

Université Mohamed V  
Faculté Sciences de Rabat  
Département de Biologie  
Labo Biochimie-Immunologie

## **COURS MASTER**

**analyse et controle qualité des médica-  
ments et produits de santé à base de  
plantes**

**Cours METABOLISME**

**Année 2016-2017**

**Professeur : Houria .El BOURY**

## **A. Introduction**

- I. Importance de l'étude du métabolisme
  1. Historique et quelques dates clefs
  2. Conséquences de la connaissance du métabolisme
    - a. Exemples choisis
    - b. Misés au point de médicaments
    - c. Ciblage de substances naturelles
- II. Métabolismes particuliers
- III. Notions de base à connaître avant d'entamer l'étude du métabolisme

## **B. Le Métabolisme**

- I. L'anabolisme
- II. Le catabolisme
- III. L'amphibolisme
- IV. Le métabolisme énergétique
  1. L'ATP comme monnaie énergétique
  2. Formation de l'ATP par phosphorylation oxydative dans la chaîne respiratoire
  3. Formation de l'ATP par phosphorylation au niveau du substrat ou liée au substrat.

## **C. Le métabolisme glucidique**

- I. Importance du glucose
  1. Dans le métabolisme général

2. Les 3 molécules qui occupent une place centrale dans le métabolisme général.
  3. Destinées du glucose
    - a. Vers le glycogène
    - b. Vers la voie des pentoses **P**
    - c. Vers le pyruvate
    - d. Du pyruvate vers l'acetyl COA
    - e. De l'acetyl COA vers le cycle de Krebs
  4. Les carbones du glucose se retrouvent dans un grand nombre de composés
    - a. Les protéines
    - b. Les lipides
    - c. Les acides nucléiques
- II. Vue générale sur le métabolisme glucidique
1. La glycolyse
    - a. Les dix réactions
    - b. Réactions qui consomment de l'ATP
    - c. Réactions qui produisent de l'ATP
    - d. Réactions réversibles et irréversibles
    - e. Calcul du rendement énergétique
  2. Métabolisme de l'acide pyruvique
    - a. Formation d'acide lactique et importance de cette réaction dans la réoxydation du NADH
    - b. Formation d'acetyl COA
    - c. Cycle de Krebs ou cycle de l'acide citrique
      - Ce cycle n'est pas exclusif des glucides
      - Les réactions du cycle
      - Les réactions anaplérotiques
      - Calcul du bilan énergétique
  3. La voie des pentoses **P**

- a. Importance de cette voie
  - b. La branche oxydative
    - Production de NADPH, coenzyme indispensable à la synthèse des acides gras.
    - Production de ribose 5P pour la synthèse des nucléotides.
  - c. La branche non oxydative
4. Métabolisme du glycogène
- a. La glycogénogénèse
    - Activation
    - Synthèse des chaînes linéaires
    - Formation des branches ou ramifications
  - b. La glycogénolyse
    - Les enzymes intervenantes
5. La néoglucogenèse
- a. Importance de cette voie
  - b. Les points d'entrée dans cette voie
  - c. Le cycle de Cori
  - d. La néoglucogenèse n'est pas l'inverse de la glycolyse
  - e. Bilan énergétique

## **D. Le métabolisme lipidique**

- I. Lipides de réserve et lipides de structure
- II. Importance des triglycérides
  - 1. Hydrolyse des triglycérides
    - a. destinée du glycérol
    - b. destinée des acides gras
      - synthèse de lipides complexes
      - dégradation par la  $\beta$ oxydation qui conduit à l'acetyl COA

- l'acetyl COA peut conduire à la synthèse de cholestérol, de stéroïdes
- l'acetyl COA peut conduire à la formation de corps cétoniques

### III. Catabolisme des acides gras

1. Activation
2. la  $\beta$ oxydation et ses quatre réactions
3. oxydation des acetyl COA dans le cycle de Krebs
4. calcul du bilan énergétique
5. oxydation des AG à très longues chaînes
6. oxydation des AG à nombre impair de carbones

### IV. Synthèse des acides gras

1. La voie de synthèse n'est pas l'inverse de la voie de dégradation : les différents points qui les différencient
2. Les étapes de la synthèse
  - a. Transfert de l'acétyl COA grâce au citrate
  - b. Carboxylation de l'acetyl COA en malonyl COA
  - c. Activation grâce à l'ACP
  - d. Un cycle d'élongation et ses quatre réactions
  - e. Intervention d'autres systèmes enzymatiques à partir du palmitate, pour allonger la chaîne ou mettre en place des doubles liaisons.

## **E. Métabolisme des acides aminés (aa)**

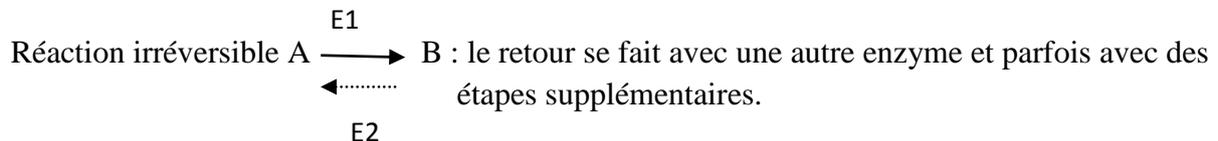
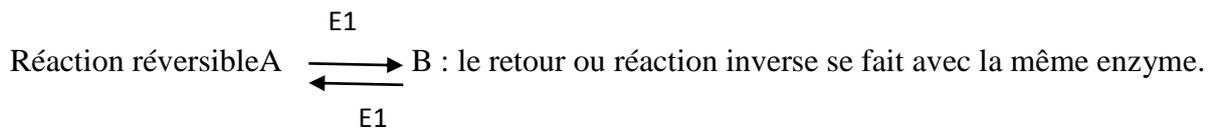
### I. Pourquoi étudier les aa en particulier

1. Les aa, unités de base des protéines, peptides et polypeptides qui sont synthétisés au cours de la traduction (voir cours de biologie moléculaire)
2. Les protéines et autres, sont catabolisés en aa par divers moyens (non étudiés dans ce cours)

- II. Vue générale sur le métabolisme des aa
  - 1. acides aminés essentiels
  - 2. acides aminés non essentiels
  - 3. synthèse participative de produits spéciaux
- III. Catabolisme des acides aminés
  - 1. Réactions générales concernant  $\text{-NH}_2$ 
    - a. Rappel structure des aa
    - b. Elimination de la fonction  $\text{-NH}_2$ 
      - transamination
      - désamination oxydative
      - formation d'urée ou uréogénèse
  - 2. Réactions particulières concernant le squelette carboné
    - a. Cas des aa glucoformateurs
      - Intermédiaires de la synthèse des glucides
      - Source énergétique
    - b. Cas des aa cétogènes
      - Intermédiaires de la synthèse des lipides
      - Formation de corps cétoniques
      - Source énergétique
- IV. Biosynthèse des aa non essentiels
  - 1. Réactions de modification de la chaîne carbonée d'un autre aa
  - 2. Réactions de transamination
  - 3. Synthèse à partir d'intermédiaires du métabolisme glucidique ou du cycle de Krebs
  - 4. Synthèse à partir d'aa essentiels

# Généralités :

## Les réactions dans une voie métabolique :



Coenzyme (noté co ε) : le fonctionnement des enzymes (ε) nécessite souvent la participation d'une petite molécule non protéique appelée coenzyme.

Au pH cellulaire, les acides faibles (acide pyruvique, lactique, citrique...) existent en grande partie sous forme de bases associées qu'on appelle pyruvate, lactate, citrate...

Oxydation  $\longrightarrow$  perte d'électrons et de protons  $H^+$  [ou gain d'oxygène]

Réduction  $\longrightarrow$  gain d'électrons et de protons  $H^+$  [ou perte d'oxygène].

