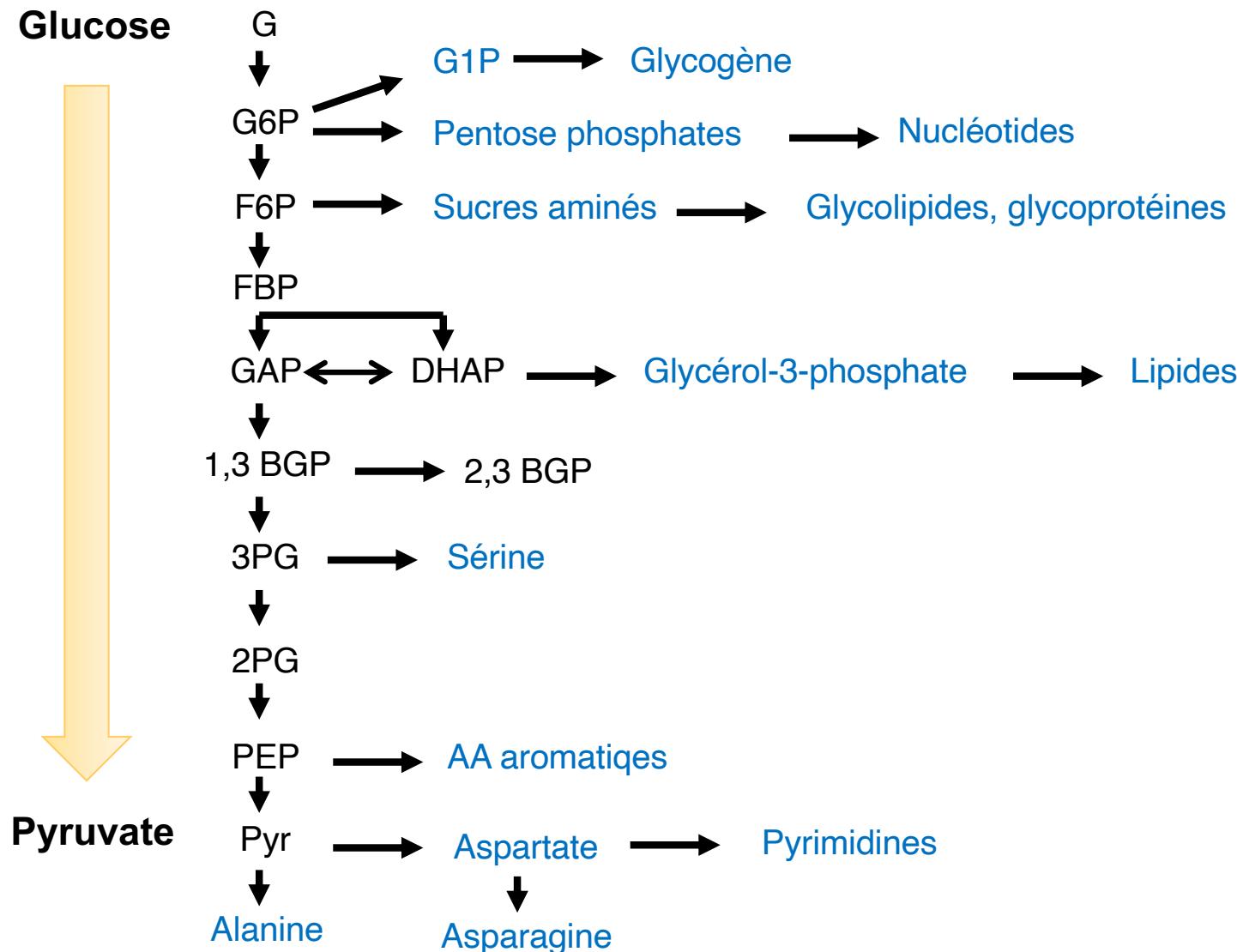


La biosynthèse (voies anaboliques)

- Les cellules ont besoin d'énergie mais aussi de matière
- Cette matière peut provenir directement des nutriments, de la glycolyse, ou du cycle de l'acide citrique
- Notre organisme ne peut synthétiser que la moitié des 20 acides aminés. L'autre moitié, les acides aminés essentiels, proviennent de l'alimentation



La glycolyse produit de l'ATP, mais aussi des précurseurs de biomolécules



Rôle du cycle de l'acide citrique dans l'anabolisme : l'anaplérose

- Les intermédiaires sont utilisés comme précurseurs pour la formation :
 - du glucose
 - de certains acides aminés
 - de l'hème

Réactions anaplérotiques:

Réactions qui rétablissent la concentration d'intermédiaires épuisés

Ex.: La pyruvate carboxylase

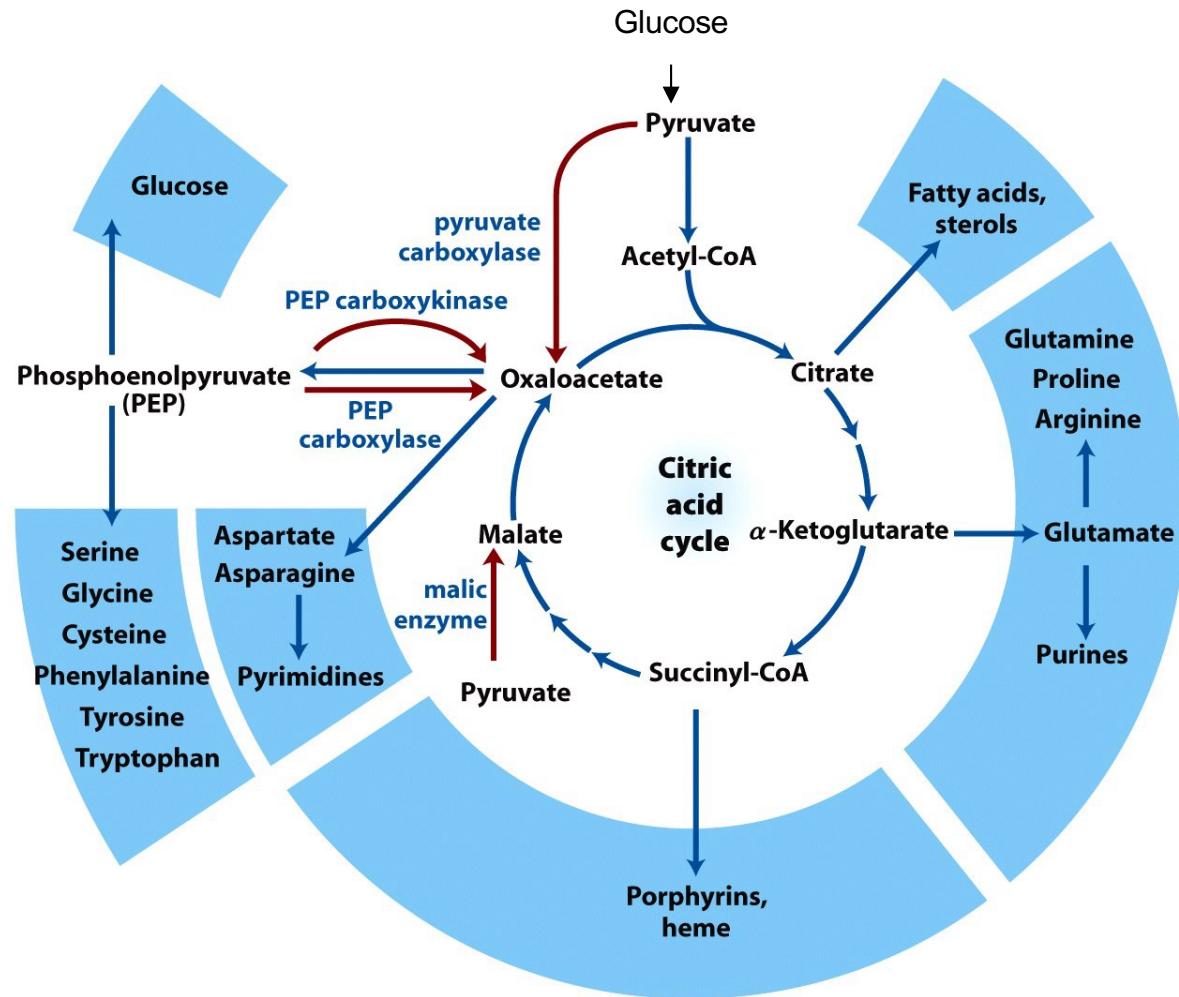


Figure 16-15
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Comment les organismes produisent-ils de l'ATP en l'absence de l'accepteur d'électrons final, le dioxygène?

La respiration anaérobie

- fait appel à une chaîne de transport d'électrons, mais avec un accepteur d'électron final autre que l' O_2 , par exemple le sulfate (SO_4^{2-}). Cette respiration produit du H_2S au lieu d' H_2O comme produit final réduit.
- Utilisés seulement par certains Procaryotes.

La fermentation

- est utilisée en l'absence d' O_2 et de chaîne de transport d'électrons
- utilise les phosphorylations au niveau du substrat pour produire de l'ATP.
- Mécanisme universel, présent chez les Procaryotes et Eucaryotes.



Le métabolisme du glucose

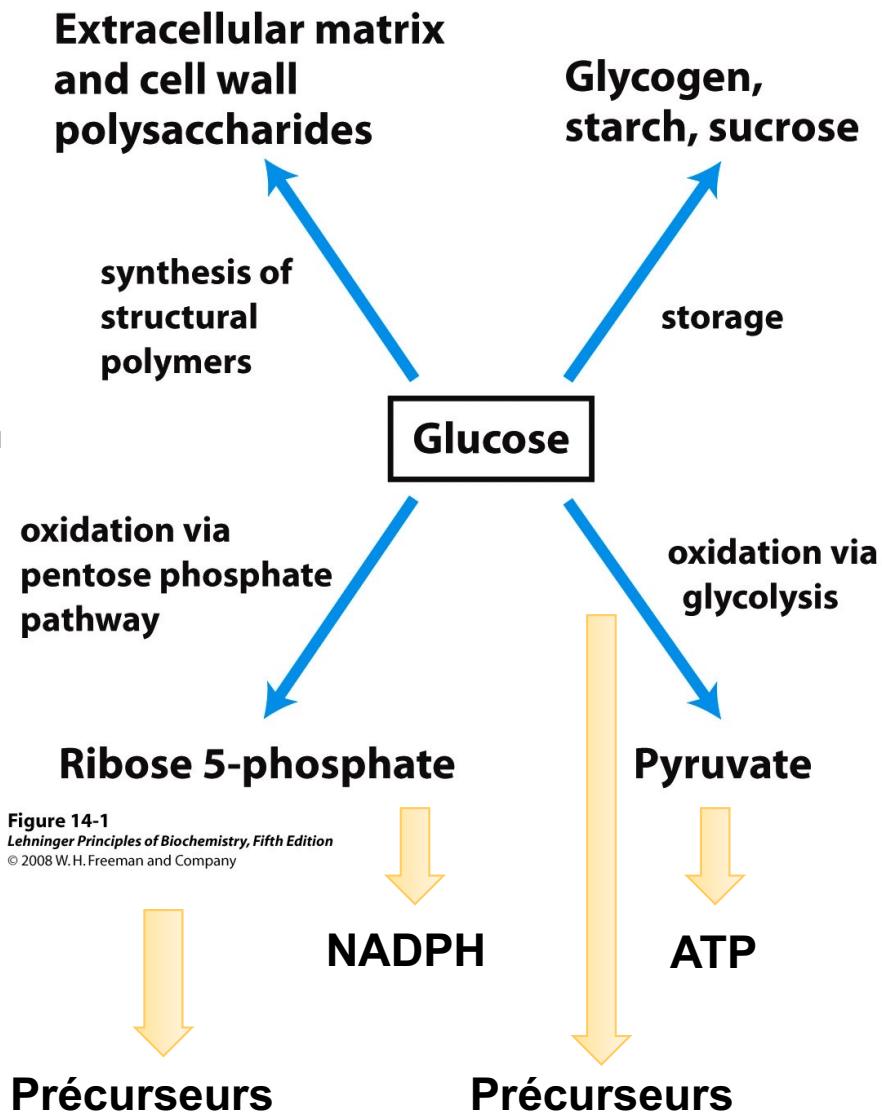
La fermentation

La voie des pentoses phosphates

Le stockage et la dégradation du glycogène

La gluconéogenèse

Overview: les principales voies d'utilisation du glucose



Anabolisme

Apport d'énergie est nécessaire

Catabolisme

Production d'énergie ou molécules essentielles

Que se passe-t-il avec la glycolyse en l'absence d'oxygène?

