

Métabolisme du glucose

1. GLYCOLYSE

INTRODUCTION

Le glucose est l'ose le plus répandu dans la nature ; il a un rôle : énergétique, structural et métabolique.

En effet, l'oxydation complète du glucose fournit la quasi-totalité de l'énergie de la cellule.

La source du glucose est principalement alimentaire et le site majeur de la digestion est l'intestin grêle. La digestion pré-intestinale est assurée par l'amylase salivaire et la digestion intestinale par l'amylase pancréatique ainsi que les oligosaccharidases des entérocytes.

L'absorption et le transport du glucose est assurée par :

- **la famille SGLT** : sodium-glucose linked transporter permet une absorption active secondaire (**nécessite de l'ATP**)

- **la famille GLUT**: **glucose transporter** permet une diffusion facilitée (ne nécessite pas d'ATP) des oses

- ❖ **GLUT1 et GLUT3** : ubiquitaires, on les trouve même à la surface des GR
- ❖ **GLUT2** : foie, rein, intestin grêle, et les cellules β des îlots de Langerhans
- ❖ **GLUT4** : insulinosensible; l'absorption du glucose dans le muscle le cœur et tissus adipeux est dépendante à la sécrétion d'insuline par le pancréas. Donc il permet la régulation de la glycémie
- ❖ **GLUT5** : (fructose)

I. Définition /généralités

La glycolyse ou voie d'**EMBDEN MEYERHOFF-PARNAS** est la voie du catabolisme oxydatif anaérobie du glucose en Pyruvate.

- ❖ **Oxydatif**: par enlèvement d'atomes d'hydrogène qui sont pris en charge par le NAD^+
- ❖ **Anaérobie**: Elle ne nécessite pas d'oxygène (mais a lieu même en présence d'oxygène)

Elle Produit l'ATP et de métabolites intermédiaires.

Elle concerne aussi bien les eucaryotes que les procaryotes.

II. Lieu

Localisation tissulaire

Elle a lieu dans toutes les cellules de l'organisme mais à des degrés divers.

Les GR et le cerveau sont des tissus dits: glucodépendants, ils n'utilisent que le glucose.

Le muscle et le myocarde: utilise le glucose en période postprandiale.

Le foie et le tissu adipeux utilisent peu le glucose.

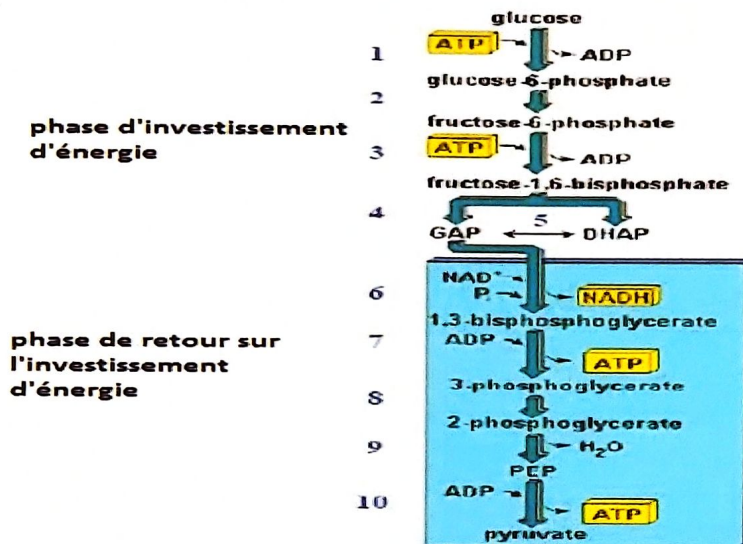
Localisation cellulaire Elle est cytosolique.

