

# COURS DE METABOLISME

## Chapitre 5

**Pr C. ZINSOU**

### ***LA GLYCOLYSE : VOIE D'EMBDEN-MEYEROFF-PARNAS***

#### 1 – INTRODUCTION

#### 2 – ENTREE DU GLUCOSE DANS LA CELLULE

#### 3 - LES ETAPES DE LA GLYCOLYSE

##### A - ETAPES ENZYMATIQUES DE LA PREMIERE PHASE

- 3.1 - Phosphorylation du glucose par l'ATP
- 3.2 - Transformation de G-6-P en fructose 6-phosphate
- 3.3 - Phosphorylation du F-6-P en fructose 1,6-bisphosphate
- 3.4 - Coupure du F-1,6-bisPhosphate
- 3.5 - Interconversion des trioses-phosphates

##### B - ETAPES ENZYMATIQUES DE LA DEUXIEME PHASE

- 3.6 - Oxydation du 3-phosphoglyceraldéhyde en 3-phosphoglycéroyl-phosphate
- 3.7 - Transfert du phosphate sur ADP - Synthèse de l'ATP
- 3.8 - Isomérisation de 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate
- 3.9 - Déshydratation du 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate
- 3.10 - Transfert du phosphate du phosphoénolpyruvate sur ADP.

##### C - BILAN ENERGETIQUE DE LA GLYCOLYSE

#### 4 – REGENERATION DU NAD<sup>+</sup> CYTOSOLIQUE

#### 5 - DEVENIR DU PYRUVATE

- 5.1 - Oxydation du pyruvate en CO<sub>2</sub>
- 5.2 - Réduction du pyruvate en lactate.
- 5.3 - Transformation du pyruvate en éthanol
- 5.4 – Carboxylation

#### 6 - LA GLYCOLYSE EST SOURCE DE PRECURSEURS BIOSYNTHETIQUES

#### 7 – ENTREE DES AUTRES GLUCIDES DANS LA SEQUENCE GLYCOLYTIQUE

- 7.1 - Glycogène et amidon
- 7.2 - Les disaccharides
- 7.3 - Les monosaccharides

#### 8 - REGULATION DE LA GLYCOLYSE

- 8.1 - Rétro-inhibition au niveau des enzymes allostériques
- 8.2 – Régulation hormonale

#### 9 - COOPERATION METABOLIQUE ENTRE LE MUSCLE STRIE ET LE FOIE (Cycle des **Cori**)

#### 10 – PATHOLOGIES LIEES A LA GLYCOLYSE : ASPECTS CLINIQUES (**PCEM1**)

- 10.1 – Déficiences enzymatiques héritées
- 10.2 – Acidose Lactique
  - Glycolyse anaérobie : source de production d'ATP de survie.
  - Lactate sanguin

**NB : Les illustrations et figures sont contenues dans le document de travail**

## 1 - INTRODUCTION

La glycolyse est encore appelée voie D'EMBEN-MEYEROFF-PARNAS. Elle dégrade le glucose avec production d'ATP et de métabolites intermédiaires qui peuvent être repris dans d'autres séquences métaboliques. C'est la première voie qui a été élucidée complètement dans les processus fermentaires avec tous les constituants (substrats, enzymes, cofacteurs, et séquence). La glycolyse se déroule entièrement dans le cytosol. C'est le processus indispensable qui prépare à la dégradation des glucides métabolisables, qui les conduit tous à un intermédiaire commun, le glycéraldéhyde 3-phosphate.

La glycolyse aérobie conduit à la formation de 2 ATP, de 2 NADH,H<sup>+</sup> et 2 pyruvate. Elle est ainsi nommée car la régénération de NAD<sup>+</sup> nécessite l'oxydation de NADH,H<sup>+</sup> formé par l'oxygène. Elle est aussi considérée comme phase indispensable à la formation du pyruvate et de sa conversion mitochondriale en Acétyl-CoA, carburant essentiel du cycle de Krebs. Le glucose, dans ces conditions, subit une oxydation totale en CO<sub>2</sub> et en H<sub>2</sub>O.

La glycolyse anaérobie produit aussi 2 ATP, 2 NADH,H<sup>+</sup> et 2 pyruvate. Les réactions suivantes dépendent, à la fois, de l'équipement enzymatique de la cellule et de la disponibilité en oxygène. Elles conduisent à la réoxydation du NADH,H<sup>+</sup> avec une production finale

- soit du lactate (fermentation lactique) : C'est ce système qui fournit de l'ATP aux cellules qui ne possèdent pas de mitochondries comme les globules rouges et aux cellules en hypoxie comme les muscles striés en contraction rapide.
- soit de l'éthanol (fermentation alcoolique).

La glycolyse semble être le processus le plus simple et le plus primitif qui ait été utilisé depuis l'origine lorsque les organismes vivaient dans une atmosphère privée d'oxygène. Les organismes actuels, vivant en aérobose, ont conservé la glycolyse comme une étape préparatoire au catabolisme aérobie des glucides.

