

Métabolisme glucidique- Glycolyse



Florence Roucher-Boulez

Biochimie BM

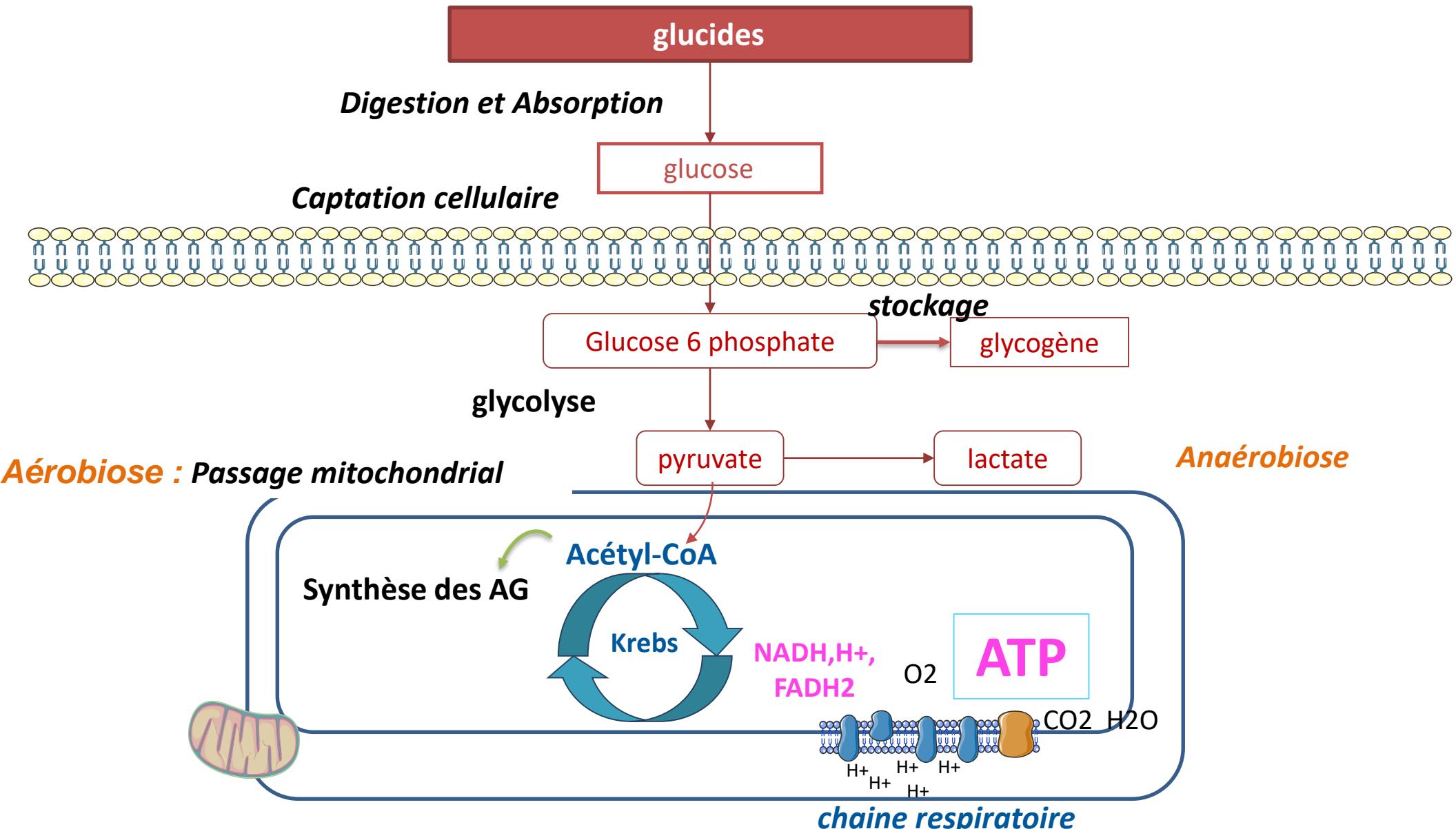
- **Principes généraux du fonctionnement de la voie:
1 molécule de glucose donne 2 molécules de pyruvate**
- **Les molécules et étapes importantes**
- **Relation avec les autres voies / néoglucogenèse**
- **Les régulations**

- I- Généralités
- II- Digestion absorption
- III- Captation cellulaire
- IV- La glycolyse
 - 1. Les réactions de formation du fructose 1,6 bisP
 - 2. Formation de trioses phosphates
 - 3. Formation du pyruvate et d'un 2ème ATP
 - 4. Entrée des hexoses dans la glycolyse
- V- Devenir du pyruvate

- I- Généralités
- II- Digestion absorption
- III- Captation cellulaire
- IV- La glycolyse
 - 1. Les réactions de formation du fructose 1,6 bisP
 - 2. Formation de trioses phosphates
 - 3. Formation du pyruvate et d'un 2ème ATP
 - 4. Entrée des hexoses dans la glycolyse
- V- Devenir du pyruvate



I- Généralités



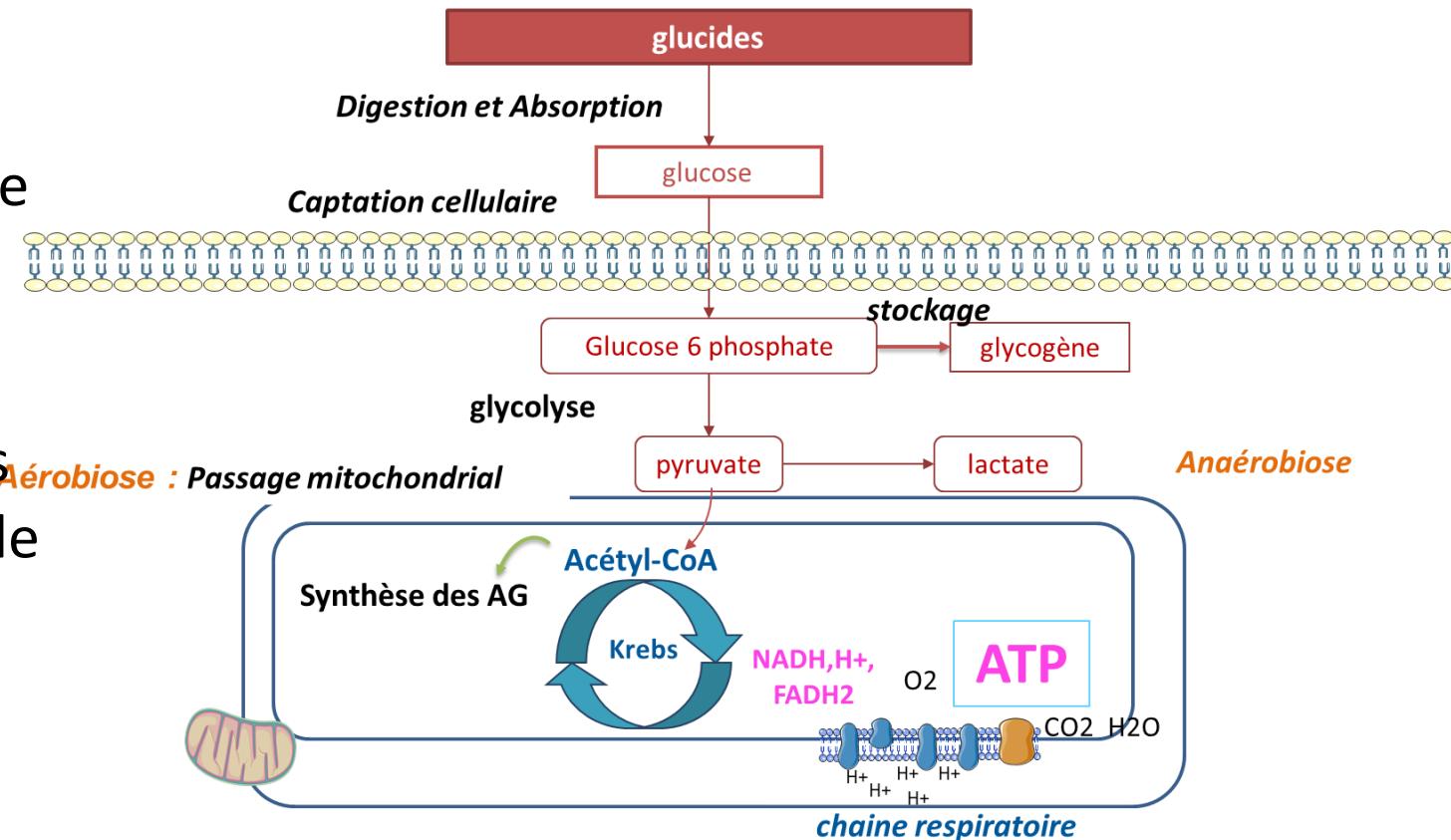
- **Stockage en glycogène**

- **La Glycolyse**

- Conversion du glucose en pyruvate

- Si aérobiose:

- Passage mitochondrial
 - Cycle de Krebs = cycle des acides tricarboxyliques = cycle de l'acide citrique
 - Chaine respiratoire
- En anaérobiose
 - Formation de lactate



- I- Généralités
- II- Digestion absorption
- III- Captation cellulaire
- IV- La glycolyse
 - 1. Les réactions de formation du fructose 1,6 bisP
 - 2. Formation de trioses phosphates
 - 3. Formation du pyruvate et d'un 2ème ATP
 - 4. Oxydation du NADH cytosolique – les navettes
 - 5. Entrée des hexoses dans la glycolyse
- V- Devenir du pyruvate

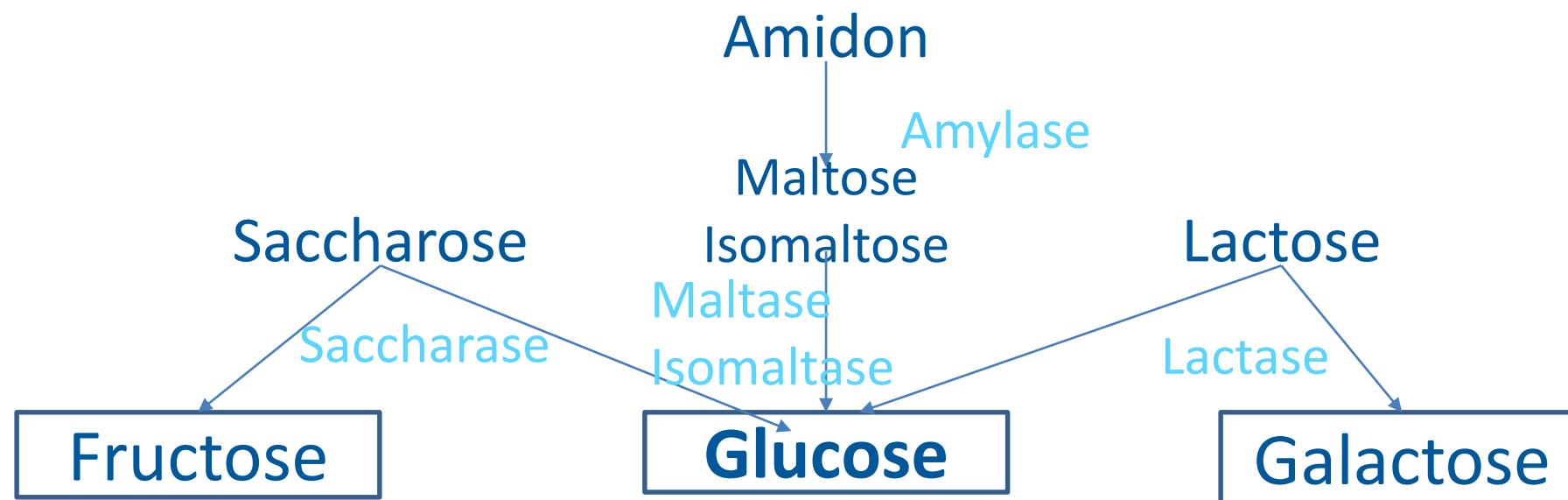
• Les glucides alimentaires

- #250g /j soit la ½ de la ration énergétique
- Sous forme de :
 - Polysaccharides (**amidon** (végétal) $\approx 1/2$, glycogène (animal))
 - Disaccharides (**saccharose** $\approx 1/3$, **lactose**, maltose)
 - **Oses simples (glucose, fructose, galactose)**
 - Cellulose non assimilable par l'homme

Seuls les oses simples peuvent pénétrer dans une cellule !

Hydrolyse par les enzymes

- α -amylases salivaires et pancréatiques : hydrolyse des liaisons $\alpha 1-4$
 - Dans la lumière intestinale et au niveau de la bordure en brosse des entérocytes
- Disaccharidases intestinales:



- **Glucides = molécules très polaires et très hydrophiles**
- Nécessité d'un transporteur pour passer la double couche lipidique de l'entérocyte vers la circulation générale (actif=besoin d'énergie ou passif)

Au niveau de l'entérocyte :

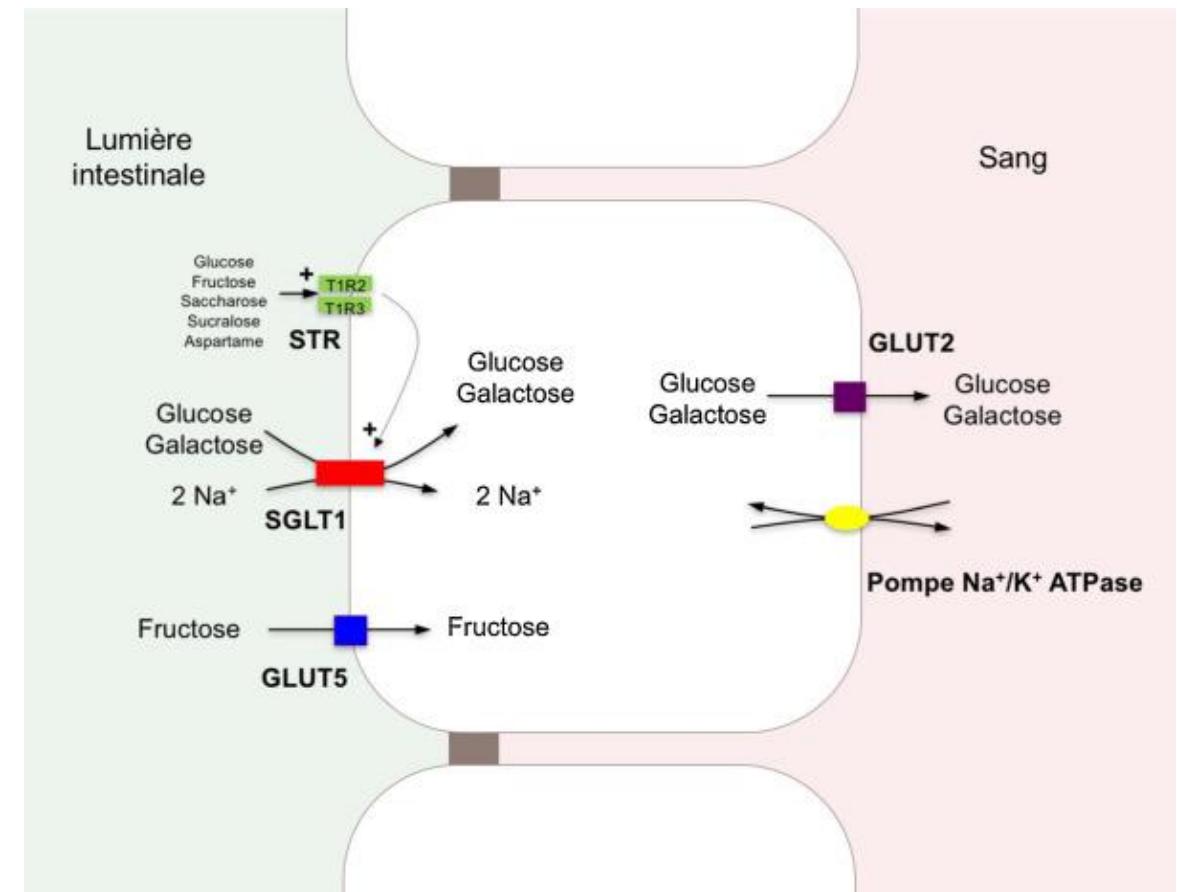
- Pour le Glucose

- **SGLT1 Sodium Glucose Transporter** forte affinité pour le glucose (transport actif contre un gradient de concentration)
- **GLUT 2 (glucose transporter)** : faible affinité pour le glucose (transport facilité dans le sens du gradient)

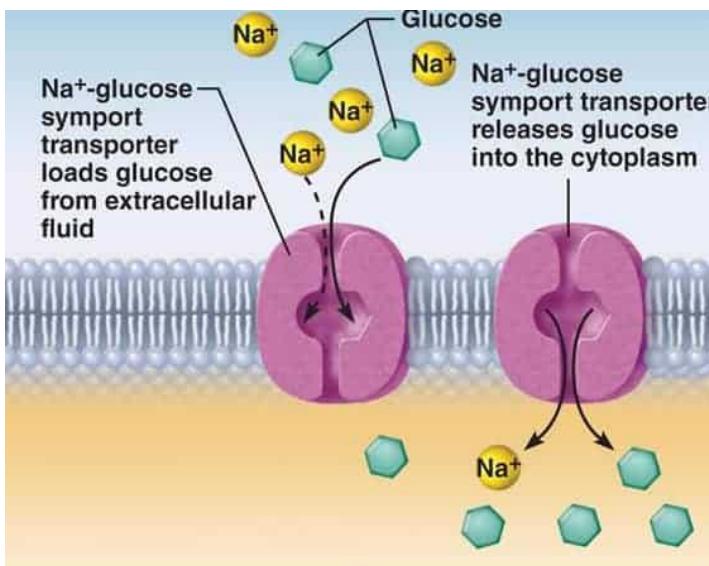
- Fructose:

