

BIOENERGETIQUE :

Le métabolisme est l'ensemble des réactions moléculaires et énergétiques intervenant dans la cellule de manière continue pour assurer la production d'énergie pour les fonctions vitales, ce processus fait appel à des étapes de dégradation des macromolécules (catabolisme) et de synthèse (anabolisme). Toute réaction intervenant ne sera pas indépendante au sein du métabolisme mais incluse dans une séquence réactionnelle appelée VOIE métabolique (chaque intermédiaire = métabolite).

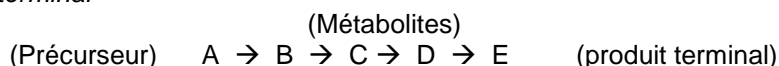


1) DEFINITION DU METABOLISME :

METABOLISME = CATABOLISME (dégradation) + ANABOLISME (synthèse)

	CATABOLISME	ANABOLISME
OBJECTIF	Production d'énergie	Synthèse de nouvelle molécule
TYPE DE REACTION	Oxydation (perte d'électron)	Réduction (gain d'électron)
BILAN ENERGETIQUE	Production d'énergie	Consommation d'énergie
MOLECULE DE DEPART	Molécule à haut poids moléculaire, complexe, exogènes	Molécule simple, peu nombreuse.
MOLECULE ARRIVE	Molécule simple, peu nombreuse.	Molécule a haut poids moléculaire

Qu'est-ce qu'une voie métabolique? Un ensemble de réactions chimiques qui vont d'un *précurseur* (= *substrat*) à un *produit terminal*



2) PERIODE ALIMENTAIRE :

On distingue 3 périodes en fonction du temps qui les séparent de la prise du dernier repas :

- Période POST PRANDIALE (PP) : 5 à 8 heures après la prise alimentaire.
- Période POST ABSORBTIVE (PA) : 8 à 16 heures après la prise alimentaire.
- Jeune : après 16 heures

L'alimentation apporte les *molécules énergétiques* qui seront les substrats des voies CATABOLIQUES. Ces molécules énergétiques sont : les glucides ; les lipides ; les protéines. Les lipides ayant le plus fort potentiel énergétique.

3) LES BASES DE LA BIOENERGETIQUE :

La Bioénergétique étudie les variations d'énergie associées aux réactions, et répond à 2 principes fondamentaux :

- L'énergie totale de l'univers demeure constante. (L'énergie peut être transférée, transformée mais jamais créée ou détruite)
- L'entropie de l'univers augmente. (Chaque transformation énergétique augmente le désordre)

Pour chaque réaction donnée, c'est la variation d'énergie libre ΔG (voir chapitre de chimie G), qui permet de prédire si la réaction est possible. Ce ΔG correspond à la quantité d'énergie disponible pour un travail donné.

D'un point de vue énergétique pour une réaction, 3 situations sont possibles :

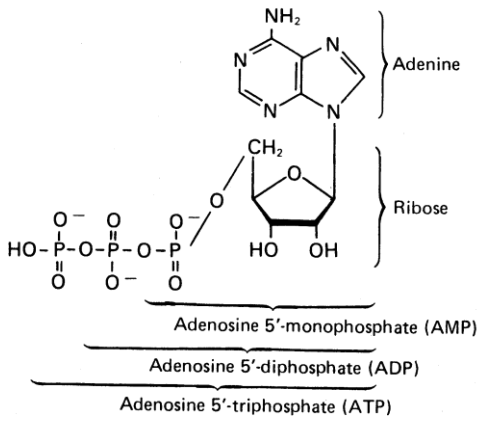
- $\Delta G < 0$: la réaction est dite EXERGONIQUE ou spontanée. Le système est instable et la réaction se fait facilement car le niveau énergétique du substrat est supérieur à celui du produit. On aura de plus une production de chaleur (perte d'énergie) qui correspond à la différence d'énergie entre le substrat et le produit.
- $\Delta G > 0$: la réaction est dite ENDERGONIQUE ou défavorable. Il va falloir puiser de l'énergie extérieure au système pour que la réaction soit possible. L'énergie du produit est nettement supérieure à celle du substrat. Si la cellule ne possède pas cette énergie la voie métabolique est stoppée.
- $\Delta G = 0$: la réaction est à l'équilibre

4) L' ATP :

L'ATP (adénosine triphosphate) est une molécule à haut potentiel énergétique présente dans toutes les cellules vivantes. On retrouve « 3 formes » de l'ATP :

