

Département des Classes Préparatoire

Polycopie Pédagogique

Recueil de travaux Dirigés

Biochimie

2ème année des Classes Préparatoires

Dr. Ali BOUKADOUM

Maitre de Conférence 'B'

Matière enseignée pendant les années universitaires :

2016/2017

2017/2018

2018/2019

2019/2020

2020/2021

2021/2022

Année universitaire 2022/2023

Table des matières		Page 1
Avant-propos		Page 2
Travaux dirigés		Page 3
TD 1: Principe de Biochimie	- Compositions élémentaires du vivants - Biomolécules vue d'ensemble. - Solutions aqueuses.	Page 4
TD 2 : Biochimie structurale : Sucre et polysaccharides	Fiche Numéro 1 - Forme cyclique des hexoses. - Filiation des oses. - Stéréoisomérie.	Page 12
TD 3: Biochimie métabolique : Métabolisme énergétique	- Principales voies métaboliques. - Les coenzymes.	Page 15
TD 4: Biochimie métabolique : Métabolisme glucidique	Fiche Numéro 2 - La voie de la glycolyse. - La fermentation lactique. - Cycle de l'acide citrique. - Voie des pentoses phosphates	Page 34
TD 5 : Biochimie métabolique : Métabolisme glucidique	Fiche Numéro 3 - Catabolisme de l'acétyl-CoA. - Transports des électrons, phosphorylation oxydative. - Métabolisme du glycogène.	Page 40
TD 6 : Biochimie structurale : Les lipides	- Classification des lipides. - Les acides gras saturés et insaturés. - Les glycérolipides, les sphingolipides et les isoprénoides.	Page 42
TD 7 : Biochimie métabolique : Métabolisme des lipides importants sur le plan physiologique	- Métabolisme des lipoprotéines. - Métabolisme du cholestérol. - Métabolisme des eicosanoides. - Métabolisme des phospholipides et des glycolipides.	Page 51
TD 8: Biochimie métabolique : Métabolisme des acides aminés	- Désamination des acides aminés. - Le cycle de l'urée. - Catabolisme des acides aminés. - Biosynthèse des acides aminés.	Page 62
TD 9 : Biochimie métabolique : Transformation des acides aminés	- Dérivés des acides aminés.	Page 71
TD 10 : Biochimie métabolique : Métabolisme des porphyrines et des pigments biliaires	- Dérivés des acides aminés. - porphyrines et dérivés. - Les pigments biliaires.	Page 77
Références bibliographiques		Page 83

Avant-propos

Un **être vivant**, s'il se présente comme un ensemble constitué d'**atomes**, est en fait, au sein de son environnement terrestre, un système susceptible de se suffire à lui-même et de subir l'évolution. Il peut, en effet, de façon autonome, se procurer les **éléments** dont il a besoin pour s'autoconstruire et obtenir l'**énergie** nécessaire à son fonctionnement. Il est aussi capable de se **reproduire** par formation de copies identiques à lui-même. Ces deux considérations, très synthétiques, résultent d'**études biochimiques** conduites, pour l'essentiel, **au XXe siècle**.

La **biochimie** a analysé les constituants des **cellules** et étudié les **réactions** qui s'effectuent au sein de ces dernières. Il est ainsi apparu que toutes les **cellules**, délimitées par des **membranes phospholipidiques**, étaient constituées essentiellement de **macromolécules** de deux types, les **protéines**, éventuellement associées à des **glucides**, et les **acides nucléiques**, elles-mêmes formées par polymérisation de modules relativement simples, les **aminoacides** et les **nucléotides**, respectivement, tous susceptibles d'être intégralement synthétisés en laboratoire.

Un **organisme vivant** fonctionne en réalisant un ensemble de réactions chimiques intégrées qui constituent son **métabolisme**. Ainsi, plus d'un millier de **réactions** chimiques s'effectuent dans un organisme. Au cours de ces réactions, il y a donc **conversion** d'une forme d'énergie en une autre. L'étude du **métabolisme** montre que, malgré le très grand nombre de **réactions** impliquées, on peut tout de même dégager un schéma général incluant un certain nombre de points communs à toutes ces **réactions** : seulement quelques grands types de **réactions**, l'utilisation d'une unité universelle d'énergie, l'**ATP**, et l'apparition d'un nombre limité d'intermédiaires activés, les **coenzymes**. Les **protéines**, qui constituent le **protéome**, sont en fait responsables de la catalyse par des **enzymes** de tout le réseau des **réactions** qui assument la transformation des **biomolécules** et la transduction de l'**énergie**.

