

1. Métabolisme

Le terme de métabolisme décrit l'interconversion de composés chimiques dans l'organisme, les voies utilisées par les différentes molécules, leurs interrelations et les mécanismes qui contrôlent le flot des métabolites à travers ces voies. Une connaissance du métabolisme normal est une condition préalable à la compréhension des anomalies à la base de maladies. Le métabolisme normal comprend l'adaptation aux périodes de famine, d'exercice, de gestation et de lactation. Le métabolisme anormal peut être causé par une carence alimentaire ou enzymatique, par une sécrétion anormale d'hormones ou par l'action de médicaments ou de toxines. Les voies métaboliques se divisent en trois catégories :

(1) Les voies anaboliques : sont celles impliquées dans la synthèse de composés plus gros et plus complexes à partir de précurseurs plus petits, par exemple, la synthèse de protéines à partir d'acides aminés et la synthèse des réserves de triacylglycérol et de glycogène. Les voies anaboliques sont endothermiques.

(2) Les voies cataboliques : qui servent à détruire de grosses molécules, font généralement intervenir des processus d'oxydation ; elles sont exothermiques, produisent des équivalents réducteurs et de l'ATP, principalement via la chaîne respiratoire.

(3) Les voies amphiboliques : comme par exemple, le cycle de l'acide citrique, apparaissent aux carrefours du métabolisme et servent de liens entre les voies anaboliques et cataboliques.

2. Glycolyse ou voie d'Embden-Meyeroff-Parnas

2.1. Introduction

La plupart des tissus ont un besoin minimal de glucose. Dans le cerveau, ce besoin est important. La glycolyse, voie principale du métabolisme du glucose a lieu dans le cytosol de toutes les cellules. C'est une voie particulière, car elle peut être aérobie et anaérobie selon la disponibilité d'oxygène et d'une chaîne de transport des électrons. La capacité du glucose à fournir de l'ATP en absence d'oxygène est d'une importance cruciale car elle permet au muscle squelettique de fonctionner à des niveaux très élevés quand l'apport d'oxygène est insuffisant, et permet aux tissus de survivre à des épisodes d'anoxie.

2.2. Entrée du glucose dans la cellule

Les principaux polysaccharides alimentaires, l'amidon et le glycogène qui sont une forme de stockage du glucose provenant des plantes et des animaux, respectivement. Après la prise alimentaire, le processus de digestion de ces polysaccharides végétaux et animaux démarre par la bouche en se décomposant par l'amylase salivaire et conduisant à la formation d'oligosaccharides. Ensuite, dans la partie supérieure de l'intestin grêle, le pancréas et le tube digestif grâce à des enzymes hydrolytiques (comme les amylases pancréatiques et les oligosaccharidases), décomposent ces oligosaccharides en monosaccharides simples (glucose, fructose et galactose) (**Figure 1**). Ultérieurement, ces monosaccharides pénètrent dans les entérocytes par transporteurs membranaires. Les molécules de glucose pénètrent dans les entérocytes par des transporteurs de nature protéique, car elles sont imperméables à la membrane cellulaire (la membrane est lipophile).

L'absorption du glucose par la lumière intestinale se produit via des cotransporteurs membranaires couplés à des ions (**Figure 2**), le cotransporteur sodium-glucose de type 1 ou sodium glucose linked transporter (SGLT-1) qui assure le transport actif (nécessite de l'ATP). Les transporteurs de glucose (GLUT) sont des protéines de transport membranaire indépendantes du sodium qui transportent notamment des monosaccharides, dont le glucose fructose et le galactose et assurent la diffusion facilitée (ne nécessite pas d'ATP).

