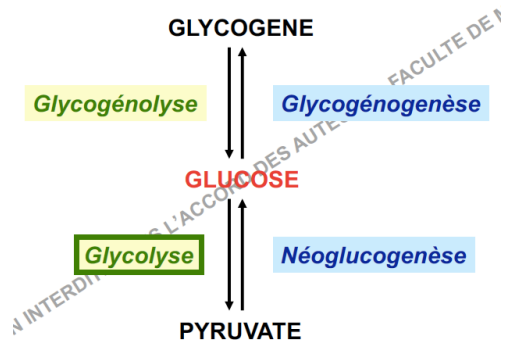


# La glycolyse

## I) Généralités

- ♥ Il existe 2 sources de glucose :
- ✓ L'apport alimentaire par digestion des glucides
- ✓ Dégradation du glycogène lors de la mobilisation des réserves
- Dans les deux cas, libération de glucose dans la circulation sanguine utilisables par les cellules et par la glycolyse



- ♥ La **Glycolyse** est une voie **très conservée**
- ♥ A lieu dans le **cytoplasme** de toutes les cellules
- ♥ Va **apporter de l'énergie** aux cellules

NB : dans les globules rouges : pas de mitochondrie, donc seule voie de production d'énergie = glycolyse.

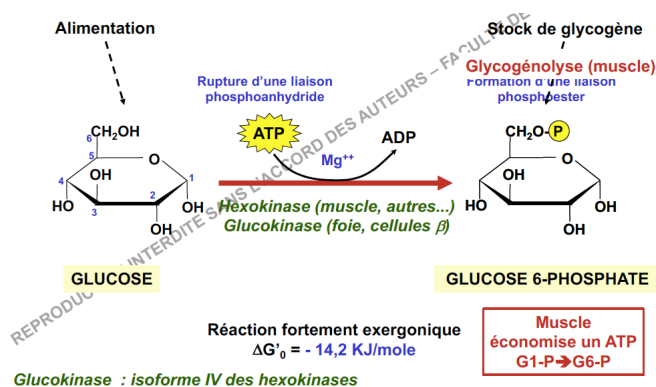
- ♥ La glycolyse est composée de 10 étapes et est divisée en 2 phases
  - Phase de **consommation** d'énergie : **ANABOLIQUE**
  - Phase de **production** d'énergie : **CATABOLIQUE**
- ♥ Cette voie est donc une voie amphibolique, rendue possible grâce au **couplage énergétique**.
- ♥ Fonctionne **en 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<sup>+</sup>/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<sup>er</sup> 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 phosphoanhydride de l'ATP, puis **phosphorylation** du **Glucose** en C6 en formant une liaison phosphoester
- ♥ Consommation **d'1 ATP**
- ♥ Cofacteur : **Mg<sup>2+</sup>**
- 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.

**+++ Le glucose 6-P est un carrefour métabolique**

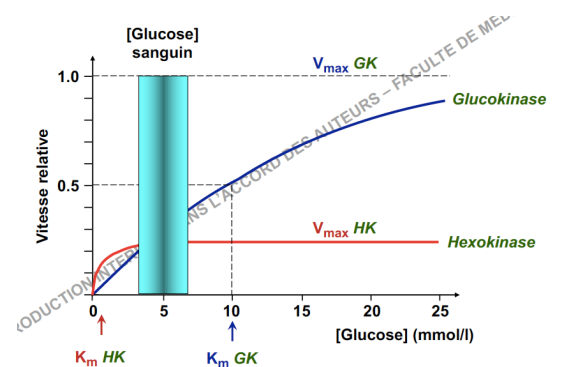
**a) Les hexokinases**

→ 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	<b>Foie/Cellules β</b>
Substrats	Plusieurs hexoses : Glucose, fructose, mannose	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	<b>OUI</b>	<b>NON</b>



**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 **diffèrent** par leurs **propriétés cinétiques** et leurs **régulations**.

