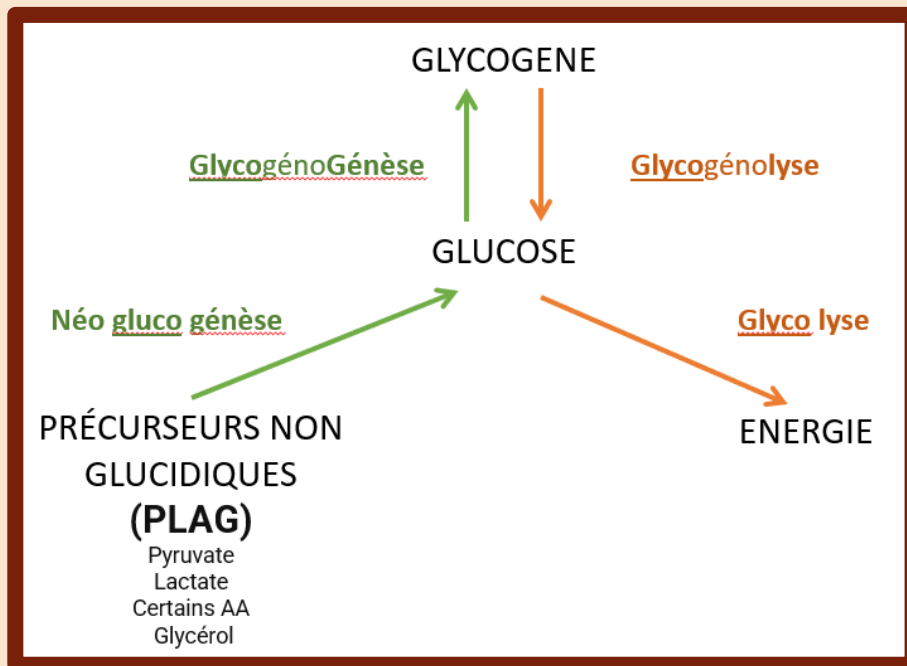


LA GLYCOLYSE

*Disclaimer : N'ayez pas peur de la longueur de cette fiche, la glycolyse c'est mimi !
je mets beaucoup de schémas et j'espace beaucoup pour que tout soit clair !*

Représentation des 4 voies métaboliques glucidiques :



*On va donc s'intéresser de la glycolyse aka GL :
La voie de dégradation du glucose en « énergie » plus précisément en pyruvate (qui, plus tard, grâce au cycle de Krebs donnera de l'ATP, du GTP entre autres)*

I/ Introduction

Le glucose provient de 2 endroits différents :

- 1- De l'apport alimentaire, par digestion des glucides (majoritairement l'amidon à 50%)
- 2- De la dégradation du glycogène lors de la mobilisation des réserves

Dans les deux cas, on aura une libération de glucose dans la circulation sanguine qui sera utilisable par les cellules et par la glycolyse (GL).

QUESACO la glycolyse ? +++

- ✓ A lieu dans le **cytoplasme** de TOUTES les cellules
- ✓ Dégradation du glucose (6C) en **2** pyruvates (3C)
- ✓ Voie métabolique très conservée

- La glycolyse est une voie **AMPHIBOLIQUE** : c'est-à-dire qu'elle participe ET au catabolisme (**CATAbolisme** = **CATAstrophe** = dégradation) ET à l'anabolisme (synthèse d'intermédiaires de stockage).
- Le but de la glycolyse est de dégrader *in fine* le glucose en énergie donc la 2^e **phase** de la GL sera une phase **catabolique** : de **production** d'énergie (4 ATP) et la 1^{ère} **phase** sera une phase **d'anabolisme** : de **consommation** d'énergie (2 ATP)
- Ce couplage énergétique permet la GL car $4 - 2 = 2$ ATP de produit.
- La glycolyse présente **10 étapes**.

(Les 5 premières étapes d'anabolisme et les 5 dernières étapes de catabolisme)

Bilan : Glucose + 2ADP + 2 Pi + 2NAD⁺

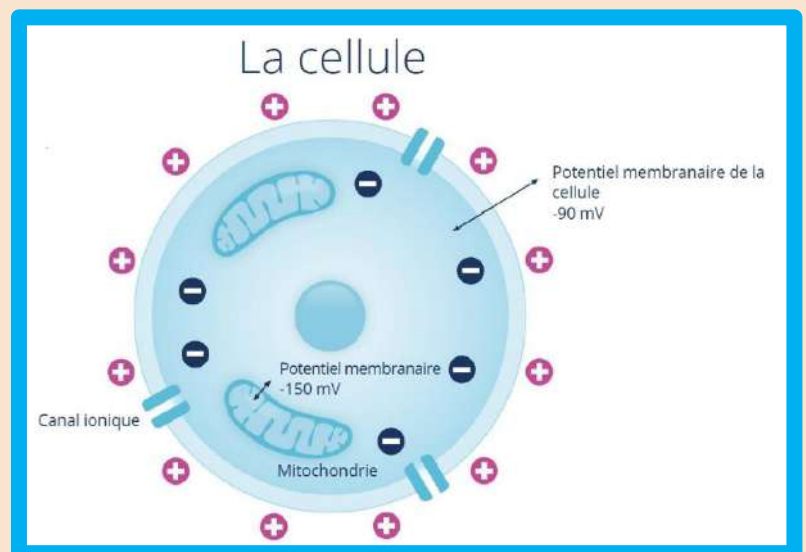
=> 2 pyruvates + 2 ATP + 2 NADH + H⁺ + 2 H₂O

- Comme la GL a lieu dans le CYTOPLASME de TOUTES les cellules (càd DANS la cellule), la stratégie glycolytique repose sur la **PHOSPHORYLATION** DU GLUCOSE (via la consommation d'ATP) pour bloquer le glucose dans la cellule et l'engager dans des voies métaboliques.

Pour les + curieux :

Vous apprendrez en physiologie que la membrane cellulaire est chargée électriquement (- en dedans ; + en dehors, cf : ce schéma ->) en ajoutant un phosphore au glucose, on ajoute une charge négative au glucose DONC cette charge – est repoussée par la charge – de la membrane : le glucose reste dans la cellule.

NB : le phosphore ajouté provient d'un ATP = adénine triPHOSPHATE.