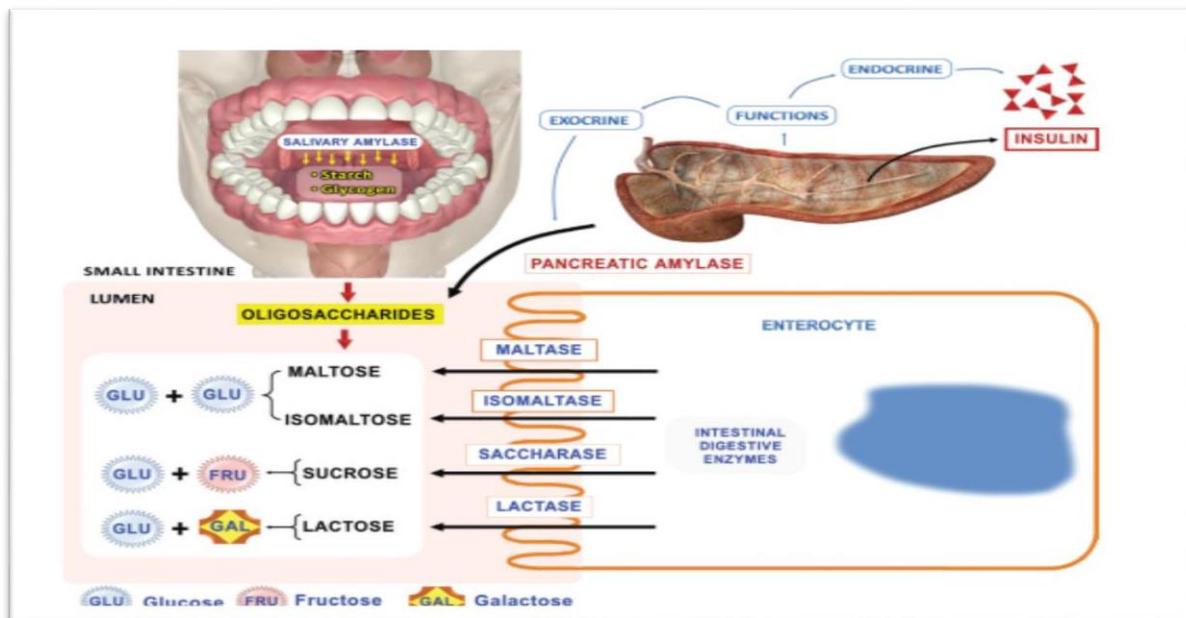


Figure 1 : Dégradation des glucides par des enzymes pancréatiques et intestinale

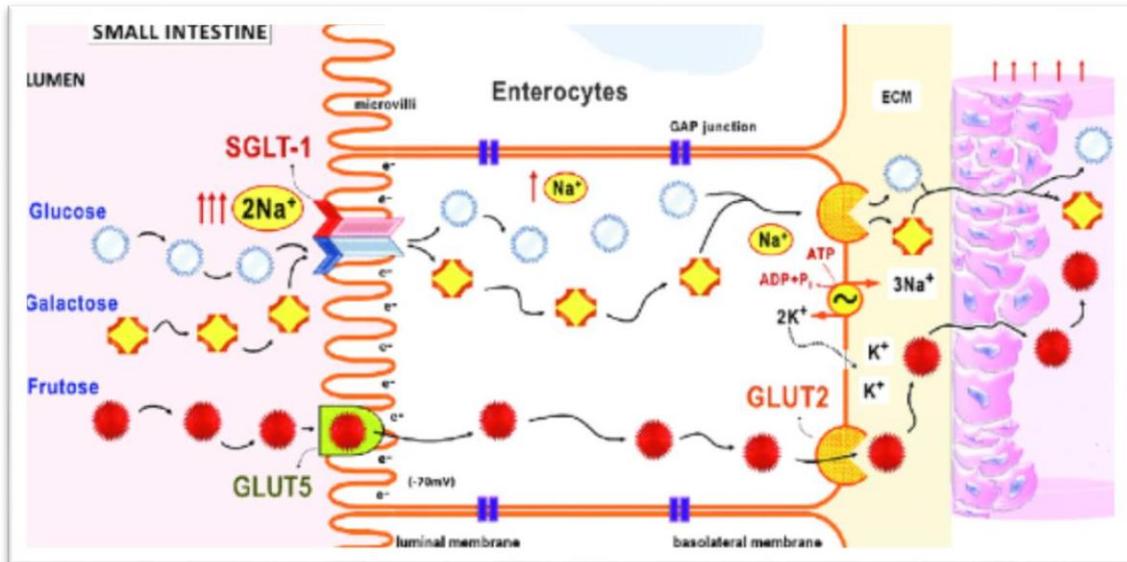


Figure 2 : Absorption du glucose par les entérocytes.

2.3. Etapes de la glycolyse

2.3.1. Etapes enzymatiques de la première phase

2.3.1.1. Phosphorylation du glucose par l'ATP

Toutes les enzymes de la glycolyse se trouvent dans le cytosol. Le glucose entre dans la voie glycolytique grâce à sa phosphorylation en glucose 6-phosphate, catalysée par l'hexokinase, qui utilise de l'ATP comme donneur de phosphate. Dans des conditions physiologiques, la phosphorylation du glucose en glucose 6-phosphate peut être considérée comme irréversible.

2.3.1.2. Transformation du glucose 6-phosphate en fructose 6-phosphate

Le glucose 6-phosphate est converti en fructose 6-phosphate par une phosphohexose isomérase, qui implique une isomérisation aldose-cétose.

2.3.1.3. Phosphorylation du F-6-P en fructose 1,6-bisphosphate

La 2^{ème} réaction est suivie d'une autre phosphorylation catalysée par une phosphofruktokinase (phosphofruktokinase-1), pour donner du fructose 1,6-bisphosphate. La réaction catalysée par la phosphofruktokinase peut être considérée comme irréversible.

2.3.1.4. Coupure de fructose 1,6-bisphosphate

Le fructose 1,6- bisphosphate est scindé par une aldolase (fructose 1,6-bisphosphate aldolase) en deux trioses phosphates : le glycéraldéhyde 3-phosphate et la dihydroxyacétone phosphate.

2.3.1.5. Interconversion des trioses phosphates

Le glycéraldéhyde 3-phosphate et la dihydroxyacétone phosphate sont interconvertis par une enzyme la phosphotriose isomérase.

3.1.2. Etapes enzymatiques de la deuxième phase

3.1.2.1. Oxydation du 3-phosphoglycéraldéhyde en 1, 3 bisphosphoglycérate

La glycolyse continue par l'oxydation du glycéraldéhyde 3-phosphate en 1,3 bisphosphoglycérate. L'enzyme catalyse cette réaction, le glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase, est dépendante du NAD.

3.1.2.2. Transfert du phosphate sur ADP

Dans la réaction suivante, catalysée par la phosphoglycérate kinase, le phosphate est transféré du 1,3-bisphosphoglycérate sur l'ADP pour former l'ATP (phosphorylation au niveau du substrat) et du 3 phosphoglycérate.

3.1.2.3. Isomérisation de 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate

Le 3-phosphoglycérate est isomérisé en 2-phosphoglycérate par la phosphoglycérate mutase.

