

## ASPECTS BIOCHIMIQUES DU METABOLISME

(P. Schneider)

### PLAN DU COURS

### PAGES

|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| Quelques livres de biochimie                                      | 1     |
| Principaux groupes fonctionnels et liaisons utilisés en biochimie | 1 - 2 |

### **I. INTRODUCTION**

|                                                                       |       |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|
| A. Définition de la biochimie métabolique                             | 2 - 3 |
| B. Cycles du carbone et de l'azote ; flux d'énergie                   | 3     |
| C. Vue générale du métabolisme (organismes hétérotrophes)             | 4     |
| D. Organisation des voies anaboliques et cataboliques dans la cellule | 5     |
| E. Vitamines et coenzymes                                             | 6 - 7 |
| F. Eléments de bioénergétique                                         | 7 - 9 |
| G. Liaisons « riches en énergie » (« à haute énergie »)               | 10    |

### **II. LA PRODUCTION DE L'ENERGIE METABOLIQUE**

|                                                                                         |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| A. Introduction : vue générale de la production d'énergie par la respiration cellulaire | 11      |
| B. Le cycle de Krebs (cycle citrique, cycle des acides tricarboxyliques)                |         |
| 1. Les étapes du cycle de Krebs                                                         | 12      |
| 2. Bilans chimique et énergétique, régulation et rôles annexes du cycle de Krebs        | 13      |
| C. La phosphorylation oxydative                                                         |         |
| 1. Modes de formation de l'ATP                                                          | 14      |
| 2. Structure de la mitochondrie                                                         | 14      |
| 3. Les composants du système transmetteur d'électrons                                   | 14      |
| 4. La séquence des réactions dans le système transmetteur d'électrons                   | 15 - 16 |
| 5. Potentiel rédox et relation avec l'énergie libre                                     | 17      |
| 6. Mécanisme de la formation d'ATP                                                      | 18      |
| 7. Bilan énergétique et chimique de la phosphorylation oxydative                        | 19      |
| 8. Inhibiteurs du flux d'électrons et de la formation d'ATP                             | 19      |

### **III. METABOLISME DES GLUCIDES**

|                                                               |         |
|---------------------------------------------------------------|---------|
| A. Introduction :                                             |         |
| 1. Vue générale du métabolisme des glucides                   | 20      |
| 2. Structure des glucides                                     | 21      |
| 3. Digestion des glucides                                     | 21 - 22 |
| B. La glycolyse (et la décarboxylation oxydative du pyruvate) |         |
| 1. Rôle de la glycolyse                                       | 23      |
| 2. Réactions de la glycolyse                                  | 22 - 24 |
| 3. Bilan énergétique de la glycolyse en conditions anaérobies | 24      |
| 4. Métabolisme du fructose et du galactose                    | 24 - 25 |

|                                                                            |         |
|----------------------------------------------------------------------------|---------|
| 5. La décarboxylation oxydative du pyruvate                                | 25 - 26 |
| 6. Bilan énergétique de la dégradation du glucose                          | 26      |
| 7. Métabolisme de l'éthanol                                                | 26      |
| C. La gluconéogenèse (GNG)                                                 |         |
| 1. Rôle de la GNG ; sources de carbone pour la GNG                         | 28      |
| 2. Mécanismes de la GNG                                                    | 27 - 28 |
| 3. Bilan énergétique de la GNG                                             | 28 - 29 |
| D. La voie des pentoses phosphates ("shunt des pentoses", HMPS)            |         |
| 1. Rôle du shunt des pentoses                                              | 29      |
| 2. Vue générale et bilan chimique                                          | 29 - 30 |
| 3. Rôles particuliers du $\text{NADPH}_2$ formé dans le shunt des pentoses | 30      |
| E. Le métabolisme du glycogène                                             |         |
| 1. Nature et rôle du glycogène                                             | 31      |
| 2. Mécanismes généraux de dégradation et de synthèse                       | 31 - 32 |
| F. Régulation du métabolisme des glucides                                  |         |
| 1. Vue générale et rôle des protéines G                                    | 32 - 35 |
| 2. Régulation de la glycolyse et de la gluconéogenèse                      | 35 - 36 |
| 3. Régulation du métabolisme du glycogène                                  | 37      |

---

#### **IV. METABOLISME DES LIPIDES**

|                                                                                                       |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| A. Introduction                                                                                       |         |
| 1. Constituants des lipides                                                                           | 38      |
| 2. Types de lipides                                                                                   | 38 - 39 |
| B. La dégradation des acides gras (AG)                                                                |         |
| 1. Principe de la dégradation                                                                         | 42      |
| 2. L'activation des acides gras. Rôle de la carnitine. Rôle de la pyrophosphatase                     | 39 - 40 |
| 3. Dégradation des acides gras pairs par la $\beta$ -oxydation                                        | 41 - 42 |
| 4. Bilan énergétique de la dégradation d'un acide gras pair                                           | 42      |
| 5. Dégradation des acides gras impairs, insaturés et branchés                                         | 42 - 43 |
| 6. Formation et utilisation des corps cétoniques                                                      | 43 - 44 |
| C. La synthèse des acides gras                                                                        |         |
| 1. Réaction de la synthèse des acides gras. Différences d'avec la dégradation                         | 44 - 45 |
| 2. Origine de l'acétyl-CoA extramitochondrial                                                         | 45      |
| 3. Elongation et dessaturation des acides gras                                                        | 46      |
| 4. Les sources de $\text{NADPH}_2$ pour la biosynthèse des acides gras                                | 46      |
| 5. Mécanismes de régulation et interaction entre le métabolisme des glucides et celui des acides gras | 46 - 49 |
| D. Synthèse et dégradation des lipides                                                                |         |
| 1. Synthèse des triglycérides et des phosphoglycérides                                                | 49 - 51 |
| 2. Dégradation des triglycérides et des phosphoglycérides                                             | 51      |
| 3. Synthèse et dégradation des sphingolipides                                                         | 51 - 53 |
| E. Prostaglandines et composés apparentés                                                             |         |
| 1. Structure et classification                                                                        | 54      |
| 2. Synthèse des prostaglandines et composés apparentés                                                | 54 - 55 |
| 3. Remarques sur les fonctions des prostaglandines                                                    | 55      |

|                                                                          |         |
|--------------------------------------------------------------------------|---------|
| F. Métabolisme du cholestérol                                            |         |
| 1. L'isoprène et les composés isoprénoïdes                               | 56      |
| 2. Biosynthèse du cholestérol                                            | 57      |
| 3. Esterification du cholestérol                                         | 58      |
| 4. Formation des acides biliaires                                        | 58 - 59 |
| 5. Cholestérol et athérosclérose                                         | 59      |
| G. Homéostasie des lipides                                               |         |
| 1. Structure des lipoprotéines                                           | 59 - 60 |
| 2. Synthèse des lipoprotéines                                            | 61      |
| 3. Circulation des lipides entre l'intestin, le foie et le tissu adipeux | 62 - 64 |

## **V. METABOLISME DES PRODUITS AZOTES**

|                                                                                                                              |         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| A. Métabolisme et transformations des unités monocarbonées;<br>l'acide folique et ses antagonistes; la S-adénosyl méthionine | 65 - 66 |
| B. Métabolisme des acides aminés                                                                                             |         |
| 1. Vue générale. Rôle du muscle, du foie et du rein dans la dégradation des acides aminés                                    | 67 - 68 |
| 2. Transaminations, désaminations, formation de l'ion ammonium                                                               | 68      |
| 3. Synthèse de l'urée. Bilan chimique et énergétique                                                                         | 68 - 69 |
| 4. Devenir de la chaîne carbonée des acides aminés                                                                           | 70      |
| 5. Synthèse et catabolisme des amines                                                                                        | 70 - 72 |
| 6. Les voies principales de synthèse des acides aminés non essentiels                                                        | 72 - 74 |
| C. Métabolisme de l'hème                                                                                                     | 74      |
| D. Métabolisme des bases puriques et pyrimidiques                                                                            |         |
| 1. Rappel de nomenclature et vue générale                                                                                    | 74 - 76 |
| 2. Biosynthèse et dégradation des bases puriques                                                                             | 76 - 77 |
| 3. Biosynthèse et dégradation des bases pyrimidiques                                                                         | 77      |

## **VI. INTEGRATION DES VOIES METABOLIQUES**

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| A. Flux métaboliques à l'état nourri et à l'état dénutri | 78 |
|----------------------------------------------------------|----|

## **ANNEXES**

|                                                    |       |
|----------------------------------------------------|-------|
| 1. Coenzymes vitaminiques                          | A - C |
| 2. Exemple du rôle chimique de quelques vitamines. | D - E |

## **Suppléments**

- Des suppléments concernant la bioénergétique, le système transmetteur d'électrons, les monosaccharides, le shunt des pentoses, l'acide folique, l'hème et les bases sont regroupés dans un document disponible sur MyUNIL.
- Ces suppléments ne sont pas matière à l'examen.

## **Objectifs d'apprentissage**

### **Thermodynamique**

- Comprendre la notion d'échanges d'énergie («*variation d'énergie libre*») associée aux différents processus métaboliques, la notion d'énergie de liaison, la nature des «liaisons riches en énergie».
- Comprendre le rôle des enzymes, des coenzymes vitaminiques, de l'organisation des voies anaboliques et cataboliques dans la cellule.

### **Respiration cellulaire**

- Décrire et expliquer les mécanismes principaux de production d'énergie métabolique.
- Décrire la structure d'une mitochondrie et expliquer la nature des réactions qui s'y produisent (dégradation de l'acétyl-CoA dans le cycle des acides tricarboxyliques, chaîne respiratoire).
- Décrire les principaux modes de formation de l'ATP.

### **Métabolisme des glucides**

- Décrire les voies principales du métabolisme glucidique (glycolyse, gluconéogenèse, «shunt des pentoses», synthèse et dégradation du glycogène) et leur régulation.
- Connaître les rôles de ces voies métaboliques.

### **Métabolisme des lipides**

- Expliquer le rôle des lipides comme réserve d'énergie.
- Décrire les voies principales de synthèse et dégradation des acides gras, des triglycérides, des phosphoglycérides, des sphingolipides et du cholestérol.
- Décrire les étapes principales de la synthèse des prostaglandines ; connaître leurs inhibiteurs.
- Expliquer les interactions entre le métabolisme des lipides et celui des glucides ; décrire le rôle des principaux organes dans le métabolisme lipidique, et la nature des interactions entre ces organes.

### **Métabolisme des protéines et des acides nucléiques**

- Connaître les molécules impliquées dans le transfert de groupes monocarbonés.
- Expliquer les mécanismes de dégradation des acides aminés, de synthèse des amines, et de production de l'urée.
- Connaître les bases de la synthèse des acides aminés non essentiels.
- Décrire les mécanismes principaux de synthèse et de dégradation des bases puriques et pyrimidiques.

---

Note: la matière à connaître pour l'examen est détaillée dans les rubriques "*Examen*" disséminées dans le support de cours. Les questions d'examen seront préparées selon ces indications.

Pour les étudiants visant la passerelle vers les études de médecine, il est entendu qu'ils disposent de bonnes bases de métabolisme. La matière pouvant être contrôlée à l'examen d'admission est surlignée en jaune (voir pages 4, 11, 20, 47, 48, 62, 67 et 68). Le reste du fascicule sert de référence, et le cas échéant permettra de placer les schémas de base dans un contexte plus détaillé pour les étudiants qui n'aurait pas étudié le métabolisme.

---

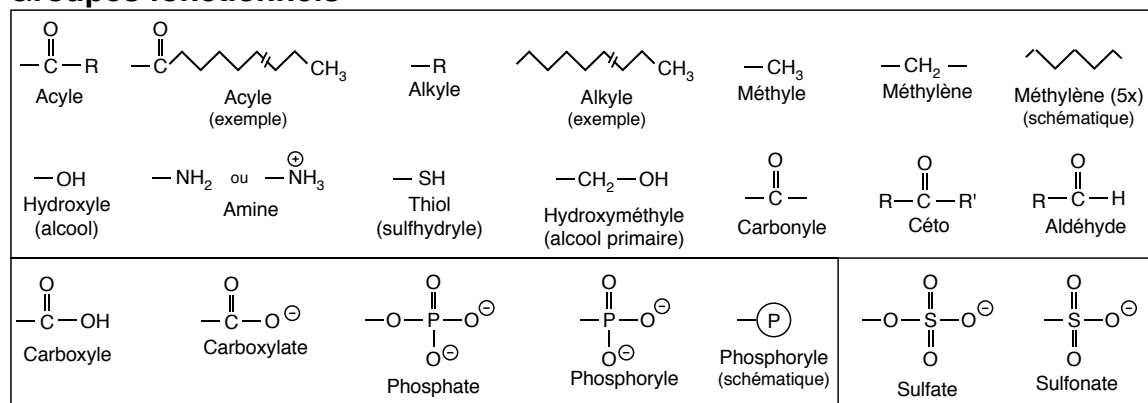
## QUELQUES LIVRES DE BIOCHIMIE

Les aspects de base du métabolisme sont décrits dans tous les livres de biochimie. Je recommande le Devlin qui contient de nombreuses corrélations cliniques, mais d'autres manuels font aussi l'affaire.

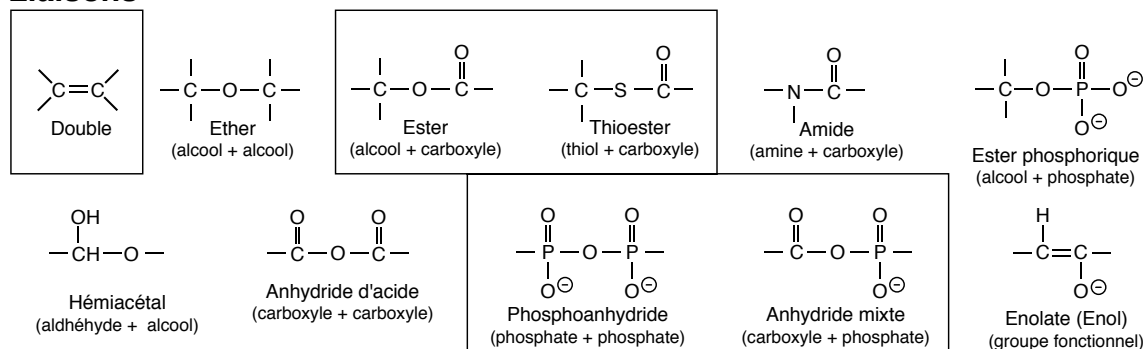
1. Devlin T.M, "BIOCHEMISTRY" (2010) John Wiley & Sons, Inc.
2. Garrett R.H. & Grisham C.M. "BIOCHIMIE" (2000) De Boeck Université, Paris, Bruxelles.
3. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A. & Rodwell V.W. "HARPER'S BIOCHEMISTRY" (2009), Appleton & Lange, Stamford, CT.
4. Lehninger A.E., Nelson D.L., Cox M.M. "PRINCIPLES OF BIOCHEMISTRY" (2008), W .H. Freeman.
5. Mathews C.K. & Van Holde K.E. "BIOCHEMISTRY" (1999) The Benjamin Cummings Publishing Company, Inc. (California).
6. Berg J.M., Tymoczko J.L., & Stryer L. "BIOCHEMISTRY" (2006) Freeman & Company, New York.
7. Horton H.R. et al. "PRINCIPLES OF BIOCHEMISTRY" (2005) Prentice-Hall International, Inc.
8. Voet D. & Voet J.G. "BIOCHEMISTRY" (2004) John Wiley & Sons, Inc.

## PRINCIPAUX GROUPES FONCTIONNELS ET LIAISONS UTILISES EN BIOCHIMIE

### Groupes fonctionnels

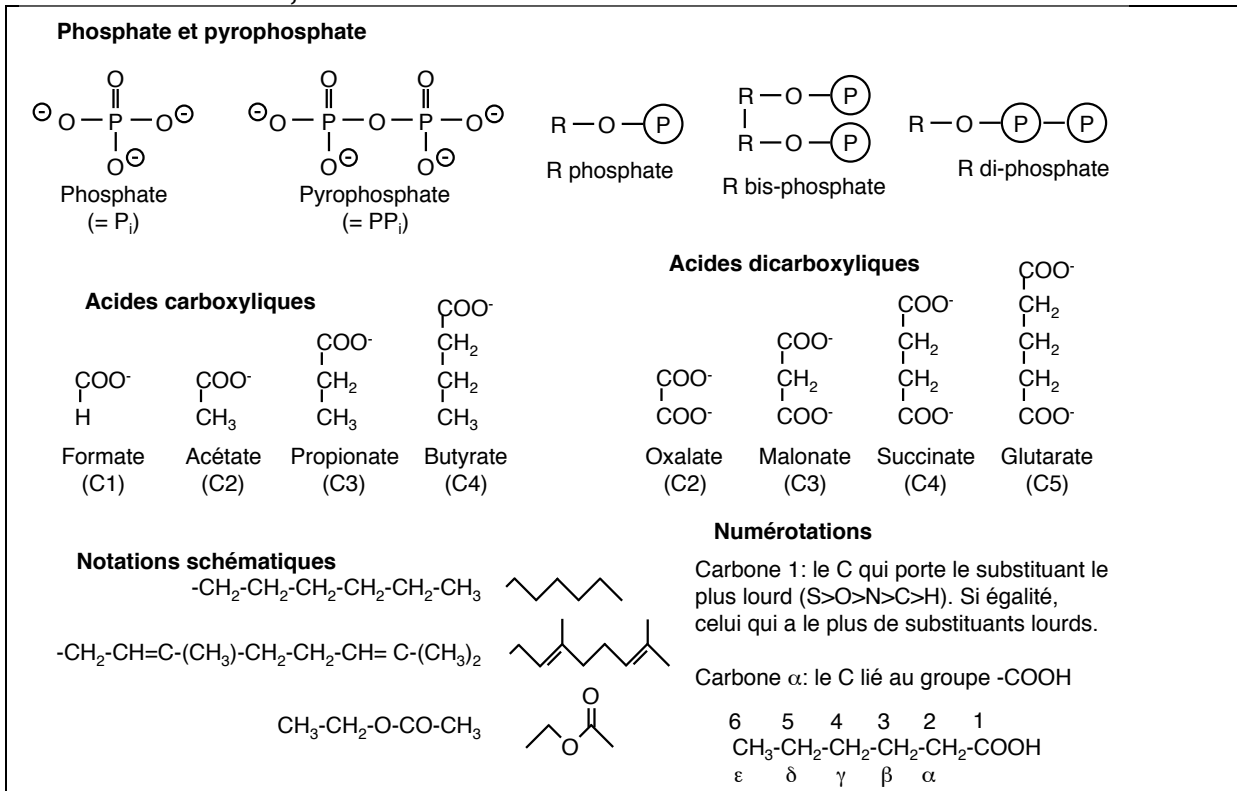


### Liaisons



Principaux groupes fonctionnels chimiques et liaisons présents dans les biomolécules. Les plus utiles pour le cours sont encadrés.

## Autres molécules, conventions et nomenclature utiles



Un acide se nomme "acide xxx-ique" (ex: acide acétique) s'il est protonné et "xxx-ate" (ex: acétate) s'il est déprotonné. A pH7 les bases sont protonnées et les acides déprotonnés, mais nous nommerons et dessinerons indifféremment les deux formes. Par exemple, en dessinant les formes neutres des acides (ex: -COOH) et des bases (ex: -NH<sub>2</sub>), il est plus aisé d'identifier certaines réactions d'oxydo-réduction.

### I.A DEFINITION DE LA BIOCHIMIE METABOLIQUE

**On désigne sous le terme de métabolisme l'ensemble des transformations que la matière vivante fait subir aux molécules qui la composent.**

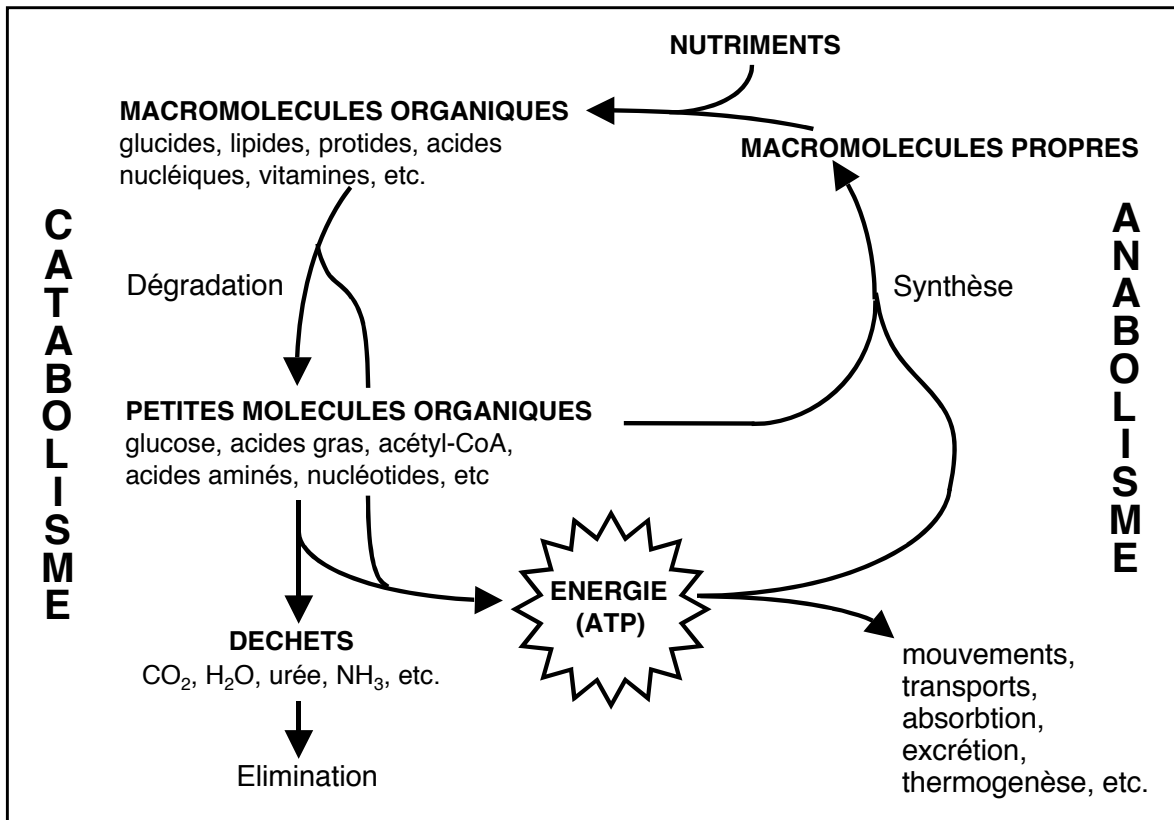
Le métabolisme intermédiaire est la partie essentielle du métabolisme qui comprend les réactions indispensables au maintien de la vie. On y distingue les processus cataboliques (processus de dégradation) et les processus anaboliques (processus de synthèse). Les réactions du métabolisme intermédiaire sont communes (à quelques différences près) à tous les êtres vivants, des bactéries à l'homme.

De manière générale, **les processus cataboliques :**

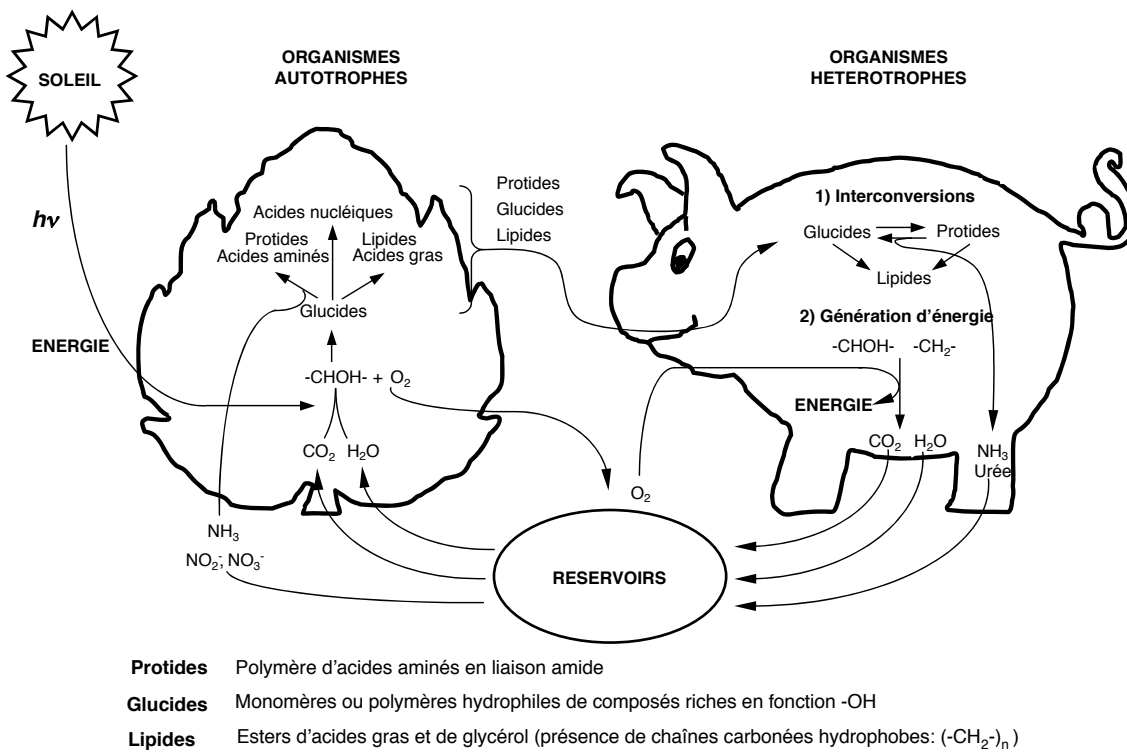
**(a) permettent la dégradation de diverses molécules organiques**, provenant de l'alimentation ou de la synthèse endogène, en composés plus simples. Ces nouvelles molécules peuvent servir de précurseurs pour la synthèse de nos propres constituants (glucides, lipides, protides, ...) ou être dégradées en produits plus petits encore qui seront éliminés de l'organisme.

**(b) libèrent de l'énergie**, qui apparaît principalement sous la forme d'ATP (adénosine triphosphate). Cette énergie est utilisée pour les diverses activités vitales, y compris les processus anaboliques de biosynthèse moléculaire.

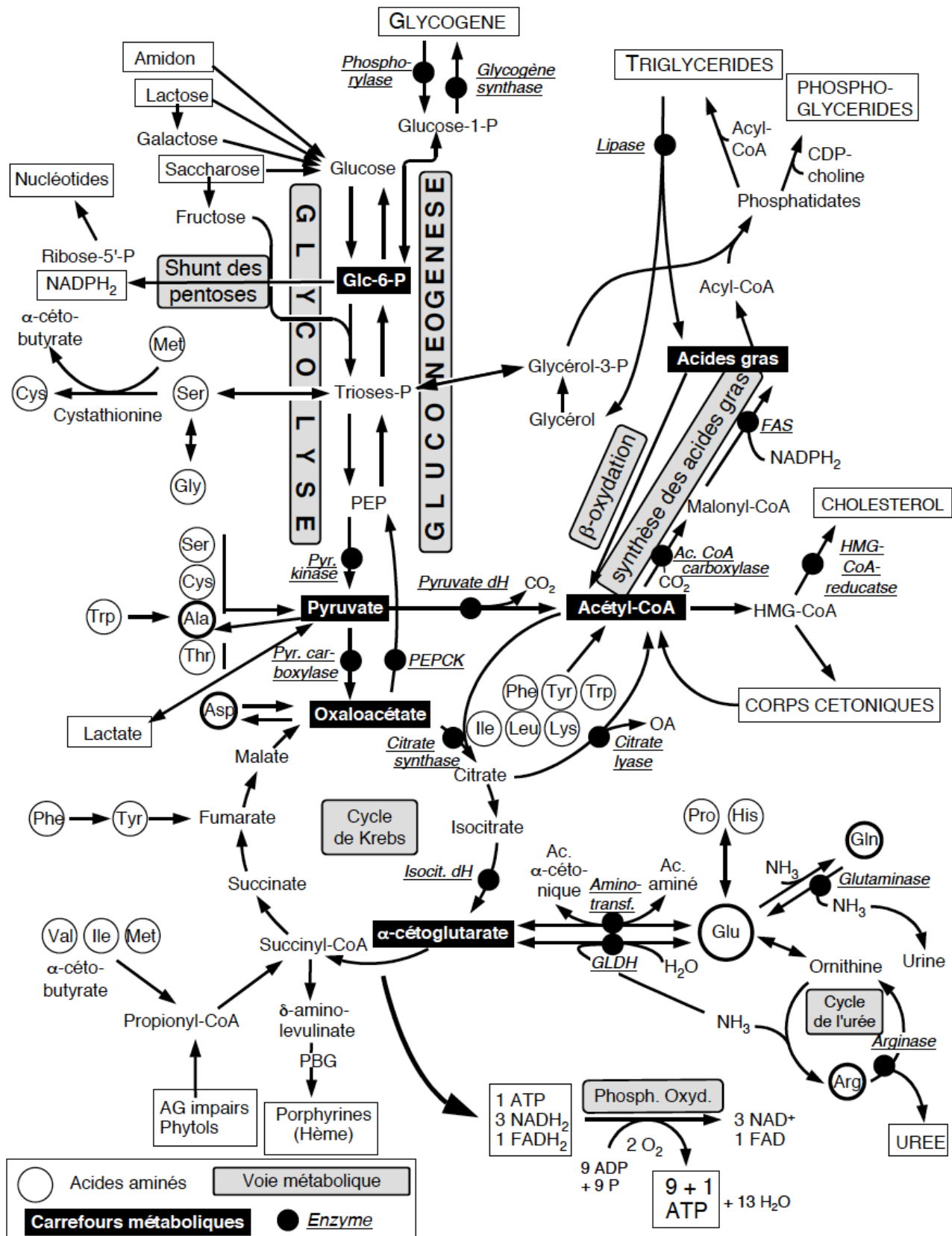
Inversement, les **processus anaboliques** permettent des **biosynthèses moléculaires** et **consomment de l'énergie**.



## I.B CYCLES DU CARBONE ET DE L'AZOTE; FLUX D'ENERGIE

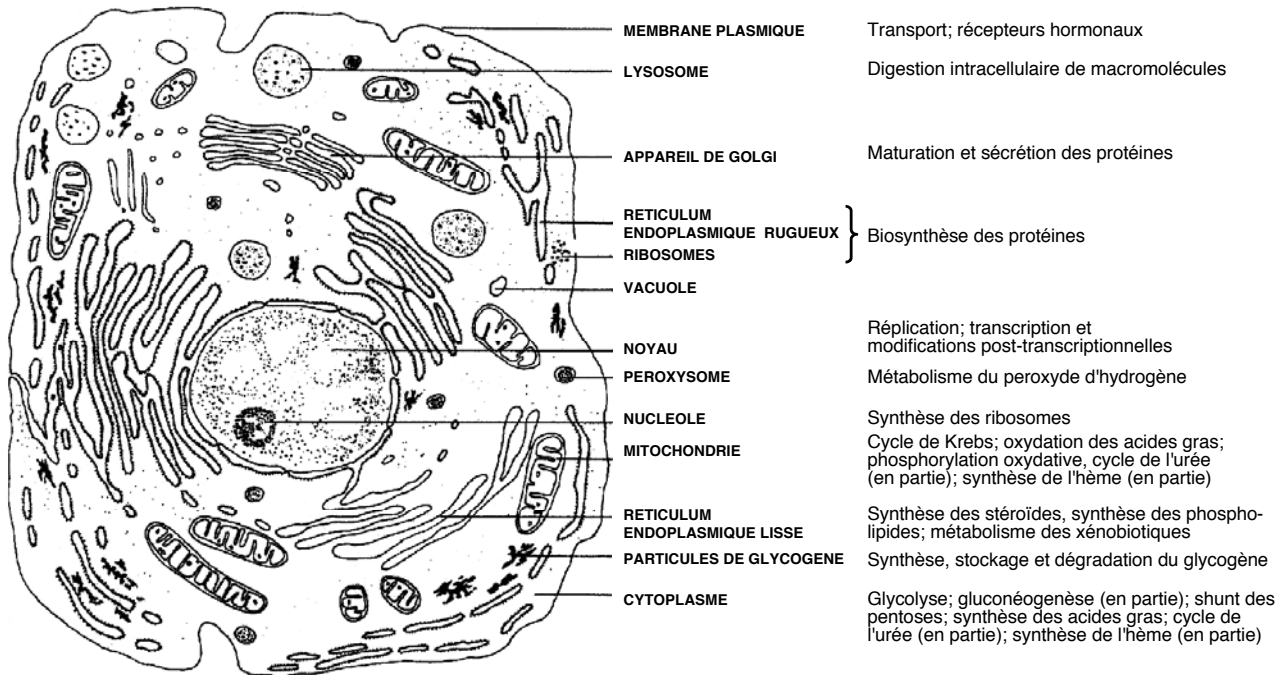


## I.C VUE GENERALE DU METABOLISME (organismes hétérotrophes)



**Examen:** Savoir placer les différentes voies métaboliques (en grisé) les unes par rapport aux autres, connaître leurs substrats et leurs produits (rectangles blancs), connaître les métabolites clés (en noir) et leurs relations avec les voies métaboliques, comprendre le rôle des enzymes clés (points noirs). Pour les acides aminés (ronds blancs), se limiter à Ala, Asp, Glu, Gln et Arg.

## I.D ORGANISATION DES VOIES ANABOLIQUES ET CATABOLIQUES DANS LA CELLULE



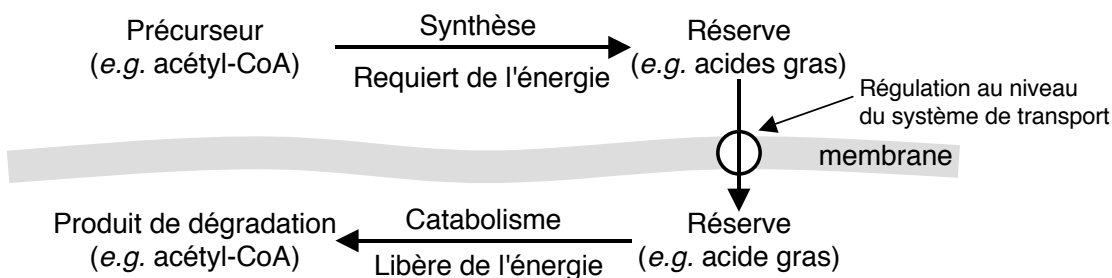
Fonctions biochimiques des différents compartiments subcellulaires d'une cellule eucaryote typique

*Examen: la glycolyse, la gluconéogenèse et la synthèse des acides gras se passent dans le cytosol, l'oxydation des acides gras, le cycle de Krebs, la phosphorylation oxydative dans la mitochondrie.*

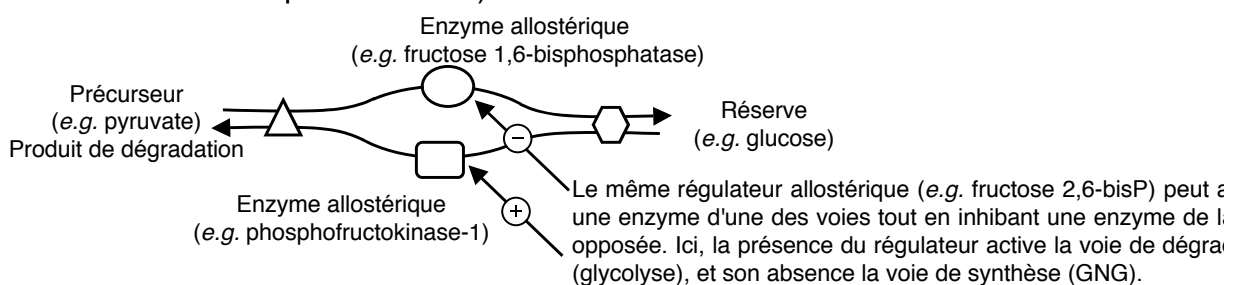
Les voies anaboliques et cataboliques sont régulées en fonction des besoins de la cellule (e.g. la dégradation de substrats est activée si la cellule a besoin d'énergie, alors qu'un excès d'énergie stimule la synthèse de réserves). Sans régulation, la dégradation des réserves se produirait au fur et à mesure de leur constitution ("cycle futile").

Deux possibilités existent pour contrôler séparément voies anaboliques et cataboliques:

1) Les deux voies fonctionnent dans des compartiments cellulaires différents. La régulation s'exerce surtout au niveau du transport d'un compartiment à l'autre.



2) Les voies de synthèse et de dégradation coexistent dans le même compartiment cellulaire, mais les enzymes catalysant ces réactions sont contrôlées individuellement, souvent par des régulateurs allostériques (métabolite qui modifie l'activité d'une enzyme en se liant ailleurs qu'au site actif).



*Examen: connaître le principe d'action des effecteurs allostériques.*

## I.E VITAMINES ET COENZYMES

## Vitamines liposolubles

|   |                      |                                                                      |
|---|----------------------|----------------------------------------------------------------------|
| A | Rétinol, -al         | Antioxydant, vision                                                  |
| D | Cholécalciférol      | Métabolisme du calcium, minéralisation de l'os                       |
| E | $\alpha$ -Tocophérol | Antioxydant                                                          |
| K | Ménaquinone          | Activation de facteurs de la coagulation par $\gamma$ -carboxylation |

## Vitamines hydrosolubles (structures: voir l'annexe à la fin du fascicule).

| <u>Vitamine</u> | <u>Nom</u>                                                                                                                                                           | <u>Cofacteur</u>                                                                                           |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B1              | Thiamine                                                                                                                                                             | Thiamine pyrophosphate (TPP)                                                                               |
| Enzymes :       | Pyruvate DH (décarboxylation oxydative du pyruvate), $\alpha$ -cétoglutarate-DH (cycle de Krebs), trans-cétolase (shunt des pentoses).                               |                                                                                                            |
| Remarque :      | Une déficience en Vit. B1 conduit au béri-béri.                                                                                                                      |                                                                                                            |
| B2              | Riboflavine                                                                                                                                                          | Flavine adénine dinucléotide (FAD, FADH <sub>2</sub> )<br>Flavine mononucléotide (FMN, FMNH <sub>2</sub> ) |
| Enzymes :       | Succinate DH (Cycle de Krebs), pyruvate DH, Complexe II (système transmetteur d'électrons), acyl-CoA DH ( $\beta$ -oxydation), etc...                                |                                                                                                            |
| B6              | Pyridoxine                                                                                                                                                           | Phosphate de pyridoxal                                                                                     |
| Enzymes :       | Transaminases, décarboxylases, ALA-synthase (synthèse de l'hème), glycogène phosphorylase.                                                                           |                                                                                                            |
| Remarque :      | LA vitamine du métabolisme des acides aminés.                                                                                                                        |                                                                                                            |
| B12             | Cobalamine                                                                                                                                                           |                                                                                                            |
| Enzymes :       | MMCoA-mutase (métabolisme AG impairs), méthyl-transférase (groupes monocarbonés).                                                                                    |                                                                                                            |
| Remarque :      | Impliquée indirectement dans les mécanismes de synthèse des bases puriques; une déficience en Vit. B12 conduit à l'anémie pernicieuse (mégaloblastique, de Biermer). |                                                                                                            |

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Acide pantothénique | Coenzyme A                                                       |
| Enzymes :           | > 70 enzymes (métabolisme des glucides, lipides, acides aminés). |

|            |                                                                              |
|------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Biotine    | Biotine                                                                      |
| Enzymes :  | Pyruvate carboxylase, acétyl-CoA carboxylase, propionyl-CoA carboxylase, ... |
| Remarque : | LA vitamine des carboxylations (la réaction requiert aussi de l'ATP).        |

|               |                                                                                                                                                 |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acide folique | Tétrahydrofolate (FH <sub>4</sub> )                                                                                                             |
| Enzymes :     | Enzymes du métabolisme des groupements mono-carbonés.                                                                                           |
| Remarque :    | Une déficience en folate conduit à une anémie mégaloblastique chez l'adulte et à des malformations du tube neural chez le fœtus (spina bifida). |

|            |                                                                                   |                                                                                                                                                 |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PP         | Niacine                                                                           | Nicotinamide adénine dinucléotide (NAD <sup>+</sup> , NADH+H <sup>+</sup> )<br>Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP <sup>+</sup> ) |
| Enzymes :  | Très nombreuses déshydrogénases (NAD). Synthèses réductrices (NADP).              |                                                                                                                                                 |
| Remarque : | Une déficience en niacine conduit à la pellagre (dermatites, diarrhées, démence). |                                                                                                                                                 |

|              |                                          |
|--------------|------------------------------------------|
| Ac. lipoïque | Ac. lipoïque                             |
| Enzymes :    | Pyruvate DH, $\alpha$ -cétoglutarate-DH. |

|            |                                                                                                     |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C          | Acide ascorbique                                                                                    |
| Enzymes :  | Oxydases à fonction mixte (synthèse OH-Pro, carnitine, nor-adrénaline, ...).                        |
| Remarque : | Une déficience en Vit C entraîne une fragilité capillaire (et le scorbut si la carence est sévère). |

*Examen: Les vitamines sont ou font partie des co-facteurs enzymatiques nécessaires à l'activité d'enzymes. 3 enzymes utilisent B1 : PDH et  $\alpha$ CGDH (métabolisme énergétique) et transcétolase (shunt des pentoses); B2 dans le FAD; B6 pour le métabolisme des acides aminés; B12 : métabolisme du propionyl-CoA et passage du méthyl du FH<sub>4</sub> à Met; acide pantothénique dans la CoA; biotine pour les carboxylations (requiert de l'ATP); acide folique pour les groupes mono-carbonés, PP dans le NAD et le NADP. NAD et FAD servent à la production d'énergie en général, NADP aux synthèses. Déficiences en B1, B12, folate, PP donnent respectivement le béri-béri, de l'anémie, de l'anémie et la pellagre.*

**Vitamine:** composé organique nécessaire en petite quantité au bon fonctionnement de l'organisme et dont tout ou partie doit provenir de l'alimentation.

**Cofacteur:** composé organique non-protéinique nécessaire à l'activité d'une enzyme. Un cofacteur revient toujours à son état initial.

**Coenzyme:** classe de cofacteurs transportant des groupes chimiques entre enzymes. Ce sont des co-substrats, liés à l'enzyme seulement de façon transitoire.

**Groupe prosthétique:** classe de cofacteurs liés de façon covalente à une enzyme et participant à la catalyse de la réaction.

**Cofacteurs/coenzymes vitaminiques/non-vitaminiques:** cofacteurs/coenzymes contenant (e.g. acide folique, coenzyme A,  $\text{NAD}^+$ , FAD) ou non (e.g. hème, ATP, coenzyme Q,  $\text{BH}_4$ ) une vitamine dans leur structure.

**$\text{FADH}_2$  et  $\text{NADH} + \text{H}^+$ :** FAD et  $\text{NAD}^+$  sont des transporteurs d'hydrogène. Un atome d'hydrogène (H) est formé d'un proton ( $\text{H}^+$ ) et d'un électron ( $\text{e}^-$ ).

FAD accepte réellement 2 H pour donner  $\text{FADH}_2$ .

$\text{NAD}^+$  accepte 1 H et 2  $\text{e}^-$  pour donner NADH. Comme on part généralement de 2 H, il reste un  $\text{H}^+$ , d'où la notation  $\text{NADH} + \text{H}^+$  pour la forme réduite. Par commodité, on écrit cependant souvent  $\text{NADH}_2$ .

*Examen: savoir reconnaître une oxydation (perte d'électron. Cas particulier : perte d'hydrogène) et une réduction (gain d'électrons). La perte d'un proton n'est pas une oxydation, c'est de l'acidité.*

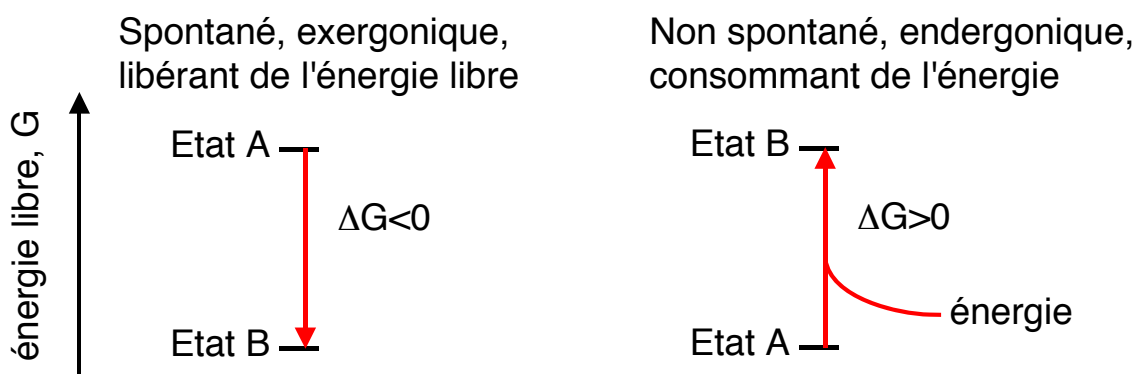
**HS-CoA:** La coenzyme A fonctionne comme transporteur d'acyle. L'acyle est porté par une fonction sulfhydryle (-SH) que l'on met en évidence dans l'abréviation (HS-CoA ou CoA-SH). CoA symbolise tout le reste de cette molécule relativement complexe.

## I.F ELEMENTS DE BIOENERGETIQUE

La direction des réactions chimiques, en particulier les réactions du métabolisme, est dictée par la variation d'énergie libre,  $\Delta G$ .

$\Delta G$  est exprimé en calories ou en Joules ( $1 \text{ cal} = 4.184 \text{ J}$ ).

**$\Delta G$ :** Il s'agit de la fraction de l'énergie totale d'un système que celui-ci échange avec son environnement au cours d'une transformation à température et à pression constantes, et qui est disponible pour effectuer un travail.



*Examen: connaître les termes exergonique et endergonique.  $\Delta G < 0$  est spontané, exergonique.*

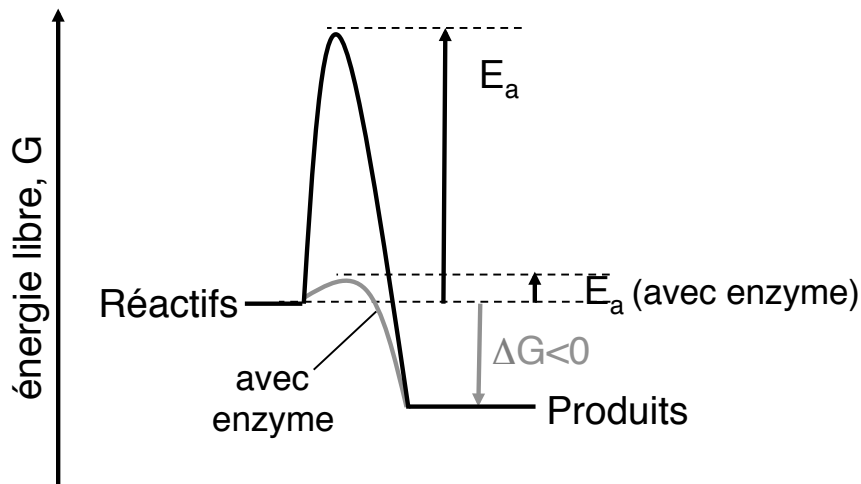
Si  $\Delta G$  est négatif ( $\Delta G < 0$ ), la réaction libère de l'énergie et peut avoir lieu dans le sens indiqué. La réaction est **exergonique**.

Si  $\Delta G$  est positif ( $\Delta G > 0$ ), la réaction n'a pas lieu dans le sens indiqué. Elle est **endergonique** (du grec "ergon", le travail).  $\Delta G$  prédit si la réaction est possible, sans renseigner sur la vitesse de la réaction. La vitesse dépend de l'énergie d'activation,  $E_a$ , qui est l'énergie à investir pour passer des réactifs à l'état de transition. L'état de transition représente le "col énergétique" qu'il faut passer pour obtenir les produits.

Si  $E_a$  est faible, la réaction sera rapide (pour autant que  $\Delta G < 0$ ).

Si  $E_a$  est élevé, la réaction n'aura pas lieu (quel que soit  $\Delta G$ ).

Un catalyseur (par exemple une enzyme) augmente la vitesse de réaction en abaissant  $E_a$  (état de transition favorisé et stabilisé, chemin réactionnel plus favorable). Le catalyseur n'influence ni  $\Delta G$  ni le sens de la réaction.



$\Delta G$  détermine le sens de la réaction, et  $E_a$  sa vitesse.

*Examen:  $\Delta G < 0$  détermine si la réaction est possible.  $\Delta G$  n'est pas influençable par une enzyme.  $E_a$  détermine la vitesse à laquelle se passe une réaction exergonique ( $E_a$  est abaissé par une enzyme).*

$\Delta G$  est fonction de trois facteurs: la nature chimique et énergétique de la réaction (caractérisée par la valeur  $\Delta G^\circ$ ), la température, et le quotient réactionnel (qui prend en compte les concentrations de tous les partenaires de la réaction).

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln[Q_{\text{réactionnel}}]$$

T = température absolue (en °K)

R = constante des gaz parfaits ( $1.987 \text{ cal mol}^{-1} \text{ }^\circ\text{K}^{-1}$ )

Pour une réaction  $aA + bB \longrightarrow cC + dD$ ,  $Q_{\text{réactionnel}} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$

*Examen: Comprendre que  $\Delta G$  n'est en général pas égal à  $\Delta G^\circ$ . Seul  $\Delta G$  détermine si la réaction est spontanée ou non. Plus les réactifs sont abondants (et les produits peu concentrés), plus la réaction est favorisée (la formule n'est pas à connaître).*

$\Delta G^\circ$  représente la valeur de  $\Delta G$  dans les conditions standard du biochimiste (réactifs et produits à 1 M, saufs les protons qui sont à  $10^{-7}$  M, soit pH7). T = 25°C, p = 1 at.

La valeur absolue de  $\Delta G^\circ$  pour une réaction donnée du métabolisme est comprise entre 0 et 15 kcal/mol. **Attention.** C'est  $\Delta G$  et pas  $\Delta G^\circ$  qui indique le sens de la réaction.

Lorsque les réactifs sont en excès par rapport aux produits ( $Q_{\text{réactionnel}}$  diminue),  $\Delta G$  diminue (la réaction est favorisée).

