

Glycolyse

Tut'Rentrée 2020-2021

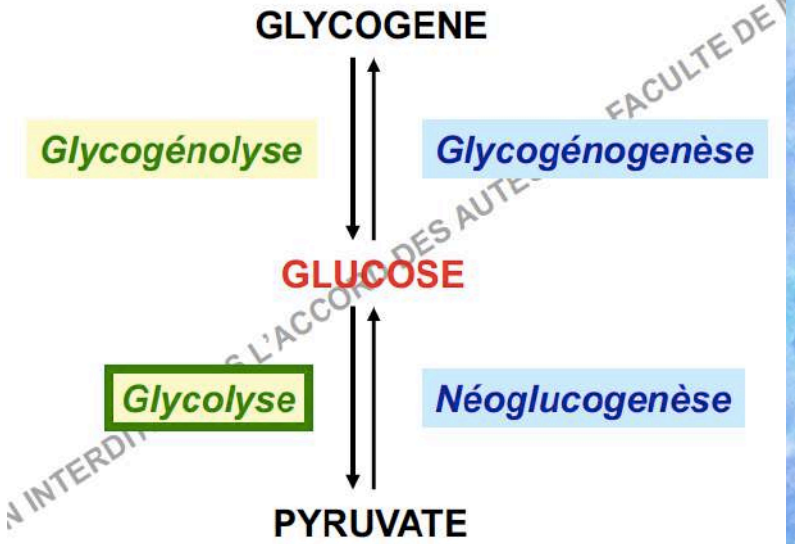


Généralités

- ♥ Voie très conservée
- ♥ A lieu dans le **cytoplasme de toutes les cellules**
- ♥ Va **apporter de l'énergie** aux cellules

À savoir : dans les globules rouges : pas de mitochondrie, donc la seule voie de production d'énergie sera la glycolyse.

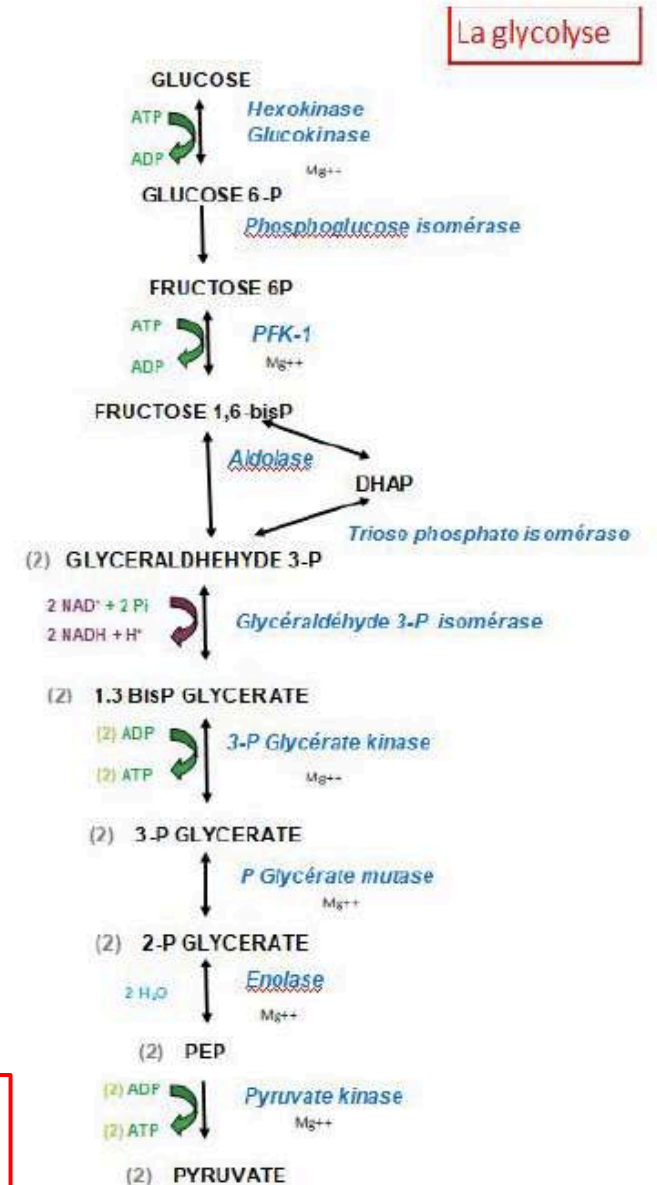
- ♥ On fragmente une molécule de Glucose en 2 molécules de Pyruvate
→ *On part d'un Hexose (Glucose) pour arriver à 2 trioses (Pyruvate)*
- ♥ Peut fonctionner **en aérobie** (=présence d'O₂) ou **en anaérobie** (=absence d'O₂) mais avec un **rendement en ATP différent**.



Généralités

- ♥ Glucose → rapidement phosphorylé dans la cellule pour :
 - le bloquer dans la cellule et
 - l'engager dans une voie métabolique
 - ♥ Voie oxydative avec un co-substrat majeur : le NAD^+/NADH qui est en concentration limitante
 - ♥ Composée de 10 étapes et est divisée en 2 phases
 - Phase de consommation d'énergie : ANABOLIQUE
 - Phase de production d'énergie : CATABOLIQUE
- = une voie amphibolique, possible grâce au couplage énergétique

La glycolyse = 10 étapes, 10 enzymes, 10 intermédiaires (tous phosphorylés)



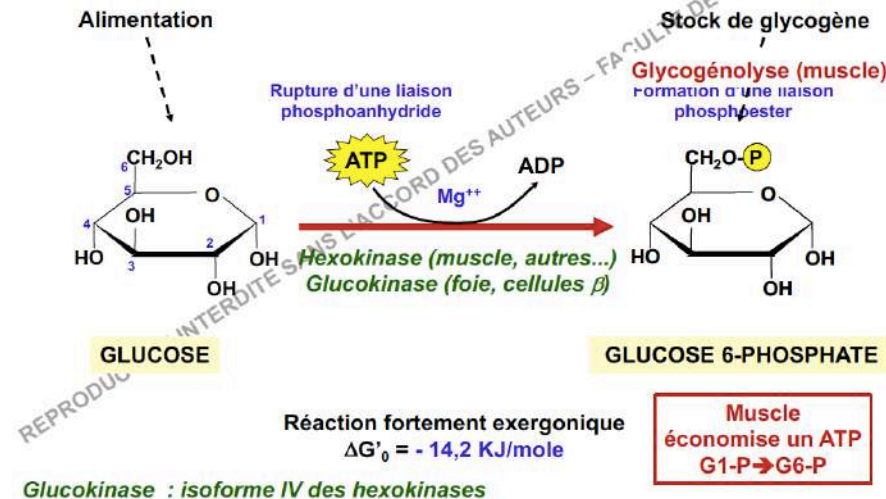
Les étapes de la glycolyse

→ Phase de consommation d'ATP

Phase de consommation d'ATP

• 1^e étape : La phosphorylation du glucose

- ♥ Réaction fortement **exergonique, irréversible, régulée**
- ♥ Passage d'un **glucose** (peu réactionnel) à un **glucose-6-phosphate** (+réactionnel)
- ♥ Consommation **d'I ATP**
- ♥ Cofacteur : **Mg²⁺**



→ Étape **NON SPÉCIFIQUE** à la **glycolyse** car elle est **commune** avec la **GCG**.

Phase de consommation d'ATP

• 1^e étape : La phosphorylation du glucose

Les enzymes de la phosphorylation :

	Hexokinases (I,II,III)	Glucokinase (IV)
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

Les hexokinases :

♥ Très faible Km = forte affinité → captent rapidement le glucose mais ne **phosphorylent QUE** ce dont la cellule a besoin

♥ Vmax atteinte très rapidement ⇒ **Saturable**

La glucokinase :

♥ Km élevé = faible affinité → **Phosphoryle** rapidement **tout le glucose** entré dans la cellule, fonctionne à des [Glucose] très importantes, > normale

♥ Vmax plus importante ⇒ **NON saturable**

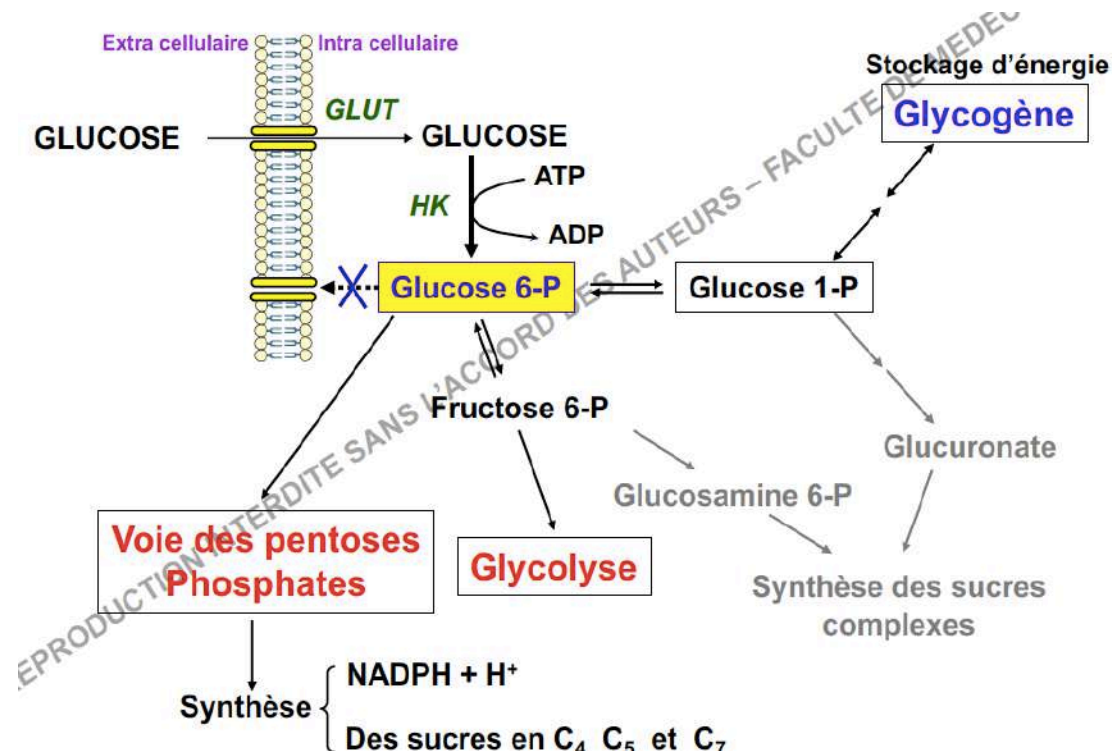
♥ Catalysent **même réaction** mais **diffèrent** par leurs **propriétés cinétiques** et leurs **régulations**.

→ **régulation spécifique de la Glucokinase au niveau du foie.**

Phase de consommation d'ATP

• 1^e étape : La phosphorylation du glucose

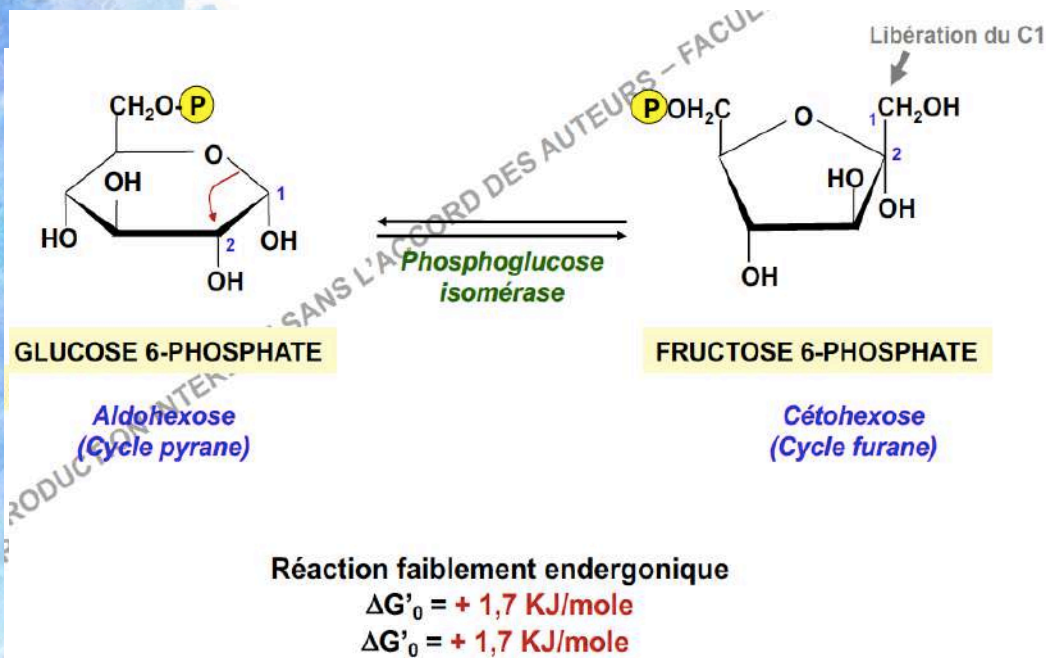
Le Glucose-6P : carrefour métabolique



Phase de consommation d'ATP

• 2^e étape : Isomérisation du glucose-6P

Il faut **réarranger la molécule de glucose 6-phosphate** pour **libérer son C1**
(permettra phosphorylation)