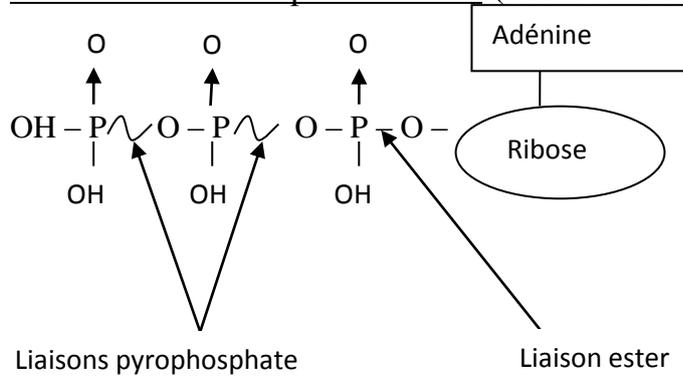
Pi = orthophosphate ou phosphate inorganique =  $H_3PO_4$ . Quand il est lié c'est  $\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ -P-OH \\ | \\ OH \end{array}$  que l'on note P (inclus dans un cercle).

PPi = pyrophosphate (combinaison entre deux orthophosphate).

Convention d'écriture : lorsqu'une molécule est phosphorylée en deux endroits, on peut utiliser le préfixe « bis » ou « di ». Dans ce cours, nous utiliserons le préfixe « di ».

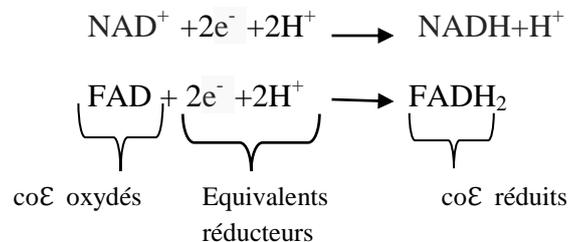
# Métabolisme énergétique :

Formule schématique de l'ATP (adénosine triphosphate)



Formation d'ATP par phosphorylation oxydative :

1) Molécules énergétiques (glucose, acide gras, acide aminé...)  $\xrightarrow{\text{Oxydation}}$  Libération d'énergie sous forme d'équivalents réducteurs transférés à des coE.



2)  $\left. \begin{array}{l} \text{NADH} + \text{H}^+ \\ \text{FADH}_2 \end{array} \right\}$  cèdent les équivalents réducteurs à la chaîne respiratoire  $\longrightarrow$  CHAÎNE RESPIRATOIRE  $\longrightarrow$  **ATP**

Le transport des électrons à travers cette chaîne permet la formation de molécules d'ATP

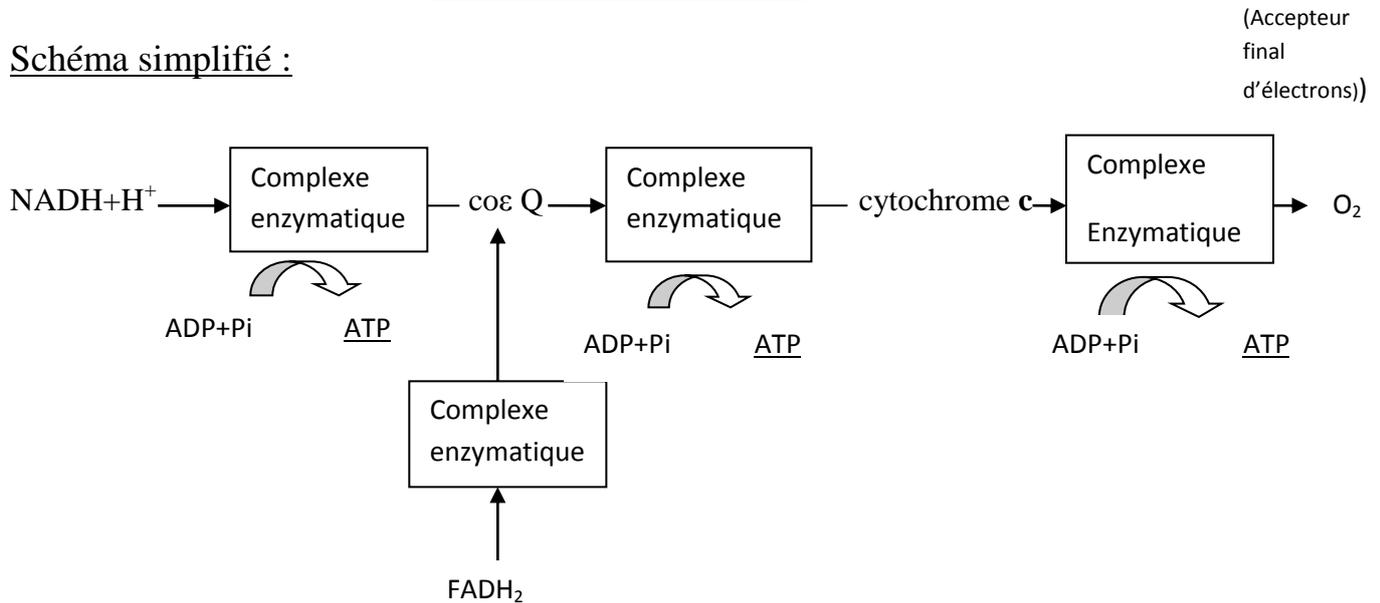
Formation d'ATP par phosphorylation au niveau du substrat (minime) :

L'ATP est formée au cours d'une réaction.

Exemple : phosphoénolpyruvate + ADP  $\longrightarrow$  pyruvate + **ATP**

# Chaîne respiratoire ou chaîne de transport des électrons:

Schéma simplifié :

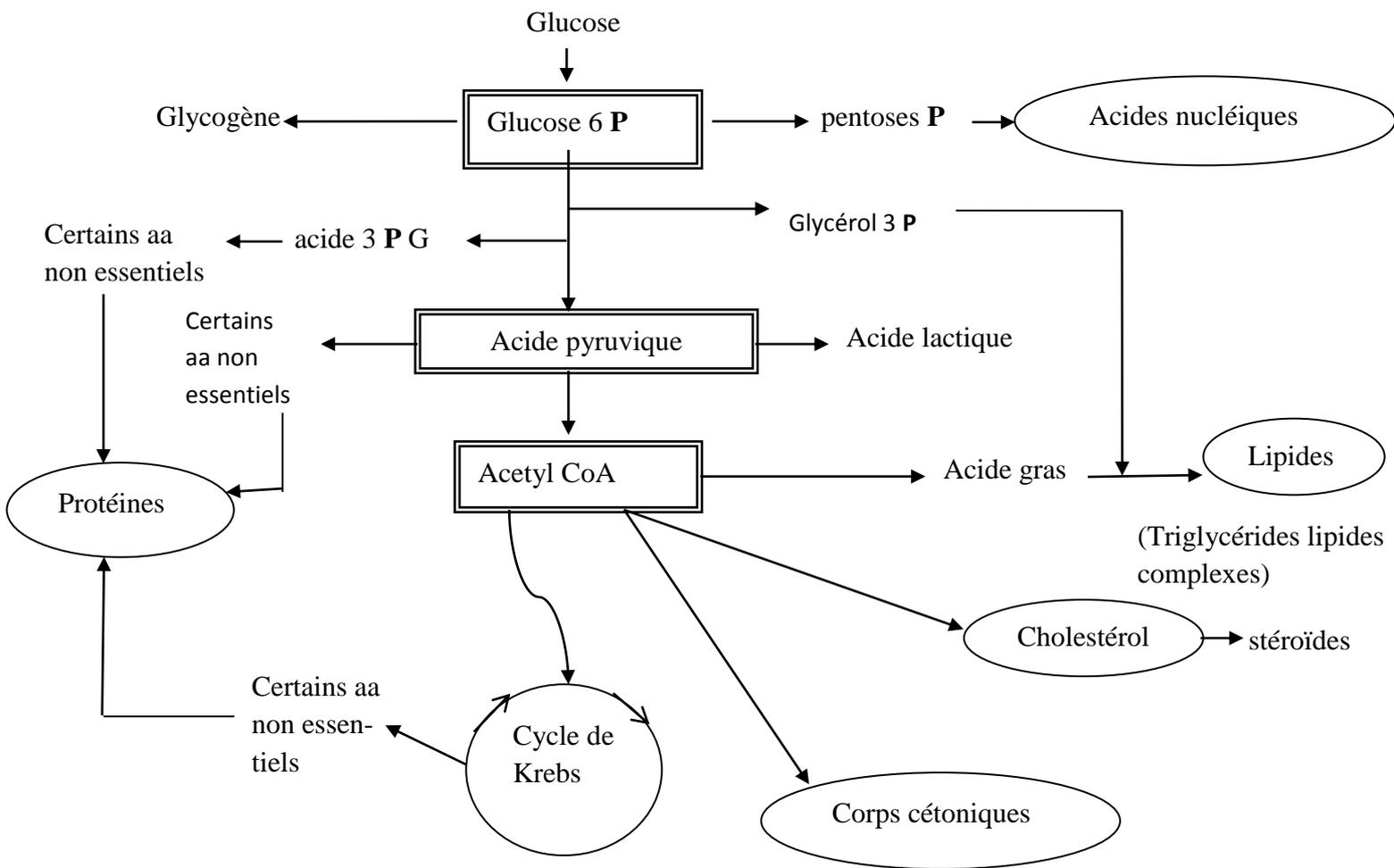


Remarque : Selon les ouvrages et suivant le calcul du nombre de joules emmagasinés dans une molécule d'ATP, on peut considérer deux possibilités pour chaque coenzyme .

