



**Université Paris-VI**

# **Oxydations Cellulaires**

**Objectifs au cours de**

**Biochimie PCEM1 (révision)**

**Biochimie PCEM2**

**Biochimie métabolique et Régulations C1**

**2002 - 2003**

**Pr. A. Raisonnier** ([raisonni@ccr.jussieu.fr](mailto:raisonni@ccr.jussieu.fr))

**Mise à jour : 1 juillet 2002**  
**Relecture : Pr. A. Raisonnier**



# Plan du cours

## 3 Plan du cours

## 9 Objectifs

## 11 Partie I : La glycolyse (PCEM1)

### 13 Chapitre 1 : L'activation

14 1.1 Glycolyse (définition)

15 1.2 Glycolyse cytoplasmique (définition)

16 1.3 Hexokinase

### 17 Chapitre 2 : La glycolyse cytoplasmique

18 2.1 Phosphohexose isomérase

19 2.2 PhosphoFructoKinase I (enzyme-clé)

20 2.3 Aldolase

21 2.4 Triose-Phosphate Isomérase

22 2.5 Phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase

24 2.6 Phosphoglycérate kinase

25 2.7 Phosphoglycérate mutase

26 2.8 Enolase

27 2.9 Pyruvate kinase

28 2.10 Bilan de la glycolyse cytoplasmique (glucose) (I)

29 2.11 Bilan de la glycolyse cytoplasmique (glucose) (II)

### 31 Chapitre 3 : La glycolyse anaérobie

32 3.1 Lactate déshydrogénase

33 3.2 Bilan de la glycolyse anaérobie (glucose)

### 35 Chapitre 4 : La glycogénolyse

36 4.1 Glycogène phosphorylase

37 4.2 Phosphoglucomutase

38 4.3 Bilan de la glycolyse cytoplasmique (glycogène)

39 4.4 Bilan de la glycolyse anaérobie (glycogène)

## 41 **Chapitre 5 : Métabolisme du pyruvate**

- 42 5.1 Entrée dans la mitochondrie
- 43 5.2 Le pyrophosphate de thiamine = TPP
- 44 5.3 Aldéhyde + thiazole
- 45 5.4 Le lipoamide
- 46 5.5 Dihydrolipoamide / lipoamide
- 47 5.6 Le coenzyme A
- 48 5.7 Acyl-coenzyme A
- 49 5.8 Pyruvate déshydrogénase (I) : décarboxylase
- 51 5.9 Pyruvate déshydrogénase (II) : transacétylase
- 52 5.10 Pyruvate déshydrogénase (III) : lipoyl déshydrogénase
- 53 5.11 Pyruvate déshydrogénase (bilan)

## 55 **Chapitre 6 : Le cycle de Krebs**

- 56 6.1 Définition
- 57 6.2 Citrate synthase
- 58 6.3 Aconitase
- 59 6.4 Isocitrate déshydrogénase
- 60 6.5  $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase (I) : décarboxylase
- 61 6.6  $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase (II) : transsuccinylase
- 62 6.7  $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase (III) : lipoyl déshydrogénase
- 63 6.8  $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase (bilan)
- 64 6.9 Succinyl thiokinase
- 65 6.10 Nucléoside diphosphate kinase
- 66 6.11 Succinate déshydrogénase
- 67 6.12 Fumarase
- 68 6.13 Malate déshydrogénase
- 69 6.14 Chaîne respiratoire mitochondriale (NADH) (bilan)
- 70 6.15 Chaîne respiratoire mitochondriale (succinate) (bilan)
- 71 6.16 Cycle de Krebs (bilan)
- 72 6.17 Cycle de Krebs + C.R.M. (bilan)
- 73 6.18 Bilan de la glycolyse aérobie (glucose)
- 74 6.19 Bilan de la glycolyse aérobie (glycogène)

## 75 **Partie II : La lipolyse (PCEM1)**

### 77 **Chapitre 7 : La $\beta$ -oxydation**

- 78 7.1 La lipolyse (définition)
- 79 7.2 La  $\beta$ -oxydation (définition)
- 80 7.3 Acyl thiokinases
- 81 7.4 Pyrophosphatase

82	7.5	La carnitine
83	7.6	Carnitine-palmityl transférase (enzyme-clé) ; carnitine translocase
84	7.7	Acyl-CoA déshydrogénases ; Electron Transfer Flavoprotein (ETF) ; ETF déshydrogénase
85	7.8	Enoyl-CoA hydratases (Crotonase)
86	7.9	L- $\beta$ -hydroxyacyl-CoA déshydrogénases
87	7.10	$\beta$ -céto thiolases
88	7.11	$\beta$ -oxydation d'un acide gras saturé (départ)
89	7.12	$\beta$ -oxydation d'un acide gras saturé (deuxième tour)
90	7.13	$\beta$ -oxydation d'un acide gras saturé (dernier tour)
91	7.14	$\beta$ -oxydation d'un acide gras insaturé
92	7.15	Bilan de la $\beta$ -oxydation (un tour)
93	7.16	Bilan de la $\beta$ -oxydation (palmitate)
94	7.17	Bilan de la $\beta$ -oxydation (oléate)

### 95 **Partie III : La régulation du métabolisme énergétique (PCEM2)**

#### 97 **Chapitre 8 : Introduction**

#### 99 **Chapitre 9 : Régulation des oxydations cellulaires**

100	9.1	Mitochondrie
101	9.2	Chaîne Respiratoire Mitochondriale (schéma général)
103	9.3	Chaîne Respiratoire Mitochondriale (substrats et produits)
104	9.4	Chaîne respiratoire mitochondriale (NADH) (bilan)
105	9.5	Chaîne respiratoire mitochondriale (succinate) (bilan)
106	9.6	ATP/ADP translocase (enzyme-clé)
107	9.7	Chaîne Respiratoire Mitochondriale (schéma général)
109	9.8	Cycle de Krebs (schéma général)
110	9.9	Cycle de Krebs (bilan)
111	9.10	Isocitrate déshydrogénase (enzyme-clé)
112	9.11	Cycle de Krebs (schéma général)

#### 113 **Chapitre 10 : Régulation de la glycolyse**

114	10.1	Glycolyse anaérobie (bilan)
115	10.2	PhosphoFructoKinase I (enzyme-clé)
116	10.3	Régulation de la glycolyse anaérobie
117	10.4	Rôle de l'Oxygène
118	10.5	Effet Pasteur
119	10.6	Régulation de la glycolyse aérobie
120	10.7	Glycolyse aérobie (bilan)
121	10.8	Activation de la glycolyse
122	10.9	Régulation de la glycolyse aérobie

**123 Chapitre 11 : Activation de la lipolyse**

- 124 11.1 Régulation de la lipolyse
- 125 11.2 Adrénaline
- 126 11.3 Lipase hormonosensible
- 127 11.4 Bilan de la  $\beta$ -oxydation (un tour)
- 128 11.5 Bilan de la  $\beta$ -oxydation (palmitate)
- 129 11.6 Carnitine-palmityl transferase (enzyme-clé)
- 130 11.7 Activation de la lipolyse

**131 Chapitre 12 : Adaptation du muscle à l'effort prolongé**

- 132 12.1 Sources d'énergie du muscle

**133 Chapitre 13 : Thermogénèse**

- 134 13.1 Régulation du métabolisme énergétique
- 135 13.2 Découplant (définition)
- 136 13.3 Thyroxine (T4)

**137 Chapitre 14 : Inhibition du métabolisme énergétique**

- 138 14.1 Effet Pasteur
- 139 14.2 Ralentissement de la glycolyse
- 140 14.3 Ralentissement de la glycolyse
- 141 14.4 Ralentissement de la lipolyse

**143 Chapitre 15 : La cétogénèse**

- 144 15.1 Bilan de la  $\beta$ -oxydation (palmitate)
- 145 15.2 Cétogénèse (définition)
- 146 15.3  $\beta$ -céto thiolase
- 147 15.4 HMG-CoA synthase
- 148 15.5 HMG-CoA lyase
- 149 15.6 Acétoacétate décarboxylase
- 150 15.7  $\beta$ -hydroxybutyrate déshydrogénase
- 151 15.8 Cétogénèse (schéma général)
- 152 15.9 Cétogénèse (bilan)
- 153 15.10 Bilan de la  $\beta$ -oxydation (palmitate)
- 154 15.11 Thiophorase
- 155 15.12 Oxydation des corps cétoniques (schéma général)
- 156 15.13 Oxydation du  $\beta$ -hydroxybutyrate (bilan)
- 157 15.14  $\beta$ -oxydation + cétogénèse (palmitate) (bilan)







# Objectifs

## PCEM1

- Connaître<sup>1</sup> la structure (corps constitutifs et détail de la partie active), l'origine biologique, le rôle vis-à-vis des enzymes, des coenzymes suivants dont les fonctions seront évoquées dans la suite du cours : TPP, Lipoamide, Coenzyme A et Carnitine.
- Décrire les étapes<sup>2</sup> de la glycolyse (lieu, enzymes de la glycogénolyse et de la glycolyse cytoplasmique, enzymes du cycle de KREBS, enzymes du métabolisme du pyruvate en aérobiose et en anaérobiose, réactions catalysées, équilibres et réversibilités, régulation de la PFK par l'ATP). Faire les bilans énergétiques de la combustion du glucose libre ou provenant du glycogène et de ses utilisations biologiques respiratoire ou fermentative.
- Décrire les étapes de l'oxydation des acides gras (lieu, enzymes de la  $\beta$ -oxydation, enzymes du cycle de KREBS, réactions catalysées, équilibres et réversibilités, cas des acides gras insaturés). Faire les bilans en ATP de la combustion et de l'utilisation biologique d'un acide gras saturé ou insaturé.

## PCEM2

- Montrer le mécanisme de la régulation du métabolisme énergétique par l'ADP.
- Montrer le mécanisme de la régulation de la glycolyse par l'Oxygène. Définir<sup>3</sup> l'effet PASTEUR.
- Montrer comment les muscles mettent en œuvre successivement les différentes réserves énergétiques au cours de l'effort prolongé.
- Montrer le mécanisme de la thermogénèse par l'action découplante des hormones thyroïdiennes.
- Décrire les étapes de la  $\beta$ -oxydation et de la cétogénèse dans le foie, et celui de la réutilisation des corps cétoniques dans le cerveau ou le muscle cardiaque.
- Savoir établir le bilan de l'oxydation des lipides en corps cétoniques et de la réutilisation de ces corps cétoniques ; comparer ce bilan à celui de l'oxydation totale des lipides.

- 
1. **Connaître** : nommer un **corps** dont on voit la formule développée ; énumérer les molécules simples dans une **molécule** complexe et nommer les liaisons qui les unissent ; dessiner une **structure**, écrire l'équation chimique et thermodynamique d'une **réaction** ou expliquer une expérience mettant en évidence une **propriété** physique ou chimique.
  2. **Montrer le mécanisme** (d'une réaction) ou **Décrire les étapes** (d'une voie métabolique) : définir les corps chimiques en présence, écrire et équilibrer la (les) réaction(s) ; faire le bilan chimique et énergétique.
  3. **Définir** : préciser dans une phrase concise l'essence d'un objet ou les limites d'un concept en excluant toute notion étrangère et en comprenant toutes les variations possibles de l'objet ou du concept cerné.



# Partie I

## La glycolyse (PCEM1)

### Rappel des objectifs

- Connaître<sup>1</sup> la structure (corps constitutifs et détail de la partie active), l'origine biologique, le rôle vis-à-vis des enzymes, des coenzymes suivants dont les fonctions seront évoquées dans la suite du cours : TPP, Lipoamide, Coenzyme A et Carnitine.
- Décrire les étapes<sup>2</sup> de la glycolyse (lieu, enzymes de la glycogénolyse et de la glycolyse cytoplasmique, enzymes du cycle de KREBS, enzymes du métabolisme du pyruvate en aérobiose et en anaérobiose, réactions catalysées, équilibres et réversibilités, régulation de la PFK par l'ATP). Faire les bilans énergétiques de la combustion du glucose libre ou provenant du glycogène et de ses utilisations biologiques respiratoire ou fermentative.

- 
1. **Connaître** : nommer un **corps** dont on voit la formule développée ; énumérer les molécules simples dans une **molécule** complexe et nommer les liaisons qui les unissent ; dessiner une **structure**, écrire l'équation chimique et thermodynamique d'une **réaction** ou expliquer une expérience mettant en évidence une **propriété** physique ou chimique.
  2. **Montrer le mécanisme** (d'une réaction) ou **Décrire les étapes** (d'une voie métabolique) : définir les corps chimiques en présence, écrire et équilibrer la (les) réaction(s) ; faire le bilan chimique et énergétique.



# Chapitre 1

## L'activation

## 1.1 Glycolyse (définition)

### GLYCOLYSE :

- **Ensemble de voies métaboliques énergétiques permettant la phosphorylation de l'ADP en ATP ou l'augmentation des réserves énergétiques, grâce à l'oxydation des glucides.**

#### OC 1

- Le glucose plasmatique est un nutriment pour toutes les cellules.
- Son oxydation en bicarbonate ou en lactate, dont l'énergie permet la production de l'ATP, est un ensemble de voies métaboliques : la glycolyse. Le substrat passe par des carrefours métaboliques : glucose 6-phosphate, pyruvate, coenzymes transporteurs d'Hydrogène.
- On distingue entre ces carrefours les voies métaboliques suivantes :
  - **Glycolyse cytoplasmique**, du glucose-6-phosphate au pyruvate ;
  - **Cycle de KREBS**, de l'acétate au bicarbonate ;
  - **Chaîne respiratoire mitochondriale**, des coenzymes transporteurs d'Hydrogène à l'eau et de l'ADP à l'ATP ;
  - **Glycogénolyse**, du glycogène au glucose 6-phosphate.
- Le glucose substrat de la glycolyse provient aussi de
  - l'**interconversion des oses** (galactose, mannose),
  - la **digestion** des polyosides alimentaires.

## 1.2 Glycolyse cytoplasmique (définition)

Glycolyse cytoplasmique :

- **Voie métabolique du cytoplasme, décrite par EMBDEN et MEYERHOF, catalysant l'oxydation du glucose-6-phosphate en pyruvate et la phosphorylation couplée de l'ADP en ATP.**

OC 1/1

- Les oses, activés en hexoses 6-phosphates, rejoignent la glycolyse dans le cytoplasme pour être oxydés en pyruvate par la voie d'EMBDEN et MEYERHOF ou glycolyse cytoplasmique.
- Cette voie métabolique comprend une première partie :
- activation en fructose 1,6-bisphosphate, qui sera scindé en deux trioses-phosphates.
- Dans une deuxième partie de la glycolyse cytoplasmique, les trioses-phosphates sont oxydés en pyruvate, tandis qu'une partie de l'énergie produite par cette oxydation sert à phosphoryler l'ADP en ATP (oxydation phosphorylante de la glycolyse).

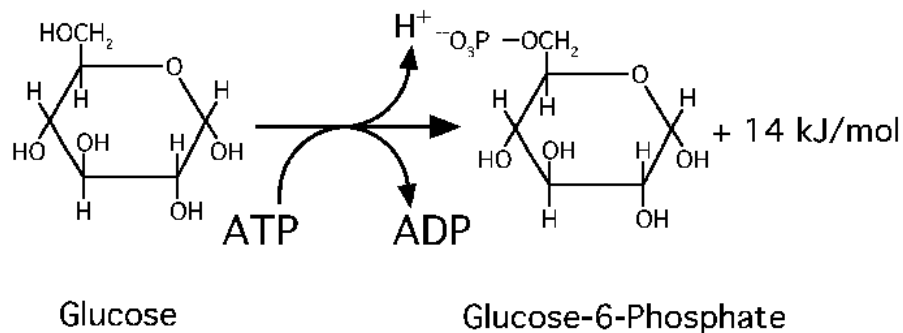
## 1.3 Hexokinase

95000  
Isoenzymes

2.7.1.1

### Hexokinase

$Mg^{++}$



#### OC 2

- Le glucose traverse les membranes plasmiques grâce à des protéines transporteuses : les glucose perméases (GLUT). Chacune des hexokinases est liée spécifiquement avec une forme de GLUT : hexokinase I avec GLUT1, hexokinase II avec GLUT4, ...
- Les hexokinases sont les enzymes qui activent le glucose cytoplasmique en glucose 6-phosphate. Ce sont des protéines de 95000 daltons, présentes dans tous les tissus et dont la chaîne unique d'acides aminés est constituée de la répétition de deux fois la même séquence.
- Elles catalysent la phosphorylation du glucose sur son carbone 6 par un transfert de phosphate. L'ATP est le coenzyme donneur d'énergie et de phosphate. Un proton est libéré. Comme toutes les enzymes à ATP les hexokinases ont le magnésium comme cofacteur.
- La réaction couplée est exergonique et irréversible.



# Chapitre 2

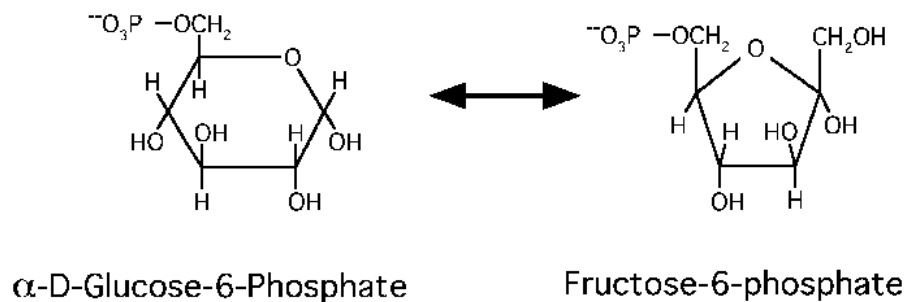
# La glycolyse cytoplasmique

## 2.1 Phosphohexose isomérase

125000  
2 sous-unités

5.3.1.9

### *Phosphohexose isomérase*



#### OC 3

- Le glucose 6-phosphate est un carrefour métabolique. Il est le premier substrat de la glycolyse cytoplasmique, voie métabolique du cytoplasme conduisant du glucose 6-phosphate au pyruvate.
- La phosphohexose isomérase catalyse la première réaction de cette voie métabolique.
- Son substrat est l' $\alpha$ -D glucose 6-phosphate, dont le carbone 2 est le seul à avoir un hydroxyl en position axiale, ce qui facilite son oxydation. L'enzyme catalyse aussi l'isomérisation du  $\beta$ -D glucose 6-phosphate en  $\alpha$ -D glucose 6-phosphate
- L'enzyme transfère un hydrogène du carbone 2 vers le carbone 1, tandis que le pont héli-acétalique est déplacé du carbone 1 vers le carbone 2. Cette oxydoréduction intramoléculaire isomérisé la fonction aldéhyde du Carbone 1 en alcool primaire et l'alcool secondaire du carbone 2 en cétone, de sorte que le glucose 6-phosphate est devenu fructose 6-phosphate.
- La réaction se fait sans changement important d'énergie interne. Elle est donc réversible.

## 2.2 PhosphoFructoKinase I (enzyme-clé)

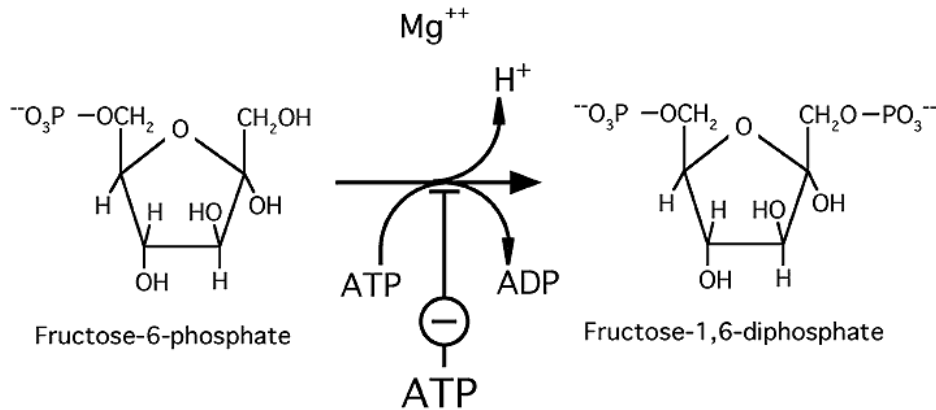
340000

4 sous-unités

Isoenzymes

2.7.1.11

### *PhosphoFructoKinase I*



#### OC 4

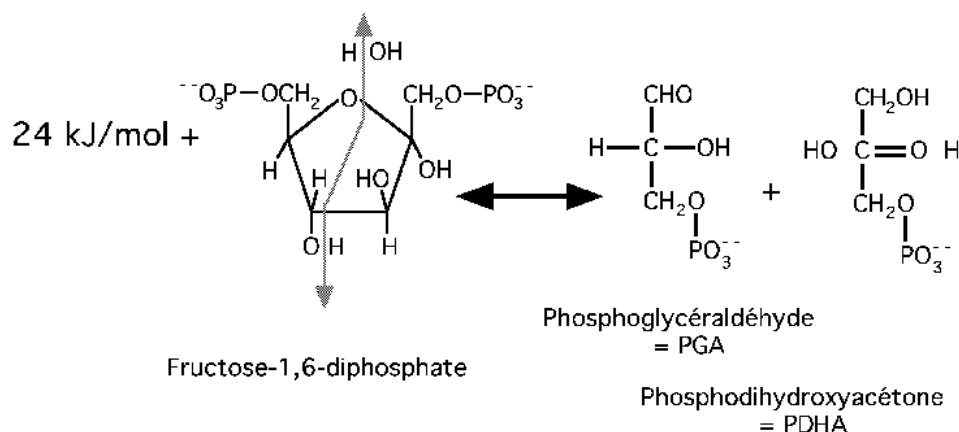
- La phosphofructokinase I (en abrégé PFK I) comporte 4 protomères, avec 4 sites actifs pour une masse moléculaire de 340000 daltons.
- Elle catalyse la phosphorylation du fructose 6-phosphate sur son carbone 1. L'ATP, en présence de magnésium, est le coenzyme donneur d'énergie et de phosphate. Un proton est libéré.
- La réaction couplée est exergonique et irréversible.
- La PFK I est l'enzyme la plus lente de cette voie métabolique. Elle catalyse l'étape d'engagement des glucides dans le métabolisme énergétique. Elle est donc l'enzyme-clé de la glycolyse.
- La cinétique de la PFK I est allostérique et on lui connaît de nombreux effecteurs ; en particulier, elle est rétroinhibée par le produit final de la glycolyse, l'ATP.

## 2.3 Aldolase

150000  
4 sous-unités

4.1.2.13

### Aldolase



#### OC 5

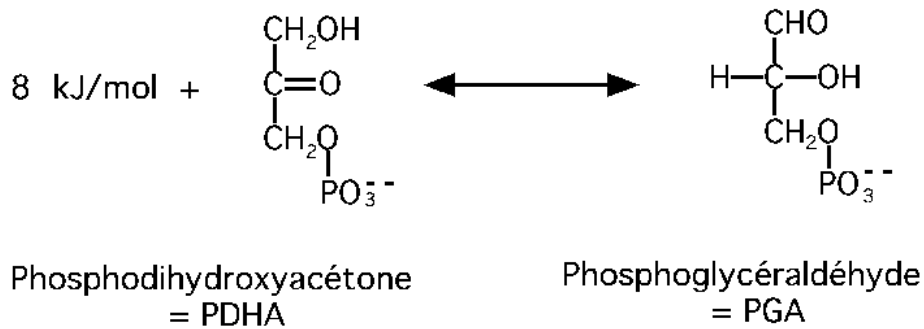
- La fructose 1,6-diphosphate aldolase est une enzyme à quatre chaînes formant un ensemble de 150000 daltons, présente dans toutes les cellules.
- Elle catalyse la scission du fructofuranose 1,6-diphosphate en deux trioses phosphates. La flèche en pointillé matérialise cette coupure du substrat. Pour ouvrir le pont héli-acétal l'enzyme utilise une molécule d'eau. Au niveau du carbone 4, l'enzyme crée une double liaison entre le carbone et l'oxygène en soustrayant à ces deux atomes un hydrogène et le radical constitué par les trois premiers carbones.
- Les carbones 4, 5 et 6 du fructose 1,6-diphosphate ont donné le phosphoglycéraldéhyde qui appartient à la série D comme le substrat. Les carbones 1, 2 et 3 donnent la phosphodihydroxyacétone, dont la fonction cétone sur le carbone 2 se reforme en restituant la molécule d'eau utilisée.
- Bien que fortement endergonique la réaction se produit parce que dans le cytoplasme la concentration des trioses phosphates est 8 fois plus basse que celle du fructose 1,6-diphosphate.

## 2.4 Triose-Phosphate Isomérase

60000  
2 sous-unités

5.3.1.1

### *Triose-Phosphate Isomérase*



### OC 6

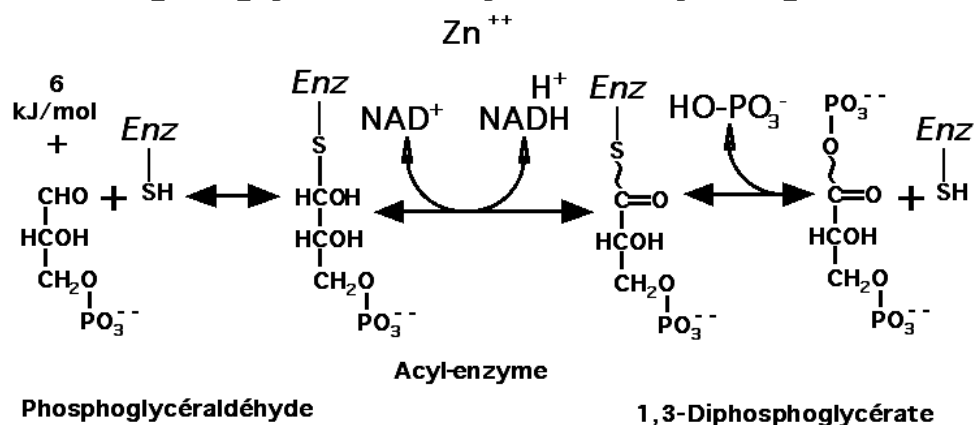
- Les deux trioses phosphates, produits de l'aldolase, sont des isomères.
- La transformation du cétose en aldose est faite par la triose phosphate isomérase, qui, comme la phosphohexose isomérase, catalyse une oxydoréduction interne entre les carbones 1 et 2.
- Dans la suite de la glycolyse, seul le phosphoglycéraldéhyde va être utilisé : il y a donc conversion de la phosphodihydroxyacétone en phosphoglycéraldéhyde.

## 2.5 Phosphoglyceraldéhyde déshydrogénase

148000  
4 sous-unités

1.2.1.12

### Phosphoglyceraldéhyde déshydrogénase



### OC 8

- La phosphoglyceraldéhyde déshydrogénase catalyse la première oxydation de la glycolyse cytoplasmique.
- Son substrat est le 3-phosphoglyceraldéhyde, et son coenzyme libre le NAD oxydé. Le mécanisme est de type bibi ordonné. Le complexe enzyme-substrat se forme grâce à une liaison covalente entre la fonction thiol d'une cystéine de l'enzyme et la fonction aldéhyde du substrat. On appelle acyl-enzymes les complexes enzyme-substrat liés par des liaisons covalentes. A cause de cette addition, l'état d'oxydation du carbone 1 du phosphoglyceraldéhyde est passé du niveau aldéhyde au niveau alcool secondaire, dont le potentiel d'oxydoréduction est plus élevé. Si pour voir clair nous imaginons l'hydrolyse de cette liaison nous verrons réapparaître la fonction thiol et la fonction aldéhyde hydratée.
- Le complexe enzyme-substrat ainsi formé, réagit avec le  $NAD^+$  par une oxydoréduction couplée, où les hydrogènes du carbone 1 sont transférés sur le coenzyme, qui sera libéré réduit, avec un proton.
- Le produit est toujours lié à l'enzyme par une liaison covalente. Si nous imaginons à nouveau l'hydrolyse de cette liaison, nous libérons cette fois la fonction thiol et une fonction acide carboxylique : apparemment l'acyl-enzyme a été oxydé d'une fonction alcool secondaire à une fonction cétone, à un potentiel standard proche de celui du coenzyme NAD ; mais réellement le substrat 3-phosphoglyceraldéhyde a été oxydé en acide 3-phosphoglycérique à un potentiel d'oxydoréduction inférieur de plus de 200 mv à celui du coenzyme. L'hydrolyse libérerait donc plus de 30 kJ/mol : c'est une liaison riche en énergie.

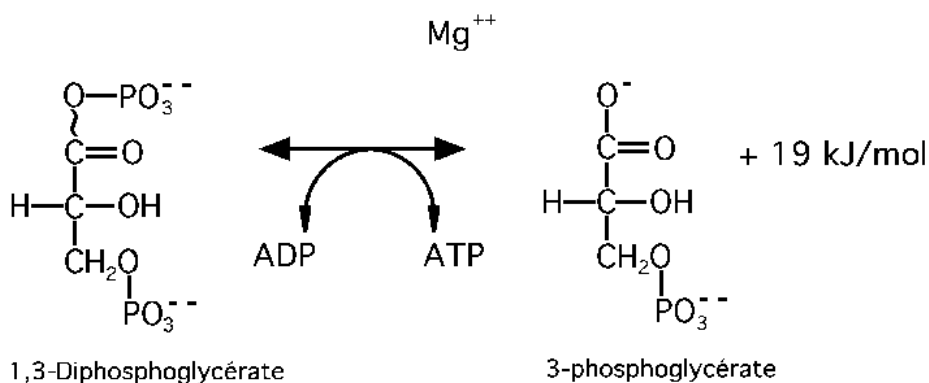
- En fait le produit sera libéré par phosphorylation, grâce à un ion phosphate. L'énergie interne de la liaison enzyme-produit est transférée sur une liaison anhydride d'acide mixte entre la fonction acide carboxylique et cet ion phosphate. Le produit final est donc le 1,3-diphosphoglycérate, molécule riche en énergie.
- L'énergie interne échangée entre substrat et coenzyme n'étant pas libérée en chaleur, cette réaction est presque isoénergétique et tout à fait réversible.

## 2.6 Phosphoglycérate kinase

50000

2.7.2.3

### Phosphoglycérate kinase



#### OC 9

- La phosphoglycérate kinase est constituée d'une seule chaîne d'acides aminés d'une masse de 50000 daltons.
- Son substrat est le 1,3 diphosphoglycérate.
- L'enzyme catalyse le transfert direct du radical phosphoryl lié par la liaison anhydride et de l'énergie, sur l'ADP. L'hydrolyse de cette liaison libérant environ 50 kJ/mol, après le transfert l'enzyme produit encore 19 kJ/mol de chaleur. C'est une réaction réversible.
- L'ensemble des réactions catalysées par la phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase et par la phosphoglycérate kinase est une réaction couplée d'oxydation du substrat et de phosphorylation de l'ADP en ATP, comme ce qui se passe dans la chaîne respiratoire mitochondriale.
- C'est pourquoi on l'appelle **oxydation phosphorylante** de la glycolyse cytoplasmique.
- L'arséniate est un découplant de cette oxydation phosphorylante parce qu'il prend la place du phosphate et empêche le transfert de l'énergie sur l'ATP.

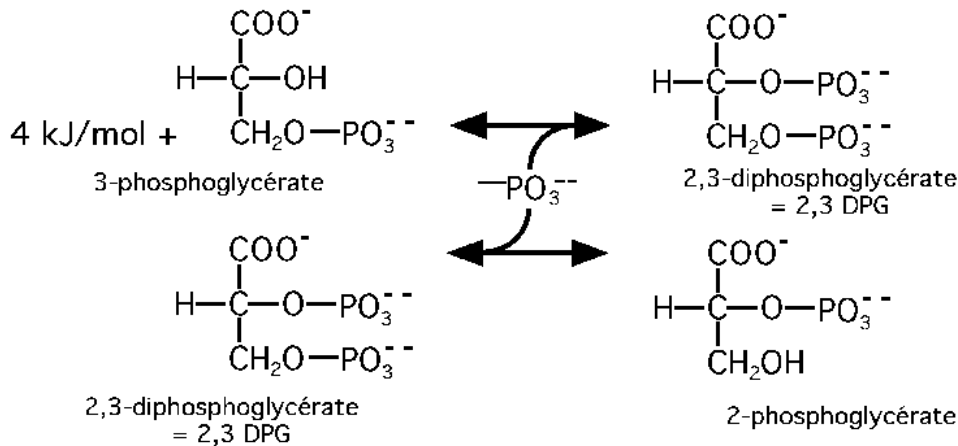


## 2.7 Phosphoglycérate mutase

57000  
2 sous-unités

5.4.2.1

### Phosphoglycérate mutase



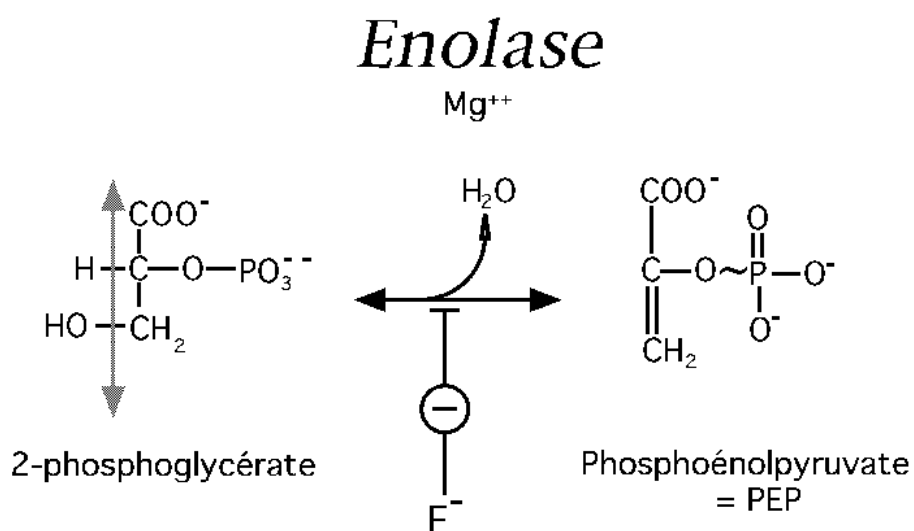
#### OC 10

- La phosphoglycérate mutase transforme le 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate.
- Son mécanisme d'action est caractéristique d'un groupe d'enzymes qu'on appelle les mutases (5.4.2.n).
- Elle a pour coenzyme un acide 2,3-diphosphoglycérique, (en abrégé 2,3 DPG).
- Le mécanisme est de type ping-pong : l'enzyme, phosphorylée au départ, transfère son phosphate sur le 3-phosphoglycérate qui devient 2,3 DPG et reste lié à l'enzyme.
- Dans le deuxième temps, l'enzyme déphosphorylée réagit avec le 2,3 DPG pour récupérer son phosphate et libérer le 2-phosphoglycérate.
- La réaction est presque isoénergétique et donc, réversible.