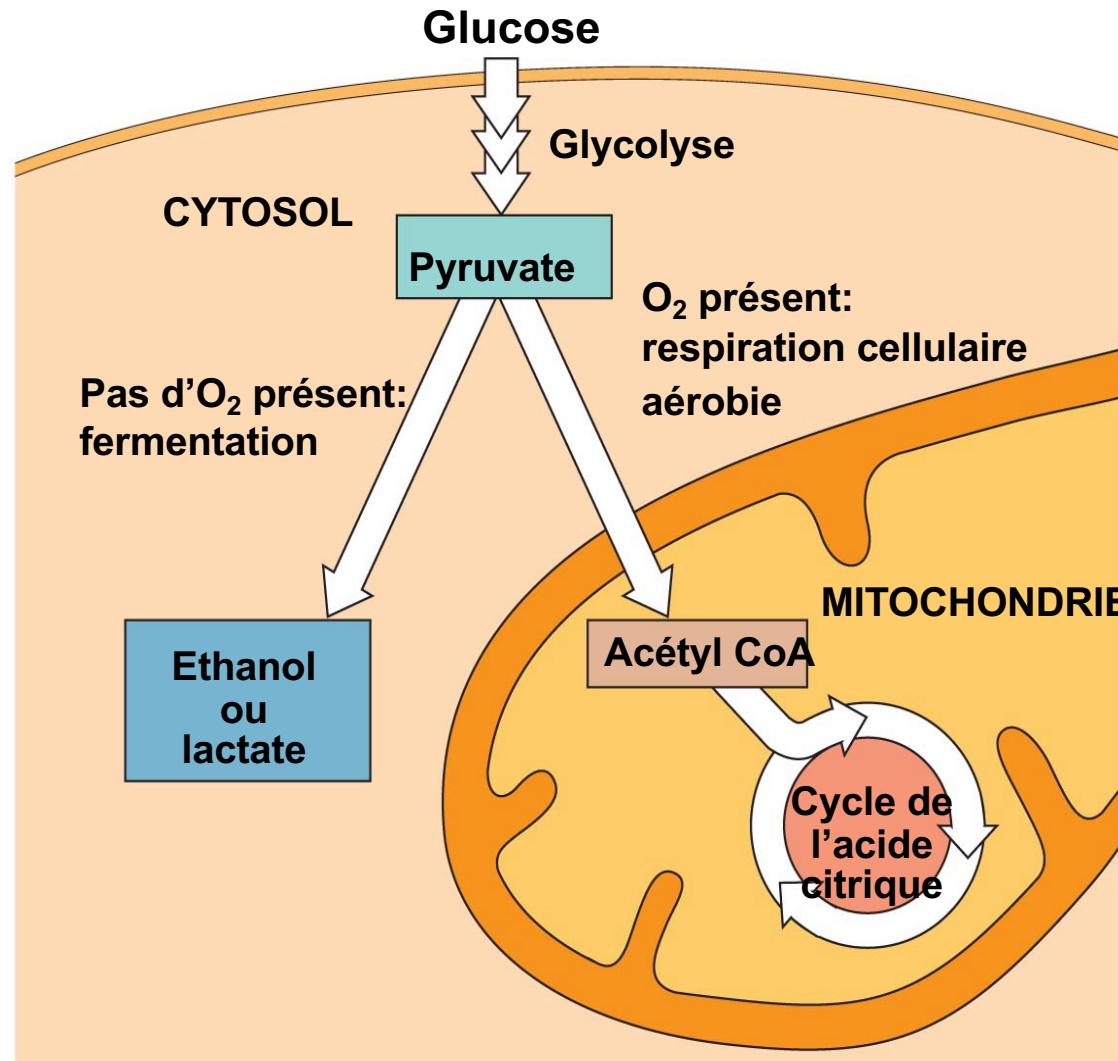


Fig. 9-19

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

- Le pyruvate est au carrefour de la fermentation et la respiration aérobie

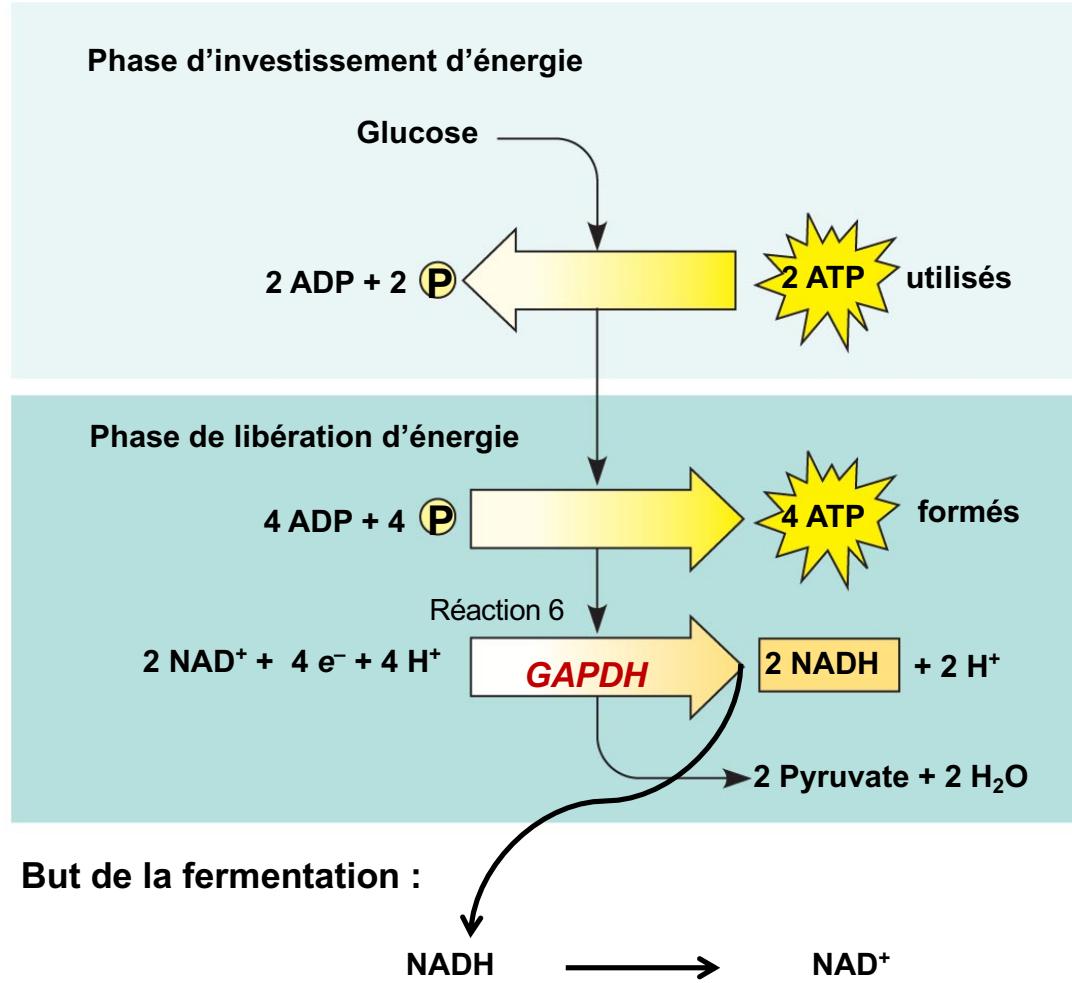
La fermentation

- La glycolyse est un processus commun à la fermentation et respiration cellulaire
 - La fermentation permet à certaines cellules de produire de l'ATP en l'absence de dioxygène
- Cela a permis l'apparition de la vie sur Terre en l'absence d' O_2 et représente un mécanisme universel

En l'absence d' O_2 et de chaîne de transport d'électrons, la glycolyse est couplée à la **fermentation**

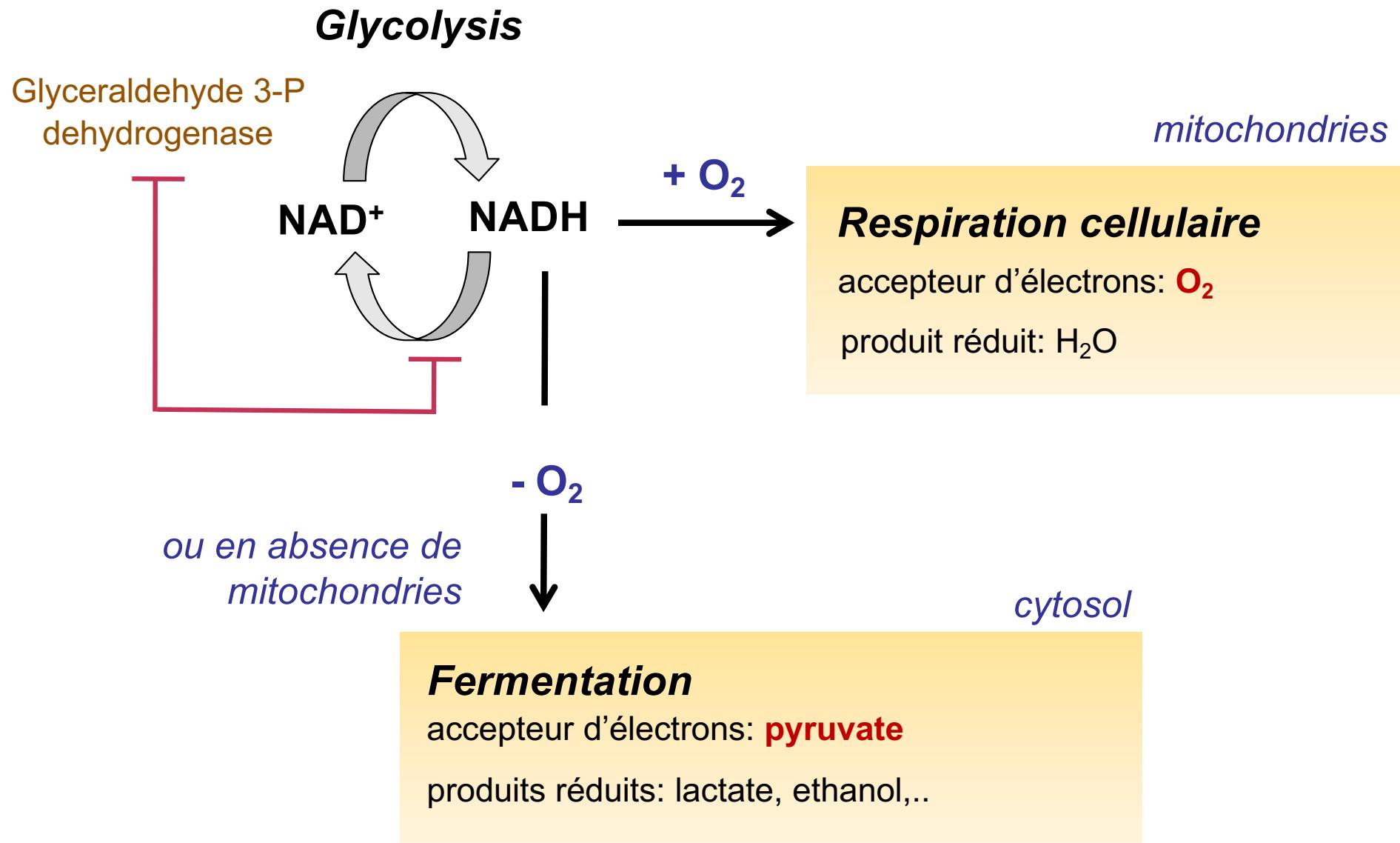
La fermentation: le recyclage de NAD⁺ pour la glycolyse

Fig. 9-8

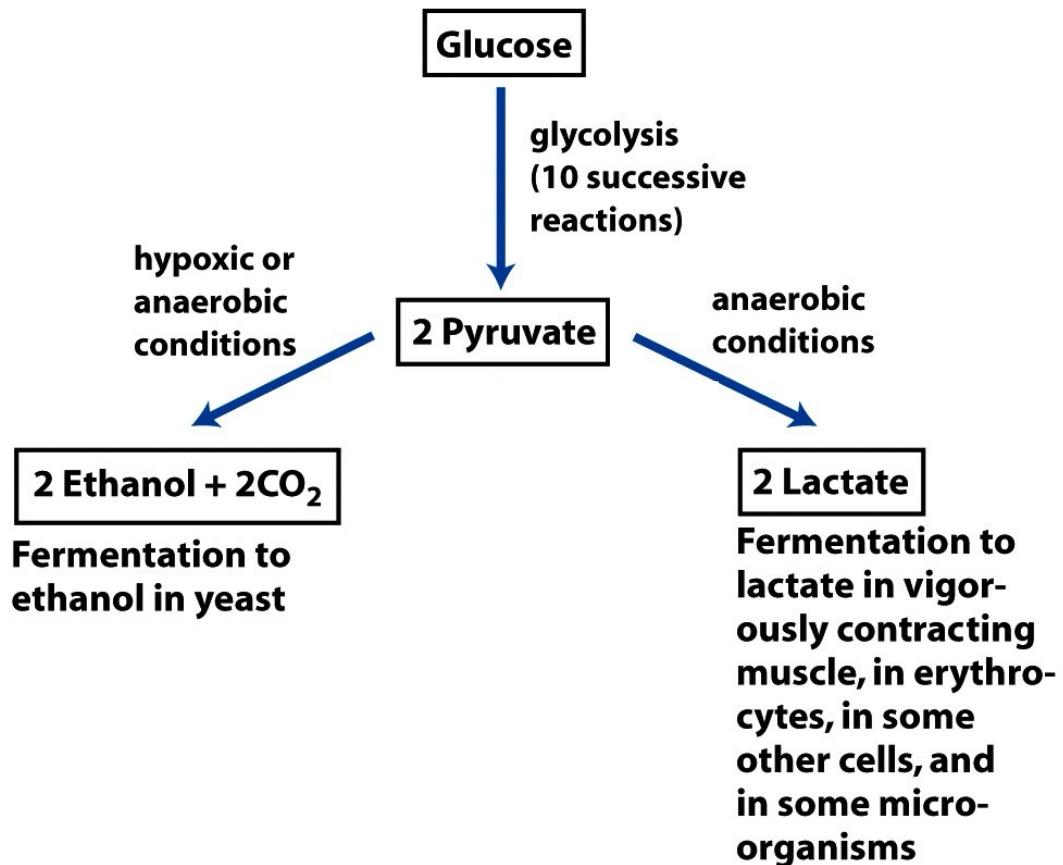


- La fermentation permet de régénérer le pool de NAD⁺
- La régénération du NAD⁺ lui permet d'être réutilisé dans la glycolyse
- Le pyruvate fonctionne comme agent oxydant : accepte les électrons de NADH

L'oxydation de NADH nécessite la réduction de pyruvate



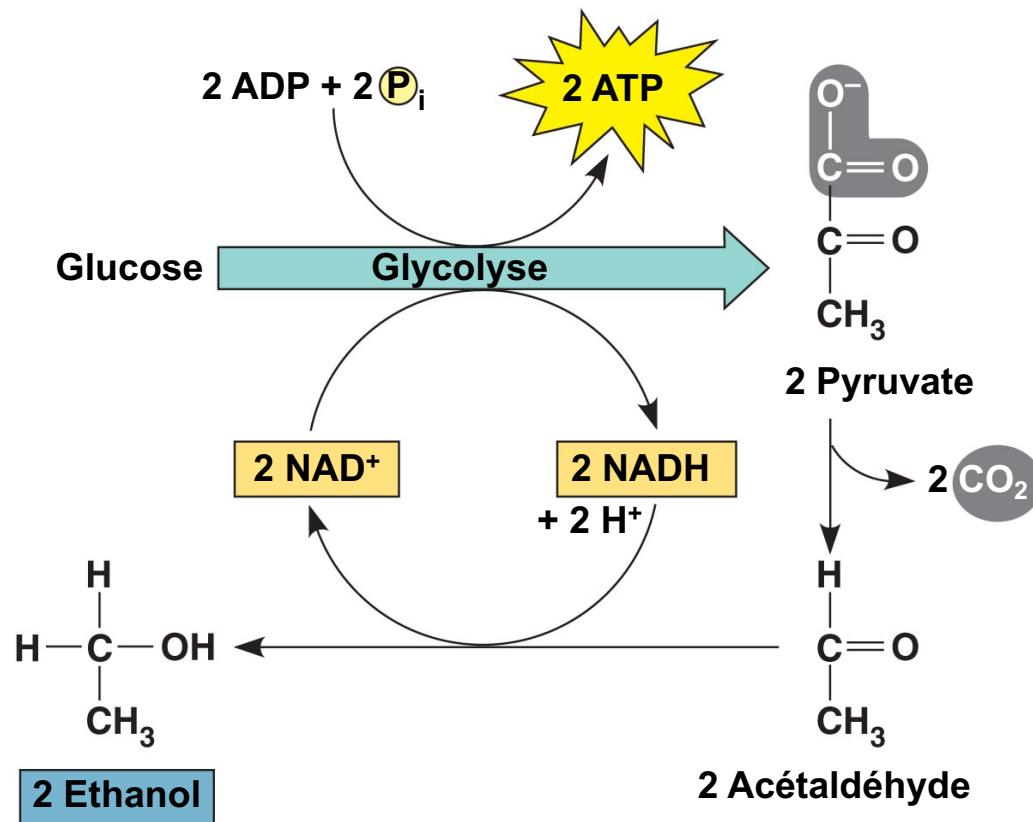
Les différents types de fermentation



Les deux types de fermentation les plus communes sont :

- la **fermentation alcoolique**
- la **fermentation lactique (ou glycolyse anaérobique)**

1. la fermentation alcoolique



Pendant la **fermentation alcoolique**, le pyruvate est converti en éthanol en deux étapes.

