

Le métabolisme

I- Présentation générale

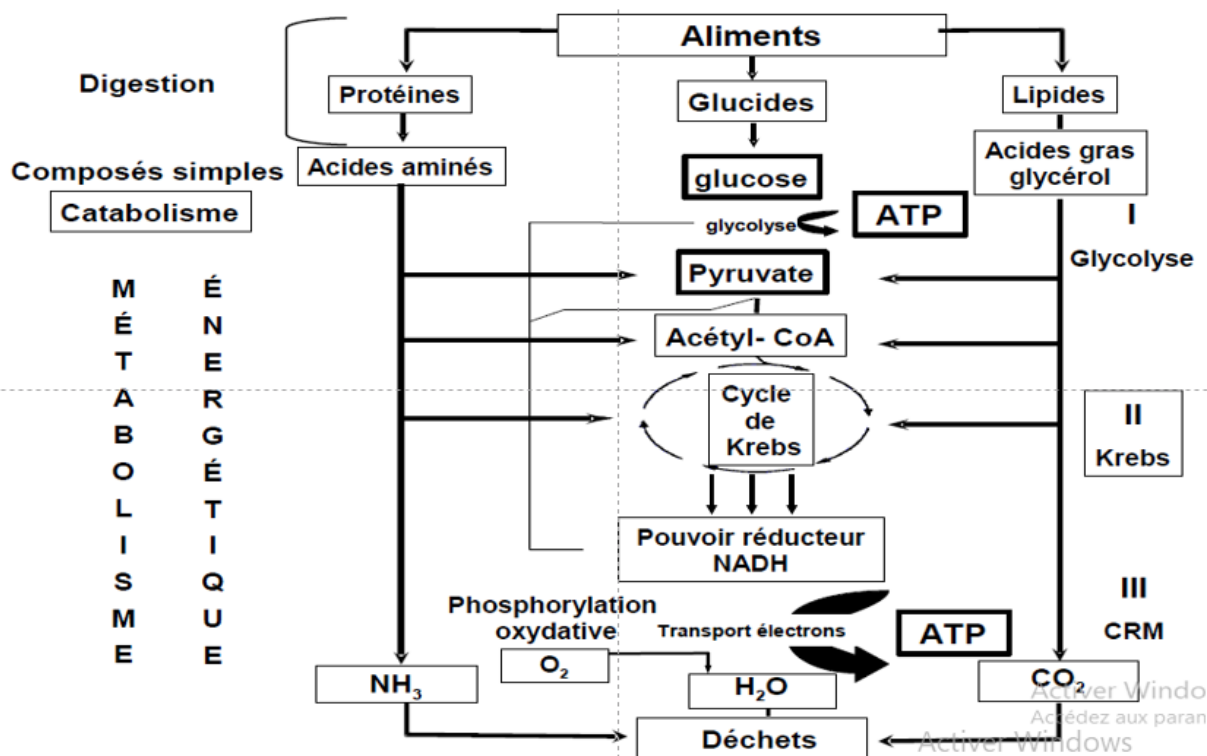
Les principales sources d'énergie primaires sont les **glucides**, les **lipides** et les **protéines** qui, dans la phase digestive, sont dégradés et transformés respectivement en **monosaccharides**, **glycérols** et **acides gras** et **acides aminés**. Les réactions de clivage sont catalysées par des enzymes, lors de la digestion, dans le tube digestive :

■ **Digestion buccale**: les glandes salivaires sont stimulées par le système nerveux, au contact des aliments, et elles libèrent les premières enzymes telles que les amylases qui décomposent l'amidon.

■ **Digestion stomacale**: le suc gastrique contient un acide fort tel que l'acide chlorhydrique, émis par les glandes de la paroi de l'estomac, qui détruit les bactéries et, avec l'action catalytique de l'enzyme pepsine, décompose les protéines en peptides.

■ **Digestion intestinale** : le suc sécrété par l'intestin est de caractère basique et neutralise les substances provenant de l'estomac encore porteuses d'acidité. Les enzymes sécrétées par la paroi de l'intestin grêle, les peptidases et les maltases, dissocient respectivement les peptides et le maltose. Le pancréas sécrète le plus grand nombre d'enzymes: lipases (dissociation des lipides), trypsine (dissociation des protéines), peptidases, glucidases (dissociation des glucides). Le foie sécrète la bile qui neutralise et produit l'émulsion des lipides, et active les lipases du pancréas.

Les petites molécules obtenues, après digestion, sont ensuite absorbées puis métabolisées, pour produire de l'énergie.



II- Métabolisme énergétique

C'est l'ensemble des réactions de **catabolisme** (combustion ou dégradation) et d'**anabolisme** (construction ou synthèse) qui s'accompagnent d'un transfert d'énergie dans l'organisme.

