

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ AMAR TÉLIDJI – LAGHOUAT –



FACULTÉ DES SCIENCES  
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

---

# BIOCHIMIE MÉTABOLIQUE

---

*COURS DE BIOCHIMIE ET RÉGULATION MÉTABOLIQUE*

POLYCOPIÉS DESTINÉ AUX ÉTUDIANTS EN  
3<sup>ème</sup> année Sciences Biologiques et 2<sup>ème</sup> ANNÉE Sciences Médicales

**Réalisé par :**  
Dr. SIFI Ibrahim  
Maître de conférences classe « A »

2022-2023

## SOMMAIRE

### CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉ SUR LA RÉGULATION MÉTABOLIQUE

<b>1. GÉNÉRALITÉ SUR LE MÉTABOLISME</b> -----	<b>6</b>
<b>2. RÉGULATIONS DE MÉTABOLISME</b> -----	<b>7</b>
2.1. Le système neuronal-----	7
2.2. Le système endocrinien-----	7
<b>3. DÉFINITIONS (Glande, Hormone, cible hormonale)</b> -----	<b>8</b>
3.1. Les glandes-----	8
3.2. Les hormones-----	8
3.3. Les cibles hormonales-----	8
<b>4. CLASSE CHIMIQUE DES HORMONES</b> -----	<b>9</b>
<b>5. COMMUNICATION INTERCELLULAIRE</b> -----	<b>10</b>
5.1. La communication endocrine-----	10
5.2. La communication paracrine et autocrine-----	10
5.3. La communication synaptique et neuroendocrine-----	10
<b>6. TISSUS ET ORGANES ENDOCRINIENS</b> -----	<b>12</b>
6.1. Les principales glandes endocrines-----	12
6.2. Les tissus endocriniens-----	12
<b>7. RÉGULATION DE LA LIBÉRATION DES HORMONES</b> -----	<b>15</b>
7.1. Stimulus humoral-----	15
7.2. Stimulus hormonal-----	15
7.3. Stimulus nerveux-----	15
<b>8. MÉCANISME D'ACTION DES HORMONES</b> -----	<b>17</b>
8.1. Les récepteurs membranaires-----	17
8.2. Les récepteurs intracellulaires-----	19

### CHAPITRE 2 : MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

<b>1. INTRODUCTION</b> -----	<b>21</b>
<b>2. LA GLYCOLYSE</b> -----	<b>22</b>
2.1. Les étapes de la glycolyse-----	23
2.2. Bilan de la glycolyse (consommation et formation ATP)-----	27
2.3. Importance biomédicale de la glycolyse-----	28
2.4. Contrôle de la glycolyse-----	28
<b>3. LA NÉOGLUCOGENÉSE</b> -----	<b>31</b>
3.1. Étapes enzymatiques-----	32
3.2. Bilan de la néoglucogenèse-----	34
3.3. Régulation réciproque de la glycolyse et de la gluconéogenèse-----	34
<b>4. LA GLYCOGÉNOLYSE (Dégradation du glycogène)</b> -----	<b>38</b>
4.1. Étapes enzymatiques-----	38
4.2. Dégradation lysosomale du glycogène-----	40

4.3. Régulation de la dégradation du glycogène-----	40
<b>5. GLYCOGÉNOGÈSE (Synthèse du glycogène) -----</b>	<b>41</b>
5.1. Étapes enzymatiques-----	41
5.2. Régulation de la glycogénogenèse-----	42
<b>6. VOIE DES PENTOSE PHOSPHATES -----</b>	<b>45</b>
6.1. Les étapes de la voie pentose phosphate -----	45
6.2. Bilan de la partie non oxydative-----	49
6.3. Régulation de la voie pentose phosphate-----	49
<b>7. MÉTABOLISME D'AUTRE SUCRE -----</b>	<b>51</b>
7.1. Métabolisme de Fructose-----	51
7.2. Métabolisme de Galactose -----	52

### CHAPITRE 3 : MÉTABOLISME LIPIDIQUE

<b>1. INTRODUCTION-----</b>	<b>56</b>
<b>2. DIGESTION DES LIPIDES ALIMENTAIRES -----</b>	<b>57</b>
2.1. Hydrolyse -----	57
2.2. Absorption -----	57
2.3. Transport -----	57
<b>3. MOBILISATION DES TRIGLYCÉRIDES DE RÉSERVE-----</b>	<b>58</b>
<b>4. DÉGRADATION DES ACIDES GRAS (LIPOLYSE) -----</b>	<b>59</b>
4.1. Hydrolyse des triglycérides -----	59
4.2. Activation et entrée des acides gras dans la mitochondrie-----	59
4.3. $\beta$ -oxydation des acides gras saturés-----	61
4.4. Bilan -----	64
4.5. $\beta$ -oxydation des acides gras insaturés -----	64
4.6. Cétogenèse hépatique -----	66
<b>5. BIOSYNTÈSE DES ACIDES GRAS (LIPOGÈNE) -----</b>	<b>68</b>
5.1. Les étapes de la biosynthèse cytosolique ( <i>Wakil</i> )-----	68
5.2. Comparaison entre la synthèse et $\beta$ -oxydation des AG -----	73
<b>6. RÉGULATION DE LA LIPOLYSE (<math>\beta</math>-oxydation) -----</b>	<b>73</b>
6.1. Contrôle allostérique-----	74
<b>7. RÉGULATION DE LA BIOSYNTÈSE -----</b>	<b>76</b>
7.1. Contrôle allostérique : -----	77

### CHAPITRE 4 : MÉTABOLISME PROTÉIQUE

<b>1. INTRODUCTION-----</b>	<b>80</b>
<b>2. CATABOLISME DES ACIDES AMINÉS -----</b>	<b>81</b>
2.1. Catabolisme du groupement $\text{NH}_2$ -----	82
2.2. Catabolisme du groupement $\text{COOH}$ -----	84
2.3. Cycle de l'urée -----	84
<b>3. BIOSYNTÈSE DES ACIDES AMINÉS -----</b>	<b>87</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Glande exocrine et glande endocrine.....	8
<b>Figure 2</b> : Structure et la solubilité des hormones varient.....	9
<b>Figure 3</b> : La communication intercellulaire par des molécules sécrétées.....	11
<b>Figure 4</b> : Les principales glandes endocrines de l'humain.....	13
<b>Figure 5</b> : Stimulus contrôlant la sécrétion d'une hormone (à gauche, stimulus humoral ; au centre, stimulus hormonal ; à droite, stimulus nerveux). .....	15
<b>Figure 6</b> : Voie de rétro-inhibition de rétro-activation.....	16
<b>Figure 7</b> : Emplacement du récepteur varie selon le type d'hormone.....	18
<b>Figure 8</b> : Les récepteurs d'hormones stéroïdiens régulent directement l'expression génique.....	19
<b>Figure 9</b> : Les voies de métabolisme glucidique.....	21
<b>Figure 10</b> : La glycolyse ou voie d' <i>Embden-Meyerhof-Parnas</i> .....	23
<b>Figure 11</b> : La glycolyse (structure chimique).....	24
<b>Figure 12</b> : Formation de Fructose 1,6 (P) à partir du Glucose.....	25
<b>Figure 13</b> : Formation de glycéraldéhyde-3 (P) par clivage et isomérisation.....	26
<b>Figure 14</b> : Transformation du Gly-3 (P) en 3 (P) Glycérate.....	27
<b>Figure 15</b> : Variation de l'activation de phosphorylation du glucose par l'hexokinase et la glucokinase en fonction de l'augmentation de la glycémie.....	29
<b>Figure 16</b> : Mécanisme d'action de l'hexokinase et la glucokinase avant et après repas.....	29
<b>Figure 17</b> : Principales voies de la néoglucogenèse et de la glycolyse et leur contrôle dans le foie.....	36
<b>Figure 18</b> : Contrôle de la glycolyse et de la gluconéogenèse dans le foie par le fructose 2,6-bisphosphate et l'enzyme bifonctionnelle PFK-2/F-2,6-Pase (6-phosphofructo-2-kinase/fructose 2,6-bisphosphatase).....	37
<b>Figure 19</b> : Étapes de la glycogénolyse.....	39
<b>Figure 20</b> : Moe d'action hormonal, stimulation de la glycogénolyse hépatique par l'adrénaline (médullosurrénale) et le glucagon (pancréas endocrine).....	40
<b>Figure 21</b> : Voies de la glycogénogenèse et de la glycogénolyse hépatique.....	43
<b>Figure 22</b> : Contrôle coordonné de la glycogénolyse et de la glycogénogenèse par une protéine kinase dépendante de l'AMPc.....	44
<b>Figure 23</b> : La voie des pentoses phosphates.....	46
<b>Figure 24</b> : Schéma représentative du métabolisme de fructose.....	53
<b>Figure 25</b> : Schéma représente la conversion du galactose en glucose.....	54
<b>Figure 26</b> : Quelques rôles essentiels des lipides dans l'organisme.....	56
<b>Figure 27</b> : Les différentes formes de lipoprotéines.....	58
<b>Figure 28</b> : Hydrolyse des triglycérides par la lipase.....	59
<b>Figure 29</b> : Formation et transfert de l'acyl-CoA dans la mitochondrie.....	60
<b>Figure 30</b> : $\beta$ -oxydation des acides gras saturés.....	63
<b>Figure 31</b> : Bilan métabolique à la fin du premier tour.....	64
<b>Figure 32</b> : $\beta$ -oxydation des acides gras insaturés.....	65

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : la différence entre la régulation nerveuse et hormonale .....	7
<b>Tableau 2</b> : Les principales glandes endocrines humaines et certaines des hormones qu'elles sécrètent ou libèrent .....	14
<b>Tableau 3</b> : Principaux transporteurs du glucose .....	22
<b>Tableau 4</b> : Comparaison entre l'enzyme Hexokinase et Glycokinase.....	25
<b>Tableau 5</b> : Biosynthèse des acides aminés non indispensables .....	87
<b>Tableau 6</b> : Biosynthèse des acides aminés à partir d'autres acides aminés.....	88

## CHAPITRE 1 :

# GÉNÉRALITÉ SUR LA RÉGULATION MÉTABOLIQUE

*Les glandes endocrines*

*Les hormones*

*Les interactions cellulaires*

# 1. GÉNÉRALITÉ SUR LE MÉTABOLISME

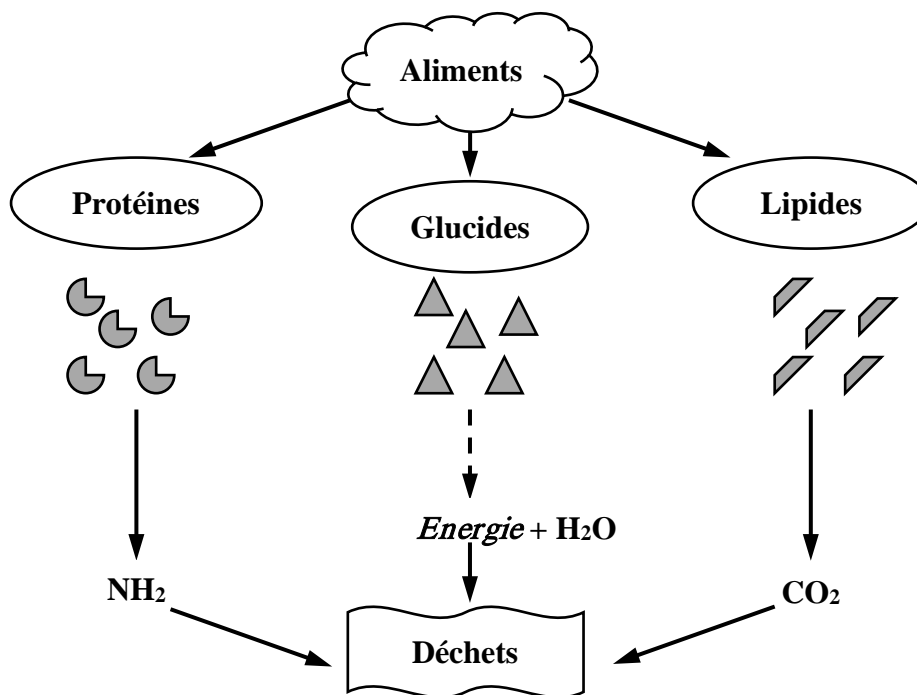
Ensemble des réactions chimiques couplés se produisant dans les cellules de l'organisme (tissu, organe, ...) servira à :

- ✓ Récupérer l'énergie
- ✓ Biosynthèse des molécules
- ✓ Elimination des déchets

Il est constitué de deux mécanismes opposés :

- ⇒ **Catabolisme** : il permet d'extraire d'énergie des nutriments par dégradation des molécules énergétique (glucides, protéines, lipides, ...).
- ⇒ **Anabolisme** : il permet de synthétiser les constituants nécessaires à la structure et au bon fonctionnement des cellules.

La réaction chimique de métabolisme catalysé est toujours liée aux enzymes.



Le métabolisme fait intervenir plusieurs compartiments cellulaires et intracellulaire (barrière membranaire, transporteurs spécifique) donc il faut la présence des ports transmembranaires. Chaque réaction catalysée par une enzyme est appelée chaîne enzymatique (c'est une étape de transformation par enzymes).

## 2. RÉGULATIONS DE MÉTABOLISME

Le milieu intérieur a permis de passer des êtres unicellulaires aux pluricellulaires. Il permet également le maintien de l'homéostasie. Selon "*Claude Bernard*" ; l'homéostasie est la capacité que peut avoir un système (ouvert ou fermé) à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit des contraintes qui lui sont extérieures. Concrètement, il s'agit de maintenir constantes ou de réguler dans certaines limites les variations de certaines propriétés : pH, glycémie, température, ... etc.

Deux types de régulations contrôlent l'homéostasie de l'organisme : la régulation **nerveuse** et la régulation **hormonale**.

### 2.1. Le système neuronal

L'information est d'abord transmise sous forme d'un signal électrique (*le potentiel d'action*) puis par l'intermédiaire d'un signal chimique (*le neurotransmetteur*), il s'agit d'un réseau dans la mesure où il ne se disperse pas à distance il va d'un point à un autre, son action est très localisée, rapide et brève.

### 2.2. Le système endocrinien

L'information est transmise sous forme d'un signal chimique (*l'hormone*), il se disperse et se propage à distance souvent pas la circulation sanguine, il a une action générale, lente mais durable.

La différence entre ces deux types de régulation est illustrée dans le tableau suivant :

**Tableau 1** : la différence entre la régulation nerveuse et hormonale

Régulation nerveuse	Régulation hormonale
⇒ Contrôle de l'activité des muscles et des glandes	⇒ Contrôle des activités métaboliques de plusieurs types cellulaires
⇒ Via des signaux électrochimiques	⇒ Via les messagers chimiques (hormones)
⇒ Action rapide des organes	⇒ Après liaison des hormones à leurs récepteurs, la réponse est tardive mais dure plus longtemps

### 3. DÉFINITIONS (Glande, Hormone, cible hormonale)

#### 3.1. Les glandes

Elles sont des organes qui synthétisent une substance qui sera sécrétée. Ils existent plusieurs types de glandes en fonction de leur mode de sécrétion.

⇒ *Les glandes exocrines* produisent des substances sécrétées dans le milieu extérieur du corps. Nous pouvons citer les glandes sudoripares, salivaires, et celles sécrétant des enzymes de l'intestin.

⇒ *Les glandes endocrines* sécrètent dans le milieu intérieur, dans le sang.

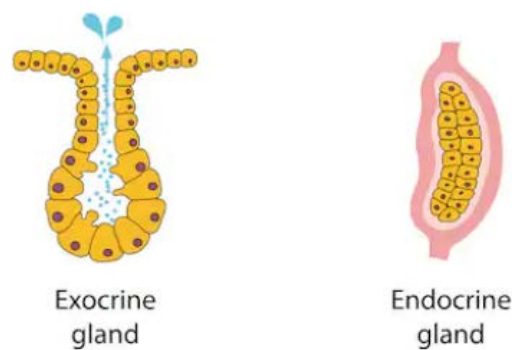


Figure 1 : Glande exocrine et glande endocrine

#### 3.2. Les hormones

Elles sont des messagers de transmission lente et continue de signaux. Leur définition est liée à leur fonction et non à leur structure biochimique.

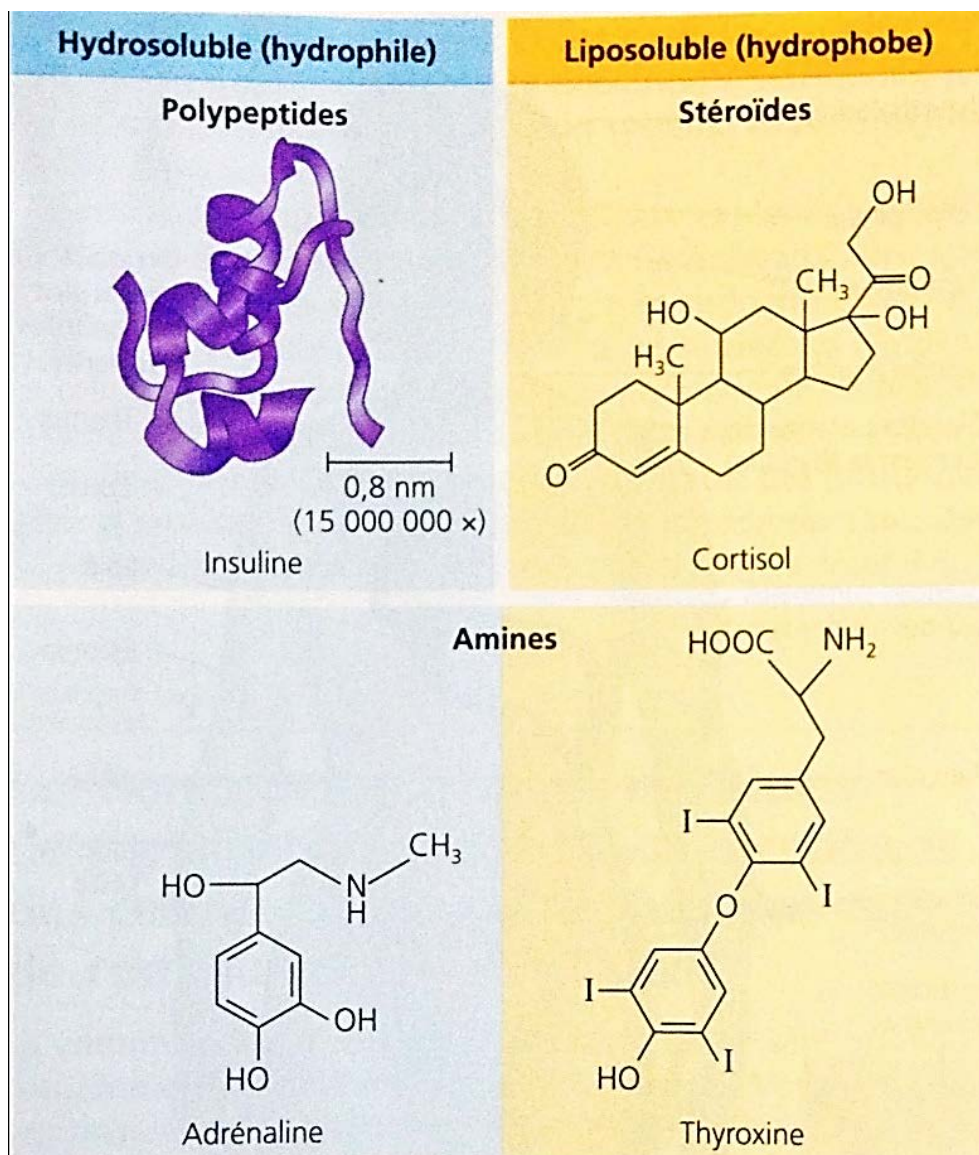
#### 3.3. Les cibles hormonales

Elles sont des organes effecteurs sur lesquels les hormones produites par les glandes ou tissus endocriniens exercent une action. Ces organes cibles peuvent être des glandes, des tissus endocriniens subalternes, qui peuvent à leur tour sécréter une autre hormone, ou des tissus non endocriniens, qui ne sécrètent pas d'hormones.

## 4. CLASSE CHIMIQUE DES HORMONES

Il est possible également de les différencier en fonction de leur structure biochimique et de leur synthèse (**figure 2**) :

- ☑ Les hormones *glycoprotéiques* et *peptidiques* hydrophiles.
- ☑ Les hormones *aminées* dérivées d'acides aminés.
- ☑ Les hormones *stéroïdes*, lipophiles.



**Figure 2** : Structure et la solubilité des hormones varient

## 5. COMMUNICATION INTERCELLULAIRE

Le mode de transmission de l'information entre les cellules d'un animal sont souvent classés selon deux critères : le type de cellule sécrétrice et la voie empruntée par le signal pour atteindre sa cible.

### 5.1. La communication endocrine

Les hormones sécrétées dans les liquides extracellulaires par les cellules endocrines atteignent les cellules cible par la circulation sanguine (**figure 3. a**). La communication endocrine maintient l'homéostasie, provoquent indirectement des réactions aux stimulus environnementaux et régule la croissance et le développement. Les hormones coordonnent les réactions du corps soumis au stress, à la déshydratation et à la baisse de la glycémie.

### 5.2. La communication paracrine et autocrine

Plusieurs types de cellules produisent et sécrètent des *régulateurs locaux*, c.-à-d. molécules qui agissent sur de courtes distances et atteignant leurs cibles par seule diffusion (**figure 3. b,c**).

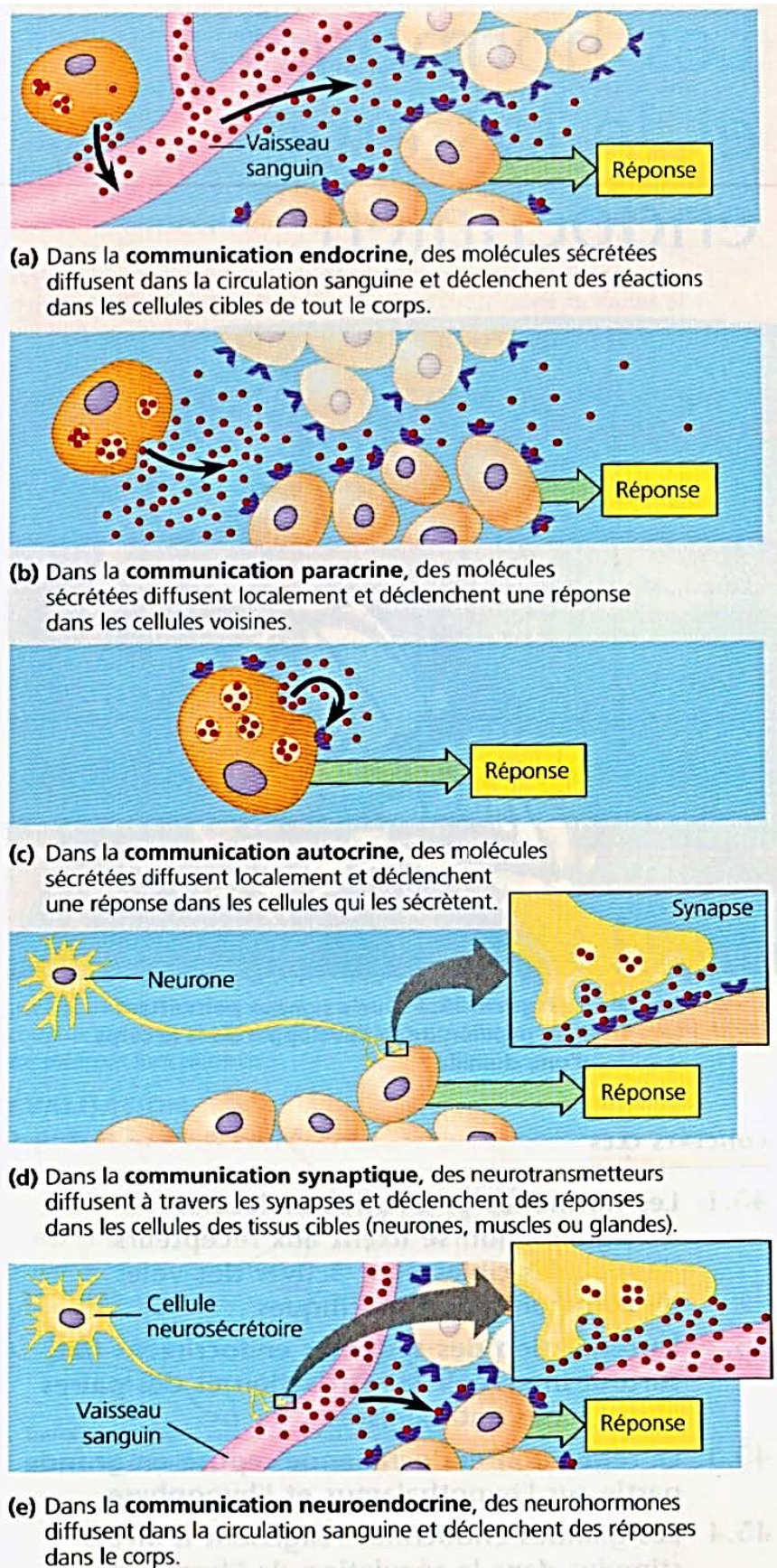
La communication **paracrine** (*à côté de*), les cellules cibles se trouvent près de la cellule sécrétrice (ex. *système immunitaire (cytokines), facteurs de croissance*). La communication **autocrine** (*soi-même*), les cellules cibles sont les cellules sécrétrices elles-mêmes (ex. *autorégulation de la sécrétion, le plus souvent négative mais parfois positive*).

La communication paracrine et autocrine intervient dans de nombreux processus physiologique, dont la régulation de la pression artérielle, la fonction nerveuse et la reproduction.

### 5.3. La communication synaptique et neuroendocrine

La communication **synaptique**, les neurones forment des jonctions spécialisées appelées synapses avec les cellules cibles (autre neurones ou cellules musculaires). Aux synapses les neurones sécrètent des molécules appelées *neurotransmetteur* (**figure 3.d**).

La communication **neuroendocrine**, des neurones spécialisés appelés neuro-sécrétoires sécrètent des molécules qui diffusent des extrémités des neurones et parviennent à la circulation sanguine (*neurohormones*) (**figure 3.e**). L'hormone antidiurétique (vasopressine), est essentielle à la fonction rénale et à l'équilibre hydrique.



**Figure 3 :** La communication intercellulaire par des molécules sécrétées

## 6. TISSUS ET ORGANES ENDOCRINIENS

Les hormones transmettent des informations pour la régulation des fonctions organiques et métaboliques. Les hormones endocrines sont véhiculées par la circulation sanguine. Elles sont issues soit de **glandes endocrines**, soit de **cellules/tissus endocriniens** situés dans des organes ayant d'autres fonctions associées (**figure 4**).

### 6.1. Les principales glandes endocrines

- *L'hypothalamus* : agit, entre autres, sur le poids et la température, il sécrète *Thyrotrophin-RH (TRH)*, *Corticotrophin-RH (CRH)*, *Growth Hormon-RH (GHRH)*, *Gonadotrophin-RH (GnRH)*.
- *Le corps pinéal (épiphyse)* : elle régule les rythmes biologiques avec la *mélatonine*.
- *L'hypophyse* : régule les autres glandes endocrines et le bilan en eau, elle sécrète la *TSH*, *ACTH*, *ADH*, *ocytocine*, *GH*, *LH*, *FSH*.
- *La thyroïde et parathyroïde* : agit sur le métabolisme et la régulation phosphocalcique grâce à la *T3*, *T4* et la *PTH* (*parathormone*).
- *Les glandes surrénales* : régulent la pression artérielle et la réponse au stress par le biais du *cortisol*, *adrénaline*, *noradrénaline*.
- *Le pancréas* : régule la glycémie avec le *glucagon* et l'*insuline*.
- *Les ovaires et testicules* : jouent un rôle dans la reproduction en sécrétant *œstrogène*, *progestérone* et *testostérone*.
- *Le thymus* : régule l'immunité avec la sécrétion de *chémokines* (stimulation et migration des leucocytes).

### 6.2. Les tissus endocriniens

- *L'estomac* : sécrète la *Ghréline* qui stimule l'appétit.
- *Les adipocytes* : sécrète la *Leptine* qui joue un rôle dans la satiété et diminue l'appétit.

**Principales glandes endocrines:**

Hypothalamus

Corps pinéal

Hypophyse

Glande thyroïde

Glandes parathyroïdes  
(derrière la thyroïde)

Glandes surrénales  
(au-dessus des reins)

Pancréas

Ovaires  
(femme)

Testicules  
(homme)



**Organes contenant des cellules endocrines:**

Thymus

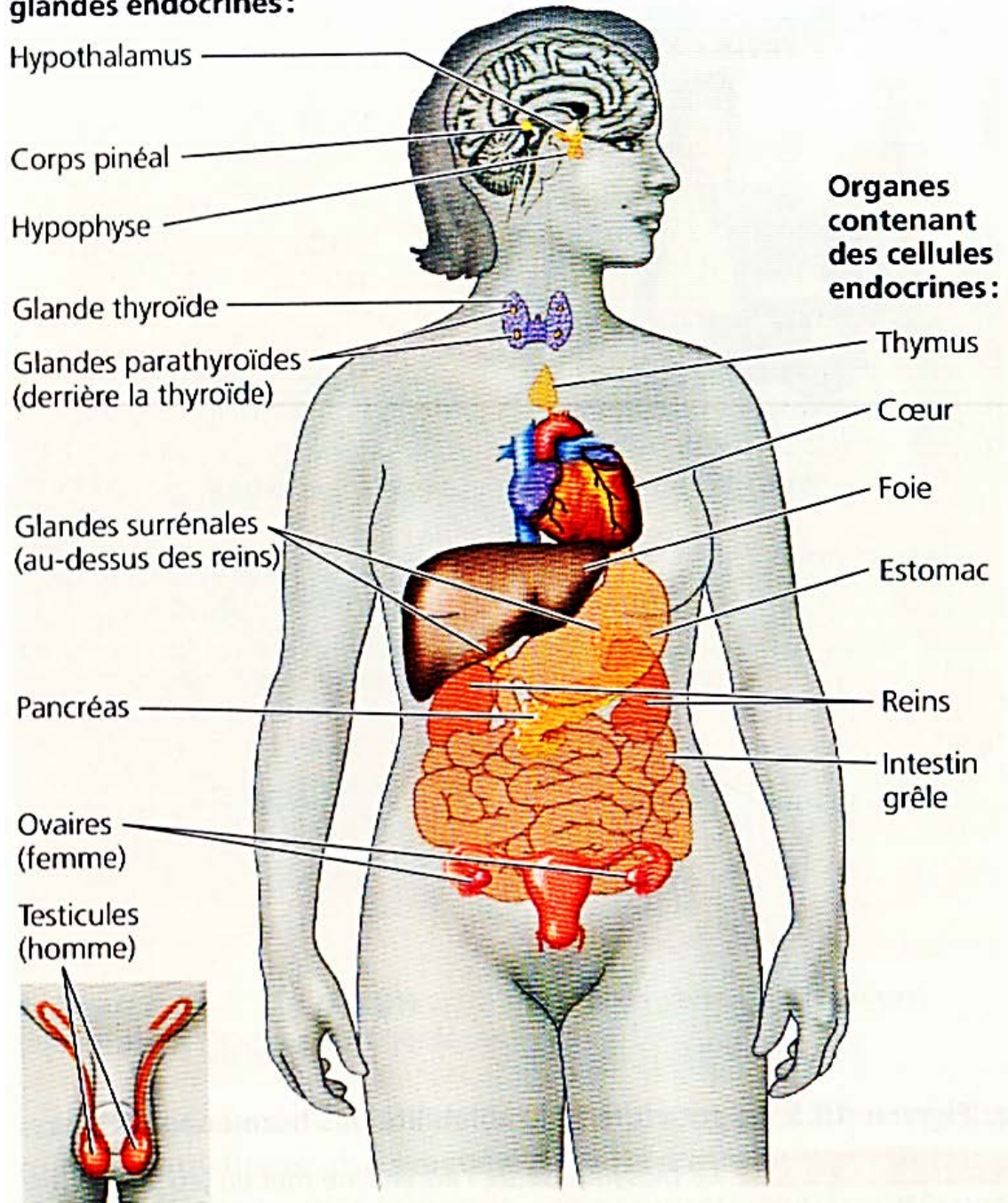
Cœur

Foie

Estomac











Reins

Intestin grêle



**Figure 4 :** Les principales glandes endocrines de l'humain

**Tableau 2 :** Les principales glandes endocrines humaines et certaines des hormones qu'elles sécrètent ou libèrent

Glandes	Hormones	Molécules	Principaux effets	Régulateurs
<b>Hypothalamus</b> 	Hormones libérées par la neurohypophyse et hormones régulant l'adénohypophyse (voir ci-dessous)			
<b>Hypophyse</b>				
<b>Neurohypophyse</b> (libère les neurohormones produites par l'hypothalamus) 	Ocytocine	Peptide	Déclenche la contraction des muscles utérins et des cellules des glandes mammaires.	Système nerveux
	Hormone anti-diurétique (ADH)	Peptide	Stimule la réabsorption d'eau par les reins.	Équilibre hydrique et électrolytique
<b>Adénohypophyse</b> 	Hormone de croissance (GH)	Protéine	Stimule la croissance (du squelette en particulier) et les fonctions métaboliques.	Hormones hypothalamiques
	Prolactine (PRL)	Protéine	Déclenche la production et la sécrétion de lait.	Hormones hypothalamiques
	Hormone folliculo-stimulante (FSH)	Glycoprotéine	Provoque la maturation du follicule ovarien et la spermatogenèse.	Hormones hypothalamiques
	Hormone lutéinisante (LH)	Glycoprotéine	Stimule la production d'hormones sexuelles. Chez la femme, déclenche l'ovulation.	Hormones hypothalamiques
	Thyréotrophine (TSH)	Glycoprotéine	Régit les sécrétions de la glande thyroïde.	Thyroxine dans le sang; hormones hypothalamiques
	Corticotrophine (ACTH)	Polypeptide	Régit la production et la sécrétion de glucocorticoides et de gonadocorticoides par le cortex surrénal.	Glucocorticoides; hormones hypothalamiques
	Hormone mélanotrope (MSH)	Polypeptide	Active les cellules pigmentaires de la peau chez certains Vertébrés.	Système nerveux; hormones hypothalamiques
<b>Glande thyroïde</b> 	Tri-iodothyronine (T <sub>3</sub> ) et thyroxine (T <sub>4</sub> )	Amine	Stimulent et entretiennent les processus métaboliques.	TSH
	Calcitonine	Polypeptide	Diminue la calcémie.	Calcémie
<b>Glandes parathyroïdes</b> 	Parathormone (PTH)	Polypeptide	Augmente la calcémie.	Calcémie
<b>Pancréas</b> 	Insuline	Protéine	Diminue la glycémie.	Glycémie
	Glucagon	Polypeptide	Augmente la glycémie.	Glycémie
<b>Glandes surrénales</b>				
Médulla surrénale 	Adrénaline et noradrénaline	Amines	Augmentent la glycémie. Augmentent les activités métaboliques. Entraînent la constriction de certains vaisseaux sanguins.	Système nerveux
Cortex surrénal	Glucocorticoides (p. ex. cortisol)	Stéroïdes	Augmentent la glycémie.	ACTH
	Minéralocorticoides (p. ex. aldostérone)	Stéroïdes	Stimulent la réabsorption de Na <sup>+</sup> et la sécrétion de K <sup>+</sup> par les reins.	K <sup>+</sup> sanguin; angiotensine II
	Gonadocorticoides (p. ex. androgènes, œstrogènes)	Stéroïdes	Déclenchaient la puberté. Seraient associés à la libido féminine et constitueraient une source d'œstrogènes après la ménopause.	ACTH
<b>Gonades</b>				
Testicules 	Androgènes	Stéroïdes	Maintiennent la spermatogenèse. Font apparaître et entretiennent les caractères sexuels secondaires masculins.	FSH et LH
Ovaires 	Œstrogènes	Stéroïdes	Stimulent le développement de l'endomètre utérin. Font apparaître et entretiennent les caractères sexuels secondaires féminins.	FSH et LH
	Progestines (p. ex. progestérone)	Stéroïdes	Préparent l'endomètre utérin à recevoir l'embryon.	FSH et LH
<b>Corps pinéal</b> 	Mélatonine	Amine	Intervient dans les rythmes circadiens.	Cycles jour-nuit

## 7. RÉGULATION DE LA LIBÉRATION DES HORMONES

La stimulation des glandes endocrines se fait par (**figure 5**) :

### 7.1. Stimulus humoral

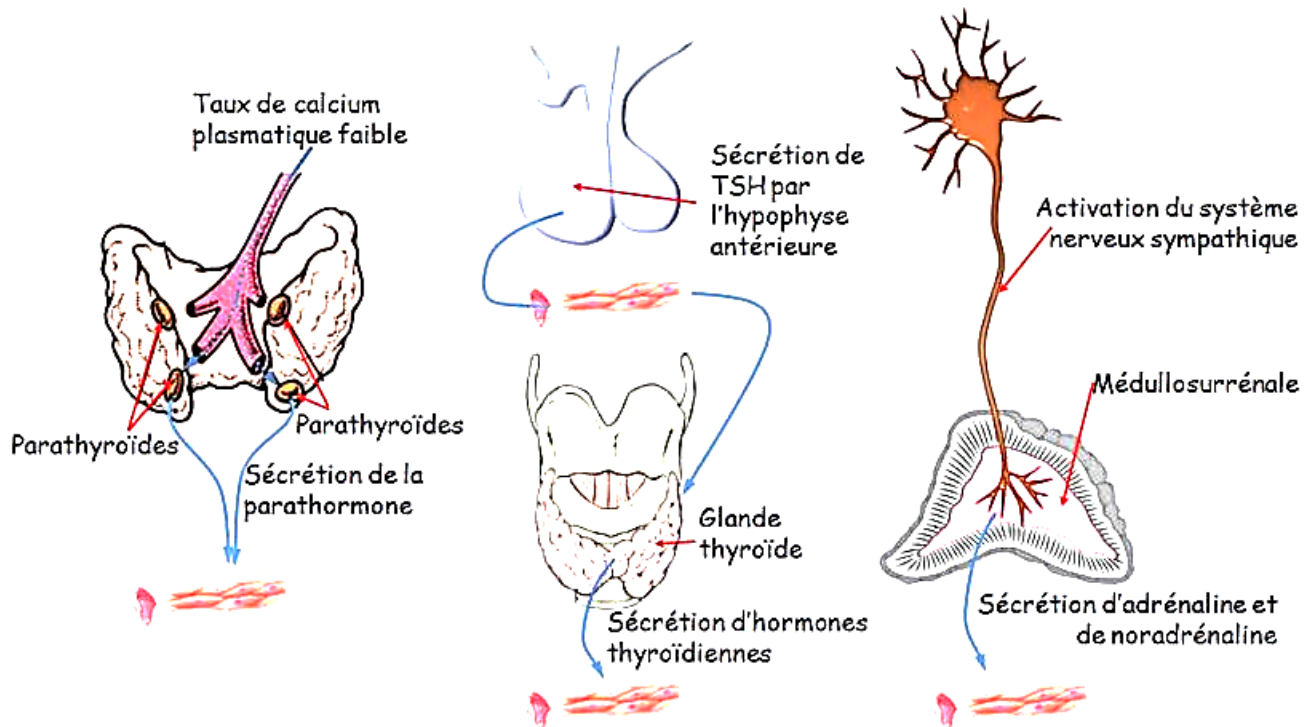
Le taux sanguin d'un ion ou d'une molécule peut agir directement sur certaines glandes hormonales. Par exemple, une diminution de la calcémie stimule la glande parathyroïde qui synthétise et sécrète plus de parathormone.

