

BIOCHIMIE



Chapitre 5 : Biochimie métabolique

Contenu de chapitre :

Métabolisme des glucides	2
Métabolisme des lipides	12
Métabolisme des protéines	17

I. Métabolisme des glucides

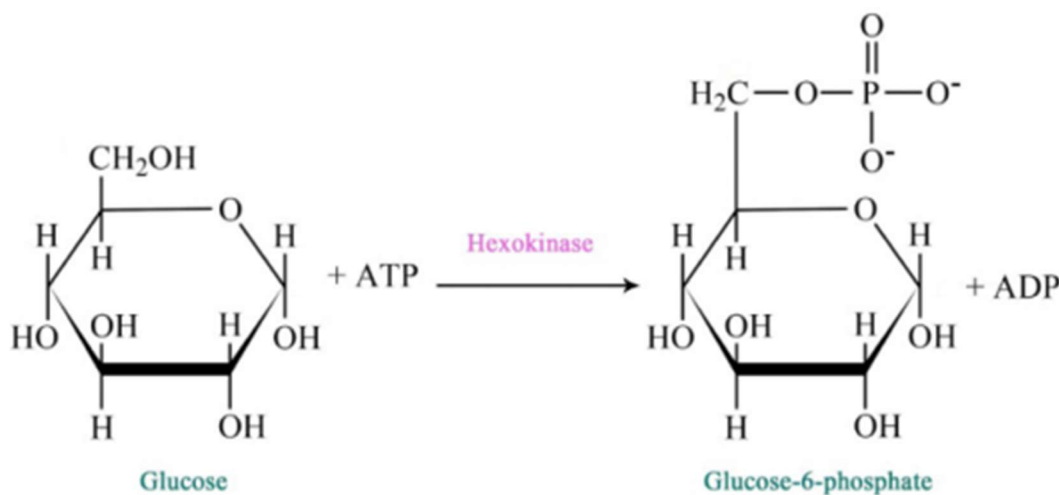
Le métabolisme des glucides est un processus biochimique fondamental qui assure un approvisionnement continu en énergie aux cellules vivantes. C'est la voie métabolique centrale associée à la formation et à la dégradation des glucides avec la production d'énergie. Le glucide le plus important est le glucose, qui est décomposé via la glycolyse, entre dans le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative pour générer de l'ATP.

1. Glycolyse

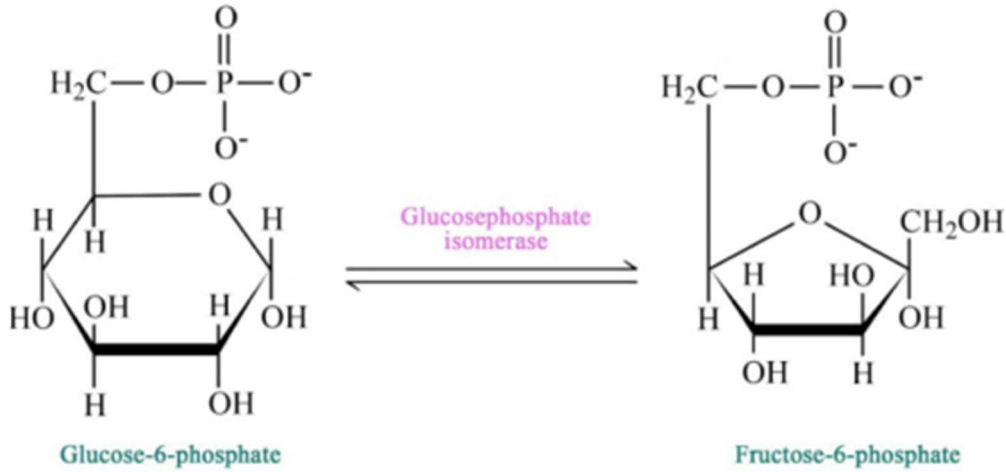
La glycolyse, qui signifie littéralement « dégradation du sucre », est un processus catabolique dans lequel les sucres à six carbones (hexoses) sont oxydés et décomposés en molécules de pyruvate. Le glucose est l'hexose le plus abondant dans la nature et généralement utilisé dans la glycolyse, mais le fructose (sous forme de fructose-6-phosphate) est métabolisé dans la cellule et le galactose peut facilement être converti en glucose pour le catabolisme dans cette voie. Les produits métaboliques finaux de la voie sont deux molécules d'ATP, deux molécules de NADH et deux molécules de pyruvate, qui, à leur tour, peuvent être oxydées dans les conditions aérobies ou anaérobies.

1.1. Etapes de glycolyse

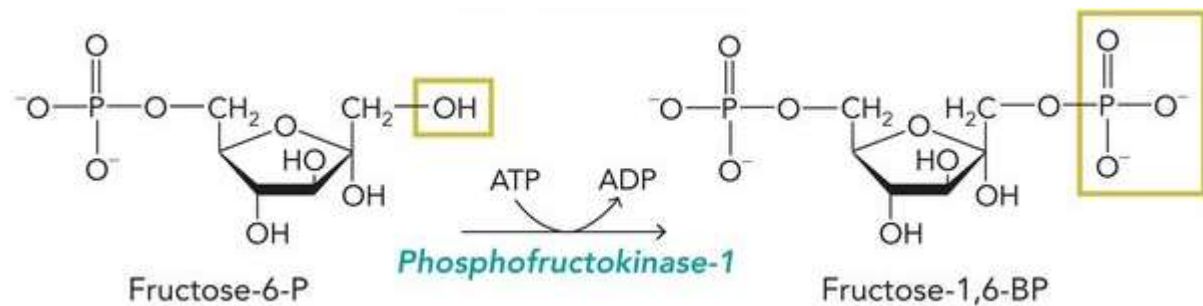
Le glucose est phosphorylé en glucose -6-phosphate. L'enzyme est l'hexokinase, qui divise l'ATP en ADP et le Pi est ajouté au glucose. L'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP est utilisée pour la réaction directe. L'hexokinase est l'enzyme glycolytique clé et la réaction est irréversible.



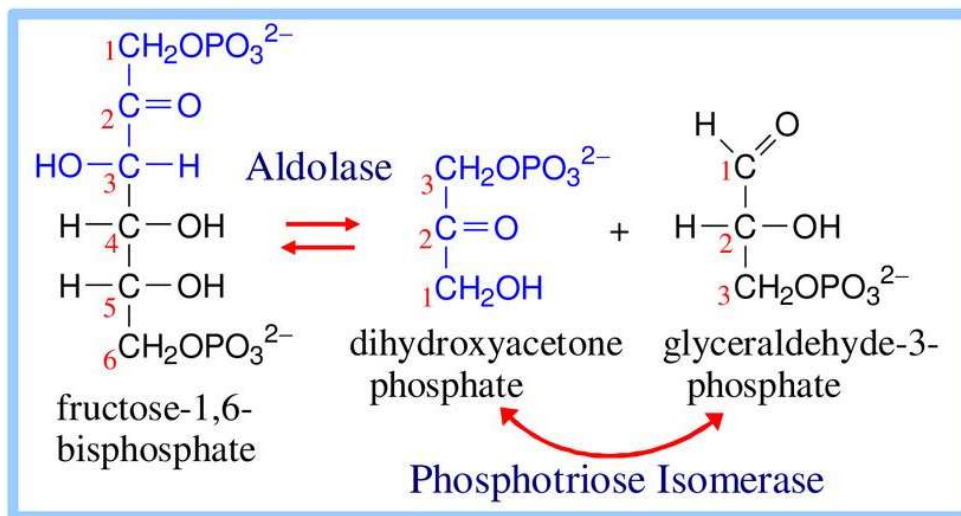
Le glucose-6-phosphate est isomérisé en fructose-6-phosphate par glucose phosphate isomérase.



