I. GLYCOLYSE

I.1. GENERALITES

C'est la voie de Embden-Meyerhoff (=voie des trioses P) : principale voie d'utilisation des glucides, commune ă l'ensemble des cellules de l'organisme .

- Permet la production d'énergie (sous forme d' ATP), et de précurseurs de molécules d'intérêt biologique (glycérol 3 P).
- Se déroule dans le cytosol.
- Peut se faire en condition aérobiose (mitochondrie) et anaérobiose.

1ère phase : 1 mol de glc (6C) 2 mol de pyruvate (3C) + 2 ATP **2ème phase** :

- Anaérobie : pyruvate lactate
- Aérobie : pyruvate entre dans cycle de Krebs

Remarque :

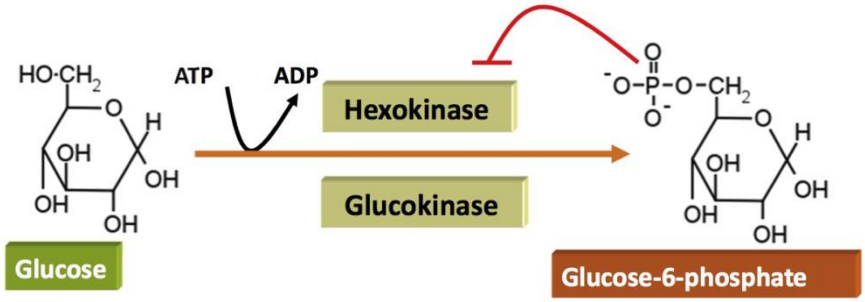
- Universalité de la glycolyse : mode de production énergétique le plus ancien et commun à toutes les espèces
- **TOUS LES INTERMEDIAIRES SONT PHOSPHORILES** (charges -)
  - Evite qu'ils sortent de la cellule
  - Reconnaissance enzyme-substrat
  - Degré d'énergie supérieur

On différencie les étapes en fonction du nombre de C des éléments :
1ère partie : 6C : glucose activé par phosphorylation fructose 6 biphosphate (-2ATP)
2ème partie : 3C : formation des trioses P pyruvate (+ 2 ATP/pyruvate = 4 ATP/glc)
3 réactions irréversibles

NB : déshydrogénation = oxydation

I.2. LES REACTIONS

Du glucose au glucose-6-phosphate :



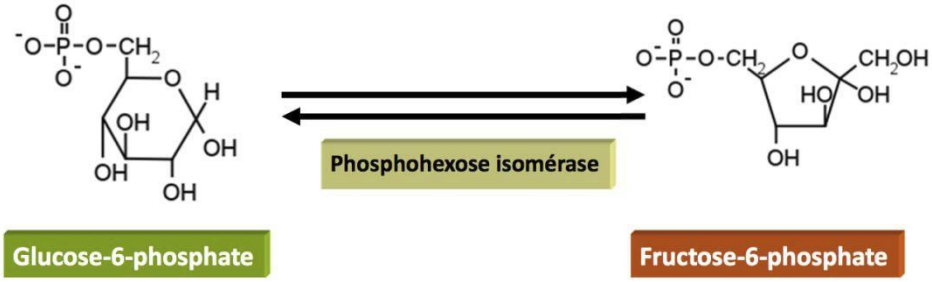
Réaction exothermique et **irréversible**.

- **Hexokinase** :
  - Présente dans les **tissus extra-hépatiques**
  - Très **grande affinité pour le glucose** (K_m faible = activité max à de faibles concentration de glucose plasmatique $[Glc]_{sg}$)
  - Rôle = répondre au besoin énergétique des cellules
  - Phosphoryle aussi le Galactose et Fructose (**non spécifique du glucose**)
  - Enzyme allostérique inhibée par le glucose-6-phosphate, nécessite du Mg^{2+}

- **Glucokinase** (c'est un type d'hexokinase):
  - Présente dans le **foie et le pancréas**
  - **Affinité plus faible pour le glucose** (K_m élevé = activité optimale en période postprandial pour $[Glc]_{sg}$ > 5mmol/L)
  - Rôle : élimine le glucose de la circulation sanguine en période postprandiale
  - Activité inductible (insuline)
  - But : faire du stockage