III. Les étapes de la glycolyse

Vue d'ensemble

La glycolyse évolue jusqu'à la formation de pyruvate en dix réactions qu'on peut répartir en deux étapes fonctionnelles :

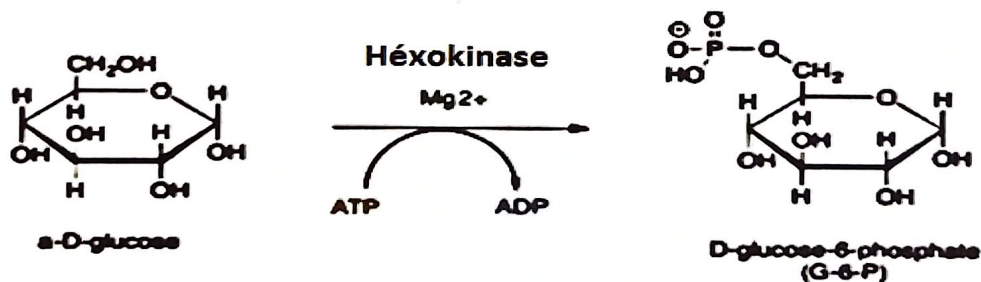
- 1^{re} est la **phase d'investissement d'énergie**: c'est une phase préparatoire au cours de laquelle le glucose est phosphorylé puis scindé pour donner 2 molécules de Phospho-glyceraldéhyde.
- Et la 2^e phase c'est le **retour sur l'investissement d'énergie** ou le remboursement



1. Phase d'investissement énergétique

1^{re} réaction Phosphorylation sur le C6 du glucose en Glucose-6-P

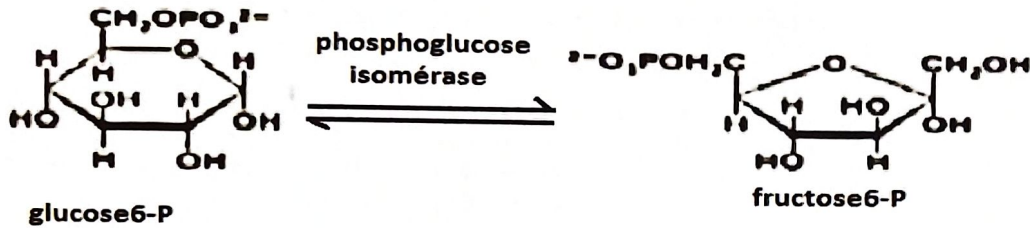
- Réaction **irréversible**; **régulatrice** et consomme une molécule d'ATP
- Le Mg²⁺ est essentiel pour l'activité de l'hexokinase



Les enzymes catalysant cette réaction:

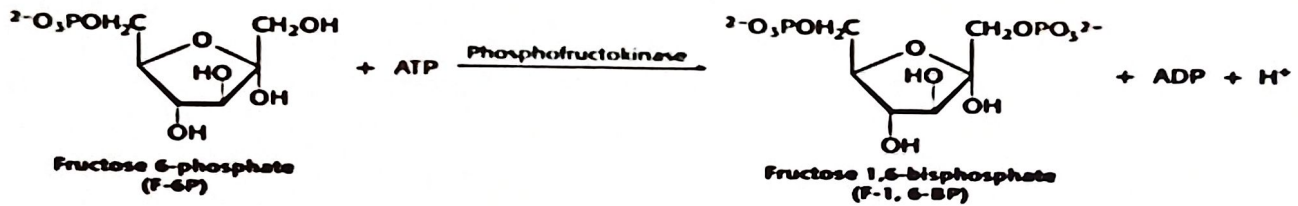
Hexokinase	Glucokinase
Ubiquiste(en particulier musculaire)	Hépatique et pancréatique
Non spécifique du glucose	Spécifique de glucose
A forte affinité	A faible affinité

2^{ème} réaction C'est une réaction d'isomérisation d'un aldohexose (glucose 6 phosphate) en cétohexose (fructose 6 phosphate) elle est Réversible catalysée par la phosphoglucose isomérase (PGI)



3^{ème} réaction:

Phosphorylation sur le C1 du fructose 6 phosphate et formation du fructose 1,6 biphosphate. C'est une réaction irréversible, régulatrice et consomme une molécule d'ATP. Elle est catalysée par la **phosphofructokinase-1 (PFK-1)**