## 2 – ENTREE DU GLUCOSE DANS LA CELLULE

Le glucose ne peut pénétrer dans la cellule par simple diffusion. Son entrée est assurée par les deux mécanismes suivants :

- **Transport facilité** : On connaît actuellement 5 transporteurs membranaires de glucose appelés GLUT numérotés de 1 à 5 soit GLUT-1 à GLUT-5. Ces protéines ont une

certaine homologie dans les premières séquences mais présentent ensuite des séquences spécifiques à leurs membranes de résidence. C'est ainsi que GLUT-4 est abondant dans les adipocytes et les cellules des muscles striés alors que les érythrocytes sont riches en GLUT-1. Le nombre et l'activité de GLUT-4 sont augmentés par l'insuline.

- **Cotransport** : Ce type de transport est un processus actif qui consomme de l'énergie. Le glucose est transporté contre le gradient c'est-à-dire d'un milieu à concentration faible en glucose vers l'intérieur de la cellule à concentration plus élevée en glucose. Le glucose et le Na<sup>+</sup> sont transportés dans le même sens et en même temps à travers la membrane. Ce type de transport intervient dans les cellules épithéliales, dans l'intestin, dans le rein, etc.

### 3 – ETAPES ENZYMATIQUES DE LA GLYCOLYSE

La glycolyse est une série de réactions enzymatiques au nombre de 10, catalysées par 10 enzymes. Elles sont toutes localisées dans la fraction soluble du cytoplasme ou cytosol. Tous les intermédiaires de la glycolyse entre le glucose et le pyruvate sont phosphorylés. Leur groupement phosphorylé a 3 fonctions essentielles :

- Il affecte chaque intermédiaire d'un groupe polaire chargé négativement, qui le rend incapable de traverser la membrane cellulaire, à pH 7, par simple diffusion.
- Le groupement phosphate intervient comme un groupe de liaison et de reconnaissance pour la formation des complexes enzyme-substrat.
- Enfin ce groupement phosphate intervient dans la conservation de l'énergie qui contribuera à la formation des 2 ATP de la glycolyse.

La glycolyse est divisée en deux grandes phases :

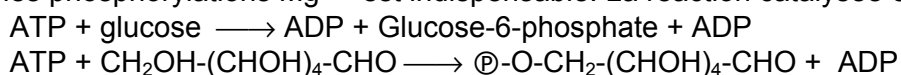
- La première phase est celle où convergent un grand nombre d'hexoses métabolisables après leur phosphorylation ou la phosphorolyse des polyosides aux dépens de l'ATP. Ils sont ensuite tous transformés en un produit commun qui est le glycéraldéhyde 3-Ⓟ. On l'appelle encore phase de consommation de l'ATP.

- La deuxième phase, commune à tous les hexoses, est caractérisée par une séquence de réactions qui conduisent à la formation d'un pyruvate, 2 ATP et d'un NADH, H<sup>+</sup>, suite à l'oxydation d'un glycéraldéhyde 3-Ⓟ.

#### A. - ETAPES ENZYMATIQUES DE LA PREMIERE PHASE

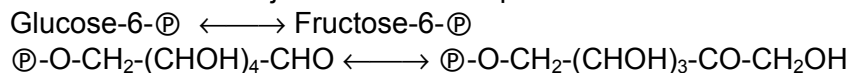
##### 3.1 - PHOSPHORYLATION DU GLUCOSE PAR L'ATP

C'est la première grande étape. Elle est consommatrice d'une molécule d'ATP (ou d'une liaison phosphate riche en énergie). La réaction, irréversible, est catalysée par **l'hexokinase ou la glucokinase**. La glucokinase est spécifique du glucose alors que l'hexokinase, qui est rencontrée dans la plupart des cellules, phosphoryle le glucose mais aussi les autres hexoses comme le fructose, le galactose, la glucosamine, etc. Comme dans toutes les phosphorylations Mg<sup>++</sup> est indispensable. La réaction catalysée est la suivante :



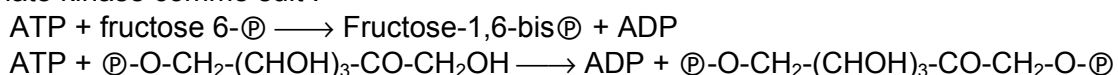
##### 3.2 - ISOMERISATION DE GLUCOSE 6-Ⓟ EN FRUCTOSE 6-Ⓟ

Cette réaction est catalysée par la **phosphoglucosomérase** (PGI). C'est une réaction d'isomérisation, réversible. Elle est spécifique de ces deux composés au point qu'en partant de l'un on arrive toujours au même équilibre.



