



PCEM1

THÈME II
LA CELLULE : STRUCTURE
ET FONCTIONS
BIOCHIMIE
MÉTABOLIQUE

ANNÉE UNIVERSITAIRE **2021-2022**

PLAN

BIOÉNERGÉTIQUE	3
MÉTABOLISME DES GLUCIDES	8
MÉTABOLISME DES LIPIDES	27
METABOLISME DES ACIDES AMINES	52
MÉTABOLISME DES NUCLÉOTIDES	66

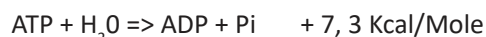
BIOÉNERGÉTIQUE

PLAN

- I. Notions préliminaires
- II. Cycle de l'acide citrique
 - A. Définition
 - B. Étapes
 - C. Bilan
 - D. Régulation
- III. Chaîne respiratoire
 - A. Définition
 - B. Substrats
 - C. Composition et fonctionnement
 - D. Bilan
 - E. Régulation
 - F. Découplants
- IV. Anomalies du métabolisme énergétique

I. NOTIONS PRÉLIMINAIRES

La bioénergétique est une science qui traite des variations d'énergie des systèmes biologiques. On appelle métabolisme l'ensemble des transformations moléculaires qui se déroulent in vivo, transformations régies par les principes de la thermodynamique. La variation d'énergie libre d'une R° ΔG est la quantité d'énergie utilisable pour un travail. ΔG est fonction de la concentration des substances réactantes et de la température. Lorsque ΔG est négatif, il y a au total un dégagement d'énergie disponible et la R° se déroule librement, elle est exergonique. C'est le cas des R° cataboliques. Dans le cas contraire, elle est endergonique. C'est le cas des R° anaboliques. Il y a en fait un couplage entre catabolisme et anabolisme. En effet, les R° cataboliques principalement glucidolipidiques, visent à produire de l'ATP, principale molécule énergétique qui rend possible les R° de biosynthèse, les transports actifs membranaires et le travail mécanique (contraction musculaire). L'hydrolyse de l'ATP libère de l'énergie chimique comme suit :



L'ATP peut provenir de 2 types de phosphorylations

- Phosphorylations niveau substrat
 - au cours de la glycolyse (cytosol) (voir métabolisme des glucides)
 - au cours du cycle de l'acide citrique ou cycle de Krebs (mitochondrie)
- Phosphorylations oxydatives niveau chaîne respiratoire (mitochondrie)

II. CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE (CYCLE DE KREBS)

A. DÉFINITION

Il s'agit d'une voie métabolique mitochondriale au cours de laquelle il y a une oxydation totale d'un composé important du métabolisme cellulaire l'acétylCoA en CO_2 et H_2O . L'acétylCoA est le produit de dégradation commun aux 3 groupes de substances nutritives : glucides, lipides et accessoirement protéines. Le cycle de Krebs est ubiquitaire à l'exception des globules rouges. Il assure la plus grande part des besoins énergétiques de la cellule (90 %) grâce à la production de coenzymes réduits NADH et FADH_2 qui seront réoxydés dans la chaîne respiratoire. Il peut également être dévié vers des voies de biosynthèse (glucose, acide gras, acide aminés, hème). C'est donc une voie amphibolique.

B. ÉTAPES

Le cycle comporte huit réactions enzymatiques que l'on peut décomposer en trois étapes :

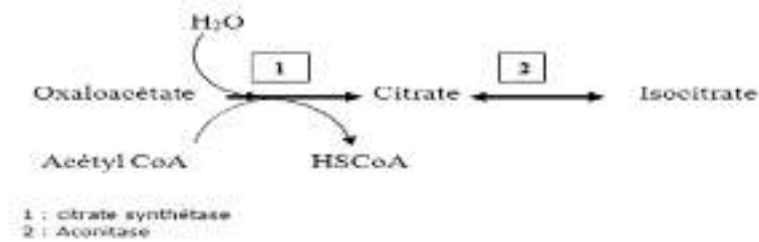
Étape 1 : réactions de condensation et d'isomérisation

Étape 2 : réactions de décarboxylation

Étape 3 : réactions de régénération de l'oxaloacétate (OAA).

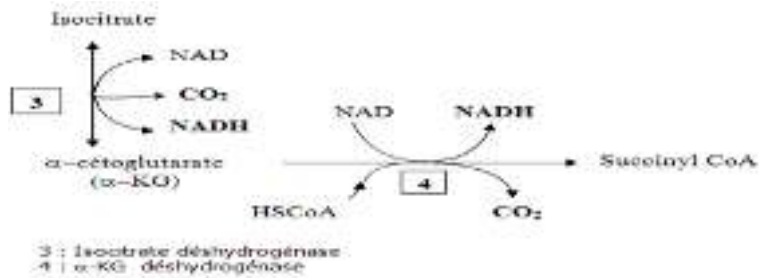
Étape 1 : Réactions de condensation et d'isomérisation

Il y a condensation d'un acétyl avec l'OAA pour donner le citrate en présence de citrate synthétase. Le citrate est ensuite transformé en son isomère l'isocitrate en présence d'aconitase.



Étape 2 : Réactions de décarboxylation

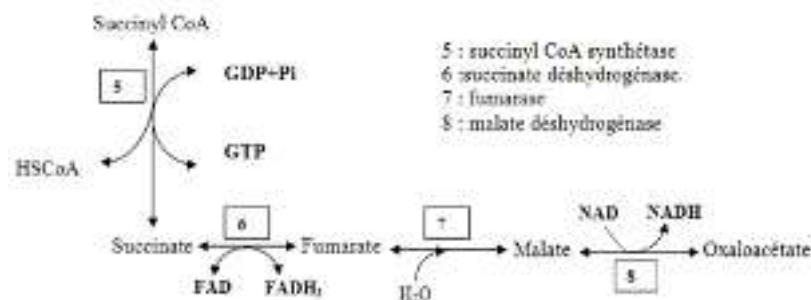
Sous l'action de l'isocitrate déshydrogénase à NAD, l'isocitrate subit une oxydation accompagnée d'une décarboxylation (oxydation décarboxylante). À son tour, l' α KG formé subit une décarboxylation oxydative en succinyl CoA en présence de CoA-SH et d' α KG déshydrogénase (réaction analogue à celle de la décarboxylation oxydative du pyruvate).



Étape 3 : Réactions de régénération de l'OAA

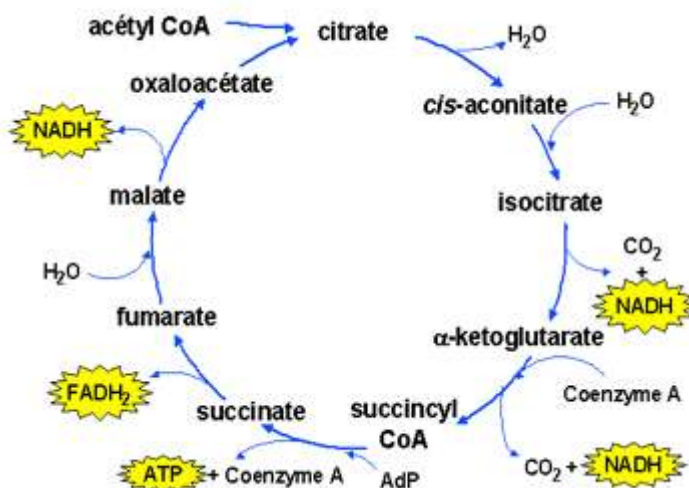
Le succinyl CoA est clivé en succinate et CoA-SH à l'aide de la succinyl CoA synthétase. L'énergie libérée lors de ce clivage permet la formation d'une molécule de GTP à partir de GDP et de phosphate inorganique. Cette réaction est la seule du cycle de Krebs qui fournit directement une liaison phosphate riche en énergie. La molécule de GTP ainsi formée est équivalente à une molécule d'ATP ($\text{GTP} + \text{ADP} \Rightarrow \text{GDP} + \text{ATP}$).

Le succinate est ensuite oxydé en fumarate par la succinate déshydrogénase à FAD. Au cours de la R° qui suit, le fumarate est hydraté en malate par la fumarate hydratase. Enfin, le malate est oxydé en OAA par la malate déshydrogénase à NAD.

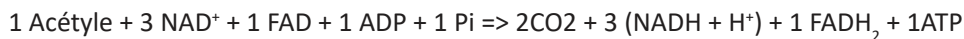


L'oxaloacétate ainsi régénéré peut amorcer un autre cycle en se condensant avec un nouvel acétyl.

Résumé



C. BILAN



D. RÉGULATION

ATP et NADH sont des inhibiteurs allostériques de l'isocitrate DH, de l' α KG DH et de la citrate synthétase. De plus, le succinate inhibe l' α KG DH, le citrate inhibe la citrate synthétase.

III. LA CHAÎNE RESPIRATOIRE

A. DEFINITION

La chaîne respiratoire est un ensemble de 4 complexes protéiques I, II, III, IV inclus dans la membrane interne des mitochondries (MIM) auxquels sont associés deux cofacteurs ubiquinone ou CoQ (MIM) et Cyt C (espace inter membranaire). Elle transporte les électrons des coenzymes réduits : NADH, H^+ et FADH_2 vers l'oxygène moléculaire. Au cours de leur trajet, les électrons perdent de l'énergie qui permet de créer un gradient de protons. C'est ce gradient de protons qui va activer l'ATP synthase et permettre l'emmagasiner de l'énergie sous forme d'ATP.

Ce transfert d'électrons se fait d'un couple rédox à l'autre, du couple rédox qui a le potentiel rédox le plus bas (pouvoir réducteur le plus haut) vers celui qui a le potentiel rédox le plus haut (pouvoir réducteur le plus bas). Une différence de potentiel $\Delta E_0'$ d'au moins 0,16 Volt entre deux systèmes redox provoquerait une variation d'énergie libre $\Delta G_0'$ de 7,3 Kcal susceptibles de synthétiser une mole d'ATP, $\Delta G_0'$ et $\Delta E_0'$ étant reliés par la relation $\Delta G_0' = -nF\Delta E_0'$ où

- $\Delta G_0'$ est la variation d'énergie libre de la R°,
- n = nombre d'électrons transférés (2),
- F : constante de Faraday = 23.06 kcal. $\text{V}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$,
- $\Delta E_0'$ est la variation de potentiel redox en volts ($E_{0' \text{ oxydant}} - E_{0' \text{ réducteur}}$).

B. SUBSTRATS

Les substrats de la chaîne respiratoire sont

- NADH cytosolique de la glycolyse \Rightarrow navettes
- NADH + H^+ mitochondrial du CK et de la dégradation des acides gras (β oxydation)
- FADH_2 mitochondrial du CK et de la dégradation des acides gras

Concernant la réoxydation des FADH_2 issus de la β oxydation des acides gras, elle s'effectue par transfert direct des hydrogènes sur le CoQ.

C. COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT

Les 4 complexes sont :

- complexe I : NADH-ubiquinone oxydoréductase (pompe à protons)
- complexe II : succinate-ubiquinone oxydoréductase
- complexe III : ubiquinol-cytochrome c oxydoréductase (pompe à protons)
- complexe IV : cytochrome c oxydase (pompe à protons)

Complexe I : La NADH-ubiquinone oxydoréductase est le plus grand complexe de la chaîne respiratoire. Elle a comme groupement prosthétique le FMN et renferme des protéines Fe-S. Elle catalyse le transfert d'électrons et de protons du NADH + H^+ vers le CoQ. Au cours de ce transfert, 4 à 5 protons sont pompés depuis la matrice vers l'espace inter-membranaire.

Complexe III : Ce complexe transfère les électrons reçus du CoQH₂ au complexe IV via le cytochrome C. Au niveau de ce complexe intervient le cytochrome b, des protéines Fe S et le cytochrome c1.

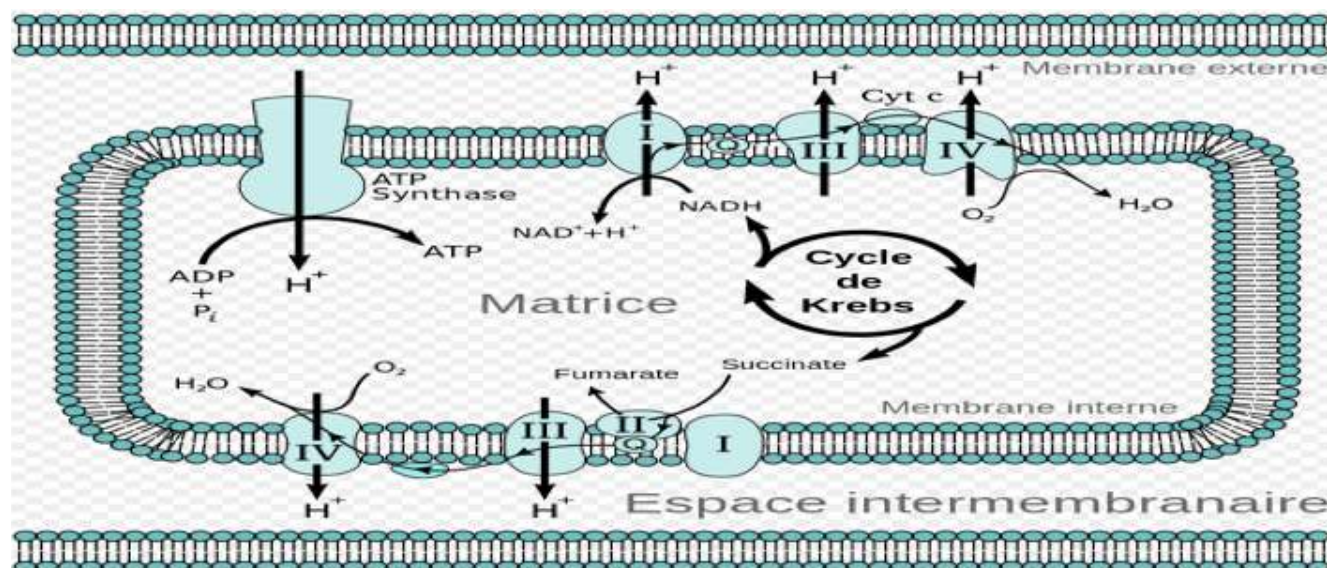
Au cours de son fonctionnement, 4-5 protons sont pompés depuis la matrice vers l'espace inter membranaire.

Complexe IV : Il catalyse la dernière R° de la chaîne respiratoire : la réduction de l'oxygène moléculaire en H₂O. Le complexe IV contient des cytochromes a et a₃ associés à des atomes de Cu (CuA et hème a, cuivre B et hème a₃). Finalement les e⁻ sont transférés sur O₂ qui se transforme en H₂O. Au cours du fonctionnement du complexe IV, 4 à 5 protons sont pompés de la matrice vers l'espace inter membranaire.

On considère que le retour de 3 protons dans la matrice mitochondriale fournit l'énergie nécessaire à la synthèse d'une mole d'ATP grâce à l'ATP synthase. L'ATP synthase est constituée de deux parties détachables : (Fo) jouant le rôle de tunnel

à protons et une tête globulaire F₁ où s'effectue la synthèse d'ATP quand le complexe F₁F_o est entier.

Le complexe II : Il renferme des protéines FeS et le cyt b. Au niveau de ce complexe, les e⁻ sont transférés du FADH₂ (de la succinate déshydrogénase) au CoQ. Aucun pompage de proton n'a lieu à ce niveau. La réoxydation des FADH₂ de la β oxydation se fait par transfert direct sur le CoQ. Les électrons sont ensuite captés par le complexe III puis IV.



La chaîne respiratoire

D. BILAN

Le transfert d'électrons du NADH₂ jusqu'à l'oxygène s'accompagne d'une variation de potentiel rédox de l'ordre 1,14 V [0,816- (-0,32)], soit un dégagement d'énergie de 52,6 Kcal. 40 % de cette énergie (21,9 Kcal) sert à la synthèse de 3 moles d'ATP et 60 % (30,7 Kcal) sont dissipés sous forme de chaleur.

Le transfert d'électrons du FADH₂ jusqu'à l'oxygène s'accompagne d'une variation de potentiel rédox de l'ordre 0,79 V [0,816- 0,03], soit un dégagement d'énergie de 36,4 Kcal. 40 % de cette énergie (14,6 Kcal) sert à la synthèse de 2 moles d'ATP et 60 % (21,8 Kcal) sont dissipés sous forme de chaleur. La chaleur dissipée permet de maintenir constante

Potentils de réduction standard des transporteurs d'électrons impliqués dans la chaîne respiratoire

Réaction redox (demi-réaction)	E_0 (V)
$2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2$	- 0,414
$NAD^+ + 2H^+ + 2e^- \rightarrow NADH + H^+$	- 0,320
$NADP^+ + 2H^+ + 2e^- \rightarrow NADPH + H^+$	- 0,324
$FAD \rightarrow FADH_2$	
Ubiquinone + $2H^+ + 2e^- \rightarrow$ ubiquinol	+ 0,045
Cytochrome b (Fe^{3+}) + $e^- \rightarrow$ cytochrome b (Fe^{2+})	+ 0,077
Cytochrome c_1 (Fe^{3+}) + $e^- \rightarrow$ Cytochrome c_1 (Fe^{2+})	+ 0,220
Cytochrome c (Fe^{3+}) + $e^- \rightarrow$ Cytochrome c (Fe^{2+})	+ 0,254
Cytochrome a (Fe^{3+}) + $e^- \rightarrow$ Cytochrome a (Fe^{2+})	+ 0,290
Cytochrome a_3 (Fe^{3+}) + $e^- \rightarrow$ Cytochrome a_3 (Fe^{2+})	+ 0,550
$\frac{1}{2} O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2O \rightarrow$	+ 0,816

la température du corps.

$$-E_0 (FAD/FADH_2) = +0,03 \text{ V}$$

E. RÉGULATION

L'augmentation de l'ADP, un rapport NADH, H⁺/NAD⁺ élevé, une concentration intra cellulaire élevée en O₂ entraînent une accélération de la chaîne respiratoire.

F. DECOUPLANTS

Ils permettent le transfert d'électrons sans production d'ATP. L'énergie libérée au lieu d'être stockée sous forme d'ATP est perdue sous forme de chaleur. Il y a donc accélération de la chaîne respiratoire et du cycle de Krebs, augmentation de la

consommation d'O₂ par les mitochondries. Il n'y a pas de synthèse d'ATP.

La thermogénine est une protéine de la MIM des adipocytes du tissu adipeux brun des nouveau-nés qui rend la membrane perméable aux ions H⁺ ce qui empêche la synthèse d'ATP, mais favorise la production de chaleur. Les hormones thyroïdiennes augmentent le métabolisme de base en induisant la thermogénine (thermophobie chez les hyperthyroïdiens).

IV. ANOMALIES DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE

Le fonctionnement normal du métabolisme énergétique nécessite à la fois la présence d'oxygène et l'intégrité de l'équipement enzymatique impliqué dans la genèse de l'énergie. Le manque d'oxygène et/ou l'atteinte enzymatique entraîne un déficit énergétique de degré variable (expression possible à l'âge adulte). Ainsi sur le plan clinique, les organes les plus touchés sont ceux qui ont les besoins énergétiques les plus importants comme le cerveau, le muscle cardiaque, le muscle squelettique, le rein et la rétine. Par ailleurs, toute atteinte du métabolisme énergétique entraîne le plus souvent une acidose lactique due à l'augmentation du pyruvate et/ou du rapport NADH₂/NAD⁺ pouvant être associée à une cétose.

L'atteinte du métabolisme énergétique peut être acquise ou héréditaire. L'atteinte acquise est due principalement aux états d'hypoxie (état de choc), accessoirement aux intoxications accidentelles ou suicidaires par le monoxyde de carbone (CO), le cyanure (CN), le sulfure d'hydrogène (SH₂) qui inhibent le complexe IV de la chaîne respiratoire et l'arséniate (Ars) qui inhibe la pyruvate déshydrogénase (PDH) et l'αKG déshydrogénase par inactivation d'acide lipoïque.

L'atteinte héréditaire du métabolisme énergétique ou cytopathie mitochondriale touche surtout la PDH, 2 enzymes du cycle de Krebs l'αKG DH et la fumarase ainsi que le complexe I et IV de la chaîne respiratoire.

THÈME II

LA CELLULE : STRUCTURE ET FONCTIONS BIOCHIMIE METABOLIQUE

MÉTABOLISME DES GLUCIDES

Le glucose est le principal combustible des différents tissus. Le passage du glucose sanguin aux cellules est insulino-dépendant dans la plupart des tissus. Dès son entrée cellulaire, il subit une phosphorylation en Glucose 6Phosphate (G6P) qui constitue sa forme métaboliquement active. Les principales voies métaboliques empruntées par le G6P sont : la glycolyse, la voie des pentoses P, la synthèse d'autres glucides (glycogène, glycosaminoglycanes...). En cas d'excès de glucose, le foie et le tissu adipeux peuvent synthétiser des triglycérides après dégradation du glucose. En cas de glucopénie intracellulaire, le foie et les reins sont capables de produire du glucose par néoglucogenèse à partir de composés non glucidiques.

PLAN

- Glycolyse
- Voie des pentoses Phosphates
- Néoglucogenèse
- Métabolisme du glycogène
- Métabolisme des glycosaminoglycanes
- Métabolisme du fructose, galactose et mannose

GLYCOLYSE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1) Décrire les différentes étapes de la glycolyse
- 2) Décrire les destinées du pyruvate et du NADH en anaérobiose et en aérobie.
- 3) Savoir calculer le bilan de la glycolyse en anaérobie et en aérobie.
- 4) Connaître la régulation de la glycolyse

PLAN

- I. Généralités
- II. Étapes de la glycolyse
- III. Destinées du pyruvate et des NADH
 - A. En anaérobiose
 - B. En aérobie
- IV. Bilan
- V. Régulation

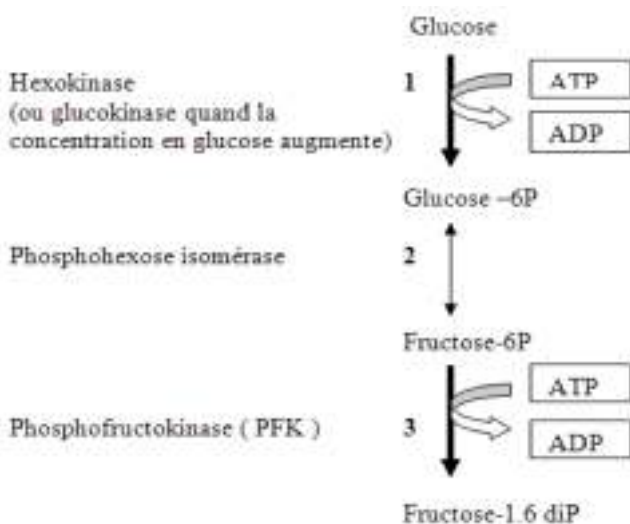
I.GENERALITES

C'est la principale voie de dégradation du glucose dans toutes les cellules. Son rôle principal est de fournir de l'énergie. Elle permet la dégradation dans le cytosol d'une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate. Dans la plupart des tissus, la glycolyse se poursuit en aérobie (glycolyse aérobie). C'est ainsi que le pyruvate est converti en acétylCoA qui entre dans le cycle de Krebs pour être complètement oxydé en CO_2 et H_2O avec formation d'ATP. En absence de mitochondrie (globules rouges) et/ou d'oxygène (cellules épidermiques superficielles), la glycolyse se poursuit en anaérobie et le pyruvate est converti en lactate (glycolyse anaérobie).

II.ETAPES

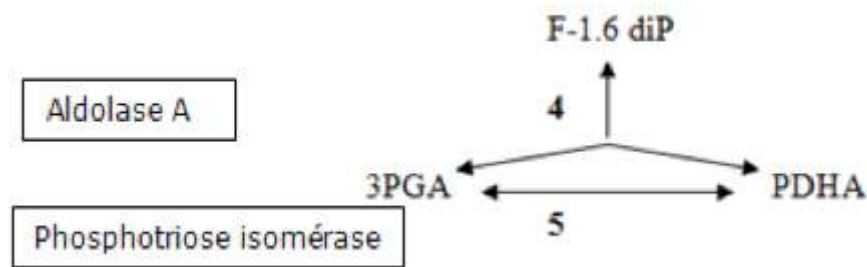
1^{ère} étape : Réactions d'activation

Le glucose doit être activé : 2 molécules d'ATP sont nécessaires à son activation en fructose 1-6 diphosphate.



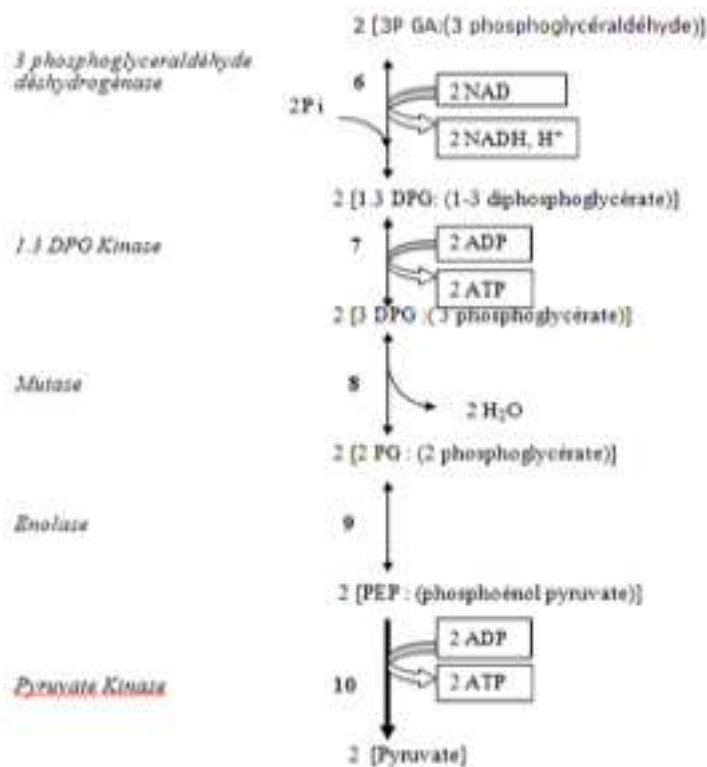
2^{ème} étape : Formation des trioses phosphates

Le fructose 1-6 diphosphate ainsi formé subit l'action de l'aldolase A qui le scinde en deux phosphotrioses : le 3-phosphoglyceraldéhyde (3-PGA) et la phosphodihydroxyacétone (PDHA). La réaction est réversible et ne nécessite pas d'énergie. Une autre enzyme, la phosphotriose isomérase permet l'isomérisation réversible entre le 3-PGA et la PDHA.



3^{ème} étape : Formation du pyruvate

La glycolyse continue par le 3PGA. Celui-ci provient de la scission du F-1,6diP par la réaction 4 et de l'isomérisation du PDHA par la réaction 5. De ce fait on considérera que deux molécules de 3PGA poursuivront les réactions de la glycolyse. Les étapes métaboliques suivantes commencent par une réaction d'oxydoréduction (réaction 6) dans laquelle le 3PGA est transformé en acide 1,3 diphosphoglycérique (1,3 DPG). La réaction est réversible, catalysée par la 3 phosphoglyceraldéhyde déshydrogénase et fait intervenir du NAD et du phosphate inorganique. Quatre autres réactions sont nécessaires pour conduire à l'acide pyruvique. Il s'agit des réactions 7, 8, 9 et 10 ci-dessous schématisées.



En conclusion, la glycolyse aboutit à la formation de deux pyruvates, consomme 2 ATP lors des réactions d'activation (réaction 1 et 3) et en produit 4 au cours des réactions 7 et 9. D'autre part, 2 molécules de NADH sont produites lors de la réaction 6.

