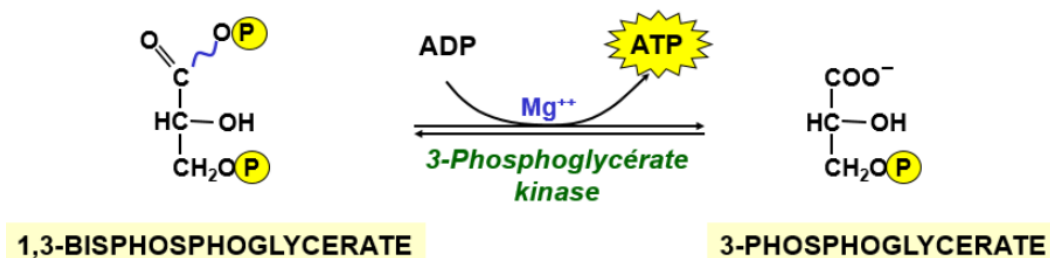
Δ On a un **transfert de phosphate** du 1,3 bisphosphoglycérate sur une molécule d'ADP pour former de l'ATP

Rappel : on double le bilan donc formation de 2 ATP au total

Δ Le **bilan énergétique** revient donc à **0 ATP** en compensant les 2 ATP perdus lors de la phase de consommation d'ATP

Δ Réaction **exergonique** et **réversible**

Δ Catalysée par la **3 phosphoglycérate kinase**



C. 8ème étape : Isomérisation du 3 phosphoglycérate en 2 phosphoglycérate

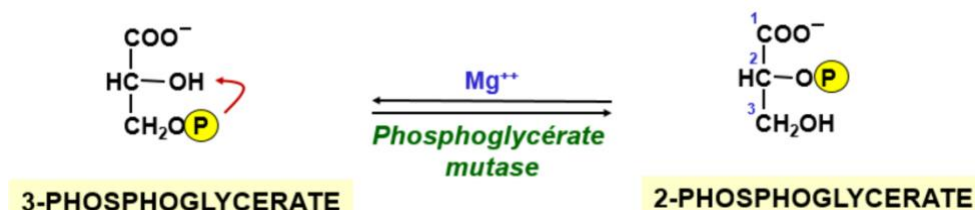
✓ **Enzyme : phosphoglycérate mutase** (cofacteur : Mg^{2+})

➤ Déroulement de la réaction

Δ On a une **isomérisation**, donc un réarrangement → on va déplacer le phosphate du C3 pour le mettre sur le C2 = **libération du C3**

Δ On a une étape **faiblement endergonique** et **réversible**

Δ Catalysée par la **phosphoglycérate mutase**



D. 9ème étape : déshydratation du 2-phosphoglycérate en phosphoénol pyruvate

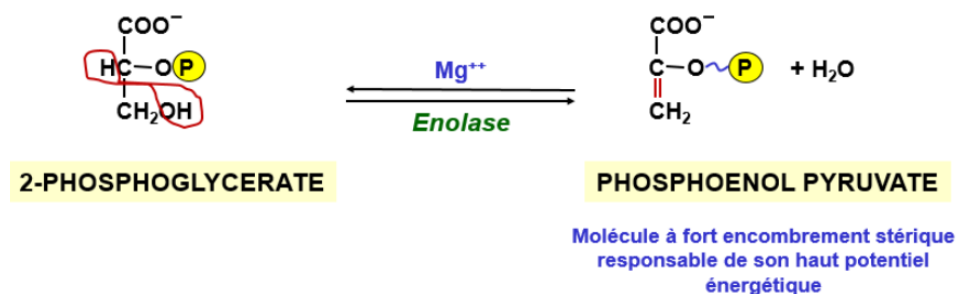
✓ **Enzyme : énalase** (cofacteur : Mg^{2+})

➤ Déroulement de la réaction

Δ On a une **déshydratation**, donc **perte de H_2O** pour former du **phosphoénol pyruvate** (PEP), une molécule à **fort encombrement stérique** (car sur le même carbone on retrouve la double liaison, une fonction phosphodiester et une fonction carboxylique), faisant du PEP une molécule à **très fort potentiel énergétique**

