Métabolisme normal et pathologique

Introduction

Le métabolisme recouvre l’interconversion entre les composés carbonés. La vie sur la Terre est basée sur le carbone. La seule façon de gérer le carbone, c’est d’utiliser le CO2, et les seuls organismes qui permettent de l’assimiler sont les végétaux. Une fois que le CO2 est converti en sucre, il passe dans le reste des êtres vivants. Toutes nos molécules sont à base de carbone. Le métabolisme, c’est l’interconversion entre toutes ces molécules.

Deux trames seront développées :

* La coexistence des différentes voies métaboliques
* La notion de régulation du « poids » de chacune des voies métaboliques les unes par rapport aux autres

On marque ici **l’intégration des différentes voies**.

Une voie métabolique est régulée seulement sur certains points, à certaines étapes, qui sont souvent des étapes carrefour. La régulation débouche sur l’intégration, la coexistence des différentes voies. Comme on a un ensemble de mécanismes qui régulent la production d’une enzyme, si l’on a une erreur sur la voie, on trouve une pathologie.

Chapitre I : Métabolisme des glucides

Ici on étudie les glucides, c'est-à-dire les sucres, c'est-à-dire les oses, et donc les hydrates de carbone. On pourrait écrire la structure C.(H2O)n. On remarque déjà une chose : on a du carbone. Mais ce carbone est substitué par un hydroxyle, ou une fonction aldéhyde.

Les glucides sont la base de l’énergie du corps, car on peut les oxyder. Cependant, ils sont déjà un peu oxydés, et donc ils sont de moins bonnes réserves que les lipides (-CH2-).

Le métabolisme peut se subdiviser de la façon suivante :

* Glycolyse suivie du cycle de Krebs (aérobie) ou de processus de fermentation (anaérobie). Le cycle de Krebs produit du pouvoir réducteur qui sera utilisée dans la chaine respiratoire pour former de l’ATP
* La néoglucogenèse
* La voie des pentoses
* Le métabolisme du glycogène

Tout se base sur une notion de régulation.

Revenons sur la coexistence de la glycolyse et de la néoglucogenèse :

Elle converti l’énergie chimique du glucose ou galactose ou mannose en ATP, avec un rendement variable suivant les conditions aérobies ou anaérobies. Il y a donc utilisation du glucose alimentaire ou stocké pour donner de l’énergie (ATP).

La néoglucogenèse, c’est la synthèse de glucose à partir de composés carbonés non glucidiques. Toutes les cellules sont dépendantes du glucose, et même certaines sont strictement dépendantes. Il faut alimenter les cellules tout le temps, alors que l’on ne s’alimente pas toute la journée. Une fois que les stocks alimentaires sont épuisés, il faut que du glucose soit libéré, en le re-synthétisant, à partir de molécules non glucidiques : les acides aminés.

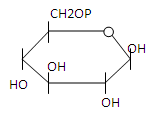
Dans le premier cas, le glucose après 10 étapes donne du pyruvate. Dans le deuxième cas, les acides aminés donnent du pyruvate, qui redevient du glucose.

Pour les étapes réversibles, si l’on a un ΔG°’ presque nul, la néoglucogenèse ne posera pas de problèmes. Cependant, les différences se situent dans les étapes irréversibles. Si l’on a une étape à ΔG°’ très inférieur à 0, la catalyse se fait pas une enzyme régulée, et c’est cela qui différencie glycolyse et néoglucogenèse. Dans le cas des étapes réversibles, il y a toujours catalyse, mais par une enzyme peu ou pas régulée (gradient de concentration).

# Gestion différentielle entre glycolyse et néoglucogenèse

La molécule de base est le glucose. En 10 étapes, il peut donner 2 composés à 3 carbones : des molécules de pyruvate. La glycolyse est régulée à 3 niveaux. L’étape de régulation la plus importante est la numéro 3.

Le glucose est transformé en glucose-6-phosphate, puis isomérisé en fructose-6-phosphate

 POCH2 CH2OH POCH2 CH2OP

OH ATP OH

Fructose-1,6-bisphosphate

Phosphofructokinase 1

Fructose 6 phosphate

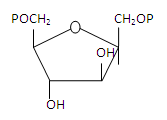
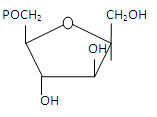
Fructose 1,6 bisphosphate

Fructose 6 phosphate

OH OH

Etape 3 : régulation

Par la néoglucogenèse, on refait du pyruvate d’origine non glucidique, qui vient essentiellement des acides aminés. Le pyruvate devient de l’oxaloacétate (mitochondrial), du malate, et reforme de l’oxaloacétate, mais cette fois dans le cytosol. Toute la partie terminale se développe dans le cytosol. On a enfin conversion de l’oxaloacétate en phosphoenol-pyruvate. On peut alors remonter, en utilisant les fonctions réversibles de la glycolyse. On remonte jusqu’au fructose-1,6-bisphosphate, qui doit être déphosphorylé dans une réaction irréversible, pour s’engager de façon terminale dans la fin de la néoglucogenèse. On remonte par le fructose-6-phosphate, puis le glucose 6 phosphate, et enfin on reforme le glucose.

Fructose 1,6 bisphosphate

La vraie différence entre glycolyse et néoglucogenèse, ce sont les étapes de passage du fructose-6-phosphate au fructose-1,6-bisphosphate et inversement. Elles sont catalysées par des enzymes spécifiques, différentes de l’une à l’autre.

Exemple des cellules hépatiques, régulation différentielle de la glycolyse et de la néoglucogenèse par le glucagon :

Le glucagon est une hormone sécrétée quand l’organisme est en hypoglycémie, qu’il y a une concentration en glucose sanguin insuffisante. La faible concentration en glucose induit la sécrétion du glucagon par le pancréas, au niveau des cellules α. Le glucagon est une hormone très puissante, antagoniste de l’insuline. Il a un rôle pléiotropique (touche et contrôle un grand nombre de voies métaboliques).

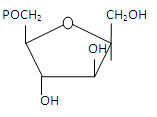
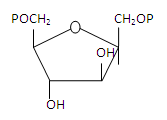
Le glucagon a pour finalité de faire remonter le taux de glucose dans le sang, c’est une hormone hyperglycémiante. La concentration de glucose dans le sang ne doit pas descendre en dessous d’un seuil, car c’est une concentration létale.

Dans le cas d’une hypoglycémie, le glucagon a pour rôle de favoriser tous les processus qui restaurent le glucose (néoglucogenèse), et répriment ceux qui en consomment (glycolyse). On a donc affaire à une molécule (hormone), qui va réguler différentiellement 2 voies métaboliques superposables.

Comment le glucagon arrive-t-il à différencier ces 2 voies qui comportent les mêmes molécules et sont presque identiques ?

Le glucagon est une hormone hydrosoluble, sécrétée dans le sang. Au niveau cellulaire, le glucagon se fixe sur un récepteur (protéine membranaire), qui est couplé à une adénylate-cyclase, enzyme de la membrane plasmique. A travers un relais, une protéine G, le récepteur, en réponse à une hypoglycémie, permet l’activation de l’adénylate-cyclase, qui transforme l’ATP en AMPc. L’AMPc est un messager intracellulaire, qui peut activer d’autres enzymes, et notamment la kinase A (dépendante de la présence d’AMPc). La kinase A a une multitude de cibles, dont deux importantes : la phosphofructokinase-2 et la fructose-2,6-bisphosphate.

Les hépatocytes ont une forme phosphorylée de l’activité fructose-2,6-bisphosphatase. Cependant, le fructose-2,6-bisphosphate n’est pas intermédiaire des 2 voies. Mais il est un élément régulateur de la phosphofructokinase-1 et de la fructose-1,6-bisphosphatase.

Phosphofructokinase-2

Fructose-2,6-bisphosphate

Citrate et ATP

-

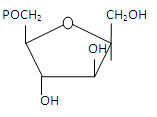
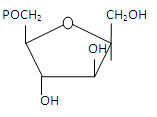
Phosphofructokinase-1

+

Fructose 1,6 bisphosphate

Fructose 6 phosphate

Alternativement, le fructose-6-phosphate donne du fructose-2,6-bisphosphate :

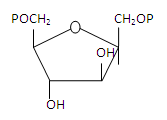
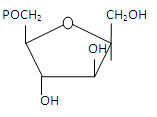
OH

H

Fructose-2,6-bisphosphate

La phosphofructokinase-2, en réduisant le fructose-6-phosphate, inhibe la glycolyse.

Pour la néoglucogenèse, on a les réactions suivantes :

+

-

Citrate et ATP

Fructose-2,6-bisphosphate

Fructose-1,6-bisphosphatase

# Cycle des acides tricarboxyliques : retour et complément concernant les réactions anaplérotiques

Le glucose peut être pourvoyeur de pyruvate, et dans un processus, le pyruvate, dans la mitochondrie est converti en acétylcoenzyme A. l’acétylcoenzyme A peut venir de la β-oxydation des acides gras, mais principalement, il vient de l’oxaloacétate, et forme du citrate (qui peut entrer dans la synthèse des acides gras). Le citrate, par plusieurs réactions d’oxydation libèrent du CO2 et de l’énergie, sous forme de NADH, H+, de FADH2 et d’ATP. Le tout donnera au final de l’ATP (cycle de Krebs).

A coté du rôle de pourvoyeur d’énergie, le cycle de Krebs a un rôle de pourvoyeur en carbone, pour la synthèse des acides aminés, pour la synthèse des nucléotides et pour la synthèse de porfirine (composante de l’hème) principalement. Tous ces composés peuvent alimenter le cycle de Krebs.

Lorsqu'il y a suffisamment d’intermédiaires et que la demande n’est pas trop importante, l’oxaloacétate est régénéré. C’est une auto-alimentation, il n’y a pas de soucis. Mais comme le cycle a un 2ème rôle, il arrive que l’on ait un besoin et une fuite des intermédiaires. Ces carbones viennent surtout des glucides, à travers les intermédiaires du cycle de Krebs. Donc il y a des fuites, et certaines étapes vont alors s’arrêter, et donc que le premier rôle du cycle est arrêté. L’oxaloacétate n’est plus régénéré, le cycle s’arrête. Donc pour éviter cette situation catastrophique, ont été mises en place des réactions anaplérotiques, qui permettent de combler ce manque.

Le pyruvate est une molécule carrefour des métabolismes, que ce soit glucidique, lipidique ou protéique. **1ère réaction anaplérotique : Carboxylation du pyruvate**

glucose

OP

CH2 = C – CO2H phosphoenolpyruvate

Lipides

Pyruvate kinase (ΔG°’<0)

O

CH3 – C – CO2H pyruvate

Pyruvate déshydrogénase Membrane interne

0

CH3 – C - SCoA

O

HO2C – CH2 – C – CO2H

oxaloacétate

Citrate

Cycle de Krebs Mitochondrie



OP

CH2 = C – CO2H

Acides gras

ATP CO2 Pyruvate kinase

ADP + Pi Pyruvate deshydrogénase

Dans les foie ou les reins Pyruvate carboxylase

O

CO2H – CH2 – C – CO2H

oxaloacétate

oxalo

OH

CO2H – CH2 – C – CO2H

Malate

Citrate oxaloacétate

Néoglucogenèse

La carboxylation du pyruvate se fait dans les réactions anaplérotiques, c’est la première étape de la néoglucogenèse, et la dernière du cycle de Lardy (pyruvate/malate).



Pyruvate carboxylase pyruvate déshydrogénase

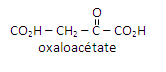
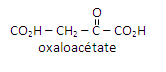
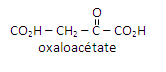
Oxaloacétate

**2ème réaction anaplérotique : carboxylation du phosphoenol-pyruvate :**

CO2

OP

CH2 = C – CO2H

 PEP carboxylase 2

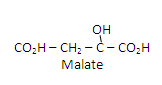
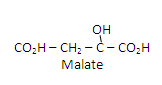
GDP

GTP

NADH, H+

Malate déshydrogénase NADH, H+

Cytosolique

NAD+ NAD+

Malate déshydrogénase

Mitochondriale

2 : Muscles et myocarde (mineure)

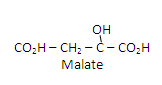
Cette réaction appartient, en sens inverse, à la néoglucogenèse. **3ème réaction anaplérotique : Carboxylation du pyruvate en malate**

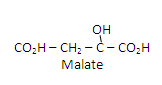


CO2

NADPH, H+

Enzyme malique Pyruvate

 NADP+ 3



En sens inverse, c’est une réaction du cycle pyruvate/malate ou cycle de Lardy. Il y a carboxylation et réduction. NADPH, H+ est un coenzyme d’oxydoréduction phosphorylée. Cette réaction peut se faire dans l’autre sens, pour refaire sortir de l’oxaloacétate.

C’est une réaction mineure qui se développe dans le foie.

Dans les muscles, la réaction principale est la 2ème réaction anaplérotique. Cependant, au niveau de ces muscles, une dernière est plus importante encore (métabolisme des nucléotides). Elle permet la synthèse des nucléotides puriques (aspartate en fumarate (qui donne malate et oxaloacétate)).

L’aspartate est le pourvoyeur d’amine pour la synthèse purique, et pourvoyeur de carbone pour le cycle de Krebs. La cellule joue sur 2 tableaux, elle a besoin d’amine, qu’elle va chercher dans l’aspartate, et les atomes de carbone continuent à alimenter le cycle de Krebs.

Actine – myosine 2 ATP (lors de la concentration musculaire)

oxaloacétate

Actomyosine 2 ADP + 2 Pi Malate

Adenylatekinase

ATP

H2O AMP

HO2C – CH = CH – CO2H

Fumarate

NH3

AMP desaminase AS Lyase

IMP

Adenylosuccinate

Asp

GTP GDP + Pi ATP

AS synthase

GTP GDP + Pi ATP ADP + Pi

N

N

NH

NH

IMP : inosine monophosphate

POCH

OH

OH

N

Régulation de la pyruvate-déshydrogénase :

Pyruvate Mitochondrie

Pyruvate déshydrogénase

 CO2 β-oxydation des acides gras

Acides gras

Corps cétoniques

ATP FADH2 Cycle de Krebs

CO2

ATP NADH, H+ CO2

Connexion entre glycolyse et cycle des acides tricarboxyliques.