### Energie libre (G), enthalpie (H), entropie (S).

La relation qui relie ces paramètres a été établie par le physicien américain JW Gibbs (1839 - 1903) (le "G" de  $\Delta G$  est en son honneur):

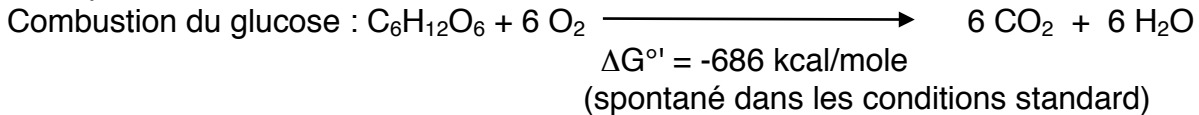
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Il ne s'agit pas de retenir la formule, mais de comprendre qu'une réaction chimique est favorisée si:

a) l'énergie investie pour casser les liaisons chimiques est plus petite que celle qui est récupérée par la formation des nouvelles liaisons. La réaction libère alors de la chaleur, elle est **exothermique**, sa variation d'enthalpie  $\Delta H$  est négative,  **$\Delta H < 0$**

b) l'**homogénéité** du système **augmente**. La variation d'entropie  $\Delta S$  est alors positive,  **$\Delta S > 0$** . L'entropie mesure l'homogénéité, et sa contribution énergétique dépend de la température T.

Exemple:



$$\Delta G^\circ = -686 \text{ kcal/mole}$$

$$\Delta H^\circ = -673 \text{ kcal/mole}$$

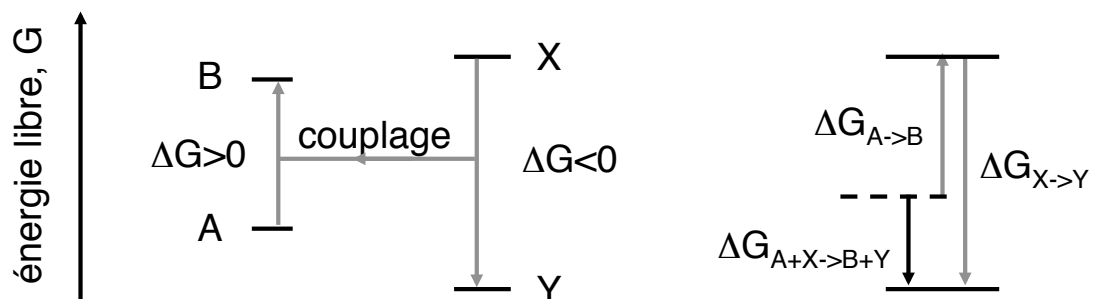
$$\Delta S^\circ = +0.044 \text{ kcal/mole.degré}$$

$$T\Delta S^\circ = 0.044 \text{ kcal/mole.degré} \times 298^\circ\text{K} = +13 \text{ kcal/mole}$$

La combustion du glucose peut se produire spontanément. Elle est exothermique (les liaisons formées sont plus stables que celles du départ), et s'accompagne d'une augmentation d'entropie (car 12 molécules ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) sont produites à partir de 7, dont l'une est très "ordonnée" (le glucose)). La contribution de l'entropie dans les réactions chimiques est en général mineure. Elle devient importante dans des réactions ne faisant pas intervenir de scission de liaisons covalentes (e.g. liaison d'un anticorps à un antigène).

### Réactions couplées

De nombreuses réactions métaboliques qui se produisent dans l'organisme sont caractérisées par un  $\Delta G > 0$ . C'est le cas notamment des voies de synthèse. Ces réactions sont couplées à des réactions ayant un  $\Delta G < 0$ , de manière à ce que l'énergie dégagée par la réaction à  $\Delta G$  négatif puisse entraîner la réaction possédant un  $\Delta G$  positif dans le sens voulu. Le couplage entre les deux réactions exige la formation d'un intermédiaire chimique commun aux deux chaînes réactionnelles.



Couplage entre deux réactions à  $\Delta G > 0$  et  $\Delta G < 0$ . Le  $\Delta G$  de la réaction dans son ensemble est la somme des  $\Delta G$  individuels.

*Examen: la quasi-totalité des réactions de synthèse du métabolisme requiert un couplage avec une réaction exergonique. Le couplage se fait par un intermédiaire réactionnel commun entre les deux réactions (souvent une forme "activée" d'un métabolite).*

Les réactions endergoniques sont souvent couplées à la conversion d'ATP (adénosine triphosphate) en ADP +  $\text{P}_i$  qui libère passablement d'énergie ( $\Delta G^\circ = -7.3 \text{ kcal/mole}$ ).

## I.G LIAISONS "RICHE EN ENERGIE" ("A HAUTE ENERGIE")

Ce terme désigne des liaisons dont l'hydrolyse évolue avec un  $\Delta G^\circ < \text{ou égal à } -7 \text{ kcal/mol}$  environ. On les dénote parfois par un  $\sim$ . Elles s'hydrolysent avec un  $\Delta G$  largement négatif pour un ou deux des motifs suivants:

- la liaison est affaiblie par une tension interne (e.g. deux charges négatives voisines).
- la liaison empêche un composé d'accéder à un état plus stabilisé (en limitant une délocalisation d'électrons ou en empêchant une isomérisation).

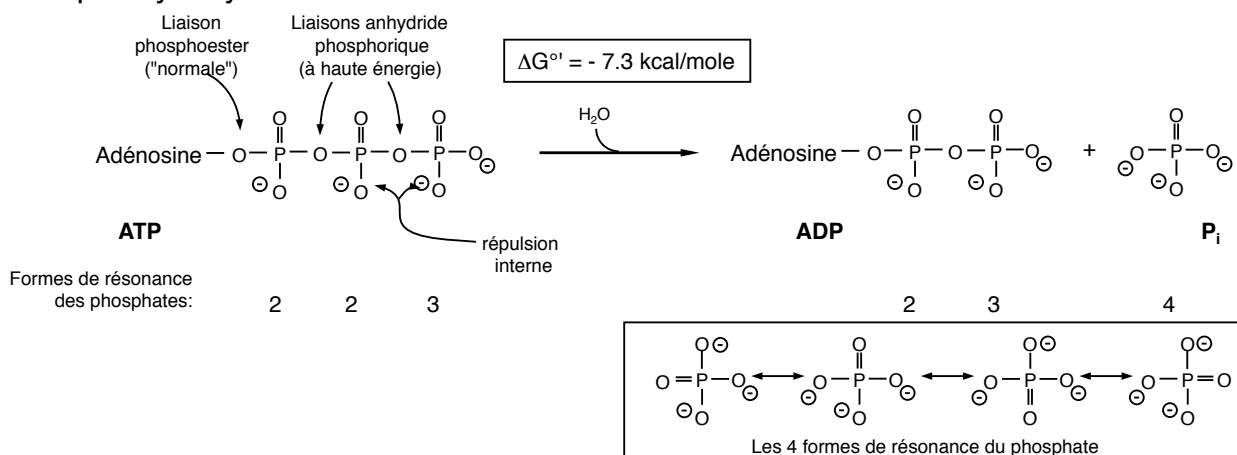
Mécanismes de stabilisation des produits d'hydrolyse de composés à liaisons riches en énergie

| Types de composés                  | Exemple                   | Stabilisation des produits d'hydrolyse |                               |
|------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|
|                                    |                           | Disparition de "tensions internes"     | Isomérisation et/ou résonance |
| 1. Nucléotides di- ou triphosphate | ATP                       | +                                      | +                             |
| 2. Acyl-phosphates                 | 1,3-bisphosphoglycérate   | +                                      | +                             |
| 3. Enol-phosphate                  | Phosphoénolpyruvate (PEP) |                                        | +                             |
| 4. Thioesters                      | Acétyl-CoA                |                                        | +                             |
| 5. Guanidine phosphate             | Phosphocréatine           |                                        | +                             |

*Examen: l'hydrolyse d'une liaison à haute énergie libère plus de 7 kcal/mol (car les produits sont stabilisés). Il y a des liaisons à haute énergie dans le 1,3-BPG et le PEP (glycolyse), dans les anhydres phosphoriques (ATP, etc...) et dans les thioesters (acyl-CoA, acétyl-CoA).*

Il ne faut pas confondre les notions d'énergie de liaison et de liaisons riches en énergie. Les liaisons "riches en énergie" ont une énergie de liaison faible, et sont relativement instables. Il suffit d'investir peu d'énergie pour les scinder, alors que les produits formés ont des énergies de liaison plus élevées et sont donc plus stables. Ce n'est pas la scission proprement dite qui libère l'énergie, mais l'hydrolyse (c'est-à-dire la scission de la molécule d'eau et de la liaison riche en énergie, et la formation des nouvelles liaisons).

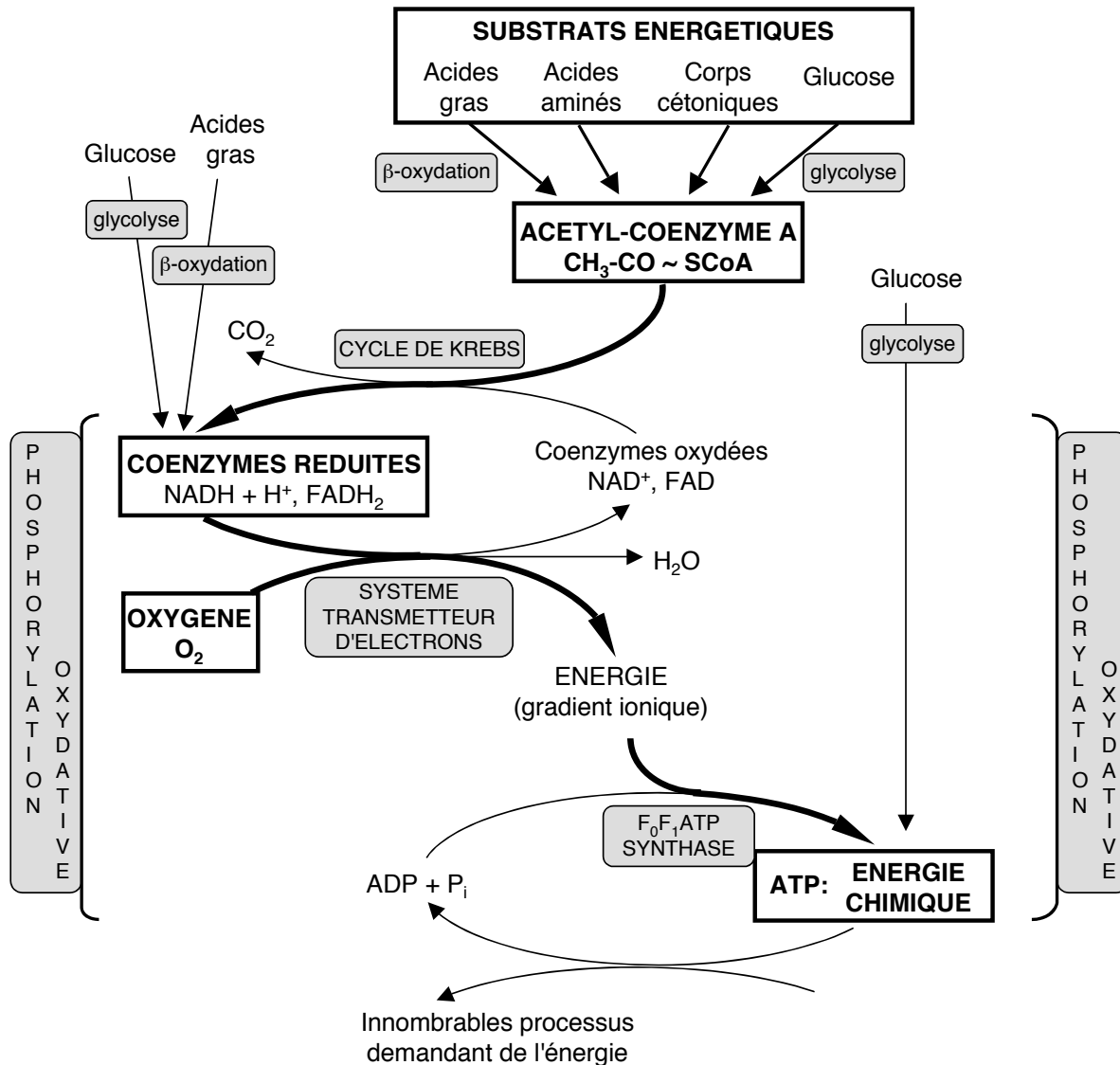
### Exemple: hydrolyse de l'ATP



*Examen: Comprendre ce qu'est une répulsion interne et pourquoi l'hydrolyse relâche la tension. Comprendre ce qu'est une forme de résonance (pour le phosphate et le carboxylate), et pourquoi il y en a moins quand le groupe est lié. Comprendre pourquoi il y a 2 liaisons à haute énergie (et pas 3) dans l'ATP.*

L'hydrolyse d'une liaison anhydride phosphorique dans l'ATP annule une répulsion interne et génère des produits stabilisés par plus de formes de résonance. D'autres exemples sont disponibles sur MyUNIL ("Supplément\_Bioenergetique") (pas matière à l'examen).

## II.A VUE GENERALE DE LA PRODUCTION D'ENERGIE PAR LA RESPIRATION CELLULAIRE



**ADP: Adénosine DiPhosphate**

**ATP: Adénosine TriPhosphate**

**FAD: Flavine Adénine Dinucléotide**

**NAD<sup>+</sup>: Nicotinamide Adénine Dinucléotide (oxydé)**

**NADH + H<sup>+</sup>: Nicotinamide Adénine Dinucléotide (réduit) (NADH<sub>2</sub>)**

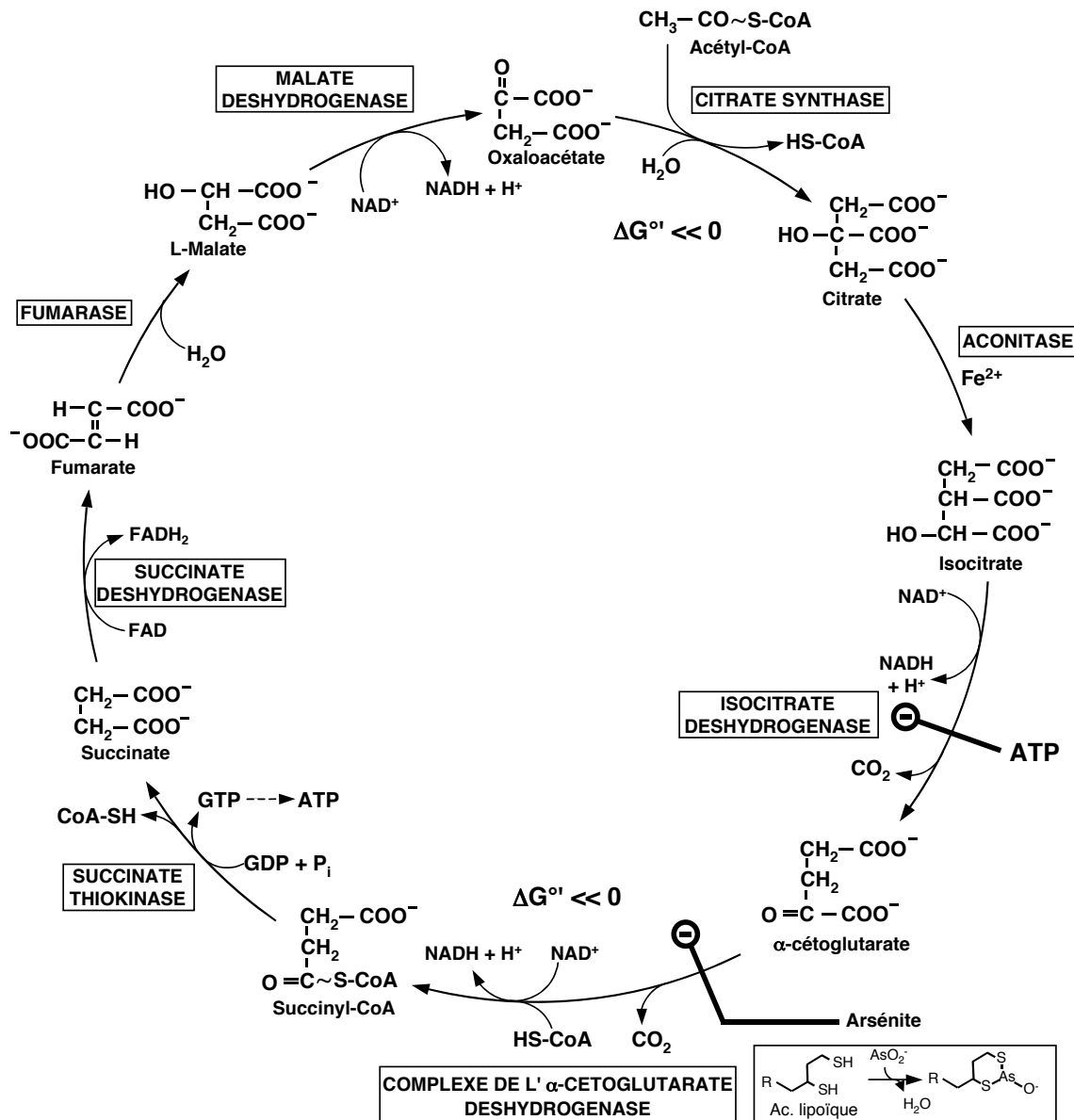
*Examen: bien comprendre ce schéma.*

L'acétyl-coenzyme A est un produit de dégradation des acides gras, du glucose, des corps cétoniques et de certains acides aminés. Le cycle de Krebs (mitochondrial) consomme le groupement acétyl de l'acétyl-CoA en  $\text{CO}_2$ , les hydrogènes du groupe acétyl et de molécules d'eau servant à réduire deux types de coenzymes ( $\text{NAD}^+$  et  $\text{FAD}$ ). Les coenzymes sont réoxydées par le système transmetteur d'électrons de la membrane interne de la mitochondrie, qui transfère les hydrogènes sur l'oxygène tout en pompant des protons hors de la matrice mitochondriale. L'énergie contenue dans ce gradient ionique actionne la  $\text{F}_0\text{F}_1$  ATP synthase qui synthétise l'ATP à partir d'ADP. L'ATP est alors exporté hors de la mitochondrie pour couvrir les besoins énergétiques des processus cellulaires. La respiration cellulaire requiert une source d'acétyl-CoA et/ou de coenzymes réduites, de l'oxygène et des besoins énergétiques permettant de consommer l'ATP produit.

Au bilan, l'hydrogène des substrats énergétiques se combine avec l'oxygène pour former de l'eau. A peu près un tiers de l'énergie libérée est récupéré dans les molécules d'ATP.

## II.B. LE CYCLE DE KREBS (= cycle citrique = cycle des acides tricarboxyliques)

## II.B.1 LES ETAPES DU CYCLE DE KREBS (CK)



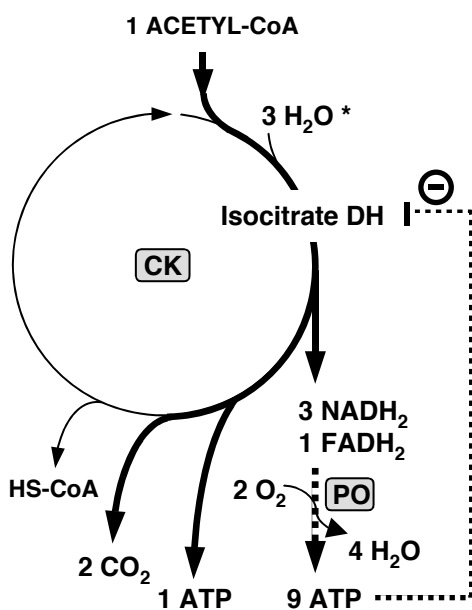
Examen: reconnaître le nom des intermédiaires. Formation de 3  $\text{NADH}_2$  et 1  $\text{FADH}_2$ . Perte de 2  $\text{CO}_2$ . Site d'inhibition de l'ATP. Reconnaître les enzymes citrate synthase, isocitrate DH (inhibée par l'ATP),  $\alpha$ -CG-DH, succinate DH, malate DH, leurs substrats et leurs produits (les formules ne sont pas à connaître, sauf l'acétyl-CoA). Le CK est mitochondrial.

Le cycle de Krebs est mitochondrial. Deux réactions à  $\Delta G^{\circ}$  particulièrement négatifs (-7 et -9 kcal/mol) l'entraînent dans le sens des aiguilles d'une montre (les autres réactions sont réversibles).

La succinate DH fait partie du complexe II du système transmetteur d'électrons (STE) dans la membrane interne de la mitochondrie. Les électrons portés par le  $\text{FADH}_2$  sont transférés directement au STE.

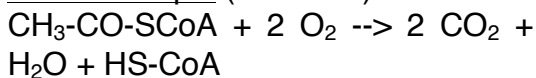
L'arsénite ( $\text{AsO}_2^-$ ) inhibe le complexe de l' $\alpha$ -cétyoglutarate DH (et celui de la pyruvate DH qui est semblable) en bloquant l'un de ses co-facteurs vitaminiques, l'acide lipoïque (voir insert en bas à droite). Une autre forme de l'arsenic, l'arsénate ( $\text{AsO}_4^{3-}$ ), affecte la production d'énergie de la glycolyse.

## II.B.2 BILAN CHIMIQUE ET ENERGETIQUE, REGULATION ET ROLES ANNEXES DU CYCLE DE KREBS



**Le cycle de Krebs (CK) et la phosphorylation oxydative (PO) dans la production d'énergie**

Bilan chimique (CK + PO):



Bilan énergétique (CK + PO):

Acétyl-CoA  $\rightarrow$  ~ 10 ATP

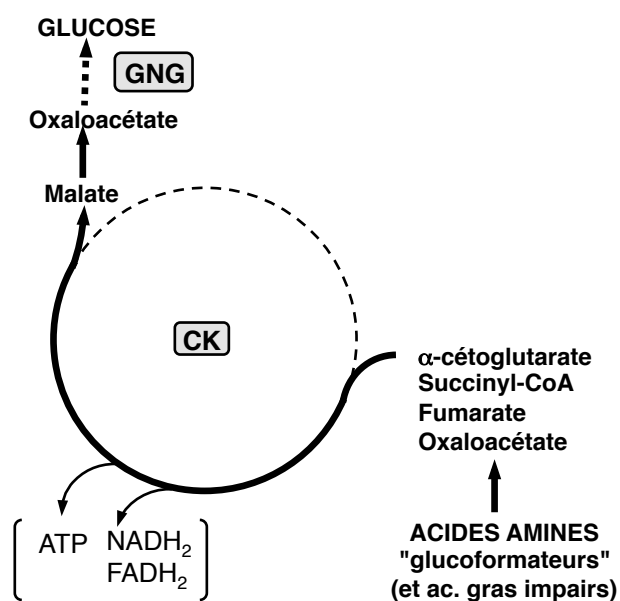
Remarques:

Le CK ne fonctionne qu'en conditions aérobies.

Le CK fonctionne dans la plupart des cellules (mais pas dans les globules rouges qui sont dépourvus de mitochondries).

Le CK est activé si la concentration d'ATP diminue.

\* Le 3ème H<sub>2</sub>O provient de  $\text{GDP} + \text{P}_i \rightarrow \text{GTP} + \text{H}_2\text{O}$ . Cet H<sub>2</sub>O scinde le succinyl-CoA.



**Le cycle de Krebs (CK) dans la formation de glucose par gluconéo-genèse (GNG)**

Remarques:

Certaines réactions du CK sont utilisées pour convertir les chaînes carbonées des acides aminés glucoformateurs en malate. Le malate sort de la mitochondrie pour être converti en glucose par la voie de la GNG qui est principalement cytosolique. Le CK et la GNG peuvent cependant avoir lieu dans des cellules différentes. Ainsi, la transformation d'α-cétoglutarate en malate se passe dans l'entérocyte (l'ATP généré permettant à la cellule intestinale de couvrir ses besoins énergétiques en cas de jeûne). Les carbones restants sont alors transmis au foie (sous forme d'alanine) pour y alimenter la GNG. La GNG est en effet active dans le foie (et dans une moindre mesure dans le rein).

*Examen: comprendre pourquoi le CK est aérobie même s'il ne fait pas directement intervenir l'oxygène. Les rôles majeurs du CK sont la production d'énergie et le transit des carbones des acides aminés vers la GNG. Comprendre le bilan chimique ( $\text{acétate} + 2 \text{O}_2 \rightarrow 2 \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ) et énergétique (10 ATP / acétyl-CoA) du CK.*

Autres fonctions du cycle de Krebs:

Production de succinyl-CoA pour la synthèse du noyau hème.

Production d'α-cétoglutarate pour la synthèse de glutamate et, partant, pour la synthèse de tous les acides aminés non-essentiels par transamination.

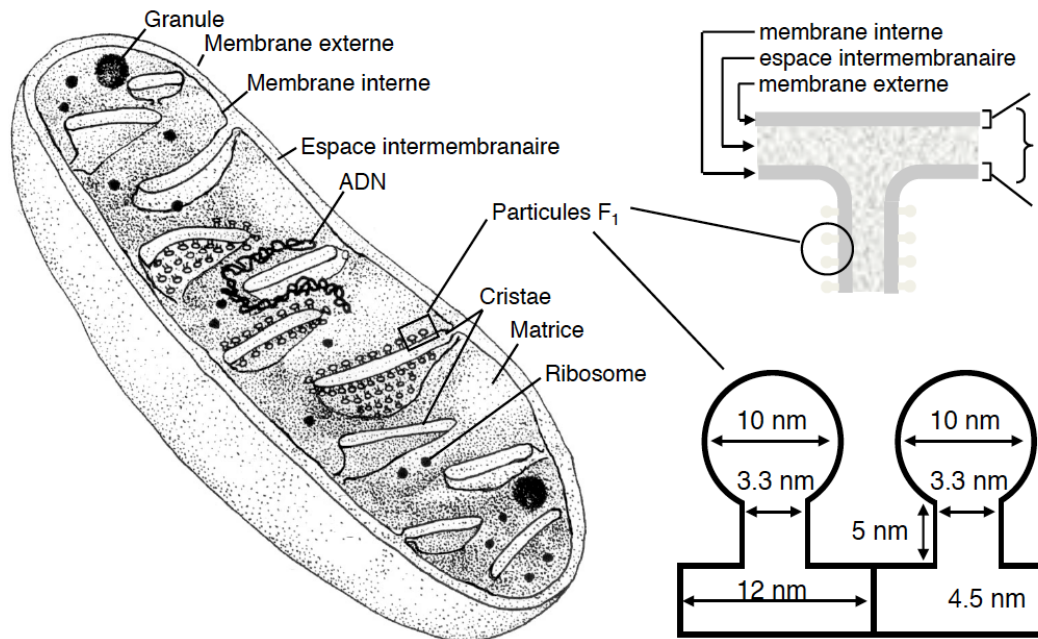
## II.C LA PHOSPHORYLATION OXYDATIVE

### II.C.1 MODES DE FORMATION DE L'ATP

~10% de l'ATP est produit "au niveau du substrat". La synthèse d'ATP est couplée à une réaction chimique évoluant avec un  $\Delta G^0$  inférieur à celui de l'hydrolyse de l'ATP (2 réactions de la glycolyse, une réaction du cycle de Krebs, créatine kinase du muscle).

~90% de l'ATP est produit dans les réactions de la phosphorylation oxydative (STE et  $F_0F_1$  ATP synthase).

### II.C.2 STRUCTURE DE LA MITOCHONDRIE



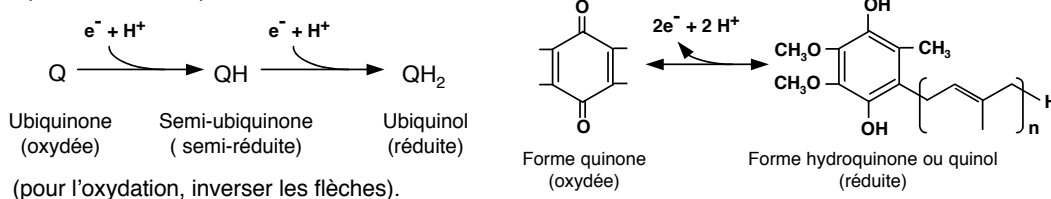
Examen: STE et PO se passent dans la membrane interne de la mitochondrie. Les particules  $F_1$  sont une partie de l'ATP-synthase.

### II.C.3 LES COMPOSANTS DU SYSTEME TRANSMETTEUR D'ELECTRONS

#### Transporteurs d'électrons sous forme d'atome d'hydrogène

Coenzymes  $NAD^+$  et  $FAD/FMN$   
Réduites par diverses déshydrogénases

Ubiquinone (= coenzyme  $Q_{10}$ ,  $CoQ_{10}$ , UQ, Q).  
Un lipide à base d'isoprène.

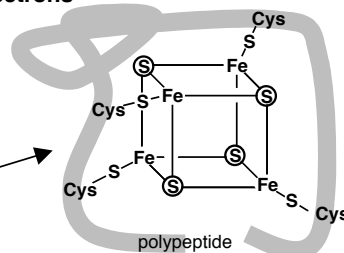


#### Transporteurs d'électrons sous forme d'électrons

Protéines à noyau hème (cytochromes)  
( $Fe^{3+} + e^- \rightleftharpoons Fe^{2+}$ )

Protéines à centre cuivre  
( $Cu^{2+} + e^- \rightleftharpoons Cu^+$ )

Protéines à centre fer-soufre  
( $Fe^{3+} + e^- \rightleftharpoons Fe^{2+}$ )



Examen: NAD, FAD et ubiquinone transportent des hydrogènes. Les cytochromes, centre cuivre et centre fer-soufre transportent des électrons.  $Fe^{3+}$  (oxydé) + électron  $\rightarrow$   $Fe^{2+}$  (réduit). Structures : pas à connaître.

## II.C.4 LA SEQUENCE DES REACTIONS DANS LE SYSTEME TRANSMETTEUR D'ELECTRONS

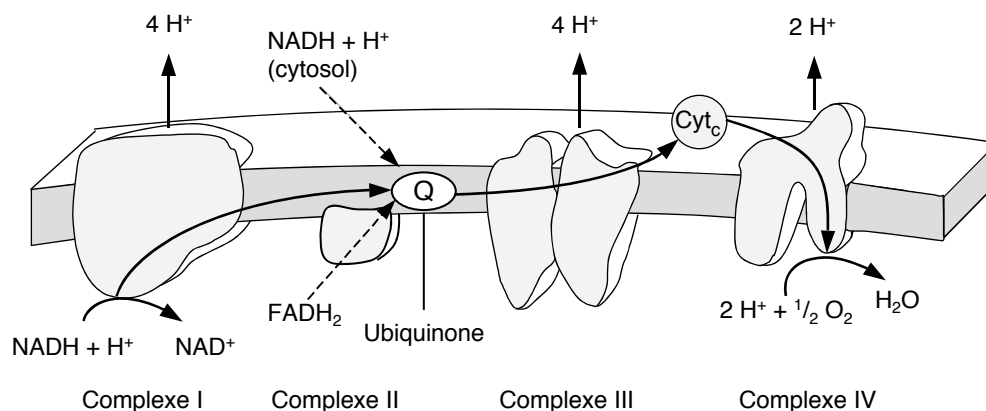
Les co-enzymes réduites, générées par les voies métaboliques mitochondriales ( $\beta$ -oxydation, cycle de Krebs, pyruvate DH) ou cytosoliques (glycolyse) sont réoxydées par des complexes enzymatiques (complexe I, complexe II, glycérol-P déshydrogénase, etc...) qui réduisent tous l'ubiquinone (Q) en ubiquinol ( $QH_2$ ).

L'ubiquinol ( $QH_2$ ) transfère ses électrons au cytochrome c via le complexe III, puis à l'oxygène via le complexe IV. L'ubiquinone et le cytochrome c servent de transporteurs entre les complexes.

Le passage des  $e^-$  au travers des complexes I, III et IV s'accompagne d'un transport de protons de la matrice mitochondriale dans l'espace intermembranaire. A noter que le passage d'électrons du  $NADH_2$  cytosolique ou du  $FADH_2$  sur l'ubiquinone est indépendant du complexe I.

Le  $NADH_2$  transfère 2 électrons à la fois, alors que le Fer (des centres Fe-S et des cytochromes) n'accepte ou ne donne qu'un électron à la fois. Le FAD, le FMN et l'ubiquinone peuvent recevoir deux  $e^-$  simultanément mais les redonner un par un. Ils font donc office d'intermédiaires.

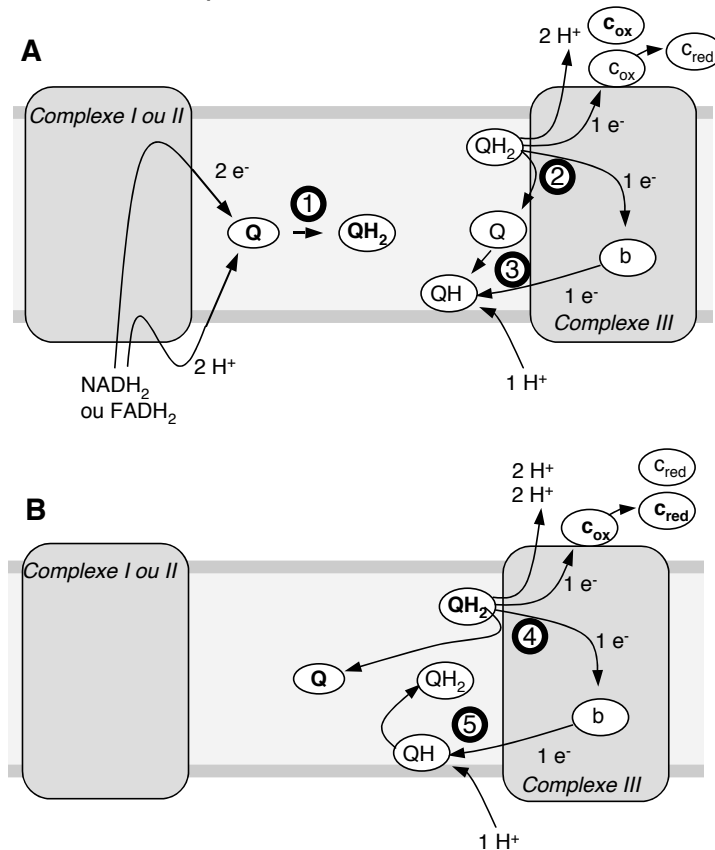
Les électrons suivent les potentiels redox ( $E^\circ$ ) croissant des molécules qui les transportent. Les formes réactives et extrêmement toxiques de l'oxygène (e.g.  $O_2^{2-}$ ) formées dans le complexe IV restent fermement liées à l'enzyme jusqu'à leur réduction totale en  $H_2O$ .



*Examen: Les électrons du  $NADH_2$  mitochondrial passent sur l'oxygène via le complexe I, l'ubiquinone, le complexe III, le Cyt c et le complexe IV. Des protons sont pompés hors de la matrice par les complexes I, III et IV. Les électrons du  $FADH_2$  mitochondrial ou du  $NADH_2$  cytosolique rejoignent l'ubiquinone sans passer par le complexe I, et leur passage dans le STE permettra de pomper des protons aux complexes III et IV, mais pas au complexe I. Tous les complexes protéiques sont membranaires. Seul le Cyt c est une petite protéine soluble de l'espace intermembranaire.*

*Note: Une vue plus détaillée du système transmetteur d'électron est disponible sur MyUNIL ("Supplement\_SystemeTransElectrons", qui n'est pas matière à l'examen).*

On peut expliquer comment le passage de 2 électrons au travers du complexe III permet de pomper 4 protons dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie.



- A**
- ① Une coenzyme réduite permet de réduire **Q** en **QH<sub>2</sub>** (l'écriture en gras la distingue de la  $\text{QH}_2$  préexistante). Les deux  $\text{H}^+$  proviennent de la matrice mitochondriale.
  - ② Une coenzyme réduite préexistante  $\text{QH}_2$  est oxydée en **Q** par le complexe III. Les deux  $\text{H}^+$  sont relâchés dans l'espace intermembranaire. Un  $\text{e}^-$  réduit un Cyt c. L'autre  $\text{e}^-$  passe sur le Cyt b.
  - ③ Le Cyt b redonne un  $\text{e}^-$  à **Q**. **Q** est réduit en semi-ubiquinone **QH**. Le  $\text{H}^+$  est puisé dans la matrice.
- B**
- ④ **QH<sub>2</sub>** est oxydée en **Q** par le complexe III. Les deux  $\text{H}^+$  sont relâchés dans l'espace intermembranaire. Un  $\text{e}^-$  réduit un deuxième Cyt c. L'autre  $\text{e}^-$  passe sur le Cyt b.
  - ⑤ Le Cyt b redonne l' $\text{e}^-$  à **QH** qui est réduit en **QH<sub>2</sub>** (régénération du  $\text{QH}_2$  préexistant). Le  $\text{H}^+$  est puisé dans la matrice. Au bilan, 4  $\text{H}^+$  sont pompés hors de la mitochondrie par la réduction de 2 Cyt c par le complexe III.

*Examen: le passage des électrons au travers des complexes I, III et IV s'accompagne d'un efflux de protons hors de la matrice mitochondriale (il n'est pas nécessaire de savoir comment cela se passe).*

## II.C.5 POTENTIEL REDOX ET RELATION AVEC L'ENERGIE LIBRE

Si une substance peut exister sous un état réduit ou oxydé, on lui attribue un **potentiel rédox** ( $E^{\circ}$ ) qui quantifie la facilité avec laquelle le composé peut donner ses électrons dans les conditions standard. Plus le potentiel rédox est négatif, plus le composé cède facilement ses électrons.

Une substance pouvant exister à l'état réduit et oxydé est appelée **couple rédox** (par exemple  $\text{NAD}^+ / \text{NADH} + \text{H}^+$ ).

Si deux couples rédox sont en présence, celui qui a le potentiel rédox le plus négatif (celui qui a le plus de facilité à donner des électrons) réduit l'autre. C'est un phénomène spontané, qui aura donc un  $\Delta G < 0$ . Il existe une relation simple entre la variation de potentiel rédox ( $\Delta E^{\circ}$ ) et la variation d'énergie libre ( $\Delta G^{\circ}$ ):

$$\Delta G^{\circ} = - n \cdot \mathcal{F} \cdot \Delta E^{\circ} \quad (\mathcal{F} : \text{Faraday; } \sim 23 \text{ kcal Volt}^{-1} \text{ mol}^{-1})$$

(n : nombre d'e<sup>-</sup> dans la réaction)

Exemple:  $\text{NADH}_2 + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O}$  :

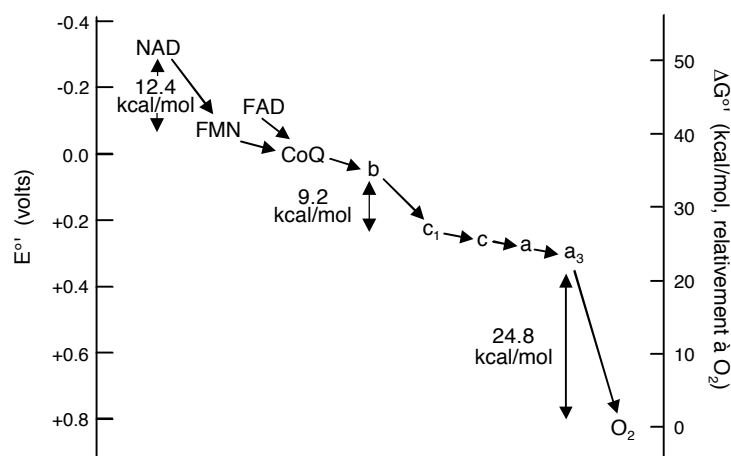
$$E^{\circ}(\text{NAD}^+/\text{NADH}_2) = -0.32 \text{ V.}$$

$$E^{\circ}(\frac{1}{2} \text{O}_2/\text{H}_2\text{O}) = +0.816 \text{ V}$$

$$\Delta E^{\circ} = 0.816 - (-0.32) = 1.136 \text{ V}$$

$$\Delta G^{\circ} = -2 \times 23 \times 1.136 = -52.3 \text{ kcal/mol.}$$

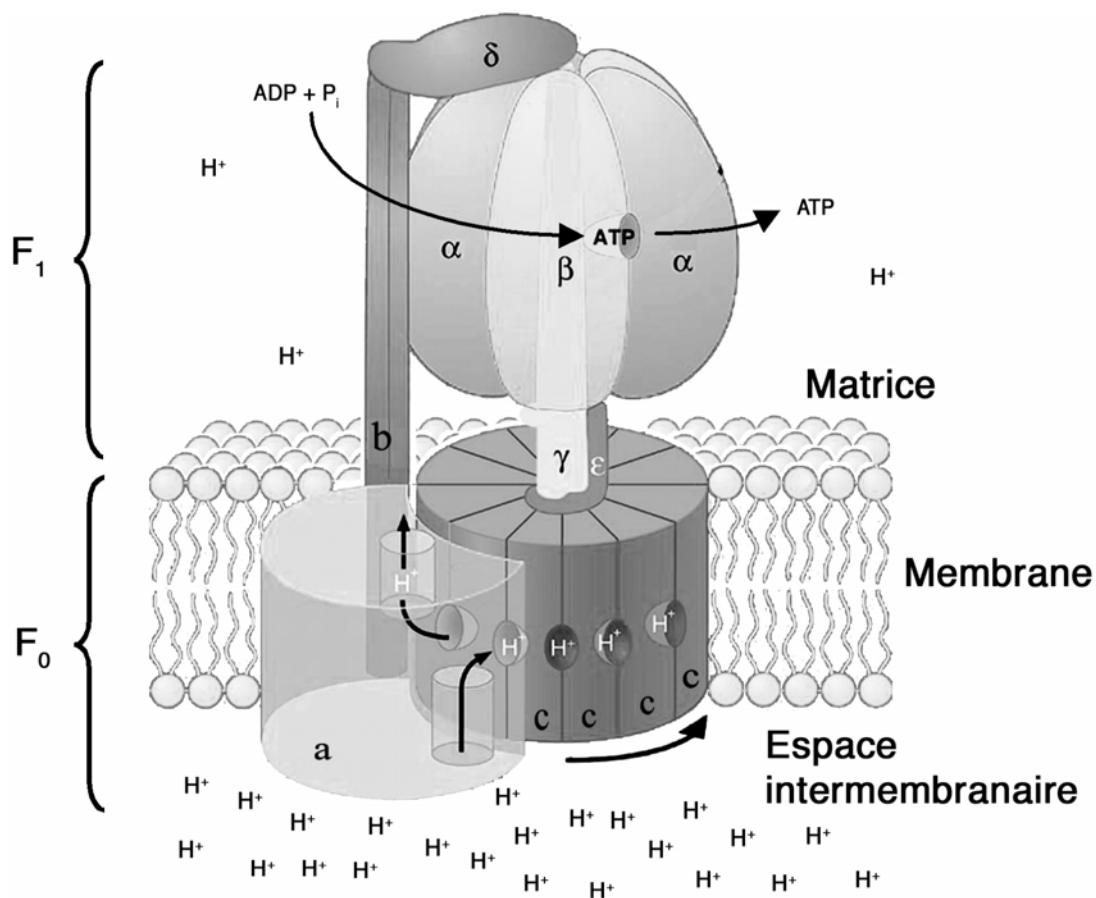
Le passage des électrons du  $\text{NADH}_2$  à l'oxygène est donc très favorable. Dans le STE, les électrons suivent les potentiels rédox croissant des composés aussi naturellement que l'eau coule en bas d'une pente. L'énergie ainsi libérée est couplée à l'extrusion de protons hors de la mitochondrie.



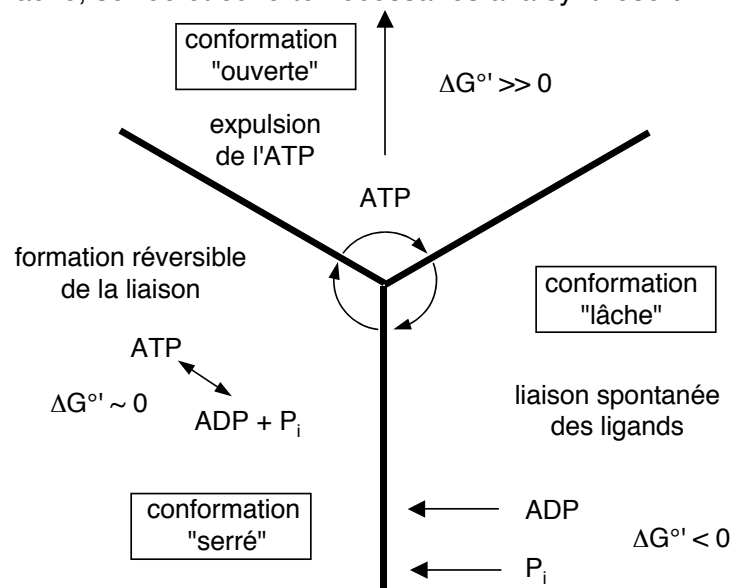
**Relation entre potentiel rédox et énergie libre  
dans le système transmetteur d'électrons**

*Examen: Il existe une relation simple entre variation de potentiel rédox et variation d'énergie libre. Le passage des électrons selon un potentiel rédox croissant (d'un donneur généreux à un accepteur averse) est spontané ( $\Delta G < 0$ ) (la formule et les valeurs ne sont pas à connaître).*

## II.C.6 MECANISME DE LA FORMATION D'ATP

**Représentation détaillée de la F<sub>0</sub>F<sub>1</sub> ATP synthase**

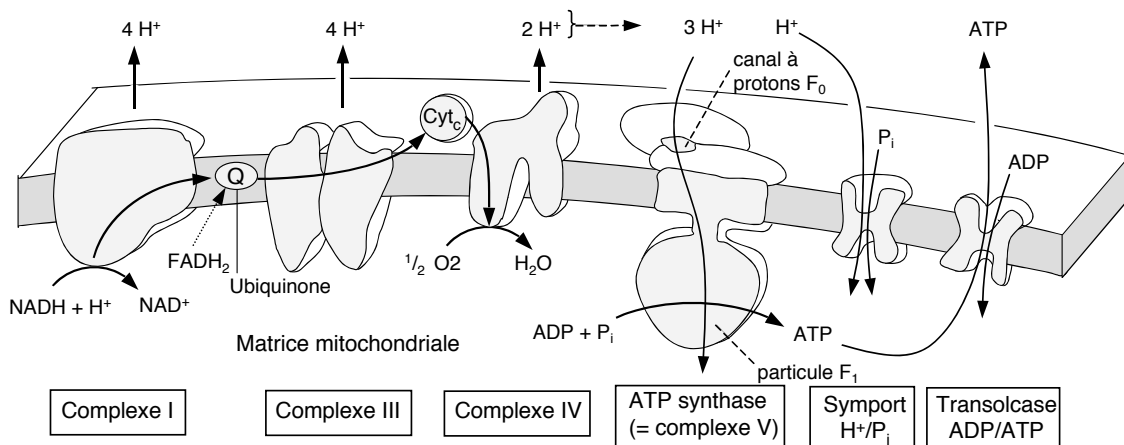
Les protons entrent dans la matrice mitochondriale par le canal F<sub>0</sub>, en suivant leur gradient de concentration. Ceci entraîne la rotation de la partie mobile de la synthase (sous-unités c, γ et ε). La rotation de la sous-unité γ "déforme" les trois sous-unités fixes β, qui passent successivement par les conformations lâche, serrée et ouverte nécessaires à la synthèse d'ATP.



Bilan :  $\Delta G^{\circ'} = + 7.3 \text{ kcal/mol}$

*Examen: comprendre le principe de la formation d'ATP (comment un gradient de proton est converti en énergie chimique, pourquoi le gradient de protons fait littéralement tourner une partie de l'ATP synthase).*

## II.C.7 BILAN CHIMIQUE ET ENERGETIQUE DE LA PHOSPHORYLATION OXYDATIVE



*Examen: comprendre ce schéma. Pouvoir expliquer pourquoi la réoxydation de  $\text{FADH}_2$  produit moins d'ATP que celle du  $\text{NADH}_2$ .*

Bilan chimique du STE:  $\text{NADH}_2 + \frac{1}{2} \text{O}_2 + 10 \text{H}^+_{\text{matrice}} \rightarrow \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O} + 10 \text{H}^+_{\text{intermembranaire}}$

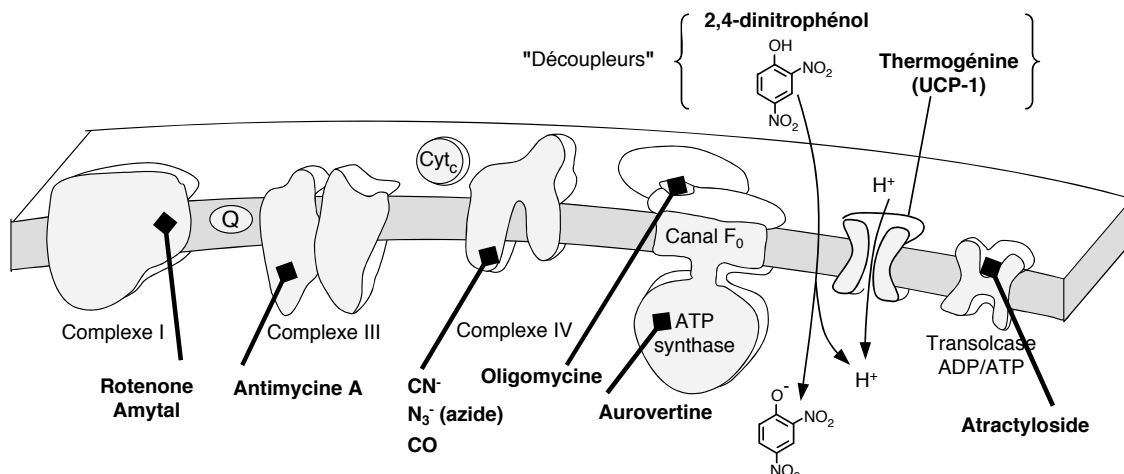
Bilan énergétique de la phosphorylation oxydative:

Le passage d'une paire d'électron du  $\text{NADH}$  à l'oxygène s'accompagne de l'extrusion de  $10 \text{H}^+$ .  $4 \text{H}^+$  sont nécessaires à la synthèse d'un ATP (3 pour faire "tourner" l'ATP synthase, et 1 pour l'import du phosphate).  $10 / 4 = 2.5 \text{ ATP}$  par  $\text{NADH}_2$ .

