

# Biologie Moléculaire & Physiologie

FST / UN

## Cours de la Biochimie Métabolique

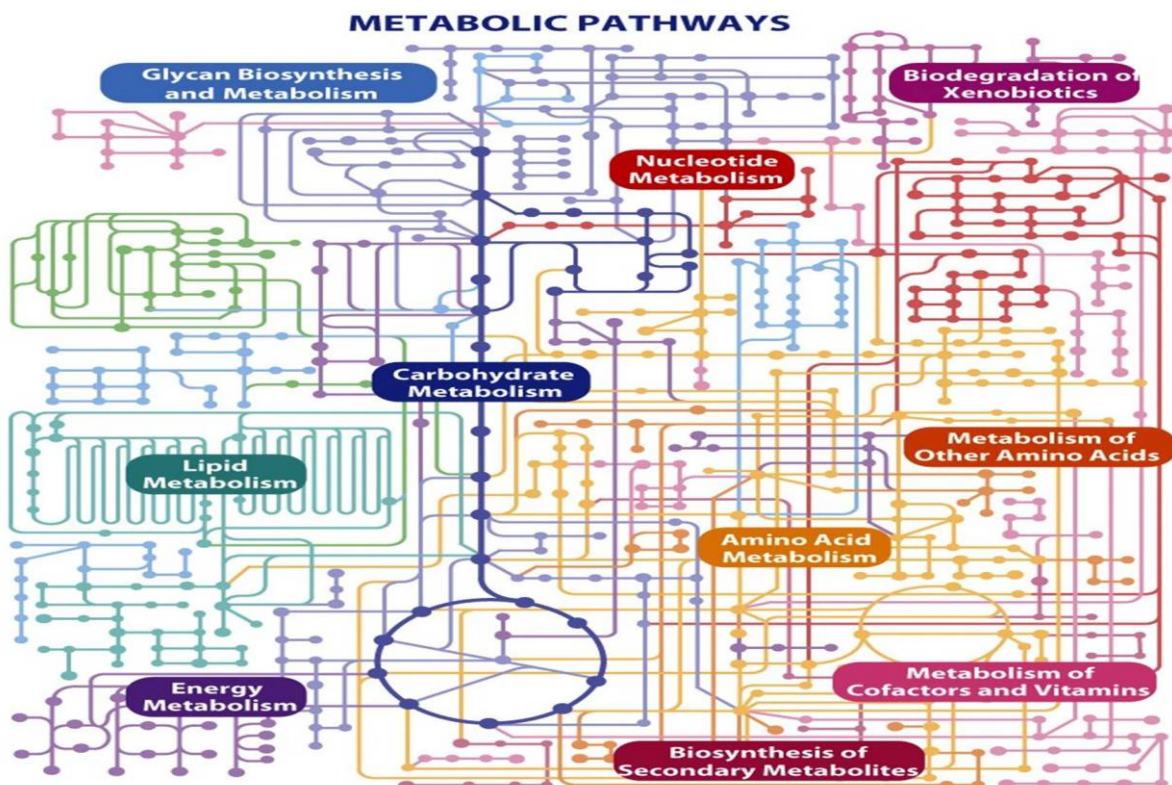
### II

Année universitaire: 2023 - 2024

1

## RAPPELS

### Voies métaboliques



2

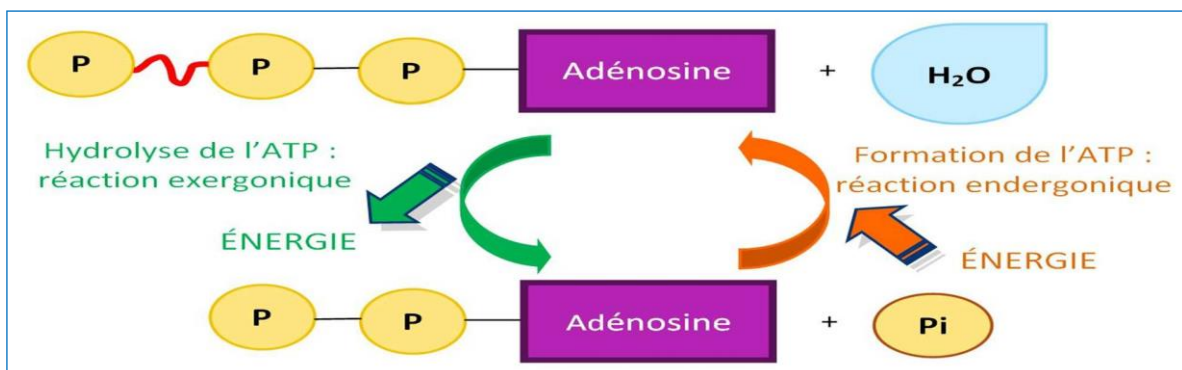
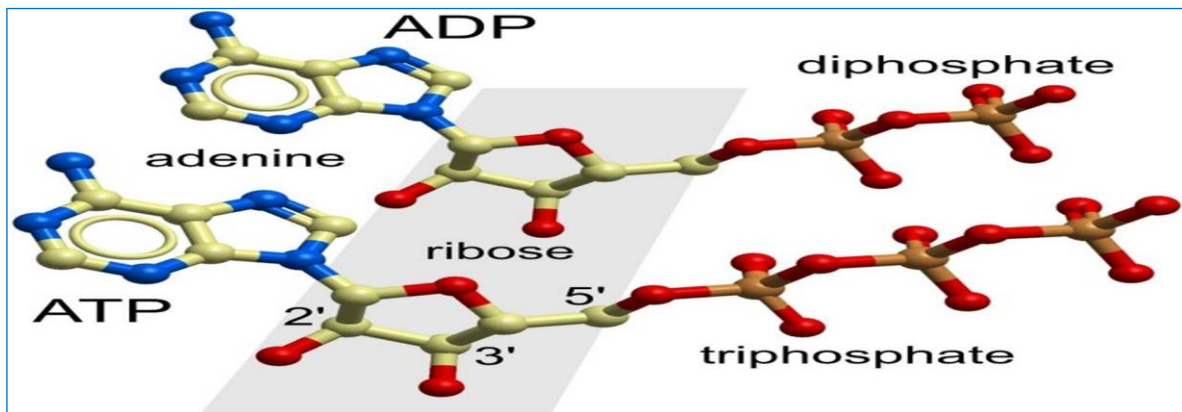
# RAPPELS

## Régulation ou control du trafic



# RAPPELS

## ATP et ADP

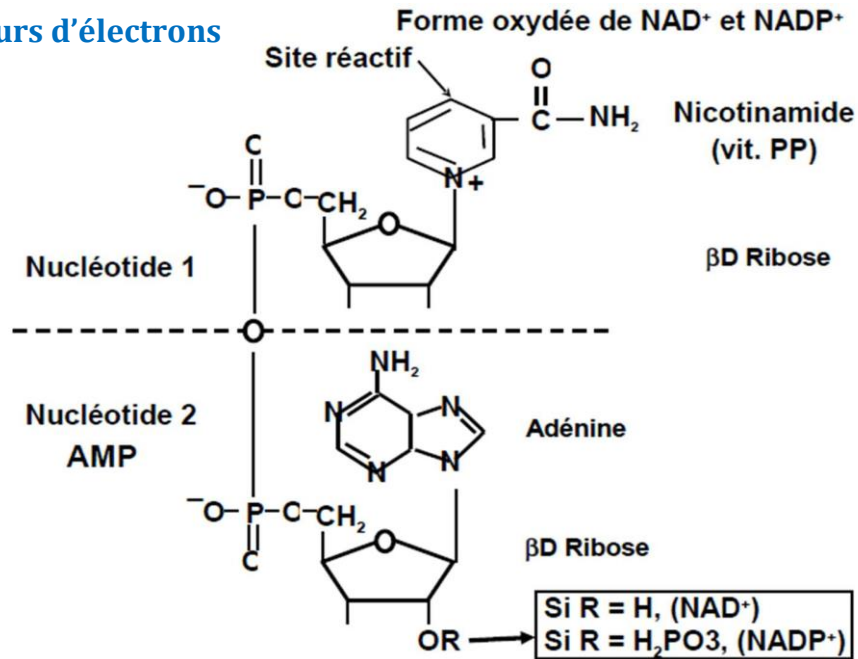


# RAPPELS

## Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD)

## Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADP)

### - Transporteurs d'électrons

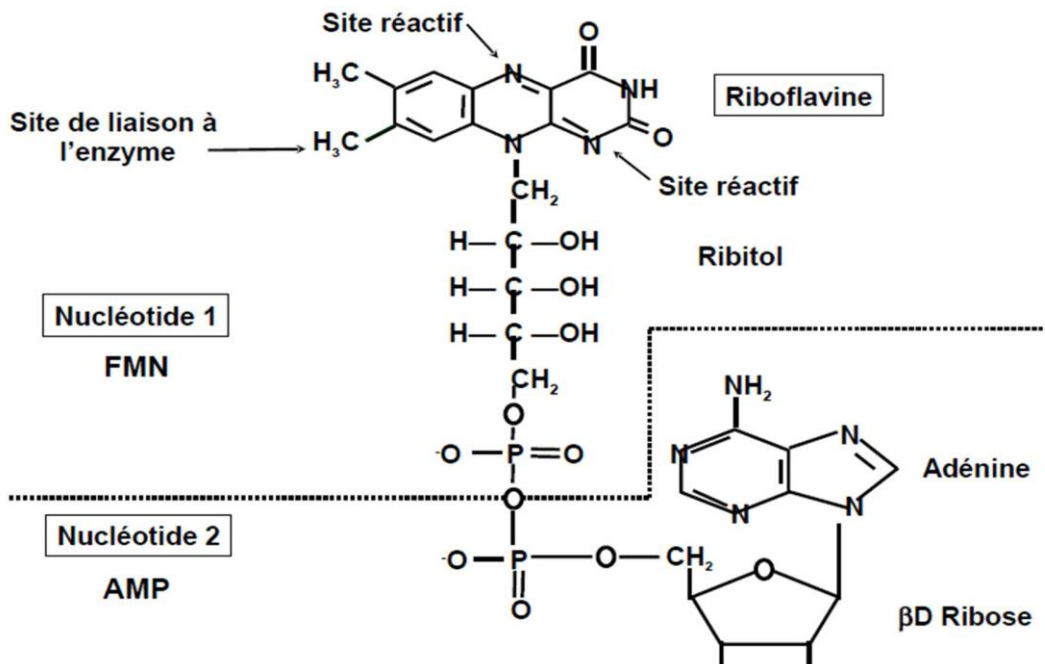


5

# RAPPELS

## Flavine Mononucléotide (FMN)

## Flavine Adénine Dinucléotide (FAD)

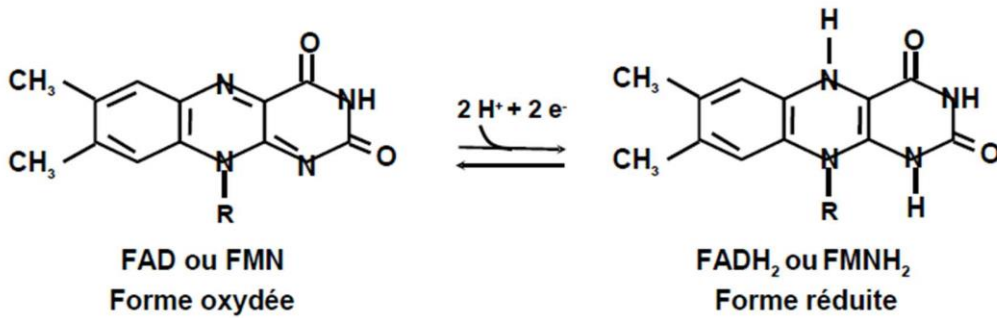


6

# RAPPELS

## Flavine Mononucléotide (FMN)

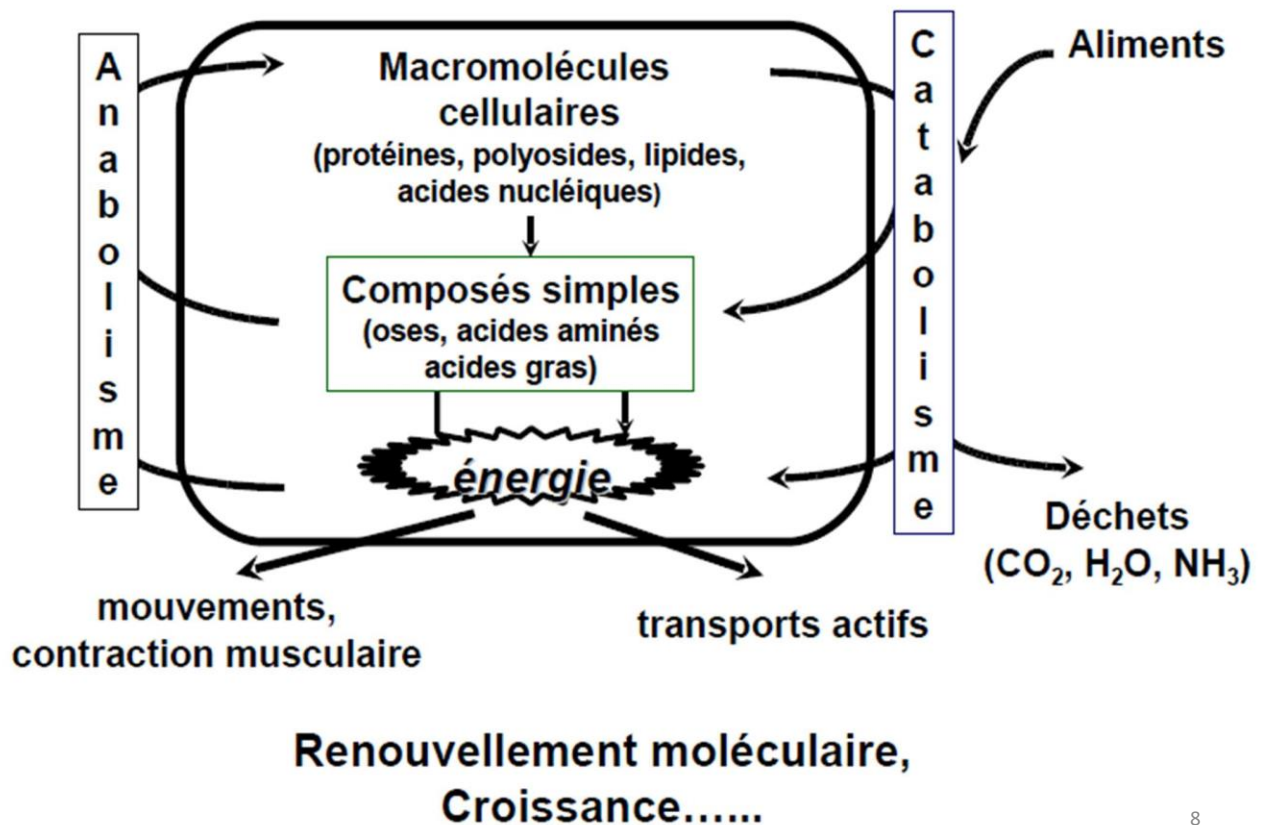
## Flavine Adénine Dinucléotide (FAD)



- présente dans la membrane interne de la mitochondrie

7

# RAPPELS SUR LES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES



8

# RAPPELS SUR LES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES

## Métabolisme glucidique : La glycolyse

### dégradation partielle du glucose

(= voie d'Embden-Meyerhof)

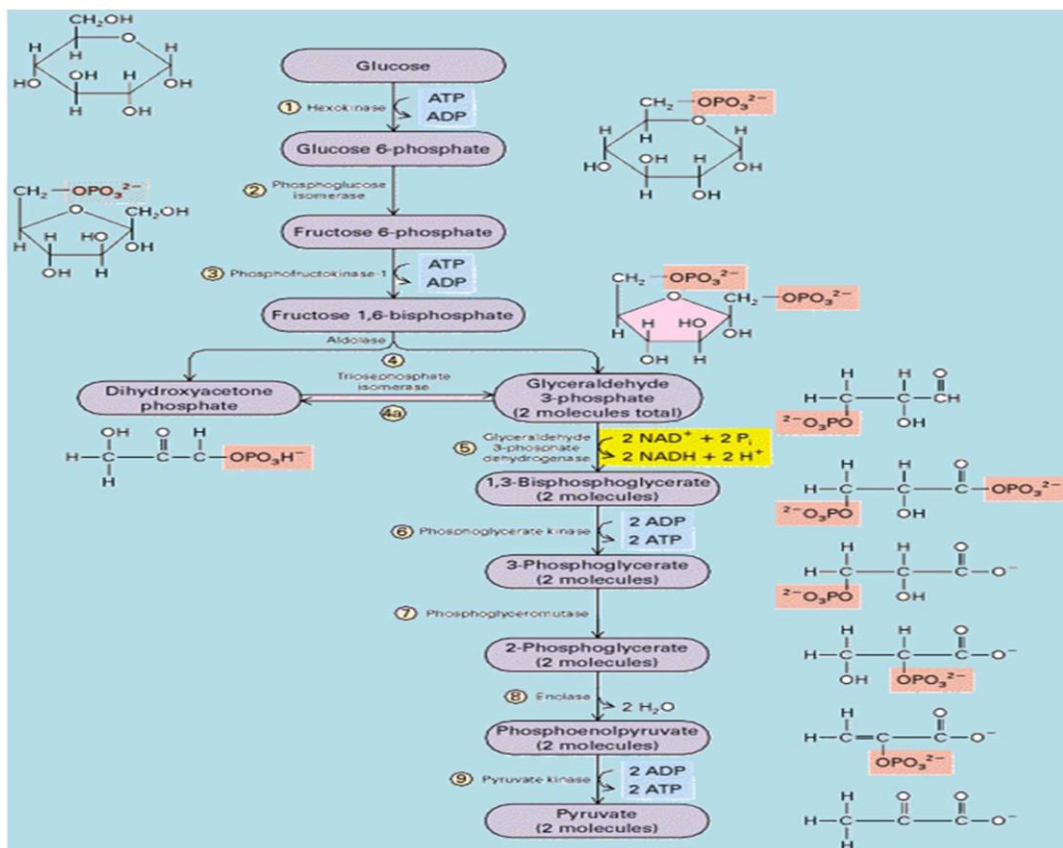
- Série de réactions chimiques permettant la synthèse d'ATP anaérobie
- Lieu : dans le cytoplasme de la cellule, en dehors des mitochondries



9

# RAPPELS SUR LES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES

## Métabolisme glucidique : La glycolyse



10

# RÉGULATION DE LA GLYCOLYSE

Les enzymes catalysant les réactions fortement exergoniques sont limitantes

□ **Glucokinase ou Hexokinase :**



Activateur de hexok ou glucok	Inhibiteur de hexok ou glucok
insuline (glucok)	G6P (hexok) F6P (glucok)

□ **Phosphofructokinase (PFK1) :**



Activateur de PFK1	Inhibiteur de PFK1
AMP (témoin de la consommation de l'ATP), ADP, F 2,6 BisP	ATP, Citrate (charge énergétique suffisante ou en voie de l'être)

□ **Pyruvate kinase :**



Activateur de PK	Inhibiteur de PK
F1,6BP -insuline	ATP, Citrate, acétylCoA

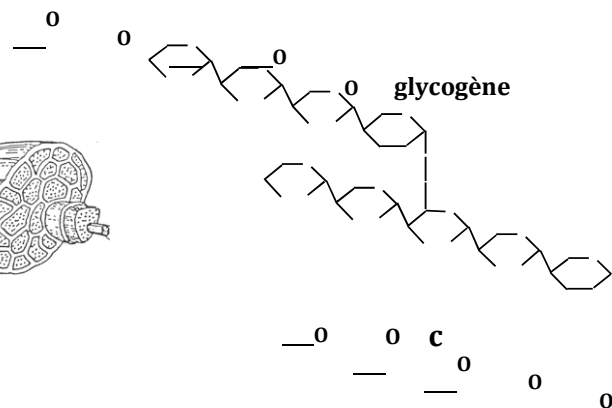
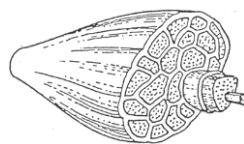
## RAPPELS SUR LES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES

### Métabolisme glucidique : glycogénèse - glycogénolyse

□ **GLYCOGÉNÈSE:** synthèse de glycogène à partir du glucose.

- dans le foie et dans les muscles

- Lors d'un excès de glucose



➤ **GLYCOGÉNOLYSE:** dégradation du glycogène en glucose.

