

UE 1B : Biomolécules – Génome – Bioénergétique - Métabolisme

ACTUALISATION Fiche de cours n°7

Glycolyse

- ★ Notion tombée 1 fois au concours
- ★★ Notion tombée 2 fois au concours
- ★★★ Notion tombée 3 fois ou plus au concours

INTRODUCTION

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Voie catabolique de dégradation anaérobie du glucose en pyruvate également appelée voie Embden-Meyerhof ▪ Toutes les cellules sont capables de capter le glucose extracellulaire et de l'utiliser via la glycolyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Avec un degré variable selon les tissus ○ Tissus glucodépendants : cerveau et globules rouges (GR) <ul style="list-style-type: none"> – Dépendent énormément du métabolisme du glucose comme source d'énergie.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pyruvate par oxydation du glucose <ul style="list-style-type: none"> ○ Ce pyruvate aura un devenir différent en anaérobie ou aérobie ▪ De l'ATP, source d'énergie ▪ Du NADH, H⁺
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alimentaire : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dégradation des polysaccharides et disaccharides ○ Mais aussi de l'interconversion d'autres hexoses alimentaires : fructose, galactose, qui forment du Glc-6-P, du Fr-6-P ou du G3P. ▪ Métabolique : <ul style="list-style-type: none"> ○ Glucose produit à partir de précurseurs non glucidiques : néoglucogénèse ○ Glucose-6-P produit à partir du catabolisme du glycogène : glycogénolyse
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La glycolyse est organisée en 2 phases de 5 réactions chacune : <ul style="list-style-type: none"> ○ Phase préparatoire ○ Phase de fourniture d'ATP ▪ Toutes les enzymes de la glycolyse sont cytosoliques
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La glycolyse permet la production d'énergie : <ul style="list-style-type: none"> ○ Sous forme d'ATP ▪ La glycolyse permet la production de squelette carboné : <ul style="list-style-type: none"> ○ Acétyl-CoA en conditions aérobie

DIGESTION ET ABSORPTION DES GLUCIDES

	Polysaccharides	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amidon ▪ Glycogène
	Disaccharides	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Saccharose dans le sucre ▪ Lactose dans le lait
	Oses simples	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glucose ▪ Fructose dans les fruits
	Amidon et glycogène	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Digestion par une α amylase des glandes salivaires puis du pancréas exocrine <ul style="list-style-type: none"> ○ Hydrolyse des liaisons $\alpha(1-4)$ ○ Formation de maltose, maltotriose, isomaltose et dextrines ▪ Puis digestion par les α glucosidases au niveau des intestins <ul style="list-style-type: none"> ○ Dextrinase coupe les liaisons $\alpha(1-6)$ des dextrines et de l'isomaltose ○ Maltase coupe les liaisons $\alpha(1-4)$ du maltose et maltotriose ○ Formation de glucose
	Saccharose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Digéré par la saccharase <ul style="list-style-type: none"> ○ Formation de glucose + fructose libérés au niveau lumière intestinale
	Lactose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Digéré par la lactase ▪ Formation de galactose + glucose libérés au niveau lumière intestinale ▪ Intolérance au lactose dans certaines populations présentant un déficit en lactase

DIGESTION ET ABSORPTION DES GLUCIDES

- Au niveau de l'intestin grâce à un **mécanisme spécifique de transport**
- Absorption du glucose dans **entérocyte** puis sa sortie sont médiées par des transporteurs spécifiques
 - Entrée du glucose au pôle apical
 - **Processus de cotransporteur**
 - Transporteur de la **famille des SGLT** (Sodium GLucose Transporter).
 - Utilisation du gradient de Na^+ créé par la Na^+/K^+ -ATPase pour réaliser un **symport Glucose- Na^+**
 - **Consomme de l'ATP** pour former le gradient de Na^+ = transport **actif**
 - **Transporteur SGLT1**
 - Sortie du glucose :
 - **Diffusion facilitée** non ATP dépendant = transport **passif**
 - **Transporteur de la famille GLUT** (GLucose Transporter)
 - Permet aux oses de pénétrer dans le système porte, puis rejoindre la circulation sanguine
 - Uniport
 - **Transporteur GLUT2**

