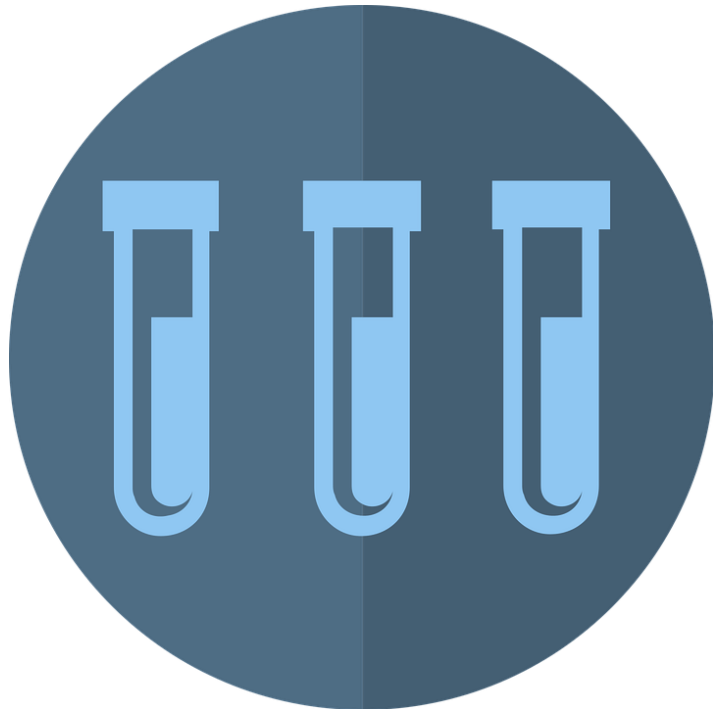


Biochimie Métabolique

Oussama Essahili



Protéines
Glucides
Lipides

Décarboxylation oxydative

- 5 étapes
- Irréversible régulée

- Réaction : Pyruvate \rightarrow AcetylCoA + CO₂ + NADH, H⁺
- Lieu : Matrice mitochondriale
- Enzyme : Pyruvate déshydrogénase (formé de 3 enzymes et 5 coenzymes)
- 5 coenzymes (2 libres : CoA et NAD⁺ / 3 liés : TPP, lipoate et FAD)

Cycle de KREBS

- 8 étapes dont 3 irréversibles (1,3,4)

- 8 étapes : 4 oxydations, 2 décarboxylations, 1 condensation, 1 phosphorylation
- 1 AcetylCoA donne : 2 CO₂, 2 H₂O, 3 NADH, H⁺, 1 FADH₂ \Rightarrow 12 ATP

*Le O₂ est obligatoire.

- Au niveau de la matrice mitochondriale
- Réactions :

R1 - Citrate synthétase

R3 - Isocitrate déshydrogénase

R4 : α -cétoglutarate déshydrogénase (Vitamine B1)

R5 : Grâce Mg²⁺

R6 : Succinate déshydrogénase FAD (Forme le FADH₂, Complexe 2 de CRM, Inhibée par le malonate de façon compétitive)

} Enzymes clés

Chaîne respiratoire mitochondriale (CRM)

- 5 complexes
- 4 complexes transporteurs d'e⁻ jusqu'à O₂ - grâce à : cytochromes (entre C3 et C4), coenzyme Q (entre C2 et C3). dont 3 complexes sites de pompage H⁺ (1,3,4)

- 1 complexe = ATP Synthase (F0 : Canal protonique / F1 : Sites catalytiques)

Régulation

↓ Consommation d'O₂

- ▶ COMPLEXE 1 : Roténone amytal
- ▶ COMPLEXE 2 : Malonate
- ▶ COMPLEXE 3 : Antimycine
- ▶ COMPLEXE 4 : CN⁻ et CO
- ▶ COMPLEXE 5 : Oligomycine

Agents découplants

- Hormones thyroïdiennes (Hyperthyroïdie, hypertermie)
- Dinitréphénol DNP
- Arséniate

Digestion des protéines alimentaires

1)- Endopeptidase :

* coupe la liaison peptidique

	E gastrique	E pancréatique	
	Pepsine	Trypsine	Chylotrypsine
Inactif	Pepsinogène	Trypsinogène	Chylotrypsinogène
S'active à	pH acide	pH alcalin	

