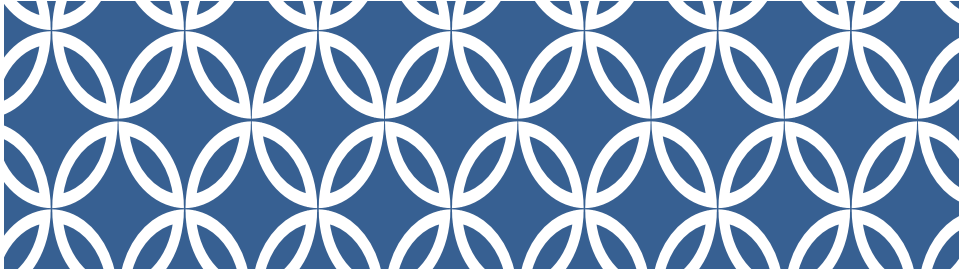




Ecole Supérieure de Technologie
Béni-Mellal



1/2 M Biochimie métabolique
DUT Agro S2 EST-BM 2021/2022



Pr Lamyae LAHNINE

1

Introduction au métabolisme

Toute cellule est le siège de milliers de réactions chimiques qui mettent en jeu des transferts de matière et/ou d'énergie.

Cet **ensemble de réactions biochimiques** s'appelle le **métabolisme**.

Les réactions forment un réseau de **voies métaboliques** le long desquelles les molécules, que l'on appelle des **métabolites**, sont **transformées**.

2

La classification basée sur les sources d'énergie définit 2 groupes majeurs d'organismes :

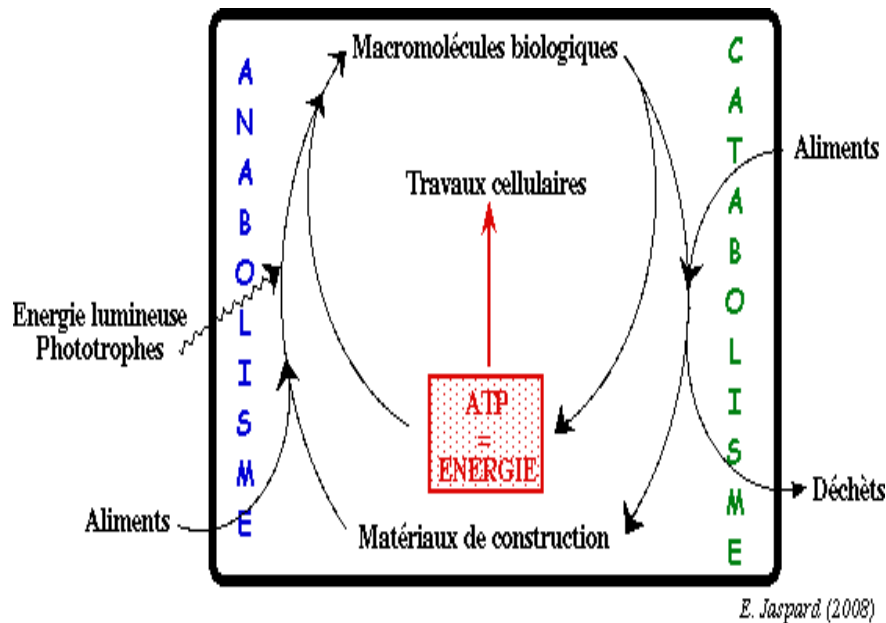
- les **phototrophes** qui utilisent l'énergie lumineuse du soleil et qui la convertissent en une énergie chimique sous forme de molécules organiques complexes.
- les **chimiotrophes** qui utilisent ces molécules organiques comme source d'énergie en les dégradant par oxydation et qui fournissent des molécules simples aux phototrophes.
- les chimiotrophes peuvent aussi utiliser comme source d'énergie des substances inorganiques oxydables comme le Fe^{2+} , NO^{-2} , NH^{+4} ou des formes élémentaires de soufre.

3

La classification basée sur de les sources carbone définit 2 autres groupes majeurs d'organismes :

- les **autotrophes** qui utilisent le dioxyde de carbone comme seule source.
- les **hétérotrophes** qui utilisent une forme organique du carbone (par exemple, le glucose) afin de synthétiser d'autres composés carbonés qui lui sont essentiels.
- les 2 principaux "réservoirs" de carbone sont le CO_2 atmosphérique et le carbone constitutif des êtres vivants.
- En conséquence, tout organisme appartient à l'un des 4 groupes : photo-autotrophes, photo-hétérotrophes, chimio-autotrophes, chimio-hétérotrophes.

4



5

Anabolisme

- matériaux de construction + ATP ----> macromolécules complexes
- Ensemble des voies métaboliques qui :

utilisent l'énergie chimique (ATP) générée par les processus cataboliques pour la **synthèse** des macromolécules biologiques complexes : protéines, acides nucléiques, polysaccharides, lipides,... à partir de molécules de structures simples : acides aminés, nucléotides, oses simples, glycérol et acides gras, ...

- ou à partir de "matériaux de construction" élémentaires : CO_2 et H_2O
- **Exemples :**
- la **photosynthèse** dans les **chloroplastes**
- la **synthèse des protéines** à partir d'**acides aminés**
- la **néoglucogénèse**
- la voie des **pentoses phosphates et la cétogénèse**

6

Catabolisme

- macromolécules complexes ----> matériaux de construction +ATP

Ensemble des voies métaboliques qui :

- **dégradent les macromolécules** biologiques complexes en molécules de structures simples élémentaires pour finir par l'oxydation complète "matériaux de construction" élémentaires, CO_2 et H_2O .
- Contribuent ou aboutissent à la **synthèse d'ATP**

Exemples :

- la **glycogénolyse**
- la **glycolyse**
- la **transformation du pyruvate en acétyl-CoA**
- le **cycle de Krebs**
- la **β -oxydation des acides gras** et l'hélice de Lénine
- les **navettes** pour le transport de pouvoir réducteur
- la **chaîne respiratoire** dans les **mitochondries**
- les réactions de **transamination - désamination**
- le **cycle de l'urée**
- les **corps cétoniques**

7

- L'anabolisme et le catabolisme ont lieu **simultanément** dans la cellule : ces deux processus sont extrêmement **régulés** de manière **coordonnée**.
- Par ailleurs, les voies de biosynthèse et de dégradation qui pourraient être en compétition sont, chez les Eucaryotes, souvent localisées dans des **compartiments sub-cellulaires distincts**.
- **Exemple** : la voie de **dégradation oxydative des acides gras** est localisée dans la mitochondrie et celle de leur biosynthèse est localisée dans le cytosol.
- Toutes les réactions du métabolisme se déroulent à une **très grande vitesse**, bien supérieure à celles qu'elles auraient isolément dans la nature, grâce à des catalyseurs biologiques : les **enzymes**.

8

LA GLYCOLYSE

- La voie de la glycolyse correspond à une série de réactions catalysées par des enzymes qui dégradent une molécule de glucose (6 carbones) en deux molécules de pyruvate (3 carbones) avec formation simultanée de l'ATP. Chez les eucaryotes, cette transformation a lieu dans le cytosol de la cellule.

9

GLYCOLYSE

La glycolyse ou voie d'Embden-Meyerhof-Parnas est une voie métabolique d'assimilation du glucose et de production d'énergie.

Elle se déroule dans le cytoplasme de la cellule. Comme son nom l'indique elle nécessite du glucose et a pour produit du pyruvate.

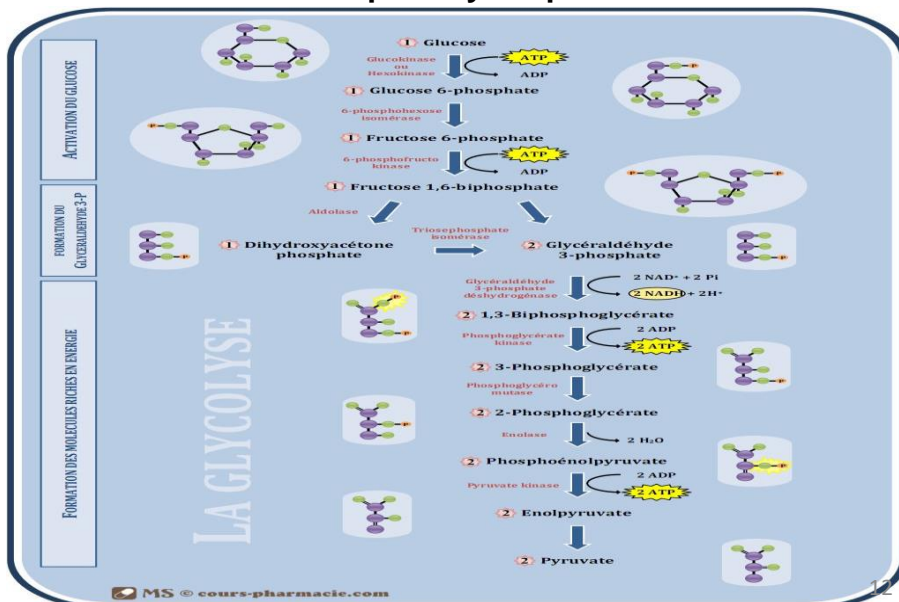
10

La glycolyse se décompose en deux phases :

- La phase préparatoire où le glucose est transformé en deux trioses phosphates avec consommation d'énergie.
- La phase de remboursement qui produit de l'énergie sous forme d'ATP.

11

La première étape c'est l'étape préparatoire formée de 5 étapes enzymatiques :

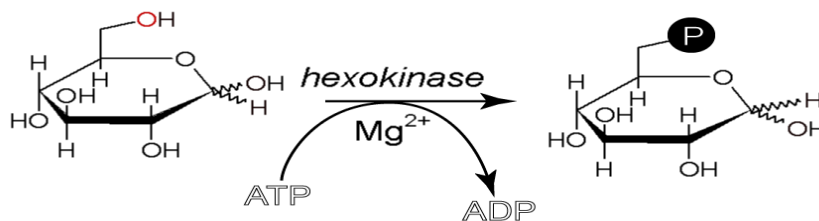


12

Phase	Réaction	Enzyme	Activité – réaction catalysée
1 Activation par phosphorylation	1	Hexokinase (HK)	Phosphorylation de la fonction alcool primaire du glucose, formation du glucose-6-phosphate Consommation de 1 ATP
	2	Phosphoglucose isomérase (PGI)	Isomérisation réversible du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate
	3	Phosphofructokinase-1 (PFK-1)	Phosphorylation de la fonction alcool primaire en 1 du fructose-6-phosphate, formation du fructose-1,6-bisphosphate Consommation de 1 ATP
2 Formation des trioses phosphate	4	Aldolase	Coupage de la liaison C3 - C4 du fructose-1,6-bisphosphate, formation du glycéraldéhyde-3-phosphate et de la dihydroxyacétone phosphate.
	5	Triose phosphate isomérase (TIM)	Isomérisation de la dihydroxyacétone phosphate en glycéraldéhyde-3-phosphate
3 Conversion des trioses phosphate en composés riches en énergie et formation d'ATP	6	Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (G3PDH)	Oxydation et phosphorylation de la fonction aldéhyde du glycéraldéhyde-3-phosphate Production de 1 NADH + H⁺
	7	Phosphoglycérate kinase (PGK)	Transfert du groupe phosphoryl en 1 du 1,3 bisphosphoglycérate sur l'ADP, formation du 3 phosphoglycérate Production de 1 ATP
	8	Phosphoglycérate mutase (PGM)	Isomérisation réversible du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate
	9	Enolase	Déshydratation du 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate
	10	Pyruvate kinase (PK)	Transfert du phosphate du phosphoénolpyruvate sur l'ADP, formation du pyruvate Production de 1 ATP

13

- **1-**L'hexokinase comme toutes les kinases nécessite **Mg 2+** (ou un autre ion métallique divalent tel que Mn²⁺). L'ion divalent va former un complexe avec l'ATP.



Cette réaction nécessite un cation **Mg²⁺** comme cofacteur et consomme une molécule d'ATP pour phosphoryler chaque molécule de glucose.

14

- **2-L'isomérisation du glucose 6-phosphate en fructose 6-phosphate.** C'est donc une conversion d'un aldose en cétose.
- **3-une seconde phosphorylation :** le fructose 6-phosphate est phosphorylé par l'ATP en fructose 1,6-biphosphate.
- **4-Coupure du fructose 1-6-biphosphate en glycéraldéhyde 3-phosphate et dihydroxyacétone phosphate.**

15

5- Le glycéraldéhyde 3-phosphate et la dihydroxyacétone phosphate sont des isomères ; la dihydroxyacétone phosphate est un cétose tandis que le glycéraldéhyde 3-phosphate est un aldose. Cette réaction est rapide et réversible. **Deux molécules de glycéraldéhyde 3-phosphate sont formées** à partir d'une molécule de fructose 1-6-biphosphate.

16

La deuxième étape c'est l'étape de remboursement et contient cinq étapes :

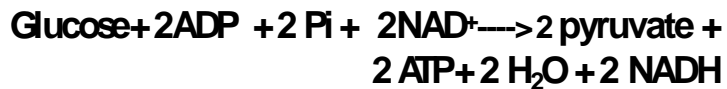
- 1-** Un composé phosphate riche en énergie est formé au cours de cette réaction d'oxydo-réduction.
- 2-** Au cours de cette étape , le haut potentiel de transfert de phosphoryle du 1-3-BPG (bisphosphoglycérique) est utilisé pour former de l'ATP.

17

- 3-** Dans cette étape on a une réaction de réarrangement. Mutase : enzyme qui catalyse le déplacement intramoléculaire d'un groupement phosphoryle.
- 4-** Dans cette réaction un émol est formé par la déshydratation du 2-phosphoglycérate.
- 5-** Dans la dernière réaction, le pyruvate est formé, et l'ATP est régénéré en même temps.