II-1 métabolisme des glucides

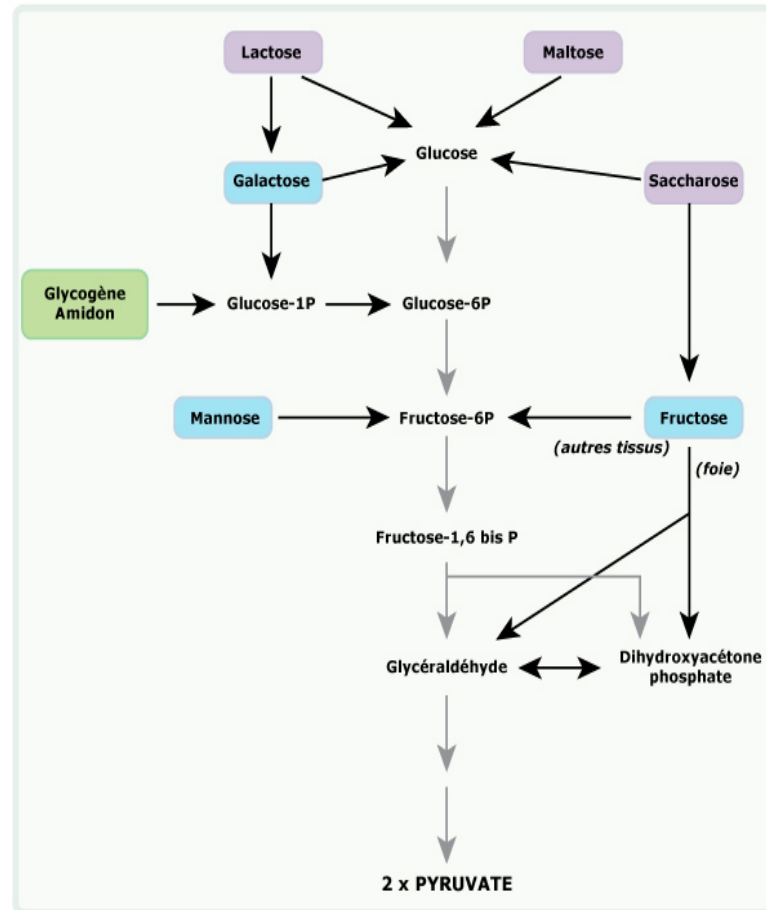
II-1-1 Digestion et absorption des glucides alimentaires

La plupart des glucides alimentaires sont constitués d'amidon (pain, pomme de terre..), glycogène (viandes..), le saccharose ou sucre de table, à moindre degrés le lactose (produits laitiers) et le fructose (fruits et miel).

- La digestion des glucides commence au niveau de la bouche sous l'effet de l' α amylase salivaire, Cette digestion continue au niveau de l'intestin grêle par l'action de l' α amylase pancréatique, on obtiendra du maltose et de l'isomaltose.
- Les disaccarides sont dégradé en oses simples par des disaccharidases comme : maltase pour le maltose, l'isomaltase pour l'isomaltose, sucrase ou saccharase pour le saccharose et la lactase pour le lactose,
- les monosaccharides ainsi obtenus (glucose, fructose, galactose et mannose) seront absorbés par l'entérocyte, dans les intestins, afin de rejoindre la circulation sanguine et passer ensuite dans le foie où ils seront dégradés.

Ces monosaccarides sont métabolisés après avoir été transformés en intermédiaires de la glycolyse.

- Galactose \longrightarrow glucose -1 p
- Mannose \longrightarrow fructose-6 p
- Fructose : dans les tissus \longrightarrow fructose-6 p
dans le foie \longrightarrow glycéraldéhyde ou dihydroxiacetone



II-1-2 Régulation hormonale du métabolisme glucidique (glycémie)

La concentration en glucose sérique (la glycémie) est finement contrôlée et maintenue aux environs de **1 g/L** par une régulation **hormonale**.

L'organisme doit pouvoir gérer l'alternance **apport alimentaire-jeûne** et ceci principalement par les sécrétions d'insuline et de glucagon qui sont responsables du maintien permanent de la glycémie par action au niveau des cellules hépatiques.

- L'**insuline** est l'**hormone de la phase alimentaire**, dans le sens où elle sera responsable de la régulation de l'augmentation importante de la glycémie qui suit un repas. Cette diminution de la glycémie est la conséquence de la mise en stock du glucose au niveau du foie sous forme de glycogène, on parle de **glycogénogenèse**. L'hyperglycémie sera redevenue normale au bout de 3 heures après la fin du repas.

- Le **glucagon** est l'**hormone du jeûne**, dans le sens où elle sera responsable de la régulation de la diminution progressive de la glycémie. Cette stabilisation de la glycémie est la conséquence d'une libération de glucose par le foie, on parle de **glycogénolyse**. Le glucagon n'est pas le seul à avoir une action hyperglycémiant, l'**adrénaline** agit aussi comme un hyperglycémiant, principalement, au niveau des muscles.

II-1-3 Métabolisme du glucose

Le glucose plasmatique est un nutriment pour toutes les cellules. C'est le monosaccharide central du métabolisme des glucides. Il provient de la dégradation des nutriments glucidiques puis il passe dans la circulation sanguine pour rejoindre les cellules du foie ou hépatocytes, dans lesquelles il sera stocké. Il pourra également être utilisé directement par les cellules de l'organisme en manque d'énergie.

Le glucose peut être stocké sous forme de glycogène dans le foie ou dans les muscles. Ces réserves en glycogène sont utilisées pendant les périodes de jeûne pour le maintien de la glycémie et pour la contraction musculaire.

Lors d'une trop grande assimilation de sucres le foie sera saturé, obligeant l'organisme à les stockés sous forme de graisse au niveau des tissus adipeux.

