

Le métabolisme des Glucides : La glycolyse

Dr. BENSAAD.S

Année universitaire : 2020/2021

Objectifs du cours :

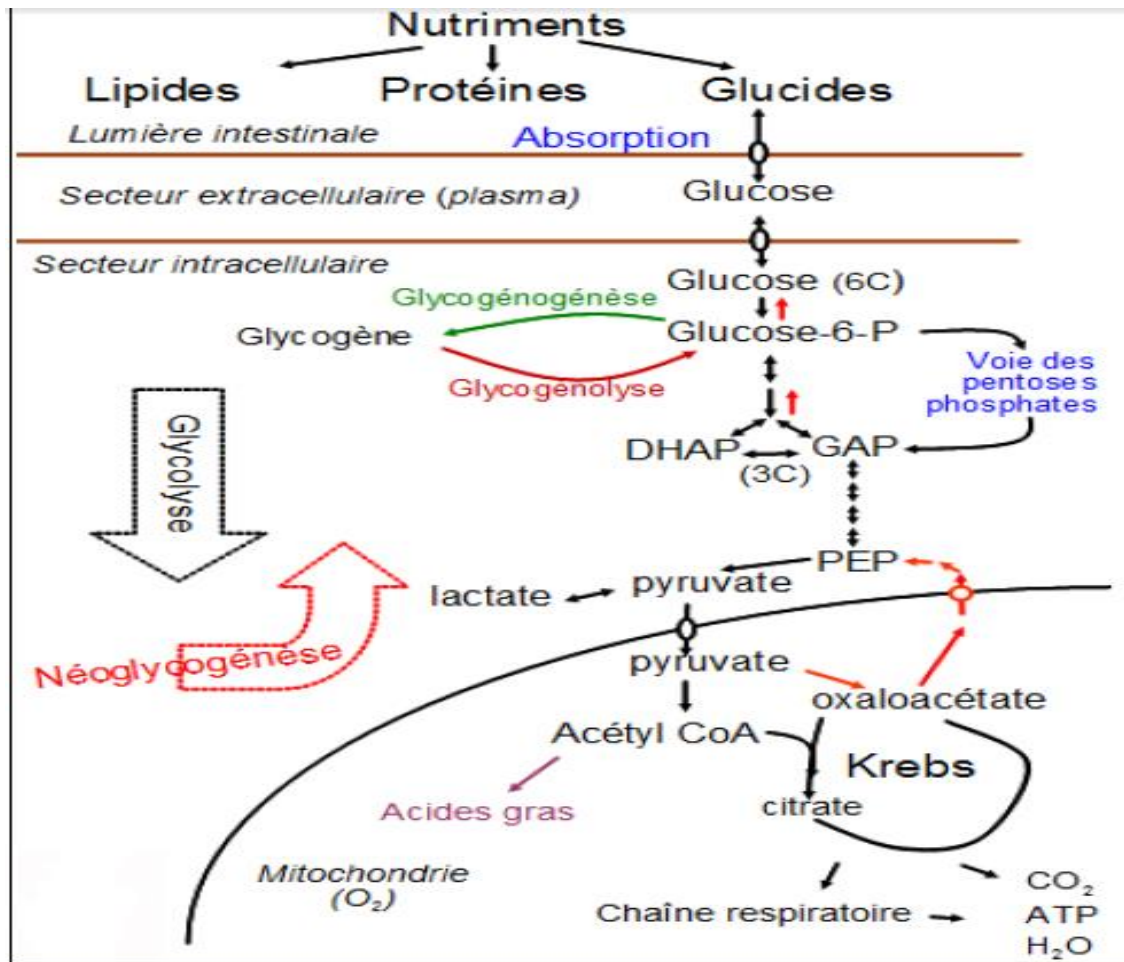
- Citer les enzymes de la digestion des glucides
- Décrire le mécanisme d'absorption intestinale des glucides
- Enumérer la séquence de réactions de la glycolyse avec leurs enzymes respectifs, les sites de régulation et le bilan énergétique
- Distinguer le rendement énergétique de la glycolyse anaérobie de celui de la glycolyse aérobie.
- Lister les destinées du NADH,H⁺ et du pyruvate

I. Vue d'ensemble du métabolisme des glucides :

Le métabolisme du glucose peut produire de l'ATP afin de couvrir les besoins énergétiques de l'organisme.

Plusieurs voies métaboliques sont alors empruntées par le glucose dont la glycolyse.

Le métabolisme est subdivisé en deux : catabolisme et anabolisme.