### 7.2. Stimulus hormonal

Une hormone libérée par une glande stimule la libération d'une autre hormone par une glande différente. Par exemple : hypothalamus- adénohypophyse et autres glandes.

### 7.3. Stimulus nerveux

De nombreuses cellules endocrines sont sous contrôle sympathique ou parasympathique. Exemple : le système nerveux sympathique provoque la libération d'adrénaline et noradrénaline par la glande surrénale.



**Figure 5 :** Stimulus contrôlant la sécrétion d'une hormone (à gauche, stimulus humoral ; au centre, stimulus hormonal ; à droite, stimulus nerveux).

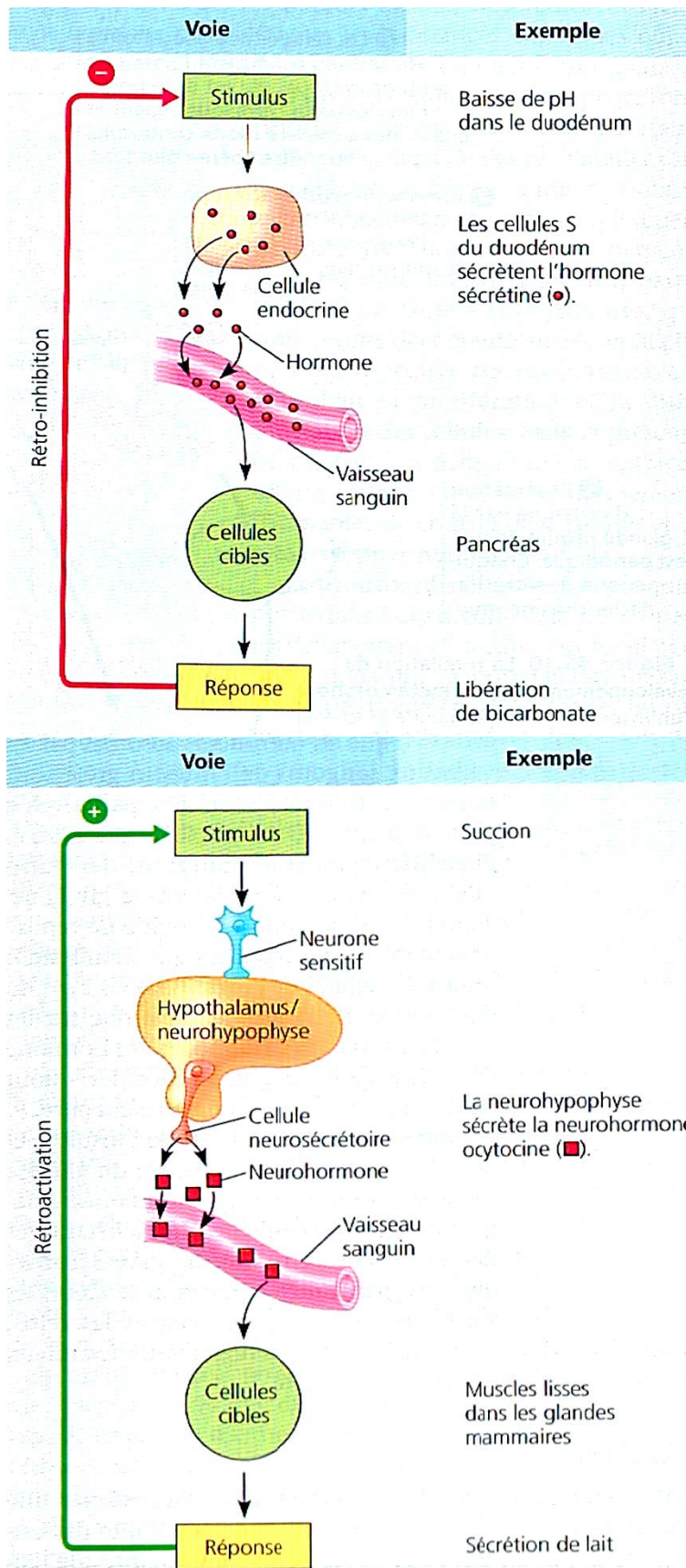


Figure 6 : Voie de rétro-inhibition de rétro-activation

## 8. MÉCANISME D'ACTION DES HORMONES

Le récepteur, de nature protéique, est très spécifique à l'hormone. La liaison de l'hormone à son récepteur déclenche alors un signal à l'intérieur de la cellule, ce qui va modifier l'activité de la cellule cible (**figure 7**).

Globalement, il existe deux sortes de récepteurs :

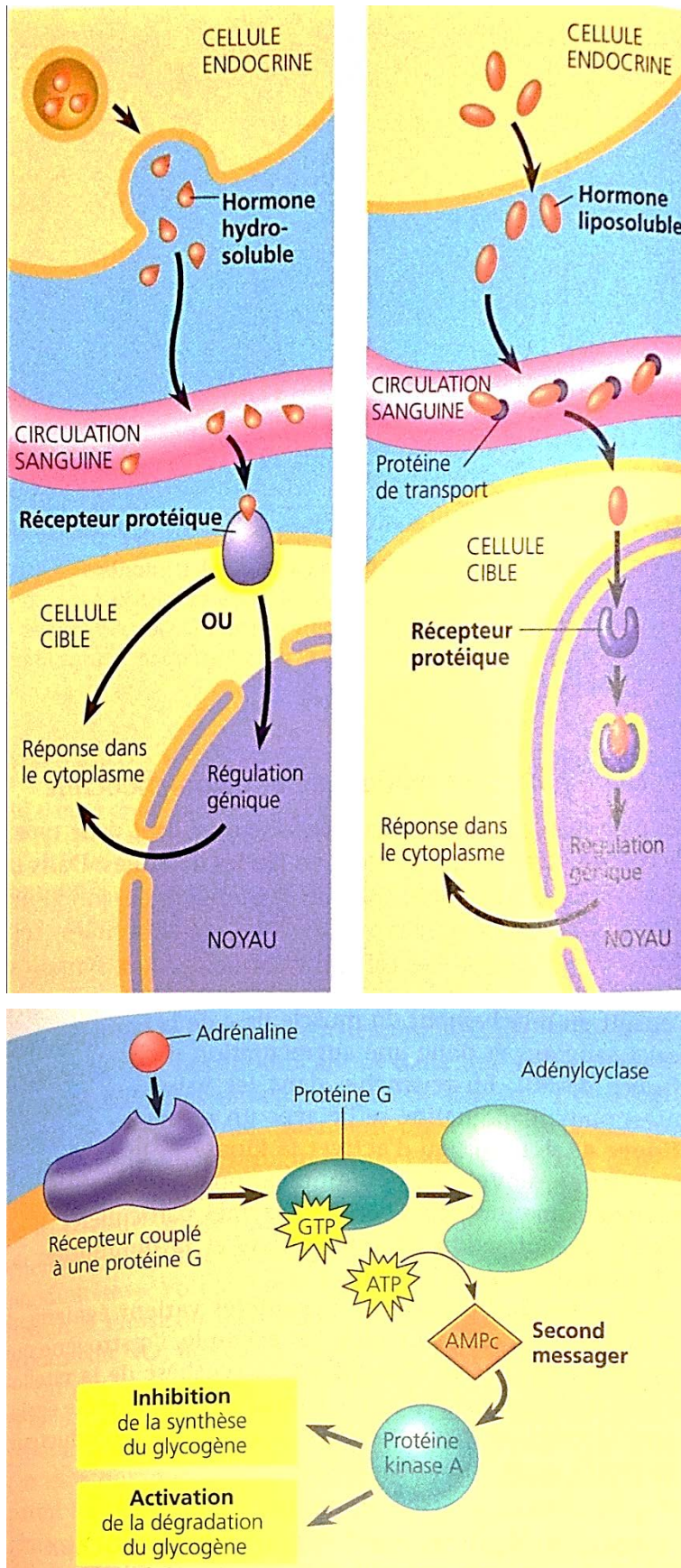
- ✓ Des récepteurs **membranaires** : spécifiques des hormones hydrosolubles et générant une réponse rapide.
- ✓ Des récepteurs **intracellulaires** : spécifiques des hormones liposolubles et générant une réponse plus tardive mais plus durable. On observe dans ce cas une modification de l'expression des gènes via fixation sur des régions régulatrices de l'ADN.

### 8.1. Les récepteurs membranaires

- ⇒ Ils sont encrés à la surface des cellules.
- ⇒ Les hormones reconnues par ce type de récepteurs sont les gros polypeptides (*insuline, glucagon, hormone de croissance*) ainsi que les petites molécules chargées (*adrénaline*).
- ⇒ L'interaction de l'hormone avec le récepteur déclenche une cascade d'évènements intracellulaires, souvent immédiats.

Différents types de récepteurs existent, on peut distinguer schématiquement trois types de récepteurs membranaires :

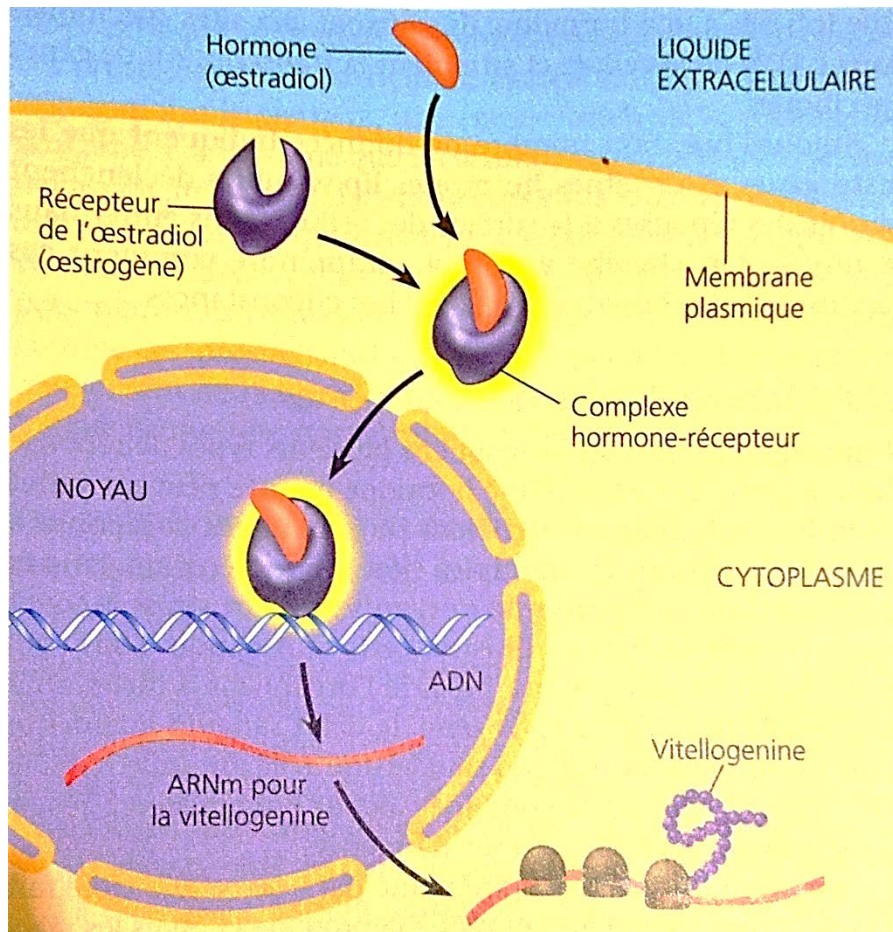
- ✓ **Les récepteurs canaux** : Ces récepteurs comportent un canal qui fait communiquer le cytoplasme avec le milieu extracellulaire.
- ✓ **Les récepteurs enzymes** : Le récepteur possède lui-même une activité enzymatique. Son activation par le messenger module cette activité qui est de type kinase ou phosphatase ou Guanylate cyclase.
- ✓ **Les récepteurs liés aux protéines G** : Les récepteurs liés aux protéines G comportent une partie extracellulaire portant le site de liaison avec le messenger, une partie transmembranaire à sept hélices et une partie intracellulaire en contact avec les protéines G qui assurent le transfert et l'amplification du signal reçu par le récepteur.



**Figure 7 :** Emplacement du récepteur varie selon le type d'hormone

## 8.2. Les récepteurs intracellulaires

- ⇒ Situés dans le cytoplasme ou le noyau.
- ⇒ Les hormones reconnues par ce type de récepteurs : stéroïdes, thyroxine, Vitamine A et Vitamine D.
- ⇒ L'hormone, liposoluble, traverse la membrane plasmique.
- ⇒ Le complexe « hormone-récepteur » se fixe sur une séquence spécifique de contrôle (= site caractéristique) située sur l'ADN et entraîne ainsi soit l'accélération, soit le freinage de la transcription de gènes situés à proximité.
- ⇒ Les récepteurs possèdent plusieurs domaines (N-terminal ; C-terminal)
- ⇒ L'action de ces hormones se prolonge pendant plusieurs heures.
- ⇒ Ces hormones circulent dans le sang, attachées à des protéines porteuses.



**Figure 8 :** Les récepteurs d'hormones stéroïdiennes régulent directement l'expression génique

## CHAPITRE 2 :

# MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

*La glycolyse*

*La néoglucogenèse*

*La glycogénolyse*

*La glycogénogenèse*

*La voie des pentoses phosphates*

*Métabolisme de fructose et de galactose*

# 1. INTRODUCTION

Les glucides sont largement répandus chez les végétaux et les animaux où ils remplissent des rôles structuraux et métaboliques importants. Chez les végétaux, le glucose est synthétisé à partir du dioxyde de carbone et d'eau par photosynthèse ; il est stocké sous forme d'amidon ou sert à la synthèse de la cellulose de la paroi des cellules végétales. Les animaux peuvent synthétiser quelques glucides à partir des acides aminés, mais la majeure partie des glucides animaux proviennent en définitive des végétaux. Le glucose est le principal carburant métabolique des tissus des mammifères (excepté les ruminants) et le carburant universel du fœtus. Il est le précurseur pour la synthèse de tous les autres glucides de l'organisme, par exemple : le glycogène comme réserve, le ribose et le désoxyribose dans les acides nucléiques, le galactose dans le lactose du lait, dans les glycolipides, et combiné à une protéine dans les glycoprotéines et les protéoglycannes. Les maladies associées au métabolisme des glucides comprennent le diabète sucré, la galactosémie, les maladies de stockage du glycogène et l'intolérance au lactose.

Le métabolisme des glucides commence par la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate (figure 9). Ce dernier est un composé important qu'on trouve à la jonction de plusieurs voies métaboliques : la glycolyse, la voie des pentoses phosphates, la glycogénogenèse et la glycogénolyse.

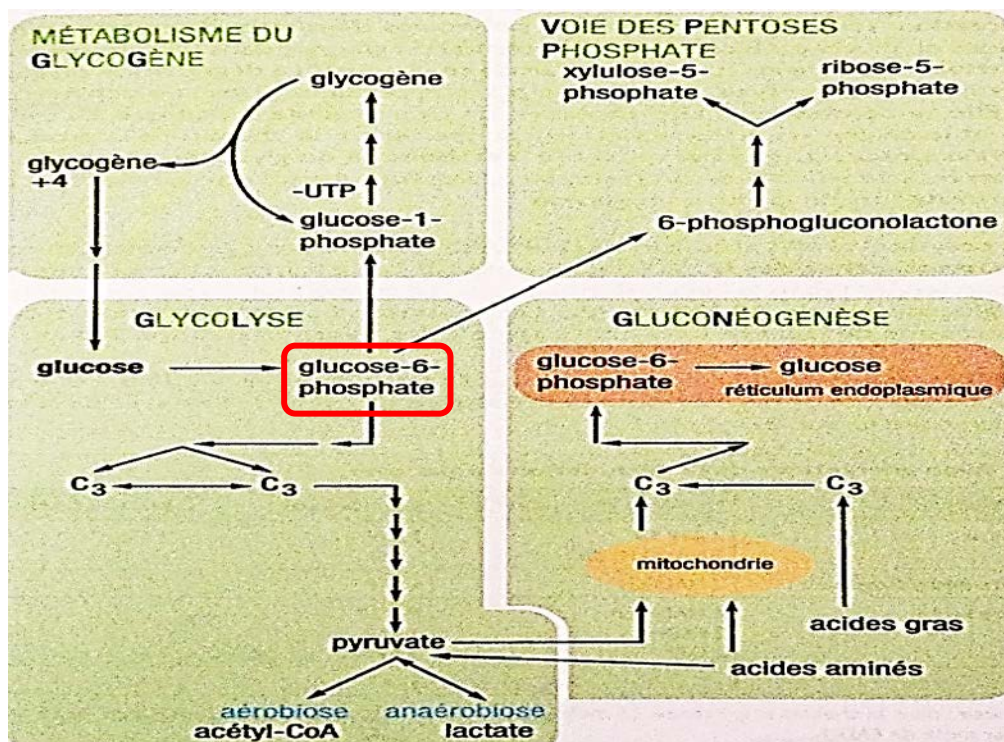


Figure 9 : Les voies de métabolisme glucidique

## 2. LA GLYCOLYSE

La glycolyse ou voie d'*Embden-Meyerhof-Parnas* est une voie métabolique d'assimilation du glucose et de production d'énergie. Le terme de GLYCOLYSE, dérive de la racine grecque :

- ✓ **GLYK** : qui signifie « sucré »
- ✓ **LYSIS** : « dissolution ». En d'autres termes il s'agit de la dégradation de glucose.

Le glucose, c'est un sucre autrement dit une **source d'énergie** très précieuse pour les cellules. Le glucose est une molécule formée de 6 carbones, Il a plusieurs origines, il peut, tout d'abord, provenir de notre alimentation : Après digestion, vous formez des nutriments dont le glucose fait parti, et ces nutriments arrivent dans le sang et sont distribués dans tout l'organisme.

Les cellules peuvent les récupérer dans leur cytosol, grâce à des transporteurs membranaires de type perméase. Il en existe de nombreux, par exemple le transporteur **GLUT** (voir tableau 2). Mais ce glucose peut aussi provenir de réserves déjà présentes dans la cellule, comme par exemple le **glycogène**. C'est pour certaines cellules animales, et certaines cellules de type champignon. On peut avoir aussi des réserves sous forme **d'amidon**, ça c'est pour certaines cellules de type végétale.

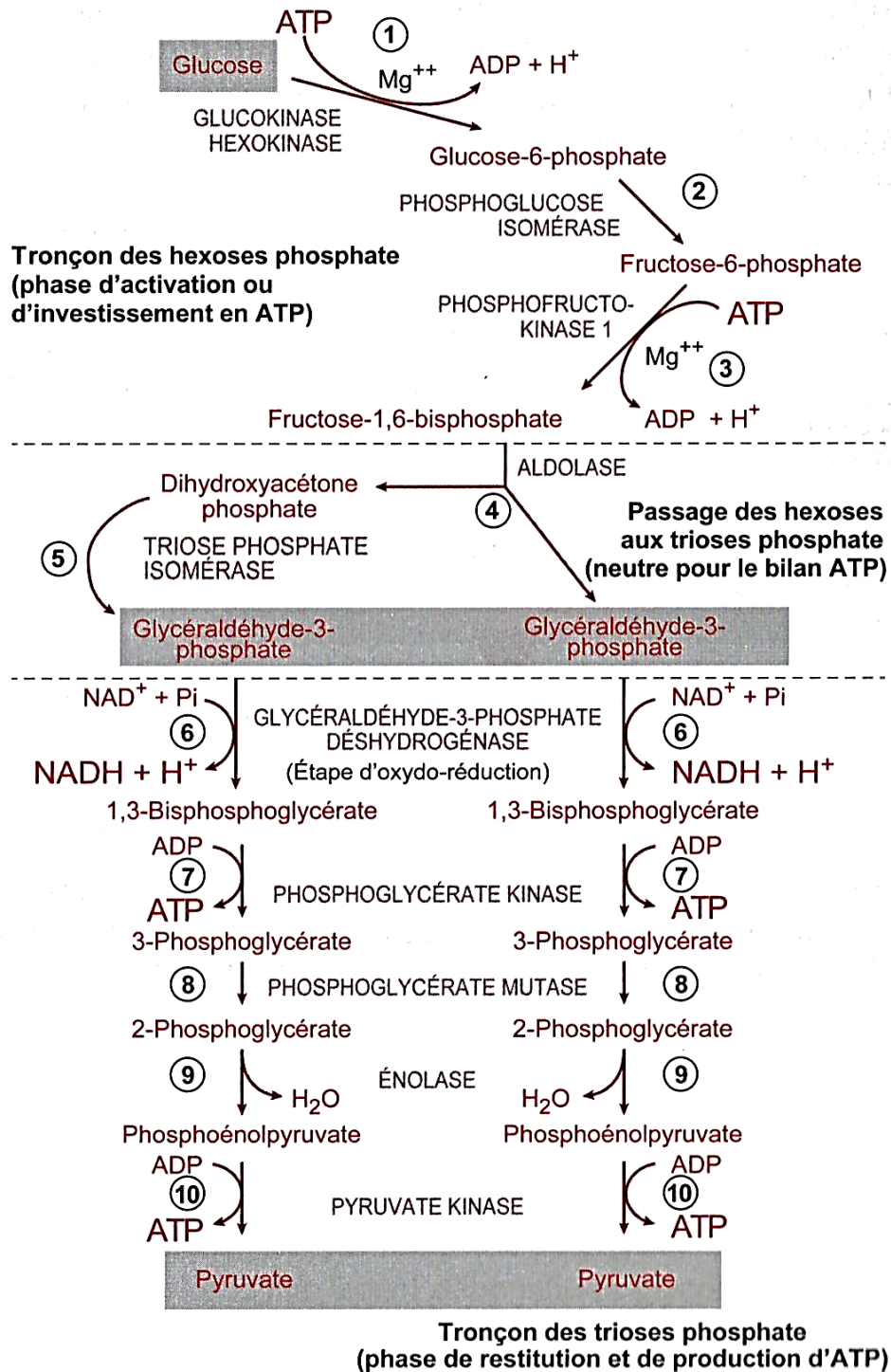
**Tableau 3** : Principaux transporteurs du glucose

	Localisation tissulaire	Fonction
<i>Transporteurs bidimensionnels, facilitants</i>		
<b>GLUT 1</b>	Cerveau, rein, colon, placenta, érythrocytes	Entrée du glucose
<b>GLUT 2</b>	Foie, cellules B pancréatiques, intestin grêle, rein	Entrée rapide ou libération du glucose
<b>GLUT 3</b>	Cerveau, rein, placenta	Entrée du glucose
<b>GLUT 4</b>	Muscles squelettique et cardiaque, tissu adipeux	Entrée du glucose stimulée par l'insuline
<b>GLUT 5</b>	Intestin grêle	Absorption du glucose
<i>Transporteurs unidimensionnel, dépendant de sodium</i>		
<b>SGLT 1</b>	Intestin grêle et rein	Entrée active du glucose contre un gradient de concentration

## 2.1. Les étapes de la glycolyse

La glycolyse correspond à un ensemble de 10 réactions qui transforment le glucose ( $C_6H_{12}O_6$ ) en pyruvate ( $C_3H_4O_3$ ) (**figure 10**), ces réactions sont divisées en trois phases :

- ✓ Phase 1 : Activation des hexoses par phosphorylations successives
- ✓ Phase 2 : Clivage du fructose-1,6-bisphosphate en deux molécules de glycéraldéhyde-3-phosphate
- ✓ Phase 3 : Récupération de l'énergie investie dans les phosphorylations



**Figure 10 :** La glycolyse ou voie d'Emden-Meyerhof-Parnas

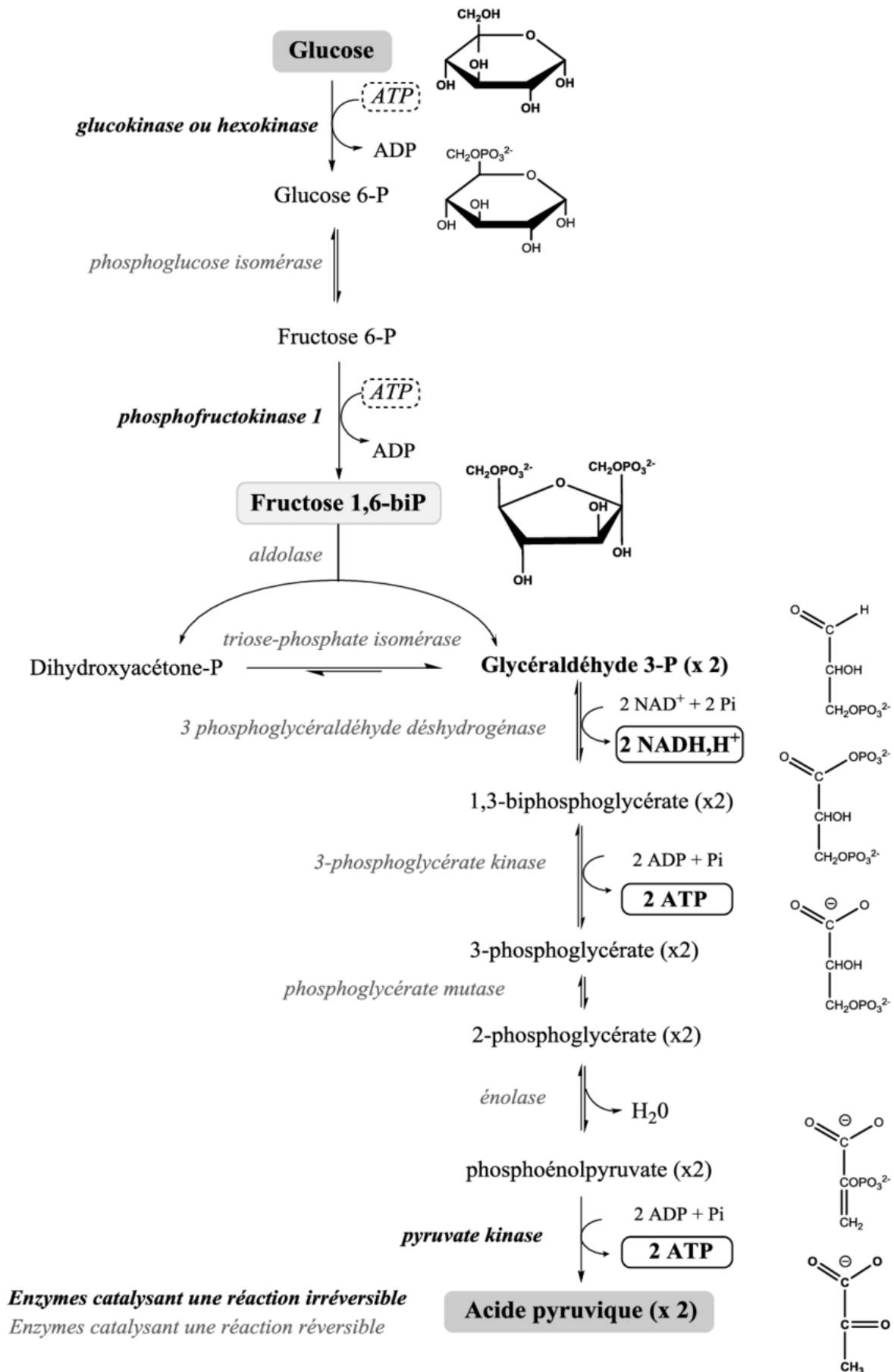


Figure 11 : La glycolyse (structure chimique)

## a) Phase 1 : Activation des hexoses par phosphorylations successives

### 1) Phosphorylation du glucose en Glc-6 (P)

Cette réaction nécessite un cation  $Mg^{2+}$  comme cofacteur et consomme une molécule d'ATP pour phosphoryler chaque molécule de glucose. Elle contribue à maintenir la concentration en glucose relativement basse dans le cytoplasme afin de faciliter l'entrée de molécules de glucose supplémentaires. De surcroît, le glucose-6-phosphate ne peut plus quitter la cellule, car la membrane plasmique n'a pas de transporteur pour cette molécule.

L'entrée de Glucose dans la cellule par les transporteurs **GLUT** (tableau 2), est subie une reconnaissance enzymatique par : *Hexokinase* ou *Glucokinase* (tableau 3) pour être phosphorylé en glucose -6 (P).

**Tableau 4 :** Comparaison entre l'enzyme Hexokinase et Glucokinase

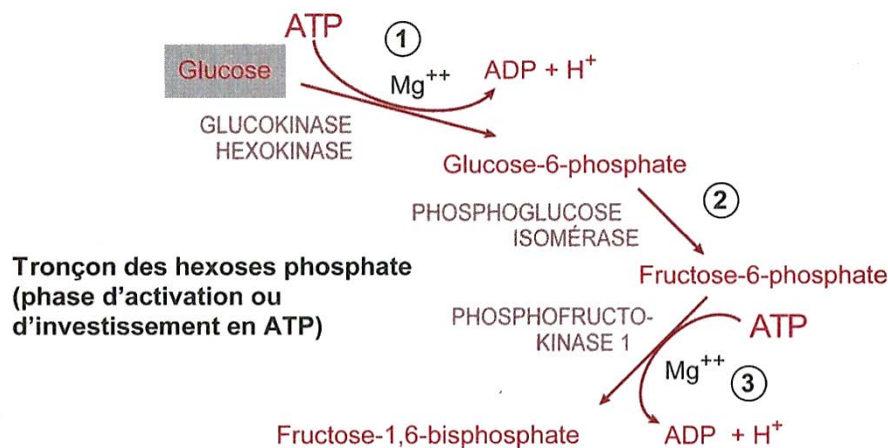
<i>Hexokinase</i>	<i>Glucokinase</i>
- Hexose, Glucose	- Spécifique au Glucose
- Toute l'organisme (cellules, muscles, ...)	- Se trouve seulement dans le foie/pancréas
- Affinité élevée → Glycolyse	- Faible affinité → Glycolyse
- Inhibé par le Glc-6 (P)	- Non inhibé par Glc-6 (P)

### 2) Conversion du glucose-6 (P) en Frc-6 (P)

Le  $\alpha$ -D-glucose-6-phosphate produit au cours de la glycolyse est isomérisé en  $\beta$ -D-fructose-6-phosphate par la *glucose-6-phosphate isomérase* (GPI) ou *phosphohexose isomérase*. Cette réaction est réversible, et demeure orientée vers la droite en raison de la concentration en Fru-6-P, maintenue assez faible en raison de sa consommation immédiate par l'étape suivante de la glycolyse.