Au total, la dégradation d'une molécule de glucose en pyruvate aboutit à la formation de deux pyruvates et le gain de 2 ATP et de 2 NADH.

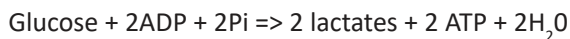
III. DESTINÉES DU PYRUVATE ET DU NADH

A. EN ANAÉROBIE

En absence d'oxygène, le pyruvate est réduit en lactate au niveau du cytosol par la lactico-déshydrogénase 5 (LDH5) en présence du NADH formé au cours de l'oxydation du 3-phospho-glycéraldéhyde en 1,3-disphosphoglycérate (réaction 6 de la glycolyse). Le NAD réoxydé peut à nouveau être réutilisé dans la glycolyse.



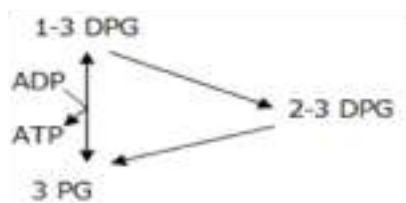
BILAN



La production d'acide lactique est constante dans les globules rouges à l'état physiologique.

En cas d'hypoxie (état de choc), tous les tissus se mettent provisoirement en glycolyse anaérobie et produisent le lactate. Le lactate sanguin est ensuite capté surtout par le foie et le cœur qui le transforme en pyruvate sous l'action de la LDH1 avec production de NADH. En cas d'une libération importante d'acide lactique (acide fort), il y a risque d'acidose métabolique lactique mortelle.

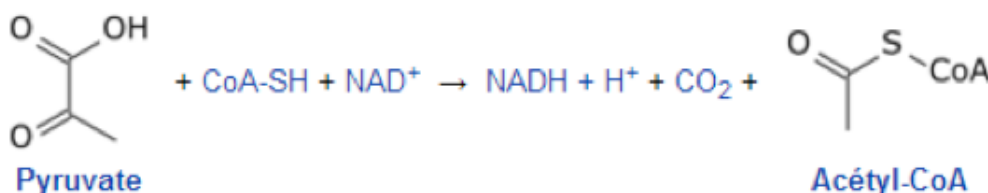
Dans les globules rouges, en cas d'un besoin supplémentaire en oxygène (fièvre, altitude...) la glycolyse est provisoirement détournée pour fournir un substrat le 2,3 diphosphoglycérate (2,3 DPG). Ce composé se combine à l'hémoglobine diminuant son affinité pour l'oxygène (libération augmentée d'oxygène par l'oxyhémoglobine). Ce composé est produit lors d'un shunt entre le 1-3 DPG et le 3 PG. En effet le 1-3 di PG sous l'action de la diphosphoglycérate mutase, est converti en 2,3 DPG. Le 2,3 DPG peut rejoindre de nouveau la glycolyse via le 3PG en présence de la 2.3 diphosphoglycérate phosphatase.



B. EN AÉROBIE

-DESTINÉE DU PYRUVATE

En présence d'oxygène, le pyruvate passe dans la mitochondrie et subit une décarboxylation oxydative en acétylCoA grâce à un complexe enzymatique : la pyruvate déshydrogénase qui fonctionnent avec 5 coenzymes : TPP, AL, CoA, FAD



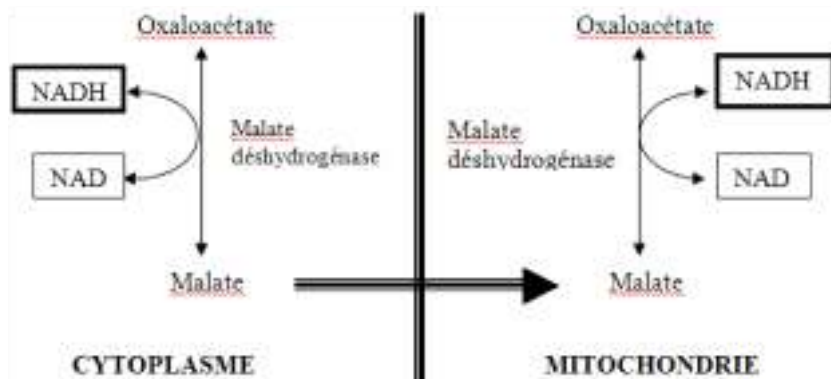
et NAD (CoA et NAD étant des cosubstrats). L'acétylCoA rejoint ensuite le cycle de Krebs.

-DESTINÉE DU NADH CYTOSOLIQUE

Le NADH cytoplasmique ne traverse pas librement la membrane mitochondriale. Un système de navettes permet d'obtenir l'équivalent de cette molécule à l'intérieur de la mitochondrie. Deux navettes sont décrites :

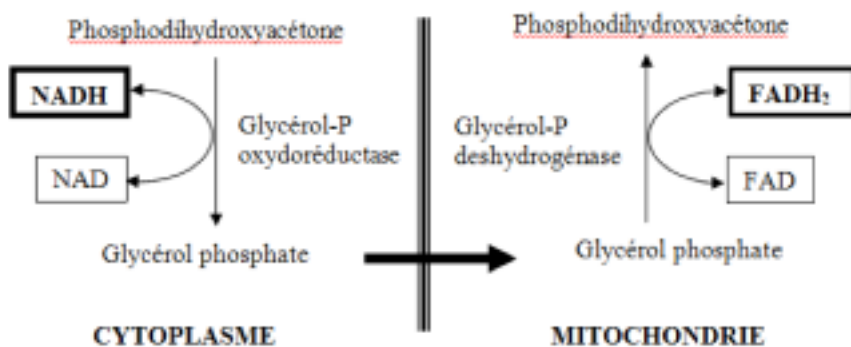
Navette malate oxalo-acétate

Au cours de cette navette, qui a lieu dans le foie et la plupart des tissus, la malate déshydrogénase catalyse la réduction de l'oxaloacétate en malate en utilisant le NADH disponible dans le cytoplasme. Le malate à son tour traverse librement la membrane mitochondriale. Dans la mitochondrie la malate déshydrogénase catalyse la réaction inverse de celle du cytoplasme et il y a restitution du NADH et de l'oxaloacétate. Tout se passe comme si le NADH cytoplasmique est transporté intégralement vers la mitochondrie.



Navette glycérol phosphate

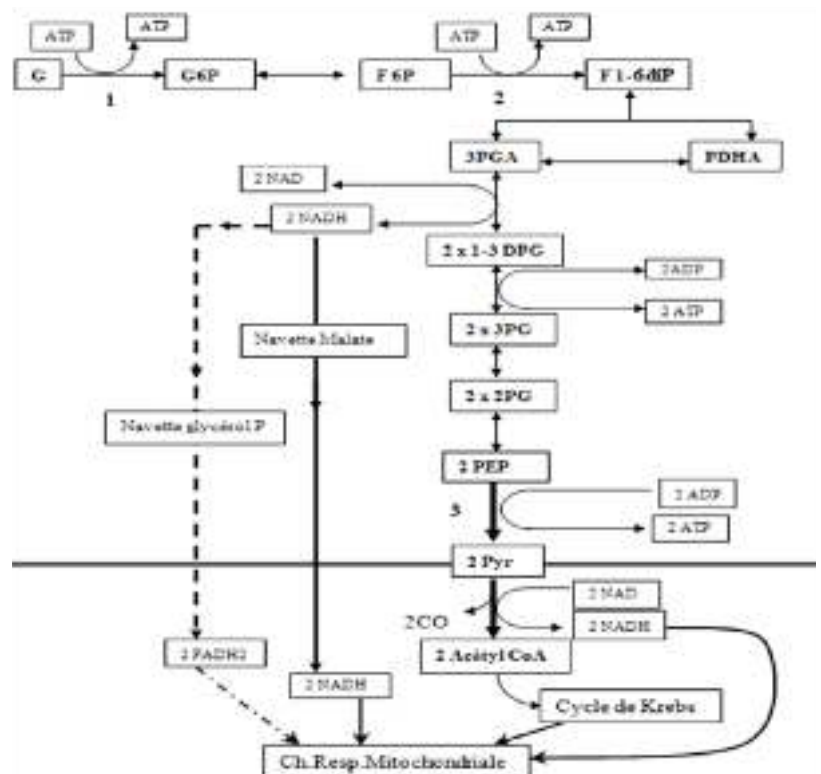
Cette navette est spécifique du muscle squelettique et du cerveau. Le NADH cytoplasmique est utilisé par une glycérol-phosphate oxydoréductase pour catalyser la transformation de la phosphodihydroxyacétone (PDHA) en glycérol-phosphate (glycérol-P). Ce dernier rentre librement dans la mitochondrie où il subit l'action d'une glycérolphosphate déshydrogénase à FAD. Le résultat se solde par la restitution de PDHA et l'obtention d'une molécule de FADH_2 . Le NADH cytoplasmique a été remplacé par un FADH_2 mitochondrial.



IV.BILAN DE LA GLYCOLYSE

Le schéma métabolique ci-dessous résume les étapes métaboliques suivies par une molécule de glucose qui se dégrade par la glycolyse suivie du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire.

L'oxydation totale d'une mole de glucose en aérobie se fait grâce à 6 moles d'oxygène et produit 6 moles de CO_2 , 38 moles d'ATP (foie et autres tissus), 36 moles d'ATP (muscle et cerveau) et dégage de la chaleur.



V. REGULATION DE LA GLYCOLYSE

La régulation de la glycolyse dépend de la quantité de glucose qui entre dans les tissus

A. REGULATION AU NIVEAU DE L'ENTRÉE CELLULAIRE DU GLUCOSE ET DE SA PHOSPHORYLATION

L'insuline favorise l'entrée du glucose dans tous les tissus en favorisant principalement l'expression de GLUT 4 (cellules adipeuses et musculaires) et secondairement de GLUT 1 et 3 (plupart des tissus).

- Dans la plupart des tissus, l'entrée du glucose dépend des besoins énergétiques et sa phosphorylation se fait par l'hexokinase. Cette enzyme a une forte affinité pour le glucose, elle est activée par des taux faibles de glucose et inhibée par des taux élevés de G6P.
- Dans le foie, le pancréas, le muscle et le tissu adipeux, l'entrée du glucose peut dépasser les besoins énergétiques de la cellule, car il sera utilisé dans des voies métaboliques spécialisées (synthèse de triglycérides dans l'hépatocyte et l'adipocyte, synthèse de glycogène dans l'hépatocyte et la cellule musculaire, sécrétion d'insuline par le pancréas). Dans ces tissus, l'entrée du glucose se fait par le biais de transporteurs membranaires de type GLUT2 au niveau du foie et du pancréas (indépendant de l'insuline) et GLUT4 dans la cellule musculaire et adipeuse (dépendant de l'insuline). GLUT 2 et accessoirement GLUT4 fonctionnent à des concentrations élevées de glucose sanguin.

Dans le foie et le pancréas (cellule bêta), la phosphorylation du glucose se fait par la glucokinase. Cette enzyme a une faible affinité pour le glucose, elle est activée par des taux élevés de glucose et elle n'est pas inhibée par des taux élevés de G6P.

B. RÉGULATION AU NIVEAU DE LA VOIE DE LA GLYCOLYSE

La régulation de la glycolyse se fait au niveau des réactions irréversibles catalysées par l'hexokinase ou la glucokinase, la PFK1 et la pyruvate kinase, la PFK1 étant l'enzyme régulateur la plus importante. C'est une enzyme allostérique activée par les taux élevés d'AMP et inhibée par les taux élevés d'ATP et secondairement de citrate. L'inhibition de la PFK1 conduit à une augmentation de G6P qui inhibe à son tour l'hexokinase.

Concernant la pyruvate kinase, c'est une enzyme allostérique qui est inhibée par les taux élevés d'ATP, d'acétylCoA et d'alanine. Inversement elle est activée par le Fructose 1-6di phosphate.

Dans le foie et le tissu adipeux, le F6P en excès est transformé par la PFK2 en Fructose2-6 bisphosphate. Ce dernier est un puissant activateur allostérique de la PFK1 et s'oppose à l'effet inhibiteur de l'ATP sur la PFK1.

L'insuline stimule les enzymes clés de la voie de la glycolyse.

ÉVALUATION FORMATIVE

Ex1 : Identifier les enzymes de la glycolyse impliquées dans les réactions de phosphorylation.

Ex2 : Indiquer les réactions de la glycolyse faisant intervenir le couple NAD/NADH

Ex3 : Dans un système cellulaire dépourvu de phosphotriose isomérase, indiquer le bilan énergétique (en nombre d'ATP) de la dégradation du glucose en lactate.

Ex4 : Écrire la voie métabolique et le compartiment cellulaire où se déroulent les transformations métaboliques suivantes :

pyruvate	→	lactate
pyruvate	→	acétyl CoA

Ex5 : le NADH cytoplasmique traverse la mitochondrie selon deux navettes différentes. Décrire en précisant enzymes et coenzymes la navette qui se solde par une perte d'énergie

Ex6 : Schématiser les voies métaboliques et calculer le bilan énergétique en nombre d'ATP de la dégradation totale en CO_2 , H_2O des produits suivants :

Glucose dans le muscle.

Acide diphosphoglycérique dans le foie

Acide lactique dans le foie

PDHA dans le muscle.

VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

PLAN

- I. Généralités
- II. Étapes
- III. Bilan
- IV. Intérêt

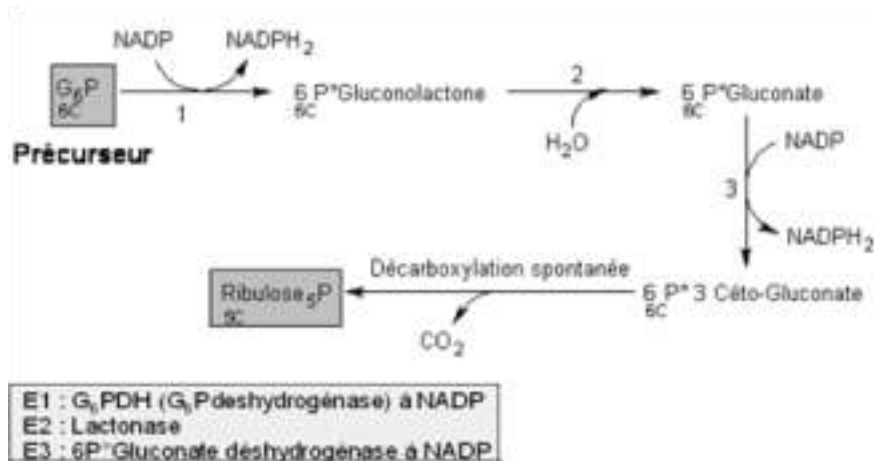
I. GÉNÉRALITÉS

La voie des pentoses phosphate (VPP) est une voie ubiquitaire non énergétique qui a lieu essentiellement dans le cytoplasme des cellules du tissu adipeux, du foie, du cortex surrénalien, des érythrocytes et des glandes mammaires en lactation. Cette voie n'exige pas d'O₂. 25 % du glucose sanguin total entre dans la voie des pentoses phosphate, les 75 % qui restent poursuivent la glycolyse.

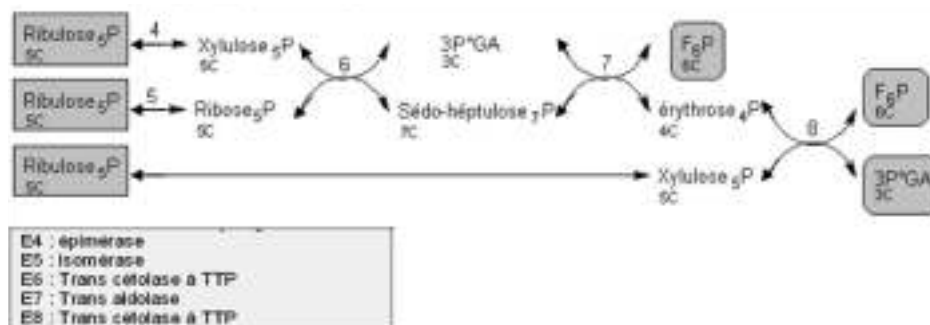
II. ÉTAPES

- ÉTAPES OXYDATIVES

Chaque mole de Glu 6P fournit une mole de Ribulose 5 P



- ETAPES NON OXYDATIVES utilisent 3 ribuloses 5P pour former 2 Fructoses 6P et un 3phospho glycéraldéhyde



III. BILAN

Le bilan énergétique est nul si on part du G6P (NADPH₂ ne peut pas être convertie en ATP.)

Bilan réactionnel de la partie oxydative



Bilan réactionnel de la partie non oxydative

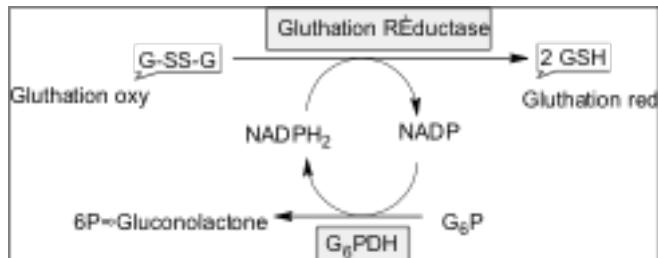


Bilan réactionnel global



IV. INTÉRÊT

- Le ribose 5P nécessaire à la synthèse des acides nucléiques.
 - Le $NADPH_2$ est nécessaire à la synthèse des acides gras, des hormones stéroïdes et du cholestérol.
- Le $NADPH_2$ est le coenzyme de la Glutathion réductase



Un déficit en G6PDH se traduit par un déficit en $NADPH_2$ nécessaire à la régénération de la forme GSH. Le déficit en GSH provoque une anémie hémolytique (destruction des hématies par accumulation du peroxyde H_2O_2 au niveau de leur membrane.)

NÉOGLUCOGENÈSE

PLAN

I. Généralités

II. Étapes

III. Régulation

IV. Anomalies

I. GENERALITES

La néoglucogenèse est la biosynthèse du glucose à partir de composés non glucidiques. Elle se fait essentiellement dans le foie (et secondairement dans le rein). Les composés non glucidiques permettant la néoglucogenèse sont : le lactate, le glycérol, les acides gras à nombre impair de carbone (propionyl CoA) et les acides aminés (glucoformateurs). Les points d'entrée pour permettre la néoglucogenèse sont : le pyruvate, l'OAA, le Fumarate, le succinyl-CoA et l' α KG. La néoglucogenèse permet de réguler la glycémie (éviter l'hypoglycémie) afin d'assurer un approvisionnement en glucose pour les organes glucodépendants (cerveau, globules rouges).

II. ÉTAPES

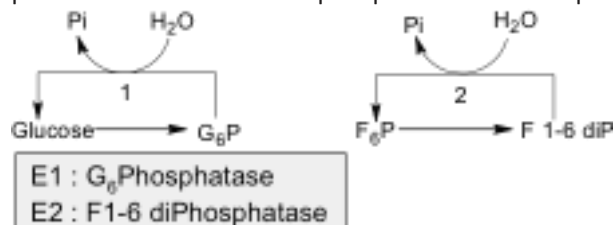
La néoglucogenèse suit en grande partie les étapes de la glycolyse à l'exception de 3 étapes qui sont irréversibles et qui doivent être contournées. Les réactions irréversibles en présence des enzymes de la glycolyse sont au nombre de 3 :

La 1^{ère} réaction de la glycolyse : $G \xrightarrow{\quad} G6P$

La 3^{ème} réaction de la glycolyse : $F_6P \xrightarrow{\quad} F1-6diP$

La dernière réaction de la glycolyse : $PEP \xrightarrow{\quad} Pyr$

La 1^{ère} et la 3^{ème} réaction de la glycolyse sont contournées de la façon suivante : grâce aux enzymes de la néoglucogenèse présentes dans le foie : G6 phosphatase et F1-6 diphosphatase.



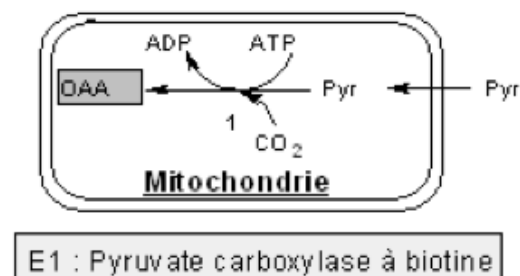
La dernière réaction de la glycolyse doit être contournée par l'OAA en 3 étapes et nécessite le passage dans la mitochondrie :

1^{ère} étape : Carboxylation du Pyr en OAA dans la mitochondrie.

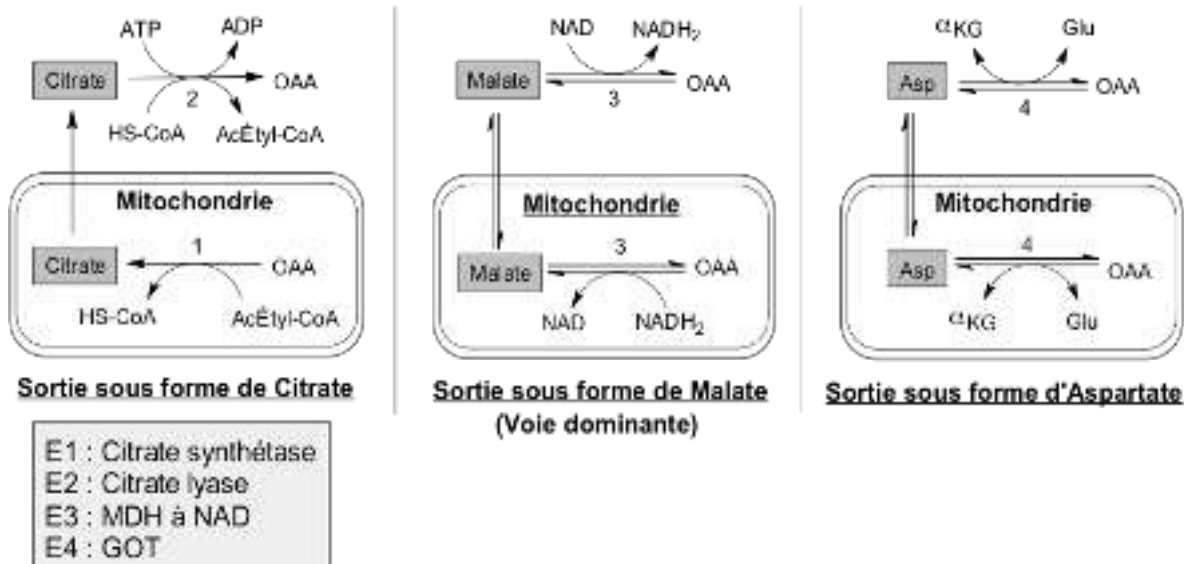
2^{ème} étape : Sortie de l'OAA vers le cytoplasme sous forme de Citrate, Malate ou Aspartate.

3^{ème} étape : Décarboxylation phosphorylante de l'OAA.

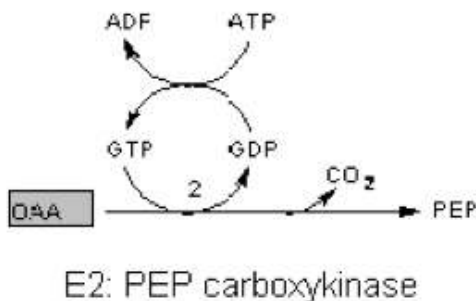
Étape 1 : Carboxylation du Pyr en OAA



Étape 2 : Sortie de l'OAA vers le cytoplasme sous forme de citrate, malate ou aspartate.

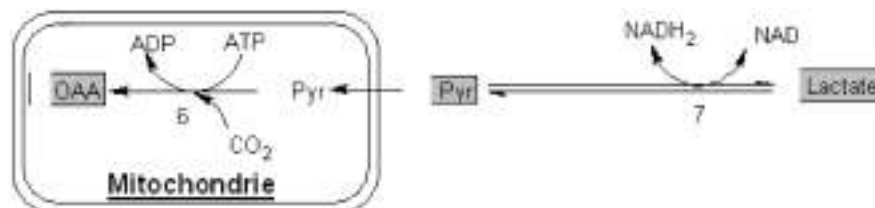


Étape 3 : Décarboxylation phosphorylante de l'OAA.



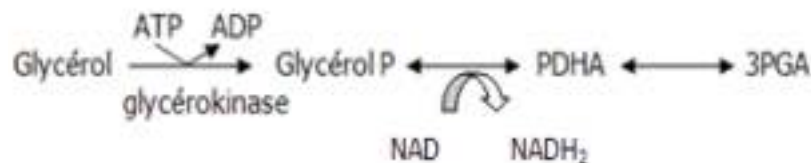
Néoglucogénèse à partir du pyruvate

Le lactate, les acides aminés qui sont dégradés en pyruvate (surtout Ala et secondairement Trp, Gly, Ser Cys) rejoignent la NGG par le biais de l'OAA.



L'OAA intra mitochondrial sortira selon l'étape 2 et se transformera en PEP selon l'étape 3.

Néoglucogénèse à partir du Glycérol



III. RÉGULATION

En cas de glucopénie intra cellulaire (jeune ou de diabète de type 1), la NGG est stimulée par l'augmentation des hormones hyperglycémiantes surtout glucagon et cortisol et la baisse de l'insuline. En effet, cet état hormonal favorise la protéolyse => acides aminés glucoformateurs surtout alanine

lipolyse => surtout glycérol et acides gras impairs (=> acide propionique => succinylCoA)

De plus, les enzymes clés de la néoglucogénèse sont induites par les hormones hyperglycémiantes.

Il est à noter que la NGG fait suite à la glycogénolyse hépatique.

La néoglucogenèse et la glycolyse sont coordonnées de façon opposée.

La pyruvate carboxylase catalyse une R° importante de la NGG. Elle est activée allostériquement par l'acétylCoA (provenant de la β oxydation des acides gras). De plus l'acétylCoA inhibe la PDH.

Le glucagon inactive la PFK2. IL s'en suit successivement une diminution de la teneur en F2,6 biP, une inactivation de la PFK1 (inhibition glycolyse), une levée de l'inhibition de la F1-6 biphosphatase. L'augmentation du F6P entraîne une augmentation de G6P. La glucose 6 phosphatase activée permet la sortie du glucose.

IV. ANOMALIES DE LA NÉOGLUCOGENÈSE

Un défaut de NGG est synonyme d'hypoglycémie. Ce défaut peut être acquis ou héréditaire. Les maladies acquises sont essentiellement dues à l'insuffisance hépatocellulaire (cirrhose hépatique) et à l'insuffisance surrénalienne (défaut de sécrétion de cortisol). Elles peuvent également être dues à des intoxications médicamenteuses (biguanide) ou toxiques (alcool) qui bloquent la formation du pyruvate à partir du lactate d'où l'association hypoglycémie et acidose lactique.

Les maladies héréditaires de la NGG s'observent principalement au cours du

- déficit en G6phosphatase (glycogénose type 1)
- défaut d'oxydation des acides gras par déficit en carnitine ou en Carnitine acyltransférase 1, ou en enzymes de la β oxydation...) => défaut d'acétylCoA et donc pas d'activation de la pyruvate carboxylase. Cela engendre un tableau caractéristique d'hypoglycémie et d'hypocétonémie.

ÉVALUATION FORMATIVE

VPP

Ex1 :

1-Indiquer le lieu, les organes et les conditions de déroulement de la voie des pentoses phosphate, en précisant le pourcentage de la fraction du glucose intéressé par cette voie.

2- Indiquer le schéma métabolique complet de cette voie.

[illegible]

3- Déterminer le bilan réactionnel et énergétique en nombre d'ATP

4- Quels sont les intérêts de cette voie ?