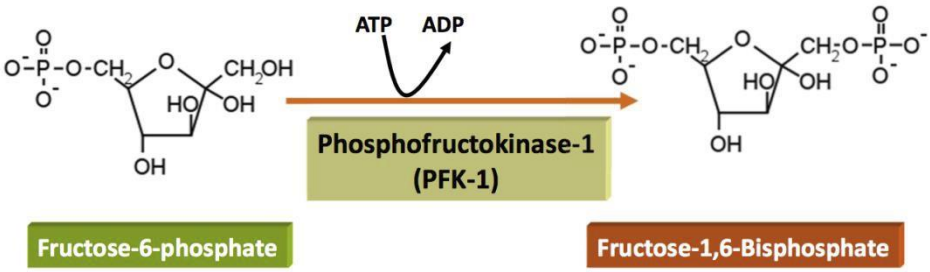
- Glucose-6-phosphate : nombreuses interrelations métaboliques :
  - Néoglucogenèse
  - Voie Pentose-Phosphate
  - Glycogénolyse
  - Glycogénogenèse

Du glucose-6-phosphate au fructose-6-phosphate :



- Isomérisation aldose en cétose
- Réaction réversible

Du fructose-6-P au fructose-1,6-bisphophate :

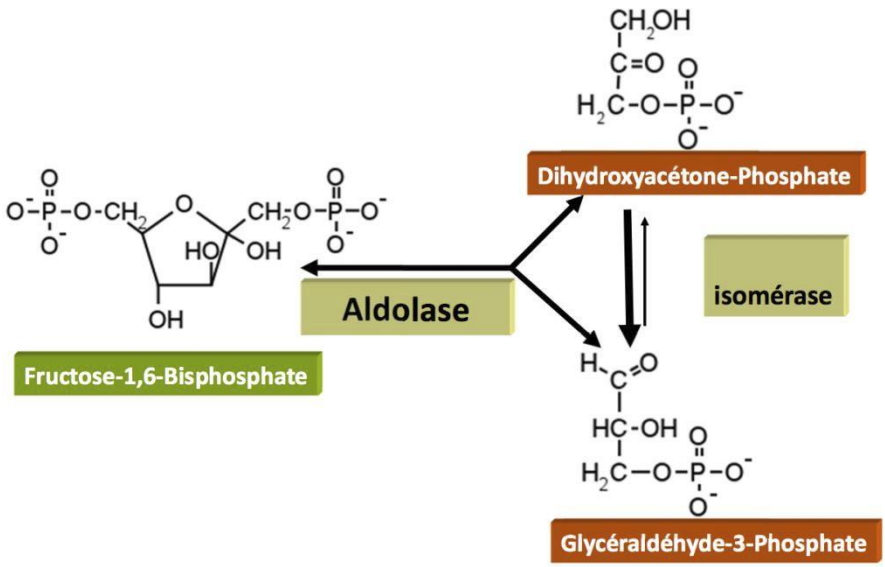


- **Etape limitante +++ de la glycolyse (la plus lente)**
- ATP donneur de phosphate
- **Réaction irréversible** et fortement exothermique
- Etape d'engagement de la glycolyse

- **PFK-1** : enzyme allostérique (enzyme clé de la glycolyse)
  - Régulation :
    - ctivée par l' MP et le fructose 6 P
    - Inhibée par l' TP et le citrate (élément du début du cycle de Krebs)
    - Régulation hépatique :
      - Activée par le fructose 2, 6 bisphosphate

A partir de là, il s'agit des réactions ă 3 atomes de carbone :

Clivage du fructose-1,6-bisphophate :



- Réaction de clivage réversible
- Seul le glycéradéhyde-3-P poursuit la glycolyse
- Isomérase permet l'interconversion (réversible) des 2 trioses
- Réaction déplacée dans le sens glycéraldéhyde-3-P, consommé dans la réaction suivante

Du glycéraldéhyde 3 phosphate au 1,3 bisphosphoglycérate

- Réaction d'oxydation : **consommation d'un N D+** qui va être ré-oxydé (et d'un Pi) : **forme le NADH,H+**
- 1,3 bisphosphoglycérate : 1er composé riche en énergie
- Utilisation de NADH, H+ en aérobiose