- ATP : Adénosine Triphosphate avec un haut potentiel énergétique
- ADP : Adénosine Diphosphate avec un haut potentiel énergétique
- AMP : Adénosine Monophosphate avec un faible potentiel énergétique

Les composés dont l'énergie est supérieure à celle de l'ATP (31kJ) sont des composés de haute énergie. Inversement les composés dont l'énergie est inférieure à celle de l'ATP sont des composés de faible énergie



L'ATP est présent en faible quantité dans les cellules (10^{-4} à 10^{-3} mol/L) alors qu'il est extrêmement utilisé : environ 45Kg par jour. C'est donc son turnover qui est très important, c'est-à-dire sa capacité à se régénérer. A l'état basal on compte dans la cellule 10 ATP pour 1 ADP.

De plus l'ATP est le SEUL donneur d'énergie pour un TRAVAIL malgré toutes les formes d'énergie présent dans la cellule. Donc si on est en manque d'ATP la cellule va tout faire pour en créer même si elle possède de nombreuses molécules à haut potentiel énergétique.

L'ATP est composé de : 1 adénine ; 1 ribose ; 3 groupements phosphoryles.

L'ATP est formé de : → 1 liaison phosphoester pauvre en énergie en α
→ 2 liaisons phosphoanhydres riches en énergie en β et γ

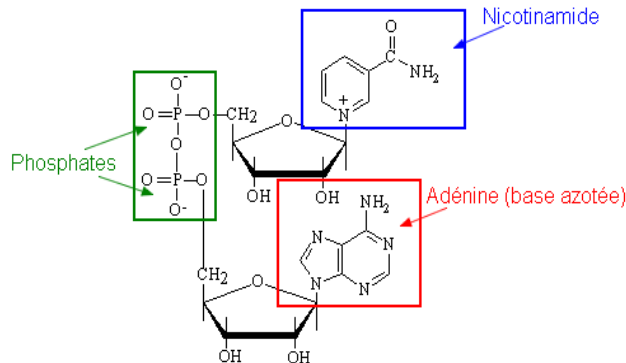
LA GLYCOLYSE

I- Introduction

La glycolyse est la voie catabolique des oses (oxydation des sucres) et reposent sur un ensemble de réactions couplées de transfert de groupements phosphates. C'est une voie **oxydative** activée quand la réserve énergétique de la cellule est faible : **[ADP]/[ATP] ↑**.

Les caractéristiques de la glycolyse :

- Elle utilise le **NAD⁺** (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) comme cofacteur



- Elle comprend **10 étapes** divisées en **2 phases** :
 . Phase de consommation d'énergie : Etape 1 à 5
 . Phase de production d'énergie : Etape 5 à 10

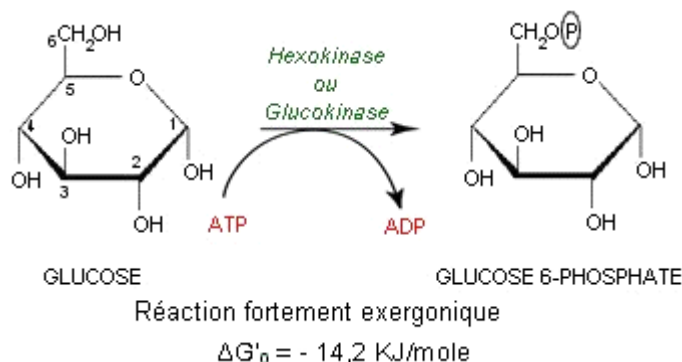
- Stratégie de la glycolyse : A partir d'un hexose (6C) on fait 2 trioses (3C) que l'on convertit en composés riches en énergie. L'hydrolyse de ces composés permettra la synthèse d'ATP.

- La glycolyse a lieu dans **toutes les cellules**

- Elle a une localisation **cytoplasmique**

II- Voie métabolique et régulation

1) 1^{er} Etape



Réaction : - phosphorylation en C6 du glucose. On bloque le glucose à l'intérieur de la cellule (le G6-P ne peut plus sortir de la cellule)
 - Réaction irréversible

Enzyme impliquée :

- Glucokinase (pour le Foie / les cellules β)
- Hexokinase (pour le muscle et autres ...)