## 2.8 Enolase

85000  
2 sous-unités

4.2.1.11



### OC 11

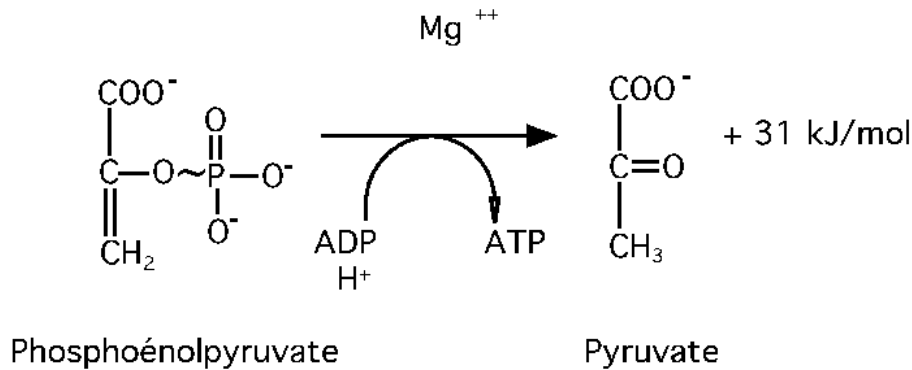
- L'énolase est formée de deux chaînes d'acides aminés, pesant 85000 g/mol.
- Elle catalyse la déshydratation du 2-phosphoglycérate. La molécule d'eau provient de l'hydrogène de la fonction alcool secondaire estérifiée par l'acide phosphorique et de l'hydroxyle de la fonction alcool primaire. La fonction alcool secondaire est transformée en fonction énol dont les propriétés sont intermédiaires entre alcool et acide. Donc, la liaison ester liant le radical phosphoryl à ce carbone est transformée en liaison phosphoénol qui est riche en énergie.
- L'énolase agit avec le magnésium comme cofacteur. Elle est inhibée par les ions fluorures.
- La réaction est réversible.

## 2.9 Pyruvate kinase

235000  
4 sous-unités

2.7.1.40

### *Pyruvate kinase*



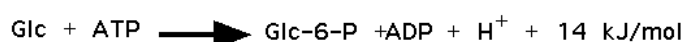
#### OC 12

- La pyruvate kinase est un oligomère constitué de 4 chaînes d'acides aminés et d'une masse de 235000 daltons.
- Son substrat est le phosphoénolpyruvate, molécule riche en énergie.
- L'enzyme catalyse le transfert direct du radical phosphoryl et de l'énergie, sur l'ADP. L'hydrolyse de la liaison du phosphoénolpyruvate libérant environ 62 kJ/mol, après le transfert l'enzyme produit encore 31 kJ/mol de chaleur. Cette grande quantité de chaleur libérée rend cette réaction irréversible.

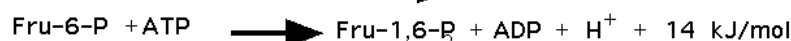
## 2.10 Bilan de la glycolyse cytoplasmique (glucose) (I)

### Glycolyse cytoplasmique (1ère partie) à partir du Glucose

Hexokinase



GLYCOLYSE CYTOPLASMIQUE

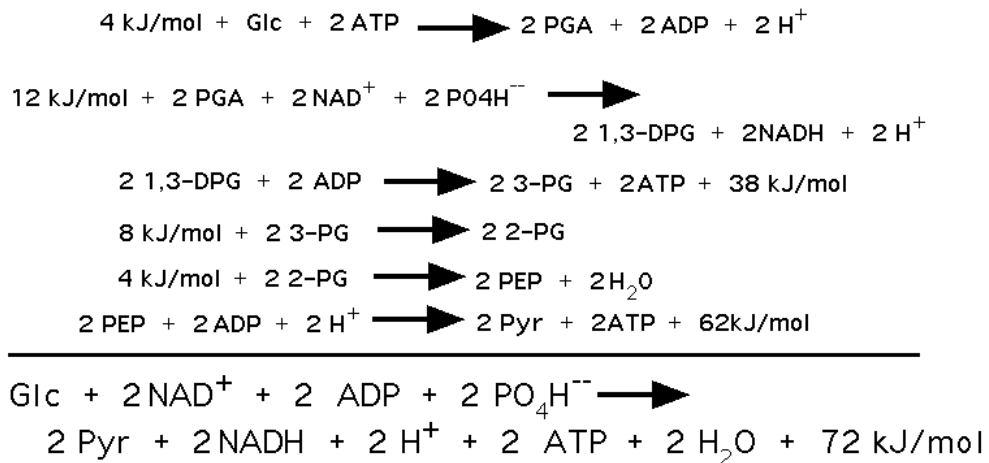


### OC 13

- Pour commencer à faire le bilan de la glycolyse, écrivons et équilibrons les réactions catalysées par l'hexokinase et par les quatre premières enzymes de la glycolyse cytoplasmique, la phosphohexose isomérase, la PFK, l'aldolase et la triose phosphate isomérase.
- L'addition de ces réactions, c'est-à-dire la réaction catalysée par les cinq enzymes à la fois, montre qu'une mole de glucose captée par la cellule, a été activée par 2 moles d'ATP pour aboutir à 2 moles de phosphoglyceraldéhyde, 2 ADP et 2 protons.
- L'ensemble de cette première partie de la glycolyse est faiblement endergonique.

## 2.11 Bilan de la glycolyse cytoplasmique (glucose) (II)

### Glycolyse cytoplasmique (2ème partie) à partir du Glucose



#### OC 13/1

- La suite du bilan de la glycolyse jusqu'au stade où la destinée du pyruvate formé va dépendre de la présence d'Oxygène est calculé en faisant la somme du bilan précédent avec les réactions équilibrées des cinq enzymes suivantes dans le sens de l'oxydation.
- Au total la mole de glucose a servi à réduire 2 moles de coenzyme  $\text{NAD}^+$  et à phosphoryler 2 moles d'ADP en ATP.
- Ces réactions dégagent une quantité notable de chaleur.



# Chapitre 3

# La glycolyse anaérobie

## 3.1 Lactate déshydrogénase

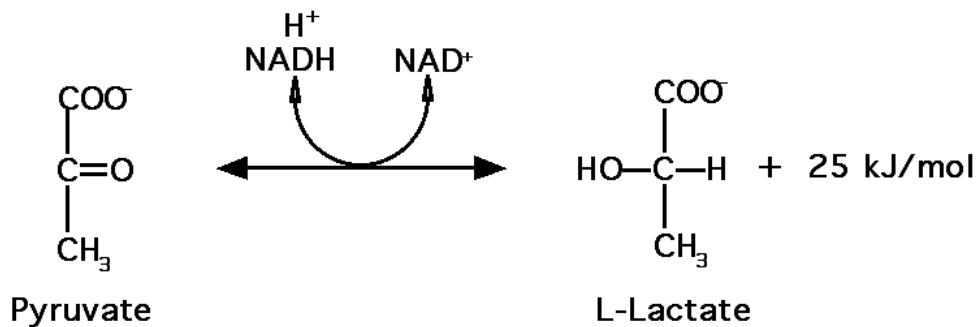
140000

4 sous-unités

Isoenzymes

1.1.1.27

### Lactate déshydrogénase

Zn<sup>++</sup>

#### OC 14

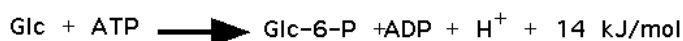
- Les lactate déshydrogénases dites LDH sont formées de 4 sous-unités. Leur poids moléculaire est de 140000 g/mol.
- En l'absence d'oxygène, elles réalisent la dernière étape de la glycolyse. Le coenzyme NAD réduit lors de l'oxydation phosphorylante, ne pouvant être oxydé par la chaîne respiratoire mitochondriale, doit transmettre ses hydrogènes à un accepteur qui sera le pyruvate.
- Les LDH ont pour cofacteurs l'ion zinc et le coenzyme NAD. Le potentiel d'oxydoréduction du couple pyruvate/lactate étant de -180 mv, la réaction d'oxydoréduction couplée sera exergonique dans le sens de la réoxydation du NADH. La réaction inverse est possible.



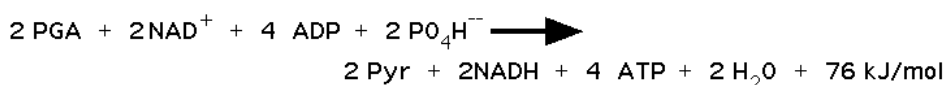
## 3.2 Bilan de la glycolyse anaérobie (glucose)

### Glycolyse anaérobie à partir du Glucose

Hexokinase



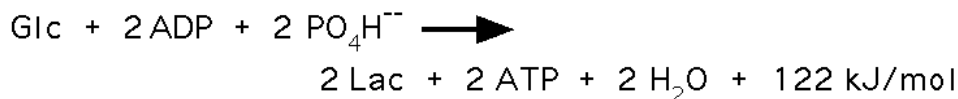
GLYCOLYSE CYTOPLASMIQUE



L. D. H.



GLYCOLYSE ANAEROBIE



#### OC 15

- En l'absence d'Oxygène la glycolyse s'achève par la réduction du pyruvate par la LDH.
- Pour faire le bilan de cette glycolyse anaérobie, additionnons les bilans de l'hexokinase, de la glycolyse cytoplasmique et de la LDH. Ce qui, en partant du glucose, donne le résultat suivant : une mole de glucose est oxydée en présence de deux moles d'ADP et de phosphates pour former deux moles de lactate, deux ATP et 2 moles d'eau.
- L'énergie de cette oxydation partielle se retrouve dans les deux liaisons riches en énergie de l'ATP formé et 122 kJ de chaleur.
- Pour former une mole d'ATP à partir d'ADP et de phosphate, la cellule en anaérobiose devra donc utiliser 1/2 mole de glucose sanguin soit 90 grammes.



# Chapitre 4

# La glycolyse

## 4.1 Glycogène phosphorylase

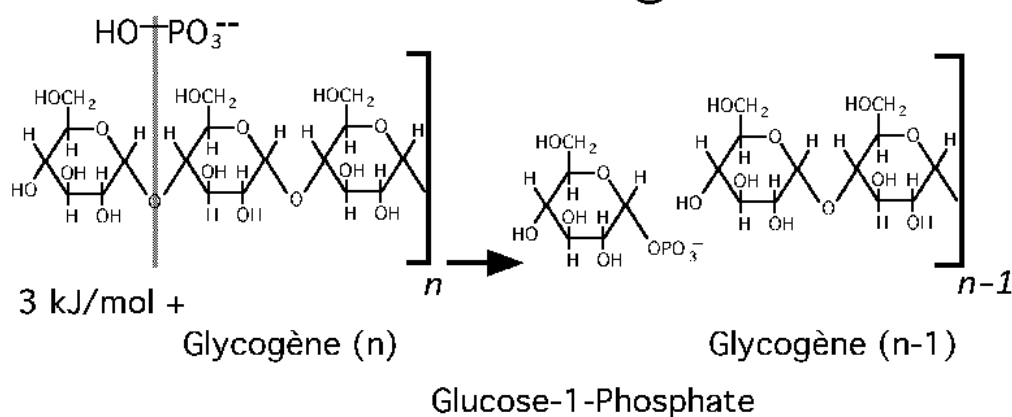
450000

2 ou 4 sous-unités

Isoenzymes

2.4.1.1

### Glycogène Phosphorylase

PPal, Phosphorylée  $\oplus$ 

#### OC 16

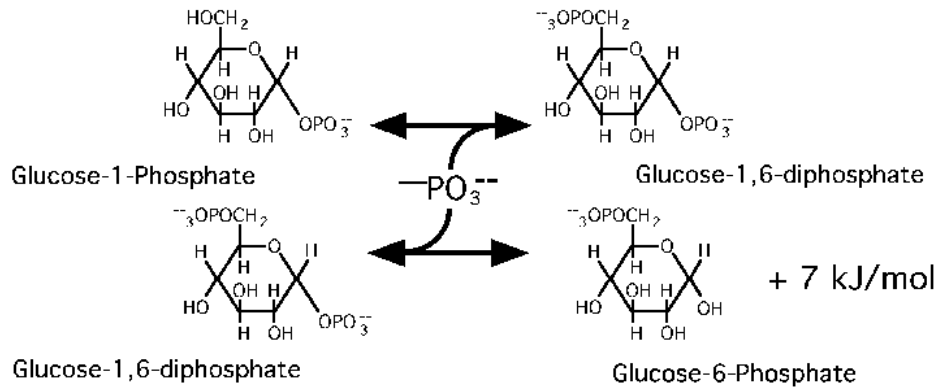
- Les glycogène phosphorylases sont des enzymes qui catalysent la première réaction de la glycolyse. Ce sont de grosses protéines d'une masse moléculaire de 500000 daltons.
- On les rencontre dans le cytoplasme des cellules contenant du glycogène (foie, muscles). La phosphorylase du foie est formée de 4 sous-unités, celle du muscle de 2 sous-unités.
- Elle catalyse la phosphorylation de la liaison glycosidique  $\alpha$ -1,4 qui unit le dernier glucose d'une branche au reste de la molécule de glycogène. Le glucose ainsi détaché reçoit le radical phosphoryl sur son carbone 1, tandis que le glucose suivant récupère la fonction alcool secondaire sur son carbone 4.
- La réaction est faiblement endergonique.
- La phosphorylation de l'enzyme (sur une sérine) est indispensable pour que l'enzyme soit active.

## 4.2 Phosphoglucomutase

62000

5.4.2.2

### Phosphoglucomutase



#### OC 17

- La phosphoglucomutase transforme le glucose 1-phosphate en glucose 6-phosphate.
- Elle a pour coenzyme un glucose 1,6-diphosphate.
- Le mécanisme est de type ping-pong : l'enzyme, phosphorylée au départ, transfère son phosphate sur le glucose 1-phosphate qui devient glucose 1,6-diphosphate et reste lié à l'enzyme.
- Dans le deuxième temps, l'enzyme déphosphorylée réagit avec le glucose 1,6-diphosphate pour récupérer son phosphate et libérer le glucose 6-phosphate. L'enzyme et son coenzyme lié sont bien retrouvés à la fin.
- L'énergie interne du glucose 1-phosphate étant plus grande que celle du glucose 6-phosphate, la réaction libère un peu de chaleur, mais elle reste réversible.

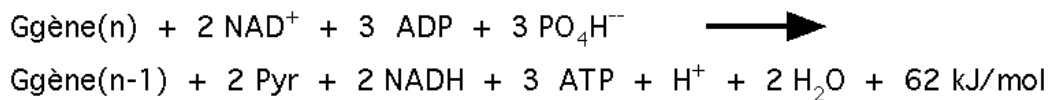
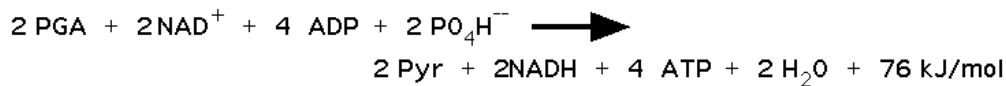
## 4.3 Bilan de la glycolyse cytoplasmique (glycogène)

### Glycolyse cytoplasmique à partir du Glycogène

#### GLYCOGENOLYSE



#### GLYCOLYSE CYTOPLASMIQUE



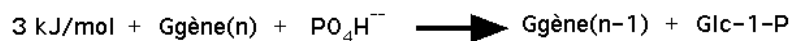
#### OC 18

- Lorsque la glycolyse se fait à partir d'un glucose détaché d'une molécule de glycogène, ce glucose est d'abord transformé en glucose-6-phosphate par la glycogénolyse.
- Mais, le bilan de la glycolyse cytoplasmique est exactement le même que lorsque le glucose-6-phosphate est issu d'un glucose libre.

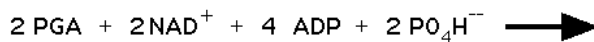
## 4.4 Bilan de la glycolyse anaérobie (glycogène)

### Glycolyse anaérobie à partir du Glycogène

#### GLYCOGENOLYSE



#### GLYCOLYSE CYTOPLASMIQUE

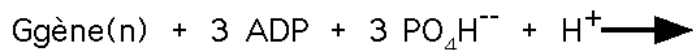


#### L. D. H.




---

#### GLYCOLYSE ANAEROBIE



### OC 20

- En partant du glycogène et toujours en l'absence d'oxygène, le bilan de la glycolyse, de la glycolyse cytoplasmique et de la LDH est un peu différent : une mole de glucose détachée du glycogène, est oxydée en présence de 3 moles d'ADP et de 3 phosphates pour former deux moles de lactate, 3 ATP et 2 moles d'eau.
- L'énergie de cette oxydation partielle se retrouve dans les 3 liaisons riches en énergie de l'ATP formé et 112 kJ de chaleur.
- Pour former une mole d'ATP à partir d'ADP et de phosphate, la cellule en anaérobiose devra donc utiliser 1/3 de mole de glucose issu du glycogène soit 54 grammes de glycogène. Le rendement de la glycolyse anaérobie à partir du glycogène est plus élevé qu'à partir du glucose sanguin.



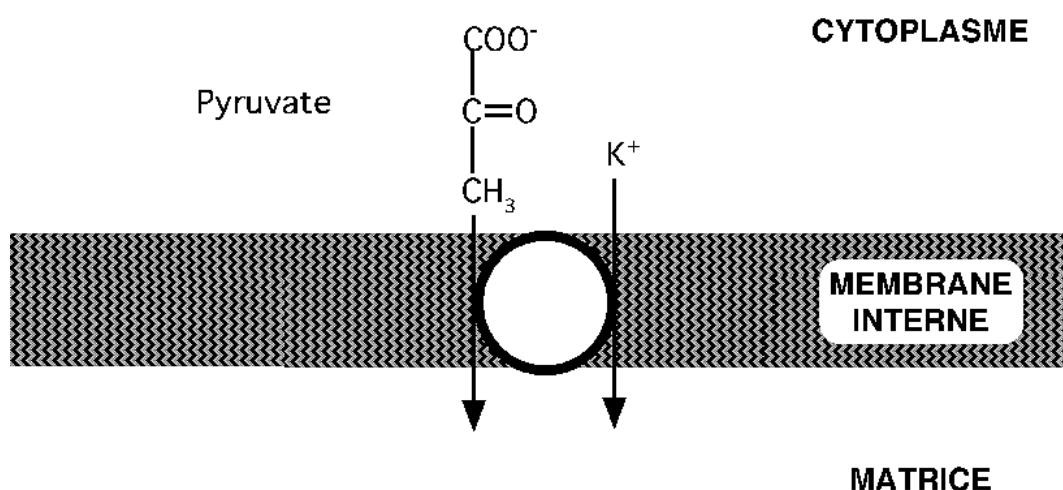


# Chapitre 5

# Métabolisme du pyruvate

## 5.1 Entrée dans la mitochondrie

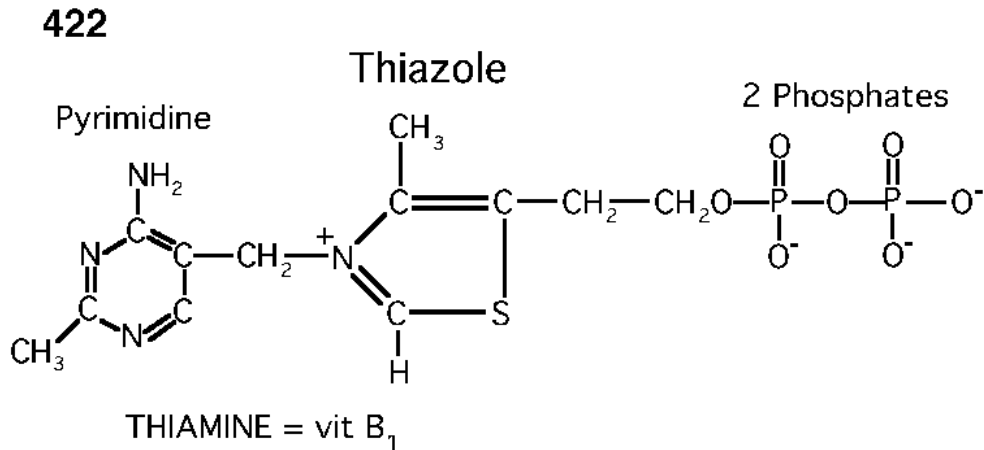
### *Entrée du pyruvate*



#### OC 21

- En présence d'Oxygène la chaîne respiratoire mitochondriale fonctionne et établit un gradient de protons à travers la membrane interne.
- Une protéine transporteuse d'anions organiques existe dans cette membrane qui a plus d'affinité pour le pyruvate que la LDH. Cette protéine transporte le pyruvate à travers la membrane interne en même temps qu'un ion Potassium chargé positivement.
- L'énergie de cette charge positive est équivalente à celle d'un proton pompé par les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale (théorie chimio-osmotique). Le retour de cette charge positive (ion Potassium) vers la matrice libère donc de l'énergie qui servira à effectuer le transport du pyruvate.

## 5.2 Le pyrophosphate de thiamine = TPP



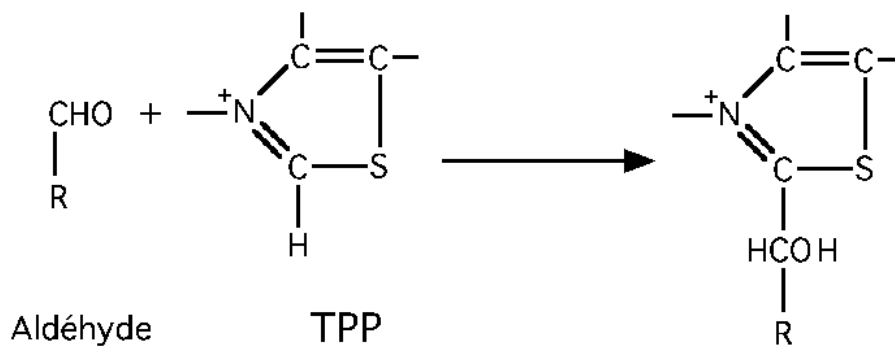
### Thiamine PyroPhosphate

#### OC 22

- Pour expliquer le fonctionnement de l'enzyme qui va utiliser ce pyruvate, il nous faut décrire plusieurs coenzymes que nous rencontrons pour la première fois.
- Le pyrophosphate de thiamine (ou Thiamine pyrophosphate, en abrégé TPP) est le premier de ces coenzymes.
- Sa structure comprend une pyrimidine, à gauche, substituée d'une fonction amine et d'un radical méthyl et liée par un pont méthylène à un deuxième noyau. Ce noyau qu'on appelle thiazole est constitué de 3 Carbones, d'un Azote et d'un Soufre. Il porte un radical méthyl et une chaîne latérale dont le deuxième Carbone est un alcool primaire. Cet alcool est estérifié par une molécule d'acide phosphorique, liée à un autre acide phosphorique par une liaison anhydride d'acide.
- Le deuxième phosphate est lié par une liaison covalente avec l'enzyme. La thiamine pyrophosphate est donc un coenzyme lié.
- Son poids moléculaire est de 422 g/mol.
- L'ensemble de la pyrimidine et du noyau thiazole constitue la thiamine, ou vitamine B<sub>1</sub>. Le besoin quotidien de vitamine B<sub>1</sub> est de 1 à 2 mg/jour.
- La partie active du coenzyme TPP est située dans le noyau thiazole. L'Azote quaternaire établit avec le Carbone voisin une liaison double qui donne à l'Hydrogène porté par ce Carbone un caractère labile, c'est-à-dire qu'il peut se détacher facilement du noyau.

## 5.3 Aldéhyde + thiazole

### Aldéhyde - Thiazole

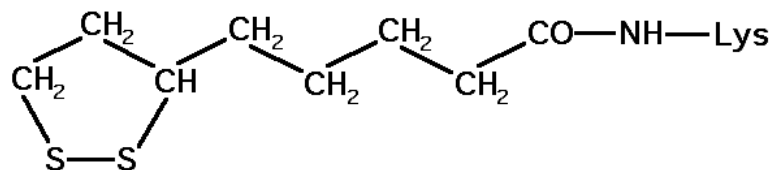


#### OC 23

- Le pyrophosphate de thiamine est le coenzyme transporteur d'aldéhydes, à l'exception du formaldéhyde.
- Grâce à son Hydrogène labile la thiamine peut s'additionner sur la double liaison de la fonction aldéhyde : l'Hydrogène est porté sur l'atome d'Oxygène tandis que le noyau se lie au Carbone de l'aldéhyde.
- Lorsqu'elle est liée au TPP la fonction aldéhyde est provisoirement transformée en fonction alcool secondaire. Cette modification des propriétés de l'aldéhyde ressemble à celle du phosphoglyceraldéhyde au cours de l'oxydation phosphorylante de la glycolyse cytoplasmique.

## 5.4 Le lipoamide

206



### Lipoamide

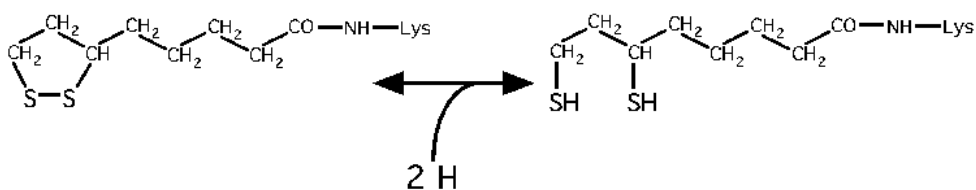
#### OC 24

- L'acide lipoïque est un coenzyme qui a la structure d'un acide gras à 8 Carbones.
- Un noyau est formé par les trois derniers Carbones et deux atomes de Soufre liés par une liaison covalente.
- La fonction acide du Carbone 1 est liée par une liaison amide à une lysine de l'enzyme : le lipoamide est donc un coenzyme lié.
- La masse moléculaire de l'acide lipoïque libre est de 206 daltons.
- L'acide lipoïque n'est pas synthétisé à partir d'un aliment indispensable pour l'homme.

## 5.5 Dihydrolipoamide / lipoamide

### Dihydrolipoamide

### Lipoamide



Lipoamide

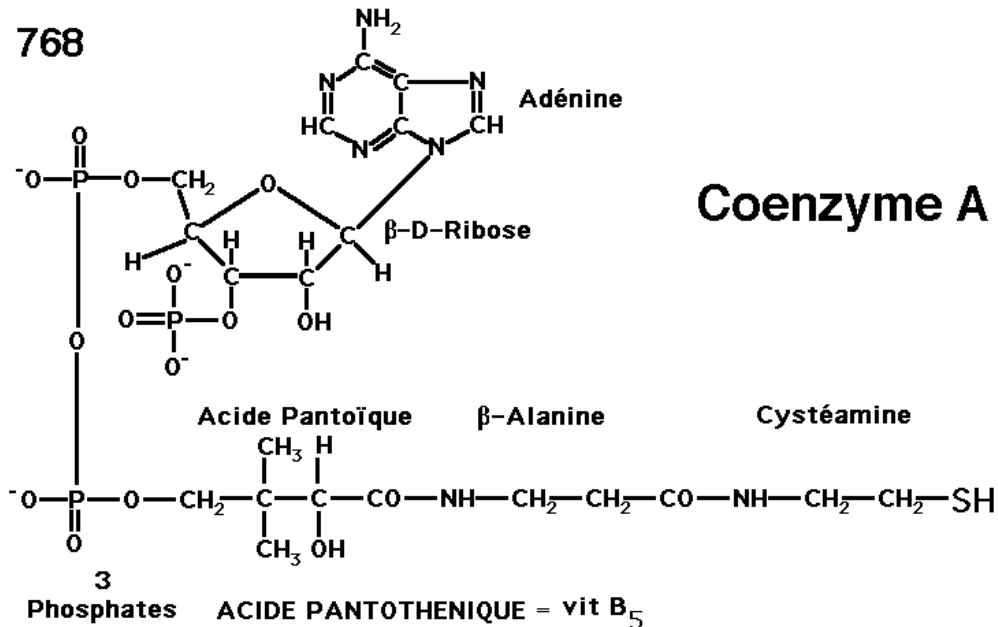
Dihydrolipoamide

$$E'o = - 290 \text{ mv}$$

### OC 25

- Le lipoamide est un coenzyme transporteur d'Hydrogène. En réduisant la liaison qui unit les deux atomes de Soufre on fixe deux atomes d'Hydrogène. La forme réduite est appelée dihydrolipoamide.
- Le potentiel d'oxydoréduction standard du couple lipoamide / dihydrolipoamide est de -290 mv.

## 5.6 Le coenzyme A

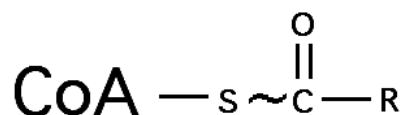


### OC 26

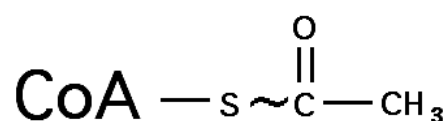
- Le coenzyme A est un cofacteur très important dont la structure s'apparente à celle des coenzymes nucléotidiques de la chaîne respiratoire.
- On y trouve d'abord la structure de l'AMP : adénine, ribose et acide phosphorique. Une deuxième molécule d'acide phosphorique estérifie le Carbone 3 du ribose.
- Le phosphate lié au Carbone 5 est également lié par une liaison anhydride d'acide cette fois à une autre molécule d'acide phosphorique. Cette troisième molécule d'acide phosphorique estérifie la fonction alcool primaire d'un petit acide à six Carbones : l'acide pantoïque. L'acide pantoïque est lié par une liaison amide avec un acide β-aminé, isomère de l'alanine, qu'on appelle la β-alanine. Celle-ci enfin, est liée par une autre liaison amide à un dérivé décarboxylé de la cystéine : la cystéamine.
- La masse moléculaire totale est de 768 daltons.
- Le coenzyme A est un coenzyme libre, mais compte tenu de sa masse importante et de son caractère polaire, il n'est pas capable de franchir les membranes. Il est présent dans le cytoplasme et dans la matrice mitochondriale.
- L'acide pantoïque est amidifié par la β-alanine. Ils forment ensemble l'acide pantothénique ou vitamine B<sub>5</sub>.

## 5.7 Acyl-coenzyme A

### Acyl - Coenzymes A



Acyl-CoA



Acétyl-CoA

#### OC 27

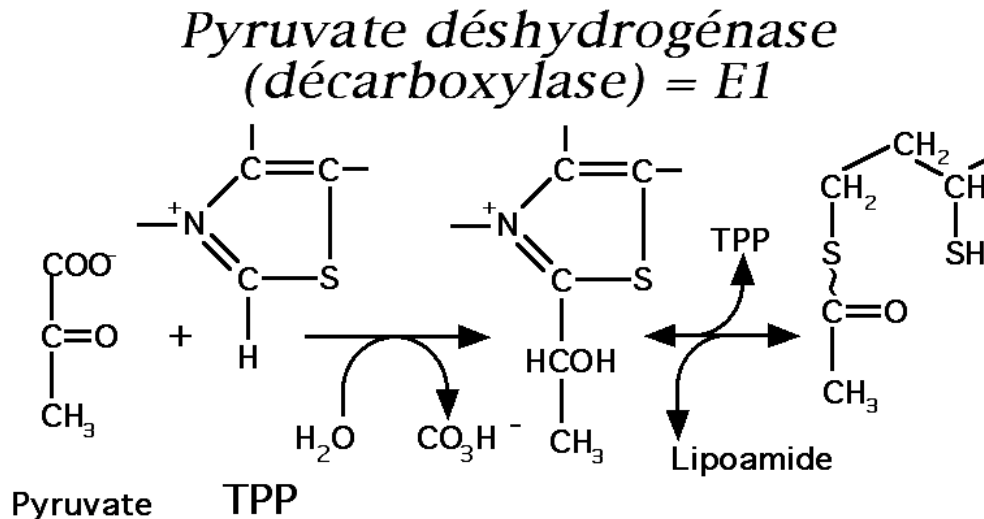
- La partie active du coenzyme A est la fonction thiol de la cystéamine terminale. C'est pour cela qu'on écrit CoA-SH pour indiquer la forme libre du coenzyme.
- Le coenzyme A est un transporteur de radicaux acides.
- La fonction acide carboxylique des acides organiques est liée à la cystéamine par une liaison acyl-thiol dont l'hydrolyse libère une quantité d'énergie supérieure à 30 kJ/mol. C'est une liaison riche en énergie.
- La plupart des acides carboxyliques du métabolisme ont une forme activée liée au coenzyme A. On les appelle acyl-coenzyme A. Par exemple l'acide acétique est activé en acétyl-coenzyme A.



## 5.8 Pyruvate déshydrogénase (I) : décarboxylase

10000000  
96 sous-unités

1.2.4.1



### OC 28

- La pyruvate déshydrogénase est un complexe multienzymatique d'un poids moléculaire de 10 millions, accroché à la face interne de la membrane interne de la mitochondrie.
- Sa structure comprend 96 sous-unités, qui catalysent trois activités enzymatiques successives : une décarboxylase, une transacétylase et une déshydrogénase. Elle comprend aussi trois espèces de coenzymes liés : des thiamine pyrophosphates, des lipoamides et des flavines adénine dinucléotides. Son activité fera intervenir des coenzymes libres : NAD et coenzyme A.
- Le substrat initial est le pyruvate qui vient de franchir la membrane interne de la mitochondrie. La décarboxylase liée au TPP, commence par décarboxyler le pyruvate en acétaldéhyde. Il intervient une molécule d'eau pour libérer l'ion bicarbonate. L'acétaldéhyde est aussitôt fixé sur le noyau thiazole du TPP.
- La décarboxylase va transférer cet acétaldéhyde sur le coenzyme lié à la transacétylase (lipoamide). Ce faisant, elle sépare le radical acétyl d'une part et un hydrogène d'autre part qui vont se fixer respectivement sur les deux atomes de soufre. Imaginons que nous hydrolysions la liaison entre le soufre du dernier carbone et le radical : cela donnerait d'une part l'acide acétique et d'autre part le dihydroliipoamide. Ce transfert est donc une oxydoréduction au cours de laquelle l'acétaldéhyde a été oxydé en acide acétique et le lipoamide réduit en dihydroliipoamide. Le potentiel d'oxydoréduction du couple acétaldéhyde/acide acétique (-580 mv)

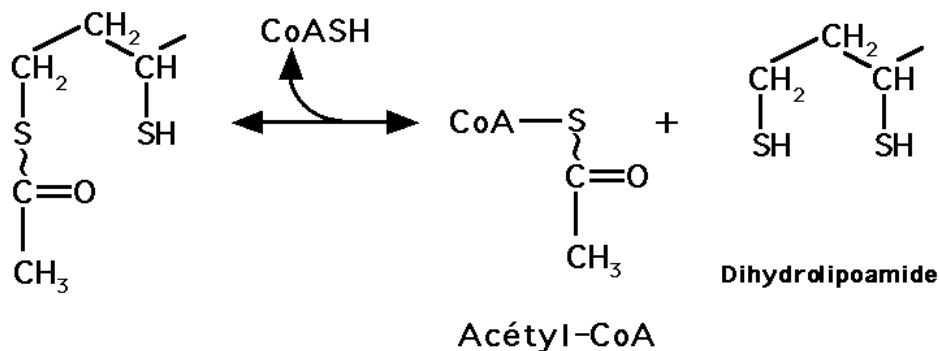
étant très inférieur à celui du couple lipoamide/dihydrolipoamide (-290 mv) une partie de l'énergie produite par cette réaction couplée est conservée dans la liaison acyl-thiol qui unit l'acide acétique au dihydrolipoamide : c'est une liaison riche en énergie.

