

Programme des Cours

Module : Biochimie métabolique et régulation

Partie I : Vue d'ensemble du métabolisme

Chapitre 1 : Carrefours métaboliques

Rappel des différentes voies métaboliques

Chapitre 2 : Bioénergétique

Rappels de thermodynamique

Mécanisme moléculaire et le transfert d'électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale

Chapitre 3 : Catalyse enzymatique

Structure et propriétés des enzymes

Nomenclature et Classification des enzymes

Mécanisme de l'action enzymatique

Cinétique enzymatique

Activité catalytique

Les enzymes allostériques

Introduction

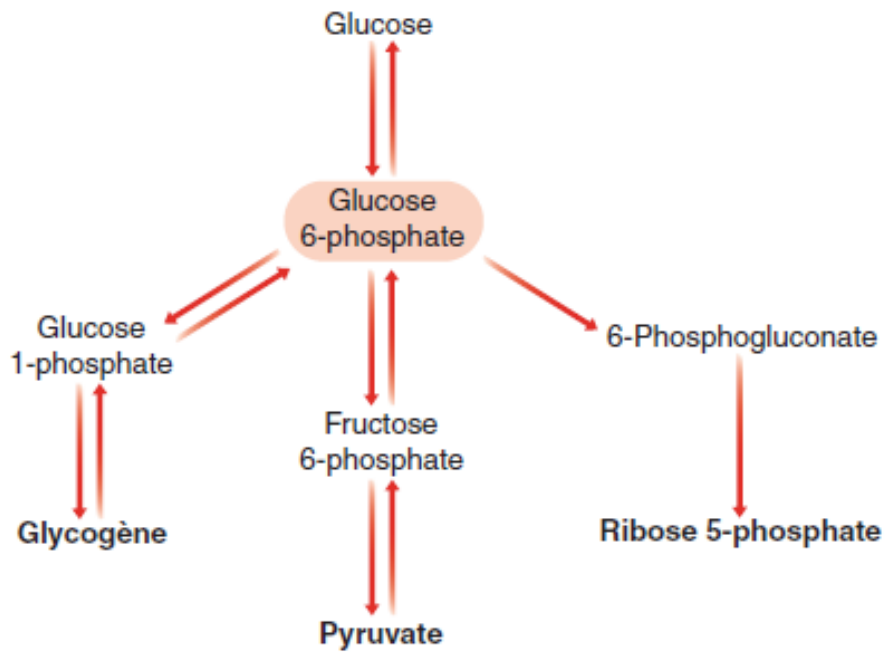
Dans les cellules eucaryotes, les diverses voies métaboliques s'effectuent dans des compartiments délimités, essentiellement le cytoplasme et les mitochondries.

Elles permettent de créer les molécules simples, l'énergie chimique sous forme d'ATP ou de GTP et le pouvoir réducteur sous forme de NADPH, tous éléments nécessaires à la synthèse des biomolécules polymériques telles que les protéines, les acides nucléiques, les lipides complexes, les polysaccharides.

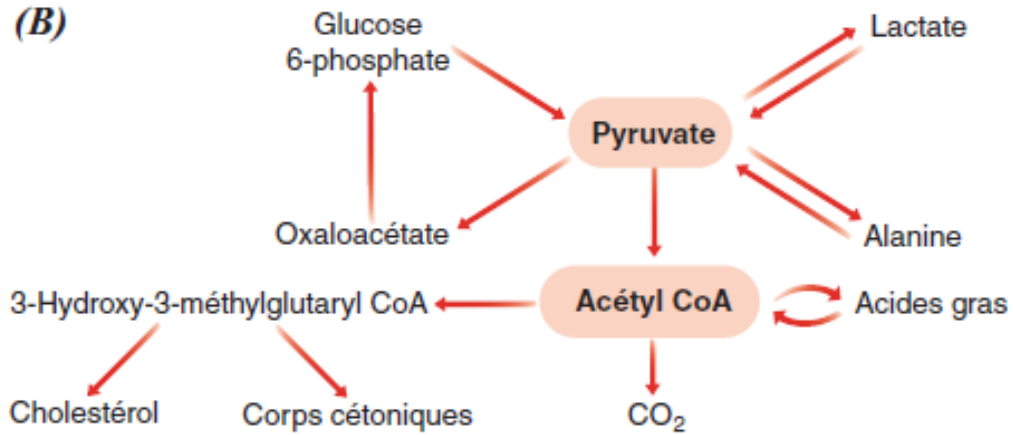
Les voies métaboliques doivent être interconnectées. Des interconversions de **métabolites** sont possibles et chaque voie fonctionne en coopération et en coordination avec les autres afin de réaliser au mieux l'équilibre indispensable au fonctionnement harmonieux.

