



Université Paris-VI

Réserves Energétiques

Objectifs au cours de

Biochimie PCEM2

Biochimie métabolique et Régulations C1

2003 - 2004

Pr. A. Raisonnier (raisonni@ccr.jussieu.fr)

**Avec la collaboration de
M.L. Kottler et F. Wright**

Mise à jour : 21 janvier 2004

Relecture : Pr. A. Raisonnier

Plan du cours

- 3 **Plan du cours**
- 7 **Objectifs**
- 9 **Partie I : Molécules riches en énergie**
- 11 **Chapitre 1 : Introduction**
- 12 1.1 Les réserves énergétiques
- 13 **Chapitre 2 : La voie anaérobie alactique**
- 14 2.1 Phosphate de créatine
- 15 2.2 Précurseurs du phosphate de créatine
- 16 2.3 Catabolisme de la créatine
- 17 2.4 Créatine PhosphoKinase
- 18 2.5 Myokinase (Adénylate kinase)
- 19 2.6 Navette de la créatine phosphokinase
- 20 2.7 Voie anaérobie-alactique (schéma général)
- 21 2.8 Voie anaérobie-alactique (bilan)
- 23 **Partie II : Régulation de la glycémie**
- 25 **Chapitre 3 : Introduction**
- 26 3.1 La fonction glycogénique du foie
- 27 **Chapitre 4 : Mécanismes hyperglycémiants : la glycogénolyse**
- 28 4.1 Glycogénolyse (définition)
- 29 4.2 Glycogène phosphorylase
- 30 4.3 Phosphoglucomutase
- 31 4.4 Glucose-6-phosphatase
- 32 4.5 Glycogénolyse (schéma général)
- 33 4.6 Glycogénolyse (bilan)
- 34 4.7 Adrénaline
- 35 4.8 Glucagon
- 36 4.9 Activation de la phosphorylase

37	4.10	Insuline
38	4.11	Inhibition de la phosphorylase
39	Chapitre 5 : Mécanismes hyperglycémiant : la gluconéogénèse	
40	5.1	Gluconéogénèse (définition)
41	5.2	Gluconéogénèse (schéma général)
42	5.3	Phosphate de pyridoxal
43	5.4	Pyridoxal \leftrightarrow Pyridoxamine
44	5.5	Transaminases
45	5.6	Alanine aminotransférase = ALAT
46	5.7	Lactate déshydrogénase
47	5.8	Aspartate aminotransférase = ASAT
48	5.9	Biotine
49	5.10	Biotine \rightarrow Carboxybiotine
50	5.11	Pyruvate carboxylase
51	5.12	Glutamate déshydrogénase
52	5.13	α -cétoglutarate déshydrogénase (I) : décarboxylase
53	5.14	α -cétoglutarate déshydrogénase (II) : transsuccinylase
54	5.15	α -cétoglutarate déshydrogénase (III) : lipoyl déshydrogénase
55	5.16	Succinyl thiokinase
56	5.17	Nucléoside diphosphate kinase
57	5.18	Succinate déshydrogénase
58	5.19	Fumarase
59	5.20	Malate déshydrogénase mitochondriale
60	5.21	Gluconéogénèse (schéma général)
61	5.22	Sortie du Malate
62	5.23	Malate déshydrogénase cytoplasmique
63	5.24	Phosphoénolpyruvate carboxykinase = PEPCCK
64	5.25	Pyruvate kinase
65	5.26	Enolase
66	5.27	Phosphoglycérate mutase
67	5.28	Phosphoglycérate kinase
68	5.29	Phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase
69	5.30	Triose-Phosphate Isomérase
70	5.31	Aldolase
71	5.32	Fructose 1,6 diphosphate phosphatase
72	5.33	Phosphohexose isomérase
73	5.34	Glucose 6-phosphatase
74	5.35	Gluconéogénèse (schéma général)
75	5.36	Gluconéogénèse (bilan)
76	5.37	Cycle des Cori
77	5.38	Fructose 2,6 diphosphatase = PhosphoFructoKinase II
79	5.39	Cortisol
80	5.40	Induction par le cortisol
81	5.41	Régulation de la gluconéogénèse

83 **Chapitre 6 : Mécanismes hypoglycémiants : la glycogénogénèse**

- 84 6.1 Glycogénogénèse (définition)
- 85 6.2 Glucokinase = Hexokinase D
- 86 6.3 Phosphoglucomutase
- 87 6.4 Uridine Tri Phosphate = UTP
- 88 6.5 Glucose 1-phosphate uridyl transférase = UDP-glucose pyrophosphorylase
- 89 6.6 Glycogène synthétase
- 90 6.7 Glycogénogénèse (schéma général)
- 91 6.8 Glycogénogénèse (bilan)
- 92 6.9 Activation de la glycogène synthétase
- 93 6.10 Inhibition de la glycogène synthétase

95 **Chapitre 7 : Mécanismes hypoglycémiants : la lipogénèse**

- 96 7.1 La lipogénèse (définition)
- 97 7.2 La lipogénèse (schéma général)
- 99 7.3 PhosphoFructoKinase II = Fructose 2,6 diphosphatase
- 101 7.4 Pyruvate kinase
- 102 7.5 Cycle de Krebs (schéma général)
- 103 7.6 Isocitrate déshydrogénase
- 104 7.7 Sortie du citrate
- 106 7.8 ATP-citrate lyase
- 107 7.9 Lipogénèse (schéma général)
- 109 7.10 Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate = NADP
- 110 7.11 Production du NADPH
- 111 7.12 Voie des pentoses-phosphates (définition)
- 112 7.13 Glucose 6-phosphate déshydrogénase
- 113 7.14 Lactonase
- 114 7.15 Phosphogluconate déshydrogénase
- 115 7.16 Phosphopentose épimérase
- 116 7.17 Pentose-phosphate isomérase
- 117 7.18 Transcétolase (I)
- 118 7.19 Transaldolase
- 119 7.20 Transcétolase (II)
- 120 7.21 Voie des pentoses-phosphates (schéma général)
- 121 7.22 Voie des Pentoses-phosphates (bilan)
- 122 7.23 Enzyme malique
- 123 7.24 Isocitrate déshydrogénase cytoplasmique
- 124 7.25 NAD/NADP transhydrogénase
- 125 7.26 Acétyl-CoA carboxylase (enzyme-clé)
- 126 7.27 Acide gras synthétase (schéma général)
- 127 7.28 Acide gras synthétase 1 : transacétylase (I)
- 128 7.29 Acide gras synthétase 2 : transmalonylase
- 129 7.30 Acide gras synthétase 3 : enzyme de condensation

130	7.31	Acide gras synthétase 4 : β -cétoacyl-ACP réductase
131	7.32	Acide gras synthétase 5 : β -hydroxyacyl-ACP déshydratase
132	7.33	Acide gras synthétase 6 : α,β -déhydroacyl-ACP réductase
133	7.34	Acide gras synthétase 7 : transacétylase (II)
134	7.35	Elongation des acides gras
135	7.36	Δ -9 désaturase
136	7.37	Famille n-9
137	7.38	Famille n-7
138	7.39	Famille n-6
139	7.40	Famille n-3
140	7.41	Lipogénèse (schéma général)
141	7.42	Glycérophosphate déshydrogénase
142	7.43	Glycérophosphate acyltransférase
143	7.44	Lysophosphatidate acyltransférase
144	7.45	Phosphatidate phosphatase
145	7.46	Diglycéride acyltransférase
146	7.47	Lipogénèse (schéma général)
147	7.48	Biosynthèse du palmitate (bilan)
148	7.49	Régulation de la lipogénèse (I) : effets allostériques
149	7.50	Régulation de la lipogénèse (II) : déphosphorylations
150	7.51	Régulation de la lipogénèse (III) : inductions enzymatiques
151	7.52	Régulation par la leptine

Objectifs

- Montrer les mécanismes¹ de production et d'utilisation de la créatine-phosphate dans le muscle.
- Décrire les étapes de la glycogénolyse. Savoir établir et reconnaître le bilan de la glycogénolyse au cours du jeûne.
- Montrer le mécanisme de la fonction glycogénique du foie. Expliquer l'action hyperglycémisante de l'adrénaline et du glucagon.
- Etablir un schéma d'ensemble des carrefours et des voies métaboliques qui font la synthèse du glucose (Gluconéogenèse) à partir des substrats suivants : glutamine, aspartate, alanine, autres acides aminés glucoformateurs.
- Savoir établir et reconnaître le bilan du cycle des CORI.
- Enumérer les enzymes propres à la gluconéogenèse.
- Montrer comment l'action de ces enzymes se distingue de celle des autres enzymes de la glycolyse et de la gluconéogenèse qui catalysent des réactions réversibles.
- Montrer le mécanisme de l'action hyperglycémisante du cortisol.
- Décrire les étapes de la glycogénogénèse. Savoir établir et reconnaître le bilan de la glycogénogénèse à partir du glucose plasmatique.
- Montrer le mécanisme de la régulation de la glycogénogénèse par l'insuline.
- Expliquer les propriétés métaboliques qui interdisent la formation du glucose à partir des graisses, des acides gras, des acides aminés céto-gènes et de l'alcool éthylique.
- Etablir un schéma d'ensemble des carrefours et des voies métaboliques impliquées dans la constitution des réserves lipidiques à partir du glucose (Lipogénèse) : glucokinase, voie des pentoses-phosphates, glycolyse cytoplasmique, sortie du citrate hors des mitochondries, synthèse du palmitate, synthèse des triglycérides.
- Savoir établir et reconnaître le bilan chimique de chacune de ces voies métaboliques.
- Définir² chacune des voies métaboliques impliquées.
- Montrer les mécanismes de la régulation de la lipogénèse par l'insuline : par les déphosphorylations, par l'activation allostérique, par l'induction enzymatique.

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.

Partie I

Molécules riches en énergie

Rappel des objectifs

- Montrer les mécanismes¹ de production et d'utilisation de la créatine-phosphate dans le muscle.

-
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 1

Introduction

1.1 Les réserves énergétiques

Réserves énergétiques								
	g.mol ⁻¹	kJ.mol ⁻¹	LRE.mol ⁻¹	g/LRE	g/24h.	g		
ATP→ADP	507	30	1	507	124215	75		52s
1,3-DPG	266	49	1	266	40584			
P-créatine	211	43	1	211	36895	65		2mn 30s
PEPyruvate	168	61	1	168	20438			
Glucose	anaérobie	180	2876	2	90	5405	10	2mn 40s
	aérobie	180	2876	38	5	471	10	30mn
Glycogène	anaérobie	162	2876	3	54	4864	400	2h
	aérobie	162	2876	39	4	424	400	22h 30mn
Triglycérides	846	33515	432	2	190	7000		1 mois
Blanc de baleine	480		264	1,8				

RE 1

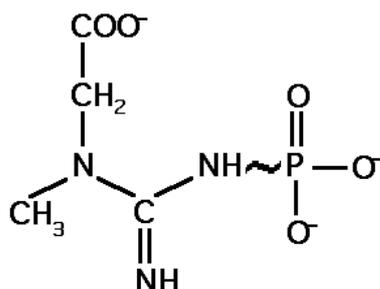
- La consommation d'ATP est variable au cours du temps et l'apport alimentaire l'est aussi, sans qu'il y ait de relation entre les deux. L'organisme doit donc réguler son métabolisme énergétique, emmagasiner des réserves de substrats ou les dépenser pour faire l'appoint.
- L'ATP lui-même est une réserve d'énergie pour les cellules, mais son poids moléculaire est élevé (507), et il ne peut donner qu'une liaison riche en énergie. S'il fallait assurer notre besoin quotidien minimum en énergie (métabolisme basal) soit 7500 kJ, il faudrait 124215 g d'ATP. Or notre organisme tout entier n'en contient que 75 g ce qui nous assure une autonomie de 52 secondes !
- Le glucose est un meilleur substrat énergétique pour les cellules. Son poids moléculaire est 180 daltons, et il peut donner 38 liaisons riches en énergie par mole. S'il fallait assurer notre métabolisme basal avec du glucose en aérobiose, il en faudrait 471 g. Or notre organisme tout entier n'en contient que 10 g ce qui nous assure une autonomie d'une demi-heure.
- Le glycogène est une forme de réserve énergétique. Il peut donner 39 liaisons riches en énergie par mole de glucose. S'il fallait assurer notre métabolisme basal avec du glycogène en aérobiose, il en faudrait 424 g. Or notre organisme tout entier n'en contient que 400 g ce qui nous assure une autonomie de 22 heures 30 mn.
- Les triglycérides sont la meilleure forme de réserve énergétique de notre organisme. Ils peuvent donner 432 liaisons riches en énergie par mole. S'il fallait assurer notre métabolisme basal avec la graisse du tissu adipeux, il en faudrait 190 g. Or notre organisme tout entier en contient environ 7000 g ce qui nous assure une autonomie de un mois !

Chapitre 2

La voie anaérobie alactique

2.1 Phosphate de créatine

211

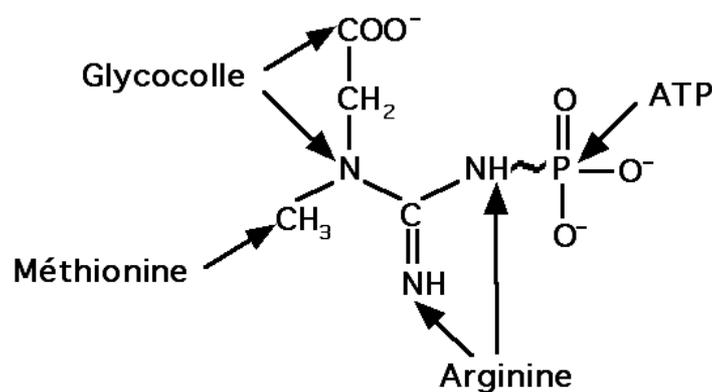


Phosphate de créatine

RE 02

- Le phosphate de créatine (Créatine Phosphate, CP) est une forme de réserve énergétique des muscles des Vertébrés.
- Son énergie lui vient de l'ATP mitochondrial, et son hydrolyse permet de régénérer la charge énergétique de l'ATP cytoplasmique. Cette réserve d'énergie est la plus immédiatement disponible pour les muscles.

2.2 Précurseurs du phosphate de créatine



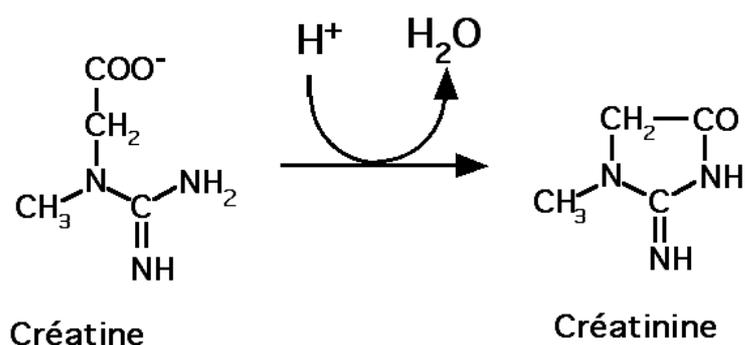
Précurseurs du phosphate de créatine

RE 03

- Le phosphate de créatine est synthétisé dans les cellules à partir des acides aminés.
- Dans sa structure on retrouve la molécule du glycocolle, dont l'Azote est substitué par un méthyl provenant de la méthionine et le noyau guanidinium de l'arginine. Le phosphate et la liaison riche en énergie proviennent de l'ATP.

2.3 Catabolisme de la créatine

Catabolisme de la créatine



RE 4

- La créatine se déshydrate spontanément et en permanence dans nos muscles, et son produit de déshydratation, la créatinine, est sécrété dans le plasma puis excrété par les reins dans les urines.
- La créatininurie ou quantité de créatinine émise dans les urines des 24 heures est proportionnelle à la masse musculaire des sujets et remarquablement constante chez un même individu d'un jour à l'autre.

2.4 Créatine PhosphoKinase

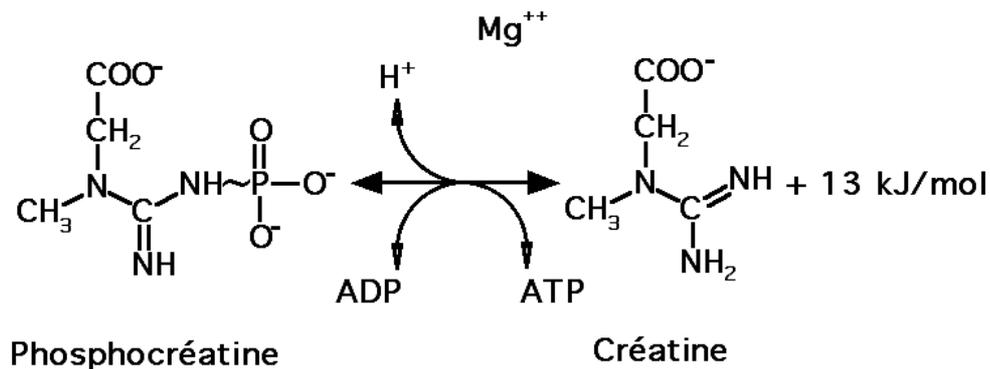
86000

2 sous-unités

Isoenzymes

2.7.3.2

Créatine PhosphoKinase



RE 5

- La créatine phosphokinase (en abrégé CPK) est une enzyme des Vertébrés présente dans le cerveau et les muscles. Elle comporte 2 chaînes d'acides aminés (dimère) pour une masse totale de 86000 daltons. Il existe aussi sur la membrane interne des mitochondries une forme octamère (344000 daltons).
- La CPK catalyse l'hydrolyse de la liaison riche en énergie, et synthétise un ATP en transférant directement l'énergie libérée (44 kJ/mol) et le phosphate sur l'ADP.
- Cette réaction couplée ne libère en fin de compte que 13 kJ/mol dans le milieu sous forme de chaleur.
- La réaction est réversible, de sorte que lorsque le muscle est riche en ATP, l'énergie en est récupérée pour faire de la phosphocréatine. Au contraire lorsque l'ATP redevient nécessaire, ce transfert direct restitue l'énergie mise en réserve.

2.5 Myokinase (Adénylate kinase)

21700
Isoenzyme AK1

2.7.4.3

Myokinase (Adénylate kinase)

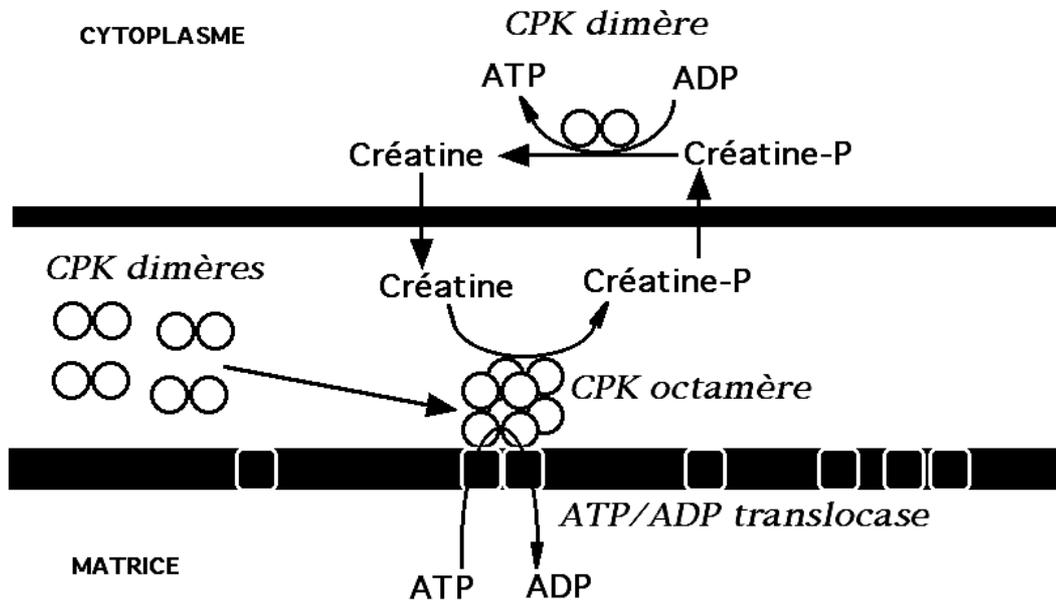
Mg⁺⁺



RE 6

- La myokinase (qu'on appelle aussi adénylate kinase) est une enzyme présente dans toutes les cellules. Il existe plusieurs isoenzymes dans le cytoplasme (AK1), dans l'espace intermembranaire (AK2) et dans la matrice mitochondriale (AK3).
- Elle catalyse le transfert d'un phosphate et de sa liaison riche en énergie d'un nucléoside diphosphate vers un autre nucléoside diphosphate.
- Elle permet ainsi la récupération d'une liaison riche en énergie supplémentaire en réactivant un ADP en ATP, grâce à un autre ADP qui est hydrolysé en 5'AMP.
- Avec la créatine phosphokinase et la myokinase, le muscle dispose d'une courte voie métabolique capable de fournir immédiatement de l'énergie pour démarrer l'effort. Cette voie métabolique ne demande pas d'Oxygène et ne produit pas de lactate : on l'appelle voie anaérobie-alactique.

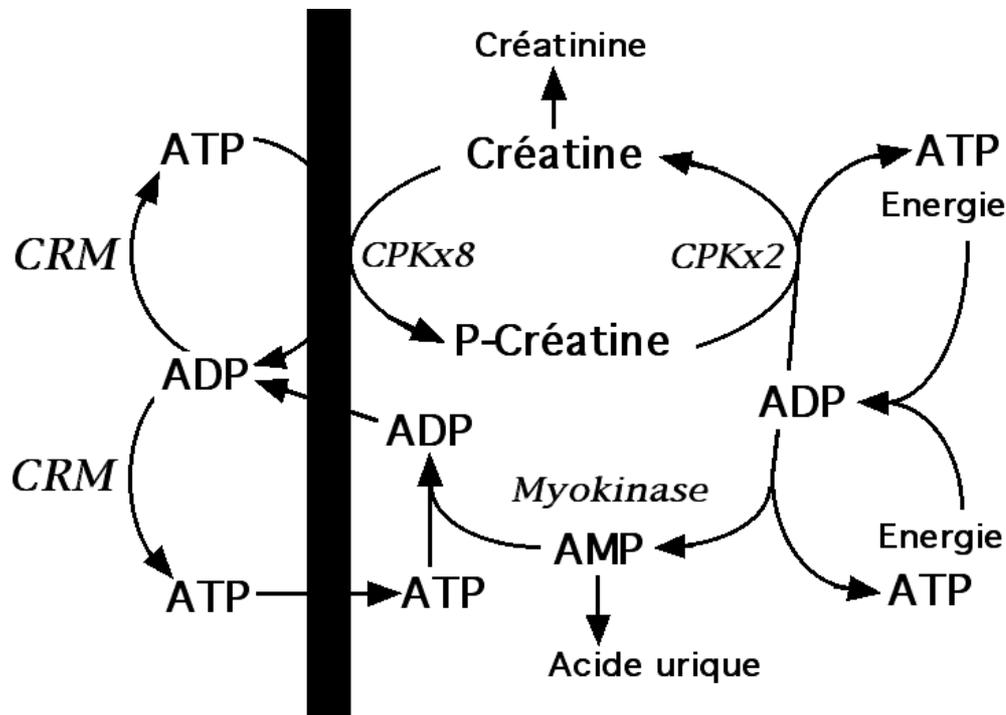
2.6 Navette de la créatine phosphokinase



RE 05/1

- La créatine phosphokinase existe sous deux formes fonctionnellement différentes dans les muscles : une forme dimère dans le cytoplasme et l'espace intermembranaire, qui peut se polymériser en octamère au contact de la membrane interne des mitochondries.
- La forme octamère se lie sur la face externe de cette membrane à l'ATP/ADP translocase qui permet la sortie des molécules d'ATP hors de la mitochondrie. Elle hydrolyse aussitôt leurs liaisons riches en énergie et leurs phosphates pour les transférer sur la créatine, tandis que l'ADP repart vers la matrice. Cette canalisation de l'ATP vers la CPK octamère facilite la formation du complexe avec la CPK et accélère donc le transfert d'énergie vers la créatine.
- Le phosphate de créatine diffuse à travers la membrane externe de la mitochondrie. Dans le cytoplasme, la forme dimère utilise le phosphate de créatine pour régénérer l'ATP cytoplasmique qui sera utilisé par la myosine.

2.7 Voie anaérobie-alactique (schéma général)



RE 07

- Au début de l'effort, l'ATP présent dans le sarcoplasme est utilisé et transformé en ADP (myosine). L'ADP est aussitôt rephosphorylé par un transfert direct de phosphate et d'énergie catalysée par un isoenzyme sarcoplasmique de la créatine phosphokinase (CPK dimère). L'ADP lui-même peut fournir une deuxième liaison riche en énergie en la cédant à un autre ADP qui est retransformé en ATP (myokinase) pour être aussi utilisé par la myosine.
- Les produits de ces hydrolyses sont la créatine et l'AMP : tous deux sont les carrefours métaboliques où commence le catabolisme de ces transporteurs d'énergie. Aussi dès le repos la cellule les recharge en énergie à partir des ATP produits par les mitochondries.
- La chaîne respiratoire mitochondriale (CRM) phosphoryle les ADP en ATP. Cet ATP sert à rephosphoryler l'AMP en ADP (myokinase). L'isoenzyme mitochondriale de la CPK (CPK octamère) utilise aussi l'ATP pour retransformer la créatine en phosphate de créatine.

2.8 Voie anaérobie-alactique (bilan)

Voie anaérobie-alactique

C.P.K.



Myokinase



RE 07/1

- Au tout début de l'effort les fibres musculaires utilisent l'ATP présent dans le sarcoplasme où le rapport [ATP]/[ADP] est très élevé. La concentration d'ADP s'élève rapidement.
- Le phosphate de créatine est hydrolysé pour fournir une liaison riche en énergie (créatine phosphokinase).
- L'ADP lui-même est aussi hydrolysé pour fournir une liaison riche en énergie (myokinase).
- Le muscle dispose donc de deux liaisons riches en énergie, grâce à la transformation du phosphate de créatine en créatine et d'un ADP en AMP.

Partie II

Régulation de la glycémie

Rappel des objectifs

- Décrire les étapes¹ de la glycogénolyse. Savoir établir et reconnaître le bilan de la glycogénolyse au cours du jeûne.
- Montrer le mécanisme de la fonction glycogénique du foie. Expliquer l'action hyperglycémifiante de l'adrénaline et du glucagon.
- Etablir un schéma d'ensemble des carrefours et des voies métaboliques qui font la synthèse du glucose (Gluconéogenèse) à partir des substrats suivants : glutamine, aspartate, alanine, autres acides aminés glucoformateurs.
- Savoir établir et reconnaître le bilan du cycle des CORI.
- Enumérer les enzymes propres à la gluconéogenèse.
- Montrer comment l'action de ces enzymes se distingue de celle des autres enzymes de la glycolyse et de la gluconéogenèse qui catalysent des réactions réversibles.
- Montrer le mécanisme de l'action hyperglycémifiante du cortisol.
- Décrire les étapes de la glycogénogénèse. Savoir établir et reconnaître le bilan de la glycogénogénèse à partir du glucose plasmatique.
- Montrer le mécanisme de la régulation de la glycogénogénèse par l'insuline.
- Expliquer les propriétés métaboliques qui interdisent la formation du glucose à partir des graisses, des acides gras, des acides aminés cétogènes et de l'alcool éthylique.
- Etablir un schéma d'ensemble des carrefours et des voies métaboliques impliquées dans la constitution des réserves lipidiques à partir du glucose (Lipogénèse) : glucokinase, voie des pentoses-phosphates, glycolyse cytoplasmique, sortie du citrate hors des mitochondries, synthèse du palmitate, synthèse des triglycérides.
- Savoir établir et reconnaître le bilan chimique de chacune de ces voies métaboliques.
- Définir² chacune des voies métaboliques impliquées.
- Montrer les mécanismes de la régulation de la lipogénèse par l'insuline : par les déphosphorylations, par l'activation allostérique, par l'induction enzymatique.

1. **Montrer le mécanisme** (d'une réaction) ou

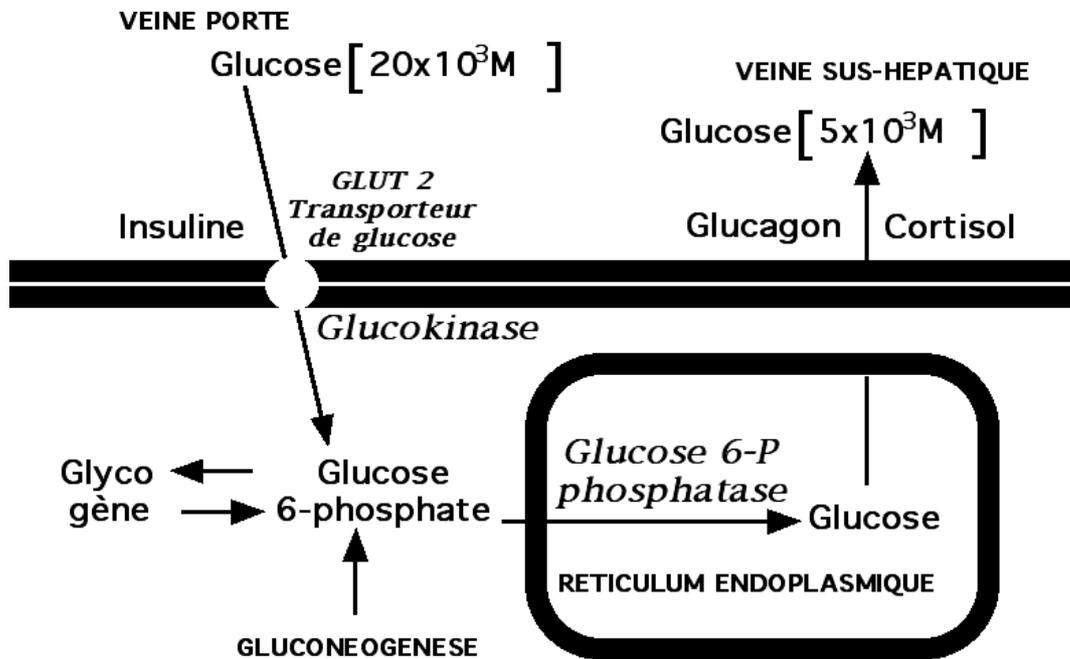
Décrire les étapes (d'une voie métabolique) : définir les corps chimiques en présence, écrire et équilibrer la (les) réaction(s) ; faire le bilan chimique et énergétique.

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 3

Introduction

3.1 La fonction glycogénique du foie



RE 08

- Le foie est le lieu principal de stockage du glycogène, réserve énergétique de glucose.
- Au cours de la digestion le taux de glucose dans la veine porte est très élevé. En présence d'insuline, des transporteurs de glucose (GLUT 2) sont exprimés dans la membrane plasmique et font entrer le glucose dans la cellule où il est activé par la glucokinase, première enzyme de la glycolyse.
- A jeun, le taux de glucose diminue beaucoup et les transporteurs de glucose disparaissent. D'autres transporteurs font sortir le glucose-6-phosphate, issu de la glycogénolyse ou de la gluconéogenèse, vers les citernes du réticulum endoplasmique, où il est hydrolysé par la glucose-6-phosphatase. Le glucose libre est alors sécrété par les hépatocytes vers la veine sus-hépatique pour maintenir la glycémie à son taux normal.

Chapitre 4

Mécanismes hyperglycémiant : la glyco-génolyse

Mécanismes hyperglycémiant

- Notre organisme dispose de deux voies métaboliques permettant de faire augmenter la concentration de glucose dans le sang (glycémie) la **glyco-génolyse** qui utilise les réserves de glyco-gène du foie et des muscles et la **gluconéogénèse** qui transforme les acides aminés provenant du catabolisme des protéines pour synthétiser du glucose.
- La diminution de la glycémie (hypoglycémie : < 4 mM) induit des mécanismes neuroendocriniens produisant des molécules informationnelles (hormones) : adrénaline et/ou glucagon. Ces deux hormones agissent en augmentant le taux intracellulaire d'AMPc (second messenger). Le jeûne prolongé (10 heures) provoque aussi la sécrétion de cortisol, hormone stéroïde agissant au niveau de la transcription des gènes.
- L'**adrénaline**, sécrétée rapidement au cours de l'effort ou du stress, agit surtout au niveau du muscle pour activer la voie anaérobie-alactique (créatine-phosphate), puis la glyco-génolyse (glyco-gène musculaire). L'adrénaline agit aussi sur le tissu adipeux pour activer l'hydrolyse des graisses de réserve (lipolyse périphérique) en acides gras circulants, qui seront captés par les cellules (muscles) pour alimenter le métabolisme énergétique et épargner le glucose.
- Le **glucagon** sécrété progressivement au cours du jeûne, agit surtout au niveau du foie pour activer la glyco-génolyse (glyco-gène hépatique) puis la gluconéogénèse à partir des acides aminés catabolisés dans le foie.
- Le **cortisol** enfin produit lors du jeûne prolongé, induit les enzymes permettant le catabolisme des protéines des muscles (protéases intracellulaires), la transamination des acides aminés et les enzymes propres de la gluconéogénèse.

4.1 Glycogénolyse (définition)

GLYCOGENOLYSE :

- **Voie métabolique mobilisant les réserves de glycogène pour alimenter la glycolyse ou pour maintenir la glycémie.**

RE 11

- Beaucoup de cellules mettent de l'énergie en réserve sous forme de glycogène, surtout lorsqu'elle dépendent beaucoup de la glycolyse pour leur métabolisme énergétique (neurones, globules rouges). Mais les réserves principales de glycogène se trouvent dans les muscles et surtout dans le foie.
- Pour mobiliser le glycogène vers le métabolisme énergétique, il faut dépolymériser cette substance et libérer le glucose : c'est la fonction des enzymes de la glycogénolyse.
- Le glycogène est découpé par les phosphorylases et l'enzyme débranchant, puis transformé en glucose-6-phosphate. Le glucose-6-phosphate enfin sera utilisé par la glycolyse cytoplasmique, ou bien sécrété sous forme de glucose libre dans le plasma.

