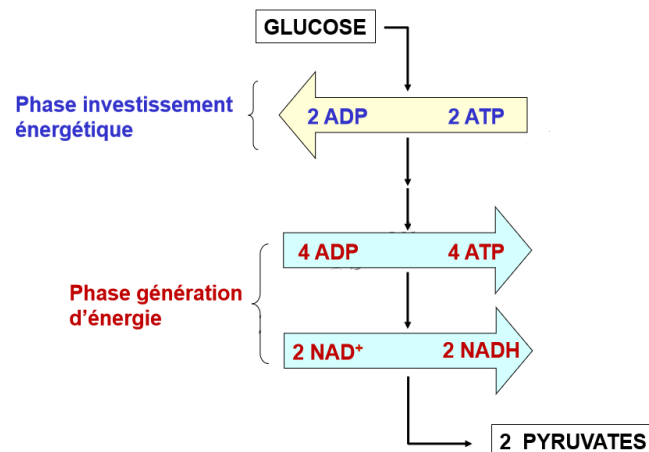


La Glycolyse

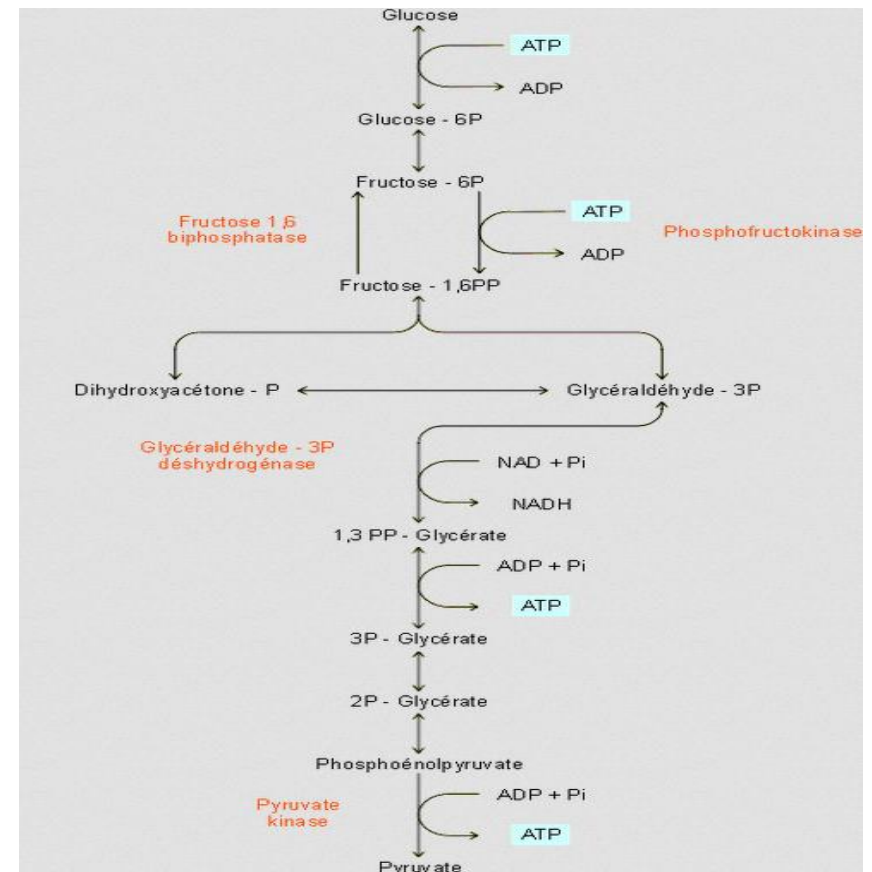
I/Introduction

La Glycolyse est la voie de dégradation du glucose elle a lieu dans **TOUS** les tissus (ubiquiste) et se déroule au niveau du **cytosol**

