

LA GLYCOLYSE

1. La structure des glucides.

1/ Définition: Classes des molécules biochimiques qui contiennent des -oses- et des dérivés.

Vient de glycos qui signifie "doux".

Ce sont les molécules les plus abondantes sur Terre.

Les -oses (= les monosaccharides, du grec saccharose= sucre).

Les glucides plus compliqués sont les polysaccharides aussi appelés osides pour un nombre d'oses allant de 2 (=dioses tel lactose, qui sont les plus fréquents) à 10. Si ces osides ne contiennent que des oses, l'on parle d'holoside par opposition à hétérosides. Si cet oside comporte moins de 10 oses, l'on parle d'oligoside, et si il comporte plus de 10 oses, l'on parle de polyosides.

Les amygdalosides sont contenus dans les noyaux des fruits.

Les dérivés d'oses sont aussi rangés dans la classe des glucides.

2/ Les glucides n'ont pas forcément un goût sucré mais les oses oui.

$(CH_2O)_n + (n-1)OH +$ une fonction carbonyle aldéhyde (= aldose) ou cétone (= cétose).

Cf Oses 2.

Représentation de Fischer, c'est à dire que les traits horizontaux sont en avant du plan et les traits verticaux sont en arrière du plan. Le squelette carboné est incurvé.

En haut, C1 porte le carbonyle.

Le chef de file des aldose est le glucose, et le chef de file des cétoses est le fructose.

La structure plane n'est pas majoritaire. En effet, c'est la forme cyclique qui prime.

Cf Oses 5 à 8.

Il faut 5C minimum pour former un cycle, fermé par la fonction O. Le cycle pyranose contient 5C et la fonction O.

Il y a C-2 carbones asymétriques dans le glucose.

Il y a C-1 carbones asymétriques dans les cycles; ce sont des anomères.

Représentation de Haworth qui est une représentation plane cyclique:

Cf Oses 7.

Les formes spatiales des cycles sont la forme bateau, chaise pour 6C et enveloppe pour 5C.

Triose comporte un carbone asymétrique et a deux isomères D et L.

Les oses appartiennent à la série D (mais ils existent aussi des séries L)

contrairement aux acides aminés qui appartiennent à la série L.

Rq: D et L n'a aucun rapport avec dextrogyre et lévogyre. D'ailleurs, pour préciser si la molécule est dextrogyre ou lévogyre, l'on rajoute (+) ou (-):

D (+) glucose signifie qu'il est dextrogyre.

D (-) fructose signifie qu'il est lévogyre.

Térose comporte 2C asymétrique d'où 2^2 isomères: 2D et 2L.

Pentose comporte 3C asymétrique d'où 2^3 isomères.

Hexose comporte 4C asymétrique d'où 2^4 isomères.

Le nombre d'isomères est à multiplier par deux s'il s'agit d'un cycle car alors nous tenons compte de l'anomérisation α et β .

On parle d'épimère quand les deux molécules ne diffèrent que par un seul C asymétrique pour des molécules qui en contiennent plusieurs.

B. Les oses simples.

1/

Trioses sont les aldotrioses (comme le glycéraldéhyde) et céto-trioses (comme le dihydroxy acétone).

Tétraoses comme les énythoses.

Pentoses comme le ribose.

Hexoses comme les aldohexoses ou les cétohexoses:

Les aldohexoses sont le glucose, le maltose et le galactose.

Le glucose est en général cyclisé et il passe facilement de l'anomère α à β . Comme il s'agit d'un dextrogyre, il a longtemps été appelé dextrose.

Le galactose vient de notre alimentation (lait) sous forme cyclisé. Il rentre dans la formule du lactose.

Quant aux cétohexoses, l'on peut citer le fructose jadis nommé lévulose.

Il possède une structure cyclique (c'est un cétose), carbonyle en position 2 donc cyclisation entre C2 et C5 analogue au furane \rightarrow noyau furanose.

Abondant dans les fruits et dans le sperme, nourriture favorite des spermatozoïdes.

Il cristallise très difficilement (cf miel).

C. Les diholosides.

Maltose, lactose et saccharose.

Façon particulière de s'attacher les uns aux autres: les oses se lient par deux.

Galactose: Liaisons β 1,4 2oses + glu.