4.2 Glycogène phosphorylase

450000

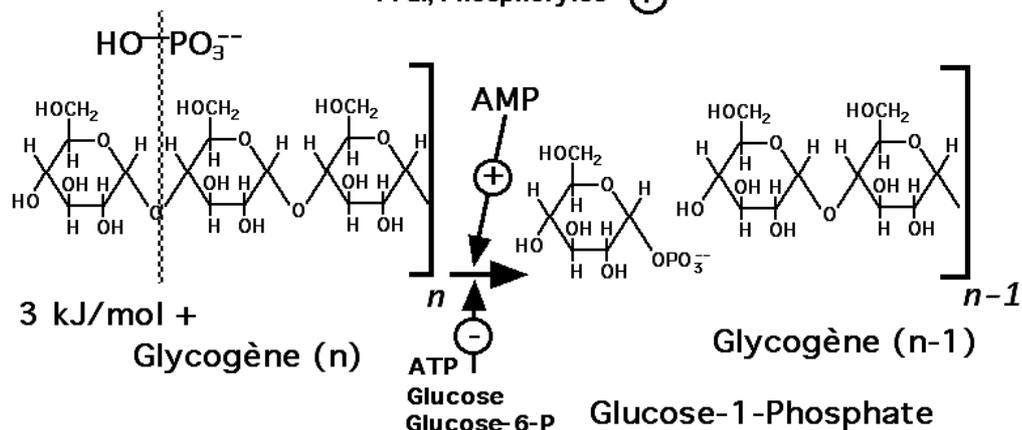
2 ou 4 sous-unités

Isoenzymes

2.4.1.1

Glycogène Phosphorylase

PPal, Phosphorylée (+)



RE 12

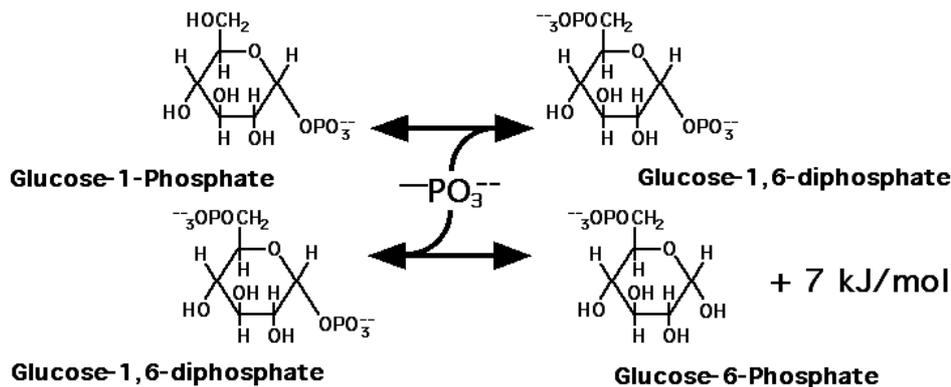
- Les glycogène phosphorylases sont des enzymes qui catalysent la première réaction de la glycogénolyse. Ce sont de grosses protéines d'une masse moléculaire de 500000 daltons.
- On les rencontre dans le cytoplasme des cellules contenant du glycogène (foie, muscles). La phosphorylase du foie est formée de 2 sous-unités, celle du muscle de 4 sous-unités.
- Elle catalyse la phosphorolyse de la liaison glycosidique α -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.
- La régulation allostérique est liée aux effecteurs suivants :
 - AMP (baisse de l'énergie cellulaire, activateur)
 - Glucose, glucose-6-phosphate et ATP (inhibiteurs).

4.3 Phosphoglucomutase

62000

5.4.2.2

Phosphoglucomutase



RE 13

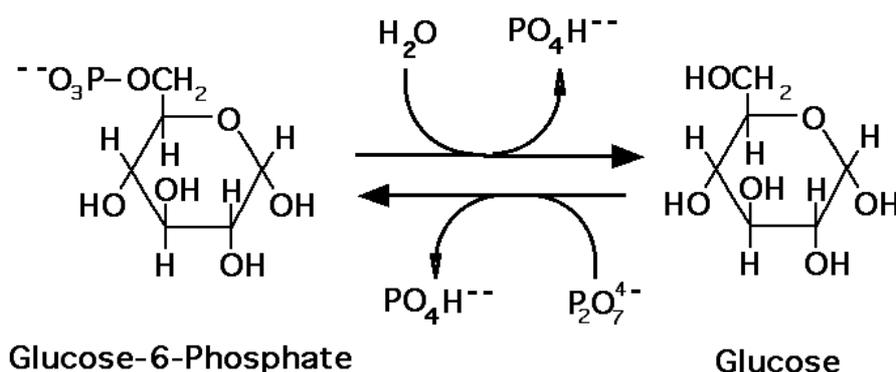
- La phosphoglucomutase transforme le glucose 1-phosphate en glucose 6-phosphate.
- Son mécanisme d'action est caractéristique d'un groupe d'enzymes qu'on appelle les mutases (5.4.2.n).
- L'enzyme a pour coenzyme libre une molécule de glucose phosphorylée sur ses Carbones 1 et 6.
- Le mécanisme est de 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 l'autre phosphate et libérer du glucose 6-phosphate.
- 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.

4.4 Glucose-6-phosphatase

36500

3.1.3.9

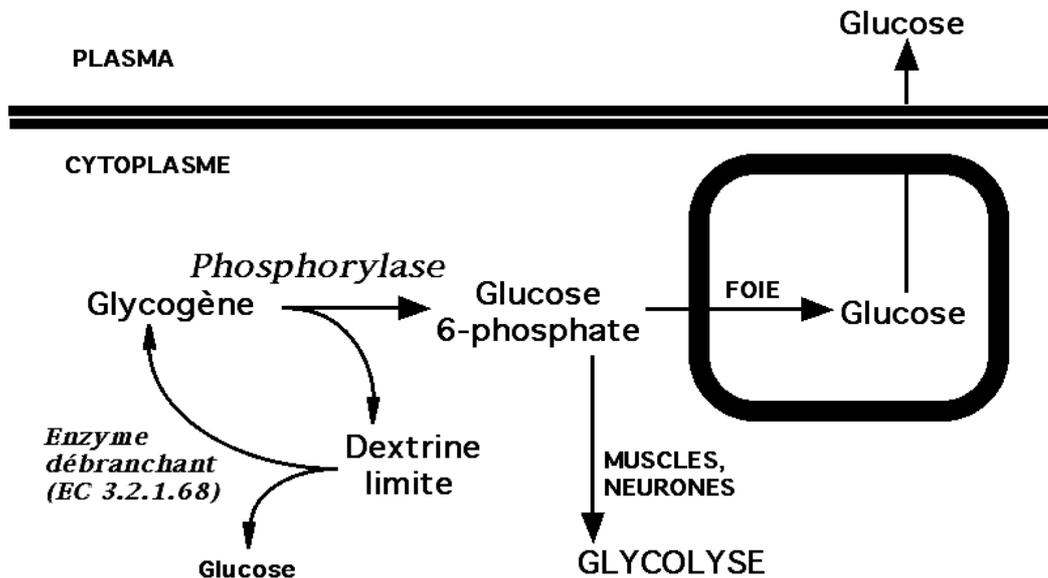
Glucose-6-Phosphatase



RE 14

- La glucose-6-phosphate phosphatase (en abrégé, glucose-6-phosphatase) est une enzyme des hépatocytes, située sur la face interne (lumière) des citernes du reticulum endoplasmique. Elle est présente aussi dans des cellules des reins et de l'intestin.
- Elle catalyse l'hydrolyse de la liaison ester du glucose-6-phosphate et libère le glucose que la cellule sécrète ensuite dans la veine sus-hépatique. Cette réaction est irréversible et termine la glycogénolyse.
- La glucose-6-phosphatase catalyse aussi la phosphorylation du glucose sur le Carbone n°6 en présence de pyrophosphate. Cette réaction, qui va en sens contraire de la précédente, explique comment les pyrophosphates sont des inhibiteurs de la glucose-6-phosphatase.

4.5 Glycogénolyse (schéma général)



RE 15

- Le glycogène du foie ou des muscles est associé en grosses molécules fixées sur les membranes du reticulum endoplasmique.
- Activée par l'AMPC et les kinases dépendantes, la phosphorylase hydrolyse les glucose liés en α -1,4 jusqu'à ce qu'elle parvienne à un branchement (dextrine limite). L'enzyme débranchant hydrolyse alors la liaison α -1,6 du branchement, libère un glucose qui sera réactivé par l'hexokinase, et la phosphorylase peut reprendre son action.
- Dans le muscle, le glucose-6-phosphate est le substrat de la glycolyse.
- Dans le foie, la glycogénolyse se prolonge par la glucose-6-phosphatase qui libère le glucose dans la circulation.

4.6 Glycogénolyse (bilan)

Glycogénolyse

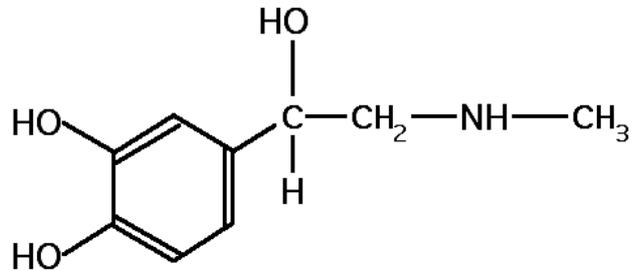


RE 16

- Etablir le bilan de la glycogénolyse revient à faire la somme des réactions catalysées par les trois enzymes de cette voie métabolique.
- Au total, il apparaît que le glycogène subit une simple hydrolyse, et libère un glucose dans la circulation. La glycogénolyse est exergonique.
- Dans les muscles, la glycogénolyse s'arrête au glucose-6-phosphate, carrefour métabolique d'où il est utilisé par la glycolyse. Ce faisant les muscles font l'économie d'une liaison riche en énergie pour démarrer la glycolyse.

4.7 Adrénaline

183



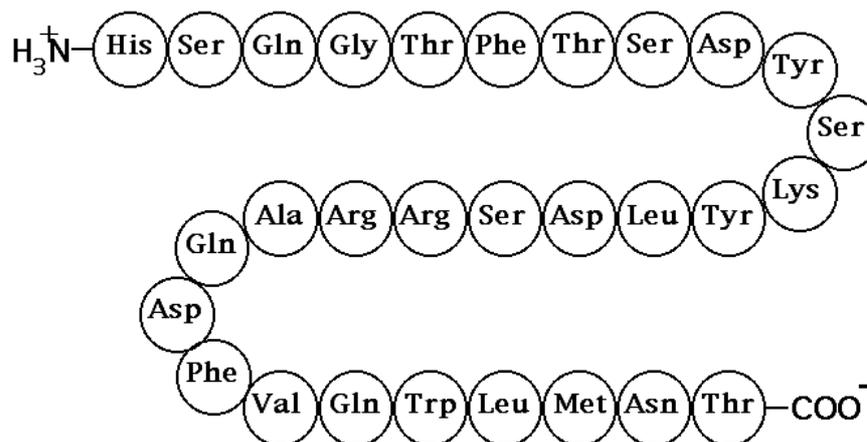
Adrénaline (Epinephrine)

RE 17

- 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.

4.8 Glucagon

3485

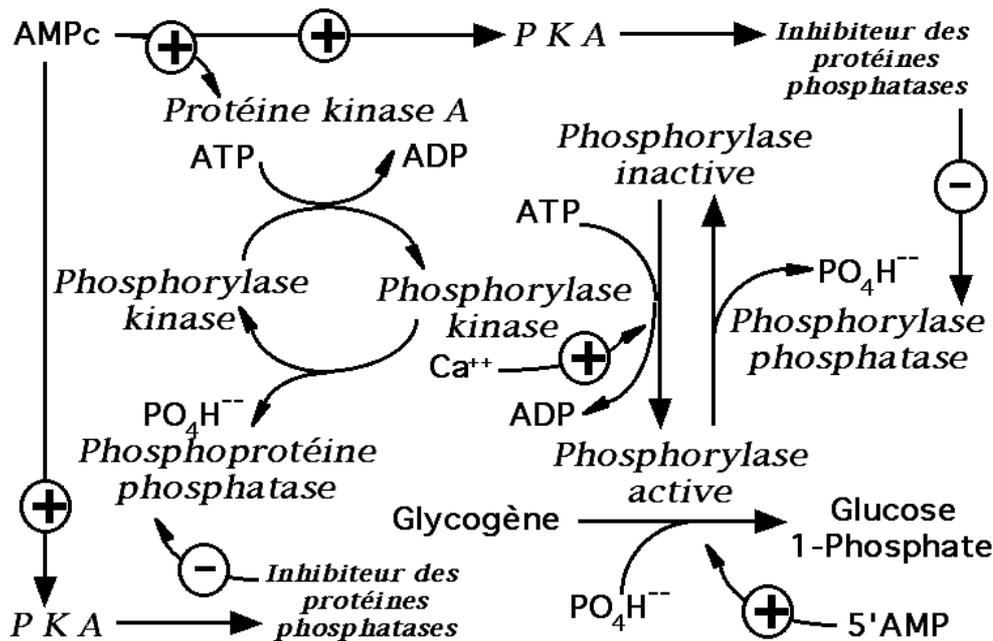


Glucagon

RE 17/1

- Hormone peptidique de 29 acides aminés.
- Sécrété par le pancréas (cellules A₂ des îlots de Langerhans), dès que le taux de glucose dans le sang (glycémie) est inférieur à $4 \cdot 10^{-3}$ M.
- Hormone hyperglycémiant : elle favorise le retour de la glycémie à la valeur basale de $5 \cdot 10^{-3}$ M.
- Le glucagon augmente le taux de l'AMPc, ce qui entraîne les effets suivants :
 - activation de la gluconéogenèse (action antagoniste de celle de l'insuline)
 - activation de la glycogénolyse
 - inhibition de la glycogénogénèse
 - activation de la lipolyse
 - inhibition de la lipogénèse.

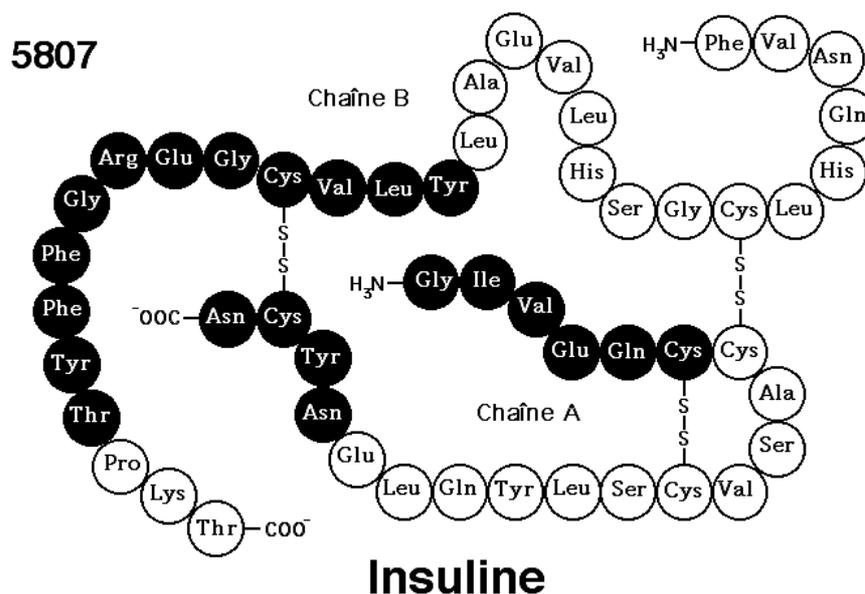
4.9 Activation de la phosphorylase



RE 18

- Lors de la glycolyse, le taux de l'AMPc s'élève dans les cellules où le glycogène est stocké. L'AMPc active les protéines kinases A, qui phosphorylent plusieurs protéines du cytoplasme.
- Tout d'abord la phosphorylase kinase (E.C. 2.7.1.38) qui une fois phosphorylée devient active (Phosphorylée ⊕). Elle catalyse la phosphorylation de la phosphorylase inactive ou tendue (également Phosphorylée ⊕), qui devient active ou relâchée, et phosphoryle à son tour le glycogène en glucose-1-phosphate. La phosphorylase kinase est également activée lorsque le taux de Calcium augmente dans le cytoplasme.
- En second lieu, les protéines kinases A vont phosphoryler un inhibiteur des protéines phosphatases, enzymes qui pourraient catalyser la déphosphorylation de la phosphorylase et de la phosphorylase kinase.
- Enfin, si le taux du 5'AMP (non cyclique) s'élève dans la cellule, ce produit est un activateur allostérique direct de la phosphorylase.

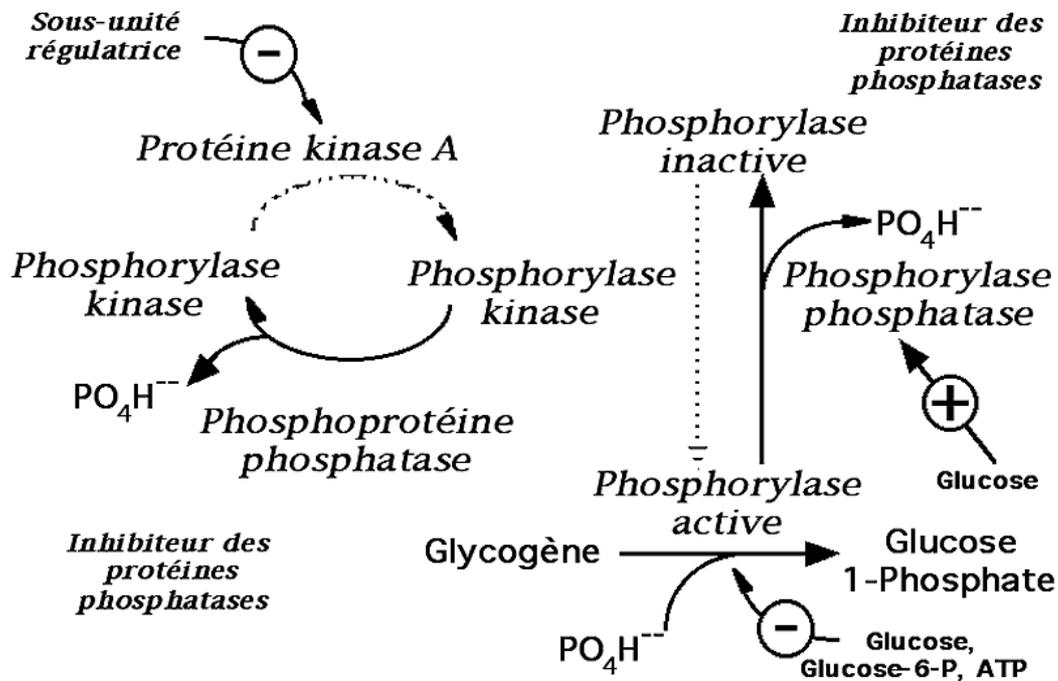
4.10 Insuline



RE 19

- Hormone peptidique à deux chaînes d'acides aminés : une chaîne A de 21 acides aminés et une chaîne B de 30 acides aminés.
- Sécrétée par le pancréas (cellules β des îlots de Langerhans), dès que le taux de glucose dans le sang (glycémie) dépasse $6 \cdot 10^{-3}$ M.
- Hormone hypoglycémiant : elle favorise le retour de la glycémie à la valeur basale de $5 \cdot 10^{-3}$ M.
- L'insuline active le mouvement des transporteurs de glucose dans les membranes plasmiques, ce qui favorise le transport actif du glucose vers le cytoplasme.
- L'insuline diminue les taux des messagers secondaires : AMPc et Ca^{++} , ce qui entraîne les effets suivants :
 - inhibition de la gluconéogenèse (action antagoniste de celle du glucagon et du cortisol)
 - activation de la glycogénogenèse
 - inhibition de la glycogénolyse
 - activation de la lipogénèse
 - inhibition de la lipolyse.

4.11 Inhibition de la phosphorylase



RE 20

- L'insuline abaisse le taux de l'AMPc dans ces cellules, ce qui inactive les protéines kinases A. L'inhibiteur des phosphoprotéines phosphatases est déphosphorylé, donc inactif, et libère l'activité de ces phosphatases qui déphosphorylent aussi la phosphorylase kinase et la phosphorylase.
- Dans le foie l'insuline augmente aussi le transport de glucose vers l'intérieur des cellules. Du glucose est produit aussi par l'enzyme débranchant. Ce glucose est un activateur de la phosphorylase phosphatase qui inactive à son tour la phosphorylase.
- Le glucose et le Glucose-6-phosphate ainsi que l'ATP sont aussi des inhibiteurs allostériques de la Glycogène phosphorylase.

Chapitre 5

Mécanismes hyperglycémisants : la gluconéogenèse

5.1 Gluconéogénèse (définition)

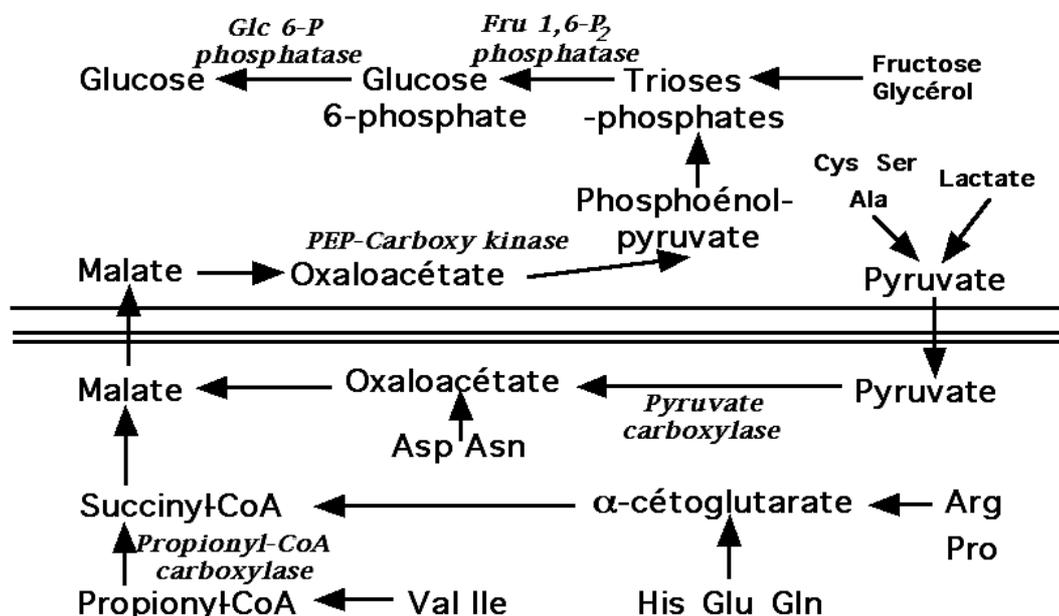
GLUCONEOGENESE :

- **Ensemble de voies métaboliques des hépatocytes synthétisant le glucose à partir des acides aminés glucoformateurs, du lactate ou du glycérol.**

RE 23

- Au cours du jeûne, les besoins pour maintenir une concentration constante de glucose dans le sang pour assurer le métabolisme énergétique du cerveau en particulier, sont couverts par la glycogénolyse. Mais les réserves de glycogène étant limitées, il faut recourir à d'autres substrats pour synthétiser du glucose et c'est la fonction des voies de gluconéogénèse.
- Les réserves susceptibles d'être converties en glucose au cours du jeûne prolongé sont des acides aminés contenus dans les protéines des muscles ; jamais les triglycérides. Les acides aminés qui peuvent être substrats de la gluconéogénèse sont dits glucoformateurs.
- D'autres substrats servent aussi à synthétiser du glucose dans le foie à jeun : le lactate de la glycolyse anaérobie et le glycérol de la lipolyse périphérique.

5.2 Gluconéogénèse (schéma général)

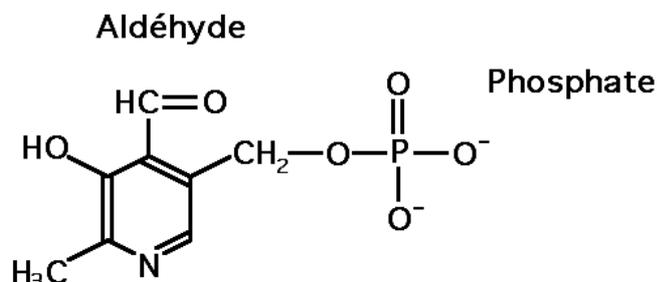


RE 23/1

- La gluconéogénèse est un ensemble de voies métaboliques qui conduisent de nombreux substrats au glucose.
- La plupart de ces voies commencent dans le cytoplasme par la transamination des acides aminés glucoformateurs. Les produits issus des chaînes carbonées de ces acides aminés pénètrent dans la mitochondrie pour aboutir :
 - à l'α-cétoglutarate (glutamine, glutamate, histidine, arginine, proline)
 - au propionyl-CoA (valine, isoleucine, méthionine, thréonine)
 - au fumarate (phénylalanine, tyrosine)
 - au pyruvate (cystéine, sérine, glycolle, alanine, tryptophane)
 - à l'oxaloacétate (asparagine, aspartate).
- Des substrats non acides aminés entrent aussi dans la gluconéogénèse :
 - au niveau du pyruvate (lactate)
 - au niveau des trioses-phosphates (fructose, glycérol).
- La fin de toutes ces voies est commune, conduisant des trioses-phosphates au glucose, qui sort de la cellule hépatique.

5.3 Phosphate de pyridoxal

247



Noyau Pyridine (vitamine B6)

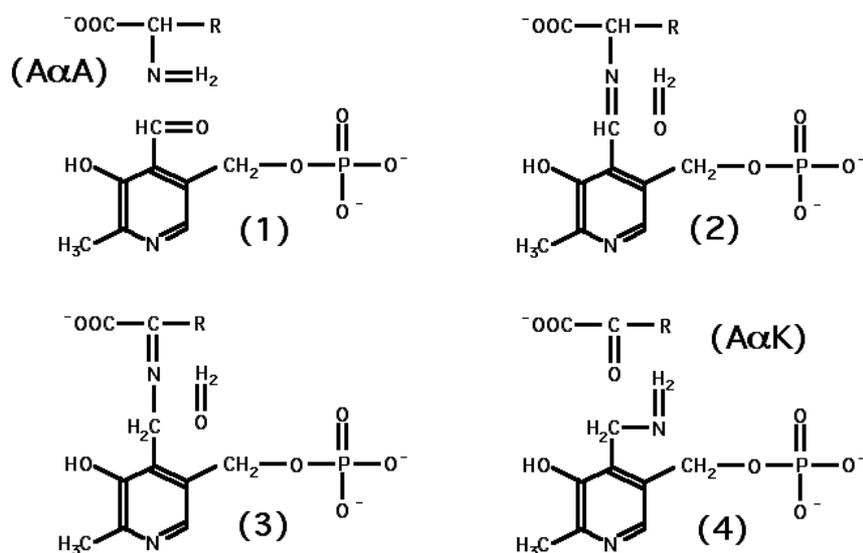
Phosphate de Pyridoxal

RE 24

- Le Phosphate de Pyridoxal (PPal) est le coenzyme lié des transaminases, désaminases, décarboxylases, racémases (D↔L), transsulfurases, aldolases, etc... et joue un rôle de cofacteur indispensable dans le métabolisme des acides aminés et des sphingosines.
- Sa structure comprend un noyau pyridine (aromatique avec un atome d'Azote, substitué par un méthyl, une fonction phénol, une fonction aldéhyde (partie active du coenzyme) et une fonction alcool primaire estérifiée par un phosphate. Ce phosphate est lié par des liaisons électrovalentes avec les radicaux des acides aminés de l'enzyme.
- La structure du PPal dérive de la pyridoxine ou vitamine B₆, aliment indispensable pour faire la synthèse de ce coenzyme. Les bactéries intestinales synthétisent de la vitamine B₆. Nos besoins alimentaires se montent à 2 mg/24h.

5.4 Pyridoxal \leftrightarrow Pyridoxamine

Pyridoxal \leftrightarrow Pyridoxamine



RE 25

- Le phosphate de pyridoxal (1) forme par déshydratation une base de Schiff avec les acides α -aminés (A α A).
- Cette base de Schiff présente deux formes tautomères (2) et (3) et passe d'une forme à l'autre en permanence.
- La forme (3) peut recevoir à nouveau une molécule d'eau pour libérer un acide α -cétonique (A α K) et la pyridoxamine (4).
- Ces réactions sont entièrement réversibles.

5.5 Transaminases

Transaminases :

- **EC 2.6.1.1 : Aspartate aminotransférase**
- **EC 2.6.1.2 : Alanine aminotransférase**
- **EC 2.6.1.5 : Tyrosine aminotransférase**
- **EC 2.6.1.42 : Leucine aminotransférase**
- **EC 2.6.1.51 : Sérine aminotransférase**
- **EC 2.6.1.58 : Phénylalanine aminotransférase**

RE 26

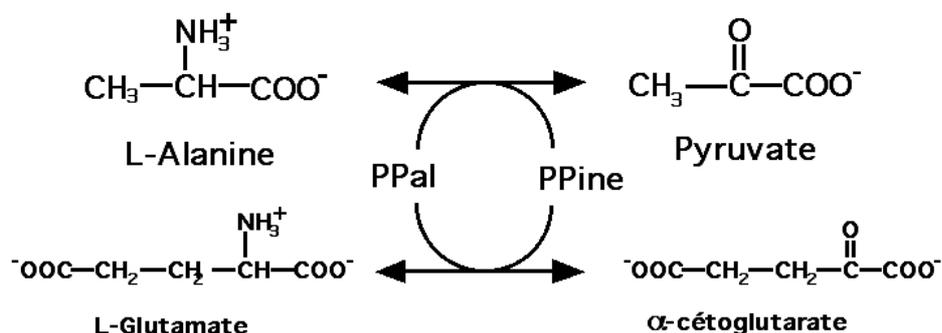
- Il existe toute une sous-sous-classe d'enzymes (EC 2.6.1.n) qui catalysent le transfert de la fonction amine entre les acides aminés et les acides α -cétoniques.
- Certaines de ces enzymes permettent le catabolisme des acides aminés : les glucoformateurs dans la gluconéogénèse, les cétoènes dans la cétoénèse.
- Toutes ces enzymes ont pour coenzyme lié le phosphate de pyridoxal. Toutes ces enzymes sont régulées par le cortisol, qui induit leur synthèse dans les cellules qui catabolisent des protéines.

5.6 Alanine aminotransférase = ALAT

90000

2.6.1.2

Alanine aminotransférase = ALAT



RE 27

- L'ALAT catalyse le transfert de la fonction amine de l'alanine vers l' α -cétoglutarate qu'elle transforme en glutamate.
- Dans un premier temps, l'ALAT se lie à l'alanine puis transfère la fonction amine sur un coenzyme lié : le phosphate de pyridoxal qui devient phosphate de pyridoxamine sans cesser d'être lié à l'enzyme. L'enzyme se dissocie alors du pyruvate.
- Dans le second temps, l'enzyme liée au phosphate de pyridoxamine, forme un complexe avec l' α -cétoglutarate, puis transfère la fonction amine du coenzyme qui redevient phosphate de pyridoxal, vers le second substrat qui est transformé en glutamate. Enfin, le complexe ALAT-glutamate se dissocie : l'enzyme et son coenzyme lié ont recouvré leurs structures initiales.

5.7 Lactate déshydrogénase

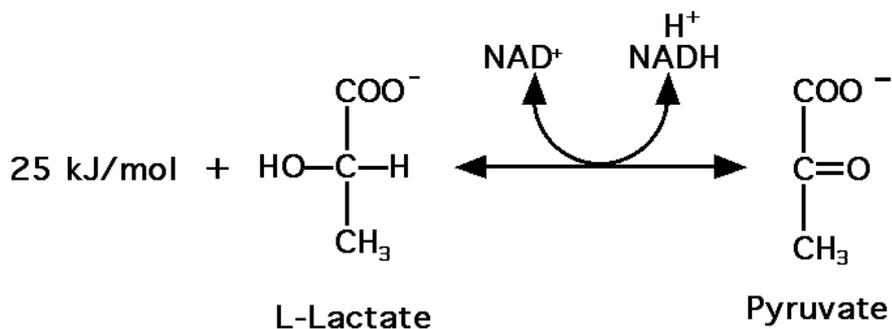
140000

4 sous-unités

Isoenzyme A

1.1.1.27

Lactate déshydrogénase

Zn⁺⁺

RE 27/1

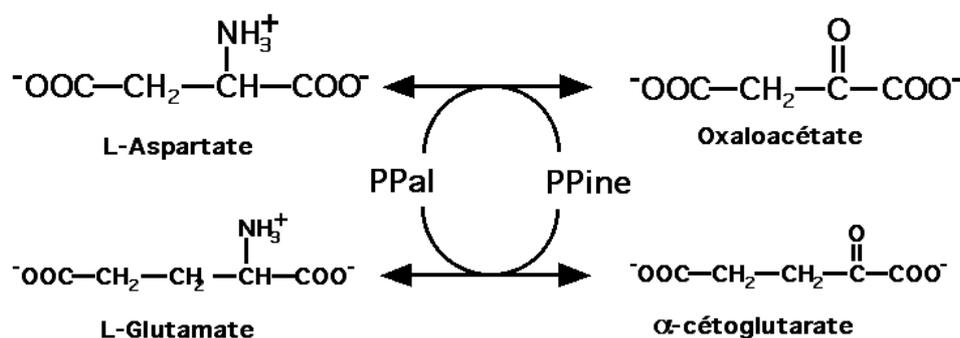
- Les lactate déshydrogénases dites LDH sont formées de 4 sous-unités. Leur poids moléculaire est de 140000 g/mol. Les isoenzymes les plus abondants dans le foie sont de type A.
- Dans l'effort au cours du jeûne, la LDH récupère le lactate issu de la glycolyse anaérobie des muscles squelettiques (cycle des CORI). Le coenzyme NAD⁺ produit par la phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase au cours de la gluconéogénèse, transmet ses Hydrogènes au lactate.
- 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 endergonique dans le sens de la réduction du NAD⁺.

5.8 Aspartate aminotransférase = ASAT

88000
Isoenzymes

2.6.1.1

Aspartate aminotransférase = ASAT

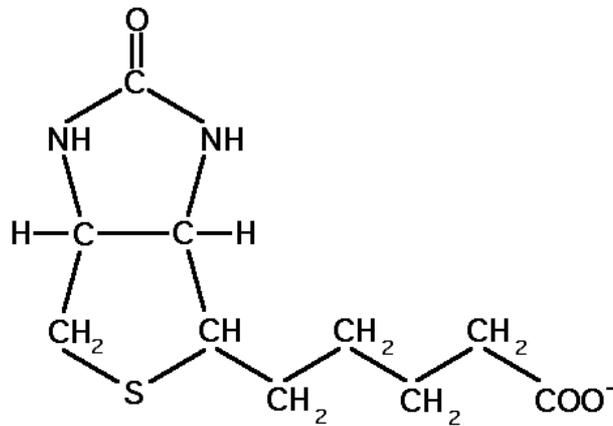


RE 28

- L'ASAT catalyse le transfert de la fonction amine de l'aspartate vers l' α -cétoglutarate qu'elle transforme en glutamate.
- Dans un premier temps, l'ASAT se lie à l'aspartate puis transfère la fonction amine sur un coenzyme lié : le phosphate de pyridoxal qui devient phosphate de pyridoxamine sans cesser d'être lié à l'enzyme. L'enzyme se dissocie alors de l'oxaloacétate.
- Dans le second temps, l'enzyme liée au phosphate de pyridoxamine, forme un complexe avec l' α -cétoglutarate, puis transfère la fonction amine du coenzyme qui redevient phosphate de pyridoxal, vers le second substrat qui est transformé en glutamate. Enfin, le complexe ASAT-glutamate se dissocie : l'enzyme et son coenzyme lié ont recouvré leurs structures initiales.