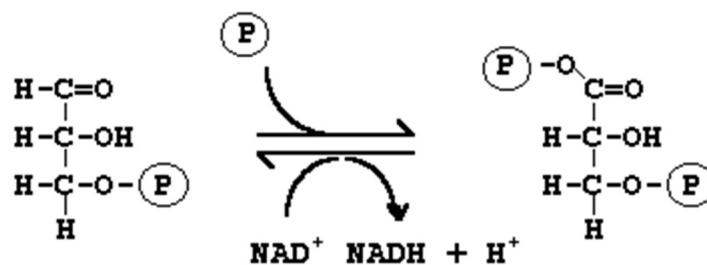
Le fructose-6-phosphate est ensuite phosphorylé en fructose-1,6-bisphosphate. L'enzyme est la phosphofructokinase, c'est une enzyme clé importante et la réaction est irréversible.



Le fructose-1, 6-bisphosphate est divisé en deux molécules ; le glycéraldéhyde-3-phosphate et une autre molécule de dihydroxyacétone phosphate. L'enzyme est l'aldolase. Le phosphate de dihydroxyacétone est isomérisé en glycéraldéhyde-3-phosphate par l'enzyme phosphotriose isomérase.



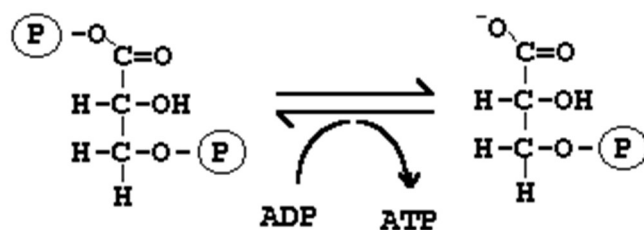
Le glycéraldéhyde-3-phosphate est déshydrogéné et simultanément phosphorylé en 1,3-bisphosphoglycérate à l'aide du NAD^+ . L'enzyme est la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase.



Glyceraldehyde 3-phosphate

1,3-Bisphosphoglycerate

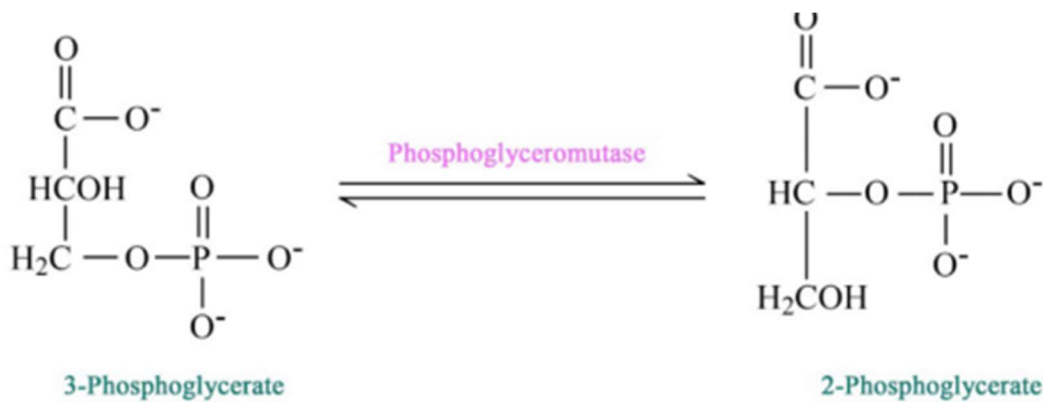
Le 1,3-bis-phosphoglycérate est converti en 3-phosphoglycérate par l'enzyme 1,3-bisphosphoglycérate kinase. Ici, une molécule d'ATP est formée et cette réaction est un exemple de phosphorylation au niveau du substrat.



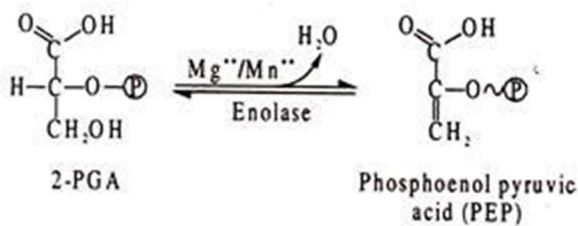
1,3-Bisphosphoglycerate

3-Phosphglycerate

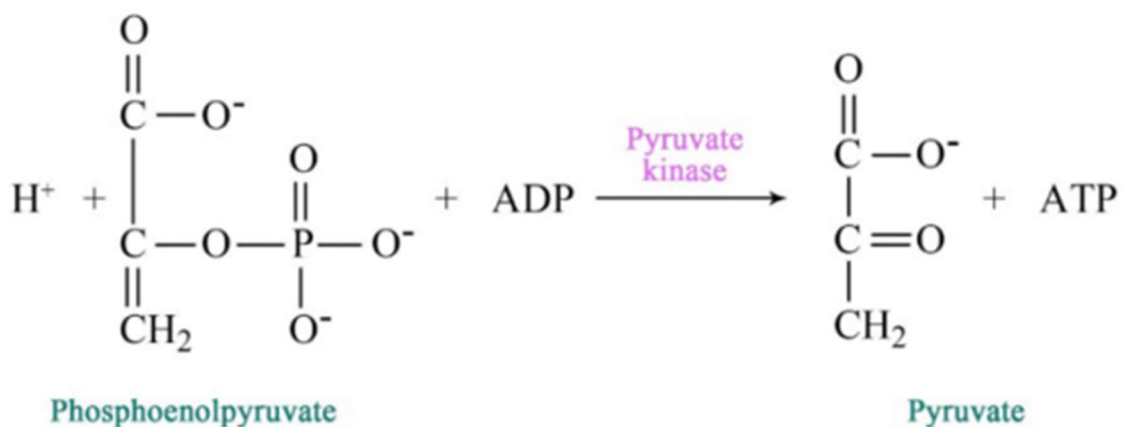
Le 3-phosphoglycérate est isomérisé en 2-phosphoglycérate en déplaçant le groupe phosphate du 3ème au 2ème atome de carbone. L'enzyme est le phosphoglucomutase.



Le 2-phosphoglycérate est converti en pyruvate de phosphoénol par l'enzyme émolase. Une molécule d'eau est éliminée. Une liaison phosphate à haute énergie est produite. Cette enzyme nécessite du Mg⁺⁺ et est inhibée par le fluor.



Le pyruvate de phosphoénol est déphosphorylé en pyruvate, par le pyruvatekinase. Une molécule d'ATP est générée. Cette étape est irréversible.

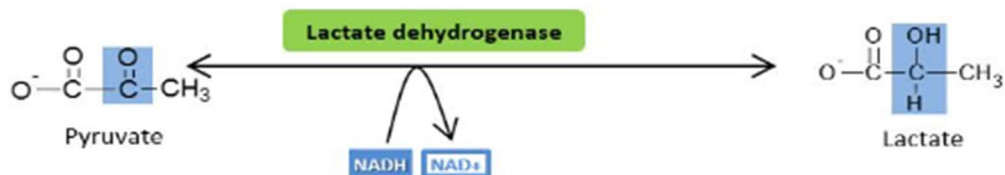


1.2. Métabolisme de pyruvate

L'acide pyruvique fournit de l'énergie aux cellules vivantes via le cycle de l'acide citrique (également connu sous le nom de cycle de Krebs) lorsque l'oxygène est présent (respiration aérobie) ; lorsque l'oxygène est absent, il fermente pour produire de l'acide lactique.

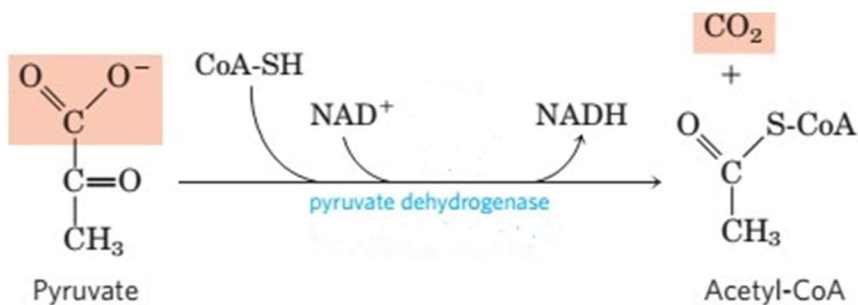
1.2.1. Métabolisme de pyruvate dans les conditions anaérobies

Si l'oxygène n'est pas disponible en quantité suffisante pour la cellule, le pyruvate subit une réaction de réduction qui aboutit à la production de lactate. C'est ce qu'on appelle le métabolisme anaérobie.

