1. **GLYCOLYSE**

**Définition**: ensemble des voies métaboliques énergétiques, qui consistent en l’oxydation des glucides (G), permettant la phosphorylation de l’ADP en ATP et l’augmentation des réserves énergétiques.

* Le glucose plasmatique est un nutriment pour toutes les cellules.
* Son oxydation en bicarbonate ou en lactate, dont l'énergie permet la production de l'ATP, est un ensemble de voies métaboliques : la glycolyse. Le substrat passe par des carrefours métaboliques : glucose 6-phosphate, pyruvate, coenzymes transporteurs d'Hydrogène.
* On distingue entre ces carrefours les voies métaboliques suivantes :
	+ **Glycolyse cytoplasmique**, du glucose-6-phosphate au pyruvate ;
	+ **Cycle de KREBS**, de l'acétate au bicarbonate ;
	+ **Chaîne respiratoire mitochondriale**, des coenzymes transporteurs d'Hydrogène à l'eau et de l'ADP à l'ATP ;
	+ **Glycogénolyse**, du glycogène au glucose 6-phosphate.
* Le glucose substrat de la glycolyse provient aussi de
	+ l'**interconversion des oses** (galactose, mannose),
	+ la **digestion** des polyosides alimentaires

GLYCOLYSE est un voie métabolique du cytoplasme (décrite par EMBDEN et MEYERHOF), catalysant l’oxydation du G en pyruvate, et la couplée de l’ADP avec P, et formation d’ATP.

Cette voie métabolique comprend 2 parties :

G Triose-P (avec **consommation** de l’énergie)

Triose-P Pyruvate/ Lactate (en présence/absence d’O2) (**formation** d’ATP)

* 1. **ETAPES :**
* **Ière étape** : avec **consommation d’ATP**
* activation du G en G-6-P (irréversible, avec consommation d’ATP, par **HK**, ou **GK**)
* isomérisation du G-6-P en F-6-P (réversible, sans variation d’énergie)
* phosphorylation de F-6-P en F1,6 P2 (irréversible, avec consommation d’ATP, par **PFK**)
* fructose 1,6-bisphosphate, sera scindé en 2 trioses-phosphates – un cétose et un aldose, par Aldolase, dans une réaction réversible (Les deux trioses phosphates, produits de l'aldolase, sont des isomères.
* La transformation du cétose en aldose est faite par le triose phosphate isomérase. Dans la suite de la glycolyse, seul le phosphoglycéraldéhyde (GA-3-P) va être utilisé : il y a donc conversion de la phosphodihydroxyacétone (DHAP) en phosphoglycéraldéhyde (GA-3-P).
* **IIème étape** : avec **génération d’ATP** (dans cette deuxième partie de la glycolyse cytoplasmique, les trioses-phosphates sont oxydés en pyruvate, tandis qu'une partie de l'énergie produite par cette oxydation sert à phosphoryler l'ADP en ATP.
* De cette étape, 2 molécules de GA-3-P se transforment par phosphorylation et oxydation, en 1,3 diphosphoglycerate (réaction reversible, catalysée par GA-3-P DH) ; La phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase (GA-3-P DH) catalyse la première oxydation de la glycolyse cytoplasmique. Son substrat est le 3-phosphoglycéraldéhyde, et son coenzyme libre le NAD oxydé. Le mécanisme de réaction est plus complexe, interviennent une thioenzyme, et toujours, sont plusieurs étapes (oxydation et phosphorylation, mais pas avec une kinase, parce que le phosphate du produit final ne vient pas de l’ATP, mais du phosphate inorganique)
* 1,3 DPG se convertie en 3 PG (réaction reversible, de phosphorylation au substrat = **oxydation phosphorylante**, catalysée par 1,3 DPG K) ; est une réaction couplée d'oxydation du substrat et de phosphorylation de l'ADP en ATP, comme ce qui se passe dans la chaîne respiratoire mitochondriale
* Interconversion de 3 PG en 2 PG (réaction reversible, catalysée d’une mutase)
* Déshydrations de 2 PG, avec formation de PEP (phospho-énol-pyruvate), réaction réversible
* Phosphorylation au substrat, catalysée par **Pyruvate K**, enzyme clé de la glycolyse, qui prend le phosphate du substrat et le transfère vers l’ADP, pour générer une molécule d’ATP, et le produit final de la glycolyse aérobie, le **PYRUVATE**.
* La suite de la glycolyse jusqu'au stade où la destinée du pyruvate formé va dépendre de la présence d'Oxygène. **Dans les cellules avec O2,les protons qui se forment dans la réaction de GA-3-P DH seront entrés dans la chaine respiratoire, générant, indirectement, des molécules d’ATP.** En l'absence d'oxygène, LDH (lactate DH) réalisent la dernière étape de la glycolyse. Le coenzyme NAD réduit lors de l'oxydation phosphorylante, ne pouvant être oxydé par la chaîne respiratoire mitochondriale, doit transmettre ses hydrogènes à un accepteur qui sera le pyruvate, générant le **LACTATE** (le produit final de la glycolyse anaérobie).