La réoxydation du  $\text{FADH}_2$  (et du  $\text{NADH}_2$  cytosolique) ne génère que  $6 / 4 = 1.5 \text{ ATP}$ , car il manque les  $4 \text{H}^+$  du complexe I.

L'ATP formé par la  $\text{F}_0\text{F}_1$  ATP synthase est intramitochondrial. Il rejoint le cytosol via l'ATP/ADP translocase (qui transporte de l'ADP en sens inverse). L'énergie du gradient de protons sert, outre à la synthèse d'ATP, à importer le phosphate dans la matrice mitochondriale grâce à un symport à proton.

## II.C.8 INHIBITEURS DU FLUX D'ELECTRONS ET DE LA FORMATION D'ATP

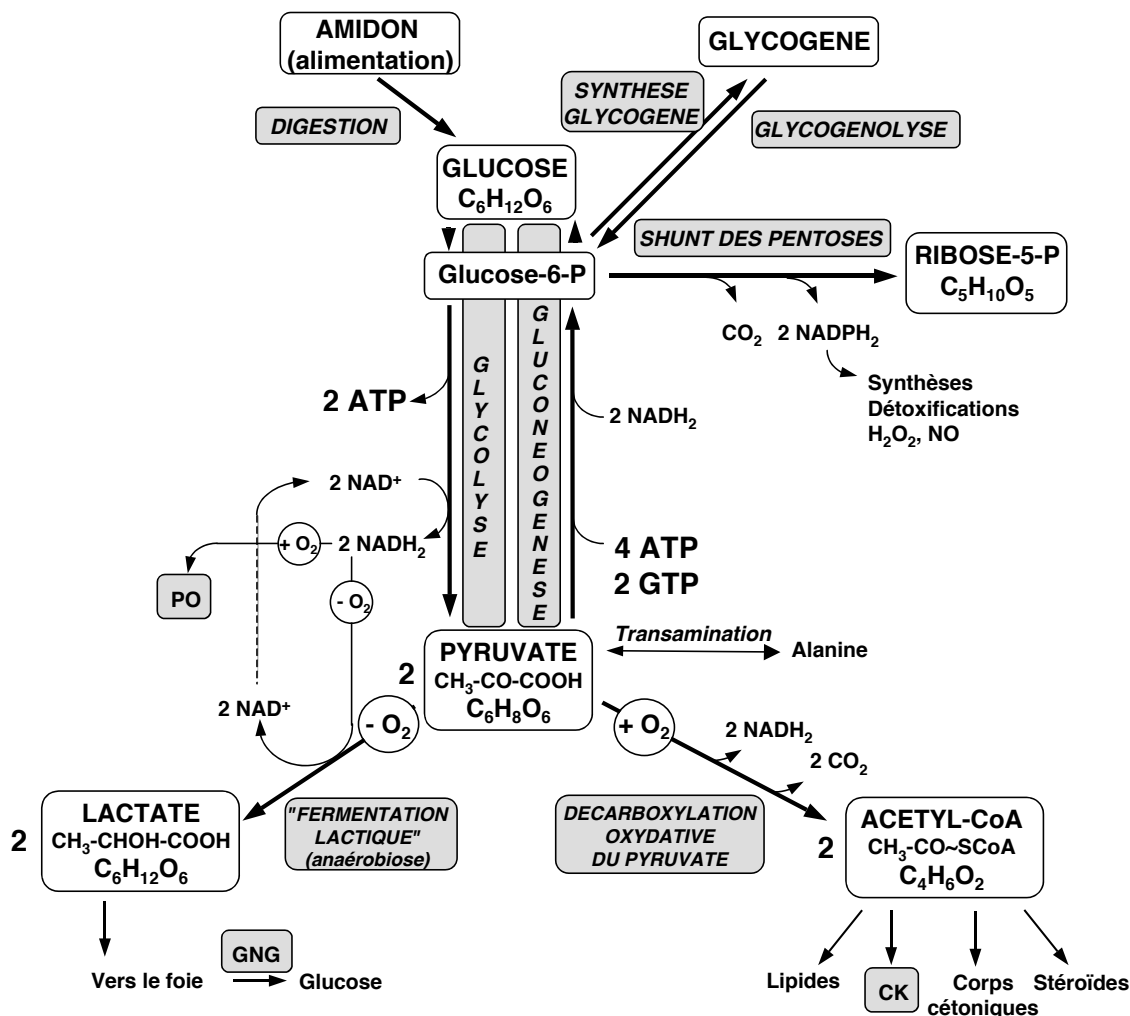


*Examen: connaître le site d'action du cyanure. Savoir expliquer ce qu'est un inhibiteur découplant (par opposition à un inhibiteur non découplant). Comprendre le rôle des UCP (le gradient de proton est nécessaire à la synthèse d'ATP. Il peut être dissipé par la thermogénine). (les autres inhibiteurs ne sont pas à connaître).*

On distingue les "découpleurs" (de la consommation d' $\text{O}_2$  d'avec la synthèse d'ATP) qui dissipent le gradient de protons, des autres inhibiteurs "non-découplants". La thermogénine (UCP-1: uncoupling protein-1) est un découpleur physiologique exprimé dans le tissu adipeux brun (rôle dans la thermogénèse). Le cyanure ( $\text{CN}^-$ ), inhibiteur du  $\text{cyt a}_3$ , est l'un des poisons les plus violents et rapides connus. Bien que le monoxyde de carbone inhibe le complexe IV, sa toxicité première provient de sa liaison à l'hémoglobine qui interfère avec le transport d' $\text{O}_2$ .

## III. METABOLISME DES GLUCIDES

## III.A.1 VUE GENERALE DU METABOLISME DES GLUCIDES



**Examen: bien comprendre ce schéma.**

Le glucose provient de la dégradation de polymères (amidon alimentaire, disaccharides alimentaires, réserves de glycogène) ou de la synthèse endogène.

Le glucose est soit stocké (glycogène), soit consommé par a) la **glycolyse**, qui relâche du pyruvate, du  $NADH_2$  et de l'ATP, ou par b) le **shunt de pentoses** qui produit du ribose et du  $NADPH_2$ .

En conditions **aérobies**, le  $NADH_2$  généré par la glycolyse est soit réoxydé par la mitochondrie, soit converti en  $NADPH_2$  (voir IV.C.2; pour la synthèse de lipides), alors que le pyruvate est converti en acétyl-CoA par décarboxylation oxydative.

En conditions **anaérobies** (muscle en forte activité) ou dans le globule rouge, le pyruvate est réduit en lactate pour permettre la réoxydation du  $NADH_2$ .

Le pyruvate peut aussi être transaminé en alanine.

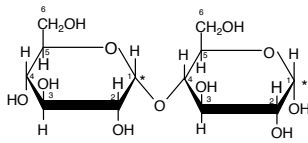
Le ribose formé par le shunt des pentoses sert à la synthèse d'acides nucléiques, et le  $NADPH_2$  à des synthèses réductrices (e.g. acides gras, stéroïdes) et à d'autres processus particuliers comme les détoxifications.

La synthèse de glucose par la **gluconéogenèse** procède à partir de pyruvate (ou autres précurseurs adéquats) dans le foie, et dans une moindre mesure dans le rein. La synthèse d'une molécule de glucose requiert 6 liaisons à haute énergie, alors que la glycolyse n'en produit que 2. Les carbones nécessaires à la synthèse du glucose par la gluconéogenèse proviennent principalement des acides aminés "glucoformateurs" (e.g. alanine), mais aussi du lactate et d'autres sources secondaires (glycérol, phytols, acides gras impairs).

### III.A.2 STRUCTURE DES GLUCIDES

#### DISACCHARIDES, OLIGOSACCHARIDES

**MALTOSE:** Glc $\alpha$ 1,4Glc

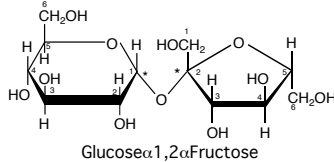


**MALTOTRIOSE:** Glc $\alpha$ 1,4Glc $\alpha$ 1,4Glc

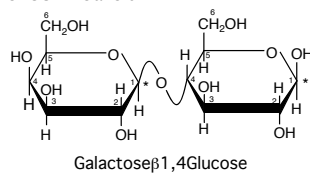
**CELLOBIOSE:** Glc $\beta$ 1,4Glc (Plantes. Pas digérable)

**TREHALOSE:** Glc $\alpha$ 1,1 $\alpha$ Glc

**SACCHAROSE:** Glc-Fru

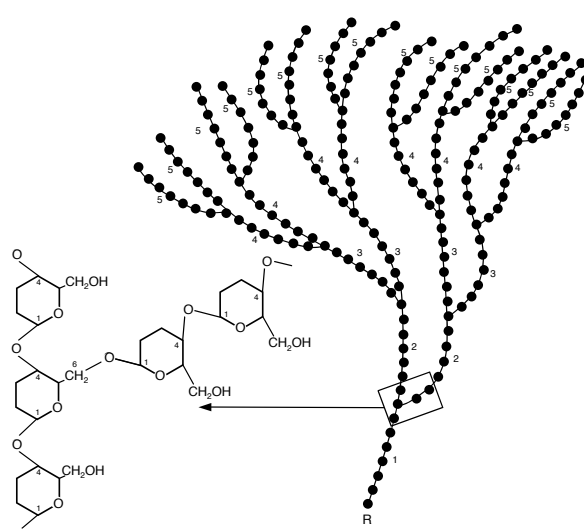


**LACTOSE:** Gal-Glc



#### POLYSACCHARIDES

##### AMIDON - GLYCOGENE

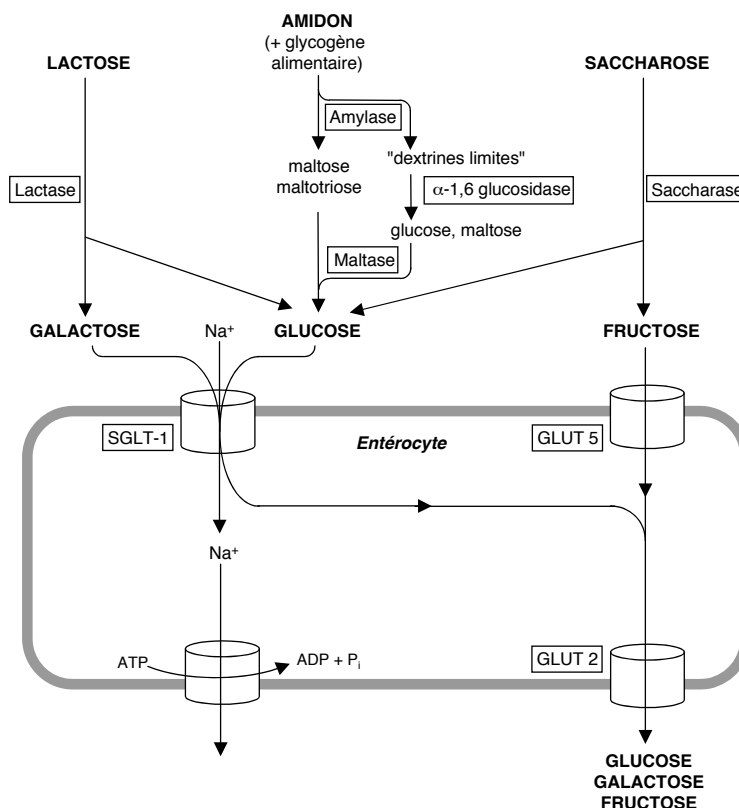


Polymère de glucose en liaison  $\alpha$ -1,4, avec branchements  $\alpha$ -1,6.  
Le glycogène possède plus de branchements que l'amidon.

*Examen: Maltose, maltotriose : 2 et 3 Glc  $\alpha$ -1-4. Saccharose contient Glc et Fru, lactose contient Gal et Glc. Amidon et glycogène: polymères de glucose  $\alpha$ -1-4, avec branchements  $\alpha$ -1-6 (plus denses chez le glycogène). Cellulose : glucose  $\beta$ -1-4, non assimilable (les autres détails ne sont pas à connaître).*

Un rappel concernant les monosaccharides est disponible sur MyUNIL (Supplement\_Monosaccharides).

### III.A.3 DIGESTION DES GLUCIDES



*Examen: Connaître les produits d'hydrolyse de l'amidon (Glc), du saccharose (Glc et Fru) et du lactose (Gal et Glc). Savoir comment ils sont importés dans l'entérocyte (SGLT-1 pour Glc et Gal, GLUT5 pour Fru) et comment ils en ressortent (GLUT2).*

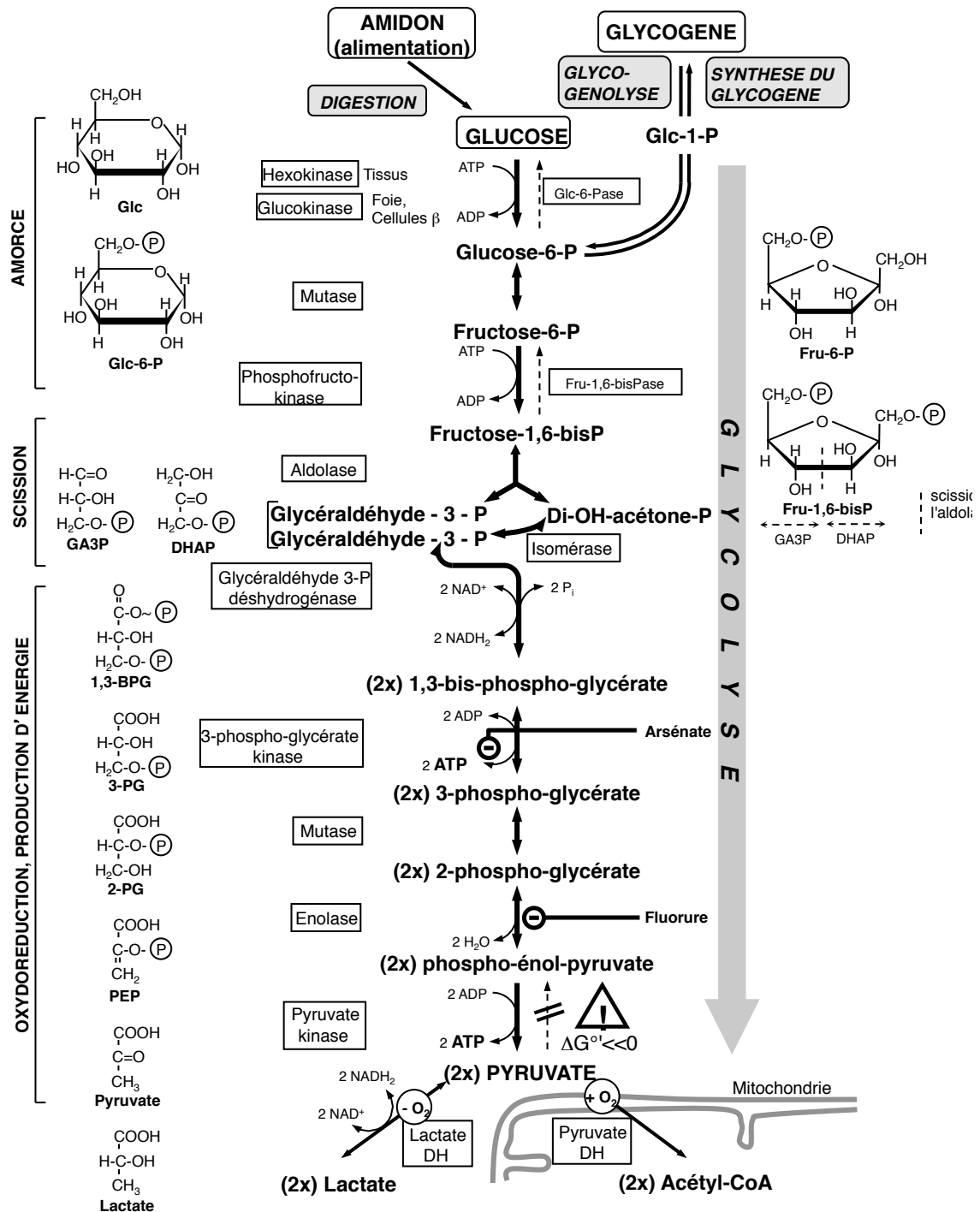
L'amylase (=  $\alpha$ -amylase =  $\alpha$ -1,4-glucosidase) est produite dans la salive et par le pancréas.

L' $\alpha$ -1,6-glucosidase (= isomaltase) et la saccharase proviennent d'un même polypeptide.

Lactase, maltase, saccharase (et tréhalase) sont exprimés sur la bordure en brosse de l'entérocyte. Le glucose et le galactose pénètrent dans l'entérocyte par un symport à sodium (SGLT-1 = sodium - glucose transporter 1). Le fructose possède son propre transporteur (GLUT 5: glucose transporter 5; en fait un transporteur à fructose). Glucose, fructose et galactose regagnent la circulation par le transporteur GLUT2 à haute capacité.

Note: Dans certaines populations, la lactase n'est plus exprimée chez l'adulte, entraînant une intolérance au lactose.

### III.B LA GLYCOLYSE (ET LA DECARBOXYLATION OXYDATIVE DU PYRUVATE)



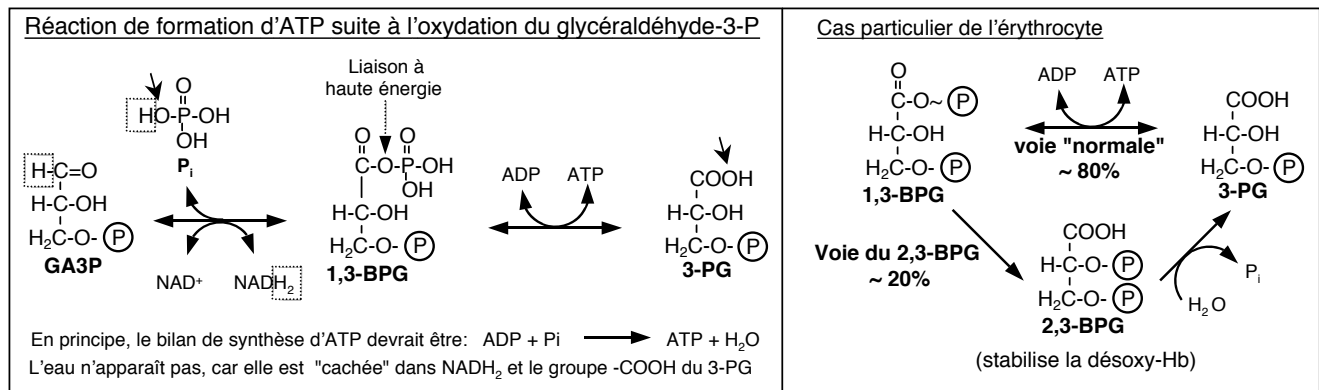
Examen: Glycolyse cytosolique convertit un glucose en 2 pyruvates. Reconnaître les intermédiaires. Comprendre l'utilité de HK (tissus) et GK (foie, cellules  $\beta$ ). Connaître PFK (régulation, avec FBP), aldolase (scission C6 en 2 x C3), GAPDH (NADH<sub>2</sub> produit), 3-PG kinase (formation d'ATP, régulation), pyruvate kinase (un sens seulement, formation ATP, régulation). Phase d'amorce: -2 ATP. Phase d'oxydoréduction: + 4 ATP. PEP et 1,3-BPG: liaisons ~. Connaître le devenir du pyruvate en aérobose et anaérobose, expliquer le rôle de la lactate DH dans la glycolyse anaérobie. Le fluorure inhibe la glycolyse (les formules ne sont pas à connaître).

### III.B.1 ROLE DE LA GLYCOLYSE

La glycolyse permet: a) de générer de l'ATP en conditions anaérobies, b) de convertir le glucose en acétyl-coenzyme A (en conjonction avec la décarboxylation oxydative du pyruvate) et c) de produire des précurseurs de synthèses. La glycolyse est cytosolique.

### II.B.2 LES REACTIONS DE LA GLYCOLYSE

Les réactions de la glycolyse comprennent les phases d'amorce (du glucose au fructose 1,6-bis-P. Consommation d'ATP), de scission (aldolase), et d'oxydoréduction et de phosphorylation (du glycéraldéhyde-3-P au pyruvate ou au lactate. Production d'ATP).



*Examen: L'énergie de la glycolyse provient principalement de la formation de groupements  $-\text{COOH}$  stabilisés. La glycolyse produit le 2,3-BPG du globule rouge, qui stabilise la désoxy-Hb (les formules pas à connaître).*

Les enzymes de la glycolyse fonctionnent aussi en sens inverse pour la gluconéogenèse (GNG) sauf: a) l'hexokinase (et son équivalent hépatique, la glucokinase), b) la phospho-fructo-kinase et c) la pyruvate kinase. Les premières sont remplacées par des phosphatases dans la GNG (Glc-6-Pase et Fru-1,6-bis-Pase). La réaction de la pyruvate kinase est fortement exergonique, et donc irréversible. Cependant, le passage du pyruvate en phospho-énol-pyruvate dans la GNG est possible via deux étapes consommant de l'ATP et du GTP.

**L'hexokinase** est exprimée dans la plupart des tissus (exception notable: le foie). Cette enzyme a une constante de Michaelis ( $K_M$ ) basse: l'enzyme est saturée par le substrat déjà à de faibles concentrations de glucose.

La **glucokinase**, exprimée au foie et dans les cellules  $\beta$  du pancréas, a un  $K_M$  élevé: elle n'est pleinement active qu'à haute concentration de glucose. Le foie ne peut donc utiliser le glucose pour faire des réserves (glycogène stocké au foie et lipides destiné à l'export) qu'après un repas, lorsque la concentration de glucose est élevée.

En conditions **anaérobies**, le  $\text{NAD}^+$  est régénéré par la **fermentation lactique**. Il existe plusieurs isoformes de la lactate DH. Celle du muscle a une grande capacité, car le muscle doit pouvoir fonctionner en conditions anaérobies. Le cerveau, qui consomme le glucose de façon aérobie, a une LDH de faible capacité.

En conditions **aérobies**, le pyruvate est transformé en acétyl-coenzyme A par décarboxylation oxydative. Cette réaction mitochondriale est totalement irréversible.

**Rôles particuliers de la glycolyse.** Des intermédiaires de la glycolyse servent à diverses synthèses (e.g. glycérol pour triglycérides et phospholipides, plusieurs acides aminés).

Dans le globule rouge, une fraction du 1,3-bis-P-glycérate est isomérisé en 2,3-bisP-glycérate, un composé qui abaisse l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

**Inhibiteurs de la glycolyse.** L'arsénate ( $\text{AsO}_4^{3-}$ ) est incorporé à la place du phosphate ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) à l'étape de la GAPDH, générant un analogue instable du 1,3-bis-P-glycérate qui

s'hydrolyse spontanément en 3-P-glycérate. La glycolyse n'est pas bloquée, mais son bilan énergétique devient nul. Le fluorure inhibe la glycolyse au niveau de l'énolase.

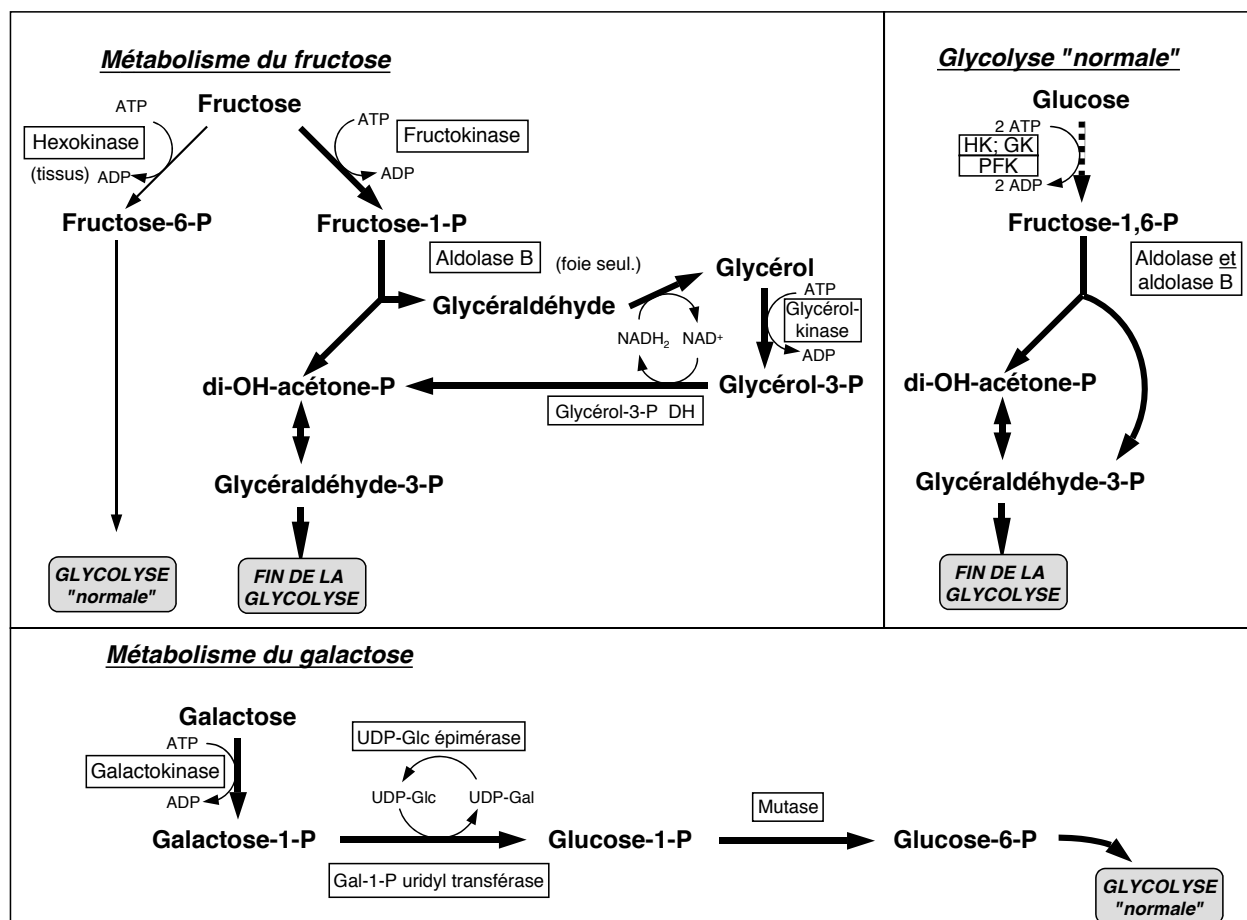
**La glycolyse, une voie de dégradation et de biosynthèse.** Intuitivement, on pourrait considérer la glycolyse exclusivement comme une voie de dégradation du glucose. C'est vrai pour les cellules qui couplent la glycolyse à la fermentation lactique ou au cycle de Krebs et à la phosphorylation oxydative. Mais pour les cellules qui synthétisent des acides gras (hépatocyte, adipocyte, ...), la glycolyse fait partie d'un processus biosynthétique (production d'acétyl-CoA, précurseur de la synthèse) activé par l'insuline, l'hormone de "mise en réserve". Il faut noter cependant que la glycolyse hépatique est quantitativement faible.

### III.B.3 BILAN ENERGETIQUE DE LA GLYCOLYSE EN CONDITIONS ANAEROBIES

**Bilan chimique** de la glycolyse (en condition anaérobie): glucose ( $C_6H_{12}O_6$ )  $\rightarrow$  2 acides lactiques ( $2 \times C_3H_6O_3 = C_6H_{12}O_6$ ). Le nombre d'atomes est conservé, seul leur arrangement diffère.

**Bilan énergétique** de la glycolyse: 2 ATP sont générés par molécule de glucose (4 ATP produits - 2 ATP investis = 2 ATP). L'énergie provient de la production d'un groupement fortement stabilisé dans le lactate (l'acide carboxylique) et d'une augmentation de l'entropie.

### III.B.4 METABOLISME DU FRUCTOSE ET DU GALACTOSE



*Examen: Fru et Gal rejoignent la glycolyse. Métabolisme principalement hépatique. Fru requiert la fructokinase et l'aldolase B, Gal l'uridyl transférase. C'est la forme activée du Gal (UDP-Gal) qui est épimérisée (en UDP-Glc). L'accumulation de Fru-1-P ou de Gal-1-P est toxique (immobilisation  $P_i \rightarrow$  déplétion d'ATP).*

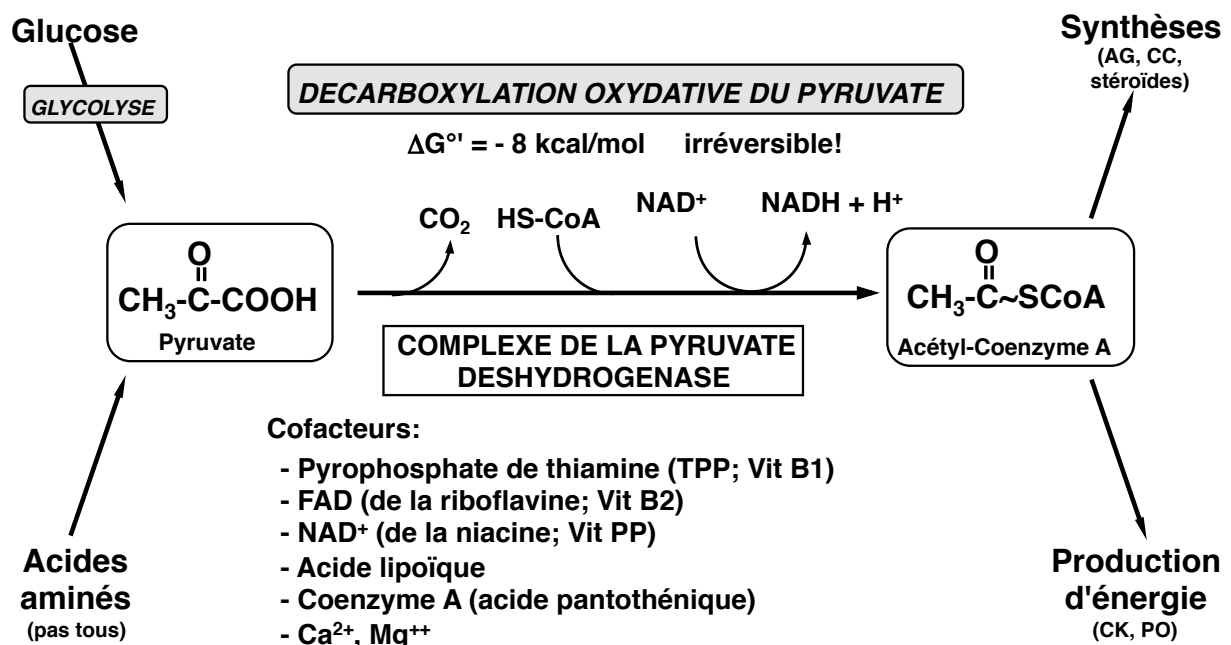
Le **fructose** est métabolisé principalement au foie par la fructokinase et l'aldolase B, pour rejoindre la glycolyse sous forme de glyceraldehyde-3-P. L'aldolase (de la glycolyse

"classique") est présente dans tous les organes; l'aldolase B est présente dans le foie uniquement. Toutes deux métabolisent le fructose 1,6-bis-P, mais seule l'aldolase B métabolise aussi le fructose-1-P.

Une déficience génétique de la fructokinase entraîne une "fructosémie essentielle", asymptomatique. Le fructose est finalement métabolisé par l'hexokinase des tissus non-hépatiques en fructose-6-P, un intermédiaire de la glycolyse. La déficience génétique de l'aldolase B entraîne par contre une "intolérance au fructose" se traduisant par une hépatotoxicité.

Le **galactose** est métabolisé principalement au foie par l'action de la galactokinase. Le galactose-1-P est épimérisé en glucose-1-P, puis isomérisé en glucose-6-P pour rejoindre la glycolyse. L'épimérisation du galactose en glucose (hydroxyle en position 4) a lieu sous la forme activée du galactose, l'UDP-galactose. La déficience génétique de la galactokinase ou de la Gal-1-P uridyl transférase est la cause des galactosémies.

### III.B.5 LA DECARBOXYLATION OXYDATIVE DU PYRUVATE



*Examen: La réaction est mitochondriale. Savoir très bien situer la réaction dans la vue générale du métabolisme. Son irréversibilité est la raison pour laquelle on ne fait pas de glucides à partir d'acétyl-CoA. Connaître la formule de l'acétyl-CoA. Il y a décarboxylation, réduction de  $\text{NAD}^+$ , incorporation de CoA. La liaison thioester de l'acétyl-CoA (et autres acyl-CoA) est à haute énergie. La PDH requiert la Vit B<sub>1</sub> et fonctionne comme l' $\alpha$ -cétoglutarate DH du cycle de Krebs (les autres détails ne sont pas à connaître)*

La décarboxylation oxydative du pyruvate prend place dans la mitochondrie. Elle relie le métabolisme des glucides (et de certains acides aminés) à celui des lipides et de la production d'énergie. Cette réaction fortement exergonique ( $\Delta G^{\circ'} = -8 \text{ kcal/mol}$ ) est irréversible. Le métabolisme hétérotrophe ne sait pas contourner cette réaction. Les animaux ne peuvent donc pas former de glucides à partir de lipides. (Note 1: les plantes peuvent passer des lipides aux glucides via le cycle du glyoxylate, actif dans les graines en germination. Note 2: chez l'humain en conditions normales, la synthèse de lipides à partir du glucose est possible mais quantitativement faible).

Le complexe de la pyruvate déshydrogénase (PDH) nécessite 5 co-facteurs vitaminiques (Vit B1, Vit B2, Vit PP, lipoate, panthoténate). Il est inhibé par l'arsénite (comme l' $\alpha$ -CG-DH).

### III.B.6 BILAN ENERGETIQUE DE LA DEGRADATION DU GLUCOSE

Dans ce bilan énergétique, on considère la dégradation du glucose en conditions aérobies, par les voies de la glycolyse, de la décarboxylation oxydative du pyruvate, du cycle de Krebs et de la phosphorylation oxydative.

Rappel: 1 acétyl-CoA génère, par les voies du CK et de la PO: 1 GTP, 3 NADH<sub>2</sub> (3 x 2.5 ATP) et 1 FADH<sub>2</sub> (1.5 ATP), soit au total 10 ATP.

Pour une molécule de glucose:

|              |                                                  |               |
|--------------|--------------------------------------------------|---------------|
| Glycolyse:   | 2 ATP                                            | 2 ATP         |
|              | 2 NADH <sub>2</sub> cytosoliques (2 x 1.5 ATP)   | 3 ATP         |
| Pyruvate DH: | 2 NADH <sub>2</sub> mitochondriaux (2 x 2.5 ATP) | 5 ATP         |
|              | 2 Acétyl-CoA (utilisés par CK, PO) (2 x 10 ATP)  | <u>20 ATP</u> |
| Total:       |                                                  | 30 ATP        |

L'énergie est récupérée sous forme de 30 ATP.  $\Delta G^{\circ} = 30 \times -7.3 = -219$  kcal/mol

$\Delta G^{\circ}$  de la combustion du glucose: - 686 kcal/mol

Rendement énergétique approximatif:  $-219 / -686 = \sim 1/3$

Notes: Les hydrogènes du NADH<sub>2</sub> cytosolique sont transportés dans la mitochondrie par des systèmes de navettes. La navette du glycérol-P transfère les hydrogènes au FAD ( $\rightarrow$  1.5 ATP). La navette du malate - aspartate permet le transport du NADH<sub>2</sub> dans la mitochondrie ( $\rightarrow$  2.5 ATP). Différents tissus utilisent préférentiellement l'une ou l'autre navette.

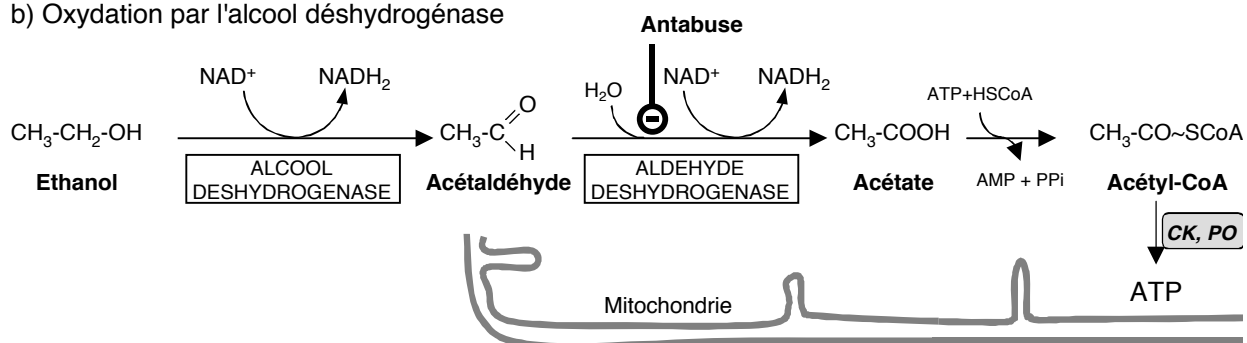
Le rendement énergétique calculé ci-dessus l'est pour les conditions standard. Il est différent (meilleur) dans les conditions physiologiques.

Examen: Glycolyse: 2 ATP / Glc en anaérobiose (plus en aérobiose). Comprendre d'où proviennent les 2 ATP.

### III.B.7 METABOLISME DE L'ETHANOL

a) Oxydation par les cytochromes P<sub>450</sub>

b) Oxydation par l'alcool déshydrogénase

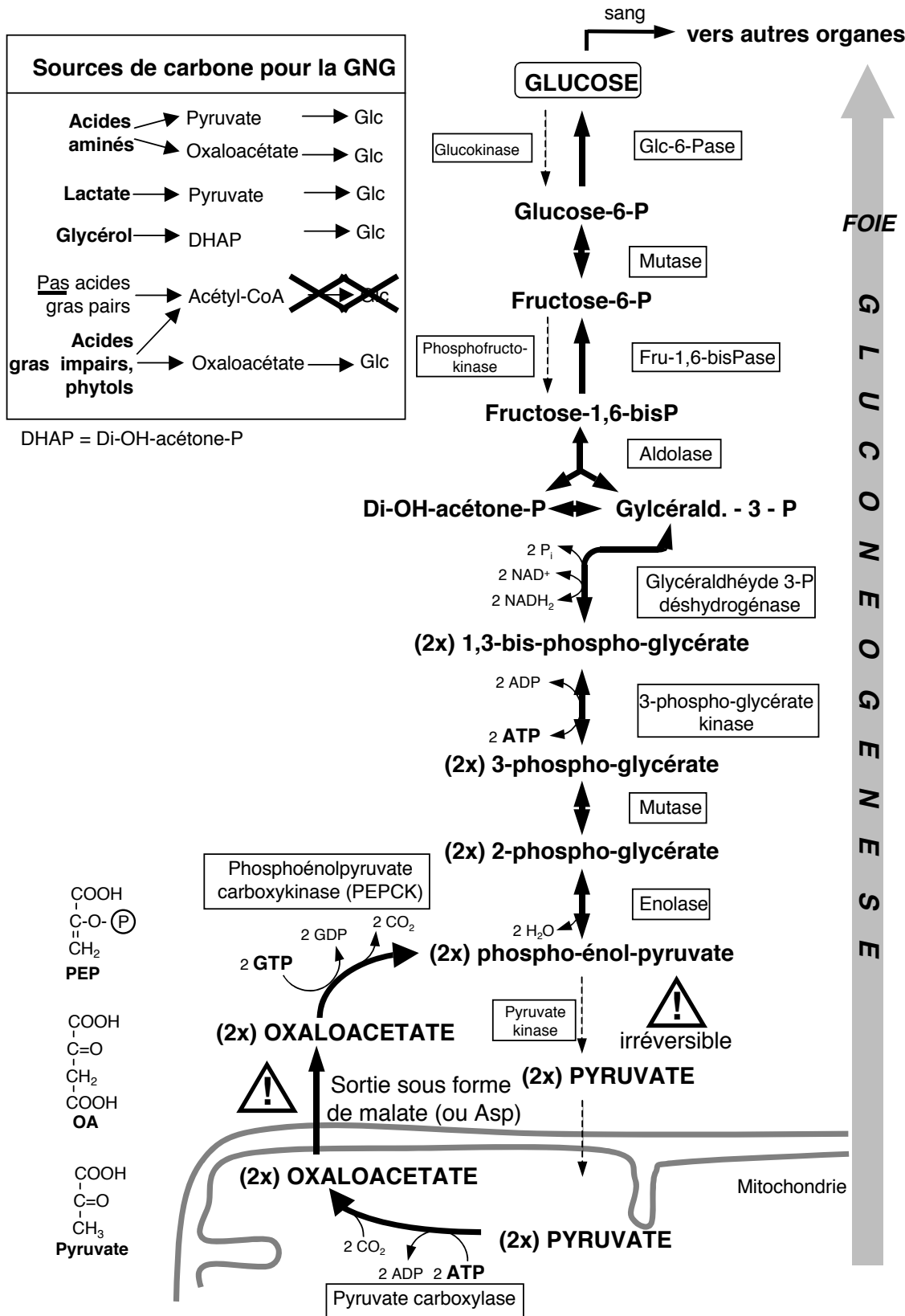


Examen: L'éthanol est un bon substrat énergétique qui génère beaucoup de NADH<sub>2</sub> (directement et via la production d'acétyl-CoA) Comprendre pourquoi ce NADH<sub>2</sub> inhibe la GNG et la  $\beta$ -oxydation.

Les boissons alcoolisées sont la source principale d'éthanol, un excellent substrat énergétique (car il produit du NADH<sub>2</sub> et de l'acétyl-CoA). L'augmentation du rapport cellulaire de NADH<sub>2</sub> / NAD<sup>+</sup> tend à réduire la concentration de pyruvate et d'oxaloacétate (qui sont réduits en lactate et malate, respectivement), deux métabolites nécessaires au bon fonctionnement de la gluconéogenèse. Le NADH<sub>2</sub> freine aussi la dégradation des acides gras par la  $\beta$ -oxydation (car la  $\beta$ -oxydation qui produit elle-même du NADH<sub>2</sub> est freinée par ce produit)

L'alcool DH est plus active que l'acétaldhéide DH, induisant une accumulation d'acétaldhéide. Cette accumulation, nocive, est augmentée par des inhibiteurs de l'aldéhyde déshydrogénase comme l'antabuse.

## III. C LA GLUCONEOGENESE (GNG)



*Examen: Départ mitochondrial, puis cytosolique. OA sort sous forme de malate. Reconnaître les intermédiaires, la pyruvate carboxylase (CO<sub>2</sub>, biotine, ATP), PEPCK (GTP), FBP (régulation, avec PFK), Glc-6-Pase (foie). Consomme l'équivalent de 6 ATP/Glc. Connaître les sources de carbones pour la GNG. Rôles de la GNG: synthèse de Glc, participe au cycle de Cori (transport de l'énergie des acides gras vers les tissus en anaérobiose) et au cycle de l'alanine (transport de l'azote des protéines du muscle vers le foie, pour élimination) (les formules ne sont pas à connaître).*

### III. C.1 RÔLE DE LA GNG; SOURCE DE CARBONE POUR LA GNG

La GNG permet la synthèse de glucose lorsque l'apport du glucose alimentaire ou du glucose provenant des polymères de stockage (glycogène) est insuffisant pour le maintien de la glycémie. Le carbone nécessaire à la synthèse du glucose par la GNG provient essentiellement des acides aminés tirés du muscle, mais aussi du lactate, du glycérol, des phytols, des acides gras impairs et de quelques autres sources mineures. La GNG est essentiellement hépatique (90%) et, dans une moindre mesure, intestinale et rénale (10%).

### III. C.2 MÉCANISMES DE LA GNG

Les réactions de la gluconéogenèse sont essentiellement celles de la glycolyse prises à l'envers, sauf trois :

- la réaction de la pyruvate kinase, catalysant la dernière réaction de la glycolyse, ne fonctionne pas en sens inverse. Elle est contournée par deux réactions consommatrices de nucléotides triphosphates. La **pyruvate carboxylase** mitochondriale fixe du  $\text{CO}_2$  sur le pyruvate pour donner de l'oxaloacétate. Les carboxylases utilisent la biotine comme co-facteur et consomment de l'ATP. La carboxylation équivaut à une "mise en réserve" d'énergie dans la molécule carboxylée. La seconde étape, catalysée par la **PEPCK** (cytosolique), utilise deux sources d'énergie pour former la liaison à (très) haute énergie du phosphoenolpyruvate : celle de la liaison à haute énergie du GTP et celle libérée par la décarboxylation.
- la réaction de la phosphofructokinase (PFK) est remplacée dans la GNG par celle d'une phosphatase (**fructose-1,6-bis-Pase, FBP**). La PFK et la FBP sont les cibles principales de la régulation allostérique de la glycolyse et de la GNG.
- la réaction de la glucokinase est remplacée dans la GNG par celle de la **Glucose-6-Pase** qui œuvre dans un compartiment cellulaire distinct (le lumen du réticulum endoplasmique).

Lors de la GNG, l'oxaloacétate sort de la mitochondrie sous sa forme réduite (malate) ou transaminée (aspartate), car il n'existe pas de transporteur pour l'oxaloacétate dans la membrane interne de la mitochondrie. Après transport, le malate et l'aspartate sont reconvertis en oxaloacétate dans le cytosol.

La gluconéogenèse ne peut fonctionner qu'en présence d'une quantité adéquate de précurseurs (appelés "source de carbone"). Les acides aminés, qui proviennent de la dégradation de protéines endogènes, représentent la source de carbone majeure. Les autres sources sont le lactate, les trois derniers carbones des acides gras impairs et les phytols. Le glycérol, produit par l'hydrolyse des triglycérides, rejoint la GNG au niveau du DHAP.

**Cycle de Cori :** les érythrocytes et le muscle consomment du glucose et relâchent du lactate. Le lactate est "recyclé" en glucose par la GNG hépatique, puis remis à disposition des érythrocytes et du muscle. Ce cycle ne permet pas une synthèse nette de glucose (on fabrique du glucose avec des "restes" de glucose). Cependant, comme l'énergie nécessaire à la GNG provient de la dégradation des acides gras, ce cycle transfère l'énergie des lipides depuis le foie vers les tissus incapables d'oxyder eux-mêmes les acides gras.

### III.C.3 BILAN ÉNERGETIQUE DE LA GLUCONEOGENESE

La synthèse d'une molécule de glucose (à partir de lactate) par la voie de la GNG consomme 6 liaisons à haute énergie (étapes de la pyruvate carboxylase, de la PEPCK, et de la 3-P-glycérate kinase).

La dégradation d'une molécule de glucose en lactate par la glycolyse produit 2 ATP.

Rendement glycolyse/GNG =  $2/6 = 1/3$ .

### III.D LA VOIE DES PENTOSE PHOSPHATES ("SHUNT DES PENTOSE", HMPS)

#### III.D.1 ROLE DU SHUNT DES PENTOSE

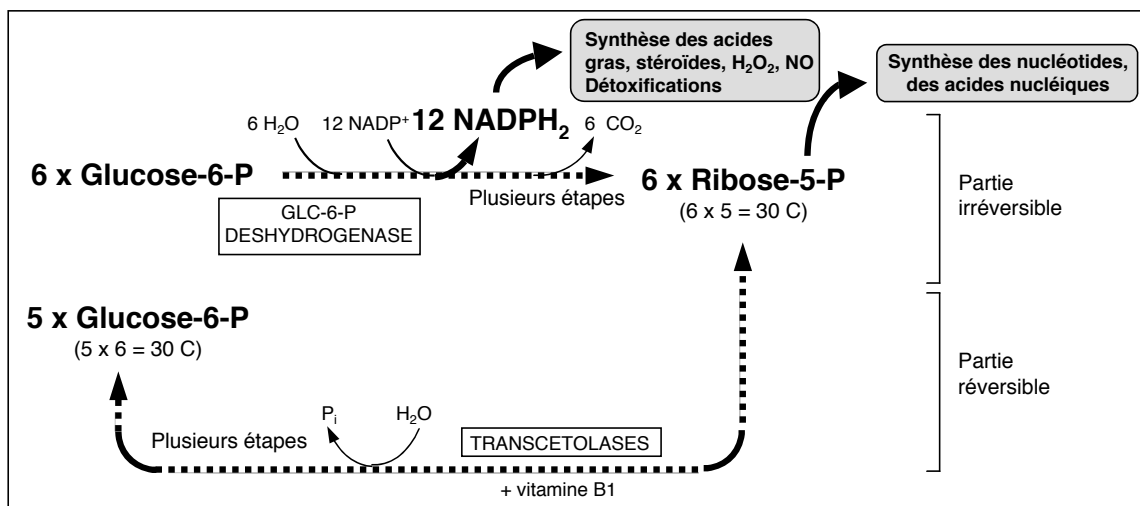
Le shunt des pentoses (= hexose monophosphate shunt = HMPS = voie des pentoses phosphate) génère du **NADPH<sub>2</sub>** pour les synthèses réductrices (e.g. acides gras, cholestérol), et du **ribose-5-P** pour la synthèse des acides nucléiques. Le NADPH<sub>2</sub> est aussi impliqué dans la synthèse de l'oxyde d'azote (NO), la synthèse de l'eau oxygénée (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), dans les mécanismes de détoxification de nombreux composés et dans le maintien du milieu réducteur du cytosol cellulaire (réduction du glutathion).

Le NADP, bien que structuellement semblable au NAD, a des fonctions distinctes. En première approximation, on peut considérer que le NAD est impliqué dans les dégradations et la production d'énergie, alors que le NADP est utilisé pour les synthèses.

#### III.D.2 VUE GENERALE ET BILAN CHIMIQUE

Le substrat du shunt des pentoses est le **glucose-6-P** produit par l'action de la glucokinase ou de l'hexokinase. Les autres devenir principaux du glucose-6-P sont sa dégradation dans la voie de la glycolyse, ou son isomérisation en glucose-1-P pour la synthèse du glycogène.