- Comprend **10 étapes**, se divise en **2 phases**
 - Consommation** énergétique (5 premières)
 - Production** énergétique (5 dernières)
- Voie **amphibolique** : Participe aux voies de **synthèse** (anabolique) et de **dégradation** (catabolique)
- Bilan net :
 - Glucose \rightarrow 2 pyruvates
 - 2 ADP \rightarrow 2 ATP
 - 2 NAD⁺ \rightarrow 2 NADH + H⁺



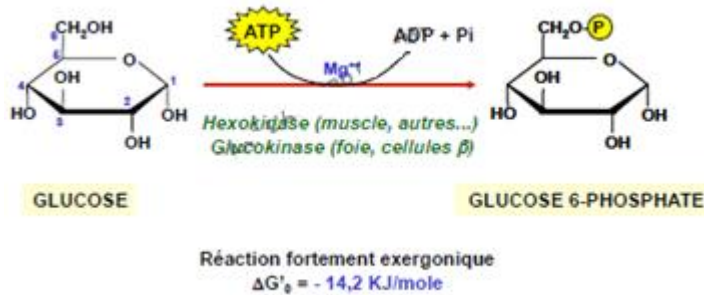
II. La glycolyse



- Voie Oxydative qui utilise le NAD⁺ comme substrat
- Utilise la notion de **couplage énergétique**

A. Phase de consommation d'énergie

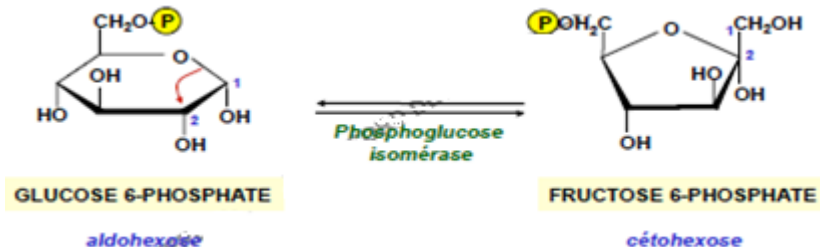
1) Phosphorylation sur le C6 :



- ☛ **Irréversible** → G6-P = carrefour métabolique → **régulation non spécifique.**
- ☛ Par une Enzyme : **Hexokinase**, ou **Glucokinase** = isoforme 4 de l'Hexokinase spécifique du foie et des cellules pancréatiques β.
- ☛ Etape non présente pour le G6P provenant de la glycogénolyse musculaire : Economie d'un ATP

Bilan Global Glycolyse
❖ Consommation 1 ATP

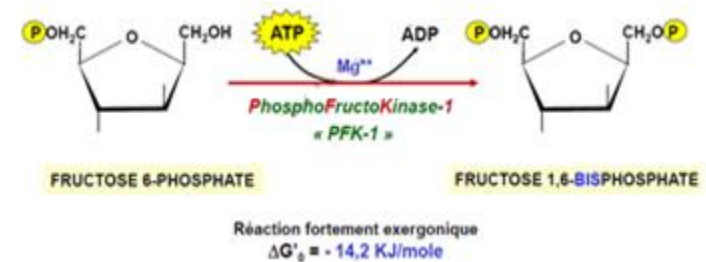
2) Isomérisation du G6-P en F6-P :



- ☛ Libération du C1 pour permettre la phosphorylation
- ☛ Molécule plus énergétique
- ☛ Réversible : faiblement endergonique

Bilan Global Glycolyse
❖ Consommation 1 ATP

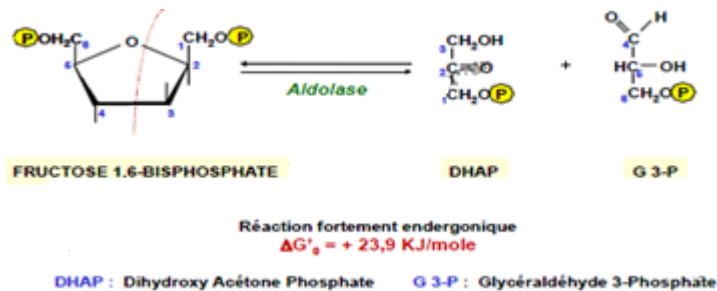
3) Phosphorylation du F6-P en F1,6-P :