### 3) Phosphorylation du Frc-6 (P) en Frc-1,6 (P)

Le  $\beta$ -D-fructose-6-phosphate (Fru-6-P) produit au cours de la réaction précédente est phosphorylé en  $\beta$ -D-fructose-1,6-bisphosphate (Fru-1,6-BP) par la *phosphofructokinase-1* (PFK-1) à partir d'une molécule d'ATP, convertie en ADP. Cette consommation d'énergie rend cette étape irréversible, et constitue un point de régulation majeur de la vitesse de la glycolyse. Un cation  $Mg^{2+}$  intervient comme cofacteur.



**Figure 12 :** Formation de Fructose 1,6 (P) à partir du Glucose

## b) Phase 2 : Clivage du fructose-1,6-bisphosphate en deux molécules de glycéraldéhyde-3-phosphate

- 4) Clivage en 2 Trios phosphate par l'Aldolase (*Aldolase A* dans les tissus et l'*Aldolase B* dans le foie et les reins)

Le  $\beta$ -D-fructose-1,6-bisphosphate est clivé par une lyase, la *fructose-bisphosphate aldolase* (*Aldolase*), en D-glycéraldéhyde-3-phosphate (G3P) et dihydroxyacétone phosphate (DHAP).

- 5) Isomérisation du Dihydroxyacétone (P)  $\rightarrow$  Glycéraldéhyde-3 (P) par la *Triose phosphate isomérase*

La dihydroxyacétone phosphate est isomérisée en D-glycéraldéhyde-3-phosphate par la *triose-phosphate isomérase*. Cette réaction est peu favorisée, elle a lieu à raison de 5 % dans le sens « dihydroxyacétonephosphate  $\rightarrow$  glycéraldéhyde-3-phosphate » et à 95 % dans l'autre sens.

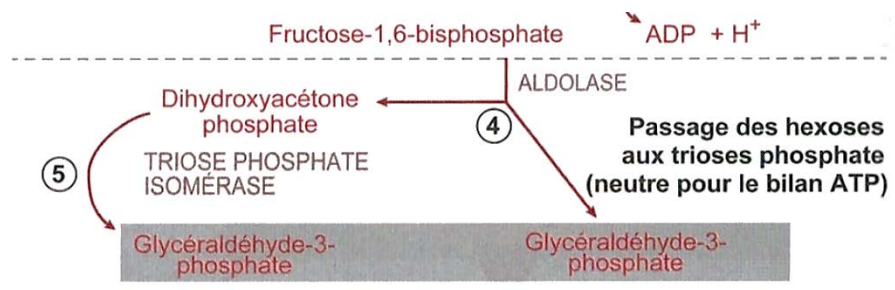


Figure 13 : Formation de glycéraldéhyde-3 (P) par clivage et isomérisation

## c) Phase 3 : Récupération de l'énergie investie dans les phosphorylations

- 6) *Oxydation Gly-3 (P)*

Le D-glycéraldéhyde-3-phosphate est phosphorylé en 1,3-bisphospho-D-glycérate (1,3-BPG) par la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase avec réduction concomitante d'une molécule de  $\text{NAD}^+$  en  $\text{NADH}, \text{H}^+$  ; c'est la seule étape de la glycolyse où est formé du pouvoir réducteur, sous forme de  $\text{NADH}, \text{H}^+$ . Cette réaction est équilibrée du point de vue de la charge électrique et du nombre d'atomes d'hydrogène par le fait que le phosphate inorganique (Pi) existe, dans le milieu cytoplasmique, sous forme d'ion hydrogénophosphate  $\text{HPO}_4^{2-}$ .

- 7) *Transfert de (P) du 1,3 (P) Glycérate sur ADP  $\rightarrow$  ATP*

Le groupe phosphate à haut potentiel de transfert du 1,3-bisphospho-D-glycérate (1,3-BPG) permet de phosphoryler une molécule d'ADP en ATP pour former le 3-phospho-D-glycérate (3PG) sous l'action de la *phosphoglycérate kinase* ; c'est la première étape de la glycolyse où de l'énergie est récupérée sous forme réutilisable, emmagasinée dans l'ATP.

- 8) *Isomérisation 3-(P)  $\rightarrow$  2-(P) (changement de position)*

Le 3-phospho-D-glycérate est isomérisé en 2-phospho-D-glycérate (2PG) par la *phosphoglycérate mutase*.

9) Enlèvement d'une molécule d'H<sub>2</sub>O

Le 2-phospho-D-glycérate (2PG) est déshydraté par une lyase, l'énolase (ou *phosphopyruvate hydratase*), pour former le phosphoénolpyruvate (PEP). Un cation Mg<sup>2+</sup> est requis comme catalyseur de la réaction de déshydratation, tandis qu'un second Mg<sup>2+</sup> intervient avec un rôle « conformationnel » en coordination avec le groupe carboxyle du 2-phospho-D-glycérate.

10) Enlèvement de (P) → ATP

Le groupe phosphate à haut potentiel de transfert ( $\Delta G^{\circ} = -61,9 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) du phosphoénolpyruvate permet la phosphorylation d'une molécule d'ADP en ATP par la *pyruvate kinase*. Un cation Mg<sup>2+</sup> est nécessaire à cette réaction comme cofacteur.

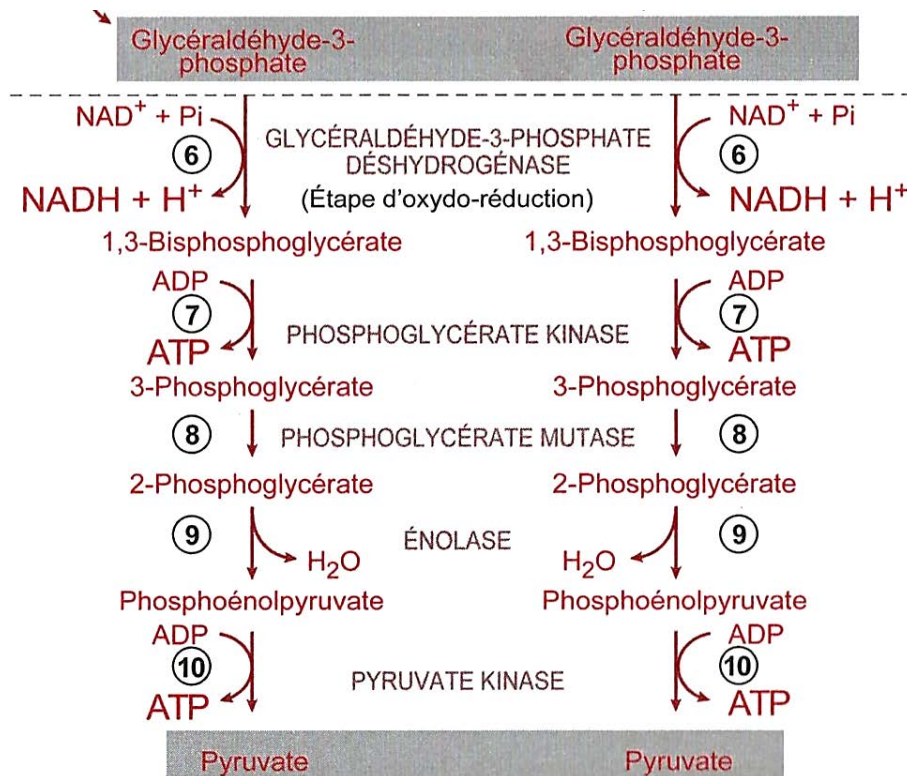


Figure 14 : Transformation du Gly-3 (P) en 3 (P) Glycérate

**2.2. Bilan de la glycolyse (consommation et formation ATP)**

Glucose	→ Glc-6 (P)	-1 ATP
Fructose-6 (P)	→ Frc-1,6 (P)	-1 ATP
2(Gly-3 (P))+2NAD <sup>+</sup>	→ 2(1,3 (P) Glycérte)	+2 NADH + H <sup>+</sup>
2(1,3 (P) Glycérte)	→ 2(3-(P) Glycérte)	+2 ATP
2((P) Énol-Pyruvate)	→ 2(Pyruvate)	+2 ATP

\*\*\*\*\*

**Total :**            **2 ATP + 2 NADH + H<sup>+</sup>**

### 2.3. Importance biomédicale de la glycolyse

La plupart des tissus ont un besoin minimal de glucose (dans le cerveau ce besoin est important).

La glycolyse voie principale du métabolisme du glucose, a lieu dans le cytosol de toutes les cellules. C'est une voie particulière, car elle peut être aérobie ou anaérobie selon la disponibilité de l'O<sub>2</sub> et d'une chaîne de transport des électrons.

L'oxydation du glucose au-delà du pyruvate qui est l'étape finale de la glycolyse, requiert de l'O<sub>2</sub> moléculaire et des systèmes enzymatiques mitochondriaux, tels que le complexe *pyruvate déshydrogénase*, le cycle de *Krebs* et la *chaîne respiration*.

### 2.4. Contrôle de la glycolyse

La plupart des réactions glycolytiques soient réversibles, 3 entre elles sont fortement exergonique est doivent donc être considérées comme physiologiquement irréversible.

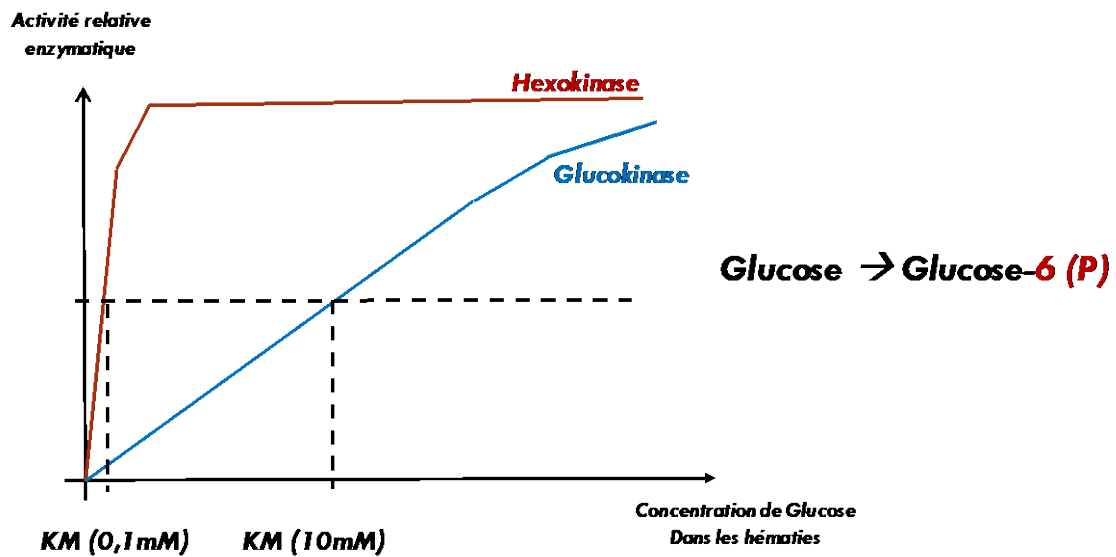
Les 3 sites de régulation se situent au niveau des 3 enzymes allostériques catalysant les réactions irréversibles de la glycolyse à savoir : *l'hexokinase*, la *Phosphofructokinase 1* (PFK - 1) et la *Pyruvate kinase*.

#### 1<sup>er</sup> point de contrôle :

La première étape **glucose → Glc6(P)** se déroule sous l'action de *l'hexokinase* qui est une enzyme allostérique. Son action est régulée par la concentration de son produit immédiat, le Glc6(P).

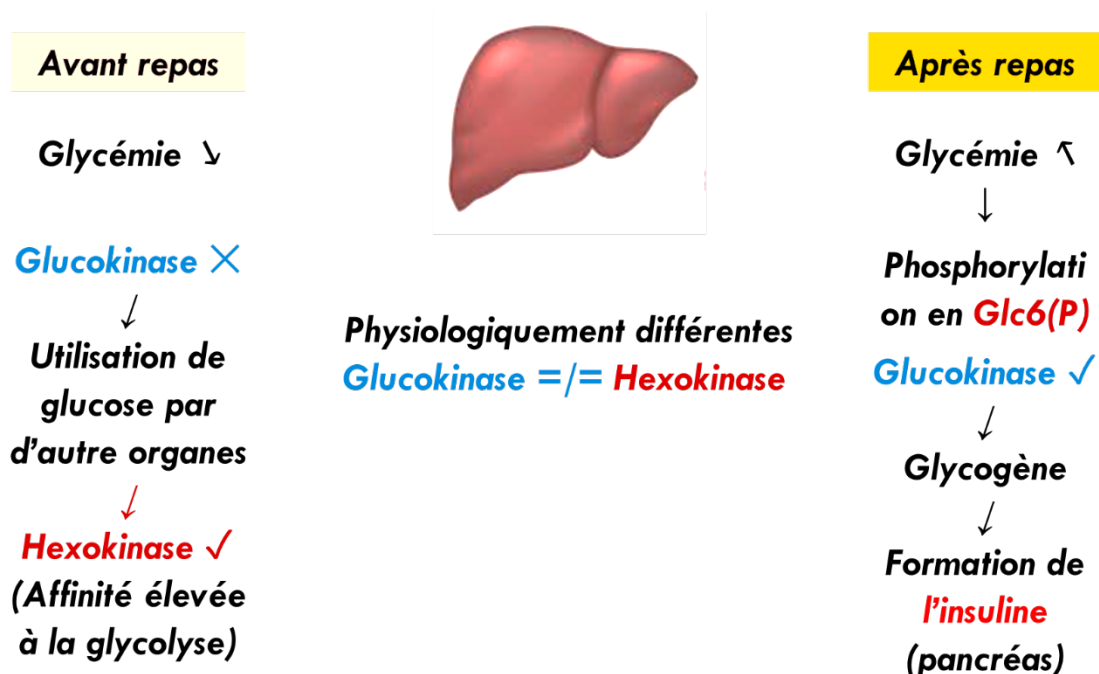
Dans les conditions normales, le sang fournit du glucose à toutes les cellules, le glucose qui pénètre dans une cellule est rapidement converti en Glc6(P), lequel s'engage dans la voie de la glycolyse. A mesure que les besoins énergétiques de la cellule se trouvent satisfaits, la concentration du **Glc6(P) augmente** réduisant ainsi l'activité de *l'hexokinase*. L'augmentation de la concentration de phosphoénolpyruvate et l'acétyl-CoA, est également a un effet inhibiteur de *l'hexokinase*.

Après un repas riche en glucides, la concentration de glucose augmente car *l'hexokinase* est complètement saturée. Ceci va augmenter le flux de glucose au contact de la *glucokinase* hépatique.



**Figure 15 :** Variation de l'activation de phosphorylation du glucose par l'hexokinase et la glucokinase en fonction de l'augmentation de la glycémie

Dans le cas où le glucose se trouve en excès par rapport à la demande normale, l'action réciproque des deux enzymes permet d'assurer sa conversion spécifique dans le foie en Glc6(P) lequel est ensuite stocké sous forme de glycogène hépatique.



**Figure 16 :** Mécanisme d'action de l'hexokinase et la glucokinase avant et après repas

## **2<sup>ème</sup> point de contrôle :**

La troisième étape  $\text{Frc-6P} \rightarrow \text{Frc-1,6BiP}$  se déroule sous l'action de la *Phosphofructokinase -1* (PFK-1) enzyme allostérique qui est régulée de la manière suivante :

### Activée par l'ADP ou l'AMP

- ⇒ Lorsqu'une cellule se trouve à faible niveau d'énergie, les quantités d'**ADP et d'AMP** sont plus élevées que la normale alors que l'ATP est peu abondante. Dans ces conditions l'enzyme est entièrement activée et présente une forte affinité pour son substrat le F6P.

### Inhibée par l'ATP, le NADH, H<sup>+</sup>, le citrate :

- ⇒ Lorsque la cellule se trouve à haut niveau d'énergie, la concentration d'**ATP est élevée** et celles d'AMP et d'ADP sont faibles. Dans ce cas l'ATP s'attache à un site régulateur de l'enzyme pour ralentir son activité. L'enzyme a maintenant une affinité plus faible pour son substrat et la vitesse de la réaction décroît.
- ⇒ L'enzyme est également inhibée par le citrate qui est un intermédiaire du cycle de l'acide citrique.
- ⇒ Le NADH, H<sup>+</sup> inhibe l'activité de la PFK en potentialisant l'effet inhibiteur de l'ATP.

Autre régulateur de la glycolyse : le **fructose 2,6 BisP** est un activateur très puissant de la **PFK-1** dans le foie. Il augmente son affinité pour le Frc-6P et diminue l'effet inhibiteur de l'ATP.

La *PFK* est significativement inhibée aux concentrations intracellulaires normales de l'ATP. Cette inhibition peut rapidement levée par le 5'AMP formé lorsque l'ADP commence à s'accumuler. Cela constituant le signal d'un besoin d'augmenter la vitesse de la glycolyse.

## **3<sup>ème</sup> point de contrôle :**

La dixième étape  $\text{PEP} \rightarrow \text{Pyruvate}$  se déroule sous l'action de la *Pyruvate kinase*.

La *pyruvate kinase* est régulée allostériquement et ceci de façon ubiquitaire :

- ⇒ L'AMP et le fructose-1,6-bisphosphate sont des activateurs
- ⇒ L'ATP, l'acétyl-CoA et l'alanine sont des inhibiteurs.

Au niveau du foie, elle est également régulée de façon covalente (par l'action d'hormones)

- ⇒ Le glucagon agit en phosphorylant cette enzyme, ce qui a pour effet de l'inhiber
- ⇒ L'insuline réalise l'action inverse, ce qui a pour effet d'activer la *pyruvate kinase*.

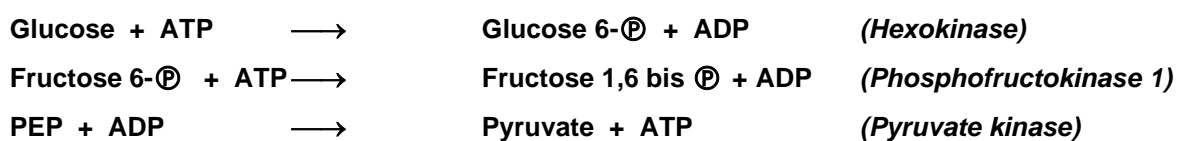
### 3. LA NÉOGLUCOGENÈSE

Certains tissus comme le cerveau, les globules rouges, la région médullaire du rein, le cristallin, la cornée de l'œil, et le muscle en contraction rapide ont besoin d'un approvisionnement continu en glucose. Seul le foie est capable d'assurer cette fonction par mobilisation du glycogène et par néoglucogenèse.

La néoglucogenèse permet la synthèse de glucose à partir de précurseurs non glucidiques (le pyruvate, le lactate, le glycérol issu de l'hydrolyse des triglycérides et des céto-acides provenant de la désamination des acides aminés glucoformateurs). C'est une voie capitale pour le cerveau qui est dépendant du glucose comme source de carburant primaire. Elle a principalement lieu dans le foie mais aussi dans le cortex rénal et aide au maintien de la concentration du glucose dans le sang de façon à ce que le cerveau et le muscle squelettique puissent extraire suffisamment de glucose pour leurs besoins métaboliques.

La néoglucogenèse est activée dans le cas du jeûne et dans le diabète. En cas d'exercice physique pendant lequel le glucose musculaire est dégradé en lactate, la néoglucogenèse hépatique est stimulée ; pour retransformer en glucose, le lactate, issu de la glycolyse musculaire.

Bien que la néoglucogenèse soit habituellement définie comme la transformation du pyruvate en glucose et que la glycolyse soit la dégradation du glucose en pyruvate, la néoglucogenèse n'est pas l'inverse de la glycolyse. En effet, trois réactions de la glycolyse sont irréversibles et se situent au niveau des sites de contrôle.



Pour contourner ces 3 difficultés, la cellule fait appel à d'autres réactions thermodynamiquement plus favorables avec la coopération des mitochondries.

### 3.1. Étapes enzymatiques

#### *Phase 1 : Transformation du pyruvate en Phosphoénolpyruvate (PEP)*

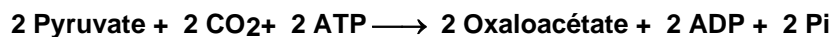
C'est la première étape. Elle ne peut être réalisée par l'action de la *pyruvate kinase* selon la réaction suivante qui est endergonique<sup>1</sup>.



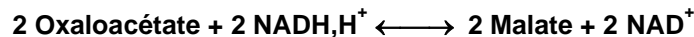
Pour obtenir cette phosphorylation du pyruvate il y a coopération entre la mitochondrie et le cytosol.

##### *a) Phase mitochondriale*

Le pyruvate, exporté dans la mitochondrie, est d'abord carboxylé par la *pyruvate carboxylase*, située dans la matrice. L'enzyme est une ligase à biotine. L'ATP est nécessaire. La pyruvate carboxylase se rencontre dans les mitochondries du foie et des reins mais pas dans celles des muscles.



L'Oxaloacétate formé est réduit en Malate par la *malate déshydrogénase* mitochondriale. Le Malate est ensuite transporté de la mitochondrie dans le cytosol.

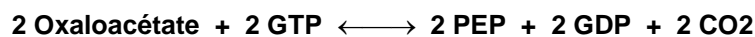


##### *b) Phase cytosolique*

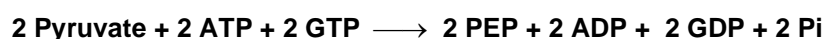
Le Malate est réoxydé en Oxaloacétate par la *malate déshydrogénase* cytosolique



Enfin l'oxaloacétate est transformé en Phosphoénolpyruvate, suivant une réaction réversible) en présence du GTP par la *phosphoénolpyruvate carboxykinase* (PEPcarboxykinase), enzyme spécifique de la néoglucogenèse.



En résumé la réaction globale de la transformation du pyruvate en phosphoénolpyruvate est :

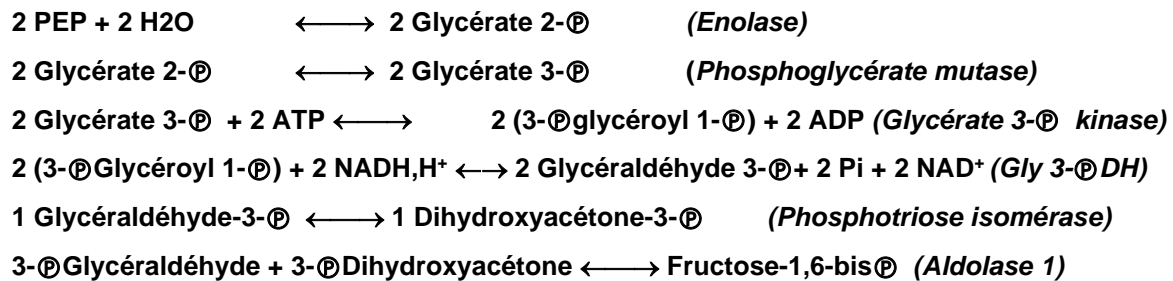


---

<sup>1</sup> Une réaction endergonique est une réaction chimique nécessitant un apport d'énergie pour pouvoir se réaliser. C'est une réaction pour laquelle la variation de l'enthalpie libre de Gibbs ( $\Delta G$ ) est positive

## ***Phase 2 : Transformation du Phosphoénolpyruvate en Fructose 1-6 bisphosphate***

La séquence des réactions qui vont conduire du PEP au glucose est cytosolique. La transformation du phosphoénolpyruvate en fructose-1,6-bis P est réalisée par la séquence des réactions glycolytiques réversibles, fonctionnant en sens inverse.



Le bilan global de la séquence est le suivant :

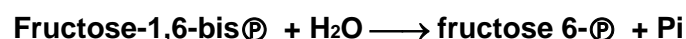


## ***Phase 3 : Transformation du Fructose 1-6 bisphosphate en Glucose***

Une séquence de 3 réactions, dont une réversible, conduit au glucose.

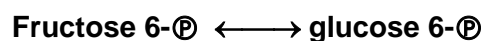
### *a) Déphosphorylation du Fructose-1,6-bis-P en Fructose 6-P*

On connaît la réaction qui transforme le fructose 6-phosphate en fructose 1-6 bis-P. Cette réaction qui est catalysée par la phosphofructokinase 1 (transférase) est irréversible. La réaction inverse qui enlève le groupement phosphate est catalysée par la *fructose-1,6 bisphosphatase* (**FBP1**), enzyme clé et site de régulation principal de la voie.



### *b) Isomérisation du Fructose 6-P en Glucose 6-P*

La réaction est catalysée par la *phosphogluco-isomérase* (PGI)



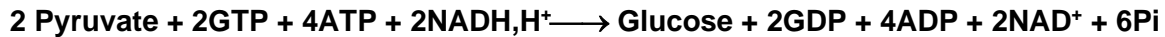
### *c) Déphosphorylation du Glucose 6-P en Glucose*

Le départ du groupement phosphate du glucose 6-P est effectué par une hydrolase : *Glucose 6-phosphatase* dont l'importance est fondamentale dans le maintien de la glycémie. On la trouve dans le foie et dans les reins mais pas dans les muscles striés.



### 3.2. Bilan de la néoglucogenèse

Le bilan de la formation du glucose à partir de 2 pyruvates est le suivant :



Sur le plan énergétique la synthèse du glucose consomme 4 ATP + 2 GTP soit l'équivalent de 6 liaisons phosphates riches en énergie.

### 3.3. Régulation réciproque de la glycolyse et de la gluconéogenèse

La Néoglucogenèse et la glycolyse se déroulent dans le cytosol. La plupart des intermédiaires leur sont communs. Des conflits peuvent apparaître au niveau de leur utilisation. En effet les deux processus ne répondent pas aux mêmes objectifs : la glycolyse est engagée dans la production de l'énergie et la néoglucogenèse dans sa conservation. La régulation réciproque des 2 processus s'impose de manière à les ajuster en fonction de l'état énergétique et des besoins cellulaires ou des tissus.

Dans ces conditions, les deux voies sont régulées de telle sorte que l'une est inhibée lorsque l'autre est active et vice versa. Comme nous l'avons vu, le principal signal qui règle cette régulation est le rapport ATP/AMP.

#### a) Régulation allostérique

De manière générale, les effecteurs négatifs (inhibiteurs) de la glycolyse sont des effecteurs positifs (activateurs) de la néoglucogénèse. Le point de contrôle majeur de la dégradation ou au contraire de la synthèse du glucose est la régulation de l'activité de la **phosphofructokinase-1** (PFK-1) et de la **Fructose-1,6 bis Phosphatase**. Cette régulation est assurée essentiellement par le *Fructose 2,6 bis-P* qui active la PFK-1 et est un inhibiteur allostérique de la *Fructose-1,6 bis Phosphatase*.

#### b) Régulation hormonale

La concentration en *Fructose 2,6 bis-P* est sous le contrôle du **Glucagon**. Le glucagon est une hormone peptidique de 29 acides aminés sécrétée par le pancréas : elle stimule la lipolyse et la conversion des acides gras libres en cétones et inhibe la synthèse et favorise la dégradation des protéines. Les seules cellules qui possèdent de nombreux récepteurs du glucagon sont celles du **foie**. Le glucagon agit donc de façon extrêmement sélective.

Le glucagon se lie à un récepteur de glucagon qui active une **protéine G** appelée  $G_s$ , constituée de 3 sous-unités ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). La sous-unité  $\alpha$  se fixe à l'**adénylate cyclase** qui est activée et qui convertit l'ATP en **AMP cyclique** (AMPc). Celui-ci active à son tour la **protéine kinase A** phosphoryle la [PFK2/F26BPase]. Cette phosphorylation :

- ✓ Réduit son activité kinase (la synthèse du F2,6Bis-P est diminuée)
- ✓ Augmente son activité phosphatase (l'hydrolyse du F2,6Bis-P est augmentée)

Il en résulte une baisse de la concentration du F2,6Bis-P, donc :

- ✓ Pas d'activation de la PFK-1 --> la glycolyse est **ralentie**.
- ✓ Pas d'inhibition de la F-1,6Bis-Pase ---> la néoglucogénèse est **stimulée**.

La diminution d'**insuline** augmente les effets du glucagon :

- ✓ Activation de la glycogénolyse (hydrolyse du glycogène) hépatique, rénale et musculaire.
- ✓ Inhibition de la glycogénèse (synthèse du glycogène à partir du glucose 6-phosphate)
- ✓ Stimulation de la néoglucogénèse (synthèse du glucose à partir du pyruvate)
- ✓ Inhibition de la glycolyse par phosphorylation et inactivation de la pyruvate kinase

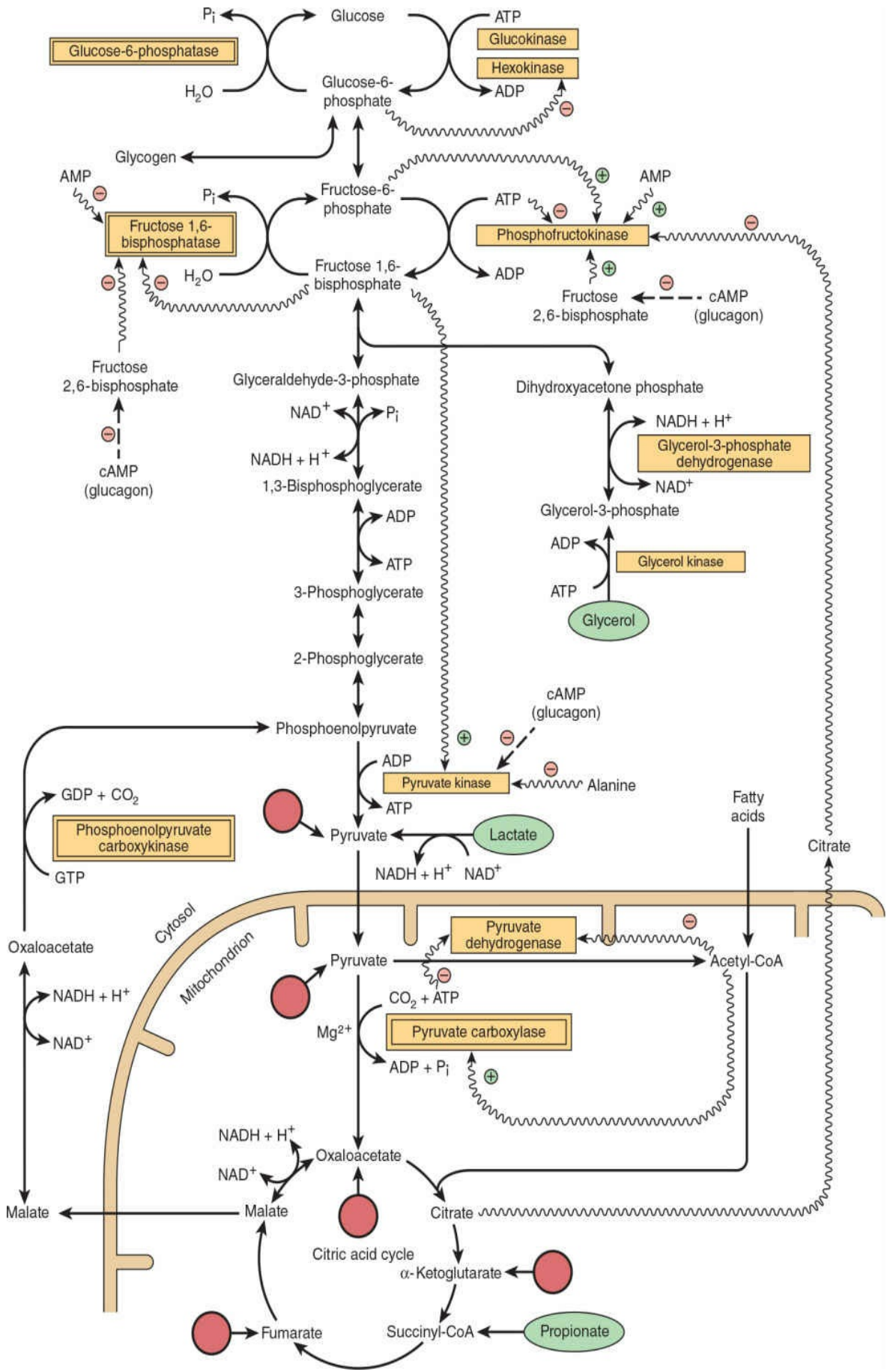
Les changements du métabolisme induits par le glucagon favorisent la néoglucogénèse en défaveur de la glycolyse et entraînent une hyperglycémie.

## Résumé

La néoglucogénèse est le processus de synthèse de glucose ou le glycogène à partir de substances non glucidiques. Elle est particulièrement essentielle lorsque les glucides ne peuvent être apportés par la ration alimentaire. Les acides aminés, le lactate, le glycérol et le prionate sont des substances importants de la néoglucogénèse.

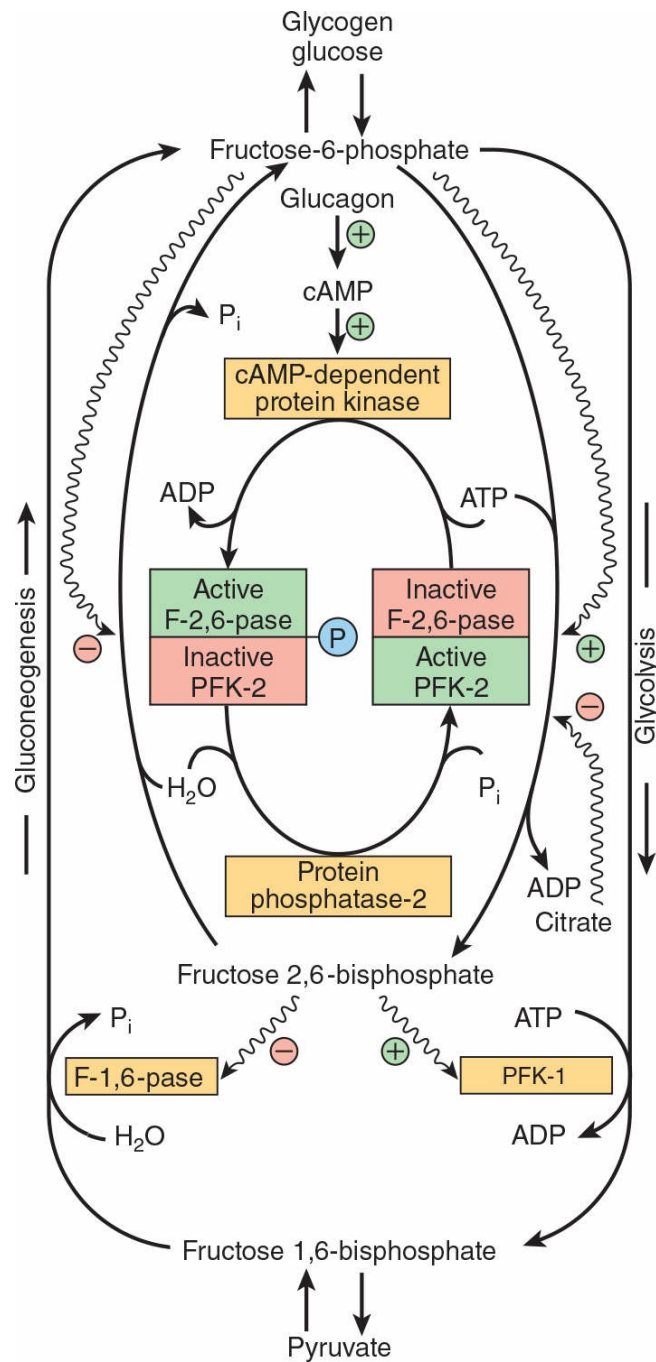
La voie de la néoglucogénèse, présente dans le foie et le rein, utilise les réactions réversibles de la glycolyse et quatre réactions supplémentaires qui contournent des réactions de non-équilibre, irréversible.