Hydroxyle en position 1 va se lier avec position 4 du glucose.

1/ Lactose:

Carbone anomérique réactif et capable de réagir avec un alcool afin de lier les deux oses.

Exemple: Lactose= galactose + glucose.

Cf Oses 11.

Le lactose est le sucre du lait (assez peu sucré). La liaison du lactose est coupée par lactase (peu nombreux chez les adultes et les orientaux).

2/ Maltose:

Cf Oses 12.

3/ Saccharose= Glucose + fructose.

Cf Oses 13.

Hydrolysé par saccharase.

D. Polyosides:

1/ Amidon:

Enchaînement de glucoses reliés par α 1,4 comme maltose.

Amylose est une structure non ramifiée.

Amylopectine qui est ramifiée (= liaisons tous les 20 à 30 résidus en α 1,6).

Sach -G Gène 1:

Scindé par α amylase (dans les glandes salivaires et le pancréas pour couper les

liaisons α 1 \updownarrow 4 et former du maltose ou maltotriose ou dextrine α (résidus en 1,4 + résidus en 1,6) et β amylase est dans le malte (= orge germé).

Glycogène: dans organismes animaux: réserve.

α 1,4 avec embranchement en α 1,6 comme dans amidon sauf que tous les 10 résidus.

Amidon et glycogène sont une structure en hélice α .

Cellulose: Relie anomère β du glucose par des liaisons β 1,4 conférant la structure fibreuse maintenue par des liaisons H d'où la solidité du bois par exemple.

Les seuls organismes qui contiennent des cellulases sont les bactéries, les champignons et les protozoaires.

La cellulose représente la plus importante part de la biosphère avec ses 10^{15} Kg de cellulose fabriquée et consommée chaque année.

Chitine:(carapace des insectes)

Sur C2: petit substituant: NAcétyl Glu oxamine.

2. Glycolyse.

A. Définition:

C'est la voie métabolique qui va permettre que le Glu devienne pyruvate, c'est donc une étape que se passe dans le cytoplasme. Le Glu sert de substrat.

Cf Gly 1.

Le Glu 6-P est un carrefour métabolique pour entre autres la glycolyse.

La glycolyse sert à fournir de l'énergie \rightarrow Cycle de Krebs \rightarrow CRM \rightarrow autres éléments (ex: dégradation en AG ou plus exactement en lipides).

Emden: Meyenhof (= la voie de la glycolyse). Büchner a démontré la fermentation en étudiant cette voie.

2/ Carrefour métabolique du Glu 6-P:

Le glucose se sert de transporteurs (\rightarrow Glut 1,3) pour rentrer dans la cellule:

Le Glut 1,3 se localise dans les tissus, avec son Km égal à 1mM, il sert à la capture basale du Glu.

Rq: La glycémie normale avoisine les 5mM.

Le Glut 2 est dans le foie et dans les cellules β du pancréas, d'un Km de 15 à 20mM, son rôle est d'éliminer l'excès de Glu dans le foie, et de stimuler la production d'insuline (hormone hypoglycémisante) dans le pancréas.

Le Glut 4 se trouve dans les muscles et dans les adipocytes, doté d'un Km de 5mM, il stimule et augmente sous l'influence de l'insuline, son rôle est de diminuer la glycémie en demandant aux muscles et adipocytes de le stocker sous forme de glycogène pour le premier et d'AG pour le second.

Le Glut 5 sert à transporter le fructose.

Cf Gly 2 et 3.

Phosphorylation s'effectue sur C6 P par plusieurs enzymes qui consomment de l'ATP tels l'exopyrane ou le glucopyrane.

Glu 6-P.

B. Description de la glycolyse.

Isomérisation du G6P en Fru 6P via une phosphorylation.

Cf Gly 3.

Cette isomérase est aussi capable de transformer G6P α en G6P β . Nous résonneront directement en configuration α . → Aldose en cétose (peu d'énergie consommée).

3/ Phosphofructose Kinase 1 (= phosphohexose- isomérase).

Cf Gly 3.

Il suffit d'ajouter un P sur le 6P pour former du 1,6 bisP.

Adénine- Ribose- Pi ou di P ou tri P- Pi- Pi.

Consommation d'une liaison riche en énergie → ADP + Mg.

Sens unique.

Régulation importante au niveau de cet enzyme.