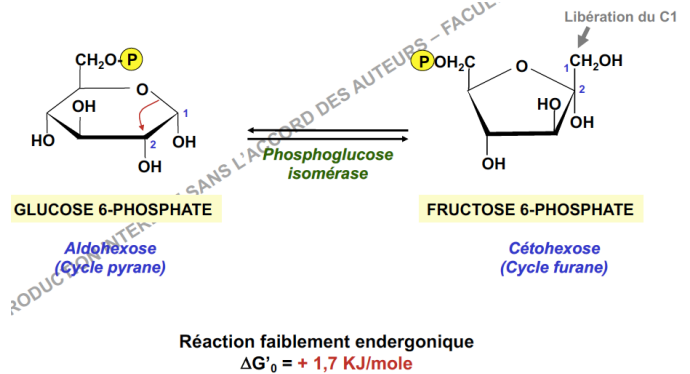
→ En effet, on a une **régulation spécifique de la Glucokinase** au niveau du foie.

♥ Le glucose phosphorylé en **Glucose 6 phosphate** est plus réactionnel et activé. **Tous les carbones** sont engagés dans des liaisons.

• **2<sup>e</sup> étape : L'isomérisation du glucose 6-P**

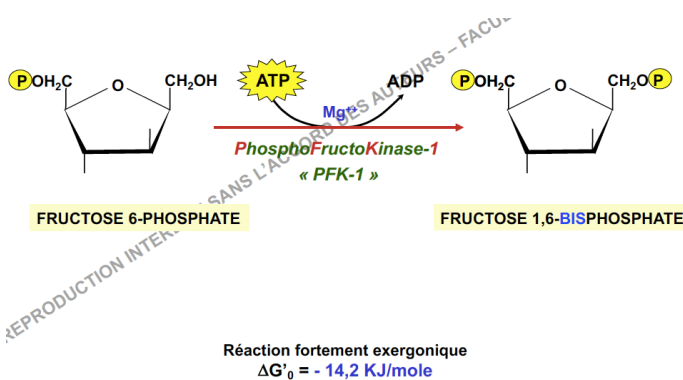
Il faut réarranger la molécule de glucose 6-phosphate pour libérer son C1 (permettra phosphorylation)

- ♥ Réaction faiblement endergonique
- ♥ On passe d'un aldohexose à cycle pyrane à un cétohexose à cycle furane
- ♥ Réarrangement pour rendre la molécule + réactionnelle : faible coût énergétique
- ♥ Enzyme : **phosphoglucose isomérase**
- ♥ Réaction réversible



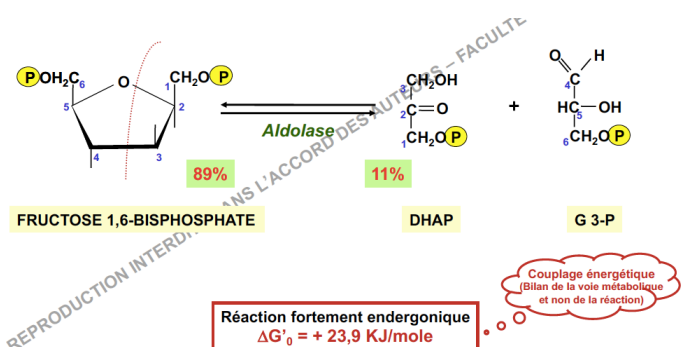
• **3<sup>e</sup> étape : Phosphorylation du fructose 6-P**

Après avoir libéré le C1 on va le phosphoryler



- ♥ Réaction fortement exergonique ++
- ♥ Enzyme : **PhosphoFructoKinase-1 (PFK1)**
- ♥ Cofacteur : **Mg<sup>2+</sup>**
- ♥ Produit : **fructose 1,6-bisphosphate** (= diphosphate) → molécule **symétrique** avec 2 groupements phosphate (Rupture de la liaison phosphoanhydride de l'ATP + formation d'une liaison phosphoester sur le C1 du F6P)
- ♥ Consommation **d'1 ATP**
- ♥ Réaction **irréversible** = **point de régulation spécifique** ++ de la glycolyse ⇒ **flux entrant de la glycolyse**