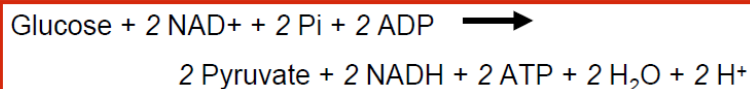
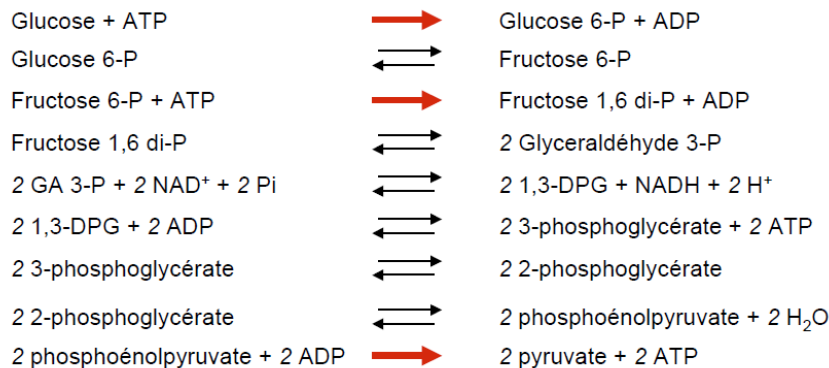
18

- **Le rendement énergétique de la conversion du glucose en pyruvate** : La réaction nette de la transformation du glucose en pyruvate est



Ainsi **deux molécules d'ATP sont formées** dans la conversion du glucose en deux molécules de pyruvate.

19



➤ **2 ATP formés**

20

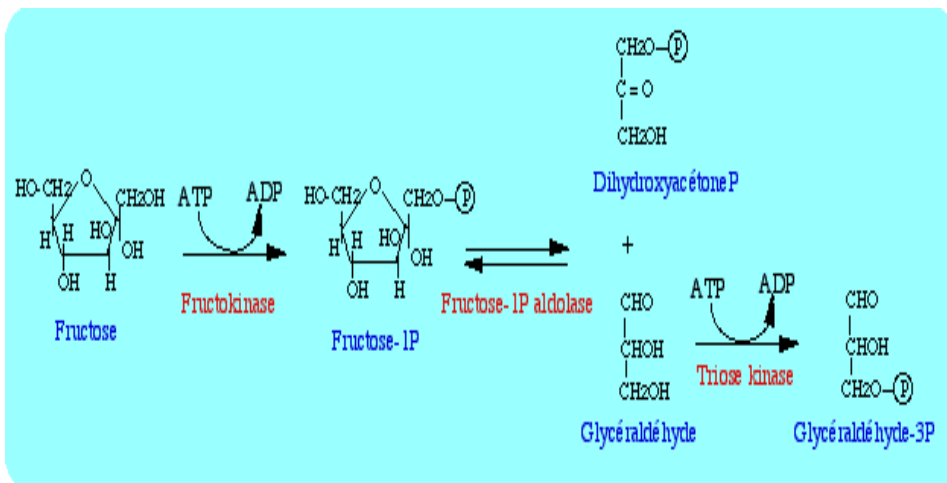
Entrée des oses dans la voie de la glycolyse

Bien que le glucose soit l'ose le plus utilisé, de nombreux autres glucides entrent dans la glycolyse pour être dégradés et fournir de l'énergie :

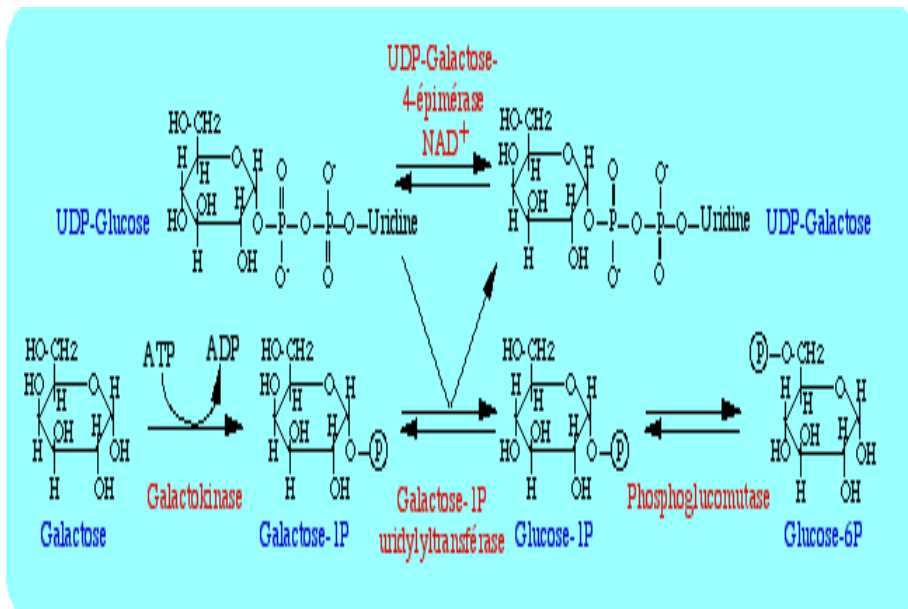
- Maltose, saccharose et lactose (disaccharides).
- Glycogène et amidon (polysaccharides de stockage).
- Galactose, mannose et fructose (monosaccharides).

21

Galactose, mannose et fructose (monosaccharides).

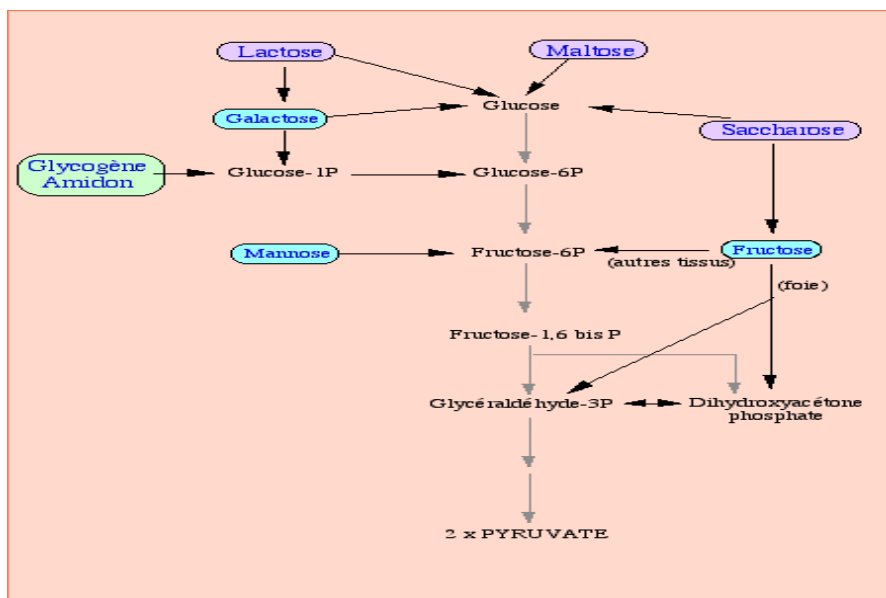


22

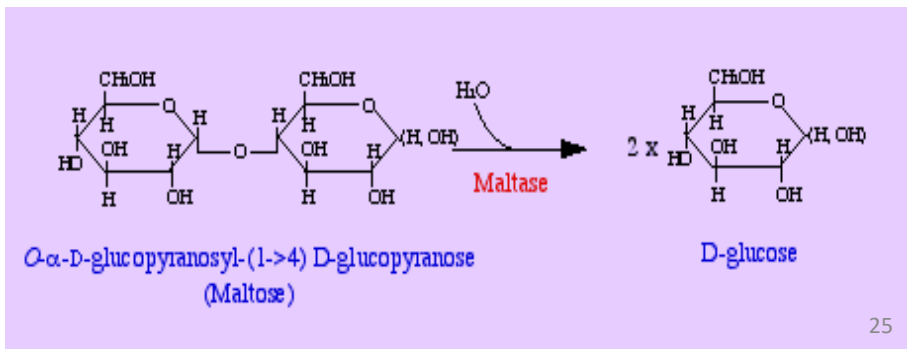
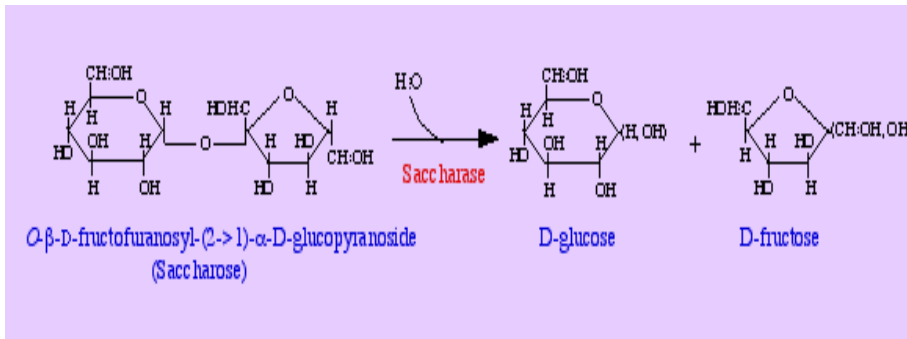


23

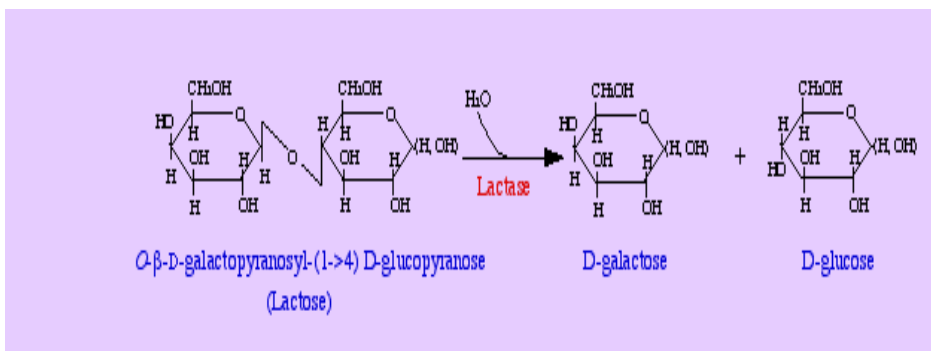
Maltose, saccharose et lactose (disaccharides)



24

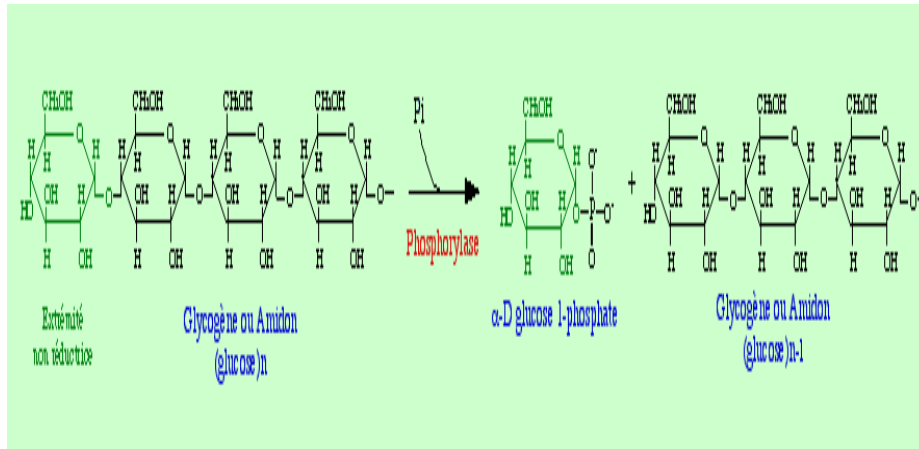


25



26

Glycogène et amidon (polysaccharides de stockage).



27

Régulation de la glycolyse

La glycolyse est principalement régulée au niveau de 3 enzymes clés qui sont la **PFK-1**, la **pyruvate kinase** et l'hexokinase.

Régulation de la PFK-1 (Phosphofructokinase)

La **PFK-1** est régulée de façon allostérique:

L'**ATP** et le **citrate** agissent comme des inhibiteurs

L'**AMP** et le **fructose-2,6-bisphosphate** agissent comme des activateurs.

La concentration en fructose-2,6-bisphosphate est donc primordiale sur la glycolyse. Elle est régulée par la phosphofructokinase-2 dont l'activité sera différente selon son état de phosphorylation:

- Par l'action du **glucagon** (hormone hyperglycémisante), elle sera phosphorylée et catalysera la réaction : **fructose-2,6-bisphosphate** + H_2O \rightarrow **fructose-6-phosphate** + P_i . Ainsi la concentration de fructose-2,6-bisphosphate diminuera et la glycolyse sera ralentie.
- Par l'action de l'**insuline** (hormone hypoglycémisante) elle sera **déphosphorylée** et catalysera la réaction **fructose-6-phosphate** + **ATP** \rightarrow **fructose-2,6-bisphosphate** + **ADP**. Ainsi la concentration de fructose-2,6-bisphosphate augmentera et la glycolyse sera accélérée.

28

Régulation de la pyruvate kinase

- La pyruvate kinase est régulée allostériquement et ceci de façon ubiquitaire :
- L'AMP et le fructose-1,6-bisphosphate sont des activateurs
- L'ATP, l'acétyl-CoA et l'alanine sont des inhibiteurs.
- Au niveau du foie, elle est également régulée de façon covalente (par l'action d'hormones)
- Le glucagon va phosphoryler cette enzyme pour l'inhiber
- L'insuline va réaliser l'action inverse pour l'activer.

Régulation au niveau de l'hexokinase

- L'activité de cette enzyme est inhibée par le produit de la réaction, le glucose 6-phosphate. Si celui-ci s'accumule, sa production va très vite diminuer et s'équilibrer avec sa consommation. Ce processus évite l'accumulation de produits intermédiaires.