Comme la glycolyse et la néoglucogénèse empruntent la même voie mais se déroulent dans des directions opposées, leurs activités doivent être contrôlées de façon réciproque.



**Figure 17 :** Principales voies de la néoglucogénèse et de la glycolyse et leur contrôle dans le foie

Les points d'entrée des acides aminés glucoformateurs, après transamination, sont indiqués par des flèches partant de cercles. Les enzymes clés de la néoglucogénèse sont encadrées. L'ATP requis pour la gluconéogénèse provient de l'oxydation d'acides gras. Le prionate est quantitativement important seulement chez les ruminants, les flèches ondulées indiquent les effets allostériques, les flèches en pointillés indiquent une modification covalente par phosphorylation réversible. De concentration élevées d'alanine agissent comme « signal de la néoglucogénèse » « n'inhibant la glycolyse à l'étape de la pyruvate kinase.



**Figure 18** : Contrôle de la glycolyse et de la gluconéogénèse dans le foie par le fructose 2,6-bisphosphate et l'enzyme bifonctionnelle PFK-2/F-2,6-Pase (6-phosphofructo-2-kinase/fructose 2,6-bisphosphatase)

## 4. LA GLYCOGÉNOLYSE (Dégradation du glycogène)

La source du glucose alimentaire (disaccharide, amidon et glycogène) est sporadique et n'est pas fiable. La néoglucogenèse est souvent trop lente pour répondre à une demande immédiate. En revanche l'organisme des animaux a développé dans le foie et dans les muscles striés un processus de mobilisation rapide en réponse à une demande immédiate en l'absence du glucose alimentaire. Ce processus est la glycogénolyse ou dégradation du glycogène.

L'enzyme principale de la dégradation du glycogène endogène (hépatique et musculaire) est la *glycogène phosphorylase* qui libère des **glucose 1-P** et une **dextrine limite**. Deux autres enzymes, une *glycosyltransférase* et une  $\alpha$  (1-6) *Glucosidase* interviennent dans la conversion complète du glycogène en **glucose 6-P**. Seul le foie peut transformer le glucose-6-P en glucose, excrété dans le sang.

### 4.1. Étapes enzymatiques

#### a) Phosphorolyse du glycogène

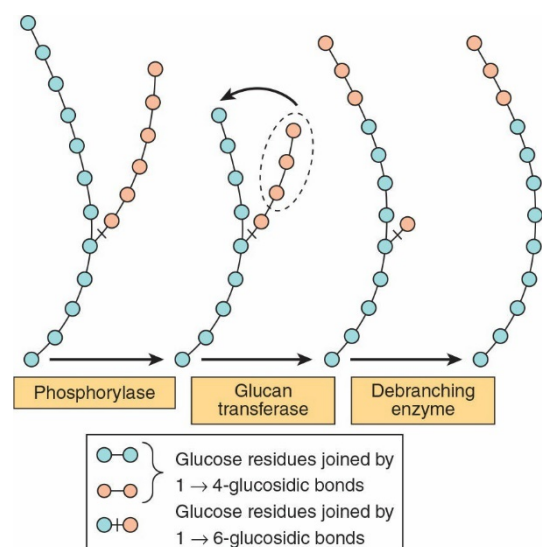
La phosphorolyse proprement dite est catalysée par la *glycogène phosphorylase*. Cette enzyme coupe la liaison  $\alpha$  (1-4) à partir de l'extrémité non réductrice et fixe sur le carbone 1- du glucose libéré, un groupement phosphate, apporté par l'ATP, en donnant du glucose-1-P. La phosphorolyse est répétée de façon séquentielle sur le glycogène jusqu'à 4 résidus glycolyses sur chaque chaîne avant la liaison  $\alpha$  (1-6). La structure résiduelle est appelée **dextrine limite**, résistant à l'action plus poussée de la phosphorylase.

#### b) Glycosyl-4,4-transférase

La glucosyl-4,4-transférase intervient sur la dextrine limite en enlevant sur chaque chaîne de la dextrine limite un oligosyle formé de 3 résidus glucose pour aller allonger une autre chaîne de la dextrine limite permettant ainsi la reprise de la phosphorolyse sur cette chaîne. Après l'action de cette enzyme il demeure à la place de la chaîne latérale un glucose lié par la liaison  $\alpha$  (1-6).

#### c) $\alpha$ (1-6) Glucosidase

Enfin une  $\alpha$ -glucosidase (enzyme débranchante) hydrolyse les résidus glucose reliés par la liaison  $\alpha$  (1-6) et libère les molécules de **glucose**.



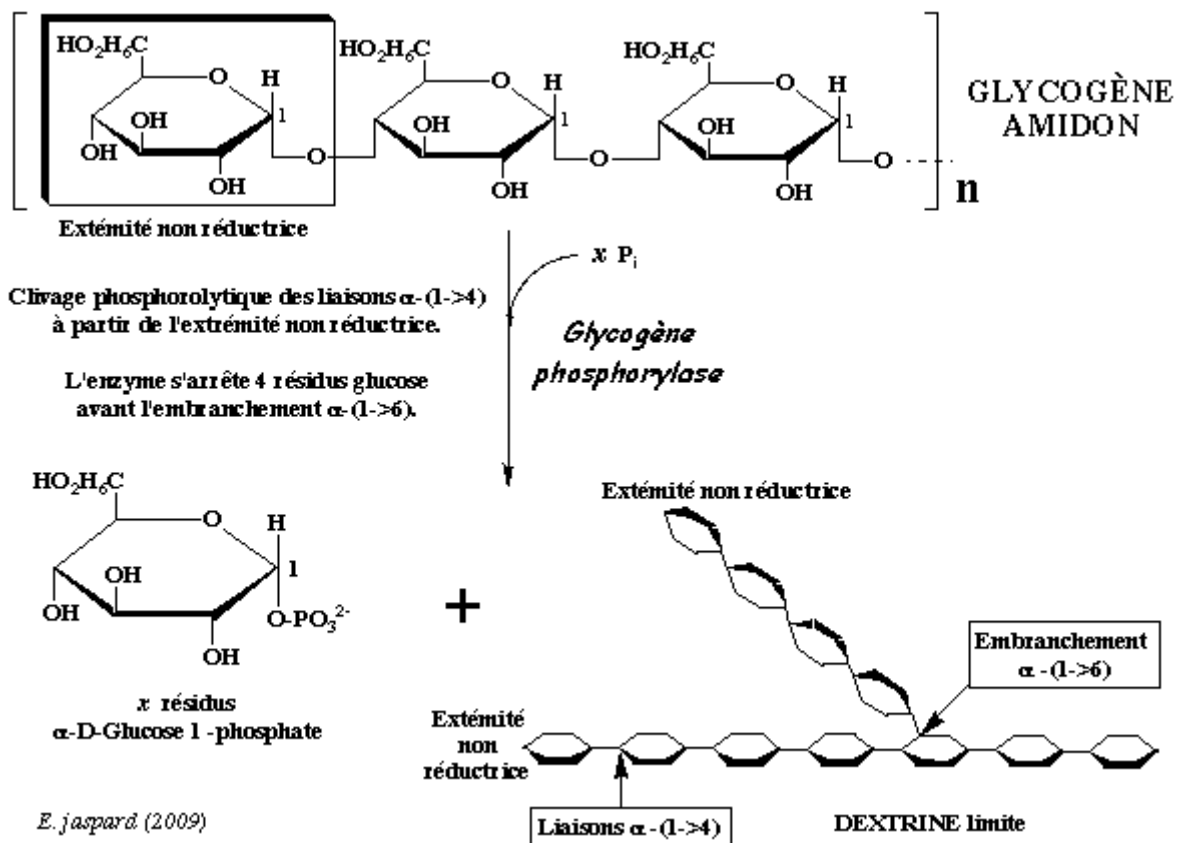
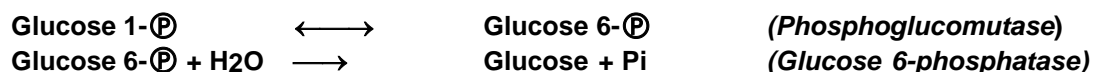


Figure 19 : Étapes de la glycogénolyse

Après l'action de ces trois enzymes le glycogène libère essentiellement du glucose-1-P (par phosphorolyse) et une faible quantité de glucose (hydrolyse). Le glucose-1-P est isomérisé en glucose-6-P par la *phosphoglucomutase*.

Le glucose-6-P peut entrer dans la glycolyse dans le foie et dans le muscle. Mais l'objectif de la dégradation du glycogène hépatique est avant tout le maintien de la glycémie. Pour ce faire seul le foie, après dégradation du glycogène, dispose de la *glucose 6-phosphatase*, permettant l'hydrolyse du glucose-6-P en glucose et l'excrétion de ce dernier dans le sang.

Les deux réactions catalysées sont les suivantes :

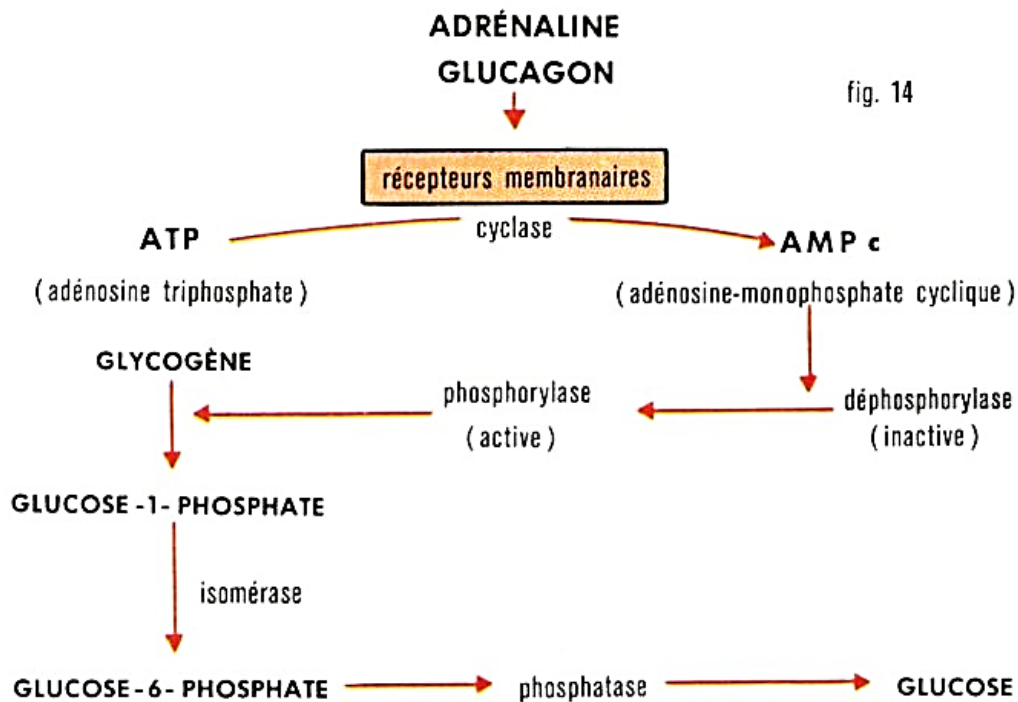


#### 4.2. Dégradation lysosomale du glycogène

Une faible quantité du glycogène est dégradée par une  $\alpha$  (1-4) glucosidase lysosomale. Le rôle de cette dégradation est inconnu. Mais une déficience en cette enzyme provoque une accumulation du glycogène dans les vacuoles, et constitue une véritable maladie du stockage du glycogène du type II (*Maladie de POMPE*).

#### 4.3. Régulation de la dégradation du glycogène

Le métabolisme du glycogène fait partie intégrante du métabolisme énergétique. Il est sous contrôle hormonal (figure 18). L'*adrénaline* et le *glucagon* dirigent le catabolisme et la production de l'énergie ; l'*insuline* contrôle l'anabolisme orienté vers le stockage de l'énergie. Les effets de ces 2 groupes d'hormones sont antagonistes, ce qui nécessite une régulation coordonnée que nous verrons plus loin. En ce qui concerne la dégradation du glycogène nous distinguerons la régulation hormonale et la régulation par les ions Calcium ( $Ca^{++}$ ).



**Figure 20 :** Moe d'action hormonal, stimulation de la glycogénolyse hépatique par l'adrénaline (médullosurrénale) et le glucagon (pancréas endocrine)

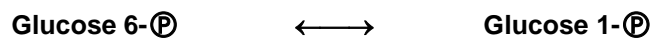
## 5. GLYCOGÉNOGÈNE (Synthèse du glycogène)

La synthèse du glycogène a pour but la mise en réserve, dans le foie, d'une partie du glucose excédentaire à l'issue d'une alimentation riche en glucides et en protéines, et dans les muscles la régénération du stock glycogénique dont une fraction a été consommée par une activité physique. La synthèse du glycogène se déroule essentiellement dans le foie et dans le muscle. L'enzyme principale est la *glycogène synthase*. Le précurseur est le glucose-6-P.

### 5.1. Étapes enzymatiques

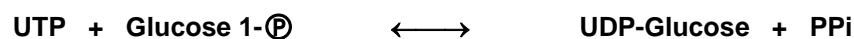
#### a) Isomérisation du Glucose-6-P en Glucose 1-P

L'enzyme qui catalyse cette réaction est la *phosphoglucomutase*



#### b) Transfert du résidu glucosyle sur UTP (formation de l'UDP-glucose)

Le donneur du résidu glucose dans la réaction de polymérisation des glucoses en glycogène est UDP-glucose. Sa formation est assurée par l'*UDP-glucose pyrophosphorylase* qui transfère le radical glucosyle sur l'UDP avec libération du pyrophosphate (PPi). L'hydrolyse de ce dernier par une pyrophosphatase favorise la réaction.



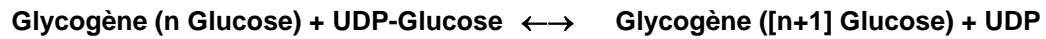
#### c) Synthèse d'un primer pour initier la synthèse du glycogène

La *glycogène synthase* qui assure la formation de la liaison  $\alpha$  (1-4) est une enzyme d'élongation et ne peut initier la synthèse du glycogène à partir du glucose. Il faut un primer (ou une amorce) qui peut être obtenu de différentes façons :

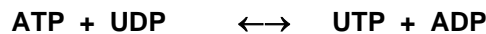
- ⇒ Utilisation d'un fragment de glycogène sous forme de dextrine.
- ⇒ En l'absence de ce fragment, intervention d'une protéine spécifique : la *glycogénine*. Elle possède une chaîne latérale de tyrosine qui sert d'accepteur, grâce à sa fonction -OH, au premier résidu glycosylé provenant de l'UDP-glucose. La formation de la première liaison osidique est catalysée par une *glycogène synthase initiatrice*. La glycogénine, elle-même, peut rajouter quelques unités glucose liées par des liaisons  $\alpha$  (1-4) pour terminer le primer (8 unités de glucose).

d) *Elongation de la chaîne par la glycogène synthase*

L'élongation de la chaîne est assurée par la *glycogène synthase* qui transfère le résidu glycosylé de l'UDP-glucose à l'extrémité non réductrice de la chaîne du primer ou du glycogène en élongation et réalise de façon séquentielle la liaison  $\alpha$  (1-4) suivant la réaction :



L'UDP est reconverti ensuite en UTP par une nucléoside diphosphate kinase en présence de l'ATP.



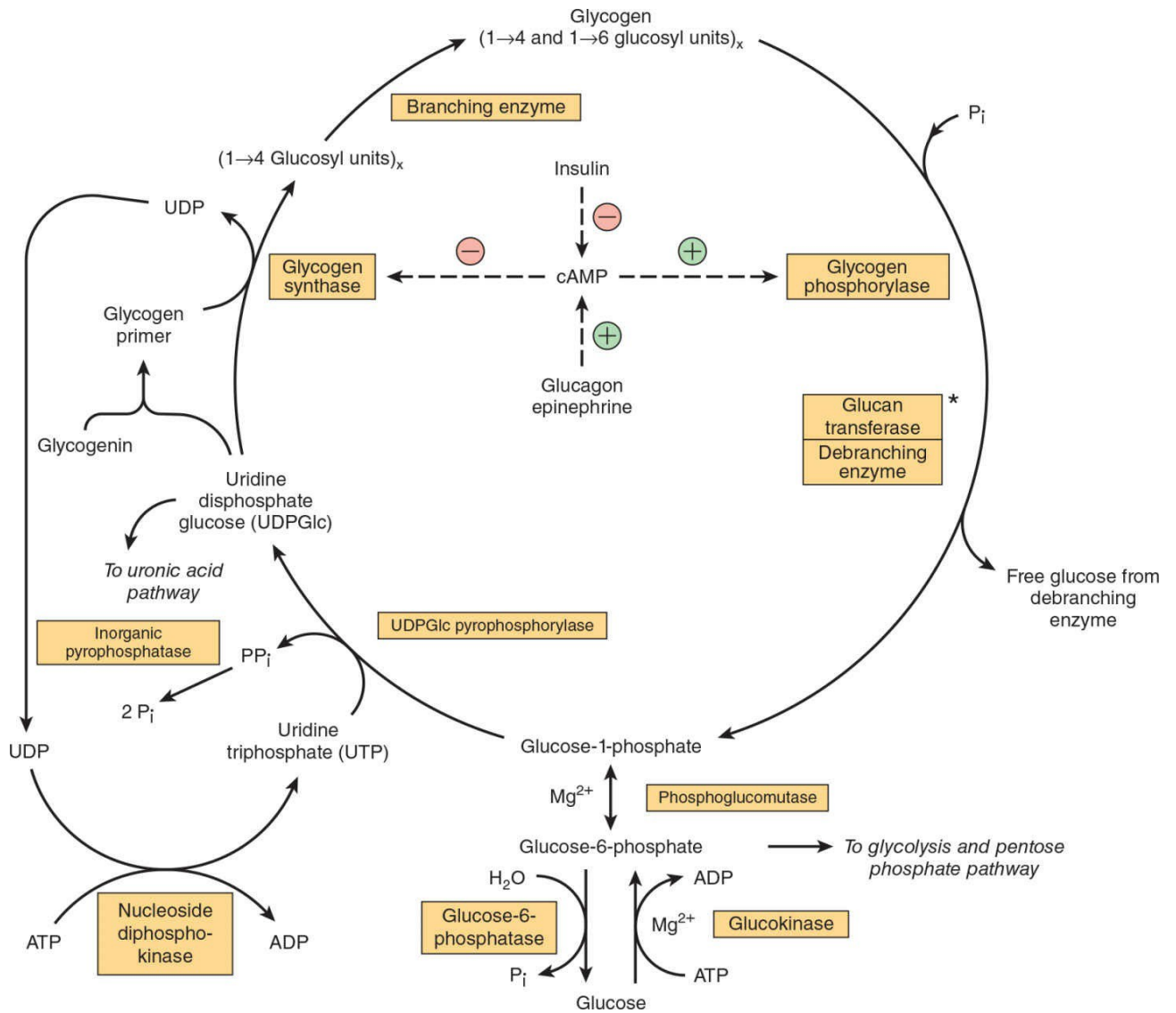
e) *Formation des chaînes latérales*

A tous les 8 résidus glucose sur la chaîne linéaire synthétisée par la *glycogène synthase*, se forme une branche donnant au glycogène une structure fortement ramifiée, ce qui accroît le nombre d'extrémités non réductrices, favorables à l'activité de la *glycogène phosphorylase* au moment de la mobilisation des réserves glycogéniques.

## 5.2. Régulation de la glycogénogenèse

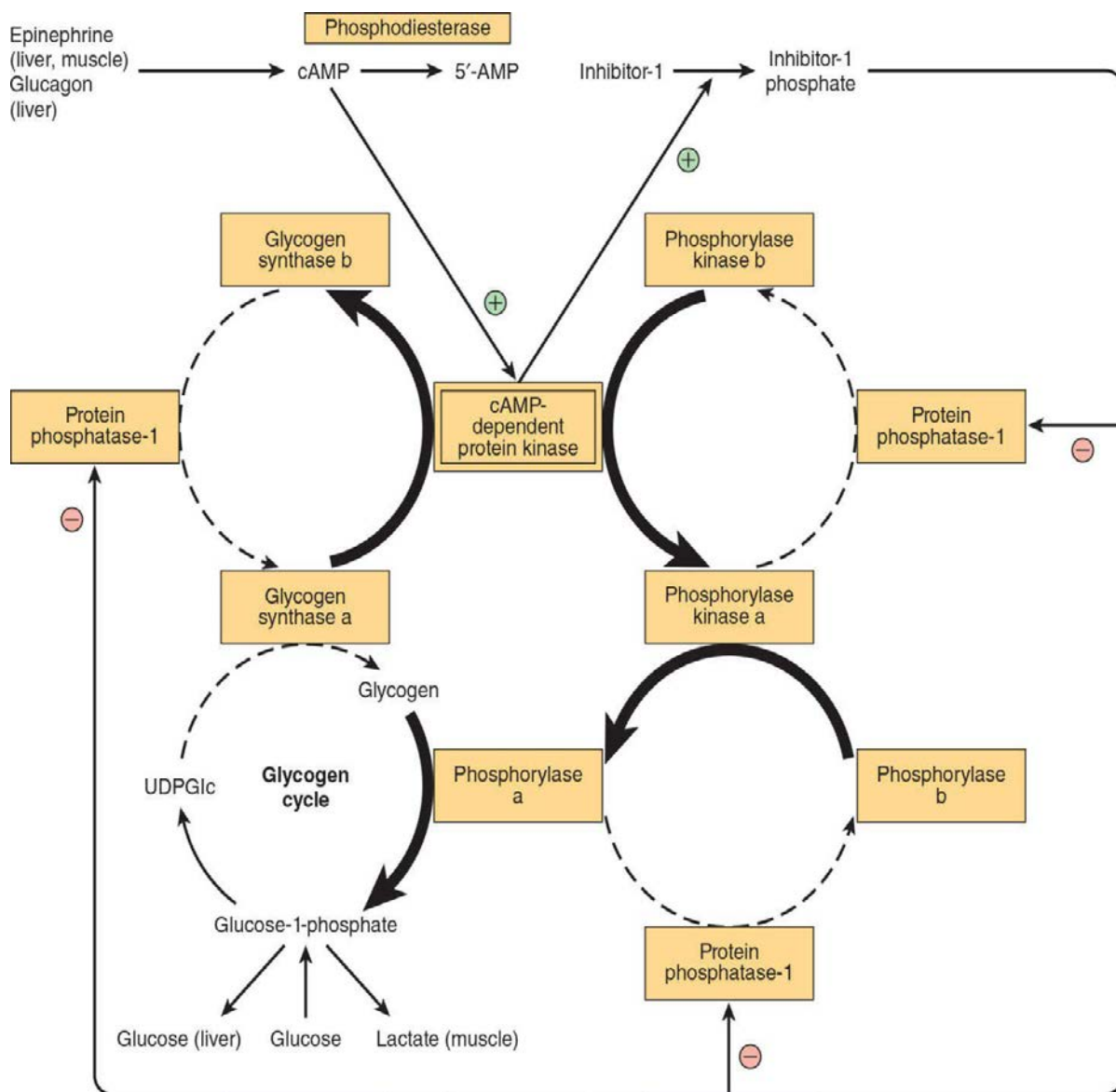
La régulation de la synthèse du glycogène est assurée par la possibilité pour la *glycogène synthase* (figure 19) d'exister sous deux formes : forme active (*déphosphorylée*) et forme inactive (*phosphorylée*). L'interconversion entre les deux formes est sous le contrôle d'une *protéine phosphatase insulino-dépendante* et de la *protéine kinase A*. L'activation de la glycogène synthase est le résultat d'une série de réactions en cascade provoquées par *l'insuline*, qui est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Les molécules indispensables dans le mécanisme sont les suivantes :

- ⇒ Une **protéine phosphatase** : elle devient active par phosphorylation catalysée par une protéine kinase insulino-dépendante.
- ⇒ La **phosphatase kinase** mentionnée ci-dessus : elle est l'avant-dernière étape d'une série de réactions de phosphorylations initiées par la tyrosine kinase du récepteur catalytique de l'insuline.
- ⇒ Le **récepteur catalytique** de l'insuline, constitué de 4 sous unités protéiques enchâssées dans la membrane de la cellule-cible. Le dimère  $\alpha_2$  forme le domaine de fixation de l'hormone. Le dimère  $\beta_2$  possède sur chaque sous-unité, sur la face interne de la membrane, une *tyrosine kinase*.



**Figure 21 :** Voies de la glycogénogenèse et de la glycogénolyse hépatique.

(+) stimulation, (-) inhibition. L'insuline diminue le taux de l'AMPc seulement après l'augmentation de celui-ci par le glucagon ou l'adrénaline. L'insuline est un antagoniste de leur action. Le glucagon est actif sur le muscle cardiaque mais pas sur le squelettique. (\*) indique que la glucane transférase et l'enzyme débranchante semblent être deux activités distinctes de la même enzyme



**Figure 22 :** Contrôle coordonné de la glycogénolyse et de la glycogénogenèse par une protéine kinase dépendante de l'AMPc.

Les flèches épaisses désignent les réactions qui conduisent à la glycogénolyse par suite d'une augmentation des concentrations de l'AMPc. Les flèches en pointillé indiquent les réactions qui sont inhibées par activation de la protéine phosphatase-1. Le contraire se produit lorsque les concentrations de l'AMPc diminuent par suite de l'activation de la phosphodiesterase, ce qui amène la glycogénogenèse.

## 6. VOIE DES PENTOSE PHOSPHATES

La voie des pentoses phosphates (ou voie de *Otto Warburg*, *Frank Dickens* et *Bernard Horecker*) est une voie du métabolisme énergétique dont les principaux rôles sont :

- ✓ La production d'un pouvoir réducteur sous la forme de NADPH qui est ensuite utilisé notamment pour la biosynthèse des acides gras, pour la biosynthèse du cholestérol et pour la réduction du glutathion (lutte contre le stress oxydatif par les espèces activées de l'oxygène)
- ✓ La production de pentoses, en particulier le ribose-5-phosphate utilisé pour la biosynthèse des coenzymes pyridiniques (NAD<sup>+</sup> et NADP<sup>+</sup>), des coenzymes flaviniques (FMN et FAD), du coenzyme A et pour la biosynthèse des nucléotides
- ✓ La production d'érythrose-4-phosphate, précurseur d'acides aminés aromatiques

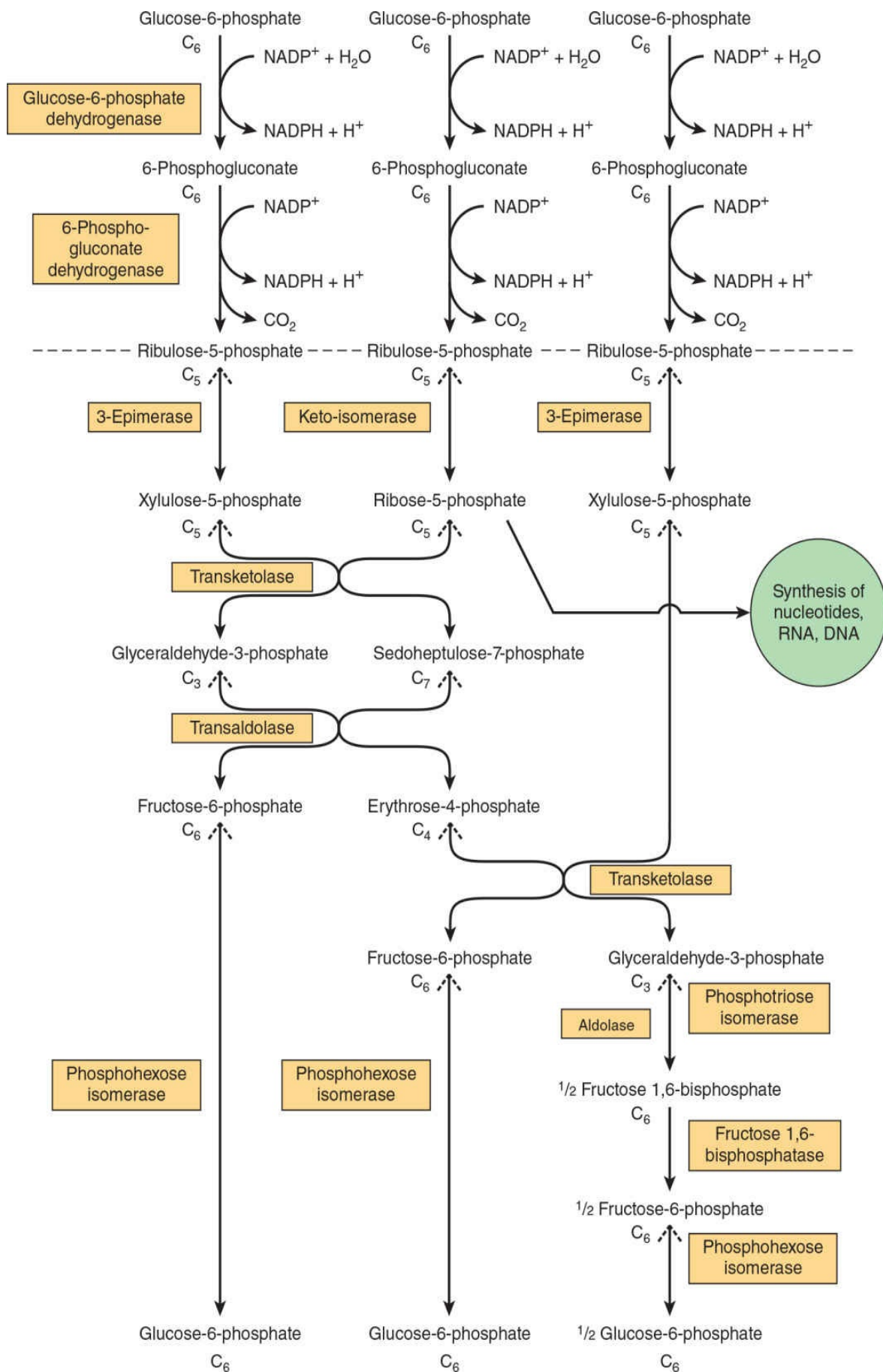
Cette voie :

- ✓ Est une alternative à la glycolyse avec une finalité plus anabolique (biosynthèse) que catabolique (dégradation)
- ✓ Existe chez tous les Eucaryotes et presque toutes les bactéries
- ✓ Est indépendante de l'oxygène (elle a lieu en aérobiose et en anaérobiose)
- ✓ Se déroule dans le cytoplasme chez la plupart des organismes et dans les plastes chez les plantes
- ✓ Est aussi appelée dans la littérature : "*Phosphogluconate Pathway*" ou "*Hexose Monophosphate Shunt*"

### 6.1. Les étapes de la voie pentose phosphate

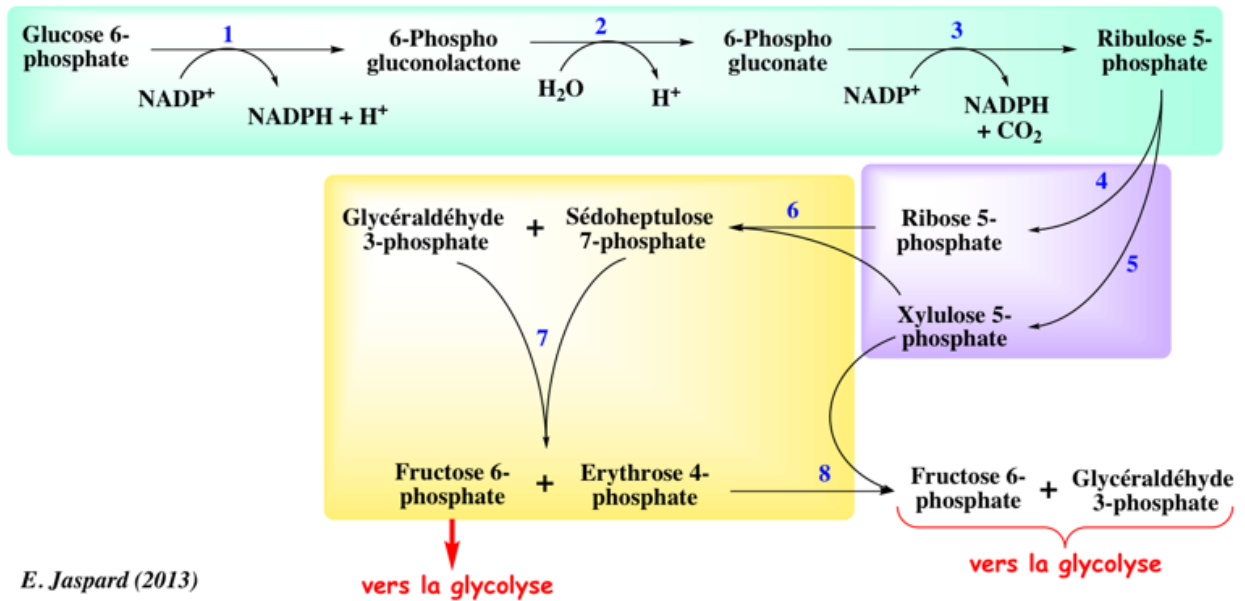
On peut décomposer la voie des pentoses phosphates en 3 parties (figure 23) :

- ⇒ Une partie oxydative (en vert - figure ci-dessous) : série de réactions qui oxydent le glucose-6P, réduisent le NADP<sup>+</sup> en NADPH et aboutissent à la formation du ribulose-5-phosphate.
- ⇒ Une partie non oxydative (en violet) : réactions réversibles d'isomérisation et d'épimérisation.
- ⇒ Une partie non oxydative (en jaune) : réactions de transcétolisation et de transaldolisation (transfert de groupements contenant plusieurs carbonnes).