Une telle interconnexion est réalisée essentiellement grâce à des carrefours métaboliques clé, tels que le glucose 6-phosphate, le pyruvate et l'acétyl CoA (**Figure 1**).

(A)

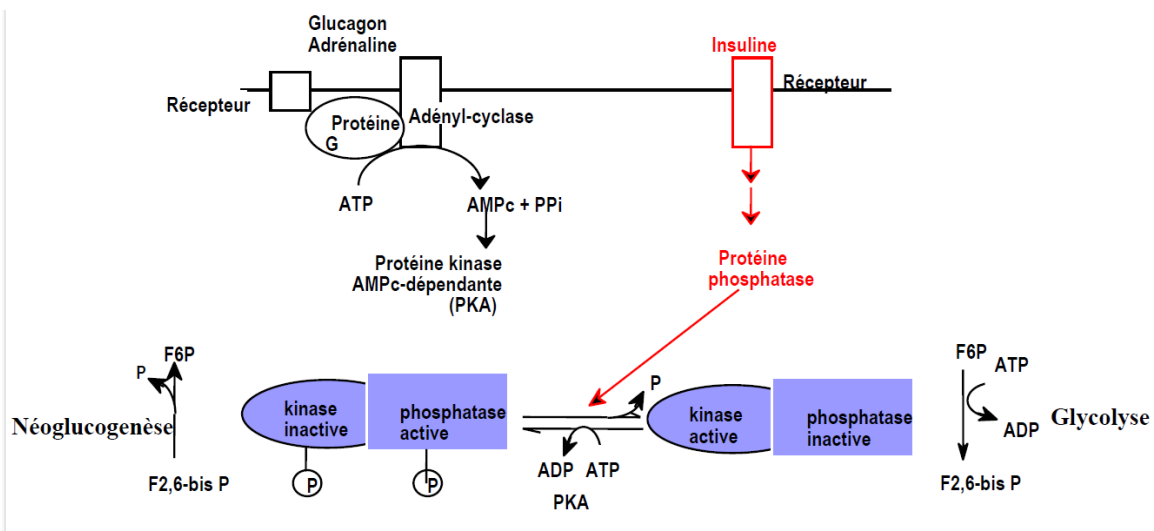
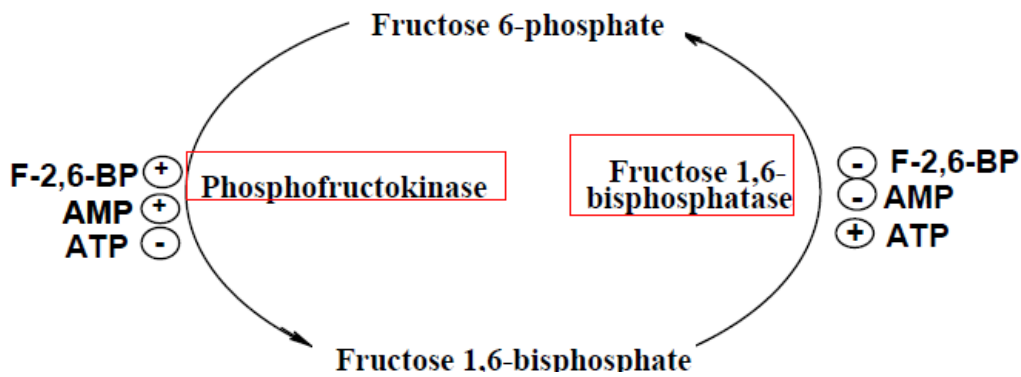


(B)



De plus, l'anabolisme et le catabolisme sont coordonnés par des **interactions allostériques**, par **modification covalente**, par le **contrôle du taux des enzymes**, par la **compartmentation cellulaire**.