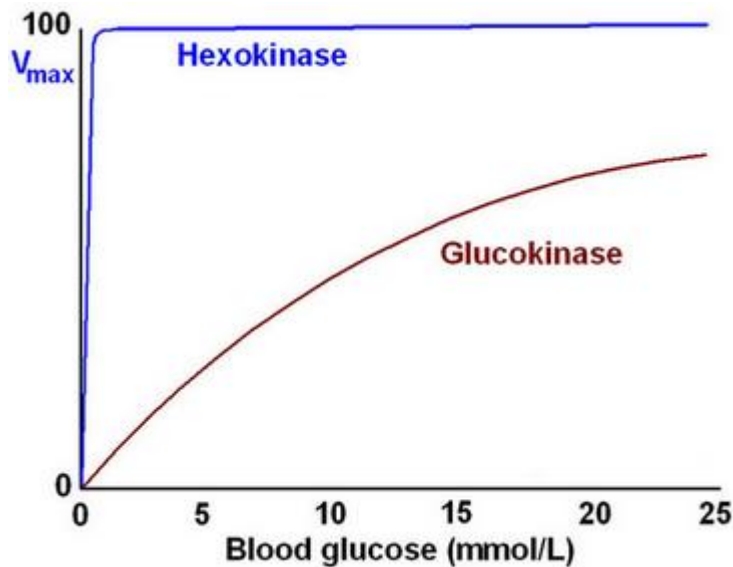
!!!/!\ Point de régulation /!\!!!

En période Post Prandiale (PP), le Foie doit faire chuter la glycémie et faire face à l'apport de sucre exogène. Donc la Glucokinase (Isoforme* IV des hexokinases) n'est pas inhibée par le G6-P sinon on aurait une hyperglycémie sévère en période post-prandiale.

En période Post Absorptive (PA) ou en cas d'activité physique intense, on doit dégrader le glucose en fonction des besoins énergétiques de la cellule. L'hexokinase est donc inhibée par le G6-P, régulant le flux de la glycolyse.

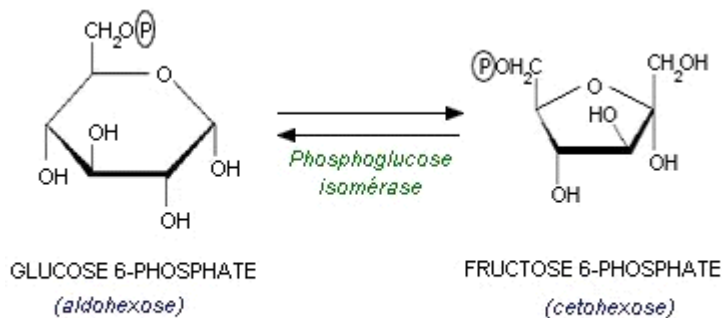
CARACTERISTIQUES	Hexokinase	Glucokinase
Localisation cellulaire	Muscle et autres...	Foie/Cellule β
Affinité pour le glucose	Forte	Faible
Vitesse maximale de réaction	Faible	Forte
Inhibition par le G6-P	OUI	NON

*Isoforme = deux enzymes qui catalysent la même réaction avec des caractéristiques différentes (différence d'affinité, différence de vitesse de catalyse, différence de régulation ...)



L'hexokinase atteint rapidement sa Vmax alors que la glucokinase travaille rarement à Vmax.

2) 2^{ème} Etape

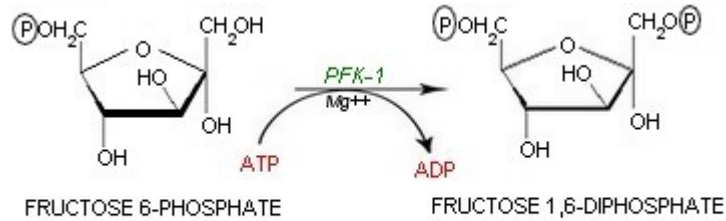


Réaction faiblement endergonique

$$\Delta G'_0 = +1,7 \text{ KJ/mole}$$

Réaction : - Isomérisation
 - Réaction réversible
 - On passe d'un aldohexose à un cétohexose

3) 3^{ème} Etape



Réaction fortement exergonique
 $\Delta G'_0 = -14,2 \text{ KJ/mole}$

Réaction : - Phosphorylation du fructose 6-phosphate
 - Réaction irréversible

Enzyme : - Phospho FructoKinase 1 (PFK-1)

!!!/!! Point de Régulation /!!/!!!

a) *Effecteurs positifs*

- [AMP] (Adénosine MonoPhosphate) : molécule indicatrice d'appauvrissement énergétique de la cellule.