3.1.2.4. Déshydratation du 2-Phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate

L'étape suivante est catalysée par l'énolase et implique une déshydratation pour former le phosphoénolpyruvate.

3.1.2.5. Transfert du phosphate du phosphoénolpyruvate sur ADP

Le phosphate du phosphoénolpyruvate est transféré sur l'ADP par le pyruvate kinase, pour générer deux molécules d'ATP par molécule de glucose oxydée.

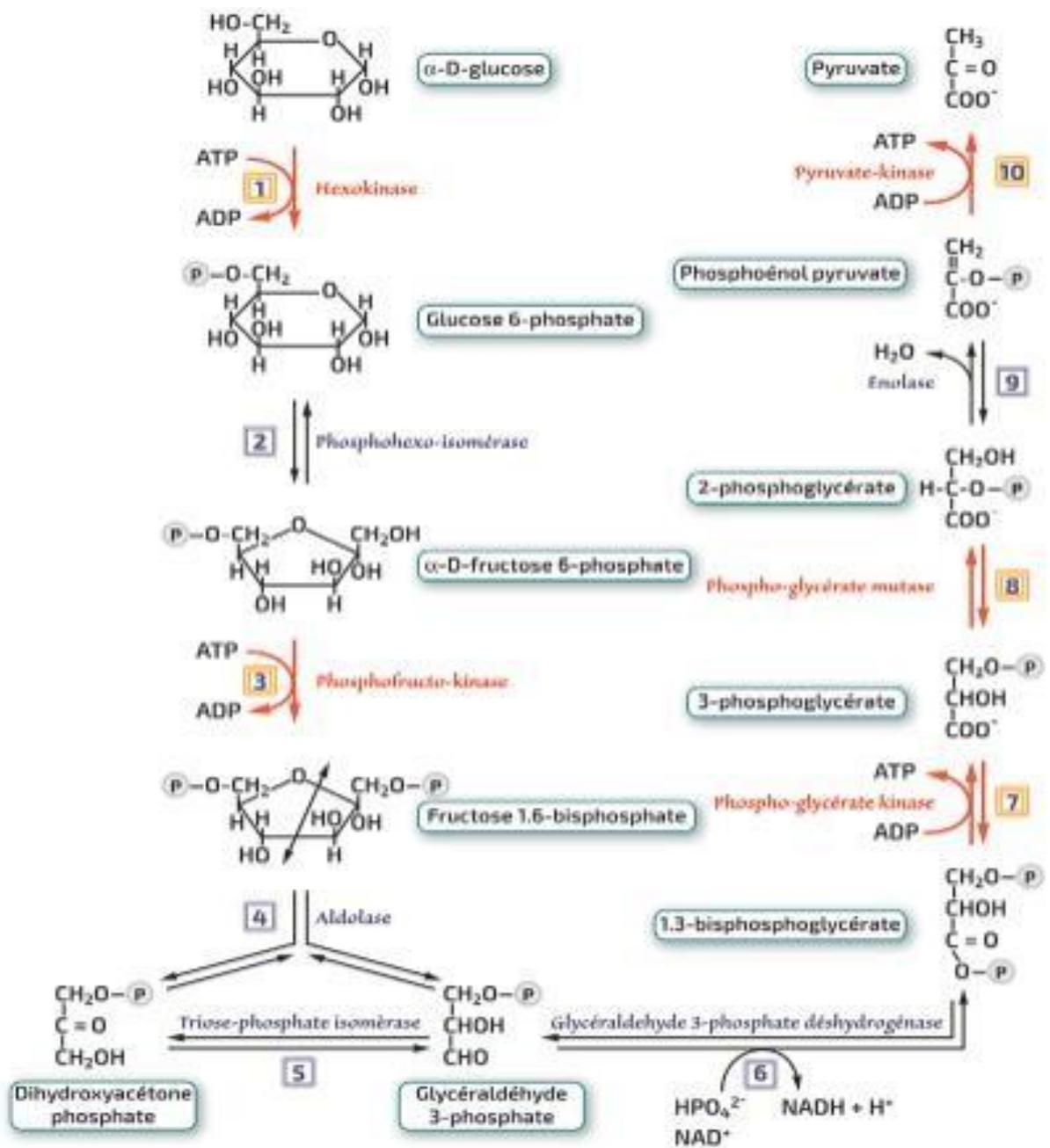


Figure 3 : Etapes de la glycolyse.

4. Bilan énergétique de la glycolyse



5. Régénération du NAD^+ cytosoliques

Le pyruvate est alors réduit en lactate à l'aide du NADH_2 , cette réaction étant catalysée par la lactate déshydrogénase. La réoxydation du NADH_2 via la formation du lactate permet à

la glycolyse de se poursuivre en absence d'oxygène en régénérant suffisamment de NAD^+ pour un autre cycle de réaction catalysée par la glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase.