ENTRÉE DU GLUCOSE DANS LA CELLULE

- Utilisation par le glucose de transporteurs transmembranaires de la **famille GLUT** de différentes isoformes GLUT 1 à 5★
 - Ils peuvent avoir des affinités différentes pour le glucose
 - Transport non dépendant de l'ATP★
 - Certains sont **ubiquitaires** : GLUT1
 - D'autres **spécifiques des tissus** : GLUT2, GLUT4
- **GLUT2 est exprimé dans**
 - Foie
 - Pancréas
 - Intestin
 - Rein
- **GLUT4 est exprimé dans**
 - **Muscle strié**★
 - Tissu adipeux

Les étapes de la glycolyse : LES 10 RÉACTIONS		
PHASE PRÉPARATOIRE : CONSOMMATION D'ATP : ETAPES 1 À 5		
	Réaction	<ul style="list-style-type: none"> Phosphorylation sur le C6 du glucose
	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> Consomme 1 molécule d'ATP → pour former 1 ADP Réaction irréversible → Étape limitante : elle est régulée Nécessite Mg^{2+} G-6-P : séquestre Glc (empêche sortie) + améliore transport de Glc en ∇ [Glc]
	Enzymes	<ul style="list-style-type: none"> Hexokinase HK <ul style="list-style-type: none"> Non spécifique du glucose, agit également sur le fructose → Enzyme ubiquitaire Forte affinité → . Son K_M est faible, de l'ordre de 0,1 mM, elle fonctionne même à des concentrations faibles de glucose Glucokinase GK <ul style="list-style-type: none"> Spécifique du glucose Enzyme présente dans le foie et le pancréas Faible affinité → : Son K_M est élevé, elle est active seulement pour des concentrations élevées en glucose
	Couplage avec entrée du glucose dans la cellule	<ul style="list-style-type: none"> Dans le foie et le pancréas : <ul style="list-style-type: none"> GLUT2 → a également une faible affinité pour le glucose, exprimé avec la glucokinase Dans le muscle strié <ul style="list-style-type: none"> GLUT4 a une affinité pour le glucose plus importante, exprimé avec l'hexokinase Expression de GLUT4 régulée par l'insuline Foie après repas : glycémie augmente, GK activée, stockage sous forme glycogène Foie lorsque glycémie diminue, GK non utilisée, autres tissus utiliseront le glucose via HK
	Réaction	<ul style="list-style-type: none"> Isomérisation du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate (aldose → cétose)
	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> Réaction réversible Nécessite Mg^{2+}
	Enzyme	<ul style="list-style-type: none"> Phosphohexose isomérase ou la glucose phosphate isomérase (GPI)
	Réaction	<ul style="list-style-type: none"> Phosphorylation du Fr-6-P en Fr-1,6-BP →
	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> Consomme 1 molécule d'ATP → pour former 1 ADP Réaction irréversible → Étape d'engagement dans la glycolyse → Étape hautement régulée Nécessite Mg^{2+}
	Enzyme	<ul style="list-style-type: none"> Phosphofructokinase 1 PFK-1 →
	Réaction	<ul style="list-style-type: none"> Rupture du Fr-1,6-BP en 2 trioses-phosphate
	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> Réaction réversible Formation de Phospho DiHydroxyAcétone PDHA et de 3-PhosphoGlycérAldéhyde 3-PGA
	Enzymes	<ul style="list-style-type: none"> Réalisée par l'aldolase A dans le muscle : utilise uniquement Fr-1,6-BP Réalisée par l'aldolase B dans le foie : 10 x moins active, utilise Fr-1,6-BP et Fr-1-P
	Réaction	<ul style="list-style-type: none"> Isomérisation du PDHA en 3-PGA Seul le 3-PGA poursuit la glycolyse
	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> Réaction réversible
	Enzyme	<ul style="list-style-type: none"> Triose phosphate isomérase

