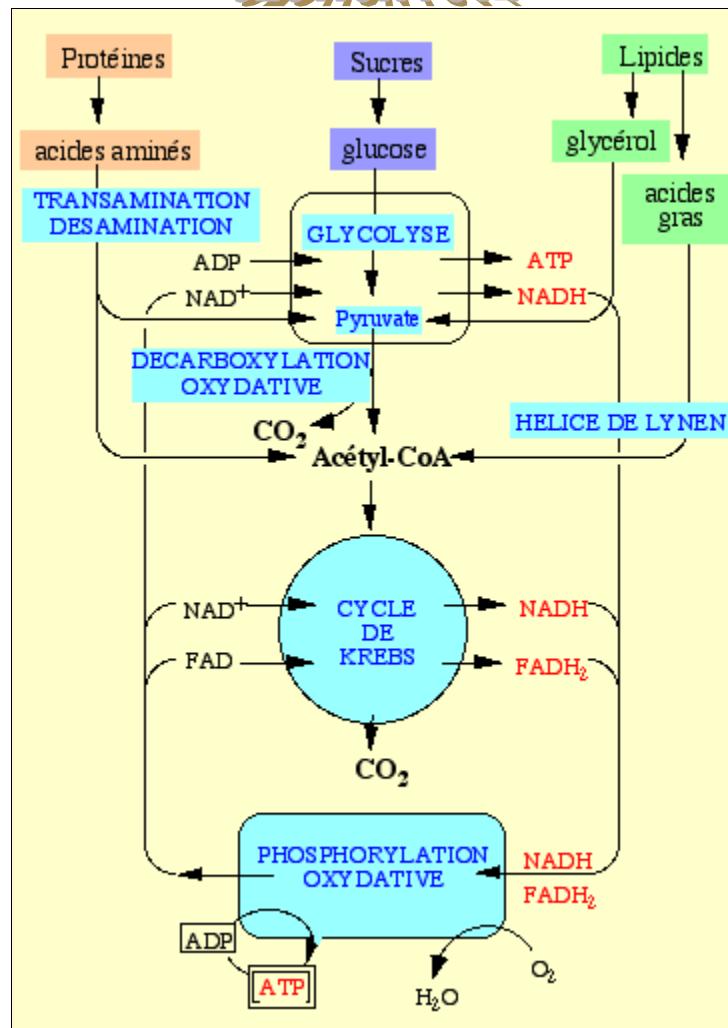




COURS DE BIOCHIMIE METABOLIQUE

SECTION : SV4



Mme Z. BRAKEL

TABLES DES MATIERES

Chapitre 1 : Métabolisme Cellulaire	4
Vue d'ensemble du métabolisme.....	4
Contrôle du métabolisme.....	6
Structure des principaux coenzymes.....	6
1. Structure de ATP.....	6
2. Structure de NAD.....	7
3. Structure de FAD.....	7
4. Structure du Coenzyme A.....	8
5. Structure du Coenzyme Q ou Ubiquinone.....	8
6. Structure du Cytochrome.....	9
Chapitre 2 : Glycolyse	10
Vue générale de la glycolyse.....	10
Les différentes étapes de la glycolyse.....	11
1. Hexokinase.....	14
2. Glucose 6 – phosphate isomérase.....	14
3. Phosphofructokinase.....	15
4. Aldolase.....	15
5. Triose phosphate isomérase.....	16
6. Glycéraldéhyde 3 – phosphate déshydrogénase.....	16
7. Phosphoglycérate kinase.....	17
8. Phosphoglycérate mutase.....	17
9. Enolase.....	18
10. Pyruvate kinase.....	18
Chapitre 3 : Destinées du Pyruvate	19
Transformation du pyruvate en lactate.....	20
Conversion anaérobie de pyruvate en éthanol.....	20
Décarboxylation oxydative du pyruvate.....	21
Chapitre 4 : Cycle de Krebs	22
Les différentes étapes du cycle de Krebs.....	22
1. Condensation de l'acétyl CoA à l'oxaloacétate.....	24
2. Conversion de citrate en isocitrate par l'aconitase.....	24
3. Isocitrate déshydrogénase.....	25
4. L'α' cétoglutarate déshydrogénase.....	25
5. Succinyl CoA synthétase.....	26
6. Succinate déshydrogénase.....	26
7. Fumarase.....	27
8. Malate déshydrogénase.....	27

Production d'ATP par le cycle de Krebs.....	28
Production d'ATP par la glycolyse aérobie.....	29
Chapitre 5 : Phosphorylation Oxydative	30
La chaîne respiratoire.....	30
1 - Complexe I - NADH, H ⁺ - CoQ Réductase (FP ₁).....	31
2 - Complexe II - Succinate - CoQ réductase (FP ₂).....	31
3 - Complexe III - CoQH ₂ - Cytochrome c réductase.....	32
4 - Complexe IV - Cytochrome c oxydase.....	33
La synthèse d'ATP.....	33
1 - Les hypothèses du couplage énergétique.....	33
2 - Formation et mécanismes du gradient de protons.....	34
Systèmes navettes et transport du NADH.....	35
Chapitre 6 : Voies d'alimentation de la glycolyse	36
Métabolisme du glycogène.....	36
Métabolisme des autres sucres.....	36
1 - Transformations métaboliques du glucose.....	36
2 - Transformations métaboliques du galactose.....	37
3 - Transformations métaboliques du mannose et du fructose.....	37
Chapitre 7 : Dégradation des lipides	40
Digestion des lipides alimentaires.....	40
Mobilisation des triglycérides de réserve.....	41
β-Oxydation des acides gras : Voie majeure de la dégradation des AG.....	42
1 - Activation des acides gras en acyl-CoA.....	42
2 - Passage des acyl-CoA à travers la membrane interne mitochondriale.	43
3 - Dégradation des acides gras saturés en acétyl-CoA : hélice de Lynen.	43
β-Oxydation des acides gras à nombre impair.....	47
β-Oxydation des acides gras insaturés	48
Voies mineures de l'oxydation des acides gras	49
1 – Cas de l'α – oxydation.....	49
2 - Cas de l'ω – oxydation.....	51
Chapitre 8 : Catabolisme de la partie azotée des acides aminés : le cycle de l'urée	52
Devenir des protéines alimentaires.....	53
Oxydation des acides aminés.....	53
Formes d'excrétion des déchets azotés	53
Présentation générale de l'ammoniogénèse et du transport de l'ammoniac.	53
1 – Réaction de désamination directe.....	54
2 - Réaction de désamidation	55
3 - Réaction de transamination.....	57
Cycle de l'urée.....	58

METABOLISME CELLULAIRE

I – Vue d’ensemble du métabolisme :

Le métabolisme représente l’ensemble des transformations chimiques qui se produisent dans une cellule ou un ensemble de cellules convertissant les nutriments (oses, acides aminés, acides gras) ou « matériaux bruts » en produits finis, chimiquement complexes, et en énergie.

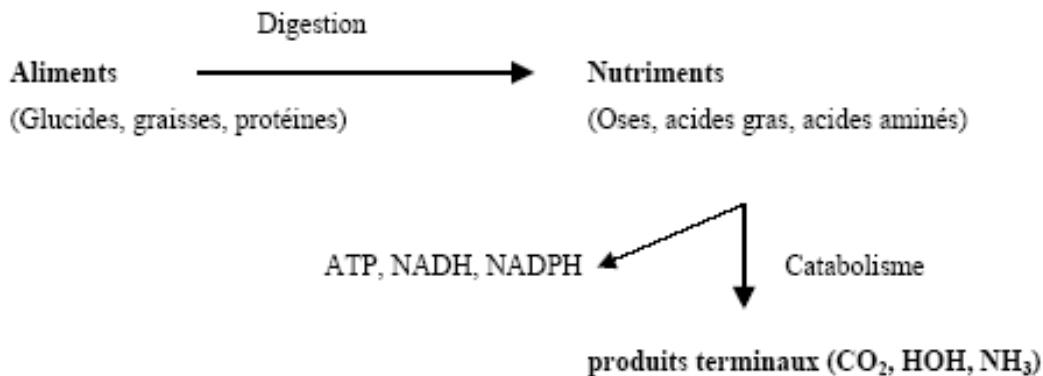
Il se compose de plusieurs centaines de réactions enzymatiques organisées en séquences distinctes. Au cours de chaque séquence propre ou *voie métabolique*, un précurseur est transformé en un produit « fini » via une série d’intermédiaires appelés « métabolites ».

Le métabolisme exerce deux fonctions essentielles :

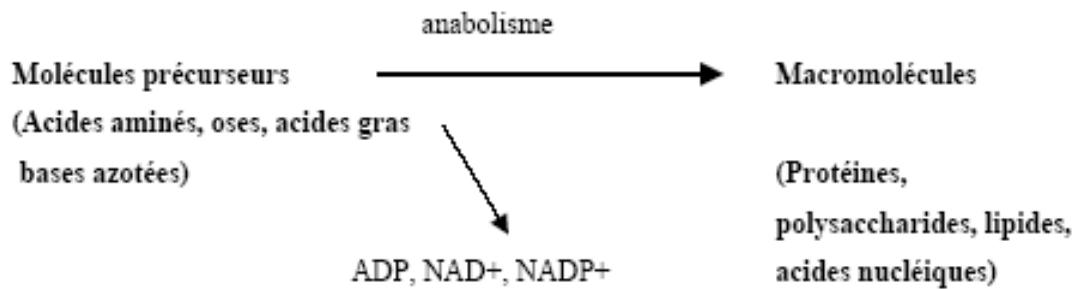
- production d’énergie nécessaire aux fonctions vitales
- synthèse de macromolécules (Acides nucléiques, protéines)

A cet effet, il est constitué de 2 types de processus :

- Le catabolisme qui dégrade et oxyde les nutriments apportés par l’alimentation ou par les réserves cellulaires. Les réactions cataboliques (glycolyse, destin du pyruvate, cycle de Krebs, hélice de Lynen, phosphorylation oxydative, navettes, transamination / désamination) sont généralement exergoniques et l’énergie libérée est souvent captée sous forme d’ATP.



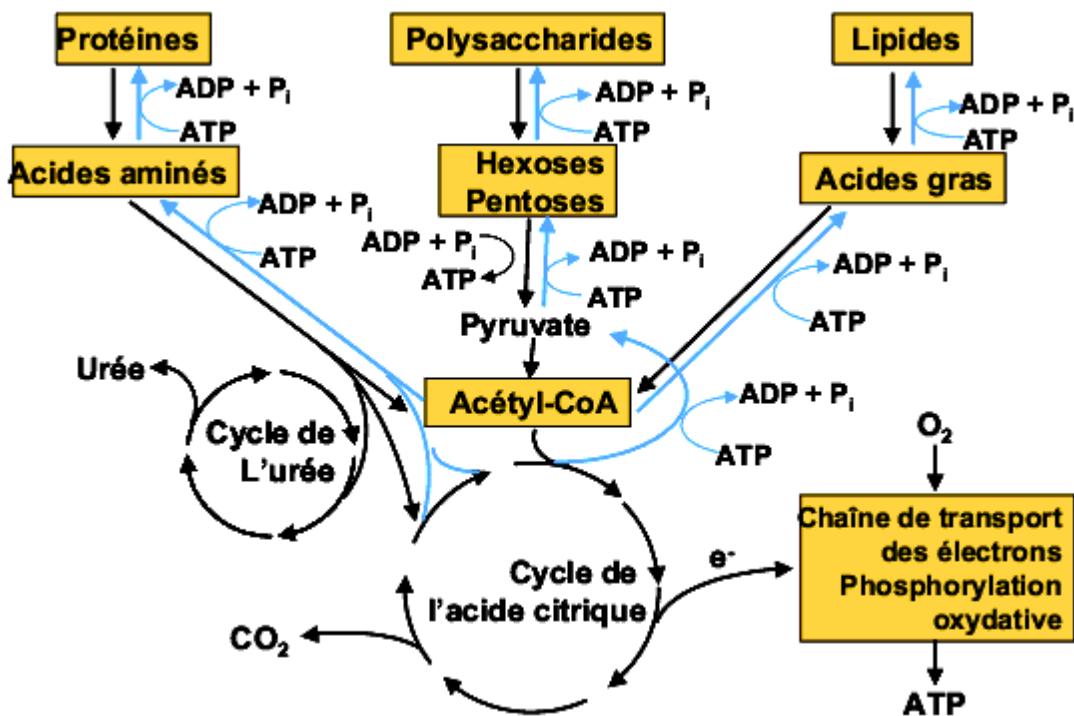
- L’anabolisme constitue l’ensemble des séquences métaboliques (néoglucogenèse, voie des pentoses phosphates, biosynthèse des acides gras, biosynthèse des acides aminés) qui permettent la synthèse de molécules formées à partir de nutriments ou d’intermédiaires métaboliques de structure chimique simple et aboutissant à la synthèse de molécules complexes et/ou de macromolécules.
Ces réactions nécessitent un apport d’énergie libre fournie généralement par l’hydrolyse de l’ATP et/ou par le pouvoir réducteur du NAD (P) H et du FADH₂.



Anabolisme et catabolisme se déroulent simultanément dans une même cellule. Pour éviter toute anarchie, la cellule utilise deux stratégies :

- Elle régule strictement et séparément l'anabolisme et le catabolisme.
- Les séquences métaboliques qui pourraient entrer en compétition sont souvent localisées dans plusieurs compartiments cellulaires.

Exemple. Les acides gras : catabolisme dans la mitochondrie et anabolisme dans le cytosol



Anabolisme et catabolisme aérobie des protéines, polysaccharides et des lipides
 Les voies cataboliques sont convergentes ; Les voies anaboliques sont divergentes

II – Contrôle du métabolisme :

Le contrôle des réactions métaboliques peut se faire de nombreuses façons : en contrôlant le transport d'un des réactifs, en modulant l'activité d'une enzyme servant de catalyseur (soit en la modifiant chimiquement, soit en la régulant allostériquement), en modifiant la structure tertiaire de la protéine, ou en contrôlant la disponibilité des cofacteurs (ADP, ATP, NAD, FAD, vitamines, etc.).

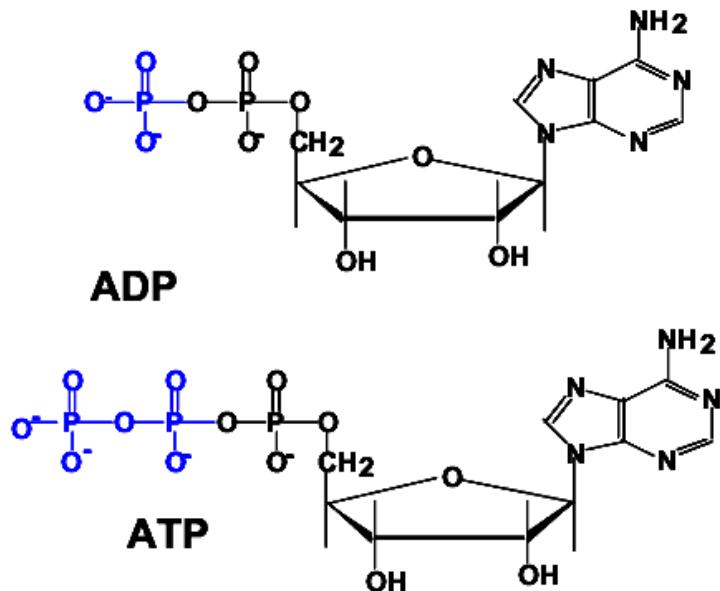
III – Structure des principaux coenzymes :

III – 1 – Structure de ATP :

Les voies cataboliques permettent de convertir les grandes quantités d'énergie contenues dans les sucres, les acides gras ou les acides aminés, en de plus petites dénominations : les molécules d'ATP. Cette conversion d'énergie contenue dans la nourriture se fait en une série d'étapes et fait intervenir un nombre hallucinant de composés et enzymes.

Le coenzyme ATP/ADP est un coenzyme transporteur d'énergie universel. Sa présence dans le métabolisme de tous les êtres vivants souligne l'intérêt de cette molécule comme carrefour métabolique de tous les échanges d'énergie.

Les enzymes utilisant l'ATP ou l'ADP comme coenzyme, nécessitent en même temps la présence du cation Magnésium comme cofacteur.

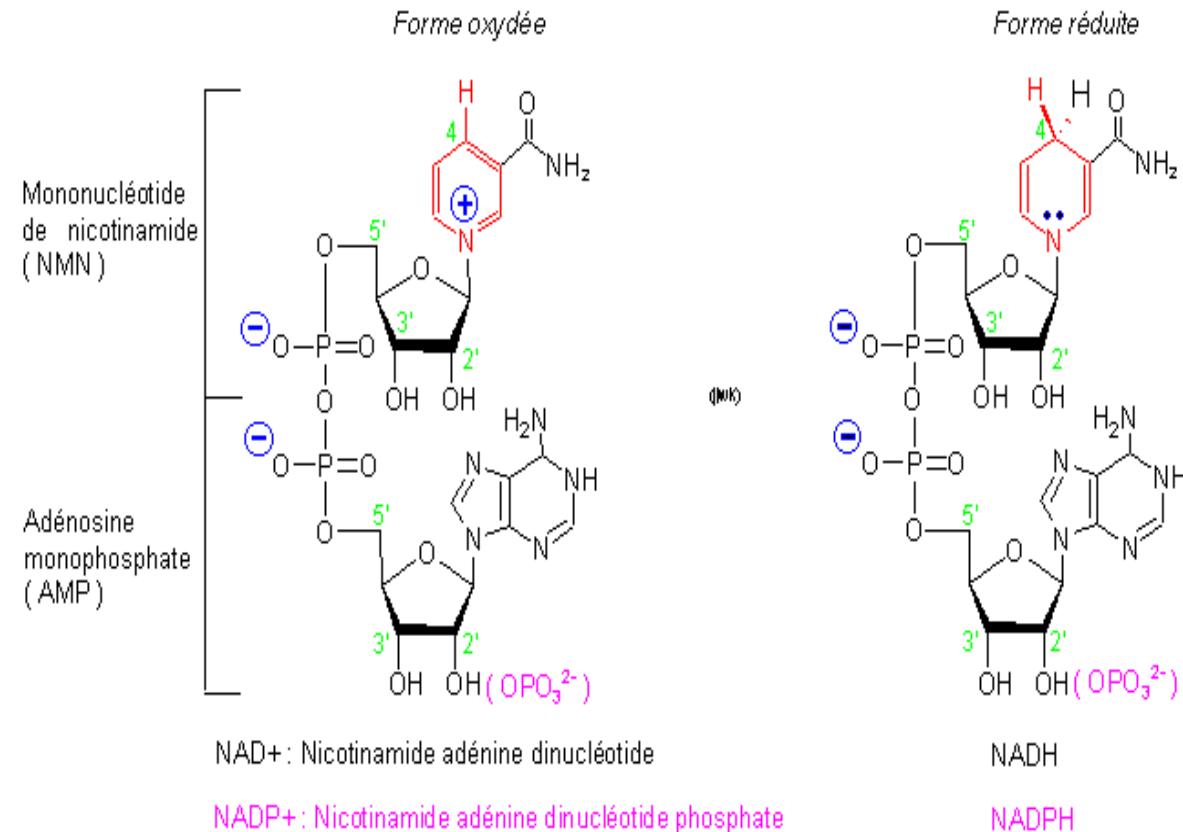


III – 2 – Structure de NAD :

Le Nicotinamide adénine dinucléotide ou NAD est un coenzyme transporteur d'Hydrogène présent dans toutes nos cellules à des concentrations millimolaires.

Au cours de ces réactions enzymatiques la forme oxydée du NAD qu'on appelle NAD^+ , reçoit un hydrogène et un électron qui vont se fixer sur le noyau de l'acide nicotinique. On aboutit au NAD réduit qu'on appelle NADH.

Le NAD oxydé et le NAD réduit constituent le couple d'oxydoréduction NAD^+/NADH . Le potentiel standard de ce couple est de -320 mV.

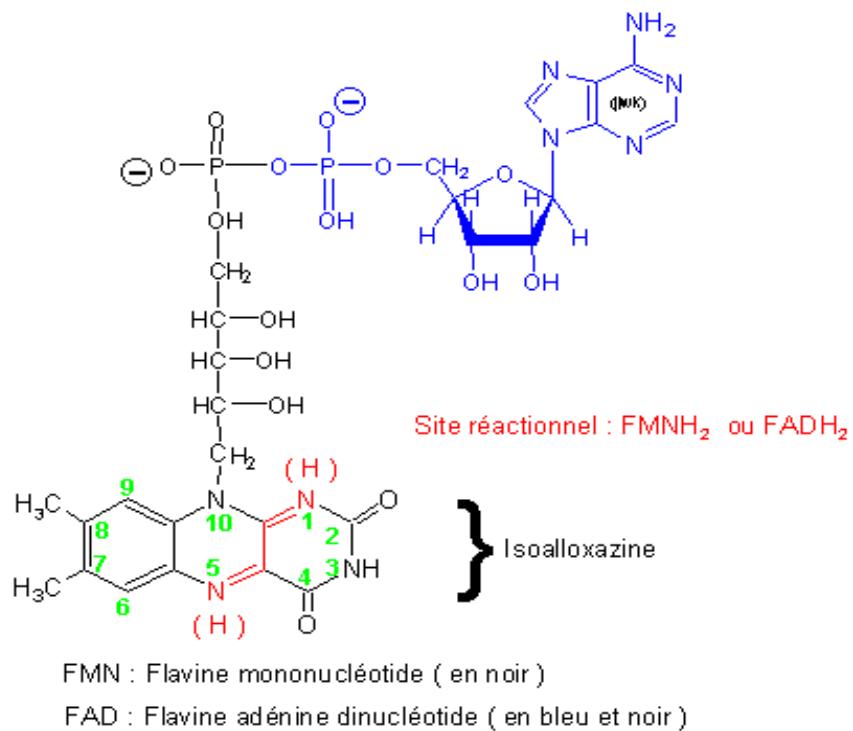


III – 3 – Structure de FAD :

Le Flavine adénine dinucléotide ou FAD est aussi un coenzyme transporteur d'Hydrogène. La synthèse de ce coenzyme peut être faite dans nos cellules à partir du FMN (donc de la riboflavine ou vitamine B₂) et de l'ATP.

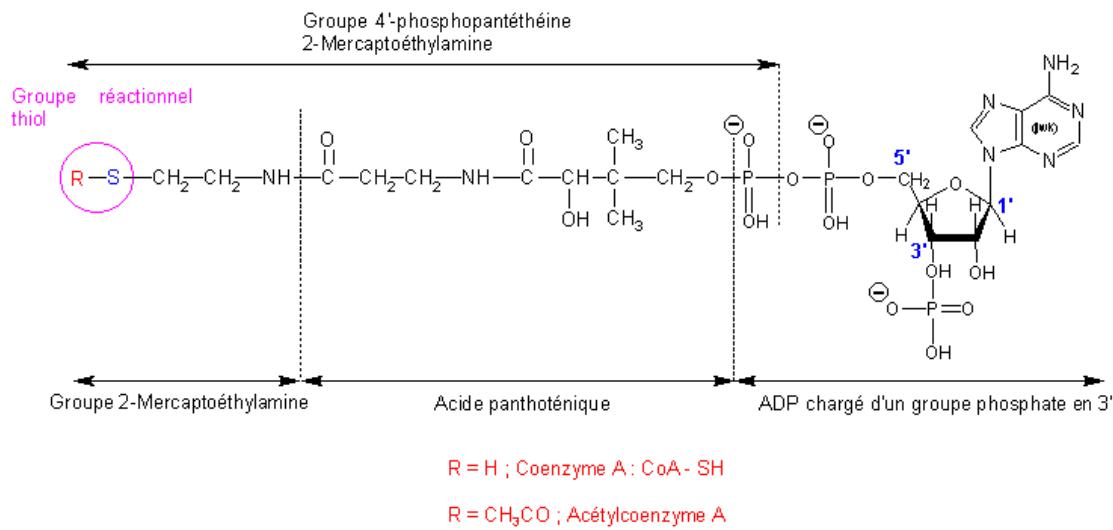
La forme réduite du noyau flavine est obtenue en fixant deux atomes d'hydrogène sur les azotes en bas du cycle de gauche et en haut du cycle du milieu.