Dans les conditions d'aérobies, le pyruvate est utilisé dans la mitochondrie et après conversion en acétyl CoA, il est oxydé en CO_2 par le cycle de l'acide citrique. Le NADH_2 est continuellement produit dans le cytosol par la glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase, une enzyme de la voie glycolytique. Toutefois, dans les conditions aérobies, les NADH_2 extramitochondriaux ne s'accumulent pas et ils seraient utilisés dans la mitochondrie pour l'oxydation par la chaîne respiratoire via des navettes parce qu'ils ne peuvent pas pénétrer la membrane mitochondriale. Le mécanisme de transfert utilisant le système des navettes :

5.1. Navette du glycérol 3-phosphate

Le transfert d'équivalents réducteurs à travers la membrane mitochondriale se fait via des paires de substrats liés par des déshydrogénases appropriées présentes des deux côtés de la membrane mitochondriale. La navette glycérol 3-phosphate est composée de deux enzymes, glycérol 3-phosphate déshydrogénase cytosolique et glycérol 3-phosphate déshydrogénase mitochondriale (cGPDH et mGPDH, respectivement). Les électrons sont transférés du NAD^+ lorsque la dihydroxyacétone phosphate est réduite en glycérol 3-phosphate par le cGPDH. Sur la face externe de la membrane mitochondriale interne, le glycérol 3-phosphate est réoxydé en dihydroxyacétone phosphate par mGPDH, en se liant à un groupe prothétique FAD (Figure 4).

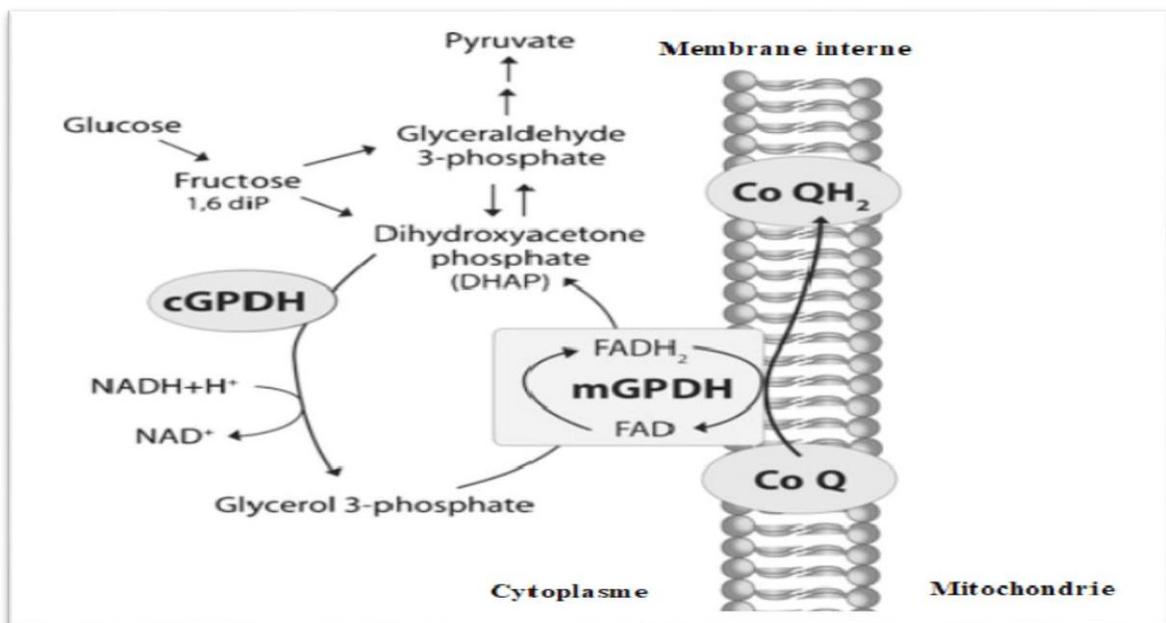


Figure 4 : Navette du glycérol 3-phosphate.

5.2. Navette du malate-Aspartate

La navette malate-aspartate est composée de deux transporteurs antiport (aspartate-glutamate) et (malate- α -cétoglutarate), qui sont utilisés pour le transfert des équivalents réducteurs NADH, H^+ produits lors de la glycolyse à l'intérieur de la mitochondrie (il ne traversent pas la membrane mitochondriale) (**Figure 5**). La complexité de ce système est due à l'imperméabilité de la membrane mitochondriale à l'oxaloacétate qui doit réagir avec le glutamate pour la transamination en aspartate et en α -cétoglutarate avant le transport à travers la membrane mitochondriale.