• **4<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> étape : Isomérisation du DHAP**

♥ Réaction **faiblement endergonique, réversible** (juste un réarrangement structurel)

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

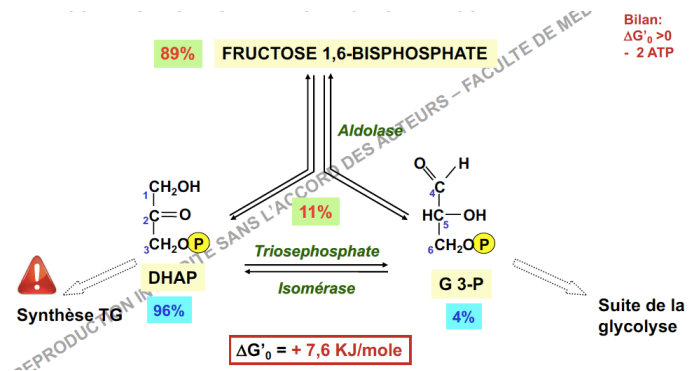
♥ Enzyme : la **triosephosphate isomérase**

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 **1<sup>ère</sup> réaction** et une deuxième pendant la **3<sup>ème</sup> réaction**. On se retrouve donc avec un **bilan positif** et la **production de deux molécules plus énergétiques** (le G3P de la 4<sup>ème</sup> étape et celui de la 5<sup>ème</sup> 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<sup>e</sup> étape : Oxydation du G3P**

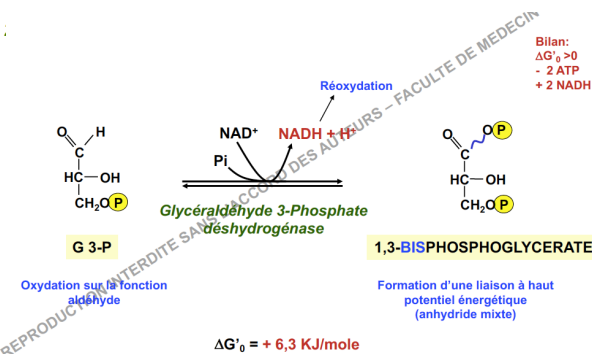
♥ Réaction **endergonique d'oxydation** MAIS formation d'une liaison à haut potentiel énergétique

♥ 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 **PO** mitochondriale
  - **redonner du NAD+** (permet le fonctionnement de la GL)



♥ Consommation de Phosphate inorganique présent dans le pool cellulaire, on ne consomme pas d'ATP

♥ **Oxydation du G3P** sur l'aldéhyde et formation d'une **liaison anhydride mixte**.

• **7<sup>e</sup> étape : Transfert d'un groupement phosphate**

♥ Le 1,3 diphosphoglycérate : 2 liaisons à haut potentiel énergétique

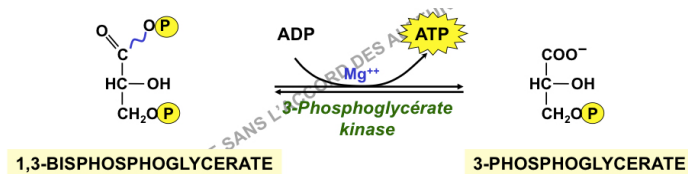
♥ Enzyme : **3-phosphoglycérate kinase**

♥ Cofacteur : **Mg<sup>2+</sup>**

♥ 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<sup>e</sup> phase

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

**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<sup>ème</sup> 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** :