**II. Digestion et absorption des glucides alimentaires :**

La plupart des glucides alimentaires sont constitués d'amidon (pain, pomme de terre..), glycogène (viandes..), le saccharose ou sucre de table, à moindre degrés le lactose (produits laitiers) et le fructose (fruits et miel)

1) Digestion enzymatique :

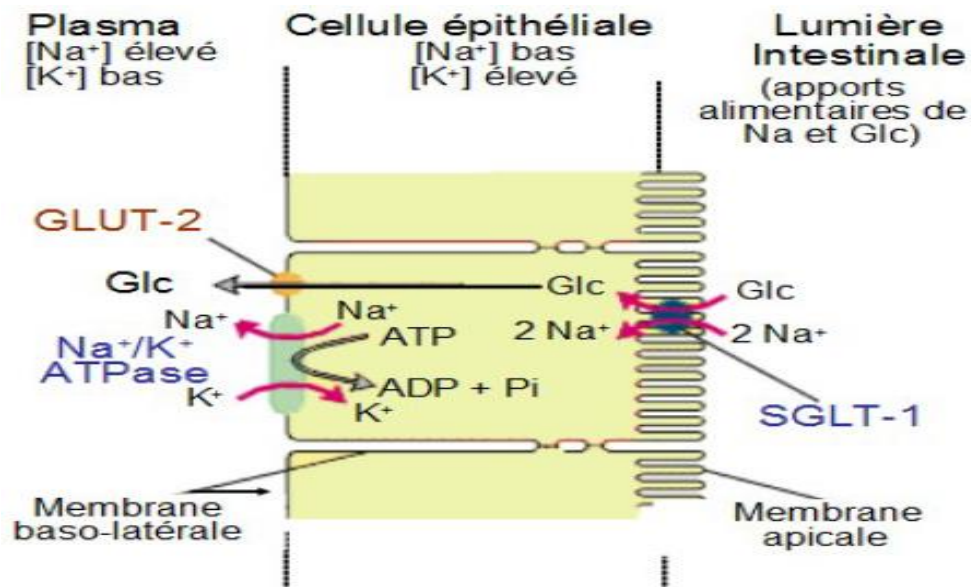
La digestion des glucides commence au niveau de la bouche sous l'effet de l' α amylase salivaire, cependant son action est brève car elle est inactivée par l'acidité du suc gastrique. Cette digestion continue au niveau de l'intestin grêle par l'action de l' α amylase pancréatique, on obtiendra du maltose et de l'isomaltose.

Les saccharides lorsqu'ils sont dégradés par les disaccharidases de la bordure en brosse : maltase pour le maltose, l'isomaltase pour l'isomaltose, sucrase ou saccharase pour le saccharose et la lactase pour le lactose, les monosaccharides ainsi obtenus seront absorbés par l'entérocyte afin de rejoindre la circulation sanguine.

2) Absorption des oses :

Les oses sont des molécules hydrophiles qui ne peuvent pas traverser la bicouche lipidique de l'entérocyte mais elles peuvent diffuser à travers les jonctions intercellulaires comme l'eau et les électrolytes.

La plus grande partie de cette absorption est assurée par un système de transporteurs membranaires.



III. Différents types de transports membranaires des glucides :

1) Diffusion simple

Elle se fait suivant le gradient de concentration. Elle est négligeable pour le glucose car il est **hydrophile** alors que la membrane plasmique est hydrophobe.

2) Diffusion facilitée

Elle suit également le gradient de concentration mais elle est facilitée par un canal transmembranaire glycosylé qui ne consomme pas d'ATP : c'est donc un **transfert passif** du glucose.

Exemple de canaux transmembranaires non ATP-dépendants : la famille des **GLUT** (GLucose Transporter).

3) Transporteur (actif) secondaire

Il utilise un gradient créé par un autre transporteur actif (c'est-à-dire un transporteur qui consomme de l'ATP).

Exemple de transporteur actif secondaire : la famille des **SGLT** (Sodium GLucose Transporter) qui sont des co-transporteurs du glucose et du sodium.

Ils utilisent le **gradient de Na+** créé par la pompe Na+/K+ ATPase.