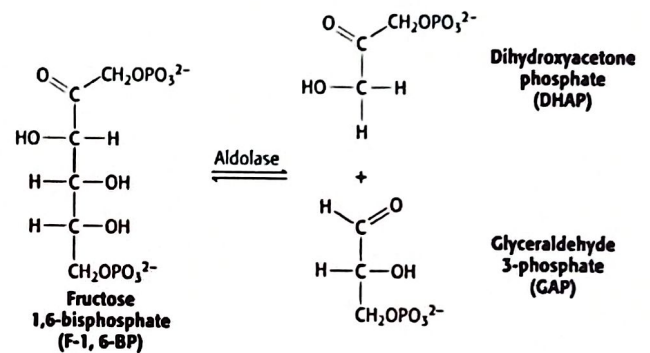
4^{ème} réaction

Réaction de **clivage** du fructose 1,6 biphosphate (c6) en 2 trioses phosphate (c3) par coupure aldolique entre le c3 et le c4 :

- Aldose **glycéraldéhyde-3 phosphate (GA3P)**
- Cétose **dihydroxyacétone phosphate (DHAP)**

Réaction réversible

Catalysée par la **fructose 1,6 biphosphate aldolase**



5^{ème} réaction

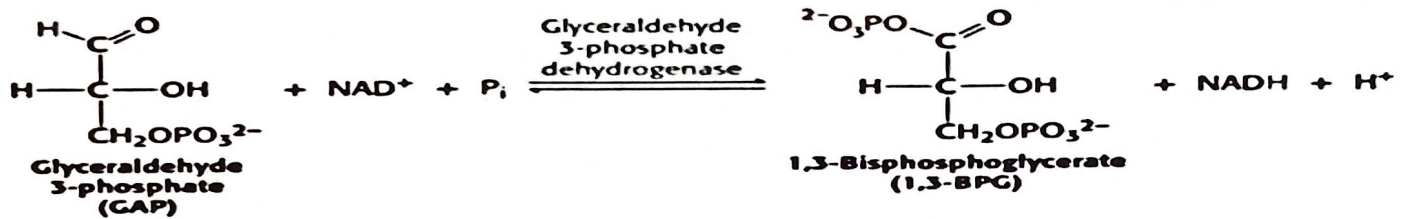
Réaction d'isomérisation du dihydroxyacétone phosphate en glycéraldéhyde 3 phosphate. Elle est Réversible catalysée par la triose phosphate isomérase (TPI)



2^{ème} phase: phase de retour sur l'investissement

6^{ème} réaction

Réaction complexe couplant **oxydation** et **phosphorylation** du GA3P en 1,3biphosphoglycérate. Elle produit une molécule de NADH,H⁺ (soit 2 molécules de NADH,H⁺ par molécule de glucose). C'est une réaction réversible catalysée par la **glyceraldéhyde3P déshydrogénase à coenzyme NAD**



7^{ème} réaction

C'est une réaction **phosphorylation lié au substrat** de l'ADP par le 1,3biphosphoglycérate qui est transformé en 3phosphoglycérate. Elle produit une molécule d'ATP (soit 2 molécules d'ATP par molécule de glucose). C'est une réaction réversible catalysée par la **phosphoglycérate kinase**