- ☛ Phosphorylation du C1
- ☛ Le **flux entrant** de la Glycolyse sera régulé au niveau de cette étape
- ☛ Très **exergonique** → **Irréversible**
- ☛ Consommation d'un ATP
- ☛ Utilise le **Mg2+** en **Cofacteur**

Bilan Global Glycolyse
❖ Consommation 2 ATP

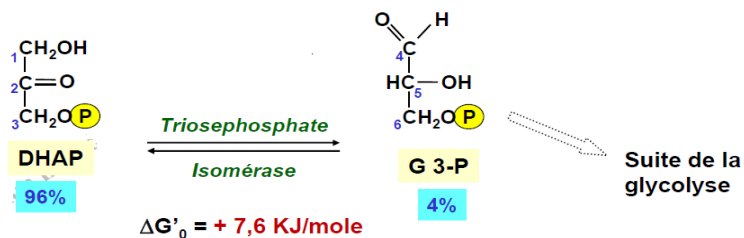
4) Coupure en 2 trioses Phosphate :



- ☛ Production d'une molécule de **DHAP** et de **G3P**
- ☛ Réaction très **endergonique**, possible grâce au **couplage réactionnel**
- ☛ Constitue un **frein** à la glycolyse : 11% seulement du fructose 1,6-bisphosphate s'engage dans la réaction
- ☛ Réversible : fortement endergonique

Bilan Global Glycolyse
❖ Consommation 2 ATP

5) Isomérisation du DHAP :

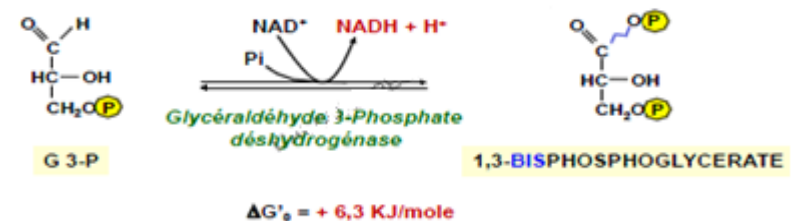


- ☛ DHAP \leftarrow **Triosephosphate Isomérase** \rightarrow G3-P
- ☛ Après cette étape tout sera en double (2 molécules produites).
- ☛ Deuxième frein de la glycolyse (4 % du DHAP transformé en G3-P).
- ☛ Réversible : faiblement endergonique

Bilan Global Glycolyse
❖ Consommation 2 ATP

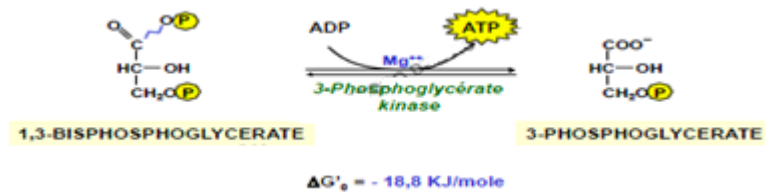
B. Phase de production d'énergie

6) Oxydation du G3-P en 1,3-BPG :



- ☛ Réduction de 2 Coenzyme NAD+ en NADH puisque à partir de la 4^{ème} étape on obtient 2 G3P
- ☛ NADH sera ré oxydé par la Chaîne Respiratoire Mitochondriale ou grâce à la réduction du pyruvate en lactate
- ☛ Réversible : faiblement endergonique
- ☛ On utilise un phosphate inorganique pour créer la liason à haut potentiel énergétique : pas de consommation d'ATP