##### 3.3 - Phosphorylation du fructose-6-Ⓟ en fructose 1,6-bisⓅ

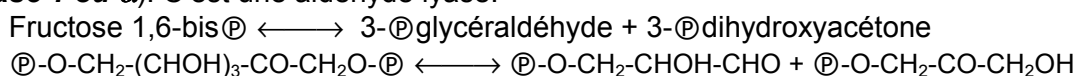
La réaction est assurée par la **phosphofructokinase 1 (PFK1)** ou fructose-6-phosphate kinase comme suit :



L'UTP et L'ITP peuvent remplacer l'ATP. C'est une enzyme allostérique ou régulatrice qui est inhibée par les fortes concentrations d'ATP. Le Mg<sup>2+</sup> est indispensable. La réaction est totalement irréversible.

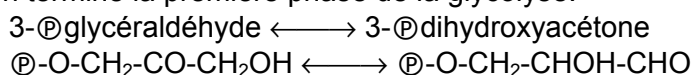
### 3.4 – CLIVAGE DU FRUCTOSE -1,6-BISPHOSPHATE

La réaction, réversible, est catalysée par la **fructose-1,6-bisphosphate aldolase (aldolase 1 ou  $\alpha$ )**. C'est une aldéhyde lyase.



### 3.5 - INTERCONVERSION DES TRIOSES-PHOSPHATES

Seul le glycéraldéhyde 3- $\text{\textcircled{P}}$  est dégradé dans la suite des réactions de la glycolyse. La 3- $\text{\textcircled{P}}$ dihydroxyacétone est utilisée après conversion en 3- $\text{\textcircled{P}}$ glycéraldéhyde. La réaction est catalysée par une **phosphotriose isomérase** (Oxydoréduction isomérase). Cette réaction termine la première phase de la glycolyse.



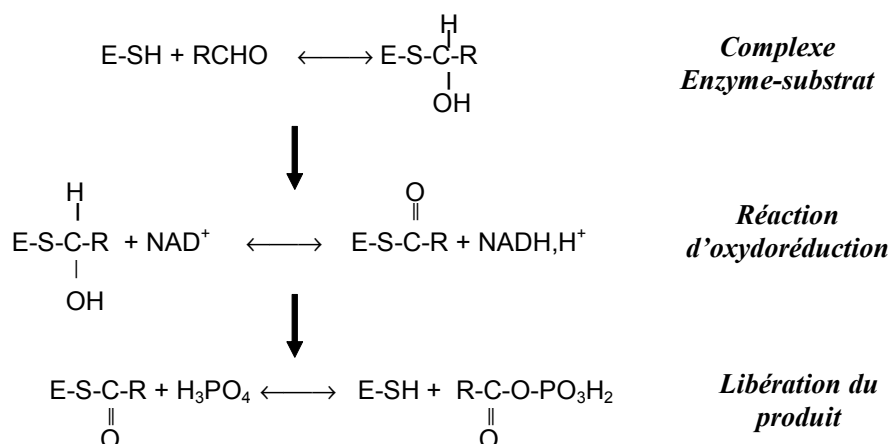
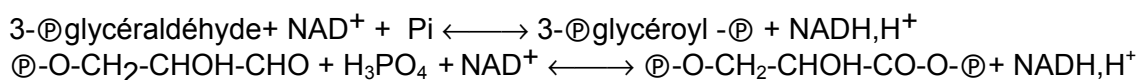
A la fin de cette phase tous les hexoses présentent la réaction globale suivante :  
Hexose + 2 ATP  $\longrightarrow$  2 glycéraldéhyde 3- $\text{\textcircled{P}}$  + 2 ADP

## B. - ETAPES ENZYMATIQUES DE LA SECONDE PHASE

Cette 2e phase est celle de production de l'ATP et du pyruvate. Elle contient la seule réaction d'oxydoréduction de la glycolyse qui conduira à la formation de NADH, H<sup>+</sup>. Les deux glycéraldéhyde obtenus dans la première phase vont subir une séquence de réactions jusqu'au pyruvate. La séquence sera décrite avec une molécule de glycéraldéhyde 3- $\text{\textcircled{P}}$

### 3.6 - OXYDATION DU 3- $\text{\textcircled{P}}$ GLYCERALDEHYDE EN 3- $\text{\textcircled{P}}$ GLYCEROYL-1- $\text{\textcircled{P}}$

L'enzyme qui catalyse la réaction est la **3-Phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase**. Elle exige la présence du phosphate minéral. Le groupe carboxyle issu de l'oxydation de la fonction aldéhyde est lié, par une liaison riche en énergie au phosphate. Le produit obtenu est le 3-phosphoglycéroyl-1-phosphate. Les électrons libérés sont pris en charge par le NAD<sup>+</sup>. La réaction est réversible.