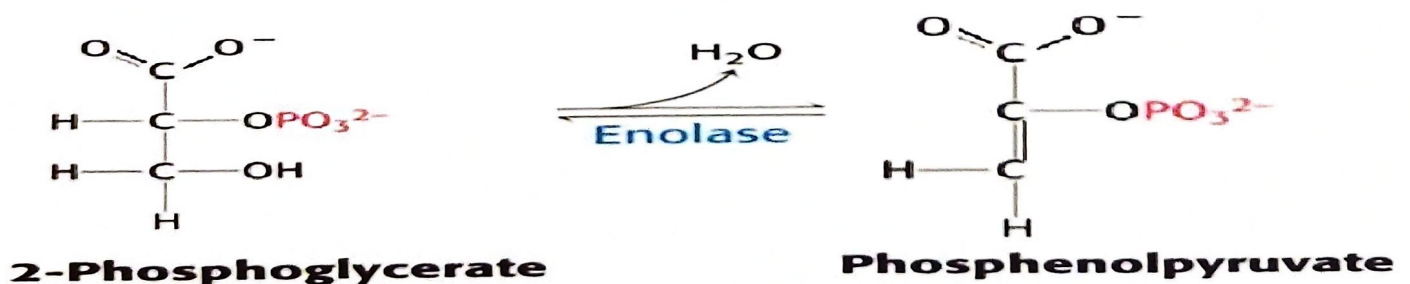
8^{ème} réaction

Réaction d'**isomérisation** du 3phosphoglycérate en 2phosphoglycérate (2PG). C'est une réaction réversible catalysée par la **phosphoglycérate mutase**



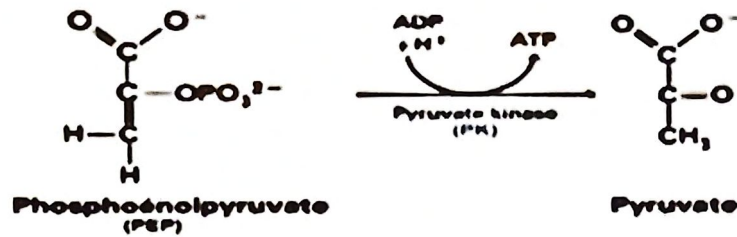
9^{ème} réaction

Déshydratation du 2phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate (PEP). Elle est réversible, catalysée par l'**énolase**



10^{ème} réaction

Phosphorylation liée au substrat de l'ADP par le phosphoénolpyruvate qui est transformé en pyruvate. Elle produit une molécule d'ATP. Elle est **Irréversible, régulatrice** et elle nécessite le magnésium, potassium et manganèse. L'enzyme est la **pyruvate kinase**



VI. Bilan métabolique de la glycolyse (jusqu'au pyruvate) : production de 2 ATP



V. Régulation de la glycolyse

V.1. Régulation par substrat

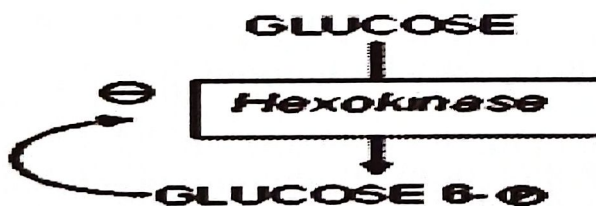
- ☐ L'organisme ne peut s'engager dans une voie métabolique que si son substrat est disponible,
- ☐ ainsi lorsque le glucose est apporté par l'alimentation la glycolyse s'effectue, en absence d'apport alimentaire elle est ralentie

V.2. Régulation enzymatique (allostérique):

-Dans les voies métaboliques, les enzymes qui catalysent les **réactions essentiellement irréversibles** sont des **sites potentiels de contrôle**.

-Dans la glycolyse les réactions catalysées par l'**hexokinase**, la **phosphofructokinase** et la **pyruvate kinase** sont pratiquement **irréversibles** et leur contrôle détermine le flux dans la voie

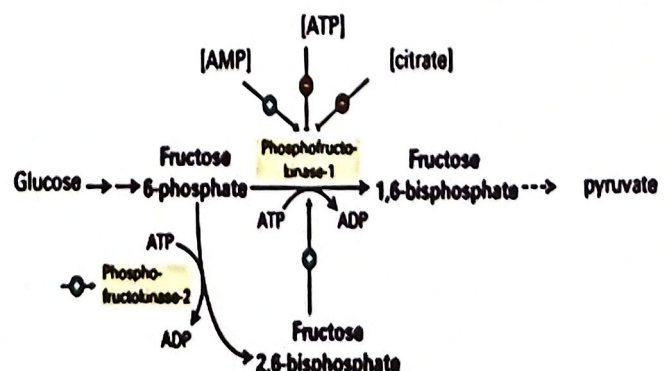
- **Hexokinase** : inhibée par le **glucose-6-phosphate**



