

LA GLYCOLYSE

INTRODUCTION/GENERALITES :

1. DEFINITION :

La glycolyse ou voie d'Embden Meyerhof est la voie du catabolisme oxydatif anaérobie du glucose en pyruvate.

Tous les enzymes catalysant cette voie sont cytosoliques.

2. INTERET :

Le glucose est à la fois source d'énergie et précurseur de molécules d'intérêt biologique.

- **La glycolyse est source d'énergie**

En anaérobiose : du glucose jusqu'au pyruvate avec un faible rendement énergétique (2 molécules d'ATP par molécule de glucose).

En aérobie : du glucose jusqu'au pyruvate et au-delà avec un fort rendement énergétique 38 molécules d'ATP par molécule de glucose.

- **La glycolyse est précurseur de molécules d'intérêt biologique.** Ex .le glycérol 3- phosphate, accepteur d'acide gras. Des intermédiaires de la glycolyse ou du cycle de l'acide citrique sont précurseurs d'acides aminés.

3. ENTREE DU GLUCOSE DANS LA CELLULE

Le glucose et les premiers intermédiaires de la glycolyse sont d'origine alimentaire et métabolique.

A. Origine alimentaire : en période post-prandiale

-Le glucose est le produit de la digestion de polysaccharides et de disaccharides.

-le transport du glucose à travers la membrane cellulaire, a lieu par diffusion facilitée grâce aux GLUT (GLUCose Transporters), numérotés de 1 à 5.

- ✓ **GLUT1 et GLUT3**, dans presque toutes les cellules, en particulier neurones et GR à affinité moyenne, non insulino-dépendants, ils assurent l'entrée du glucose dans les cellules en « toutes circonstances ».
- ✓ **GLUT2**, dans le foie et le pancréas (cellules β), actif seulement en post prandiale lorsque la glycémie est élevée, non insulino-dépendant.
- ✓ **GLUT4**, dans les muscles striés, le cœur et le tissu adipeux, à forte affinité, insulino-dépendant

B. Origine métabolique : en période de jeune

Le glucose est produit à partir de précurseurs non glucidiques (néoglucogénèse hépatique).

Le glucose 6 phosphate est issu du catabolisme du glycogène tissulaire (glycogénolyse hépatique et musculaire).

I. ETAPES DE LA GLYCOLYSE :

1. VUE D'ENSEMBLE DE LA GLYCOLYSE :

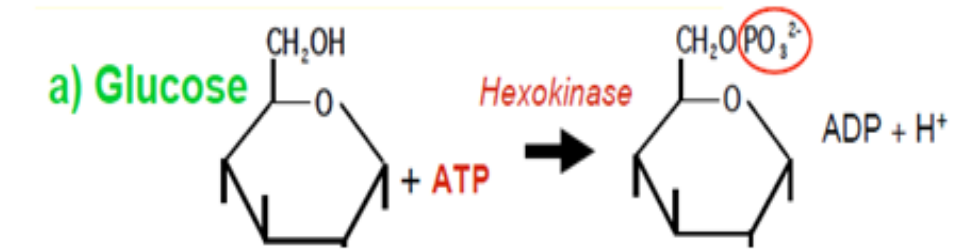
La glycolyse comprend deux phases de 5 réactions chacune :

Une phase d'investissement énergétique : dépense 2 molécules d'ATP par molécule de glucose.

Une phase de retour sur investissement : recette 4 molécules d'ATP par molécule de glucose.

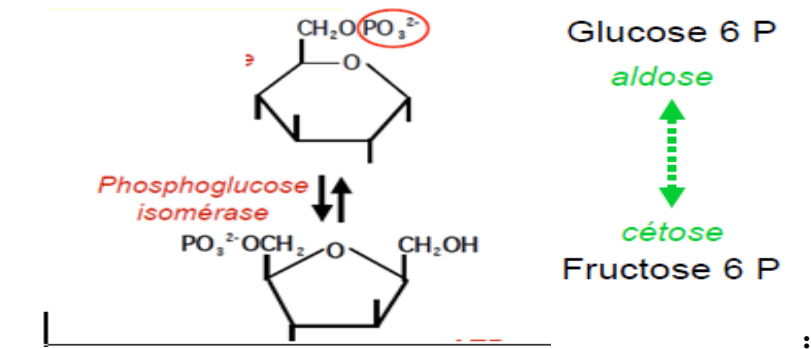
2. REACTIONS ENZYMATIQUES DE LA GLYCOLYSE :

