

Biochimie métabolique

I- Métabolisme- Définitions

II- Les ressources – Rappels-

- Quelques structures, digestion, transporteurs

III- Comment transformer ces ressources pour produire de l'énergie

- A partir des glucides

- Glycolyse; Cycle de Krebs
- Conditions anaérobies: production du lactate
- Voie des pentoses phosphate; Voie de l'acide uronique

- A partir des lipides

- Beta-oxydation
- AG impairs, AG insaturés, Dégradation dans les peroxysomes
- Synthèse des corps cétoniques

- A partir des protéines

IV- Reconstruire, constituer des réserves, utiliser ces réserves

V- Régulation des voies métaboliques, interconnexion

Catabolisme des glucides

Catabolisme général

Glycolyse ou voie d'Embden-Meyerhof
jusqu'au pyruvate

Cycle de Krebs ou cycle de l'acide citrique

Catabolismes particuliers

Le cycle des Pentoses-Phosphate

Voie de l'acide uronique

Catabolisme général des glucides, aérobie:

2 séries d'étapes

1/ Glycolyse ou voie d'Embden-Meyerhof

Extramitochondriale - anaérobie

Production du pyruvate (= Acide pyruvique)

2/ Cycle de Krebs ou cycle de l'acide citrique

Mitochondriale - aérobie

Oxydation de l'acide pyruvique en $6\text{CO}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$

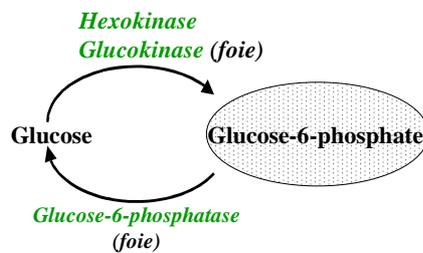
GLYCOLYSE ou VOIE D'EMBDEN MEYERHOF

2 PHASES :

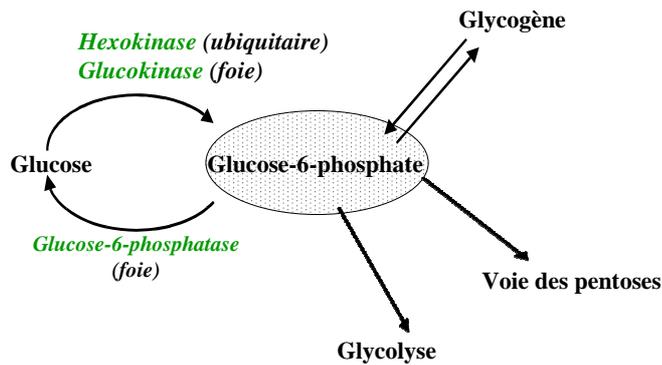
1/ Phase préparatoire 2/ Phase de remboursement

3 étapes à partir du glucose « libre »

Consomme de l'Energie

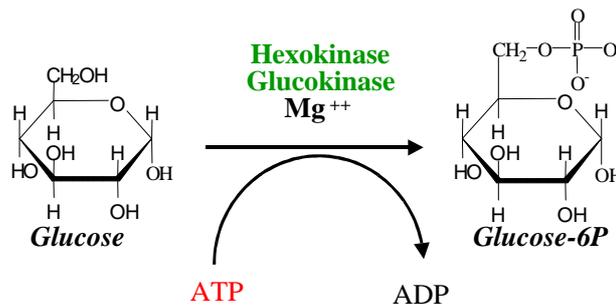


Rôle central du glucose 6-Phosphate



Phase préparatoire : étape 1

Glucose → Glucose-6-P



Réaction très endergonique, irréversible

La kinase catalyse le transfert groupement phosphate de l'ATP à un accepteur (formation d'une liaison phospho-ester, très énergétique).

Formation de Glucose-6-Phosphate : glucokinase = régulation hormonale au carrefour de nombreuses voies métaboliques mais qui ne traverse pas la membrane cellulaire

Formation de glucose ← Glucose-6-P :

glucose-6-phosphatase dans le foie (absente du muscle); activée par le cortisol
Attention: la phosphatase catalyse l'hydrolyse d'un phosphate (ne pas confondre avec les phosphorylases).

Hexokinases et Glucokinases

	Hexokinases (I,II,III)	Glucokinases
Localisation	ubiquitaires	foie, pancréas
Substrats	glucose, fructose, mannose, galactose	glucose
Affinité Km	élevée ≈ 0.1 mM	faible ≈10 mM
Inhibiteur	Glucose-6-P	
Régulation		- Foie : ↗ insuline, T3, biotine ↘ glucagon - Pancréas : glucose ?
Nécessitent des ions Mg ⁺⁺ qui forment un complexe avec l'ATP		

GLYCOLYSE ou VOIE D'EMBDEN MEYERHOF

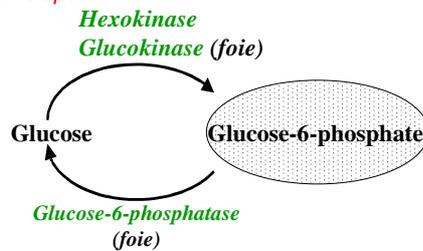
2 PHASES :

1/ Phase préparatoire 2/ Phase de remboursement

3 étapes à partir du glucose « libre »

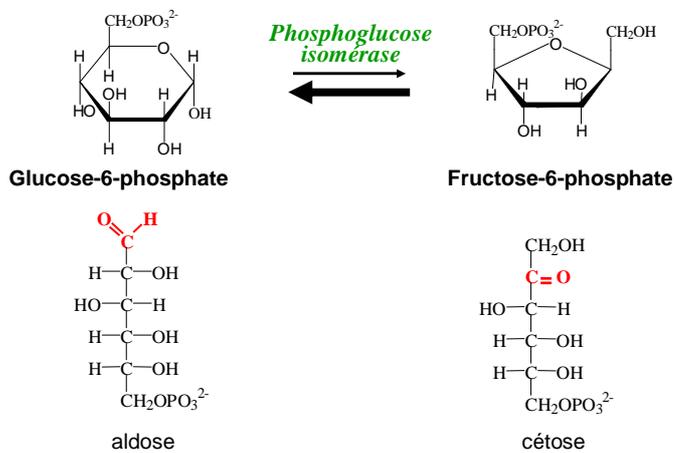
Consomme de l'Energie

Phase préparatoire : étape 1



Phase préparatoire : étape 2

Glucose-6-P → Fructose-6-P



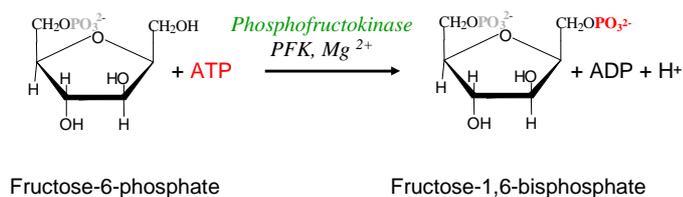
Mécanismes enzymatiques: *Phosphoglucose isomérase*

Réversibilité: accentuée

Phase préparatoire : étape 3

Fructose-6-P → Fructose-1,6-bisphosphate

Ester d'Harden et Young – 1906



Enzyme: Phosphofruktokinase

Régulation +++ : allostérique (changement de conformation liée au taux de glucose), induit
(cf plus loin dans la cours)