2)- Exopeptidase :

E pancréatique	E de l'intestin grêle		
Carboxypeptidase C-Terminal	Aminopeptidase N-Terminal	Di et Tripeptidase	Prolipase
Libère AA sauf proline			Coupe liaison peptidique lié à Proline

Métabolisme interne des Acides aminés (AA)

1)- Décarboxylation des AA :

AA → Amine

- Enzyme : Décarboxylase
- Coenzyme : Phosphate de pyridoxal

Exemples :

Histidine → Histamine

Glutamate → GABA

(Hydroxy)Tryptophane → Tryptamine/Sérétonine

2)- Désamination des AA :

► Désamination oxydative

AA → Acide α cétonique + NH₃
Enzyme : Désaminase ou Aminooxydase

► Transamination

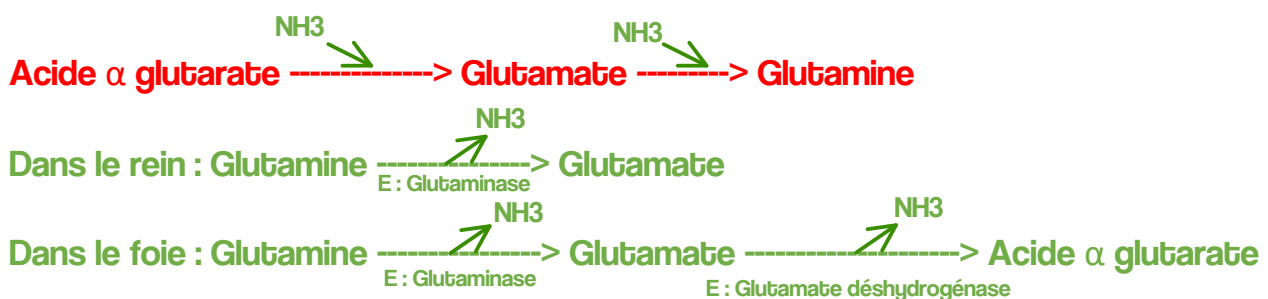
AA1 + Acide α cétonique 2 → Acide α cétonique 1 + AA2
CoE : Phosphate de pyridoxal Enzyme : Transaminase ou Aminotransférase

Exemples :

Aspartate → Oxaloacétate

Glutamate → α-cétoglutarate

Métabolisme de l'Ammoniac



Cycle de l'Urée

- 5 étapes
- 2 étapes - MITOCHONDRIE : Phase I (Foie)
- 3 étapes - CYTOSOL : Phase II

- Réaction : $\text{NH}_3 + \text{CO}_2 \rightarrow \text{Urée}$
- 2 Transporteurs entre Mitochondrie et Cytosol : **Citruline et Ornithine**



Hyperammoniémie

- $\uparrow \text{NH}_3$ dans le sang
- Déficience d'enzymes $\rightarrow \uparrow$ Glutamate et Glutamine
- Arrêt du cycle de KREBS
- Dommages irréversibles sur le cerveau

Métabolisme des AA Aromatiques

- Phényl alanine $\xrightarrow{\text{E : Phénylalanine hydroxylase}}$ Tyrosine



Phénylcétonurie

- Déficit de l'enzyme : \uparrow Phénylalanine
- Retard de développement mental
- \Rightarrow Solution : **Réduire les apports en Phénylalanine**

- Dans les cas normal :

- Phénylalanine est un **précurseur de Tyrosine**
- Tyrosine est un précurseur de Adrénaline, Noradrénaline, Mélanine, Hormones thyroïdiennes

Métabolisme de l'Hémoglobine

- 7 étapes
- mitochondrie
- cytosol

- Lieu : Moelle osseuse
- Enzyme clé : **δ ALA Synthase** + Erythroïde (présence de fer)
- Activateurs : SuccénylCoA, Glycine