#### Le shunt des pentoses (HMPS)



*Examen: HMPS sert à produire du NADPH<sub>2</sub> pour des synthèses réductrices et/ou du ribose pour la synthèse d'acides nucléiques. La partie irréversible transforme le Glc-6-P (6 C) en Rib-5-P (5 C), avec production de 2 NADPH<sub>2</sub> et perte de CO<sub>2</sub>. La partie réversible permet de "recycler" 6 riboses en 5 glucoses. Au bilan, on peut oxyder totalement 1 Glc-6-P en CO<sub>2</sub>, avec production efficace de NADPH<sub>2</sub>. La Glc-6P-DH est la première enzyme du shunt. La transcétolase requiert la Vit B<sub>1</sub>. Le shunt est l'une des trois voies d'utilisation du Glc (autres : glycolyse, synthèse du glycogène). Le NADPH<sub>2</sub> sert aux synthèses de lipides (AG, cholestérol), de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, de NO et aux détoxifications. Important pour maintenir le milieu réducteur des érythrocytes (réduction du glutathion).*

Les réactions détaillées du shunt sont disponibles sur MyUNIL (Supplement\_ShuntDesPentoses) (elles ne sont pas matière à l'examen).

On distingue la partie irréversible du shunt des pentoses qui comprend les réactions d'oxydation et de décarboxylation (cette dernière est irréversible,  $\Delta G^{\circ} < 0$ ), et la partie réversible qui permet de convertir les pentoses en hexoses et vice-versa. La partie réversible permet la synthèse de ribose. La partie irréversible couplée à la partie réversible permet une production maximale de NADPH<sub>2</sub>.

La première enzyme de la partie irréversible du shunt des pentoses est la **glucose-6-P DH**. Une déficience de la glucose-6-P DH des érythrocytes rend ces derniers plus sensibles à certains agents oxydants.

La partie réversible du shunt des pentoses permet de réarranger les sucres par transfert de groupements di-carbonés ou tricarbonés. Quelques réactions suffisent à réarranger 6 pentoses ( $6 \times 5 \text{ C} = 30 \text{ C}$ ) en 5 hexoses ( $5 \times 6 \text{ C} = 30 \text{ C}$ ). Au bilan, 1 glucose-6-P est entièrement oxydé en  $6 \text{ CO}_2$  (et 1 phosphate) avec production de  $12 \text{ NADPH}_2$ .

Remarque: dans le syndrome de Wernicke-Korsakoff, la transcétolase mutée fixe la thiamine pyrophosphate (dérivé de la Vit B<sub>1</sub>) 10 fois moins bien, ce qui pourrait expliquer les troubles neurologiques qui apparaissent en cas de carence vitaminique (alcoolisme).

### III.D.3 ROLES PARTICULIERS DU $\text{NADPH}_2$ FORME DANS LE SHUNT DES PENTOSES

**Synthèse d'acides gras:** Les acides gras sont estérifiés à divers types d'alcools pour former des lipides. La synthèse des acides gras est particulièrement active dans le foie, le tissu adipeux et le tissu nerveux.

**Synthèse de stéroïdes:** gonades, surrénales.

**Synthèse de  $\text{H}_2\text{O}_2$ :** par les cellules phagocytaires. Cette synthèse nécessite la NADPH oxydase, dont la déficience entraîne la granulomatose chronique de l'enfant.

**Synthèse de NO:**

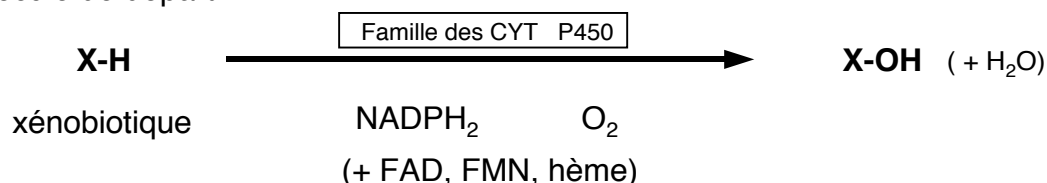
La synthèse de NO (oxyde d'azote) à partir de l'acide aminé arginine nécessite du  $\text{NADPH}_2$ . Le NO fonctionne notamment comme microbicide, comme vasodilatateur et comme régulateur de la transmission nerveuse.

**Détoxification des peroxydes:**

Le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) est réduit (en  $\text{H}_2\text{O}$ ) par le glutathion sous l'action de la glutathion peroxydase. Le glutathion ainsi oxydé est re-réduit par le  $\text{NADPH}_2$  dans une réaction catalysée par la glutathion réductase.

**Détoxification des xénobiotiques:**

Les xénobiotiques, mais aussi certaines substances hydrophobes endogènes, comme les stéroïdes, sont rendus plus hydrophiles (hydroxylations et autres modifications) par l'action d'une très grande famille d'enzymes, les cytochromes P450. Ceci facilite l'élimination de ces substances. Il arrive cependant parfois que le composé modifié soit plus toxique que de la molécule de départ.



*Examen: Les nombreux cytochromes P450 permettent d'augmenter la solubilité de composés endogènes (production d'acides biliaires et d'hormones stéroïdes) et d'à peu près n'importe quel composé hydrophobe étranger à l'organisme (xénobiotiques). Ils utilisent les électrons du  $\text{NADPH}_2$  pour produire des formes très réactives de l'oxygène. Ils contiennent de l'hème, comme toute protéine travaillant avec l'oxygène (les autres co-facteurs ne sont pas à connaître).*

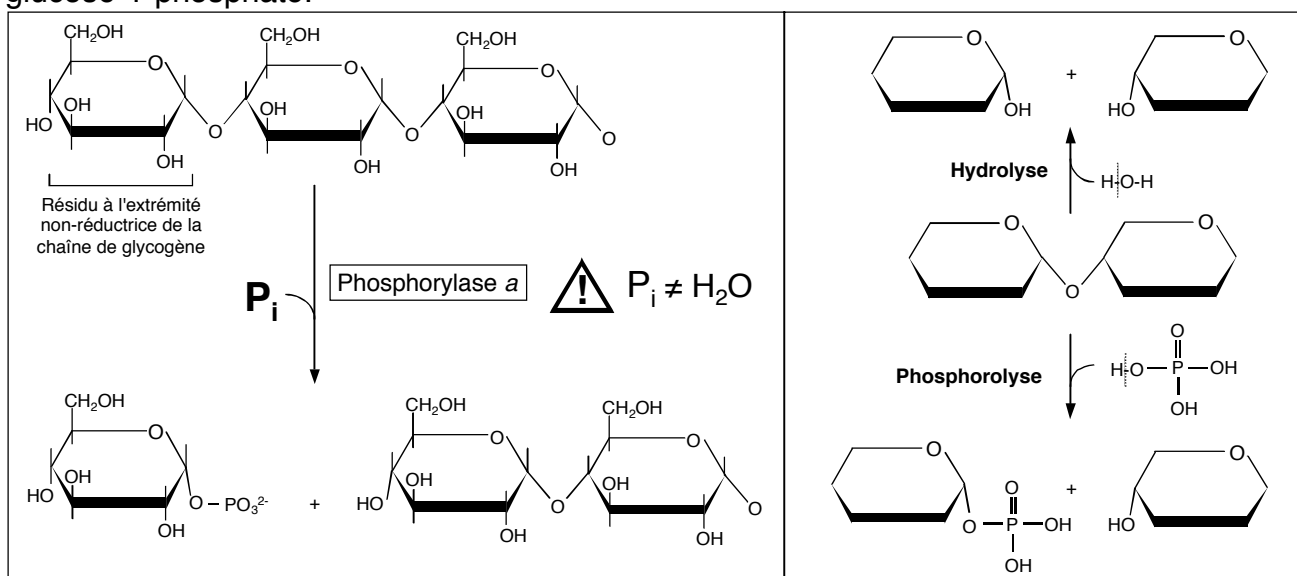
### III.E. LE METABOLISME DU GLYCOGENE

#### III.E.1 NATURE ET ROLE DU GLYCOGENE

Le glycogène est un polymère de glucose en liaison  $\alpha$ -1,4 avec des branchements  $\alpha$ -1,6, qui sert de réserve de glucose. Les glycogènes hépatiques et musculaires ont une fonction et un devenir différents. Le glycogène du foie est mis à disposition de l'organisme. Le glycogène du muscle est utilisé par le muscle uniquement. Il y a deux voies métaboliques qui entraînent une augmentation de la glycémie: la gluconéogenèse, et la dégradation du glycogène.

#### III.E.2 MECANISMES GENERAUX DE DEGRADATION ET DE SYNTHESE

La dégradation du glycogène intracellulaire, contrairement à ce qui arrive pendant la digestion, n'est pas une hydrolyse, mais une phosphorylyse. La phosphorylyse libère du glucose-1-phosphate.



*Examen: La phosphorylase relâche du Glc-1-P (et pas du Glc) par phosphorylyse (scission de la liaison avec un phosphate) (les structures ne sont pas à connaître).*

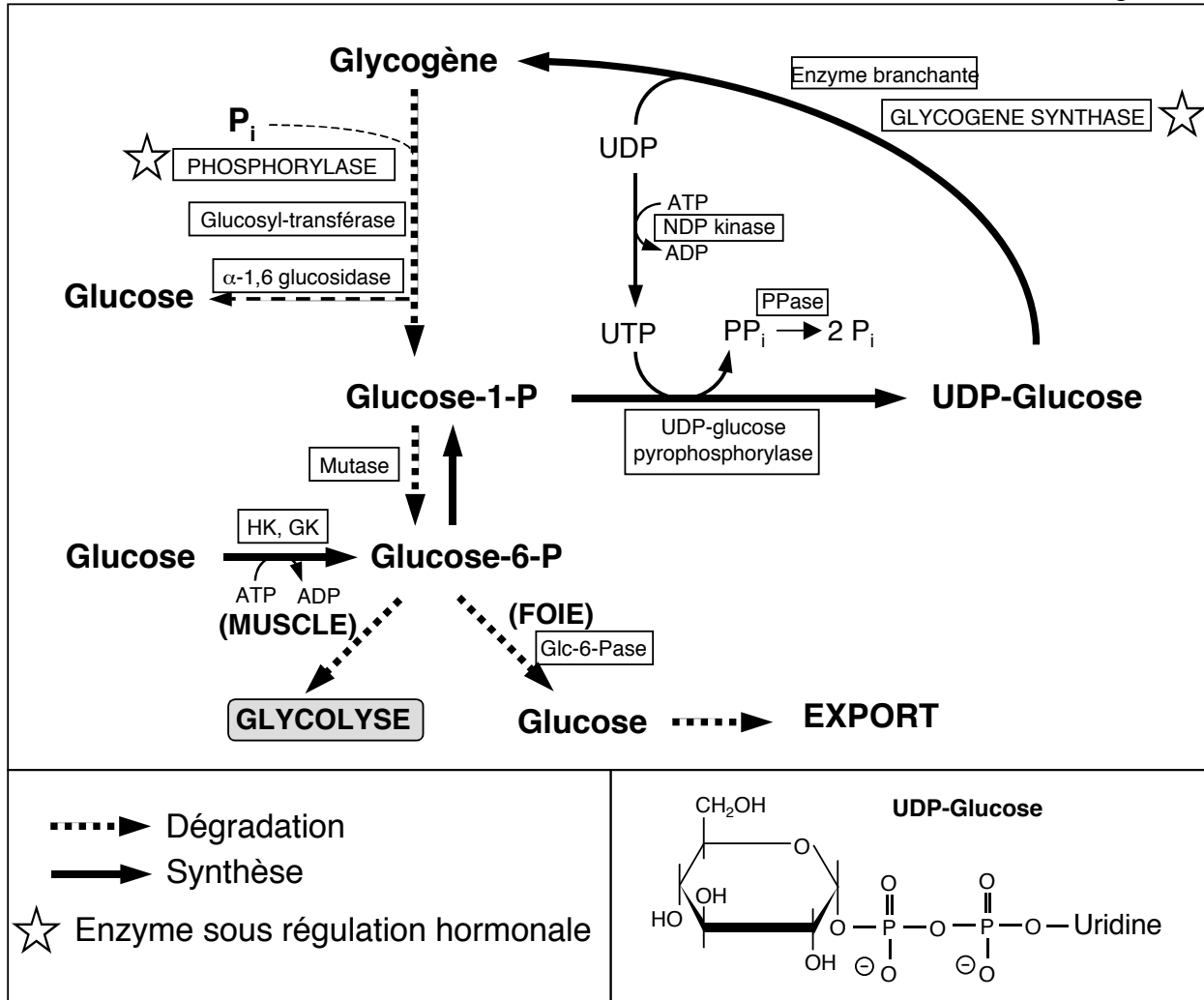
Trois enzymes sont nécessaires à la dégradation du glycogène. La plus importante est la phosphorylase. Les deux autres permettent la résolution des branchements. Le glucose-1-P est isomérisé en glucose-6-P, substrat de la glucose-6-Pase hépatique qui permet le relâchement de glucose dans la circulation. Dans le muscle, le glucose-6-P est consommé par la glycolyse.

La synthèse du glycogène nécessite l'activation du glucose en UDP-glucose. C'est sous cette forme activée que le glucose peut être ajouté au polymère de glycogène par l'action de la glycogène synthase. Une autre enzyme génère les branchements.

Au bilan, 2 ATP (action de l'HK ou de la GK, et de la NDP kinase) sont requis pour incorporer une molécule de glucose dans le glycogène.

Par contre, l'obtention de glucose-6-P (ou de glucose) à partir de glycogène ne nécessite aucune liaison à haute énergie.

**"Glycogen storage diseases":** Ces maladies rares (maladies de Von Gierke, de Pompe, de McArdle et de Cori) touchent au métabolisme du glycogène et se traduisent par une accumulation de glycogène. Leurs symptômes sont divers, de bénin à létal.



*Examen: Connaître les enzymes cibles de la régulation (glycogène synthase et phosphorylase) et les réactions qu'elles catalysent (ajout de Glc α1,4 à partir d'UDP-Glc; phosphorolyse et relâchement de Glc-1-P). L'UDP-Glc est la forme activée du Glc. Le glycogène a des branches α1,6, qui nécessitent des activités particulières pour la synthèse et la dégradation. Connaître le devenir du Glc-1-P au foie (mise à disposition de Glc) et au muscle (utilisation dans la glycolyse) et les tissus exprimant la Glc-6-Pase (foie, rein, pas muscle) (les autres détails et la structure de l'UDP-Glc ne sont pas à connaître).*

### III.F REGULATION DU METABOLISME DES GLUCIDES

#### III.F.1 VUE GENERALE ET ROLE DES PROTEINES G

La régulation des voies métaboliques s'effectue sur une ou quelques enzymes clés, qui peuvent être régulées à plusieurs niveaux:

- Modification non covalente (e.g. effecteurs allostériques, sous-unités inhibitrices).
- Modification covalente (e.g. phosphorylation).
- Modulation de l'expression.

Ces régulations sont souvent sous contrôle hormonal. Les hormones permettent la régulation coordonnée des voies métaboliques.

Plusieurs hormones interviennent dans la régulation du métabolisme. Ce sont :

L'**insuline**, que l'on peut qualifier d'hormone de "mise en réserve".

Le **glucagon**, hormone de "mobilisation des réserves".

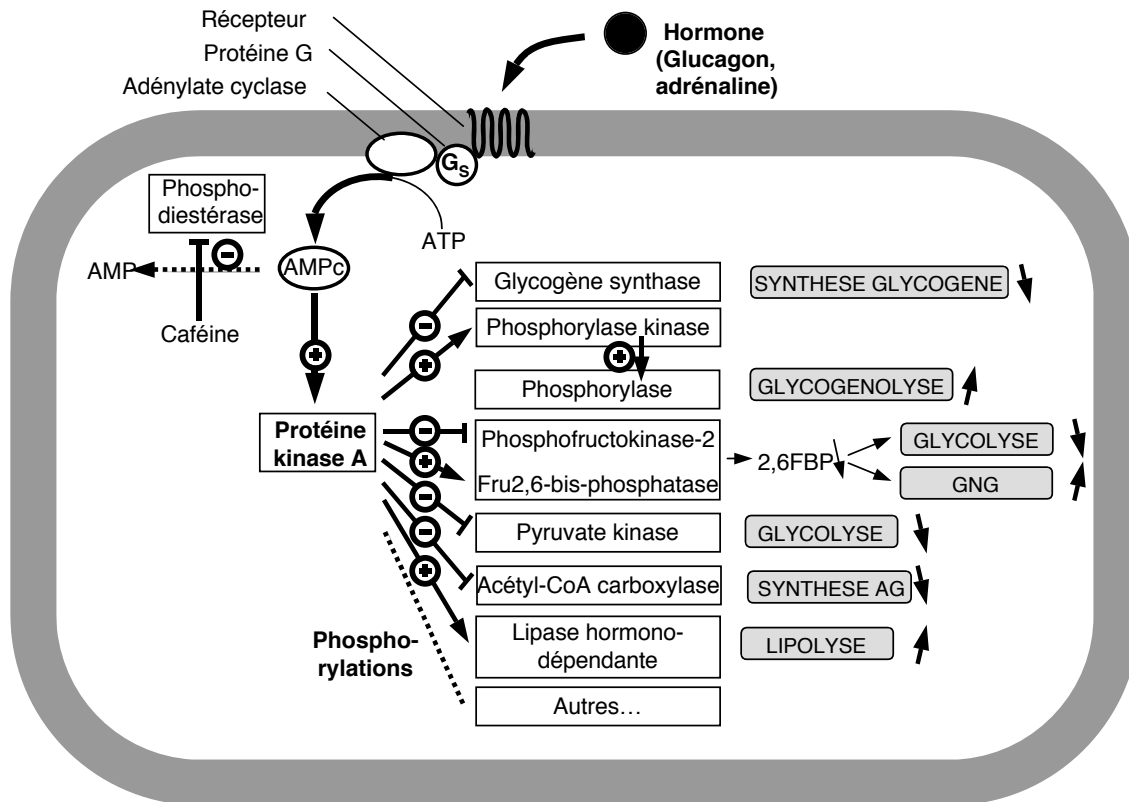
L'**adrénaline** (=épinéphrine), hormone de "mobilisation des réserves en urgence".

Bien d'autres hormones jouent également un rôle, mais dépassent le cadre de ce cours.

Le glucagon et l'adrénaline lient des récepteurs à 7 segments transmembranaires couplés à des protéines G. Les protéines G stimulent l'adénylate cyclase à produire de l'AMP cyclique qui active la protéine kinase A (PKA) cellulaire. La PKA active ou désactive des enzymes clé par phosphorylation.

Note: L'adrénaline lie également des récepteurs ( $\alpha$ -adrénergiques) signalant indépendamment de la PKA.

L'insuline a l'effet à peu près inverse du glucagon, obtenu par l'activation de protéines phosphatases intracellulaires, qui déphosphorylent notamment les cibles de la PKA.



Glucagon → Protéine kinase A → Phosphorylations → Réponses (selon les cellules)  
 Insuline → Protéine phosphatases → Déphosphorylations → Action inverse du glucagon

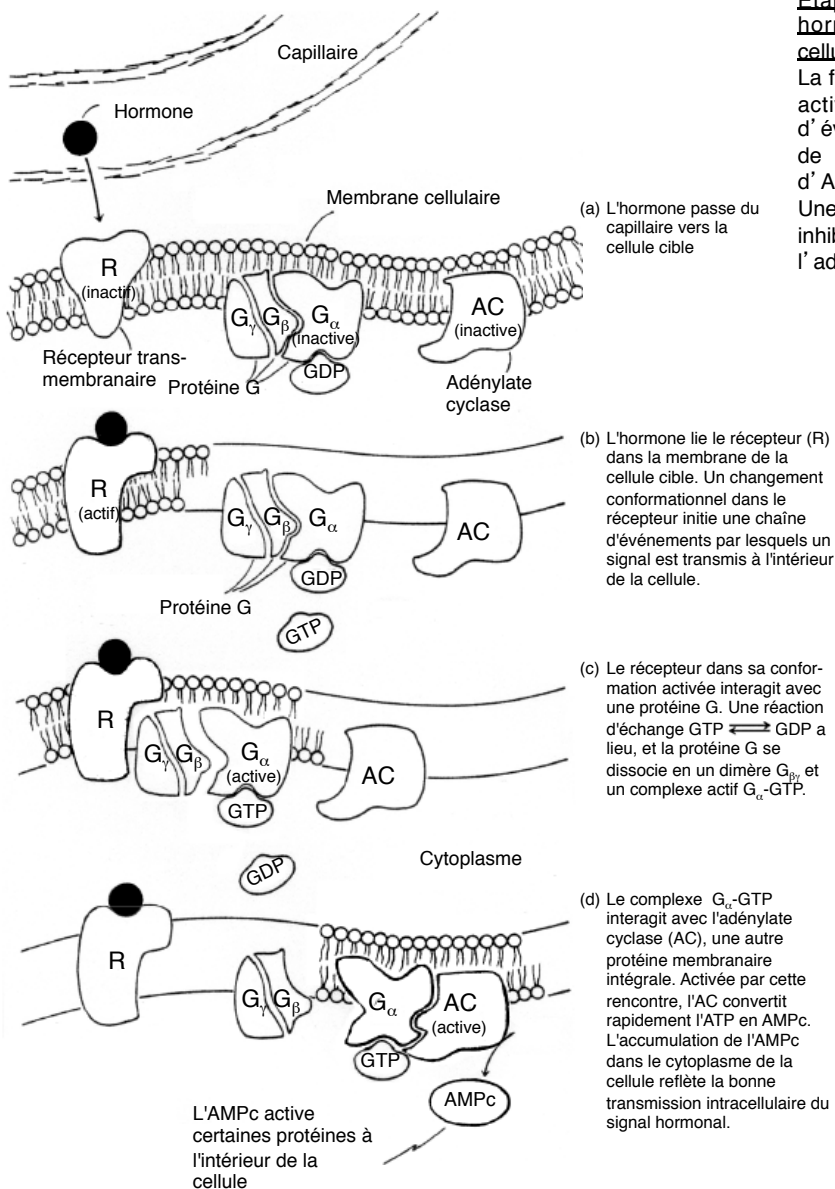
Note: les enzymes et voies métaboliques mentionnées ne sont pas forcément présentes dans la même cellule.  
 Examen: Connaître le mode de signalisation du glucagon (protéine G → AMPc augmente → PKA activée → phosphorylation active ou inactive les cibles), l'effet du glucagon sur les voies mentionnées, et les enzymes clé qui sont les cibles de la régulation. L'AMPc est inactivé par une phosphodiesterase. L'insuline a généralement l'effet inverse du glucagon. Connaître l'action générale du glucagon, de l'adrénaline et de l'insuline.

Le signal dépendant de l'AMPc a des effets différents en fonction du tissu considéré:

| Signal externe                | Tissu               | Réponse cellulaire                                               |
|-------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Adrénaline<br>(= épinéphrine) | Muscle squelettique | Dégradation du glycogène                                         |
|                               | Tissu adipeux       | Dégradation des triglycérides                                    |
|                               | Cœur                | Augmentation du rythme cardiaque,<br>force de contraction accrue |
|                               | Intestin            | Sécrétion de fluide                                              |
|                               | Muscle lisse        | Relaxation                                                       |
| Glucagon                      | Foie                | Dégradation du glycogène, GNG stimulée                           |

Examen: connaître les effets de l'adrénaline sur le muscle squelettique et le tissu adipeux, et du glucagon sur le foie.

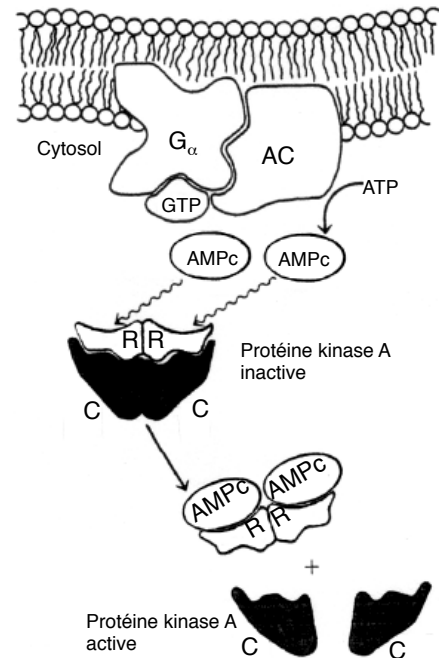
## Protéines G: mécanisme d'action



### Etapes de la transduction d'un signal hormonal au travers de la membrane cellulaire.

La figure montre comment une hormone lie et active son récepteur, initiant une série d'événements qui aboutissent à l'activation de l'adénylate cyclase et à la formation d'AMPc.

Une hormone peut aussi lier un récepteur inhibiteur, ce qui aboutit à l'inhibition de l'adénylate cyclase.



### Activation des kinases dépendantes de l'AMPc.

Les kinases dépendantes de l'AMPc sont des tétramères composés de deux sous-unités catalytiques (C) et de deux sous-unités régulatrices (R). L'AMPc lie les sous-unités régulatrices, induisant la dissociation du tétramère en deux sous-unités catalytiques actives plus un dimère de sous-unités régulatrices liées à l'AMPc.

**Examen:** Comprendre le mécanisme de signalisation, de l'hormone (glucagon/adrenaline) à l'activation de la PKA. L'activité GTPase de la protéine  $G_{\alpha}$  permet de limiter la durée du signal. Elle est inhibée par la toxine du choléra.

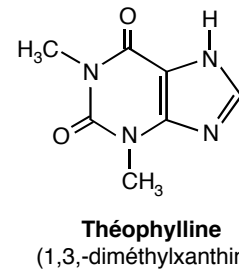
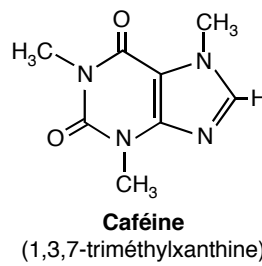
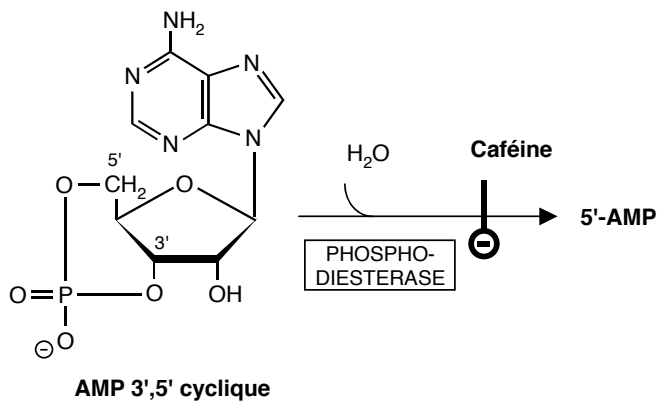
### Arrêt du signal

a) **Phosphatases**. Elles sont activées par l'insuline.

b) **Phosphodiesterase**. La dégradation du cAMP en AMP par la phosphodiesterase assure l'arrêt du signal. La **caféine**, en inhibant cette réaction, permet une utilisation prolongée des réserves énergétiques. Note: la caféine a aussi d'autres effets (antagoniste de récepteurs à l'adénosine dans le cerveau → état d'éveil).

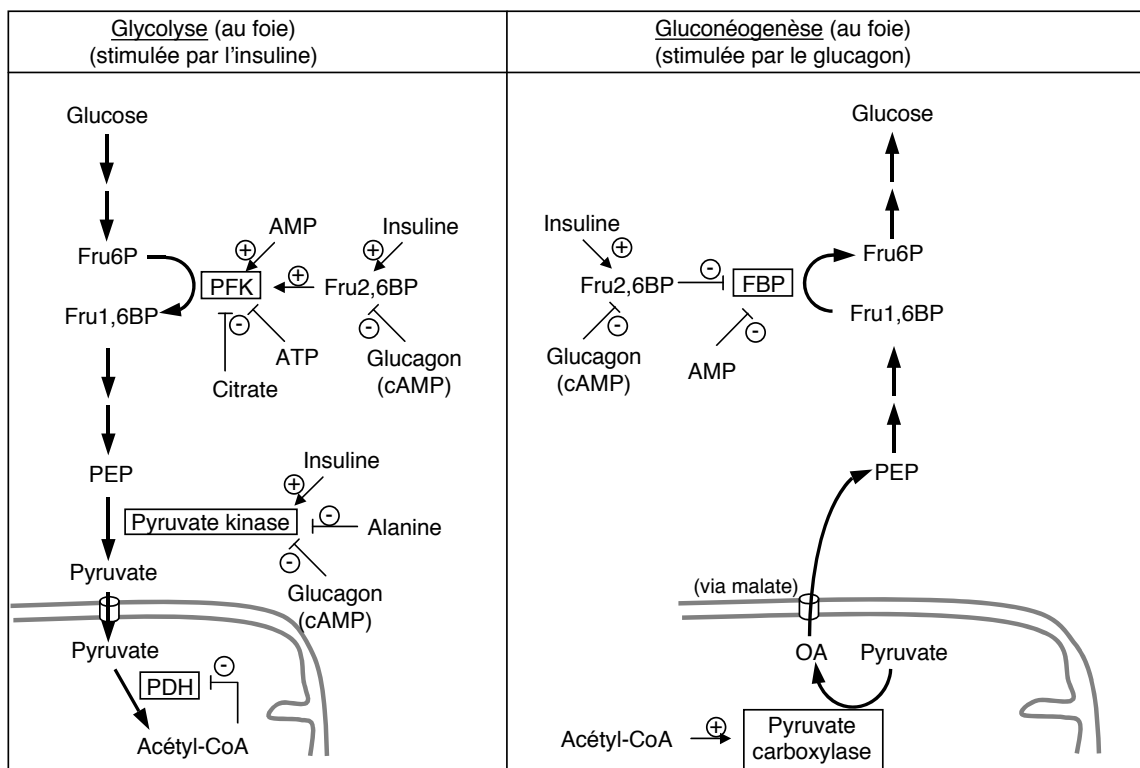
c) **Protéines G**. La sous-unité  $G_{\alpha}$  d'une protéine G activée est liée à du GTP. Lorsque le GTP est hydrolysé en GDP (par l'activité GTPase de la sous-unité  $G_{\alpha}$  elle-même), la protéine G retrouve sa forme inactive. Note: la toxine du choléra inactive l'activité GTPase de la protéine G dans l'entérocyte.

d) **Régulation du  $Ca^{2+}$  cytosolique**. La concentration de  $Ca^{2+}$  cytosolique est maintenue basse ( $\sim 10^{-7}$  M). Après une élévation transitoire suite à un signal, le calcium est re-pompé hors du cytosol (le  $Ca^{2+}$  cytosolique active, entre autres, la dégradation du glycogène).



*Examen: L'AMPc est désactivé par une phosphodiesterase, cible de la caféine (les formules ne sont pas à connaître).*

### III.F.2 REGULATION DE LA GLYCOLYSE ET DE LA GLUCONEOGENESE



*Examen: Savoir quelles voies sont activées par l'insuline (glycolyse) et le glucagon (GNG). Connaître le rôle du Fru2,6-bis-P (active la kinase et freine la phosphatase). Savoir reconnaître les enzymes clé de la régulation (PFK, FBP, pyruvate kinase). Comprendre l'effet de la charge énergétique sur la glycolyse et la GNG (les sites d'action de l'AMP et de l'ATP ne sont pas à connaître). Connaître les sites d'action de l'alanine (pyruvate kinase) et de l'acétyl-CoA (PDH et pyruvate carboxylase) et comprendre leur utilité (les acides aminés bloquent la glycolyse car ils sont utilisés dans la GNG; l'acétyl-CoA généré par la dégradation des AG dans le foie gluconéogénique dirige le pyruvate dans la GNG) (le rôle du citrate n'est pas à connaître).*

La glycolyse et la GNG utilisent des réactions communes, mais en sens inverse. Seule une des deux voies peut être active à la fois dans la cellule hépatique. La régulation doit s'effectuer sur l'une des trois étapes utilisant des enzymes distinctes.

#### Régulation hormonale de la glycolyse et de la GNG sur la PFK et la FBP.

En absence de régulation, la phase d'amorce de la glycolyse est défavorisée car les phosphatases sont plus actives que les kinases. Pour que la glycolyse puisse avoir lieu, il faut inhiber la Fructose-1,6-bis-Pase (FBP) et activer la phosphofructokinase (PFK ou PFK-1). C'est le rôle du Fructose-2,6-bis-P, un régulateur allostérique de la PFK (activateur) et de

la FBP (inhibiteur). Si la concentration de Fru-2,6-bis-P est haute, la glycolyse est active, ce qui est le cas en présence d'insuline. En présence de glucagon, les taux de Fru-2,6-bis-P diminuent, ce qui active la GNG (ou plus précisément la désinhibe). En bref, le glucagon agit ainsi: Glucagon → AMPc augmente → PKA activée → Fructose-2,6-bis-phosphatase-2 (FBP-2) activée → Fru-2,6-bis-P diminue → gluconéogenèse activée.

### Autres régulations:

Le **glucagon** inhibe la pyruvate kinase en plus de ses effets sur le FBP et la PFK (rationnel: pour activer la GNG, il faut inhiber la glycolyse).

L'**alanine** inhibe la pyruvate kinase (rationnel: les acides aminés sont une source de C pour la GNG. Leur présence inhibe la glycolyse).

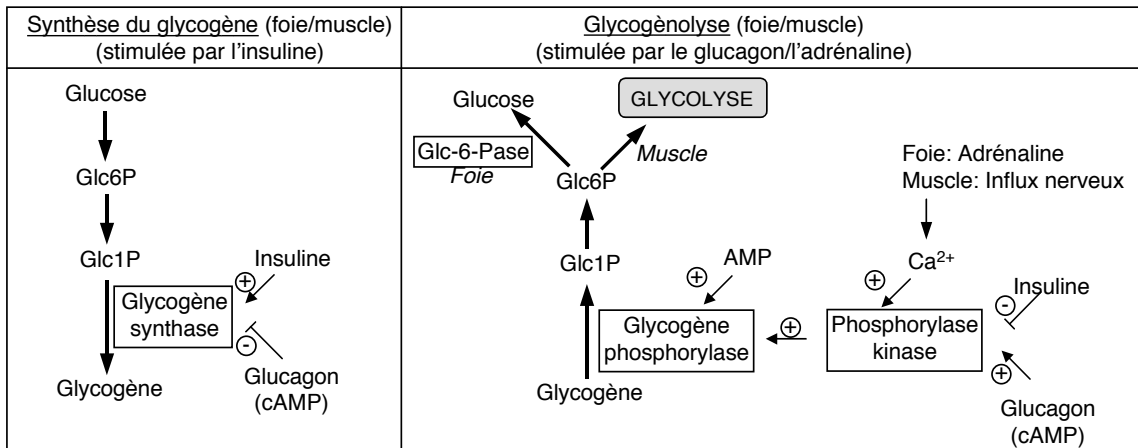
Le **glucose-6-P** inhibe l'hexokinase, mais pas la glucokinase (rationnel: les tissus exprimant l'hexokinase ne phosphorylent que la quantité de glucose effectivement utilisée. Le foie peut importer de plus grandes quantités de glucose pour former des réserves).

Le **citrate** inhibe la PFK (rationnel: le citrate s'accumule dans le cytosol s'il n'est consommé ni par le CK, ni par la synthèse des AG, ce qui est le cas dans le foie gluconéogénique. En effet, les acides gras ne sont pas synthétisés mais dégradés. De plus, l'oxydation des AG fournit de l'ATP, via les coenzymes réduites et la phosphorylation oxydative, et l'ATP bloque le CK). Si la GNG est active, il est logique d'inhiber la glycolyse.

L'**acétyl-CoA** inhibe la pyruvate DH et active la pyruvate carboxylase (rationnel: le foie gluconéogénique dégrade des AG pour fournir l'ATP nécessaire à la GNG. L'acétyl-CoA s'accumule. En inhibant la pyruvate DH et en activant la pyruvate carboxylase, le pyruvate est non seulement préservé, mais "aiguillé" dans la voie de la GNG. Si le pyruvate était transformé en acétyl-CoA, ses carbones seraient définitivement perdus pour la GNG).

Régulation par la **charge énergétique**. La charge énergétique exprime le rapport ATP/ADP-AMP. L'ATP inhibe la PFK et la pyruvate DH, l'AMP inhibe la FBP et active la PFK (rationnel: si l'ATP est abondant, la glycolyse et la décarboxylation oxydative du pyruvate sont inhibés. Si l'AMP augmente, c'est-à-dire que la charge énergétique diminue, la glycolyse est activée).

## III.F.3. REGULATION DU METABOLISME DU GLYCOGENE



*Examen: Connaître les cibles de la régulation du métabolisme du glycogène (glycogène synthase, glycogène phosphorylase, phosphorylase kinase). Savoir quelles voies sont activées par l'insuline (synthèse du glycogène) et le glucagon (glycogénolyse). Comprendre dans quel sens la charge énergétique régule le métabolisme. Connaître le devenir du Glc-6-P au foie et au muscle (l'action du  $\text{Ca}^{2+}$  et la cible de l'AMP ne sont pas à connaître).*

### Régulation hormonale de la synthèse et de la dégradation du glycogène.

La PKA activée en réponse à l'hormone (récepteur au glucagon dans le foie, récepteur à l'adrénaline = récepteur  $\beta$ -adrénergique dans le muscle) active la **phosphorylase kinase**, qui elle-même phosphoryle et **active la phosphorylase** (la dégradation du glycogène est stimulée). La PKA **inactive la glycogène synthase** (la synthèse du glycogène s'arrête).

La cascade d'activation enzymatique assure une **amplification du signal**, pour qu'en réponse à un faible nombre de molécules d'hormone, un grand nombre de phosphorylases s'attaque au glycogène.

### Autres régulations

La phosphorylase kinase est aussi activée (en absence de phosphorylation) par **des taux élevés de calcium cytosolique**. Le calcium cytosolique augmente dans le foie en réponse à l'adrénaline (récepteur  $\alpha$ -adrénergique) et dans le muscle suite à un influx nerveux (acétylcholine agissant sur son récepteur).

Il existe aussi une **régulation par "la charge énergétique"**. Lorsque la concentration d'ATP diminue, la phosphorylase est directement activée par la présence d'AMP (en absence de phosphorylation).

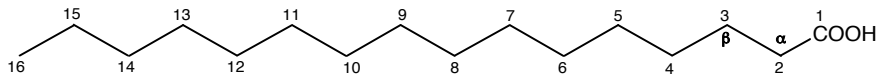
## IV. METABOLISME DES LIPIDES

### IV.A.1 CONSTITUANTS DES LIPIDES

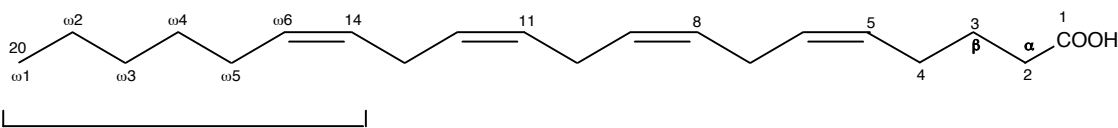
#### Acides gras.

Les acides gras sont le constituant hydrophobe majeur des lipides. Ils contiennent une chaîne aliphatique et un groupement carboxylique. Les acides gras sont saturés (sans doubles liaisons) ou insaturés (avec une ou plusieurs doubles liaisons).

Acides gras saturés. Exemple: acide palmitique. C16:0 (16 carbones, pas de double liaison).



Acides gras insaturés (une ou plusieurs doubles liaisons). Exemple: acide arachidonique. C20:4 (20 carbones, 4 doubles liaisons, toutes "cis").



Si double liaison dans cette région ( $\omega 3$  ou  $\omega 6$ ): --> acides gras essentiels.

A noter que le COOH n'est pas pris en compte dans la désignation des carbones par les lettres grecques. La désignation des carbones par le système  $\omega 1$ ,  $\omega 2$ , etc... commence à l'extrémité non-oxydée.

*Examen: connaître la structure de l'acide palmitique (C16:0). Savoir que l'acide arachidonique est un AG essentiel polyinsaturé.*

Les acides gras possèdent presque toujours un nombre pair de carbones (2 à 24), ce qui reflète le mécanisme de synthèse. Le point de fusion des acides gras augmente avec le nombre de carbones. Par contre, il diminue avec l'introduction de doubles liaisons. Les vertébrés ne peuvent pas introduire de doubles liaisons dans la partie distale de l'acide gras (opposée au groupe  $-\text{COOH}$ ), mais les plantes et les microorganismes le peuvent. Les acides gras essentiels sont ceux qui ont une double liaison dans la partie distale.

#### Sphingosine.

Chaîne aliphatique portant deux groupes alcool ( $-\text{OH}$ ) et un groupe aminé ( $-\text{NH}_2$ ), présent dans certains lipides (les sphingolipides). Voir chapitre IV.D.3.

#### Glycérol et groupes polaires.

Le glycérol sert à l'assemblage des acides gras dans les lipides. Le phosphate, la choline, l'éthanolamine, l'inositol, la sérine et divers sucres sont des composés hydrophiles qui entrent dans la composition de certains lipides.

|                                                                                                                                                             |                                                                                                                     |                                                                            |                                                                                                                                                       |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \end{array}$ <p><b>Glycérol</b></p> | $\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{NH}_2 \end{array}$ <p><b>Sérine</b></p> | $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ <p><b>Ethanolamine</b></p> | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p><b>Choline</b></p> | <p><b>Inositol</b></p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|

*Examen: La sérine, l'éthanolamine, la choline et l'inositol sont les groupes polaires des glycérolipides. La choline a une amine quaternaire, chargée positivement. Connaître la structure du glycérol (trois groupes alcools) (les autres structures ne sont pas à connaître).*

## IV.A.2 TYPES DE LIPIDES

### Triglycérides.

3 acides gras en liaison ester sur du glycérol. **Réserve majeure d'énergie** sous forme de dépôt graisseux totalement hydrophobe (>90% des réserves). Avantages: légers car stockés sans eau, ils contiennent à poids égal plus de deux fois plus d'énergie que les glucides. Limitations: inutilisables en conditions anaérobies. Pas une source de carbone pour la GNG.

### Phospholipides.

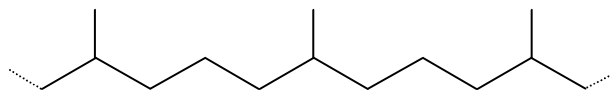
Lipides amphiphiles (à la fois hydrophobes et hydrophiles) possédant divers groupes polaires. Ils jouent un **rôle structurel** en formant des **membranes** (bi-couches lipidiques, mais aussi mono-couches).

Glycérophospholipides: La partie hydrophobe est du diacyl-glycérol (2 acides gras liés à du glycérol). Note: Si l'un des acides gras est remplacé par un alcool gras, on parle de plasmalogène. Les plasmalogènes représentent 50% des phospholipides du cœur et 25% des phospholipides du cerveau.

Sphingophospholipides: La partie hydrophobe est basée sur la sphingosine. Note: Les sphingolipides qui contiennent seulement des sucres dans leur groupe polaire (pas de phosphate) sont appelés gangliosides. On les trouve principalement dans les membranes du tissu nerveux, mais aussi dans d'autres tissus.

### Composés isoprénoïdes.

Dérivés de polymères de l'isoprène (un composé à 5 carbone). La structure de base ressemble à un acide gras portant un groupe méthyle tous les 5 carbones. Cette classe comprend les phytols, la coenzyme Q et le cholestérol (...qui ne ressemble plus du tout à la structure de base).



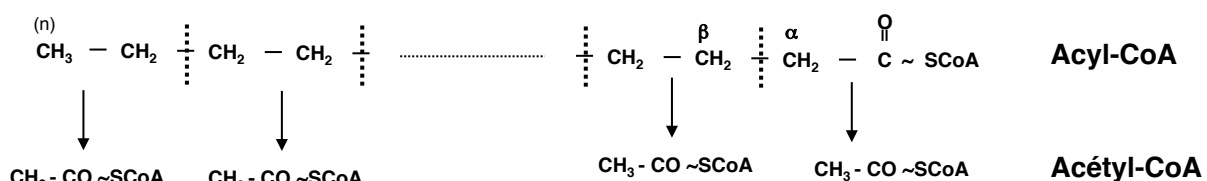
Structure de base d'un composé isoprénoïde (pas toujours reconnaissable dans le composé final)

*Examen: Les triglycérides comprennent 3 acides gras en liaison ester sur du glycérol, et sont totalement hydrophobe. Les phospholipides ont une "tête" polaire. La structure des composés isoprénoïdes n'est pas à connaître.*

## IV.B LA DEGRADATION DES ACIDES GRAS (AG)

### IV.B.1 PRINCIPE DE LA DEGRADATION

La dégradation des acides gras à nombre pair de carbones procède par scission de chaînons dicarbonés, relâchés séquentiellement sous forme d'acétyl-CoA. Ce processus oxyde le carbone  $\beta$  de l'acide gras (qui passe de  $-\text{CH}_2-$  à  $-\text{CO}-$ ). La voie de la dégradation des acides gras est donc appelée la  $\beta$ -oxydation.

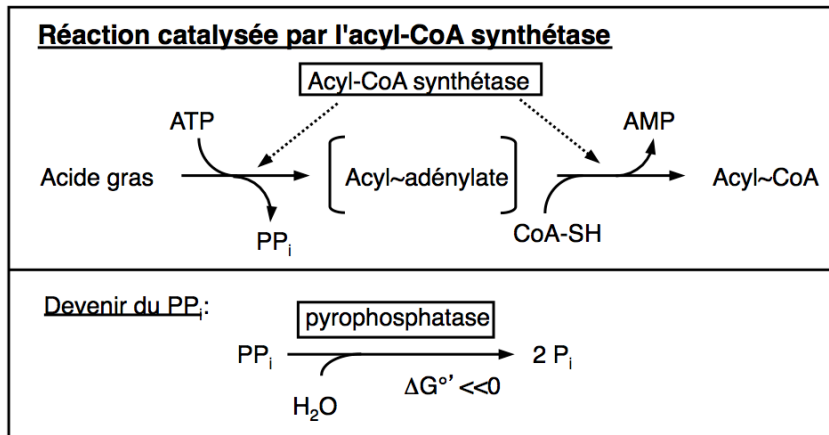


*Examen: Les AG pairs sont dégradés par chaînons dicarbonés et génèrent de l'acétyl-CoA. Mitochondrial.*

L'oxydation de l'acide gras s'accompagne d'une réduction des coenzymes  $\text{NAD}^+$  et  $\text{FAD}$ . Pour être dégradé, l'acide gras doit d'abord être activé en acyl-CoA.

#### IV.B.2 L'ACTIVATION DES ACIDES GRAS. ROLE DE LA CARNITINE. ROLE DE LA PYROPHOSPHATASE

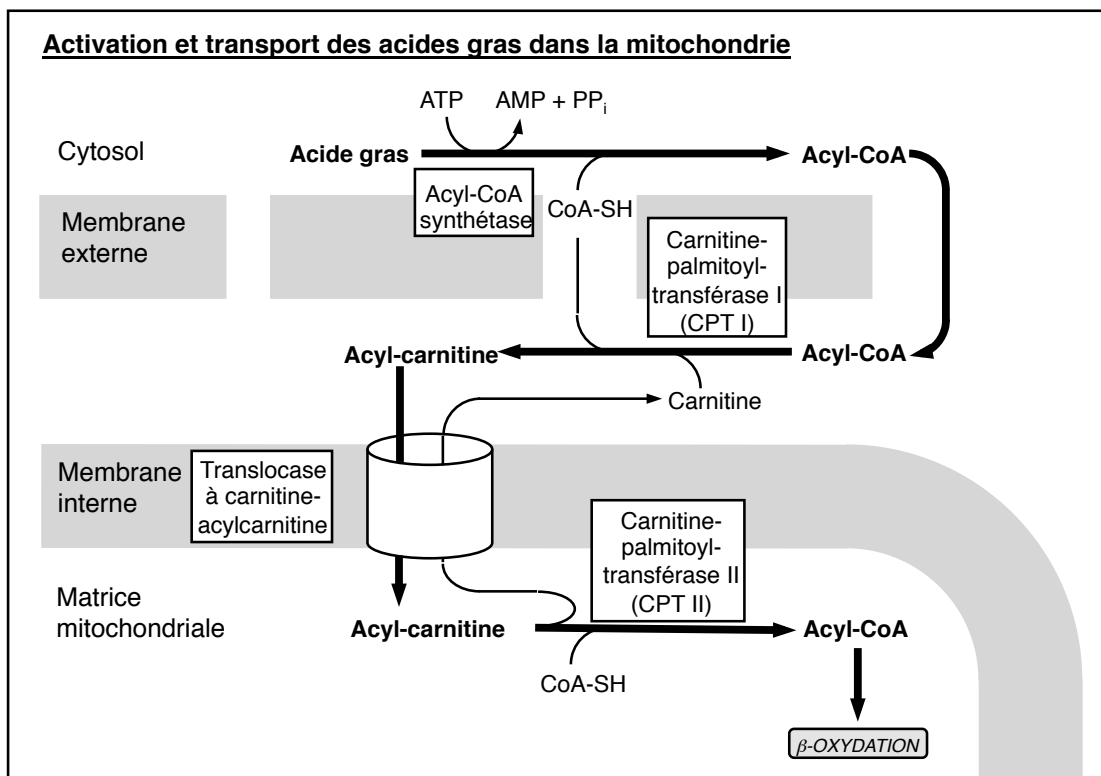
La dégradation des acides gras requiert leur activation en acyl-CoA. La formation d'acyl-CoA, endergonique, est possible par couplage à l'hydrolyse d'ATP. Le couplage fait intervenir un intermédiaire réactionnel commun (l'acyl-adénylete). La réaction libère du pyrophosphate ( $PP_i$ ), qui contient une liaison à haute énergie de type anhydride phosphorique. Le  $PP_i$  est toujours hydrolysé par la pyrophosphatase, ce qui rend la réaction de synthèse exergonique, et donc favorable.



*Examen: Les AG sont activés en acyl-CoA pour être dégradés ou incorporés dans des lipides. Cela coûte les deux liaisons à haute énergie d'un ATP. Reconnaître le nom de l'acyl-CoA synthétase. Le  $PP_i$  est toujours hydrolysé par la pyrophosphatase, ce qui tire une réaction de synthèse dans le sens voulu.*

Il n'existe pas de transporteur pour les dérivés de la CoA dans la mitochondrie. L'acyl-CoA est donc converti en **acyl-carnitine** (par la **CPTI**), transporté dans la mitochondrie, puis converti à nouveau en acyl-CoA (par la CPTII). Ce processus est la cible principale de la régulation de la dégradation des acides gras.