5.9 Biotine

244



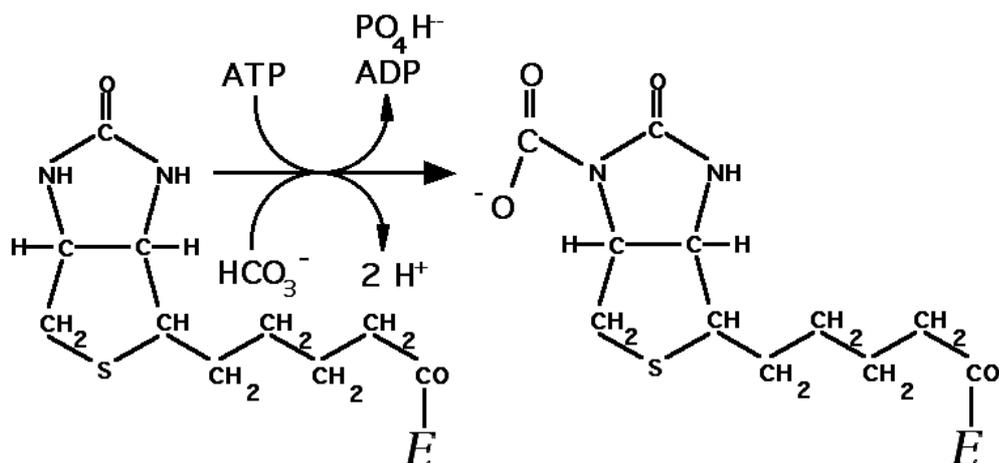
Biotine

RE 29

- La biotine est le coenzyme lié des carboxylases : pyruvate carboxylase, acétyl-CoA carboxylase, propionyl-CoA carboxylase, 3-méthyl-crotonyl-CoA carboxylase, etc... Elle joue le rôle de cofacteur indispensable à plusieurs enzymes de la gluconéogénèse.
- Sa structure comporte deux noyaux accolés, imidazoline en haut dont un carbone porte une fonction cétone et deux azotes dont un constitue la partie active du coenzyme, thiofurane en bas dont un Carbone est substitué par une chaîne latérale saturée de cinq Carbones dont le dernier est une fonction acide carboxylique.
- La biotine ou vitamine H est un aliment indispensable pour l'Homme. Toutefois, la vitamine H synthétisée par les bactéries intestinales puis absorbée par l'intestin est suffisante pour couvrir nos besoins (20 µg/24h). Des carences en biotine surviennent chez les gobeurs d'œufs crus car il existe dans les œufs une protéine thermolabile, l'avidine qui est une antivitamine H.

5.10 Biotine → Carboxybiotine

Biotine → Carboxybiotine



RE 30

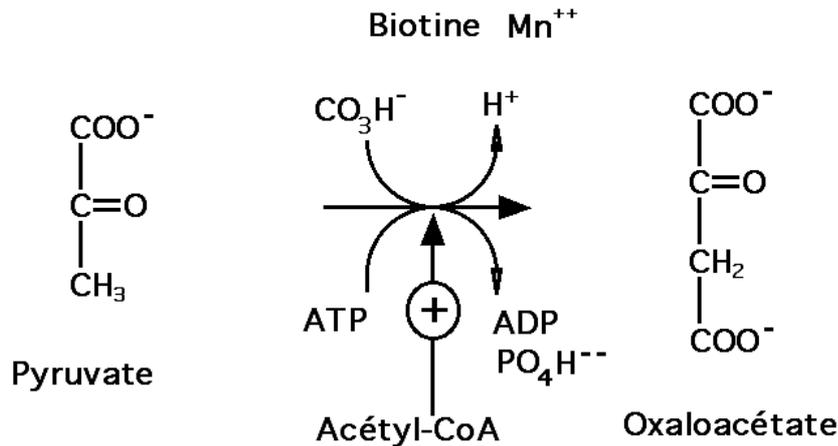
- La biotine est un coenzyme lié des carboxylases qui transporte un radical carboxyl activé pour être lié à un substrat. L'un des Azotes du noyau imidazole porte ce radical (fonction acide).

5.11 Pyruvate carboxylase

520000
4 sous-unités

6.4.1.1

Pyruvate carboxylase



RE 31

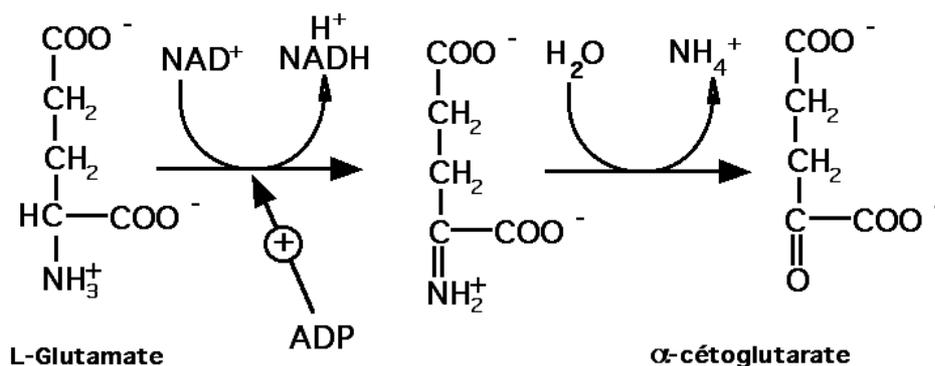
- La pyruvate carboxylase est une enzyme mitochondriale qui permet d'augmenter le taux d'oxaloacétate dans la matrice. Cette réaction est activée allostériquement par l'acétyl-CoA dans la mitochondrie.
- Cette activation permet d'augmenter l'activité du cycle de KREBS au cours de la lipolyse, en apportant une petite quantité d'oxaloacétate en supplément pour accélérer le cycle. La pyruvate carboxylase est aussi inhibée allostériquement par le malonyl-CoA, comme la β -oxydation.
- La production nette d'oxaloacétate permet aussi de conduire le pyruvate et les composés glucoformateurs qui le précèdent (lactate, alanine, sérine, cystéine, etc...) vers la gluconéogénèse. Pour ces substrats, la pyruvate carboxylase est l'enzyme-clé de la gluconéogénèse.

5.12 Glutamate déshydrogénase

1350000
24 sous-unités

1.4.1.2

Glutamate déshydrogénase



RE 32

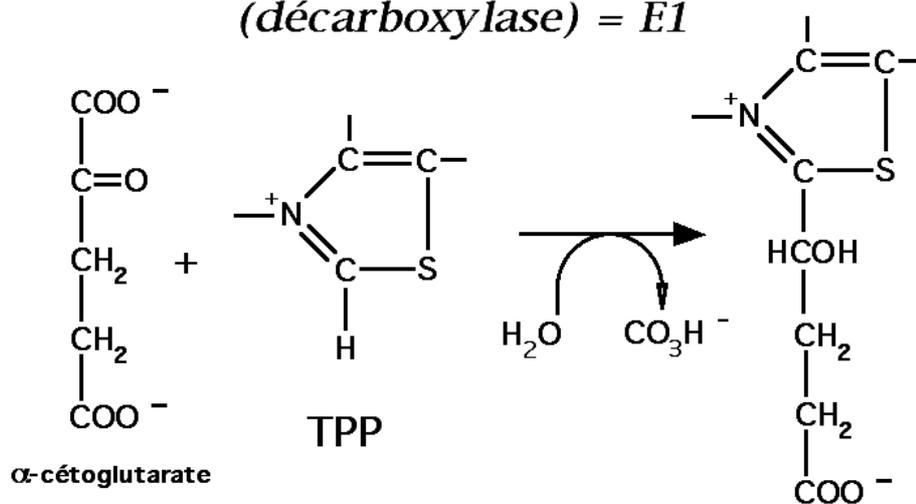
- La glutamate déshydrogénase est une enzyme des mitochondries qui désamine l'acide glutamique en acide α-cétoglutarique (α-KG).
- Elle joue un rôle important dans le catabolisme des acides aminés dont le squelette carboné sera utilisé par le métabolisme énergétique ou servira à constituer des réserves énergétiques.
- Le NAD⁺, coenzyme de la glutamate déshydrogénase et l'ADP, accepteur final de l'énergie produite par la réoxydation du NADH, sont les régulateurs de cette enzyme.

5.13 α -cétoglutarate déshydrogénase (I) : décarboxylase

3300000
20 sous-unités

1.2.4.2

α -cétoglutarate déshydrogénase
(décarboxylase) = E1



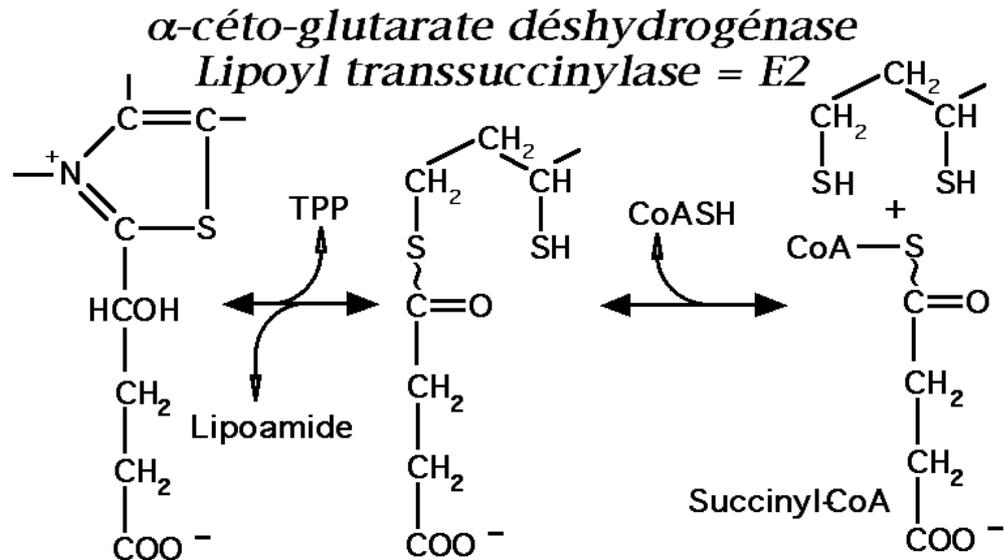
RE 32/1

- L' α -cétoglutarate décarboxylase est une grosse multienzyme 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' α -cétoglutarate.
- La décarboxylase liée au TPP, décarboxyle l' α -cétoglutarate en succinaldéhyde. Il intervient une molécule d'eau pour libérer l'ion bicarbonate. Le succinaldéhyde est aussitôt fixée sur le noyau thiazole du TPP.

5.14 α -cétoglutarate déshydrogénase (II) : transsuccinylase

3300000
20 sous-unités

2.3.1.61



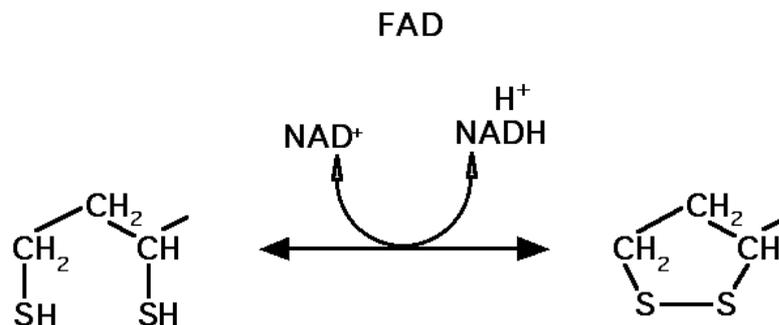
- La transsuccinylase va transférer ce succinaldéhyde sur son propre coenzyme qui est le lipoamide. Ce faisant, elle sépare le radical succinyl d'une part et un Hydrogène d'autre part qui vont se fixer respectivement sur les deux atomes de Soufre.
- Ce transfert est une oxydoréduction au cours de laquelle 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. Puis, 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.

5.15 α -cétoglutarate déshydrogénase (III) : lipoyl déshydrogénase

3300000
20 sous-unités

1.8.1.4

*α -cétoglutarate déshydrogénase
Lipoyl déshydrogénase = E3*



RE 32/3

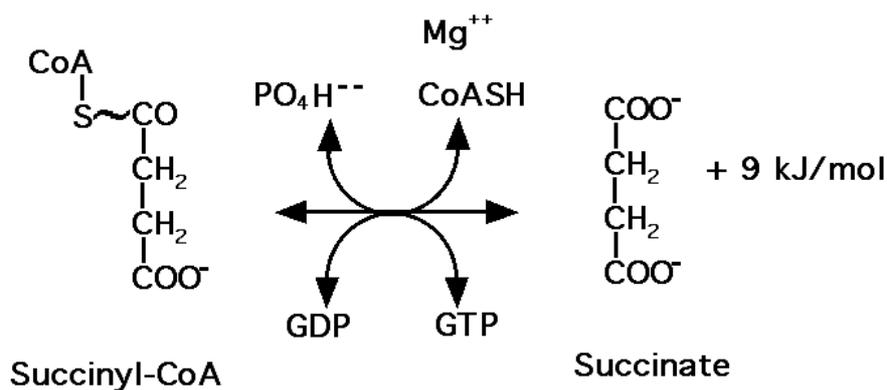
- La déshydrogénase enfin dont le noyau flavine a un potentiel d'oxydoréduction de -290 mv, réoxyde la dihydrolipoamide en lipoamide en réduisant un coenzyme NAD^+ et libère un proton. L'ensemble des réactions catalysées par ce multienzyme libère 37 kJ de chaleur par mole d' α -cétoglutarate oxydée.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

5.16 Succinyl thiokinase

70000
2 sous-unités

6.2.1.4

Succinyl thiokinase



RE 35/1

- Les succinyl thiokinases sont des protéines à 2 chaînes protéiniques différentes, 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.

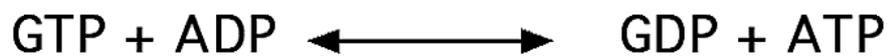
5.17 Nucléoside diphosphate kinase

21700

2.7.4.4

Nucléoside diphosphate kinase

Mg^{++}



RE 35/2

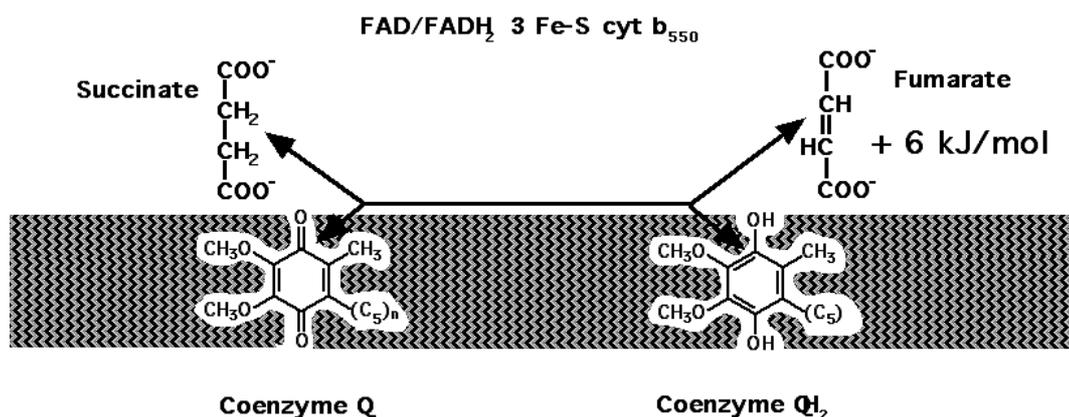
- La nucléoside diphosphate kinase est une enzyme présente dans toutes les cellules.
- Elle catalyse réversiblement le transfert d'un phosphate et de sa liaison riche en énergie d'un nucléoside triphosphate vers un autre nucléoside diphosphate.
- Elle permet ainsi l'échange d'énergie entre l'ATP et les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

5.18 Succinate déshydrogénase

130000
4 sous-unités

1.3.5.1

Succinate déshydrogénase (II)



RE 35/3

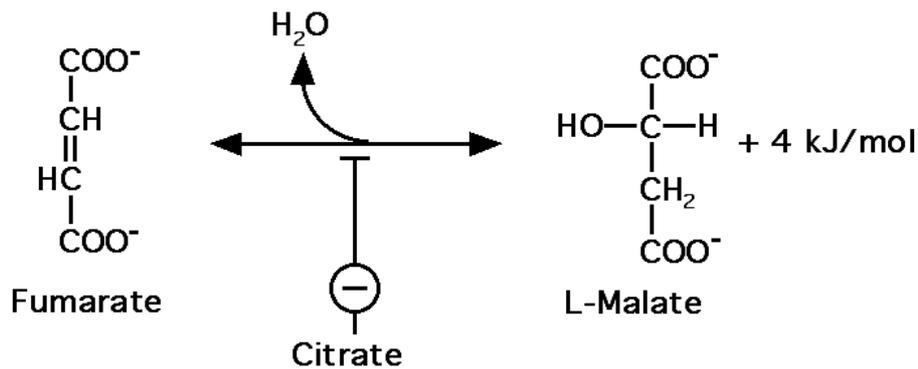
- La succinate déshydrogénase est une flavoprotéine de la membrane interne qui est aussi le complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale. Nous avons examiné sa structure au cours de l'étude de la chaîne respiratoire.
- Le Succinate est oxydé en fumarate et les Hydrogènes transmis au coenzyme Q.
- Le potentiel standard d'oxydoréduction du couple succinate / fumarate est à peine inférieur à celui du couple coenzyme QH₂ / coenzyme Q. Par conséquent, la réaction est faiblement exergonique et réversible.
- Le produit final est le trans-fumarate, spécifiquement.

5.19 Fumarase

220000
4 sous-unités

4.2.1.2

Fumarase



RE 35/4

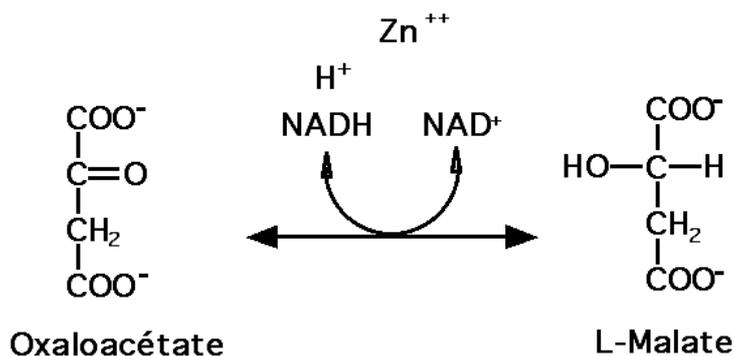
- La fumarase est une enzyme localisée dans la matrice des mitochondries. Elle est formée de 4 sous-unités et pèse 220000 g/mol.
- Elle catalyse l'addition d'une molécule d'eau sur le fumarate et produit spécifiquement le L-malate.
- La réaction est faiblement endergonique et réversible (glycolyse). Elle peut être inhibée par le citrate, dont le taux est faible durant le jeûne.

5.20 Malate déshydrogénase mitochondriale

62000
Isoenzyme M

1.1.1.37

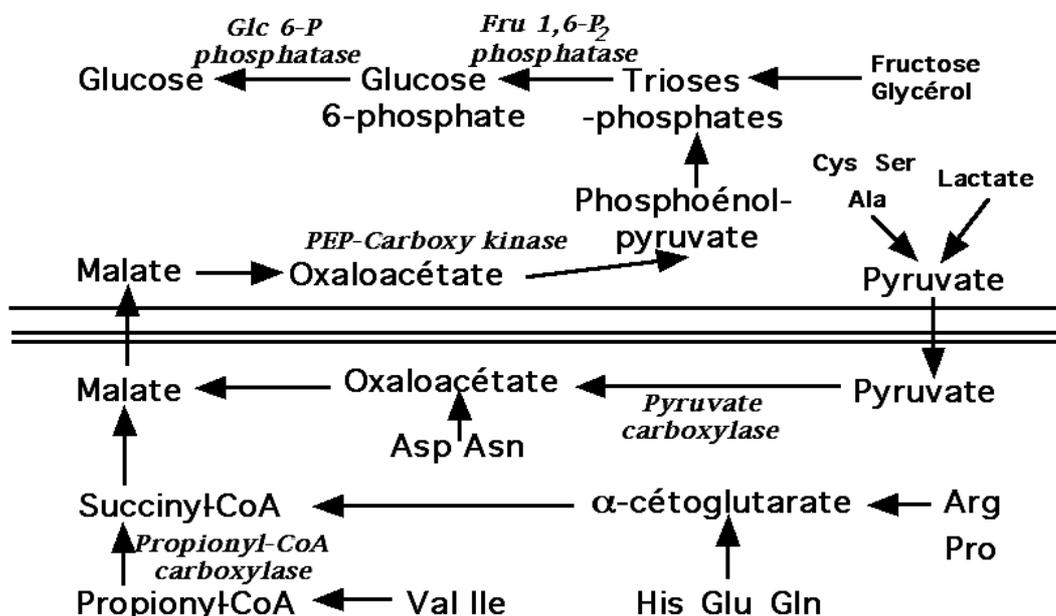
Malate déshydrogénase



RE 36

- La malate déshydrogénase (MDH) est une enzyme qu'on trouve dans toutes les cellules. L'isoenzyme mitochondriale participe à la gluconéogénèse en réduisant l'oxaloacétate en malate.
- Au cours de la gluconéogénèse dans les hépatocytes à jeun, la MDH empêche le déroulement du cycle de KREBS, et favorise l'accumulation du malate dans la matrice de la mitochondrie. Dans le cycle de KREBS en effet, la MDH catalyse la même réaction mais dans l'autre sens.

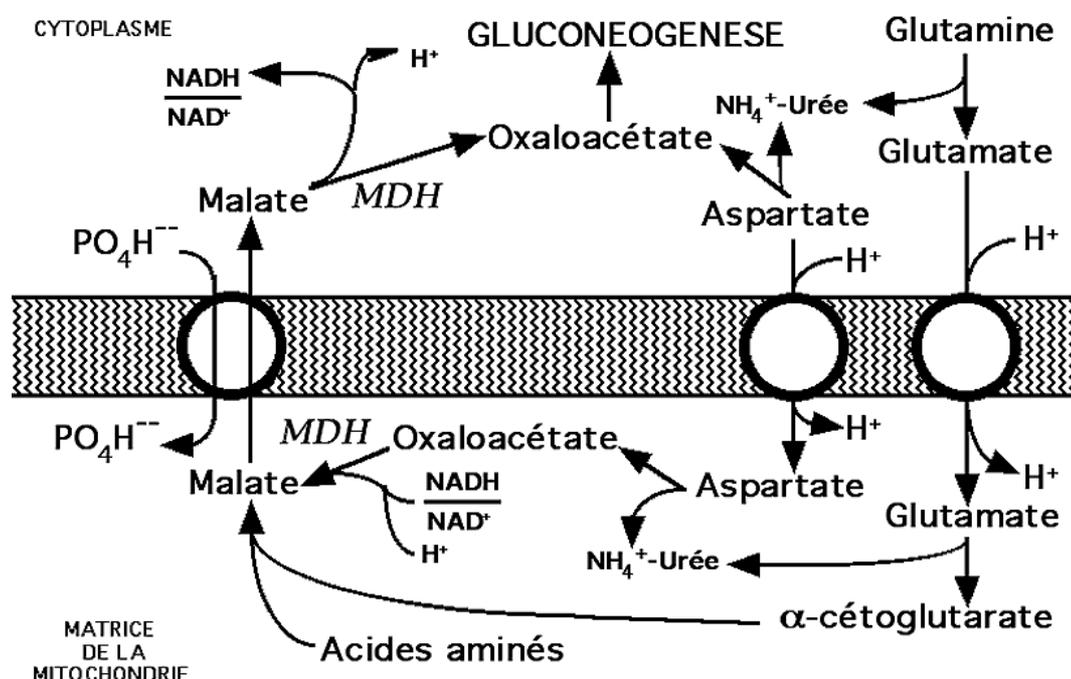
5.21 Gluconéogénèse (schéma général)



RE 37

- La plupart des substrats de la gluconéogénèse pénètrent dans les mitochondries, soit directement, soit sous forme d'acides α -cétoniques.
- Les nombreuses transaminases donnent des produits qui convergent par plusieurs voies mitochondriales vers le malate :
 - le produit de l'ALAT (Ala \rightarrow pyruvate), grâce à la pyruvate carboxylase rejoint l'oxaloacétate, produit de l'ASAT (Asp \rightarrow oxaloacétate) puis le malate, grâce à la malate déshydrogénase fonctionnant dans le sens opposé à celui qu'elle a dans le cycle de KREBS
 - l' α -cétoglutarate issu de nombreux catabolismes d'acides aminés (exemple : glutamate grâce à la glutamate déshydrogénase), est décarboxylé et oxydé pour rejoindre le malate par les mêmes enzymes que celles du cycle de KREBS, fonctionnant dans le même sens
 - plusieurs acides aminés conduisent au propionyl-CoA, qui grâce à la propionyl-CoA carboxylase et à la méthylmalonyl-CoA mutase, aboutit au succinyl-CoA puis à nouveau au malate.
- Toutes ces voies métaboliques produisent un excédent de malate dans la matrice mitochondriale.

5.22 Sortie du Malate



RE 38

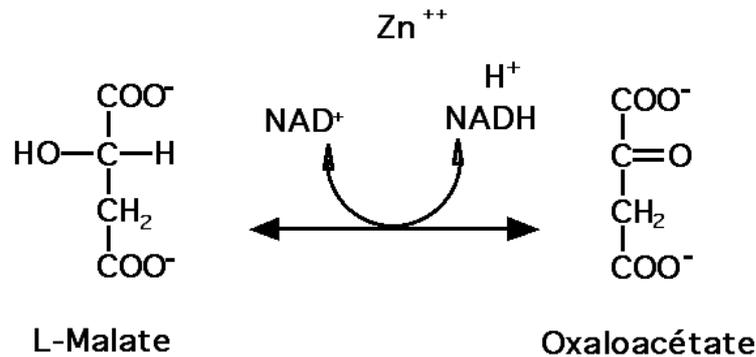
- Dans le foie à jeun, la sortie du malate hors de la mitochondrie se fait par des transporteurs spécifiques comme celui qui échange la molécule de malate qui sort de la mitochondrie contre un ion phosphate qui y rentre.
- Cette entrée de phosphate est indispensable aux oxydations phosphorylantes qui ne peuvent avoir lieu dans le cytoplasme par suite de l'arrêt de la glycolyse.
- La sortie du malate s'accompagne d'une élévation du rapport $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$ dans le cytoplasme qui facilite la réduction du 1,3-diphosphoglycérate en glycéraldéhyde.
- Les acides aminés entrent dans la mitochondrie sous forme acide ce qui s'accompagne d'une entrée de protons dans la matrice et est donc facilité par le gradient chimio-osmotique de la membrane. Il en est de même pour le pyruvate qui est échangé contre un proton ou un ion Potassium sortant.
- Dans la mitochondrie, ces acides aminés sont activement transformés en malate par les différentes voies de la gluconéogénèse.
- Au cours de ces transformations, la glutamate déshydrogénase fournit de l'azote pour la synthèse de l'urée. La transamination de l'aspartate se produit aussi dans le cytoplasme ce qui fournit encore de l'azote pour le cycle de l'urée.

5.23 Malate déshydrogénase cytoplasmique

62000
Isoenzyme C

1.1.1.37

Malate déshydrogénase



RE 39

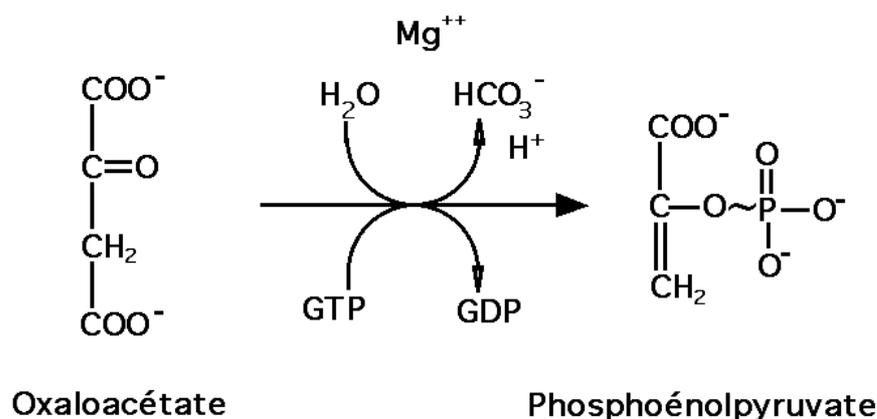
- La malate déshydrogénase (MDH) est une enzyme qu'on trouve dans toutes les cellules. L'isoenzyme cytoplasmique de la MDH participe à la gluconéogénèse en oxydant le malate issu de la mitochondrie.
- Le malate extramitochondrial dans les hépatocytes à jeun, au cours de la gluconéogénèse est d'abord converti en oxaloacétate. Cette réaction a également pour effet de libérer des Hydrogènes dans le cytoplasme sous forme de NADH.

5.24 Phosphoénolpyruvate carboxykinase = PEPCK

Isoenzyme C

4.1.1.32

Phosphoénolpyruvate carboxykinase = PEPCK



RE 40

- La phosphoénolpyruvate carboxykinase est une enzyme du foie et des reins, la première enzyme cytoplasmique spécifique de la gluconéogénèse.
- Elle catalyse l'activation de l'oxaloacétate, qu'elle décarboxyle préalablement, par un transfert direct de phosphate et d'énergie. Le coenzyme donneur de phosphate et d'énergie est le GTP.
- Cette réaction est inhibée par le 5' AMP. La synthèse de l'enzyme est induite par le cortisol et l'AMPc, au contraire réprimée par l'insuline

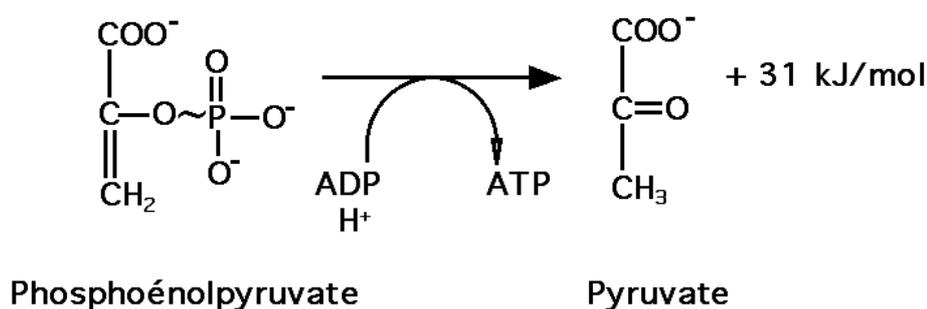
5.25 Pyruvate kinase

235000
4 sous-unités

2.7.1.40

Pyruvate kinase

Phosphorylée \ominus Mg^{+}



RE 40/1

- 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.
- Dans la glycolyse, 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.
- Dans la gluconéogénèse, la pyruvate kinase est inhibée par une phosphorylation en présence d'AMP cyclique. Cette inhibition favorise la gluconéogénèse (énolase) au détriment de la fourniture d'énergie (pyruvate kinase).

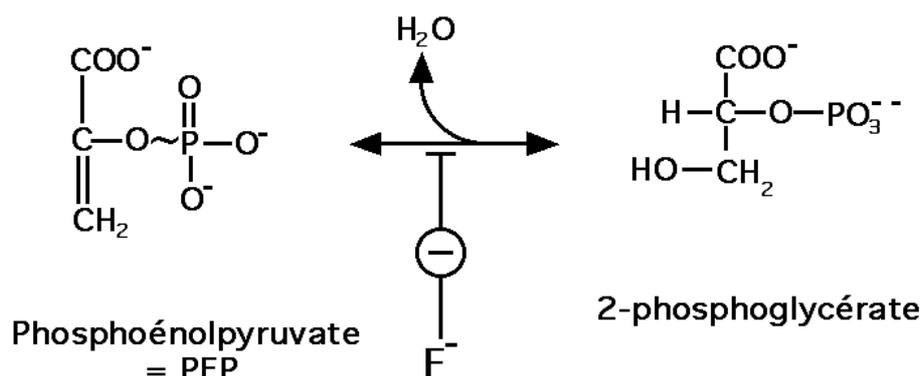
5.26 Enolase

85000
2 sous-unités

4.2.1.11

Enolase

Mg⁺⁺



RE 40/2

- L'énolase est formée de deux chaînes d'acides aminés, pesant 85000 g/mol.
- Dans la gluconéogénèse, elle catalyse l'addition d'une molécule d'eau au phosphoenolpyruvate. La molécule d'eau fournit l'Hydrogène de la fonction alcool secondaire estérifiée par l'acide phosphorique et l'hydroxyle de la fonction alcool primaire. La fonction énol est transformée en fonction alcool secondaire. Donc, la liaison riche en énergie liant le radical phosphoryl à ce Carbone est transformée en liaison ester dont l'hydrolyse libère moins d'énergie.
- L'énolase agit avec le Magnésium comme cofacteur. Elle est inhibée par les ions fluorures.
- La réaction est réversible (glycolyse).

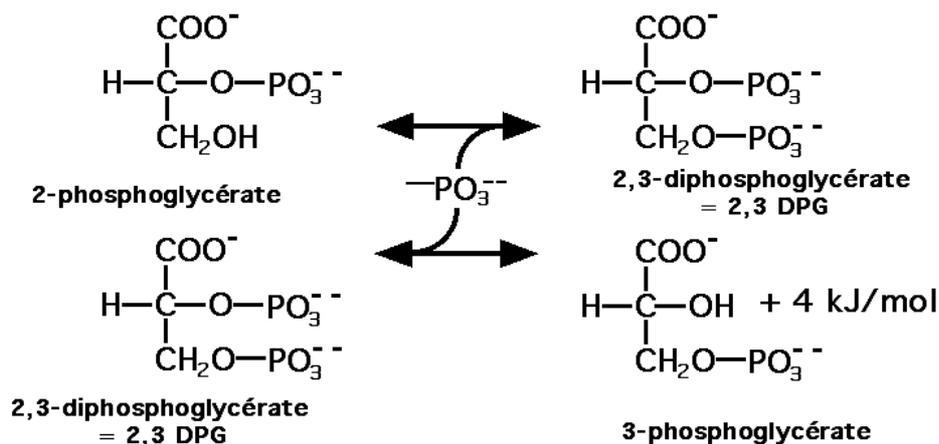
5.27 Phosphoglycérate mutase

57000

2 sous-unités

5.4.2.1

Phosphoglycérate mutase



RE 40/3

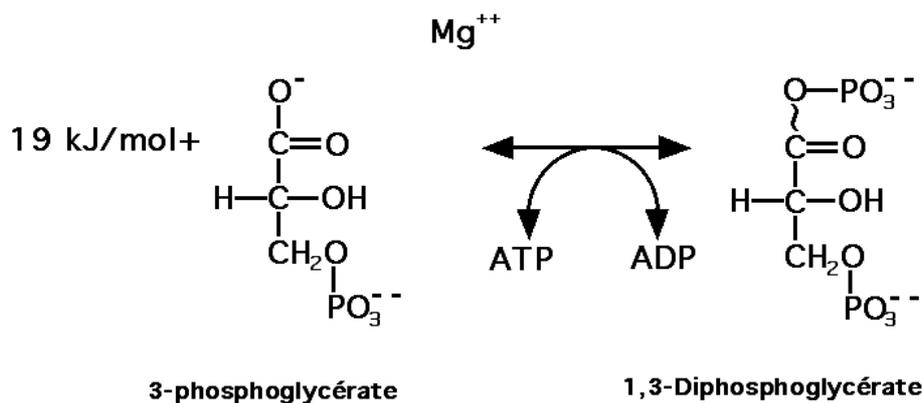
- La phosphoglycérate mutase transforme le 2-phosphoglycérate en 3-phosphoglycérate.
- L'enzyme a pour coenzyme libre un acide 2,3-diphosphoglycérique (en abrégé 2,3 DPG).
- Le mécanisme est de type ping-pong : l'enzyme, phosphorylée au départ, transfère son phosphate sur le 2-phosphoglycérate qui devient 2,3 DPG et reste lié à l'enzyme. Dans le deuxième temps, l'enzyme déphosphorylée réagit avec le 2,3 DPG pour récupérer l'autre phosphate et libérer le 3-phosphoglycérate.
- La réaction est presque isoénergétique et donc, réversible (glycolyse).