Anémie

- Déficit de l'enzyme

Glycogénolyse

Glycogène → Glucose

Lieu : Foie/Muscle

Au niveau du **foie** seulement : Hypoglycémie => Glycémie normale

Au niveau du **muscle** : Pas de maintien de glycémie - Pas de Glu6 Phosphatase

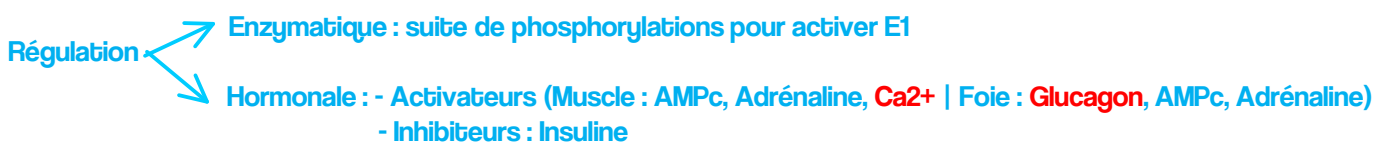
Adrénaline → ↑ Ca²⁺ → Glycogénolyse

Enzymes : E1 : Phosphorylase - coupe liaison α (1-4)

E2 : E débranchante - coupe liaison α (1-6)

E3 : Phosphoglucomutase (-> Glu6P)

E4 : Glu6 Phosphatase (Glu6P -> Glu) *Peu actif en jeun prolongé



Maladies

Surcharge de glycogène

Von Gierke

E défectueux : Glu6 Phosphatase | Organe affecté : Rein/Foie

Cori

E défectueux : E débranchante | Organe affecté : Foie/Muscle

Symptômes

- Hypoglycémie
- Retard de développement
- ↑ Volume du foie
- Gros foie
- Crampes musculaires (en cas de déficit de Lactate déshydrogénase)

→ Obtenue + lentement en Cori que Von Gierke

Glycogénogénèse

Glucose -> Glycogène

Lieu : Foie/Muscle

Nécessite UTP

Hyperglycémie -> Glycémie normale

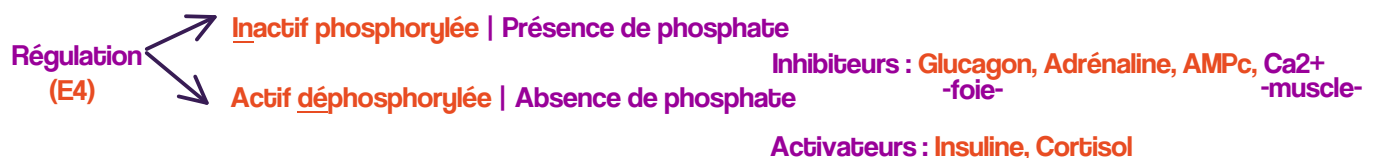
Enzymes : E1 : Héxokinase/Glucokinase - Foie (Glu ^{phosphatase} -----> Glu6P) *inactif en période jeun

E2 : Phosphoglucomutase (Glu6P -----> Glu1P)

E3 : UDPG Pyrophosphorylase (-----> UDPG)

E4 : Glycogène synthase (-----> UDP + Glycogène -(n+1)Glu-)

E5 : Enzyme branchante (Ramification du glycogène)



Glycolyse

Glucose → Pyruvate
⇒ 2 ATP, 2 NADH, H⁺

- 1ère voie énergétique de l'organisme
- 10 réactions
- Soit en : Anaérobiose ou Aérobie
- Toutes les cellules : cytosol

Enzymes : E1 : Hexokinase / Glucokinase -foie- *inhibé par : Glu6 Phosphatase
E3 : Phosphofructokinase *active après les repos
E4 : Aldolase
E10 : Pyruvate Kinase

Régulation (1,3,10) → Enzymatique : E10 (actif : déphosphorylé / inactif : phosphorylé)
→ Hormonale : E10 : activé par insuline
E3 : inhibé par glucagon

Devenir du pyruvate

Aérobiose

Pyruvate → AcetylCoA (Pyruvate déshydrogénase)
Pyruvate → Oxaloacetate (Pyruvate carboxylase)
Pyruvate → Alanine (Transminase)

*Dégradation existe dans les globules rouges.