Ex2 :

Du ribulose5P est incubé en présence d'un extrait de cellules hépatiques riches en enzymes de la glycolyse et celle de la voie des pentoses phosphate. L'expérience met en évidence en fonction du temps l'apparition de plusieurs métabolites, dont les suivants :

$T_1 \rightarrow$ Xylulose5P

$T_2 \rightarrow$ F1-6diP

$T_3 \rightarrow$ Pyruvate

$T_n \rightarrow$ CO_2 , H_2O , ATP

1- En vous référant aux données ci-dessus, monter par un schéma métabolique la voie de dégradation complète qui a conduit du Ribulose₅P au CO_2 et H_2O dans ces conditions.

2- Quel est le bilan énergétique en nombre d'ATP de cette voie ?

NGG

Ex1 :

1- Donner la définition de la néoglucogenèse. Indiquez les organes qui effectuent cette voie métabolique.

2- Énumérer les composés non glucidiques à partir desquels s'effectue la NGG ainsi que les points d'entrée de cette voie métabolique.

Ex2 :

1- Représenter le schéma métabolique permettant la néoglucogenèse à partir du lactate et du glycérol.

[illegible]

2- Calculer le bilan énergétique en ATP pour la formation d'une molécule de glucose à partir du Lactate si la sortie cytoplasmique de l'OAA se fait sous forme de citrate puis à partir du Glycérol.

MÉTABOLISME DU GLYCOGÈNE

PLAN

- I. Généralités
- II. Synthèse du glycogène
- III. Dégradation du glycogène
- IV. Régulation du métabolisme
- V. Glycogénoses

I. GÉNÉRALITÉS

Le glycogène hépatique et musculaire constitue la forme de stockage du glucose. Le glycogène hépatique sert au maintien de la glycémie particulièrement entre les repas. La teneur du glycogène hépatique est d'environ 150 g après un repas, diminue environ de moitié après une nuit de jeûne et est presque épuisée après un jeun de 12 à 18 H. Le glycogène musculaire est une source immédiate disponible de glucose pour la glycolyse. La quantité de glycogène stockée est limitée, contrairement aux triglycérides du tissu adipeux. Son accumulation tissulaire est responsable de maladies appelées glycogénoses.

II. SYNTHÈSE DU GLYCOGÈNE OU GLYCOGÉNOGÈNE

1) ACTIVATION DU GLUCOSE6P EN UDPG

Après son entrée cellulaire, le glucose est phosphorylé en Glucose6P, carrefour métabolique de toutes les voies d'utilisation du glucose. Cette R° est catalysée par la glucokinase dans le foie et par l'hexokinase dans le muscle. La voie de synthèse du glycogène démarre par l'isomérisation du G6P en G1P, en présence de phosphoglucose mutase. Le G1P est ensuite activé en UDPG. La réaction est catalysée par la G1P uridylyl transférase.

2) ÉLONGATION

La glycogène synthase catalyse la formation d'une liaison glycosidique entre le C1 de l'UDPG et le C4 d'un résidu de glucose terminal du glycogène avec libération d'UDP. Une amorce de glycogène doit être présente pour démarrer cette R°. L'amorce se forme sur une protéine glycosylée par l'UDPG sur un résidu Tyrosine : la Glycogénine. Cette dernière a une activité auto glycosylante. C'est ainsi qu'elle accroche des résidus glucose (au nombre de 7) associés par des liaisons 1-4 pour former une courte chaîne servant de substrat pour la glycogène synthase.

3) RAMIFICATION

L'enzyme branchante : amylo 1-4 \rightarrow 1-6 transglucosidase détache une partie (6 à 7 unités) de la chaîne principale qui doit comporter au moins 10 résidus, pour la greffer par son extrémité réductrice sur le C6 d'un des résidus de glucose de la même chaîne. Ainsi les ramifications de la molécule de glycogène vont se multiplier au fur et à mesure que s'y attachent des résidus de glucose sous l'action combinée de la glycogène synthase et de l'enzyme branchante.

Les liaisons α -1-6 ont un double intérêt : elles augmentent la solubilité du glycogène et permettent d'augmenter le nombre d'extrémités non réductrices à partir desquelles s'effectueront les réactions de synthèse et de dégradation.

III. DÉGRADATION DU GLYCOGÈNE : GLYCOGÉNOLYSE

La dégradation du glycogène s'effectue en 2 étapes et nécessite 3 activités enzymatiques.

1/ - COUPURE DES LIAISONS α 1-4

La coupure des liaisons α 1-4 en présence de Pi (phosphorolyse) est catalysée par la glycogène phosphorylase (enzyme à PPL). La réaction se répète de proche en proche et s'arrête 3-4 résidus de glucose avant une ramification α 1-6.

2/- COUPURE DES LIAISONS α 1-6.

La coupure des liaisons 1-6 nécessite 2 activités enzymatiques :

- une activité amylo 1-4 \rightarrow 1-4 transglucosidase, qui va rendre les liaisons α 1-6 accessibles
- une activité une α 1-6 glucosidase qui va hydrolyser les liaisons α 1-6.

Ces 2 activités enzymatiques distinctes font partie d'une même protéine bifonctionnelle : l'enzyme débranchante. L'hy-

drolyse des liaisons α 1-6 conduit d'une part à la libération d'un résidu glucose et d'autre part au reste de la molécule. L'enlèvement de la ramification rend accessible le reste de la chaîne et la phosphorylyse peut alors se poursuivre jusqu'à la prochaine liaison α 1-6.

Au total, les résidus de glucose qui étaient unis par des liaisons α 1-4 sont libérés sous forme de G1P (environ 93 %), ceux qui étaient unis par des liaisons α 1-6 (environ 7 %) sont libérés sous forme de glucose libre.

Au niveau du foie et du muscle, le G1P est converti en G6P grâce à une isomérase. Au niveau hépatique, le G6P est converti en glucose sous l'action de la Glucose 6 phosphatase. Le glucose libre peut quitter la cellule et rejoindre la circulation sanguine. Au niveau du muscle, le G6P s'engage dans la glycolyse pour générer un gain d'énergie essentiellement en anaérobiose.

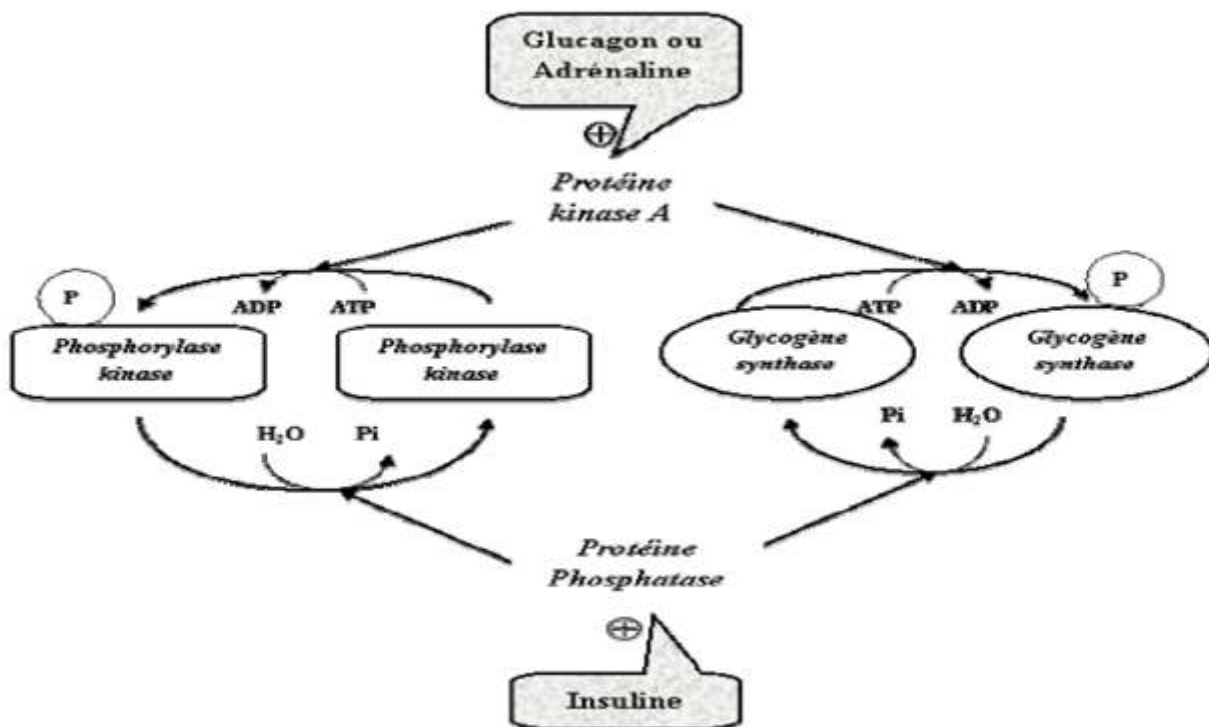
IV. RÉGULATION DU MÉTABOLISME DU GLYCOGÈNE

Les 2 enzymes au niveau desquelles s'effectue le contrôle du métabolisme du glycogène sont la glycogène synthase et la glycogène phosphorylase. Leur activité est régulée par des modifications covalentes (phosphorylation/déphosphorylation réversible) en réponse à l'action d'hormones ainsi que par des mécanismes allostériques.

CONTRÔLE HORMONAL

En cas d'hypoglycémie, le glucagon au niveau du foie active une protéine kinase dépendante de l'AMPc qui phosphoryle la glycogène phosphorylase et la glycogène synthase et inactivent la protéine phosphatase-1 (via l'inhibiteur -1). La glycogène phosphorylase est alors activée (forme a) et la glycogène synthase inactivée (forme b) ce qui est en faveur de la glycogénolyse. Il en est de même au niveau du foie et du muscle en cas de stress (crainte, excitation, hémorragie, hypoxie, hypoglycémie...), sous l'action de l'adrénaline.

Dans la situation métabolique opposée (hyperglycémie), l'insuline augmente la capacité de synthèse du glycogène hépatique et musculaire en activant la protéine phosphatase1 qui déphosphoryle glycogène synthase et glycogène phosphorylase.



L'insuline favorise aussi l'activité de la phosphodiesterase qui hydrolyse l'AMPc.

CONTRÔLE ALLOSTÉRIQUE

Au niveau du foie et du muscle, ATP et G6P exercent une inhibition allostérique sur la GG phosphorylase a.

Au niveau du foie, le glucose libre exerce aussi une inhibition allostérique sur la GG phosphorylase a.

Au niveau du muscle, l'AMP est un activateur de la phosphorylase b.

RÉGULATION PAR LE CALCIUM

Dans le muscle, le calcium peut aussi stimuler la dégradation du glycogène et renforcer la régulation hormonale. En effet dans le muscle en activité, une protéine la calmoduline fixe 4 ions Ca^{++} pour former un complexe calmoduline- Ca^{++} actif.

Ce complexe joue le rôle de modulateur allostérique. Il active la phosphorylase kinase qui elle-même active la glycogène phosphorylase.

V. GLYCOGENOSES

C'est un groupe de maladies héréditaires caractérisées par l'accumulation de glycogène normal ou anormal dans un ou plusieurs organes. Selon l'enzyme déficient, plusieurs types de glycogénoses (I à VII) ont été décrites. L'atteinte peut toucher sélectivement le foie, le muscle squelettique ou parfois tous les tissus.

Le foie est sélectivement touché dans le cadre

- de la glycogénose type I (maladie de Von Gierke) : déficit en G6 phosphatase.
- de la glycogénose type IV (maladie d'Anderson) : déficit en enzyme branchant.
- de la glycogénose type VI (maladie de Hers) : déficit en phosphorylase hépatique.

Les signes cliniques communs aux glycogénoses hépatiques sont l'hépatomégalie et l'hypoglycémie. D'autres signes peuvent s'associer comme l'hyperuricémie, l'acidose lactique et l'hyper triglycéridémie, quasi présents dans le type I.

Le muscle squelettique est touché sélectivement dans le cadre

- de la glycogénose type V (déficit de Mac Hardele) : déficit en phosphorylase musculaire
- de la glycogénose type VII (maladie de Tauri) : déficit en PFK1.

Le tableau comporte des crampes, une fatigue musculaire inhabituelle sans élévation des lactates, une rhabdomyolyse avec élévation sanguine des créatines kinases (CK) et une myoglobininurie.

Plusieurs tissus peuvent être touchés dans le cadre

- de la glycogénose type II (maladie de Pompe) : déficit en α -1 -4 glucosidase lysosomiale.
- de la glycogénose type III (maladie de Cori/Forbes) : déficit en α -1 -6 glucosidase avec accumulation d'un polysaccharide ramifié caractéristique (mêmes signes que le type I, mais moins accentué).

MÉTABOLISME DES PROTEOGLYCANES

I. BIOSYNTHÈSE

Dans un premier temps, la synthèse de la fraction protidique des protéoglycanes suit les mêmes étapes intracellulaires que toute synthèse protéique. Dans un deuxième temps, la synthèse de la part glycanique démarre dès que la chaîne peptidique nouvellement formée quitte le ribosome et arrive dans les citernes du réticulum endoplasmique. Elle débute par la synthèse des précurseurs des chaînes polysaccharidiques, mécanisme où intervient un nucléotide : l'acide uridine diphosphate ou UDP avec formation d'un UDP-sucre. Les sucres amenés sous forme liée aux nucléotides, s'accrochent ensuite à la fraction protidique d'une manière séquentielle, grâce à des glycosyl transférases spécifiques. Les radicaux sulfates sont secondairement greffés sur la chaîne polysaccharidique grâce à une sulfate transférase. Synthèse glycanique et sulfatation se font au cours du cheminement de la molécule du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi. La macromolécule ainsi synthétisée est ensuite libérée dans la matrice extra cellulaire par l'intermédiaire des vésicules golgiennes.

II. DÉGRADATION

Le catabolisme des protéoglycanes (PTG) commence dans la substance fondamentale par la dégradation de la partie protéique sous l'action de protéases. La chaîne glycanique ainsi séparée de la partie protéique est intégrée par pinocytose dans les cellules du tissu conjonctif (fibroblastes ou cellules sanguines du tissu conjonctif) où elle sera dégradée dans les lysosomes par des sulfatases, glucuronidases, iduronidases, N-acétyl glucosaminidases, N-acétyl galactosaminidases. L'acide hyaluronique est dégradé par des hyaluronidases.

Les produits de dégradation des GAG (environ 250 mg chaque jour chez un adulte) ne sont que très partiellement excrétés dans le plasma, puis dans l'urine, car une part importante des produits d'hydrolyse est réutilisée in situ pour de nouvelles synthèses.

III. ASPECTS PATHOLOGIQUES

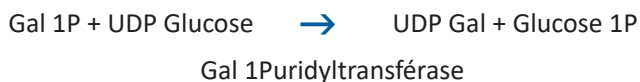
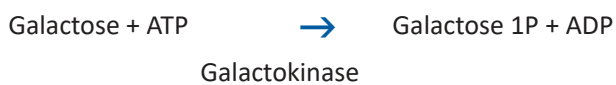
Les mucopolysaccharidoses (MPS) ou maladies de surcharge sont des maladies autosomiques récessives liées à un déficit enzymatique au niveau du catabolisme des GAG responsable de leur accumulation tissulaire lysosomale et à l'augmentation de leur élimination urinaire. Six types de MPS sont décrits. Chaque type correspond à un déficit enzymatique particulier et s'accompagne de l'accumulation tissulaire et de l'augmentation de l'élimination urinaire du GAG concerné par le déficit.

METABOLISME DES AUTRES OSES

La digestion des glucides provenant de l'alimentation apporte essentiellement du glucose, mais aussi d'autres hexoses (fructose, mannose, galactose...). Au niveau de la cellule hépatique, la majeure partie des hexoses est transformée en glucose (le foie est le seul organe à posséder les systèmes enzymatiques nécessaires pour réaliser la conversion des autres oses en glucose).

I. GALACTOSE

Le lactose, provenant du lait, est hydrolysé dans l'intestin par une lactase en galactose et en glucose. Après absorption intestinale, ces derniers rejoignent le foie par la veine porte. À ce niveau, le Gal est converti en Gal 1P lequel en présence d'UDP Glu donne l'UDP Gal et Glucose 1P selon les R° :



Destinée de l'UDP Gal :

- Biosynthèse de glycoprotéines
- Isomérisation en UDP glucose en présence d'épimérase (R° réversible)

Destinée du Glucose1P : isomérisation en G6P.

Les différentes cellules qui produisent des glycoprotéines ou du lactose sont dépendantes d'une synthèse endogène de galactose. Celui-ci est produit à partir d'UDP glucose qui par épimérisation donne l'UDP galactose.

Les déficiences enzymatiques de la voie du galactose ou galactosémies touchent essentiellement la galactokinase et l'uridyltransférase.

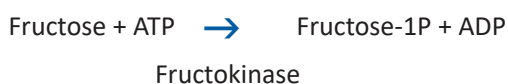
Le déficit en galactokinase est responsable d'une élévation de Gal. Ce dernier, sous l'action de l'aldose réductase, est converti en galacticol dont l'accumulation dans le cristallin cause la cataracte.

La déficience en uridyltransférase entraîne une accumulation de Gal1P, responsable au niveau du foie d'une insuffisance hépatique et au niveau du cerveau de problèmes mentaux.

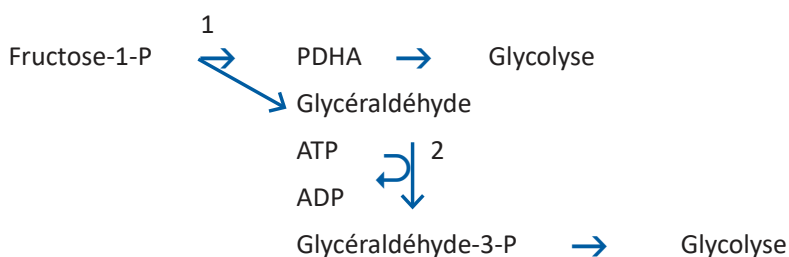
II. FRUCTOSE

La voie principale d'utilisation hépatique du fructose est la suivante :

- Formation du Fructose 1P



- Formation du PDHA et du 3 PGA



1 : Fructose-1P aldolase ; 2 : Triose kinase

- On décrit chez l'homme deux affections :

- La fructosurie essentielle due à une carence en fructokinase.
- L'intolérance au fructose suite à une déficience en fructose -1-P-aldolase.

Le fructose est produit dans les vésicules séminales à partir du glucose, les spermatozoïdes se nourrissant principalement de fructose. Deux enzymes assurent cette production : une réductase et une déshydrogénase.



Chez les diabétiques en hyperglycémie, le sorbitol s'accumule particulièrement dans les neurones et dans le cristallin ce qui favorise l'apparition de neuropathies et/ou de cataracte.

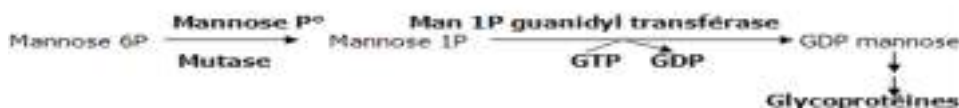
Sorbitol et Fructose servent de sucre de remplacement pour les diabétiques, car ils sont métabolisés de façon indépendante de l'insuline. Le sorbitol est converti en fructose avant de rejoindre la glycolyse.

III. MANNOSE

Le mannose est l'épimère du glucose en C2. Il est phosphorylé en Mannose 6P en présence d'hexokinase et d'ATP selon la R° :



Le mannose 6P est utilisé dans la synthèse des glycoprotéines selon les R° :



S'il n'est pas utilisé pour la biosynthèse des glycoprotéines, il peut être isomérisé en F6P grâce à une mannose phosphate isomérase rejoignant ainsi la voie de la glycolyse.



ÉVALUATION FORMATIVE

Ex1. Expliquer le mécanisme d'action des enzymes suivants intervenant dans le métabolisme du glycogène : - La glycogène synthase -L'enzyme branchante- La glycogène phosphorylase - L'enzyme débranchante.

Ex2 Indiquer pour les glycosaminoglycanes :

A. les enzymes intervenant dans leur synthèse

B. leur lieu de dégradation dans la cellule

C. leur destinée en cas de déficit héréditaire de leur dégradation

Ex3 :

A. Quel est le plus important organe où se fait le métabolisme des oses ?

B. Quelles sont les étapes du métabolisme hépatique des oses suivants : Galactose, Mannose, Fructose

PCEM1

THÈME II

**LA CELLULE : STRUCTURE ET FONCTIONS
BIOCHIMIE METABOLIQUE**

MÉTABOLISME DES LIPIDES

**MÉTABOLISME DES ACIDES GRAS
MÉTABOLISME DES CORPS CÉTONIQUES
MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL
MÉTABOLISME DES PHOSPHOLIPIDES**

BIOSYNTHÈSE DES ACIDES GRAS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1) Décrire les différentes étapes de la biosynthèse des acides gras
- 2) Établir le bilan de la biosynthèse de l'acide palmitique
- 3) Décrire la régulation de la biosynthèse des acides gras

PLAN

I. BIOSYNTHÈSE DES ACIDES GRAS SATURÉS

- A. Biosynthèse de l'acide palmitique
- B. Bilan de la biosynthèse de l'acide palmitique
- C. Régulation
- D. Devenir de l'acide palmitique
 1. Incorporation dans les Triglycérides
 2. Elongation
 3. Désaturation

II. BIOSYNTHÈSE DES ACIDES GRAS INSATURÉS

III. BIOSYNTHÈSE DES GLYCÉROPHOSPHOLIPIDES

IV. BIOSYNTHÈSE DES SPHINGOLIPIDES

I. BIOSYNTHÈSE DES ACIDES GRAS SATURÉS

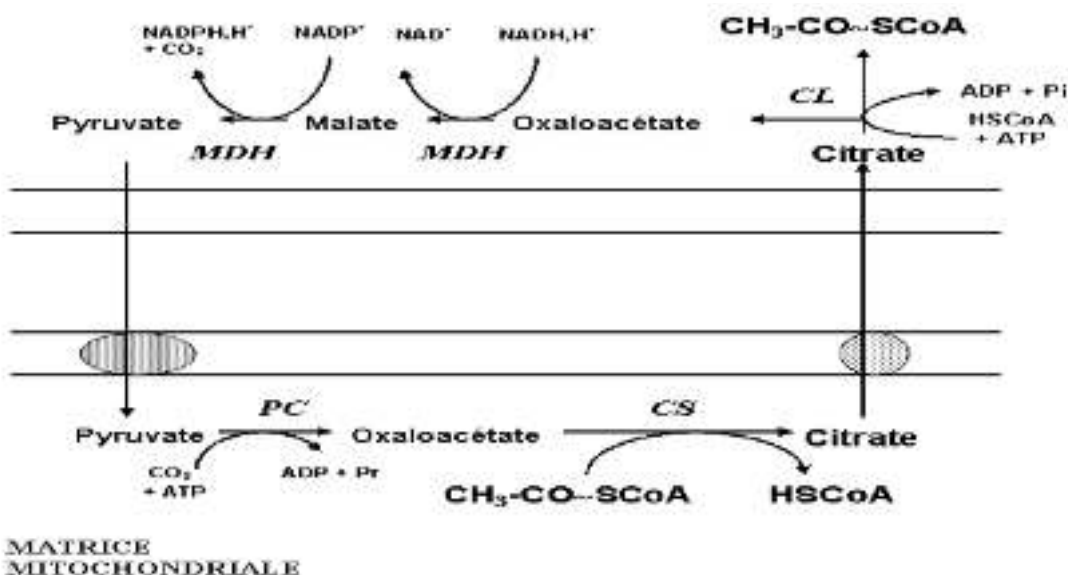
Le principal acide gras (AG) saturé synthétisé est l'acide palmitique (C16 : 0). Sa synthèse est cytosolique et s'effectue surtout dans le foie et le tissu adipeux. La biosynthèse des AG saturés à plus longue chaîne ou d'AG insaturés s'effectue toujours à partir d'acide palmitique ; les AG à nombre impair n'étant pas synthétisés.

La source de carbone dans la biosynthèse des acides gras est l'acétyl-CoA. Ce dernier provient essentiellement de la décarboxylation oxydative du pyruvate issu de la glycolyse.

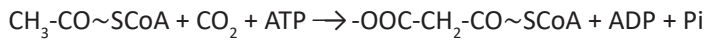
A. BIOSYNTHÈSE DE L'ACIDE PALMITIQUE

Elle s'effectue au niveau d'un complexe multienzymatique, l'acide gras synthase. Cette biosynthèse étant cytosolique, elle nécessite le transfert du radical acétyl de la mitochondrie vers le cytosol. Ce transfert est réalisé par la navette citrate.

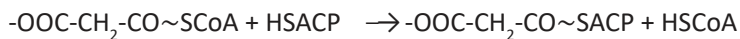
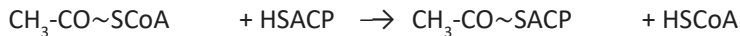
Navette citrate assurant le transfert de l'acétylCoA de la mitochondrie vers le cytosol.



L'étape initiale de la synthèse des AG est la formation du malonylCoA. La réaction est catalysée par l'acétyl-CoA carboxylase (coenzyme biotine).

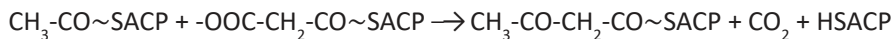


1. Transfert des radicaux acétyle et malonyle sur le HSACP de l'AG synthase

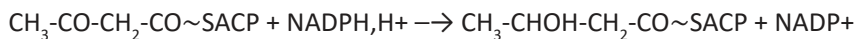


2. Condensation de l'acétyl-ACP et du malonyl-ACP

L'acétyl-ACP est le substrat accepteur. Le malonyl-ACP joue le rôle de donneur. La R° est catalysée par l'acétoacétyl-ACP synthase (acyle malonyl enzyme condensante)

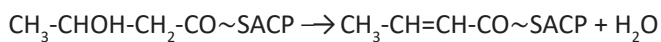


3. Réduction de l'acétoacétyl-ACP en β-hydroxybutyryl-ACP



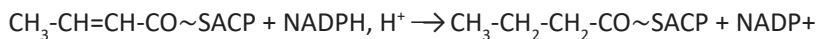
La R° est catalysée par l'acétoacétyl-ACP réductase.

4. Déshydratation du β-hydroxybutyryl-ACP en 2- enoyl-ACP



L'enzyme est la β-hydroxyacyl-ACP déshydratase

5. Réduction de la double liaison



L'énoyl-ACP est réduit en butyryl-ACP par l'énoyl-ACP réductase à NADPH, H+

La séquence des 4 dernières réactions : condensation, réduction, déshydratation et réduction constitue un tour d'élongation, les 4 R° se déroulant alors que l'AG est fixé sur l'AG synthase. Il se forme ainsi un acyl-ACP dont le groupement acyle comporte 4 atomes de carbones : le butyryl-ACP qui est soumis à un nouveau cycle d'élongation. Pour cela, le groupement acyle est transféré sur l'enzyme condensante. Un nouveau groupement malonyle se fixe sur l'ACP. Le groupement acyle est transféré de l'enzyme condensante sur le malonyle fixé sur l'ACP. Il se forme un dérivé à 6 atomes de carbones. Ainsi, à chaque tour d'élongation est incorporé un nouveau chaînon bicarboné et la synthèse se poursuit jusqu'à la formation de palmityl-ACP dont la liaison thioester est clivée par la palmityl-thioestérase libérant ainsi l'acide palmitique.

B. BILAN

La biosynthèse nécessite de l'énergie apportée par l'ATP, du NADPH, H+ (VPP) et de l'acétyl-CoA. Sept tours sont nécessaires pour la synthèse de l'acide palmitique.