Du 1,3 bisphosphoglycérate au 3 phosphoglycérate

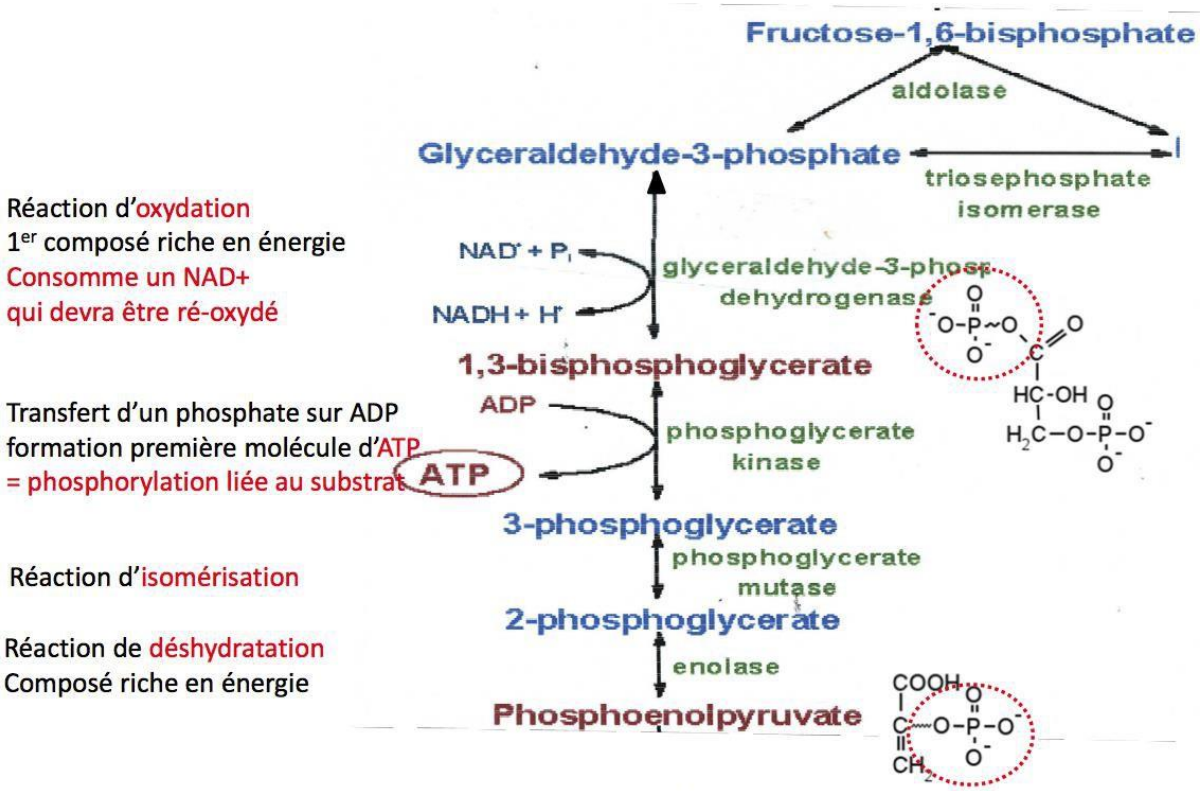
- Transfert d'un groupement phosphate sur l' DP, et formation de la première molécule d' TP
- Phosphorylation liée au substrat

Du 3 phosphoglycérate au 2 phosphoglycérate

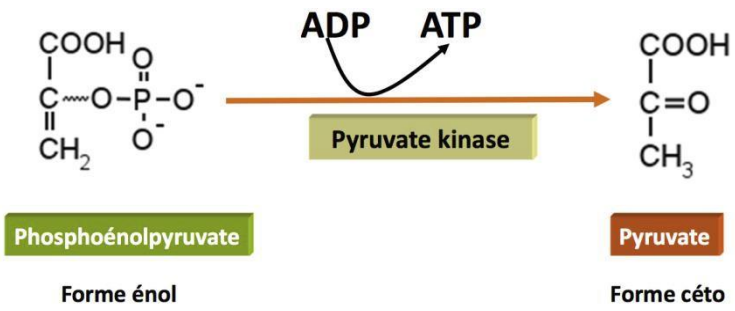
- réaction d'isomérisation

Du 2 phosphoglycérate au phosphoénolpyruvate

- Réaction de déshydratation
- Phosphoénolpyruvate : riche en énergie



Du phosphoénolpyruvate au pyruvate :



- Réaction **irréversible**
- **Formation d'une molécule d' TP**
- Phosphorylation liée au substrat

I.3. BILAN REACTIONNEL ET ENERGETIQUE

- Réaction générale de la première phase de la glycolyse :

$$1\ Glucose + 2ADP + 2\ Pi + 2NAD^+ \longrightarrow 2\ Pyruvate + 2NADH,H^+ + 2\ ATP$$

- **Production de 2 molécules d' ATP par molécule de glucose (2 consommées et 4 produites**)
- Formation de 2 $NADH,H^+$ qui devront être ré-oxydées

I.4. REGULATION

- 3 réactions clés (= irréversibles) 4 enzymes clés :

- **Hexokinase** :
  - Inhibition par le Glucose-6-P

- **Glucokinase** *(hépatique)* :
  - ctivation par l'insuline (activation transcriptionnelle)