Réversibilité : NON

Fin de la phase préparatoire

A ce stade,

Passage à une forme plus énergétique mais consommation de 2 ATP

Passage d'une forme pyranique à une forme furanique plus fragile

GLYCOLYSE

2 PHASES :

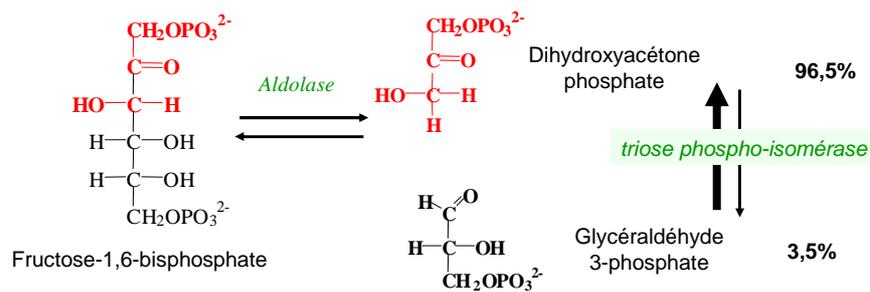
1/ Phase préparatoire

2/ Phase de remboursement

- Synthèse de l'Acide pyruvique
- Production d'Énergie

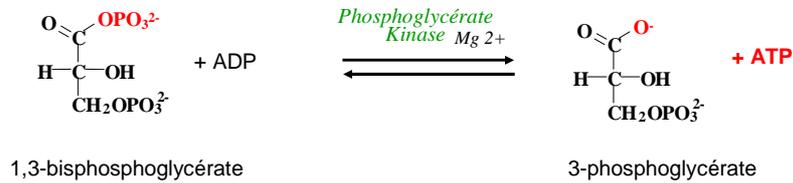
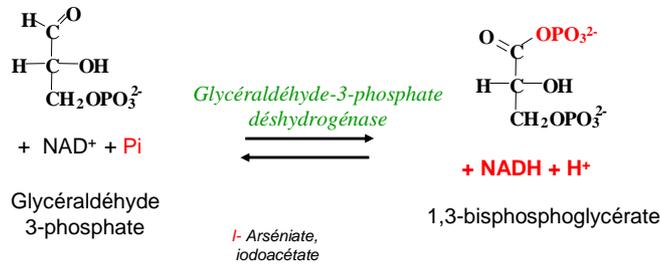
Phase de remboursement : étape 1

Formation des trioses phosphates



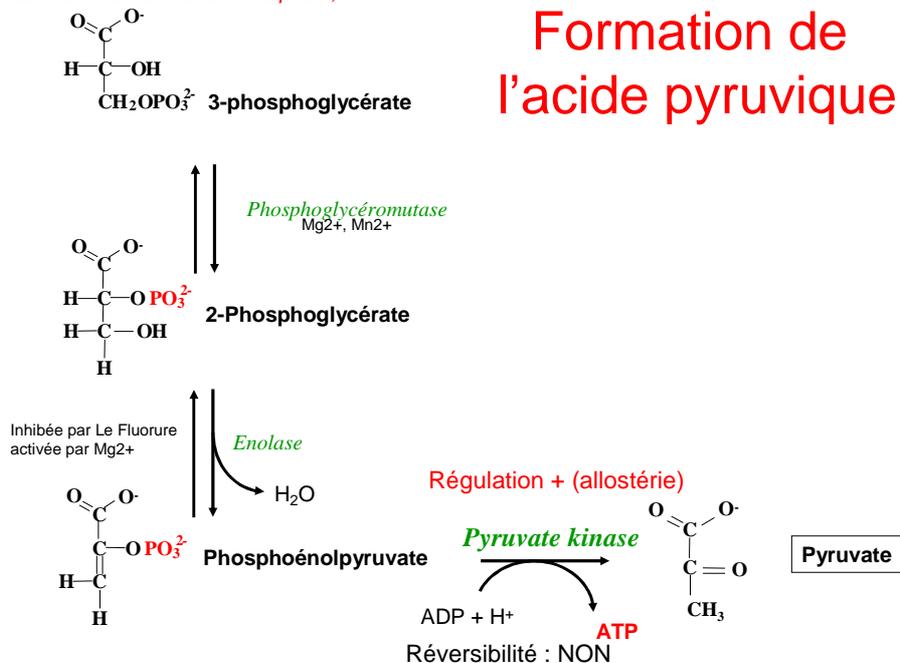
Phase de remboursement : étapes 2 et 3

Formation des acides glycériques



Phase de remboursement : étapes 4, 5 et 6

Formation de l'acide pyruvique



Les voies annexes

- **Galactose**

Gal → Gal 1 P → UDP-Gal → UDP-G → G1P
Gal kinase (+ATP) puis *UDP-galactotransférase*
 puis *UDP-Gal épimérase* puis une *pyrophosphorylase*

FOIE

- **Fructose**

F → F 1 P → Glycéraldéhyde → Glycéraldéhyde-3-Phosphate
F kinase (+ATP) puis *aldolase* puis *Glycéraldéhyde kinase* (+ATP)
 F → F 6 P
Hexokinase (+ATP)

FOIE

2 pathologies héréditaires:

- Galactosémie congénitale du nourrisson
- Fructosurie essentielle

Insuffisance hépatique
Retard mental

- **Mannose**

Man → Man 6 P → F 6 P
Hexokinase (+ATP) puis *Man 6-P isomérase*

BILAN DE LA GLYCOLYSE

Réaction globale

Glucose + 2 Pi + 2 ADP + 2 NAD → 2 pyruvate + 2 ATP + 2 NADH,H+ + 2 H2O

Bilan énergétique

Réactions	Energie	
	consommée	produite
Glucose → Glucose-6P	1 ATP	
Fructose 6P → Fructose 1,6-di-P	1 ATP	
2 X (1,3-bis-P-glycerate → 3-P-glycérate)		2 NADH, H+
2 X (phosphoénolpyruvate → pyruvate)		2 ATP

⇒ **Entrée du Pyruvate dans le cycle de Krebs (en aérobiose)**

OU production d'oxalo-acétate (en aérobiose)

OU production de lactate(en anaérobiose)

Métabolisme énergétique : qui dépense quoi ?

Métabolisme basal	Conso d'O ₂ (% O ₂ total)	Poids (% du poids total)
Part « fixe »		
Foie	20	2,5
Cerveau	20	2
Cœur	10	0,5
Rein	10	0,5
Part « variable »		
Muscles	20	40
Autres Tissus	20	54,5

⇒ Organes/ Tissus glycodépendant : cerveau - hématies

17

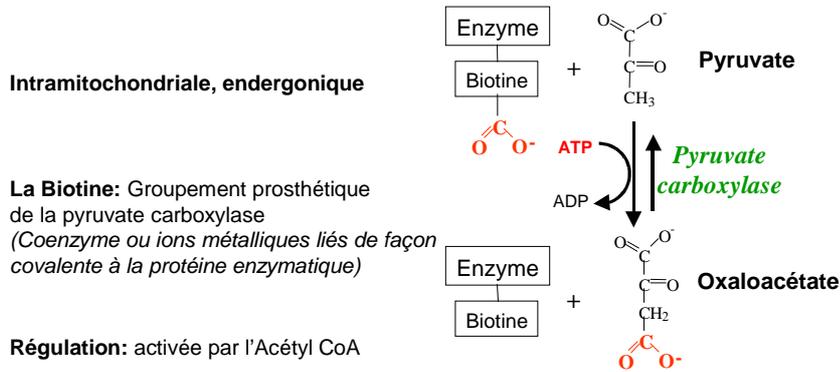
Devenir du pyruvate aérobie vs anaérobie

3 réactions étroitement interconnectées entre elles

- Formation de l'acide oxaloacétique
 - *Mitochondriale,*
- Formation de l'acétyl-Coenzyme A (Acétyl-CoA)
 - *Mitochondriale,*
- Formation de l'acide lactique
 - *Extramitochondriale; anaérobie*

Devenir du pyruvate

Formation de l'acide oxaloacétique

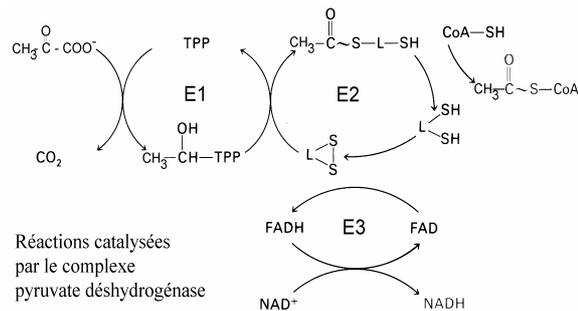


Pyruvate → Acétyl coA

Complexe multienzymatique, La pyruvate déshydrogénase :