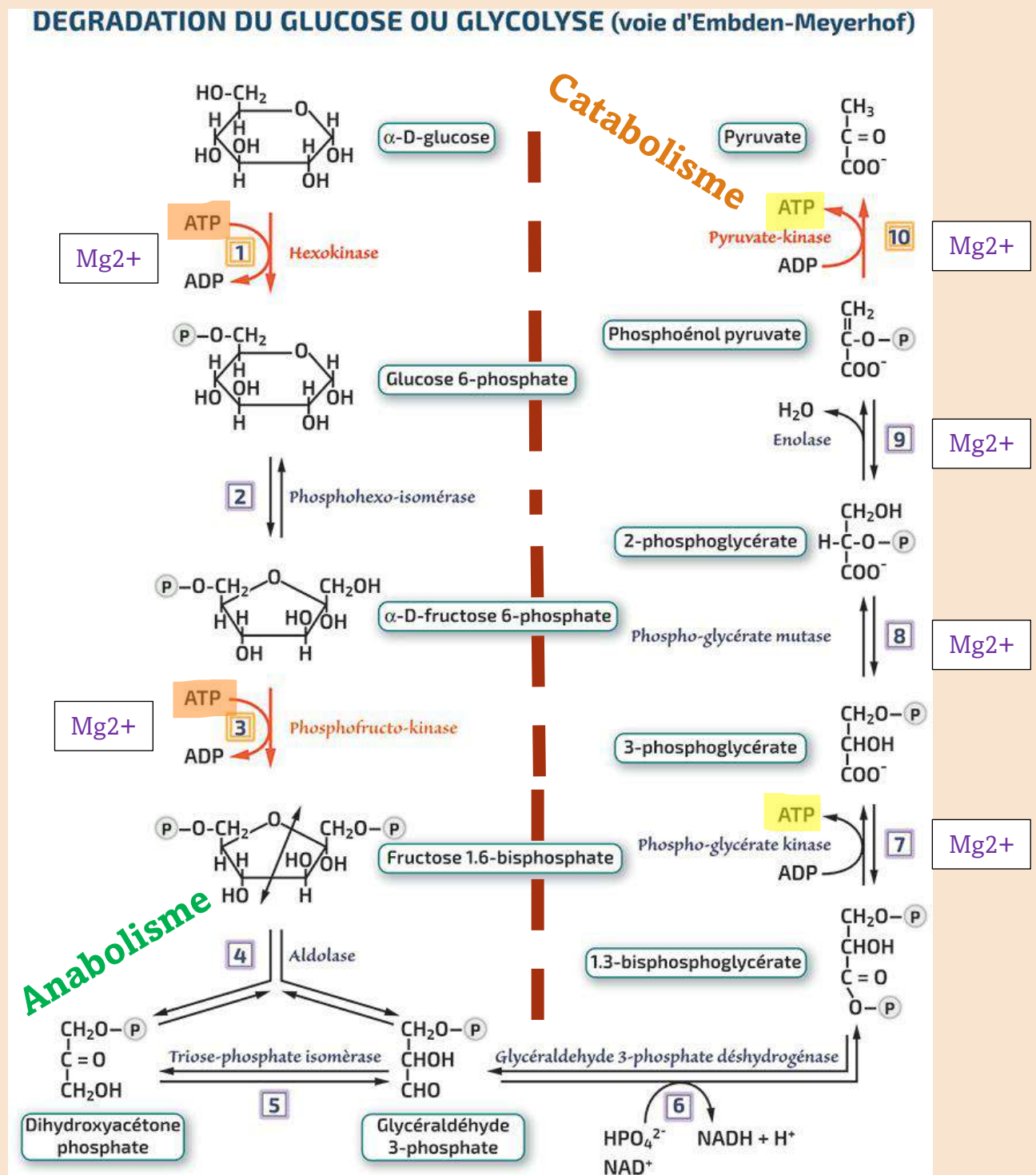


- On retrouve donc des réactions couplées à des transferts de groupement phosphates puisque que CHAQUE intermédiaire sera phosphorylé pour le garder dans la cellule *parce que la GL se fait dans le CYTOPLASME de TOUTES les cellules.*
- On aura à la fin, une production de composés riches en énergie (comme les 2 pyruvates = produits finaux) pour aboutir à la synthèse d'ATP.

- Il s'agit d'une voie **oxydative** qui utilise le NAD⁺ comme co-enzyme
(Catabolisme toujours associé à l'oxydation ; Anabolisme toujours associé à la réduction, mon mnémotechnique : une consonne est associé à une voyelle C et O ; A et R)

II/ La fameuse Glycolyse

Eheheh BOUH eheheh



La parenthèse de TransaMinhNhase

Quelques remarques avant de s'embarquer !

N'hésitez pas à écrire les étapes sur une feuille de brouillon au fur et à mesure que vous les apprenez ou à revenir souvent à la page n°3 ! Avoir une vision d'ensemble de temps en temps c'est super bénéfique !

- Alors pas de panique, déjà 10 étapes :
 - 5 premières anaboliques
 - 5 dernières cataboliques
- On part de la molécule de glucose pour arriver à la molécule de pyruvate
- Tous les intermédiaires sont phosphorylés

Quels sont les intermédiaires ?



- Glucose
- G6P
- F6P
- F 1,6 BisPhosphate
- DHAP + G3P
 - G3P
- 1,3 BPGlycérate
 - 3-PG
 - 2-PG
 - PEP
- Pyruvate

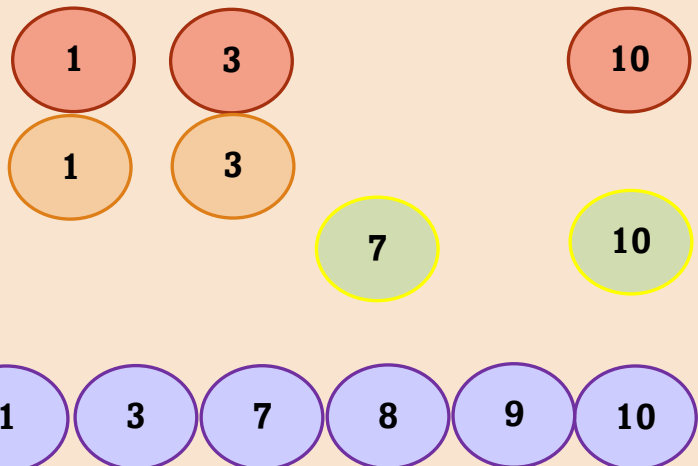
A SAVOIR : 3 étapes IRREVERSIBLES (c'est-à-dire qu'il ne peut pas faire marche arrière, des « étapes-clés »)

Etapes **IRREVERSIBLES** dans la Glycolyse :

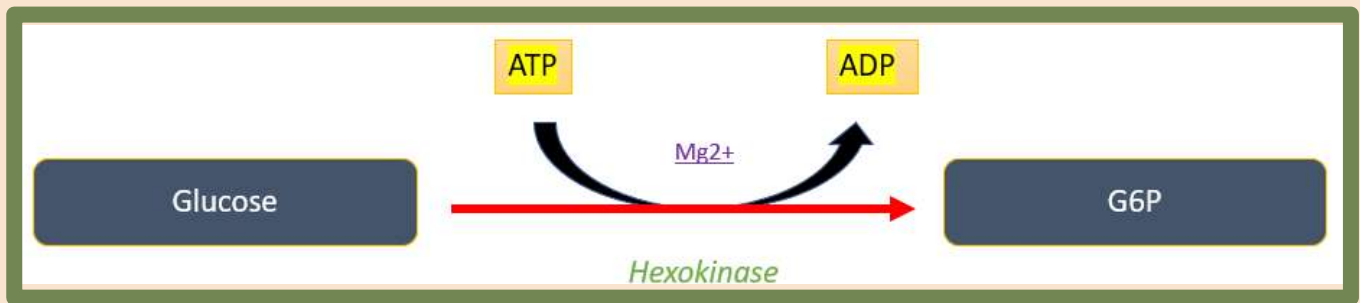
Etapes qui **consomment** 1 ATP :

Etapes qui **produisent** de l'ATP :

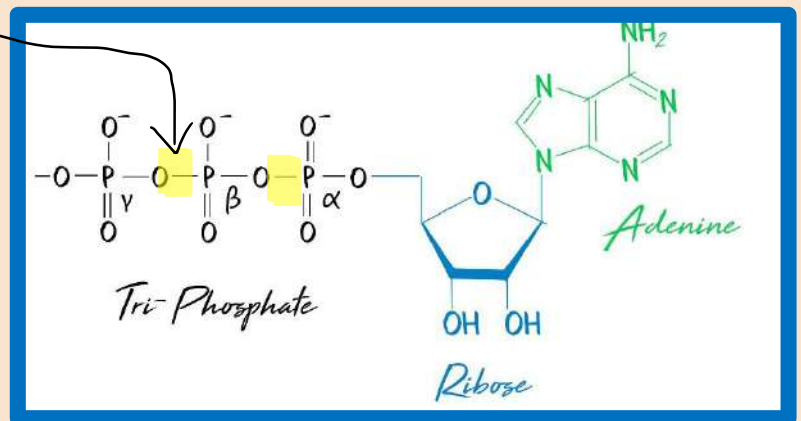
Etapes qui nécessitent du co-facteur **Mg²⁺** :



1) 1^{ère} étape : Glucose -> G6P (ANACONDA)



- Consommation d'un ATP par rupture de la liaison **phosphoanhydride** sur l'ATP (*celui-là, plus précisément : libérant 1 Phosphate qui ira sur le glucose*)
- **Irréversible +**
- Fortement exergonique = apport d'énergie pour les réactions suivantes



Zoom sur l'hexokinase :

Il existe différentes isoformes d'hexokinases (I,II,III) présents dans différentes cellules (ex: musculaires).