- FRUCTOSE 2,6-DIPHOSPHATE n'est pas un intermédiaire de la glycolyse. Cette molécule va permettre de stopper la production du glucose (NéoglucoGenèse) pour permettre sa dégradation (Glycolyse). Ainsi les 2 voies métaboliques opposées (NéoglucoGenèse et Glycolyse) ne sont pas activées en même temps.

PFK-2/FDP-2 est une même enzyme à 2 sites actifs : l'un impliqué dans la réaction de phosphorylation du F 6-P l'autre dans la déphosphorylation du F 2,6-diP. Son niveau de phosphorylation déterminera son activité :

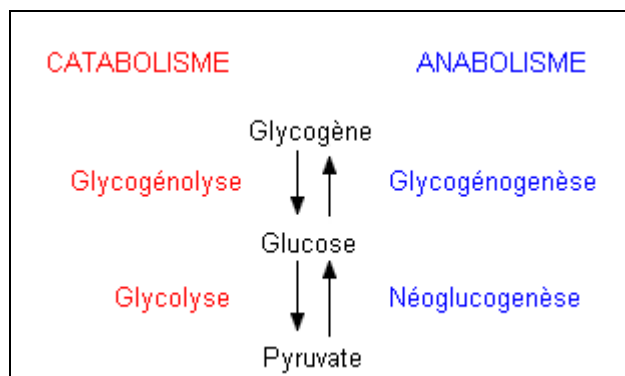
PFK-2/FDP-2 en présence d'insuline	- Enzyme déphosphorylée - Elle a une activité Kinase
PFK-2/FDP-2 en présence de glucagon	- Enzyme phosphorylé - Elle a une activité Phosphatase

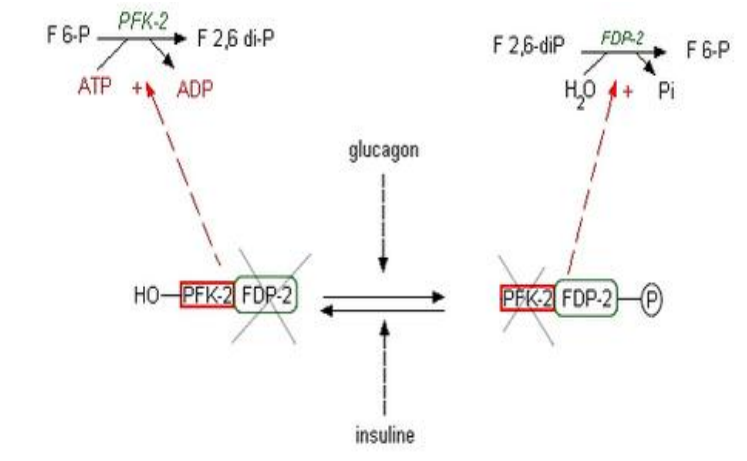
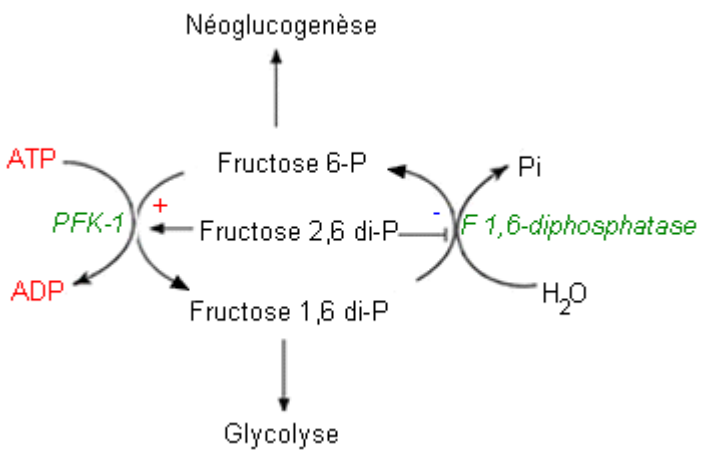
!!!/!!! : L'Adrénaline n'inhibe pas la glycolyse musculaire

Les Hormones :

Il existe 3 hormones importantes :

