

Glycolyse

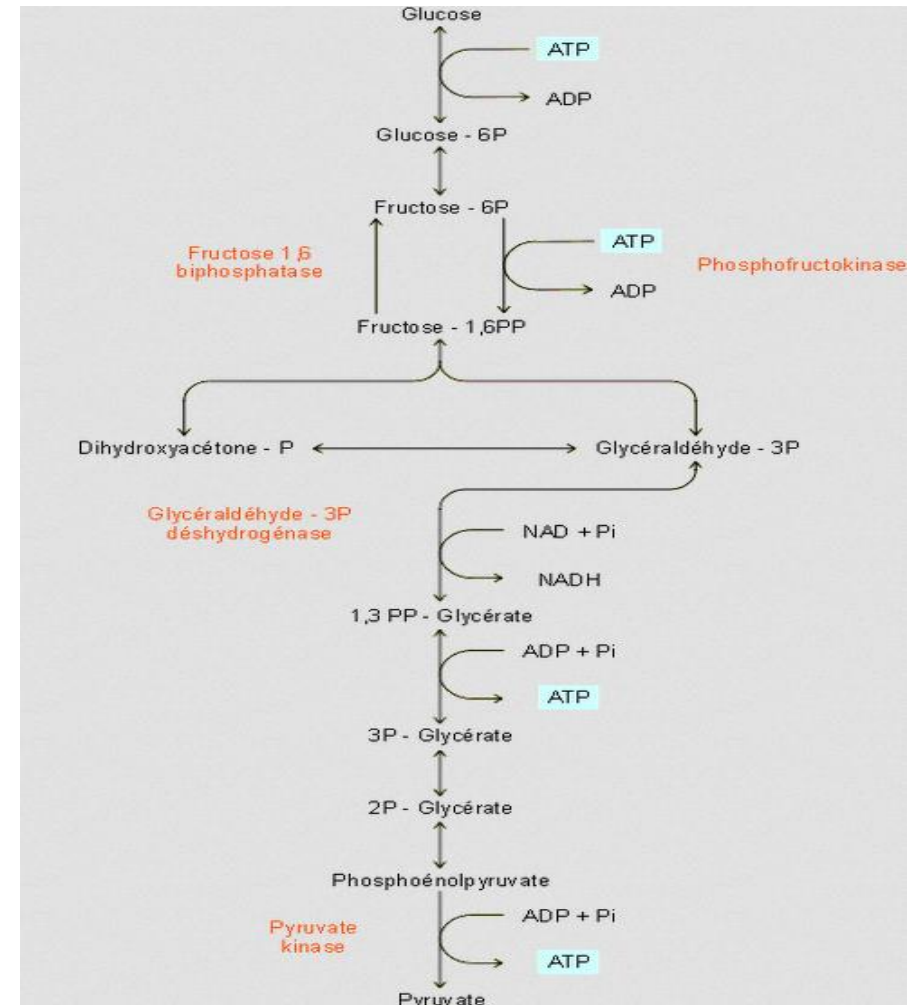
I. Généralités

- ✓ Présente dans **TOUS** les tissus (ubiquiste) au niveau du **cytosol**
- ✓ Débute quand le **glucose** arrive après une **prise alimentaire**, ou par dégradation du **glycogène**
- ✓ 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⁺
- ✓ Le glucose rentre dans la cellule par le biais des **transporteurs GLUT** qui diffèrent en fonction de leur **localisation**

Organe	Type	Km	Propriétés
Foie, Cellules β	GLUT2	60 mM	{ faible affinité haute capacité
Tissu adipeux, Muscle	GLUT4	5 mM	{ haute affinité faible capacité Régulé par l'insuline
Cerveau/ Erythrocytes	GLUT3 / GLUT1	1 mM	{ haute affinité faible capacité