– *1^{ere} étape: pyruvate décarboxylase:*

le pyruvate est converti en acétaldéhyde. Une molécule de CO_2 est émise

– *2^{eme} étape: alcool déhydrogénase:*

l'acétaldéhyde est réduit en éthanol par le NADH

Fig. 9-18a

Les différents types de fermentation

1. la fermentation lactique / glycolyse anaérobie

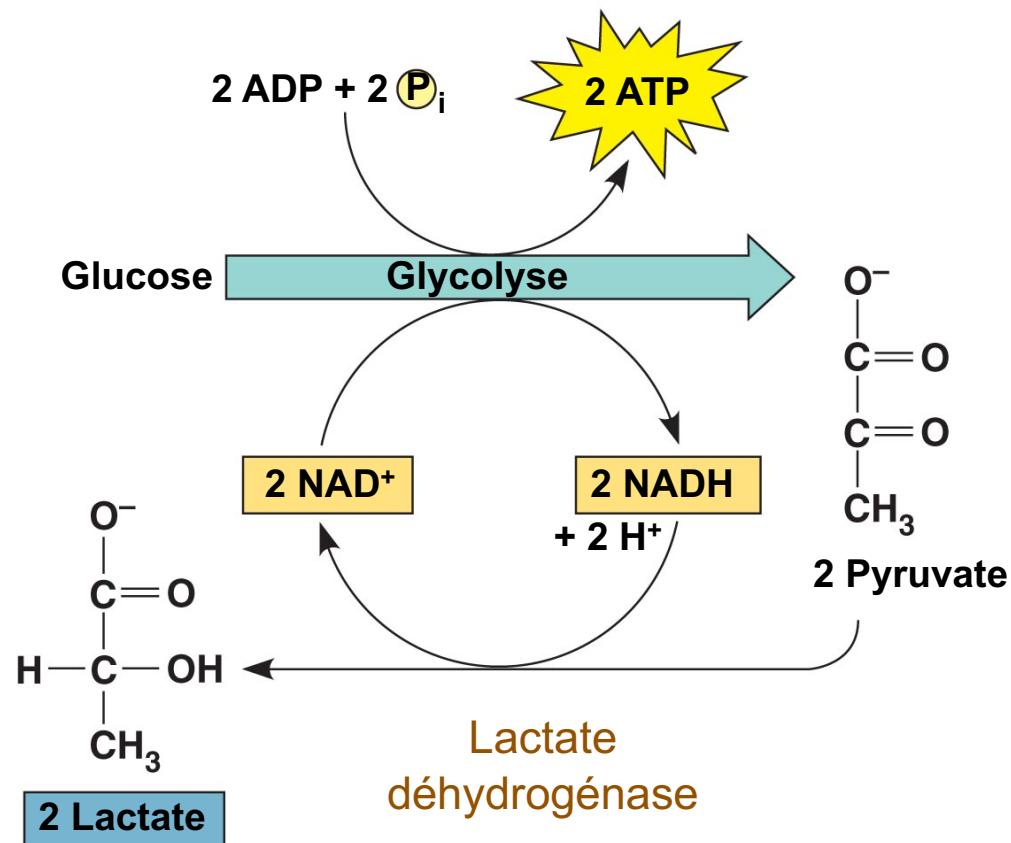


Fig. 9-18b

Pendant la **fermentation lactique**, le pyruvate est réduit par le NADH, pour former du lactate comme produit final, aucune molécule de CO₂ n'est émise

Chez les humains, les cellules musculaires utilisent la fermentation lactique pour produire de l'ATP lorsque l'O₂ se fait rare

Fermentation et la respiration cellulaire aérobie

- Les levures et de nombreuses bactéries sont à **anaérobies facultatives**, elles peuvent produire assez d'ATP pour survivre en utilisant la fermentation **ou** la respiration aérobie.
- Pour les organismes à anaérobies facultatives, le pyruvate représente un carrefour menant à deux voies cataboliques distinctes
- Les deux voies **n'ont pas le même rendement**: 32 ATP produits par molécule de glucose pour la respiration cellulaire; 2 ATP produits par molécule de glucose pour la fermentation

Les applications de la fermentation

- Glycolyse et cancer
 - Fermentation de l'éthanol: production de bière et de biocarburant
 - Fermentation pour la production de nourriture
-

L'effet Warburg



Otto Warburg, 1883–1970

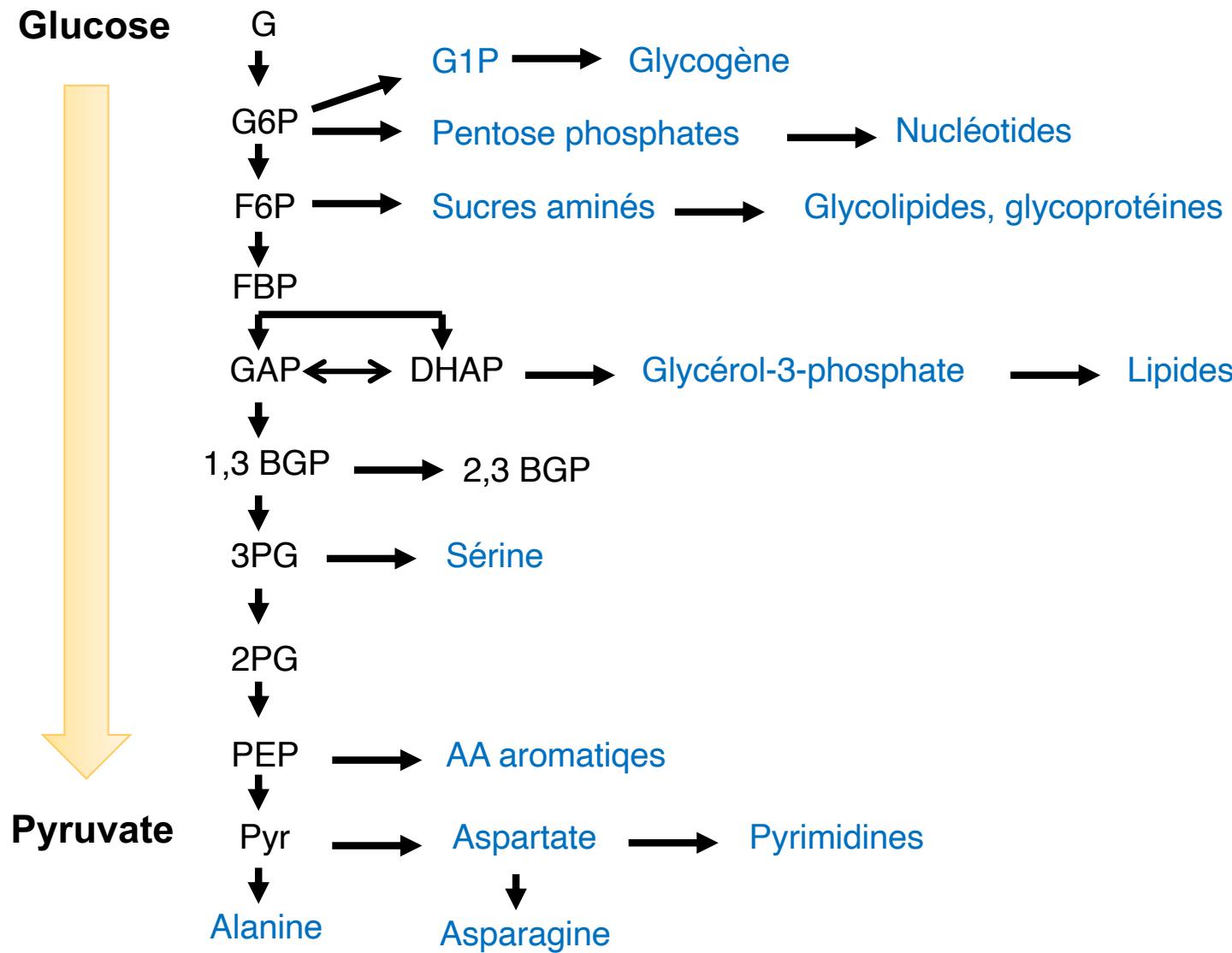
Unnumbered 14 p539
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Etudes sur des tumeurs

« La consommation de glucose est **plus élevée** dans les **tumeurs** que dans un tissu normal, **même en présence d' O_2** »

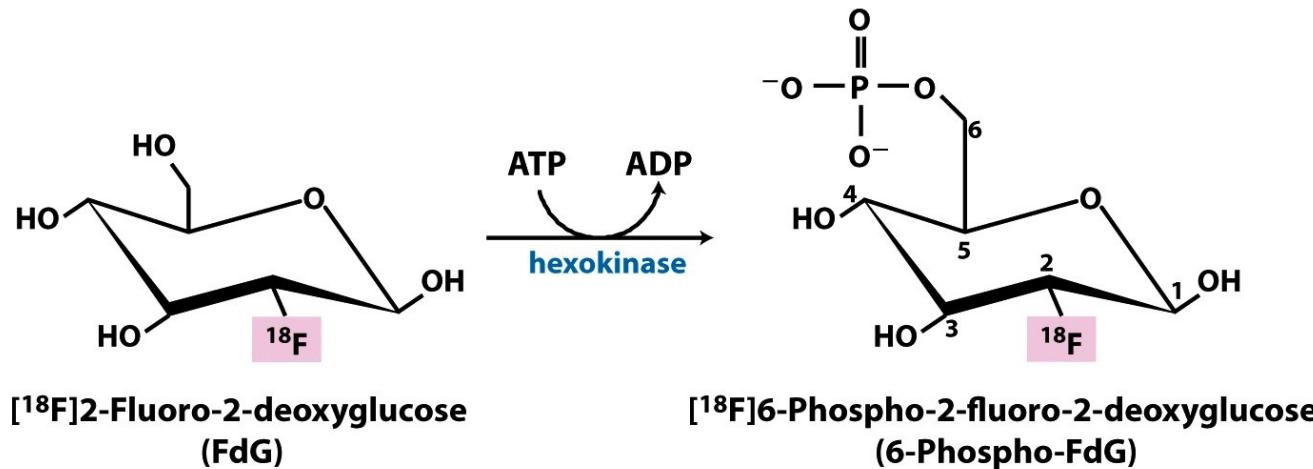
Effet Warburg : phénomène où les cellules cancéreuses préfèrent la glycolyse anaérobie plutôt que la respiration mitochondriale aerobie, conduisant à une production accrue de lactate

La glycolyse produit de l'ATP, mais aussi des précurseurs de biomolécules



Diagnostic: détection de tumeurs

- **Principe:** l'administration d'un sucre modifié marqué par l'isotope ^{18}F est absorbée par les cellules, passe la première l'étape de la glycolyse, mais pas la 2ème étape



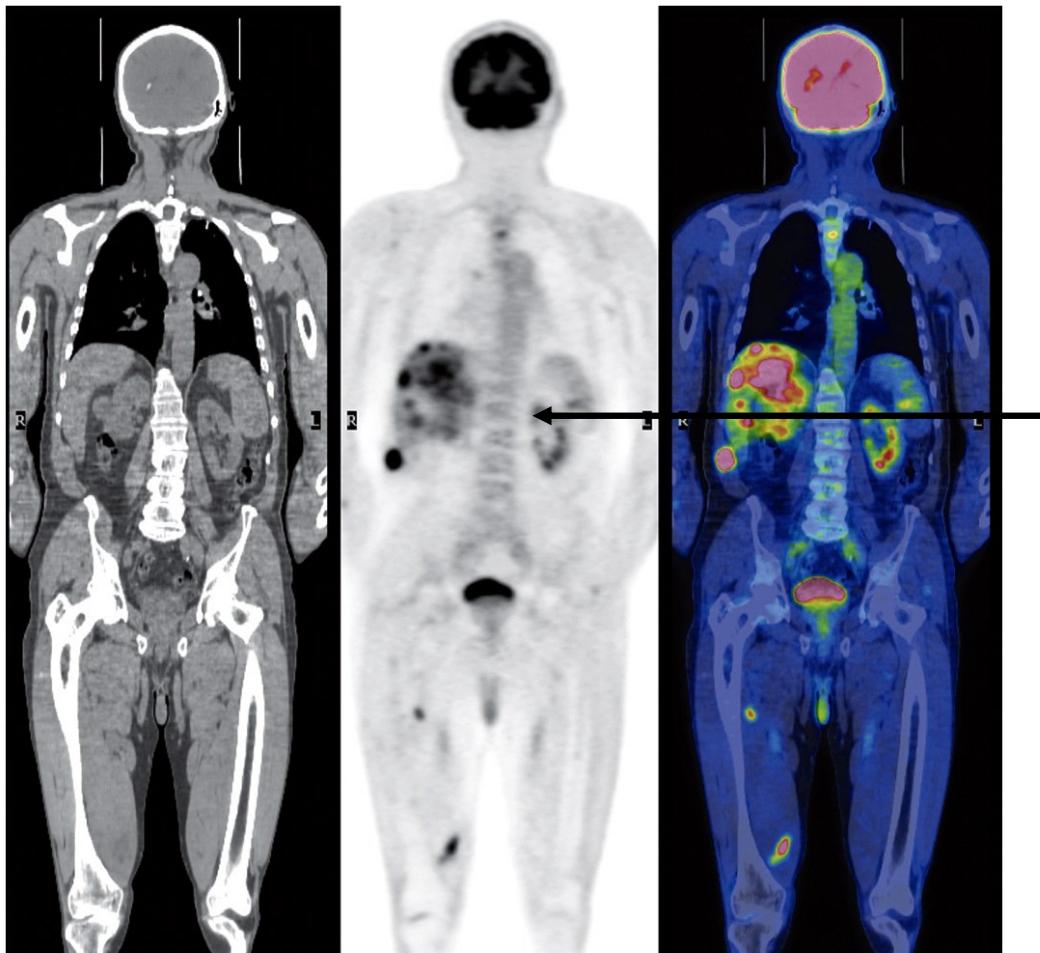
- La hexokinase (step 1): **OK**
- Pas converti par la phosphohexose isomérase (step 2)



Accumulation de 6P-FdG dans les cellules qui absorbent et phosphorylent beaucoup de glucose

Positron emission tomography (PET)

Détection de tissu cancéreux par tomographie par émission de positrons



Box 14-1 figure 3
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

CT-scan
tomodensitométrie (TDM)

PET-scan
tomographie par émission de positrons (PET).

Superposition

Fermentation de l'éthanol: production de bière et de biocarburant



Box 14-3 figure 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Les levures utilisent la fermentation alcoolique en absence de l'O₂. Elles sont utilisées pour produire du vin, de la bière.