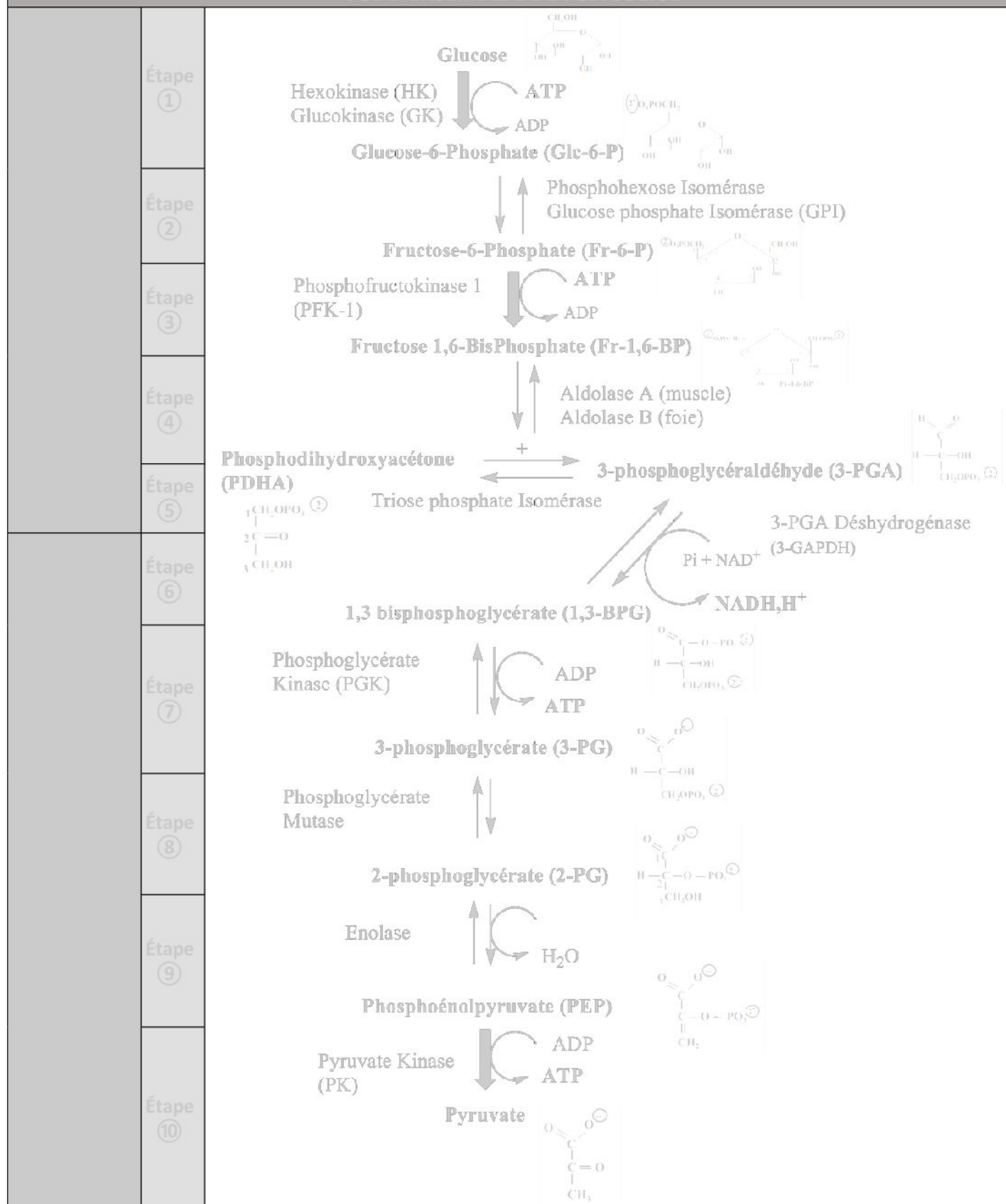
Les étapes de la glycolyse : LES 10 RÉACTIONS
PHASE DE FOURNITURE D'ATP : ÉTAPES 6 À 10