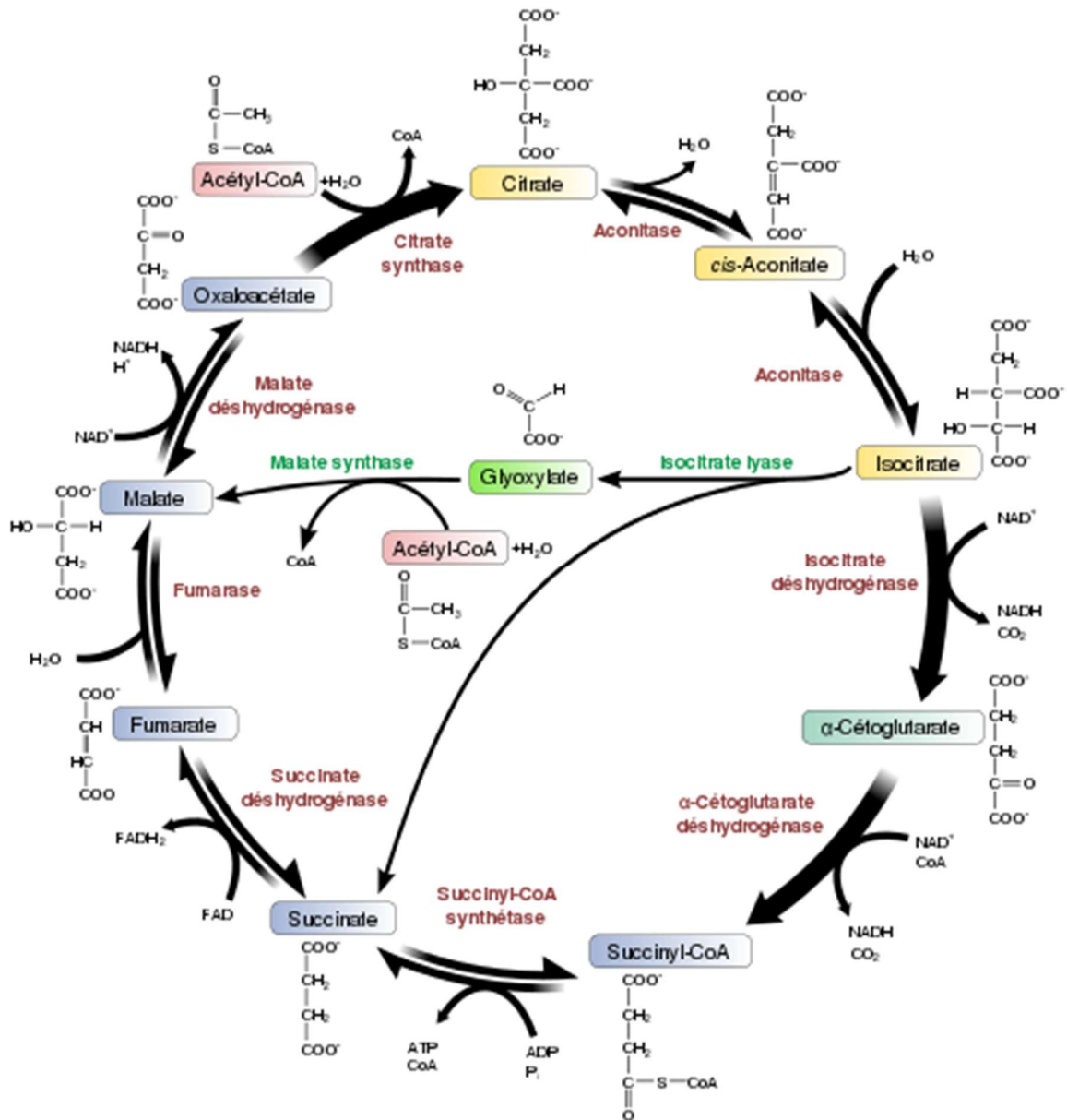


1.2.2. Métabolisme de pyruvate dans les conditions aérobie

Lorsqu'il y a suffisamment d'oxygène disponible pour la cellule, le pyruvate traverse la membrane mitochondriale et est rapidement converti en acétyl CoA.



L'acétyl CoA entre dans le cycle de l'acide citrique où le CoA est éliminé et l'acétate est ajouté à une molécule à 4 carbones pour former une molécule à 6 carbones appelée « acide citrique ». Au fur et à mesure que les étapes biochimiques du cycle de l'acide citrique se poursuivent, 2 carbones supplémentaires sont perdus sous forme de CO_2 et donc, finalement, tous les carbones du pyruvate sont perdus sous forme de CO_2 . Une fois que 2 pyruvates ont terminé le cycle de l'acide citrique, tous les carbones de la molécule de glucose d'origine ont été libérés sous forme de CO_2 .



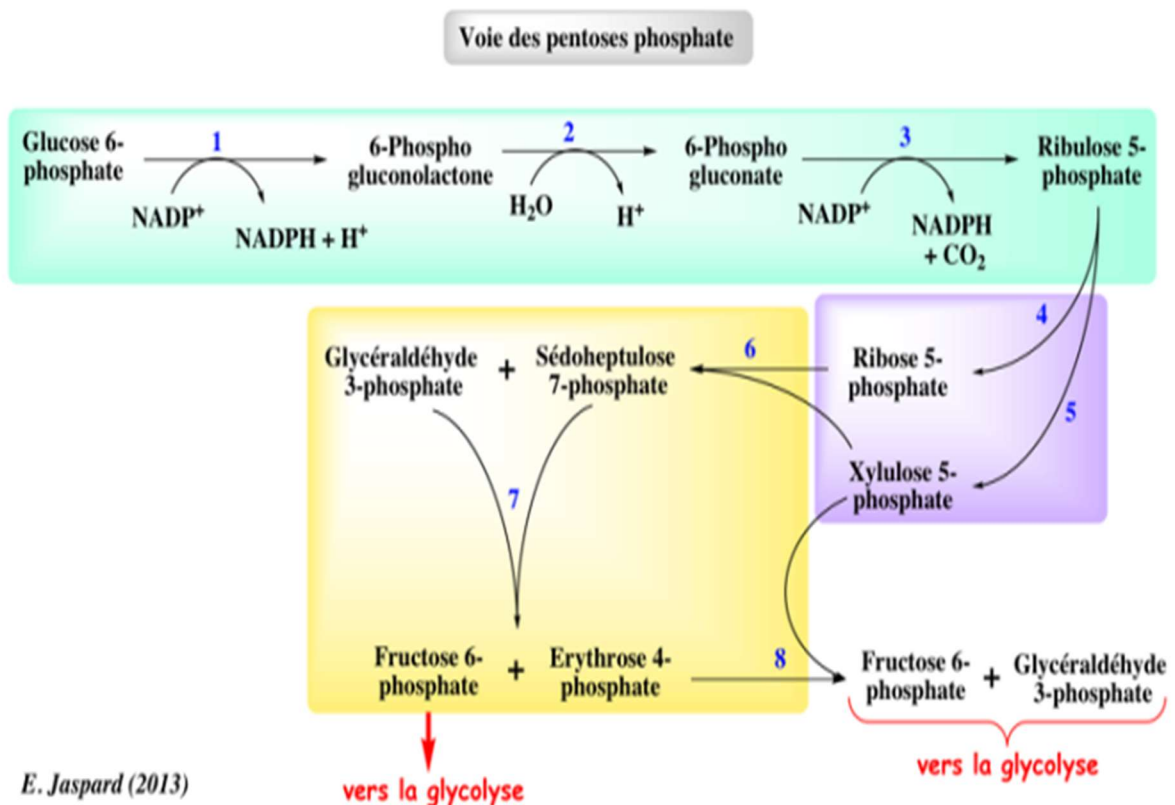
2. Voie de pentoses phosphates

La voie du pentose phosphate (PPP – également connue sous le nom de shunt hexose monophosphate) est une voie cytosolique qui s’interface avec la glycolyse. Dans cette voie, aucun ATP n'est directement produit à partir de l'oxydation du glucose 6-phosphate ; au lieu de cela, la partie oxydante du PPP est couplée à la production de NADPH. En plus de générer du NADPH, essentiel aux réactions de détoxification et à la synthèse des acides gras, il produit également des sucres à cinq carbones nécessaires à la synthèse des nucléotides.