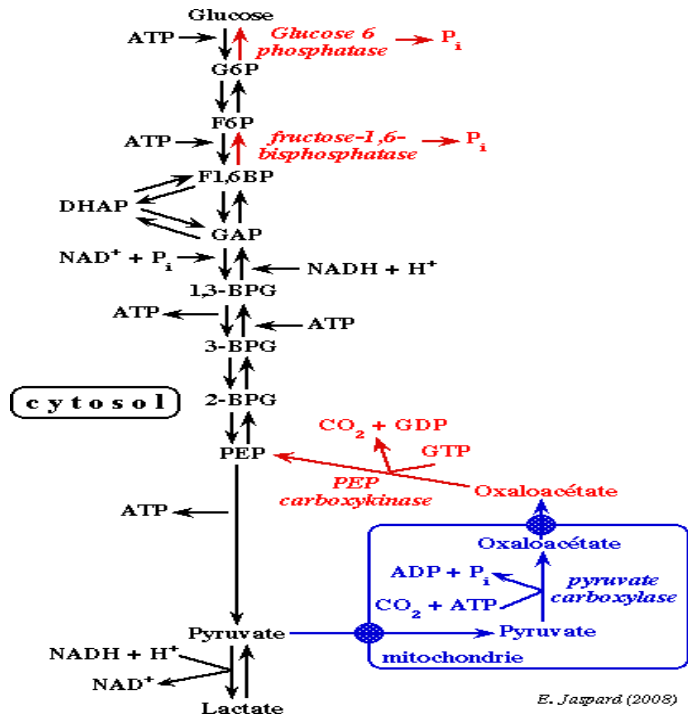
29

LANEGLUCOGENESE= LAGLUONEOGENESE

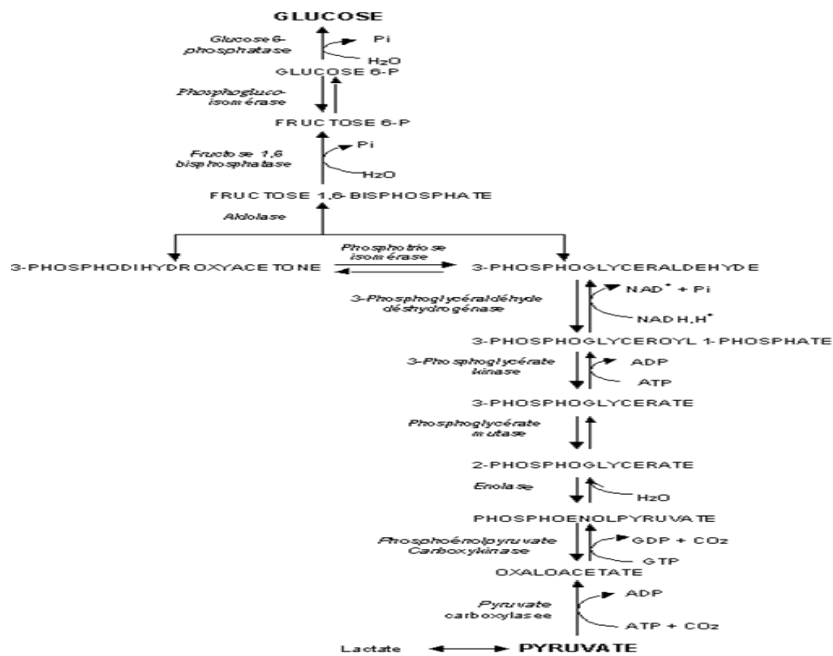
La voie de la néoglucogénèse convertit le pyruvate en glucose, mais n'est pas l'inverse de la glycolyse:

- seules les 7 réactions réversibles de la glycolyse sont maintenues dans la néoglucogénèse
- les 3 réactions irréversibles de la glycolyse sont substituées dans la néoglucogénèse afin que la synthèse du glucose soit thermodynamiquement favorable.
- Ces étapes sont catalysées par des enzymes différentes de celles de la glycolyse .

30



31



32

a- Le phosphoénolpyruvate est formé à partir du pyruvate par l'intermédiaire de l'oxaloacétate. Le pyruvate est d'abord carboxylé en oxaloacétate aux dépens de l'ATP. L'oxaloacétate est ensuite décarboxylé et phosphorylé pour fournir le phosphoénolpyruvate avec dépense d'une seconde liaison riche en énergie.

- Pyruvate + CO₂ + ATP + H₂O \longrightarrow oxaloacétate + ADP + Pi + 2 H⁺
oxaloacétate + GTP \rightleftharpoons phosphoénolpyruvate + GDP + CO₂
- La première réaction est catalysée par la pyruvate carboxylase et la seconde par la phosphoénolpyruvate carboxykinase. La somme de ces réactions est :
- Pyruvate + ATP + GTP + H₂O \longrightarrow phosphoénolpyruvate + ADP + GDP + Pi + 2 H⁺**

33

b- Le fructose 6 phosphate est formé à partir du fructose 1,6 biphosphate par hydrolyse de l'ester phosphate en ^{C1.} La fructose 1,6 biphosphatase catalyse cette hydrolyse :
fructose 1,6 biphosphate + H₂O \longrightarrow fructose 6 phosphate + Pi

c- Le glucose est formé par l'hydrolyse du glucose 6-phosphate, par une réaction catalysée par la glucose 6 phosphatase.

glucose 6-phosphate + H₂O \longrightarrow glucose + Pi

- Le glucose 6-phosphate est transporté par un transporteur protéique spécifique, du cytosol à la lumière du réticulum endoplasmique où il est hydrolysé par la glucose 6 phosphatase un enzyme lié la membrane. Le glucose et Pi reviennent vers le cytosol.

34

- **1-La biotine est un transporteur mobile de CO₂ activé** : La pyruvate carboxylase contient un groupement prosthétique attaché par covalence ; la biotine, qui sert de transporteur de CO₂ activé.
- **2-La pyruvate carboxylase est activée par l'acétyl CoA** : L'activité de la pyruvate carboxylase dépend de la présence d'acétyl CoA.

35

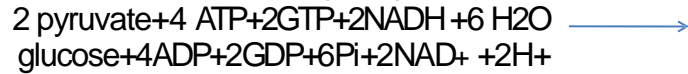
3-L'oxaloacétate revient au cytosol par une navette et est transformé en phosphoénolpyruvate.

- La pyruvate carboxylase est un enzyme mitochondrial ; alors que les autres enzymes de la néoglucogenèse sont cytoplasmiques.
- L'oxaloacétate, le produit de la réaction de la pyruvate carboxylase est transporté à travers la membrane mitochondriale sous forme de malate. L'oxaloacétate est réduit en malate à l'intérieur de la mitochondrie par une malate déshydrogénase utilisant le NADH. Le malate est transporté par un transporteur à travers la membrane mitochondriale et réoxydé en oxaloacétate dans le cytosol par une malate déshydrogénase utilisant le NAD⁺.
- L'oxaloacétate est simultanément décarboxylé et phosphorylé par la phosphoénolpyruvate carboxykinase dans le cytosol.

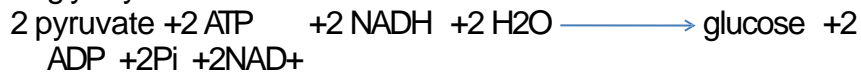
36

4-Six liaisons phosphate riches en énergie sont dépensées au cours de la synthèse du glucose à partir du pyruvate :

La stoechiométrie de la néoglucogenèse est :



En revanche, la stoechiométrie pour la réversibilité de la glycolyse est :



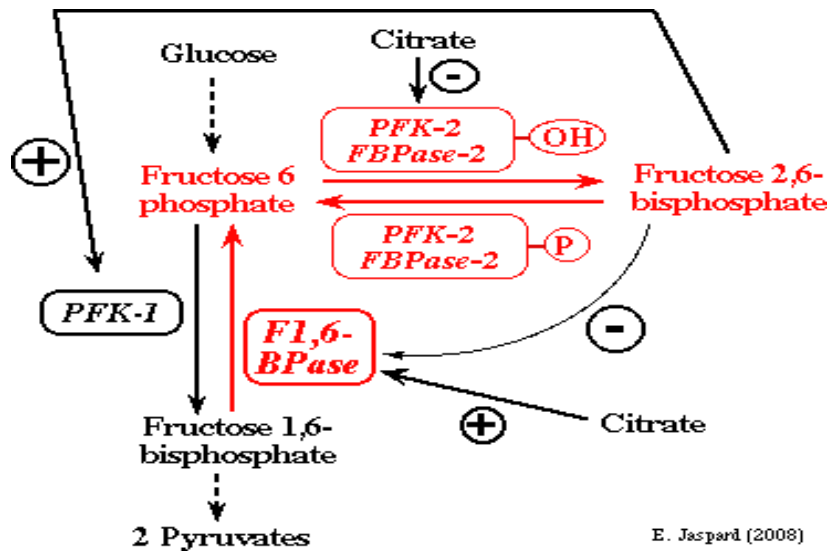
- Notons que **six liaisons phosphate riches en énergie sont utilisées pour synthétiser le glucose à partir du pyruvate dans la néoglucogenèse, alors que seulement deux molécules d'ATP sont formées dans la glycolyse** pour la conversion du glucose en pyruvate.

37

5-La néoglucogenèse et la glycolyse sont régulées réciproquement :

La néoglucogenèse et la glycolyse sont coordonnées de telle sorte **qu'une voie est relativement inactive, alors que l'autre est hautement active**

38



E. Jaspard (2008)

39

- L'interconversion du fructose 6 phosphate et du fructose 1,6 biphosphate est un site clé de contrôle. **L'AMP stimule la phosphofructokinase alors qu'elle inhibe la fructose 1,6 biphosphatase. Le citrate a un effet opposé.**
- Ces enzymes sont aussi contrôlées par le **fructose 2,6 biphosphate**. Quand le glucose est abondant une cascade déclenchée par les hormones conduit à une concentration élevée de fructose 2,6 biphosphate qui stimule la phosphofructokinase et inhibe la fructose 1,6 biphosphatase. **La glycolyse est donc accélérée et la néoglucogenèse diminuée.**

40

- Au cours du jeûne, la concentration de F-2,6-BP chute, ce qui diminue l'activité de la phosphofructokinase et augmente celle de la phosphatase. En conséquence, le fructose 1,6 biphosphate est transformé en fructose 6-phosphate pour former du glucose. Le fructose 2,6 biphosphate joue donc un rôle important dans le déterminisme de la dégradation ou de la synthèse du glucose.

41

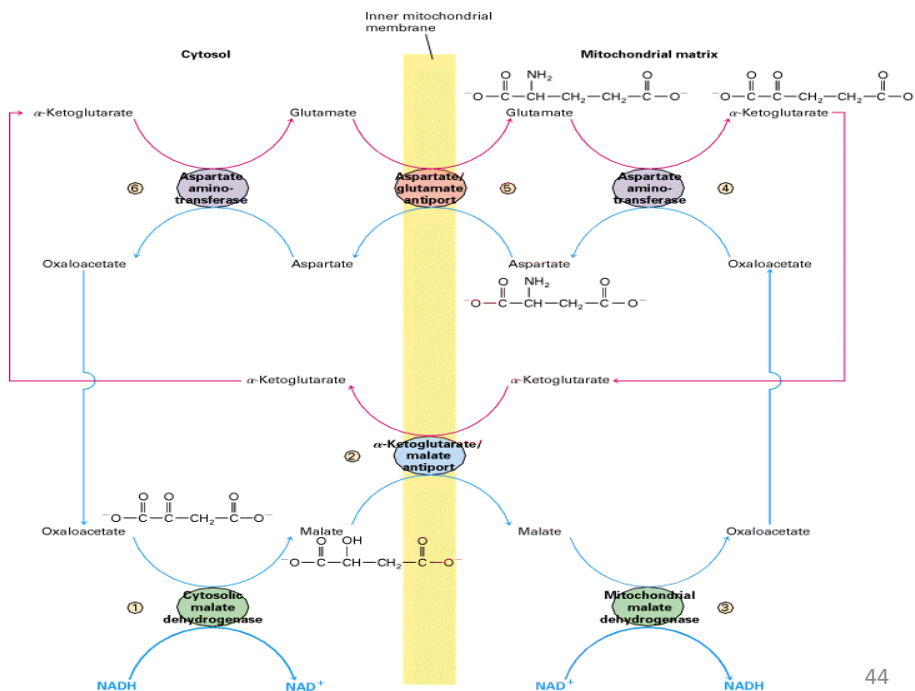
- **La pyruvate kinase et la pyruvate carboxylase sont aussi réciproquement régulées.** Le fructose 1,6 biphosphate stimule et l'ATP inhibe la pyruvate kinase, alors que l'acétyl CoA stimule et l'ADP inhibe la pyruvate carboxylase. **La phosphoénolpyruvate carboxykinase** est également inhibée par l'ADP quand la charge énergétique d'une cellule est faible. Le pyruvate est donc canalisé vers le phosphoénolpyruvate et la néoglucogenèse, et cette voie est favorisée quand la cellule est riche en carburant et en ATP.

42

Navette malate-aspartate

- Le coenzyme **NADH** est souvent produit par des déshydrogénases cytoplasmiques comme l'alcool déshydrogénase. La masse moléculaire de ce coenzyme ne lui permet pas de franchir les membranes de la mitochondrie. Il en est de même d'autres coenzymes et de nombreux métabolites.
- Chez les animaux, des voies métaboliques particulières, appelées navettes mitochondriales, permettent à ces composés de franchir ces membranes.

43



44

La navette malate/aspartate est la première de ces voies.

- **La malate déshydrogénase ou MDH** est une enzyme présente aussi bien dans le cytoplasme que dans les mitochondries. D'une masse de 62000 daltons, elle catalyse une réaction d'oxydoréduction couplée entre **le couple malate/oxaloacétate et le coenzyme NAD⁺/NADH**. Cette réaction est réversible bien que l'équilibre ne soit atteint que pour une concentration de malate très supérieure à celle de l'oxaloacétate : lorsque le coenzyme est réduit la réaction est donc favorable à la formation du malate ; lorsqu'il est oxydé le produit est l'oxaloacétate.

45

- **Si le rapport des concentrations NADH/NAD⁺** dans le cytoplasme et l'espace intermembranaire vient à s'élever par l'activité des déshydrogénases à NAD cytoplasmiques, le MDH cytoplasmique réduira de l'oxaloacétate en malate ; ce malate qui diffuse dans l'espace intermembranaire va être échangé par le transporteur de la membrane interne contre un α -cétoglutarate qui sort.

46

- Une fois entré dans la matrice, le malate se trouve dans un milieu où par suite de l'activité de la chaîne respiratoire le rapport NADH/NAD^+ est plus bas.

La MDH mitochondriale va donc oxyder ce malate en oxaloacétate : de cette façon, l'hydrogène du NADH qui avait servi à réduire le malate à l'extérieur, se trouve transporté à l'intérieur de la mitochondrie.

47

- **L'ASAT (Aspartate aminotransférase = ASAT)** mitochondriale peut utiliser cet oxaloacétate supplémentaire qu'elle transforme en aspartate, tandis qu'elle convertit un glutamate en α -cétoglutarate pour remplacer celui qui est sorti. Il y a donc un glutamate en moins et un aspartate en trop dans la mitochondrie. Le second transporteur fera sortir l'aspartate en échange d'un glutamate et d'un proton.