Le couple d'oxydoréduction du noyau flavinique libre a un potentiel standard de -185 mV.



III – 4 – Structure du Coenzyme A :

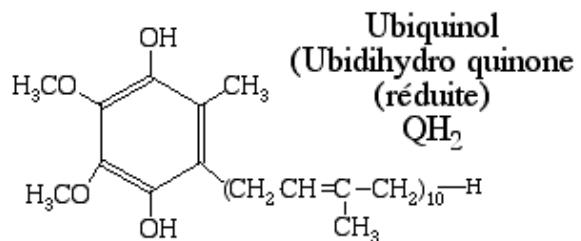
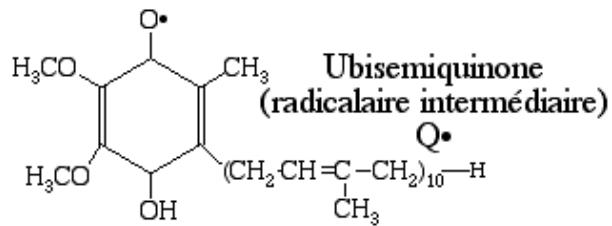
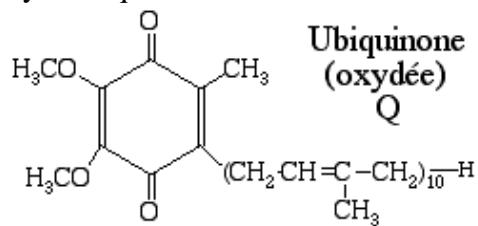
Ce coenzyme joue un rôle important en biosynthèse dans les transferts acyles. Les dérivés acylés du CoA-SH sont des réactifs acylants puissants.



III – 5 – Structure du Coenzyme Q ou Ubiquinone :

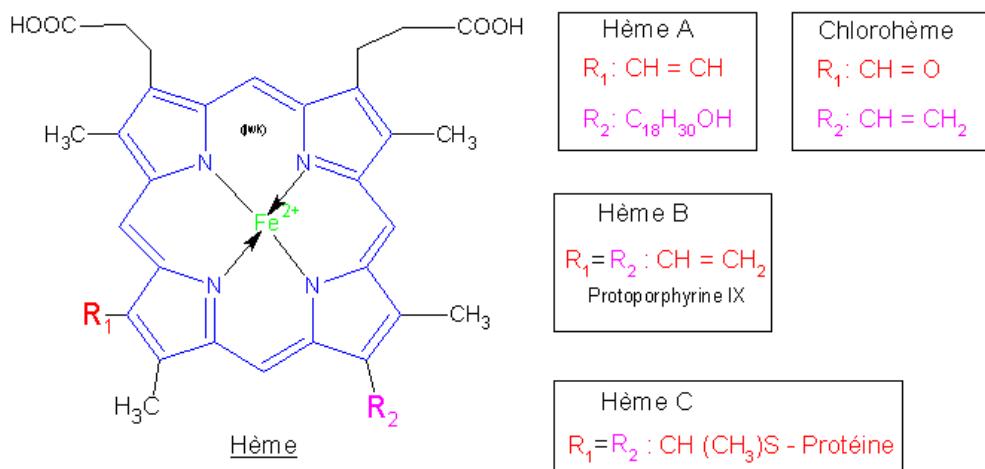
C'est un coenzyme d'oxydoréduction à pouvoir oxydant supérieur à celui du NAD^+ ou des composés flaviniques.

Il est synthétisé par les mammifères et les autres organismes aérobies ainsi que par quelques bactéries photosynthétiques.



III – 6 – Structure du Cytochrome :

Le cytochrome est un pigment cellulaire à base d'hème. D.KEILIN (1925) a découvert que ces hémoprotéines participaient à la respiration. Il les a groupé en famille a, b, c sur la base de leur spectre d'absorption dans le visible.



GLYCOLYSE

I – Vue générale de la glycolyse :

Le glucose est une molécule qui contient 686 kcals par mole d'énergie qui peut être libérée par oxydation. La glycolyse est la première étape du processus cellulaire de respiration. Elle a lieu dans le cytosol de nombreux type de cellules animales.

La glycolyse ne se produit pas spontanément : deux molécules d'ATP sont nécessaires à la phosphorylation du glucose pour produire l'intermédiaire réactif.

Au cours de la glycolyse, la transformation du glucose (6 carbones) suit une séquence de 10 réactions catalysées par des enzymes qui produisent deux molécules de pyruvate (3 carbones).

Il est à noter que tous les intermédiaires entre le glucose et le pyruvate sont phosphorylés ce qui leur confère une charge négative nette à pH 7, les empêchant ainsi de diffuser à l'extérieur de la cellule.

La glycolyse se décompose en deux phases :

- La phase préparatoire où le glucose est transformé en deux trioses phosphates avec consommation d'énergie.
- La phase de remboursement qui produit de l'énergie sous forme d'ATP.

Les différents chaînons métaboliques intervenant dans la glycolyse sont, soit des réactions simples, soit des réactions décomposables en réactions simples. Parmi les dix réactions enzymatiques de la glycolyse, trois sont irréversibles. Les autres chaînons sont réversibles et permettent la gluconéogenèse.

La glycolyse produit 2ATP, 2 NADH et 2 pyruvates.

Equation globale : Glucose + 2 NAD⁺ + 2ADP + 2Pi



2 pyruvates + 2NADH,H⁺ + 2ATP + 2 HOH

II – Les différentes étapes de la glycolyse :

- **Phase préparatoire** : Elle utilise 5 réactions successives.

II – 1 - Phosphorylation par l'hexokinase.

C'est une enzyme relativement peu spécifique et qui catalyse également la phosphorylation d'autres hexoses, comme le fructose et le mannose. Le foie contient une kinase plus spécifique, la glucokinase, soumise à régulation et qui joue un rôle particulier dans le contrôle de la glycémie

C'est une réaction d'amorçage qui requiert l'hydrolyse d'une molécule d'ATP. Avantages pour la cellule : la phosphorylation empêche le glucose de sortir par diffusion passive hors de la cellule et la faible concentration en glucose libre intracellulaire facilite son transport transmembranaire.

II – 2 - Conversion par la Phosphoglucose isomérase.

Il s'agit d'une isomérisation réversible du Glucose-6P en fructose-6P. La réaction est réversible.

II – 3 - Phosphorylation en fructose-1,6-bisphosphate.

Cette réaction est catalysée par la Phosphofructokinase ou PFK-1. Cette une étape limitante de la glycolyse et très précisément régulée. C'est une réaction quasiment irréversible dans les conditions cellulaires. C'est la deuxième réaction de la première phase consommant une molécule d'ATP.

II – 4 - Clavage par l'aldolase.

Il s'effectue entre le C₃ et le C₄ libérant une molécule de Glycéraldéhyde-3-Phosphate et une molécule de dihydroxyacétone phosphate (DHAP). La réaction est parfaitement réversible.

La réaction catalysée par l'aldolase est importante car cette étape marque la scission du glucose en 2 intermédiaires métaboliques importants. Glycéraldéhyde-3-Phosphate et DHAP participent en effet à la néoglucogénèse.

II – 5 - Interconversion des trioses phosphate.

Pour la suite des réactions, seuls le Glycéraldéhyde-3-Phosphate sera le substrat. Il faut donc assurer une transformation rapide et réversible du dihydroxyacétone phosphate en glycéraaldéhyde-3-Phosphate. Cette réaction est assurée par la triose phosphate isomérase. Cette réaction complète la phase préparatoire de la glycolyse par laquelle sont produites 2 molécules de Glycéraldéhyde-3-Phosphate. D'autres hexoses : fructose, galactose et mannose sont également transformables en glycéraaldéhyde-3-Phosphate.

- **Phase de remboursement de la glycolyse :** L'investissement d'énergie (consommation de 2 ATP) au cours de la phase préparatoire sera doublement restitué au cours de cette phase, par la transformation finale en 2 molécules de pyruvate et la synthèse de 4 ATP.

II – 6 - Oxydation du Glycéraldéhyde-3-Phosphate et formation d'un composé « riche en énergie ».

Cette réaction est catalysée par la Glycéraldéhyde-3-Phosphate déshydrogénase (GAPDH). En présence de NAD^+ et de Phosphate inorganique, il y a formation d'une liaison anhydride carboxy-phosphorique appelée ici liaison « acyl-phosphate ». Les produits sont le 1,3-Bisphosphoglycerate et le NADH, H^+ .

II – 7 - Transfert de Phosphate à l'ADP : action de la Phosphoglycérate kinase.

Cette réaction avec la précédente constitue un mécanisme de couplage énergétique. Dans ces 2 réactions, le 1,3-Bisphosphoglycerate est un intermédiaire commun. La réaction catalysée par la kinase est en effet suffisamment exergonique ($\Delta G^\circ = -4,5 \text{ Kcal/Mole}$). Ici, l'enzyme catalyse le transfert du groupement acyl-phosphate à l'ADP pour former une autre liaison riche « anhydride phosphate » et ainsi donner une molécule d'ATP. En présence d'ADP, la réaction produit de l'ATP et du 3-Phosphoglycérate. Il s'agit pour les 2 réactions couplées (GAPDH + PGK) d'une phosphorylation au niveau du substrat, différente de la phosphorylation oxydative liée à la respiration mitochondriale.

II – 8 - Transformation du 3-Phosphoglycérate en 2-Phosphoglycérate par une mutase.

Elle catalyse un déplacement réversible d'un groupement phosphate entre le C2 et le C3 du substrat. L'ion magnésium est indispensable à cette réaction.

II – 9 - Déshydratation en Phosphoénolpyruvate.

C'est la seconde réaction de la glycolyse qui génère un composé « riche en énergie ». Elle est catalysée par l'énolase. Elle provoque l'élimination réversible d'une molécule d'eau du substrat pour donner le phosphoénolpyruvate.

Cela découle, via la perte d'une molécule d'eau à partir du 2-phosphoglycérate, d'une redistribution de l'énergie à l'intérieur de la molécule.

II – 10 - Transfert d'un groupement phosphate à l'ADP : action de la pyruvate kinase.

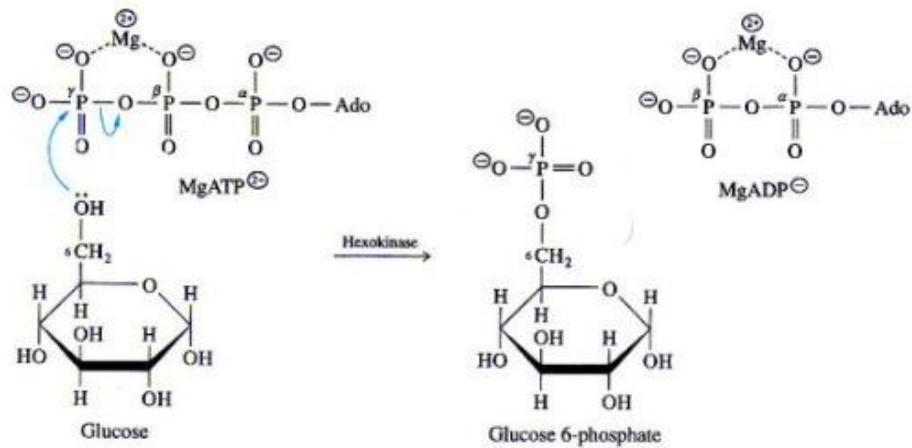
C'est la dernière étape de la glycolyse. C'est une réaction de phosphorylation au cours de laquelle le pyruvate apparaît d'abord sous la forme « énol ». Il se tautomérise alors rapidement pour donner la forme « céto » plus stable. La réaction est quasiment irréversible dans les conditions intracellulaires. Elle nécessite des ions magnésium, potassium et manganèse.

Tableau 12•1 Réactions enzymatiques appartenant à la glycolyse

No. Réaction chimique	Enzyme
1 Glucose + ATP \longrightarrow Glucose 6-phosphate + ADP + H ⁺	Hexokinase, glucokinase
2 Glucose 6-phosphate \longleftrightarrow Fructose 6-phosphate	Isomérase de glucose 6-phosphate
3 Fructose 6-phosphate + ATP \longrightarrow Fructose 1,6-bisphosphate + ADP + H ⁺	Phosphofructokinase-1
4 Fructose 1,6-bisphosphate \longleftrightarrow Dihydroxyacétone phosphate + glycéraldéhyde 3-phosphate	Aldolase
5 Dihydroxyacétone phosphate \longleftrightarrow Glycéraldéhyde 3-phosphate	Triose phosphate isomérase
6 Glycéraldéhyde 3-phosphate + NAD ⁺ + P _i \longrightarrow 1,3-bisphosphoglycérate + NADH + H ⁺	Glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase
7 1,3-Bisphosphoglycérate + ADP \longleftrightarrow 3-Phosphoglycérate + ATP	Phosphoglycérate kinase
8 3-Phosphoglycérate \longleftrightarrow 2-Phosphoglycérate	Phosphoglycérate mutase
9 2-Phosphoglycérate \longleftrightarrow Phosphoenolpyruvate + H ₂ O	Enolase
10 Phosphoenolpyruvate + ADP + H ⁺ \longrightarrow Pyruvate + ATP	Pyruvate kinase

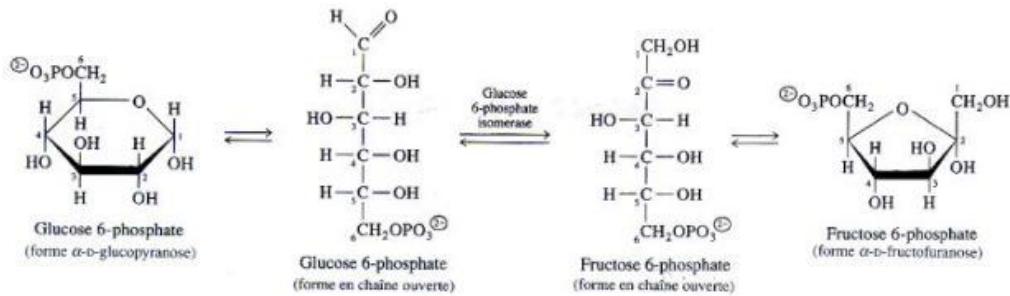
1. Hexokinase

- Catalyse la phosphorylation de glucose en glucose 6-phosphate aux dépens d'une molécule d'ATP
- $\text{Glucose} + \text{ATP} \rightarrow \text{Glucose 6-phosphate} + \text{ADP} + \text{H}^+$
- La réaction est quasi irréversible
 - Dans le foie une glucokinase remplace la hexokinase
 - Hexokinase est inhibé par ATP et glucose 6-phosphate



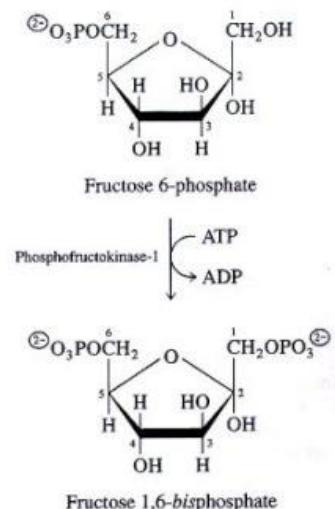
2. Glucose 6-phosphate isomérase

- Catalyse la conversion de glucose 6-phosphate en fructose 6-phosphate
- $\text{Glucose 6-phosphate} \rightleftharpoons \text{Fructose 6-phosphate}$
- La réaction est en équilibre



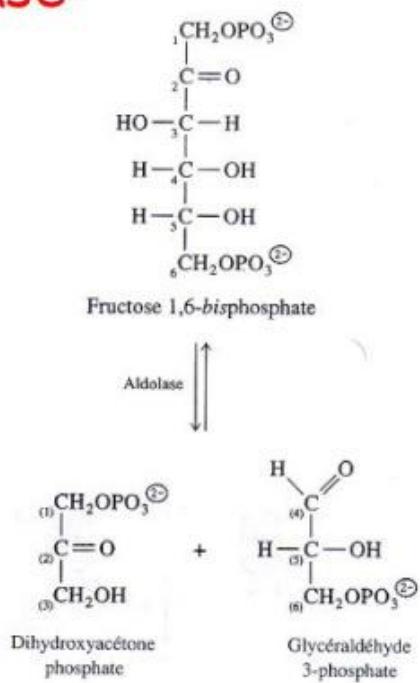
3. Phosphofructokinase-1 (PFK-1)

- Catalyse une étape-clé du contrôle de la glycolyse
 $\text{Fructose 6-phosphate} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{Fructose 1,6-bisphosphate} + \text{ADP} + \text{H}^+$
- Elle utilise à nouveau une molécule d'ATP
- La réaction est quasi irréversible
- Le produit de la réaction est le fructose 1,6-bisphosphate
- Enzyme allostérique
- L'activité enzymatique est modulée par des métabolites:
 fructose 2,6-bisphosphate, ADP et AMP stimulent, ATP et citrate inhibent



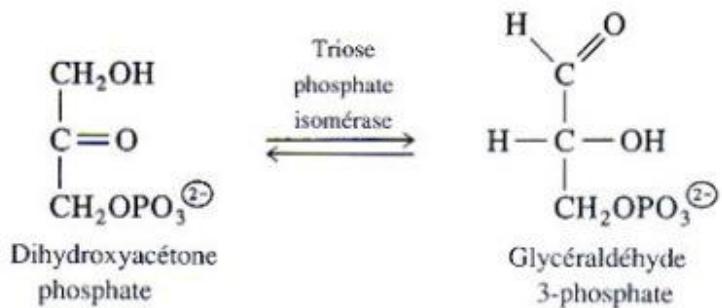
4. Aldolase

- Catalyse la scission du fructose 1,6-bisphosphate en deux triose phosphates
 $\text{fructose 1,6-bisphosphate} \rightleftharpoons \text{dihydroxyacétone phosphate} + \text{glycéraldéhyde 3-phosphate}$
- La réaction est quasi réversible
- L'Aldolase hépatique utilise fructose 1-phosphate ainsi que fructose 1,6-bisphosphate comme substrats



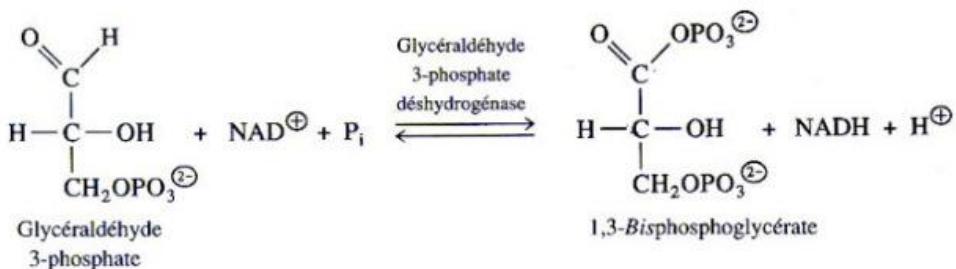
5. Triose phosphate isomérase (1)

- Catalyse l'interconversion des glycéraldéhyde 3-phosphate et dihydroxyacétone phosphate: **dihydroxyacétone phosphate \leftrightarrow glycéraldéhyde 3-phosphate**
- La réaction est réversible



6. Glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase

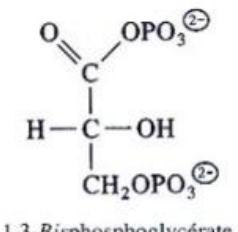
- Catalyse la seule réaction d'oxydation de la glycolyse
 $\text{glycéraldéhyde 3-phosphate} + \text{NAD}^+ + \text{Pi} \leftrightarrow \text{1,3-bisphosphoglycérate} + \text{NADH} + \text{H}^+$
- La réaction est quasi réversible



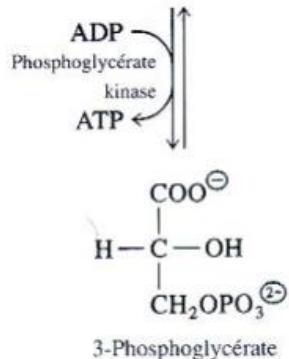
7. Formation d'ATP

- ATP est formé par l'action de la phosphoglycérat kinase:

$$1,3\text{-bisphosphoglycérat} + \text{ADP} \rightleftharpoons 3\text{-phosphoglycérat} + \text{ATP}$$

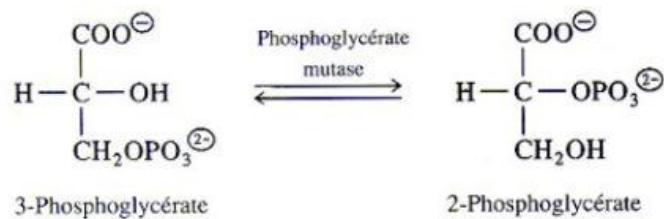


- La réaction se déroule au voisinage de l'équilibre
 - Le groupe phosphoryle riche en énergie est transféré à l'ADP pour former de l'ATP
 - Le transfert d'un group phosphoryle riche en énergie est une phosphorylation au niveau du substrat



8. Phosphoglycérate mutase

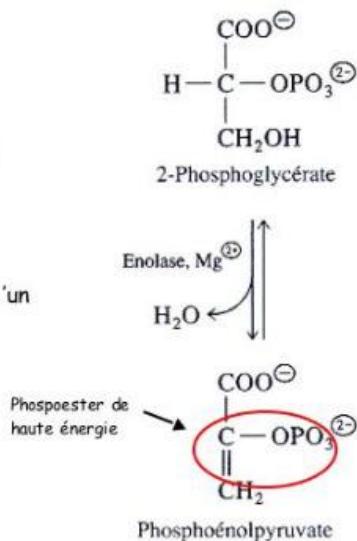
- Catalyse la conversion de 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate
 - La réaction se déroule au voisinage de l'équilibre



9. Enolase

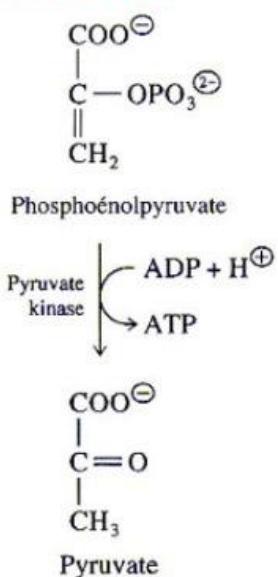
- Catalyse le passage du 2-phosphoglycéate au phosphoénolpyruvate (PEP)
 $2\text{-phosphoglycéate} \leftrightarrow \text{PEP} + \text{H}_2\text{O}$

- La réaction est réversible
- Phosphoénolpyruvate est porteuse d'un groupe phosphoryle riche en énergie.