- 1) La réoxydation d'un NADH dans la chaîne respiratoire conduit à la formation de 3 ATP ou 2,5 ATP.
- 2) La réoxydation d'un  $\text{FADH}_2$  dans la chaîne respiratoire conduit à la formation de 2 ATP ou 1,5 ATP.

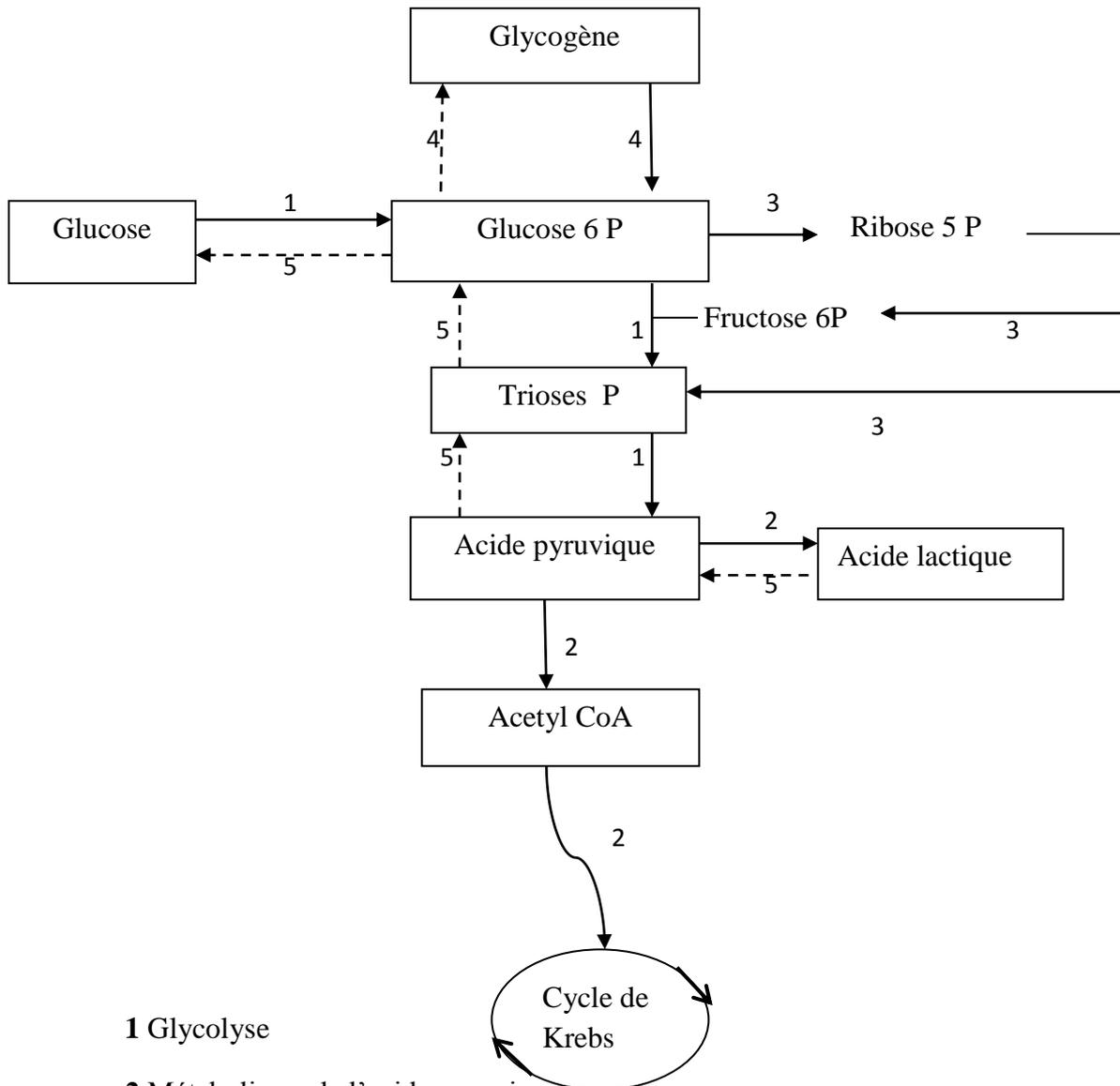
Dans ce cours, on va considérer { que la ré oxydation d'un NADH forme 3ATP.  
que la ré oxydation d'un  $\text{FADH}_2$  forme 2ATP.

# Schéma montrant l'importance du glucose dans le métabolisme général ainsi que les 3 molécules qui occupent une place centrale.



- Pour ne pas compliquer le schéma, les voies inverses ne sont pas mentionnées.
- L'orientation vers une voie ou une autre dépend des organes, des tissus et des conditions cellulaires.

# Vue générale sur le métabolisme glucidique :



1 Glycolyse

2 Métabolisme de l'acide pyruvique

3 Voie des pentoses P

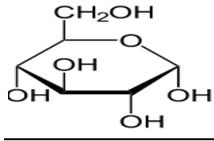
4 Métabolisme du glycogène

5 Néoglucogénèse

(La néoglucogénèse peut être initiée à partir d'aa glucoformateurs ou de glycérol. Ceci n'est pas mentionné dans ce schéma).

## Quelques formules :

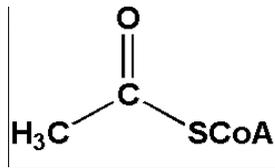
Glucose cyclique :



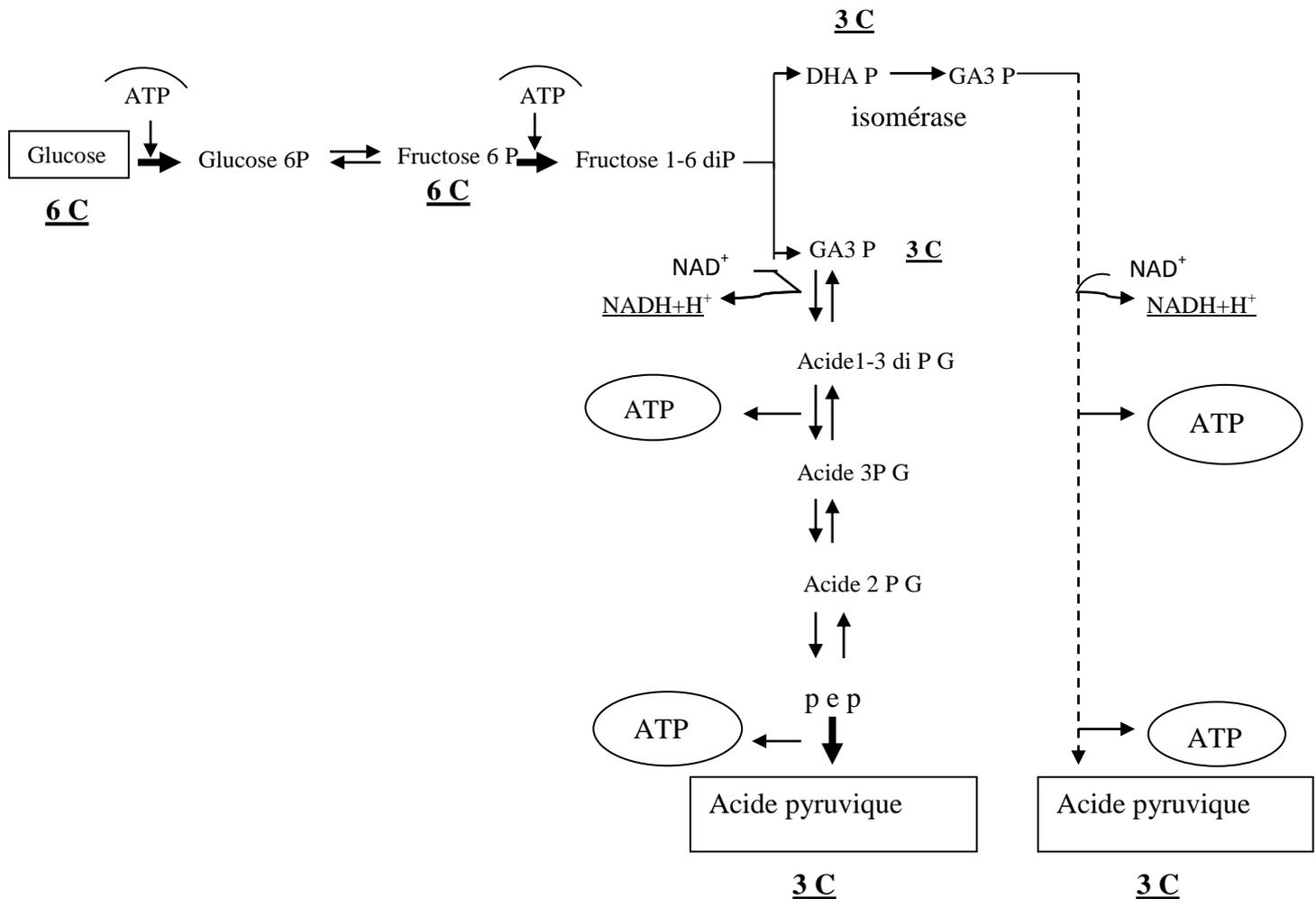
Acide pyruvique :  $\text{CH}_3\text{-CO-COOH}$