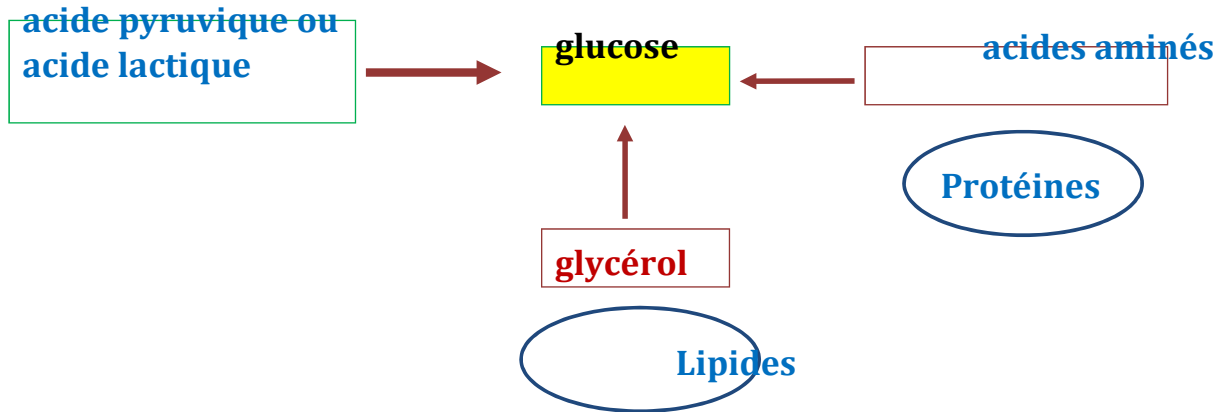
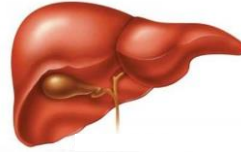
- dans le foie et dans les muscles : Seul le glucose provenant du glycogène hépatique peut être libéré dans le sang.

**- Lors d'un manque de glucose**

# RAPPELS SUR LES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES

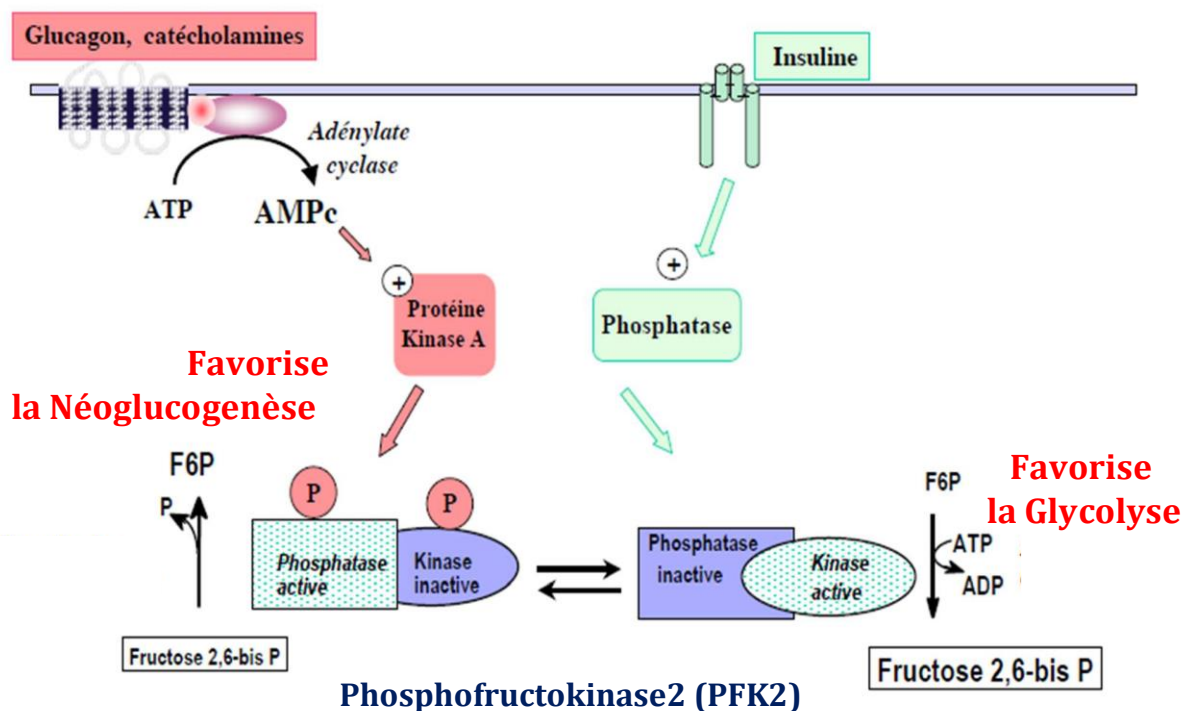
## Métabolisme glucidique : Néoglucogénèse

- S'effectue dans le foie
- Lors d'un manque du glucose



13

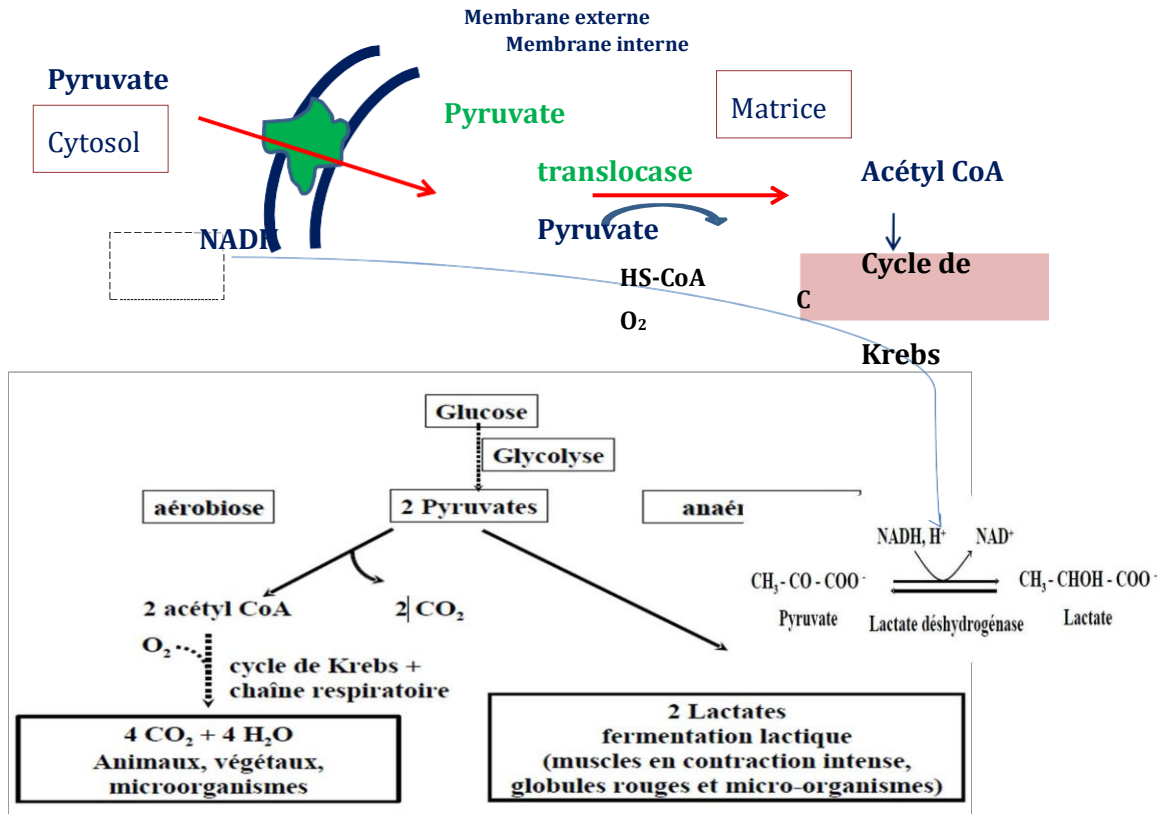
## RÉGULATION RÉCIPROQUE GLYCOLYSE/NÉOGLUCOGÉNÈSE



14

# RAPPELS SUR LES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES

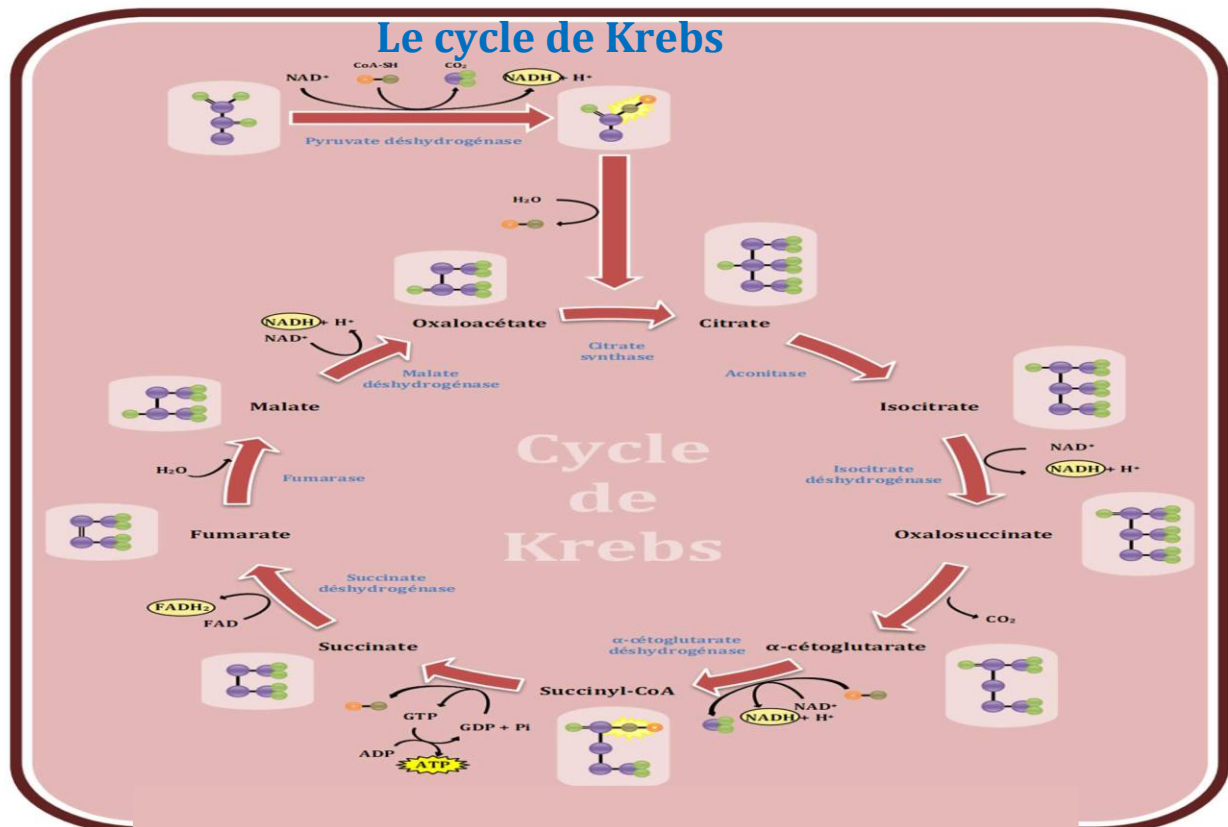
## Devenir du pyruvate



15

# RAPPELS SUR LES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES

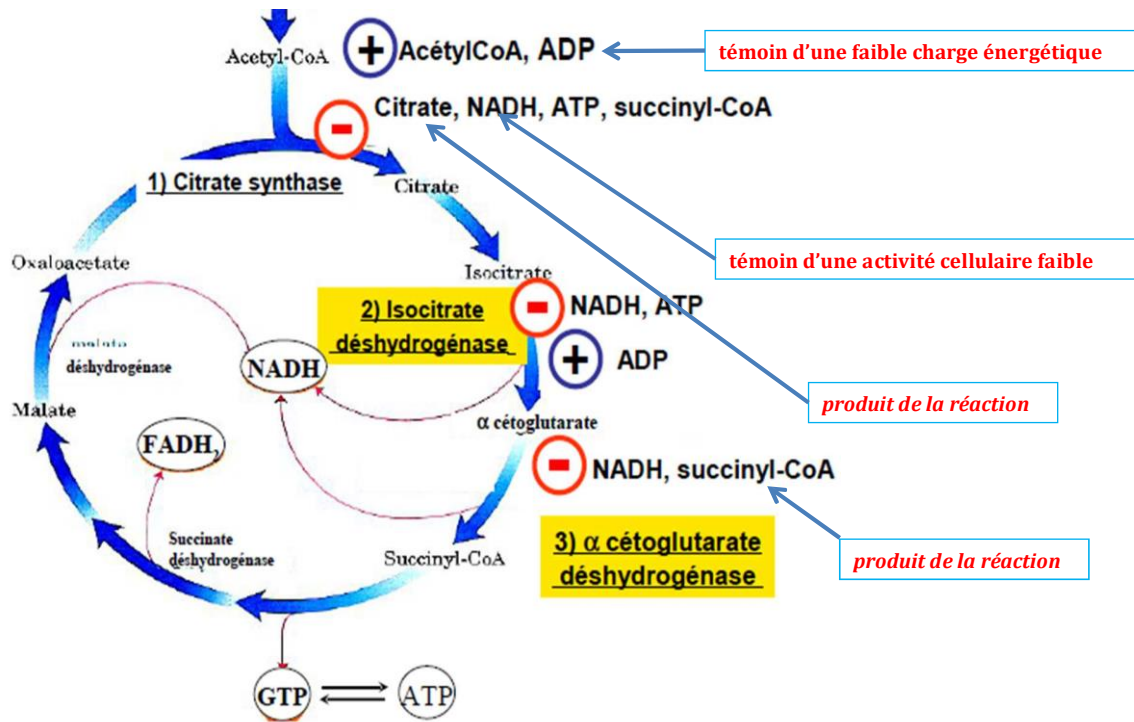
## Le cycle de Krebs





# RÉGULATION DU CYCLE DE KREBS

- 3 réactions irréversibles : 3 enzymes sont sujet de régulation



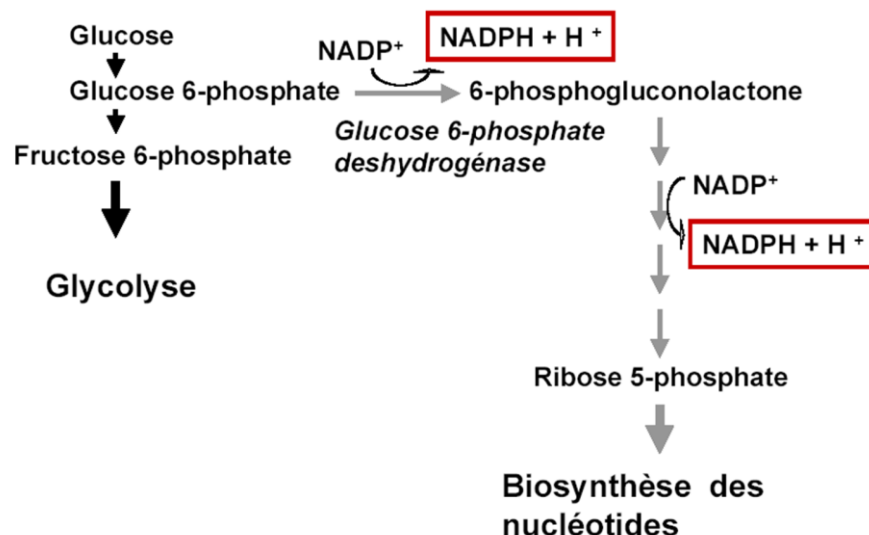
- Régulation en parallèle avec celle de glycolyse (même produits énergétiques)

17

## RAPPELS SUR LES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES

### La voie des pentoses

- Source essentielle de **NADPH**, cofacteur majeur des réactions biosynthétiques de réduction
- Elle fournit le **ribose 5-phosphate**, précurseur de la synthèse des nucléotides

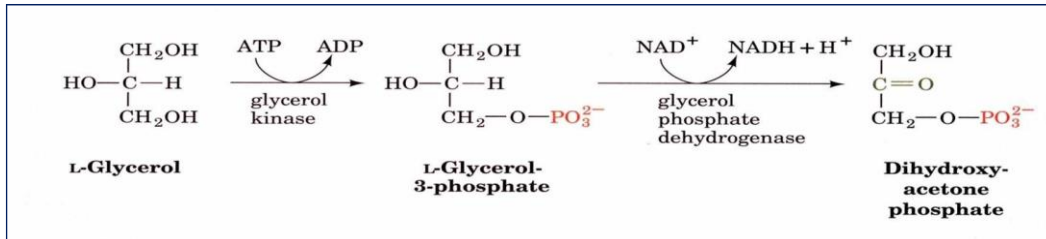


18

# RAPPELS SUR LES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES

## Métabolisme des lipides

- Les triglycérides sont scindés en 1 molécule de glycérol et 3 AG.
- 30 à 80% de l'énergie que l'on utilise provient des lipides.
- Le glycérol rentre dans la voie de l'acide pyruvique pour passer dans le cycle de Krebs.



- Les acides gras sont métabolisés en acétylCoA par la réaction de  $\beta$ -oxydation. Ils rentrent aussi dans le cycle de Krebs.
- La dégradation des lipides est intimement liée à la consommation d' $\text{O}_2$  ( $\beta$ -oxydation impossible sans  $\text{O}_2$ ).

19

# RAPPELS SUR LES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES

## La $\beta$ -oxydation

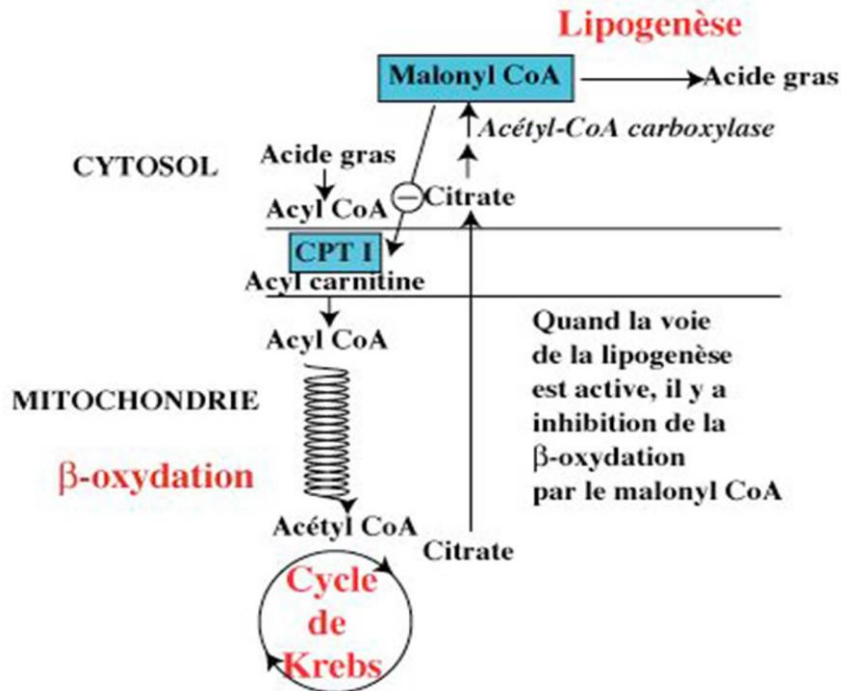
- Voie métabolique permettant l'oxydation des acyl-coenzyme A du cytoplasme en acétyl-coenzyme A qui survient dans les mitochondries ;
- Dans le cytoplasme les acides gras sont transformés en dérivés acyl-CoA ;
- Les acides gras à courte et moyenne chaîne entrent ensuite dans la mitochondrie ;
- Les acides gras à longue chaîne ont besoin d'un transporteur : la Carnitine Palmityltransférase I (CPT I).