Travaux Dirigés : BIOCHIMIE

TD 1 : Principe de Biochimie

1- Compositions élémentaires des êtres vivants

2- Les molécules importantes sur le plan biochimique

3- Les solutions aqueuses

Introduction à la biochimie

La biochimie comme son nom l'indique, est la chimie de la vie. Elle établit donc un pont entre la chimie, qui étudie les structures et les interactions des atomes et molécules, et la biologie, qui étudie les structures et les interactions des cellules et des organismes.

La biochimie s'intéresse essentiellement à :

1. Quelles sont les structures chimiques des molécules biologiques et leurs assemblages? Comment ces structures se forment-elles et comment leurs propriétés changent-elles?
2. Comment les **protéines** fonctionnent-elles? Autrement dit, quels sont les mécanismes moléculaires de la **catalyse enzymatique**, comment les récepteurs reconnaissent-ils et fixent-ils, et quels sont les mécanismes intra et intermoléculaires qui permettent aux récepteurs de transmettre l'information qui résulte de cette liaison?
3. Comment les molécules biologiques et les assemblages moléculaires sont-ils synthétisés?
4. Quels sont les mécanismes de contrôle qui coordonnent les multitudes de réactions biochimiques qui se déroulent dans les cellules et les organismes?
5. Comment les cellules de l'organisme se développent-elles, se différencient-elles et se reproduisent-elles?
6. Comment l'information génétique s'exprime-t-elle et comment est-elle transmise aux générations suivantes?

1- Compositions élémentaires des êtres vivants

Un être vivant contient surtout de l'eau : 65 % de la masse d'un Homme. Cette eau solvate de nombreux ions et molécules.

La matière sèche restante est constituée de molécules organiques et minérales. Dans un être vivant, toutes les molécules contenant du carbone sont qualifiées d'organiques, à l'exception du CO₂ et des ions dérivés, HCO₃⁻, (hydrogénocarbonate ou bicarbonate) et CO₃⁻² (carbonate). Les autres molécules appartiennent donc au règne minéral.

Les molécules organiques comprennent les protéines, les glucides, les lipides, les acides nucléiques, les coenzymes ainsi que les vitamines.

Les molécules minérales sont principalement des ions impliqués dans des processus physiologiques (H⁺, Na⁺, K⁺), ou dans certaines réactions enzymatiques.

Les éléments majeurs

Six éléments, C, H, O, N, S et P, constituent 95 % de la matière sèche. Le carbone représente plus de 50 % de la masse de la matière sèche. Il se combine à l'hydrogène, l'oxygène et l'azote dans les molécules organiques. le carbone est également essentiel sous forme minérale ; le dioxyde de carbone et ces dérivés.

Cependant, l'hydrogène et l'oxygène restent les éléments les plus abondants de la matière non déshydratée, du fait de la forte proportion d'eau dans la matière vivante. L'azote, est un élément essentiel, son taux est plus élevé dans les tissus animaux. les dérivés réduits hydrogénés (amines, amides..) et les hétérocycles azotés qui présentent le plus d'intérêt en biochimie (pyridine, pyrimidine..).

Le phosphore est lui aussi un élément majeur. Il rentre dans la composition des nucléosides phosphate, comme l'ATP. Quant au soufre, il est présent notamment dans deux acides aminés, la cystéine et la méthionine.

Ces 6 éléments, ajoutés aux ions Na⁺, Ca²⁺, K⁺, Mg²⁺ et Cl⁻, représentent alors 99 % de la masse de la matière sèche.

Liaisons entre les éléments

Les diverses molécules qui constituent l'essentiel de la matière vivante résultent de l'assemblage des atomes des éléments. Il est habituel de considérer plusieurs types de liaison chimique ; liaison ionique, liaison covalente, liaison métallique.

Liaison covalentes

Les électrons de la couche externe d'un atome sont appelés électrons de valence ; une liaison covalente entre deux atomes résulte de la mise en commun de deux électrons de valence. Les liaisons covalentes sont des liaisons fortes. Dans les formules développées, un trait unissant les symboles des deux atomes symbolise la liaison covalente.

Liaisons ioniques

La liaison ionique est une interaction qui s'établit entre deux ions de signes contraires. Deux atomes, l'un ayant perdu des électrons (cation chargé positivement) et l'autre au contraire accepté des électrons (anion chargé négativement).