Acide lactique :  $\text{CH}_3\text{-CHOH-COOH}$

Acetyl CoA :



# Chaîne des réactions de la glycolyse



DHA P= dihydroxyacétone phosphate

GA3 P= glycéraldéhyde 3 phosphate

Acide 2 P G= acide 2 phosphoglycérique

p e p= phosphoénolpyruvate

A remarquer:

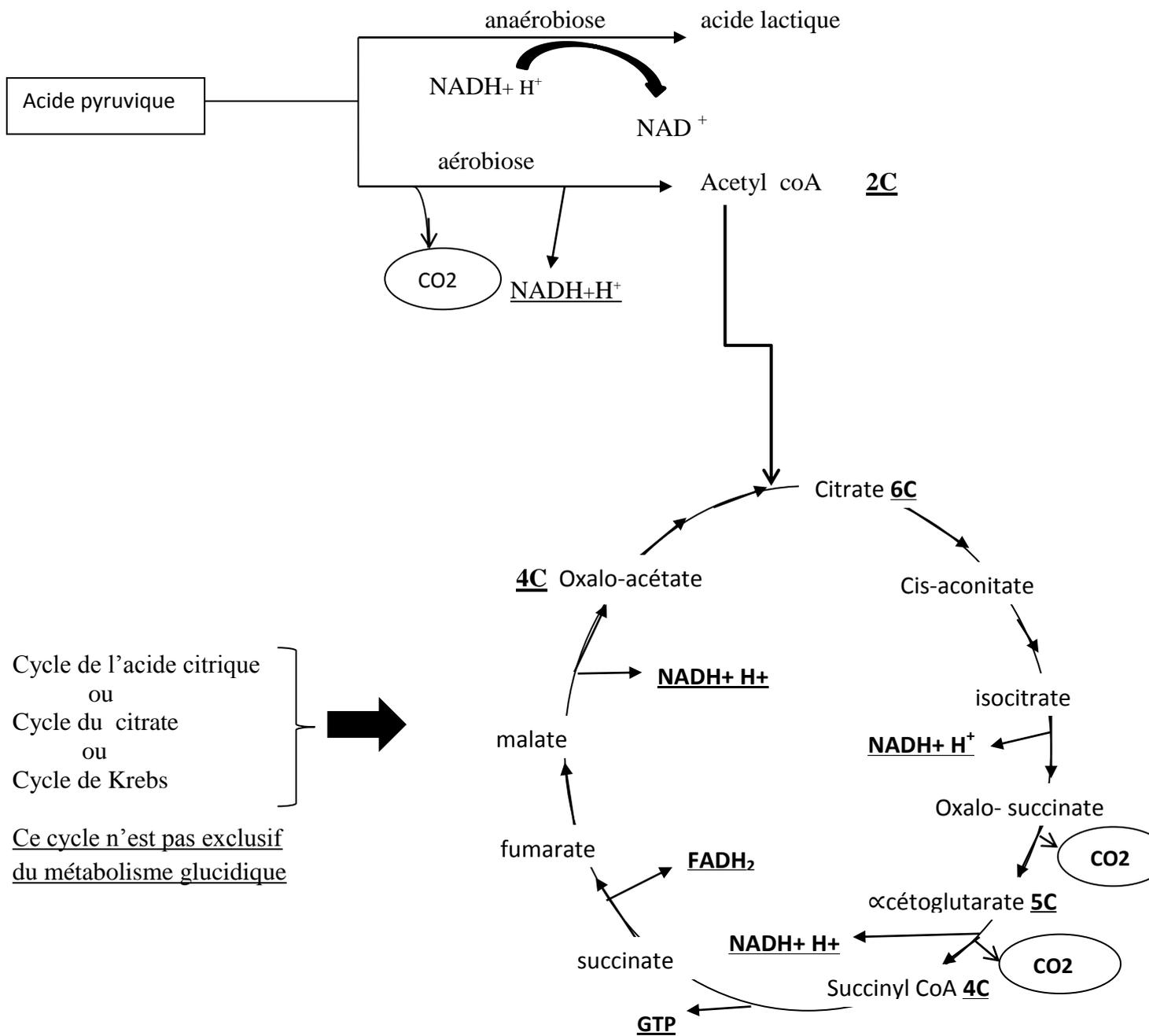
Il y a 3 réactions irréversibles (en gras)

Il y a 2 ATP consommés

Il y a 4 ATP formés (par phosphorylation au niveau du substrat)

Il y a 2(NADH+H<sup>+</sup>) formés qui donneront des ATP au cours de leur réoxydation dans la chaîne respiratoire (si celle-ci est fonctionnelle).

# Métabolisme de l'acide pyruvique dans le cadre du métabolisme glucidique



# Bilans énergétiques

Pour dresser le bilan énergétique d'une voie donnée, il faut considérer les ATP formés et les ATP utilisés.

## Bilan énergétique de la glycolyse

1) glycolyse anaérobie : 4 ATP formés – 2 ATP utilisés = 2 ATP/ glucose

2) glycolyse aérobie : 4 ATP formés + 6 ATP (provenant de la réoxydation de 2 NADH dans la chaîne respiratoire) – 2 ATP utilisés = 8 ATP/ glucose

[ cas particulier 6ATP /glucose ]

## Bilan énergétique de l'oxydation complète du glucose (aérobie)

a) glycolyse aérobie → 8 ATP

b) réaction (pyr → acetyl Co A) x 2 → 6 ATP (ré oxydation de 2 NADH dans la chaîne respiratoire)

c) ( cycle de Krebs) x 2 → 24 ATP

---

Total 8+6+24 =38 ATP/ glucose

Chaque cycle produit :