1. **contrôle allostérique** : beaucoup d'enzymes sont régulées de manière allostérique par des effecteurs qui sont souvent des substrats, produits ou des cofacteurs. Ex. de la phosphofructokinase (**Figure 2**).
2. **Modification covalente (interconversion enzymatique)**: beaucoup d'enzymes qui contrôlent les flux de voies métaboliques présentent des sites spécifiques qui peuvent être phosphorylés et déphosphorylés. Ex. Protéine kinase A et phosphorylase kinase (**Figure 3**).
3. **Contrôle du taux des enzymes** : contrôle génétique
4. **Compartmentation cellulaire**



Les voies métaboliques doivent être interconnectées. Des interconversions de métabolites sont possibles et chaque voie fonctionne en coopération et en coordination avec les autres afin de réaliser au mieux l'équilibre indispensable au fonctionnement harmonieux.

Enfin, des signaux hormonaux participent à l'adaptation de la concentration et du métabolisme des molécules énergétiques aux besoins physiologiques instantanés des organismes.

INTERCONVERSION DES MÉTABOLITES

Les glucides peuvent être transformés en acides gras par l'intermédiaire de l'acétyl CoA ou en certains aminoacides par l'intermédiaire de l' α -cétoacide correspondant qui est alors transaminé ; ainsi, le pyruvate conduit à l'alanine, l'oxaloacétate à l'aspartate, l' α -cétoglutarate au glutamate, le 3-phosphoglycérate à la sérine.

Les deux atomes de carbone du groupe acétyle de l'acétyl CoA entrent bien dans le cycle de l'acide citrique, mais deux atomes de carbone quittent le cycle dans les décarboxylations catalysées par l'isocitrate déshydrogénase et l' α -cétoglutarate déshydrogénase. Par conséquent, l'oxaloacétate est régénéré, mais il n'est pas formé de novo quant l'unité acétyle de l'acétyl CoA est oxydée par le cycle de l'acide citrique.

Les aminoacides glucoformateurs peuvent être à l'origine des atomes de carbone du glucose lorsque leur métabolisme conduit à un intermédiaire du cycle de l'acide citrique car l'oxaloacétate est susceptible de conduire au phosphoénolpyruvate, l'un des intermédiaires de la gluconéogenèse. Les aminoacides cétoformateurs peuvent être convertis en lipides dans la mesure où ils conduisent, soit à l'acétyl CoA et donc aux acides gras, soit au 3-phosphoglyceraldéhyde et donc au glycérol.

Les intermédiaires du cycle de l'acide citrique doivent être régénérés s'ils ont été utilisés pour des biosynthèses. Ainsi, l'oxaloacétate peut être formé par carboxylation du pyruvate grâce à la pyruvate carboxylase. La biosynthèse des nucléotides, et donc des acides nucléiques, s'effectue à partir des aminoacides glycine, aspartate et glutamine, ainsi que du ribose 5-phosphate dérivé lui-même du glucose.

CONTRÔLE DES VOIES MÉTABOLIQUES PAR LES MÉTABOLITES (figure4)

Le cycle de l'acide citrique et la phosphorylation oxydative qui lui fait

suite constituent la voie finale commune *de l'oxydation des molécules énergétiques*,

glucides, acides gras et aminoacides. Nombre de ces dernières entrent dans le cycle de l'acide citrique après avoir été oxydées en acétyl CoA, mais certains métabolites, en particulier ceux issus des aminoacides, peuvent le rejoindre à des étapes différentes.