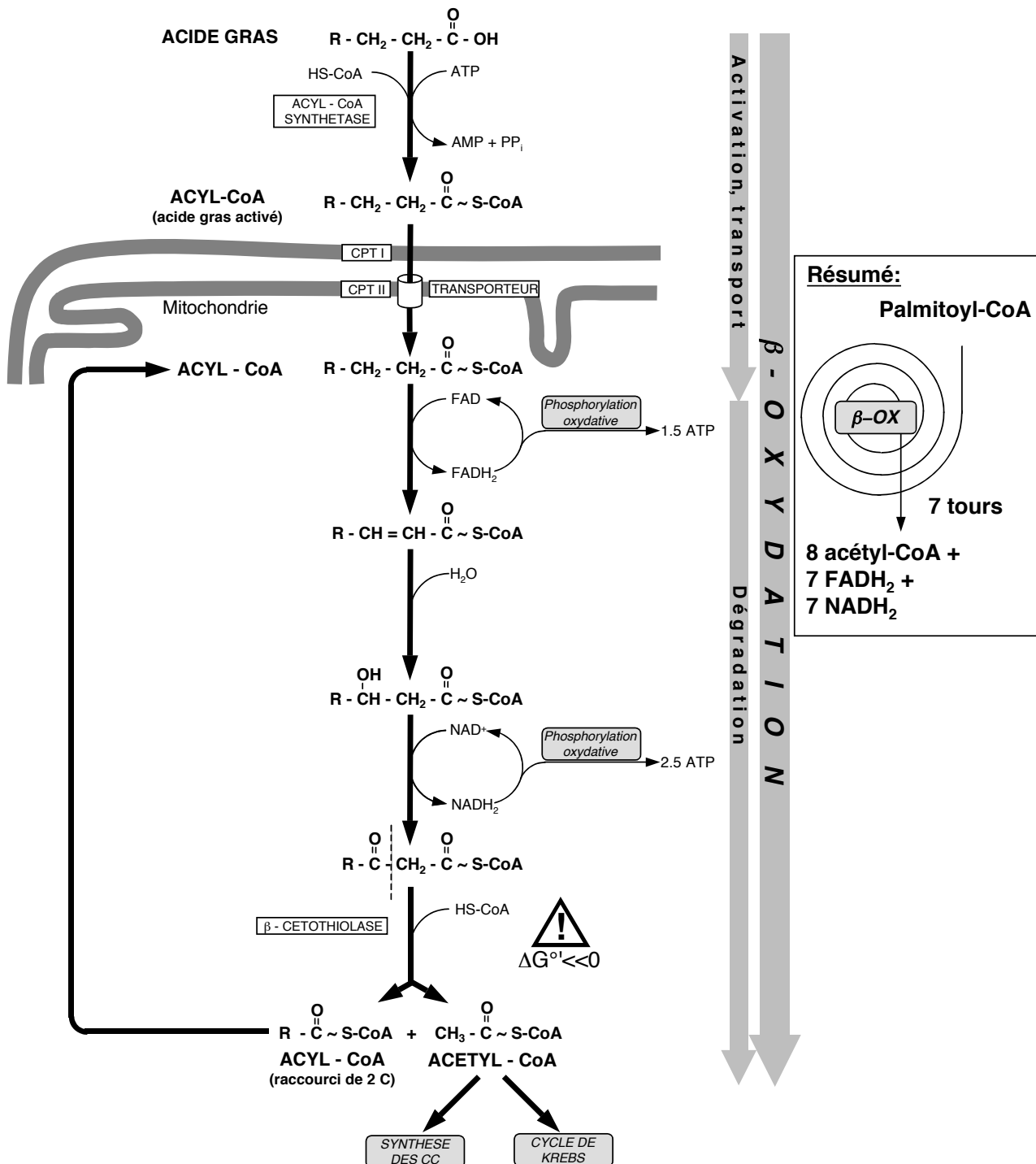
Note: la carnitine est un dérivé de la lysine.



*Examen: Les AG sont activés en acyl-CoA, mais entrent dans la mitochondrie sous forme d'acyl-carnitine (membrane interne imperméable à la CoA et à ses dérivés). Les CPT I et II échangent la CoA pour la carnitine, et vice-versa. La carnitine sert donc à l'entrée des AG dans la mitochondrie (autres détails pas à connaître).*

IV.B.3 DEGRADATION DES ACIDES GRAS PAIRS PAR LA  $\beta$ -OXYDATION**Acides gras à nombre pair de carbones**

Les acides gras sont activés sous forme d'acyl-CoA. Un "cycle d'oxydation" relâche un acétyl-CoA et l'acyl-CoA raccourci de deux carbones.



*Examen: les AG sont dégradés par cycles successifs dans la matrice mitochondriale. Un cycle relâche 1 acétyl-CoA, 1 FADH<sub>2</sub> et 1 NADH<sub>2</sub>. Le dernier cycle relâche 2 acétyl-CoA. La  $\beta$ -cétotiolase coupe la liaison carbone-carbone. Connaître les devenir de l'acétyl-CoA (foie : CC ; autres : CK. Pas pour des synthèses d'AG, car on les dégrade) (les formules ne sont pas à connaître).*

**Détail des réactions de la  $\beta$ -oxydation**

L'oxydation comprend 4 étapes: a) l'introduction d'une double liaison entre le C <sub>$\alpha$</sub>  et le C <sub>$\beta$</sub> , avec production de FADH<sub>2</sub>; b) l'hydratation de la double liaison en alcool; c) l'oxydation de l'alcool en cétone, avec production de NADH<sub>2</sub>; d) la scission proprement dite qui utilise non pas une molécule d'eau mais le groupement sulfhydryle (-SH) de la coenzyme A ("thiolyse", effectuée

par une  **$\beta$ -céto-thiolase**). Lors du dernier cycle, les AG à nombre pair de carbone (qui représentent la grande majorité des acides gras) génèrent deux acétyl-CoA.

#### IV.B.4 BILAN ENERGETIQUE DE LA DEGRADATION D'UN ACIDE GRAS PAIR

##### Dégradation d'un acide palmitique (en 16 CO<sub>2</sub>):

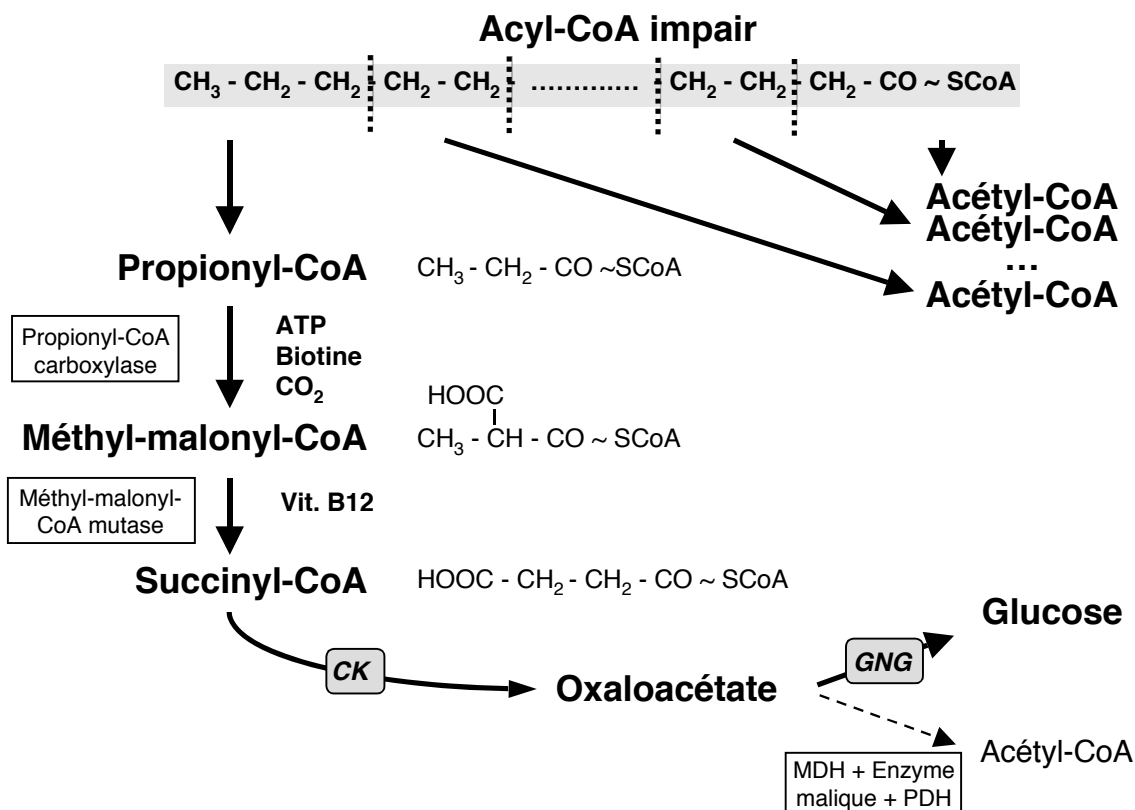
|                                                                         |                |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Activation en acyl-CoA (1 ATP, mais 2 ~) :                              | -2 ATP         |
| 7 tours d'hélice: 7 FADH <sub>2</sub> ( $\rightarrow 7 \times 1.5$ ATP) | 10.5 ATP       |
| 7 NADH <sub>2</sub> ( $\rightarrow 7 \times 2.5$ ATP)                   | 17.5 ATP       |
| 8 Acétyl-CoA ( $\rightarrow 8 \times 10$ ATP)                           | 80 ATP         |
| <b>Total</b>                                                            | <b>106 ATP</b> |

soit  $106 \times 7.3 = 774$  kcal/mol récupérés sous forme d'ATP. La combustion d'un acide palmitique ( $C_{16}H_{32}O_2 + 23 O_2 \rightarrow 16 CO_2 + 16 H_2O$ ) évolue avec un  $\Delta G^{\circ} = -2340$  kcal/mol. Un tiers de l'énergie disponible est donc convertie en ATP.

Examen: Pouvoir établir un bilan similaire pour d'autres AG pairs saturés ou mono-insaturés (- 1 FADH<sub>2</sub>).

#### IV.B.5 DEGRADATION DES ACIDES GRAS IMPAIRS, INSATURES ET BRANCHES

##### Acides gras à nombre impairs de carbones



Examen: Les AG impairs sont dégradés comme les AG pairs, mais génèrent un (1 seul) propionyl-CoA au dernier cycle, qui peut être converti en succinyl-CoA et rejoindre le CK et la GNG. Requiert une carboxylation. La Vit B<sub>12</sub> permet le métabolisme du propionyl-CoA (les formules et autres détails ne sont pas à connaître).

Les AG à nombre impair de carbones (une petite minorité) sont dégradés comme les acides gras pairs, sauf qu'ils relâchent un propionyl-CoA (3C) lors du dernier cycle. Le propionyl-CoA rejoint le CK au niveau du succinyl-CoA. Ceci nécessite deux étapes: la carboxylation du propionyl-CoA en méthyl-malonyl-CoA, et l'isomérisation du méthyl-malonyl-CoA en succinyl-CoA (transfert d'un groupe monocarboné effectué à l'aide de la vitamine B<sub>12</sub>, le cofacteur de la méthyl-malonyl-CoA mutase). La déficience en méthyl-malonyl-CoA mutase s'accompagne d'une méthyl-malonylurie.

## Acides gras insaturés

Ils sont dégradés en acétyl-CoA comme les acides gras saturés, sauf que le  $\text{FADH}_2$  n'est pas produit au(x) site(s) de la(des) double(s) liaison(s), et que des isomérases (de doubles liaisons "cis" en "trans") sont nécessaires.

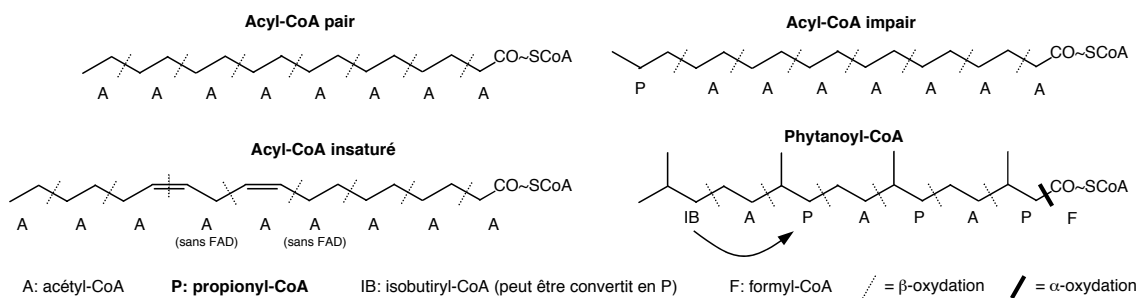
## Acides gras à longue chaîne ( $\geq 20$ C) et à courte chaîne ( $\leq 10$ C)

La dégradation des AG à longue chaîne débute dans les peroxysomes (mécanisme semblable à la  $\beta$ -oxydation), et se termine dans la mitochondrie (par la  $\beta$ -oxydation). Les AG à chaîne courte pénètrent directement dans la mitochondrie (sans CPT) pour la  $\beta$ -oxydation.

## Phytols

L'acide phytanique présent dans les produits laitiers dérive des phytols, constituants de la chlorophylle. Le phytanoyl-CoA subit une (seule)  $\alpha$ -oxydation, puis la  $\beta$ -oxydation qui libère alternativement du propionyl-CoA (aux branchements méthyls) et de l'acétyl-CoA.

Note: Une déficience génétique (rare) de l'alpha-oxydation cause la maladie de Refsum.

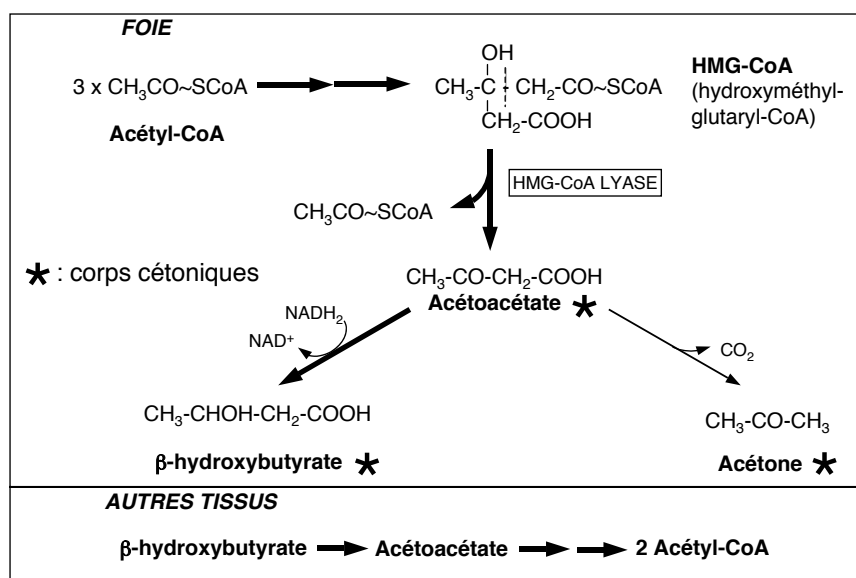


*Examen: Les AG pairs donnent de l'acétyl-CoA. Les AG impairs donnent de l'acétyl-CoA et 1 propionyl-CoA. Les AG insaturés produisent un  $\text{FADH}_2$  de moins par double liaison. Les AG longs ( $\geq 20$ C) sont dégradés dans les peroxysomes, puis dans la mitochondrie. Les phytols génèrent de l'acétyl-CoA et du propionyl-CoA (les formules et autres détails des AG insaturés et des phytols ne sont pas à connaître).*

## Aspects cliniques de la dégradation des acides gras

- Déficience en carnitine  $\rightarrow$  faiblesse musculaire.
- Déficience en enzymes de la  $\beta$ -oxydation  $\rightarrow$  faiblesse musculaire, baisse de la GNG.

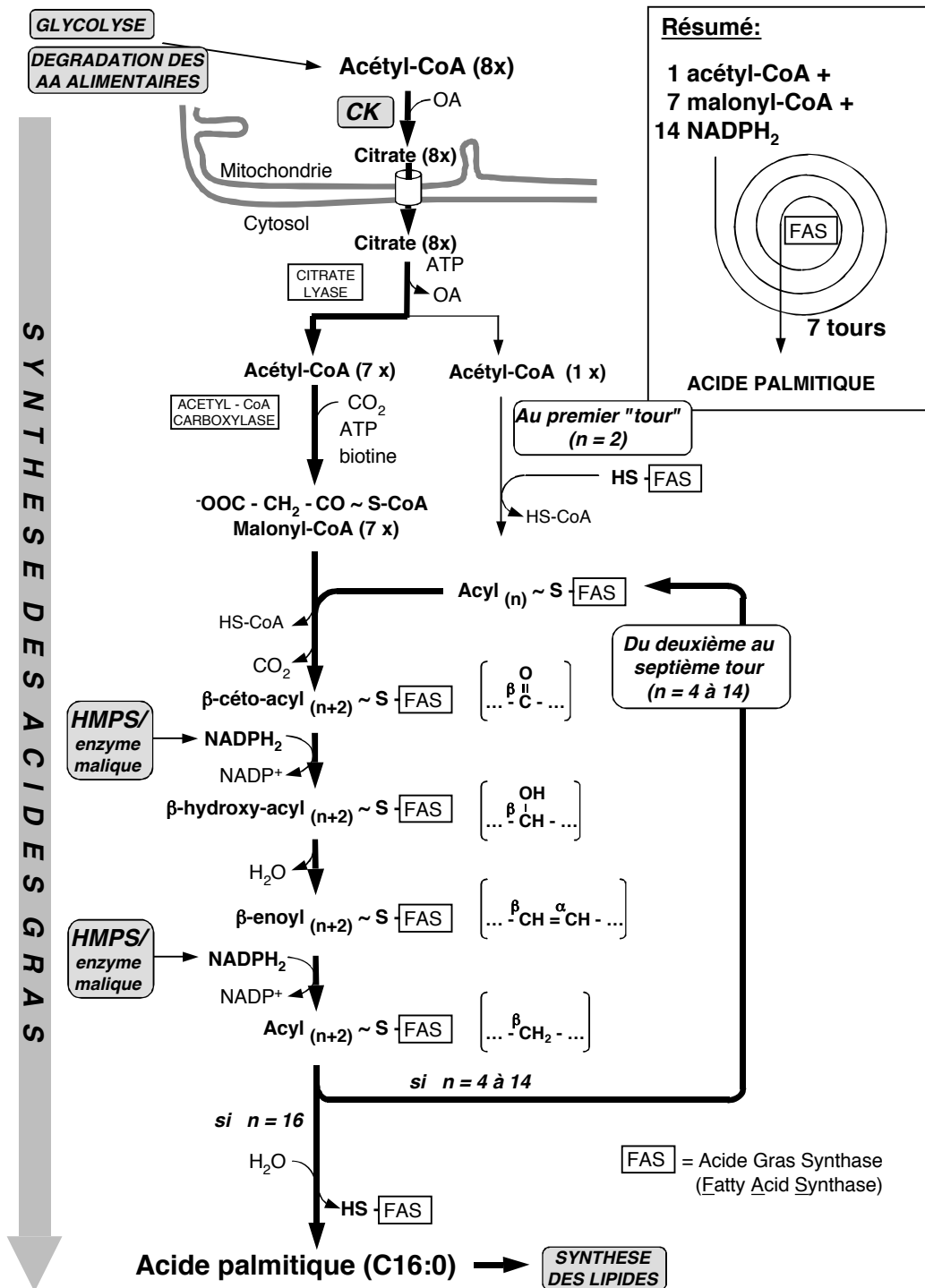
## IV.B.6 FORMATION ET UTILISATION DES CORPS CETONIQUES



*Examen: Les CC dérivent de l'HMG-CoA mitochondrial, lui-même formé à partir d'acétyl-CoA. Ils sont faits au foie, mais sont utilisés ailleurs (sauf érythrocytes). Savoir reconnaître leurs noms. Connaître leur fonction (AG "pré-digérés" sous forme soluble). L'acétone, pas utilisable, est expiré. Contrairement aux AG qui ne passent pas la barrière hémato-cérébrale, les CC sont accessibles au cerveau après adaptation. Peuvent causer des acidoses (formules pas à connaître).*

Les corps cétoniques sont formés dans la mitochondrie hépatique à partir de l'acétyl-CoA provenant de la dégradation d'acides gras. Cette voie est active lors d'une baisse de la glycémie. Les corps cétoniques s'écoulent vers la périphérie et sont utilisables par la plupart des organes (mais pas le foie lui-même) comme source d'énergie. En essence, les corps cétoniques permettent le transport de l'acétyl-CoA hépatique vers d'autres tissus. Au bilan, il faut 2 acétyl-CoA pour former 1 corps cétonique.

#### IV.C LA SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS



Examen: Synthèse des AG à partir d'acétyl-CoA. Connaître les sources d'acétyl-CoA (glucides, acides aminés, mais pas les lipides). L'acétyl-CoA sort de la mitochondrie sous forme de citrate. La synthèse est cytosolique, consomme de l'ATP et du NADPH<sub>2</sub>. La citrate lyase génère l'acétyl-CoA cytosolique. L'acétyl-CoA est activé en malonyl-CoA par l'acétyl-CoA carboxylase (enzyme de la régulation. Utilise ATP et biotine). Elongation des AG

en synthèse par addition de chaînons dicarbonés. 2  $\text{NADPH}_2$  consommés par cycle d'élongation. La synthèse à lieu sur la FAS (acide gras synthase). L'hydrolyse a lieu quand la chaîne atteint 16 C, et relâche de l'acide palmitique (pas du palmitoyl-CoA). Connaître le devenir du palmitate. Le palmitate peut ensuite être allongé et/ou désaturé (dans la partie proche du carboxylate) (les formules et autres détails ne sont pas à connaître).

#### IV.C.1 REACTION DE LA SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS. DIFFÉRENCES D'AVEC LA DÉGRADATION

La synthèse des acides gras procède essentiellement à l'inverse de la  $\beta$ -oxydation, sauf que:

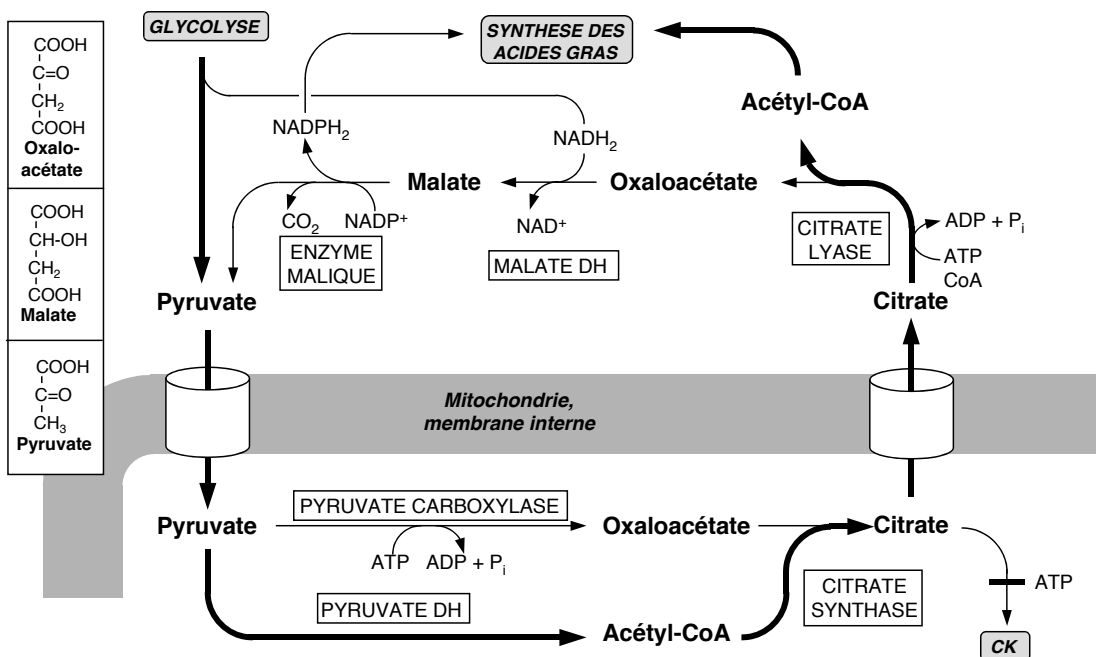
- la synthèse est **extramitochondriale** (membrane du réticulum endoplasmique lisse).
- la coenzyme réduite utilisée est le  **$\text{NADPH}_2$**  (pas le  $\text{NADH}_2$  ou le  $\text{FADH}_2$ ).
- presque toutes les activités enzymatiques requises pour la synthèse du palmitate (acide gras à 16 C) sont réunies sur un seul polypeptide, la **FAS** ("fatty acid synthase", acide gras synthase).

De plus, la synthèse des acides gras nécessite l'**export de l'acétyl-CoA mitochondrial** dans le cytosol, et l'**activation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA**.

L'activation par carboxylation permet une "mise en réserve" d'énergie dans la molécule pour affronter l'étape de la formation de la liaison carbone - carbone. Cette réaction est l'inverse de la réaction fortement exergonique ( $\Delta G^\circ = -6.5 \text{ kcal/mol}$ ) catalysée par la  $\beta$ -cétotliase lors de la  $\beta$ -oxydation.

#### IV.C.2 ORIGINE DE L'ACÉTYL-CoA EXTRAMITOCHONDRIAL

Le groupement acétyl de l'acétyl-CoA sort de la mitochondrie sous forme de citrate (acétyl couplé à de l'oxaloacétate), puis est re-transformé en acétyl-CoA par la citrate lyase. L'oxaloacétate extramitochondrial a un devenir particulier: par les réactions de la malate DH et de l'enzyme malique, il permet de convertir du  $\text{NADH}_2$  cytosolique en  $\text{NADPH}_2$ , nécessaire à la synthèse des acides gras. Le pyruvate qui résulte de ces réactions regagne la mitochondrie où il est reconverti en oxaloacétate par la pyruvate carboxylase.



Examen: L'acétyl-CoA sort de la mitochondrie sous forme de citrate (via citrate synthase, citrate lyase). L'OA qui sort avec l'acétyl-CoA est recyclé. L'enzyme malique produit du  $\text{NADPH}_2$ , utilisé pour la synthèse des AG. Une autre source de  $\text{NADPH}_2$  est le shunt des pentoses (les autres détails ne sont pas à connaître).

#### IV.C.3 ELONGATION ET DESATURATION DES ACIDES GRAS

La FAS ne synthétise que de l'acide palmitique (C16:0). Il est possible d'allonger l'acide palmitique avec 1 à 4 chaînons dicarbonés, par des réactions un peu différentes de celles de la FAS.

Les acides gras peuvent être désaturés, mais uniquement dans la partie proximale (première moitié de l'acide gras en partant du carboxylate).

Note: Les désaturases catalysent une réaction semblable à celle du complexe IV du STE, mais en utilisant pour réduire l'oxygène en eau, des électrons provenant d'une part du cytochrome  $b_5$  et d'autre part de l'acide gras à désaturer.

#### IV.C.4 LES SOURCES DE NADPH<sub>2</sub> POUR LA BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

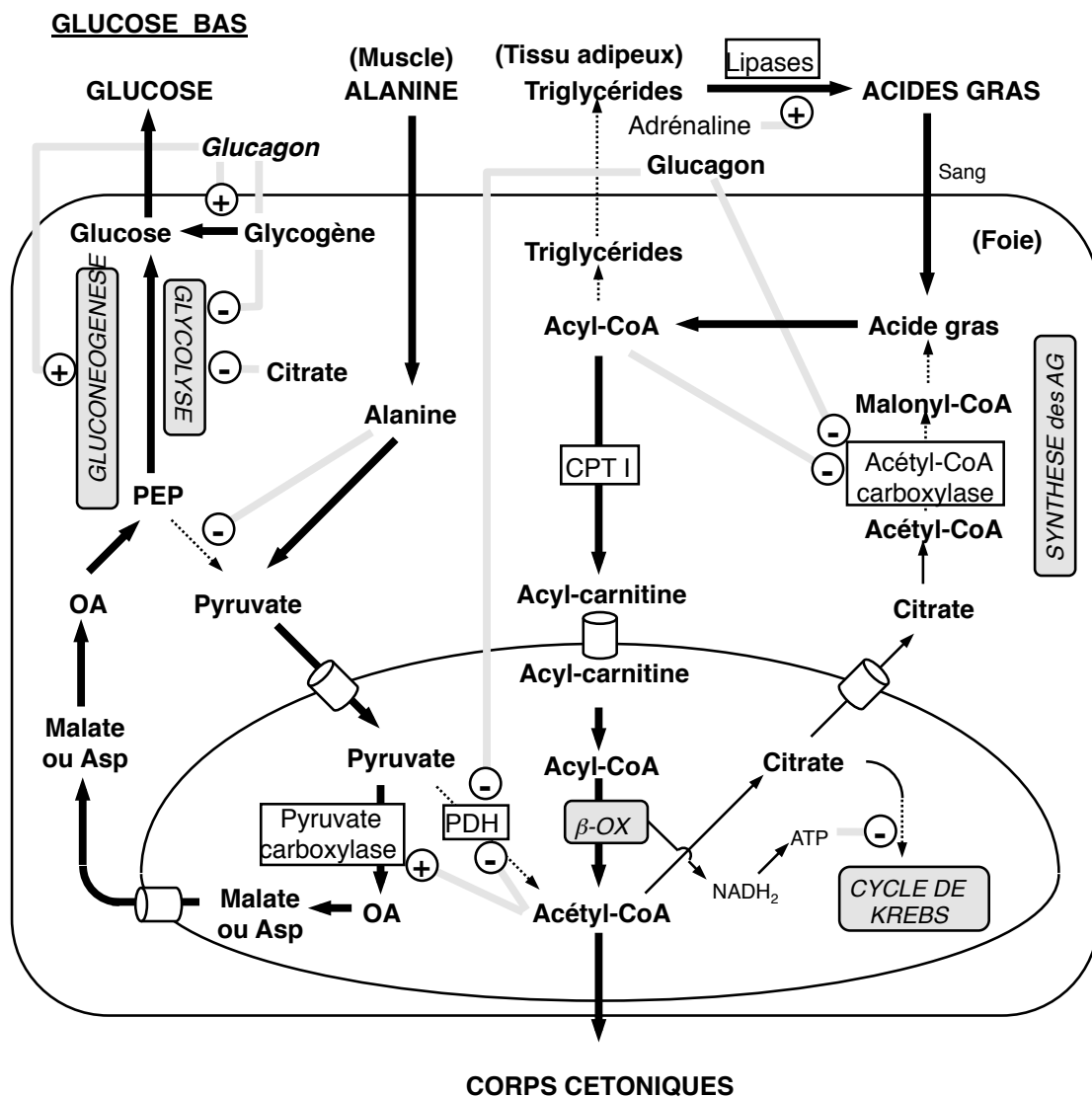
Le NADPH<sub>2</sub> provient du shunt des pentoses (~40%) et de l'enzyme malique (~60%). L'enzyme malique génère 8 des 14 NADPH<sub>2</sub> requis pour la synthèse (un par acétyl-CoA).

#### IV.C.5 MECANISMES DE REGULATION ET INTERACTIONS ENTRE LE METABOLISME DES GLUCIDES ET CELUI DES ACIDES GRAS

La régulation de la **dégradation des acides gras** s'exerce principalement au niveau de la **CPT I**, impliquée dans l'import des acyl-CoA dans la mitochondrie. La CPT I est inhibée par le malonyl-CoA (rationnel: le malonyl-CoA est élevé lors de la synthèse des acides gras. Il est dès lors logique qu'il inhibe la dégradation des acides gras).

La **synthèse des acides gras** est régulée au niveau de l'**acétyl-CoA carboxylase**. D'une part, cette enzyme est inhibée par les acyl-CoA à longue chaîne, par phosphorylation et par une baisse de la charge énergétique (rationnel: le glucagon active la dégradation des acides gras, ce qui augmente la concentration d'acyl-CoA. De plus, via l'AMPc et la PKA, il inhibe l'acétyl-CoA carboxylase). D'autre part, l'acétyl-CoA carboxylase est activée par le citrate (qui induit sa polymérisation) et l'insuline.

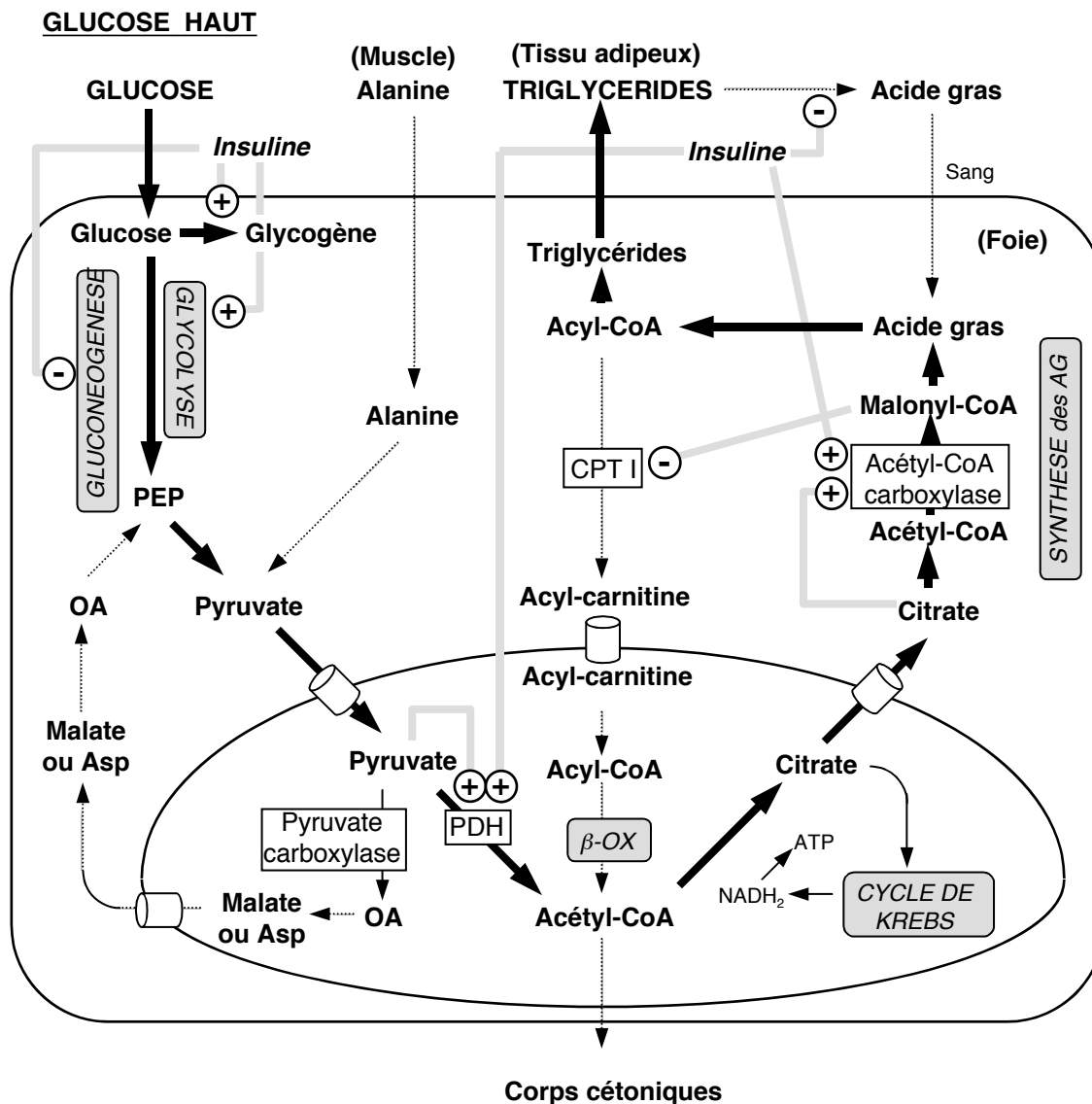
*Examen: La CPTI (inhibée par le malonyl-CoA) régule la  $\beta$ -oxydation. Connaître les effets de l'insuline et du glucagon sur la synthèse et la dégradation des AG. Connaître l'action du citrate, des acyl-CoA à longue chaîne et du malonyl-CoA sur la synthèse et la dégradation des AG.*



**Examen:** Ce schéma devrait être bien compris. Savoir que la cellule hépatique a des rôles particuliers et qu'elle fonctionne de façon relativement différente d'autres cellules.

Lorsque la glycémie est basse, le glucagon est sécrété par le pancréas. Les catécholamines (adrénaline, etc...) activent la lipase hormono-dépendante du tissu adipeux pour mobiliser les acides gras stockés dans les triglycérides. Dans le foie, les acides gras génèrent par la  $\beta$ -oxydation des coenzymes réduites (source d'ATP pour actionner la GNG) et de l'acétyl-CoA (source de carbone pour former les corps cétoniques). Ici, la  $\beta$ -oxydation et la phosphorylation oxydative génèrent l'ATP indépendamment du cycle de Krebs. D'autre part, les carbones des acides aminés glucoformateurs (provenant essentiellement du muscle) sont utilisés par la gluconéogenèse pour former du glucose. Le glucose produit par la GNG et par la glycogénolyse permet de maintenir une glycémie adéquate.

Dans ces conditions, a) les acyl-CoA à longue chaîne et le glucagon inhibent l'acétyl-CoA carboxylase, et partant la synthèse des AG (puisqu'on les dégrade!). b) le citrate n'est consommé ni par le CK, inhibé par l'ATP, ni par la synthèse des AG. Il s'accumule et inhibe la glycolyse. c) la glycolyse est aussi inhibée par le glucagon et l'alanine. d) la GNG est activée par le glucagon. e) l'acétyl-CoA, abondant, inhibe la pyruvate déshydrogénase et active la pyruvate carboxylase, assurant que les carbones provenant des acides aminés soient dirigés vers la GNG et non vers la production d'énergie ou la synthèse de lipides.



**Examen: Ce schéma devrait être bien compris.**

Lorsque la glycémie est élevée, l'insuline sécrétée par le pancréas active (entre autres) l'utilisation hépatique du glucose, notamment pour la synthèse du glycogène. La glycolyse est aussi activée (augmentation du Fru-2,6,bis-P) ainsi que la conversion du pyruvate en acétyl-CoA.

L'acétyl-CoA provient également de la dégradation de l'excédant des acides aminés alimentaires. Une fraction de l'acétyl-CoA est utilisée pour la génération d'énergie. Le reste est exporté dans le cytoplasme pour être activé en malonyl-CoA par l'acétyl-CoA carboxylase, elle-même stimulée par l'insuline.

Le malonyl-CoA est non seulement substrat de l'acide gras synthase, mais inhibe aussi la CPT I et, par conséquent, la dégradation des acides gras.

La synthèse d'acide gras est couplée à la synthèse de triglycérides destinés à l'exportation (sous forme de lipoprotéines).

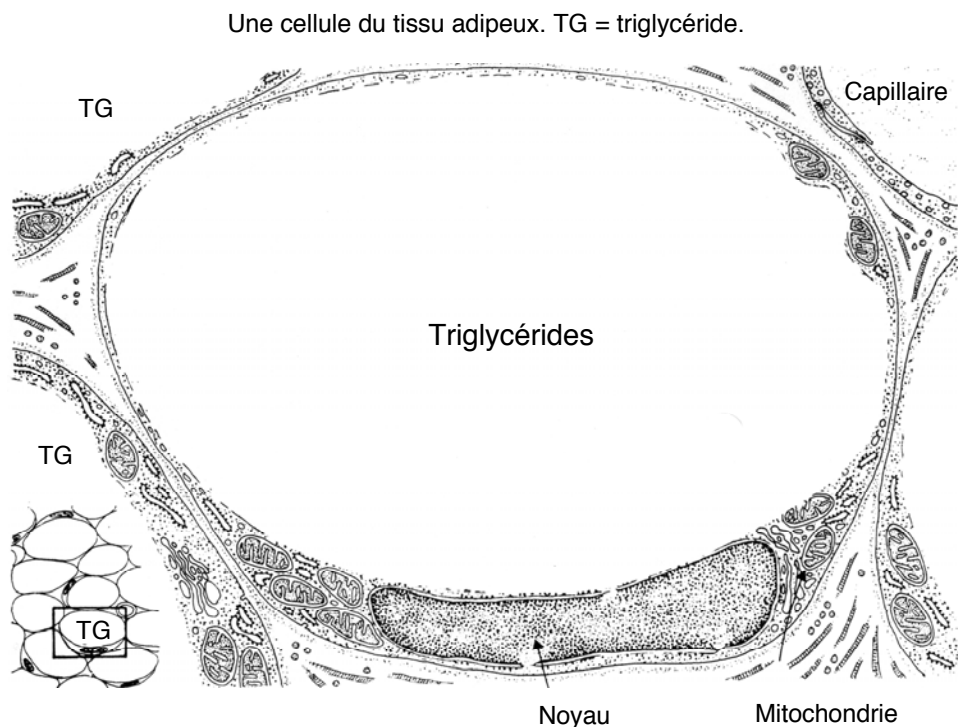
Dans le tissu adipeux, l'insuline favorise la synthèse et la mise en réserve de triglycérides.

Remarque: On peut retrouver des carbones d'acides gras à nombre pair de carbones dans le glucose par les réactions suivantes:  $\beta$ -oxydation ( $AG \rightarrow \text{acétyl-CoA}$ ), CK ( $\text{acétyl-CoA} \rightarrow \text{citrate} \rightarrow \text{oxaloacétate}$ ) et GNG ( $\text{oxaloacétate} \rightarrow \text{glucose}$ ). Est-ce à dire que l'on peut fabriquer à volonté du glucose à partir d'acides gras pairs? Non, non, non! La conversion d'acétyl-CoA en citrate consomme un oxaloacétate, si bien que pour chaque oxaloacétate produit par l'acétyl-CoA, un autre oxaloacétate est consommé. Au bilan, il n'y a pas de

synthèse nette d'oxaloacétate, et donc **pas de synthèse nette de glucose à partir d'acides gras pairs**.

#### IV.D SYNTHÈSE ET DÉGRADATION DES LIPIDES

##### IV.D.1 SYNTHÈSE DES TRIGLYCÉRIDES ET DES PHOSPHOGLYCÉRIDES



*Examen: L'adipocyte est le lieu de stockage des triglycérides. Le foie n'est pas un organe de stockage de TG.*

Les acides gras s'assemblent avec d'autres molécules (glycérol, sphingosine) pour donner les lipides au sens propre.

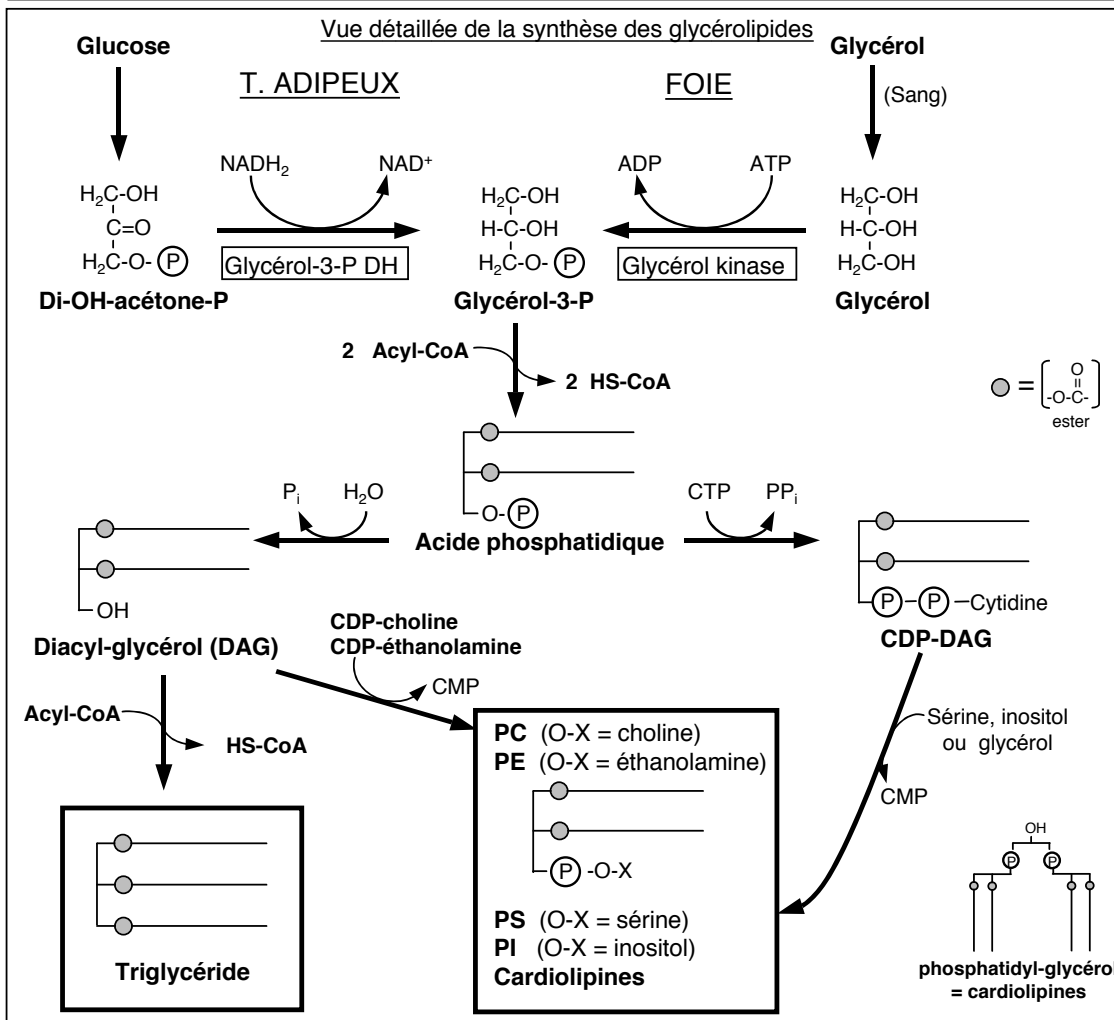
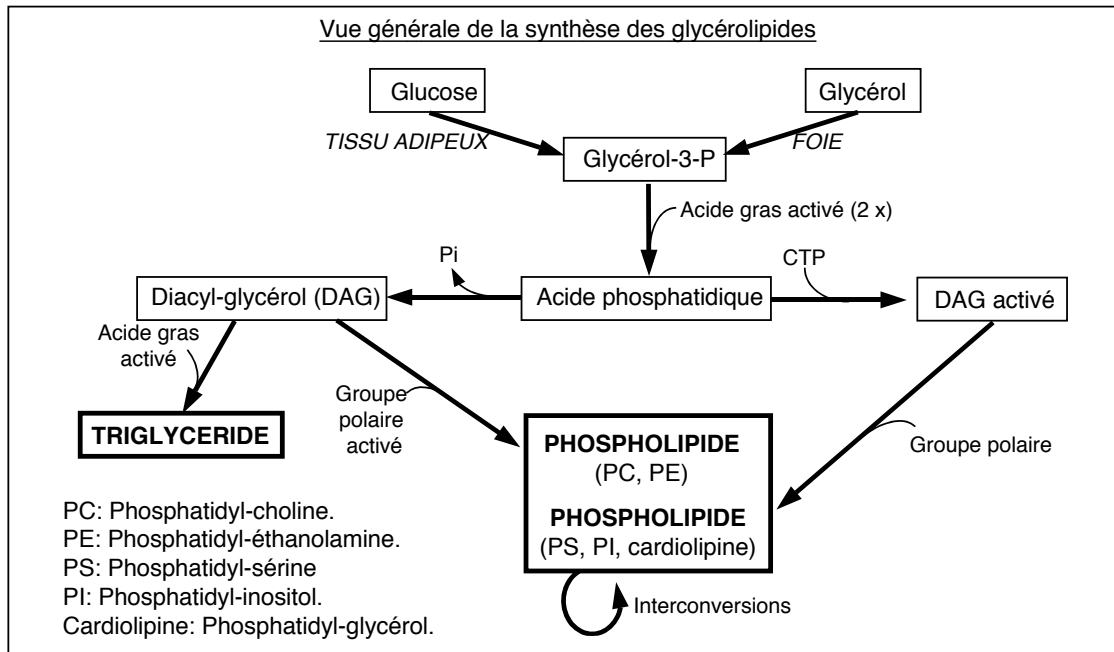
Les triglycérides sont formés de trois acides gras estérifiés à du glycérol. Ils peuvent être stockés en grande quantité dans les cellules adipeuses.

Les phosphoglycérides contiennent deux acides gras estérifiés à du glycérol, un phosphate et un groupe polaire (choline, éthanolamine, sérine, inositol ou glycérol). Ce sont des constituants membranaires.

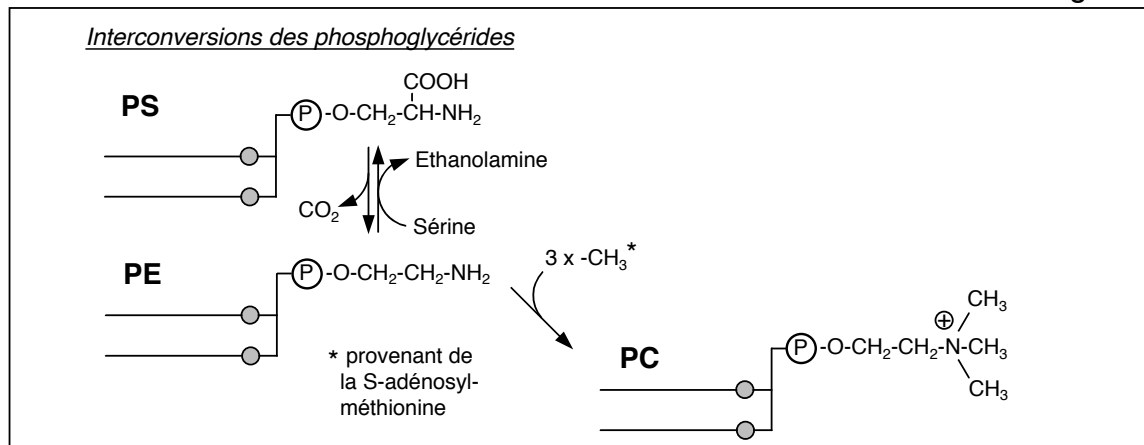
Les triglycérides sont synthétisés par estérification de 2 acides gras activés (acyl-CoA) au glycérol-3-P pour donner **l'acide phosphatidique**. Celui-ci est déphosphorylé en **diacylglycérol** avant une dernière estérification en **triglycéride**.

Les phosphoglycérides sont synthétisés par 3 voies.