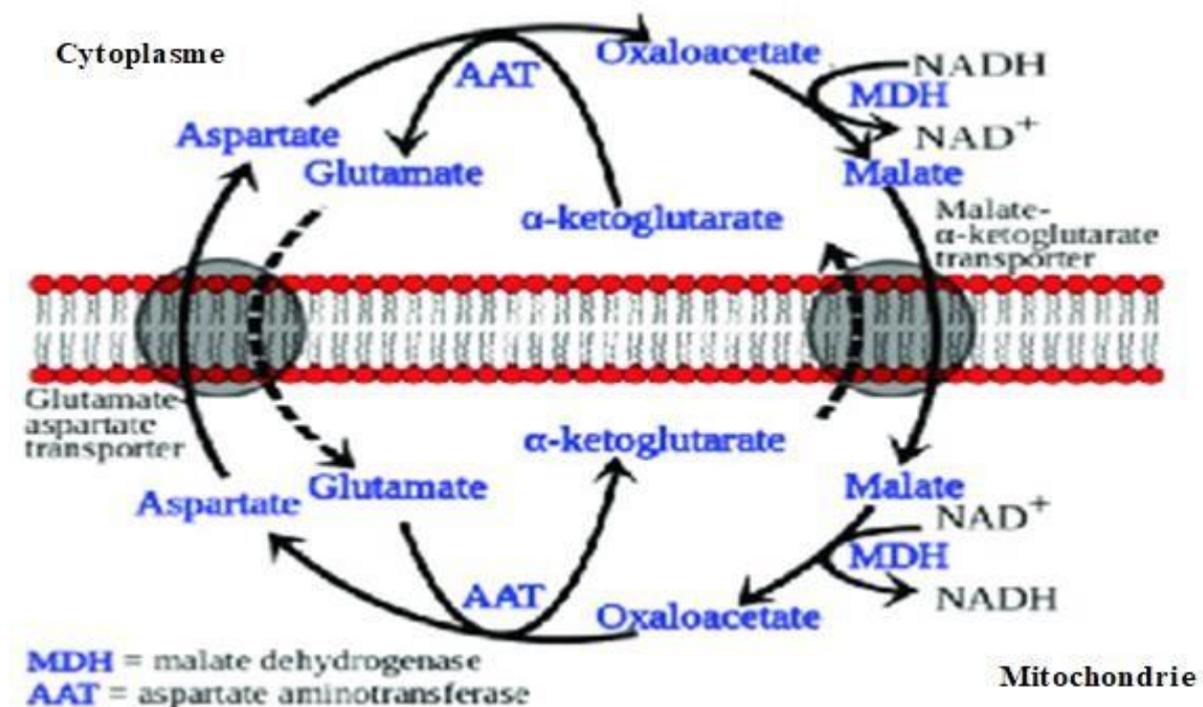


Figure 5 : Navette Malate-Aspartate.

6. La glycolyse est source de précurseurs biosynthétiques

▪ Glucose 6- phosphate

Le glucose 6-phosphate est un composé important qu'on trouve à la jonction de plusieurs voies métaboliques : la glycolyse, la néoglucogenèse, la voie des pentoses phosphates (synthèse du glucuronate), la glycogénogenèse, la glycogénolyse et la synthèse du ribose. Ainsi, Dans le muscle, le glucose-6P peut être aussi formé à partir du glucose-1P provenant du glycogène ; enfin il peut provenir d'autres sucres comme le galactose ou le mannose. Dans le muscle le

glucose-6P est dégradé par la voie glycolytique, alors que dans le foie il donne essentiellement du glucose sous l'action de la glucose-6 phosphatase, enzyme microsomale impliquée dans la gluconéogenèse ou la néoglucogénèse.

▪ Pyruvate (Les destinées)

Le pyruvate peut donner naissance à d'autres molécules selon la disponibilité d'oxygène (présence ou absence), le besoin énergétique et l'équipement enzymatique cellulaire.

- Oxydation du pyruvate en CO_2 et H_2O .
- Réduction du pyruvate en lactate (la fermentation lactique) par lactate déshydrogénase (**Figure 6**).
- Transformation du pyruvate en acétaldéhyde par pyruvate décarboxylase, suivi par la transformation d'acétaldéhyde en éthanol par alcool déshydrogénase (la fermentation alcoolique) (**Figure 6**).
- Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate (réaction de la néoglucogénèse).
- Formation d'Acétyl CoA (synthèse des acides gras et des lipides).

Synthèse de l'alanine (la transamination).

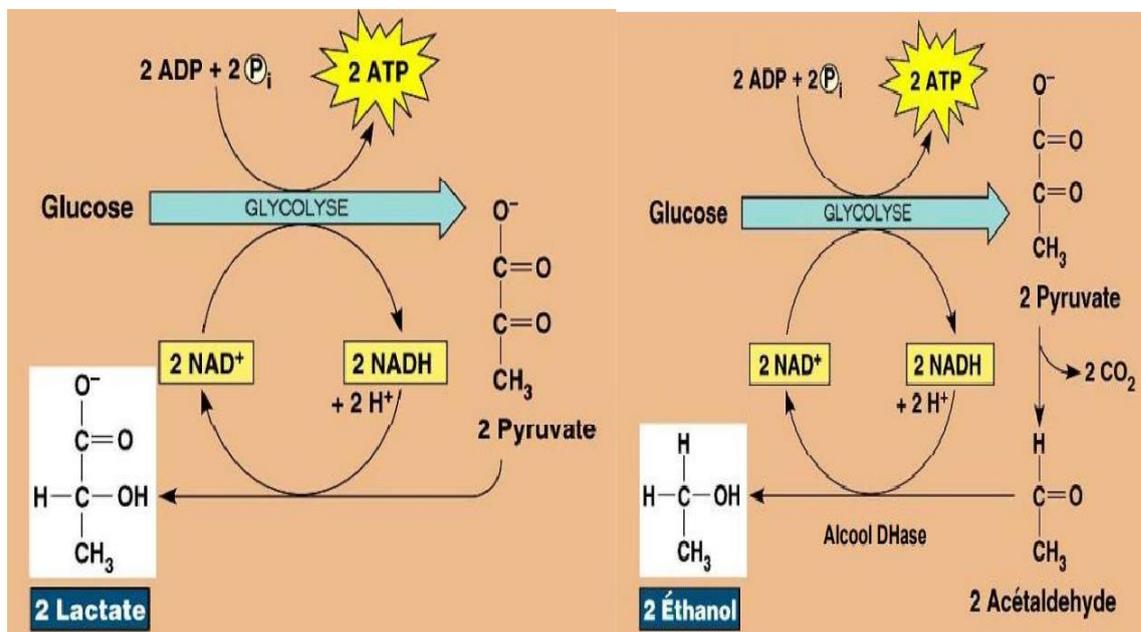


Figure 6 : Fermentation lactique et alcoolique.

▪ Phosphoénolpyruvate

- Synthèse de phénylalanine, tyrosine, tryptophane (synthèse des acides aminés).