## 5.9 Pyruvate déshydrogénase (II) : transacétylase

10000000  
96 sous-unités

2.3.1.12

*Pyruvate déshydrogénase  
Lipoyl transacétylase = E2*



### OC 28/1

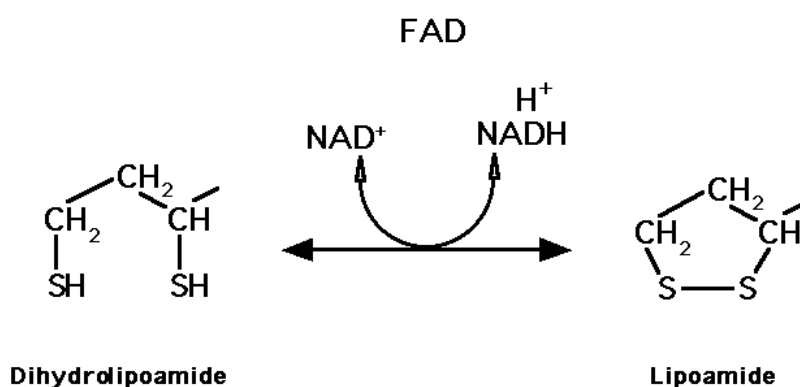
- La transacétylase transfère à nouveau le radical acétyl et l'énergie de la liaison riche en énergie sur un coenzyme A libre et l'Hydrogène de ce coenzyme sur le Soufre libéré du dihydro-lipoamide. Le produit est l'acétyl-coenzyme A.

## 5.10 Pyruvate déshydrogénase (III) : lipoyl déshydrogénase

10000000  
96 sous-unités

1.8.1.4

### Pyruvate déshydrogénase Lipoyl déshydrogénase = E3

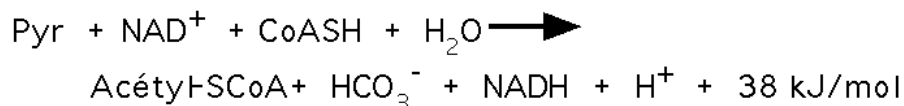
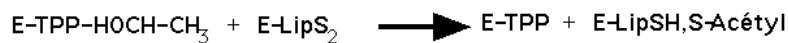


#### OC 28/2

- La déshydrogénase enfin qui est une flavoprotéine dont le noyau flavine a un potentiel d'oxydoréduction de -290 mv, réoxyde le dihydrolipoamide en lipoamide en transportant les Hydrogènes sur la flavine pour réduire un coenzyme  $\text{NAD}^+$  en  $\text{NADH}$  et libérer un proton.
- L'ensemble des réactions catalysées par ce multienzyme libère 38 kJ de chaleur par mole de pyruvate oxydée.
- Le pyruvate ayant subi successivement une décarboxylation et une oxydation, on appelle l'ensemble : décarboxylation oxydative.
- Comme toutes les réactions de décarboxylation, celle du pyruvate est irréversible.

## 5.11 Pyruvate déshydrogénase (bilan)

### *Pyruvate déshydrogénase*



### OC 28/3

- Le bilan des réactions successives catalysées par les sous-unités de la pyruvate déshydrogénase fait apparaître les substrats et les produits réels du complexe multienzymatique.
- En fin de compte, le pyruvate est oxydé en acétate, qui est libéré sous forme d'acétyl-CoA, avec une liaison riche en énergie. Un bicarbonate est libéré, le premier des atomes de Carbone provenant du glucose à être totalement oxydé.
- Les Hydrogènes enlevés au pyruvate servent à réduire le  $\text{NAD}^+$  en  $\text{NADH}$ , qui ira à la chaîne respiratoire, d'où sortiront trois autres liaisons riches en énergie. Enfin 38 kJ seront libérés par l'enzyme sous forme de chaleur.



# Chapitre 6

# Le cycle de Krebs

## 6.1 Définition

### CYCLE DE KREBS :

- **Voie métabolique de la mitochondrie qui oxyde l'acide acétique de l'acétyl-coenzyme A en bicarbonate en présence de coenzymes qui transportent les hydrogènes vers la chaîne respiratoire mitochondriale.**

#### OC 29

- L'acétyl-coenzyme A, produit final de la pyruvate déshydrogénase, va entrer dans les réactions d'une nouvelle voie métabolique qui fait partie de la glycolyse aérobie : le cycle tricarboxylique ou cycle de KREBS.
- C'est une voie métabolique d'oxydation qui consomme de l'acide acétique et produit du bicarbonate et des coenzymes transporteurs d'Hydrogène pour la chaîne respiratoire mitochondriale.
- L'acide acétique entre dans le cycle sous forme activée d'acétyl-coenzyme A.
- Un autre substrat, l'oxaloacétate est utilisé par la première réaction et entièrement régénéré par la dernière.

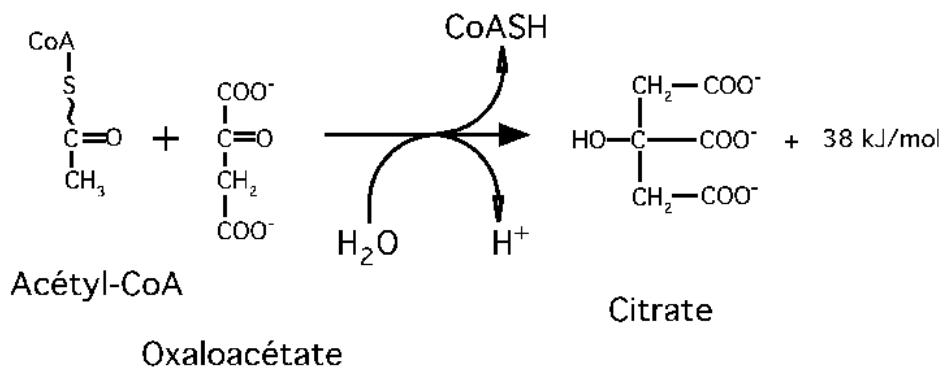


## 6.2 Citrate synthase

98000  
2 sous-unités

4.1.3.7

### Citrate synthase



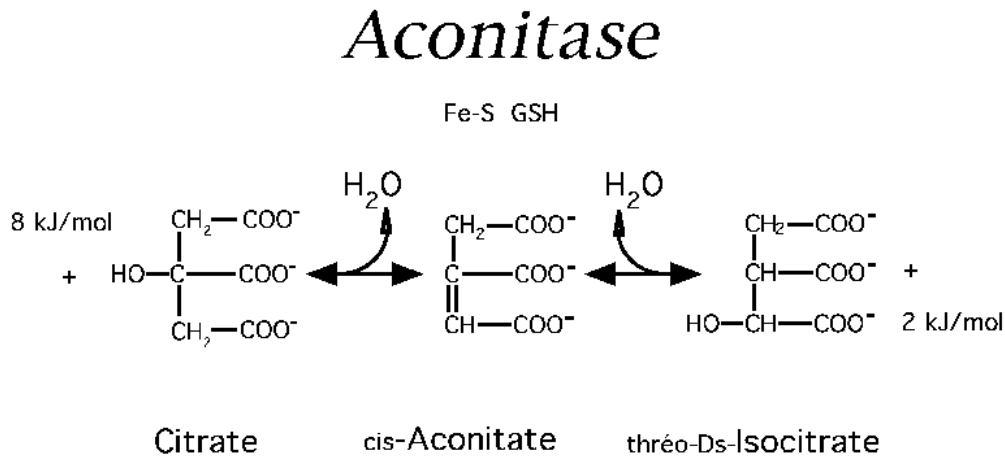
#### OC 30

- La citrate synthase est la première des 8 enzymes du cycle de KREBS. Elle est localisée dans la matrice mitochondriale. Sa masse moléculaire est de 98000 daltons.
- Elle utilise deux substrats selon un mécanisme de type bibi aléatoire.
- L'un de ces substrats est l'acétyl-coenzyme A. L'autre est l'oxaloacétate, qui possède une fonction cétone sur son Carbone 2.
- Le citrate synthase catalyse l'addition de l'acétyl-coenzyme A sur la double liaison de cette cétone en dirigeant l'un des Hydrogènes du Carbone 2 de l'acide acétique vers l'Oxygène et le reste de l'acétyl-CoA sur le Carbone. Elle hydrolyse la liaison riche en énergie pour libérer le coenzyme A et un proton.
- Le produit final est le citrate, un composé de 6 Carbones comportant une fonction alcool tertiaire et trois fonctions acides. C'est à cause de ces trois acides carboxyliques que KREBS a appelé son cycle de réactions, le cycle tricarboxylique.
- La réaction est très exergonique et cet équilibre lui permet de se produire facilement même lorsque la concentration d'oxaloacétate est basse dans la mitochondrie. Mais en conséquence, la réaction est irréversible.

## 6.3 Aconitase

66000

4.2.1.3



### OC 31

- Le citrate est ensuite pris en charge par l'aconitase. Cette enzyme a pour cofacteurs un centre Fer-Soufre et le glutathion (en abrégé GSH), tripeptide qui sert de réserve d'Hydrogène pour maintenir l'enzyme dans un état réduit.
- L'aconitase soustrait d'abord une molécule d'eau au citrate en créant une double liaison entre le Carbone qui porte la fonction alcool tertiaire et le Carbone situé en dessous. Le composé intermédiaire n'est pas libéré mais immédiatement réhydraté en additionnant cette fois une molécule d'eau dans l'autre sens de sorte que le produit final qui est l'isocitrate, porte une fonction alcool secondaire sur le Carbone 4.
- L'ensemble des deux réactions catalysées par l'aconitase est faiblement endergonique et réversible.

## 6.4 Isocitrate déshydrogénase

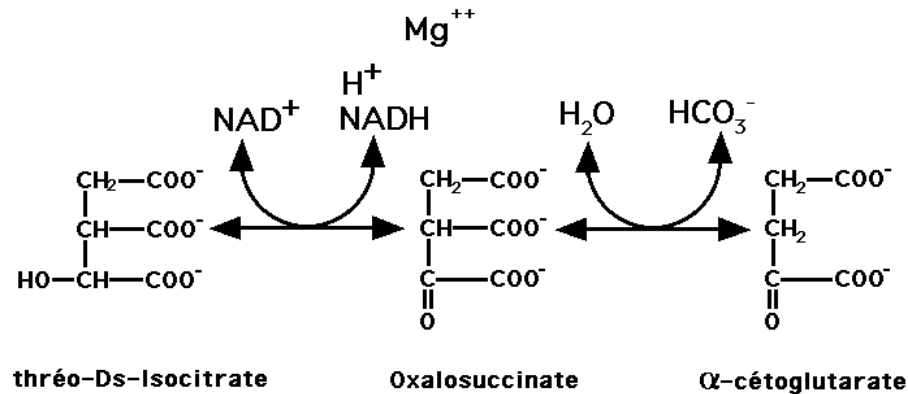
160000

4 sous-unités

Isoenzymes

1.1.1.41

### Isocitrate déshydrogénase



#### OC 32

- L'isocitrate déshydrogénase a une masse de 160000 daltons et n'agit qu'en présence de cations divalents.
- C'est une déshydrogénase à NAD qui oxyde l'isocitrate en oxalosuccinate et réduit le  $\text{NAD}^+$  en NADH plus un proton. Le potentiel d'oxydoréduction du couple isocitrate / oxalosuccinate étant très proche de celui du couple  $\text{NAD}^+ / \text{NADH}$ , la réaction est presque isoénergétique.
- Lorsque dans un métabolite une fonction acide carboxylique se trouve en  $\beta$  par rapport à une cétone, cette fonction acide est facilement décarboxylée : c'est la  $\beta$ -décarboxylation. Dans le cas présent la fonction acide carboxylique centrale est décarboxylée par l'enzyme et grâce à une molécule d'eau, libérée sous forme d'un ion bicarbonate, qui est le deuxième des atomes de Carbone provenant du glucose à être totalement oxydé.
- Le produit final de la réaction est l' $\alpha$ -cétoglutarate. Pour respecter les conventions de FISCHER, nous allons retourner la formule de ce composé qui apparaîtra ensuite avec sa fonction cétone sur le Carbone numéro 2.

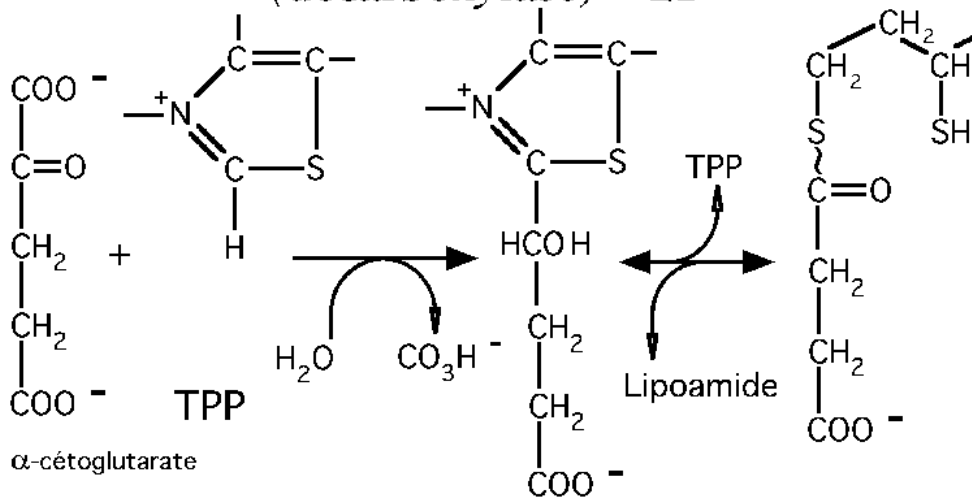
## 6.5 $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase (I) : décarboxylase

3300000

20 sous-unités

1.2.4.

$\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase  
(décarboxylase) = E1



### OC 33

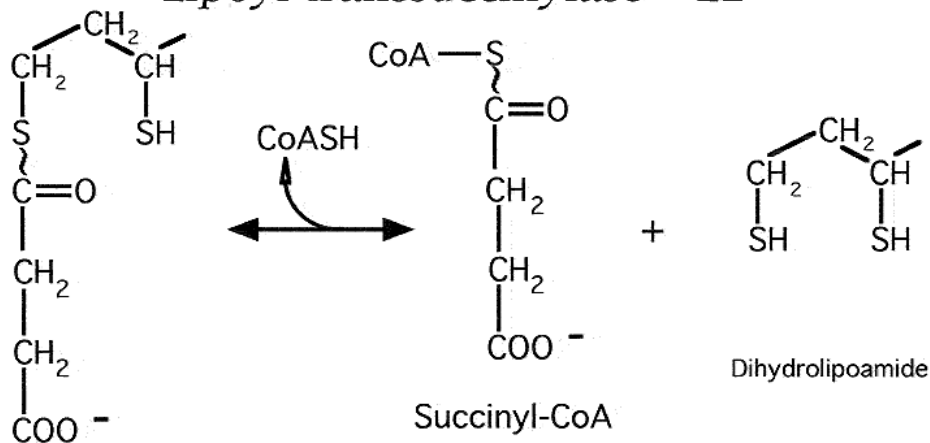
- L' $\alpha$ -cétoglutarate décarboxylase est un complexe multienzymatique d'une masse moléculaire de 3.300.000, fixée à la face interne de la membrane interne de la mitochondrie.
- Sa structure comprend 20 sous-unités, qui catalysent trois activités enzymatiques : une décarboxylase, une transsuccinylase et une déshydrogénase. Elle comprend aussi trois espèces de coenzymes liés : TPP, lipoamide et FAD. Elle fera intervenir des coenzymes libres : NAD et coenzyme A.
- La réaction catalysée est la décarboxylation oxydative de l' $\alpha$ -cétoglutarate.
- La décarboxylase liée au TPP, décarboxyle l' $\alpha$ -cétoglutarate en succinaldéhyde. Il intervient une molécule d'eau pour libérer l'ion bicarbonate. Le succinaldéhyde est aussitôt fixé sur le noyau thiazole du TPP.
- La décarboxylase va transférer ce succinaldéhyde sur le coenzyme lié à la transsuccinylase qui est le lipoamide. Ce faisant, elle sépare le radical succinyl d'une part et un hydrogène d'autre part qui vont se fixer respectivement sur les deux atomes de soufre. Ce transfert est une oxydoréduction au cours de laquelle le succinaldéhyde a été oxydé en acide succinique et le lipoamide réduit en dihydrolipoamide. Le potentiel d'oxydoréduction du couple aldéhyde/acide étant très inférieur à celui du couple lipoamide/dihydrolipoamide une partie de l'énergie produite par cette réaction couplée est conservée dans la liaison acyl-thiol entre l'acide succinique et le dihydrolipoamide : c'est une liaison riche en énergie.

## 6.6 $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase (II) : transsuccinylase

3300000  
20 sous-unités

2.3.1.

$\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase  
Lipoyl transsuccinylase = E2



### OC 33/1

- La transsuccinylase transfère à nouveau le radical succinyl et l'énergie de la liaison sur un coenzyme A libre et l'Hydrogène de ce coenzyme sur le Soufre libéré du dihydrolipoamide. Le produit est le succinyl-coenzyme A.

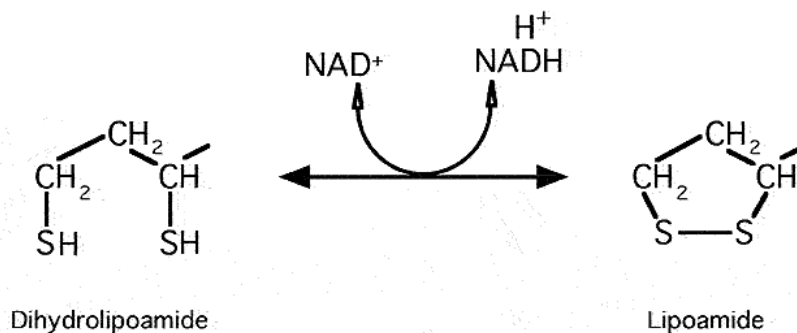
## 6.7 $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase (III) : lipoyl déshydrogénase

3300000  
20 sous-unités

1.8.1.4

*$\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase  
Lipoyl déshydrogénase = E3*

FAD

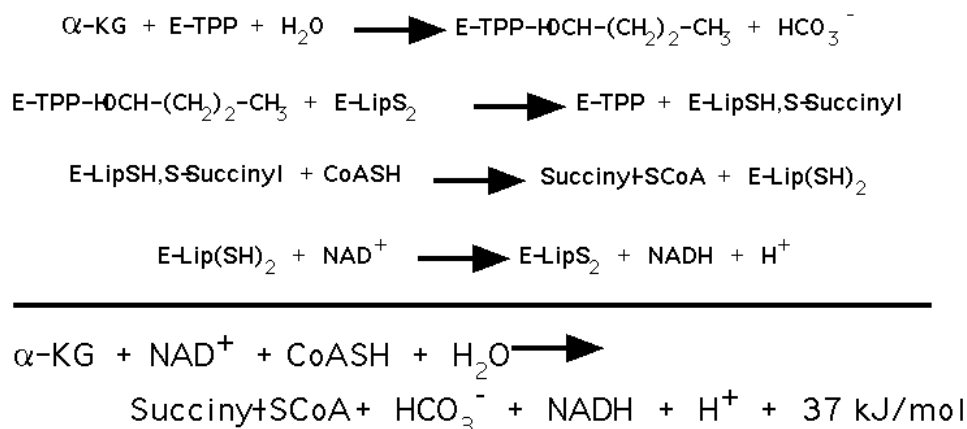


### OC 33/2

- La déshydrogénase enfin dont le noyau flavine a un potentiel d'oxydoréduction de -290 mv, réoxyde la dihydrolipoamide en lipoamide en réduisant un coenzyme  $\text{NAD}^+$  et libère un proton. L'ensemble des réactions catalysées par ce complexe multienzymatique libère 37 kJ de chaleur par mole d' $\alpha$ -cétoglutarate oxydé.
- Comme toutes les réactions de décarboxylations, celle de l' $\alpha$ -cétoglutarate est irréversible.

## 6.8 $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase (bilan)

### *$\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase*



### OC 33/3

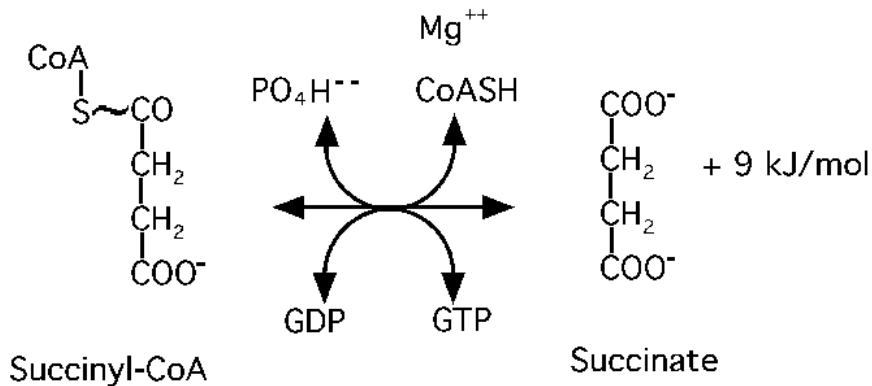
- Le bilan des réactions successives catalysées par les sous-unités de l' $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase fait apparaître les substrats et les produits réels du complexe multienzymatique.
- En fin de compte, l' $\alpha$ -cétoglutarate est oxydé en succinate, qui est libéré sous forme de succinyl-CoA, avec une liaison riche en énergie. Un bicarbonate est libéré, le troisième et dernier des atomes de Carbone provenant du glucose à être totalement oxydé.
- Les Hydrogènes enlevés à l' $\alpha$ -cétoglutarate servent à réduire le  $\text{NAD}^+$  en NADH, qui sera réoxydé par la chaîne respiratoire, avec production de 3 autres liaisons riches en énergie. Enfin 37 kJ seront libérés par l'enzyme sous forme de chaleur.

## 6.9 Succinyl thiokinase

70000  
2 sous-unités

6.2.1.4

### *Succinyl thiokinase*



#### OC 35

- Les succinyl thiokinases sont des protéines à 4 chaînes protéiniques, d'une masse de 70000 daltons, qu'on rencontre dans la matrice mitochondriale.
- La succinyl thiokinase transfère la liaison riche en énergie du succinyl-coenzyme A pour faire la synthèse du GTP à partir de GDP et de phosphate.
- Ce transfert direct d'énergie se fait avec une perte de chaleur minime.
- Le succinate est le produit de la réaction, qui libère aussi le GTP et le coenzyme A libre.



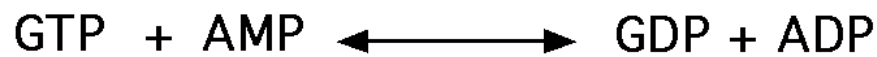
## 6.10 Nucléoside diphosphate kinase

21700

2.7.4.4

### *Nucléoside diphosphate kinase*

Mg<sup>++</sup>



#### OC 36

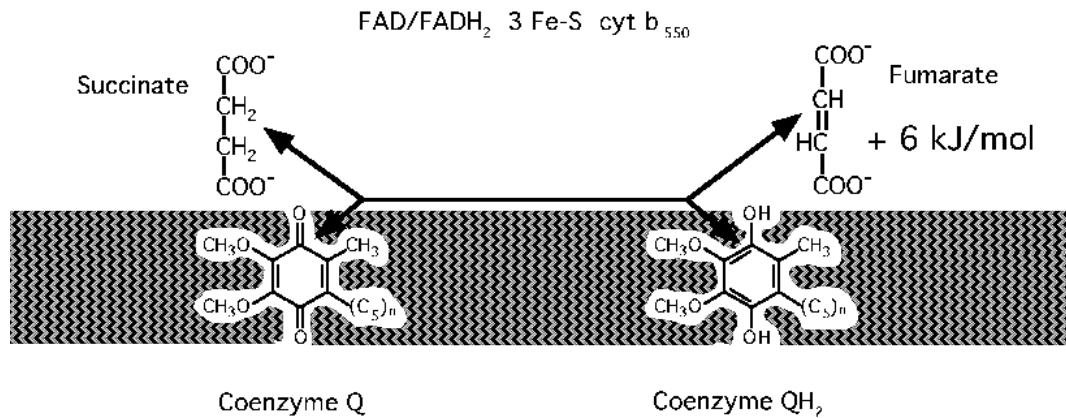
- La nucléoside diphosphate kinase est une enzyme présente dans toutes les cellules.
- Elle catalyse le transfert du troisième phosphate et de sa liaison riche en énergie d'un nucléoside triphosphate vers un nucléoside diphosphate.
- Elle permet ainsi l'échange d'énergie entre l'ATP et les autres coenzymes transporteurs d'énergie : GTP principalement, mais aussi UTP et CTP.

## 6.11 Succinate déshydrogénase

130000  
4 sous-unités

1.3.5.1

### Succinate déshydrogénase (II)



### OC 37

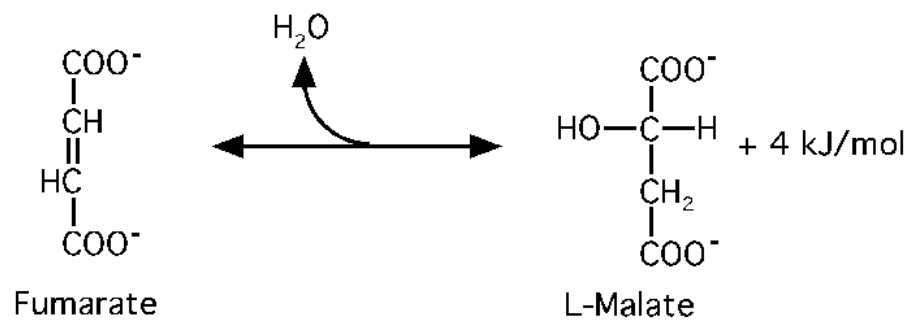
- La succinate déshydrogénase est une flavoprotéine de la membrane interne qui est aussi le complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale. Nous avons examiné sa structure au cours de l'étude de la chaîne respiratoire.
- Le Succinate est oxydé en fumarate et les Hydrogènes transmis au coenzyme Q.
- Le potentiel standard d'oxydoréduction du couple succinate / fumarate est à peine inférieur à celui du couple coenzyme QH<sub>2</sub> / coenzyme Q. Par conséquent, la réaction est faiblement exergonique et réversible.
- Le produit final est le trans-fumarate, spécifiquement.

## 6.12 Fumarase

220000  
4 sous-unités

4.2.1.2

### *Fumarase*



#### OC 38

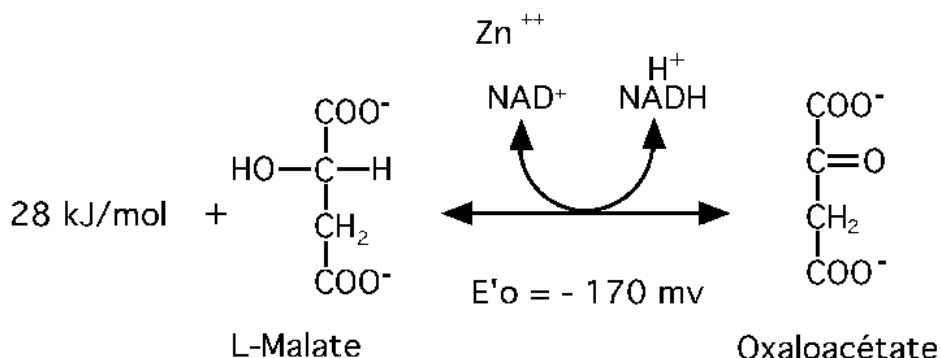
- La fumarase est une enzyme localisée dans la matrice des mitochondries. Elle est formée de 4 sous-unités et pèse 220000 g/mol.
- Elle catalyse l'addition d'une molécule d'eau sur le fumarate et produit spécifiquement le L-malate.
- La réaction est faiblement exergonique et réversible.

## 6.13 Malate déshydrogénase

62000  
Isoenzymes

1.1.1.37

### Malate déshydrogénase

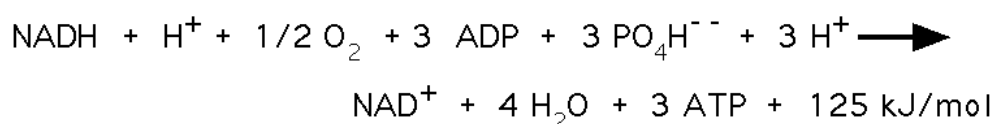
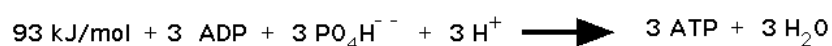
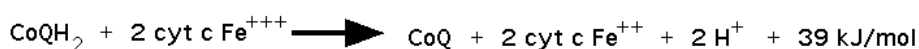
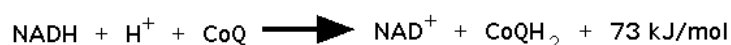


#### OC 39

- La malate déshydrogénase est la dernière enzyme du cycle. Elle agit dans la matrice mitochondriale. C'est une petite protéine d'une masse de 62000 daltons.
- Elle catalyse l'oxydation du malate en oxaloacétate, couplée à la réduction du  $\text{NAD}^+$  en  $\text{NADH}$  et libère un proton.
- Le potentiel d'oxydoréduction standard du couple malate / oxaloacétate se situe vers  $-170 \text{ mv}$ , c'est-à-dire au dessus de celui du coenzyme  $\text{NADH} / \text{NAD}^+$  ( $-320 \text{ mv}$ ). La réaction est donc endergonique.
- L'équilibre de la réaction est déplacé en faveur du malate, donc l'oxaloacétate est toujours en concentration faible dans les mitochondries.
- La diminution du rapport  $\text{NADH} / \text{NAD}^+$  lors de l'activité de la chaîne respiratoire entraîne une activation de la production d'oxaloacétate par la malate déshydrogénase. Ce supplément d'oxaloacétate permet à la citrate synthétase de fixer plus d'acétyl-coenzyme A et la vitesse des réactions du cycle augmente.

## 6.14 Chaîne respiratoire mitochondriale (NADH) (bilan)

### Chaîne respiratoire mitochondriale



#### OC 40/1

- La chaîne respiratoire mitochondriale réoxyde les coenzymes transporteurs d'Hydrogène et cette oxydation est couplée avec la phosphorylation de l'ATP.
- Ainsi la réoxydation d'un NADH produit par les déshydrogénases du cycle de KREBS, consomme 1/2 mol d'Oxygène et produit 3 liaisons riches en énergie dans l'ATP et 125 kJ de chaleur.
- Ces quantités de chaleur produite sont bien sûr dépendantes des concentrations intramitochondriales réelles (et non standard) des substrats : elles sont en réalité toujours inférieures à ce bilan.

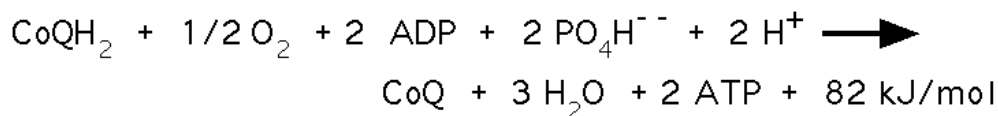
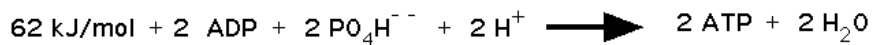
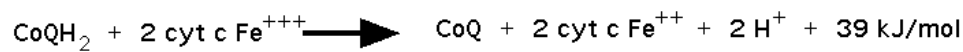
## 6.15 Chaîne respiratoire mitochondriale (succinate) (bilan)

### Chaîne respiratoire mitochondriale

Succinate déshydrogénase



Chaîne respiratoire mitochondriale

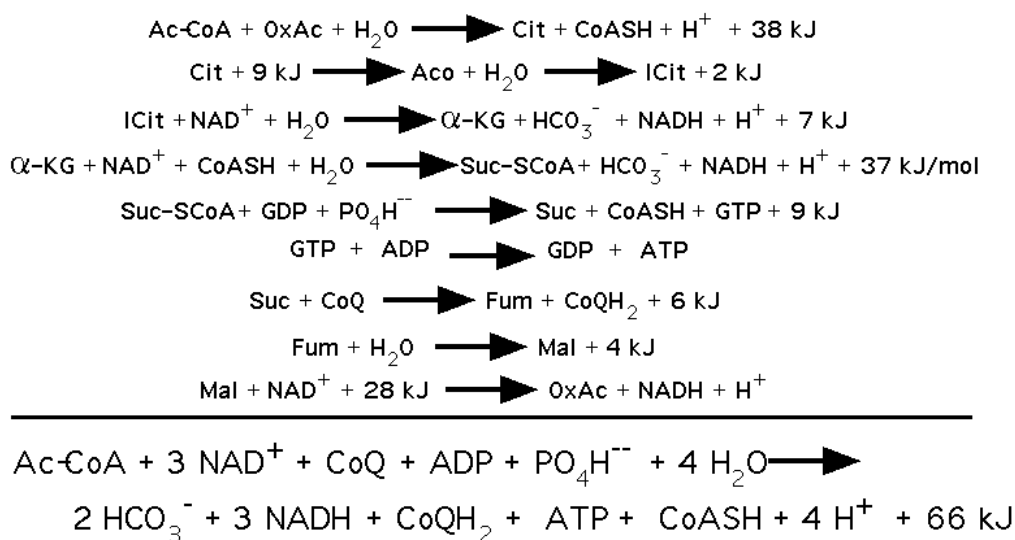


#### OC 40/2

- De même, la réoxydation d'une flavoprotéine comme la succinate déshydrogénase consomme 1/2 mol d'Oxygène et produit 2 liaisons riches en énergie dans l'ATP et 82 kJ de chaleur.
- Ces quantités de chaleur produite sont bien sûr dépendantes des concentrations intramitochondriales réelles (et non standard) des substrats : elles sont en réalité toujours inférieures à ce bilan.