Le PPP est un réseau de réactions de sept enzymes qui interconvertissent les sucres phosphates. Ça peut être considéré comme une combinaison de deux ensembles de réactions,

une partie oxydante et une partie non oxydante. La partie oxydante de la voie est constituée de réactions catalysées par les enzymes glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH), 6-phosphogluconolactonase (6PGL) et 6-phosphogluconate déshydrogénase (6PGDH). Ces enzymes oxydent le glucose-6-phosphate en 6-phosphoglucono-d-lactone, hydrolysent la lactone en 6-phosphogluconate et oxydent le 6-phosphogluconate en ribulose-6-phosphate, respectivement. La réaction globale catalysée par la partie oxydante est l'oxydation du glucose-6-phosphate en ribulose-5-phosphate et CO₂. Les équivalents de réduction générés lors de cette oxydation sont utilisés par les deux déshydrogénases pour réduire le NADP⁺.

La partie non oxydante du PPP comprend les réactions catalysées par les enzymes ribulose-5-phosphate isomérase (R5PI), ribulose-5-phosphate-3-épimérase (R5PE), transaldolase. (TA) et transcétolase (TK). R5PI et R5PE convertissent respectivement le ribulose-5-phosphate en ribose-5-phosphate et xylulose-5-phosphate. Les réactions catalysées par TA et TK interconvertissent un ensemble d'aldoses phosphorylés (ribose-5-phosphate, érythrose-4-phosphate, glycéraldéhyde-3-phosphate) et de cétooses (xylulose-5-phosphate, fructose-6-phosphate, sédoheptulose-7-phosphate). Ce réseau de sucres phosphorylés est relié à la glycolyse par leurs intermédiaires communs glycéraldéhyde-3-phosphate et fructose-6-phosphate.



- **1 : Glucose 6-phosphate déshydrogénase (E.C. 1.1.1.49)**
- **2 : 6-Phosphogluconolactonase (E.C. 3.1.1.31)**
- **3 : 6-phosphogluconate déshydrogénase (E.C. 1.1.1.44)**
- **4 : Ribose-5-phosphate isomérase (E.C. 5.3.1.6)**
- **5 : Ribulose-5-phosphate 3-épipérase (E.C. 5.1.3.1)**
- **6 : Transcétolase (E.C. 2.2.1.1)**
- **7 : Transaldolase (E.C. 2.2.1.2)**
- **8 : Transcétolase (E.C. 2.2.1.1)**

3. Néoglucogénèse

La néoglucogénèse ressemble beaucoup à la glycolyse, sauf que le processus se déroule en sens inverse. Les réactions biologiques peuvent se produire dans le sens direct ou inverse. Si la réaction se produit dans le sens inverse, l'énergie normalement libérée dans cette réaction est alors nécessaire. Si la gluconéogénèse se produisait simplement à l'envers, la réaction nécessiterait trop d'énergie pour être rentable pour cet organisme particulier. Afin de surmonter ce problème, la nature a développé trois autres enzymes pour remplacer les

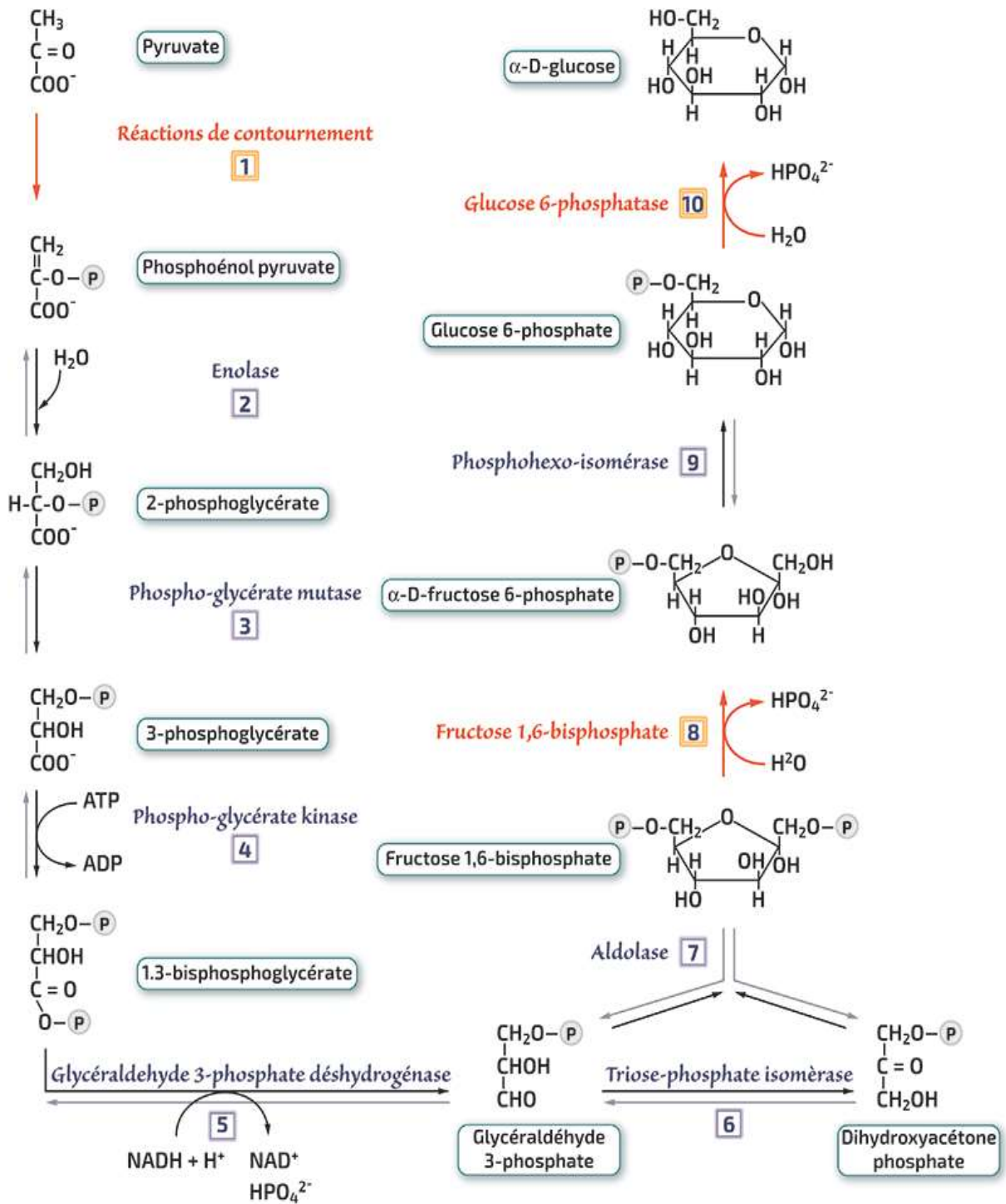
enzymes de glycolyse, l'hexokinase, la phosphofructokinase et la pyruvate kinase, lors du processus de gluconéogenèse :

La première étape de la gluconéogenèse est la conversion du pyruvate en acide phosphoénolpyruvique (PEP). Afin de convertir le pyruvate en PEP, plusieurs étapes et plusieurs enzymes sont nécessaires. La pyruvate carboxylase, la PEP carboxykinase et la malate déshydrogénase sont les trois enzymes responsables de cette conversion. La pyruvate carboxylase se trouve sur les mitochondries et convertit le pyruvate en oxaloacétate. L'oxaloacétate ne pouvant pas traverser les membranes des mitochondries, il doit d'abord être converti en malate par la malate déshydrogénase. Le malate peut ensuite traverser la membrane des mitochondries dans le cytoplasme où il est ensuite reconverti en oxaloacétate avec une autre malate déshydrogénase. Enfin, l'oxaloacétate est converti en PEP via la PEP carboxykinase. Les étapes suivantes sont exactement les mêmes que la glycolyse, sauf que le processus est inversé.

