

Biochimie Métabolique I

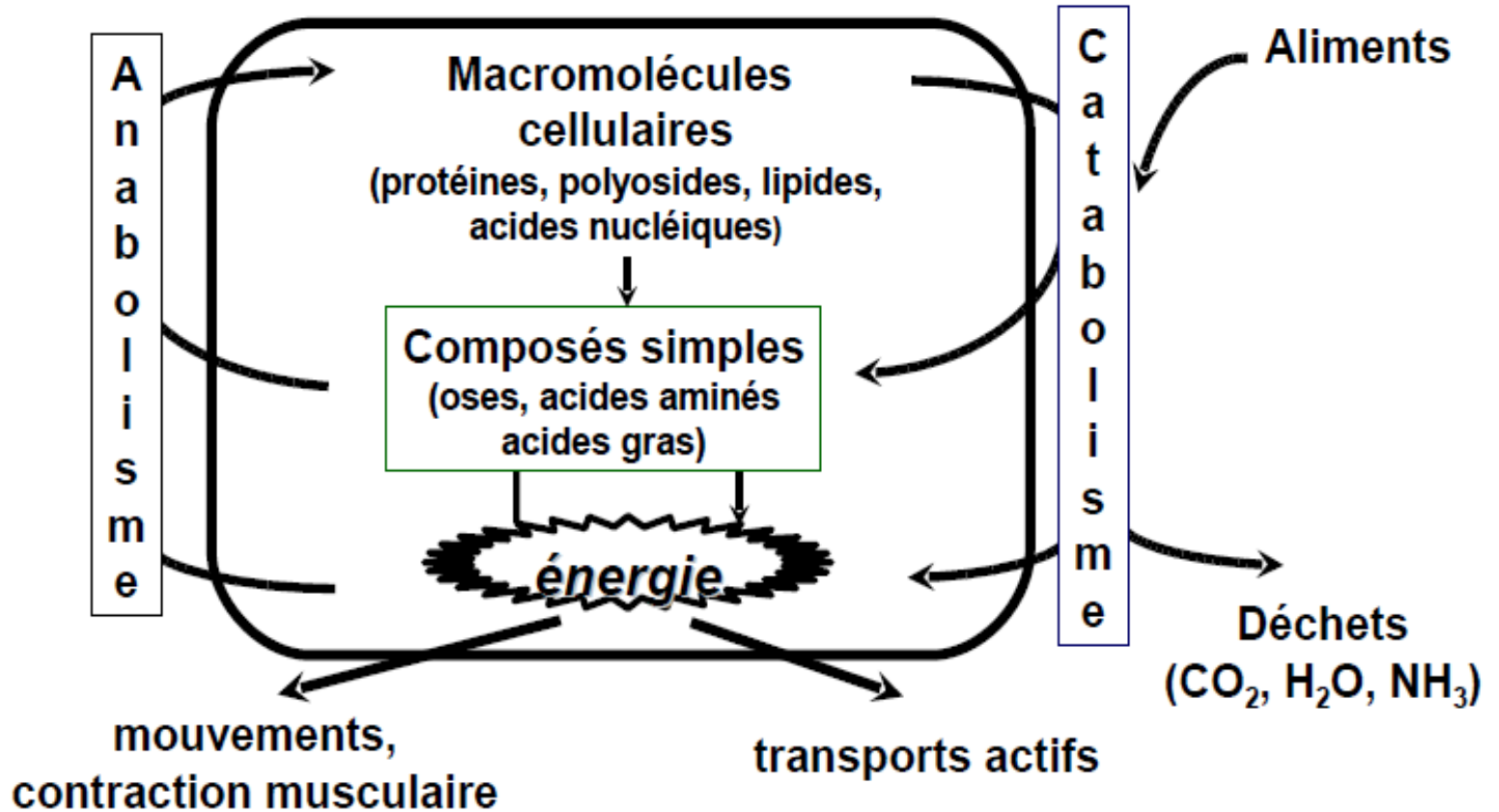
Bio (S4)

2023-2024

Généralités sur le métabolisme :

- **Comprendre que l'extraction d'énergie à partir de la nourriture implique une série de réactions couplées**
- **Pouvoir décrire le rôle de l'ATP, du NAD^+ , et du FAD dans les réactions couplées**
- **Connaître les composés initiaux et finaux des grandes étapes de la respiration cellulaire**
- **Connaître la quantité d'énergie produite par chaque étape**
- **Comprendre le mécanisme de la phosphorylation oxydative et le fonctionnement de la chaîne de transport des électrons**
- **Comprendre comment la disponibilité d'oxygène affecte le rendement énergétique**
- **Comprendre comment les molécules autres que le glucose peuvent être utilisées comme source d'énergie**
- **Comprendre pourquoi il est avantageux de stocker l'énergie sous forme de lipide plutôt que sous forme de sucres simples ou complexes ou d'ATP**
- **Comprendre comment la respiration cellulaire peut être régulée**

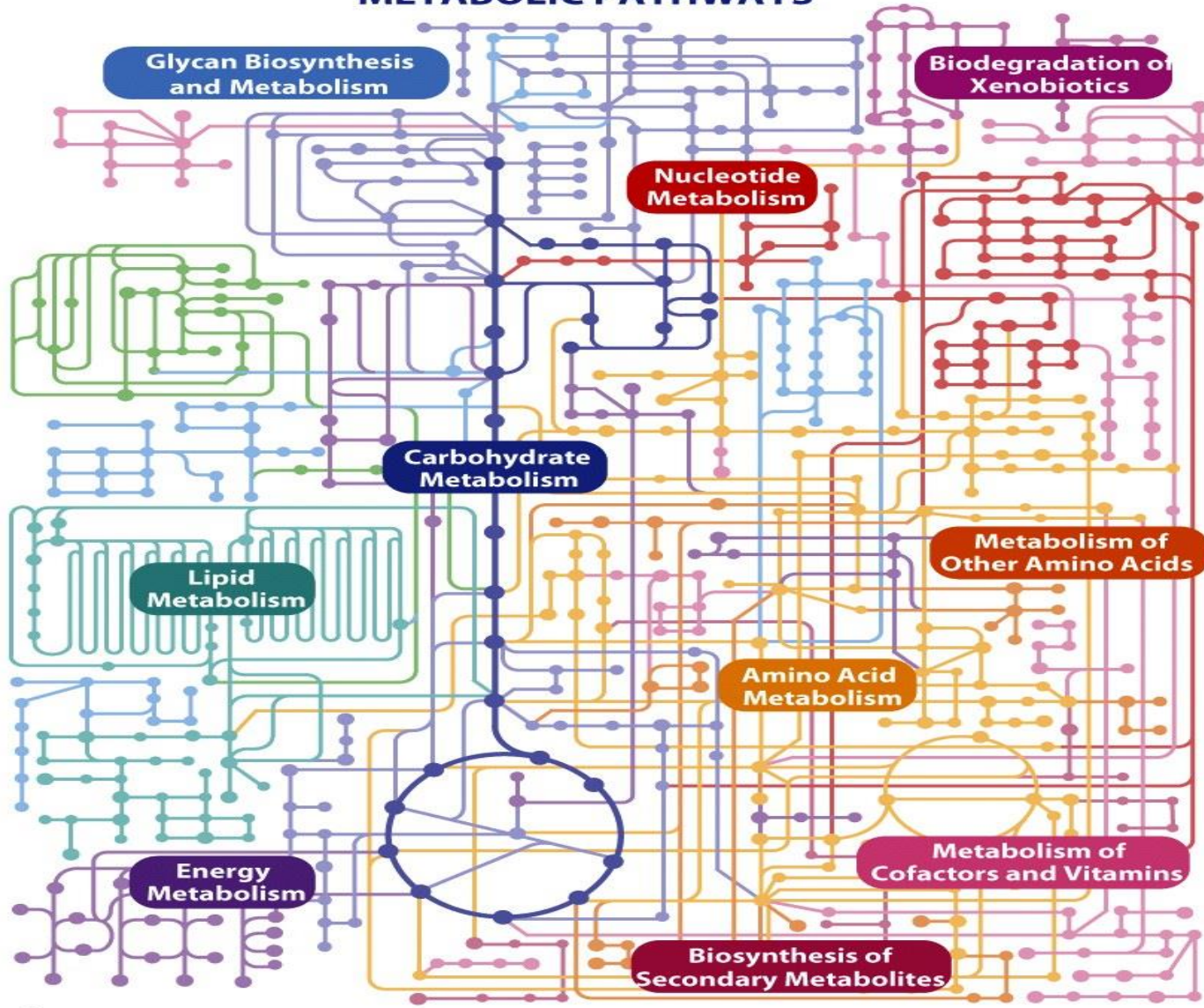
RAPPEL SUR LES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES



**Renouvellement moléculaire,
Croissance.....**

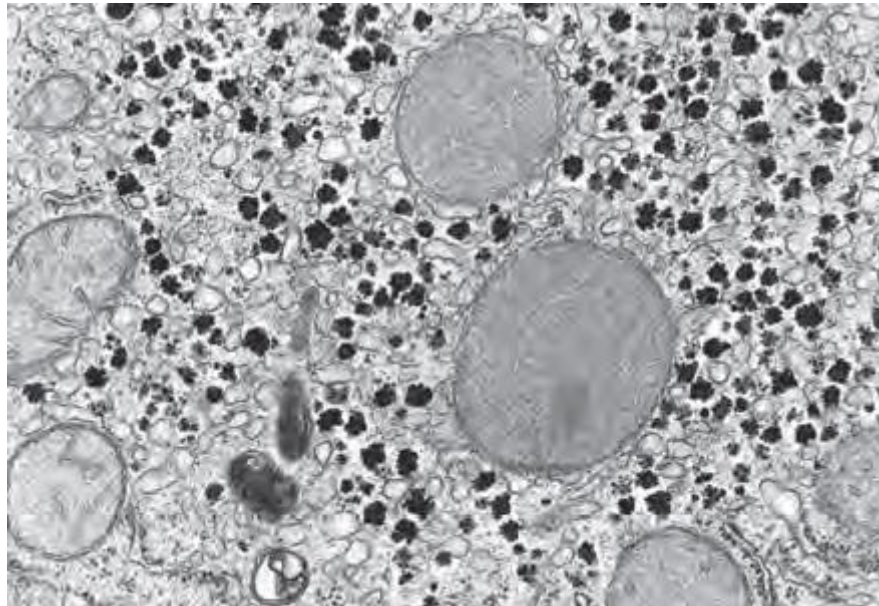
Les VOIES MÉTABOLIQUES

METABOLIC PATHWAYS



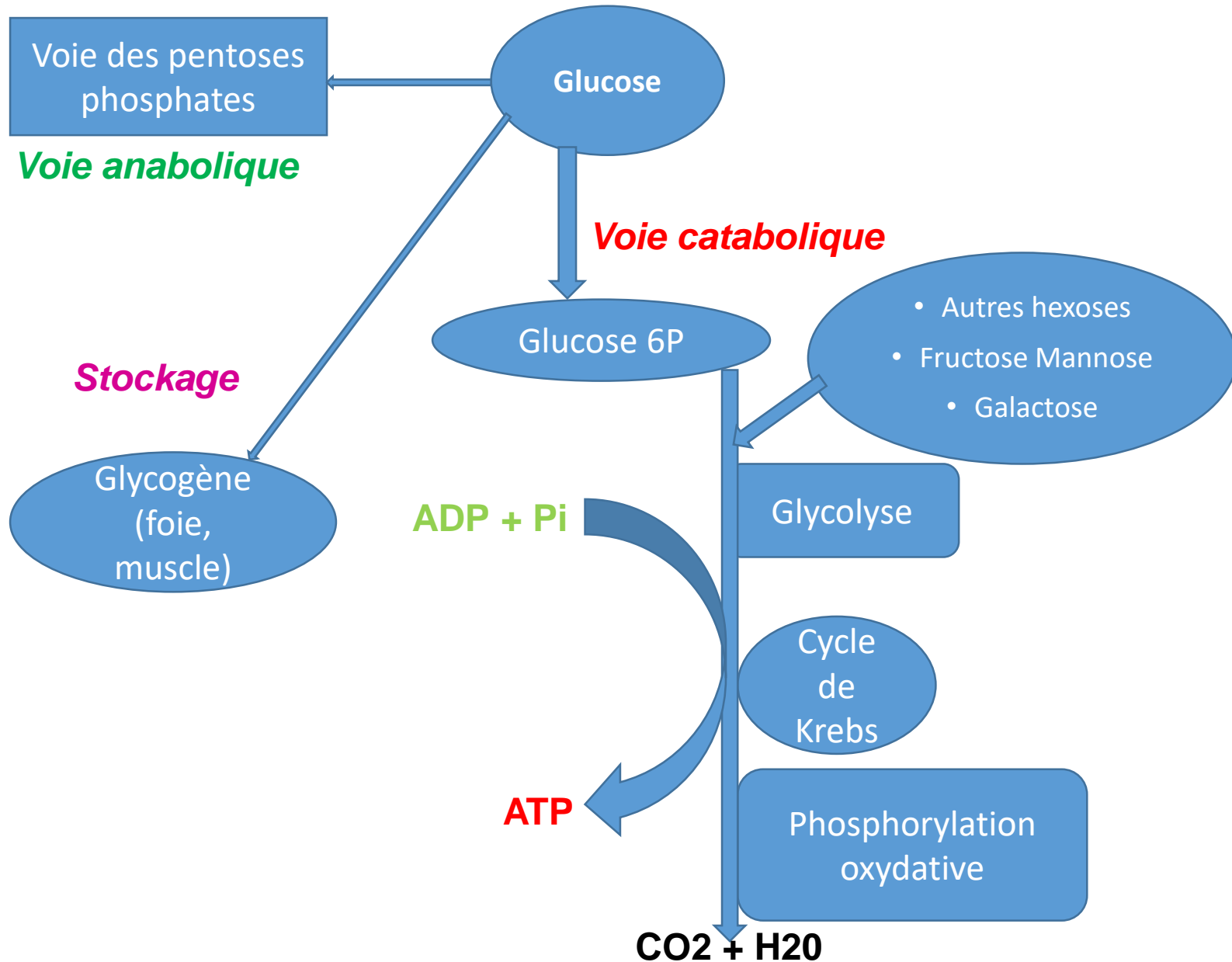
Sources du Glucose

Libération du glucose à partir du glycogène



Voir chapitre Glycogénolyse

Devenir du Glucose



Glycolyse

Definition :

La glycolyse est la voie catabolique des oses (oxydation des sucres) et reposent sur un ensemble de réactions couplées de transfert de groupements phosphates. C'est une voie oxydative activée quand la réserve énergétique de la cellule est faible : $[ADP]/[ATP] \uparrow$.

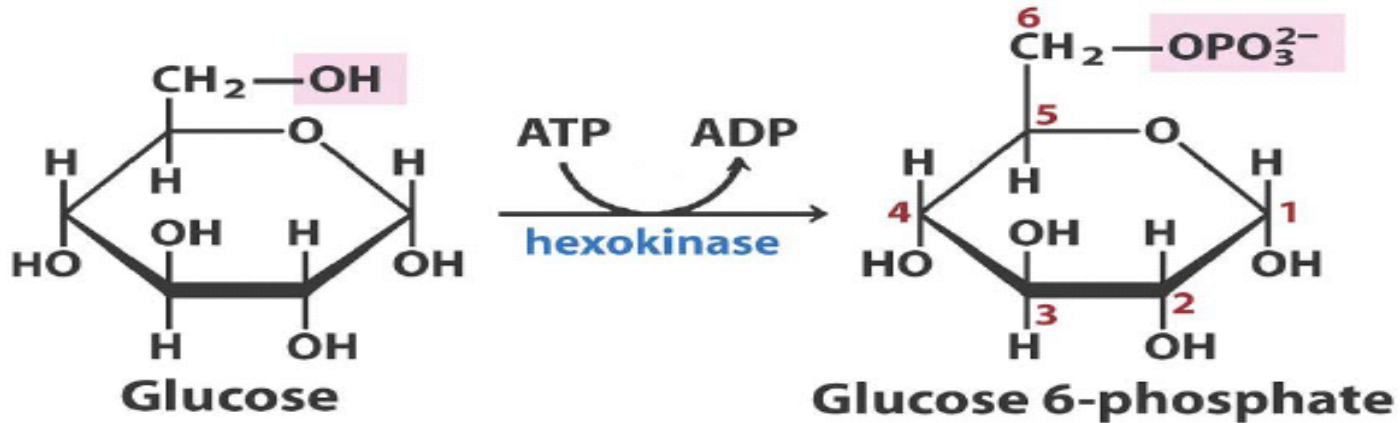
Ensemble de 10 reactions enzymatiques dont le but est la conversion (“cassure”) d'1 molécule de glucose en 2 molécules de pyruvate

Se déroule dans le cytoplasme

Pas d'oxygène nécessaire

LA GLYCOLYSE (étape 1)

Glucose) → Glucose 6 Phosphate (G6P)



Transfert de phosphoryle par une phosphotransférase
Hexo**kinase** ou gluco**kinase** (foie)
Réaction **irréversible**
Consomme de l'énergie (ATP)

Notion de couplage des réactions biochimiques

L'énergie fournie par un processus biologique est souvent couplée à un autre processus qui, sans cet apport énergétique, ne pourrait avoir lieu. En d'autres termes, le couplage d'une réaction très **EXERgonique** avec une réaction moins **ENDERgonique** que ne l'est la première, donne une réaction globale dont la valeur de la variation d'énergie libre est suffisamment négative pour que cette réaction globale soit spontanée. On peut schématiser le couplage de 2 réactions de la manière suivante :

réaction 1 : $A \rightleftharpoons B$ $\Delta G' \ll 0$ réaction spontanée dans le sens de formation de B

réaction 2 : $C \rightleftharpoons D$ $\Delta G' > 0$ réaction impossible dans le sens de formation de D

réactions 1 et 2 couplées :

$A + C \rightleftharpoons B + D$ $\Delta G' < 0$ réaction spontanée dans le sens de formation de D
(et de B en conséquence)

L'ATP permet le couplage de réactions thermodynamiquement défavorables à des réactions favorables

Exemple de ce type de réaction :

La phosphorylation du glucose en glucose 6-phosphate (1^{ère} réaction de la glycolyse).

Dans les conditions physiologiques, la réaction est hautement **endergonique**.



$$\Delta G_0' = + 13.8 \text{KJ/mol}$$

La réaction doit être couplée à une réaction **exergonique**.



$$\Delta G_0' = -30.5 \text{KJ/mol}$$

Lorsque les deux réactions sont couplées en une réaction, catalysée par l'hexokinase, elle est exergonique dans les conditions physiologiques.

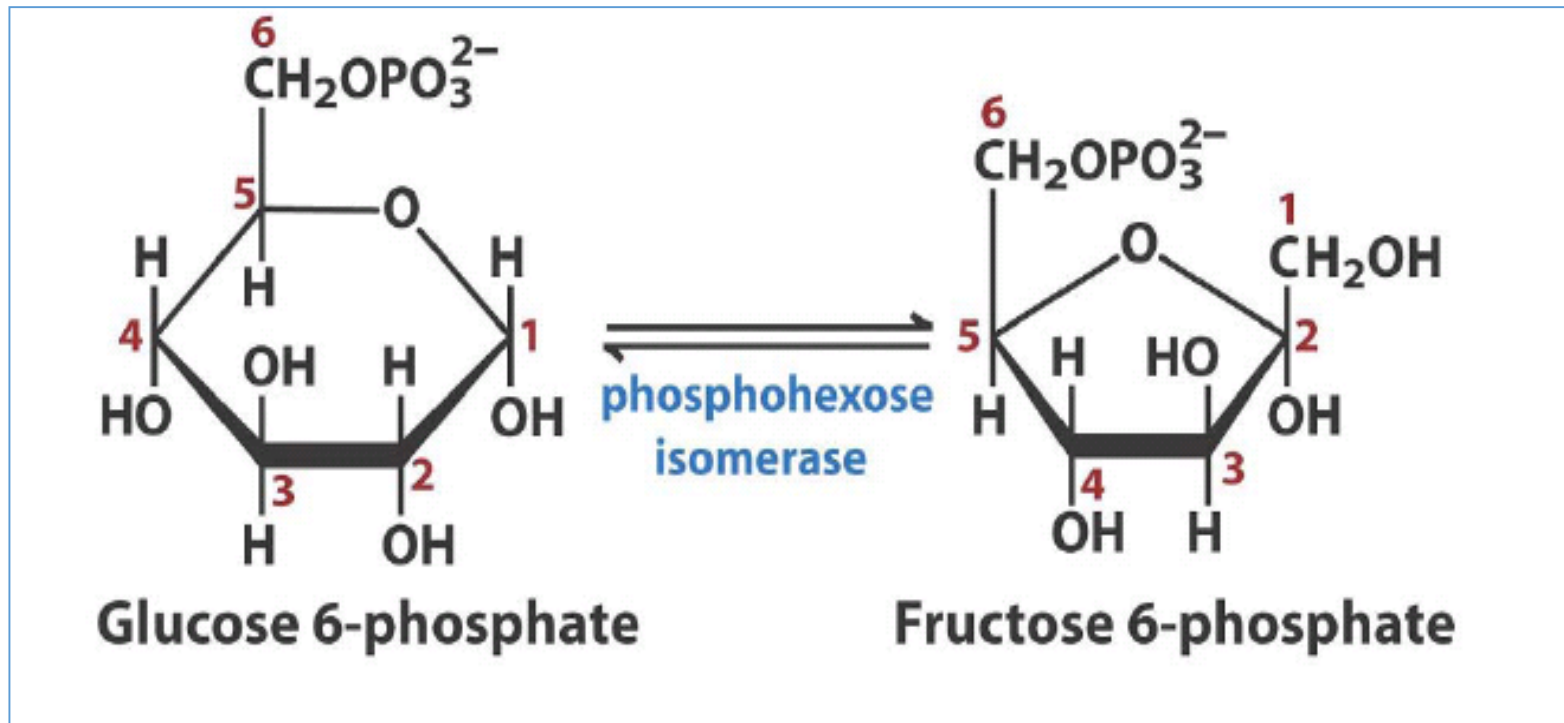


$$\Delta G_0' = -16.7 \text{KJ/mol}$$

LA GLYCOLYSE (étape 2)

Glucose 6 Phosphate (G 6P) \longrightarrow Fructose 6 Phosphate (F 6P)

Isomérisation : Phospho Hexoisomérase

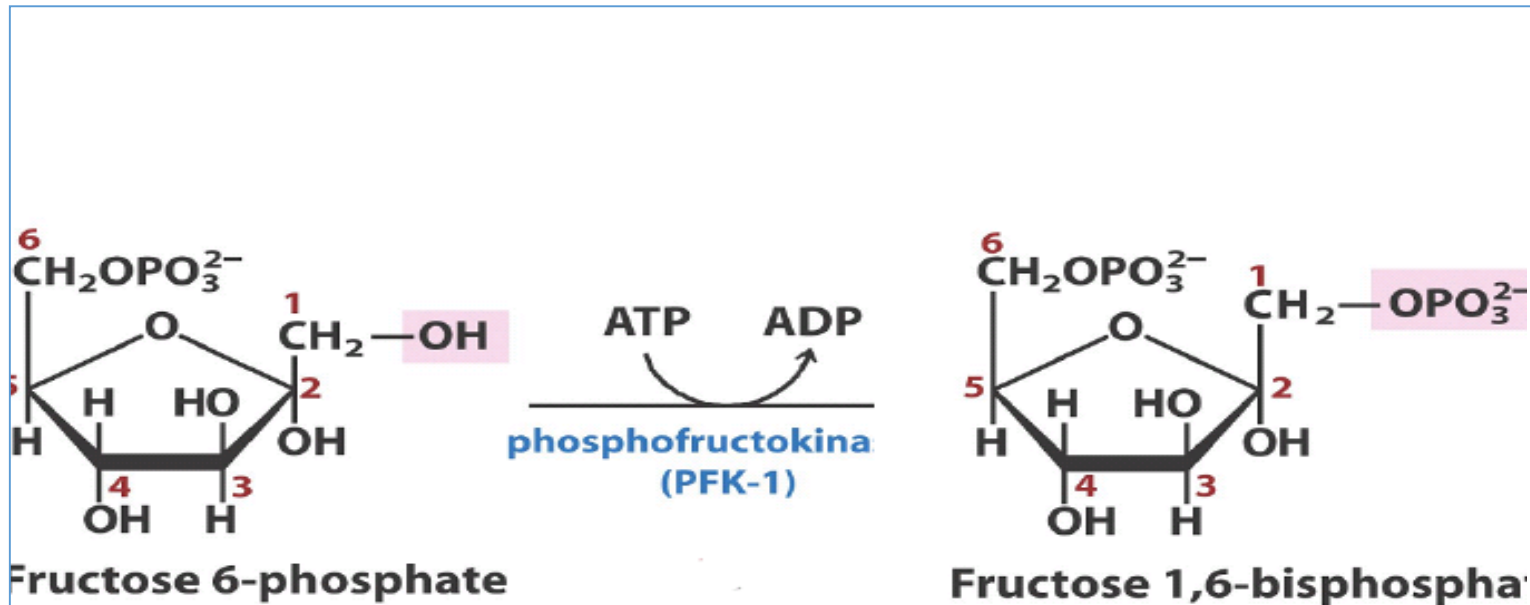


- Transformation d'un aldose en cétose
- Conduit du glucose pyranique au fructose furanique
- Réaction réversible

LA GLYCOLYSE (étape 3)

Fructose 6 Phosphate (F6P) \longrightarrow Fructose 1,6 bisPhosphate

Phosphorylation du F6P : Phosphofructokinase1 (PFK1)

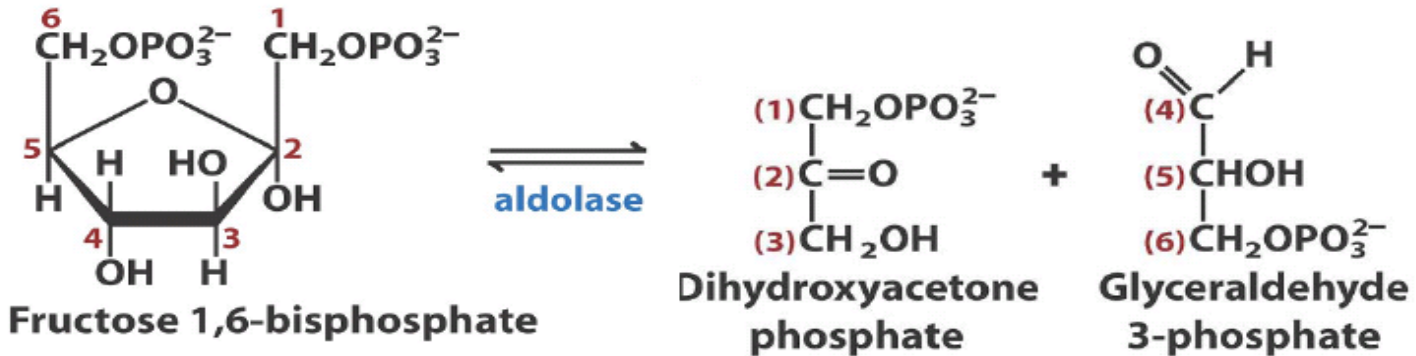


Transfert de phosphoryle par une phosphotransférerase
Phosphofructo**kinase** : **PFK1**
Engage définitivement le glucose vers le catabolisme
Réaction **irréversible**
Consomme de l'énergie (ATP)

LA GLYCOLYSE (étape 4)

Fructose 1,6 bisP \longrightarrow

2 Trioses P



Aldolase : **lyase** (addition ou élimination de groupes pour former des doubles liaisons)

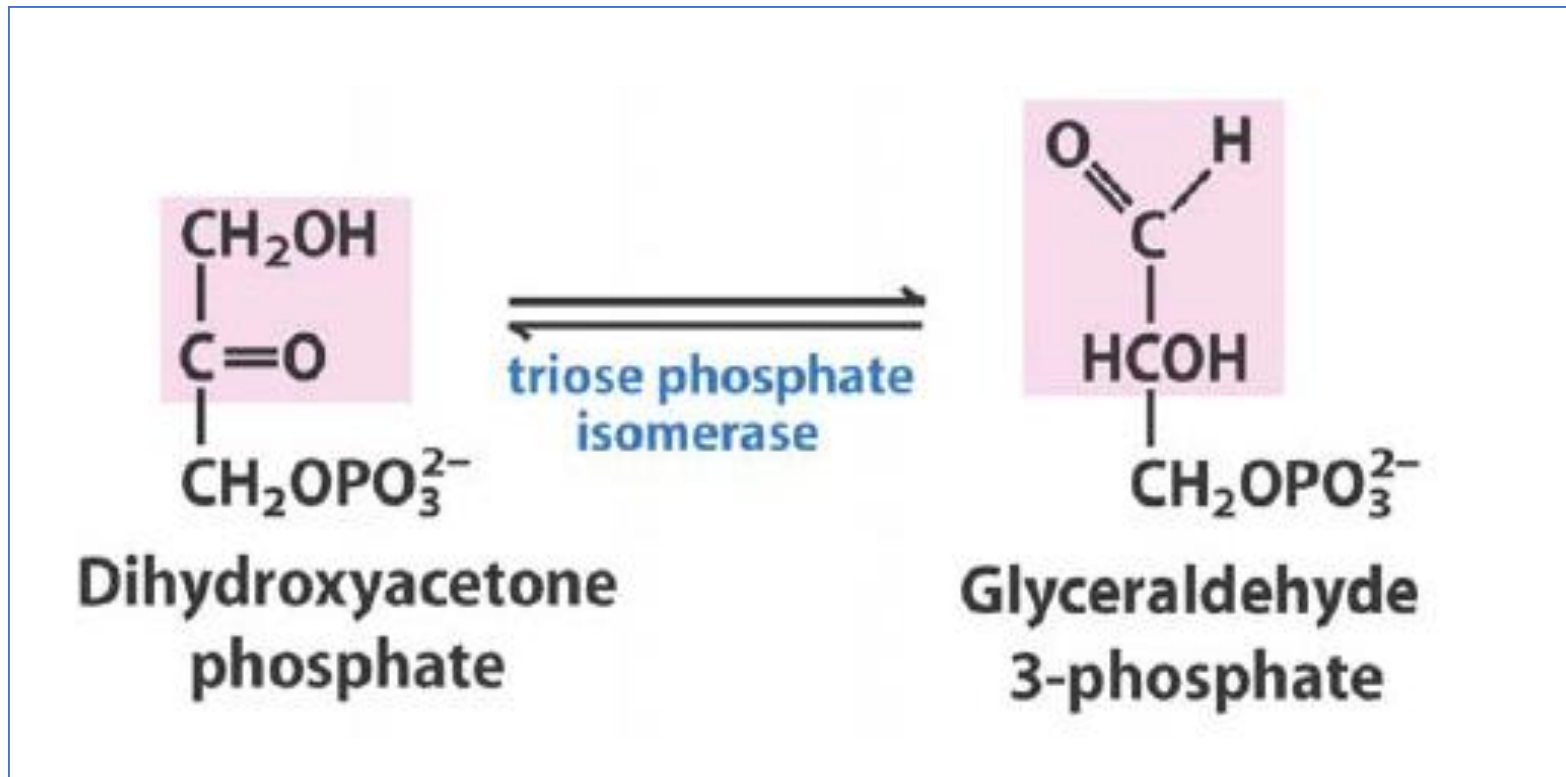
Réaction réversible

- Seul le Glycéraldéhyde 3P poursuit la glycolyse

LA GLYCOLYSE (étape 5)