♥ Réaction **faiblement endergonique**

♥ On passe d'un **aldohexose à cycle pyrane**
à un **cétohexose à cycle furane**

♥ Enzyme : **phosphoglucose isomérase**

♥ Réaction **réversible**

Phase de consommation d'ATP

• 3^e étape : Phosphorylation du fructose-6P

♥ Réaction **fortement exergonique** ++

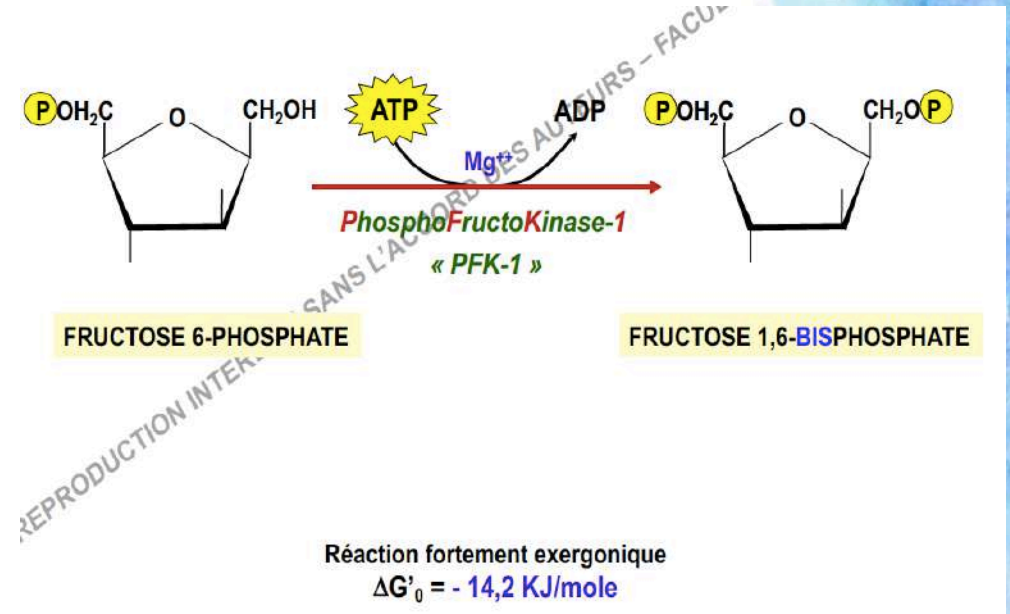
♥ Enzyme : **PhosphoFructoKinase-1 (PFK1)**

♥ Cofacteur : **Mg²⁺**

♥ Produit : **fructose 1,6-bisphosphate**
→ molécule **symétrique** avec 2 groupements P

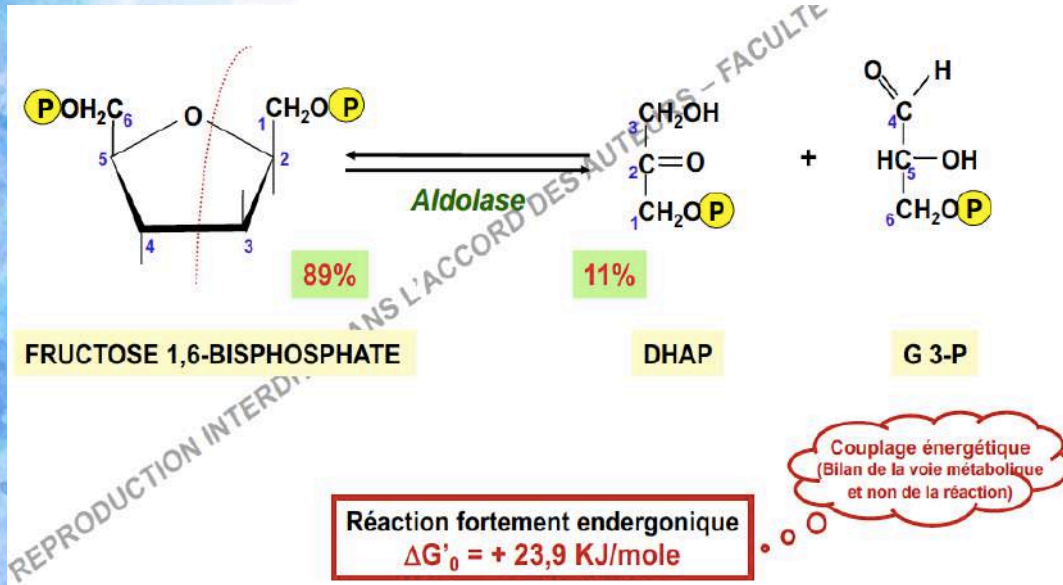
♥ Consommation **d'1 ATP**

♥ Réaction **irréversible** = **point de régulation spécifique** ++ de la glycolyse
⇒ flux entrant de la glycolyse



Phase de consommation d'ATP

• 4^e étape : Coupure en 2 trioses phosphate



♥ Réaction **fortement endergonique** ++

♥ Cassure de la molécule symétrique par **ouverture du pont hémiacétal**

→ **production de 2 molécules asymétriques :**

- le **DHAP** (cétone sur C2)
- le **G3P** (aldéhyde sur C4).

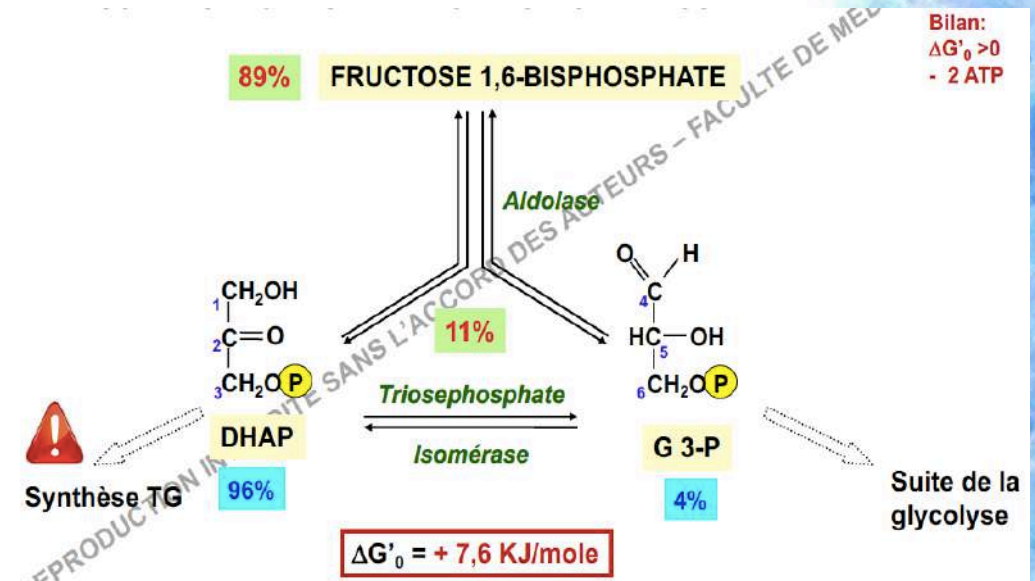
♥ Enzyme : **aldolase**

♥ **Frein à la glycolyse**++ car production plus faible des produits : seulement 11% des Fructose 1,6 BisP sont métabolisés par l'aldolase

Phase de consommation d'ATP

• 5^e étape : Isomérisation du DHAP

- ♥ Réaction **faiblement endergonique** ++
- ♥ Passage du DHAP en **Glycéraldéhyde 3-P**
- ♥ Enzyme : la **triosephosphate isomérase**



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

→ Phase de consommation d'ATP

⇒ Jusqu'ici, on a consommé **2 ATP** :

- une lors de la **1ère réaction**
- une deuxième pendant la **3^{ème} réaction**.

⇒ On se retrouve donc avec un **bilan positif** et la **production de deux molécules + énergétiques** (le G3P de la 4^{ème} étape et celui de la 5^{ème} étape) que la molécule de glucose du départ.

Les étapes de la glycolyse

→ Phase de production d'ATP

⇒ À partir d'ici le bilan de la voie est compté double
(puisque que le fructose 1,6 BisP a été coupé en 2)

→ Phase de production d'ATP

• 6^e étape : Oxydation du G-3P

♥ Réaction faiblement **endergonique**, réversible, non régulée

♥ Enzyme : **glycéraldéhyde 3-Pdéshydrogénase**

♥ Cofacteur : **NAD⁺** + utilisation d'un Pi

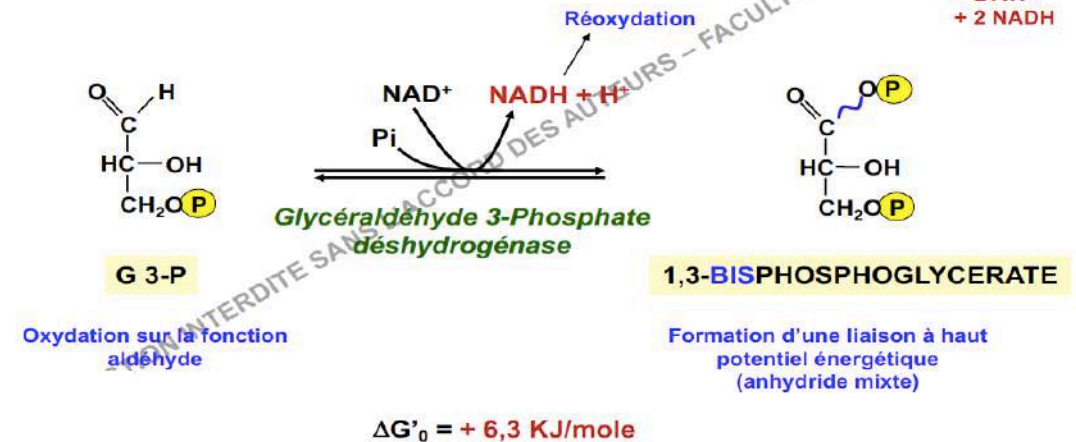
♥ Production de **NADH+H⁺**, réoxydé pour :

* **produire** des molécules **d'ATP** avec la **PO**

* **redonner** du **NAD⁺** (facteur limitant)

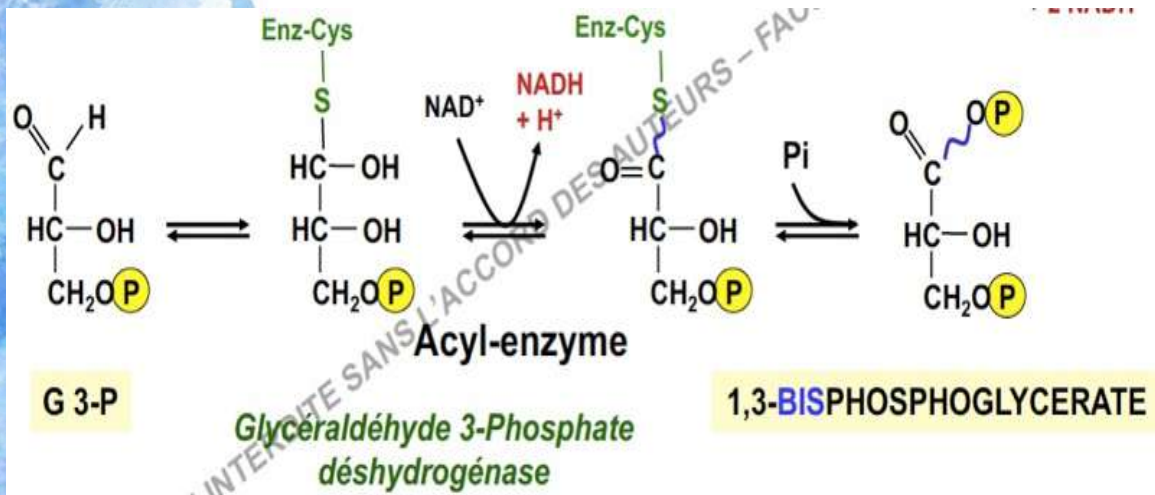
♥ Oxydo-réduction : **oxydation** du **G3-P** sur sa fonction aldéhyde pour former du **1,3-bisP Glycérate**.