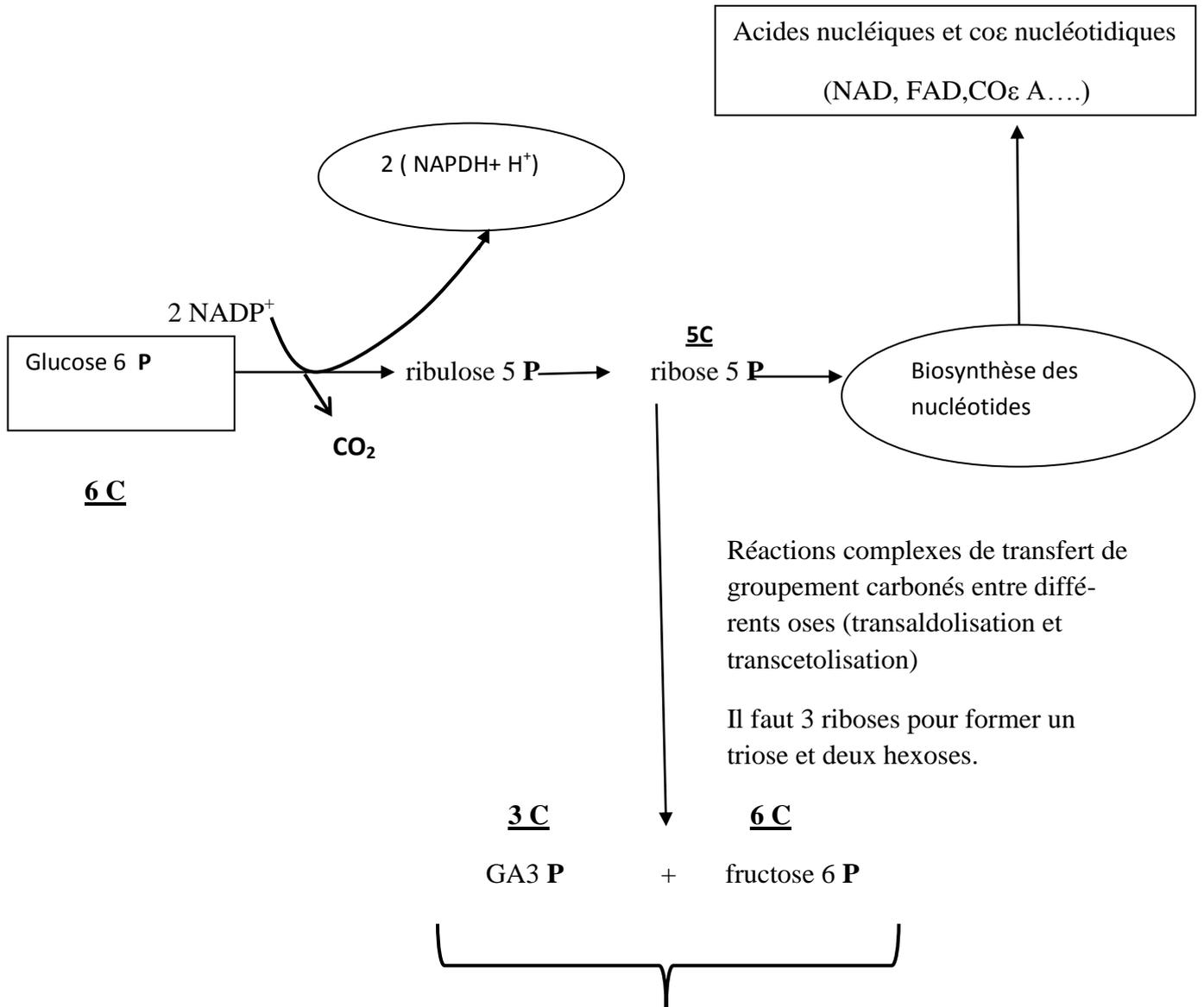
3 (NADH+ H<sup>+</sup>) équivaut à 3x3 =9 ATP  
1 FADH<sub>2</sub> équivaut à 2x1 =2 ATP  
1 GTP équivaut à 1 ATP

---

12 ATP par cycle de KREBS

[ Cas particulier : 36 ATP /glucose ]

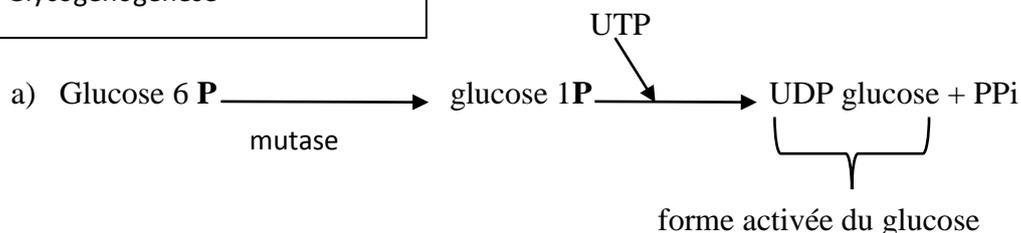
# Voie des pentoses P



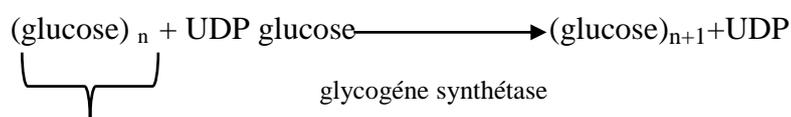
On rejoint la glycolyse au niveau de ces intermédiaires

# Métabolisme du Glycogène

Glycogénogénèse



b) Synthèse des chaînes linéaires

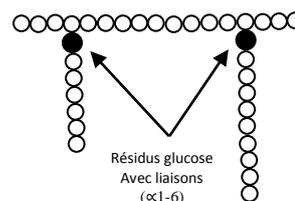


Matrice composée d'au moins 4 résidus glucose

les résidus glucose sont liés par des Liaisons ( $\alpha 1-4$ )

c) Formation des branches ou ramifications

Une enzyme « branchante » convertit une liaison ( $\alpha 1-4$ ) en liaison ( $\alpha 1-6$ ) à un point de branchement

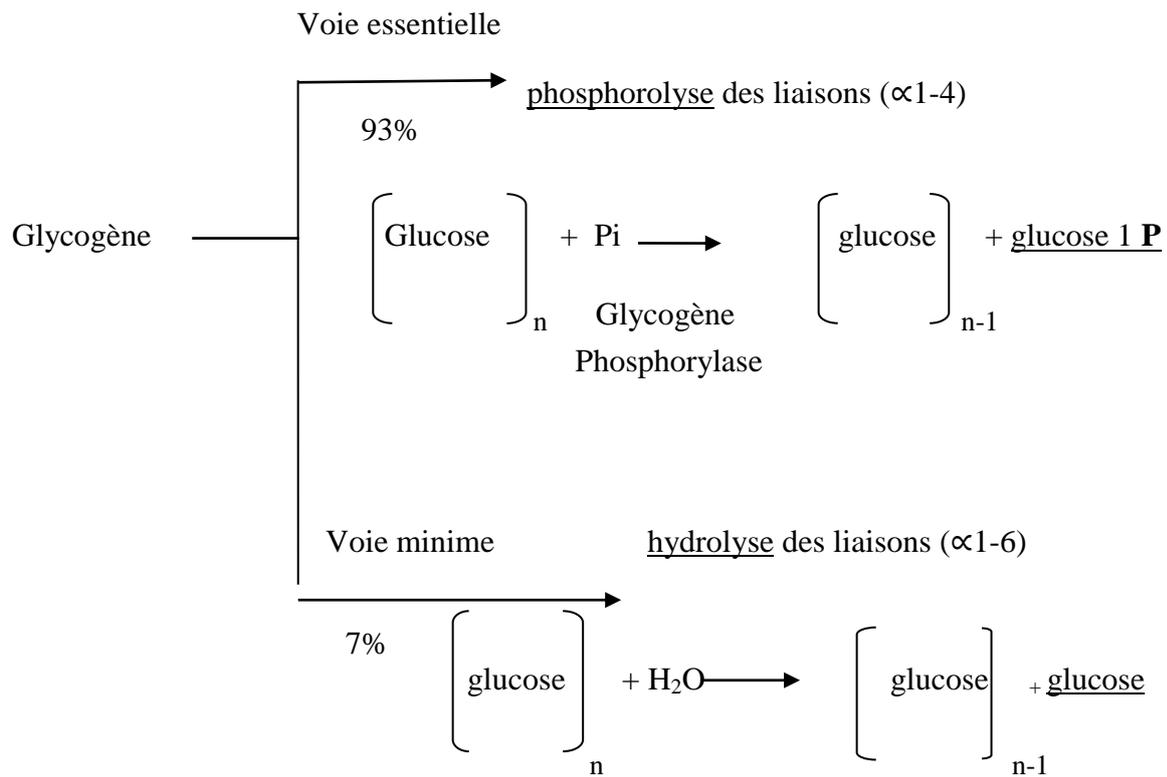


Compléments : UTP = uridine triphosphate

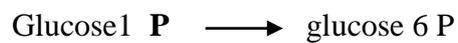
UDP= uridine diphosphate

# Métabolisme du glycogène

## Glycogénolyse



Ensuite :