48

- **L'ASAT cytoplasmique** remplacera le glutamate fourni en transférant la fonction amine de l'aspartate sur l' α -cétoglutarate sorti grâce au premier transporteur et libérera un oxaloacétate qui peut recommencer le cycle.

49

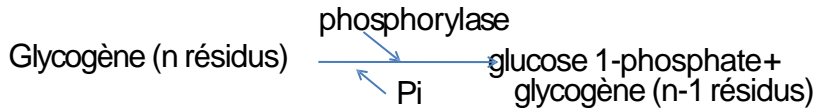
- En écrivant le bilan de tous ces échanges, on trouve qu'il est entré dans la mitochondrie :
 - **un hydrogène et un électron** qui ont été transportés d'un NADH cytoplasmique vers un NAD⁺ mitochondrial.
 - **deux protons**, l'un avec le malate, l'autre avec l'acide glutamique.
- **Le Calcium**, second messenger de la contraction musculaire est un activateur de ce transport.
- La navette malate aspartate permet la synthèse de **3 ATP** (contrairement à la navette glycérol P qui n'en produit que 2).

50

LE METABOLISME DU GLYCOGENE

Le glycogène est une forme de **stockage** rapidement mobilisable du glucose. Les deux principaux sites de stockage du glycogène sont le foie et le muscle squelettique.

1-La phosphorylase catalyse le clivage phosphorylitique du glycogène en glucose 1-phosphate.



- La réaction catalysée par la phosphorylase est rapidement réversible in vitro.

51

2-Un enzyme débranchant est également nécessaire à la destruction du glycogène.

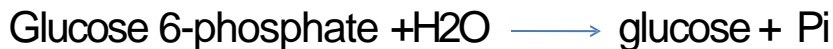
- Une **transférase** est nécessaire pour déplacer un bloc de trois résidus glycosidiques d'une ramification externe à une autre.
- Un **enzyme débranchant (α -1,6-glycosidase)** hydrolyse la liaison α -1,6-glycosidique entre les résidus.
- La transférase et l'enzyme débranchant transforment la **structure ramifiée en une structure linéaire**, ce qui ouvre la voie à un nouveau clivage par la phosphorylase.

52

3-La phosphoglucomutase transforme le glucose 1-phosphate en glucose 6-phosphate.

4-Le foie contient de la glucose 6- phosphatase, un enzyme hydrolytique absent du muscle.

Le foie contient un enzyme hydrolitique ; la glucose 6-phosphatase, qui permet au glucose de quitter cet organe.



53

5-Le glycogène est synthétisé et dégradé par différentes voies.

- La réaction de synthèse n'est pas l'inverse de la réaction de dégradation
- Synthèse : Glycogène(n) + UDP-glucose \longrightarrow glycogène(n+1) + UDP
- Dégradation : Glycogène(n+1) + Pi \longrightarrow glycogène(n) + glucose 1-phosphate
- Le donneur de glycosyle est l'uridine diphosphoglucose (UDP-glucose) et non le glucose 1-phosphate.
- L'UDP-glucose est une forme activée du glucose parce que son groupement hydroxyle est estérifié à la partie diphosphate de l'UDP.
- L'UDP-glucose est synthétisé à partir du glucose 1-phosphate et de l'uridine triphosphate (UTP) par une réaction catalysée par l'UDP-glucose pyrophosphorylase
- Glucose 1-phosphate + UTP \rightleftharpoons UDP-glucose + PPi
- PPi + H₂O \longrightarrow 2 Pi
- ---
- Glucose 1-phosphate + UTP + H₂O \longrightarrow UDP-glucose + 2 Pi

54

6-La glycogène synthase catalyse le transfert du glucose de l'UDP-glucose à la chaîne en croissance.

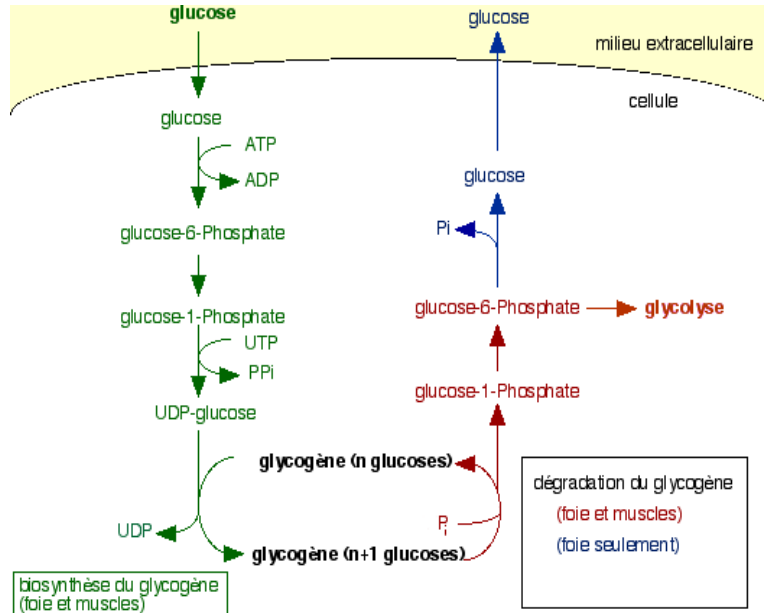
- L'unité glycosyle activée de l'UDP-glucose est transférée au groupement hydroxyle en position terminale C-4 du glycogène pour former une liaison glycosidique α -1,4 . L'UDP est déplacé par le groupement hydroxyle terminal de la molécule de glycogène en croissance.

55

7-Un enzyme branchant forme les liaisons α -1,6.

- Permet au glycogène d'être **un polymère ramifié**. La ramification augmente la vitesse de la synthèse et de la dégradation du glycogène.

56



57

8-Contrôle de la synthèse et de la dégradation du glycogène.

- Deux enzymes du métabolisme du glycogène, la glycogène synthase (anabolisme) et la glycogène phosphorylase (catabolisme), sont soumises à une **régulation allostérique** : leurs activités sont modulées par le glucose 6-phosphate. A haute concentration, ce dernier active la glycogène synthase, favorisant donc la synthèse du glycogène par rapport à la glycogénolyse et il inhibe l'activité de la glycogène phosphorylase freinant par là la dégradation du glycogène.

58

- Le métabolisme du glycogène est profondément affecté par certaines hormones :
- **-L'insuline** : augmente la capacité du foie à synthétiser le glycogène.
- **-L'adrénaline** (une hormone polypeptidique) stimule fortement la destruction du glycogène dans le muscle et à moindre degré dans le foie.
- **-Le glucagon** (une hormone polypeptidique) sécrétée par les cellules du pancréas quand la concentration du glucose dans le sang est faible. Cette hormone augmente la concentration sanguine du glucose en stimulant la dégradation du glycogène dans le foie.

59

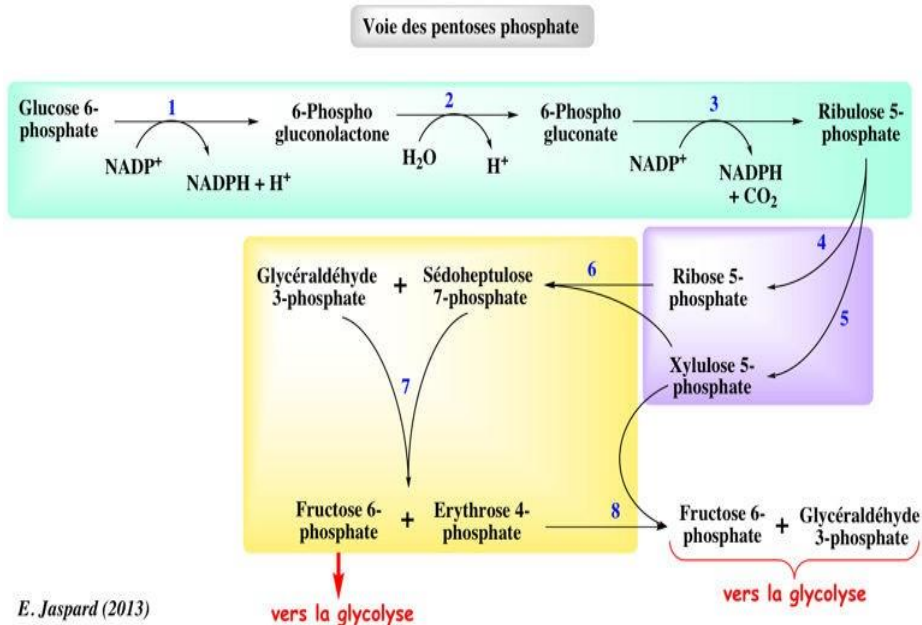
- L'action du métabolisme de l'adrénaline et du glucagon s'effectue par l'intermédiaire de l'AMP cyclique. La synthèse de **l'AMP cyclique** à partir de l'ATP est catalysée **par l'adénylate cyclase**, une enzyme liée à la membrane plasmique.
- L'élévation de la concentration intracellulaire de l'AMP cyclique déclenche une série de réactions qui **activent la phosphorylase et inhibent la glycogène synthase**.

60

• LA VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

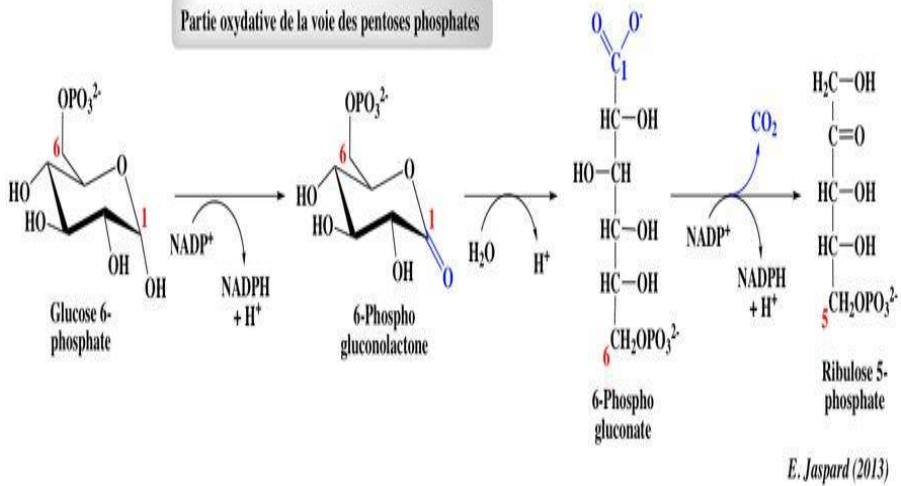
- Dans la voie des pentoses phosphate, du **NADPH** est formé quand le **glucose 6-phosphate** est **oxydé** en ribose 5-phosphate. Ce sucre à cinq carbones et ses dérivés sont des composants de biomolécules importantes comme l'ATP ; le CoA ; le NAD⁺ ; le FAD, les RNAs et le DNA.
- **Glucose 6-phosphate + 2 NADP⁺ + H₂O** \longrightarrow **ribose 5-phosphate + 2 NADPH + 2 H⁺ + CO₂**
-
- La voie des pentoses phosphate = voie du phosphogluconate

61



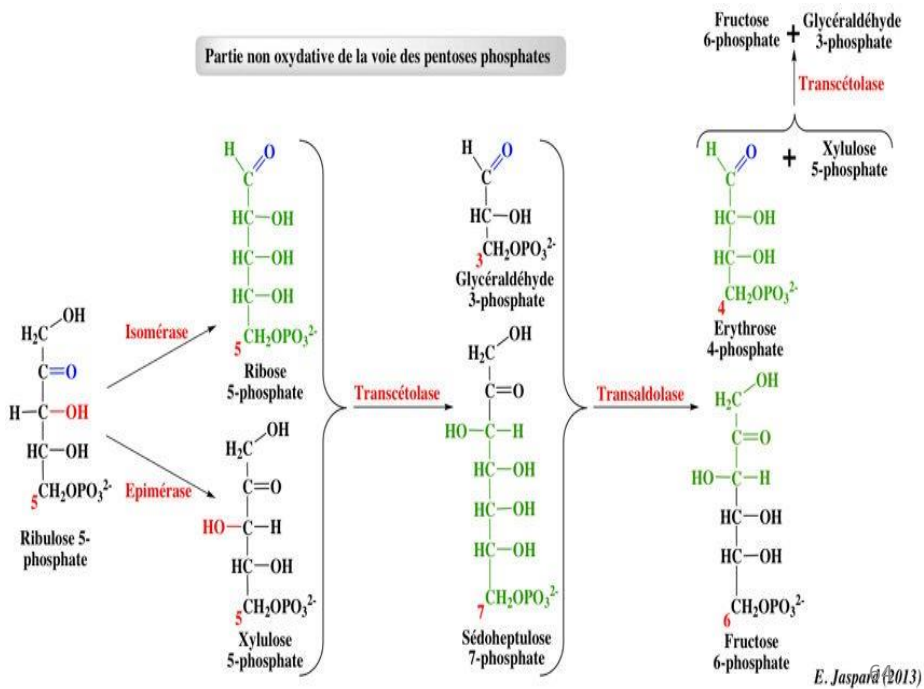
62

Partie oxydative de la voie des pentoses phosphates



63

Partie non oxydative de la voie des pentoses phosphates

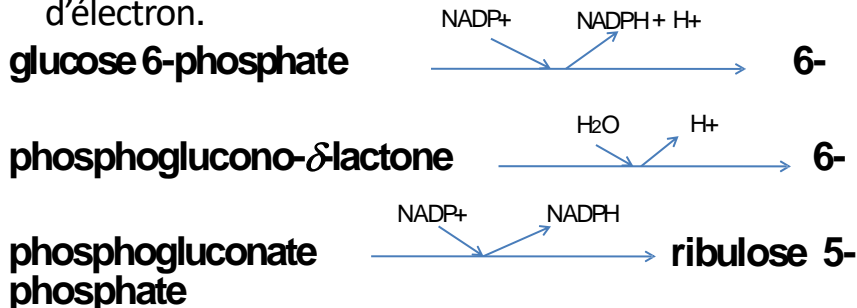


- 1-Deux NADPH sont formés au cours de la conversion du glucose 6-phosphate en ribulose 5-phosphate :

- La voie des pentoses phosphate commence par la déshydrogénation du glucose 6-phosphate au niveau du C-1, réaction catalysée par la glucose 6-phosphate déshydrogénase. Cet enzyme est extrêmement spécifique du NADP⁺. Le produit formé est la 6-phosphoglucono- δ -lactone, qui est un ester intramoléculaire entre le groupement carboxyle en C-1 et le groupement hydroxyle en C-5.