Liaison hydrogène

Cette interaction se rencontre lorsqu'un atome d'hydrogène, lié par covalence à un atome électronégatif – D pour « donneur », se trouve à proximité d'un second atome électronégatif – A pour « accepteur ».

Force de Van Der Waals

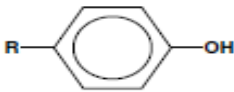
Elle rend compte d'attractions mutuelles et non-spécifiques observées entre atomes, groupes d'atomes ou molécules de quelconque nature.

Les forces de van der Waals comptent parmi les plus modestes des forces faibles, mais comme elles interviennent toujours en très grand nombre, elles jouent des rôles majeurs dans l'édification et la stabilisation des structures biologiques.

Fonctions chimiques des molécules biologiques

On retrouve dans les molécules biologiques les fonctions de la chimie organique classique (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Principale fonction chimique des molécules biologiques.

Fonction	Formules	Exemples
Cétal	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{R}'' \\ \\ \text{R}-\text{O}-\text{C}-\text{R}' \\ \\ \text{R}' \end{array}$	Glucides (diosides, polyosides)
Acide carboxylique (carboxylate)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}^- \end{array}$	Acides gras, aminoacides
Amide primaire	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	Glutamine, asparagine
Amide primaire substitué	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{N}-\text{R}' \\ \\ \text{H} \end{array}$	Liaison peptidique
Ester (d'acide carboxylique)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{O}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$	Triglycérides, phospholipides, cires
Thioester	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{S}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$	Acétyl-CoA, molécules d'acyl-CoA
Thio éther	$\text{R}-\text{S}-\text{R}'$	Méthionine
Ester de phosphate	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{O}-\text{P}-\text{O}^- \\ \\ \text{O}^- \end{array}$	Nucléotides, sucres phosphorylés
Alcool primaire	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	Glucides, polyalcools, sérine
Alcool secondaire	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{CH}-\text{R}' \end{array}$	Glucides, polyalcools, thréonine, acide isocitrique
Alcool tertiaire	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \\ \\ \text{R}'' \end{array}$	Acide citrique
Phénol		Tyrosine
Thiol	$\text{R}-\text{SH}$	Cystéine, glutathion réduit, coenzyme A
Disulfure	$\text{R}-\text{S}-\text{S}-\text{R}'$	Cystine, glutathion oxydé
Amine primaire	$\text{R}-\text{NH}_2^+$	Aminoacides (sauf proline) Amines biogènes
Amine secondaire	$\text{R}-\text{NH}_2-\text{R}'$	Proline (amine secondaire cyclique)
Aldéhyde	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	Glucides (Aldoses)
Hémi-acétal	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{O}-\text{CH}-\text{R}' \end{array}$	Glucides (Aldoses)
Acétal	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{R}'' \\ \\ \text{R}-\text{O}-\text{CH}-\text{R}' \end{array}$	Glucides (diosides, polyosides, hétérosides)
Cétone	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$	Glucides (Cétoses)
Hémi-cétal	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{O}-\text{C}-\text{R}' \\ \\ \text{R}'' \end{array}$	Glucides (Cétoses)

A Structures

les êtres vivants sont extrêmement complexes. les organismes supérieurs comme l'être humain ont une plus grande complexité. Par exemple, on compte plus de 100 000 types de molécules différentes, dont on a caractérisé qu'une minorité. des études anatomiques et cytologiques ont montré que les organismes sont des ensembles d'organes, faits de tissus constitués de cellules, elles mêmes composées d'organites. A ce stade, nous entrons dans le domaine de la biochimie, car les organites sont constitués d'assemblages de macromolécules. Toutes les substances sont constituées d'unités monomériques reliées entre elles qui correspondent au niveau le plus bas de la hiérarchie structurale.

Les protéines sont des polymères **d'acides aminés**.

les acides nucléiques sont des polymères de **nucléotides**.

les polysaccharides sont des polymères de **sucres**.

les lipides résultent également d'une construction modulaire.

Les unités monomériques des macromolécules sont soit obtenues directement par la cellule sous forme de nutriments, soit synthétisées enzymatiquement à partir des substances plus simples.

B Processus métaboliques

La plupart des réactions biochimiques font partie d'une voie métabolique.

Classiquement on distingue deux grands volets dans le **métabolisme** :

1. Le catabolisme ou dégradation, au cours duquel les nutriments et les constituants cellulaires sont dégradés afin de sauvegarder les molécules qui les constituent et de fournir de l'énergie.