- **Dihydroxyacétone phosphate**

- Synthèse de glycérol-3-phosphate (synthèse des triglycérides et des phospholipides).

7. Entrée des autres glucides dans la glycolyse

L'alimentation apporte en abondance le glycogène, l'amidon alimentaires (polysaccharides) qui se soumit à l'action des enzymes hydrolytiques en libérant le glucose qui est ensuite phosphorylé en glucose 6-phosphate. Les diholosides ou disaccharides (saccharose, lactose, maltose), contiennent respectivement une unité fructose, une unité galactose ou une unité glucose liée à un glucose (sous l'action des enzymes spécifiques sécrétés par la muqueuse intestinale) (**Figure 7**).

Le galactose provenant de l'hydrolyse du lactose est converti en glucose-6P par une série de trois réactions :

- Il est phosphorylé par l'ATP en galactose-1P sous l'action de la galactokinase
- La phosphogalactose-uridyl transférase catalyse le transfert du galactosyl du galactose-1P à l'UDP-glucose avec libération de glucose-1P.
- La troisième réaction, catalysée par l'UDP-galactose-4épimérase, est une épimérisation du galactosyl en glucosyl par inversion de la configuration de l'hydroxyl en position 4.

Le fructose provenant de l'hydrolyse de saccharose est converti en glycéraldéhyde 3phosphate par une série de quatre réactions :

- Il est phosphorylé par l'ATP en fructose-1P sous l'action de la fructokinase.
- Le fructose 1 phosphate est scindé par une aldolase 2 (fructose-1-phosphate aldolase) en deux trioses phosphates : le glycéraldéhyde et la 3-dihydroxyacétone phosphate.
- Phosphorylation de glycéraldéhyde en glycéraldéhyde-3 phosphate par glycéraldéhyde kinase
- Isomérisation de 3-dihydroxyacétone phosphate en glycéraldéhyde -3 phosphate par phosphotriose isomérase).

8. Régulation de la glycolyse

La régulation de la glycolyse s'effectue par deux types :

- Régulation allostérique
- Régulation hormonale

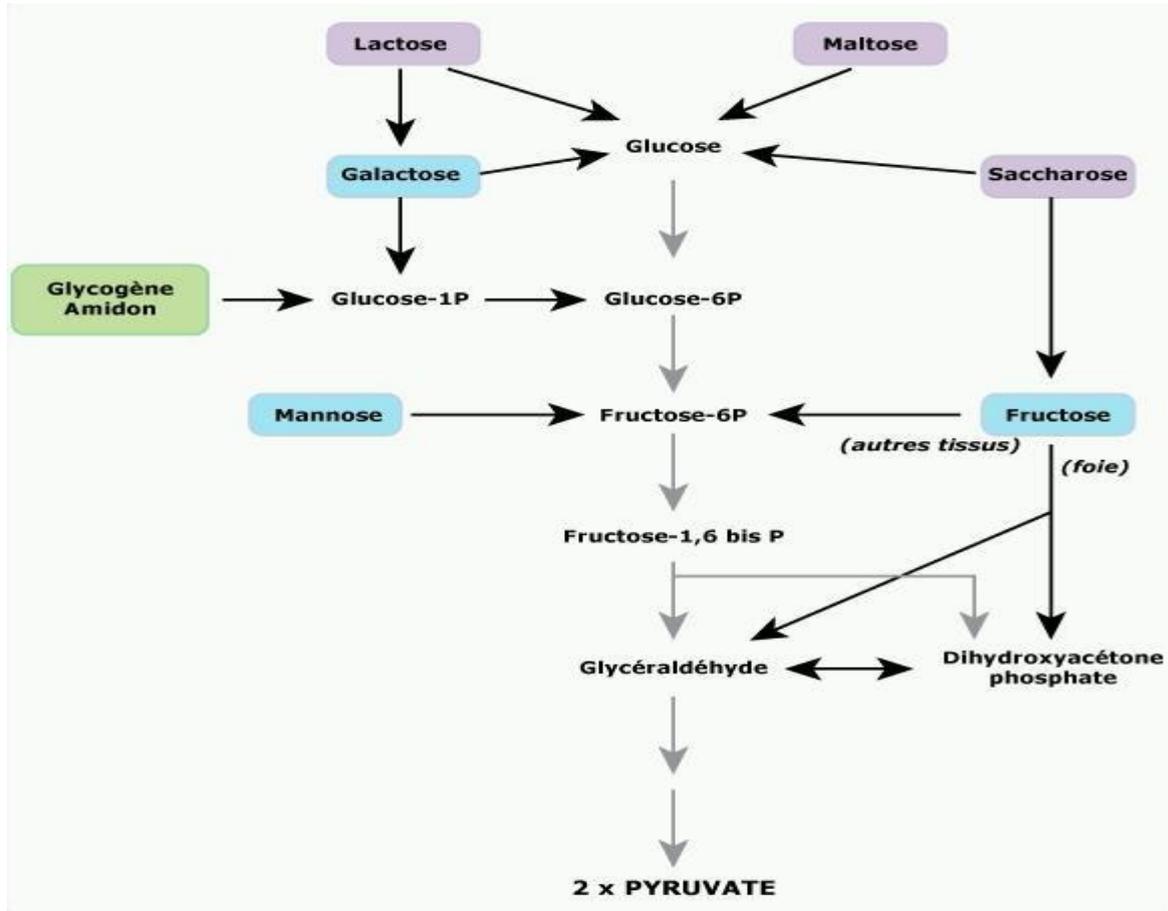


Figure 7 : Entrée des autres glucides dans la glycolyse

8.1. Régulation allostérique

Dans les voies métaboliques, les enzymes qui catalysent les réactions essentiellement irréversibles sont des sites potentiels de contrôle. Les réactions irréversibles existant dans la glycolyse s'effectuent au niveau des 3 enzymes : hexokinase, phosphofructokinase et pyruvate kinase.