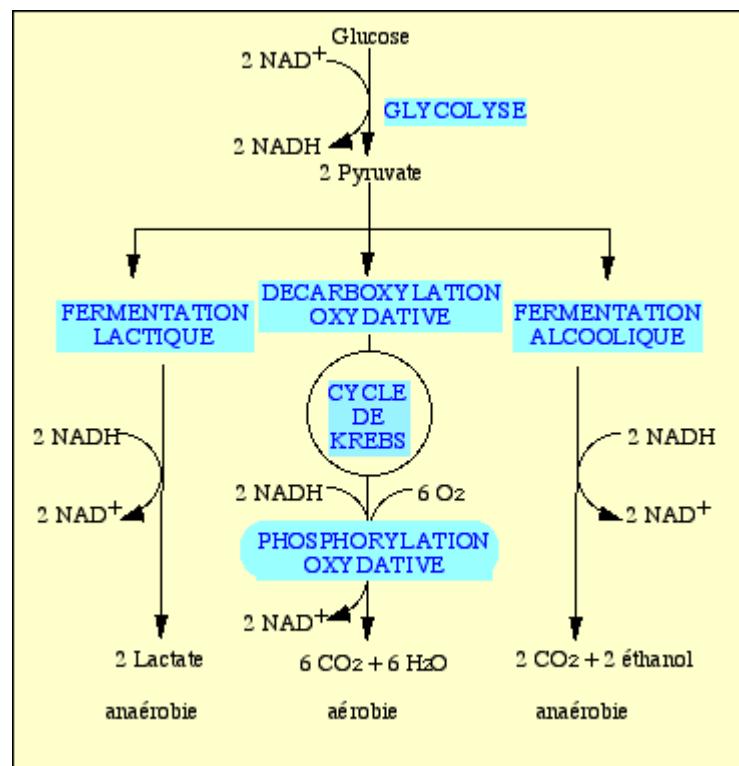
10. Pyruvate kinase (1)

- Catalyse le transfert du groupe phosphoryle du phosphoénolpyruvate à l'ADP pour former de l'ATP:
 $\text{PEP} + \text{ADP} + \text{H}^+ \rightarrow \text{pyruvate} + \text{ATP}$
- La réaction est métaboliquement irréversible
- Le transfert du groupe phosphoryle riche en énergie permet la formation de l'ATP.



DESTINEES DU PYRUVATE

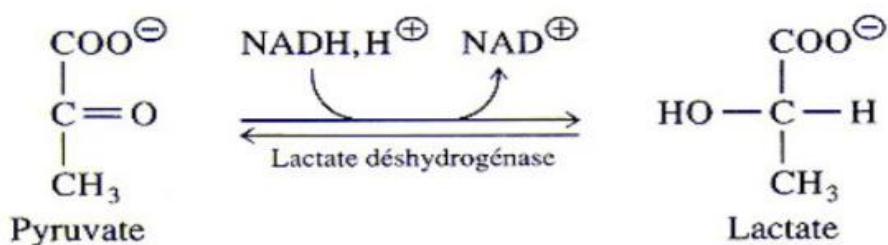
Le pyruvate, produit final de la glycolyse, suit des voies cataboliques différentes selon la nature de l'organisme et les conditions métaboliques.



En anaérobiose, la réduction du pyruvate en lactate ou éthanol (fermentations lactique ou alcoolique) assure la réoxydation du NADH en NAD⁺ consommé lors de l'oxydation du glycéraldéhyde 3-phosphate en 1,3-bisphosphoglycéate (réaction 6 de la glycolyse). Cette régénération du NAD⁺ permet à la glycolyse de se maintenir en absence d'oxygène.

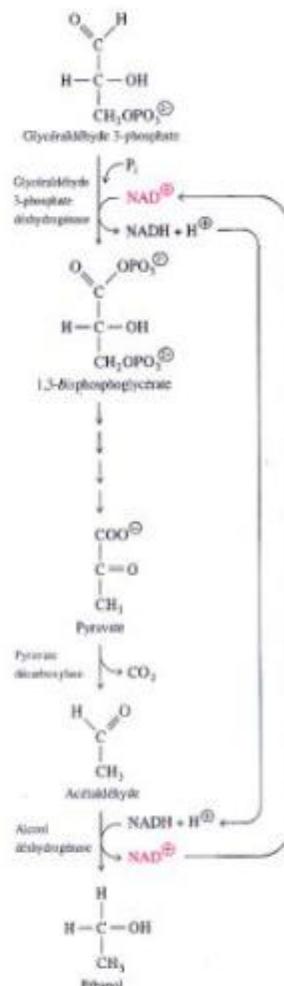
Transformation du pyruvate en lactate

- En absence d 'oxygène la plupart des cellules transforment le pyruvate en lactate pour assurer la réoxydation de NADH en NAD⁺



Conversion anaérobie de pyruvate en éthanol

- La levure et certaines autres microorganismes comme des protistes et des bactéries peuvent transformer le pyruvate en éthanol
- Le NADH formé dans la réaction de la GAPDH peut être réoxydé en NAD⁺ par l'action de l'alcool déshydrogénase qui catalyse la réduction d'acétaldehyde en éthanol
- Cette régénération de NAD⁺ permet à la fermentation de se maintenir en l'absence d'oxygène.

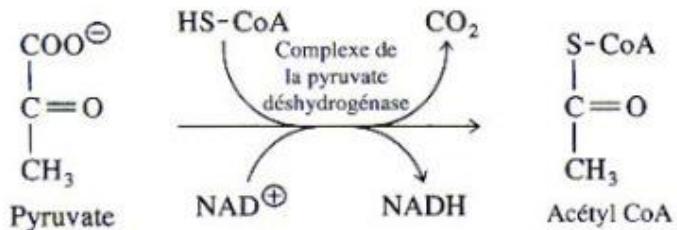


En aérobie, c'est la décarboxylation oxydative suivie du cycle de Krebs. Le NAD^+ est régénéré par la phosphorylation oxydative.

À l'étape d'oxydation du pyruvate (réaction de conversion), les deux molécules de pyruvate sont converties en deux molécules d'acétate. Cette réaction a lieu dans la mitochondrie. Les deux molécules d'acétate vont se joindre aux 2 molécules de coenzyme A pour former 2 acétyl CoA. Cette oxydation des deux molécules de pyruvate va également produire 2 NADH. Le produit (Acétyl CoA) peut ensuite être dégradé par le cycle de l'acide citrique

Pyruvate déshydrogénase

- Bilan de la réaction



- Complexe pluri-enzymatique

- **E.coli: 5 millions Daltons**
- **Mammifères: 9 millions Daltons**

Complexe est capable de canalisation

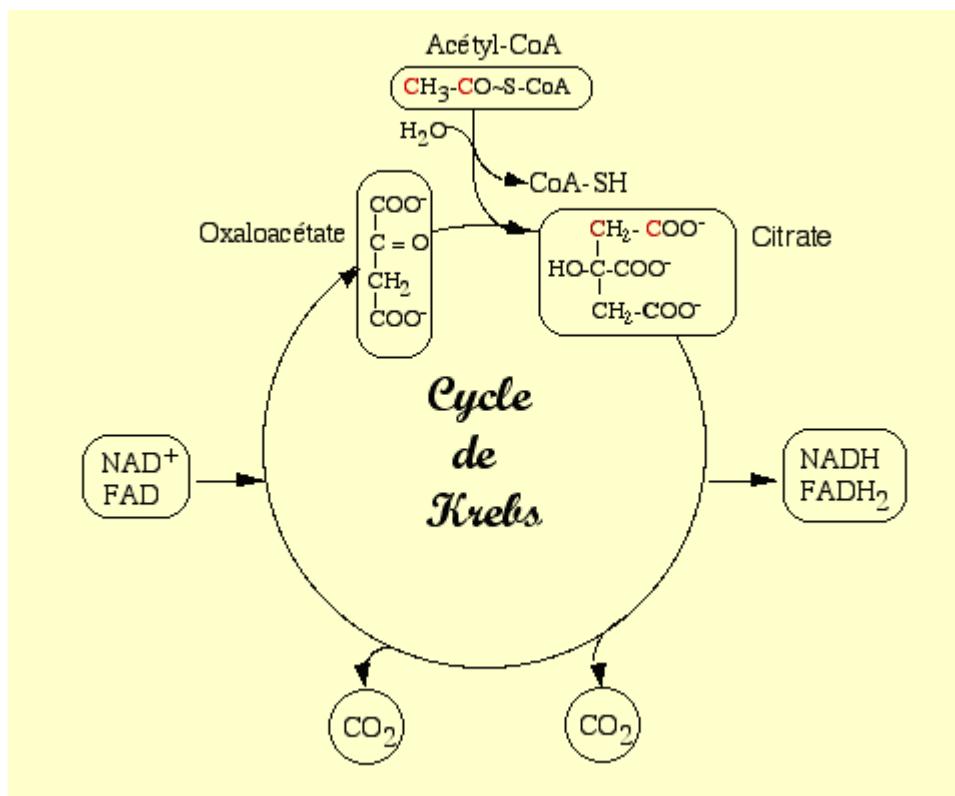
- Constituants

- **pyruvate déshydrogénase (E1)**
- **dihydrolipoamide acétyltransférase (E2)**
- **dihydrolipoamide déshydrogénase (E3)**

CYCLE DE KREBS

Le cycle de Krebs ou cycle du citrate a lieu dans la mitochondrie chez les eucaryotes. Il comporte huit réactions enzymatiques décomposables en réactions simples. Cette étape finale du catabolisme oxydatif des carbohydrates, des acides gras et des acides aminés assure la plus grande part des besoins énergétiques de la cellule grâce à la formation de coenzymes réduits qui seront réoxydés dans la chaîne respiratoire.

A chaque tour de cycle, une molécule d'acétyl-CoA (2 carbones) réagit avec une molécule d'oxaloacétate (4 carbones) pour donner du citrate, molécules à 6 carbones. Au cours des réactions suivantes, 2 carbones du citrate sont éliminés sous forme de CO_2 , assurant ainsi la régénération de l'oxaloacétate (4 carbones) :

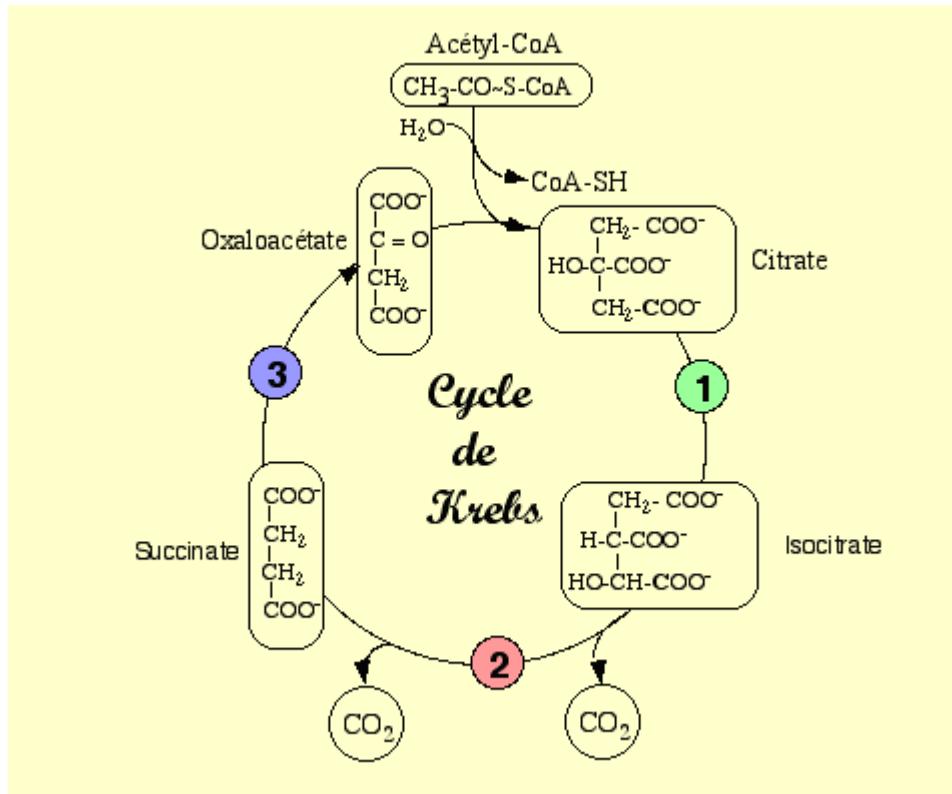


Les carbones oxydés en CO_2 proviennent des carbones de l'oxaloacétate et non pas de ceux de l'acétyl-CoA

Les différentes étapes du cycle de Krebs :

Le cycle de Krebs peut se décomposer schématiquement en trois étapes :
- étape 1 : préparation aux décarboxylations de la molécule à six carbones

- étape 2 : réactions de décarboxylations
- étape 3 : régénération de l'oxaloacétate qui acceptera à nouveau un acétyl-CoA.



Étape 1 : Le citrate est formé par la condensation aldolique d'un acétyl-CoA avec un oxaloacétate, réaction couplée à l'hydrolyse d'un thioester. Lors de cette première partie du cycle de Krebs, le citrate sera transformé en isocitrate (isomère), celui-ci se différencie par la position d'un hydroxyle qui passe du carbone 3 (alcool tertiaire) au carbone 4 (alcool secondaire). Il faut noter que le carbone 4 provient de l'oxaloacétate.

L'oxydation de cet alcool secondaire permettra le départ du premier groupement COO⁻ porté par le carbone 3.

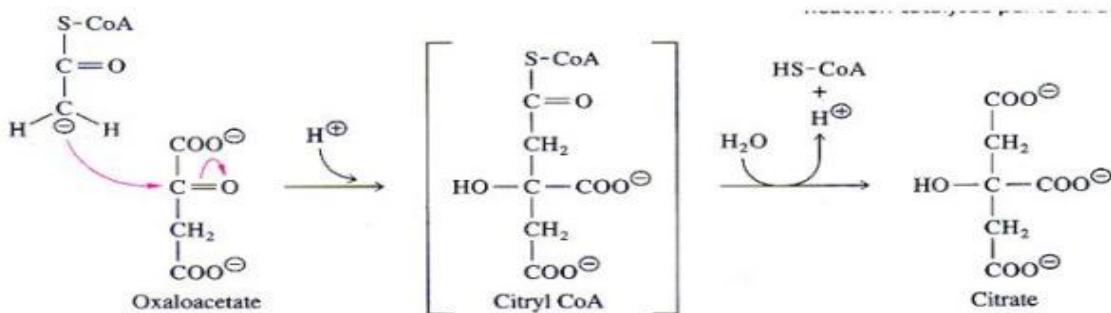
Étape 2 : L'oxydation de l'hydroxyle en C₄ de l'isocitrate permet la formation d'un β -cétoacide, instable, qui se décarboxyle spontanément en α -cétoglutarate. Ce dernier subira une décarboxylation oxydative en succinyl-CoA, le deuxième COO⁻ correspond au carbone 5 de l'isocitrate.

Étape 3 : À partir succinate, une suite de trois réactions ; oxydoréduction, hydratation, oxydoréduction, est nécessaire pour reformer de l'oxaloacétate. Ceci revient à convertir un méthylène (CH₂) en carbonyle (CO).

Le carbonyle de l'oxaloacétate sera le site de l'attaque du prochain acétyl-CoA, ce qui initiera un deuxième tour de cycle.

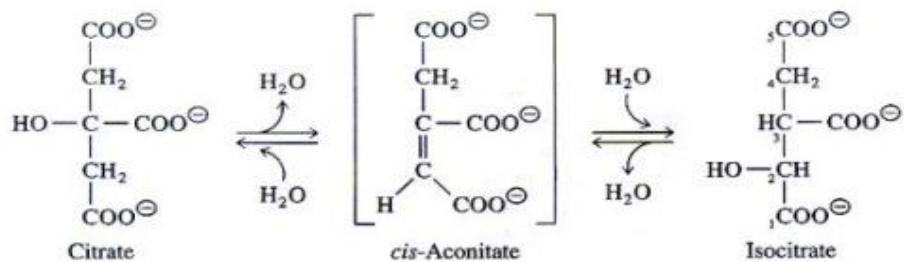
1) Condensation de l'acétylCoA à l'oxaloacétate

- Enzyme: citrate synthase



2) Conversion de citrate prochirale en isocitrate chirale par l'aconitase (1)

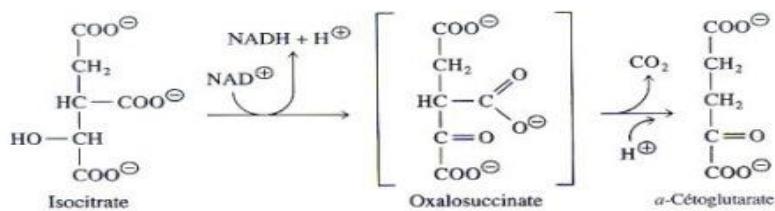
- Citrate: alcool tertiaire, difficile à oxyder
- Isocitrate: alcool secondaire, facile à oxyder



- Isocitrate est porteur de deux centres chiraux: 2R,3S-isocitrate
- La réaction est réversible
- Fluorocitrate est un puissant inhibiteur de l'aconitase (dératissant)

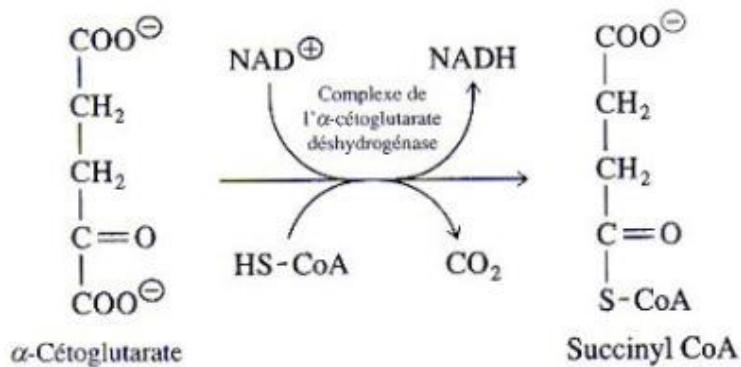
3) Isocitrate déshydrogénase

- Transfert d'hydrure à NAD^+ et décarboxylation spontanée d'oxalosuccinate
- Réaction **irréversible**



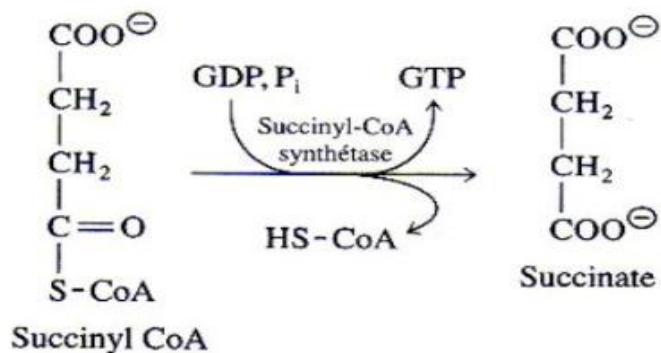
4) L' α -cétoglutarate déshydrogénase

- La réaction **ressemble** à la réaction catalysée par la **pyruvate déshydrogénase**. La réaction est irréversible
- Complexe pluri-enzymatique catalysant une décarboxylation oxydative:
 - Déshydrogénase contenant du TPP
 - Dihydrolipoamide succinyltransférase
 - Dihydrolipoamide déshydrogénase (voir PDH)



5) Succinyl CoA synthétase

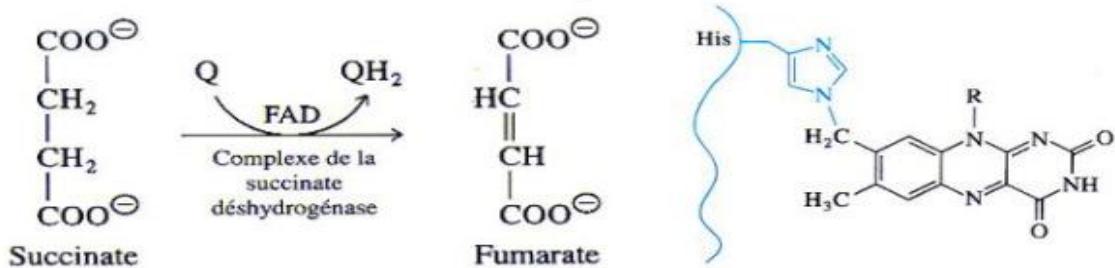
- SuccinylCoA: thioester de haute énergie → synthèse d'ATP
- La réaction est réversible



Succinyl CoA

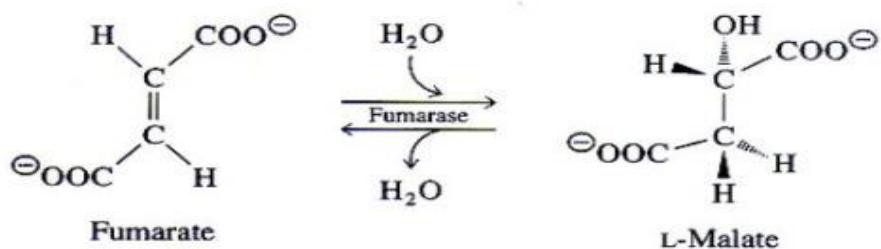
6) Succinate déshydrogénase

- Enzyme membranaire
 - La réaction est physiologiquement irréversible
 - Fait partie de la chaîne respiratoire
 - Groupe prostétique FAD lié par covalence
 - Coenzyme Q (ubiquinone) sert comme porteur des équivalents de réduction
 - Malonate est un inhibiteur compétitif



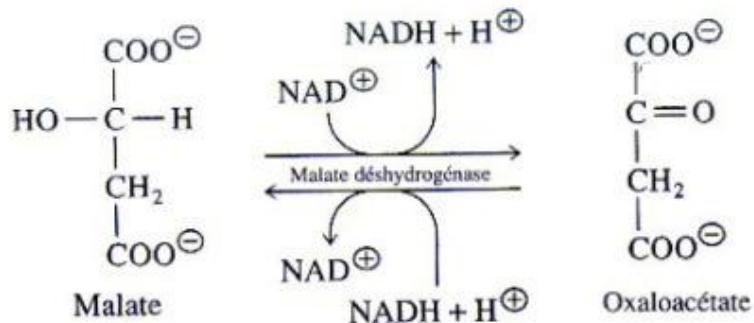
7) Fumarase (fumarate hydratase)