## 6.16 Cycle de Krebs (bilan)

### Cycle de KREBS

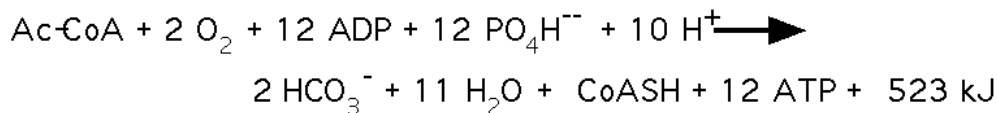
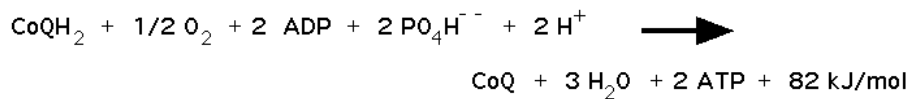
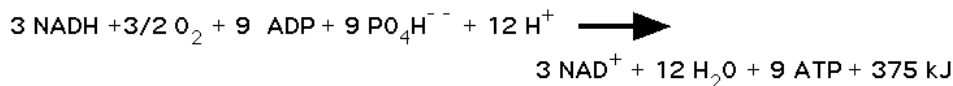
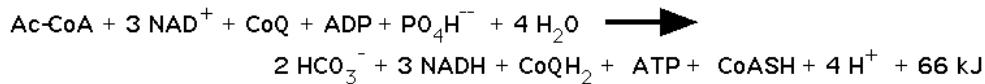


#### OC 41

- Faisons maintenant le bilan des réactions du cycle de KREBS. Au total, un acétyl-coenzyme A, trois moles de NAD oxydé, un coenzyme Q, un GDP et un phosphate produisent deux bicarbonates, 3 NAD réduits, un coenzyme QH<sub>2</sub>, un GTP, le coenzyme A libre et 66 kJ.
- Grâce à l'action d'une NDP-kinase, les liaisons riches en énergie du coenzyme GTP peuvent être transférées sur l'ATP.
- L'oxydation de l'acide acétique est totale jusqu'au gaz carbonique contenu dans les bicarbonates. Les réactions n'ont pas consommé d'oxaloacétate ni d'aucun autre métabolite intermédiaire du cycle de KREBS.
- L'énergie de cette oxydation sert à réduire les coenzymes qui seront réoxydés par la chaîne respiratoire mitochondriale.

## 6.17 Cycle de Krebs + C.R.M. (bilan)

### Cycle de KREBS + C.R.M.



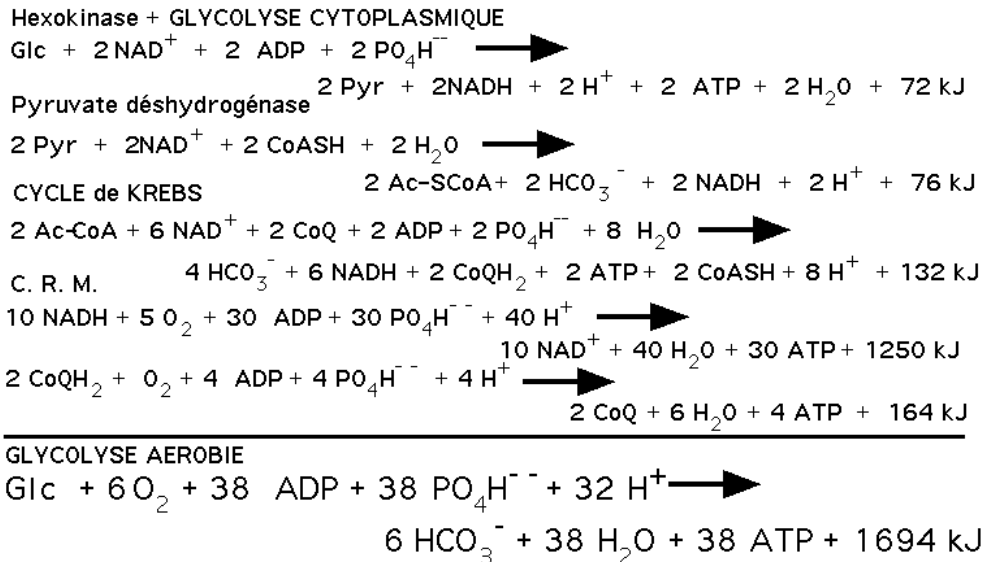
#### OC 42

- Additionnons les bilans de la chaîne respiratoire mitochondriale, à ce bilan du cycle de KREBS : les 3 NADH produits par l'oxydation d'une mole d'acide acétique dans les réactions du cycle de KREBS, vont être réoxydés par la chaîne respiratoire mitochondriale en permettant la synthèse de 9 liaisons riches en énergie et libérant 375 kJ de chaleur.
- La réoxydation du coenzyme QH<sub>2</sub> produit par la succinate déshydrogénase permet aussi la synthèse de deux liaisons riches en énergie, en libérant 82 kJ de chaleur.
- Au total, l'acide acétique d'un acétyl-coenzyme A est oxydé par les enzymes du cycle de KREBS et de la chaîne respiratoire, en présence de deux moles d'Oxygène pour produire deux moles de gaz carbonique sous forme de bicarbonates, douze liaisons riches en énergie dans les molécules d'ATP et enfin 523 kJ de chaleur.



## 6.18 Bilan de la glycolyse aérobie (glucose)

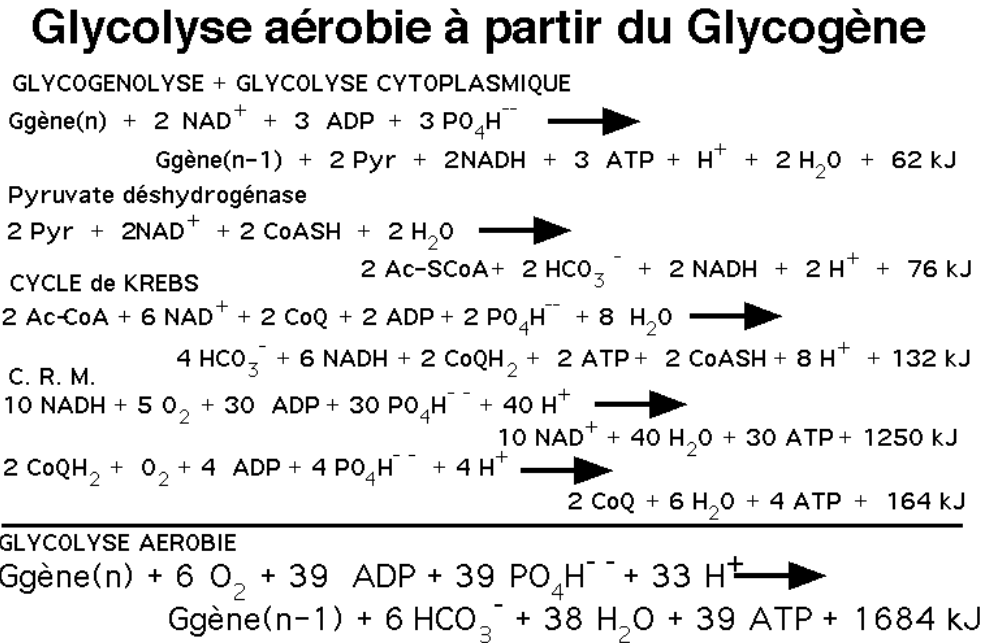
### Glycolyse aérobie à partir du Glucose



### OC 43

- Le bilan total de la glycolyse aérobie est la somme des bilans de l'hexokinase, de la glycolyse cytoplasmique, de la pyruvate déshydrogénase, du cycle de KREBS et de la chaîne respiratoire mitochondriale.
- L'oxydation du glucose capté par la cellule se fait grâce à 6 moles d'Oxygène respiratoire et aboutit à la production de 6 moles de  $\text{CO}_2$  sous forme de bicarbonates, de 38 liaisons riches en énergie et de 1694 kJ de chaleur.
- Dans ce bilan, l'énergie de l'oxydation du glucose apparaît sous forme d'ATP, mais aussi de chaleur. Le calcul est fait dans des conditions standard, mais les concentrations réelles des substrats demandent plus d'énergie pour permettre la synthèse des liaisons riches en énergie de l'ATP et libèrent donc moins de chaleur.

## 6.19 Bilan de la glycolyse aérobie (glycogène)



### OC 44

- Dans le cas où la glycolyse se fait à partir d'un glucose détaché du glycogène, le bilan se calcule en faisant la somme des bilans de la glycogénolyse, de la glycolyse cytoplasmique, de la pyruvate déshydrogénase, du cycle de KREBS et de la chaîne respiratoire mitochondriale.
- L'oxydation de ce glucose produit 39 liaisons riches en énergie au lieu de 38, soit un rendement en ATP à peine plus élevé que celui du glucose libre.
- Dans ce bilan, l'énergie de l'oxydation du glucose apparaît sous forme d'ATP, mais aussi de chaleur. Le calcul est fait dans des conditions standard, mais les concentrations réelles des substrats demandent plus d'énergie pour permettre la synthèse des liaisons riches en énergie de l'ATP et libèrent donc moins de chaleur.

# Partie II

## La lipolyse (PCEM1)

### Rappel des objectifs

- Décrire les étapes<sup>1</sup> de l'oxydation des acides gras (lieu, enzymes de la  $\beta$ -oxydation, enzymes du cycle de KREBS, réactions catalysées, équilibres et réversibilités, cas des acides gras insaturés). Faire les bilans en ATP de la combustion et de l'utilisation biologique d'un acide gras saturé ou insaturé.

- 
1. **Montrer le mécanisme** (d'une réaction) ou **Décrire les étapes** (d'une voie métabolique) : définir les corps chimiques en présence, écrire et équilibrer la (les) réaction(s) ; faire le bilan chimique et énergétique.



# Chapitre 7

# La $\beta$ -oxydation

## 7.1 La lipolyse (définition)

### LIPOLYSE :

- **Ensemble de voies métaboliques énergétiques permettant la phosphorylation de l'ADP en ATP grâce à l'oxydation des acides gras.**

#### OC 46

- Les acides gras sont aussi des nutriments utilisés par les cellules pour produire de l'énergie.
- L'oxydation des acides gras en gaz carbonique permet la production de l'ATP. C'est un ensemble de voies métaboliques : la lipolyse. Le substrat passe par des carrefours métaboliques : acyl-coenzyme A, acétyl-coenzyme A, coenzymes transporteurs d'hydrogènes.
- On distingue entre ces carrefours les voies métaboliques suivantes :
  - **$\beta$ -oxydation**, de l'acyl-CoA aux acétyl-CoA.
  - **Cycle de KREBS**, de l'acétate au bicarbonate ;
  - **Chaîne respiratoire mitochondriale**, des coenzymes transporteurs d'Hydrogène à l'eau et de l'ADP à l'ATP.
- Les acides gras de la lipolyse proviennent de l'hydrolyse des lipides :
  - **lipolyse périphérique** (hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux)
  - **digestion** des lipides alimentaires.

## 7.2 La $\beta$ -oxydation (définition)

### $\beta$ -OXYDATION :

- **Voie métabolique permettant l'oxydation des acyl-coenzyme A du cytoplasme en acétyl-coenzyme A en présence de coenzymes qui transportent les Hydrogènes vers la chaîne respiratoire.**

#### OC 47

- La  $\beta$ -oxydation est donc une voie métabolique qui fait partie de la lipolyse.
- Elle se situe principalement dans les mitochondries et dépend de la présence d'Oxygène. En conséquence la lipolyse est un métabolisme énergétique strictement aérobie.
- La  $\beta$ -oxydation de certains acides gras se fait aussi dans les peroxyosomes, organites du cytoplasme qui métabolisent les peroxydes comme l'eau oxygénée.

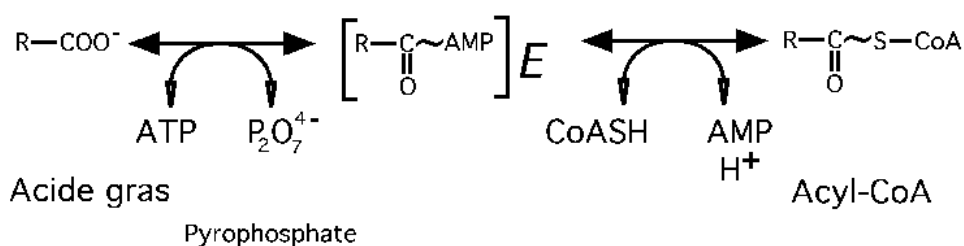
## 7.3 Acyl thiokinases

76000  
Isoenzymes

6.2.1.3

### *Acyl thiokinases*

$Mg^{++}$



#### OC 48

- Les acylthiokinases sont des enzymes du cytoplasme qui activent les acides gras captés par les cellules, en les liant au coenzyme A par une liaison riche en énergie. Pour faire cette liaison l'enzyme utilise l'énergie fournie par l'hydrolyse, en présence de Magnésium, de l'ATP en AMP et en pyrophosphate. Il se forme un acyl-enzyme où l'AMP est fixé à l'acide gras par une liaison riche en énergie. Puis l'enzyme catalyse le transfert de l'acide gras et de l'énergie de la liaison sur le coenzyme A, et libère l'AMP et un proton.
- La majorité de l'énergie provenant de l'hydrolyse de l'ATP est conservée dans la liaison riche en énergie de l'acyl-coenzyme A, produit final des acyl-thiokinases.

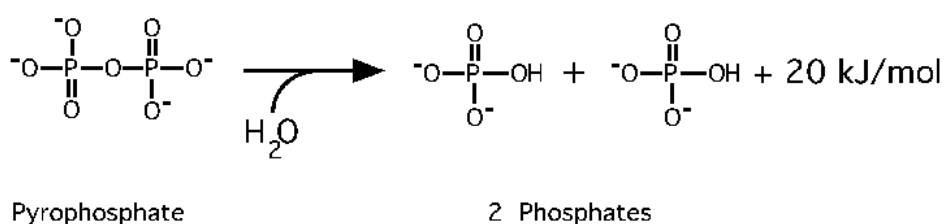


## 7.4 Pyrophosphatase

42000  
2 sous-unités

3.6.1.1

### *Pyrophosphatase*

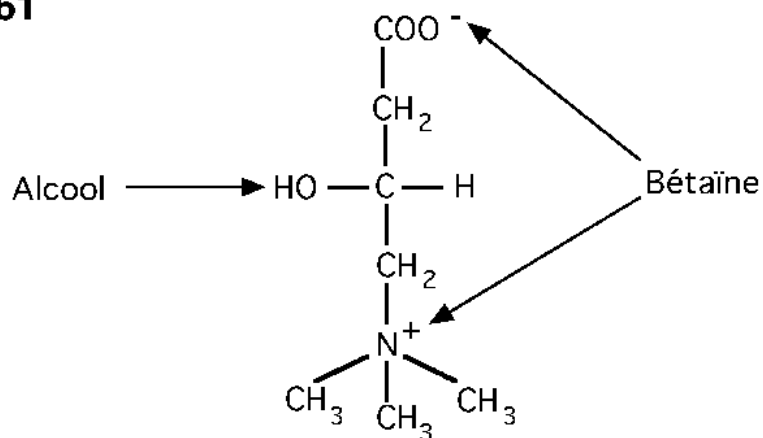


#### OC 49

- Cette activation de l'acide gras en acyl-CoA est rendue irréversible par la présence dans les mêmes cellules d'une enzyme très active, la pyrophosphatase, qui hydrolyse irréversiblement tout le pyrophosphate produit.
- L'énergie de cette deuxième hydrolyse est libérée sous forme de chaleur.

## 7.5 La carnitine

161

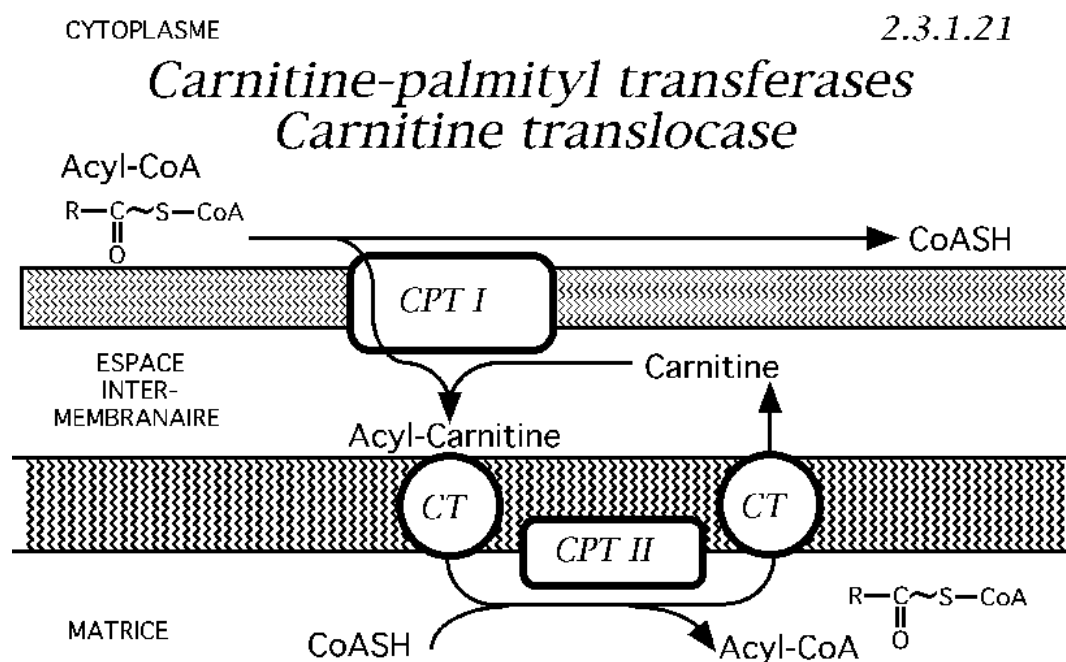


### Carnitine

OC 50

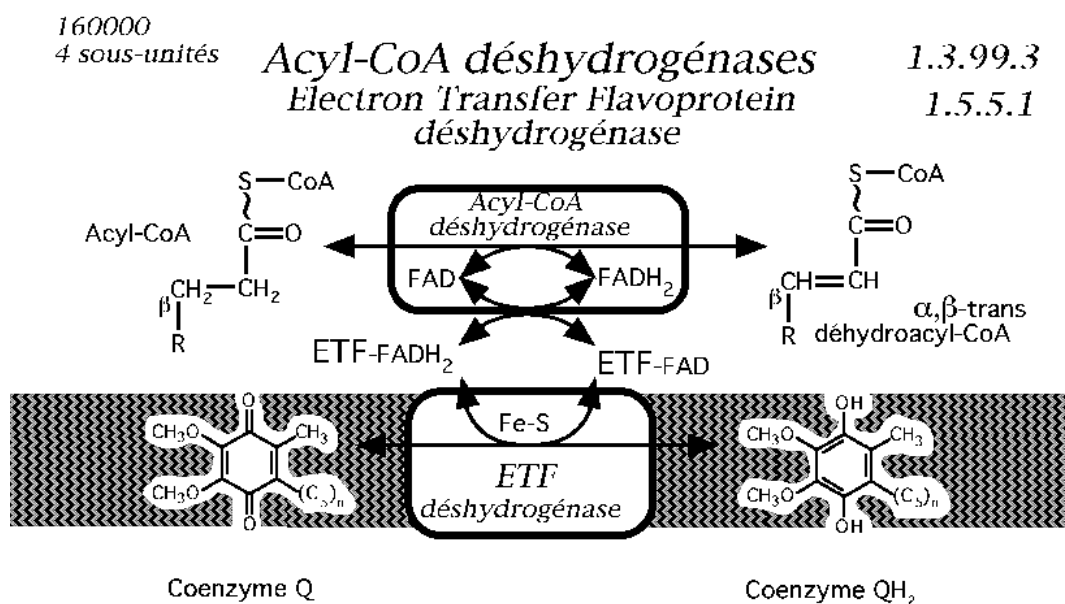
- La carnitine est un coenzyme indispensable à la  $\beta$ -oxydation.
- Elle est constituée d'une chaîne de 4 Carbones qui porte une fonction acide carboxylique sur le Carbone 1, un alcool secondaire sur le Carbone 3 et sur le dernier, une amine quaternaire substituée par trois radicaux méthyl.
- La masse moléculaire de la carnitine est de 161 daltons. Les deux fonctions acide et amine sont chargées électriquement dans le milieu intracellulaire.
- La fonction alcool secondaire peut être estérifiée par un acide gras : c'est une acyl-carnitine. L'acyl-carnitine est un lipide ionisé à deux charges électriques opposées (bétaïne).
- Chez l'homme, la carnitine n'est pas un aliment indispensable.

## 7.6 Carnitine-palmityl transférase (enzyme-clé) ; carnitine translocase



- Les acyl-coenzymes A entrent dans les mitochondries grâce à une enzyme et à des protéines transporteuses qui fonctionnent ensemble.
- La carnitine palmityltransférase I (*CPT I*) qui a pour substrats les acyl-CoA du cytoplasme, est une protéine de 90000 daltons, appartenant à la membrane externe de la mitochondrie.
- Elle transfère le radical acyl des acyl-coenzymes A sur la carnitine. La liaison riche en énergie du coenzyme A est ouverte, mais l'énergie correspondante est conservée dans l'énergie interne de l'acyl-carnitine.
- Celle-ci pénètre alors dans la membrane interne qu'elle traverse grâce à l'acyl-carnitine translocase (*CT*).
- Enfin l'acyl-carnitine, parvenue à la face interne de la membrane interne, est le substrat de la carnitine palmityltransférase II (*CPT II*, 69000 daltons), qui reporte le radical acyl et l'énergie de l'acyl-carnitine sur un coenzyme A de la matrice.
- La carnitine palmityltransférase I de la membrane externe de la mitochondrie est l'enzyme la plus lente de la lipolyse. Elle catalyse l'étape d'engagement de l'acide gras dans le métabolisme énergétique : elle est donc l'enzyme-clé de la lipolyse.

## 7.7 Acyl-CoA déshydrogénases ; *Electron Transfer Flavoprotein* (ETF) ; ETF déshydrogénase



### OC 52

- L'oxydation de l'acide gras commence dès que l'acyl-CoA est formé dans la matrice mitochondriale.
- Les acyl-CoA déshydrogénases sont constituées de 4 sous-unités pour une masse moléculaire de 160 à 180000 daltons. Une d'entre elles est spécifique des acyl-CoA à 16 et 18 Carbones.
- C'est une flavoprotéine qui oxyde l'acyl-CoA entre les carbones  $\alpha$  et  $\beta$  pour produire une double liaison d'isomérisation trans, et réduit en même temps son coenzyme FAD. Après la libération du produit, le déhydroacyl-CoA, les hydrogènes sont transmis à une petite flavoprotéine de la matrice, l'ETF, qui joue le rôle de coenzyme transporteur d'électrons. Une ETF-déshydrogénase de la membrane interne de la mitochondrie réoxyde enfin l'ETF et transmet les hydrogènes au coenzyme Q de la chaîne respiratoire. Les réactions catalysées par ces protéines sont réversibles.

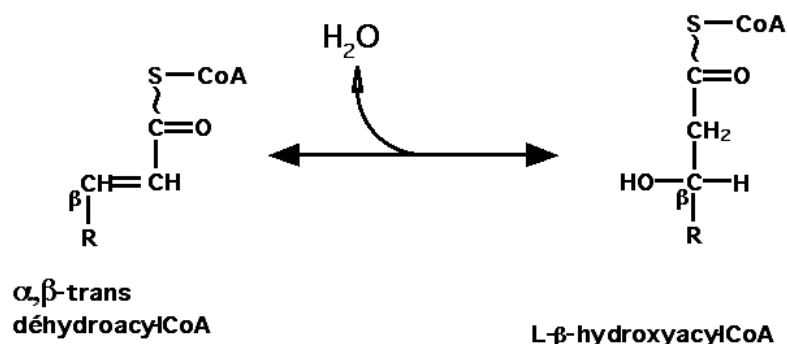
## 7.8 Enoyl-CoA hydratases (Crotonase)

155000

6 sous-unités

4.2.1.17

### Enoyl-CoA hydratases Crotonase



#### OC 53

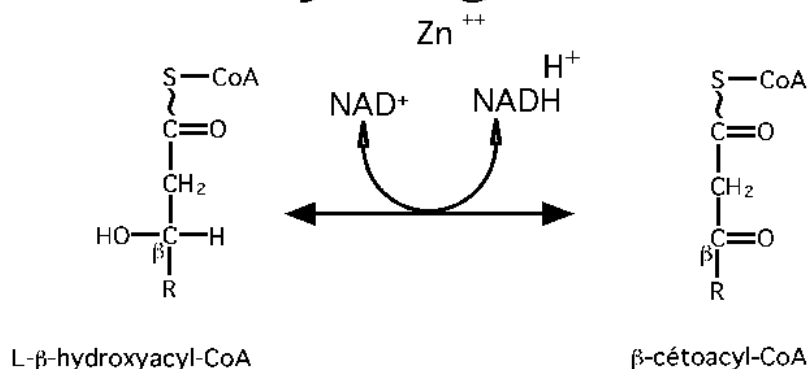
- Le déhydroacyl-coenzyme A est reconnu par les énoyl-CoA hydratases, enzymes de la matrice qui ont 6 sous-unités et pèsent 155000 g/mol. La crotonase est une énoyl-CoA hydratase spécifique des déhydroacyl-CoA à chaîne courte. Une autre énoyl-CoA hydratase (EC 4.2.1.74) est spécifique des déhydroacyl-CoA à chaîne longue.
- La réaction d'addition d'une molécule d'eau sur la double liaison se fait de manière à ce que le carbone  $\beta$  reste le plus oxydé. Le produit sera donc un  $\beta$ -hydroxyacyl-CoA. En fait, les énoyl-CoA hydratases sont très peu spécifiques : peu spécifiques de l'isomérisation de la double liaison ce qui leur permet d'isomériser les cis-déhydroacyl-CoA en trans-déhydroacyl-CoA ; peu spécifiques de la position de la double liaison, ce qui leur permet d'isomériser les  $\beta$ - $\gamma$ -déhydroacyl-CoA en  $\alpha$ - $\beta$ -déhydroacyl-CoA ; peu spécifiques, enfin, de l'orientation de l'hydroxyle de la fonction alcool, ce qui leur permet d'isomériser les D- $\beta$ -hydroxyacyl-CoA en L- $\beta$ -hydroxyacyl-CoA. Ces propriétés d'isomérisation sont importantes pour permettre la  $\beta$ -oxydation des acides gras insaturés. Le produit final est toujours un L- $\beta$ -hydroxyacyl-CoA.
- La réaction est réversible.

## 7.9 L- $\beta$ -hydroxyacyl-CoA déshydrogénases

67000  
2 sous-unités

1.1.1.35

### L- $\beta$ -hydroxy-acyl-CoA déshydrogénases



#### OC 54

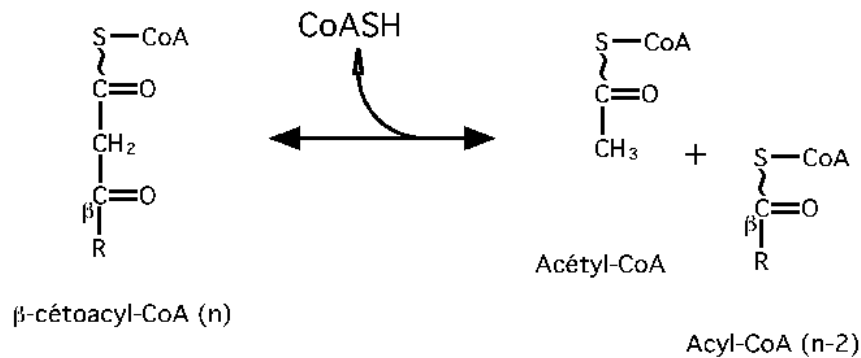
- Les L- $\beta$ -hydroxyacyl-CoA déshydrogénases sont formées de deux sous-unités. L'une d'entre elles (EC 1.1.1.211) est plus spécifique des L- $\beta$ -hydroxyacyl-CoA à chaînes longues.
- Elles catalysent l'oxydation des L- $\beta$ -hydroxyacyl-CoA en  $\beta$ -cétoacyl-CoA, couplée à la réduction du  $NAD^+$  en NADH et un proton.
- La réaction est endergonique.
- L'équilibre de la réaction est donc déplacé en faveur des L- $\beta$ -hydroxyacyl-CoA, donc la diminution du rapport  $NADH/NAD^+$  lors de l'activité de la chaîne respiratoire entraîne une activation de la  $\beta$ -oxydation.

## 7.10 $\beta$ -cétolases

170000  
4 sous-unités

2.3.1.16

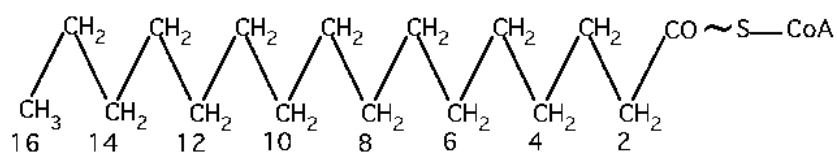
### $\beta$ -cétolases



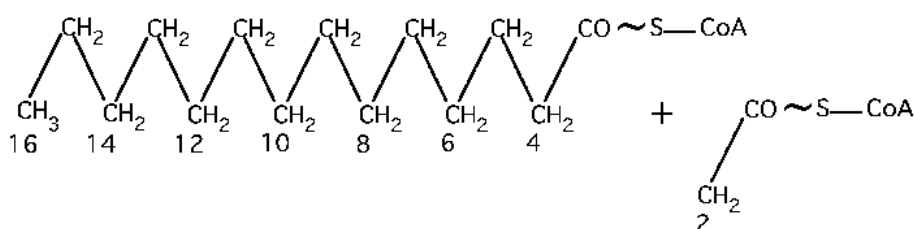
#### OC 55

- Les  $\beta$ -cétolases interviennent ensuite pour détacher les carbones 1 et 2 du  $\beta$ -cétolase-CoA.
- Il y a plusieurs  $\beta$ -cétolases spécifiques des  $\beta$ -cétolase-CoA à chaîne plus ou moins longue. Ce sont des protéines à 4 chaînes peptidiques d'une masse de 170000 daltons.
- L'enzyme transfère le carbone  $\beta$  et le radical qui lui fait suite sur une nouvelle molécule de coenzyme A.
- Un acétyl-coenzyme A a été détaché de l'acide gras.
- Dans le  $\beta$ -cétolase-CoA, le carbone  $\beta$  est une cétone.
- Dans le produit final, on voit en imaginant l'hydrolyse de l'acyl-coenzyme A, que cette fonction a été transformée en acide carboxylique. La  $\beta$ -cétolase catalyse donc une réaction d'oxydoréduction exergonique qui permet de synthétiser la liaison acyl-thiol, riche en énergie, liant la nouvelle molécule de coenzyme A au reste de l'acide gras.
- Cette réaction est néanmoins parfaitement réversible.

## 7.11 $\beta$ -oxydation d'un acide gras saturé (départ)



Palmityl-CoA



Myristyl-CoA

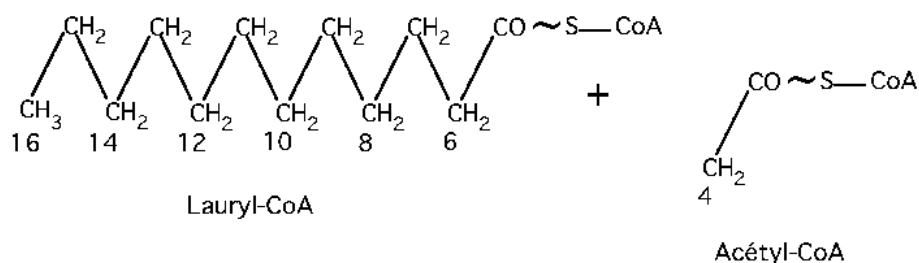
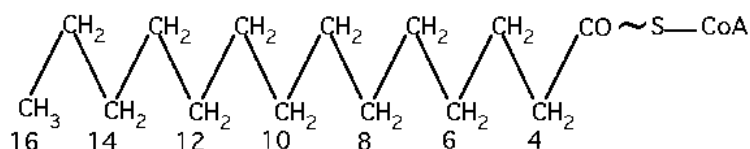
Acétyl-CoA

### OC 56

- Les produits de la  $\beta$ -cétotliolase sont l'acétyl-CoA qui entre dans le cycle de KREBS, et un acyl-CoA, ayant deux Carbones de moins qu'au début, qui sera à nouveau le substrat d'une acyl-CoA déshydrogénase et va donc recommencer la  $\beta$ -oxydation.



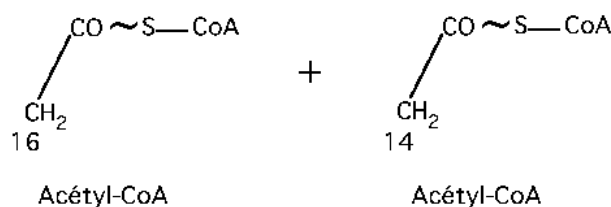
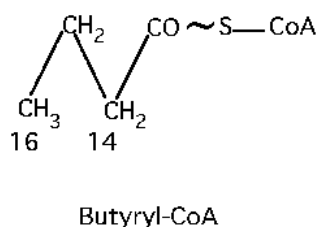
## 7.12 $\beta$ -oxydation d'un acide gras saturé (deuxième tour)



### OC 56/1

- La chaîne grasse va perdre deux Carbones à chaque fois que les activités des 4 enzymes se succéderont, en libérant un acétyl-CoA. La voie métabolique se déroulera autant de fois qu'il y a de paires de Carbones dans la chaîne, jusqu'à ce que l'acyl-CoA restant ait moins de 4 carbones.