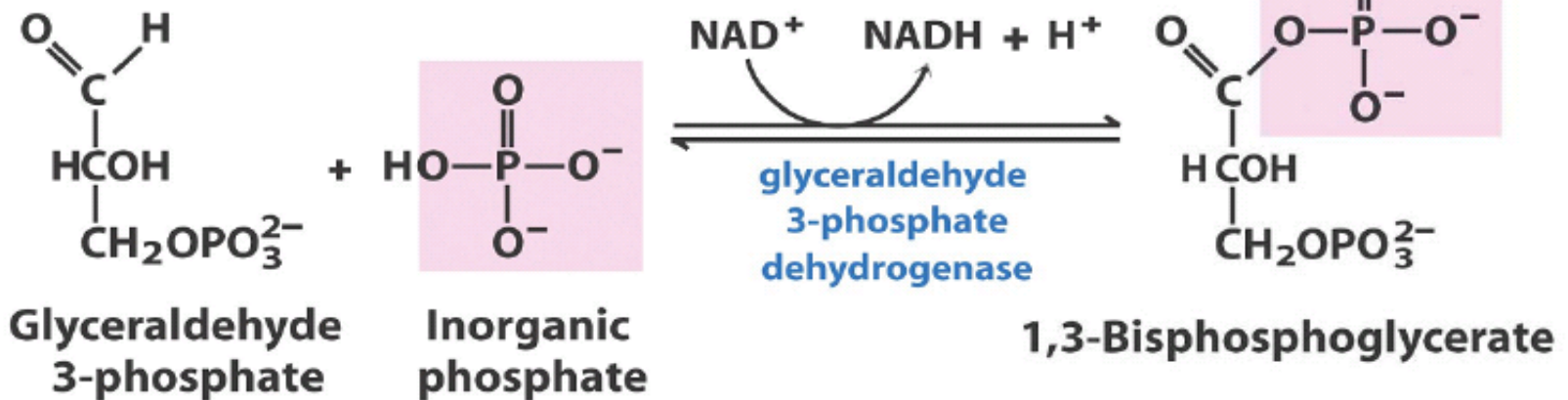
DihydroxyAcétone Phosphate \longrightarrow Glycéraldéhyde 3P

Isomérisation : Triose phosphate isomérase



LA GLYCOLYSE (étape 6)

Oxydation du Glycéraldéhyde 3 Phosphate



Oxyde la fonction aldéhyde en fonction acide

Oxydation (1) couplée à la phosphorylation (2)

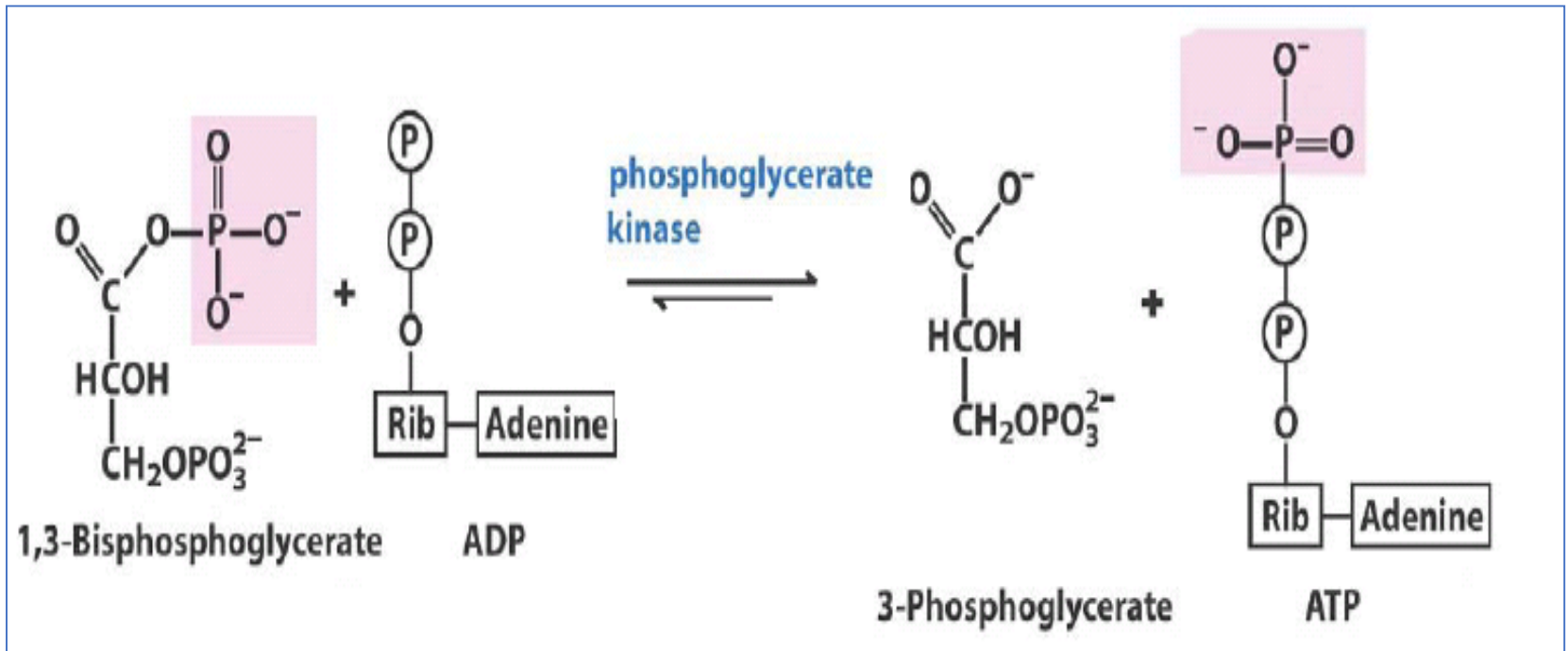
Formation d'une **liaison anhydride d'acide, riche en énergie**

Production de **NADH** coenzyme d'oxydo-réduction

LA GLYCOLYSE (étape 7)

Transfère du phosphate sur un ADP

Phosphorylation d'un ADP: Phosphoglycérate kinase

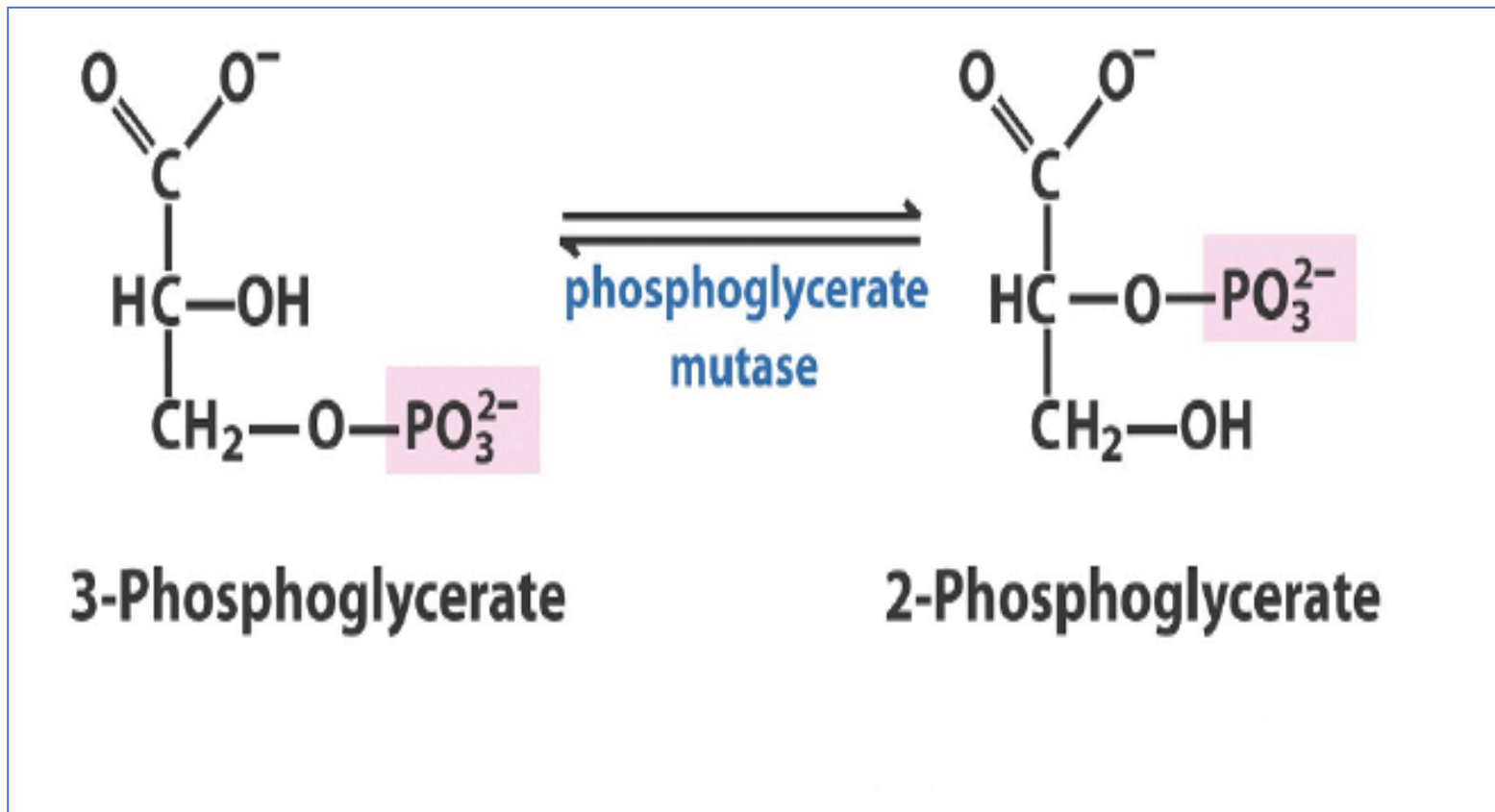


- Récupération de l'énergie (provenant de l'hydrolyse de la liaison riche en énergie) sous forme d'ATP par transfère du phosphate de l'acyl~P formé sur l'ADP.

LA GLYCOLYSE (étape 8)

Isomérisation du 3P glycérate en 2P glycérate

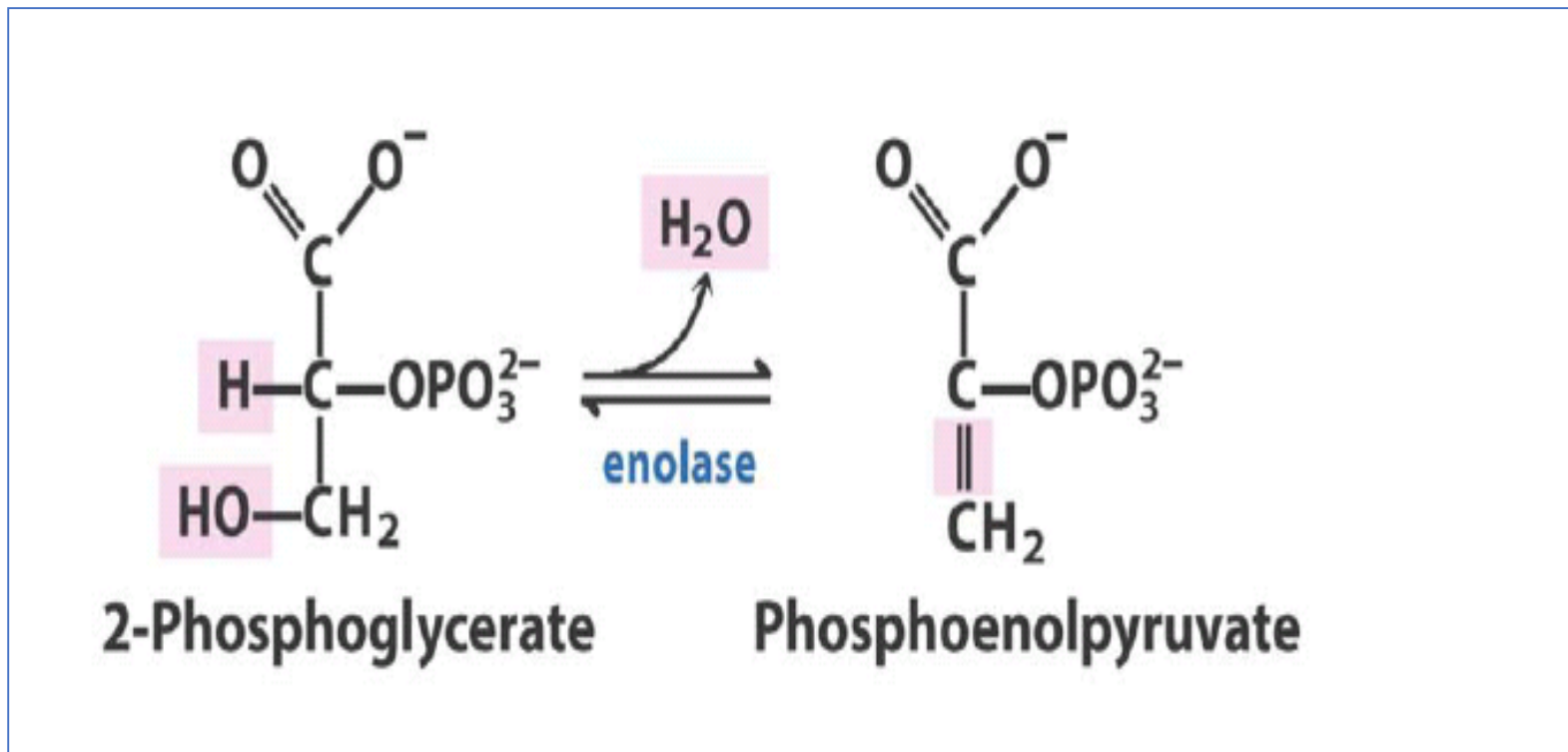
Déplacement d'un phosphate: Phosphoglycérate mutase



LA GLYCOLYSE (étape 9)

Déshydratation du Phosphoglycérate en PhosphoenolPuryvate (PEP)

Déshydratation : *Enolase*

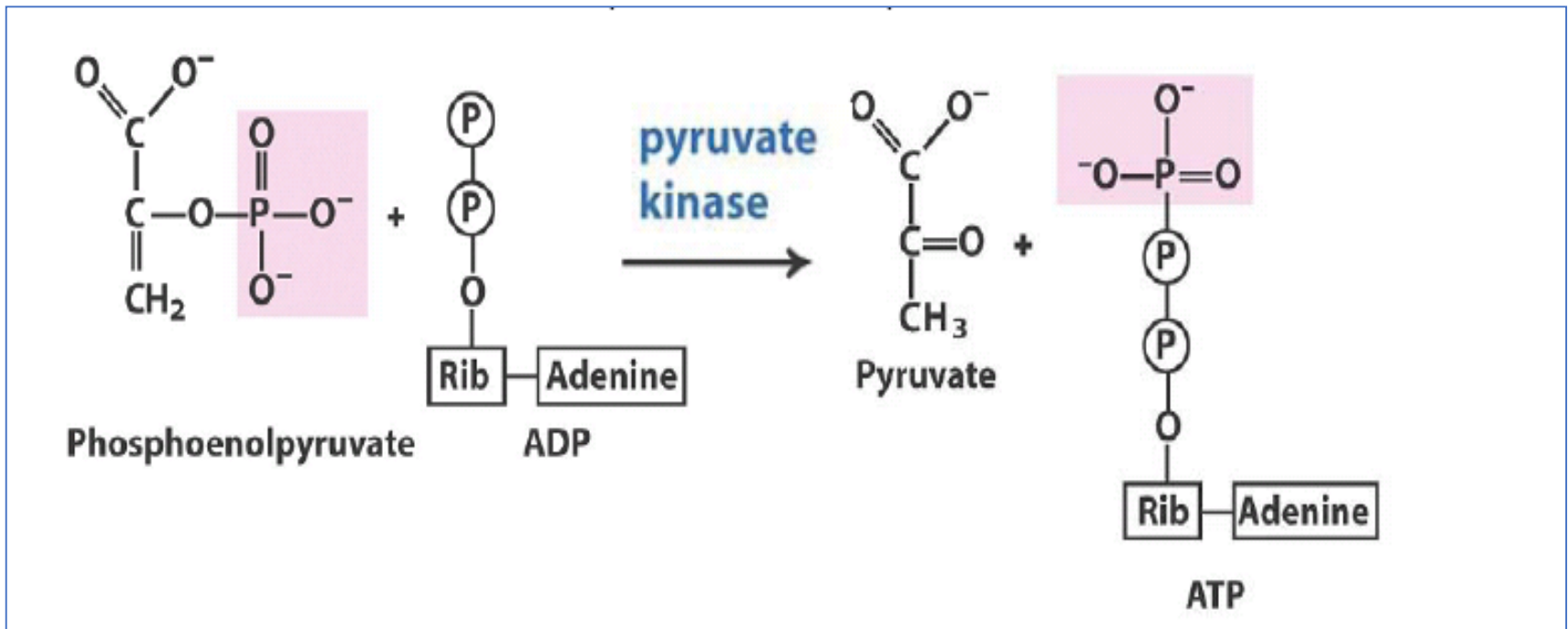


- Formation d'une liaison énoI~P riche en énergie par élimination de H₂O

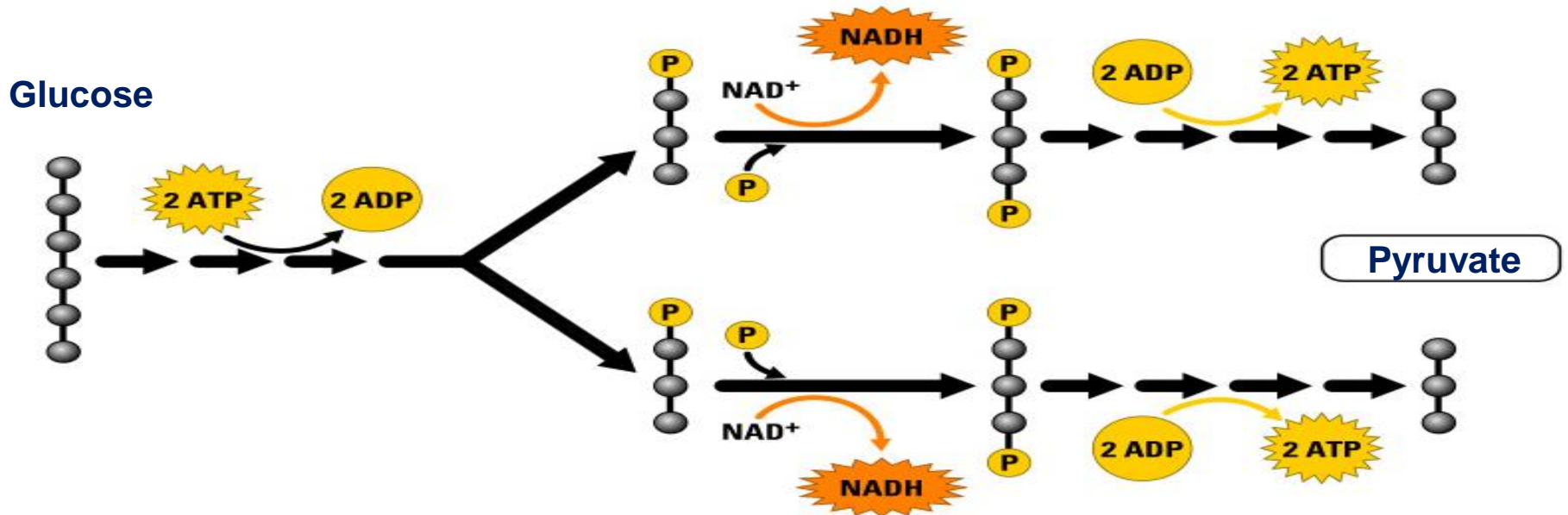
LA GLYCOLYSE (étape 10)

Récupération de l'énergie du PEP

Phosphorylation d'un ADP: Pyruvate kinase



BILAN DE LA GLYCOLYSE



Cycle de Krebs

Phosphorylation oxydative

Enzyme	E.C.	M. M.	A. A.	[E]	S _{act}	CoF	ΔG°'	ΔG'	substrat(s)	produit(s)
hexokinase	2.7.1.1	50 ou 102							α-D-glucopyranose + ATP	glucose 6-phosphate + ADP
glucokinase		50	465		monomère		- 4,0	- 8,0		
glucose 6-phosphate isomérase	5.3.1.9	63				Mg ²⁺	+ 0,4	# 0	glucose 6-phosphate	fructose 6-phosphate
phosphofructokinase-1	2.7.1.11	34,8	320		homotétramère		- 3,4	- 5,3	fructose 6-phosphate + ATP	fructose 1,6-bisphosphate + ADP
aldolase	4.1.2.13	160	364	810	tétramère	lysine / base de Schiff ou Zn ²⁺	+ 5,7	# 0	fructose 1,6-bisphosphate	glycéraldéhyde 3-phosphate + dihydroxyacétone phosphate
triose phosphate isomérase	5.3.1.1	26,7	249	220	di- / tétramère		+ 1,8	# 0	dihydroxyacétone phosphate	glycéraldéhyde 3-phosphate
glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase	1.2.1.12	36	335	1,400	di- / tétramère	NAD ⁺	+ 1,5	# 0	glycéraldéhyde 3-phosphate + NAD ⁺	1,3-bisphosphoglycérate + NADH
phosphoglycérate kinase	2.7.2.3	44,6	417	130	mono- / dimère		- 4,5	# 0	1,3-bisphosphoglycérate + ADP	3-phosphoglycérate + ATP
phosphoglycérate mutase	5.4.2.1	32	254	240	mono- / di- / tétramère		+ 1,1	# 0	3-phosphoglycérate	2-phosphoglycérate
énolase	4.2.1.11	82 à 100	434	540	homo- / hétérodimère	Mg ²⁺	+ 0,4	# 0	2-phosphoglycérate	phosphoénolpyruvate
pyruvate kinase	2.7.1.40	235	531		homotétramère	Mg ²⁺ / K+	- 7,5	- 4,0	phosphoénolpyruvate	pyruvate

Métabolisme d'autres hexoses

- **Glucose**

- **Fructose**

- **Galactose**

- **Mannose**

Métabolisme d'autres hexoses

Fructose

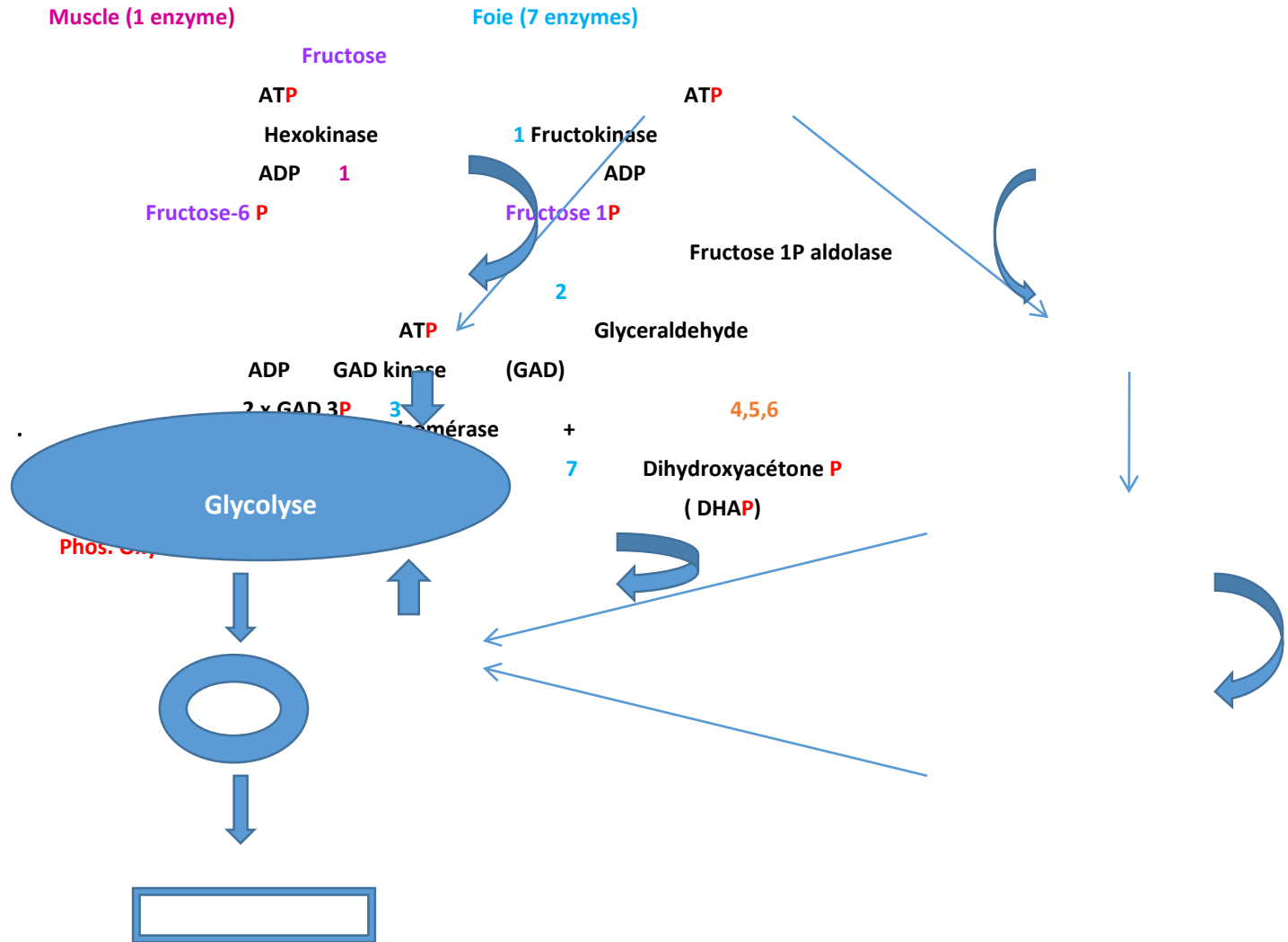
Origine :

- Clivage du sucrose : Glucose + Fructose

- Fruits, légumes, miel.