- couplage d'un groupe polaire activé (CDP-choline, CDP-éthanolamine) au diacyl-glycérol.
- couplage d'un groupe polaire non activé au diacyl-glycérol activé (CDP-diacylglycérol).
- conversion d'un phosphoglycéride en un autre.

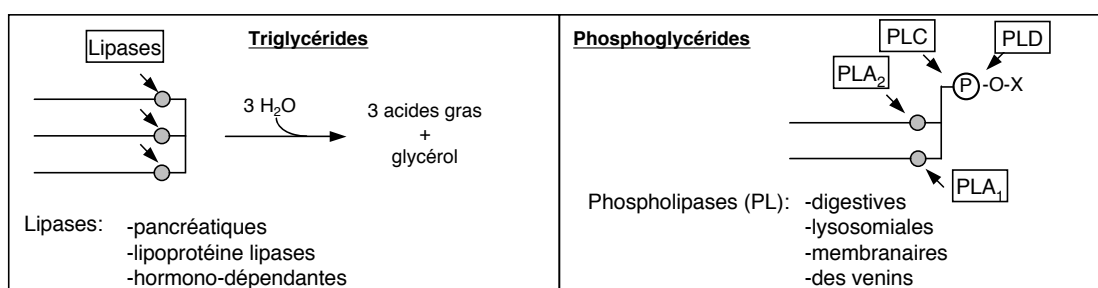


*Examen: Le glycérol 3-P provient du glycérol (au foie) ou du DHAP (au tissu adipeux). Les acides gras sont activés (acyl-CoA) avant estérification sur le glycérol-3-P. L'acide phosphatidique est déphosphorylé en DAG pour recevoir le troisième AG ( $\rightarrow$  TG). Les phospholipides sont synthétisés soit par activation du DAG, soit par activation du groupe polaire. En plus, interconversions possibles. Il existe différentes têtes hydrophiles dont il faut savoir reconnaître les noms : choline, éthanolamine, sérine, inositol (glycérol). La PC est spécialement importante pour le foie (formation des VLDL pour l'export des lipides). Rôles des phospholipides : bicouches (membranes), monocouches (lipoprotéines), donneurs d'acide arachidonique pour les prostaglandines (les formules et autres détails ne sont pas à connaître).*



*Examen: La phosphatidyl-choline contient de la choline. La choline porte 3 groupes méthyles sur l'amine (constitutivement chargée +). Ces groupes méthyl peuvent provenir du SAM (voir chapitre V.A), par transfert sur la phosphatidyl-éthanolamine. Les phospholipides ont une partie polaire et une partie hydrophobe (les formules et autres détails ne sont pas à connaître).*

#### IV.D.2 DEGRADATION DES TRIGLYCERIDES ET DES PHOSPHOGLYCERIDES



*Examen: reconnaître les différentes lipases (et phospholipases) et connaître leur lieu d'action. Les TG (esters d'acides gras et de glycérol) sont hydrolysés par des lipases. Les lipases pancréatiques/digestives agissent dans l'intestin. Les LPL des capillaires digèrent les lipoprotéines dans le sang. Une LPL est activée par l'insuline et par l'Apo-CII. Les lipases hormono-dépendantes du tissu adipeux mobilisent les réserves de TG et sont activées par les catécholamines. Les phosphoglycérides sont hydrolysés par des phospholipases (les noms des phospholipases, leur sites de coupure, la nomenclature A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, C, D et les structures ne sont pas à connaître).*

Les triglycérides sont hydrolysés par des lipases. Les lipases pancréatiques sont impliquées dans la digestion (elles libèrent du monoacyl-glycérol). Les lipoprotéines lipases des cellules endothéliales mobilisent les triglycérides transportés dans le sang sous forme de lipoprotéines. Les lipases hormono-dépendantes mobilisent les triglycérides du tissu adipeux.

Les phosphoglycérides sont hydrolysés par des phospholipases (4 types selon leur spécificité de coupure). Les phospholipases digestives et lysosomiales sont impliquées dans la dégradation des phospholipides alimentaires et cellulaires, respectivement. Les phospholipases membranaires servent à la transmission de signaux (PLC) et à la synthèse des prostaglandines (PLA<sub>2</sub>).

#### IV.D.3 LES SPHINGOLIPIDES

La sphingosine est un dialcool aliphatique mono-insaturé aminé (qu'on peut comparer à un monoacyl-glycérol). La sphingosine liée en liaison amide à un acide gras forme un céramide (comparable à du diacyl-glycérol). La sphingomyéline est un phosphocéramide semblable à la phosphatidyl-choline, alors que les gangliosides sont des "glyco-céramides" dépourvus de phosphate.

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{OH}$   
 $\quad \quad \quad |$   
 $\quad \quad \quad \text{H}_2\text{N}-\text{CH}$   
 $\quad \quad \quad |$   
 $\quad \quad \quad \text{H}_2\text{C}-\text{OH}$

**Sphingosine**

$\text{HS-CoA} \leftarrow \text{Acyl-CoA}$

**Céramide**

$\square = \begin{bmatrix} \text{O} & \text{H} \\ || & | \\ -\text{C} & -\text{N}- \end{bmatrix}$   
 amide

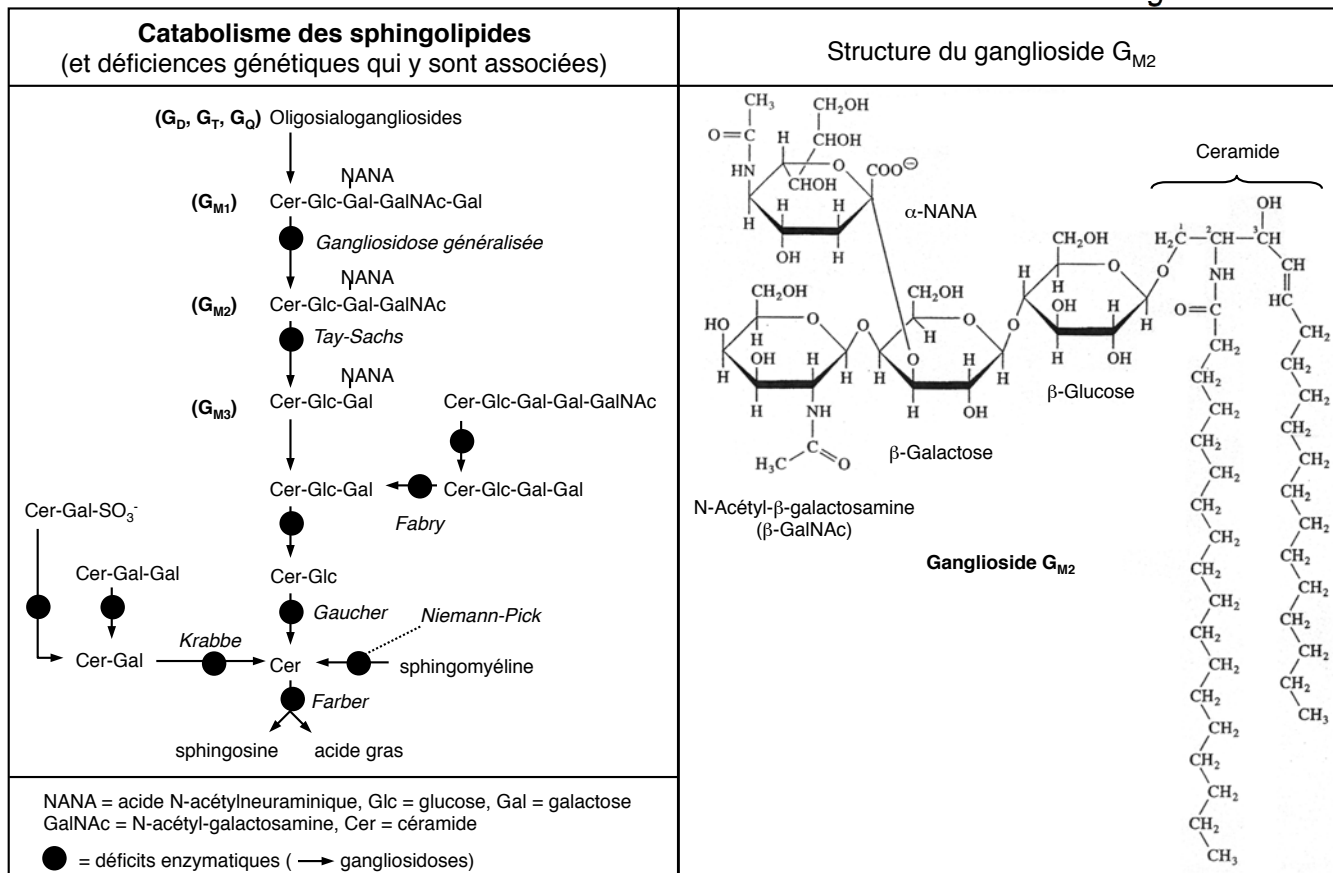
**Phosphatidyl-choline (PC)**  
 $\text{DAG}$

**Syphingomyéline**

**Sucres**  
**Sucres am**  
**Acides sia**  
**GANGL**

La synthèse des gangliosides procède par ajout séquentiel de monosaccharides sur le céramide à partir de précurseurs activés de Glc, Gal, GalNAc, acides sialiques, etc...

Le catabolisme des sphingolipides prend place dans les lysosomes, où une batterie d'enzymes enlève l'un après l'autre chacun des constituants.



Les maladies génétiques (rares) affectant l'une ou l'autre de ces activités sont regroupées sous le terme de "gangliosidoses" ou de "sphingolipidoses". Le symptôme récurrent est une atteinte des fonctions mentales.

| Maladie                         | Déficiences enzymatique                        | Lipide accumulé                                                    | Symptômes cliniques                                                                    |
|---------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Fucosidose                      | $\alpha$ -Fucosidase                           | Cer-Glc-Gal-GalNAc-Gal-tFuc<br>Isoantigène H                       | Dégénération cérébrale, spasticité musculaire, peau épaisse.                           |
| Gangliosidose généralisée       | G <sub>M1</sub> - $\beta$ -galactosidase       | Cer-Glc-Gal(NeuAc)-GalNAc-tGal<br>Ganglioside G <sub>M1</sub>      | Retard mental, hépatomégalie, déformations squelettiques.                              |
| Maladie de Tay-Sachs            | Hexosaminidase A                               | Cer-Glc-Gal(NeuAc)-tGalNAc<br>Ganglioside G <sub>M2</sub>          | Retard mental, cécité, faiblesse musculaire.                                           |
| Maladie de Sandhoff             | Hexosaminidase A et B                          | Cer-Glc-Gal-Gal-tGalNAc<br>Globoside + ganglioside G <sub>M2</sub> | Comme Tay-Sachs, mais à progression plus rapide.                                       |
| Maladie de Fabry                | $\alpha$ -galactosidase                        | Cer-Glc-Gal-tGal<br>Globotriosylcéramide                           | Eruption cutanée, insuffisance rénale (chez les mâles, car récessif lié à l'X)         |
| Lipidose à lactoside-céramide   | Céramide lactosidase ( $\beta$ -galactosidase) | Cer-Glc-tGal<br>Céramide lactoside                                 | Domages cérébraux progressifs, hépato- et splénomégalie.                               |
| Leucodystrophie métachromatique | Arylsulfatase A                                | Cer-Gal-tOSO <sub>3</sub><br>Sulfogalactosylcéramide               | Retard mental et désordre psychologique chez les adultes; démyélinisation.             |
| Maladie de Krabbe               | $\beta$ -Galactosidase                         | Cer-tGal<br>Galactosylcéramide                                     | Retard mental; myéline presque absente.                                                |
| Maladie de Gaucher              | $\beta$ -Glucosidase                           | Cer-tGlc<br>Glucosylcéramide                                       | Hépato- et splénomégalie, érosion des os longs. Retard mental dans la forme infantile. |
| Maladie de Niemann-Pick         | Sphingomyélinase                               | Cer-tP-choline<br>Sphingomyéline                                   | Hépato- et splénomégalie, retard mental; fatal.                                        |
| Maladie de Farber               | Céramidase                                     | Acyl-tSphingosine<br>Céramide                                      | Enrouement, dermatite, déformations squelettiques, retard mental; fatal.               |

NeuAc, acide N-acétylneuraminique; Cer, céramide; Gal, galactose; Fuc, fucose. -t, site de la réaction enzymatique déficiente.

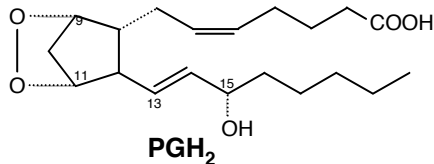
*Examen: Une déficience du catabolisme des gangliosides/sphingolipides donne les gangliosidoses, souvent avec atteinte des fonctions mentales (les autres détails de la dégradation, les structures et les symptômes ne sont pas à connaître).*

## IV.E PROSTAGLANDINES ET COMPOSES APPARENTES

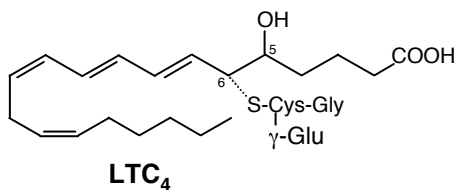
### IV.E.1 STRUCTURE ET CLASSIFICATION

Prostaglandines et composés apparentés  
(thromboxanes, prostacyclines, leucotriènes)

Dérivés de l'acide arachidonique (C20:4) ou autres acides gras polyinsaturés



**PG** = **prostaglandine** (caractérisée par la présence d'un cycle).  
**H** indique la classe (A à H) qui dépend des substituants du cycle (dans ce cas, un endopéroxyde très réactif, intermédiaire de synthèse, qui peut réagir selon de nombreuses possibilités pour générer d'autres classes de prostaglandines, des **thromboxanes** ou encore des **prostacyclines**).  
**2** indique la série (1 à 3), c'est-à-dire le nombre de doubles liaisons.



**LT** = **leucotriène** (sans cycle).  
**C** indique la classe (A à E) qui dépend des substituants des carbones 5 et 6 (dans ce cas, un hydroxyle et une molécule de glutathion [Gly-Cys-γ-Glu]).  
**4** indique la série, c'est-à-dire le nombre de doubles liaisons.

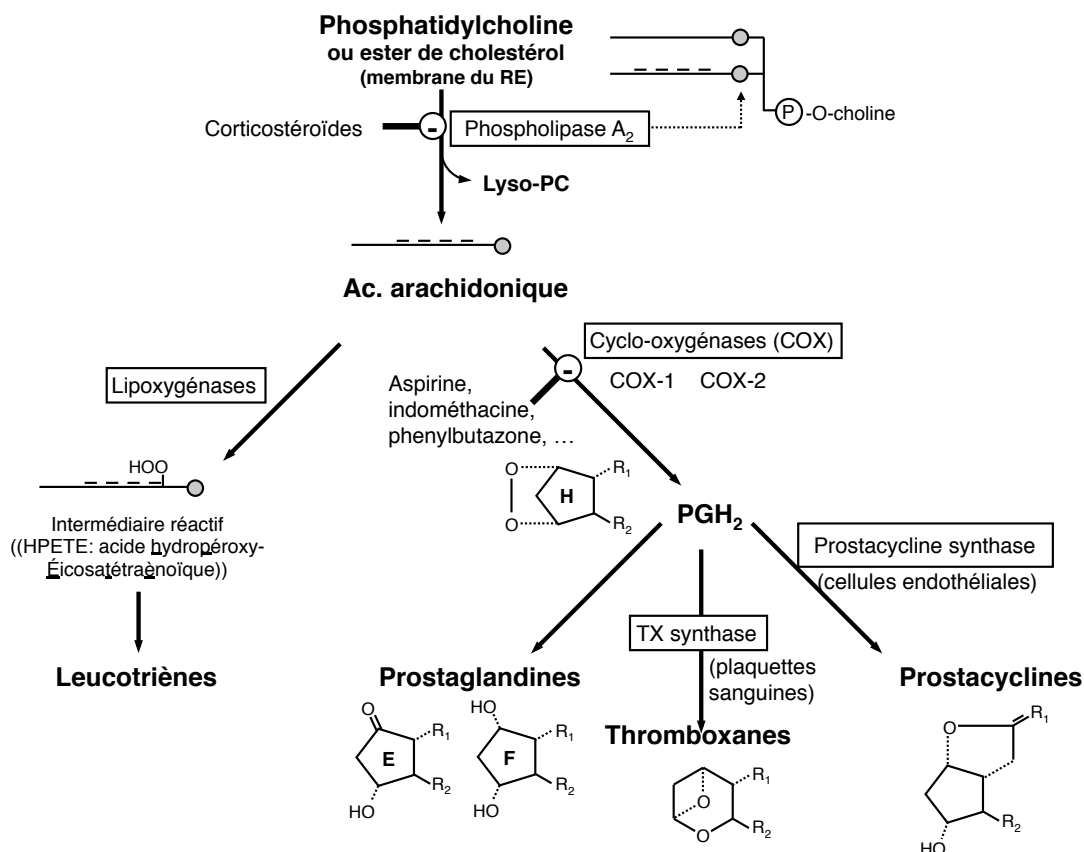
*Examen: Les prostaglandines, les prostacyclines et les thromboxanes ont un cycle, les leucotriènes n'en ont pas. Hormones à faible rayon d'action, dérivées de l'acide arachidonique ou d'acide gras poly-insaturés apparentés (les structures ne sont pas à connaître).*

### IV.E.2 SYNTHÈSE DES PROSTAGLANDINES ET COMPOSES APPARENTES

La synthèse des prostaglandines et composés apparentés procède à partir d'acides gras polyinsaturés comme l'acide arachidonique (C20:4), relâché de phospholipides membranaires par la PLA<sub>2</sub>. Les cyclooxygénases (COX) oxydent et cyclisent l'acide arachidonique en une espèce peroxydée réactive (PGH<sub>2</sub>), alors que les lipoxygénases peroxydent l'acide arachidonique sans cyclisation (HPETE). Ces peroxydes réagissent de différentes manières pour former les prostaglandines, les thromboxanes et les prostacyclines à partir de PGH<sub>2</sub>, et les leucotriènes à partir de HPETE.

Les corticostéroïdes inhibent la PLA<sub>2</sub> membranaire. Les "anti-inflammatoires non-stéroïdiens" (aspirine, indométhacine, phénylbutazone, ...) inhibent les COX.

Note: L'acide arachidonique donne naissance aux prostaglandines de la série 2. Les acides gras de la série ω3 donnent naissance aux prostaglandines de la série 3 (et aux leucotriènes de la série 5).



*Examen: Les prostaglandines, les prostacyclines et les thromboxanes dérivent de l'acide arachidonique (ou d'autres acide gras polyinsaturés), relâchés par la PLA<sub>2</sub>. Leur synthèse requiert les COX. Les COX sont la cible de l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Les prostaglandines sont des médiateurs de l'inflammation, de la fièvre. Les leucotriènes dérivent aussi de l'acide arachidonique, mais n'ont pas de cycle. Les thromboxanes sont synthétisés par les plaquettes sanguines et favorisent la coagulation. Les prostacyclines sont produites par les cellules endothéliales et inhibent la coagulation. Les corticostéroïdes répriment la PLA<sub>2</sub> et sont anti-inflammatoires (les structures et autres détails ne sont pas à connaître).*

#### IV.E.3 REMARQUES SUR LES FONCTIONS DES PROSTAGLANDINES

Les prostaglandines (et composés apparentés) sont des hormones à (très) faible rayon d'action. Leurs effets, extrêmement divers et parfois opposés selon le tissu concerné, sont transmis par des récepteurs et sont impliqués notamment dans:

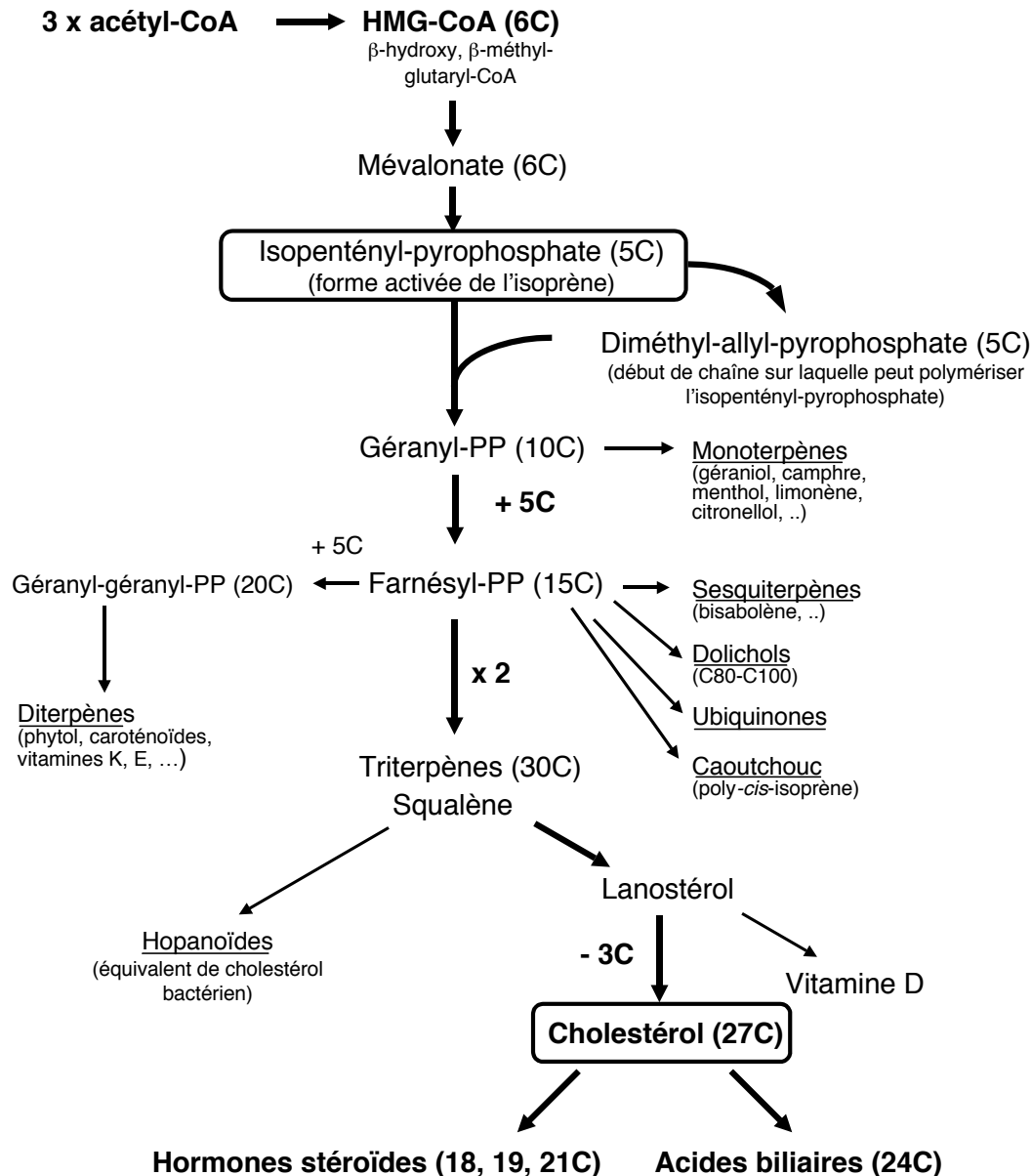
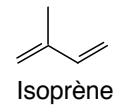
- l'inflammation
- la contraction ou la relaxation du muscle lisse
- la régulation de la réponse immunitaire
- la coagulation
- la fièvre

En particulier, les thromboxanes stimulent l'agrégation plaquettaire, alors que les prostacyclines l'inhibent.

## IV.F METABOLISME DU CHOLESTEROL

## IV.F.1 L'ISOPRENE ET LES COMPOSES ISOPRENOIDES

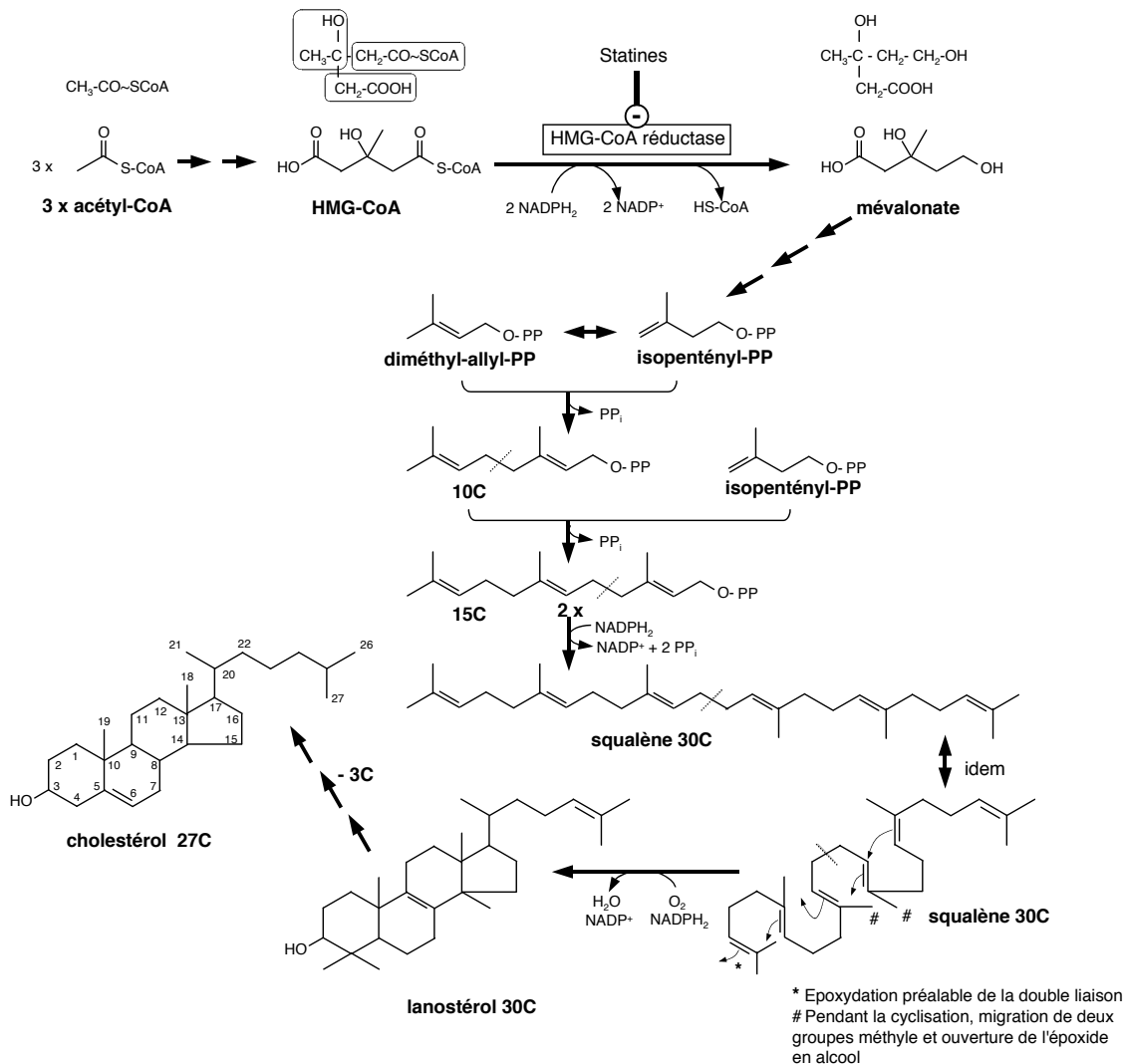
De nombreux produits naturels sont obtenus par condensation de chaînons pentacarbonés. En 1922, Ruzika propose "l'hypothèse isoprénique": tous ces produits dérivent d'un précurseur commun, l'isoprène.



*Examen: Les composés isoprénoïdes dérivent de l'acétyl-CoA, via le HMG-CoA. A la base, ces composés sont des multiples de 5 carbones (unité de base qui peut polymériser). Le cholestérol est un composé isoprénoïde. Il donne naissance aux acides biliaires et aux hormones stéroïdes (les autres composés isoprénoïdes ne sont pas à connaître). Le cholestérol provient de la synthèse endogène et de l'alimentation (graisses animales seulement).*

Le cholestérol est un lipide essentiel des membranes, qui sert aussi de précurseur pour la synthèse des hormones stéroïdes et des acides biliaires. Le cholestérol est une graisse typiquement animale (il n'y en a pas dans les graisses et huile végétales). L'organisme est relativement mal équipé pour gérer un excès de cholestérol, dont l'accumulation corrèle avec un risque accru de maladies cardiovasculaires.

## IV.F.2 BIOSYNTHESE DU CHOLESTEROL



*Examen: Pouvoir nommer les précurseurs (acétyl-CoA, puis HMG-CoA cytosolique), l'enzyme clé de la synthèse (HMG-CoA réductase) et son substrat (HMG-CoA). Savoir que la HMG-CoA réductase est la cible des statines. Comprendre que la synthèse procède par ajout de chaînons pentacarbonés activés, savoir qu'il y a une étape de cyclisation, utilisation de  $\text{NADPH}_2$ , pouvoir reconnaître la structure du cholestérol et savoir que le cholestérol contient un groupe OH hydrophile, cible de l'estérification (autres détails pas à connaître).*

La biosynthèse du cholestérol commence dans le cytosol et se termine dans la membrane du réticulum endoplasmique. La synthèse est initiée par formation de HMG-CoA à partir de trois acétyl-CoA. La HMG-CoA réductase est l'enzyme du RE qui catalyse l'étape limitante de la synthèse du cholestérol. Elle est inhibée par les médicaments hypocholestérolémiants du type statines (e.g. lovastatine, parvastatine, simvastatine, etc...).

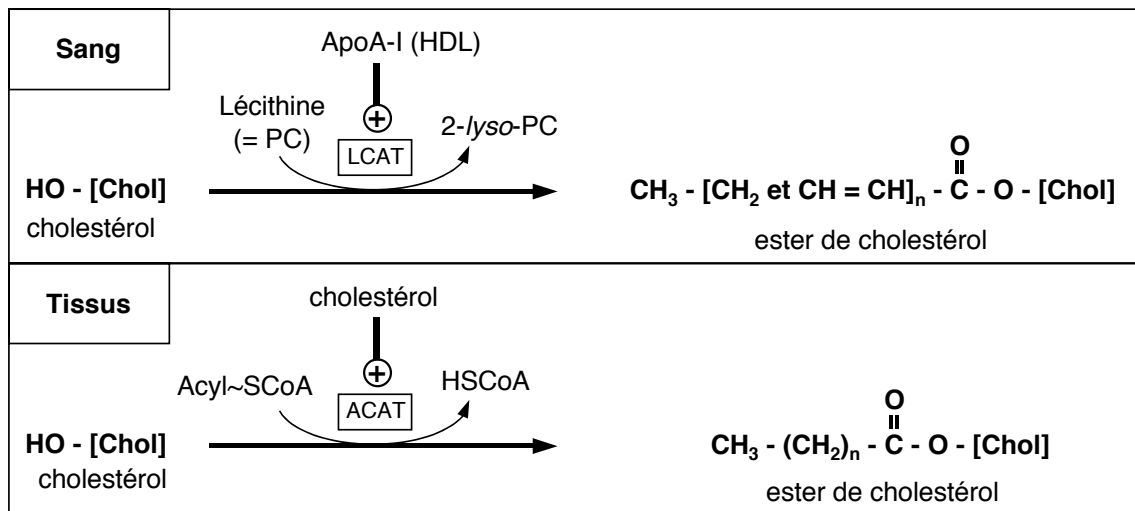
L'isopentényl-pyrophosphate est une forme activée de l'isoprène, susceptible de polymériser. Son isomère, le diméthyl-allyl-PP fait office "d'initiateur de chaîne". Six unités isoprénoïdes forment le squalène, un composé à 30 carbones.

La cyclisation du squalène en lanostérol par un réarrangement concerté des liaisons est accompagné de la migration de deux groupes méthyles. L'enzyme catalysant cette étape a également une activité mono-oxygénase permettant l'introduction de l'oxygène retrouvé plus tard sous forme d'alcool en position 3 du cholestérol.

Note: Le HMG-CoA qui est à la base de la formation des corps cétoniques est synthétisé dans la matrice mitochondriale, le HMG-CoA destiné à la synthèse du cholestérol est cytoplasmique.

## IV.F.3 ESTERIFICATION DU CHOLESTEROL.

Le cholestérol peut être estérifié (couplé à un acide gras via son groupement alcool) soit dans le sang par l'activité de la LCAT, soit dans les cellules par l'action de l'enzyme ACAT. Le donateur et la nature de l'acide gras sont alors différents, ainsi que les régulateurs de ces enzymes.

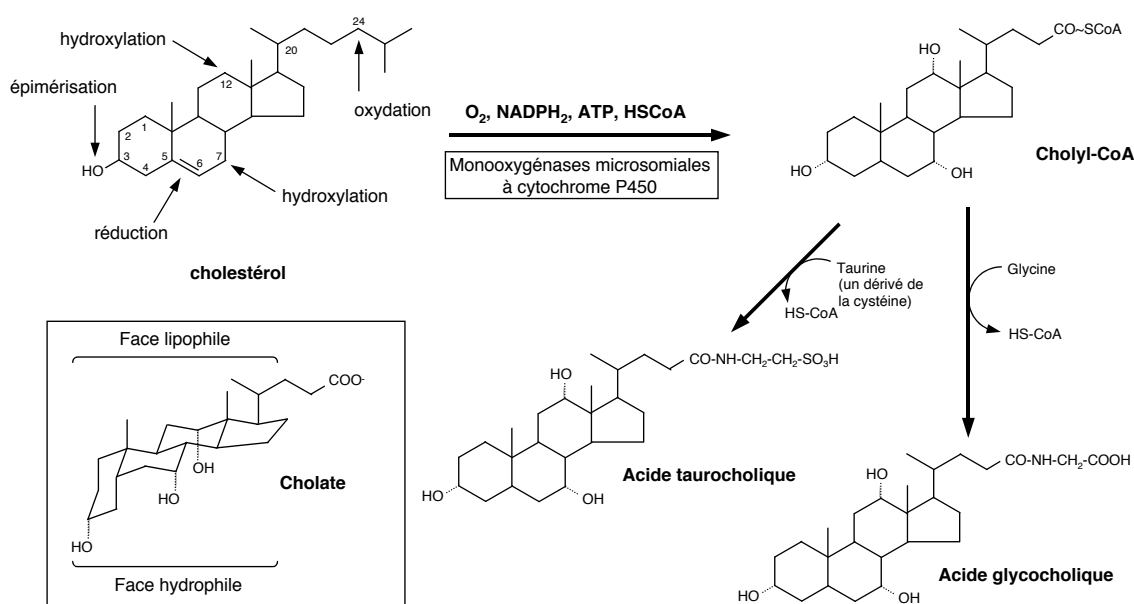


**LCAT:** Lécithine : cholestérol acyl transférase.  
 Transfère préférentiellement un acide gras polyinsaturé.  
 Esterifie ~2/3 du cholestérol sanguin.  
 Sécrétée par le foie, mais active sur les HDL en présence d'ApoA-I.  
 (Note: lécithine est l'ancien nom de la phosphatidyl-choline (PC))

**ACAT:** Acyl-CoA : cholestérol acyl transférase

*Examen: Les esters de cholestérol sont hydrophobes. Le cholestérol est estérifié par la ACAT dans les tissus et la LCAT dans le sang. La LCAT est activée par l'ApoA-I des HDL, la ACAT par le cholestérol libre. La LCAT utilise préférentiellement des AG insaturés (les structures ne sont pas à connaître).*

## IV.F.4 FORMATION DES ACIDES BILIAIRES



*Examen: les acides biliaires sont synthétisés à partir d'une forme activée de l'acide cholique (produit d'oxydation du cholestérol), de glycine et de taurine. Ils ont une face polaire et une face hydrophobe. Propriétés*

*de détergent. Ils favorisent l'absorption intestinale des lipides. Ils sont sécrétés dans l'intestin avec la bile, et recyclés par la circulation entéro-hépatique (les autres détails ne sont pas à connaître).*

La formation des acides biliaires par le foie représente la voie principale d'excrétion du cholestérol. Le cholestérol est converti en acide cholique par des étapes de réduction de la double liaison, d'hydroxylations, d'oxydations, etc... Le cholate est activé en choly-CoA puis couplé à de la glycine ou de la taurine pour générer deux détergents puissants, le glycocholate et le taurocholate, connus sous le nom d'acides biliaires. Le cholestérol et les acides biliaires qui rejoignent le tractus digestif par la bile sont efficacement réabsorbés par la circulation entérohépatique. Seuls 5% sont éliminés dans les fèces.

#### IV.F.5 CHOLESTEROL ET ATHEROSCLEROSE

Le cholestérol provient de l'alimentation et de la synthèse endogène. Cette dernière est régulée par le taux de cholestérol. Un taux de cholestérol sanguin élevé (hypercholestérolémie) est le facteur risque principal de l'athérosclérose, une dégénérescence de la tunique interne des artères caractérisée par la formation de plaque athéromateuse. La rupture de la plaque entraîne la formation d'un caillot qui peut obturer une artère coronaire (infarctus du myocarde) ou cérébrale (attaque cérébrale).

Les facteurs de risque incluent une alimentation riche en cholestérol, l'hypertension, la fumée, la sédentarité, et le diabète. D'autre part, les hommes sont plus à risque que les femmes (avant la ménopause).

On peut prévenir l'athérosclérose et/ou ses conséquences par une diète pauvre en cholestérol mais riche en acides gras polyinsaturés et en fibres alimentaires (céréales, légumes, fruits), ou par voie médicamenteuse en augmentant l'excrétion des acides biliaires (liaison des acides biliaires négativement chargés à des résines cationiques dans le tractus digestif), en inhibant la synthèse du cholestérol (statines, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase), en abaissant la lipémie (par des médicaments de la classe des fibrates) ou en déprimant l'inflammation et la coagulation (*e.g.* aspirine qui freine notamment la synthèse de thromboxanes par les plaquettes sanguines).

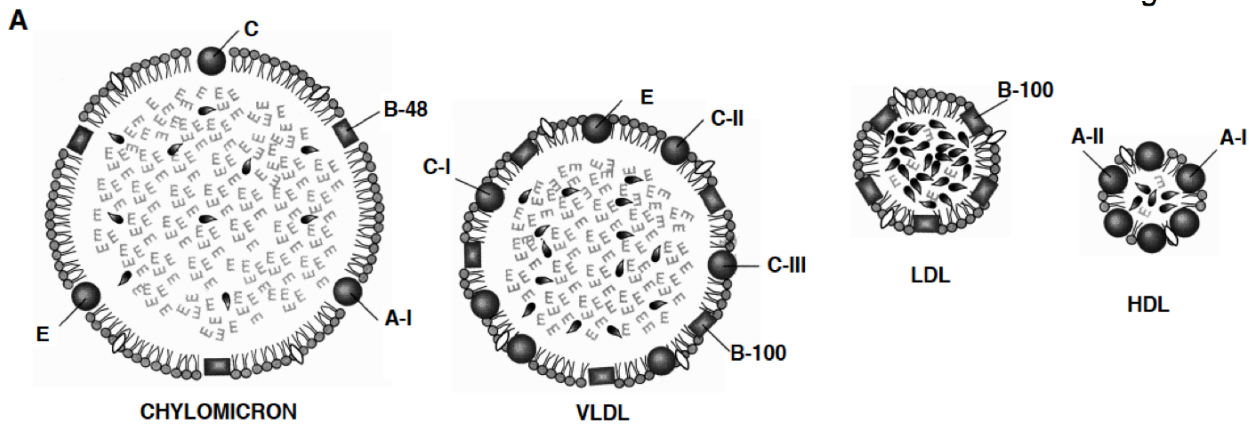
#### IV.G HOMEOSTASIE DES LIPIDES

##### IV.G.1 STRUCTURE DES LIPOPROTEINES

La concentration des lipides dans le sang excède leur taux de solubilité en milieu aqueux. Les acides gras et d'autres composés hydrophobes (bilirubine, médicaments, acides biliaires, etc..) circulent liés à l'albumine, la protéine majeure du plasma. Les lipides (triglycérides, phosphoglycérides, cholestérol libre ou estérifié) circulent sous forme de lipoprotéines.

Les lipoprotéines possèdent un cœur hydrophobe composé de triglycérides et de cholestérol estérifié, et une enveloppe externe formée de phospholipides et de cholestérol libre. Contrairement aux membranes cellulaires, la membrane externe des lipoprotéines est constituée d'une **monocouche** lipidique. Les lipoprotéines exposent encore à leur surface des protéines appelées apoprotéines. Les apoprotéines sont impliquées dans la genèse, le métabolisme et la reconnaissance des lipoprotéines par des récepteurs.

Plus une lipoprotéine est grosse, plus elle contient de triglycérides, et plus sa densité est faible. A l'inverse, les petites lipoprotéines, proportionnellement plus riches en protéines, sont plus denses.

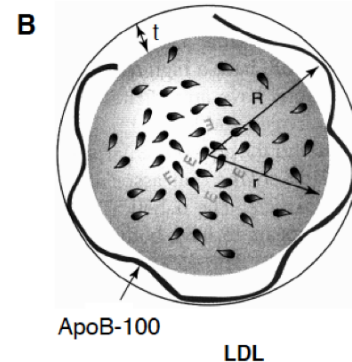


triglycéride: E      ester de cholestérol:   
phospholipide:   
cholestérol (non esterifié):

#### Structure générale des lipoprotéines plasmatiques (Devlin)

A) Modèles de particules sphériques formées d'un noyau de triacylgcérols (E) et d'esters de cholestérol (gouttes) et d'une enveloppe d'environ 2 nm comprenant des apolipoprotéines (A-I, A-II, B-48, B-100, C-I, etc...), des phospholipides et du cholestérol non-esterifié. Les apoprotéines sont insérées de façon à ce que leurs faces hydrophobes soient orientées vers le centre et leurs portions hydrophiles vers l'extérieur.

B) une particule de LDL montrant l'insertion de l'ApoB-100 dans l'enveloppe externe.



| Composition des complexes majeurs de lipoprotéines |                |                |       |       |       |       |      |      |
|----------------------------------------------------|----------------|----------------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| Complexe                                           | Origine        | Densité (g/ml) | %Prot | %TG   | %PL   | %EC   | %C   | %AGL |
| Chylomicrons                                       | Intestin       | < 0.95         | 1-2   | 85-88 | 8     | 3     | 1    | 0    |
| VLDL                                               | Foie           | 0.95 -1.006    | 7-10  | 50-55 | 18-20 | 12-15 | 8-10 | 1    |
| IDL                                                | VLDL           | 1.006-1.019    | 10-12 | 25-30 | 25-27 | 32-35 | 8-10 | 1    |
| LDL                                                | IDL            | 1.019-1.063    | 20-22 | 10-15 | 20-28 | 37-48 | 8-10 | 1    |
| HDL-2                                              | Foie, intestin | 1.063-1.125    | 33-35 | 5-15  | 32-43 | 20-30 | 5-10 | 0    |
| HDL-3                                              | Foie, intestin | 1.125-1.210    | 55-57 | 3-13  | 26-46 | 15-30 | 2-6  | 6    |
| AGL-albumine                                       | Tissu adipeux  | >1.281         | 99    | 0     | 0     | 0     | 0    | 100  |

(Prot, protéines; TG, triglycérides; PL, phospholipides; EC, esters de cholestérol; C, cholestérol non-esterifié; AGL, acides gras libres = acides gras non-esterifiés).

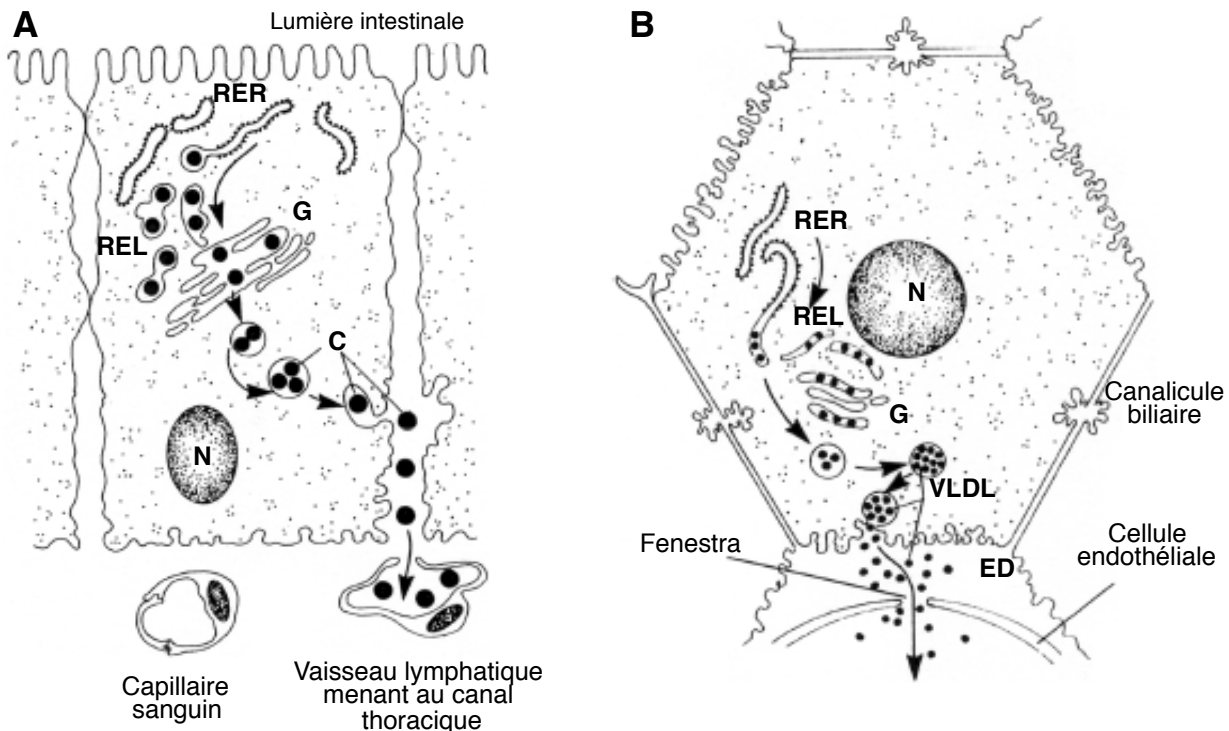
#### Classification des apolipoprotéines (celles marquées d'une flèche sont à connaître)

| Apopro-<br>téine | Taille<br>(kDa) | Lipoprotéines<br>associées | Fonction et remarques                                                              |
|------------------|-----------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| → ApoA-I         | 29              | Chylom., HDL               | Protéine majeure des HDL. Active la LCAT.                                          |
| ApoA-II          | 17              | Chylom., HDL               | Principalement dans les HDL. Active la LPL hépatique.                              |
| ApoB-48          | 241             | Chylomicrons               | Forme tronquée de ApoB-100 ne liant pas le LDL-R.                                  |
| → ApoB-100       | 513             | VLDL, IDL, LDL             | Protéine majeure des LDL. Lie LDL-R. Très grande protéine.                         |
| ApoC-I           | 8               | Chylom., VLDL, IDL, HDL    | Activateur potentiel de la LCAT.                                                   |
| → ApoC-II        | 9               | Chylom., VLDL, IDL, HDL    | Active plusieurs LPL. Association réversible avec lipoprotéines.                   |
| ApoC-III         | 9               | Chylom., VLDL, IDL, HDL    | Inhibe les LPL.                                                                    |
| ApoD             | 33              | HDL                        | Associé avec la LCAT.                                                              |
| → CETP           |                 | HDL                        | Transfert d'esters de cholestérol.                                                 |
| ApoE             | 34              | Chylom., VLDL, IDL, HDL    | Lie le LDL-R. 3 allèles. Un variant associé avec Alzheimer.                        |
| Apo(a)           | 300-800         | LDL                        | Au moins 19 allèles. Lié à ApoB-100. Associé au risque de maladie cardiovasculaire |

*Examen: Identifier le nom des différentes lipoprotéines (chylomicrons, VLDL, LDL, HDL). Connaître leur composition et leur structure générale : une monocouche (phospholipides, cholestérol libre, apolipoprotéines) entourant un cœur hydrophobe (triglycérides, ester de cholestérol). Comprendre la relation entre densité et contenu en TG: plus la proportion de triglycérider est haute, plus la densité est basse. Densité : HDL > LDL > IDL > VLDL > chylomicrons. Connaître la fonction de ApoA-I (sur les HDL. Active LCAT et l'estérification du cholestérol), Apo-B100 (sur les VLDL et les LDL. Ligand pour LDLR), ApoC-II (fournit par les HDL aux VLDL et*

aux chylomicrons: active la LPL), CETP (transfert les esters de cholestérol). Savoir dessiner schématiquement une lipoprotéine. Les acides gras libres circulent liés à l'albumine, pas dans les lipoprotéines. Chylomicrons faits par les entérocytes, VLDL et HDL faits par les hépatocytes. Les LDL dérivent des VLDL (les autres détails ne sont pas à connaître).