Bilan :



C. RÉGULATION

Une alimentation riche en glucides et/ou lipides déclenche la mise en réserve de l'énergie sous forme de glycogène ou de triglycérides. Les capacités de l'organisme à stocker les glucides sous forme de glycogène au niveau du foie et du muscle sont limitées. Par contre les capacités de l'organisme à stocker les TG dans le tissu adipeux sont illimitées.

L'enzyme clé de la biosynthèse des AG est l'acétylCoA carboxylase (enzyme allostérique). Elle est

- activée par le citrate à concentration élevée (qui provient de la mitochondrie et qui assure le transport des acétyles issus de la glycolyse).
- inhibée par le palmityl-CoA à concentration élevée dans le cytosol, suite à une diminution de son estérification par le glycérolP (diminution de la glycolyse) ou suite à une augmentation de la lipolyse. Le palmityl-CoA inhibe également le transport du citrate de la mitochondrie au cytosol diminuant ainsi l'activation allostérique de l'acétylCoA carboxylase.

Parallèlement, l'activation de l'acétylCoA carboxylase va de pair avec celle de la PDH. Celle-ci est également inhibée par un taux élevé de palmitylCoA, mais aussi par un rapport élevé NADH/NAD.

L'insuline (stimulée par l'état nourri),

- inhibe la lipolyse au niveau du tissu adipeux (diminution de l'afflux des AGL vers le foie)
- active la glycolyse (en activant la PDH)
- active la lipogénèse au niveau du tissu adipeux (synthèse de TG à partir du glucose et d'AG provenant des TG circulant exogènes des chylomicrons et endogènes des VLDL). En effet l'insuline favorise l'entrée du glucose/GLUT4 dans la cel-

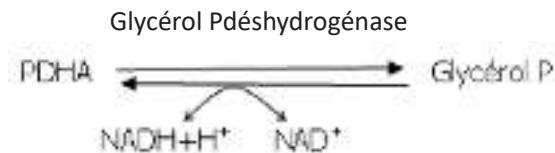
- lule adipeuse et active la lipoprotéine (LpL), enzyme ancrée à la surface des cellules endothéliales qui hydrolyse les TG des chylomicrons et des VLDL. Seuls les AG libérés sont incorporés dans la cellule adipeuse où ils seront estérifiés sur un glycérolP provenant de la glycolyse (absence de glycérolkinase dans le tissu adipeux).
- active la VPP (qui génère du NADPH).

D. DESTINÉES DE L'ACIDE PALMITIQUE

1-SYNTÈSE DES TRIGLYCÉRIDES

Les triglycérides (graisses neutres) sont synthétisés dans le foie, les cellules adipeuses et intestinales à partir de glycérolP et d'acides gras saturés.

-Origines du glycérol P



Au niveau du tissu adipeux, cette réaction est l'unique source de L-glycérol P du fait de l'absence de glycérolkinase dans ce tissu. Dans le tissu hépatique, par contre, la glycérolkinase permet la phosphorylation du glycérol en glycérol P.

-Étapes

Elle comporte 3 étapes :

- La synthèse de l'acide phosphatidique
- La déphosphorylation de l'acide phosphatidique en diglycéride
- L'estérification de la fonction alcool

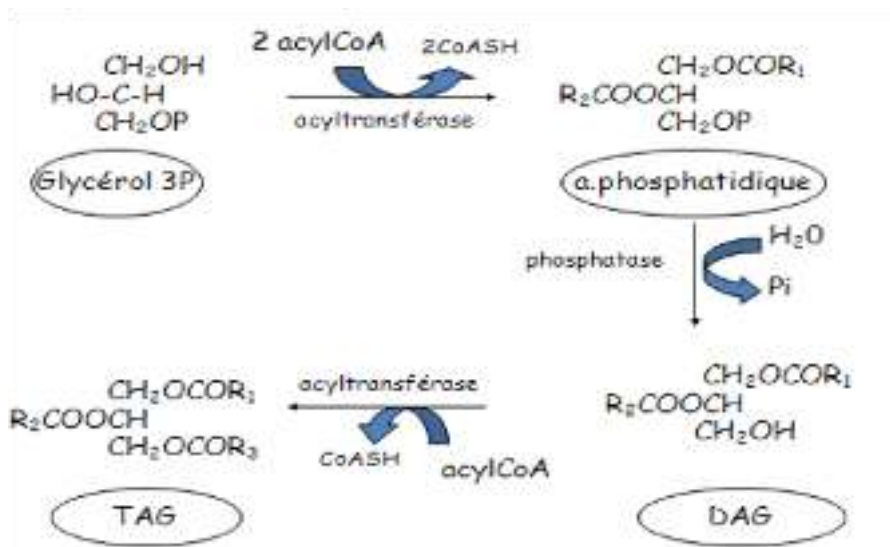
-Synthèse de l'acide phosphatidique

Les deux réactions d'estérification sont catalysées par une acyltransférase, l'AG étant l'acide palmitique (C16 : 0).

-Formation du diacylglycérol

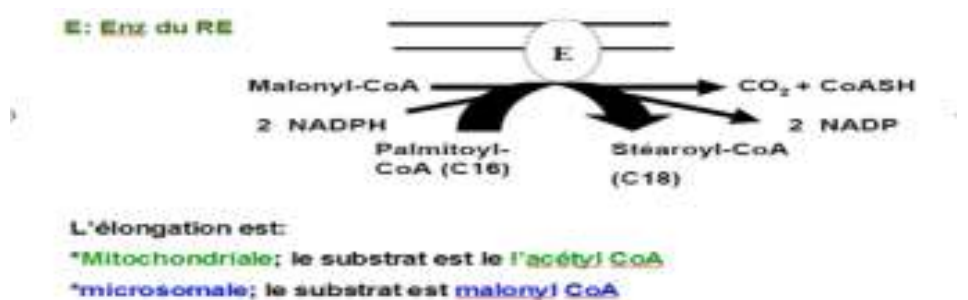
L'acide phosphatidique est déphosphorylé pour former le diacyl glycérol. La réaction est catalysée par une phosphatase.

- Estérification de la 3^{ème} fonction alcool libre du diglycéride catalysée par une acyltransférase, l'AG étant principalement l'acide palmitique.



2. ÉLONGATION

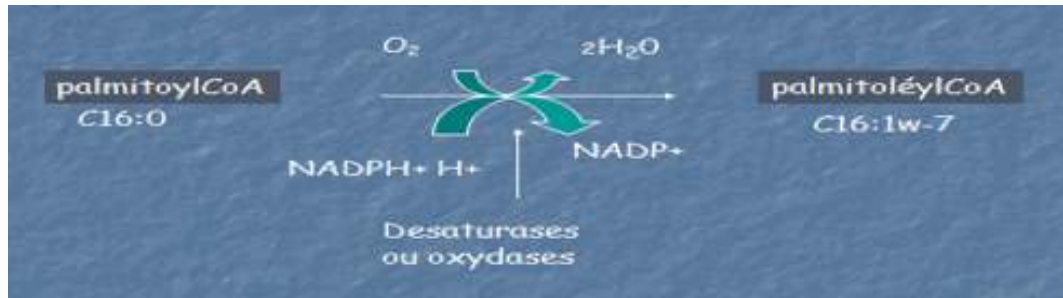
Il existe 2 systèmes d'élongation de l'acide palmitique par addition successive de chaînon bicarbone, l'un est mitochondrial (malonyl-CoA) l'autre microsomial (acétyl-CoA).



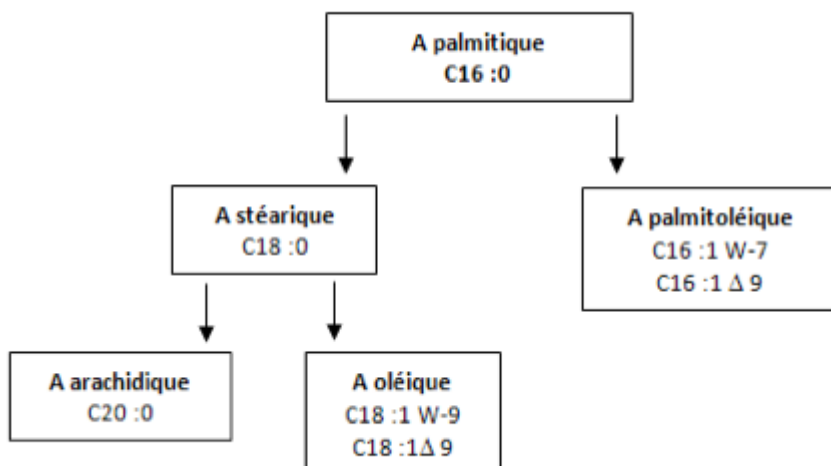
L'acide stéarique peut ensuite subir à nouveau une élongation et donner l'acide arachidique C20 : 0... Le cerveau peut synthétiser, à partir de l'acide stéarique (C18 : 0), par des réactions d'élongation, des AG saturés plus longs (AGLC et AGTLC) particulièrement le C22:0 et le C24:0 qui sont particulièrement présents dans les sphingolipides.

3. DESATURATION

Le palmitoylCoA peut subir une désaturation et donner le palmitoléylCoA selon la R° suivante

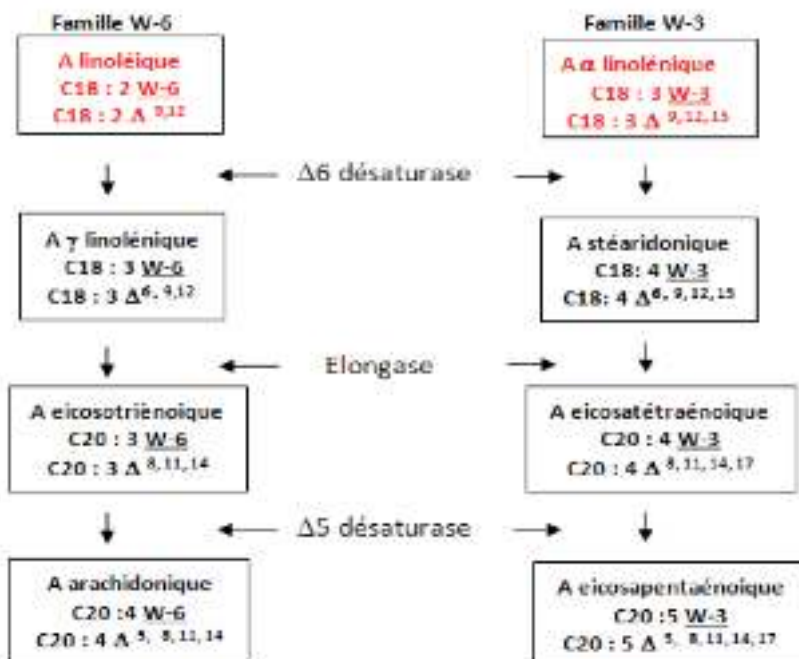


De même, après élongation de l'acide palmitique, l'acide stéarique obtenu (C18 : 0) peut également subir une désaturation et donner l'acide oléique C18 : 1W-9.



II.BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS INSATURÉS

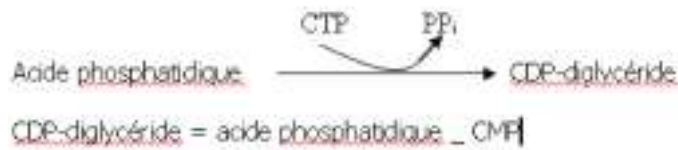
Leur biosynthèse s'effectue à partir de 2 AG essentiels l'acide linoléique C18 : 2 W6 et l'acide α linolénique (C18 : 3 W3) sous l'action de désaturases (nécessitant O_2 et NADPH) et d'élongases agissant dans un ordre séquentiel pour générer respectivement les familles d'AG polyinsaturés W3 et W6.



III. BIOSYNTHESE DES GLYCÉROPHOSPHOLIPIDES

Ils sont synthétisés par tous les tissus. Ce sont des éléments essentiels des structures membranaires. Leur biosynthèse se fait au niveau du réticulum endoplasmique à partir d'un composé activé : le CDP diglycérade où l'AG1 est généralement saturé et l'AG2 insaturé.

→ Synthèse du CDP-diglycérade



→ Le CDP-diglycérade réagit avec une molécule de sérine pour former la phosphatidyl-sérine.



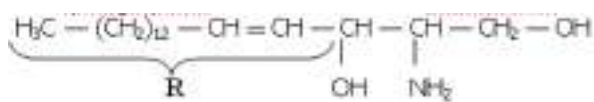
→ La phosphatidylsérine, par décarboxylation et en présence de PAL, se transforme en phosphatidyléthanolamine (= céphaline).

→ La phosphatidyléthanolamine est ensuite méthylée 3 fois sur sa fonction amine pour former la phosphatidylcholine (= lécithine). Le donneur des méthyles dans ces réactions est la S-adénosylméthionine.

Le surfactant pulmonaire est une sécrétion possédant des propriétés tensioactives importantes qui empêchent l'affaissement des alvéoles. L'activité du surfactant est largement attribuée à la présence d'un phospholipide : la dipalmitoyl-phosphatidylcholine synthétisée peu avant la naissance (enfants nés à terme). La déficience en surfactant pulmonaire dans les poumons des enfants nés avant terme donne naissance au syndrome de la détresse respiratoire.

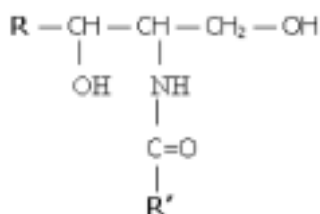
IV. BIOSYNTHESE DES SPHINGOLIPIDES

Les sphingolipides dérivent tous d'un amino-alcool en C_{18} = la sphingosine.



A. BIOSYNTHESE DES SPHINGOMYELINES

Dans un premier temps, la sphingosine est N-acylée par un acide gras saturé (généralement en C_{24}) pour donner la céramide (N-acyl-sphingosine)



$\text{R}' = \text{lignoceryl-CoA}$

Dans un 2^{ème} temps, un groupement phosphorylcholine est greffé à l'aide de la CDP-choline sur la céramide pour former une sphingomyéline.

Céramide + CDP-choline → sphingomyéline + CMP

B. BIOSYNTHESE DES SPHINGOSIDOLIPIDES

-CÉRÉBROSIDES

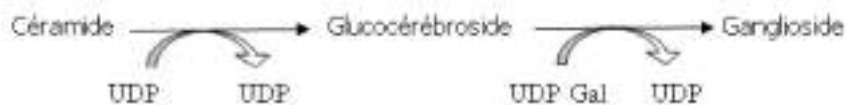
Au niveau du réticulum endoplasmique des cellules cérébrales sont synthétisés des cérébrosides à galactose. Ils sont le résultat d'une liaison osidique entre la fonction alcool primaire de la sphingosine d'une céramide et le C1 du galactose activé sous forme d'UDP-gal.

Les acides gras en C₂₄ : acide lignocérique, cérébronique et nervonique sont particulièrement présents dans les sphingolipides du cerveau.



-GANGLIOSIDES

La fonction alcool primaire d'une céramide est substituée successivement par les glucides activés, tels que le glucose, le galactose, la N-acétylgalactosamine et l'acide sialique pour former les gangliosides.



ÉVALUATION FORMATIVE

Biosynthèse des acides gras

Q1 : L'acétyl-CoA carboxylase est le principal enzyme de régulation de la voie de biosynthèse des acides gras :

1) Écrire la réaction (sans les formules) catalysée par cet enzyme en indiquant les coenzymes et les cofacteurs

2) Décrire la régulation de cette enzyme

3) La production de l'acétyl-CoA, substrat de cette réaction est essentiellement mitochondriale. Décrire la principale voie de son transfert vers le cytoplasme

Q2 Décrire régulation hormonale de la biosynthèse des acides gras.

Q3 L'élongation du palmitoyl-CoA en stéarylCoA dans les microsomes

- A. Se fait à l'aide de l'acétyl-CoA
- B. Nécessite la présence de l'acide gras synthétase
- C. Nécessite une molécule de NADPH
- D. Représente la voie majeure de la synthèse du stéaryl-CoA

DÉGRADATION DES LIPIDES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Connaître les différentes étapes de la dégradation des acides gras saturés et insaturés
2. Établir le bilan de la β oxydation d'un acide gras
3. Décrire la régulation de la dégradation des acides gras
4. Connaître les principales étapes de la dégradation des triglycérides, des glycérophospholipides et des sphingolipides
5. Connaître les anomalies génétiques associées au métabolisme des lipides

PLAN

I-DÉGRADATION DES ACIDES GRAS

- A. Oxydation des AG saturés
- B. Oxydation des AG insaturés
- C. Oxydation des AG à nombre impair de carbone
- D. Oxydation des AGTLC et des AG méthylés

II-DÉGRADATION DES TRIGLYCÉRIDES

III-DÉGRADATION DES GLYCÉROPHOSPHOLIPIDES

IV- DÉGRADATION DES SPHINGOLIPIDES

I-DEGRADATION DES ACIDES GRAS

Les acides gras constituent la principale forme de stockage d'énergie sous forme de triglycérides dans le cytoplasme des cellules adipeuses. Lors d'un déficit énergétique (glucopénie intra cellulaire et rapport insuline/glucagon abaissé), le foie va produire un combustible alternative au glucose : les corps cétoniques. Ces derniers proviennent essentiellement des acétylCoA issus de la β oxydation des acides gras qui succède à la dégradation des TG (lipolyse). La lipolyse permet également au foie d'assurer en plus de la β oxydation et de la cétogenèse, la NGG à partir du glycérol. Une anomalie au niveau de l'oxydation des acides gras aura des répercussions principalement sur le muscle cardiaque et squelettique (qui utilisent l'énergie de la β oxydation), mais également sur la cétogenèse (hypocétonémie) et sur la NGG (hypoglycémie).

A- β -OXYDATION DES ACIDES GRAS SATURES

La β -oxydation est exclusivement intramitochondriale et nécessite au préalable :

- L'activation des acides gras dans le cytosol
- Le passage des AG activés dans la mitochondrie

1. ACTIVATION DES ACIDES GRAS

La réaction d'activation est catalysée par une thiokinase : l'acyl-CoA synthétase présente sur la membrane mitochondriale externe.



Le pyrophosphate est ensuite hydrolysé par une pyrophosphatase en 2 Pi pour apporter l'énergie complémentaire à la formation de la liaison thioester. L'AMP est rephosphorylé ensuite en ADP puis en ATP par l'Adénylate kinase.

2. TRANSPORT DES ACIDES GRAS ACTIVÉS DANS LA MITOCHONDRIE

Le résidu acyle de l'acyl-CoA est ensuite transféré sur la carnitine (dérivée de la Lys) avec formation d'acyl-carnitine par une acyle transférase : la carnitineacyl-transférase I (CAT I) présente du côté externe de la membrane mitochondriale interne selon la R° :



Cet acyl-carnitine est transporté vers l'intérieur de la mitochondrie grâce à une translocase : la carnitineacyl-carnitine-translocase (transporteur d'échange couplé au transport de carnitine hors de la mitochondrie). Dans la matrice mitochondriale, l'acyl-CoA est reformé et la carnitine est libérée grâce à la carnitineacyl-transférase II (CAT II). Cette enzyme catalyse le transfert du résidu acyl de l'acyl-carnitine sur un CoA-SH mitochondrial.

3. ÉTAPES DE LA β -OXYDATION

Quatre étapes réactionnelles assurent la β -oxydation :

- Déshydrogénation de l'acyl-CoA par l'acyl-CoA déshydrogénase à FAD. Le produit obtenu est α - β -transénoyl-CoA



- Hydratation de la double liaison catalysée par l'énoyl-CoA hydratase (spécifique de la configuration trans Δ^2). Le produit obtenu est le L- β -hydroxyacyl-CoA



- Deuxième déshydrogénation = oxydation de la fonction alcool catalysée par la β -hydroxyacyl-CoA déshydrogénase. Le produit obtenu est le β -cétoacyl-CoA



- Clivage de l'acide gras par la β -cétotliase en présence de CoA-SH avec libération d'un acétyl-CoA et reformation d'un acyl-CoA dont la chaîne comprend 2 carbones en moins.



Cet acyl-CoA reprend le cycle des réactions.

4. BILAN ÉNERGÉTIQUE

Chaque tour libère un acétyl-CoA, un $FADH_2$, un $NADH^+ H^+$.

La β -oxydation complète d'un acide gras à 2 n carbones libère

- n acétyl-CoA et nécessite (n-1) tours.
- (n-1) $FADH_2$
- (n-1) $NADH, H^+$

Les acétyl-CoA sont ensuite complètement oxydés en CO_2 dans le cycle de Krebs comme suit :

Exemple : l'oxydation complète du palmitoylCoA (C16) fournit : 7 $FADH_2$ (14 ATP), 7 $NADH_2$ (21 ATP, 8 Acétyl-CoA (96 ATP)

5. RÉGULATION DE LA β -OXYDATION

Les réactions de la β -oxydation ne sont pas directement régulées. Les acides gras activés, une fois dans la mitochondrie, y sont catabolisés.

La régulation s'effectue en fait en amont au moment :

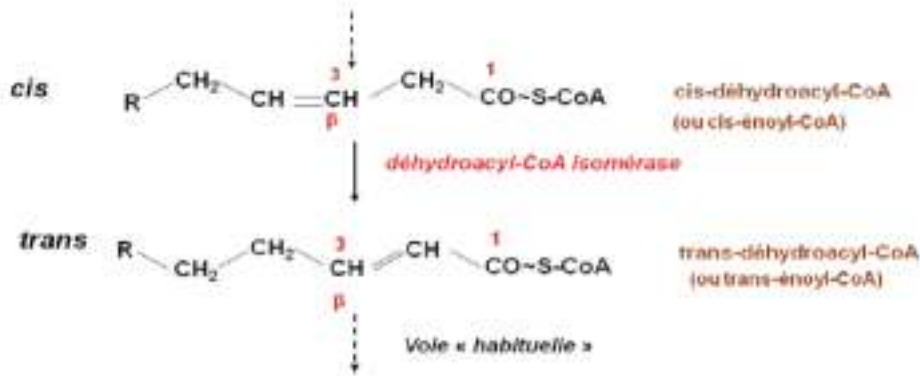
- de la libération des AG par les adipocytes sous l'action de l'Adrénaline et du glucagon qui activent la LHS
- du transport des acides gras dans la mitochondrie, au niveau de la CAT I. Le malonyl-CoA, premier intermédiaire dans la biosynthèse des acides gras, est l'inhibiteur **principal** de cette enzyme. L'augmentation de sa concentration dans la cellule à l'état nourri inhibe la β -oxydation des acides gras. En cas de pénurie, son taux diminue et l'inhibition sur la CAT I est levée.

B- β OXYDATION DES ACIDES GRAS INSATURÉS

L'alimentation livre essentiellement des acides gras insaturés ayant une configuration cis. Les enzymes responsables de la β -oxydation dégradent ces acides gras. Mais ces enzymes sont bloquées par les structures du Δ^3 -cis déhydroacyl-CoA ou du Δ^4 -cis déhydroacyl-CoA. Selon la position des doubles liaisons, des enzymes spécifiques doivent intervenir pour permettre la poursuite de la β -oxydation.

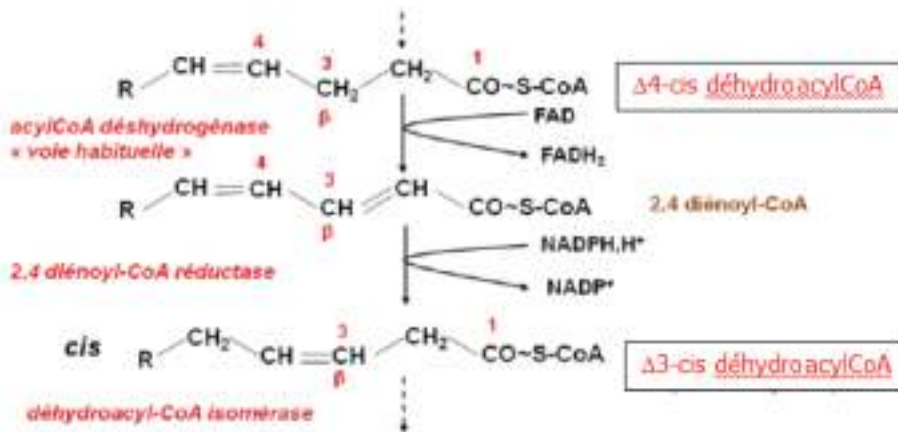
Cas d'une double liaison portée par un carbone impair ($\Delta 3$) :

Une isomérase transforme le $\Delta 3$ -cis-déhydroacylCoA en $\Delta 2$ -trans-déhydroacylCoA qui est un substrat de la β -oxydation.



Cas d'une double liaison portée par un carbone pair ($\Delta 4$) :

Lors de la première étape de la β -oxydation, le $\Delta 4$ -cis déhydroacyl-CoA est transformé par l'acylCoAdéshydrogénase (de la β oxydation) en $\Delta 2$ -trans- $\Delta 4$ -cis diénoyl-CoA. Ce dernier intermédiaire n'est pas un substrat pour l'hydratase. Une réductase intervient et crée une double liaison cis $\Delta 3$ à partir des deux doubles liaisons.



Ensuite une isomérase catalyse la transformation de $\Delta 3$ -cis-déhydroacyl-CoA en $\Delta 2$ -trans-déhydroacyl-CoA qui est un intermédiaire de la β -oxydation.

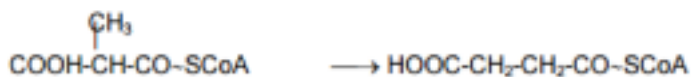
C- β OXYDATION DES ACIDES GRAS SATURÉS A NOMBRE IMPAIR DE CARBONES

Elle se fait par le même mécanisme de β -oxydation, mais elle aboutit à la libération d'un acétyl-CoA et d'un propionyl-CoA lors du dernier tour de β -oxydation. Le propionyl-CoA subit une séquence de réactions qui le transforment en succinyl-CoA.

- Carboxylation en CH₃-malonyl-CoA catalysée par la propionyl-CoA carboxylase (Vit B8)



- Isomérisation du méthyl-malonyl-CoA en succinyl-CoA par une mutase (Vit B12)

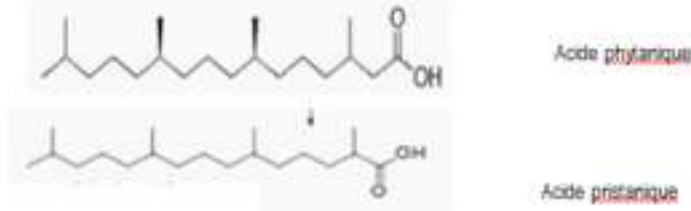


D- β OXYDATION DES ACIDES GRAS A TRÈS LONGUE CHAÎNE (AGTLC) ET α OXYDATION DES ACIDES GRAS 3 MÉTHYLE β OXYDATION DES ACIDES GRAS A TRÈS LONGUE CHAÎNE (AGTLC)

La β oxydation des AGTLC (> C20) se déroule en partie, jusqu'à l'octanoyl-CoA (C8), dans les peroxysomes. Ce dernier est ensuite repris par la mitochondrie pour achever sa dégradation par la β oxydation. Les DH à flavoprotéines des peroxysomes génèrent du H₂O₂ qui sera décomposé par les catalases.

α OXYDATION DES ACIDES GRAS 3 MÉTHYLE

Le plus abondant des AG 3 méthylé est l'acide phytanique. C'est un AG saturé (C20 : 0) d'origine végétale ramifié tétra-méthylé : il s'agit de l'acide 3, 7, 11, 15 tétra méthyl hexa décanoïque. L'acide phytanique n'est pas directement dégradé par β oxydation, car le C β est porteur d'un groupement méthyl. Il subit dans les peroxysomes une α oxydation en acide pristanique par élimination d'un atome de carbone de sorte que le groupement méthyl soit porté par le carbone α . L'acide pristanique peut ainsi être dégradé par β -oxydation.