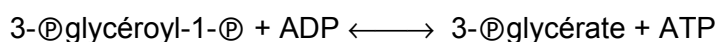


La nécessité de P<sub>i</sub> s'explique par le mécanisme de catalyse de l'enzyme. Elle porte une fonction thiol dans son site catalytique. Lors de la formation du complexe enzyme-

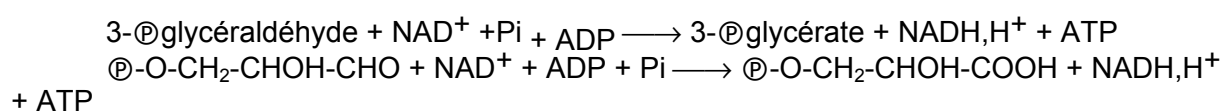
substrat il se crée une liaison covalente (figure ci-dessus) Suivant ce mécanisme la libération du produit fait intervenir la formation d'une liaison ester carboxylphosphate, permise par la forte énergie libérée lors de l'oxydation de la fonction aldéhyde terminale du 3- $\text{P}$ glycéraldéhyde.

### 3.7 - TRANSFERT DU PHOSPHATE SUR ADP - SYNTHÈSE DE L'ATP

Il est catalysé par la **3-phosphoglycérate kinase** (Phosphotransférase). La réaction est réversible. On obtient :

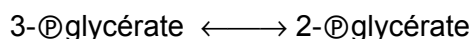


En résumé, par l'intermédiaire des deux enzymes (*Complexe multi-enzymatique de la 3-phosphoglycérate déshydrogénase*) nous avons la réaction résultante qui conduit à la formation de l'ATP.



### 3.8 - ISOMERISATION DE 3-PHOSPHOGLYCERATE EN 2-PHOSPHOGLYCERATE

Le phosphate est déplacé de la position 3 à la position 2. La réaction est catalysée par la **phosphoglycérate mutase** (Isomérisation avec transfert intramoléculaire de radical);  $\text{Mg}^{2+}$  est indispensable. La réaction est réversible.



### 3.9 - Déshydratation du 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate

C'est la seconde réaction qui va donner naissance à la formation d'une liaison phosphate riche en énergie. Elle est catalysée par une **énolase** (hydratase). Cette élimination d'eau entraîne un réarrangement électronique dans la molécule. Elle conduit à la formation du phosphoénolpyruvate, la molécule la plus riche en énergie fabriquée par la cellule.



### 3.10 - TRANSFERT DU PHOSPHATE DU PHOSPHOENOLPYRUVATE SUR ADP.

Cette réaction est catalysée par la **pyruvate kinase** (phosphotransférase).  $\text{Mg}^{++}$  ou  $\text{Mn}^{++}$  est indispensable. La formation du pyruvate termine la séquence des réactions de la glycolyse :

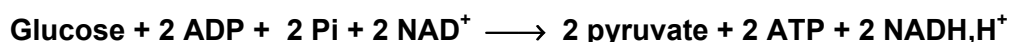


## C - BILAN ÉNERGETIQUE DE LA GLYCOLYSE

Pour chaque glucose il y a eu :

- consommation de 2 ATP lors de la formation du glucose-6-P et du fructose-1,6-bisP.
- chaque molécule de glucose donne 2 glycéraldéhyde 3-P. Au niveau de chaque triose phosphate il y a formation d'un  $\text{NADH,H}^+$ , de 2 ATP et d'un pyruvate.

Le bilan final conduit à la formation de 4 ATP et consommation de 2 ATP. La dégradation d'une molécule de glucose dans la glycolyse conduit donc à la synthèse de 2 ATP et à la formation de 2 NADH,H<sup>+</sup> et de 2 pyruvate, d'où la réaction globale :



#### 4 – REGENERATION DU NAD<sup>+</sup> CYTOSOLIQUE

Le pool de NAD<sup>+</sup> cytosolique constitue le pouvoir oxydant de la glycolyse. Il est utilisé lors de la seule réaction d'oxydoréduction de la voie avec la formation de NADH,H<sup>+</sup>. Ce dernier doit être régénéré pour permettre à la glycolyse de se poursuivre.

- En présence d'oxygène, les organismes dont les cellules disposent de mitochondries régénèrent le NAD<sup>+</sup> par un système de navettes. Les électrons de NADH,H<sup>+</sup> cytosoliques sont récupérés et transportés sur des NAD<sup>+</sup> ou FAD de la matrice mitochondriale. Ils alimenteront le transport des électrons dans la phosphorylation oxydative, (voir navettes dans le chapitre des phosphorylations cellulaires).
- En l'absence d'oxygène, en condition d'approvisionnement insuffisant et dans les cellules ne disposant pas de mitochondries, la régénération de NAD<sup>+</sup> est liée au devenir du pyruvate.