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



→ Phase de production d'ATP

• 7^e étape : Transfert d'un groupement phosphate



♥ Enzyme : **3-phosphoglycérate kinase**

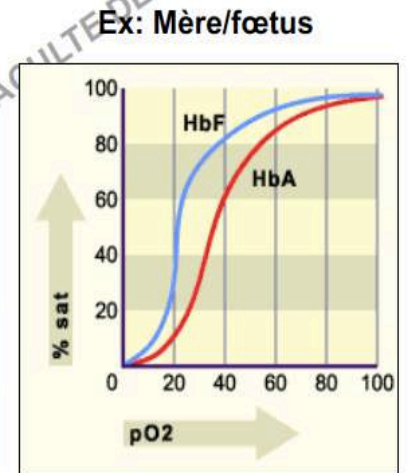
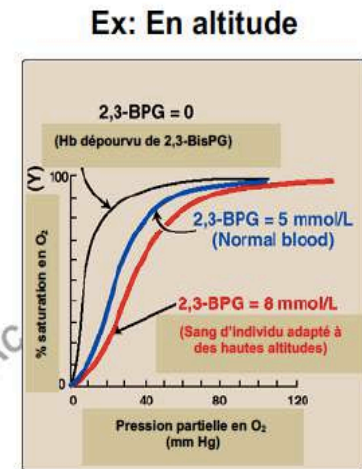
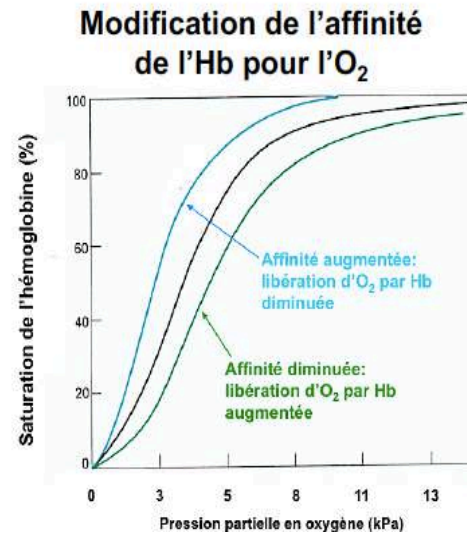
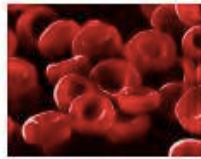
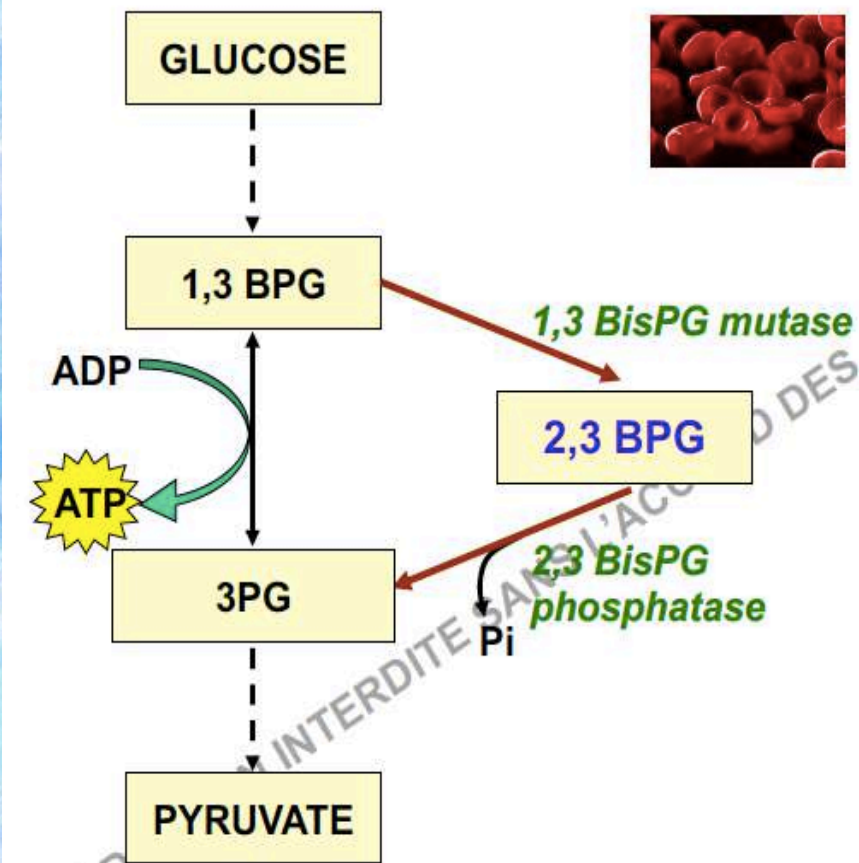
♥ Cofacteur : **Mg²⁺**

♥ Réaction réversible : **PAS** point de régulation++

♥ Production de **2 ATP** (car produits x2++) **et de deux 3- phosphoglycérate**

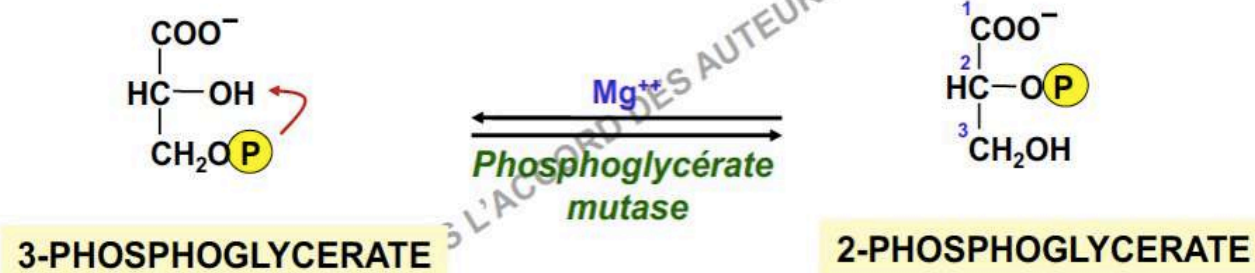
⇒ MAIS ! bilan = 0 car on a restitué ceux consommés dans la 1^e phase

Aparté : Shunt du 2,3BisPhosphoglycérate dans les GR



→ Phase de production d'ATP

• 8^e étape : Isomérisation du 3-P Glycérate



- ♥ Réarrangement à faible cout énergétique
- ♥ Enzyme : **phosphoglycérate mutase**
- ♥ Cofacteur : **Mg²⁺**
- ♥ Réaction réversible
- ♥ Libération du **C3** : produit le **2-phosphoglycérate**

→ Phase de production d'ATP

• 9^e étape : Déshydratation du 2-P Glycérate

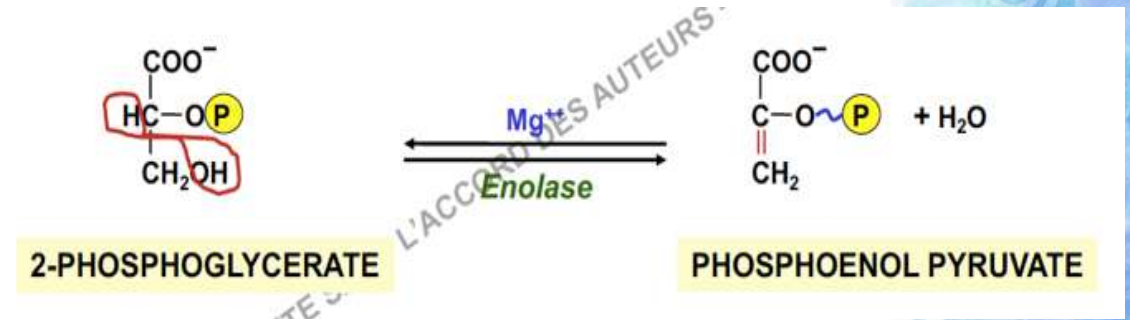
♥ Réaction **réversible**

♥ Enzyme : **Énolase**

♥ Co-facteur : **Mg²⁺**

♥ Libère : **1 H₂O** et produit un **phosphoenol pyruvate (PEP)**

→ Le **PEP** est une molécule à **haut potentiel énergétique** car elle a un **fort encombrement stérique**



→ Phase de production d'ATP

• 10^e étape : Transfert d'un groupement phosphate

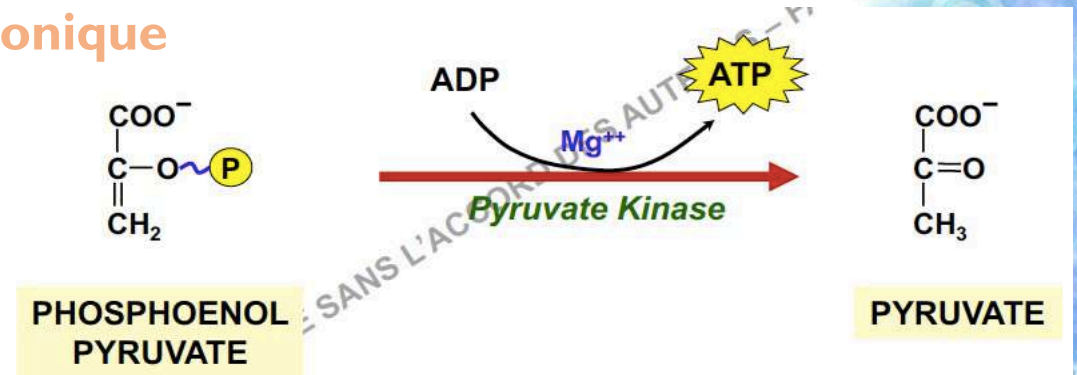
♥ Réaction **irréversible**, fortement **exergonique**

♥ Enzyme : **Pyruvate kinase**

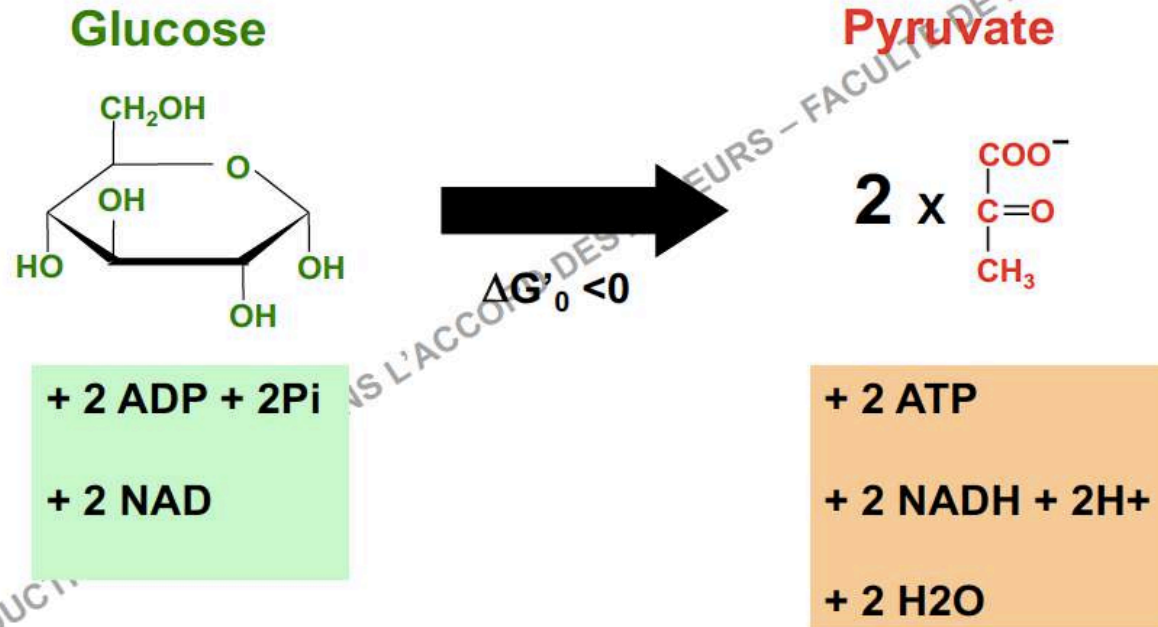
♥ Co-facteur : **Mg²⁺**

♥ Libère : **1 ATP**

♥ 2^{ème} point de régulation spécifique de la glycolyse et **régulation du flux sortant**



Bilan global de la glycolyse



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

Devenir des produits formés

L'ATP

Réintègre le pool cellulaire et permet le bon fonctionnement cellulaire

→ Permettra de réactiver des molécules de glucose ou servir à d'autres voies d'oxydation

Devenir des produits formés

Le $\text{NADH} + \text{H}^+$ et le pyruvate

Leur devenir va dépendre de la disponibilité en O_2 :

Le NAD^+ est en concentration limitante : les réactions qui l'impliquent ne sont possibles que s'il est régénéré en permanence.

→ le NADH formé doit être réoxydé que ce soit en présence ou en absence d' O_2

● Réoxydation du $\text{NADH} + \text{H}^+$ en condition AÉROBIE

♥ La **réoxydation du coenzyme** a lieu au sein de la **mitochondrie**, au niveau de la **CRM**.

→ Le problème est que le **NADH** n'est pas capable de traverser la **membrane mitochondriale interne**.

♥ Il va donc utiliser les systèmes de navette :

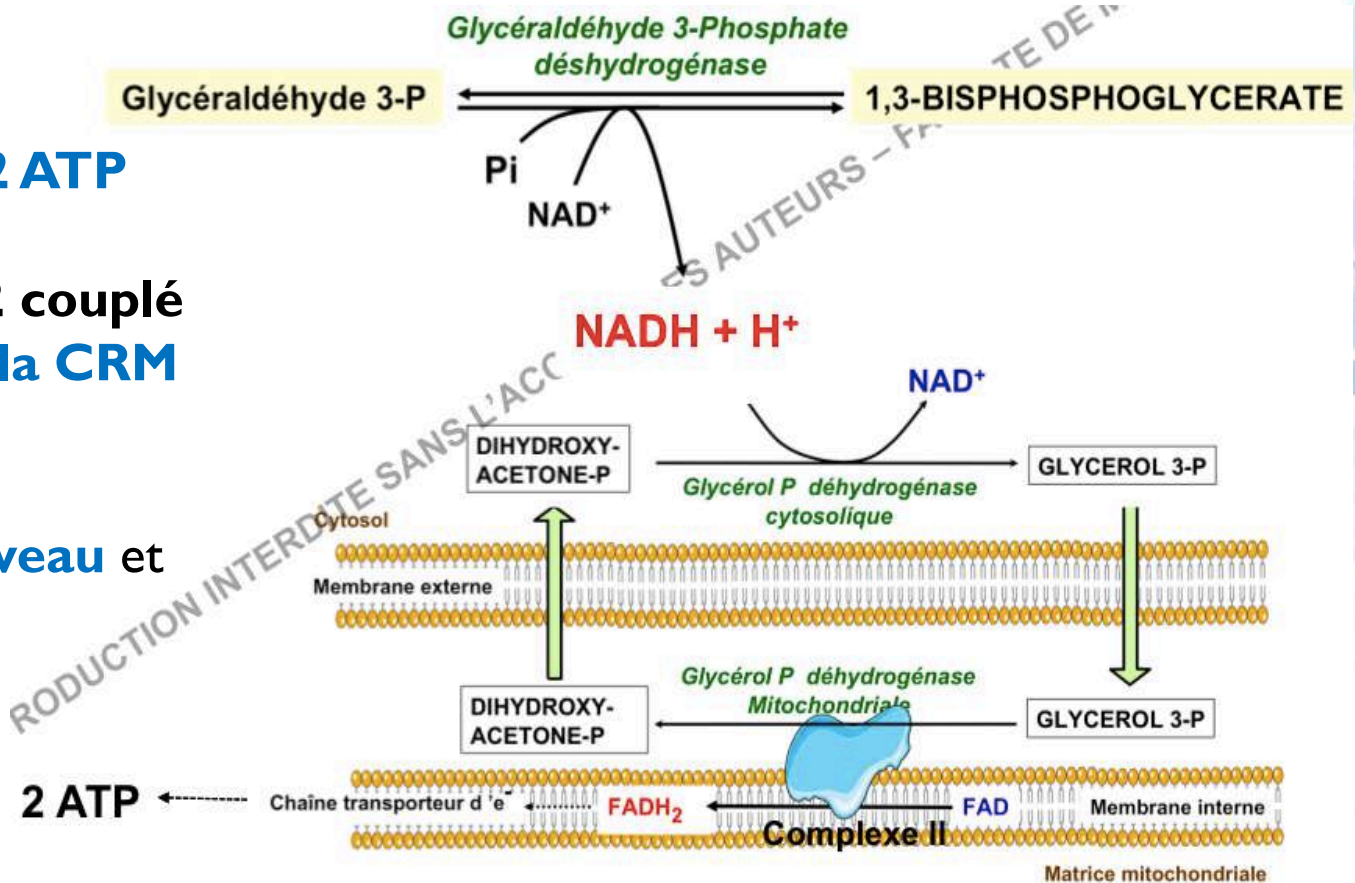
- **NAVETTE GLYCÉROPHOSPHATE**
- **NAVETTE MALATE/ ASPARTATE**

• Réoxydation du $\text{NADH} + \text{H}^+$ en condition AÉROBIE

- NAVETTE GLYCÉROPHOSPHATE

♥ Production de **2 ATP**
CAR
produit du **FADH_2** couplé
au **complexe 2 de la CRM**