Intérêt d'un complexe:
Rendement, Vitesse

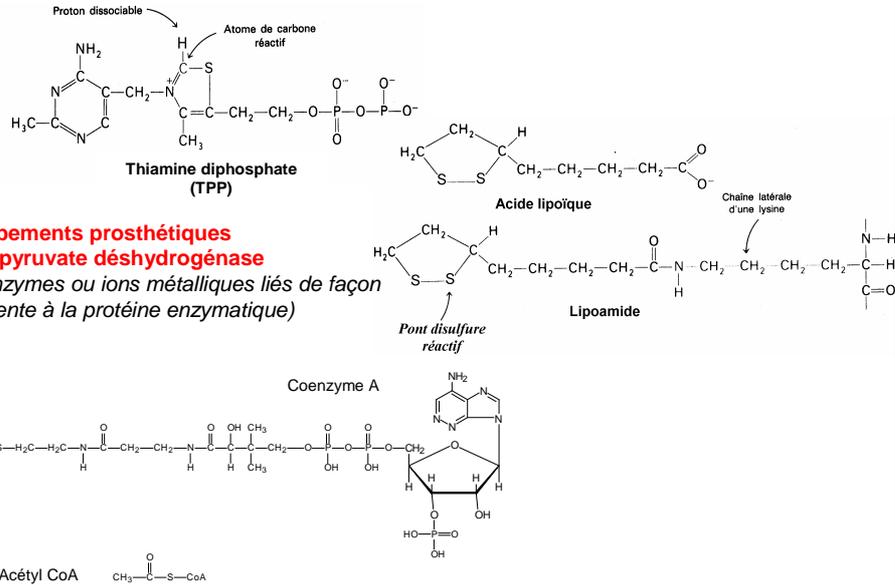
Régulation: inhibé par l'Acétyl CoA, l'ATP



Enzyme	Groupement prosthétique	Réaction catalysée
E1	Composant Pyruvate deshydrogénase Thiamine diphosphate (TPP)	Décarboxylation oxydative du pyruvate
E2	Dihydrolipoyl transacétylase Lipoamide	Transfert du groupe acétyl au CoA
E3	Dihydrolipoyl deshydrogénase Flavine adénine dinucléotide (FAD)	Régénération de la forme oxydée de la lipoamide

Bilan: Pyruvate + CoA + NAD⁺ → Acétyl-CoA + CO₂ + NADH

Pyruvate → Acétyl - CoA

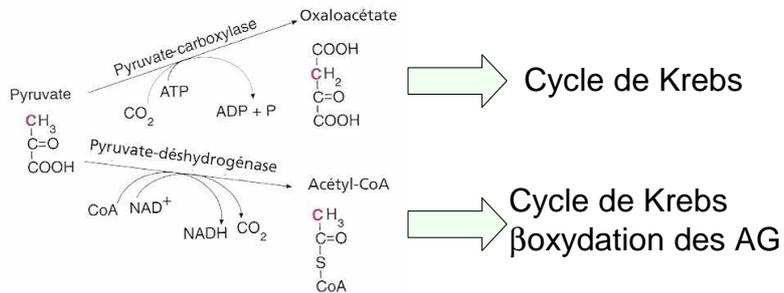


Groupements prosthétiques de la pyruvate déshydrogénase
(Coenzymes ou ions métalliques liés de façon covalente à la protéine enzymatique)

Devenir du pyruvate

Conditions aérobies

Transfert de l'acide pyruvique dans la mitochondrie

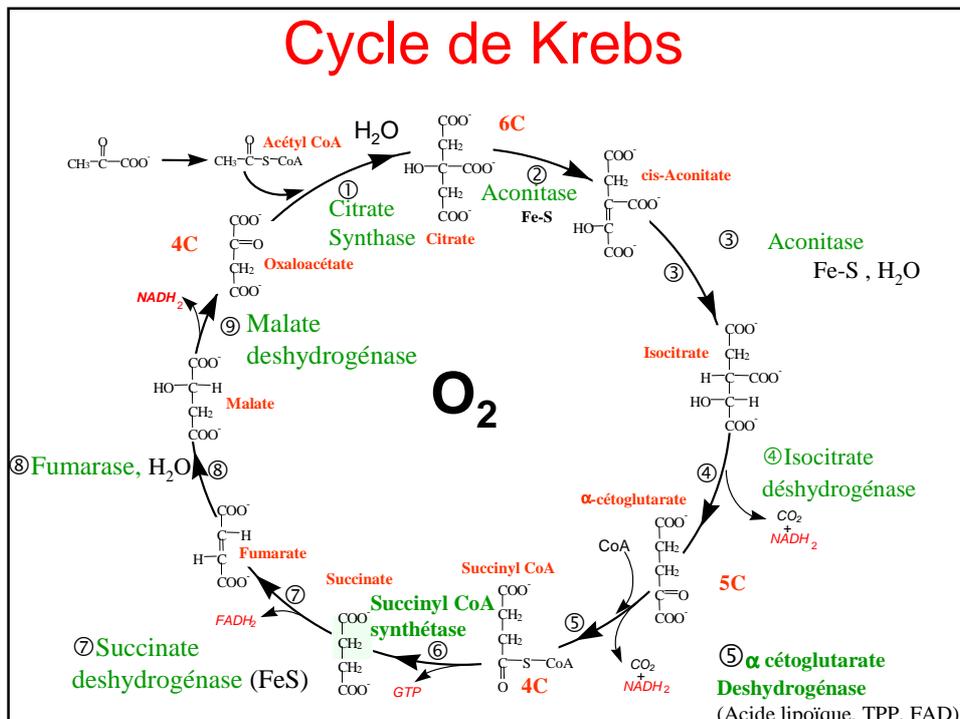


Catabolisme général aérobie:

2 séries d'étapes

1/ Glycolyse ou voie d'Embden-Meyerhof
Extramitochondriale - anaérobie
Production d'acide pyruvique

2/ Cycle de Krebs ou cycle de l'acide citrique
Mitochondriale - aérobie
Oxydation de l'acide pyruvique en $6\text{CO}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$



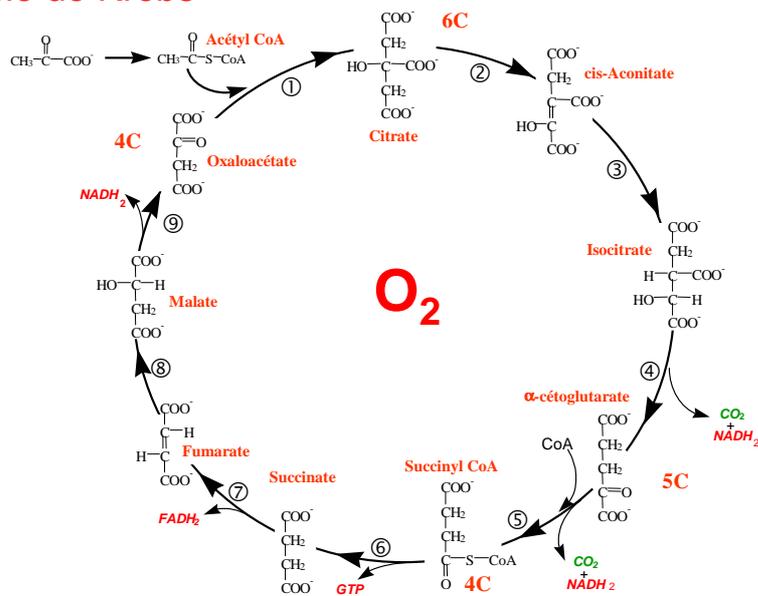
Cycle de Krebs

- Enzymes (à tître indicatif)