Réaction 1 :



- Phosphorylation sur C-6 du glucose en glucose -6-phosphate (G6P).
- Consomme une molécule d'ATP par molécule de glucose.
- **Limitante** : étape de régulation de la glycolyse.
- Catalysée par une enzyme l'hexokinase (sauf les cellules hépatiques et les cellules β du pancréas où c'est la glucokinase qui intervient, ces deux enzymes nécessitent pour fonctionner le Mg²⁺ ou le Mn²⁺).
- Une fois phosphorylé, le glucose ne peut plus franchir la membrane plasmique, elle est imperméable à toute molécule phosphorylée et sera donc utilisée par la cellule.
- La réaction est donc considérée comme irréversible.

Réaction 2 :

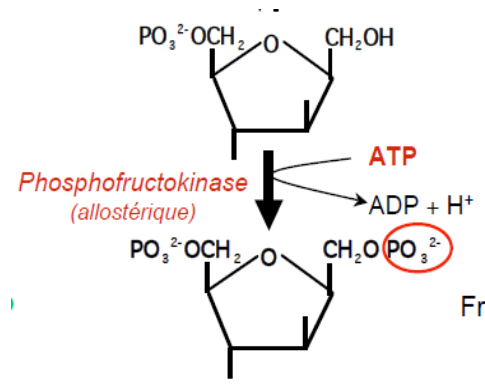


-C'est une réaction d'interconversion : le glucose-6-phosphate (G6P) un aldose est isomérisé en un cétose le fructose-6-phosphate (F6P)

-C'est une réaction réversible.

-Enzyme : phosphohexose isomérase.

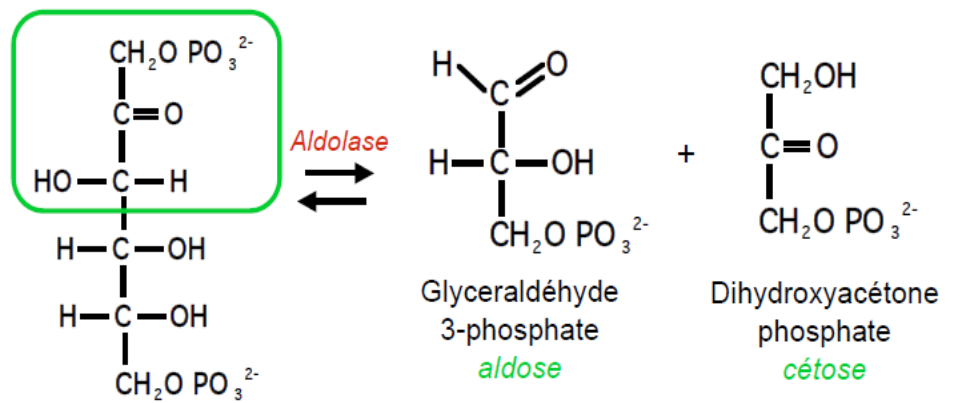
Réaction 3 :



- C'est une réaction de phosphorylation sur le C1 du fructose 6 phosphate en fructose - 1,6- bisphosphate (F1,6BP).
- Consomme une molécule d'ATP.
- C'est une réaction irréversible et constitue un point important dans la régulation de la glycolyse).
- Catalysée par la **phosphofructokinase (PFK1)**.

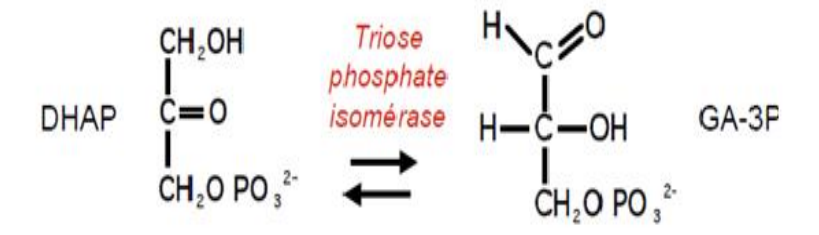
Réaction 4 :