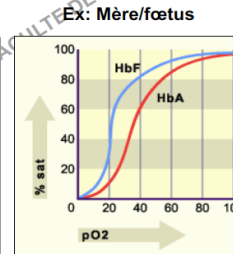
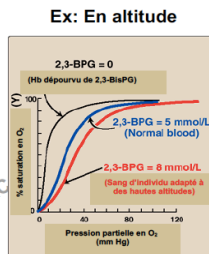
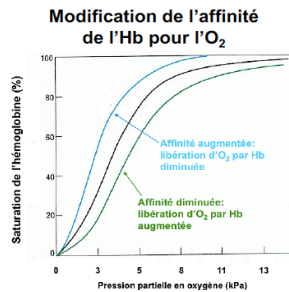
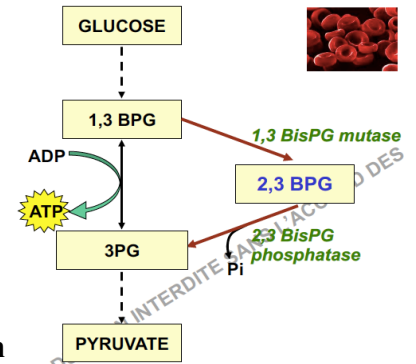
Il va entraîner une **régulation négative** : quand les concentrations en **2,3BPG augmentent**, l'hémoglobine libère l'oxygène car le 2,3 BPG **diminue son affinité** pour l'O2 +++

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

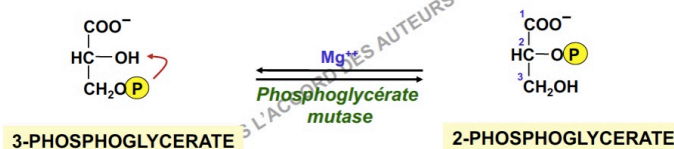
→ De **randonnées en altitude** (où l'O2 diminue)

→ D'une **femme enceinte** pour apporter **O2** et **nutriments** à son **enfant**

*A comprendre lorsque que l'oxygène n'est plus fixé sur l'hémoglobine des GR il est alors libéré dans les tissus.*



**8<sup>e</sup> étape : Isomérisation du 3-P Glycérate**



- ♥ Réarrangement à faible cout énergétique
- ♥ Enzyme : **phosphoglycérate mutase**
- ♥ Cofacteur : **Mg<sup>2+</sup>**
- ♥ Réaction réversible, faiblement endergonique
- ♥ Libération du C3 : produit le **2-phosphoglycérate**

• 9<sup>e</sup> étape : Déshydratation du 2-P Glycérate

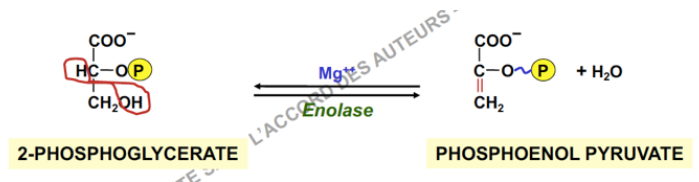
♥ Réaction réversible

♥ Enzyme : **Énolase**

♥ Co-facteur : **Mg<sup>2+</sup>**

♥ Réaction de **déshydratation** de la liaison du 2-phosphoglycérate

♥ Libère : **1 H<sub>2</sub>O** 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<sup>e</sup> étape : Transfert d'un groupement phosphate