20

# RAPPELS SUR LES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES

## Régulation de la $\beta$ -oxydation

Inhibition de CPTI par le malonyl-CoA, empêche l'entrée des acides gras et la  $\beta$ -oxydation



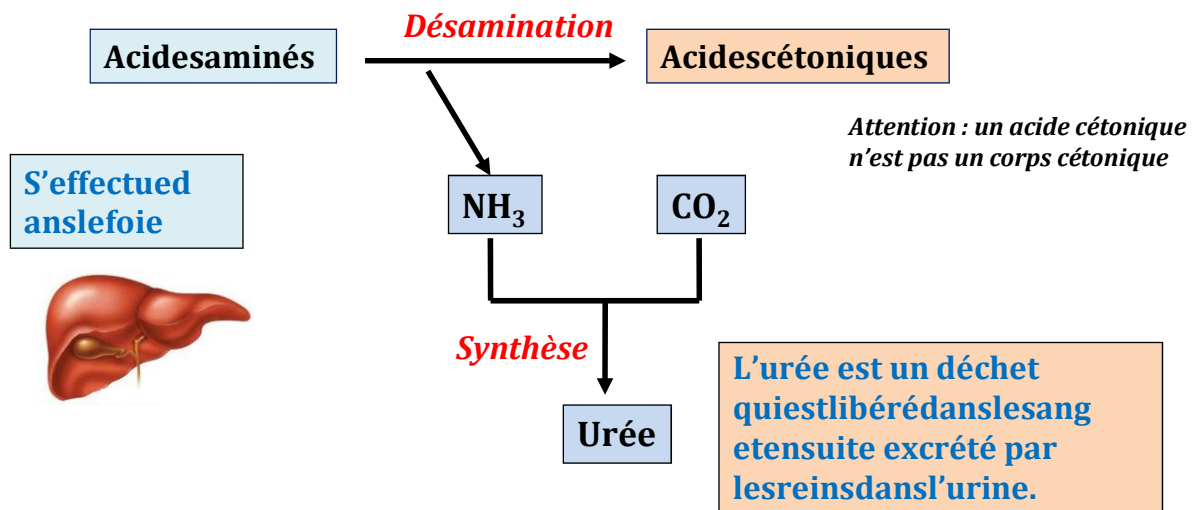
21

# RAPPELS SUR LES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES

## Métabolisme des protéines :

### désamination et synthèse de l'urée

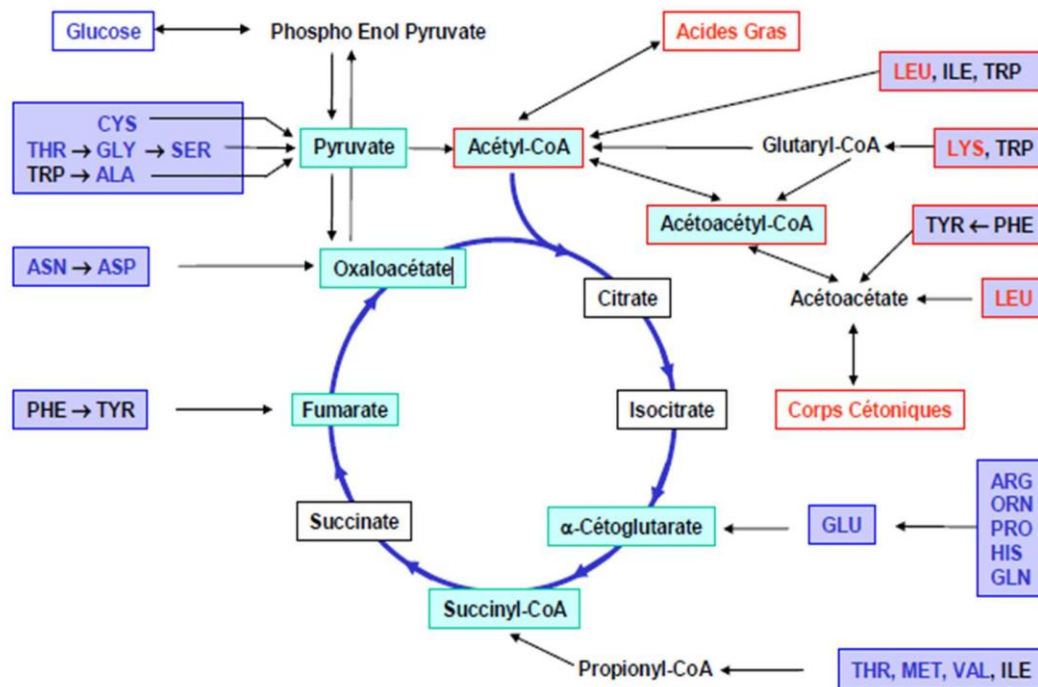
- Les acides aminés doivent être désaminés (on leur enlève leur groupement amine et ils deviennent alors des acides cétoniques) avant d'être utilisés comme source d'énergie.



22

# RAPPELS SUR LES GRANDES VOIES MÉTABOLIQUES

## Métabolisme des protéines : désamination et synthèse de l'urée



23

## NOTION DE L'HOMÉOSTASIE

### Définitions :

L'ensemble des caractéristiques physico-chimiques des milieux intra- et extracellulaire qui doit être régulé en compatibilité avec la physiologie de l'organisme. Au début du XIX<sup>ème</sup> siècle, un physiologiste américain parlait de la « *sagesse du corps* » il a créé le terme d'homéostasie pour désigner sa capacité à maintenir une stabilité relativement constante du milieu interne malgré les fluctuations du milieu externe (de l'environnement).

➤ Les organismes peuvent maintenir l'homéostasie en gardant les concentrations de la plupart des métabolites à l'état stationnaire.

➤ Dans l'état d'équilibre, le taux de synthèse d'un métabolite est égale à la vitesse de décomposition de ce métabolite

24

# NOTION DE L'HOMÉOSTASIE

---

## Du point de vue physiologique

- L'homéostasie permet la régulation de la composition et la fluidité du sang pour éviter les déficits ou les excès, notamment en :
  - Ions; sucre ; acidité; pH; osmolarité; température.
- Cette régulation se fait entre autres par
  - le **rythme cardiaque** qui régule la diffusion des ions, des nutriments... à travers le corps ;
  - la **miction**, élimination par les urines des excès (en eau, en ions) ;
  - la **sudation**, élimination par la sueur des excès et abaissement de la température par évaporation ;
  - la **contraction musculaire**, qui produit de la chaleur
  - la **faim et la soif**, qui poussent à boire et à manger et donc permet des apports pour combler les déficits.

25

---

## DIFFÉRENTS MODES DE RÉGULATION

---

- **La régulation hormonale du métabolisme**
  - *Insuline, Glucagon, Epinéphrine et Norépinephrine)*  
*(Mécanisme de la Transduction du signal)*
- **Régulation enzymatique du métabolisme**
  - **Enzymes régulatrices**
    - *régulation par modification covalente de la structure enzymatique*
    - *régulation allostérique (modification non covalentes)*
    - *régulation par l'existence d'isoenzymes*
    - *régulation par modification du taux de synthèse d'enzyme*
- **Défauts de la régulation enzymatique(Maladies métaboliques)**
  - *Glycogénoses, Phénylcétonurie Tyrosinémies et plusieurs défauts innés du métabolisme...*

26

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

---

## L'INSULINE

- L'insuline est une hormone sous forme d'un polypeptide de 51 acides aminés synthétisé dans les cellules  $\beta$  du pancréas ;
- Structure de deux chaînes : chaîne A (21 AA) et chaîne B (30 AA) liées par deux ponts disulfures stables au niveau des cystéines et **indispensable à son activité** ;
- Ses effets sont **anaboliques**, favorisant les synthèses : la glycogénogenèse, la Lipogenèse et la protéogenèse :
  - Entrée du glucose dans les cellules (muscles et tissu adipeux) ;
  - Synthèse du glycogène (foie et muscles) ;
  - Glycolyse et synthèse des acides gras (foie) ;
  - Capture des acides gras et synthèse des triglycérides (tissu adipeux) ;
  - Capture des acides aminés et synthèse protéique (foie et muscle)

27

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

---

## LE GLUCAGON

- Hormone peptidique (29 aa) sous forme d'une chaîne monocaténaire ;
- Ses effets sont **cataboliques** : mobilise les substrats énergétiques et maintient la glycémie en dehors des repas ;
- Sécrétée par les cellules  $\alpha$  du pancréas endocrine en réponse à une baisse de la glycémie ;
- Action surtout sur le foie ;
- Favorise la **glycogénolyse** et la **néoglucogénèse hépatique** et **inhibe la glycolyse** : augmentation de la production hépatique de glucose ;
- Inhibe la lipogenèse

28

## L'ADRENALINE ET NORADRENALINE

- Appelées également Epinéphrine et Norépinéphrine ;
- Synthétisés à partir d'un acide aminé Tyr
- Mobilisent les substrats énergétiques dans les situations de baisse de la glycémie, de stress et d'exercice musculaire ;
- Sécrétées par la médullo-surrénale (adrénaline) et le système sympathique (noradrénaline) ;
- Stimulent la sécrétion de glucagon et inhibent la sécrétion d'insuline ;
- Activent la glyco-génolyse et la glycolyse surtout au niveau du muscle ;
- Activent la production hépatique de glucose ;
- Stimulent la lipolyse du tissu adipeux

29

## Le signal (ou message) hormonal

### ➤ *Caractéristiques du signal hormonal*

- La spécificité tissulaire est conférée par la présence des récepteurs ;
- Un système d'amplification du signal ;
- Antagonisme ou effet positif (deux ou plusieurs hormones en même temps) ;
- Arrêt rapide du signal

### ➤ *Modes d'action*

- Peuvent entraîner une modification réversible modifiant l'activité enzymatique ;
- Affecter les concentration des effecteurs allostériques ;
- Induire ou réprimer la synthèses de certain gènes impliqués dans le métabolisme

30

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## La transduction du signal

C'est un processus qui commence par la fixation de l'hormone sur son récepteur membranaire, (l'hormone étant le 1er messenger), ensuite le message est transmis à l'intérieur de la cellule par le récepteur et un **second messenger** qui assure le relais intracellulaire et peut entraîner une cascade de réactions (ce qui amplifie le signal) débouchant sur une réponse cellulaire (action de l'hormone).

**Le Second messenger :**

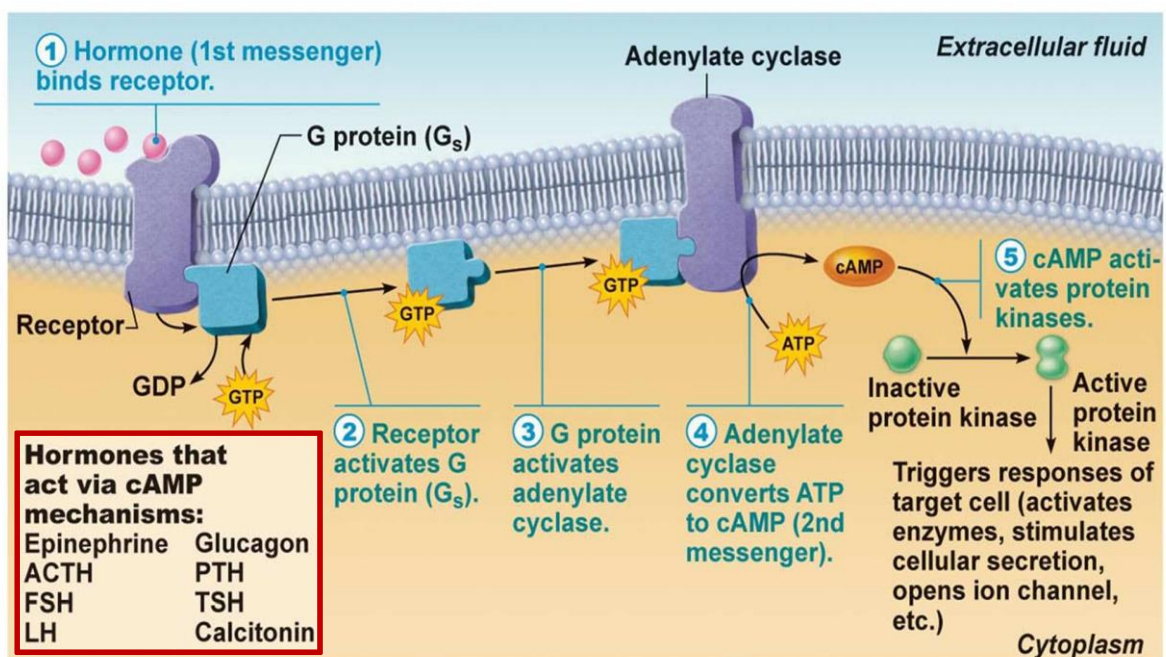
- Doit connaître une augmentation éphémère de sa concentration due à la présence du premier messenger (le ligand) ;
- Doit précéder l'effet biologique ;
- On doit être en mesure de reproduire l'action du premier messenger en augmentant expérimentalement la concentration du second messenger

31

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Différents types de transduction des signaux

### Exemple 1: Récepteur couplé à la protéine G



La liaison hormone-récepteur est couplé à l'adénylate cyclase conduit à la production de l'AMPc (comme second messenger)

32

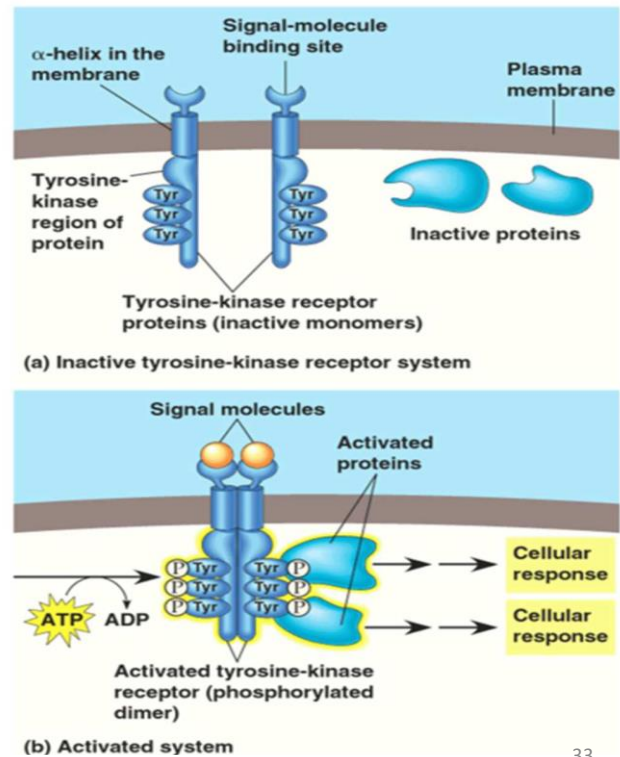
# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Différents types de transduction des signaux

### Exemple 2: Récepteurs à activité Tyrosine Kinase

- Membranaires
- Couplage direct à l'enzyme: tyrosine Kinase ;
- Effet : phosphorylation directe des protéines ;
- Echelle de temps : en minute
  
- Fixation du ligand au domaine extracellulaire du récepteur ;
- Liaison des 2 molécules du récepteur entre elles formant un dimère ;
- Cette liaison active la tyrosine-kinase
- Phosphorylation des protéines cibles qui contrôlent plusieurs fonctions cellulaires

- Insuline  
- Facteurs de croissance

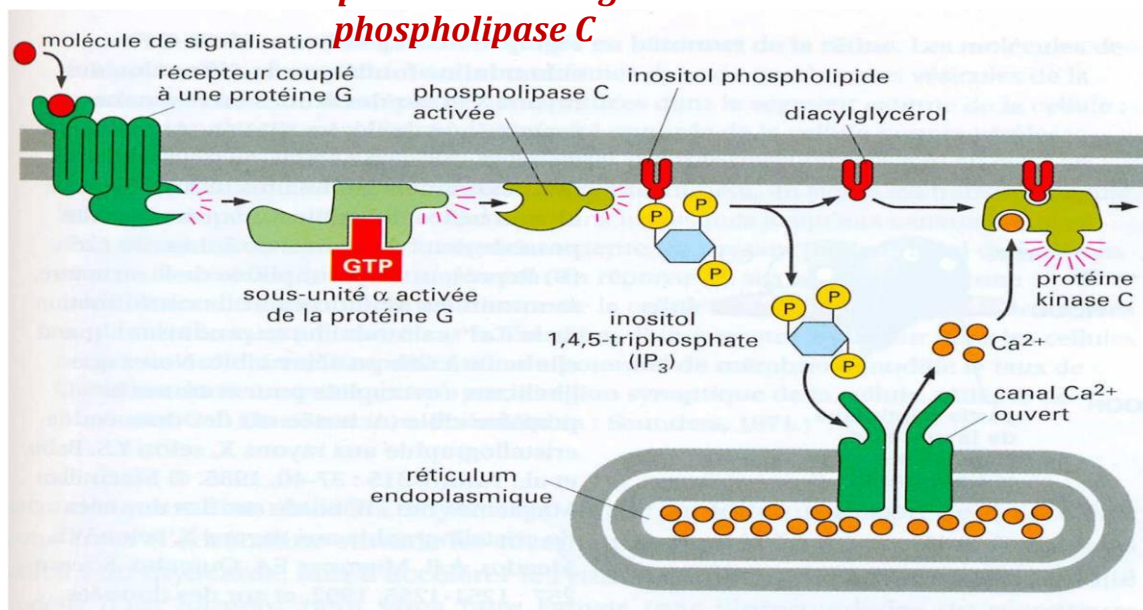


33

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Différents types de transduction des signaux

### Exemple 3: Voies de signalisation de la phospholipase C



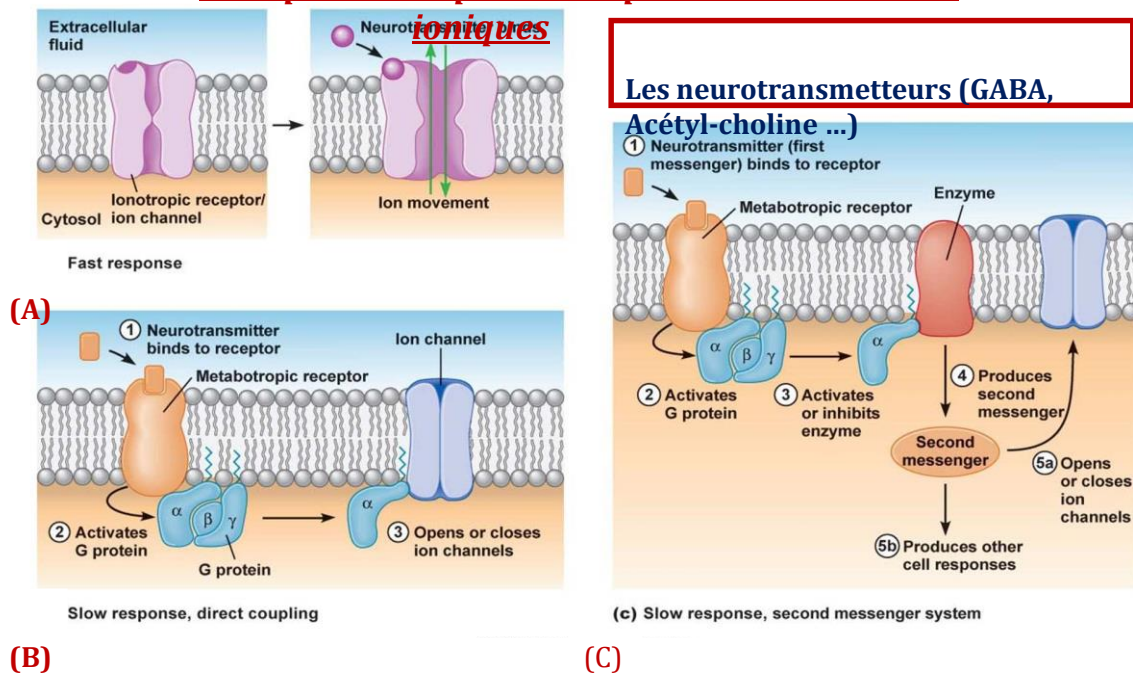
La liaison hormone-récepteur est couplée avec l'hydrolyse de Phosphatidyl inositol biphosphate (PIP<sub>2</sub>) en IP<sub>3</sub> et DAG (comme messagers secondaires). Ensuite l'IP<sub>3</sub> vient se fixer sur la membrane du RE entraînant la libération des ions Ca<sup>2+</sup>. Les ions Ca<sup>2+</sup> vont ensuite se fixer sur le complexe DAG/PKC (Protéine kinase calcium dépendante, une sérine/thréonine Kinase qui phosphoryle des protéines cibles) qui devient active après la fixation du calcium.

34

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Différents types de transduction des signaux

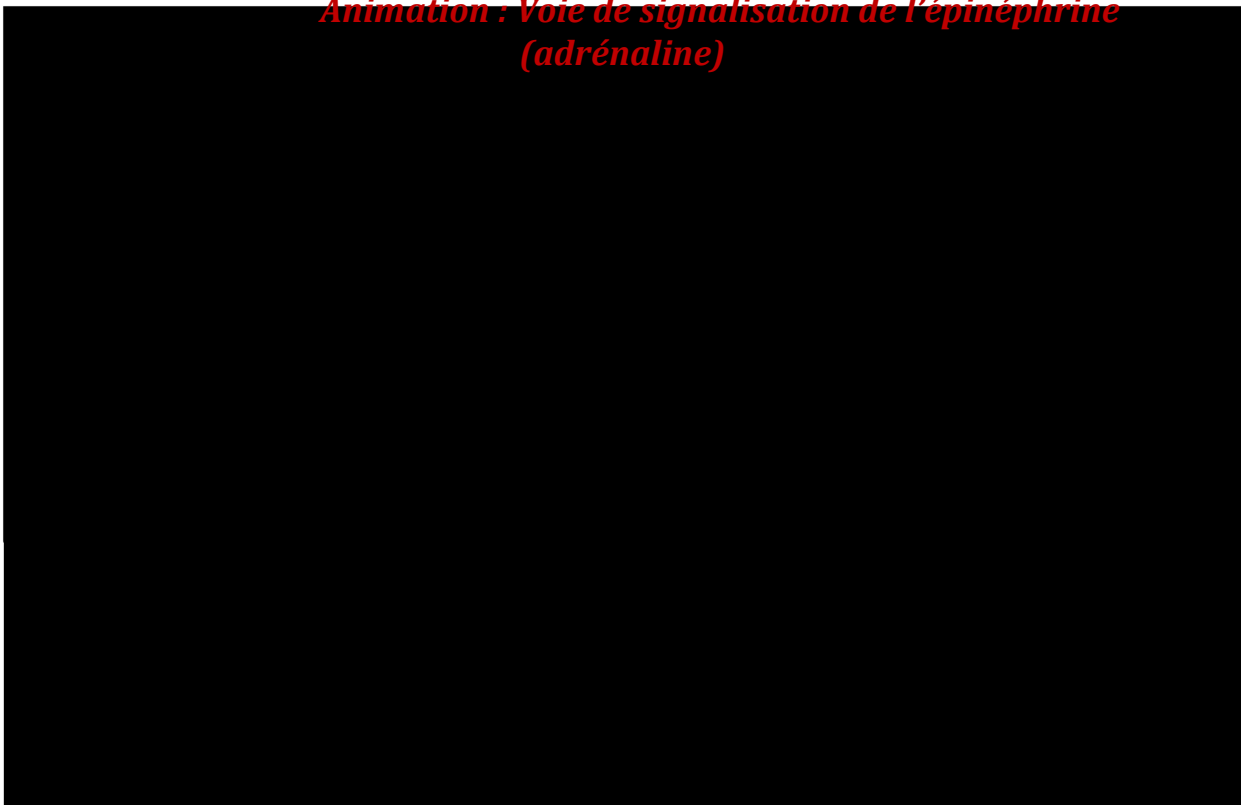
### Exemple 4: Récepteurs couplés avec des canaux



(B) (C)  
La liaison ligand/récepteur peut induire directement une ouverture d'un canal ionique (A : réponse rapide) ou fait intervenir un couplage avec une protéine G (B: réponse tardive avec couplage direct). La réponse peut également être sous forme plus tardive faisant appel à un messenger secondaire qui assure le contrôle des canaux ioniques (C).