II-1-3-1 La glycogénogenèse

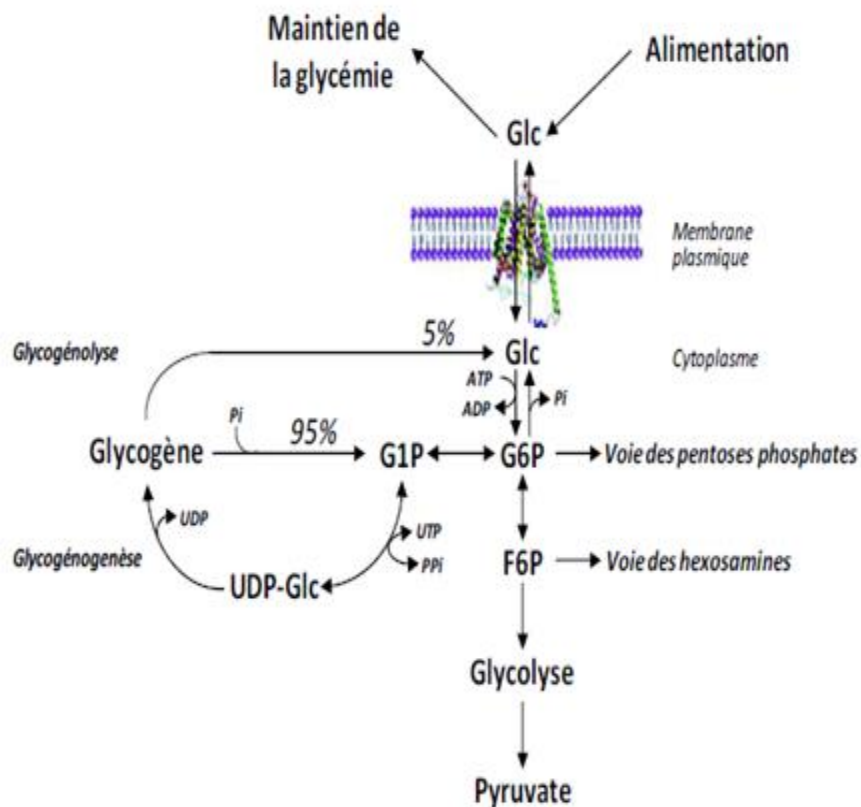
C'est la voie métabolique qui permet, dans le foie et le muscle, la synthèse de glycogène endogène à partir du glucose. Son but principal est la mise en réserve du glucose issu d'une alimentation riche en en glucides (quand la glycémie est élevée).

Le mécanisme qui aboutit à la synthèse du glycogène à partir d'un nombre important de molécules de glucose est résumé par la formule :



II-1-3-2 La glycogénolyse

La glycogénolyse (ou dégradation du glycogène) permet l'utilisation des réserves glucidiques en restituant le glucose stocké en vue de sa dégradation. Elle est active en période de jeûne. En réalité, le glycogène est hydrolysé en glucose-phosphate par une phosphorylase et une enzyme débranchante. Le glucose-phosphate (G-6-P) peut être utilisé directement par la cellule ou être libéré sous forme de glucose libre dans le plasma.



II-1-3-3 La glycolyse (ou voie d'Embden-Meyerhof)

La glycolyse c'est la voie du catabolisme oxydatif du glucose; elle se déroule dans le **cytoplasme** de la cellule, aussi bien en aérobiose qu'on anaérobiose.

Elle correspond à une série de réactions catalysées par des enzymes qui dégradent une molécule de glucose (6 carbones) en deux molécules de pyruvate (acide pyruvique) à 3 carbones avec formation de deux molécules d'ATP et deux molécules de transporteurs réduits mais elle nécessite la consommation de deux ATP.

La glycolyse **se déroule en 10 réactions réparties** en deux phases:

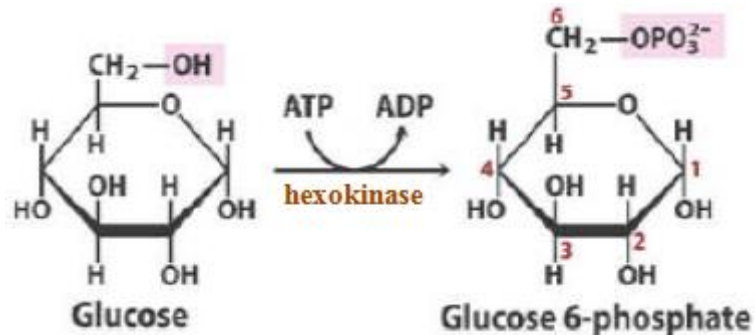
- La phase **préparatoire**, avec consommation d'énergie.
- La phase de **remboursement** (ou de **restitution**) qui produit de l'énergie sous forme d'ATP

A- Phase de préparation (étapes des hexoses phosphates)

Cette phase conduit à la formation de fructose-1,6-bisphosphate. Cette première étape comprend 3 réactions qui vont consommer de l'ATP pour réaliser les phosphorylations. On considère souvent qu'il s'agit d'une étape d'activation des sucres.

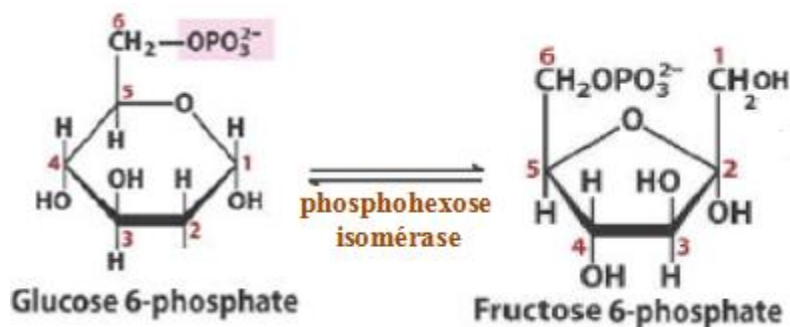
➤ La première réaction

Dès son entrée dans la cellule, le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate. Cette réaction est catalysée par une hexokinase (ou par la **glucokinase** au niveau du foie) avec consommation d'une molécule d'ATP comme donneur de phosphate. Elle est irréversible.