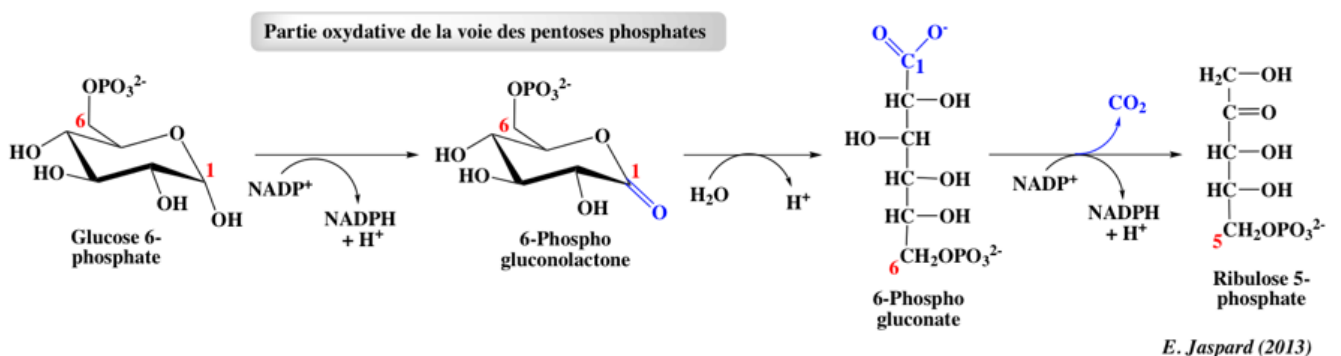
**Figure 23 :** La voie des pentoses phosphates

### Voie des pentoses 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-épimérase (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)

### Étapes 1 : oxydatives



La glucose-6-phosphate déshydrogénase catalyse l'oxydation de la fonction aldéhyde (hémiacétal) portée par le carbone C1 du glucose-6-phosphate pour former un acide carboxylique dans une liaison ester, une lactone. Le  $\text{NADP}^+$  sert d'accepteur d'électrons. Cette réaction est irréversible et contrôle le flux de la voie des pentoses phosphates. Le  $\text{NADPH}$  est un inhibiteur compétitif de la glucose-6-phosphate déshydrogénase.

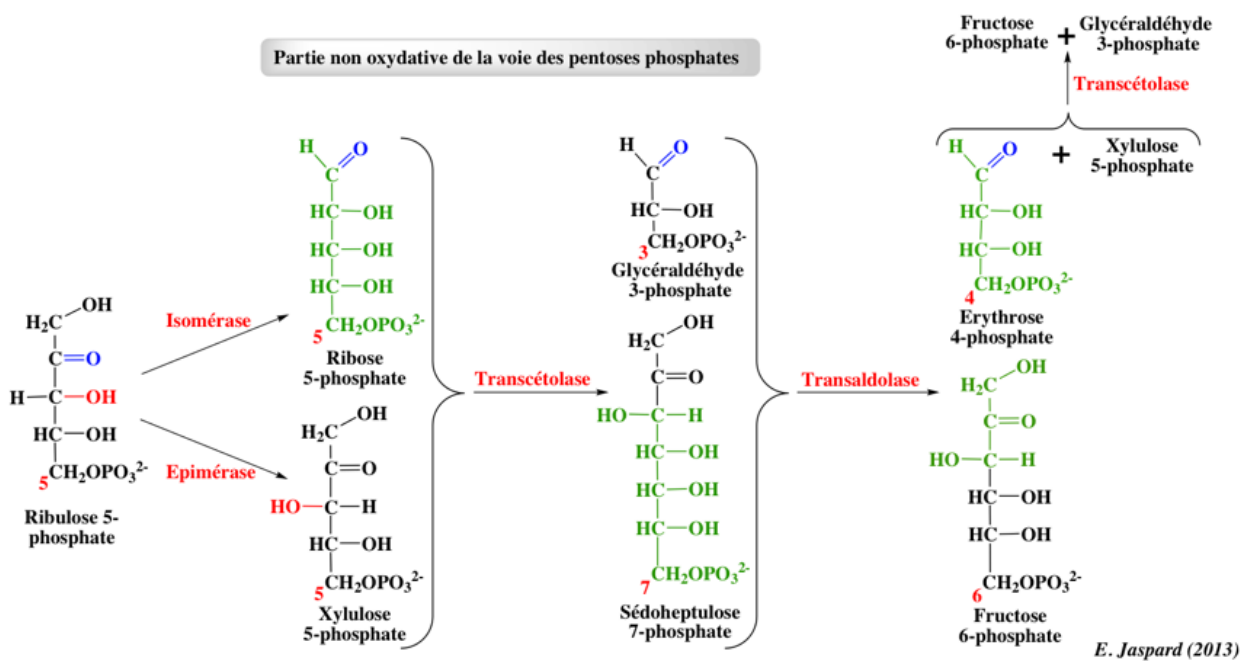
La 6-phosphogluconolactonase catalyse l'hydrolyse de la lactone et ouvre le cycle pour former le 6-phosphogluconate. Bien que l'ouverture du cycle se produise en l'absence d'enzyme, la 6-phosphogluconolactonase accélère la réaction en diminuant la durée de vie de la 6-phosphogluconolactone très réactive et donc potentiellement toxique.

La phosphogluconate déshydrogénase catalyse la décarboxylation oxydative du 6-phosphogluconate pour former le ribulose-5-phosphate (cétose à 5 carbones). L'hydroxyle en position C3 de la 6-phosphogluconate est oxydé en cétone, ce qui favorise la perte du carboxyle en C1 sous la forme de CO<sub>2</sub>. Le NADP<sup>+</sup> sert d'accepteur d'électrons.

Le ribulose 5-phosphate est aussi un intermédiaire clé du cycle de Calvin (photosynthèse).

La glucose-6-phosphate déshydrogénase est régulée par la disponibilité du coenzyme NADP<sup>+</sup>. Puisque le NADPH formée est utilisé dans les voies métaboliques (réductrices) de biosynthèse, la concentration croissante du NADP<sup>+</sup> stimule la voie des pentoses phosphates pour reconstituer le stock de NADPH.

**Étapes 2 : non oxydatives (réversible)**



### a) *Epimérase et isomérase*

L'épimérase interconvertit le ribulose-5-phosphate et le xylulose-5-phosphate. L'isomérase transforme le ribulose-5-phosphate (cétose) en ribose-5-phosphate (aldose). Ces 2 réactions sont réversibles et implique une déprotonation pour former un intermédiaire énediol.

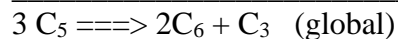
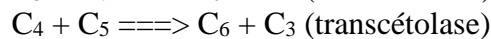
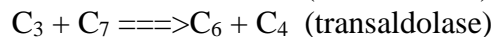
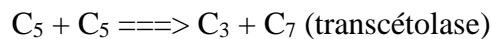
### b) *Transcétolase*

La transcétolase transfère un groupe à 2 carbones sur le ribose-5-phosphate ou sur l'érythrose 4-phosphate. Elle utilise un groupement prosthétique : la thiamine pyrophosphate (un dérivé de la vitamine B1).

### c) *Transaldolase*

La réaction catalysée par le transfère un groupe à 3 carbones du Sédoheptulose 7-Phosphate Sur le glycéraldéhyde 3-phosphate qui donne l'érythrose 4-phosphate + fructose 6-phosphate.

## 6.2. Bilan de la partie non oxydative



## 6.3. Régulation de la voie pentose phosphate

En fonction des besoins de la cellule en ribose 5-phosphate, en NADPH et en ATP, la voie des pentoses phosphates peut fonctionner selon différents modes afin d'optimiser la concentration de ces métabolites :

**1. Une quantité plus importante de NADPH que de ribose 5-phosphate est nécessaire :** Toute la voie des pentoses phosphates est utilisée. Exemple : les cellules des tissus adipeux ont besoin de beaucoup de NADPH pour la synthèse des acides gras. Il y a alors deux cas de figure :

- Le glycéraldéhyde 3-phosphate et le fructose 6-phosphate formés sont convertis en glucose 6-phosphate par la néoglucogenèse. Le glucose 6-phosphate alimente la voie des pentoses phosphates (1ère réaction de la partie oxydative) ce qui maximise la formation de NADPH.
- Le glycéraldéhyde 3-phosphate et le fructose 6-phosphate formés sont convertis en pyruvate par la glycolyse pour la synthèse d'ATP. La voie produit aussi du NADPH.

**2. Une quantité plus importante de ribose 5-phosphate que de NADPH est nécessaire.**

Exemple : les cellules en division rapide ont de forts besoins en ribose 5-phosphate pour la synthèse d'ADN. La transcétolase et la transaldolase forment le ribose 5-phosphate à partir du fructose 6-phosphate et du glycéraldéhyde 3-phosphate : ces réactions fonctionnent alors dans le sens opposé.

**3. Les besoins en ribose 5-phosphate et NADPH sont équilibrés :** la partie oxydative de la voie des pentoses phosphates est utilisée.

## 7. MÉTABOLISME D'AUTRE SUCRE

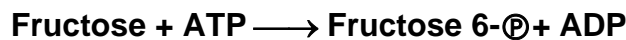
### 7.1. Métabolisme de Fructose

#### 1. Source alimentaire du fructose

La source majeure de fructose est le *saccharose* qui, après clivage, libère en quantité équimoléculaire du fructose et du glucose. Le fructose se trouve aussi sous forme libre dans beaucoup de fruits, légumes et dans le miel. L'entrée de fructose dans les cellules n'est pas *insulino-dépendante*, différant ainsi du glucose. Elle est facilitée par des transporteurs notamment les **GLUT2** et **GLUT5**. Contrairement au glucose, le fructose ne déclenche pas la sécrétion d'insuline.

#### 2. Phosphorylation de fructose

Comme pour tous les hexoses, la métabolisation du fructose débute par sa phosphorylation. L'affectation d'un groupement phosphoryle peut être réalisée par **l'hexokinase** ou la **fructokinase**. **L'hexokinase** phosphoryle le glucose dans toutes les cellules compte tenu de sa forte affinité pour ce composé et tous les autres hexoses peuvent aussi lui servir de substrats. Cependant, elle a une affinité faible pour le **fructose**. Si la concentration intracellulaire en fructose devient exceptionnellement élevée, une faible quantité est convertie en **fructose 6-Ⓟ** par l'hexokinase.

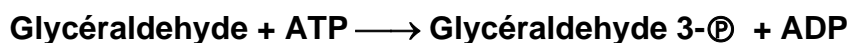


La **fructokinase** est l'enzyme principale de la phosphorylation du fructose. Elle se trouve dans le foie (qui traite la majeure partie du fructose alimentaire), dans le rein et dans l'intestin grêle. Elle convertit le fructose en **fructose 1-Ⓟ** utilisant l'ATP comme donneur de phosphate.



#### 3. Clivage du fructose 1-Ⓟ

Le fructose 1-Ⓟ n'est ni isomérisé en fructose 6-Ⓟ, ni phosphorylé en fructose-1,6-bisⓅ. Il est clivé par **fructose 1-Ⓟ aldolase** (*Aldolase 2*) en phosphodihydroxyacétone (PDHA) et D-glycéraldéhyde. PDHA peut entrer dans la glycolyse ou dans la néoglucogenèse après isomérisation en glycéraldéhyde-3-Ⓟ. Le D-glycéraldéhyde peut être métabolisé, après phosphorylation en présence de l'ATP, par *D-glycéraldéhyde kinase*.



Malgré une activité faible de l'**aldolase 2** par rapport à celle de l'Aldolase 1 (de la glycolyse) qui clive le fructose-1,6-bis $\text{P}$ , la vitesse de métabolisation du fructose est supérieure à celle du glucose parce que le fructose 1- $\text{P}$  contourne la *Phosphofructokinase-1*, site de contrôle le plus important de la glycolyse. Les niveaux élevés de fructose dans un régime augmentent considérablement la vitesse de production de l'**acétyl-CoA** et par voie de conséquence celle de la **lipogenèse** dans le foie (figure 24).

## 7.2. Métabolisme de Galactose

### 1. *Source alimentaire du galactose*

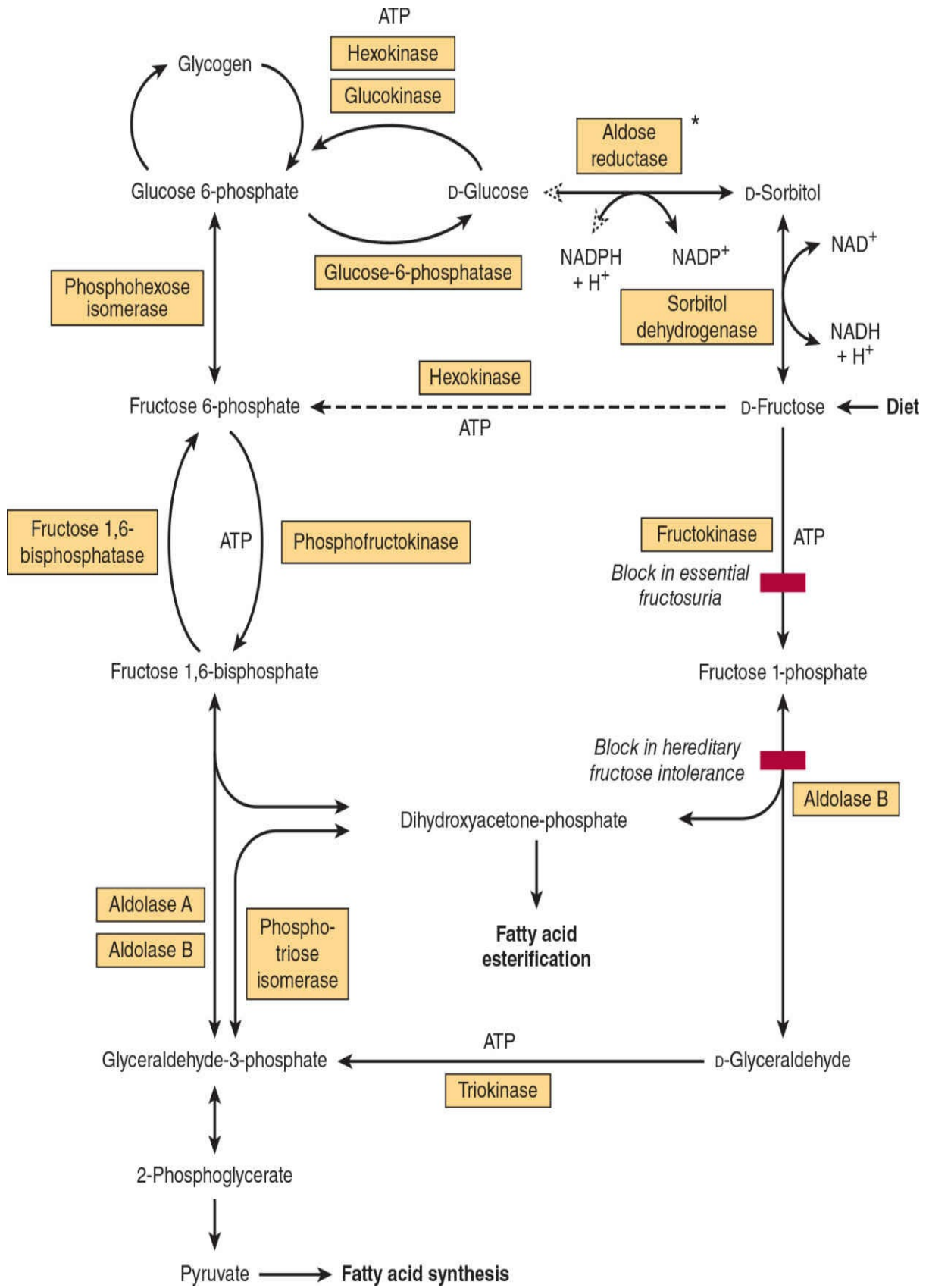
La source majeure de galactose est le lactose contenu dans les produits lactés et le lait. L'hydrolyse du lactose est assurée par la  $\beta$ -galactosidase (*lactase*) fixée sur la membrane externe des cellules muqueuses de l'intestin. Le galactose peut aussi provenir de la dégradation lysosomale des glycoprotéines et des glycolipides, constituants importants des membranes, et aussi du renouvellement des constituants cellulaires de l'organisme. Comme pour le fructose, l'entrée du galactose dans les cellules n'est pas insulinodépendante. Le transport facilité est assuré par les **GLUT1** et **GLUT2**. Il peut faire aussi l'objet de cotransport comme le glucose.

### 2. *Phosphorylation du galactose*

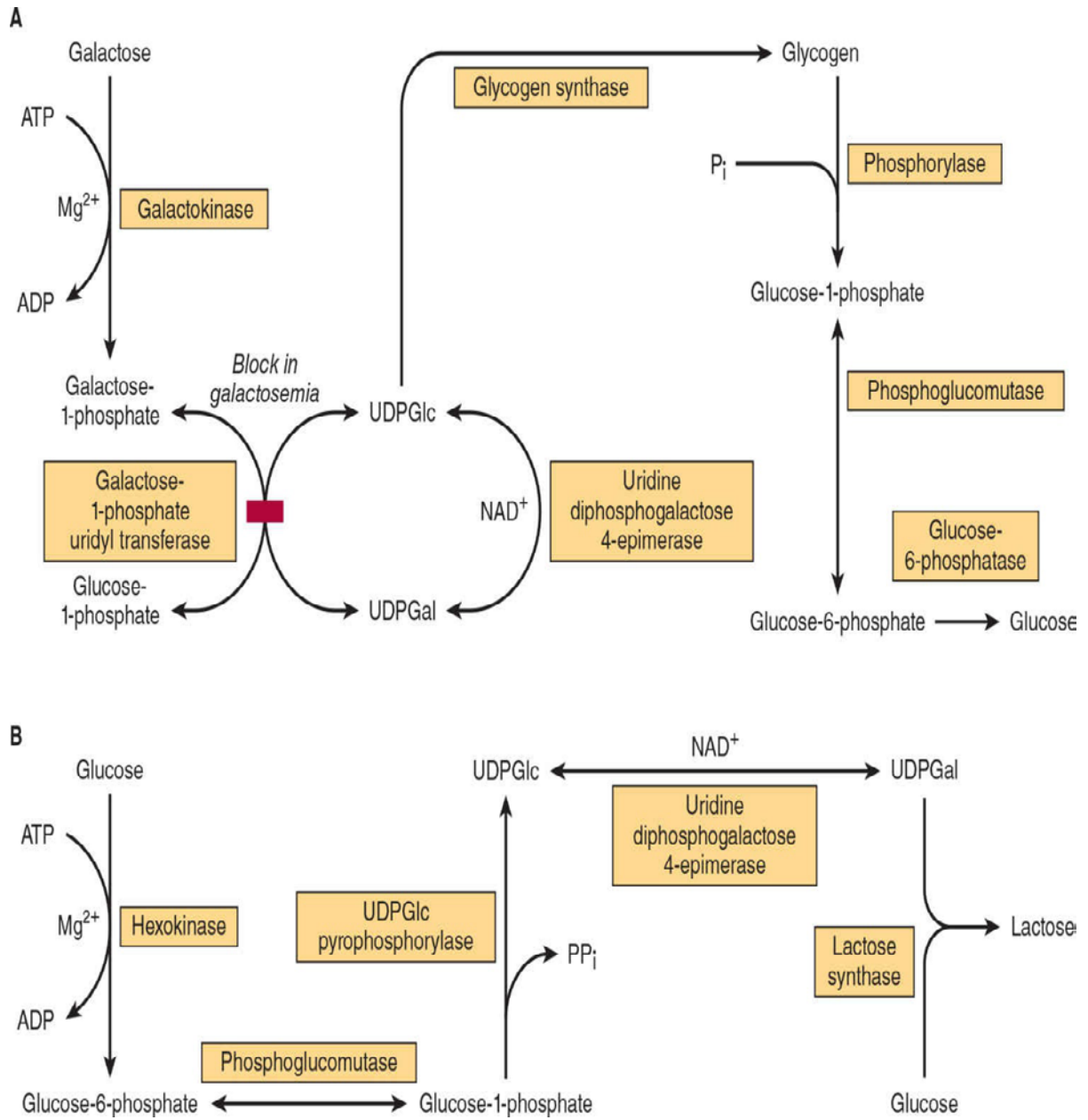
Comme les autres hexoses le galactose doit être phosphorylé avant d'être métabolisé. La plupart des tissus ont l'enzyme spécifique dans ce but, la *galactokinase*. Le galactose qui arrive par le flux sanguin est phosphorylé par la *galactokinase* hépatique en galactose 1- $\text{P}$ . L'ATP est le donneur du phosphate (figure 25).

### 3. *Formation d'UDP-galactose et sa conversion en UDP-glucose*

Le galactose 1- $\text{P}$  ne peut pas entrer dans la voie glycolytique. Pour ce faire il faut qu'il soit converti en **glucose 1- $\text{P}$** . La conversion est obtenue à travers une séquence de réactions (figure 2). Elle conduit à la formation d'un intermédiaire très important, **UDP-galactose**. Ce dernier est obtenu à partir d'un transfert de l'UDP entre l'UDP-glucose et le galactose 1- $\text{P}$  avec libération du glucose 1- $\text{P}$ . La réaction est catalysée par l'*UDP-glucose-galactose 1- $\text{P}$  Uridylyl-transférase*.



**Figure 24** : Schéma représentative du métabolisme de fructose



**Figure 25** : Schéma représente la conversion du galactose en glucose

## CHAPITRE 3 :

# MÉTABOLISME DES LIPIDIQUES

*La lipolyse*

*La lipogenèse*

*Les corps cétoniques*

# 1. INTRODUCTION

Les lipides (*lipos*, gras ; *eidos*, apparence) se définissent par une propriété physique commun : ils sont peu ou non soluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques non polaires. Ils se classent en lipides simples (homolipides) : acide gras, acylglycérols, cérides et stérols et en lipides complexes (hétérolipides) : glycérophospholipides, sphingolipides et les dérivés des lipides tels que les vitamines liposolubles ou les terpènes.

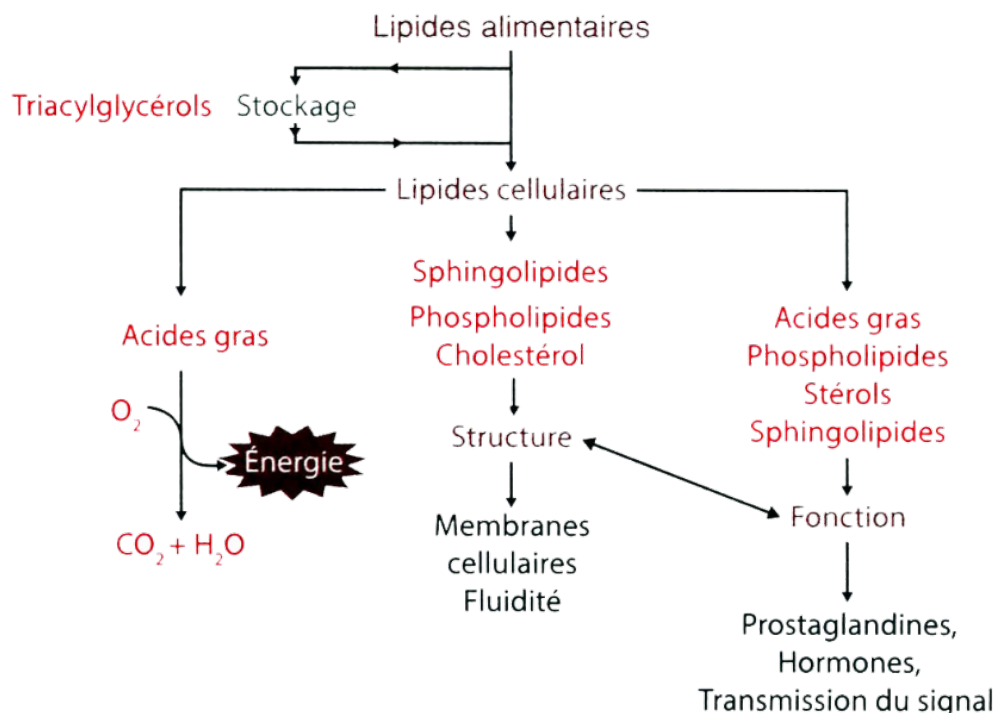
Les lipides alimentaires (figure 26) occupent une place importante dans les propriétés organoleptiques des aliments (les lipides contribuent à la texture des aliments, à leur palatabilité, et procurent un goût agréable).

En distingue trois familles de lipides :

- ⇒ *Les glycérides*
- ⇒ *Les phospholipides*
- ⇒ *Les stérols*

Les valeurs biologiques des lipides sont :

- ✓ Ils participent à l'architecture de toutes les **membranes** cellulaires.
- ✓ Ils servent de réserve **d'énergie**.
- ✓ Ils constituent des **messagers** et des **hormones**.



**Figure 26 :** Quelques rôles essentiels des lipides dans l'organisme

## 2. DIGESTION DES LIPIDES ALIMENTAIRES

Les principaux lipides de l'alimentation humaine ou animale sont constitués essentiellement de **triacylglycérols** (triglycérides), de **phospholipides** et de **stérols**. La digestion de ces lipides est sous la dépendance des enzymes *pancréatiques* et des *sels biliaires*.

### 2.1. Hydrolyse

Les enzymes qui hydrolysent les lipides sont les *lipases* et les *phospholipases*. Leur activité se déroule dans l'intestin grêle.

- ⇒ L'action complète de la **lipase** (pancréatique) conduit à la libération de 2 acides gras et du 2-monoacylglycérol. Seuls les esters des fonctions alcool primaire du triglycéride sont hydrolysés.
- ⇒ Les **phospholipases** qui hydrolysent les phospholipides sont au nombre de 4 : A1, A2, C et D. Les phospholipases A1 et A2 (B) libèrent respectivement les acides gras qui estérifient les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol.

### 2.2. Absorption

Les micelles mixtes contiennent, après l'action complète des *lipases*, des acides gras et des 2-mono-acylglycérols. Elles sont absorbées par les entérocytes (cellules absorbantes de l'intestin grêle).

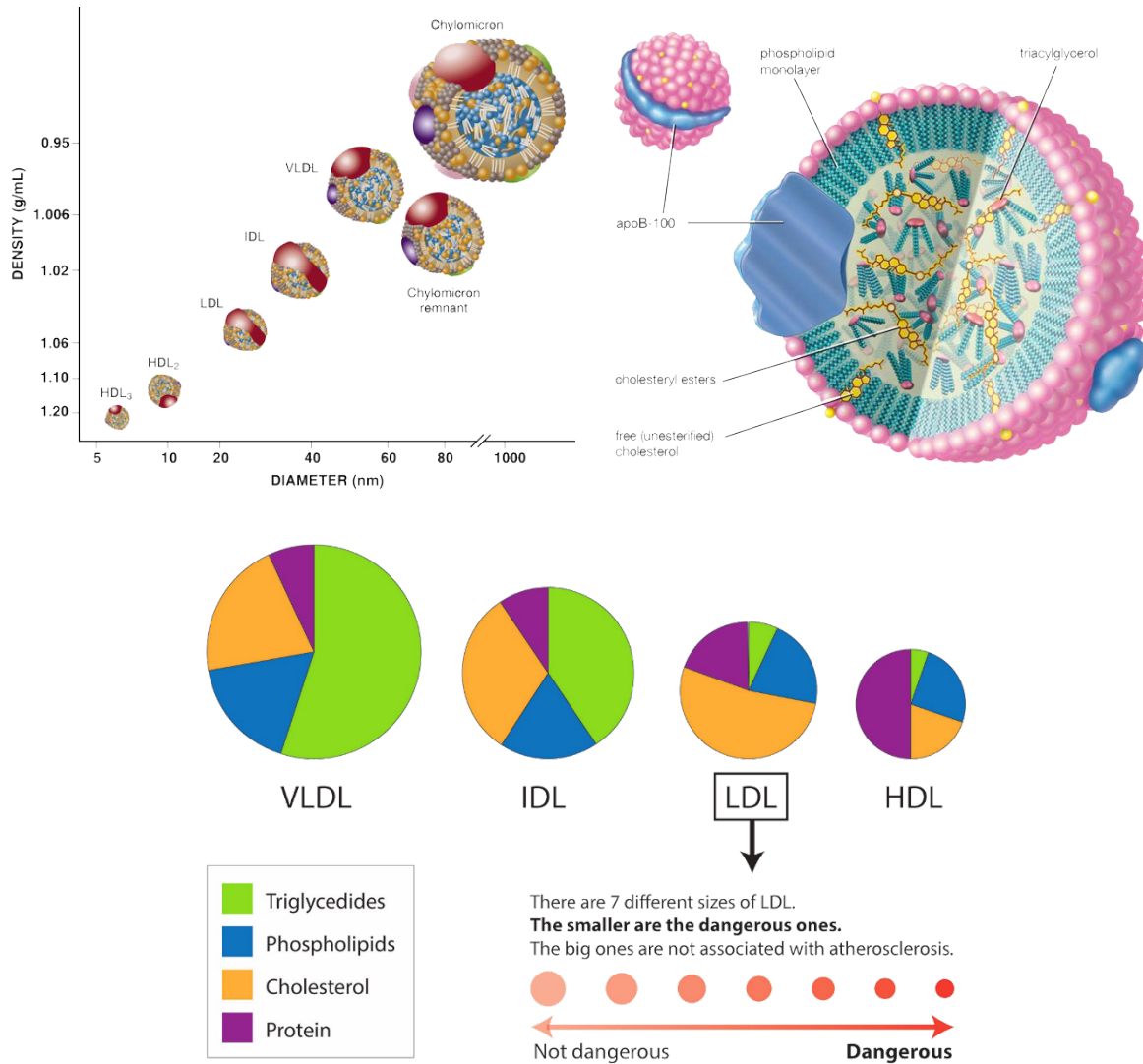
Une fois entrés dans l'entérocyte, les acides gras sont pris en charge par un transporteur spécifique qui les achemine dans le *réticulum endoplasmique lisse*. Ils sont rejoints par les 2-monoacylglycérols qui ont la capacité de traverser par diffusion passive. Les acides gras et les 2-mono-acylglycérols sont recombinaés en **triacylglycérols** par les enzymes du réticulum endoplasmique.

### 2.3. Transport

Les lipoprotéines sont des formes de transport des graisses hydrophobes dans le plasma sanguin (figure 27). De structure globulaire, elles sont constituées d'un cœur hydrophobe de triglycérides, entouré de protéines, d'esters de cholestérol et de phospholipides. Les lipoprotéines majeures sont :

- ⇒ Les **chylomicrons** synthétisés dans les entérocytes (intestin) ; forme de transport des triglycérides alimentaires vers les tissus utilisateurs et le tissu adipeux.
- ⇒ Les **VLDL** (*Very Low Density Lipoproteins*) synthétisées dans le foie.
- ⇒ Les **IDL** (*Intermediate density lipoproteins*) forme intermédiaire entre les VLDL et LDL.

- ⇒ Les **LDL** (*Low Density Lipoproteins*), forme de transport de cholestérol du foie aux tissus.
- ⇒ Les **HDL** (*High Density Lipoproteins*) synthétisées dans le sang, transporte du cholestérol du tissu corporels au foie.



**Figure 27** : Les différentes formes de lipoprotéines

### 3. MOBILISATION DES TRIGLYCÉRIDES DE RÉSERVE

Les triglycérides de réserve constituent une source d'énergie utilisable par toutes les cellules. Ils sont mobilisés en l'absence du glucose. Le jeûne prolongé, les exercices physiques et le stress favorisent leur mobilisation. Ils sont hydrolysés par une *triglycéride lipase* sensible aux hormones (adrénaline, glucagon, noradrénaline, corticostéroïdes, hormones hypophysaires, etc.). Leur hydrolyse dans les adipocytes fournit des acides gras et des 2-monoacylglycérol. Ce dernier est hydrolysé dans les cellules par une *lipase intracellulaire* non sensible aux hormones.

## 4. DÉGRADATION DES ACIDES GRAS (LIPOLYSE)

### 4.1. Hydrolyse des triglycérides

L'utilisation des triglycérides comme source d'énergie débute par une hydrolyse par les *lipases* qui libèrent le **glycérol** et les **acides gras** (figure 3). Elle se fait en deux étapes :

- ☑ La première activité hydrolytique, catalysée par la *triglycéride lipase*, libère un 2-monoacylglycérol et 2 acides gras. Elle est régulée par des hormones comme l'adrénaline, la noradrénaline, le glucagon et l'hormone corticotrope.
- ☑ La deuxième activité lipase est intracellulaire, indépendante des hormones, libère le dernier acide gras et le glycérol.

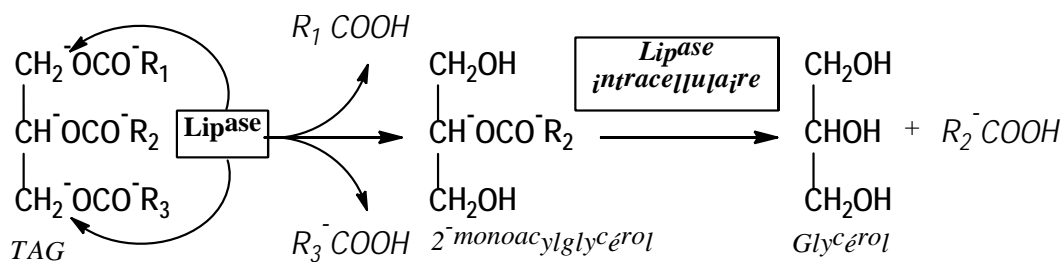
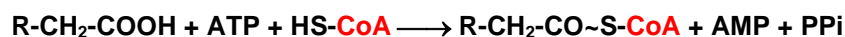


Figure 28 : Hydrolyse des triglycérides par la lipase

### 4.2. Activation et entrée des acides gras dans la mitochondrie

- ✓ *Activation des acides gras par le Coenzyme A cytosolique*

Les acides gras sont activés par leur fixation sur le coenzyme A (CoA-SH). L'activation est catalysée par l'*acyl-CoA synthétase*<sup>2</sup>. La réaction est la suivante :



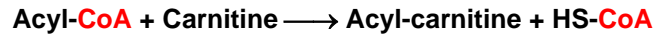
*Au cours de la réaction, l'ATP subit une coupure libérant du pyrophosphate et de l'AMP. Le pyrophosphate est hydrolysé par une **pyrophosphatase** pour apporter l'énergie complémentaire à la formation de la liaison **thioester**. L'AMP est rephosphorylé ensuite en ADP puis en ATP par **Adénylate kinase***

Les acides gras à courte chaîne ( $n \leq 10$ ), peuvent être transportés directement dans la matrice et y subir leur activation par une *acyl-CoA synthétase matricielle*. En ce qui concerne les acides gras à longue chaîne (nombre de carbones supérieur à 10) l'activation se fait par une *acyl-CoA synthétase* liée à la face externe de la membrane mitochondriale externe (figure 29) par la suite se traverse la membrane externe mitochondriale vers l'espace intermembranaire. Le radical acyle est alors transporté dans la matrice par le système **carnitine**.