La deuxième étape qui diffère de la glycolyse est la conversion du fructose-1,6-bP en fructose-6-P grâce à l'utilisation de l'enzyme fructose-1,6-phosphatase. La conversion du fructose-6-P en glucose-6-P utilise la même enzyme que la glycolyse, la phosphoglucoisomérase.

La dernière étape qui diffère de la glycolyse est la conversion du glucose-6-P en glucose grâce à l'enzyme glucose-6-phosphatase. Cette enzyme est localisée dans le réticulum endoplasmique.

NEOGLUCOGENESE



II. Métabolisme des lipides

1. Le catabolisme des lipides

1.1.Lipolyse

Pour obtenir de l'énergie à partir des graisses, les triglycérides ils doivent d'abord être décomposés par hydrolyse en leurs deux composants principaux, les acides gras et le glycérol. La lipolyse se déroule dans le cytoplasme. Les acides gras résultants sont oxydés par beta oxydation en acétyl CoA, qui est entré dans le cycle de Krebs. Le glycérol libéré par les triglycérides après la lipolyse entre dans la voie de la glycolyse sous forme de di-hydroxy acétone phosphate. Étant donné qu'une molécule de triglycéride produit trois molécules d'acide gras contenant chacune jusqu'à 16 carbones ou plus, les molécules de graisse produisent plus d'énergie que les glucides et constituent une source d'énergie principale pour le corps humain. Les triglycérides produisent plus de deux fois plus d'énergie par unité de masse que les glucides et les protéines. Par conséquent, lorsque les niveaux de glucose sont faibles, les triglycérides peuvent être convertis en molécules d'acétyl-CoA et utilisées pour générer de l'ATP par respiration aérobie.

La dégradation des acides gras, appelée oxydation des acides gras ou bêta (β)-oxydation, commence dans le cytoplasme, où les acides gras sont convertis en molécules grasses d'acyl CoA. Cet acyl-CoA gras se combine à la carnitine pour former des molécules d'acyl carnitine grasse, qui aident à transporter les acides gras à travers la membrane mitochondriale. Une fois à l'intérieur de la matrice mitochondriale, la molécule d'acyl carnitine grasse est reconvertie en acyl CoA gras puis en acétyl CoA. L'acétyl-CoA nouvellement formé entre dans le cycle de Krebs et est utilisé pour générer de l'ATP de la même manière que l'acétyl-CoA dérivé du pyruvate.

1.1.1. Bêta oxydation des acides gras

Le processus métabolique par lequel les acides gras et leurs dérivés lipidiques sont dégradés est appelé β -oxydation. Ce processus présente des similitudes significatives avec le mécanisme par lequel les acides gras sont synthétisés, sauf l'inverse. En bref, l'oxydation des lipides se déroule comme suit : les fragments à deux carbones sont éliminés séquentiellement de l'extrémité carboxyle de l'acide gras après déshydrogénation, hydratation et oxydation pour former un acide cétonique, qui est ensuite clivé par thiololyse. La molécule d'acétyl-CoA libérée par ce processus est finalement convertie en ATP via le cycle du TCA.

La β -oxydation peut être décomposée en une série d'étapes distinctes :

Activation : Avant que les acides gras puissent être métabolisés, ils doivent être « activés ». « Cette étape d'activation implique l'ajout d'une molécule de coenzyme A (CoA) à l'extrémité d'un acide gras à longue chaîne, après quoi l'acide gras activé (acyl gras -CoA) entre dans la voie de la β -oxydation.

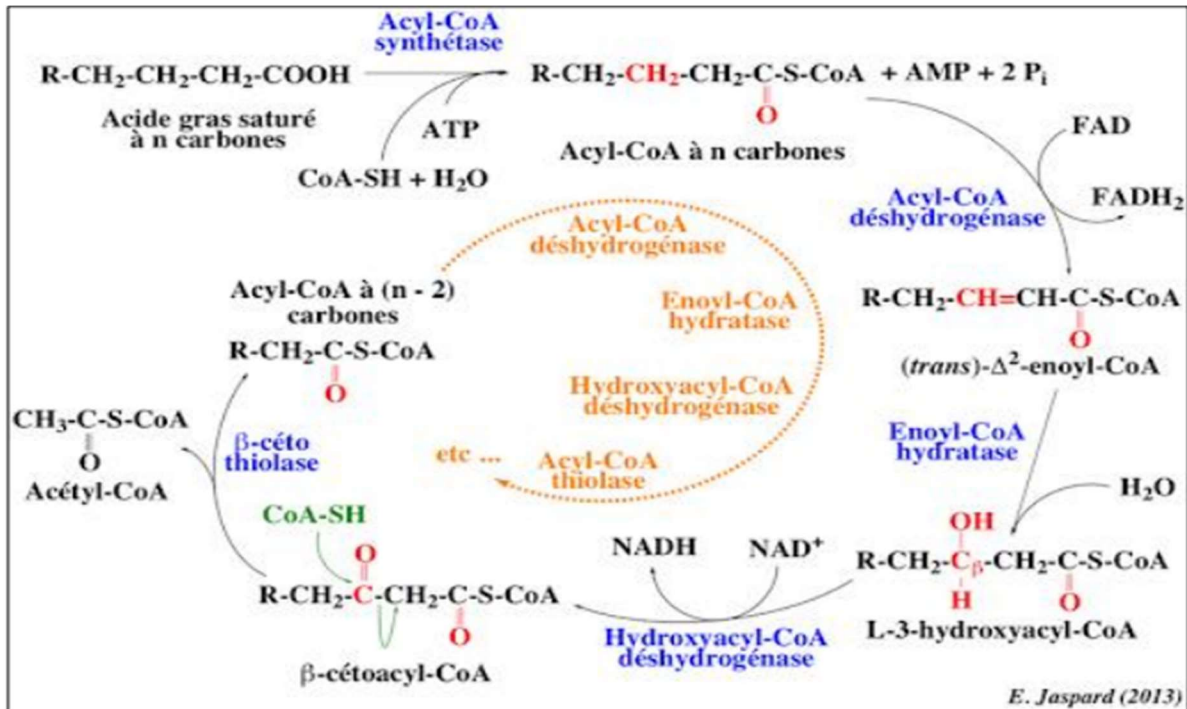
Oxydation : L'étape initiale de la β -oxydation est catalysée par l'acyl-CoA déshydrogénase, qui oxyde la molécule grasse d'acyl-CoA pour produire de l'énoyl-CoA. À la suite de ce processus, une double liaison trans est introduite dans la chaîne acyle.

Hydratation : Dans la deuxième étape, l'énoyl-CoA hydratase hydrate la double liaison introduite à l'étape précédente, donnant un alcool (-C-OH).

Oxydation : L'hydroxyacyl-CoA déshydrogénase oxyde l'alcool formé à l'étape précédente en un carbonyle (-C=O).

Clivage : Une thiolase clive ensuite l'acétyl-CoA de la molécule oxydée, ce qui donne également un acyl-CoA qui est deux carbones plus courts que la molécule d'origine qui est entrée dans la voie de la β -oxydation.

Ce cycle se répète jusqu'à ce que l'acide gras soit complètement réduit en acétyl-CoA, qui est alimenté par le cycle TCA pour finalement produire de l'énergie cellulaire sous forme d'ATP.