 GK isomerase PF1K aldolase

 **G** **G-6-P** **F-6 P** **F-1,6-P2** **GA- 3P** + **DHAP**

 ATP ADP ATP ADP

 **X 2 +P**

 (+6ATP)

 GA3PDH NADH -1ATP -1ATP

 **1,3 DPG**

 1,3 DPGK ATP +2ATP

 **3 PG**

 +2ATP Mutase

 **2 PG**

 LDH Pyruvate K

 **Lactate**  **Pyruvate**  **PEP**

 NADH+H NAD ADP ATP

**1.2. Bilan de la glycolyse cytoplasmique** :

 **Aérobiose (+O2): -**1-1+2+2 (+6) = **8ATP**

**Anaérobiose (-O2)** -1-1+2+2 = **2 ATP**

* Les composés réduits, **NADH et FADH2**, formés au cours de la **glycolyse**, de l’**oxydation** des acides gras et du [cycle de Krebs](http://www.sciencebio.com/FacBio/BioCell/Mito/FBMiO2.htm) sont très “riches en énergie”. Ils vont être **réoxydés par perte d’hydrogène qui va lui-même se dissocier en proton et électron**. Ces **électrons** à haut potentiel d’énergie seront **transférés à la** [chaîne respiratoire](http://www.sciencebio.com/FacBio/BioCell/Mito/chainerespiratoire), et finalement à une molécule d’oxygène qui en réagissant avec les protons donne de l’eau.

**LA CHAINE RESPIRATOIRE** assure le transport des électrons des composés réduits jusqu’au dioxygène. Elle permet la synthèse d’une très grande quantité d’ATP.

##### Chaîne respiratoire

C’est un ensemble de **5 complexes enzymatiques** situés dans la [membrane interne](http://www.sciencebio.com/FacBio/BioCell/Mito/FBMiS.htm#membranemitointerne) et chacun de ces complexes est constitué de plusieurs sous-unités protéiques (le nombre varie selon le complexe).

- **complexe I**: NADH-ubiquinone oxydoréductase (25 sous-unités),
- **complexe II** : succinate-ubiquinone oxydoréductase (4 sous-unités),
- **complexe III** : ubiquitinol cytochrome c oxydoréductase (9-10 sous-unités)
- **complexe IV**: cytochrome c oxidase (13 sous-unités). Il contient le site de liaison de l’oxygène.

Cet ensemble de complexes est aussi désigné sous le nom de **chaîne de transfert d’électrons**.
Les électrons sont transférés **séquentiellement** à chacun des complexes qui passent par un état réduit lorsqu’ils acceptent un électron puis un état oxydé lorsque les électrons sont transférés au complexe suivant.

La direction du flux le long de la chaîne respiratoire est déterminée par la faculté des composants des différents complexes à « perdre » ou à « gagner » des électrons. Cette faculté s’exprime par un paramètre nommé **potentiel d’oxydoréduction**. Les électrons vont donc se déplacer des molécules à faible potentiel d’oxydoréduction vers les molécules ayant un potentiel plus élevé.

Dans la chaîne respiratoire, les potentiels d’oxydoréductions des composants ont été mesurés, ce qui permet de comprendre que **les électrons vont se déplacer du NADH** **vers l’oxygène.**

**Le mouvement des protons a pour conséquence de créer un gradient électrochimique qui a deux composantes**:

|  |
| --- |
| FBMiO3_GRADELECTROCHIM |

- **un potentiel transmembranaire** qui est le résultat de l’accumulation des protons dans l’[espace intermembranaire](http://www.sciencebio.com/FacBio/BioCell/Mito/FBMiS.htm#EIM).