- Absorption insulino-indépendante

Métabolisme du Fructose

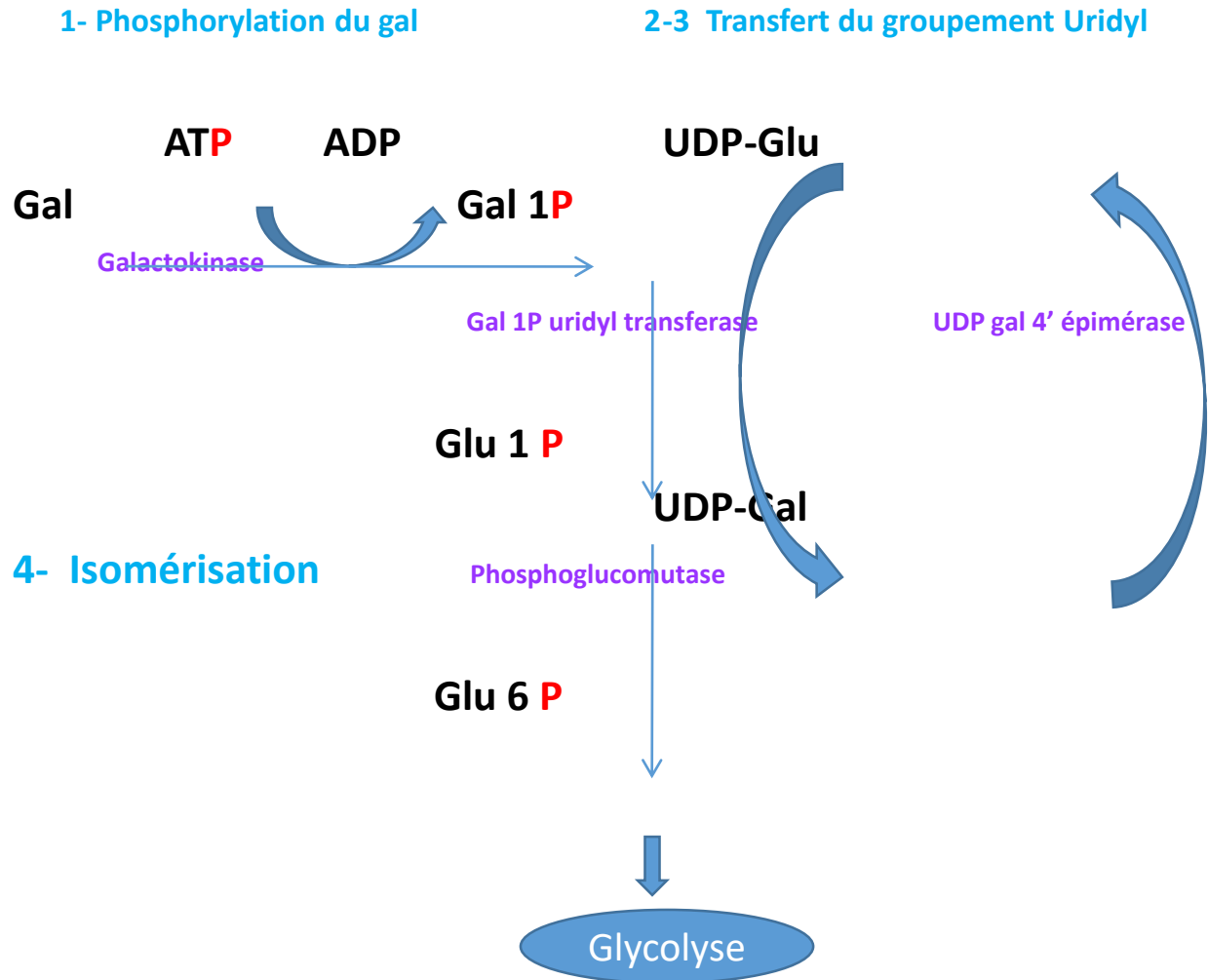


Métabolisme du Galactose

- **Moitié du sucre du lait**
- **Epimère en C4 du glucose**
- **Enzyme de la glycolyse sont spécifiques : épimérisation du Gal en Glu est nécessaire pour entrer la voie glycolytique**

Métabolisme du Galactose

épipmérisation du Gal en Glu : 4 étapes

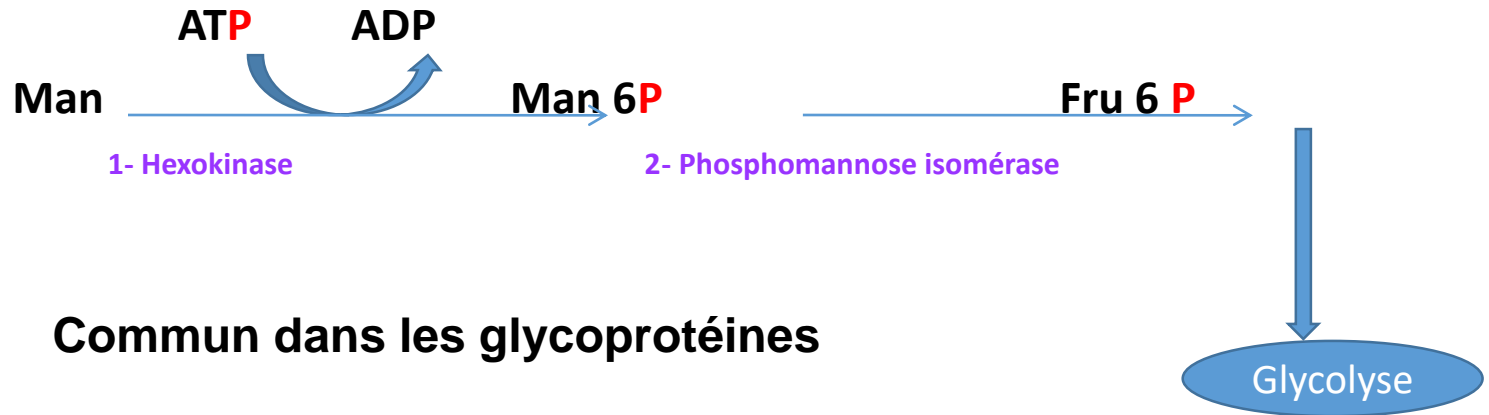


Métabolisme du Mannose

epimérisation du Gal en Glu : 2 étapes

1- Phosphorylation du Man

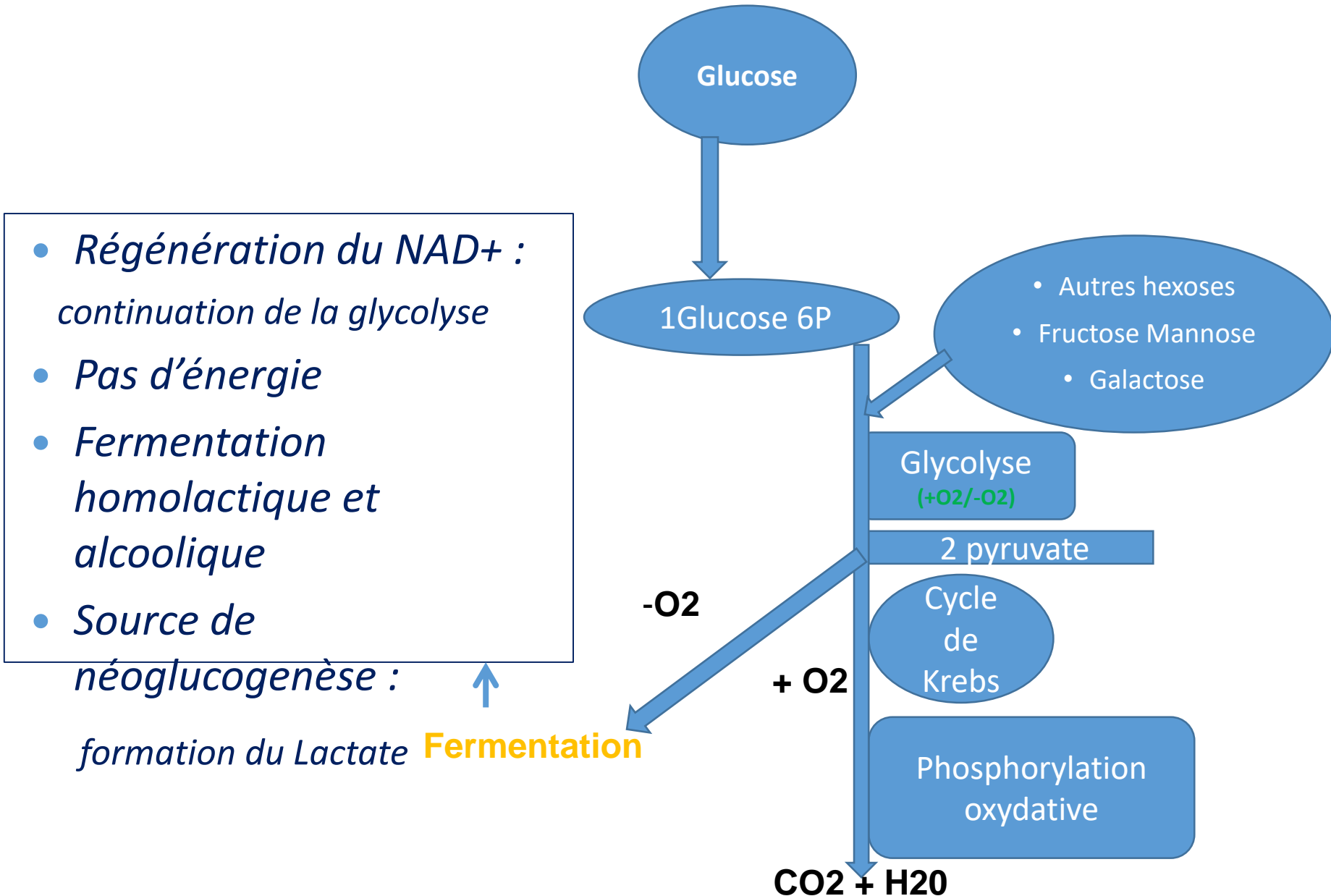
2- Isomérisation



Commun dans les glycoprotéines

Épimère en C2 du glucose

Devenir du pyruvate



DEVENIR DU PYRUVATE

Suite à la glycolyse les deux pyruvates, formés à partir d'une molécule de glucose, auront plusieurs destinées :

En aérobie (avec consommation d'O₂), le pyruvate aura différents devenirs suivant les besoins de l'organisme :

Le pyruvate entrera dans la mitochondrie pour être transformé en ACoA (Acétylcoenzyme A). Cette étape sera responsable de la synthèse d'un NADH, H⁺. L'ACoA aura lui aussi plusieurs destinées :

- Il entrera dans le cycle de Krebs.
- Il jouera le rôle de précurseurs pour des réactions de synthèse.

Le pyruvate pourra également jouer un rôle dans la synthèse d'acides aminés.

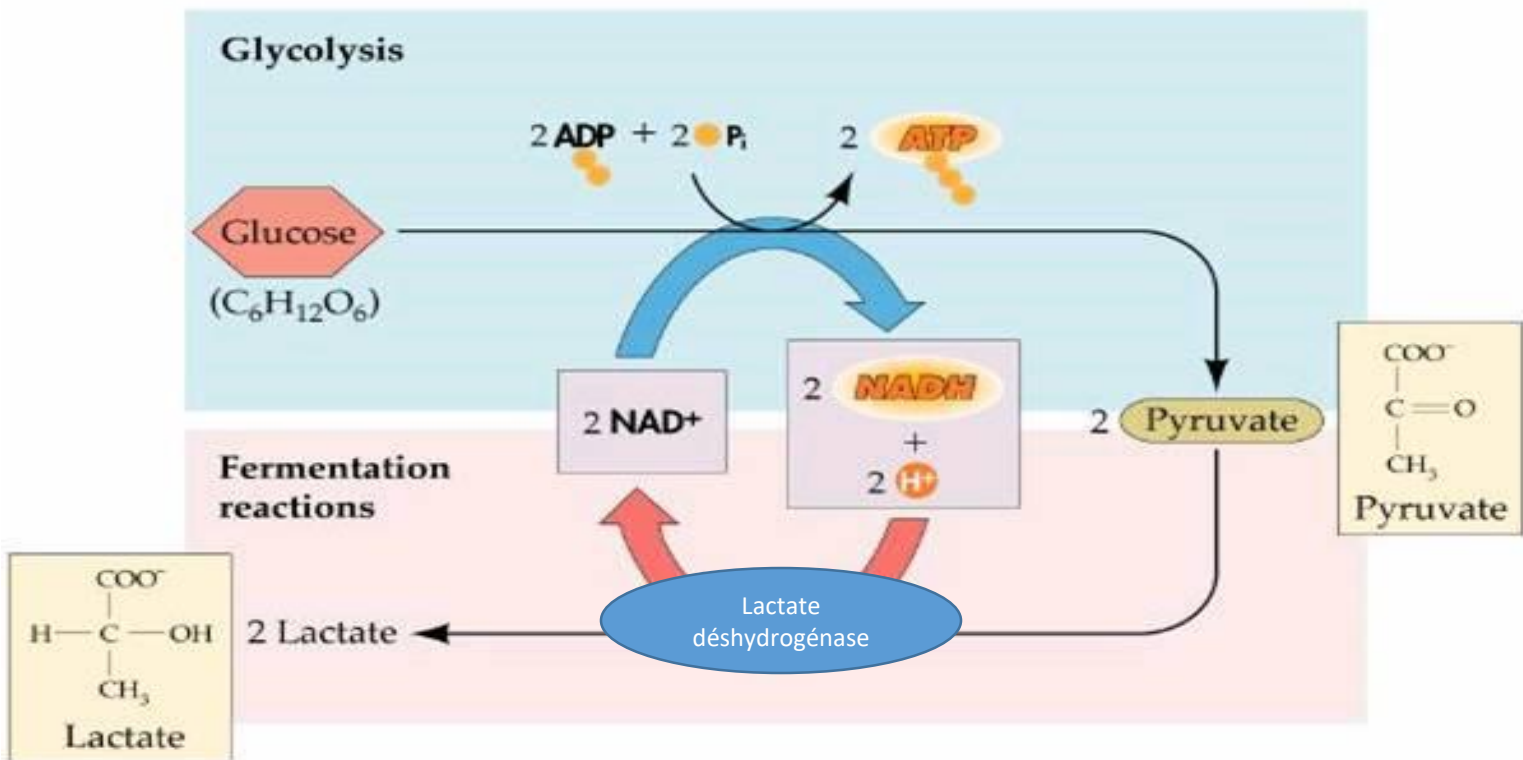
En anaérobie (sans consommation d'O₂), le pyruvate aura différents devenirs suivant l'organisme dans lequel il se trouve :

Chez l'Homme, le pyruvate formera de l'acide lactique (lactate) par la lactate-déshydrogénase, avec consommation d'un NADH, H⁺ (formé au niveau de la glycolyse). Le lactate formé est envoyé continuellement vers le foie permettant ainsi une production rapide d'énergie lors d'un effort important ; une partie de lactate sera également éliminé dans les urines.

Chez les levures, le pyruvate formera de l'éthanol (fermentation alcoolique) avec également consommation d'un NADH, H⁺.

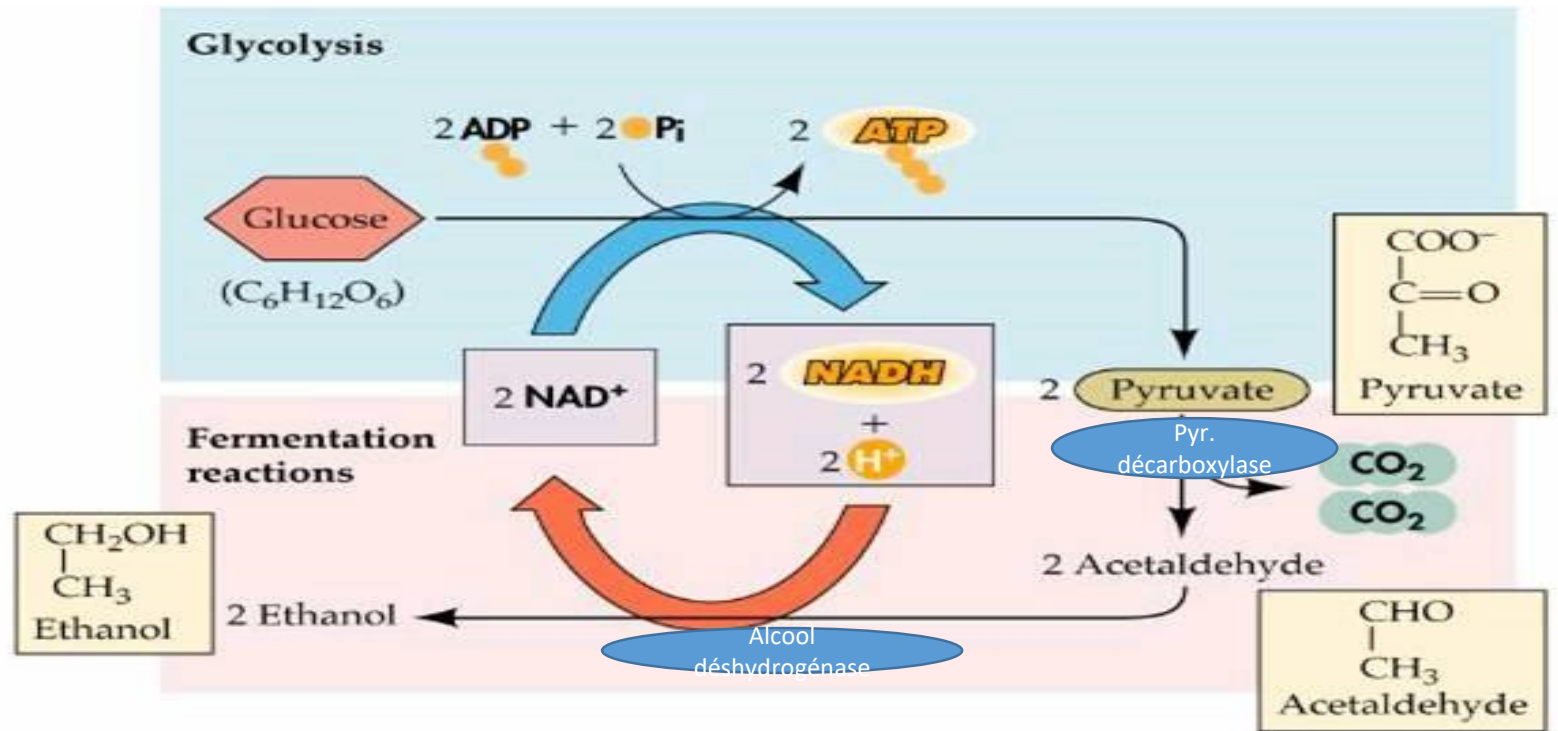
Fermentation lactique

- **Certains microorganismes**
- **Organismes supérieurs** : oxygène limitant (muscle en activité intense)
- **Réduction du pyruvate en L-lactate**



Fermentation alcoolique

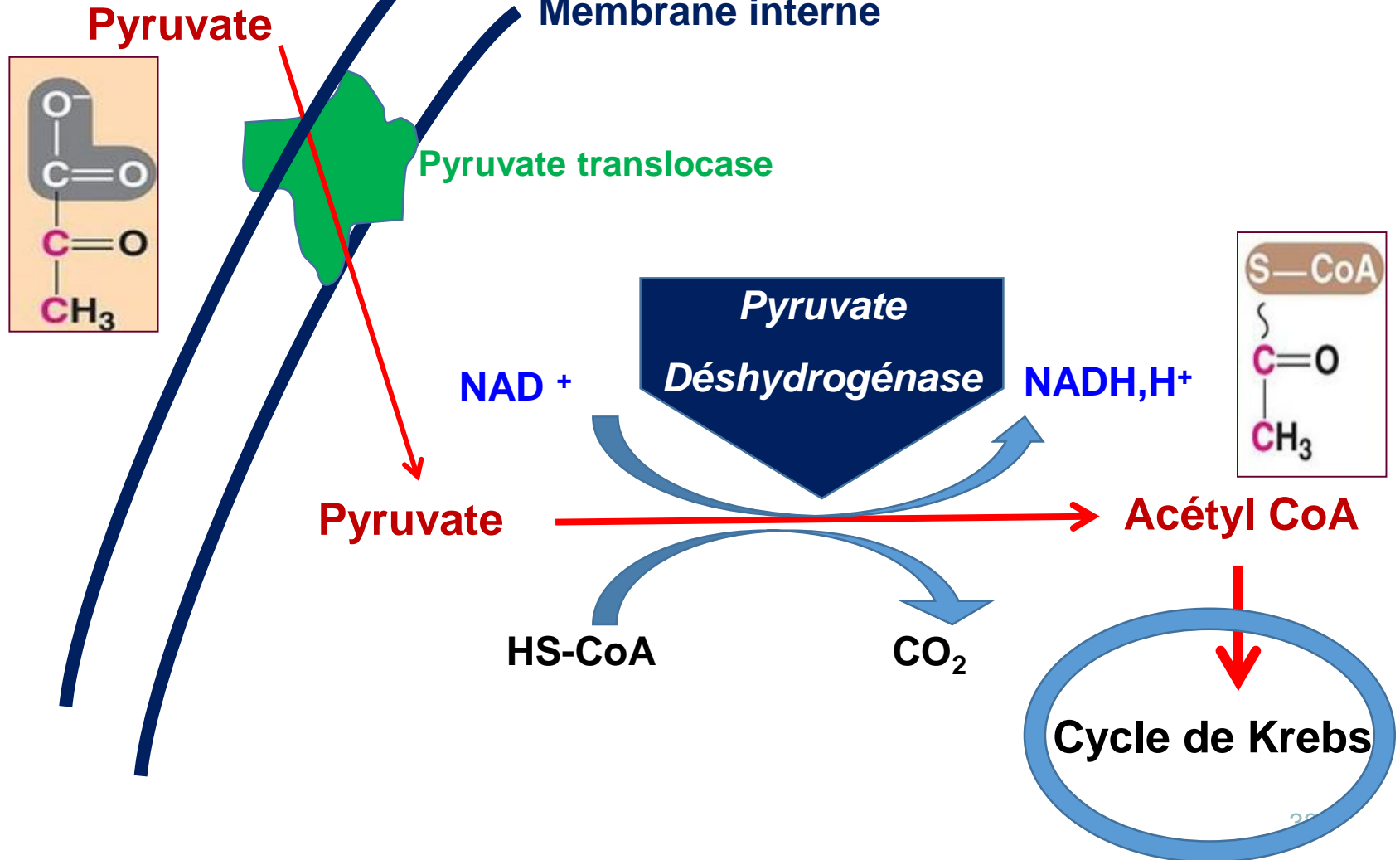
- *Certains microorganismes /levure*
- *Réduction du pyruvate en éthanol : 2 étapes*



Décarboxylation oxydative du Pyruvate

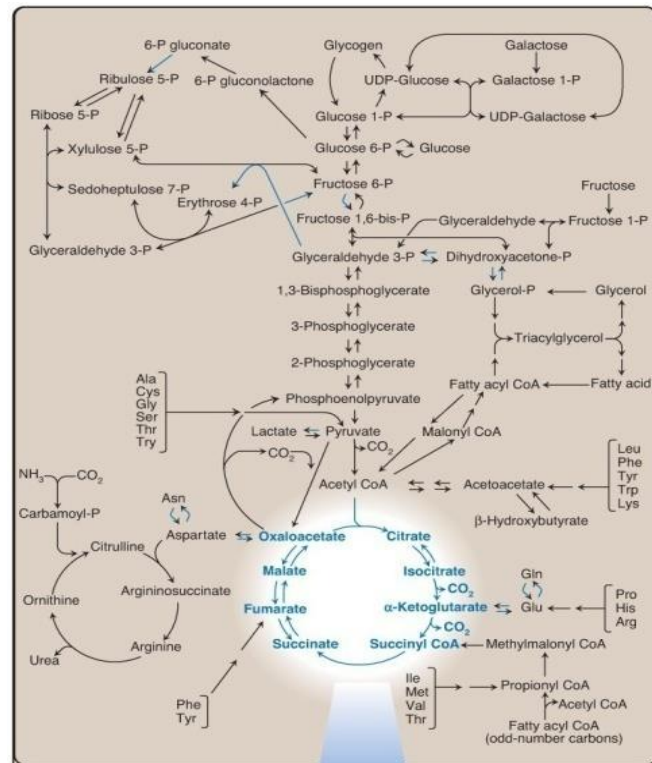
Cytosol

Matrice

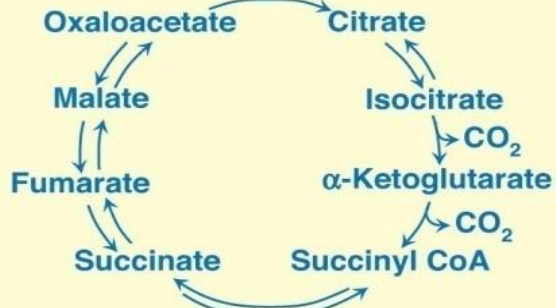


Cycle de Krebs

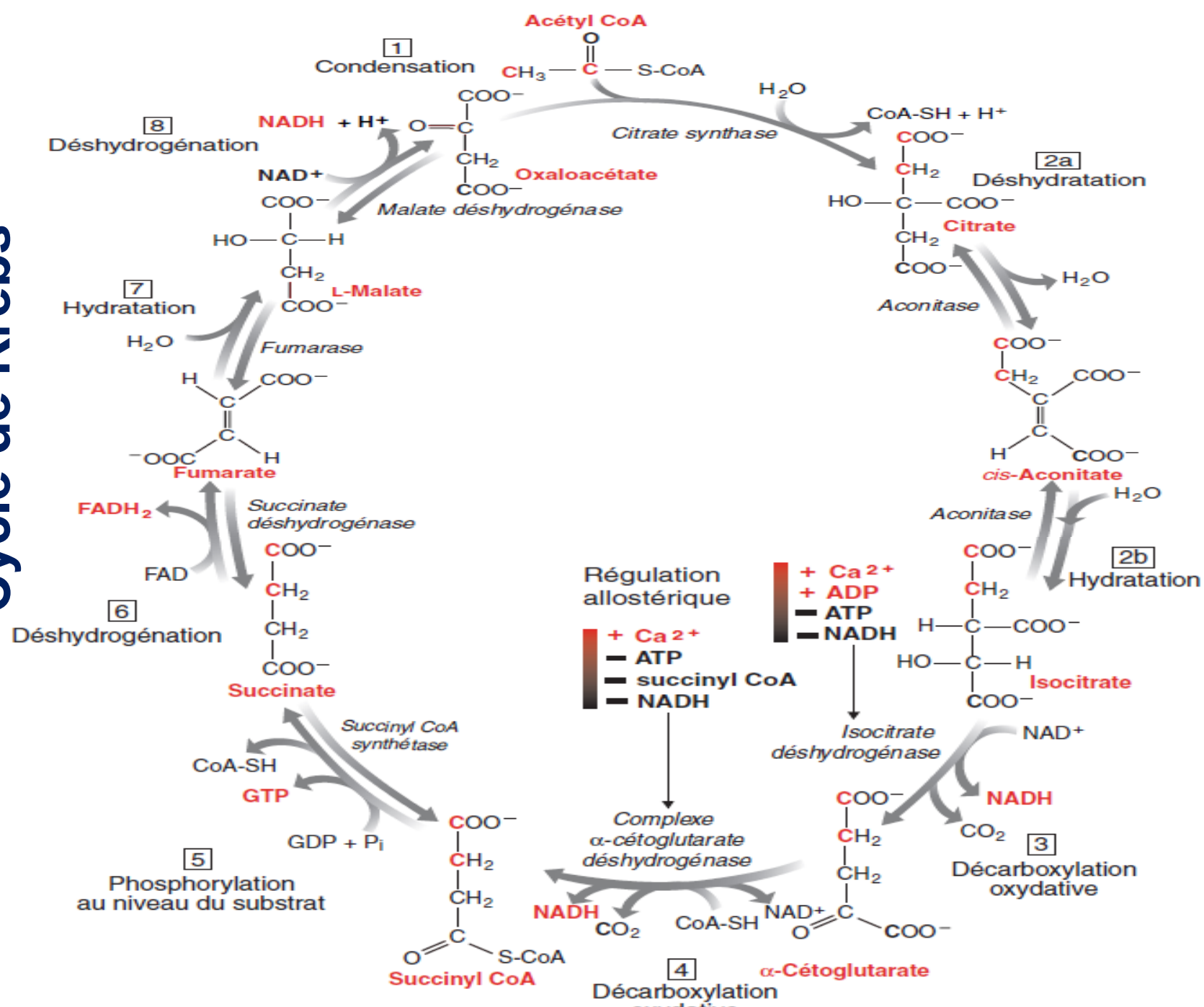
Le cycle de l'acide tricarboxylique (CK) présenté comme faisant partie des voies essentielles du métabolisme



Acetyl CoA



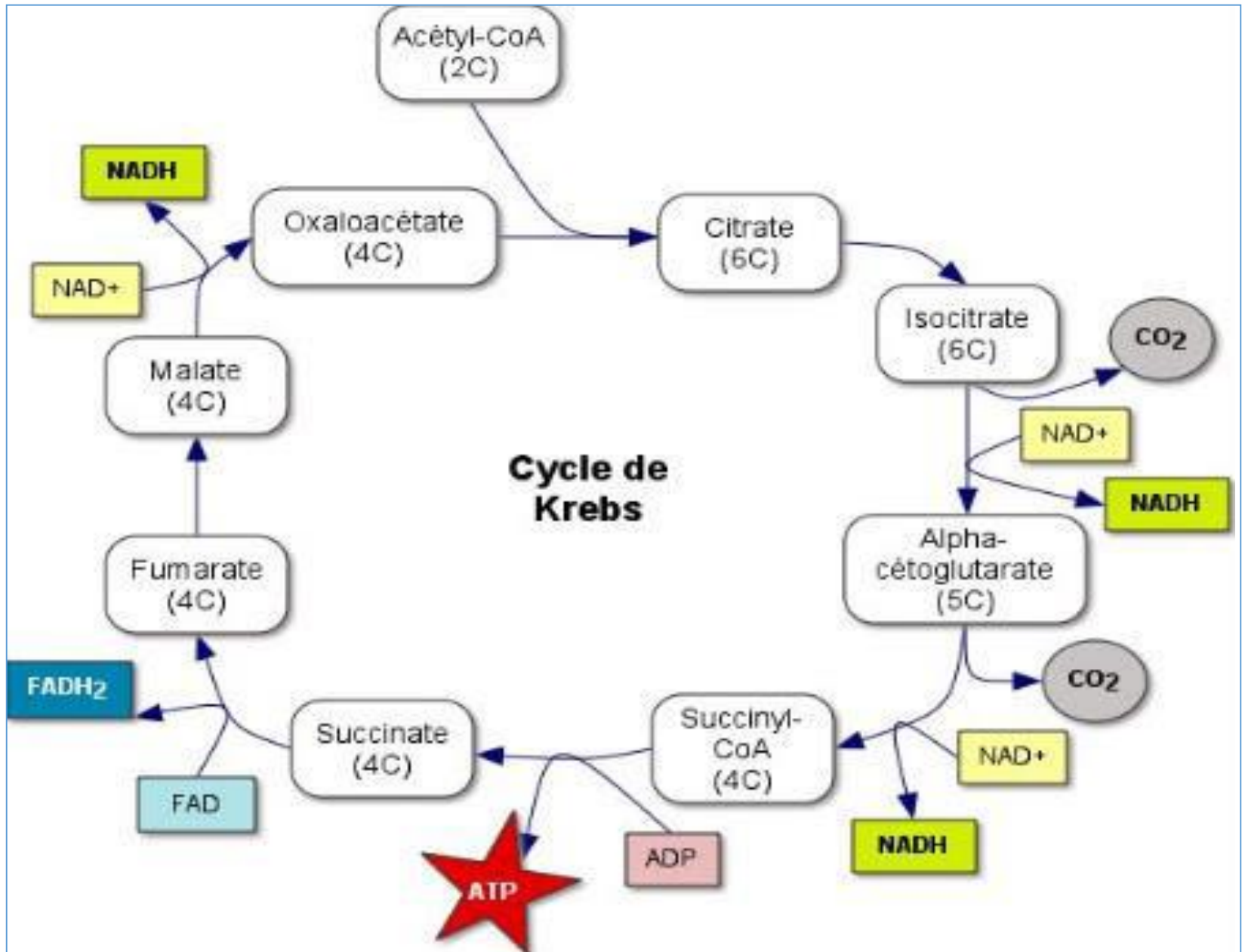
Devenir du pyruvate : Respiration Cycle de Krebs