2. L'anabolisme ou biosynthèse, c'est à dire la synthèse de biomolécules à partir de molécules plus simples.

L'énergie nécessaire aux processus anaboliques est fournie grâce au catabolisme.

Peu d'éléments entrent dans la composition du corps humain, mais ces éléments se combinent entre eux pour former une grande variété de molécules. Le **carbone**, l'**hydrogène**, l'**oxygène** et l'**azote** sont les principaux éléments de la plupart des molécules, tous capable de former des liaisons covalentes, qui représentent environ 92% du poids sec.

Le **phosphate** est un composant des acides nucléiques. Le **calcium** joue un rôle clé dans plusieurs processus biochimiques (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Composition élémentaire approximative de l'organisme humain (poids sec%).

Élément	Pourcentage	Élément	Pourcentage
Carbone	61.7	Potassium	1.3
Oxygène	9.3	Soufre	1.0
Hydrogène	5.7	Sodium	0.7
Azote	8.5	Chlorure	0.7
Calcium	5	Magnésium	0.3
Phosphore	3.3	Fer/Manganèse/Iode	Trace
		Bore/Silicium/Vanadium	
		Chrome/Fluor/Cobalt	
		Nickel/Cuivre/Zinc/Étain	
		Sélénium/Molybdène	

2- Les molécules importantes sur le plan biochimique

Les cinq principales molécules complexes sont les **polysaccharides**, les **lipides**, les **protéines**, l'**ADN** et l'**ARN**. Ces molécules complexes sont formées à partir de molécules simples (**Tableau 3**).

Dans le cas des **polysaccharides** ; le **glycogène**, le sucre de base est le **glucose**.

Dans le cas des **lipides** ; l'**acide gras** est le constituant de base.

Dans le cas des **protéines** ; les **acides aminés** sont les principales constituant.

Dans le cas de l'**ADN** ; le **désoxynucléotides**.

Dans le cas de l'**ARN** ; le **ribonucléotides**.

Les **protéines** présentent des liaisons C-N-C, Les **glucides** des liaisons C-O-C et les **acides nucléiques** des liaisons C-O-P-O-C. Cependant, ces liaisons sont moins stables, et qui sont généralement les sites de coupures chimiques lors de la dégradation, ou sont assemblées pour former les macromolécules.

Ces molécules sont considérés comme des polymères parce qu'ils sont composés d'unités répétitives formées par les éléments de base.

Tableau 3 : Les principales molécules organiques.

Molécules	Constituant de base	Fonctions principales
Polysaccharides	glucose	Stockage d'énergie pour une utilisation rapide sous forme de glucose
Lipides	Acides gras	Composants membranaires et stockage d'énergie à long terme sous forme de triglycérides
Protéines	Acides aminés	Molécules cellulaires qui exécutent le travail (enzymes)
ADN	Désoxynucléotides	Matériel génétique
ARN	Ribonucléotides	Matrice pour la synthèse de protéines

Les glucides sont des constituants essentiels des êtres vivants et de leur nutrition, car ils sont un des principaux intermédiaires biologiques de stockage et de consommation d'énergie. Chez les organismes autotrophes, comme les plantes, les sucres sont convertis en amidon pour le stockage. Chez les organismes hétérotrophes, comme les animaux, ils sont stockés sous formes de **glycogène** puis utilisés comme source d'énergie dans les réactions métaboliques.

Les **glucides** sont habituellement répartis entre oses (**monosaccharides** tel que le **glucose**, le **galactose** ou le **fructose**) et osides, qui sont des polymères d'oses (polysaccharides). Les disaccharides (diholosides), tel que le **saccharose** ou le **lactose**, font partie de cette dernière catégorie. Mais seules les monosaccharides et les disaccharides ont un pouvoir sucrant. Les polysaccharides, comme l'amidon, sont insipides.

Les lipides constituent la matière grasse des êtres vivants. Ils ne correspondent pas à une catégorie de molécules parfaitement définie chimiquement et forment donc un groupe très hétérogène de composés. Comme il est difficile de les définir à partir de leur structure, on le fait par leurs propriétés physiques : ces molécules sont caractérisées par leur **hydrophobicité**, elles ne sont pas solubles dans les solvants polaires comme l'eau, mais le sont dans les solvants organiques apolaires tels que l'éther ou le chloroforme. Les lipides peuvent se présenter à l'état solide, comme dans les cires et les graisses, ou liquide, comme dans les huiles.