- **un gradient chimique**: l’accumulation de protons abaisse le pH dans l’[espace intermembranaire](http://www.sciencebio.com/FacBio/BioCell/Mito/FBMiS.htm#EIM).

##### ****Phosphorylation oxydative****

Le [**gradient électrochimique**](http://www.sciencebio.com/FacBio/BioCell/Mito/FBMiO3.htm#gradientelectrochimique) généré par les composants de la chaîne respiratoire a tendance à les rediriger vers la [**matrice**](http://www.sciencebio.com/FacBio/BioCell/Mito/FBMiS.htm#matrice).
La membrane étant imperméable aux protons ils seront dirigés vers une protéine, **l’ATP synthase** qui forme un canal dans la [membrane interne](http://www.sciencebio.com/FacBio/BioCell/Mito/FBMiS.htm#membranemitointerne). Elle utilise l’énergie du **gradient** en catalysant la rentrée des protons de l’[espace intermembranaire](http://www.sciencebio.com/FacBio/BioCell/Mito/FBMiS.htm#EIM) vers la matrice et c’est au cours de ce retour de protons que l’ATP synthase transforme l’ADP en **ATP**.

* 1. **REGULATION DE LA GLYCOLYSE**

Régulation d’un processus, signifie contrôle des enzymes; dans la glycolyse, existent 2 sortes d’enzymes:

* + Celles que catalysent les réactions réversibles (enzymes commune avec GNG)
	+ Celles que catalysent les réactions irréversibles, donc des **enzymes SPECIFIQUES** pour la glycolyse.

 Activation/Inhibition GK Induction/Répression

FACT. ALLOSTERIQUES PFK HORMONES

 PYR K

Les *facteurs allostériques* actionnent par contrôle qualitatif, et les *hormones* par contrôle quantitatif (induction - déterminer croissance de la synthèse des enzymes /répression – diminution de la synthèse des enzymes).

Insuline – induction des 3 enzymes spécifique (hormone hypoglycémiante);

Adrénaline, Noradrénaline (Adr/NA) – répression des enzymes spécifiques de la glycolyse.

1. **DEVENIR DE L’ACIDE PYRUVIQUE**

L’acide piruvique rezulte par glycolyse, peuvent rentre 4 voies:

 Carboxylation (**Pyr Carboxylase**)

 Mit OAA

 Decarboxylation oxidatif (**Pyr DH**)

 Mit. Acetil~SCoA

 glycolyse

 **G**  Acide piruvique Reduction (**LDH**)

 Lactate

 Transamination (**GPT**)

 Alanine



1. **Le Cycle de Krebs**

**3.1. Présentation générale**

* Le **catabolisme énergétique** cellulaire est à l'origine de 90% de l'énergie cellulaire. Cette énergie sert à **l'anabolisme**, aux **synthèses**.
Le catabolisme permet la génération d'**ATP** = **Adénosine Tri-Phosphate**, principal donneur d'énergie libre, "monnaie énergétique" de la cellule. ATP contient une **liaison phospho-ester** normale puis 2 **liaisons anhydride phosphorique** (entre phosphate radicaux) très riches en énergie.
Ce sont ces liaisons qui seront génératrices d'énergie lors de leur hydrolyse.
* Le dernier phosphate est ajouté à l'**ADP** = **Adénosine Di-Phosphate** par **réaction de phosphorylation**, réaction **endergonique** (nécessitant de l'énergie). L'ajout de cette H3PO4 se fait en présence de Mg++ générant l'apparition de la **quatrième fonction ionisée de l'ATP**.
* Le catabolisme aérobie est mitochondrial. Il s'y trouve l'O2, sous forme libre diatomique, libre, permettant le déroulement du **cycle de Krebs** et de la chaîne respiratoire. Cette voie métabolique est centrale.
Le cycle de Krebs sert à obtenir les substrats énergétiques, énergie chimique des nutriments. Elle est conservée sous la forme d'atome d'hydrogène. Il contient un proton et un électron.
* *La glycolyse aboutit au pyruvate* qui possède un transporteur pour passer à travers la membrane interne mitochondriale. Cette réaction est la première réaction aérobie mitochondriale permettant au **pyruvate** de se transformer en **acétyl-CoA** (acétyl Coenzyme A), **substrat du cycle de Krebs**.
* L'enzyme catalysant cette réaction est le **pyruvate déshydrogènase** = **PDH**, elle réalise une **décarboxylation** et une **déshydrogénation (décarboxylation oxydative)**. Le **PDH** est en fait un **complexe** de **3 enzymes et 5 coenzymes** (dont *4 sous forme active de vitamines du groupe B*).