Pyruvate déshydrogénase

Ces enzymes du métabolisme hautement régulées sont des enzymes allostériques, c'est-à-dire multimériques. Ce sont aussi des enzymes régulées par modifications covalentes. C’est l’équilibre phosphorylation / déphosphorylation. On a toujours multiplicité de niveaux de régulation. 2 niveaux de régulation interpénétrés, transition allostérique : fixation des régulateurs et phosphorylation / déphosphorylation.

Etat T (faible affinité) Etat R (forte affinité)

V

[S]

La pyruvate-déshydrogénase est une enzyme allostérique, mais elle est surtout sensible aux modifications covalentes. Cette enzyme très importante, hautement régulée ne supporte pas de régulateurs classiques. Elle est uniquement régulée par modifications covalentes, c'est-à-dire Phosphorylation / déphosphorylation.

β-oxydation des acides gras

ATP, NADH, H+ Pyruvate déshydrogénase inactive

P

Acétyl coenzyme A Insuline (tissu adipeux)

ADP H2O

+

-

+

Pyruvate déshydrogénase kinase Pyruvate déshydrogénase phosphatase

ATP

-

Pyruvate Pyruvate déshydrogénase active Ca2+ (cellules musculaires)

# Voie des pentoses

Interconversion hexoses-pentases. Intégration entre glycolyse, néoglucogenèse et voie des pentoses.

Il y a une exigence cellulaires en pouvoir réducteur (synthèse d’acides gras et de stéroïdes) et en ribose (synthèse nucléotidique).

Glucose (hexose)

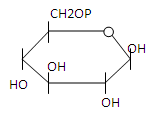
Glycogène (stockage) glucose-6-phosphate Voie des pentoses (pouvoir

Réducteur + ribose)

Glycolyse (production d’énergie)

Il y a un couplage entre production de pouvoir réducteur et synthèse de ribose. Le NADP+ devient du NADPH, H+ par réduction. Pour pouvoir produire ce pouvoir réducteur, la voie des pentoses utilise des voies de réduction du glucose-6-phosphate autres que celles de la glycose. Le G6P devient par oxydation et la décarboxylation du ribulose-5-phosphate (pentose), puis du ribose-5-phosphate, qui entre dans la synthèse nucléotidique. Il y a interconversion entre les pentoses et les hexoses.

1ère phase d’oxydation :

 HO O

G6PDH C CH2OH

OH CO2 C = O

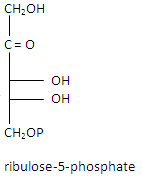
HO

OH OH

NADP+ NADPH, H+ OH NADP+ NADPH, H+ OH

Glucose-6-phosphate CH2OP CH2OP

6-phosphogluconate ribulose-5-phosphate

H O

C

OH

OH synthèse des nucléotides

OH

CH2OP

**PAS FINI**

Ribose-5-Phosphate

2ème phase de la voie des pentoses : phage de réarrangement. Echanges entre sucres de 3 carbones et de 2 carbones couplés à une interconversion aldose-cétose ou cétose-aldose, les réaction de transaldolisation et de transcétolisation.

Transcétolisation : échange de 2 carbones

Transaldolisation : échange de 3 carbones

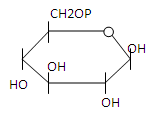
3C X2

5C

6C glycolyse (exploitation en terme énergétique)

Oxydation (voie des pentoses)

On part de 6 molécules de glucose-6-phosphate qu’on va subdiviser en 2x3.

 NADPH, H+ NADPH, H+

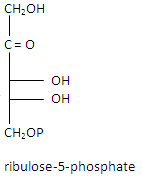
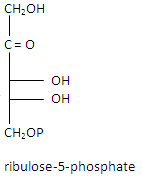
G6P 🡪 6-phosphogluconate 🡪 ribulose-5-phosphate

G6P 🡪 6-phosphogluconate 🡪 ribulose-5-phosphate

G6P 🡪 6-phosphogluconate 🡪 ribulose-5-phosphate

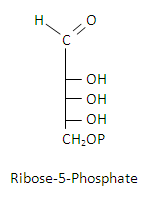
Phase de réarrangement

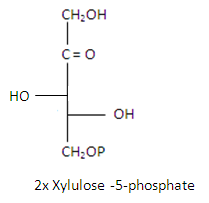
3 molécules

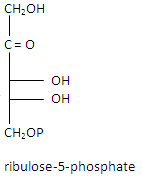
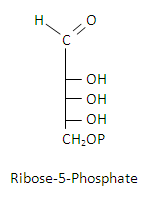


2x HO

2x Xylulose -5-phosphate



transacétalisation glycéraldéhyde-3-phosphate

 sédoheptulose-7-phosphate

Fructose-6-phosphate (6C) échange de 2C

Transaldolisation Transcétolisation

Erythrose-4-phosphate (4C) F6P + G3P

Xylulose-5-phosphate

3 ribulose-5-P 🡪 2 fructose-6-P + G3P

3 ribulose-5-P 🡪 2 fructose-6-P + G3P

6x5 = 30C 5 fructose-6-P

Equilibre de gestion de la voie des pentoses entre nécessité de pouvoir réducteur et nécessité de ribose-5-P.

1. Besoin équivalent en pouvoir réducteur et en nucléotides (NADPH, H+ et ribose-5-P).

Glucose-6-P 🡪 voie des pentoses 🡪 phase d’oxydation 🡪 NADPH, H+

🡪 1ère étape de la phase de réarrangement

Ribulose-5-P 🡪 ribose-5-P

(isomérisation)

1. Besoin important en pouvoir réducteur (supérieur au besoin en ribose-5-P)

(peu de nécessité de synthèse de nucléotides)

Oxydation, libère 6 CO2

6 G6P 🡪 voie des pentoses 🡪 12 NADPH, H+ 🡪 synthèse réductrice

+

5 glucose-6-P 6 ribulose-5-P 🡪 6 ribose-5-P

2ème Phase de réarrangement

Etape de la glycolyse 5 fructose-6-P

Transcétolisation et transaldolisation sont des étapes réversibles.

1. Cellules à multiplication rapide (sans activité de synthèse réductrice)

🡪 Besoin en pentose (ribose 5P)

🡪 Apport en hexose (glucose 6P)

Voie des pentoses : phase de réarrangement (en « sens » inverse)

4 F6P 4x6 = 24

5 G6P 5 F6P 30C

glycolyse 2 GEP 2x3 = 6

Phase de réarrangement (en « sens » inverse)

6 ribose-5-P (6x5 = 30C)

Synthèse nucléotidique

G6P ribulose 5P ribose 5P

F6P

G3P

Pyruvate

# Aspect du métabolisme du glycogène

Polymère à base de glucose (α 1🡪4 et α 1🡪6)

Glycogène : forme de stockage du glucose dans les organismes animaux. Synthèse de glycogène en période post-prandiale (après prise d’aliments, sous contrôle de l’insuline). Il existe du glycogène hépatique et du glycogène musculaire. Ce stockage est dynamique, souple et transitoire, qui n’a rien à voir avec le stockage des lipides. Après prise de repas, tous les organismes animaux synthétisent du glycogène, ainsi que des acides gras, des triglycérides…

Le stockage sous forme de glycogène n’est pas forcément très efficace, mais il est très rapide, et le déstockage aussi.

Le glycogène hépatique produit du glucose 6P, puis du glucose, qui va alimenter tous les types cellulaires. Le glycogène musculaire produit du G6P, mais il n’est pas déphosphorylé, reste dans la cellule, et s’engage dans la glycolyse.

## Régulation de la glycogène-phosphorylase

Glycogène phosphorylase

Glycogène glucose-6-phosphate

Sous contrôle hormonal glucagon : cellules du foie

Adrénaline : cellules musculaires

G6P musculaire –(glycolyse)🡪 ATP 🡪 Contraction musculaire

### Cas des cellules hépatiques

Contexte de carence alimentaire (jeune physiologique).

La glycémie, c’est la concentration de glucose dans le sang (1g/L). Pour la réguler, c’est le glycogène du foie qui est utilisé, par glycogénolyse.

En cas de baisse de la glycémie, il y a sécrétion du glucagon à partir des cellules α du pancréas.

glucagon

adénylate kynase

G

récepteur du glucagon

(+)

(+)

ADP

ATP

GDP

GTP

**A FINIR**

Dans le contexte du contrôle de la glycémie par le glucagon, les cibles de la kinase A sont la phosphorylase kinase et la glycogène phosphorylase. Il y a des inhibiteurs de la phosphatase PP1.

Kinase A

P

Phosphorylase kinase active

Phosphorylase kinase inactive

A FINIR

Dans le glycogène on a 1 extrémité réductrice et x extrémités non réductrices.

### Régulation de la glycogène-phosphorylase

La régulation se fait par des enzymes allostériques. Au niveau du foie, l’inhibiteur est le glucose, et dans les cellules musculaires, les inhibiteurs sont le G6P, l’ATP, et l’activateur est l’AMP.

Le contrôle par modifications covalentes se fait par phosphorylation et déphosphorylation, une forme active phosphorylée « a » et une inactive déphosphorylée « b ».

Etat de faible affinité : T (tense)

Conversion contrôlée par des régulateurs allostériques.

Etat de forte affinité : R (relaxed) gestion du métabolisme de base (endogène, en absence

d’évènements extérieurs)

### Cas de la glycogène-phosphorylase hépatique

On considère qu’elle a 2 sous-unités.

Glycogène phosphorylase

Phosphorylase kinase

P

P

Forme T inactive b Forme T inactive a

Phosphatase

glucose

P

P

Forme R active a

Faible glycémie : taux de glucagon augmente

Dans la cellule musculaire :

Phosphorylase kinase

P

P

activateur

allostérique

AMP

Forme T inactive Forme R active

Phosphatase

Concentration d’ATP intense

ATP diminue, AMP augmente.

Transition glucides-lipides

# Régulation de l’acétylcoenzyme A carboxylase : équilibre entre dégradation et biosynthèse des acides gras.

L’apport glucidique important (glucose, galactose, fructose, mannose) a la plupart du temps 3 possibilités d’évolution :

* Lyse des glucides : subvenir aux besoins énergétiques (glycolyse, cycle de Krebs, oxydations phosphorylantes), aux besoins en composés carbonés (biosynthèses diverses, voie des pentoses : cas des riboses).
* Stockage des glucides : glycogène (capacité de stockage limité), triglycérides (dans le foie et surtout dans les tissus adipeux). On atteint 95% des capacités de stockage. Avant d’avoir des triglycérides, il faut des acides gras qui viennent du glucose.

Glucose 🡪 Acétylcoenzyme A 🡪 Acides gras –(glycérol)🡪 triglycérides

Il y a un problème de compartiment cellulaire : la glycolyse et la synthèse des acides gras ont lieu dans le **cytosol**. Mais la conversion de **pyruvate en acétylcoenzyme A** a lieu dans la mitochondrie. Il n’existe pas de transporteur spécifique de l’acétylcoenzyme A dans la mitochondrie.

## Mécanisme de sortie de l’acétylcoenzyme A d’origine glucidique de la matrice de la mitochondrie vers le cytosol

Glucose en terme d’oxydation

NAD+ acides gras

NADH, H+ Voie des pentoses, cycle de LardyNADPH, H+

Pyruvate acétylcoenzyme A carboxylase

CO2

enzyme malique

NADPH, H+ acétylcoenzyme A

pyruvate pyruvate deshydrogénase +

NADP+ acétylcoenzyme A oxaloacétate

ADP+Pi

oxaloacétate ATP citrate

lyase

NADH, H+ CoASH

oxaloacétate citrate citrate

malate deshydrogénase

NADH, H+ 🡪 NAD+ NAD+

malate malate

## Cycle de Lardy ou cycle pyruvate – malate

Oxaloacétate

Pyruvate Malate

Transfert du pouvoir réducteur du couple NAD+/NADH, H+ au couple NADPH, H+.

ATP ADP + Pi

acétylcoenzyme A (origine glucidique) Malonylcoenzyme A

CO2 acétylcoenzyme A carboxylase

Synthèse de l’acide palmitique

Modifications ultérieures

Le malonylcoenzyme A est un inhibiteur de la carnitineacyltransférase I.

ATP CoASH

Dans le cytosol : RCO2H R – CO – AMP R – CO – ScoA (acylCoA)

RCOSCoA

CATI ((inhibiteur : malonyl coenzyme A) Acyl-carnitine

Transporteur

CoASH

acétylcoenzyme A

Acylcarnitine carnitine

Β-oxydation

## Activité de l’acétylcoenzyme A carboxylase

(Double régulation : contrôle allostérique, et contrôle par modifications covalentes).

Enzyme allostérique :

Rôle de la phosphorylation :

* Enzyme phosphorylée inactive
* Enzyme déphosphorylée active

Phosphorylation (inactivation) :

* Kinase dépendant de l’AMPc (kinase A)
* Kinase dépendant de l’AMP

Déphosphorylation (activation) : phosphatase (protéine phosphatase 2 : PP2A) (insuline).

Contrôle allostérique :

* Activateur : citrate
* Inhibiteur : acylcoenzyme A

Période post-prandiale : charge glucidique importante. Nécessité de stockage des glucides sous forme de lipides (triglycérides). Mise en route de la synthèse d’acides gras. Cible : activation de l’acétylcoenzyme A carboxylase.

Le taux de glucose augmente, et il s’engage dans la glycolyse et dans le cycle de Krebs, à travers l’acétylcoenzyme A. Le cycle de Krebs produit de l’ATP, qui est l’inhibiteur de l’isocitrate déshydrogénase. Il y a alors une accumulation d’isocitrate qui n’est pas pris en charge, et donc il y a accumulation de citrate. Le citrate va sortir grâce au transporteur, vers le cytosol, pour être pris en charge pour donner de l’acétylcoenzyme A et de l’oxaloacétate par la citrate-lyase. L’acétylcoenzyme A est pris en charge par l’acétylcoenzyme A carboxylase, pour donner du malonylcoenzyme A. Le citrate est un activateur de l’acétylcoenzyme A carboxylase.