<http://science.howstuffworks.com/innovation/edible-innovations/beer4.html>

Fermentation dans l'industrie alimentaire: le coup de main des microorganismes

Exemples



Lactobacillus bulgaricus

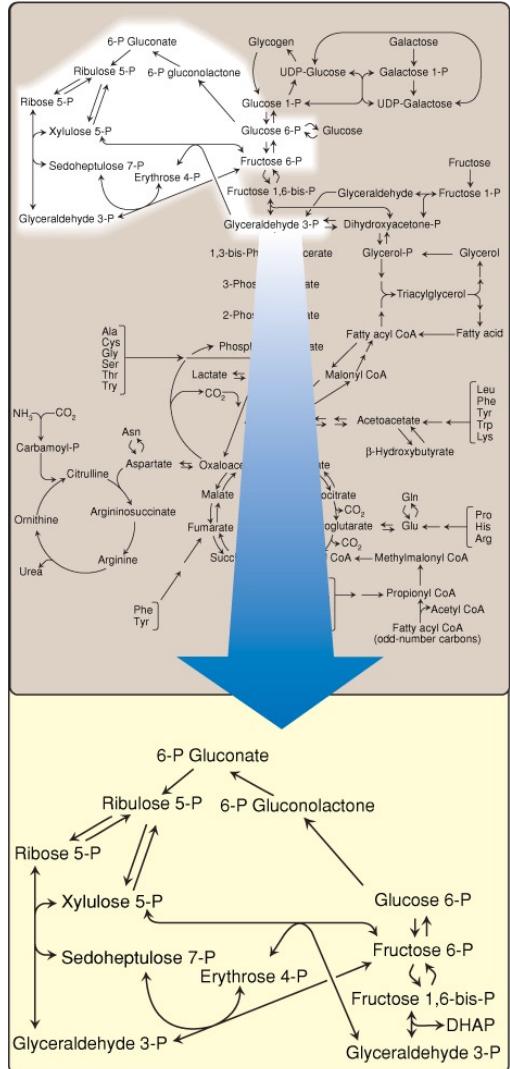
Production d'acide lactique
La diminution du pH entraîne la précipitation des protéines
→ Texture épaisse et goût acide



Propionibacterium

Production d'acide propionique et de CO₂
→ Précipitation des protéines et formation de trous

Voie des pentoses phosphates



Overview

Phase oxydative

Phase non-oxydative

Utilisations du NADPH

Carence en G6PD

Overview

Voie des pentoses phosphates (pentose phosphate pathway (PPP))

= phosphogluconate pathway
= hexose monophosphate pathway

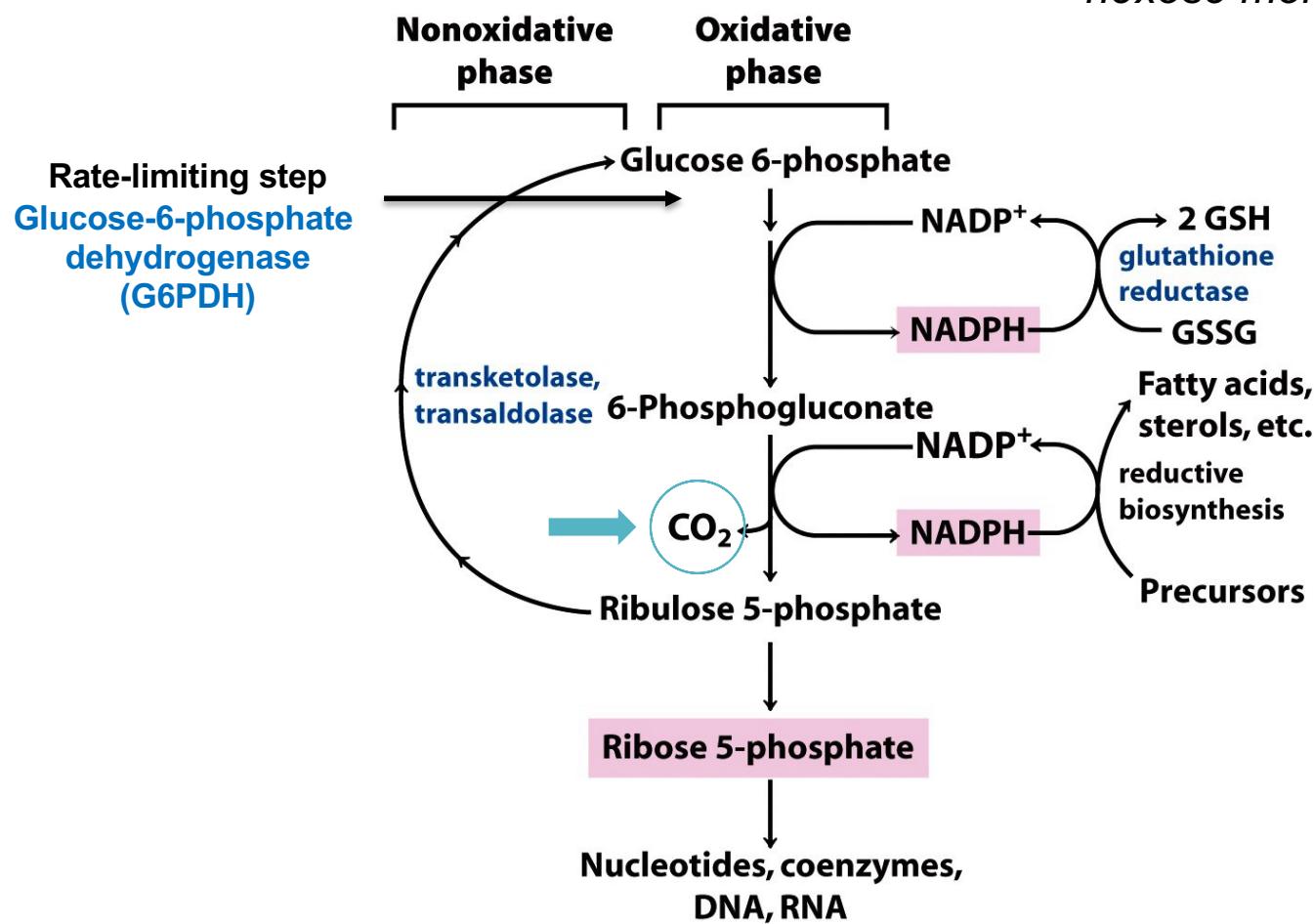


Figure 14-20
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Phase oxydative

Fonction: générer d'intermédiaires spécialisés (pas d'énergie)

1. Ribose 5-phosphate

→ Précurseurs des nucléotides, coenzymes et acides nucléiques
Muqueuse intestinale, peau

2. NADPH

→ Réducteur biochimique, impliqué dans diverses voies de protection et de biosynthèse réductive

Bilan net:



Phase non-oxydative:

Réactions réversibles

Fonction: Recycler le pentose phosphate en hexose phosphate

- Permet une production continue de NADPH
- Typiquement active dans les cellules présentant des besoins élevés en NADPH

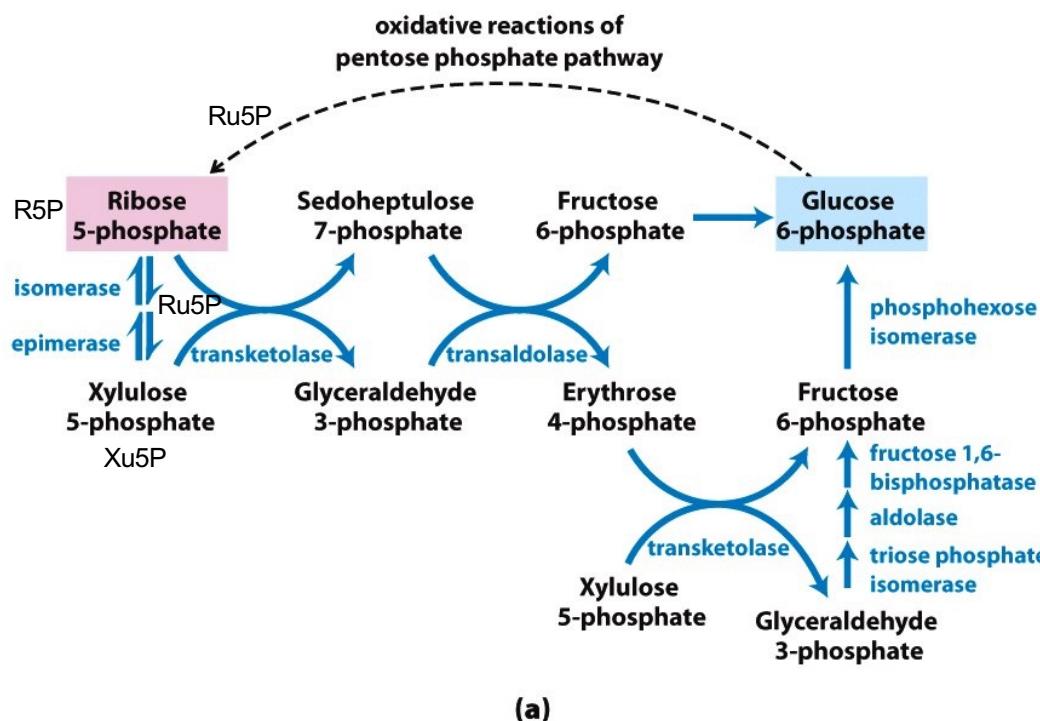
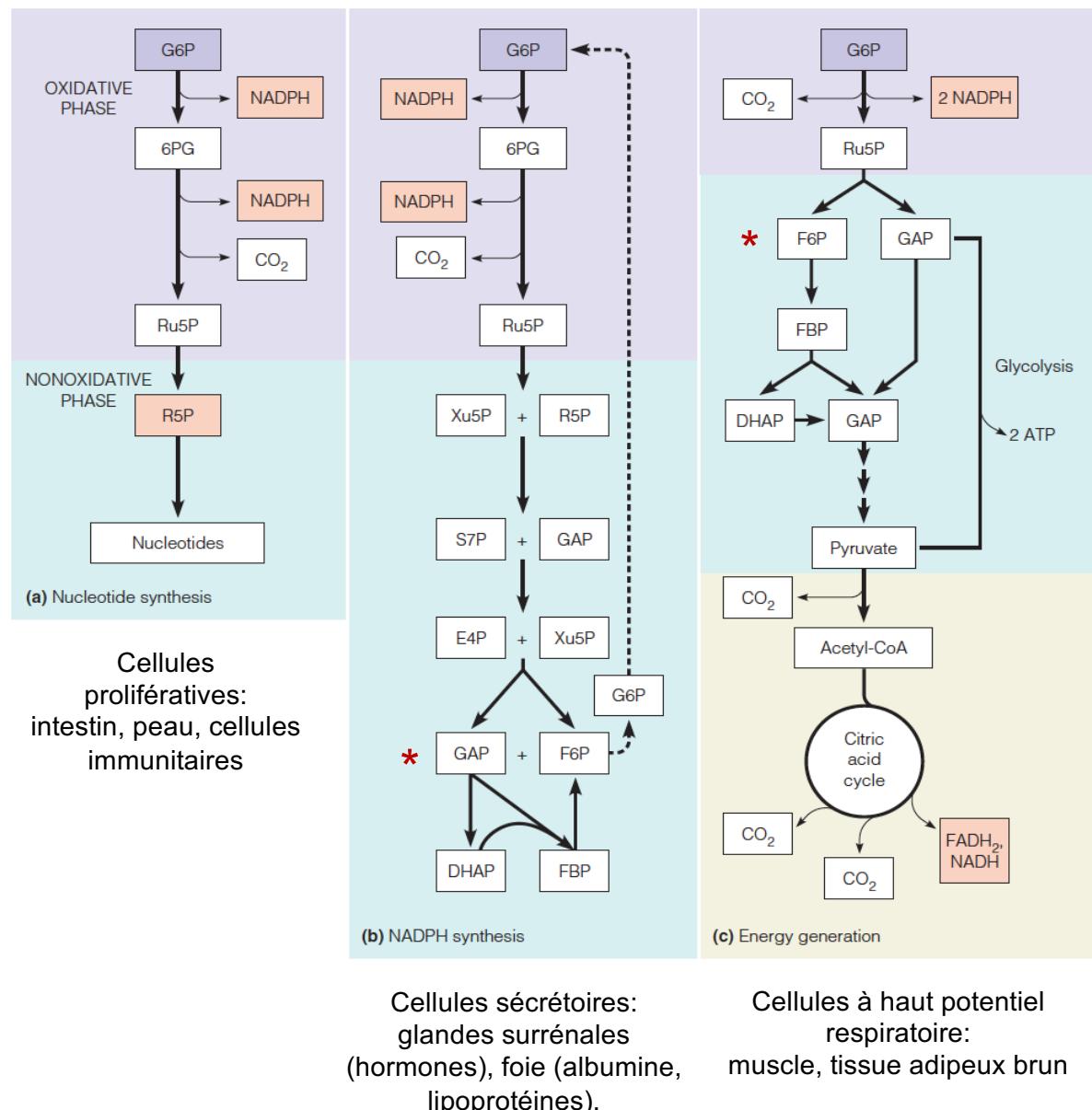


Figure 14-22
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

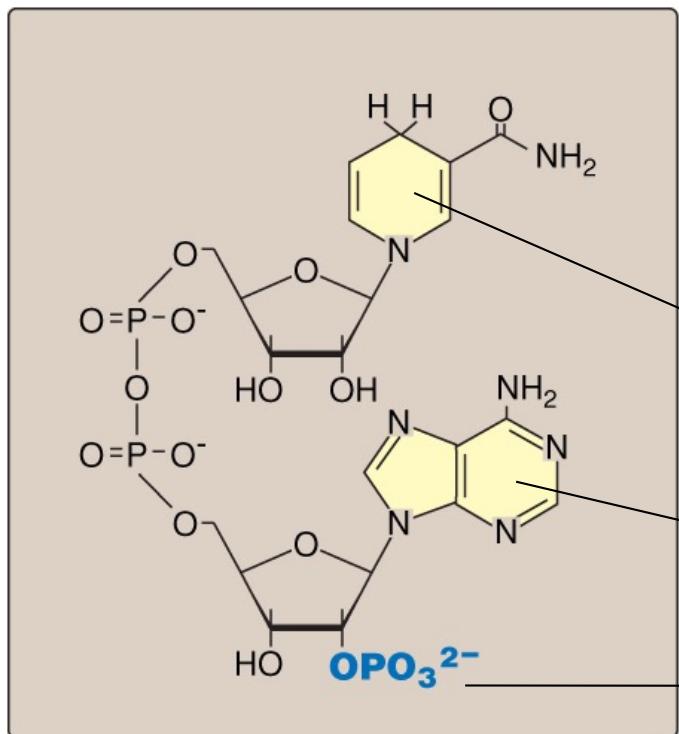
La voie PP et la glycolyse sont donc lier par les transcétolases et les transaldolases

La voie PP fonctionne différemment suivant les besoins métaboliques de la cellule



Utilisations du NADPH

1. structure du NADPH



Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate:

- 2 nucléotides liés par leurs groupes phosphate
- **pyridine nucléotide** (molécule composée de 2 mononucléotides: adénosine monophosphate (AMP) + nicotinamide mononucléotide (NMN))
- très similaire au NADH
 - *Cycle nicotinamide (>vitamine niacine (acide nicotinique))*
 - *Adénine*
 - *Groupe phosphate sur le ribose*

Cette petite différence avec le NADH confère à ce cofacteur une fonction **totallement différente** !

Utilisations du NADPH

2. Fonctions du réducteur biologique NADPH

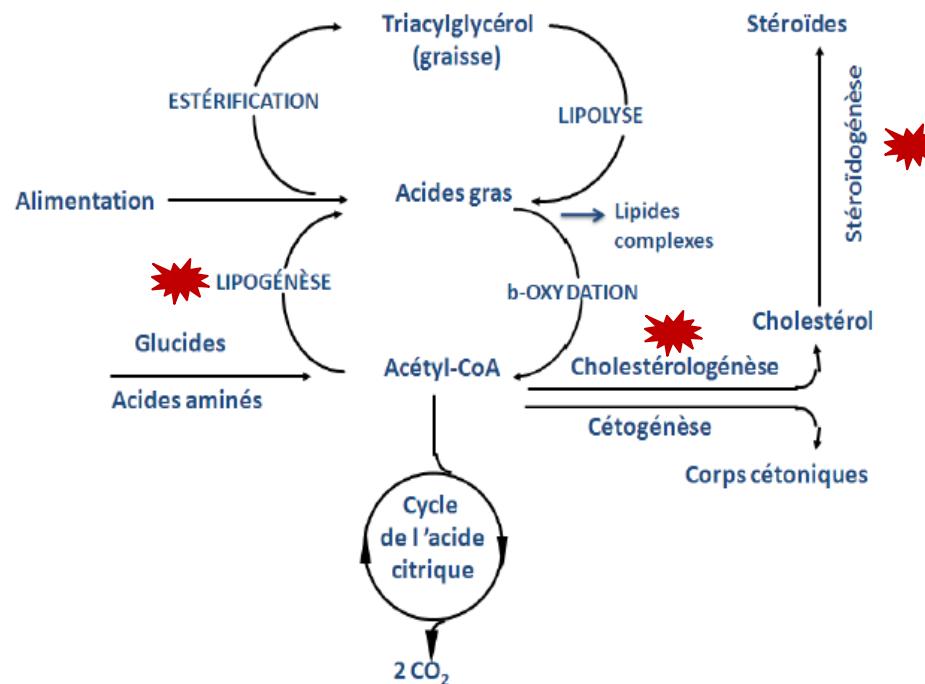
A. Biosynthèse réductrice

- Le NADPH est une molécule riche en énergie; les électrons du NADPH ne sont pas utilisés pour être transférés à l'oxygène (NADH), mais plutôt pour les réactions de biosynthèse réductrices
- exemples: la synthèse des acides gras, du cholestérol et des stéroïdes

Utilisations du NAPDH

A. Biosynthèse réductrice

La synthèse des acides gras, du cholestérol et des stéroïdes



Voies métaboliques utilisant le **NADPH**

Q: Quels organes ont besoin de beaucoup de NAPDH?