Transport passif par **Glut5** et 2

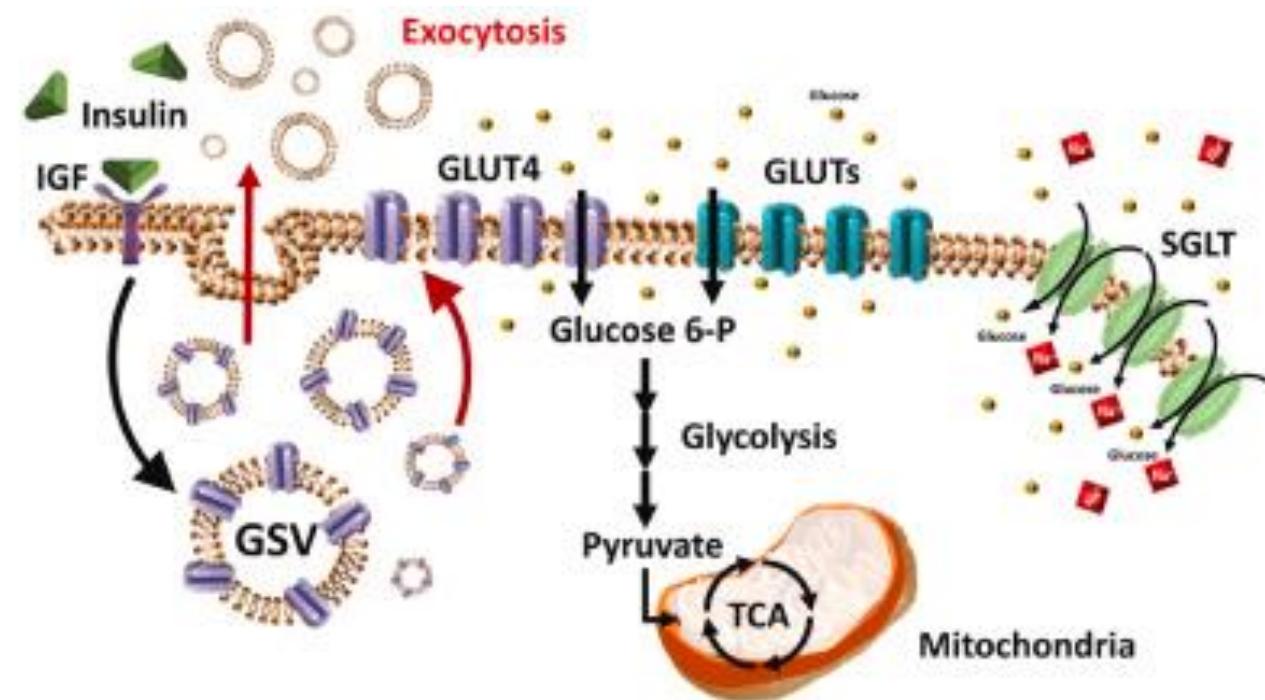
- Galactose: comme le glucose



Les cotransporteurs sodium-glucose (SGLT) utilisent l'énergie créée par le gradient de sodium pour transporter le glucose à travers la membrane apicale contre le gradient de glucose.



Secondary active transport
As Na⁺ diffuses back across the membrane through a membrane cotransporter protein, it drives glucose against its concentration gradient into the cell.



- I- Généralités
- II- Digestion absorption
- **III- Captation cellulaire**
- IV- La glycolyse
 - 1. Les réactions de formation du fructose 1,6 bisP
 - 2. Formation de trioses phosphates
 - 3. Formation du pyruvate et d'un 2ème ATP
 - 4. Oxydation du NADH cytosolique – les navettes
 - 5. Entrée des hexoses dans la glycolyse
- V- Devenir du pyruvate



- Transporté dans le sang sous forme libre
- En période alimentaire
 - Augmentation de la glycémie → insuline
 - Foie premier tissu traversé par le sang portal (capte 30-40%)
 - Reste répartit aux autres tissus
 - stocké en glycogène (foie et muscle) ou dégradé en pyruvate par la glycolyse
- En situation de jeûne
 - Glucose de la néoglucogenèse
 - Sous l'influence de la sécrétion de glucagon
- Nutriment énergétique fondamental
 - Indispensable aux cellules anaérobies glucodépendantes : GR
 - Principale source du cerveau

• Les transporteurs

- Les GLUT : glycoprotéines transmembranaire
- Codés par différents gènes
- Expression variable selon le type cellulaire
- Km pour le glucose ≠

- **Les transporteurs:**

- **GLUT-1** surtout **GR**, forte affinité pour le glucose

$K_m \approx 1 \text{ mM}$

- **GLUT-2** foie et pancréas, rein, **insulino-indépendant** mais faible affinité pour le glucose (transport bidirectionnel)
transport fructose et galactose

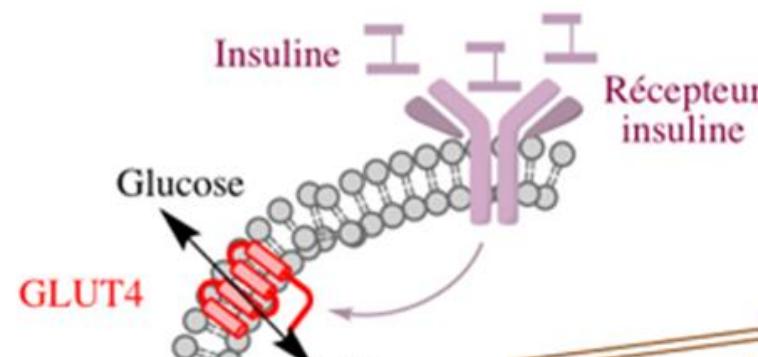
$K_m \approx 15-20 \text{ mM} >> \text{glycémie}$

- **GLUT-3** : essentiellement cerveau

$K_m \approx 1 \text{ mM}$

- **GLUT-4**: muscles, tissu adipeux, tissus **insulino-dépendants**
synthèse et affinité régulées par insuline

$K_m \approx 5 \text{ mM}$



- I- Généralités
- II- Digestion absorption
- III- Captation cellulaire
- **IV- La glycolyse**
 - 1. Les réactions de formation du fructose 1,6 bisP
 - 2. Formation de trioses phosphates
 - 3. Formation du pyruvate et d'un 2ème ATP
 - 4. Entrée des hexoses dans la glycolyse
- V- Devenir du pyruvate

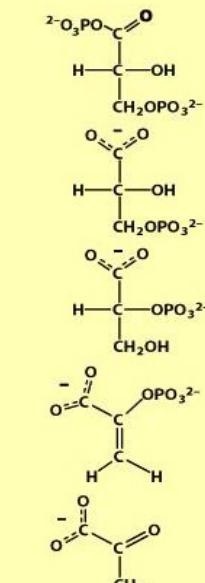
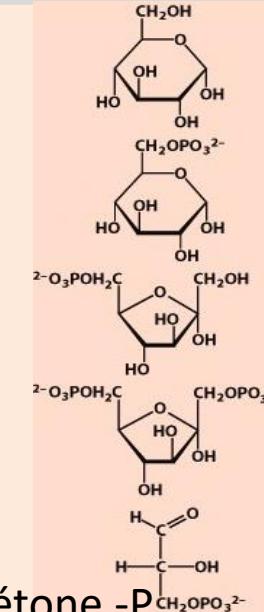
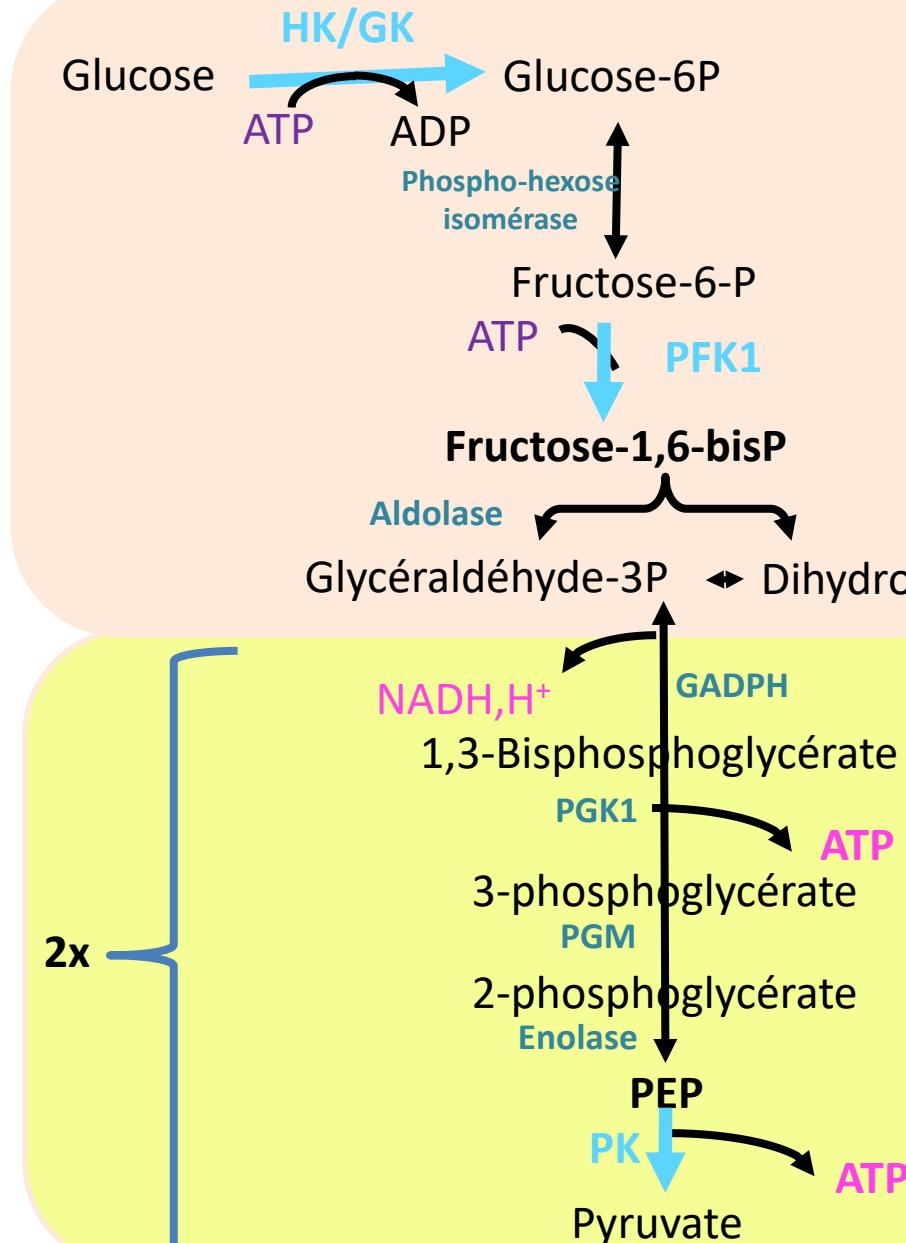
= voie de Embden-Meyerhoff = voie des Trioses phosphate

- Utilisation du glucose: 1 glc (6C) → 2 pyruvate (3C)
- Dans tous les tissus - Lieu: cytosol
- **Les étapes**
 - **1ère partie (6 C)** : activation par phosphorylation du glucose jusqu'à formation du fructose-1,6-bisphosphate **consomme 2ATP**
 - **2ème partie (3C)** : formation des trioses phosphate jusqu'au pyruvate (fournit **2ATP** par molécule de pyruvate **x2** soit 4 par glucose)
 - **3 réactions irréversibles**

La glycolyse

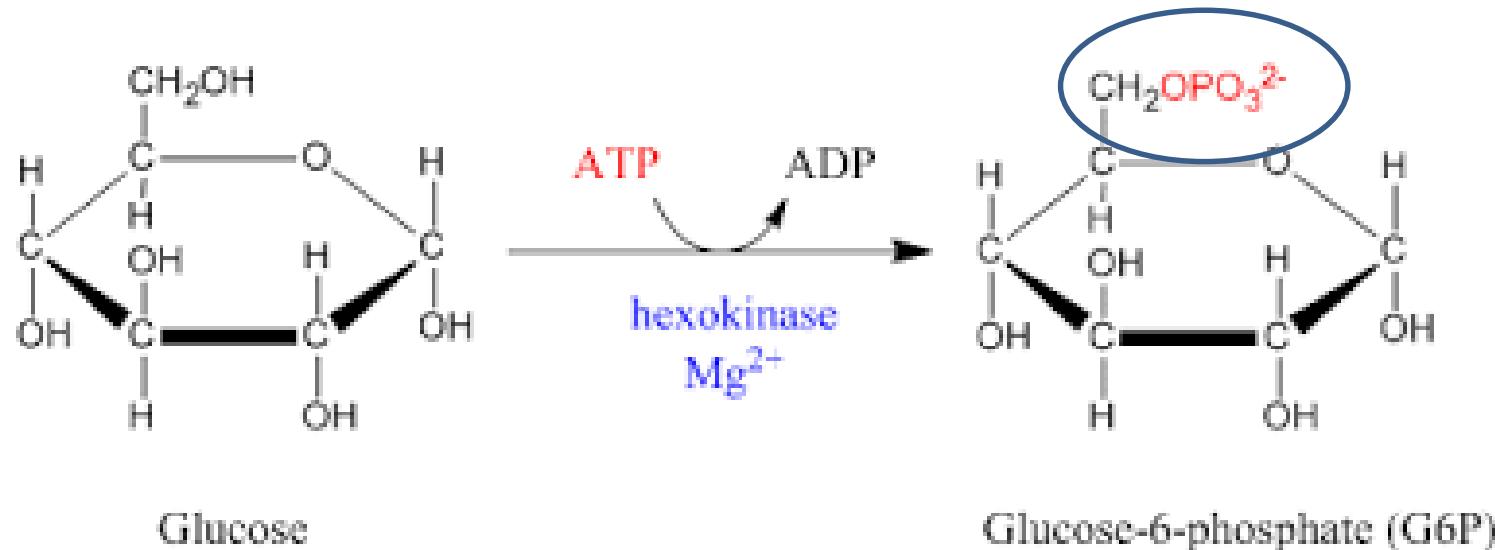
I/ Généralités
II/ Digestion absorption
III/ Captation cellulaire

IV/ La glycolyse
V/ Devenir du pyruvate

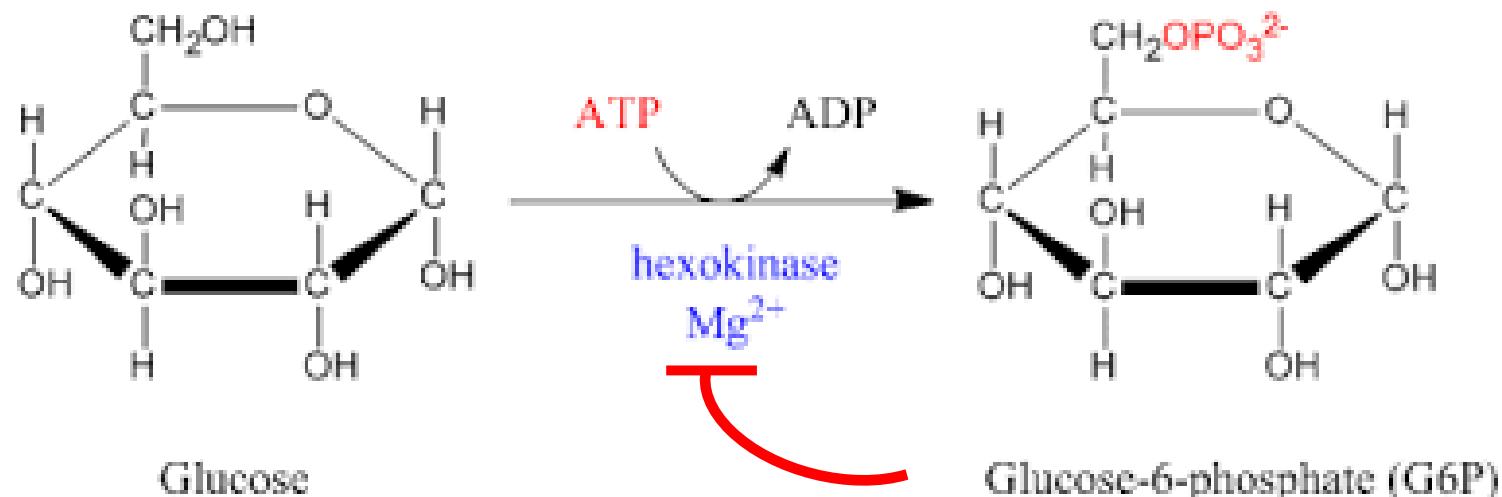


- I- Généralités
- II- Digestion absorption
- III- Captation cellulaire
- **IV- La glycolyse**
 - 1. Les réactions de formation du fructose 1,6 bisP
 - 2. Formation de trioses phosphates
 - 3. Formation du pyruvate et d'un 2ème ATP
 - 4. Entrée des hexoses dans la glycolyse
- V- Devenir du pyruvate