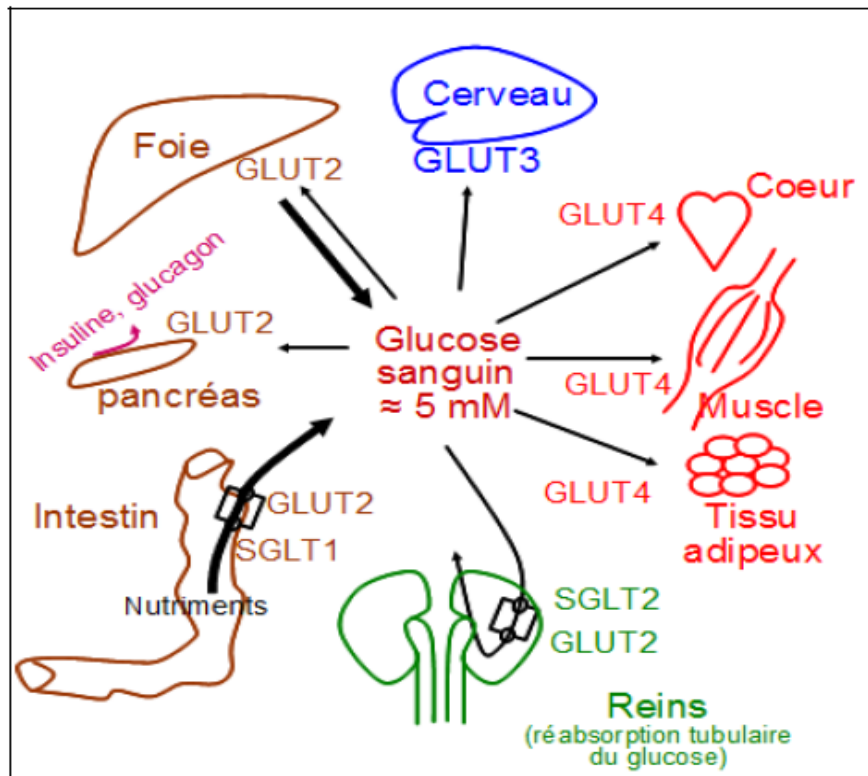
***A travers la membrane apicale de l'entérocyte :

SGLT == Sodium GLucose Transporter = co-transporteur ou symport du sodium et du glucose ou sodium et galactose donc assure le transport du glucose et du galactose (Couplé au gradient de sodium créé par la Na+/K+ ATPase)

***à travers la membrane baso-latérale de l'entérocyte :

GLUT2 transporte le glucose et le fructose par un mécanisme de diffusion facilitée.

IV. Répartition tissulaire des transporteurs de glucose:



Les flèches en gras représentent les **sources principales** de glucose, elles sont au nombre de 2 : la Production hépatique de glucose et l'apport intestinal de glucose.

GLUT1 est un transporteur **ubiquitaire** qu'on retrouve même à la surface des globules rouges.

GLUT4 est un transporteur **insulino-sensible** : l'absorption de glucose dans les muscles, le cœur et le tissu adipeux est donc dépendante de la sécrétion d'insuline par le pancréas. GLUT4 permet de réguler la glycémie.

La **réabsorption tubulaire du glucose** empêche le passage du glucose dans l'urine. Toutefois, cette réabsorption est **limitée**, si la concentration de glucose est trop importante dans le sang, tout le glucose n'est pas absorbé et une partie passe dans l'urine (*c'est ce qu'on appelle la glycosurie*).

V. La glycolyse :

1) définition :

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

1. Oxydatif : par enlèvement d'atomes d'hydrogènes.
2. Anaérobie : ne nécessite pas l'oxygène mais a lieu même en présence d'oxygène.

C'est une séquence des réactions qui métabolisent une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate avec formation concomitante de deux molécules d'ATP.

La glycolyse a lieu dans toutes les cellules mais à des degrés moins divers comme source d'énergie.

2) Etapes de la glycolyse : (voire l'image de la page 10)

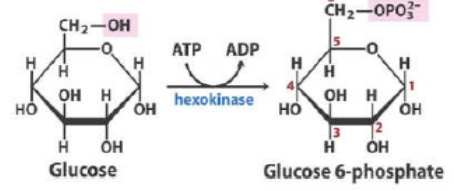
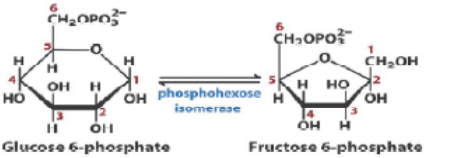
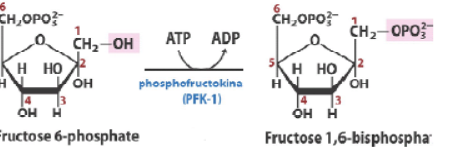
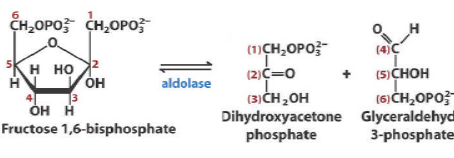
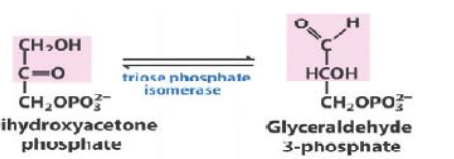
La glycolyse comprend 2 phases de 5 réactions chacune :

1. Phase d'investissement énergétique : avec utilisation de 2 molécules d'ATP.
2. Phase de retour sur investissement : avec production d'ATP et de NADH.H⁺.

Tous les enzymes catalysant cette voie métabolique sont cytosoliques.