L'oxydation complète d'un acétyl CoA par le cycle de l'acide citrique crée une molécule de GTP ainsi que trois molécules de NADH et une molécule de FADH₂ qui représentent quatre paires d'électrons susceptibles d'être transférés à O₂ à travers la chaîne de transport des électrons ; il en résulte alors la formation d'un gradient de protons qui conduit à la synthèse de neuf molécules d'ATP. Les donneurs d'électrons ne sont oxydés et recyclés vers le cycle de l'acide citrique que lorsque l'ADP est simultanément phosphorylé en ATP ; ce couplage, appelé contrôle respiratoire, assure que la vitesse du cycle de l'acide citrique est adaptée aux besoins en ATP.

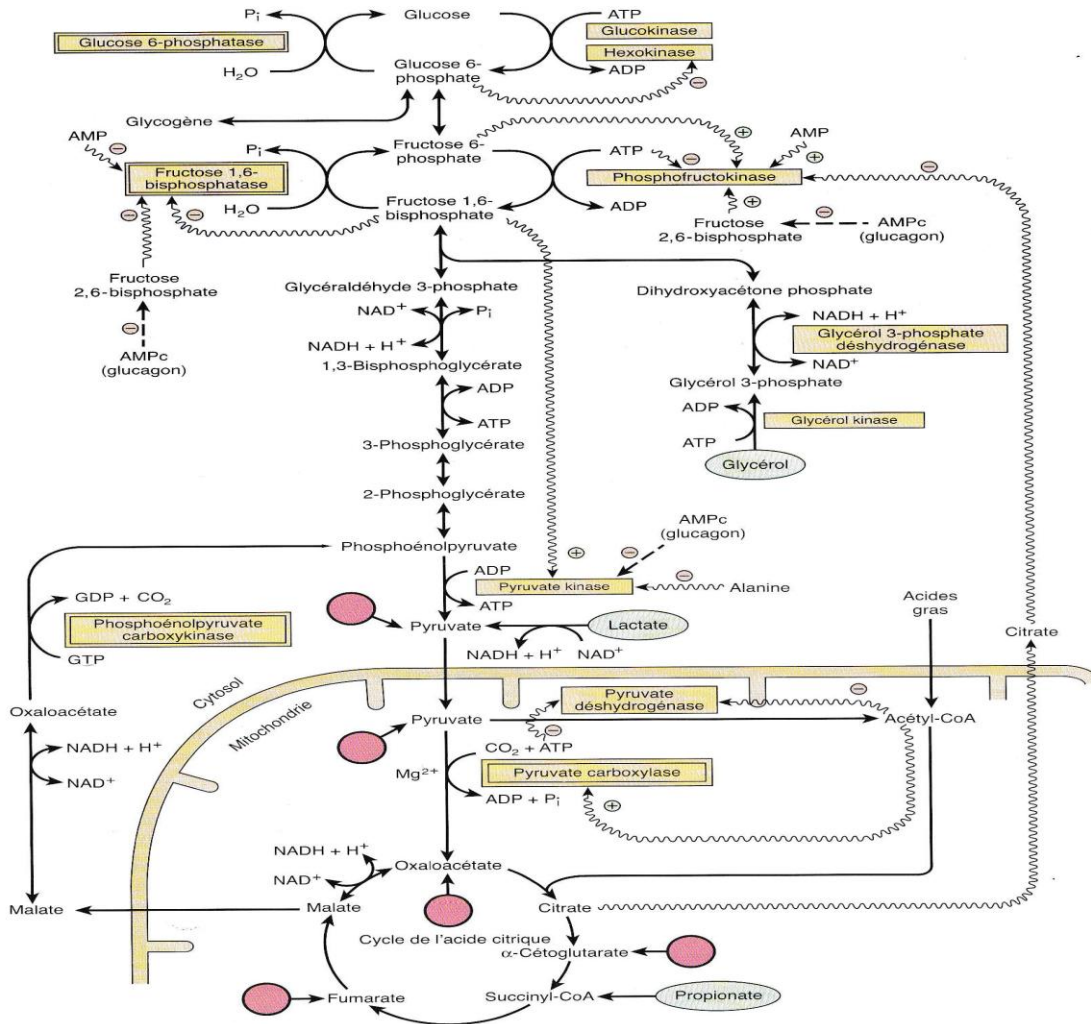
De plus, l'ATP inhibe deux enzymes clé du cycle, l'isocitrate déshydrogénase et l' α -cétoglutarate déshydrogénase. Le cycle de l'acide citrique a aussi un rôle anabolique en fournissant le succinyl CoA pour les porphyrines et le citrate pour les acides gras.