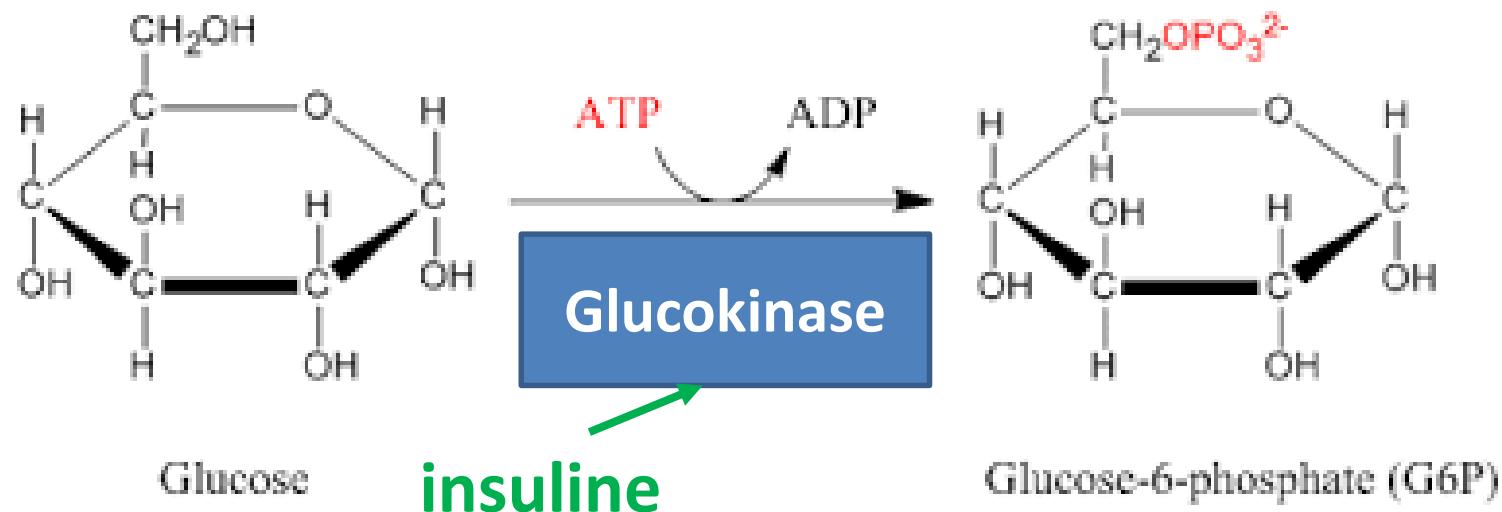
- **1ere étape: phosphorylation du glucose au glucose-6-phosphate :**
 - Réaction irréversible



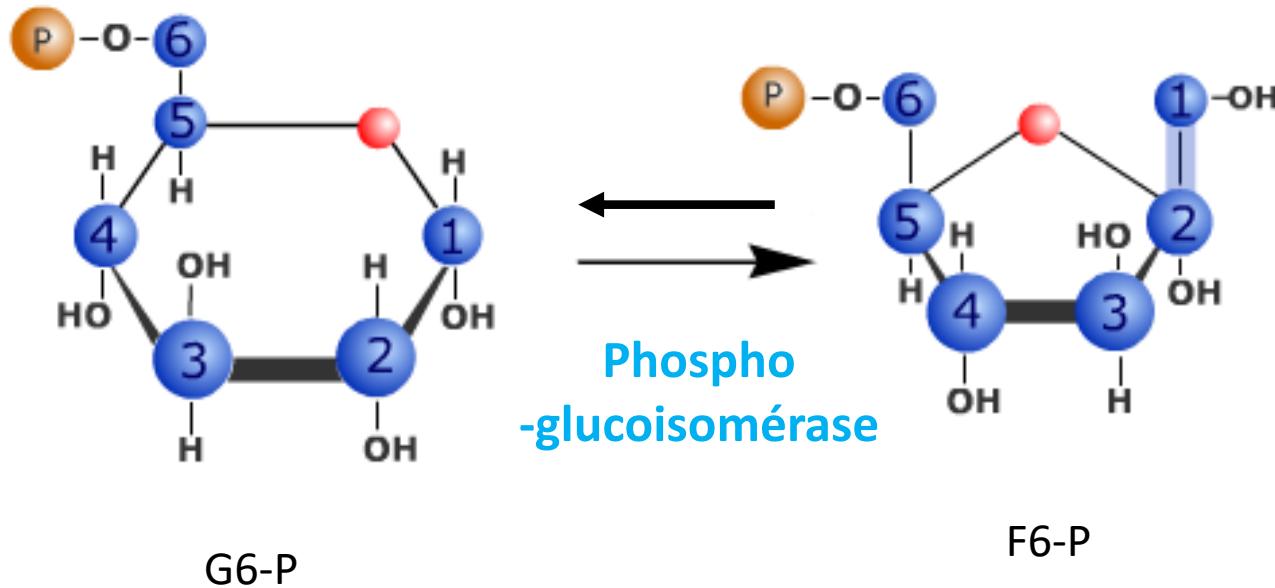
- Présente dans les tissus extra-hépatiques
- Très grande affinité pour le glucose
 - Km faible = activité max à de faibles [Glc]sg
- Rôle = répondre au besoin énergétique des cellules
- Phosphoryle aussi le Galactose et Fructose
- Enzyme allostérique inhibée par le glucose-6-phosphate, nécessite du Mg²⁺



- Présente dans le foie et le pancréas
 - Affinité plus faible pour le glucose
 - Km élevé = activité optimale pour $[Glc]_{sg} > 5\text{ mmol/l}$
- Rôle : élimine le glucose de la circulation sanguine en période postprandiale
- Activité inductible (insuline)
- Spécifique du glucose
- Pas inhibée par le Glc6P



- **2^{ème} étape: isomérisation**

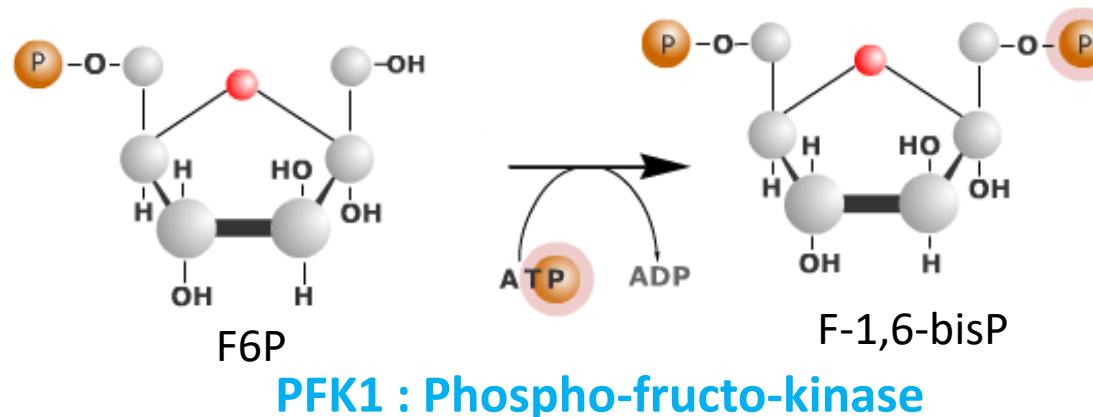


CONVERSION ALDOSE EN CETOSE

Pyranose → furanose

- 3ème étape: nouvelle phosphorylation**

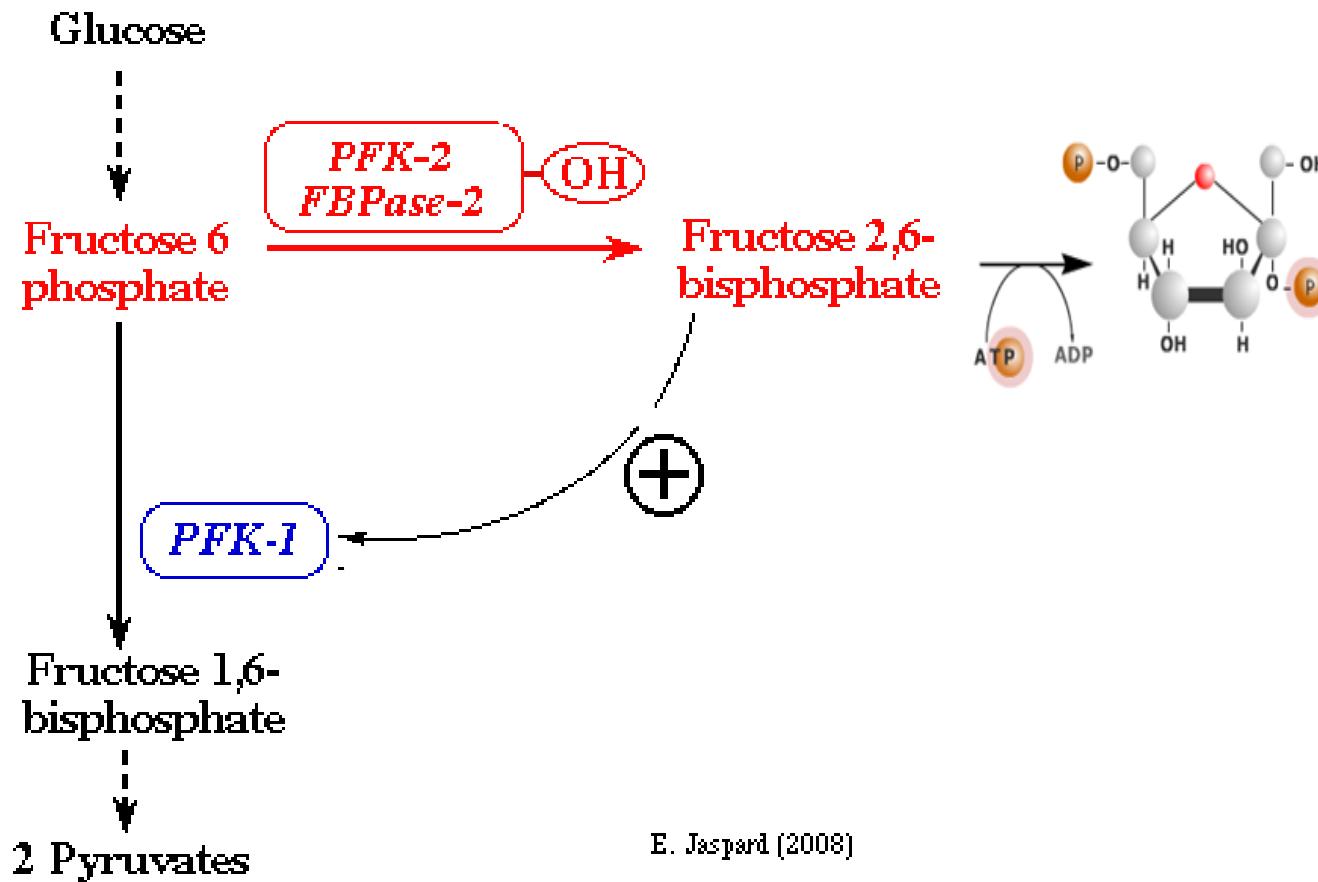
- Irréversible
- Consommation d'ATP



Formation d'un composé phosphate riche en énergie

- **Réaction exergonique irréversible**
- **Etape limitante +++**
- **enzyme allostérique**
- **Site de régulation +++**
 - Inhibé par forte concentration **ATP**
 - inhibé par le **citrate**
 - activé par le **fructose 2-6 bisphosphate** produit par **PFK2**

Régulation par le F2,6 bisP



di et bis

- Si F2,6bisP ↑: pour une même [substrat=F6P], la vitesse de réaction augmente

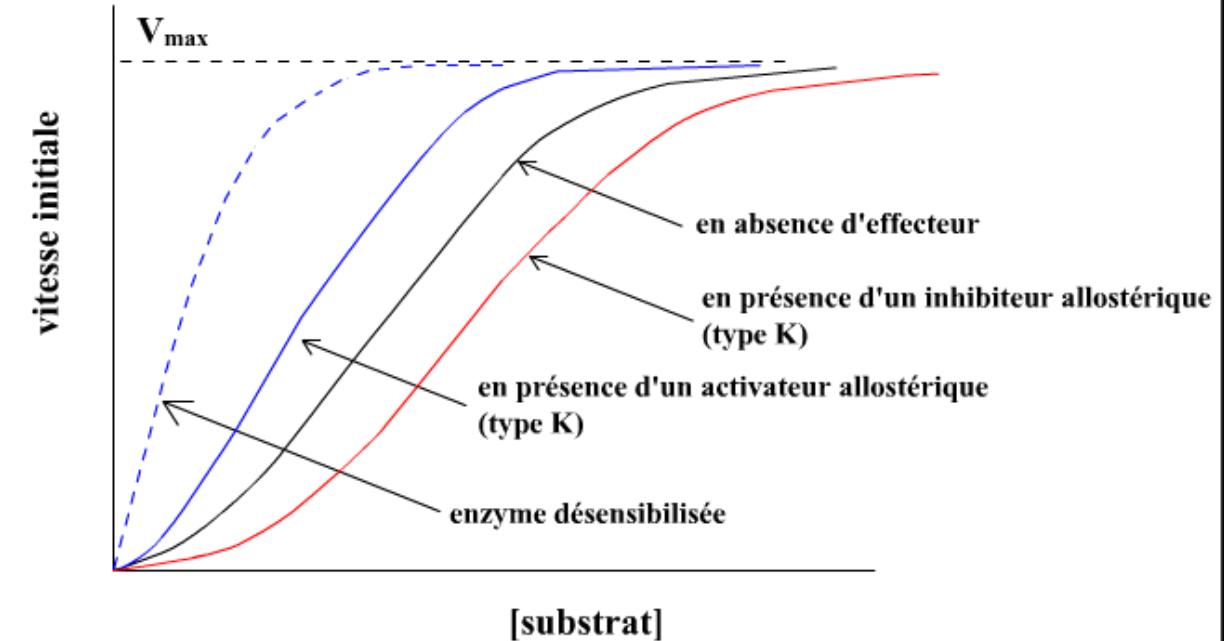


État Relâché (R)
Fixation de S aisée

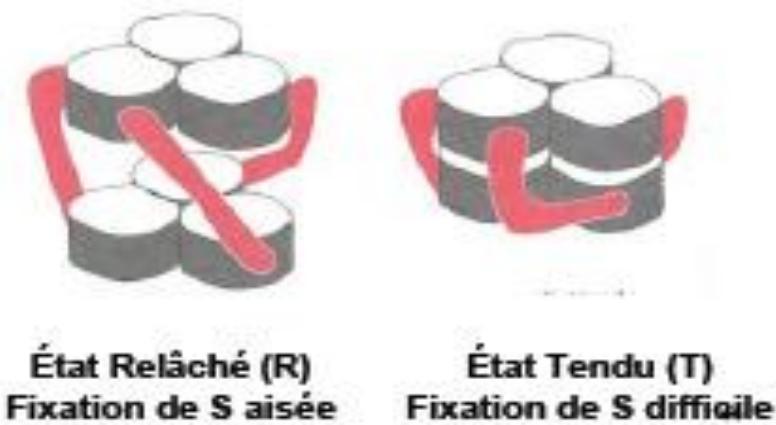


État Tendu (T)
Fixation de S difficile

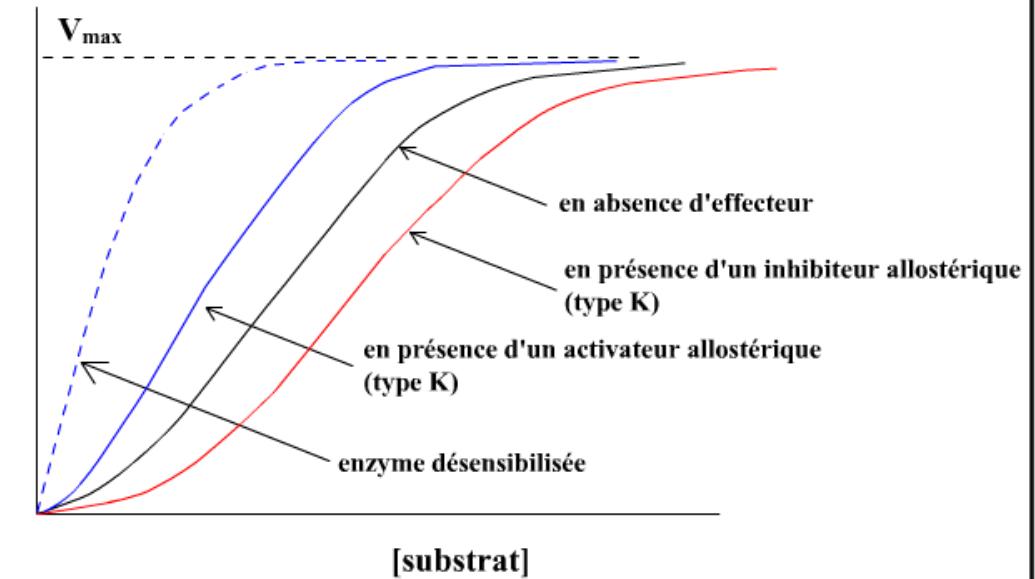
Cinétiques $v_i=f([S])$ pour une enzyme allostérique de type K,
en absence d'effecteur et en présence d'un activateur ou d'un inhibiteur allostérique