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

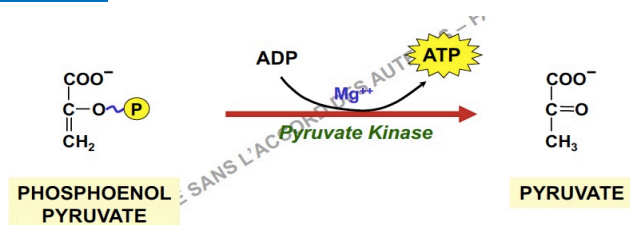
♥ Enzyme : **pyruvate kinase**

♥ Cofacteur : **Mg<sup>2+</sup>**

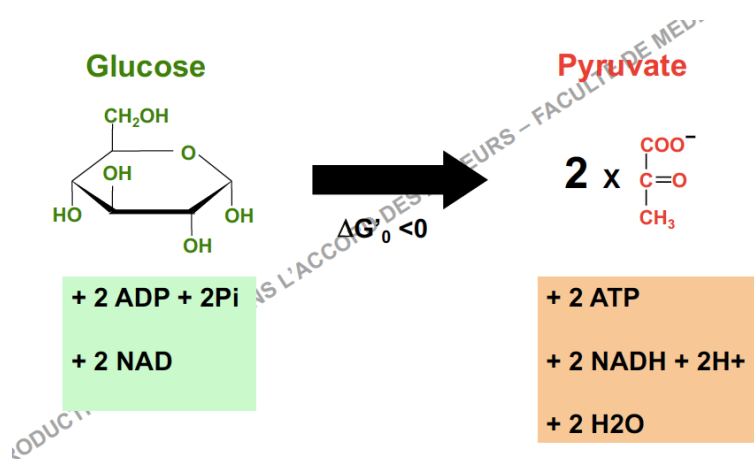
♥ Libération **d'1 ATP**

♥ **2<sup>ème</sup> 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 O<sub>2</sub>

### III) Devenir des produits formés

♥ Le devenir du pyruvate et du NADH va dépendre de la disponibilité en O<sub>2</sub> :

- Le NAD<sup>+</sup> 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<sub>2</sub>

♥ Les molécules d'ATP, vont réintégrer le pool cellulaire et permettre le bon fonctionnement cellulaire.

#### 1) Réoxydation du NADH+H<sup>+</sup> en conditions AÉROBIE

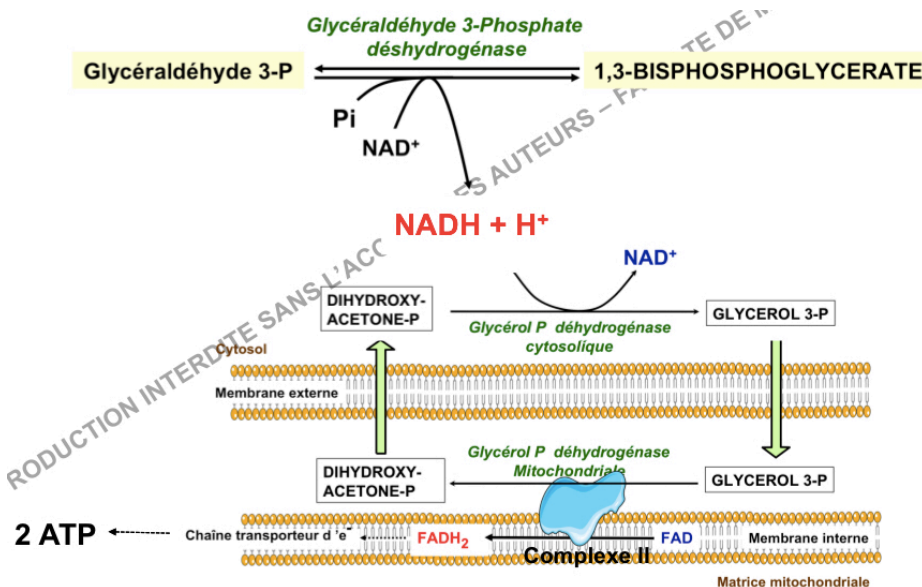
♥ La réoxydation du coenzyme a lieu au sein de la mitochondrie, au niveau de la chaîne respiratoire. Le problème est que le NADH n'est pas capable de traverser la membrane mitochondriale interne.

♥ Il va donc utiliser les systèmes de navette :

#### - NAVETTE GLYCÉROPHOSPHATE :

♥ Production de 2 ATP

♥ Présente au niveau du cerveau et du muscle.