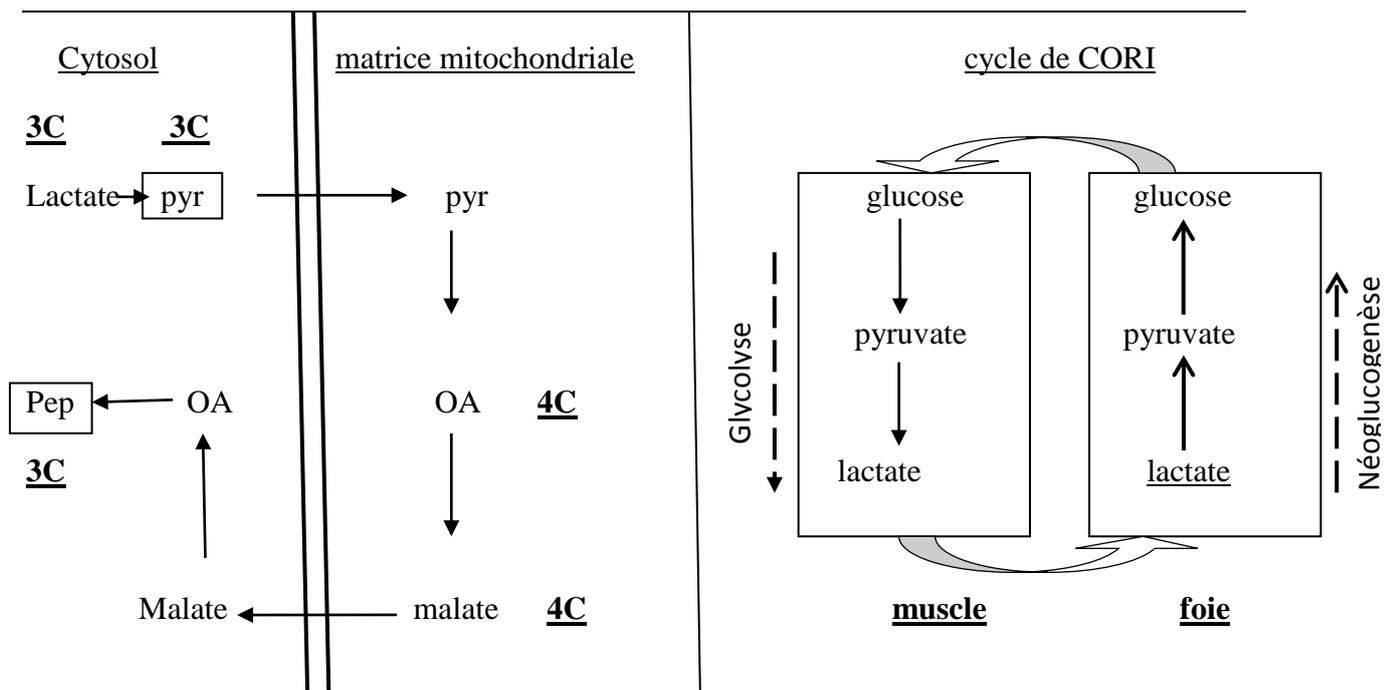
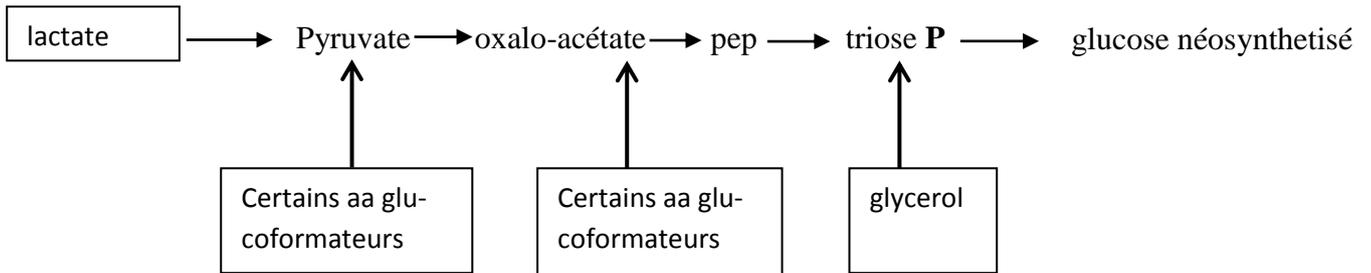