- Si ATP ↑ : pour une même [substrat=F6P], la vitesse de réaction diminue

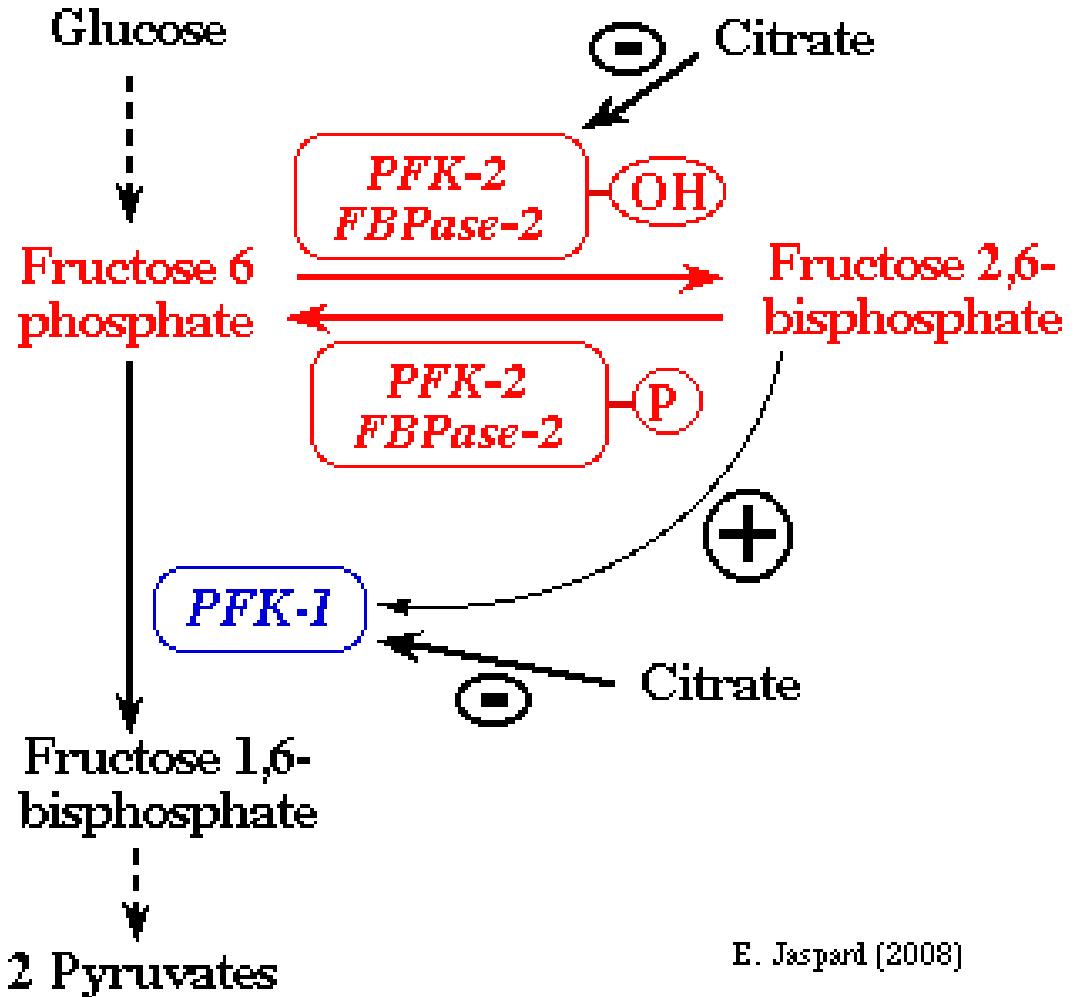


Cinétiques $v_i=f([S])$ pour une enzyme allostérique de type K,
en absence d'effecteur et en présence d'un activateur ou d'un inhibiteur allostérique



- inhibition par le **citrate** en augmentant l'effet de l'ATP
- **pH** inhibe aussi en augmentant l'effet de l'ATP

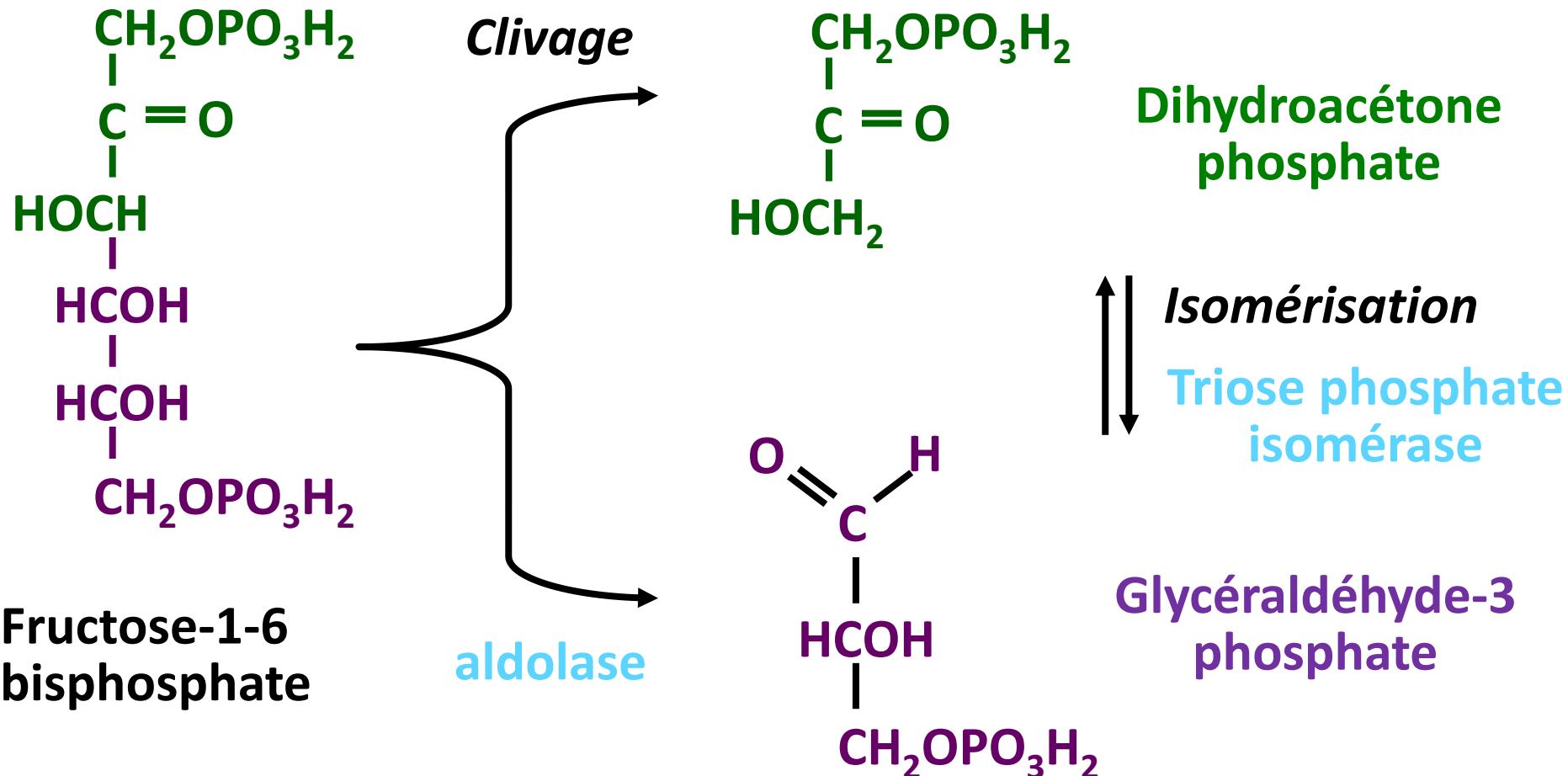
- Régulation de la PFK2
- Double activité enzymatique = bifonctionnelle
 - F6 P → F2,6 bisP
 - F2,6 bisP → F6 P
- Fonction état de phosphorylation de l'enzyme
 - Non phosphorylée : activité kinase (action de l'insuline)
 - phosphorylée : activité de phosphatase (action glucagon)
- Permet de réguler la qtité de F2,6 bisP
- Foie++: permet modulation glycolyse en fonction de la glycémie



E. Jaspard (2008)

- I- Généralités
- II- Digestion absorption
- III- Captation cellulaire
- IV- La glycolyse
 - 1. Les réactions de formation du fructose 1,6 bisP
 - **2. Formation de trioses phosphates**
 - 3. Formation du pyruvate et d'un 2ème ATP
 - 4. Oxydation du NADH cytosolique – les navettes
 - 5. Entrée des hexoses dans la glycolyse
- V- Devenir du pyruvate

Formation du Glycéraldéhyde-3-phosphate

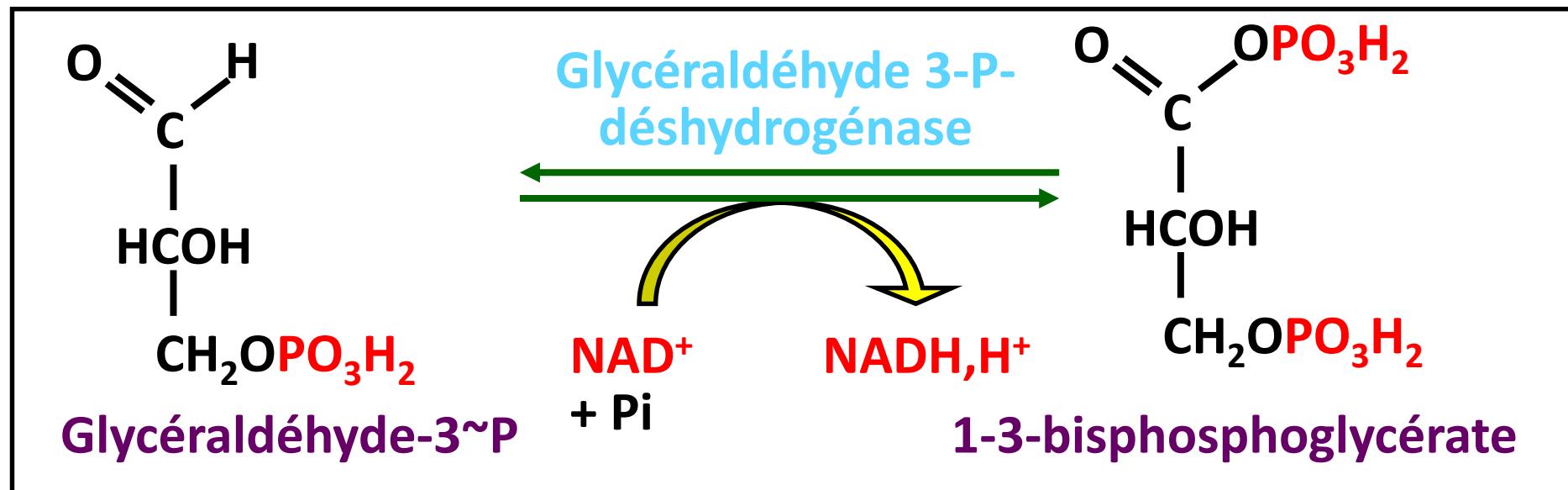


- **Seul le glycéraldéhyde-3-P poursuit la glycolyse**
- **Isomérase permet l'interconversion (réversible) des 2 trioses**
- **Réaction déplacée vers le glycéraldéhyde-3-P, car consommé dans la réaction suivante**
- **Bilan des premières étapes:**
 - 1 glc → 2 mol de 3 P glycéraldéhyde
 - aucune énergie extraite
 - consommation de 2 ATP

Mise en place de la voie pour deuxième phase (production d'énergie)

Phosphorylation de l'ADP est couplée à l'oxydation du glycéraldéhyde 3-P

- Réaction d'oxydo-réduction



Formation d'un composé phosphate riche en énergie :

Acyl phosphate ($\Delta G^\circ = -10,3$) : anhydride d'acide phosphorique et d'acide carboxylique

RAPPEL

ATP principal transporteur du groupement phosphoryle
autres composés possédant un potentiel élevé de transfert du groupe phosphoryle

	$\Delta G^\circ'$ (kcal/mol)
Phospho-énol-pyruvate	- 14,8
Carbamoyl phosphate	- 12,3
Acétyl-phosphate	- 10,3
Créatine phosphate	- 10,3
Pyrophosphate	- 8,0
ATP en ADP	- 7,3
Glucose-1-phosphate	- 5,0
Glucose-6-phosphate	- 3,3
Glucose-3-phosphate	- 2,2

Conservation de l'énergie

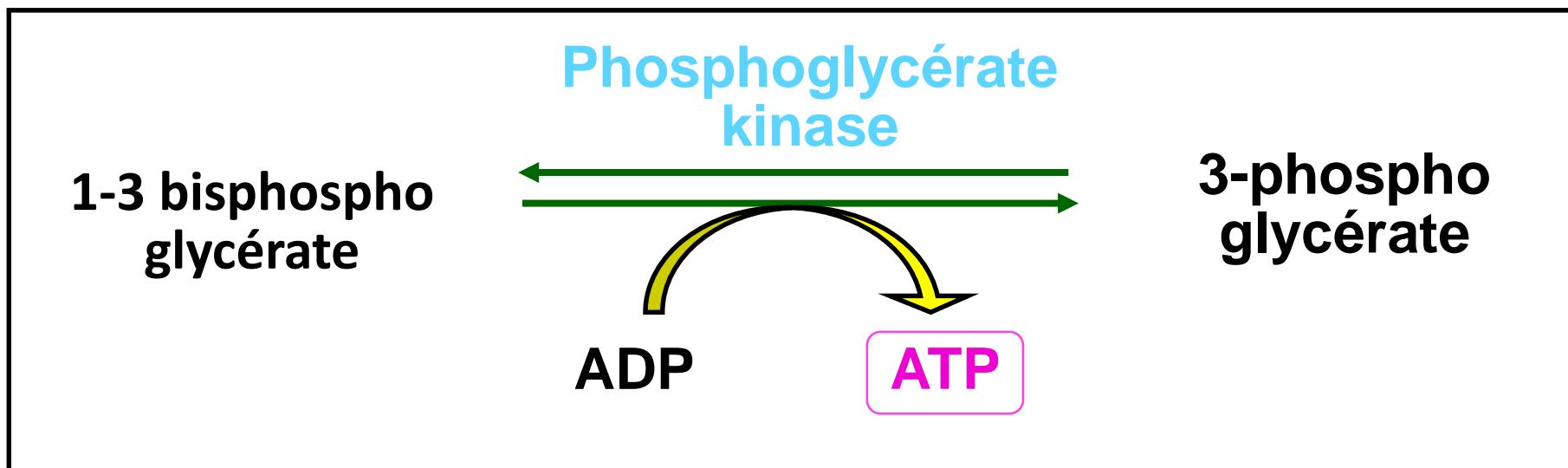
- **Réaction d'oxydo-réduction**

Formation d'un composé phosphate riche en énergie :

Acyl phosphate ($\Delta G^\circ = -10,3$) :

anhydride d'acide phosphorique et d'acide carboxylique

- **Formation d'ATP**



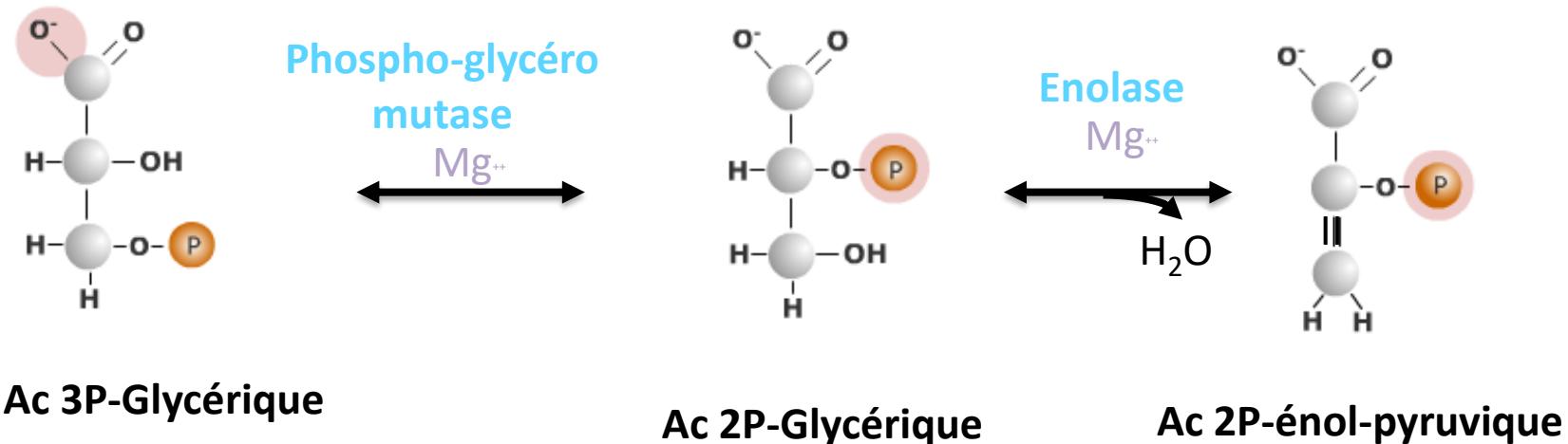
- I- Généralités
- II- Digestion absorption
- III- Captation cellulaire
- IV- La glycolyse
 - 1. Les réactions de formation du fructose 1,6 bisP
 - 2. Formation de trioses phosphates
 - **3. Formation du pyruvate et d'un 2ème ATP**
 - 4. Entrée des hexoses dans la glycolyse
- V- Devenir du pyruvate