II. La glycolyse

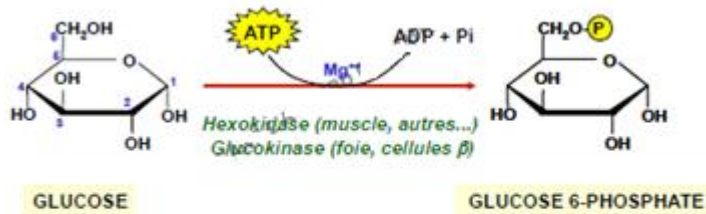
A regarder : <https://www.youtube.com/watch?v=O5eMW4b29rq>



- 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 :



Réaction fortement exergonique
 $\Delta G'_p = -14,2 \text{ KJ/mole}$

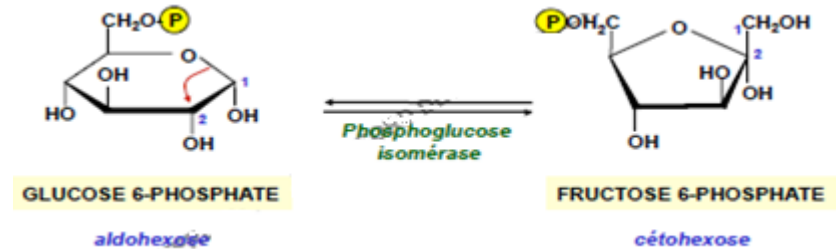
- ☛ **Irréversible** → G6-P = carrefour métabolique → **régulation non spécifique**.
- ☛ Par une Enzyme : **Hexokinase**, ou **Glucokinase** = isoforme 4 de l'Hexokinase spécifique du foie et des cellules pancréatiques β.
- ☛ Etape non présente pour le G6P provenant de la glycogénolyse musculaire.

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

Bilan Global Glycolyse

❖ Consommation 1 ATP

2) Isomérisation du G6-P en F6-P :

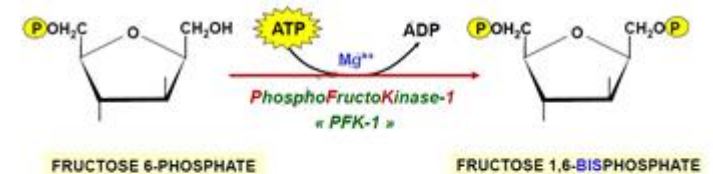


- ☛ Libération du C1 pour permettre la phosphorylation
- ☛ Molécule plus énergétique
- ☛ Réversible

Bilan Global Glycolyse

❖ Consommation 1 ATP

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



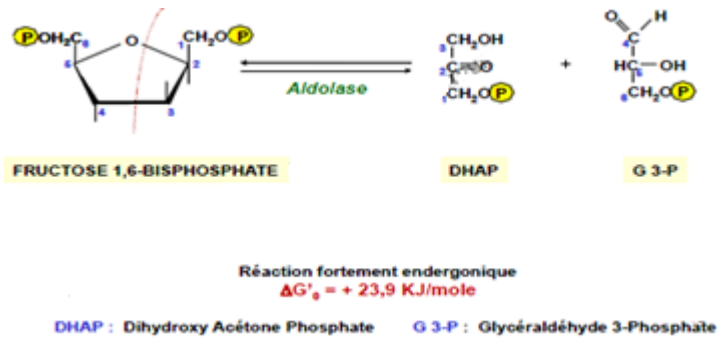
Réaction fortement exergonique
 $\Delta G'_p = -14,2 \text{ KJ/mole}$

- ☛ Phosphorylation du C1
- ☛ Le **flux entrant** de la Glycolyse sera régulé au niveau de cette étape
- ☛ Très **exergonique** → **Irréversible**