Tous les intermédiaires de la glycolyse sont phosphorylés

A - Phase d'investissement énergétique :

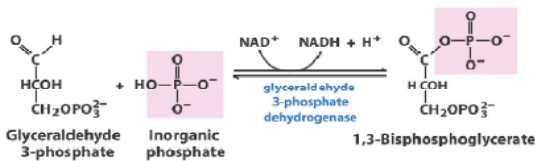
<p>1 Phosphorylation du glucose par l'ATP</p>  <p>Glucose → Glucose 6-phosphate</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Irréversible. - limitante, c'est un site de régulation de la glycolyse. - Catalysée par une kinase : <ul style="list-style-type: none"> ▪ l'hexokinase (enzyme allostérique), ubiquitaire, elle possède une forte affinité pour le glucose ▪ la glucokinase, hépatique et pancréatique, pleinement active en période post prandiale. - Consomme 1 ATP.
<p>2 isomérisation du glucose-6-phosphate</p>  <p>Glucose 6-phosphate ↔ Fructose 6-phosphate</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réversible. - interconversion du glucose-6-P (Aldose) en fructose-6-P (Cétose). - Catalysée par la Phosphohexose isomérase.
<p>3 Formation du fructose-1,6-biphosphate</p>  <p>Fructose 6-phosphate → Fructose 1,6-bisphosphate</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Irréversible. - Limitante, étape majeure de la régulation de la glycolyse. - Catalysée par la PFK-1 (enzyme allostérique). - Phosphorylation sur le C1 du F6P en F1,6BP. - Consomme 1 ATP.
<p>4 Clivage du fructose-1,6-biphosphate</p>  <p>Fructose 1,6-bisphosphate → Dihydroxyacetone phosphate + Glyceraldehyde 3-phosphate</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réversible. - Catalysée par la F1,6BP Aldolase. - Clivage du F1,6BP (C6) par coupure aldolique entre le C3 et le C4 pour former 2 trioses : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Cétose le Dihydroxyacétone Phosphate (DHAP). ▪ 1 Aldose le Glycéraldéhyde-3-Phosphate (GA3P).
<p>5 Isomérisation du DHAP en GA3P</p>  <p>Dihydroxyacetone phosphate ↔ Glyceraldehyde 3-phosphate</p>	<p>-réversible, mais complètement déplacée</p>

vers la droite

Au terme de la phase d'investissement **1 molécule de glucose** est transformée en **2 molécules de GA3P** (avec consommation de 2 ATP) qui **s'engagent chacune** dans la seconde phase de la glycolyse.

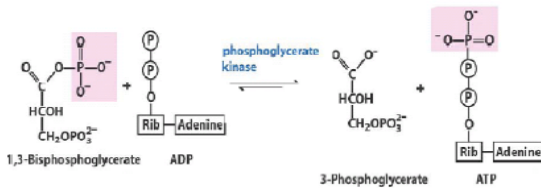
B - Phase de retour sur investissement

6 Formation du 1,3-biphosphoglycérate



- Réversible
- Catalysée par la **GA3P Déshydrogénase** à co-enzyme NAD⁺.
- Oxydation couplée a la phosphorylation du GA3P en 1,3BPG, ce qui crée une **liaison anhydride d'acide** riche en énergie.
- Formation d'un NADH,H⁺.

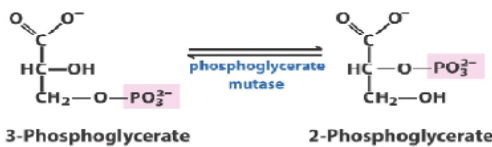
7 formation du 3 phosphoglycérate



- Réversible.
- Catalysée par la **Phosphoglycérate Kinase**.
- Réaction de **Phosphorylation liée au substrat** de l'ADP par hydrolyse de la liaison riche en énergie, avec formation du 3PG.
- **Production d'1 ATP.**

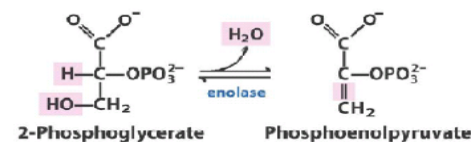
Activer Windows

8 formation du 2 Phosphoglycérate



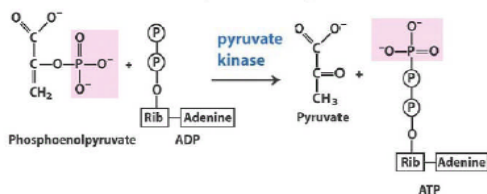
- Réversible.
- Catalysée par la **Phosphoglycérate mutase**.
- Isomérisation du 3PG en 2PG par déplacement intramoléculeire du phosphate