5.28 Phosphoglycérate kinase

50000

2.7.2.3

Phosphoglycérate kinase



RE 40/4

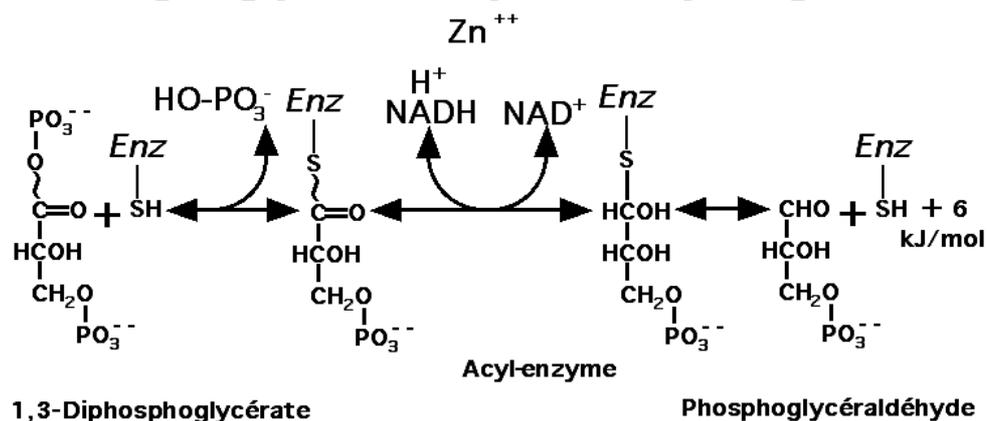
- La phosphoglycérate kinase est constituée d'une seule chaîne d'acides aminés d'une masse de 50000 daltons.
- Son substrat est le 3-phosphoglycérate.
- L'enzyme catalyse le transfert direct d'un phosphate de l'ATP sur le substrat, avec la liaison riche en énergie. C'est une réaction endergonique et réversible (glycolyse).
- Le produit de la réaction est le 1,3 di phosphoglycérate ou 1,3 DPG.

5.29 Phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase

148000
4 sous-unités

1.2.1.12

Phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase



RE 40/5

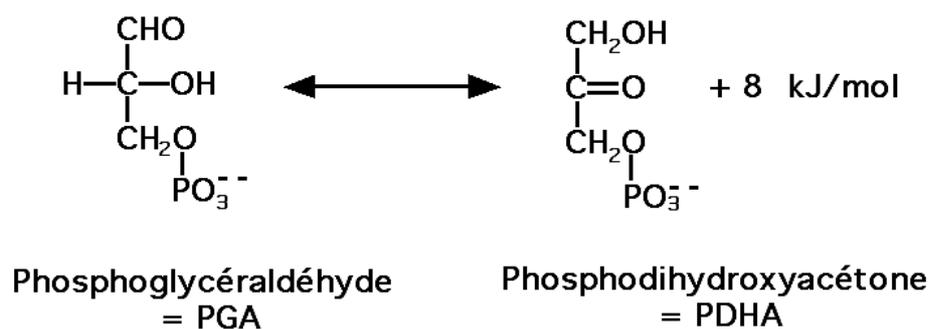
- Le 1,3 diphosphoglycérate va se lier à la phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase en transférant sa liaison en énergie sur la fonction thiol de l'enzyme, ce qui libère le phosphate.
- L'acyl-enzyme qui en résulte est alors réduit grâce aux Hydrogènes apportés par le NADH. Ce coenzyme est abondamment fourni par les étapes précédentes de la gluconéogénèse (malate-déshydrogénase cytoplasmique).
- L'énergie interne échangée entre substrat et coenzyme n'étant pas libérée en chaleur, cette réaction est presque isoénergétique et tout à fait réversible (glycolyse).

5.30 Triose-Phosphate Isomérase

60000
2 sous-unités

5.3.1.1

Triose-Phosphate Isomérase



RE 40/6

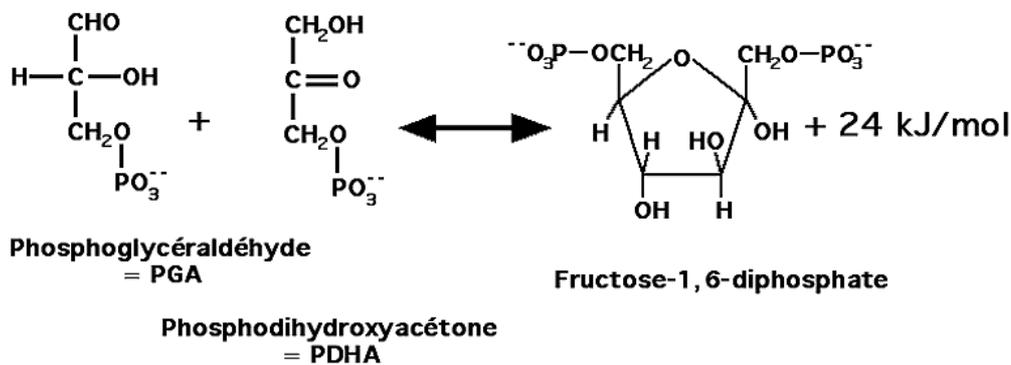
- La synthèse du fructose 1,6 diphosphate requiert deux trioses-phosphates, phosphoglycéraldéhyde et phosphodihydroxyacétone.
- La transformation de l'aldose en cétose est faite par la triose phosphate isomérase, qui catalyse une oxydoréduction interne entre les carbones 1 et 2.
- La réaction est réversible (glycolyse).
- Le métabolisme du fructose et du glycérol dans les hépatocytes à jeun conduit, après activation, au phosphoglycéraldéhyde, ce qui fait de ces deux nutriments d'autres substrats de la gluconéogénèse.

5.31 Aldolase

150000
4 sous-unités

4.1.2.13

Aldolase



RE 40/7

- 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 synthèse du fructose 1,6-diphosphate à partir des deux trioses phosphates. Les Carbones de la phosphodihydroxyacétone donneront les Carbones 1, 2 et 3 du fructose et les Carbones du phosphoglyceraldéhyde donneront les Carbones 4, 5 et 6 du fructose.
- La réaction est exergonique et réversible (glycolyse) et favorise une concentration élevée de fructose 1,6-diphosphate.

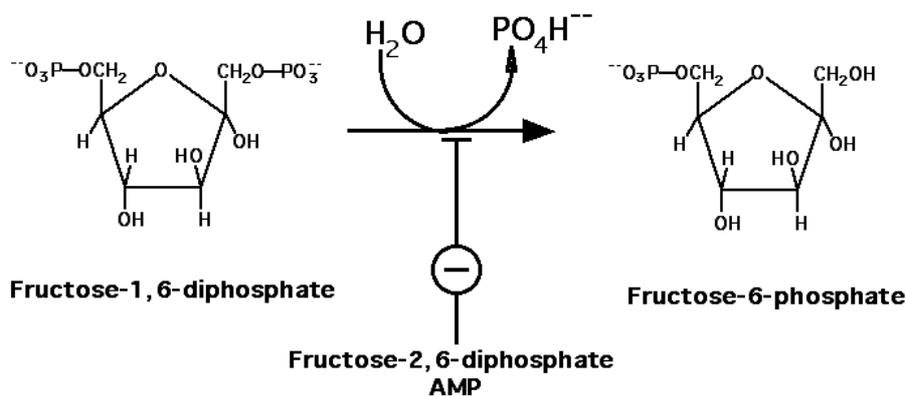
5.32 Fructose 1,6 diphosphate phosphatase

148000

4 sous-unités

3.1.3.11

Fructose 1,6 diphosphatase

Phosphorylée \oplus Mg^{++} 

RE 41

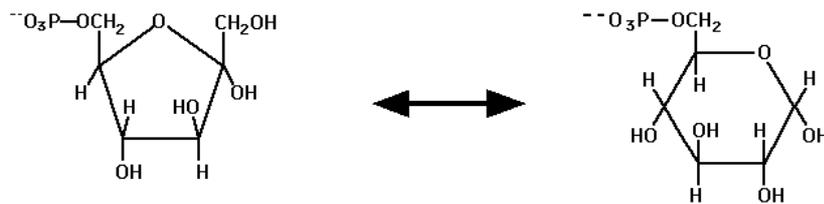
- La fructose 1,6-diphosphate phosphatase, est la seconde enzyme cytoplasmique spécifique de la gluconéogénèse. Elle est exprimée dans le foie et dans le rein des Mammifères.
- Elle catalyse l'hydrolyse de la liaison ester qui lie le Carbone n°1 du fructose 1,6-diphosphate à l'acide phosphorique. La réaction est inhibée allostériquement par le 5' AMP.
- Elle est inhibée compétitivement par le fructose 2,6-diphosphate, produit de la phosphofructokinase II - fructose 2,6 diphosphatase (PFK II). En présence de glucagon (ou d'adrénaline), la PFK II est phosphorylée, ce qui lui confère une activité de fructose 2,6 diphosphatase. Le taux de fructose 2,6 diphosphate diminue et l'inhibition que cet effecteur exerce sur la fructose 1,6 diphosphatase est levée.
- Le cortisol exerce enfin, un effet inducteur sur la transcription du gène de la fructose 1,6 diphosphatase.

5.33 Phosphohexose isomérase

125000
2 sous-unités

5.3.1.9

Phosphohexose isomérase



Fructose-6-phosphate

Glucose-6-Phosphate

RE 41/1

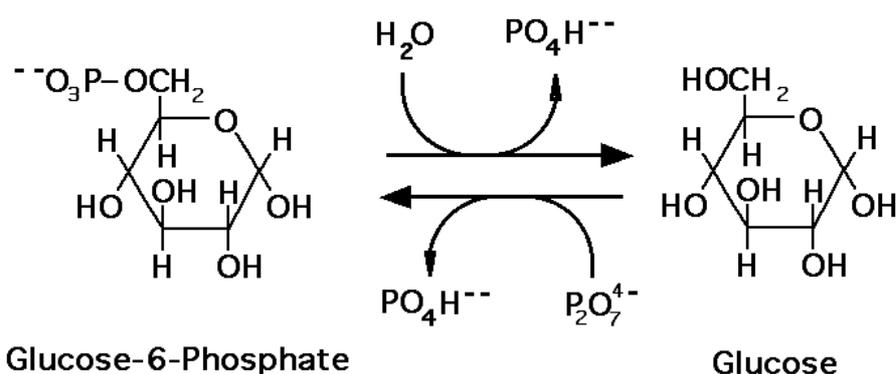
- Le fructose 6-phosphate est le substrat d'une dernière enzyme commune à la glycolyse et à la gluconéogénèse, la phosphohexose isomérase qui conduit au glucose 6-phosphate.
- L'enzyme catalyse une réaction d'oxydoréduction intramoléculaire entre le Carbone 1 et le Carbone 2, tandis que le pont héli-acétalique est déplacé du Carbone 2 vers le Carbone 1.
- La réaction se fait sans changement important d'énergie interne. Elle est donc réversible (glycolyse).

5.34 Glucose 6-phosphatase

36500

3.1.3.9

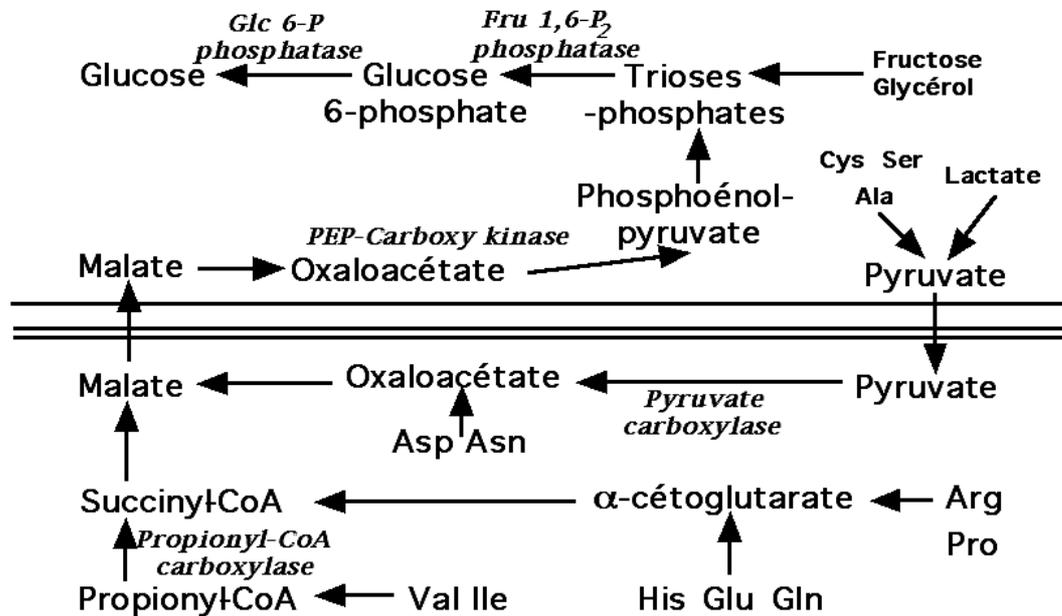
Glucose 6-phosphatase

Mg⁺⁺

RE 42

- La glucose 6-phosphate phosphatase, est une enzyme hépatique, localisée sur la face interne des citernes du reticulum endoplasmique (lumière). Elle réalise une réaction commune à la glycogénolyse et à la gluconéogénèse, et permet le maintien du taux de glucose dans le sang (glycémie).
- Elle catalyse l'hydrolyse de la liaison ester qui lie le Carbone n°6 du glucose à l'acide phosphorique. Cette réaction est inhibée par les ions pyrophosphates qui favorisent au contraire la phosphorylation du glucose par l'enzyme.
- Sa synthèse est aussi induite par le cortisol.

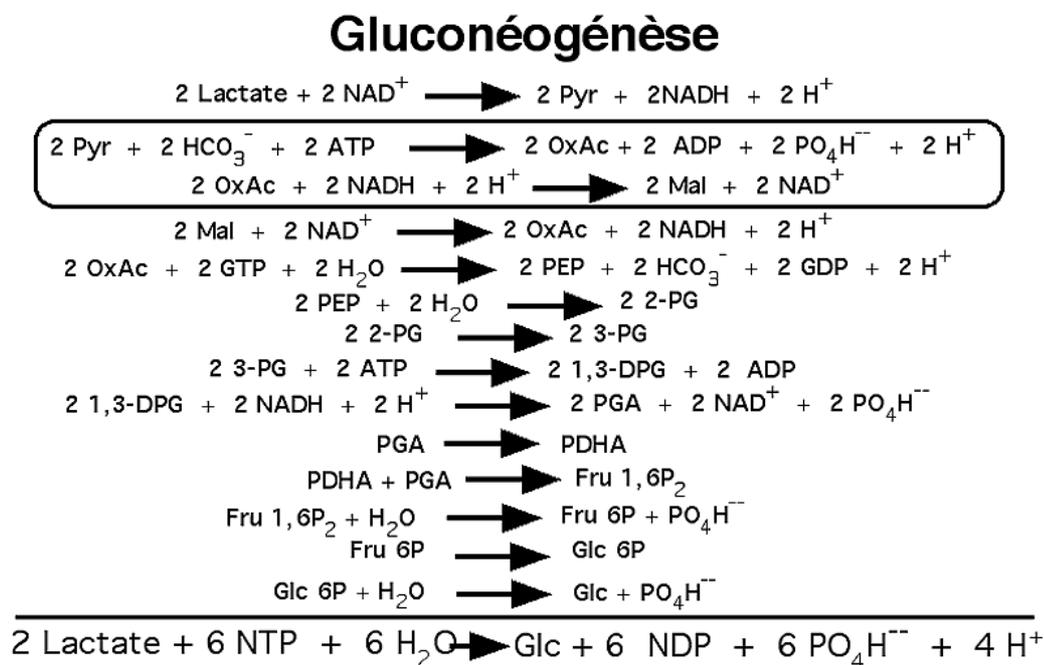
5.35 Gluconéogénèse (schéma général)



RE 43

- Les enzymes de la glycolyse cytoplasmique catalysent des réactions qui sont le plus souvent réversibles et qui sont capables de fonctionner dans toutes les circonstances métaboliques. Toutefois, il existe quelques étapes qui nécessitent des **enzymes propres à la gluconéogénèse** que nous venons de détailler.
- La phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK) catalyse l'étape initiale de la gluconéogénèse dans le cytoplasme à partir de l'oxaloacétate. Le phosphoénolpyruvate issu de cette réaction ne peut pas être le substrat de la pyruvate kinase car cette dernière est fortement inhibée par le glucagon, hormone de la gluconéogénèse.
- La fructose 1,6-diphosphate phosphatase (Fru 1,6-P₂ phosphatase) catalyse une réaction d'hydrolyse du fructose 1,6-diphosphate en fructose 6-phosphate. Elle est la seule enzyme commune à toutes les voies de gluconéogénèse et utilisée exclusivement par la gluconéogénèse. Elle est donc régulatrice de l'ensemble.
- La glucose 6-phosphate phosphatase enfin est commune à la glycogénolyse et à la gluconéogénèse et contribue à la régulation finale du taux de glucose dans le sang.

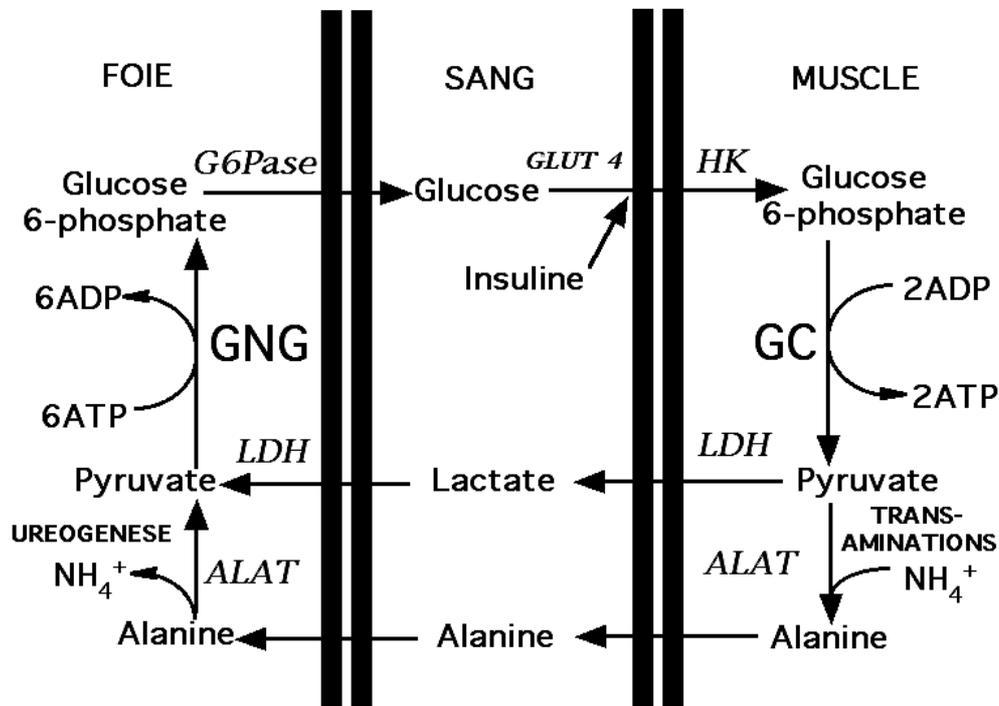
5.36 Gluconéogénèse (bilan)



RE 44

- Les voies de la gluconéogénèse partent de nombreux substrats : acides aminés, fructose, glycérol, acides gras impairs, lactate, etc... Il y a donc autant de bilans que de voies métaboliques différentes.
- En partant du lactate, produit final de la glycolyse anaérobie dans les muscles, le foie resynthétise du glucose (cycle des CORI). Dans le foie, la voie de la gluconéogénèse consomme 6 liaisons riches en énergie : elle fournit au muscle le glucose dont la glycolyse tirera 2 liaisons riches en énergie en anaérobiose. Le foie fournit cette énergie à partir de la β -oxydation, car il ne peut pas en même temps utiliser du glucose (glycolyse) et en faire la synthèse (gluconéogénèse).
- Le bilan thermodynamique de la gluconéogénèse à partir du lactate est équilibré, faiblement endergonique.

5.37 Cycle des Cori



RE 45

- Dans le début de l'effort musculaire, la glycolyse cytoplasmique (GC) anaérobie, utilise rapidement le glucose, produit deux liaisons riches en énergie par glucose oxydé et libère du pyruvate. Le pyruvate est réduit en lactate par l'excédent de NADH ou transaminé en alanine lorsque le muscle (à jeun) catabolise des acides aminés.
- Le lactate est transporté par le sang vers le foie dont le métabolisme fonctionne toujours en aérobose. Le foie peut alimenter son métabolisme énergétique uniquement grâce à la β -oxydation en produisant des corps cétoniques. Dans ces conditions, il peut faire sortir le malate hors de la mitochondrie et resynthétiser du glucose par la gluconéogénèse (GNG). Le lactate absorbé par le foie est un substrat de cette gluconéogénèse qui consomme six liaisons riches en énergie par glucose produit. Le foie libère le glucose dans la circulation qui peut à nouveau être oxydé par les muscles.
- L'association de la glycolyse anaérobie des muscles et de la gluconéogénèse du foie constitue le cycle des CORI (deux biochimistes C. et G. CORI).

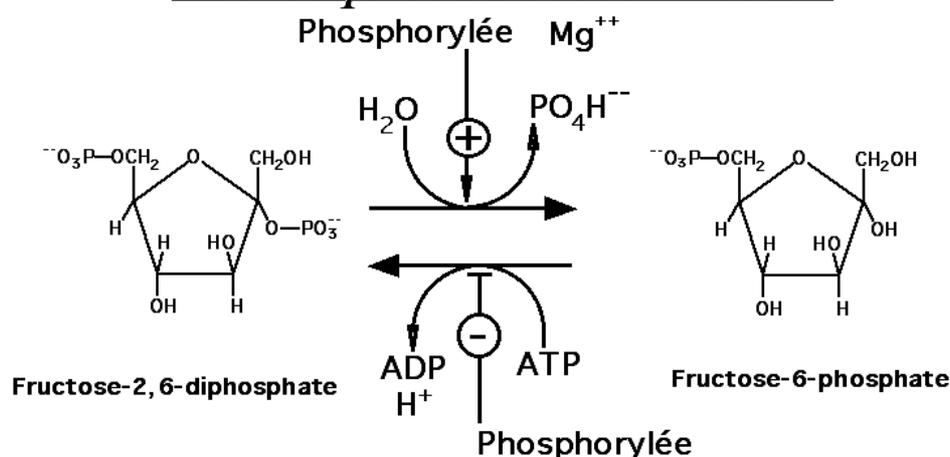
5.38 Fructose 2,6 diphosphatase = PhosphoFructoKinase II

100000

2 sous-unités

Isoenzymes

Fructose 2,6 diphosphatase
= PhosphoFructoKinase II



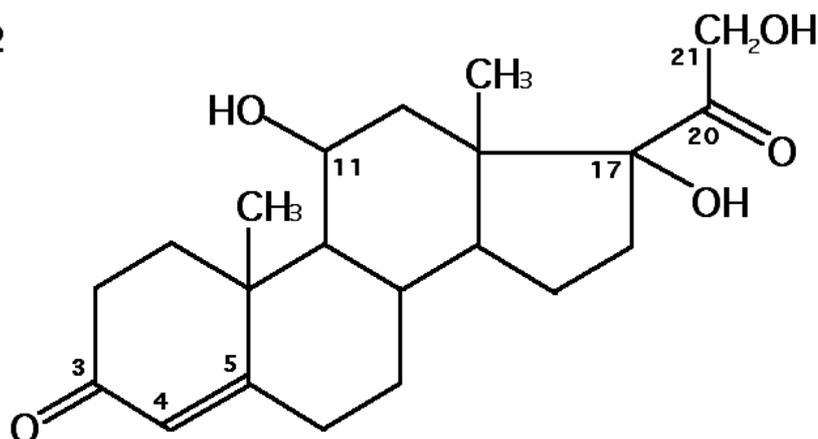
RE 51

- La phosphofructokinase II (en abrégé PFK II) est une enzyme du cytoplasme, bifonctionnelle, qui peut catalyser deux réactions opposées, en fonction de la phosphorylation de l'enzyme :
 - la phosphorylation du fructose 6-phosphate en fructose 2,6-diphosphate (phosphofructokinase) lorsque l'enzyme est déphosphorylée,
 - l'hydrolyse du fructose 2,6-diphosphate en fructose 6-phosphate (fructose 2,6 diphosphatase) lorsque l'enzyme est phosphorylée.
- Pour la phosphorylation du fructose 6-phosphate sur son Carbone 2, l'ATP, en présence de Magnésium, est le coenzyme donneur d'énergie et de phosphate. Un proton est libéré. Pour l'hydrolyse de la liaison ester du Carbone 2, un phosphate minéral est libéré.
- Le fructose 2,6 diphosphate est l'effecteur allostérique qui régule les enzymes-clé de la glycolyse cytoplasmique et de la partie cytoplasmique de la gluconéogénèse. A ce titre, la PFK II est le principal système de contrôle de ces voies métaboliques, en dehors de l'effet de l'ADP et du 5'AMP. Le glucagon (ou l'adrénaline), par l'intermédiaire de l'AMPC et d'une protéine kinase A, phosphoryle la PFK II ce qui active l'hydrolyse (Fru 2,6-P₂ phosphatase) du fructose 2,6-diphosphate, lui-même inhibiteur de la fructose 1,6-diphosphatase, enzyme de la gluconéogénèse et activateur de la PFK I, enzyme de la glycolyse cytoplasmique et de la lipogénèse.

- Au contraire, l'insuline en diminuant le taux d'AMPc et l'activité de la protéine kinase A, déphosphoryle la PFK II, ce qui active la réaction de synthèse du fructose 2,6 diphosphate. En présence de cet effecteur la PFK I est activée (lipogénèse) et la fructose 1,6 diphosphatase est inhibée.

5.39 Cortisol

362

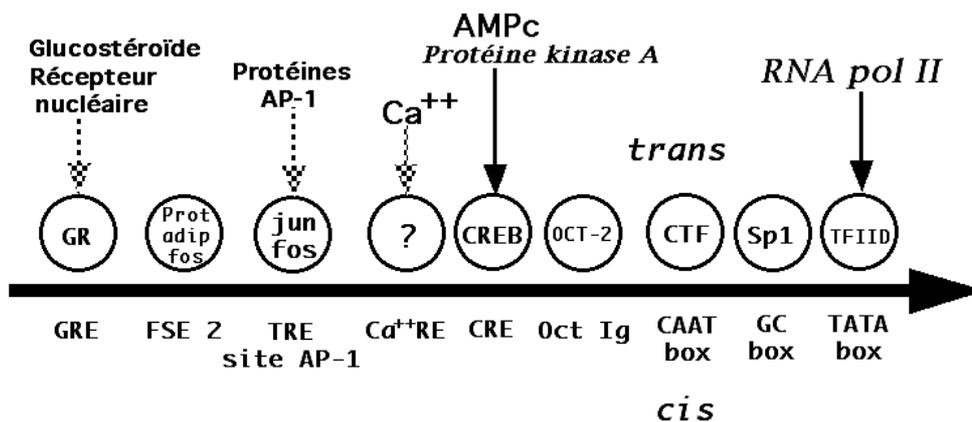


Cortisol

RE 52

- Le cortisol est synthétisé à partir du cholestérol des LDL, par les corticosurrénales.
- Hormone glucocorticoïde, le cortisol active les facteurs de transcription des gènes de la gluconéogénèse dans le foie (antagoniste de l'insuline) :
 - cathepsines (protéases des muscles)
 - transaminases
 - pyruvate carboxylase
 - propionyl-CoA carboxylase
 - phosphoénolpyruvate carboxykinase
 - fructose-1,6-diphosphatase
 - glucose-6-phosphatase.

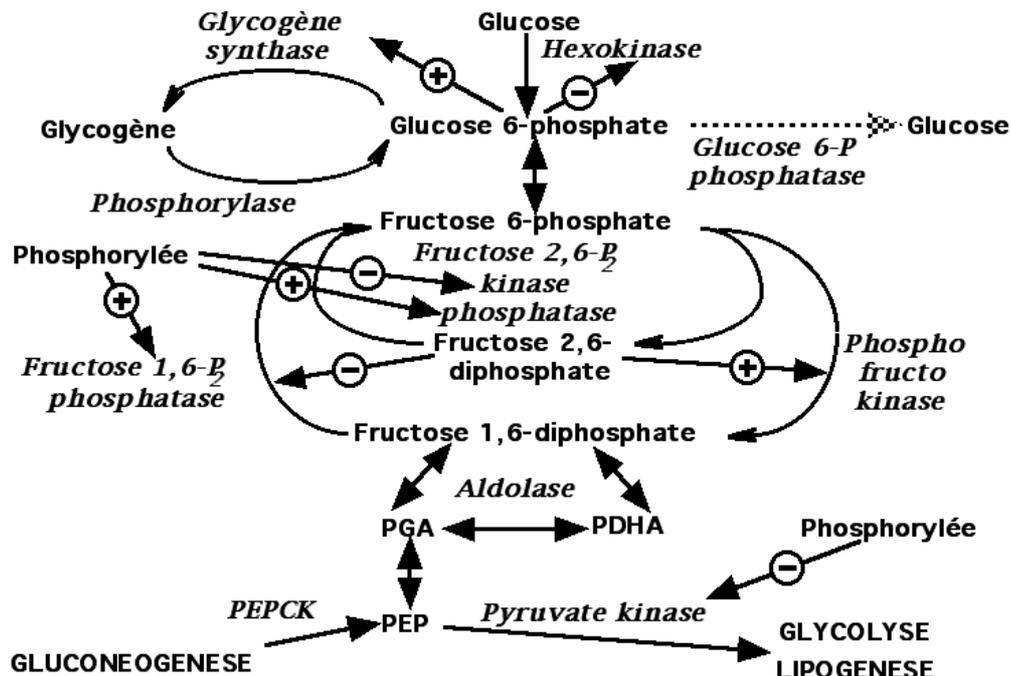
5.40 Induction par le cortisol



RE 52/1

- Les protéines qui se lient au promoteur (facteurs trans-régulateurs) sont des effecteurs de la transcription : activateurs (séquences *enhancer*) ou inhibiteurs (séquences *silencer*). Leur liaison avec le promoteur dépend souvent de circonstances physiologiques qui induisent ou répriment l'expression du gène.
- Ainsi, la séquence GRE (*glucocorticoid responsive element*), lorsqu'elle est liée à une protéine spécifique (récepteur nucléaire d'hormone glucocorticoïde), elle-même liée au cortisol (hormone stéroïde hyperglycémiant), active l'expression du gène situé en aval.
- La reconnaissance de la séquence GRE par le récepteur des glucocorticoïdes lié au cortisol induit la transcription des gènes de certaines protéases endocellulaires (cathepsines), des transaminases et des enzymes propres de la gluconéogénèse : pyruvate carboxylase, propionyl-CoA carboxylase, PEPCK, fructose 1,6-diphosphate phosphatase, glucose 6-phosphate phosphatase, ...

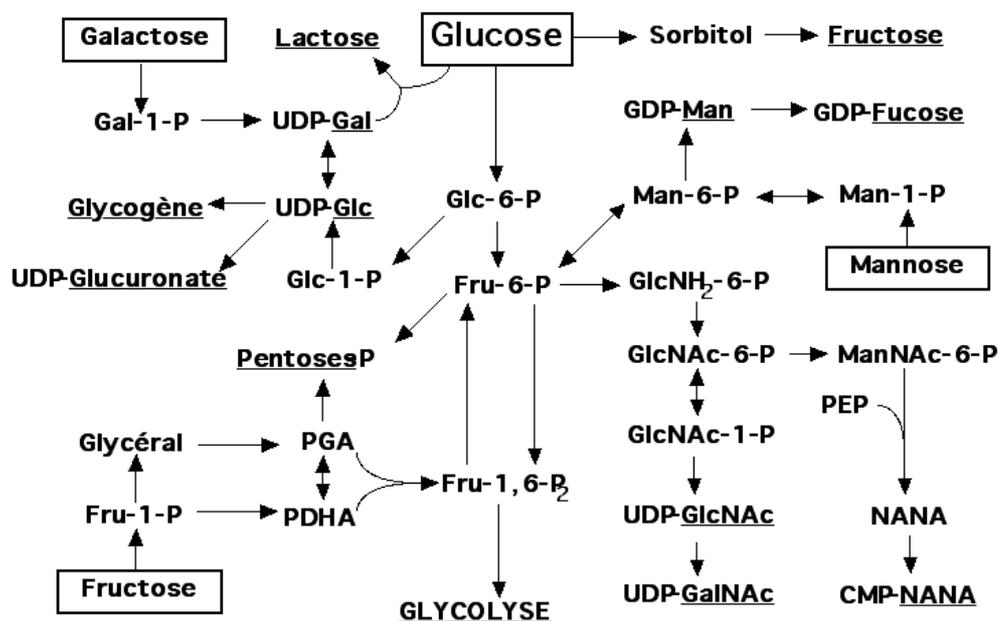
5.41 Régulation de la gluconéogénèse



RE 53

- La gluconéogénèse est régulée par les enzymes du cytoplasme propres à cette voie métabolique : phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), fructose 1,6-diphosphate phosphatase (Fru 1,6-P₂ phosphatase) et glucose 6-phosphate phosphatase.
- La régulation est allostérique par le fructose 2,6-diphosphate, produit de la phosphofructokinase II ou fructose 2,6-diphosphate kinase/phosphatase. Le fructose 2,6-diphosphate active la phosphofructokinase et inhibe au contraire la fructose 1,6-diphosphate phosphatase.
- La régulation endocrinienne s'exerce par l'intermédiaire de l'AMPc. En présence de glucagon (ou d'adrénaline) le taux d'AMPc augmente, la fructose 1,6-diphosphate phosphatase est activée et la pyruvate kinase est inhibée. La fructose 2,6-diphosphate kinase/phosphatase est également phosphorylée et agit dès lors comme phosphatase, hydrolysant le fructose 2,6-diphosphate, inhibiteur allostérique de la fructose 1,6-P₂ phosphatase qui est donc activée.
- Le cortisol enfin, par l'intermédiaire d'un récepteur nucléaire, active la transcription de plusieurs gènes d'enzymes de la gluconéogénèse : transaminases, pyruvate carboxylase, PEPCK, fructose 1,6-diphosphate phosphatase et glucose 6-phosphate phosphatase.