Bilan Global Glycolyse

❖ Consommation 2 ATP

4) **Coupure en 2 trioses Phosphate :**

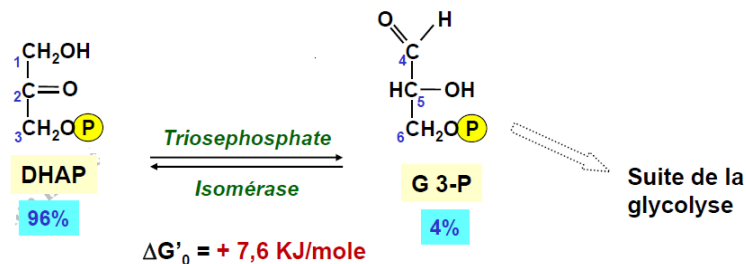


- Production d'une molécule de **DHAP** et de **G3P**
- Réaction très **endergonique**, possible grâce au **couplage réactionnel**
- Constitue un **frein** à la glycolyse
- Réversible

Bilan Global Glycolyse

- ❖ Consommation 2 ATP

5) **Isomérisation du DHAP :**



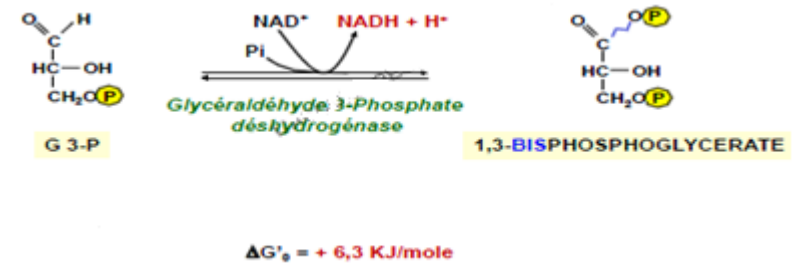
- DHAP \leftarrow **Triosephosphate Isomérase** \rightarrow G3-P
- Après cette étape tout sera en double (2 molécules produites).
- Deuxième frein de la glycolyse (4 % du DHAP transformé en G3-P).
- Réversible

Bilan Global Glycolyse

- ❖ Consommation 2 ATP

B. **Phase de production d'énergie**

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

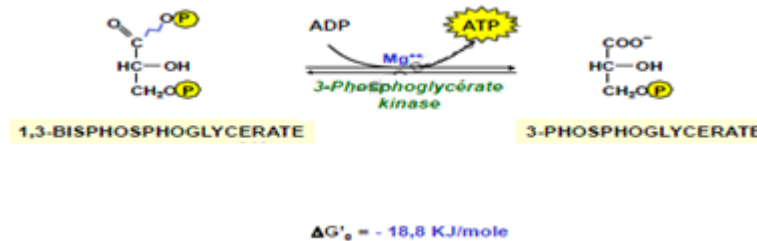


- Réduction de 2 Coenzyme NAD^+ en NADH (car tout est en double)
- NADH sera ré oxydé par la Chaîne Respiratoire Mitochondriale \rightarrow NRJ
- Réversible

Bilan Global Glycolyse

- ❖ Consommation 2 ATP
- ❖ Production 2 NADH

7) **Transfert d'un groupement phosphate sur ADP :**

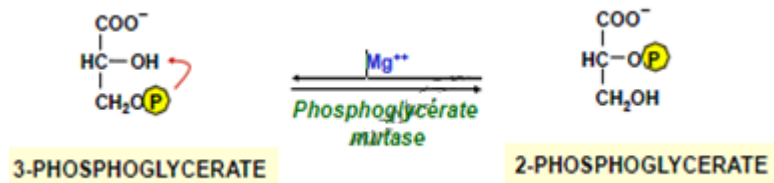


- Produit un ATP (X2)
- Kinase \rightarrow devrait phosphoryler \rightarrow c'est le cas mais sur l'ADP \rightarrow déphosphoryle le 1,3-BPG.
- Réversible

Bilan Global Glycolyse

- ❖ Bilan ATP nul
- ❖ Production 2 NADH

8) Isomérisation du 3-PG en 2-PG :