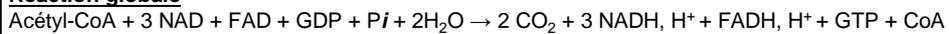
Etape	Réaction	Enzyme	Groupement prosthétique	type *
1	Acétyl CoA + oxaloacétate + H ₂ O → citrate + CoA + H ⁺	Citrate synthase		a
2	Citrate ⇌ cis-aconitate + H ₂ O	Aconitase	Fe-S	b
3	cis-Aconitate + H ₂ O ⇌ isocitrate	Aconitase	Fe-S	c
4	Isocitrate + NAD ⁺ ⇌ α-cétoglutarate + CO ₂ + NADH	Isocitrate déshydrogénase		d + e
5	α-cétoglutarate + NAD ⁺ + CoA ⇌ succinyl CoA + CO ₂ + NADH	Complexe α-cétoglutarate déshydrogénase	Acide lipoïque FAD TPP	d + e
6	Succinyl CoA + P _i + GDP ⇌ succinate + GTP + CoA	Succinyl CoA synthétase		f
7	Succinate + FAD (enzyme lié) ⇌ fumarate + FADH ₂ (enzyme lié)	Succinate déshydrogénase	FAD Fe-S	e
8	Fumarate + H ₂ O ⇌ L-malate	Fumarase		c
9	L-malate + NAD ⁺ ⇌ oxaloacétate + NADH + H ⁺	Malate déshydrogénase		e

* Type de réaction : a) Condensation. b) Déshydratation. c) Hydratation. d) Décarboxylation. e) Oxydation. f) Phosphorylation au niveau du substrat.

Cycle de Krebs



Réaction globale



Bilan énergétique du métabolisme du glucose

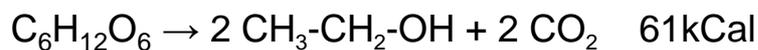
Réactions	Molécule formée	Consommée
<i>Glycolyse</i> : Glucose → 2 pyruvate	2 ATP	2 ATP
	2 NADH, H ⁺	
<i>Pyruvate</i> → acétyl-CoA	NADH, H ⁺	
x 2	2 NADH, H ⁺	
Cycle de Krebs : réaction catalysée par		
Isocitrate déshydrogénase	NADH, H ⁺	
Complexe de l'α-cétoglutarate	NADH, H ⁺	
Succinyl CoA synthétase	GTP	
Succinate déshydrogénase	FADH, H ⁺	
Malate déshydrogénase	NADH, H ⁺	
Total / pyruvate : 3 NADH, H ⁺ , 1 GTP , 1 FADH, H ⁺	x 2	
Total : oxydation complète du glucose (en présence d'O ₂)		
10 NADH, H ⁺ , 2 GTP , 2 FADH, H ⁺	684 Kcal 1961 kJoules (30% perte thermique)	6 moles d'O ₂

Catabolisme général des glucides anaérobie vs aérobie

- « Glykys » doux « lysis » couper
- 1^{ère} voie métabolique élucidée

Buchner 1897 (levures)

FERMENTATION ALCOOLIQUE



GLYCOLYSE



Devenir du pyruvate aérobie vs anaérobie

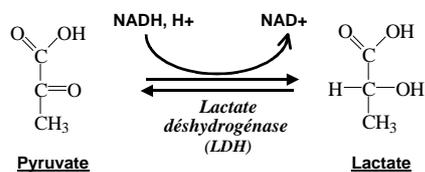
3 réactions étroitement interconnectées entre elles

- Formation de l'acide oxaloacétique
 - *Mitochondriale,*
- Formation de l'acétyl-Coenzyme A (Acétyl-CoA)
 - *Mitochondriale,*
- Formation de l'acide lactique
 - *Extramitochondriale; anaérobie*

Devenir du pyruvate en conditions anaérobies

• Formation de l'acide lactique (= lactate)

Conditions anaérobies, cytosol



- **LDH** des mammifères :

2 sous-unités H (heart) et M (muscles),

4 isoformes: tétramères M4, M3H1, M2H2, M1H3, H4

⇒ L'acide lactique rejoindra le foie pour produire à nouveau du glucose: néoglycogénèse via le Cycle de Cori)

⇒ Reconstitution du stock de NAD⁺ nécessaire à la glycolyse

Biochimie métabolique

I- Métabolisme- Définitions

II- Les ressources – Rappels-

- Quelques structures
- Ressources exogènes: digestion, transporteurs

III- Comment transformer ces ressources pour produire de l'énergie

- A partir des glucides
 - Glycolyse
 - Conditions aérobies: Cycle de Krebs
 - Conditions anaérobies: production du lactate
 - Voie des pentoses phosphate
 - Voie de l'acide uronique

- A partir des lipides

- Beta-oxidation
- AG impairs, AG insaturés: Dégradation dans les peroxysomes
- Synthèse des corps cétoniques

- A partir des protéines: réactions anaboliques=néoglycogénèse

IV- Reconstruire : constituer des réserves, utiliser ces réserves

V- Régulation des voies métaboliques

Catabolismes particuliers

Le cycle des Pentoses-Phosphate
Voie de l'acide uronique

Le cycle des Pentoses-Phosphate

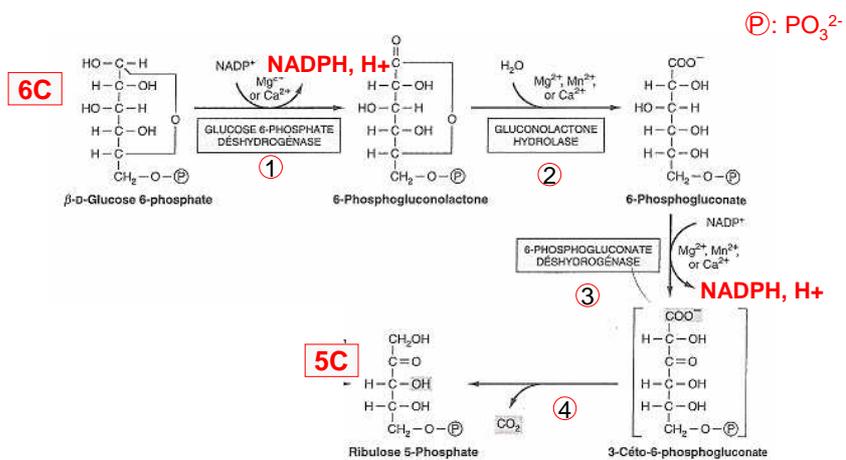
Voie *catabolique* alternative, *cytosolique*, *aérobie*

Rôles :

- Synthèse de **NADPH, H⁺**
- Synthèse de **Ribose 5-Phosphate**

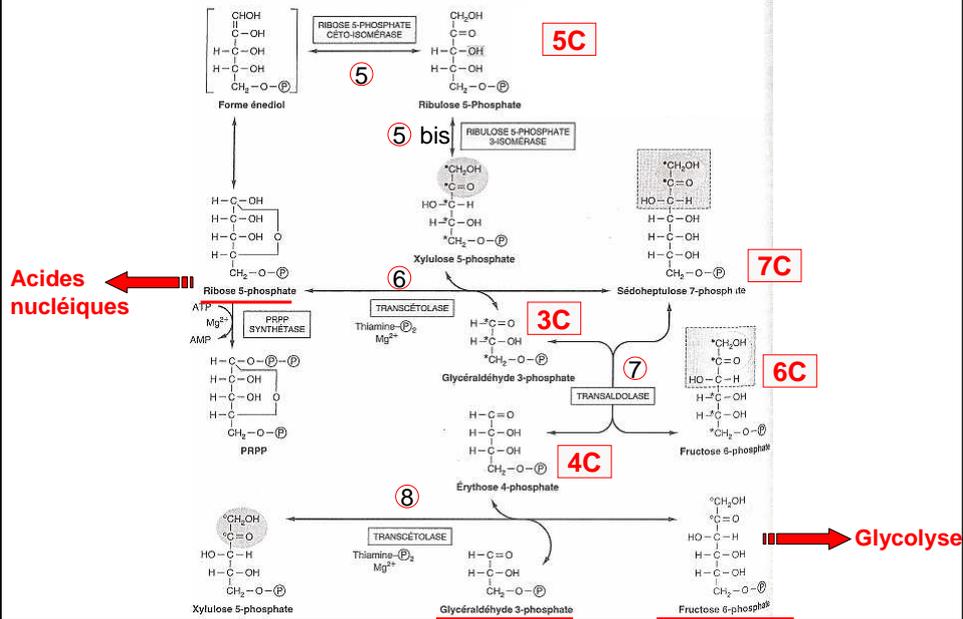
Le cycle des Pentoses-Phosphate

1- Synthèse de NaDPH, H⁺ : irréversible



2- Synthèse de Ribose 5-Phosphate

et son retour à la glycolyse : *réversible*



Le cycle des Pentoses-Phosphate

Bilan énergétique



Rôles:

