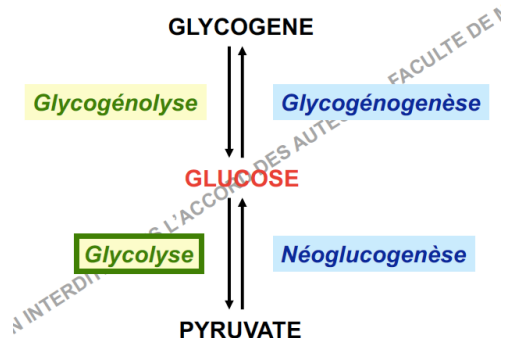


La glycolyse

I) Généralités

- ♥ Glycolyse = voie d'Embden-Meyerhof-Parnas
- ♥ Très **conservée**
- ♥ A lieu dans le **cytoplasme** de toutes les cellules
- ♥ Va **apporter de l'énergie** aux cellules

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



♥ La glycolyse est composée de 10 étapes et est divisée en 2 phases

- Phase de **consommation** d'énergie : **ANABOLIQUE**
- Phase de **production** d'énergie : **CATABOLIQUE**

♥ Cette voie est donc une voie amphibolique, rendue possible grâce au **couplage énergétique**.

♥ Cette voie peut fonctionner **en aérobie** (=présence d'oxygène) ou **en anaérobie** (=absence d'oxygène) mais avec un **rendement en ATP différent**.

♥ La **particularité** de cette voie est qu'on va fragmenter **une molécule de Glucose** en **2 molécules de Pyruvate** → *On part d'un Hexose (Glucose) pour arriver à 2 trioses (Pyruvate) !*

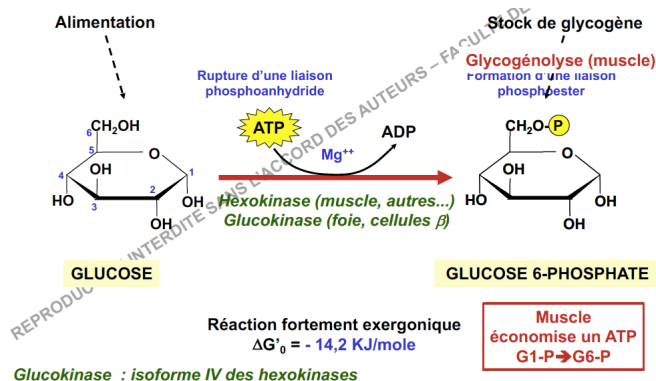
♥ Ce **Glucose** est rapidement **phosphorylé** dans la cellule ce qui permet de le **bloquer** dans la cellule et de **l'engager** dans une voie métabolique
C'est une voie **oxydative** avec son co-substrat majeur, le **NAD⁺/NADH** qui est en concentration **limitante**.

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

II) Les étapes de la glycolyse

A) Phase de consommation d'ATP

• 1^e étape : La phosphorylation du glucose



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

♥ Passage d'une molécule de **glucose** (peu réactionnelle) à une molécule de **glucose-6-phosphate** (+réactionnelle)

♥ Rupture de la liaison phospho-anhydride de l'ATP, puis **phosphorylation** du **Glucose** en **C6** en formant une liaison phosphodiester

♥ Consommation **d'1 ATP**

♥ Cofacteur : **Mg²⁺**

→ Cette étape est **NON SPÉCIFIQUE à la glycolyse** car elle est **commune avec la GGG**.

♥ En situation **post-prandiale** dans le **foie** : on **consomme 1 ATP** pour transformer le **Glucose en G6P**.
 ♥ Alors que dans le **muscle**, PAS de consommation d'ATP car le G6P provient directement de la GGL.

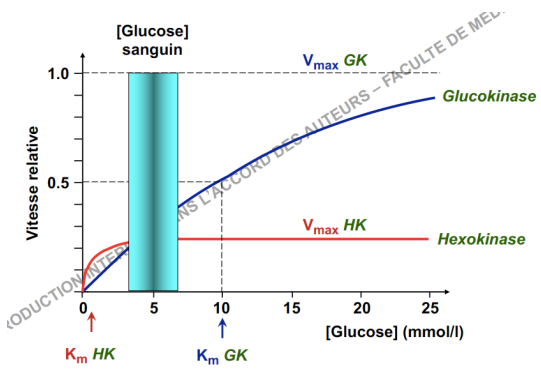
a) Les hexokinases

→ La réaction de phosphorylation est catalysée par les **hexokinases**.