5.42 Interconversions des oses



RE 61/2

- Aucun ose ou dérivé d'ose n'est indispensable pour l'homme, sauf l'acide ascorbique (vitamine C). Les nutriments dont dérivent les oses sont le glucose principalement mais aussi le fructose, le mannose et le galactose.
- La synthèse des glycoprotéines et des glycolipides nécessite la formation des oses actifs qui sont les substrats des glycosyl transférase du reticulum et de l'appareil de Golgi.
- A partir des intermédiaires de la glycogénogénèse on peut synthétiser le galactose et l'acide glucuronique. Le lactose est produit dans les glandes mammaires en lactation.
- Le fructose est synthétisé spécifiquement dans la prostate et les vésicules séminales.
- A partir des intermédiaires de la glycolyse, on peut aboutir au mannose et au fucose, à la glucosamine et à la galactosamine N-acétylées et enfin aux acides sialiques (N-acétyl-neuraminiques) grâce à l'addition d'un phosphoénolpyruvate (PEP).
- La synthèse des pentoses est obtenue à partir du fructose 6-phosphate et du phosphoglycéraldéhyde par les enzymes de la voie des pentoses phosphates.

Chapitre 6

Mécanismes hypoglycémiantes : la glycogénogénèse

Mécanismes hypoglycémiantes

- Notre organisme dispose de deux voies métaboliques permettant de faire diminuer la concentration de glucose dans le sang (glycémie) la **glycolyse** qui utilise le glucose circulant pour produire de la chaleur (thermogenèse) ou de l'énergie au cours de l'effort (oxydations phosphorylantes).
- L'augmentation de la glycémie (hyperglycémie : > 6 mM) induit un mécanisme endocrinien produisant une molécule informationnelle (hormone) : l'insuline. Cette hormone agit en diminuant le taux intracellulaire d'AMPc (second messenger). Les repas s'accompagnent de la digestion des hydrates de Carbone qui sont absorbés sous forme de glucose libre dans le sang.
- L'**insuline**, sécrétée après les repas (période post-prandiale), agit au niveau du muscle pour activer la glycolyse (au cours de l'effort) ou la mise en réserve du glucose par la glycogénogénèse (glycogène musculaire).
- L'**insuline** agit aussi au niveau du foie pour faciliter la captation du glucose venant directement de l'intestin par la veine porte et la glycogénogénèse (glycogène hépatique).
- L'**insuline** agit encore au niveau du foie et du tissu adipeux pour induire les mécanismes (activation des enzymes, déphosphorylations et transcription des gènes) de la transformation du glucose sanguin en triglycérides de réserve (graisse) par la lipogénèse et le stockage de la graisse dans les cellules du tissu adipeux (adipocytes).

6.1 Glycogénogenèse (définition)

GLYCOGENOGENESE :

- **Voies métaboliques synthétisant le glycogène à partir des oses sanguins.**

RE 55

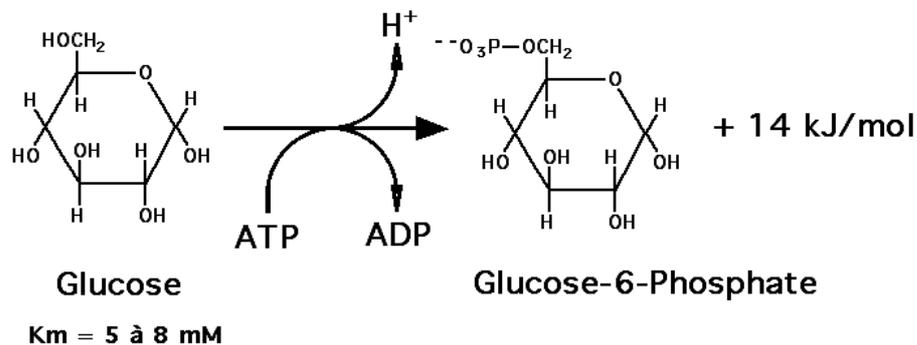
- Lors de la digestion, la veine porte conduit de l'intestin vers le foie des quantités importantes de sucres qui sont captés par les hépatocytes, transformés en glucose et mis en réserve sous forme de glycogène hépatique. A partir du glucose sanguin, dans les périodes de repos, les muscles reconstituent aussi leurs réserves de glycogène, de même que toutes les cellules contenant normalement du glycogène. Cette synthèse de glycogène est la fonction des enzymes de la glycogénogenèse.
- Le glucose entre dans la glycogénogenèse sous forme libre ou sous forme d'esters : glucose-6-phosphate ou glucose-1-phosphate. L'Uridine triphosphate est un coenzyme indispensable à cette voie métabolique. Un enzyme branchant achève de donner au glycogène linéaire sa structure définitive.
- Les autres oses provenant de la digestion (galactose, fructose) entrent dans la glycogénogenèse par des voies métaboliques propres qui n'existent que dans le foie.
- Le dernier résidu de glucose ajouté par la glycogénogenèse à l'extrémité d'une branche de la molécule de glycogène sera toujours le premier enlevé par la glycogénolyse lors de la période de jeûne suivante.

6.2 Glucokinase = Hexokinase D

47000

2.7.1.2

Glucokinase Hexokinase D

Mg⁺⁺

RE 56

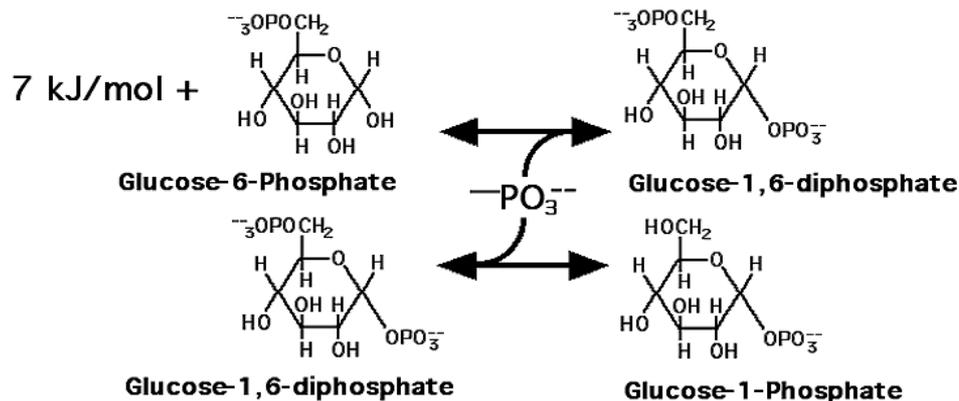
- Le glucose traverse les membranes plasmiques grâce à une perméase de la membrane plasmique : le transporteur de glucose GLUT 2.
- La glucokinase est une enzyme qui active le glucose cytoplasmique en glucose 6-phosphate. Elle est une isoenzyme des hexokinases (hexokinase D) mais contrairement aux autres hexokinases elle ne possède pas de site rétroinhibiteur pour le glucose 6-phosphate, et peut donc activer le glucose dans toutes les circonstances. Son K_m vis-à-vis du glucose est élevé (5 à 8 mM) et elle n'agit que lorsque le taux de glucose intracellulaire est augmenté.
- Elle catalyse 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.

6.3 Phosphoglucomutase

62000

5.4.2.2

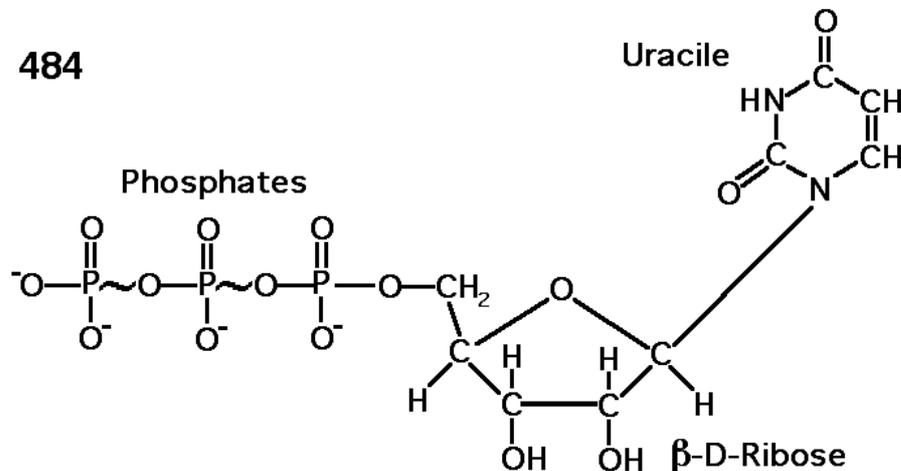
Phosphoglucomutase



RE 57

- La phosphoglucomutase transforme le glucose 6-phosphate en glucose 1-phosphate.
- Son mécanisme d'action est caractéristique d'un groupe d'enzymes qu'on appelle les mutases (5.4.2.n).
- L'enzyme a pour coenzyme libre une molécule de glucose phosphorylée sur ses Carbones 1 et 6.
- Le mécanisme est de type ping-pong : l'enzyme, phosphorylée au départ, transfère son phosphate sur le glucose 6-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 l'autre phosphate et libérer du glucose 1-phosphate.
- L'énergie interne du glucose 1-phosphate étant plus grande que celle du glucose 6-phosphate, la réaction est endergonique, mais elle reste réversible.

6.4 Uridine Tri Phosphate = UTP



Uridine Tri Phosphate

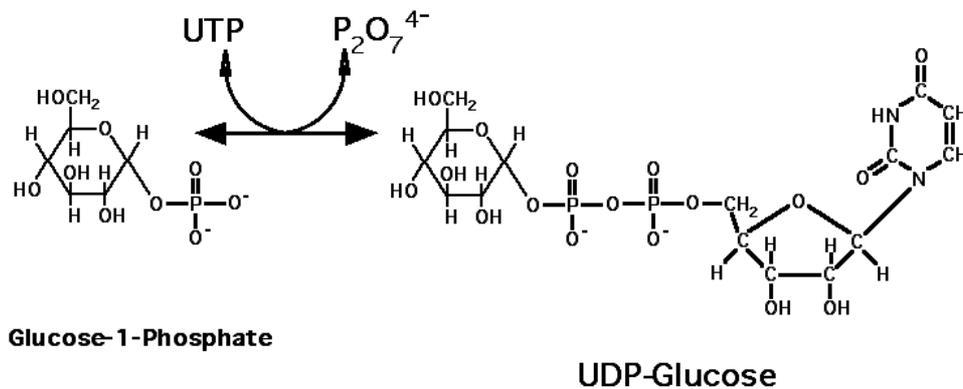
RE 58

- L'uridine triphosphate (UTP) est un nucléotide dont la structure comprend une base azotée l'uracile (U), un β -D-ribose et trois acides phosphoriques. Le nucléoside uracile + β -D-ribose s'appelle uridine et le nucléotide uridine + phosphate, acide uridylique (5'UMP).
- L'UTP est un coenzyme des réactions d'activations des oses : glucose, galactose qui entrent dans la glycogénogénèse ou dans la synthèse des polysaccharides, glycoprotéines, glycolipides, glycosaminoglycanes, etc...

6.5 Glucose 1-phosphate uridyl transférase = UDP-glucose pyrophosphorylase

2.7.7.9

*Glucose 1-phosphate uridyl transférase
= UDP-glucose pyrophosphorylase*



RE 59

- L'UDP-glucose pyrophosphorylase (ou Glucose 1-phosphate uridyl transférase) active à nouveau le glucose 1-phosphate en UDP-glucose (UDPG), forme active du glucose et substrat des glucosyl transférases.
- Elle catalyse la fixation de l'UMP sur le glucose 1-phosphate et libère l'UDPG et un ion pyrophosphate. L'hydrolyse de cet ion par les pyrophosphatases rend la réaction irréversible.

6.6 Glycogène synthase

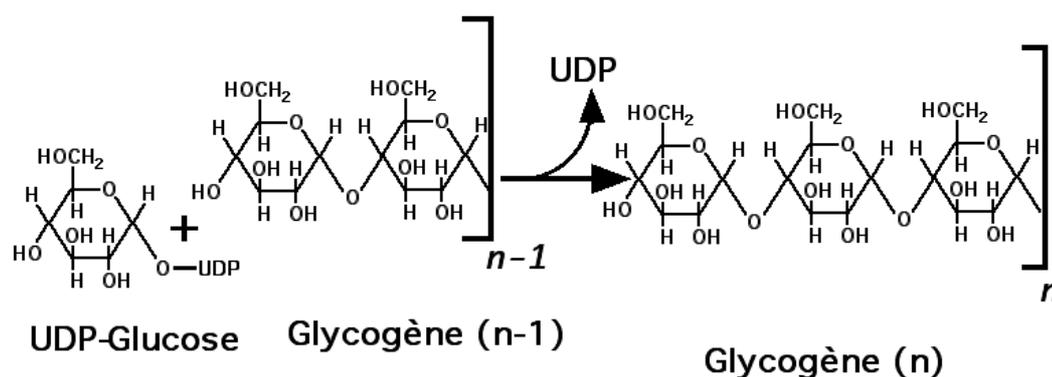
85000

sous-unités

Isoenzymes

2.4.1.11

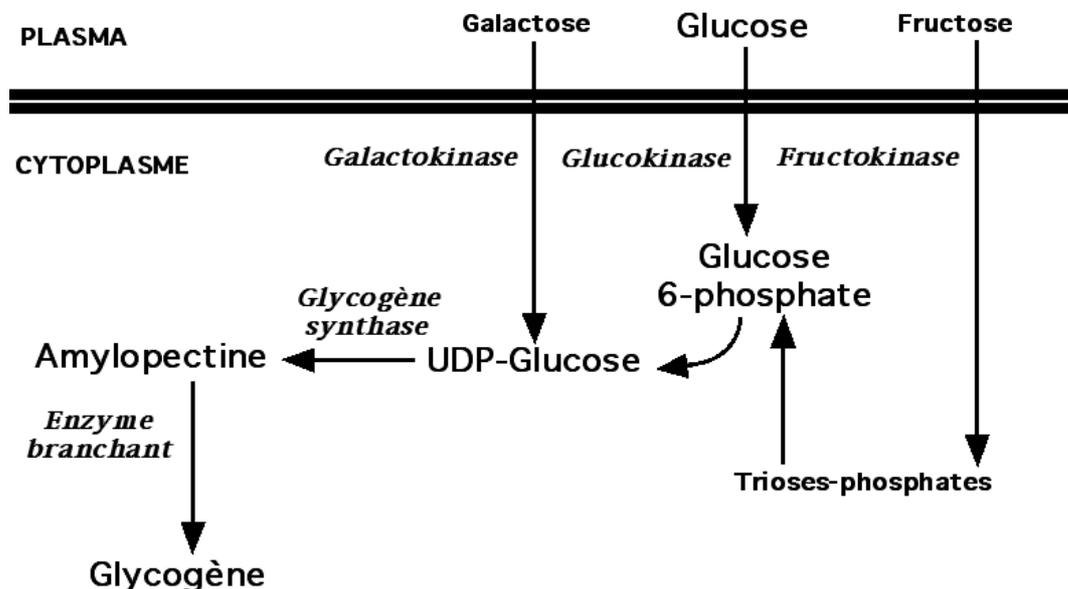
Glycogène Synthase

Phosphorylée \ominus 

RE 60

- Les glycogène synthases sont des enzymes du foie et des muscles qui transfèrent un radical glucosyl- de l'UDP-glucose à l'extrémité d'une branche d'une molécule de glycogène. Elles libèrent le coenzyme UDP.
- Le produit de l'activité de la glycogène synthase (amylopectine) a une structure non branchée. L'enzyme branchant (EC 2.4.1.18) transfère des glucoses d'une liaison α -1,4 sur une liaison α -1,6 en créant une nouvelle branche à la molécule de glycogène.
- La régulation de la glycogène synthase dépend de multiples phosphorylations sur plusieurs sérines de l'enzyme. Ces phosphorylations, le plus souvent dues à des protéine kinases A, AMPc dépendantes, sont activées par le glucagon (ou l'adrénaline). Elles ont pour effet de rendre l'activité de la glycogène synthase dépendante d'un taux élevé de glucose 6-phosphate, c'est à dire moins active.
- Au contraire lorsque l'insuline inhibe ces phosphorylations et active les protéine phosphatases qui hydrolysent les phosphosérines, la glycogène synthase redevient indépendante du taux de glucose 6-phosphate et donc, plus active en toutes circonstances.

6.7 Glycogénogénèse (schéma général)

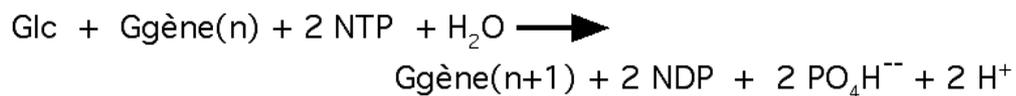


RE 61

- La glycogénogénèse est une courte voie métabolique permettant la mise en réserve du glucose en glycogène quand la glycémie est élevée.
- La glucokinase a un K_m pour le glucose de l'ordre de $5 \text{ à } 8 \times 10^{-3} \text{ M}$, de sorte que pour une glycémie normale ($5 \times 10^{-3} \text{ M}$) l'enzyme est peu active. Au cours de la digestion la glycémie dans la veine porte atteint $20 \times 10^{-3} \text{ M}$ ce qui permet à la glucokinase de fonctionner activement (effet de substrat).
- Le glucose 1-phosphate est un inhibiteur de la phosphoglucomutase. Le pyrophosphate produit de la glucose 1-phosphate uridyl transférase est un inhibiteur de la glucose 6-phosphatase.
- Mais, l'enzyme clé de la glycogénogénèse est bien sûr la glycogène synthase.
- Chez le nourrisson, le galactose provenant de la digestion est activement capté par le foie et converti en glycogène par une voie métabolique impliquant des enzymes propres : galactokinase, galactose 1-phosphate uridyl-transférase, galactowaldénase.
- L'activité des lipases (lipoprotéines-lipases et lipase hormonosensible) produit du glycérol dans la circulation. Ce glycérol est rapidement capté par le foie, activé par une glycérokinase et réduit en phosphodihydroxyacétone qui est reprise par la gluconéogénèse.
- Lors de la digestion du saccharose, le fructose est aussi capté par le foie, activé et métabolisé par une fructokinase, la fructose 1-phosphate aldolase et une glycérokinase, et les trioses phosphates sont repris par la gluconéogénèse et convertis en glycogène.

6.8 Glycogénogenèse (bilan)

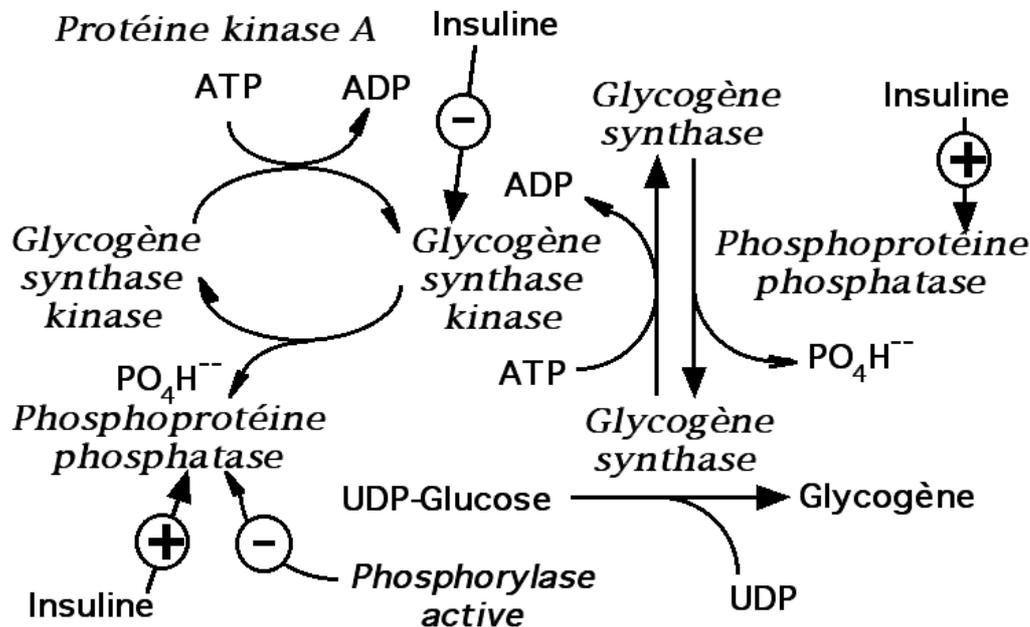
Glycogénogenèse



RE 62

- Le glycogène est une réserve de glucose sous forme activée. Deux liaisons riches en énergie sont consommées pour ajouter une molécule de glucose sur le glycogène.
- Cette énergie permettra au glycogène de libérer à nouveau ce glucose sans autre apport d'énergie.

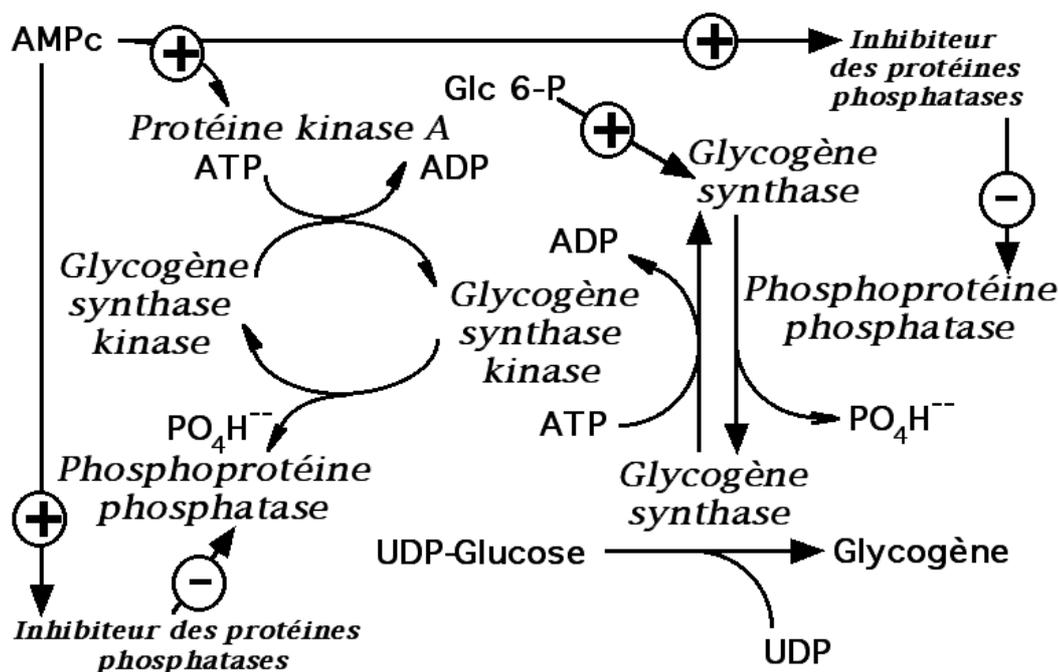
6.9 Activation de la glycogène synthase



RE 63

- L'insuline agit principalement en activant les protéines phosphatases qui déphosphorylent les enzymes de la glycogénogenèse.
- La glycogène synthase active est déphosphorylée. La phosphorylation par la glycogène synthase kinase la rend dépendante du taux du glucose 6-phosphate, qui est peu élevé dans ces circonstances, donc la glycogène synthase dépendante (phosphorylée) est moins active que la glycogène synthase indépendante (déphosphorylée).
- La glycogène synthase kinase elle-même est rendue active par une phosphorylation dépendant de l'AMPc. L'insuline active la phosphatase qui déphosphoryle la glycogène synthase kinase et donc l'empêche d'inhiber la glycogène synthase. Au contraire, l'inhibition exercée par la glycogène phosphorylase sur cette phosphoprotéine phosphatase est levée lorsque la phosphorylase devient inactive (déphosphorylée).
- D'autres glycogène synthase kinases sont inhibées par l'insuline par d'autres voies de transduction, aboutissant à de multiples déphosphorylations qui activent plus ou moins efficacement la glycogène synthase.

6.10 Inhibition de la glycogène synthase



RE 64

- L'AMPc active les protéines kinases A (PKA) qui phosphorylent de nombreuses enzymes de la glycogénogénèse.
- La glycogène synthase kinase phosphorylée par une PKA, devient active et catalyse la phosphorylation de la glycogène synthase. D'autres glycogène synthase kinases sont actives indépendamment de l'AMPc. La glycogène synthase phosphorylée est dépendante du taux du glucose 6-phosphate, c'est à dire moins active.
- Les PKA phosphorylent et activent aussi un inhibiteur protéique des phosphoprotéines phosphatases qui catalysent les déphosphorylations d'enzymes. Ce ralentissement des déphosphorylations inhibe la glycogène synthase et maintient la glycogène synthase kinase sous sa forme active.

Chapitre 7

Mécanismes hypoglycémiants : la lipogénèse

7.1 La lipogénèse (définition)

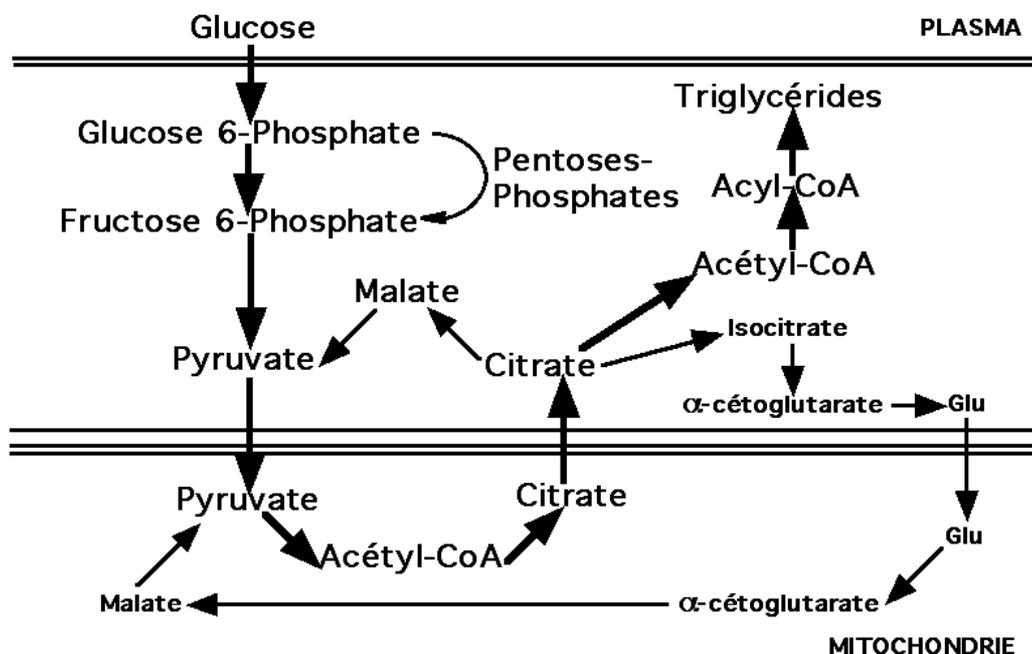
LIPOGENESE :

- **Ensemble de voies métaboliques synthétisant les triglycérides de réserve du tissu adipeux à partir des nutriments cellulaires.**

RE 65

- Lors de la digestion, des acides gras ou du glucose en excès sont captés par le foie ou le tissu adipeux pour être mis en réserve sous forme de graisse dans les adipocytes.
- La transformation des acides gras en triglycérides, et la synthèse des acides gras à partir des glucides sont les fonctions des voies métaboliques de la lipogénèse. Le coenzyme NADPH est indispensable à la synthèse des acides gras. Les voies métaboliques conduisent les substrats de carrefour en carrefour métabolique. On distingue :
 - la **glycolyse cytoplasmique**, du glucose-6-phosphate au pyruvate
 - la **voie des pentoses-phosphates**, du glucose-6-phosphate au bicarbonate, produisant le NADPH
 - la **sortie du citrate** hors de la mitochondrie, du pyruvate à l'acétyl-CoA extramitochondrial
 - la **synthèse et les interconversions des acides gras**, de l'acétyl-CoA aux acyl-CoA
 - la **synthèse des triglycérides**, des acyl-CoA aux triglycérides.

7.2 La lipogénèse (schéma général)



RE 65/1

- La lipogénèse à partir du glucose est un ensemble de voies métaboliques : on retrouve sur ce schéma d'ensemble :
 - l'**entrée du glucose** dans les cellules (transporteurs, glucokinase ou hexokinases)
 - la **glycolyse cytoplasmique** (du glucose 6-phosphate au pyruvate)
 - la **sortie du citrate** hors de la mitochondrie qui peut être remplacée par les acétyl-carnitine transférases
 - la **synthèse des acides gras**
 - la **synthèse des triglycérides**.
- A ces voies principales il faut adjoindre les voies ou enzymes permettant la réduction du NADP^+ :
 - la voie des pentoses phosphates (cytoplasme)
 - les enzymes maliques (mitochondrie et cytoplasme)
 - l'isocitrate déshydrogénase (cytoplasme).
- La lipogénèse a lieu principalement dans deux organes : foie principalement et tissu adipeux, toujours en présence d'insuline.
- Les premières étapes grâce aux déphosphorylations induites par la baisse du taux de l'AMPc, permettent aux cellules de capter le glucose, de faire une glycolyse partielle jusqu'au pyruvate

et au citrate intramitochondrial. L'inhibition de cycle de KREBS (parce que la charge énergétique de l'ATP est forte) fait sortir le citrate hors de la mitochondrie.

- Parallèlement enfin, et toujours sous l'effet de l'insuline, l'oxydation du glucose 6-phosphate et du malate fournit du NADPH.

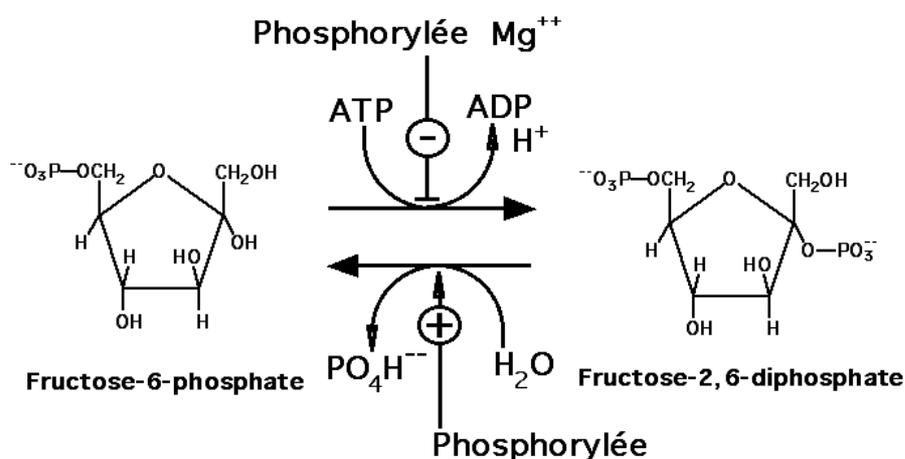
7.3 PhosphoFructoKinase II = Fructose 2,6 diphosphatase

100000

2 sous-unités

Isoenzymes

PhosphoFructoKinase II
= *Fructose 2,6 diphosphatase*

**RE 66**

- La phosphofructokinase II (en abrégé PFK II) est une enzyme du cytoplasme, bifonctionnelle, qui peut catalyser deux réactions opposées, en fonction de la phosphorylation de l'enzyme :
 - la phosphorylation du fructose 6-phosphate en fructose 2,6-diphosphate (phosphofructokinase) lorsque l'enzyme est déphosphorylée,
 - l'hydrolyse du fructose 2,6-diphosphate en fructose 6-phosphate (fructose 2,6 diphosphatase) lorsque l'enzyme est phosphorylée.
- Pour la phosphorylation du fructose 6-phosphate sur son Carbone 2, l'ATP, en présence de Magnésium, est le coenzyme donneur d'énergie et de phosphate. Un proton est libéré. Pour l'hydrolyse de la liaison ester du Carbone 2, un phosphate minéral est libéré.
- Le fructose 2,6 diphosphate est l'effecteur allostérique qui régule les enzymes-clé de la glycolyse cytoplasmique et de la partie cytoplasmique de la gluconéogénèse. A ce titre, la PFK II est le principal système de contrôle de ces voies métaboliques, en dehors de l'effet de l'ADP et du 5'AMP. Le glucagon (ou l'adrénaline), par l'intermédiaire de l'AMPC et d'une protéine kinase A, phosphoryle la PFK II ce qui inhibe la réaction de phosphorylation (PFK II) et diminue le taux de fructose 2,6-diphosphate, inhibiteur de la fructose 1,6-diphosphatase, enzyme de la gluconéogénèse et activateur de la PFK I, enzyme de la glycolyse cytoplasmique et de la lipogénèse.

- Au contraire, l'insuline en diminuant le taux d'AMPc et l'activité de la protéine kinase A, déphosphoryle la PFK II, ce qui active la réaction de synthèse du fructose 2,6 diphosphate. En présence de cet effecteur la PFK I est activée (même lorsque l'ADP est rare : lipogénèse) et la fructose 1,6 diphosphatase est inhibée.