65

- L'étape suivante est l'hydrolyse de la 6-phosphoglucono- δ -lactone, par une lactonase spécifique qui produit le 6-phosphogluconate. Ce sucre à six carbones est ensuite décarboxylé par voie oxydative par la 6-phosphogluconate déshydrogénase et fournit le ribulose 5-phosphate. Le NADP⁺ est de nouveau l'accepteur d'électron.



66

- **2-Le ribulose 5-phosphate est isomérisé en ribose 5-phosphate par l'intermédiaire d'un énediol.**
 - L'étape finale de la synthèse du ribose 5-phosphate est l'isomérisation du ribulose 5-phosphate par la phosphopentose isomérase.
 - Ribulose 5-phosphate \rightleftharpoons énediol intermédiaire \rightleftharpoons ribose 5-phosphate
 - **3-La voie des pentoses phosphate et la glycolyse sont reliées par la transcétolase et la transaldolase.**
 - $C5 + C5 \xrightleftharpoons{\text{transcétolase}} C3 + C7$
 - $C7 + C3 \xrightleftharpoons{\text{transaldolase}} C4 + C6$
 - $C5 + C4 \xrightleftharpoons{\text{transcétolase}} C3 + C6$
- Le résultat net de ces réactions est la formation de deux hexoses et d'un triose à partir de trois pentoses.

67

- La transcétolase transfère **une unité dicarbonée**, tandis que la transaldolase transfère **une unité tricarbonée**. Le sucre qui donne les unités à deux ou trois carbones est toujours **un cétose** alors que l'accepteur est toujours **un aldose**.

68

- La première des trois réactions liant la voie des pentoses phosphate et la glycolyse est la formation de glycéraldéhyde 3-phosphate et de sédoheptulose 7-phosphate à partir de deux pentoses.
- transcétolase
- Xylulose 5-phosphate + ribose 5-phosphate \rightleftharpoons glycéraldéhyde 3-phosphate + sédoheptulose 7-phosphate
- Erythrose
- glycéraldéhyde 3-phosphate + sédoheptulose 7-phosphate \rightleftharpoons Erythrose 4-phosphate + fructose 6-phosphate
- **transaldolase**
- transcétolase
- Xylulose 5-phosphate + Erythrose 4-phosphate \rightleftharpoons glycéraldéhyde 3-phosphate + fructose 6-phosphate

69

- La somme de ces réactions est :
- 2 xylulose 5-phosphate + ribose 5-phosphate



2 fructose 6-phosphate + glycéraldéhyde 3-phosphate

- Le ribose 5-phosphate formé en excès par la voie des pentoses phosphate peut donc être complètement transformé en intermédiaires de la glycolyse.

70

La vitesse de la voie des pentoses phosphate est contrôlée par le niveau de NADP+.

- Le facteur régulateur le plus important est la **concentration du NADP+**, l'accepteur d'électrons dans l'oxydation du glucose 6-phosphate en 6-phosphogluconolactone. Le **NADPH** entre également en compétition avec le NADP+ dans sa liaison à l'enzyme.

•

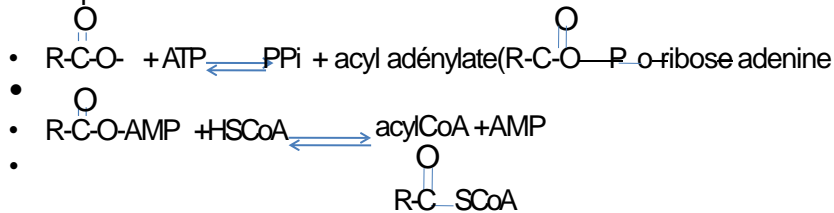
71

METABOLISME DES ACIDES GRAS

- Les acides gras ont **trois rôles physiologiques** principaux : -sont des éléments **constitutifs** des phospholipides et des glycolipides.
 - les dérivés d'acides gras servent **d'hormones et de messagers** intracellulaires.
 - les acides gras sont des molécules de **carburant**. Ils sont stockés sous forme de triacylgcérols qui sont des esters non chargés du glycérol (triglycérides).
 - Il existe plusieurs types d'AG qui diffèrent par la longueur de leur chaîne et par le degré d'insaturation.
 - L'utilisation des graisses comme source de réserve commence par l'hydrolyse des triglycérides par des lipases
- $$\text{Triglycérides} + 3\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{lipases}} \text{Glycérol} + \text{acides gras} + 3\text{H}^+$$

72

- **1-Les acides gras sont dégradés par l'élimination séquentielle de deux unités carbonées :**
- -expérience de KNOOP en 1904 : les acides gras étaient dégradés par oxydation au niveau du carbone β .(c'est-à-dire oxydation des carbones situés en C3)
- **2-Mécanisme de l'oxydation des A.G saturés.**
- **a-activation** : les acides gras sont oxydés dans les **mitochondries** mais ils doivent être **activés** avant d'être introduit dans la matrice mitochondriale. Cette activation a lieu dans la membrane mitochondriale où elle est catalysée par l'**acétyl CoA synthétase** appelée aussi acide gras thiokinase. Cette réaction s'effectue en 2 étapes :



73

Un **acyl-CoA saturé** est dégradé par une **séquence** récurrente de 4 réactions:

- 1) *Oxydation par le FAD*
- 2) *Hydratation*
- 3) *Oxydation par le NAD⁺*
- 4) *Thiolyse par le CoA*

Résultat pour chaque cycle

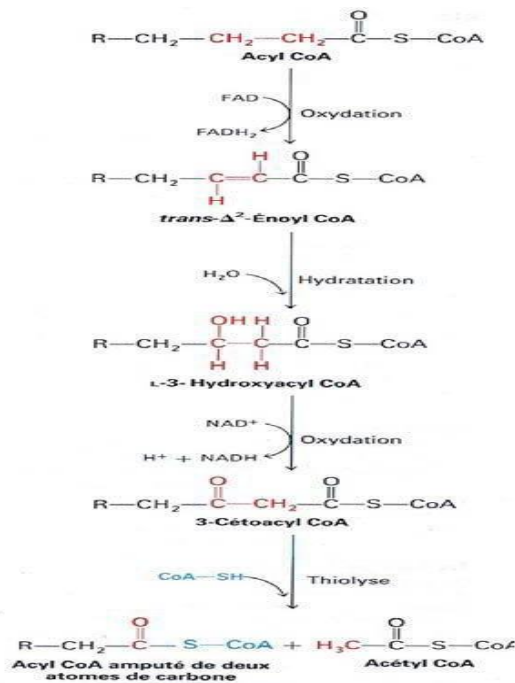
- Formation d'un **acyl-CoA** plus court de 2 **carbones**.
- Formation du **FADH₂, NADH** et **acétyl-CoA**

74

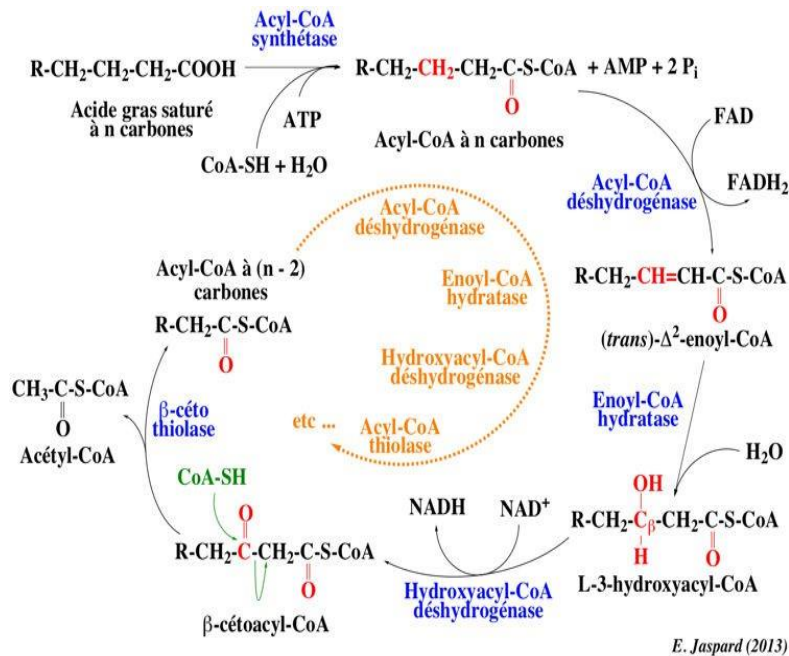
- 1) $\text{Acyl-CoA} + \text{E-FAD} \rightarrow \text{trans-}\Delta^2\text{-énoyl-CoA} + \text{E-FADH}_2$
- *Acyl-CoA déshydrogénase*
- 2) $\text{trans-}\Delta^2\text{-énoyl-CoA} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{L-3-hydroxyacyl-CoA}$
- *énoyl-CoA hydratase*
- 3) $\text{L-3-hydroxyacyl-CoA} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{3-cétoacyl-CoA} + \text{NADH} + \text{H}^+$
- *hydroxyacyl-CoA déshydrogénase*
- 4) $\text{3-cétoacyl-CoA}(n \text{ carbones}) + \text{HS-CoA} \rightarrow \text{acétyl-CoA} + \text{acyl-CoA}(n-2 \text{ carbones})$
- *β -cétotliase*

75

Oxydation des acides
gras saturés



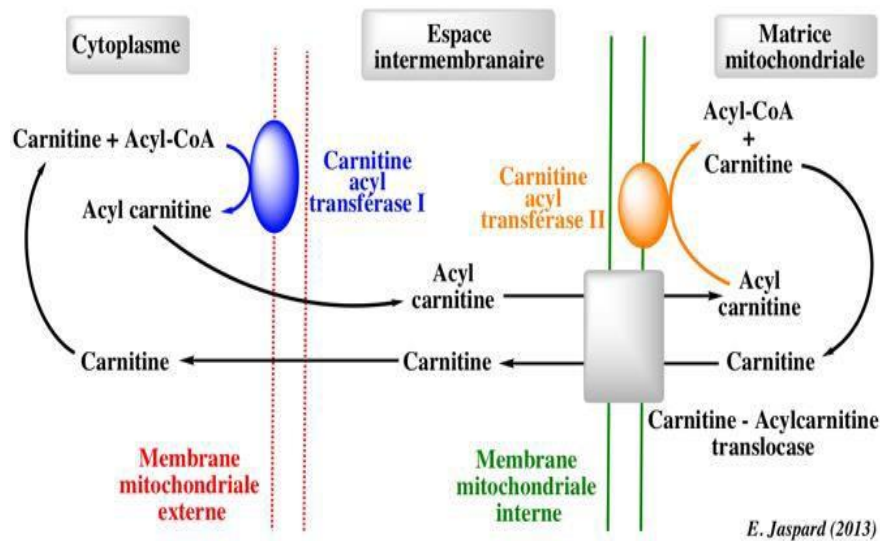
76



77

- Les acides gras activés dans la membrane mitochondriale externe mais sont oxydés dans la matrice mitochondriale. Les molécules d'acyl CoA à longue chaîne ne traversent pas facilement la membrane mitochondriale interne, ainsi un mécanisme de transport particulier est nécessaire. Le transporteur est **la carnitine** (un composé formé à partir de la lysine) qui a un haut potentiel de transfert de groupe.
- $Acyl\ CoA + carnitine \rightleftharpoons acyl\ carnitine + HSCoA$
- Cette réaction de transacylation est catalysée par la carnitine acyltransférase
- La carnitine n'est pas nécessaire à la pénétration des acylCoA à chaîne moyenne (C8 à C10).

78



Mécanisme de transport avec la carnitine

79

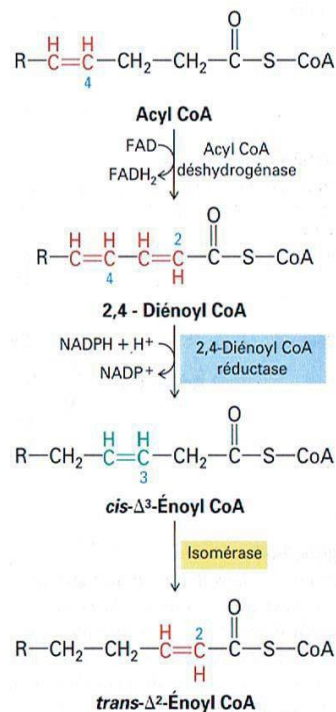
- **3-Oxydation des AG insaturés :**
- Beaucoup de réactions sont les mêmes que celles des AG saturés, en effet seules **2 enzymes** supplémentaires sont nécessaires dans le cas d'un AG insaturé.
- **α -AG monoinsaturé**
- L'AG insaturé est activé puis transporté à travers la membrane mitochondriale interne de la même manière que les AG saturés ; il subit ensuite 2 cycles de dégradations effectués par les mêmes enzymes que celles de la β oxydation des AG saturés. Cependant le Cis 3 déhydroxyacyl CoA (obtenu) formé n'est pas un substrat pour l'acyl CoA déshydrogénase car la présence d'une double liaison entre C3 et C4 empêche la formation d'une autre liaison entre C2 et C3.
- Ce composé est le cis 3 déhydroxyacyl CoA. Cette impossibilité d'introduire une double liaison C2 et C3 est levée par une nouvelle réaction qui déplace la position et la configuration du cis 3 déhydroxyacyl CoA, c'est une isomérase qui va transformer ce composé en trans 2.