Δ Réaction **réversible** et **faiblement endergonique**

Δ Catalysée par **l'énalase**



E. 10ème étape : transfert d'un groupement phosphate → pyruvate

✓ Enzyme : **pyruvate kinase** (cofacteur : Mg^{2+})

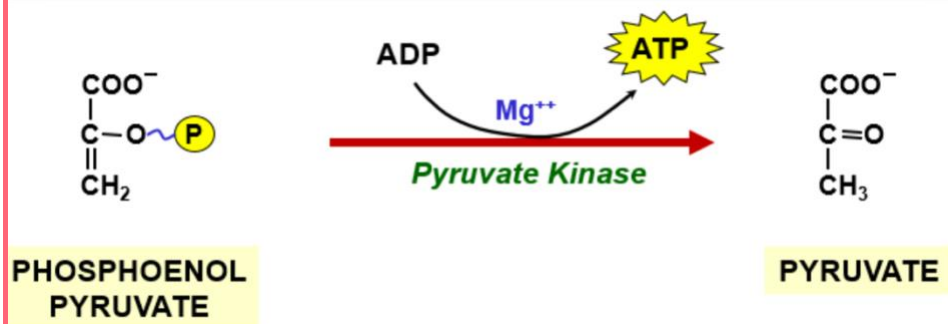
➤ Déroulement de la réaction

- Δ On **transfère** le phosphate du phosphoénol pyruvate sur un ADP → ATP et pour au final, donner du **pyruvate**
- Δ Réaction **fortement exergonique** (libère assez d'énergie pour former de l'ATP) et **irréversible**

Remarque : à partir de cette étape, le bilan de la glycolyse devient **favorable** (2 ATP consommés pour 4 ATP produits (on double les produits dans la phase de récupération d'ATP))

- Δ Catalysée par la **pyruvate kinase** qui est une enzyme **sensible au niveau énergétique** de la cellule et qui **régule le flux sortant** de la glycolyse (si pas besoin de pyruvate (donc d'énergie), on va stopper la glycolyse).

Rappel : la PFK 1 régule le flux entrant dans la glycolyse vs la pyruvate kinase qui régule le flux sortant



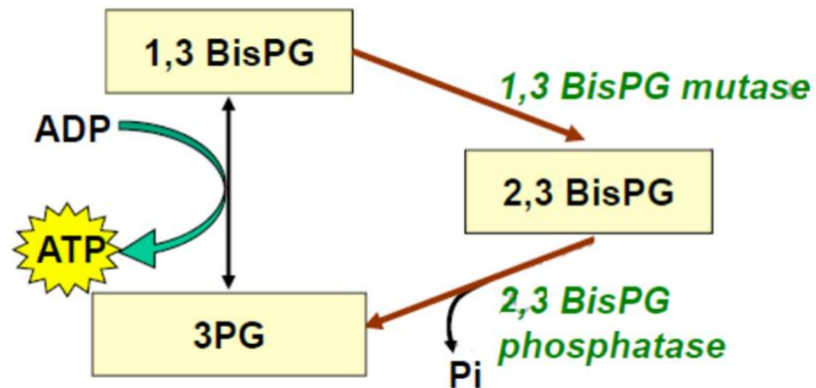
F. Shunt de la 7ème étape pour les érythrocytes

- Δ Pour les **globules rouges** (*uniquement*), on va pouvoir **shunter** la production de 3 phosphoglycérate. On va produire du **2,3 biphosphoglycérate** à partir du 1,3 biphosphoglycérate par l'utilisation de la **1,3 biphosphoglycérate mutase**
- Δ Le 2,3 biphosphoglycérate va pouvoir **réintégrer la glycolyse** via la **2,3 biphosphoglycérate phosphatase** pour produire du 3-phosphoglycérate par **déphosphorylation**
- Δ Ce shunt (pas toujours fait), va induire un **bilan nul de la glycolyse** car la production du 2,3 biphosphoglycérate **empêche la restitution de 2 ATP** qui se fait normalement à la 7ème étape
- But du shunt :
 - Dans les GR, l'hémoglobine fixe avec une affinité plus ou moins grande l'oxygène pour l'amener aux tissus
 - Le 2,3 biphosphoglycérate est un **effecteur allostérique négatif** pour l'hémoglobine car il **diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène** (donc libère l'oxygène dans les tissus)
 - Le shunt est donc réalisé pour **augmenter la capacité en oxygène dans les tissus**
- Le shunt va être fait dans les GR que lorsqu'on a un **besoin plus important en oxygène**