L’augmentation du taux de glucose entraine la sécrétion d’insuline, qui favorise à travers la déphosphorylation de la phosphatase par l’activation de la protéine phosphatase 2 le démarrage des processus anaboliques.

A la fin de ce processus, la concentration en malonylcoenzyme A augmente, mais il est l’inhibiteur de l’acylcarnitinetransférase I, qui permet l’entrée des acides gras. Puisqu’on met en branle la synthèse des acides gras, il ne faut pas l’inhiber.

Dans l’autre sens : réduction de l’activité, en période de jeune. Arrêt de la biosynthèse d’acides gras à travers la réduction d’activité de l’acétylcoenzyme A carboxylase. Le taux de glucose diminue, ainsi que le taux de citrate et le taux d’insuline, donc l’activation de l’acétylcoenzyme A diminue et disparait. La concentration en glucagon augmente, la kinase A activée désactive par phosphorylation l’acétylcoenzyme A carboxylase. La lipolyse des triglycérides augmente, la concentration d’acylcoenzyme A augmente, or les acylcoenzymes A inhibent l’acétylcoenzyme A carboxylase.

Cette action conjuguée entraine une baisse de la concentration de Malonylcoenzyme A, l’acylcarnitinetransférase I redevient alors active, entrée des acylcoenzymes A (lipolyse) dans la mitochondrie, début de la β-oxydation, production d’ATP.

# Equilibre entre synthèse et dégradation des triglycérides

Acides gras alimentaires, avec le glycérol, dans l’intestin, produisent des triglycérides transportés par les lipoprotéines. Lorsque les triglycérides arrivent dans les cellules adipeuses, se met en place une lipoprotéine lipase, qui ré-hydrolyse, et redonne à partir des triglycérides, des acides gras et du glycérol, qui redeviennent ensuite des triglycérides pour le stock. On obtient aussi des acides gras à partir du glucose alimentaire. Le glycérol est la plupart du temps d’origine glucidique (alimentaire).

La lipogenèse est la synthèse de triglycérides (contexte postprandial). Elle a comme substrat des acides gras qui ont une double origine. Soit leur biosynthèse à partir du glucose, soit la lipolyse des triglycérides des lipoprotéines. Le deuxième substrat est le glucose, en tant que précurseur du glycérol-3-phosphate. La synthèse des triglycérides se fait par condensation entre le glycérol et les acides gras. Les précurseurs actifs sont la forme acylCoA et le glycérol. Dans les cellules du tissu adipeux, à la différence du foie, le G3P ne vient pas directement du glycérol, mais il vient de la dégradation du glucose, en passant par la DHAP.

Dans les triglycérides, il y a 2 éléments importants : les acides gras, et le glycérol. Le stockage passe par la conjugaison de ces 2 éléments. Le glycérol vient en grande partie du glucose. Les tissus adipeux n’ont pas de kinase, et donc le G3P vient de la DHAP. Il faut donc bien des substrats lipidiques et des substrats glucidiques.

## Lipogenèse

On est toujours dans un contexte postprandial. On a donc une forte concentration en glucose, et donc augmentation du taux d’insuline. Les processus anaboliques sont donc activés. On le voit ici à 2 niveaux : entrée efficace de glucose dans les adipocytes par recrutement du GLUT4 (transporteur très efficace) au niveau de la membrane plasmique, qui va donner du G3P, et induction de la synthèse de la lipoprotéine lipase, parce que l’activité d’une enzyme peut être contrôlée à court terme, mais aussi à long terme, par contrôle de l’expression du gène qui la code. La lipoprotéine lipase permet l’alimentation en acide gras des adipocytes. Ils ont donc tout ce qu’il faut, le G3P et les acides gras.

La lipolyse a l’effet inverse, en période de jeune, elle est contrôlée par une triglycéride-lipase, et les acides gras entrent alors en β-oxydation, pour produire de l’acétylcoenzyme A. La concentration en glucagon augmente, le glucagon provoque l’activation de la kinase A, qui phosphoryle et active la triglycéride-lipase. La déphosphorylation de la triglycéride-lipase, et donc sa désactivation est contrôlée par la protéine-phosphatase 2A, sous contrôle de l’insuline.

L’insuline a donc 3 rôles.

## Intégration des métabolismes glucidiques et lipidiques

Situations pathologiques ou non. Sachant qu’en termes de gestion, à court terme et de façon dynamique, ce sont les glucides qui gèrent l’énergie et les composés carbonés. Les lipides se divisent en 2 systèmes, synthèse et dégradation des triglycérides et des acides gras. Quand la demande est lourde, longue, l’organisme se tourne vers les lipides. Donc les lipides font une gestion énergétique et en terme de composés carbonés plus lente, mais en terme de stockage, beaucoup plus importante.

En termes de stockage, 95% des réserves sont des lipides, 5% sont des glucides. La gestion à court terme pour toutes les cellules se fait en glucose, et à long terme en lipides. Il nous manque cependant un relais : les corps cétoniques.

# Corps cétoniques

Ce sont des molécules qui vont pouvoir lever ce paradoxe. Ce sont des molécules d’origine lipidique, à travers l’acétylcoenzyme A, mais qui ont les propriétés du glucose : ce sont des molécules qui peuvent alimenter en énergie des cellules, quasiment dans l’absolu n'importe quel type de cellules comme le glucose. Ce sont des molécules qui diffusent facilement dans le sang. Les lipides étant insolubles dans des solutions aqueuses, et donc dans le sang, il faut un système de transport très complexe. Pas pour les corps cétoniques.

Chez les animaux, le passage de lipides à glucides est impossible. Le catabolisme des acides gras à nombre impaire de carbones produit une molécule : le propionylcoenzyme A qui peut être transformé en succinylcoenzyme A qui entre dans la néoglucogenèse. Les seuls organismes capables de faire cette conversion sont les végétaux. Le seul moyen pour les animaux de le faire indirectement est de faire une dérivation par les corps cétoniques.

## Rappel concernant les corps cétoniques

Les corps cétoniques ont une synthèse nécessaire à développer en cas de carence en glucose, pathologique ou non. Nécessité d’aller puiser dans les réserves lipidiques. Les réserves lipidiques, il faut aller les chercher et les transformer pour prendre la place des glucides. Les réserves lipidiques sont dans les tissus adipeux et dans le foie. Pour remplir ces deux exigences, les relais sont les corps cétoniques.

La synthèse des corps cétoniques a lieu uniquement dans le foie. Soit les réserves du foie sont suffisantes, soit le foie est alimenté par les tissus adipeux. La synthèse des corps cétoniques a lieu à partir des corps cétoniques et des acides gras du foie. La cétogenèse hépatique permet de passer des triglycérides aux acides gras, et aux corps cétoniques, qui vont diffuser dans le sang, à la manière du glucose, et se fait une cétolyse des corps cétoniques au niveau des tissus demandeurs, essentiellement le cerveau et les globules rouges. Dans une moindre mesure, on trouve aussi les tissus musculaires, dans des cas particuliers.

La cétolyse des corps cétoniques donne de l’acétylcoenzyme A qui ne peut venir des lipides. Les acides gras sont dégradés en acétylcoenzyme A qui donnent les corps cétoniques. Dans le cas de carences, il peut y avoir récupération de l’acétylcoenzyme A lipidique. En cas de carence en glucose, pour les tissus qui n’ont pas de lipides, il pourrait y avoir de la néoglucogenèse, mais elle n’existe pas dans le cerveau et dans les globules rouges. Le cerveau ou les globules rouges ont pour dernière chance l’utilisation des acide aminé glucoformateurs. Quand un organisme est en défaut, la néoglucogenèse peut palier à ce manque, mais quand elle s’arrête ou est insuffisante, les corps cétoniques entrent en jeu. La priorité étant le cerveau, il faut l’alimenter en priorité.

L’acétoacétate, le β-hydroxybutirate et l’acétone (éliminé au niveau des alvéoles pulmonaires) sont les composés qui diffusent dans le sang. Les 2 premiers sont ceux qui remplacent le glucose. Ces molécules donnent facilement de l’acétylcoenzyme A qui entrera dans le cycle de Krebs.

La cétogenèse a lieu au niveau du foie, soit à partir des triglycérides du tissu adipeux, qui retourneront d’une façon ou d’une autre au foie, soit à partir des triglycérides hépatiques. C’est la synthèse des 3 corps cétoniques. Les triglycérides deviennent des acides gras grâce à une lipase, qui deviennent de l’acétylcoenzyme A par la β-oxydation. A coté des acides gras, le glycérol peut être formé pour la néoglucogenèse.

2 molécules d’acétylcoenzyme A forment de l’acétoacétylcoenzyme A (un CoASH sort) grâce à une β-cétoacylthiolase. L’acétoacétylcoenzyme A et une molécule d’acétylcoenzyme A forment du β-hydroxy-β-céthylglutaryl coenzyme A, par une hydroxyméthylglutaryl synthase. Puis on forme de l’acétoacétate, par sortie d’une molécule d’acétylcoenzyme A, et grâce à une HMGCoA lyase. On obtient alors le premier corps cétonique. Il va diffuser, sortir du cytosol grâce à un transporteur des cellules hépatiques, et passer dans le sang. On a alors un décarboxylation qui forme une acétone (corps cétonique inexploité) dissipée au niveau des alvéoles pulmonaires, et une réduction catalysée par une déshydrogénase qui nécessite la réduction d’un coenzyme nicotiniques (NADH, H+/NAD+) qui forme le β-hydroxybutirate, 2ème corps cétonique exploité. Il y a ensuite diffusion sanguine des corps cétoniques jusqu’au cerveau, et aux globules rouges essentiellement, en en moindre mesure jusqu’aux muscles. Au niveau de ces tissus, la trame de la cétolyse donne de l’acétylcoenzyme A qui entre dans le cycle de Krebs, à partir des corps cétoniques :

Le β-hydroxybutirate s’oxyde (réduction du coenzyme d’oxydo-réduction) en acétoacétate, catalysé par le même type de déshydrogénase. L’acétoacétate, par 2 voies dont quelques relais du cycle de Krebs, se condense avec une molécule de succinylcoenzyme A (intermédiaire du cycle de Krebs) pour alimenter simplement en acétoacétylcoenzyme A et former du succinate par β-cétoacétylcoenzyme A transférase. L’acétoacétylcoenzyme A, avec du CoASH donne 2 acétylcoenzyme A qui va aller alimenter le cycle de Krebs. Les corps cétoniques sont donc des agents palliatifs au glucose, d’origine lipidique.

## Régulation de la cétogenèse

Elle se met en place dans un contexte de carence en composés d’origine glucidique. La cétogenèse correspond à la réaction : acide gras donne acétylcoenzyme A et acétylcoenzyme A donne corps cétoniques. Dans l’absolu, l’acétylcoenzyme A est toujours obtenu à partir d’acides gras à travers la β-oxydation. Mais de manière générale, il y a condensation de l’acétylcoenzyme A avec de l’oxaloacétate d’origine glucidique qui va alimenter le cycle de Krebs en citrate. Une autre alternative existe. L’oxaloacétate peut être d’origine glucidique, ou perçu comme intermédiaire de la néoglucogenèse. Dans la néoglucogenèse, on a la séquence pyruvate donne oxaloacétate dans la mitochondrie, et qui donne dans le cytosol malate et oxaloacétate, puis PEP et glucose. Dans le cas de carence, il n’y a plus d’oxaloacétate d’origine glucidique. Il peut provenir de la néoglucogenèse, mais il ne se condensera pas, puisqu’il deviendra du malate. Donc dans ces 2 cas, l’acétylcoenzyme A se trouve tout seul, et ne pourra que se condenser sur lui-même pour donner des corps cétoniques.

En cas de carence en glucose, il y a augmentation de la concentration en glucagon, qui déclenche la dégradation des triglycérides en glycérol qui alimentera la néoglucogenèse et d’acides gras qui alimenteront la cétogenèse, à travers l’acétylcoenzyme A.

La cétogenèse ne se met en place que dans des situations extrêmes.

## Intégration métabolique : situations particulières

Le catabolisme des acides aminés se fait en 2 temps : le premier est l’élimination de l’azote et le deuxième est l’utilisation du carbone. La plupart du temps, quand on a enlevé l’amine, il reste un α-cétoacide, qui est un réservoir de carbone. Ces α-cétoacides sont entre autres choses en interconversion avec des intermédiaires du cycle de Krebs.

Les protéines ont des fonctions biologiques (exemple : contraction musculaire).

Dans une situation extrême, on peut avoir une fonction métabolique des protéines. Le métabolisme ira chercher des composés carbonés des protéines.

Intégration métabolique tissulaire prend tout en compte : glucides, lipides et protides

Tissus fondamentaux impliqués : intestin (produits qui viennent de l’extérieur), le foie (carte centrale), le tissu adipeux, tous les muscles de l’organisme (muscle cardiaque = myocarde), le cerveau et les globules rouges.

Foie

Intestin

Cerveau

Globules rouges

Muscles myocarde

Tissu adipeux

Nous allons voir les nécessités des différents tissus, les états des réserves et les flux entre tissus. Nous verrons aussi l’adaptation aux différentes situations métaboliques (état postprandial, état de carence alimentaire physiologique (à distance des prises alimentaires) ou non-physiologique (imposé par des contraintes extérieures, court = < 1 semaine, long = > 1 semaine), effort musculaire).

### Les exigences tissulaires

Dans une situation normale, l’essentiel des exigences sera couvert par les apports extérieurs. Appelons G le glucose, AG les acides gras, AA les acides aminés, CC les corps cétoniques.