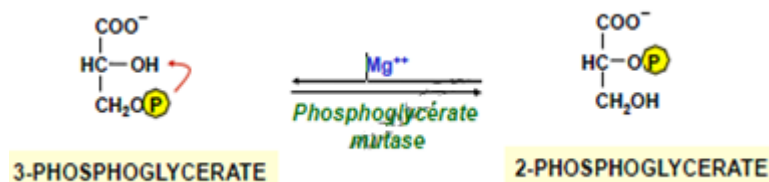
Bilan Global Glycolyse
❖ Consommation 2 ATP
❖ Production 2 NADH

7) Transfert d'un groupement phosphate sur ADP :

- ☛ Produit un ATP (X2)
- ☛ Kinase → devrait phosphoryler → c'est le cas mais sur l'ADP → transfert le phosphate du 1,3-BPG sur l'ADP
- ☛ **Réversible** même si la réaction est exergonique

Bilan Global Glycolyse

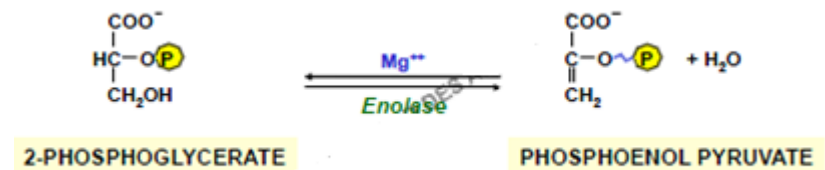
- ❖ Bilan ATP nul
- ❖ Production 2 NADH

8) Isomérisation du 3-PG en 2-PG :

- ☛ Réversible : faiblement endergonique
- ☛ Utilise le **Mg2+** en **Cofacteur**
- ☛ Produit une molécule très énergétique

Bilan Global Glycolyse

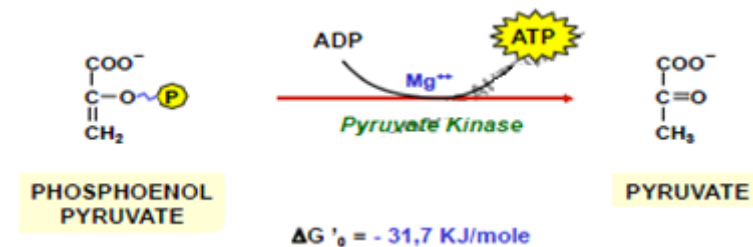
- ❖ Bilan ATP nul
- ❖ Production 2 NADH

9) Déshydratation du 2-PG :

- ☛ Réversible
- ☛ Produit **PEP** : molécule la plus **énergétique** de l'organisme

Bilan Global Glycolyse

- ❖ Bilan ATP nul
- ❖ Production 2 NADH
- ❖ Bilan énergétique :

10) Transfert d'un groupement phosphate :

- ☛ Produit un **ATP** (x2)

- ☀ Utilise le **Mg²⁺** en **Cofacteur**
- ☀ **PEP** → permet de rétablir le bilan **exergonique** de la GL
- ☀ **Irréversible** → régulation du flux sortant de la glycolyse

Bilan Global Glycolyse

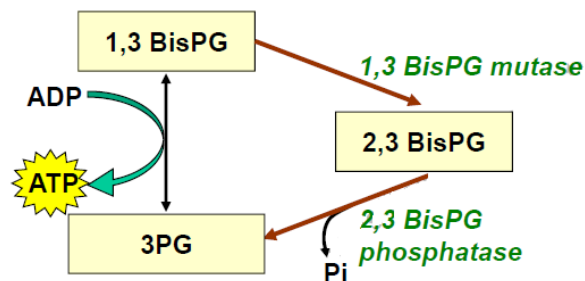
- ❖ Production 2 ATP
- ❖ Production 2 NADH
- ❖ Bilan énergétique :



A retenir :

- Réactions **irréversibles** : 1, 3 et 10 (régulation)
- Réactions **exergoniques** : 1, 3, 7 et 10
- Réactions nécessitant du **Mg⁺⁺** : 1, 3, 7, 8, 9 et 10
- Réactions **réversibles** : non soumis à régulation !