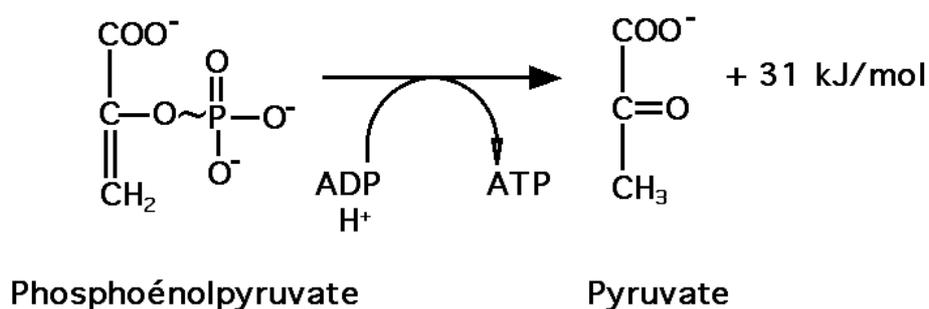
7.4 Pyruvate kinase

235000
4 sous-unités

2.7.1.40

Pyruvate kinase

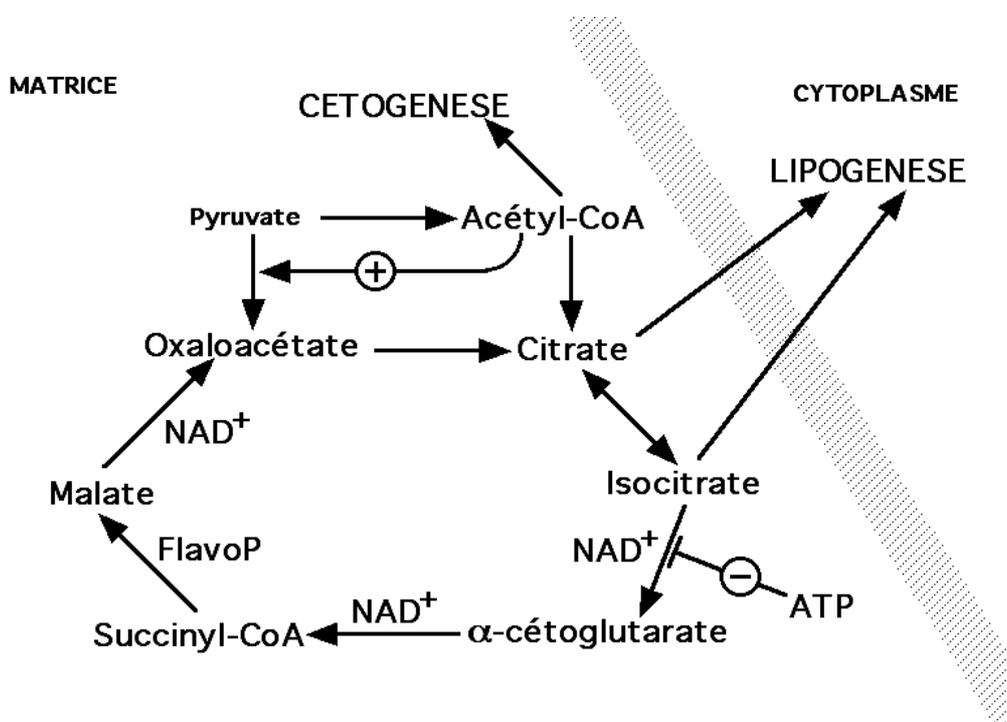
Phosphorylée \ominus Mg^{++}



RE 70/1

- 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.
- La pyruvate kinase est inhibée par une phosphorylation en présence d'AMP cyclique. La déphosphorylation favorise la fourniture d'énergie ou la lipogénèse (pyruvate kinase) au détriment de la gluconéogénèse (énolase).

7.5 Cycle de Krebs (schéma général)



RE 68

- 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 NADH/NAD^+ qui dépend de l'activité de la chaîne respiratoire, et par un effet allostérique du rapport ATP/ADP , également contrôlé par la chaîne respiratoire et le métabolisme énergétique.
- Lorsque l'ATP est abondant (donc l'ADP insuffisant), le cycle de KREBS ralentit, les acides tricarboxyliques et l'acétyl-CoA sortent de la mitochondrie vers la lipogénèse.

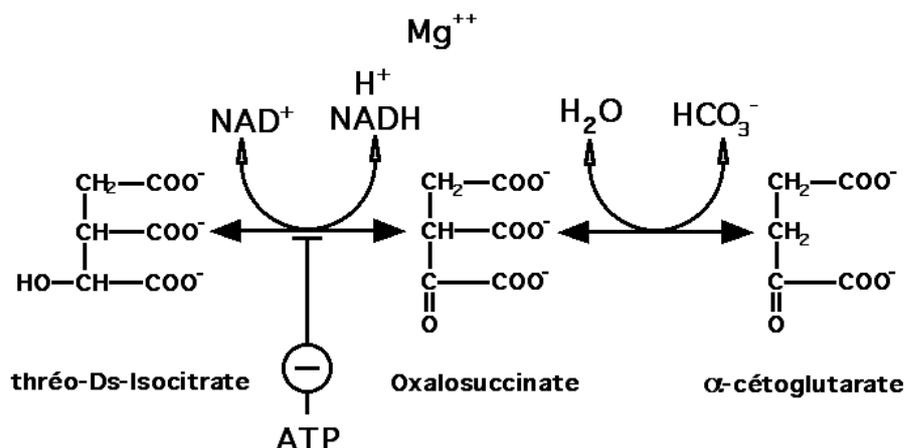
7.6 Isocitrate déshydrogénase

350000

Isoenzymes

1.1.1.41

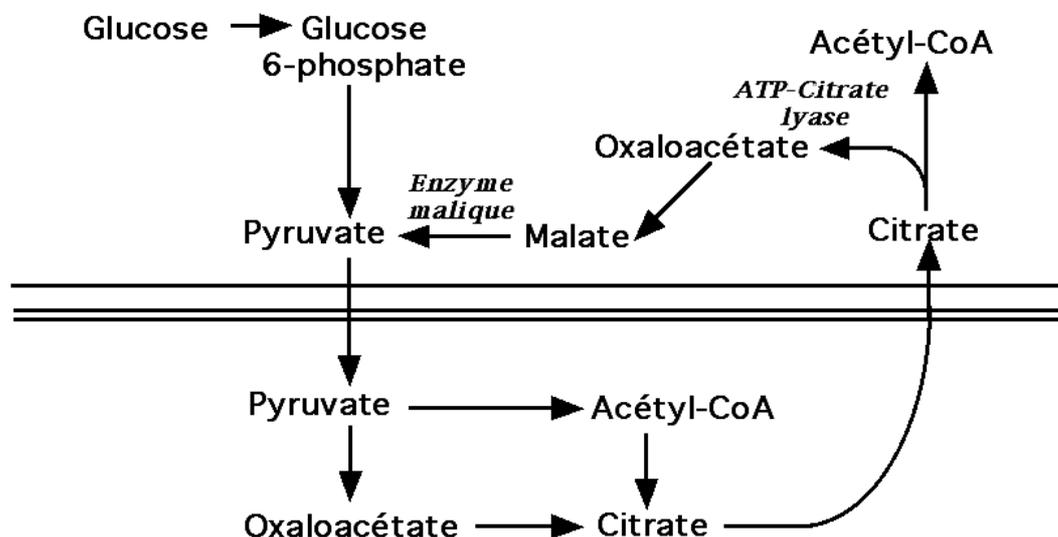
Isocitrate déshydrogénase



RE 69

- L'isocitrate déshydrogénase a une masse de 350000 daltons et n'agit qu'en présence de cations divalents.
- C'est la première des déshydrogénases à NAD^+ du cycle de KREBS. Elle catalyse l'étape d'engagement de l'acétyl-CoA vers l'oxydation.
- Lorsque la charge énergétique de l'ATP augmente, la chaîne respiratoire ralentit et le rapport NADH/NAD^+ s'élève. L'absence de NAD^+ , substrat des déshydrogénases du cycle de KREBS et en particulier de l'isocitrate déshydrogénase mitochondriale, inhibe ces réactions et empêche l'oxydation de l'isocitrate et du citrate. L'ATP en excès, est également un inhibiteur allostérique de l'isocitrate déshydrogénase.
- L'accumulation des acides tricarboxyliques dans la mitochondrie s'accompagne aussitôt d'une sortie de ces produits vers le cytoplasme.

7.7 Sortie du citrate



RE 70

- L'inhibition de l'isocitrate déshydrogénase lorsque la cellule est au repos, provoque la sortie de citrate hors de la mitochondrie.
- Dans le cytoplasme, la citrate lyase catalyse la scission du citrate en oxaloacétate et en acétate et active cet acétate en acétyl-CoA extramitochondrial. L'acétyl-CoA extramitochondrial est le carrefour métabolique d'où part la synthèse des acides gras.
- Quant à l'oxaloacétate, il est transformé en malate par la malate déshydrogénase de la navette malate/aspartate. Mais ce malate, au lieu d'entrer dans la mitochondrie sera utilisé par l'enzyme malique pour produire du pyruvate et du NADPH. Le pyruvate enfin, rentre dans la mitochondrie où il se transforme en acétyl-CoA (pyruvate déshydrogénase) et en oxaloacétate (pyruvate carboxylase) qui permettent à nouveau la synthèse du citrate.
- L'ensemble de ce cycle (cycle de LARDY) permet la synthèse d'acétyl-CoA extramitochondrial à partir du pyruvate :



- L'acétate peut également sortir de la mitochondrie grâce à des acétyl-CoA carnitine acétyl transférases de part et d'autre de la membrane interne qui font sortir l'acétate et sa liaison ri-

che en énergie par un mécanisme semblable à celui de l'entrée des acyl-CoA de la β -oxydation.

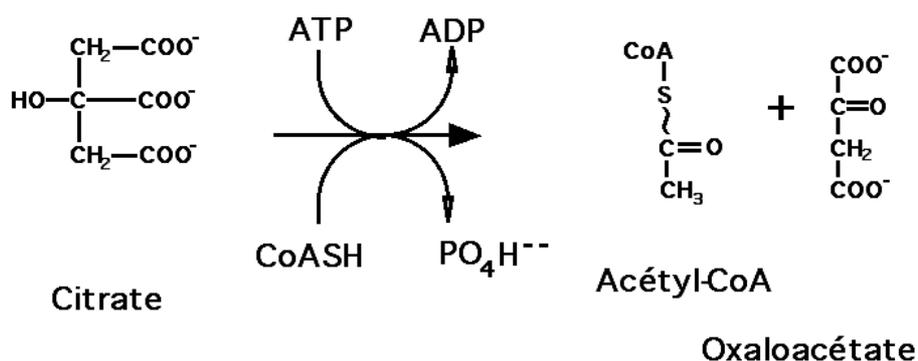
7.8 ATP-citrate lyase

440000

4 sous-unités

4.1.3.6

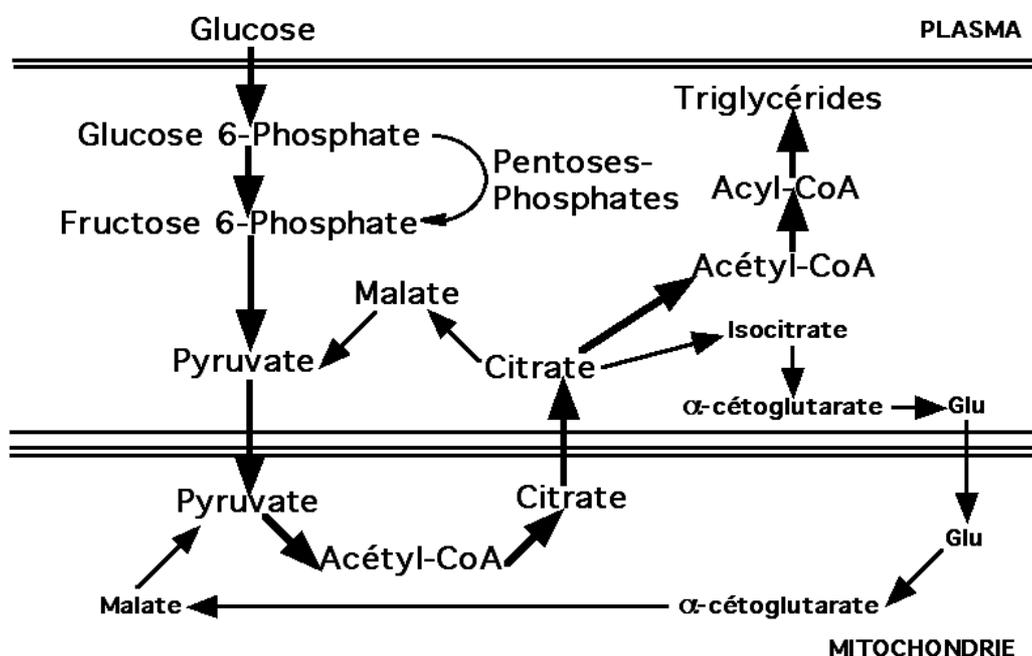
ATP-Citrate lyase

 Mg^{++} 

RE 67

- La citrate lyase est une enzyme du cytoplasme capable de scinder la molécule de citrate sortie de la mitochondrie et de libérer de l'acétyl-CoA extramitochondrial, substrat de la synthèse des acides gras. Sa masse moléculaire est de 440000 daltons.
- L'énergie permettant de créer la liaison riche en énergie de l'acétyl-CoA provient de l'ATP hydrolysé en ADP et phosphate.
- Enzyme spécifique de la lipogénèse, la citrate lyase est activée par l'insuline.

7.9 Lipogénèse (schéma général)



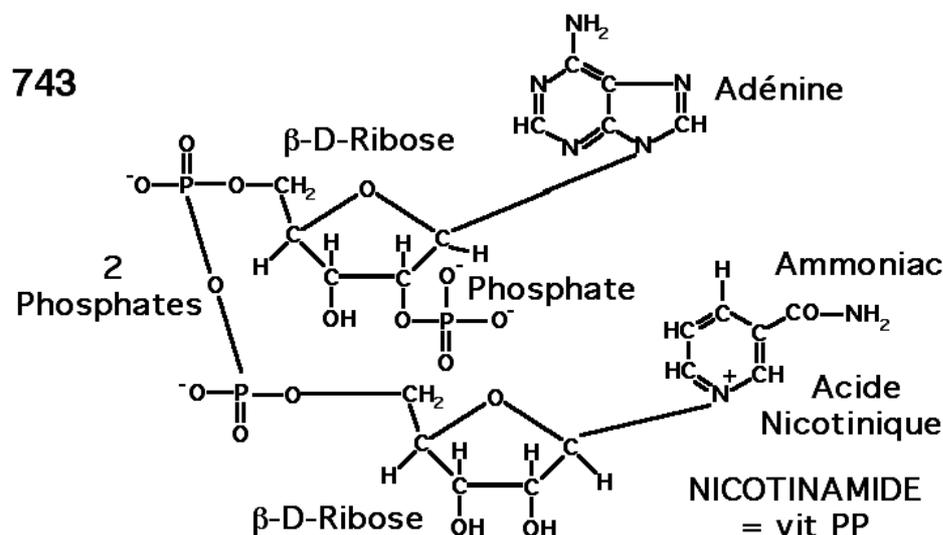
RE 71

- La lipogénèse à partir du glucose est un ensemble de voies métaboliques : on retrouve sur ce schéma d'ensemble :
 - l'**entrée du glucose** dans les cellules (transporteurs, glucokinase ou hexokinases)
 - la **glycolyse cytoplasmique** (du glucose 6-phosphate au pyruvate)
 - la **sortie du citrate** hors de la mitochondrie qui peut être remplacée par les acétyl-carnitine transférases
 - la **synthèse des acides gras**
 - la **synthèse des triglycérides**.
- A ces voies principales il faut adjoindre les voies ou enzymes permettant la réduction du NADP^+ :
 - la voie des pentoses phosphates (cytoplasme)
 - les enzymes maliques (mitochondrie et cytoplasme)
 - l'isocitrate déshydrogénase (cytoplasme).
- La lipogénèse a lieu principalement dans deux organes : foie principalement et tissu adipeux, toujours en présence d'insuline.
- Les premières étapes grâce aux déphosphorylations induites par la baisse du taux de l'AMPc, permettent aux cellules de capter le glucose, de faire une glycolyse partielle jusqu'au pyruvate

et au citrate intramitochondrial. L'inhibition de cycle de KREBS (parce que la charge énergétique de l'ATP est forte) fait sortir le citrate hors de la mitochondrie.

- Parallèlement enfin, et toujours sous l'effet de l'insuline, l'oxydation du glucose 6-phosphate et du malate fournit du NADPH.

7.10 Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate = NADP



Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

RE 73

- Le Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate ou NADP est un coenzyme dont la structure est analogue de celle du NAD. En plus il présente un troisième acide phosphorique estérifiant le Carbone n°2' du ribose du nucléotide adénylique.
- Le rapport $[NADPH]/[NADP^+]$ est normalement supérieur à 1 dans les cellules. Le potentiel d'oxydo-réduction réel du couple est de -400 mv, inférieur à celui des conditions standard et à celui du coenzyme NAD qui est voisin de -250 mv pour un rapport $[NADH]/[NAD^+]$ de 1/10. Le coenzyme NADPH est donc plus réducteur in vivo que le coenzyme NAD.
- Contrairement au NAD, le NADP n'est réoxydé que par des réductases qui participent à la synthèse de molécules biologiques saturées comme les acides gras ou le cholestérol.
- La réduction du NADP fait également appel à des voies métaboliques particulières, complètement distinctes de celles qui réduisent le NAD.
- La synthèse des coenzymes NADP et NAD, fait appel au nicotinamide, ou vitamine PP, aliment indispensable pour l'Homme. La biosynthèse peut être faite à partir du tryptophane pour environ 20 %, mais cet acide aminé est aussi indispensable. Les besoins en vitamine PP s'élèvent à 20 mg/24h.

7.11 Production du NADPH

Production du NADPH :

- **Voie des pentoses-phosphates**
- **Enzyme malique et isocitrate déshydrogénase cytoplasmique**
- **NAD/NADP transhydrogénase**

RE 74

- Le coenzyme NADP réduit, est indispensable aux réactions de réduction dans les synthèses biologiques et sa production est donc une étape importante de la lipogénèse. Cette synthèse est aussi indispensable à des métabolismes importants comme le maintien de la structure de l'hémoglobine dans les globules rouges ou les voies de catabolisme et de détoxification dans les hépatocytes.
- Deux systèmes sont producteurs de NADP réduit :
 - la glucose-6-phosphate déshydrogénase et la phosphogluconate déshydrogénase, enzymes de la voie des pentoses phosphates
 - l'enzyme malique et l'isocitrate déshydrogénase cytoplasmique, enzymes de l'oxydation du pyruvate.
- Il existe aussi une enzyme capable de transférer les hydrogènes du NADH vers le NADP⁺, lorsque le couple NADH/NAD⁺ est réduit et le couple NADPH/NADP⁺ oxydé.

7.12 Voie des pentoses-phosphates (définition)

VOIE DES PENTOSSES-PHOSPHATES :

- **Voie métabolique du cytoplasme, partiellement réversible, permettant l'interconversion des hexoses en pentoses, et l'oxydation du glucose en bicarbonates, couplée à la réduction du coenzyme NADPH.**

RE 75

- La voie des pentoses phosphates, dite aussi « shunt » des pentoses, est une voie métabolique du cytoplasme partiellement réversible, entre deux carrefours métaboliques de la glycolyse cytoplasmique : le glucose-6-phosphate et le fructose-6-phosphate.
- Elle peut fonctionner pour :
 - oxyder du glucose en bicarbonate pour réduire le NADP^+ en NADPH
 - convertir le fructose en pentoses (ribose, ribulose, xylulose) pour la synthèse des acides nucléiques, par exemple
 - (chez les végétaux ses enzymes participent à la photosynthèse).

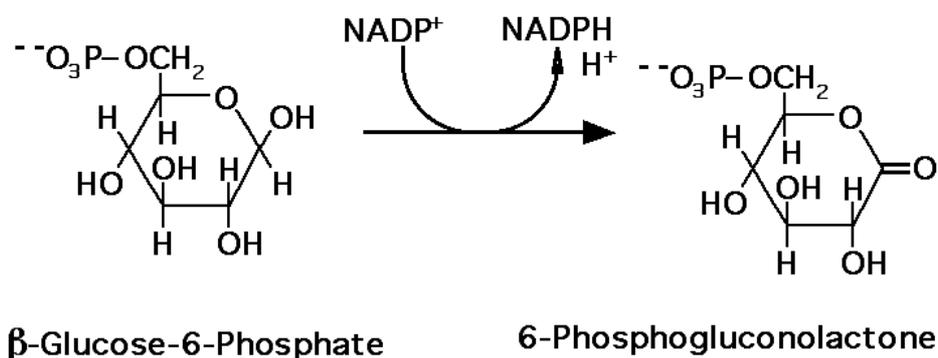
7.13 Glucose 6-phosphate déshydrogénase

67500

2 sous-unités

1.1.1.49

Glucose 6-phosphate déshydrogénase



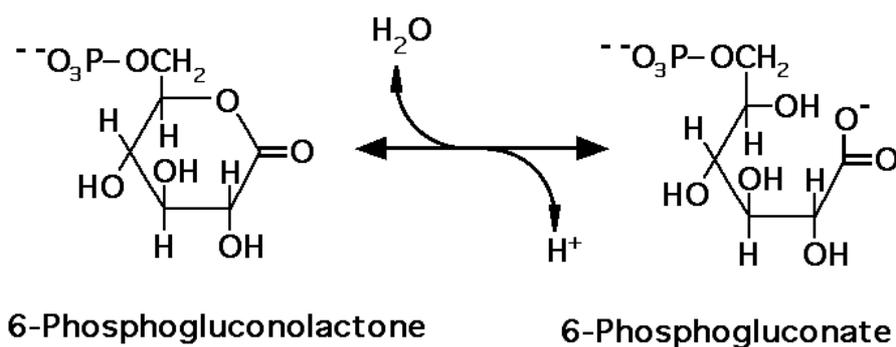
RE 76

- La glucose 6-phosphate déshydrogénase est une enzyme du cytoplasme présente dans toutes les cellules, sauf les muscles.
- Elle catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique. Les Hydrogènes servent à réduire le coenzyme NADP^+ en NADPH .
- Le β -glucose 6-phosphate étant cyclisé (hémiacétal) le produit final se retrouve avec une estérification interne entre les carbones 1 et 5 : c'est la 6-phosphogluconolactone.
- La glucose 6-phosphate déshydrogénase catalyse l'étape d'engagement du glucose 6-phosphate dans la voie des pentoses pour la production du NADPH . Elle contrôle la vitesse de cette voie, c'est l'enzyme-clé de la voie des pentoses.
- La glucose 6-phosphate déshydrogénase est régulée par l'insuline qui induit la transcription du gène de l'enzyme.

7.14 Lactonase

3.1.1.17

Lactonase



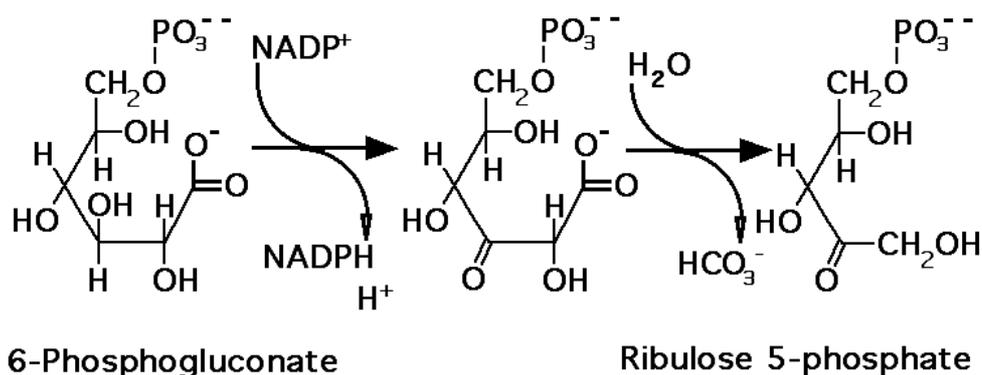
RE 77

- La 6-phosphogluconolactone doit être ouverte pour que la voie puisse se poursuivre. La lactonase catalyse l'hydrolyse de la liaison ester entre les Carbones 1 et 5 et libère le 6-phosphogluconate.

7.15 Phosphogluconate déshydrogénase

1.1.1.44

Phosphogluconate déshydrogénase



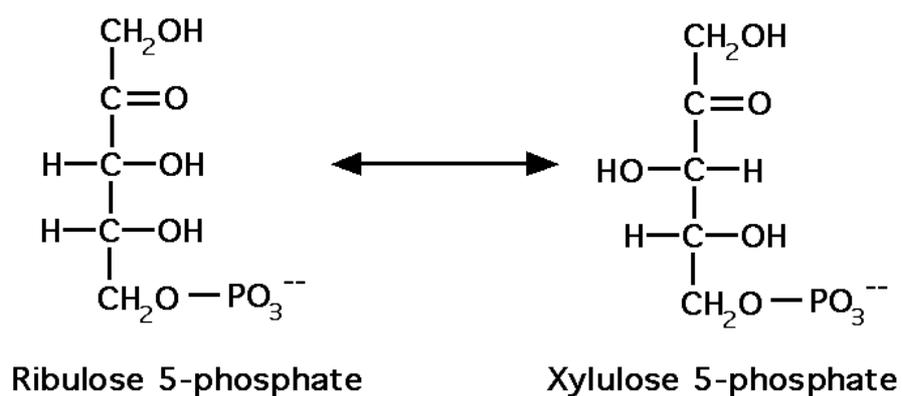
RE 77/1

- La 6-phosphogluconate déshydrogénase est la seconde déshydrogénase à NADP^+ de la voie des pentoses.
- Elle catalyse l'oxydation du Carbone 3 du 6-phosphogluconate, et réduit le NADP^+ en NADPH . Le produit de cette réaction est un acide β -cétonique, qui est donc facilement décarboxylé. Une molécule d'eau permet de libérer le bicarbonate. Le produit final est donc un cétopentose : le ribulose 5-phosphate.
- Chez les animaux, la 6-phosphogluconate déshydrogénase est régulée par l'insuline qui induit la transcription du gène de l'enzyme.
- Dans le monde végétal, le ribulose 5-phosphate est le substrat des enzymes de la photosynthèse (cycle de CALVIN), voie métabolique la plus active de tout le monde vivant, qui permet la synthèse de fructose 6-phosphate à partir de ce ribulose 5-phosphate, de gaz carbonique et de l'énergie de la lumière solaire.

7.16 Phosphopentose épimérase

5.1.3.1

Phosphopentose épimérase



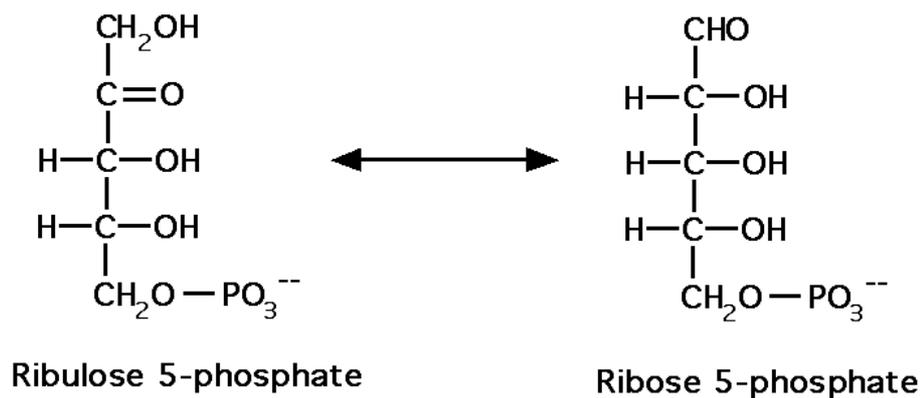
RE 78

- Une épimérase transforme une partie du ribulose 5-phosphate en xylulose 5-phosphate.

7.17 Pentose-phosphate isomérase

5.3.1.6

Pentose-phosphate isomérase

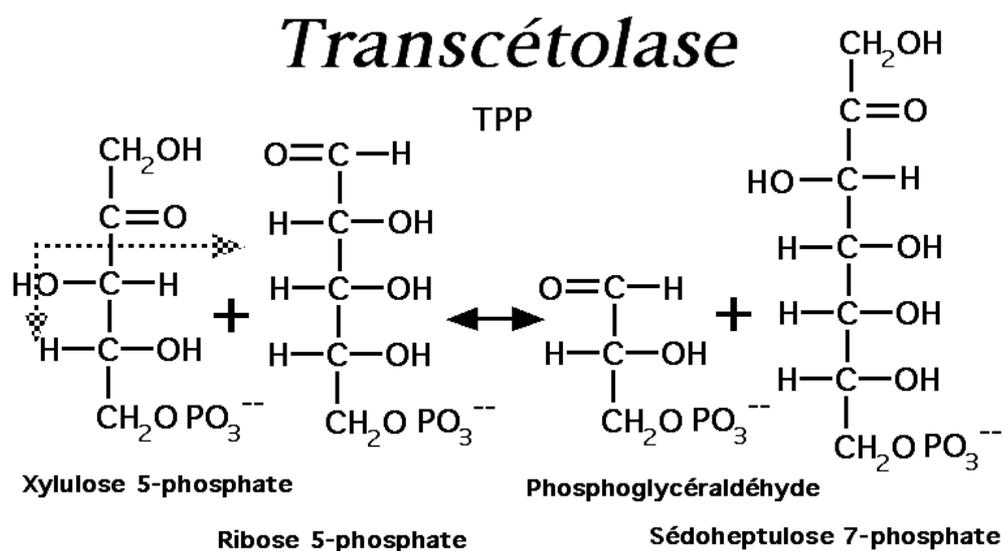


RE 79

- Une isomérase transforme une autre partie du ribulose 5-phosphate en ribose 5-phosphate.
- Le ribose 5-phosphate est un carrefour métabolique, précurseur du 5-phosphoribosyl-pyrophosphate (5-PRPP), substrat des voies de synthèse des nucléotides.

7.18 Transcétolase (I)

2.2.1.1

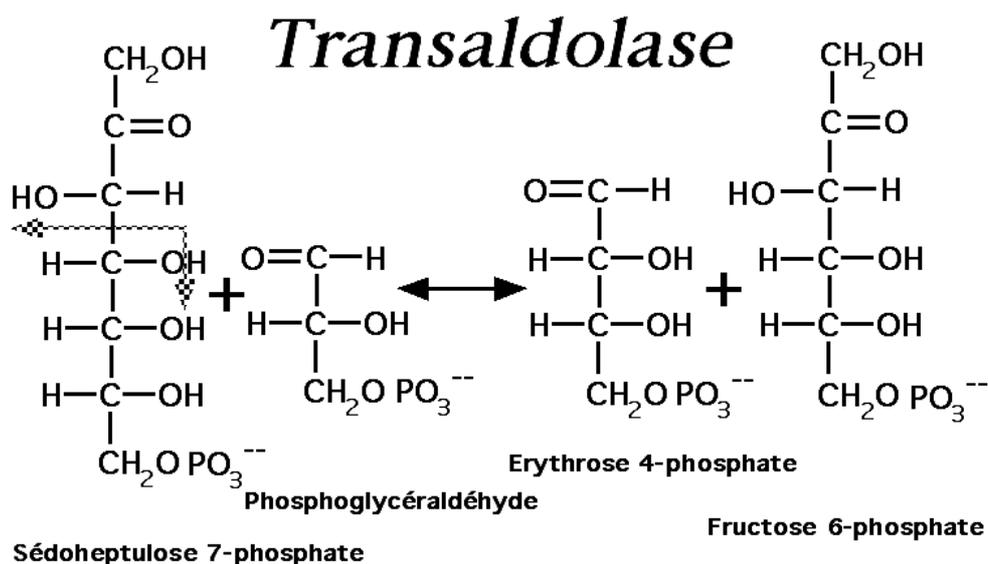


RE 80

- La transcétolase catalyse deux réactions dans la voie des pentoses. Son coenzyme lié est le pyrophosphate de thiamine (TPP).
- A partir du xylulose 5-phosphate et du ribose 5-phosphate, elle produit le sédoheptulose 7-phosphate et le phosphoglycéraldéhyde.
- Après action de la transaldolase, elle catalyse aussi le transfert d'une partie de la structure du xylulose 5-phosphate sur l'érythrose 4-phosphate, pour aboutir au fructose 6-phosphate et au phosphoglycéraldéhyde.

7.19 Transaldolase

2.2.1.2



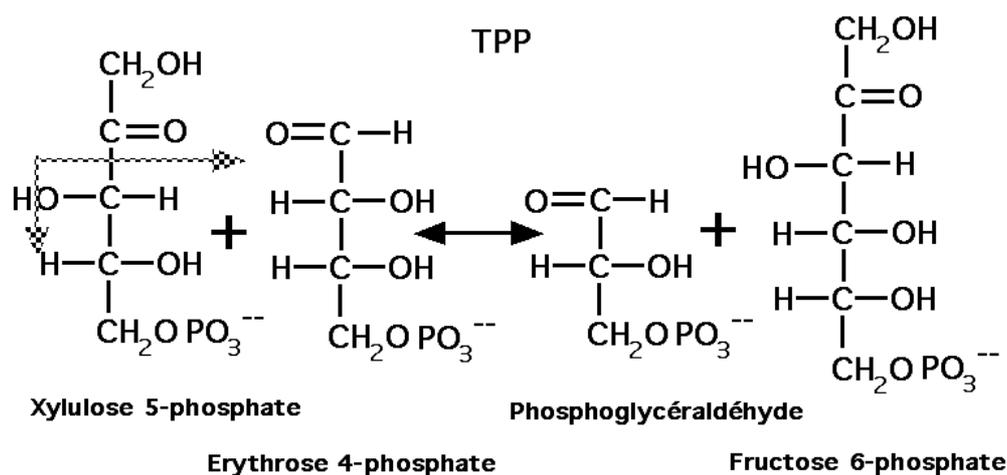
RE 81

- La transaldolase transfère une partie de la structure du sédoheptulose 7-phosphate sur le phosphoglycéraldéhyde, pour aboutir au fructose 6-phosphate et à l'érythrose 4-phosphate.

7.20 Transcétolase (II)

2.2.1.1

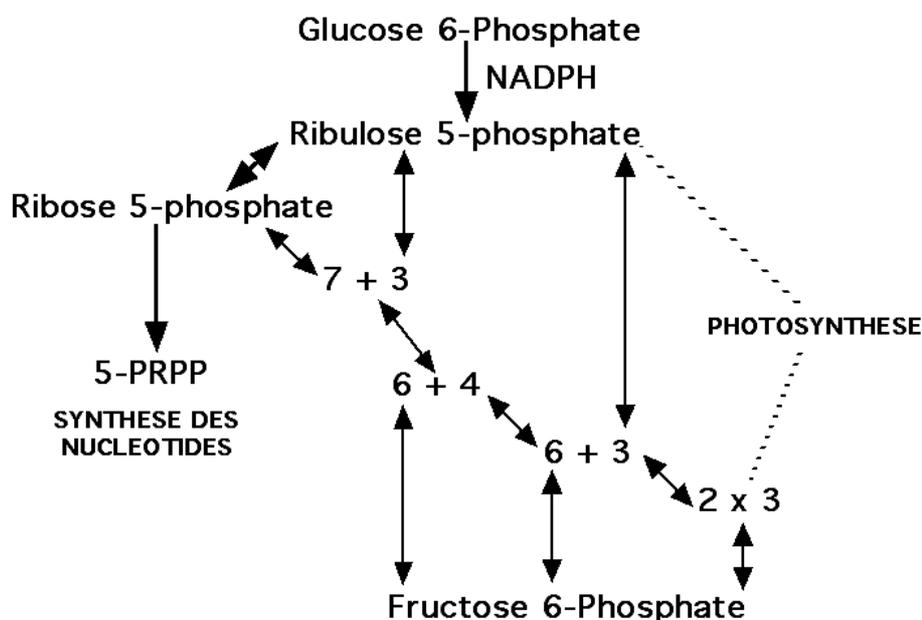
Transcétolase



RE 80/1

- La transcétolase catalyse deux réactions dans la voie des pentoses. Son coenzyme lié est le pyrophosphate de thiamine (TPP).
- A partir du xylulose 5-phosphate et du ribose 5-phosphate, elle produit le sédoheptulose 7-phosphate et le phosphoglyceraldéhyde.
- Après action de la transaldolase, elle catalyse aussi le transfert d'une partie de la structure du xylulose 5-phosphate sur l'érythrose 4-phosphate, pour aboutir au fructose 6-phosphate et au phosphoglyceraldéhyde.