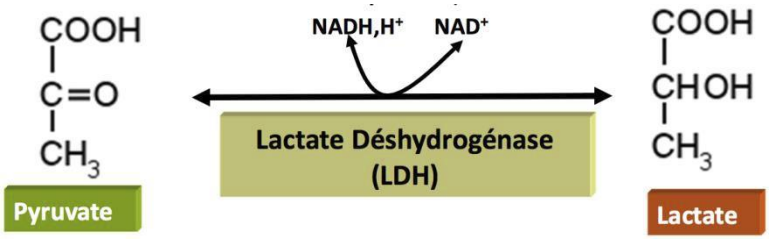
- **PFK-1 :**
  - Inhibition par l' TP, citrate
  - Activation par l' DP, fructose-6-P, fructose-2,6-bisP (foie)

- **Pyruvate kinase** :
  - Inhibition par l' TP, Citrate
  - ctivation par l'augmentation de [glucose, MP, fructose-1,6-bisP Régulation hépatique : - glucagon, + insuline

I.5. DESTINEES DU PYRUVATE

5.1. En conditions anaérobie

5.1.1. **Fermentation lactique** (chez homme : activité musculaire intense provoquant un déficit en O_2 et donc l'activation de ce système, chez la bactérie : yaourt)



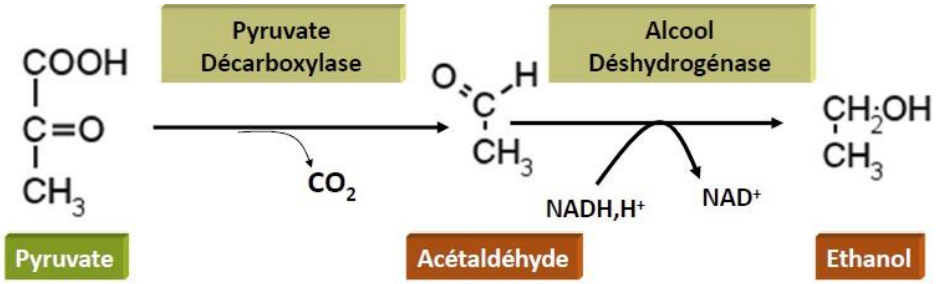
- LDH fonctionne avec NADH, H^+
- Réaction réversible
- Accumulation de lactate : crampes musculaires douloureuses
- **Dans le globule rouge, voie obligatoire (car pas de mitochondries)**
- Permet la régénération du NAD^+ (Glycéraldéhyde-3-P déshydrogénase) par l'utilisation du NADH, H+

- **Coopération muscle-foie = recyclage du lactate musculaire**

Remarque : le muscle cardiaque, bien que fonctionnant strictement en aérobiose (nombreuses mitochondries, vascularisation) utilise ă l'effort le lactate produit par les squelettiques

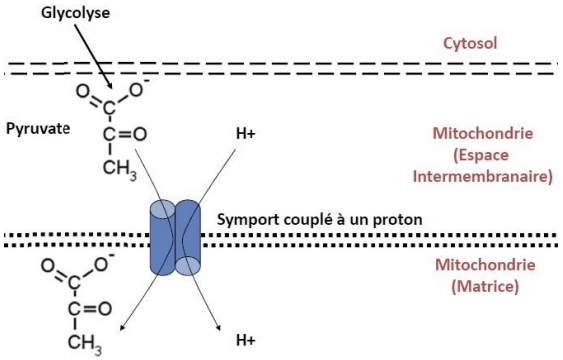
5.1.2. Fermentation alcoolique :

- Pas chez l'homme !
- Certains micro-organisme (levure) : fabrication des boissons alcoolisées (CO_2 + éthanol)



5.2. En condition aérobie

 En présence d'O_2 : entrée du pyruvate dans la mitochondrie : substrat du cycle de Krebs. Transport actif, couplé au passage d'un H+ : O_2 passe dans la matrice mitochondriale grâce à un symport