➤ La deuxième réaction

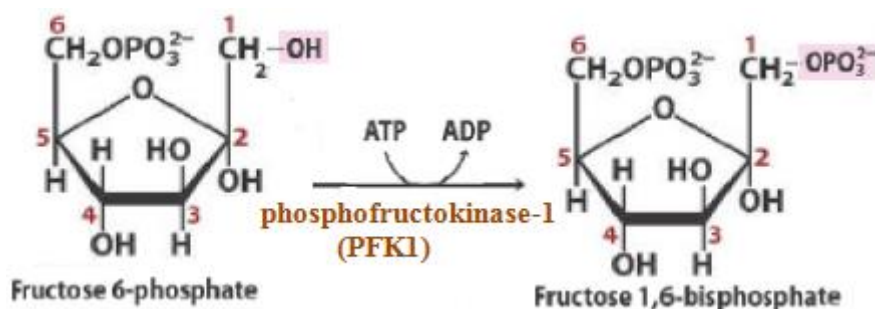
La deuxième réaction est catalysée par une **phosphohexose isomérase** qui forme le fructose-6-phosphate. Il s'agit donc d'une isomérisation de la fonction d'un aldose en un cétose. Cette réaction est **réversible**.



➤ La troisième réaction

La troisième réaction permet la formation de fructose-1,6-bisphosphate, réaction catalysée par la **phosphofructokinase-1 (PFK1)** (**enzyme allostérique**) avec consommation d'une molécule d'ATP comme donneur de phosphate. La réaction est **irréversible**.

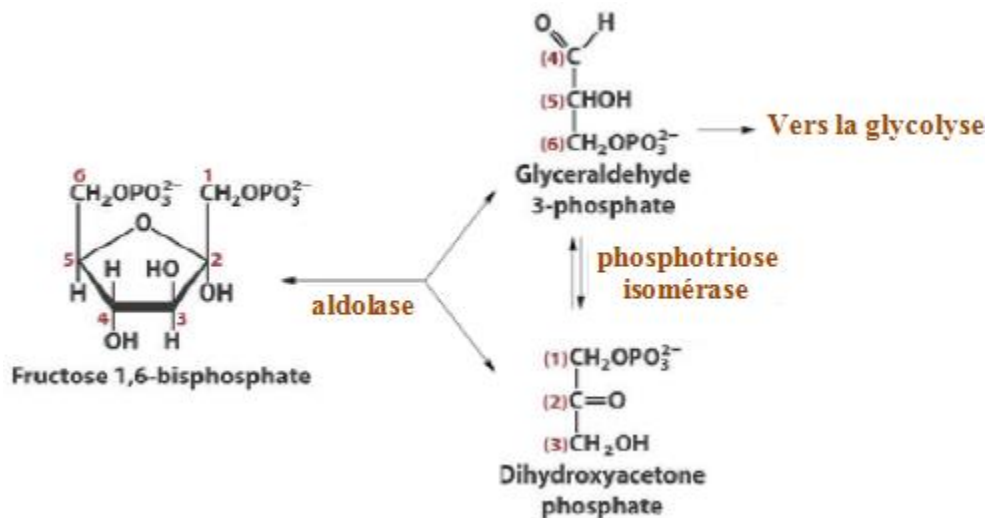
Elle constitue une étape cinétiquement **limitante** (étape majeure de la régulation de la glycolyse).



B- Phase de restitution (étape des trioses phosphates)

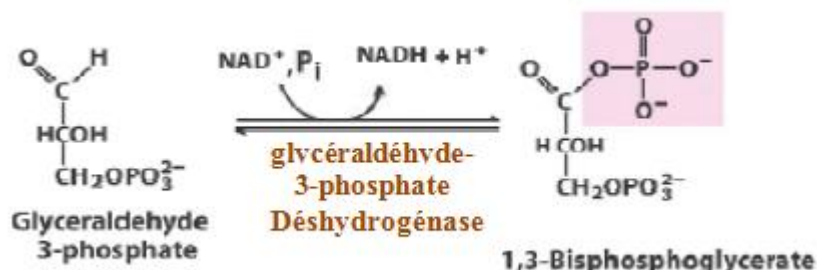
➤ La quatrième et la cinquième réaction

Le fructose-1,6-bisphosphate va être clivé en 2 sucres à 3 carbones (coupure entre C3 et C4), le glycéraldéhyde-3-phosphate et la dihydroxyacétone phosphate grâce à l'**aldolase**. Cependant, seul le glycéraldéhyde-3-phosphate permet à la glycolyse de se poursuivre. Une phosphotriose isomérase permet donc l'interconversion de ces deux trioses entre eux. L'équilibre est fortement déplacé vers la formation de glycéraldéhyde- 3-phosphate puisque ce dernier est consommé dans la glycolyse.



➤ La sixième réaction

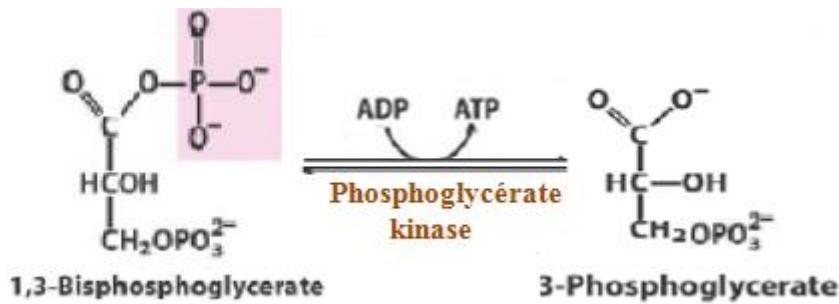
Le glycéraldéhyde-3-phosphate va subir une phosphorylation pour former le **1,3-bisphosphoglycérate**, Il s'agit d'une étape cruciale de la glycolyse car nous allons former une molécule riche en énergie par la formation d'une liaison acyl-phosphate. Cette étape est catalysée par la **glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase** utilisant le NAD^+ comme coenzyme.