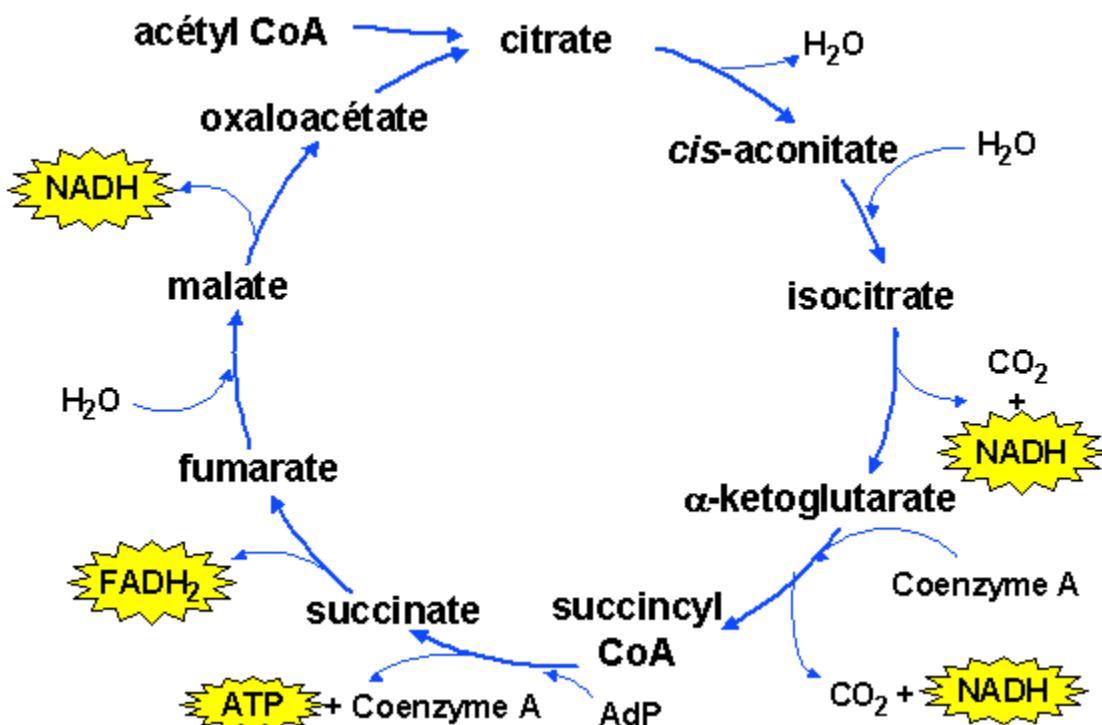
- La réaction est **réversible**
- Réaction stéréospécifique
- Fumarate: prochirale
- L-malate: chirale



8) Malate déshydrogénase

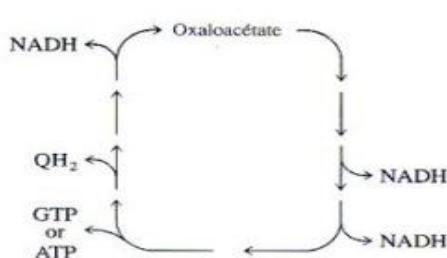
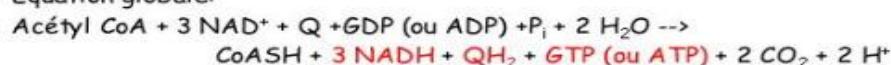
- La réaction est **réversible**





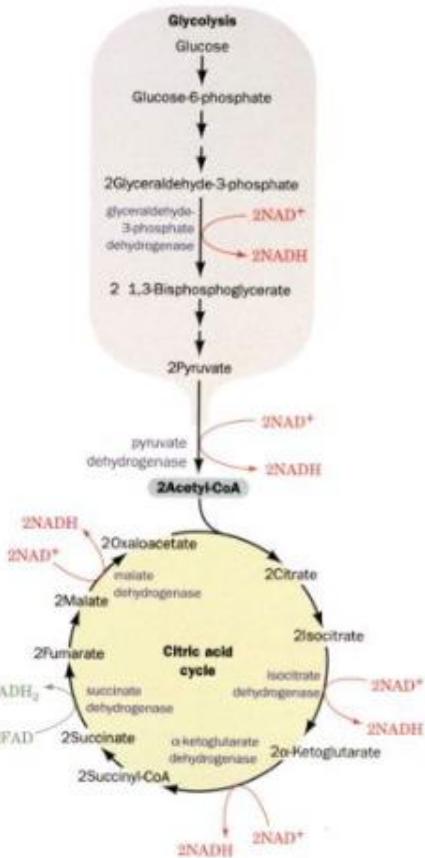
Production d'ATP par le cycle

- Equation globale:



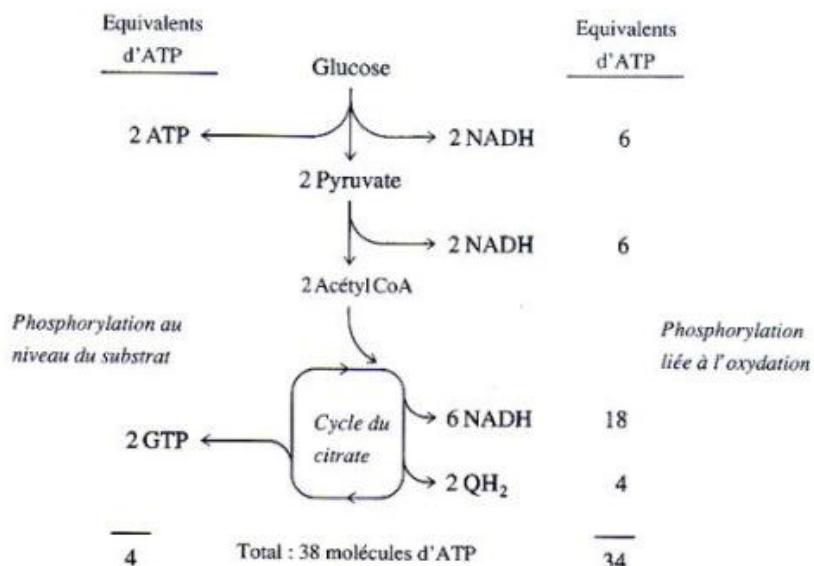
Equivalents d'ATP	
3NADH	9
1 QH ₂	2
1 ATP (ou GTP)	1
Total	12

Formation de NADH et FADH₂



Production d'ATP par la glycolyse aérobie

38 molécules d'ATP sont synthétisées dans le catabolisme d'une molécule de glucose



PHOSPHORYLATION OXYDATIVE

C'est un processus essentiel de transfert d'énergie chez les eucaryotes. Il consiste en une production d'énergie fournie à partir du transfert du flux d'électrons libérés par les catabolites du métabolisme intermédiaire à l'oxygène. L'énergie libre récupérée est utilisée pour synthétiser l'ATP à partir de l'ADP. L'énergie est fournie par l'oxydation des atomes d'hydrogène (somme protons plus électrons) récupérée des coenzymes réduits (NADH, H⁺, FADH₂). De l'eau est produite à partir de l'hydrogène et de l'oxygène, au terme de la chaîne des réactions d'oxydo-réduction dénommée chaîne respiratoire.

La chaîne respiratoire est constituée de deux sous-ensembles :

- une chaîne d'oxydo-réduction transportant protons et électrons des coenzymes réduits vers l'oxygène. Elle est constituée de 4 complexes enzymatiques (CI à CIV) encastrés dans la membrane interne de la mitochondrie (MMI); et 2 transporteurs mobiles : l'ubiquinone et le cytochrome c.
- un mécanisme de phosphorylation assurant la synthèse d'ATP à partir de l'ADP catalysé par l'ATP synthase ou complexe V. Cette double fonction donne à la chaîne sa dénomination de « phosphorylation oxydative » appelée aussi « oxydation phosphorylante ».

La membrane interne de la mitochondrie, joue un rôle fondamental en séparant deux compartiments, la matrice et l'espace inter-membranaire. Cette membrane interne empêche les protons de passer librement d'un compartiment à l'autre. Ils ne pourront franchir cette barrière que par l'intermédiaire des complexes respiratoires trans-membranaires, permettant ainsi de constituer un gradient électrochimique dont l'énergie de dissipation permettra la synthèse d'ATP.

La plupart des électrons entrant dans la chaîne respiratoire mitochondriale proviennent du complexe de la pyruvate déshydrogénase, du cycle de l'acide citrique, de la β -oxydation des acides gras et des étapes oxydatives du catabolisme des acides aminés pour les insérer sous forme de paires d'électrons dans la chaîne respiratoire.

Le transfert d'électrons au cours des phosphorylations oxydatives est organisé grâce à la présence d'une série de transporteurs spécifiques insérés le long de la membrane mitochondriale interne. Chacun des composants de la chaîne de transporteurs (appelée aussi chaîne respiratoire mitochondriale) peut accepter des électrons de l'accepteur précédent et le donner au suivant selon une séquence bien précise.

I - La chaîne respiratoire :

La chaîne respiratoire est un ensemble de quatre complexes protéiques inclus dans la membrane interne des mitochondries ou la membrane plasmique des bactéries aérobies, auxquels sont associés deux cofacteurs qui assurent l'interface entre les complexes.

On distingue 4 groupes qui sont des complexes multienzymatiques :

- Complexe I - NADH, H^+ - CoQ Réductase (FP₁)
- Complexe II - Succinate - CoQ Réductase (FP₂).
- Complexe III – CoQH₂ - Cytochrome c réductase
- Complexe IV - Cytochrome c oxydase

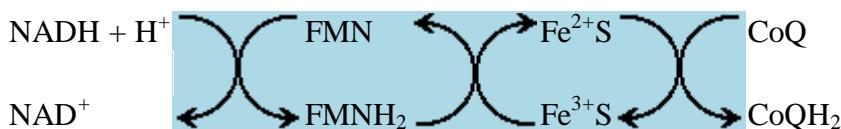
Le coenzyme Q (ubiquinone) et le cytochrome c sont des transporteurs mobiles de la chaîne respiratoire.

I – 1 - Complexe I - NADH, H^+ - CoQ Réductase (FP₁) :

C'est un complexe multienzymatique qui transporte les électrons de NADH, H^+ au coenzyme Q appelé encore Ubiquinone à travers une séquence où apparaissent des protéines Fer-Soufre (FeS): NADH, H^+ → FMN → Fe-S → CoQ.

L'enzyme principale de ce complexe I est la NADH, H^+ déshydrogénase à FMN.

C'est une flavoprotéine appelée FP₁, de masse moléculaire de 250 000 daltons. Cette enzyme est inhibée par l'Amotal, la roténone et la ptéricidine. L'un de ces composés inhibe le transport des électrons dans le complexe I.



Le NADH, H^+ cède ses atomes d'hydrogène à l'ubiquinone par l'intermédiaire du FMN de la NADH-deshydrogénase du complexe I. Le NADH est réoxydé en NAD⁺, le FMN est réduit en FMNH₂, et ce dernier réduit l'ubiquinone.

A partir de l'ubiquinone, protons et électrons se séparent, les protons pénètrent dans l'espace inter-membranaire et les électrons sont transférés un à un sur les autres constituants de la chaîne respiratoire.

FMN et coenzyme Q constituent donc un canal à électrons entre le NADH donneur de 2 électrons, et les cytochromes accepteurs d'un seul électron. Le complexe contient également 7 centres fer-soufre à travers lesquels passent les électrons dans leur transfert du FMN au coenzyme Q.

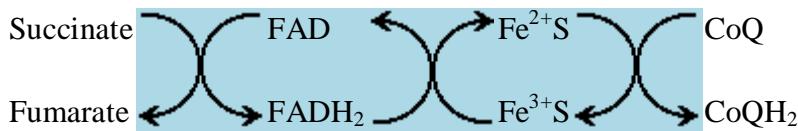
Le flux d'électrons via le complexe I, vers le complexe III, s'accompagne d'un mouvement de protons allant de la matrice vers la face cytosolique de la membrane interne. Une partie de l'énergie libérée par le flux des électrons à travers ce complexe est utilisée par un processus couplé à ce flux pour le transfert actif de protons à travers la membrane (4 protons transportés pour 2 électrons transférés).

I – 2 - Complexe II - Succinate - CoQ réductase (FP₂) :

Il contient un enzyme du cycle de l'acide citrique, la succinate déshydrogénase, 2 centres Fe-S dont un fixe un FAD⁺. Le succinate en réduisant le FAD⁺ de la succinate déshydrogénase, est oxydé en fumarate. Le FADH₂ formé réduit alors l'ubiquinone.

Le complexe II transfère les électrons du succinate au coenzyme Q. L'enzyme principale du complexe est la succinate déshydrogénase à FAD^+ .

C'est la flavoprotéine FP_2 : $\text{Succinate} \rightarrow \text{FAD}^+ \rightarrow (\text{Fe-S}) \rightarrow \text{CoQ}$.

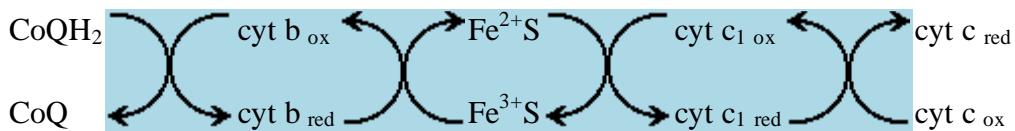


Ici, les électrons passent du succinate au FAD^+ , et ensuite, via les centres Fe-S, à l'Ubiquinone. La petite variation d'énergie qui accompagne cette réaction n'est pas suffisante pour permettre le transport de protons à travers la membrane interne de la mitochondrie.

I – 3 - Complexe III - CoQH_2 - Cytochrome c réductase :

Il transfère les électrons du Coenzyme Q réduit au cytochrome c suivant la séquence suivante : $\text{CoQH}_2 \rightarrow \text{Cyt b} \rightarrow \text{Fe-S} \rightarrow \text{Cyt c}_1 \rightarrow \text{Cyt c}$.

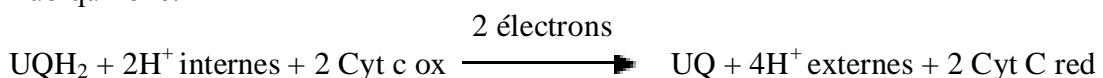
Il contient 2 cytochromes b (b_{562} et b_{566}), le cytochrome c_1 , et une protéine fer-soufre. Les électrons passent via les cytochromes b au cytochrome c_1 .



Le transfert des électrons dans ce complexe est spontané. Il est inhibé entre le Cyt b et le Cyt c_1 par l'ANTIMYCINE A.

La transition entre l'ubiquinone qui transporte 2 électrons et les cytochromes qui transportent un électron s'effectue par une série de réactions qu'on appelle cycle Q.

L'oxydation de l'ubiquinone se fait en 2 étapes. Au total l'oxydation de l'ubiquinone permet le prélèvement de 2 protons venant de la matrice, et la libération de 4 protons dans l'espace intermembranaire pour chaque paire d'électrons qui passe dans le cycle de l'ubiquinone.



Comme avec le complexe I, le passage des électrons par le cycle de UQ du complexe III est accompagné d'un transfert de protons à travers la membrane interne.

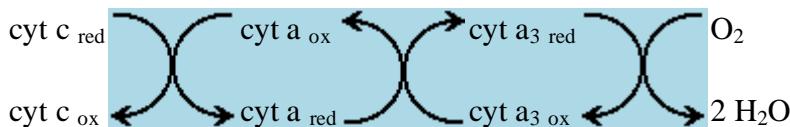
Le complexe III fonctionne comme une pompe à protons : compte tenu de l'orientation asymétrique du complexe, les protons produits par l'oxydation de CoQH_2 sont libérés dans l'espace intermembranaire, produisant un gradient de protons.

I – 4 - Complexe IV - Cytochrome c oxydase :

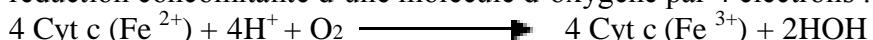
Il contient les cytochromes a et a₃, et 2 ions cuivre qui sont cruciaux pour le transfert des électrons à l'oxygène et la synthèse simultanée de 2 molécules d'eau.

On obtient : Cyt c → Cyt a → Cyt a₃ → O₂

Le transfert des électrons entre le cyt a₃ et l'oxygène est inhibé par l'azide, par le CO et par les cyanures qui constituent des poisons respiratoires violents.



Il catalyse l'oxydation à un électron de 4 molécules de Cyt c (Fe²⁺) associée à la réduction concomitante d'une molécule d'oxygène par 4 électrons :



La réduction de l'oxygène dans le complexe IV s'accompagne d'un transport de protons à travers la membrane interne, de la matrice vers l'espace intermembranaire. Pour 4 électrons utilisés pour la réduction de l'oxygène, 4 protons sont transportés ; dont 2 servent à la formation de l'eau et 2 passent dans l'espace inter-membranaire.

L'action combinée des complexes I, III et IV aboutit au transfert d'électrons du NADH à l'oxygène. Les complexes II, III et IV agissant pour catalyser le transfert des électrons du succinate à l'oxygène.

Lorsque des mitochondries isolées sont mises en suspension dans un tampon contenant ADP, Pi, et un substrat oxydable, trois phénomènes se produisent : - le substrat est oxydé, - l'oxygène est consommé, - l'ATP est synthétisé. Des mesures réalisées, montrent qu'en présence de NADH comme donneur d'électrons, les mitochondries synthétisent 3 ATP par paire d'électrons aboutissant à l'oxygène ; et avec le succinate, 2 ATP par paire d'électrons.

II - La synthèse d'ATP :

La synthèse endergonique d'ATP à partir d'ADP dans les mitochondries est catalysée par l'ATP synthase qui agit comme une pompe à protons (complexe V). Son action est couplée au transfert d'électrons. Mais, le complexe V étant physiquement distinct des autres complexes de la chaîne respiratoire, l'énergie libre libérée par le transfert d'électrons doit être mise en réserve sous une forme utilisable pour l'ATP synthase. Ce mécanisme nécessite un couplage énergétique entre oxydation du NADH et phosphorylation de l'ADP et est ainsi dénommé phosphorylation oxydative. Le transfert d'électrons à travers la chaîne respiratoire libère plus d'énergie libre qu'il est nécessaire pour former de l'ATP. La phosphorylation oxydative ne pose donc aucun problème thermodynamique.

II- 1 - Les hypothèses du couplage énergétique :

- Couplage chimique : Selon Slater (1953), le transfert d'électrons va permettre la formation d'intermédiaires phosphorylés riches en énergie. Hypothèse abandonnée car aucun de ces intermédiaires n'a pu être isolé.
- Couplage conformationnel : Selon Boyer (1964), le transfert d'électrons induit certaines protéines de la membrane interne à adopter des conformations activées. Ces protéines étant associées à l'ATP synthase assureraient la synthèse d'ATP en revenant à leur conformation originelle. Mais cette hypothèse n'a jamais pu être vérifiée expérimentalement.
- Couplage chimio-osmotique : Selon Mitchell (1961), l'énergie libre du transfert d'électrons est utilisée pour faire passer des protons de la matrice vers l'espace intermembranaire aboutissant donc à une différence transmembranaire de la concentration de protons et donc de pH. La matrice devient légèrement basique par rapport au côté cytosolique de la membrane. Le potentiel électrochimique de ce gradient est utilisé pour la synthèse d'ATP.

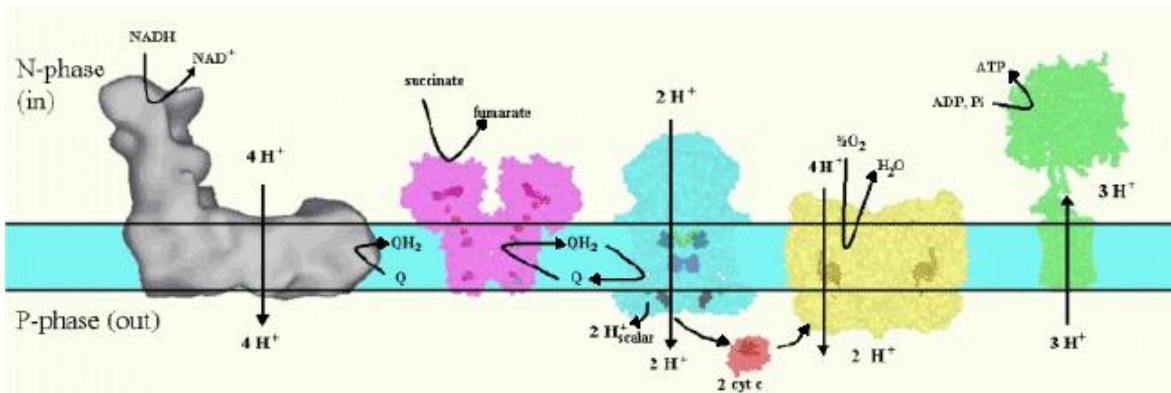
II – 2 - Formation et mécanismes du gradient de protons :

Le transfert d'électrons amène les complexes I, III et IV à transporter des protons à travers la membrane interne depuis la matrice (de potentiel électrique négatif) à l'espace intermembranaire où règne un potentiel électrique positif. L'énergie libre emmagasinée sous forme d'un gradient électrochimique résultant est appelée la force protomotrice et assure la synthèse de l'ATP.

Selon le modèle de Mitchell, environ 10 protons sont éjectés dans l'espace inter-membranaire pour chaque molécule de NADH oxydée et il faut un retour de 3 protons dans la matrice pour assurer l'énergie nécessaire à la synthèse d'un ATP.

Le retour des protons dans la matrice ne peut se produire qu'au niveau de passages spécifiques constitués par l'ATP synthétase (complexes FoF1) : Fo est un canal transmembranaire qui laisse passer sélectivement les protons, F1 contient le site catalytique responsable de la synthèse de l'ATP à partir d'ADP et de Pi. Le gradient électrochimique de protons fournit ainsi l'énergie nécessaire à la synthèse d'ATP, on dit qu'il est déchargé.

MATRICE MITOCHONDRIALE



ESPACE INTERMEMBRANAIRE

III - Systèmes navettes et transport du NADH :

La plus grande partie du NADH utilisé par la chaîne respiratoire est produit dans la mitochondrie. Or du NADH est également produit dans le cytoplasme (Ex : GAPDH pendant la glycolyse). Les cellules disposent donc de plusieurs systèmes de navettes pour transférer les électrons du NADH dans la mitochondrie, sans que la molécule de NADH elle-même soit transportée puisque la membrane interne de la mitochondrie (MMI) est imperméable à ce composé.

- La navette du glycérol phosphate : Deux glycérol phosphate déshydrogénases différentes participent à cette navette : une, cytosolique, coenzyme NAD⁺ ; l'autre, mitochondriale, située sur la face externe de la membrane interne, coenzyme FAD. Les équivalents réducteurs du NADH cytosolique se retrouvent par le jeu de ces deux enzymes au niveau du FADH₂ dans la membrane interne mitochondriale. Puis, ces deux électrons sont transférés, via l'ubiquinone, au complexe III de la chaîne respiratoire. Donc, la réoxydation du NADH cytosolique par cette navette a un coût énergétique ; elle ne permet la synthèse que de 2 ATP au lieu des 3 produits par la réoxydation d'un NADH mitochondrial.

- La navette malate-aspartate : Dans le cytosol, la réduction de l'oxaloacétate en malate par une malate déshydrogénase, assure l'oxydation du NADH en NAD⁺. Le malate est ensuite transporté dans la matrice mitochondriale où une malate déshydrogénase l'oxyde en oxaloacétate avec réduction du NAD⁺ en NADH. L'oxaloacétate ainsi produit dans la mitochondrie, ne peut franchir la membrane mitochondriale, une réaction de transamination le transformera en aspartate qui, lui, traverse cette membrane. Une deuxième transamination dans le cytosol redonnera de l'oxaloacétate.

Ce cycle de navette permet ainsi de transférer les équivalents réducteurs d'un NADH cytosolique à un NADH mitochondrial, et donc de récupérer 3 ATP par NADH produit dans le cytosol.

VOIES D'ALIMENTATION DE LA GLYCOLYSE

-ENTREE DES AUTRES GLUCIDES-

En dehors du glucose, de nombreux autres oses entrent dans la voie de la glycolyse pour fournir de l'énergie. Les plus intéressants sont le glycogène et l'amidon, les disaccharides (saccharose, maltose, lactose) et les oses : fructose, galactose et mannose.