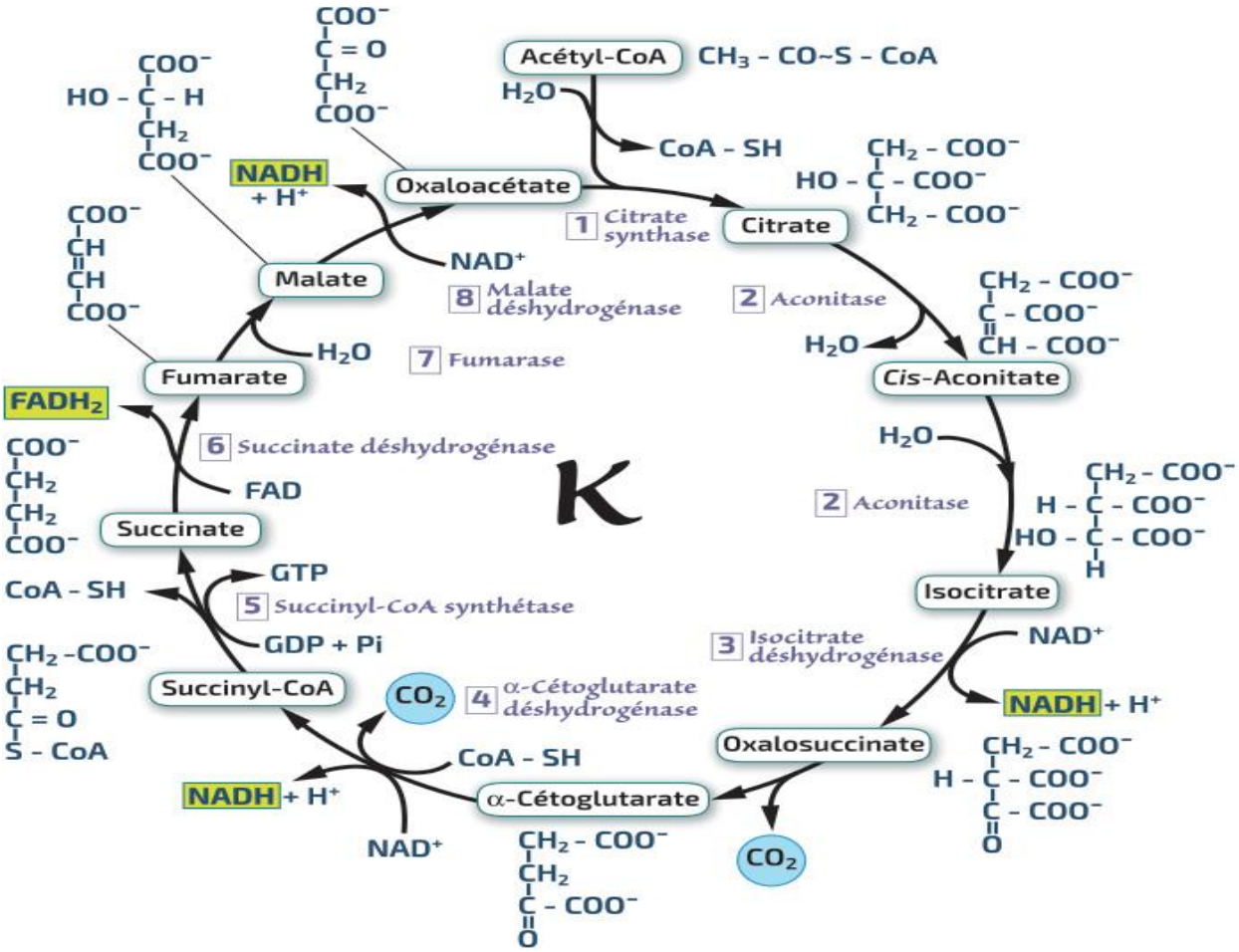


- Remarque : ré-oxydation du NADH, H^+ produit au cours de la glycolyse dans la chaine respiratoire mitochondriale avec production concomitante d' TP

 Entrée du NADH, H^+ dans la mitochondrie : navette du malate

- Réaction générale : Pyruvate + NAD^+ + CoA ® Acetyl-CoA + NADH, H^+ + CO_2
- L'enzyme impliquée est le complexe de **la pyruvate déshydrogénase (PDH) :**
  - Dans la matrice mitochondriale
  - Complexe multienzymatique (> 90 su) : 3 réactions enzymatiques successives et plusieurs co-enzymes

o Action séquentielle sur le substrat, les intermédiaires réactionnels restent associés aux enzymes : décarboxylation transacétylation déshydrogénation



II. VOIES DES PENTOSES PHOSPHATE

II.1. GENERALITES

Il s'agit d'une voie de dérivation des hexoses monoP (autre destiné du glc, mineur ≃ 10%).Très liée à la glycolyse (shunt).