9 formation du phosphoénol pyruvate



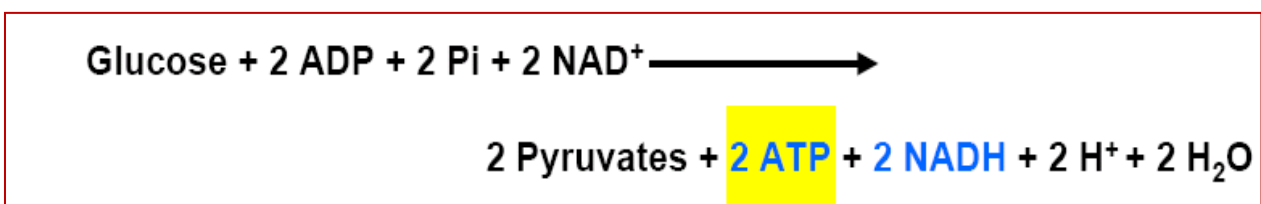
- Réversible.
- Catalysée par **l'énolase**. Avec le Mg²⁺ comme Co-facteur. Elle est fortement inhibée par les fluorures.
- Formation du PEP par déshydratation du 2PG avec acquisition d'une liaison a haut potentiel d'énergie au niveau du C2.

10 Formation du pyruvate



- Irréversible.
- Limitante, étape majeure de la régulation de la glycolyse.
- Catalysée par la **Pypuvate Kinase** à co-facteur Mg²⁺.
- Réaction qui se déroule en 2 temps : l'énergie accumulée est transférée sur l'ADP, suivi de la tautomérisation de l'énolpyruvate en pyruvate.
- **Production d'1 ATP.**

3) Bilan de la glycolyse :



a) En aérobiose :

	ATP utilisé	ATP formé
Glu → Glu 6 phosphate	1	
Fruct 6 phosphate → Fruct 1, 6 Biphosphate	1	
2 × (GA 1, 3 Biphosphate → GA 3 phosphate)		2
2 × (PEP → Pyruvate)		2
2 × (Réoxydation de <i>NADH</i> par le système Transporteur d'électrons)		6
	2	10

Donc une molécule de glucose => 2 pyruvate avec gain de 8 ATP

b) En anaérobiose :

Le système transporteur d'électrons ne fonctionne pas, il y'a que 4 ATP formé contre 2 ATP utilisée
 ⇒ Gain de 2 ATP

4) Le Shunt du 2,3BPG

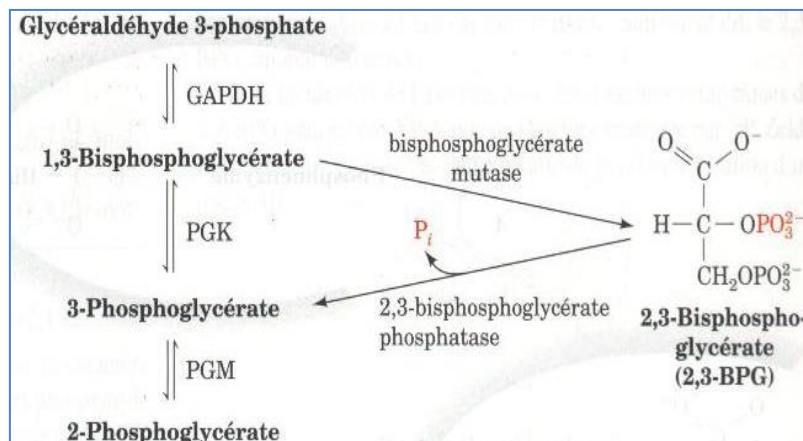
Le 2,3BPG est un inhibiteur allostérique de l'Hb, il en diminue l'affinité pour l'oxygène.

Une réaction d'isomérisation catalysée par une BPG mutase transforme le 1,3BPG en 2,3BPG qui est hydrolysé par la 2,3BPG phosphatase en 3 phosphoglycérate.

Ce shunt de rapoport-luebering court -circuite la réaction 7 productrice d'ATP ==> bilan énergétique nul.

La vitesse de la glycolyse modifie l'affinité de l'Hb pour l'oxygène.

Par conséquent, des déficiences héréditaires en enzyme de la glycolyse dans le GR modifient la capacité du sang à transporter l'oxygène.

**5) Régulation de la glycolyse**

La régulation de la glycolyse permet **d'adapter la vitesse de la glycolyse** aux besoins de la cellule en **ATP** et en **intermédiaires précurseurs de synthèse**.

La glycolyse est fonction :

✚ **de la disponibilité cellulaire en glucose**, qui dépend de :

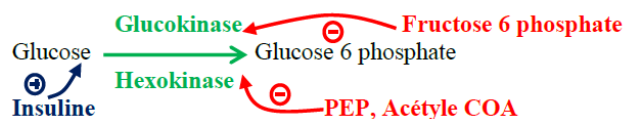
- La glycémie
- Du transport du glucose à travers la membrane cellulaire qui se fait par diffusion facilitée grâce aux transporteurs spécifiques GLUT numérotés de 1 à 5 qui se distinguent par leur affinité pour le glucose, et leur localisation tissulaire.