Coupage d'1 Fructose 1,6-bisphosphate



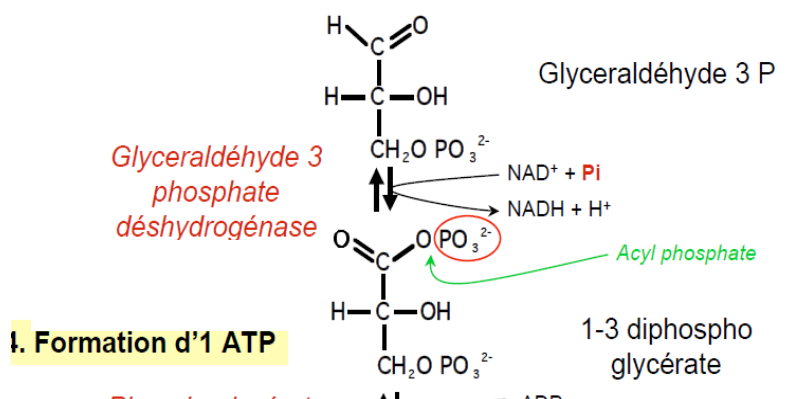
- Clivage du fructose 1,6 bisphosphate en C2-C3 en :
- Un aldose : le glyceraldéhyde 3 phosphate. (GA3P).
- Une cétose la dihydroxyacétonephosphate (DHAP).
- Réaction réversible.
- Enzyme la **fructose 1,6 bisphosphate aldolase**.

Réaction 5 :



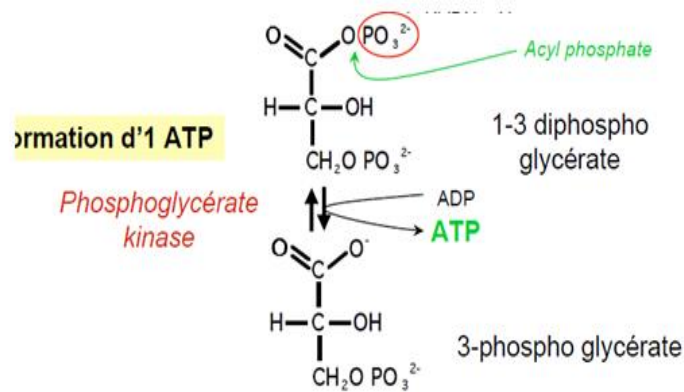
- Isomérisation du dihydroxyacétone phosphate en glycéraldéhyde -3-phosphate.
- Enzyme : triose phosphate isomérase.
- Réaction réversible mais l'équilibre est déplacé vers la gauche.
- A ce terme ; une molécule de glucose est transformée en 2 molécules de glycéraldéhyde 3-phosphate qui s'engagent chacune dans la deuxième partie de la glycolyse.

Réaction 6 :



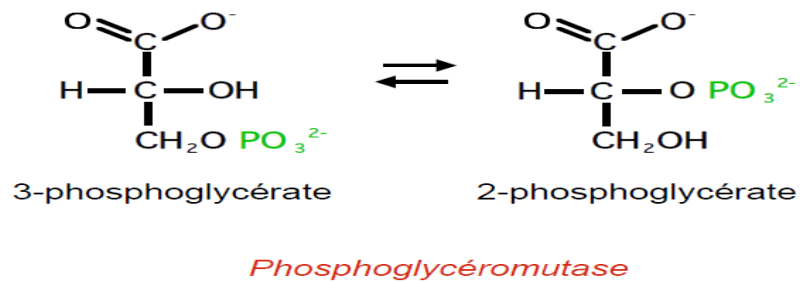
- Une réaction couplant la phosphorylation du glycéraldéhyde-3-phosphate en 1,3-bisphosphoglycérate (1,3 BPG).
- Produit une molécule de NADH, H⁺ (2molécules de NADH, H⁺ par molécule de glucose).
- Une réaction réversible.
- Enzyme : glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase (GA3PDH), à coenzyme NAD⁺.

Réaction 7 :



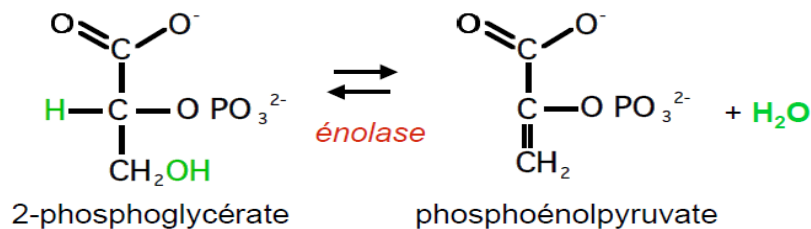
- C'est une réaction de phosphorylation de l'ADP par le 1,3 bisphosphoglycérate qui est transformé en 3-phosphoglycérate (3PG).
- Produit une molécule d'ATP (2 molécules d'ATP par molécule de glucose).
- C'est une réaction réversible.
- Enzyme : phosphoglycérate kinase. (PGK)