80

- Pour la dégradation des acides gras insaturés (avec des double liaisons), deux enzymes supplémentaires sont nécessaires: une réductase et une isomérase.
- La réductase (NADPH dépendent) réduit une double liaison.
- *La double liaison (cis-3) entre C3 et C4 empêche la formation de la double liaison entre C2 et C3 (premier intermédiaire de la β -oxydation)*
- *L'isomérase convertit la double liaison cis-3 en trans-2 pour obtenir l'intermédiaire normal de la β -oxydation*

81

Dégradation des acides gras insaturés avec des double liaisons



82

- **b-A.G polyinsaturés**
- Une seconde enzyme est nécessaire pour l'oxydation des A.G polyinsaturés, c'est une épimérase
- **c-A.G à nombre impair d'atomes de Carbone**
- Les A.G à nombre impair d'atomes de Carbone sont peu abondants : ils sont oxydés de la même manière que les A.G à nombre pair de carbone ; à la seule différence que le propionyl CoA et l'acétyl CoA (Au lieu de 2 molécules d'acétyl CoA) sont produits dans l'étape finale de la dégradation.
- Le fragment à 3 atomes de carbone (propionyl CoA) entre dans le cycle de l'acide citrique après avoir été converti en succinyl CoA. (isomérisation suivie d'une épimérisation avec consommation d'une molécule d'ATP)

83

4-Biosynthèse des A.G

- La synthèse des A.G **n'est pas l'inverse** de la dégradation ; au contraire elle est réalisée par un nouveau groupe de réactions, ceci illustre le principe que les voies de synthèse et de dégradation des systèmes biologiques sont habituellement différentes
- -La synthèse des A. G a lieu dans le cytosol contrairement à la dégradation qui se fait dans la matrice mitochondriale.
- -Les intermédiaires de synthèse des A.G sont liés au groupements sulfhydryle de **l'acyl carrier protein (ACP)**. Alors que les intermédiaires dans la dégradation sont liés au coenzyme A.

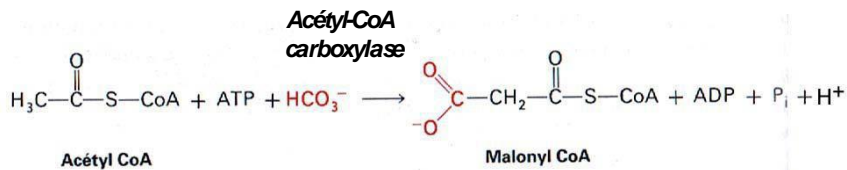
84

- -Les enzymes de synthèse des A.G chez les organismes supérieurs sont unies en une seule chaîne polypeptidique, appelée **acide gras synthase**, alors que les enzymes de dégradation ne semblent pas être associées.
- -La chaîne des A.G en croissance est allongée par l'addition séquentielle **d'unités à deux carbones provenant de l'acétyl CoA**. Le donneur activé d'unités dicarbonées dans l'étape d'élongation est **le malonyl-ACP**. La réaction d'élongation est assurée par la **libération de CO₂**.
- -Le réducteur dans la synthèse des A.G est le **NADPH**.
- -L'élongation par le complexe de l'acide gras synthase s'arrête à la formation de palmitate (C16). D'autres élongations et l'insertion de doubles liaisons sont assurées par d'autres systèmes enzymatiques.

85

La synthèse des acides gras est faite de 3 phases à partir de l'acétyl-CoA:

- 1) Activation
- 2) Élongation
- 3) Terminaison
- **Phase 1: Activation**
- La synthèse des acides gras commence par la carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA



Cette réaction irréversible est l'étape qui engage la synthèse des acides gras.

Le cofacteur de la carboxylase est la biotine.

86

Phase 2-cycle d'élongation de la synthèse des AG :

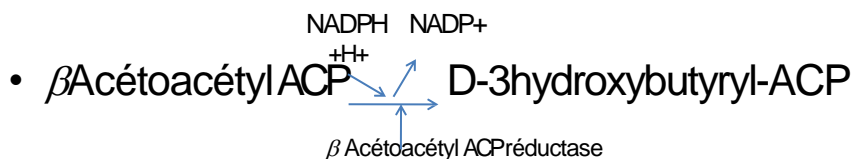
• formation de l'acétoacétyl-ACP

- $\text{Acétyl CoA} + \text{ACP} \rightleftharpoons \text{acétyl-ACP} + \text{CoA}$
Acétyl transacyclase
- $\text{Malonyl CoA} + \text{ACP} \rightleftharpoons \text{malonyl-ACP} + \text{CoA}$
Malonyl transferase
- $\text{Acétyl-ACP} + \text{malonyl-ACP} \rightleftharpoons \text{acétoacétyl-ACP} + \text{ACP} + \text{CO}_2$
- Cette réaction de condensation est catalysée par l'enzyme condensant acyl-malonyl-ACP.(= β acétoacyl ACPsynthétase)

87

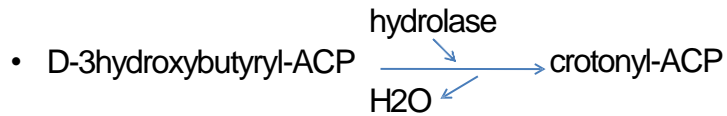
• Phase 3- formation du butyryl ACP

-réduction

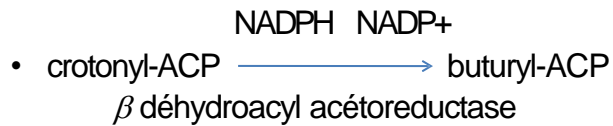


- Cette réaction diffère de la réaction de dégradation correspondante par 2 points :
- *c'est l'isomère D qui est obtenu
- *le NADPH est l'agent réducteur tandis que le NAD^+ est l'agent oxydant dans la β oxydation.

88

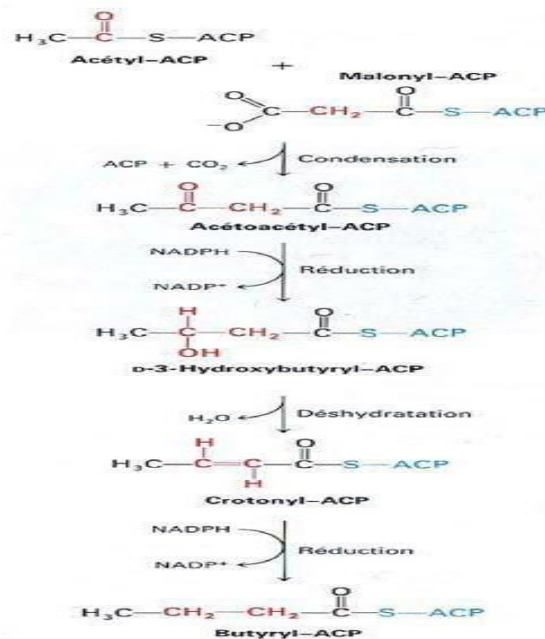
-déshydratation

•

-réduction

- Le NADPH est à nouveau le réducteur, tandis que le FAD^+ était l'oxydant au cours de la β oxydation.
- Ces trois réactions convertissent l'acétoacétyl ACP en butyryl ACP ce qui complète le premier cycle d'élongation.

89

**Biosynthèse des acides gras**

90

Oxydation

- 1) *Oxydation par le FAD*
- 2) *Hydratation*
- 3) *Oxydation par le NAD⁺*
- 4) *Thiolyse par le CoA*

Synthèse

- 1) *Condensation*
- 2) *Réduction par le NADPH*
- 3) *Déshydratation*
- 4) *Réduction par le NADPH*

91

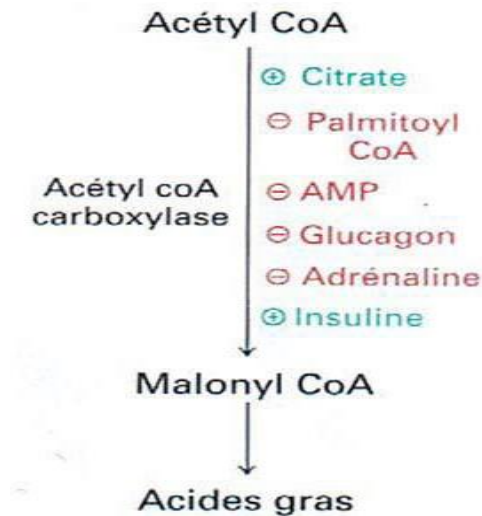
- Régulation de la synthèse des acides gras

La synthèse des acides gras est faite lorsque les glucides et l'énergie sont abondants, et lorsque les acides gras sont rares.

L'acétyl-CoA carboxylase est l'enzyme clé pour le contrôle de la voie.

92

Régulation de la synthèse des acides gras



93

Biosynthèse du cholestérol

- Le cholestérol est présent dans les tissus et dans les lipoprotéines plasmatiques sous forme de cholestérol libre ou d'ester de cholestérol, ce cholestérol est le précurseur de tous les autres stéroïdes de l'organisme : corticostéroïdes, hormones sexuelles, acides biliaires et vitamine D.
- Le cholestérol est un lipide amphiphile, c'est un constituant structural essentiel des membranes et de la couche externe des lipoprotéines plasmatiques.
- L'ester du cholestérol est la forme sous laquelle, le cholestérol est emmagasiné dans la plupart des tissus. Les LDL (low density lipoprotein) servent d'intermédiaires dans l'incorporation du cholestérol et des esters de cholestérol dans plusieurs tissus. Le cholestérol libre est enlevé des tissus par les HDL (High Density Lipoprotein) et transporté au foie pour être converti en acides biliaires.

94

- **La synthèse du cholestérol se fait dans le cytoplasme des cellules** (surtout l'intestin et le foie) à partir de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA). L'HMG-CoA provient de la condensation de 3 Acétyl-CoA venant des peroxysomes. Les acides gras à chaînes courtes (C8) et la leucine sont aussi de bons substrats pour la synthèse du cholestérol.
- L'étape d'engagement est la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate par l'HMG-CoA réductase. Les radicaux isoprènes activés, isopentényl pyrophosphate (IPPP) et diméthylallylpyrophosphate (DMPP) sont produits à partir du mévalonate. Dans le tissu nerveux une voie mineure (cycle de POPJAK) permet de resynthétiser l'HMG-CoA à partir du DMPP.
- Les étapes intermédiaires de la voie, jusqu'au farnésyl pyrophosphate conduisent aux synthèses des radicaux isopentényl et farnésyl (modifications post-traductionnelles) et des isoprénoïdes (dolichols, ubiquinone et cytochromes a).

95

• REGULATION DE LA SYNTHÈSE DU CHOLESTÉROL :

- - Un contrôle de la synthèse du cholestérol s'exerce au début de cette voie métabolique à l'étape de la **HMGCoA réductase**. Ainsi, on a une diminution de cette enzyme au cours du jeun par conséquent une diminution de la synthèse du cholestérol.
- - Un mécanisme **rétroactif** permet l'inhibition de l'HMG-CoA réductase hépatique par le cholestérol. Le cholestérol des LDL inhibe également la synthèse du cholestérol au moyen des récepteurs des LDL.
- - L'administration d'insuline ou des hormones thyroïdiennes augmente l'activité de HMG-CoA réductase, tandis que le glucagon ou les glucocorticoïdes la diminue.
- - Au niveau tissulaire, certains processus contrôleraient l'équilibre du cholestérol dans les cellules .

96

METABOLISME DES ACIDES AMINES

- L'excès des AA ne peut être mis en réserve différemment au glucose et aux acides gras. Ils ne peuvent même pas être excrétés directement. La plus part des fonctions amines α de surplus des AA sont convertis en urée, tandis que les squelettes carbonés sont transformés en acétyl CoA, acétoacétyl, pyruvate ou l'un des autres intermédiaires du cycle de l'acide citrique. Ainsi les AG ; les corps cétoniques et le glucose peuvent être formés à partir des AA.

97

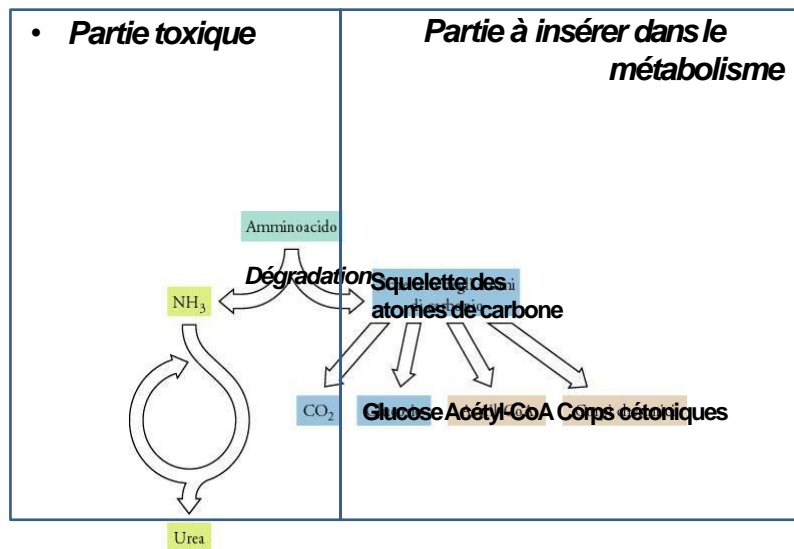
1-PROTEOLYSE

- Les protéines et les peptides doivent être hydrolysés par les enzymes protéolytiques dans le tractus gastro-intestinal. Ces enzymes sont secrètes par l'estomac, le pancréas et l'intestin grêle ; elles sont secrétées sous forme de zymogènes inactifs
- Pepsinogène $\xrightarrow{\text{HCl}}$ pepsine
(inactif) (actif)
- La pepsine a une large spécificité d'attaque principalement sur les AA aromatiques.

98

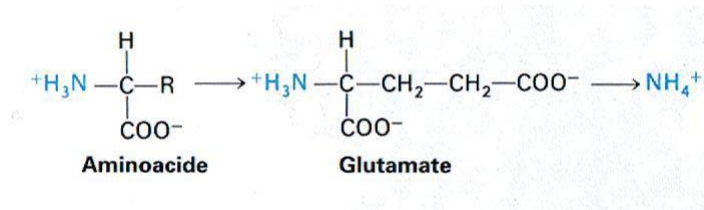
- Au niveau du suc pancréatique, dans l'intestin on trouve également des zymogènes inactifs qui doivent être transformés sous forme active.
- Chymotrypsinogène \longrightarrow chymotrypsine actif
- Trypsinogène \longrightarrow trypsine
- Procarboxypeptidase A et B \longrightarrow carboxypeptidase A et B

99



Métabolisme des acides aminés

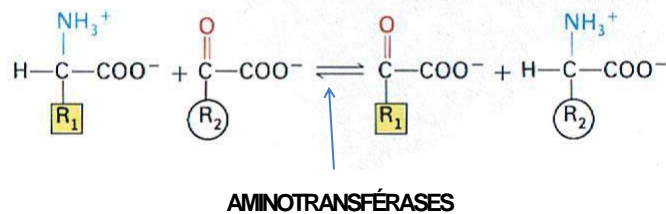
100



Le groupe α -amine de nombreux AA est transféré à l' α -cétoglutarate pour former le glutamate, qui est ensuite désaminé oxydativement pour produire NH_4^+ (ion ammonium).