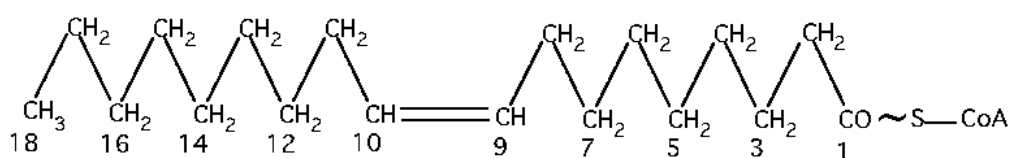
## 7.13 $\beta$ -oxydation d'un acide gras saturé (dernier tour)



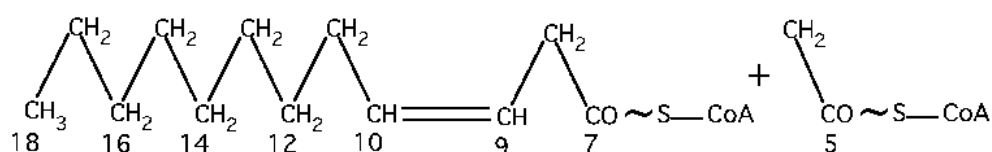
### OC 56/2

- Lorsque le  $\beta$ -cétocoacyl-CoA n'a plus que 4 Carbones, la  $\beta$ -cétotliolase a pour produits deux acétyl-CoA.
- Ainsi, l'oxydation de l'acide palmitique qui a 16 Carbones, implique 7 fois le passage par les réactions de la  $\beta$ -oxydation et produit 8 acétyl-CoA.

## 7.14 $\beta$ -oxydation d'un acide gras insaturé



Oléyl-CoA

 $\beta,\gamma$ -cis-déhydrolauryl-CoA

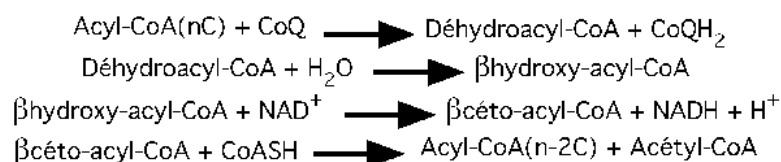
Acétyl-CoA

### OC 56/3

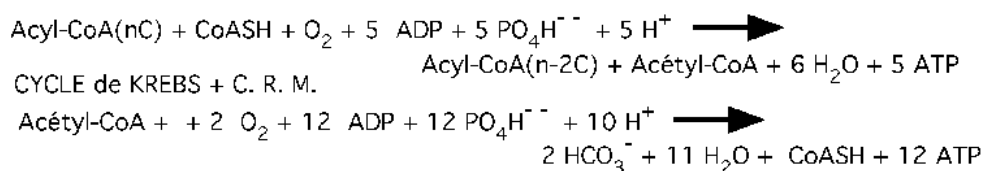
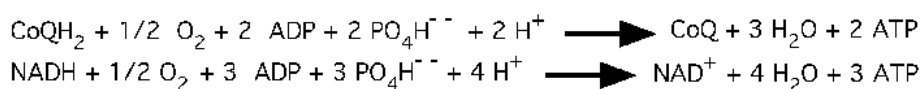
- De même, l'oxydation de l'acide oléique qui a 18 Carbones, implique 8 fois le passage par ces réactions et produit 9 acétyl-CoA.
- Lors du troisième tour de  $\beta$ -oxydation, la  $\beta$ -cétotliase produit un  $\beta,\gamma$ -cis-déhydrolauryl-CoA, à cause de la double liaison de l'oléate de départ. Ce  $\beta,\gamma$ -cis-déhydrolauryl-CoA sera isomérisé en  $\alpha,\beta$ -trans-déhydrolauryl-CoA puis hydraté en L- $\beta$ -hydroxylauryl-CoA par la crotonase. Au delà, la  $\beta$ -oxydation se poursuivra normalement.

## 7.15 Bilan de la $\beta$ -oxydation (un tour)

### "Un tour de $\beta$ -oxydation"



C. R. M.

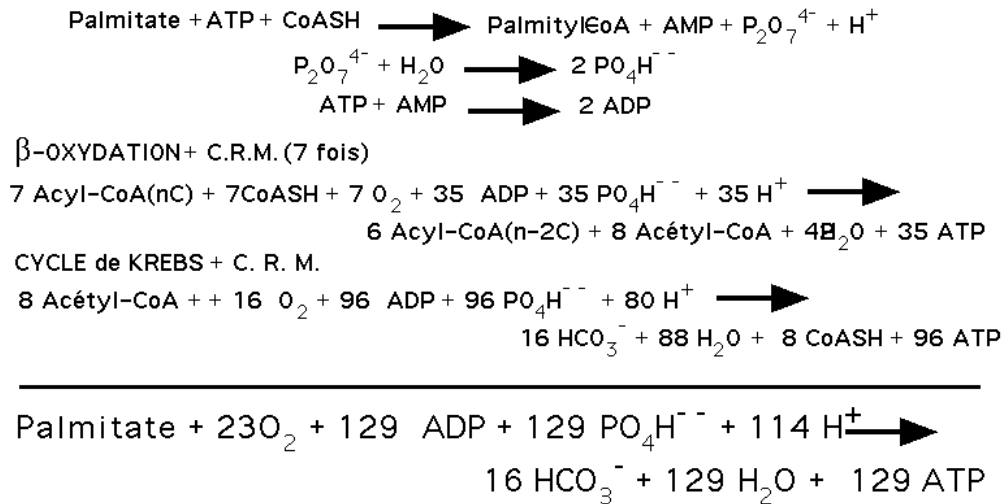


### OC 57

- Un acyl-CoA de  $n$  carbones est oxydé par une acyl-CoA déshydrogénase en réduisant un coenzyme Q, puis hydraté par la crotonase, oxydé de nouveau par la  $\beta$ -hydroxyacyl-CoA déshydrogénase en réduisant un NAD et enfin scindé par la  $\beta$ -cétholase qui produit un acyl-CoA avec  $n - 2$  carbones et un acétyl-CoA.
- La réoxydation du coenzyme  $\text{QH}_2$  par la chaîne respiratoire mitochondriale permet la synthèse de 2 liaisons riches en énergie, et celle du NADH fournit 3 liaisons riches en énergie.
- En somme, la transformation de chaque paire de carbones en acétyl-CoA par la  $\beta$ -oxydation et la chaîne respiratoire mitochondriale, consomme une mole d'Oxygène, et produit outre l'acétyl-CoA, 5 liaisons riches en énergie de l'ATP.
- Quant à l'acétyl-CoA, il sera oxydé complètement par le cycle de KREBS et la chaîne respiratoire mitochondriale. Le bilan de ces deux voies réunies consomme encore 2 moles d'Oxygène et produit 2 bicarbonates et 12 liaisons riches en énergie.

## 7.16 Bilan de la $\beta$ -oxydation (palmitate)

### Oxydation du palmitate

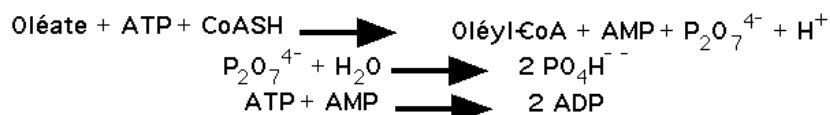


#### OC 58

- Prenons l'exemple d'un acide gras saturé comme l'acide palmitique qui a 16 carbones. L'activation du palmitate par une acyl-thiokinase utilise une mole d'ATP et libère un pyrophosphate et un AMP. Le pyrophosphate est hydrolysé par la pyrophosphatase et l'AMP retransformé en ADP par la myokinase qui consomme une deuxième mole d'ATP.
- Le palmitate va passer 7 fois par la  $\beta$ -oxydation associée à la chaîne respiratoire. 7 acyl-CoA successifs seront oxydés par 7 moles d'oxygène en produisant 8 acétyl-CoA et permettront de phosphoryler 35 moles d'ATP.
- Les 8 acétyl-CoA vont être oxydés par le cycle de KREBS et la chaîne respiratoire mitochondriale, grâce à 16 moles d'oxygène en produisant 16 bicarbonates tandis que 96 moles d'ADP seront transformées en ATP.
- Le bilan total de l'oxydation du palmitate par la cellule s'établit donc ainsi : l'oxydation d'une mole de palmitate, soit 256 grammes, se fait grâce à 23 moles d'oxygène, c'est-à-dire 515 litres ; cela produit 16 moles de bicarbonate, et 129 moles d'ADP sont transformées en ATP. Notez bien aussi la grande quantité d'eau produite dans cette lipolyse.
- Le bilan thermodynamique des réactions de la lipolyse n'est pas simple car il dépend de la longueur de la chaîne grasse du substrat. La chaleur produite atteint presque 6000 kJ/mol de palmitate dans les conditions standard. Dans ce bilan, l'énergie de l'oxydation du glucose apparaît sous forme d'ATP, mais aussi de chaleur. Le calcul est fait dans des conditions standard, mais les concentrations réelles des substrats demandent plus d'énergie pour permettre la synthèse des liaisons riches en énergie de l'ATP et libèrent donc moins de chaleur.

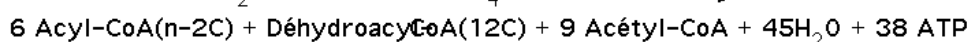
## 7.17 Bilan de la $\beta$ -oxydation (oléate)

### Oxydation de l'oléate

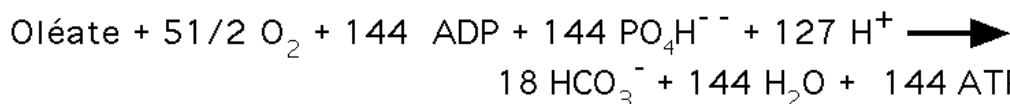
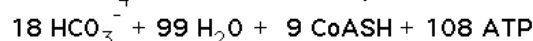


$\beta$ -OXYDATION+ C.R.M. (8 fois)

7 Acyl-CoA(nC) + Déhydroacyl-CoA(12C)



CYCLE de KREBS + C. R. M.



### OC 59

- Soit maintenant un acide gras insaturé comme l'acide oléique qui a 18 Carbones et une double liaison. L'activation de l'oléate par une acyl-thiokinase utilise une mole d'ATP et libère un pyrophosphate et un AMP. Le pyrophosphate est hydrolysé par la pyrophosphatase et l'AMP retransformé en ADP par la myokinase qui consomme une deuxième mole d'ATP.
- L'oléate va passer 8 fois par la  $\beta$ -oxydation associée à la chaîne respiratoire. A cause de la double liaison, le produit de la  $\beta$ -cétotliase sera à l'un de ces passages un déhydroacyl-CoA au lieu d'un acyl-CoA. Il sera donc directement le substrat de la crotonase sans intervention d'une acyl-CoA déshydrogénase : donc à cette étape une molécule de coenzyme Q ne sera pas réduite, ce qui diminue le bilan de deux liaisons riches en énergie. Donc, 7 acyl-CoA et un déhydroacyl-CoA seront oxydés par 8 moles d'oxygène en produisant 9 acétyl-CoA et permettront de phosphoryler  $40 - 2 = 38$  moles d'ATP.
- Les 9 acétyl-CoA vont être oxydés par le cycle de KREBS et la chaîne respiratoire mitochondriale, grâce à 18 moles d'oxygène en produisant 18 bicarbonates tandis que 108 moles d'ADP seront transformées en ATP. Le bilan total de l'oxydation de l'oléate s'établit donc ainsi : l'oxydation d'une mole d'oléate se fait grâce à 25,5 moles d'Oxygène. Cela produit 18 moles de bicarbonates, et 144 moles d'ADP sont transformées en ATP.

# Partie III

## La régulation du métabolisme énergétique (PCEM2)

### Rappel des objectifs

- Montrer le mécanisme<sup>1</sup> de la régulation du métabolisme énergétique par l'ADP.
- Montrer le mécanisme de la régulation de la glycolyse par l'Oxygène. Définir<sup>2</sup> l'effet PASTEUR.
- Montrer comment les muscles mettent en œuvre successivement les différentes réserves énergétiques au cours de l'effort prolongé.
- Montrer le mécanisme de la thermogénèse par l'action découplante des hormones thyroïdiennes.
- Décrire les étapes de la  $\beta$ -oxydation et de la cétogénèse dans le foie, et celui de la réutilisation des corps cétoniques dans le cerveau ou le muscle cardiaque.
- Savoir établir le bilan de l'oxydation des lipides en corps cétoniques et de la réutilisation de ces corps cétoniques ; comparer ce bilan à celui de l'oxydation totale des lipides.

- 
1. **Montrer le mécanisme** (d'une réaction) ou **Décrire les étapes** (d'une voie métabolique) : définir les corps chimiques en présence, écrire et équilibrer la (les) réaction(s) ; faire le bilan chimique et énergétique.
  2. **Définir** : préciser dans une phrase concise l'essence d'un objet ou les limites d'un concept en excluant toute notion étrangère et en comprenant toutes les variations possibles de l'objet ou du concept cerné.





# Chapitre 8

## Introduction

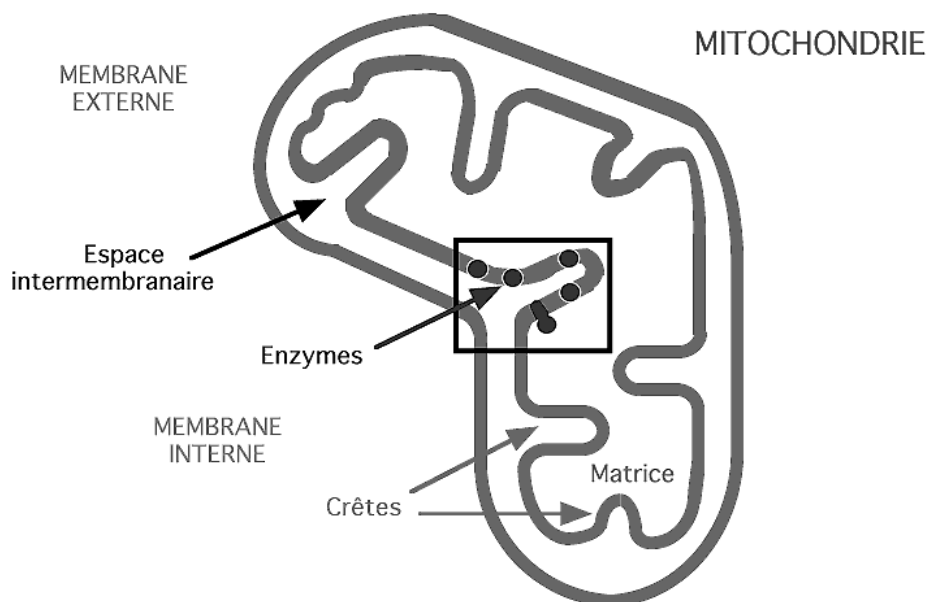
- Dans tous les tissus, le métabolisme énergétique est commandé par un facteur principal : le taux d'ATP, ou plus précisément la charge énergétique du coenzyme ATP/ADP.
- La régulation de chacune des voies métaboliques de la glycolyse ou de la lipolyse est ensuite commandée par la vitesse des enzymes qui contrôlent chacune de ces voies métaboliques.
- Les enzymes qui ont le rôle régulateur le plus important sont les enzymes-clés :
  - Chaîne respiratoire mitochondriale : ATP/ADP translocase
  - Cycle de KREBS : isocitrate déshydrogénase
  - Glycolyse cytoplasmique : phosphofructokinase
  - $\beta$ -oxydation : carnitine-palmityl-transférase
  - Lipolyse périphérique : lipase hormonosensible
- La régulation dépend aussi de la disponibilité des différents substrats et coenzymes libres : ADP bien sûr, mais aussi Oxygène, phosphates, coenzymes transporteurs d'Hydrogène, oxaloacétate, etc...
- Le muscle squelettique, au cours de l'effort, est un bon modèle pour étudier la régulation du métabolisme énergétique. Au cours du passage du repos à l'effort, le métabolisme énergétique s'adapte progressivement à la consommation d'ATP.
- Le métabolisme énergétique passe alors par différentes étapes : d'abord anaérobie-alactique (faisant appel à l'hydrolyse de créatine-phosphate), puis glycolyse anaérobie (produisant le lactate) enfin en aérobie, la glycolyse à partir du glycogène musculaire et hépatique, et la lipolyse à partir des triglycérides du tissu adipeux.



# Chapitre 9

# Régulation des oxydations cellulaires

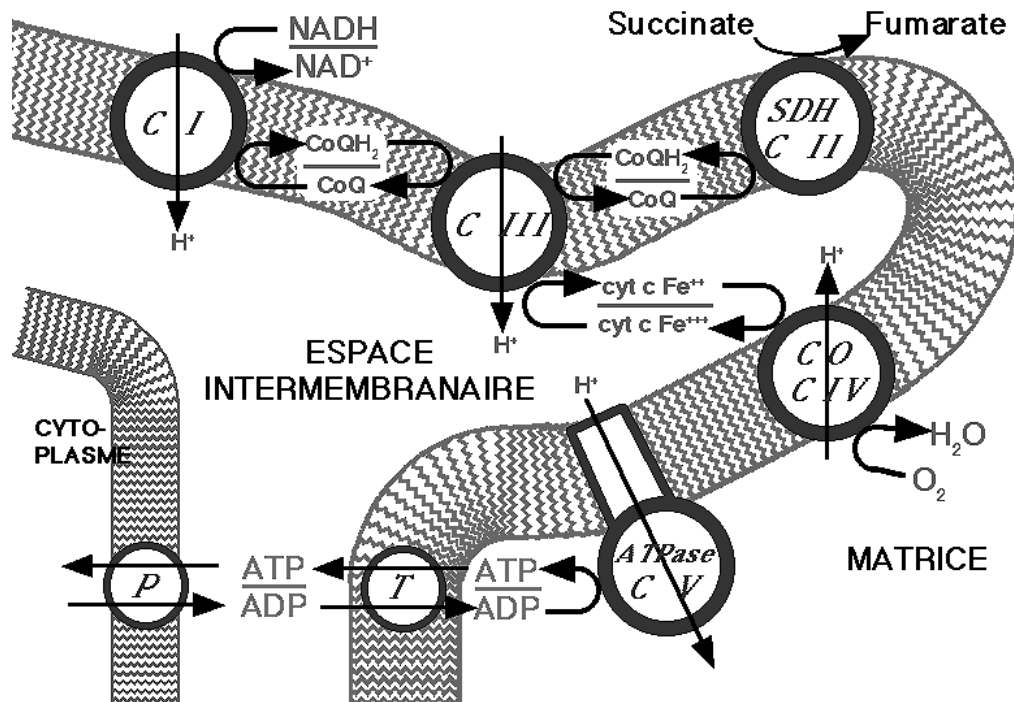
## 9.1 Mitochondrie



### RM 44/1

- La respiration cellulaire est un mode de production de liaisons riches en énergie (sous forme d'ATP) qui se caractérise par des oxydations phosphorylantes :
  - actives au sein d'une membrane riche en cytochromes
  - dont l'accepteur final d'électrons est l'Oxygène
  - dont l'intermédiaire entre oxydation et phosphorylation (couplage) est un potentiel de membrane.
- Elle se distingue des fermentations, qui produisent aussi des liaisons riches en énergie (sous forme d'ATP) par des oxydations phosphorylantes :
  - actives au sein d'un compartiment soluble (cytoplasme par exemple)
  - dont l'accepteur d'électrons n'est pas l'Oxygène (par exemple le pyruvate)
  - dont les intermédiaires entre oxydation et phosphorylation (couplage) sont des molécules riches en énergie (par exemple 1,3 diphosphoglycérate).
- La mitochondrie est le siège de la respiration. Elle comporte une double membrane : membrane externe et membrane interne séparées par l'espace intermembranaire. A l'intérieur de la membrane interne est un compartiment soluble appelé matrice. Les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale sont situées dans la membrane interne de la mitochondrie.
- Le schéma général de la chaîne mitochondriale (RM 46) est expliqué sur un agrandissement de la partie encadrée de cette mitochondrie.

## 9.2 Chaîne Respiratoire Mitochondriale (schéma général)



RM 46

- Pour comprendre ces bilans, il faut examiner le fonctionnement d'ensemble de cette voie métabolique. La chaîne respiratoire mitochondriale est associée aux crêtes de la membrane interne des mitochondries dont une est schématisée sur ce dessin. Cette membrane sépare la matrice (à droite) de l'espace intermembranaire (à gauche). Dans la membrane interne, on rencontre les principaux complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire, symbolisés par des cercles jaunes.
- Les substrats et les produits, portés par des coenzymes, sont des couples d'oxydoréduction indiqués sur ce dessin par le rapport forme réduite sur forme oxydée.
- Le complexe I, en haut à gauche, oxyde le NADH en  $\text{NAD}^+$ , réduit le coenzyme Q en coenzyme  $\text{QH}_2$  et pompe des protons de la matrice vers l'espace intermembranaire.
- Le complexe II, en haut à droite oxyde le succinate en fumarate et réduit le coenzyme Q en coenzyme  $\text{QH}_2$ .
- Le complexe III, en haut au milieu, oxyde le coenzyme  $\text{QH}_2$  en coenzyme Q, réduit le cytochrome c ferrique en cytochrome c ferreux et pompe des protons de la matrice vers l'espace intermembranaire.
- Le complexe IV, en bas à droite, oxyde le cytochrome c ferreux en cytochrome c ferrique, réduit l'oxygène en eau et pompe des protons de la matrice vers l'espace intermembranaire.
- L'activité de pompage des protons par les complexes I, III et IV conduit à une grande diffé-

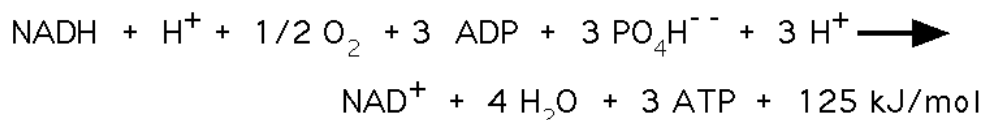
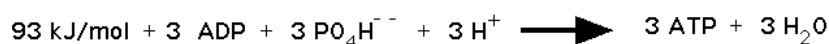
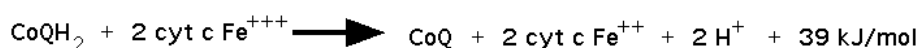
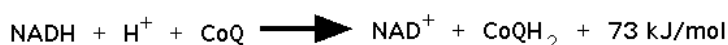
rence de concentration des protons : on dit qu'il s'établit un gradient de concentration de protons. Ce gradient se manifeste par une différence de pH entre la matrice et l'espace intermembranaire, ce dernier étant plus acide que la matrice.

- Le complexe V, en bas, laisse, au contraire, revenir les protons de l'espace intermembranaire vers la matrice et utilise l'énergie produite pour phosphoryler l'ADP en ATP. Deux protéines transporteuses (ATP-translocase et porine) permettent enfin au coenzyme ATP/ADP de passer à travers les membranes.



## 9.4 Chaîne respiratoire mitochondriale (NADH) (bilan)

### Chaîne respiratoire mitochondriale



#### OC 62

- Les substrats consommés pour la synthèse de l'ATP par la chaîne respiratoire dans la matrice mitochondriale sont : le NADH apporté par les déshydrogénases intramitochondriales et les navettes, les protons, l'Oxygène de la respiration, l'ADP entrant dans la mitochondrie et le phosphate minéral.
- Le NADH produit de la glycolyse ou de la lipolyse, n'est jamais limitant car il existe dans l'organisme des réserves de glycogène ou de triglycérides toujours suffisantes pour alimenter les déshydrogénases extramitochondriales et intramitochondriales.
- A l'état normal les protons et le phosphate ne sont pas limitants car leur concentration dans la mitochondrie est toujours en excès.
- La disponibilité en Oxygène est habituellement suffisante pour permettre le fonctionnement de la chaîne respiratoire. La diminution de la ventilation pulmonaire ou du débit cardiaque (hypoxie) entraîne le ralentissement de la chaîne respiratoire.
- Le facteur limitant est l'ADP, substrat de l'ATPase, entrant dans la mitochondrie grâce à la translocase. Lorsque le rapport ATP/ADP est élevé, le flux d'ADP entrant dans la mitochondrie est faible et la chaîne respiratoire est ralentie. Au cours de l'effort, le rapport ATP/ADP diminue, le flux d'ADP augmente et la chaîne respiratoire fonctionne à nouveau plus rapidement.



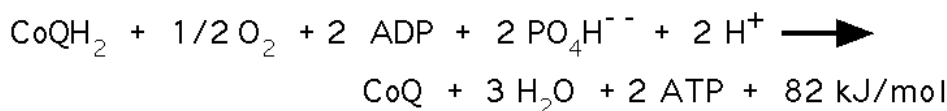
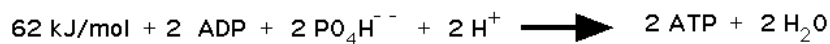
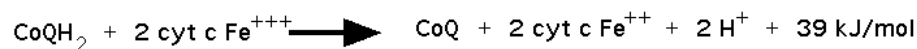
## 9.5 Chaîne respiratoire mitochondriale (succinate) (bilan)

### Chaîne respiratoire mitochondriale

Succinate déshydrogénase



Chaîne respiratoire mitochondriale



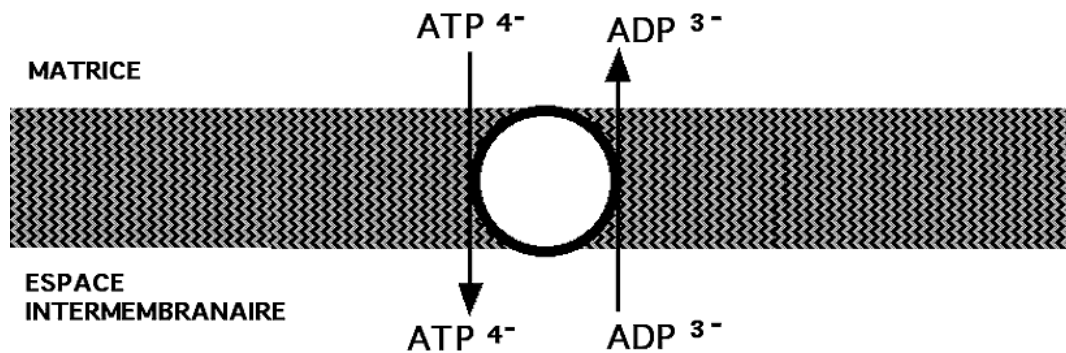
#### OC 62/1

- Les substrats consommés pour la synthèse de l'ATP par la chaîne respiratoire à partir des autres déshydrogénases (flavoprotéines : SDH, Acyl-CoA DH et GP DH) sont : l'Hydrogène transporté par les flavoprotéines, les protons, l'Oxygène de la respiration, l'ADP entrant dans la mitochondrie et le phosphate minéral.
- Les substrats des flavoprotéines de la glycolyse ou de la lipolyse, ne sont jamais limitants car il existe dans l'organisme des réserves de glycogène ou de triglycérides toujours suffisantes pour alimenter les déshydrogénases extramitochondriales et intramitochondriales.
- A l'état normal les protons et le phosphate ne sont pas limitants car leur concentration dans la mitochondrie est toujours en excès.
- La disponibilité en Oxygène est habituellement suffisante pour permettre le fonctionnement de la chaîne respiratoire. La diminution de la ventilation pulmonaire ou du débit cardiaque (hypoxie) entraîne le ralentissement de la chaîne respiratoire.
- Le facteur limitant est l'ADP, substrat de l'ATPase, entrant dans la mitochondrie grâce à la translocase. Lorsque le rapport ATP/ADP est élevé, le flux d'ADP entrant dans la mitochondrie est faible et la chaîne respiratoire est ralentie. Au cours de l'effort, le rapport ATP/ADP diminue, le flux d'ADP augmente et la chaîne respiratoire fonctionne à nouveau plus rapidement.

## 9.6 ATP/ADP translocase (enzyme-clé)

116000  
4 sous-unités  
Isoformes

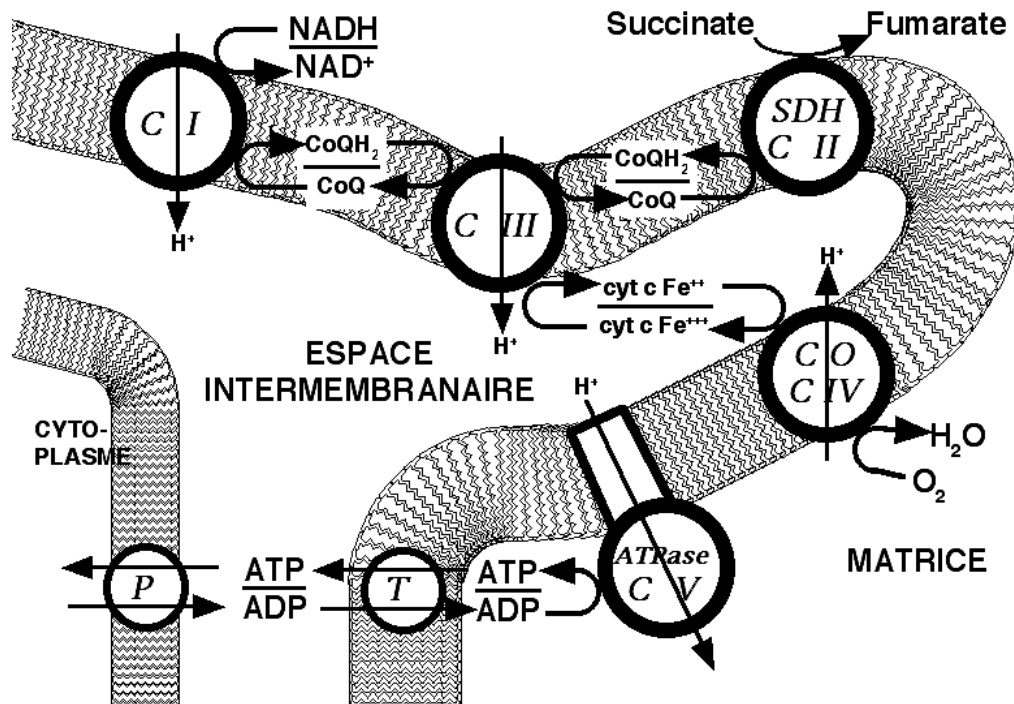
### ATP/ADP translocase



#### OC 60

- L'ATP translocase de la membrane interne de la mitochondrie permet le transport de l'ADP de l'espace intermembranaire vers la matrice.
- Elle facilite le transport d'une molécule d'ADP porteuse de 3 charges négatives de l'espace intermembranaire vers la matrice, en échange d'une molécule d'ATP porteuse de 4 charges négatives dans l'autre sens.
- La vitesse de ce transport d'ADP vers la matrice est l'étape la plus lente de la chaîne respiratoire mitochondriale dans les conditions physiologiques et c'est donc cette translocase qui contrôle la vitesse de la chaîne.
- Grâce à cette translocase, toute diminution du rapport ATP/ADP dans le cytoplasme est répercutée sur le rapport ATP/ADP de la matrice, ce qui entraîne une accélération de la chaîne respiratoire.

## 9.7 Chaîne Respiratoire Mitochondriale (schéma général)

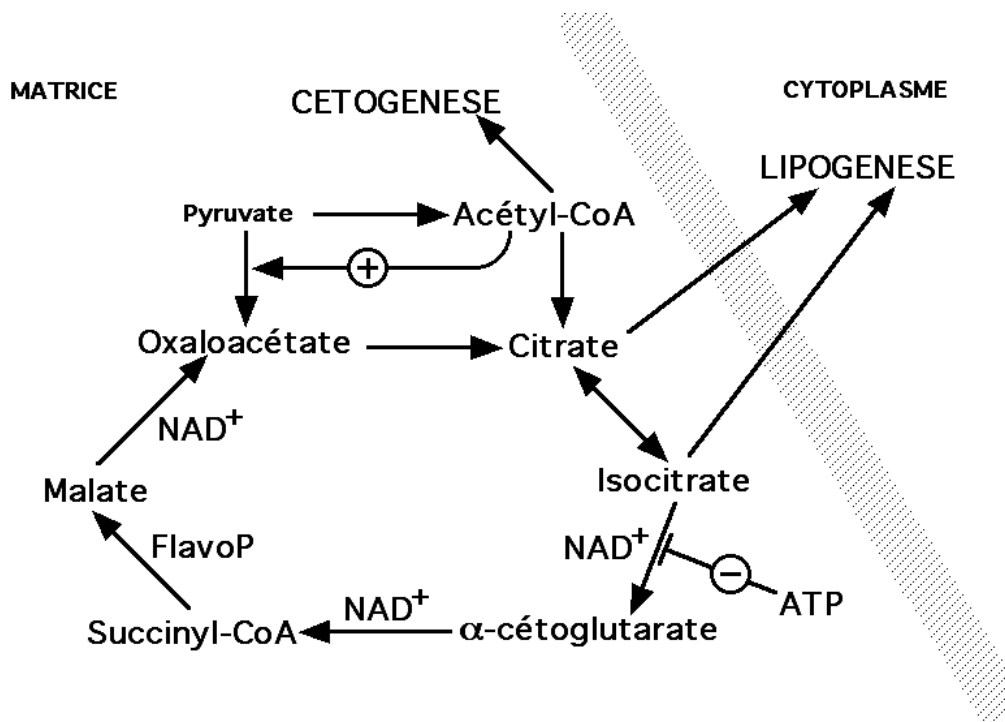


RM 46/2

- Examinons les effets des variations des concentrations d'ATP et d'ADP comme régulateurs de la chaîne respiratoire mitochondriale.
- Au repos la concentration d'ATP est très supérieure à celle de l'ADP dans le cytoplasme aussi bien que dans la mitochondrie. Lors d'un effort considérable la concentration d'ATP diminue sensiblement mais rarement de plus de 50% : les variations de la concentration d'ATP sont donc faibles. Au contraire, l'ADP dont la concentration est très faible au repos, s'élève à des taux de 10 à 100 fois plus élevés dès le début de l'effort.
- L'augmentation du taux de l'ADP cytoplasmique active les protéines de transport des membranes mitochondriales et provoque l'entrée de l'ADP dans la matrice de la mitochondrie, où le taux de l'ADP augmente par conséquent dans les mêmes proportions que dans le cytoplasme.
- L'augmentation du taux d'ADP facilite par effet de substrat l'activité de l'ATPase qui phosphoryle aussitôt cet ADP en ATP en utilisant l'énergie des protons de l'espace intermembranaire qu'elle laisse entrer dans la matrice. Il en résulte une diminution du gradient de protons autour de la membrane interne.
- La diminution du gradient de protons facilite à son tour le pompage des protons de la matrice vers l'espace intermembranaire par les complexes I, III et IV de la chaîne respiratoire. Les réactions d'oxydoréduction couplées à ce pompage sont donc aussi facilitées avec une accé-

- lération de l'oxydation des substrats (NADH et succinate) et de la consommation d'oxygène. En somme, la seule augmentation du taux d'ADP dans la matrice de la mitochondrie (grâce à l'ADP/ATP translocase) suffit à accélérer toutes les réactions des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Réciproquement l'absence d'ADP dans la matrice provoque l'arrêt des oxydations de toutes les enzymes.