Anaérobiose

Fermentation lactique

NADH, H⁺ → NAD⁺
Pyruvate → Lactate

Fermentation alcoolique

NADH, H⁺ → NAD⁺
Pyruvate → Ethanol + CO₂

Métabolisme des Glucides

Digestion

- Alpha amylase α(1-4) | deux types : salivaire et pancréatique
- E débranchante α(1-6)
- Maltase (Maltose → Glucose)
- Saccharase (Saccharose → Glucose)
- Lactase (Lactose → Glucose)

Glycogène :

- ▶ Stocké muscle/foie
- ▶ Majoritairement : Cytoplasme
- ▶ Minoritairement : Lyosome

Néoglucogénèse

Hyperglycémiant

Substrats : Lactate, AA, intermédiaire Cycle Krebs, Triglycérides

- A partir de composés non glucidiques
- Lieu : Foie/Rein (non seulement au cytoplasme)
- Lors d'un exercice physique intense ou un jeun prolongé
- 10 réactions
- Consomme beaucoup d'énergie => Peu de glucose
- Débarrasse le sang du lactate/glycérol

Enzymes : E1 : Pyruvate carboxylase (PC)
E8 : Fru 1-6 Phosphatase (FM6P)
E10 : Glu6 Phosphatase (G6P)

Régulation

- Enzymatique : réaction inverse de la glycolyse
- Hormonale : inhibiteur (Insuline) activateur (Glucagon et Cortisol)



Hypocorticisme pathologique

- Absence de cortisol

Pentose phosphate

Glu6P -> NADPH2 ou Ribose 5P - selon les besoins

- 2ème voie énergétique de l'organisme
- Se fait après la glycolyse
- Lieu : Foie, Adipocytes, Glandes mammaires et surrénales

Enzymes : Glu6P Déshydrogénase

Produits

- NADPH2 => Synthèse des Acides gras
- Ribose (5C) => Synthèse d'ARN
- Ribose 5P => Fructose 6P / Glycéraldéhyde 3P (Intermédiaire glycolyse)
- * NADPH, H⁺ : réduit le glutathion (globules rouges)
- * Glutathion réduit : transforme H₂O₂ en H₂O (éviter la lyse cellulaire)

- Activateurs : Insuline, NADP, Glucose 6P
- Inhibiteurs : Glucagon



Anémie hémolytique

- Déficient de l'enzyme

Métabolisme Fructose et Galactose

Fructose

Réaction : Fructose -> Dihydroxyacétone phosphate / Glycéraldéhyde phosphate

Enzyme : Fructose 1P Aldolase (Aldolase hépatique)

Lieu : Foie

Rôle : Synthèse des lipides/Métabolisme du Glycogène/Dégradé en glycolyse



Intolérance au Fructose

- ▶ Trouble digestif + Vomissement
- ▶ Maladie génétique
- ▶ Hypoglycémie

Galactose

E1 : Galactokinase

E2 : Galactose 1P Uridyl transférase



Galactosémie congénitale

- ▶ Trouble digestif hépatique
- ▶ Retard de développement physique et psychique
- ▶ Cataracte - cécité
- ▶ Hypoglycémie
- ▶ Galactosurie

Digestion des lipides

- Lipase pancréatique → Glycérides
- Cholestérol estérase → Stérides
- Phospholipase A1, A2, C, D → Phospholipides

La forme de micelles aide à la digestion des graisses : nécessite des acides/sels biliaires

Triglycérides + Protéines → Apoprotéines



Chylomicrons naissant au niveau des entérocytes

- Transport des triglycérides exogène dans le sang
- Chylomicrons rémanents (vieux) : éliminés par phagocytose

β - Oxydation

- 6 étapes répétées selon le nombre de carbone
(-2C de Acide gras AG \Rightarrow AcetylCoA)

- Réaction activé par un substrat : Acide gras \rightarrow AcetylCoA
- Mécanisme : Oxydation du carbone β
- Lieu : Mitochondrie + Peroxysome (Tous les tissus sauf le cerveau)
- Quelques réactions : Hydrolyse de 2 ATP - Passage du cytosol vers la matrice - 1ère Oxydation (donne FADH₂) - Hydratation - 2ème Oxydation (donne NADH)

Bilan énergétique :

- Formule : AG : C_{2n} : 0
- Nb AcetylCoA : n
- Nb NADH, H⁺ : n-1
- Nb FADH₂ : n-1
- ATP : 17n-7

(voie très énergétique)

► Devenir de l'AcetylCoA :



Cétogénèse

- Voie des corps cétoniques - Lieu : Foie
- Aboutit à la formation de 3 CC :
Acide acétylacétique, acide β -hydroxy butyrique; acétone