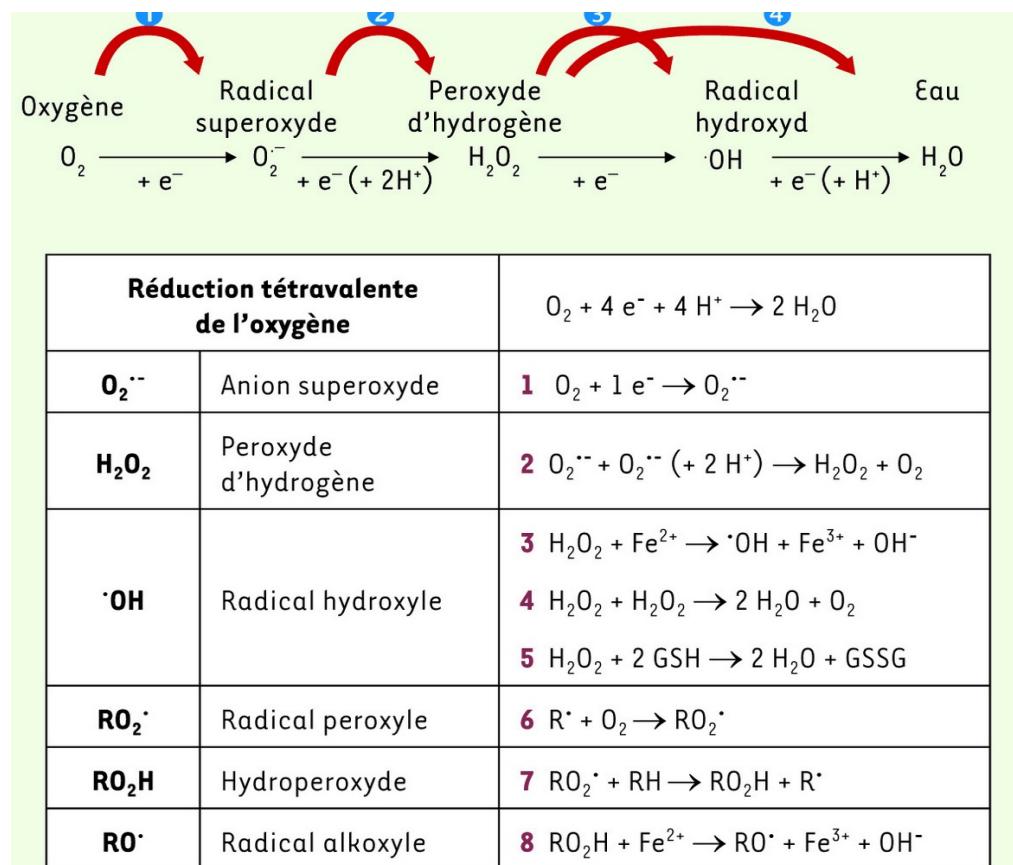
B. Protection contre le stress oxydatif

Les molécules ROS (*reactive oxygen species*)

Lors du métabolisme normal, la réduction tétravalente de l'oxygène en eau se fait en plusieurs étapes successives

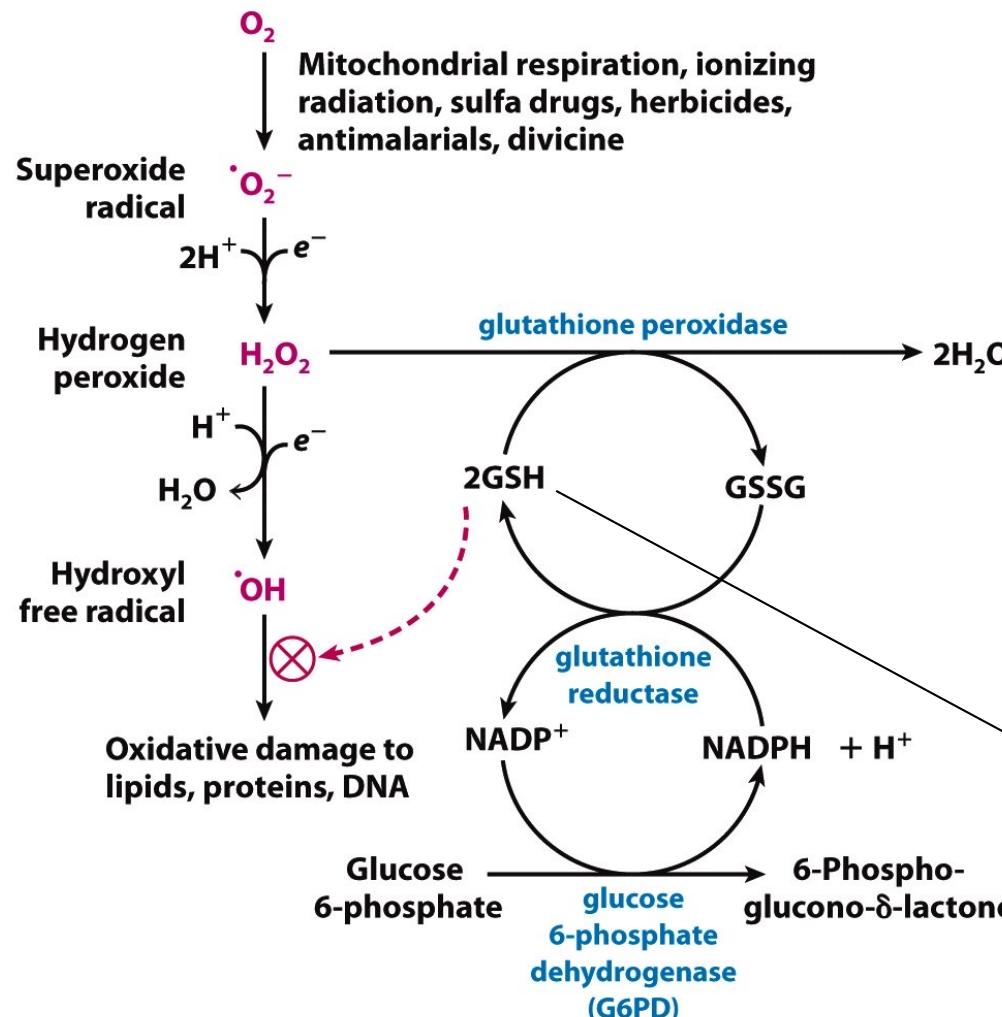


intermédiaires entre O_2 et H_2O : espèces réactives de l'oxygène (ERO):



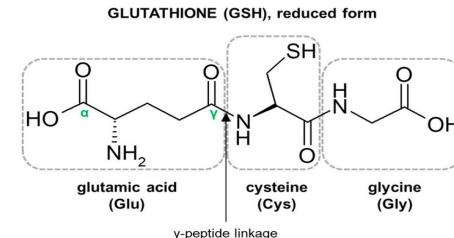
B. Protection contre le stress oxydatif

Les espèces réactives de l'oxygène (*reactive oxygen species*)

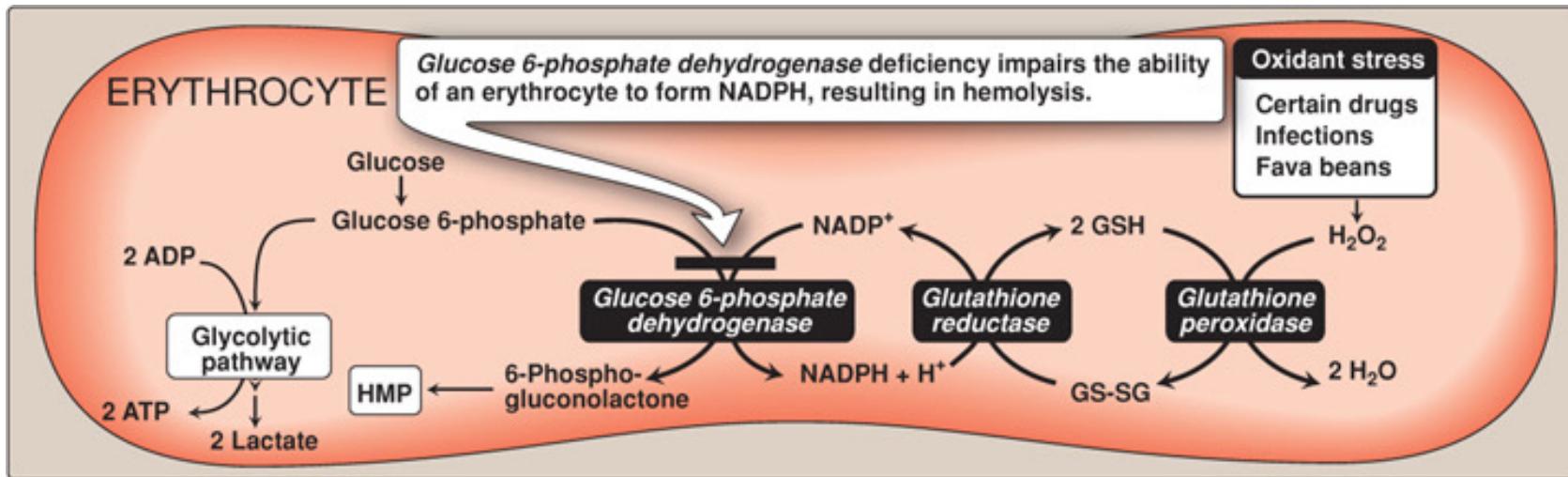


- **le glutathion réduit (GSH)** protège la cellule en neutralisant le peroxyde d'hydrogène et les radicaux libres hydroxyl
- La régénération du GSH depuis sa forme oxydée (GSSG) requiert du NADPH
- Le NADPH est généré par **G6PD**

GSH est un tripeptide-thiol



Déficience en glucose 6-phosphate déhydrogénase (G6DH)

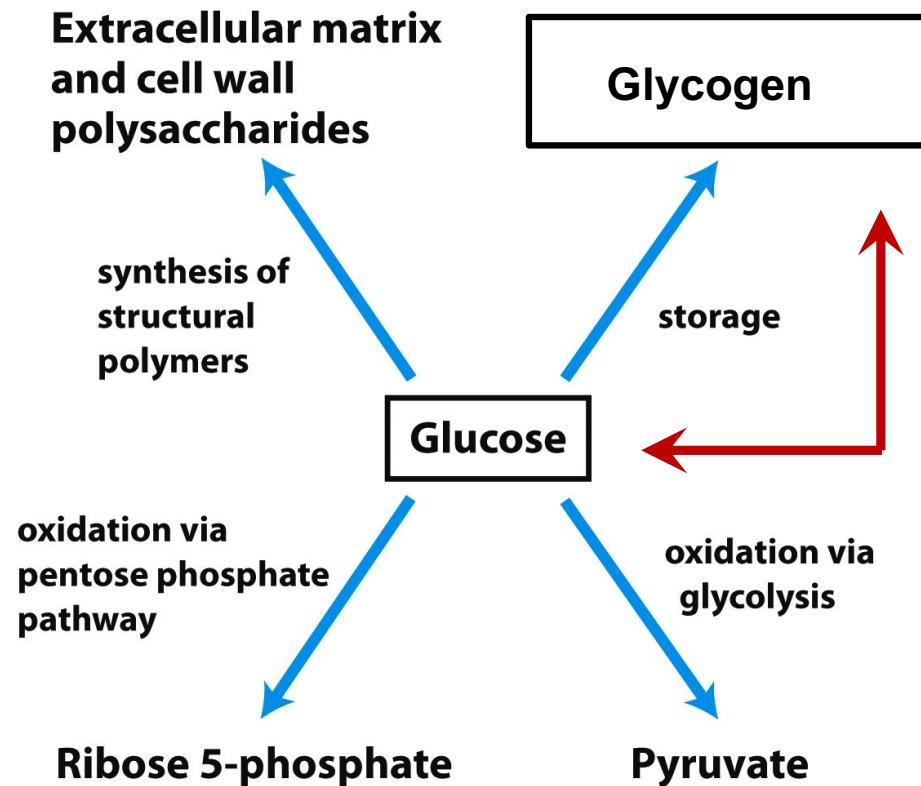


Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

| Class | Clinical symptoms | Residual enzyme activity |
|-------|-------------------|--------------------------|
| I | Very severe | <2% |
| II | Severe | <10% |
| III | Moderate | 10-60% |
| IV | None | >60% |

Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Le métabolisme du glycogène

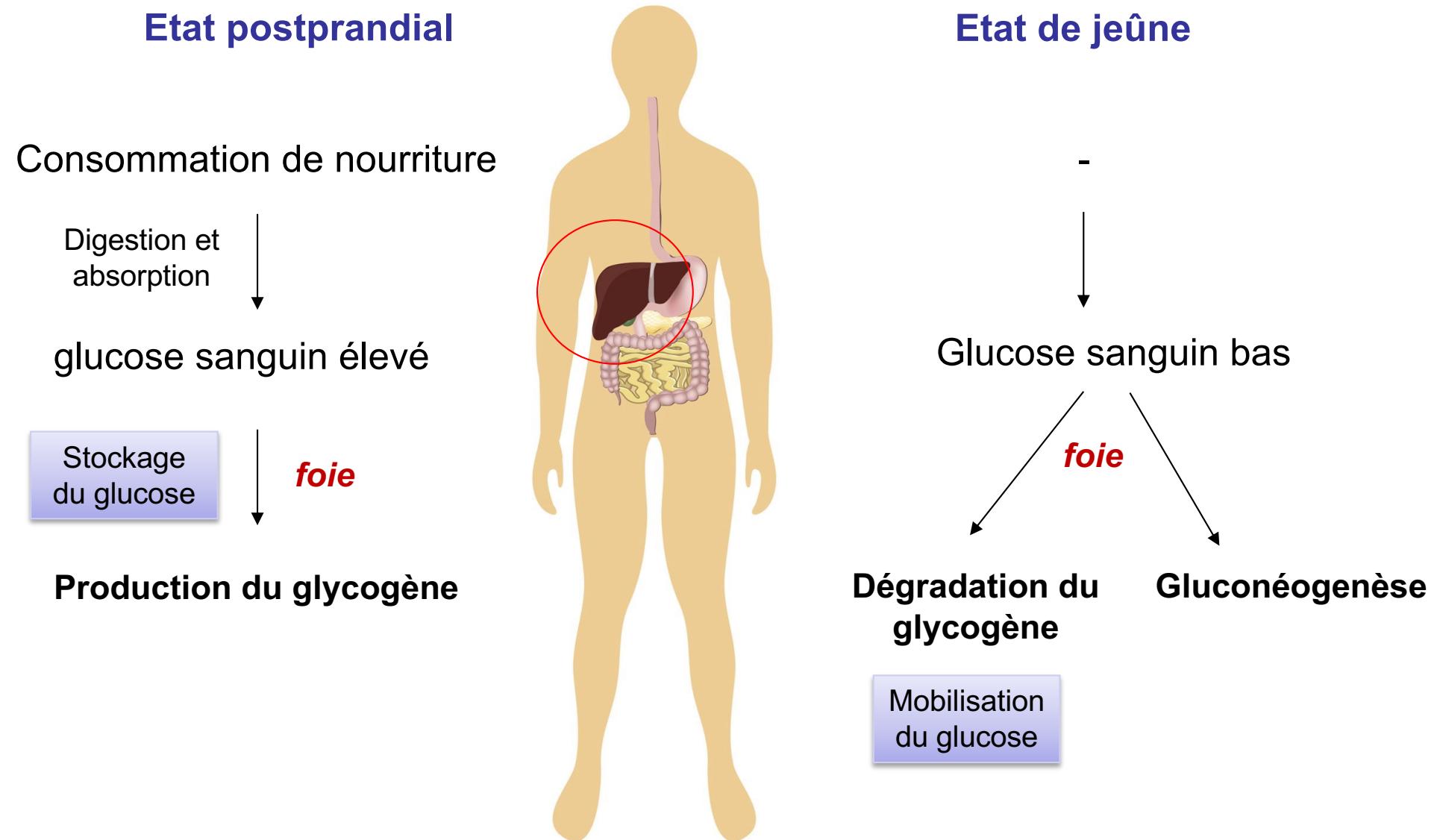


Flexibilité métabolique

Déterminé par le statut nutritionnel

Figure 14-1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Transformation du glucose : différences entre l'état postprandial et l'état de jeûne