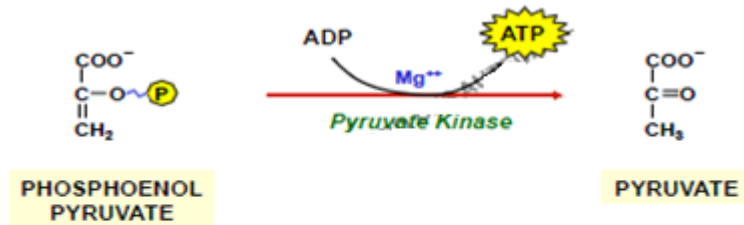


- Réversible
- Utilise le **Mg²⁺** en **Cofacteur**
- Produit une molécule très énergétique

Bilan Global Glycolyse

- ❖ Bilan ATP nul
- ❖ Production 2 NADH

10) Transfert d'un groupement phosphate :



$\Delta G ' _ 0 = - 31,7 \text{ KJ/mole}$

- 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 : **Exergonique**

9) Déshydratation du 2-PG :



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

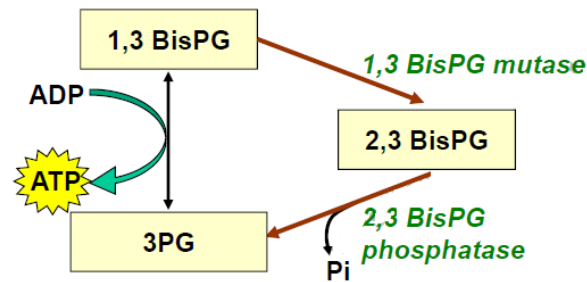
Bilan Global Glycolyse

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

A retenir :

- Réactions **irréversibles** : 1, 3 et 10
- 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 et la détoxification des cellules
- MAIS bilan de la glycolyse en ATP = nul

III. Devenir des produits formés

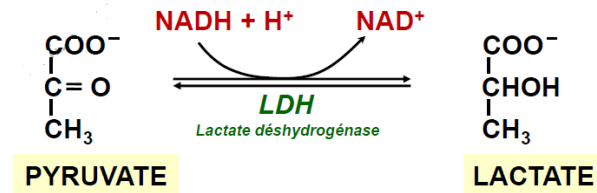
A. ATP

- Intègre le **Pool cellulaire** -> participe au fonctionnement cellulaire
- Source d'énergie favorisant les réactions **endergoniques**

B. NADH,H⁺

Ce cofacteur est en quantité limitante et doit être ré-oxylé ; soit en condition aérobie, soit en conditions anaérobies -> dépend de la teneur en O₂ cellulaire. Le NAD⁺ est indispensable au déroulement de la glycolyse, via l'étape 6.

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



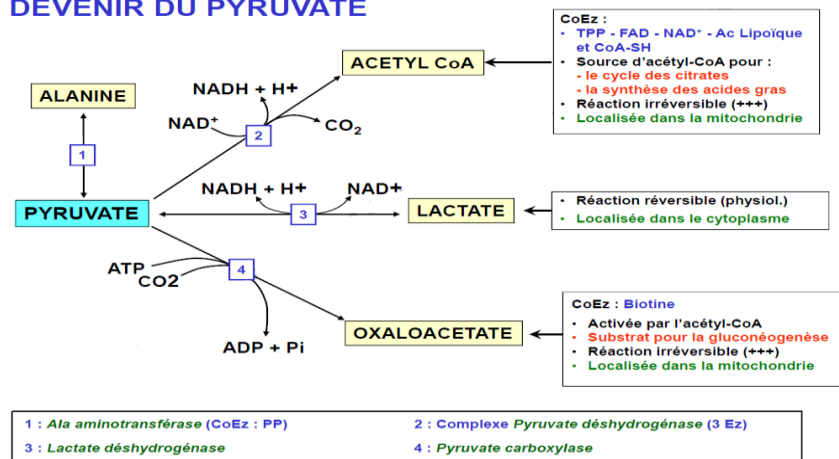
- Le **NADH** ne sera pas **ré oxydé** dans la CRM -> pas de production d'ATP
- Grâce à la **fermentation lactique**, le **NADH** sera **ré oxydé** directement dans le cytoplasme par la réduction du **pyruvate** en **lactate** permis par la **LDH**