#### 5 - DEVENIR DU PYRUVATE

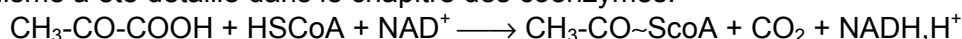
A la fin des 10 réactions enzymatiques de la glycolyse on obtient, à partir du glucose, la formation de 2 molécules d'ATP, de 2 NADH,H<sup>+</sup>, et de 2 pyruvate dans toutes les cellules. Le devenir du pyruvate va dépendre des conditions suivantes :

- la présence ou l'absence de l'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<sup>+</sup>. Certaines cellules, comme les hématies, ne disposent pas de la possibilité d'oxyder le pyruvate jusqu'au CO<sub>2</sub>.

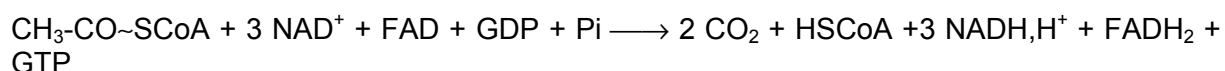
##### 5.1 - OXYDATION DU PYRUVATE EN CO<sub>2</sub>

Elle se fait dans la mitochondrie.

- Le pyruvate est transporté dans la mitochondrie. Il est d'abord transformé par le complexe multi-enzymatique de la **pyruvate déshydrogénase** en acétyl-CoA. Ce mécanisme a été détaillé dans le chapitre des coenzymes.



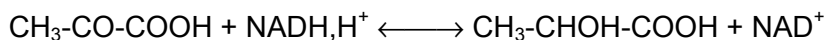
L'oxydation complète de l'acétyl-CoA est réalisé dans le cycle de Krebs et s'accompagne de la formation de 3 NADH,H<sup>+</sup>, 1 FADH<sub>2</sub> et de 1 GTP. Nous allons le voir dans le cycle de Krebs. La réaction globale de l'oxydation de l'acétyl-CoA est :



L'ensemble des coenzymes réduits formés (NADH,H<sup>+</sup> cytosoliques et mitochondriaux, FADH<sub>2</sub>) au cours de la dégradation complète du glucose sont régénérés au cours de leur oxydation par la chaîne respiratoire.

## 5.2 - REDUCTION DU PYRUVATE EN LACTATE.

Lorsque la cellule ne dispose pas de mitochondries (cas des hématies), est privée d'oxygène (anaérobiose) ou en conditions hypoxiques (tissu musculaire en contraction rapide), le pyruvate est réduit en lactate par le  $\text{NADH, H}^+$  formé au cours de la glycolyse. La réaction catalysée par la ***lactate déshydrogénase*** régénère le  $\text{NAD}^+$ .



Dans les conditions citées, la réaction globale de la dégradation du glucose est :

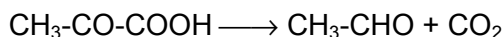


Le lactate est le produit final de la dégradation du glucose. Il diffuse dans le milieu extracellulaire et constitue un déchet. Ce dernier, déversé dans le sang chez le mammifère, peut être retransformé dans le foie en glucose. ***Voir le cycle des Cori et la néoglucogenèse.***

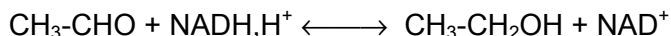
## 5.3 – TRANSFORMATION DU PYRUVATE EN ETHANOL

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 (lyase).

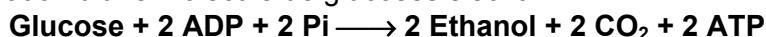
\* Le pyruvate est décarboxylé en acétaldéhyde par la ***pyruvate décarboxylase***. Dont le coenzyme est la thiamine pyrophosphate (TPP). Cette réaction est irréversible.



- L'acétaldéhyde est réduit en alcool ou éthanol. La réaction est catalysée par ***l'alcool déshydrogénase*** avec consommation de  $\text{NADH, H}^+$  formé dans la glycolyse et régénération de  $\text{NAD}^+$ .

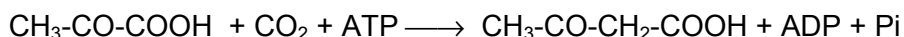


Lorsque les réactions de la glycolyse sont poursuivies par la transformation du pyruvate en éthanol, on parle de ***fermentation alcoolique***. La réaction globale de la dégradation d'une molécule de glucoses s'écrit :



## 5.4 - Carboxylation du pyruvate en Oxaloacétate

En condition aérobie, le pyruvate, une fois transporté dans la mitochondrie, peut aussi être transformé en oxaloacétate par la ***pyruvate carboxylase***, activée par l'acétyl-CoA, étape importante dans la synthèse du glucose à partir du pyruvate (néoglucogenèse). Cette enzyme utilise la biotine come coenzyme.



## 6 - LA GLYCOLYSE EST SOURCE DE PRECURSEURS BIOSYNTHETIQUES

Une voie est considérée comme catabolique si elle génère de l'énergie (ATP) ou/et des cofacteurs réduits riches en énergie ( $\text{NADH, H}^+$  et  $\text{FADH}_2$ ) et des précurseurs de biosynthèse. La glycolyse peut être considérée comme une voie catabolique par excellence puisqu'elle forme les 3 types de composés. Le tableau ci-dessous donne un aperçu de quelques précurseurs biosynthétiques issus de la glycolyse et de leur devenir.