7.21 Voie des pentoses-phosphates (schéma général)

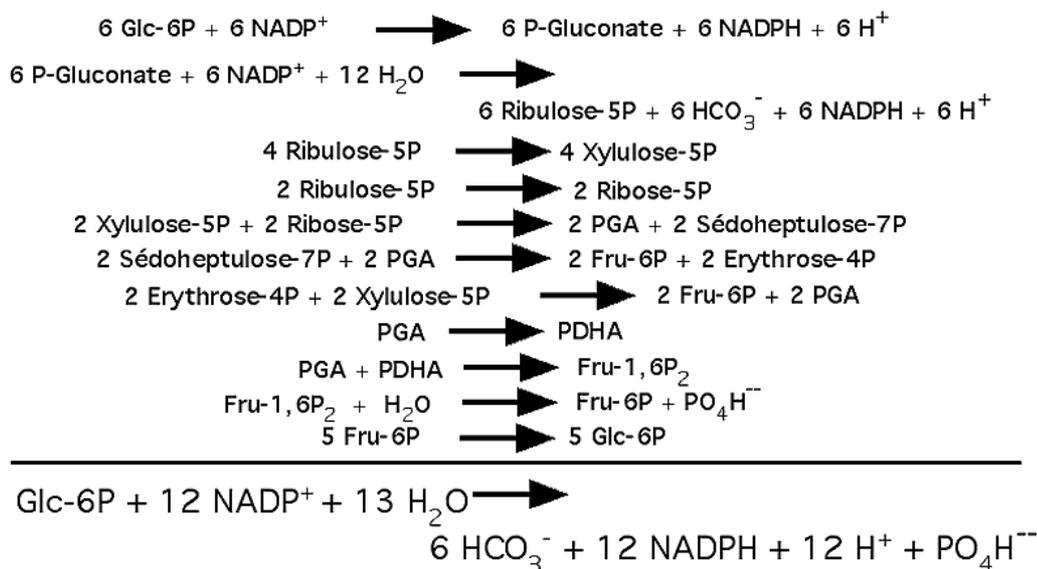


RE 82

- La voie des pentoses-phosphates comprend deux parties complètement différentes :
 - l'oxydation du glucose 6-phosphate en ribulose 5-phosphate
 - l'interconversion du ribulose 5-phosphate pour revenir au fructose 6-phosphate
- Dans la première partie, sous l'effet de l'insuline, l'oxydation du glucose conduit à la réduction du NADP^+ en NADPH, coenzyme des réductases de la lipogénèse.
- Dans la seconde partie par effet de substrats successifs, le ribulose 5-phosphate produit se transforme successivement en une suite d'oses-phosphates à 7, 4 et 3 Carbones, pour aboutir enfin au fructose 6-phosphate. Cette partie de la voie des pentoses est entièrement réversible si bien que le ribose 5-phosphate, carrefour métabolique conduisant à la synthèse des nucléotides, peut être produit, en l'absence d'insuline à partir du fructose 6-phosphate.
- Le fructose 6-phosphate produit par la voie des pentoses est un intermédiaire de la glycolyse cytoplasmique et sera donc activement oxydé en pyruvate au cours de la lipogénèse.

7.22 Voie des Pentoses-phosphates (bilan)

Voie des Pentoses-phosphates



RE 83

- Le bilan de la voie des pentoses phosphates comprend onze réactions enzymatiques successives. Ces réactions comprennent les deux oxydoréductions qui produisent le NADPH, plus de nombreuses interconversions entre les glucides du cytoplasme. En comptant le nombre de Carbones, on peut suivre simplement ces équilibres :

$$5 + 5 = 3 + 7$$

$$7 + 3 = 6 + 4$$

$$4 + 5 = 6 + 3$$

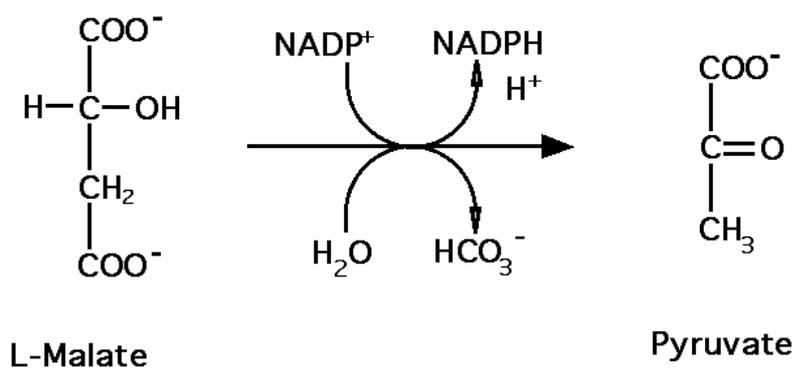
enfin, $3 + 3 = 6$

- A la fin de toutes ces réactions, on constate que la voie des pentoses oxyde complètement un glucose-6-phosphate en 6 bicarbonates plus 1 phosphate, et réduit en même temps 12 NADP⁺ en 12 NADPH.

7.23 Enzyme malique

1.1.1.40

Enzyme malique



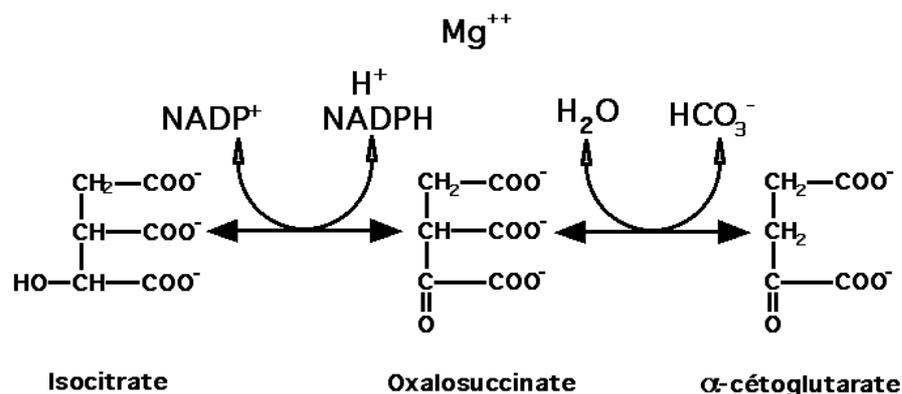
RE 84

- L'enzyme malique oxyde le malate en réduisant le coenzyme NADP^+ en NADPH . L'oxydation de la fonction alcool secondaire en cétone, entraîne une β -décarboxylation qui libère le dernier Carbone sous forme de bicarbonate.
- L'enzyme malique cytoplasmique utilise le malate provenant du citrate extramitochondrial (cycle de LARDY) et produit du pyruvate qui entre dans la mitochondrie.
- Il existe aussi une enzyme malique mitochondriale (à NADH) qui agit lorsque la malate dés-hydrogénase est inhibée (taux de NADH et d'oxaloacétate trop élevés) pour relancer le cycle de KREBS en produisant du pyruvate.

7.24 Isocitrate déshydrogénase cytoplasmique

1.1.1.42

Isocitrate déshydrogénase

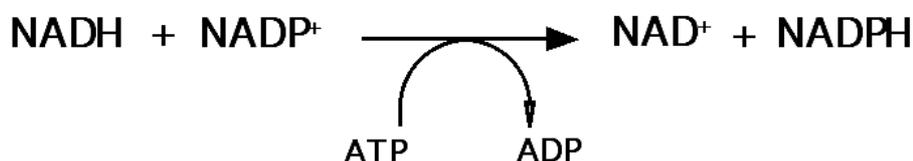


RE 85

- Les isocitrate déshydrogénases sont des enzymes qui oxydent l'isocitrate en α -cétoglutarate. Il existe plusieurs isoenzymes selon les compartiments cellulaires, dont une forme mitochondriale à NAD^+ qui participe au cycle de KREBS et une forme cytoplasmique à NADP^+ qui participe à la lipogénèse.
- L'isocitrate déshydrogénase du cytoplasme oxyde l'isocitrate en oxalosuccinate et réduit le NADP^+ en NADPH plus un proton. Comme pour l'isoenzyme de la mitochondrie, cette oxydo-réduction est suivie d'une β -décarboxylation.
- Le produit final de la réaction est l' α -cétoglutarate. Durant la lipogénèse la synthèse d'ATP est inhibée, donc le cycle de KREBS ne fonctionne pas. Le malate qui emprunte la navette (malate/aspartate) pour sortir de la mitochondrie, est échangé contre l' α -cétoglutarate, produit de l'isocitrate déshydrogénase. L' α -cétoglutarate ainsi entré dans la mitochondrie sera oxydé en malate et le cycle peut recommencer.
- Le bilan de ces réactions enzyme malique et isocitrate déshydrogénase est d'oxyder du pyruvate en bicarbonate et de faire sortir des Hydrogènes hors de la mitochondrie pour réduire le NADP^+ .
- L'enzyme malique et l'isocitrate déshydrogénase court-circuitent les deux enzymes les plus lentes du cycle de KREBS et permettent au pyruvate de continuer à s'oxyder pour fournir les Hydrogènes nécessaires à la lipogénèse.

7.25 NAD/NADP transhydrogénase

NAD/NADP transhydrogénase



RE 85/2

- Il existe enfin dans les mitochondries une transhydrogénase qui transfère les Hydrogènes du NADH vers le NADP^+ , par une réaction endergonique.
- La différence énergétique entre les couples d'oxydo-réduction, dont les potentiels standard sont les mêmes, vient des rapports de concentrations réels de ces coenzymes dans les mitochondries. Le rapport $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$ dans la mitochondrie est normalement de 1/8, ce qui entraîne un potentiel d'oxydo-réduction réel de -180 mv (au lieu de -320 mv). Le rapport $[\text{NADPH}]/[\text{NADP}^+]$ est au contraire fort et le potentiel avoisine -450 mv pour ce couple. La différence de potentiel nécessite donc un apport d'énergie pour que les électrons puisse aller du plus oxydant au plus réducteur.

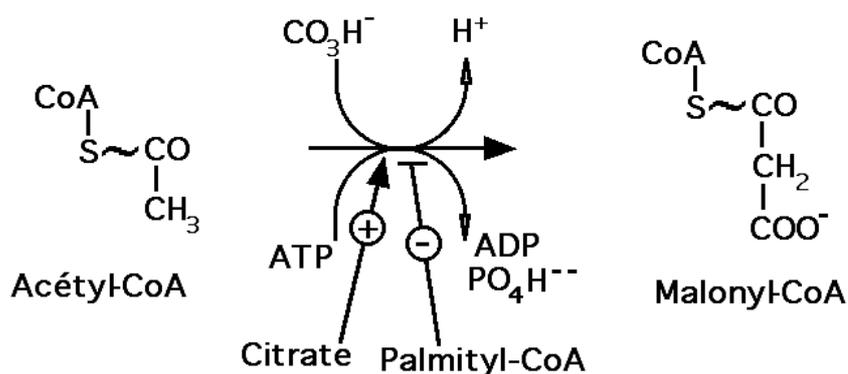
7.26 Acétyl-CoA carboxylase (enzyme-clé)

520000 x n
2 sous-unités

6.4.1.2

Acétyl-CoA carboxylase

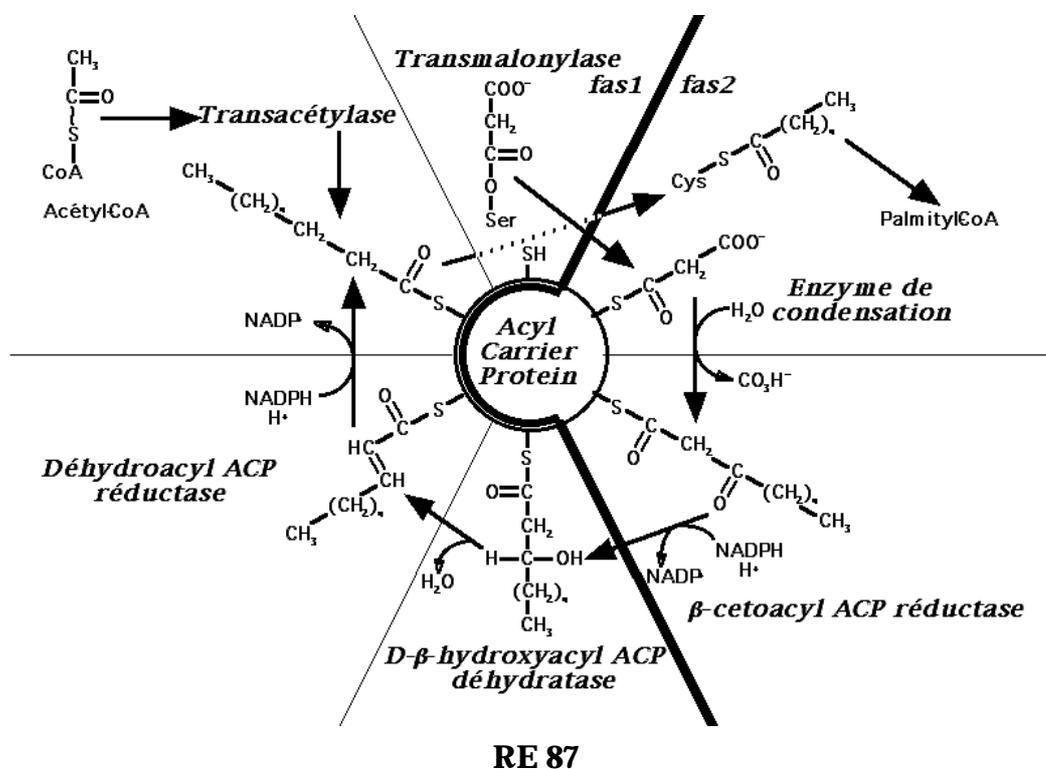
Biotine, Phosphorylée \ominus



RE 86

- L'acétyl-CoA carboxylase est une enzyme largement répandue dans de nombreux tissus mais principalement dans le foie, le tissu adipeux et la glande mammaire qui synthétisent des acides gras.
- L'enzyme transfère du bicarbonate pour activer l'acétyl-CoA cytoplasmique en malonyl-CoA, intermédiaire métabolique de la synthèse des acides gras. Le bicarbonate est fixé préalablement sur la biotine de l'enzyme, l'énergie de cette fixation étant fournie par l'ATP. Le mécanisme à deux substrats, de type ping-pong est catalysé par des sous-unités différentes.
- Le citrate, intermédiaire de la lipogénèse, est un activateur de cette enzyme. Au contraire, si le palmitoyl-CoA s'accumule dans le cytoplasme, l'enzyme est rétroinhibée.
- L'enzyme est active sous forme polymérisée : les protomères ($M_r = 520000$) s'enchaînent en longs filaments le long desquels l'activité enzymatique fonctionne. Une protéine kinase, activée par le 5'AMP, phosphoryle et inactive l'enzyme.
- L'insuline produit l'induction de la transcription du gène de l'acétyl-CoA carboxylase.

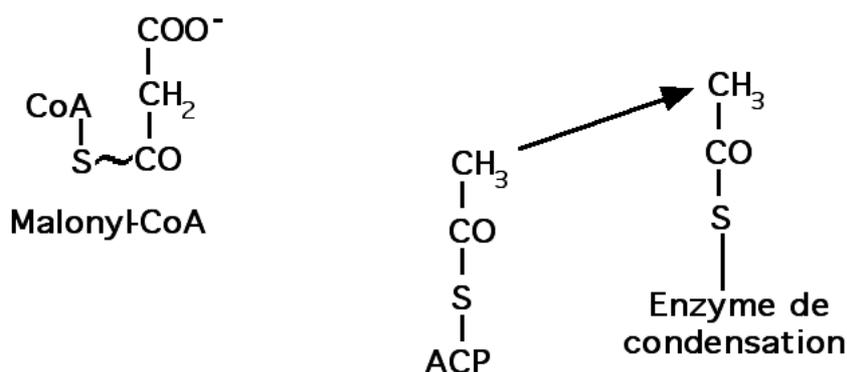
7.27 Acide gras synthase (schéma général)



- L'acide gras synthase (*fatty acid synthase* = FAS) est un complexe multienzymatique formé de 2 protomères dont la liaison est facilitée par un taux élevé de fructose 1,6-diphosphate.
- La FAS a pour coenzyme la 4-phosphopantéthéine (moitié non nucléotidique de la structure du coenzyme A). Ce coenzyme est lié par son phosphate à une sérine de l'enzyme, formant un site transporteur de radicaux acyl (*acyl carrier protein* = ACP).
- Les deux sous-unités de la FAS sont codées par les gènes *fas1* et *fas2* dont la transcription est fortement induite ($\times 20$) par le régime sans graisse ou lors de la réalimentation après le jeûne (insuline). L'expression est au contraire réprimée par le jeûne.
- La FAS est inhibée par le palmitoyl-CoA. Le malonyl-CoA diminue l'affinité de la FAS pour le NADPH au cours du jeûne (glucagon, cortisol). Le fructose 1,6-diphosphate, produit de la PFK I, lève cette inhibition pour activer la synthèse des acides gras.

7.28 Acide gras synthase 1 : transacétylase (I)

Acide gras synthase 1 : transacétylase

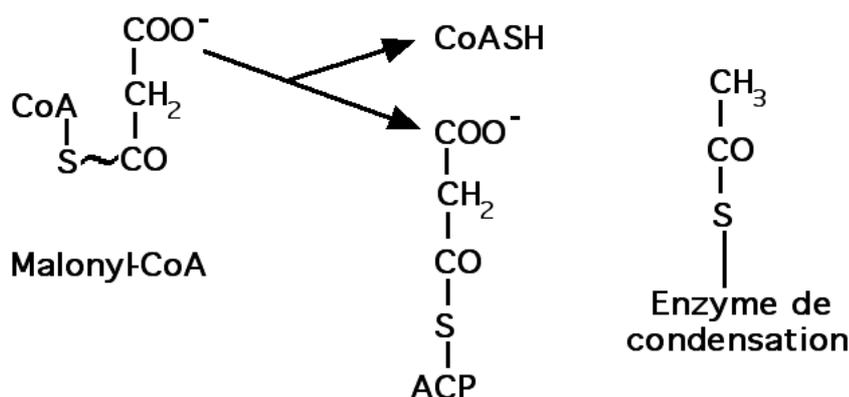


RE 87/1

- L'acide gras synthase, chez les animaux, est un multienzyme, formé de deux sous-unités, catalysant six réactions ou transferts : on distingue une activité de transacétylase, de transmalonylase, une réaction de condensation, deux réductions et une déshydratation.
- Le substrat est transporté au cours de ces multiples réactions par un seul coenzyme (4-phosphopantéthéine) lié à une des deux sous-unités (*acyl carrier protein* = ACP). La 4-phosphopantéthéine a une structure proche de celle du coenzyme A et sa partie active est une fonction thiol (-SH) situé au centre du site actif de la FAS.
- Cette fonction thiol de l'ACP (thiol central) au départ de la réaction fixe un radical acétyl- provenant de l'acétyl-CoA. Au cours des cycles suivants de l'activité du multienzyme, elle porte des acyl-CoA dont la chaîne grasse s'allonge de deux Carbones à chaque cycle.
- La transacétylase transfère le radical de ce thiol de l'ACP vers une autre fonction thiol appartenant à l'enzyme de condensation (thiol périphérique), qui est une autre sous-unité du multienzyme. Cette action libère le thiol central.

7.29 Acide gras synthase 2 : transmalonylase

Acide gras synthase 2 : transmalonylase

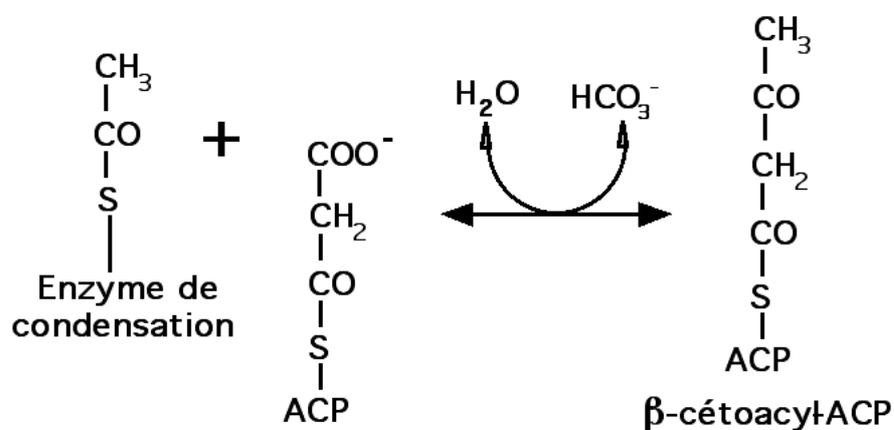


RE 87/2

- La transmalonylase forme un complexe avec le radical malonyl- du malonyl-CoA, substrat de la FAS. Le CoASH est libéré.
- Ce radical malonyl- est ensuite transféré vers le thiol de l'ACP (thiol central), qui vient d'être libéré par la transacétylase, qui a fixé l'ancien radical sur le thiol de l'enzyme de condensation (thiol périphérique).

7.30 Acide gras synthase 3 : enzyme de condensation

Acide gras synthase 3 : enzyme de condensation

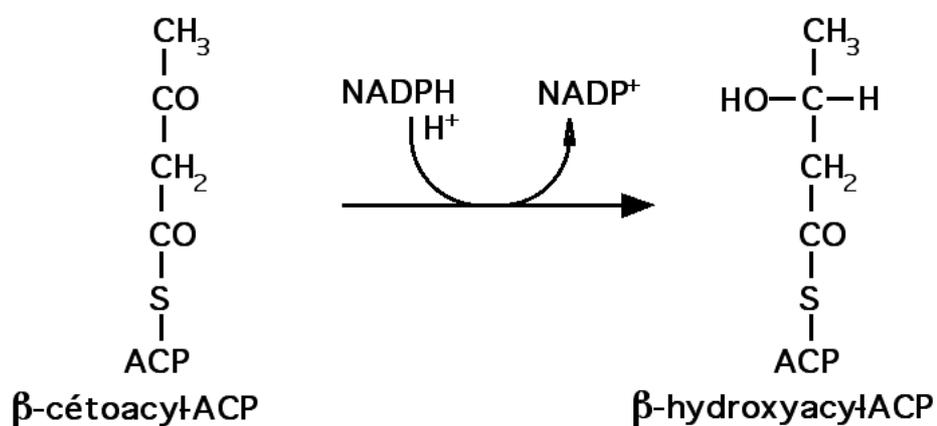


RE 87/3

- L'enzyme de condensation catalyse alors la décarboxylation du radical malonyl et le transfert du radical acyl depuis le thiol périphérique sur le malonyl porté par le thiol central.
- Le radical produit de cette réaction est un β -cétolacyl-ACP.

7.31 Acide gras synthase 4 : β -cétoacyl-ACP réductase

Acide gras synthase 4 : β -cétoacyl-ACP réductase

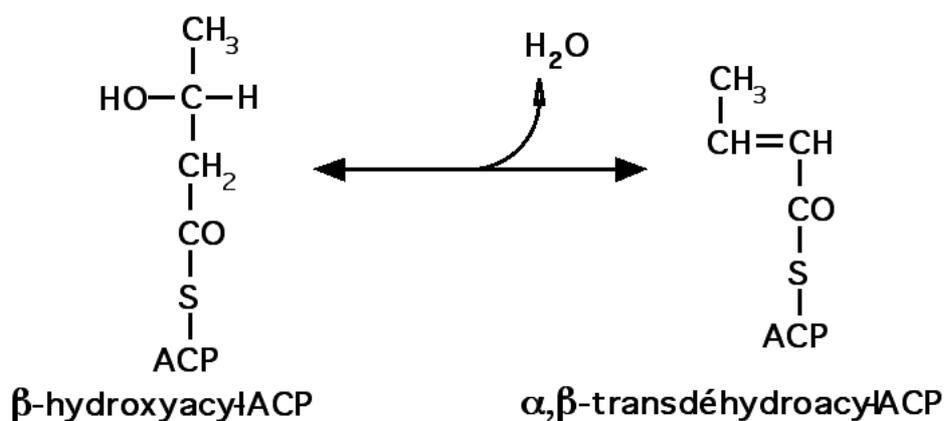


RE 87/4

- La sous-unité suivante (β -cétoacyl-ACP réductase) catalyse la réduction de ce β -cétoacyl-ACP en β -hydroxyacyl-ACP grâce aux Hydrogènes apportés par le NADPH avec son proton. Le produit est un D- β -hydroxyacyl-ACP.

7.32 Acide gras synthase 5 : β -hydroxyacyl-ACP déshydratase

Acide gras synthase 5 : β -hydroxyacyl-ACP déshydratase

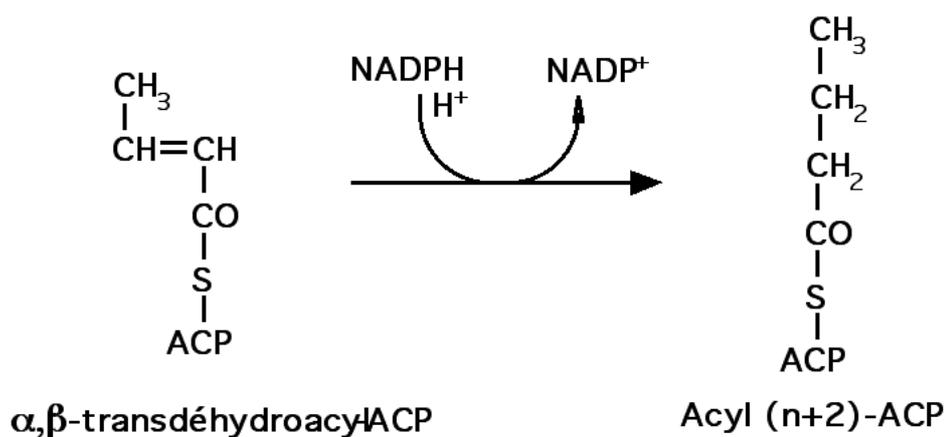


RE 87/5

- Le β -hydroxyacyl-ACP est déshydraté par une lyase qui soustrait une molécule d'eau spécifiquement entre les Carbones α et β du radical, libérant un α,β -trans-déhydroacyl-ACP.

7.33 Acide gras synthase 6 : α,β -déhydroacyl-ACP réductase

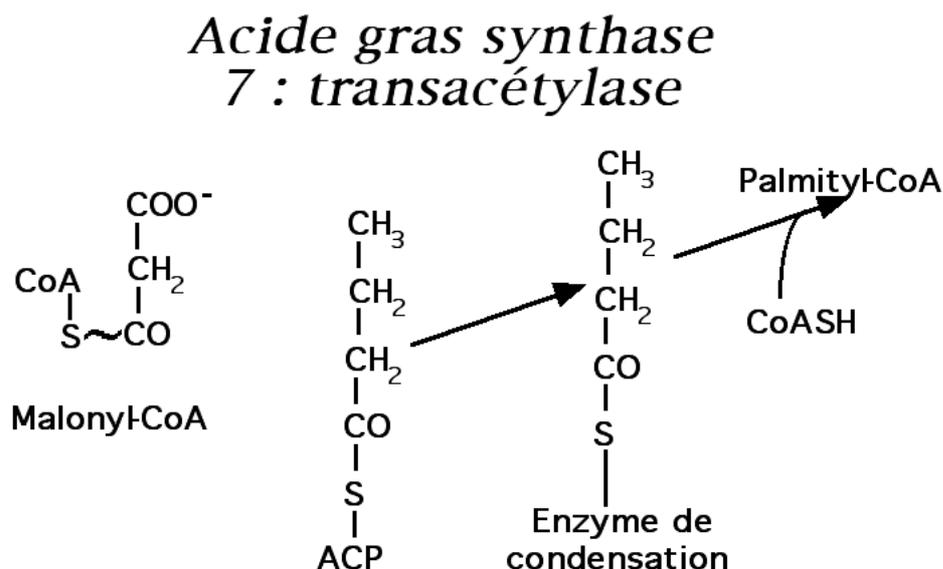
Acide gras synthase 6 : α,β -déhydroacyl-ACP réductase



RE 87/6

- La sous-unité suivante (α,β -déhydroacyl-ACP réductase) catalyse la réduction de ce α,β -déhydroacyl-ACP en acyl-ACP grâce aux Hydrogènes apportés par le NADPH avec son proton.

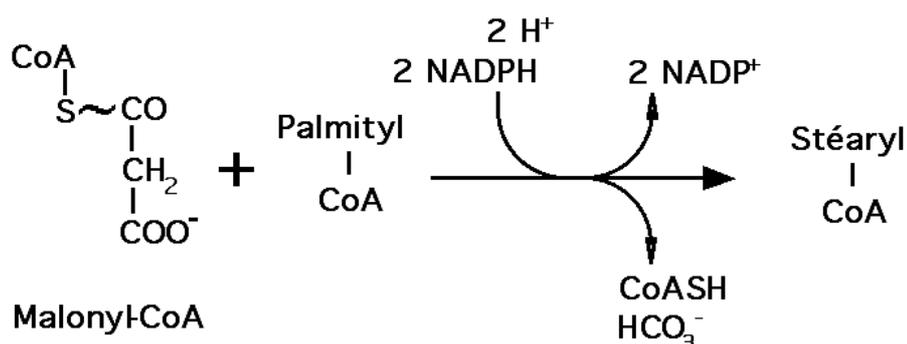
7.34 Acide gras synthase 7 : transacétylase (II)



- Le produit porté à ce stade par le thiol central est un radical acyl- dont la chaîne grasse possède deux Carbones de plus qu'au début des réactions.
- La transacétylase peut transférer à nouveau ce radical vers le thiol périphérique pour libérer le site où va se fixer un nouveau malonyl-CoA. La fixation sur le thiol périphérique est possible jusqu'à ce que la chaîne grasse possède seize Carbones (palmitoyl-ACP). A ce stade, le radical palmitoyl- est libéré par l'enzyme et chargé sur un coenzyme A libre : c'est le produit final de la FAS.

7.35 Elongation des acides gras

Elongation des acides gras



RE 88

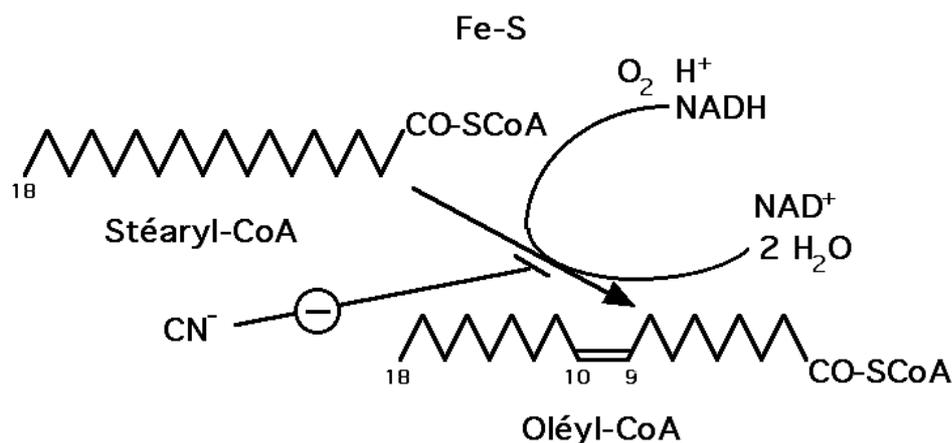
- L'acide gras synthase (FAS) libère dans le cytoplasme des palmityl-CoA, quelquefois des stéaryl-CoA.
- Pour synthétiser des acides gras à chaînes longues ou très longues, il existe des enzymes cytoplasmiques différentes des sous-unités de la FAS, et catalysant successivement les mêmes réactions que le complexe multienzymatique :
 - condensation de l'acyl-CoA avec un malonyl-CoA,
 - réduction en D-β-hydroxyacyl-CoA,
 - déhydratation en α,β-transdésydroacyl-CoA et enfin,
 - réduction en acyl-CoA avec deux Carbones supplémentaires.
- Ces enzymes permettent la synthèse du stéaryl-CoA (foie principalement) et des acides gras à chaînes très longues (cerveau essentiellement).

7.36 Δ -9 désaturase

53000

Isoenzymes
(C14 et C18)

Δ -9 désaturase

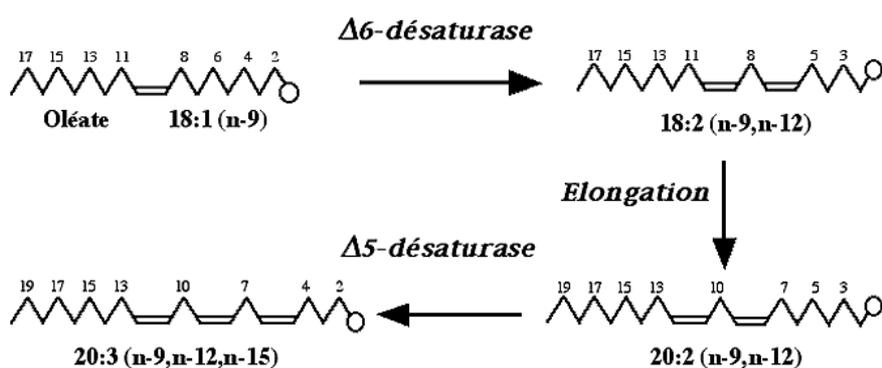


RE 89

- La Δ -9 désaturase appartient à une chaîne respiratoire microsomiale qui oxyde le stéaryl-CoA en créant une double liaison entre les Carbones 9 et 10 de l'acide gras. Le produit est l'oléyl-CoA, forme active de l'acide oléique, l'acide gras le plus abondant dans la structure de nos lipides.
- Les enzymes de la chaîne portent les Hydrogènes de l'acide gras et ceux du NADH sur une molécule d'Oxygène pour produire deux molécules d'eau. On distingue :
 - la NADH-cyt b_5 oxydoréductase (masse 43000)
 - le cytochrome b_5 (masse 16700)
 - la désaturase proprement dite (masse 53000)

7.37 Famille n-9

Famille n-9

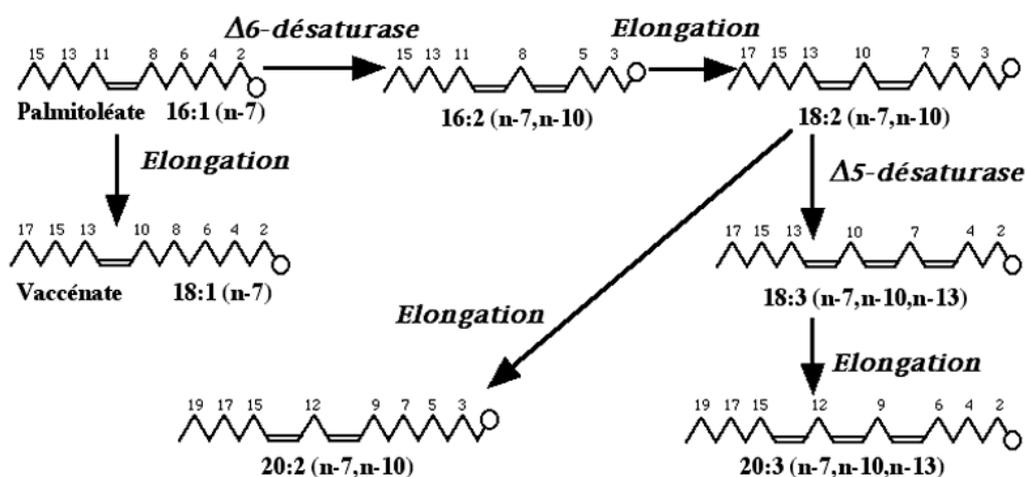


RE 89/5

- Tous les acides gras qui résultent du métabolisme de l'acide oléique et dont la liaison éthylénique en n-9 n'a pas été oxydée appartiennent à la famille des acides gras n-9 parce qu'ils ont tous en commun d'avoir cette dernière liaison éthylénique entre leurs carbones n-9 et n-8.
- Le métabolisme à partir de l'acide oléique est catalysé par les enzymes d'élongation et par les désaturases $\Delta 6$ et $\Delta 5$.
- L'acide oléique (18:1) dans notre métabolisme résulte de la désaturation par la $\Delta 9$ désaturase de l'acide palmitique (16:0) et de l'élongation. Aucun des acides gras de la famille n-9 n'est donc indispensable.
- L'acide oléique est le plus abondant de tous les acides gras de nos lipides membranaires, de réserve, etc...