101

Transamination



102

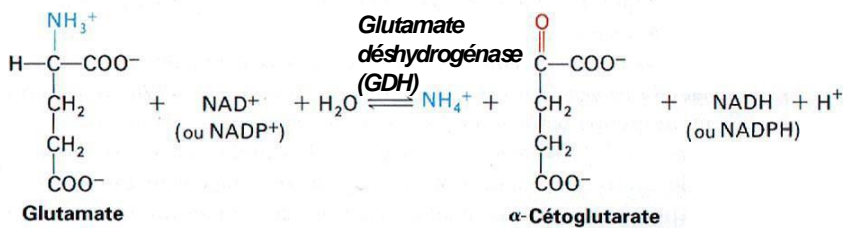
Exemples:

- 1) aspartate + α -cétoglutarate \rightleftharpoons oxaloacétate + **glutamate**
Aspartate aminotransférase
 - 2) alanine + α -cétoglutarate \rightleftharpoons pyruvate + **glutamate**
Alanine aminotransférase
- Squelette de carbone*

103

Désamination

La désamination oxydative du glutamate est réalisée dans la mitochondrie par la **Glutamate déshydrogénase**



Contrôle de la *Glutamate déshydrogénase*:

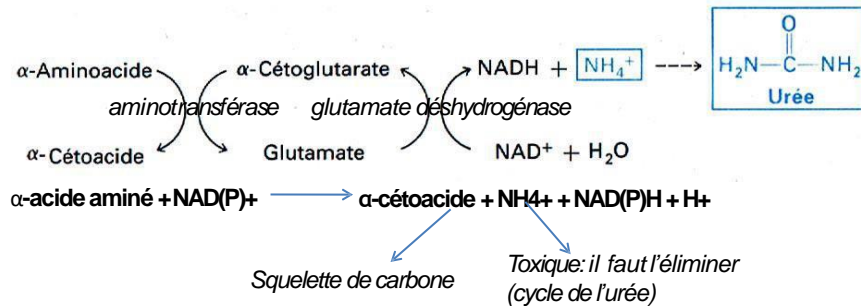
(-) ATP-GTP inhibiteurs allostériques

(+) ADP-GDP activateurs allostériques

104

TRANSAMINATION ET DÉSAMINATION OXYDATIVE DU GLUTAMATE

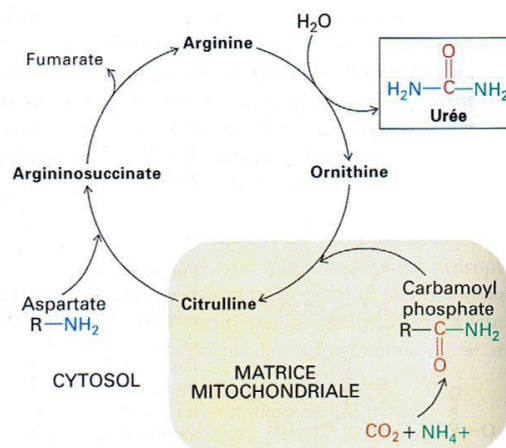
Stoechiométrie finale (aminotransférase + glutamate déshydrogénase):



105

CYCLE DE L'URÉE

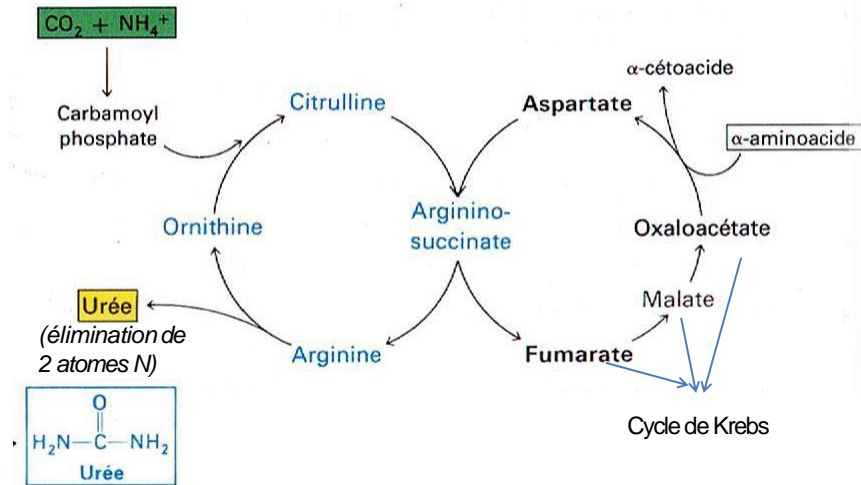
Le cycle de l'urée (dans le **foie**) est utilisé par la plupart des vertébrés pour éliminer l'excès de NH₄⁺ sous une forme moins toxique



Stoechiométrie:

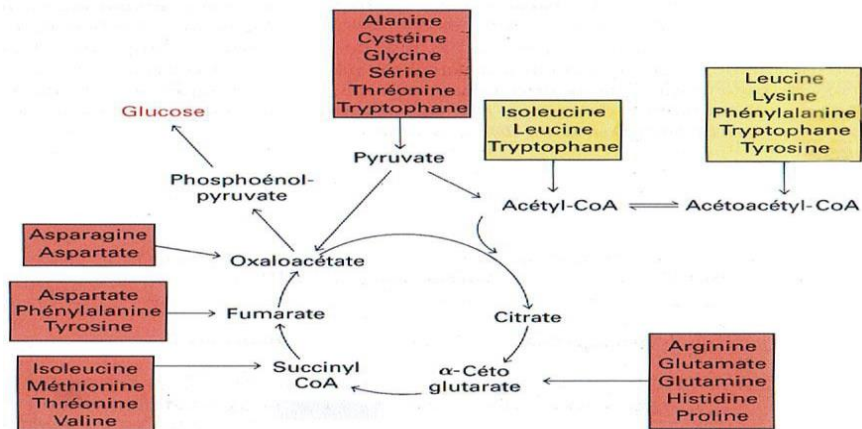


LE CYCLE DE L'URÉE EST LIÉ AU CYCLE DE KREBS



107

DEVENIR DU SQUELETTE DE CARBONE



La dégradation du squelette de carbone des AA forme des intermédiaires qui peuvent être convertis en glucose ou oxydés par le cycle de Krebs \longrightarrow 7 produits de dégradation au total

Les AA qui forment pyruvate ou intermédiaires du cycle de Krebs sont dits **glucoformateurs**.
Les AA qui forment acétyl-CoA ou acétoacétyl-CoA sont dits **cétogènes**.

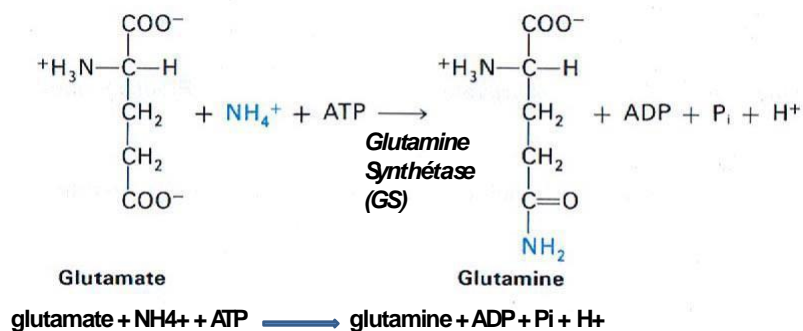
108

BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINÉS: ASSIMILATION DE L' NH_4^+

- L' NH_4^+ est assimilé dans les AA par la voie du glutamate et de la glutamine:
- $\text{NH}_4^+ + \alpha\text{-cétoglutarate} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \xrightleftharpoons[\text{déshydrogénase}]{\text{Glutamate}}$
 $\text{glutamate} + \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}$
- Réaction opposée à celle de la désamination oxydative du glutamate, mais en utilisant le **NADPH**
- **Bactéries et Plantes** $\xrightleftharpoons{\text{formation glutamate}}$ **assimilation NH_4^+**
- -formation NH_4^+ (et cycle de l'urée), $\xrightleftharpoons{\text{Animaux}}$
- - $\alpha\text{-cétoglutarate} \rightarrow$ Krebs

109

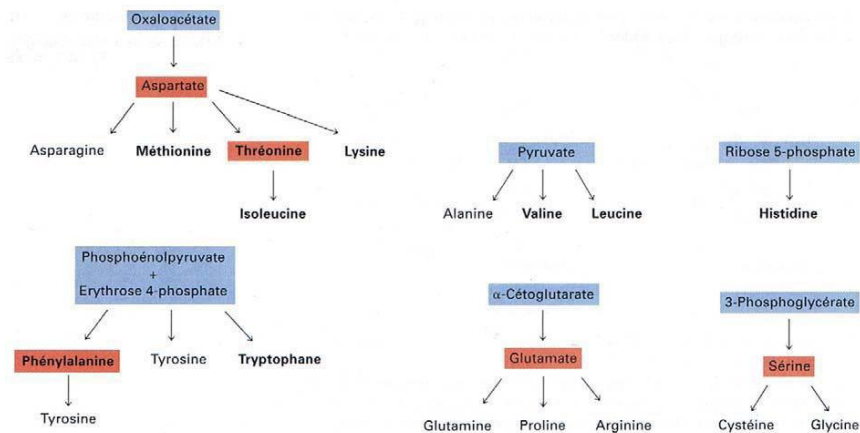
ASSIMILATION DE L' NH_4^+ PAR LA GLUTAMINE SYNTHÉTASE



Utilisée comme donneur d'azote et pour la synthèse de nombreux composés

110

Le squelette de carbone pour la synthèse des AA provient des intermédiaires de la glycolyse, de la voie de pentoses phosphate ou du cycle de Krebs



111

FIXATION DE L'AZOTE MOLÉCULAIRE

- Les organismes supérieurs ne sont pas capables d'utiliser l'azote moléculaire (N_2) comme source d'azote; la seule source d'azote non organiques pour les animaux est le NH_4^+ ; pour les plantes, également nitrite NO_2^- , et nitrate NO_3^- .
- Certains bactéries sont capable de « fixer » l' N_2 moléculaire en NH_3 (réactions indispensables pour le cycle de l'azote):
- Exemple: les bactéries symbiotiques *Rhizobium* envahissent les racines des plantes légumineuses et, dans les nodules formés, fixent l'azote moléculaire:
- $N_2 + 8e^- + 16ATP + 16H_2O \longrightarrow 2NH_3 + 16ADP + 16Pi + H_2 + 8H^+$
- Réaction catalysée par le **complexe nitrogénase**: cette enzyme permet la réduction de l'azote moléculaire qui possède trois liaisons covalentes à haute énergie:
- $$N \equiv N$$

112

LESCORPS CETONIQUES

- Produits dans la matrice mitochondriale du foie à partir des acides gras, ils peuvent-être assimilés à des déchets mais ils se révèlent être un carburant énergétique pour les tissus périphériques (muscle squelettique, muscle cardiaque et cortex rénal)
- Utilisation pour pallier le manque de glucose dans les cellules (souvent du à un diabète)
- Inconvénient : Entraînent une acidose de l'organisme
- Acétoacétate Acétone
- NADH, H^+ NAD
-
- L'acétone n'ayant aucune signification métabolique sera éliminée au niveau pulmonaire.
-
- L'acétoacétate, le β -hydroxybutyrate synthétisés dans le foie passent dans le sang et peuvent être utilisés comme carburants alternatifs dans les tissus périphériques.
-
- La production de corps cétonique peut entraîner une forte acidose (augmentation du pH plasmatique) qui peut conduire à un coma mortel.
-

113

UTILISATION DES CORPS CETONIQUES

- En cas de jeûne : Synthèse du glucose à partir :
 - Réserves de glycogène,
 - Des protéines mobilisables (AA glucoformateurs),
 - Des triglycérides suffisantes pour 1 à 3 mois en cas de jeûne
 - La néoglucogenèse est activée dans le foie et le rein :
- [Oxaloacétate] hépatique : Impossibilité de métaboliser l'acétylCoA par le cycle de Krebs
- Glucose = source énergétique naturelle pour le cerveau et le muscle en activité

Organisme : réserve journalière pour les glucides

114

- En cas de jeûne :
- - Utilisation des corps cétoniques par le cerveau à la place du glucose
- Après 3 jours de jeûne : 1/3 de l'E nécessaire au cerveau est assuré par les corps cétoniques
- Après 40 jours : les corps cétoniques sont la principale source d'E pour le cerveau (70 %)
- - En effet, le cerveau a un besoin constant de glucose
- * Réserves de glucose épuisées en 1 jour
- *Précurseurs de glucose sont peu abondants :
- *Ac. aminés provenant de la dégradation des protéines sont fournis principalement par le muscle
- * Mobilisation des triglycérides dans les tissus adipeux (synthèse d'ac. gras)
-

115

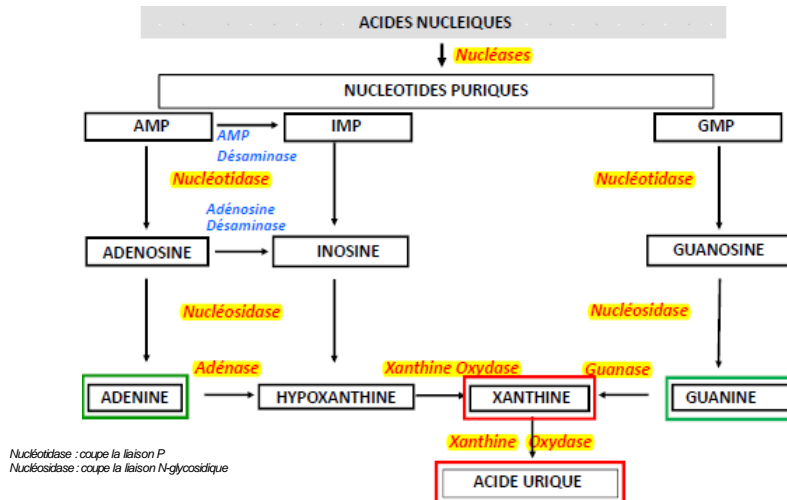
METABOLISME DES ACIDES NUCLEIQUES

Le métabolisme des nucléotides puriques et pyrimidiques diffère au niveau de la biosynthèse comme du catabolisme. Ces voies sont la cible de nombreuses thérapies anti-virales ou anti-cancéreuses.