Précurseurs	Produits formés
-------------	-----------------

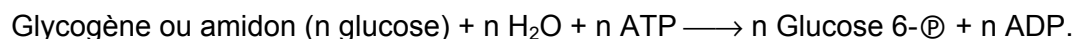
- Phosphodihydroxyacétone (PDHA)	- synthèse du glycérol-3-Ⓢ (triglycérides et phospholipides).
- 3-Phosphoglycérate	- synthèse de la sérine (acide aminé important)
- Pyruvate	- glucose (néoglucogénèse) - Acétyl-CoA : synthèse des acides gras et des lipides chez les animaux et les végétaux, synthèse des glucides (moisissures et graines des oléagineuses en germination) - Ethanol (fermentation alcoolique). - Formation de l'oxaloacétate (réaction anaplérotique) - Synthèse de l'alanine (transamination)
Phosphoénolpyruvate	- Synthèse de phénylalanine, tyrosine, tryptophane
Glucose-6-Ⓢ	- Synthèse du glycogène - Synthèse du ribose - Synthèse du glucuronate (détoxification) et polysaccharides acides ou mucopolysaccharides) - synthèse de la vitamine C

## 7 - ENTREE DES AUTRES GLUCIDES DANS LA SEQUENCE GLYCOLYTIQUE

Tous les glucides métabolisables sont dégradés à travers la séquence glycolytique. La seconde phase est commune à tous les glucides polymérisés ou non. Chaque glucide utilise une séquence de réactions qui lui est propre à l'issue de laquelle il est converti en 3-Ⓢglycéraldéhyde. Les glucides qui sont dégradés par la voie glycolytique sont : les polysaccharides de réserve comme l'amidon et le glycogène, les disaccharides, les monosaccharides autres que le glucose.

### 7.1 - GLYCOGENE ET AMIDON

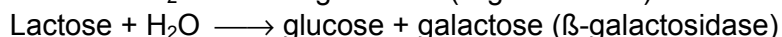
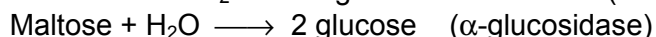
Le glycogène et l'amidon alimentaires, soumis à l'action des enzymes hydrolytiques de la salive, du pancréas et de l'intestin grêle, sont absorbés sous forme de glucose libre, qui est phosphorylé ensuite en glucose 6-Ⓢ. La réaction globale peut s'écrire :



La mobilisation du glycogène de réserve des tissus hépatiques et musculaires sera détaillée ultérieurement dans le chapitre traitant du métabolisme du glycogène.

### 7.2 - LES DISACCHARIDES

Les disaccharides ingérés sous forme de saccharose, maltose et lactose sont d'abord hydrolysés en leurs oses constituants. Les enzymes spécifiques sont secrétées par la muqueuse intestinale et leur demeurent fixées :

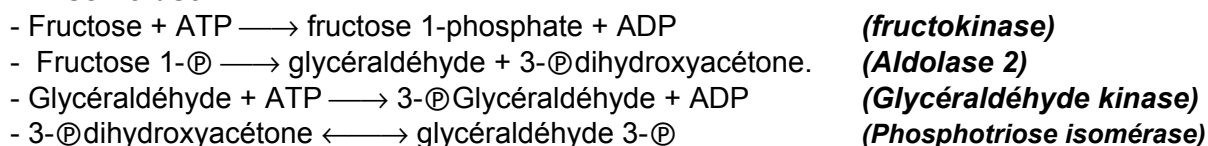


Ces oses vont entrer dans la glycolyse après phosphorylation selon les réactions décrites ci-dessous.



### 7.3 - LES MONOSACCHARIDES

- Le **fructose** peut être phosphorylé sur le carbone 6 par l'hexokinase mais cette dernière est saturée par le glucose. Il est surtout traité par la **fructokinase** hépatique qui le phosphoryle sur le carbone 1. La séquence des réactions conduisant au glycéraldéhyde 3-Ⓟ mettra en œuvre, dans l'ordre, la **fructokinase**, la **fructose-1-phosphate aldolase** (aldolase 2 ou β), **glycéraldéhyde kinase** et la **phosphotriose isomérase**.

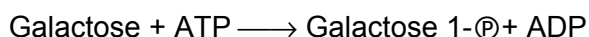


La réaction globale est

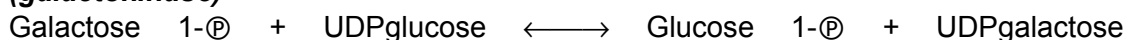


L'activité de la fructose-1-phosphate aldolase est faible et constitue le facteur limitant du métabolisme du fructose.