7.38 Famille n-7

Famille n-7

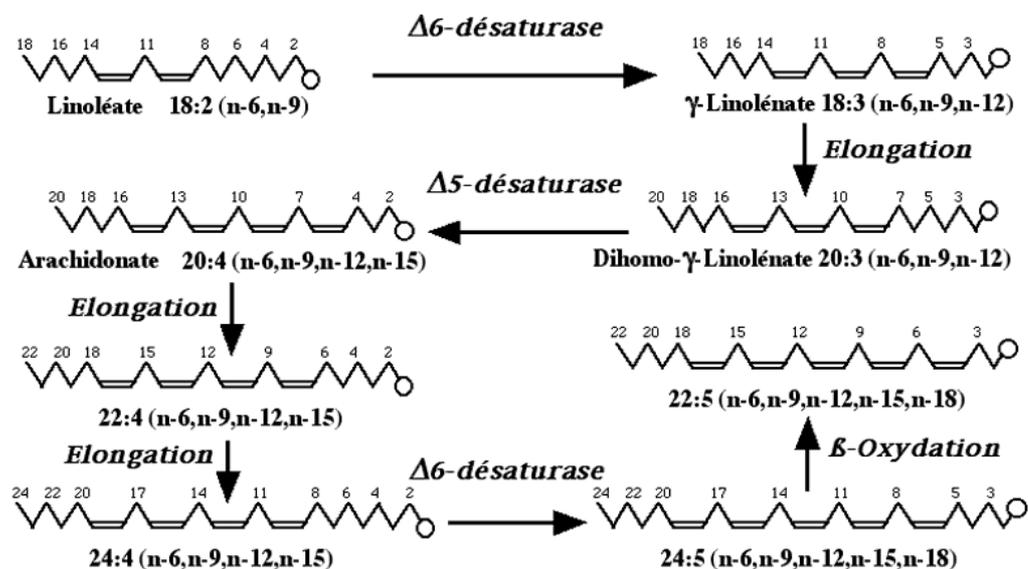


RE 89/6

- Tous les acides gras qui résultent du métabolisme de l'acide palmitoléique et dont la liaison éthylénique en n-7 n'a pas été oxydée appartiennent à la famille des acides gras n-7 parce qu'ils ont tous en commun d'avoir cette dernière liaison éthylénique entre leurs carbones n-7 et n-6.
- Le métabolisme à partir de l'acide palmitoléique est catalysé par les enzymes d'élongation et par les désaturases $\Delta 6$ et $\Delta 5$.
- L'acide palmitoléique (16:1) dans notre métabolisme résulte de la désaturation par la $\Delta 9$ désaturase de l'acide palmitique (16:0) et de l'élongation. Aucun des acides gras de la famille n-7 n'est donc indispensable.
- L'acide palmitoléique est présent dans tous nos lipides membranaires, de réserve, etc...

7.39 Famille n-6

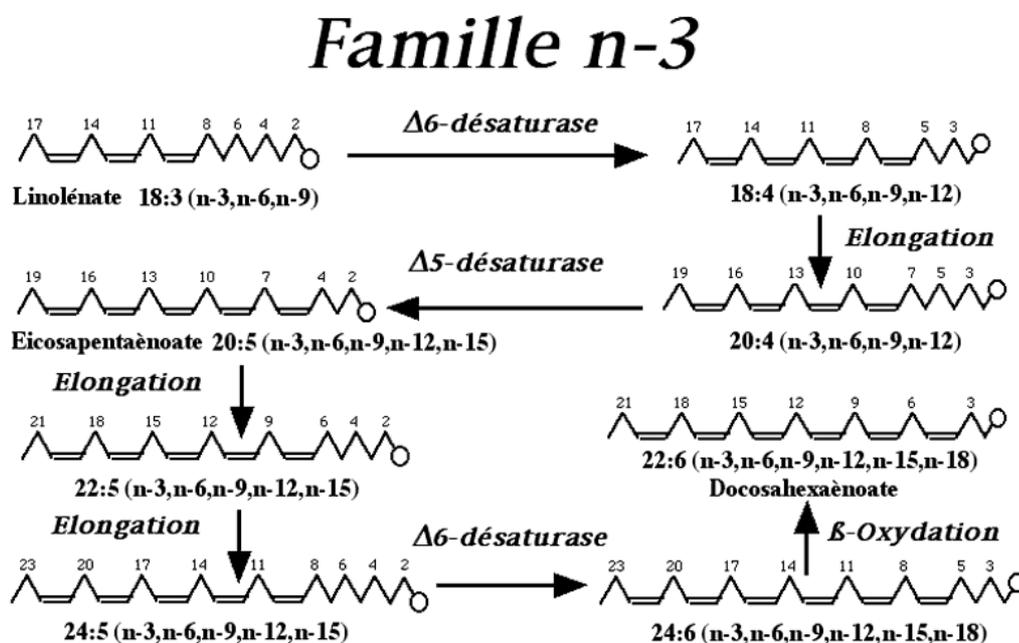
Famille n-6



RE 89/7

- Tous les acides gras qui résultent du métabolisme de l'acide linoléique et dont la liaison éthylénique en n-6 n'a pas été oxydée appartiennent à la famille des acides gras n-6 parce qu'ils ont tous en commun d'avoir cette dernière liaison éthylénique entre leurs carbones n-6 et n-5.
- Le métabolisme à partir de l'acide linoléique est catalysé par les enzymes d'élongation et par les désaturases $\Delta 6$ et $\Delta 5$.
- L'acide linoléique (18:2 n-6) n'est pas un produit de notre métabolisme par suite de l'absence de la $\Delta 12$ désaturase. Plusieurs des acides gras de la famille n-6 sont essentiels. Ils peuvent être produits à partir de l'acide linoléique qui est donc le seul indispensable. Il est présent dans les huiles végétales.
- L'acide linoléique est essentiel pour l'épiderme dont il assure l'imperméabilité. L'acide arachidonique est le précurseur de nombreuses molécules informationnelles.

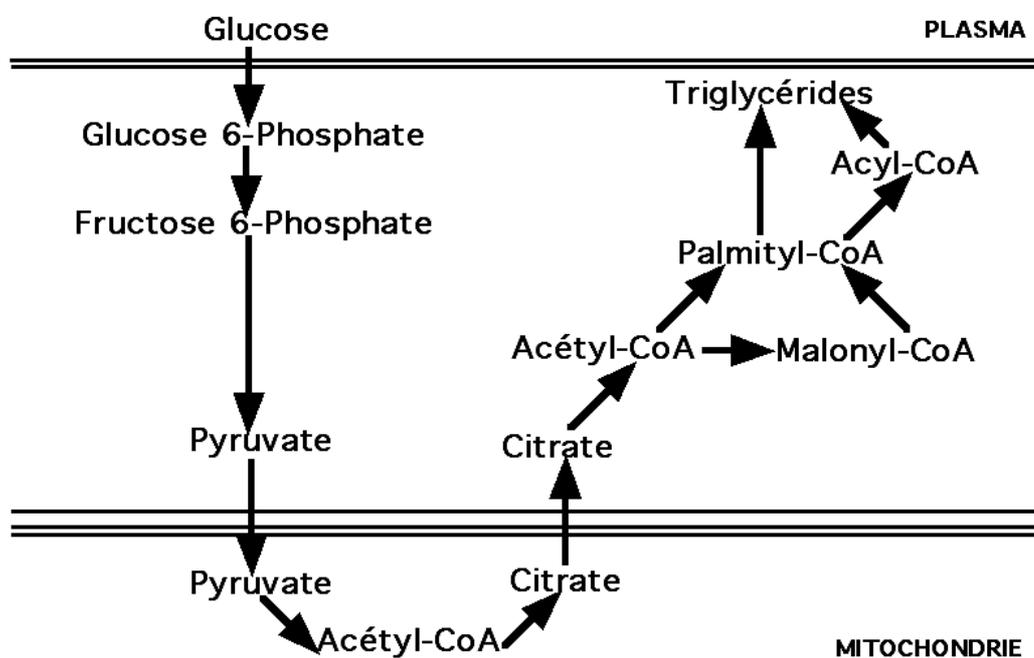
7.40 Famille n-3



RE 89/8

- Tous les acides gras qui résultent du métabolisme de l'acide linoléique et dont la liaison éthylénique en n-3 n'a pas été oxydée appartiennent à la famille des acides gras n-3 parce qu'ils ont tous en commun d'avoir cette dernière liaison éthylénique entre leurs carbones n-3 et n-2.
- Le métabolisme à partir de l'acide linoléique est catalysé par les enzymes d'élongation et par les désaturases $\Delta 6$ et $\Delta 5$.
- L'acide linoléique (18:2 n-3) n'est pas un produit de notre métabolisme par suite de l'absence de la $\Delta 12$ désaturase et $\Delta 15$ désaturase. Il n'est pas démontré que les acides gras de la famille n-3 soient essentiels. Ils peuvent être produits à partir de l'acide linoléique qui est donc le seul indispensable. Il est présent dans les huiles de poisson.
- L'acide eicosapentaénoïque est le précurseur de nombreuses molécules informationnelles dont les effets sont souvent antagonistes de celles dérivant de l'acide arachidonique.

7.41 Lipogénèse (schéma général)



RE 90

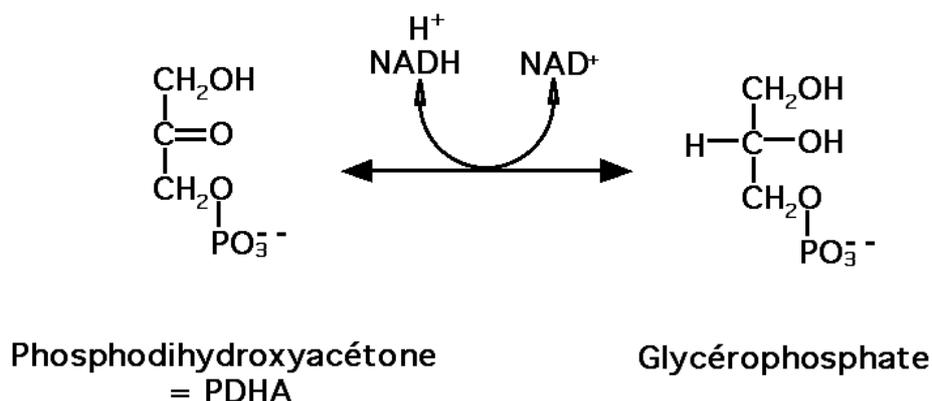
- Après la sortie du citrate hors de la mitochondrie, la lipogénèse se poursuit par la synthèse des acides gras, qui comprend trois parties distinctes :
 - la synthèse du malonyl-CoA par l'acétyl-CoA carboxylase, enzyme-clé de la lipogénèse dans son ensemble
 - le multienzyme qui catalyse la synthèse du palmitoyl-CoA
 - les systèmes d'élongation et de désaturation qui permettent l'interconversion des différents acides gras.

7.42 Glycérophosphate déshydrogénase

Isoenzymes

1.1.1.8

Glycérophosphate déshydrogénase



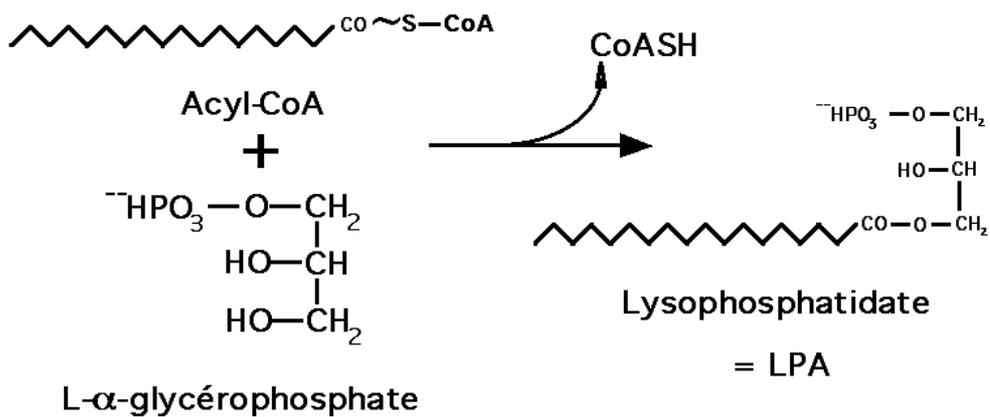
RE 91

- La phosphodihydroxyacétone (PDHA) est un triose-phosphate, intermédiaire de la glycolyse cytoplasmique, qui dans la lipogénèse va servir d'alcool pour l'estérification des acides gras.
- Auparavant, cette PDHA est réduite par une glycérophosphate déshydrogénase en D-glycérol 3-phosphate.
- Le coenzyme réducteur est le NADH, abondant dans le cytoplasme au cours de la lipogénèse.
- Le D-glycérol 3-phosphate peut être écrit sous la forme de L-glycérol 1-phosphate. Ces deux structures sont identiques car la molécule de glycérol est symétrique. Le L-glycérol 1-phosphate est aussi dénommé L- α -glycérophosphate.

7.43 Glycérophosphate acyltransférase

2.3.1.15

Glycérophosphate acyl transférase



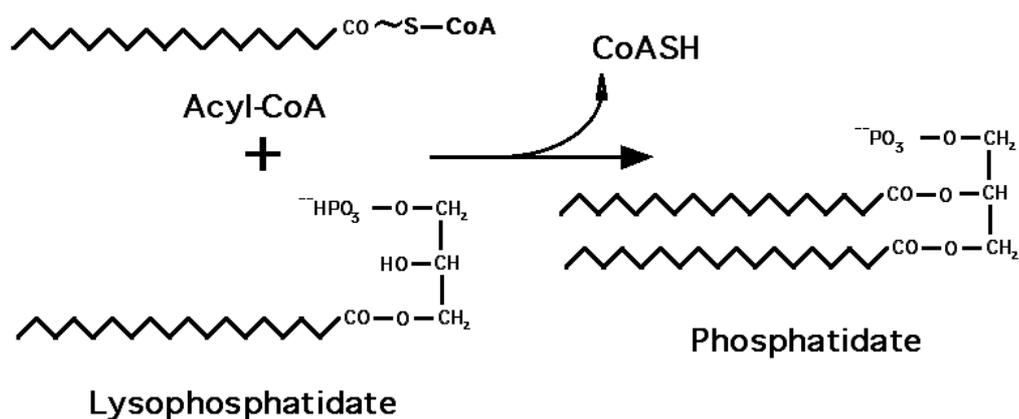
RE 91/1

- Le L- α -glycérophosphate est estérifié une première fois par une acyl transférase qui synthétise la liaison ester entre le Carbone fonction alcool primaire libre et un acide gras habituellement saturé. L'enzyme appartient à la membrane du reticulum endoplasmique (sur la face qui regarde le cytoplasme).
- Le composé formé est l'acide lysophosphatidique, composé encore soluble dans le cytoplasme grâce à ses deux fonctions acides.

7.44 Lysophosphatidate acyltransférase

2.3.1.

LPA acyl transférase



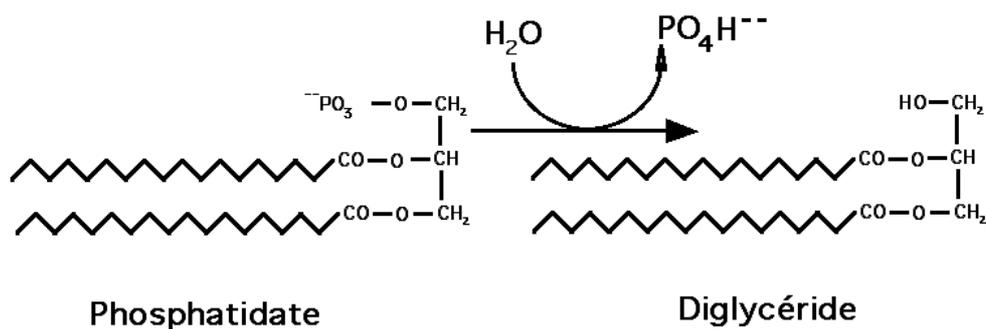
RE 92

- L'acide lysophosphatidique (LPA) est estérifié une deuxième fois par une acyl transférase qui synthétise la liaison ester entre le Carbone fonction alcool secondaire libre et un acide gras habituellement insaturé.
- Le composé formé est l'acide phosphatidique, composé encore soluble dans le cytoplasme grâce à ses deux fonctions acides.

7.45 Phosphatidate phosphatase

3.1.3.4

Phosphatidate phosphatase

Phosphorylée \ominus 

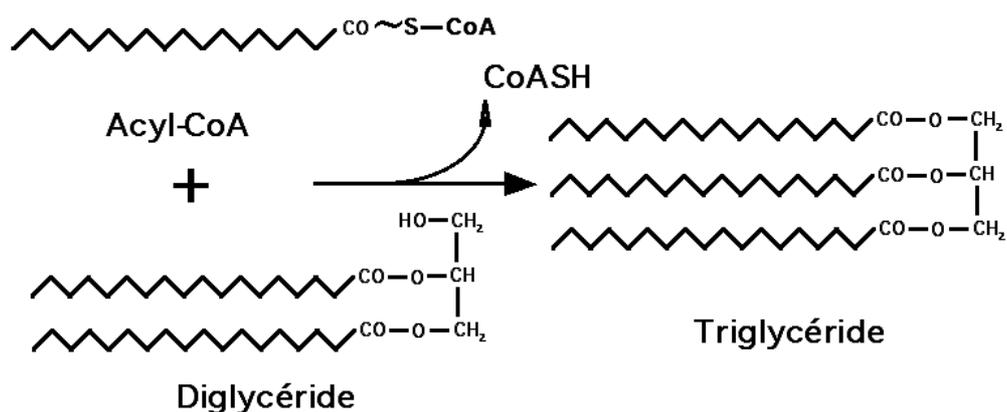
RE 93

- La phosphatidate phosphatase catalyse l'hydrolyse de l'acide phosphatidique du cytoplasme et fixe le produit, un diglycérone insoluble, dans la membrane du reticulum endoplasmique.
- La phosphatidate phosphatase est l'enzyme régulatrice de la synthèse des glycérolipides (voies de KENNEDY). Sa synthèse est contrôlée par l'insuline.
- L'enzyme est active lorsqu'elle est déphosphorylée.

7.46 Diglycérade acyltransférase

2.3.1.20

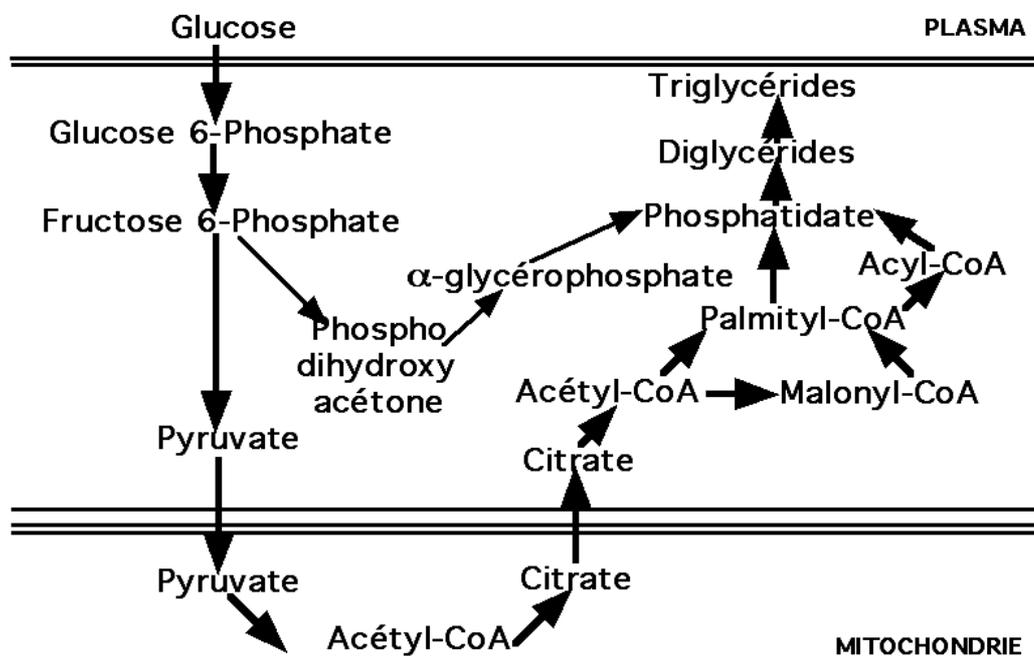
Diglycérade acyl transférase



RE 94

- Le diglycérade membranaire enfin, est estérifié une troisième fois par une diglycérade acyl transférase qui synthétise la liaison ester entre le Carbone fonction alcool primaire libre et un acide gras habituellement saturé.
- Le produit final, un triglycérade, neutre et insoluble, est transféré dans la lumière de la vésicule endoplasmique pour s'accumuler sous forme de gouttelette de graisse.

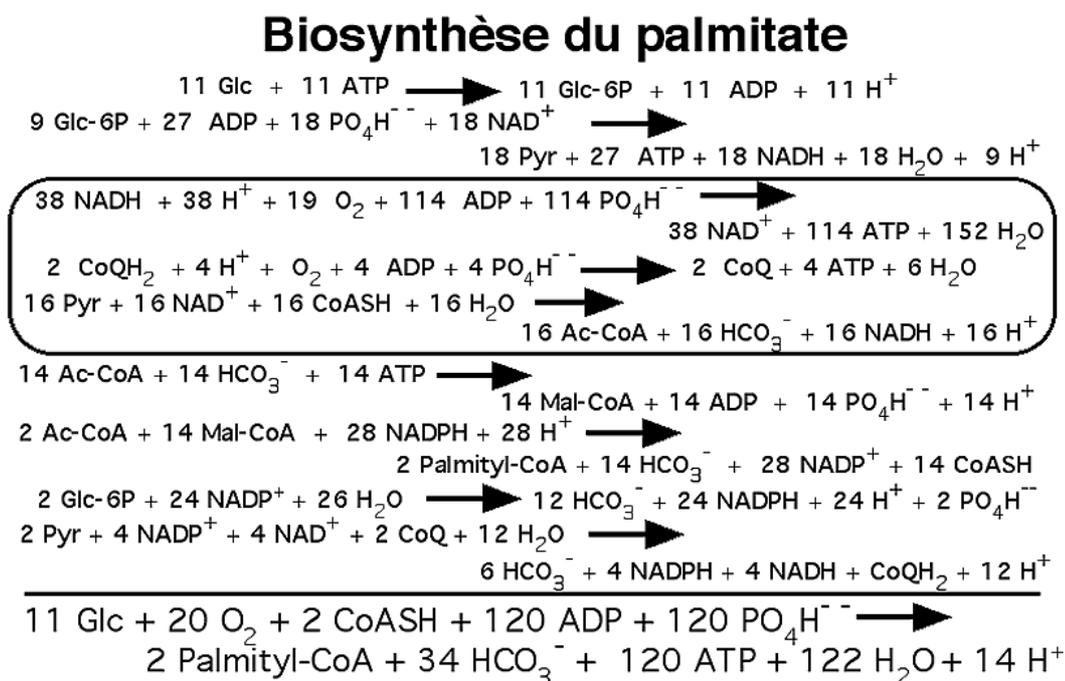
7.47 Lipogénèse (schéma général)



RE 95

- Les acides gras produits par la synthèse des acides gras dans le foie ou le tissu adipeux, ne peuvent pas s'y accumuler car leur structure et leur caractère détergent est nocif pour les membranes cellulaires.
- Le D-glycérol 3-phosphate (ou L- α -glycérophosphate) est issu de l'activité la glycérophosphate déshydrogénase du cytoplasme, enzyme qui réduit le phosphoglycéraldéhyde de la glycolyse cytoplasmique dès que le rapport NADH/NAD^+ est élevé, ce qui est le cas au cours de la lipogénèse.
- L'estérification du glycérophosphate en vue de la synthèse des triglycérides fait partie des voies de KENNEDY (voies de synthèse des glycérolipides). Deux acyl-transférases conduisent à l'acide phosphatidique dans le cytoplasme.
- La phosphatidate phosphatase, enzyme de la membrane du reticulum endoplasmique, hydrolyse le phosphate et incorpore le diglycéride dans la membrane. Une dernière acyl-transférase enfin, estérifie le troisième acide gras. Le triglycéride est alors stocké dans la lumière du reticulum sous forme de gouttelettes lipidiques (tissu adipeux ou foie) ou de lipoprotéines de très basse densité (= VLDL ; foie, intestin).

7.48 Biosynthèse du palmitate (bilan)



RE 96

- Le bilan complet de la lipogénèse du glucose à l'acide palmitique est complexe. Tout d'abord parce qu'il associe cinq voies métaboliques et quelques autres enzymes ; mais aussi parce que ce bilan peut varier en fonction des circonstances et des cellules qui le font.
- Le glucose, activé par la glucokinase, est le substrat de la glycolyse cytoplasmique qui le transforme en pyruvate.
- Le pyruvate, entré dans la mitochondrie est oxydé en acétyl-CoA, qui sort de la mitochondrie sous forme d'acétyl-carnitine ou de citrate.
- L'acétyl-CoA extramitochondrial est le substrat de la synthèse des acides gras qui libère le palmityl-CoA. Les NADPH sont fournis principalement par la voie des pentoses-phosphates à partir de glucose 6-phosphate et plus accessoirement à partir du pyruvate.
- Au total, 11 glucoses (1980 g) ont permis la synthèse de 2 palmitates (572 g). Ce faible rendement (29 %) s'explique par l'utilisation de la glycolyse pour fournir l'énergie et les Hydrogènes nécessaires à cette synthèse. La lipogénèse est donc bien un moyen de réduire le rendement énergétique d'un excédent de glucose, en mettant en réserve une partie de l'énergie produite par la glycolyse.

7.49 Régulation de la lipogénèse (I) : effets allostériques

Régulation de la lipogénèse (I)

- **Effets allostériques :**
 - Palmitoyl-CoA : \ominus *Acétyl-CoA carboxylase*
 - Malonyl-CoA : \ominus *Carnitine Palmitoyl transférase*
 - ATP : \ominus *Isocitrate déshydrogénase*
 - Citrate : \ominus *Phosphofructokinase I*
 - Acétyl-CoA : \oplus *Pyruvate carboxylase*
 - Citrate : \oplus *Acétyl-CoA carboxylase*
 - Fructose-2,6-diphosphate : \oplus *PFK I*

RE 97

- La régulation de la lipogénèse est le résultat de multiples actions de trois types : des effets allostériques sur l'activité des enzymes qui contrôlent la voie, des déphosphorylations qui activent spécifiquement certaines de ces enzymes et l'induction de la synthèse des enzymes au niveau de la transcription des gènes.
- Les effecteurs allostériques qui ont un effet sur la lipogénèse sont des activateurs ou des inhibiteurs dont l'action porte sur la lipogénèse ou sur la lipolyse, car ces deux voies sont antagonistes. Le substrat de la β -oxydation, acyl-CoA, inhibe l'enzyme-clé de la synthèse des acides gras, l'acétyl-CoA carboxylase. Au contraire le substrat de l'acide gras synthase, malonyl-CoA, inhibe l'enzyme-clé de la β -oxydation, la carnitine palmitoyl transférase I. L'ATP, produit de la chaîne respiratoire, inhibe l'isocitrate déshydrogénase du cycle de KREBS, en provoquant la sortie du citrate hors de la mitochondrie.
- Le pyruvate issu de la glycolyse cytoplasmique, entre dans la mitochondrie pour en ressortir sous forme de citrate, qui inhibe à son tour la glycolyse cytoplasmique et active au contraire la synthèse du palmitate.
- Le fructose-2,6-diphosphate enfin, produit de la phosphofructo kinase II, active la glycolyse cytoplasmique et inhibe au contraire la gluconéogénèse.

7.50 Régulation de la lipogénèse (II) : déphosphorylations

Régulation de la lipogénèse (II)

- **Déphosphorylations :**

- *Phosphofructokinase II*
- *Pyruvate kinase*
- *Pyruvate déshydrogénase*
- *ATP-citrate lyase*
- *Acétyl-CoA carboxylase*
- *Glycérophosphate acyl transférase*
- *Phosphatidate phosphatase*

RE 98

- L'insuline, grâce à son récepteur, transmet son message à la cellule-cible en activant des tyrosines kinases. Ces tyrosines kinases permettent la libération de messagers secondaires (PIP₂ et diglycérides) qui sont antagonistes de l'AMPc et activent la phosphodiesterase qui catabolise l'AMPc en 5'AMP.
- Les protéines kinase AMPc dépendantes sont inhibées et au contraire les protéine-phosphatases sont activées, donc les enzymes phosphorylables seront déphosphorylées par ces enzymes.
- Les enzymes phosphorylables sous leur forme déphosphorylée, activent la glycolyse cytoplasmique (PFK II, pyruvate kinase), le passage pyruvate → citrate (pyruvate déshydrogénase), la synthèse des acides gras (citrate lyase, acétyl-CoA carboxylase) et la synthèse des triglycérides (glycérophosphate acyl transférase, phosphatidate phosphatase).

7.51 Régulation de la lipogénèse (III) : inductions enzymatiques

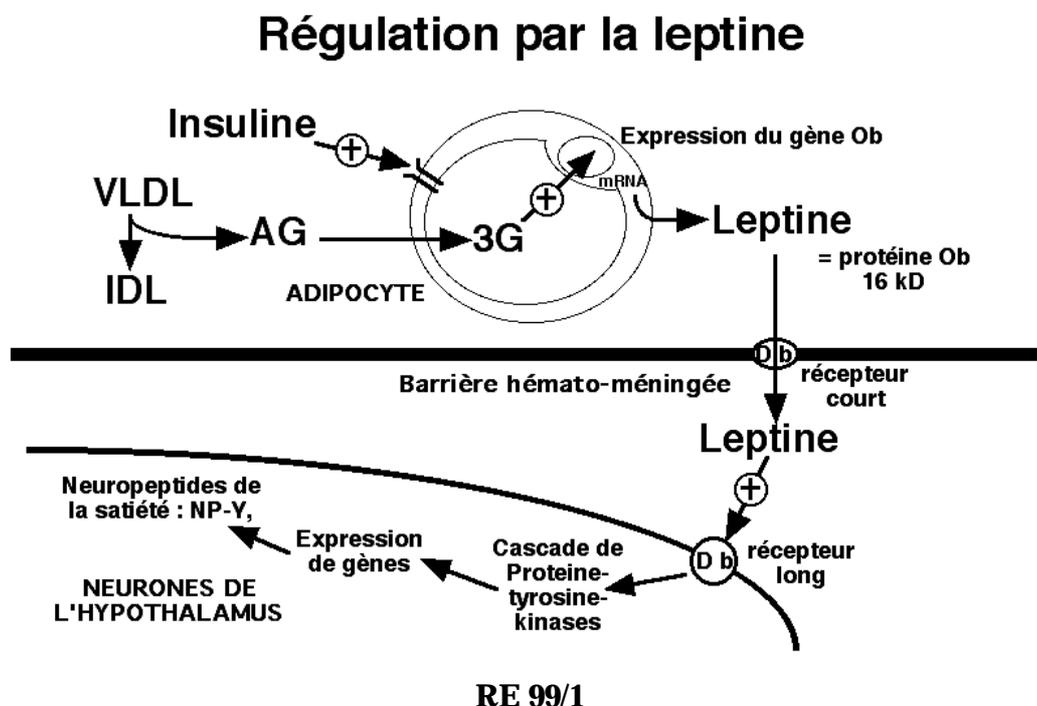
Régulation de la lipogénèse (III)

- **Inductions enzymatiques :**
 - *ATP-citrate lyase*
 - *Acétyl-CoA carboxylase*
 - *Acide gras synthase*

RE 99

- L'insuline enfin, par un mécanisme encore mal élucidé, active la transcription des gènes de plusieurs enzymes de la voie de la lipogénèse.
- Cette transcription et les mRNA qui en résultent activent la synthèse des enzymes et donc augmente leur taux dans le cytoplasme.
- Selon les espèces animales, d'autres enzymes sont également induites par l'insuline et participent à la constitution des réserves :
 - glucokinase, PFK I, aldolase, pyruvate kinase
 - glucose-6P-déshydrogénase, 6P-gluconate déshydrogénase, enzyme malique
 - acyl-CoA synthétases, glycérol-3P-acyltransférase
 - stéaryl-CoA($\Delta 9$) désaturase
 - apolipoprotéine E
 - PFK II
 - protéine S14 (rôle inconnu).

7.52 Régulation par la leptine



- L'insuline a pour effet d'activer l'hydrolyse des lipides des VLDL par la lipoprotéine lipase, la captation des acides gras par l'adipocyte et la synthèse des triglycérides de réserve. L'insuline entraîne une augmentation de la masse grasse et donc une prise de poids.
- L'accumulation des triglycérides dans l'adipocyte induit une expression accrue du gène de la leptine, hormone de nature protéique (16 kD), produite par le tissu adipeux lorsque l'accumulation des triglycérides devient importante ou excessive.
- La leptine a de multiples tissus cibles. Grâce à un récepteur spécifique qui a plusieurs isoformes d'expression (épissage alternatif) la leptine peut traverser les membranes et en particulier passer du sang vers le liquide céphalo-rachidien.
- Au niveau de l'hypothalamus, une autre isoforme du récepteur de la leptine permet la transduction du signal dans les neurones, ce qui active des cascades de protéine-tyrosine-kinases pour aboutir à la production de neuropeptides inhibiteurs de l'appétit.
- La leptine a aussi pour effet d'augmenter la dépense énergétique (découplage de la CRM ?). Les effets conjugués de la leptine sur les tissus-cibles aboutissent à l'arrêt de la mise en réserve des triglycérides et donc à une perte de poids.