#### IV.G.2 SYNTHÈSE DES LIPOPROTEINES



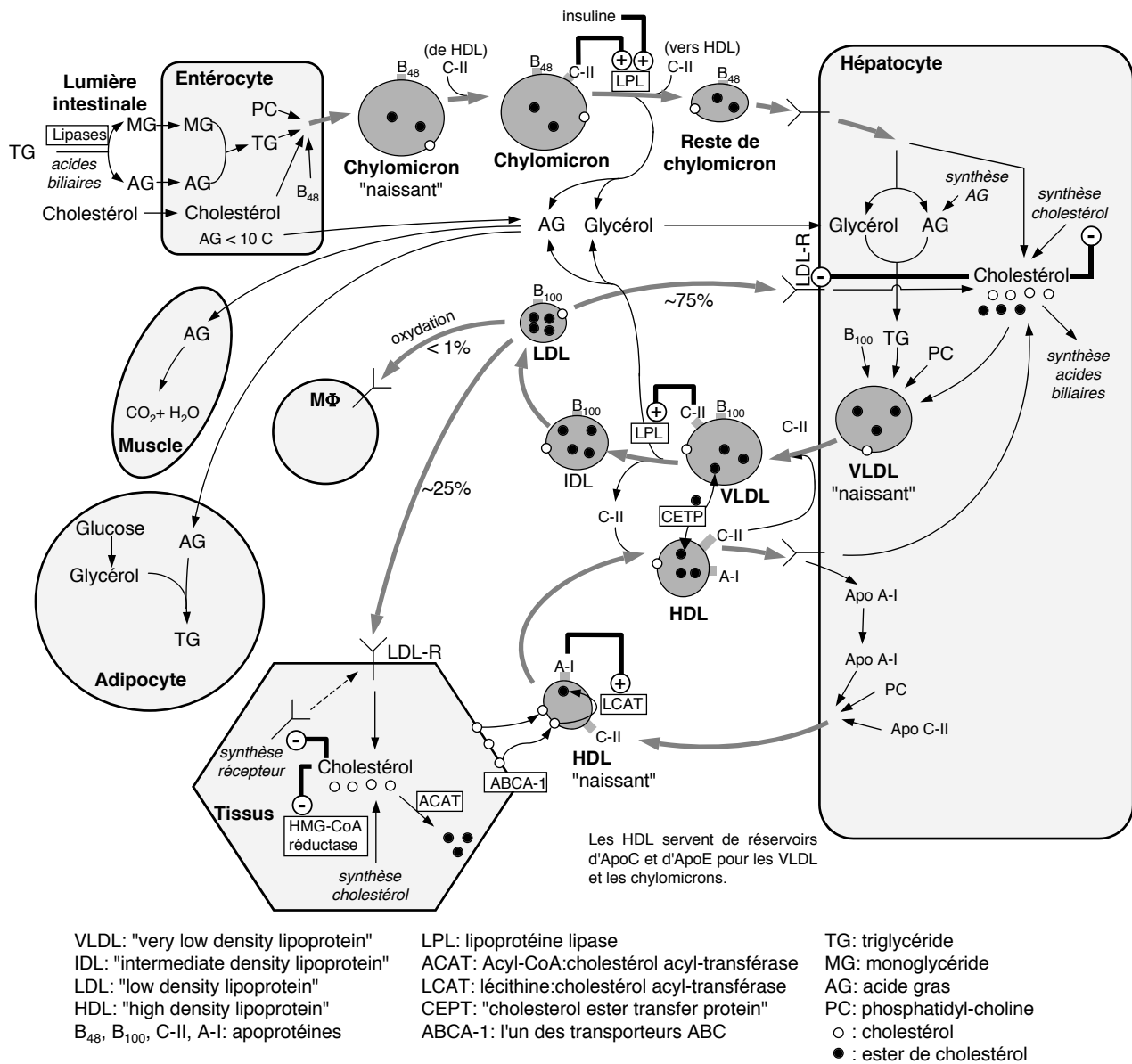
Formation et sécrétion (A) des chylomicrons par la cellule intestinale et (B) des lipoprotéines à très basse densité (VLDL) par la cellule hépatique. RER, réticulum endoplasmique rugueux; REL, réticulum endoplasmique lisse; G, appareil de Golgi; N, noyau; C, chylomicrons; ED, espace de Disse, contenant du plasma sanguin. La figure est une représentation schématique d'événements visibles au microscope électronique.

*Examen:* Les chylomicrons sont synthétisés par l'entérocyte et les VLDL par l'hépatocyte. Les VLDL rejoignent directement le sang, alors que les chylomicrons rejoignent le sang via la lymphe (les autres détails ne sont pas à connaître).

#### IV.G.3 CIRCULATION DES LIPIDES ENTRE L'INTESTIN, LE FOIE ET LE TISSU ADIPEUX

Les triglycérides (et autres lipides) sont convertis en acides gras et en monoacyl-glycérol dans l'intestin par l'action conjuguée des lipases et des acides biliaires, puis absorbés par l'**entérocyte**. Alors que les acides gras à chaîne courte passent directement dans la circulation sanguine, les autres sont réésterifiés en triglycérides. Triglycérides, phospholipides et cholestérol de l'alimentation regagnent la circulation par le système lymphatique sous forme de chylomicrons.

Les **chylomicrons** transportent les lipides provenant de l'alimentation et sont très abondants après un repas. Ils regagnent la circulation sanguine par le système lymphatique. Ils acquièrent de façon temporaire des apoprotéines (e.g. ApoC-II) provenant des HDL. Dans les capillaires, les chylomicrons sont métabolisés en "restes de chylomicrons" par l'action des lipoprotéines lipases (e.g. LPL des cellules endothéliales du tissu adipeux), elles-mêmes induites par l'insuline et activées par l'ApoC-II des chylomicrons. Les acides gras libérés sont captés par les tissus (principalement adipeux). Le glycérol et les restes de chylomicrons sont captés au foie.



*Examen: Ce schéma devrait être bien compris.*

**Chylomicrons: Faits par l'intestin. TG dégradés par la LPL. Les restes de chylomicrons et le glycérol regagnent le foie. VLDL: Faits au foie. TG dégradés par la LPL. Les restes sont les LDL, riches en cholestérol. Les**

LDL sont captés par les tissus ayant besoin de cholestérol. La plus grande fraction des LDL est captée par le foie. HDL: Faits au foie. Ils captent le cholestérol périphérique et le retournent au foie. Servent aussi de

réservoir à ApoC-II. Des taux élevés de cholestérol (surtout LDL) sont un facteur risque pour l'athérosclérose.

## Saisir le rôle des cellules

- intestinales: absorption des AG et cholestérol. Mise en circulation (chylomicrons).

**-adipocytes: stockage, déstockage des lipides.**

-musculaires et autres (mais pas cerveau): consommation des AG.

-foie: synthèse des VLDL et des HDL et des acides biliaires. Régulation de l'expression du LDL-R.

Le **foie** gère plusieurs types de lipides.

Les apports sont:

a) la synthèse du cholestérol, des acides gras, des triglycérides et des phospholipides.

b) le captage des lipoprotéines (restes de chylomicrons, LDL, HDL riches en cholestérol), des acides gras libres et du glycérol circulant.

c) le captage des acides biliaires liés à l'albumine de la circulation entérohépatique.

Les exports sont:

a) les VLDL (contenant des triglycérides et du cholestérol) relâchés dans la circulation.

b) les HDL "naissants" (pauvres en cholestérol) relâchés dans la circulation.

c) la bile (cholestérol, phospholipides, acides biliaires "recyclés" et nouvellement synthétisés) qui rejoint l'intestin par les voies biliaires.

Les **VLDL** (very low density lipoproteins), transportent les triglycérides et le cholestérol synthétisés ou captés par le foie. Une quantité suffisante de phospholipides (en particulier la phosphatidyl-choline) est nécessaire pour une bonne mise en circulation des VLDL par le foie. Comme les chylomicrons, les VLDL "empruntent" de façon transitoire certaines apoprotéines aux HDL et relâchent les constituants de leurs triglycérides sous l'action des lipoprotéines lipases des cellules endothéliales. Ils peuvent aussi accepter des esters de cholestérol provenant des HDL (par l'action de la "cholesterol ester transfer protein": CETP). Par ces processus, les VLDL sont convertis en **IDL** (intermediate density lipoproteins), puis en **LDL** (low density lipoproteins) à haute teneur en cholestérol. Les LDL servent à couvrir les besoins en cholestérol des différents tissus. Pour capter du cholestérol, les cellules endocytosent les LDL via le LDL-R. Le foie capte environ les 3/4 des LDL, et les autres tissus (gonades, glandes adrénales, etc...) le dernier quart.

Les cellules couvrent leurs besoins en cholestérol d'une part par la synthèse endogène, et d'autre part par captage des LDL. Les LDL lient le récepteur au LDL (**LDL-R**) à la surface cellulaire, sont internalisés par endocytose et dégradés dans les lysosomes. Le cholestérol est libéré sous forme non-estérifiée et rejoint le pool intracellulaire. Lorsque les taux de cholestérol (non-estérifié) cellulaire sont suffisamment élevés, l'ACAT est activée (pour le stockage du cholestérol sous forme d'esters), la synthèse et l'activité de la HMG-CoA réductase sont réprimés (pour diminuer la synthèse endogène de cholestérol) et la synthèse de LDL-R est inhibée (pour restreindre l'import de cholestérol).

L'excès de cholestérol entraîne donc une baisse de l'expression des LDL-R au foie et dans les autres tissus, avec pour conséquence un accroissement de la demi-vie des LDL circulants et une plus grande probabilité pour eux de subir des réactions d'oxydation. Les LDL oxydés captés par les macrophages sont à la base de la formation de la plaque athéromateuse.

Les **HDL** sont synthétisés par le foie (et dans une moindre mesure l'intestin) et retournent au foie. Ils servent de réservoir d'apoprotéines (*e.g.* ApoC-II et Apo-E) pour les chylomicrons et les VLDL. Les HDL sont mis en circulation par le foie sous une forme "naissante", relativement pauvre en lipides. Ils contrôlent l'homéostasie du cholestérol en :

- a) acquérant du cholestérol libre des membranes cellulaires (transférés par le transporteur ABCA-1: "ATP-binding cassette transporter A1").
- b) estérifiant les deux tiers de ce cholestérol (l'ApoA-I des HDL active la LCAT circulante).
- c) transférant des esters de cholestérol aux VLDL (action de la CETP).
- d) en apportant leur cargaison de cholestérol au foie, qui en excrète une fraction dans la bile sous forme de cholestérol ou d'acides biliaires.

Les HDL et les LDL sont les transporteurs principaux de cholestérol dans le sang. Les LDL l'apportent en périphérie, alors que les HDL le rapportent au foie pour élimination. Un rapport HDL/LDL élevé est associé à un risque réduit de maladies cardiovasculaires.

Entre les repas, ou lors d'un jeûne, les hormones de stress (adrénaline, etc...) stimulent la lipase hormono-dépendante du tissu adipeux (via l'AMPc et la PKA). Les acides gras libres sont mis en circulation, liés à l'albumine, pour être oxydés par différents tissus comme source d'énergie, et par le foie comme source d'énergie pour la GNG et le cycle de l'urée, et comme source d'acétyl-CoA pour les corps cétoniques.

Il existe d'autres types de régulation du métabolisme des lipides. Par exemple, les adipocytes sécrètent plusieurs hormones, dont la **leptine** qui supprime l'appétit. D'autre part, de nombreux ligands hydrophobes, naturels ou de synthèse, lient les récepteurs nucléaires de la classe des "peroxysome proliferator activator receptors" (**PPARs**). Les PPARs contrôlent l'expression de plusieurs gènes, assurant une régulation du métabolisme lipidique à plus long terme.

Note:

Le foie n'est pas un organe de stockage pour les triglycérides. Une accumulation de triglycérides au foie entraîne une dégénérescence graisseuse du foie, ou cirrhose. Les causes peuvent être:

a) alcoolisme ou diabète non-compensé:

insuline diminue → acides gras libres augmentent → surcharge du foie en TG.

b) carence en choline, méthionine:

phosphatidyl-choline diminue → export VLDL diminue → surcharge du foie en TG.

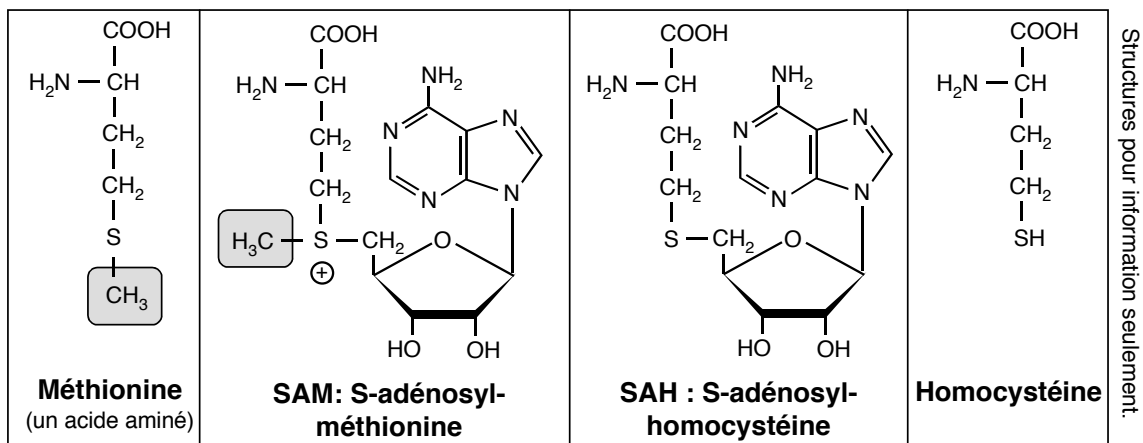
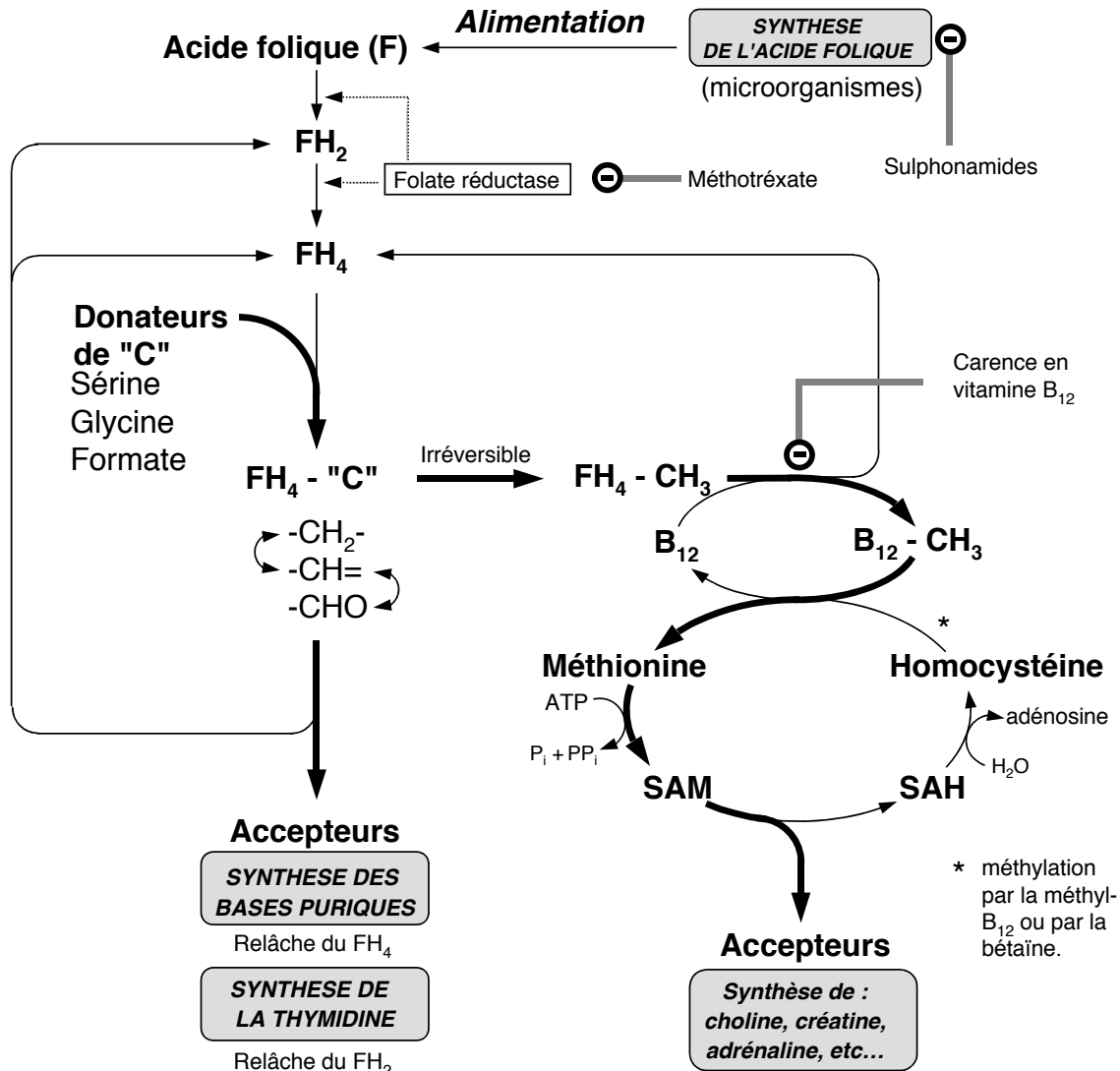
c) empoisonnements (métaux lourds, solvants organiques):

synthèse protéique diminue → export VLDL diminue → surcharge du foie en TG.

## V. METABOLISME DES PRODUITS AZOTES

## V.A METABOLISME ET TRANSFORMATIONS DES UNITES MONCARBONEES; L'ACIDE FOLIQUE ET SES ANTAGONISTES; LA S-ADENOSYL-METHIONINE

Bien que le métabolisme des unités monocarbonées soit impliqué dans plusieurs processus biosynthétiques, il touche tout particulièrement la synthèse des constituants des acides nucléiques. Les acides aminés représentent la source principale des unités monocarbonées.



Examen: Rôle central de l'acide folique (FH<sub>4</sub>). Vitamine pour l'homme, mais pas pour les micro-organismes. Reconnaître l'importance des groupes monocarbonés dans la synthèse des bases puriques et de la thymine. Distinguer le méthyl-FH<sub>4</sub> (formation irréversible) des autres FH<sub>4</sub> monocarbonés (interconvertibles). Pour les donateurs, se rappeler Gly et Ser. La synthèse de thymidine (→ ADN) relâche du FH<sub>2</sub> et nécessite donc

*l'activité de la folate réductase (DHFR). Connaître la cible du méthotrexate (DHFR → interfère avec la formation d'ADN) et le principe d'action des sulfonamides (métabolisme bactérien du folate). Rôle de la Vit B12 (transport de méthyl du méthyl-FH<sub>4</sub> à la méthionine, qui elle-même forme le SAM). La choline reçoit ses méthyls du SAM. Le SAM est un donneur de groupe méthyls (les structures ne sont pas à connaître).*

Trois composés participent au transport d'unités monocarbonées:

- a) l'acide folique, une vitamine dont la forme active est le tétrahydrofolate (FH<sub>4</sub>).
- b) la vitamine B<sub>12</sub>.
- c) la S-adénosyl-méthionine (SAM).

Le métabolisme de ces trois composés est étroitement lié.

Pour obtenir le FH<sub>4</sub> à partir de l'acide folique ou du dihydrofolate (FH<sub>2</sub>), la folate réductase (= dihydrofolate réductase = DHFR) est requise.

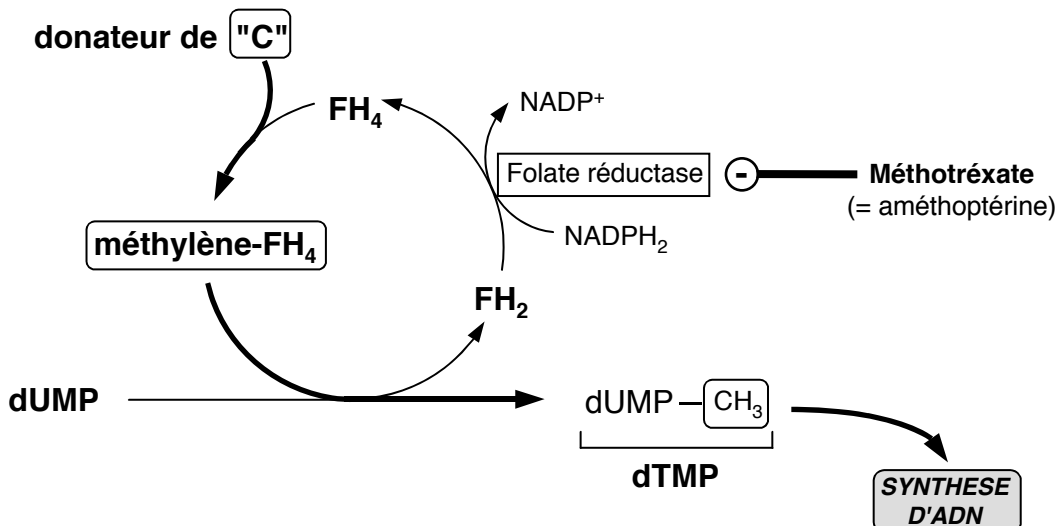
Des "donateurs" de carbones, tels que la glycine et la sérine, "chargent" le FH<sub>4</sub> d'un groupe monocarboné qui peut prendre plusieurs formes interconvertibles (méthylène, méthényle, formyl. Mais un seul de ces groupes à la fois), et qui servent à la synthèse des bases puriques et de la thymine. La conversion de ces dérivés de l'acide folique en méthyl-FH<sub>4</sub> est irréversible. Le groupe méthyle du méthyl-FH<sub>4</sub> doit obligatoirement passer à la vitamine B<sub>12</sub>, puis à l'homocystéine (qui peut aussi recevoir le groupe méthyl d'autres sources comme la bétaine) pour finalement générer la S-adénosyl-méthionine (SAM), le donneur de groupe méthyl pour de nombreuses réactions.

Un manque d'acide folique conduit à des anémies mégaloblastiques. Une carence pendant la grossesse entraîne aussi chez l'enfant des défauts dans la fermeture du tube neural ("spina bifida").

Un manque de Vit. B<sub>12</sub> entraîne une anémie ("pernicieuse") par perte d'acide folique (bloqué sous sa forme méthyle), une "homocystinurie" (excrétion d'homocystine, produit d'oxydation de l'homocystéine) et une "méthylmalonylurie" (excrétion d'acide méthylmalonique. Voir le métabolisme des acides gras impairs).

Le métabolisme de l'acide folique est la cible de plusieurs médicaments importants.

- Les sulfonamides, des analogues d'un constituant de l'acide folique, bloquent la synthèse d'acide folique par les microorganismes et sont utilisés comme antibiotiques.
- D'autres composés inhibent la dihydrofolate réductase (DHFR) bactérienne, mais pas la DHFR mammifère.
- Le méthotrexate, un inhibiteur de la DHFR mammifère, est utilisé comme anti-cancéreux (bloque la synthèse d'ADN).



*Examen: Lors de la synthèse d'ADN, le FH<sub>4</sub> est oxydé. La folate réductase est requise pour régénérer le FH<sub>4</sub>. Les inhibiteurs de la DHFR (méthotrexate) interfèrent avec la synthèse d'ADN (les autres détails ne sont pas à connaître).*

Lors de la synthèse de la thymine, le méthylène-FH<sub>4</sub> est oxydé en FH<sub>2</sub>. La DHFR permet sa reconversion en FH<sub>4</sub>. Le méthotrexate, en inhibant la DHFR, déplete la forme active de l'acide folique (FH<sub>4</sub>) et pénalise les tissus à forte prolifération (dont la tumeur).

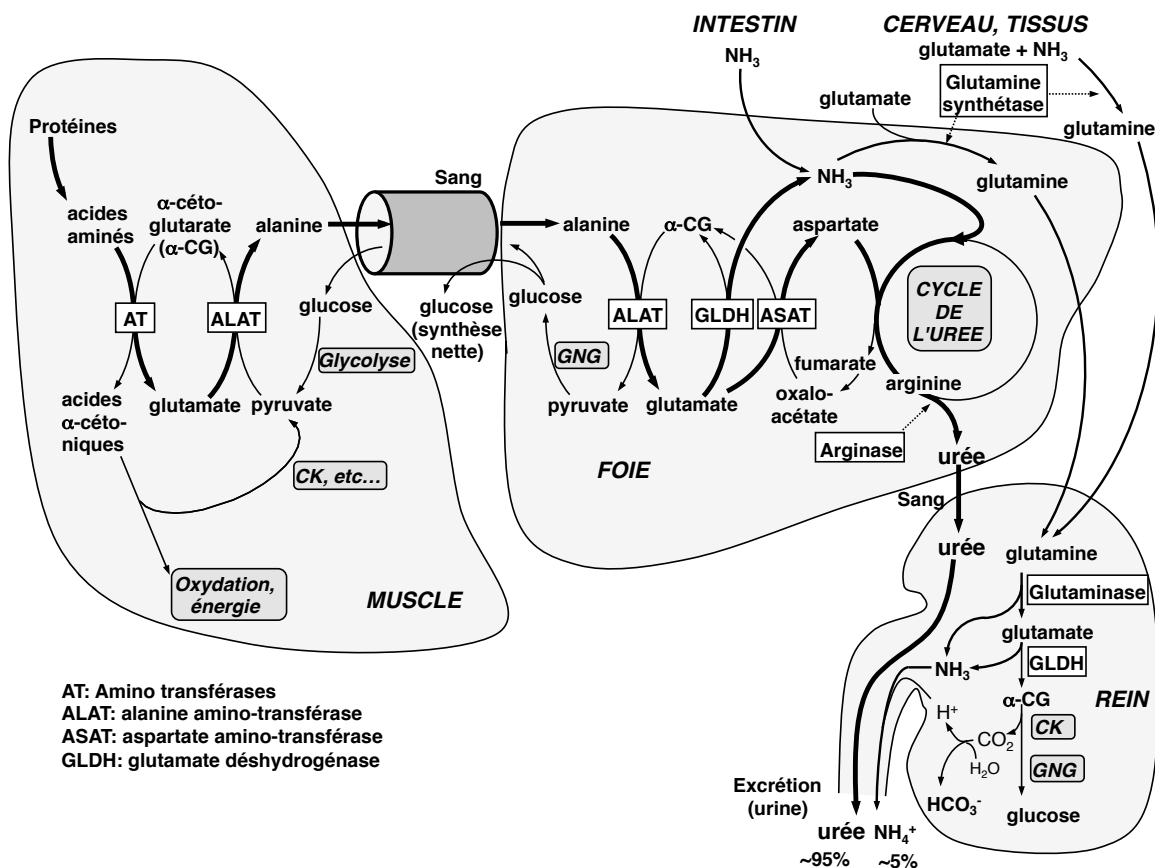
## V.B METABOLISME DES ACIDES AMINES

## V.B.1 VUE GENERALE. ROLE DU MUSCLE, DU FOIE ET DU REIN DANS LA DEGRADATION DES ACIDES AMINES.

Les acides aminés possèdent un **groupement aminé** et une **chaîne carbonée**. Leur fonctions sont les suivantes:

- a) précurseurs pour la synthèse des peptides et des protéines, mais aussi des amines et polyamines, de l'hème, de la carnitine, de la créatine, etc...
- b) neurotransmetteurs (certains acides aminés).
- c) fixation et transport de l'ammoniaque.
- d) source de carbone pour la gluconéogenèse.
- e) source d'acétyl-CoA pour le métabolisme énergétique (ou pour des synthèses).

Lorsque la chaîne carbonée est utilisée indépendamment du groupement aminé (par exemple lors de la GNG), le groupement aminé est excrété sous forme d'urée ou d'ammonium. Dans ce processus, les acides aminés ne sont généralement pas désaminés (le  $-NH_2$  serait relâché sous forme d'ammoniaque, toxique) mais **transaminés** (le  $-NH_2$  passe sur un accepteur).



Examen: L'azote des protéines est éliminé dans l'urée (~95%) et l'ammonium (~5%). Beaucoup d'urée est produite en période de jeûne. Les groupes amino sont transaminés (Ala, Asp et Glu donnent respectivement le pyruvate, l'OA et l' $\alpha$ -CG, et vice-versa). Savoir où ont lieu les réactions des enzymes ALAT, ASAT, GLDH, arginase, glutamine synthétase et glutaminase, et quels sont leurs rôles. Dans le muscle, le pyruvate de la

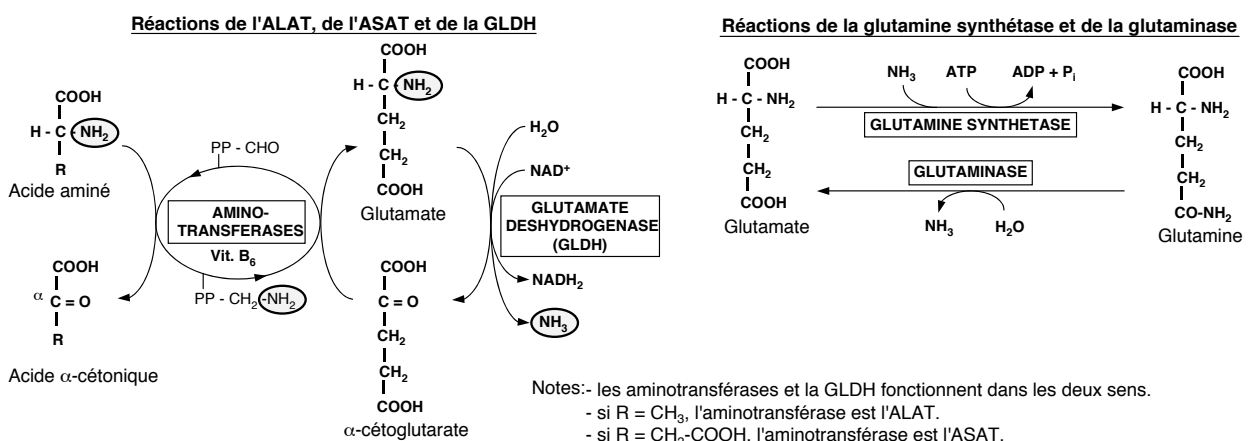
glycolyse participe au cycle de l'alanine (transport d'azote du muscle au foie sans synthèse nette de glucose), alors que le pyruvate provenant de la chaîne carbonée des acides aminés glucoformateurs permet la synthèse nette de Glc au foie. Tous les azotes des acides aminés transitent par le glutamate au foie et, via le  $\text{NH}_3$  et l'aspartate, se retrouvent dans l'urée. L'arginase du cycle de l'urée génère l'urée à partir d'arginine. L'urée est faite au foie et éliminée au rein. L'ammoniaque intestinal est détecté au foie par incorporation dans l'urée. La synthèse d'urée coûte "cher" en ATP, mais permet d'éviter le  $\text{NH}_3$ , toxique pour le système nerveux central. L'ammoniaque tissulaire est détecté par incorporation dans la glutamine. Le rein relâche l'ammoniaque de la glutamine et recycle les carbones en Glc par la GNG.

La première étape de la dégradation d'un acide aminé est le transfert du groupement aminé sur de l' $\alpha$ -cétooglutarate ( $\alpha$ -CG) par l'action de **transaminases** (il existe une transaminase pour la plupart des acides aminés). Les transaminases dépendent du phosphate de pyridoxal, un cofacteur vitaminique dérivé de la **Vit B<sub>6</sub>**. Une transamination relâche l'acide  $\alpha$ -cétonique de l'acide aminé en question, et du glutamate. Le groupement aminé est transporté au foie sous forme d'alanine, obtenue par transamination du glutamate sur le pyruvate par l'alanine amino-transférase (**ALAT**). Au foie, la réaction inverse régénère le glutamate et le pyruvate. Le glutamate a deux devenir: il produit du  $\text{NH}_3$  et de l'aspartate par les réactions de la glutamate déshydrogénase (**GLDH**) et le l'aspartate aminotransférase (**ASAT**), respectivement. Par le cycle de l'urée, les azotes du  $\text{NH}_3$  et de l'aspartate sont incorporés dans l'arginine. L'arginine relâche de l'**urée**, une petite molécule électriquement neutre qui contient deux azotes ( $\text{H}_2\text{N-CO-NH}_2$ ). L'urée est relâchée dans la circulation sanguine et est finalement éliminée dans l'urine par filtration rénale (une petite fraction de l'urée passe dans l'intestin et est éliminée dans les fèces).

Bien que les acides aminés soient généralement transaminés, une petite partie est désaminée dans les tissus, avec relâchement d'ammoniaque (ceci concerne notamment les acides aminés de la série D). De plus, une quantité importante d'ammoniaque générée dans l'intestin par le métabolisme de la flore intestinale arrive au foie par le système porte. Cet ammoniaque est soit incorporé directement dans l'urée (au foie), soit incorporé au glutamate par l'action de la glutamine synthétase (dans les tissus et au foie). C'est le rein qui métabolise la glutamine, permettant l'excrétion de deux ions ammonium par glutamine (réactions de la glutaminase et de la GLDH). La chaîne carbonée de la glutamine est "recyclée" en glucose par la GNG rénale.

95% de l'azote des protéines est excrété sous forme d'urée, et 5% sous forme d'ammonium. Cette proportion peut cependant varier. En effet, l'excrétion d'ammoniaque sous forme d'ammonium entraîne un proton. En cas d'acidose (acidification du sang), la proportion d'ammonium excrétée est augmentée.

## V.B.2 TRANSAMINATIONS, DESAMINATIONS, FORMATION DE L'ION AMMONIUM

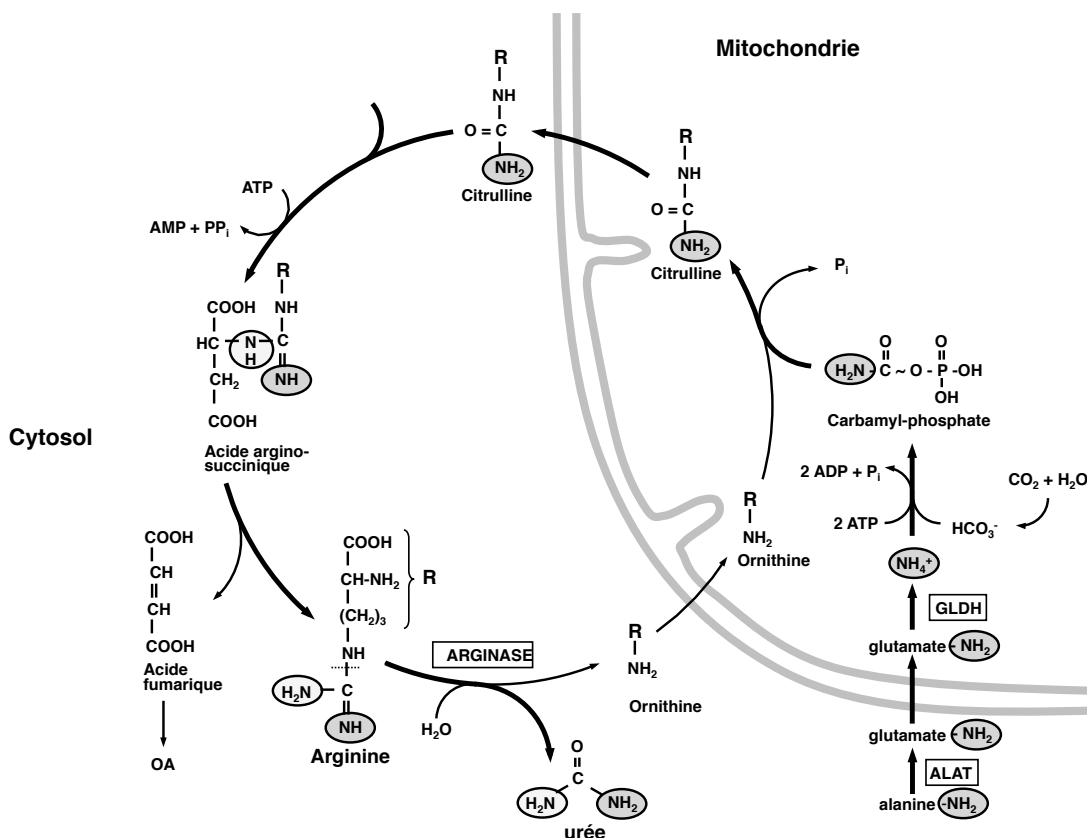


*Examen: La vitamine B<sub>6</sub> sert au métabolisme des acides aminés. Le groupe amino est transaminé (pas désaminé) par les aminotransférases. Seule la GLDH relâche du  $\text{NH}_3$  avec réduction de  $\text{NAD}^+$  en  $\text{NADH}_2$ . Le*

glutamate peut porter du  $\text{NH}_3$  (sous forme de glutamine) de façon réversible (les autres détails ne sont pas à connaître).

### V.B.3 SYNTHÈSE DE L'URÉE. BILAN CHIMIQUE ET ÉNERGETIQUE

Dans la mitochondrie, l'ammoniaque est incorporé dans le carbamylphosphate par l'action de la carbamylphosphate synthétase I qui consomme deux ATP pour cette réaction. Le carbamyl est transféré sur l'ornithine pour former la citrulline. L'ornithine et la citrulline sont des acides aminés qui n'interviennent pas dans la synthèse protéique. La citrulline sort de la mitochondrie (antiport ornithine - citrulline) et réagit avec le groupement aminé de l'aspartate (qui apporte le deuxième azote de la future molécule d'urée) pour former un "hybride" citrulline - aspartate. Cette réaction requiert les deux liaisons à haute énergie d'une molécule d'ATP. Le départ de la partie carbonée de l'aspartate (sous forme de fumarate) génère de l'arginine. L'hydrolyse de l'arginine par l'**arginase** relâche de l'urée et de l'ornithine. L'ornithine regagne la mitochondrie (antiport ornithine - citrulline).



*Examen: Les deux azotes incorporés dans l'urée proviennent du glutamate (un via  $\text{NH}_3$  [réaction de la GLDH] et l'autre via l'acide aspartique [réaction de l'ASAT]). L'arginase relâche l'urée de son précurseur immédiat, l'arginine. L'urée est une petite molécule neutre et très soluble. Le cycle de l'urée consomme (beaucoup) d'ATP. Il a lieu au foie (les autres détails ne sont pas à connaître).*

**Note:** Il existe une carbamylphosphate synthétase II, cytosolique, impliquée dans la synthèse des bases pyrimidiques.

La formation d'une molécule d'urée par le cycle de l'urée demande 4 liaisons à haute énergie. Ceci représente environ 2% de l'ATP total utilisé par l'organisme. Cette "dépense" est nécessaire pour neutraliser les effets toxiques de l'ammoniaque.

La déficience génétique de l'une ou de l'autre des enzymes du cycle de l'urée entraîne des symptômes (arriération mentale) probablement liés à la toxicité de l'ammoniaque.

Le cycle de l'urée est lié à la gluconéogenèse.

Bilan chimique des réactions de l'ALAT, de l'ASAT, de la GLDH et du cycle de l'urée:

$2 \text{ Ala} + 2 \text{ NAD}^+ + 3 \text{ CO}_2 \rightarrow 2 \text{ oxaloacétate} + 2 \text{ NADH}_2 + \text{urée}$  (NB: 2  $\text{CO}_2$  pour la carboxylation de pyruvate en oxaloacétate dans la GNG, le troisième pour la synthèse du carbamyl-phosphate dans le cycle de l'urée).

Bilan chimique de la GNG (à partir d'oxaloacétate):

$2 \text{ oxaloacétate} + 2 \text{ NADH}_2 \rightarrow \text{glucose} + 2 \text{ CO}_2 + 2 \text{ NAD}^+$

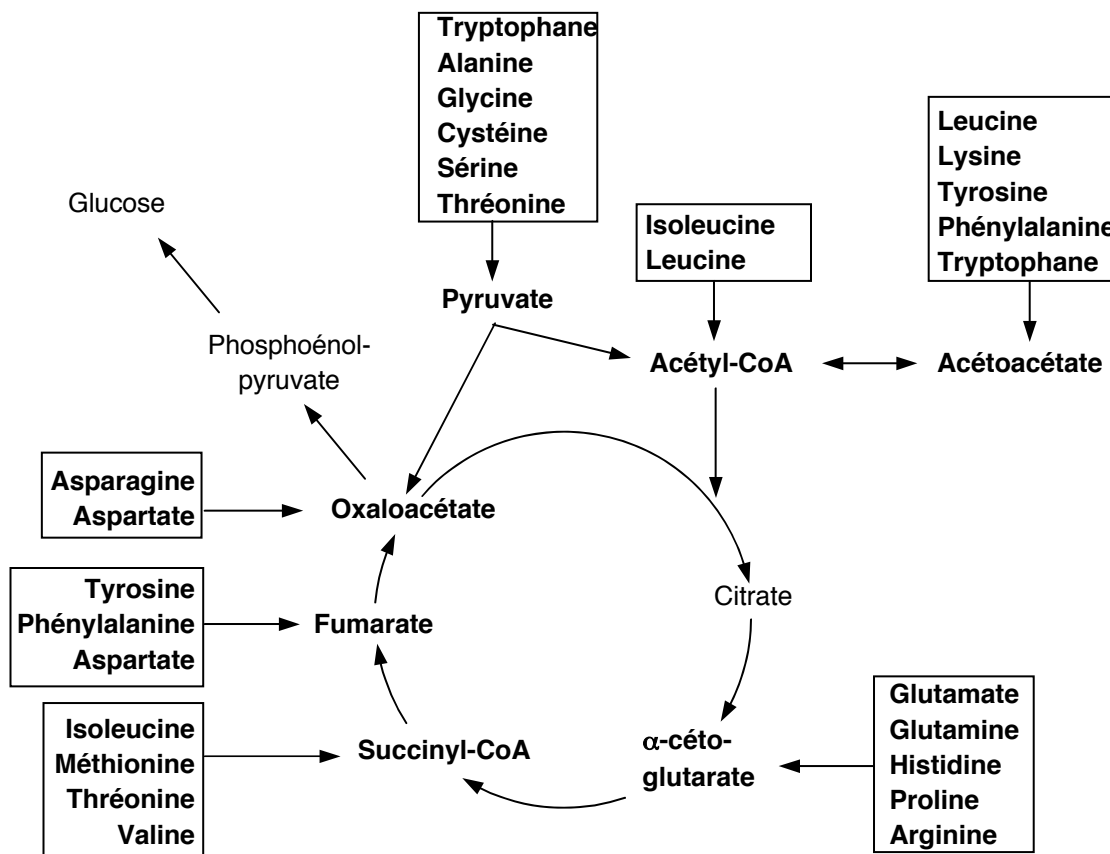
Bilan chimique du cycle de l'urée (avec réactions en amont) couplé à la GNG:

$2 \text{ Ala} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{glucose} + \text{urée}$

Coût énergétique: 4 ~ pour le cycle de l'urée et 6 ~ pour la GNG = 10 liaisons à haute énergie.

#### V.B.4 DEVENIR DE LA CHAÎNE CARBONÉE DES ACIDES AMINES

Les acides aminés sont séparés en deux classes selon le devenir de leur chaîne carbonée après dégradation. Ceux qui produisent un intermédiaire du cycle de Krebs ou de la gluconéogenèse sont appelés glucoformateurs. Ceux qui ne peuvent produire que de l'acétyl-CoA (ou de l'acétoacétate), et ne servent pas de source de carbone pour la GNG sont dits cétogènes. Deux acides aminés sont cétogènes (Leu et Lys), les 18 autres sont glucoformateurs. Plusieurs acides aminés sont à la fois glucoformateurs et cétogènes.



*Examen: Les acides aminés qui produisent de l'acétyl-CoA ou de l'acétoacétate sont cétogènes. Les acides aminés qui donnent du pyruvate ou un composé du CK sont glucoformateurs (les autres détails, notamment quel acide aminé donne quoi, ne sont pas à connaître).*

Remarques:

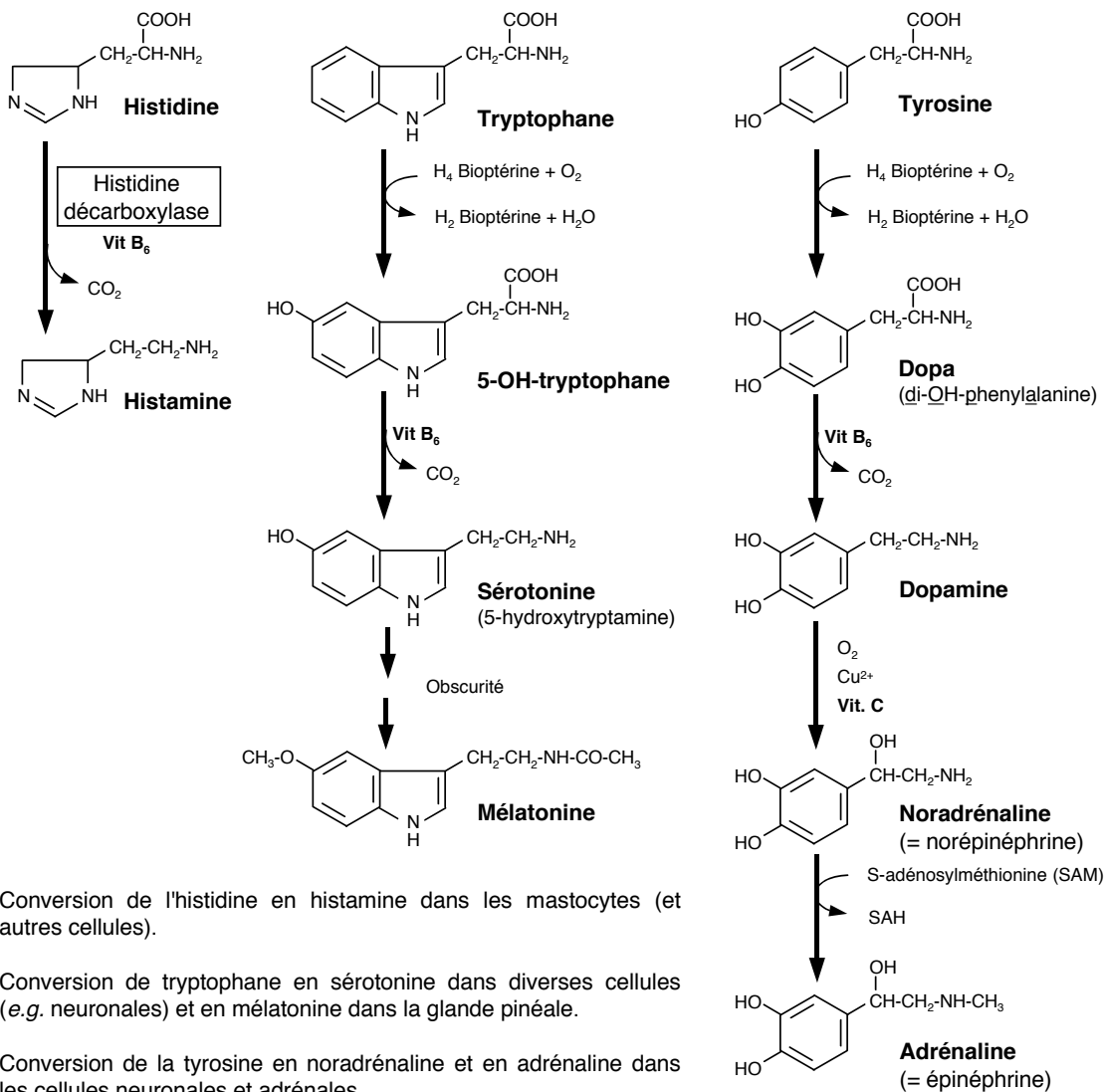
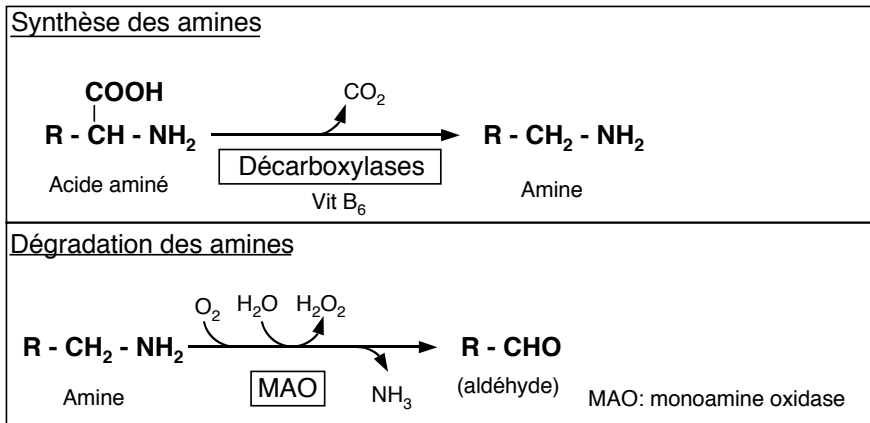
Phénylcétonurie: déficience en Phe hydroxylase.

Le tryptophane peut donner de l'acide nicotinique (Vit PP).

La méthionine et la cystéine peuvent donner de la taurine, intervenant dans la formation d'un des acides biliaires, la taurocholine.

L'arginine génère l'ornithine, point de départ de la synthèse des polyamines.

## V.B.5 SYNTHÈSE ET CATABOLISME DES AMINES



*Examen: L'histamine, la sérotonine, la dopamine et l'adrénaline sont des amines (neurotransmetteurs et autres effets). Savoir de quels acides aminés ils dérivent. Les amines sont dégradées par la MAO (les autres détails ne sont pas à connaître).*

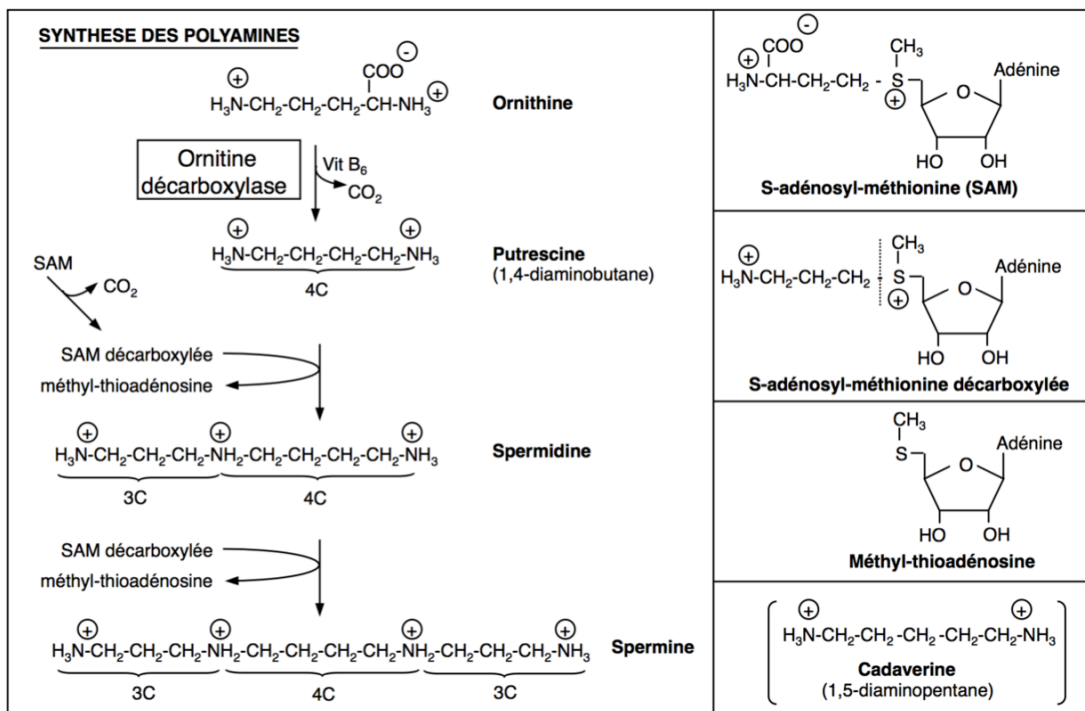
Par décarboxylation d'un acide aminé, on obtient l'amine correspondante. Les décarboxylases, comme les transaminases et les racémases, requièrent de la Vit B<sub>6</sub>. Les amines sont dégradées par oxydation (notamment par la monoamine oxydase, MAO).