♥ Ces enzymes présentent **différents isoforme** (I, II, III, IV = **GLUCOKINASE**) qui seront exprimés dans différents type cellulaires.

♥ Ils vont catalyser la **même réaction** mais avec des **paramètres cinétiques différents**

	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



Petite explication :

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**

♥ Ces isoformes catalysent donc la **même réaction** (phosphorylation du Glucose en C6) mais **différent** par leurs **propriétés cinétiques** et leurs **régulations**.

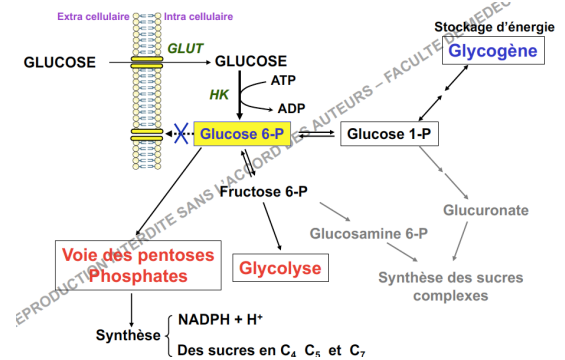
→ En effet, on a une **régulation spécifique de la Glucokinase** au niveau du foie.

b) Le glucose 6-P : carrefour métabolique

Une fois le **glucose phosphorylé**, il ne peut plus sortir et va pouvoir s'engager soit dans :

♦ **La glycolyse** pour produire de **l'énergie**, et au niveau du **foie**, donner des **substrats** qui seront transformés en AG et **stockés** dans le **tissus adipeux**.

♦ **La voie des pentoses phosphates** pour la **synthèse de NADPH** et des **sucres en C4, C5, et C7** (sucres complexes de l'ADN / ARN).
→ Cette voie est donc **importante** quand la cellule veut **proliférer**.



Production d'**intermédiaires** qui peuvent être utilisés pour la **synthèse des sucres complexes** :

- Glucose 1P → **Glucuronate** (pour la synthèse des **GAGs** et de **l'Héparine**)
- Fructose 6P → **Glucosamine 6P** (pour la **glycosylation des protéines**)

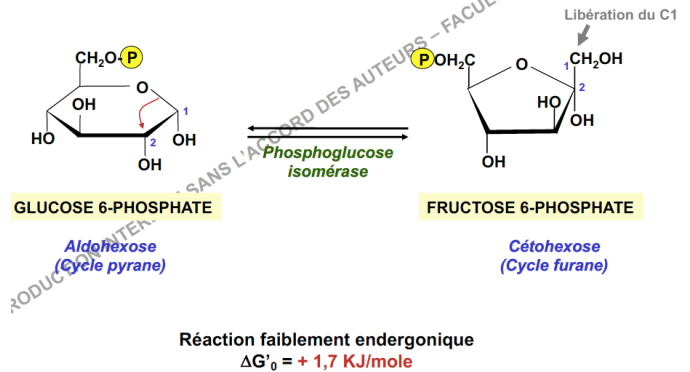
♦ **Le stockage sous forme de glycogène**

- ↳ dans le **muscle** pour reconstituer les **réserves** du tissu en présence d'**Insuline**
- ↳ dans le **foie** pour **normaliser la glycémie**

• 2^e étape : L'isomérisation du glucose 6-P

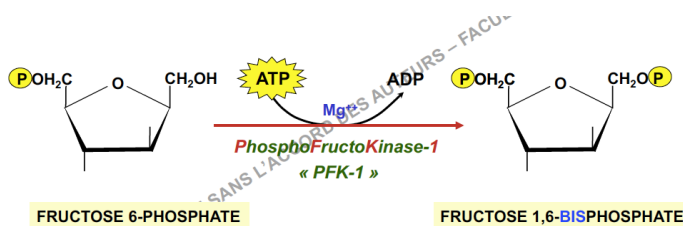
Il faut **réarranger** la molécule de **glucose 6-phosphate** pour **libérer son C1** (permettra phosphorylation)