Intestin

G – AG – AA

Cerveau

G – CC

Globules rouges

G

Muscles myocarde

G – AG – CC – AA

Tissu adipeux

G – AG

Foie

G – AG

### Réserves

Intestin

Cerveau

Globules rouges

Muscles myocarde

Glycogène, protéines

Tissu adipeux

Triglycérides

Foie

Glycogène et triglycérides

### Flux de distribution

Tient compte de l’apport alimentaire et de la gestion des réserves énergétiques.

Intestin

G – AG

Cerveau

Globules rouges

Muscles myocarde

Tissu adipeux

Foie

### Métabolisme en situation

#### Situation postprandiale

* Apport en glucides et en lipides
* Augmentation du rapport insuline/glucagon

Mise en route de tous les processus anaboliques :

* Synthèse de glycogène (foie, muscles)
* Synthèse de triglycérides (foie, tissus adipeux)
* Synthèses de protéines (muscles)

#### Situation de carence alimentaire (à distance des repas)

##### Jeune physiologique

Glycogénolyse, médiatisée à distance des repas par le glucagon, et néoglucogenèse à partir de glycérol, lipolyse induite par le glucagon. C’est une situation normale, c'est-à-dire de maintient de la glycémie.

##### Situation pathologique, jeune non-physiologique court (inférieur à 1 semaine)

Fin de la glycogénolyse, augmentation de la néoglucogenèse à partir du glycérol et des acides aminés glucoformateurs (protéolyse musculaire), induit par le cortisol. Cétogenèse hépatique. Lipolyse du tissu adipeux (déclenché par le glucagon). Les réserves sont sous forme de glycogène, qui est très rapidement épuisée (environ 20h), de triglycérides et de protéines.

##### Situation pathologique, jeune non-physiologique long (supérieur à 1 semaine)

Les triglycérides, à l’impact de synthèse de glucagon subit la dégradation en acides gras et en glycérol. Les acides gras sont mobilisables sur place à des fins énergétiques, et pour former des corps cétoniques. Le glycérol va alimenter la néoglucogenèse pour alimenter les tissus strictement glucodépendants, le cerveau et les globules rouges.

Les protéines par protéolyse forment des acides aminés qui entrent dans la néoglucogenèse.

La protéolyse fait fondre la masse musculaire, qui soutient les tissus, et notamment le tissu cardiaque. Donc il ne faut pas trop qu’elle se fasse, et donc au bout d’un temps, elle diminue, ralentie, et il y a basculement des ressources de la protéolyse au profit de la lipolyse. Elle fournit alors des acides gras pour le besoin énergétique et les corps cétoniques, et le glycérol pour la néoglucogenèse.

Dans le cas de situations extrêmes, où les réserves en triglycérides sont épuisées, tout bascule sur les muscles, la protéolyse reprend de l’importance, pour former l’acétylcoenzyme A qui donne l’énergie et les intermédiaires de la néoglucogenèse.

Glucides 🡪 rapidement mobilisés et épuisés, à travers le glycogène

Lipides 🡪 mobilisés plus tardivement mais beaucoup plus susceptibles de gérer une carence alimentaire à long terme

Protides 🡪 mobilisés aussi plus tardivement, en principe ce ne sont pas des réserves énergétiques, mais peuvent être mobilisables.

L’équilibre de la consommation en lipides et protides dépend du temps.

#### Situation métabolique en période d’activité musculaire

##### Période courte et intense (100m)

La circulation sanguine n’a pas le temps d’alimenter les tissus en oxygène. Il y a mobilisation des réserves énergétiques en conditions anaérobies. Seul le glucose est mobilisé. La glycogénolyse forme le glucose, puis du glycogène anaérobie. 1 molécule de glucose consommé 🡪 2 ATP formés. La glycolyse, au niveau de sa 6ème étape transforme le G3P en 1,3-bisphoshoglycérate et consomme 1 NAD+ et forme du NADH, H+. Pour que ceci fonctionne efficacement, il faut que le coenzyme d’oxydo-réduction soit ré-oxydé, mais en restant dans le cytosol. Pour cela, il y a fermentation lactique.

NADH, H+ NAD+

O OH

CH3 – C – CO2H CH3 – CH – CO2H

Pyruvate Lactate musculaire

Le lactate musculaire passe dans la circulation sanguine, et on obtient du lactate hépatique, et au niveau du foie, le lactate est ré-oxydé en pyruvate, qui donne l’oxaloacétate mitochondrial, puis le malate, l’oxaloacétate cytosolique et le PEP puis le glucose qui entre dans la circulation sanguine des cellules musculaires, c’est le cycle des Cori.

##### Activité longue et peu intense (ex. Marathon)

Ici, on a moins de soucis, il y a de l’oxygène, mais l’effort est long, et donc nécessite plus d’énergie. Les glucides, par la glycogénolyse, forment du glucose, qui entre dans la glycolyse + Cycle de Krebs et oxydations phosphorylantes.

Les lipides entrent en lipolyse des triglycérides pour former de l’acétylcoenzyme A qui entre dans le cycle de Krebs + oxydations phosphorylantes.

Les protides font une protéolyse et forment les acides aminés, qui entrent dans la néoglucogenèse, pour alimenter le cerveau et les globules rouges.

La néoglucogenèse produit du glycérol, des acides aminés, qui alimentent le cerveau, les globules rouges et les muscles.

Quand on a protéolyse, on a dégradation en acides aminés. Parmi ces acides aminés, on a un acide aminé plus important que les autres, l’alanine. Les acides aminés sont des intermédiaires du cycle de Krebs, pour alimenter la néoglucogenèse. A coté de cette alimentation, l’alanine est produite, et va retourner au foie, et subir une réaction de transamination, c’est un transfert d’un groupement NH3+. Dans le foie, elle le perd pour former du pyruvate, par une réaction de transamination. Le NH3 est récupéré par l’α-cétoglutarate pour former du glutamate. Le pyruvate entre dans la néoglucogenèse, forme du glucose pour alimenter les cellules musculaires. C’est le cycle de Felig.

La différence entre cet effort et la situation pathologique est qu’il n’y a pas de mobilisation des corps cétoniques dans le cas de l’effort.

# Cholestérol

## Présentation du cholestérol : structure et rôle biologique

Le cholestérol est une molécule amphipatique.

Voir schémas cours Noëlline

Fluidifie les membranes, rôle structural, constituant des bicouches lipidiques. L’autre rôle est métabolique, dans les acides biliaires (dans le foie, servent à éliminer le cholestérol dans une certaine mesure et à émulsionner les graisses), dans les hormones stéroïdes (dans les gonades), et précurseur de la vitamine D (peau).

Il a plusieurs origines, une alimentaire et une endogène (synthèse à partir d’acétylcoenzyme A). Les besoins par jour sont d’environ 1,2 g. Sur ces 1,2 g, 0,2 g sont apportés par l’alimentation, et 1 g est synthétisé par le foie et les intestins. Donc contrôler sont taux de cholestérol en jouant sur l’alimentation est dérisoire. Si l’on a une alimentation riche, on peut le faire monter, mais le faire descendre est très difficile et il y a 1 g incontrôlable.

## Trafic intra-tissulaire

Le métabolisme du cholestérol, en termes de trafic intra-tissulaire, est couplé au métabolisme des triglycérides. Le cholestérol est amphipatique est ressemble aux acides gras. Il est véhiculé comme les acides gras, sous forme d’esters, tout comme sont stockage. La fonction hydroxyle est estérifiée par un acide gras. L’ester de cholestérol est hydrophobe. Donc le métabolisme du cholestérol et celui des triglycérides sont couplés.

## Trafic intracellulaire

Le trafic intracellulaire des esters de cholestérol et celui des triglycérides sont médiatisés par les lipoprotéines.

Apolipoprotéine : reconnue par des récepteurs spécifiques

1 seul feuillet de phospholipides

Sang

Triglycérides + ester de cholestérol

On différentie les lipoprotéines en fonction de leur densité :

* Triglycérides ou cholestérols alimentaires : chylomicrons, deviennent des remnants en perdant des triglycérides
* Triglycérides et cholestérol endogène :
  + VLDL
  + LDL Triglycérides
  + IDL
  + HDL

Foie

Intestin

Muscles myocarde

Tissu adipeux

Tissus Périphériques

Capture par les macrophages

Figure : Schéma de trafic intratissulaire du cholestérol

Chylomicrons Remnants HDL, LDL, IDL LDL, IDL VLDL

Détail des lieux de métabolisme :

* Intestin : récupération du cholestérol alimentaire
  + Cholestérol alimentaire (entérocytes : cellules intestinales)
  + Cholestérol endogène : ester de cholestérol incorporé dans les chylomicrons
* Foie : cholestérol a 3 origines :
  + Métabolisme des VLDL (IDL puis LDL)
  + Cholestérol des LDL
  + Cholestérol endogène (synthèse à partir d’acétylcoenzyme A)
* Le cholestérol a 3 destinations :
  + 25% sont éliminés dans la bile (cholestérol libre)
  + 50% sont transformés en acides biliaires
  + 25% sont incorporés dans les VLDL

Triglycérides

VLDL IDL LDL :

* 1/3 retourne au foie
* 1/3 est internalisé par les tissus périphériques
* 1/3 est capté par les macrophages

Dans ces 3 types cellulaires, présence de récepteurs de LDL.

Le LDL est la vésicule d’alimentation en cholestérol des tissus périphériques.

Récupération du cholestérol à partir des tissus périphériques par les HDL : tissus périphériques vers Foie.

Dans les tissus périphériques, les ester de cholestérol sont apportés par les LDL, hydrolyse, et incorporation dans les membranes. Il y a alors soit synthèse d’hormones stéroïdes, soit estérification et stockage. Si le cholestérol est excédentaire, il est réincorporé, après estérification, dans les HDL, vers le foie.

LDL : Foie 🡪 Tissus périphériques

HDL : Tissus périphériques 🡪 Foie

Echange de triglycérides entre les VLDL et chylomicrons et les HDL, par les Triglycérides dans le premier sens, par des esters de cholestérol dans l’autre. Le catalyseur de ces échanges est la CETP (cholestérol transfer protein).

En ce qui concerne les LDL, ils circulent dans le sang, et soit retournent au foie, soit alimentent les tissus périphériques, soit sont capturés par les macrophages. La vocation des LDL est d’amener aux tissus périphériques du cholestérol. Donc les LDL circulent dans le sang, jusqu’à ce qu’ils soient reconnus par un récepteur de LDL. S’agissant du foie et des tissus périphériques, il n’y a pas de pathologie associée, hors erreur de synthèse de LDL. Mais si on a un problème de déficience en récepteurs LDL, c'est-à-dire l’hypercholestérolémie familiale.

Déficience en récepteurs de LDL : augmentation du temps de vie dans le sang des LDL. Il y a alors capture par les macrophages. La capture se fait par un processus d’oxydation. Il y a alors dépôt de cholestérol sur la paroi des vaisseaux sanguins, car les macrophages cristallisent le cholestérol.

## Synthèse à partir de l’acétylcoenzyme A et régulation

### Synthèse du cholestérol

Pour synthétiser le cholestérol, il faut du pouvoir réducteur. Le point de départ est l’acétylcoenzyme A. L’acétylcoenzyme A contient 2 atomes de carbone, et il faut aller jusqu’à un composé à 27 atomes de carbone. Cette synthèse a lieu dans le cytosol. Essentiellement dans les cellules du foie et dans l’intestin. Les premières étapes sont des étapes de condensation de l’acétylcoenzyme A sur lui-même. On forme ainsi l’acétoacétylcoenzyme A. On récupère une molécule de coenzyme A qui sera réutilisée par la suite. Cette réaction est une β-cétothiolase. On utilise ensuite une 3ème molécule d’acétylcoenzyme A pour donner le 3-hydroxy-3-méthylglutarylcoenzyme A. L’enzyme est l’hydroxyméthylglutaryl synthase. Ce sont des réactions qui ont lieu dans ce sens, mais sont relativement réversibles.

L’étape la plus importante est la suivante, qui est une réduction de cette fonction thioester. On obtient du Mévalonate. On libère du coenzyme A, on consomme 2 molécules de NADPH, H+, et du NADP+ est 2 fois libéré. C’est l’étape importante, la HMG coenzyme A réductase est soumise à régulation, et cible des médicaments anti-cholestérolémie. Les biochimistes se sont interrogés sur la question « pourquoi cette étape est similaire à la synthèse des corps cétoniques ? ». Il semblerait que les premières étapes de la synthèse des corps cétoniques se soient calquées sur cette synthèse, l’organisme aurait cherché à économiser les gènes codant pour ces 2 réactions.

Il faut ensuite arriver aux 27 carbones. Il faut que les molécules de Mévalonate se condensent sur elles-mêmes. Le Mévalonate est d’abord activé en pyrophosphoMévalonate par double phosphorylation. En effet, cette réaction libère un carbocation. On obtient alors du 5-pyrophosphoMévalonate. 2 ATP sont utilisés, 2 ADP libérés. L’enzyme catalysant cette réaction est la Mévalonate kinase.

Il y a ensuite décarboxylation, perte du COOH, en CO2 qui est libéré. Cette réaction est catalysée par une décarboxylase. De l’H2O est aussi libéré. On obtient du Δ3-isopenténylpyrophosphate (5C). On consomme 1 ATP et on libère 1 ADP+Pi. On a ensuite une isomérisation, catalysée par une isomérase, pour donner un autre composé à 5 carbones : le diméthylallylpyrophosphate. Ces 2 composés réagissent entre eux. On veut encore passer du 5C à 30 (le lanostérol).

PP PP

Δ3-isopenténylpyrophosphate diméthylallylpyrophosphate

Par unité de 5 carbones, 2 NADPH, H+ et 3 ATP sont utilisés.

Du Δ3-isopenténylpyrophosphate, on obtient le squalène (30 C), puis le lanostérol (30 C) et enfin le cholestérol (27 C).

Une molécule de Δ3-isopenténylpyrophosphate se condense avec une molécule de diméthylallylpyrophosphate. La condensation est une condensation tête à queue. On obtient un composé à 2 chaises : le géranylpyrophosphate. On libère un PPi. C’est un composé à 10 carbones.