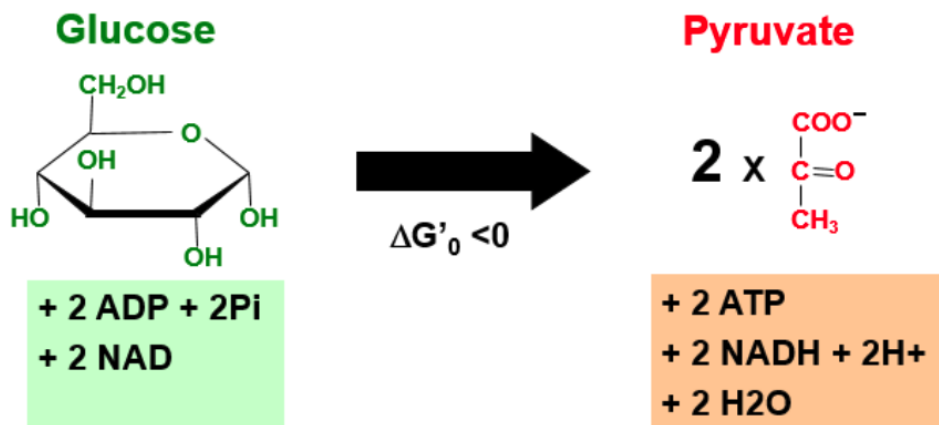
Exemple : au cours de la grossesse, la maman a besoin de libérer plus d'oxygène pour aller jusqu'au fœtus

Exemple : lors de randonnées en altitude, il est nécessaire d'augmenter la capacité en oxygène à libérer pour les tissus

- Δ Ce shunt n'a lieu **que dans les globules rouges**



III/ Bilan de la glycolyse



Le rendement en ATP induit par la glycolyse dépend de l'environnement en O_2

Bilan : 1 glucose \rightarrow 2 pyruvates



- Δ Le rendement de la glycolyse est un **rendement positif au final** (+ 2ATP) *sauf dans l'érythrocyte si le shunt de l'étape 7 a lieu*

- Δ Le rendement **dépend fortement de la présence d' O_2** car la glycolyse peut être **couplée à la mitochondrie** et aller jusqu'à la **phosphorylation oxydative** pour avoir une production maximale de molécules d'ATP lors de la dégradation des molécules de glucose

IV/ Devenir des produits de la glycolyse

A. Devenir des produits dans des conditions aérobies

Δ ATP :

Les ATP produits par le GL peuvent rejoindre le **pool cellulaire d'ATP** et donc participer au **fonctionnement de la cellule**

Δ Le pyruvate :

Le pyruvate va se faire transformer en **acétyl-CoA** par le **complexe enzymatique** de la **pyruvate déshydrogénase (PDH)** dans la **mitochondrie**. Cela va se faire en **fonction de la charge énergétique** :