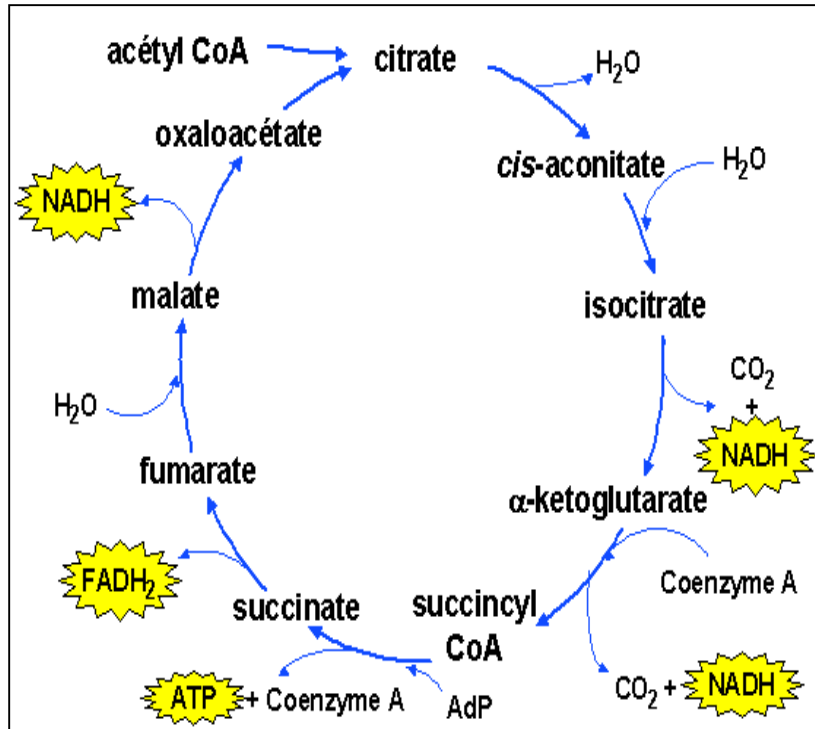
Les étapes du CK

Etape	Enzyme	Type réaction
1. Formation citrate	Citrate synthase	Condensation
2. Isomérisation citrate en isocitrate	Aconitase	Déshydratation/Hydratation
3. Décarboxylation oxydative isocitrate	Isocitrate déshydrogénase	Décarboxylation/Oxydation
4. Décarboxylation oxydative α KG	Complexe α CG-DH	Décarboxylation/Oxydation
5. Passage du succinyl CoA au Succinate	Succinyl CoA synthase	Phosphorylation au niveau du substrat
6. Oxydation du succ. en fumarate	Succinate DH	Oxydation
7. Hydratation du fumarate en malate	Fumarase	Hydratation
8. Oxydation du malate	Malate DH	Oxydation

Bilan du Cycle de Krebs



Résumé du cycle de Krebs



*Bilan réactionnel de la dégradation d'une molécule de **pyruvate** dans le CK :*



Production d'énergie indirecte : 4 NADH, H⁺

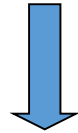
(étapes : Zéro (Pyr-ActylCoa) 3, 4 et 8) + 1 FADH₂
(étape 6)

Formation d'énergie directe: GTP (ATP) (étape5)

Bilan du cycle de Krebs

Bilan énergétique

1 Acétyl CoA + 3NAD + 1FAD + 2H₂O + GDP + Pi



3NADH₂ + 1FADH₂ + GTP + 2CO₂



9 ATP



2 ATP



1 ATP



Navettes pour le NADH, H⁺ Cytosolique

Navettes de transport des équivalents réducteurs

Le NADH, H⁺ produit dans le cytosol (glycolyse) ne traverse pas la membrane mitochondriale

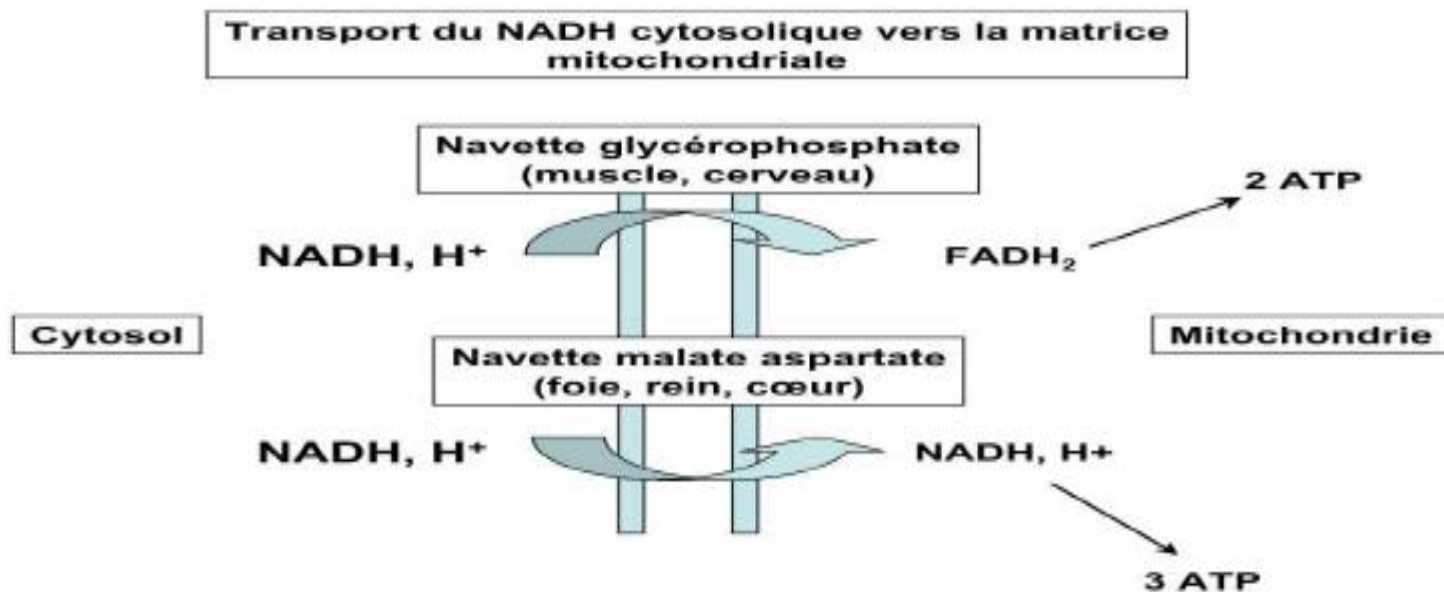
Les H⁺ seront transférés (réactions d'oxydo-réduction) sur un composé qui les fera entrer dans la

mitochondrie = navettes

Navettes de transport des équivalents réducteurs

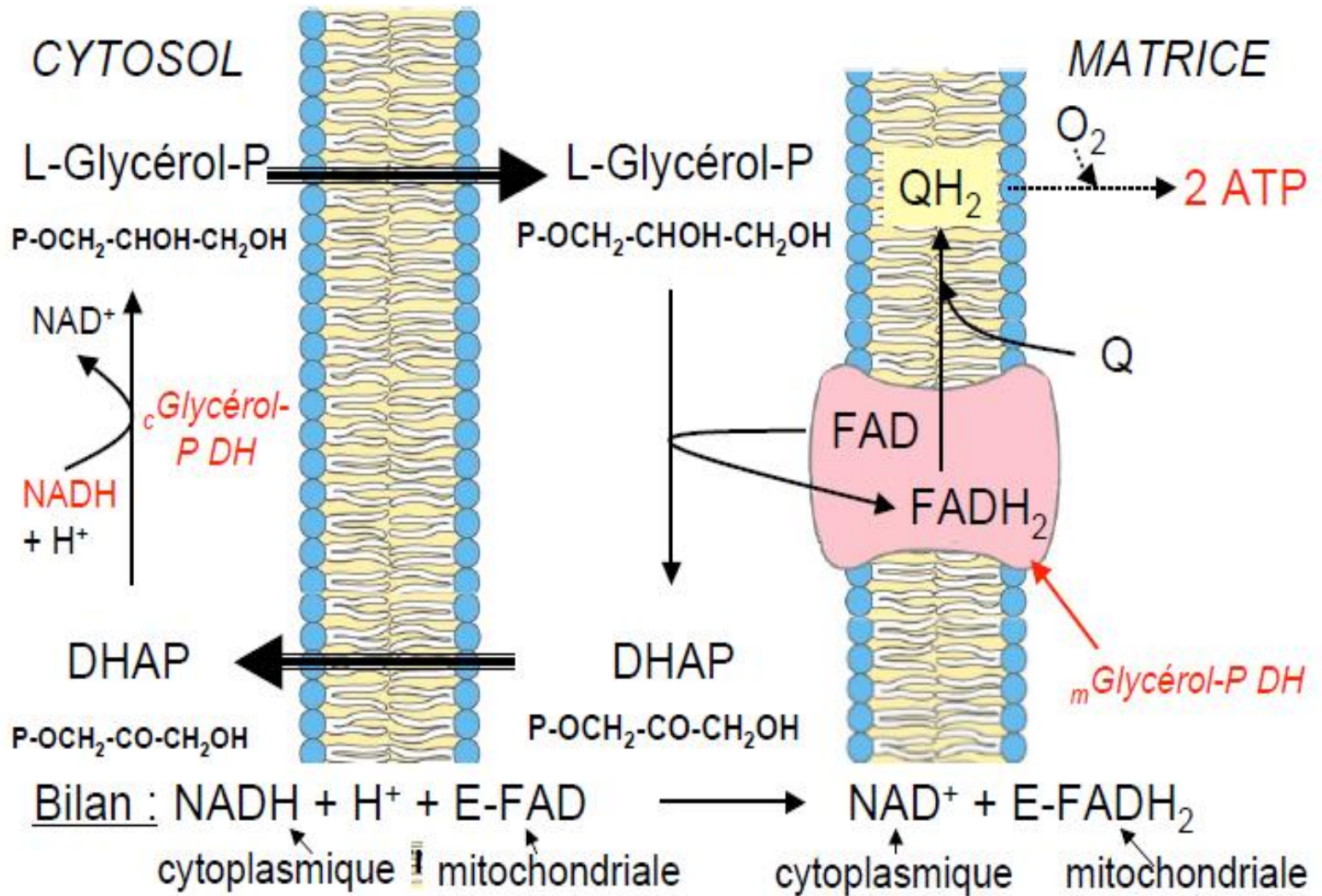
Selon le tissu 2 types de navettes :

- muscle, cerveau : navette à Glycérol Phosphate enzyme : Glycérol P déshydrogénase
- foie, rein, cœur : navette à Malate-Aspartate enzyme : L-malate déshydrogénase



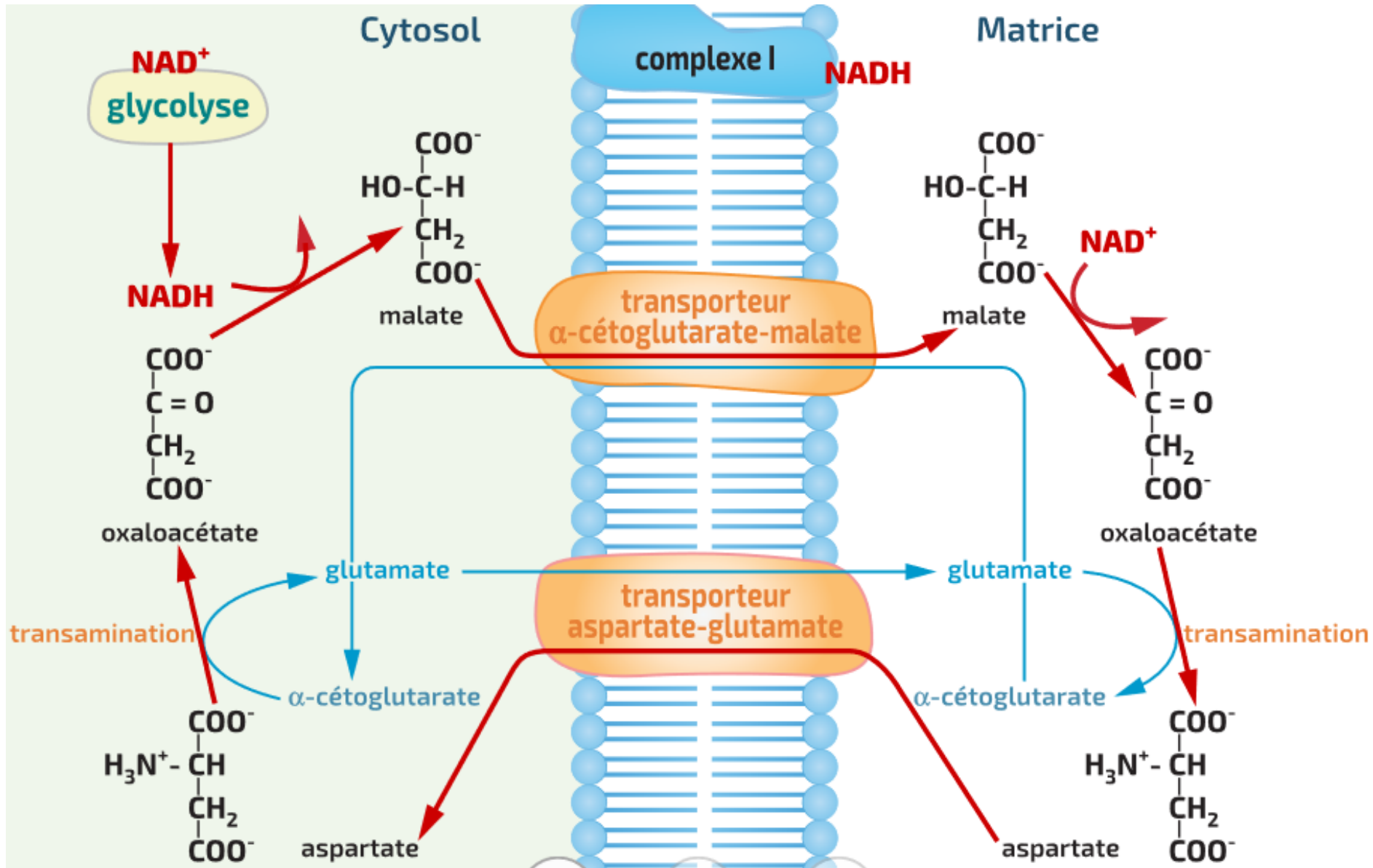
Navettes pour le NADH,H⁺ Cytosolique

Navette à Glycéril Phosphate



Navettes pour le NADH, H⁺ Cytosolique

Navette à Malate-Aspartate



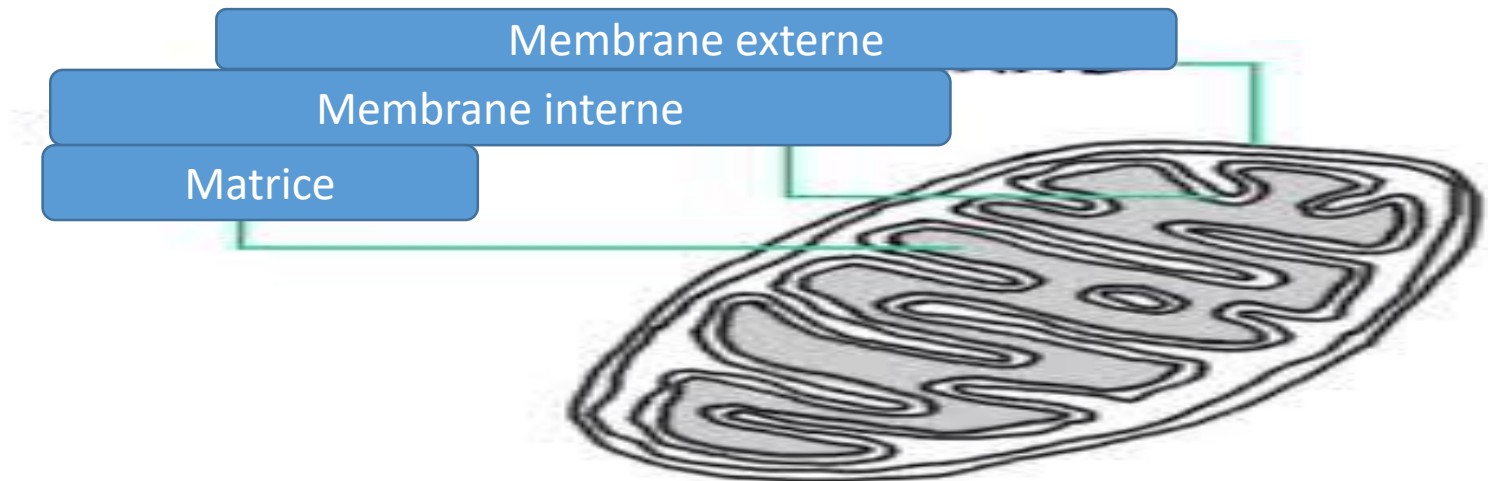
Phosphorylation oxydative : mitochondrie

- **Glycolyse** : cytoplasme ; **Cycle de Krebs** : matrice mitochondriale
- **Chaîne respiratoire** : membrane interne de la mitochondrie

Mitochondrie :

Membrane externe permet le passage des ions et métabolites hydrosolubles de PM < 10.000 Da

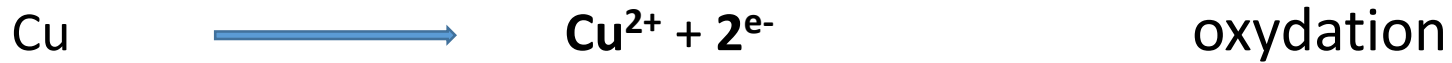
Membrane interne quasiment imperméable aux ions et métabolites hydrosolubles.



Phosphorylation oxydative

- ***Rappels de bioénergétique :***
 - *Notion d'oxydoréduction*
 - *Demi pile et Potentiel redox*
 - *différence de potentiel et énergie*

Réactions d'oxydoréduction



Bilan :



Potentiel d'oxydo-réduction

Couple Redox	$E^0(V)$
Fe^{3+}/Fe^{2+}	+ 0,77
O_2/H_2O	+ 0,68
Cu^{2+}/Cu	+ 0,34
H^+/H_2	00
Fe^{2+}/Fe	- 0.44
Zn^{2+}/Zn	- 0,76

De plus en plus oxydant

De plus en plus réducteur

- Chaque couple redox (demi pile) a son potentiel redox (E en volts) qui mesure son affinité pour les électrons en comparaison avec celui de la demi pile hydrogène ($E = 0 V$) prise comme référence (H^+/ H_2).
- Les demi pile qui ont plus d'affinité que l'hydrogène sont dites à potentiel redox positif.
- Les demi pile qui ont moins d'affinité que l'hydrogène sont dites à potentiel redox négatif

Différence de potentiel et énergie

- Considérons deux couples Ox1/Red1 et Ox2/Red2, de potentiel respectif E_1^0 et E_2^0 , tels que $E_1^0 < E_2^0$.
- Les électrons iront de Red1 vers Ox2 pour donner Red2 et Ox1 : $Ox2 + Red1 \rightarrow Red2 + Ox1$.

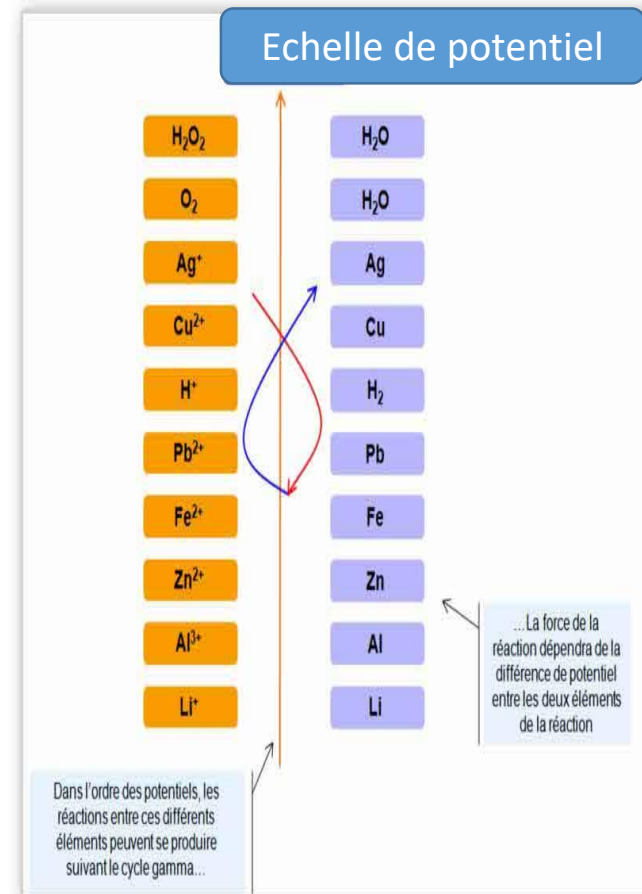
• Ici , on aura :

de Fe vers Cu^{2+} pour donner Cu et Fe^{2+}

- La différence de potentiel (ΔE) est exprimée en **volts**.
- La quantité d'énergie libre liée au transfert des électrons entre deux demi pile (du plus faible vers le plus fort)

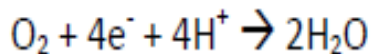
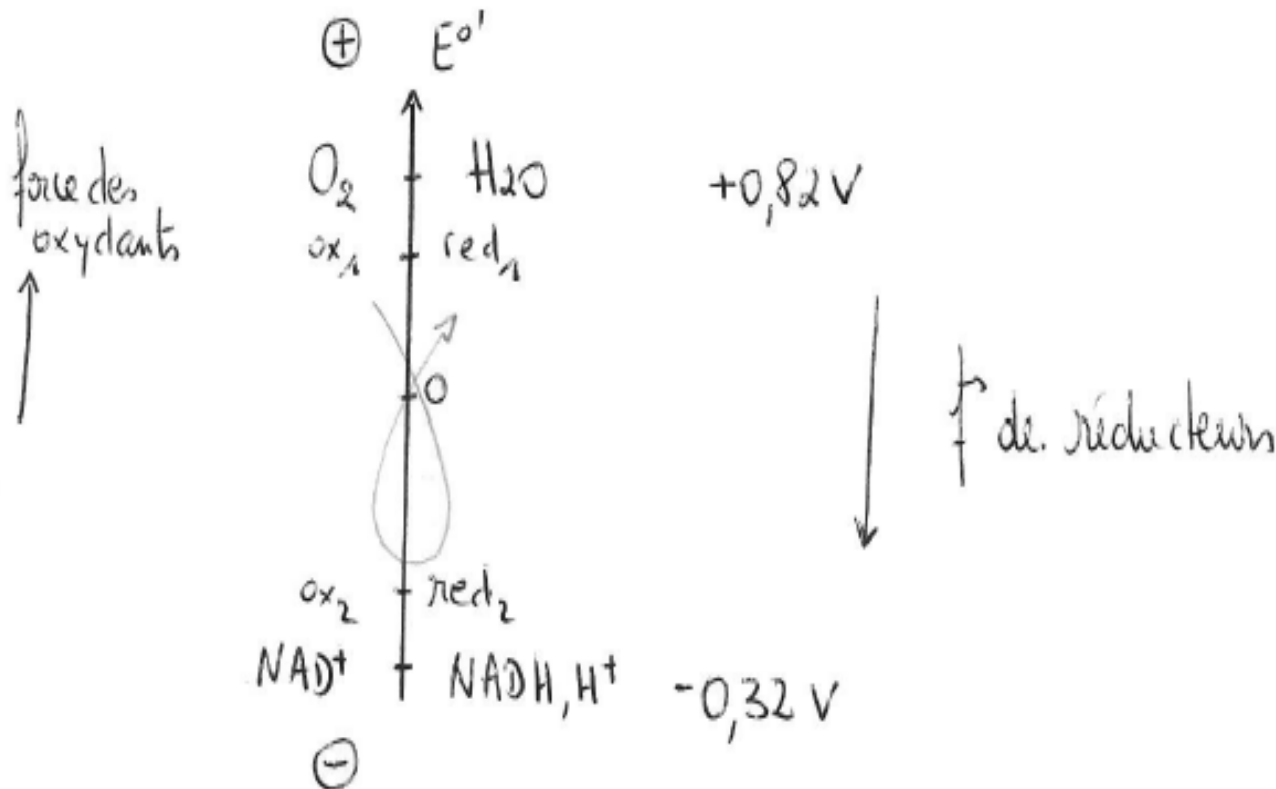
$$\Delta G = - n F (\Delta E)$$

- **n** = nombre d'électrons transférés
- **F** : cte de Faraday : **23.062 kcal/V/mole**
- **ΔE** : différence de potentiel

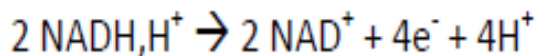


Différence de potentiel et énergie

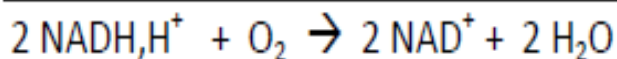
Une énergie potentielle chimique dans les coenzymes réduits : Potentiel rédox et ΔrG°



O₂ est le plus fort oxydant, il capte les électrons.



NADH, H⁺ est le plus fort réducteur, il cède des électrons



$$\Delta rG^{\circ} = -nF\Delta E^{\circ} = -nF(E^{\circ}_{O_2} - E^{\circ}_{NAD})$$

Chaîne respiratoire et ATP

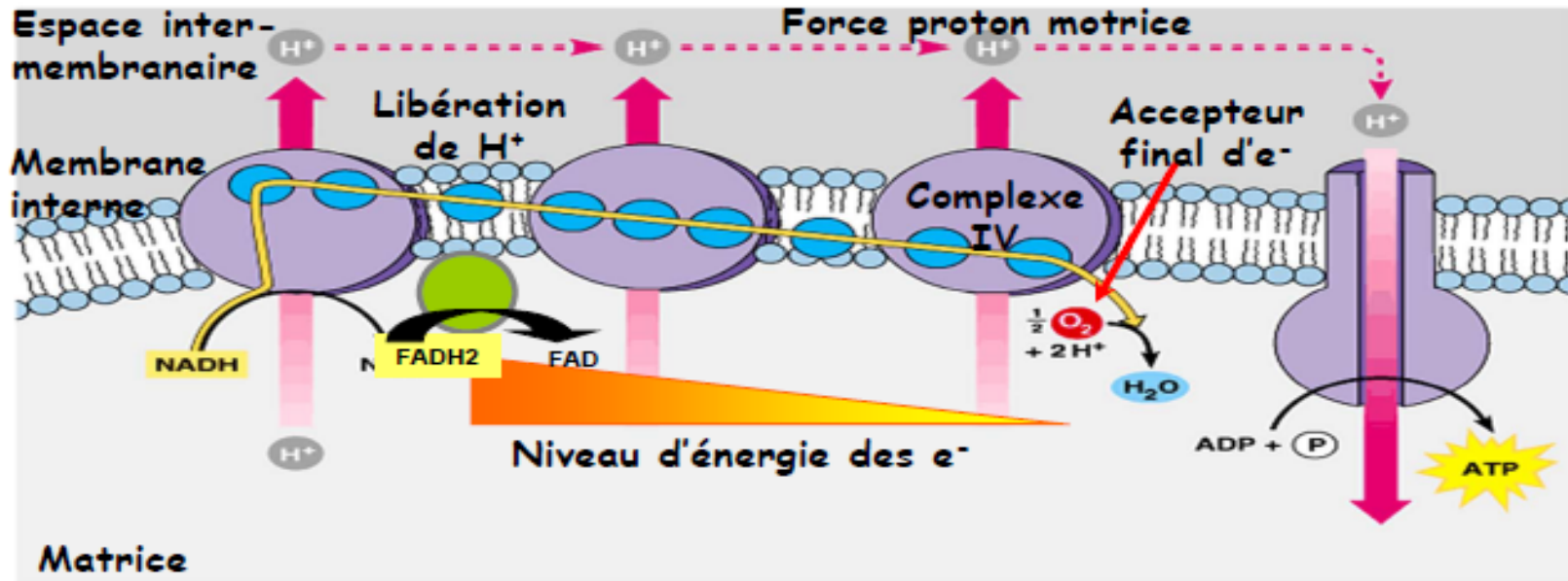
- **Définition :**

Dans la phosphorylation oxydative, on a un passage des électrons depuis le premier donneur (NADH, H⁺ ou FADH₂) jusqu'au dernier receveur (oxygène).