## Différents types de transduction des signaux

### Animation : Voie de signalisation de l'épinéphrine (adrénaline)



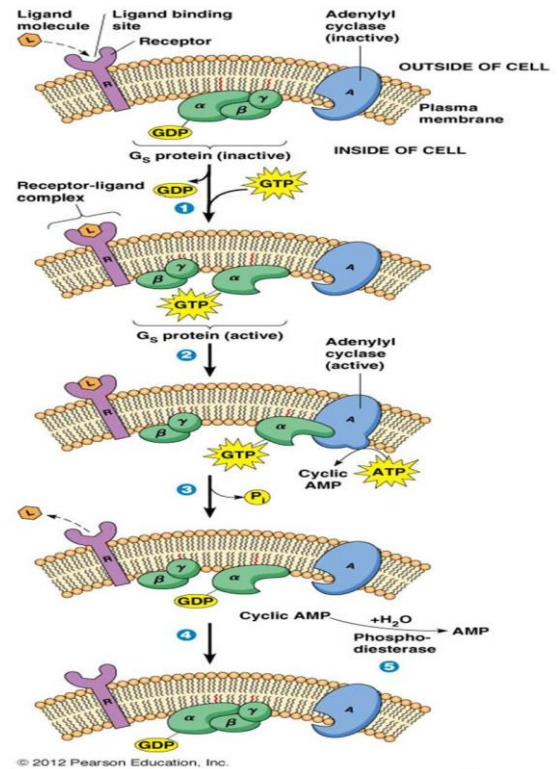


# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Le signal du glucagon : Les récepteurs RCPG

The **GTP binding-proteins** or **G-proteins**, couple the glucagon receptor to adenylate cyclase activity.

The G-proteins are located in the plasma membrane. The G-proteins bind GTP and have dissociable subunits that interact with the membrane bound adenylate cyclase. When glucagon is not bound to the receptor, the G-protein is bound to GDP. When the G-protein has GDP bound it cannot associate with the receptor or with adenylate cyclase. Once glucagon binds to the receptor, the receptor binds the G-protein-GDP complex causing the complex to release GDP and bind GTP. When GTP binds the  $\alpha$ -subunit dissociates away from the  $\beta\gamma$ -subunits and binds to adenylate cyclase which activates the cyclase. When the GTP of the  $\alpha$ -subunit is hydrolyzed into GDP then the  $\alpha$ -subunit dissociates from adenylate cyclase and recomplexes with the  $\beta\gamma$ -subunits. Only when the glucagon receptor has glucagon bound can it keep adenylate cyclase active.

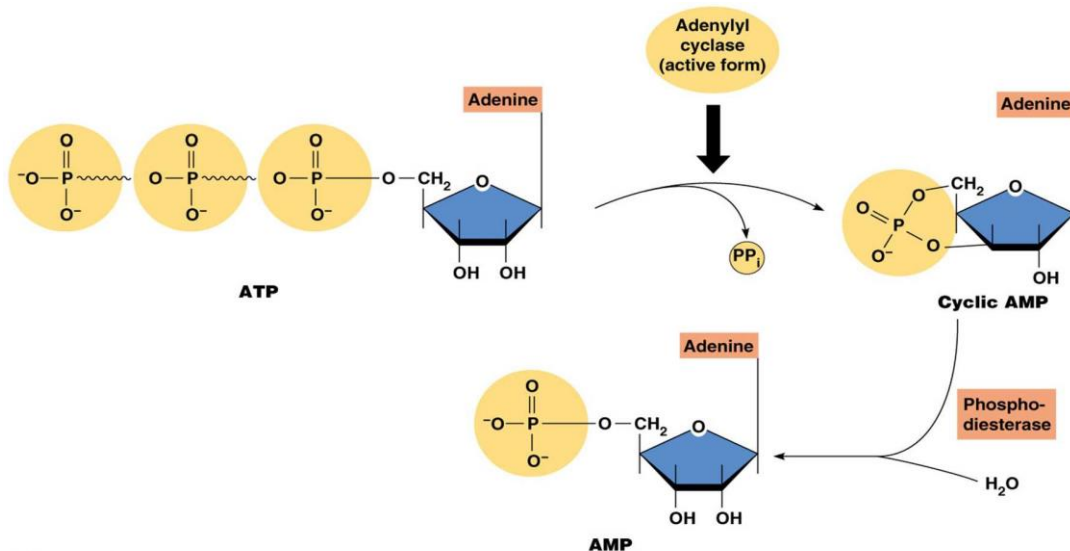


37

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Le signal du glucagon : L' AMPc comme 2<sup>nd</sup> messenger

- Récepteur est couplé à l'adénylate cyclase ;
- L'adénylate cyclase (dans la membrane) convertie l'ATP à 3'-5-cyclic AMP (AMPc) ;
- AMPc est une molécule régulatrice qui existe dans toutes les cellules eucaryote, c'est un messenger secondaire qui intervient dans multiples processus.



© 2012 Pearson Education, Inc.

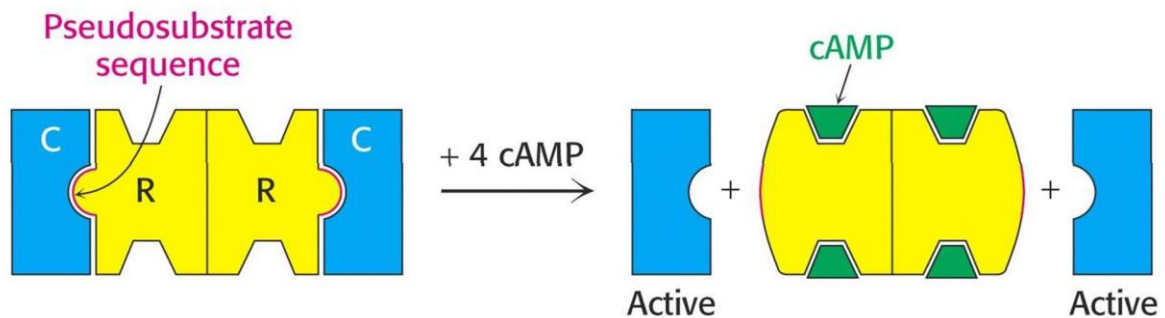
Glucagon: 1<sup>er</sup> messenger / AMPc: second messenger

38

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Le signal du glucagon : Rôle du 2<sup>nd</sup> messenger

L'AMPc produit est requis pour activer la protéine kinase dépendante de AMPc (cAPK) (appelée également protéine kinase A). En l'absence de l'AMPc, la cAPK est inactive sous forme d'un tétramère de 2 sous-unités régulatrice et 2 sous-unités catalytiques. La liaison de l'AMPc avec les sous-unités régulatrices provoque leur dissociation à partir du tétramère.

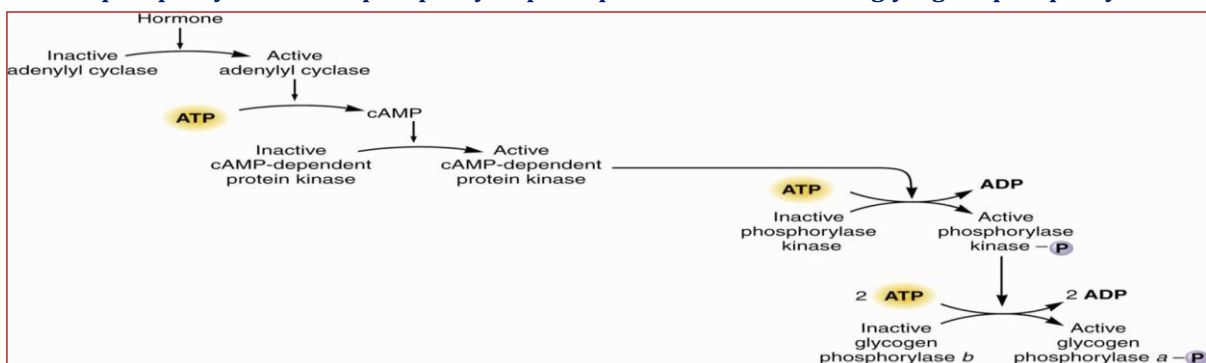


39

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Le signal du glucagon : Dégradation du glycogène

- cAPK active phosphoryle le phosphorylase kinase et glycogène synthase.
- La phosphorylase kinase phosphoryle spécifiquement le Ser-14 de la glycogène phosphorylase *b*.

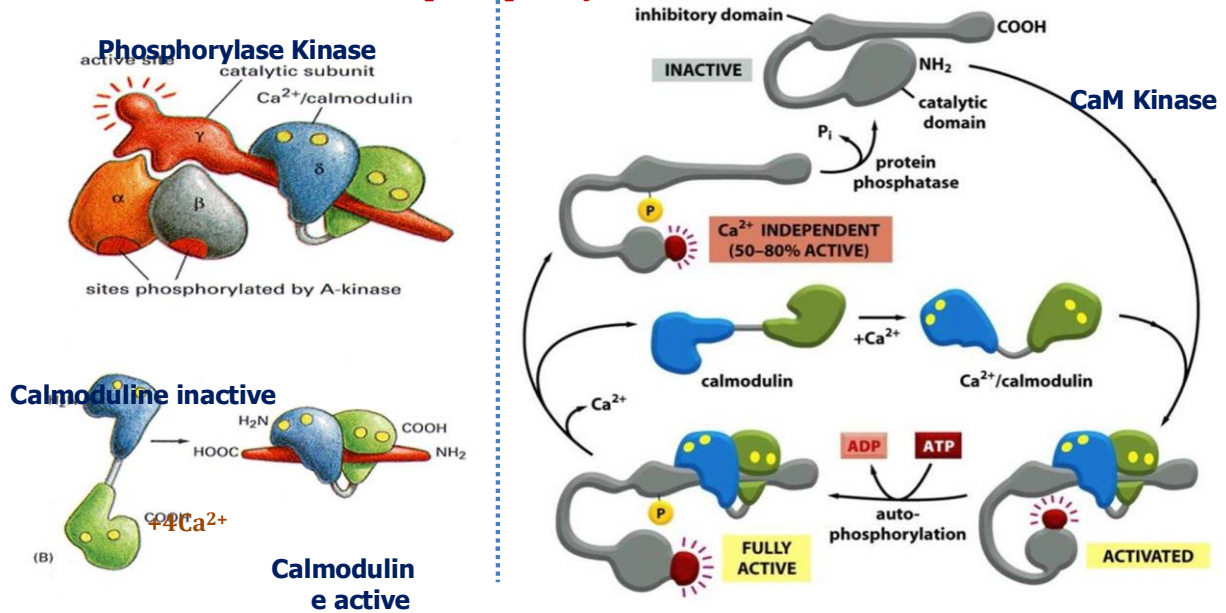


**Phosphorylase kinase** is a 1,300 KD protein composed of four nonidentical subunits which are known as  $\alpha, \beta, \gamma$  and  $\delta$ . The  $\gamma$ -subunit contains the active site while the other subunits play regulatory roles. Phosphorylase kinase is activated by  $Ca^{2+}$  ions and by phosphorylation of its  $\alpha$  and  $\beta$  subunits. The  $\gamma$ -subunit binds its own C-terminus to block the active site.  $Ca^{2+}$  ion concentrations as low as  $10^{-7}$  M activate phosphorylase kinase by binding the  $\delta$  subunit which is also known as calmodulin. The binding of calcium by the calmodulin subunit causes a conformational change removing the C-terminus out of the active site of the  $\gamma$ -subunit and thereby activating it. The phosphorylation of the  $\alpha$  and  $\beta$ -subunits by cAPK causes the enzyme to become active at much lower concentrations of  $Ca^{2+}$  ions. Phosphorylase kinase phosphorylates Ser-14 of glycogen phosphorylase *b* to form the activated glycogen phosphorylase *a*. Muscle contraction increases the cytosolic concentration of  $Ca^{2+}$  ions. The  $Ca^{2+}$  ions produced in turn stimulate the breakdown of glycogen into glucose.

40

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Le signal du glucagon : Système d'activation de phosphorylase kinase

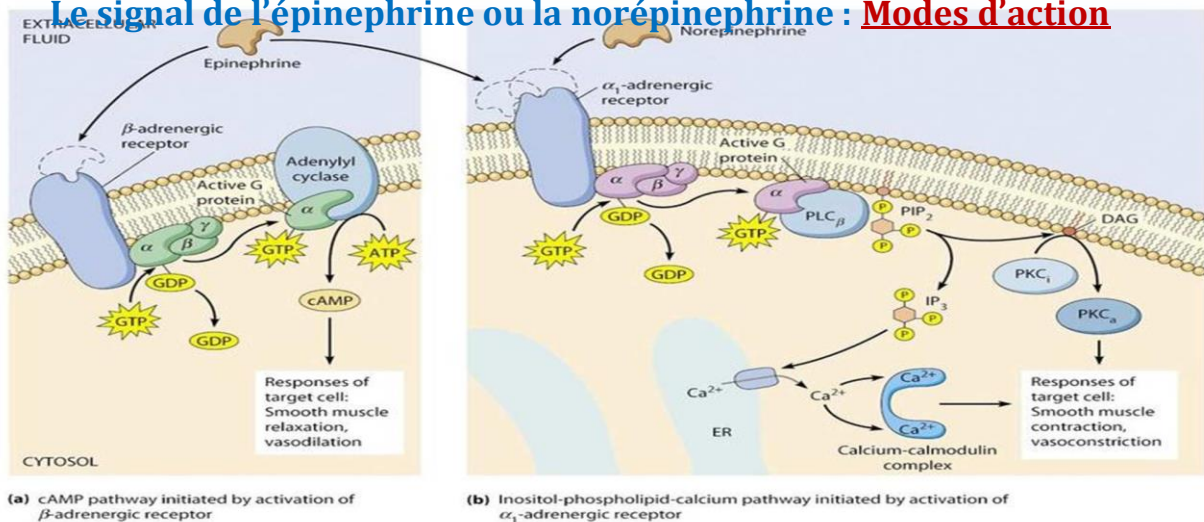


La calmoduline est une protéine constituant un récepteur intracellulaire polyvalent et ubiquiste pour les ions  $\text{Ca}^{2+}$ . Dans le cas du phosphorylase kinase, la calmoduline constitue une sous unité  $\delta$  (delta) de la protéine. Le recrutement des ions  $\text{Ca}^{2+}$  par cette sous unité est responsable d'un changement de conformation interne (dégagement de la sous unité catalytique  $\gamma$ , qui se libère de l'encombrement imposé par le coté C-terminal de la protéine dans l'état inactive) rendant la phosphorylase sous sa forme active. La phosphorylation du  $\gamma$  par PKA renforce cette activation.

41

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Le signal de l'épinephrine ou la norépinephrine : Modes d'action



**Epinephrine and norepinephrine** are the fight or flight hormones released into the blood by the adrenal glands. They bind to two types of receptors,  $\alpha$  and  $\beta$ -adrenergic receptors. The  $\beta$ -adrenergic receptor is shown to the left. The signal transduction mechanism is the same as the glucagon receptor. Once epinephrine binds to the receptor, the receptor binds the G-protein-GDP complex causing the complex to release GDP and bind GTP. When GTP binds the  $\alpha$ -subunit dissociates away from the  $\beta\gamma$ -subunits and binds to adenylate cyclase which activates the cyclase. When the GTP of the  $\alpha$ -subunit is hydrolyzed into GDP then the  $\alpha$ -subunit dissociates from adenylate cyclase and recomplexes with the  $\beta\gamma$ -subunits.

Only when the  $\beta$ -adrenergic receptor has epinephrine bound can it keep adenylate cyclase active. When epinephrine binds to the  $\alpha$ -adrenergic receptor, Calcium ions are released into the cytosol increasing the concentration of  $\text{Ca}^{2+}$ . This reinforces the cells' response to cAMP.

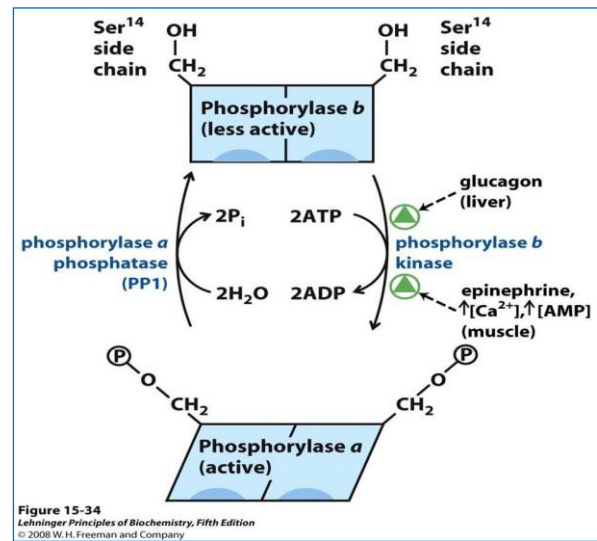




# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Glucagon vs Épinephrine

- Les deux sont responsables de la glycogénolyse ;
- **Le glucagon** maintient un état stable le niveau du glucose dans le sang: stimule le glucose d'origine hépatique (et la néoglucogénèse) dans le foie et adipocytes ;

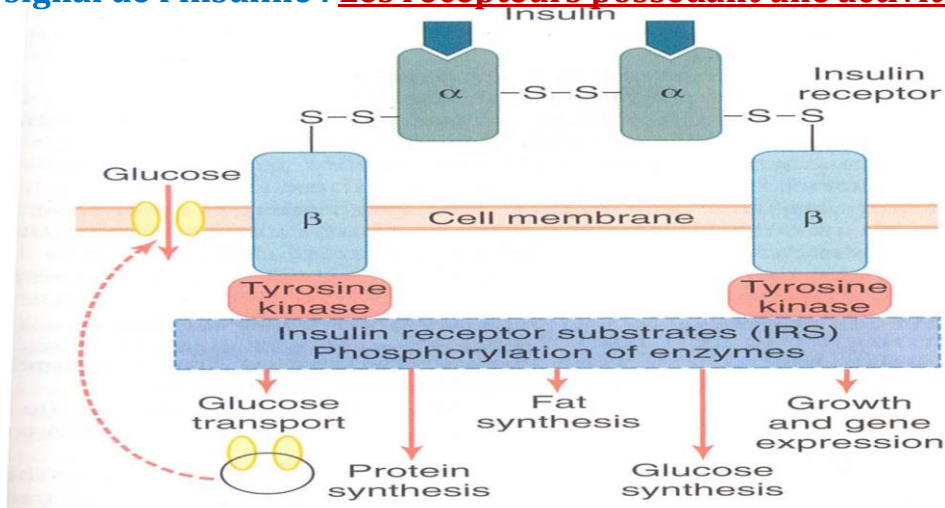


- **L'épinephrine** intervient au moment de la détresse cellulaire (réponse au stress, anoxie, effort musculaire très intense ...).
- Hormone "fight/flight" ;
- Action rapide dans les muscles et d'une façon secondaire dans le foie ;

45

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Le signal de l'insuline : **Les récepteurs possédant une activité Tyrosine kinase**

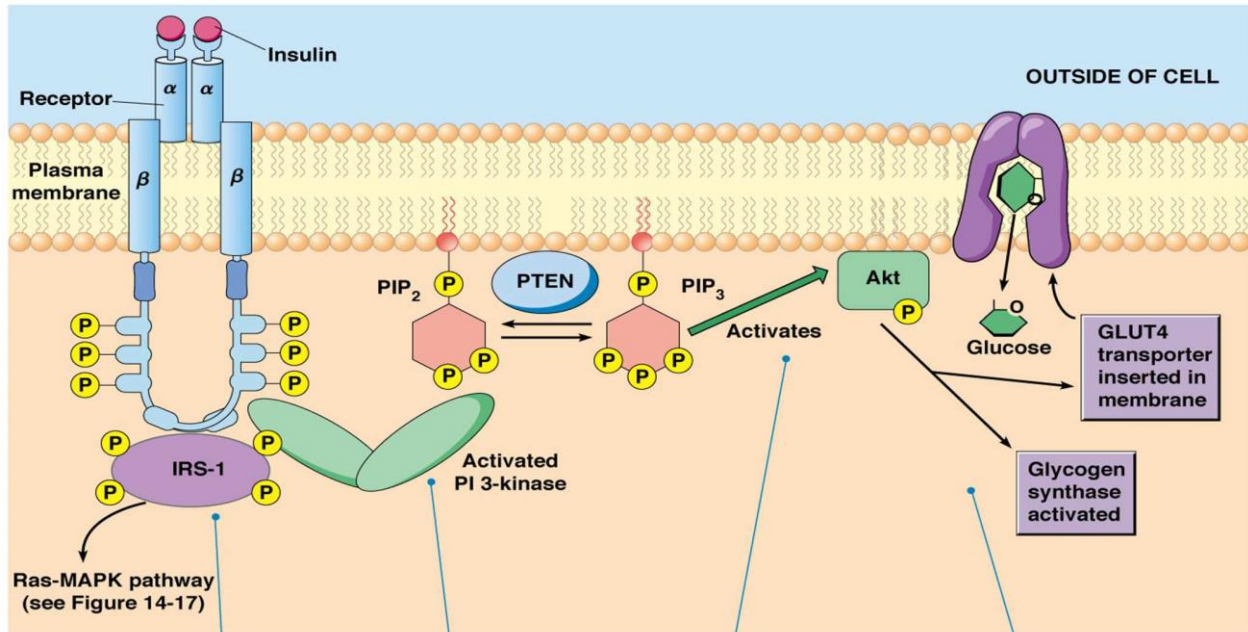


L'insuline se fixe sur son récepteur spécifique membranaire, ce récepteur est composé de deux sous-unités, sous-unités  $\alpha$  où l'hormone va se fixer, et les sous-unités  $\beta$  (transmembranaire) qui mène vers le cytosol. La partie cytosolique des sous-unités  $\beta$  possède une **activité tyrosine kinase**. Après l'attachement de l'insuline, la tyrosine kinase phosphoryle les résidus Tyr des sous-unités  $\beta$ . ceci est appelé « **autophosphorylation** ». Le IRS-1 phosphorylé est responsable de l'activation de plusieurs protéines impliquées dans différents mécanismes de régulation.