## 9.8 Cycle de Krebs (schéma général)

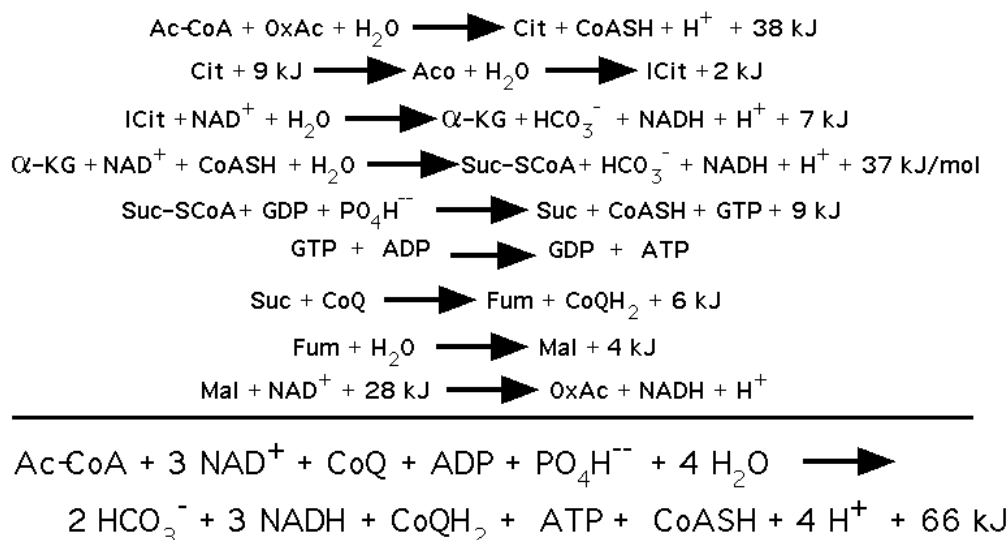


### OC 64

- Le cycle de KREBS est une voie métabolique de la mitochondrie, qui oxyde l'acide acétique de l'acétyl-CoA en bicarbonate, en présence de coenzymes qui transportent les Hydrogènes vers la chaîne respiratoire mitochondriale.
- La régulation du cycle de KREBS dépend des substrats : acétyl-CoA, coenzymes transporteurs d'Hydrogène (NAD, Flavoprotéines), ADP et phosphates.
- L'étape d'engagement des acides tricarboxyliques dans le cycle de KREBS est catalysée par l'isocitrate déshydrogénase, qui est la plus active dans la régulation de ce cycle.

## 9.9 Cycle de Krebs (bilan)

### Cycle de KREBS



#### OC 65

- Les substrats consommés au cours du cycle de KREBS dans la matrice mitochondriale sont : l'acétyl-CoA fourni par la  $\beta$ -oxydation ou par la pyruvate déshydrogénase, l'Hydrogène transporté par le NADH et les flavoprotéines, l'ADP ou le GDP, le phosphate minéral et l'eau.
- L'acétyl-CoA n'est jamais limitant car il existe dans l'organisme des réserves de glycogène ou de triglycérides suffisantes pour alimenter la glycolyse ou la lipolyse.
- A l'état normal le phosphate n'est pas limitant dans la mitochondrie.
- L'ADP entrant dans la mitochondrie grâce à la translocase ou le GDP résultant de l'échange de phosphate entre les deux nucléotides, sont contrôlés par le rapport ATP/ADP comme pour la chaîne respiratoire.
- Les coenzymes transporteurs d'Hydrogène (NADH et flavoprotéines) sont réoxydés par la chaîne respiratoire. Lorsque le rapport ATP/ADP est élevé, la chaîne respiratoire est ralentie et l'oxydation des coenzymes est lente : le cycle de KREBS est freiné en proportion. Au cours de l'effort, le rapport ATP/ADP diminue, la chaîne respiratoire et le cycle de KREBS redémarrent.
- L'oxaloacétate n'est pas consommé ni produit au cours du cycle de KREBS. La molécule d'oxaloacétate qui est le produit de la dernière réaction de cette voie métabolique est en même temps le substrat de la première réaction : c'est ce qui fait que cette voie métabolique est un cycle. Pour augmenter l'activité du cycle il faut fournir un supplément d'oxaloacétate. Ceci est possible à partir du pyruvate grâce à la pyruvate carboxylase qui est activée allostériquement par l'acétyl-CoA, le substrat du cycle de KREBS.

## 9.10 Isocitrate déshydrogénase (enzyme-clé)

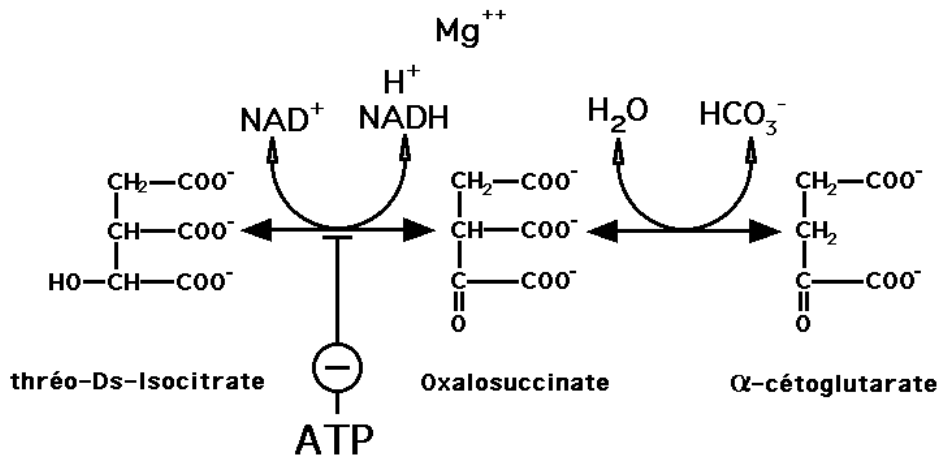
160000

4 sous-unités

Isoenzymes

1.1.1.41

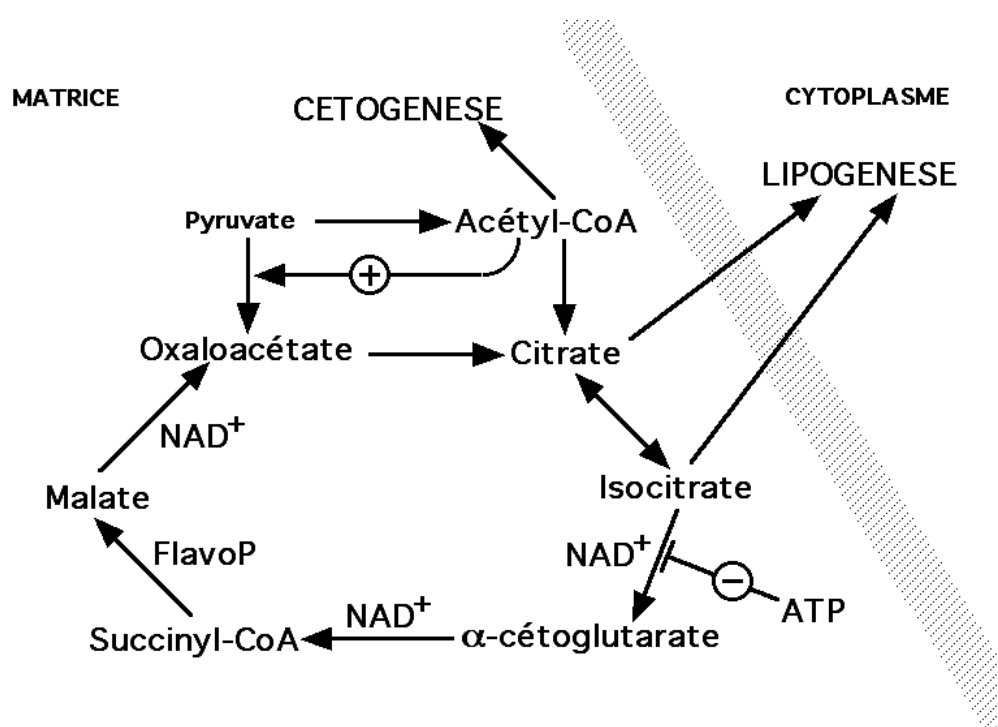
### Isocitrate déshydrogénase



#### OC 63

- L'isocitrate déshydrogénase est l'enzyme qui catalyse la troisième réaction du cycle de KREBS. Elle est la première des oxydo-réductases (déshydrogénases) de cette voie métabolique.
- C'est une déshydrogénase à NAD qui oxyde l'isocitrate en oxalosuccinate et réduit le  $\text{NAD}^+$  en NADH plus un proton. Le potentiel d'oxydoréduction du couple isocitrate/oxalosuccinate étant très proche de celui du couple  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ , la réaction est presque isoénergétique.
- Cette réaction est suivie d'une  $\beta$ -décarboxylation.
- C'est une enzyme allostérique, qui catalyse l'étape d'engagement des acides tricarboxyliques dans le cycle de KREBS.
- Elle est rétro-inhibée par le NADH et par l'ATP, produit final de la chaîne respiratoire, à laquelle le cycle de KREBS est étroitement couplé. Elle est activée au contraire par l'ADP et le  $\text{Ca}^{++}$ .

## 9.11 Cycle de Krebs (schéma général)



### OC 64/1

- Le cycle de KREBS est une voie métabolique dont les intermédiaires sont eux-mêmes des carrefours métaboliques. Ainsi ce cycle est-il au centre de ce qu'on appelle métabolisme intermédiaire. Cette position implique des dépendances étroites entre ces différentes voies.
- L'isocitrate déshydrogénase est la première déshydrogénase du cycle et c'est elle qui fournit à la chaîne respiratoire le premier coenzyme réduit qui permettra la phosphorylation de l'ADP. C'est elle encore qui libère sous forme de bicarbonate le premier Carbone de l'acétate oxydé. Son substrat, l'isocitrate, de même que les substrats précédents sont des carrefours métaboliques par lesquels l'acétyl-CoA peut être métabolisé (cétogénèse, lipogénèse) lorsque le cycle de KREBS est inhibé ou ralenti. L'isocitrate déshydrogénase occupe donc la position d'enzyme-clé du cycle de KREBS.
- L'isocitrate déshydrogénase est contrôlée par le rapport  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  qui dépend de l'activité de la chaîne respiratoire, et par un effet allostérique du rapport  $\text{ATP}/\text{ADP}$ , également contrôlé par la chaîne respiratoire et le métabolisme énergétique.



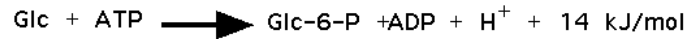
# Chapitre 10

# Régulation de la glycolyse

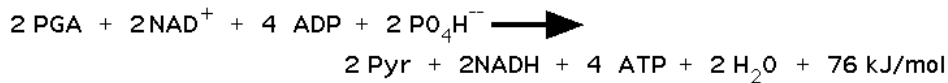
# 10.1 Glycolyse anaérobie (bilan)

## Glycolyse anaérobie

Hexokinase



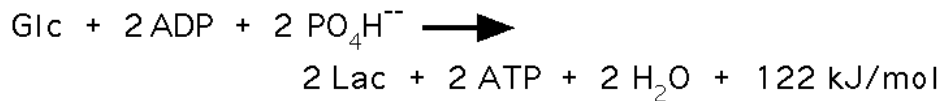
GLYCOLYSE CYTOPLASMIQUE



L. D. H.



GLYCOLYSE ANAEROBIE



### OC 67

- En l'absence d'Oxygène, les substrats consommés pour la glycolyse anaérobie sont : le glucose, l'ADP et le phosphate minéral.
- Le glucose n'est jamais limitant car il existe dans l'organisme des réserves de glycogène toujours suffisantes pour alimenter les déshydrogénases de la glycolyse.
- A l'état normal le phosphate n'est pas limitant dans la mitochondrie.
- Le facteur limitant est l'ADP, substrat des phosphoglycérate et pyruvate kinases. Lorsque le rapport ATP/ADP est élevé, le taux d'ADP dans le cytoplasme est faible et la glycolyse est ralentie. Au cours de l'effort, le rapport ATP/ADP diminue, le taux d'ADP augmente et la glycolyse redémarre.

## 10.2 PhosphoFructoKinase I (enzyme-clé)

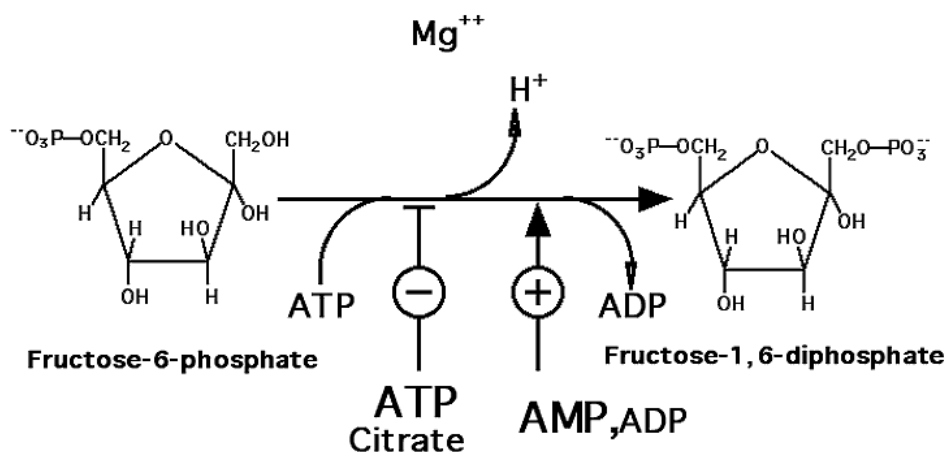
340000

2.7.1.11

4 sous-unités

Isoenzymes

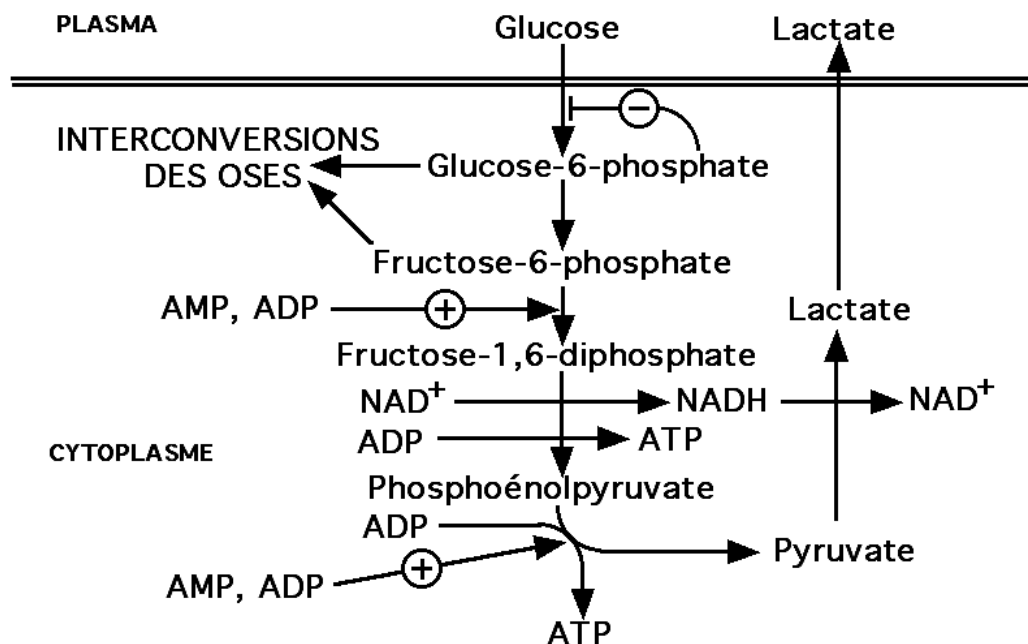
### PhosphoFructoKinase I



OC 66

- La phosphofructokinase I (en abrégé PFK I) est l'enzyme-clé de la glycolyse.
- Elle catalyse la phosphorylation du fructose 6-phosphate sur la fonction alcool de son Carbone 1. L'ATP est le coenzyme donneur d'énergie et de phosphate.
- La réaction couplée est exergonique et irréversible.
- La PFK est l'enzyme la plus lente de cette voie métabolique. Elle catalyse l'étape d'engagement des glucides dans le métabolisme énergétique. Elle est donc l'enzyme-clé de la glycolyse.
- La cinétique de la PFK est allostérique et on lui connaît de nombreux effecteurs ; en particulier, au repos, elle est rétroinhibée par le produit final de la glycolyse, l'ATP, et au contraire, au cours d'un effort musculaire par exemple, elle est activée par les autres nucléotides adényliques : l'ADP et surtout le 5'AMP.

## 10.3 Régulation de la glycolyse anaérobie



### OC 68

- La glycolyse anaérobie (dans les globules rouges, par exemple) est une glycolyse limitée au cytoplasme et aboutissant au lactate. C'est donc une voie de fermentation.
- Le rendement énergétique de la glycolyse anaérobie est 19 fois plus faible que celui de la glycolyse aérobie.
- La régulation de la glycolyse anaérobie dépend des substrats : glucose bien sûr, mais aussi phosphate et ADP.
- L'enzyme-clé de la glycolyse est la phosphofructokinase I qui catalyse l'étape d'engagement des glucides dans le métabolisme énergétique.
- La glycolyse anaérobie (dans les globules rouges, par exemple) est contrôlée par trois de ses enzymes : l'hexokinase, qui catalyse l'activation du glucose en glucose-6-phosphate, la phosphofructokinase I (PFK I), qui catalyse l'activation du fructose-6-phosphate en fructose-1,6-diphosphate, et la pyruvate kinase (PK) qui catalyse le transfert de phosphate et d'énergie du phosphoénolpyruvate à l'ADP.
- L'ADP et l'AMP apparaissent dans le cytoplasme dès que les réserves d'ATP sont utilisées par la cellule. La PK est activée par son substrat (ADP) et la PFK I par un effet allostérique (5' AMP et ADP). Lorsque les besoins en ATP sont assurés, la glycolyse ralentit et le glucose-6-phosphate ne peut plus être oxydé ; il rétro-inhibe l'hexokinase vis-à-vis de laquelle il est à la fois produit et inhibiteur allostérique.

## 10.4 Rôle de l'Oxygène

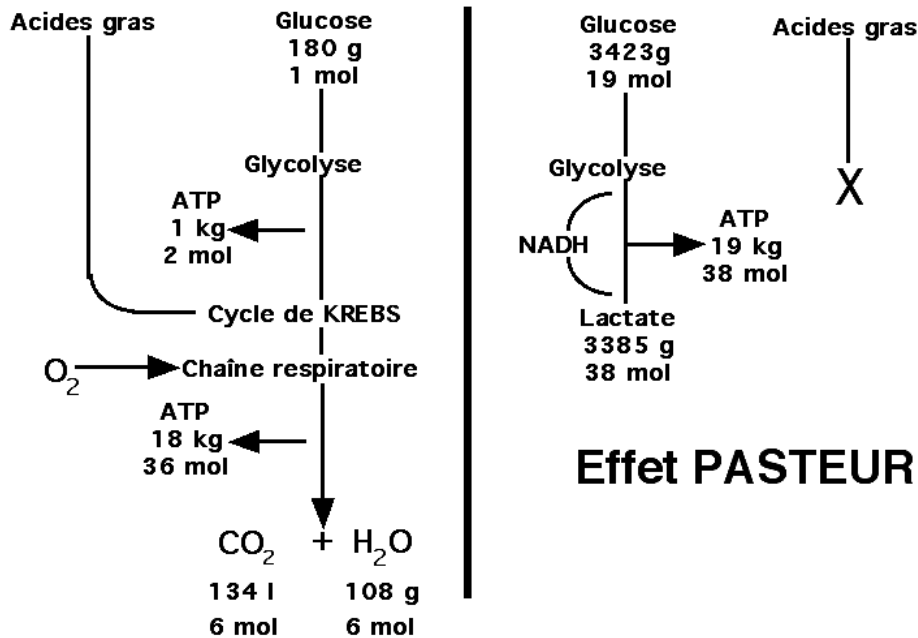
### Rôle de l'Oxygène

- **Créatine-phosphate**  
1 LRE = pas d'Oxygène
- **Glycolyse anaérobie**  
1 LRE = pas d'Oxygène
- **Glycolyse aérobie**  
1 LRE = 1,48 litre d'Oxygène
- **Lipolyse**  
1 LRE = 1,60 litre d'Oxygène

#### OC 70

- Les différentes réactions ou voies métaboliques conduisant à la synthèse de liaisons riches en énergie (ATP), consomment des quantités variables d'Oxygène.
- Le transfert direct de phosphate (créatine phospho kinase) ou la glycolyse anaérobie forment des liaisons riches en énergie sans recourir à l'Oxygène.
- La glycolyse aérobie consomme en moyenne 1,48 litres d'Oxygène pour faire la synthèse d'une liaison riche en énergie (LRE), tandis que la lipolyse consomme encore plus d'Oxygène : 1,60 litres par LRE. La lipolyse est la voie du métabolisme énergétique dont le rendement est le plus élevé en liaisons riches en énergie par rapport au substrat qu'elle consomme, mais c'est aussi celle qui demande le débit d'Oxygène respiratoire le plus élevé donc le plus fort débit cardiaque.

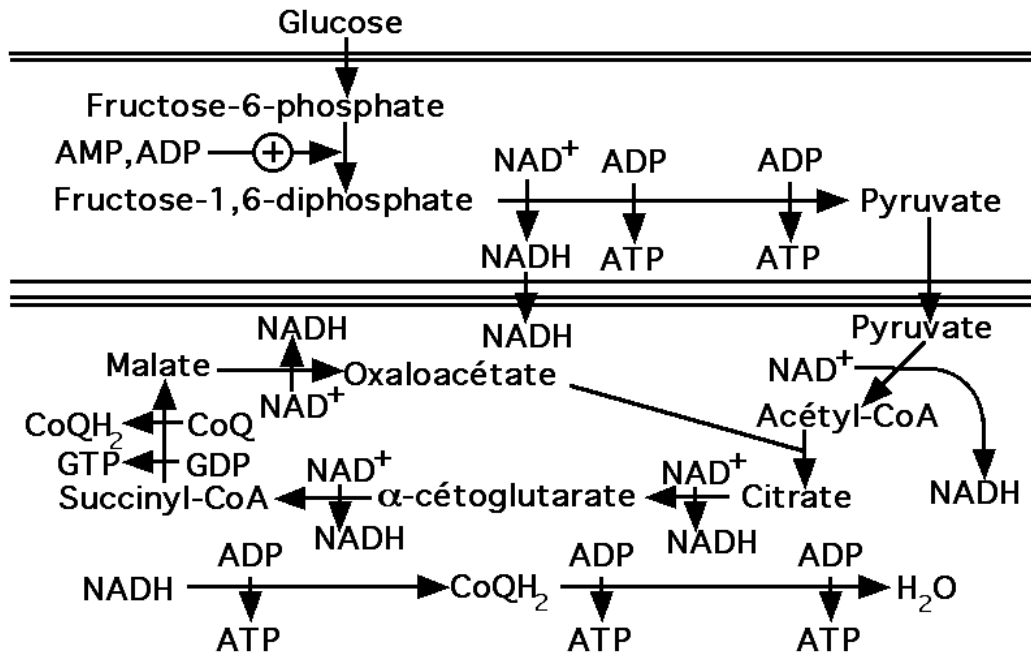
## 10.5 Effet Pasteur



### OC 69

- L'Oxygène joue un rôle important dans la régulation de la glycolyse des cellules pourvues de mitochondries. La respiration en fournissant l'Oxygène à la chaîne respiratoire, permet la création d'un gradient chimio-osmotique à travers la membrane interne de la mitochondrie. Ce gradient favorise l'entrée du pyruvate dans la mitochondrie où il sera le substrat des enzymes de la glycolyse aérobie dont le rendement en ATP est très supérieur à celui de la glycolyse anaérobie. Ce rendement permettra donc une grande économie de glucose, et donc le ralentissement de la glycolyse cytoplasmique (effet PASTEUR).
- La consommation de glucose nécessaire pour synthétiser 38 moles d'ATP à partir d'ADP et de phosphate en anaérobose (à droite de l'image) est de 19 moles soit 3423 g, alors que la consommation de glucose nécessaire pour synthétiser 38 moles d'ATP à partir d'ADP et de phosphate en aérobose (à gauche de l'image) est de 1 mole soit 180 g.
- Il ne s'agit pas d'une régulation du métabolisme énergétique au sens propre, car la quantité d'ATP formé est toujours la même, exactement suffisante pour couvrir les besoins de la cellule, mais d'une économie de moyens (consommation de glucose, activité des enzymes de la glycolyse cytoplasmique).

## 10.6 Régulation de la glycolyse aérobie

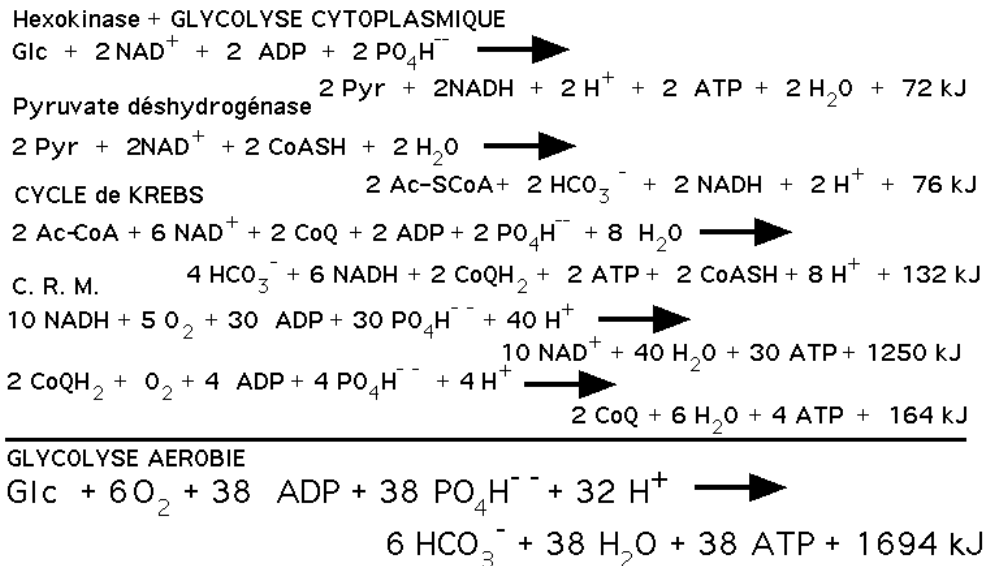


### OC 73

- La glycolyse aérobie est un ensemble de voies métaboliques énergétiques permettant la phosphorylation de l'ADP en ATP, grâce à l'oxydation des glucides. Elle comprend plusieurs voies métaboliques successives : la glycolyse cytoplasmique, le cycle de KREBS et la chaîne respiratoire mitochondriale.
- Les substrats qui régulent la glycolyse aérobie sont le glucose, les phosphates, l'Oxygène et surtout l'ADP.
- Plusieurs transporteurs ou enzymes allostériques contrôlent le glycolyse : au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale (ATP/ADP translocase), du cycle de KREBS (Isocitrate déshydrogénase) et de la glycolyse cytoplasmique (Phosphofructokinase I).

## 10.7 Glycolyse aérobie (bilan)

### Glycolyse aérobie

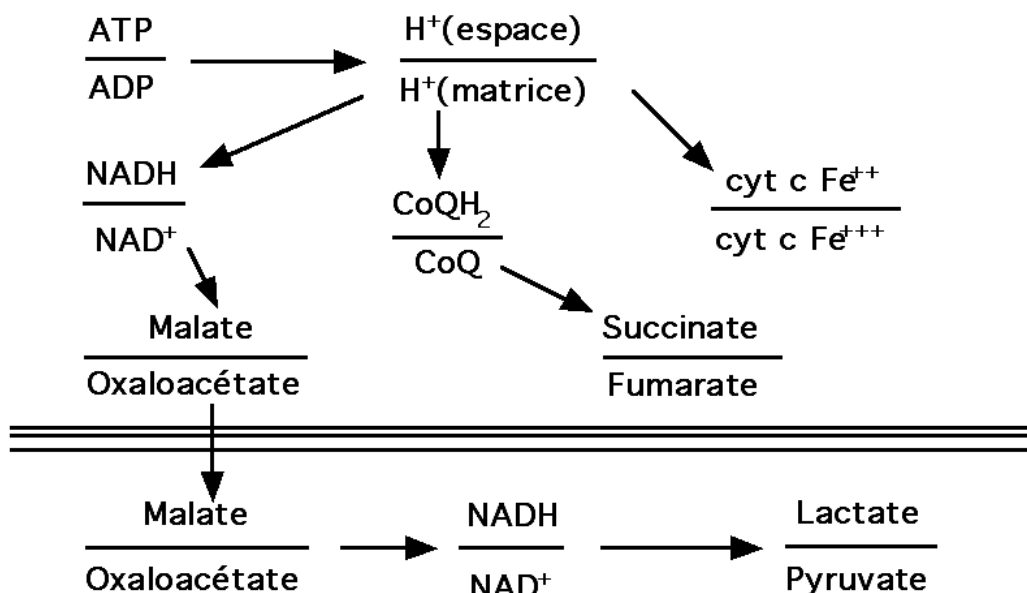


### OC 71

- Les substrats consommés pour la glycolyse aérobie sont : le glucose, l'Oxygène, l'ADP et le phosphate minéral.
- Le glucose n'est jamais limitant car il existe dans l'organisme des réserves de glycogène toujours suffisantes pour alimenter les déshydrogénases extramitochondriales ou intramitochondriales.
- A l'état normal le phosphate n'est pas limitant dans la mitochondrie.
- La disponibilité en Oxygène est habituellement suffisante pour permettre la glycolyse, mais la diminution de la respiration ou du débit cardiaque (hypoxie) augmente la part de glucose transformée en lactate (glycolyse anaérobie).
- Le facteur limitant est l'ADP, substrat des kinases (PGK et PK), mais surtout substrat de la chaîne respiratoire. Lorsque le rapport ATP/ADP est élevé, le taux d'ADP dans le cytoplasme est faible et la glycolyse est ralentie. Au cours de l'effort le taux d'ADP augmente, le rapport ATP/ADP diminue, et la glycolyse est alors accélérée.
- La quantité d'énergie nécessaire pour synthétiser les liaisons riches en énergie de l'ATP dépend des concentrations réelles des substrats (voir RM 02, OC 43). La chaleur dégagée par la glycolyse aérobie dépend donc du rapport ATP/ADP, de la présence de découplants ou des activités qui consomment directement l'énergie du gradient chimio-osmotique.



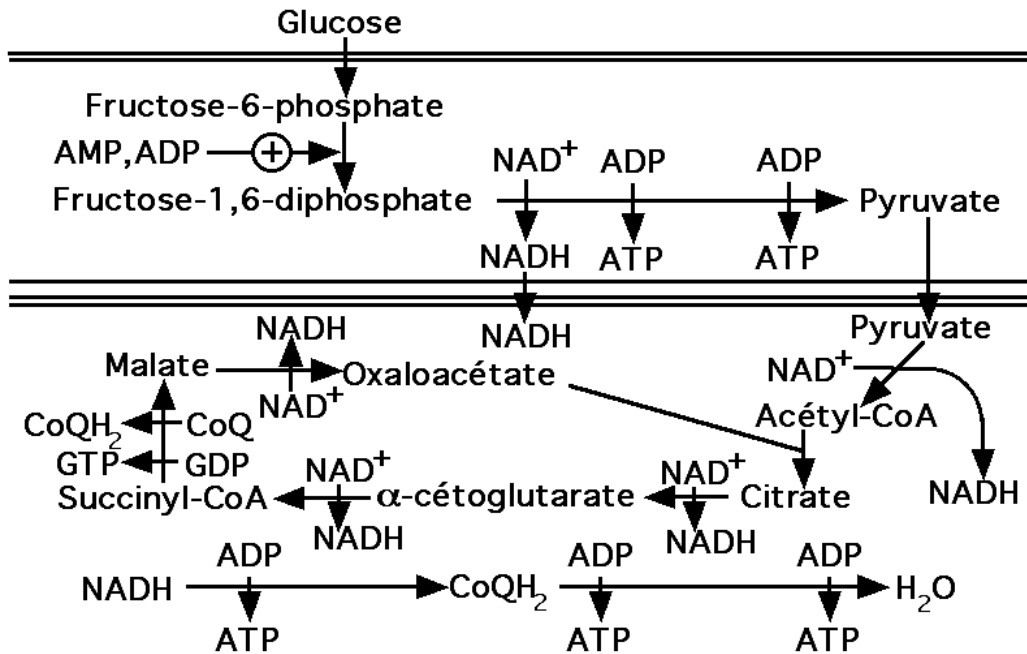
## 10.8 Activation de la glycolyse



### OC 72

- La glycolyse comme tout le métabolisme énergétique est traduite et régulée par des rapports de concentrations entre des couples de molécules plus ou moins riches en énergie potentielle.
- La consommation d'énergie par une cellule se traduit par une diminution de la concentration en ATP et donc une augmentation de la concentration en ADP, voire en AMP. Le rapport des concentrations ATP/ADP diminue. Cette diminution s'accompagne d'une activation de l'AT-Pase par effet de substrat, et donc d'une diminution du gradient de protons à travers la membrane interne de la mitochondrie.
- La diminution du gradient facilite l'activité des complexes d'oxydo-réduction de la chaîne (I, III et IV) et aboutit à une oxydation plus rapide de leurs substrats : le rapport forme réduite / forme oxydée de ces couples d'oxydo-réduction ( $NADH/NAD^+$ ,  $CoQH_2/CoQ$ ,  $cyt\ c\ Fe^{2+}/cyt\ c\ Fe^{3+}$ ) diminue.
- L'augmentation de la concentration de la forme oxydée des coenzymes transporteurs d'hydrogène entraîne une activation des déshydrogénases qui réduisent ces coenzymes par effet de substrat. Par conséquent le rapport forme réduite / forme oxydée des substrats de ces déshydrogénases sera également abaissé. L'activation de ces déshydrogénases, enfin, entraîne par effet de substrat l'activation des voies métaboliques auxquelles elles participent : cycle de KREBS, navettes mitochondriales, glycolyse cytoplasmique, c'est à dire de la glycolyse aérobie dans son ensemble.