Une protéine est une macromolécule biologique composée d'une ou de plusieurs chaînes

d'acides aminés, liées entre elles par des liaisons peptidiques.

De par leur présence universelle dans le monde vivant, leur abondance cellulaire, leur

extrême diversité, les protéines sont les éléments essentiels de la vie de la cellule.

Elles assurent l'immense majorité des fonctions cellulaires.

3- Les solutions aqueuses, l'eau et le pH

Les processus vitaux, se déroulent en solution aqueuse. Les propriétés de l'eau ont une portée biochimique capitale. Les structures des molécules, protéines, lipides, glucides complexes, dépendent directement des interactions qu'elles établissent avec le milieu aqueux.

L'eau est le '**solvant universel**', elle dissout plus de catégories de substances et en plus grandes quantités que n'importe quel autre solvant, en particulier les substances polaires et ioniques, que l'on qualifiées **hydrophiles**, par contre les substances non polaires sont pratiquement insolubles dans l'eau, et donc qualifiées **hydrophobes**.

Les molécules d'eau forment des dipôles

Une **molécule** avec des charges électriques distribuées de façon asymétrique autour de sa structure est qualifiée de **dipôle**. l'eau fortement dipolaire, elle peut dissoudre de grandes quantités de composés chargés comme les sels. Les liaisons hydrogène permettent à l'eau de dissoudre de nombreuses biomolécules organiques contenant des groupement fonctionnels capable de participer à des liaisons hydrogène.

Les molécules qui peuvent former des liaisons hydrogène avec l'eau tels que les composés ayant un groupement -OH ou -SH, les amines, les esters, les aldéhydes et les cétones, sont facilement solubles.

Des valeurs de pH faibles correspondent à des concentrations élevées d'H⁺ et les valeurs de pH élevées correspondent à des concentrations faibles d'H⁺. Les **acides** sont des donneurs de protons et les **bases** sont les accepteurs de protons. De nombreux composés biochimiques sont des acides faibles, les exceptions se trouvent dans les intermédiaires phosphorylés qui possèdent un groupement acide phosphorique primaire fortement acide.

De nombreuses molécules biologiques, telles que les protéines et les acides nucléiques ou les glucides et les coenzymes ou bien les métabolites intermédiaires, portent de nombreux groupements fonctionnels, comme les groupes carboxyles, aminés ou phosphates, peuvent être l'objet de réactions acide-base.

CH₃COOH acide acétique → CH₃COO⁻ Ion acétate.

NH₃ Ammoniac → NH₄⁺ Ion ammonium.

H₂CO₃ Acide carbonique → HCO₃⁻ Bicarbonate

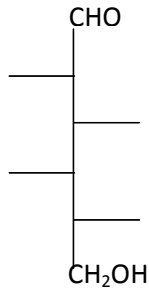
Beaucoup de propriétés de ces molécules varient donc avec l'acidité des solutions dans lesquelles elles se trouvent.

Travaux Dirigés : BIOCHIMIE

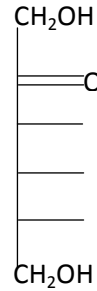
TD 2 : Biochimie structurale : Sucre et polysaccharides

Exercice n°1

A partir des formules linéaires données ci-dessous :



D-IDOSE



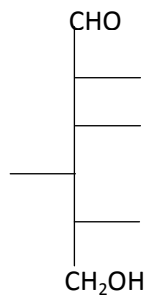
D-PSICOSE

Ecrire les formules cycliques suivantes :

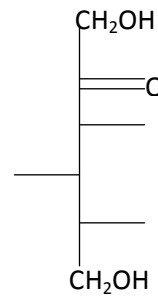
α -D-idopyrannose	β -D-idofurannose	β -D-psicopyrannose	α -D-psicofurannose
--------------------------	-------------------------	---------------------------	----------------------------

Exercice n°2

A partir des formules linéaires données ci-dessous :



D-GULOSE



D-SORPOSE

Ecrire les formules cycliques suivantes :

α -D-sorbopyrannose	α -D-sorbofurannose	β -D-gulopyrannose
β -L-gulopyrannose	β -D-gulofurannose	α -L-sorbofurannose

Exercice n°3

L'arabinose, le lyxose, le ribose et le xylose sont des aldopentose.

La formule linéaire du D-ribose est supposée connue.