PP

On fait ensuite un composé à 15 C :

OPP PP PP

On obtient le Faranesylpyrophosphate. On prend ensuite 2 Faranesylpyrophosphates, qui se condensent en tête à tête :

On obtient le Squalène. On libère 2 PPi. Ensuite, à partir de Squalène, on va obtenir, grâce à la réduction d’une molécule d’oxygène, lorsque la nature veut utiliser un oxygène, elle utilise O2, l’oxygène gazeux atmosphérique. Mais elle ne veut qu’un O. Donc il y a réduction de l’O2 et formation d’eau. La réduction nécessite un coenzyme d’oxydo-réduction, qui va être oxydé en NADP+, 2 enzymes : une Squalène oxydase et une Squalène cyclase. On n’obtient pour l’instant que le lanostérol, qui ressemble au cholestérol. Il y a ensuite perte de 3 méthyl, saturation de la double liaison, et déplacement de l’autre double liaison, pour donner le cholestérol.

On a donc consommé en plus 1 NADPH, H+ et donc pour la synthèse d’une molécule de cholestérol, on consomme 12 NADPH, H+, 18 ATP et 1 NADPH, H+. Donc 13 NADPH, H+ et 18 ATP. C’est donc très couteux. Il y a donc une grande régulation. Il n’y a qu’une étape qui est régulée, mais il y a 2 niveaux de régulation.

### Régulation à court terme (Foie) de la synthèse du cholestérol

Régulation de l’activité de l’enzyme qui catalyse l’étape déterminante de la synthèse. La HMG coenzyme A réductase est la cible. Il y a donc régulation à court terme. Il y a éventuellement compétition, mais c’est rarement utilisé dans les cellules. Il y a aussi régulation allostérique. La régulation se fait sur l’enzyme, sur la molécule. L’enzyme est faite à un certain taux, c’est sur les protéines présentes que la régulation se fait. La synthèse du cholestérol se fait en contexte de pléthore de pouvoir réducteur et d’énergie. Il y a un contrôle hormonal très simple et très logique de l’hydroxy méthylglutarylcoenzyme A réductase. Elle existe sous 2 états, un non-phosphorylé actif et un phosphorylé inactif. Cette enzyme est en équilibre entre 2 états, un non-phosphorylé actif, et un phosphorylé inactif.

HMG coenzyme A réductase

HMG coenzyme A réductase

HMG coenzyme A réductase phosphatase

P

HMG coenzyme A réductase kinase

Glucagon

Insuline

La Statine est un inhibiteur compétitif de la HMG coenzyme A réductase. C’est donc un contrôle hexogène, par inhibition de l’enzyme développée par les statines. On voit ainsi le taux de cholestérol diminuer.

Cependant, il faut développer la régulation à long terme.

### Régulation à long terme

Ici interviennent des hormones, notamment les corticoïdes, en contrôlant le taux de transcription du gène de l’enzyme. On peut aussi trouver une régulation, pas tellement dans le foie, mais dans les tissus périphériques. Le cholestérol arrive sous forme d’ester, porté par les LDL. Les LDL sont perçus par des récepteurs de LDL. Ils sont très importants. Le récepteur du LDL permet l’internalisation du cholestérol. Les ester de cholestérol sont alors hydrolysés en cholestérol libre, qui a plusieurs avenirs : soit il est incorporé dans les membranes, soit dans le placenta, les gonades, etc. il donne des stéroïdes, soit il est stocké après ré-estérification. Cette ré-estérification cellulaire est catalysée par une enzyme appelée ACAT (acylcoenzyme A cholestérol acyltransférase).

La régulation à long terme est développée par le cholestérol lui-même. Il rétro-inhibe l’expression du gène de l’hydroxy méthylglutarylcoenzyme A réductase. Le cholestérol lui-même contrôle la rétro-inhibition du gène du récepteur de LDL. Si les besoins sont remplis, il faut le stocker. Le cholestérol va donc activer l’enzyme qui le stocke, activation de l’expression du gène de l’ACAT.

Ca pose un problème d’un point de vue thérapeutique, car si l’on utilise les statines, elles inhibent les protéines d’HMG coenzyme A réductase. Il y a réduction de cette enzyme, donc inhibition de la synthèse de cholestérol. Oui, mais à long terme, l’inhibition qui existe sur l’HMG coenzyme A réductase est levée, donc la synthèse de HMG coenzyme A réductase est activée. Cependant, ça marche quand même, mais on ne sait pas pourquoi. On pense qu’en excès de statines, une partie des molécules néosynthétisées seront confrontées aux statines, mais pas toutes.

### Catabolisme du cholestérol

La seule façon d’éliminer le cholestérol est dans les intestins, sous forme de cholestérol libre ou de cholestérol biliaire.

Pour éliminer le cholestérol, il y a plusieurs possibilités :

* Elimination physique du cholestérol du corps
* Elimination chimique

Pour éliminer une molécule hydrophobe de l’organisme, il faut la transformer en molécule hydrophile. Donc pour l’éliminer, on doit le rendre le plus hydrophile possible. Il l’est un tout petit peu, mais ce n’est pas suffisant. Les acides biliaires permettent l’élimination du cholestérol via son hydro solubilisation. Le plus simple est de lui ajouter des OH. On fait donc une hydroxylation du cholestérol.

Le foie sécrète de la bile, qui se déverse dans l’intestin. La bile sécrète des acides biliaires dérivés du cholestérol, et des pigments biliaires dérivés de l’Hème. Le cholestérol est transformé en acide biliaire, déversé dans la bile, déversée dans l’intestin. Grâce à la veine porte, il y a une circulation entérohépatique. 90% de ce qui passe dans la bile et dans l’intestin va y retourner. Les 10% qui restent sont excrétés.

La synthèse d’acides biliaires se fait en 2 temps. A partir du cholestérol, un certain nombre d’étapes et d’enzymes permettent la synthèse primaire d’acides biliaires. Il y a des modifications de la chaine latérale, transformée en acylcoenzyme A, et hydroxylations. On obtient du cholylcoenzyme A. Une autre version déshydroxylée en position 12 existe : le chenodesoxycholylcoenzyme A primaire. Pour passer dans la bile, il faut que les dérivés du cholestérol soient parfaitement solubles dans l’eau. La nature a amené une nouvelle fonction : l’acylcoenzyme A peut agir soit avec la glycine pour former une liaison amide. Tout ça est bien soluble dans la bile. Une autre partie réagit avec la taurine, et forme un dérivé taurique, soluble dans la bile (pour 1/3 des cas). Arrivé dans l’intestin, taurine et glycine ne sont plus nécessaires, il y a déconjuguaison. On obtient alors l’acide lithocholique et les acides biliaires secondaires.

Les acides biliaires secondaires ont 3 fonctions :

* Elimination du cholestérol libre
* Elimination du cholestérol sous forme d’acides biliaires (10-20%)
* Cholérétiques : induction de la sécrétion de bile par le foie
* Propriétés émulsifiantes

Remarque : l’essentiel des acides biliaires subit un cycle entérohépatique (80-90%).

Donc les acides biliaires tournent. Pour une petite quantité d’acides biliaires produite, il faut en continu un apport en acides biliaires. Les cholérétiques induisent la sécrétion de bile par le foie, en dépit d’une faible quantité d’acides biliaires formés.

Pour vivre on forme des triglycérides, qui sont hydrophobes, et circulent dans les lipoprotéines. Les triglycérides exogènes produits par les intestins au cours de la digestion sont découpés par la lipase pancréatique en glycérol et acides gras, pour faire une ré-estérification dans les entérocytes, par les chylomicrons, qui entrent dans les tissus adipeux et les cellules musculaires.

Les triglycérides sont des molécules hydrophobes. La lipase est une protéine globulaire soluble dans l’eau. Or les réactions se font en eau, et le substrat est impossible. C’est théoriquement impossible. Cependant on y arrive. Les molécules sont donc dispersées dans l’intestin. Chaque molécule de triglycéride n’est pas solubilisée dans l’eau, mais émulsifiée.

En présence d’acides biliaires, il y a émulsification des triglycérides et création d’interface permettant l’action de lipase.

Les Acides Aminés

# Catabolisme des acides aminés

## Elimination de l’azote

Les acides aminés sont apportés par l’alimentation (protéine alimentaire), et par la dégradation de protéines endogènes (tissu musculaire). On utilise alors le carbone des acides aminés (d’abord élimination de l’azote puis utilisation des carbones quand on a un apport trop important en protéines).

Si l’on a une carence (physio ou non), on a utilisation des protéines endogènes avec en 1er l’élimination de l’azote.

Le catabolisme des acides aminés commence par l’utilisation de l’azote.

### Principe de base en terme biologique et biochimique

Le but est d’éliminer l’azote des acides aminés. Ceci se développe au niveau de l’intestin, au niveau des muscles, et se termine dans le foie. Il implique des réactions de transamination et de désamination oxydative. On obtient alors 2 molécules importantes, l’alanine et l’ammoniac. L’ammoniac est toxique, sous forme NH4+, et donc circule sous forme de glutamine. La glutamine va retourner dans l’intestin ou va aller dans les reins, où il sera éliminé sous forme de NH4+ : c’est l’ammoniogenèse (1/5).

L’alanine ira au foie, pour être transformée par le cycle de l’ornithine en urée, puis ira dans le foie, où il y a l’urogenèse (4/5).

La transamination est un déplacement de NH2. Elle se fait par une transaminase et du phosphate de pyridoxal.

Schémas : voir TD charpentier du 11/12/2007.

L’acide aminé est converti en un composé qui dérive de l’acide aminé, qui a perdu la fonction amine, remplacée par une fonction carbonée. A partir d’un acide aminé, on récupère un α-cétoacide, qui entre dans le métabolisme du carbone. Le but de l’ensemble des réactions est ceci, la récupération de ce carbone.

L’α-cétoglutarate est le type de composé qu’il nous faut pour faire cette réaction. On obtient alors le glutamate. C’est un couple fameux. Un deuxième couple fameux est le couple oxaloacétate/aspartate. Le dernier et le couple pyruvate/alanine.

Acide aminé

α-cétoacide

Entrée dans le métabolisme du carbone

α-cétoglutarate

Glutamate

α-cétoglutarate

Alanine

1 : dans le muscle et l’intestin :

2 : dans le foie :

Pyruvate

Oxaloacétate

Aspartate

NH2

NH2

NH2

Cycle de l’urée

Foie (2ème séquence de double transamination)

D’une façon ou d’une autre, le produit terminal après une double ou une simple transamination, le produit terminal est l’aspartate, qui entrera dans le cycle de l’urée.

La désamination oxydative peut avoir lieu un peu partout. Dans le foie, les acides aminés d’origine exogène ou endogène, dans les intestins et les muscles ce sont les acides aminés « in situ ».

La 1ère étape est une transamination : l’acide aminé est transformé en transaminase, du NH2 sort, et l’α-cétoacide est formé. L’α-cétoglutarate, avec du NH2, forme du glutamate, qui sera oxydé, on perd du NH3, et on obtient de l’α-cétoglutarate. C’est donc bien une désamination oxydative. L’enzyme qui catalyse cette réaction est une glutamate-déshydrogénase (Glu DH). Peuvent être utilisés NADH, H+/NAD+ ou NADPH, H+/NADP+.

Au final, il reste l’azote sous forme de NH3. Soit il se recombine au glutamate dans les muscles, pour donner de la glutamine, qui va aller soit au niveau de l’intestin, soit au niveau des reins. Au niveau des reins, on aura production de NH4+ et élimination, alors que dans l’intestin, on aura production d’alanine et de NH3, qui iront dans le foie, où ils subiront le cycle de l’urée, et seront éliminés.

Les acides aminés alimentaires sont soit transaminés doublement, soit désaminés oxydativement.

### Aspect tissulaires

La dégradation des acides aminés qui commence par l’élimination de l’azote commence dans l’intestin ou dans les muscles pour se terminer dans le foie et dans les reins.

Les formes circulantes de l’azote sont l’alanine et la glutamine. Les produits terminaux, à coté de l’α-cétoacide qui entre dans le métabolisme du carbone, sont, en termes d’azote, le NH4+, qui va dans le rein, et le NH4+ et l’aspartate, qui entrent dans le foie, pour faire le cycle de l’urée, qui retournera dans le sang, et dans les reins.

Les protéines exogènes vont dans l’intestin, les endogènes vont dans les muscles, et les deux entrent ensuite dans le foie, et dans les reins. La digestion des protéines alimentaires fait apparaître dans les cellules intestinales des acides aminés. Ils entrent dans le foie, les acides aminés, par désamination oxydative forment du NH3, qui entre dans le cycle de l’urée. Dans le cas d’une double transamination, le produit est l’aspartate, qui entre aussi dans le cycle de l’urée.

A coté de ça, dans l’organe, dans l’intestin, in situ, une partie des acides aminés peut être doublement transaminée. De l’alanine est formée, qui fait ensuite la même chose que précédemment, et on obtiendra de l’urée.

**Une forte sécrétion d’azote et signe de carence alimentaire grave.**

La protéolyse musculaire, dans le cas d’une carence alimentaire et d’une récupération du carbone contenu dans les protéines, entrainé par l’élimination préalable d’azote, permet 2 choses. D’une part, l’apparition d’acides aminés dans les cellules musculaires, qui peuvent aller au foie, et y subir soit une désamination et produire du NH3, soit pour y subir une double transamination et produire de l’aspartate, les 2 produits entrant dans le cycle de l’urée. D’autre part ils subissent la double transamination in situ, dans les muscles, le produit terminal étant l’alanine, qui retourne au foie, et se mêle au pool des acides aminés et donne du NH3 et de l’acide aspartique. Mais en plus, les acides aminés peuvent être désaminés oxydativement en NH3.

Dans les muscles, les acides aminés subissent donc 3 choses :

* Désamination vers le foie
* Transamination de l’alanine dans le foie
* Désamination oxydative en NH3

De plus, la désamination oxydative pose un problème, NH4+ est toxique, et ne peut donc pas circuler. L’ammoniac étant éliminé dans le foie et dans les reins, il faut que l’ammoniac produit dans les muscles se retrouve d’une façon ou d’une autre dans le foie ou dans les reins. Donc il devra se combiner avec du glutamate, pour donner la 2ème forme non toxique circulante de NH4+ dans les organismes animaux : la glutamine. Elle va pouvoir aller où elle va être dégradée, soit en urée, soit en ammoniac.