♥ Au niveau du **cerveau** et
du **muscle**

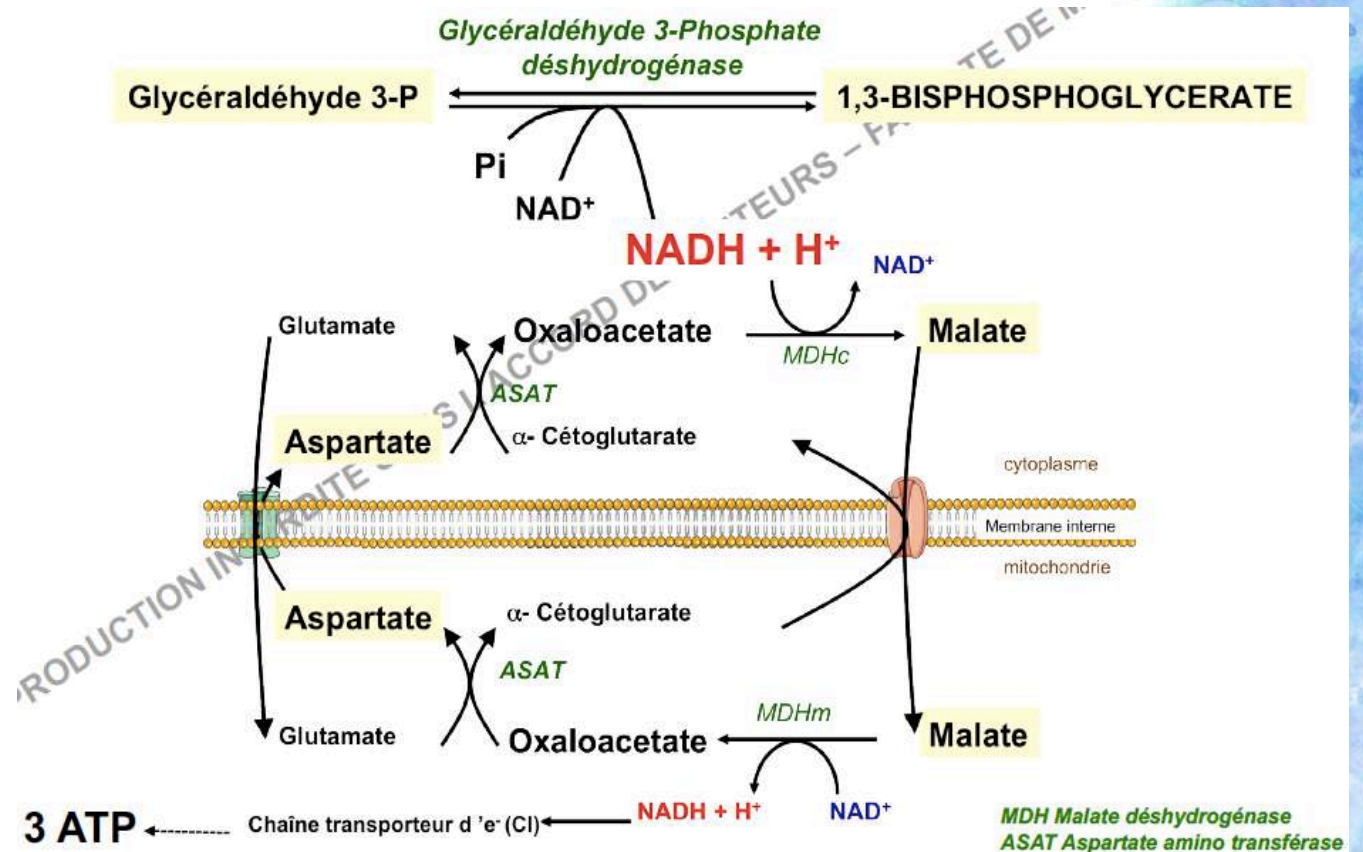


• Réoxydation du $\text{NADH} + \text{H}^+$ en condition AÉROBIE

- NAVETTE MALATE/ ASPARTATE

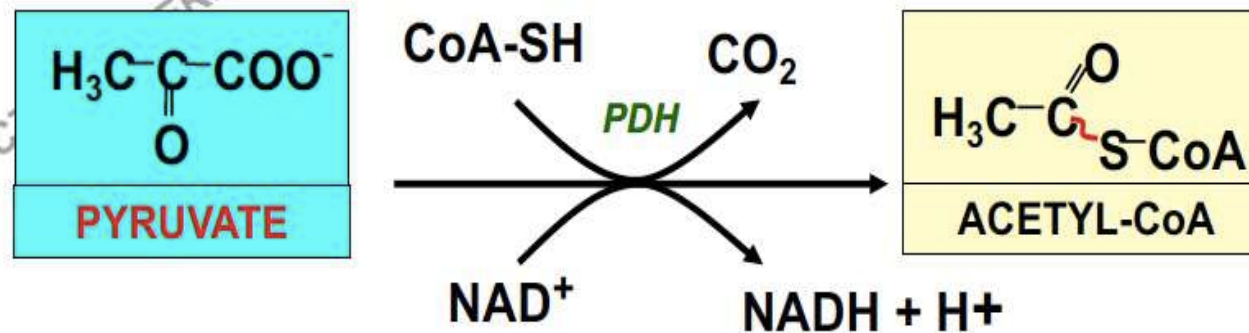
♥ Production de **3 ATP**
CAR
produit du $\text{NADH} + \text{H}^+$
couplé au **complexe I** de
la CRM

♥ Au niveau du **foie, du**
cœur et du rein



• Devenir du pyruvate en condition AÉROBIE

- ♥ Le pyruvate intègre le **cycle de Krebs** pour produire soit :
 - de l'**énergie**
 - des **intermédiaires** pour d'autres voies.
- ♥ Transformation du pyruvate en acétyl-CoA par la **pyruvate déshydrogénase** = **complexe enzymatique** qui utilise du **NAD⁺**.

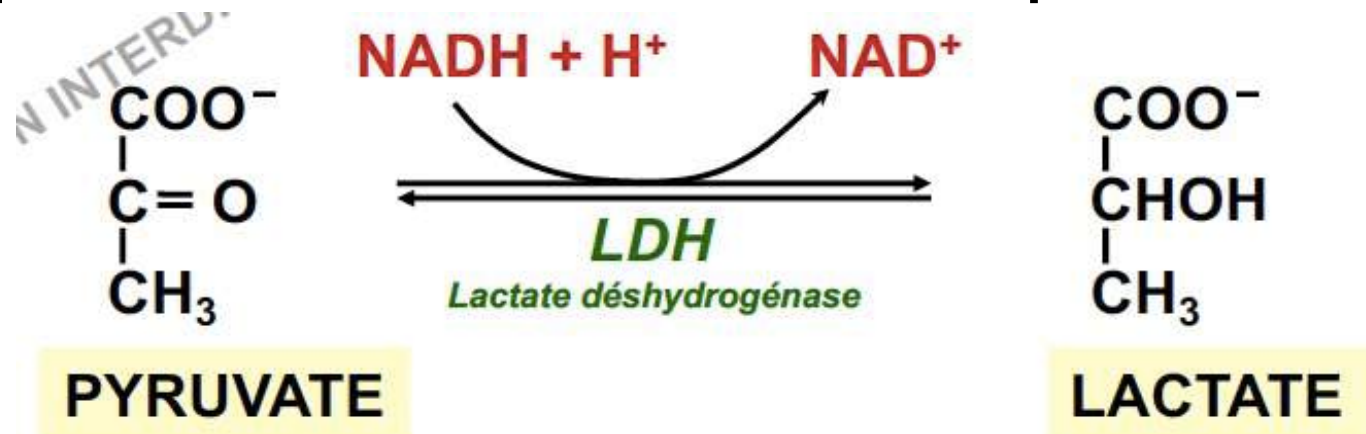


• Devenir du pyruvate et du $\text{NADH} + \text{H}^+$ en condition ANAÉROBIE

♥ En absence d' O_2 , la **mitochondrie ne fonctionne pas** bien mais il faut **réoxyder le $\text{NADH} + \text{H}^+$** pour **réapprovisionner le pool en NAD^+** pour la glycolyse.

♥ Le **pyruvate** va être **transformé en lactate** par la **LDH** qui va **réoxyder le $\text{NADH} + \text{H}^+$ en NAD^+** (réaction réversible)

♥ Le **lactate** produit par la cellule **ne peut pas y être stocké**, il sera amené jusqu'au **foie** où il sera **utilisé** notamment comme **précurseur de la NGG**



Le pyruvate est également un carrefour métabolique, il peut :

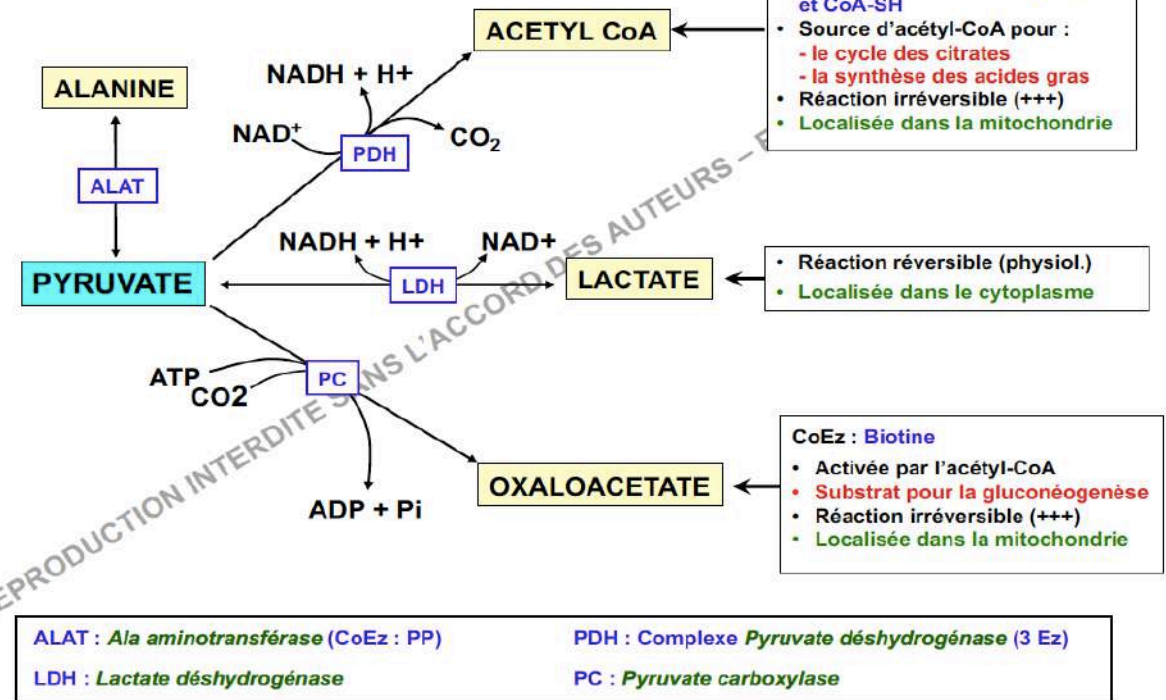
♥ S'engager dans le **cycle de Krebs** (en aérobie)

♥ Se transformer **en lactate** (en anaérobie)