Cas particulier : Shunt de l'étape 7 dans le globule rouge :



- Le GR peut former du **2,3 Bis Phosphoglycérate** au détriment de 2 ATP
- Au niveau des **érythrocytes** → permet la libération d'O₂ en diminuant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et la détoxification des cellules
- MAIS bilan de la glycolyse en ATP = nul

III. Devenir des produits formés

A. ATP

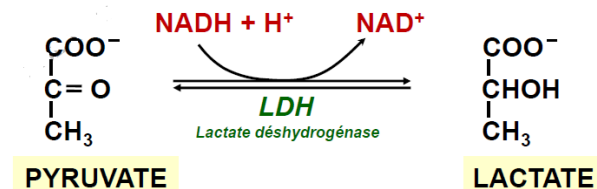
Intègre le Pool cellulaire et participe au fonctionnement cellulaire, en permettant la réalisation des réactions endergoniques par couplage réactionnel.

B. NAD⁺ / NADH

Le NAD⁺ est en quantité limitante, le NADH doit donc être ré-oxydé ; soit en condition aérobie, soit en conditions anaérobies.

Il est indispensable au bon déroulement de l'étape 6 sans lui la glycolyse ne pourra pas avoir lieu

1) Condition anaérobie (O₂ limitant, en condition d'effort musculaire)



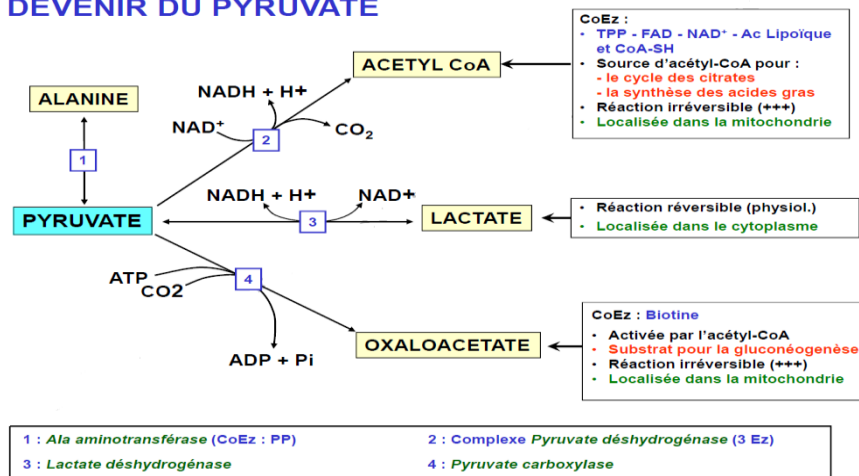
- Le **NADH** ne sera pas **ré oxydé** dans la **CRM** -> pas de production d'**ATP**
- Grâce à la **fermentation lactique**, le **NADH** sera **ré oxydé** directement dans le cytoplasme par la réduction du **pyruvate** en **lactate** permis par la lactate déshydrogénase (**LDH**)

2) Conditions aérobie (O2 non limitant)

- Le **NADH** produit par la glycolyse sera ré oxydé au sein de la mitochondrie via la CRM (chaîne respiratoire mitochondriale) - > accepteur final : O2
- Cela permet la production de 3 ATP par cofacteur ré oxydé
- Membrane interne mitochondriale = imperméable au **NADH** il utilise un système de navette pour rentrer dans la mitochondrie