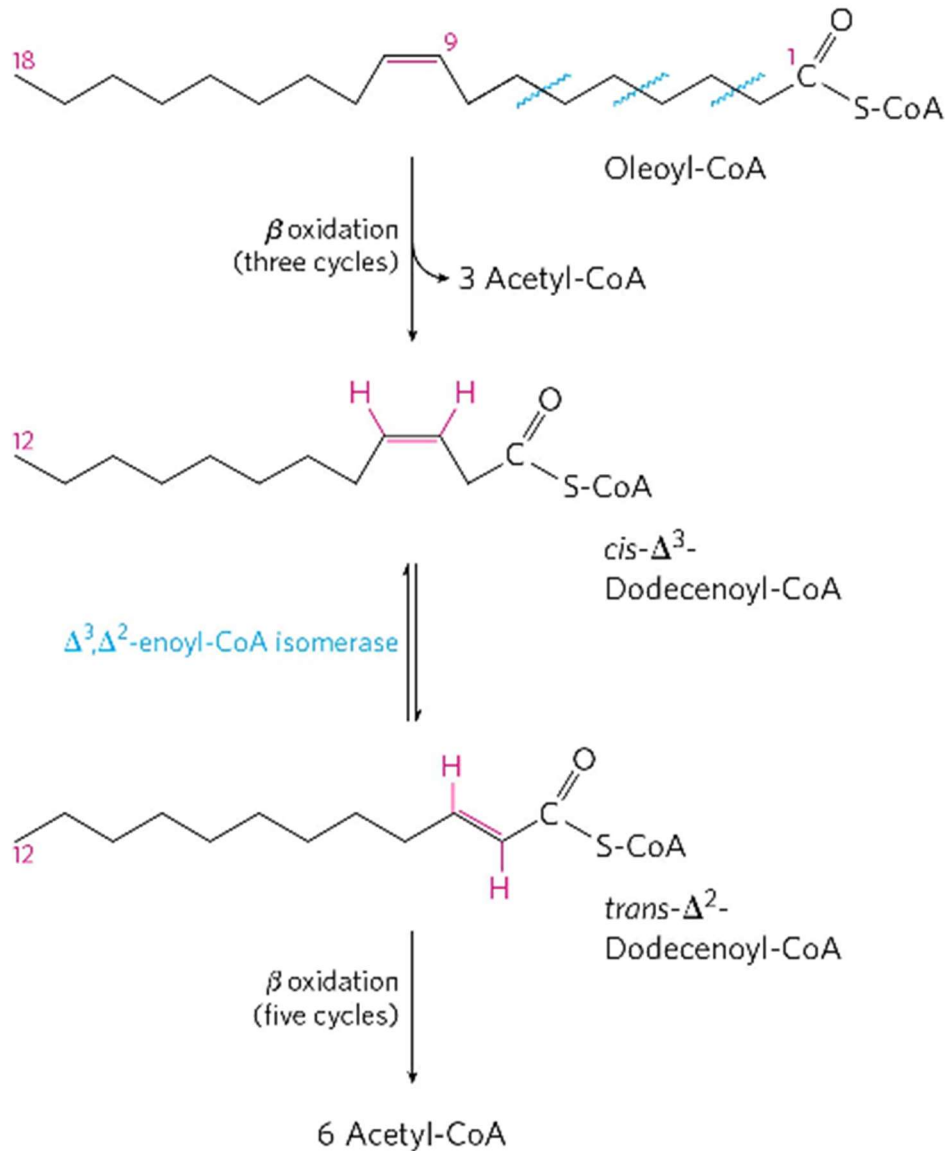


E. Jaspard (2013)

Cas particulier :

- La β Oxydation des AG saturés à nombre impair se fait par le même processus pour les AG à nombre pair, lors du dernier tour d'hélice, il reste un AG à nombre de 3C (propionyl CoA). Il incorpore un carbone pour la faire passer de propionyl CoA à succinyl CoA (4C).
- La β Oxydation des AG insaturés, dégradés par la même façon que les AG saturés. Cependant les enzymes isomérase et épimérase sont nécessaires pour l'oxydation complète de ces acides. L'acide oléique (C18), présente une double liaison Cis en C9 et C10. Après 3 tours de (-6C), on arrive sur une molécule aura une double liaison et sous forme cis, cela empêche la formation de double liaison entre C2 et C3. L'isomérase conduit la transformation la double liaison cis en trans et la déplace entre C2 et C3. Cela permet à la bêta oxydation de se poursuivre. Pour les AG insaturés en C6 et C9, après des cycles de β oxydation, la position de la double liaison est entre les carbones mais sa réduction donne un composé D, or pour la bêta

oxydation, il faut un composé L. Ce problème peut être résolu par l'épimérase.



2. Biosynthèse des lipides

2.1. Biosynthèse des acides gras

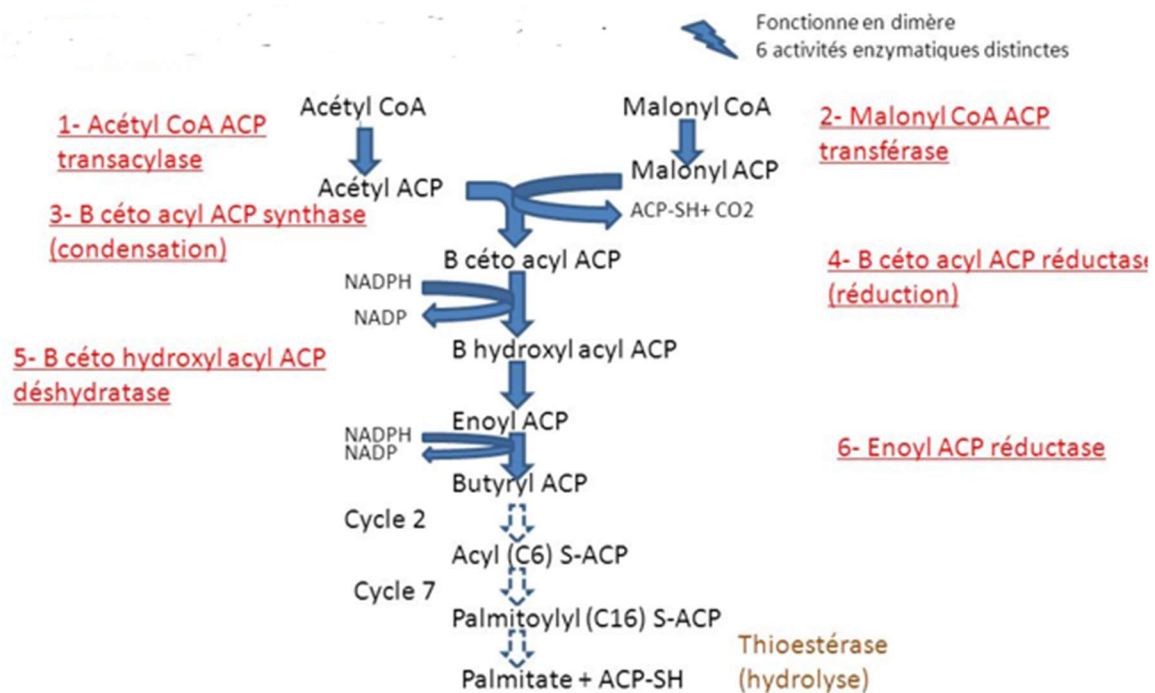
Ce système est présent dans de nombreux tissus, notamment le foie, reins, cerveau, poumons, glandes mammaires. Ses besoins en cofacteurs comprennent le NADPH, l'ATP, Mn^{2+} , biotine et HCO_3^- (comme source de CO_2). L'acétyl CoA est le substrat immédiat et le palmitate libre est le produit final. La production de malonyl-CoA est l'étape initiale et de contrôle en synthèse des acides gras

Le bicarbonate comme source de CO_2 est nécessaire dans la phase initiale réaction de carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA en présence d'ATP et d'acétyl-CoA

carboxylase. L'acétyl-CoA carboxylase a une exigence pour la vitamine biotine. L'enzyme est un protéine multienzymatique contenant un nombre variable de sous-unités identiques, chacune contenant de la biotine, de la biotine carboxylase, de la protéine porteuse de biotine carboxyle et de la transcarboxylase, ainsi qu'un site allostérique régulateur. La réaction se déroule en deux étapes : (1) carboxylation de la biotine impliquant l'ATP et (2) le transfert du carboxyle vers acétyl-CoA pour former du malonyl-CoA.