Ce passage se fait à travers des réactions d'oxydoréduction : l'énergie est obtenue par le passage des électrons entre les couples Redox de la chaîne respiratoire : série de complexes protéiques localisés dans la membrane interne de la mitochondrie.

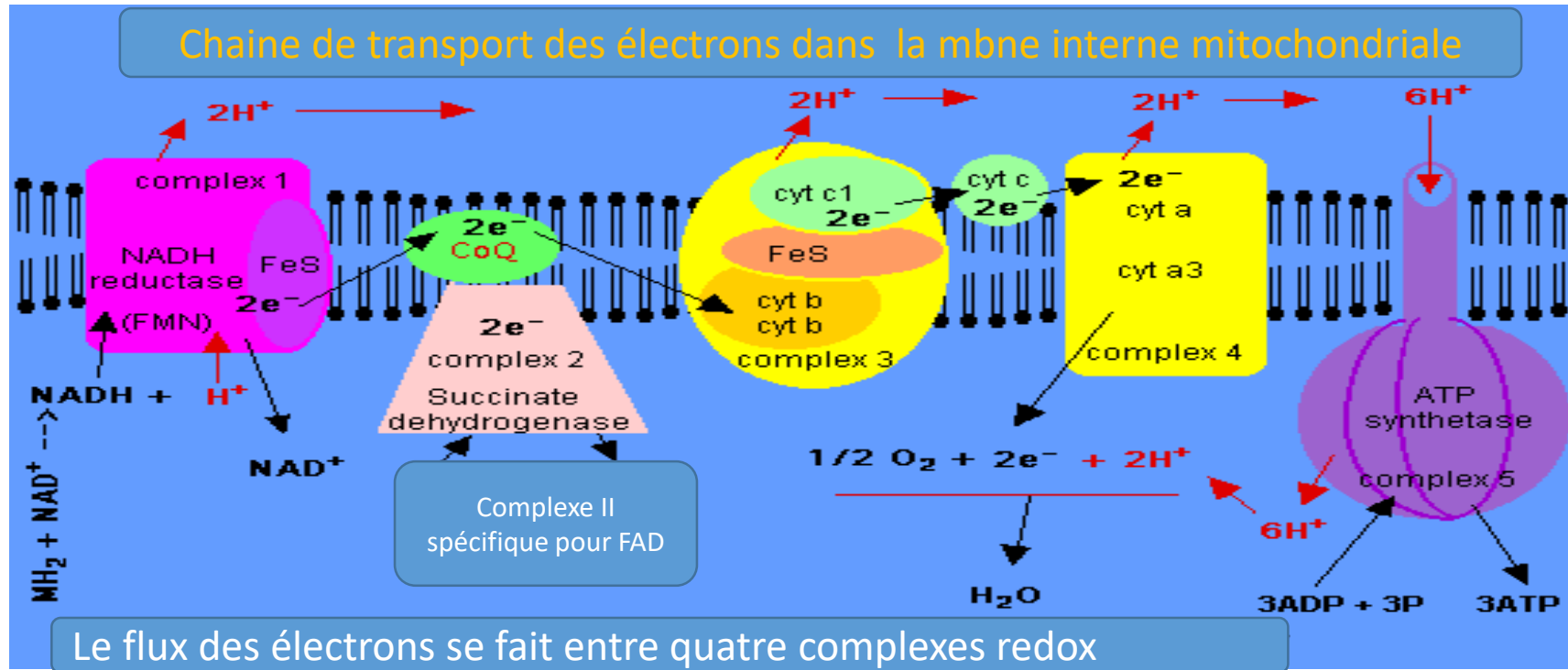
- Cette énergie est utilisée pour pomper les protons à travers la membrane interne de la mitochondrie dans l'espace inter membranaire ce qui créant ainsi un gradient de pH
- On passe d'une énergie chimique potentielle (dans le coenzyme réduit) à une énergie sous forme de gradient électrochimique.
- Ce réservoir d'énergie est alors utilisé par le retour des protons à travers la membrane libérant une énergie qui est alors utilisée par **l'ATP synthétase** pour former l'**ATP**.

Les éléments de la chaîne respiratoire



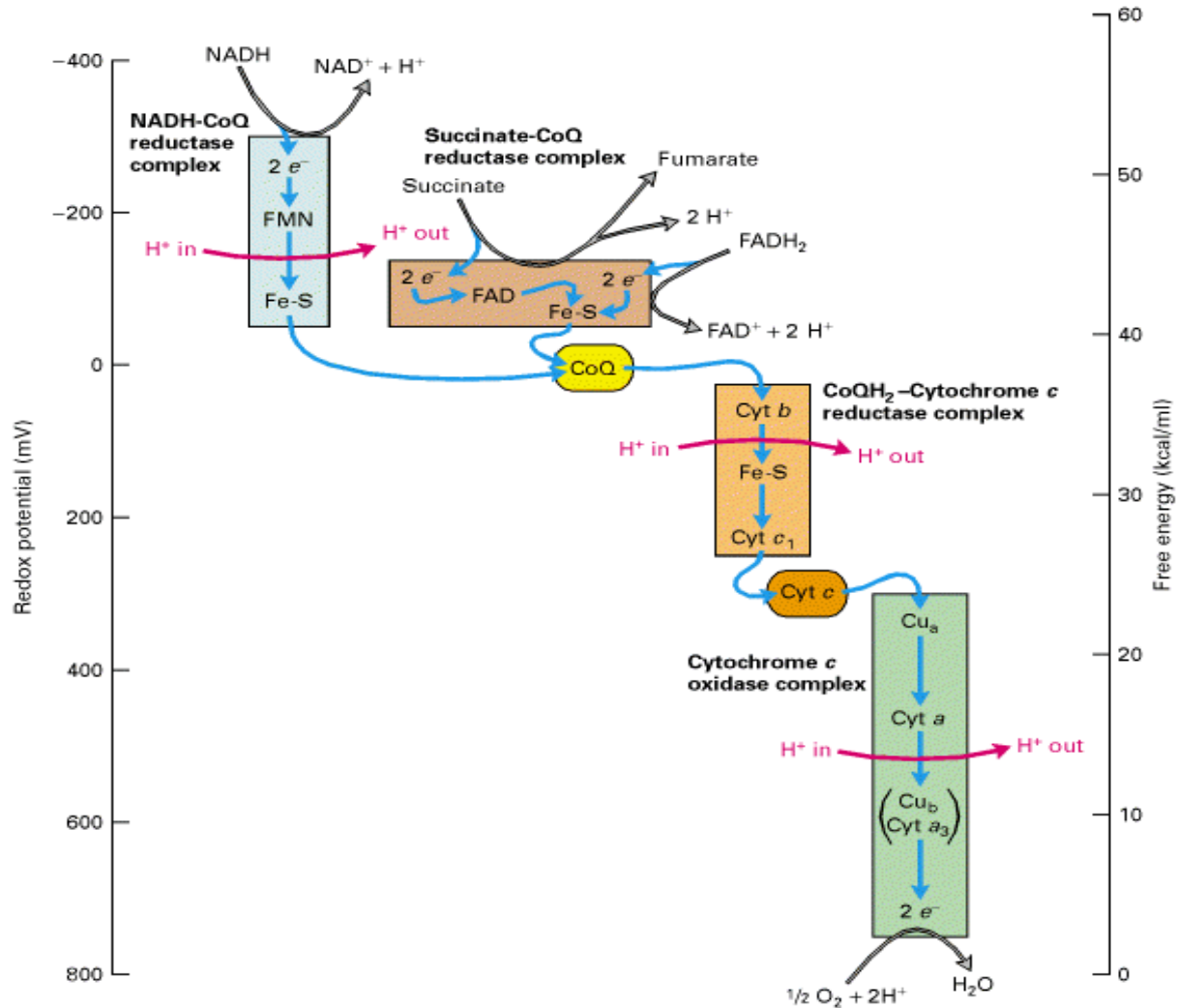
- o Ensemble de 5 complexes protéiques dans la membrane interne de la mitochondrie
- o Des e⁻ capturés à partir de molécules donneuses (NADH, H⁺ et FADH₂) vont circuler à travers ces complexes (réactions d'oxydo-réduction) et générer de l'énergie (force électro-motrice).
- o L'énergie générée va activer des pompes à H⁺ qui vont générer un gradient de H⁺ (force proton-motrice)
- o **Ce gradient de H⁺ sera utilisé pour produire de l'ATP**
- o Processus associé à la consommation d'O₂ et production d'H₂O

Les éléments de la chaîne respiratoire



- NADH - coenzyme Q
- oxydoréductase (complexe I)
- Succinate - coenzyme Q oxydoréductase (complexe II)
- Coenzyme Q - cytochrome coxydoréductase (complexe III)
- Cytochrome C
- Cytochrome c oxydase (complexe IV)

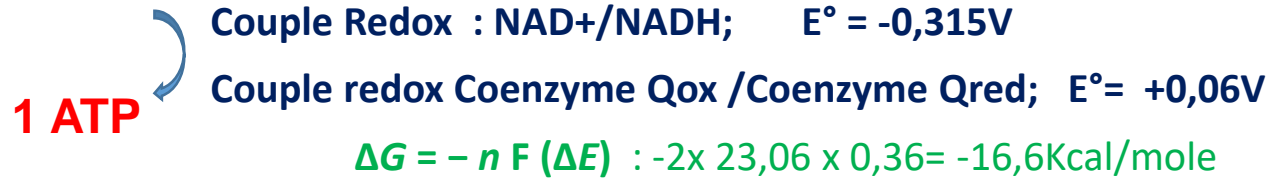
Détails ioniques de la chaîne respiratoire



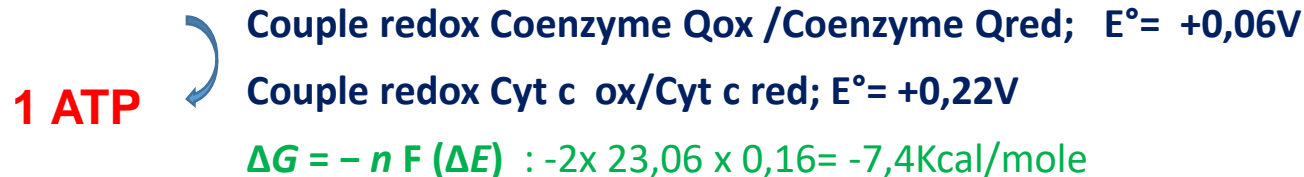
Chaîne respiratoire : calcul d'énergie et rendement

- Pour le NADH,H :

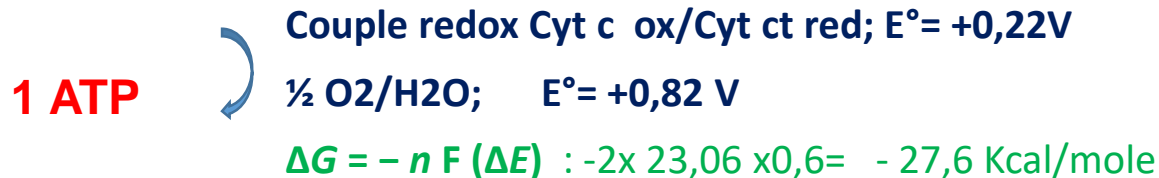
- Passage des électrons entre NADH vers CoQ (oxydé) : complexe I



- Passage des électrons entre CoQ(réduit) et Cyt c (oxydé) : complexe III



- Passage des électrons entre CytC (réduit) à l'oxygène : complexe IV



Bilan 3ATP



Chaîne respiratoire : calcul d'énergie et rendement

- Pour le FAD/FADH₂, l'étape suivante est évitée :
- Passage des électrons entre NADH vers CoQ (oxydé) : complexe I
Couple Redox : NAD⁺/NADH; $E^\circ = -0,315V$
Couple redox Coenzyme Qox /Coenzyme Qred; $E^\circ = +0,045V$
 $\Delta G = - n F (\Delta E) : -2 \times 23,06 \times 0,36 = -16,6 \text{ Kcal/mole}$

De plus,

- Passage des électrons entre FADH₂ et CoQ(oxydé) : complexe II
Couple Redox : FAD/FADH₂; $E^\circ = -0,04V$
Couple redox Coenzyme Qox /Coenzyme Qred; $E^\circ = +0,045V$
 $\Delta G = - n F (\Delta E) : -2 \times 23,06 \times 0,085 = -4 \text{ Kcal/mole}$

n'est pas suffisant pour la production d'ATP. Il reste alors,

- Passage des électrons entre CoQ(réduit) et Cyt c (oxydé) : complexe III
ATP 
Couple redox Coenzyme Qox /Coenzyme Qred; $E^\circ = +0,06V$
Couple redox Cyt c ox/Cyt c red; $E^\circ = +0,22V$
 $\Delta G = - n F (\Delta E) : -2 \times 23,06 \times 0,16 = -7,4 \text{ Kcal/mole}$
- Passage des électrons entre Cyt C (réduit) à l'oxygène : complexe IV
ATP 
Couple redox Cyt c ox/Cyt c red; $E^\circ = +0,22V$
 $\frac{1}{2} O_2/H_2O$; $E^\circ = +0,82 V$
 $\Delta G = - n F (\Delta E) : -2 \times 23,06 \times 0,6 = -27,6 \text{ Kcal/mole}$

Bilan 2 ATP

Chaîne respiratoire : rendement

Le passage des électrons du donneur initial (NADH,H) :



au récepteur **final** (O₂):



S'accompagne d'une production d'énergie libre :

$$\Delta G = -n F (\Delta E) : - 2 \times 23,06 \times 1,13 = - 52,15 \text{ Kcal/mole}$$

c.a.d que l'oxydation d'**1mole de NADH,H** libère **52,15 Kcal**

Sachant que la synthèse d'**1 d'ATP** nécessite **7,3 Kcal**

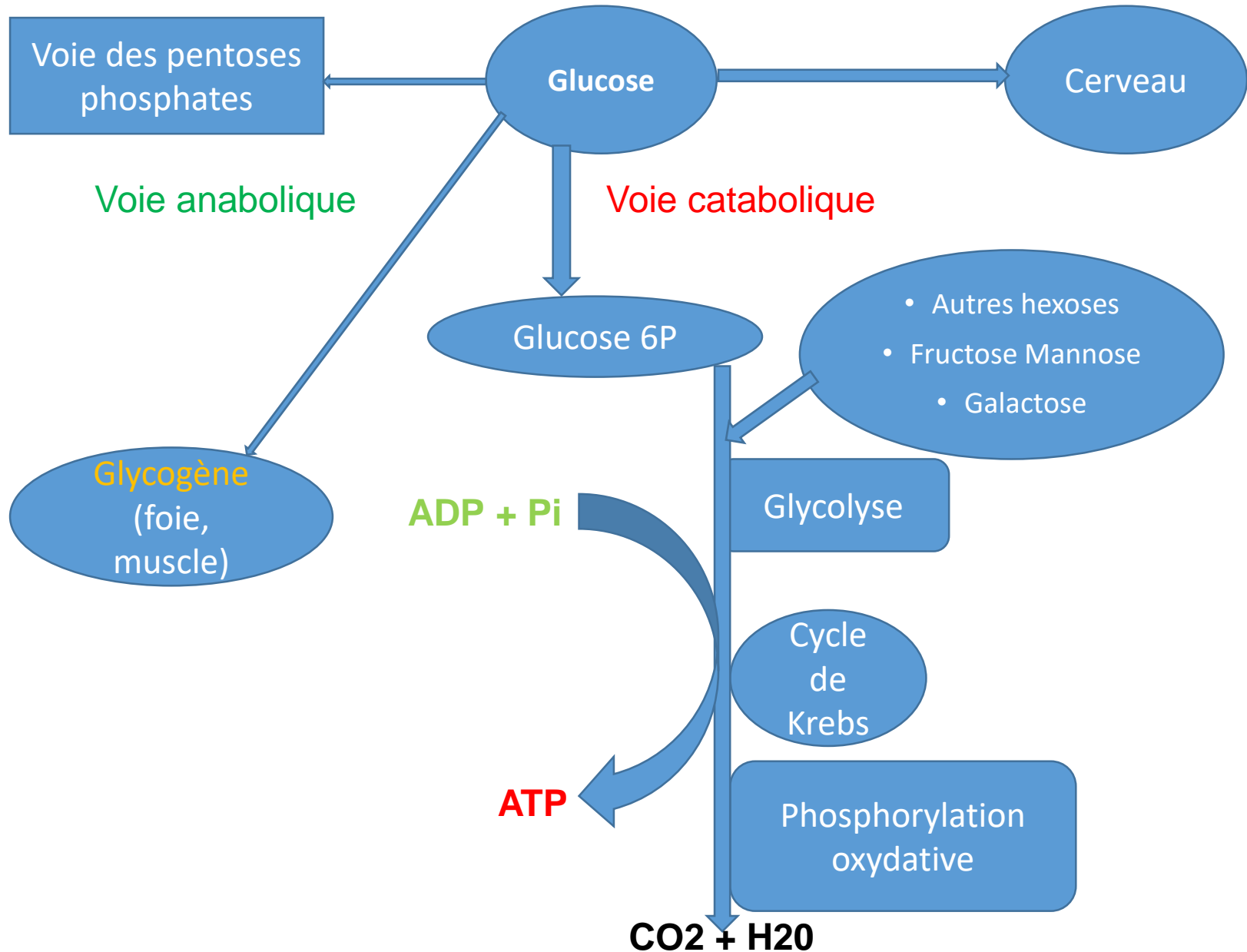
On a alors plusieurs ATP formés : environ 7 ATP.

Cependant comme on vient de voir le passage des électrons entre NADH,H et O₂ se fait à travers la chaîne respiratoire de façon discontinue : entre plusieurs couples redox

Donc la libération d'énergie libre (et donc la formation d'ATP) se fait **par paquets soit 3 ATP**

Rendement 3/7 soit environ 40 %

Devenir du Glucose



Métabolisme du glycogène

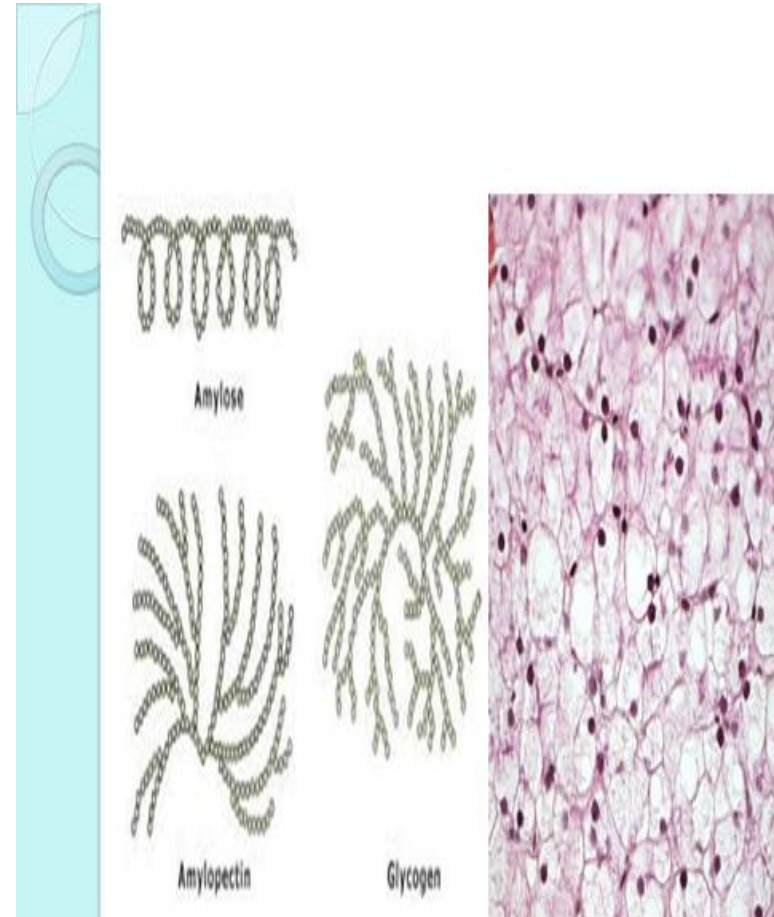
Importance

- Le glycogène est la forme de stockage de l'excès de Glu consommé par l'être humain.
- C'est aussi la première forme de secours énergétique en cas de manque d'énergie (entre les repas, pendant l'activité musculaire).
- C'est la seule source d'énergie pour le cerveau (sauf en cas de jeûne prolongé).
- Notre corps contient en moyenne une masse de glycogène suffisante pour environ une énergie de **12 H**.
- Un homme de 70 Kg a une quantité d'énergie fournie par le glucose circulant de seulement **40 Kcal** alors que son glycogène total peut lui fournir **600 Kcal**.
- La concentration de glu hépatique est supérieure à celle dans le muscle squelettique mais la quantité totale est plus élevée dans ce dernier du fait de sa masse totale.

Métabolisme du glycogène

- Structure cellulaire

- Le glycogène apparaît sous forme de granules cytoplasmiques (100-400Å) formés d'unités de glucoses de tailles variables pouvant atteindre 100 000 molécules.
- Sa structure est similaire à l'amylopectine de l'amidon (homologue du glycogène chez les plantes) avec plus de ramification .
- Localisation principale du glycogène : foie et muscle .



Métabolisme du glycogène

• *A- Dégradation du Glycogène*

Le schéma global de la dégradation du glycogène en glucose se fait **par libération d'unité de glucose** à partir de l'extrémité non réductrice :



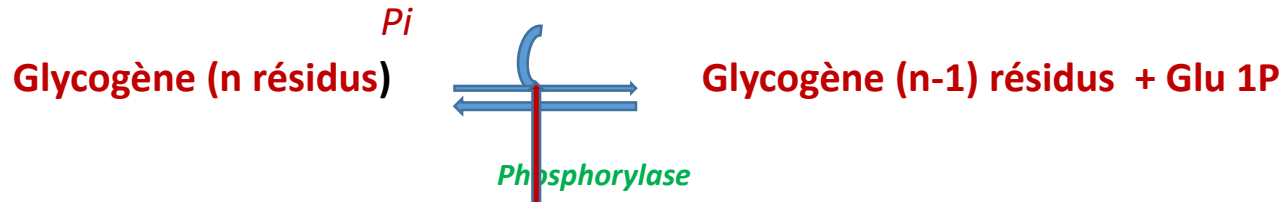
Dans le foie, cette dégradation est déclenchée par la diminution du taux de glucose sanguin.

Dans le muscle, cette conversion est stimulée par le besoin d'ATP.

Mécanisme moléculaire de la glycogénolyse

A- Dégradation du Glycogène : Trois étapes (trois enzymes) :

Etape 1 : phosphorylyse : libération du Glu à partir de l'extrémité non réductrice



(agit seulement 4-5 résidus Glu loin du branchement)

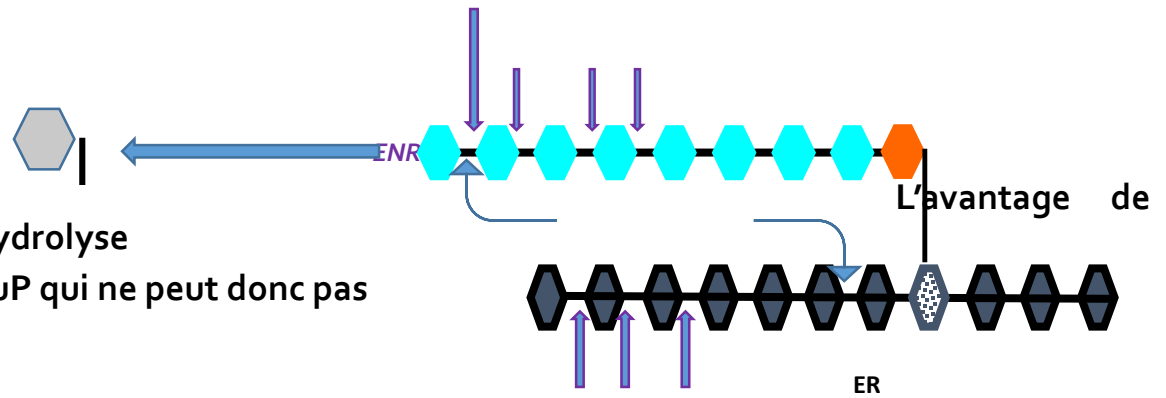
1- Clivage phosphorylitique (par P_i) entre le C1 du premier Glu de l'extrémité non réductrice (ENR) et le C4 du Glu adjacent : phosphorylation du OH du C1 du Glu libéré.

Action de la phosphorylase

. L'anomère maintient son orientation

OH en α sur le C1

ce clivage sur une hydrolyse est qu'il produit un GluP qui ne peut donc pas diffuser de la cellule.



Activation du glycogène phosphorylase

-Phosphorylase : Dimère de 97kD : 842 a.a.

Inhibée par ATP, Glu6P

Activée par AMP

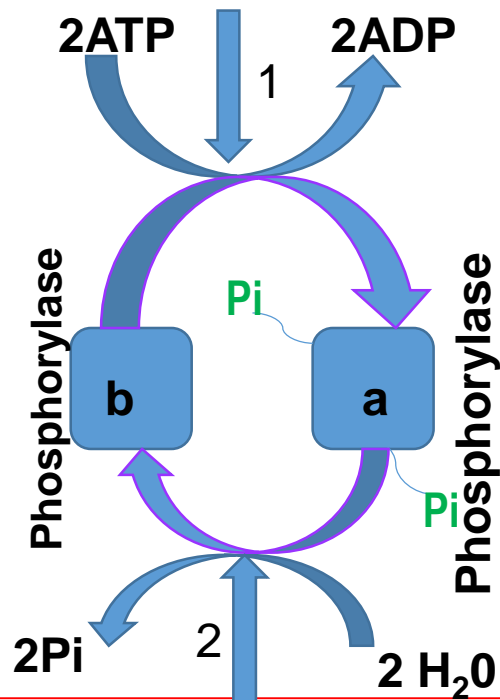
Existe sous deux formes :

Phosphorylase a (active) : Pi sur l'a.a. Ser 14 de chaque unité.

Phosphorylase b (moins active) : pas de Pi groupe.

Phosphorylase kinase

L'inter-conversion entre (a) et (b) donc l'action de la phosphorylase est contrôlée de façon allostérique :



1- Activation de la phosphorylase (b) par la phosphorylase kinase

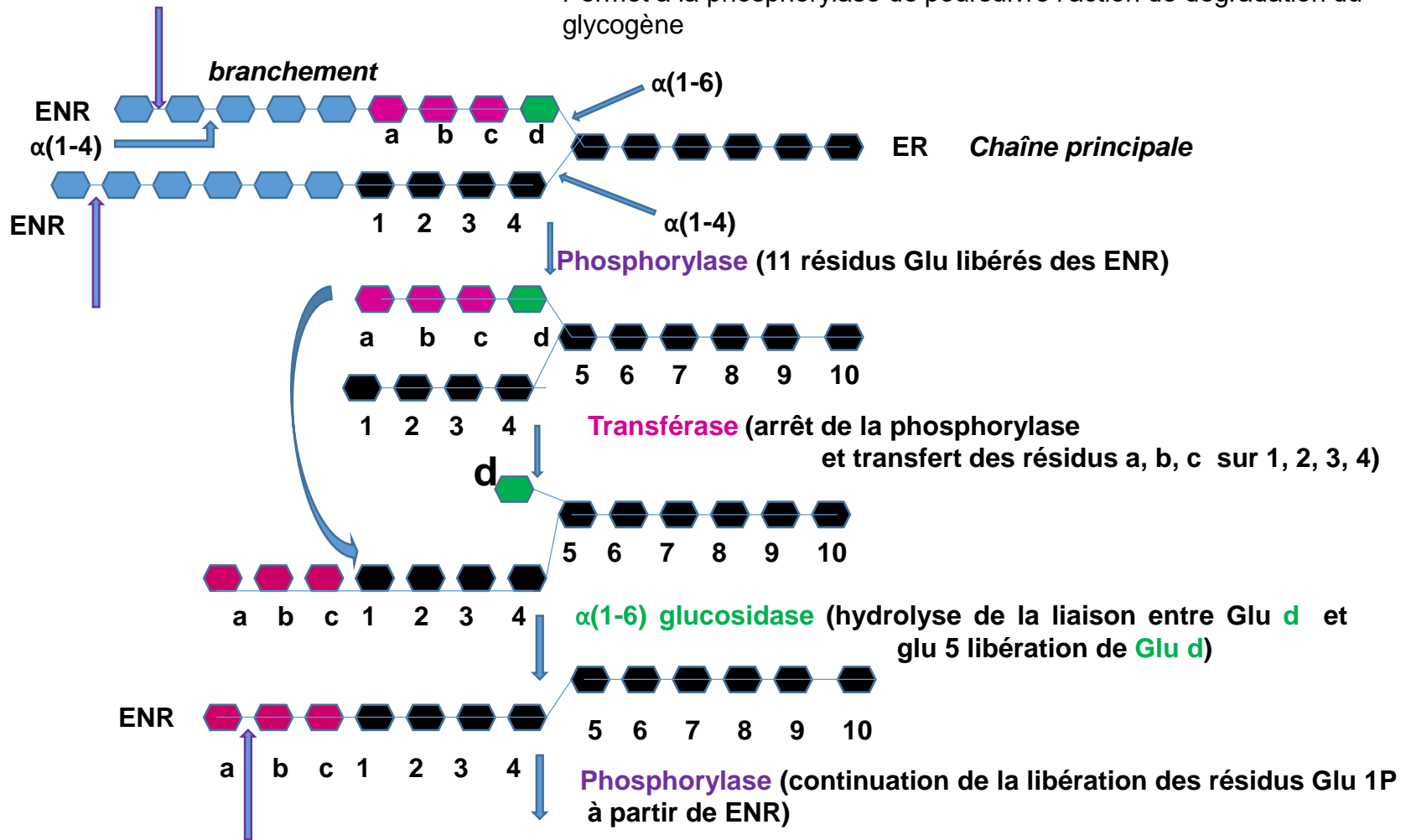
2 - désactivation de la phosphorylase par la Phosphatase -1

Phosphoprotéine phosphatase

Mécanisme moléculaire de la glycogénolyse

Etape 2 : Hydrolyse du branchement $\alpha(1-6)$: $\alpha(1-6)$ glucosidase

Permet à la phosphorylase de poursuivre l'action de dégradation du glycogène

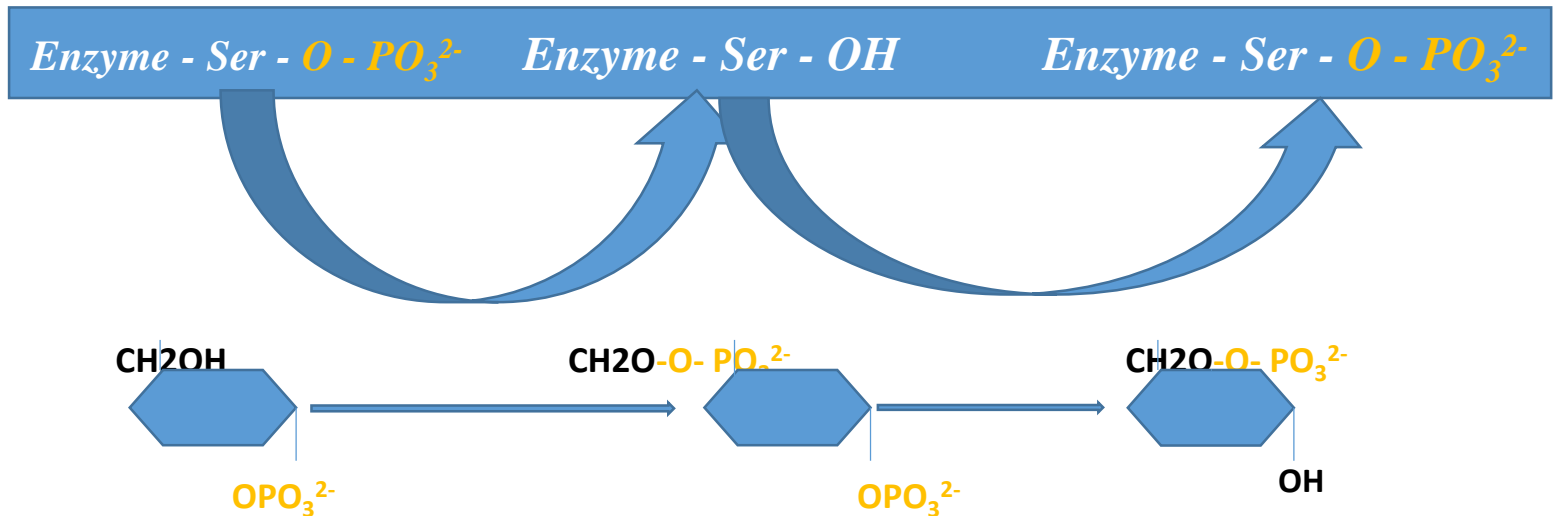


Comme 1 Glu sur 10 est branché, 10% du glucose provenant du glycogène sera sous forme Glu et 90 % sous forme de Glu 1P.