- *L'insuline* : hormone HYPOGLYCEMIANTE, synthétisée au niveau des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas qui agit au niveau du foie, du muscle et des cellules adipocytaires. Elle stimule les voies consommatrices de Glucose (**Glycogénogenèse** et **Glycolyse**) et inhibe les voies productrices de Glucose (**Glycogénolyse** et **NéoglucoGenèse**)
- *Le glucagon* : hormone HYPERGLYCEMIANTE, synthétisée au niveau des cellules α des îlots de Langerhans du pancréas qui agit au niveau du foie et des autres cellules qui expriment un récepteur spécifique de cette hormone. Elle stimule les voies productrices de Glucose (**NéoglucoGenèse** et **Glycogénolyse**) et inhibe les voies consommatrices de Glucose (**Glycogénogenèse** et **Glycolyse**) (!!/ : le glucagon n'agit pas au niveau des cellules musculaires !!!)
- *L'adrénaline* : hormone HYPERGLYCEMIANTE, elle agit principalement au niveau des muscles et d'autres cellules qui expriment le récepteur de cette hormone. Elle stimule la **Glycogénolyse** et inhibe la **Glycogénogenèse**



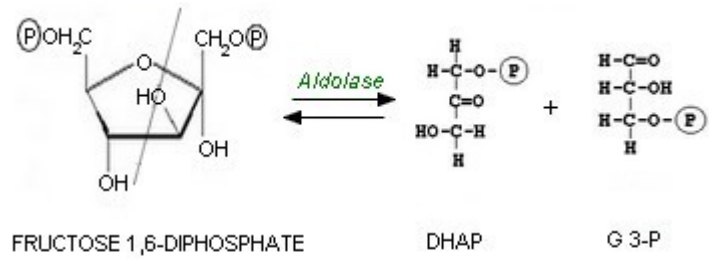


PFK-2 : Phospho FructoKinase-2
 FDP-2 : Fructose-2,6 Diphosphate Phosphatase-2

b) Effecteurs négatifs

- ATP : molécule indicatrice d'enrichissement énergétique de la cellule
- Citrate
- L'augmentation de la concentration en H⁺ (diminution du pH sanguin) liée à l'effet de crampe. (Cf : la fermentation lactique)

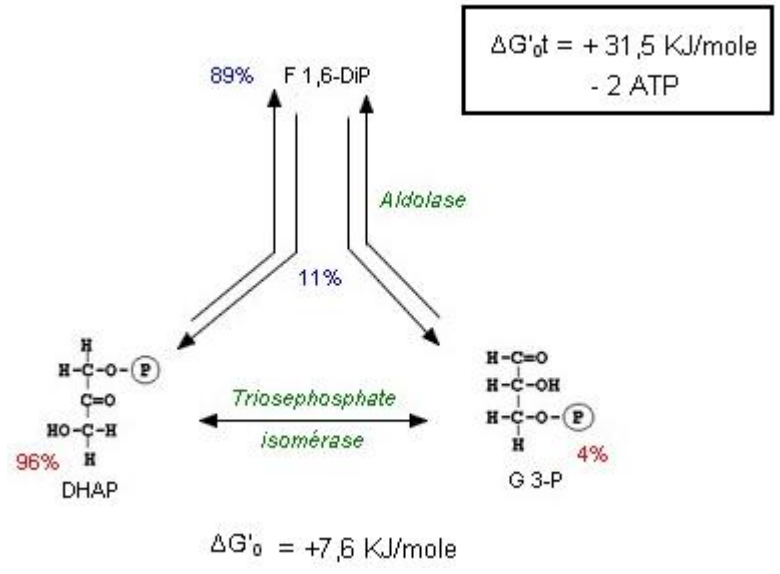
4) 4^{ème} Etape



Réaction fortement endergonique
 $\Delta G'_0 = +23,9 \text{ KJ/mole}$
 DHAP : Dihydroxy Acétone Phosphate G 3-P : Glycéraldéhyde 3-Phosphate

Réaction : - Coupure de l'hexose en 2 trioses : 1 aldose et 1 cétose
 - Réaction réversible