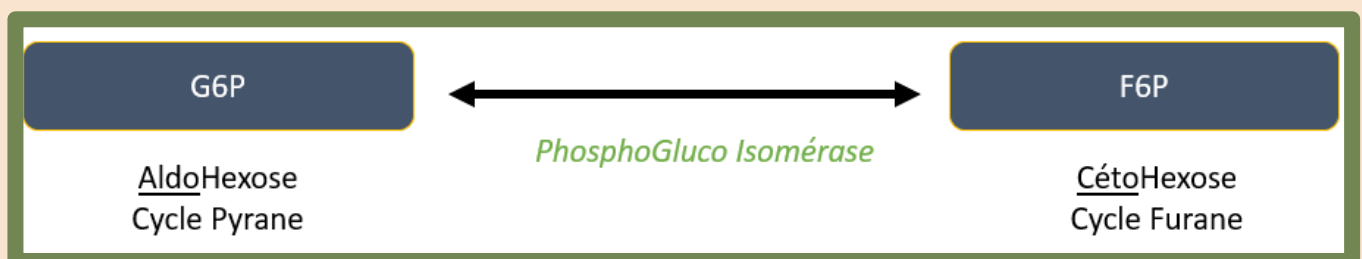
- La **glucokinase** (isoforme IV) est exprimée dans les cellules hépatiques qui participent à la régulation de la glycémie. Lorsqu'on est en présence d'une forte glycémie (après un apport alimentaire) le glucose pourra rentrer dans l'hépatocyte et sera rapidement phosphorylé par la glucokinase (pas de saturation de l'enzyme car faible affinité) pour être métabolisé.
- Le glucose phosphorylé en Glucose 6 phosphate est plus réactionnel et activé. Tous les carbones sont engagés dans des liaisons.
- Tableau ++++++

Vos têtes quand vous voyez que Minh Nhat a un humour vreumant CATAstrophique



	Hexokinases (I,II,III)	Glucokinase (hexokinase IV)
Localisation cellulaire	Ubiquitaire	Cellules pancréatiques β et hépatiques
Substrat à phosphoryler	Glucose, fructose, mannose	Glucose SEULEMENT
Affinité au glucose	Forte affinité	Faible affinité
Km (plus le Km est faible, plus l'enzyme est efficace)	Km faible <i>Logik parce que forte affinité</i>	Km fort <i>Logik parce que faible affinité</i>

2) 2^e étape : G6P \rightarrow F6P (ANA_{ca 3})

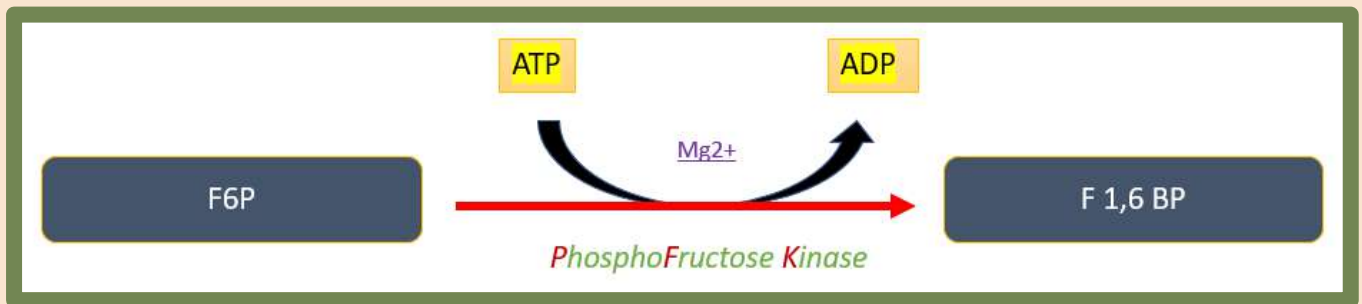


- Réaction d'isomérisation = changement de fonction de la molécule pour la rendre plus réactionnelle
- Isomérisation possible grâce à la libération d'un carbone du glucose (C6 \rightarrow C5 / **A**ldohexose à **C**étoHexose *A à C*) produisant un F6P
- Faiblement endergonique
- Faible coût énergétique



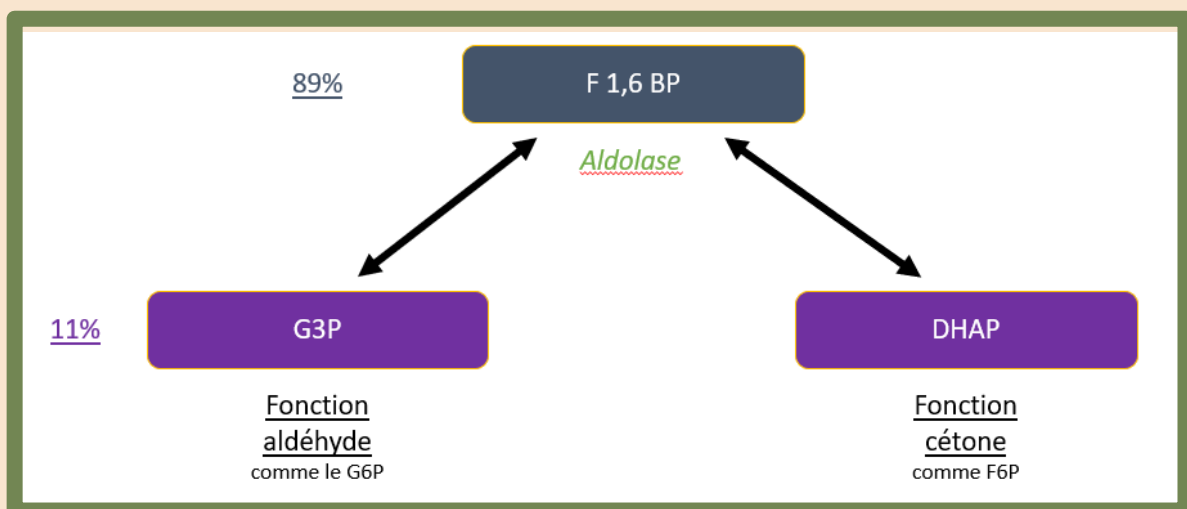
Image contractuelle d'un petit P1 armé de sa baguette magique pour lever le mystère derrière l'absence du prof d'histo.