- ♥ Réaction **faiblement endergonique**
- ♥ On passe d'un **aldohexose** à cycle **pyrane** à un **cétohexose** à cycle **furane**
- ♥ Enzyme : **phosphoglucose isomérase**
- ♥ Réaction **réversible**



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

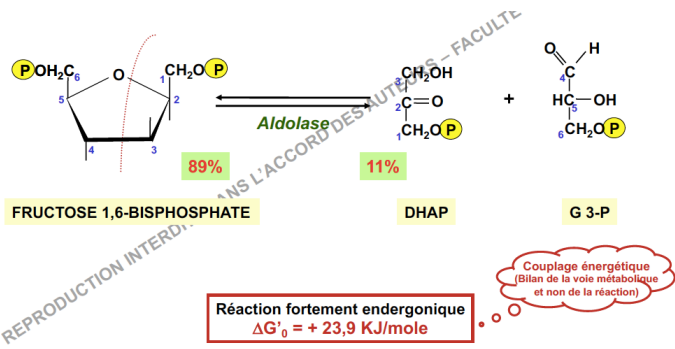
Après avoir libéré le C1 on va le **phosphoryler**



- ♥ Réaction **fortement exergonique ++**
- ♥ Enzyme : **PhosphoFructoKinase-1 (PFK1)**
- ♥ Cofacteur : **Mg2+**
- ♥ Produit : **fructose 1,6-bisphosphate** (= diphosphate)
→ molécule **symétrique** avec 2 groupements phosphate
- ♥ Consommation **d'1 ATP**
- ♥ Réaction **irréversible** = **point de régulation spécifique ++** de la glycolyse
⇒ **flux entrant de la glycolyse**

• 4^e étape : Coupure en 2 trioses phosphate

♥ Fortement endergonique ++



♥ Cassure de la molécule symétrique par **ouverture du pont hémiacétal** → production de 2 molécules asymétriques :

- le **DHAP** = dihydroxyacétone P (cétone sur C2)
- le **G3P** = glycéraldéhyde 3 P (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

• 5^e étape : Isomérisation du DHAP

♥ Réaction faiblement endergonique (juste un réarrangement structurel)

♥ Passage du DHAP en **Glycéraldéhyde 3-P**

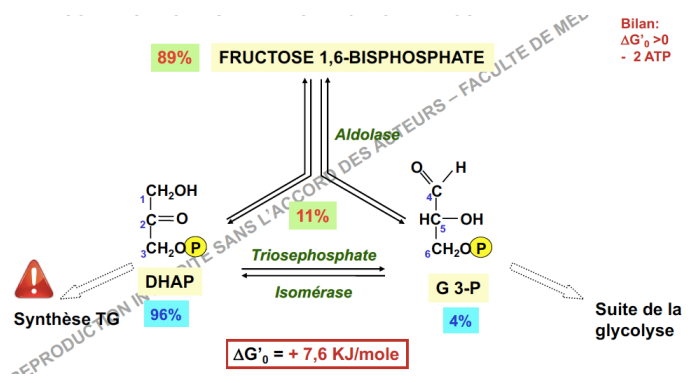
♥ Enzyme : la **triosephosphate isomérase**

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

⇒ Jusqu'ici on a consommé **2 ATP** : une lors de la **1ère réaction** et une deuxième pendant la **3^{ème} réaction**. On se retrouve donc avec un **bilan positif** et la **production de deux molécules plus énergétiques** (le G3P de la 4^{ème} étape et celui de la 5^{ème} étape) que la molécule de glucose du départ.