La β -oxydation des acides gras dégrade ces derniers en acétyl CoA qui entre dans le cycle de l'acide citrique lorsque l'apport d'oxaloacétate est suffisant. Il y a, de plus, formation concomitante d'une molécule de FADH₂ et d'une molécule de NADH qui transfèrent leurs électrons à O₂ lorsque le NAD⁺ et le FAD peuvent être régénérés ; ici encore, le contrôle respiratoire module la vitesse de la β -oxydation des acides gras en fonction des besoins en ATP.

La glycolyse anaérobie d'une molécule de glucose conduit à la formation de deux molécules de pyruvate, deux molécules d'ATP et deux molécules de NADH. Elle fournit aussi des squelettes carbonés pour les biosynthèses. La phosphofructokinase, qui catalyse l'étape d'engagement de la voie, est inhibée par l'ATP ; cet effet inhibiteur est augmenté par le citrate et inversé par l'AMP. La phosphofructokinase est alors le site principal de régulation et la glycolyse est donc en fonction des besoins en ATP.

La désamination oxydative de certains aminoacides permet à leur squelette carboné de rejoindre le cycle de l'acide citrique ; leur contribution à la production d'ATP est elle aussi régulée par le contrôle respiratoire.

Lorsque l'ATP et l'acétyl CoA sont abondants, le taux de citrate augmente, ce qui accélère la vitesse de synthèse des acides gras.



CONTRÔLE HORMONAL DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE

L'action de l'insuline, du glucagon, de l'adrénaline et du cortisol en réponse aux variations du taux du glucose sanguin permet d'illustrer le rôle joué par ces hormones dans l'intégration et la régulation du métabolisme énergétique au niveau de nombreux tissus, particulièrement chez les mammifères (**figure5**).

Insuline

Le taux du glucose sanguin est normalement maintenu constant. Lorsqu'il a tendance à s'élever, après un repas par exemple, les cellules β du pancréas détectent cette variation et y répondent par une sécrétion d'insuline. *En effet, le transporteur GLUT2* permet au glucose de pénétrer dans les cellules β où l'hexokinase (glucokinase) le convertit en glucose 6-phosphate qui entre dans la glycolyse. Il en résulte une augmentation du taux d'ATP qui provoque une fermeture des canaux K^+ , une dépolarisation de la membrane plasmique, un influx de Ca^{2+} et une exocytose des granules d'insuline. Cette hormone, transportée par le sang, signale à l'ensemble des organes que le taux de glucose est élevé ; il est alors capté par ces derniers.

Glucagon

Quelques heures après un repas, le taux du glucose sanguin diminue en raison de la capture et de l'oxydation de ce dernier par les divers organes, en particulier par le cerveau. Cette baisse est ressentie par le pancréas dont les cellules β ne sécrètent plus d'insuline mais dont les cellules α libèrent alors du glucagon. Différentes actions du glucagon lui permettent de provoquer une augmentation de la concentration du glucose sanguin.

Adrénaline

Au cours du stress, de l'adrénaline et de la noradrénaline sont libérées par la médullosurrénale. Les deux hormones accélèrent le rythme cardiaque, élèvent la tension sanguine et dilatent les bronches mais, de plus, elles inactivent la glycogène synthase et activent la glycogène phosphorylase par phosphorylation cAMP-dépendante ; elles favorisent la glycolyse en augmentant la concentration du fructose 2,6-bisphosphate ; enfin, elles mobilisent le tissu adipeux.

Cortisol

Certains facteurs de stress déclenchent la sécrétion par la corticosurrénale de cortisol qui agit au niveau du foie, du muscle et du tissu adipeux, entre autres, pour leur apporter les éléments énergétiques dont ils ont besoin pour surmonter le stress.