✚ **De la vitesse des réactions limitantes 1,3 et 10 de la glycolyse** catalysées respectivement par la GK ou HK, PFK-1 et la PK.

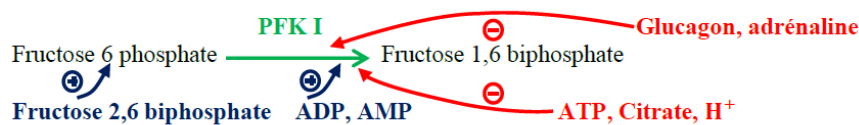
Ces réactions limitantes sont soumises aux 3 modes de contrôle :

- **Le contrôle allostérique** : immédiat et bref.
- Les effecteurs qui témoignent de la **satisfaction énergétique** comme le **citrate** le **NADH,H⁺** et **l'ATP inhibent la glycolyse**.
- Les effecteurs qui témoignent de la **non-satisfaction énergétique** comme **l'ADP** ou **l'AMP stimulent la glycolyse**.
- **Le contrôle par modification covalente**, par phosphorylation /déphosphorylation est sous le contrôle d'hormones clés.
- **Le contrôle transcriptionnel**. Permet une adaptation métabolique à long terme, en effet la synthèse des enzymes n'a lieu que si elle est nécessaire.

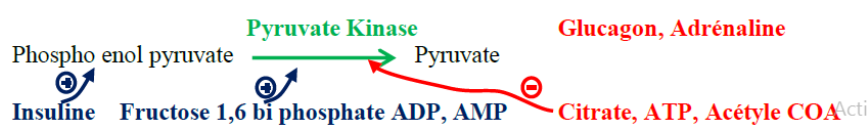
1- Glucokinase et Hexokinase :



2- Phosphofruktokinase I (PFK I)



3- Pyruvate Kinase :



6) Destinées du NADH,H⁺ et du pyruvate :

La poursuite de la glycolyse **exige la réoxydation du NADH,H⁺ en NAD⁺**:

- En anaérobiose : dans le cytosol (voir fermentation lactique ou alcoolique).
- En aérobie : dans la mitochondrie, le NADH,H⁺ est réoxydé par la chaîne respiratoire et les oxydation phosphorylantes avec production d'ATP.

Le NADH,H⁺ cytosolique ne pouvant traverser la membrane externe mitochondriale, ses équivalents réducteurs sont pris en charge **par 2 navettes** qui les font passer du compartiment **cytosolique** vers le compartiment mitochondriale.

- **La navette du glycérol 3 phosphate** : dans les muscles et le cerveau.
- **La navette malate – aspartate** : dans le cœur, le foie et les reins.

Le devenir du Pyruvate va dépendre des conditions suivantes :

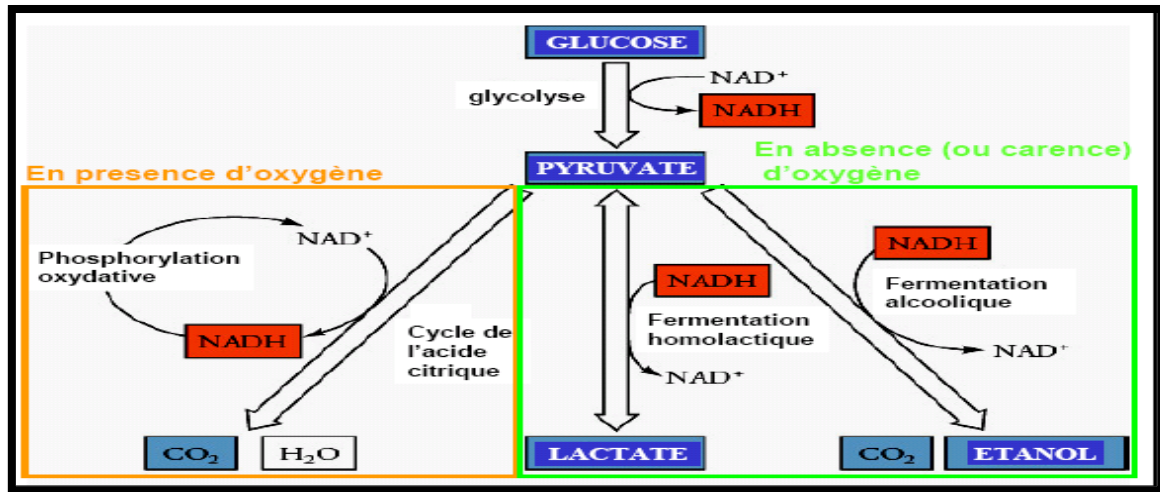
- Le taux d'oxygène dans l'environnement de la cellule.
- La situation énergétique de la cellule.
- L'équipement enzymatique dont la cellule va disposer pour oxyder le NADH,H⁺.