- **Hexokinase**

L'hexokinase est inhibée de façon allostérique par son produit, le glucose 6 phosphate.

- **Glucokinase**

Les cellules hépatiques contiennent aussi une isoenzyme de l'hexokinase, la glucokinase qui a un K_m bien plus élevé que la concentration intracellulaire normale du glucose.

- **Phosphofructokinase-1**

Dans des conditions physiologiques, elle est à la fois inductible et sujette à un contrôle par allostérie, elle joue un rôle important dans la régulation du taux de la glycolyse. PFK1 est une enzyme

allostérique. Son activité est inhibée par de fortes concentrations en **ATP**. La protéine possède deux types de site de fixation pour l'ATP : le site actif et un site de régulation (site allostérique). Il s'agit d'une inhibition par excès de substrat et aussi par un produit final de la réaction (ou rétro-inhibition), car l'ATP est un produit de la glycolyse.

Le **citrate**, intermédiaire du cycle de Krebs, qui peut être considéré comme un indicateur de l'état énergétique, inhibe également cette réaction. Par contre l'ADP et l'AMP, accepteurs de phosphate sont des activateurs de l'enzyme. Le **fructose-2,6biphosphate** (F 2, 6 bi P) est issue de la phosphorylation du fructose 6-phosphate par la phosphofructokinase 2 (PKF2) active PFK1 (**Figure 8**).

▪ **Pyruvate kinase**

L'enzyme du foie est fortement régulée ; enzyme allostérique, elle est stimulée par le fructose-1,6 bisphosphate. L'activité du pyruvate kinase du foie est inhibée par l'ATP et l'alanine (acide aminé impliqué dans la gluconéogenèse).

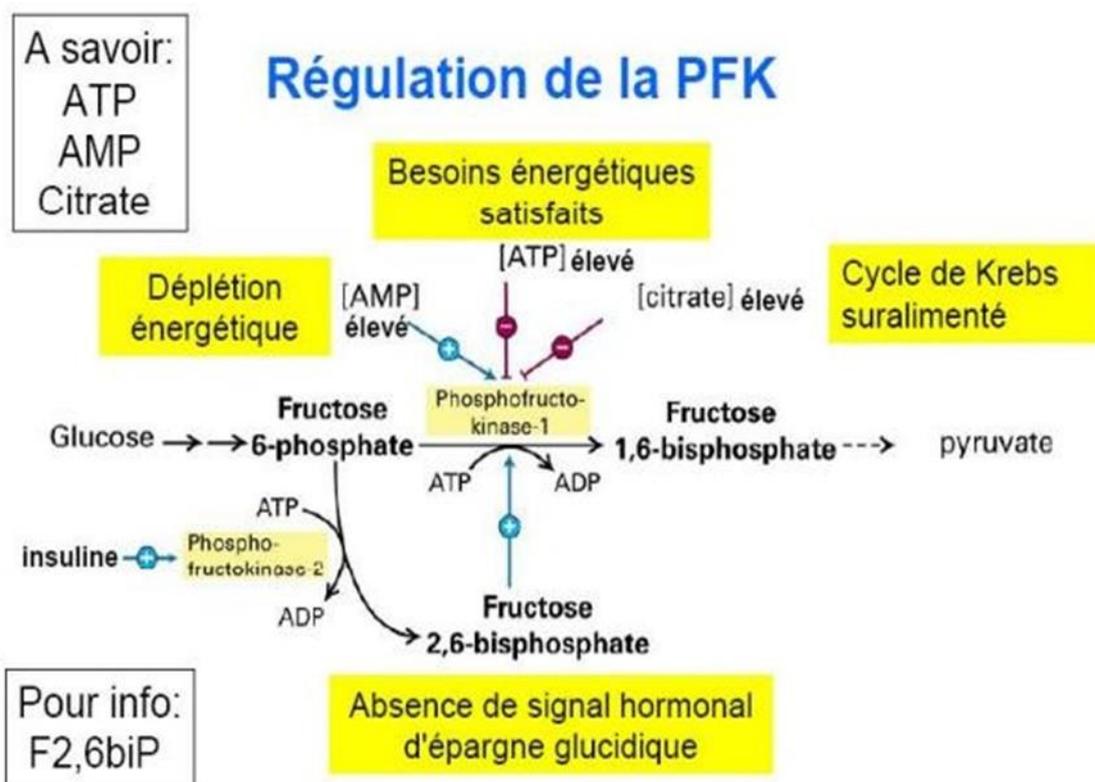


Figure 8 : Régulation de la PFK1

8.2. Régulation hormonale

▪ Phosphofructokinase-1

Il a été montré que, dans le foie, la glycolyse est régulée par l'insuline. Le **fructose-2,6 biphosphate** stimule la phosphofructokinase 1. Les activités de phosphorylation du fructose- 6P en fructose-2,6 biphosphate par phosphofructokinase 2 (PFK2) et l'hydrolyse du fructose- 2,6 biphosphate en fructose-6P par fructose-2,6 biphosphatase 2 (FBP2) sont portées par la même chaîne peptidique. Ainsi, dans le foie, le glucagon, par l'intermédiaire de la protéine kinase AMPc dépendante induit la phosphorylation de cette protéine, ce qui stimule l'activité FBP2 et inhibe la PFK2. Il s'ensuit que le glucagon a un effet négatif sur la glycolyse (**Figure8**).