La dégradation de Wöhl, effectuée sur le D-ribose et le D-arabinose aboutit au même tétrose : le D-érythrose.

Le D-arabinose et le D-xylose sont des épimères en C3.

Il est possible d'obtenir le D-lyxose et le D-xylose par synthèse de Kiliani-Fischer à partir du même tétrose : le D-thréose.

Déduire de ces données les formules linéaires du D-arabinose, du D-lyxose et du D-xylose.

D-arabinose	D-lyxose	D-xylose
-------------	----------	----------

Exercice n°4

Soit le glucide suivant : **CH₂OH-CO-CHOH-CHOH-CH₂OH**

- 1- Préciser la classification de ce glucide. Justifier la réponse
- 2- Numéroté les carbones de ce glucide
- 3- En se limitant aux formules linéaires des oses, déterminer le nombre d'isomères correspondant à cette formule. Justifier la réponse
- 4- Représenter l'ensemble des isomères

Exercice n°5

Parmi les oses suivants lesquels sont épimères l'un de l'autre (préciser sur le numéro de carbone): D-ribose, D-lyxose, D-xylose, D-glucose, D-gulose, D-galactose, D-mannose et D-talose

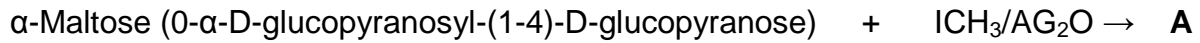
Exercice n°6

Définir l'isomérisation parmi les couples suivants :

(D-glucose, D-mannose) (D-glucose, D-fructose) (D-ribose, D-ribulose)

Exercice n°7

Ecrire le nom et la structure cyclique des composés inconnus **A**, **B** et **C**:



(**B** est un anomère α)

(**A** est un anomère β)

Exercice n°8

Calculer le pouvoir rotatoire en degré d'une solution de fructose de concentration molaire 0.50 mol/ml sachant que le pouvoir rotatoire spécifique du fructose est de -92.5°L/Kg (ce qui correspond à $-1.614 \cdot 10^{-2} \text{ rad.m}^2/\text{Kg}$ dans le système international) et que la longueur du tube polarimétrique est de 20cm.

Travaux Dirigés : BIOCHIMIE

TD 3 : Biochimie métabolique : Métabolisme énergétique

Le **métabolisme** est le processus global qui assure aux organismes vivants l'apport et l'utilisation de l'énergie libre dont ils ont besoin pour assurer leurs différentes fonctions.

Les êtres **phototrophes** (les plantes) tirent leur énergie libre du soleil grâce à la **photosynthèse**, processus dans lequel l'énergie lumineuse rend possible la réaction du CO₂ avec H₂O pour former des glucides et O₂. Les êtres **chimiotrophes** obtiennent leur énergie libre en oxydant des composés organiques (glucides, lipides et protéines) provenant d'autres organismes.

Cette énergie libre est le plus souvent couplée à des réactions par la synthèse intermédiaire de composés phosphorylés "riches en énergie" tels que **l'adénosine triphosphate (ATP)**. Non seulement les nutriments peuvent être complètement oxydés mais ils sont aussi dégradés par une série de réactions métaboliques pour donner des intermédiaires communs, précurseurs de synthèse d'autres biomolécules.

Le **métabolisme énergétique** regroupe l'ensemble des réactions qui s'accompagnent (au sein d'une cellule) de la **production d'énergie chimique** utilisable par la cellule. Ces réactions sont toutes des réactions d'**oxydoréduction** au cours desquelles une source d'énergie (substance nutritive prélevée dans le milieu de culture) est oxydée. Ces oxydations cataboliques conduisent d'une part à la production de **coenzymes réduits** (qui devront être réoxydés pour assurer la pérennité du système) et d'autre part à la production d'**ATP** (molécule servant de forme de transport d'énergie dans toutes les cellules vivantes).

Les voies métaboliques sont des séries de réactions enzymatiques successives qui forment des produits spécifiques. Leurs substrats, intermédiaires et produits, sont appelés **métabolites**. On distingue deux grandes catégories de voies dans le métabolisme; le **catabolisme** et **l'anabolisme**.

L'énergie libre libérée au cours du catabolisme est conservée en synthétisant de **l'ATP** à partir **d'ADP** et de phosphate ou en réduisant du coenzyme **NADP+** en **NADPH**. **L'ATP** et le **NADPH** sont les sources principales d'énergie libre pour les voies métaboliques.