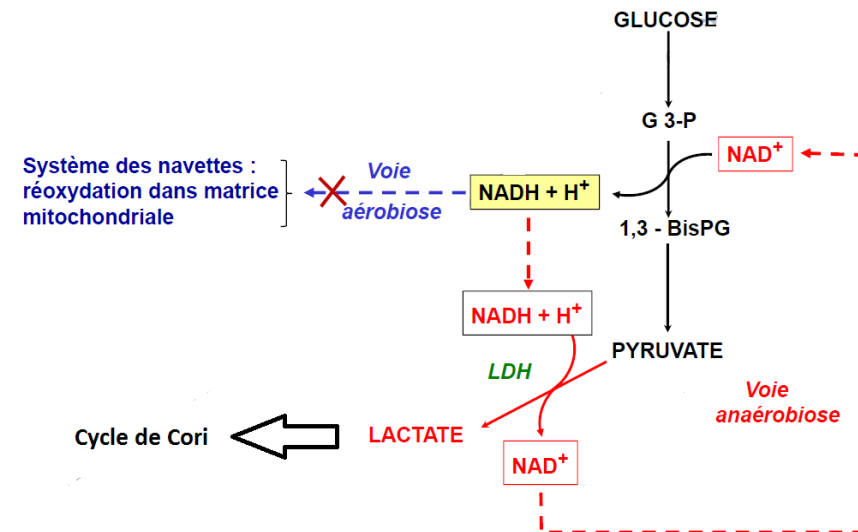
C. PYRUVATE

DEVENIR DU PYRUVATE



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

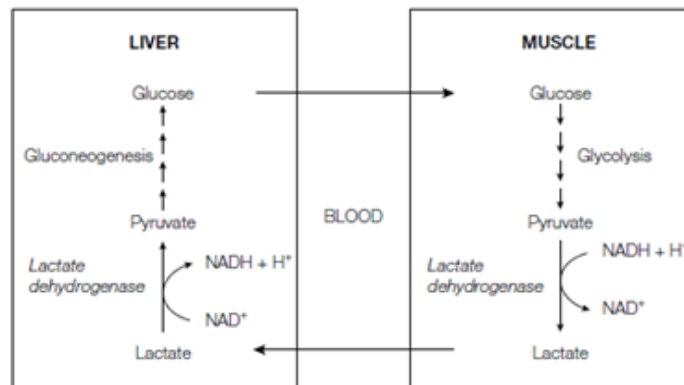
1) Condition anaérobie (O2 limitant, en condition d'effort musculaire)



- Le devenir du **pyruvate** et du **NADH** sont liés via la **fermentation lactique**
- La **réduction** du **Pyruvate** en **Lactate** permet la **ré oxydation** du **NADH** en **NAD+**
- Cela permet de **régénérer** le **NAD+** limitant nécessaire au déroulement de la glycolyse
- Pas de production d'**ATP** supplémentaire, car le **pyruvate** ne se dirigera pas vers le **Cycle de Krebs** pour donner + d'ATP

Le lactate formé en excès dans les cellules musculaires travaillant en anaérobie sera transporté au niveau du foie pour effectuer le **cycle de Cori**

Cycle de Cori



- Dans le muscle à l'effort, production d'ATP et de pyruvate via la glycolyse consommation de NAD⁺ et production de NADH
- Ré **oxydation** du **NADH** en **NAD⁺** et production de **lactate** par **réduction** du **pyruvate** grâce à la **LDH**
- Acidification de la cellule musculaire par excès de **lactate**
- Mise en place du **cycle de Cori**
- **Lactate** produit en excès → transporté au niveau du **foie**
- Ré **oxydation** du **lactate** en **pyruvate** au niveau du **foie**, **réduction** du **NAD⁺** en **NADH** grâce à la **LDH** → Présence d'O₂ obligatoire

2) Condition aérobie

Faible potentiel énergétique (rapport AMP/ATP élevé)

- Pyruvate se dirige vers le **cycle de Krebs** → transformation en **acétyl-CoA et formation de NADH**
- Permet la production d'ATP

Fort potentiel énergétique (rapport AMP/ATP faible)

- Pyruvate se dirige vers **Néoglucogénèse** par transformation en **oxaloacétate (consomme un ATP)**
- Permet la formation de **glucose**

A retenir :

- 4 Devenirs possible pour le pyruvate : carrefour métabolique
- Oxaloacétate : Aérobie et fort potentiel énergétique → Néoglucogénèse
- Acétyl-CoA : Aérobie et faible potentiel énergétique → Cycle de Krebs
- Lactate : Anaérobie → Cycle de Cori
- Alanine (abordé plus tard)