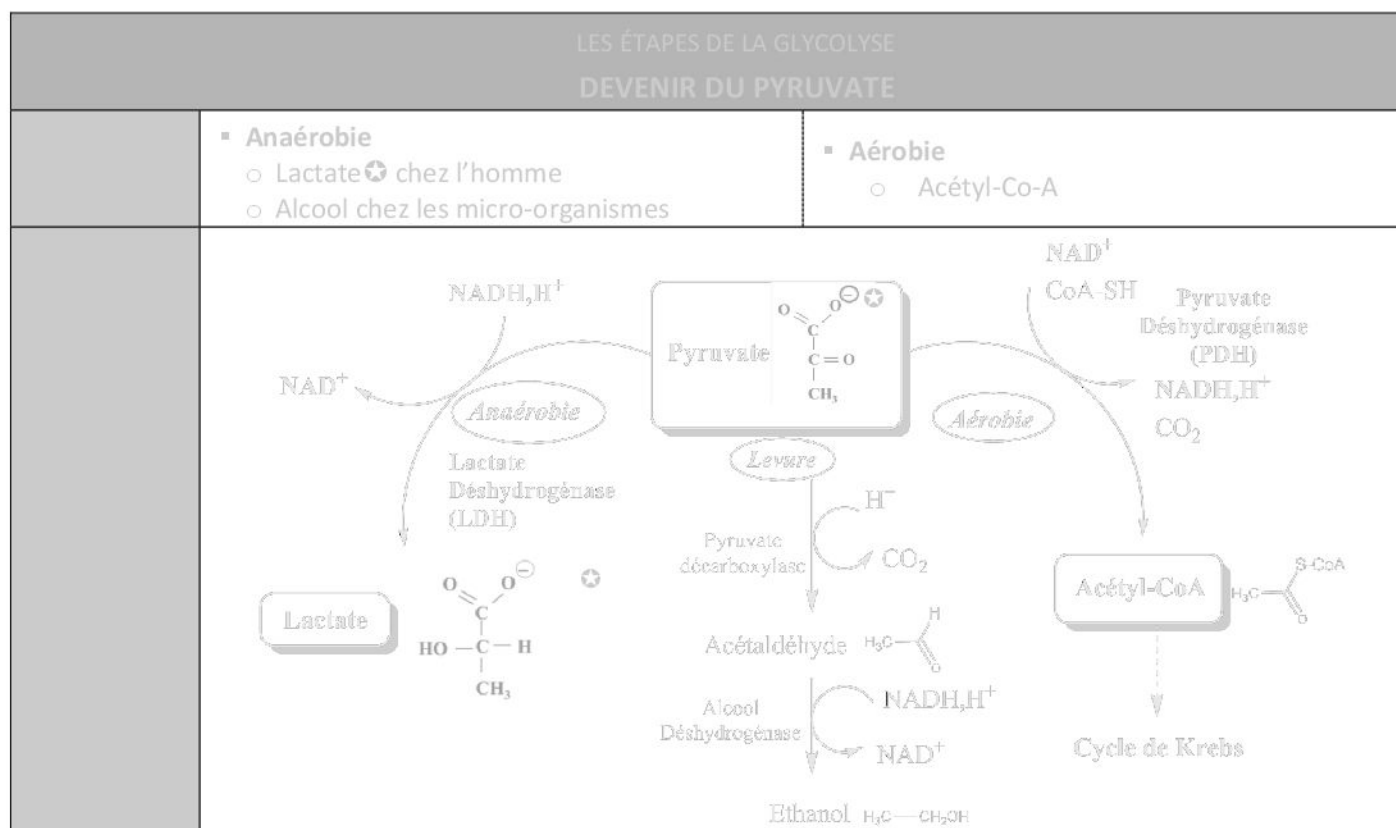
	Réaction	▪ Oxydation du 3-PGA en 1,3-BPG
	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réaction réversible ▪ Utilisation de NAD⁺ pour former du NADH, H⁺ ▪ Création d'un composé riche en énergie = 1,3 Bisphosphoglycérate, 1,3-BPG
	Enzyme	▪ 3-phosphoglycéradéhyde déshydrogénase 3-GAPDH
	Réaction	▪ Transfert de phosphate du 1,3-BPG à l'ADP
	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réaction réversible de phosphorylation au niveau du substrat ▪ Libération d'une molécule d'ATP ▪ Formation de 3-Phosphoglycérate (3-PG)
	Enzyme	▪ Phosphoglycérate kinase PGK
	Réaction	▪ Transformation du 3-PG en 2-PG
	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réaction réversible ▪ Déplacement du phosphate de la position 3 à la position 2
	Enzyme	▪ Phosphoglycérate mutase
	Réaction	▪ Passage du 2PG au PEP
	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Déshydratation réversible ▪ Formation du composé le plus riche en énergie : le PhosphoEnolPyruvate (PEP)
	Enzyme	▪ Énolase
	Réaction	▪ Formation du pyruvate
	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réaction irréversible ⚡⚡⚡ ▪ Production d'une molécule d'ATP ⚡⚡⚡ à partir d'ADP ▪ Réaction régulée
	Enzyme	▪ Pyruvate kinase (PK)

BILAN ÉNERGÉTIQUE POUR 1 MOLÉCULE DE GLUCOSE

	1 Glucose C6 → 2 Trioses C3 → 2 Pyruvates
	Préparatoire - 2 ATP + 4 ATP + 2 NADH, H ⁺
	Formation de 2 ATP + 2 NADH, H ⁺
	Glucose (C6) + 2 ADP + 2 Pi + 2 NAD ⁺ → 2 pyruvate ⚡⚡ (C3) + 2 ATP + 2 NADH, H ⁺