A l'état physiologique

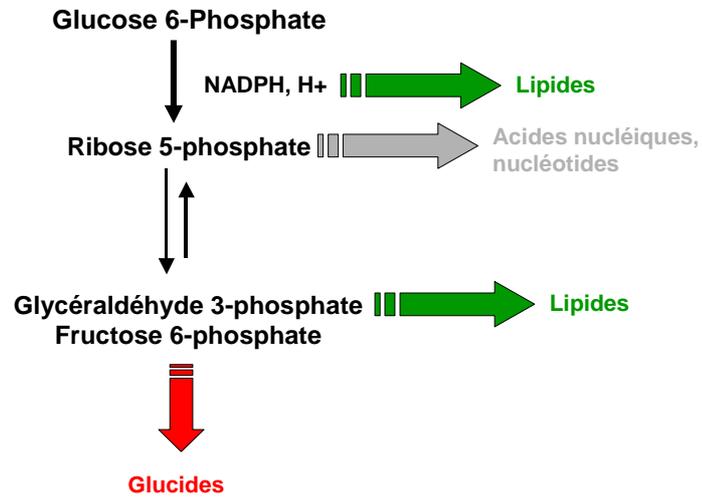
- Synthèse de NADPH, H⁺ pour l'anabolisme des lipides (AG, Cholestérol)
- Synthèse de ribose 5-phosphate
(nucléosides → nucléotides → Acides nucléiques)

Dans les états pathologiques

Diabète de type 2 avec insulino-résistance : utilisation exacerbée de la voie

Le cycle des Pentoses-Phosphate

- un carrefour entre les différents métabolismes



Catabolismes particuliers

Voie de l'acide uronique

Biochimie métabolique

I- Métabolisme- Définitions

II- Les ressources – Rappels-

- Quelques structures
- Ressources exogènes: digestion, transporteurs

III- Comment transformer ces ressources pour produire de l'énergie

- A partir des glucides
 - Glycolyse
 - Conditions aérobies: Cycle de Krebs
 - Conditions anaérobies: production du lactate
 - Voie des pentoses phosphate
 - Voie de l'acide uronique
- A partir des lipides
 - Beta-oxydation
 - AG impairs, AG insaturés, Dégradation dans les peroxysomes
 - Synthèse des corps cétoniques
- A partir des protéines

IV- Reconstruire : constituer des réserves, utiliser ces réserves

V- Régulation des voies métaboliques

Catabolisme des lipides

Catabolisme général

La beta-oxydation
AG impairs
AG insaturés

Catabolisme particulier

La cétogenèse

CATABOLISME DES ACIDES GRAS

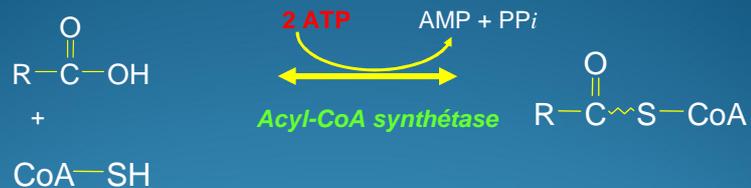
AG saturés, linéaires, à nombre pair de C

Béta Oxydation
(Hélice de Lynen)

4 étapes
Mitochondriales

Perte à chaque tour de 2 atomes de C (acétyl-CoA)
Production d'énergie

➤ Les AG sont d'abord activés sous forme d'Acyl-CoA



Différentes Acyl-CoA synthétase

- ⇒ réticulum endoplasmique
- ⇒ face externe de la mitochondrie

Activation seule étape de la β -oxydation nécessitant de l'énergie : endergonique

Etape clef de la régulation de la bêta-oxydation

Étape limitante = entrée dans la mitochondrie

Malonyl-CoA, précurseur de la synthèse des AG, **inhibe Carnitine Palmitoyl Transferase I.**

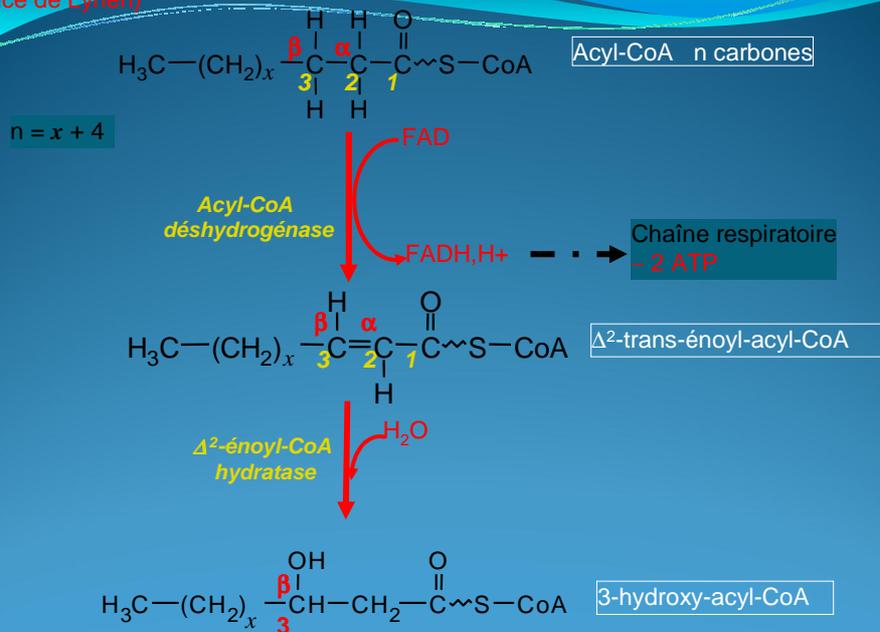
Malonyl-CoA produit ← acetyl-CoA par **Acetyl-CoA Carboxylase.**

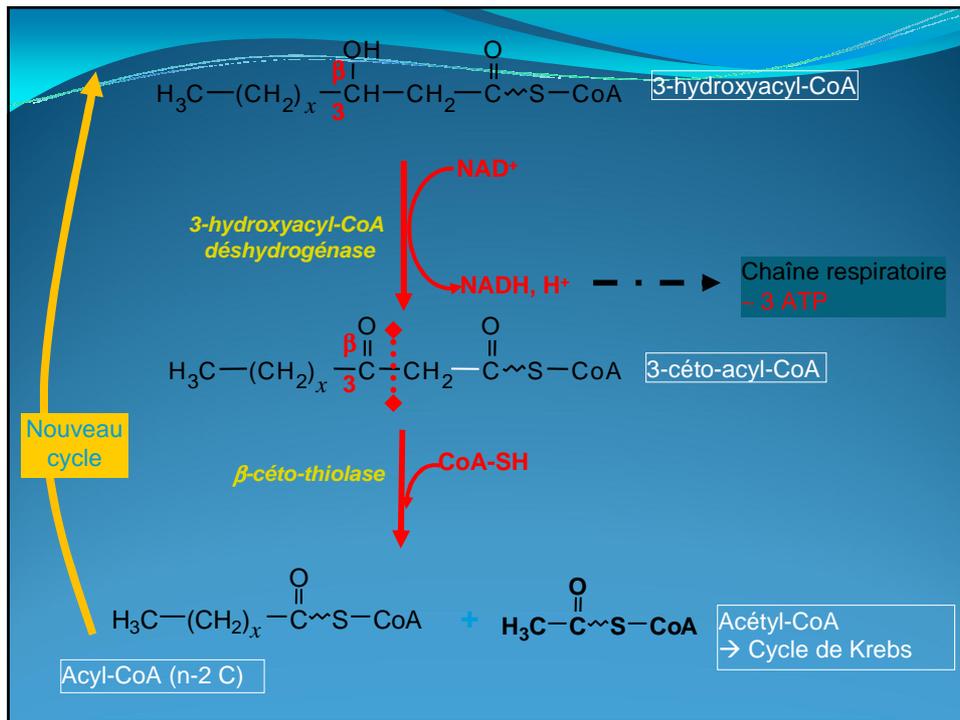
Régulée par phosphorylation-déphosphorylation (kinase AMPc dépendante)