3) 3^e étape : F6P -> F 1,6 BP (ANANAS)



- Cette étape est une « étape-clé » (*! les fameuses*) : c'est-à-dire qu'après cette étape, on fera forcément la glycolyse, alors que les molécules de G6P, F6P ou glucose sont des « carrefours » métaboliques : ils peuvent aller dans plusieurs voies.
On parle d'engagement définitif du G6P (ou F6P) vers la glycolyse puisque cette réaction est irréversible.
- Enzyme : PFK-1 (enzyme **importante** car elle est sensible au niveau énergétique de la cellule et **régule le flux entrant+** de la glycolyse)
- **Irréversible+**
- Fortement exergonique (car apport d'énergie par consommation d'ATP)
- **BI** phosphate = rupture de la liaison phosphoanhydride d'un l'ATP (*encore*) donc récupération d'un phosphate puis formation de liaison phosphoester sur le C1 du F6P

4) 4^e étape : F 1,6 BP -> DHAP + G3P (ANAI)

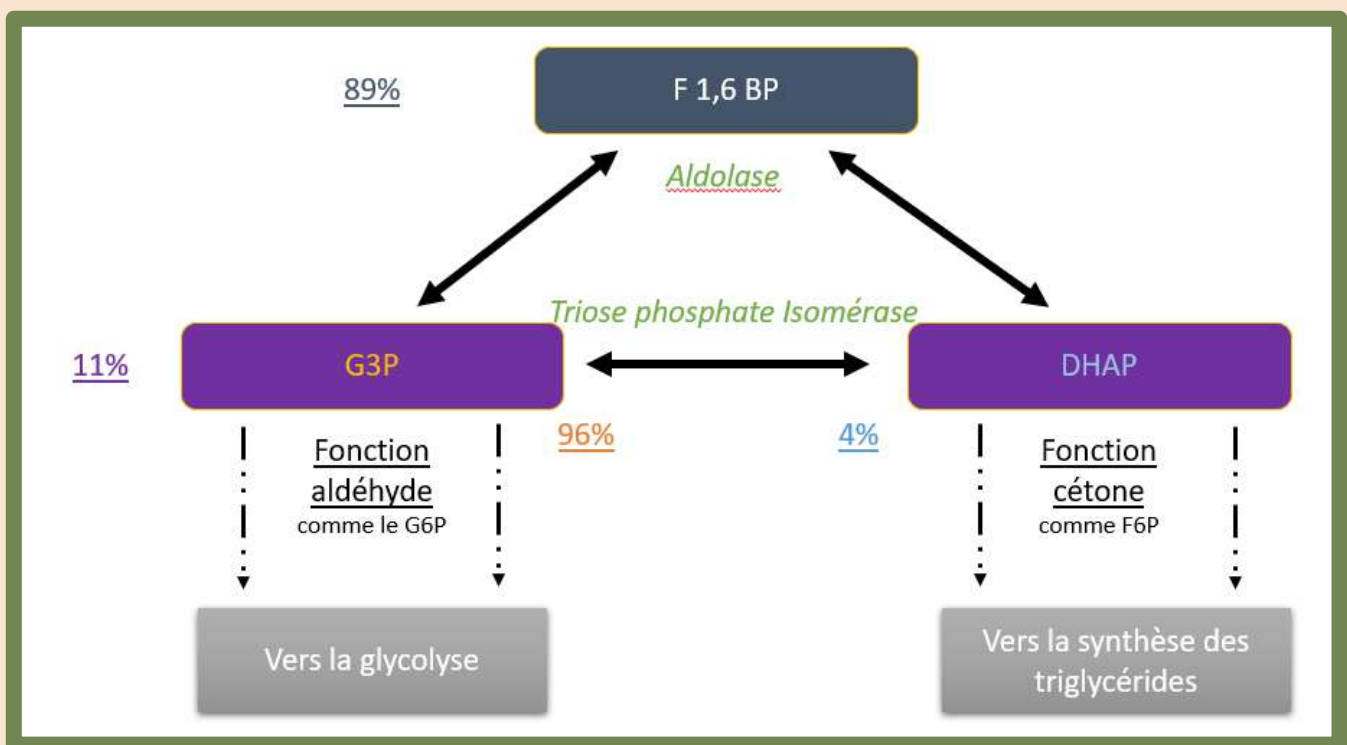


Fun Fact : La molécule de F1,6BiP est symétrique mais les 2 molécules produites à cette étape ne sont pas symétriques.

- Clivage (*suppression*) du pont hémiacétal catalysé par l'Aldolase
- Production de DHAP (fonction cétone *comme le F6P*) et de G3P (fonction aldéhyde *comme le G6P*)
- Réversible
- Très fortement endergonique
- **Cette réaction nécessite beaucoup d'énergie** et constitue un frein à la glycolyse, c'est pour ça que le **pourcentage de molécules formées (11%) est plus faible que la molécule de départ (89%)**.

Fun Fact *bis* : Même si la réaction nécessite beaucoup d'énergie, elle est possible grâce aux étapes suivantes de production d'énergie (la phase catabolique *#Rappel*) qui apporte l'énergie nécessaire. On retrouve la notion de couplage énergétique.

5) 5^e étape : DHAP -> G3P (ANAtèmes)



- Dernière réaction de la phase de consommation d'ATP (anabolisme)
- Enzyme : Triose phosphate Isomérase
- Réversible
- Faiblement endergonique (réarrangement du DHAP en G3P)
- Le G3P sera utilisé pour les prochaines étapes de la glycolyse.
- Le DHAP peut s'engager dans la synthèse des triglycérides.

BILAN DE LA PHASE DE CONSOMMATION D'ENERGIE :

❖ $\Delta G > 0$

❖ Déficit de 2 ATP (étapes 1 et 3)

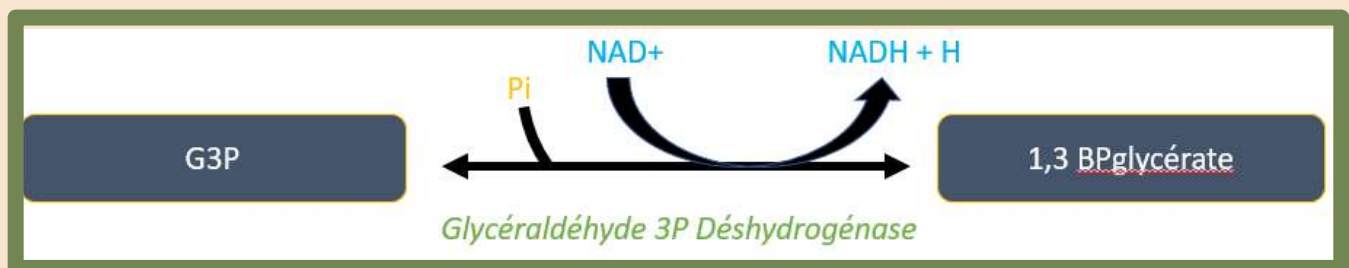
❖ Réarrangement de la molécule pour emmagasiner de l'énergie

⚠A partir de maintenant le bilan de la voie sera compté 2 fois puisque le F1,6BiP a été coupé en 2 molécules. ⚠



*STOP ! T'es déjà à la moitié des réactions ! Bravo Potter !
Revois les 5 premières réactions que tu viens d'apprendre*

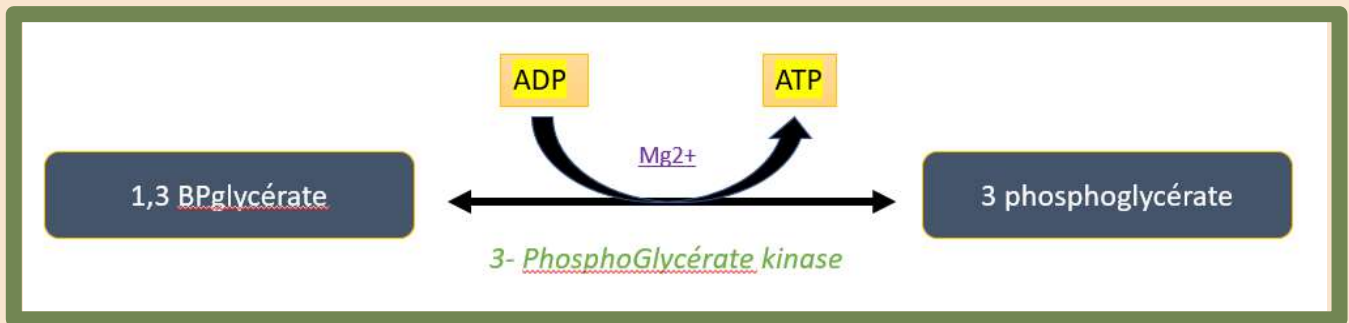
6) 6^e étape : 2 x G3P → 2 x 1,3 BPglycérate (CATA)