♥ Se transformer en **OAA** par la **pyruvate carboxylase** via la **NGG**

♥ Subir des réactions de **transamination** pour donner de **l'alanine**

DEVENIR DU PYRUVATE

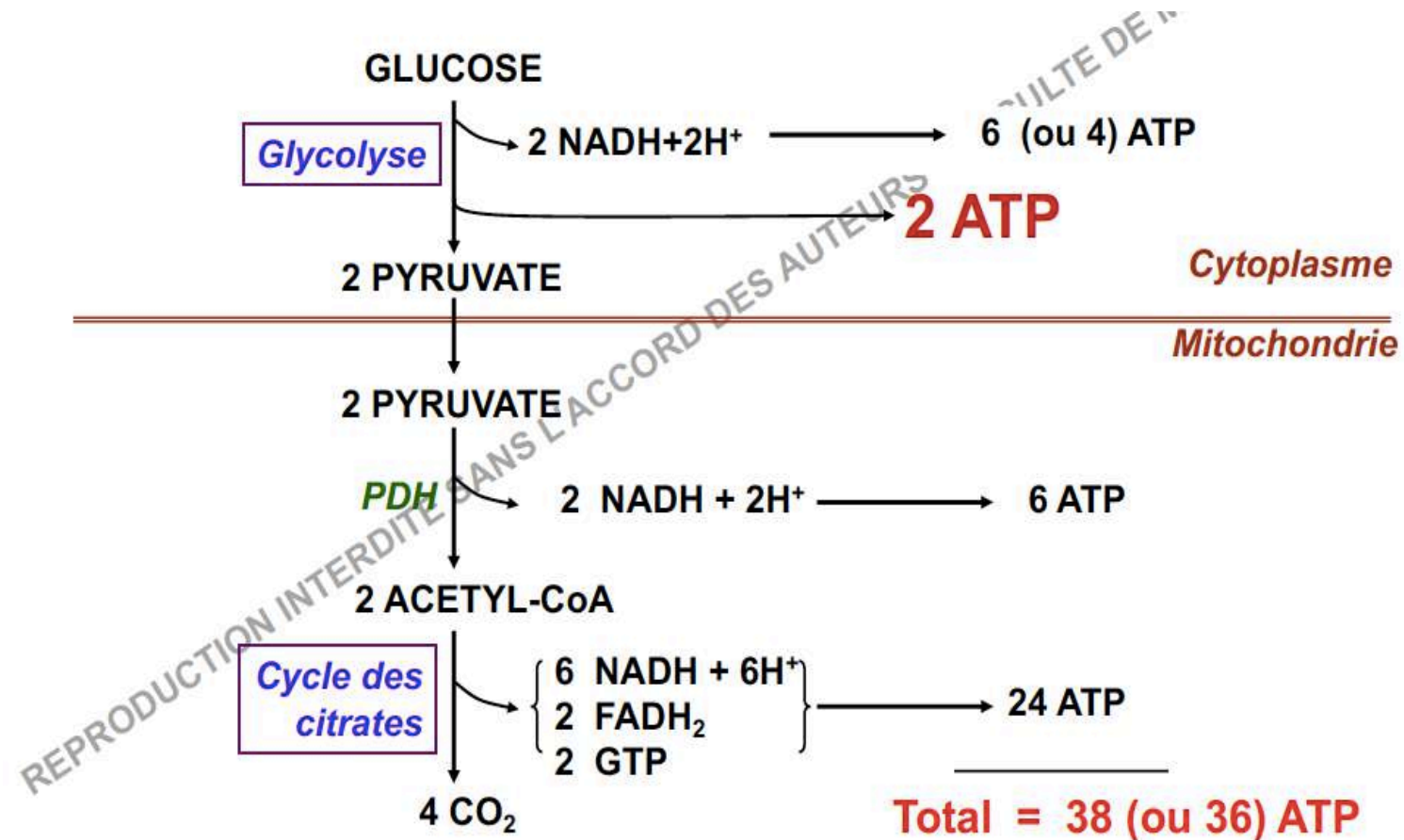


Bilan de la glycolyse

→ Production d'ATP induite par la glycolyse

Bilan de la glycolyse

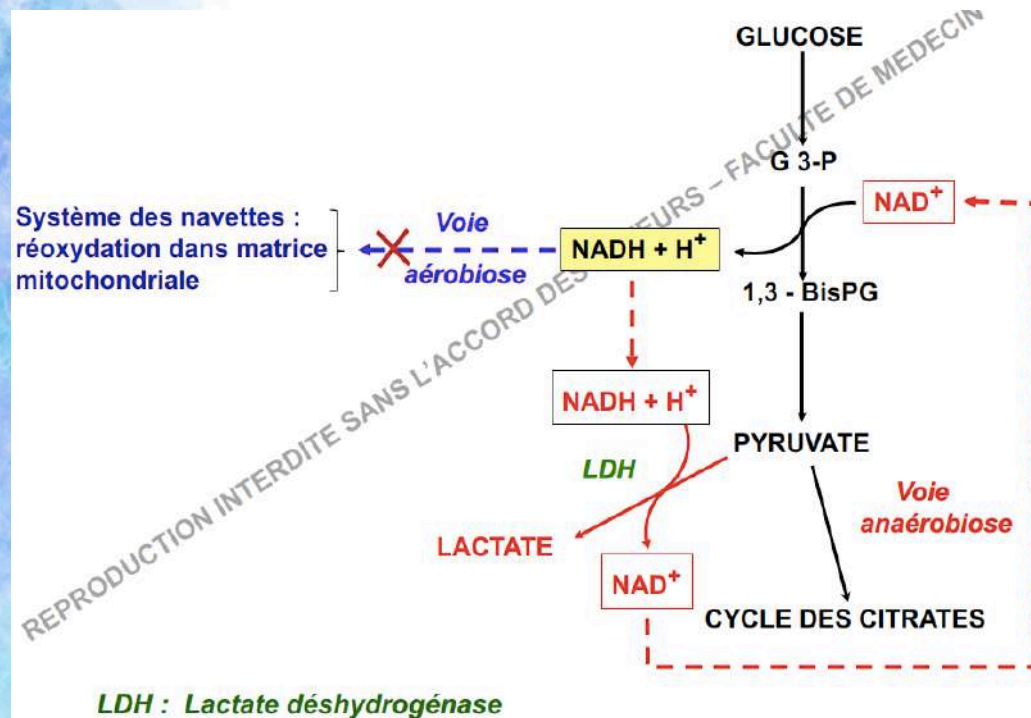
• En condition AÉROBIE



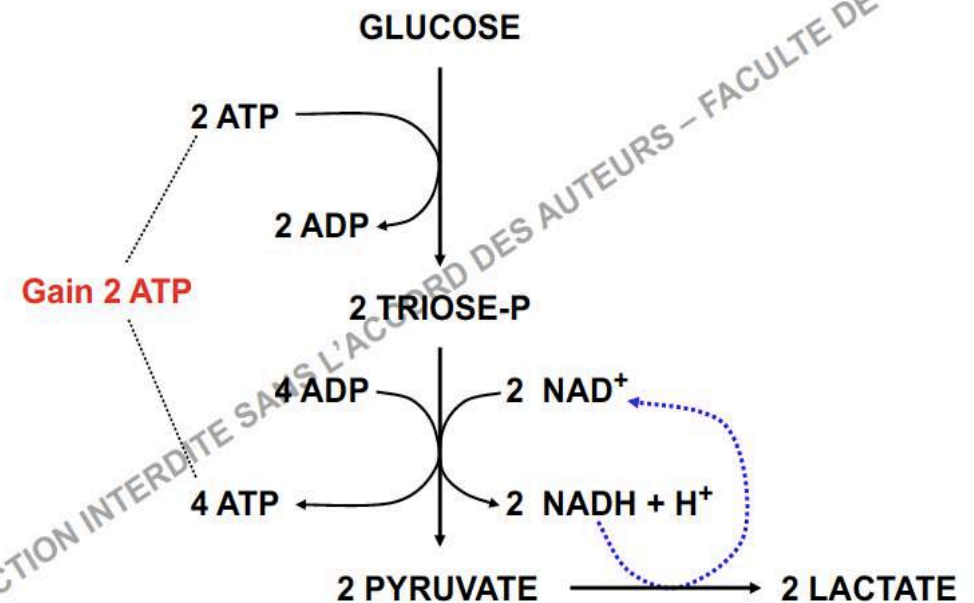
PDH : Pyruvate déshydrogénase

Bilan de la glycolyse

• En condition ANAÉROBIE



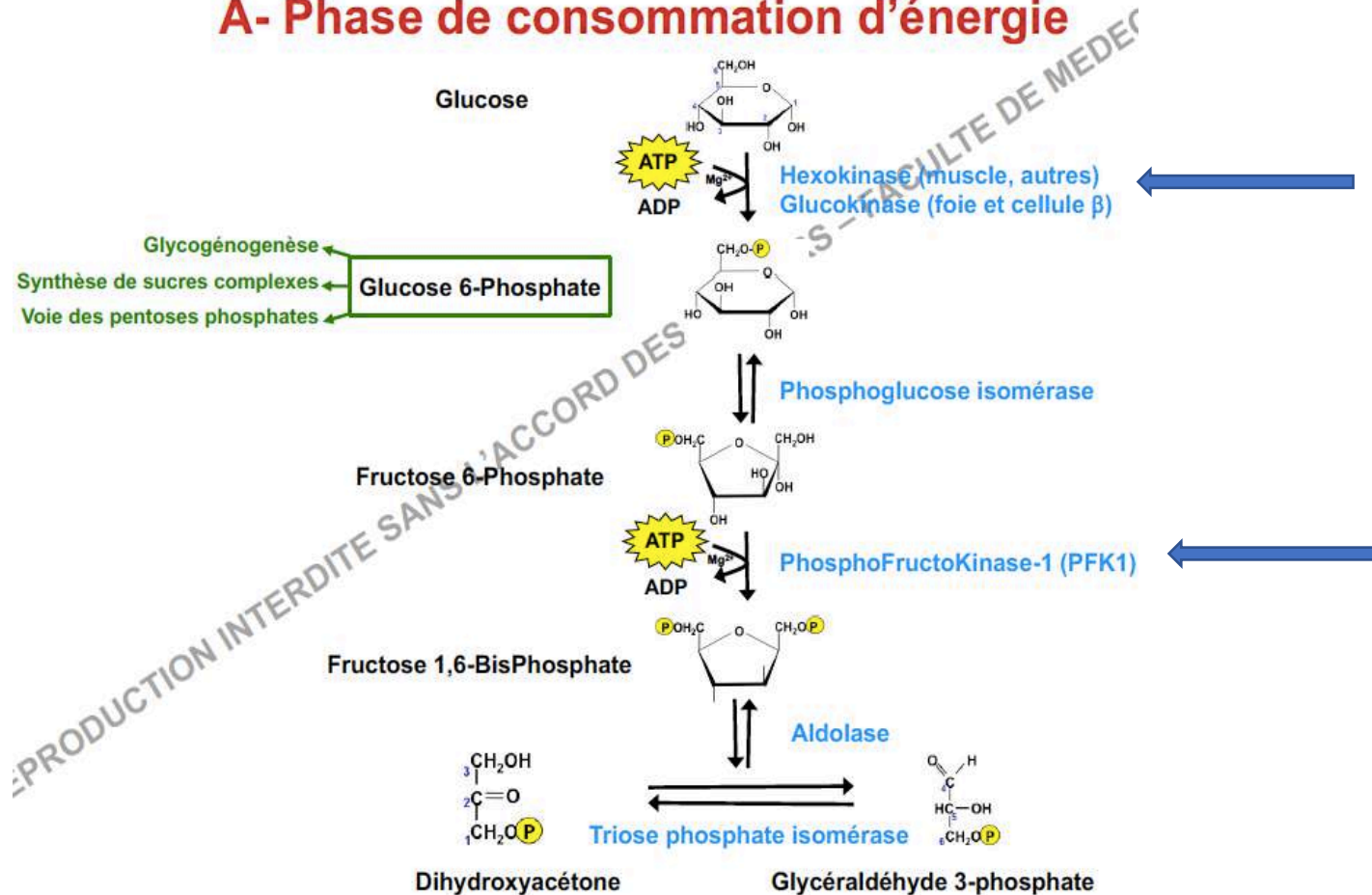
Condition anaérobie



→ Gain de 2 ATP

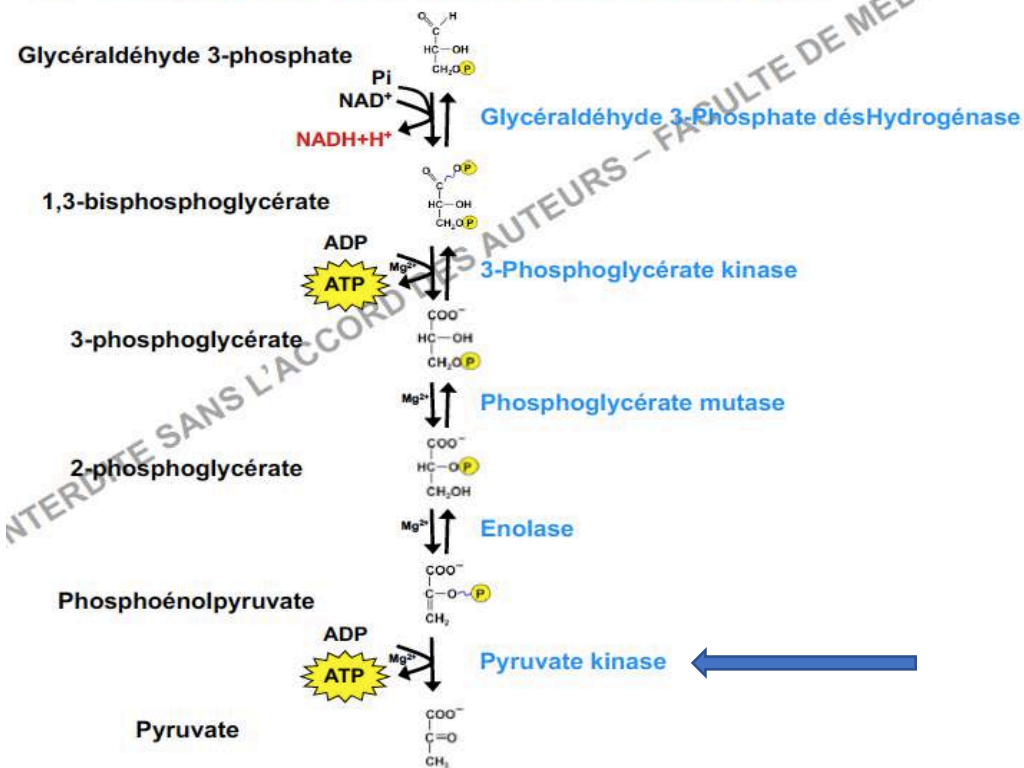
Régulation de la glycolyse

A- Phase de consommation d'énergie



Régulation de la glycolyse

B- Phase de production d'énergie



Régulation de la glycolyse

TYPE DE CONTROLE	ACTIVATION	INHIBITION
Par les sucres	Glucose	Glucose 6-P
	Fructose 1.6-BisP	
	Fructose 2.6-BisP*	
Nucléotides	AMP	ATP
Autres		Citrate
		Phosphorylation des enzymes

Compétition

Allostérie

Modifications
covalentes

Régulation des hexokinases

→ Non spécifique car en **amont d'un carrefour métabolique**.