## 10.9 Régulation de la glycolyse aérobie



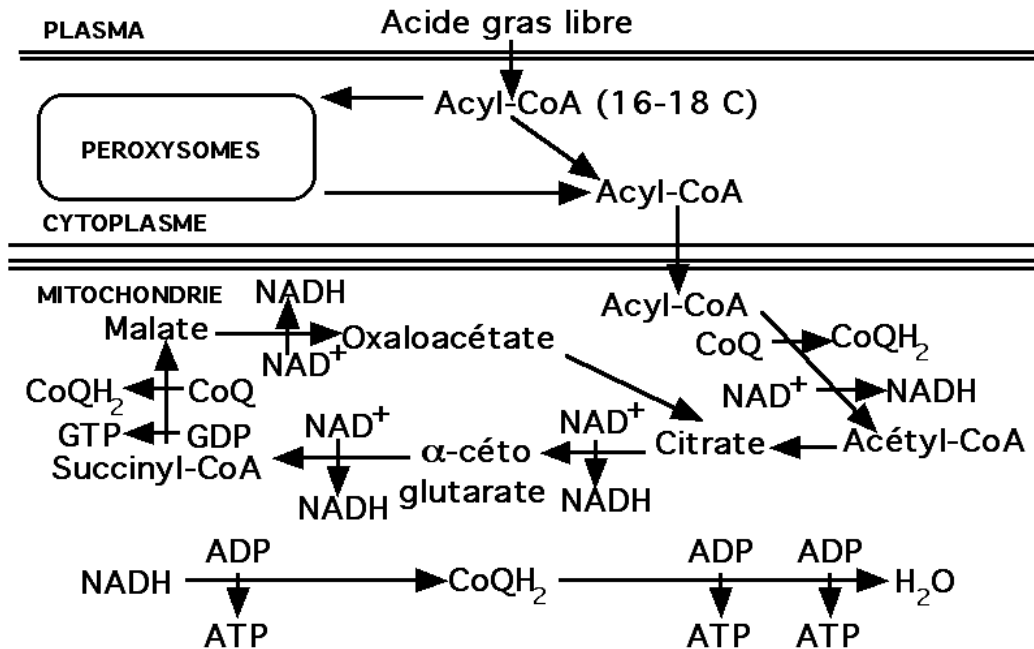
OC 73/1

- Les substrats contrôlent la glycolyse aérobie d'une façon plus importante que les autres facteurs. L'enzyme qui contrôle le plus cette glycolyse est la phosphofructokinase I régulée par de nombreux effecteurs allostériques. Mais à cause de l'effet PASTEUR, la vitesse de cette enzyme est modérée en aérobose même lorsque les besoins en ATP sont très grands. Les effets de rétro-inhibition allostérique de l'ATP sur la PFK ne sont sensibles qu'à des concentrations très élevées ( $10^{-2}$  à  $10^{-1}$  M).
- La régulation de la glycolyse au cours de l'effort est donc assurée par l'effet de l'ADP et des coenzymes oxydés sur toutes les réactions de la glycolyse où ces coenzymes sont utilisés, et principalement sur l'ATP/ADP translocase qui contrôle la chaîne respiratoire, sur l'isocitrate déshydrogénase qui contrôle le cycle de KREBS, sur la pyruvate kinase et la phosphoglycérate kinase qui synthétisent les ATP dans la glycolyse cytoplasmique. A cet effet de substrat s'ajoute éventuellement un effet d'activation allostérique du 5'AMP qui apparaît dans les cellules lorsque la charge énergétique est très diminuée.

# Chapitre 11

## Activation de la lipolyse

# 11.1 Régulation de la lipolyse

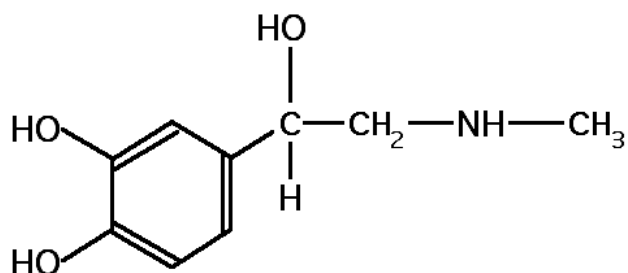


## OC 79

- La lipolyse est un ensemble de voies métaboliques énergétiques permettant la phosphorylation de l'ADP en ATP, grâce à l'oxydation des graisses. Elle comprend plusieurs voies métaboliques successives : la  $\beta$ -oxydation, le cycle de KREBS et la chaîne respiratoire mitochondriale.
- Les substrats qui régulent la lipolyse sont les acides gras, les phosphates, l'Oxygène et surtout l'ADP.
- Plusieurs transporteurs ou enzymes allostériques contrôlent la lipolyse : au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale (ATP/ADP translocase), du cycle de KREBS (Isocitrate déshydrogénase) et de la  $\beta$ -oxydation (Carnitine palmityl transférase I).
- L'adrénaline est une molécule informationnelle (hormone) qui contrôle la libération des acides gras par le tissu adipeux.

## 11.2 Adrénaline

183



### Adrénaline (Epinephrine)

OC 74

- Sécrétée par les glandes médullosurrénales.
- Hormone de réponse au stress, elle augmente le taux de l'AMPc, ce qui entraîne les effets suivants :
  - activation de la lipolyse (lipase hormono-sensible du tissu adipeux)
  - inhibition de la lipogénèse (foie, tissu adipeux)
  - activation de la glycogénolyse (muscle, foie)
  - inhibition de la glycogénogénèse (muscle, foie)
  - activation de la gluconéogénèse hépatique (action antagoniste de celle de l'insuline).
- L'adrénaline est aussi sympathomimétique : elle accélère le cœur (effet inotrope positif), ce qui augmente le débit d'Oxygène pour la chaîne respiratoire mitochondriale.

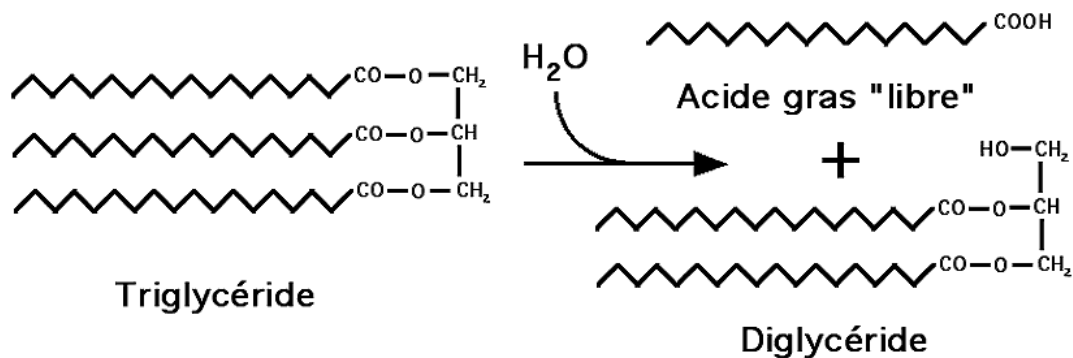
## 11.3 Lipase hormonosensible

47000

3.1.1.

### *Lipase hormonosensible*

Phosphorylée<sup>⊕</sup>

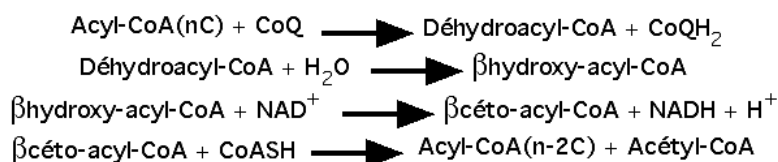


OC 75

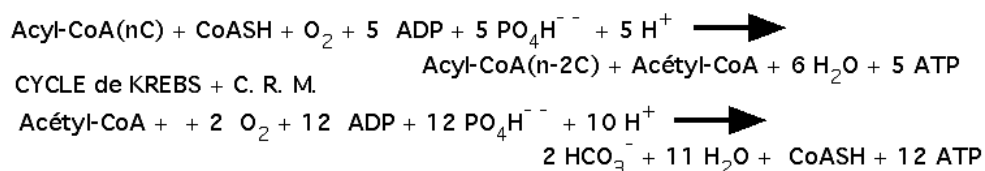
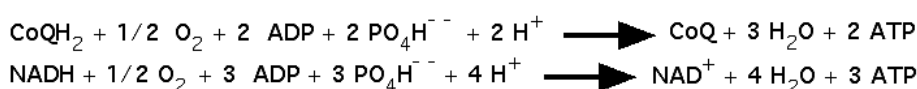
- La lipase hormonosensible est l'enzyme du tissu adipeux qui hydrolyse les triglycérides de réserve (lipolyse périphérique), et libère dans le sang des acides gras « libres », transportés par la sérum albumine, qui peuvent être utilisés par les cellules pour la lipolyse.
- La lipase hormonosensible est activée par phosphorylation, grâce à une protéine kinase A, elle-même activée par l'AMPc. Les récepteurs des hormones dites adipocinétiques (adrénaline,...) augmentent le taux d'AMPc dans les cellules du tissu adipeux et activent donc cette lipase.
- Le récepteur de l'insuline diminue au contraire le taux de ce second messager et inhibe ainsi la lipase.
- Les hormones adipocinétiques sont produites au cours du stress, de l'effort ou du jeûne pour permettre l'utilisation des triglycérides de réserve par la lipolyse. Après les repas au contraire, l'insuline empêche la libération de ces acides gras.

## 11.4 Bilan de la $\beta$ -oxydation (un tour)

### "Un tour de $\beta$ -oxydation"



C. R. M.

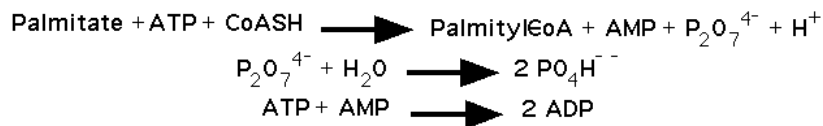


### OC 77

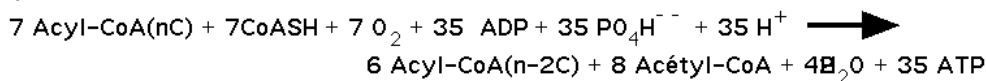
- Les substrats consommés pour la  $\beta$ -oxydation dans la matrice mitochondriale sont : les acyl-CoA fourni par l'acyl-thiokinase, les coenzymes transporteurs d'Hydrogène ( $\text{NAD}^+$  et flavoprotéines), le coenzyme A et l'eau.
- Les acyl-CoA ne sont jamais limitants car il existe dans l'organisme des réserves de triglycérides suffisantes pour alimenter la lipolyse.
- Le coenzyme A utilisé par la  $\beta$ -cétóthiolasé est libéré ensuite par la citrate synthase du cycle de KREBS ou par la synthèse de l'HMG-CoA dans la cétogénèse. La  $\beta$ -oxydation ne fonctionne que si elle est couplée à l'une de ces voies métaboliques.
- Les coenzymes transporteurs d'Hydrogène (NADH et flavoprotéines) sont réoxydés par la chaîne respiratoire. Lorsque le rapport ATP/ADP est élevé, la chaîne respiratoire est ralentie et le taux de coenzymes oxydés est faible : la  $\beta$ -oxydation est freinée en proportion. Au cours de l'effort, le rapport ATP/ADP diminue, la chaîne respiratoire et la  $\beta$ -oxydation redémarrent.

## 11.5 Bilan de la $\beta$ -oxydation (palmitate)

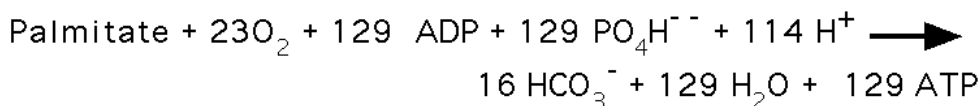
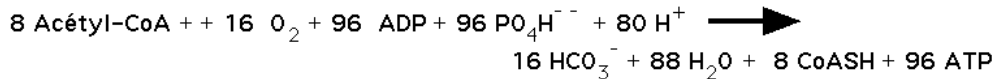
### Oxydation du palmitate



$\beta$ -OXYDATION+ C.R.M. (7 fois)



CYCLE de KREBS + C. R. M.

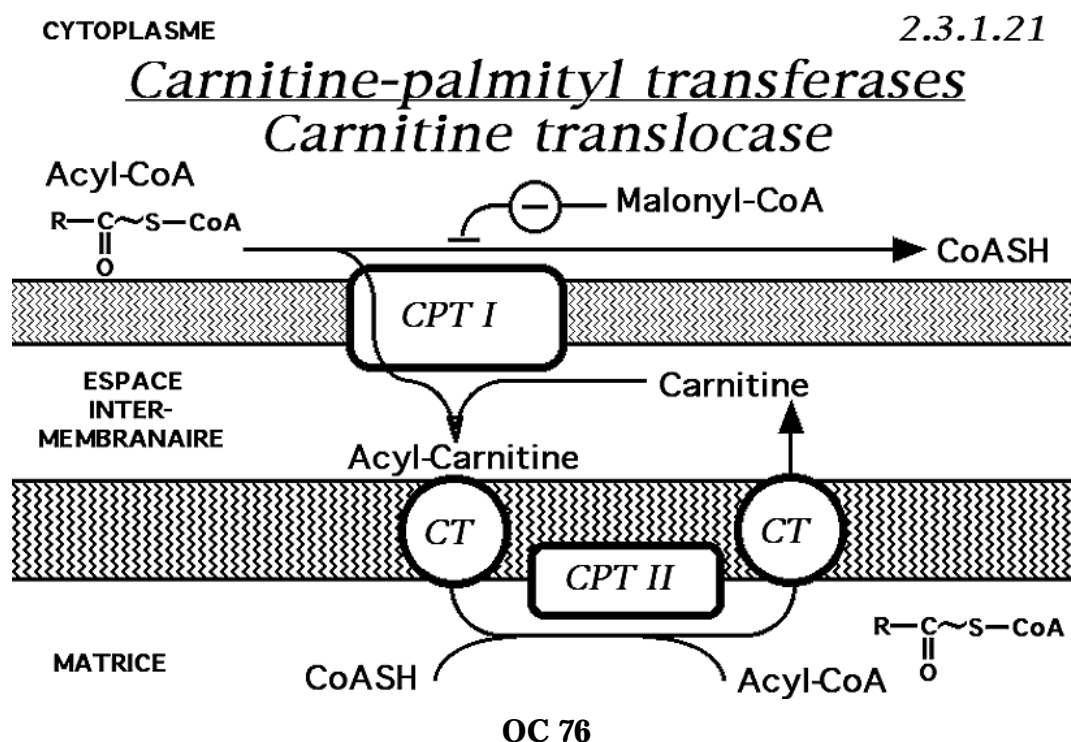


### OC 78

- Les substrats consommés pour la lipolyse sont : les acides gras entrant dans la cellule, l'Oxygène, l'ADP entrant dans la mitochondrie le phosphate minéral et les protons de la matrice mitochondriale.
- Les acides gras, nutriments de la cellule, ne sont jamais limitants car il existe dans l'organisme des réserves de triglycérides toujours suffisantes pour alimenter les déshydrogénases de la lipolyse.
- A l'état normal les protons et le phosphate ne sont pas limitants car leur concentration dans la mitochondrie est toujours en excès.
- La disponibilité en Oxygène est habituellement suffisante pour permettre la lipolyse, mais la diminution de la respiration ou du débit cardiaque (hypoxie) freine l'utilisation des acides gras.
- Le facteur limitant est l'ADP, substrat de l'ATPase, entrant dans la mitochondrie grâce à la translocase. Lorsque le rapport ATP/ADP est élevé, le flux d'ADP entrant dans la mitochondrie est faible et la lipolyse est ralentie. Au cours de l'effort, le rapport ATP/ADP diminue, le flux d'ADP augmente et la lipolyse est réactivée.

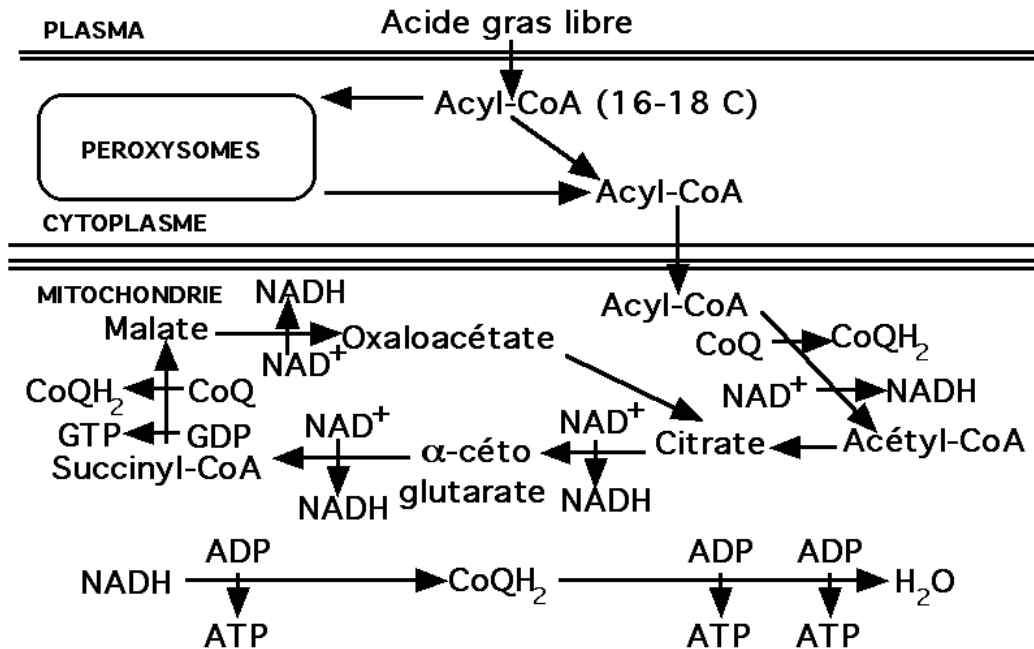


## 11.6 Carnitine-palmityl transferase (enzyme-clé)



- Les acyl-coenzymes A entrent dans les mitochondries grâce à une enzyme et à des protéines transporteuses qui fonctionnent ensemble.
- La carnitine palmityltransférase I (*CPT I*) qui a pour substrats les acyl-CoA du cytoplasme, est une protéine de la membrane externe de la mitochondrie.
- Elle transfère le radical acyl des acyl-coenzymes A sur la carnitine. Celle-ci traverse la membrane interne grâce à l'acyl-carnitine translocase (*CT*). Enfin l'acyl-carnitine, parvenue à la face interne de la membrane interne, est le substrat de la carnitine palmityltransférase II (*CPT II*), qui reconstitue l'acyl-CoA dans la matrice.
- La carnitine palmityltransférase I de la membrane externe de la mitochondrie est l'enzyme la plus lente de la  $\beta$ -oxydation. Elle catalyse l'étape d'engagement de l'acide gras dans le métabolisme énergétique : elle est donc l'enzyme-clé de la lipolyse.
- Elle est inhibée allostériquement par le malonyl-CoA, métabolite qui apparaît dans le cytoplasme lorsque l'acétyl-CoA s'accumule et sort des mitochondries. Lorsque le rapport ATP/ADP est trop élevé, le ralentissement de la chaîne respiratoire et du cycle de KREBS, entraînent une sortie de citrate hors de la mitochondrie. Ce citrate est le substrat de la synthèse des acides gras dont un intermédiaire, le malonyl-CoA est l'inhibiteur de la lipolyse ( $\beta$ -oxydation).

## 11.7 Activation de la lipolyse



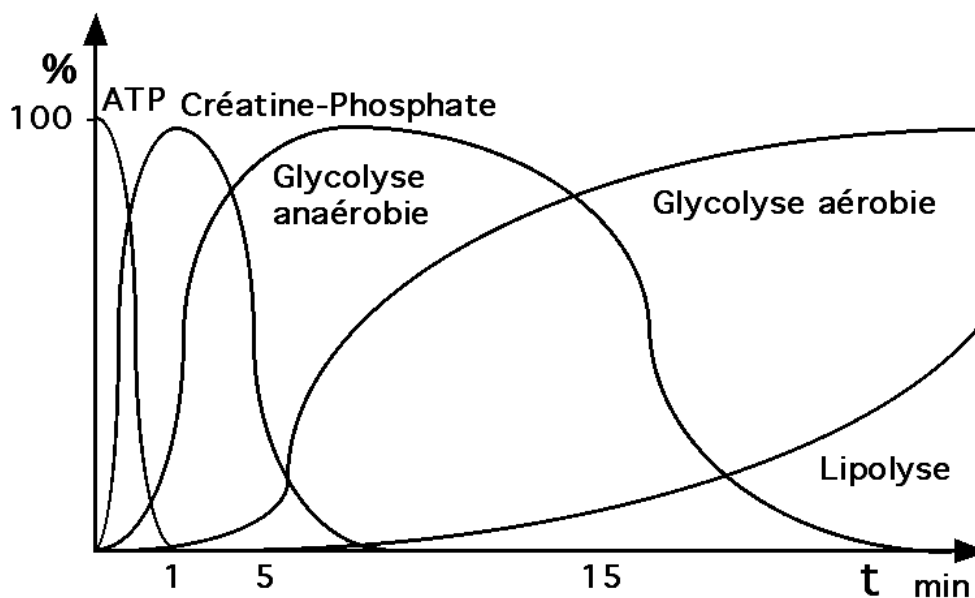
OC 79/1

- Lorsque les acides gras libres provenant de la lipolyse périphérique pénètrent dans une cellule comme substrats énergétiques, ils sont activés en acyl-CoA puis oxydés par la  $\beta$ -oxydation dans les peroxysomes et dans les mitochondries.
- La  $\beta$ -oxydation mitochondriale et le cycle de KREBS qui lui est couplé, produisent des Hydrogènes transportés par le NADH ou le  $CoQH_2$  vers la chaîne respiratoire mitochondriale.
- L'ADP, qui entre dans les mitochondries au cours de l'effort, active les enzymes de la chaîne respiratoire et par suite la réoxydation des coenzymes transporteurs d'Hydrogène. Les coenzymes réoxydés peuvent être à nouveau les substrats des déshydrogénases du cycle de KREBS et de la  $\beta$ -oxydation et activer les enzymes de ces voies.
- La  $\beta$ -oxydation peroxysomale ne concerne que les acides gras à chaîne longue (C16 à C22). Elle est catalysée par des oxydases qui produisent de l'eau oxygénée ( $H_2O_2$ ). Cette eau oxygénée est détruite par des peroxydases ou par la catalase. Ces réactions ne permettent pas la synthèse de liaisons riches en énergie.

# Chapitre 12

## Adaptation du muscle à l'effort prolongé

## 12.1 Sources d'énergie du muscle



### OC 99

- Lors d'un effort prolongé (exemple du coureur de fond départ arrêté), le muscle squelettique fait tout d'abord appel à l'ATP présent dans le sarcoplasme, qu'il hydrolyse très vite (quelques secondes).
- Cet ATP est aussitôt régénéré par la CPK qui utilise les réserves de créatine-phosphate en quelques minutes.
- Pendant ce temps le muscle produit de l'AMPc (grâce au signal neuro-endocrinien) qui déclenche la glycogénolyse. Le glucose 6-phosphate formé est immédiatement oxydé en lactate par la glycolyse anaérobie.
- L'accélération du cœur (effet inotrope de l'adrénaline) permet rapidement un apport régulier et suffisant d'Oxygène pour que la glycolyse se déroule en aérobose, ce qui augmente le rendement d'utilisation du glucose 6-phosphate et du glucose plasmatique provenant de la glycogénolyse du foie.
- Enfin, l'Oxygène étant apporté en quantité suffisante, l'adrénaline active la lipolyse du tissu adipeux et fournit des acides gras aux muscles qui atteignent le meilleur rendement possible grâce à la lipolyse.

# Chapitre 13

# Thermogénèse

## 13.1 Régulation du métabolisme énergétique

- Le métabolisme énergétique est aussi la principale source de chaleur pour le maintien de la température centrale de l'organisme. Cette **thermogénèse** ne résulte pas toujours de l'hydrolyse directe d'ATP en ADP, mais peut provenir directement de nombreuses oxydations.
- Le découplage des oxydations phosphorylantes est une source importante de chaleur et provoque une activation des oxydations de la glycolyse et de la chaîne respiratoire mitochondriale. D'autres voies métaboliques dont le bilan se traduit par un découplage des oxydations ou par une hydrolyse d'ATP en ADP participent à la thermogénèse : navette du glycérophosphate, cycles futiles...
- Toutes les réactions de découplage ou d'hydrolyse de l'ATP produisant de la chaleur (thermogénèse) sont activées par une hormone sécrétée par la glande thyroïde : la thyroxine.
- La présence de l'**Oxygène** est un facteur de ralentissement de la glycolyse par suite de l'augmentation de rendement énergétique entre anaérobiose (2 liaisons riches en énergie par mol de glucose) et aérobie (38 liaisons riches en énergie par mol de glucose).
- **Au repos**, la plus grande partie des nucléotides adényliques sont sous la forme d'ATP (la charge énergétique du coenzyme est élevée). En conséquence, l'énergie de formation de la liaison riche en énergie est de plus en plus grande et le substrat (ADP) de plus en plus rare. Cela entraîne un ralentissement de la chaîne respiratoire, puis du cycle de KREBS et enfin de la glycolyse et de la lipolyse.
- **Dans le foie à jeun**, le métabolisme énergétique est différent de celui des autres cellules, parce que le foie synthétise du glucose à partir des acides aminés (**gluconéogenèse**). Cette voie métabolique est incompatible avec le cycle de KREBS et avec la glycolyse cytoplasmique. L'ATP consommé dans le foie provient de la  $\beta$ -oxydation couplée avec la chaîne respiratoire mitochondriale. Le produit de la  $\beta$ -oxydation, l'acétyl-CoA est utilisé pour produire des corps cétoniques (**cétogenèse**), qui sont sécrétés par le foie et recaptés par d'autres cellules pour y être oxydés complètement par le cycle de KREBS et la chaîne respiratoire mitochondriale.

## 13.2 Découplant (définition)

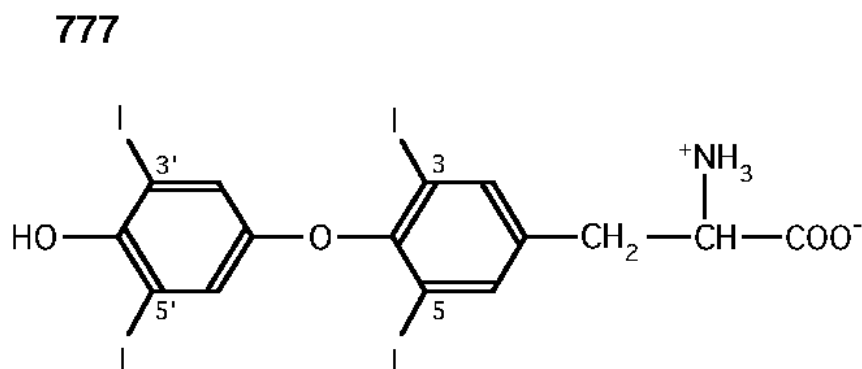
### DECOUPLANT :

- **Corps chimique qui empêche le transfert de l'énergie entre les enzymes d'oxydo-réduction et l'ATP, produit d'une enzyme de phosphorylation, dans une voie métabolique de respiration ou de fermentation.**

#### OC 80

- La notion de couplage entre la réaction de phosphorylation de l'ATP et les oxydoréductions de la chaîne respiratoire mitochondriale, permet de définir un nouveau type de régulateurs de cette voie métabolique, les découplants.
- Ces composés suppriment la transmission de l'énergie entre les oxydoréductases et l'ATPase. Les découplants diminuent le gradient de protons transmembranaire ; ils favorisent l'hydrolyse de l'ATP par le complexe V ; ils stoppent l'effet indirect de l'oligomycine sur le reste de la chaîne respiratoire ; ils activent enfin les oxydations cellulaires, l'utilisation du NADH et de l'Oxygène.
- L'énergie non transférée sur l'ADP pour faire la synthèse de l'ATP est dissipée sous forme de chaleur dans la cellule.

## 13.3 Thyroxine (T4)



### Thyroxine (T4)

#### OC 81

- Sécrétée par la glande thyroïde
- Les hormones thyroïdiennes sont des découplants de la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui entraîne :
  - activation des oxydations respiratoires, sans synthèse supplémentaire d'ATP, mais avec production accrue de chaleur.

Cette activation des oxydations cellulaires entraîne l'activation des voies métaboliques énergétiques : glycolyse et lipolyse.

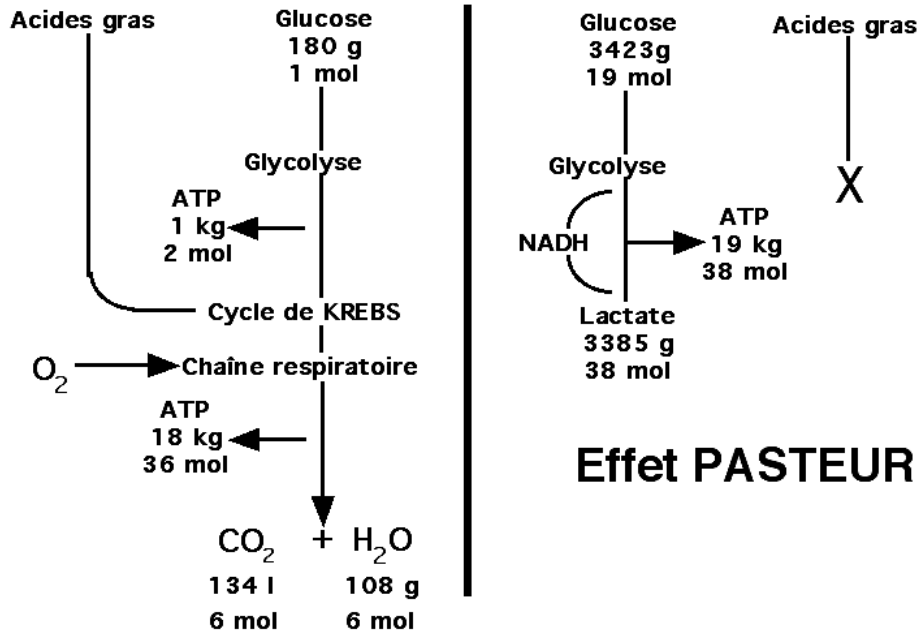
- Les hormones thyroïdiennes sont aussi des facteurs d'activation de la transcription de certains gènes : par exemple la transcription du gène de la glycérophosphate déshydrogénase des mitochondries, enzyme propre à la navette du glycérophosphate, est induite par les hormones thyroïdiennes.
- La 3,5,3',5' tétraiodothyronine (thyroxine ou T4) est une prohormone, qui est activée par la 5' désiodase en 3,5,3' triiodothyronine (T3) qui est reconnue par le récepteur nucléaire spécifique.



# Chapitre 14

# Inhibition du métabolisme énergétique

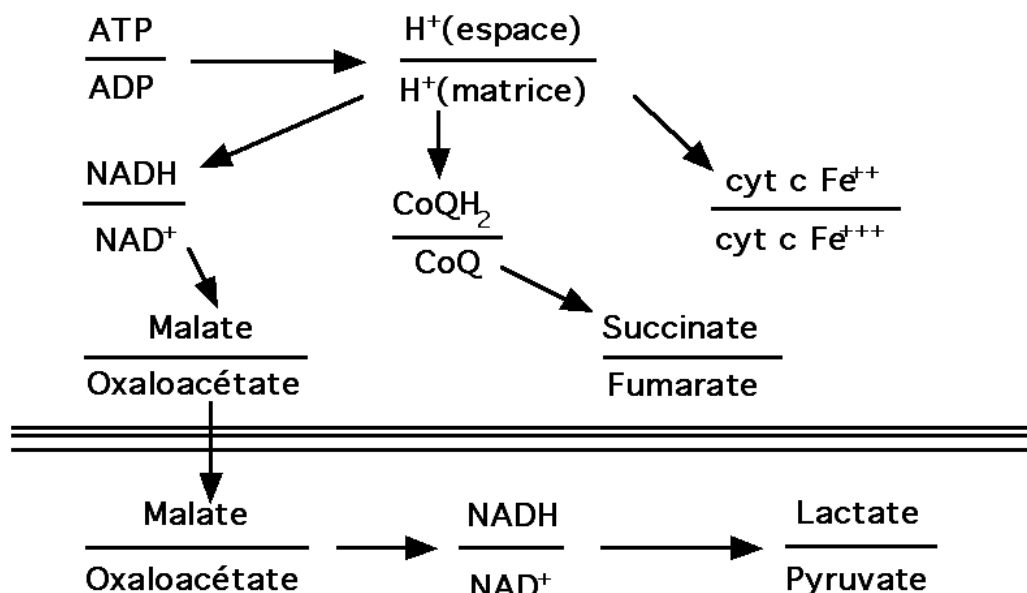
# 14.1 Effet Pasteur



## OC 82

- L'Oxygène, lorsqu'il est apporté par la circulation dans un tissu en hypoxie, provoque une inhibition de la glycolyse car la synthèse de l'ATP consomme beaucoup moins de glucose en aérobiose qu'en anaérobiose.
- Il ne s'agit pas d'une régulation du métabolisme énergétique au sens propre, car la quantité d'ATP formé est toujours la même, exactement suffisante pour couvrir les besoins de la cellule, mais d'une économie de moyens (consommation de glucose, activité des enzymes de la glycolyse cytoplasmique).