**Présentation**

Le cycle de Krebs ou cycle du citrate a lieu dans la [**mitochondrie**](http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Metabo/ck1.htm) chez les eucaryotes. Il comporte [**8 réactions enzymatiques**](http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Metabo/ck1.htm)décomposables en [réactions simples](http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Metabo/ck1.htm). Cette étape finale du catabolisme oxydatif des carbohydrates, des acides gras et des acides aminés assure la plus grande part des besoins énergétiques de la cellule grâce à la formation de **coenzymes réduits**qui seront **réoxydés dans la chaîne respiratoire.**

A chaque tour de cycle, une molécule d'acétyl-CoA (2 carbones) réagit avec une molécule d'oxaloacétate (4 carbones) pour donner du citrate, molécules à 6 carbones. Au cours des réactions suivantes, 2 carbones du citrate sont éliminés sous forme de CO2, assurant ainsi la régénération de l'oxaloacétate (4 carbones) :



Le cycle de Krebs peut se décomposer schématiquement en trois étapes (et 8 réactions):

- [étape 1](http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Metabo/ck1.htm#ancre1158686) : préparation aux décarboxylations de la molécule à six carbones

- [étape 2](http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Metabo/ck1.htm#ancre1161458) : réactions de décarboxylations

- [étape 3](http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Metabo/ck1.htm#ancre1162725) : régénération d’OAA qui acceptera à nouveau un acétyl-CoA.

****

* Il s'agit d'une *plate-forme commune au catabolisme des substrats énergétiques*.
* Il a pour but la décarboxylation de l'acétyl-CoA et l'extraction de son énergie.
* Il contient sept enzymes solubles et une fixée dans la membrane interne mitochondriale.

**3.2. Les 8 réactions**

**3.2.1. Condensation de l'acétyl-CoA et de l'oxaloacétate (OAA) CITRATE**

* Le produit commun de la dégradation des nutriments, l'acétyl-CoA est irréversiblement condensé à l'**oxaloacétate** par la **CITRATE-SYNTHASE** (en utilisant l'énergie libérée de l'hydrolyse de la liaison thioester).
* Cette réaction nécessite une molécule d'H2O. Elle permet la formation du **citrate** (6C), premier acide tricarboxylique du cycle (posséde une fonction alcool tertiaire, molécule symétrique).

**3.2.2. Isomérisation du citrate ISOCITRATE**

En présence de Fe++, l'**aconitase** *déshydrate le citrate créant un composé intermédiaire*: le cis-aconitate. Celui-ci est hydraté et forme l'**isocitrate**.
Cis-aconitate et isocitrate sont les deux autres acides tricarboxyliques du cycle.

**3.2.3. Décarboxylation et déshydrogénation de l'isocitrate α CETOGLUTARATE**

L'**isocitrate-déshydrogénase** (**IC- DH**) extrait *irréversiblement* 2H+ de l'isocitrate et les transfére sur le NAD réduit passant à l'état oxydé NADH,H+; réaction s'effectuant en présence de Mg++ ou Mn+.
Sont issus de cette réaction: un CO2 et un **acide alpha-cétonique dicarboxylique**: l'**alpha-cétoglutarate** (**5C**).

**3.2.4. Décarboxylation et déshydrogénation de l'alpha-cétoglutarate SUCCINYL CoA**

* C'est un complexe enzymatique comparable à celui de la PDH qui va réaliser ces modifications.
* Il s'agit donc également d'une *oxydation irréversible*.
* Le complexe **alpha-cétoglutarate-déshydrogénase** **(αcétoglutarate DH**) est constitué de *3 enzymes et 5 coenzymes* (TPP, lipoate, CoA,FAD,NAD) et nécessite la présence de Mg++.
* Le FAD extrait deux hydrogènes puis les transfère au NAD.
* Un CO2 est alors libéré et on obtient un composé à **4 carbones** enrichi en énergie (liaison thioester donnée par le CoA).
* Ce composé est le **succinyl-CoA (4C)**.