ATP bas : AMPc ↗ ⇒ malonyl CoA ↘

⇒ bêta oxydation... acétylCoA ... cycle de Krebs... ↗ ATP

Bêta Oxydation (Hélice de Lyoen)





Bilan

Un tour de la β -oxydation :



La β -oxydation est cyclique l'AG à (n-2) atomes de carbone perd à nouveau 1 acétyl-CoA ...

Si l'AG a un nombre pair d'atomes de carbone, au dernier tour, le butyryl-CoA (C4) est converti en 2 acétyl-CoA

Bilan global

A partir du palmitate (16:0)

Palmitoyl-CoA + 7 FAD + 7 NAD + 7 CoA + 7 H₂O

→ 8 acétyl-CoA + 7 FADH, H + + 7 NADH, H+

⇒ Entrée de l'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs (en aérobose + AOA en quantité suffisante)

51

Bilan énergétique du métabolisme du palmitate

Réactions	Molécule formée	Consommée
Palmitate → palmitoyl-CoA		2 ATP
palmitoyl-CoA → acyl-CoA (-2C)	NADH, H ⁺	
	FADH, H ⁺	
	x 7	
Cycle de Krebs : réaction catalysée par		
Isocitrate déshydrogénase	NADH, H ⁺	
Complexe de l'α-cétoglutarate	NADH, H ⁺	
Succinyl CoA synthétase	GTP	
Succinate déshydrogénase	FADH, H ⁺	
Malate déshydrogénase	NADH, H ⁺	
Total /1 acétyl CoA: 3 NADH, H ⁺ , 1 GTP , 1 FADH, H ⁺	x 8	
Total : oxydation complète du palmitate (en présence d'O ₂)		
31 NADH, H ⁺ , 8 GTP , 15 FADH, H ⁺ 2 ATP consommés	2789 Kcal 6656 KJoules <small>(30% perte thermique)</small>	23 moles d'O ₂
Total : oxydation complète du glucose (en présence d'O ₂)		
10 NADH, H ⁺ , 2 GTP , 2 FADH, H ⁺	684 Kcal 1961 kJoules	6 moles d'O ₂

CATABOLISME DES ACIDES GRAS

à nombre impair de C

Le dernier tour de la β -oxydation conduit à

→ Acétyl-CoA

→ Propionyl-CoA

Le propionyl-CoA est converti en succinyl CoA,
intermédiaire du cycle de Krebs

CATABOLISME DES ACIDES GRAS

Insaturés

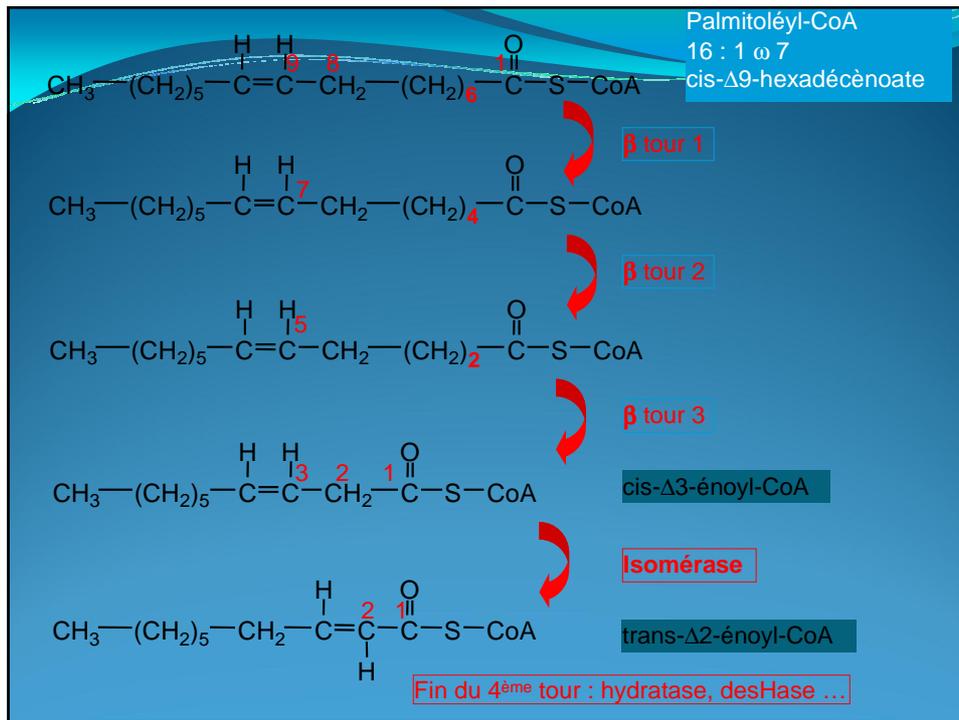
Béta-oxydation + 1 ou 2 systèmes E

AG insaturés naturels : cis

Δ en position pair ou impair

Dans la bêta oxydation, l'intermédiaire est un trans- Δ^2 -énoyl-CoA

Δ impairs : passage de cis Δ^3 → trans Δ^2 : isomérase



CATABOLISME DES ACIDES GRAS

Insaturés

Béta-oxydation + 1 ou 2 systèmes E

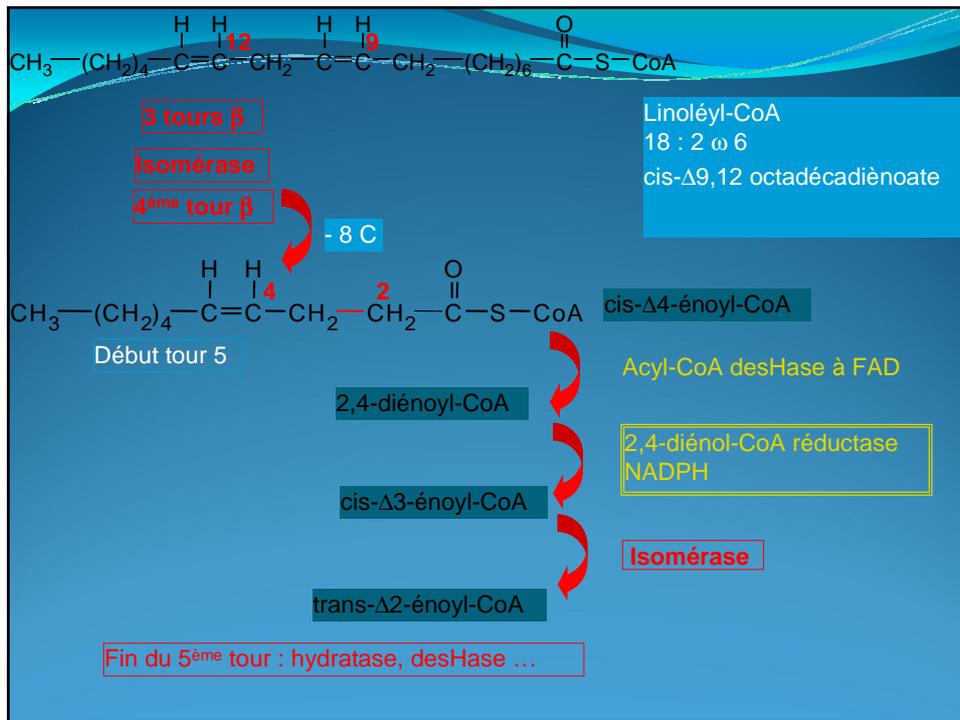
AG insaturés naturels : cis

Δ en position pair ou impair

Dans la bêta oxydation, l'intermédiaire est un trans-Δ²-énoyl-CoA

Δ impairs : passage de cis Δ³→trans Δ² : isomérase

Δ pairs : réductase = déplacement de la Δ de 4 en 3 puis isomérase



Oxydation des AG longues chaînes dans les peroxysomes

Dans les peroxysomes :