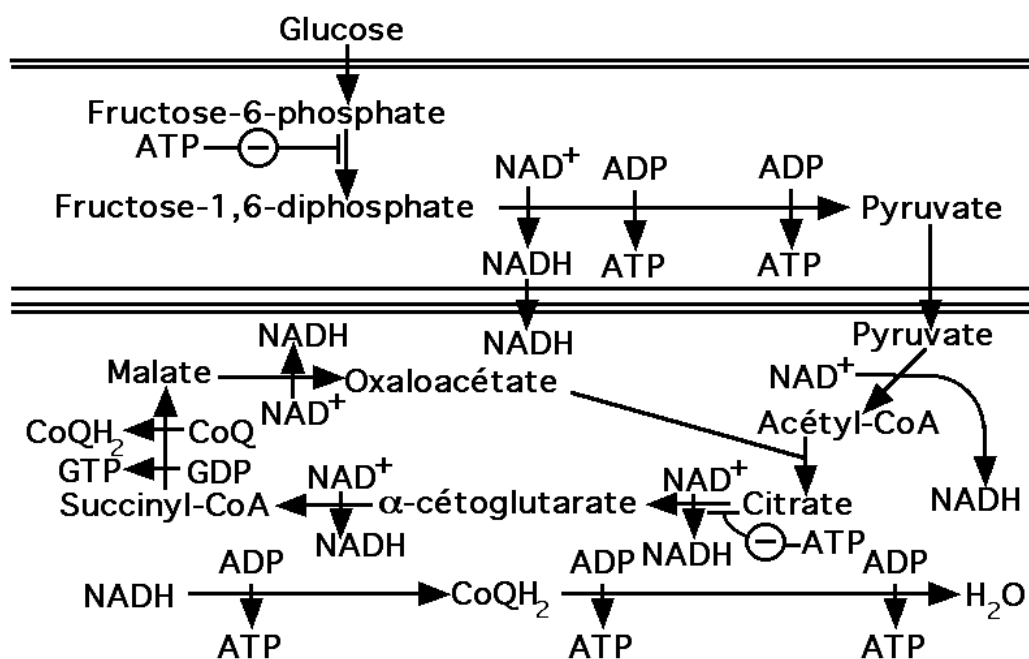
## 14.2 Ralentissement de la glycolyse



### OC 83

- La glycolyse comme tout le métabolisme énergétique est traduite et régulée par des rapports de concentrations entre des couples de molécules plus ou moins riches en énergie potentielle.
- La production d'énergie dans une cellule se traduit par une augmentation de la concentration en ATP et donc une diminution de la concentration en ADP. Le rapport des concentrations ATP/ADP augmente. Cette augmentation s'accompagne d'une inhibition de l'ATPase par effet de substrat, et donc d'une augmentation du gradient de protons à travers la membrane interne de la mitochondrie.
- L'augmentation du gradient chimio-osmotique contrarie l'activité des complexes d'oxydo-réduction (I, III et IV) de la chaîne respiratoire mitochondriale et aboutit à une oxydation plus lente de leurs substrats : le rapport forme réduite / forme oxydée de ces couples d'oxydo-réduction augmente ( $NADH/NAD^+$ ,  $CoQH_2/CoQ$ ,  $cyt\ c\ Fe^{++}/cyt\ c\ Fe^{+++}$ ).
- L'augmentation de la concentration de la forme réduite des coenzymes transporteurs d'Hydrogène entraîne une inhibition des déhydrogénases qui produisent ces coenzymes réduits : par conséquent le rapport forme réduite / forme oxydée des substrats de ces déhydrogénases sera également augmenté. L'inhibition de ces déhydrogénases, enfin, entraîne par effet de substrat l'inhibition des voies métaboliques auxquelles elles participent : cycle de KREBS,  $\beta$ -oxydation, navettes mitochondriales, glycolyse cytoplasmique, c'est à dire de la glycolyse aérobie et de la lipolyse dans leur ensemble.

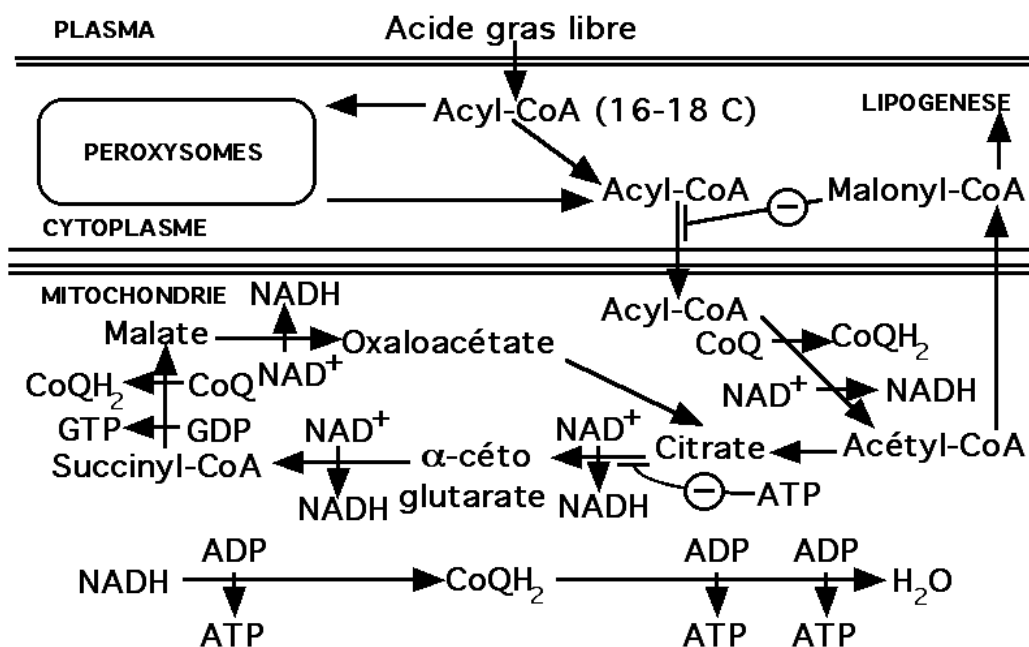
## 14.3 Ralentissement de la glycolyse



### OC 83/1

- L'augmentation de la charge énergétique de l'ATP, entraîne le ralentissement de la chaîne respiratoire mitochondriale et de la réoxydation des coenzymes transporteurs d'hydrogène (CoQH<sub>2</sub> et NADH). La raréfaction de l'ADP et des coenzymes oxydés ralentit à son tour le cycle de KREBS et la glycolyse cytoplasmique. Ces effets de substrats sont la cause principale du ralentissement de la glycolyse dans les mitochondries.
- En outre, l'ATP exerce une inhibition allostérique sur la phosphofructokinase I, l'enzyme-clé qui contrôle la glycolyse cytoplasmique et sur l'isocitrate déshydrogénase, qui contrôle le cycle de KREBS.

## 14.4 Ralentissement de la lipolyse



### OC 84

- L'augmentation de la charge énergétique de l'ATP, entraîne le ralentissement de la chaîne respiratoire mitochondriale et de la réoxydation des coenzymes transporteurs d'Hydrogène (CoQH<sub>2</sub> et NADH). la raréfaction des coenzymes oxydés ralentit à son tour le cycle de KREBS et la  $\beta$ -oxydation. Ces effets de substrats sont la cause principale du ralentissement de la lipolyse dans les mitochondries.
- En outre, l'inhibition des déshydrogénases du cycle de KREBS entraîne une sortie hors des mitochondries de citrate et d'acétyl-CoA qui seront les substrats de la lipogénèse dans le cytoplasme. Un des intermédiaires de cette lipogénèse, le malonyl-CoA, exerce une inhibition allostérique sur la carnitine palmityl transférase I, l'enzyme-clé qui contrôle l'entrée des acyl-CoA dans les mitochondries et la  $\beta$ -oxydation.

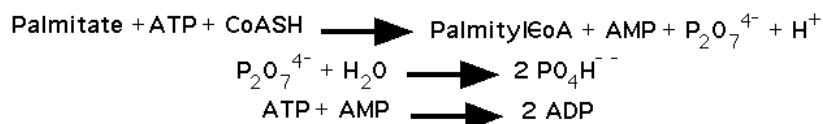


# Chapitre 15

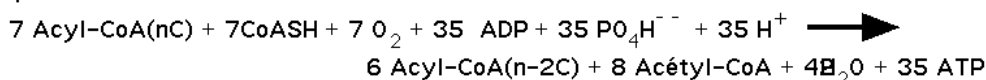
## La cétogénèse

## 15.1 Bilan de la $\beta$ -oxydation (palmitate)

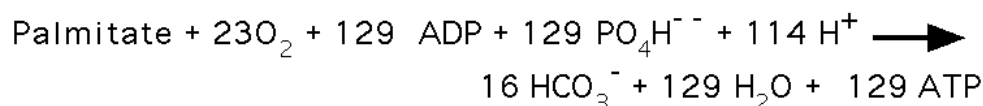
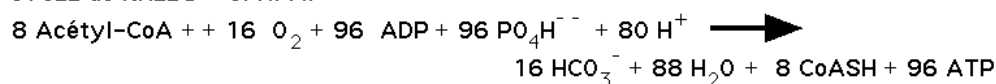
### Oxydation du palmitate



$\beta$ -OXYDATION+ C.R.M. (7 fois)



CYCLE de KREBS + C. R. M.



### OC 85

- Au cours de la  $\beta$ -oxydation couplée avec la chaîne respiratoire une grande quantité d'acétyl-CoA est produite. Cette synthèse consomme une grande quantité de coenzyme A, qui est normalement libérée immédiatement par l'action du cycle de KREBS.
- Lorsque le cycle de KREBS est arrêté (gluconéogénèse dans le foie à jeun), les acétyl-CoA produits par la  $\beta$ -oxydation ne peuvent plus être oxydés dans la mitochondrie.
- Ils sont alors les substrats d'une autre voie métabolique, la cétogénèse, qui les transforme en corps cétoniques. Le coenzyme A est libéré au cours de ces réactions et la  $\beta$ -oxydation peut se poursuivre.



## 15.2 Cétogénèse (définition)

### CETOGENESE :

- **Voie métabolique de la mitochondrie permettant la transformation des acétyl-coenzymes A excédentaires en corps cétoniques :**
- **Acétoacétate,  $\beta$ -hydroxybutyrate, acétone**

#### OC 86

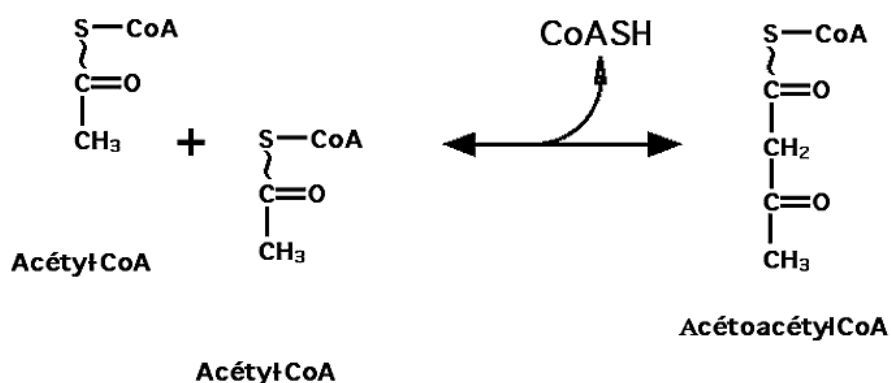
- L'entrée de nombreux acétyl-CoA provenant de la lipolyse dans le cycle de KREBS, grâce à la citrate synthase exige une concentration suffisante d'oxaloacétate. Or, l'équilibre de la malate déshydrogénase ne favorise pas la concentration de ce substrat. En outre, la synthèse de l'oxaloacétate se fait à partir du glucose ; donc, lorsque le glucose manque à la cellule celle-ci ne pourra pas fournir le supplément d'oxaloacétate nécessaire à la lipolyse.
- Dans cette circonstance, les acétyl-CoA seront les substrats d'une voie métabolique de dérivation qui conduira ces acétyl-CoA à être exportés vers d'autres cellules où le cycle de KREBS sera capable de les oxyder.
- Cette voie métabolique s'appelle la cétogénèse et les composés qu'elle exporte hors de la cellule sont les corps cétoniques.

## 15.3 $\beta$ -cétolase

170000  
4 sous-unités

2.3.1.16

### *$\beta$ -cétolase*



#### OC 87

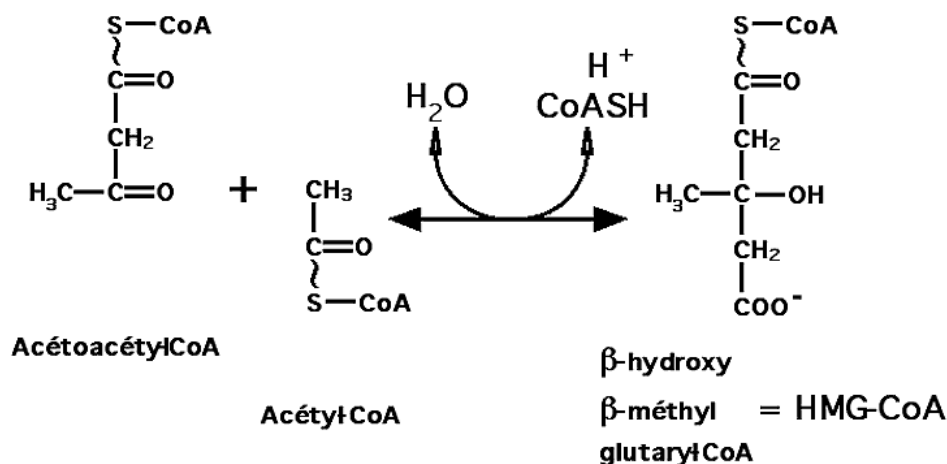
- La première enzyme de la cétogénèse est une  $\beta$ -cétolase, celle qui catalyse la coupure des  $\beta$ -cétolase-CoA les plus courts.
- La réaction des  $\beta$ -cétolases étant réversible, l'enzyme réassocie deux acétyl-CoA pour reconstituer le plus simple des  $\beta$ -cétolase-CoA, l'acétoacétyl-coenzyme A. Cette réaction libère une molécule de coenzyme A libre.

## 15.4 HMG-CoA synthase

105000  
2 sous-unités

4.1.3.5

### HMG-CoA synthase



#### OC 88

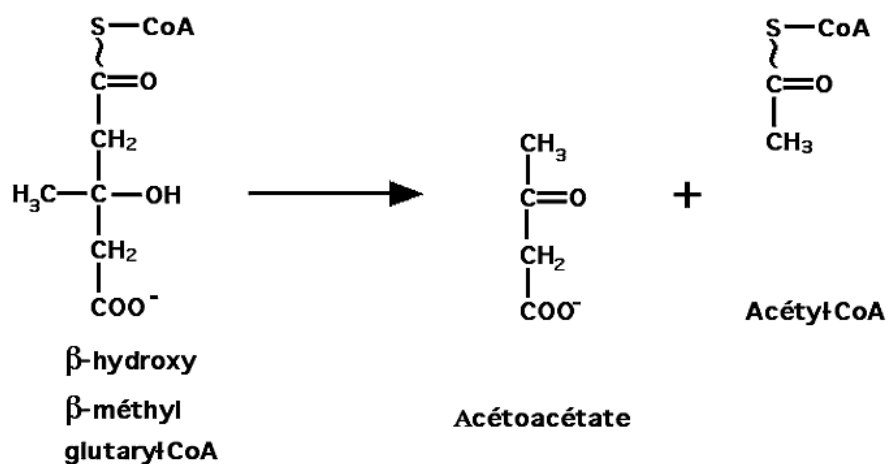
- L'HMG-CoA synthase est une protéine à 2 sous-unités, pesant 105000 daltons, située dans la matrice mitochondriale.
- Son produit est un diacide à 5 Carbones, l'acide glutarique, dont le Carbone β porte un méthyl à gauche et une fonction alcool tertiaire à droite ; la fonction acide carboxylique du Carbone 1 est liée au coenzyme A par une liaison acyl-thiol riche en énergie. Ce produit s'appelle le β-hydroxy-β-méthyl glutaryl-coenzyme A (en abrégé HMG-CoA).
- Il est synthétisé par addition du radical acétyl d'un acétyl-CoA sur la fonction cétone de l'acétoacétyl-CoA, selon une réaction qui ressemble à celle de la citrate synthase. Ensuite le coenzyme A est libéré par hydrolyse, ainsi qu'un proton.

## 15.5 HMG-CoA lyase

68000  
2 sous-unités

4.1.3.4

### HMG-CoA lyase



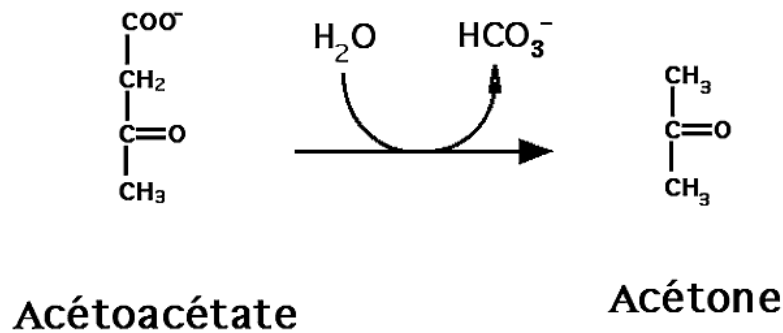
#### OC 89

- Dans la cétogénèse l'HMG-CoA est coupé par une HMG-CoA lyase de la matrice mitochondriale.
- Par une réaction inverse de celle de l'HMG-CoA synthétase, l'enzyme soustrait une molécule d'acétyl-CoA de l'HMG-CoA, en produisant l'acétoacétate, qui est un acide  $\beta$ -cétonique à 4 Carbones, le premier des corps cétoniques.

## 15.6 Acétoacétate décarboxylase

4.1.1.4

### *Acétoacétate décarboxylase*



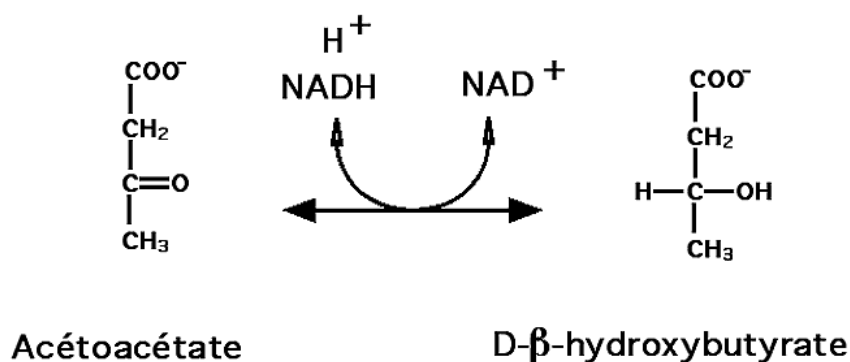
#### OC 90

- Comme tous les acides  $\beta$ -cétoniques, l'acétoacétate se décarboxyle facilement. Néanmoins, il existe une acétoacétate décarboxylase pour catalyser cette réaction.
- La décarboxylation aboutit à un ion bicarbonate et à l'acétone, qui est le deuxième des corps cétoniques.
- Cette réaction de décarboxylation est irréversible.

## 15.7 $\beta$ -hydroxybutyrate déshydrogénase

1.1.1.30

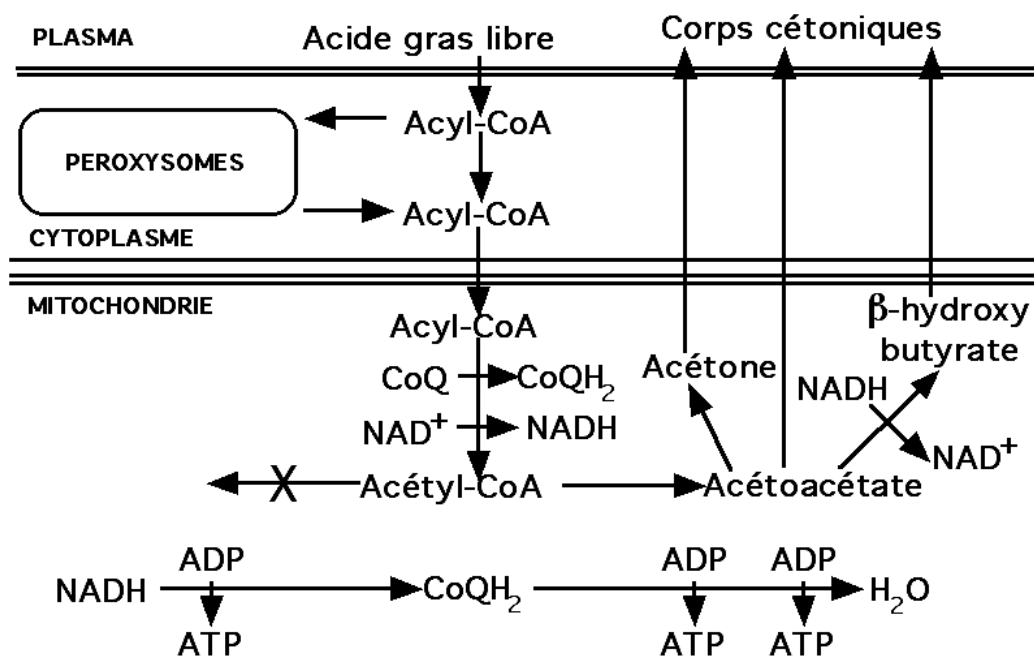
### $\beta$ -hydroxybutyrate déshydrogénase



#### OC 91

- La  $\beta$ -hydroxybutyrate déshydrogénase est une déshydrogénase à NAD de la mitochondrie.
- Lorsque le rapport  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$  est élevé, elle réduit une partie de l'acétoacétate en  $\beta$ -hydroxybutyrate, qui est le troisième des corps cétoniques.
- Le potentiel d'oxydoréduction du couple  $\beta$ -hydroxybutyrate/acétoacétate étant de  $-290 \text{ mV}$ , la réaction couplée avec le NAD est réversible.

## 15.8 Cétogénèse (schéma général)

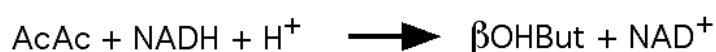
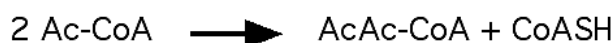


### OC 92

- Dans le foie, à jeûn, le cycle de KREBS est arrêté parce que les substrats qu'il utilise (en particulier l'oxaloacétate) sont consommés par une voie métabolique différente, la gluconéogenèse. De ce fait l'acétyl-CoA, issu de la β-oxydation, ne peut pas être transformé en citrate comme dans la lipolyse des autres cellules.
- Cet acétyl-CoA est alors le substrat de la cétogénèse, qui le transforme en acétoacétate, β-hydroxybutyrate ou acétone. Ces trois produits sont sécrétés dans le plasma (corps cétoniques), puis excrétés par les reins (acides) ou par les poumons (acétone). Ils peuvent aussi servir de substrats énergétiques pour d'autres organes dont le cycle de KREBS est actif (cerveau, cœur).

## 15.9 Cétogénèse (bilan)

### Bilan de la cétogénèse



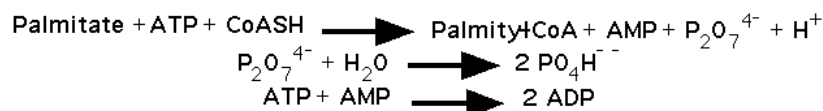
### OC 93

- Deux acétyl-CoA provenant de la  $\beta$ -oxydation sont utilisés par les enzymes de la cétogénèse pour produire un corps cétonique, l'acétoacétate.
- Cet acétoacétate si le rapport  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$  est élevé sera réduit en  $\beta$ -hydroxybutyrate.
- L'acétoacétate peut aussi être décarboxylé en acétone.
- Quelque soit le corps cétonique produit (ici le  $\beta$ -hydroxybutyrate), les deux coenzymes A sont libérés et permettront la poursuite de la  $\beta$ -oxydation, qui produit l'ATP nécessaire à la cellule.

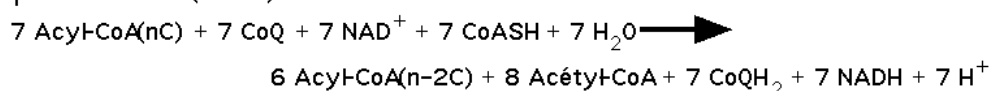


## 15.10 Bilan de la $\beta$ -oxydation (palmitate)

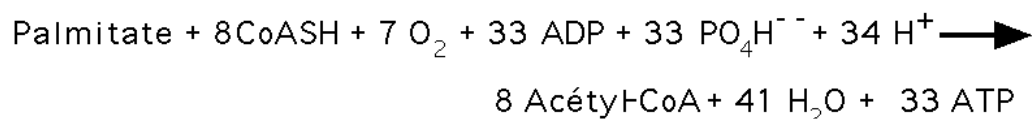
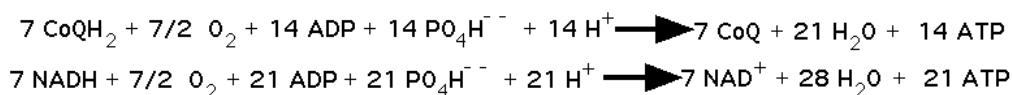
### Oxydation du palmitate



$\beta$ -OXYDATION (7 fois)



C. R. M.



### OC 94

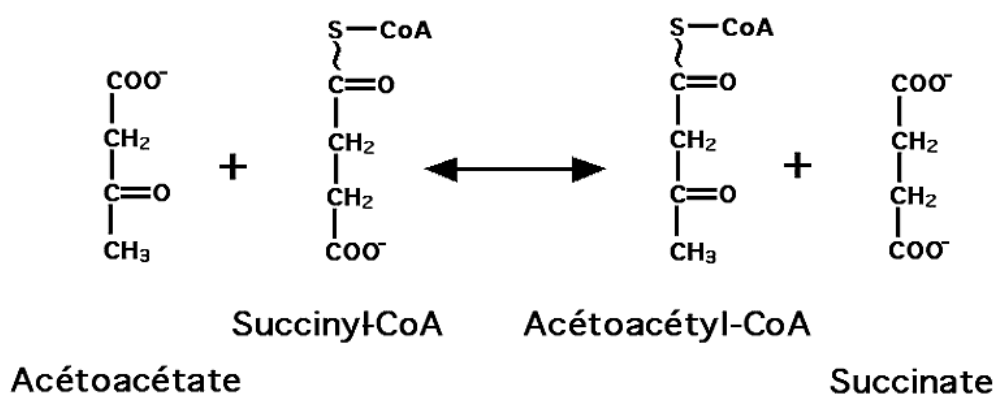
- En l'absence de cycle de KREBS, l'oxydation de l'acide palmitique s'arrête en produisant 8 acétyl-CoA.
- Cette  $\beta$ -oxydation permet de phosphoryler 33 ADP, mais elle consomme 8 moles de coenzyme A.
- La concentration de coenzyme A étant limitée, la  $\beta$ -oxydation ne peut se poursuivre longtemps sans une régénération de ce coenzyme par la cétogénèse.

## 15.11 Thiophorase

78000

2.8.3.5

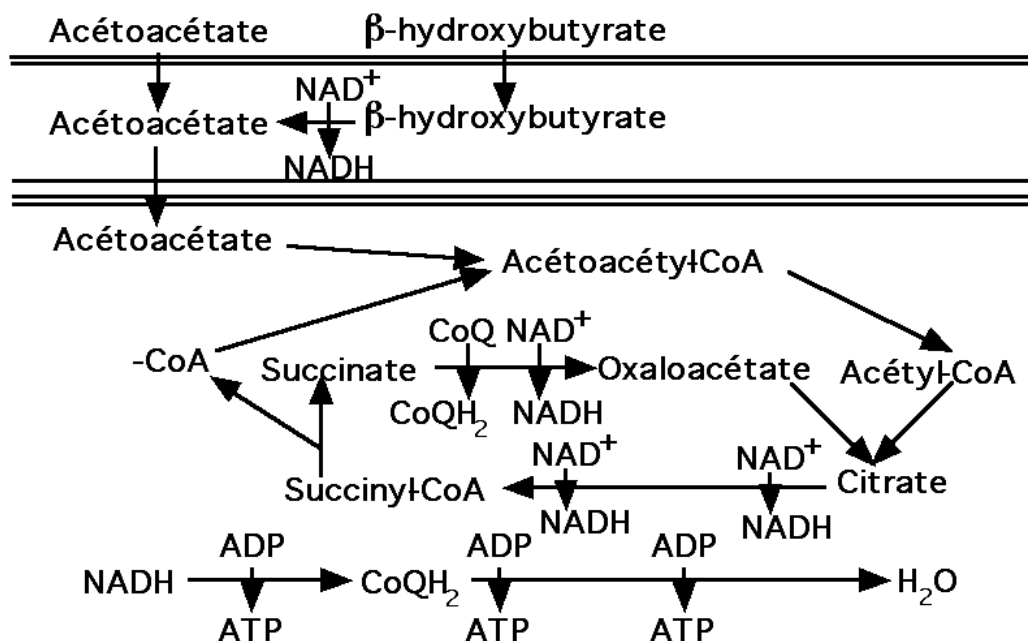
### *Thiophorase*



#### OC 95

- L'acétoacétate, l'acétone et le  $\beta$ -hydroxybutyrate sont les trois corps cétoniques. La cellule les excrète dans le sang. Ils peuvent être éliminés par les urines pour les acides et par les poumons pour l'acétone.
- Toutefois, certains organes comme le cœur ou le cerveau, possèdent une enzyme capable de remétaboliser les corps cétoniques acides que leurs cellules captent dans le sang.
- Cette enzyme est une thiophorase, petite protéine de 78000 daltons.
- Elle catalyse un échange de l'acétoacétate contre le succinate d'un succinyl-CoA de leur cycle de KREBS.
- La perte de la liaison riche en énergie du succinyl-CoA est compensée par le gain d'un acétoacétyl-CoA qui sera complètement oxydé en permettant la synthèse de 24 nouvelles liaisons riches en énergie.

## 15.12 Oxydation des corps cétoniques (schéma général)

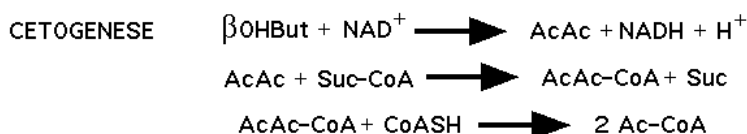


### OC 96

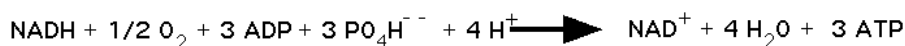
- Dans le cœur ou dans les cellules nerveuses, le cycle de KREBS est toujours très actif. Les corps cétoniques sont alors d'excellents substrats énergétiques, activement captés par les cellules.
- Le β-hydroxybutyrate est oxydé facilement en acétoacétate grâce au NAD<sup>+</sup> régénéré en abondance par la chaîne respiratoire mitochondriale. L'acétoacétate, dans les mitochondries est le substrat de la thiophorase qui transfère le coenzyme A du succinyl-CoA vers l'acétoacétate pour resynthétiser l'acétoacétyl-CoA.
- L'acétoacétyl-CoA est un substrat intermédiaire de la β-oxydation qui achèvera de l'oxyder avec le cycle de KREBS et la chaîne respiratoire mitochondriale.

## 15.13 Oxydation du $\beta$ -hydroxybutyrate (bilan)

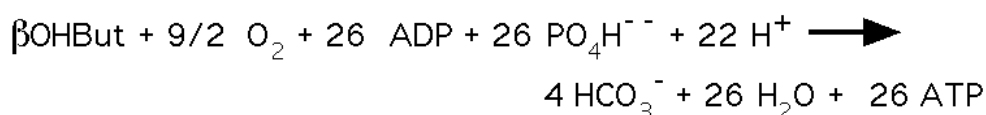
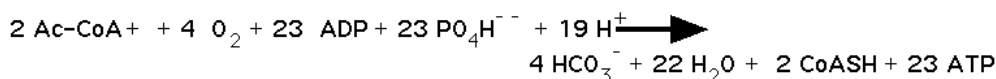
### Oxydation du $\beta$ -hydroxybutyrate



C. R. M.



CYCLE de KREBS + C. R. M.



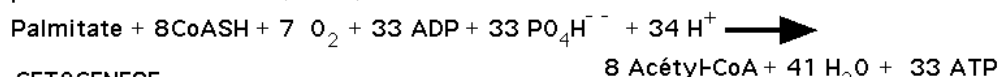
#### OC 97

- Dans les cellules qui ne font pas de gluconéogénèse et disposent de glucose en abondance (cerveau), la glycolyse aérobie et le cycle de KREBS fonctionnent activement.
- Grâce à la thiophorase ces cellules peuvent réutiliser les corps cétoniques et le retransformer en acétyl-CoA.
- Cette réaction consomme une liaison riche en énergie, mais elle libère 2 acétyl-CoA pour un  $\beta$ -hydroxybutyrate, qui fourniront grâce au cycle de KREBS, 24 liaisons riches en énergie nouvelles.
- En outre le NADH qui a été réduit lors de la réoxydation du  $\beta$ -hydroxybutyrate, est réoxydé par la chaîne respiratoire en permettant la phosphorylation de 3 ADP en ATP.
- De sorte que la réutilisation du  $\beta$ -hydroxybutyrate par ces cellules en présence d'Oxygène, permet la synthèse de 26 liaisons riches en énergie et libère en fin de compte 4 bicarbonates.

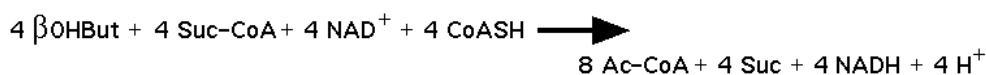
## 15.14 $\beta$ -oxydation + cétogénèse (palmitate) (bilan)

### Oxydation du palmitate

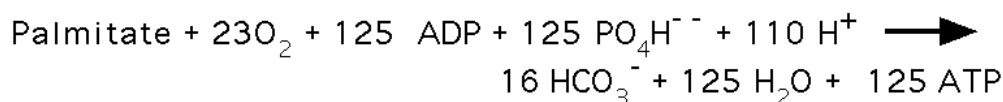
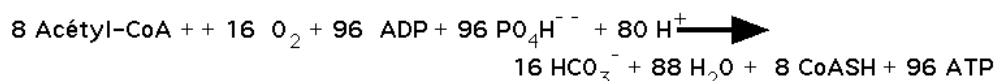
$\beta$ -OXYDATION+ C.R.M. (7 fois)



CETOGENESE



CYCLE de KREBS + C. R. M.



### OC 98

- Lorsqu'une mole de palmitate est oxydée d'abord dans le foie pour être excrétée sous forme de  $\beta$ -hydroxybutyrate (cétogénèse), et que ce  $\beta$ -hydroxybutyrate est réutilisé par le cerveau pour son métabolisme énergétique, le bilan de l'oxydation totale de ce palmitate est un peu modifié.
- Dans le foie (jusqu'à la ligne rose), l'oxydation a produit 33 liaisons riches en énergie et consommé 4 NADH. Le foie excrète quatre  $\beta$ -hydroxybutyrates.
- Dans le cerveau (entre les deux lignes), les quatre  $\beta$ -hydroxybutyrates sont réutilisés pour produire 96 liaisons riches en énergie, mais 4 liaisons riches en énergie ont été utilisées pour réactiver les corps cétoniques.
- Au total, l'oxydation complète de ce palmitate a permis la synthèse de 125 liaisons riches en énergie, au lieu des 129 qu'elle aurait produites si la lipolyse s'était déroulée normalement.