I) Les hexokinases I, II et III :

♥ Régulation logique par le G 6-P : elles vont seulement phosphoryler la quantité de glucose dont la cellule a besoin

Régulation des hexokinases

2) La glucokinase :

♥ **Pas d'intérêt de l'inhiber par le G 6-P : car fonctionne à de fortes concentrations de glucose,**

Rappel : l'objectif de la cellule hépatique et des cellules bêta est de faire rentrer un **maximum de glucose**

Régulation des hexokinases

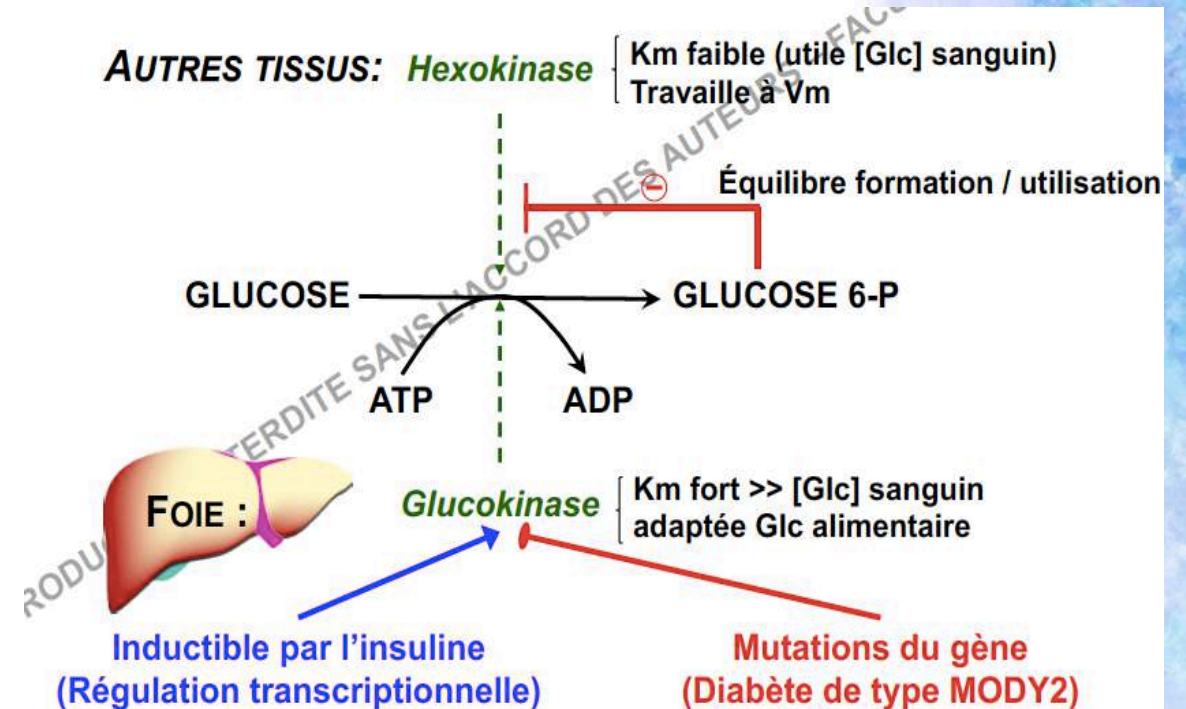
2) La glucokinase :

→ 2 points de régulation:

1) Au niveau du gène, on parle de **régulation transcriptionnelle** :

↳ **l'insuline** va **réguler positivement l'expression du gène de la glucokinase**

→ Les mutations de ce gène entraînent des pathologies notamment le diabète (de type MODY2).



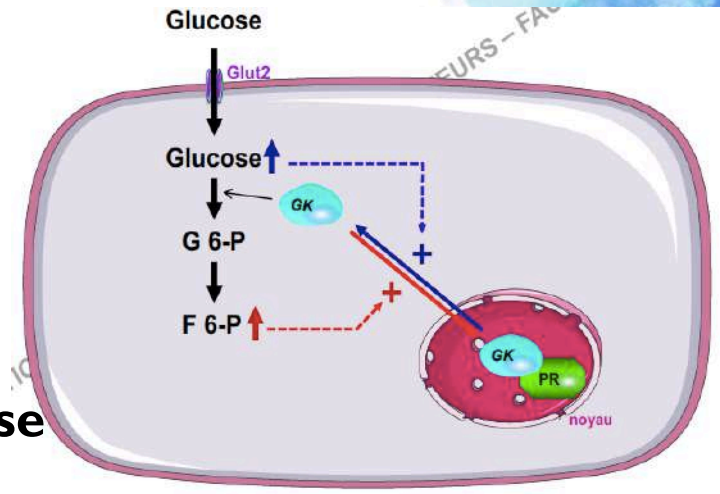
Régulation des hexokinases

2) La glucokinase :

→ 2 points de régulation:

2) Par changement de la localisation de l'enzyme à l'intérieur de la cellule.

- ♥ Quand on veut **produire du glucose** en période de jeûne (=NGG) : **bloquage de la glucokinase** en la **transférant dans le noyau** (ne peut plus phosphoryler le glucose néoformé)
- ♥ Quand on veut **stimuler la glycolyse**, la **glucokinase** est **transloquée du noyau au cytoplasme** sous le signal du glucose entrant.
- ♥ Lorsqu'on aura de **fortes concentrations en F 6GP** : induit le **passage de la glucokinase vers le noyau = NON fonctionnelle !**
↳ régulation **indirecte** de son activité.



Régulation de la PFK-1

↳ Spécifique du flux entrant de la glycolyse

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	A L L O S T E R I Q U E
ACTIVATION PFK-1	AMP	Rôle de adénylate kinase (2 ADP → ATP + AMP)	
	Fructose 2,6-BisP (foie)	Relation Glycolyse et Néoglucogenèse	
INHIBITION PFK-1	ATP	Contrecarre l'effet AMP	
	Citrate (intermédiaire du CK)	Intermédiaire de CK	
	[H ⁺] pH acide	Prévient formation Lactate et toute acidose	

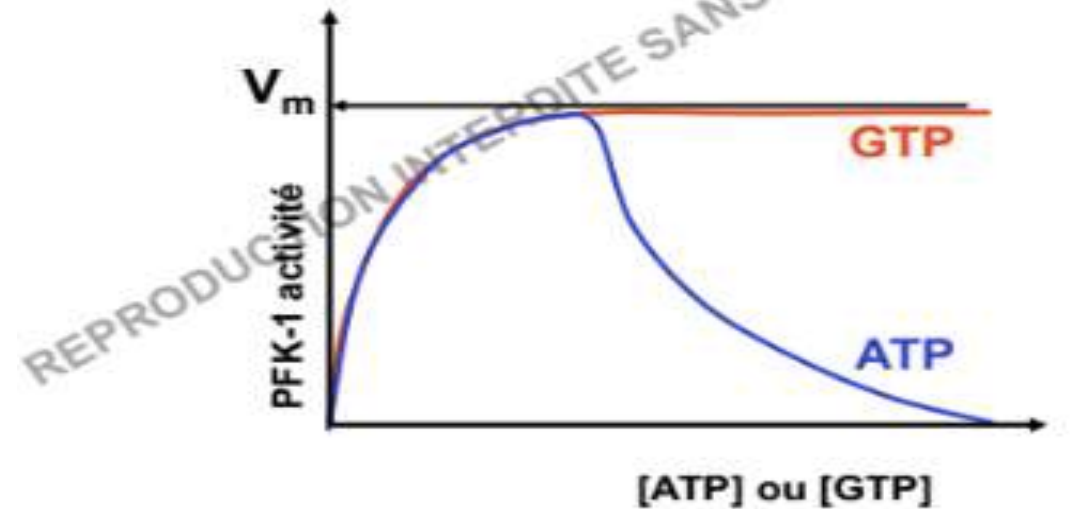
Régulation de la PFK-I

• L'ATP

L'ATP va être :

- D'une part **substrat** = phosphorylation du F6-P en F1,6-BisP
- D'une part **inhibiteur à de fortes concentrations** !

Rôle régulateur de l'ATP

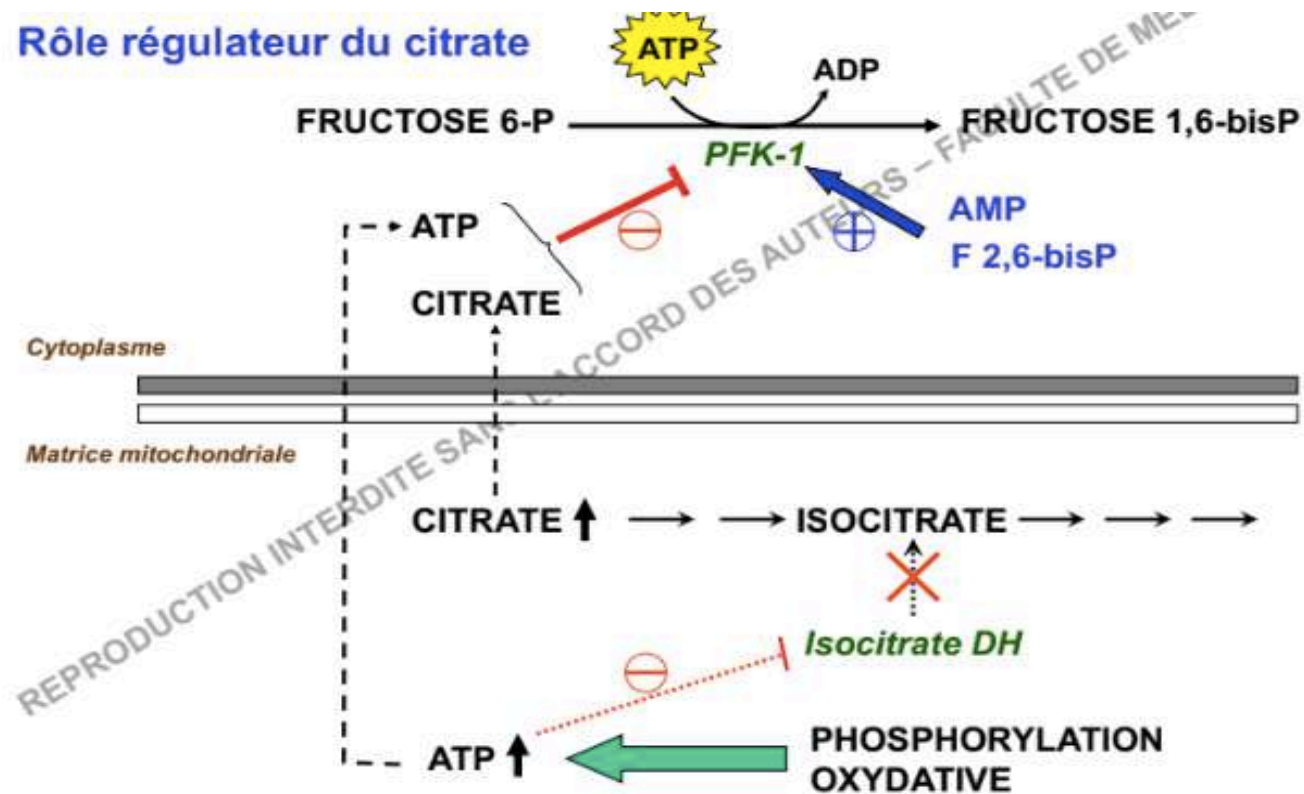


→ Si on a un trop plein d'énergie, on a plus besoin de produire de l'ATP donc celui-ci va réguler négativement la PFK-I pour diminuer le flux de la GL !