Chez les bactéries et les plantes, les enzymes individuelles du système synthase des acides gras sont séparées et les radicaux acyle se trouvent en combinaison avec une protéine appelée protéine porteuse acyle (ACP). Cependant, chez la levure, les mammifères et les oiseaux, le système synthase est un complexe polypeptidique multienzymatique qui incorpore l'ACP, qui assume le rôle de CoA.

Chez les mammifères, le complexe d'acide gras synthase est un dimère comprenant deux monomères identiques, chacun contenant les sept activités enzymatiques de l'acide gras synthase sur une chaîne polypeptidique. Initialement, une molécule d'amorçage d'acétyl-CoA se combine avec un groupe cystéine SH catalysé par l'acétyl transacylase. Le malonyl-CoA se combine avec le SH adjacent sur la 4'-phosphopantéthéine de l'ACP de l'autre monomère, catalysé par la malonyl transacylase, pour former l'enzyme acétyl (acyl)-malonyl. Le groupe acétyl attaque le groupe méthylène du résidu malonyl, catalysé par la 3-cétoacyl synthase, et libère du CO₂, formant l'enzyme 3-cétoacyl (acétoacétylenzyme), libérant le groupe cystéine SH. La décarboxylation permet à la réaction d'aller jusqu'à son terme, tirant toute la séquence de réactions vers l'avant. Le groupe 3-cétoacyl est réduit, déshydraté et réduit à nouveau pour former l'acyl-S enzyme saturé correspondant. Une nouvelle molécule de malonyl-CoA se combine avec le SH de la 4'-phosphopantéthéine, déplaçant le résidu acyle saturé sur le groupe cystéine libre SH. La séquence de réactions est répétée encore six fois jusqu'à ce qu'un radical acyle saturé à 16 carbones (palmityle) ait été assemblé. Il est libéré du complexe enzymatique par l'activité d'une septième enzyme du complexe, la thioestérase (déacylase). Le palmitate libre doit être activé en acyl-CoA avant de pouvoir passer par tout autre



III. Métabolisme des protéines

1. Catabolisme des protéines

L'enlèvement de l'azote se fait soit par :

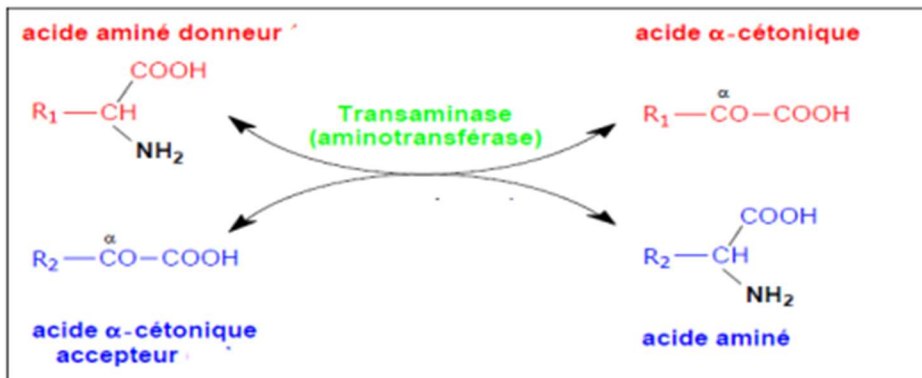
- Transamination.
- Désamination oxydative.
- Désamidation.

Cela permet la production d'un composé toxique pour le système nerveux central l'ammoniac (NH₃). Celui-ci est éliminé par des systèmes de détoxification de l'organisme soit sous forme de NH₄⁺ (ammoniogenèse rénale qui représente 1/5 de l'azote éliminé ; voie mineure), soit sous forme d'urée via le cycle de l'ornithine ou cycle de l'urée (uréogenèse ; voie majeure hépatique qui représente 4/5 de l'azote éliminé).

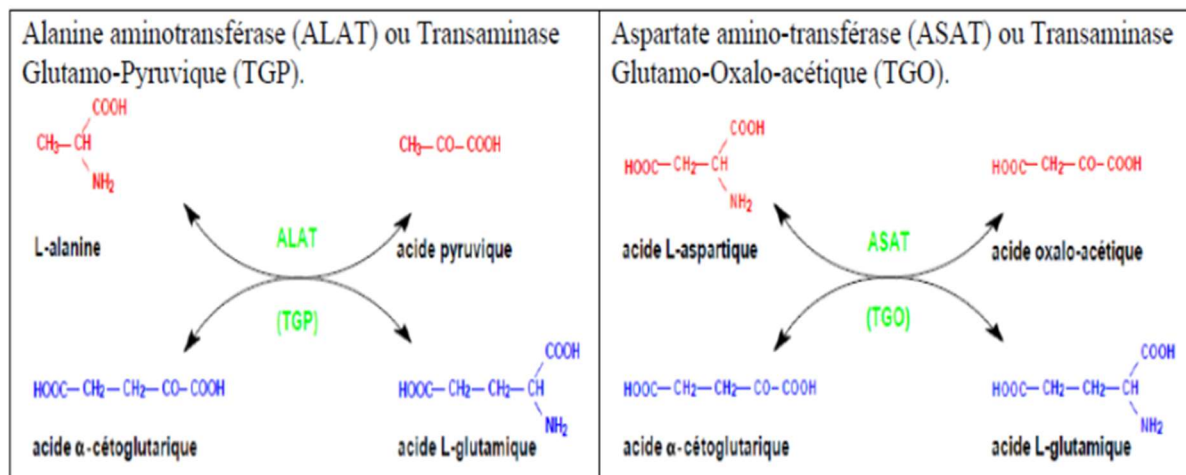
1.1. Désamination des acides aminés

La désamination est généralement réalisée par une réaction de transamination dans laquelle le groupe NH₂ de l'acide aminé est échangé avec le groupe céto de l'α-cétoglutarate, formant un nouvel acide α-céto plus du glutamate. Le processus global se déroule en deux parties, est catalysé par les aminotransférases et implique la participation du coenzyme pyridoxal

phosphate, en abrégé PLP, un dérivé de la pyridoxine (vitamine B6). Les aminotransférases diffèrent par leur spécificité pour les acides aminés, mais le mécanisme reste le même.

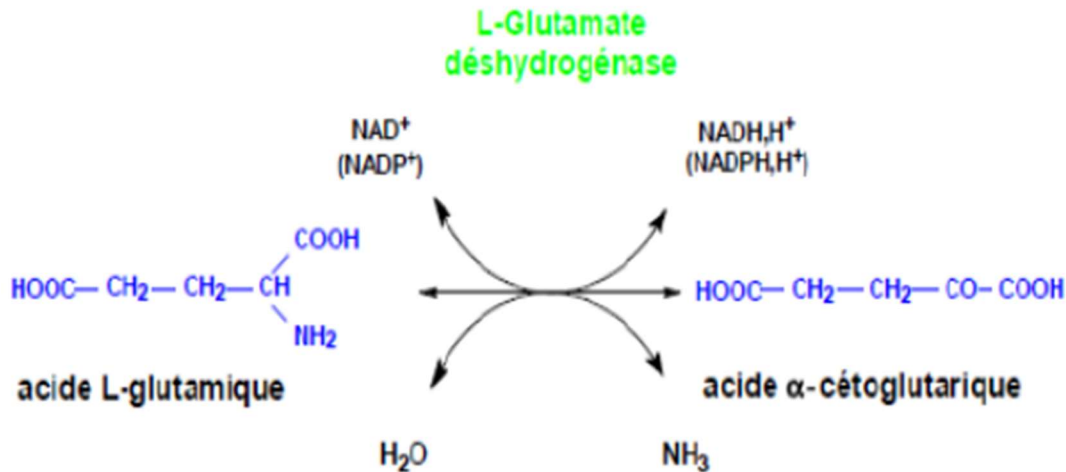


Parmi les transaminases, on cite deux qui sont très importantes :