➤ La septième réaction

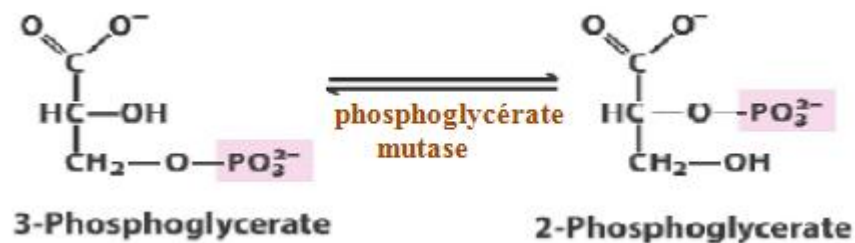
A partir de la molécule de 1,3-bisphosphoglycérate ayant été formée, il est possible de transférer l'un des groupes phosphates sur l'ADP pour former la première molécule d'ATP et

le 3-phosphoglycérate. Cette réaction est catalysée par une kinase, la **phosphoglycérate kinase**.



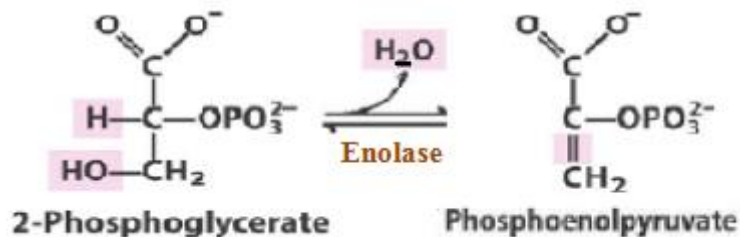
➤ La huitième réaction

Le 3-phosphoglycérate est isomérisé en 2-phosphoglycérate sous l'action de la **phosphoglycérate mutase**.



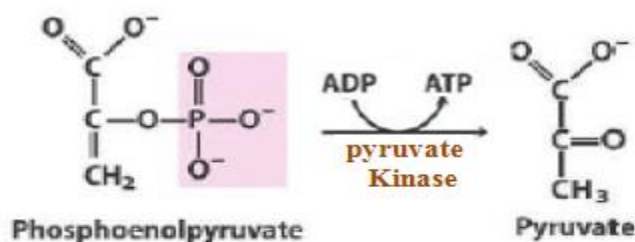
➤ La neuvième réaction

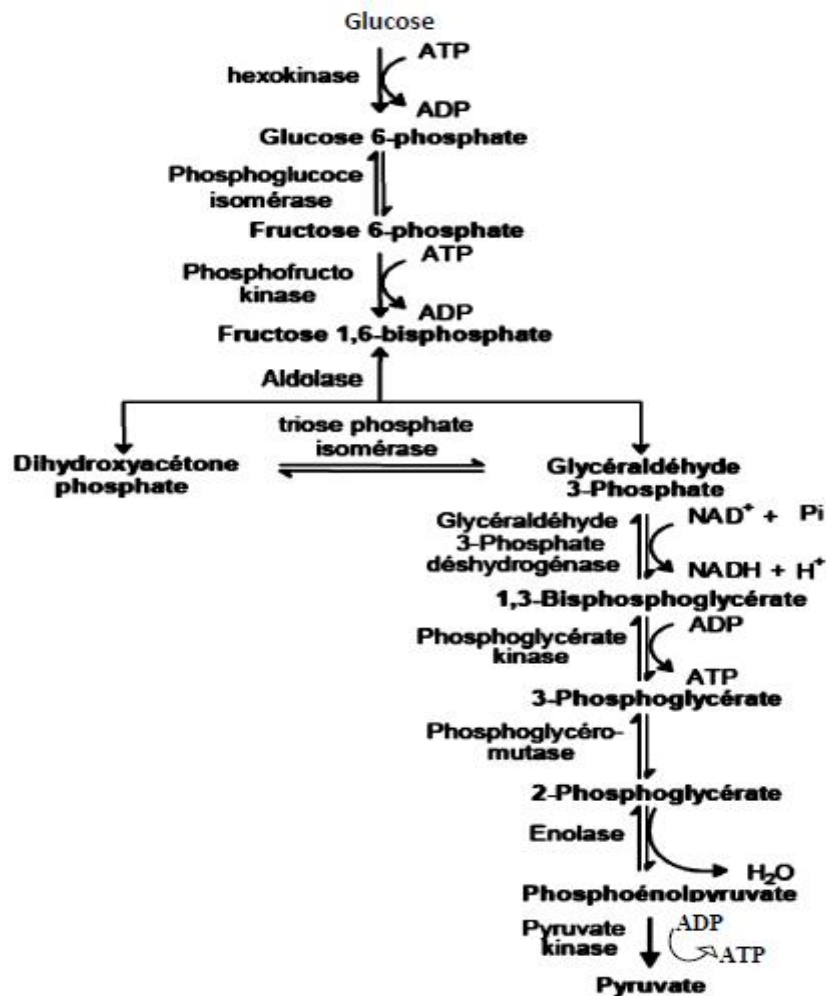
Le 2-phosphoglycérate va ensuite subir une déshydratation pour former le phosphoénolpyruvate (pep), seconde molécule énergétique après le 1,3-bisphosphoglycérate. Cette réaction est catalysée par l'énolase.



➤ La dixième réaction

Nous arrivons à la dernière étape de la glycolyse anaérobie, qui consiste en l'utilisation du phosphoénolpyruvate pour former le pyruvate (forme céto) et une seconde molécule d'ATP. Cette étape, **irréversible** dans les conditions physiologiques, est catalysée par la **pyruvate kinase**.