- A lieu dans toutes les cellules
- Dans le cytosol

- Son fonctionnement est plus important dans le foie, les glandes mammaires, la cortico-surrénale

Elle **ne produit pas d' TP**, mais a 2 fonctions importantes :

 Production de NADPH,H+ (synthèse AGs et stéroïdes) donc de pouvoir réducteur Synthèse du ribose (biosynthèse des AN)

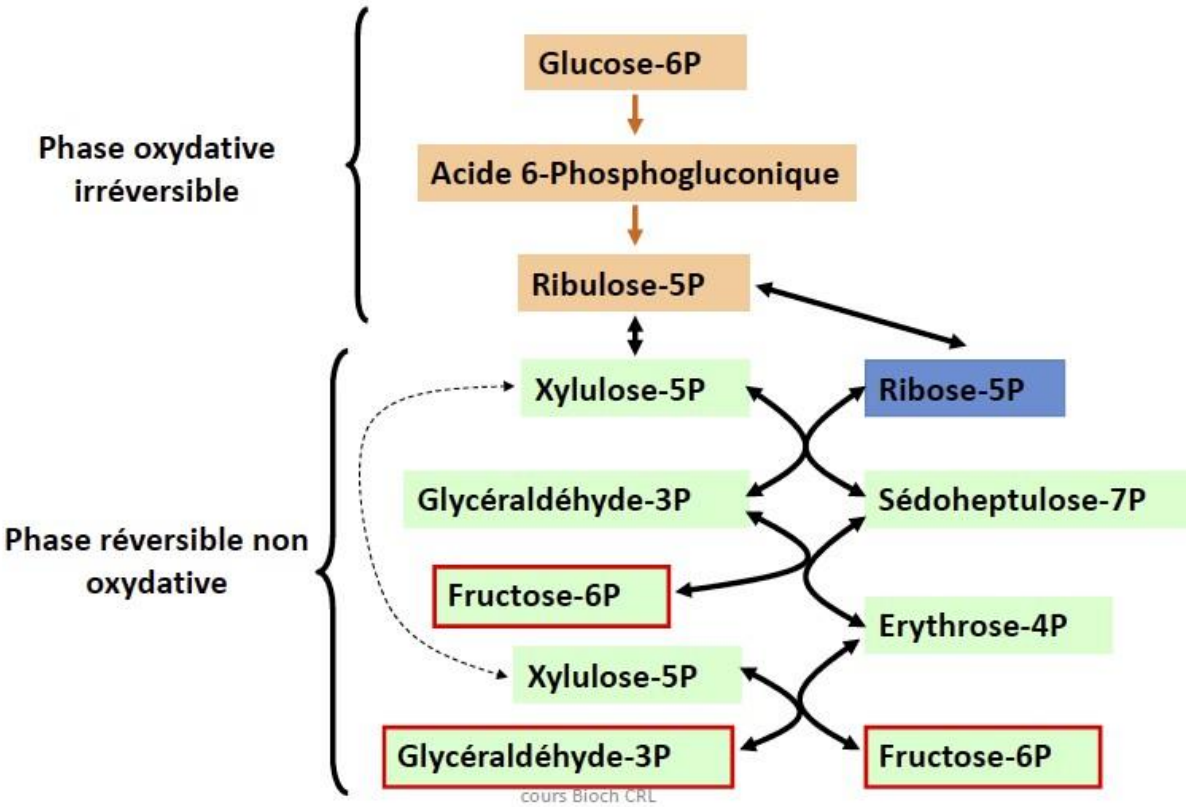
 Permet le maintien de la concentration en glutathion réduit

Elle ne nécessite pas d'O2 (donc on ne parle jamais d'aérobiose et d'anaérobiose)

Elle comprend **2 phases réactionnelles** :

- **1ère : oxydative irréversible**
  - Glc-6-P ⟶ ribulose-5-P
  - Production de NADPH, H+
- **2ème : réversible non oxydative**
  - Production de fructose-6-P et de glycéraldéhyde-3-P Transcétolase et transaldolase
  - Couplage a la voie de la glycolyse

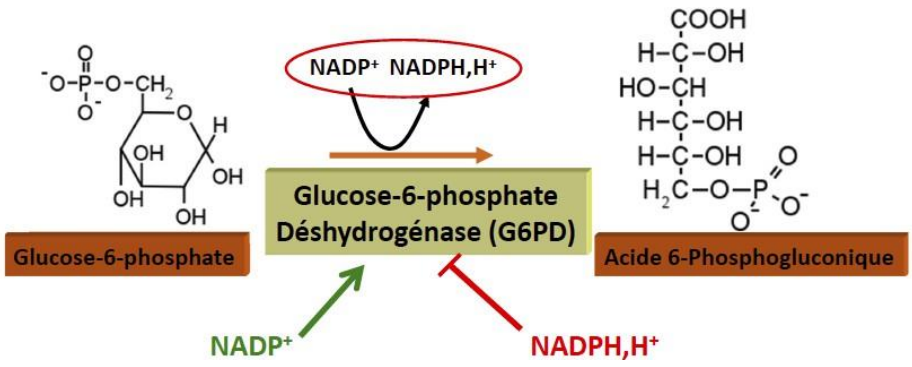
Vue d'ensemble :
Ponts avec la glycolyse