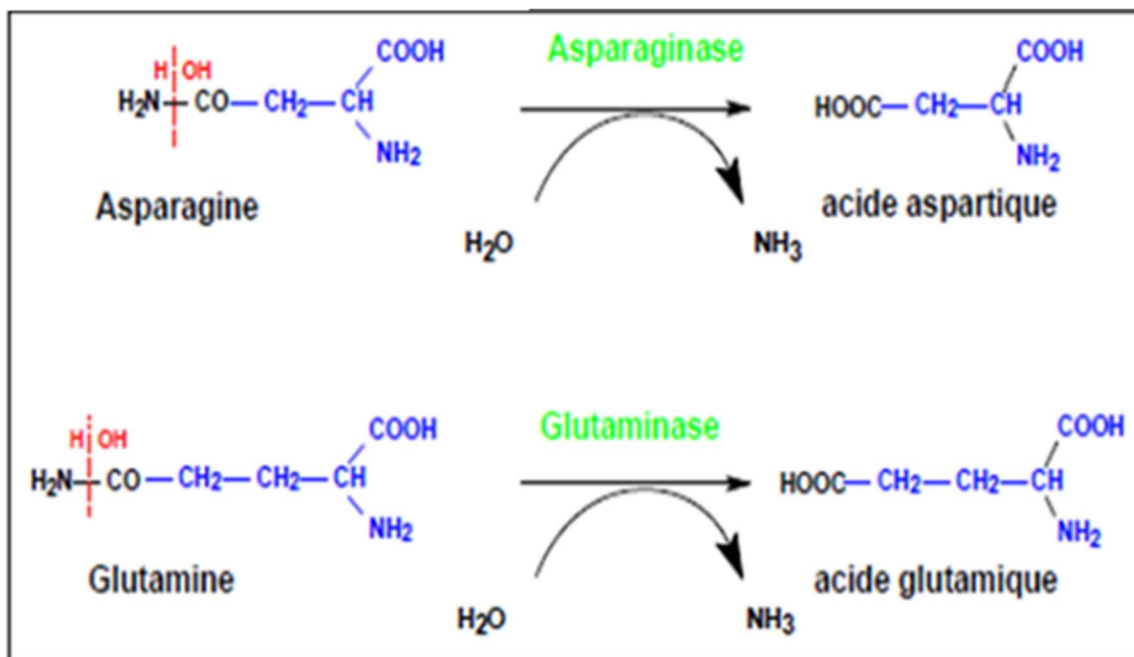
1.2. Désamination oxydative

C'est la libération du fonction amine NH₃ à partir du glutamate sous l'action de la Glutamate déshydrogénase avec formation de l'acide α céto-glutarique.



1.3. Désamidation des acides aminés

Elle concerne 2 acides aminés (glutamine; asparagine) contiennent une fonction amide portée par leur chaîne latérale.

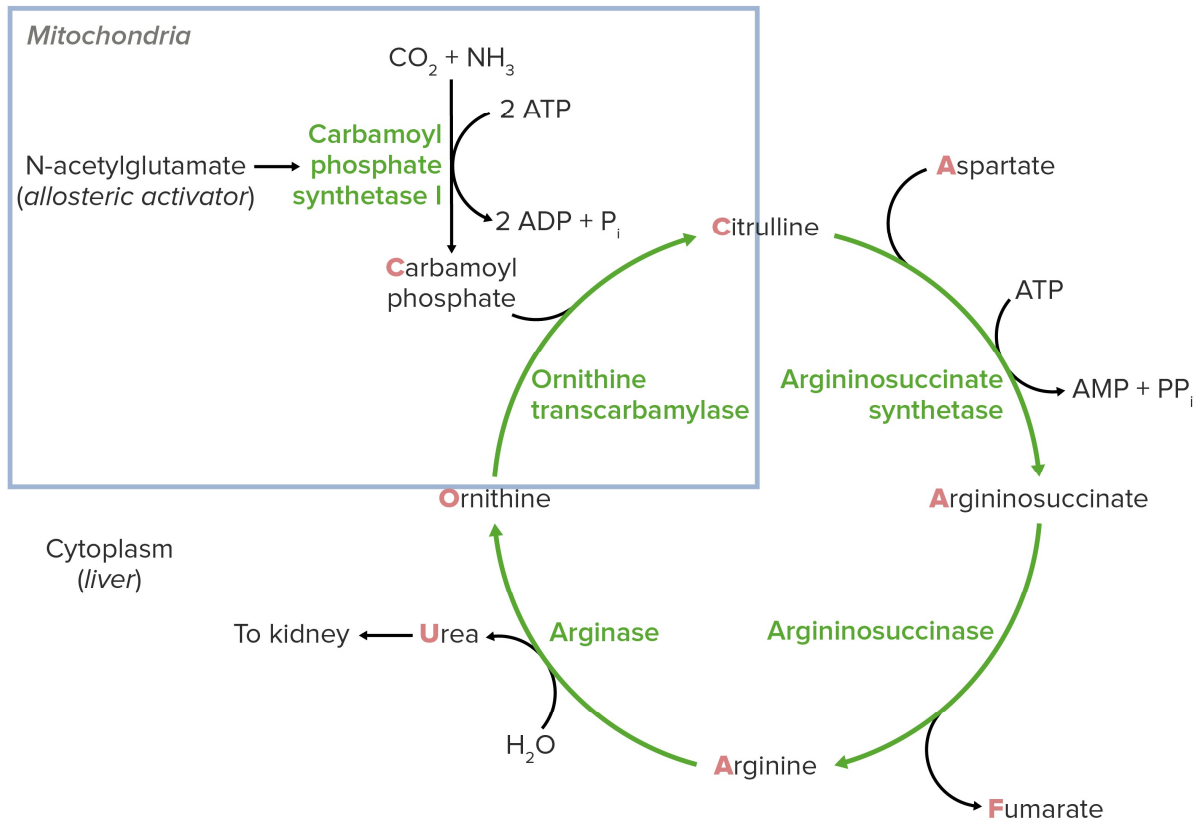


1.4. Cycle de l'urée

Le cycle de l'urée est un ensemble de réactions biochimiques qui produisent de l'urée à partir d'ions ammonium afin d'éviter un niveau toxique d'ammonium dans le corps. Elle survient principalement dans le foie et, dans une moindre mesure, dans les reins. Avant le cycle de l'urée, les ions ammonium sont produits à partir de la dégradation des acides aminés. Dans ces réactions, un groupe amine, ou ion ammonium, de l'acide aminé est échangé avec un groupe

céto sur une autre molécule. Cette transamination crée une molécule nécessaire au cycle de Krebs et un ion ammonium qui entre dans le cycle de l'urée pour être éliminé.

Dans le cycle de l'urée, l'ammonium se combine avec le CO₂, ce qui donne de l'urée et de l'eau. L'urée est éliminée par les reins dans les urines



2. Synthèse des acides aminés

1. L'α-cétoglutarate précurseur du Glutamate, glutamine, proline et arginine.
2. L'oxaloacétate précurseur de l'aspartate, asparagine, méthionine, thréonine, lysine, Isoleucine.
3. Le 3-phosphoglycérate précurseur de la sérine, cystéine et glycine.
4. Le pyruvate précurseur de l'alanine, valine et leucine.
5. Le phosphoénolpyruvate et l'érythrose -4-phosphate précurseurs du tryptophane, phénylalanine et tyrosine.
6. Le ribose 5 phosphate précurseur de l'histidine.