1) La **glycérol P déshydrogénase cytosolique** permet le passage du DHAP au **glycérol 3-P** en **réoxydant le NADH+H<sup>+</sup> en NAD<sup>+</sup> dans le cytoplasme**

2) Le **glycérol 3-P** passe la MEM et trouve sur la **face externe de la membrane interne**

3) La **glycérol 3-P déshydrogénase mitochondriale** redonne du **DHAP** qui va retourner au cytoplasme

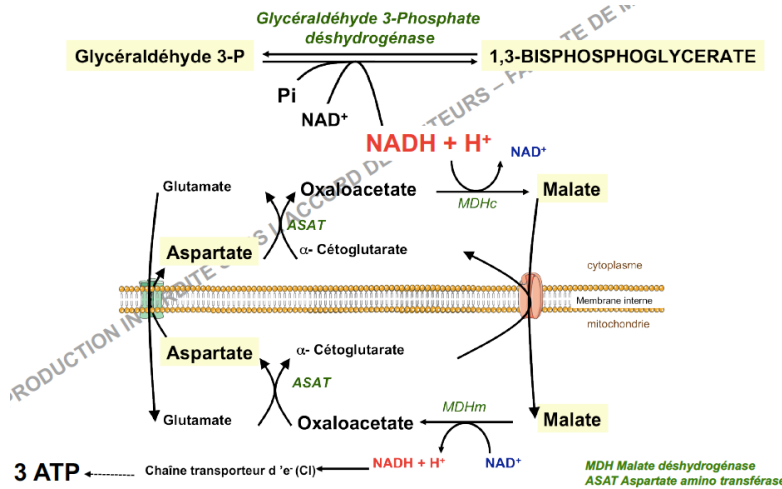
Coenzyme = **FAD mitochondrial**

**Produit du FADH<sub>2</sub> mitochondrial** → couplé au **complexe II de la CRM** pour donner in fine **2 ATP**.

- **NAVETTE MALATE/ ASPARTATE :**

♥ Production de **3 ATP**

♥ Présente au niveau du **foie, du cœur et du rein.**



1) Le **NADH+H<sup>+</sup>** est réoxydé dans le cytoplasme et **redonne du NAD<sup>+</sup>** par la **MDHc** transformant l'**OAA** en **malate**.

2) Celui-ci passe la MIM et trouve la **MDHm** pour **redonner de l'OAA** : elle **utilise du NAD<sup>+</sup>** et **produit du NADH+H<sup>+</sup>**.

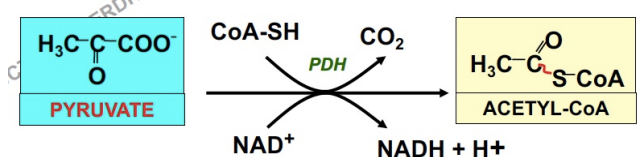
→ Ce **NADH+H<sup>+</sup>** couplé au **complexe I de la CRM**, permet la production de 3 molécules d'ATP.

3) Pour équilibrer la navette, **l'OAA va avec le glutamate former de l'α-cétoglutarate et de l'aspartate** qui va **passer la membrane et redonner de l'OAA** côté cytoplasmique.

⇒ D'un côté on a du **malate** qui rentre dans la mitochondrie (en échange d'un **α-cétoglutarate**) et de l'autre côté on a un **aspartate** qui sort de la mitochondrie (en échange d'un **glutamate**).

**2) Devenir du pyruvate en conditions AÉROBIE**

♥ Le pyruvate intègre le **cycle de Krebs** pour soit **produire de l'énergie** soit produire des **intermédiaires** pour d'autres voies.

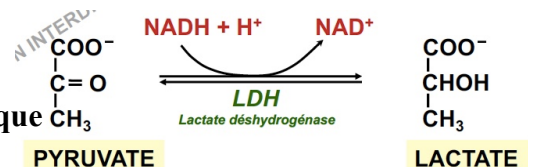


♥ On va avoir transformation du pyruvate en acétyl-CoA par la **pyruvate déshydrogénase** qui est un **complexe enzymatique** qui va utiliser du **NAD<sup>+</sup>**.