Dans le rein, la glutamine donne du glutamate, par libération de NH4+ par la glutaminase, et le glutamate donc de l’α-cétoglutarate qui libère aussi du NH4+ par action de la glutamate-déshydrogénase. Les 2 molécules de NH4+ donneront alors de l’urée.

Dans l’intestin, la glutamine devient du glutamate par glutaminase, et libère du NH3, qui va dans le foie, et entre dans le cycle de l’urée. La glutamine peut aussi donner de l’α-cétoglutaramate, par l’action de la glutamine aminotransférase. Parallèlement à cette réaction, le pyruvate devient de l’alanine, et entre dans le foie, où se forme de l’aspartate, qui entre dans le cycle de l’urée.

L’α-cétoglutaramate forme de l’α-cétoglutarate, en libérant du NH3 par désaminase, qui ira aussi dans le foie.

### Phase terminale de l’élimination de l’azote

Elle se fait sous forme de 2 molécules : l’urée et l’ammoniac. Elle inclut le cycle de l’urée (cycle de l’ornithine).

Dans le foie, l’aspartate et le NH3 entrent dans le cycle de l’ornithine.

Voir schéma polycopié TD Charpentier : cycle de l’urée page 15.

Pour qu’il y ait élimination de l’urée, il faut de l’eau, pour 2 raisons. L’urée, synthétisée dans le foie, passe dans le sang, et arrive dans les reins. Pour qu’il y ait élimination de l’urée, il faut qu’il y ait élimination d’eau. De plus, pour l’urée, il faut hydrolyser l’arginine. En carence d’H2O, il y a élimination de l’azote sous forme d’acide urique.

Dans la réaction de condensation de l’acide aspartique, le cycle de l’ornithine donne du fumarate, et produit de l’urée. Il y a un couplage entre cycle de l’ornithine et cycle de Krebs. En effet, le fumarate est produit dans le cytosol, pris en charge par une enzyme qui existe dans la mitochondrie. En effet, la fumarase cytosolique forme le malate cytosolique, qui entre dans la mitochondrie et forme l’oxaloacétate, grâce à la malate déshydrogénase mitochondriale. L’oxaloacétate est transaminé en aspartate, et parallèlement, le glutamate devient de l’α-cétoglutarate. L’aspartate alimente le cytosol, qui alimente le cycle de l’ornithine. L’α-cétoglutarate va quand à lui alimenter le cycle de Krebs.

Acides aminés métabolisme glucidique

Métabolisme lipidique

A partir du moment où on parle de molécule carbonée, elle peut se convertir en n'importe quoi.

## Catabolisme du radical carboné des acides aminés

Il y a nécessité de mise en œuvre du catabolisme des acides aminés. En effet, il y a 2 situations peu courantes :

* Régime alimentaire hyperprotéique. Il y a afflux d’acides aminés. Un problème se présente : le stockage. On ne peut stocker les acides aminés sous forme de protéines. On va donc stocker l’afflux de carbone des acides aminés sous une autre forme. Il faut donc utiliser les 2 autres types de stockage. On va stocker sous forme de triglycérides, qui viennent des acides gras, et de l’acétylcoenzyme A. Donc en cas d’excès d’acides aminés, on les transformera sous forme d’acétylcoenzyme A.
* Jeûne prolongé. Il y a ici une demande à 2 niveaux, en glucose, pour assurer l’alimentation des tissus strictement glucodépendants, et la demande énergétique, en terme d’acétylcoenzyme A. Le catabolisme des acides aminés assure l’intermédiaire du métabolisme glucidique et des intermédiaires glucidiques (acétylcoenzyme A et ATP), ou alors, indirectement, formation des intermédiaires de la cétogenèse, grâce à des acides aminés cétoformateurs, pour former de l’ATP.

Les acides aminés sont classés en 2 groupes :

* Les acides aminés glucoformateurs, qui sont des intermédiaires qui permettent d’alimenter la néoglucogenèse. Ils donnent soit du pyruvate, soit des intermédiaires du cycle de Krebs, ils peuvent alimenter aussi la cellule en énergie.
* Les acides aminés cétoformateurs, sont des intermédiaires ou précurseurs de la cétogenèse, et forment de l’acétylcoenzyme A.

Principes de base :

Au départ, on a 20 acides aminés. On distingue des acides aminés cétoformateurs (1 : la leucine), des acides aminés mixtes (cétoformateurs et glucoformateurs, 5 : isoleucine, **phénylalanine, tyrosine**, tryptophane, lysine), et des acides aminés glucoformateurs (14). Au total, on a donc 19 acides aminés qui sont glucoformateurs.

### 1ère situation : acides aminés glucoformateurs

Le glucose s’engouffre dans la glycolyse, jusqu’au phosphoenol pyruvate, puis au pyruvate, qui devient de l’acétylcoenzyme A, qui se condense avec l’oxaloacétate, et qui rentre dans le cycle de Krebs. L’oxaloacétate lui-même, l’α-cétoglutarate, le succinylcoenzyme A et le fumarate sont des intermédiaires du cycle de Krebs qui s’enchainent, pour former l’oxaloacétate. C’est la chimie qui gouverne le tout.

Les acides aminés glucoformateurs sont précurseurs d’un élément de la glycolyse, le pyruvate, on appelle ça l’entrée pyruvate, et de 4 intermédiaires du cycle de Krebs, α-cétoglutarate, oxaloacétate, fumarate, et succinylcoenzyme A.

Le fumarate est hydrolysé en malate, qui dans un contexte normal est oxydé en oxaloacétate, mais il peut aussi sortir du cycle, et aller alimenter la glycolyse. Le cycle de Krebs peut aussi se continuer, et former du NADH, H+, du FADH2 et de l’ATP.

En entrant dans le cycle à ces stades du cycle, comment passer à l’acétylcoenzyme A ? Le malate, par l’enzyme malique, peut redonner du pyruvate, qui sera pris en charge par la pyruvate-déshydrogénase.

On a plusieurs types d’entrée : le pyruvate est une entrée C3, l’α-cétoglutarate est une entrée C5, succinylcoenzyme A, fumarate et oxaloacétate sont des entrées C4.

En ce qui concerne le pyruvate, on peut utiliser la Cystéine, la Serine qui provient de la Glycine, la Thréonine, l’Alanine qui peut provenir du Tryptophane. On a donc 6 acides aminés qui peuvent donner du pyruvate. Pour l’α-cétoglutarate, on utilise le Glutamate, qui provient de l’Histidine, de l’Arginine, de la Proline, de la Glutamine. Pour le succinylcoenzyme A, on utilise la Thréonine, la Méthionine, la Valine et l’isoleucine. Pour le fumarate, on en a 2, Phénylalanine donne Tyrosine. Et pour l’oxaloacétate, on utilise l’Aspartate, qui peut provenir de l’asparagine. On ne sait pas où entre la lysine.

### 2ème situation : acides aminés cétoformateurs

L’isoleucine peut donner de l’acétylcoenzyme A, qui donne de l’acétoacétylcoenzyme A, qui peut provenir de la lysine et du Tryptophane. Ensuite, on obtient le β-hydroxy-β-méthylglutarylcoenzyme A qui peut aussi venir de la leucine (seul acide aminé glucoformateur), puis l’acétoacétate peut provenir de la tyrosine qui provient elle-même de la phénylalanine. Enfin, on obtient le β-hydroxybutirate.

### Exemples

#### Arginine 🡪 Glutamate 🡪 α-cétoglutarate

L’arginine est un acide aminé glucoformateur. La mise en œuvre de l’arginine passe par sa conversion en α-cétoglutarate. Nous avons donc au départ de l’arginine qui doit être convertie en ornithine, par passage d’eau et transformation en urée. Ensuite, soit l’ornithine rentre dans le cycle de l’ornithine, soit dans un contexte d’aller chercher des acides aminés, elle est transaminée sur la chaine latérale. On va donc obtenir, à partir de CH2-NH2 un aldéhyde, en faisant intervenir l’α-cétoglutarate qui donne le glutamate. On obtient donc le glutamate semi-aldéhyde, qui est oxydé en glutamate. Pour cette dernière étape, on utilise une déshydrogénase et un NAD+. Enfin, le glutamate donnera de l’α-cétoglutarate.

#### Phénylalanine 🡪 Tyrosine 🡪 acétoacétate + fumarate

Il y a hydroxylation de la phénylalanine, très importante et très compliquée. Par passage d’O2 en H2O, et de tétrahydroxybioptérine en dihydrobioptérine (le retour se fait avec du NADH, H+), la phénylalanine devient de la tyrosine. La tyrosine est ensuite transaminée, pour donner du parahydroxyphénylpyruvate. Cette transamination se fait par passage d’α-cétoglutarate en glutamate, et grâce à l’aminotransférase. Ensuite, il y a hydroxylation, par hydroxylase et O2 en H2O, qui donne l’homogentisate, qui est ouverte par oxydation, pour donner du maleylacétoacétate, puis du fumarylacétoacétate, catalysée par une isomérase. Ensuite, une hydroxylase catalyse une coupure pour donner du fumarate et de l’acétoacétate.

La maladie génétique la plus courante au monde touche le gène de l’enzyme Phénylalanine hydroxylase. Elle représente 1 naissance sur 10 000. C’est une déficience en phénylalanine hydroxylase. La conséquence est une accumulation sanguine de phénylalanine, qui à haute dose est un produit toxique, qui entraine de très graves troubles mentaux. Cette phénylalanine qui s’accumule subit des tentatives d’élimination. Il existe une réaction de transamination de la phénylalanine en phénylpyruvate. A ce moment là, le phénylpyruvate, le phénylacétate ou le phényllactate passe dans l’urine et sont éliminés. Cette maladie est la Phénylcétonurie. On le dépiste avec le test de Guthrie.

#### Isoleucine 🡪 acétylcoenzyme A + succinylcoenzyme A

L’isoleucine est un acide aminé ramifié, qui a un métabolisme particulier. Dans les muscles, les protéines sont riches en acides aminés ramifiés. Il y a prise en charge dans le muscle et le cerveau avant le foie.

L’isoleucine devient de l’α-céto-β-méthylvalérate. Cette réaction se fait dans le muscle, catalysée par l’aminotransférase musculaire. Intervient parallèlement l’α-cétoglutarate qui devient glutamate. Pour activer la molécule formée, il faut l’intervention du CoASH qui devient CO2 et le NAD+ qui devient NADH, H+. On obtient alors de l’α-méthylbutyrylcoenzyme A. L’enzyme est une déshydrogénase. Cette réaction a pour but de récupérer les carbones.

C’est aussi dans le cycle de Krebs la réaction qui catalyse la transformation de l’α-cétoglutarate en succinylcoenzyme A, catalysée par des déshydrogénases.

β-oxydation de l’α-méthylbutyrylcoenzyme A par passage de FAD en DAFH2, pour faire 3 oxydations, avec une déshydrogénase et production d’une molécule de NADH, H+, et dans la 2ème oxydation, il y a entrée d’un H2O avec action d’une hydratase. Enfin, l’acétylcoenzyme A acytransferase et le CoASH forment avec le produit d’oxydation de l’acétylcoenzyme A qui entre dans la cétogenèse et du propionylcoenzyme A, qui devient succinylcoenzyme A qui entre dans la néoglucogenèse et/ou production d’acétylcoenzyme A.

# Synthèse d’acides aminés

Les acides aminés essentiels ne sont pas synthétisés par l’homme, alors que les acides aminés non-essentiels le sont.

Acides aminés essentiels : Leu, Thr, Lys, Trp, Phe, Val, Met

Acides aminés non essentiels : Ile, His, Arg et les autres.

L’Histidine et l’arginine sont qualifiés de semi-essentiels. On peut synthétiser l’histidine, mais à faible taux.

Synthèse des acides aminés non essentiels :

glucose

3-phosphoglycérate

pyruvate

oxaloacétate

α-cétoglutarate

Ribose-5-phosphate

Voie des pentoses

Ser

Cys

Gly

His (semi non essentiel)

Faible taux de synthèse

Ala

Asp

Asn

Glu

Gln

Pro

Arg

Transaminase

HO2C – CH2 – CH2 – CH – CO2H glu

NH2

Glutamate kinase

PO2C – CH2 – CH2 – CH – CO2H 6-Glutamylphosphate

NNH2

Déshydrogénase (NADPH, H+ 🡪 NADP+)

CHO – CH2 – CH2 – CH – CO2H Glutamate-semialdéhyde

Spontanée

NH2

Ornithine pyroline-5-carboxylate

P5C réductase

Citruline Proline

Arginine succinate

Arg

# Acides aminés en tant que précurseurs des molécules d’intérêt biologique

## Précurseurs de neurotransmetteurs et d’hormones

### Hydroxylation d’acides aromatiques

### Décarboxylation des acides aminés

Exemple de la synthèse de la noradrénaline :

HO – Phi – CH2 – CH – CO2H, NH2 Tyr

O2 THB

Tyrosine hydroxylase

H2O DHB

HO, HO – Phi – CH2 – CH – CO2H, NH2 DOPA (dehydroxy-phénylalanine)

CO2 DOPA décarboxylase

HO, HO – Phi – CH2 – CH2 – NH2 Dopamine

O2 Ascorbate

H2O Deshydroxyascorbate

HO, HO – Phi – CHOH – CH2 – NH2 Noradrénaline

S-adénosyl-Met

Noradrénaline méthyltransférase

S-adénosyl-homocystéine

HO, HO – Phi – CHOH – CH2 – NH – CH3 Adrénaline

### Synthèse de la sérotonine (médiateur des synapses sérotoninergiques)

Trp

O2 THB

Trp hydroxylase

CO2 H2O DHB

Sérotonine 5-hydroxy tryptophane

## Précurseurs des nucléotides

### Introduction

Les nucléotides sont importants car ils sont précurseurs de la synthèse des acides nucléiques, ainsi que des enzymes (NAD+, FAD, etc.), des molécules activatrices du métabolisme (UDP-glucose, CDP-glycérol). Enfin, les nucléotides sont des réservoirs considérables d’énergie (ATP, GTP).