-MALADIES PEROXYSOMALES

Les maladies péroxysoyales sont des maladies génétiques en rapport avec une anomalie du métabolisme des enzymes contenus dans le peroxysome. Cela conduit à une accumulation tissulaire et plasmatique :

- d'AGTLC avec augmentation du rapport plasmatique C26/C22. L'accumulation de ces AG est toxique pour les tissus en particulier le cerveau qui est riche en AGTLC.
- d'acide phytanique (maladie de Refsum), avec augmentation de sa concentration plasmatique.

II- DÉGRADATION DES TRIGLYCÉRIDES

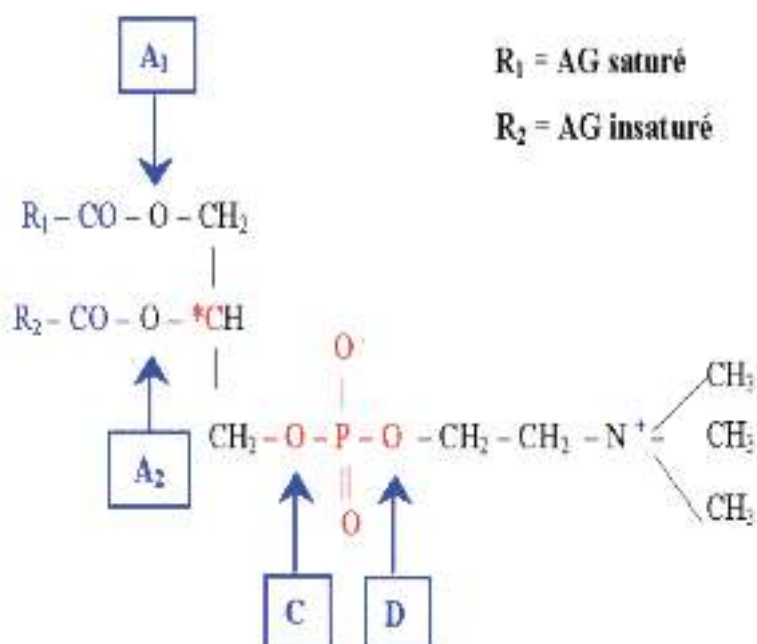
Les triglycérides sont dissociés en leurs constituants AG et glycérol au niveau de l'intestin, du sang et du tissu adipeux.

- Dégradation des TG dans l'intestin : Elle concerne les TG alimentaires. Elle se fait sous l'action de la lipase pancréatique (Thème 14).
- Dégradation des TG dans le sang : elle concerne les TG des lipoprotéines (VLDL et Chylomicrons). Elle se fait sous l'action de la lipoprotéine lipase (Thème 6).
- Dégradation des TG dans le tissu adipeux : En cas de déficit énergétique, il y a sécrétion de glucagon (par le pancréas) et d'adrénaline (par la surrénale) qui stimule la lipase du tissu adipeux ou triacylglycérade lipase (TAG lipase) ou LHS. Les AG et le glycérol quittent l'adipocyte pour servir à d'autres types de cellules comme carburant (β oxydation des AG surtout dans le foie et les muscles squelettiques) ou comme substrat pour la néoglucogenèse (glycérol dans le foie).

III- DÉGRADATION DES GLYCEROPHOSPHOLIPIDES

Elle s'effectue sous l'action de phospholipases (hydrolases). Certaines phospholipases font partie des enzymes digestives, elles sont produites dans le pancréas et hydrolysent les GPL alimentaires dans l'intestin. D'autres sont intra cellulaires et servent au catabolisme ou à la formation de molécules signal (DAG et IP3). On peut les classer en fonction

Il existe 4 phospholipases spécifiques A₁, A₂, C et D :

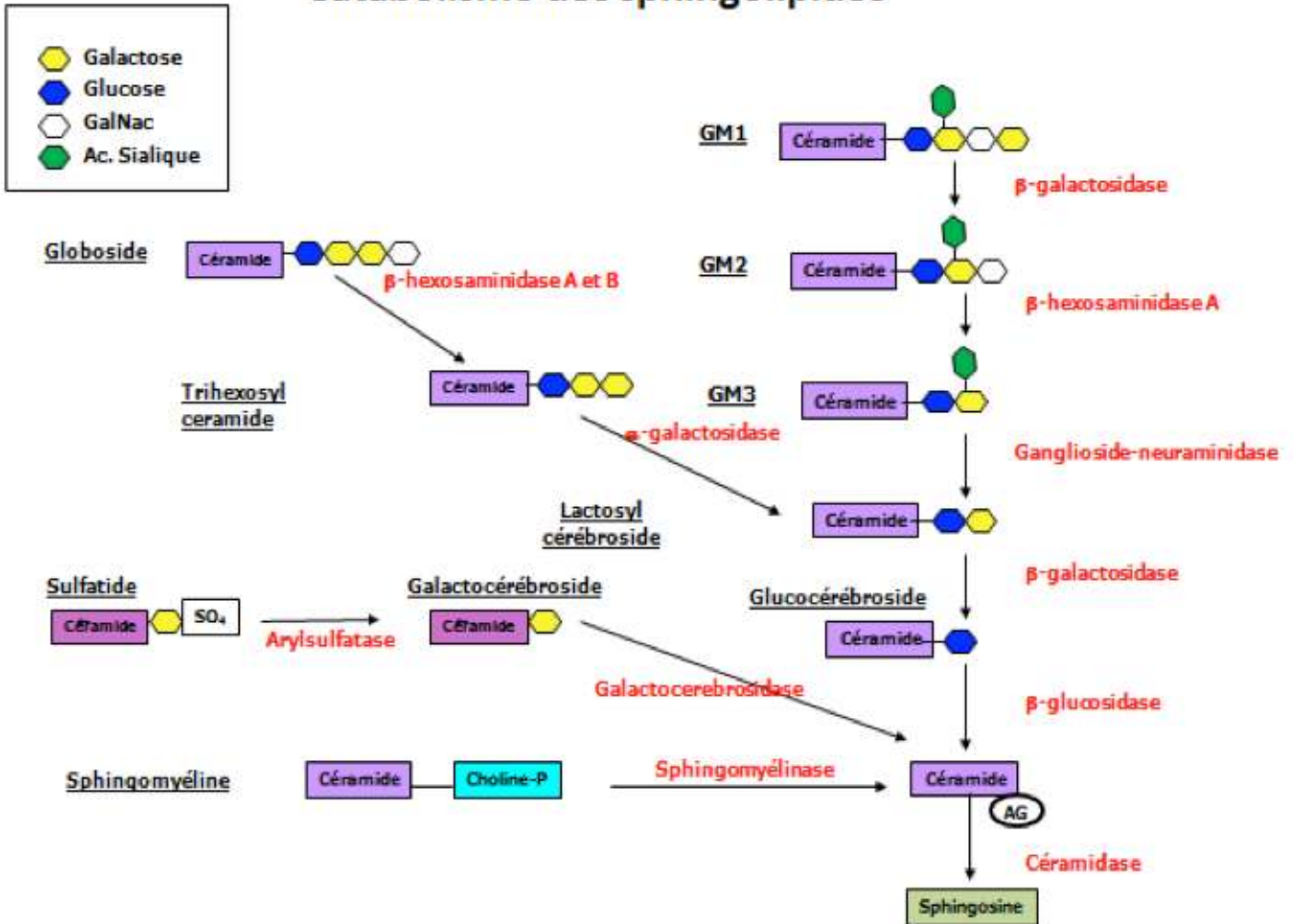


de leur site d'action (voir figure à droite).

IV- DÉGRADATION DES SPHINGOLIPIDES

Les sphingolipides sont particulièrement abondants dans le tissu nerveux. Galactocérébrosides, sulfatides et sphingomyélines sont des composants essentiels des gaines de myélines tandis que les gangliosides prédominent au niveau de la substance grise cérébrale.

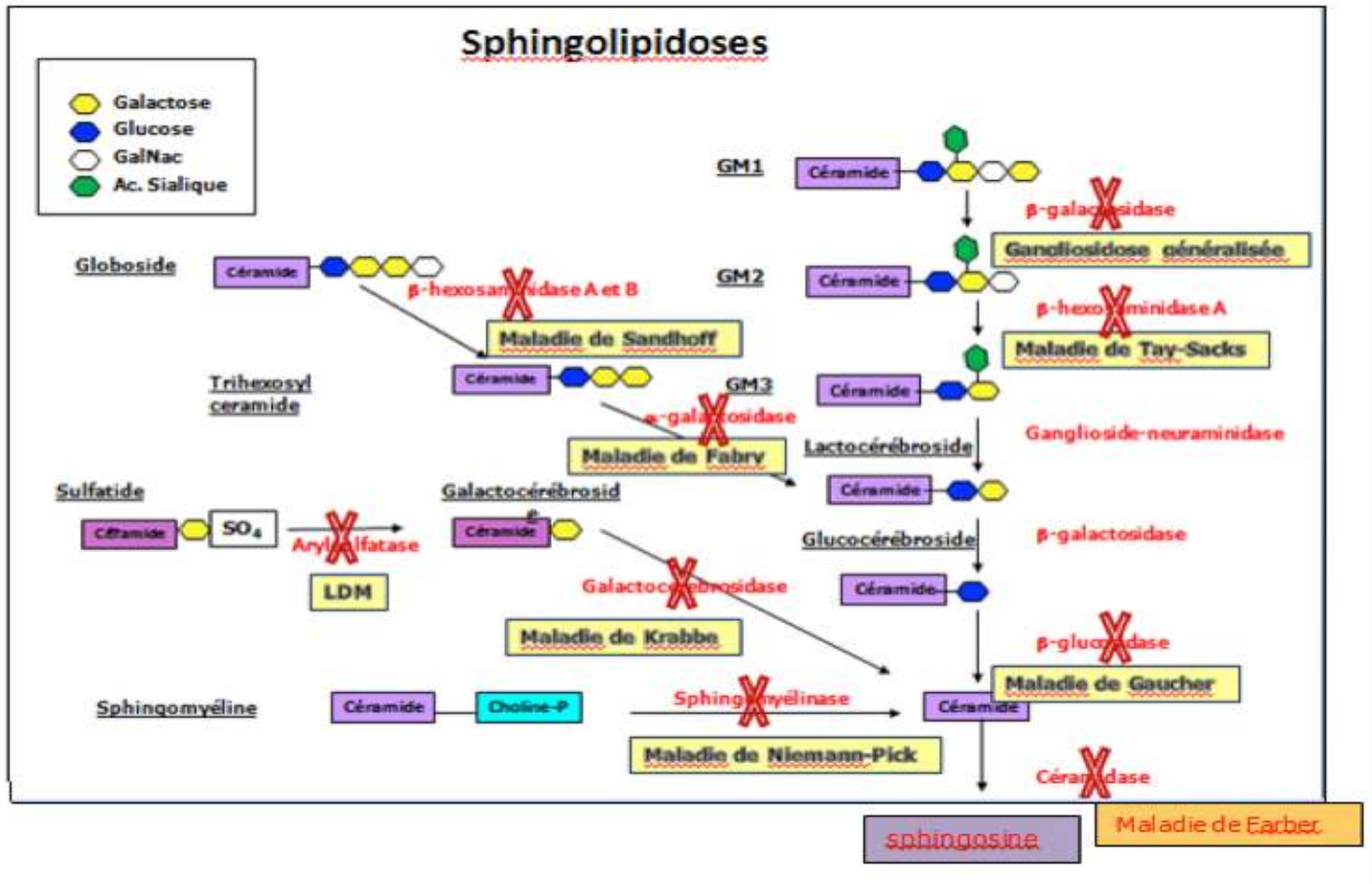
Catabolisme des sphingolipides



Leur dégradation est lysosomale. Elle s'effectue comme suit :

Les sphingolipidoses constituent un groupe de maladies familiales qui se manifestent souvent chez les enfants par un retard psychomoteur progressif, des troubles neurologiques... Elles sont liées à des déficits enzymatiques de la voie de dégradation des sphingolipides et se caractérisent par l'accumulation dans divers tissus de lipides complexes possédant dans leur structure une portion commune : la céramide. (voir figure qui suit)

Sphingolipidoses



Les principaux déficits génétiques concernent les enzymes suivantes :

- β galactosidase => gangliosidose à GM1
- Sulfatidase => leucodystrophie métachromatique (LDM)
- Sphingomyélinase : maladie de Niemann – Pick
- Glucocérébroside : maladie de Gaucher
- α galactosidase : maladie de Fabry
- Céramidase : maladie de Farber

MÉTABOLISME DES CORPS CÉTONIQUES

I. LA CÉTOGÈNE HÉPATIQUE

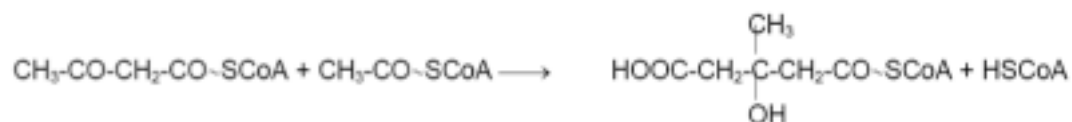
Elle se déroule exclusivement dans les mitochondries des cellules hépatiques. Elle est quantitativement mineure à l'état normal ; très accentuée au cours du diabète et du jeûne glucidique. Elle conduit à la formation de trois corps cétoniques : l'acide acétylacétique, l'acide β -hydroxybutyrique et l'acétone à partir des acétyl-CoA libérés par le catabolisme des acides gras. L'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate constituent des composés énergétiques pour les muscles squelettiques, le muscle cardiaque et les cellules cérébrales.

A. FORMATION DE L'ACETOACETYL-COA



La réaction est catalysée par la β -cétotiolase

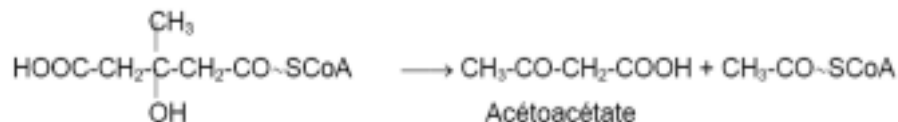
B. FORMATION DU 3-HYDROXY 3-METHYL GLUTARYL-COA (HMG-COA)



La réaction est catalysée par la HMG-CoA synthase

C. FORMATION DE L'ACETOACETATE (1^{er} CORPS CÉTONIQUE)

Le clivage du HMG-CoA par la HMG-CoA lyase libère l'acétoacétate.



D. FORMATION DU 3-HYDROXYBUTYRATE (2^{ème} CORPS CÉTONIQUE)

L'acétoacétate est réduit en 3-hydroxybutyrate par une déshydrogénase à NADH.



E. FORMATION DE L'ACÉTONE (3^{ème} CORPS CÉTONIQUE)

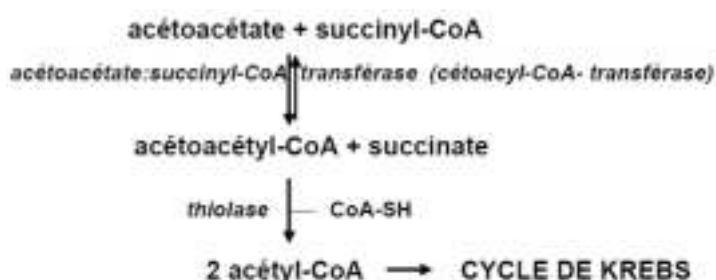
La décarboxylation de l'acétoacétate donne l'acétone (réaction non enzymatique).



La désacylation directe est une voie mineure et la désacylation indirecte est une voie majeure.

II. UTILISATION DES CORPS CÉTONIQUES PAR LES TISSUS EXTRA-HEPATIQUES

- Une 3-cétoacyl-CoA transférase transforme l'acétoacétate en acétoacétyl-CoA par transfert du coenzyme A du succinyl-CoA vers l'acétoacétate
- Clivage de l'acétoacétyl-CoA en deux acétyl-CoA par une thiolase



RÉGULATION DE LA CÉTOGÈNE

En cas de glucopénie intra cellulaire (hypoinsulinémie en cas de jeune ou diabète type 1), il y a lipolyse et par conséquent un afflux important d'AGL (acide palmitique) vers le foie. Ces derniers inhibent l'acétylCoA carboxylase => diminution du malonylCoA cytosolique. La chute du taux de malonylCoA lève l'inhibition sur la carnitine acyltransférase 1 (qui assure l'entrée des acylCoA dans la mitochondrie en vue de la β oxydation). Les taux élevés d'acétylCoA inhibent la PDH et activent la pyruvate carboxylase ce qui permet de convertir le pyruvate en OAA lequel va être utilisé dans la NGG. Le détournement de l'OAA diminue la synthèse de citrate et ralentit le CK.

RÉGULATION DE LA CÉTOLYSE

Toutes les cellules sauf les cellules hépatiques (absence de succinylCoA transférase) et les globules rouges (pas de mitochondrie) sont capables de reconvertir les 2 corps cétoniques circulants au niveau mitochondrial en acétylCoA.

ÉVALUATION FORMATIVE

Q1 Les corps cétoniques

- A. Sont obtenus après un catabolisme accru des acides gras
- B. Constituent une source importante dans la synthèse du cholestérol
- C. Leur synthèse se fait à partir d'acétyl-CoA
- D. Peuvent être une source d'énergie pour la cellule hépatique

Q2 Les corps cétoniques

- A. ont tous une fonction cétone en α
- B. sont synthétisés dans le cytoplasme
- C. représentent la principale source d'énergie en cas de jeûne glucidique
- D. sont catabolisés par les tissus extrahépatiques

MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- Décrire les différentes étapes de la biosynthèse du cholestérol
- Connaître la régulation de sa biosynthèse
- Connaître les destinées du cholestérol

PLAN

- I. INTRODUCTION
- II. BIOSYNTHÈSE
- III. RÉGULATION
- IV. DESTINÉES DU CHOLESTÉROL
 - A. MEMBRANES CELLULAIRES
 - B. ACIDES BILIAIRES
 - C. HORMONES STÉROÏDES
 - D. VITAMINE D
- V. MALADIES ASSOCIÉES AU CHOLESTÉROL

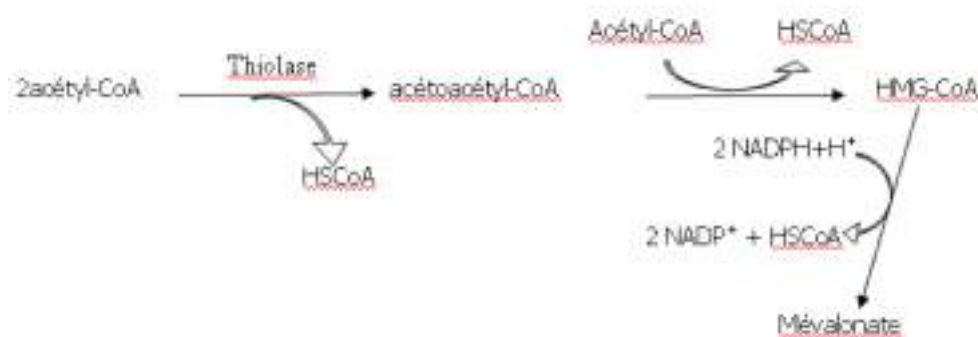
I. INTRODUCTION

Le cholestérol (stérol) est une substance vitale pour nos cellules. En effet c'est un constituant essentiel des membranes cellulaires et est le précurseur des hormones stéroïdes, des acides biliaires et de la vitamine D. Notre organisme a besoin quotidiennement d'environ 1000 mg de cholestérol assuré principalement par une synthèse endogène hépatique. L'hypercholestérolémie intervient dans la genèse de l'athérosclérose, cause fréquente de mortalité cardiovasculaire.

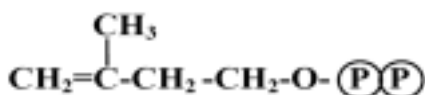
II. BIOSYNTHÈSE

Le précurseur du cholestérol est l'acétyl-CoA. La biosynthèse du cholestérol est cytosolique. Les étapes de sa biosynthèse peuvent être résumées comme suit :

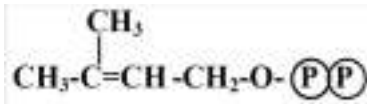
- Formation du mévalonate



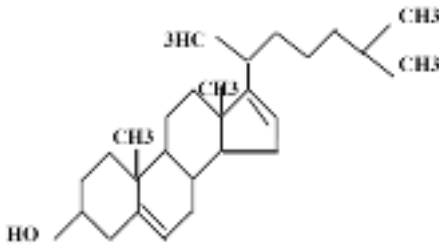
Le mévalonate est phosphorylé par l'ATP avec formation de plusieurs intermédiaires phosphorylés actifs dont le dernier est le 3phospho-5pyrophosphomévalonate. Par décarboxylation, ce dernier est converti en isopenténylpyrophosphate.



- Isomérisation : par déplacement de la double liaison, l'isopenténylPP est isomérisé en diméthylallylpyrophosphate



- Les deux isomères à 5 carbones se condensent pour former le géranylpyrophosphate (10C). Ce dernier se condense avec l'isopenténylPP pour former un composé à 15 carbones : le farnésylpyrophosphate.
- Deux molécules de farnésylPP se condensent bout à bout avec élimination de deux pyrophosphates et réduction par une squalène synthétase à NADPH pour former un composé à 30 carbones : le squalène
- Formation du cholestérol par :
Cyclisation du squalène
Perte de 3 méthyles
Réactions de réarrangement au niveau des doubles liaisons pour obtenir enfin la molécule de cholestérol

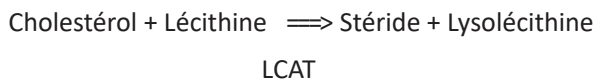


CHOLESTÉROL

Le cholestérol endogène, synthétisé dans le foie, ainsi que le cholestérol exogène, issu des remnants des chylomicrons, est incorporé avec les TG endogènes, dans les VLDL. Ces derniers passent dans le sang et leur TG subissent une hydrolyse vasculaire par la lipoprotéine lipase. Ainsi les VLDL se transforment en IDL. Les IDL retournent au foie pour subir à nouveau une hydrolyse des TG restants par la lipase hépatique et se transforment en LDL (lipoprotéines particulièrement riches en cholestérol). Les LDL passent dans le sang et se dirigent vers les cellules où elles sont reconnues par des récepteurs membranaires spécifiques de l'ApoB100. Elles sont alors phagocytées. L'apport de ce cholestérol réprime perpétuellement la synthèse endogène du cholestérol dans les cellules périphériques. L'excès de cholestérol intra cellulaire peut être emmagasiné sous forme d'ester de cholestérol (CE) dans le cytosol (gouttelette). La réaction d'estérification est catalysée par la cholestérol estérase (cholestérol acyl transférase : CAT). L'excès de cholestérol diminue également l'expression des récepteurs membranaires de l'ApoB100.



Au niveau du sang, l'estérification du cholestérol dans les HDL permet d'entretenir la fonction d'épuration de l'excès du cholestérol tissulaire. Elle s'effectue sous l'action de la Lécithine cholestérol Acyl Transférase ou LCAT avec comme donneur d'acide gras une molécule de lécithine.



Cette estérification permet de déplacer le cholestérol de la surface des HDL vers l'intérieur de la lipoprotéine afin qu'elles puissent à nouveau épurer le cholestérol tissulaire.

III.REGULATION HÉPATIQUE

Le foie régule la synthèse endogène du cholestérol sur la base d'un équilibre entre entrées et élimination du Cholestérol.

- entrées : sous forme d'HDL, de LDL, résidus de chylomicrons
- élimination : au niveau du foie, le cholestérol est éliminé dans la bile sous forme estérifié ou sous forme d'acides biliaires.

La régulation de la biosynthèse s'effectue au niveau de la HMGCoA réductase

RÉGULATION ALLOSTÉRIQUE

La HMG-CoA réductase est rétro inhibée par le cholestérol, mais aussi par le mévalonate.

RÉGULATION HORMONALE

- L'insuline stimule la biosynthèse du cholestérol, le glucagon l'inhibe. Les activités des hormones sont médiées par des variations de concentration cellulaire d'AMPc. La phosphorylation de l'HMG-CoA réductase par le glucagon (AMPc augmente) inactive l'enzyme et inhibe la biosynthèse du cholestérol. Avec l'insuline on a le processus inverse (activation par déphosphorylation).
- Les hormones thyroïdiennes favorisent l'élimination hépatique du cholestérol.

IV. DESTINÉES DU CHOLESTÉROL

- Incorporation dans les membranes cellulaires
- Transformation en acides biliaires
- Transformation en hormones stéroïdiennes
- Transformation en vitamine D

A. INCORPORATION DANS LES MEMBRANES CELLULAIRES

Le cholestérol s'intègre dans les membranes entre les molécules de phospholipides. Son rôle est de réguler la fluidité membranaire.

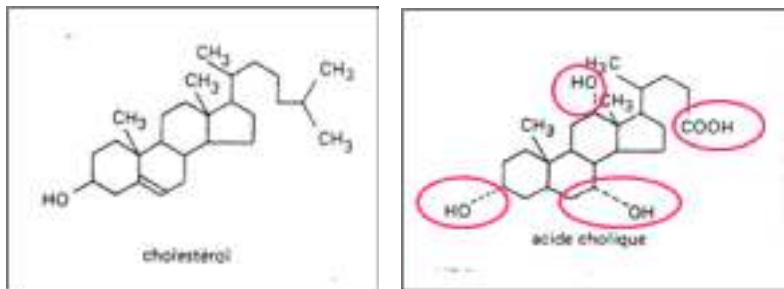
B. TRANSFORMATION EN ACIDES BILIAIRES

Les acides biliaires (AB) sont des molécules amphipathiques (partie hydrophobe soluble dans les lipides et une partie hydrophile). Ils rendent hydrosolubles les lipides alimentaires et jouent un rôle important dans les phénomènes biochimiques de la digestion-absorption des graisses ainsi que dans l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K).

SYNTHÈSE DES AB PRIMAIRES (AB I)

Ils se forment dans le foie (200 à 500 mg/jour), à partir du cholestérol par saturation de la double liaison en 5-6, raccourcissement de la chaîne latérale par perte de 3 carbones avec oxydation terminale en COOH et fixation en α de groupements OH en 7 et/ou 12. Il s'agit de

- l'Acide cholique ou acide tri OH 3, 7, 12 cholanique
- l'Acide chénodésoxycholique ou Acide di OH 3,7 cholanique



SYNTHÈSE DES AB SECONDAIRES (AB II)

Ils dérivent des AB I par déshydroxylation ou par déshydrogénation sous l'action des bactéries intestinales. La déshydroxylation en 7 transforme :

- l'acide cholique en acide désoxycholique ou acide di OH 3,12 cholanique.
- l'acide chénodésoxycholique en acide lithocholique ou acide OH 3 cholanique et en acide 7-céto-lithocholique.

La bile néonatale est dépourvue d'AB II, car l'intestin du nouveau-né ne contient pas de bactéries à la naissance.

SYNTHÈSE DE L'ACIDE BILIAIRE TERTIAIRE (AB III)

Il est représenté par l'acide ursodésoxycholique. Il est synthétisé dans le foie à partir de l'acide 7-céto-lithocholique qui subit une réduction en 7 β .