1^{ère} étape de l'oxydation : / **Acyl-CoA Oxydase** à FAD (\neq acyl-coA desHase)

FADH, H⁺ réoxydé dans le peroxysome : $\text{FADH, H}^+ + \text{O}_2 \rightarrow \text{FAD} + \text{H}_2\text{O}_2$

Eau oxygénée dégradée / catalase : $2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$

Pas d'ATP formé

Après réduction de leur longueur, les AG sont ensuite transférés dans la mitochondrie pour poursuivre leur catabolisme.

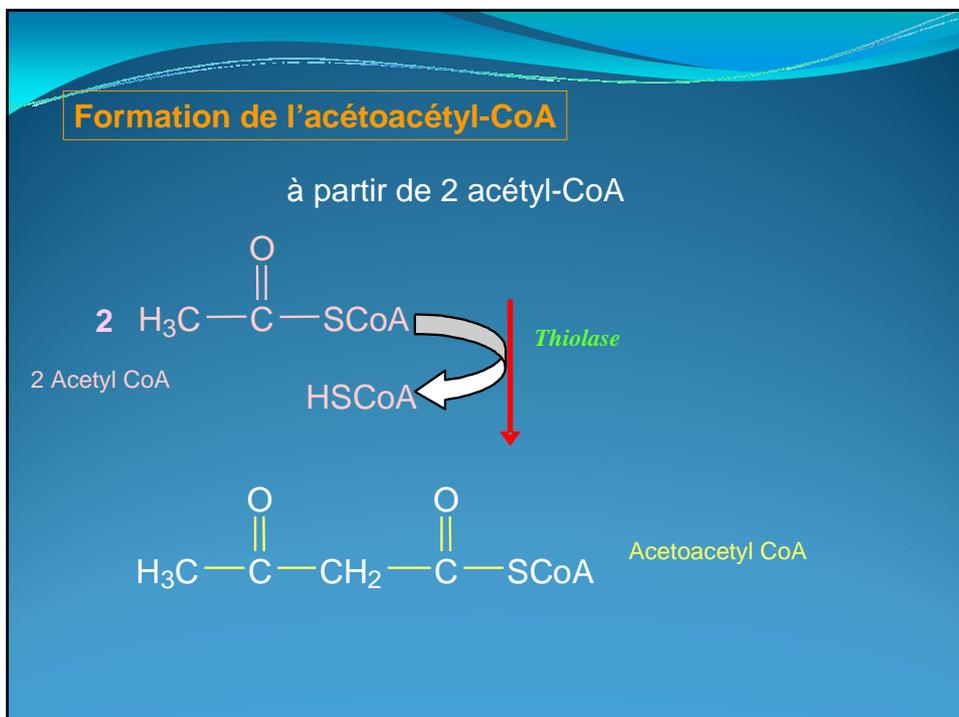
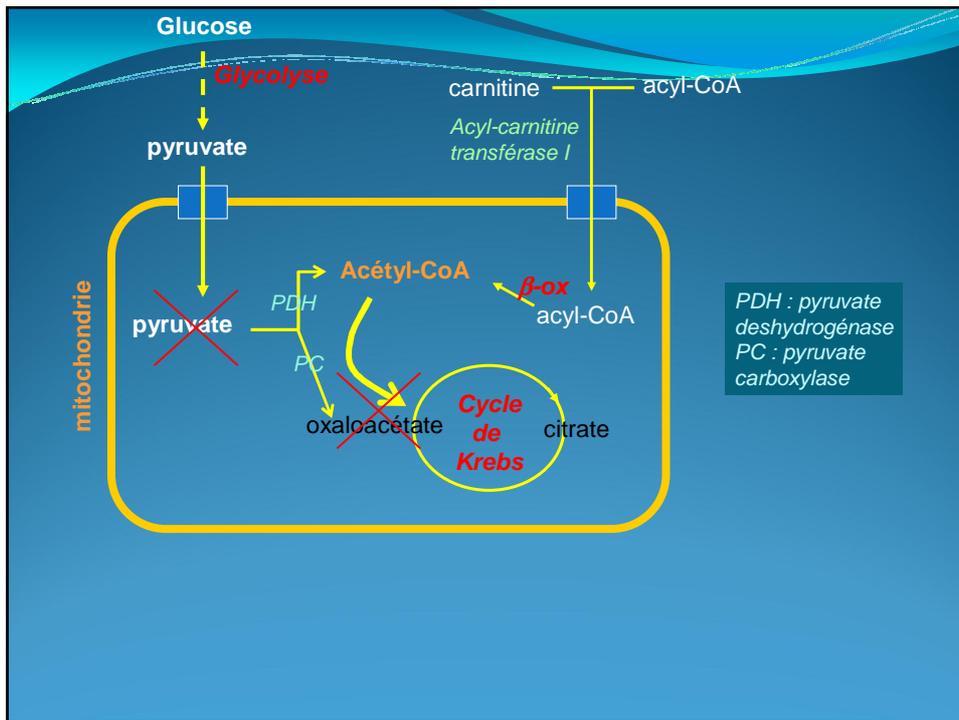
Catabolisme des lipides

Catabolisme général
Le beta-oxydation

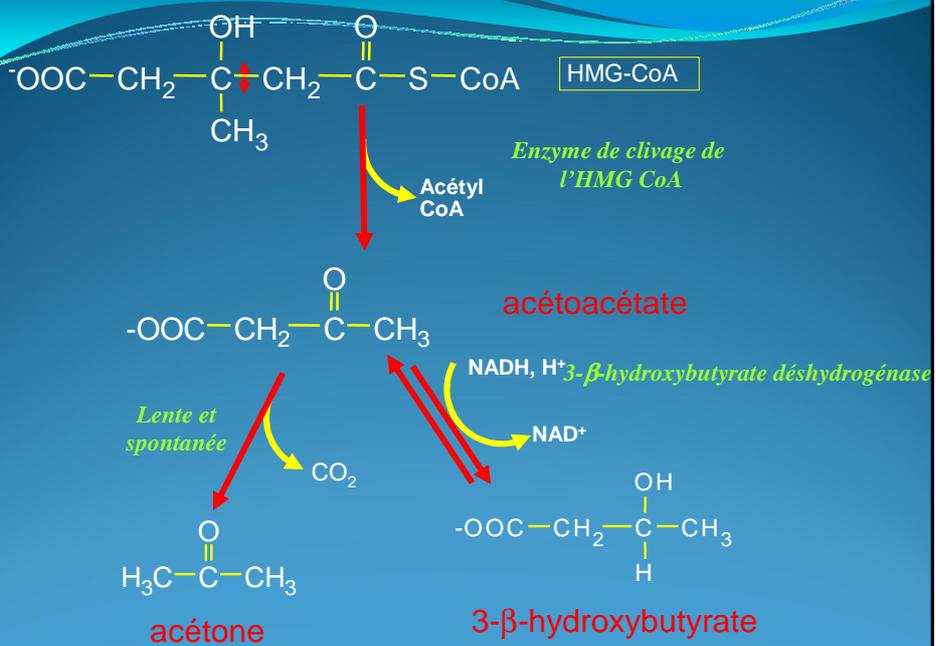
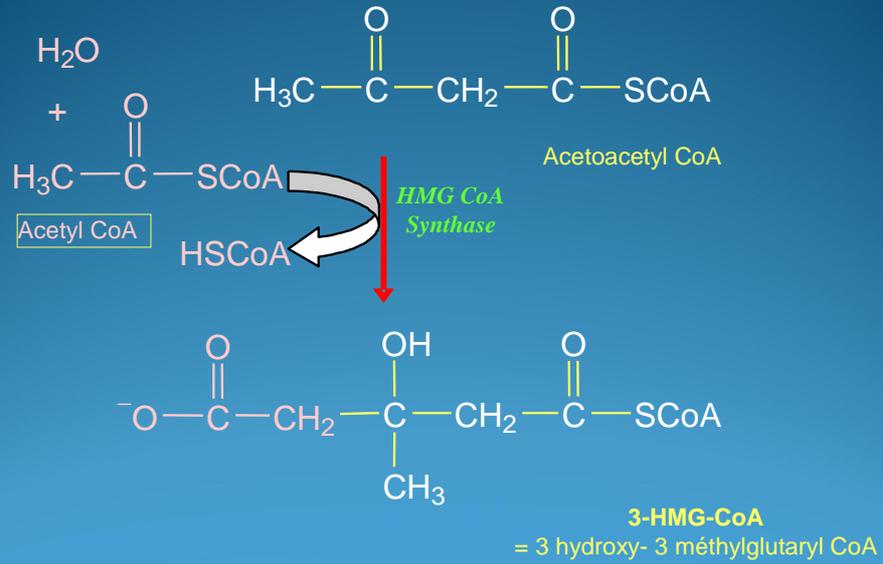
Catabolisme particulier
La céto-genèse