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 -> système de **navettes**

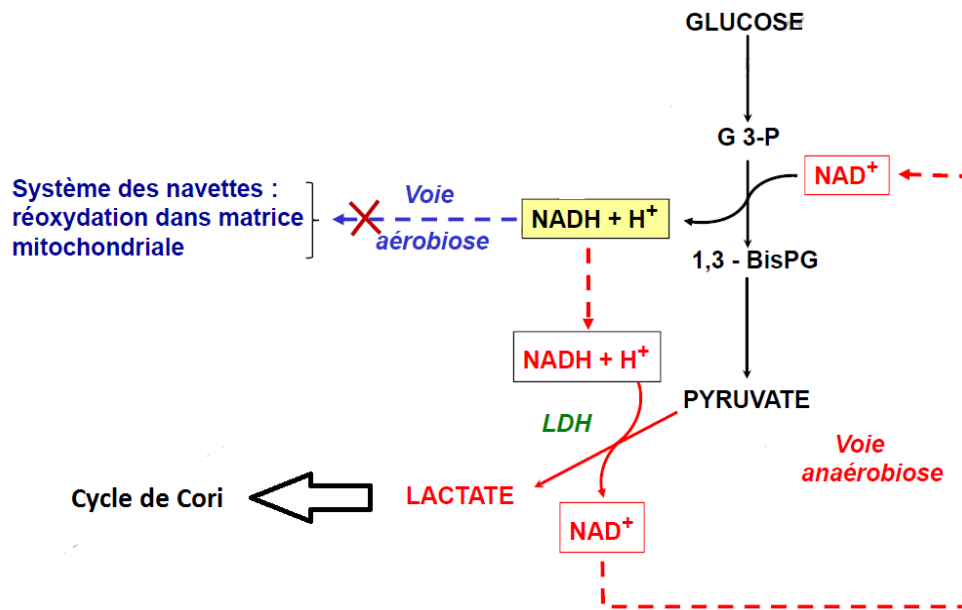
C. PYRUVATE

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

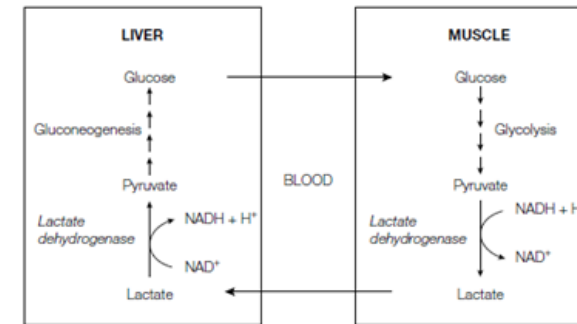
1) Condition anaérobie (O₂ limitant, en condition d'effort musculaire)



- 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** : **Consommation d'ATP** → Voie **Anaérobie alactique**
- 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**
- Permet la production d'**ATP**
- ❖ Fort potentiel énergétique (rapport AMP/ATP faible)
- Pyruvate se dirige vers **Néoglucogénèse** par transformation en **oxaloacétate**
- Permet la formation de **glucose**

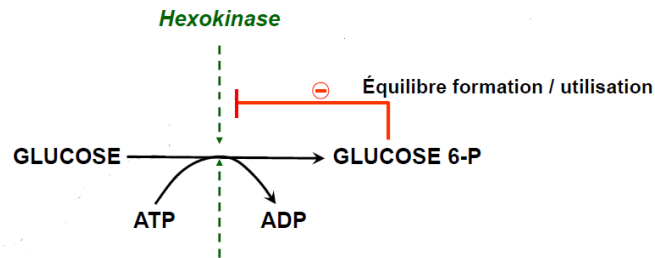
IV. Régulation

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)