- Réversible
- Faiblement endergonique
- Pas de production d'ATP mais génération de NADH+
- Coenzyme NAD+ devient NADH + H+ (qui sera réoxydé pour réapprovisionner le pool de NAD, sa réoxydation peut produire de l'ATP, cf cours CRM)
- Se fait par consommation de Phosphate inorganique présent dans le pool cellulaire, on ne consomme pas d'ATP !
- Formation d'une liaison anhydride mixte à haut potentiel Energétique (2ème phosphate)

NB : Ici on a production de 2 NADH+H+ en réalité car le DHAP a été transformé en G3P (*tu te souviens ?*) donc on a 2 G3P/NADH+H+

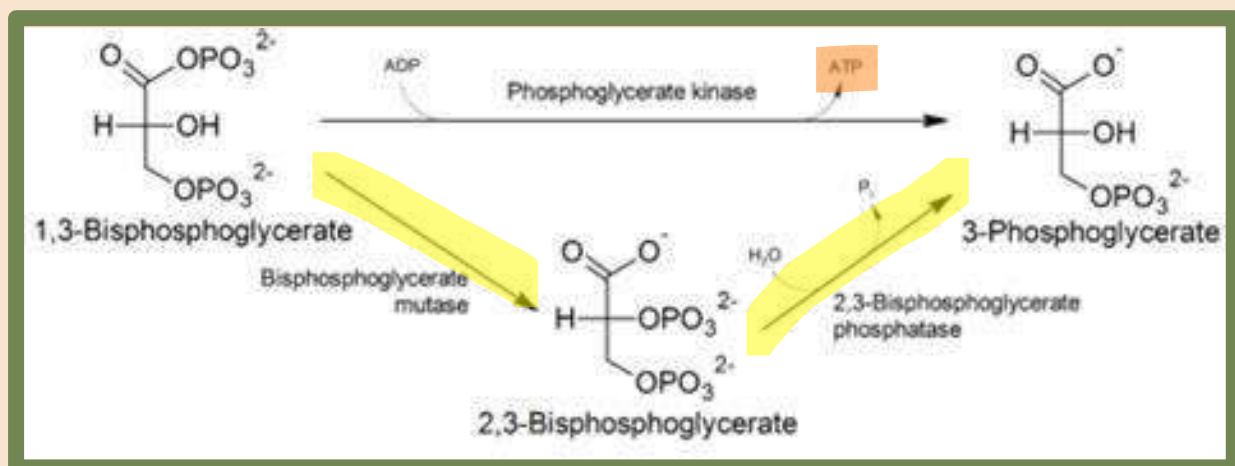
7) 7e étape : 2 x 1,3 BPglycérate -> 2 x 3 PGlycérate (CATA)



- L'enzyme est une kinase (= rajout d'un phosphate) donc on prend un phosphate sur le C1 du 1,3 BPglycérate pour le transférer sur l'ADP : tadaaaa naissance d'un l'ATP.
- Exergonique (apport d'E)
- Le bilan énergétique revient à 0 ATP en compensant les 2 ATP utilisés durant la phase de consommation d'ATP.

NB : on produit bien 1 ATP par 1,3 Biphosphoglycérate donc 2 ATP en tout puisque le DHAP a été transformé en G3P, donc 2 G3P -> 2 x 1,3 BPG -> 2 x 3 PG.

Aparté sur le shunt du 2,3BPG dans les Globules Rouges



Donc, la 7^e étape consiste à produire de l'ATP en prenant un Phosphate du 1,3 BPG pour le transférer sur un ADP, créant ainsi du 3 PG.

Dans les Globules Rouges (érythrocytes aka GR), on peut court circuiter la production de 3PG. On produit du 2,3 BPG à la place par la *1,3 BisPG mutase*.

- ❖ Dans les GR, l'hémoglobine fixe, avec une affinité plus ou moins grande, l'oxygène pour après le libérer aux tissus.
- ❖ Le 2,3-BPG est un effecteur allostérique **négatif** pour l'hémoglobine car il **diminue l'affinité** de l'hémoglobine pour l'oxygène (**donc libère** l'oxygène dans les tissus)
- ❖ Le shunt est un intérêt en augmentant la capacité en oxygène dans les tissus. Il est réalisé QUE dans les Globules Rouges QUE lorsqu'on a un besoin important en oxygène

Ce besoin en oxygène peut être justifié :

- Au cours de la grossesse : la maman a besoin de libérer plus d'oxygène pour aller jusqu'au fœtus.
- Lors de randonnées en altitude : nécessitent d'augmenter notre capacité en oxygène libérer pour les tissus.

❖ Le shunt induit un bilan nul de la GL puisque la production de l'effecteur allostérique empêche la restitution de 2 ATP

❖ On peut cependant retourner à la glycolyse en transformant le 2,3 Biphosphoglycérate en 3PG grâce à la 2,3 BisPG phosphatase..

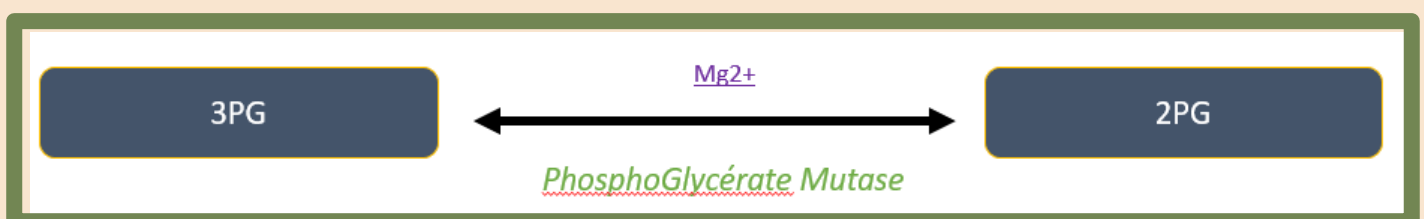
Côté positif :

On a + d'oxygène pour les tissus

Côté négatif :

Le rendement énergétique de la Glycolyse est NUL = 0 ATP

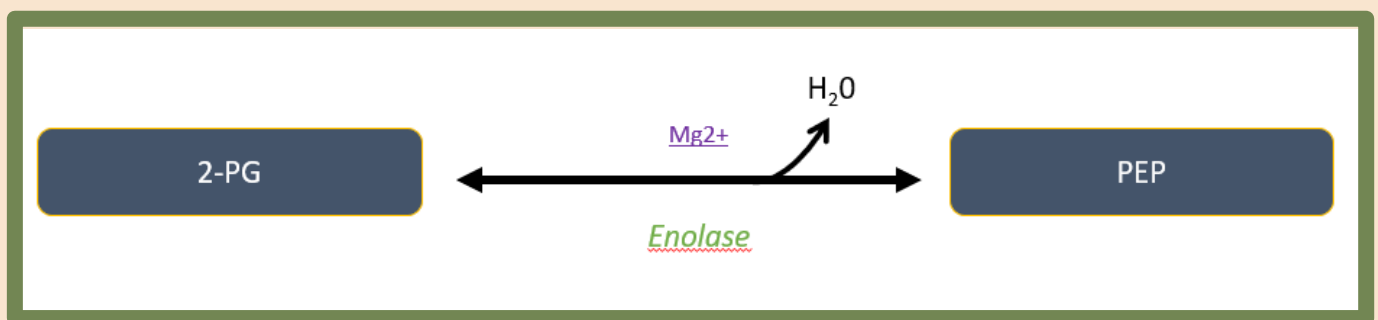
8) 8é étape : 2 x 3-PG -> 2 x 2-PG (CATA)