**3) Devenir du pyruvate et du NADH+H<sup>+</sup> en conditions ANAÉROBIE**

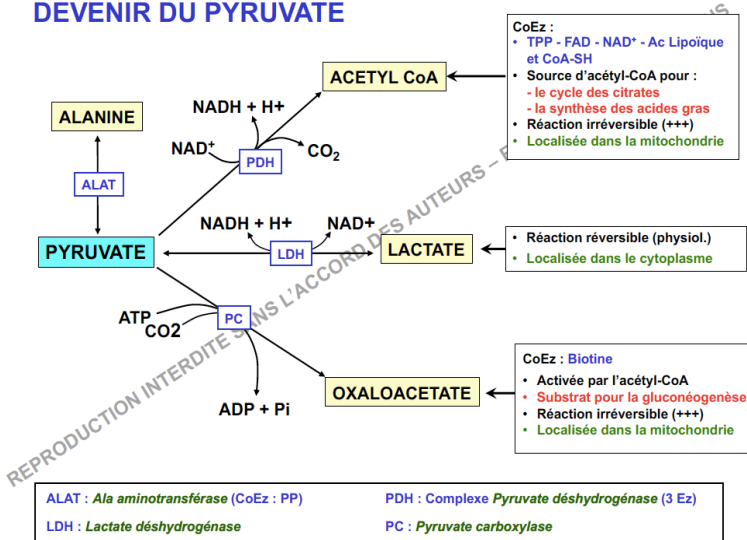
♥ En absence d'O<sub>2</sub>, la mitochondrie ne fonctionne pas bien mais il faut **réoxyder le NADH+H<sup>+</sup>** pour **réapprovisionner le pool en NAD<sup>+</sup>** pour la glycolyse.

♥ Le **pyruvate** va être **transformé en lactate** par la **LDH** qui va **réoxyder le NADH+H<sup>+</sup> en NAD<sup>+</sup>** (réversible) = **fermentation lactique**



♥ 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 néoglucogénèse**.

**DEVENIR DU PYRUVATE**

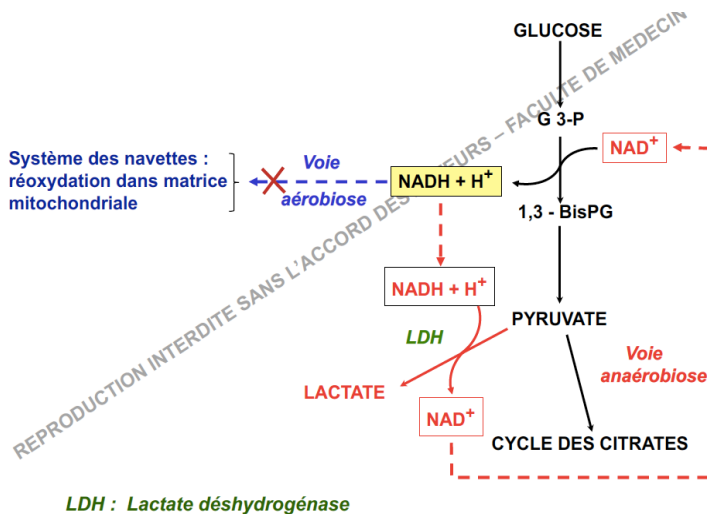


Le **pyruvate** est également un **carrefour métabolique**, il peut :