Glycogène: overview

- Le glycogène est un polymère du glucose, synthétisé dans le foie et le muscle squelettique en cas d'excès de glucose
- Fonctions différentes du glycogène hépatique et musculaire :
 - foie: approvisionne le glucose sanguin
 - muscle: source d'énergie
- Stockage efficace et versatile
 - $[\text{glycogène}]_{\text{hépatocytes}}$
 - sous forme de glucose = 0.4 M (!)
 - sous forme de polymère = 0.01 μM
- Les granules cytosoliques fonctionnent comme des unités de synthèse ou de dégradation rapide
 - glycogène
 - enzymes
 - protéines régulatrices

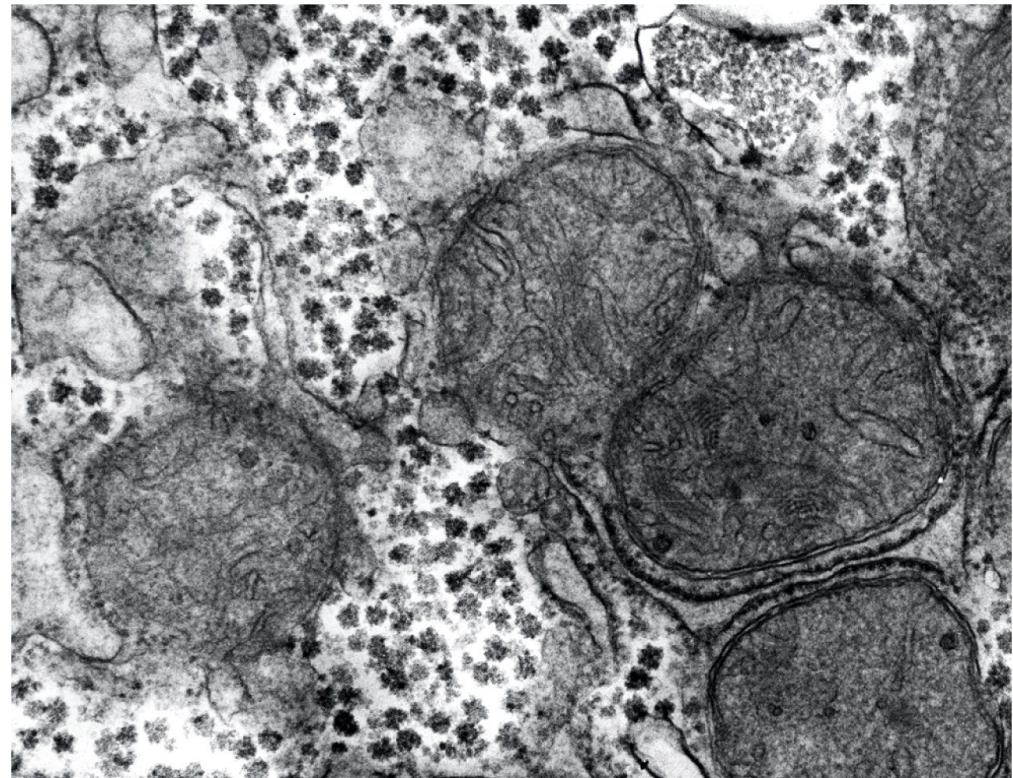
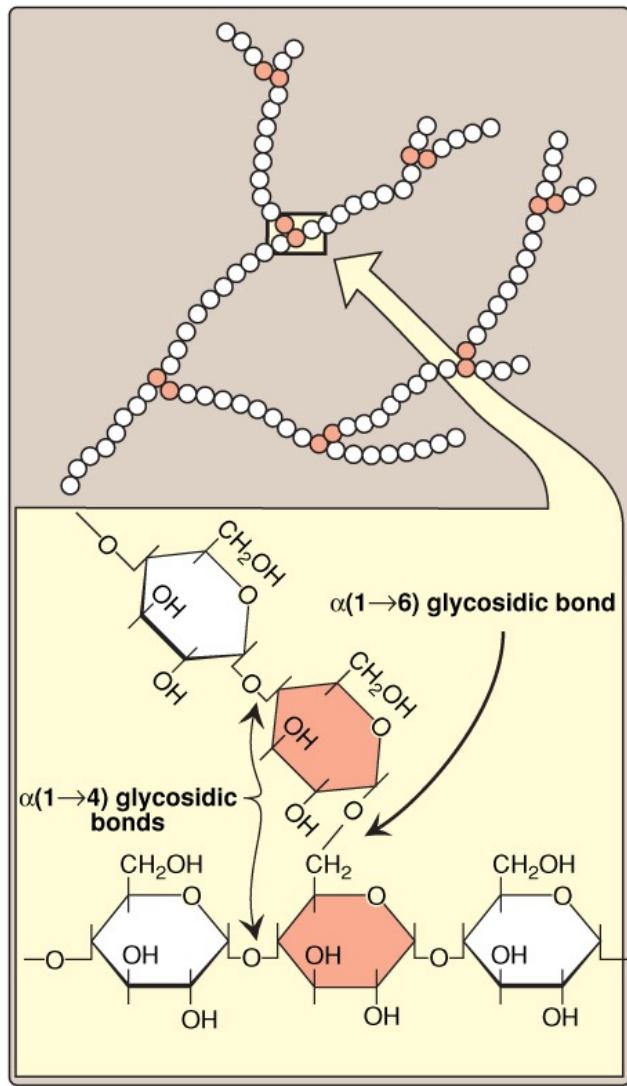


Figure 15-24
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Glycogène: structure



- homopolysaccharide (α -D-glucose) ramifié
- Liaisons glycosidiques primaires: liaisons $\alpha(1 \rightarrow 4)$
- ramification: liaisons $\alpha(1 \rightarrow 6)$



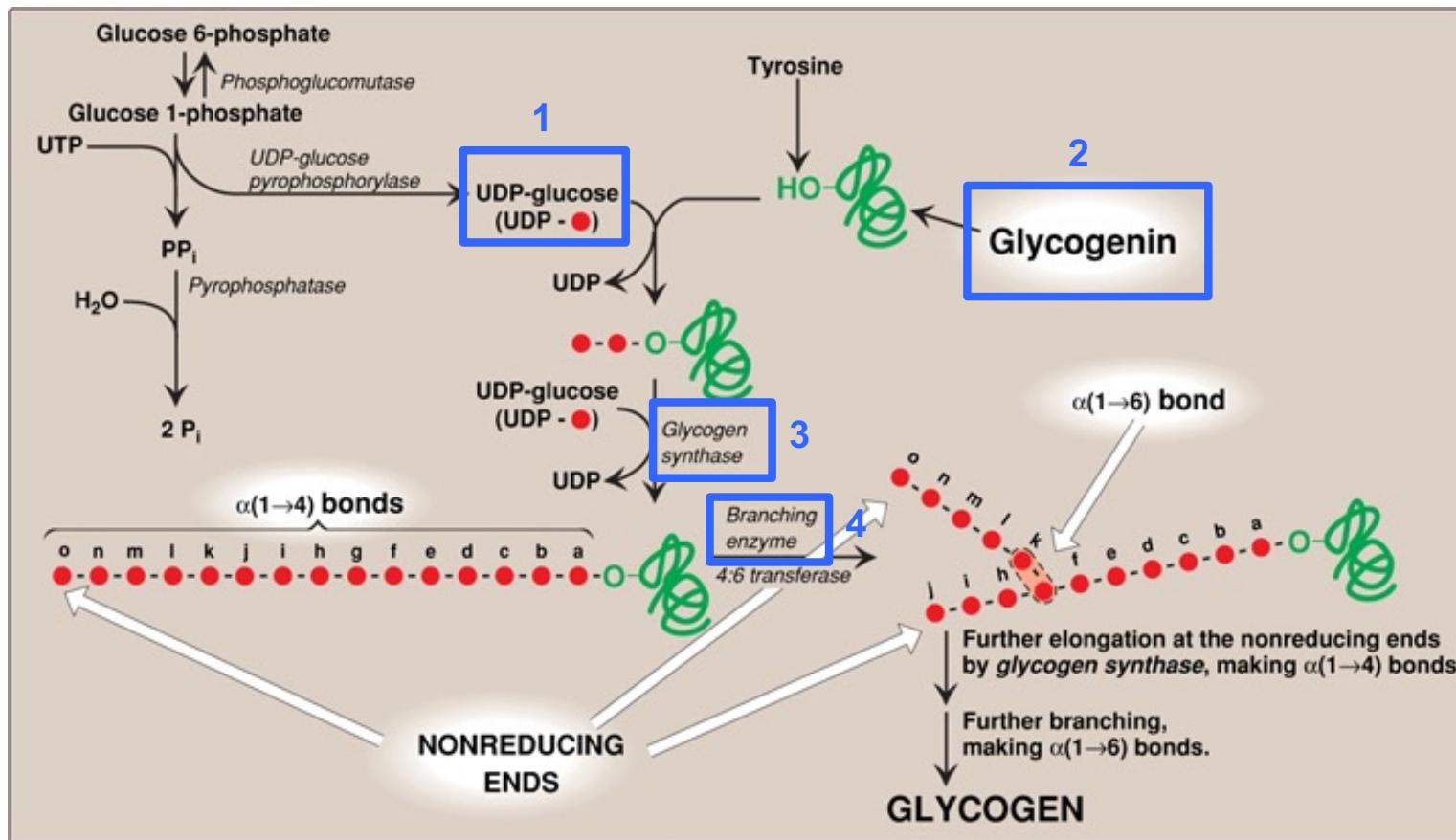
The Coris in Gerty Cori's laboratory, around 1947.

Box 15-4
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Voie de stockage du glucose: synthèse du glycogène (glycogenèse)

Le glycogène est synthétisé à partir de molécules de α -D-glucose. Sa synthèse requiert de l'énergie (ATP et UTP).

CYTOSOL

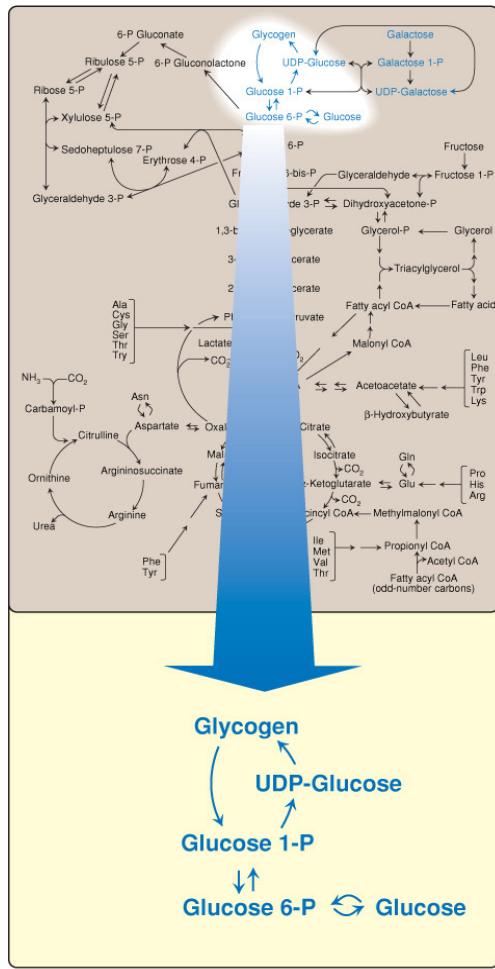


Le processus de la synthèse du glycogène

- **Step 1:** Production de UDP-glucose
 - **Step 2:** Initiation de la synthèse du glycogène. La glycogénine est une enzyme d'amorce impliquée dans la polymérisation des premières molécules de glucose, après quoi d'autres enzymes prennent le relais. Elle ajoute des molécules de glucose à lui-même (autocatalyse), plus spécifiquement au groupe d'un résidu de tyrosine. Le glucose est dérivé de l'UDP-glucose et ajouté dans une configuration de liaison $\alpha(1-4)$
 - **Step 3:** La glycogène synthase ne peut ajouter du glucose qu'à une chaîne déjà existante d'au moins 4 résidus glycosyl. Quand il y a assez de molécules de glucose, la glycogène synthase étend la chaîne.
 - **Step 4:** L'enzyme de ramification catalysera la ramification ($\alpha(1-6)$ liaisons) de la molécule de glycogène
-

Voies de récupération du glucose: dégradation de glycogène

Pathway 1: Mobilisation du glucose à partir du glycogène



Ce processus implique différentes activités enzymatiques

Mobilisation du glucose à partir du glycogène

1. Dégradation du glycogène (phosphorolyse)

Glycogen --> Glucose 1-P et glucose

- Enzyme 1: *Glycogène phosphorylase*

(CYTOSOL)

- Enzyme 2: *Glycogène «debranching enzyme »*

2. Préparation du glucose 1-P pour entrer dans la glycolyse ou pour rétablir la glycémie

Glucose 1-P \leftrightarrow
₃ Glucose 6-P → glycolyse (muscle)

4

Glucose → glucose sanguin (foie)

- Enzyme 3: *Phosphoglucomutase*

(CYTOSOL)

- Enzyme 4: *Glucose 6-Posphatase* (seulement dans le foie) (RE)