I – Métabolisme du glycogène :

Le métabolisme du glycogène et de l'amidon sont proches sauf que le glycogène est le plus souvent d'origine endogène et l'amidon, d'origine alimentaire. Le métabolisme du glycogène et sa régulation seront étudiés plus loin).

Succinctement, le glucose-1P, produit terminal des réactions de dégradation de l'amidon et du glycogène, est transformé en glucose-6P par une phosphoglucomutase. Le produit de la réaction rejoint ainsi la deuxième étape de la glycolyse.

II - Métabolisme des autres sucres :

Les plus importants sont le fructose issu du saccharose et des fruits et le galactose issu du lactose. A un degré moindre intervient aussi le mannose issu de l'hydrolyse des polysaccharides.

A la surface des villosités intestinales (surtout du jéjunum) sont produites des disaccharidases. Elles exercent un rôle clé d'hydrolyse des principaux disaccharides produits soit à partir de l'amidon (maltose), soit provenant directement des aliments : lactose et saccharose. Il s'agit de la maltase, de la lactase et de la saccharase.

- La maltase des entérocytes possède une activité d'α-D-Glucosidase :
Maltose + HOH \longrightarrow 2 Glucose
- La lactase possède une activité de β-D-Galactosidase :
Lactose + HOH \longrightarrow Galactose + Glucose
- La saccharase possède une activité d'α-D-Glucosidase :
Saccharose + HOH \longrightarrow Fructose + Glucose

De la cellule intestinale, les oses passent dans le sang, essentiellement sous la forme de glucose (80%) et d'autres oses : fructose et galactose.

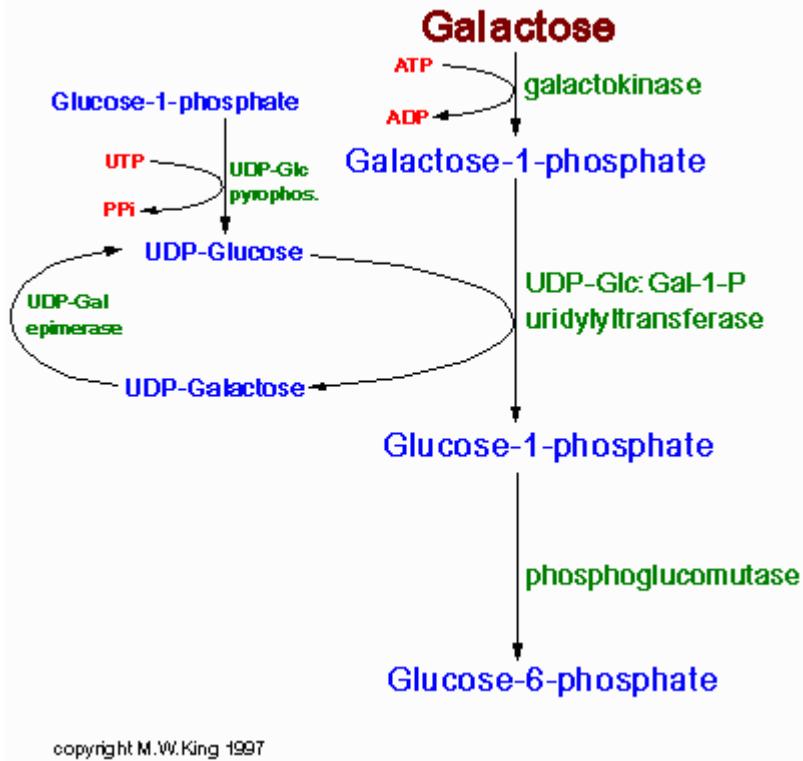
I – 1 - Transformations métaboliques du glucose :

L'absorption intestinale du glucose est un mécanisme de transport actif contre un gradient de concentration dépendant de la concentration en sodium : l'augmentation de la concentration du sodium extracellulaire entraîne une augmentation du transit du glucose vers la cellule.

Pour être utilisé par les tissus le glucose est activé par phosphorylation (voir la glycolyse). Le glucose est destiné vers la glycolyse et la glycogénogenèse.

I – 2 - Transformations métaboliques du galactose :

Le galactose représente un carburant essentiel des produits laitiers. Il ne peut être phosphorylé directement car non reconnu par les hexokinases. Il est phosphorylé par une galactokinase dans le foie en galactose-1P. Il est ensuite épimerisé en glucose-1P par une réaction particulière :

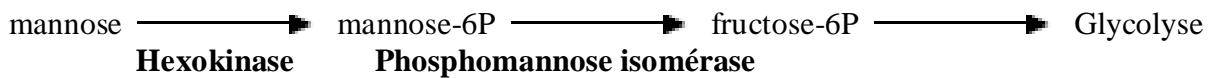


copyright M.W.King 1997

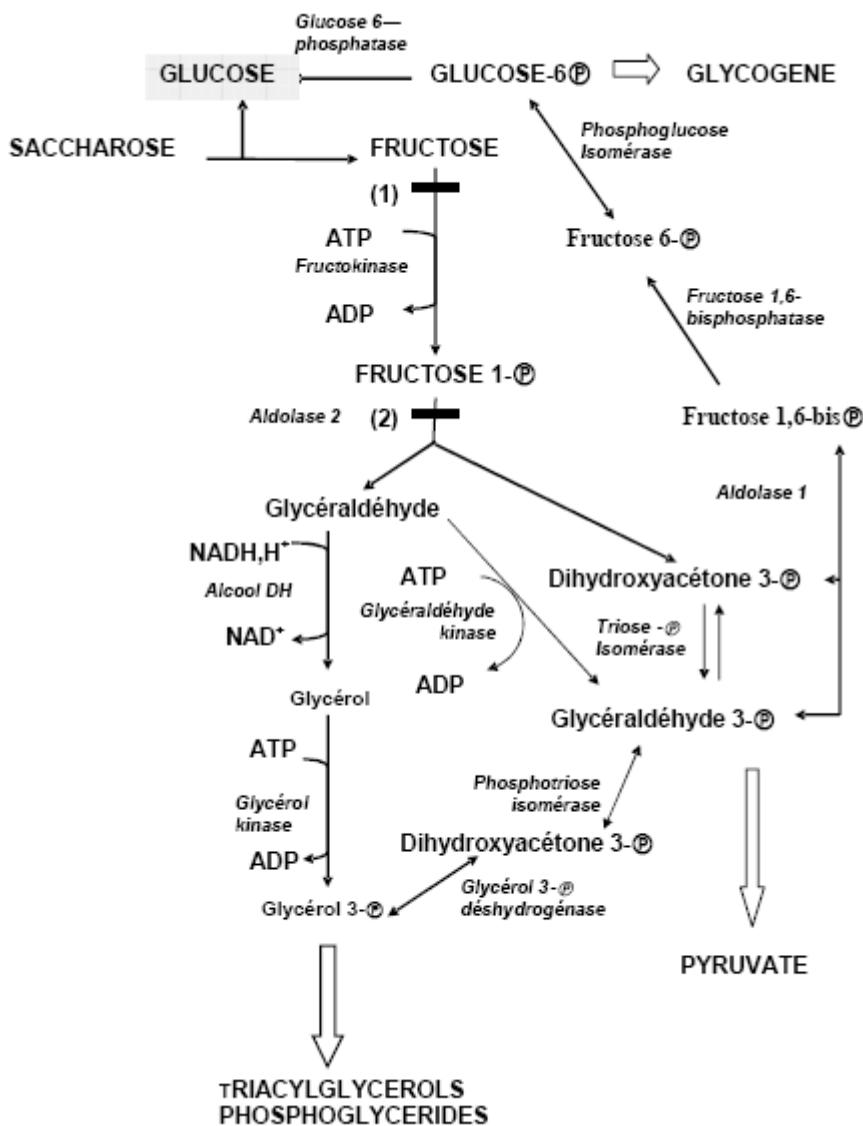
L'absence de galactose 1-phosphate uridyl transférase est la cause de la galactosémie, maladie sévère transmise de façon autosomique récessive. Les nourrissons qui en sont affectés ne se développent pas. Ils sont victime d'une intoxication au Gal 1-P à partir du Gal issu du lactose. Des vomissements ou des diarrhées apparaissent lorsque le lait est ingéré et une hypertrophie du foie et un ictere sont fréquents. La galactosémie est traitée par suppression totale du galactose de l'alimentation.

I – 3 - Transformations métaboliques du mannose et du fructose :

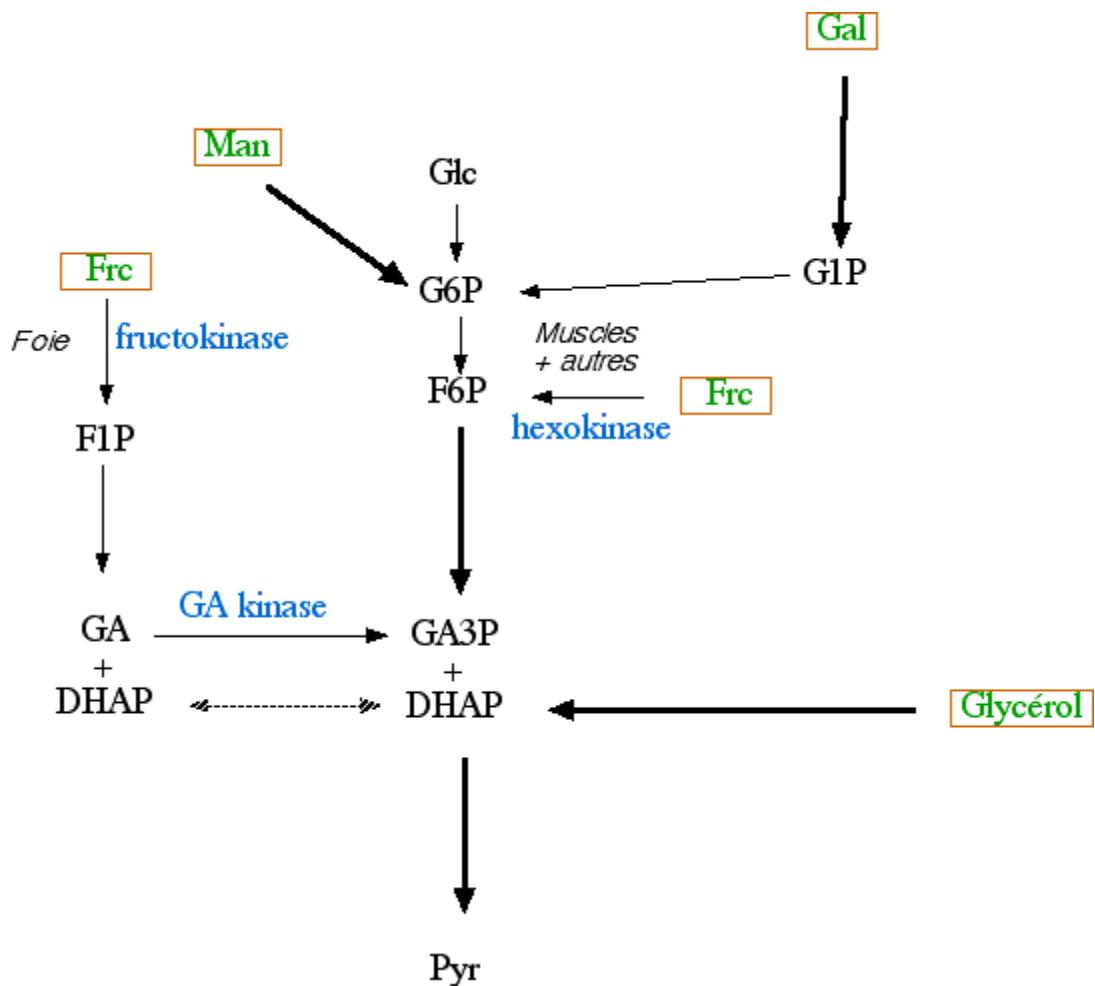
Le mannose, peut être facilement phosphorylé par l'hexokinase en mannose-6P et ensuite isomérisé par une phosphomannose isomérase en fructose-6P rejoignant ainsi la glycolyse.



Dans le muscle, le fructose est phosphorylé par l'hexokinase et rentre aisément dans la glycolyse. Dans le foie, le métabolisme est différent. En effet, la fructokinase catalyse la phosphorylation du fructose en fructose-1P en présence d'ATP. Ensuite le fructose-1P est clivé par la fructose-1P aldolase en glycéraldéhyde et dihydroxyacétone-phosphate. Le glycéraldéhyde est phosphorylé en glycéraldéhyde phosphate par une triose kinase et ainsi les 2 produits rentrent dans la voie de la glycolyse.

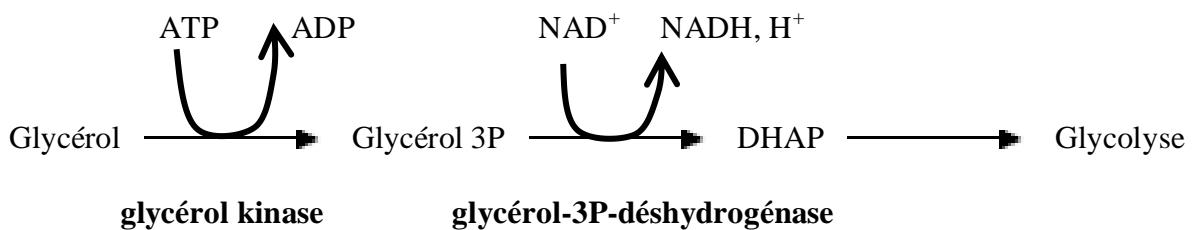


En cas d'excès alimentaire de fructose, la production de fructose-1P peut être plus rapide que sa dégradation par l'aldolase, entraînant une baisse des réserves hépatiques en phosphate donc en ATP. L'intolérance au fructose, maladie génétique liée à une déficience en fructose-1P aldolase entraîne une hépatomégalie souvent associée à un retard staturo-pondéral.



Remarque :

La digestion des lipides produit le glycérol, qui est converti en intermédiaire de la glycolyse.

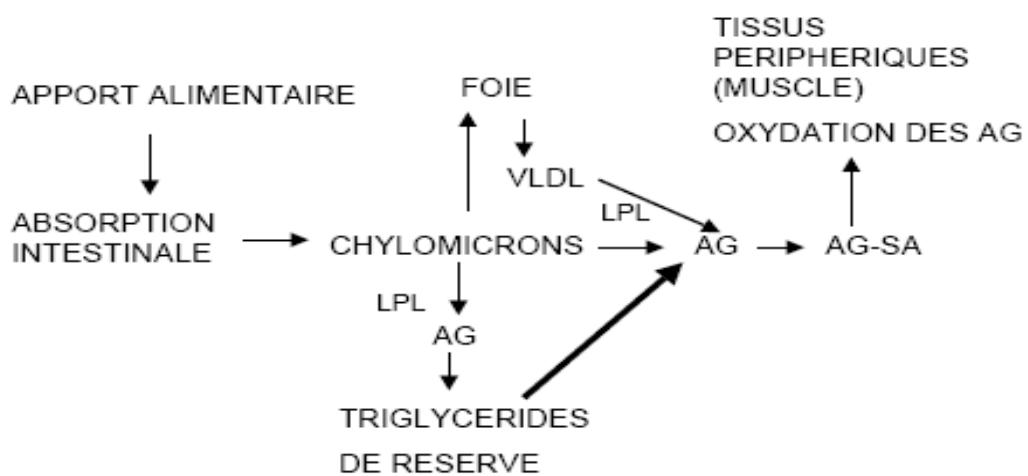


METABOLISME DES LIPIDES

I - DIGESTION DES LIPIDES ALIMENTAIRES :

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

LES SOURCES DES ACIDES GRAS: ALIMENTAIRES ET DE RESERVE



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

- L'action complète du triglycéride lipase (pancréatique) conduit à la libération de 2 acides gras et du 2-monoacylglycérol. Seuls les esters des fonctions alcool primaire du triglycéride sont hydrolysés.

- Les phospholipases qui hydrolysent les phospholipides sont au nombre de 4 : A1, A2, C et D. Les phospholipases A1 et A2 libèrent respectivement les acides gras qui estérifient les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol. Les composés privés de ces acides gras sont appelés des lysophospholipides. La phospholipase C hydrolyse la liaison ester entre le glycérol et le groupement phosphate. Enfin la phospholipase D libère l'alcool qui spécifie le phospholipide.

L'action des sels biliaires complète la mise en émulsion et la formation de micelles des triglycérides.

Les micelles mixtes contiennent, après l'action complète des lipases, des acides gras et des 2-monoacylglycérols. Elles sont absorbées par les entérocytes (cellules absorbantes de l'intestin grêle). Une fois entrés dans l'entérocyte, les acides gras sont pris en charge par un transporteur spécifique qui les achemine dans le réticulum endoplasmique lisse. Ils sont rejoints par les 2-monoacylglycérols qui ont la capacité de traverser par diffusion passive.

Les acides gras et les 2-mono-acylglycérols sont recombinés en triacylglycérols par les enzymes du réticulum endoplasmique.

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

- les chylomicrons synthétisés dans les entérocytes (intestin) : forme de transport des triglycérides alimentaires vers les tissus utilisateurs et le tissu adipeux.
- les VLDL (very low density lipoproteins) synthétisées dans le foie
- les LDL (low density lipoproteins)
- les HDL (high density lipoproteins) synthétisés dans le sang

C'est sous la forme de triglycérides que les lipides sont transportés vers les tissus adipeux et c'est sous la même forme qu'ils sont acheminés vers les tissus utilisateurs.

Au niveau des capillaires, les chylomicrons et les VLDL s'attachent progressivement aux parois où une lipoprotéine lipase les débarrasse de leur triglycéride en les hydrolysant en acides gras et en 2-monoacylglycérol. Le reste protéique du chylomicron retourne dans le flux sanguin et est retiré par le foie. Les acides gras et le monoglycéride pénètrent dans les cellules adjacentes : musculaires ou adipeuses, par diffusion grâce au gradient entre les deux compartiments. Ces composés sont utilisés directement dans la β -oxydation ou sont retransformés en triglycérides pour être stockés.

Les VLDL sont transformés en LDL dans les tissus. Ces derniers sont abondants dans la circulation. Ils constituent une source de cholestérol exogène aux tissus.

Les HDL circulent sans discontinuer et contiennent une enzyme (la phosphatidylcholine : cholestérol acyltransférase) qui estérifie le cholestérol libre. Ils sont prélevés par les hépatocytes et se retrouvent dans les sels biliaires.

II - MOBILISATION DES TRIGLYCERIDES DE RESERVE :

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

Le glycérol peut être réutilisé comme précurseur de la synthèse des lipides ou du glucose (néoglucogenèse) ou suivre la voie de la glycolyse.

III - β -OXYDATION DES ACIDES GRAS :

Expérience de KNOOP : L'expérience consiste à administrer aux chiens des acides gras à chaînes d'atomes de carbone substituées à des groupements phénol :

C impair : Ac. phenyl propionique → Ac. Benzoïque
 Phenyl -CH₂ - \ -CH₂-COOH → Phenyl -COOH

C pair : $\text{Ac. phenyl butyrique} \rightarrow \text{Ac. phenyl acétique}$

$\text{Phenyl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\backslash-\text{CH}_2-\text{COOH} \rightarrow \text{Phenyl}-\text{CH}_2-\text{COOH}$

$\beta \qquad \alpha$

- KNOOP est le premier à suggéré que la dégradation des AG s'effectuait par détachements successifs de 2 atomes de carbone par rupture de la liaison covalente entre le Ca et le $\text{C}\beta$, d'où l'appellation de la dégradation par **β -OXYDATION**
 - L'oxydation des AG doit s'effectuer à partir de la fonction carboxylique.
 - LEHNINGER & KENNEDY montrent que le système est entièrement localisé dans les mitochondries et qu'il requiert l'ATP.
 - LYNEN montre que l'activation des AG par le biais de l'ATP implique en fait l'estérification des AG avec le groupement thiol du coenzyme A.
 - LYNEN montre aussi que les étapes suivant l'activation des AG par le CoASH s'effectuent avec des esters du coenzyme A.

Pour être oxydés les acides doivent d'abord être activés. Dans la mitochondrie l'acyl est transféré sur le coenzyme A dans l'espace intermembranaire, puis transporté dans la matrice par la navette acyl-carnitine à travers la membrane mitochondriale interne.

III - 1 - Activation des acides gras en acyl-CoA :

Avant leur oxydation, les acides gras libres sont activés dans la membrane mitochondriale externe par des acyl-CoA synthétases qui les transforment en thioesters d'acyl-CoA, composés riches en énergie. La réaction consomme un ATP et produit une molécule d'AMP et de pyrophosphate. L'hydrolyse de ce dernier par la pyrophosphatase favorise énergétiquement la synthèse de l'acyl-CoA.

La formation de l'acyl-CoA est une réaction de double transfert décomposable en :

-simple transfert d'AMP sur l'acide gras avec formation d'acyladénylate

$$\text{acide gras} + \text{ATP} \longrightarrow \text{acyl-adénylate} + 2 \text{Pi}$$

$$\text{R-COOH} \qquad \qquad \qquad \text{R-CO-AMP}$$

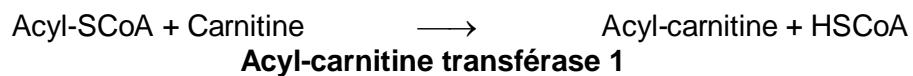
-simple transfert d'acyl sur le CoASH.

La réaction globale : acide gras + HSCoA + ATP -----> acyl-SCoA + AMP + 2 Pi est fortement exergonique, elle a nécessité la consommation de deux liaisons riches en énergie de l'ATP.

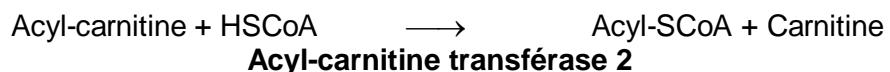
III - 2 - Passage des acyl-CoA à travers la membrane interne mitochondriale :

Les acyl-SCoA formés dans la membrane externe mitochondriale ne traversent pas, intacts, la membrane interne : le radical acyl est pris en charge par la carnitine. La réaction est catalysée par l'acyl-carnitine transférase 1. L'acyl-carnitine et le HSCoA sont libérés dans l'espace

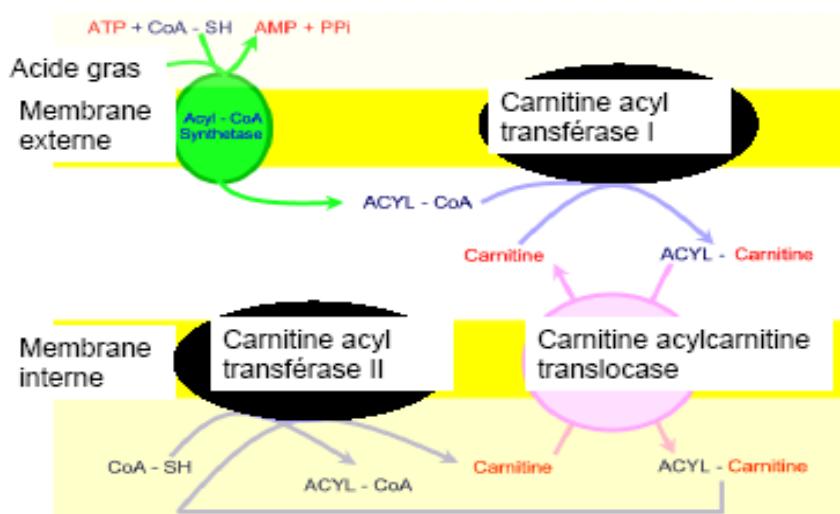
intermembranaire. L'acyl-carnitine est transporté à travers la membrane interne grâce à l'action d'une acylcarnitine translocase.