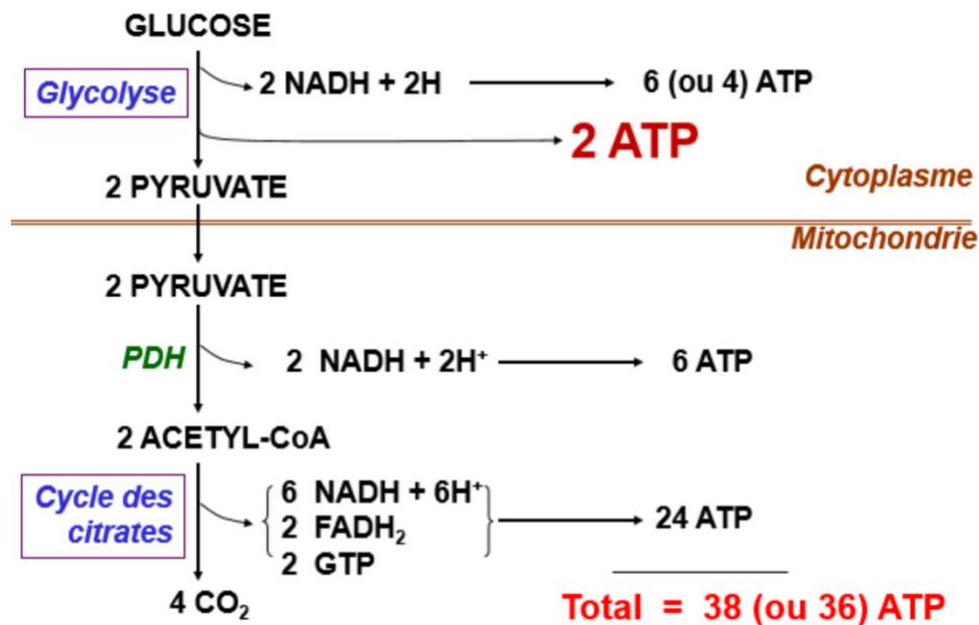
- ↳ Si on a besoin d'énergie \rightarrow l'acétyl-CoA va s'engager dans le **cycle du citrate** (= de Krebs) puis la **phosphorylation oxydative** pour avoir une **production d'ATP**
- ↳ Si on n'a pas besoin d'énergie \rightarrow l'acétyl-CoA ira surtout dans la **lipogenèse** pour participer à la **mise en réserve** (foie ou tissu adipeux)

Δ NADH+ H^+ :

Le NADH+ H^+ va devoir être **réoxydé** dans la **mitochondrie** (pour alimenter le **pool de NAD^+** qui est en quantité insuffisante dans la cellule). Étant donné que cela se déroule dans la mitochondrie, c'est possible seulement en présence d'oxygène et grâce au système de couplage de **navettes mitochondriales** (cf fiche navettes).

- Si le NADH+ H^+ emprunte la navette **glycérophosphate** (cerveau/muscle), il servira à la production de **2 ATP**

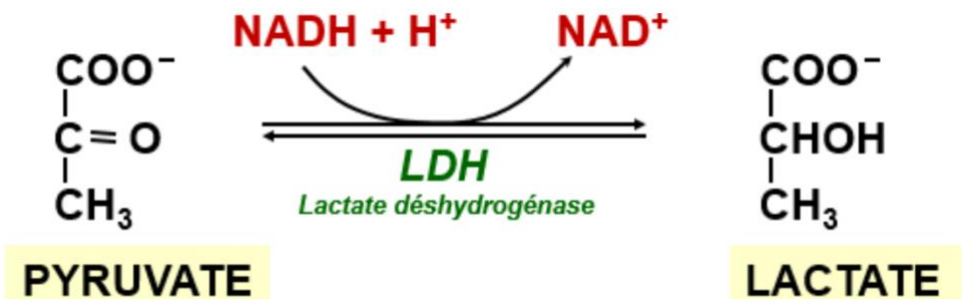
- Si le $\text{NADH} + \text{H}^+$ emprunte la navette **malate/aspartate** (foie, cœur, rein), il servira à la production de **3 ATP**
- ❖ Dans les conditions **aérobies**, la glycolyse est donc **couplée à la mitochondrie**.
 - Le pyruvate passe du côté métabolisme mitochondriale pour être transformé en acétyl-CoA par la **pyruvate DH**.
 - ↳ L'acétyl-CoA rentre dans le **cycle du citrate** puis le $\text{NADH}/\text{FADH}_2/\text{GTP}$ seront utilisés par la **phosphorylation oxydative** (CRM) pour **produire de l'ATP**
- ❖ La glycolyse couplée à la **mitochondrie**, **cycle du citrate** et **phosphorylation oxydative** nous donne **38 ATP** (si on utilise la navette malate/aspartate car 3 ATP par pyruvate et on a 2 pyruvates après la GL) ou bien **36 ATP** (si on utilise la navette glycérophosphate car 2 ATP par pyruvate)