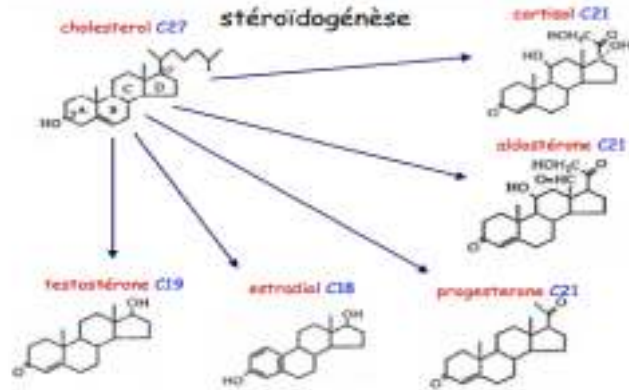
Les acides biliaires I, II et III sont pour la plupart conjugués avec le glycolle et en faible proportion avec la taurine. L'acide lithocholique est, à la différence des autres acides biliaires, sulfoconjugué. Seule une faible proportion d'acides biliaires reste sous forme libre.

La régulation de la biosynthèse des AB s'effectue par rétro inhibition sur deux enzymes clés : la β HMG CoA réductase (enzyme limitante de la biosynthèse du cholestérol) et la cholestérol 7 α Hydroxylase (enzyme clé de la biosynthèse des AB).

C. CHOLESTEROL PRÉCURSEUR DES HORMONES STÉROÏDIENNES

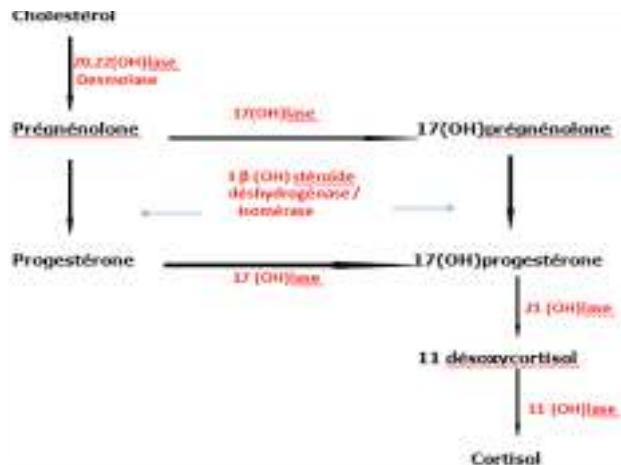
Le cholestérol (C27) est le précurseur des hormones stéroïdes. La biosynthèse des hormones stéroïdiennes s'effectue dans 2 organes :

- au niveau des gonades : biosynthèse des androgènes (testostérone) et des œstrogènes (œstradiol)
- au niveau de la corticosurrénale : biosynthèse des glucocorticoïdes (cortisol), des minéralocorticoïdes (l'aldostérone) et des androgènes surrénaliens (androstenedione et DHEA).

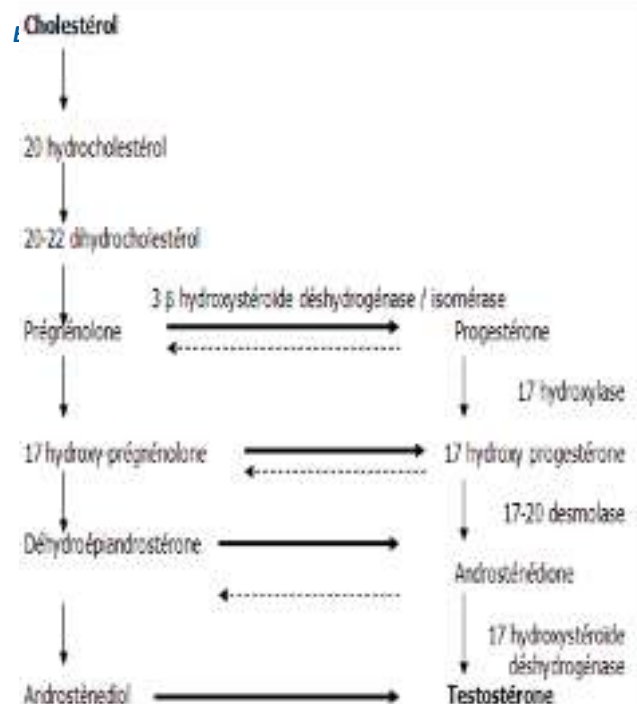


La biosynthèse des hormones stéroïdes à partir du cholestérol nécessite l'intervention d'hydroxylases, de lyases ou desmolases, de déshydrogénases, d'isomères et d'aromatases (voir schémas).

Biosynthèse du cortisol



Biosynthèse de l'aldostérone



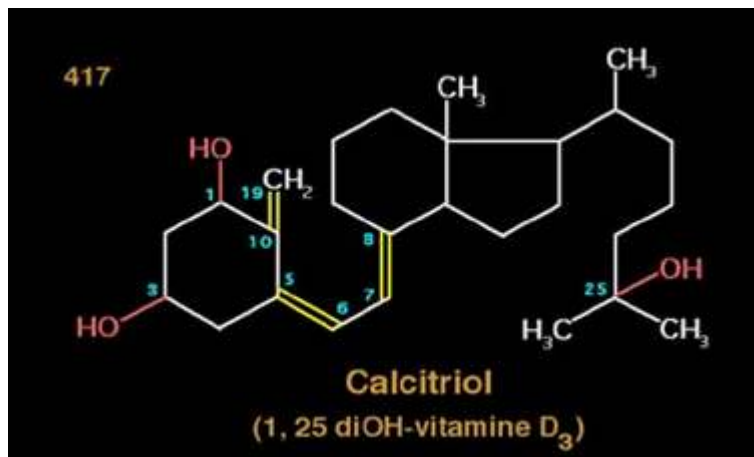
La production des estrogènes (C18) se fait à partir des androgènes (C19) sous l'action d'une aromatase. Celle-ci transforme la testostérone (C19) en œstradiol (C18) et l'androstènedione (C19) en œstrone (C18). Une 17 β hydroxystéroïde déshydrogénase, contenue dans les cellules de nombreux tissus, permet la transformation de l'œstrone en œstradiol.

D. CHOLESTÉROL PRÉCURSEUR DE LA VITAMINE D

Les dérivés de la vitamine D (surtout le calcitriol 1, 25 dihydroxy-vitamine D₃) jouent un rôle important dans la croissance et la minéralisation osseuse. Le calcitriol est antirachitique. Sa carence entraîne chez l'enfant le rachitisme et chez l'adulte une décalcification des os (ostéomalcie).

Les sources alimentaires en vitamine D₃ (cholecalciférol) sont minoritaires (10 %). La vitamine D₃ provient essentiellement de la transformation cutanée du cholestérol en cholecalciférol sous l'action des rayonnements ultraviolets B (UVB). La vitamine D₃ est transportée dans le sang par une protéine porteuse "La vitamine D binding protein" (vit D-BP). Elle subit au niveau du foie une première hydroxylation en position 25 pour former la 25 OH-vit D₃ (calcifediol) qui est ensuite relarguée dans le sang. Cette hydroxylation n'est pas régulée. Le calcifediol subit au niveau rénal une 2^{ème} hydroxylation en position 1 générant la 1, 25 dihydroxy-vitamine D₃ ou calcitriol, principal métabolite actif de la vitamine D. Cette hydroxylation est régulée par plusieurs effecteurs (PTH, Ca, P...). Cette 2^{ème} hydroxylation nécessite une intégrité du parenchyme rénal. En effet dans l'insuffisance rénale terminale, il y a un déficit de l'activité de la 1 α OHlase rénale générant une hypocalcitriolémie et une hypocalcémie typique responsable de l'hyperparathyroïdie II voir III.

Par ailleurs au cours de certaines pathologies surtout la sarcoïdose et la tuberculose, on observe une activité ectopique de la 1 α hydroxylase responsable d'une hypercalcitriolémie et une hypercalcémie (dû à augmentation de son absorption intestinale et à une augmentation de la résorption osseuse).



V. MALADIES ASSOCIÉES AU CHOLESTÉROL

Les anomalies associées au métabolisme du cholestérol sont dominées par les hypercholestérolémies. Elles peuvent être héréditaires ou secondaires, isolées ou mixtes (associées à une hypertriglycéridémie).

- Les hypercholestérolémies héréditaires sont essentiellement dues à des anomalies génétiques touchant l'Apo B100 ou le récepteur tissulaire de l'ApoB100. Ceci entraîne un défaut d'internalisation des LDL au niveau des tissus périphériques et du foie (ce qui augmente la synthèse endogène hépatique du cholestérol) responsable d'une hyper LDL-émie de degré variable (phénotype IIa dans la classification de Fredrickson).

- Les hypercholestérolémies secondaires s'observent essentiellement au cours des hypothyroïdies et des cholestases hépatiques. L'hyper LDLémie s'accompagne au long cours par une oxydation des LDL. Les LDL OX, qui ne seront plus reconnus par les tissus, seront pris en charge par les macrophages de la paroi des gros et moyens vaisseaux (macroangiopathie), générant la plaque d'athérome à l'origine d'accidents cardiovasculaires (infarctus).

- Les hypocholestérolémies héréditaires sont rares et principalement dues à des formes tronquées d'Apo 100 donnant un défaut d'assemblage des lipoprotéines à ApoB 100.

Les formes les plus sévères sont les α et β li protéinémies => dommages graves au niveau de la constitution des membranes cellulaires surtout celles du tissu nerveux

- Les hypocholestérolémies secondaires s'observent le plus souvent au cours d'une insuffisance hépatocellulaire (cirrhose) ou lors d'un syndrome de malabsorption digestive.

ÉVALUATION FORMATIVE

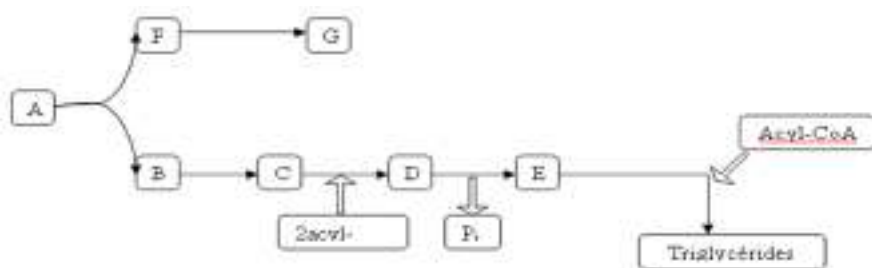
Triglycérides, glycérophospholipides et sphingolipides

Q1 : Écrire la ou les réaction (s), en précisant les enzymes et les coenzymes, qui permettent d'obtenir le glycérophosphate.

1. Au niveau du foie :

2. Au niveau du tissu adipeux :

Q2 : Identifier les composés A jusqu'à F :



Q3 : Propositions : Précurseurs

A. Acide phosphatidique

B. Céramide

Compléments : métabolites obtenus

1. Triglycérides :

2. Lécithines :

3. Gangliosides :

METABOLISME DES ACIDES AMINES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1 - Décrire les réactions de décarboxylation, de transamination et de désamination des acides aminés.
- 2 - Décrire les formes de transport de l'ammoniac dans le sang.
- 3 - Établir les étapes de l'uréogénèse, son bilan, sa régulation, ses interrelations métaboliques ainsi que les conséquences des déficits génétiques associés.
- 4 - Savoir identifier les acides aminés glucoformateurs, cétoformateurs et mixtes.
- 5 - Localiser certains déficits enzymatiques touchant le métabolisme des acides aminés.
- 6 - Préciser les précurseurs des acides aminés non essentiels.
- 7 - Indiquer les biomolécules à intérêt biologique dérivant des acides aminés.

PLAN

I - INTRODUCTION

II - REACTIONS GENERALES DU CATABOLISME DES ACIDES AMINES

A- RÉACTIONS DE DÉCARBOXYLATION

B- RÉACTIONS DE TRANSAMINATION

C- RÉACTIONS DE DÉSAMINATION

D- DESTINÉES DE L'AMMONIAC

E- TOXICITÉ AMMONIACALE AU NIVEAU DU CERVEAU

III – MÉTABOLISME PARTICULIER DES ACIDES AMINES

A- RÉACTIONS CATABOLIQUES

B- RÉACTIONS ANABOLIQUES

IV- MOLECULES SPECIALISEES A INTERET BIOLOGIQUE

A- LES MÉDIATEURS

B- LES NEUROMÉDIATEURS

C- LES HORMONES

D- LES PIGMENTS

E- LES POLYAMINES

F- AUTRES DÉRIVÉS AZOTÉS

G- LES GLYCOCONJUGUÉS

I – INTRODUCTION

Les acides aminés (aa), issus principalement de la digestion des protéines alimentaires et secondairement de la dégradation des protéines tissulaires, peuvent servir à la synthèse de plusieurs types de biomolécules : peptides et protéines spécifiques, aa non indispensables, métabolites divers (neurotransmetteurs, hormones, pigments, purines, pyrimidines...). Contrairement aux glucides et aux lipides, l'organisme ne possède pas de réserve d'aa.

Les aa non utilisés au cours des réactions de biosynthèse sont l'objet d'un catabolisme qui touche :

- le groupe α carboxylique : réactions de décarboxylation
- le groupe α aminé : réactions de transamination et de désamination
- la chaîne carbonée : cette dernière peut subir diverses transformations en vue de produire de l'énergie, aboutissant à la formation soit d'intermédiaires du cycle de Krebs et de pyruvate (aa glucogéniques), soit à la production d'acétylCoA (aa cétogéniques).

II - REACTIONS GENERALES DU CATABOLISME DES ACIDES AMINES

A - RÉACTIONS DE DÉCARBOXYLATION

1- GÉNÉRALITÉS

Ces réactions, catalysées par des décarboxylases à PPL, conduisent à des amines dites amines biogènes. Leur formation s'effectue dans des organes très différents (rein, foie, intestin, cerveau...). Leur dégradation est assurée par des amine-oxydases. Il se forme alors un aldéhyde, du NH_3 et de l'eau oxygénée. Suivant que l'amine de départ possède une ou 2 fonctions amines, l'enzyme active est une monoamine-oxydase (MAO) ou une diamine oxydase (DAO).

2- PRINCIPALES AMINES BIOGÈNES

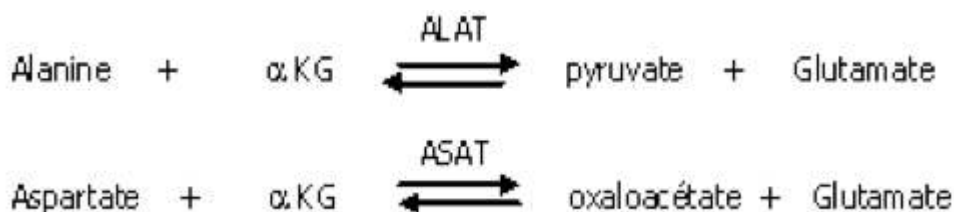
AA précurseurs	Amines biogènes	Rôle(s)
Glutamate	GABA (Cerveau et Moelle épinière)	Neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central
Histidine	Histamine (mastocytes)	Médiateur chimique
Tyrosine	Dopamine (SN central)	Neurotransmetteur du système nerveux central
Tyrosine	Tyramine (rein)	Substance vasoconstrictrice puissante
Tryptophane	Sérotonine (Cerveau)	Neurotransmetteur Précurseur de la mélatonine
Cystéine	Cystéamine (foie)	Intervient dans les réactions de conjugaison par le biais de la taurine Précurseur du CoA
Sérine	Ethanolamine (ubiquitaire)	Constituant des PL membranaires (céphalines) Précurseur de la choline (constituant des lecithines et de l'acétylcholine)

Certains aa ou dérivés d'aa sont décarboxylés par les bactéries intestinales. Il s'agit de la Lys qui est décarboxylée en cadavérine, de l'ornithine qui est décarboxylée en putrescine ou de l'Arg qui est décarboxylée en agmatine. Une partie de ces amines peut être absorbée par la muqueuse. Ces substances basiques sont toxiques et sont au moins partiellement, à l'origine des troubles que provoquent les putréfactions intestinales excessives.

B - RÉACTIONS DE TRANSAMINATION

La transamination est une réaction de transfert entre un aa donateur de son groupement α aminé et un acide α cétonique accepteur de ce dernier (α KG). C'est une réaction réversible nécessitant le PPL comme coenzyme. De manière générale, la réaction de transamination permet le drainage du groupement aminé des acides aminés vers l'acide glutamique.

Les transaminases les plus actives sont l'alanine aminotransférase (ALAT) enzyme cytosolique et l'aspartate aminotransférase (ASAT), enzyme mitochondriale.



Les mesures des concentrations sériques de ces deux aminotransférases sont importantes dans le diagnostic et l'évolution des lésions cardiaques (ASAT élevée) et hépatiques (ALAT élevée).

Le métabolisme des acides α cétoniques pyruvate et OAA rejoint celui des glucides (néoglucogenèse). L'acétyl CoA, produit de décarboxylation du pyruvate, est soit dégradé au niveau du cycle de Krebs, soit il rejoint le métabolisme lipidique.

C- RÉACTIONS DE DÉSAMINATION

Il existe plusieurs types de désaminations, la plus fréquente et la plus importante est la désamination oxydative.

1- DÉSAMINATION OXYDATIVE

Elle s'effectue surtout dans le foie et dans le rein grâce à des amino-acides oxydases. Cette réaction conduit à un acide α cétonique et à de l'ammoniac.

= Les L amino acide oxydases

La seule amino-acide oxydase qui soit très active et très répandue in vivo est la L glutamate déshydrogénase (enzyme mitochondriale). Son activité est contrôlée par des inhibiteurs allostériques : l'ATP, le GTP, le NADH et par l'ADP comme activateur.



La majeure partie de l'ammoniac formé dans les tissus est le résultat du couplage transamination/désamination.

La R° catalysée par la L Glu DH est réversible et sert lors de la biosynthèse du L Glu et à éliminer le NH_3 en excès.

* Les D amino-acide oxydases

Beaucoup plus répandues que les L amino-acide oxydases, ces enzymes sont spécifiques des aa de la série D (exogènes). Leur coenzyme est le FAD.

* La glycine, n'ayant pas de carbone asymétrique, constitue un cas particulier. Elle est oxydée en glyoxylate par une glycine oxydase à FAD.

2- DÉSAMINATION DÉSHYDRATANTE

La sérine et la thréonine subissent une désamination déshydratante en présence respectivement de la sérine déshydratase (PPL) et de la thréonine déshydratase (PPL).



3- DÉSAMINATION DÉSULFURANTE

Cette réaction se déroule en présence de Cys désulfhydrase à PPL



4- DÉSAMINATION DÉSATURANTE

Elles concernent l'Asp et l'His et se déroulent en présence respectivement d'Aspartase et d'histidase

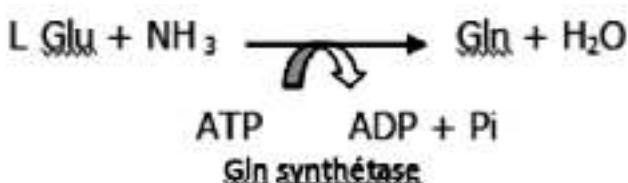


D-DEVENIR DE L'AMMONIAC

1- FORMES DE TRANSPORT DE L'AMMONIAC DANS LE SANG

L'ammoniac est très toxique, en particulier pour le système nerveux central. L'ammoniémie est normalement très basse.

Dans les tissus extra hépatiques, NH_3 se fixe sur l'acide glutamique en donnant la glutamine, cette dernière constituant sa forme de transport non toxique dans la circulation.



Le muscle constitue un cas particulier. L'azote aminé issu du catabolisme des protéines musculaires est pris par l'alanine, forme de son transport dans la circulation.

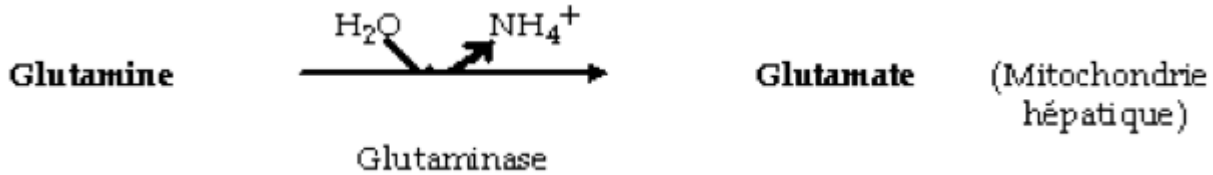
2- EXCRÉTION DE L'AZOTE

L'élimination de l'ammoniac est essentiellement assurée par voie rénale

- après sa conversion en urée au niveau du foie. C'est l'uréogénèse.
- soit directement sous forme d'ions NH_4^+ . C'est l'ammoniogénèse.

a- Elimination sous forme d'urée ou uréogénèse

La glutamine est transportée par le sang des tissus extra hépatiques vers le foie. L'azote de la fonction amide est libéré sous forme d'ammoniac à l'intérieur des mitochondries, sous l'action de la glutaminase.



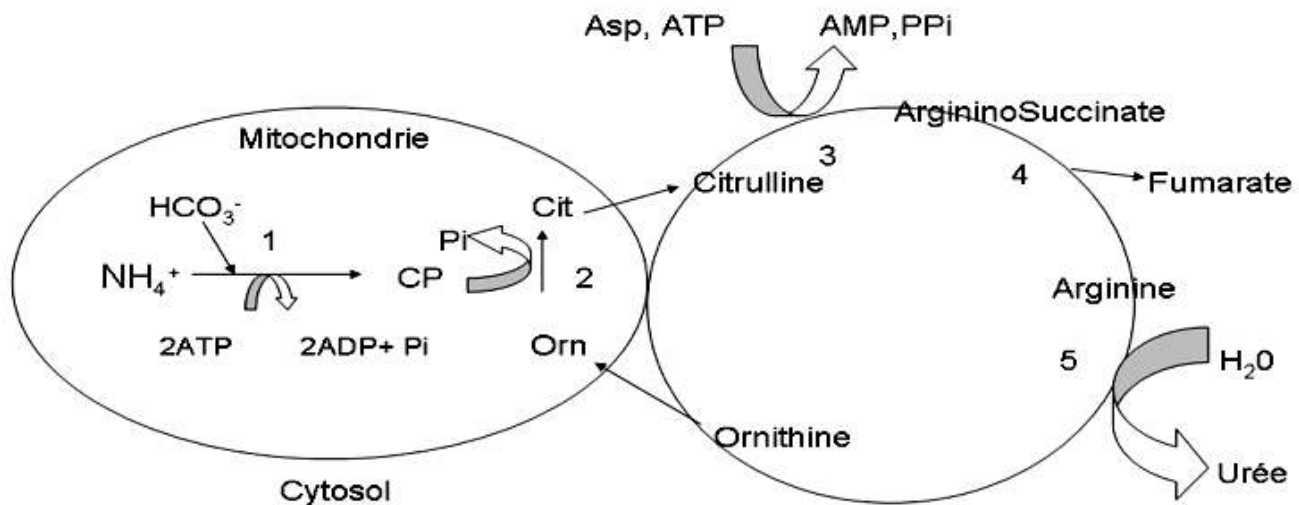
Le glutamate libère ensuite de l'ammoniac sous l'action de la L-Glutamate déshydrogénase. L'ammoniac ainsi libéré est alors converti en urée. L'urée passe ensuite dans le courant sanguin vers les reins et est excrétée dans l'urine.

L'alanine libérée par le muscle passe dans la circulation. Elle sera captée par le foie. Sous l'action de l'ALAT, elle sera transaminée. Le L Glu obtenu sera désaminé par la L Glu déshydrogénase et le NH_3 sera converti en urée laquelle sera éliminée par voie urinaire.

En cas de jeûne prolongé (>5 j), l'Ala pourra être convertie par le foie en glucose par NGG (par le biais du pyruvate). Le glucose formé retournera au muscle où il sera oxydé en pyruvate produisant de l'énergie (cycle Alanine- Glucose).

- Étapes de l'uréogénèse

La production d'urée à partir d'ammoniac implique 5 réactions enzymatiques : 2 mitochondriales et 3 cytosoliques



1: CPS I / déficit => Hyperammoniémie I 2: OCT / déficit => Hyperammoniémie II 3: ASS / déficit => Citrullinémie
4: AS / déficit => Acidurie argininosuccinique 5: A / argininémie

- Bilan de l'uréogénèse



La molécule d'urée comprend 2 azotes. Le premier provient de NH_4^+ (étape 1), le second de l'Aspartate (étape 3).

- Régulation de l'uréogénèse

Le N acétyl glutamate, qui est formé à partir de l'acétyl CoA et du Glu, est un activateur allostérique de la carbamyl phosphate synthétase I (CPS I). L'Arginine stimule la synthèse de cet activateur. Un régime riche en protéines ainsi qu'un jeûne sévère augmentent la synthèse de l'urée.

- Interrelations uréogénèse - cycle de Krebs

Le fumarate produit dans le cytosol par uréogénèse est un intermédiaire du cycle de Krebs. Il entre dans les mitochondries où il est transformé en oxaloacétate. Ce dernier est transaminé en Asp qui quitte la mitochondrie et participe de nouveau à l'uréogénèse.

- Les déficits génétiques de l'uréogénèse

À chacune des réactions de l'uréogénèse est associée une affection. Il s'agit

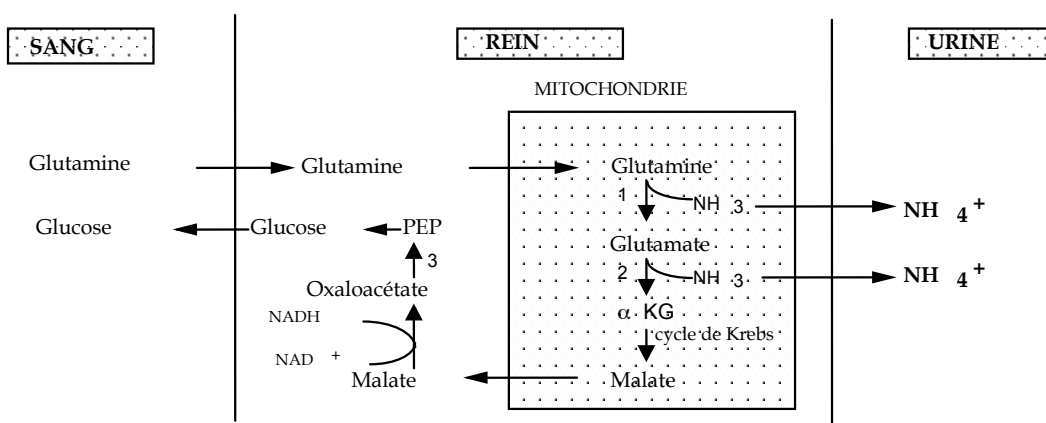
- * des hyperammoniémies
 - type I (déficit en carbamylphosphate synthétase I)
 - type II (déficit en ornithine carbamyl transférase)
- * de la citrullinémie (déficit en arginino succinate synthétase)
- * de l'acidurie arginino succinique (déficit en arginino-succinase)
- * de l'argininémie (déficit en arginase)

Les personnes atteintes d'un déficit génétique pour l'un des enzymes impliqués dans la formation de l'urée ont une diminution de la capacité de transformation de l'ammoniac en urée. Ils ne peuvent donc tolérer une alimentation riche en protéines. Un régime hypoprotidique supplémenté par les cétoanalogues des acides aminés essentiels est bénéfique pour ces patients.

b - Elimination sous forme d'ions NH_4^+

Au niveau rénal, une glutaminase hydrolyse la glutamine. L'ammoniac formé se combine à l'ion H^+ conduisant à l'ion ammonium (NH_4^+) éliminé par les reins.

Ammoniogénèse et Néoglucogénèse rénale



1-Glutaminase 2-Glutamate déshydrogénase 3-Phosphoénolpyruvatecarboxykinase

Le Glu peut être désaminé sous l'action de la L Glu DH, l'ammoniac formé est lui aussi excrété. L'ammoniac qui est libéré dans les urines tamponne les ions H^+ produits par les composés acides.