- **Phosphofructokinase 1:**

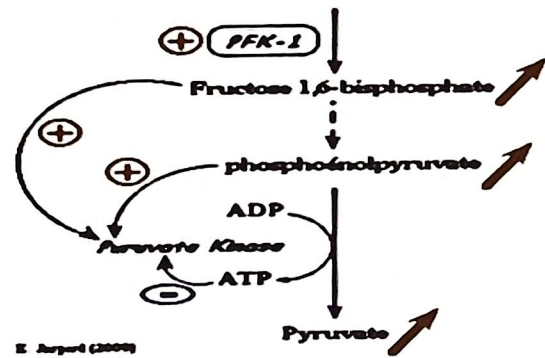
Inhibée par le **citrate** et l'**ATP**

Activée par : l'**AMP** et **F2,6BP** (fructose 2,6-bisphosphate) synthétisé par la **Phosphofructokinase 2**

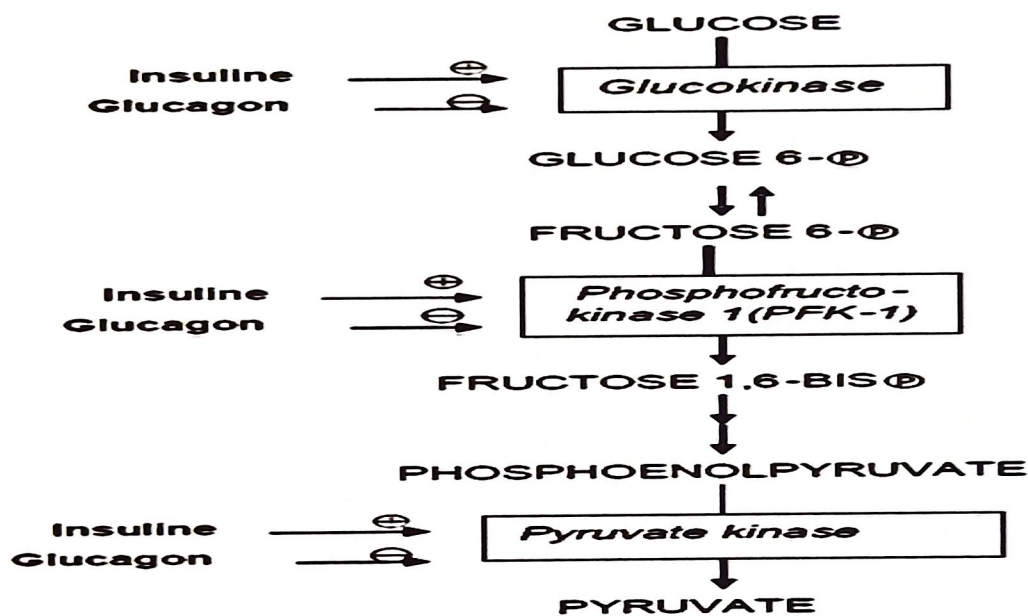


Pyruvate kinase

Activée par F1,6 biphosphate
Inhibée par l'ATP, l'acétyl COA



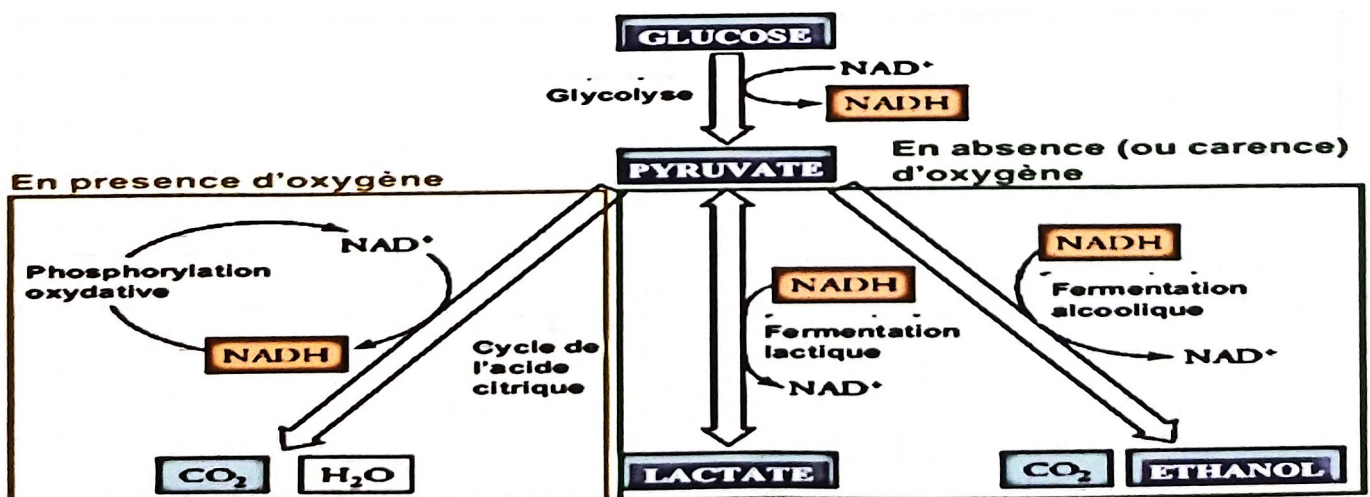
VII.3. Régulation hormonale:



On retiendra globalement qu'il y a :

- **Inhibition** de la glycolyse lorsque l'organisme est en excès d'énergie et donc par l'excès d'ATP, le citrate dont la concentration cytosolique augmente, le glucagon, l'adrénaline et l'acidose
- **Activation** de la glycolyse lorsque l'organisme est en déficit d'énergie et donc par l'excès d'ADP et d'AMP, l'insuline et l'alcalose.

VI. Les trois destins du pyruvate :



- Le pyruvate, produit ultime de la glycolyse a des destinées diverses selon les conditions physiologiques et les espèces.
- En *anaérobie*, il est réduit en éthanol chez les levures ou en lactate chez certains micro-organismes, ainsi que dans les myocytes.
- En *aérobie*, chez les Eucaryotes, il est transféré dans les mitochondries où il est métabolisé par le complexe pyruvate déshydrogénase en acétylCoA (décarboxylation oxydative) qui sera oxydé