L'histidine est décarboxylée en histamine. L'histamine est un neurotransmetteur. Elle est aussi impliquée dans la réaction allergique.

Le tryptophane est métabolisé en sérotonine et en mélatonine. La sérotonine a de multiples effets, notamment comme neurotransmetteur. La mélatonine, synthétisée de nuit, induit le sommeil.

La tyrosine est le précurseur de la dopamine, de la nor-adrénaline et de l'adrénaline. La synthèse de dopamine décroît dans la maladie de Parkinson. La dopamine est également impliquée dans les phénomènes d'addiction.

La décarboxylation de l'ornithine génère de la putrescine. L'alkylation de la putrescine par un ou deux groupements propylamine, donnés par la SAM décarboxylée, donne naissance aux polyamines (spermidine, spermine). Les polyamines interagissent avec l'ADN. Leur synthèse précède la division cellulaire.



*Examen: savoir qu'il existe des polyamines qui interagissent avec l'ADN (les autres détails ne sont pas à connaître).*

## V.B.6 LES VOIES PRINCIPALES DE SYNTHÈSE DES ACIDES AMINÉS NON-ESSENTIELS

Les acides aminés non-essentiels (dans l'alimentation) sont ceux que l'on peut synthétiser. Les acides aminés essentiels sont ceux qu'on ne peut pas synthétiser, ou alors en quantités insuffisantes.

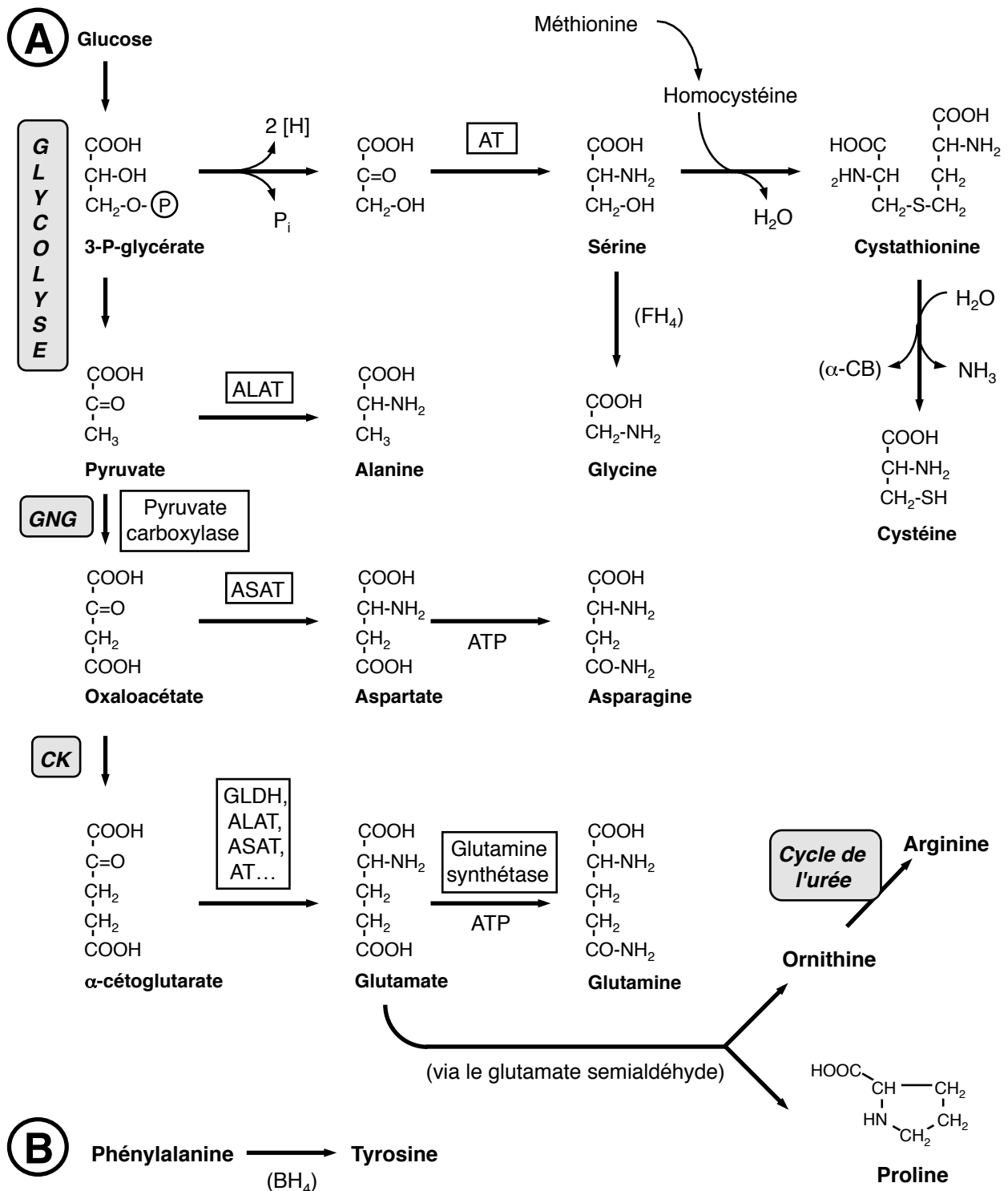
Les acides aminés sont synthétisés selon un schéma constant:

- synthèse de glutamate à partir d' $\alpha$ -cétooglutarate (un métabolite du CK), soit par transamination, soit par la réaction de la GLDH prise en sens inverse.
- Fabrication de l'acide  $\alpha$ -cétonique de l'acide aminé correspondant.
- Transamination de l'acide  $\alpha$ -cétonique.

La synthèse de l'acide  $\alpha$ -cétonique se fait à partir d'un métabolite de la glycolyse ou du cycle de Krebs.

L'acide  $\alpha$ -cétonique de la **sérine** est formée à partir du 3-P-glycérate (par perte du phosphate et oxydation de l'alcool en cétone). La sérine donne de la **glycine** (après transfert

d'un carbone sur le tétrahydrofolate). La sérine donne aussi la **cystéine** par conversion du groupe alcool (-OH) en sulfhydryle (-SH).



- Notes:
- 1) L'arginine est essentielle chez l'enfant
  - 2) Il faut Phe pour faire Tyr
  - 3) Il faut Met pour faire Cys

**AT** = aminotransférase

*Examen: Les acides aminés non-essentiels dérivent tous du glucose (sauf Tyr qui dérive de Phe). Ala, Asp et Glu sont obtenus par transamination du pyruvate, de l'OA et de l' $\alpha$ -CG, respectivement. Gln et Asn sont les amides de Glu et Asp. Met et Cys contiennent du soufre. Arg participe au cycle de l'urée. Connaître l'existence d'OH-Pro dans le collagène (les autres détails ne sont pas à connaître).*

Le pyruvate est transaminé en **alanine**.

L'oxaloacétate est transaminé en **aspartate**, précurseur de l'**asparagine**.

L' $\alpha$ -cétoglutarate est transaminé en **glutamate**. La fixation d'ammoniaque par le glutamine synthétase donne la **glutamine**. La conversion du groupement carboxylique du glutamate en aldéhyde (glutamate semialdéhyde) permet la cyclisation en **proline**, ou sa conversion en amine (pour donner l'ornithine). L'ornithine, par le cycle de l'urée, produit de l'**arginine**. Finalement, on peut synthétiser de la **tyrosine** par hydroxylation de la phénylalanine.

Note: bien qu'on puisse synthétiser la cystéine et la tyrosine, il faut utiliser comme précurseur un acide aminé essentiel (méthionine et phénylalanine, respectivement). On peut synthétiser les acides aminés branchés (Val, Ile, Leu) à partir de leur acide  $\alpha$ -cétonique. On peut également synthétiser l'hydroxy-proline et l'hydroxy-lysine dans une réaction impliquant la Vit C. Il n'y a pas de codons pour ces deux acides aminés que l'on rencontre en abondance dans le collagène, la protéine la plus abondante de l'organisme.

## V.C METABOLISME DE L'HEME

L'hème sert au **transport de l'oxygène**, et au **transport d'électrons**.

Dans l'hémoglobine, l'hème fixe (et relâche) l'oxygène moléculaire sur le  $\text{Fe}^{2+}$  (réaction d'oxygénation). Il n'y a pas d'oxydoréduction du fer dans ce processus. L'hémoglobine des érythrocytes sert au transport de l'oxygène.

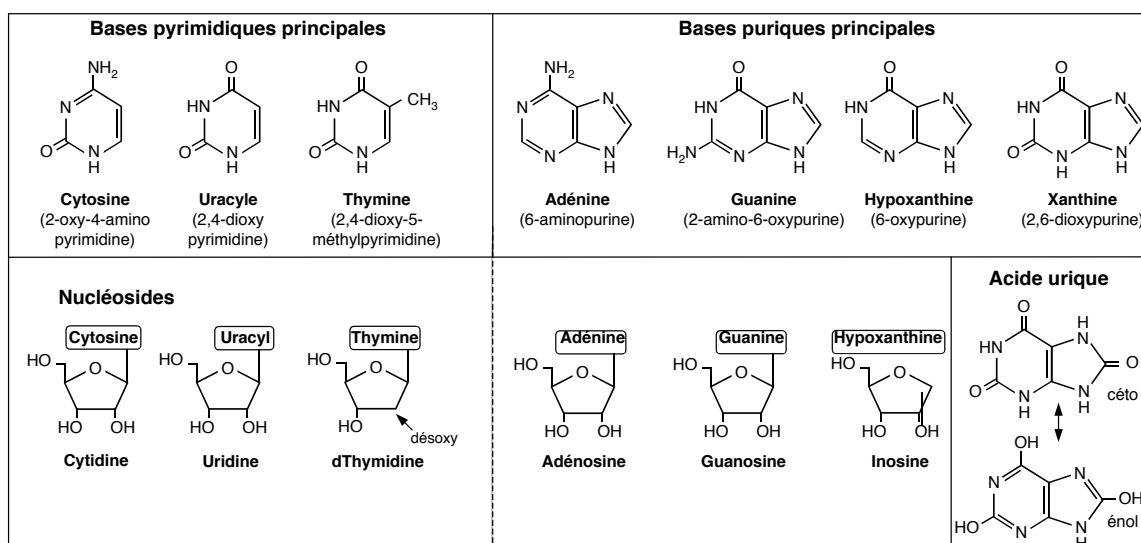
Le fer de l'hème des cytochromes et des enzymes métabolisant l'oxygène (catalases, peroxydases, oxygénases, etc...) passe de l'état ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) à l'état ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ), et vice-versa, lors du passage d'un électron.

La synthèse de l'hème procède à partir de succinyl-CoA, un métabolite du cycle de Krebs.

Un supplément sur l'hème est disponible sur MyUNIL (le supplément n'est pas matière à l'examen).

## V.D METABOLISME DES BASES PURIQUES ET PYRIMIDIQUES

### V.D.1 RAPPEL DE NOMENCLATURE ET VUE GENERALE



Examen: bases pyrimidiques: 1 hétérocycle ; bases puriques: 2 hétérocycles. Une base + un ribose = nucléoside. Nucléoside + phosphate(s) = nucléotide. L'hypoxanthine et l'inosine sont les précurseurs des autres bases puriques. L'acide urique est le produit de dégradation et d'excrétion des bases puriques (formules et autres détails ne sont pas à connaître).

Les bases puriques résultent de la fusion de deux hétérocycles à 5 et 6 atomes. Les bases pyrimidiques contiennent un hétérocycle à 6 atomes.

La réunion d'une base et d'un ribose produit un nucléoside.

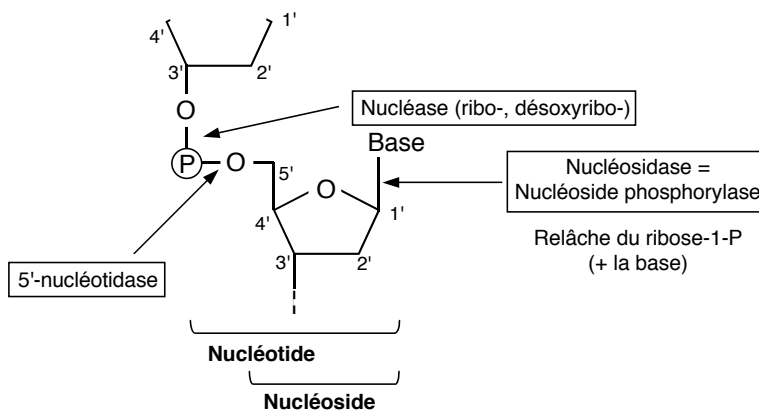
La réunion d'une base et d'un désoxyribose produit un désoxynucléoside.

La mono-, di- et tri-phosphorylation d'un nucléoside produit les nucléotides mono-, di- et tri-phosphate.

Le précurseur des bases puriques guanine et adénine est l'hypoxanthine. Leurs produits de dégradation sont la xanthine et l'acide urique. L'inosine est un nucléoside formé de ribose et d'hypoxanthine.

Les nucléases s'attaquent aux acides nucléiques et relâchent des nucléotides. Les nucléotidases hydrolysent les nucléotides en nucléosides et en phosphate. Les nucléosidases scindent les nucléosides en base et en ribose-1-P. Ce sont des phosphorylases: elles utilisent du phosphate au lieu d'eau pour scinder la liaison.

#### Rappel de nomenclature

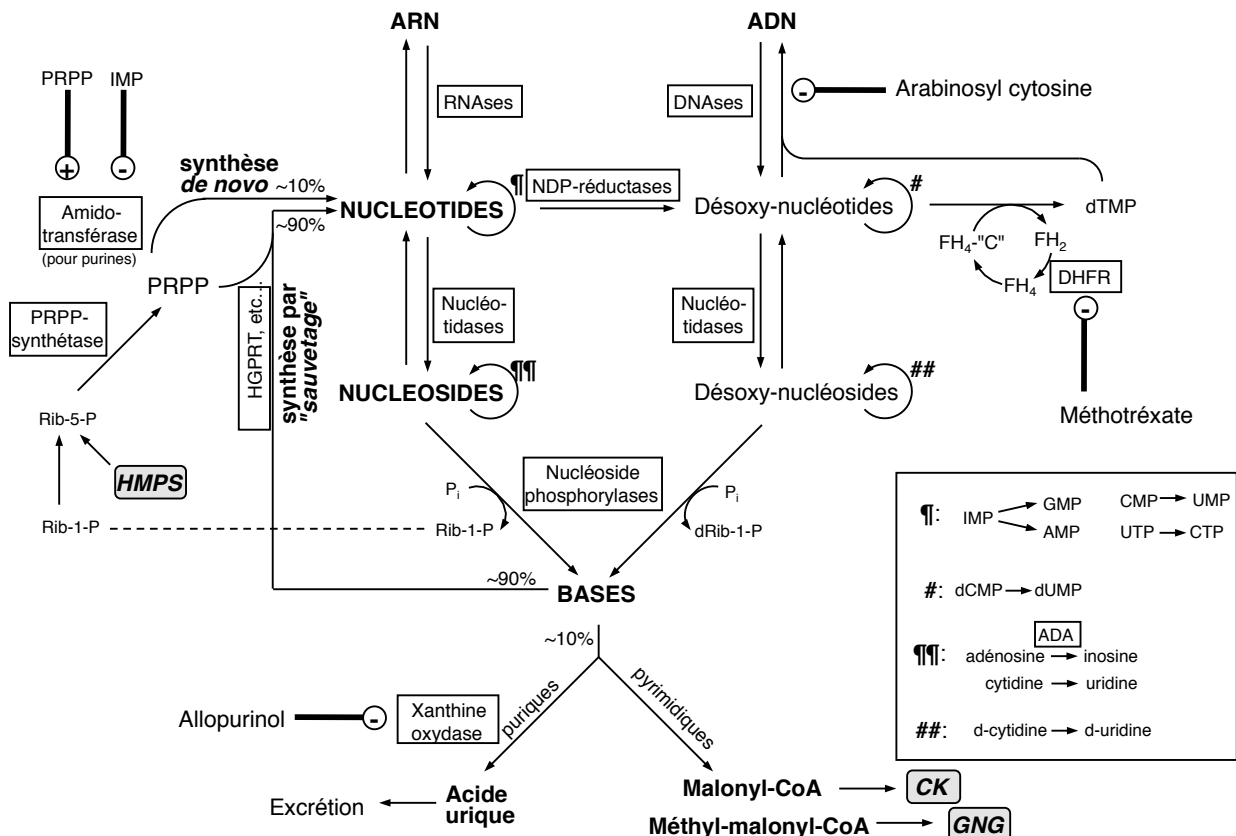


| <u>Base</u>  | <u>Nucléoside</u> |
|--------------|-------------------|
| Cytosine     | Cytidine          |
| Uracyle      | Uridine           |
| Thymine      | Thymidine         |
| Adénine      | Adénosine         |
| Guanine      | Guanosine         |
| Hypoxanthine | Inosine           |

*Examen: Savoir la différence entre base, nucléoside et nucléotide. Les nucléosidases sont des phosphorylases (les autres détails ne sont pas à connaître).*

## Vue générale

### Métabolisme des bases puriques et pyrimidiques: Vue générale



*Examen: L'ADN utilise des désoxy-nucléotides, dont la thymidine. Les bases sont synthétisées "de novo" ou par récupération de bases. Le PRPP est la forme activée du ribose. La dégradation des bases puriques donne de l'acide urique. La xanthine oxydase intervient dans la dégradation des bases puriques. Elle est inhibée par l'allopurinol (les autres enzymes, les inhibiteurs/activateurs, les détails explicités dans l'encart en bas à droite et les produits de dégradation des bases pyrimidiques ne sont pas à connaître).*

Les nucléotides permettent la synthèse des acides nucléiques, mais remplissent aussi d'autres fonctions (messagers secondaires, transfert de l'énergie métabolique, formation de coenzymes vitaminiques, régulateurs allostériques, etc...).

La dégradation des acides nucléiques produit des bases et du ribose-1-P. 90% des bases sont réincorporées dans des nucléotides, alors que le 10% restant est dégradé et remplacé par une synthèse *de novo*. La forme activée du ribose, le phosphoribosyl-pyrophosphate (PRPP), est requis pour la synthèse des nucléotides, tant lors de la synthèse *de novo* que lors de la synthèse par sauvetage de bases.

Les bases puriques sont dégradées en acide urique, qui est excrété. Les produits de dégradation des bases pyrimidiques sont utilisables pour la production d'énergie ou (en ce qui concerne la thymine) pour la GNG.

La synthèse de déséoxythymidine monophosphate (dTMP), un précurseur de l'ADN, requiert du tétrahydrofolate. Cette synthèse est sensible à l'inhibition de la DHFR par le méthotrexate.

### V.D.2 BIOSYNTHESE ET DEGRADATION DES BASES PURIQUES

Le ribose-5-P provient du shunt des pentoses, ou encore du ribose-1-P relâché par la dégradation des acides nucléiques. Il est activé aux dépens de l'ATP par la PRPP-synthétase.

Lors de la synthèse *de novo* des bases puriques, la première étape est catalysée par l'amido-transférase. Les atomes de la purine sont alors ajoutés séquentiellement à partir de donneurs divers, jusqu'à l'obtention d'inosine monophosphate (IMP).

La synthèse des bases puriques par sauvetage de bases fait intervenir l'enzyme hypoxanthine - guanine phosphoribosyl-transférase (HGPRT), qui transfère la base sur la forme activée du ribose-5-P (le PRPP). Des enzymes différentes récupèrent l'adénine et les bases pyrimidiques par un mécanisme semblable.

La dégradation des acides nucléiques génère des nucléotides, puis des nucléosides qui peuvent subir des interconversions (l'adénosine est désaminée en inosine par l'adénosine désaminase). Les nucléosides sont convertis en bases et en ribose-1-P par les nucléoside phosphorylases. Les dernières étapes font intervenir la xanthine oxydase qui forme l'acide urique. L'acide urique est le stade terminal de la dégradation des bases puriques chez les primates.

Remarques:

L'acide urique est relativement insoluble sous sa forme protonée, c'est-à-dire en milieu acide. Dans la goutte (maladie inflammatoire des articulations), l'acide urique a tendance à cristalliser dans les zones mal vascularisées des articulations. Une diète riche en acides nucléiques et en viande (la dégradation des acides aminés tend à acidifier le sang) est un facteur de risque.

L'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase, est efficace contre la goutte car son action est double: a) il réduit la formation d'acide urique et b) il réduit le taux de synthèse *de novo* des bases puriques (activité de la xanthine oxydase diminue, hypoxanthine augmente, synthèse par sauvetage de base augmente, IMP augmente, PRPP diminue, activité de l'amidotransférase diminue, synthèse *de novo* diminue).

Les désoxynucléotides sont formés à partir de nucléotides di-phosphate par l'action des NDP-réductases.

Pour plus de détails sur la synthèse et la dégradation des bases puriques, un supplément est disponible sur MyUNIL (le supplément n'est pas matière à l'examen).

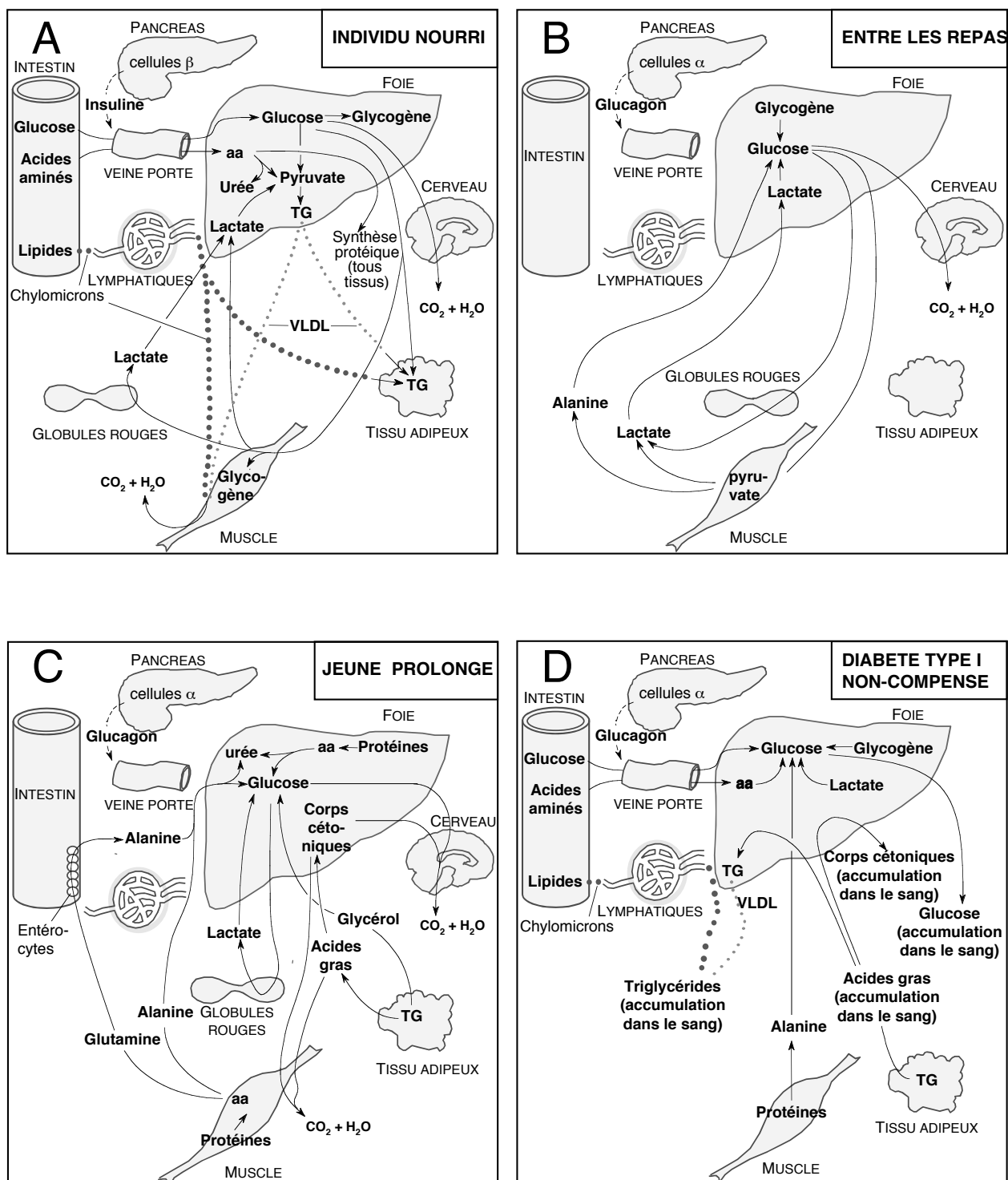
### V.D.3 BIOSYNTHESE ET DEGRADATION DES BASES PYRIMIDIQUES

Contrairement aux bases puriques, le précurseur des bases pyrimidiques est synthétisé comme tel avant d'être transféré sur le PRPP puis converti en uridine, cytidine et thymidine. La dégradation des bases pyrimidiques génère des produits "utilisables" par l'organisme.

Pour plus de détails sur la synthèse et la dégradation des bases pyrimidiques, un supplément est disponible sur MyUNIL (le supplément n'est pas matière à l'examen).

## VI. INTEGRATION DES VOIES METABOLIQUES

## VI.A FLUX METABOLIQUES A L'ETAT NOURRI ET DENUTRI

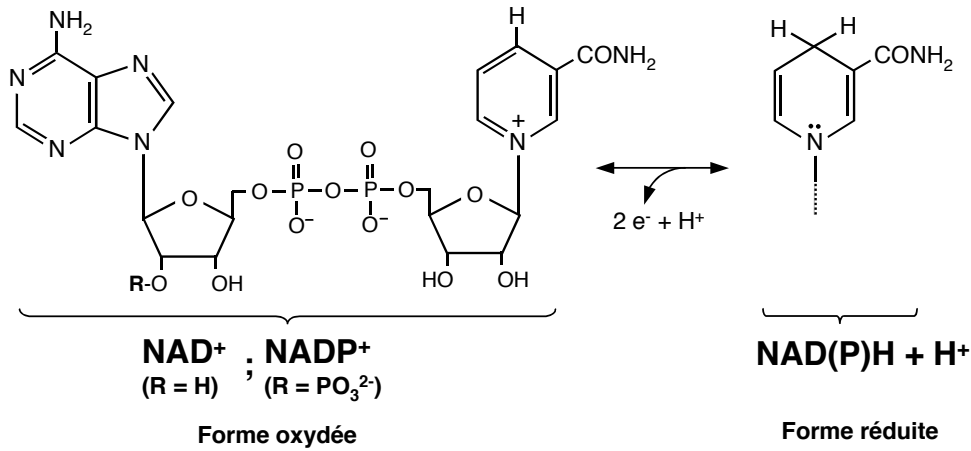
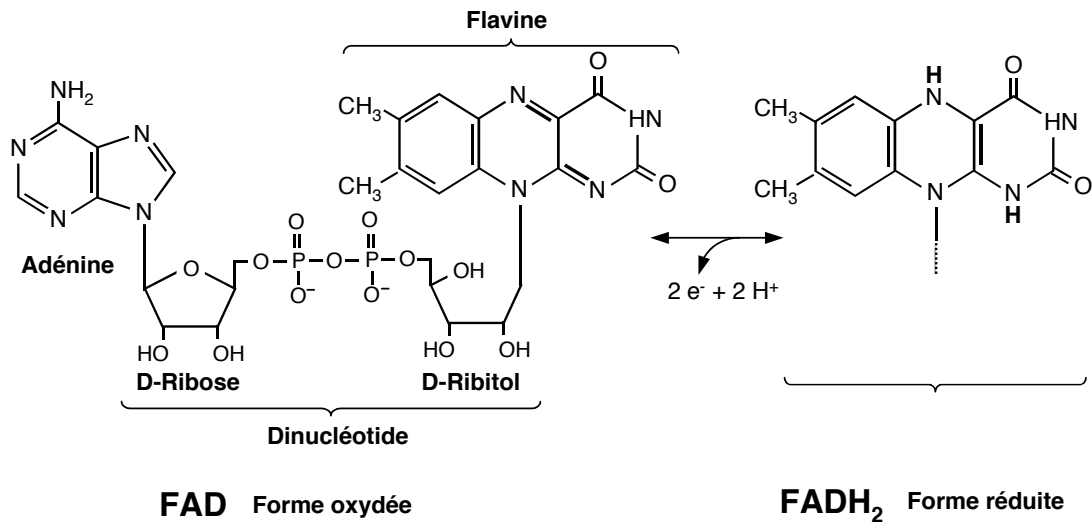


Examen: Comprendre les schémas A, B et C.

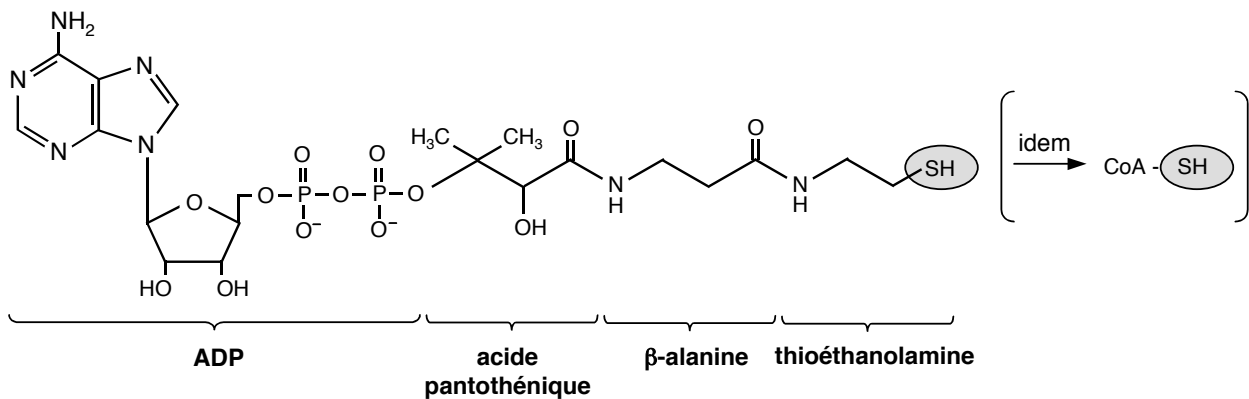
## 1. COENZYMES VITAMINIQUES

**NAD<sup>+</sup> / NADP<sup>+</sup>** (Nicotinamide adénine dinucléotide / phosphate)

Dérivé de la niacine (Vitamine PP). Transporteur d'hydrogènes.

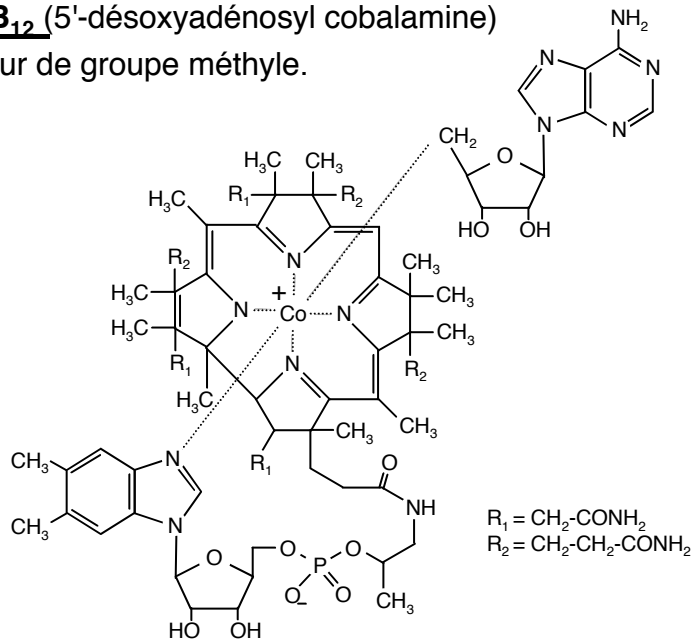
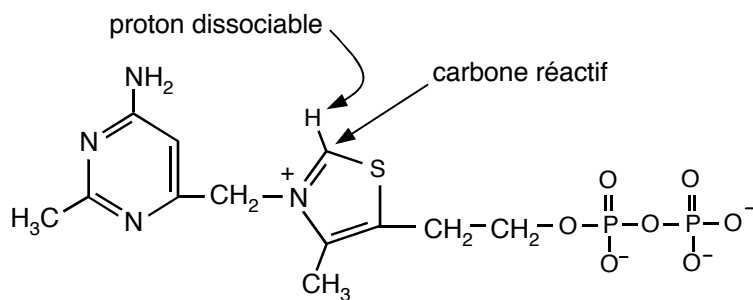
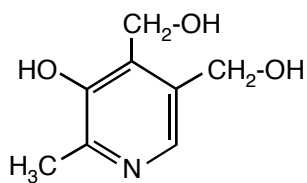
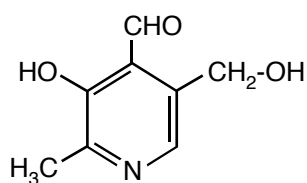
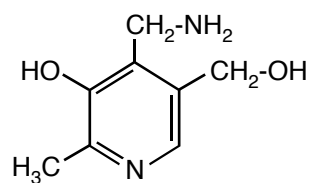
**FAD / FMN** (Flavine adénine dinucléotide / Flavine mononucléotide)Dérivé de la riboflavine (Vitamine B<sub>2</sub>). Transporteur d'hydrogènes.**Coenzyme A**

Dérivé de l'acide pantothénique (vitamine du groupe B). Transporteur de groupes acyls.



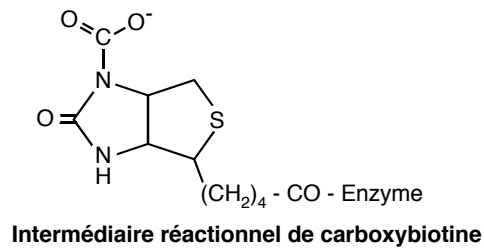
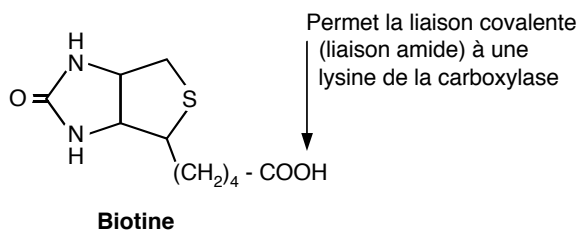
**Vitamine B<sub>12</sub>** (5'-désoxyadénosyl cobalamine)

Transporteur de groupe méthyle.

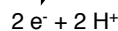
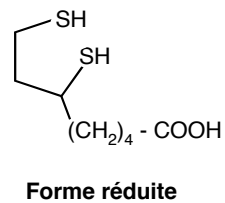
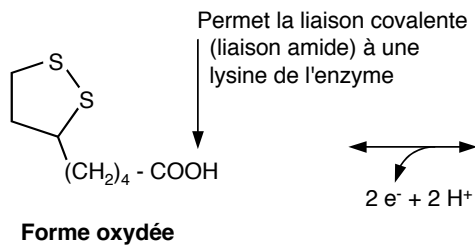
**Thiamine pyrophosphate**Dérivé de la thiamine. Vitamine B<sub>1</sub>. Transporteur de groupes aldéhydes.**Phosphate de pyridoxal**Dérivé de la pyridoxine. Vitamine B<sub>6</sub>. Transaminations, décarboxylations et racémisation des acides aminés.**Pyridoxine****Pyridoxal****Pyridoxamine**

**Biotine**

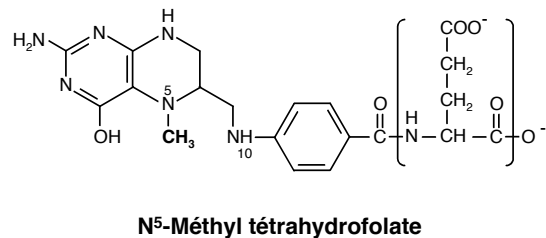
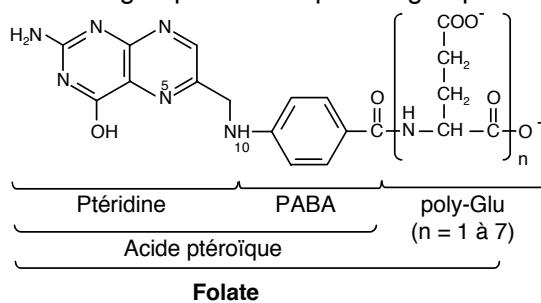
Vitamine H. Groupe des vitamines B. Co-enzyme des carboxylases.

**Acide lipoïque**

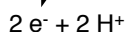
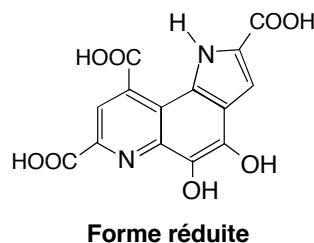
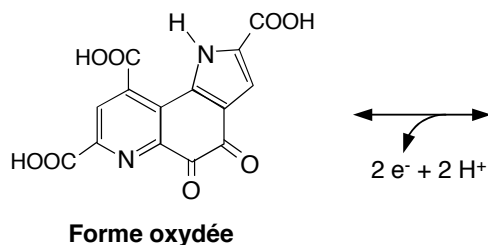
Vitamine du groupe B. Transport de groupes acyles.

**Acide folique**

Vitamine du groupe B. Transport de groupements monocarbonés.

**PQQ (pyrroloquinoline quinone)**

Groupe des vitamines B. Transporteur d'hydrogènes.



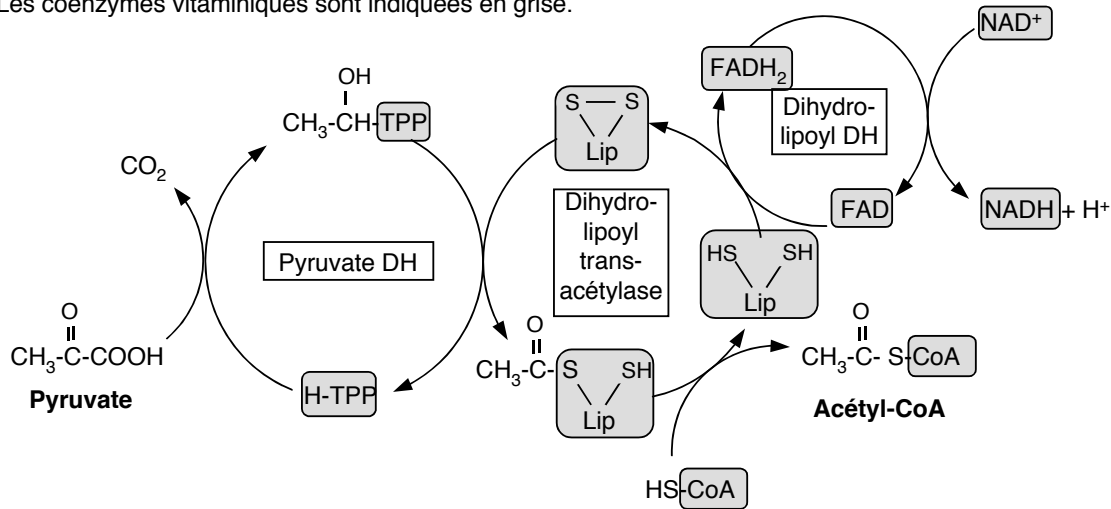
Le PQQ a été identifié en 1979 dans le métabolisme de certaines bactéries (transfert d'électrons du glucose au STE). En 2003 (55 ans après la découverte de la dernière vitamine), la nature vitaminique du PQQ pour l'être humain a été démontrée: elle joue un rôle dans la dégradation de la lysine.

*Examen: les annexes ne sont pas matière à l'examen.*

## 2. EXEMPLES DU ROLE CHIMIQUE DE QUELQUES VITAMINES

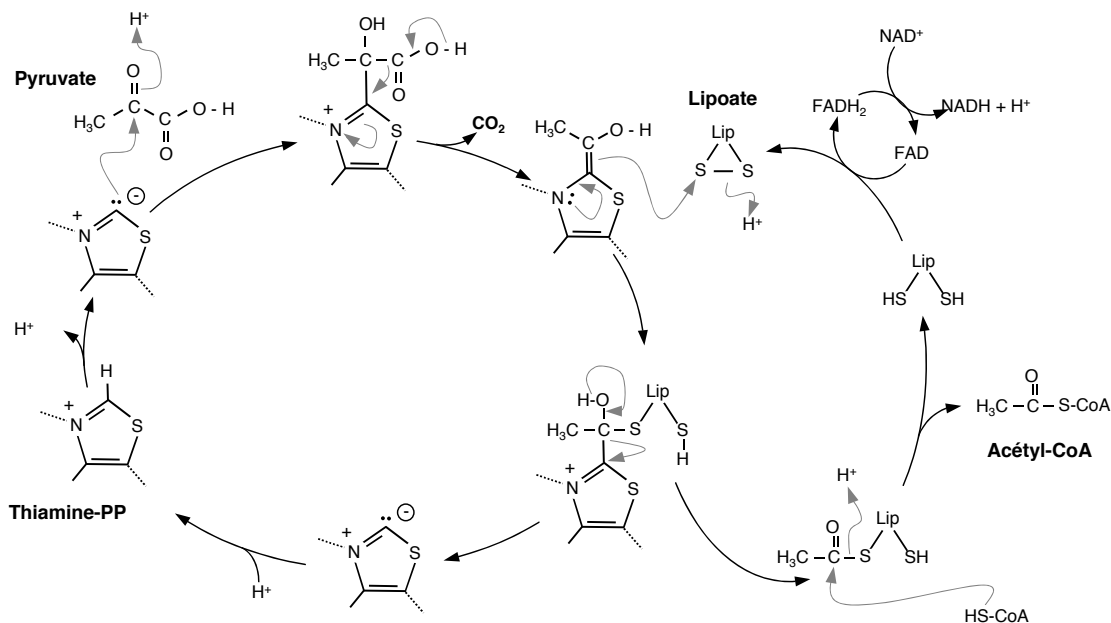
### Réactions du complexe de la pyruvate déshydrogénase (PDH)

Les coenzymes vitaminiques sont indiquées en grisé.



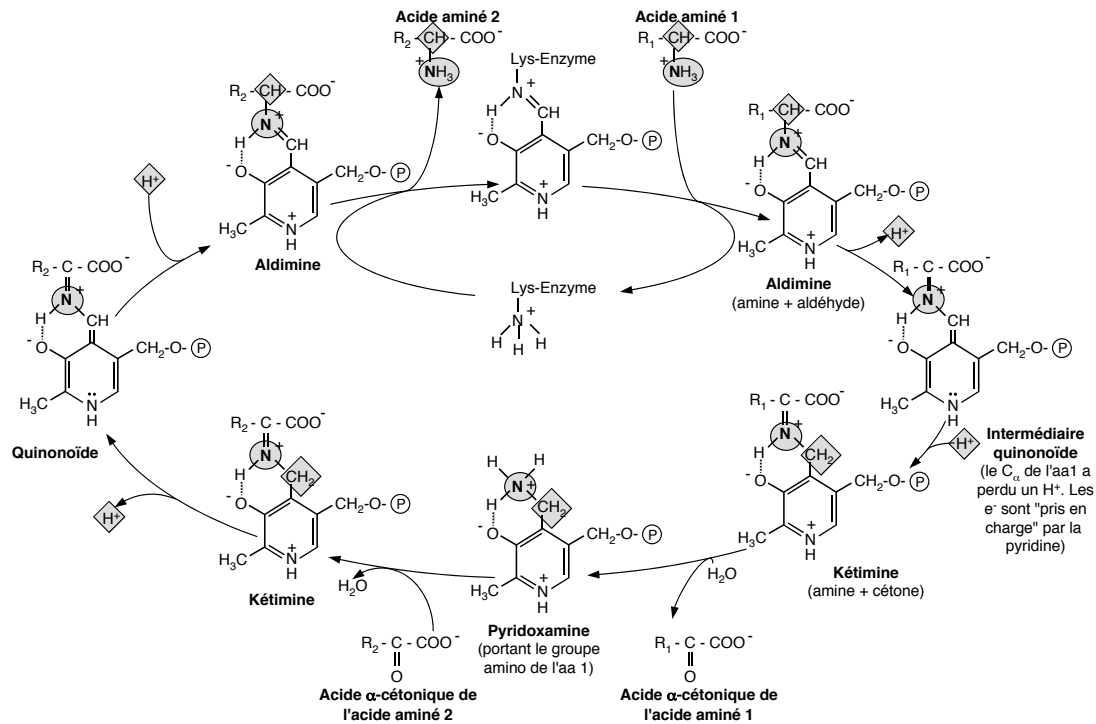
Note: Le complexe de l' $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase fonctionne de manière identique (il suffit de remplacer le groupe  $\text{CH}_3\text{-}$  du pyruvate par  $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ).

### Mécanisme proposé pour la réaction du complexe de la pyruvate déshydrogénase (PDH)



**Mécanisme d'action de la Vit B<sub>6</sub>**

Exemple d'une transamination: acide aminé 1 + acide α-cétonique 2 --&gt; acide α-cétonique 1 + acide aminé 2

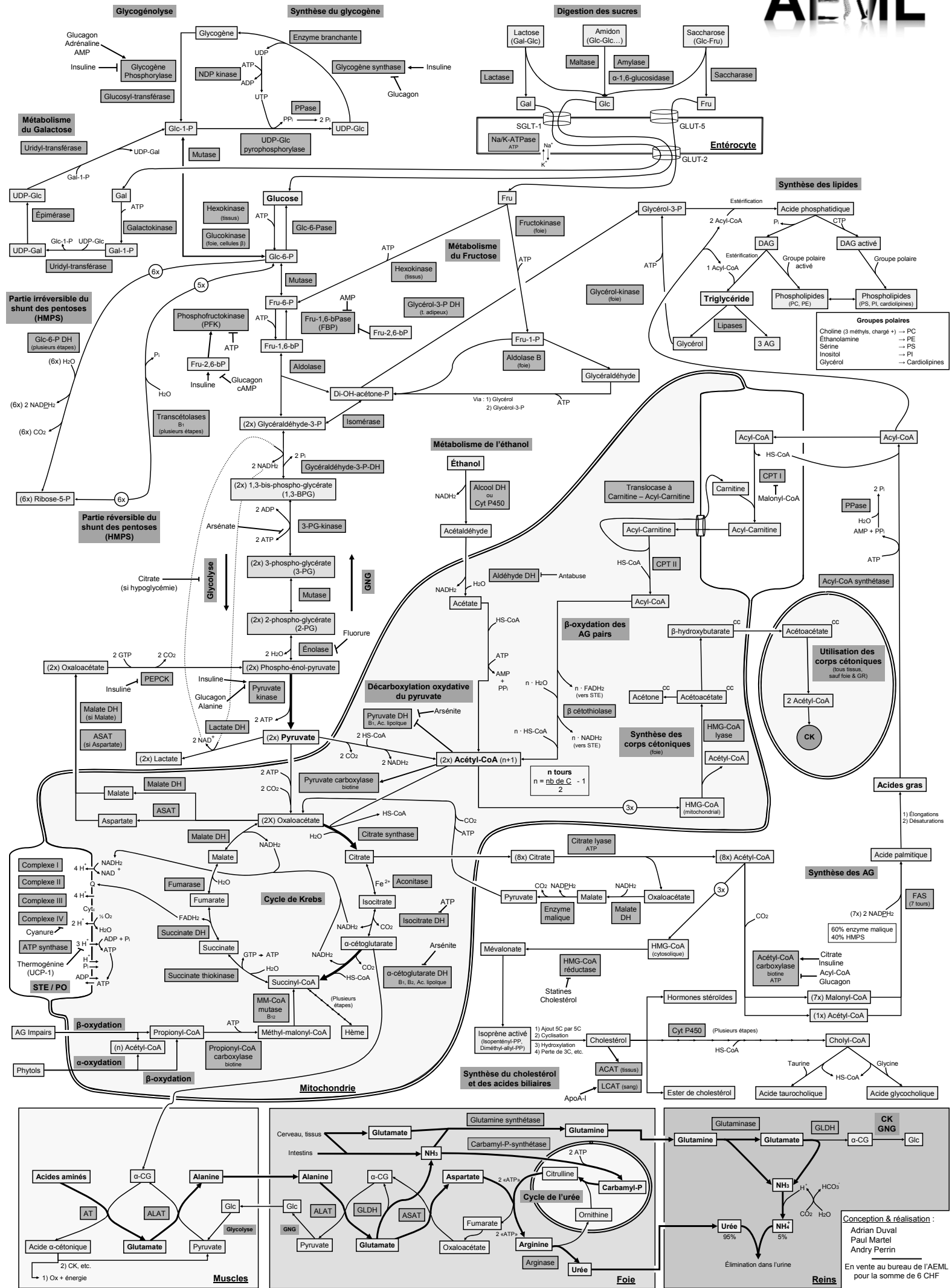


La Vit B<sub>6</sub> est liée à son enzyme. Le phosphate joue un rôle dans cet ancrage. En absence de substrat, la chaîne latérale d'une lysine de l'enzyme forme une liaison imine ( $-N=CH-$ ) avec la coenzyme. L'acide aminé à métaboliser se lie au phosphate de pyridoxal en déplaçant la lysine de l'enzyme. Les liaisons du C<sub>α</sub> de l'acide aminé lié au pyridoxal-P sont fragilisées. En effet, le départ d'un proton (transaminases, racémases) ou de CO<sub>2</sub> (décarboxylases) laisse un électron sur le C<sub>α</sub>. On obtient un carbanion (C<sup>-</sup>), ce qui est en temps normal extrêmement défavorable. La réaction est ici rendue possible car l'électron est pris en charge par la pyridine (cycle aromatique à 6 atomes, dont 1 azote) qui joue le rôle de réservoir à électron.

*Examen: les annexes ne sont pas matière à l'examen.*

# Métabolisme

AEML



Conception & réalisation :  
Adrian Duval  
Paul Martel  
Andry Perrin  
En vente au bureau de l'AEML  
pour la somme de 6 CHF