<sup>2</sup> Les *acyl-CoA synthétases* sont localisées dans le réticulum endoplasmique, dans les peroxysomes et à l'intérieur de la mitochondrie et sur la membrane externe.

✓ *Transfert sur la carnitine*

Sous la forme d'**acyl-CoA**, les acides gras à longue chaîne ne peuvent traverser la membrane mitochondriale interne. Leur passage est facilité par la **carnitine**. Le radical acyle est pris en charge par la carnitine. La réaction est catalysée par l'**acyl-carnitine transférase 1 (CAT 1)** (située sur la face interne de la membrane externe). L'acyl-carnitine et le HS-CoA sont libérés dans l'espace intermembranaire.

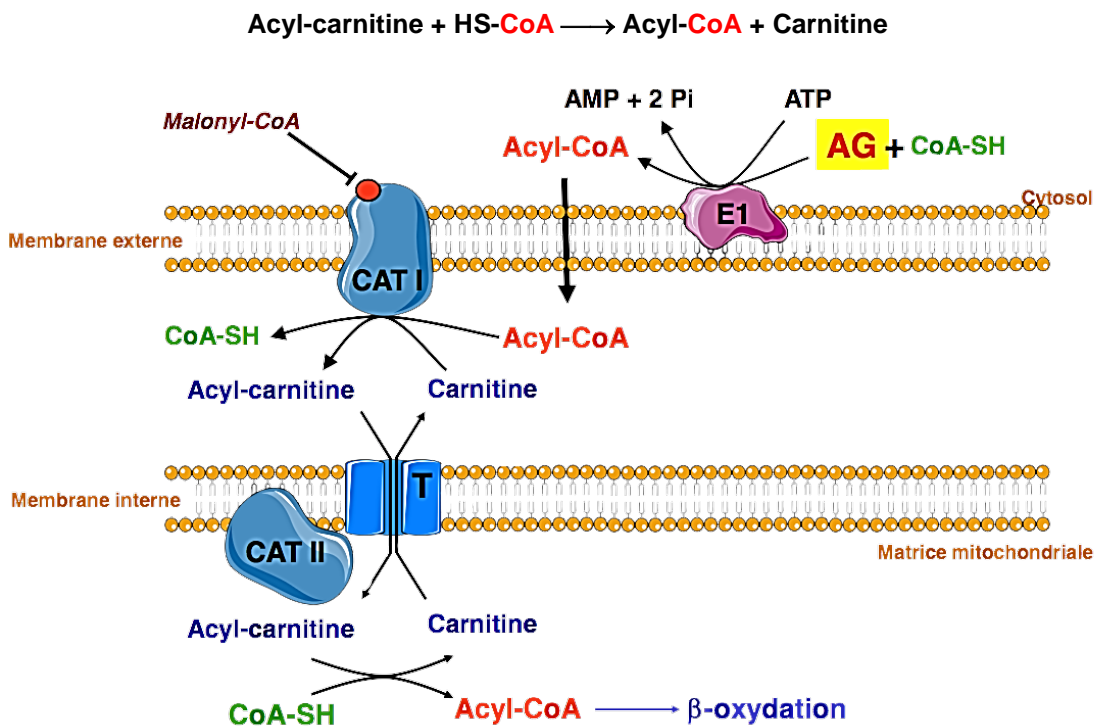


✓ *Transfert par la translocase*

L'**acyl-carnitine** traverse la membrane mitochondriale grâce à l'action d'une *acyl-carnitine translocase*

✓ *Transfert du radical acyle sur le HS-CoA matriciel*

Dans la matrice mitochondriale le radical acyle est retransféré sur le HS-CoA. La réaction est catalysée par l'**acyl-carnitine transférase 2 (CAT 2)**, située sur la face matricielle de la membrane interne. L'**acyl-CoA** ainsi reconstitué devient le substrat des réactions qui vont se dérouler dans la matrice mitochondriale.

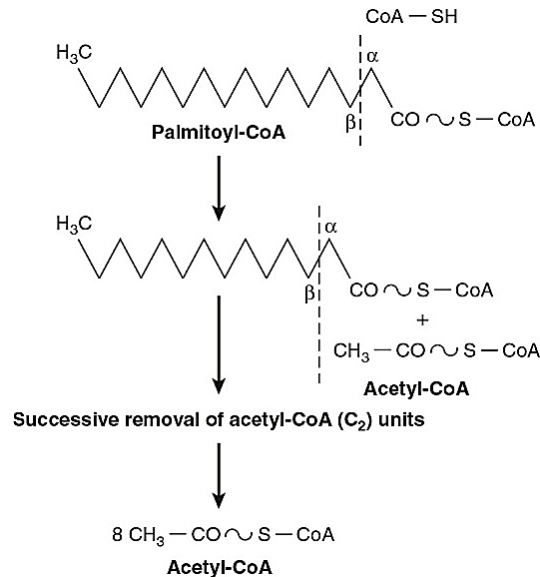


*E1 : Acyl-CoA synthétase, CAT (I et II) : Carnitine Acyl transférase, T : Carnitine-acylcarnitine Translocase*

**Figure 29** : Formation et transfert de l'acyl-CoA dans la mitochondrie

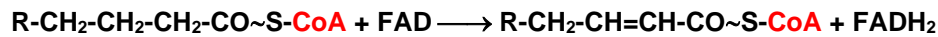
### 4.3. $\beta$ -oxydation des acides gras saturés

La séquence des réactions se déroule en 4 étapes (figure 30), appelée tour. Pour un acide gras à  $n$  carbones ( $\frac{1}{2}n - 1$ ) tours sont nécessaires pour son oxydation complète en  $\frac{1}{2}n$  acétyl-CoA. Exemple : Acide palmitique C16 :0 donne après oxydation -  $\rightarrow$  8 molécules Acétyl-CoA.



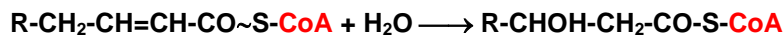
#### $\Rightarrow$ 1 - Première déshydrogénation de l'acyl-CoA

Entre les carbones 2 et 3 de l'acyl-CoA il se produit une déshydrogénation effectuée par l'acyl-CoA déshydrogénase, flavoprotéine à FAD, qui crée une double liaison (CH=CH).



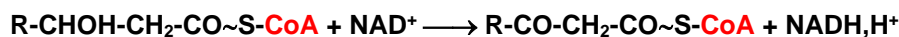
#### $\Rightarrow$ 2 - Hydratation de la double liaison

Elle est assurée par une *énoyl-CoA hydratase*. Le produit obtenu est le **3-hydroxyacyl-CoA**. La fixation du radical OH est orientée sur le carbone 3.



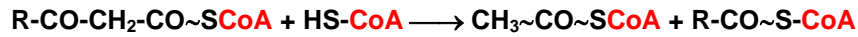
#### $\Rightarrow$ 3 - Deuxième déshydrogénation

Elle porte sur le **3-hydroxyacyl-CoA**. L'accepteur des hydrogènes est le NAD<sup>+</sup>. L'oxydation de la fonction alcool conduit à une fonction cétone. L'enzyme est le *3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase* et le composé obtenu est le **3-cétoacyl-CoA** :



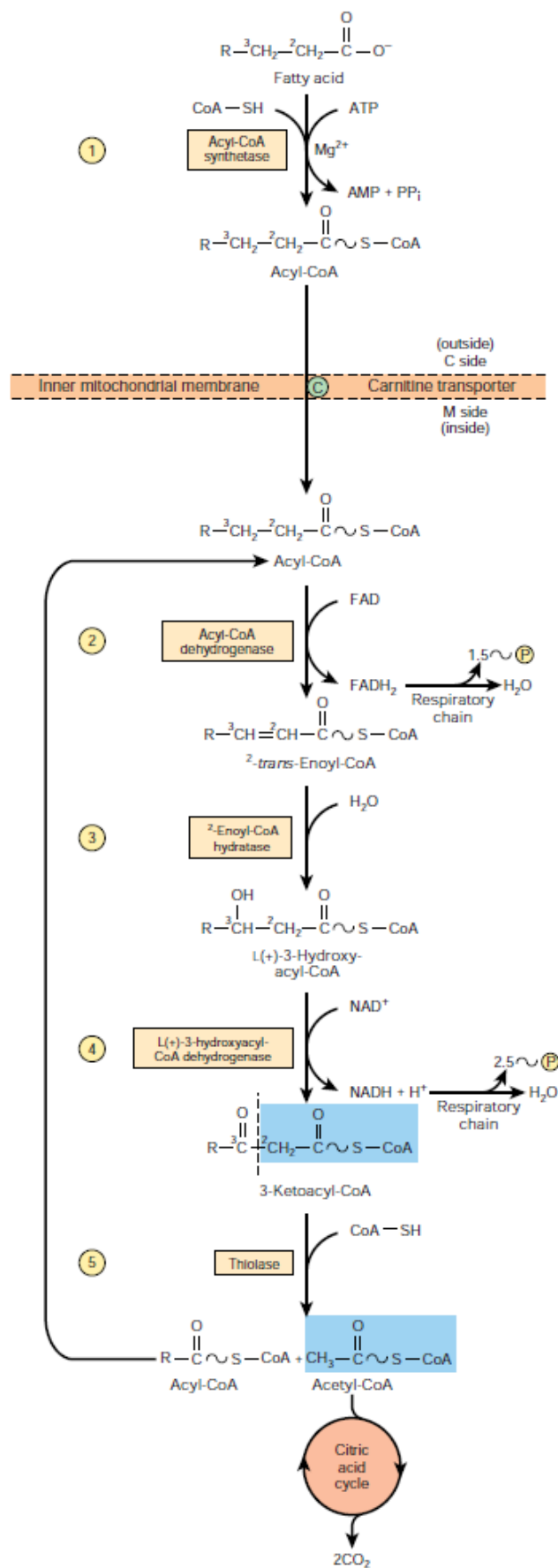
⇒ **4 - Coupure de l'acide gras**

C'est la dernière réaction de la séquence. L'enzyme qui intervient est la ***β*-cétotliolase (lyase)**. Au cours de la thiolase en présence d'un **HS-CoA** il y a libération d'un **acétyl-CoA** et reformation d'un **acyl-CoA** dont la chaîne est privée de 2 carbones (**C<sub>n-2</sub>**). Ce dernier **acyl-CoA (C<sub>n-2</sub>)** va servir de substrat pour le tour suivant.



A la fin de chaque tour il y a libération de **1 acétyl-CoA**, de **1 FADH<sub>2</sub>** et de **1 NADH,H<sup>+</sup>** à l'intérieur de la matrice. Si nous partons d'un acide gras à **n carbones** (pair) il faut **(½ n -1) tours** pour obtenir la β-oxydation complète de l'acide gras avec la libération de **½n acétyl-CoA**.

Dans le cas d'un acide gras à **(n +1) carbones** (impair) la β-oxydation de l'acide conduit à la libération de **(½ n -1) acétyl-CoA** et de **1 propionyl-CoA**, qui est transformé en **succinyl-CoA**, intermédiaire du cycle de *Krebs*. Le résidu **propionyle** est donc la seule et unique partie glucoformateur des acides gras.



**Figure 30 :**  $\beta$ -oxydation d'acide gras saturé (gauche) et insaturé (droite)

#### 4.4. Bilan

Le bilan de la dégradation d'un acide gras par  $\beta$ -oxydation est résumé dans le tableau suivant :

(Figure 6)	Acide gras saturé (pair)	Acide gras saturé (impair)
Nombre de carbone (n = nombre pair)	(n) carbones	(n+1) carbones
Tours de spires (hélices)	( $\frac{1}{2} n - 1$ ) tours de spires	( $\frac{1}{2} n - 1$ ) tours de spires
Coût d'activation	2 liaisons phosphates	2 liaisons phosphates
Produite de $\beta$ -oxydation	( $\frac{1}{2} n - 1$ ) FADH <sub>2</sub>	( $\frac{1}{2} n - 1$ ) FADH <sub>2</sub>
	( $\frac{1}{2} n - 1$ ) NADH,H <sup>+</sup>	( $\frac{1}{2} n - 1$ ) NADH,H <sup>+</sup>
	( $\frac{1}{2} n$ ) acétyl-CoA	( $\frac{1}{2} n - 1$ ) acétyl-CoA (C2)
		1 propionyl-CoA (C3)

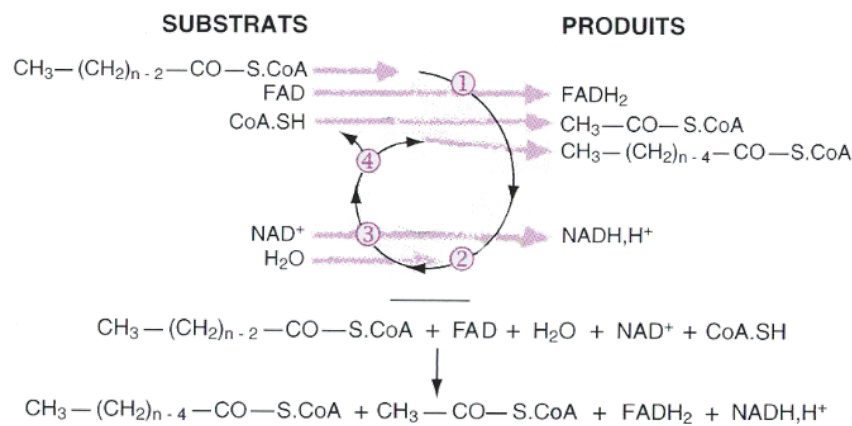


Figure 31 : Bilan métabolique à la fin du premier tour

#### 4.5. $\beta$ -oxydation des acides gras insaturés

Le catabolisme des acides gras insaturés se fait par un processus de la  $\beta$ -oxydation avec des modifications en relation avec la position des doubles liaisons. Nous prendrons comme exemple l'**acide oléique** (C18  $\Delta^9$ ) et l'**acide linoléique** (C18 :2  $\Delta^{9,12}$ ) (figure 7), la réaction se commence par plusieurs cycles de  $\beta$ -oxydation (3 cycles) jusqu'à ce qu'il trouve un obstacle sur la première double liaison qui est une *cis*- $\Delta 3$ . Or, dans la  $\beta$ -oxydation, l'intermédiaire issu de la réaction de déshydrogénation① a sa double liaison en *trans*- $\Delta 2$ . Une double isomérisation ca lever cet obstacle : le *cis*- $\Delta 3$ -énoyl-CoA est isomérisé (réaction②) par la *3,2-énoyl-CoA isomérase* en *trans*- $\Delta 2$ -énoyl-CoA.

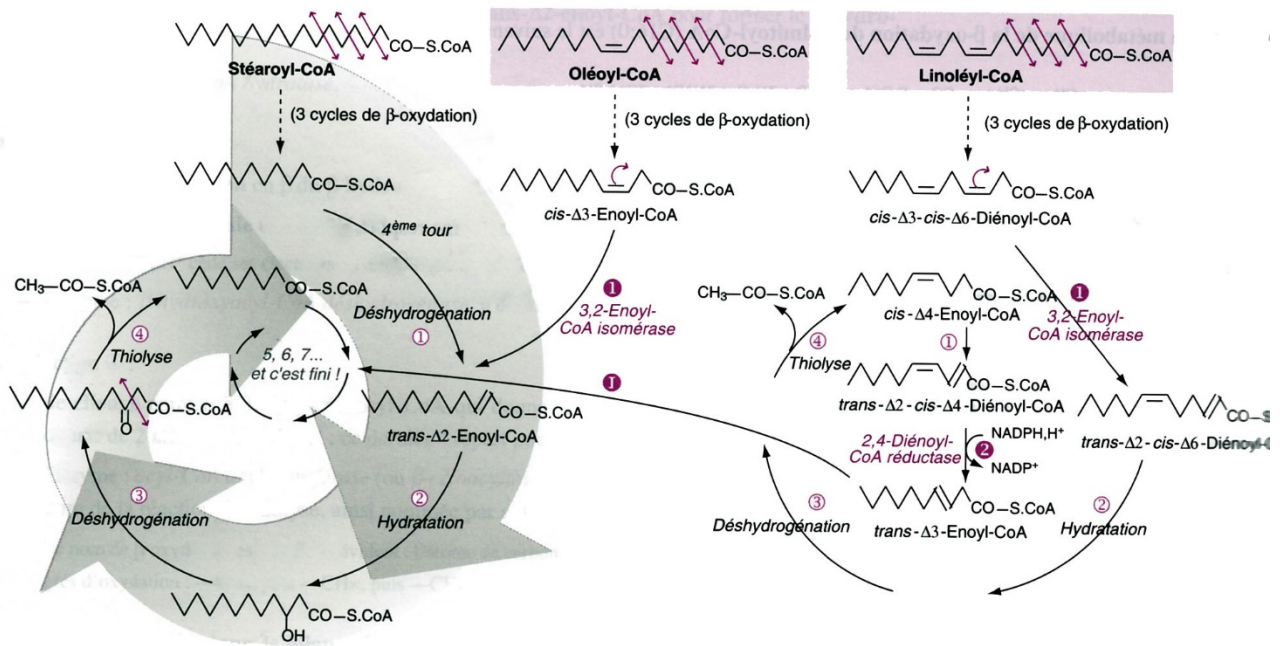


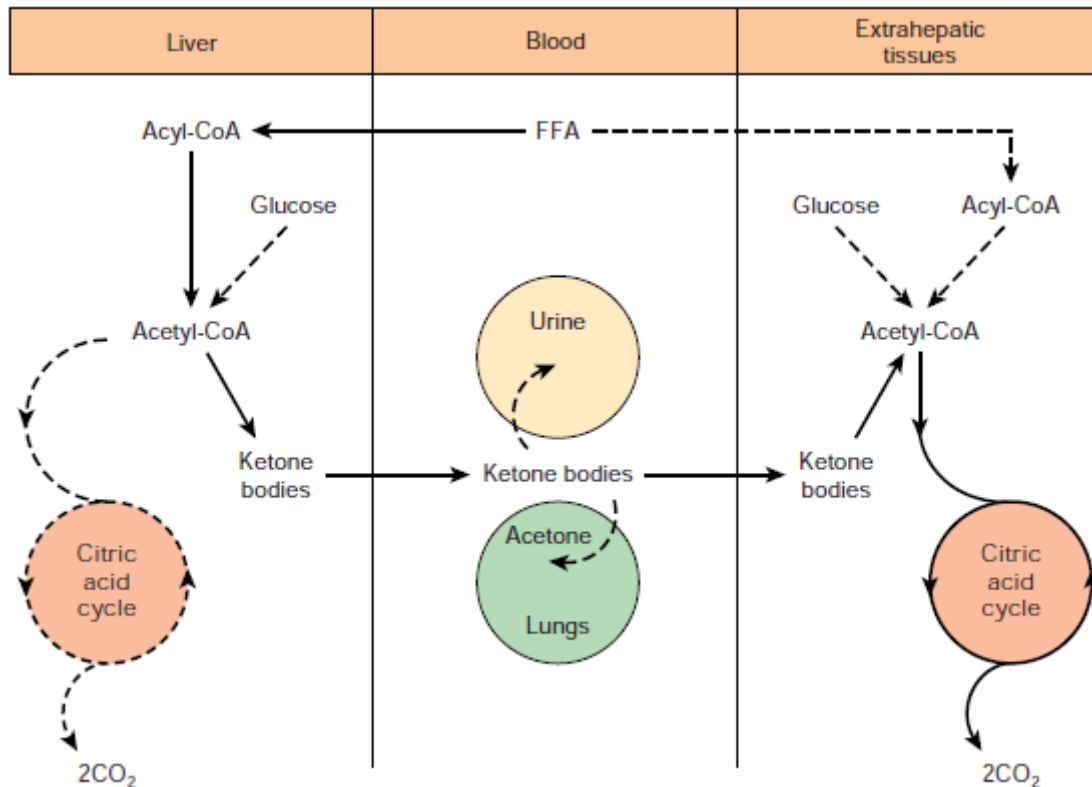
Figure 32 :  $\beta$ -oxydation des acides gras insaturés

- ⇒ L'énoyl-CoA issu de l'oléyl-CoA rejoint la  $\beta$ -oxydation du stéaroyl-CoA après 3 tours et la réaction ① du quatrième. Il lui reste à finir ce tour et à faire les 4 derniers tours pour être complètement catabolisé en acétyl-CoA.
- ⇒ L'énoyl-CoA issu du linoléyl-CoA rejoint la  $\beta$ -oxydation après la réaction ①. Il finit le tour, au terme duquel il est raccourci de 2 atomes de carbone en *cis*- $\Delta$ 4-rénoyl-CoA. Après la réaction ① du tour suivant, le *trans*- $\Delta$ 2-*cis*- $\Delta$ 4-diényl-CoA est réduit (réaction ②) par la *2,4-énoyl-CoA réductase* en *trans*- $\Delta$ 3-énoyl-CoA qui est isomérisé (réaction ①) par la *3,2-énoyl-CoA isomérase* en *trans*- $\Delta$ 2-énoyl-CoA. Ce dernier, dans la  $\beta$ -oxydation du stéaroyl-CoA, correspond à l'intermédiaire issu des 3 premiers tours et de la réaction ① du quatrième tour. Il lui reste à finir ce tour et à faire les 3 derniers tours pour être complètement catabolisé en acétyl-CoA.

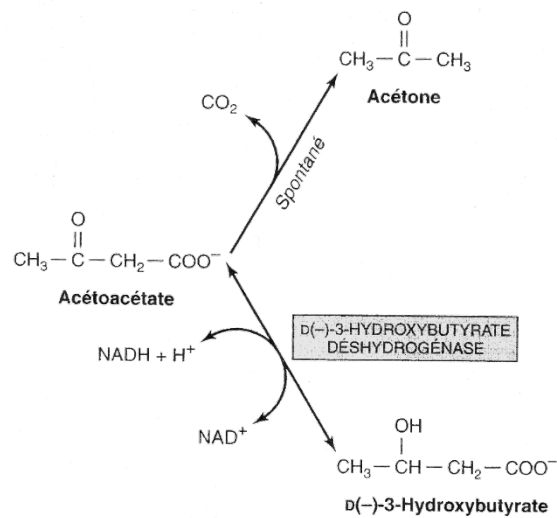
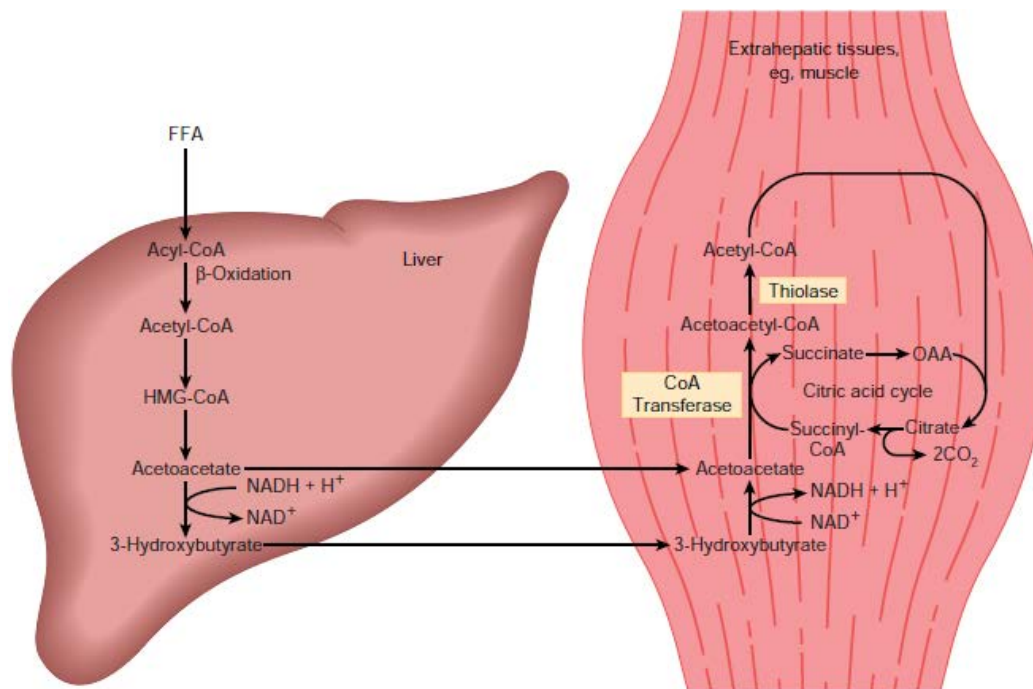
Comme conclusion, une double liaison au niveau d'un atome de carbone impair est traitée par l'*isomérase*, une double liaison au niveau d'un atome de carbone pair est traitée par la *réductase* et l'*isomérase*. Les doubles liaisons sont placées généralement en position 9, 12, 15...etc. pour chaque double liaison présente dans l'acide gras il y a un  $\text{FADH}_2$  en moins dans chaque cycle de  $\beta$ -oxydation.

#### 4.6 Cétogenèse hépatique

La cétogenèse est un processus qui se déroule principalement dans la mitochondrie de la cellule hépatique. En cas de jeûne prolongé et de diabète, l'acétyl-CoA est orienté vers la synthèse des corps **cétonique** (figures 8 et 9). Ces derniers sortent librement de l'hépatocyte et vont être captés par les tissus périphériques (cœur, rein, muscle squelettiques et même le cerveau !) où ils peuvent fournir jusqu'à 40% de l'énergie.



**Figure 8.** Formation, utilisation et excretion des corps cétoniques.  
(La voie principale est indiquée par des flèches en trait plein. *FFA* : *Acide gras libres*)



**Figure 9.** Transport des corps cétoniques à partir du foie et mécanisme de leur utilisation et de leur oxydation dans les tissus extrahépatiques. La D(-)-3-hydroxybutyrate déshydrogénase est une enzyme mitochondriale. HMG-CoA :  $\beta$ -Hydroxy  $\beta$ -méthyl-glutaryl-CoA

## 5. BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS (LIPOGENÈSE)

La voie majeure de biosynthèse des acides gras (**Lipogenèse**) chez les mammifères est la voie **extra-mitochondriale** de **Wakil**<sup>3</sup> (voie principale). Chez l'homme la majorité des acides gras sont exogènes, néanmoins la plupart des tissus (foie, rein, tissu adipeux, glandes mammaires, poumons et cerveau) sont capable de synthétiser *de novo* à partir de l'acétyl CoA. Le précurseur de cette biosynthèse est l'**acétyl-CoA** provenant essentiellement du métabolisme des glucides et accessoirement des acides aminés. Les cofacteurs impliqués sont le NADPH, l'ATP, les ions  $Mg^{2+}$ , la biotine et les ions  $HCO_3^-$  (comme source de  $CO_2$ ).

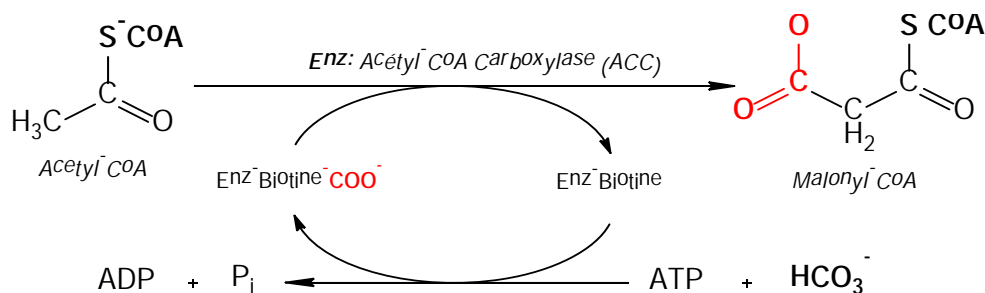
Trois mécanismes distincts se complètent :

- ☑ Synthèse cytosolique ou voie de *Wakil* : de l'**acétyl CoA** au palmitate **C16**.
- ☑ Synthèse mitochondriale ou voie de *Lynen* : de **C16** à **C24**.
- ☑ Élongation et désaturation microsomale (**RE**).

### 5.1. Les étapes de la biosynthèse cytosolique (*Wakil*)

#### ➤ *Carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA*

Catalysée par l'Acétyl-CoA Carboxylase (**ACC**), nécessite la *biotine* comme cofacteur, l'ATP comme source d'énergie, et le bicarbonate ( $HCO_3^-$ ) comme source de  $CO_2$  (**figure 10**). C'est une réaction endergonique, irréversible et limitante (étape majeure de la régulation de la synthèse des AG). L'acétyl-CoA carboxylase (**ACC**) est le seul enzyme qui n'appartienne pas à l'**AGS** (*Acides Gras Synthase*).



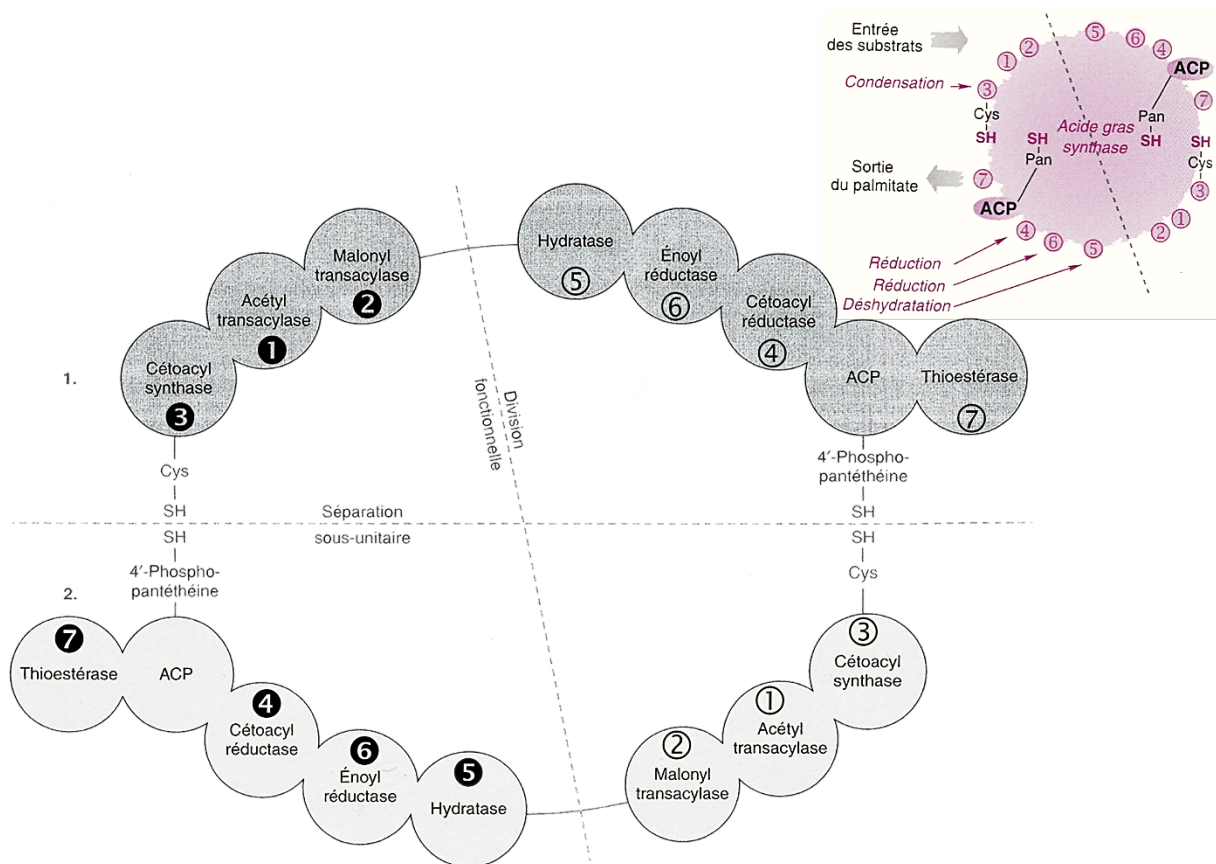
**Figure 10.** Biosynthèse du malonyl-CoA

<sup>3</sup> *Wakil* a été le premier à démontrer en 1975 que la synthèse des AG se déroule dans le cytosol (extra-mitochondriale).

Toutes les réactions qui suivent ont lieu au sein de l'AGS (*Acides Gras Synthase*). Ce complexe *multienzymatique* groupe **7 activités enzymatiques** et l'*Acyl Carrier Protein* (ACP : protéine transporteuse de groupement acyles) (**figure 11**).

➤ **Formation de palmitate (C16)**

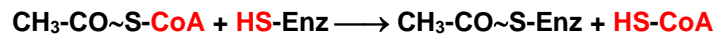
Par une séquence récurrente de 4 réactions (*condensation***③**, *réduction***④**, *déshydratation***⑤** et *réduction***⑥**) le palmitate est synthétisé à partir d'une molécule d'acétyl-CoA et 8 molécules de malonyl-CoA. Toutes ces réactions sont catalysées par l'AG synthase (AGS). Les groupements acyles sont combinés à des protéines appelées protéines de transport d'acyle ACP (*Acyl Carrier Protein*).



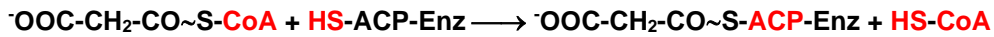
**Figure 11.** Le complexe multienzymatique de l'acide gras synthase (AGS)

Le complexe est un dimère de deux monomères polypeptidiques identique 1 et 2. Chacun portant sept activités enzymatiques et la protéine porteuse des groupes acyls ACP (*acyl carrier protein*). (Cys-SH : Cystéine thiol). Chaque monomère renferme toutes les activités partielles pour la séquence complète des réactions, l'unité fonctionnelle consiste en un demi-monomère interagissant avec la moitié complémentaire de l'autre.

1. Formation de l'acétyl-Enz par l'Acétyl transacylase<sup>①</sup> :



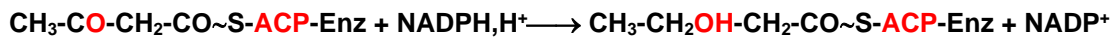
2. Formation de malonyl-ACP-Enz, catalysée par la malonyl transacylase<sup>②</sup> :



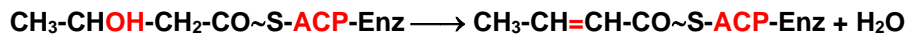
3. Réaction de Condensation<sup>③</sup> :

- ⇒ Transfert du groupement acétyl de l'ACP vers le -SH réactif de la cystéine de l'enzyme de condensation.
- ⇒ Condensation de l'acétyl et du malonyl en **acétoacétyl** lié au -SH de l'ACP.
  - Décarboxylation concomitante (CO<sub>2</sub>).
  - Réaction irréversible catalysé par la **β-cétoacyl synthase**.

4. Réaction de Réduction<sup>④</sup>, catalysé par la cétoacyl réductase :

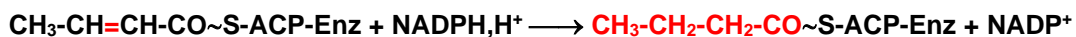


5. Réaction de Déshydratation<sup>⑤</sup>, catalysé par l'hydratase :



6. Réaction de Réduction<sup>⑥</sup> :

À la fin du premier tour, est formé un acyle à 4 atomes de carbones (butyryle) lié au -SH de l'ACP. Réaction irréversible catalysé par l'**énoyl réductase**.