II.2. Etapes réactionnelles

1ère étape : **phase oxydative irréversible**

Glc-6-P ⟶ acide-6-phosphogluconique



G6PD : enzyme limitante de la voie des pentoses P

-Etape oxydative : déhydrogénation + ouverture du cycle

-Production de NADPH,H+ (synthèse stéroïdes, des AGs, et régénération du glutathion réduit)

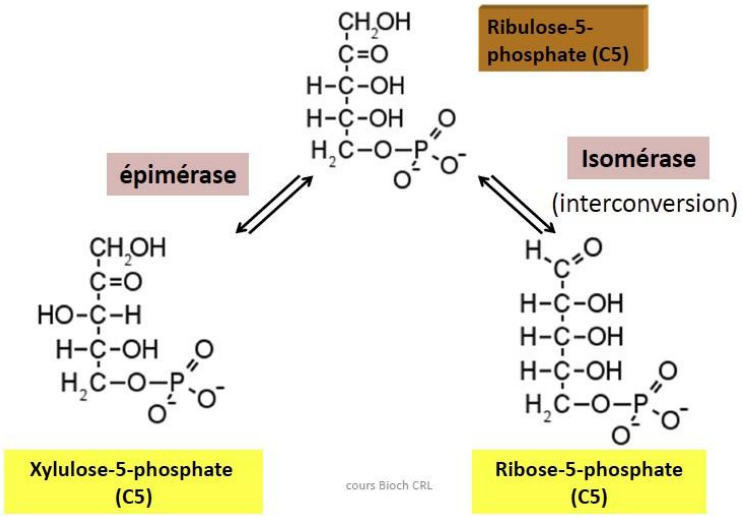
NB : un déficit en G6PD diminue les capacités cellulaires à lutter contre le stress oxydant (favorise les anémies hémolytiques et ictère)

 Acide-6-phosphogluconique → ribulose-5-P

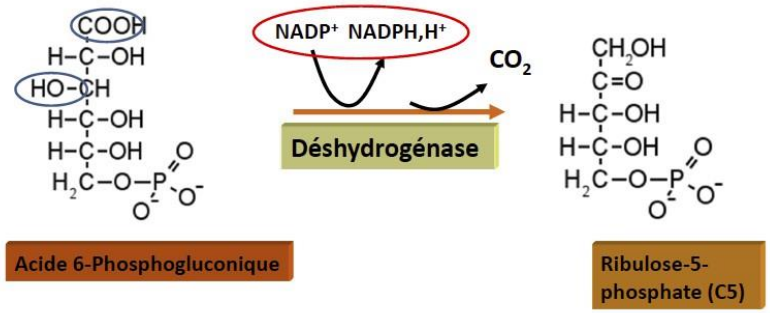
-Déshydrogénation sur le C3 puis décarboxylation

-Production de NADPH,H+

-**Irréversible**



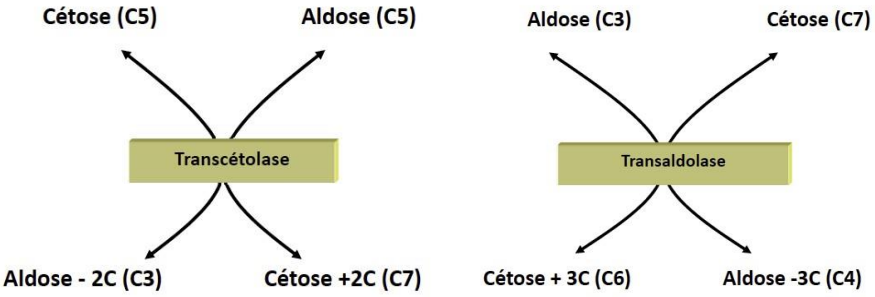
2ème étape : phase **non oxydative réversible :**

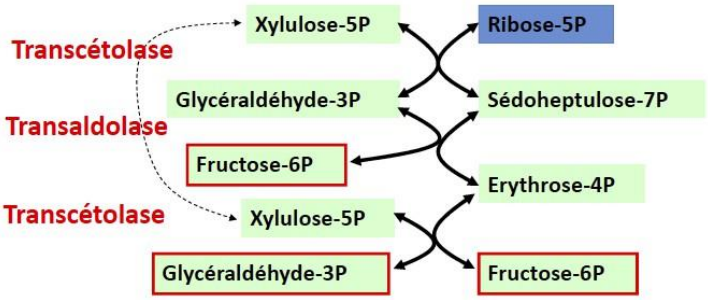


Puis : Intervention de 2 enzymes : (réaction réversibles)