Les étapes de la glycolyse : LES 10 RÉACTIONS
VUE D'ENSEMBLE DE LA GLYCOLYSE





Les étapes de la glycolyse : DEVENIR DU PYRUVATE ANAÉROBIE		
	Réaction	▪ Réduction du pyruvate en lactate dans le cytosol
	Enzyme	▪ Lactate déshydrogénase LDH ☼ ☼ ☼
	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réaction réversible ☼ ☼ ☼ ▪ Localisation tissulaire : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dans les muscles lors d'un effort physique dans des conditions hypoxiques <ul style="list-style-type: none"> – L'accumulation de lactate, ou acide lactique, est responsable des crampes ○ Dans les GR ☼ : pas de mitochondrie ▪ Voie qui permet la régénération des coenzymes NAD⁺ ☼ en absence d'oxygène pour que la glycolyse puisse continuer ☼ ☼ ▪ Les microorganismes la réalisent également : fermentation lactique utilisée dans l'industrie laitière pour la fabrication du fromage, yaourt...
	Réaction	▪ Transformation du pyruvate en éthanol en passant par l'acétaldéhyde dans le cytoplasme
	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chez certains microorganismes bactéries, levure de bière <i>Saccharomyces</i> ▪ Pas chez l'Homme ▪ Le coenzyme de la pyruvate décarboxylase est le TDP (thiamine pyrophosphate).

Les étapes de la glycolyse : DEVENIR DU PYRUVATE AÉROBIE		
	Réaction	▪ Décarboxylation oxydative ☼ dans la mitochondrie
	Enzyme	▪ Pyruvate déshydrogénase
	Caractéristiques	▪ L'acétyl-CoA formé va pouvoir ensuite entrer dans le cycle de Krebs : voie de production d'énergie

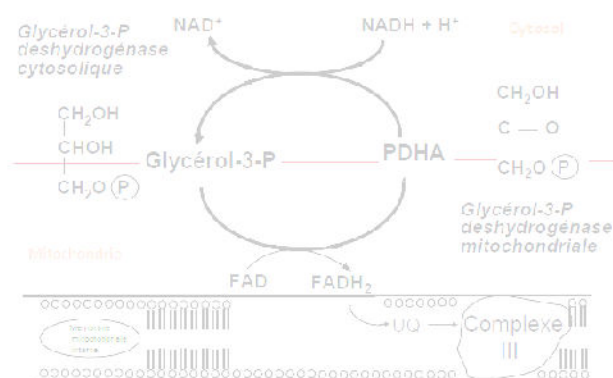
LES ÉTAPES DE LA GLYCOLYSE
LES DESTINÉES DU NADH, H⁺ EN CONDITION AÉROBIE

- Le NADH, H⁺ va être ré-oxydé par la chaîne respiratoire mitochondriale

- Le NADH étant imperméable aux membranes mitochondriales, des systèmes de navettes sont mis en place
- Elles permettent de transférer les électrons du NADH dans la mitochondrie, sans que la molécule de NADH elle-même soit transportée

Navette
Glycérol
Phosphate

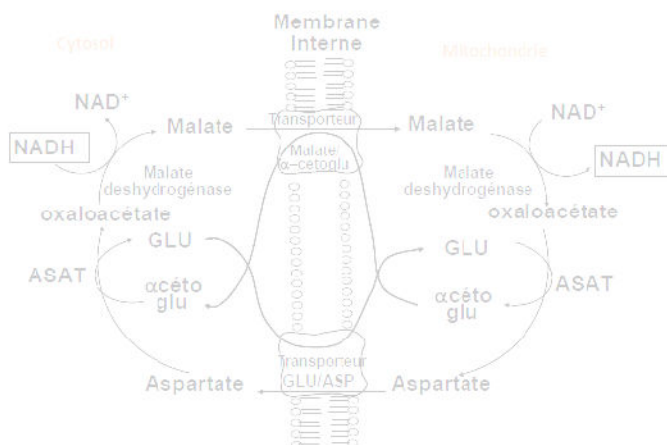
- Navette efficace et irréversible



- Réactions :
 - la glycérol-3-P déshydrogénase réduit le PDHA avec du NADH, H⁺ pour former du glycérol-3-P et du NAD⁺ dans le cytosol
 - Le glycérol-3-P formé diffuse dans l'espace intermembranaire mitochondrial pour subir la réaction inverse, catalysée par la même enzyme mais mitochondriale et formant du FADH₂
- Bilan : le transfert d'un NADH, H⁺ du cytosol donne un FADH₂ dans la mitochondrie pour la chaîne respiratoire mitochondriale
- Le glycérol-3-phosphate est également un précurseur de triglycérides