Régulation de la PFK-1

• LE CITRATE

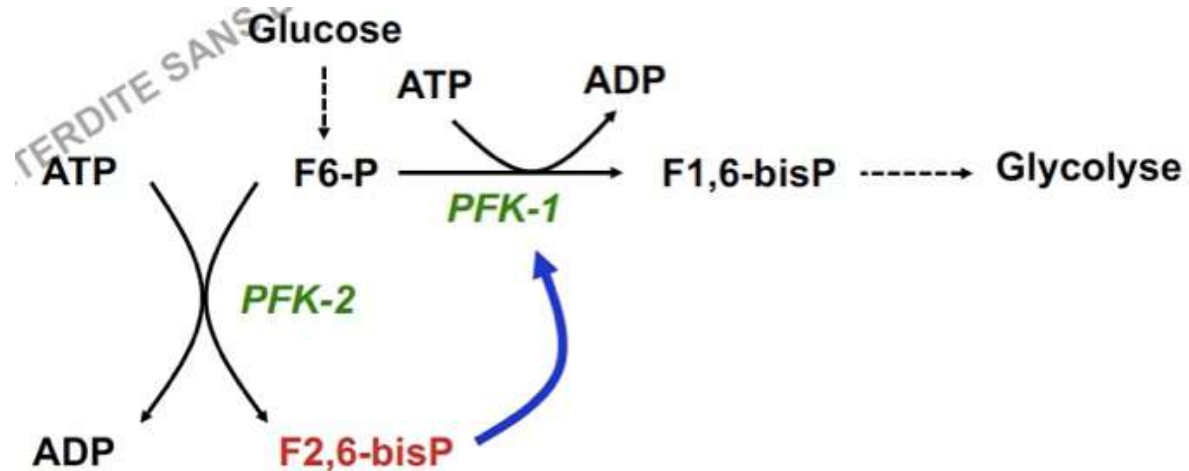
→ Il va amplifier l'effet négatif de l'ATP



Régulation de la PFK-I

• LE FRUCTOSE 2,6 BISP (spécifique au foie)

- ♥ Formé à partir du **F 6-P** par la **PhosphoFructoKinase2** (**PFK 2**, différent de la PFK I++)
- ♥ Le **F 2,6-BisP** va **stimuler la PFK I** donc la **glycolyse**



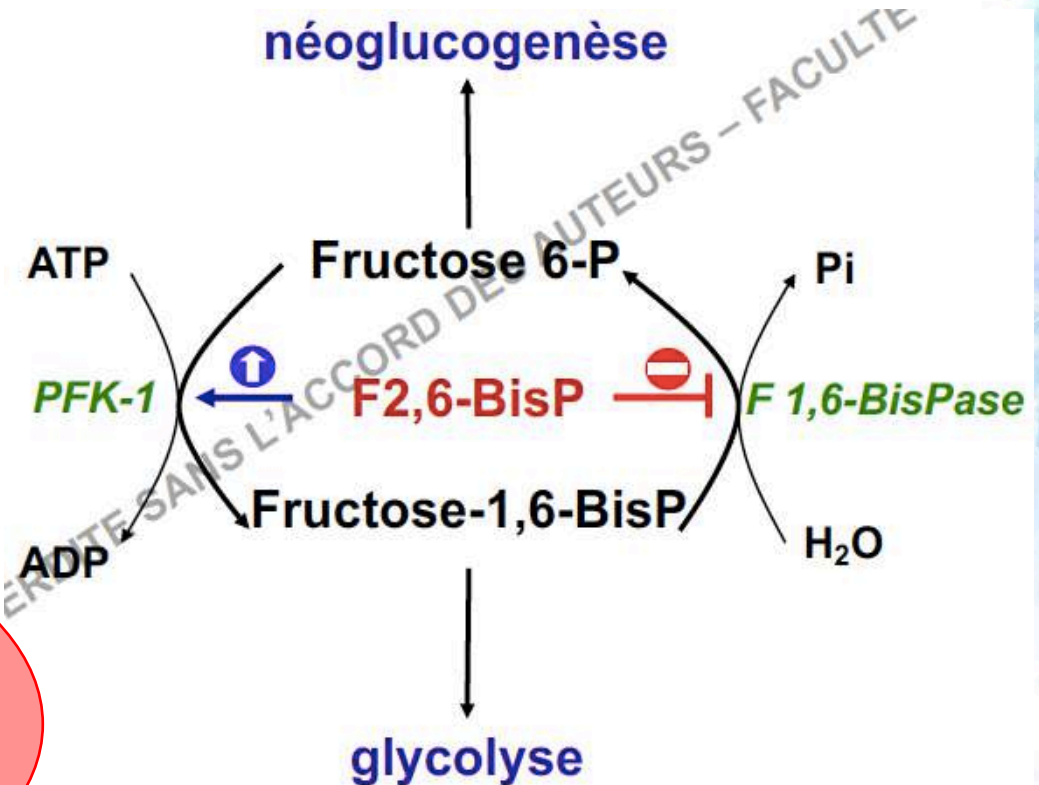
Régulation de la PFK-1

• LE FRUCTOSE 2,6 BISP (spécifique au foie)

♥ 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-BisP** au **F6-P**.

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

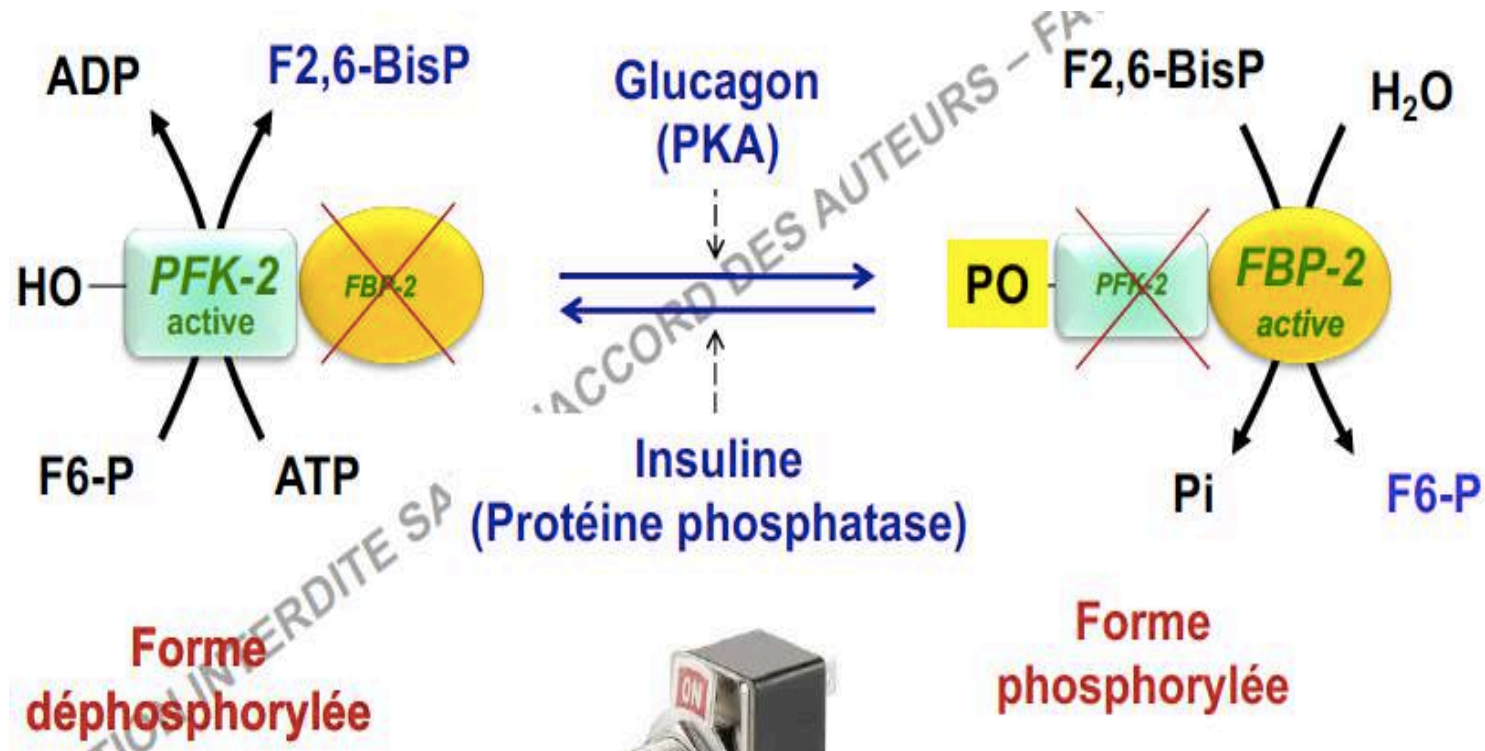
Au cœur de ces 2 voies, le F2,6-BisP va réguler positivement la PFK-1 (Glycolyse) et en même temps inhiber la fructose 1,6-BisPhosphatase(NGG)



Régulation de la PFK-I

• LE FRUCTOSE 2,6 BISP (spécifique au foie)

Cette PFK-2 est une enzyme BI-FONCTIONNELLE : activité kinase (PFK-2) et activité phosphatase (FBP-2)



Régulation de la PFK-I

• LE FRUCTOSE 2,6 BISP (spécifique au foie)

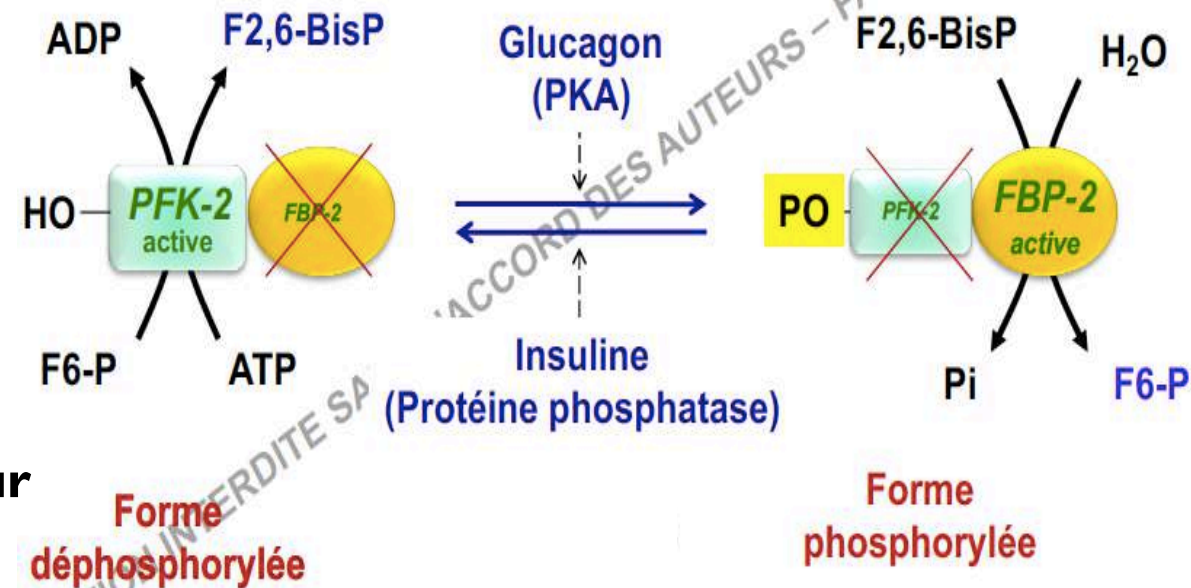
Il y a une régulation covalente au niveau de cette enzyme qui va dicter son activité selon 2 situations :

♥ Glycémie ÉLEVÉE :

→ Sécrétion **d'insuline** (hormone hypoglycémiante) qui va **déphosphoryler** l'enzyme via la **PPI**.

→ Activation de **l'activité KINASE (PFK-2)** : entraine la production de **F2,6-BisP** = **effecteur allostérique positif** de la **PFK-I**

→ **Activation** de la **Glycolyse**



Régulation de la PFK-I

• LE FRUCTOSE 2,6 BISP (spécifique au foie)

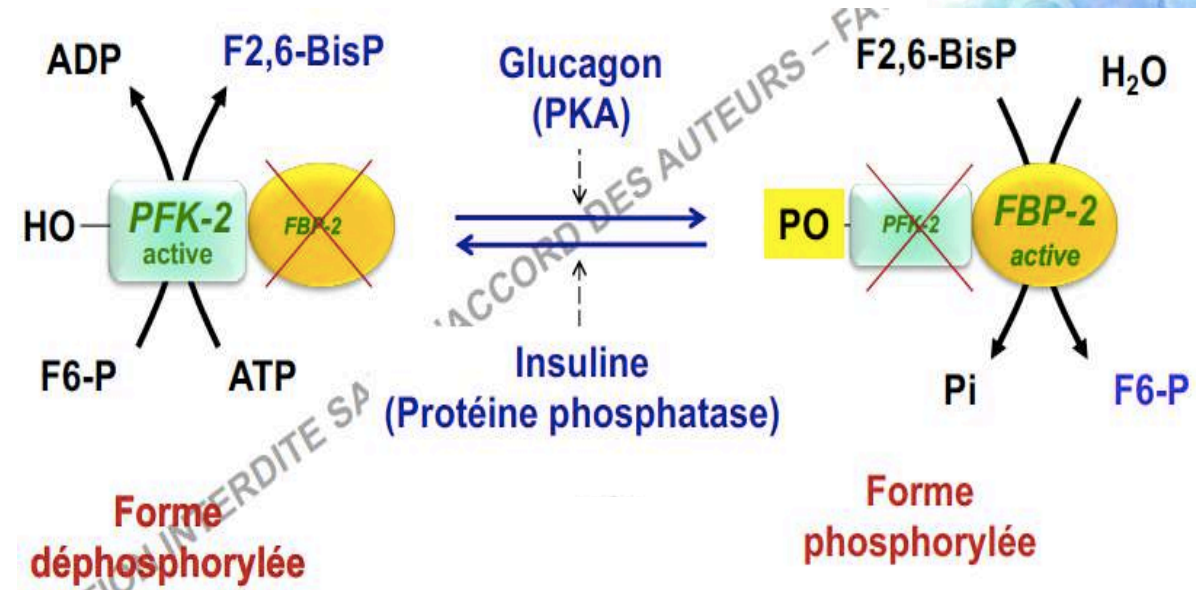
Il y a une régulation covalente au niveau de cette enzyme qui va dicter son activité selon 2 situations :

♥ Glycémie FAIBLE :

→ Sécrétion de **Glucagon** (hormone hyperglycémiante) qui va **phosphoryler** l'enzyme via la **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 !