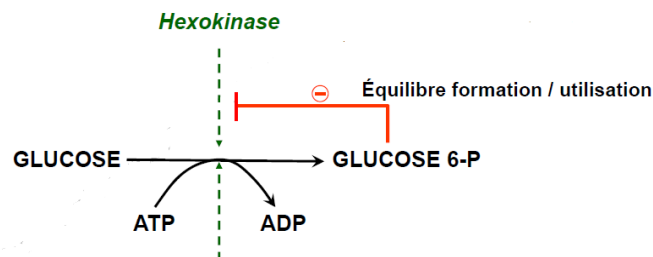
IV. Régulation

La glycolyse ne fonctionne pas en permanence, mais dépend de l'état **nutritif** et de l'état **énergétique** de la cellule.

La régulation de la glycolyse s'effectue sur les 3 étapes irréversibles (1,3,10)

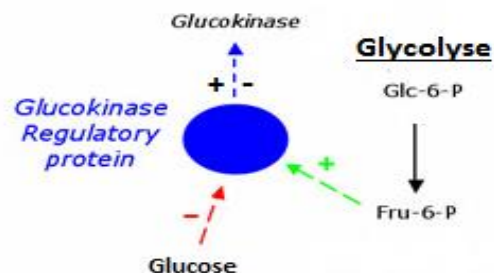
A. Hexokinase / Glucokinase

1) Hexokinase



- Présent au niveau des tissus autre que le **foie** et le **pancréas**
- Concerne les **isoformes** 1,2 et 3
- Régulée **négativement** par le **produit** de la réaction : le **G6P**

2) Glucokinase



- Régulation de la GK **spécifique** : par enzyme **PR** (protéine régulatrice) qui bloque la GK dans le noyau
- Glucose **inhibe** la **transvection** dans le noyau → nécessité de la GK
- F6P **active** la PR → **transvection** de la GK dans le noyau

CARACTERISTIQUES	Hexokinases	Glucokinase
Localisation cellulaire	Plupart des tissus Foie → niveau faible	Foie/Cellules β
Substrats	Plusieurs hexoses	Glucose
Km glucose	0.1 mM	10 mM
Vm glucose	Faible	Elevée
Produits réaction	Glucose 6-P	Glucose 6-P
Inhibition par G 6-P	OUI	NON

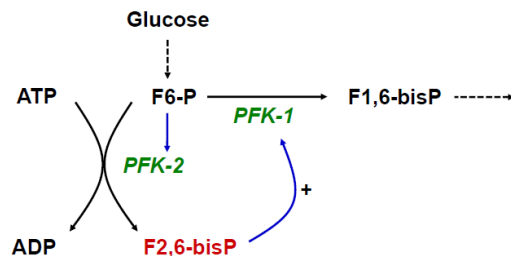
B. PFK-1 : règle le flux entrant de la GL

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

- PFK-1 : Permet la transformation du F6P en F1,6 bisP lors de l'étape 3
- Régulation très sensible niveau NRJétique, régule le flux entrant

a) Activation de PFK-1

- Ratio AMP/ATP élevé : **AMP** prédomine → état énergétique **faible** → nécessité énergétique → **activation** PFK-1 → **activation** glycolyse
- Le F2,6-BisP :