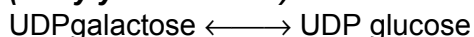
- Le **galactose** peut aussi être phosphorylé sur le carbone 6 par l'hexokinase mais pour les mêmes raisons que pour le fructose il est traité par la **galactokinase hépatique** qui le phosphoryle sur le carbone 1. Il est ensuite engagé dans une voie secondaire d'interconversion du galactose en glucose pour son injection dans la glycolyse. La séquence fait intervenir, dans l'ordre, **galactokinase**, **uridylyltransférase**, **UDPhexose 4'-épimérase** et enfin la phosphoglucomutase.



**(galactokinase)**



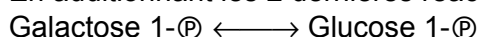
**(uridylyltransférase)**



**(UDPhexose 4'-**

**épimérase)**

En additionnant les 2 dernières réactions on obtient



Le glucose 1-Ⓟ est isomérisé par la Phosphoglucomutase en glucose 6-Ⓟ, substrat de la glycolyse.

### 8 - REGULATION DE LA GLYCOLYSE

La glycolyse fournit à la fois de l'ATP, essentiel pour couvrir les besoins énergétiques des organismes anaérobies, et des précurseurs biosynthétiques. La vitesse de la glycolyse s'établit de manière à satisfaire ces deux besoins. Le processus est donc régulé. Dans les voies métaboliques les réactions irréversibles sont souvent les lieux de contrôle (lieux de régulation). Les trois sites de régulation se situent au niveau des 3 enzymes allostériques catalysant les réactions irréversibles de la glycolyse à savoir : l'hexokinase, la phosphofructokinase 1 (PFK1) et la pyruvate kinase.

### 8.1 – REGULATION ALLOSTERIQUE

La régulation de la glycolyse est conditionnée par l'état énergétique de la cellule. Les principaux signaux qui vont déclencher le phénomène sont : le rapport **ATP/AMP**, le taux de **citrate** et le niveau de **fructose 2,6-bisphosphate** fabriqué par le foie, voir figure 22.

#### 8.1.1 - Phosphofructokinase 1 (ou PFK1)

- **ATP/AMP** - La phosphofructokinase 1 est l'élément le plus important dans le contrôle de la glycolyse. Elle est inhibée par les fortes concentrations cellulaires de l'ATP (ATP/AMP élevé) qui abaissent l'affinité de l'enzyme pour le fructose 6-phosphate. Les besoins en ATP sont satisfaits. Cette enzyme est le type de l'enzyme allostérique. L'ATP se fixe sur un site régulateur différent du site catalytique de l'enzyme. L'effet inhibiteur de l'ATP est levé par AMP (ATP/AMP faible). Dans ce cas le niveau de l'ATP est devenu faible suite à sa consommation. Il faut alors réamorcer la formation du fructose 1,6-bisphosphate pour alimenter la seconde phase de la glycolyse en métabolites intermédiaires.
- **Citrate** - La phosphofructokinase 1 est aussi inhibée par le citrate, premier produit formé dans le cycle de Krebs. Un taux élevé de citrate indique que le cycle de Krebs fonctionne au ralenti et que les précurseurs biosynthétiques sont en quantité suffisante. Dans ces conditions la dégradation du glucose n'est plus nécessaire. En résumé le citrate renforce l'action inhibitrice de l'ATP.
- **Fructose 2,6-bisphosphate** - Ce composé est issu de la phosphorylation du fructose 6-phosphate par la **phosphofructokinase 2 hépatique (PFK2)**. Il active la phosphofructokinase 1 donc la glycolyse. En fait il intervient dans la régulation réciproque de la glycolyse et de la néoglucogenèse hépatiques. Nous en reparlerons ultérieurement.

#### 8.1.2 - Hexokinase

L'inhibition de la phosphofructokinase 1 entraîne, en amont par voie de conséquence, l'élévation de la teneur en glucose-6-P. Ce dernier est un effecteur négatif de l'hexokinase mais il est sans effet sur la glucokinase hépatique.

#### 8.1.3 – PYRUVATE KINASE

La pyruvate kinase est la troisième enzyme allostérique de la glycolyse. Elle est inhibée par l'ATP mais fortement activée par le fructose 1,6-bisP.