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



B) Phase de production d'ATP

• 6^e étape : Oxydation du G3P

♥ Réaction **endergonique d'oxydation**

MAIS formation d'une liaison à haut potentiel énergétique

♥ Glycéraldéhyde 3 P → **1,3-bisphosphoglycérate**

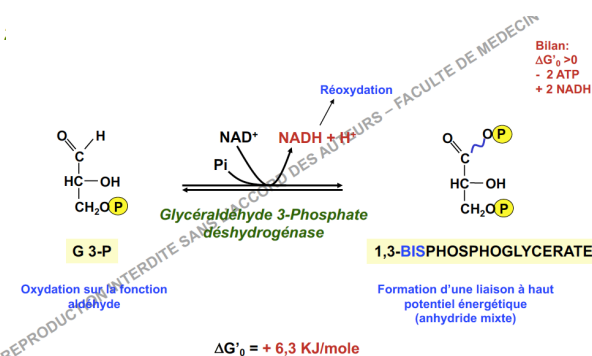
♥ Enzyme : **glycéraldéhyde 3-Pdésydrogénase**

♥ Cofacteur : le **NAD+** (facteur limitant de la glycolyse)

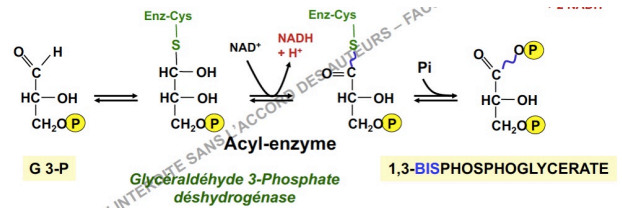
♥ Production de **NADH+H+** qui va être réoxydé pour :

* **produire des molécules d'ATP** avec la **phosphorylation oxydative** dans la mitochondrie

* **redonner du NAD+** et permettre à la glycolyse de fonctionner



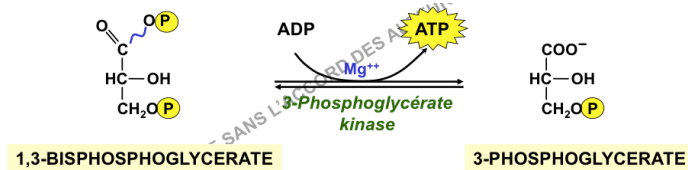
⇒ Cette réaction passe par un **intermédiaire** : un **complexe** entre l'enzyme et le substrat.



1- **Fixation de l'enzyme par liaison thiol** grâce au **souffre** présent au niveau de la **cystéine** de l'enzyme, au G3P.

2- Formation du **complexe acyl-enzyme** pour permettre dans un **1^e temps l'oxydation du G3P** et la formation de **NADH+H+** puis la formation d'une **liaison anhydride mixte**.

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



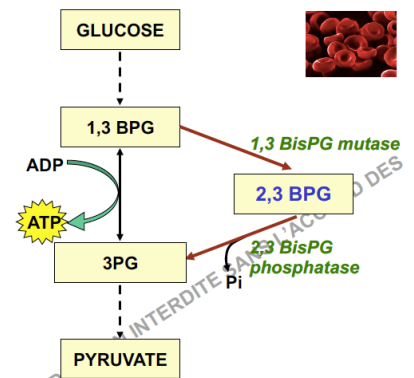
- ♥ Le 1,3 diphosphoglycérate : 2 liaisons à haut potentiel énergétique
- ♥ Enzyme : **3-phosphoglycérate kinase**
- ♥ Cofacteur : **Mg²⁺**
- ♥ Produit : **3- phosphoglycérate**
- ♥ Réaction réversible : **PAS point de régulation++**
- ♥ Production de **2 ATP** (car produits x2++)

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

Aparté : Shunt du 2,3BisPglycérate dans les GR :

- ♥ Le rôle des **GR** est de **transporter et de libérer l'oxygène**.
- ♥ Dans les cellules érythrocytaires, en fonction de leurs besoins, on va avoir une **étape intermédiaire** : elles vont pouvoir **court-circuiter la 7^{ème} étape** pour produire du **2,3-bisPglycérate** via la **1,3 bisPG mutase**.

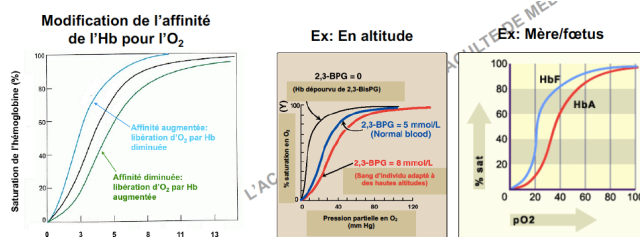
→ Lors de ce shunt, on n'a **PAS de production d'ATP++** donc le **bilan** total en ATP de la glycolyse est **nul**.