Le **catabolisme** transforme un grand nombre de substances différentes en **intermédiaires** communs. Ces **intermédiaires** sont ensuite métabolisés par une voie oxydative centrale qui donne finalement quelques produits terminaux. **Quel l'intermédiaire commun le plus connu?**

Les réactions de **biosynthèse** font intervenir le processus inverse. Un nombre restreint de **métabolites**, sont utilisés comme précurseurs pour la synthèse de multitudes de produits de synthèse différents.

Cinq caractéristiques principales des voies métaboliques ;

- 1.les voies métaboliques sont irréversibles.
- 2.l'anabolisme et le catabolisme doivent emprunter des voies différentes.
- 3.chaque voie métabolique comprend une réaction d'engagement.
- 4.toutes les voies métaboliques sont régulées.
- 5.les voies métaboliques se déroulent dans des sites intracellulaires spécifiques (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Sites des différentes voies métaboliques.

Organite	Description
Mitochondrie	Cycle de l'acide citrique, transport d'électrons et phosphorylation oxydative, oxydation des acides gras, dégradation des acides aminés
Cytosol	Glycolyse, voie des pentoses phosphate, biosynthèse des acides gras, plusieurs réactions de la néoglucogenèse.
Lysosomes	Digestion enzymatique de constituants cellulaires et de substances ingérées.
Noyau	Réplication et transcription de l'ADN, maturation de l'ARN.
Appareil de Golgi	Maturation post-traductionnelle de protéines membranaires ou secrétées.
Réticulum endoplasmique rugueux	Synthèse de protéines liées aux membranes ou secrétées.
Réticulum endoplasmique lisse	Biosynthèse des lipides et des stéroïdes.
Peroxisomes	Réactions oxydatives catalysées par les aminoacides oxydases et la catalase.

Le métabolisme cellulaire comprend des milliers de réactions chimiques, qui peuvent toutefois être classées en six grands types catalysés par des enzymes spécifiques (**Tableau 2**) :

Tableau 2 : Classe des réactions enzymatiques du métabolisme

Type de réaction	Description	Exemple
Oxydoréduction (Oxydoréductases)	Transfert d'électrons qui se traduit par la perte ou le gain d'électron	Oxydation d'alcool par le NAD pour donner un cétone et le NADH
Transfert de groupe (Transférases)	Transfert d'un groupe fonctionnel d'une molécule à une autre	Glucose + ATP ↔ Glucose-6P + ADP (entrée du glucose dans la glycolyse)
Hydrolytique (Hydrolases)	Clivage de liaisons par addition d'eau	Amidon + H ₂ O ↔ n Maltoses
Addition ou élimination de groupes fonctionnels (Lyases)	Addition de groupes fonctionnels à des doubles liaisons ou élimination de groupes fonctionnels pour former des doubles liaisons	2-Phosphoglycérate ↔ Phosphoénolpyruvate + H ₂ O (dans la glycolyse)
Isomérisation (Isomérases)	Réarrangements d'atomes pour former des isomères	Citrate ↔ Isocitrate (dans le cycle de l'acide citrique)
Ligation nécessitant le clivage de l'ATP (Ligases)	Formation de liaisons covalentes (par exemple liaisons C-C)	Pyruvate + CO ₂ + ATP + H ₂ O ↔ Oxaloacétate + ADP + Pi + H ⁺

REMARQUE :

A ces catégories peuvent également être ajoutées les réactions acido-basiques qui ne nécessitent pas la présence d'enzymes et qui sont au centre de nombreux processus biochimiques.

CLASSE 1 : OXYDO-RÉDUCTASES

Il s'agit de réactions d'oxydation ou de réduction d'un substrat, au moyen d'un coenzyme, ou d'un second substrat comme l'oxygène.

Cette réaction consiste dans l'oxydation d'une fonction alcool primaire ou secondaire; l'accepteur d'électrons est le NAD⁺ .

CLASSE 2 : TRANSFÉRASES

Ces enzymes catalysent le transfert d'un atome ou d'un groupe d'atomes d'une molécule (le donneur) vers une autre molécule (l'accepteur).

CLASSE 3 : HYDROLASES

Comme leur nom l'indique, il s'agit d'enzymes catalysant des réactions d'hydrolyse, qui consistent dans la rupture d'une liaison covalente à l'aide d'une molécule d'eau.