Le pyruvate est le substrat :

En anaérobiose, de la fermentation lactique ou alcoolique (chez certaines levures).

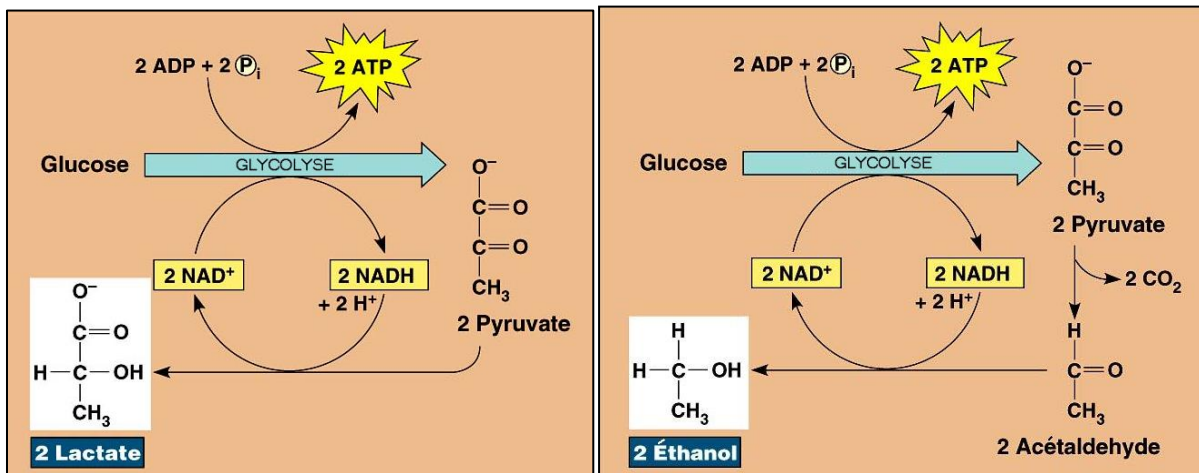
En aérobie de la décarboxylation oxydative en acétyl Co-A qui peut être :

Le substrat des voies anaboliques (ex synthèse des acides gras) ou bien il **entre dans le cycle de l'acide citrique** (cycle de Krebs).



La Fermentation lactique :

Lorsque la cellule ne dispose pas de mitochondries (cas des hématies), ou est privée d'oxygène (anaérobiose), ou encore, en condition hypoxique (tissu musculaire en contraction) : Le Pyruvate est réduit en lactate par la lactate déshydrogénase **ce qui permet de réoxyder le NADH,H+ en NAD+ (régénération du NAD+)**. **Avec production de 2ATP.**



La Fermentation alcoolique :

Cette transformation du Pyruvate en éthanol se rencontre dans les levures qui ne possèdent pas de lactate déshydrogénase mais possèdent à la place une **Pyruvate décarboxylase**. Le Pyruvate est décarboxylé en **acétaldéhyde** par la Pyruvate décarboxylase. **L'acétaldéhyde est réduit en alcool ou éthanol par l'alcool déshydrogénase avec réoxydation du NADH,H+ formé dans la glycolyse et régénération de NAD+.** **Avec production de 2 ATP.**

7) Pathologies liées à la glycolyse :**L'exemple du déficit en pyruvate kinase :**

Les GR ne possèdent pas de mitochondries et dépendent exclusivement de la glycolyse pour leur approvisionnement en ATP.

Il s'installe alors un mauvais fonctionnement de la glycolyse et une production insuffisante de l'ATP nécessaire pour le maintien de leur fonctionnement et de leur structure membranaire.

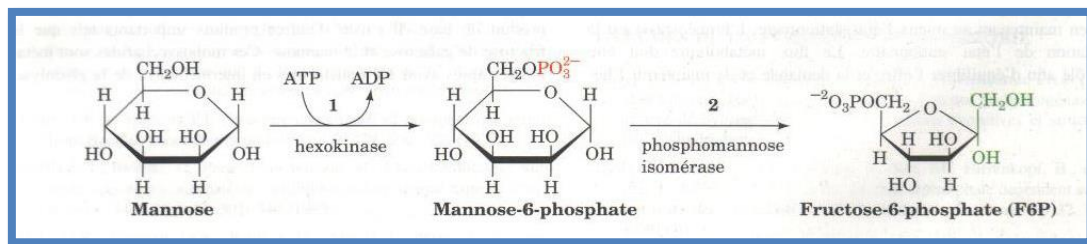
La membrane se déforme et les GR sont prématurément phagocytés par les cellules du SRE ce qui est à l'origine de l'anémie hémolytique.