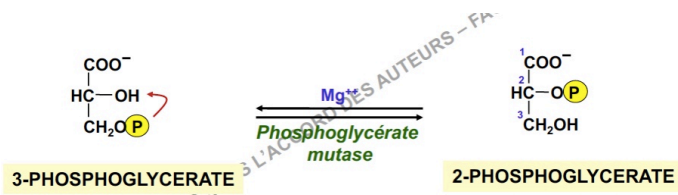
- ♥ **L'O₂ se fixe sur l'hémoglobine** du GR de manière **allostérique**.
- l'**inhibiteur allostérique** régulant cette fixation sera le **2,3 BPG** : Il va entraîner une **régulation négative** : quand les **concentrations** e **l'hémoglobine libère l'oxygène** car le 2,3 BPG **diminue son affinité**.

♥ Ce shunt aura lieu dans des situations où l'on va avoir **besoin d'augmenter la disponibilité en O₂** notamment en cas :

- De **randonnées en altitude** (où l'O₂ diminue)
- D'une **femme enceinte** pour apporter **O₂ et nutriments** à son enfant



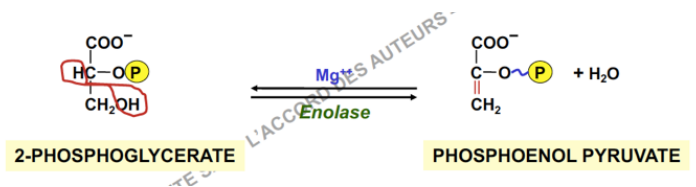
• 8^e étape : Isomérisation du 3-P Glycérate



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

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

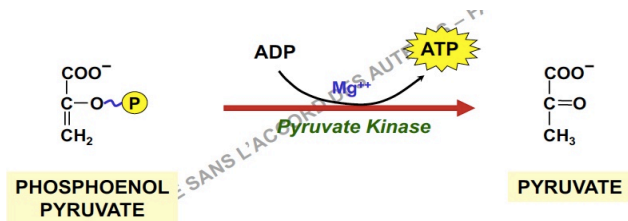
- ♥ Réaction réversible
- ♥ Enzyme : **Énolase**
- ♥ Co-facteur : **Mg²⁺**
- ♥ Réaction de **déshydratation** de la liaison du 2-phosphoglycérate
- ♥ Libère : **1 H₂O** et produit un **phosphoenol pyruvate (PEP)**



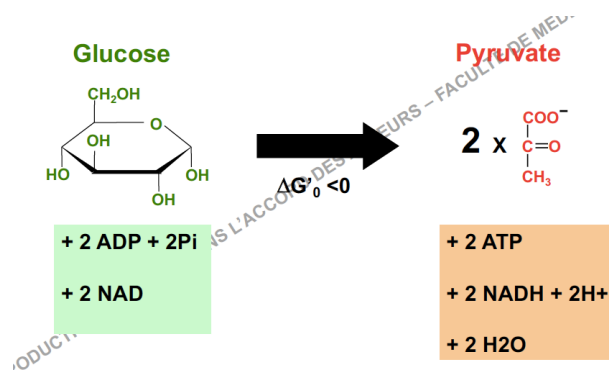
→ Le **PEP** est une molécule à **haut potentiel énergétique** car elle a un **fort encombrement stérique** : le carbone central possède une **double liaison**, une **liaison phosphodiester** et est lié à une **fonction carboxylate**

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

- ♥ Réaction **irréversible**
- ♥ Enzyme : **pyruvate kinase**
- ♥ Cofacteur : **Mg²⁺**
- ♥ Libération **d'1 ATP**
- ♥ **2^{ème} point de régulation spécifique** de la glycolyse et **régulation du flux sortant**
- ♥ On obtient donc **2 molécules de pyruvate** et **2 ATP** (on oublie pas de doubler les produits à chaque fois)



Bilan global de la glycolyse



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