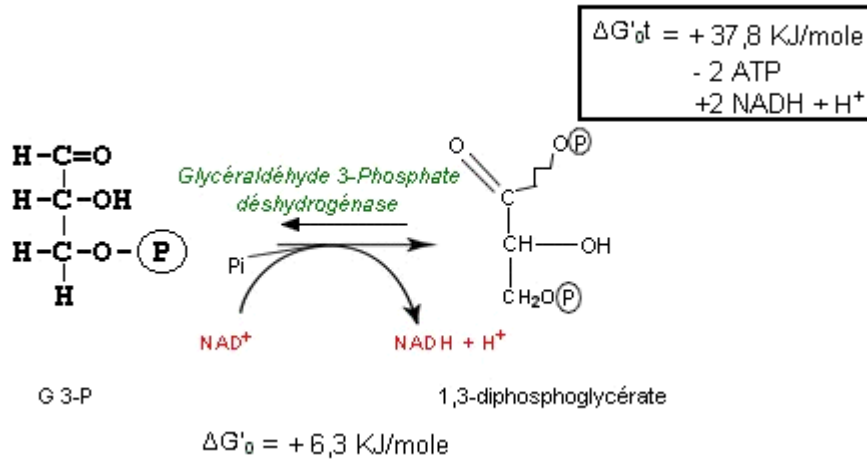
5) 5^{ème} Etape



Réaction : - Isomérisation du DHAP
 - Peu de F 1,6-DP sera transformé en triose (11%) .Cette étape constitue un frein à la glycolyse.

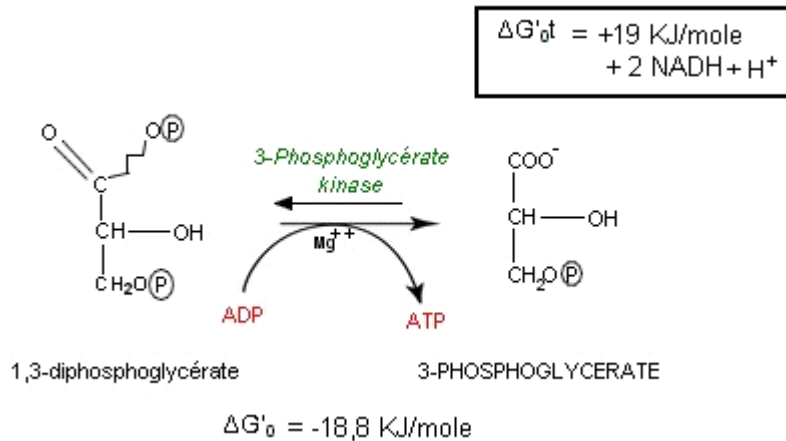
- Seul le G 3-P poursuit la glycolyse. La poursuite de la glycolyse diminue la concentration en G 3-P dans la cellule ce qui favorise sa production.

6) 6^{ème} Etape



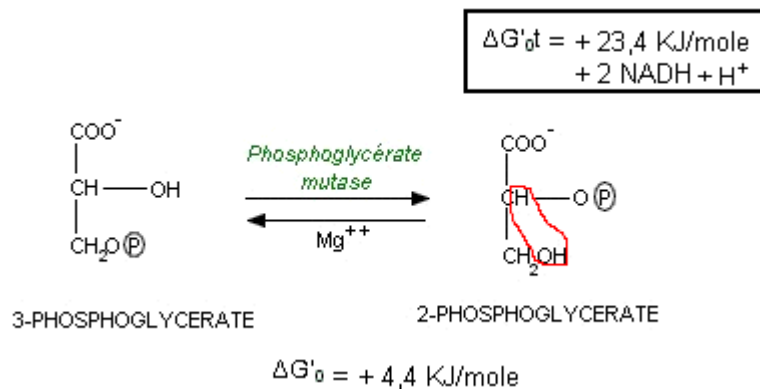
Réaction : - Oxydation du G 3-P
 - Réaction réversible
 - Production de 2 NADH + H⁺ à partir d'un glucose (car on a produit 2 trioses)

7) 7^{ème} Etape



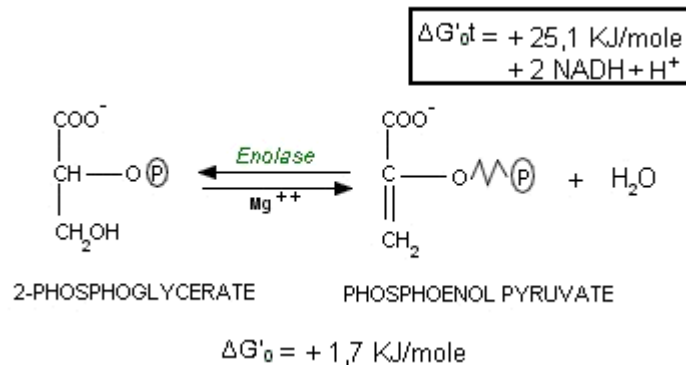
Réaction : -Transfert d'un groupement phosphate sur un ADP
 -Renouvellement de 2 ATP
 -Réaction réversible