3. Formation du pyruvate et d'un 2^{ème} ATP

I/ Généralités
II/ Digestion absorption
III/ Captation cellulaire

IV/ La glycolyse
V/ Devenir du pyruvate

• 2 étapes réversibles



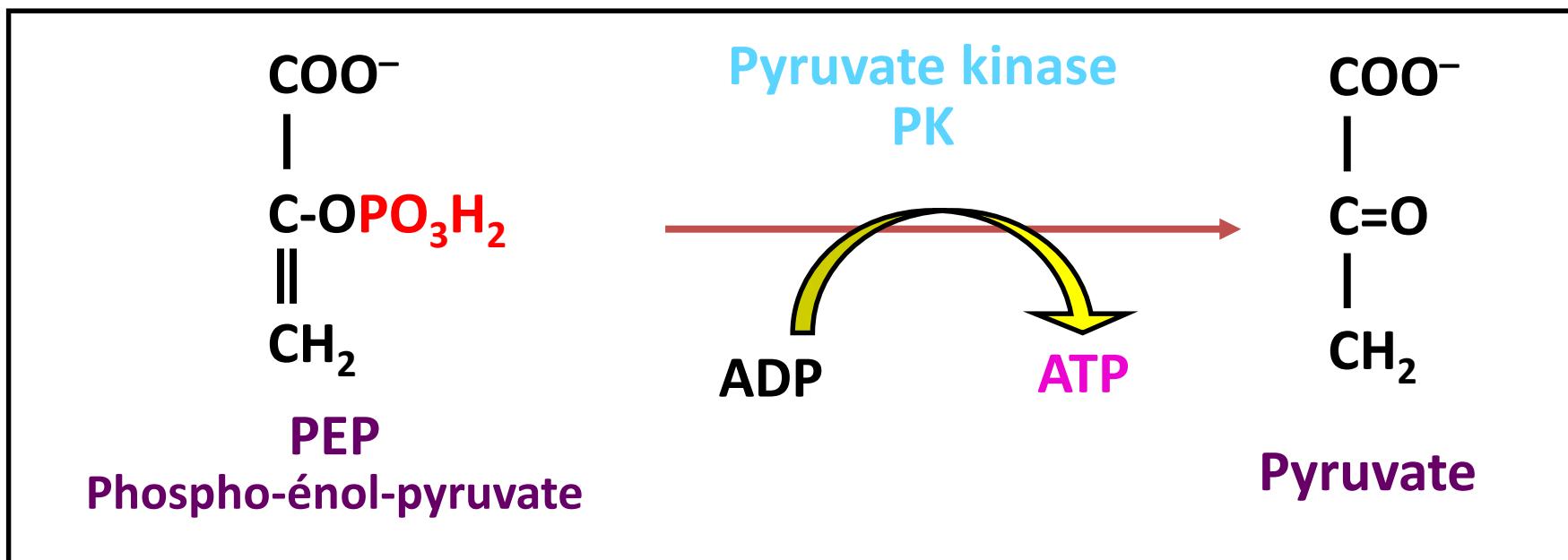
La déshydratation augmente le potentiel de transfert du groupe Phosphoryle

Formation du pyruvate et d'un 2^{ème} ATP

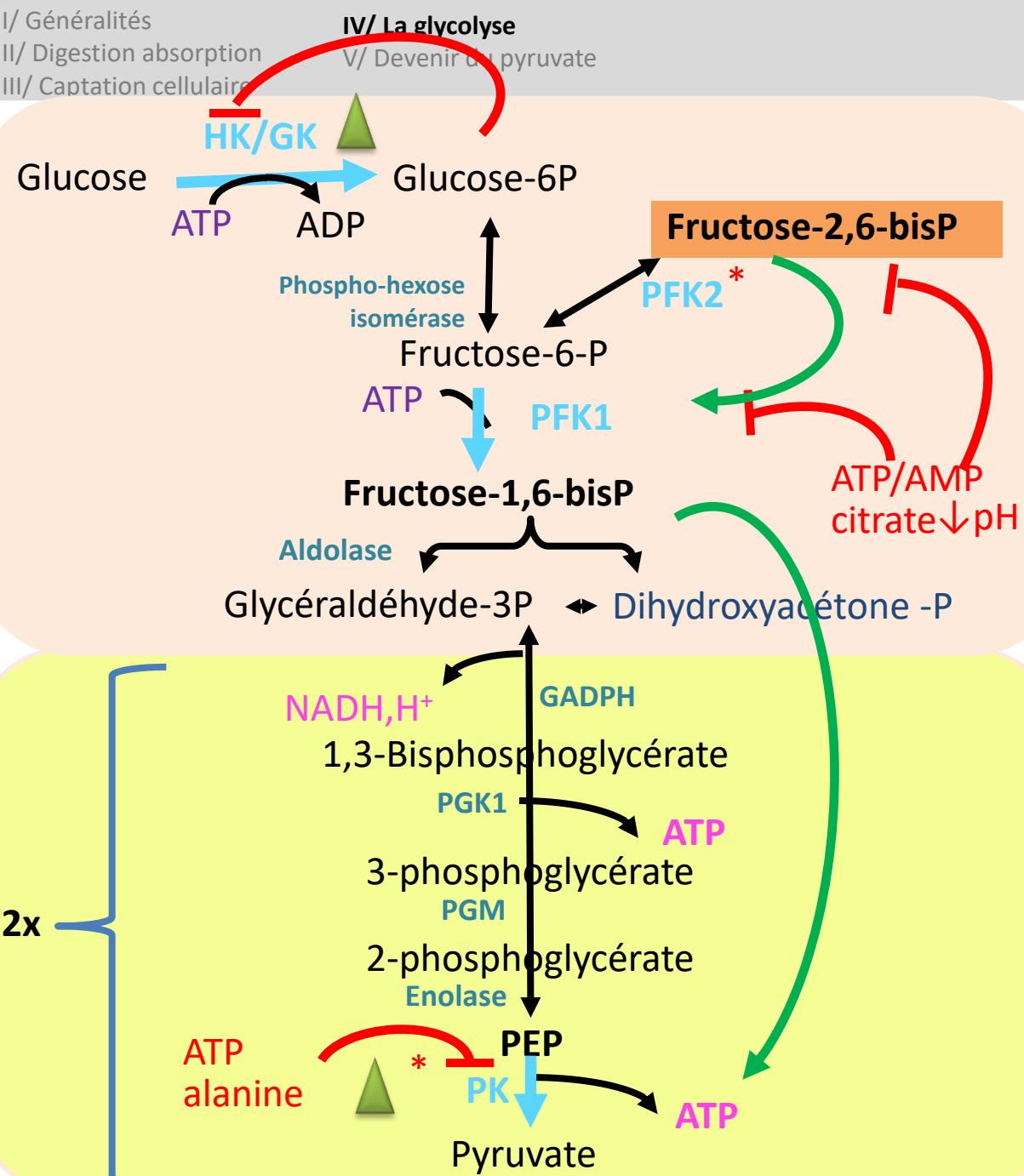
I/ Généralités
II/ Digestion absorption
III/ Captation cellulaire

IV/ La glycolyse
V/ Devenir du pyruvate

- 1 étape irréversible



Régulation de la PK



- **Régulation allostérique**

- Inhibée par **ATP**
- Inhibée par **alanine**
- Activée par le **F1,6bisP**

- **Régulation par phosphorylation**

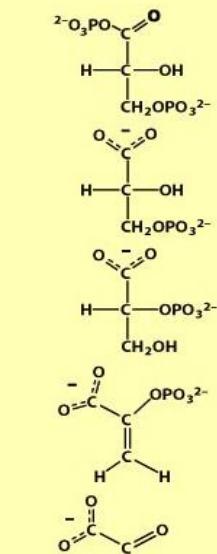
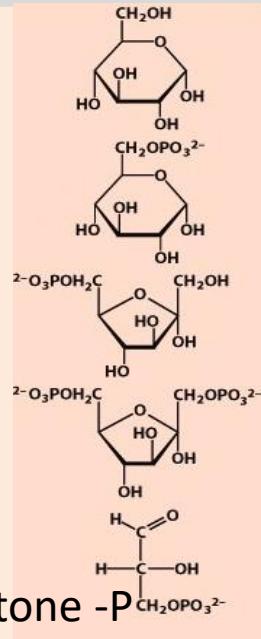
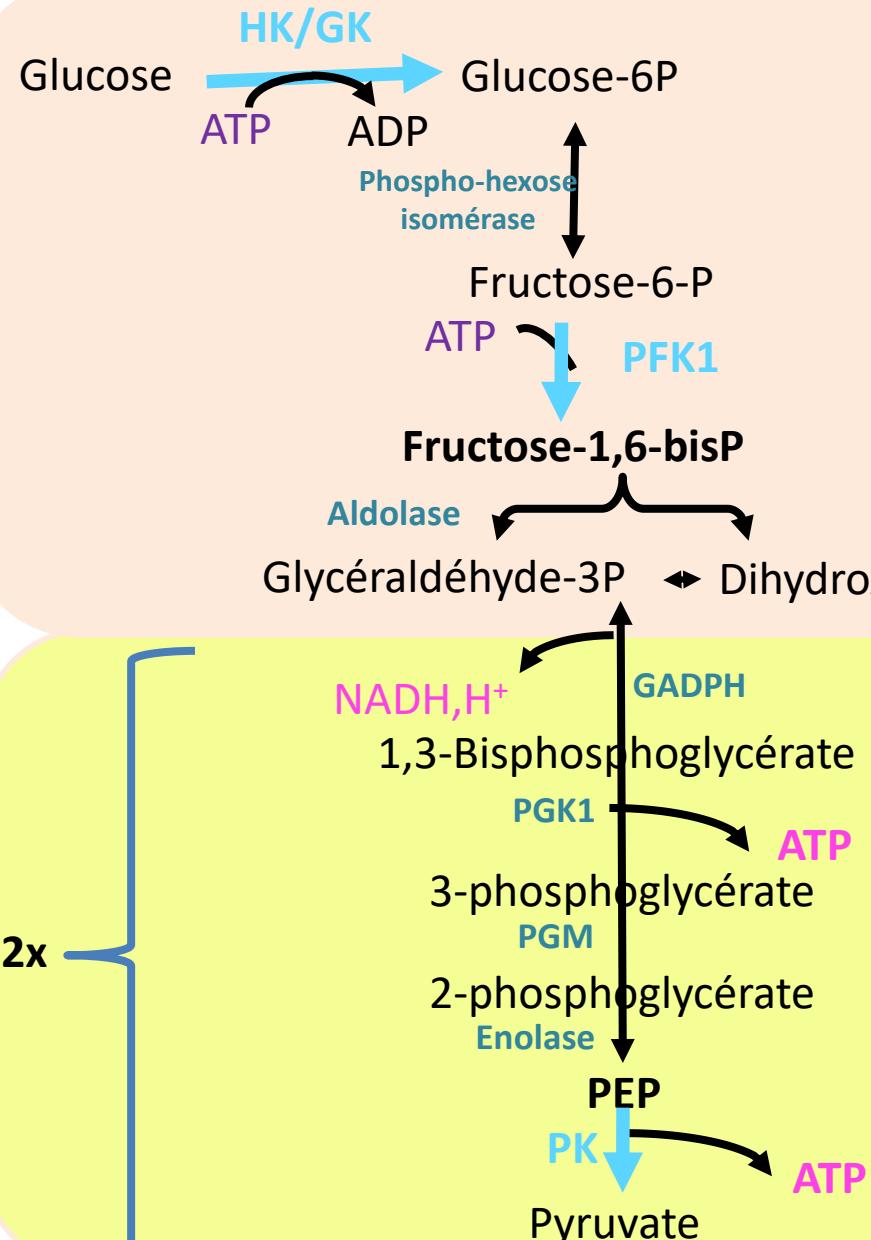
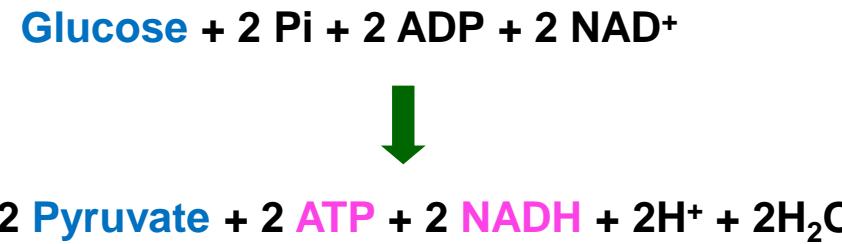
- Inactivation si phosphorylée
- Rôle du **Glucagon, Insuline**

- **Enzyme inducible**

Bilan

I/ Généralités
II/ Digestion absorption
III/ Captation cellulaire

IV/ La glycolyse
V/ Devenir du pyruvate



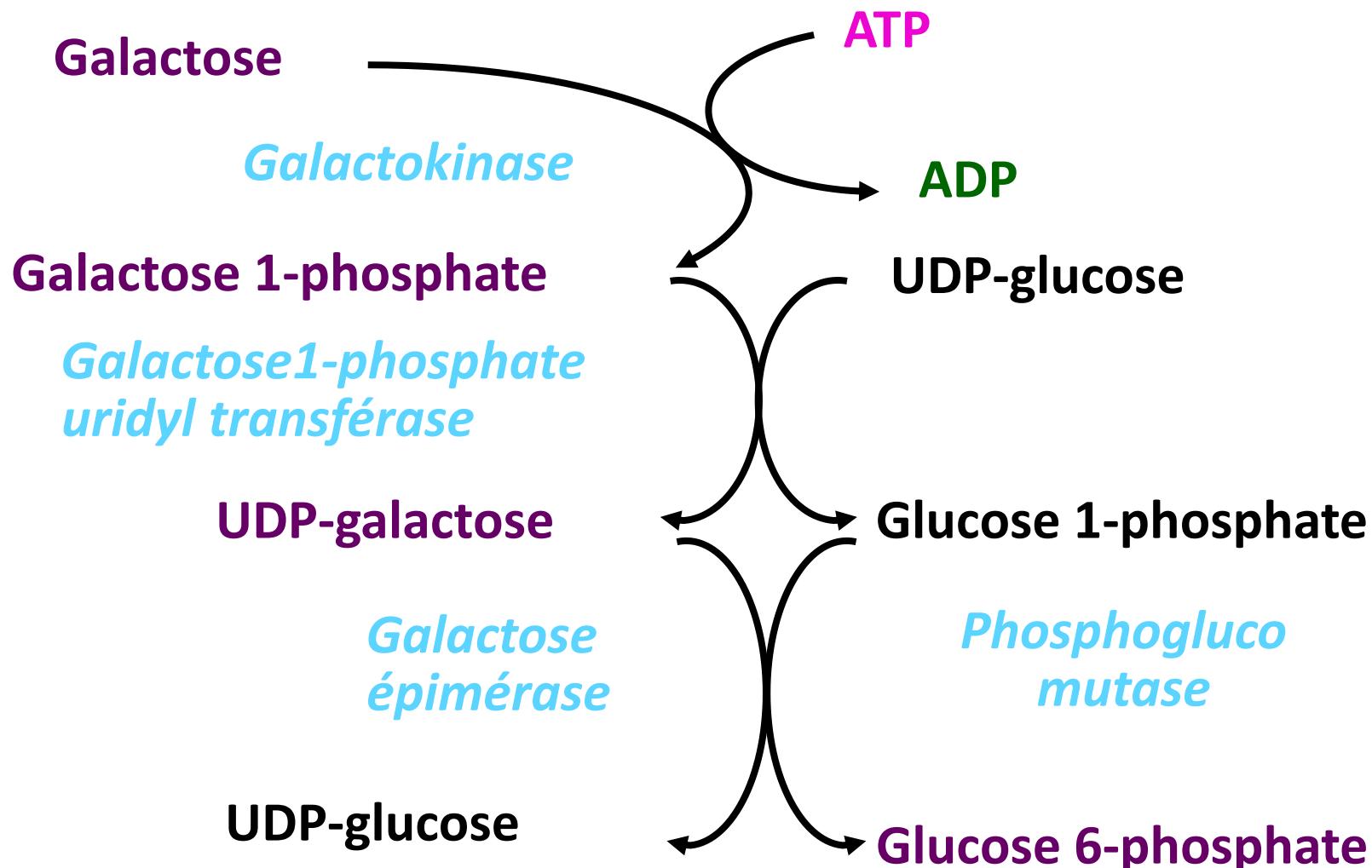
- I- Généralités
- II- Digestion absorption
- III- Captation cellulaire
- IV- La glycolyse
 - 1. Les réactions de formation du fructose 1,6 bisP
 - 2. Formation de trioses phosphates
 - 3. Formation du pyruvate et d'un 2ème ATP
 - **4. Entrée des hexoses dans la glycolyse**
- V- Devenir du pyruvate