Réaction 8 :



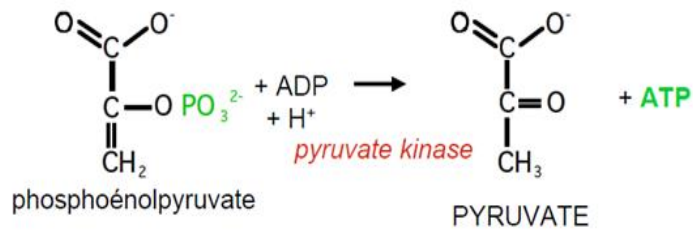
- Isomérisation du 3 phosphoglycérate en 2 phosphoglycérate (2PG).
- C'est une réaction réversible.
- Enzyme : phosphoglycérate mutase (PGM).

Réaction 9 :



- Déshydratation du 2-phosphoglycérate en phosphoénoïpyruvate (PEP).
- C'est une réaction réversible.
- Enzyme : énoïase.

Réaction 10 :



- Phosphorylation de l'ADP par le phosphoénolpyruvate qui est transformé en pyruvate
- Produit une molécule d'ATP soit 2 molécules d'ATP par molécule de glucose.
- Irréversible.
- Limitante : étape majeure de régulation.
- Enzyme : pyruvate kinase.

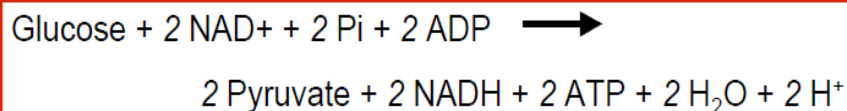
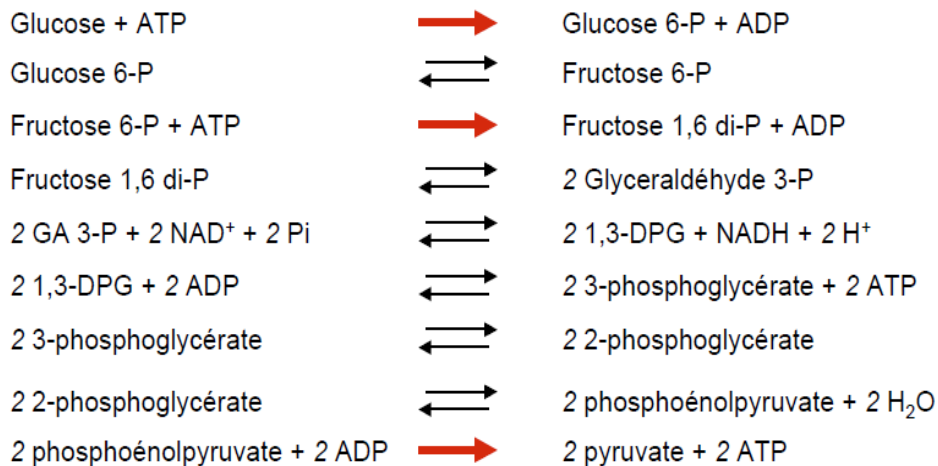
II. BILAN ENERGETIQUE DE LA GLYCOLYSE :

A partir d'une molécule de glucose, deux molécules de pyruvate sont générées, deux molécules d'ATP sont consommées, deux NAD⁺ sont réduits en NADH,H⁺, quatre molécules d'ATP sont formées

L'équation globale du bilan :



III. Bilan de la glycolyse



➤ **2 ATP formés**

III. DESTINEES METABOLIQUES DU PYRUVATE:

Le pyruvate formé par la glycolyse a diverses possibilités de transformation

1. En aérobiose :

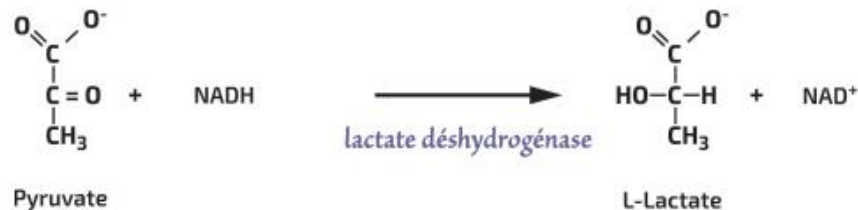
- Le pyruvate pénètre dans la mitochondrie et est dégradé complètement en CO₂ et H₂O (oxydation) via le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire
- La première étape de cette voie est la décarboxylation oxydative du pyruvate en acétyl-CoA grâce à la pyruvate déshydrogénase.
- $\text{Pyruvate} + \text{CoA} + \text{NAD}^+ \longrightarrow \text{Acétyl-CoA} + \text{NADH}, \text{H}^+ + \text{CO}_2$

2. En anaérobiose :

Fermentation lactique

Lorsque l'approvisionnement de la cellule en oxygène est insuffisant, une accumulation de NADH, H⁺ dans le cytoplasme est observée. En absence de NAD⁺, la glycolyse d'arrêterait.