46

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Le signal de l'insuline : L'PIP3 comme 2<sup>nd</sup> messenger



1 When the insulin receptor binds insulin, the activated receptor phosphorylates the IRS-1 protein. IRS-1 can lead to recruitment of GRB2, activating the Ras pathway.

2 IRS-1 activates PI 3-kinase, which catalyzes the addition of a phosphate group to the membrane lipid PIP<sub>2</sub>, thereby converting it to PIP<sub>3</sub>. PTEN can convert PIP<sub>3</sub> back to PIP<sub>2</sub>.

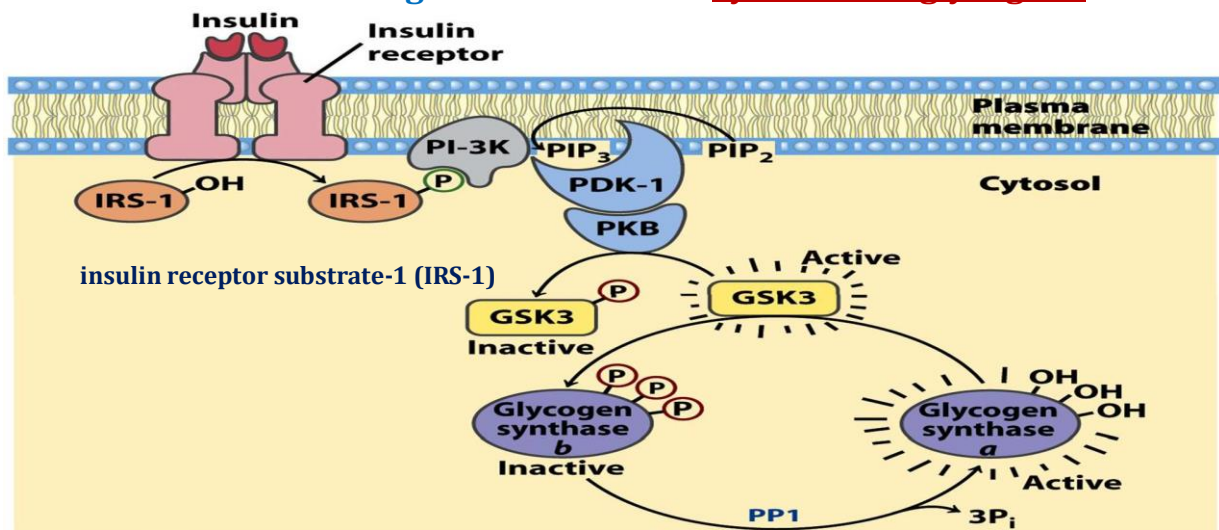
3 PIP<sub>3</sub> binds a protein kinase called Akt, which is activated by other protein kinases.

4 Akt catalyzes phosphorylation of key proteins, leading to an increase in glycogen synthase activity and recruitment of the glucose transporter, GLUT4, to the membrane

© 2012 Pearson Education, Inc.

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Le signal de l'insuline : Synthèse du glycogène

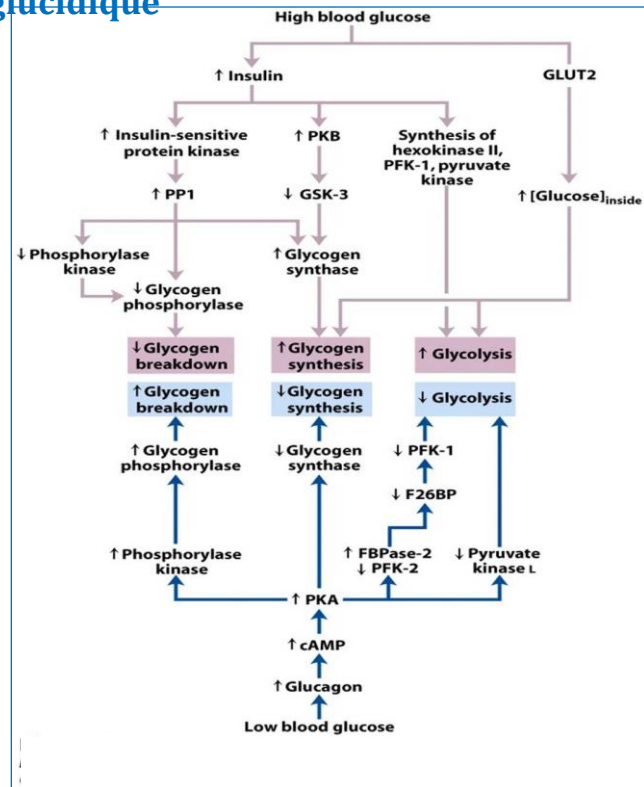
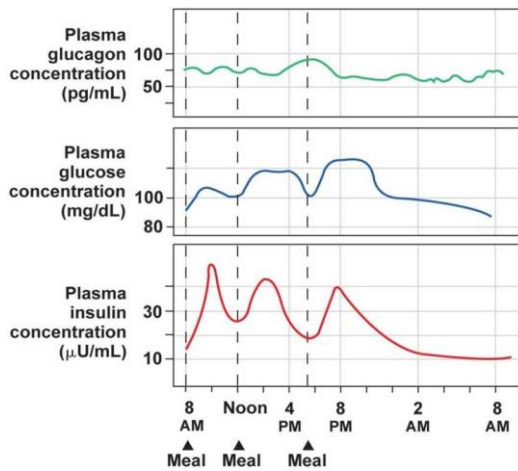


La fixation de l'insuline avec son récepteur active la protéine kinase dans le récepteur, laquelle va phosphoryler l'insulin receptor substrate-1 (IRS-1). L'IRS-1 se lie avec la protéine **phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3K)**, qui convertit le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP<sub>2</sub>) ancré dans la membrane vers le **phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP<sub>3</sub>)**.

Une protéine kinase (PDK-1) qui est activée lorsqu'elle se lie à PIP<sub>3</sub> va activer à son tour une autre protéine kinase appelée **PKB (protéine kinase B)** qui phosphoryle le **glycogène synthase kinase3 (GSK3)** dans son région de pseudo-substrat, pour l'inactiver. L'inactivation de GSK3 permet à la **phosphoprotéine phosphatase 1 (PP1)** de déphosphoryler le **glycogène synthase**, qui devient ainsi activée. Par cette cascade l'insuline stimule la synthèse du glycogène.

# LA RÉGULATION HORMONALE DU MÉTABOLISME

## Insuline/Glucagon et la régulation de l'homéostasie glucidique



49

## RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

Régulation par modification covalente de la structure enzymatique	Régulation allostérique (modification non covalentes)	Régulation par l'existence d'isoenzymes	Régulation par modification du taux de synthèse d'enzyme
<b>Plusieurs minutes</b>	<b>Très rapide</b>		<b>La plus lente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Activation permanente d'un précurseur inactif par hydrolyse (ex: clivage protéolytique d'un proenzyme)</li> <li>- Modifications covalentes réversibles (ex: phosphorylation et déphosphorylation)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cas de certaines enzymes dites allostériques pour lesquelles il existe une modification non covalente réversible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cas d'enzymes capables de catalyser une même réaction mais à des vitesses différentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Action directe sur la synthèse protéique (action au niveau du génome -induction répression)</li> </ul>

50

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Régulation par modification covalente

### 1 - Modifications covalentes irréversibles

**La liaison d'une molécule à une enzyme peut modifier son activité !**

De nombreuses protéases sont synthétisées comme précurseur inactif, qui est activé par une protéolyse partielle, une fois arrivé dans le compartiment adéquat, en général extracytoplasmique ou extracellulaire (*lysosome, vacuole, espace extracellulaire ou lumière de l'intestin*). On appelle **zymogène** le précurseur inactif d'une enzyme activée par protéolyse ménagée.

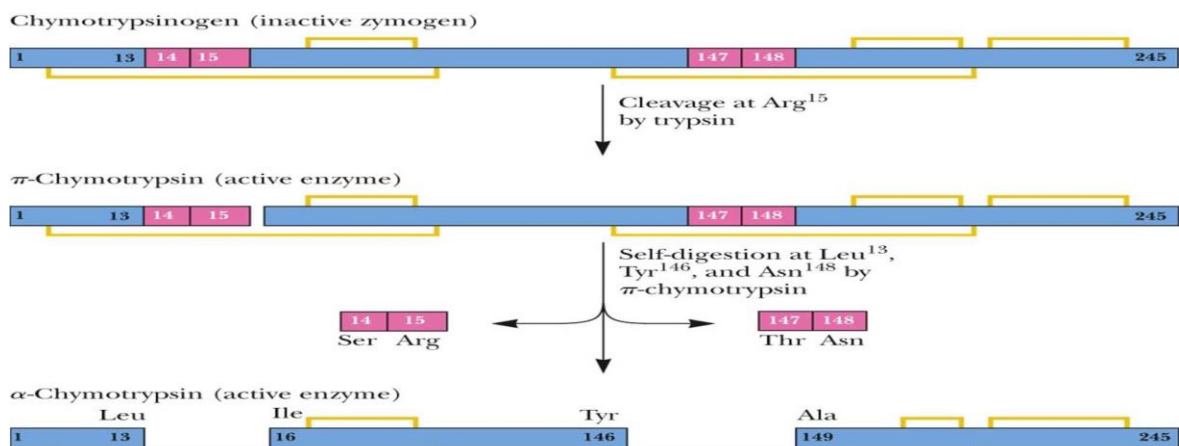
#### Fibrinogène et pro-thrombin

Les protéases du système de coagulation du sang sont présentes mais inactives dans le sérum, jusqu'à ce qu'un signal active une première protéase. Une cascade d'activation des autres protéases cause alors une amplification du signal et aboutit à la production rapide de fibrine insoluble. Les protéases sont rapidement inactivées par protéolyse, évitant ainsi une coagulation généralisée catastrophique.

51

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Modifications covalentes irréversibles



Chymotrypsinogène A : protéine de 245 aa, sécrétée dans le suc pancréatique. Là où il subit différentes hydrolyses qui sont catalysées initialement par la trypsine. L'hydrolyse entre les acides aminés 15 et 16 conduit à la  $\pi$ -chymotrypsine, précurseur des formes actives. Plusieurs autres hydrolyses catalysées encore par la trypsine ou par la chymotrypsine elle-même, détachent des fragments de deux acides aminés et produisent l' $\alpha$ -chymotrypsine, qui est la plus active.

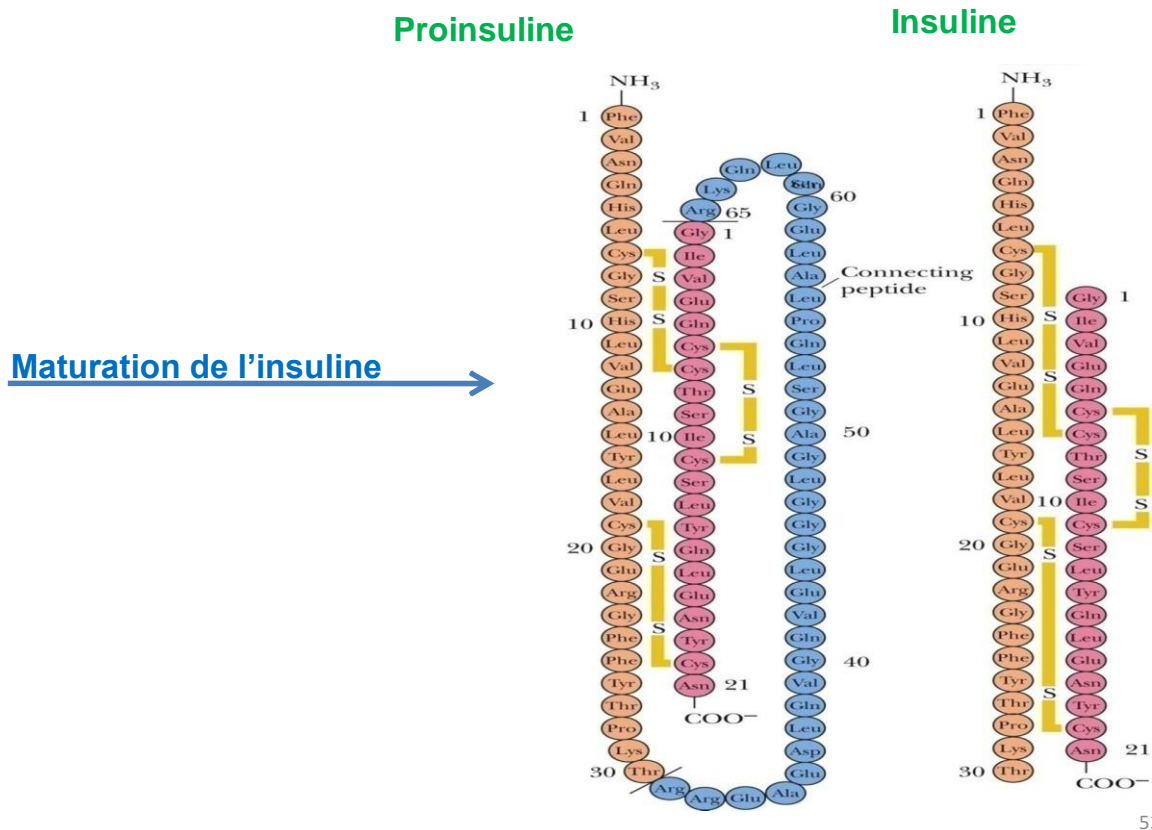
L' $\alpha$ -chymotrypsine est formée de trois chaînes polypeptidiques : la chaîne A de 13 acides aminés, la chaîne B de 131 acides aminés et la chaîne C de 97 acides aminés, liées entre elles par des ponts disulfures.

Les hydrolyses intestinales produisent encore plusieurs formes inactives, vouées au catabolisme : chymotrypsinogène B,  $\beta$ -chymotrypsine,  $\gamma$ -chymotrypsine et  $\delta$ -chymotrypsine.

52

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Modifications covalentes irréversibles



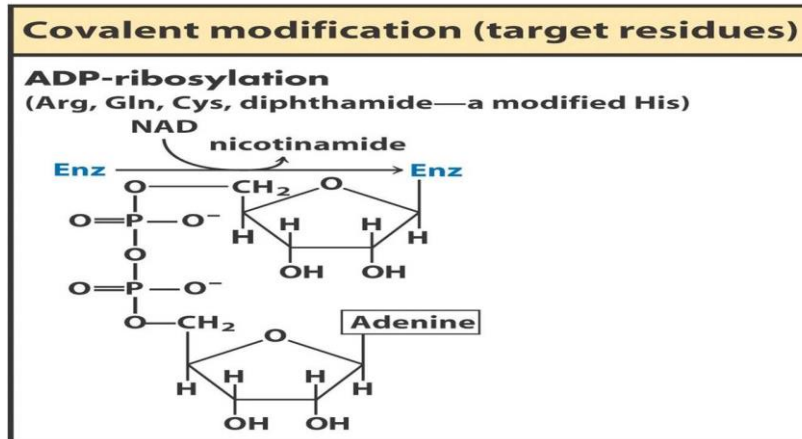
# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## 2- Modifications covalentes réversibles

- Une enzyme active peut devenir inactive par la liaison covalente d'un groupe fonctionnel et vice versa (inactif devient actif).
- Ces modifications covalentes des structures enzymatiques sont catalysées par d'autres enzymes.
- Ajouts de groupements chimiques :
  - **ADP-ribosylation** ;
  - **Adénylation / désadénylation** ;
  - **Uridylation** ;
  - **Méthylation/déméthylation** ;
  - **Phosphorylation/déphosphorylation** (donne des réponses rapides) ;

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Modifications covalentes réversibles



Modification post-traductionnelle immédiate et transitoire des protéines du noyau, en réponse aux lésion de l'ADN créées par des agents génotoxiques : radiations ionisantes, agents antitumoraux (cis-platine, bléomycine, streptozotocine), dommages oxydatifs ...

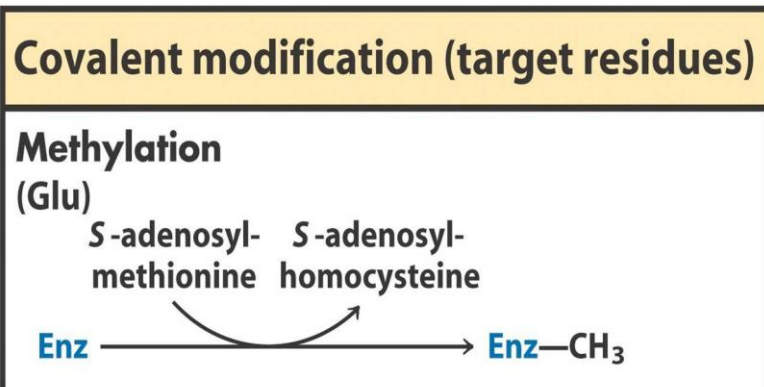
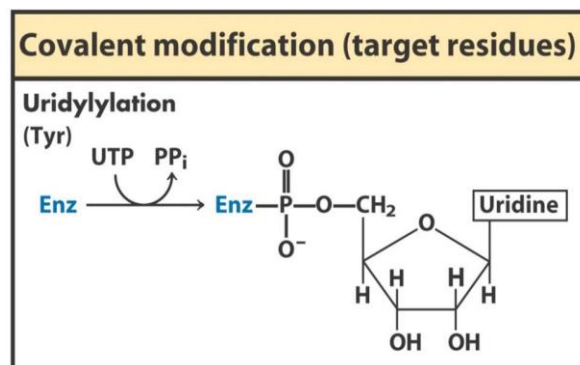
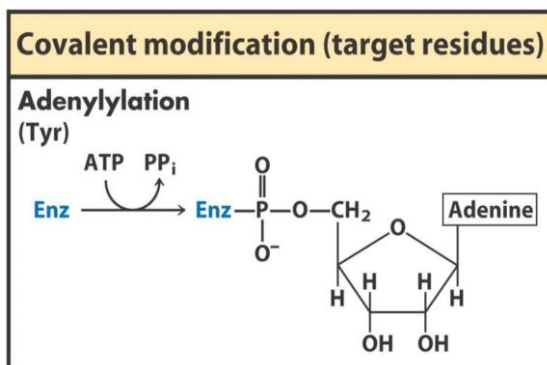
Les protéines qui subissent ce type de modification post-traductionnelle (histones et enzymes du métabolisme de l'ADN) sont pour la plupart associées à la chromatine.