Dans la matrice mitochondriale le radical acyl est retransféré sur le HSCoA. La réaction est catalysée par l'acyl-carnitine transférase 2. L'acyl-CoA ainsi reconstitué devient le substrat des réactions qui vont se dérouler dans la matrice mitochondriale.



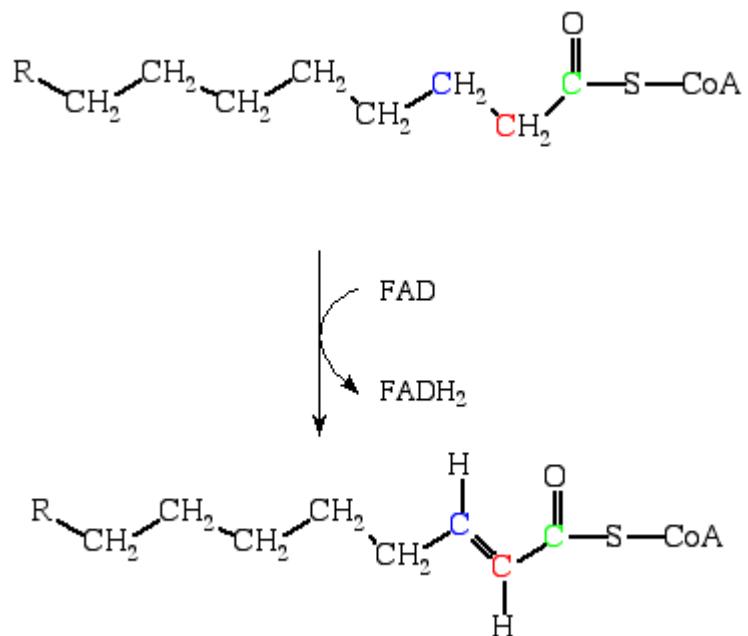
LE TRANSFERT DES ACIDES GRAS DANS LA MITOCHONDRIE



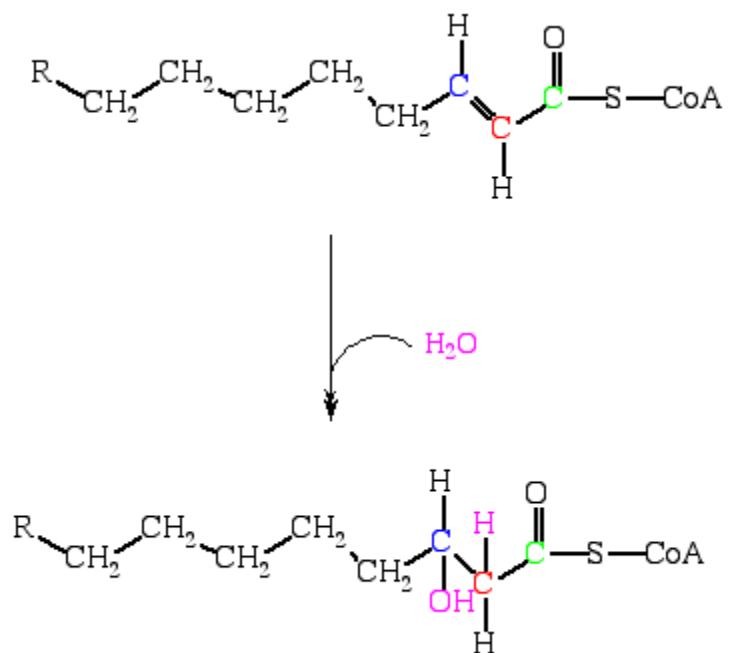
III - 3 - Dégradation des acides gras saturés en acétyl-CoA : hélice de Lynen

L'oxydation des acides gras se déroule dans la matrice par cycles répétés de quatre réactions enzymatiques (hélice de Lynen). Un cycle génère un FADH₂, un NADH, un acétyl-SCoA et un acyl-SCoA raccourci de deux carbones.

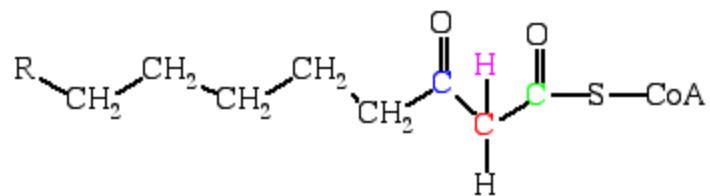
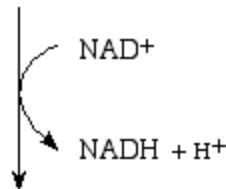
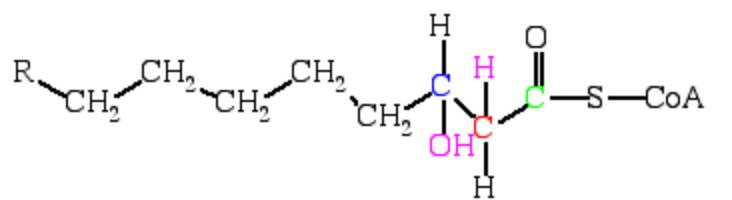
✓ **Première déshydrogénéation de l'acyl-CoA :** Entre les carbones 2 et 3 de l'acyl-SCoA, il se produit une déshydrogénéation effectuée par l'acyl-SCoA déshydrogénase, réaction d'oxydo-réduction à FAD, qui crée une double liaison (conversion de l'acyl-CoA en *trans* δ^2 -enoyl CoA).



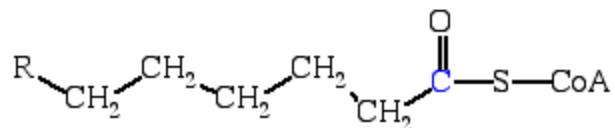
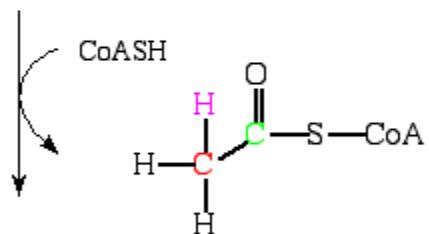
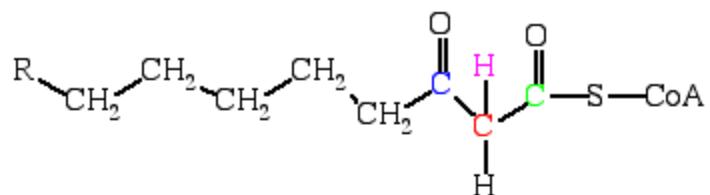
✓ **Hydratation de la double liaison :** Elle est assurée par une énoyl-CoA hydratase. Le produit obtenu est le 3- L -hydroxyacyl-CoA. La fixation du radical OH est orientée sur le carbone 3.



- ✓ **Deuxième déshydrogénéation :** Réaction d'oxydo-réduction à NAD⁺. Elle porte sur le 3-hydroxyacyl-CoA. L'accepteur des hydrogènes est le NAD+. L'oxydation de la fonction alcool conduit à une fonction cétone. L'enzyme est le 3- hydroxyacyl-CoA déshydrogénase et le composé obtenu est le 3- cétoacyl-CoA.



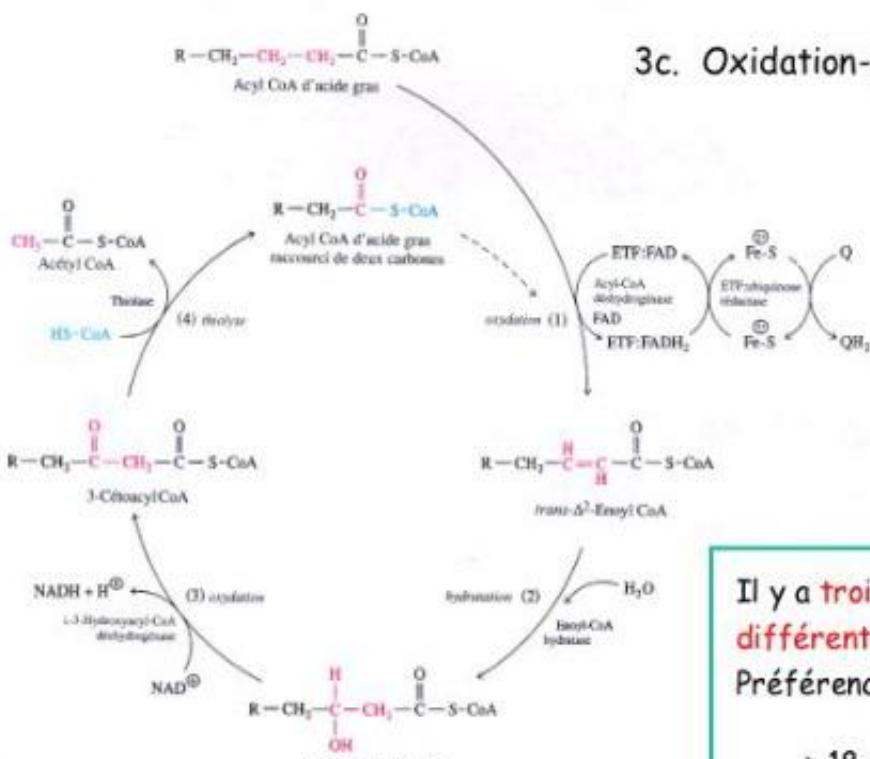
✓ **Clivage de l'acide gras :** Analogue à la réaction d'hydrolyse. C'est la dernière réaction de la séquence. L'enzyme qui intervient est la β -cétothiolase (lyase). Au cours de la thiolyse en présence d'un HSCoA il y a libération d'un acétyl-CoA et reformation d'un acyl-CoA dont la chaîne est privée de 2 carbones. Ce dernier acyl-CoA va servir de substrat pour le tour suivant.



A la fin de chaque tour il y a libération de 1 acétyl-CoA, de 1 FADH₂ et de 1 NADH, H⁺ à l'intérieur de la matrice.

Le métabolisme des lipides (7)

3c. Oxidation- β des acides gras



Il y a **trois acylCoA déshydrogénases différentes**:

Préférence pour longueur de chaîne:

- > 18 carbone
- > 6-12 carbones
- < 6 carbones

Si nous partons d'un acide gras à $2n$ carbones il faut $(n-1)$ tours pour obtenir la β -oxydation complète de l'acide gras avec la libération de n acétyl-CoA.

Autre formule : Pour calculer le nombre de molécules d'ATP formées

$$17 \left(\frac{N}{2} - 1 \right) + 12 - 2 = 17 \frac{N}{2} - 7$$

(N : nombre d'atomes de carbone)

17 : A la fin de chaque tour il y a libération de 1 acétyl-CoA, de 1 FADH₂ et de 1 NADH, H⁺ à l'intérieur de la matrice ce qui correspond à la formation de :

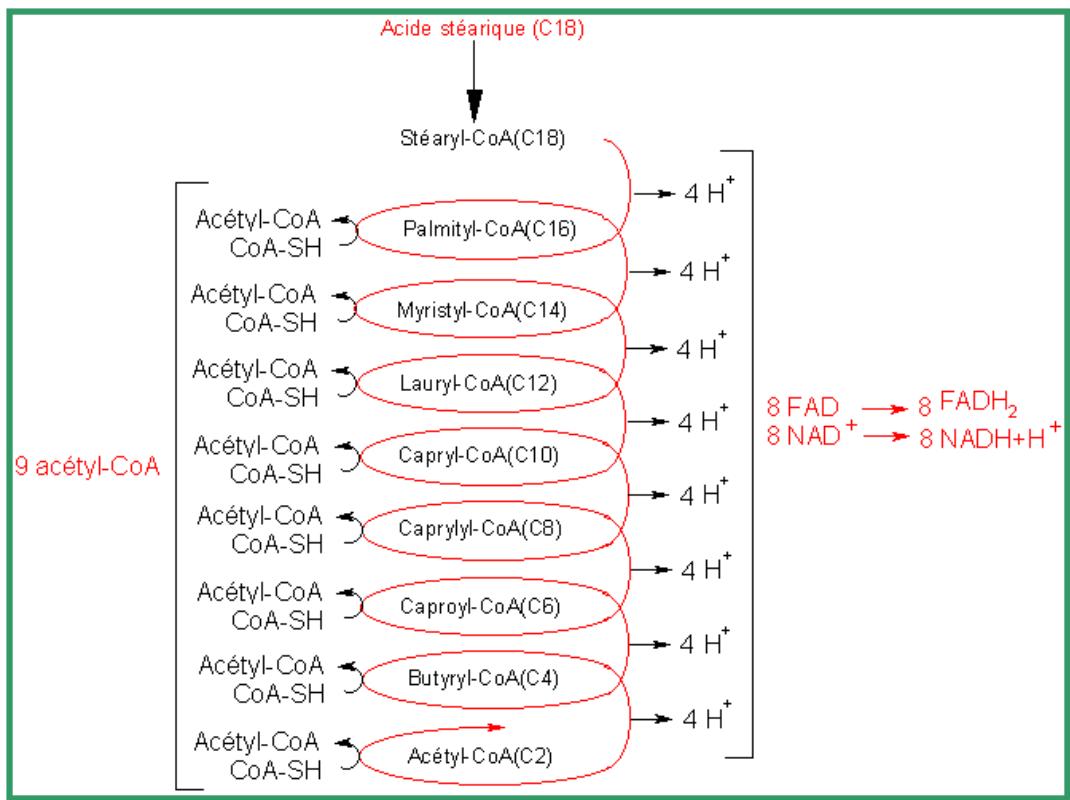
- 12 ATP/1 acétyl-CoA (Cycle de Krebs)
- 2 ATP/1 FADH₂ (Phosphorylation oxydative)
- 3 ATP/1 NADH, H⁺ (Phosphorylation oxydative)

$(N/2 - 1)$: nombre de tours pour obtenir la β -oxydation complète de l'acide gras.

12 : dernier acétyl-CoA obtenu après oxydation complète de l'acide gras.

2 : correspond aux 2 ATP de l'étape d'activation.

Exemple : β - oxydation de l'acide stéarique



Bilan énergétique : pour un acide gras en C₁₈ (18/2=9 ; 9-1=8; 8 tours d'hélice)

Transformation en stéaryl – CoA : consommation de 2 liaisons riches en énergie (~ 2ATP)

Energie produite sous forme d'ATP :

$$8 \times 1 \text{ FADH}_2 \text{ (chaîne respiratoire)} = 8 \times 2 \text{ ATP} = 16$$

$$8 \times 1 \text{ NADH}_2 \text{ (chaîne respiratoire)} = 8 \times 3 \text{ ATP} = 24$$

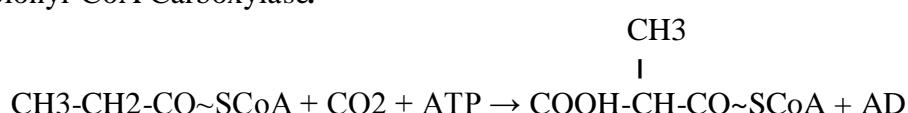
$$9 \text{ Acetyl – CoA (cycle de Krebs)} = 9 \times 12 \text{ ATP} = 108$$

$$\text{Total} = 16 + 24 + 108 - 2 = 146 \text{ ATP}$$

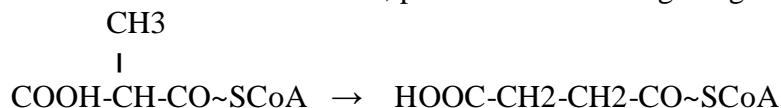
IV - β -OXYDATION DES ACIDES GRAS A NOMBRE IMPAIR :

Les acides gras à nombre impair de carbones (2n+1) sont rares et ne se trouvent que dans quelques organismes marins et dans les végétaux. On obtient, à l'issue de la β -oxydation, (n-1) acetyl-CoA et un résidu final qui est le propionyl-CoA. Ce dernier subit une séquence de réactions qui le transforment en succinyl-CoA.

✓ **Carboxylation et formation du 2-méthyl malonyl-CoA :** La réaction est catalysée par la propionyl-CoA Carboxylase.



✓ **Isomérisation du 2-méthyl malonyl-CoA :** Le 2-méthylmalonyl-CoA est transformé en succinyl-CoA par la 2-méthyl malonyl - CoA carboxymutase, intermédiaire du cycle de Krebs et susceptible d'être converti en malate, précurseur de la néoglucogenèse.



V - β -OXYDATION DES ACIDES GRAS INSATURÉS

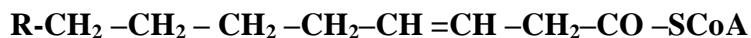
Les acides gras insaturés sont dégradés de la même façon que les acides gras saturés après leur activation et leur liaison au coenzyme A. Cependant deux enzymes, une isomérase et une épimérase sont nécessaires pour l'oxydation complète de ces acides.

L'action de l'isomérase peut être illustrée au moyen de la dégradation de l'acide oléique en C18 qui présente une double liaison cis entre les carbones 9 et 10. Les trois premiers tours enlèvent 6 carbones sous forme de 3 acétyl-CoA. La molécule restante a une double liaison entre C3 et C4 et sous forme cis, ce qui empêche la formation de la double liaison de la β -oxydation entre C2 et C3. L'isomérase transforme la liaison cis en trans et la déplace entre C2 et C3, ce qui permet à la β -oxydation de se poursuivre.

ACIDES GRAS INSATURÉS (ex: acide oléique)



β -oxydation (3 tours) ↓



Isomérisation de la double liaison ↓



β -oxydation ↓



Dans le cas des composés insaturés avec des doubles liaisons cis en position 9 et 12, les trois premiers tours enlèvent 3 acétyl-CoA. Le composé restant qui a deux doubles liaisons en position 3 et 6 est hydraté sur la première double liaison en donnant un produit de la configuration D qui n'est pas un substrat de la β -oxydation. Il est alors épimérisé en composé L par une épimérase.

ACIDES GRAS INSATURÉS (ex: acide linoléique)



β -oxydation (3 tours) ↓



Isomérisation de la double liaison ↓



β -oxydation \downarrow



1ère étape de β -oxydation \downarrow



Réduction de la double liaison

(Épimérase réductase à NADH+ H+) \downarrow



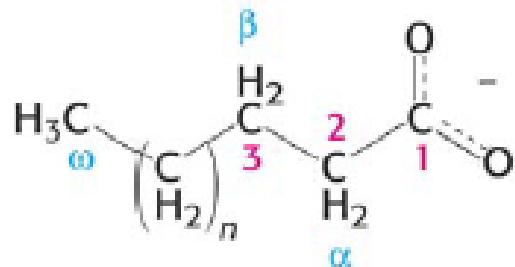
Isomérisation de la double liaison \downarrow



β -oxydation \downarrow



VI - VOIES MINEURES DE L'OXYDATION DES ACIDES GRAS :



VI - 1 – Cas de l' α – oxydation :

L' α – oxydation peut jouer un rôle métabolique pour court-circuiter certains blocages du système β – oxydation.

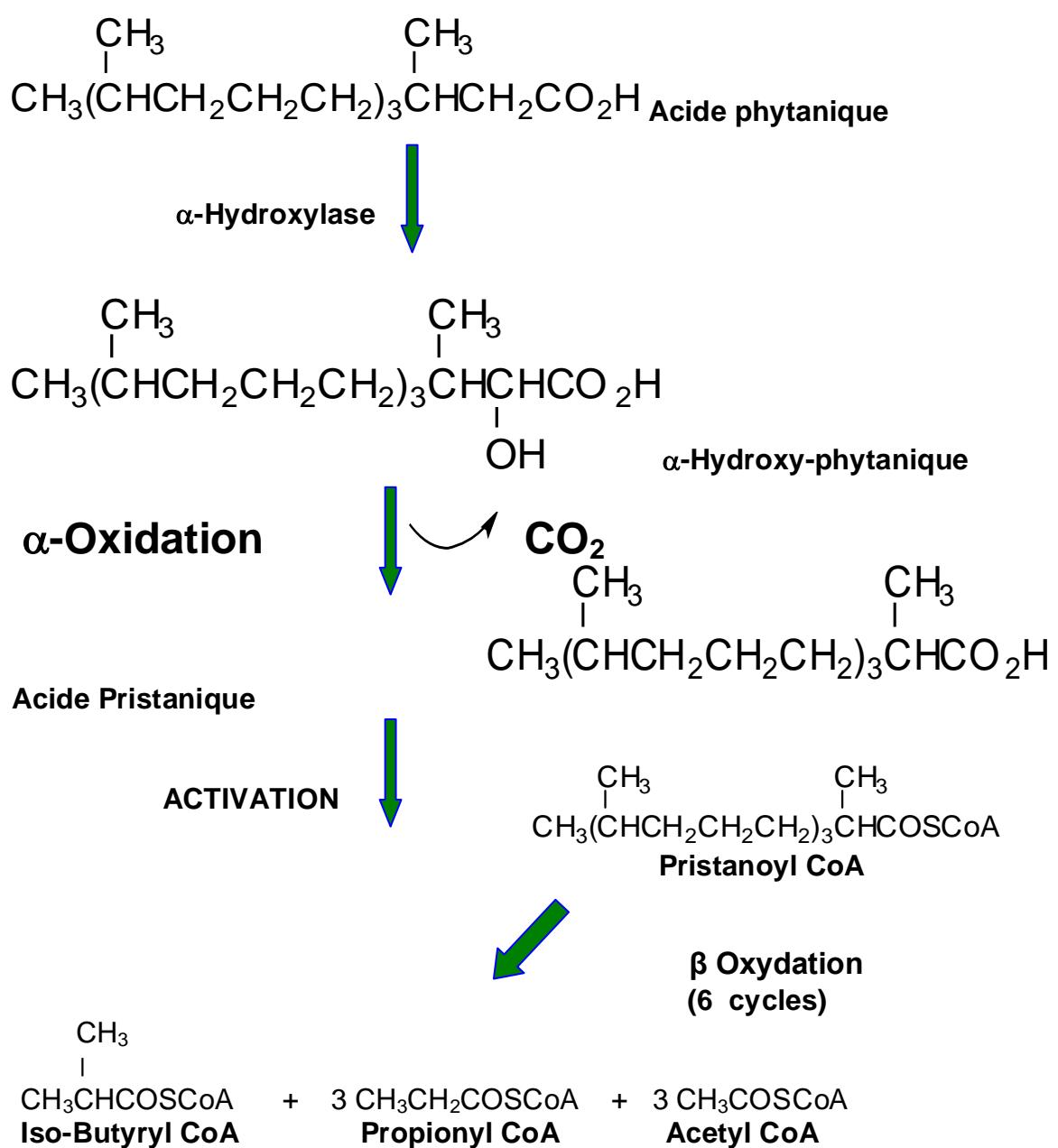
Par exemple, le phytol à 20 atomes de carbones (provenant de la chlorophylle) est transformé en acide phytanique :





phytanic acid

Or, cet acide phytanique substitué en 3 (ou en β) ne peut pas être dégradé par la β – oxydation. Le mécanisme de dégradation oxydative proposé est l' α – oxydation nécessitant l' O_2 moléculaire. Ce dernier, conduit à la formation d'un acide gras α – hydroxylé (acide α – Hydroxy - phytanique) sous l'action de la monooxygénase ou hydroxylase. La monooxygénation est une co-réduction de l' O_2 moléculaire par NADP réduit (NADPH) et le substrat (acide gras). L'acide α – Hydroxy – phytanique est alors oxydé par α – oxydation en nor-acide ou acide pristanique à 19 atomes de carbones qui lui peut être métabolisé par la β – oxydation après activation.