Cf Gly 5 et 7.

Fructose 1,6P → 2 trioses 1,6P.

Cf Gly 8.

Cet enzyme travaille en plusieurs étapes. Il effectue l'oxydation suivie d'une phosphorylation puisque cet enzyme va transformer aldéhyde → alcool → acide → relié à 1P → anhydride d'acide.

→ 1 Acyl phosphate (riche en énergie).

Bilan:

Schéma 1

Cf Gly 8.

Réaction faiblement endergonique → composé riche en énergie.

Couplage: ce composé riche en énergie produit l'énergie pour le suivant.

7. Phosphoglycérate kinase.

Cf Gly 9 10.

La fonction alcool du 2-phospho-glycérate est transformée en fonction énone ce qui confère à la molécule une énergie de liaison passant de -18 à -62 (liaison riche en énergie).

Bilan de cette glycolyse:

Schéma 2

C. Régulation de la glycolyse.

Elle est différente selon les organes. Les muscles ont besoin d'ATP dès qu'ils entrent en contraction. De plus, il libère du glucose dans le sang. Le foie a un fonctionnement plus compliqué.

La glycolyse fournit de l'ATP et du pyruvate, comme très utile, la régulation est fine.

En effet, trois enzymes: PFK1, hexokinase, pyruvate kinase travaillent à cette régulation.

Ils contrôlent l'allostérie par phosphorylation au niveau de la transcription.

La PFK1 va phosphoryler Glyceraldéhyde 3P en 1,3 bPG, c'est la plus lente réaction du métabolisme. Cette PFK1 est régulée par la charge énergétique:

$$\left(\frac{[ATP]_{+1/2}}{[ADP]}\right) / ([ATP] + [ADP] + [AMP])$$

Si ce rapport est élevé, il y a inhibition de PFK1. De même si le pH est acide ou si $[Citrate]$ est élevé (dans ce cas, inhibition est de façon allostérique).

Dans le foie, régulation allostérique: stimulé par le F2,6 bP.

Cf Gly 30.

Quand l'enzyme est phosphorylé, il y a activité de PFK2.

Quand l'enzyme est déphosphorylé, il y a activité de F6Pase 2.

L'hexokinase se trouve partout sauf dans les cellules β du pancréas. Il a une affinité élevée pour le glucose d'où son K_m faible de 0,1mM. Les effecteurs allostériques sont une inhibition de la part de G6P. Son K_m pour le fructose est de 2mM comme pour le galactose.

Le glucokinase localisé dans le foie, l'hypothalamus et les cellules β a une affinité pour le glucose faible d'où son K_m de 5mM. (Les effecteurs allostériques sont une stimulation de la part de F1P et une inhibition de la part de F6P.)

Le fructokinase, dans le foie, est non sensible au glucose mais a une forte affinité pour le fructose (0,1mM).

Le galactokinase, dans le foie, a une forte affinité pour le galactose (0,1mM).

Quand peu de glucose, l'hexokinase fonctionne pour phosphoryler le glucose.

Quand G6P s'accumule, l'hexokinase est inhibé. Dans le foie, les cellules β traitent le glucose et produisent de l'insuline, hormone hypoglycémisante. Le détecteur de la glycémie sera la glucokinase et lorsque supérieur à 5mM, production d'insuline.

L'hypothalamus est le centre de la sensation de faim et de satiété, il est sensible à la quantité de glucose ce qui explique que beaucoup de glucose circulant coupe l'appétit.

La glucokinase inhibe l'accumulation de glucose c'est à dire la glycogénèse.

G1P est l'entrée du stockage sous forme de glycogène.

Pyruvatekinase est régulé par des effecteurs allostériques (inhibition par l'ATP). Le pyruvatekinase existe sous trois isoformes qui sont L (=liver, le foie), M (muscle) et A (autres tissus).

Dans le foie, L est régulable par un mécanisme de phosphorylation (diminution de l'activité de pyruvatekinase).

Quand la glycémie est faible, le glucagon (hormone hyperglycémisante) est sécrété afin d'accroître l'activité de pyruvatekinase.

D. Entrée du fructose dans la glycolyse.

Cf Gly 32.

Le fructose entre dans la glycolyse au niveau du foie. Son métabolisme est indépendant du métabolisme, et est plus coûteux (trois phosphorylations au lieu de deux).