La voie de la glycolyse

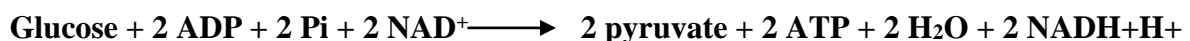
C- Bilan de la glycolyse

Le bilan de la dégradation d'une molécule de glucose par la glycolyse est le suivant :

Deux molécules d'ATP sont **consommées** pour produire le F1,6di-P, **2 ATP** sont **reformés** lors de la déshydrogénation du 3-phosphoglyceraldehyde (2 molécules de 3PG par molécule de glucose) ainsi que **2** lors de la formation du pyruvate. Le bilan énergétique global est donc de **deux molécules d'ATP consommées** pour **quatre molécules produites**, soit un total de **deux** molécules d'ATP produites par molécules de glucose.

En plus de ces deux molécules d'ATP produites, il s'est formé deux molécules de **NADH, H⁺**. chaque molécule de NADH, H⁺ permettra, la formation théorique de **3 ATP**.

Donc au cours de la glycolyse une molécule de glucose donne deux molécules de pyruvate avec gain de **8 ATP** selon l'équation globale de la glycolyse suivante:



D- Régulation de la glycolyse

La régulation de la glycolyse permet **d'adapter la vitesse de la glycolyse** aux besoins de la cellule en **ATP** et en **intermédiaires précurseurs de synthèse**.

- **Inhibition** de la glycolyse lorsque l'organisme est en excès d'énergie.
- **Activation** de la glycolyse lorsque l'organisme est en déficit d'énergie.

Dans les voies métaboliques les réactions irréversibles sont souvent les lieux de contrôle (lieux de régulation). Les trois sites de régulation de la glycolyse se situent au niveau des 3 enzymes allostériques catalysant les réactions irréversibles de la glycolyse (réactions 1,3 et 10) à savoir L'hexokinase, la phosphofructokinase 1 (PFK1) et la pyruvate kinase.

Ce contrôle s'effectue par des métabolites dans deux niveaux : cellulaire (régulation allostérique) et hormonal (**tableau**)

| Enzymes | Activateur | Inhibiteur |
|-----------------------|--|---|
| hexokinase | / | G6P |
| Phosphofructokinase-1 | ADP-AMP , insuline | ATP, NADH, H ⁺ , citrate, glucagon |
| Pyruvate kinase | ADP-fructose-1,6-bisphosphate AMP, insuline | ATP, glucagon |

II-1-3-4 Devenir du pyruvate

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

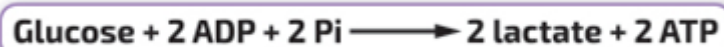
A- En anaérobiose

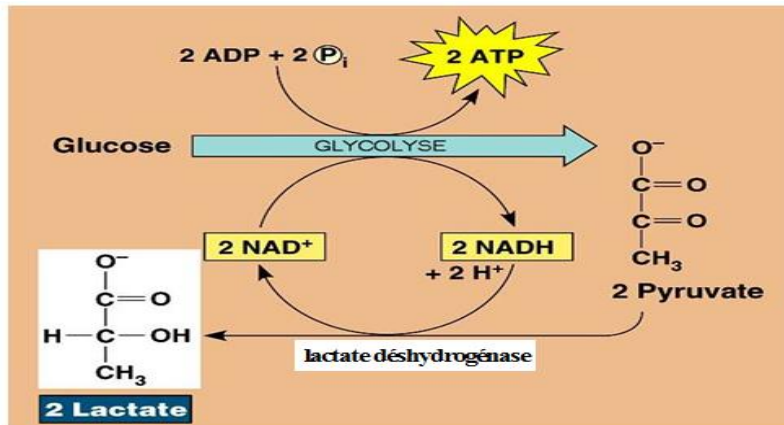
L'acide pyruvique subira des réactions dites de **fermentations**, dont les principales sont la **fermentation lactique** et la **fermentation alcoolique**. Ce type de réactions se déroule dans le cytosol, et sans avoir besoin de dioxygène.

A1- La Fermentation lactique

Lorsque la cellule ne dispose pas de mitochondries (cas des hématies), ou est privée d'oxygène (anaérobiose), ou encore, en condition hypoxique (**les muscles** en fonctionnement intenses): Le Pyruvate est réduit en **lactate** par la lactate déshydrogénase. Ce qui permet de réoxyder le **NADH, H⁺ en NAD⁺** (régénération du NAD⁺).

- L'équation globale de la fermentation lactique du glucose est :





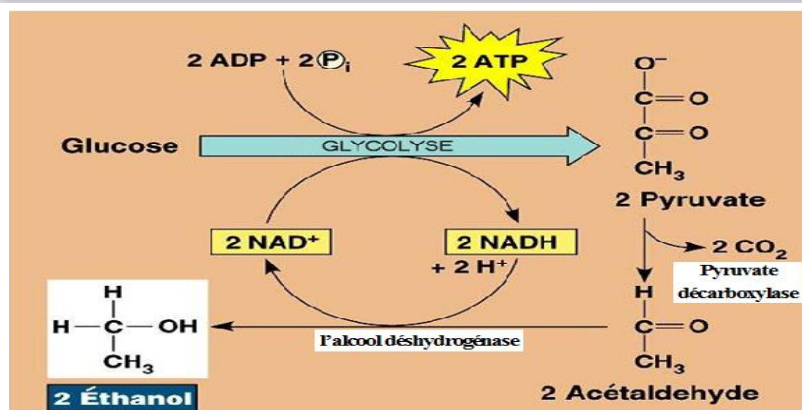
A2- La Fermentation alcoolique

Cette transformation du Pyruvate en éthanol se rencontre dans les levures qui ne possèdent pas de lactate déshydrogénase mais possèdent à la place une **Pyruvate décarboxylase**.

Le Pyruvate est décarboxylé en **acétaldéhyde** par la Pyruvate décarboxylase.