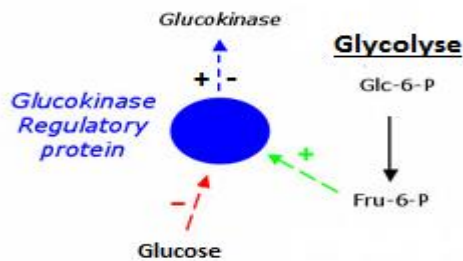
A. Hexokinase / Glucokinase

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

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

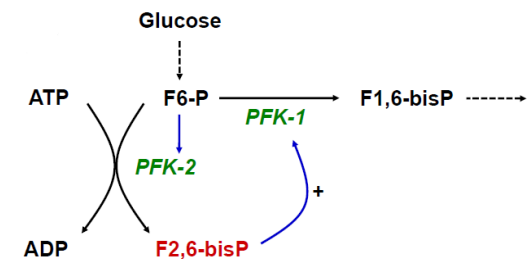
EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	ALLOSTÉRIQUE
ACTIVATION PFK-1	AMP	Rôle de adénylate kinase	
	Fructose 2,6-BisP Spécifique du foie	Relation Glycolyse et Néoglucogénèse	
INHIBITION PFK-1	ATP	Contrecarre l'effet AMP	
	Citrate	Intermédiaire de CK	
	[H⁺]	Prévient formation Lactate	

- 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

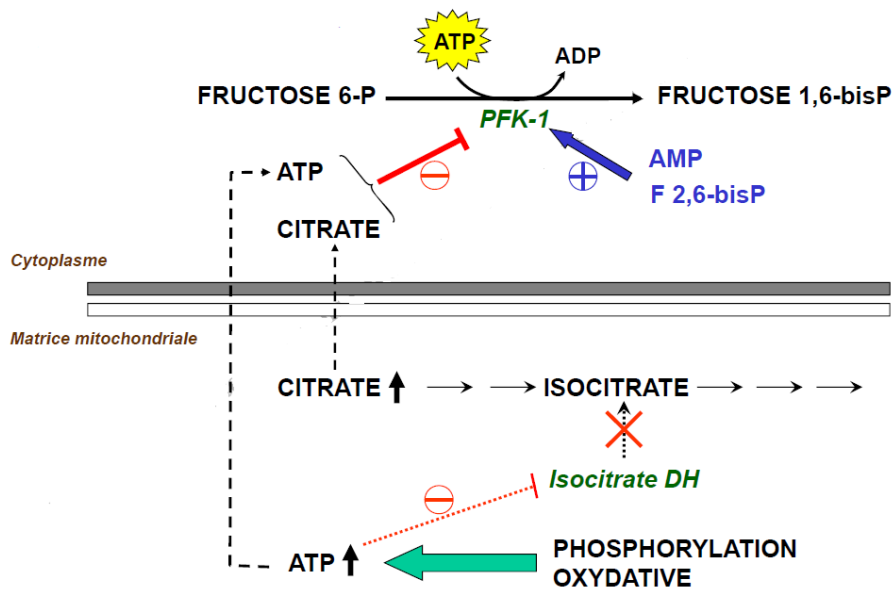
b) Inhibition PFK-1

- 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

Intérêt : En mécanisme anaérobie, le pyruvate se transforme en lactate ce qui a pour effet d'acidifier le PH du cytoplasme cellulaire. Ce PH acide aura pour effet d'inhiber PFK-1 ce qui freine la glycolyse et bloque la production de pyruvate, donc l'acidification. C'est un mécanisme de sécurité

- 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

➤ 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 PK		AMP	Rôle de adénylate kinase	A L L O S T E R I Q U E
		Fructose 1,6-BisP	Relation PFK-1 et PK	
INHIBITION PK Réduction affinité de PK vis-à-vis de PEP		ATP	Contrecarre l'effet AMP	
		Acétyl-CoA	↑ la néoglucogenèse	
		Alanine		
PK	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 PK		AMP	Rôle de adénylate kinase	A L L O S T E R I Q U E
		Fructose 1,6-BisP	Relation PFK-1 et PK	
INHIBITION PK Réduction affinité de PK vis-à-vis de PEP		ATP	Contrecarre l'effet AMP	
		Acétyl-CoA		

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