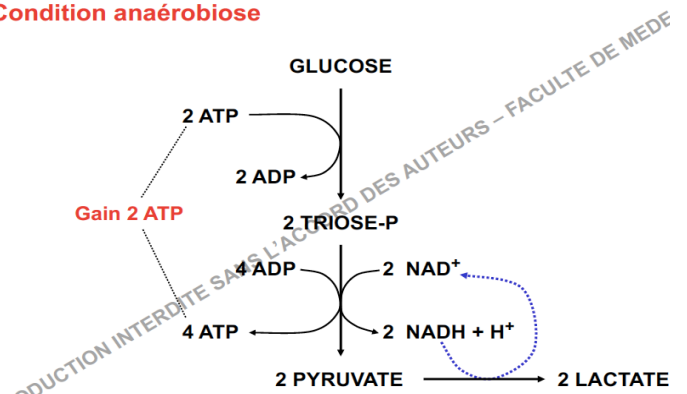
- ♥ S'engager dans le **cycle de Krebs** (en aérobie)
- ♥ Se transformer en **lactate** (en anaérobie)
- ♥ Se transformer en **OAA** par la **pyruvate carboxylase** via la **néoglucogénèse**
- ♥ Subir des réactions de **transamination** pour donner de **l'alanine**

**IV) Bilan de la glycolyse**

**• En conditions ANAÉROBIE**



**Condition anaérobie**



♥ Les molécules de **NADH+H<sup>+</sup>** ne peuvent **PAS** être couplées au système de navette → On a donc **réoxydation du NADH+H<sup>+</sup>** dans le cytoplasme via la **LDH**.

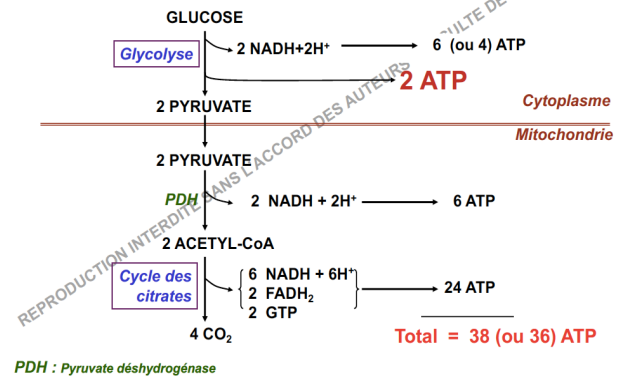
♥ On a une **production de lactate** et la cellule musculaire ne pouvant pas l'utiliser, il ne **faut PAS** qu'il s'**accumule** à l'intérieur de la cellule sinon le **pH de la cellule sera modifié** (puisque le lactate est un acide lactique) et sera néfaste.

♥ Comme on s'arrête au pyruvate, il n'y a **pas de production d'énergie supplémentaire** on a un **gain de 2 molécules d'ATP**

NB : Si on fait le court-circuit au niveau des GR, le bilan sera nul

## • En conditions AÉROBIE

- ♥ La **glycolyse** permet la production de **2 ATP**.
- ♥ La **réoxydation du NADH+H<sup>+</sup>** via les **navettes** permet la production de **2 ou 3 ATP par NADH+H<sup>+</sup> = 4 ou 6 ATP**
- ♥ Le pyruvate va aller à la **mitochondrie** pour **produire de l'acétyl-CoA et du NADH+H<sup>+</sup>** qui va permettre la production de **6 ATP**.
- ♥ Puis on aura le **cycle de Krebs** qui donnera **24 ATP**.



⇒ Soit un total de **38 (ou 36) ATP**

*Donc en condition aérobie, on a couplage glycolyse/cycle de Krebs/phosphorylation oxydative.*

*Voilà, c'est fini pour cette fiche sur la glycolyse, qui est À JOUR, à partir de la ronéo de cette année. Attention, il n'y a pas l'interconversion des oses dedans j'ai vraiment juste mis la voie métabolique (la glycolyse).*

*Travaillez bien ce cours il est super important, et la prof l'aime beaucoup.*

*Il faut bien que vous connaissiez toutes les étapes de la voie, toutes les enzymes, tout tout tout.*

*Et surtout ne négligez pas le devenir des produits tout ça tout ça, c'est aussi important que le reste.*

*Bon courage à tous, vous êtes forts ne l'oubliez jamais ♥*