Mécanisme moléculaire de la glycogénolyse

- **Etape 3 : Conversion (isomérisation) du Glu1P en Glu6P : Phosphoglucomutase**

Le glucose libéré par la phosphorylase (Glu1P) est alors converti en Glu 6P pour rentrer dans la glycolyse (muscle) ou être hydrolysé en Glu (foie) :



- 1- Un groupement phosphoryle est transféré de l'enzyme vers Glu1P pour former **Glu-1,6-diP**
- 2 - Le Pi du groupement Pi du C1 est repris par l'enzyme pour donner **Glu-6P**

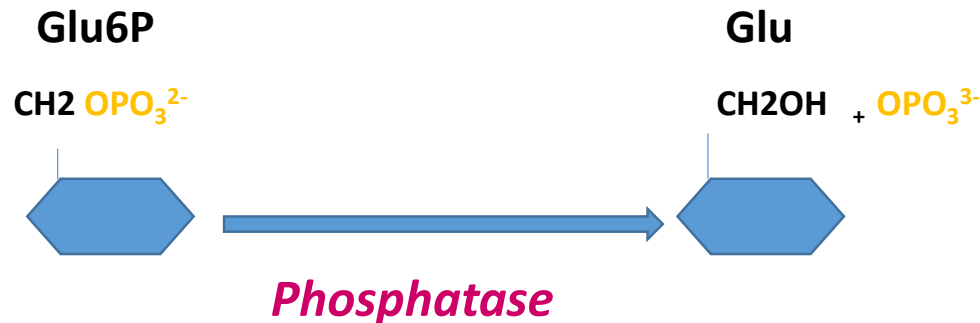
Mécanisme moléculaire de la glycogénolyse

Devenir du Glu6 P :

Dans le muscle Glu6P intègre directement la glycolyse

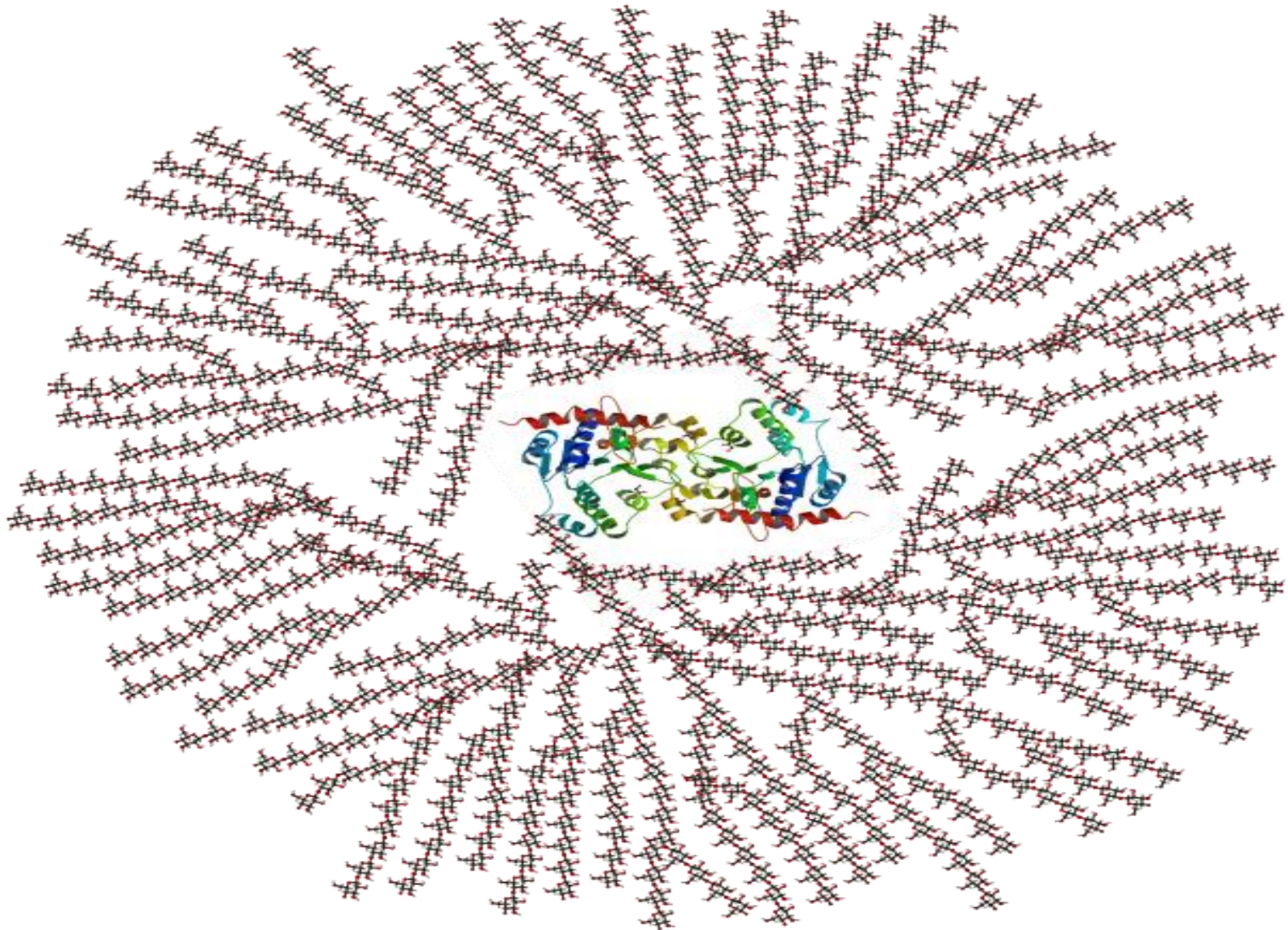
Le foie est le fournisseur de glu pour les tissus, en particulier le muscle et le cerveau.

Pour quitter les cellules hépatiques, Glu6P est déphosphorylé par hydrolyse grâce à la Glu-6 phosphatase aussi présente dans l'intestin.



La Glu-6 phosphatase absente dans le muscle et le cerveau : le GLu6P est retenu dans ces deux organes qui ont besoin d'une garde quantité de Glu alors que la fonction majeure du foie est de produire du Glu pour les autres tissus

Synthèse du Glycogène



Résidus de Glu polymérisés autour de la Glycogénine

Synthèse du Glycogène

La synthèse du glycogène se fait en trois étapes :

- *Etape 1 : formation de l'UDP glucose : UDP glucose pyrophosphorylase*

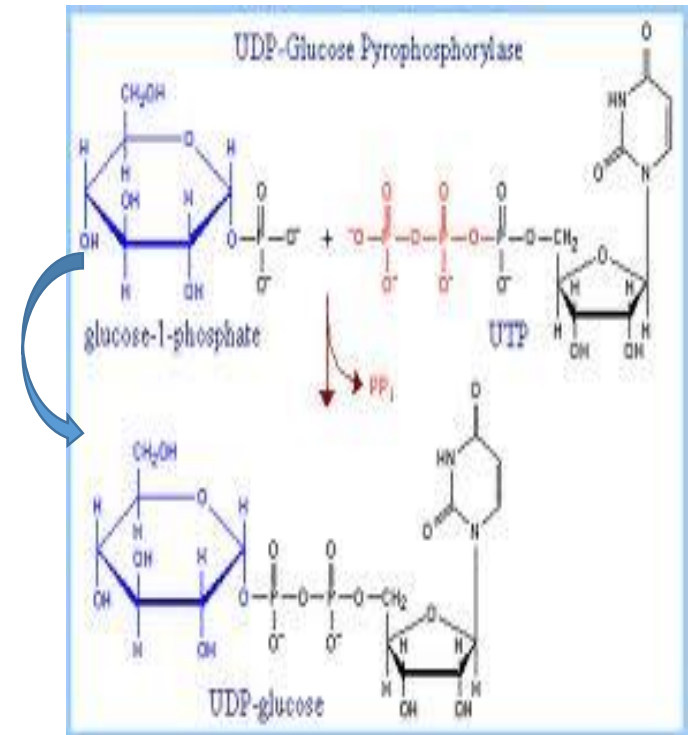


- Glu 1P provient de Glu6P

Le pyrophosphate libéré provient des 2 Pi externes de de l'UTP

Le Pi-Pi formé est alors hydrolysé par pyrophosphatase pour donner 2Pi

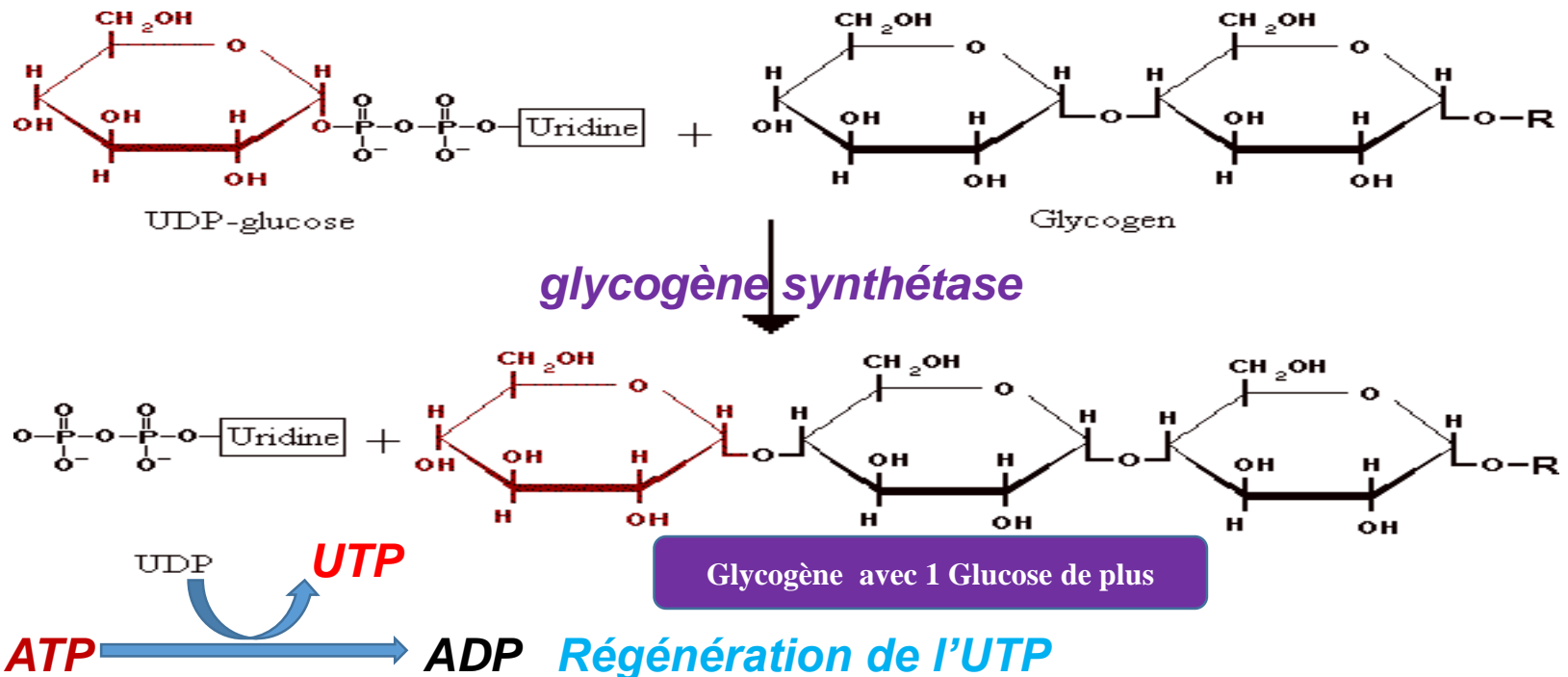
On alors :



Synthèse du Glycogène

Etape 2 : Transfert de Glu de l'UDP sur l'extrémité non réductrice de la chaîne en formation : glycogène synthétase

L'unité Glu de l'UDP-Glu est transféré au OH du C4 (extrémité non réductrice) de la chaîne pré-existante pour la formation d'une liaison osidique $\alpha(1-4)$ libérant alors l'UDP :

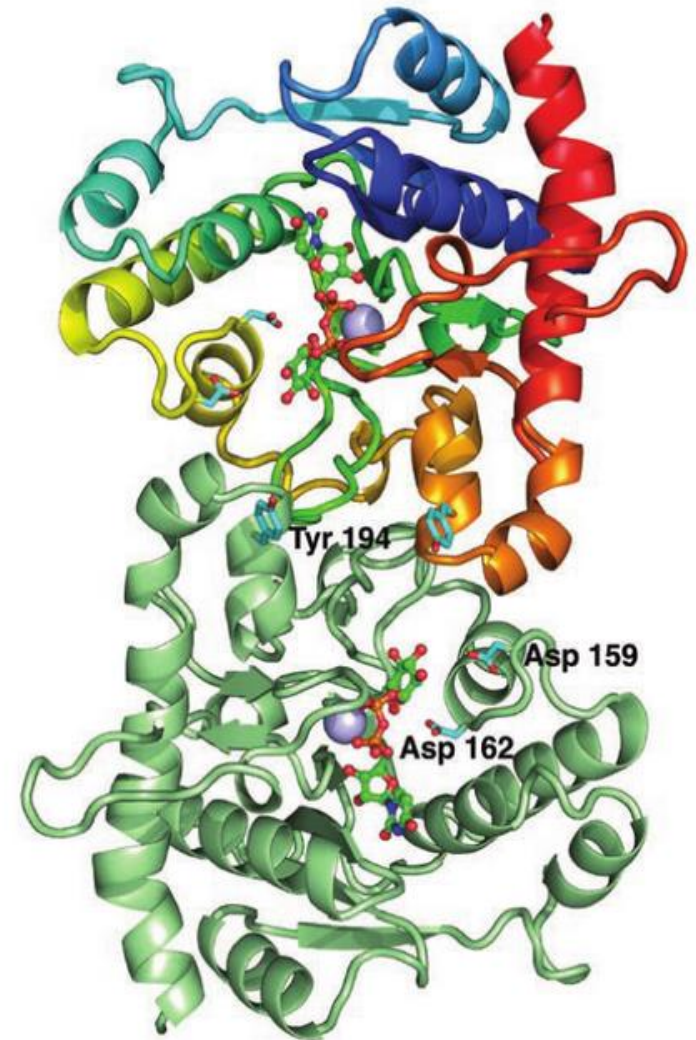
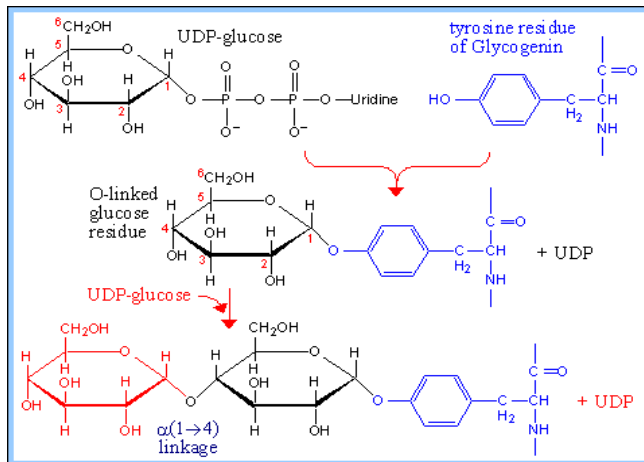


Synthèse du Glycogène

Dans la réaction précédente :



- La glycogène synthétase ne peut additionner 1'UDP-Glu que sur une chaîne préexistante
- En fait le premier UDP-Glu est additionné sur le OH de tyr (194) d'une glycoprotéine : **Glycogénine**
- Cette protéine **homodimérique** autocatalyse l'addition des autres UDP-Glu
- Une fois que cette chaîne amorce d'environ 7 Glu est formée, l'addition du 8ème Glu par UDP-Glu est catalysée non plus par la glycogénine mais par la **glycogène synthétase**.
- La glyconénine est alors libérée.



Synthèse du Glycogène

La glycogène synthétase catalyse seulement l'addition de glu par les liaisons osidiques $\alpha(1-4)$

Son action conduit à l' α -amylose.

Etape 3 : Formation de branchement :

Amylo-(1-4 \rightarrow 1-6)-transglycosylase) : Enzyme branchante

La formation du branchement $\alpha(1-6)$ se fait par le transfert d'un segment terminal de d'environ 7 Glu sur le OH du C6 du Glu de la même chaîne ou d'une autre chaîne de glu :

Il se fait par rupture d'une liaison $\alpha(1-4)$ et formation d'une liaison $\alpha(1-6)$

Résumé de la synthèse du glycogène

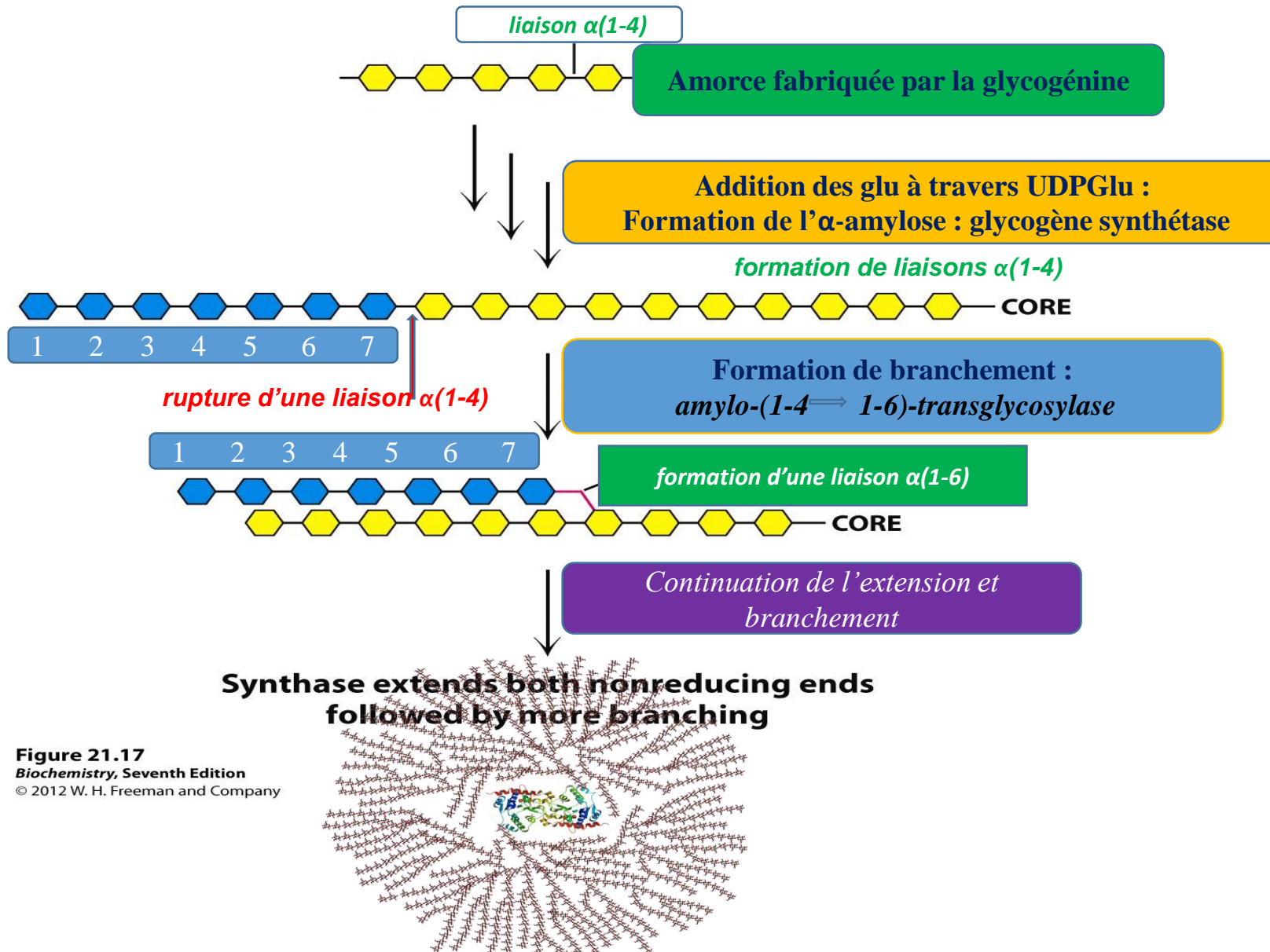


Figure 21.17
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

Synthèse du Glycogène

Coût de la conversion du Glu6P en glycogène



Au total 1 ATP est consommée par incorporation d'1 glu dans le glycogène (partant de Glu6P)

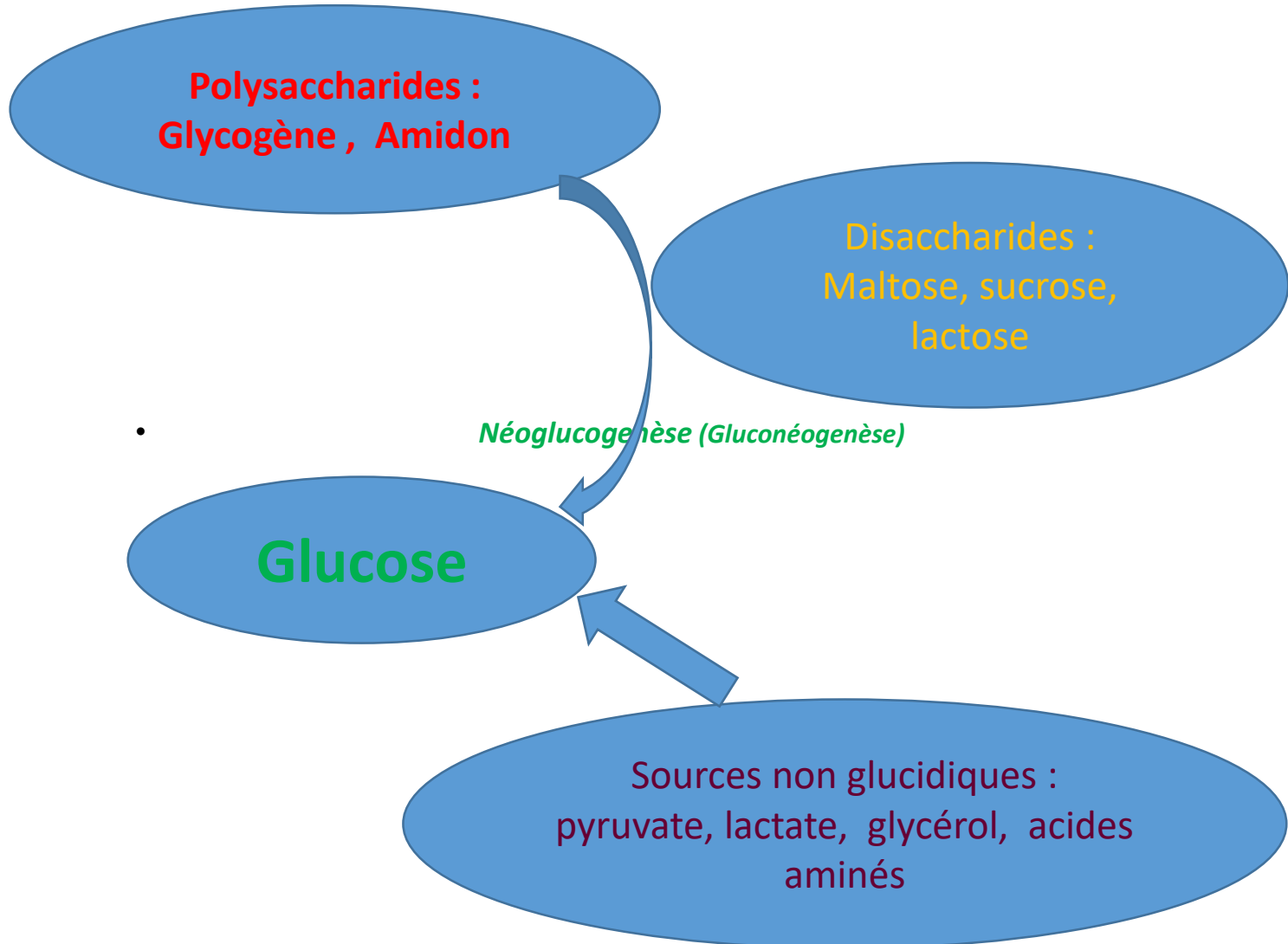
90 % des glu libérés par le glycogène sont des glu 1P; Leur transfert en Glu6P ne nécessite pas d'énergie

10 % des glu du branchement : 1 ATP est nécessaire pour transformer chacun de ces glu en Glu6P

1 Glu donne 38 ATP pour sa dégradation alors que son stockage ne demande que environ 1 ATP

Conclusion : le rendement du stockage du glycogène dépasse 98% : **le glycogène est un moyen efficace de stockage de Glu.**

les sources du Glucose



Néoglucogenèse

- **Définition** : synthèse du glucose à partir de précurseurs non glucidiques.
- **Importance** :
 - le glucose est la source énergétique primordiale du cerveau et des hématies.
 - Le cerveau a besoin d'environ 120 g de glucose sur les 160 g au total que demande notre corps en moyenne.
 - Il y a environ 20g de glucose dans nos fluides physiologiques et 190 g à partir du glycogène.
 - En conséquence, la réserve en glucose peut suffire pour un jour de besoin en glucose (en pratique en moyenne 12H).

Néoglucogenèse

Définition :

Synthèse du glucose à partir de précurseurs non glucidiques.