Navette
Malate-
Aspartate

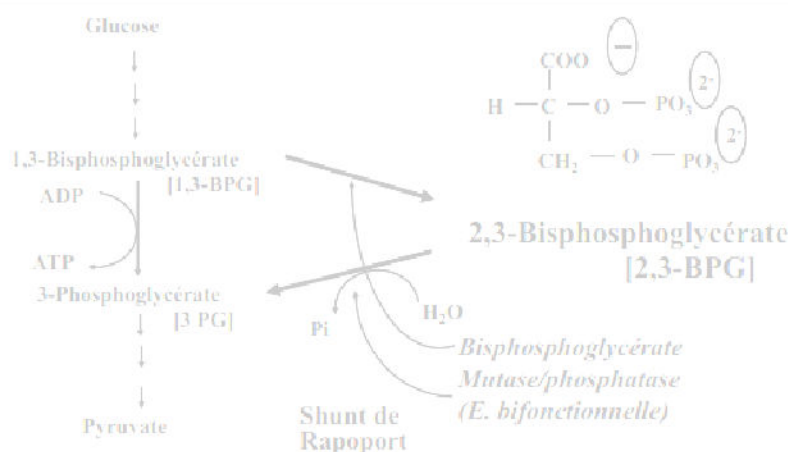
- Cette navette permet l'oxydation du NADH cytosolique par l'oxaloacétate avec formation de NAD⁺ et de malate par la malate déshydrogénase
- Le malate traverse la membrane mitochondriale grâce à un transporteur
- Nécessité d'une amino-transférase ASAT de part et d'autre de la membrane



- Bilan : Le transfert d'un NADH, H⁺ du cytosol donne un NADH, H⁺ dans la mitochondrie qui sera utilisé par la chaîne respiratoire mitochondriale

LES ÉTAPES DE LA GLYCOLYSE FORMATION DU 2,3 BPG DANS LE GLOBULE ROUGE

- Le 2,3-BPG est un modulateur de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂
- Formé dans le globule rouge grâce à une dérivation d'une étape de la glycolyse
 - L'action de la PGK est détournée et il n'y a donc **pas de production d'ATP** par cette étape (Shunt de Rapoport).
- La (2,3)-bisphosphoglycérate mutase/phosphatase est une enzyme bifonctionnelle qui permet à la fois la synthèse de 2,3-BPG et son hydrolyse en 3-PG



RÉGULATION DE LA GLYCOLYSE

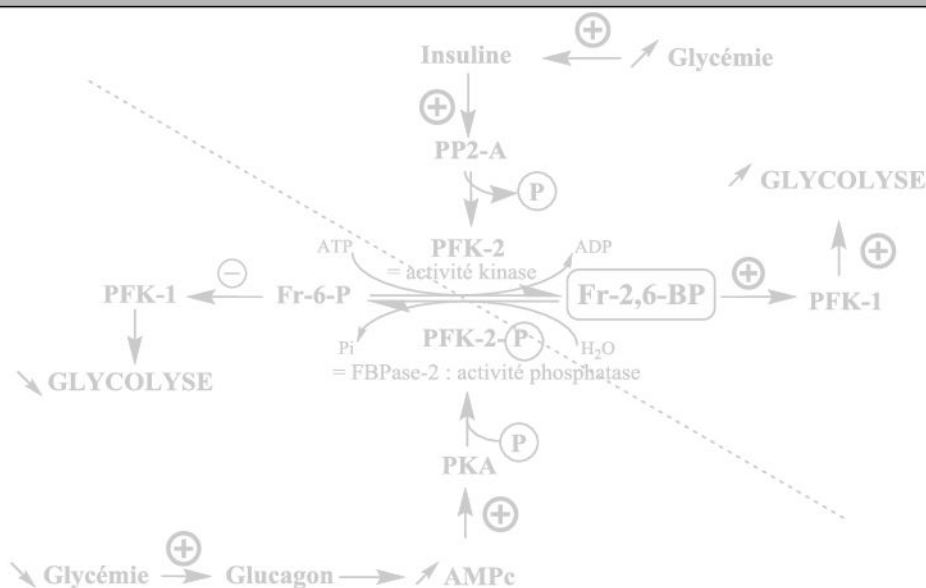
- Voie de **production d'énergie** sous forme d'ATP
 - **Fonction anabolique** par la fourniture d'acétyl-CoA, précurseur à la synthèse des acides gras
 - En fonction de la **charge énergétique** de la cellule : **rapport ATP/ADP**
 - En fonction de l'**abondance des composés** pour la biosynthèse
 - **Adapter la vitesse de la glycolyse** aux besoins de la cellule en énergie et en intermédiaires précurseurs de synthèse.
 - **Hexokinase / Glucokinase**
 - **Phosphofructokinase PFK-1** :
 - L'action de la PFK-1 engage irréversiblement le glucose vers la glycolyse : c'est une étape d'engagement
 - **Pyruvate kinase PK**
- | | |
|--------------------------------------|---|
| Régulation de l'activité de l'enzyme | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Régulation allostérique <ul style="list-style-type: none"> ○ Régulation par des activateurs ou des inhibiteurs ▪ Régulation par : <ul style="list-style-type: none"> ○ Phosphorylation par des kinases ○ Déphosphorylation par des phosphatases ○ Activation ou inhibition des enzymes |
| Régulation de l'expression des gènes | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Activation ou répression de la transcription |