par le cycle de l'acide citrique ; au cours de ces deux processus métaboliques, il y aura formation de NADH et de FADH₂, qui conduiront à la synthèse d'ATP par phosphorylation oxydative, de GTP, ainsi que de certains intermédiaires métaboliques.

VII. Les pathologies liées à un trouble de la glycolyse :

Exemple :

La déficience en pyruvate kinase dans les globules rouges est très grave. En effet ces derniers ne possèdent pas de mitochondries et dépendent exclusivement de la glycolyse pour leur approvisionnement en ATP.

Ceux des patients, présentant une déficience en pyruvate kinase, en contiennent seulement 5 à 25 %. Il s'installe alors un mauvais fonctionnement de la glycolyse et une production d'ATP insuffisante pour le fonctionnement, l'entretien et le maintien de leur structure membranaire.

Dans ces conditions la membrane se déforme et les globules rouges sont prématurément phagocytés par les cellules du système réticulo-endothélial, notamment les macrophages de la rate, ce qui est à l'origine de l'anémie hémolytique.

Conclusion

Intérêt de la glycolyse :

*fournir aux cellules de **l'énergie**, de l'**ATP**, et du **NAD réduit**

*La glycolyse est précurseur de molécules d'intérêt biologique (ex : G3P accepteur d'acides gras, G6P → Ribose, desoxyribose...)