L'**acétaldéhyde** est réduit en **alcool ou éthanol** par l'**alcool déshydrogénase** avec **réoxydation du NADH, H⁺** formé dans la glycolyse et régénération de NAD⁺.

- L'équation globale de la fermentation alcoolique du glucose est :



A3- Bilan énergétique de la fermentation

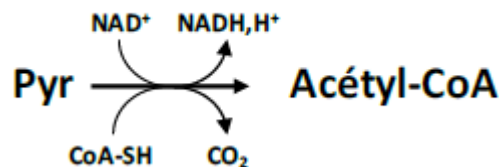
En anaérobiose, la réoxydation du NADH, H⁺ en NAD⁺ ne permet pas la récupération d'énergie sous forme d'ATP. Le bilan en NAD⁺/NADH étant nul, ces coenzymes n'apparaissent pas dans l'équation globale de la fermentation du glucose.

Le bilan énergétique global de la fermentation n'est donc que de **deux** molécules d'**ATP** par molécule de glucose, provenant de sa transformation en pyruvate au cours de la glycolyse.

E-2 En aérobiose

En présence d'oxygène, l'acide pyruvique achève son oxydation complète dans la mitochondrie. Le pyruvate pénètre dans la mitochondrie où il va subir une décarboxylation

oxydative en acétyl-CoA sous l'action d'un complexe d'enzymes appelé: Pyruvatedéshydrogénase (PDH). A l'intérieur de la matrice mitochondriale cette molécule (acétyl-CoA) entre dans un cycle de réactions appelé cycle de l'acide citrique ou encore cycle de Krebs. Le bilan réactionnel de la décarboxylation oxydative du pyruvate est le suivant :



- La phosphorylation oxydative est l'étape finale de la respiration cellulaire qui génère la plus grande quantité d'ATP. Elle a lieu dans la membrane interne mitochondriale. elle implique la chaîne respiratoire.

II-1-3-5 Le cycle de Krebs

Le cycle de Krebs, ou cycle du citrate, a lieu dans **matrice mitochondriale** et se fait exclusivement en **aérobic**.

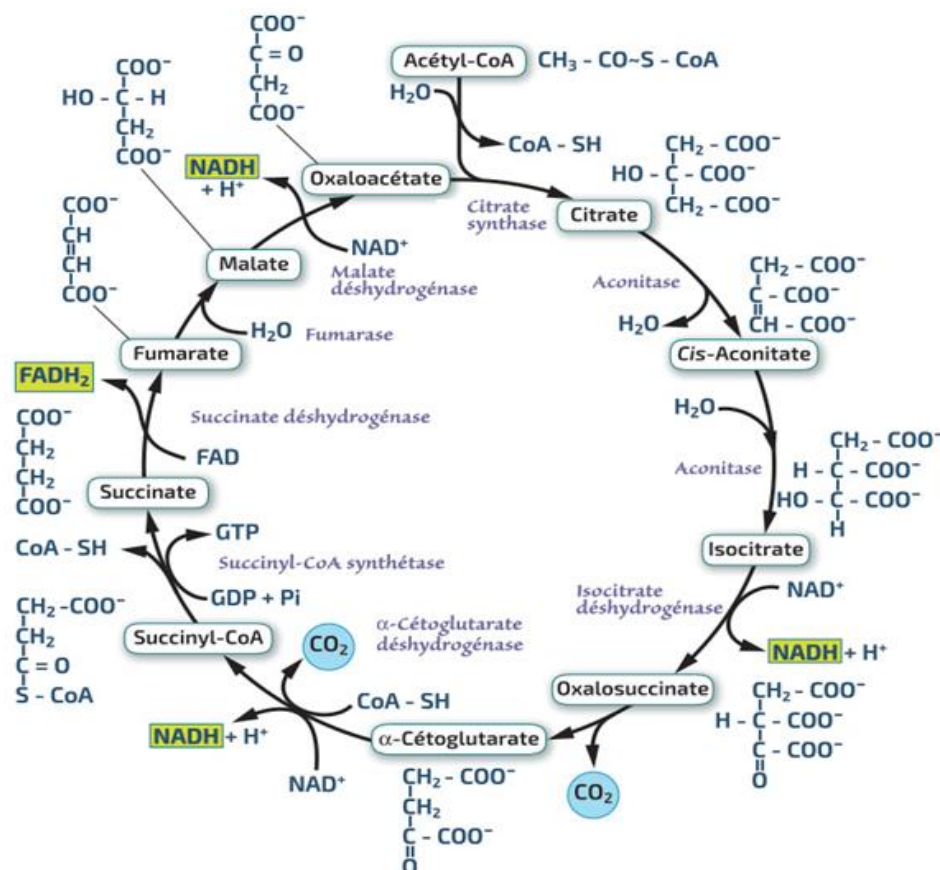
A chaque tour de cycle, une molécule d'acétyl-CoA (2 carbones) réagit avec une molécule d'oxaloacétate (4 carbones) pour donner du citrate, molécules à 6 carbones. Au cours des réactions suivantes, 2 carbones du citrate sont éliminés sous forme de CO₂, assurant ainsi la régénération de l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est donc disponible pour effectuer un nouveau tour du cycle avec un nouveau coenzyme A.

Le cycle de Krebs assure la plus grande part des besoins énergétiques de la cellule grâce à la formation de coenzymes réduits (NADH, dans les étapes 3,4,8 et FADH₂, dans l'étape 6) qui seront réoxydés dans la chaîne respiratoire, ce qui conduira à la synthèse d'ATP.