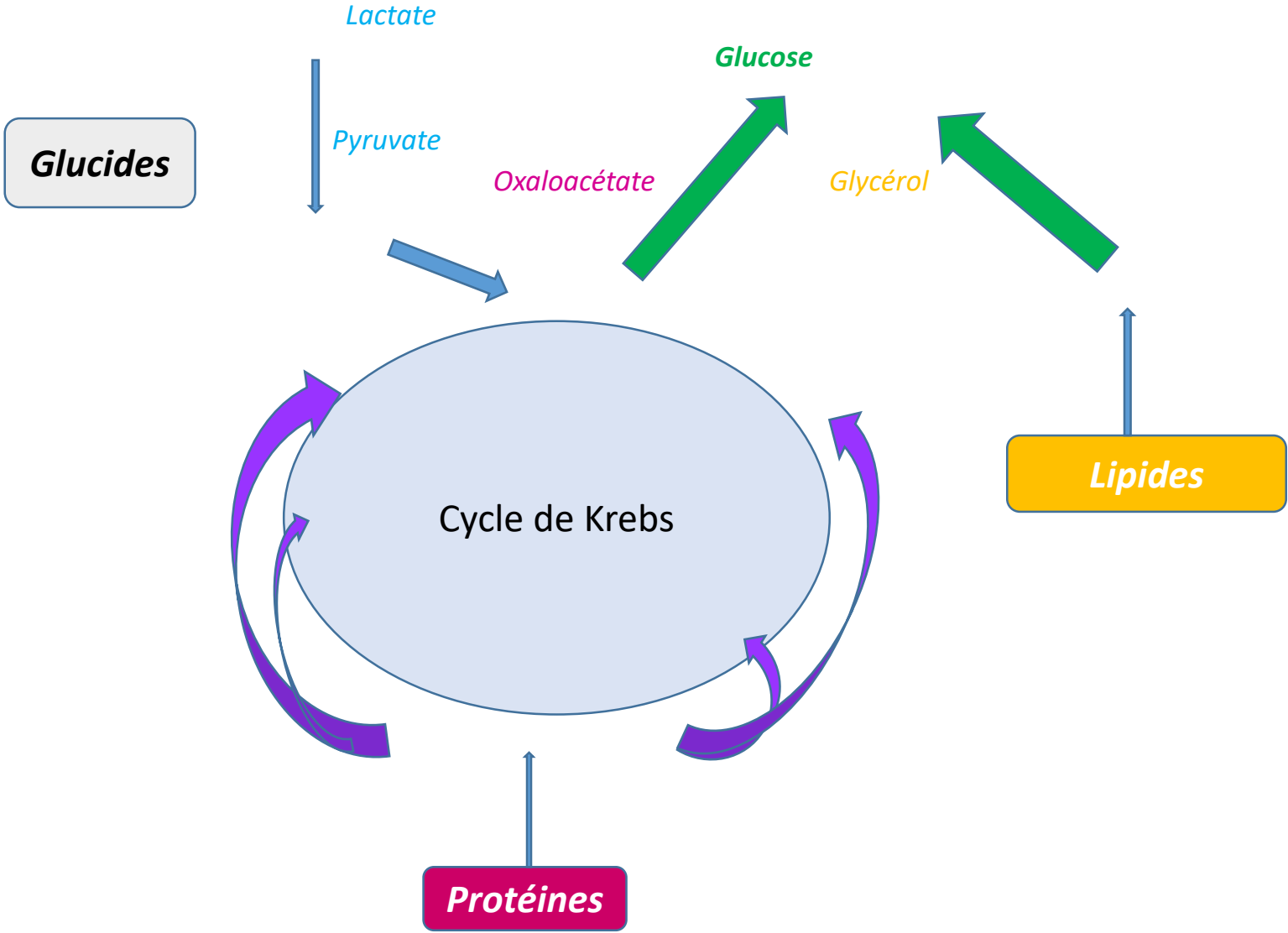
Quand a-t-on besoin de gluconéogenèse?

Pour un jeûne d'une durée moyenne supérieure à 24H, il faut synthétiser du glucose à partir de source non glucidique. Pendant un exercice physique intense. Le marquage radioactif du glucose sanguin a montré que la gluconéogenèse est responsable de de la source de 64 % de la production totale du glucose pendant un jeûne de 22H. Elle produit presque la totalité du glucose à partir de 48 de jeûne.

Où a lieu la gluconéogenèse?

Essentiellement dans le foieet aussi dans le rein.

Précurseurs de la gluconéogenèse



Voie de la néoglucogenèse

GLUCIDES :

Pyruvate : La voie glycolytique est réversible sauf pour trois réactions

a) Voie alterne à la réaction 1 : Formation du Glu à partir du Glu6P

Glucose6phosphatase (RE)



Pas de glucose6Phosphatase dans le cerveau et le muscle: pas de synthétise de Glu

b) Voie alterne à la réaction 3 : Formation du Fru6P à partir du Fru1,6 diP

Fructose1,6 biphosphatase



c) Voie alterne à la réaction 10 : conversion du pyruvate du PEP via OAA

Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate :

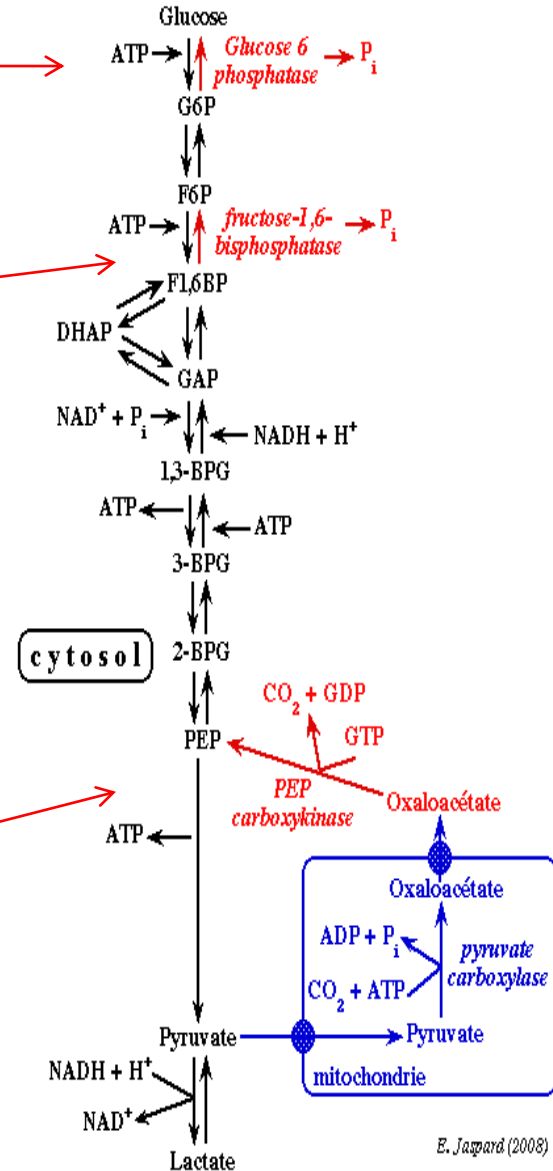
Pyruvate carboxylase (mitochondrie) :



l'enzyme est mitochondriale.

Décarboxylation de l'OAc en Phosphoénolpyruvate :

Phosphoénolpyruvate carboxykinase



Voie de la néoglucogenèse

GLUCIDES :

1|- **Lactate** : : Cycle de Cori

le lactate est formé quand le taux de production du pyruvate par la glycolyse excède la vitesse d'oxydation de ce dernier par le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative dans le muscle squelettique en exercice physique intense : conditions anaérobies temporaires.

Pour éviter l'épuisement du NAD^+ (et donc l'arrêt de la glycolyse), la lactate déshydrogénase va oxyder le NADH , H^+ en NAD^+ et réduire le pyruvate en lactate.

La seule voie d'utilisation du lactate (dead end) est sa re-conversion en pyruvate.

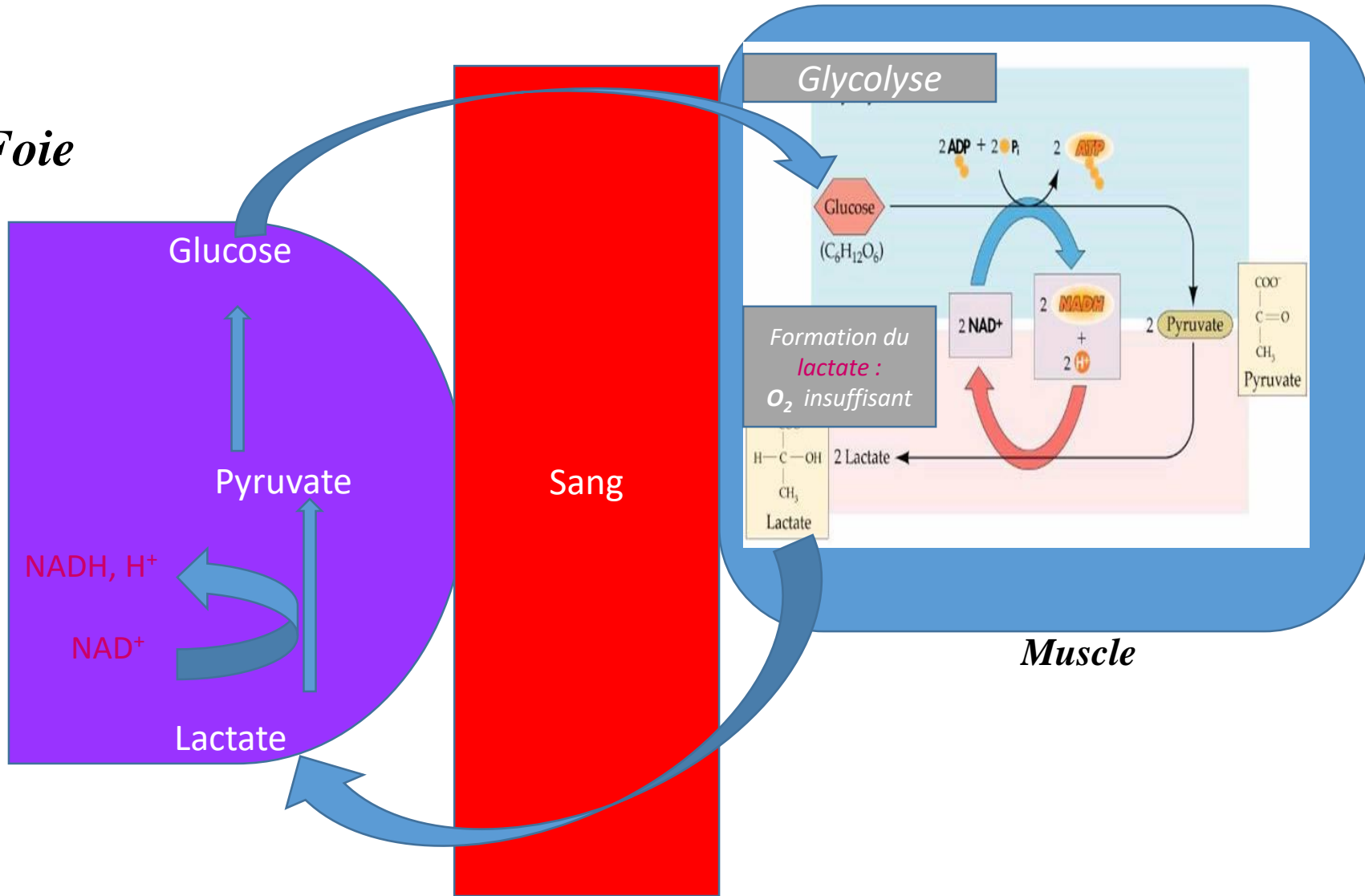
le lactate passe dans le sang puis le foie où il est transformé en pyruvate (réaction reverse) par lactate déshydrogénase avec formation de NADH , H^+ .

Le pyruvate est alors transformé en glucose (voir conversion pyruvate/lactate)

Ce dernier quitte les cellules hépatiques, passe dans le sang puis revient au muscle pour être utilisé dans la glycolyse

Néoglucogenèse : *Cycle de Cori*.

• *Foie*

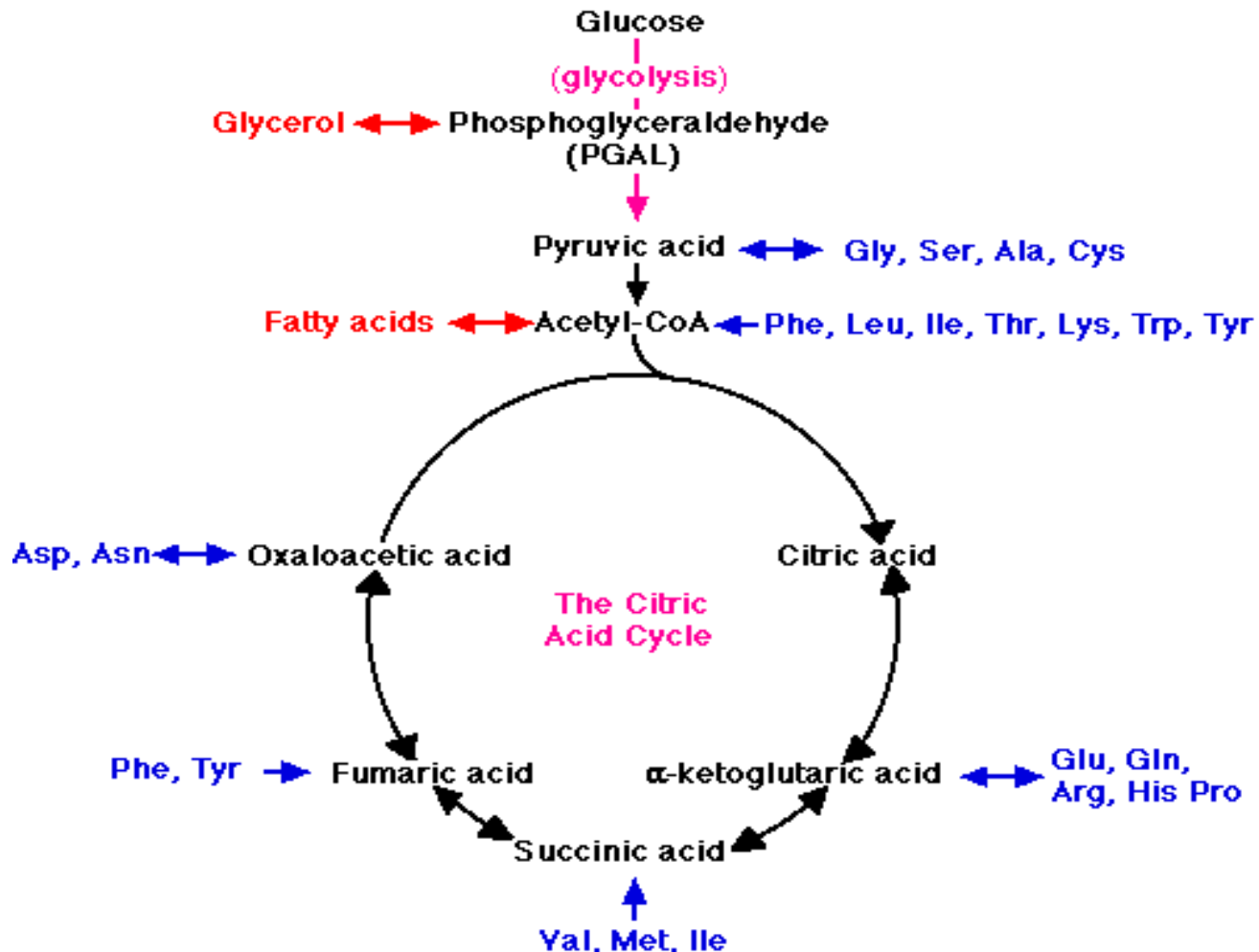


Voie de la néoglucogenèse

Protéines (Voir métabolisme des acides aminés) :

Après transamination, le squelette carboné de l'acide aminé est converti en un intermédiaire du cycle de Krebs.

Tous les acides aminés sont glucogéniques (sauf ceux lysine et leucine)



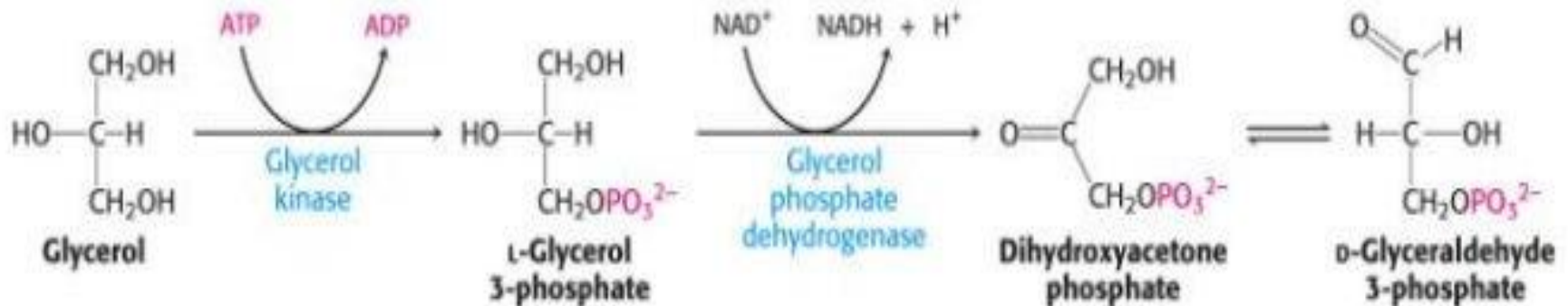
Voie de la néoglucogénèse

Lipides (Voir métabolisme des lipides) :

Les acides gras sont stockés sous forme de triglycérides qui sont des esters formés par l'esterification des 3 OH du glycérol par des acides gras.

L'action des lipases libère les acides gras et le glycérol

le glycérol peut être converti en glucose alors que les acides gras ne le peuvent pas. (voir corps cétoniques)



Voie des pentose Phosphate

Généralités

- le rôle principal de la dégradation des métabolites est de générer de l'énergie directe (ATP) (**prête à utiliser**) pour les réactions endergoniques de la cellule.
- Une partie de l'énergie (au lieu de former l'ATP) est conservée (transformée) sous forme de NADPH qui est la deuxième forme .
- Le NADPH est une énergie prête à utiliser comme l'ATP mais à la différence de l'ATP, le NADPH est utilisé pour la **biosynthèse** : les acides gras, le cholestérol et la photosynthèse nécessitent le NADPH comme source directe d'énergie.
- Malgré leur ressemblance structurale le NADH et le NADPH ne sont pas métaboliquement interchangeables : NADH est la voie de transfert de l'énergie libre de dégradation des métabolites pour synthétiser l'ATP. Le NADPH utilise l'énergie de cette oxydation pour les réactions endergoniques de biosynthèse.

Voie des pentose Phosphate

Généralités

La voie des pentose phosphate (est à but plutôt anabolique) alors que la glycolyse est à but catabolique) :

- Le NADPH, synthétisé par l'oxydation du G6P en utilisant une voie alternative à la glycolyse : est utilisé pour la **biosynthèse des acides gras, cholestérol** et pendant la photosynthèse (plantes)
- Cette voie produit le ribose 5'P utilisé dans la synthèse des **nucléotides pour les acides nucléiques**
- **La voie des pentose phosphate a lieu dans le cytosol**
- Le NADPH est aussi important dans la prévention du stress oxydatif. Elle réduit le glutathion, à travers la glutathion réductase, qui convertit H_2O_2 en H_2O par la glutathion peroxydase. En absence du glutathion peroxydase H_2O_2 sera convertit en radicaux libres OH. Qui peut alors attaquer les cellules.
- Les hématies génèrent une grande quantité de NADPH à travers la voie des pentose phosphate qui utilisé pour la reduction du glutathion

Etapes de la Voie des pentose Phosphate

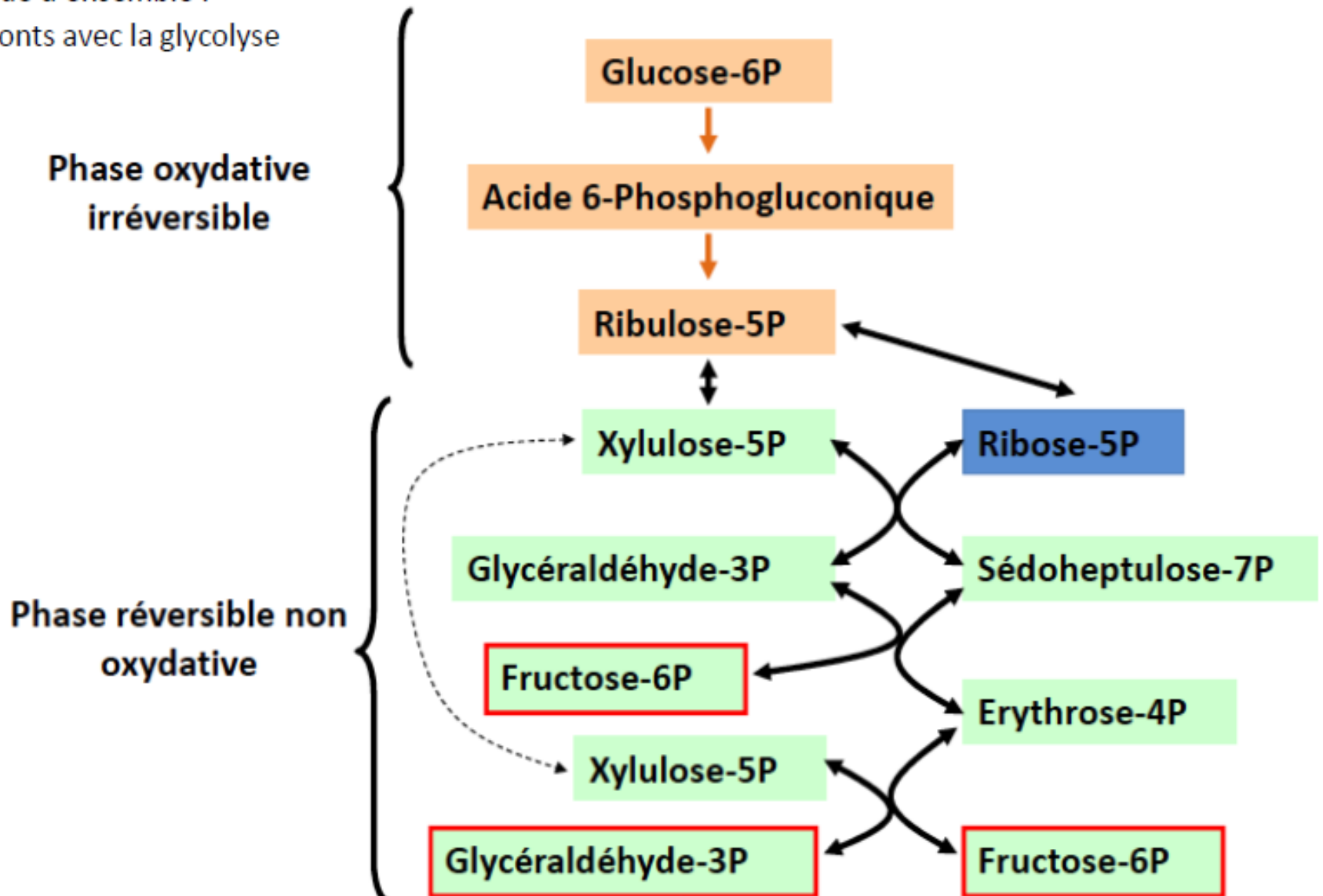
Deux étapes :

Phase oxydative : génération du NADPH

Phase non oxydative : biosynthèse du ribose.

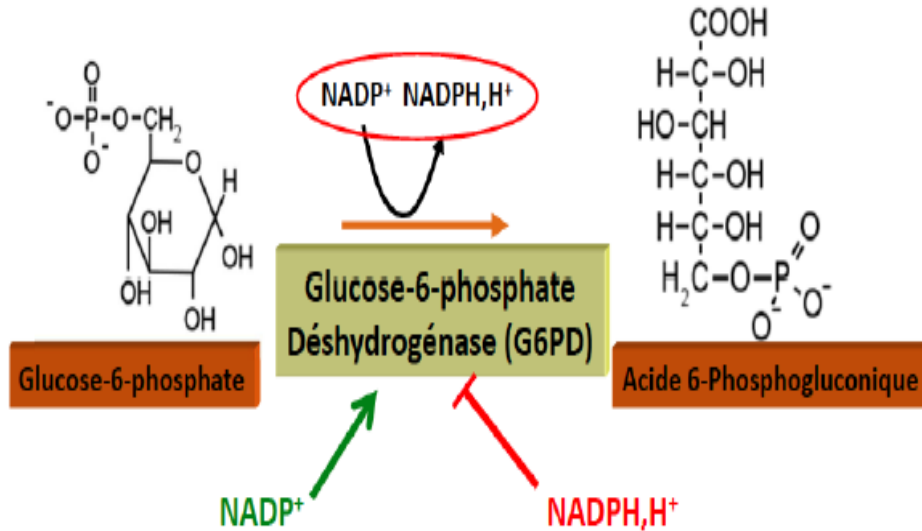
Etapes de la Voie des pentose Phosphate

Vue d'ensemble :
Ponts avec la glycolyse



Etape oxydative : Production du NADPH et du rubulose 5P

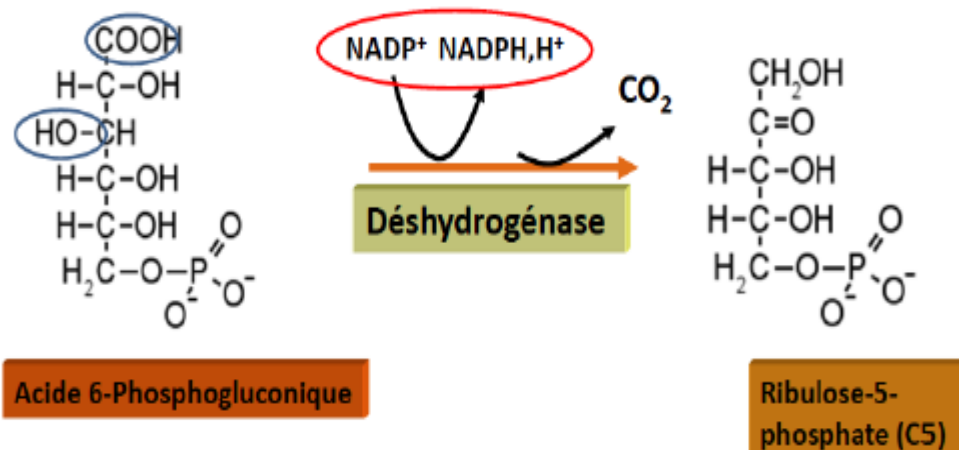
1. Glc-6-P → acide-6-phosphogluconique



G6PD : enzyme limitante de la voie des pentoses P

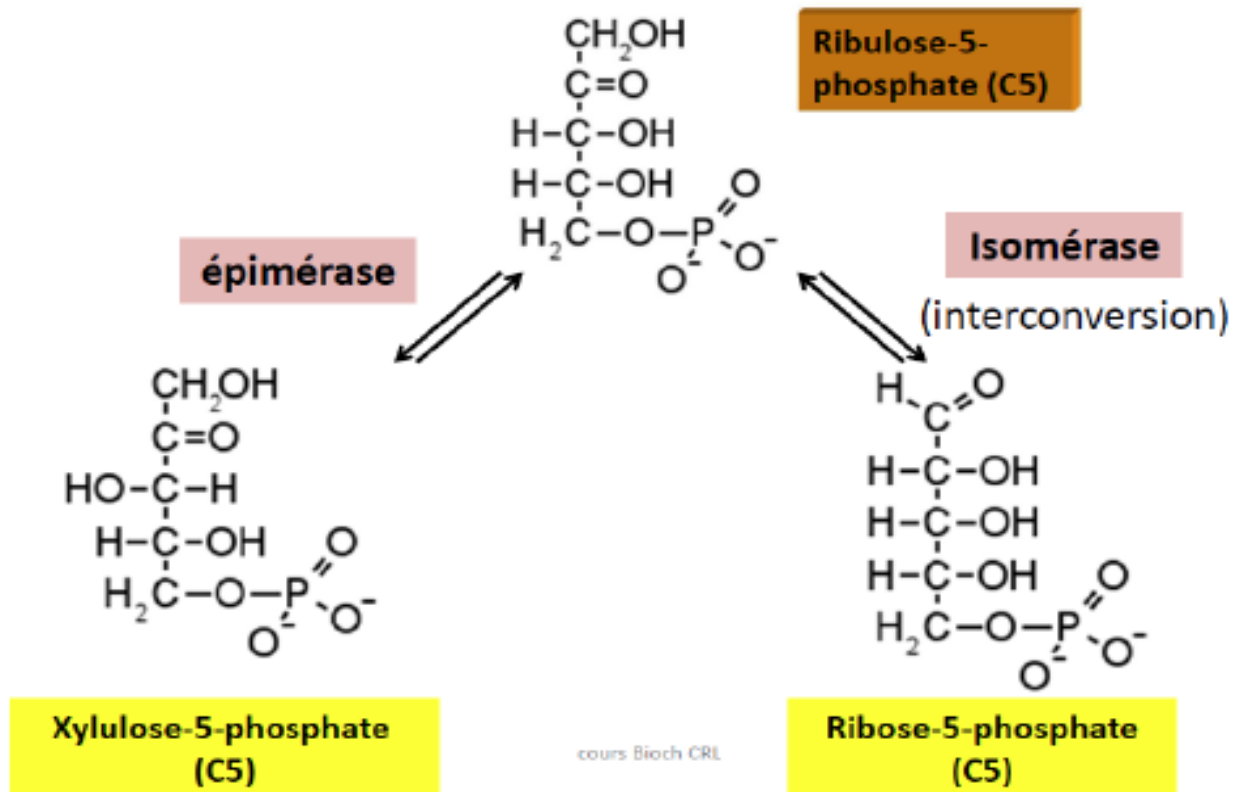
- Etape oxydative : déhydrogénation + ouverture du cycle
- Production de NADPH, H^+ (synthèse stéroïdes, des AGs, et régénération du glutathion réduit)

2. Acide-6-phosphogluconique → ribulose-5-P



- Déshydrogénation sur le C3 puis décarboxylation
- Production de NADPH, H^+
- Irréversible