- Faiblement endergonique
- Mutase = enzyme d'isomérisation, capable de déplacer un groupement fonctionnel d'un point à un autre de la molécule (ici c'est le groupement phosphate qui sur le C3 va sur le C2)
- Isomérisation = réarrangement pour libérer le C3

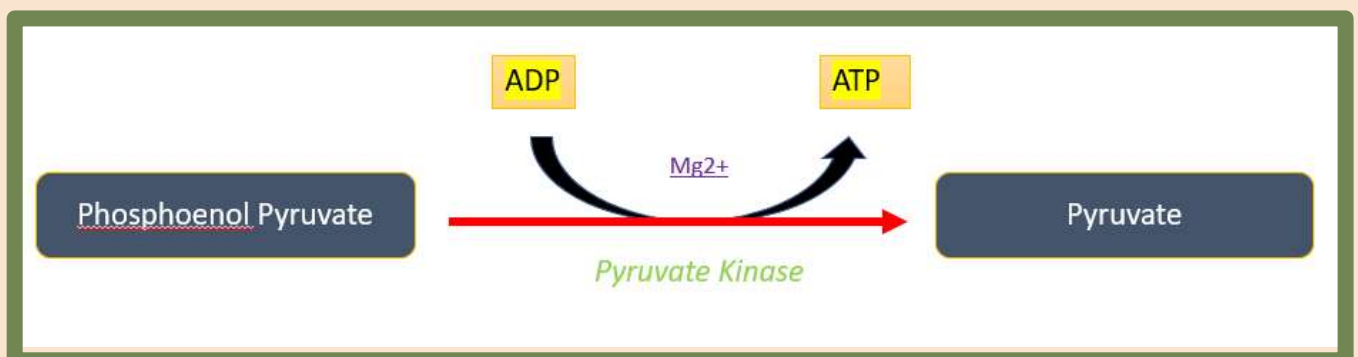
Rappel : Pour l'instant, le bilan est de 0 ATP et de 2 NADH (grâce à la première réaction de catabolisme : la 6^e)

9) 2 x 2-PG -> 2 x PEP (CATA)



- Enzyme : Enolase (*pensez à eau*)
- Libère un H2O
- Réversible
- Faiblement endergonique, consomme peu d'énergie
- Phosphoenol pyruvate = molécule hautement énergétique

10) 2 x PEP -> 2 x Pyruvate (CATA)



- Le Phosphate du Phosphoenol pyruvate est transféré sur un ADP donnant un ATP
- Irréversible++

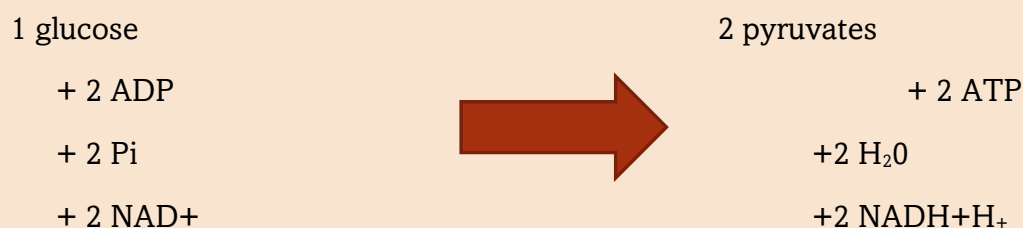
- Fortement exergonique, apport important d'énergie, libère 2 l'ATP (*Rappel : le DHAP a été transformé en G3P, donc 2 G3P ont continué la glycolyse*)
- L'étape 10 est aussi une « étape-clé »/importante car la Pyruvate kinase est sensible au niveau énergétique de la cellule et régule le flux **sortant** de la glycolyse.

⇒ Bilan énergétique favorable

PFK1 (étape 3) régule le flux **ENTRANT** de la glycolyse

Pyruvate Kinase (étape 10) régule le flux **SORTANT** de la glycolyse

III/ Le rendement de la Glycolyse



* Pi = Phosphate inorganique

Remarque : En réalité, la Glycolyse produit 4 ATP (Etapes 7 et 10) mais elle en consomme 2 (Etapes 1 et 3) . Donc on considère qu'elle en produit 2.

La GL donne un Rendement **positif** avec production d'ATP, ce rendement pourra être d'autant plus important en fonction de la présence d'oxygène.

La GL en présence d'oxygène pourra être couplée à la mitochondrie et aller jusqu'à la **phosphorylation oxydative** pour avoir une production maximale de molécule d'ATP lors de la dégradation des molécules de glucose.

Phospho quoi Minh Nhat ?

La Glycolyse est généralement associée au Cycle de Krebs et à la Phosphorylation Oxydative car c'est comme ça qu'on a un max d'ATP.

La glycolyse, on vient de le voir pendant 17 pages pelo, c'est la production de 2 pyruvates et de 2 ATP à partir de glucose. Ce pyruvate va aller dans le Cycle de

Krebs pour donner de l'ATP, du GTP, du NADH+H⁺ et du FADH₂. Toutes ces 4 molécules sont des molécules d'énergie ! En effet, le NADH+H⁺ et le FADH₂ sont des pouvoirs réducteurs, ils seront oxydés par les différents mécanismes de la Phosphorylation Oxydative et donneront respectivement 1 et 2 ATP à chaque fois qu'ils seront oxydés.

OR le Cycle de Krebs (CK) et la Phosphorylation Oxydative (PO) sont des voies mitochondriales c'est-à-dire qu'elles ne fonctionnent **qu'en aérobie** (présence d'oxygène)

Donc le rendement en ATP induit par la GL est **dépendant** de l'environnement en oxygène. Selon la présence ou non d'oxygène, la GL pour être couplée à la mitochondrie pour produire plus d'ATP par le cycle de Krebs/des citrates et par phosphorylation oxydative.

IV/ Le devenir des produits de la Glycolyse

Les produits de la Glycolyse sont :

- 1- Du pyruvate
- 2- De l'ATP
- 3- Du NADH + H⁺

(4- de l'eau mais on s'en fout)

Le devenir n'est pas du tout le même que ce soit
en **aérobie** (en présence d'oxygène) ou
en **anaérobie** (en absence d'oxygène)

Commençons par le plus facile :

EN CONDITION D'ANAEROBIE

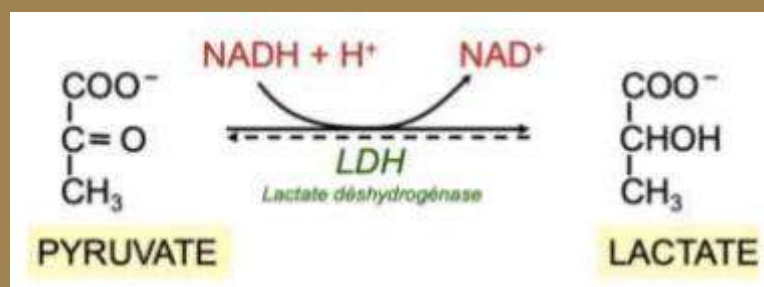


*Dans la joie et dans la bonne humeur
mais oui !*

EN CONDITION D'ANAEROBIE

Vu qu'on a réduit le NADH en NADH + H⁺, il faut maintenant le **réoxydé** pour en avoir pour continuer la glycolyse (ou d'autres voies métaboliques d'ailleurs !).

On va l'oxyder avec le pyruvate :



- Anaérobie = Pas d'O₂ = La mitochondrie ne fonctionne pas
 - Le **pyruvate** est transformé en **lactate** par la **Lactate DH**, permettant la réoxydation du NADH + H⁺
- ⇒ On parle de fermentation lactique (*la fameuse en cours de sport*) qui a lieu dans les cellules animales en absence d'oxygène (ex : muscle en exercice, le muscle ne peut plus consommer les Acides Gras (AG) pour apporter de l'énergie, pour en avoir il réalise la GL en anaérobie cependant l'acide lactique = lactate est mauvais).
- ⇒ Le bilan sera de seulement **2 ATP** pour la GL anaérobie car il n'y a pas couplage à la mitochondrie (pas de CK et pas de PO).