Élimination des résidus glucose du glycogène intracellulaire par phosphorolyse

Enzyme 1

Nonreducing end

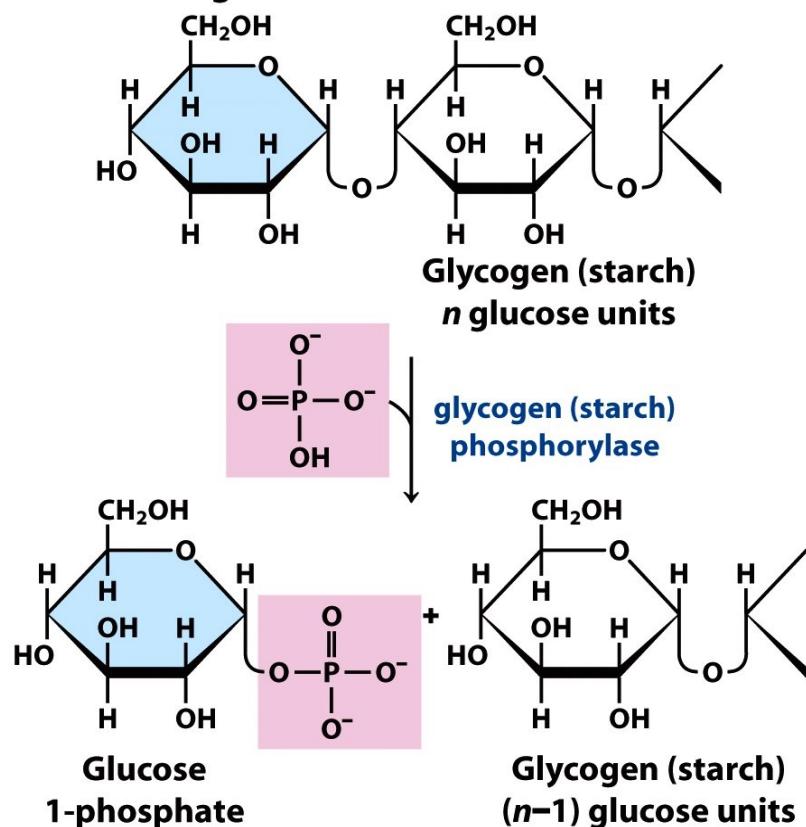


Figure 14-11
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Rupture d'une liaison ($\alpha 1 \rightarrow 4$) glycosidique

Step 1: La glycogène phosphorylase catalyse l'attaque par le phosphate inorganique (rose) sur le résidu glucosyl terminal (bleu) à l'extrémité d'une molécule de glycogène, libérant du glucose 1-phosphate et générant une molécule de glycogène raccourcie d'un résidu de glucose

!!!

glycogène phosphorylase \neq $\alpha(1-4)$ endoglucosidase

Dégradation du glycogène à l'approche d'une ramification ($\alpha 1 \rightarrow 6$)

Enzyme 2

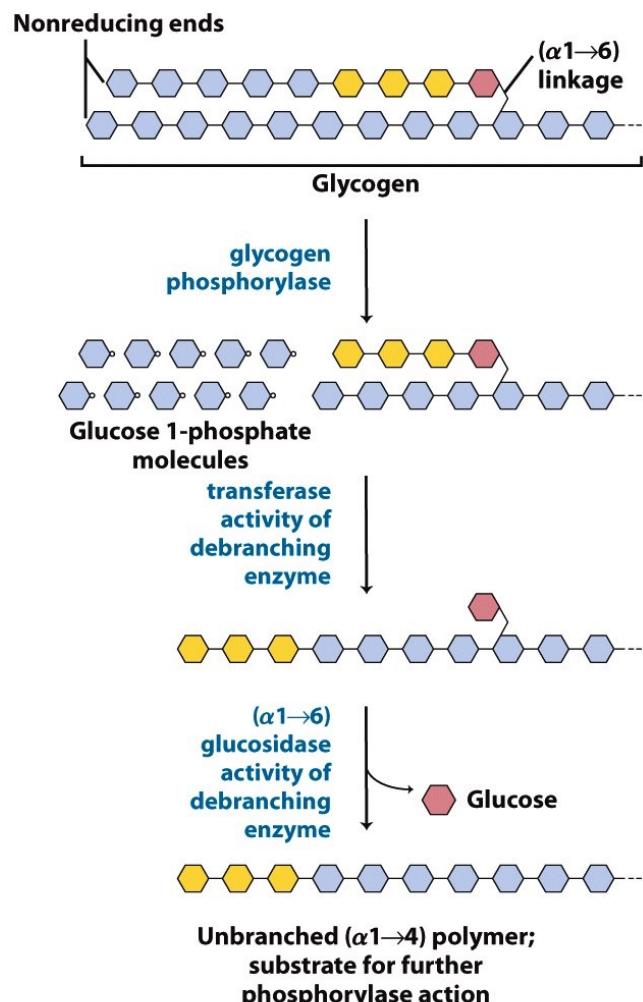


Figure 15-26
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Step 2: L'enzyme de débranchement a deux fonctions enzymatiques. *Premièrement*, il transfère un bloc de trois résidus de glucose de la branche à une extrémité proche, à laquelle ils sont rattachés dans la liaison ($\alpha 1 \rightarrow 4$). **Deuxièmement**, le résidu de glucose unique restant au point de ramification, dans la liaison ($\alpha 1 \rightarrow 6$), est ensuite libéré sous forme de glucose libre par l'activité de l'enzyme débranchant ($\alpha 1 \rightarrow 6$).

Step 3: La **glycogène phosphorylase** catalyse la dégradation du polymère de glycogène non-ramifié.

Le glucose 1P peut entrer dans la glycolyse ou rétablir la glycémie

Enzyme 3: Glucose 1P → Glucose 6P

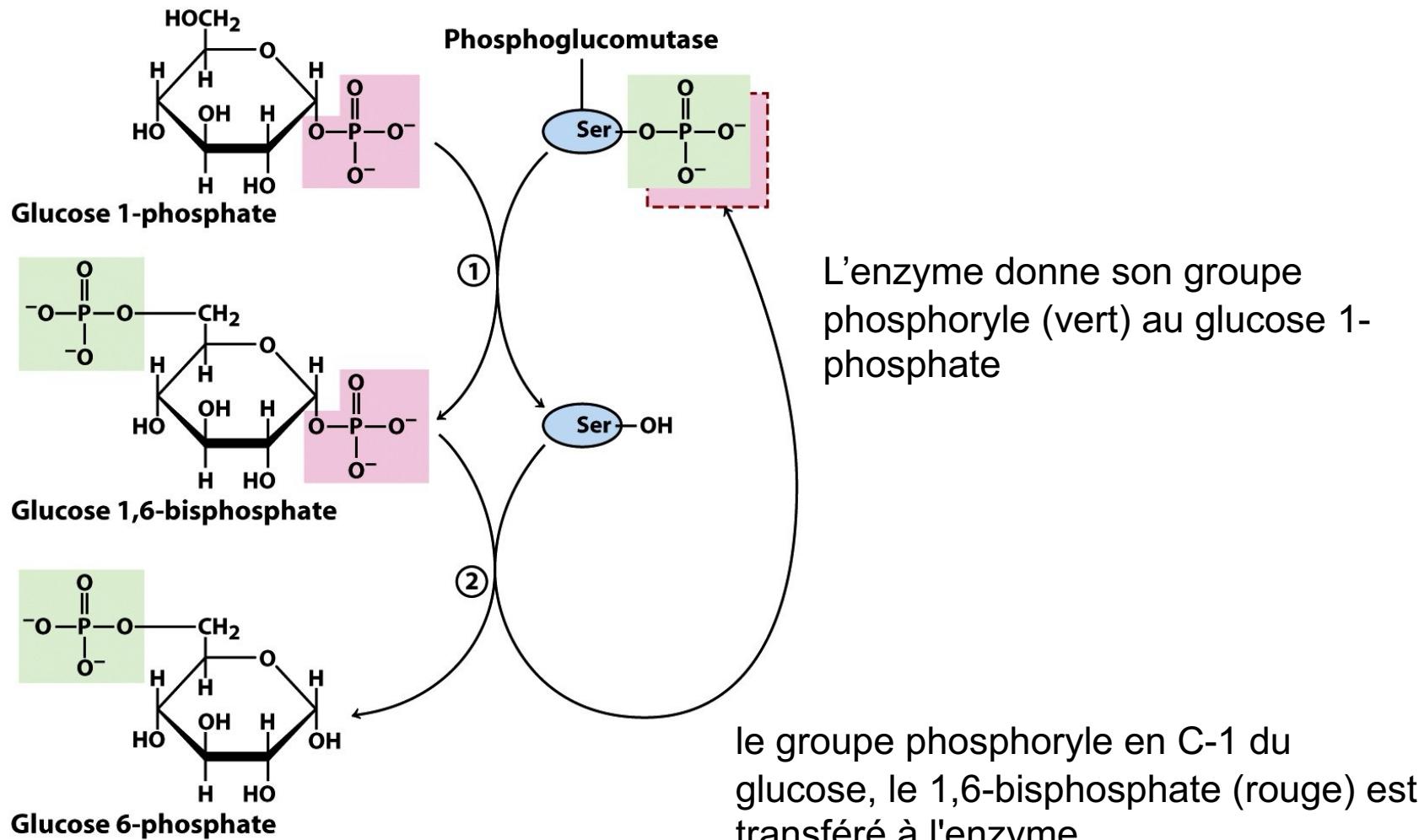


Figure 15-27
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Le contrôle de la glycémie est régi par le foie

Enzyme 4: Glucose 6P \rightarrow Glucose

- Glucose 6-phosphatase

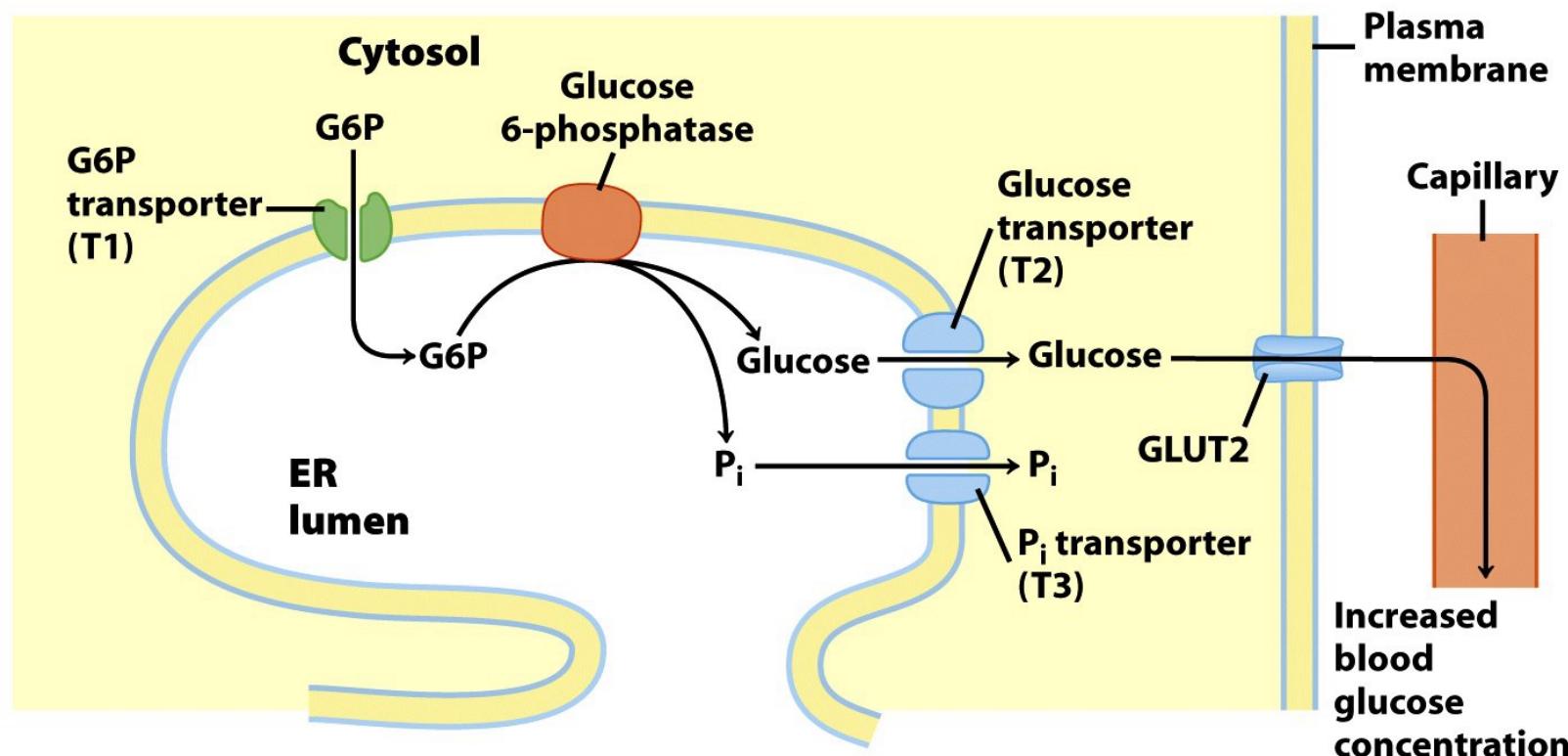


Figure 15-28
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

La gluconéogenèse

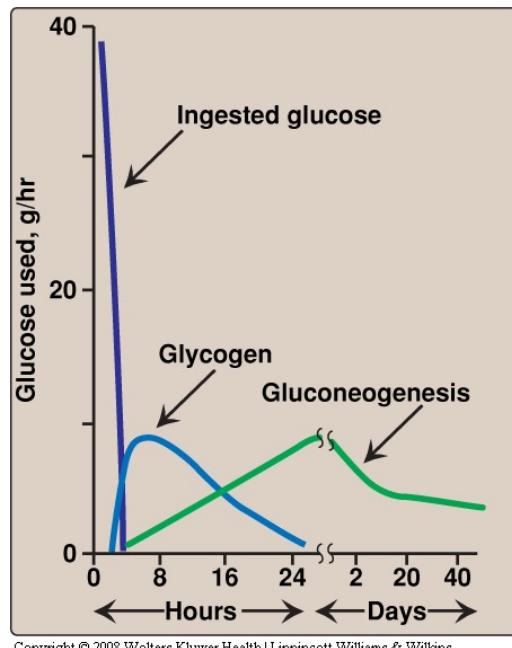
- La **gluconéogénèse** est la *de novo* synthèse de glucose à partir de « petites molécules »
- Pourquoi elle est **essentielle**?