Ce cycle se déroule en 9 étapes :

- **Formation du citrate:** Réaction de condensation de l'acétylcoenzyme A (ACoA) et de l'oxaloacétate en citrate, catalysée par une enzyme la **citrate-synthase** (lyase). Cette réaction nécessite une molécule d'H₂O et relargue une molécule de CoA. elle est Irréversible (Etape Regulatrice).
- Réaction d'**isomérisation** du citrate en isocitrate catalysée par l'**aconitase**.
- Réaction de déshydrogénation de l'isocitrate en oxalosuccinate catalysée par l'**isocitrate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de NADH, H⁺ à partir de NAD⁺ (1 ère des 4 réactions d'oxydoréduction de cycle de krebs).
- Réaction de décarboxylation de l'oxalosuccinate en α-cétoglutarate par l'enzyme **Isocitrate deshydrogenase**. Cette réaction entraîne un dégagement de CO₂. Elle est irréversible.

- Réaction de décarboxylation de l' α -cétooglutarate en succinyl-CoA catalysée par l' **α -cétooglutarate-déshydrogénase**. Cette réaction nécessite une molécule de CoA et entraîne un dégagement de CO_2 ; elle permet également la formation de NADH , H^+ à partir de NAD^+ . (C'est la deuxième réaction d'oxydoréduction). elle est Irreversible
- Formation de succinate : c'est une Réaction de transphosphorylation du succinyl-CoA en succinate catalysée par la succinate-thiokinase. Cette réaction nécessite une molécule de phosphate et relargue une molécule de CoA-SH ; elle permet également la formation de **GTP** à partir de GDP et p.
- Réaction de **déshydrogénation** du succinate en fumarate catalysée par la **succinate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de FADH_2 à partir de FAD (accepteur d'électrons et des protons). (C'est la 3ème réaction de désydogénation). Elle conduit à la formation d'une double liaison, le succinate est oxydé en fumarate.
- Réaction d'**hydratation** du fumarate en malate catalysée par la **fumarase** (lyase). Cette réaction nécessite une molécule d' H_2O .
- Réaction de **déshydrogénation** du malate en oxaloacétate catalysée par la **malate-déshydrogénase**. Cette réaction permet la formation de NADH , H^+ à partir de NAD^+ . (C'est la quatrième réaction de désydogénation) elle termine le cycle.



A- Régulation du cycle

La vitesse du cycle de Krebs est précisément ajustée pour s'adapter aux besoins cellulaires énergétiques (besoins ATP) ou en intermédiaires de biosynthèse.

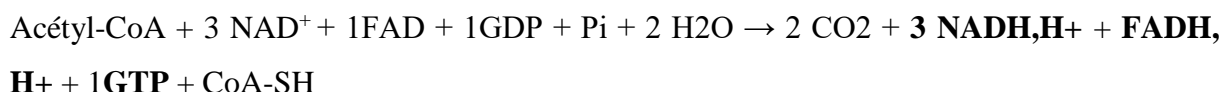
Il existe deux niveaux de contrôles :

- a) Avant le cycle (en amont) : contrôle de la formation de l'AcétylCo-A, à travers la régulation de la pyruvate déshydrogénase (contrôle allostérique) ; Elle est Inhibée par l'accumulation d'AcétylCoA et de NADH + H⁺ et ATP.
- b) Contrôle de l'oxydation de l'AcétylCoA: régulation interne de cycle de Krebs. au niveau des enzymes allostériques ou régulatrices.

| Enzymes | Activateur | Inhibiteur |
|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| citrate synthétase | l'oxaloacétate, Acétyl- CoA-SH, ADP | Citrate, NADH, H ⁺ , succinylCoA, α-cétoglutarate, ATP. |
| l'isocitrate déshydrogénase | Ca ²⁺ , ADP, NAD | ATP, NADH, H ⁺ |
| α cétoglutarate déshydrogénase | Ca ²⁺ , ADP | ATP, succinylCoA, NADH, H ⁺ |

B- Bilan du cycle de Krebs

Equation globale du cycle de Krebs est :



Un tour de cycle, c'est-à-dire l'utilisation d'une molécule d'acétylcoenzyme A, permet la formation :

- **3 NADH, H⁺** qui permettront théoriquement la formation de 3 ATP chacun au niveau de la chaîne respiratoire et donc au total la formation de **9 ATP**.
- **1 FADH₂** qui permettra théoriquement la formation de **2 ATP** au niveau de la chaîne respiratoire.
- **1GTP =1 ATP.**

De cette manière **une molécule d'acétylcoenzyme A** permet la formation de **12 ATP**

II-1-3-6 Bilan énergétique de l'oxydation complète d'une molécule de glucose

Au cours de la respiration cellulaire aérobie (glycolyse, cycle de Krebs, réduction des coenzymes NAD^+ et FAD par la chaîne respiratoire), l'oxydation complète d'une molécule de glucose conduit à la formation de **38 ATP**.

Détails :

❖ **Glycolyse :**

- 2ATP
- $2\text{NADH}, \text{H}^+$ ($2 \times 3\text{ATP} = 6\text{ATP}$)

Totale = **8ATP**

❖ **Décarboxylation du pyruvate en acétyl-CoA :**

$2\text{NADH}, \text{H}^+$ ($2 \times 3\text{ATP} = 6\text{ATP}$)

Totale = **6 ATP**

❖ **Cycle de Krebs :**

- **3 NADH, H^+ ($3 \times 3\text{ATP} = 9\text{ATP}$).**
- **1 FADH_2 ($1 \times 2 = 2\text{ATP}$)**
- **1GTP = 1 ATP.**

Totale = $12\text{ATP} \times 2 =$ **24 ATP** (Tenant compte du fait que chaque molécule de glucose fournit 2 acétyl-CoA au cycle)

Global: $8\text{ATP} + 6\text{ATP} + 24\text{ATP} = 38\text{ATP}$.