Une fois poly-ADP-ribosylées, les protéines perdent leur affinité pour l'ADN.

Le groupement ADP-ribose provient de la nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). 55

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Modifications covalentes réversibles



# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Phosphorylation / déphosphorylation

• L'action de nombreuses protéines est modifiée par phosphorylation (= addition d'un groupement phosphoryle sur la fonction hydroxyle des résidus **Sérine**, **Thréonine** ou **Tyrosine**. Les phosphorylations sont catalysées par des protéines kinases, elles-mêmes soumises à régulations.

• Dans les conditions physiologiques, les réactions de phosphorylation sont irréversibles. En l'existence de phosphatases, elles aussi régulées, assure les réactions de déphosphorylation.

→ Le niveau de phosphorylation dépend donc des activités relatives des kinases et des phosphatases.

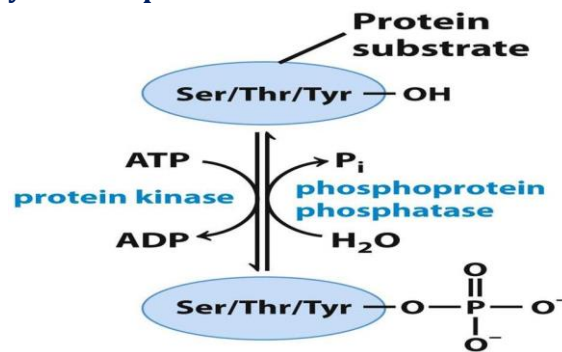


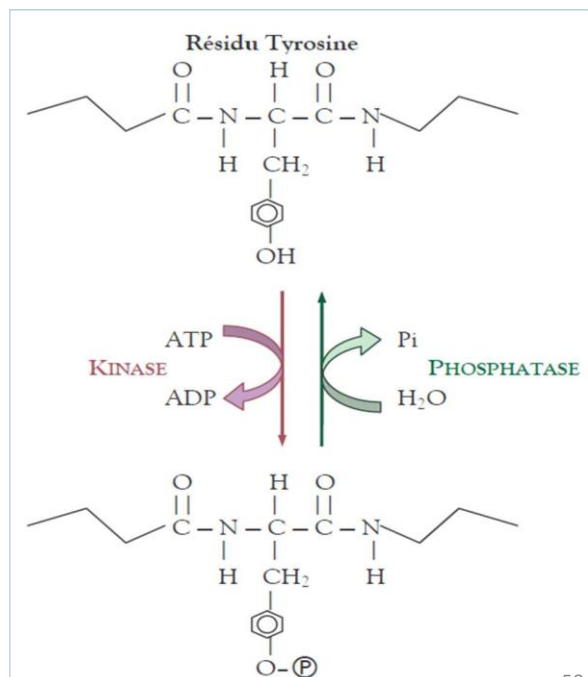
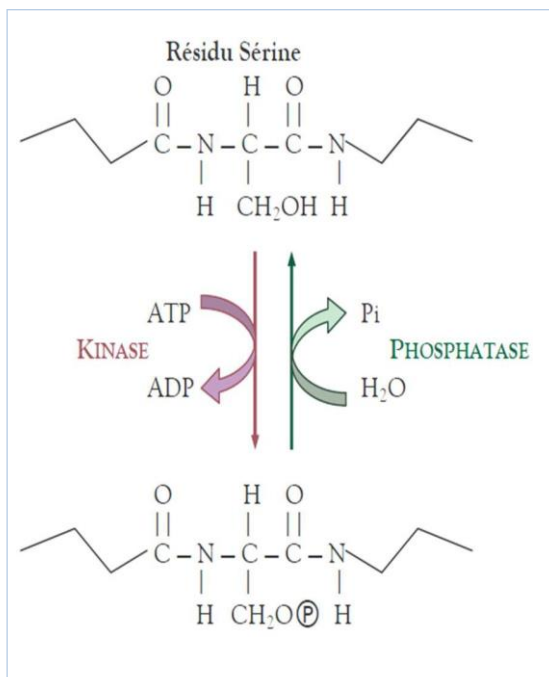
Figure 15-3  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

57

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Phosphorylation / déphosphorylation

### Spécificité des kinases



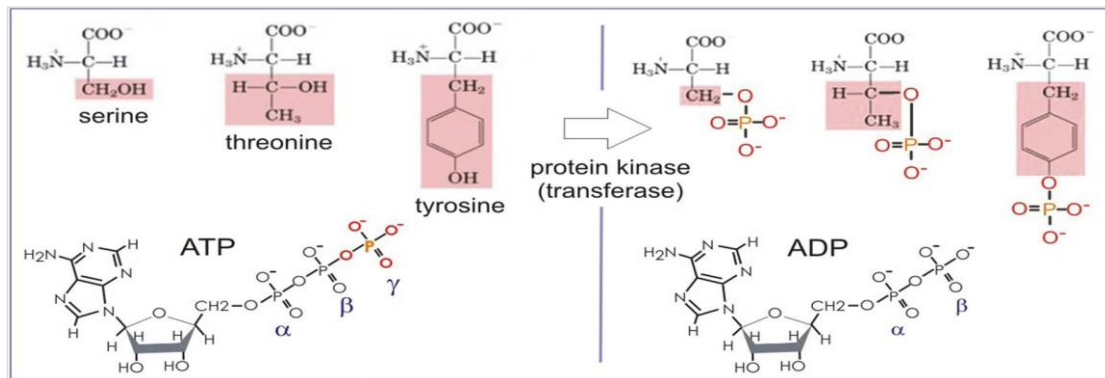
58

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Phosphorylation / déphosphorylation

### Spécificité des kinases

- Certaines protéines kinases sont multifonctionnelles et peuvent phosphoryler différentes protéines cibles. D'autres ne peuvent phosphoryler qu'une protéine particulière ou une famille de protéines structurellement proches.
- **Par exemple** : La PKA ne phosphoryle que les séquence :
  - Arg - Arg/Lys - (petit acide aminé comme Gly) - Ser - (acide aminé hydrophobe)
  - Arg - Arg/Lys - (petit acide aminé comme Gly) - Thr - (acide aminé hydrophobe)



59

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Phosphorylation / déphosphorylation

### Sérine-Thréonine protéines phosphatase

- **Phosphatases de type 1 (PP1)** :

Elles sont inhibées par 2 protéines cytosoliques thermostables ( I-1 et I-2)  
Elles déphosphorylent préférentiellement la sous-unité  $\beta$  de la phosphorylase kinase.

- **Phosphatases de type 2 (PP2)** :

Elles sont insensibles aux 2 protéines cytosoliques thermostables ( I-1 et I-2)  
Elles déphosphorylent préférentiellement la sous-unité  $\alpha$  de la phosphorylase kinase.

Elles ont été subdivisées selon leurs différences dans les mécanismes d'activation :

- PP2-A (spontanément actives) ;
- PP2-B (dépendantes du  $\text{Ca}^{2+}$ ) ;
- PP2-C (dépendantes du  $\text{Mg}^{2+}$ ) ;

60

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Phosphorylation / déphosphorylation

### Les motifs consensus pour les protéines kinases

**TABLE 6-10** Consensus Sequences for Protein Kinases

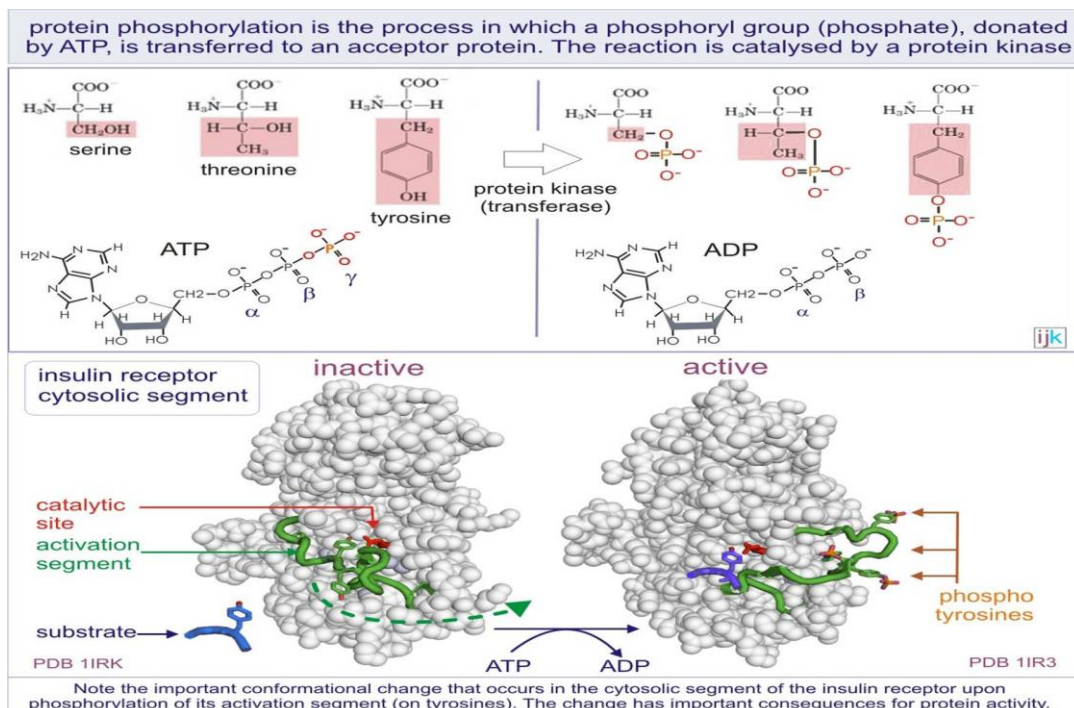
Protein kinase	Consensus sequence and phosphorylated residue*
Protein kinase A	-X-R-(R/K)-X-(S/T)-B-
Protein kinase G	-X-R-(R/K)-X-(S/T)-X-
Protein kinase C	-(R/K)-(R/K)-X-(S/T)-B-(R/K)-(R/K)-
Protein kinase B	-X-R-X-(S/T)-X-K-
Ca <sup>2+</sup> /calmodulin kinase I	-B-X-R-X-X-(S/T)-X-X-X-B-
Ca <sup>2+</sup> /calmodulin kinase II	-B-X-(R/K)-X-X-(S/T)-X-X-
Myosin light chain kinase (smooth muscle)	-K-K-R-X-X-S-X-B-B-
Phosphorylase b kinase	-K-R-K-Q-I-S-V-R-
Extracellular signal-regulated kinase (ERK)	-P-X-(S/T)-P-P-
Cyclin-dependent protein kinase (cdc2)	-X-(S/T)-P-X-(K/R)-
Casein kinase I	-(Sp/Tp)-X-X-X-(S/T)-B
Casein kinase II	-X-(S/T)-X-X-(E/D/Sp/Yp)-X-
$\beta$ -Adrenergic receptor kinase	-(D/E) <sub>n</sub> -(S/T)-X-X-X-
Rhodopsin kinase	-X-X-(S/T)-(E) <sub>n</sub> -
Insulin receptor kinase	-X-E-E-E-Y-M-M-M-K-K-S-R-G-D-Y-M-T-M-Q-I-G-K-K-K- L-P-A-T-G-D-Y-M-N-M-S-P-V-G-D- -E-E-E-E-Y-F-E-L-V-
Epidermal growth factor (EGF) receptor kinase	-E-E-E-E-Y-F-E-L-V-

61

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Phosphorylation / déphosphorylation

### Exemple. Le récepteur de l'insuline



62

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Phosphorylation / déphosphorylation

Comment la phosphorylation modifie-t-elle l'activité enzymatique ?

- Par l'addition de charges négatives, modifiant les interactions électrostatiques ;
- Par formation de liaisons H, pouvant altérer les capacités de liaison de la protéine ;
- En se comportant comme un effecteur allostérique, déplaçant l'équilibre entre les formes T et R de l'enzyme.

De nombreux enzymes et récepteurs sont mis en position "actif" ou "non-actif" par une phosphorylation ou une déphosphorylation

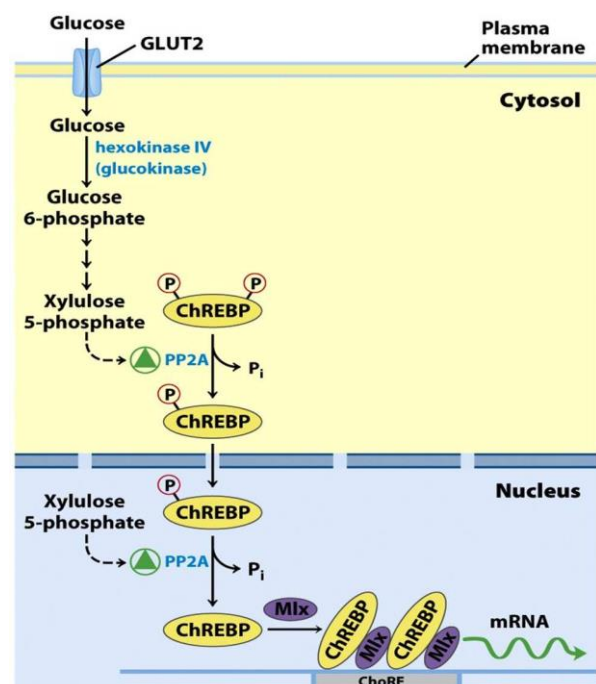
63

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Phosphorylation / déphosphorylation

Exemple: Phosphatases de type 2 (PP2)

Mécanisme de la régulation des par le facteur de transcription ChREBP. La phosphorylation du résidu Ser ou Thr du ChREBP dans le cytosol des hépatocytes empêche son entrée dans le noyau. La déphosphorylation du P-Ser par la protéine phosphatase PP2A permet à ChREBP de pénétrer dans le noyau, tandis qu'une seconde déphosphorylation du P-Thr, va activer le ChREBP qui va donc pouvoir s'associer avec son partenaire Mix. Le complexe ChREBP-Mix peut dans ce cas lier le carbohydrate response element (ChoRE) dans le promoteur et stimule ainsi la transcription. PP2A est activée allostériquement par le xylulose 5-phosphate (un intermédiaire de la voie pentose-phosphate).



64

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

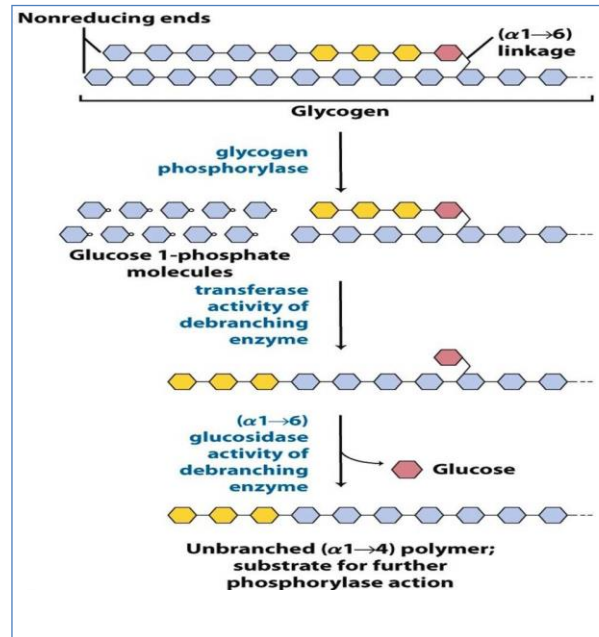
## Phosphorylation / déphosphorylation

### Exemple: Glycogène phosphorylases

- Catalyse la première réaction de la glycogénolyse ;
- 500 kD ;
- 2 sous-unités (foie), 4 sous-unités (muscle) ;
- Catalyse la phosphorylation de la liaison glycosidique  $\alpha$ -1,4 ;
- La glycogène phosphorylase peut exister sous deux formes :

**Forme a : active**      **Forme b : inactive**

- Le passage de a à b est due à la phosphorylation



65

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Phosphorylation / déphosphorylation

### Exemple: Glycogène phosphorylases

La glycogène phosphorylase **a** ou **b** existent sous forme de deux conformations possibles :

- **Conformation T (tendu)** : basse affinité pour le substrat
- **Conformation R (relax)** : haute affinité pour le substrat

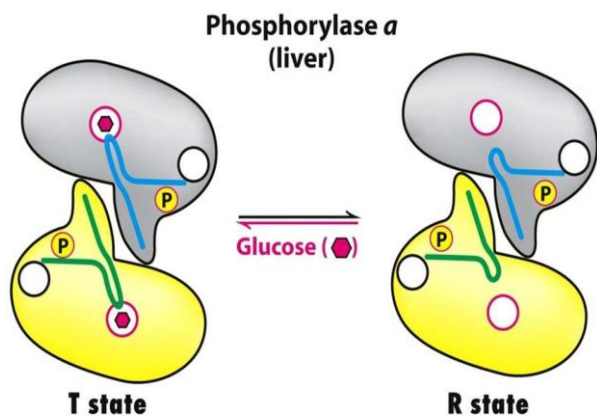


Figure 21.13  
Biochemistry, Seventh Edition  
© 2012 W. H. Freeman and Company

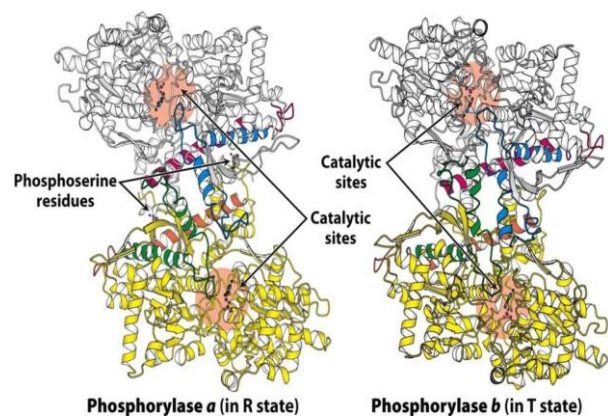


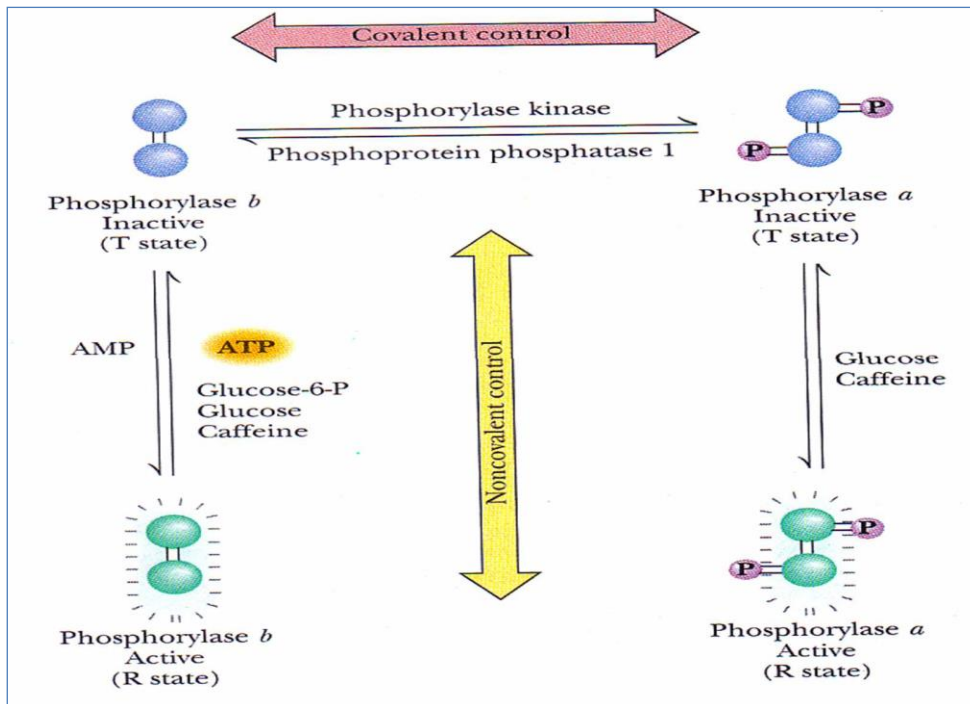
Figure 21.10  
Biochemistry, Seventh Edition  
© 2012 W. H. Freeman and Company

66

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Phosphorylation / déphosphorylation

### Exemple: Glycogène phosphorylases

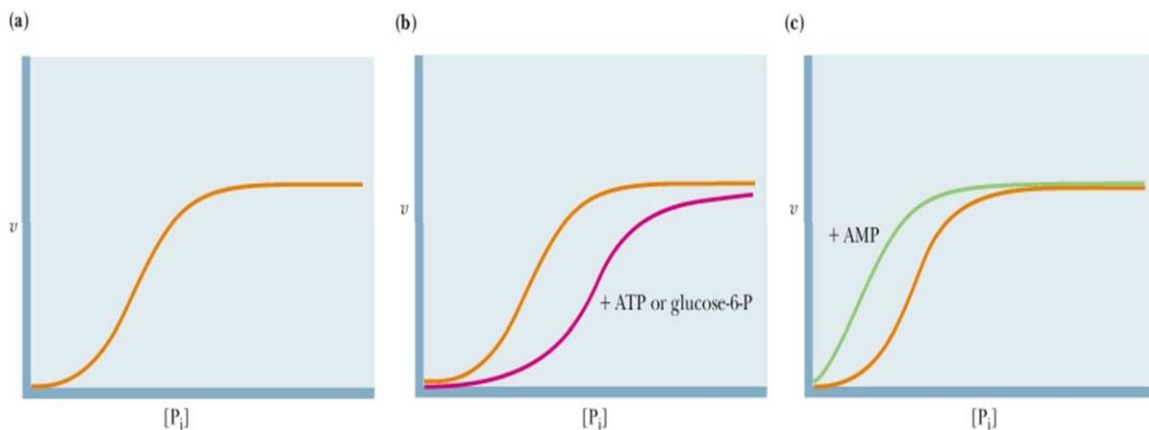


67

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Phosphorylation / déphosphorylation

### Exemple: Glycogène phosphorylases



$v$  (vitesse de la réaction)

(a) la réponse par rapport à la concentration du phosphate ( $P_i$ ).