RÉGULATION DE LA GLYCOLYSE		
RÉGULATEURS ALLOSTÉRIQUE DE LA PFK-1		
	ATP ⚡⚡⚡	<ul style="list-style-type: none"> ATP est donc à la fois le substrat et un effecteur de PFK1 <ul style="list-style-type: none"> Active donc l'enzyme à faible [ATP] <ul style="list-style-type: none"> Activité max pour concentration physiologique de Fr6P Inhibe de la glycolyse à forte [ATP] ⚡, en se liant sur un site différent du site catalytique <ul style="list-style-type: none"> Diminue l'affinité de PFK-1 pour Fr6P Importance de la charge énergétique soit le ratio ATP/AMP <ul style="list-style-type: none"> Si le rapport est faible, il y a activation de la PFK-1 et de la glycolyse Si il y a beaucoup d'ATP : inhibition de la glycolyse
	Citrate ⚡	<ul style="list-style-type: none"> Produit par le cycle de Krebs Augmentation de citrate est observée lors d'un ralentissement du cycle de Krebs, signe que les précurseurs sont présents en quantité suffisantes et que la dégradation du glucose n'est plus nécessaire
	AMP ⚡⚡	
	Fr-2,6-BP ⚡⚡⚡	<ul style="list-style-type: none"> Activateur allostérique puissant de la glycolyse Produit à partir du Fr-6P par la PFK2 <ul style="list-style-type: none"> Lien avec la régulation hormonale

RÉGULATION DE LA GLYCOLYSE		
RÉGULATION PAR PHOSPHORYLATION OU HORMONALE DE LA PFK-1		
	Bi-fonctionnelle ⚡	<ul style="list-style-type: none"> Régule le taux de Fr-2,6-BP par phosphorylation/déphosphorylation <ul style="list-style-type: none"> La formation et l'hydrolyse du Fr-2,6-BP est réalisée par la même enzyme Sous la dépendance du contrôle hormonal
	Non phosphorylée	<ul style="list-style-type: none"> Formation de Fr-2,6-BP ⚡⚡ <ul style="list-style-type: none"> Activation de l'activité kinase PFK-2 ⚡ Inhibition de l'activité FBPase-2 Activation de PFK-1 ⚡ Activation de la glycolyse ⚡
	Phosphorylée	<ul style="list-style-type: none"> Dégradation de Fr-2,6-BP en Fr-6-P ⚡ <ul style="list-style-type: none"> Activation de l'activité phosphatase FBPase-2 ⚡ Inhibition de l'activité PFK-2 Inhibition de PFK-1 Inhibition de la glycolyse ⚡
	Le glucagon	<ul style="list-style-type: none"> Hormone synthétisée par le pancréas lors d'une hypoglycémie en période de jeûne par exemple Suite de réactions : <ul style="list-style-type: none"> Stimulation de l'adénylate cyclase suite à : Augmentation d'AMP_c Activation de la PKA Phosphorylation de PFK-2 Inhibition la glycolyse ⚡
	L'insuline	<ul style="list-style-type: none"> Hormone synthétisée lors d'une hyperglycémie Suite de réactions : <ul style="list-style-type: none"> Activation de la Protéine Phosphatase 2A PP2A Déphosphorylation de PFK-2 Activation de la glycolyse ⚡