E. Carrefour du pyruvate.

Schéma 3

1. Glycolyse anaérobie (pyruvate \rightarrow lactate).

Cf Gly 11.

Glycolyse \rightarrow ATP et NADH (oxydé au niveau des mitochondries (Cf CRM)). Si les cellules n'ont pas assez d'oxygène comme lorsqu'un muscle se contracte trop rapidement \rightarrow NADH ne pourra être utilisé \rightarrow accumulation \rightarrow interrompt la glycolyse \rightarrow transforme pyruvate en lactate avec consommation des NADH, lactate exporté et recyclé au niveau du foie (\rightarrow pyruvate).

Bilan: Glucose fournit deux lactates, deux H₂O et 2 ATP.

Bilan net: deux ATP.

Inhibé par l'absence d'ADP. Sous unités M (muscle) ou H (coeur), l'on parle d'enzyme M4 pour les muscles, H4 pour le coeur et des intermédiaires pour les autres tissus. M4 est inhibé par le pyruvate. Le coeur n'a pas de raison de produire du lactate mais il peut être amené à utiliser le lactate circulant.

Schéma 4

Bilan: Gl → 2 éthanol + 2CO₂ + 2ATP + 2NADH.

Rq: Le pyruvate décarboxylate n'existe pas chez les animaux, juste chez les levures et bactéries. Système enzymatique qui fonctionne en milieu anaérobie. Se trouve chez les animaux à -4000m, surtout des poissons, qui fermentent le pyruvate; c'est une fermentation alcoolique par opposition à une fermentation lactique.

3. Transformation en Acétyl CoA.

4. Transformation en oxaloacétate par pyruvate.

Point de départ pour la néoglycogénèse. Le pyruvate entre dans la cellule mais ne peut en ressortir sous forme d'oxaloacétate.

5. Par transe amination → alanine.

Point d'arrivée de dégradation de plusieurs acides aminés.

F. Décarboxylation oxydative du pyruvate.

1. Entrée dans la mitochondrie → Acétyl CoA (→ Cycle de Krebs).

Le passage de la membrane interne se fait en même temps que le potassium via des transporteurs spécifiques.

2. Décarboxylation oxydative du pyruvate.

Réaction globale:

Cf Gly 21.

Réaction effectuée par le pyruvate déshydrogénase (=E1, car premier enzyme), complexe avec cinq CoE (deux libres: CoA, NAD et trois liés: Thiamine pyrophosphate (=TPP) qui via E1 donne décarboxylation oxydative, Lipoamide (=E2= digydrilipoyl transacétylase) qui donne le CoA, et E3= dihydrolopyl déshydrogénase.

3. E1.

Cf Gly 14.

Le pyrimidine, le pont méthylénique et le thiazole forme la vitamine B1 dont la carence est une maladie nommée béri- béri (ce qui signifie mouton).

L'atome de carbone réactif est facilement dissociable, voilà pourquoi il est réactif.

Cf Gly 18 et 27.

Le lipoamide est décrit en:

Cf Gly 13.

Cf Gly 19.

C'est un transporteur de radicaux acides.

Lipoamides et ACoA passent par E2. Les lipoamides prennent en charge l'acide fournit par E1 pour ensuite transmettre l'acétyl à CoA et ainsi former ACoA qui passera par E3 pour régénéré le lipoamide.
Cf Gly 28.

7. La régulation de la pyruvate déshydrogénase se fait par la modification covalente et effecteurs allostériques.

a. Régulation par modifications covalentes.

Etape importante car elle va engager les atomes du glucose dans la synthèse des acides gras pour le stockage d'énergie, ou dans le cycle de Krebs pour fournir de l'énergie. Dans les deux cas, l'on passe par l'ACoA.

Phosphorylation du complexe 2 par kinase, activé par forte $[NADH]$, $[ACoA]$ ou $[ATP]$.

Notons que souvent, il y a inhibition par les produits et stimulations par les substrats. Charge énergétique élevé, kinase inhibé:

Kinase activée (NADH/ NAD⁺ ou ATP/ ADP ou ACoA) → E3 et E2 (inhibés).

La kinase peut être désactivée par adrénaline.

Cf Gly 29.

Régulation par allostérie et phosphorylation- déphosphorylation.