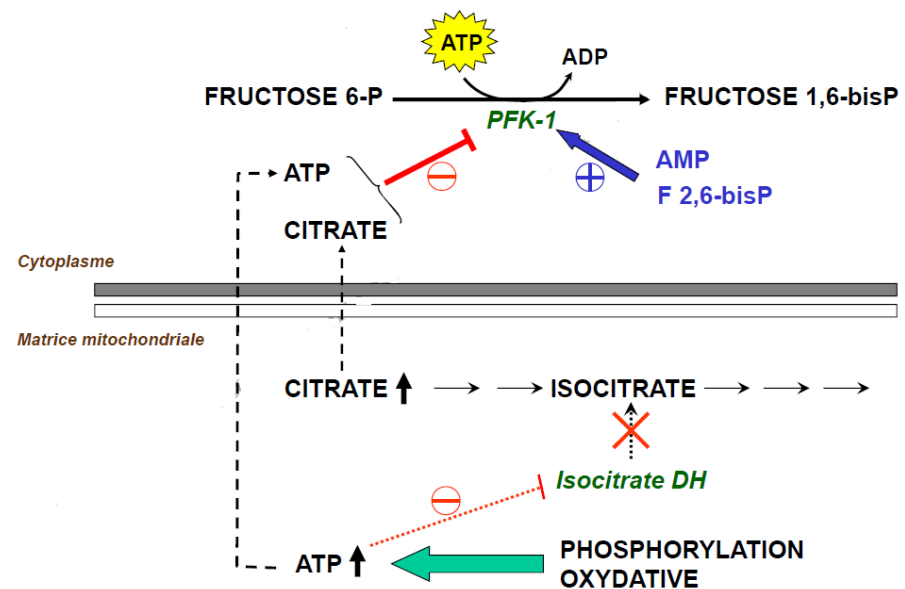
- Formé à partir du **F6P**, mais n'est pas un intermédiaire de la GL !
- Réaction catalysée par l'enzyme **PFK-2** (≠ PFK-1)
- PFK-2 possède une double activité : **Kinase** et **Phosphatase**
- Activité **Kinase** : ↑ Glucose → Sécrétion insuline → déphosphorylation PFK-2 → Activité kinase → production F2,6-bisP → régulation + PFK-1 → Glycolyse augmentée
- Activité **Phosphatase** : ↓ Glucose → Sécrétion glucagon → Phosphorylation PFK-2 → Activité Phosphatase → déphosphorylation F2,6-bisP en F6-P → pas de régulation + PFK-1 → glycolyse diminuée

b) Inhibition PFK-1

- Ratio AMP/ATP faible : ATP **prédomine** → état énergétique **élevé** → pas de nécessité énergétique → **inhibition** PFK-1 → **inhibition** glycolyse
- Concentration H⁺ élevée : → **inhibition** PFK-1 → **inhibition** glycolyse.

- Cela permet de réguler la glycolyse en fonction du pH de la cellule
- En condition anaérobie, le lactate produit sera à l'origine d'une acidification de la cellule la cellule se protège en stoppant la glycolyse

- Le citrate :



- Citrate produit au cours du Cycle de Krebs, fonction de l'ATP
- Si **trop** d'ATP → **inhibition** isocitrate DH → **inhibition** du Cycle de Krebs
→ accumulation de Citrate → Effecteur négatif PFK-1 → **inhibition** GL

C. Pyruvate Kinase : régule le flux sortant de la GL

La PK est Sensible au niveau énergétique :

- ATP **élevé** → **inhibition** de la GL par PFK1 et PK
- ATP **faible** → **activation** de la GL par PFK1 et PK

2 isoformes : un hépatique et un musculaire

1) Isoforme hépatique

EFFETS		EFFECTEURS	MECANISMES	
ACTIVATION <i>PK</i>		AMP	Rôle de adénylate kinase	ALLOSTÉRIQUE
		Fructose 1,6-BisP	Relation PFK-1 et PK	
INHIBITION <i>PK</i> Réduction affinité de <i>PK</i> vis-à-vis de PEP		ATP	Contrecarre l'effet AMP	
		Acétyl-CoA	↑ la néoglucogenèse	
		Alanine		

<i>PK</i>	Phosphorylée	[glucagon] élevée Enzyme moins active Néoglucogenèse favorisée	glycolyse ↓ néogluc ↑
	Déphosphorylée	[insuline] élevée Enzyme plus active glycolyse favorisée	glycolyse ↑ néogluc ↓

2) Isoforme musculaire

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

- Cette isoenzyme n'est pas soumise à la régulation par phosphorylation