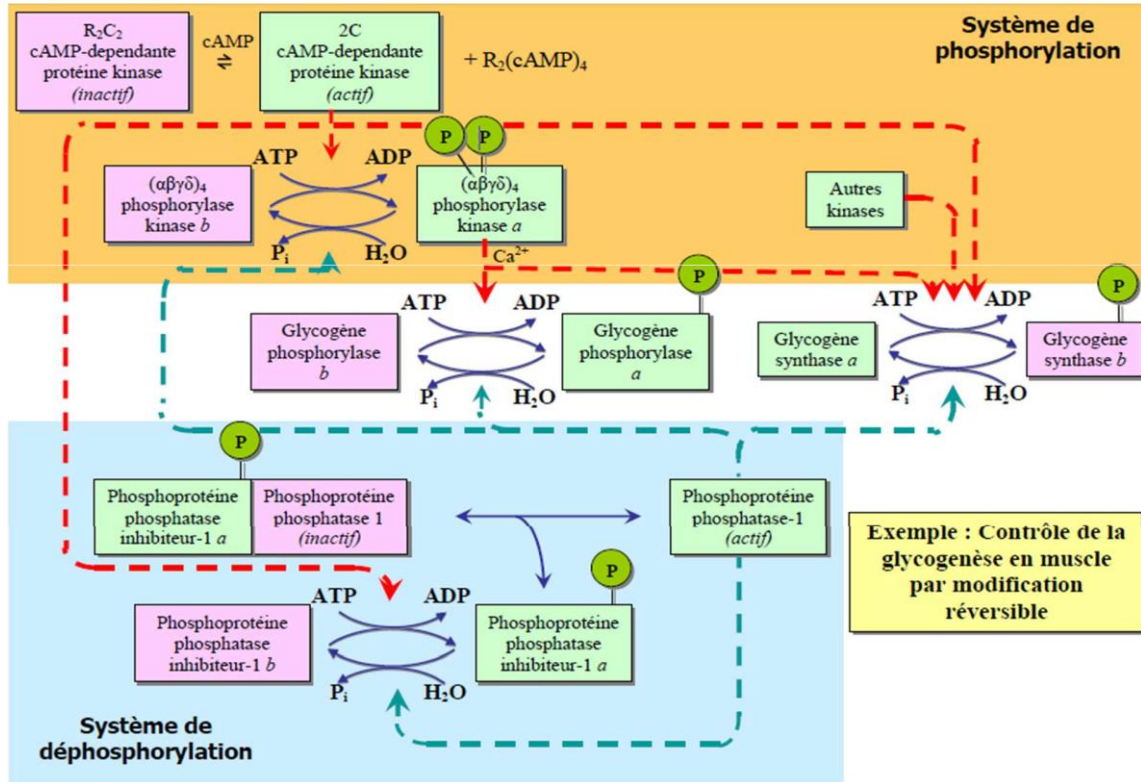
(b) ATP est un inhibiteur (feedback).

(c) AMP est un effecteur positif. Il lie le même site que l'ATP.

68

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## Phosphorylation / déphosphorylation



69

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

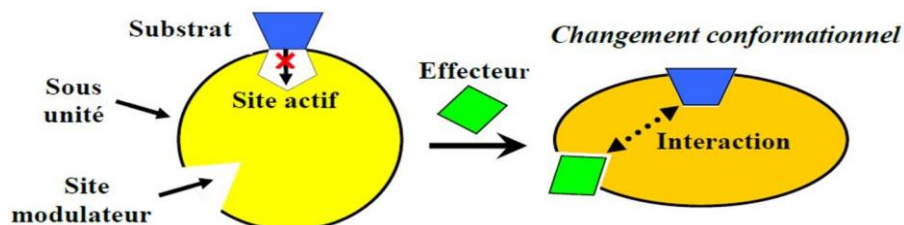
## La régulation allostérique

### Quelques définitions:

Dans la régulation allostérique, un métabolite de la voie réactionnelle peut se fixer de façon non-covalente à l'enzyme et ainsi moduler son activité catalytique. Ainsi, dans ces systèmes multi-enzymatiques, le produit final de la chaîne de réactions sert d'inhibiteur spécifique à une enzyme du début de la chaîne.

Au sens strict, un **effecteur allostérique** remplit 3 conditions :

- C'est une molécule autre que le(s) substrat(s) ayant un ou plusieurs sites de fixation sur l'enzyme ;
- Le(s) sites en question est(sont) distinct(s) du site catalytique ;
- La liaison de l'effecteur allostérique entraîne des changements conformationnels propagés à l'échelle de l'enzyme entière et à l'origine d'une activation ou d'une inhibition.



70

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## La régulation allostérique

### Quelques définitions:

Fréquemment utilisée pour contrôler l'activité des enzymes métaboliques. Une enzyme allostérique est caractérisée par :

- plusieurs sous-unités (enzyme multimérique)
- deux conformations différentes R et T

$R \rightleftharpoons T$  la conformation R est la plus efficace

$$V_{MR} \geq V_{MT} \quad K_{MR} \leq K_{MT}$$

- l'équilibre  $R \rightleftharpoons T$  peut être modifié par la fixation :

- du substrat sur une sous-unité (effet **homotrope**)
- d'un régulateur sur un site différent du site actif (effet **hétérotrope**).

- **Coopérativité positive** : la fixation de S sur une sous unité favorise la transition T vers R des autres sous unités donc augmente la vitesse de catalyse. De forme « sigmoïde »

$$\{ v = \text{fct} ([S]^n) \}$$

- **Coopérativité négative** : la fixation de S sur une sous unité favorise la transition R vers T des autres sous unités donc diminue la vitesse de catalyse. Ce phénomène est plus rare.

71

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

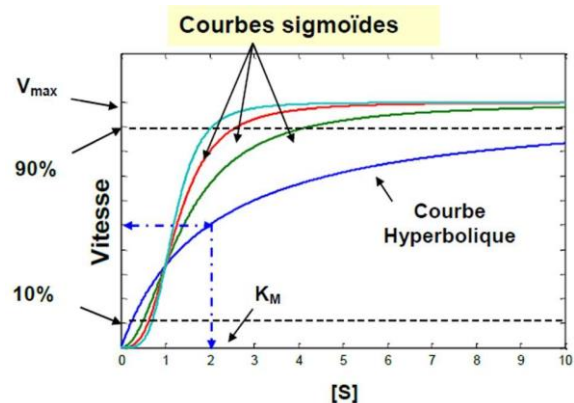
## La régulation allostérique

### Exemple: Aspartate Transcarbamylase :

L'ATCase catalyse la formation de N-carbamoylaspartate à partir de carbamoyl phosphate et d'aspartate. Il s'agit de la première étape dans la cascade de la biosynthèse des nucléotides pyrimidiques. L'ATCase est constituée de 6 sous-unités régulatrices et de 6 sous-unités catalytiques.

➤ Une coopérativité positive du substrat —————> courbe sigmoïde

Degré de coopérativité				
$V_{max}$	M-M Michaelis	n=2	n=3	n=4
10%	0.22	0.47	0.61	0.69
90%	18.0	4.25	2.62	2.06
		[S]		



La courbe **hyperbolique** correspond à celle de la cinétique michaelienne (n=1) tandis que les courbes sigmoïdes montrent la cinétique correspondante à l'enzyme sous forme de dimère (n=2), trimère (n=3), et tétramère (n=4).

72

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## La régulation allostérique

Exemple: Aspartate Transcarbamylase :

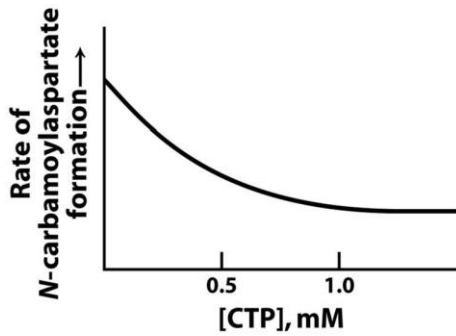


Figure 10-2

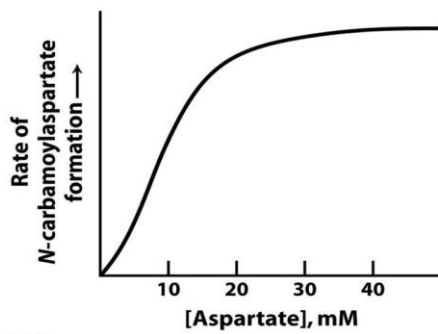
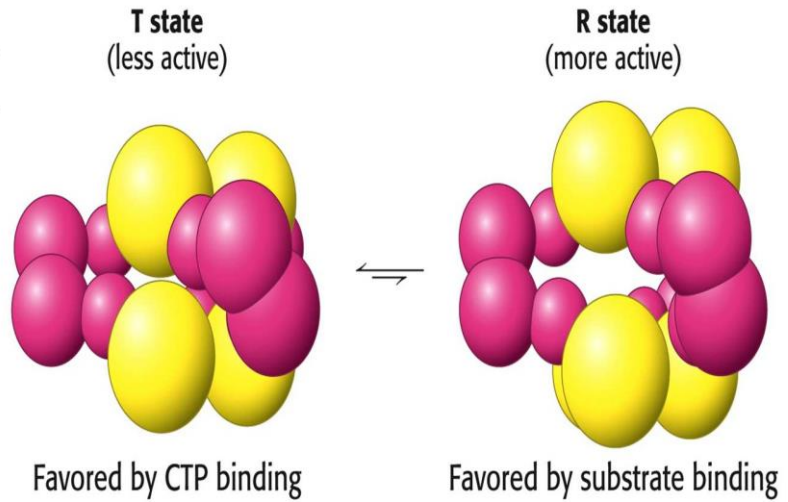


Figure 10-3



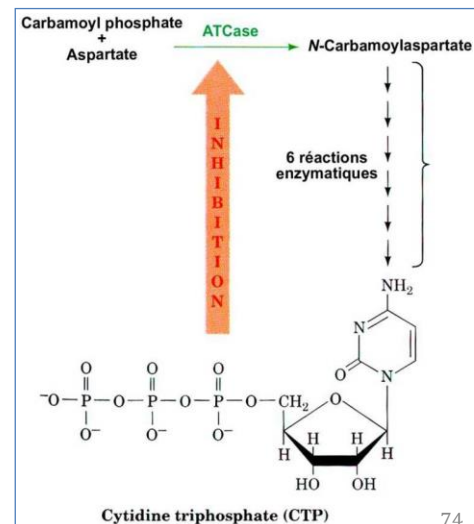
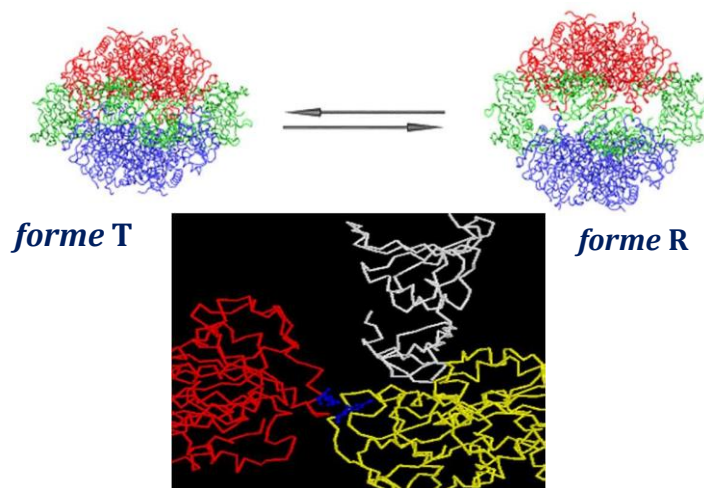
73

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## La régulation allostérique

Exemple: Aspartate Transcarbamylase :

- Une régulation allostérique négative (rétro-inhibition) par le nucléotide CTP. (CTP réduit le taux de catalyse).
- Une régulation allostérique positive par le nucléotide ATP, (qui augmente le taux de catalyse). Il semble que l'ATP entre en compétition avec le CTP pour se fixer au site modulateur.



74

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## La régulation allostérique

Exemple: Aspartate Transcarbamylase :

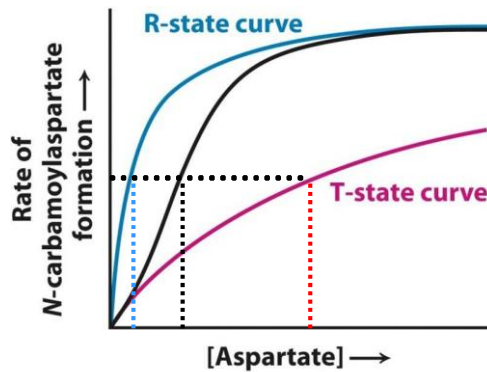
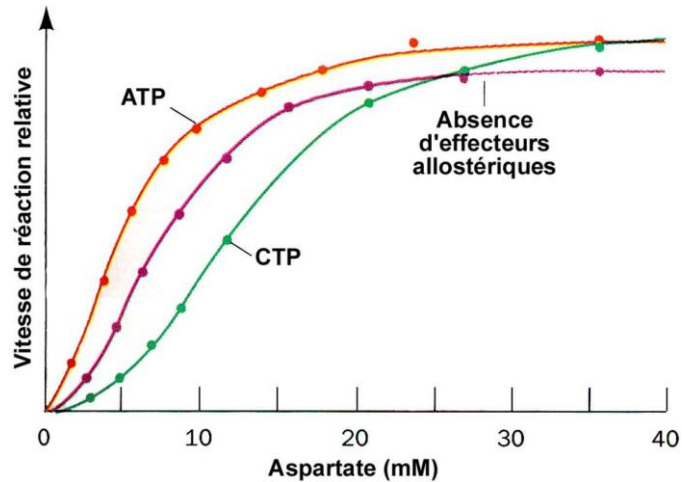


Figure 10-18  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W.H. Freeman and Company



La cinétique résultante de l'ATCase en présence de l'ATP, du CTP, et sans effecteur allostérique.

75

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## La régulation allostérique

Quelques enzymes allostériques

Exemples d'enzymes allostériques	Activateurs allostériques	Inhibiteurs allostériques
PFK-1 (muscle)	ADP, AMP	ATP
Pyruvate kinase L (foie)	F-1,6-BP, Phenylalanine	ATP
F-1,6-BPase	ATP	AMP
Glutamate dehydrogenase	ADP	GTP
Ribonucléotide réductase	ATP	2'-dATP
Aspartate carbamoyltransferase	ATP	CTP

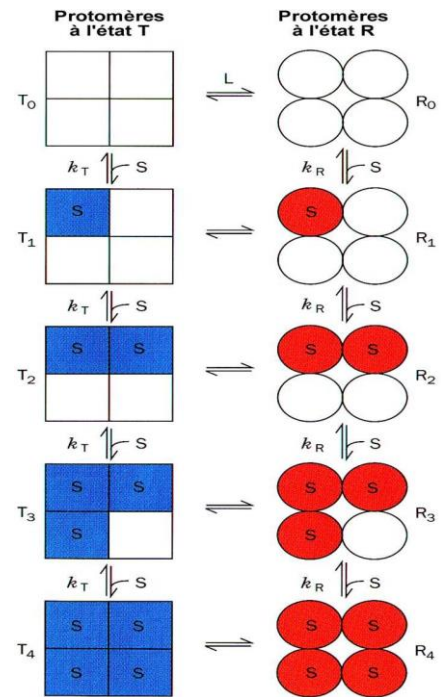
# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## La régulation allostérique

### Les modèles du changement de conformation

Deux modèles expliquent cette transition : le modèle concerté (ou symétrique) et le modèle séquentiel.

**Le modèle concerté ou modèle de Monod-Wyman-Changeux** : toutes les sous-unités d'une enzyme doivent conserver la symétrie moléculaire et par conséquent elles sont toutes en même temps au même état T ou R, à un moment précis. L'enzyme globale existe donc sous forme T ou R, puisque c'est seulement dans cette configuration qu'il y a la conservation de symétrie par toutes les sous-unités. Ainsi, la fixation du substrat dans un premier site actif provoque une transition telle que toutes les sous-unités de l'enzyme deviennent sous forme R



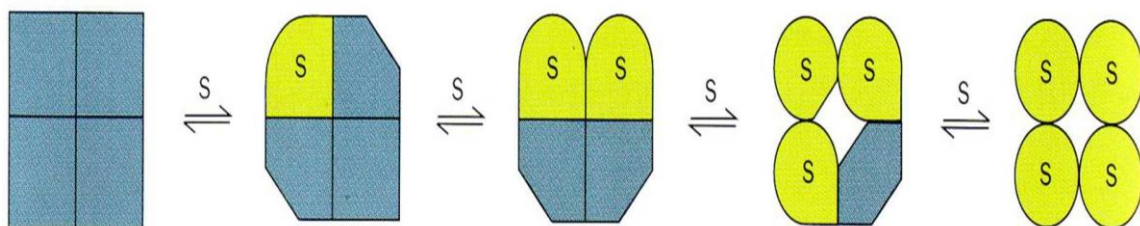
77

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## La régulation allostérique

### Les modèles du changement de conformation

**Le modèle séquentiel ou modèle de Koshland-Néméthý-Filmer** : chaque sous-unité a la possibilité d'être sous forme R ou T, indépendamment des autres sous-unités. L'enzyme est constituée d'un mélange de sous-unités sous forme T et R. La liaison d'un premier substrat change la structure de la sous-unité à laquelle il s'est fixé (R), alors que les autres sous unités acquièrent une affinité intermédiaire entre celles observées à l'état T et R.



T et R coexistent

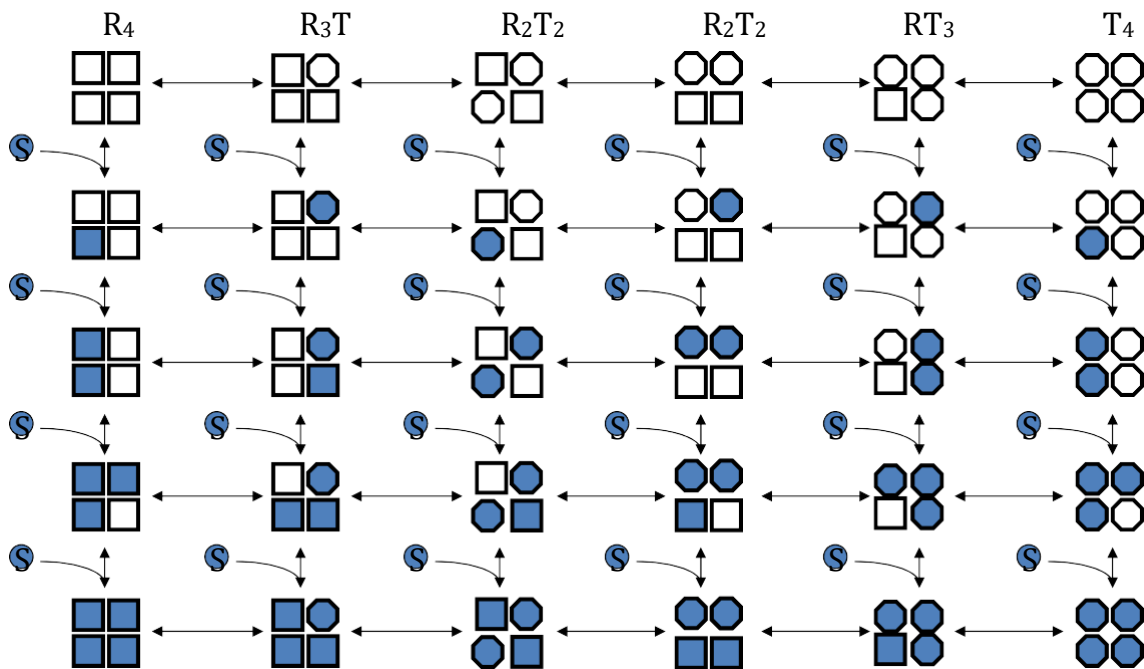
78

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## La régulation allostérique

### Les modèles du changement de conformation

Un mélange de ces deux modèles représente-t-il la réalité ?



# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## La régulation par l'existence d'isoenzymes

Un autre mécanisme de régulation de l'activité métabolique fait intervenir les isoenzymes.

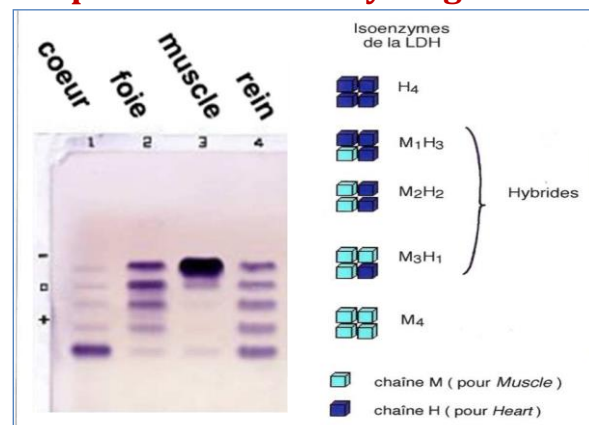
Les isoenzymes sont des formes moléculaires multiples existant chez une espèce donnée ou même dans une cellule donnée. Ils résultent d'une modification génétique de la structure primaire de la protéine et catalysant une même réaction pour un organisme donné. Les isoformes présentent habituellement des paramètres cinétiques différents ou des propriétés de régulation différentes.



Profil de l'isozyme LDH chez le cœur du rat, on observe un changement au cours du développement. L'isozyme H (Heart, cœur) est représenté par un carrés, alors que l'isozyme M (Muscles) par cercles. Les nombres négatifs et positifs désignent le nombre des jours après la naissance,

respectivement.

### Exp. La Lactate Déshydrogénase

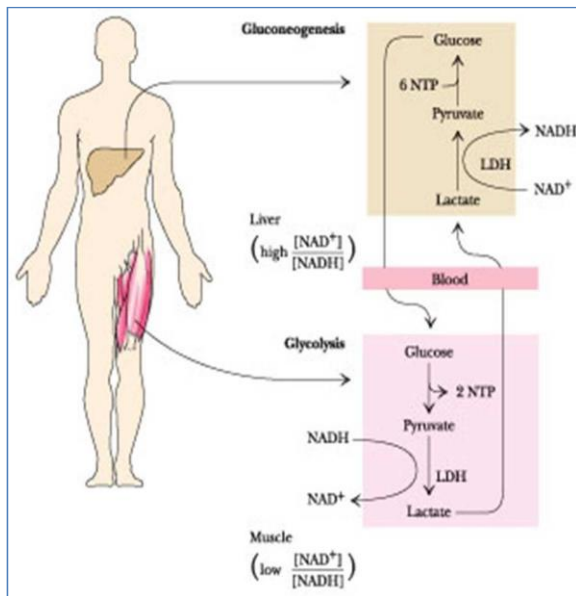


Mise en évidence des 5 formes isoenzymatiques

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

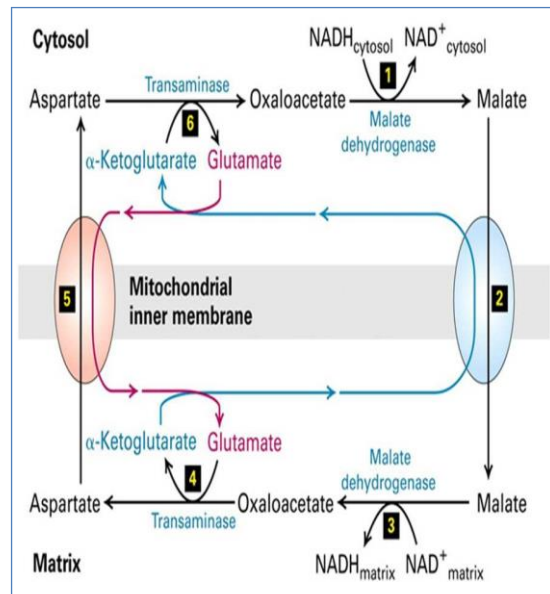
## La régulation par l'existence d'isoenzymes

### Lactate Déshydrogénase LDH



Spécificité tissulaire

### Malate Déshydrogénase MDH



Spécificité à l'intérieure de la cellule

81

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## La régulation par modification du taux de synthèse de l'enzyme

### Mécanismes de Régulation des Gènes chez les bactéries

- De façon générale, plus il a de la nourriture, plus les gènes sont transcrits. Beaucoup de nourriture donne beaucoup d'ATP.
- Les opérons produisent des ARNm qui codent pour des protéines fonctionnellement reliés.
- Les bactéries ont un système pour surveiller leur niveau d'énergie (glucose) :
  - Lorsque les réserves d'énergie sont basses, l'adenylcyclase catalyse synthétise de l'AMPc à partir de l'ATP
  - L'AMPc sert de signal pour activer des opérons responsables d'utiliser d'autres sources d'énergie moins-préférées tels que le lactose
  - Le glucose est ensuite nécessaire pour réduire le niveau d'AMPc.
  - L'AMPc se lie avec la protéine CAP (Catabolite activator protein) appelée également CRP (cAMP Receptor Protein) pour augmenter l'affinité de l'ARN polymérase avec l'ADN. Le complexe CAP-AMPc se lie sur le promoteur près du site de liaison de l'ARN polymérase. La protéine CAP plie l'ADN et fait des contacts avec la polymérase, ce qui augmentent la liaison de la polymérase au promoteur.

82

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## La régulation par modification du taux de synthèse de l'enzyme

### Exemple. Régulation de l'opéron lactose chez *E. coli*

Un exemple classique de la régulation dynamique de l'expression de gènes :

- *E. coli* utilise le glucose s'il est disponible, mais peut métaboliser d'autres sucres si le glucose est absent.
- Les enzymes exigées pour métaboliser le lactose sont seulement synthétisées si le glucose est épuisé et le lactose est disponible

**1- Pas de lactose présent :** l'opéron est "éteint" par la fixation d'un répresseur (le produit de la traduction du gène régulateur *LacI*) sur le site de l'opérateur. pas d'ARNm synthétisé

**2- Lactose présent; glucose présent également :** la présence du lactose inactive le répresseur il y a Transcription (Parce que le Glucose est présent cAMP est faible CRP ne peut pas aider la transcription (niveau très bas de transcription). Répression catabolique.

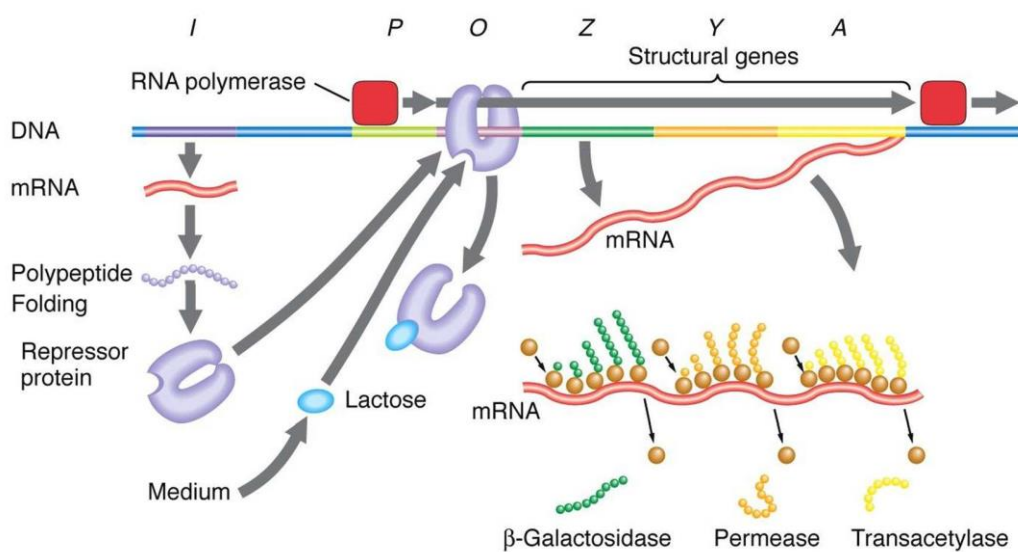
**3- Lactose présent; pas de glucose :** la présence de lactose inactive le répresseur il y a transcription (Il n'y a pas de Glucose [cAMP] est élevée cAMP se fixe a la CRP (activation) CRP se fixe et « aide » la transcription : Niveau élevé de transcription

83

# RÉGULATION PAR CONTRÔLE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

## La régulation par modification du taux de synthèse de l'enzyme

### Exemple. Régulation de l'opéron lactose chez *E. coli*



Organisation de l'opéron lactose

84

## DÉFAUTS DE LA RÉGULATION PAR DÉFICITS ENZYMATIQUE

### Déficits enzymatique et métabolique

#### Définitions:

- Des mutations ponctuelles induisent des anomalies de la synthèse ou de la dégradation des protéines, des glucides ou des graisses ;
- La plupart sont dues à une anomalie par carence, soit d'une enzyme, soit d'une protéine de transport, entraînant le blocage du processus de transformation de ces substances ;
- Ces anomalies (héréditaires) peuvent se subdiviser en maladies du métabolisme des protéines, maladies du métabolisme glucidique et autres maladies ;
- Elles se manifestent le plus souvent dès la naissance (congénitales) ou dans la première enfance (0 à 2 ans) et sont généralement rapides et évolutives.

Glycogénoses

Phénylcétonurie

e Tyrosinémies

Et plusieurs autres défauts innés du métabolismes ...

85

## DÉFAUTS DE LA RÉGULATION PAR DÉFICITS ENZYMATIQUE

### Déficits enzymatique et métabolique

#### Les Glycogénoses

##### 1- Glycogénoses Hépatiques; 80% des glycogénoses de l'enfant :

- **Glycogénose type I ou *Maladie de Von Gierke*** liée à un déficit en **glucose-6 phosphatase**. Le risque majeur est l'hypoglycémie.
- **Glycogénose type III ou *Maladie de Cori*** connue aussi sous le nom de maladie de Forbes, est la deuxième forme la plus fréquente. Elle est liée à un déficit en **amylo-1-6-glucosidase** ou enzyme débranchante. (Concerne les muscles et le foie).
- **Glycogénose type IV ou *Maladie d'Andersen***. Elle est due à un déficit en **enzyme branchante**, l'atteinte hépatique est sévère avec cirrhose. il peut y avoir une atteinte musculaire.
- **Glycogénose de type VI ou *Maladie de Hers***, liée à un déficit en **phosphorylase hépatique**.
- **Glycogénose de type VIII-IX** : déficit en **phosphorylase-kinase**.

##### 2- Glycogénoses Musculaires ou Myopathies métaboliques:

- **Glycogénose de type II ou *Maladie de Pompe*** la plus sévère, liée à un déficit en **acide maltase (alpha 1,4-glucosidase acide)**. Il existe au moins trois types différents selon l'âge de début et la sévérité.
- **Glycogénose de type V ou *Maladie de Mc Ardle***, liée à un déficit en **phosphorylase**.
- **Glycogénose de type VII ou *Maladie de Tarui***, liée à un déficit en **phospho-fructo-kinase**.

86

# DÉFAUTS DE LA RÉGULATION PAR DÉFICITS ENZYMATIQUE

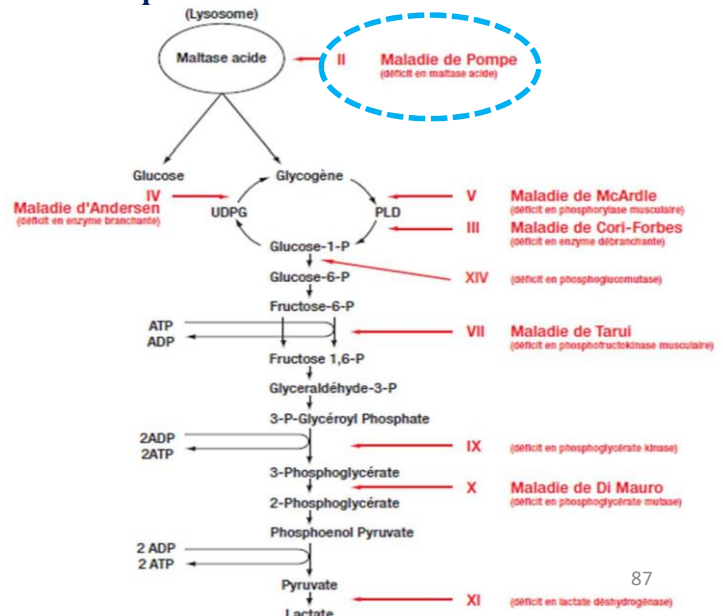
## Déficits enzymatique et métabolique

### La glycogénose de type 2 (Maladie de Pompe)

La glycogénose de type II (GSD II) est due au déficit en **alpha-1,4-glucosidase** acide qui hydrolyse le glycogène en unités glucose, entraînant une surcharge intra-lysosomale de glycogène. Le déficit est ubiquitaire, mais il n'est exprimé que par certains organes (cœur et/ou muscle squelettique surtout). Le gène (GAA) est localisé sur le chromosome 17q23. La transmission est autosomique récessive.

C'est une **maladie de surcharge lysosomale** qui se traduit notamment par une atteinte des muscles squelettiques et respiratoires de gravité variable à laquelle s'associe une cardiomyopathie hypertrophique dans la forme infantile.

La prévalence à la naissance de la forme infantile est estimée à 1/ 138 000. La forme infantile débute avant 3 mois: hypotonie majeure, difficultés de succion et déglutition, cardiomyopathie hypertrophique et progressivement hépatomégalie.



87

# DÉFAUTS DE LA RÉGULATION PAR DÉFICITS ENZYMATIQUE

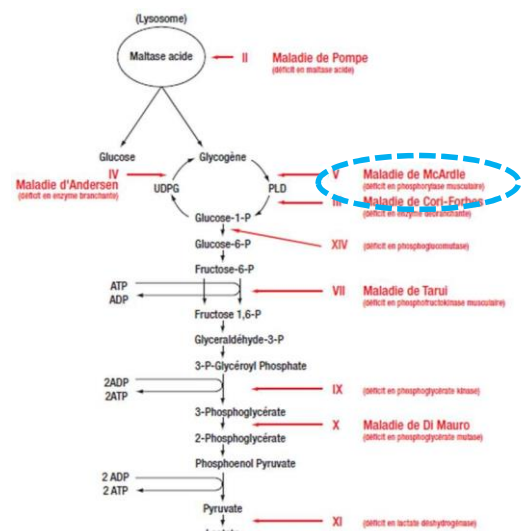
## Déficits enzymatique et métabolique

### La glycogénose de type 3 (Maladie de Cori)

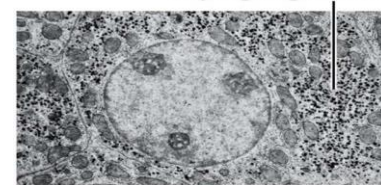
Elle est due au mauvais fonctionnement de l'enzyme **débranchante** dans les muscles ou dans le foie ou dans ces deux tissus à la fois.

À cause de la défaillance de cette enzyme, l'organisme n'est pas capable d'utiliser l'énergie provenant des sucres que nous mangeons, stockée dans ces organes sous forme de glycogène. Ce dernier s'accumule et compromet de façon variable le fonctionnement voire la vitalité des cellules musculaires et/ou hépatiques.

Sur le plan clinique, la glycogénose de type III se manifeste de façon très variable en fonction des personnes. L'atteinte musculaire débute le plus souvent chez l'adulte jeune par une diminution de la force associée à une fonte musculaire (amyotrophie) le plus souvent distales (mains et pieds) qui peut s'étendre progressivement.



Glycogen granules



88

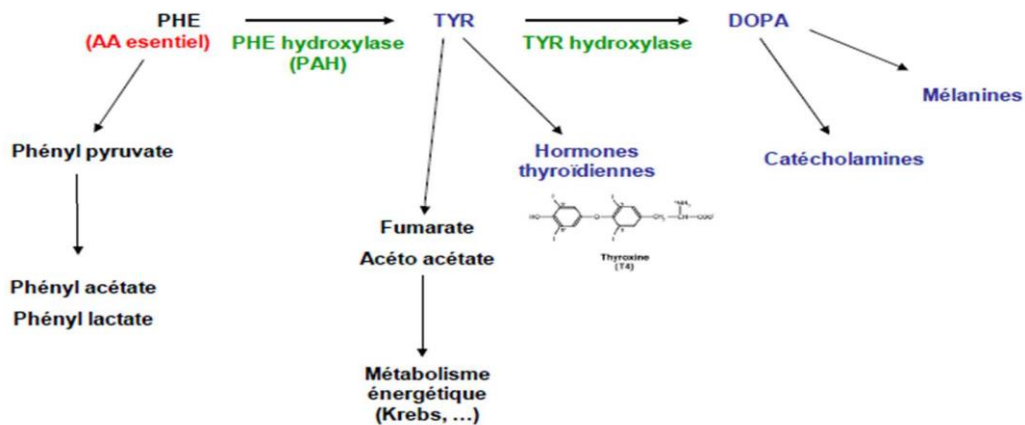
# DÉFAUTS DE LA RÉGULATION PAR DÉFICITS ENZYMATIQUE

## Déficits enzymatique et métabolique

### Déficit en Phénylalanine hydroxylase (PAH)

Déficit en PHA: **Phénylcétonurie (PCU)**, de la famille des hyperphénylalaninémies, maladie génétique à transmission autosomique récessive, avec une incidence : 1/15 000

Rappel: Voies métaboliques de la Phénylalanine



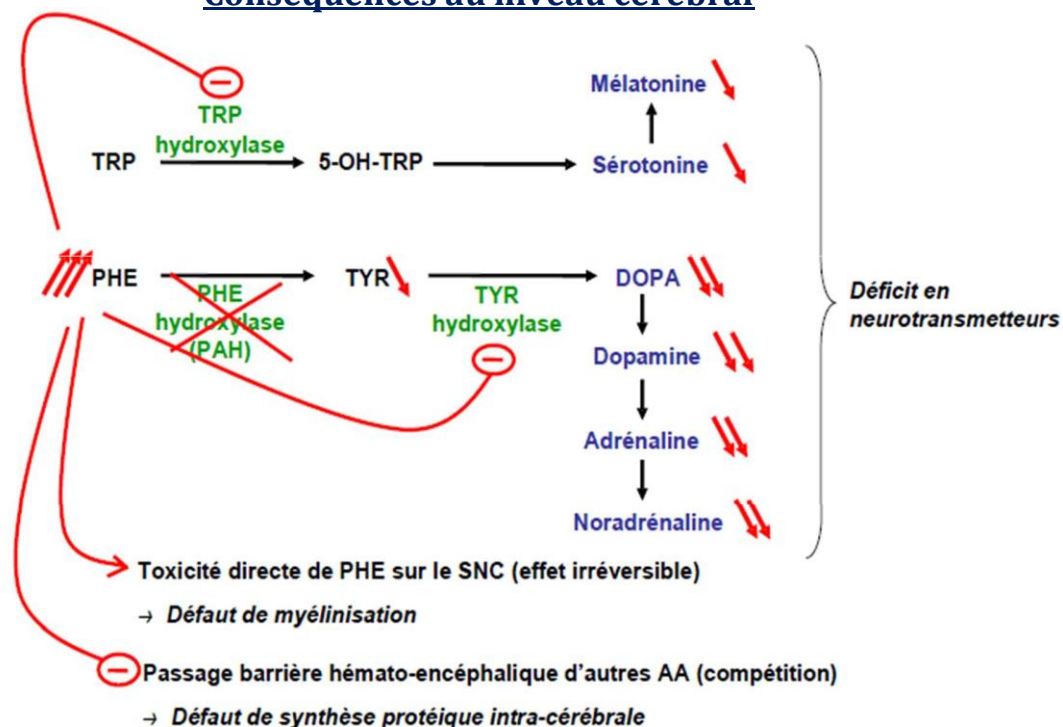
89

# DÉFAUTS DE LA RÉGULATION PAR DÉFICITS ENZYMATIQUE

## Déficits enzymatique et métabolique

### Déficit en Phénylalanine hydroxylase (PAH)

#### Conséquences au niveau cérébral



90

## Déficit enzymatique et métabolique

### Déficit en Phénylalanine hydroxylase (PAH)

#### Tableau clinique:

1. Atteintes Neurologiques sévères
  1. Retard mental sévère irréversible
  2. Troubles du comportement, psychoses, épilepsie, hyperactivité, schizophrénie, comportement autistique...
1. Troubles des phanères:  
Hypopigmentation globale (peau pâle, cheveux blonds, yeux clairs)
2. Odeur «des souris»
3. Espérance de vie courte (~20-30 ans)

**Dépistage:** dosage sanguin de la PheN < 3mg/100ml

**Traitement:** (pas de médicament!)

1. Mise en place dès le diagnostic (premiers jours de vie) et pendant 8-10 ans (voire à vie)
2. Régime restrictif pauvre en Phe (pas de viande, lait, oeufs, riz...)