▪ Pyruvate Kinase

Plusieurs isoenzymes du pyruvate kinase, qui sont différemment distribuées dans les tissus, ont été caractérisées chez les mammifères. L'enzyme pyruvate kinase hépatique (forme L) est phosphorylée par une protéine kinase AMPc dépendante et est déphosphorylée par une phosphatase. La phosphorylation inhibe la glycolyse.

9. Cycle de Cori

Lors de l'exercice des muscles squelettiques où prédomine la glycolyse anaérobie, la catalyse rapide catalysée par le lactate déshydrogénase. Le lactate est excrété rapidement est entrée dans la circulation sanguine où il est reconverti en grande partie en pyruvate dans le foie, via le lactate déshydrogénase. Le pyruvate non catalysé en acétyl-CoA peut être converti en oxaloacétate, où il entre dans la voie de la néoglucogénèse. Ce cycle s'appelle le cycle de Cori (**Figure 9**). **Figure 8 :** Régulation de la PFK1

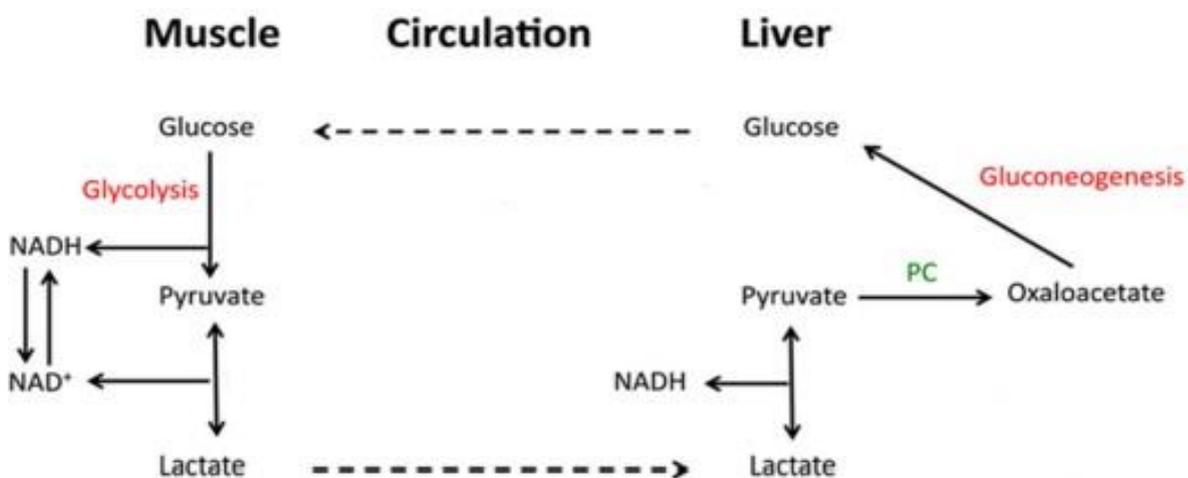


Figure 9 : Cycle de Cori. PC : pyruvate carboxylase.

10. Glycolyse anaérobie

▪ Erythrocytes

Les érythrocytes, qui n'ont pas de mitochondries sont totalement dépendants du glucose comme carburant métabolique qu'ils métabolisent par glycolyse anaérobie. Cependant, l'oxydation du glucose au-delà du pyruvate qui est l'étape finale de la glycolyse, requiert de l'oxygène moléculaire et des systèmes enzymatiques mitochondriaux tels que le complexe pyruvate déshydrogénase, le cycle de l'acide citrique et la chaîne respiratoire.

▪ Muscles

Le muscle peut se contracter dans un milieu anaérobie quand il est privé d'oxygène, le glycogène disparaît et le lactate apparaît. La présence d'oxygène restaure l'aérobiose et le lactate disparaît. Cependant, si la contraction se fait en conditions aérobies, le lactate ne s'accumule pas et le pyruvate devient le produit final essentiel de la glycolyse. Le pyruvate est oxydé en CO₂ et en eau. Si l'oxygène vient à manquer, la réoxydation mitochondriale du NADH formé lors de la glycolyse ne se fait pas, le NADH est alors réoxydé par réduction du pyruvate en lactate pour favoriser la poursuite de la glycolyse.

L'équation globale de la glycolyse, du glucose au lactate, est la suivante :



11. Les pathologies liées à la glycolyse

11.1. Anémie hémolytique

L'exemple du déficit en pyruvate kinase, Les globules rouges 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 globules rouges sont prématurément phagocytés par les macrophages ce qui est à l'origine de l'anémie hémolytique.

11.2. Acidose lactique

La glycolyse anaérobie est la première étape du métabolisme du glucose et se produit dans le cytoplasme de toutes les cellules. En condition anaérobie, pendant une hypoxie, les cellules sont obligées d'utiliser la glycolyse anaérobie comme seule source de production d'énergie et la

concentration intracellulaire en lactates augmentant. Si l'hypoxie cellulaire est généralisée, les lactates ne peuvent être convertis en pyruvate ou en glucose (par néoglucogenèse). Ils s'accumulent alors dans le sang avec les ions hydrogènes conduisent à l'apparition d'une lactacidémie.