En cas de jeûne prolongé ou d'acidose métabolique, ammoniogénèse et néoglucogénèse rénale sont activées.

E- TOXICITÉ AMMONIACALE AU NIVEAU DU CERVEAU

Les effets toxiques majeurs de l'ammoniac dans le cerveau ne sont pas complètement connus. Ils impliquent probablement

- des modifications du pH cellulaire (alcalinisation)
- une diminution de la concentration d'ATP suite au ralentissement de la chaîne respiratoire
 - * par ralentissement du cycle de Krebs lié à une diminution de la concentration de l' α KG qui va former plus de Glu en utilisant plus de NH_3 (L Glu DH active).
 - * par diminution de la concentration du NADH (coenzyme de la L Glu DH).
- une déplétion de neurotransmetteurs : Glu et GABA (forte concentration au niveau du cerveau de la Gln synthétase qui transforme le Glu en Gln).

III- MÉTABOLISME PARTICULIER DES ACIDES AMINES

A- RÉACTIONS CATABOLIQUES

Il existe 20 aa dans les protéines avec une grande variété de squelettes carbonés. Il y a donc 20 voies cataboliques différentes pour la dégradation des aa. Ces voies ne sont pas aussi actives que la glycolyse ou l'oxydation des acides gras. En effet les aa constituent la dernière catégorie de biomolécules dont l'oxydation apporte une contribution significative à la formation de l'énergie métabolique. La dégradation oxydative des aa se produit dans trois circonstances métaboliques différentes :

- Synthèse et dégradation normale des protéines cellulaires (turn-over protéique).
- Alimentation riche en protéines.
- Privation de nourriture (glucides non disponibles) ou diabète (glucides ne sont pas correctement utilisés).

Dans ces circonstances les aa perdent leur groupement amine et les carbones peuvent être alors dirigés vers la néo-glucogenèse ou la cétogénèse ou ils peuvent être complètement oxydés en CO_2 et H_2O .

Toutes les voies cataboliques convergent en seulement 6 produits qui entrent tous dans le cycle de l'acide citrique. On distingue 3 groupes d'aa :

- Les aa qui sont dégradés en acétyl CoA et/ou en acétoacétylCoA peuvent fournir dans le foie des corps cétoniques (par conversion de l'acétoacétyl CoA en acéto acétate et β OH butyrate) ou donner des acides gras. Ces aa sont cétoformateurs (Leu surtout).
- Les aa qui sont dégradés en pyruvate (Trp*, Ala, Gly, Ser et Cys), ou un intermédiaire du cycle de Krebs : α KG (His, Pro, Arg, Gln et Glu), succinyl CoA (Met, Val, Ile, Thr), Fumarate (Phé, Tyr), OAA (Asp, Asn) peuvent fournir du glucose. Ces aa sont glucoformateurs.
- Les aa mixtes à la fois glucoformateurs et cétoformateurs (Phe*, Tyr*, Trp*, Ile*, Thr*, Lys*)

Plusieurs maladies héréditaires sont associées au catabolisme des aa comme l'histidinémie (déficit en histidase), l'hyperprolinémie (déficit en pro DH, l'hyperargininémie (déficit en arginase), Hyperphénylalaninémie et phénylcétonurie (déficit en Phé hydroxylase)...

B- RÉACTIONS ANABOLIQUES

1-NOTION D'ACIDES AMINÉS ESSENTIELS ET NON ESSENTIELS

10 acides aminés non indispensables sur le plan nutritionnel peuvent être formés chez l'homme. Il s'agit de :

Glu, Gln, Pro, Asp, Asn, Ala, Ser, Gly, Cys, Tyr.

En ce qui concerne Hyp et Hyl, ils sont synthétisés par hydroxylation post- traductionnelle de la proline et de la lysine.

Les autres, les acides aminés indispensables, doivent être apportés par l'alimentation.

Pour retenir ces acides aminés vous utilisez ce moyen mémotechnique :

Le	très	lyrique	Tristan	fait	vachement	méditer		Iseut
Leu	Thr	Lys	Trp	Phe	Val	Met	Ile	

ou encore

L,	IL,	L,	M,	P,	T,	T,	V
Leu	Ile	Lys	Met	Phe	Thr	Trp	Val

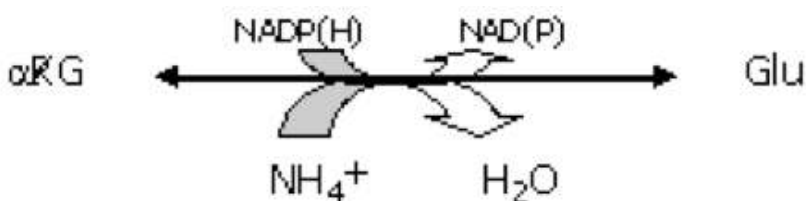
Concernant l'arginine et l'histidine, leur biosynthèse est limitée. Lorsque leurs besoins augmentent (grossesse, période de convalescence, croissance chez l'enfant...), ils deviennent essentiels.

Le mécanisme de biosynthèse de l'His est complexe faisant appel aux bactéries intestinales expliquant son caractère non indispensable. En ce qui concerne l'Arg, elle est produite au cours de l'uréogénèse.

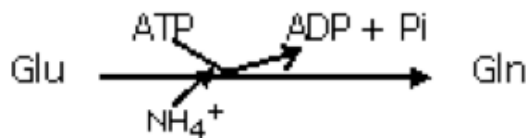
2-BIOSYNTHÈSE DES ACIDES AMINÉS NON ESSENTIELS

a- Biosynthèse Glu et Gln

Le Glu dérive de l' α KG soit par amination réductrice en présence de L Glu DH soit par transamination.

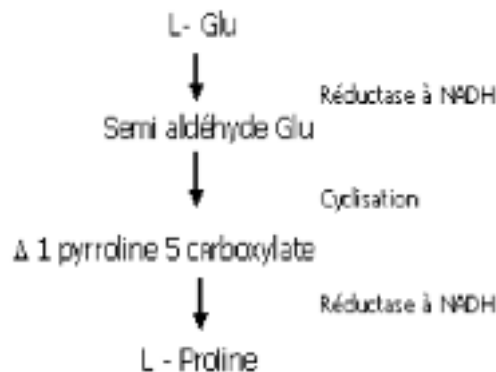


La Gln est produite par amidation du Glu en présence de Gln synthétase



b- Biosynthèse Pro, Hyp et Hyl

La proline est produite à partir du Glu par une séquence inverse des réactions de sa dégradation. Toutefois les enzymes de la dégradation sont différentes de celles de la synthèse.

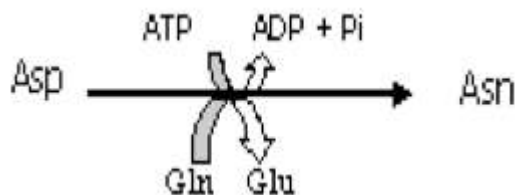


L'hydroxyproline (Hyp), comme l'Hyl, est presque exclusivement associée au collagène. L'hydroxylation de la Pro ou de la Lys est catalysée après synthèse protéique par la prolyl hydroxylase ou la lysyl hydroxylase (enzymes microsomiales). Les 2 hydroxylases sont des oxygénases qui nécessitent en plus du substrat, de l'oxygène moléculaire, de la Vit C, du Fe^{++} et de l' α KG.

c- Biosynthèse Asp et Asn

L'aspartate dérive de l'OAA par transamination en présence d'ASAT à PPL.

L'Asparagine est produite par amidation de l'Asp avec le NH_4^+ de la Gln en présence d'Asn synthétase

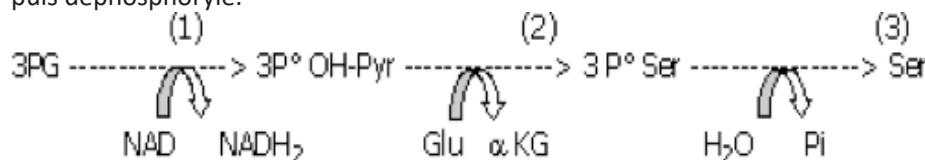


d- Biosynthèse de l'alanine

L'alanine peut être obtenue à partir du pyruvate par transamination en présence d'ALAT.

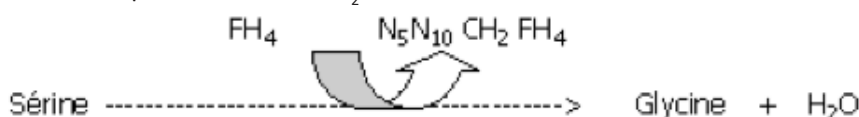
e- Biosynthèse Ser et gly

La sérine peut être synthétisée à partir d'un intermédiaire glycolytique l'acide 3 P glycérique qui est oxydé, transaminé puis déphosphorylé.



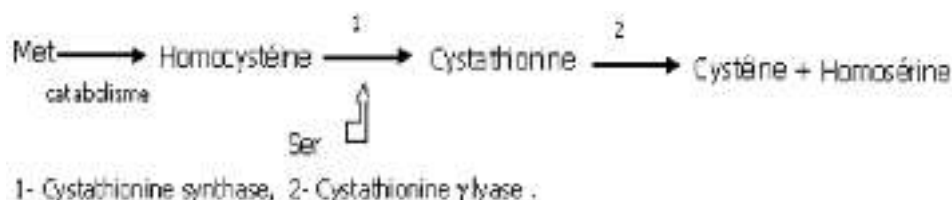
(1) Déshydrogénase, (2) Transaminase, (3) Phosphatase

La glycine peut être produite à partir de la Ser lors d'une réaction dans laquelle un groupe méthylène (CH_2) est transféré au THF en présence de Ser CH_2OH transférase à PPL



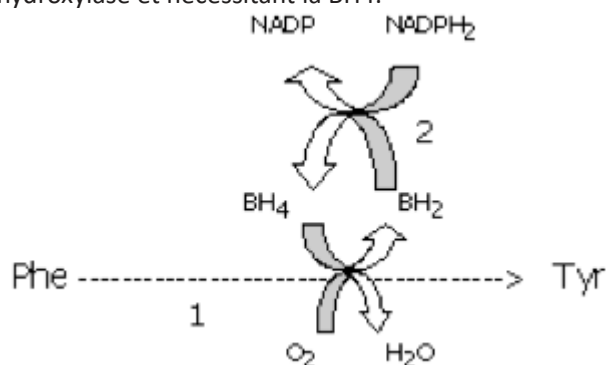
f- Biosynthèse de cys

Le squelette carboné et le groupement aminé de la cystéine dérivent de la sérine. La méthionine apporte le soufre.



g-- Biosynthèse de Tyr

La Tyr est synthétisée au niveau du foie par hydroxylation de la Phé lors d'une réaction catalysée par la Phénylalanine hydroxylase et nécessitant la BH₄.



1+2 : Complexe phénylalanine hydroxylase

1 : Phé hydroxylase

2 : Dihydrobioptérine réductase

IV- BIOMOLÉCULES SPECIALISEES A INTERET BIOLOGIQUE

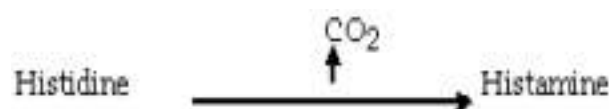
Les acides aminés sont les précurseurs de nombreuses biomolécules spécialisées biologiquement importantes parmi lesquelles figurent des médiateurs, des neuromédiateurs, des hormones, des pigments...

A- LES MÉDIATEURS

Ce sont des messagers comme les hormones, mais contrairement à celles-ci, ils agissent localement sur des cellules voisines (action paracrine) ou sur les cellules qui les synthétisent (action autocrine).

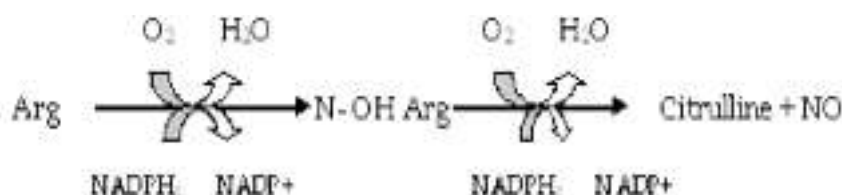
1- L'HISTAMINE

Elle est produite par décarboxylation de l'histidine dans les mastocytes (peau, poumons, tractus gastro-intestinal).



2- LE MONOXYDE D'AZOTE (NO)

Le NO, puissant vasodilatateur, est synthétisé à partir de l'Arg, grâce à une NO synthase (NOS), principalement dans les cellules endothéliales vasculaires.

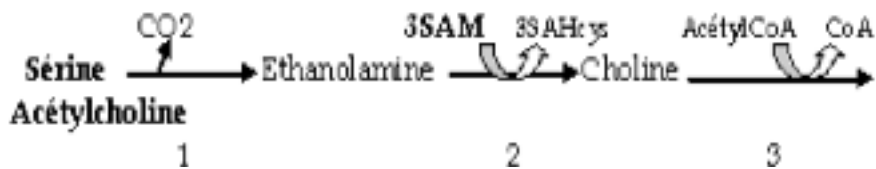


B- LES NEUROMÉDIATEURS OU NEUROTRANSMETTEURS

Ce sont des messagers qui sont stockés dans les vésicules des terminaisons nerveuses des neurones présynaptiques. Ils sont déversés dans la fente synaptique où ils diffusent jusqu'aux récepteurs des cellules effectrices (neurone post-synaptique, cellule musculaire ou cellule glandulaire). L'information est ensuite propagée plus loin sous forme de potentiel d'action.

1- L'ACÉTYLCHOLINE (ACH)

Elle est synthétisée dans les neurones à partir de choline et d'acétylCoA. Deux aa interviennent dans la synthèse de la choline : Ser et Met.



(1) = Décarboxylase à PPL (2) = Méthyl transférase à SAM (3) = Acétyl transférase

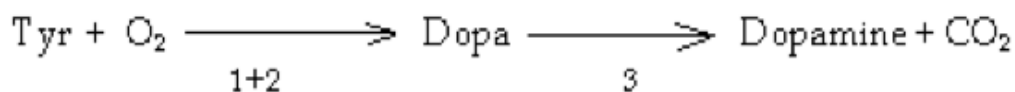
2-LE γ AMINO-BUTYRATE OU GABA

Il provient de la décarboxylation du L Glu au niveau du système nerveux central.



3- LA DOPAMINE (DA)

Elle dérive de la Tyr par hydroxylation suivie d'une décarboxylation en dopamine. Elle est synthétisée et sécrétée au niveau des neurones dopaminergiques du système nerveux central.



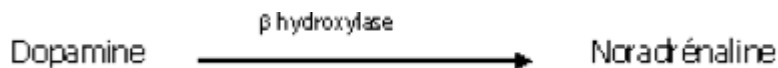
1 : Tyr Hydroxylase à BH4 (neurones et cellules médullo-surrénaléennes)

2 : Biotépine réductase à NADPH2

3 : Dopa décarboxylase

4-LA NORADRÉNALINE (NA)

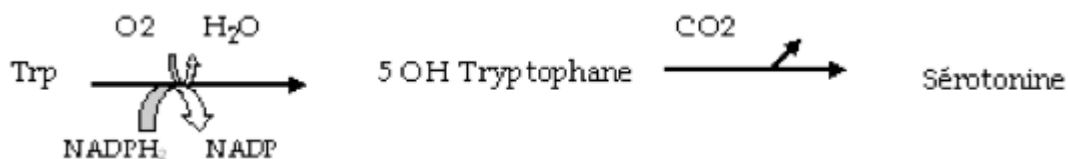
Elle est formée par hydroxylation de la DA sur la chaîne aliphatique par une β hydroxylase qui nécessite du Cu++ et de la vit C.



La NA est synthétisée au niveau des cellules de la médullosurrénale, des neurones cérébraux et des neurones post-ganglionnaires du système nerveux sympathique.

5 -LA SÉROTONINE

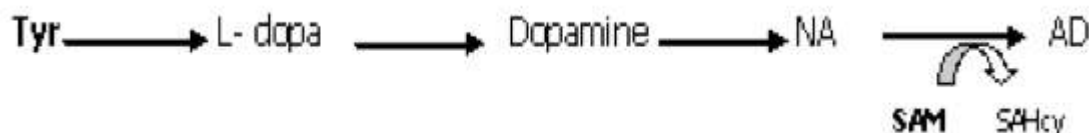
Elle est produite dans le SN central à partir du Trp.



C- LES HORMONES

1- ADRÉNALINE (AD)

L'AD est sécrétée par les glandes médullo-surrénales. Le substrat de départ de la voie de biosynthèse est la tyr qui se convertit successivement en L-dopa, Dopamine, NA qui est finalement méthylée en AD. 2 aa interviennent donc au cours de sa biosynthèse : Tyr et Met.



2- LES HORMONES THYROÏDIENNES

La tyrosine est le précurseur des 2 hormones thyroïdiennes (HT) : la triiodothyronine ou T_3 et la thyroxine ou T_4 . Sur le plan métabolique, elles augmentent le métabolisme de base et la production de chaleur.

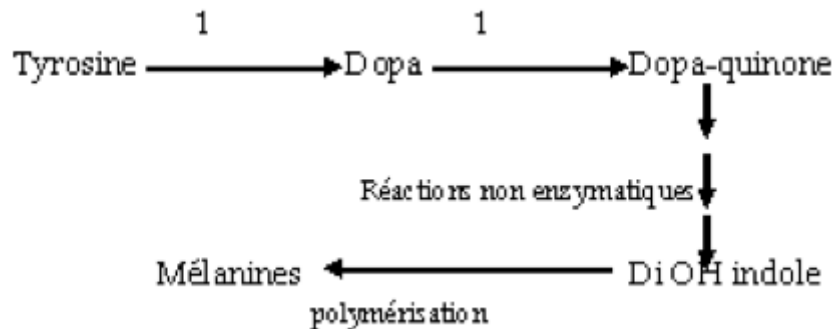
3- LA MÉLATONINE

La mélatonine est une hormone épiphysaire formée à partir de la sérotonine par N-acétylation suivie d'une O-méthylation. Elle intervient dans la chronobiologie.

D- LES PIGMENTS

1- LES MÉLANINES

Ce sont des pigments responsables de la coloration de la peau et des phanères. Leur synthèse commence par l'oxydation de la tyrosine en Dopa puis en Dopaquinone catalysée par la tyrosinase. Après interviennent d'autres étapes non enzymatiques, qui aboutissent à la formation, après polymérisation, aux mélanines.



La synthèse de mélanine s'effectue au niveau de particules appelées mélanosomes, se trouvant soit liées à la membrane, soit à l'intérieur du mélanocyte. Le déficit en tyrosinase, enzyme dépendante du cuivre, est responsable d'une maladie génétique : l'albinisme.

2-L'HÈME

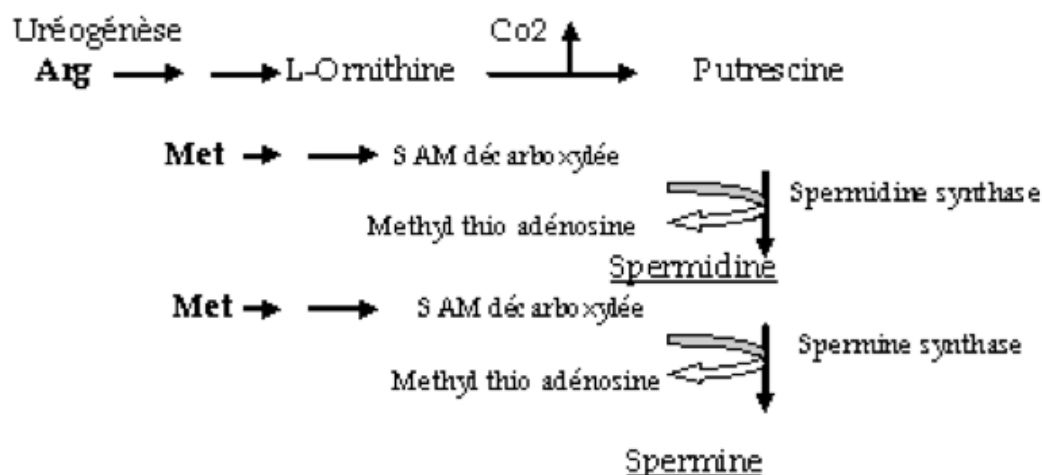
Il constitue le groupement prosthétique des protéines héminiques comme l'hémoglobine, la myoglobine, la catalase...

Sa biosynthèse est effectuée surtout à l'intérieur des cellules précurseurs des globules rouges, au niveau de la moelle osseuse à partir de glycine et de succinyl CoA, étape mitochondriale nécessitant un fonctionnement normal du cycle de Krebs.

Des déficits génétiques de certaines enzymes dans la voie de biosynthèse de l'hème sont à l'origine de maladies génétiques appelées porphyries.

E - LES POLYAMINES

L'Arginine, via l'ornithine, et la méthionine servent de précurseurs aux polyamines : spermidine et spermine. Ces polyamines jouent un rôle dans la prolifération cellulaire au cours de la croissance des cellules et des tissus. À cause de leurs multiples charges positives, les polyamines s'associent facilement aux polyanions tels que l'ADN pour le stabiliser et stimuler sa biosynthèse. Elles ont un rôle pharmacologique comme substances hypothermiques et hypotensives.



F - AUTRES DÉRIVES AZOTES

1- CRÉATINE, CRÉATINE PHOSPHATE ET CRÉATININE

3 aa interviennent dans la synthèse de la créatine au niveau de l'hépatocyte : arginine, glycine et méthionine.

La créatine, libérée dans le sang, est captée par les tissus périphériques, particulièrement le muscle, où elle est convertie en créatine P grâce à la créatine kinase mitochondriale. La conversion de la créatine P en créatinine est une étape non enzymatique. La créatinine est déversée dans la circulation et est excrétée par voie rénale.

Chez un individu donné, l'excrétion urinaire de la créatine par 24h est constante et proportionnelle à la masse musculaire

La créatine phosphate est un réservoir énergétique important pour le muscle squelettique. Elle est synthétisée grâce à la CK mitochondriale au dépens de l'ATP. La réaction réversible catalysée par la CK sarcoplasmique permet de régénérer l'ATP nécessaire à la contraction musculaire.

La concentration urinaire (urine de 24h) de la créatinine est constante et peut être utilisée pour apprécier la filtration glomérulaire (créatininurie augmente quand la filtration glomérulaire diminue).

2- CARNITINE

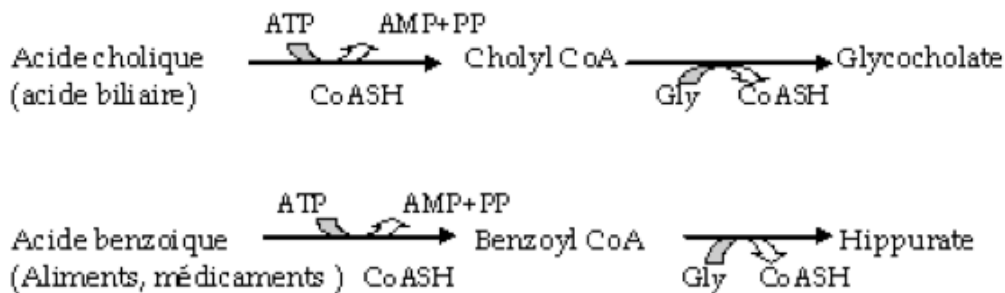
2 aa participent à la synthèse de la carnitine : la Lys et la Met. Il y a d'abord méthylation de la lysine sur son groupement amine grâce au SAM. La triméthyllysine obtenue conduira après plusieurs réactions à la formation de la carnitine qui joue le rôle de transporteur d'acides gras à travers la membrane mitochondriale.

3- LES NUCLÉOTIDES PURIQUES ET PYRIMIDIQUES

La Gln, la Gly, la Ser et l'Asp participent à la biosynthèse des nucléotides puriques. La Gln, l'Asp et la Ser participent à la biosynthèse des nucléotides pyrimidiques (voir métabolisme des nucléotides).

G - LES GLYCOCONJUGUES

Plusieurs métabolites et médicaments sont excrétés sous forme de produits hydrosolubles par conjugaison à la glycine. Exemples : le glycocholate est la forme conjuguée de l'acide cholique et l'hippurate est la forme conjuguée de l'acide benzoïque ;



ÉVALUATION FORMATIVE

1-Compléter le tableau suivant

Acide aminé	Amine correspondante	Rôle de l'amine

2-Écrire une réaction de transamination

3-Propositions

A-Sérine: _____

B-Aspartate: _____

C-Glu: _____

Compléments :

1-désamination oxydative

2-désamination désaturante

3-désamination déshydratante

4-Indiquer les formes de transport de l'ammoniac dans le sang

5-Indiquer la destinée de l'ammoniac dans le foie : _____

et dans le rein : _____

6-Compléter le tableau suivant

Étape de l'uréogénèse	Compartiment cellulaire	Enzyme	Maladie associée au déficit enzymatique

9-Préciser le rôle du N Acétyl Glu et de l'Arginine sur l'uréogénèse

10-Citer les intermédiaires métaboliques en interrelation entre uréogénèse et cycle de Krebs

11- Préciser les conditions métaboliques au cours desquelles il y a oxydation des acides aminés

12- Énumérer (en précisant la famille) les acides aminés glucoformateurs (13 aa) :

l'acide aminé cétoformateur (1) :

les acides aminés mixtes (6)

13-Concernant la biosynthèse des aa, compléter le tableau suivant :

Acides aminés non indispensables	Précurseur(s)
	KG a
	Glu
Asp	
	Asp
Ala	
Cys	
	Phé
	3PG
Gly	

14-Dans quelles conditions l'Arg et l'His deviennent-elles indispensables ?

15-Citer des médiateurs dont les précurseurs sont des AA

16-Citer des neuromédiateurs dont les précurseurs sont des AA

17-Citer 3 hormones dont le précurseur est un AA

18- Un aa A participe à la synthèse d'un pigment respiratoire X.
Identifier A et X

19- Le déficit d'une enzyme E agissant sur un aa, est responsable d'une maladie héréditaire l'albinisme. Identifier E et l'aa

20- Soit la réaction $X \xrightarrow{E} \text{Dopa}$

a) Identifier X _____ et E : _____

b) Quelles sont les destinées possibles de la Dopa. Illustrer votre réponse en précisant les chemins métaboliques

21- Compléter le tableau suivant

Dérivé	AA précurseur (s)
Créatine	
Carnitine	
NAD (P)	
CoA	
Polyamines	
Purines	
Pyrimidines	

MÉTABOLISME DES NUCLÉOTIDES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Connaître l'importance des nucléotides.
2. Connaître les précurseurs du noyau purique et pyrimidique
3. Décrire la synthèse de novo des nucléotides puriques et pyrimidiques
4. Décrire les voies de récupération des bases puriques
5. Décrire la régulation de la biosynthèse des nucléotides puriques et pyrimidiques
6. Décrire la voie de dégradation des nucléotides puriques et pyrimidiques
7. Connaître les anomalies enzymatiques associées aux perturbations du métabolisme des nucléotides puriques et pyrimidiques

PLAN

MÉTABOLISME DE NUCLÉOTIDES PURIQUES

I. BIOSYNTHÈSE DES NUCLÉOTIDES PURIQUES

- A. BIOSYNTHÈSE DE NOVO
- B. VOIES DE RÉCUPÉRATION
- C. FORMATION DES DÉSOXYRIBONUCLÉOTIDES

II. CATABOLISME DES NUCLÉOTIDES PURIQUES

- A. DÉGRADATION DE L'AMP ET DE L'IMP
- B. DÉGRADATION DU GMP

III. MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME DES NUCLÉOTIDES PURIQUES

MÉTABOLISME DES NUCLÉOTIDES PYRIMIDIQUES

I. BIOSYNTHÈSE DES NUCLÉOTIDES PYRIMIDIQUES

- A. BIOSYNTHÈSE DE LA CYTIDINE
- B. BIOSYNTHÈSE DE LA THYMIDINE

II. DÉGRADATION DES NUCLÉOTIDES PYRIMIDIQUES

III. MALADIES ASSOCIÉES AU MÉTABOLISME DES PYRIMIDINES

MÉTABOLISME DES NUCLÉOTIDES

Les nucléotides puriques et pyrimidiques interviennent en tant que précurseurs du DNA et du RNA et de dérivés importants comme l'ATP, le GTP, le NAD⁺, le FAD, le CoA, l'AMP cyclique. Les principales anomalies du métabolisme des nucléotides concernent les nucléotides puriques et sont représentées par les hyperuricémies.