Pour certains organes ou cellules, un apport continu en glucose est indispensable en tant que carburant métabolique :

- cerveau: consommation quotidienne du cerveau: \pm 120 g de glucose / jour
: > 50% du stock de glycogène dans le foie et les muscles!
- érythrocytes: n'ont pas de mitochondries; peuvent produire de l'énergie que par la glycolyse
- muscles glycolytiques . utilisent principalement la glycolyse

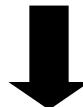
Gluconéogenèse versus glycogénolyse

- La décomposition du glycogène dans le foie ne peut fournir suffisamment de glucose que pendant de **courtes périodes de jeûne** (par exemple durant le sommeil)



Glycogène:
source interprandiale
du glucose

- Pendant un **jeûne prolongé**: épuisement complet des réserves de glycogène



la biosynthèse de novo du glucose à partir de précurseurs non-glucidiques est nécessaire pour la survie de ces tissus sensibles au glucose

Gluconéogenèse : overview

- Chez les mammifères, les **organes** gluconéogènes les plus importants sont le **foie** (90% *) et les **reins** (10% *).
- **Précurseurs** gluconéogènes : toute composé pouvant être transformé en pyruvate ou oxaloacétate
 - composés à 3 ou 4 atomes de carbone (par exemple pyruvate, lactate et glycérol)
 - acides aminés glucogéniques (voir Fig 18-15)

* Après un jeûne d'une nuit

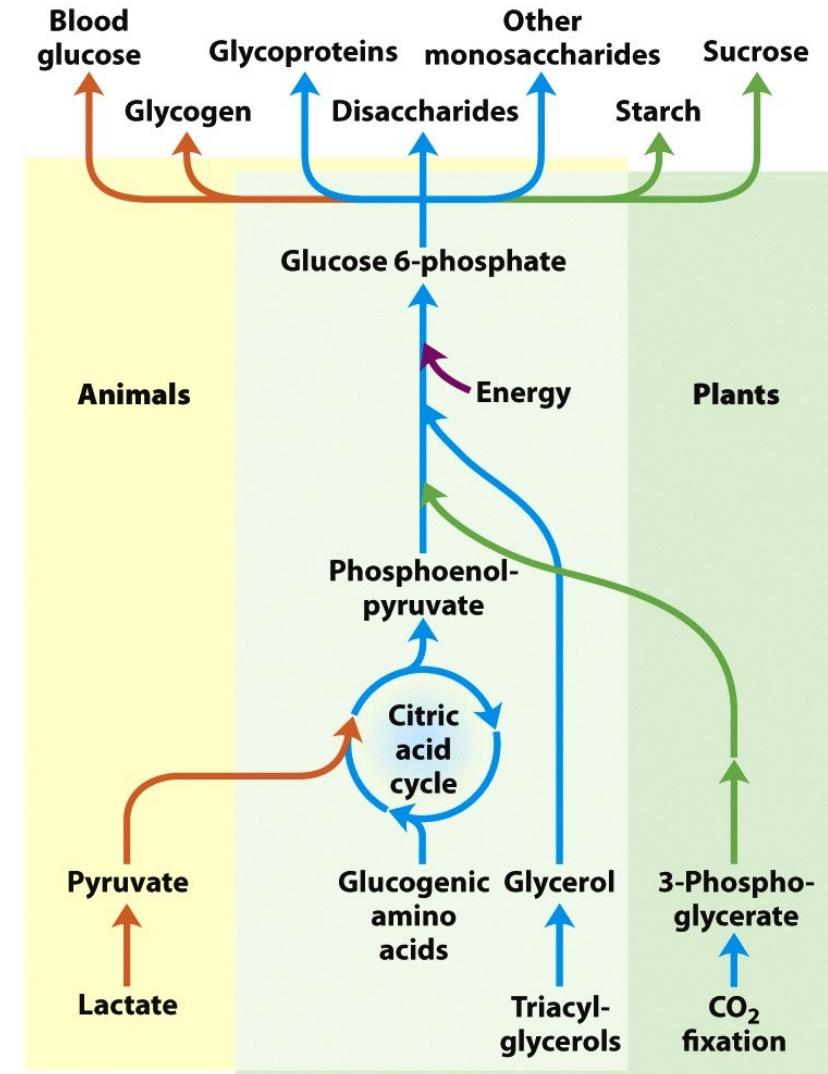
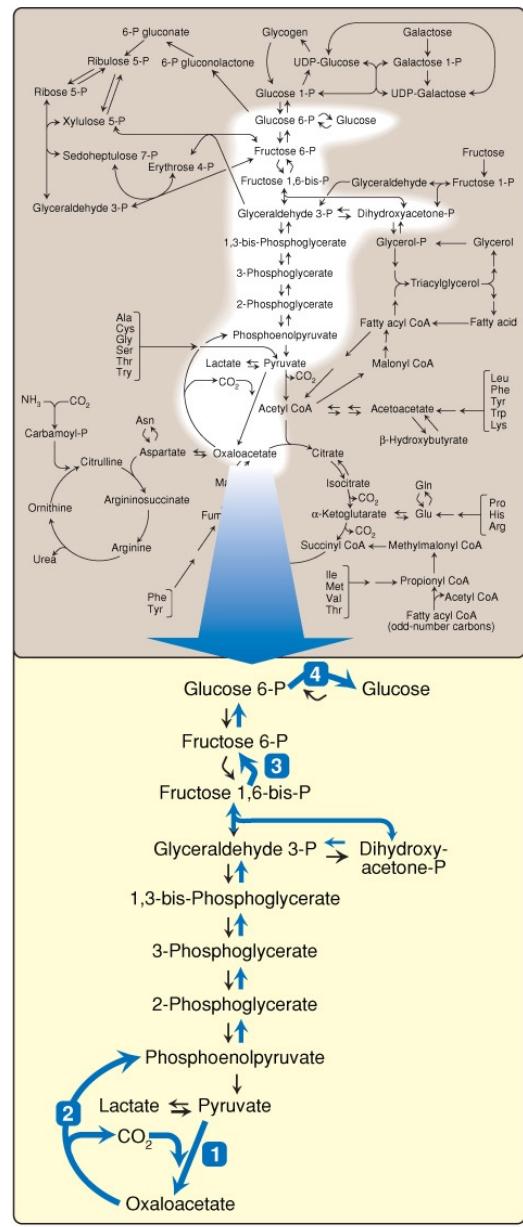


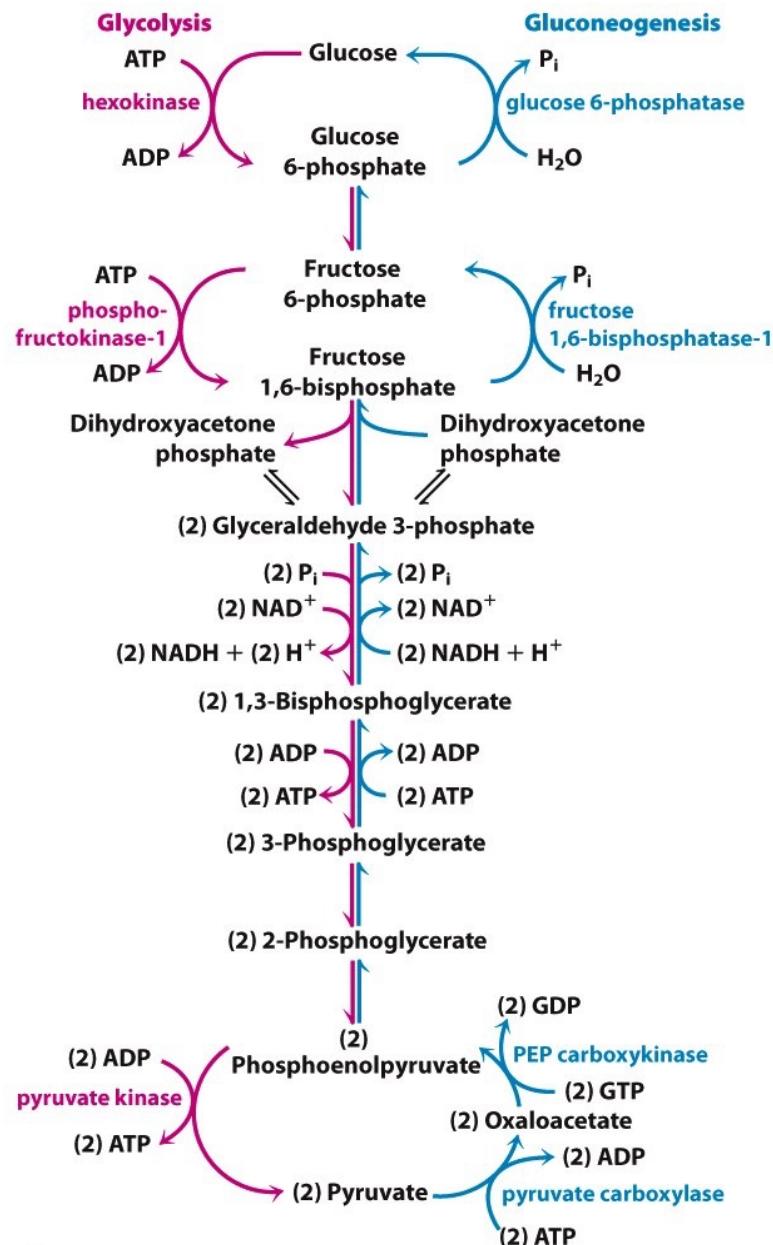
Figure 14-15
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

La gluconéogenèse n'est pas simplement l'inverse de la glycolyse

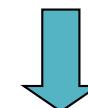


- La glycolyse et la gluconéogenèse **partagent 7 enzymes** dont les réactions peuvent se dérouler dans des sens opposés
 - Les **3 enzymes** responsables des étapes irréversibles de la glycolyse sont contournées dans la gluconéogenèse par une série d'**enzymes distinctes**, catalysant des réactions irréversibles à la production de glucose.
 - Les enzymes spécifiques à la gluconéogenèse sont soumises à une régulation distincte et certaines sont présentes uniquement dans les mitochondries.

Réactions uniques à la gluconéogenèse (bleu)



Les enzymes **spécifiques** à la glycolyse ou à la gluconéogenèse sont des sites majeurs de régulation



Régulation réciproque et coordonnée des deux voies

Figure 14-16

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

Les précurseurs communs de la gluconéogenèse sont les métabolites formés pendant le jeûne ou l'exercice

1. Glycérol

Pendant le jeûne:

- Glycérol est libéré pendant l'hydrolyse de triglycérides (TG) dans le **tissu adipeux blanc** et délivré par le **sang** au **foie**
- Dans le foie, conversion du glycérol en glycérol-3P par la glycérol kinase (pas présente dans le WAT)
- Entrée dans la voie de la gluconéogenèse par la formation de glycéraldéhyde-3P

2. Lactate

- Lactate est libéré dans le sang par l'exercice musculaire (à partir du glycogène musculaire > glucose) et par les cellules dépourvues de mitochondries, par ex. érythrocytes
- Le lactate sanguin est absorbé par le foie et reconvertis en glucose, qui est ensuite relâché dans la circulation.

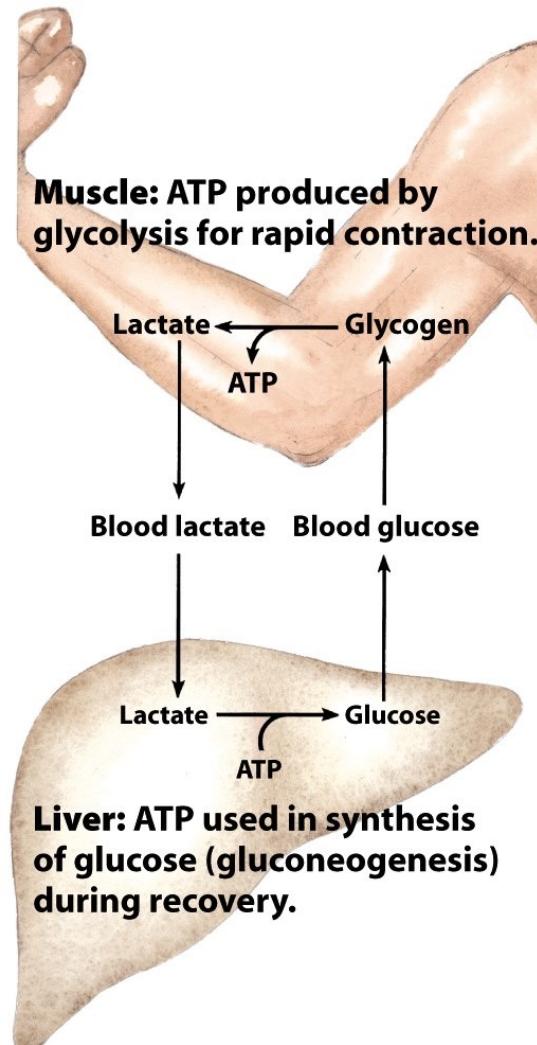


Figure 23-20
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Cycle de Cori: coopération métabolique entre le muscle squelettique et le foie

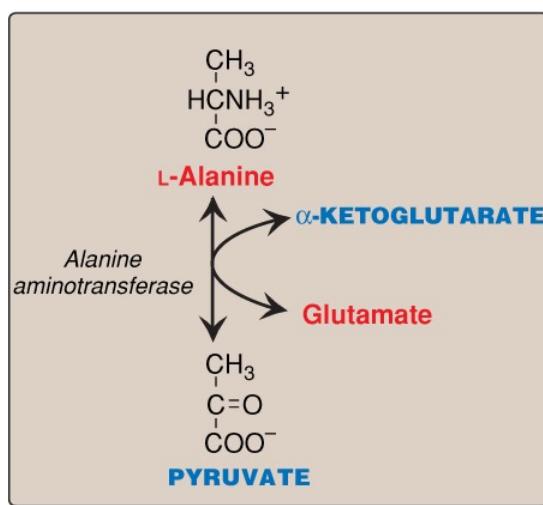
2. Acides aminés (AA)

- Les AA sont dérivés de l'hydrolyse de protéines tissulaires lors d'un jeûne prolongé ou après un exercice intense

- **Acides aminés glucogéniques**

Molécules dont le catabolisme donne du pyruvate ou des intermédiaires du cycle de l'acide citrique

Example



Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

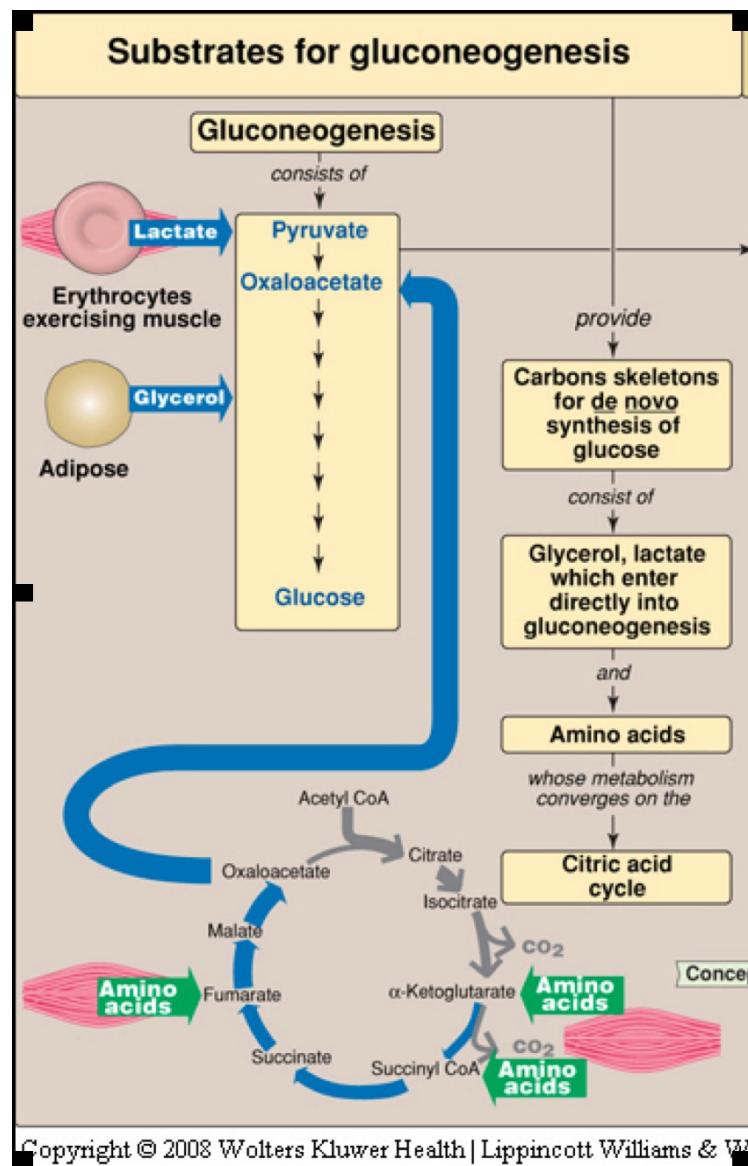
| | Glucogenic | Glucogenic and Ketogenic | Ketogenic |
|--------------|--|---|-------------------|
| Nonessential | Alanine Arginine Asparagine Aspartate Cysteine Glutamate Glutamine Glycine Proline Serine | Tyrosine | |
| Essential | Histidine Methionine Threonine Valine | Isoleucine Phenylalanine Tryptophan | Leucine Lysine |

Copyright © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

- **Acides aminés formant du pyruvate**

L'alanine perd un groupe amino par transamination pour former du pyruvate

Schéma récapitulatif



La gluconéogenèse est coûteuse en énergie, mais essentielle