8) 8^{ème} Etape



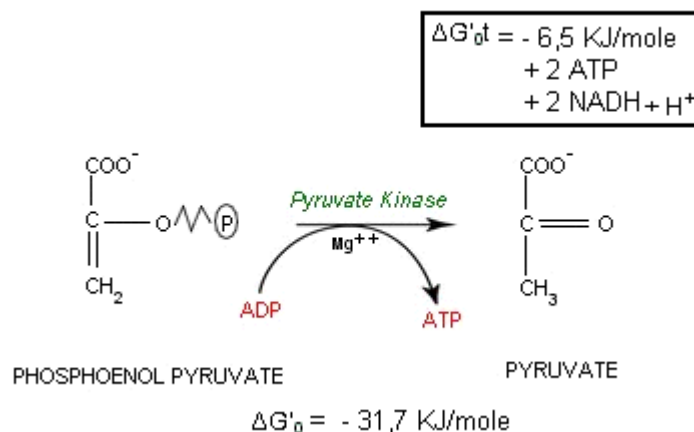
Réaction : - Isomérisation du 3-PHOSPHOGLYCERATE
 - Cette configuration permettra la libération d'une molécule H₂O dans l'étape suivante

9) 9^{ème} Etape



Réaction : -Déshydratation du 2-PHOSPHOGLYCERATE
-Réaction réversible

10) 10^{ème} Etape



Réaction : -Transfert d'un groupement phosphate sur un ADP
-Renouvellement de 2 ATP
-Réaction irréversible

Enzyme : Pyruvate Kinase

!!!/ Point de Régulation /!!!

- *Régulation par allostérie*

Allostérie : Fixation d'une molécule sur un site différent du site actif de l'enzyme provoquant la modification réversible de la conformation de l'enzyme. (Système de régulation)

a) *Effecteurs positifs*

- [AMP] : indicateur d'appauvrissement énergétique de la cellule
- Fructose 1,6 di-P : En cas d'augmentation de la concentration en F 1,6 di-P, la Pyruvate Kinase sera activée pour gérer cet apport et poursuivre la glycolyse

b) *Effecteurs négatifs*

- [ATP] : indicateur d'enrichissement énergétique de la cellule
- Acétyl-CoA
- Alanine

- *Régulation covalente (SEULEMENT AU NIVEAU DU FOIE !!!)*

L'insuline, hormone libérée pendant une hyperglycémie induit la déphosphorylation de la Pyruvate Kinase qui devient plus active → **GLYCOLYSE** ↑

Le glucagon, hormone libéré pendant une hypoglycémie induit la phosphorylation de la Pyruvate Kinase qui devient moins active → **GLYCOLYSE** ↓

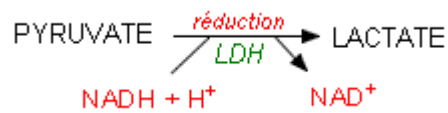
Il est logique que cette régulation hormonale n'ait pas lieu au niveau du muscle, car seul le foie gère le maintien de la normoglycémie ($\approx 1 \text{ g/L}$). Le muscle organe "égoïste" ne se préoccupe que de ses réserves énergétiques.

III- La fermentation lactique

Le $\text{NADH} + \text{H}^+$ produit lors de la glycolyse doit d'être réoxydé. Deux voies sont possibles :

- Voie aérobie (en présence O_2)

- Voie anaérobie (en absence d'O₂) : Le Pyruvate est réduit en Lactate. Cette réaction catalysée par la Lactate Déshydrogénase (LDH) permettra la réoxydation du NADH + H⁺ en NAD⁺.



La fermentation lactique a lieu au niveau :

- Du Muscle : l'augmentation de la concentration de Lactate diminue le pH. Conséquence : inactivation de la PFK-1 évitant ainsi la mort des cellules musculaires. (C'est l'effet de Crampe)
- Des Globules Rouges (ou Hématies) : car ils n'ont pas de mitochondrie
- Du Foie

!!!/!!! : Pas de fermentation lactique au niveau du Cœur et du Cerveau. On ne peut pas risquer d'endommager ces organes vitaux.