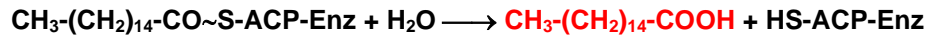


*Les tours suivants :*

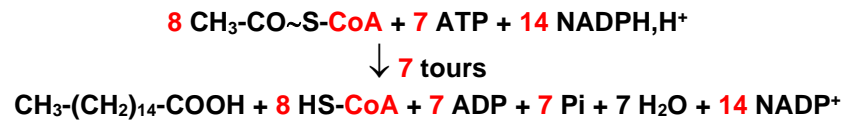
Transfert de l'acyle du -SH de l'ACP vers le -SH de la cystéine, en même temps qu'un groupement malonyl est transféré sur le -SH de l'ACP. On répétant 7 fois le cycle (*condensation, réduction, déshydratation, réduction*) par addition de 2 carbones à chaque cycle, on aboutit au palmitate C16.

➤ *Libération du palmitate*

La liaison thioester du palmityl-ACP est hydrolysée par la *thioestérase* ; L'enzyme est ainsi disponible pour une nouvelle synthèse.



➤ **Bilan globale de la synthèse du palmitate (C16)**



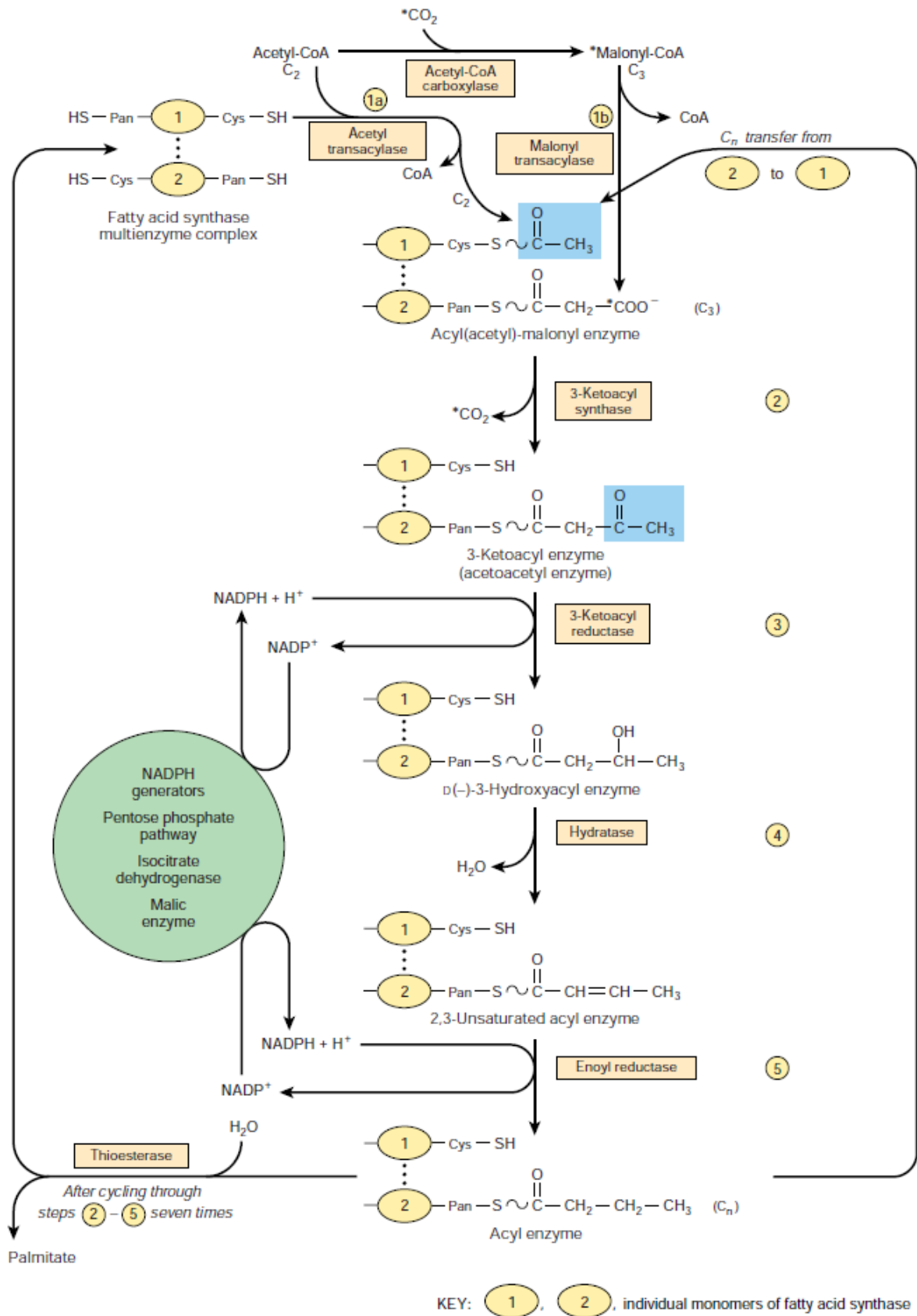
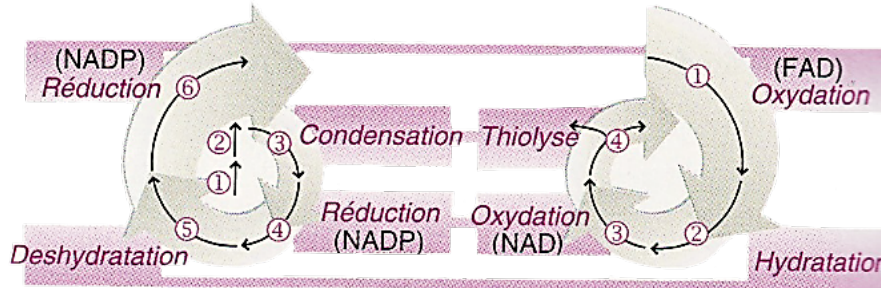


Figure 10. Biosynthèse des acides gras (palmitate C<sub>16</sub>) dans le cytosol

## 5.2. Comparaison entre la synthèse et $\beta$ -oxydation des AG

L'acétyl-CoA est point de départ de la synthèse et point d'arrivée de la  $\beta$ -oxydation. Le catabolisme et la synthèse des acides gras ne sont pas simplement l'inverse l'une de l'autre mais présentent des différences notables.



Synthèse (AG)	$\beta$ -oxydation (AG)
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La synthèse est cytosolique.</li> <li>✓ La réaction ① n'a lieu qu'une fois.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La <math>\beta</math>-oxydation est mitochondriale.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Le CoA n'est lié qu'à l'acétyle et au malonyle. Au-delà, tous les intermédiaires sont liés à l'ACP de l'<i>acide gras synthase</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tous les intermédiaires sont liés au CoA.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ L'acétyl-CoA ne participe qu'à la première réaction ①. Il fournit les 2 atomes de carbone de l'extrémité méthyliques de la chaîne.</li> <li>✓ Au-delà, le malonyl-CoA fournit tous les autres atomes de carbone de la chaîne en cours d'élongation, le CO<sub>2</sub> de carboxylation de l'acétyle en malonyle n'étant pas incorporé dans la chaîne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ L'acétyl-CoA emporte les 2 atomes de carbone de l'extrémité carboxylique de la chaîne en cours de dégradation.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ L'acide gras s'allonge par son extrémité carboxylique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ L'acide gras se raccourcit par son extrémité carboxylique.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Le coenzyme d'oxydoréduction est le <b>NADP</b>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Le coenzyme d'oxydoréduction est le <b>NAD</b> et <b>FAD</b>.</li> </ul>

## 6. RÉGULATION DE LA LIPOLYSE ( $\beta$ -oxydation)

La libération des acides gras par le tissu adipeux est contrôlée :

- ☑ par la vitesse de l'hydrolyse des triacylglycérols
- ☑ et par celle de l'estérification du glycérol par les acyl-CoA.

La vitesse de l'hydrolyse des triacylglycérols est accélérée par des hormones (*glucagon*, *adrénaline*, *noradrénaline*, etc.) qui se fixent sur la surface de la cellule-cible. La stimulation de l'*adényl-cyclase* transforme l'ATP en **AMPc**. Ce dernier active la **protéine kinase A**. Ce dernier phosphoryle la *triglycéride lipase* déphosphorylée (**inactive** dans les adipocytes) en *triglycéride lipase* phosphorylée (**active**). La vitesse de l'hydrolyse augmente et ceci est un

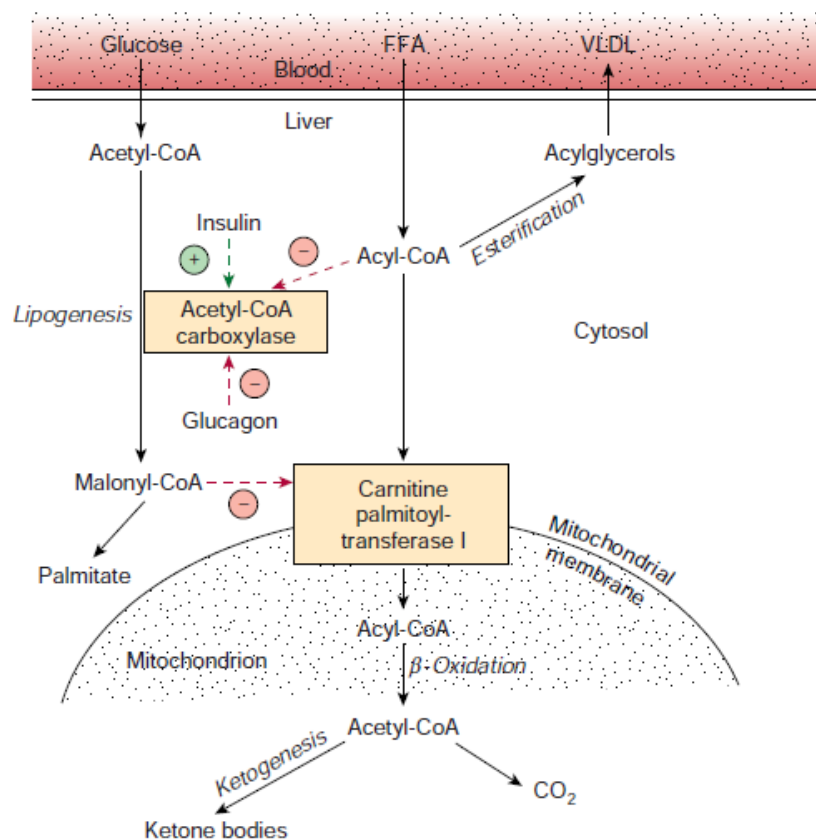
signal pour l'utilisation des acides gras pour les tissus tels que le cœur, le muscle squelettique et le foie.

### 6.1. Contrôle allostérique

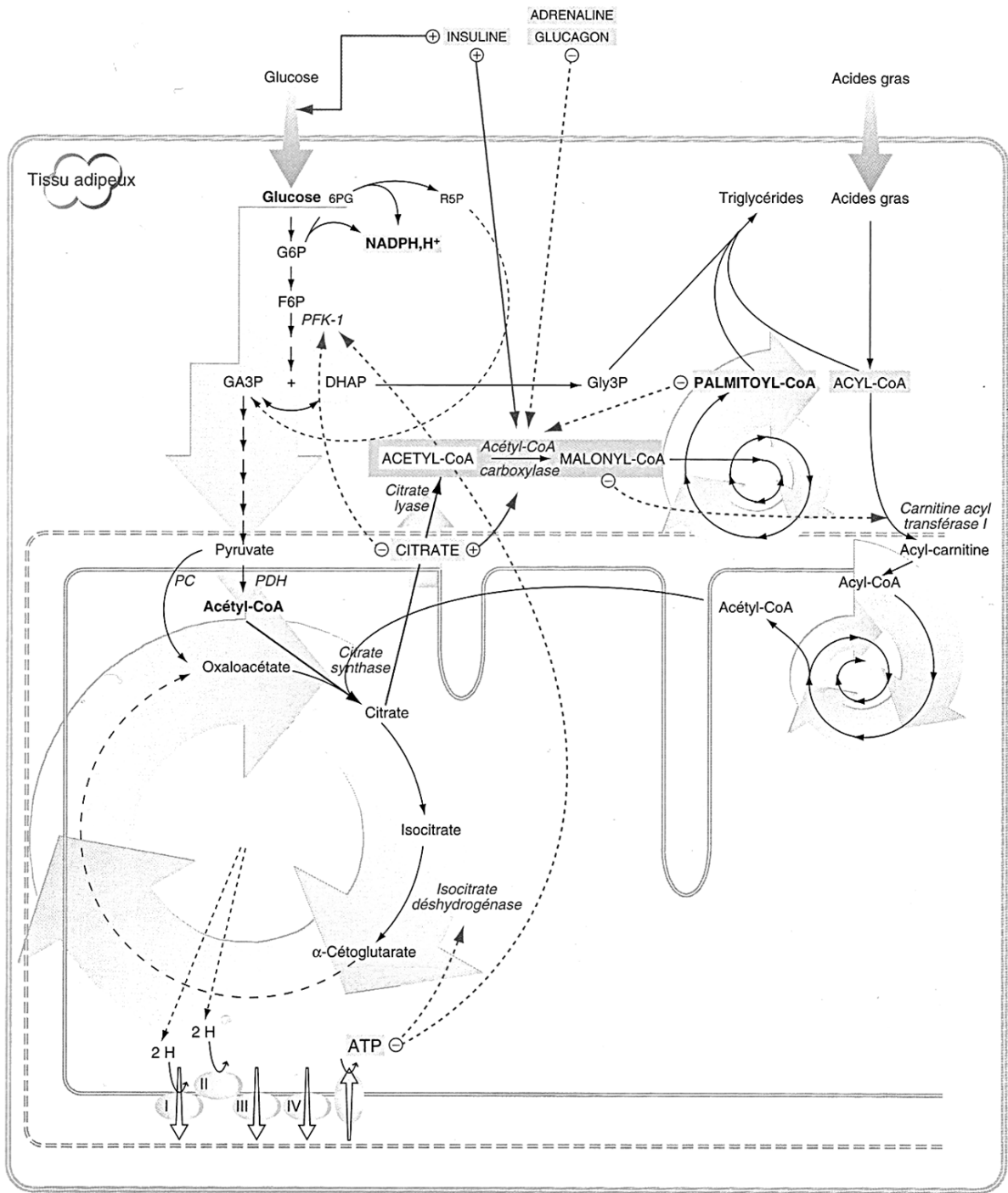
Dans le foie la  $\beta$ -oxydation et la ré-estérification des acyl-CoA sont possibles. La vitesse de l'oxydation des acides gras est déterminée par le taux d'entrée des acyl-CoA dans la mitochondrie par l'intermédiaire de l'activité de l'*acyl-carnitine transférase-1*. Ce taux peut être modifié par le **malonyl-CoA** (produit de carboxylation de l'acétyl-CoA) qui inhibe l'*acylcarnitine transférase-1*.

Lorsque la concentration du **malonyl-CoA** est suffisante pour inhiber l'*acyl-carnitine transférase-1* (ce qui maintient les acides gras dans le cytoplasme) la **lipogénèse** est stimulée.

L'**insuline** a un effet anti-lipolytique. Elle permet le transport du glucose dans le tissu adipeux, ce qui stimule la **lipogénèse** et réduit la **lipolyse**. Dans ces conditions la *pyruvate déshydrogénase* et l'*acétyl-CoA carboxylase* sont stimulées pour la production respective de l'acétyl-CoA et du malonyl-CoA.



**Figure 11 :** Régulation de l'oxydation des acides gras a long chaine dans le foie



## 7. RÉGULATION DE LA BIOSYNTHÈSE

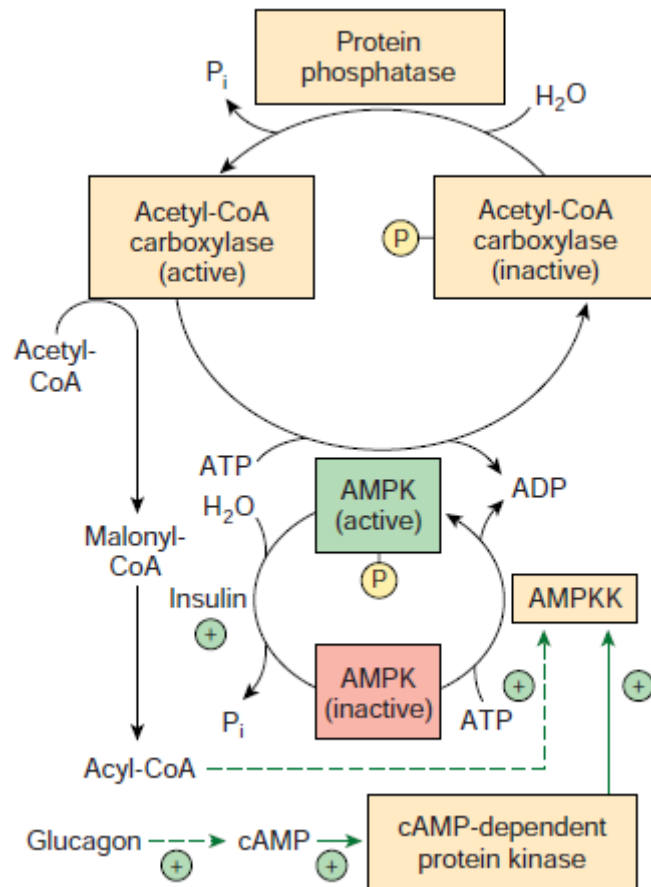
La régulation de la lipogénèse est liée à celle de la  $\beta$ -oxydation, la glycolyse et le cycle de Krebs. Cette régulation est en fonction de :

- ☑ La disponibilité en substrats : ATP, Acétyl CoA et NADPH, H<sup>+</sup>
- ☑ L'activité de l'Acyl-CoA carboxylase (**ACC**)

### *Contrôle covalent :*

Le point de contrôle est la réaction catalysée par l'ACC. L'enzyme existe sous deux états de conformation :

- ✓ Polymères déphosphorylé (**active**)
  - ✓ Protomère phosphorylé (**inactive**)
- ☑ La phosphorylation est catalysée par :
- ✓ La PKA, elle-même activée par le *glucagon* (période de jeûne) et l'*adrénaline* (activité musculaire)
  - ✓ Une protéine kinase AMP dépendante (*AMP activated protein kinase* ou AMPK).
- ☑ La déphosphorylation (activation) de l'ACC est assurée par la **protéine phosphatase 2A**, sous contrôle de l'*insuline*.



### 7.1. Contrôle allostérique :

- ☑ Le citrate, témoin d'apport substantiel en acétyl-CoA d'origine glycolytique, est un puissant activateur de l'ACC ; il favorise la forme non phosphorylée polymérique, et accélère la synthèse d'AG.
- ☑ La forme phosphorylée polymérique se dépolymérise facilement en présence d'acyl-CoA en particulier le palmitoyl-CoA inhibiteur allostérique.
- ☑ L'acyl CoA dont l'abondance est témoin d'une lipolyse (hydrolyse des TG) ou d'un défaut d'estérification en TG ralentit la synthèse d'AG.

#### *En période postprandiale :*

- ☑ La charge glucidique, fournit les substrats de synthèse :
  - ✓ Acétyl CoA
  - ✓ ATP : inhibiteur de l'isocitrate deshydrogénase accumulation de citrate activateur de l'ACC ;

- ✓ Citrate + ATP inhibiteur de la PFK-1 (*phosphofructokinase-1*), le G6P dévié vers la VPP ;
- ☑ De plus la libération d'insuline conduit à la déphosphorylation donc activation de l'ACC.
- ☑ L'action conjuguée du citrate et l'insuline met en marche la machinerie de la biosynthèse d'AG.

***En période de jeûne ou en cas d'activité physique intense :***

- ✓ Ni l'insuline ni le citrate ne peuvent activer l'ACC ;
- ✓ Les acyl CoA produit de l'hydrolyse des TG inhibent allostériquement l'enzyme ;
- ✓ Le glucagon et l'adrénaline activent la PKA et donc inactive l'ACC.

Par ailleurs la diminution du malonyl-CoA accélère l'entrée des AG dans la mitochondrie pour y être oxydés. L'action conjuguée de l'acyl-CoA, du glucagon/adrénaline inactive l'ACC et inhibent donc la biosynthèse des AG.

## CHAPITRE 4 :

# MÉTABOLISME DES PROTÉINES

*Le catabolisme des acides aminés*

*La synthèse des acides aminés*

*Cycle de l'urée*

# 1. INTRODUCTION

La totalité des 20 acides aminés présents dans les protéines est essentielle pour être en bonne santé. Parmi les 20 acides aminés protéinogènes, 8 sont indispensables à l'homme et doivent être apportés par l'alimentation. Seuls les microorganismes et les plantes peuvent produire ces acides aminés indispensables.

L'être humain est capable de synthétiser 12 des 20 acides aminés courants à partir d'intermédiaires de la glycolyse et du cycle de Krebs. Les 20 acides aminés sont biologiquement essentiels. Parmi les 12 acides aminés, 9 sont formés à partir d'intermédiaires de la glycolyse et du cycle de Krebs et 3 (Cys, Tyr et Lys-OH) à partir d'acides aminés essentiels trouvés dans la nourriture.

Acides aminés indispensable	Acides aminés non indispensable
<i>F</i> <i>Phénylalanine</i>	A Alanine                      G Glycine
<i>L</i> <i>Leucine</i>	N Asparagine                P Proline
<i>M</i> <i>Méthionine</i>	D Aspartate                 S Sérine
<i>K</i> <i>Lysine</i>	C Cystéine                    Y Tyrosine
<i>I</i> <i>Isoleucine</i>	Q Glutamine <b>R</b> <b>Arginine</b>
<i>V</i> <i>Valine</i>	E Glutamate <b>H</b> <b>Histidine</b>
<i>T</i> <i>Thréonine</i>	
<i>W</i> <i>Tryptophane</i>	

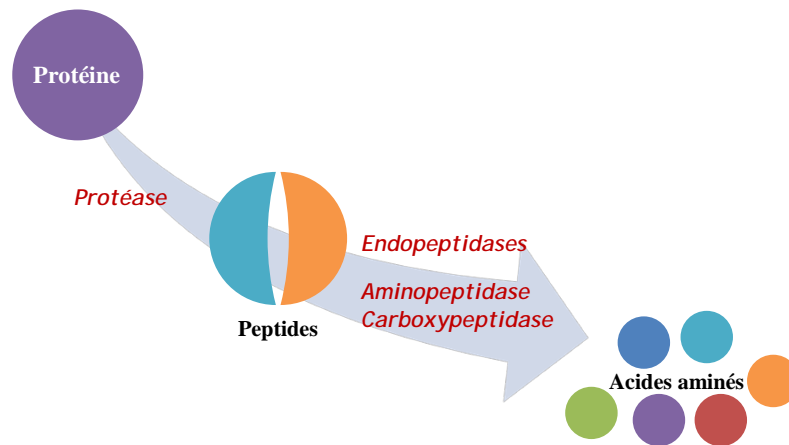
Les acides aminés parviennent normalement dans le corps à partir de l'alimentation sous la forme de polymères (protéines). L'hydrolyse des protéines en peptides et en acide aminés isolés débute déjà dans l'estomac. Le temps de séjours y est toutefois trop court pour une hydrolyse complète.

Les acides aminés servent à la fois :

- ✓ De matière première pour la synthèse protéique (*protéinogènes*).
- ✓ De source d'énergie.

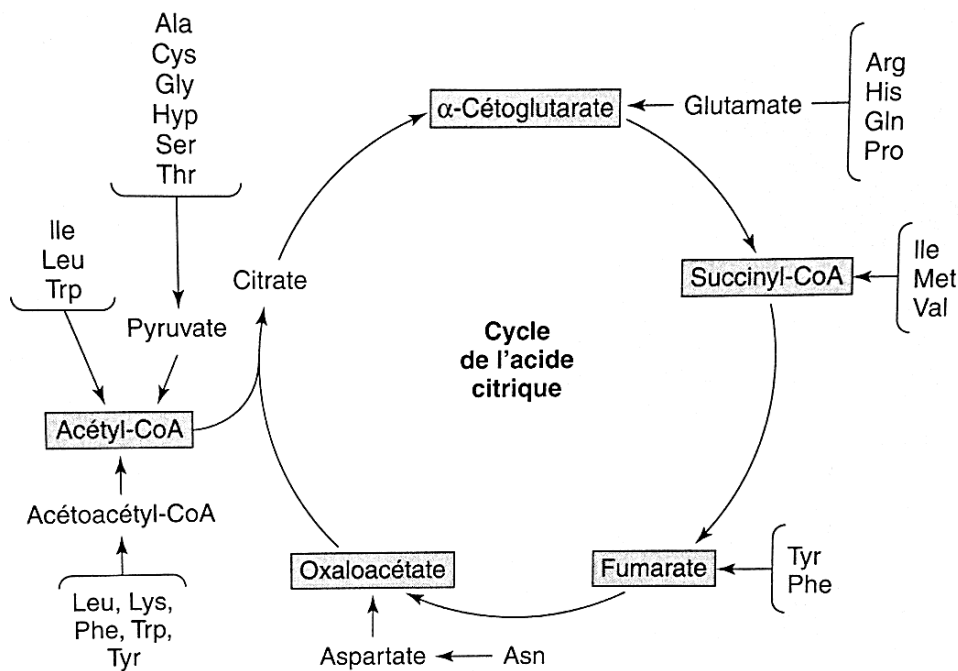
Le métabolisme des acides aminés peut être envisagé sur deux plans :

- ⇒ En ce qui concerne leur partie invariable (-CHNH<sub>2</sub>-COOH).
- ⇒ En ce qui concerne leur radical R.



## 2. CATABOLISME DES ACIDES AMINÉS

L'enlèvement de l'azote  $\alpha$ -aminé par transamination est la première réaction catabolique subie par les acides aminés à l'exception de la proline, l'hydroxy-proline, la thréonine et la lysine. Le squelette carboné restant est ensuite dégradé en intermédiaires amphiboliques comme le montre la figure suivante.



Intermédiaires amphiboliques formés à partir des squelettes carbonés des acides aminés.

Le catabolisme des acides aminés peut avoir lieu dans chaque cellule. L'organe central de ce métabolisme est le foie. Il est responsable de la constante des concentrations en acides aminés dans le sang, et ajuste le rendement de la synthèse aux besoins.

## 2.1. Catabolisme du groupement $\text{NH}_2$

Les mécanismes enzymatiques qui enlèvent le groupement  $\alpha$ -aminé des acides aminés mettent en jeu deux processus très importants :

⇒ *La désamination*

⇒ *La transamination*

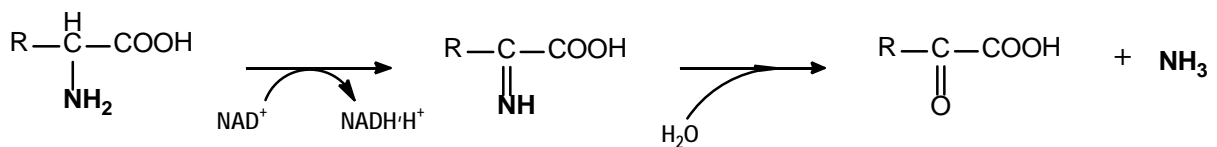
### *Désamination oxydative*

La réaction globale se déroule en deux étapes :

☑ Déshydrogénation

☑ Hydrolyse

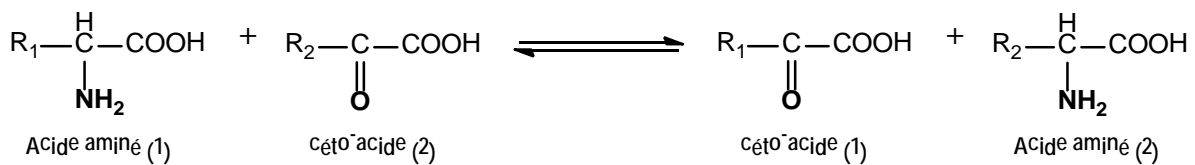
Les enzymes intervenant dans cette réaction sont des AA-déshydrogénases utilisant le NAD comme coenzyme (ou NADP ; FAD ; FMN) :



Parmi les enzymes, la *L-glutamate déshydrogénase* à NAD revêt une importance métabolique considérable.

### *Transamination*

La réaction consiste en un transfert du groupement  $\alpha$ -aminé de l'acide aminé sur le carbone  $\alpha$  d'un acide  $\alpha$  cétonique :



La réaction est catalysée par des *transaminases* ou *amino-transférases* utilisant comme coenzyme un dérivé de la **vitamine B<sub>6</sub>** (le pyridoxal phosphate).

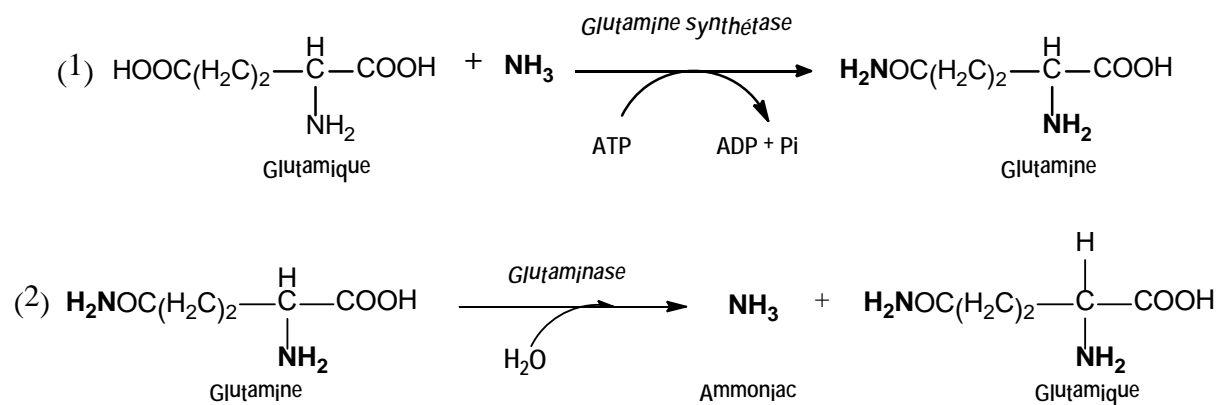
Parmi les réactions de transamination, les plus importantes sont celles catalysées par la TGP (*Transaminase Glutamique-Pyruvique*) et la TGO (*Transaminase Glutamique-Oxaloacétique*).

La réversibilité des réactions de transamination permet :

- ✓ La synthèse d'acides aminés à partir d'autres acides aminés et de  $\alpha$ -céto-acides du cycle de Krebs.
- ✓ La fourniture d' $\alpha$ -céto-acides du métabolisme intermédiaire à partir d'acides aminés.

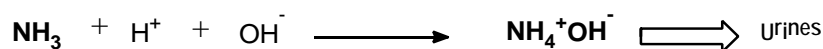
### *Elimination du $\text{NH}_3$*

L'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) issu de la désamination oxydative est très toxique. Dès sa formation dans les tissus, il réagit avec l'acide **glutamique** pour donner une molécule **non toxique** c'est la **glutamine** (1). Une fois formée, cette dernière passe dans la circulation sanguine pour être capté par le foie et le rein où la réaction inverse se produit pour libérer de nouveau le glutamate et l'ammoniac (2).



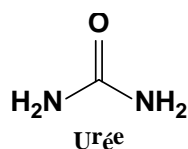
Le  $\text{NH}_3$  ainsi libéré subira différentes transformations au niveau du rein ou du foie avant d'être rejeté à l'extérieur par les **urines** :

### Au niveau rénal :



### Au niveau hépatique :

Le  $\text{NH}_3$  se transforme sous forme d'une molécule plus soluble et non toxique, c'est l'**Urée**. Celle-ci passera dans le sang qui l'acheminera vers le rein pour être éliminé dans les **urines**.



## 2.2. Catabolisme du groupement **COOH**

Une faible partie des acides aminés subit dans son métabolisme une décarboxylation aboutissant à la formation d'amines primaires. Ce type de réaction nécessite la présence d'une *décarboxylase* et d'un coenzyme *phosphate de pyridoxal* (PAL) (vitamine B6).

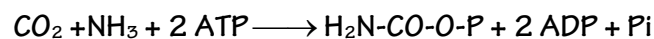
## 2.3. Cycle de l'urée

Le cycle de l'urée (chez l'homme) est la plaque tournante de la *détoxification* de l'**ammoniac** ( $\text{NH}_3$ ). Il se déroule dans le **foie**. C'est là que s'accumule le **glutamate**, en tant que produit final des différentes voies cataboliques des acides aminés. L'ammoniac libéré dans les mitochondries au cours des réactions de désamination. Sous la forme d'ion ammonium  $\text{NH}_4^+$ , il se condense avec l'hydrogénocarbonate pour donner du *carbamoyl phosphate* pour synthétiser de l'**urée**, qui contient deux atomes d'azotes, un autre atome d'azote doit encore entrer dans le cycle réactionnel. Celui-ci provient de l'aspartate, qui est lui-même obtenu par transamination à partir de **glutamate** et **d'oxaloacétate**.

### *Phase mitochondriale*

#### 1) - Synthèse du *carbamoylphosphate*

Dans les mitochondries la *carbamoylphosphate synthétase* utilise le  $\text{CO}_2$ , le  $\text{NH}_3$  et **2ATP** comme substrats pour former le *carbamoylphosphate*. Deux liaisons phosphates riches en énergie sont consommées.



#### 2) – Synthèse de la *citrulline*

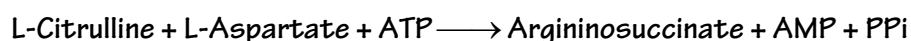
Une fois le **carbamoylphosphate** formé, il est rejoint par l'ornithine transportée du cytosol. Sous l'action de l'*ornithine carbamoyltransférase* (*transcarbamylase*) le radical carbamoyle est transféré sur l'**ornithine** pour former la **citrulline**.



### *Phase cytosolique*

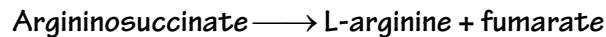
#### 3) - Formation de l'*argininosuccinate*

La citrulline obtenue est transportée dans le cytosol. Sous l'action de l'*argininosuccinate synthétase*, la **citrulline** se condense avec l'**aspartate** pour donner l'**argininosuccinate** avec consommation de deux liaisons phosphates riches en énergie d'une molécule **d'ATP**.



#### 4) – Formation de l'arginine

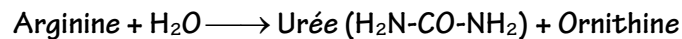
Elle est catalysée par une *Argin-inosuccinate lyase* qui assure le clivage en L-**arginine** et en **fumarate**. Cette réaction intervient aussi dans la synthèse de l'**arginine**.