L'accumulation de l'acide phytanique dans l'organisme est à l'origine de la maladie de Refsum qui est une maladie moléculaire présentée chez les individus où le système α – oxydation n'est pas fonctionnel.

La maladie de Refsum est un syndrome neurologique traduit par une rigidité segmentaire et une ataxie cérébelleuse provoquée par une déficience de système de monooxygénéation.

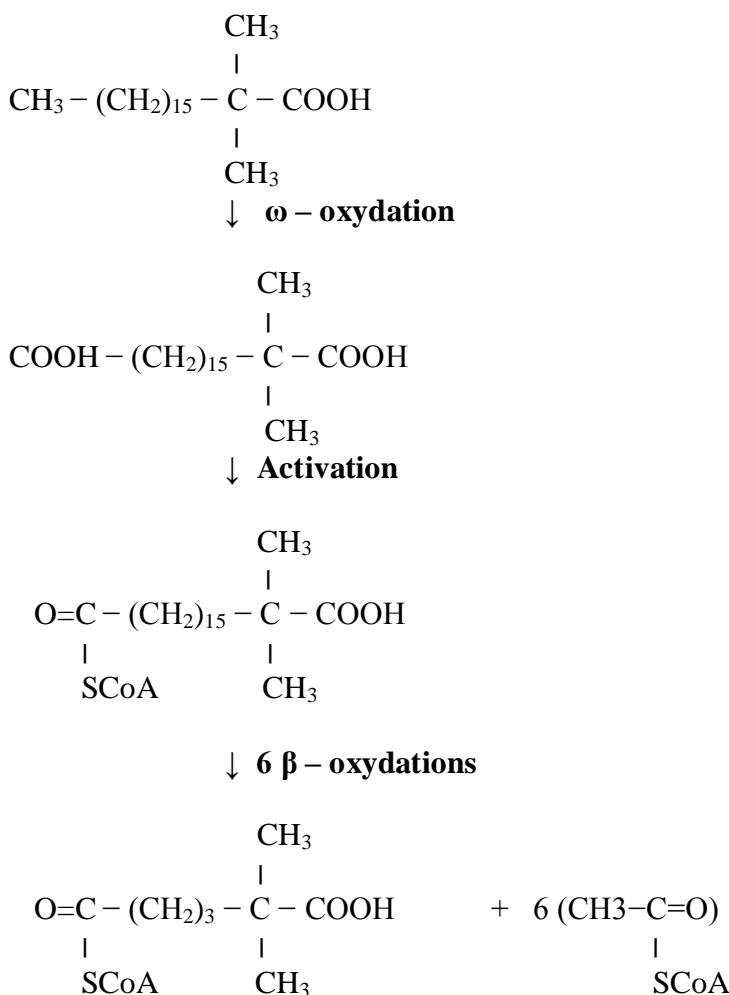
VI - 2 – Cas de l' ω – oxydation :

Les acides gras bisubstitués en position 2, ne peuvent être métabolisés, ni par α – oxydation, ni par β – oxydation. Ces acides gras ne peuvent être oxydés que par ω – oxydation c – à – d transformation du groupement méthyl (CH₃) du carbone ω en COOH pour former un diacide. Cette transformation implique deux étapes :

- Hydroxylation : transformation du (CH₃) du carbone ω en alcool.
- Déshydrogénéation : transformation de l'alcool en aldéhyde puis en acide (COOH).

Ce deuxième carboxyle en position ω va servir de point de départ à la β – oxydation.

Exemple : Acide α – diméthyl octadécanoïque



Soluble dans l'eau

CATABOLISME DE LA PARTIE AZOTÉE DES ACIDES AMINÉS : LE CYCLE DE L'URÉE

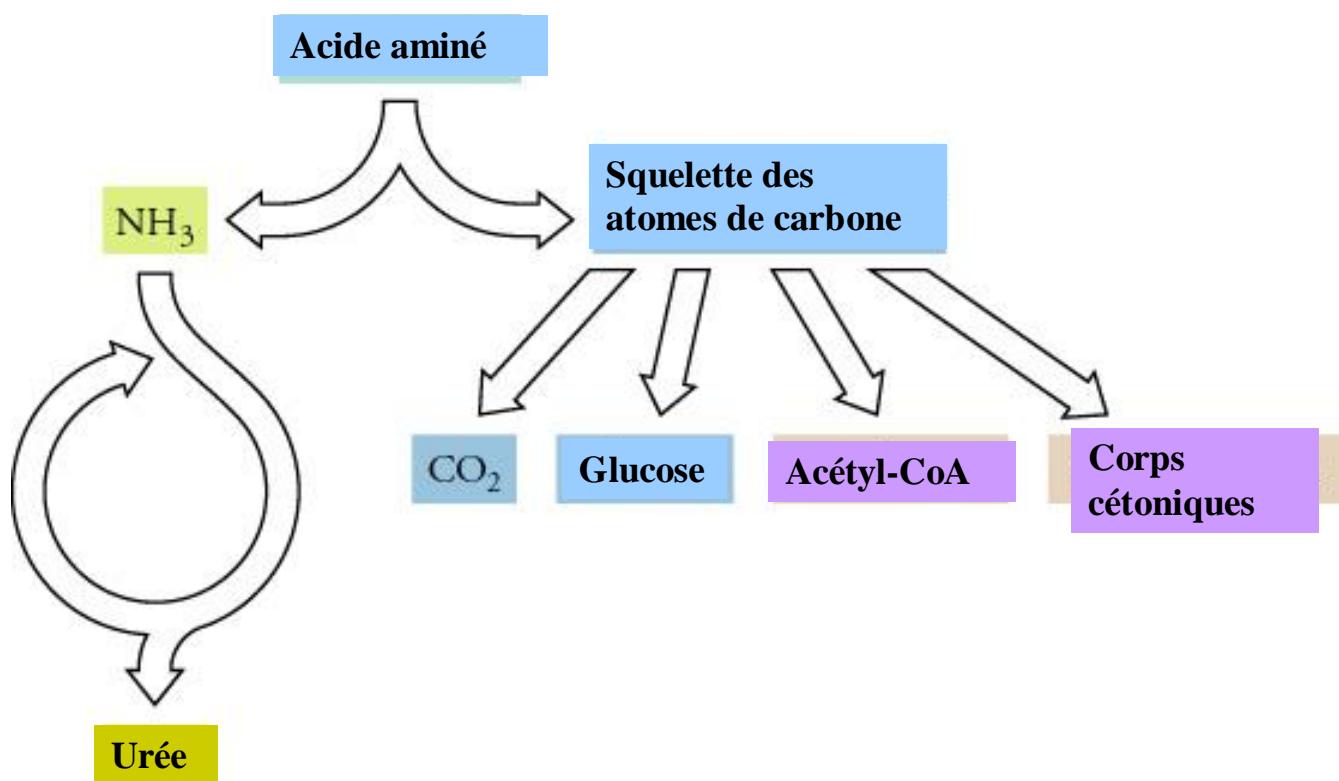
I – Devenir des protéines alimentaires :

La digestion des protéines qui consiste à couper la chaîne d'acides aminés en acides aminés simples, commence dans l'estomac avec la pepsine et se termine dans l'intestin grêle avec la trypsine et d'autres enzymes protéolytiques.

Les acides aminés sont transportés dans les cellules intestinales à l'aide de transporteurs et passent dans la circulation sanguine par diffusion.

Les acides aminés entrant dans les cellules par transport actif peuvent suivre plusieurs destinées métaboliques :

- ils servent de précurseurs à la biosynthèse des protéines : Les muscles constituant la réserve la plus importante de protéines peuvent être sollicités en cas de pénurie d'acides aminés. Le foie participe à cette synthèse protéique mais il assure surtout la dégradation des acides aminés sanguins en excès.
- certains sont les précurseurs de la biosynthèse de composés spécifiques : nucléotides, hormones, autres composés azotés.
- les acides aminés non concernés par les destinées précédentes, sont désaminés et transformés :
 - en acide pyruvique.
 - en acétyl CoA.
 - en des intermédiaires du cycle de Krebs (oxaloacétate, α -cétoglutarate, succinyl CoA et fumarate)

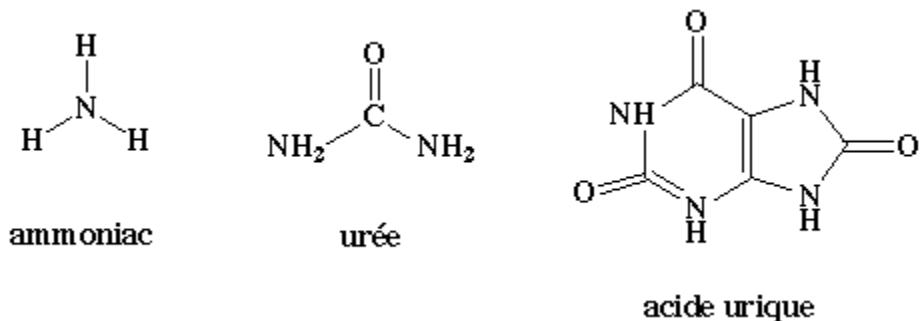


Les acides aminés dégradés en acétyl CoA, ou en d'autres dérivés du coenzyme A, sont dits cétogènes puisqu'ils contribuent à former des corps cétoniques. Ceux qui vont aboutir au pyruvate ou à un intermédiaire du cycle de Krebs sont dits glucogènes.

II - Oxydation des acides aminés :

- Avant d'être catabolisés, les acides aminés doivent d'abord subir une désamination afin de perdre leur groupement amine (NH_2).
- La désamination se fait en 2 étapes et produit des acides cétoniques, de l'ammoniac, du CO_2 et de l'eau.
- Le foie contient des enzymes qui peuvent lier 2 molécules d'ammoniac à une molécule de CO_2 pour former l'urée.
- L'urée et l'eau sont excrétées par les reins.
- Les acides cétoniques sont transformés en diverses substances qui peuvent entrer dans le cycle de Krebs ou servir à la synthèse du glucose ou des triglycérides.

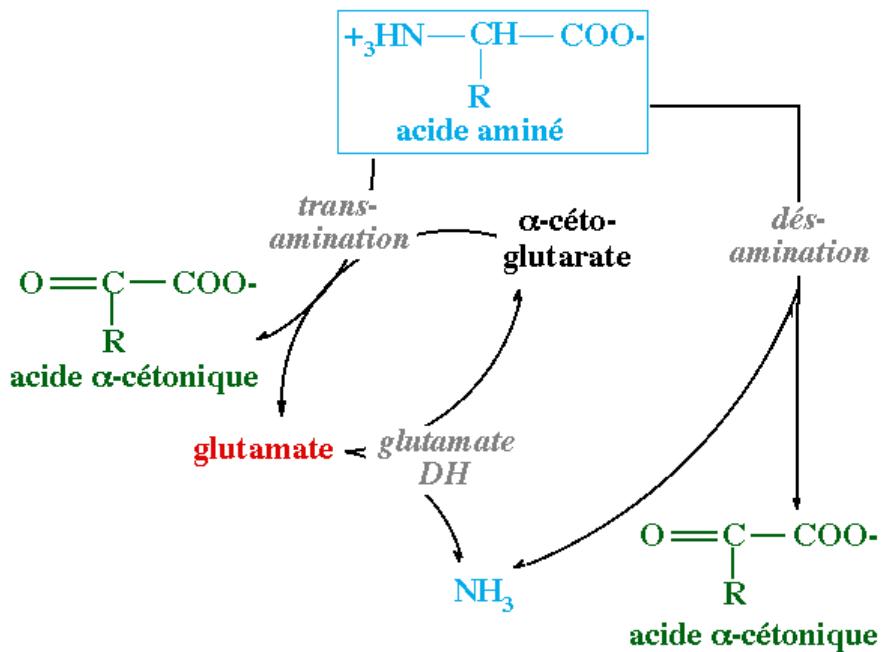
III - Formes d'excrétion des déchets azotés :



- Du fait de la petite taille et de la grande solubilité de l'ammoniac, les poissons et beaucoup d'animaux aquatiques éliminent l'azote aminé sous cette forme, par diffusion au travers des membranes. Ils sont dits ammoniotéliques.
- L'excrétion d'ammoniac pour un animal terrestre, donc ne baignant pas dans un grand volume d'eau, est extrêmement difficile car il lui faudrait uriner énormément pour arriver à diluer suffisamment l'ammoniac. En conséquence, l'homme et les mammifères éliminent l'azote sous forme d'urée, dont la toxicité est environ 100.000 fois plus faible que celle de l'ammoniac. Ils sont dits uréotéliques.
- Les oiseaux et les reptiles terrestres éliminent l'azote sous forme d'acide urique. Ils sont dits uricotéliques. L'acide urique est des milliers de fois moins soluble dans l'eau que ne le sont l'ammoniac et l'urée. Aussi, l'acide urique est-il éliminé sous forme de pâte (par exemple la fiente d'oiseau) après réabsorption totale de l'eau de l'urine.

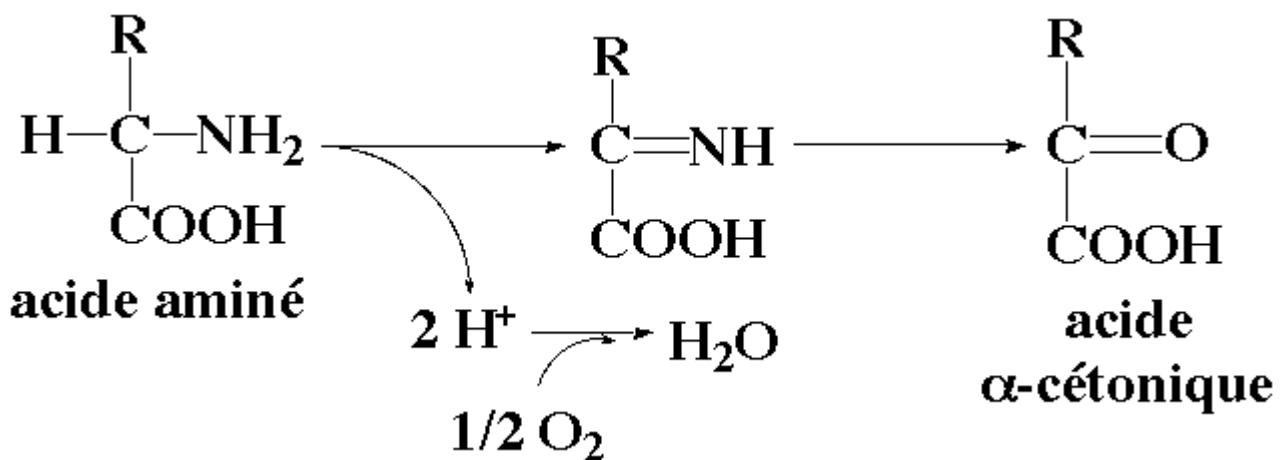
IV - Présentation générale de l'ammoniogénèse et du transport de l'ammoniac :

La formation de l'ammoniac à partir des acides aminés s'effectue selon deux voies :

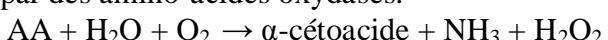


- de manière prédominante, par désamination directe qui libère un acide α -cétonique et de l'ammoniac. Dans le cas de l'Asn et de la Gln, il existe une réaction supplémentaire de désamidation ;
 - l'autre voie est une transamination.

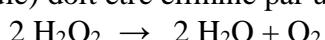
IV – 1 - Réaction de désamination directe :



Entre 1932 et 1935, Hans KREBS et Kurt HENSELEIT observèrent qu'en incubant des acides aminés en présence d'un homogénat de foie et d'oxygène, ils obtenaient de l'ammoniac avec consommation de l'oxygène et disparition des acides aminés. Cette réaction est une désamination oxydative puisqu'il y a perte d'un groupement aminé accompagné d'un processus oxydatif. Ces réactions sont catalysées par des amino-acides oxydases.



Le peroxyde (toxique pour la cellule) doit être éliminé par une catalase qui régénère l' O_2 :

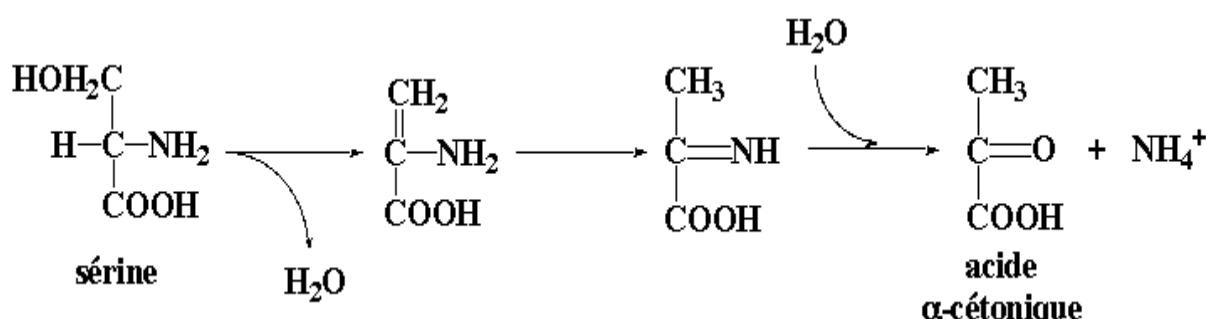


Cet enzyme est non spécifique dans le foie animal mais peut étre très active chez les bactéries

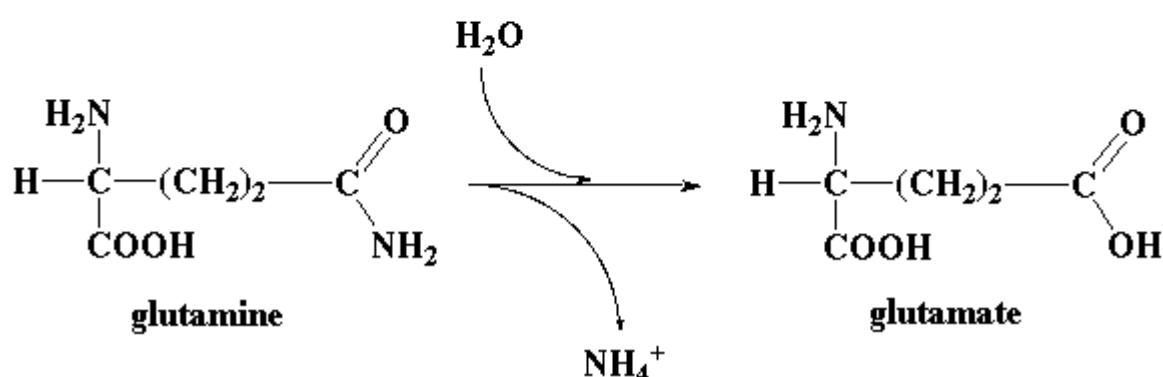
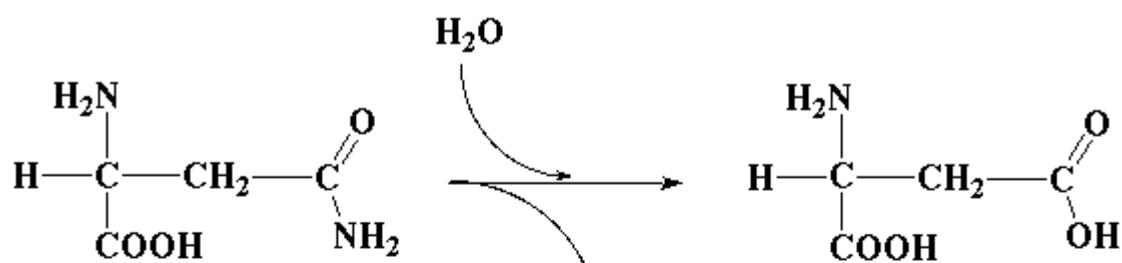
La L- Glutamate déshydrogénase est le seul enzyme agissant sur un acide aminé de série L qui soit très active (coenzyme NAD^+ ou NADP^+) ; abondante dans le foie et dans le cerveau, elle catalyse la réaction :



Il existe 2 cas particuliers : il s'agit des 2 acides aminés à fonction alcool (Ser et Thr), pour lesquels la perte du groupement aminé se fait par désamination non oxydative, catalysée par la séroïne déshydratase et la thréonine déshydratase :

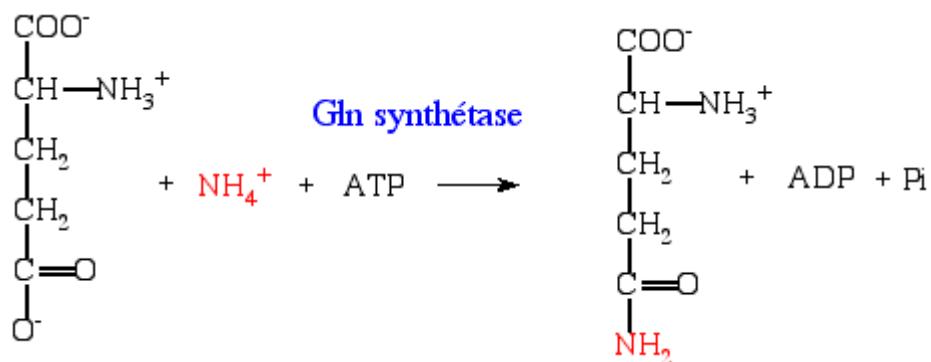


IV – 2 - Réaction de désamidation :



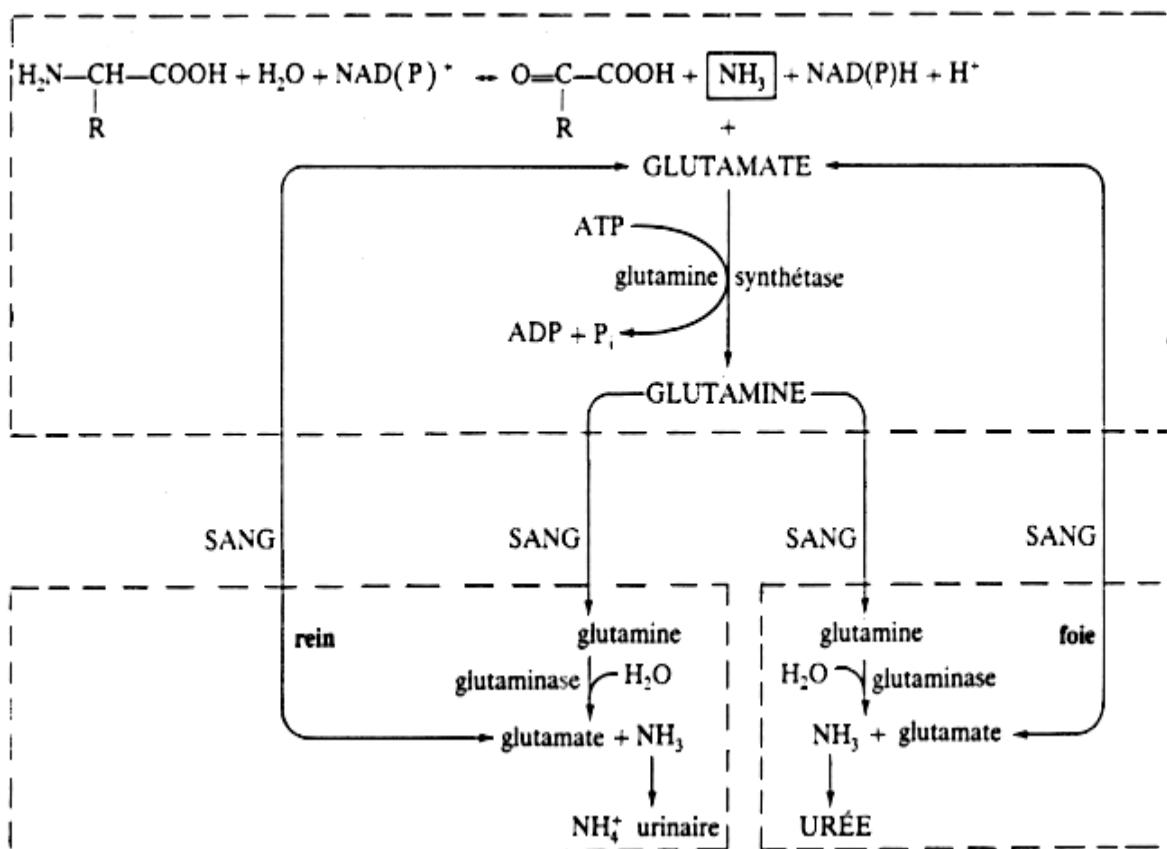
L'asparagine et la glutamine contiennent une fonction amide portée par leur chaîne latérale. Il existe 2 enzymes très répandues, l'asparaginase et la glutaminase qui catalysent la réaction de désamidation respectivement de l'asparagine et de la glutamine.