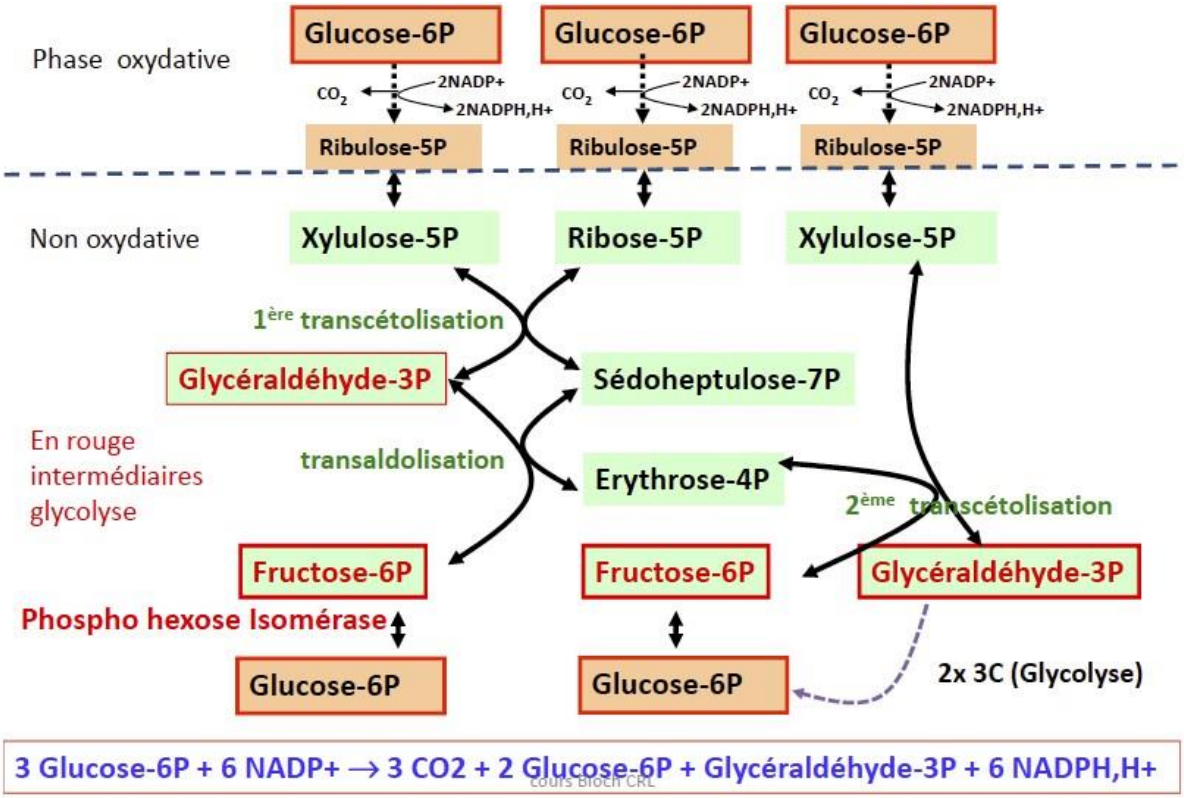
-1 **transcétolase** : transfert 2C

-1 **transaldolase** : transfert 3C
-Puis 1 transcétolase encore





II.3. BILAN ET FONCTIONNEMENT



3 Glucose-6P + 6 NADP+ → 3 CO2 + 2 Glucose-6P + Glycéraldéhyde-3P + 6 NADPH,H+

3 modes de fonctionnement importants dans cette voie

- Si besoins majeurs en ribose-5P : pour synthèse des nucléotides (ARN, ADN, coE nucléotidiques...)
- Si besoins majeurs en NADPH,H+
  - Protection contre stress oxydant
  - Elimination de substances non hydrosolubles par hydroxylation
  - Biosynthèses (cholestérol et AG : foie, AG : TA et glandes mammaires, stéroïdes : cortico surrénale, stéroïde : ovaires et testicules)
  - Autre source de NADPH,H+ : enzyme malique
- Si besoin fort en ATP et besoin en NADPH,H+ faible : dans le muscle

Cette voie n'est pas là pour produire de l'énergie mais pour réponde ă d'autres besoins cellulaires