### 8.2 – REGULATION HORMONALE

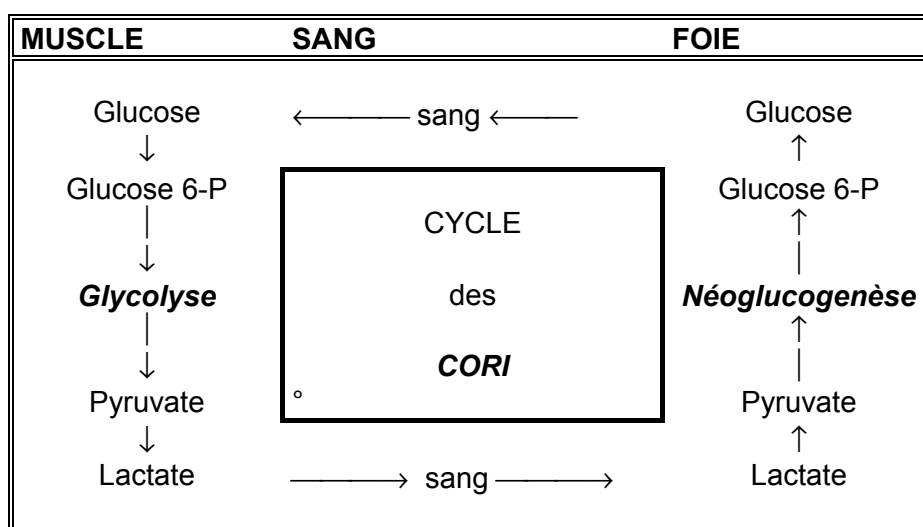
La consommation d'un aliment riche en glucides ou l'injection d'insuline augmente la teneur du foie en glucokinase, en phosphofructokinase et en pyruvate kinase. Ces changements résultent de l'activation de la transcription des gènes correspondants. L'augmentation de ces enzymes active la glycolyse. Inversement la transcription de ces gènes est abaissée et les concentrations des enzymes décroissent lorsque le plasma sanguin est riche en glucagon comme dans le jeûne ou en cas de diabète.

## 9 - COOPERATION METABOLIQUE ENTRE LE MUSCLE STRIE ET LE FOIE (Cycle DES CORI)

Le muscle squelettique, en contraction rapide, fonctionne presque exclusivement avec l'ATP issu de la glycolyse, soit 2 ATP par molécule de glucose avec formation de deux lactate. Ceci suppose la dégradation d'une énorme quantité de glucose pour satisfaire les besoins du muscle. Le stock du glycogène musculaire étant limité, un approvisionnement en glucose extérieur s'avère indispensable. Il fait intervenir le processus connu sous le nom de cycle des **CORI**.

Le lactate, formé à l'issue de la glycolyse dans la cellule musculaire, est repris par le sang et conduit jusqu'au foie où il est transformé en pyruvate, puis en glucose. Ce glucose est rapporté au muscle par le sang pour y être utilisé. La transformation du pyruvate en glucose est appelée la *néoglucogenèse* et le processus du stockage du glucose excédentaire dans le foie ou dans le muscle est la *glycogénogénèse*.

Le schéma ci-dessous résume la coopération entre le muscle squelettique et le foie ou Cycle des **CORI**.



## 10 – PATHOLOGIES LIEES A LA GLYCOLYSE : ASPECTS CLINIQUES

*A l'attention des étudiants de PCEM1*

### 10.1 – DEFICIENCES ENZYMATIQUES HERITEES

Parmi les patients ayant des défauts au niveau des enzymes glycolytiques, 95% présentent une déficience en **pyruvate kinase** et 4% en **phosphoglucoisomérase**. Quelques déficiences conjointes de la pyruvate kinase et de l'**hexokinase** sont exprimées essentiellement dans les érythrocytes. D'autres montrent une plus large distribution : la **phosphotriose isomérase**, par exemple, montre des déficiences dans les érythrocytes, les leucocytes, les cellules musculaires et les cellules du système nerveux central. La plupart des patients présentant des déficiences en ces enzymes glycolytiques sont sujets à des anémies hémolytiques qui varient avec la sévérité de la déficience. Souvent un traitement n'est pas nécessaire sauf un apport de folates pour les patients présentant une hémolyse sévère.

La déficience en pyruvate kinase dans les globules rouges du sang 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.

## 10.2 – ACIDOSE LACTIQUE

### 10.2.1 - Glycolyse anaérobie : source de la production d'ATP de survie.

L'augmentation du lactate dans le plasma, appelée acidose lactique ou lactacidémie, peut survenir à la suite d'accident circulatoire occasionné par un infarctus du myocarde, une hémorragie incontrôlée ou une embolie pulmonaire. L'affaiblissement de l'approvisionnement des tissus en oxygène perturbe la phosphorylation oxydative et par voie de conséquence la production de l'ATP. Pour survivre les cellules se tournent vers la glycolyse anaérobie et la faible quantité d'ATP générée par cette voie peut être suffisante pour ralentir les dégâts en attendant le rétablissement de la circulation sanguine.

### 10.2.2 - Lactate sanguin.

La quantité d'oxygène nécessaire pour rétablir une production d'ATP normale après un accident circulatoire est appelée **dette en oxygène**. Cette dette est souvent liée à la morbidité ou à la mortalité du patient. Dans certaines situations cliniques la teneur en lactate sanguin fournit un moyen rapide, simple et précoce d'évaluation de la dette en oxygène. Elle permet d'avoir une idée de la sévérité du choc et de suivre la guérison du malade.

---