8) Métabolisme d'hexoses autres que le glucose :

- la digestion de polysaccharides conduit à la production de glucose comme produit de base.
- Il existe d'autres produits importants tels que le fructose, le galactose ou le mannose.
- Ces monosaccharides sont métabolisés après avoir été transformés en intermédiaires de la glycolyse.

Pour le fructose et le galactose « voir les cours correspondants »

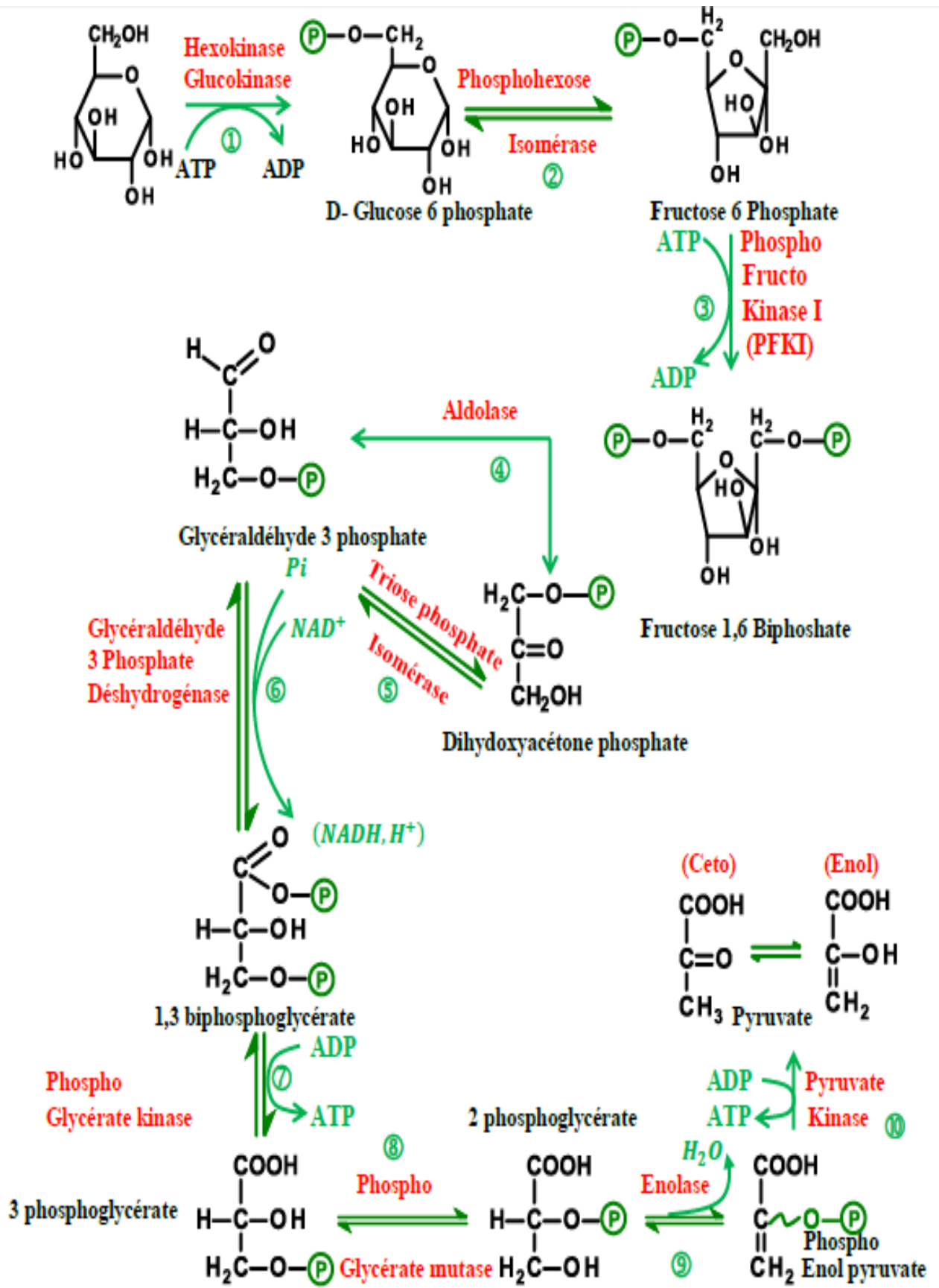
Pour le mannose :

**Conclusion:**

La glycolyse est un ensemble de réactions qui convertit le glucose en pyruvate.

Elle a un double rôle: dégrade le glucose pour produire de l'ATP et elle apporte des éléments pour la synthèse de constituants cellulaire.

La vitesse de conversion du glucose en pyruvate est régulée pour satisfaire ces deux besoins cellulaires majeurs.



Les réactions de la glycolyse