La solution est la réduction du pyruvate en lactate couplée à une oxydation du NADH, H⁺ en NAD⁺. La glycolyse peut alors continuer.



Fermentation alcoolique : chez les micro-organismes

IV. REGULATION DE LA GLYCOLYSE : l'intérêt est d'adapter la vitesse de la glycolyse aux besoins de la cellule en énergie (ATP) et en intermédiaires précurseurs de synthèse.

LES MOYENS :

La glycolyse est fonction :

- De la disponibilité cellulaire en glucose.
- De la vitesse des réactions limitantes :

Les 3 réactions limitantes de la glycolyse sont les réactions 1,3 et 10 catalysées respectivement par l'hexokinase, la phosphofructokinase et la pyruvate kinase.

La réaction limitante majeure est la réaction 3.

1. L'hexokinase :

L'activité de l'hexokinase est soumise à un contrôle allostérique.

Elle est inhibée par le glucose 6 phosphate : l'accumulation de glucose-6-phosphate, ralentit le flux glycolytique.

2. La phosphofructokinase-1 :

L'activité de la PFK1 est soumise à un contrôle allostérique :

Elle est inhibée par :

- ✓ Le citrate, intermédiaire du cycle de Krebs
- ✓ L'ATP, en tant que témoin de la satisfaction des besoins énergétiques cellulaires.

Elle est activée par le fructose 2,6 bisphosphate (F2,6BP).

Le fructose-2,6bisphosphatate provient du fructose-6-phosphate (par action de la PFK2)mais il n'a qu'une fonction de régulation.

Dans le foie :

*** Le glucagon** diminue la concentration cellulaire du fructose-2,6-bisphosphate ce qui ralentit la réaction fructose-6-phosphate → fructose-1,6-bisphosphate.

En période de jeûne physiologique (à distance des repas). Le glucagon freine la glycolyse ; il réserve ainsi le glucose aux tissus glucodépendants.

***L'insuline** augmente la concentration cellulaire du fructose-2,6-bisphosphate par activation de la La PFK2

En période post-prandiale (après un repas), l'insuline accélère la glycolyse pour produire l'énergie et synthétiser les acides gras.

Dans le cœur :

***l'adrénaline** augmente la concentration cellulaire en fructose-2,6-bisphosphate par activation de La PFK2 ce qui accélère la réaction fructose-6-phosphate → fructose-1,6-bisphosphate activant ainsi la glycolyse.

En période d'activité, l'adrénaline est accélérateur de la glycolyse.

3. La pyruvate kinase :

L'activité de la pyruvate kinase est soumise à un double contrôle :

- Contrôle allostérique.
- Phosphorylation/déphosphorylation.
- **Contrôle allostérique :**
 - Activée par le fructose-1,6-bisphosphate, en tant que témoin de l'activité de la glycolyse
 - Inhibée par l'acétyl coenzyme A et l'ATP en tant que témoin de la satisfaction des besoins énergétiques
- **Contrôle par Phosphorylation/déphosphorylation :**
 - La pyruvate kinase hépatique existe sous 2 formes interconvertibles :
 - Une forme phosphorylée inactive.
 - Une forme non-phosphorylée active.
 - **Le glucagon** favorise la forme phosphorylée de la pyruvate kinase, ce qui freine la glycolyse.
 - **L'insuline**, favorise la forme active de la pyruvate kinase ce qui accélère la glycolyse.

V-ASPECTS PATHOLOGIQUES

Divers déficiences enzymatiques héréditaires ont été rapportés :

- Déficit en aldolase et en pyruvate kinase dans les GR provoque des anémies hémolytiques
- Déficit en PFK musculaire provoque une faible capacité à l'effort particulièrement en cas de régime riche en glucides et qui est amélioré par un régime riche en acides gras
- Le déficit en pyruvate déshydrogénase : l'accumulation du pyruvate entraîne une acidose lactique souvent létale, par ↑ lactate sanguins : accidents circulatoires IDM