Formation des corps cétoniques

- Les « corps cétoniques » :
 - **Acétoacétate**
 - **β -hydroxybutyrate (D-3-hydroxybutyrate)**
 - **Acétone**
- Synthèse **hépatique, mitochondriale**
- Formation à partir de l'acétyl-CoA
provenant du métabolisme des AG
- Formation augmentée en cas de déficit en oxaloacétate
 - jeûne (néoglucogenèse, lipolyse)
 - défaut d'utilisation du glucose (diabète)(pour que le cycle de Krebs fonctionne, il faut qu'il y ait un métabolisme équilibré des lipides et des glucides)
- Substrats énergétiques importants pour le cerveau en cas de jeûne



Formation du 3-HMG-CoA



Métabolisme énergétique au cours du jeûne

	Quantité formée ou consommée (g/24h)	
	3 ^{ème} jour	40 ^{ème} jour
Energie consommée/cerveau		
- Glucose	100	40
- Corps cétoniques	50	100
Sortie d'énergie du foie		
- Glucose	150	80
- Corps cétoniques	150	150

Biochimie métabolique

I- Métabolisme- Définitions

II- Les ressources - Rappels-

- Quelques structures
- Ressources exogènes: digestion, transporteurs

III- Comment transformer ces ressources pour produire de l'énergie

- A partir des glucides
 - Glycolyse
 - Conditions aérobies: Cycle de Krebs
 - Conditions anaérobies: production du lactate
 - Voie des pentoses phosphate
 - Voie de l'acide uronique
- A partir des lipides
 - Beta-oxydation
 - AG impairs, AG insaturés, Dégradation dans les peroxysomes
 - Synthèse des corps cétoniques
- A partir des protéines

IV- Reconstruire : constituer des réserves, utiliser ces réserves

V- Régulation des voies métaboliques

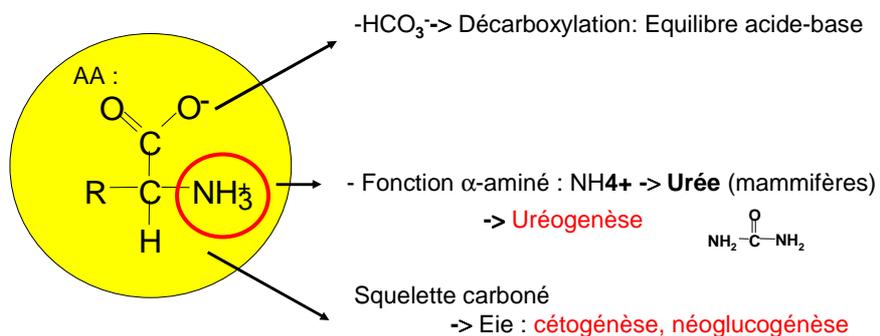
Catabolisme général des protéines:

3 séries d'étapes

Décarboxylation, Uréogénèse

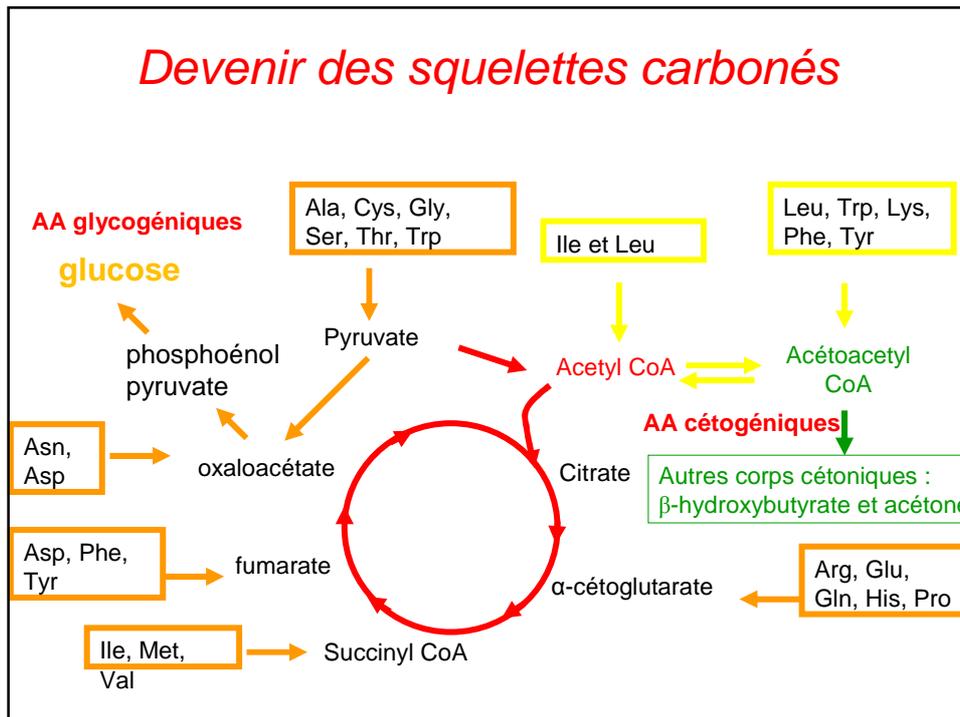
Et catabolisme des squelettes carbonés

Catabolisme des acides aminés (AA)



Animaux aquatiques : ammoniotéliques
Oiseaux, reptiles : uricotéliques (urate)
Mammifères : uréotéliques (urée)

Devenir des squelettes carbonés



Biochimie métabolique

I- Métabolisme- Définitions

II- Les ressources – Rappels-

- Quelques structures
- Ressources exogènes: digestion, transporteurs

III- Comment transformer ces ressources pour produire de l'énergie

- A partir des glucides
 - Glycolyse
 - Conditions aérobies: Cycle de Krebs
 - Conditions anaérobies: production du lactate
 - Voie des pentoses phosphate
 - Voie de l'acide uronique
- A partir des lipides
 - Beta-oxydation
 - AG impairs, AG insaturés, Dégradation dans les peroxysomes
 - Synthèse des corps cétoniques

- A partir des protéines

IV- Reconstruire : constituer des réserves, utiliser ces réserves

V- Régulation des voies métaboliques