Régulation de la PK

↳ Spécifique du flux sortant de la glycolyse

Régulation de la PK

• LA PK HÉPATIQUE

Régulation allostérique

EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	A L L O S T E R I Q U E
ACTIVATION PK	AMP	Rôle de adénylate kinase	
	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		

Régulation de la PK

• LA PK HÉPATIQUE

Régulation covalente

PK	Phosphorylée	[glucagon] élevée Enzyme moins active Néoglucogenèse favorisée	glycolyse ↓ néogluc ↑	C O V A L E N T E
	Déphosphorylée	[insuline] élevée Enzyme plus active glycolyse favorisée	glycolyse ↑ néogluc ↓	

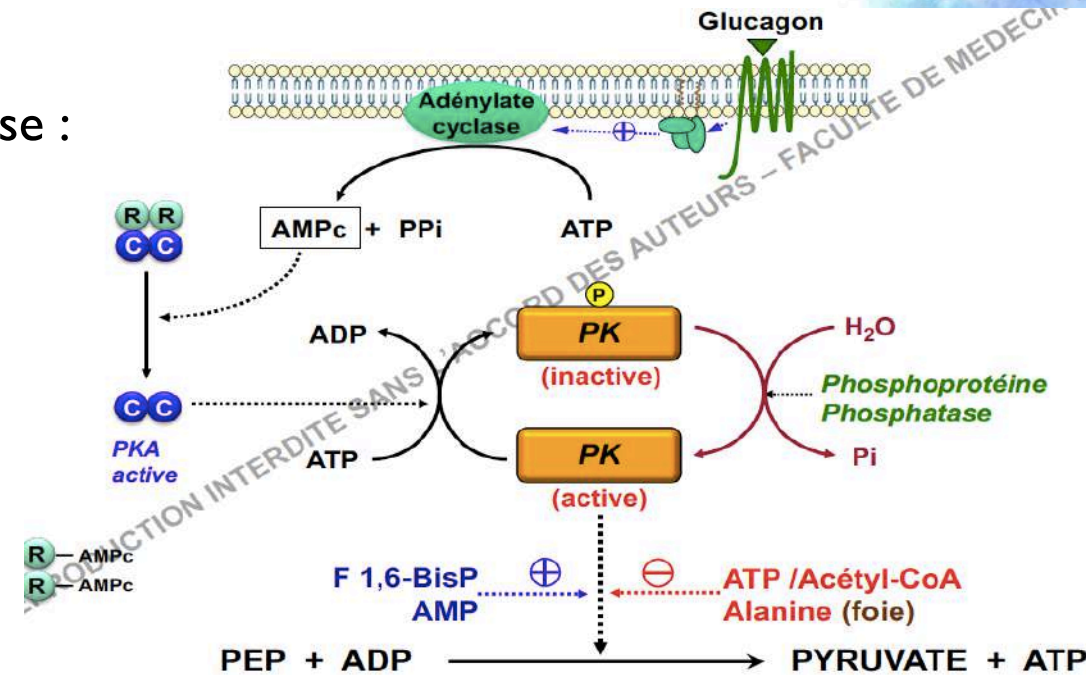
Régulation de la PK

• LA PK HÉPATIQUE

Régulation covalente

♥ Régulation covalente directe sur la pyruvate kinase :

- Le **glucagon** va **activer la PKA** qui va **phosphoryler** directement la **pyruvate kinase** qui sera **moins active**.
- **L'insuline** va permettre via la **protéine phosphatase** de **déphosphoryler** cette enzyme qui sera **plus active**.



Régulation de la PK

• LA PK MUSCULAIRE

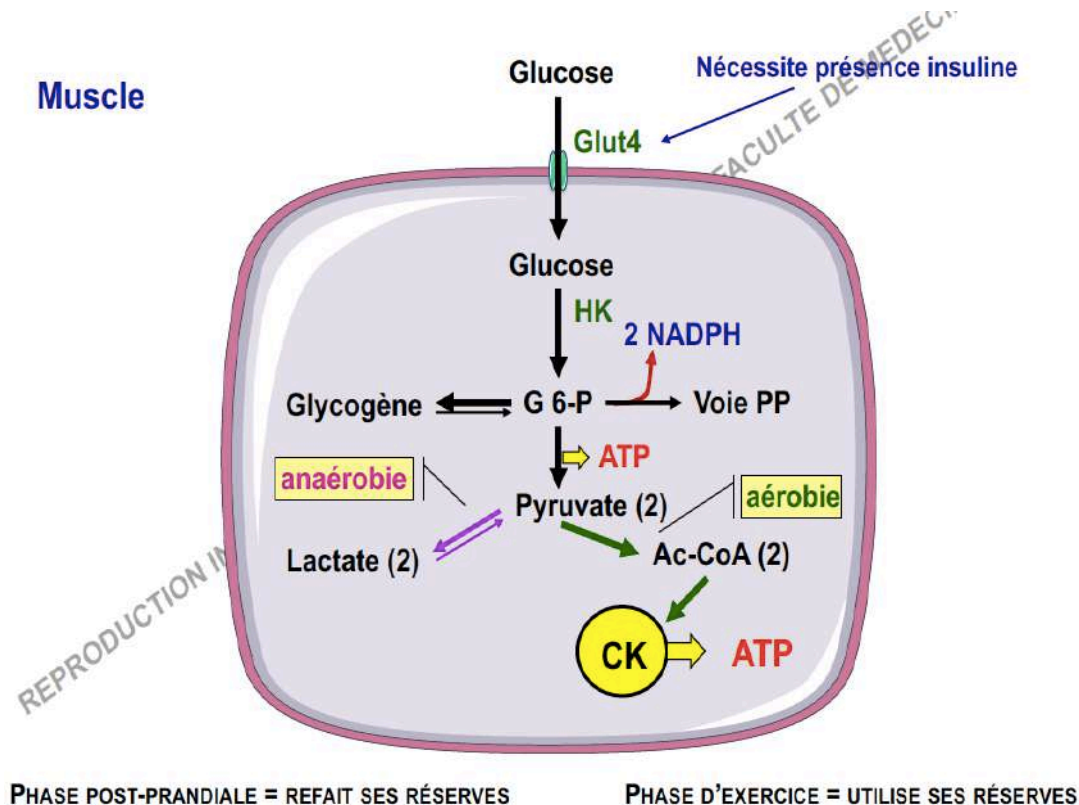
EFFETS	EFFECTEURS	MECANISMES	
ACTIVATION PK	AMP	Rôle de adénylate kinase	A L L O S T E R I Q U E
	Fructose 1,6-BisP	Relation PFK-1 et PK	
INHIBITION PK Réduction affinité de PK vis-à-vis de PEP	ATP	Contrecarre l'effet AMP	
	Acétyl-CoA		

♥ **Mêmes points de régulation allostériques SAUF l'alanine**
car pas de NGG dans le muscle

♥ **PAS** de régulation **covalente** par phosphorylation

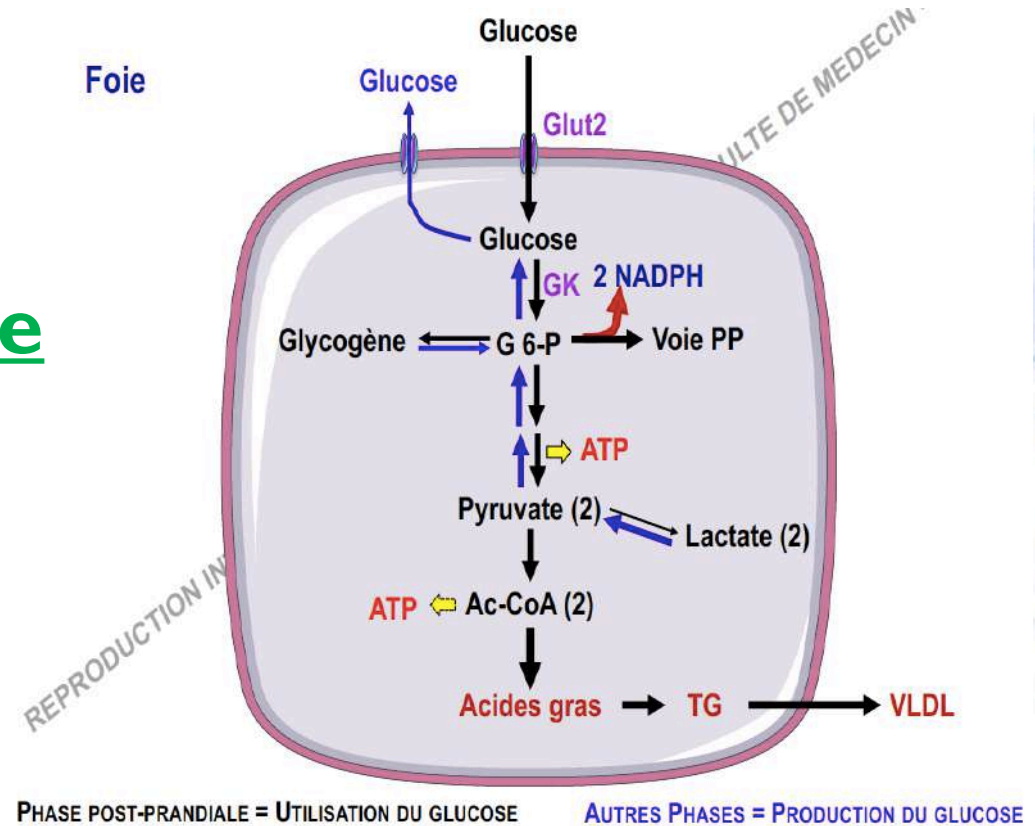
La glycolyse et les différents organes

La cellule musculaire



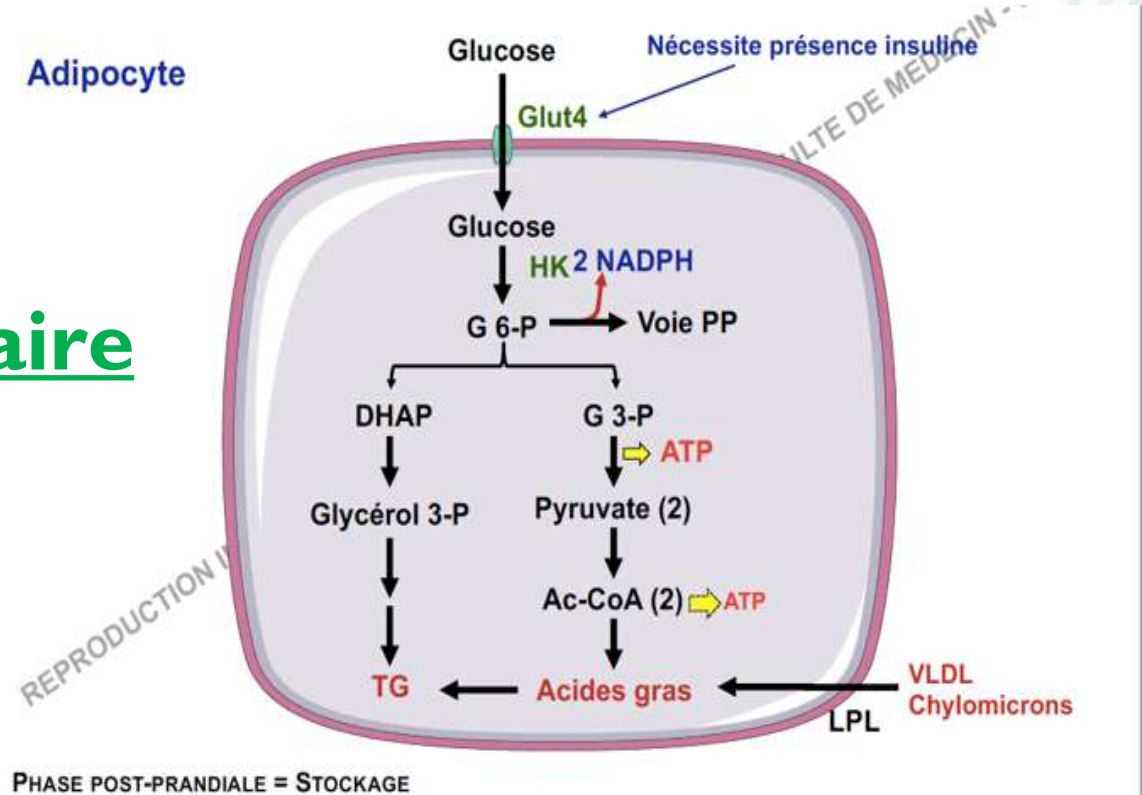
La glycolyse et les différents organes

La cellule hépatique



La glycolyse et les différents organes

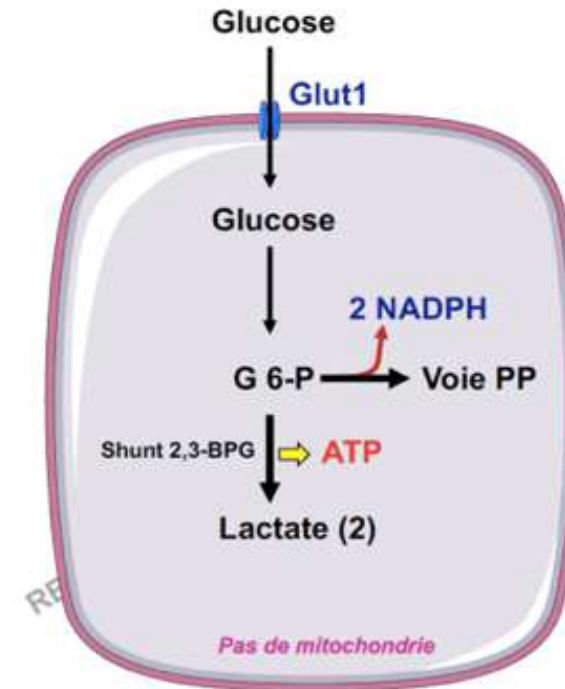
La cellule adipocytaire



La glycolyse et les différents organes

La cellule érythrocytaire

Globule rouge



La glycolyse et les différents organes

La cellule nerveuse