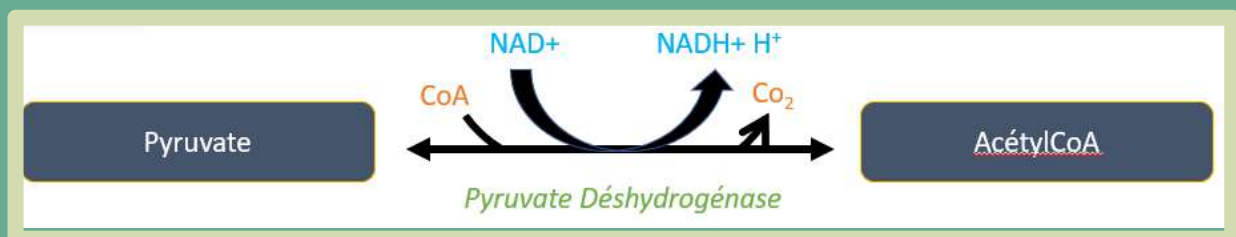
EN CONDITION D'AÉROBIE

✓ ATP

Les ATP produits par la GL peuvent rejoindre le pool cellulaire d'ATP et donc participer au fonctionnement de la cellule.

✓ Le pyruvate

Le pyruvate est transformé en AcétylCoA dans la mitochondrie par le complexe Pyruvate Déshydrogénase (PDH) : 1^{ère} étape du Cycle de Krebs !



La suite du pyruvate dépend du besoin énergétique de la cellule :

❖ Besoin énergétique

L'AcétylCoA s'engage dans le cycle du citrate (cycle de Krebs) puis la phosphorylation oxydative pour avoir une production maximale d'ATP

❖ Pas de besoin énergétique

Lipogenèse (Foie/ TA)
= Formation de triglycérides
= Réserve d'énergie

EN CONDITION D'AÉROBIE

✓ $\text{NADH} + \text{H}^+$

Le $\text{NADH} + \text{H}^+$ doit être réoxydé (dans la mitochondrie) pour réapprovisionner le pool de NAD^+ qui en quantité insuffisante dans la cellule. Cette réoxydation est possible en présence d'oxygène grâce à un système de couplage de navettes mitochondriales.

Les 2 navettes marchent SEULEMENT en présence d' O_2 .

La membrane interne des mitochondries étant imperméable au NADH on retrouve des navettes qui vont permettre de restituer le $\text{NADH} + \text{H}^+$ et de produire l'ATP.

La Navette **Glycérophosphate**

Produisant 2 ATP

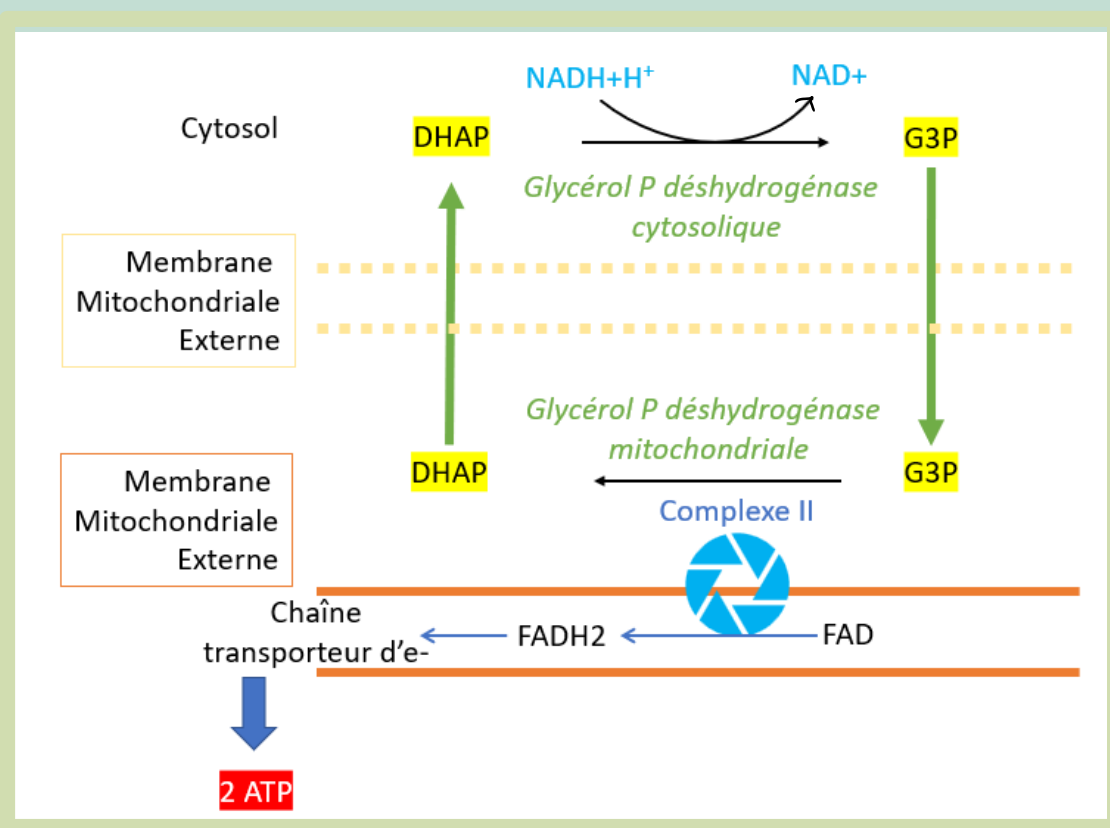
(un nom si compliqué pour seulement 2 ATP)