5.a.Passage galactose glucose

I/ Généralités
II/ Digestion absorption
III/ Captation cellulaire

IV/ La glycolyse
V/ Devenir du pyruvate

Entrée du Galactose dans la Glycolyse (4 étapes)



- I- Généralités
- II- Digestion absorption
- III- Captation cellulaire
- IV- La glycolyse
 - 1. Les réactions de formation du fructose 1,6 bisP
 - 2. Formation de trioses phosphates
 - 3. Formation du pyruvate et d'un 2ème ATP
 - **4. Entrée des hexoses dans la glycolyse**
- V- Devenir du pyruvate

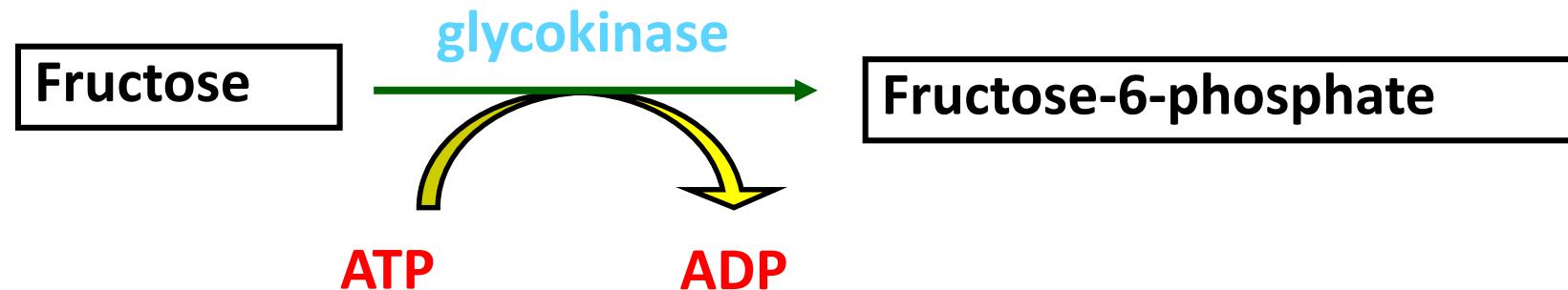
Voie mineure

Saccharose (sucre de table) → Fructose + Glucose

Hexokinase : affinité 20 fois plus grande pour le glucose

Peu de fructose utilisé par le foie et le muscle car captation préférentielle du glucose

Donc le tissu adipeux reçoit plus de fructose



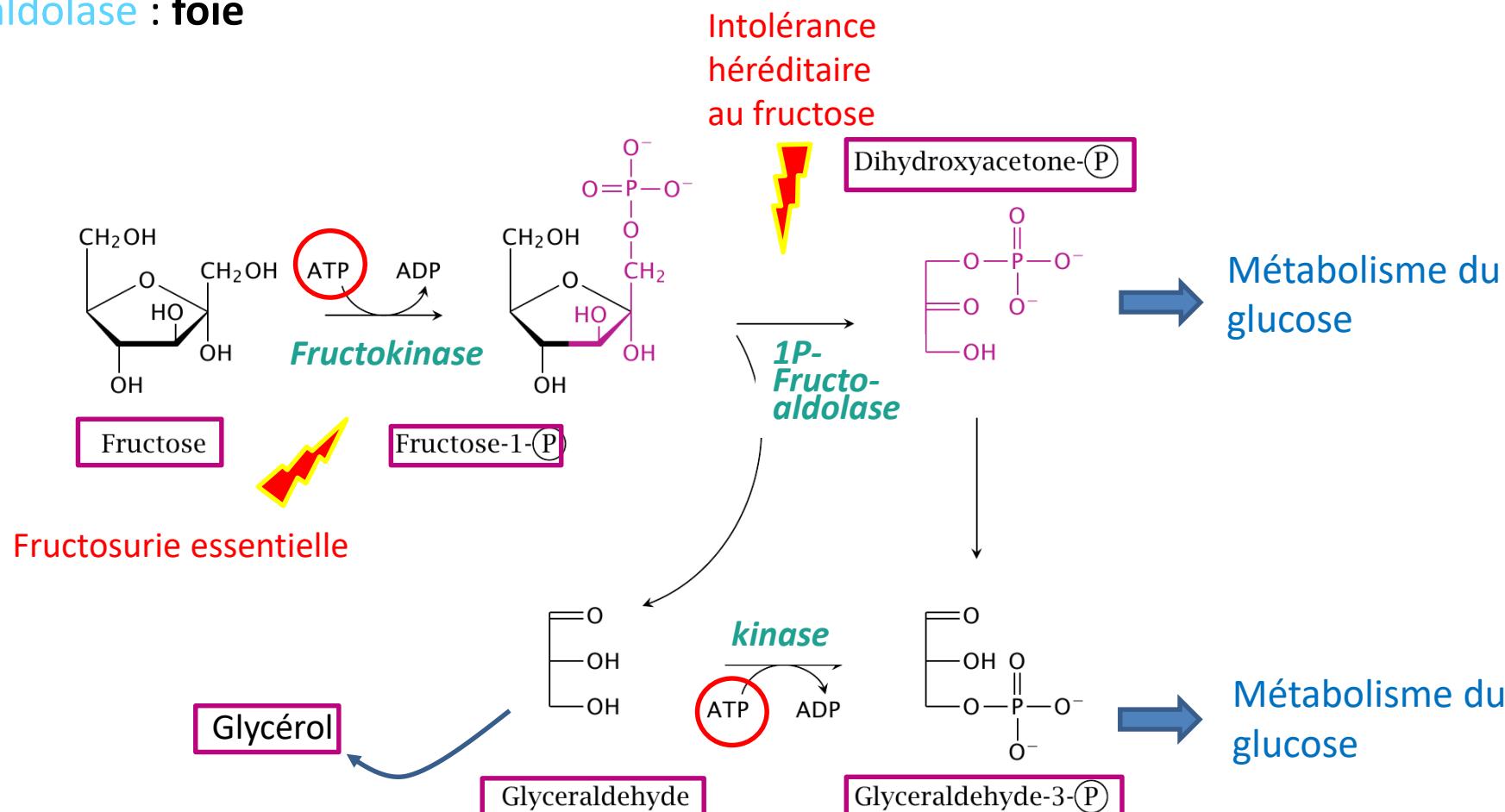
5.b.Transformation du fructose

I/ Généralités
II/ Digestion absorption
III/ Captation cellulaire

IV/ La glycolyse
V/ Devenir du pyruvate

Fructokinase : F1-P (foie , rein)

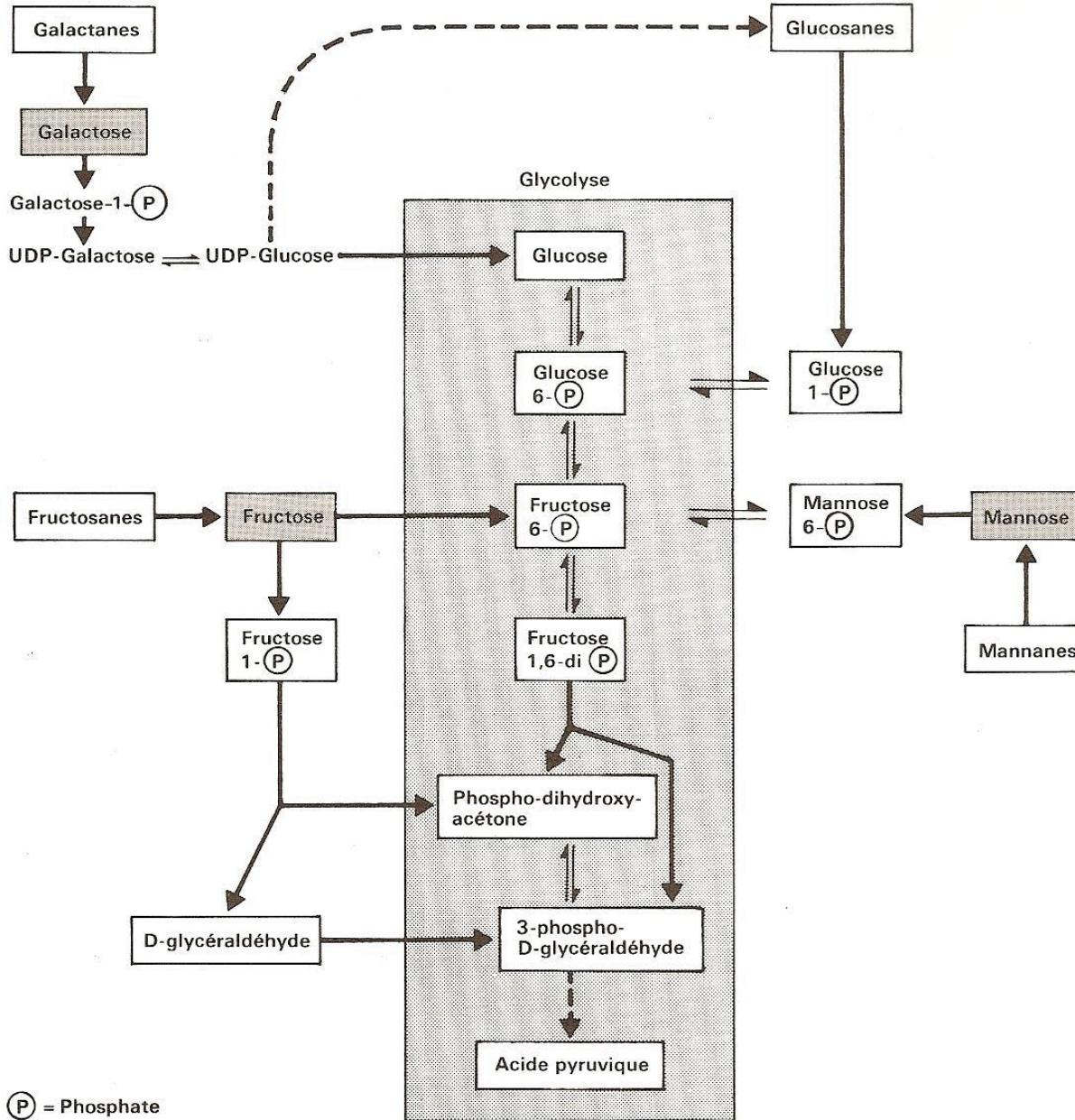
1P-Fructo-aldo-lase : foie



Entrés des hexoses dans la glycolyse

I/ Généralités
II/ Digestion absorption
III/ Captation cellulaire

IV/ La glycolyse
V/ Devenir du pyruvate

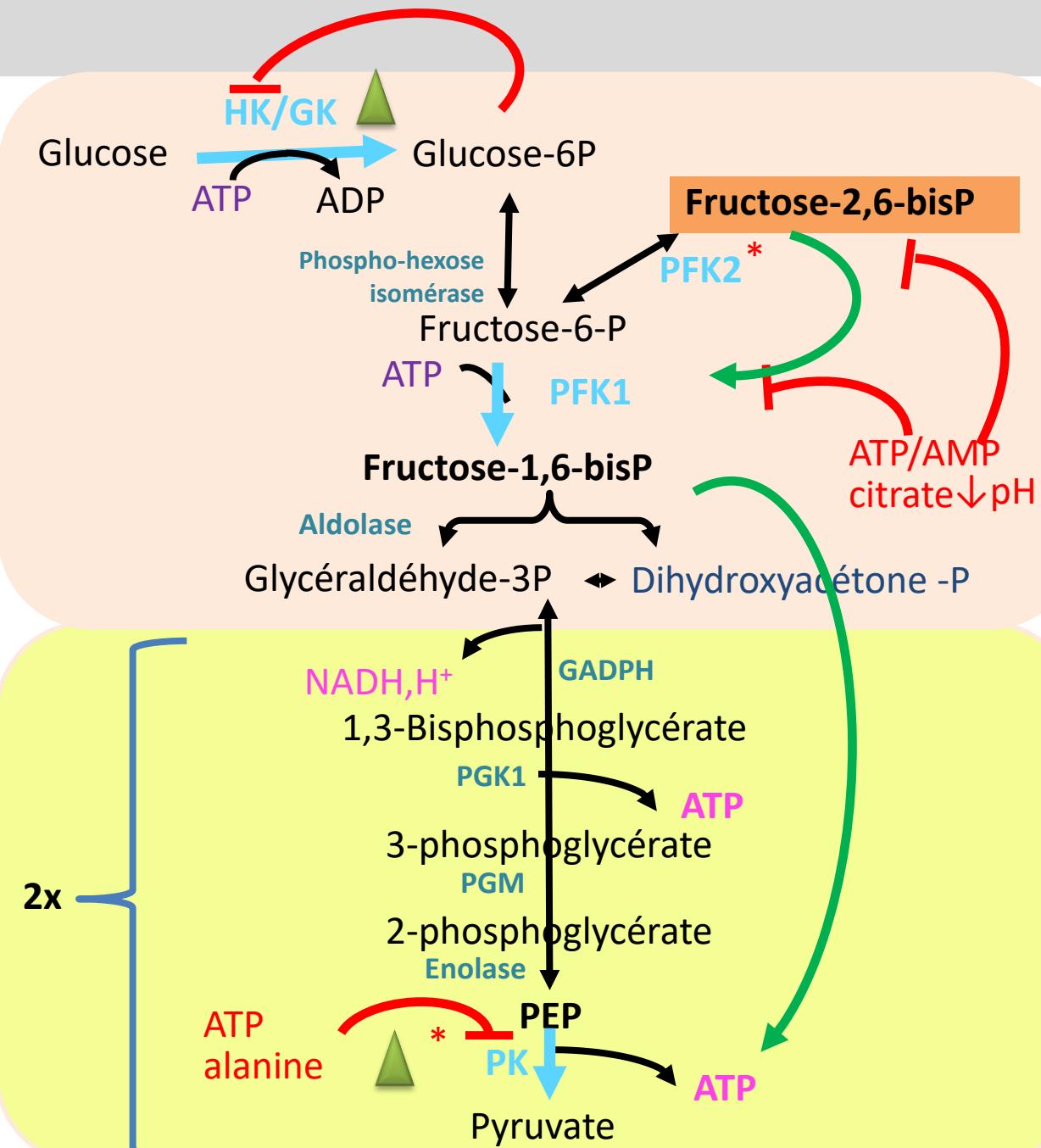


3 réactions irréversibles

Régulation allostérique

▲ inductible

* (de)phosphorylation



HEXOKINASE

inhibée par glucose 6 P

si phosphofructokinase inactive → fructose 6P augm donc aussi le glc 6P (équilibre): donc inhibition de PFK entraîne inhibition hexokinase!

MAIS: GLUCOKINASE hépatique pas inhibée par glc6P; elle intervient quand le glc est abondant (Km 50 fois plus élevé que l'hexokinase). (et sa transcription est stimulée par l'insuline)

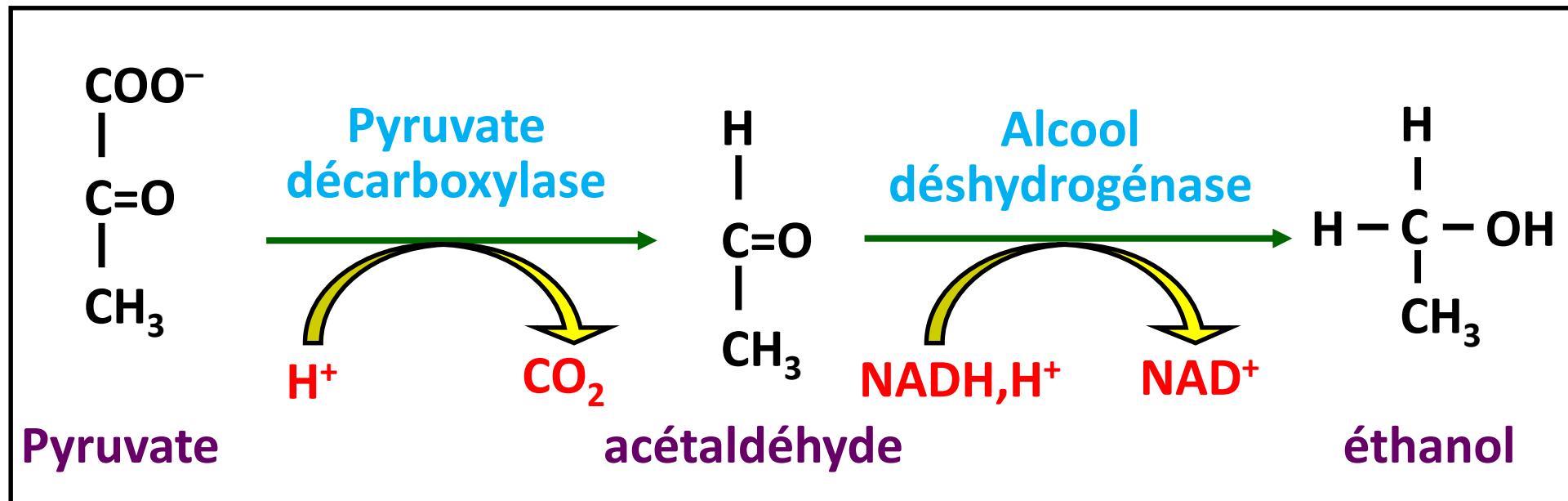
-> Fournit un glc6P destiné à la synthèse du glycogène voie des pentoses

Nom	Localisation	KM	Commentaires
Glucokinase	Cellules β des îlots de Langerhans Hépatocytes	5-10 mM	G6P parallèle glycémie Non rétroinhibé par G6P
Hexokinase	Ubiquitaire	0,1 mM	Débit constant (Vmax) d'approvisionnement même à glycémie basse Rétroinhibé par G6P

- Si le KM est élevé ($>>$ concentration physiologique), l'enzyme n'est jamais saturée et la vitesse s'adapte aux variations de [S] (travail en ordre 1)
- Si le KM est faible ($<$ concentration physiologique), l'enzyme est proche de sa vitesse maximum et en absence de variation de concentration ou d'activité de E, le débit de production de P est constant. (travail en ordre 0)

- I- Généralités
- II- Digestion absorption
- III- Captation cellulaire
- IV- La glycolyse
 - 1. Les réactions de formation du fructose 1,6 bisP
 - 2. Formation de trioses phosphates
 - 3. Formation du pyruvate et d'un 2ème ATP
 - 4. Entrée des hexoses dans la glycolyse
- V- Devenir du pyruvate

- Fermentation alcoolique Pas chez l'homme !