### Nucléotides pyrimidiques

#### Biosynthèse : régulation (Ribonucléotides)

Ce qui est caractéristique des pyrimidiques est que la synthèse de la base est très complexe, la base est synthétisée à part du sucre. La synthèse du ribose est commun aux métabolismes purique et pyrimidique.

POCH2

OH

OH

OPP

AMP

ATP

POCH2

OH

OH

OH

Glucose :

PRPP synthétase

Ribose 5 phosphate étape limitante 5 phosphoribosyl-1-pyrophosphate

Schématisation de la construction du noyau pyrimidique :

N

N

Gln

CO2

Asp

Synthèse :

Gln Glu Asp

CO2 carbanoylphosphate N-carbanoyl-aspartate

Aspartate transcarboxylase

2 ATP 2 ADP+Pi H2O

Carbanoylphosphate synthétase II cytosolique

Dihydroorotate

FMN

OMP décarboxylase PPi FMNH2 dihydroxyoorotate

UMP OMP Orotate deshydrogénase

ATP CO2 PRPP

NMP kinase

ADP Gln Glu H2O Pi

UDP UTP CTP CDP

NDP kinase CTP synthétase phosphatase

UDP CDP

Ribonucléotide réductase

dUDP dCDP

Kinase

dUTP dCTP

Phosphatase

dUMP dTMP

Thymidylate synthase

dTDP

dTTP

Détail de la réaction catalysée par la thymidylate synthase :

Thymidylate synthase

dUMP dTMP

// Chercher structure de l’acide tétrahydrofolique

// Voir photos

#### Dégradation

Exemple : UMP

L’UMP est dégradé en uridine, qui perd son sucre dans une réaction catalysée par une phosphorylase, le ribose donne du ribose-1-phosphate qui servira à autre chose, et on obtient de l’uracile. L’enzyme n’est pas spécifique, c’est une pyrimidine nucléoside phosphorylase.

L’uracile peut alors être soit dégradé, c’est la suite du catabolisme, soit recyclé. Pourquoi recycler les bases ? Car leur synthèse est couteuse en énergie. La synthèse des bases pyrimidiques est cependant moins couteuse que celle des bases puriques. Comme le catabolisme régénère transitoirement les bases, la cellule les recycle. Si la base est toute faite, on ne va pas la refaire. Donc l’uracile est condensée sur du PRPP pour donner de l’UMP (« neuve »). Cette réaction est catalysée par l’UTPRT.

Dans le contexte normal, la suite du catabolisme, il y a d’abord réduction de l’interaction 5-6, catalysée par une dihydro-uracile déshydrogénase et passage de NADHP, H+ en NADP+. Ensuite, il y a hydratation, catalysée par une Dihydropyrimidine hydratase. On retrouve le carbanoyl et la β-alanine, qui forment le N-carbanoyl-β-alanine, dégradée en ammoniac et en CO2, pour donner du CO2, de l’ammoniac, et par hydratation par la carbanoyl-propionase, on obtient la β-alanine. Et par passage de α-cétoglutarate en glutamate grâce à la transaminase, on obtient du Malonate semialdéhyde, et enfin l’acétylcoenzyme A. Pour cela, il y a entrée de coenzyme A, sortie de CO2, et passage de NAD+ enNADH, H+.

Régulation de la synthèse des nucléotides pyrimidiques :

Elle dépend de la disponibilité en PRPP, dont la synthèse dépend de l’activité d’une enzyme très sensible : PRPP synthétase. C’est l’étape limitante mais elle n’est pas régulée par les nucléotides pyrimidiques). La régulation se fait au niveau de la carbanoylphosphate synthétase cytosolique. Il y a contrôle allostérique. Les inhibiteurs sont l’UMP et l’UDP. Les activateurs sont l’ATP et le PRPP (c’est la molécule sur laquelle se condense l’orotate, donc pour éviter que ça bouchonne, il peut donner un coup d’accélérateur à sa synthèse).

### Nucléotides puriques

La réductase est la seule enzyme qui transforme les ribonucléotides en désoxyribonucléotides. Elle est très complexe, et très régulée.

#### Biosynthèse

Il y a 2 aspects : sucre et base. Le ribose, on l’a vu, est élaboré, toujours par la même réaction, qui est très importante, c’est l’étape limitante. Elle est aussi régulée ici. C’est la création de l’unité de base qui va tenir le sucre. A partir du ribose-5-phosphate, α, vient du glucose. Il est pris en charge par une enzyme soumise à régulation, cette réaction est une pyrophosphorylation. C’est l’assise qui permet de construire la base. C’est le 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP). Cette étape est catalysée par la PRPP synthétase. **C’est la première étape de régulation. Elle est limitante**.

Dans le cas des nucléotides puriques, la base est construite directement sur le sucre :

N

N

Asp

THF

N

N

I

H

Gln

Gln

THF, Ser

Gly

CO2

Gln Glu

PRPP (stéréochimie α) 5-phosphorybosylamine (PRA, stéréochimie β)

1

Glutamine PRPP amide transférase ATP gly

2ème étape de régulation 2

GAR synthétase ADP THF N10 formyl THF

Formylglycinamide ribonucléotide (FGAR) 3 Glycinamide ribonucléotide (GAR)

Gln ATP GAR transformylase

4 FGAM synthétase

Glu ADP ATP ADP + Pi

5

Formylglycinamidine ribonucléotide (FGAM) 5-aminoimidazole ribonucléotide (AIR)

AIR synthétase

CO2 ATP

AIR carboxylase 6

Fumarate Asp ADP + Pi

7

5-aminoimidazole-4-carboxamide 4-carboxy-5-aminoimidazole ribonucléotide (CAIR)

Ribonucléotide (AICAR)

SACAIR synthétase + adénylosuccinate lyase

N10 formyl THF

8

THF 9 H2O

IMP synthase

N-formyl aminoimidazole IMP (inosine monophosphate)

carboxamide ribonucléotide (FAICAR)

O

N

O

N

N

N

N

I

H

N

O

N

N

N

N

I

H

N

I

H

N

N

N

N

N

I

H

Hypoxanthine Xanthine

#### Dégradation

H2O Gln Glu

ATP ADP

IMP XMP (xanthosine monophosphate) GMP

NAD+ NADH, H+ GMP synthétase

IMP deshydrogénase

GTP Asp ARN GTP GDP

Adénylsuccinate synthétase + adénylsuccinate lyase réductase

Fumarate dGDP

GDP + Pi

ATP ADP dGTP

AMP dADP dATP ADN

ATP NDP kinase ADN

NMP kinase réductase

ADP

ADP ATP ARN

NDP kinase

ATP ADP

Recyclage des purines :

* Synthèse du cycle purique est très couteuse en énergie
* Au cours du catabolisme, les bases (cycles) réapparaissent
  + Terme du catabolisme : acide urique (1/5)
  + Recyclage (4/5)

PRPP PPi

Adenine AMP

APRT (adenine phosphorybosyl transférase)

PRPP PPi

Guanine IMP AMP

Hypoxanthine GMP

HGPRT (Hypoxanthine guanine phosphorybosyl transférase)

#### Régulation

En amont de l’IMP, il y a 2 étapes limitantes : synthèse du PRPP (PRPP synthétase) et synthèse de 5-phosphoribosylamine (consommé par glutamine PRPP aminotransférase à la 1ère étape).

PRPP synthétase : c’est un inhibiteur allostérique des nucléotides puriques

En aval de l’IMP : A 🡪 B 🡪 C 🡪 D 🡪 E

(-)

La glutamine PRPP aminotransférase est un inhibiteur compétitif d’ADP et de GDP. Son activateur allostérique est le PRPP.

En aval de l’IMP :

Adénylosuccinate synthétase (-)

IMP AMP

GTP GDP+Pi

IMP déshydrogénase

XMP (-) C’est la régulation des taux respectifs des nucléotides puriques

ATP

GMP synthétase

ADP

GMP

#### Catabolisme

5’ nucléotidase Adénosine désaminase Pi Ribose-5-phosphate

AMP Adénosine Inosine Hypoxanthine

H2O Pi H2O NH3 O2 + H2O

Xanthine oxydase

H2O2 O2 + H2O H2O2

Acide urique Xanthine

5’ nucléotidase Purine nucléoside phosphorylase Guanine désaminase

GMP Guanosine Guanine

H2O Pi Pi R1P H2O NH3

#### Pathologies liées à l’accumulation d’acide urique

1 : PRPP synthétase 2 : PRPP amido transférase

RSP PRPP phosphoribosylamine

AMP IMP GMP

APRT 3 : HGPRT

Adénine Guanine

Acide urique Acide urique

1 : Taux élevé de PRPP synthétase

2 : Modification de la structure de la PRPP aminotransférase

3 : Déficience en HGPRT

### Régulation de la synthèse des désoxyribonucléotides

Mécanisme de fonctionnement et de régulation de la nucléotide-réductase (déficience immunitaire grave)

Nucléotide réductase

Réduction

POCH2

OH

OH

B

POCH2

OH

B

Structure schématique de la réductase :

Site actif

1er site de régulation : activité globale

2ème site de régulation : spécificité du substrat

HS

HS

Fe2+

CH2

OH

La ribonucléotide-réductase prend en charge ADP, CDP, UDP ou GDP.

dTDP 🡨 dTMP 🡨 dUMP

// Voir photo.

Glutathion

Glu Cys Gly

SH

GSH

(Forme oxydée)

Glu Cys – Gly

S

S

Glu – Cys – Gly

GS - SG

Ribonucléotide 2’ désoxyribonucléotide

Réductase Réductase

SH SH S S

Glutarédoxine Glutarédoxine réduite

Oxydée

S S SH SH

GSSG 2 GSH

NADP+ NADPH, H+

Régulation de la réductase

* Régulation globale ribonucléotide 🡪 2’ désoxyribonucléotide
  + 1er site allostérique :
    - ATP : activateur allostérique (témoin de la richesse énergétique de la cellule)
    - dATP : inhibiteur allostérique (témoin de production suffisante de 2’ désoxyribonucléotide)
* Régulation de l’équilibrage
  + Des productions respectives des différents 2’ désoxyribonucléotides 🡺 spécificité de prise en charge
  + 2ème site allostérique
    - Fixation :
      * ATP 🡪 favorise la prise en charge de l’UDP et du CDP
      * dTTP 🡪 favorise la prise en charge du GDP
      * dGTP 🡪 favorise la prise en charge de l’ADP

Déficit d’activité proliférative des lymphocytes B déficit en adénosine désaminase

AMP

5’ nucléotidase

H2O Adénosine

Déficit immunitaire sévère adénosine désaminase

NH3 Inosine Pi

Hypoxanthine R1P

Déficit en adénosine désaminase

Déficience immunitaire sévère

Accumulation de 2’désoxyadénosine arrêt de la prolifération des LB

Arrêt de la synthèse d’ADN

Accumulation de dAMP dADP

Arrêt de la synthèse de 2’désox

Augmentation de concentration anormale dATP Inhibition de ribonucléotide

réductase

L’hème

L’hème est une porphyrine Fe2+

// Voir photo cours Noëlline

Répartition tissulaire : 5/6 des réticulocytes de la moelle osseuse Hème 🡪 Hémoglobine.

Répartition cellulaire : 1/6 dans le foie, Hème 🡪 cytochromes, Mitochondrie 🡪 cytosol 🡪 Mitochondrie.

# Synthèse de l’Hème

CoASH

Succinylcoenzyme A + Gly H2N –CH2 – CO – CH2 – CH2 – CO2H Mitochondrie

CO2 δ aminolévulinate (ALA)

ALA synthase

ALA

PBG synthase

4 NH3 4 PBG

Porphobilinogène (PBG) Cytosol

// voir photos PBG désaminase

UPG III cosynthase

1ère décarboxylation : 2ème décarboxylation :

* Acétyl 🡪 Méthyl 🡺 P1 🡪 V
* CH3 – CO 🡪 CH3 🡺 P2 🡪 V

Uroporphirinogène III 🡪 Coproporphirinogène III élimination du 2 CO2 et de 4 H

UPG décarboxylase catalysée par la CPG décarboxylase

Protoporpirinogène III (ou IX)

3ème oxydation des ponts « méthène » α1, β, γ, δ

Elimination de 6 H

Catalysé par une protoporphirinogène oxydase Protoporphirine III (IX)

Fe2+ Ferrochélatase

Hème

Régulation de la synthèse de l’Hème. Les réticulocytes (Hème 🡪 Hémoglobine) : Hème : induction de la synthèse des différents métabolites de la voie de biosynthèse.

Dans le foie (Hème 🡪 Cytochromes), il y a une cible unique : ALA synthase. Il y a un triple contrôle, à court et long terme.

1. Inhibiteur allostérique de l’ALA synthase (régulation à court terme)
2. L’hème est un répresseur de la synthèse de l’ALA synthase (régulation à long terme)
3. Le site de synthèse de l’ALA synthase est le cytosol, son site d’activité est la mitochondrie. Il existe un processus de transport de l’ALA synthase du cytosol vers la mitochondrie. L’hème effectue ici un contrôle négatif.

# Catabolisme et régulation

## Catabolisme

Il débute dans les macrophages du système réticulo-endothélial (rate, moelle osseuse, foie). L’hème produit de la bilirubine. Dans le foie, la bilirubine se conjugue avec l’acide glucuronique (hydrosolubilisation 🡪 bile sous forme de pigments biliaires). Dans l’intestin, il y a déconjuguaison et élimination dans les selles.

Le système réticulo-endothélial est le suivant : l’hème, par l’ouverture du cycle de porphyrine (oxydation du pont méthène α), et par une oxygénation grâce à l’hème oxydase (2 O2 donnent CO, Fe2+ et 2 H2O), et grâce au NADPH, H+ (qui donne NADP+), on obtient la biliverdine. La biliverdine, par réduction du pont méthène γ, et par l’action de la biliverdine réductase, on obtient la bilirubine. Tout ceci se fait dans le foie.