La Navette
Malate/ Aspartate
Produisant 3 ATP

EN CONDITION D'AÉROBIE

La navette **Glycérophosphate** => 2 ATP

Surtout dans les cellules du Cerveau/ muscle

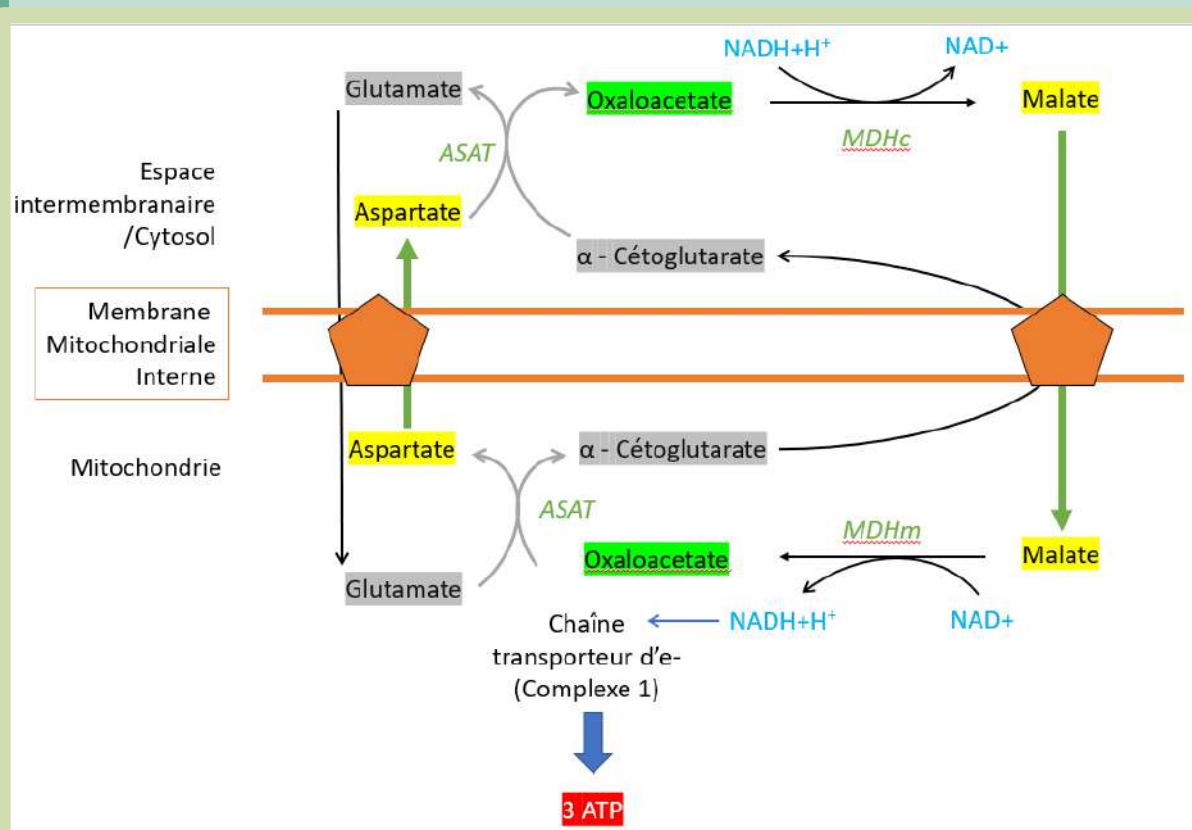


Ce n'est PAS le $\text{NADH} + \text{H}^+$ qui passe directement à travers les membranes pour rejoindre la mitochondrie pour être utilisé dans la CRM mais on a un système de navette qui permet la restitution des électrons dans la mitochondrie sous forme de FADH_2 grâce à la navette Glycérophosphate.

EN CONDITION D'AÉROBIE

La navette **Malate/ Aspartate** => 3 ATP

Dans les cellules du Cœur / Foie / Rein



NB : Espace intermembranaire / Cytosol parce que la membrane externe est perméable

Explication : **L'OAA** couplé avec le **Glutamate** sous l'enzyme *ASAT* va donner de **l'Aspartate** et de **l' α - Cétooglutarate**, ces derniers possèdent des canaux spécifiques qui les laissent passer.

Rappel : La GL est couplée en aérobie au CK et à la PO

Toute cette association donnera :

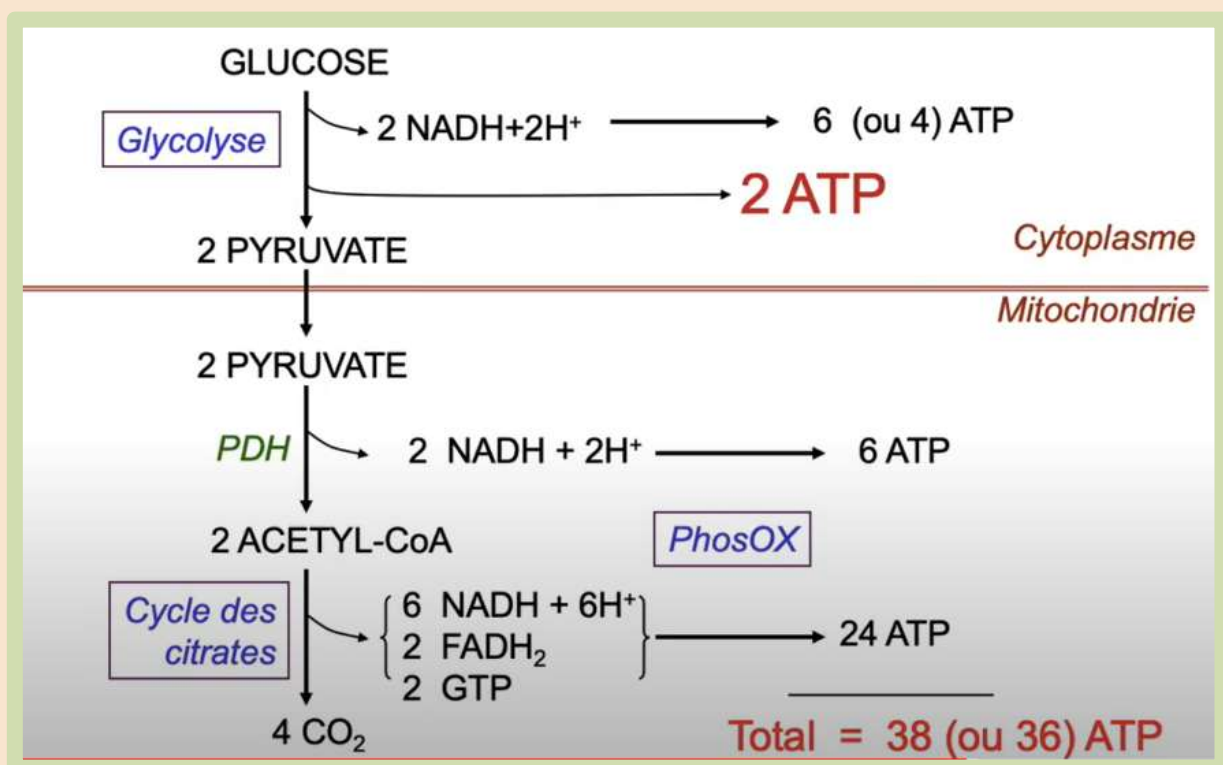
- **38 ATP** (via la navette Malate/Aspartate)

OU

- **36 ATP** (via la navette Glycérophosphate)

Logik car la navette glycérophosphate apporte 2 ATP contrairement à la navette Malate/Aspartate en apporte 3. $36 < 38$ ATP.

Diapo de la prof :



Dobby doesn't feel so good, Harry Potter.

Et oui parce que Dobby sait que c'est la fin de cette magnifique fiche snif

V) CONCLUSION GLYCOLYSE

- La GL permet la dégradation des molécules de glucose (mais plot twist ! Aussi du mannose, fructose ou galactose)
- 1 glucose donne 2 pyruvates, on consomme de l'ATP dans la 1ère phase et on en restitue dans la 2^{ème} avec un bilan de 2ATP par Glucose consommé. Le NADHH+ est produit.
- La GL a lieu dans toutes les cellules, dans le cytosol c'est une voie très conservée.
- A la fin de la GL, le pyruvate dans les conditions **aérobie** est couplé à la mitochondrie et est transformé en AcétylCoA pour entrer dans le CK. La présence d'O₂ permet le couplage à la mitochondrie mais aussi la réoxydation du NADHH+ en NAD+ par le système de navettes jusqu'à la phosphorylation oxydative.
- Dans les condition **anaérobies** (mitochondries non fonctionnelles) le pyruvate sera transformé en lactate permettant la réoxydation du NADHH+.
- Le lactate est produit en exercice par le muscle, dans les tissus anoxiques et par les érythrocytes qui n'ont pas de mitochondries.
La production trop importante de lactate peut entraîner des acidoses lactiques.
Cette fermentation alcoolique peut avoir lieu dans les levures et autres microorganismes et le pyruvate sera transformé en éthane.
- Le SEUL apport énergétique des GR est la GL (car réalisée dans le cytosol et GR n'ont pas de mitochondries).

FIN

Alors je sais que mes réactions ne sont pas les plus belles mais j'ai fait au plus simple que l'on puisse faire pour que ça soit clair dans votre tête. Je peux mettre les diapos du prof si vous voulez (mais beaucoup plus chargé car les structures des molécules y sont figurées) ou essayer de faire plus joli (grrr mais vos désirs sont des ordres) dites-moi.

POUR TOUTE QUESTION SUR LA GLYCOLYSE ON N'HESITE PAS SI VOUS LA MAITRISEZ, LA GLYCOGENOLYSE, LA NGG ET LA GLYCOGENSE C'EST DU GATEAU AU CHOCOLAT