Etape non oxydative : Production de pentoses phosphates

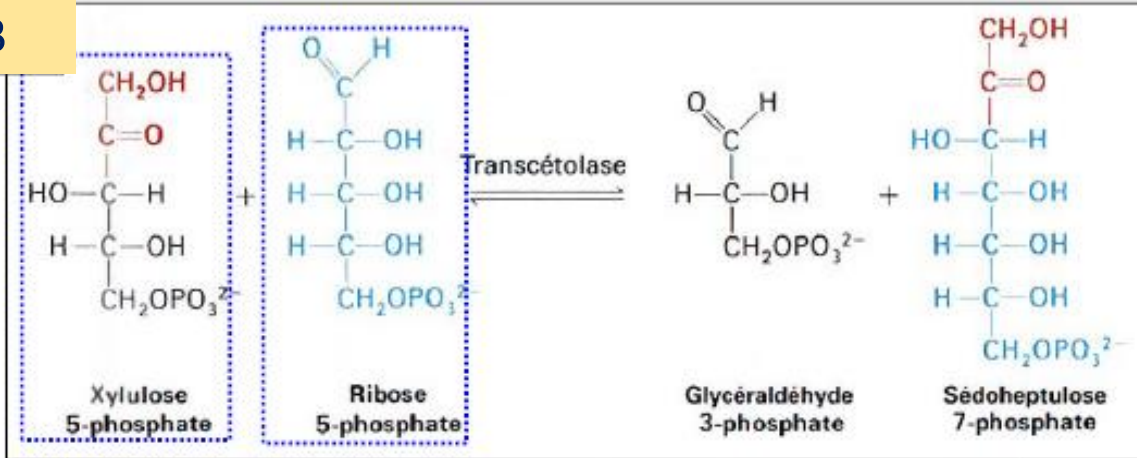


Réaction 2 Epimérisation
du ribulose 5P : formation
du xylulose 5P

Réaction 1 isomérisation
du ribulose 5P : formation
du ribose 5P

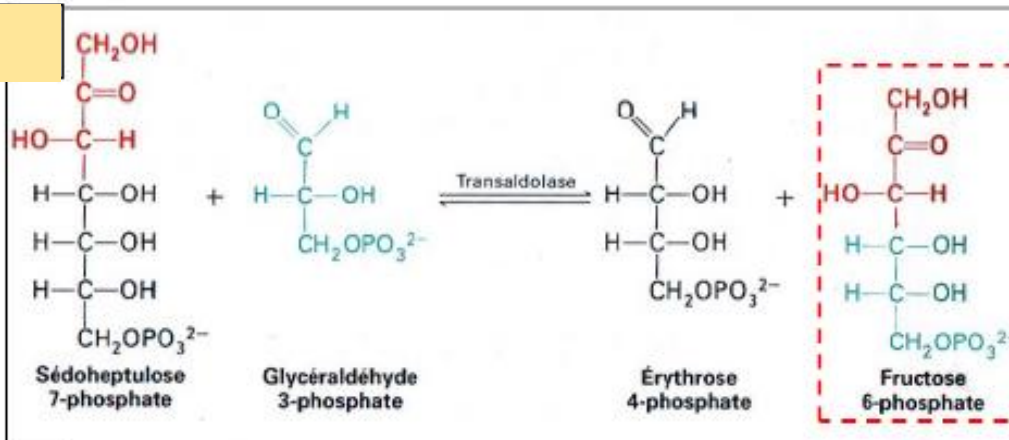
Etape non oxydative : Production de pentoses phosphates

Réaction 3



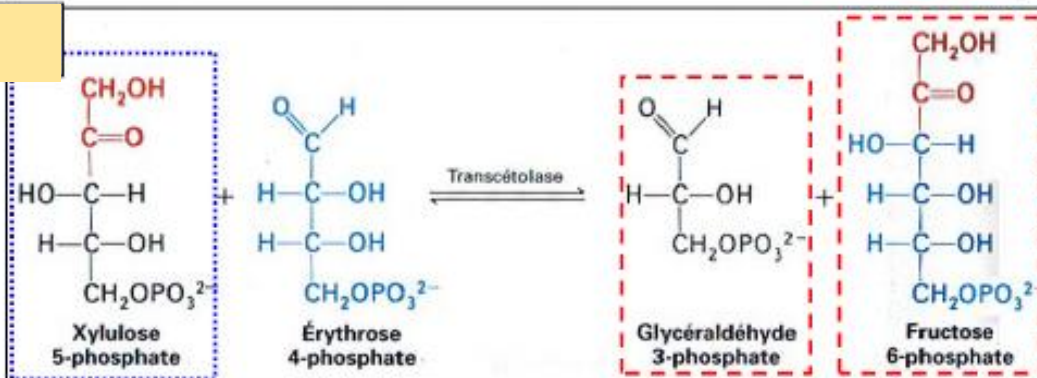
Le cétose est toujours le donneur des carbones et l'aldose est l'accepteur. Le cétose après la réaction devient un aldose et vice-versa.

Réaction 4

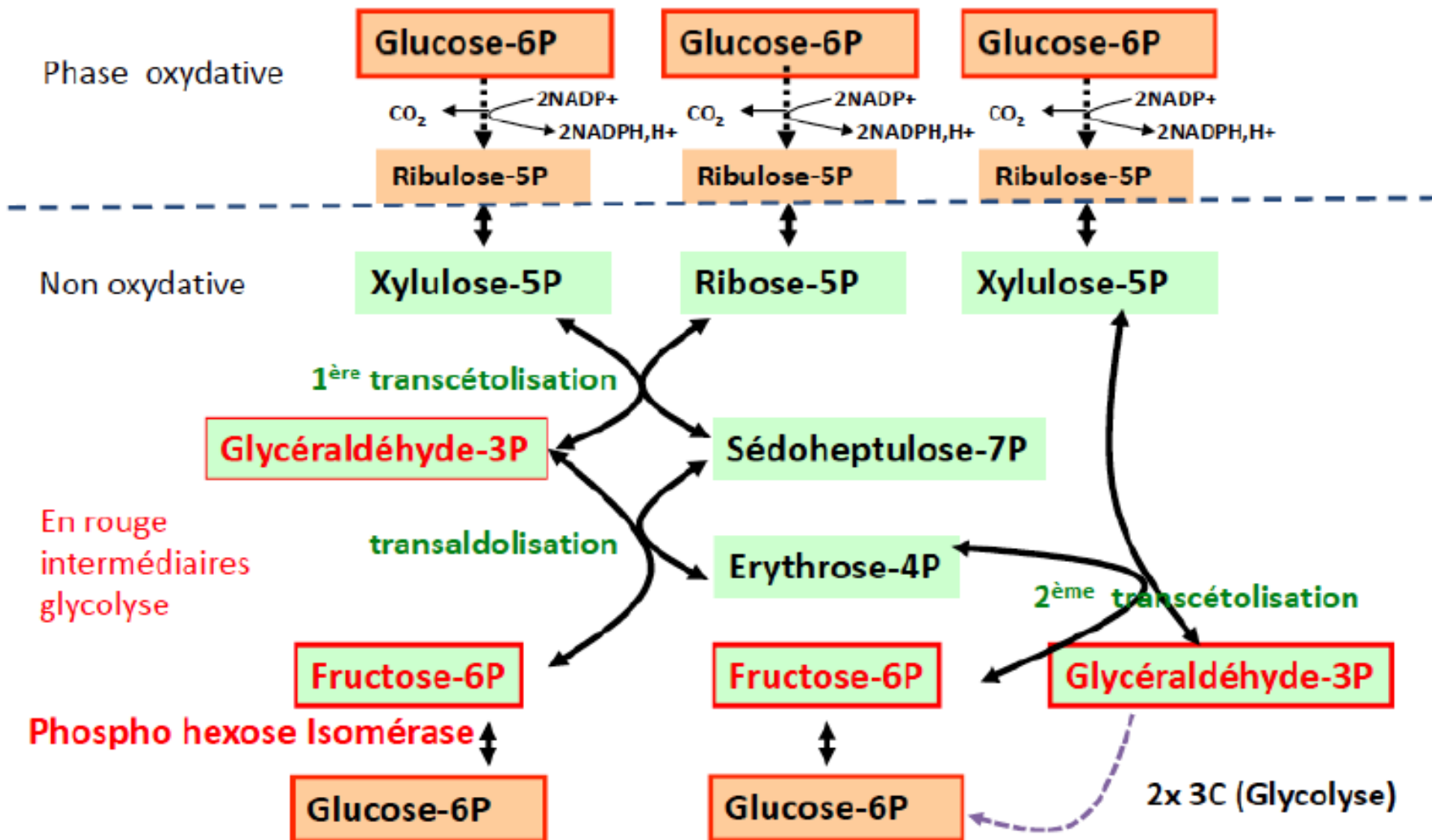


Bilan total:
 Ribose-5P + 2 Xylulose-5P ↔ 2 F6P + GAP

Réaction 5



Bilan : Production de pentoses phosphates

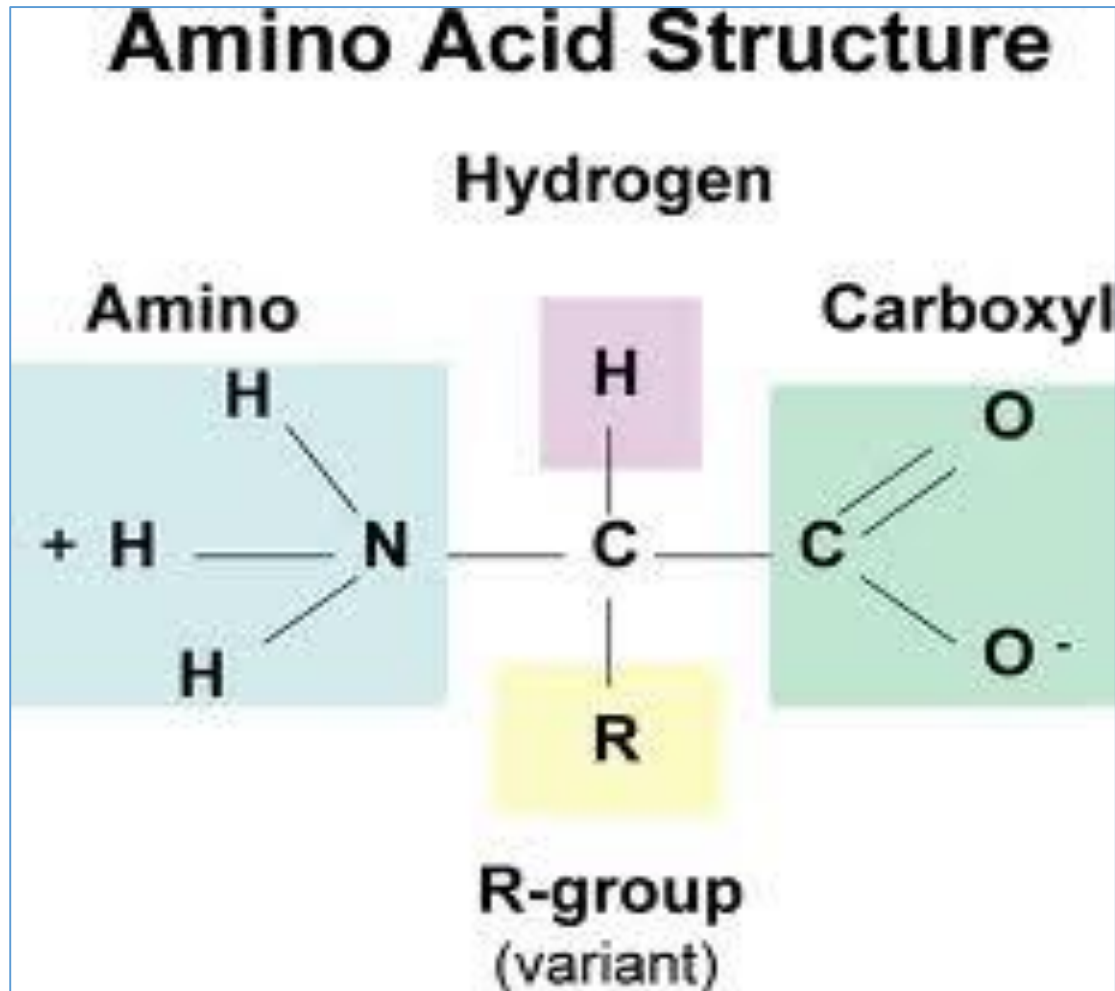


METABOLISME DES ACIDES AMINES

**Devenir d'un acide amine après digestion
d'une protéine :**

- *Formation d'une nouvelle protéine.*
- *Dégradation : les a.a. ne sont pas stockés*
- *Lieu de dégradation : Foie*

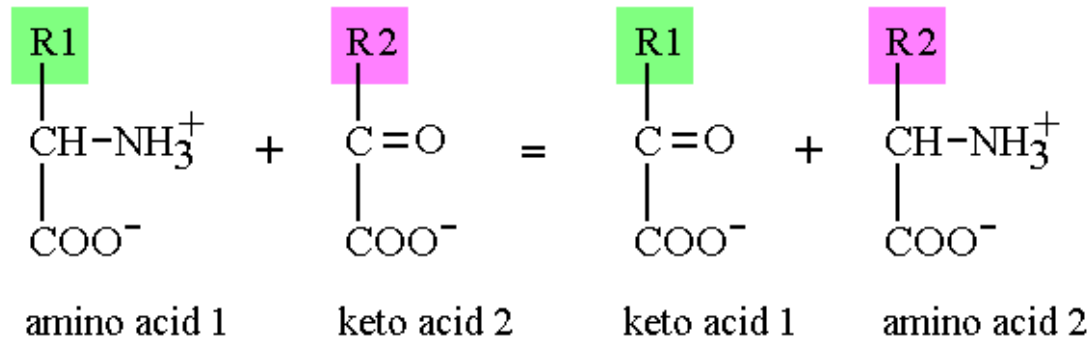
METABOLISME DES ACIDES AMINES



METABOLISME DES ACIDES AMINES

Enlèvement du groupement aminé

1- *Transamination* :



L'acide-amino devient acide-céto et vice versa

Enzymes : Transaminase ou aminotransférase

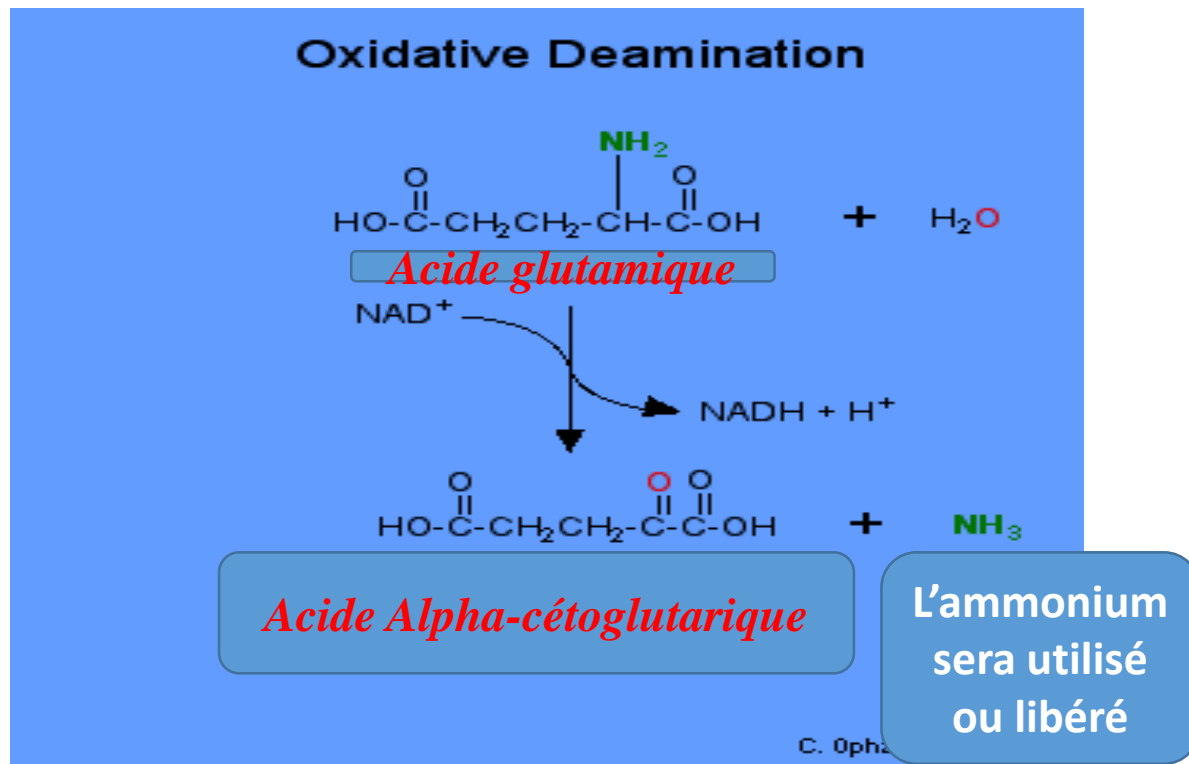
METABOLISME DES ACIDES AMINES

Enlèvement du groupement aminé

2- Déamination oxydative :

Le groupement amine (NH₂) de l'acide aminé (glutamate) est libéré :

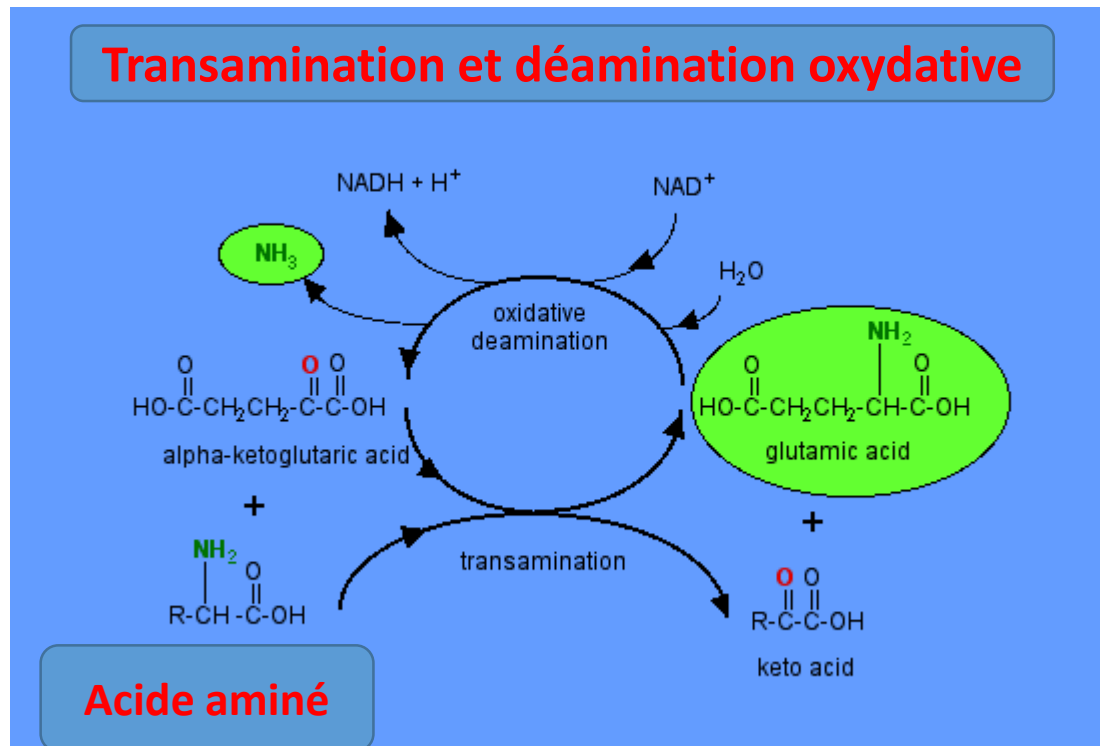
Il est remplacé par un groupement cétone



METABOLISME DES ACIDES AMINES

Enlèvement du groupement aminé :

Schéma général



METABOLISME DES ACIDES AMINES

Devenir du groupement aminé

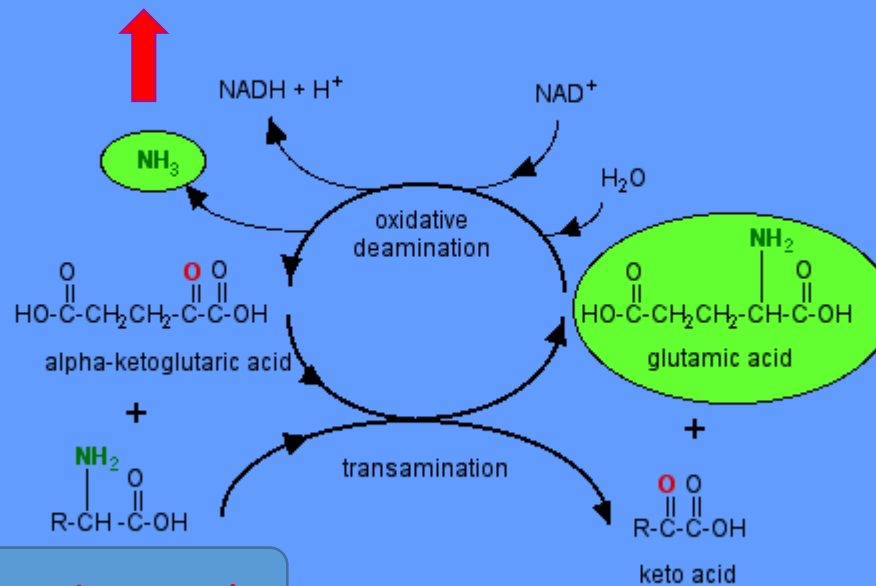
1-Biosynthèse des bases azotées (Acides nucléiques)

2- libération de l'excès car toxique :

ammoniotéliques : NH_3

Uricotéliques : Ac. urique

Urotéliques : Urée



Acide aminé

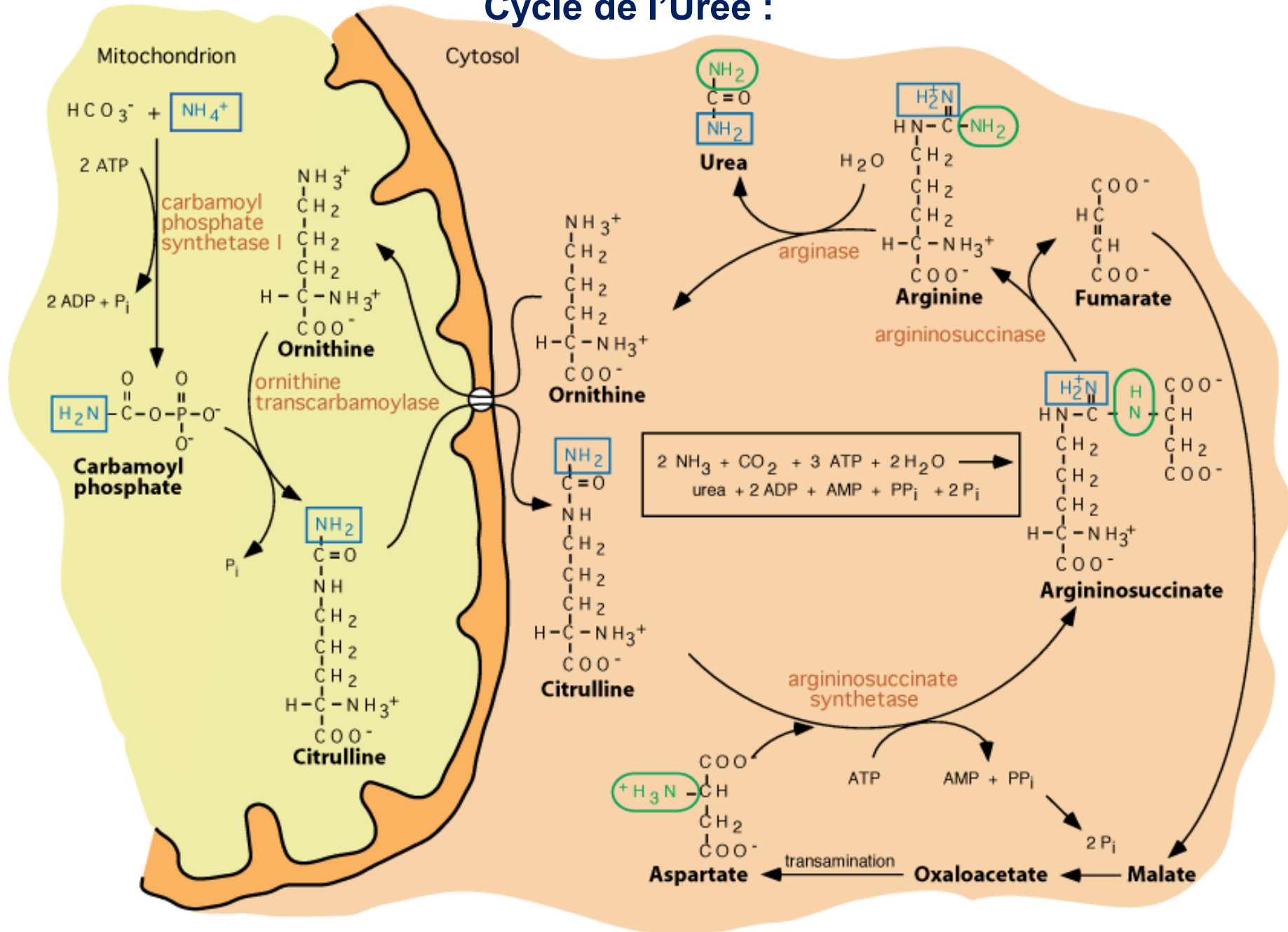
METABOLISME DES ACIDES AMINES

Cycle de l'Urée :

5 réactions :

- *2 réactions dans la mitochondrie*
- *3 réactions dans le cytosol*

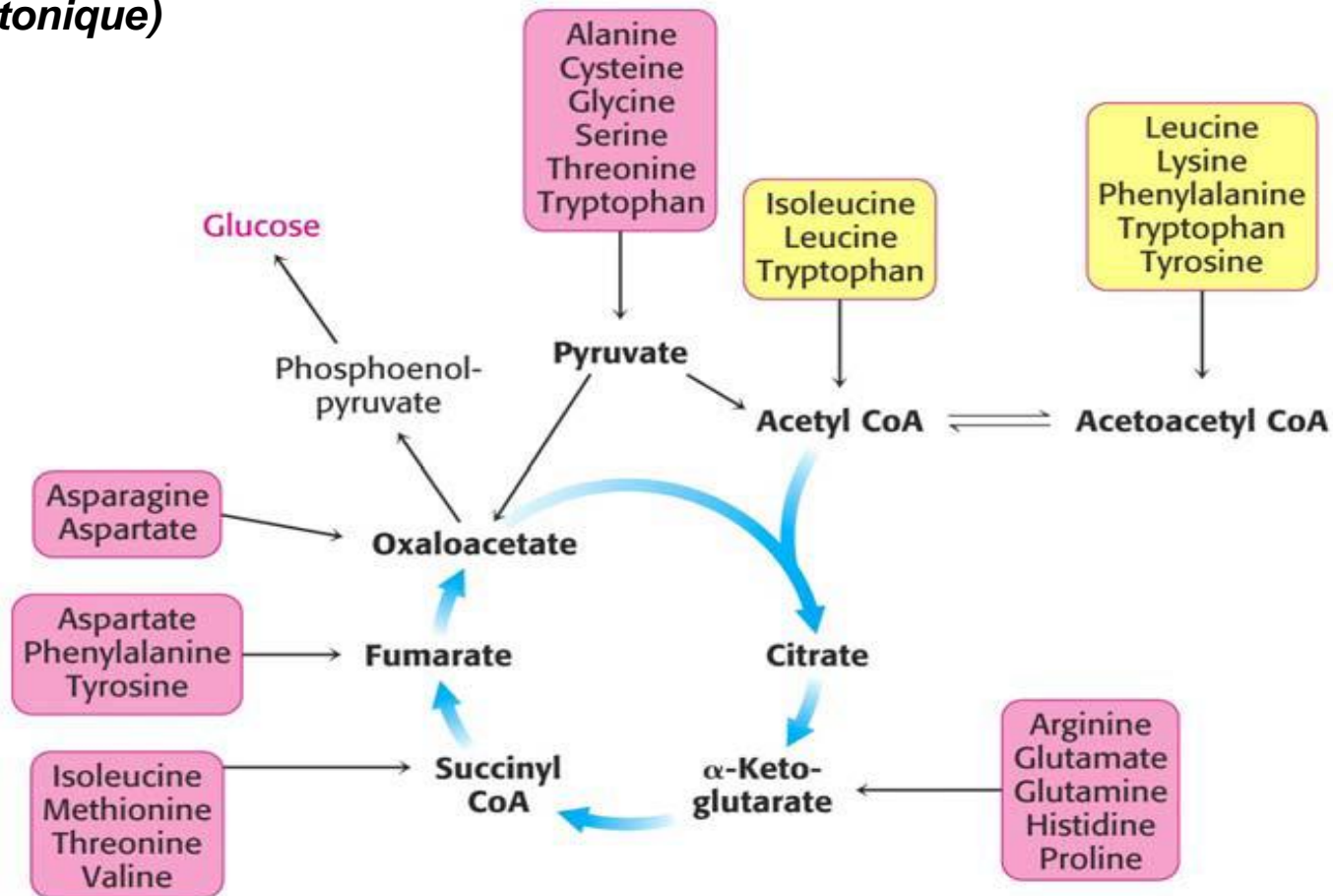
Cycle de l'Urée :



METABOLISME DES ACIDES AMINES

Devenir du squelette carboné

Selon la nature du radical de l'acide aminé dégradé, on peut avoir un cétoacide **glucogénique** (convertible en glucose) ou **cétogénique** non convertible en glucose (corps cétonique)



Glucogéniques donnent pyruvate, α-cetoglutarate, succinyl CoA, fumarate or oxaloacetate.

Cétogéniques donnent acétoacétate or acétyl-CoA (**Lys et Leu**)