**3.2.5. Phosphorylation liée au substrat riche en énergie SUCCINATE**

* Cette étape va servir à extraire l'énergie du succinyl-CoA.
* La **succinyl-thiokinase** en consommant une molécule d'H2O, phosphoryle un GDP.
* Le GTP obtenu sera transformé en ATP.
* Le produit de cette réaction est le succinate.

**3.2.6. Déshydrogénation (oxidation) du succinate FUMARATE**

L'enzyme de cette réaction, la **succinate-déshydrogénase (SDH)**, *le produit final est* le **fumarate**.

**3.2.7. Hydratation du fumarate MALATE**

**La fumarase** nécessite une molécule d'eau pour transformer le fumarate en **malate**.

**3.2.8. Déshydrogénation (oxidation) du malate OAA**

La malate-déshydrogénase transfère 2H+ du malate à son coenzyme, le NAD. On aboutit à l'**oxaloacétate**.
*Ce dernier est régénéré en fin de cycle mais pas en quantité suffisante pour "remplir" le cycle.* Il doit donc être fourni en supplément.
Il peut alors provenir soit de la décarboxylation du pyruvate par la pyruvate décarboxylase, soit de la **transamination** de l'aspartate par l'ASAT.

* 1. **Régulation de c. Krebs**

*Principale enzyme régulatrice*: **IC-DH** car activée **allostériquement** par l'ADP et le NAD+ (donc quand la cellule demande de l'énergie) et inhibée par l'ATP et le NADH.
*Les disponibilités en acétyl-CoA, oxaloacétate et oxygène conditionnent également l'activité du cycle de Krebs.*

* **Decarboxilation** réactions du cycle de Krebs sont les suivants:
* R. ICDH
* Retoglutarate α cetoglutarate DH
* Les réactions d’**oxydation** du cycle de Krebs sont les suivants:
	+ - R. **ICDH**
		- R. **α cgDH**
		- R. **SDH**
		- R. **MDH**
1. **Bilan de la dégradation totale de G**

 **G**

 *Glycolyse* 8ATP 38 mol d’ ATP par degradation

 2×**pyruvat**e totale d’une mol de G

 *Decarboxylation oxydatif* 2×3 = 6ATP

 2×**acetyl~SCoA** 2×12 ATP

 *CK,CR,PO*

1. **Néoglucogenèse (GNG)**

**5.1. Présentation générale**

La néoglucogenèse est la formation de glucose à partir de précurseurs non glucidiques tels que le pyruvate, le lactate, le glycérol et la plupart des acides aminés. Chez les animaux supérieurs, elle se produit essentiellement dans le foie et, à un moindre degré dans le cortex rénal.

La conversion du pyruvate en glucose est la voie centrale de la néoglucogenèse, sur ses dix réactions enzymatiques, sept sont des réactions inverses de la glycolyse. Cependant, les trois [réactions irréversibles de la glycolyse](http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/Metabo/neoglu.html) doivent être remplacées dans la néoglucogenèse afin que la synthèse du glucose soit thermodynamiquement favorable. Les transformations nécessitent plusieurs étapes catalysées par des enzymes mitochondriales et cytosoliques.

 **5.2. GNG de pyruvate et lactate**

Etapes:

1. **Pyr** **PEP**

 -CO2

**PC** **PEPCK**

ATP ADP

-CO2

**OAA**

 Enzymes communes

1. PEP F1,6P2

 **F1,6P2-ase**

1. **F1,6 P2** **F-6-P**

 Pi

 I

1. F-6-P G-6-P

 **G-6-P-ase**

1. **G-6-P G**

 Pi

 **Pyruvate**

 PC

 OAA

 PEPCK

PEP

 E communes

2PG

 E communes

3PG

 E communes

Ac.1,3DPG

 E communes

GA3P

 E communes

 F1,6P2-ase I G-6-P-ase

F1,6-P2 F-6-P G-6-P **G**

* 1. **Régulation de GNG**

*Principale enzyme régulatrice* sont les E specifiques:

 Activation/Inhibition PC Induction/Répression

FACT. ALLOSTERIQUES PEPCK HORMONES

 F1,6P2-ase

 G-6-P-ase