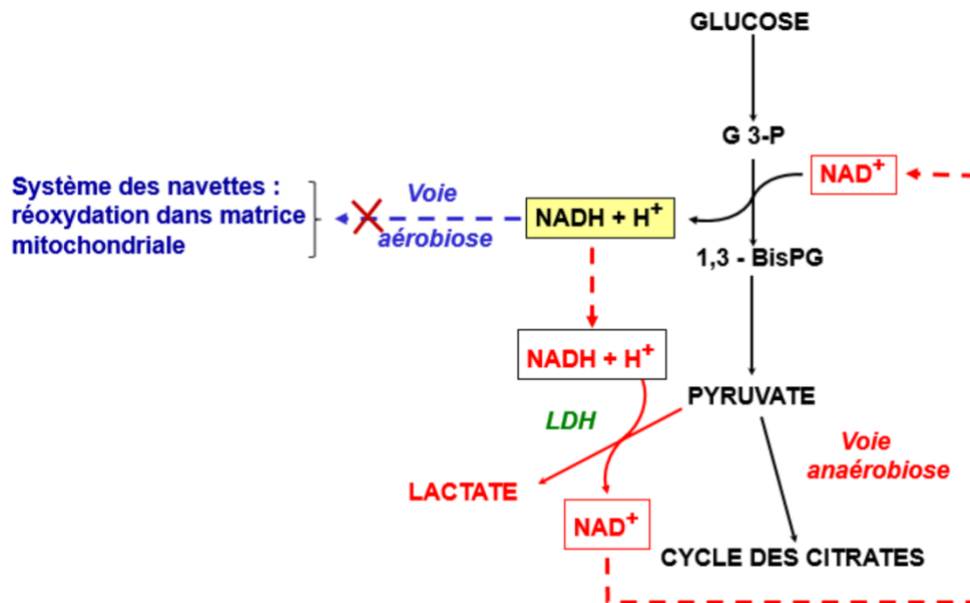


B. Devenir des produits dans des conditions anaérobies

- Δ Comme nous sommes en **anaérobie**, la **mitochondrie ne fonctionne pas**.
 - ↳ On va donc transformer le pyruvate en **lactate** via la **lactate déshydrogénase**, tout en permettant la **réoxydation du $\text{NADH} + \text{H}^+$**
- Δ On va parler de **fermentation lactique** qui a lieu dans les cellules animales en **absence d'oxygène** (ex : production d'acide lactique pendant un effort musculaire de longue durée / anaérobique). Le lactate sera produit par le **muscle** en exercice, dans les **tissus anoxiques** et par les **érythrocytes** (car pas de mitochondries)
 - ↳ Une trop forte production de lactate peut entraîner des **acidoses lactiques**. Cette fermentation alcoolique peut avoir lieu dans les levures et autres microorganismes et le pyruvate sera transformé en éthane

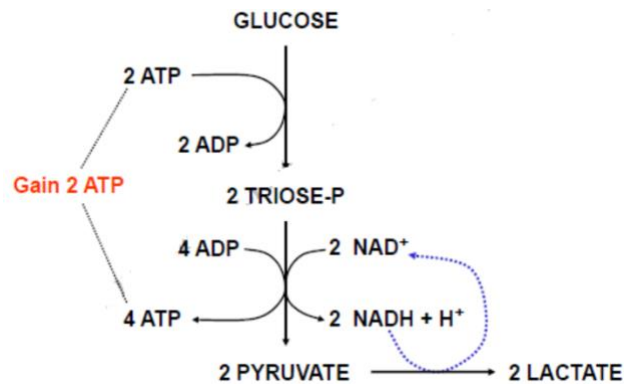
Remarque : la fermentation lactique a lieu également dans les bactéries et les algues unicellulaires





c'est le seul moyen pour les cellules sans mitochondries (globules rouges) de produire de l'énergie

LDH : Lactate déshydrogénase



On voit qu'on n'a pas de perte ni de gain d'ATP en anaérobie.

- Δ En **anaérobie**, notre pyruvate ne peut pas aller vers le cycle du citrate car la mitochondrie ne fonctionne pas. Notre $\text{NADH} + \text{H}^+$ ne pourra se faire réoxydé que par la **LDH** et non **pas par le système de navette**
- Δ Ainsi, notre bilan sera de **2 ATP produits** (produits pendant la phase de récupération d'énergie de la glycolyse), ce qui est faible mais