Ou



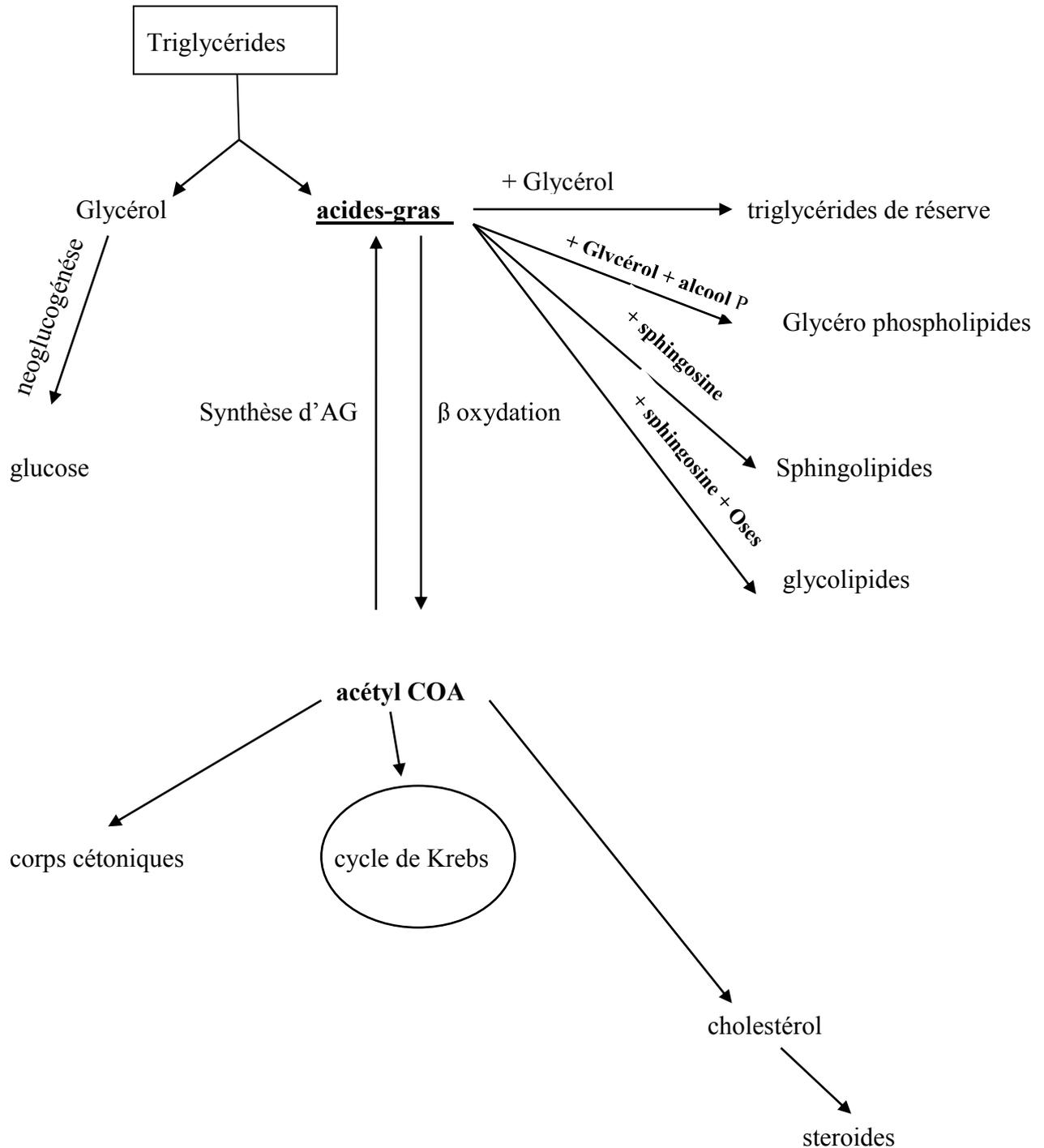
# Néoglucogénèse

## Schéma simplifié



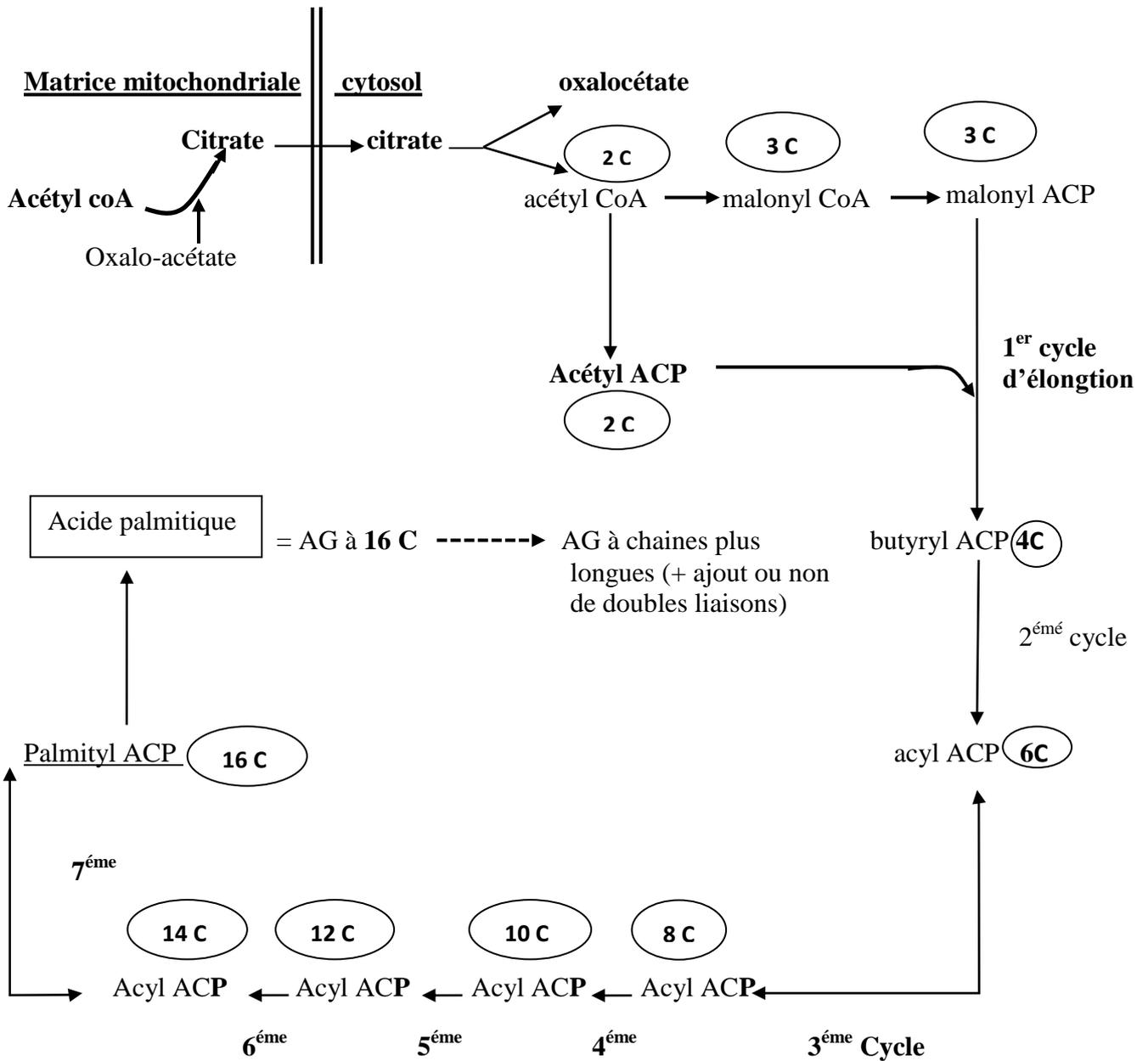
Les réactions qui conduisent du pyr au pep sont à cheval entre le cytosol et la matrice mitochondriale alors que, du pep au pyr, il ya une seule réaction dans le cytosol

# Vue générale sur le métabolisme lipidique



**Remarque :** Certaines voies telles que le catabolisme des lipides complexes ne sont pas mentionnées

# Biosynthèse des acides-gras



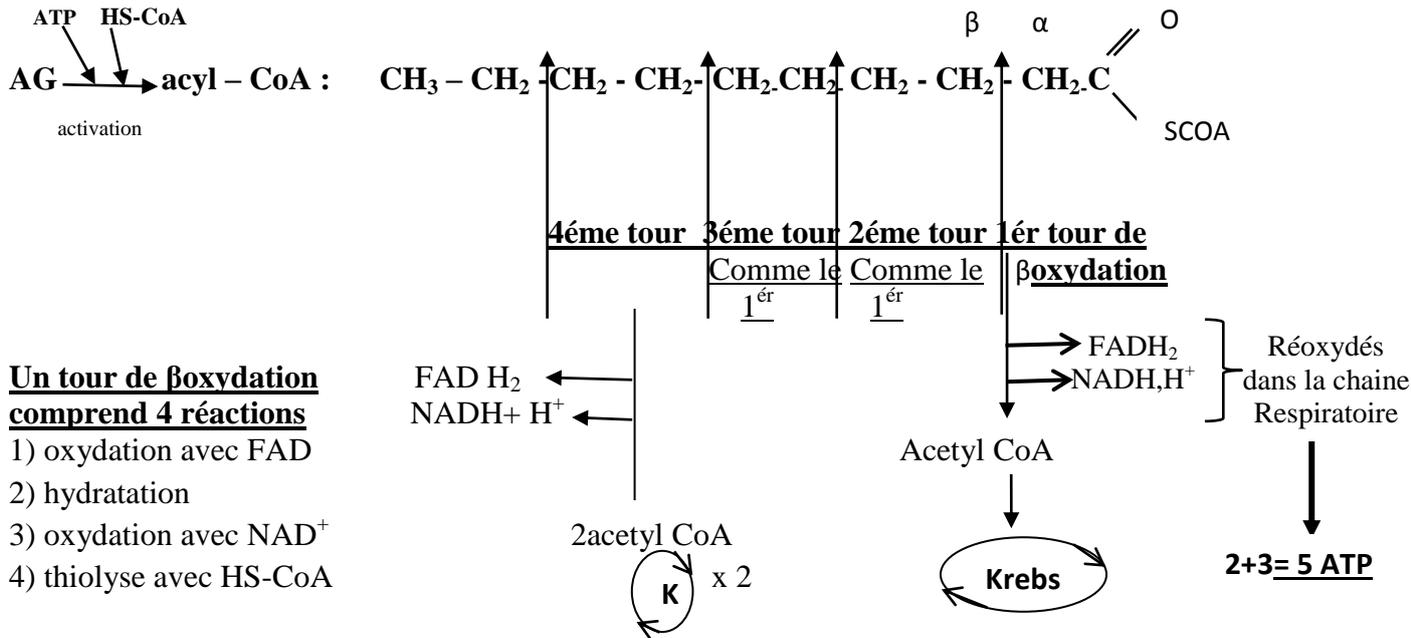
## Un cycle d'élongation comprend 4 réactions:

- 1) Condensation
- 2) Réduction avec  $\text{NADPH} + \text{H}^+$
- 3) Déshydratation
- 4) Réduction avec  $\text{NADPH} + \text{H}^+$

**Remarque :** les réactions sont simplifiées sans mentionner tous les intervenants

# CATABOLISME des acides gras

Exemple d'un AG à nb pair de C ( $2n = 10$ ) saturé ( sans doubles liaisons)



**Un tour de βoxydation comprend 4 réactions**

- 1) oxydation avec FAD
- 2) hydratation
- 3) oxydation avec NAD<sup>+</sup>
- 4) thiolysé avec HS-CoA

**Le Bilan énergétique du catabolisme d'un AG étant très élevé :**

Il est donc intéressant de le calculer, on va utiliser l'AG à 10 C pour en tirer des règles générales :