MÉTABOLISME DES NUCLÉOTIDES PURIQUES

I. BIOSYNTHÈSE

L'être humain peut synthétiser les nucléotides puriques selon deux voies métaboliques : La voie de novo et la voie de récupération

A. LA VOIE DE NOVO

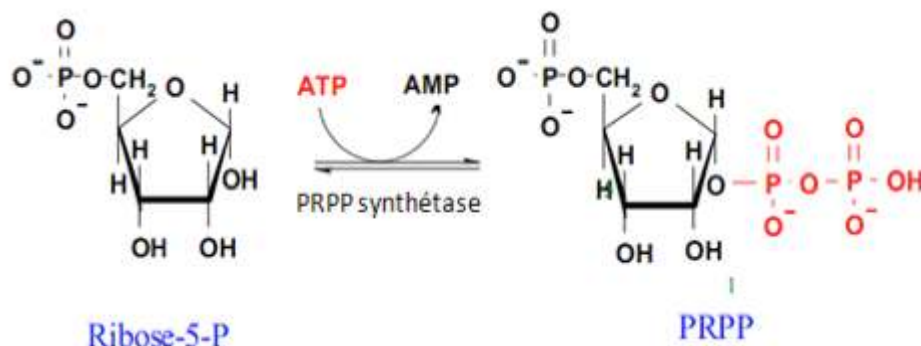
Elle se fait essentiellement dans l'hépatocyte selon une cascade de 11 réactions successives aboutissant à la synthèse du 1^{er} nucléotide purique : l'acide inosinique ou IMP.

Ce dernier est ensuite converti en AMP et GMP qui seront libérés dans le sang et distribués aux cellules de l'organisme. La plupart des cellules possèdent l'équipement enzymatique de la biosynthèse de novo qui est en fait réprimé en permanence par les taux intra cellulaires d'AMP et GMP (à l'image de la synthèse endogène du cholestérol). Cette biosynthèse de novo est indépendante du régime alimentaire.

1- Étapes

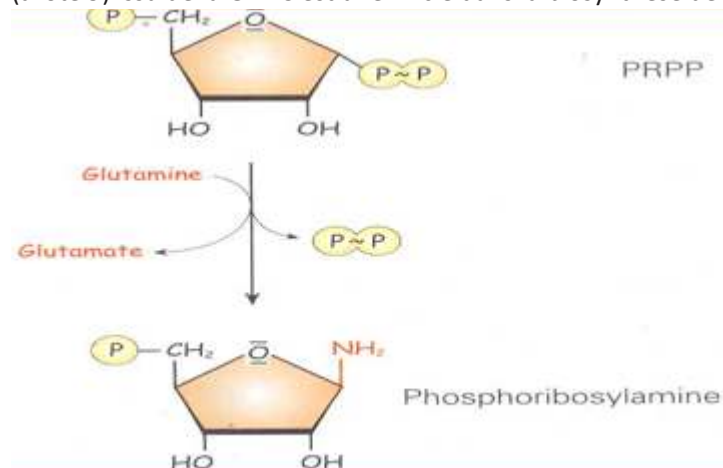
1^{ère} étape : synthèse du 5 phosphoribosyl 1 pyrophosphate (PRPP)

Le ribose 5P est activé en PRPP en présence de PRPP synthétase selon la réaction



2^{ème} étape : formation du 5 phosphoribosylamine

La R^o, catalysée par l'amidotransférase, consiste à greffer sur le C1 du PRPP, le premier sommet de la base purique (azote 9) issu de la Gln. C'est une R^o clé dans la biosynthèse de novo.



3^{ème} étape - Formation de l'inosinemonophosphate (IMP)

Le noyau purique se construit en ajoutant successivement au phosphoribosylamine :

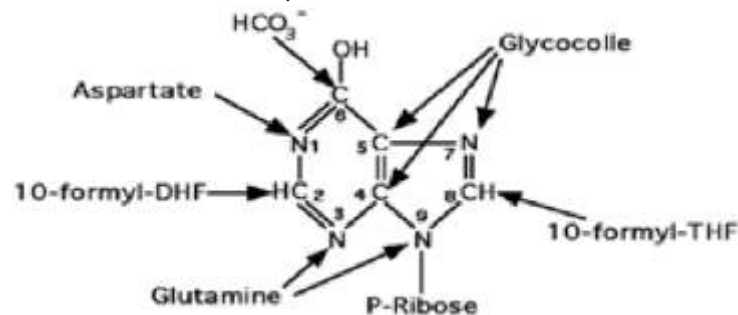
- L'ensemble de la molécule du glycolle ($\rightarrow C_4 - C_5 - N_7$)
- Un radical monocarboné du formyl-THF ($\rightarrow C_8$)
- Un autre atome d'azote de la glutamine ($\rightarrow N_3$)

Puis fermeture du cycle imidazole.

Il s'ajoute ensuite :

- Un ion bicarbonate ($\rightarrow C_6$)
- Un azote de l'aspartate ($\rightarrow N_1$)
- Un autre radical monocarboné du formyl THF ($\rightarrow C_2$)

Puis fermeture du 2^{ème} cycle.

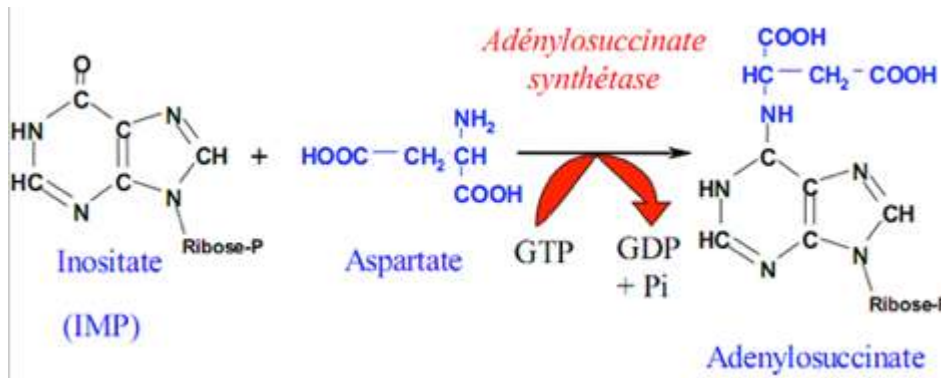


Précurseurs du noyau purique

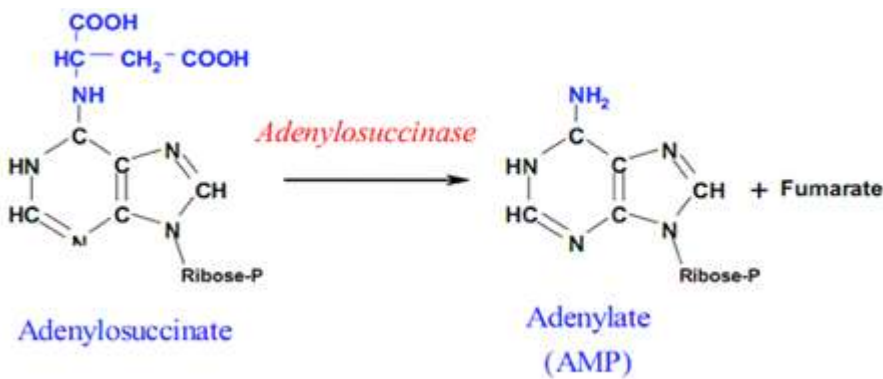
L'IMP est un carrefour métabolique conduisant ensuite à l'AMP et au GMP.

- Formation de l'AMP :

1^{ère} étape : fixation de l'aspartate sur l'IMP aboutissant à la formation d'adénylosuccinate. L'enzyme est l'adénylosuccinate synthétase.

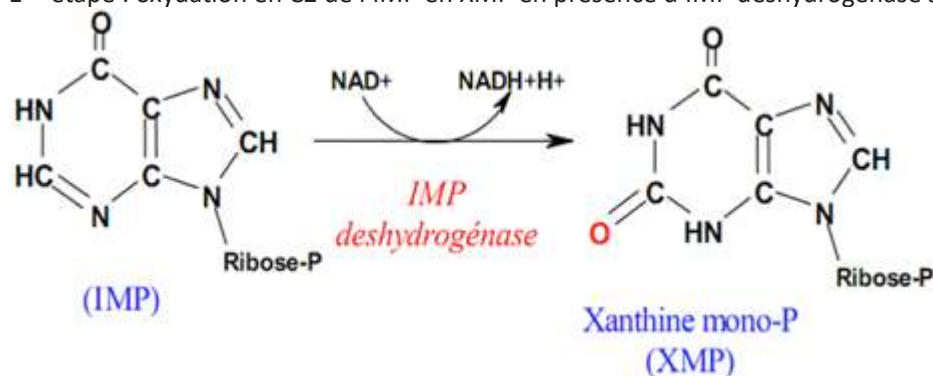


2^{ème} étape : hydrolyse de l'adénylosuccinate par l'adénylosuccinase libérant fumarate et AMP.

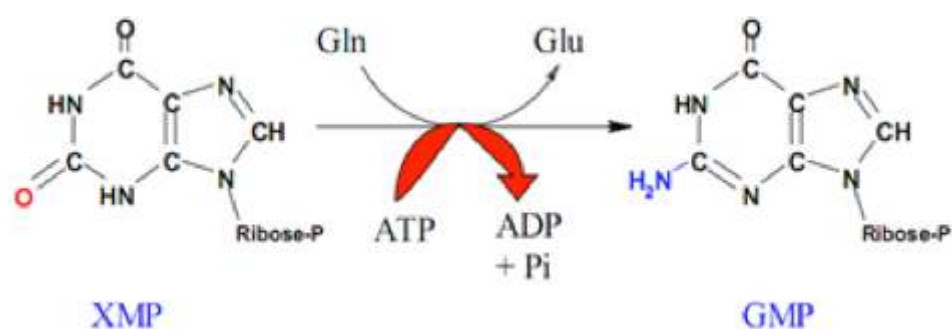


-Formation du GMP

1^{ère} étape : oxydation en C2 de l'IMP en XMP en présence d'IMP déshydrogénase selon la R°



2^{ème} étape : Amination de l'XMP en GMP par la Gln en présence de transaminase selon la R°



2-Régulation allostérique

-Rétro-inhibition

L'AMP et la GMP exercent une rétro-inhibition sur l'amidotransférase et la PRPP synthétase. ADP et GDP exercent secondairement une rétro-inhibition sur la PRPP synthétase. La GMP rétro-inhibe l'IMP déshydrogénase. L'AMP rétro-inhibe l'Adénylosuccinatesynthétase.

-Activation

Les taux élevés de ribose5P stimulent la PRPP synthétase. Les taux élevés de PRPP stimulent également l'amidotransférase. L'ATP stimule la synthèse du GMP tandis que la GTP stimule la synthèse de l'AMP (régulation croisée).

B.VOIE DE RÉCUPÉRATION

Elle fait intervenir des réactions au cours desquelles il y a récupération des intermédiaires du catabolisme des nucléotides puriques (bases et nucléosides) et leur conversion en mononucléotides. Cette voie est déterminante dans la lutte contre la synthèse accrue d'acide urique et nécessite beaucoup moins d'énergie que la biosynthèse de novo. Elle s'effectue dans la cellule hépatique et périphérique.

Il existe deux mécanismes de récupération :

- Le mécanisme le plus important implique la phosphoribosylation d'une purine libre par le PRPP. Il s'agit d'une réaction de transfert de la base purique libre sur le C1 du PRPP avec départ de pyrophosphate. 2 enzymes interviennent au cours de ce transfert. Il s'agit de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) et de l'adénine phosphoribosyltransférase (APRT).

Enzyme: hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase



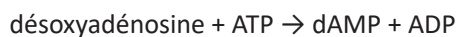
Enzyme: adénine phosphoribosyl transférase



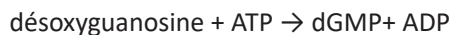
La régulation de cette voie de synthèse se fait par rétro-inhibition immédiate de l'APRT par l'AMP et de l'HGPRT par le GMP et l'IMP.

- Le deuxième mécanisme, de moindre importance, implique une phosphorylation directe d'un nucléoside purique par l'ATP :

Enzyme : adénosine kinase



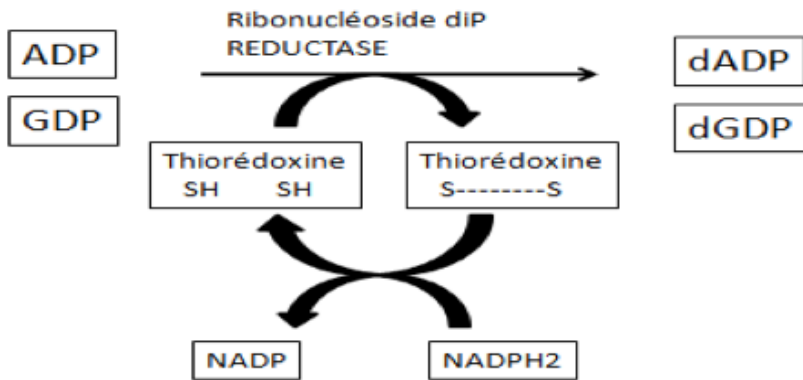
Enzyme : désoxycytidine kinase



- Au niveau de cerveau, il y a un faible taux d'amidotransférase. La synthèse des nucléotides puriques se fait donc essentiellement par la voie de récupération des purines provenant du foie.
- Au niveau des érythrocytes et des leucocytes polynucléaires, il n'y a pas de synthèse de 5-phosphoribosylamine et la synthèse des nucléotides puriques se fait aussi par la voie de récupération des purines provenant du foie.

C. FORMATION DES DESOXYRIBONUCLEOTIDES

La formation des désoxyribonucléotides puriques nécessite la réduction du ribose en désoxyribose. Elle s'effectue sur les ribonucléosides diphosphates selon la R^o :



La ribonucléosidediP réductase n'est active que quand les cellules synthétisent activement de l'ADN. Sa régulation est complexe et permet de maintenir une concentration équilibrée des différents désoxyribonucléotides.

La conversion de désoxyribonucléosides diphosphate en désoxyribonucléosides triphosphate implique une phosphorylation catalysée par des nucléosides diphosphokinases.



nucléosidediphosphate kinase

Le dATP et le dGTP exercent une inhibition sur la ribonucléosidediP réductase. Il en est de même pour les nucléotides pyrimidiques UDP et CDP.

II. CATABOLISME

La dégradation des nucléotides puriques fait intervenir 5 enzymes :

- 5' nucléotidase (5'Nu) : déphosphorylation : AMP=> adénosine, GMP=>guanosine, IMP=>inosine)
- adénosine désaminase (ADA) : adénosine =>inosine
- purine nucléoside phosphorylase (PNP) : départ de ribose et obtention de la Guanine (G) et de l'hypoxanthine (HX).
- guanase : désamination oxydative de G en X
- xanthine oxydase (XO) : oxydation de HX en X et de X en AU.

5'Nu, ADA et PNP sont ubiquitaires et conduisent à des bases puriques libres : G et HX.

Ces dernières avec l'adénine peuvent suivre la voie de récupération (foie et cellules périphériques).

Les bases G et HX non récupérées au niveau hépatique sont dégradées en acide urique comme suit : Guanase et XO dégradent respectivement G en X et HX en X. La XO dégrade X en acide urique. On estime que la quantité totale d'AU produite par jour au niveau du foie est de l'ordre de 700 mg.

- 70 % de l'AU provient de la dégradation des nucléotides puriques provenant de la biosynthèse de novo.
- 20 % de la dégradation des nucléotides puriques endogènes issus des tissus périphériques.
- 10 % de la dégradation des nucléotides puriques alimentaires.

L'acide urique circule dans le sang sous forme d'urates de Na et de K très solubles.

- 80 % de l'acide urique est éliminé dans les urines (sous forme d'urates)
- 20 % sont éliminés par voie digestive sous forme d'allantoïne (l'uricase des bactéries intestinales dégrade l'AU en allantoïne).

Au niveau du rein, l'acide urique est librement filtré au niveau du glomérule, réabsorbé à 90 % au niveau du tube proximal puis sécrété activement au niveau de la fin du tube proximal conduisant à une clairance nette de l'ordre de 10 ml/min. Cette sécrétion tubulaire peut être diminuée de manière compétitive par la présence de certains composés comme : l'acide lactique, les corps cétoniques, certains médicaments (anti tuberculeux) conduisant à une hyperuricémie secondaire.

Un abaissement du pH des urines (urines acides) favorise la précipitation de l'acide urique dans l'appareil urinaire sous forme de cristaux (calculs rénaux radio-transparents).

L'alcalinisation des urines est un moyen thérapeutique utilisé pour diminuer la survenue de lithiase urique.

III. MALADIES HÉRÉDITAIRES

-MUTATION TOUCHANT LA PRPPS

La maladie (liée au chromosome X), se manifeste par une production exagérée de purines résultantes d'un variant PRPPS soit hyperactif, soit résistant à la rétro-inhibition, soit présentant une forte affinité pour le ribose 5 phosphate. Les enfants de sexe masculin et les hommes jeunes développent une hyperuricémie avec urolithiase.

-DÉFICIT EN GLUCOSE 6 PHOSPHATASE

La surproduction des purines et l'hyperuricémie dans la maladie de Von Gierke est secondaire à la fois à :

- une accélération de la purinosynthèse de novo due à une augmentation de la production du ribose 5 phosphate par la VPP, précurseur du PRPP.
- Diminution de l'élimination urinaire de l'acide urique due à l'acidose métabolique (lactique et corps cétoniques).

-DÉFICIT TOTAL EN HGPRT : SYNDROME DE LEISH-NYHAN

Le syndrome est lié au chromosome X et la maladie est de ce fait pleinement exprimée chez le sexe masculin. Ce déficit entraîne une absence totale de récupération des bases libres G et HX (foie et tissus périphériques). La purinosynthèse de novo est fortement accélérée du fait

- des teneurs importantes en PRPP non utilisé par la voie de récupération
- de l'absence d'inhibition allostérique de l'amidotransférase par le GMP et l'AMP.

Ce déficit en total en HGPRT conduit à une hyperuricémie majeure associant le tableau clinique de la goutte et des signes neurologiques d'automutilation.

-DÉFICIT EN APRT

La maladie est transmise selon un mode autosomique récessif. Une déficience sévère, présente chez les homozygotes, provoque des calculs rénaux. Ces calculs sont formés de 2,8-dihydroxyadénine. La maladie s'exprime dès l'enfance par des crises d'insuffisance rénale aiguë.

-DÉFICIT EN XO

Ce déficit se manifeste par une hypouricémie et l'augmentation de l'excrétion de l'HX et de la X. Ces patients peuvent présenter une lithiase xanthinique.

- DÉFICIT EN ADÉNOSINE DÉSAMINASE (ADA)

Ce déficit est associé à une immunodéficiência sévère dans laquelle les lymphocytes T et B sont rares et non fonctionnels. Le déficit en ADA provoque l'accumulation de l'adénosine et par conséquent de dATP, inhibiteur de la ribonucléosidedi-Préductase. Ceci entraîne l'appauvrissement des cellules en précurseurs de l'ADN.

MÉTABOLISME DES PYRIMIDINES

I. BIOSYNTHÈSE DES PYRIMIDINES

Il y a tout d'abord assemblage du cycle pyrimidine à partir du carbamylphosphate et de l'aspartate puis assemblage du PRPP

A. BIOSYNTHÈSE DE LA CYTIDINE

-Formation du carbamyl phosphate

$\text{Glutamine} + 2\text{ATP} + \text{HCO}_3^- \Rightarrow \text{Carbamoyl phosphate} + 2\text{ADP} + \text{Pi} + \text{Glutamate}$
La R° est cytosolique et est catalysée par la CPS II.

-Formation du N-carbamoylaspartate

C'est une étape clé de la biosynthèse des pyrimidines.
 $\text{Carbamoyl Phosphate} + \text{Aspartate} \Rightarrow \text{N-Carbamoylaspartate} + \text{Pi}$
La R° est catalysée par l'Aspartatetranscarbamoylase

-Formation du dihydroorotate

$\text{N-Carbamoylaspartate} + \text{H}^+ \Rightarrow \text{Dihydro-orotate} + \text{H}_2\text{O}$
La R° est catalysée par la dihydroorotase (réversible)

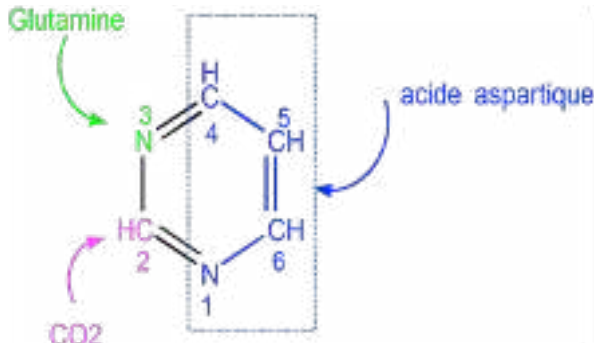
Carbamyl-phosphate synthétase II, aspartatetranscarbamylase et dihydro-orotase font partie d'un complexe enzymatique : le COMPLEXE A

-Formation de l'orotate

$\text{Dihydro-orotate} + \text{NAD} \Rightarrow \text{Orotate} + \text{NADH}_2$

La R° est catalysée par la dihydroorotate DH, *déshydrogénase de la membrane interne de la mitochondrie*.

Précurseurs du noyau pyrimidique



-Assemblage du ribose

Orotate + PRPP \Rightarrow Orotidylate + PPi

La R° est catalysée par l'Orotatephosphoribosyl transférase

-Décarboxylation de l'orotidylate en UMP ou uridylate

Orotidylate \Rightarrow UMP + CO₂

La R° est catalysée par l'orotidylate décarboxylase

Orotatephosphoribosyl transférase et OMP décarboxylase font partie d'un complexe enzymatique : le COMPLEXE U.

-Formation de la cytidine triphosphate (CTP)

UTP + Gln + ATP + H₂O \Rightarrow CTP + Glu + ADP + Pi + 2 H⁺

D'un point de vue régulation, elle se fait par rétroinhibition : l'UMP rétroinhibe inhibe la CPSII et le CTP rétroinhibe l'Aspartatetranscarbamylase.

B. BIOSYNTÈSE DE LA THYMIDINE (ADN)

Elle s'effectue selon la R° :

dUMP + N₅, N₁₀-méthylène THF \Rightarrow dTMP + DHF

La R° est catalysée par la thymidylatesynthase.

Le DHF est ensuite réduit en THF en présence de DHFR à NADPH₂.

Inhibiteurs de la biosynthèse des pyrimidines et chimiothérapie

Fluorouracile : métabolisé en fluorodesoxyuridylate, substrat suicide

Inhibiteur suicide de la thymidylatesynthase (dUMP \Rightarrow dTMP)

Aminoptérine et méthotrexate (améthoptérine) :

Inhibiteurs compétitifs de la dihydrofolate réductase (DHF \Rightarrow THF)

Inhibiteurs de la synthèse de thymidine.

II. DÉGRADATION DES PYRIMIDINES

Les nucléotides pyrimidiques monophosphates sont catabolisés en nucléosides par les phosphatases (5' nucléotidase), puis en bases pyrimidiques par des phosphorylases.

- La cytidine (nucléoside) est désaminée en uridine. Les acides désoxycytidylique (dCMP) et désoxyuridylique (dUMP) sont convertis en acide thymidylique (dTMP).
- Les noyaux pyrimidiques enfin sont ouverts par oxydation et les produits éliminés dans les urines : β -alanine pour les ribonucléotides dérivés des ARN, β -aminoisobutyrate (BAIBA) pour les désoxyribonucléotides dérivés de l'ADN.

III. MALADIES LIÉES AU MÉTABOLISME DES PYRIMIDINES

Les produits finaux du catabolisme des pyrimidines sont très hydrosolubles (contrairement à l'acide urique). Ainsi une surproduction des pyrimidines entraîne peu ou pas de signes cliniques. 2 déficits enzymatiques ont cependant été rapportés dans le cadre de la biosynthèse des nucléotides pyrimidiques responsables de l'acidurieorotique. Il s'agit d'un déficit en orotatephosphoribosyl transférase et/ou en orotidylate décarboxylase.

Dans ce cadre, il y a une faible disponibilité des bases pyrimidiques nécessaires à la multiplication et à la croissance cellulaire d'où le retard de croissance et l'anémie généralement observés. Par ailleurs, on peut observer une acidurieorotique en cas de stimulation exagérée de la biosynthèse des pyrimidines. Cela se produit au cours d'une accumulation de carbamylP par déficit en ornithinetranscarbamylase (R° 2 du cycle de l'urée).

ÉVALUATION FORMATIVE

Q1 : Citer les sources des atomes de carbone et d'azote du noyau purique

Q2 : La voie de biosynthèse des nucléotides puriques :

- A. Commence par la formation du noyau purique et s'achève par l'addition du ribose 5P.
 - B. Permet la formation directe des nucléotides puriques
 - C. Est indépendante de la voie des pentoses P
 - D. La régulation de cette voie se fait au niveau de la réaction de synthèse du 5-PRPP
- Propositions vraies :
-

Q3 : En présence de phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) et d'hypoxanthine-guaninephosphoribosyltransférase (HGPRT) on peut directement obtenir :

- A. L'adénosine monophosphate (AMP) à partir de l'adénine
 - B. L'inosinemonophosphate (IMP) à partir de l'hypoxanthine
 - C. La guanosinemonophosphate (GMP) à partir de l'hypoxanthine
 - D. L'AMP à partir de l'IMP
-

Q4 : Remplir les cases vides du tableau suivant :

Conversion	Type de réaction	Acides aminés impliqués	Source d'énergie
IMP → AMP			
IMP → GMP			

Q4 : Citer 2 enzymes qui interviennent lors de la voie de récupération des bases puriques

Q5 : Citer une enzyme intervenant dans le métabolisme des purines dont le déficit est responsable d'une surproduction d'acide urique

Q6 : La phospho-ribosyl-pyrophosphate synthétase (PRPPS) est une enzyme

- A. exclusivement hépatique
 - B. clé dans la voie de biosynthèse de novo des purines
 - C. est inhibée par la GMP
 - D. dont le déficit entraîne une hyperuricémie
 - E. est activée par l'IMP
-

Q7 : Citer deux acides aminés communs à la formation de l'IMP et l'UMP

Q8 : Quelle pathologie est associée à l'augmentation de la concentration du nucléotide dATP ? Expliquer

Q9 : le méthotrexate et le 5-fluoro-uracile sont utilisés en chimiothérapie anticancéreuse. Quel est l'effet de chaque composé sur le métabolisme des nucléotides ?

Q10 : Quelles sont les cellules qui sont incapables d'effectuer la synthèse de novo des purines