RÉGULATION DE LA GLYCOLYSE

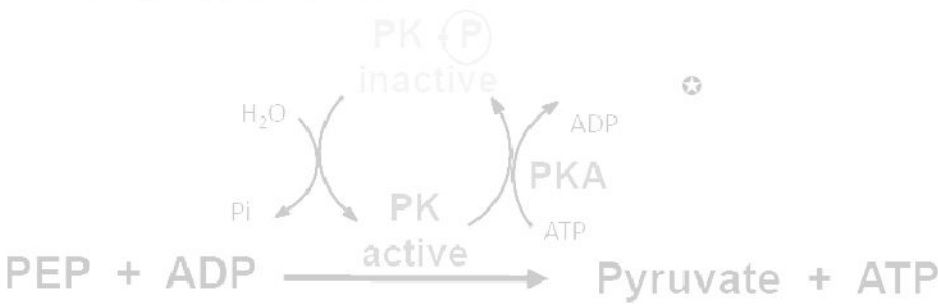
RÉGULATION DE LA PFK-1



RÉGULATION DE LA GLYCOLYSE

RÉGULATION DE L'HEXOKINASE ET DE LA GLUCOKINASE

- Enzyme ubiquitaire
- Régulation allostérique :
 - Inhibée par son produit le Glc-6-P dont la concentration augmente :
 - Lorsque PFK1 est inhibée : accumulation de Fr-6-P puis Glc-6-P
 - Lorsque la charge énergétique est élevée : glycolyse inhibée
- Régulation dans le foie, le pancréas
- Non régulée par le Glc-6-P
- Maintenu dans le noyau par une protéine régulatrice :
 - Passage du noyau au cytosol grâce au fructose-1-phosphate qui piège la protéine régulatrice
- Lors glycémie élevée : Utilisation Glc par le foie car glucokinase a K_M élevé → glycogénogenèse
- Lors glycémie faible : diminution de l'entrée et de l'utilisation du Glc par le foie → utilisation par les autres tissus (hexokinase)

RÉGULATION DE LA GLYCOLYSE RÉGULATION DE LA PYRUVATE KINASE PK		
	Inhibiteurs ⊖	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ATP⊕⊕⊕, signe d'une charge énergétique élevée ▪ Alanine⊕ dans le foie ▪ Acétyl CoA⊕⊕ formé à partir du pyruvate en aérobie
	Activateurs ⊕	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fr-1,6-BP⊕⊕ produit en amont par la glycolyse
	Isoformes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ M : muscles ▪ R : globules rouges ▪ L : foie ▪ Régulées différemment par les hormones ▪ Régulées de manière identique par allostérie
	Activité de la forme L dans le foie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PK-L est régulée par phosphorylation  <p> $PEP + ADP \xrightarrow{\text{active PK}} \text{Pyruvate} + ATP$ </p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PK-L est inactive sous forme phosphorylée⊕⊕ ○ PK-L est active sous forme non phosphorylée
	Contrôle hormonal dans le foie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glucagon stimule la production d'AMPc ○ Cela active la protéine kinase A ○ PKA phosphoryle la PK-L ○ Inactivation de la PK-L⊕⊕⊕
	Intérêt de la régulation coordonnée PFK-2 / PK-L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Phosphorylation par la PKA de la PFK-2 et de la PK-L ▪ Limite la consommation de glucose dans le foie pour que ce dernier soit disponible aux autres tissus, surtout les tissus gluco-dépendants : cerveau, muscles

ENZYMOPATHIES DE LA GLYCOLYSE ET TUMEURS	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La pyruvate kinase du globule rouge est la plus majoritairement touchée dans les enzymopathies de la glycolyse ▪ Le GR n'ayant pas de mitochondrie, son approvisionnement en énergie provient uniquement de la glycolyse anaérobie ▪ Si l'activité de la PK est faible : diminution de la production d'ATP ▪ Cela conduit à une anémie hémolytique : destruction des globules rouges
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un déficit en glucokinase provoque un diabète de type MODY-2 : diabète adulte chez le jeune ▪ Les cellules touchées sont les cellules du foie et les cellules β pancréatiques : <ul style="list-style-type: none"> ○ Au niveau hépatique : la glycogénogenèse est diminuée et la néoglucogenèse est augmentée ○ Au niveau pancréatique : diminution de la synthèse d'insuline ○ Ces modifications aboutissent à une hyperglycémie
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Certaines tumeurs peuvent augmenter la capture du glucose et la vitesse de la glycolyse ▪ Cette propriété permet de visualiser et de localiser certaines tumeurs grâce à des traceurs radioactifs de l'activité métabolique