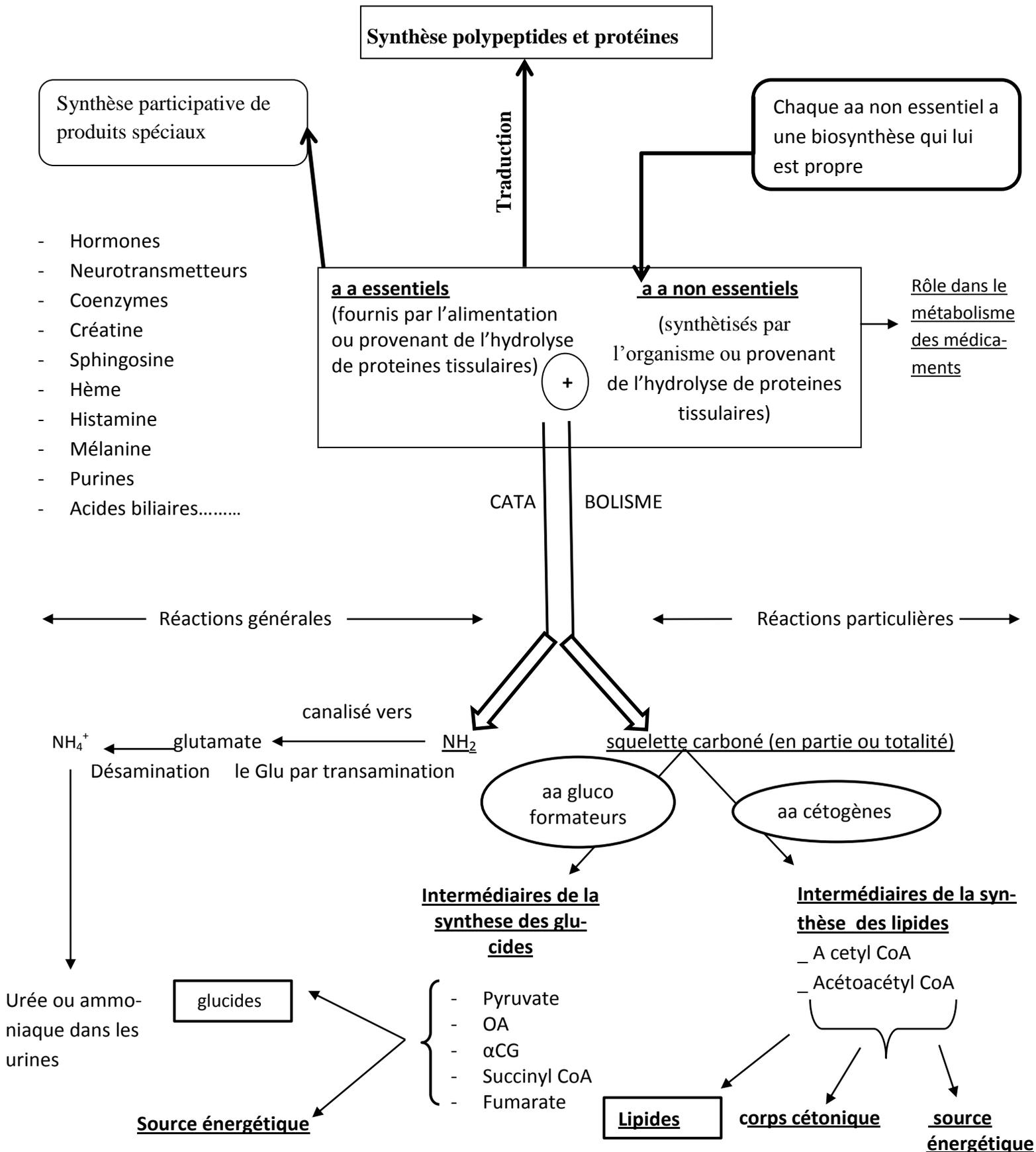
$$2n = 10 \text{ donc } n = 5 \left\{ \begin{array}{l} 4 \text{ tours donc } (n-1) \text{ tours} \\ 5 \text{ acetyl CoA donc } n \text{ acetyl CoA} \end{array} \right.$$

**Règles générales** : si un AG a 2n carbones, il sera dégradé en (n - 1) tours de βoxydation et on obtiendra n acetyl CoA qui s'oxyderont dans le cycle de Krebs.

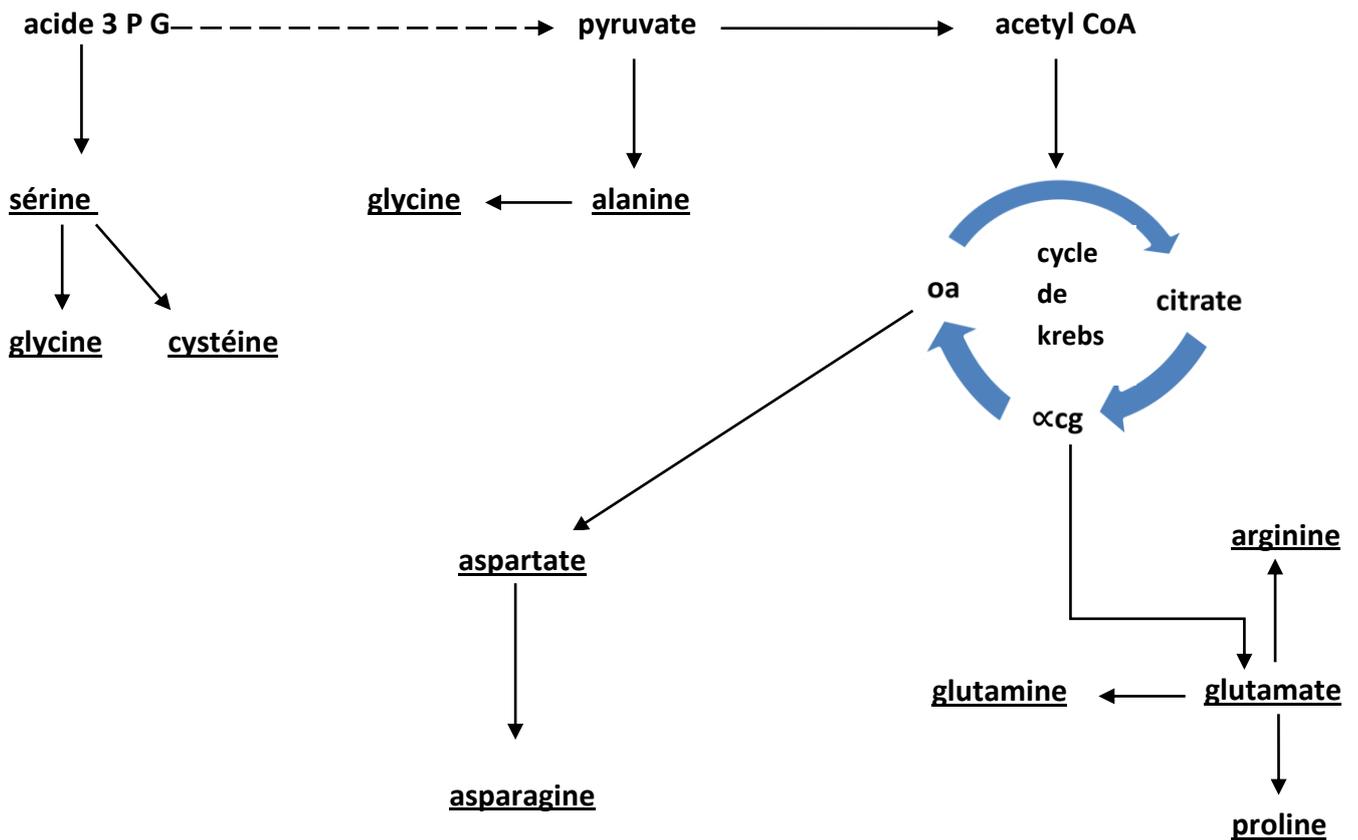
Or { un tour de βoxydation génère **5ATP**  
un acetyl CoA oxydé dans le cycle de Krebs génère **12 ATP**

**Bilan Total** :  $5 \times (n-1) + 12 \times n = (17n - 5) \text{ ATP}$  (dont il faut soustraire l'ATP ayant servi à l'activation)

# Vue générale sur le métabolisme des acides aminés



# Biosynthèse des a-a non essentiels



**Cas particuliers** : biosynthèse d'aa non essentiels à partir d'aa essentiels.

méthionine → cystéine

phénylalanine → tyrosine

**Remarque** : d'autres voies de synthèse (non mentionnées ici) sont possibles.