- Réaction : AcetylCoA \rightarrow Corps cétonique
- Glycémie $\downarrow \rightarrow$ cellule préfère la cétogénèse au lieu de néoglucogénèse
- [Consomme - Energie]

Pour le Corps cétonique 1 (CC1) : Le substrat est le SuccinylCoA

Pour le Corps cétonique 2 (CC2) : Le substrat est NAD⁺, SuccinylCoA



Cétogénèse
physiologique + pathologique

- permet d'épargner la néoglucogénèse à partir des AA
- produit de l'énergie pour Muscle, Cerveau et Cœur
- physiologique : formation de trois corps cétoniques:
Acétoacétate / β -Hydroxy-butyrate / Acétone



Cétogenèse
pathologique

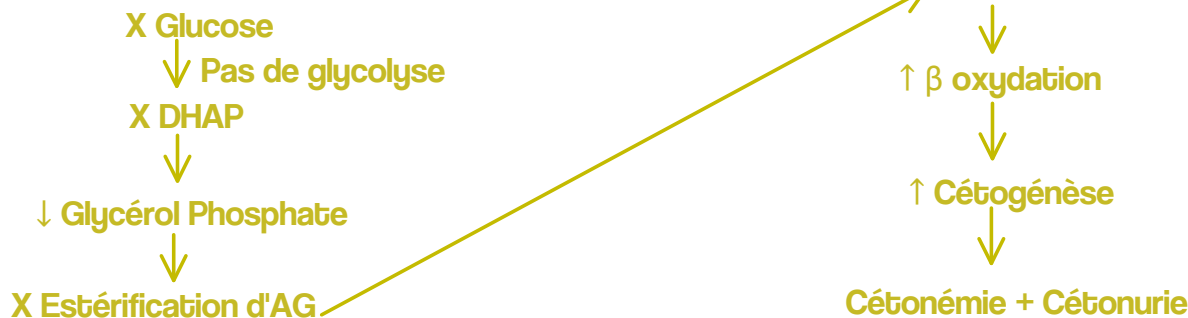
- entraîne une hyperglycémie + glucosurie

X : Pas de

↑ : Augmentation

1)- Chez le Diabète insulino-dépendant (DID) : X Insuline → X Inhibition TG Lipase

2)- Jeune glucidique prolongé :



Biosynthèse des AG

- 6 étapes

- Cytosol (Foie/Intestin/Rein/Poumon/Glande mammaire/Adipocytes)

- Enzyme : Acide Gras Synthase - Lieu : Cytoplasme

- Substrats : NADPH₂, HCO₃⁻ (bicarbonate), AcetylCoA, MalonylCoA (synthétisé en premier)

Biosynthèse du Cholestérol

Rôle : Structural (Membrane cellulaire/Gaine de myéline)

Σ AcetylCoA = Cholestérol

- Cholestérol est précurseur de :

1)- Acides biliaires :

2 primaires (Acide cholique et Acide déoxychénodésoxycholique)

2 secondaires

⇒ Peuvent être respectivement conjugué à la Glycine et Taurine

2)- Vitamine D3

3)- Hormones stéroïdes :

Cortisol, Progestérone, Œstrogène

Métabolisme des TG

- Intestin grêle : Former les Chylomicrons

- Foie + Adipocytes : Former les Triglycérides
Grâce à l'estérification entre un glycérol et trois acide gras.

- Triglycérides sont stockés dans les adipocytes et contiennent une réserve d'énergie

Biosynthèse des AG:

- Diminue au cours du jeûne

- Stimulée lorsque l'apport en glucose est en excès

- Activée par l'insuline

- Lieu : cytoplasme - Foie, intestins, reins, poumons, glandes mammaires, et adipocytes

- Précurseur : AcetylCoA

Biosynthèse :

E1 : Glycerol phosphate acyl transférase

E2 : Phosphatase

E3 : Acyl transferase

Lipolyse : (au niveau : Foie, muscle + rein)

TG Lipase (enzyme clé)

DG Lipase

MG Lipase

Régulation

TG Lipase sous 2 formes

Actif phosphorylée

(Glucagon, Adrénaline, AMPc, ACTH)

Inactif phosphorylée

(Insuline)