On obtient ensuite la bilirubine conjuguée (déglucuronade de billirubine), avec l’acide UDP glucuronique. En ressort de l’UDP. L’enzyme qui catalyse cette réaction est l’UDP glucuronyl-transférase. Ensuite, la bile passe dans l’intestin, où il y a déconjuguaison, on obtient de nouveau la bilirubine, prise en charge par les bactéries de la flore intestinale.

LA bilirubine intestinale, par réduction des ponts méthène β et δ, on obtient l’urobilinogène, qui peut avoir 2 avenirs :

* Soit α-oxydation en γ qui donne l’urobiline jaune éliminée par l’urine
* Soit réduction des cycles pyrroles I et II, réoxydation en γ, qui forme la Stercobiline éliminée dans les selles (coloration marron)

Métabolisme normal et pathologique S5

Oses, osides, polysaccharides, glycoconjugués

*Traité de chimie organique (2004) Peter Vollhardt and Neil Schore, 4ème édition français, De Boek Université.*

# Glucides

C’est un terme général, on les a appelé des hydrates de carbone, traduction littérale de Carbohydrate. Les propriétés des glucides montent en puissance. Ils sont très importants. Ils sont une des sources d’énergie. Le glucose alimente le cerveau, et passe facilement la barrière céphalique. Des glucides, on en trouve beaucoup dans les cycles.

On les trouve ailleurs, aussi bien chez les humains que chez les animaux. Ils peuvent libérer des glucoses, et éventuellement d’autres chose, comme des phényl, et on parle notamment du phénylglycoside, qui, une fois hydrolysé libère de l’Aglycone. Il s’agit d’un hétéroside.

Il existe des glycosides présentant des aglycones qui sont des composés naturels. Ils peuvent être associés à des composés aromatiques. Ils interviennent dans le métabolisme secondaire des végétaux.

Oligosaccharide/Oligosides : structure qui contient entre 1 et 10 résidus d’oses.

Polysaccharides : Structure beaucoup plus longue, plus lourde. Ils libèrent, par hydrolyse, uniquement des oses.

Les osides ou les polysaccharides peuvent être associées à d’autres structures, notamment à des lipides et des protéines. On parle alors de glycoconjugués. Il en existe plusieurs familles :

* Glycoprotéines
* Glycolipides : important dans interactions cellulaires, reconnaissance cellule-cellule
* Glycosaminoglycannes

## Différence ose/oside : Le glucose, le galactose et le lactose sont des oses.

HO CH2OH

OH

HO OH

CH2OH

OH

OH

HO

OH

2 fonctions alcool l’une à coté de l’autre s’appelle une fonction α-glycol.

Un ose, c’est classiquement une cellule comme celle-ci.

Un aldéhyde a pour forme générale : R – C = O

H

Le plus connu est le formol, ou R = H.

Quand un aldéhyde est en présence d’un fort excès d’alcool, un produit est formé : un Hémiacétal. On peut trouver un groupement méthyle sur un glucose, c’est un méthyloside. C’est une fonction Acétal. Dès qu’un ose est substitué par un groupement méthyle comme dans le cas du méthyloside, il devient un oside. La forme est stable, on ne peut plus passer à la forme linéaire comme on le pouvait avec un ose.

Le saccharose est un holoside, quand on l’hydrolyse il libère uniquement des oses. Le lactose est quant à lui déjà un oside.

Dans les oligosaccharides, on a parlé du saccharose. On peut parler aussi d’un extrait de betterave, le raffinose, qui est un trisaccharide, et pas un triose. Le lactose est aussi un oligosaccharide. La cellulose qui constitue le bois est un polymère de glucose. C’est un support structural. Il sera bétonné par les lignines pour donner le bois (ce sont des phénols qui se sont polymérisés). Les polysaccharides sont donc des supports, des matériaux. La chitine qui constitue les carapaces de certains mollusques est un polymère de N-acétylglucosamine β 1,4.

## Les oses comme signal de reconnaissance cellule-cellule

Les globules rouges (érythrocytes) sont des glycoconjugués. Selon la structure des antigènes des groupes sanguins, on différentie les groupes. Les structures glycaniques sont différentes. Dans A et B, on retrouve les structures de O. Donc O est donneur universel.

Ce sont des déterminants antigéniques.

Exemple : la grippe : H = hémagglutinine ; N = neuraminidase. En 1er, les virions se fixent sur les tissus pulmonaires grâce à H. L’étape initiale de l’infection est l’attachement du virus sur la cellule pulmonaire. Il va reconnaître un nonose : NANA.

La cellulose n’est pas de l’énergie, c’est une structure. L’énergie végétale est l’amidon. Chez l’animal, c’est le glucose, et le glycogène.

## Nomenclature

Dans la chimie du carbone, le carbone est tétravalent, le carbone central est substitué par 4 groupements différents. Quand il les présente, il est capable de dévier une lumière polarisée, et d’un point de vue chimique, ça va faire apparaître 2 composés chimiques différents, l’un déviant la lumière polarisée dans un sens horaire, l’autre dans un sens antihoraire. Ca définit les notions dextrogyre et lévogyre.

CHO CHO

H – C – OH HO – C – H

CH2OH CH2OH

D-glycéraldéhyde L-Glycéraldéhyde

Si l’on ajoute un carbone entre CHO et C, on obtient soit le thréose (OH à gauche), soit l’érythrose (OH à droite). Ils appartiennent tous les deux à la série D, car ils présentent (hormis l’étage ajouté), la structure de la série D.

Globalement, on trouvera surtout des oses de série D, mais aussi quelques oses de série L.

Le glucose vient du D-érythrose.

Cycle à 5 carbones : pyranique ; Cycle à 4 carbones : furanique

La structure la plus stable est la structure où il y a le maximum d’hydroxyles en position privilégiée.

### Représentation chaise, représentation de Haworth

4

5 2 1 équatoriale (parallèle à un coté) 4C1

3 axiale (verticale)

Changement de configuration : rupture de liaisons covalentes.

Changement de conformation : apport d’énergie, pas de rupture.

Anomérie : Configuration (implique ouverture et fermeture de liaisons).

La conformation la plus stable dans le cas où on a affaire à un glucose, **tous les hydroxyles sont en position équatoriale.** Il y a cependant équilibre entre les différentes formes. Si l’on a une structure avec CH2OH à l’intérieur, c’est une structure d’un élément de série L.

Le mannose est identique au glucose, mais l’hydroxyle du carbone 2 est en position différente. Il faut connaître la structure du ribofuranose, car les bases nucléiques formant l’ARN sont de structure identique.

CH2OH

OH

OH OH

L’arabinofuranose :

CH2OH

OH

OH

OH

Ils appartiennent à la série D, mais l’arabinose peut appartenir à la série L.

Quand on dit 6-désoxy, il n’y a plus d’hydroxyle, et il est remplacé par un CH3. Le L-fucose est le 6-désoxy-L-galactose. Le CH3 est dans le bas. C’est un dérivé du galactose.

Le L-Ramnose est un dérivé du L-Mannose, c’est le 6-désoxy-L-mannose. Il a lui aussi un CH3 à l’intérieur.

La glucosamine est un dérivé de glucose, il diffère par un groupement amino (NH2) sur le carbone 2.

La N-acétylglucosamine est un dérivé du glucosamine, et il n’y a pas un groupement amino sur le carbone 2, mais un groupement acétamido : NH

C=O

CH3

La fonction mannosamine est le carbone 2.

Galactosamine.

Acide Muramique se rencontre dans les parois bactériennes :

CH2OH

H, OH

NH

C=O

CH2

A apprendre (voir polycopié) : Le glucosamine, la galactosamine, l’acide muramique, l’acide glucuronique, l’acide galacturonique (pectines de citron, polymère d’acide D galacturonique. Ce sont des épaississants), l’acide L-iduranique, l’acide neuraminique (= acide sialique, constituant déterminant des glycoconjugués, et éventuellement dans les glycolipides, permet la fixation de l’H aux glycoconjugués contenant l’acide sialique, Virus influenza).

N-acetylneuraminique Acide :

Les Aldoses :

* Glucose : H – C = O

OH

HO

OH

OH

CH2OH

* Cétose : CH2OH = Fructose

O

HO

OH

OH

CH2OH

Fructose, saccharose (=fructose + glucose) est un disaccharide.

Les Inositols :

Le myoinositol n’est pas un ose, c’est un polyol cyclique, car il n’y a pas de O intra-cyclique.

# Propriétés chimiques

## Généralités

|  |  |
| --- | --- |
| Structure | Group Name (Abreviation) |
| CH3CO | Acetyl (Ac) |
| C6 H5 CO | Benzoyl (Bz) |
| C6 H5 CH2 | Benzyl (Bzl) |
| C6 H5 CH | Benzylidene (attached to two oxygens) |
| CH3 CH2 | Ethyl (Et) |
| CH3 CH | Ethylidene (attached to two oxygens) |
| (CH3)2 C | Isopropylidene (attached to two oxygens) |
| CH3 SO2 | Mesyl or methylsulfonyl (Ms) |
| CH3 | Methyl |
| CH2 | Methylene (attached to two oxygens) |
| NO2 | Nitro (NO2) |
| CH3 C6 H5 SO2 | Tosyl or p-tolylsulfonyl (Ts) |
| CH3 SO2 | Triflyl or trifluoromethylsulfonyl (Tf) |
| C5 H9 O | Tetrahydropyranyl (THP) |

Voir feuille manuscrite (1).

## La mutarotation



Une forme linéaire de glucose en solution nous donne un mélange en équilibre de différents composés = furanique α/β ; pyranique α/β. La plus stable est glucopyranose avec OH en équatoriale (β).

Si initialement, on a du glucose solide sous forme anomère α (ou β), qu’on le met en solution, puis dans un polarimètre, on va mesurer que le pouvoir optique rotatoire est de +112° (ou +18,7°). Si l’on vérifie le lendemain, on obtient la valeur de +52,5° (ou +52,5°). En fait, on obtient un pouvoir optique rotatoire moyen, d’une contribution des 2 formes. Quand on met un ose en solution sous forme aldose, on obtient un équilibre des 5 formes présentes.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | α-pyranose | β-pyranose | α-furanose | Total furanose | β-furanose |
| Ribose | 20% | 56% | 6% |  | 18% |

## Propriétés chimiques des oses

Fonction carbonyl : R – C – H

O

Réduction des aldéhydes : R – C – H + H° (= électron) 🡪 R – CH2 – OH Alcool

O

AlLiH4 NaBH4

La réduction d’un aldéhyde donne un alcool.

Voir feuille manuscrite (2)

Attention aux allergies au mannitol (trouvé dans pate dentifrice, principes actifs en pharmacologie).

Etude des polysaccharides : hydrolyse, peracetylation (deviennent volatils) (une fois qu’ils sont réduits en itol) 🡪 CPG. Ils sont volatils à 120°C.

Un aldéhyde se réduit en alcool.

# L’oxydation

Voir feuille manuscrite (3)

# L’osidation

On a un aldéhyde, que l’on va faire réagir avec un alcool.

OH OCH3

R – C – H + CH3 – OH 🡪 R – C – OCH3 (+ CH3OH) 🡪 R – C – OCH3 Acétal

O H H

Hémiacétal

Voir feuille manuscrite (4)

L’osidation mène à l’obtention d’un oside. On ne l’a pas directement, mais on l’a couplé avec un phénol, puis on a fait une saponification pour re-libérer les OH, mais quand on les libère, on ne touche pas à la liaison osidique, l’ester est libéré, mais l’oside est tout à fait stable. Notion de protection et de dé-protection.

Une vrai osidation consisterait à prendre 2 oses, pour obtenir un disaccharide, pour faire de la synthèse osidique, et de la synthèse d’oligosaccharides et de polysaccharides.

CH3

CH2OH

HO

O O

HO NH

C = O

CH3

MUF 2-acétamido-2-désoxy-β-D-glucopyranoside

CH3

4-Méthyl-7-hydroxy ombelliférone

OH O

Composé fluorescent. Quand couplé à un ose, composé très peu fluorescent.

Quand des produits ont la possibilité d’absorber de l’énergie, ils le font, et il est possible que cette énergie excite la molécule, et la transforme en état excité.

λ x ν = c Relation entre longueur d’onde et fréquence

ΔE = hν Fréquence de la lumière incidente.

ΔE’ = Q+hν’ ΔE’ = Energie lumineuse émise par composé excité.

CH2OH NaOH O CH2OH

CH3 – C H2O

O

OH H, OH CH3 – C 4°C OH H, OH

HO O HO

NH2, HCl NH

Chlorydrate de glucosamine C = O

CH3

CH2OAc CH2OAc

OAc

OAc HCl gaz 0°C OAc

Pyridine anhydre 100°C AcO AcO Cl

NH NHAc

Ac

Chlorure de glycosyl

Un dérivé hallogéné, c’est quelque chose qui peut être réactif, et en particulier vis-à-vis de composés hydroxyle.

CH2OAc CH2OH

O – MUF O – MUF

OAc OH

MUF (OH) OAc saponification HO

DMF NHAc à la soude NH+

Diméthyl formamide ou méthanolate de sodium Ac

H

C = O acide formique

HO

Inversion de Valden : pour faire sauter le groupement acétyl, il faut une attaque de l’ion Cl-, qui attaque par en dessous et expulse le groupement acétyl, formant un anomère α. De plus, le deuxième Cl- passe par au dessus, et forme un anomère β.

Activité du lysosyme :

* Coupe peptidoglycane
* On peut tester avec MUF glucosamine

Aujourd’hui, pour détecter des activités enzymatiques on utilise des composés fluorescents.

Fonction alcool

Ester :

O

CH3 – C O

Acétylation O ou CH3 – C

CH3 – C Cl

O

O

Benzoylation C – Cl

Chlorure de Benzoyl

// Voir cours manuscrit.