Fermentation du glucose en éthanol

Processus anaérobie (levures- microorganismes)

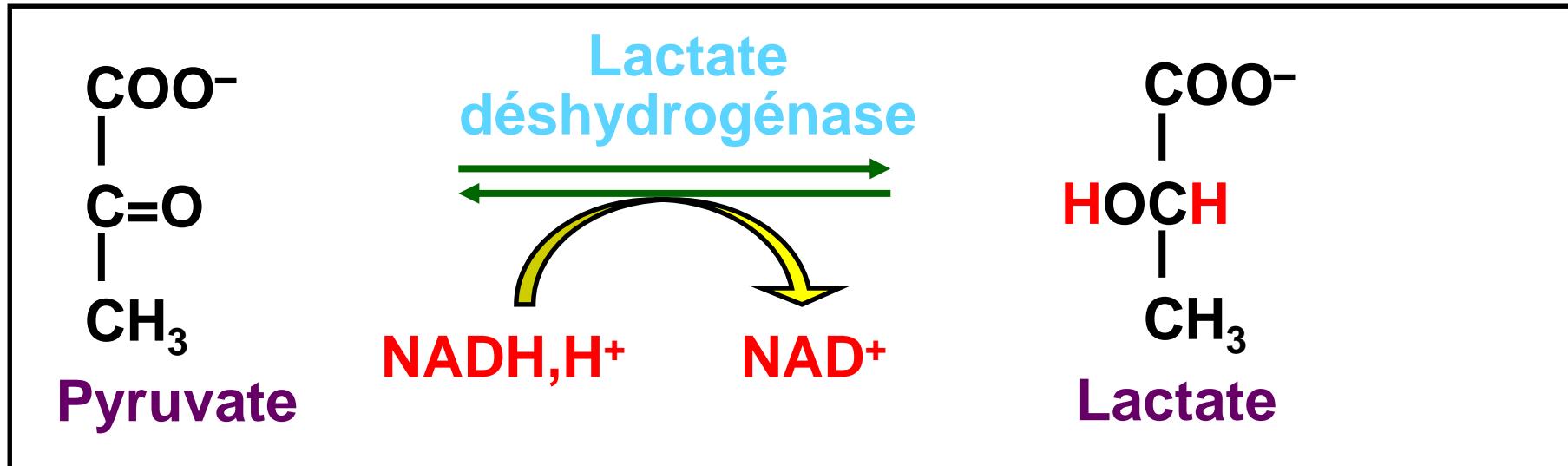


Devenir du pyruvate

I/ Généralités
II/ Digestion absorption
III/ Captation cellulaire

IV/ La glycolyse
V/ Devenir du pyruvate

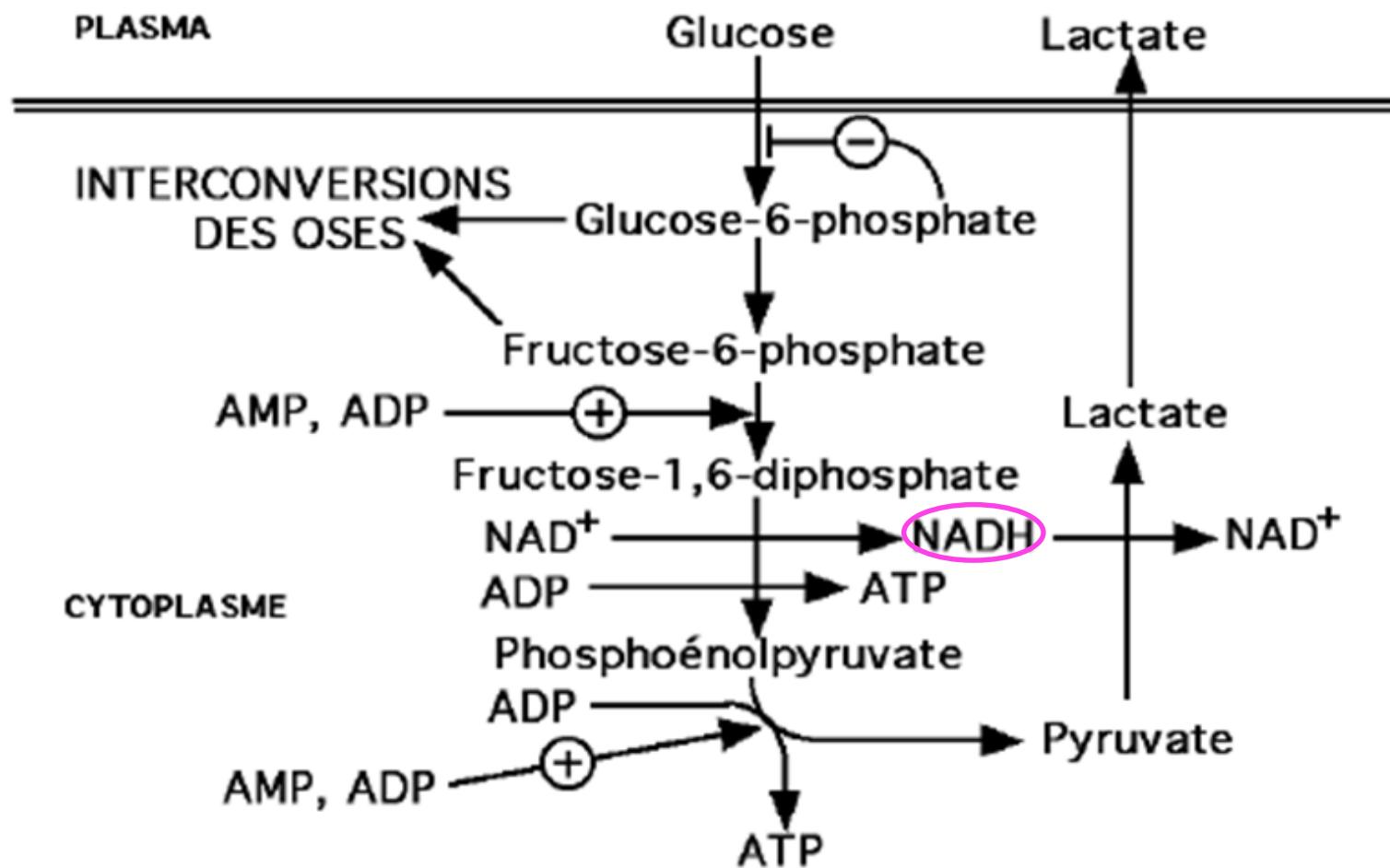
• En anérobiose (absence d'O₂)



- levures et microorganismes
- organismes supérieurs
(manque d'O₂ : effort, anesthésie,...), voie obligatoire dans GR
Glucose + 2 Pi + 2 ADP



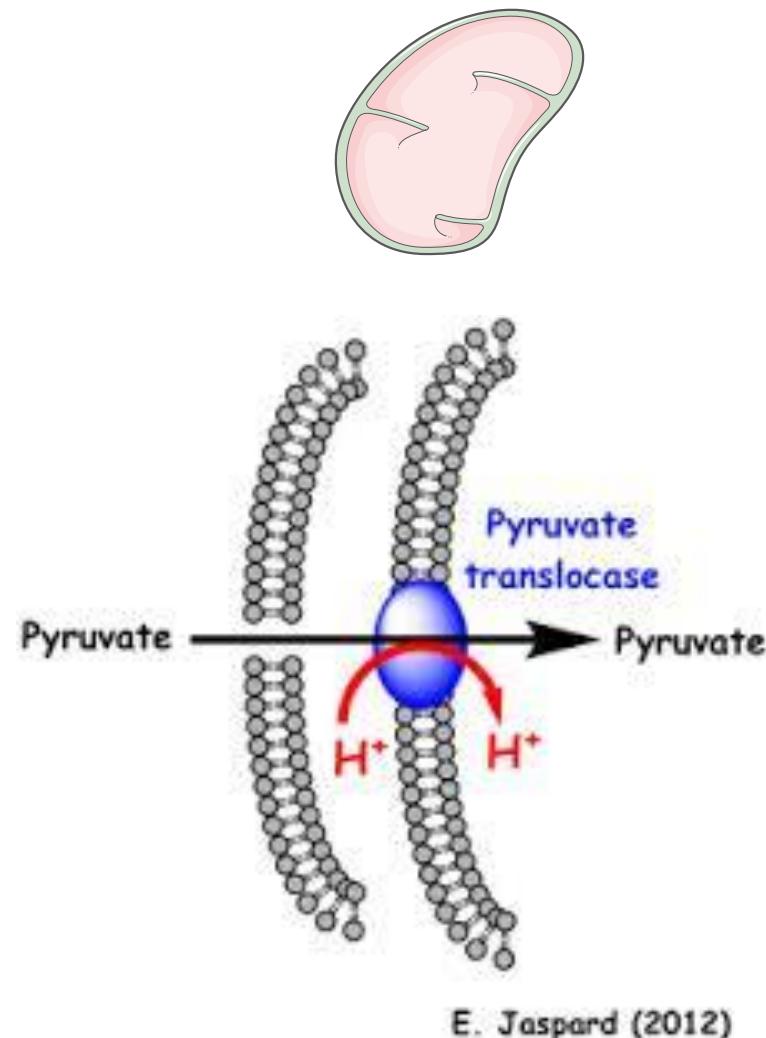
Permet la régénération du NAD⁺ (voir étape Glycéraldéhyde-3- phosphate Déshydrogénase)



- En aérobiose (présence d' O_2)

- Passage dans la mitochondrie

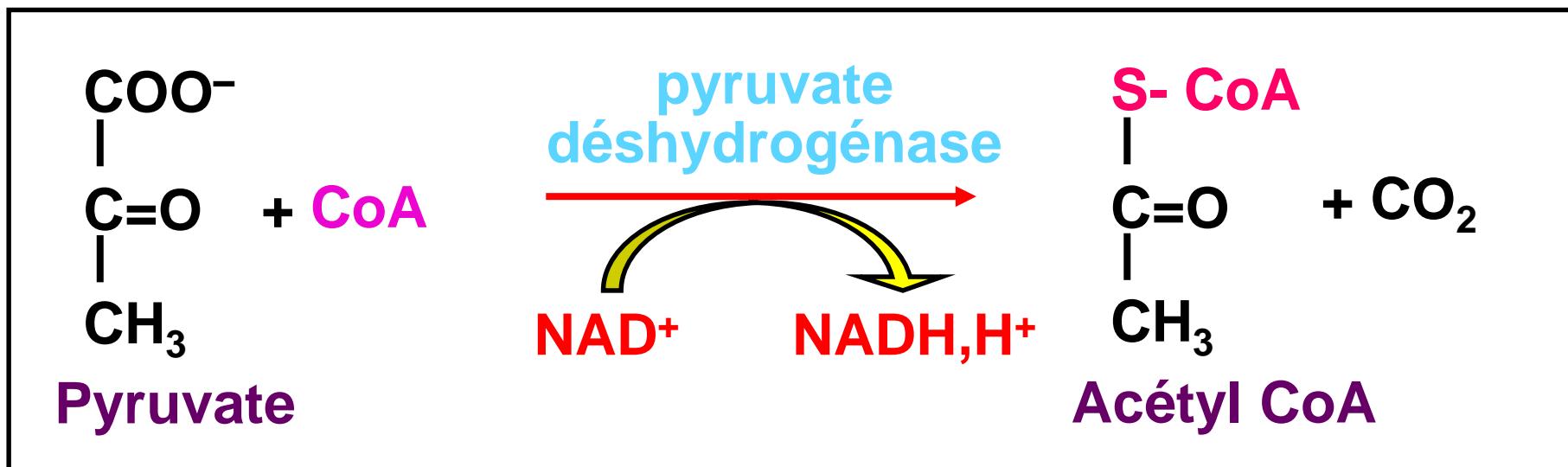
Transport par une translocase
couplé au passage d'un proton



E. Jaspard (2012)

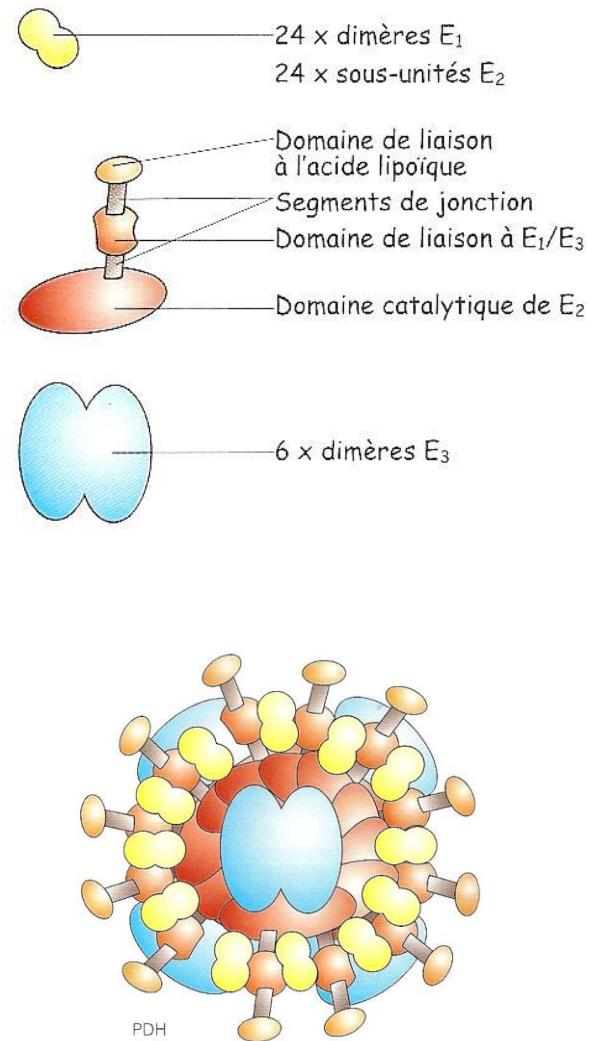
- En aérobiose (présence d' O_2)