- **BIOSYNTHESE DES NUCLEOTIDES**
- **2 voies :**
- - **Synthèse « de novo »** : à partir de précurseurs et par une voie métabolique très consommatrice d'énergie. Les acides nucléiques sont synthétisés sous forme de ribonucléoprotéines (puis il y a réduction en désoxyribonucléotides par des ribonucléotides réductases).
- - **Synthèse de récupération** : à partir de bases ou de nucléotides provenant de l'alimentation ou du catabolisme intracellulaire (économie d'énergie).
- **CATABOLISME DES ACIDES NUCLEIQUES**
- Le catabolisme et le recyclage des acides nucléiques a lieu de manière quasi-exclusive dans le foie et l'intestin grêle, qu'ils soient endogènes (renouvellement ou lyse cellulaire) ou provenant de l'alimentation.

116

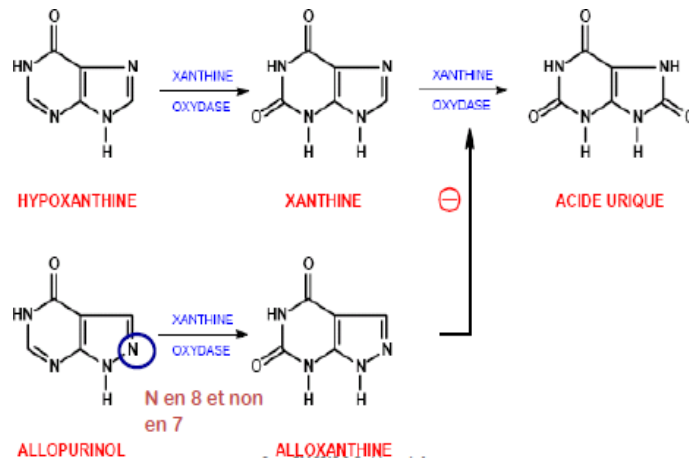
Catabolisme des acides nucléiques à base purique :



117

- Chez l'homme, l'acide urique (= 2,6,8-oxopurine = 8-oxoxanthine) est le produit terminal de la dégradation des bases puriques. Il est quasiment insoluble dans l'eau. A pH physiologique, il est trouvé majoritairement sous forme d'urate de sodium (sel sodique d'acide urique), peu soluble mais plus que l'acide urique. Il est éliminé par voie rénale (majoritaire) et intestinale (transformation en allantoiné par la flore bactérienne via une uricase).
- L'uricémie est le dosage de l'acide urique (sous forme acide ou urate invariablement) qui doit être présent en concentration faible dans la circulation (se précipite facilement).
- Dans l'hyper-uricémie, les taux sériques dépassent la limite de solubilité et il y a cristallisation de l'urate de sodium :
 - Dans les tissus et articulations (mains, pieds) : crise de goutte
 - Dans les urines si elles sont trop acides : coliques néphrétiques
- L'hyper-uricémie est traitée par l'allopurinol, analogue structural de l'hypoxanthine inhibant la xanthine oxydase et réduisant la synthèse de novo des bases puriques.

118



L'hypoxanthine et la xanthine sont très solubles et donc facilement éliminés par voie rénale.

119

• **2. Catabolisme des acides nucléiques à base pyrimidique**

- Les produits du catabolisme des bases pyrimidiques sont très hydrosolubles :
- - CO₂ : expiré
- - NH₃ : élimination urinaire ou utilisation dans la synthèse hépatique de l'urée
- - β-alanine et β-amino-isobutyrate : élimination urinaire ou transformés en acétyl-coA ou succinyl-coA
- - La surproduction de bases pyrimidiques ne donne donc pas d'anomalies en clinique contrairement aux bases puriques.
-

120

LE CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE

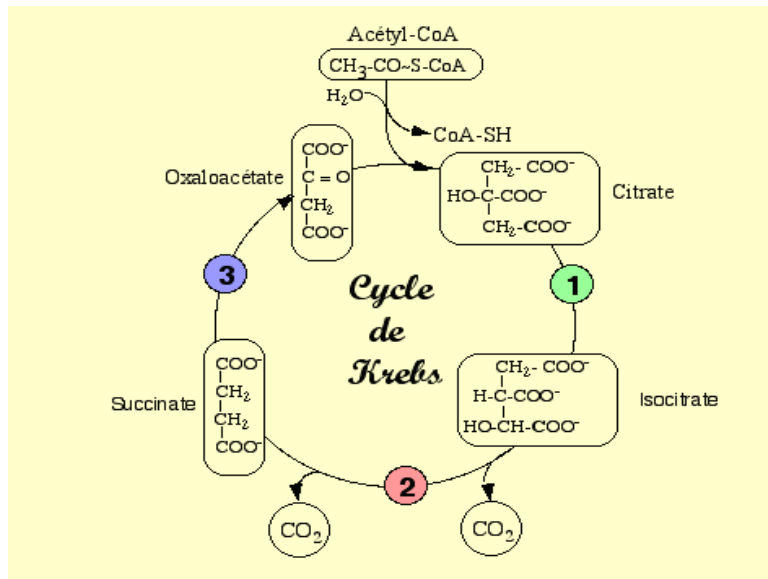
Dans les conditions aérobies, l'étape suivante dans la formation de l'énergie à partir du glucose est la décarboxylation oxydative du pyruvate en acétyl coenzyme A. Cette unité acétyl activée est ensuite complètement oxydée en CO_2 par le cycle de l'acide citrique, série de réactions qui est connue sous le nom de cycle de l'acide tricarboxylique ou cycle de krebs.

121

Le cycle de Krebs a lieu dans la mitochondrie chez les eucaryotes. Il comporte huit réactions enzymatiques décomposables en réactions simples.

- étape 1 : préparation aux décarboxylations de la molécule à six carbones
- étape 2 : réactions de décarboxylations
- étape 3 : régénération de l'oxaloacétate qui acceptera à nouveau un acétyl-CoA.

122



123

1-Formation de l'acétyl CoA à partir du pyruvate.

2-L'oxaloacétate se condense avec l'acétyl coenzymeA pour former du citrate

3-Le citrate est isomérisé en isocitrate.

4-L'isocitrate est oxydé et décarboxylé en α -

cétoglutarate: Correspond à la première des quatre réactions d'oxydo-réduction du cycle de l'acide citrique.

5-Le succinyl coenzyme A est formé par la décarboxylation oxydative de l' α -cétoglutarate

6-Une liaison phosphate riche en énergie est formée à partir du succinyl coenzyme A: C'est la seule étape du cycle de l'acide citrique qui fournit directement une liaison phosphate riche en énergie.

7-La régénération de l'oxaloacétate par l'oxydation du succinate

124

8-Le contrôle du cycle de kreb

- La vitesse du cycle de krebs est ajustée pour s'adapter aux besoins cellulaires en ATP.
- **-L'ATP est un inhibiteur allostérique** de la citrate synthase. Lorsque la concentration en ATP augmente, moins d'enzymes est saturé par l'acétyl CoA et ainsi moins de citrate est formé.
- **-Deuxième contrôle est l'isocitrate déshydrogénase.** Cet enzyme est stimulé allostériquement par l'ADP qui augmente son affinité pour ses substrats. La liaison de l'isocitrate, de NAD^+ , de Mg^{2+} et l'ADP est coopérative. A l'inverse NADH inhibe l'isocitrate déshydrogénase en déplaçant directement NAD^+ . L'ATP est également un inhibiteur.
- **-Un troisième site de contrôle est l' α -cétooglutarate déshydrogénase.** L' α -cétooglutarate déshydrogénase est inhibée par le succinyl CoA et le NADH^+ .

125

Chaîne respiratoire et phosphorylation oxydative

La **chaîne respiratoire** correspond à une association de complexes protéiques présents au sein de la membrane interne de la mitochondrie et responsable, avec l'ATP synthétase, de la **phosphorylation oxydative**. Ce processus associe l'oxydation du NADH et du FADH_2 , tous deux produits lors des différentes voies cataboliques de l'organisme (glycolyse, cycle de Krebs,...), à la production d'ATP et ceci grâce à la formation d'un gradient de protons.

126

on distingue deux phases dans la **chaîne respiratoire** :

- la **chaîne d'oxydoréduction**,
- le **mécanisme de phosphorylation**.

127

La chaîne d'oxydoréduction

Elle transporte les **équivalents réducteurs** (H^+ et e^-) des coenzymes réduits $NADH, H^+$ et $FADH_2$ vers l'oxygène. Ce transport s'effectue par des **réactions d'oxydo-réduction** se déroulant dans 4 éléments inclus dans la membrane interne de la mitochondrie :

les **complexes respiratoires CI, CII, CIII, CIV**

et deux éléments mobiles :

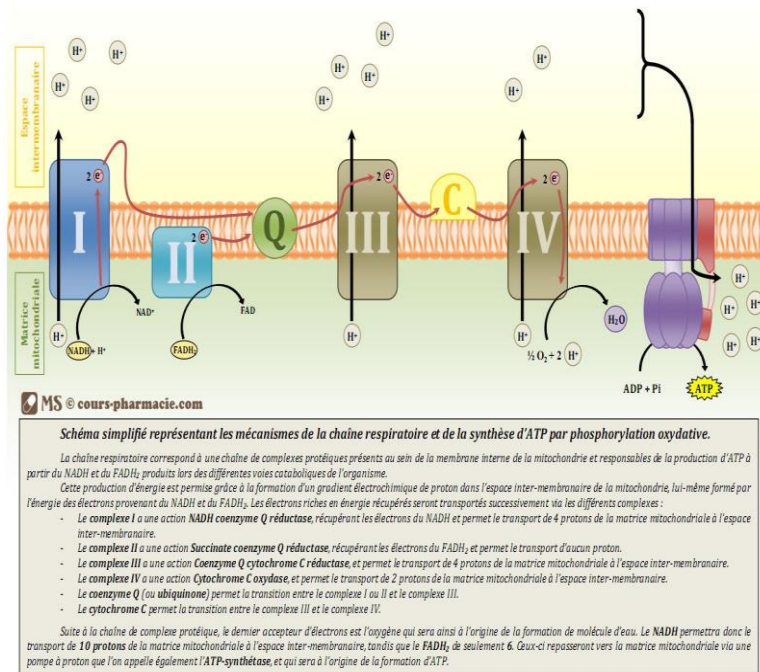
- l'**ubiquinone** (coenzyme Q)
- le **cytochrome c**.

Cesont des **complexes transmembranaires protéiques** comportant :

- des **enzymes flaviniques** à **FMN** ou **FAD**,
- des protéines dites à "**centre fer-soufre**",
- des **cytochromes** (*famille de protéines à fer héminique, composées d'une **globine liée à un hème***),
- une **protéine à cuivre**.

Tous ces éléments sont nécessaires et participent au transport des électrons.

128



129

Oxydoréductions

- Le transfert de protons et d'électrons est progressif et fragmenté. Chaque élément de la chaîne constitue un système rédox comportant une forme réduite et une forme oxydée. Ainsi, chaque couple peut donner et recevoir un nombre déterminé de protons et d'électrons. La chaîne comporte 10 éléments, soit autant de couples rédox. Ces 10 couples interviennent dans un ordre déterminé par leur **potentiel rédox**. La chaîne d'oxydo-réductions se déroule donc des couples les plus réducteurs vers les plus oxydants, des potentiels redox les plus négatifs vers les plus positifs.

130

- **La phosphorylation**

- **1. La théorie chimio-osmotique**

- *Selon Mitchell, l'énergie générée par les flux de protons et le mécanisme de phosphorylation reposeraient sur un gradient de protons à l'origine de la création d'énergie sous forme d'ATP.*

L'énergie des transferts permet aux complexes I, III et IV de fonctionner comme des pompes à protons (libérant les H^+ dans l'espace intermembranaire) créant un **gradient électrochimique de protons**, soit une différence de potentiel entre l'espace intermembranaire (+) et la matrice (-, pH plus élevé).

Les protons éjectés cherchent donc à rentrer dans cette matrice, à franchir la membrane interne mitochondriale sous la pression de ce gradient ou **force proton-motrice**. Etant donné l'imperméabilité de cette membrane, ils doivent passer par un volumineux canal, c'est celui de **l'ATP-synthase** ou **complexe V**.

131

- **2. Le mécanisme de l'ATP-synthase**

- C'est un **complexe enzymatique**, on distingue deux parties :
- une intermembranaire (enchassée comme les complexes d'oxydoréduction)
- une mitochondriale (faisant saillie dans la mitochondrie).
- Ce découpage physique explique la vision de "crêtes" au microscope électronique lorsqu'on étudie une mitochondrie : il s'agit des complexes V.
- La première partie recevant les protons de l'espace intermembranaire est la partie F_0 , intermembranaire. Cette partie est constituée de 3 **protéines : a, b, c**. *a est porteuse de b (sortant dans la matrice) et est suivie de c, oligomère dont les 12 sous-unités disposées en canal forment le canal transmembranaire.*
- La seconde partie, mitochondriale, est F_1 , tête enzymatique. Elle est liée en deux endroits à F_0 . Ces 5 protéines sont : δ (liée à b), γ (lié à c) à laquelle est accolée ϵ , α et β formant un cercle (3 sous-unités de chaque, en alternance). C'est la protéine β qui est responsable de la phosphorylation d'ADP en ATP.

132

- **Le transport de l'ATP**

L'ATP mitochondrial tout juste produit va passer dans le cytosol par un transporteur mitochondrial, en échange d'ADP. C'est l'**ATP/ADP-translocase**. Afin d'équilibrer les charges, *existe en parallèle une **phosphatase-translocase** faisant entrer un proton et un ion phosphate.*

133

- **Régulation de la chaîne respiratoire**

- Le déroulement de la chaîne respiratoire nécessite une *quantité suffisamment importante d'oxygène, $NADH, H^+$, ADP . Plus les rapports $NAD^+/NADH, H^+$ et $ATP/ADP, P_i$ sont faibles, plus la chaîne respiratoire est stimulée.*

Les hormones thyroïdiennes (notamment le 2-4-dinitrophénol) exercent un **effet découplant**. La perméabilité aux H^+ de la membrane est modifiée et l'ATP-synthase est alors court-circuitée. Il n'y a donc plus de lien entre chaîne d'oxydoréduction et phosphorylation.

134