L'ammoniac est une molécule extrêmement toxique pour la cellule. En conséquence, quel que soit le mécanisme par lequel l'ammoniac est libéré (désamination directe, non oxydative et/ou désamidation), celui-ci se condense avec le glutamate pour former la glutamine (réaction catalysée par la glutamine synthétase avec consommation d'énergie, sous forme d'une liaison phosphate riche en énergie de l'ATP).



Puis la glutamine, l'acide aminé le plus concentré dans le sang (450 à 600 μM), sert de "transporteur" de l'ammoniac jusqu'au foie ou jusqu'aux reins. Dans chacun de ces organes, la glutaminase libère l'ammoniac de la glutamine par désamidation.

AU NIVEAU DES TISSUS

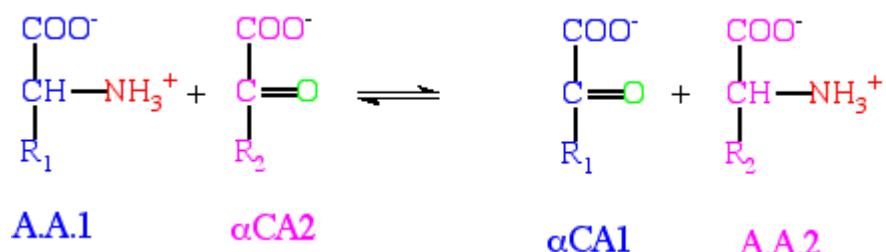


Au niveau des reins, l'ammoniac est éliminé dans l'urine sous forme d'ions ammonium. Cette élimination est d'autant plus importante qu'elle permet non seulement d'éliminer l'ammoniac mais aussi une grande quantité d'ions H^+ formés au cours de diverses réactions métaboliques.

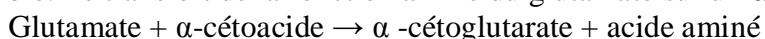
Dans le foie l'ammoniac va être transformé en urée : c'est ce que l'on appelle l'uréogénèse ou cycle de l'urée. L'urée est ensuite véhiculée par la circulation jusqu'aux reins d'où elle est éliminée par l'urine.

IV – 3 - Réaction de transamination : Transfert du groupement amine

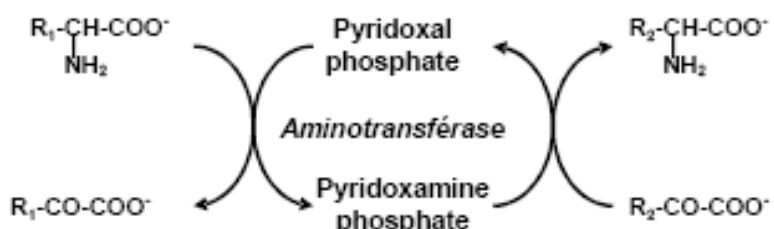
C'est le processus qui conduit à un échange de la fonction amine entre un acide aminé (principalement le glutamate) et un α -cétoacide ou 2-oxo-acide. Les enzymes qui catalysent de telles réactions sont appelées des aminotransférases ou transaminases.



Les aminotransférases majeures se trouvent dans tous les tissus et la réaction catalysée est réversible. Le transfert de la fonction amine du glutamate sur un α -cétoacide s'écrit :



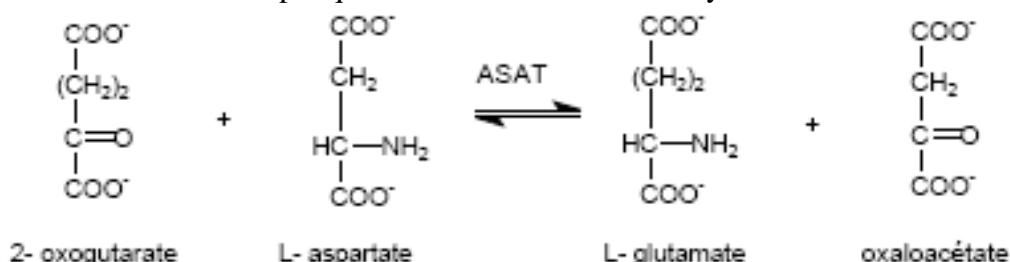
Le cofacteur impliqué est le pyridoxal phosphate qui dérive de la vitamine B6. Il constitue le groupement prosthétique de toutes les aminotransférases.



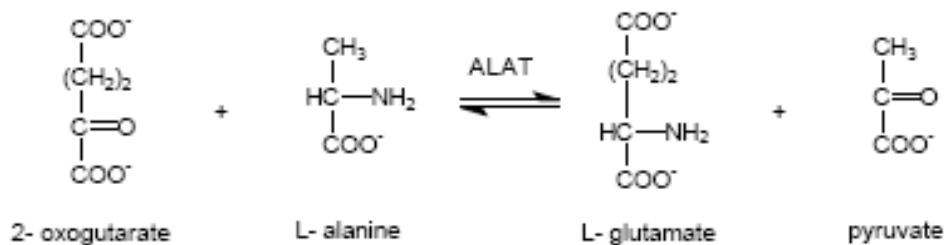
La transamination ou l'aminotransfert. Le groupement aminé est transféré de l'acide aminé 1 sur un α -cétoacide pour former l'acide aminé correspondant (acide aminé 2).

EXEMPLES :

L'aspartate aminotransférase (ASAT) ou glutamate oxaloacétate transaminase (GOT) :
Présente dans les cellules hépatiques et dans les cellules du myocarde :



L'alanine aminotransférase (ALAT) ou glutamate pyruvate transaminase (GPT) :
Présente presque exclusivement dans le cytoplasme des cellules parenchymateuses du foie :



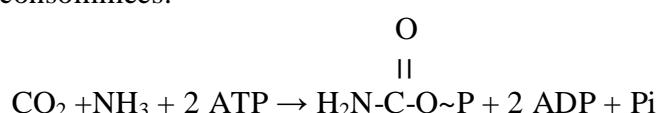
V - Cycle de l'urée :

Le cycle de l'urée est la voie métabolique qui permet d'éliminer de l'organisme les excès d'azote d'origine endogène ou exogène par détoxication de l'ammoniaque en urée. Le cycle de l'urée permet cette transformation de molécules d'ammoniaque en molécules d'urée et est constitué de 5 enzymes dont deux sont mitochondrielles (carbamylphosphate synthétase, CPS ; ornithine transcarbamylase, OTC) et trois sont cytosoliques (argininosuccinate synthétase, ASS ; argininosuccinate lyase, ASL ; arginase).

PHASE MITOCHONDRIALE :

V - 1 – Synthèse de la carbam (o) ylphosphate :

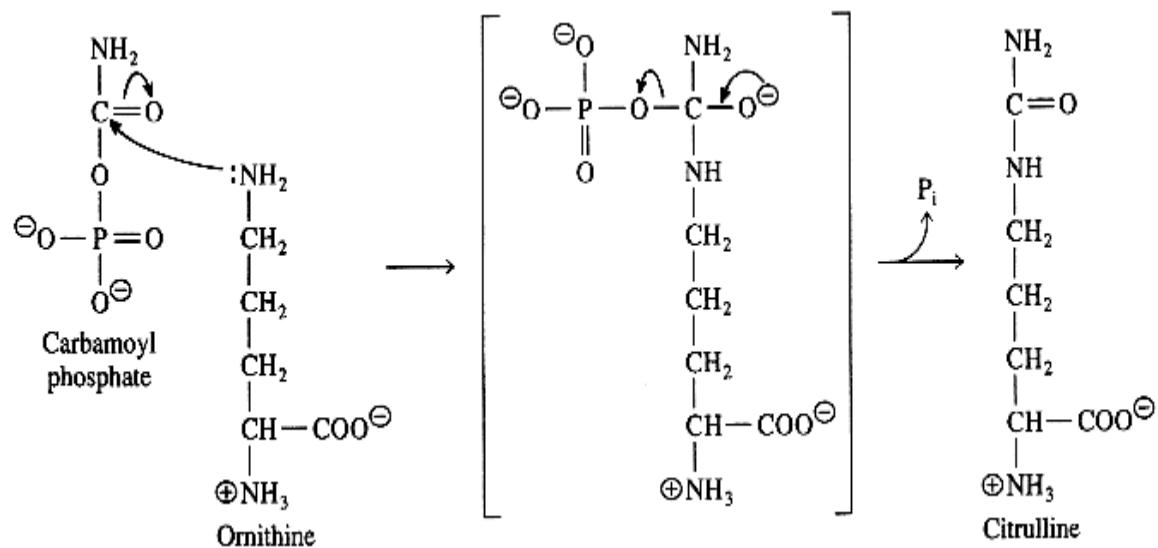
Dans les mitochondries la carbam (o) ylphosphate synthétase utilise le CO_2 , le NH_3 et 2 ATP comme substrats pour former le carbam (o) ylphosphate. Deux liaisons phosphates riches en énergie sont consommées.



V - 2 – Synthèse de la citrulline :

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

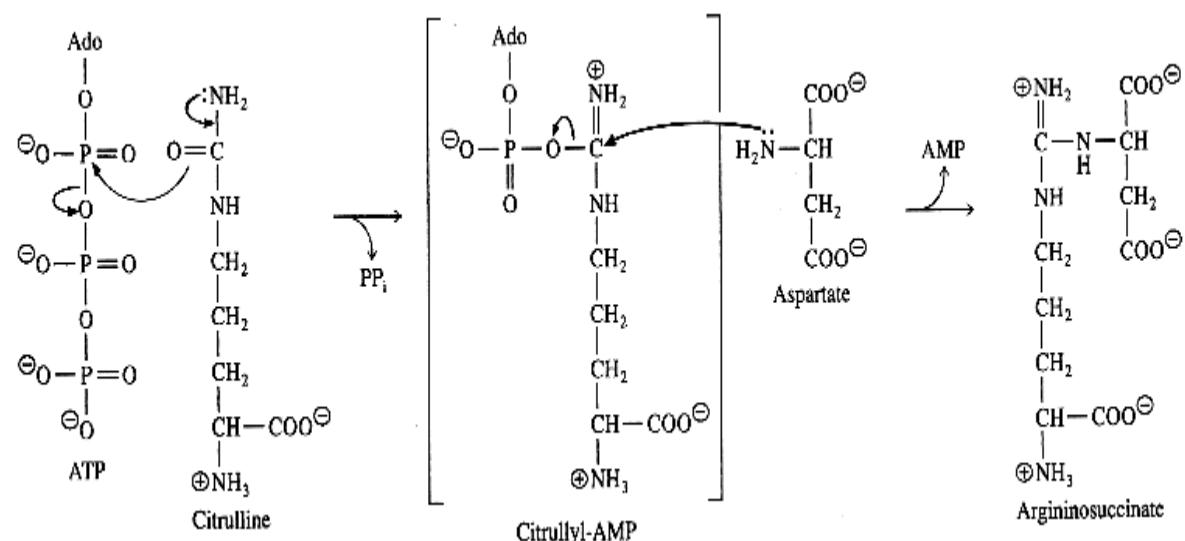
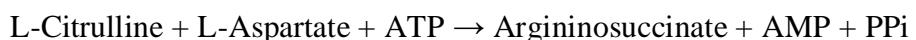




PHASE CYTOSOLIQUE :

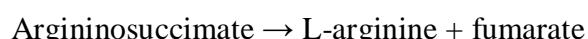
V - 3 - Synthèse de l'argininosuccinate :

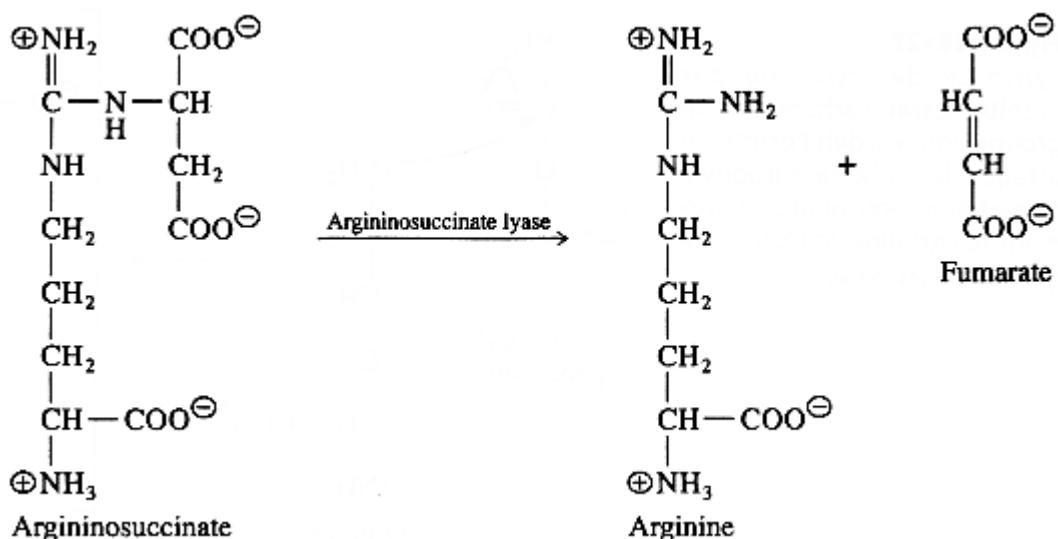
La citrulline obtenue est transportée dans le cytosol. Sous l'action de l'argininosuccinate synthétase la citrulline se condense avec l'aspartate pour donner l'argininosuccinate avec consommation de deux liaisons phosphates riches en énergie d'une molécule d'ATP.



V - 4 – Formation de l'arginine :

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

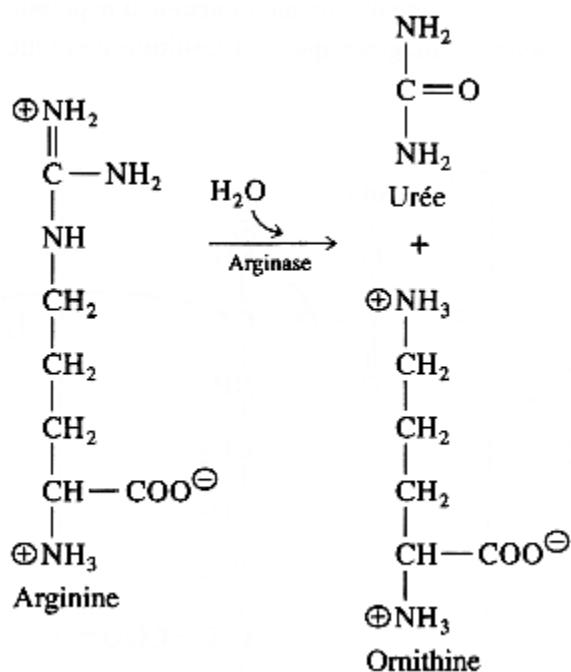
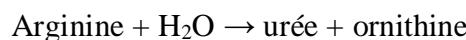




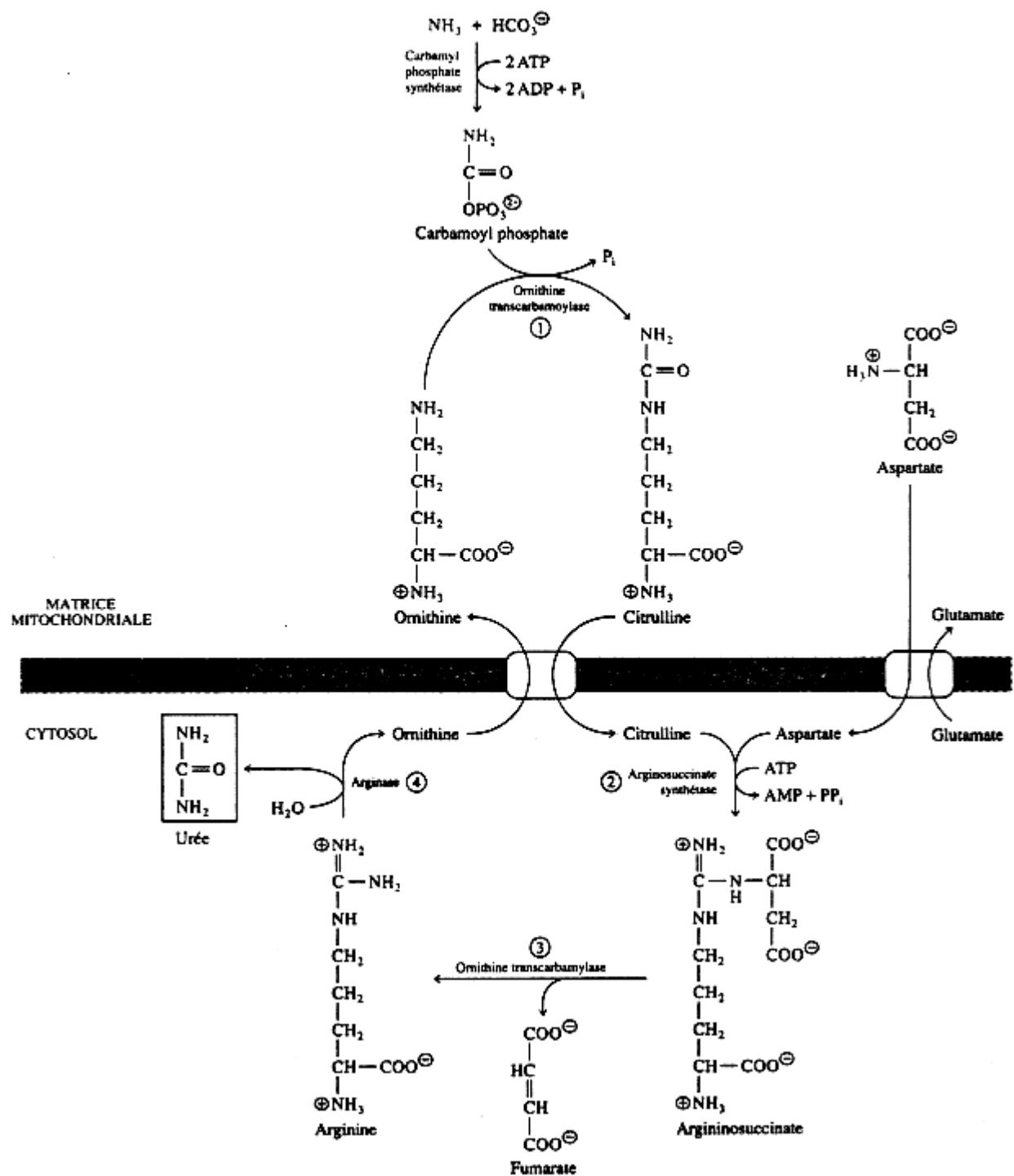
Le fumarate est transporté dans les mitochondries et repris par le cycle de Krebs qui l'oxyde en oxaloacétate. Ce dernier sera transaminé en aspartate par l'aspartate aminotransférase. Ainsi est créé un lien entre les deux cycles de Krebs et de l'Urée.

V - 5 – Hydrolyse de l'arginine et synthèse de l'urée

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

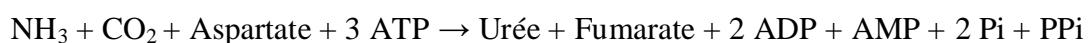


Alors que l'urée est excrétée pour être éliminée par l'urine, l'ornithine est transportée dans les mitochondries pour réinitier le cycle

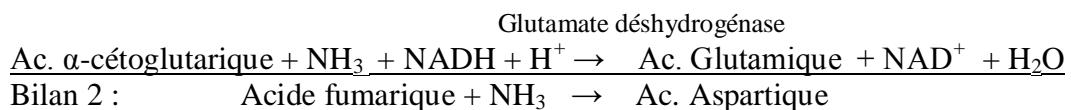
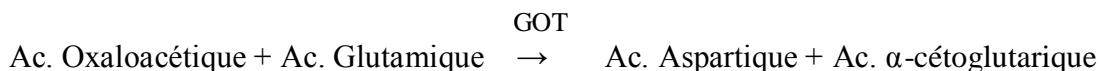
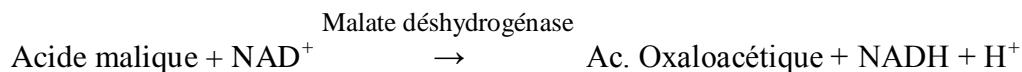
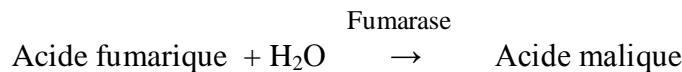


V - 6 – BILAN DU CYCLE

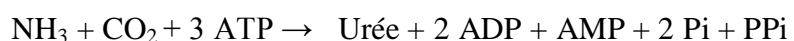
Le bilan 1 du cycle s'écrit :



Si une mole de NH₃ est apportée par désamination ou désamidation, l'autre arrive sous forme de groupement NH₂ de l'acide aspartique. Une séquence de 4 réactions peut, dans la mitochondrie, régénérer l'acide aspartique à partir de l'acide fumrique :



Bilan final :



Au cours de la formation d'une molécule de l'urée 4 liaisons riches en énergie ont été utilisées (2 ATP en 2 ADP+ 2 Pi, ATP en AMP + PPi). Lorsque le fumarate est transformé en oxaloacétate (cycle de Krebs) pour régénérer l'aspartate après transamination, il en résulte la formation d'une molécule de NADH, H+ qui correspond à 3 ATP. En conclusion l'élimination d'un ion ammonium libre et de l'amine de l'aspartate sous forme d'une molécule d'urée ne consomme qu'une liaison phosphate riche en énergie.