- Passage dans la mitochondrie
- Décarboxylation oxydative → Acétyl CoA

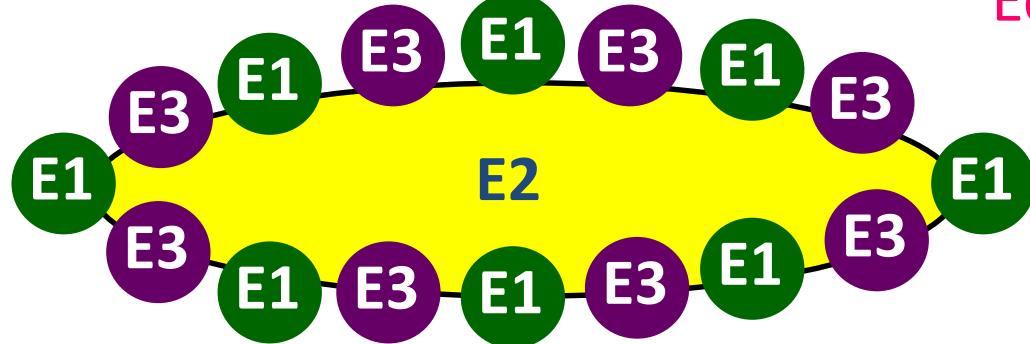


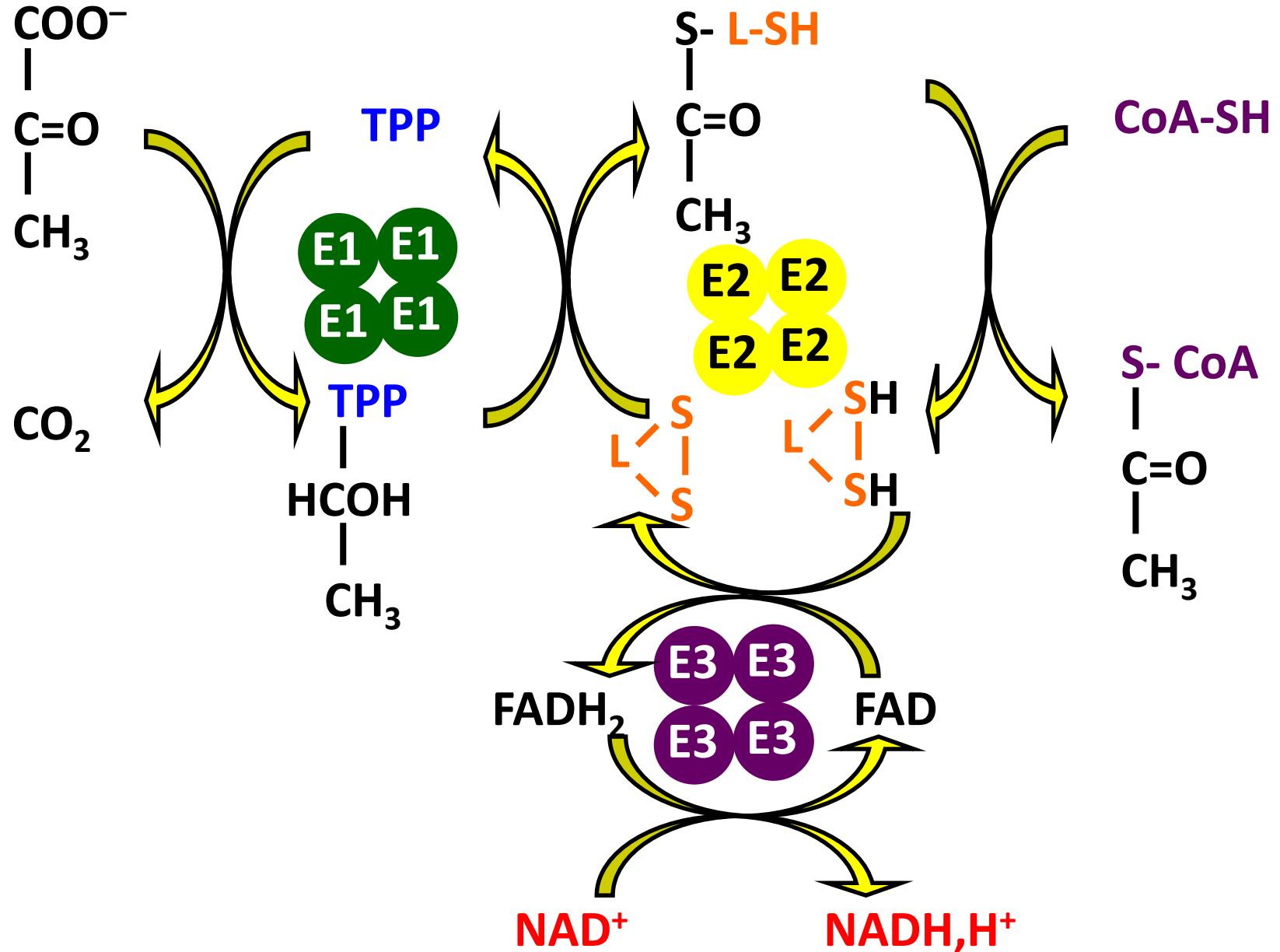
- Étape irreversible
- Cycle de Krebs : ATP

- **Matrice mitochondriale**
- **Complexe multienzymatique**
- **3 enzymes comportant de nombreuses sous unités (>60)**
 - E1: La pyruvate deshydrogenase (24)
 - E2: dihydrolipoyl transacétylase (24) au centre
 - E3: dihydrolipoate deshydrogénase (12)
- **nécessitant 5 coenzymes**
 - 4 sont des formes actives de la vitamine B
 - TPP thiamine pyrophosphate (B1)
 - FAD (B2)
 - CoA (B5)
 - NAD⁺ (B3)

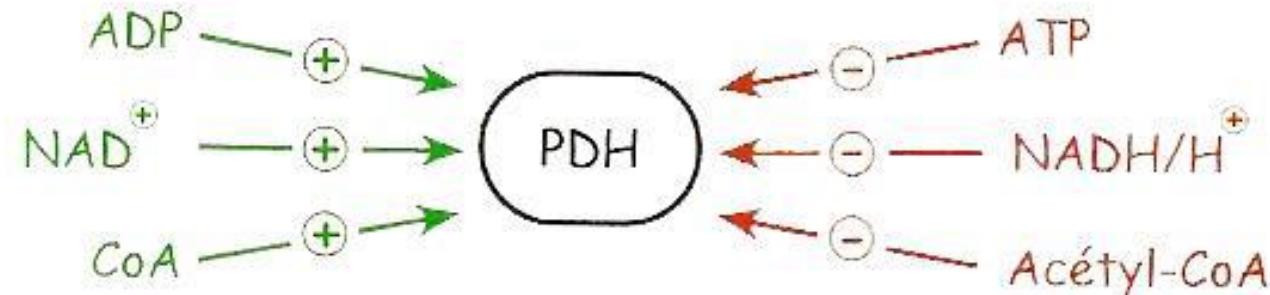


<i>Enzyme</i>	<i>Nbr de chaînes</i>	<i>Groupe prosthétique</i>	<i>Réaction catalysée</i>
E1 Pyruvate déshydrogénase	24	Thiamine pyrophosphate	Décarboxylation oxydative
E2 dihydrolipoyl transacétylase	24	Lipoamide	Transfert de l'acétyl au CoA
E3 dihydrolipoyl	12	FAD	Régénération de la forme oxydée de la lipoamide Eq red captés FAD cédés au NAD



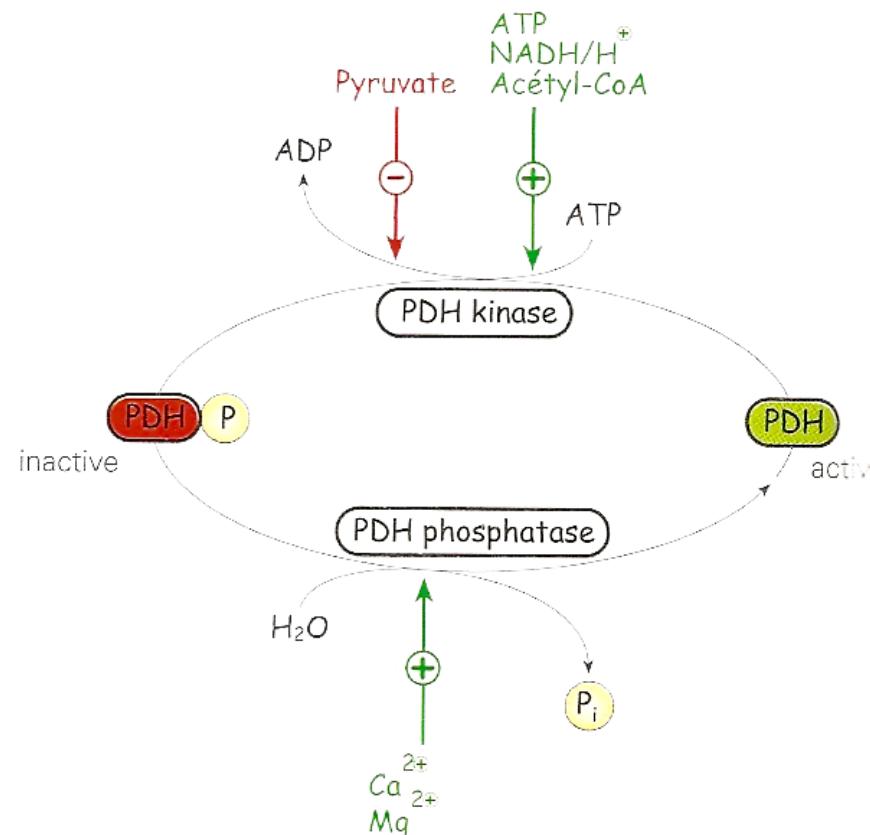
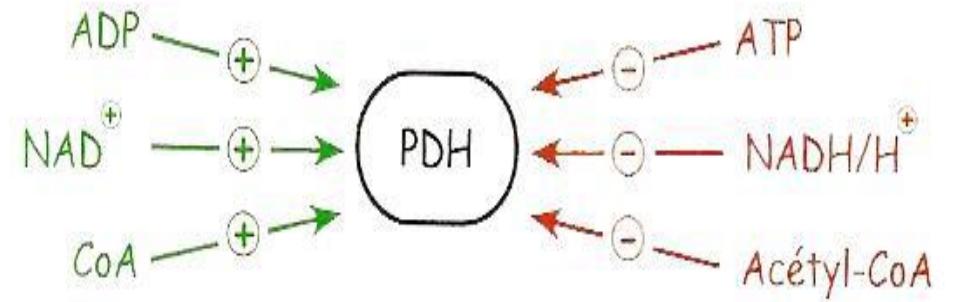


- **Régulation de la PDH**
 - Allostérique

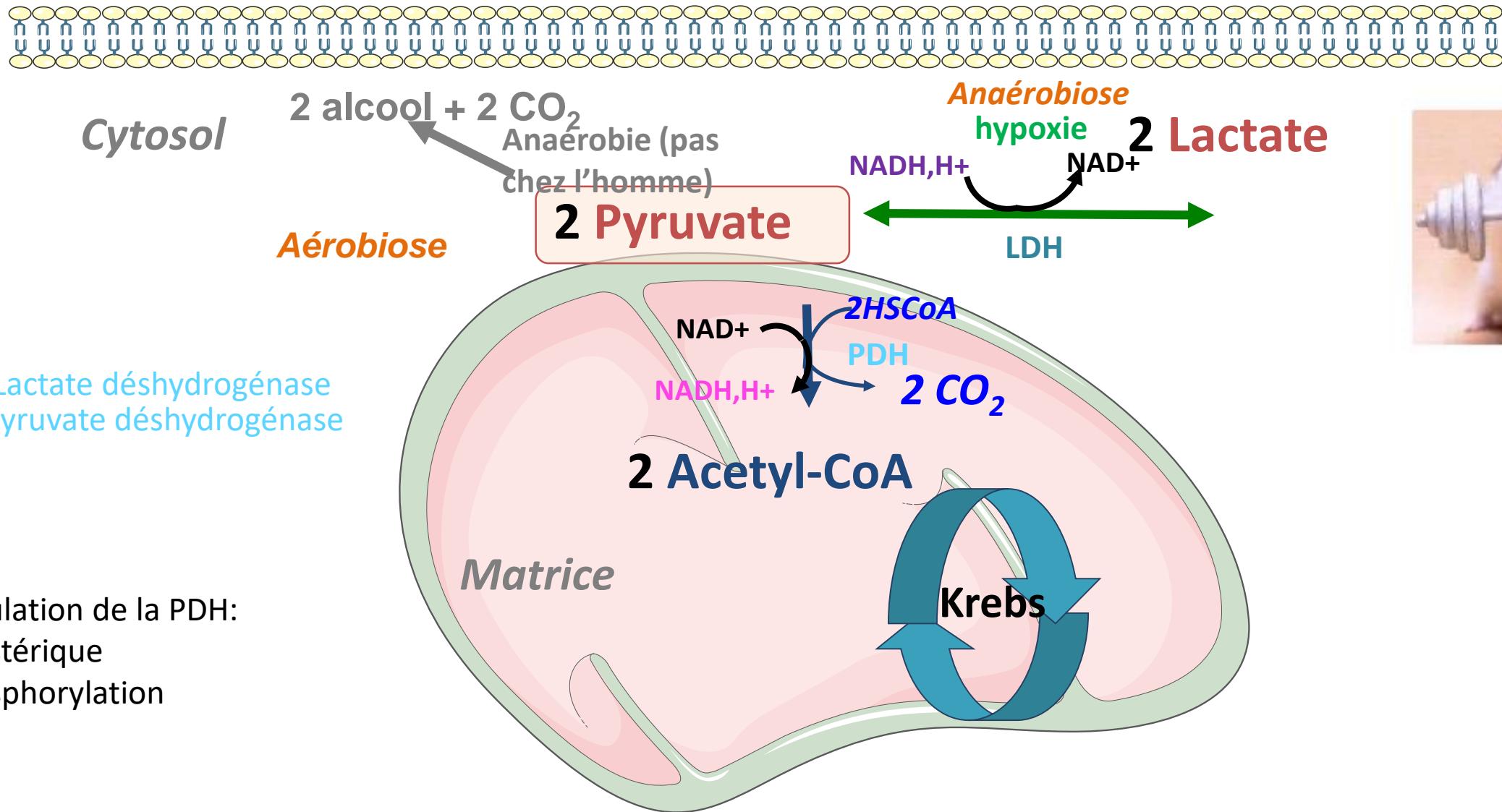


- **Régulation de la PDH**
 - Allostérique
 - Phosphorylation

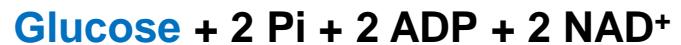
Insuline active une phosphatase qui va déphosphoryliser la PDH la rendant active



V- Devenir du pyruvate ?



Take home messages



3 réactions irréversibles

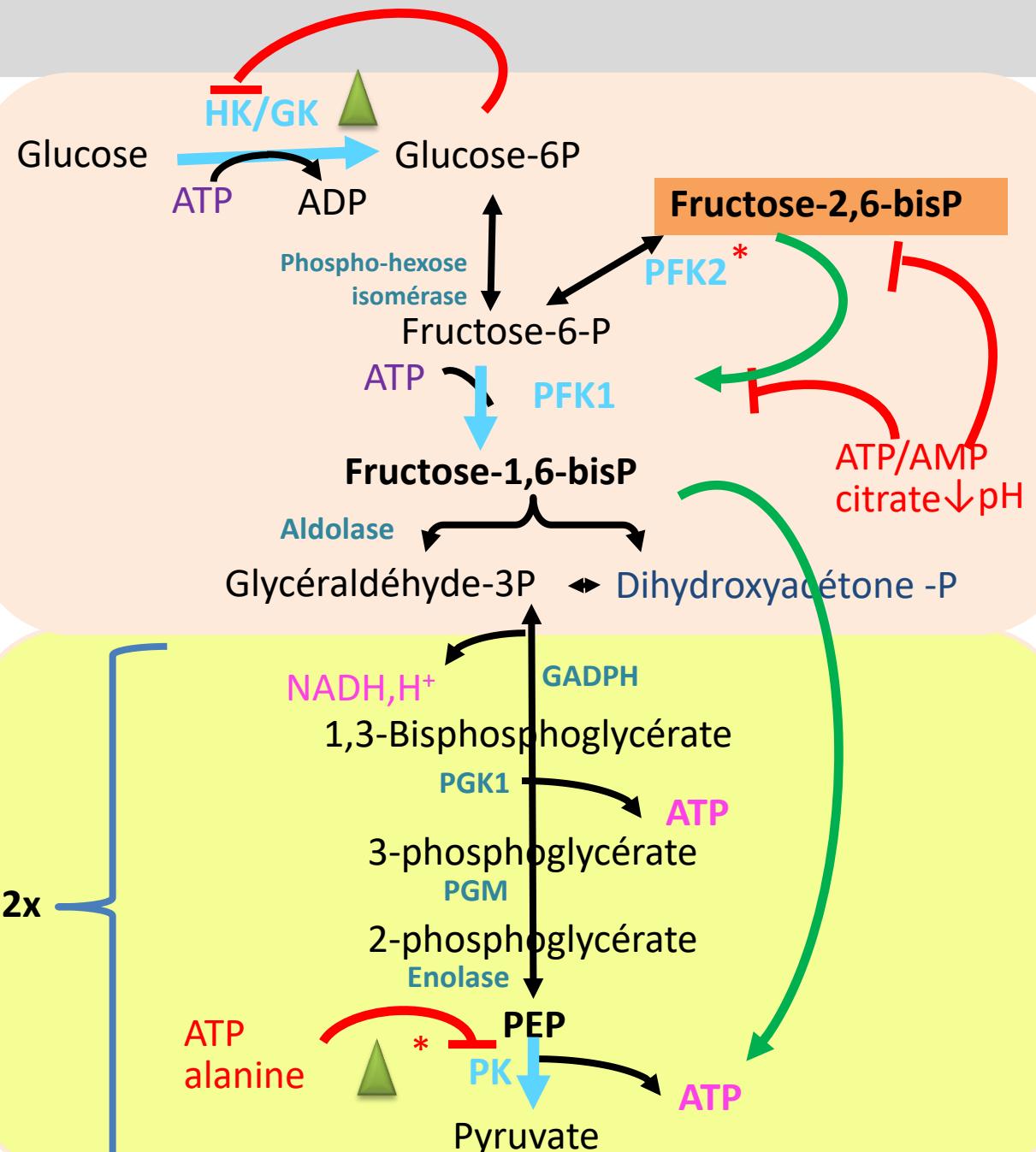
Régulation allostérique



inductible



(de)phosphorylation





- <https://www.youtube.com/watch?v=EfGlznwfU9U>