Le **fumarate** est transporté dans les mitochondries et repris par le cycle de Krebs qui l'oxyde en **oxaloacétate**. Ce dernier sera transaminé en **aspartate** par *l'aspartate aminotransférase*. Ainsi est créé un lien entre les deux cycles de Krebs et de l'Urée.

#### 5) - Hydrolyse de l'arginine

L'hydrolyse de l'arginine termine le cycle. Il se forme de l'**urée** et de l'**ornithine**. La réaction est catalysée par *l'arginase*.



Alors que l'urée est excrétée pour être éliminée par l'**urine**, l'ornithine est transportée dans les mitochondries pour ré-initier le cycle.

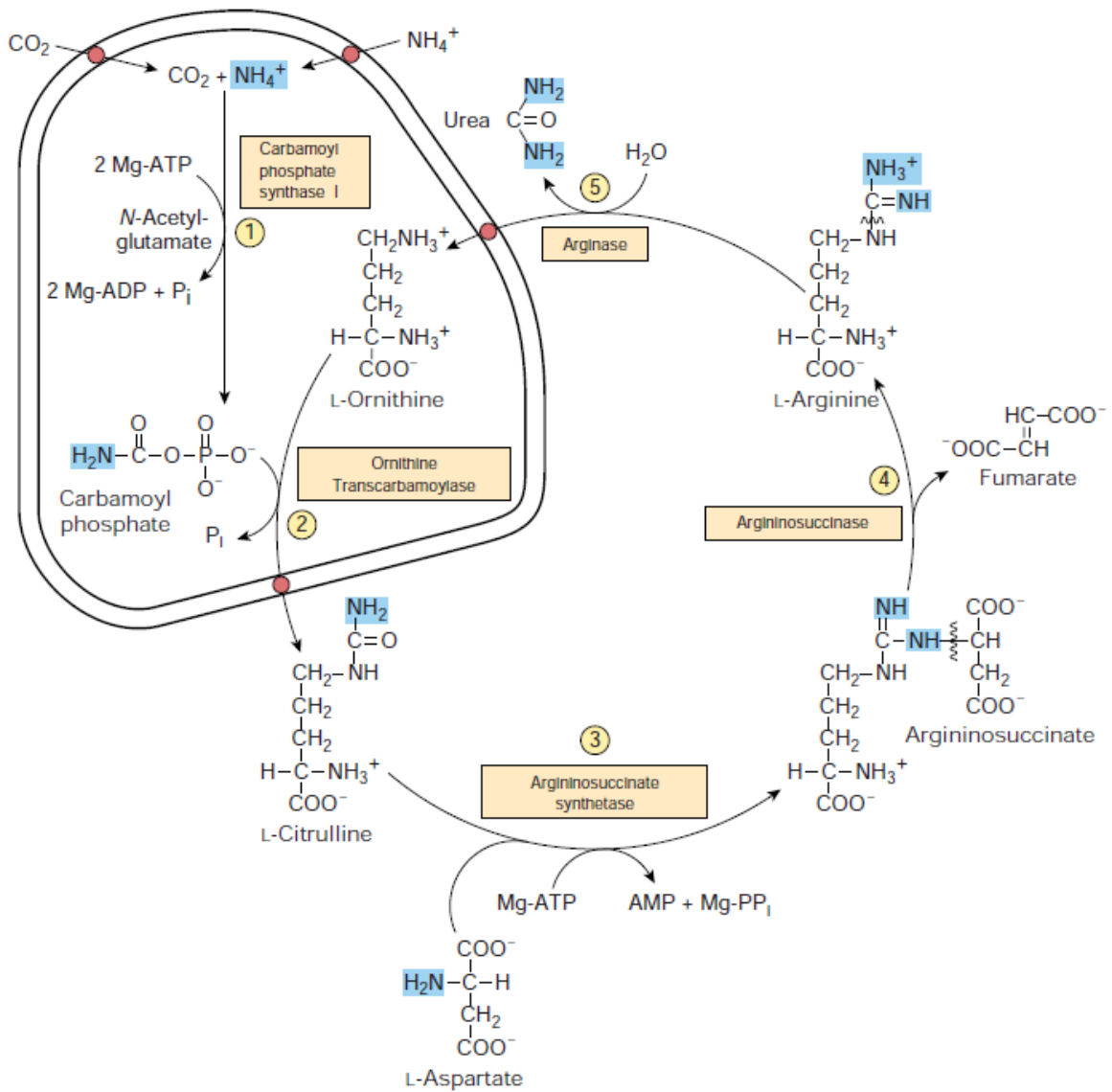
#### Bilan du cycle

Le bilan brut du cycle s'écrit :



Au cours de la formation d'une molécule de l'urée 4 liaisons riches en énergie ont été utilisées (2ATP en 2ADP + 2Pi, ATP en AMP + PPi). Lorsque le fumarate est transformé en oxaloacétate (cycle de Krebs) pour régénérer l'aspartate après transamination, il en résulte la formation d'une molécule de NADH,H<sup>+</sup> qui correspond à 3ATP.

Les amines issues de la décarboxylation d'acides aminés cycliques (*Tyrosine, Tryptophane, Histidine*) ont des actions biologiques très importantes. Citons à titre d'exemple la **Dopamine**, la **Tryptamine** et **Histamine** qui jouent le rôle de véritables hormones de l'humeur au niveau du cerveau.



**Figure 11 :** Cycle de l'urée

### 3. BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINÉS

Les précurseurs des acides aminés constituent les  **$\alpha$ -cétoacides** directement utilisables pour la *transamination* ou permettent de les synthétiser. Ils sont générés dans les processus de dégradations dont les principaux sont la glycolyse et le cycle tricarboxylique (C. Krebs).

Les glucides sont les principaux fournisseurs du carbone, rencontrés dans les **acides aminés**. Un squelette carboné peut être à l'origine de la synthèse de plusieurs acides aminés. On parle alors de famille.

- ☑  **$\alpha$ -cétoglutarate** conduit à la famille de **glutamate** : *glutamate, glutamine, proline, arginine* et la *lysine*.
- ☑ **Oxaloacétate** donne la famille de **l'aspartate** : *aspartate, asparagine, méthionine, thréonine* et *l'isoleucine*.
- ☑ **Glycérate-3-phosphate** mène à la famille de la **séine** : *sérine, glycolle* (glycine), la *cystéine*.
- ☑ **Pyruvate** fournit la famille de **l'alanine** : *alanine, valine* et *leucine*.
- ☑ **Phosphoénolpyruvate** et **erythrose-4-phosphate** sont le point de départ des acides **aminés aromatiques** : *phénylalanine, tyrosine* et *tryptophane*.
- ☑ **Ribose-5-phosphate** est le précurseur de *l'histidine*.

Seuls les acides aminés non indispensables sont synthétisés par l'organisme humain. Les acides aminés indispensables doivent lui être apportés dans l'alimentation sous forme de protéines végétales ou animales.

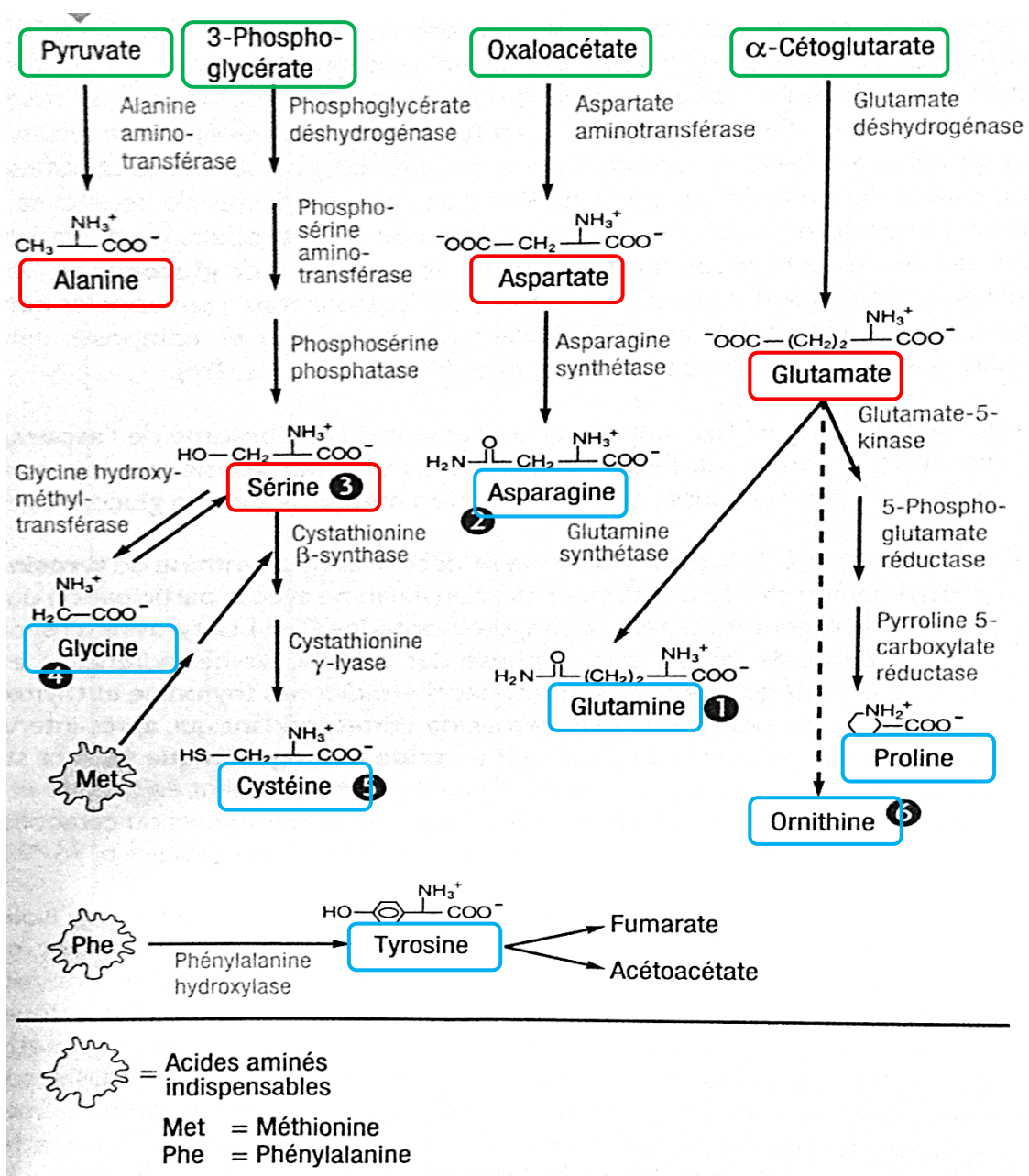
La biosynthèse des acides aminés non indispensables peuvent se former soit par *transamination* à partir  **$\alpha$ -céto-acides** (Tableau 1) ou par **conversion** à partir d'autres **acides aminés** (Tableau 2).

**Tableau 5** : Biosynthèse des acides aminés non indispensables

Acides aminés formés	$\alpha$ -céto-acides correspondants	Réactions générales
<b>Glu</b>	$\alpha$ -cétoglutarate (CTG)	$\text{CTG} + \text{NH}_3 \rightarrow \text{Glu} + \text{H}_2\text{O}$
<b>Asp</b>	Oxaloacétate (OAA)	$\text{OAA} + \text{Glu} \rightarrow \text{CTG} + \text{Asp}$
<b>Ala</b>	Pyruvate (PYR)	$\text{Glu} + \text{PYR} \rightarrow \text{CTG} + \text{Ala}$
<b>Ser</b>	Pyruvate-3-P	$\text{Glu} + \text{Pyruvate-3-P} \rightarrow \text{CTG} + \text{Ser}$

**Tableau 6 : Biosynthèse des acides aminés à partir d'autres acides aminés**

Acides aminés formés	Acides aminés correspondants	Réactions générales
Gly	Ser	$Ser + FH_4 \rightarrow Gly + CH_2OH-FH_4$
Cys	Met	$Met + Ser \rightarrow Cys + CTG + NH_3$
Asn	Asp	$Asp + NH_3 \rightarrow Asn$
Gln	Glu	$Glu + NH_3 \rightarrow Gln$
Tyr	Phe	$Phe + O_2 \rightarrow Tyr + H_2O$
Pro	Glu	$Glu \rightarrow Pro$



# **PARTIE QUESTION E REVISION**

## **QCM**

**1. Concernant la régulation nerveuse :**

- Contrôle de l'activité des muscles et des glandes
- Via des signaux électrochimiques
- La réponse est tardive mais dure plus longtemps
- Toutes les réponses sont exactes

**2. Concernant la régulation hormonale :**

- Contrôle des activités métaboliques de plusieurs types cellulaires
- Via les messagers chimiques (hormone)
- Après liaison des hormones à leurs récepteurs, la réponse est rapide
- Toutes les réponses sont inexactes

**3. Les glandes :**

- Sont des organes qui synthétisent une substance qui sera sécrétée
- Ils existent trois types de glandes en fonction de leur mode de sécrétion
- Les glandes exocrines produisent des substances sécrétées dans le milieu intérieur du corps
- Les glandes endocrines sécrètent dans le milieu intérieur, dans le sang

**4. Concernant le système endocrinien :**

- L'information est transmise sous forme d'un signal chimique (l'hormone)
- Il se disperse et se propage à distance souvent par la circulation sanguine
- Il se disperse et se propage à distance souvent par la circulation lymphatique
- Il a une action générale, rapide et durable

**5. La communication endocrine :**

- Les hormones sécrétées dans les liquides extracellulaires par les cellules endocrines
- Les hormones sécrétées dans les liquides intracellulaires par les cellules endocrines
- Les hormones sécrétées atteignent les cellules cible par la circulation lymphatique
- Les hormones sécrétées atteignent les cellules cible par la circulation sanguine

**6. La communication paracrine et autocrine :**

- Plusieurs types de cellules produisent et sécrètent des régulateurs locaux
- Sécrètent des molécules qui agissent sur de courtes distances et atteignant leurs cibles par plusieurs diffusion
- Sécrètent des molécules qui agissent sur de longues distances et atteignant leurs cibles par seule diffusion
- La communication autocrine, les cellules cibles sont les cellules sécrétrices elles-mêmes

**7. La communication synaptique et neuro-endocrine :**

- Les neurones forment des jonctions spécialisées appelées synapses avec les cellules cibles
- Aux synapses les neurones sécrètent des molécules appelées neurotransmetteur
- Aux synapses les neurones sécrètent des molécules appelées neurohormones
- Des neurones spécialisés appelés neuro-sécrétoires sécrètent des molécules qui diffusent des extrémités des neurones et parviennent à la circulation sanguine

**8. La stimulation des glandes endocrines ce fait par :**

- Stimulus humoral : Le taux sanguin d'ion ou d'une molécule peut agir directement sur certaines glandes hormonales
- Stimulus hormonal : une hormone libérée par une glande stimule la libération d'une autre hormone par une glande différente
- Stimulus nerveux : De nombreuses cellules endocrines sont sous contrôle sympathique ou parasympathique
- Toutes les réponses sont inexactes

**9. Les récepteurs membranaires :**

- Ils sont encrés à la surface des cellules
- Les hormones reconnues par ce type de récepteurs sont les gros polypeptides (insuline, glucagon, adrénaline) ainsi que les petites molécules chargées (adrénaline)
- L'interaction de l'hormone avec le récepteur déclenche une cascade d'évènements intracellulaires, souvent immédiats
- Les récepteurs canaux comportent un canal qui fait communiquer le cytoplasme avec le milieu extracellulaire

**10. Concernant la glycolyse :**

- Parmi les 10 réactions, 2 seulement sont complètement irréversibles
- La première réaction est très endergonique, elle est donc irréversible
- La glycolyse est une voie métabolique qui permet de transformer une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate
- La glycolyse est quantitativement, la principale source d'énergie des cellules vivantes

**11. Concernant les enzymes inclus dans la glycolyse :**

- Le glucokinase est une enzyme qui possède une forte affinité pour le glucose
- Dans le foie, l'hexokinase est une enzyme qui phosphoryle une molécule de glucose lors de la 1<sup>o</sup> réaction de la glycolyse
- Le fructose-2, 6-bisphosphate est un activateur de la phosphofructokinase-1
- La pyruvate kinase est inhibée par phosphorylation

**12. La glycogène phosphorylase est :**

- Libère du glucose-1 -P
- Libère du glucose
- Clive des liaisons  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 6)
- Activée par le glucagon

### 13. Métabolisme du galactose :

- L'étape d'intégration du galactose dans la voie de la glycolyse implique initialement une phosphorylation en galactose-6-P
- L'étape d'intégration du galactose dans la voie de la glycolyse implique initialement une phosphorylation en galactose-1-P
- La séquence d'intégration du galactose est une séquence : UDP-glucose + Galactose 1-P  $\rightarrow$  UDP-galactose + Glucose 1-P
- Le galactose en question peut provenir de l'hydrolyse digestive du lactose et du saccharose

### 14. La néoglucogenèse :

- Est la voie inverse de la glycolyse.
- A pour but de fournir le glucose à l'organisme
- Se déroule exclusivement dans le cytoplasme
- Permet la synthèse de glucose à partir de précurseurs non glucidiques

### 15. La voie de pentose phosphate :

- Est une voie métabolique cytosolique
- Fournit du NADH, H<sup>+</sup> et du ribose-5 phosphate
- Comporte deux phases (oxydative et non oxydative)
- Nécessite de l'ATP

### 16. Le glucagon sur le métabolisme glucidique :

- Augmente la glycogénolyse
- Augmente la lipolyse dans le tissu adipeux
- Augmente la glycolyse
- Augmente la néoglucogenèse

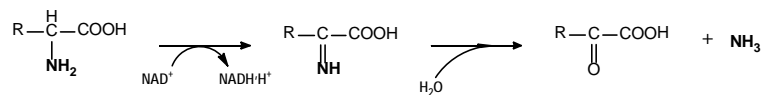
### 17. Le catabolisme des acides aminés :

- Peut avoir lieu dans chaque cellule
- L'organe central de ce métabolisme est le foie
- L'enlèvement de l'azote  $\alpha$ -aminé par transamination est la première réaction catabolique subie par tous les acides aminés
- L'enlèvement de l'azote  $\alpha$ -aminé par transamination est la première réaction catabolique subie par les acides aminés à l'exception de l'arginine, l'hydroxy-proline, la thréonine et la lysine

### 18. Parmi les acides aminés indispensables :

- Acide glutamique
- Phénylalanine
- Méthionine
- Asparagine

### 19. Voici la réaction de désamination oxydative des acides aminés :



- C'est une hydrogénation suivie d'une hydrolyse
- Les enzymes intervenant dans cette réaction sont des *AA-déshydrogénases*, utilisant le  $\text{NAD}^+$  comme coenzyme
- Les enzymes intervenant dans cette réaction sont des *AA-hydrogénases*, utilisant le  $\text{NAD}^+$  comme coenzyme
- Parmi les enzymes, la *L-glutamate déshydrogénase* à  $\text{NAD}$  revêt une importance métabolique considérable

### 20. L'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) :

- C'est un produit non toxique
- Issu de la désamination oxydative
- Il réagit avec l'acide glutamique pour donner une molécule non toxique
- Toutes les réponses sont justes

### 21. Cycle de l'urée :

- Il se déroule dans le cytosol
- Il se déroule dans le foie
- Il se déroule dans la mitochondrie
- A partir de l'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) et l'hydrogénocarbonate synthétiser de l'urée

### 22. Biosynthèse des acides aminés dans l'organisme humain :

- Seuls les acides aminés non indispensables sont synthétisés par l'organisme humain
- Les acides aminés indispensables doivent lui être apportés dans l'alimentation sous forme de protéines végétales ou animales
- La biosynthèse des acides aminés indispensables peuvent se former soit par transamination à partir  $\alpha$ -céto-acides ou par conversion à partir d'autres acides aminés
- $\alpha$ -cétoglutarate est le précurseur de l'acide aminé glutamate, et l'oxaloacétate est le précurseur de l'acide aminé aspartate

### 23. La synthèse des acides aminés par conversion à partir d'autres acides aminés :

- Glycine par conversion à partir Leucine
- Cystéine par conversion à partir Méthionine
- Asparagine par conversion à partir Aspartate
- Phénylalanine par conversion à partir Tyrosine

### 24. La $\beta$ -oxydation :

- Est la réaction centrale du catabolisme des acides gras
- Se compose des étapes : déshydrogénation, addition et thiolyse
- Se compose des étapes : déshydrogénation, addition, déshydrogénation II et thiolyse
- L'étape finale pour les acides gras impairs, est la libération d'un fragment en  $\text{C}_2$  (Acétyl-CoA)

**25. La  $\beta$ -oxydation des acides gras est favorisée par :**

- ATP
- $\text{NAD}^+$
- $\text{FADH}_2$
- Acétyl CoA

**26. L'activation des acides gras à longue chaîne nécessite :**

- 2 ATP et CoA
- 2 ATP, CoA et acyle CoA
- Acyl CoA synthétase
- Acyl carnitine transférase I et II

**27. Concernant la  $\beta$ -oxydation des acides gras :**

- Un Acetyl CoA est produit à chaque tour de la spirale d'oxydation
- Les enzymes présentes sous forme de complexes multienzymatiques
- La bêta-oxydation des acides gras est un processus intra-mitochondrial
- 129 ATP sont nécessaires à la formation d'une mole d'acide palmitique

**28. Le glucose peut être converti en glycérol-3-P par l'intermédiaires de :**

- Glycérol
- Dihydroxyacétone Phosphate (DHP)
- Acétyl CoA
- Pyruvate

**29. L'oxydation complète de l'acide gras à chaîne impaire produit :**

- Acétyl CoA uniquement
- Acétyl CoA et Propionyl CoA
- 7 Acétyl CoA, 7  $\text{FADH}_2$ , 7  $\text{NADH, H}^+$  et Propionyl CoA pour l'acide margarique
- Toutes les réponses sont exactes

**30. Concernant le cycle du citrate :**

- En l'absence de dioxygène le cycle du citrate est inhibé
- Isocitrate déshydrogénase est inhibé par l'ATP
- Le citrate est formé grâce à la condensation d'une molécule d'oxaloacétate et d'une molécule d'acétyl CoA
- L'isocitrate déshydrogénase permet la formation d'isocitrate à partir de citrate

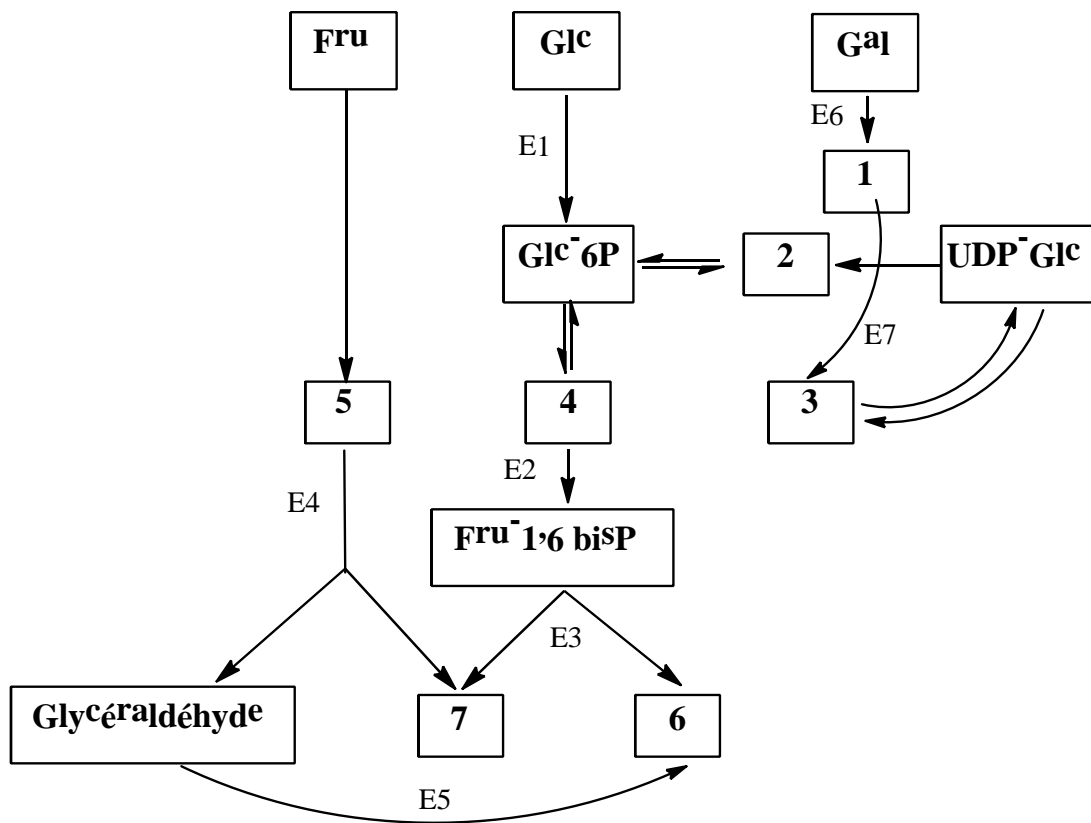
**Question (Vrais/Faux) :** Mettez une croix (x) sur vrai ou faux pour chaque question. Si la question est fausse soulignez la partie fausse

Questions		Vrai	Faux
1.	3-cétoacyl-CoA transférase peut être localisée dans la matrice mitochondriale des cellules du foie		
2.	Acétyl-CoA est capable de traverser directement la membrane interne des mitochondries		
3.	En période post absorptive, le cerveau utilise les acides gras comme source énergétique		
4.	Glutamate déshydrogénase et Aspartate aminotransférase peuvent être localisées dans la matrice mitochondriale des cellules du foie		
5.	Glycérol phosphate déshydrogénase est localisée dans la matrice mitochondriale des cellules du foie		
6.	Glycogène synthase et Glycogène phosphorylase kinase sont régulées par phosphorylation dans le foie et dans le muscle		
7.	L'acétyl CoA est oxydé en deux molécules de CO <sub>2</sub> par le cycle de Krebs		
8.	L'acétyl CoA inhibe directement l'oxydation des Acides-Gras		
9.	L'acétyl CoA stimule directement la néoglucogenèse		
10.	L'acide aminé cystéine est synthétisé par conversion à partir du méthionine		
11.	L'activation des acides gras à longue chaîne nécessite 2 ATP, 1 CoA et l'acyl CoA synthétase		
12.	L'AMPc et le glucagon sont des inhibiteurs du pyruvate kinase musculaire ou hépatique		
13.	L'étape finale pour les acides gras impairs, est la libération d'un fragment en C2 (Acétyl-CoA)		
14.	L'inhibition de la PFK1 par le citrate est la résultante de l'inhibition de l'isocitrate DH par l'ADP		
15.	L'insuline a une action activatrice sur la PFK2 activité kinase, la Lipase hormono-sensible, la glycogène synthase et la pyruvate kinase.		
16.	L'interaction de l'hormone avec le récepteur déclenche une cascade d'évènements intracellulaires, souvent immédiats		
17.	La communication autocrine, les cellules cibles sont les cellules sécrétrices elles-mêmes		
18.	La communication paracrine sécrète des molécules qui agissent sur de courtes distances et atteignant leurs cibles par plusieurs diffusion		
19.	La conversion du pyruvate en acétyl-CoA est irréversible. Elle permet la formation de NADH		
20.	La dégradation d'un Acétyl-CoA par le cycle de Krebs fournit un total de 10 ATP en comptant la phosphorylation oxydative		

Questions		Vrai	Faux
21.	La glucokinase est une enzyme qui possède une forte affinité à la glycolyse		
22.	La glucose-6 phosphatase est une enzyme membranaire fixé sur le réticulum endoplasmique dans toutes les cellules		
23.	La glycogène phosphorylase libère du glucose-1 -P et de glucose		
24.	La glycolyse a été contrôlé par l'enzymes glucokinase, phosphofructokinase et la pyruvate kinase		
25.	La glycolyse est une voie biochimique se déroulant dans le cytosol		
26.	La lipoprotéine protéine lipase et la pyruvate kinase sont régulées par l'insuline dans le foie et le muscle		
27.	La principale source d'énergie du foie provient des acides gras		
28.	La protéine kinase A dépendante de l'AMPC formé par l'action de l'adrénaline et glucagon sur la sous unité bêta de la protéine G		
29.	La protéine phosphatase 1 et la glycogène phosphorylase sont régulées par l'insuline dans le foie et le muscle		
30.	La régulation nerveuse, contrôle de l'activité des muscles et des glandes, via des signaux chimiques (hormone)		
31.	La régulation nerveuse, contrôle des activités métaboliques de plusieurs types cellulaires		
32.	La séquence d'intégration du galactose est une séquence : UDP-glucose + Galactose 1- P → UDP-galactose + Glucose 1-P		
33.	La stimulation des glandes endocrines ce fait par stimulus hormonal ou stimulus humoral		
34.	La thyroïde et parathyroïde, agit sur le métabolisme et la régulation phosphocalcique grâce à la TSH et la PTH (parathormone)		
35.	La voie de pentose phosphate est une voie métabolique cytosolique fournit du NADH,H+ et du ribose-5 phosphate		
36.	La voie métabolique active pendant le jeûne est la Glycogénogenèse		
37.	La voie métabolique active pendant le jeûne est la Lipogenèse		
38.	La voie métabolique active pendant le jeûne est la Néoglucogenèse		
39.	La β-oxydation est la réaction centrale du catabolisme des acides gras, se compose des étapes : déshydrogénation, addition et thiolyse		
40.	Le corps pinéal, le pancréas et le foie sont des organes contenant des cellules endocrines		
41.	Le cycle du citrate est inhibé en l'absence de dioxygène		

Questions		Vrai	Faux
42.	Le muscle et le foie sont capable de stocker le glucose sous forme de glycogène		
43.	Le muscle peut utiliser soit les acides gras, soit le glucose comme fuel énergétique		
44.	Le rôle majeur de la glycolyse est la production d'énergie sous forme ATP		
45.	Le système endocrinien se disperse et se propage à distance souvent par la circulation sanguine		
46.	Les adipocytes sécrètent la Leptine qui joue un rôle dans la satiété et l'estomac sécrète la Ghreline qui stimule l'appétit.		
47.	Les enzymes intervenant dans la désamination oxydative des acides aminés sont des AA-déshydrogénases, utilisant le NAD <sup>+</sup> comme coenzyme		
48.	Les glandes surrénales régulent la pression artérielle et la réponse au stress par le biais du cortisol, adrénaline et noradrénaline		
49.	Les hormones reconnues par les récepteurs membranaires sont les gros polypeptides (insuline, glucagon, adrénaline)		
50.	Les hormones responsables à la régulation du métabolisme glucidique sont : Insuline, Glucagon / Adrénaline		
51.	Les hormones responsables à la régulation du métabolisme lipidique sont : Insuline, Glucagon / Adrénaline		
52.	Les récepteurs membranaires sont encrés à l'intérieur des cellules		
53.	L'oxydation complète de l'acide margarique à chaîne impaire produit : 7 Acétyl CoA, 7 FADH <sub>2</sub> , 7 NADH, H <sup>+</sup> et Propionyl CoA		
54.	Ornithine et malate sont capables de traverser directement la membrane interne des mitochondries		
55.	Oxaloacétate est capable de traverser directement la membrane interne des mitochondries		
56.	Pyruvate kinase et PFK-1 sont régulées par phosphorylation dans le foie et dans le muscle		
57.	Seuls les acides aminés indispensables sont synthétisés par l'organisme humain		
58.	Stimulus humoral : De nombreuses cellules endocrines sont sous contrôle sympathique ou parasymphatique		
59.	Une transcétolase catalyse le transfert d'un groupement de 2 atomes de carbone entre un cétose donneur à un aldose accepteur, le donneur devenant un aldose et l'accepteur devenant un cétose		

**Exercice 1 :** Complétez le schéma suivant



**Exercice 2 :**

On met en présence d'un broyat de tissu cérébral avec de l'acide glutamique marqué sur ses carbones, au  $^{14}\text{C}$  et sur son azote  $^{15}\text{N}$ . Après quelques minutes, on constate l'apparition dans le milieu réactionnel de 4 composés marqués, différents de l'acide glutamique. On se propose d'étudier ces composés A,B,C et D et les réactions qui ont conduit à leur formation en sachant que : Le composé A est un acide  $\alpha$ -aminé à 3 carbones, marqué uniquement sur son azote. Le composé B ne contient pas d'azote et ses 5 carbones sont marqués. Incubé en présence de mitochondries de foie, ses carbones se retrouvent dans les composés du cycle de Krebs. Le composé C, est un acide  $\delta$ -aminé à 5 carbones. Ses carbones et son azote sont marqués. Le composé D est un acide  $\alpha$ -aminé à 4 carbones, marqué uniquement sur son azote. Incubé en présence de mitochondries de foie, on retrouve son azote marqué dans les molécules d'urée formées au cours de l'uréogénèse.

A l'aide de ces indications, donner le nom des composés obtenus, ainsi que les enzymes et cofacteurs nécessaires à leur formation à partir de l'acide glutamique

## Réponse aux QCM

N° Question	Réponse
1.	3 4
2.	3 4
3.	2 3
4.	3 4
5.	2 3
6.	2 3
7.	3
8.	4
9.	2
10.	1 4
11.	2 4
12.	2 3
13.	1 4
14.	1 3
15.	2 4
16.	3
17.	3 4
18.	1 4
19.	1 3
20.	1 4
21.	1 3
22.	2
23.	1 4
24.	2 4
25.	1 3 4
26.	2 4
27.	2 4
28.	1 3 4
29.	1 4
30.	2 4

### Réponse aux questions Vrais/Faux

Questions	Vrai	Faux	Questions	Vrai	Faux
1		x	31		x
2		x	32	x	
3		x	33		x
4	x		34		x
5		x	35		x
6	x		36		x
7		x	37		x
8		x	38	x	
9	x		39		x
10	x		40		x
11	x		41	x	
12	x		42	x	
13		x	43	x	
14		x	44	x	
15		x	45	x	
16	x		46	x	
17	x		47	x	
18		x	48	x	
19	x		49		x
20		x	50	x	
21		x	51	x	
22		x	52		x
23		x	53	x	
24		x	54	x	
25	x		55		x
26		x	56		x
27	x		57		x
28		x	58		x
29	x		59	x	
30		x			

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Audigié, C., & Zonszain, F. (1991). *Biochimie structurale*: Doin.
2. Audigié, C., & Zonszain, F. (1995). *Biochimie métabolique* (3ème Edition ed.): Doin.
3. De Kathleen, M. B., Anthony, W., Victor, W. R., Peter, J. K., & David, A. B. (2017). *Biochimie de Harper* (6ème Edition ed.): deBoeck.
4. Robert K. Murray, Victor W. Rodwell, David Bender, Kathleen M. Botham, P. Anthony Weil, Peter J. (2009). Kennelly. *Harper's Illustrated Biochemistry*, 28th Edition. McGraw Hill. 704 pages.