CLASSE 4 : LYASES

Les lyases sont des enzymes qui catalysent la coupure d'une liaison entre deux atomes sans l'intervention d'une molécule d'eau (contrairement aux hydrolases) ou d'un oxydant (contrairement à certaines oxydases). Les décarboxylases font partie de cette classe d'enzymes.

CLASSE 5 : ISOMÉRASES

Les isomérases modifient l'arrangement des atomes dans une même molécule. Le substrat et le produit auront la même formule brute.

CLASSE 6 : LIGASES

Les ligases catalysent la réunion de deux molécules par une liaison covalente en utilisant l'énergie d'une molécule d'ATP ou une molécule apparentée (nucléoside triphosphate).

Les réactions biochimiques du métabolisme

1. Les réactions d'oxydoréduction

Les réactions d'oxydoréduction (redox) sont des réactions au cours desquelles se produisent des échanges d'électrons, et qui se traduisent par la perte ou le gain d'électrons. Beaucoup de réactions d'oxydo-réduction des voies métaboliques se traduisent par la rupture d'une liaison C-H avec la perte d'électrons. Ces électrons sont transférés à un accepteur d'électrons comme le NAD⁺. Une réduction est un gain d'électrons ; une oxydation est une perte d'électrons.

2. Les réactions d'éliminations, isomérisations et réarrangements

Les réactions d'élimination aboutissent à la formation d'une double liaison. les substances éliminées peuvent être H₂O, NH₃ ou bien un alcool ROH. la déshydratation d'un alcool est une réaction d'élimination : $R-CH_2-CHOH-R' \rightarrow R-HC=CH-R' + H_2O$

Les réactions d'isomérisation biochimique impliquent le déplacement intramoléculaire d'un atome d'hydrogène afin de déplacer la position d'une double liaison. La réaction d'isomérisation la plus importante dans le métabolisme est l'interconversion aldose-cétose. La réaction de racémisation est une réaction d'isomérisation dans laquelle un atome d'hydrogène d'un centre chiral modifie sa localisation stéréochimique ce qui inverse la configuration du centre chiral ex : **l'épimérisation**.

Les réactions de réarrangement rompent et reforment des liaisons C-C, de sorte à réarranger le squelette carboné de la molécule : $C-C-C \rightarrow C-C-C$



La conversion du **L-méthylmalonyl-CoA** en **succinyl-CoA** dans l'oxydation des acides gras.

3. Les réactions de formation et de rupture de liaisons carbone-carbone

les réactions de formation et de rupture de liaisons carbone-carbone

constituent la base du métabolisme de dégradation et de biosynthèse. La dégradation du glucose en CO₂ implique la rupture de cinq liaisons carbone-carbone, tandis que sa synthèse passe par le processus inverse.

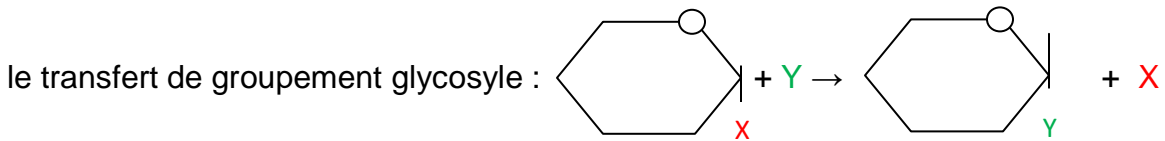
4. Les réactions de transfert de groupes

Les réactions de transfert de groupes dans les systèmes biochimiques impliquent le transfert d'un groupement acyle, phosphoryle et glycosyle.



le transfert de groupement acyle : $\text{R-C-X} + \text{Y} \rightarrow \text{R-C-Y} + \text{X}$

le transfert de groupement phosphoryle : $\text{Y} + \text{X-PO}_3^- \rightarrow \text{X} + \text{Y-PO}_3^-$



Rôle des coenzymes d'oxydoréduction :

Les réactions d'oxydoréductions sont catalysées par des enzymes de type **déshydrogénases**, fonctionnant avec des **cofacteurs (coenzymes)**. Les **cofacteurs** sont des molécules non protéiques liées à une enzyme par des liaisons covalentes ou des liaisons faibles, et nécessaires à son fonctionnement. Les **cofacteurs** peuvent être des ions métalliques, tels que Zn, ou des molécules organiques appelées coenzymes telles que le **NAD**. Certains **coenzymes**, le **NAD** par exemple, ne s'associent que transitoirement à une molécule d'enzyme donnée. D'autres **coenzymes**, sont associés en permanence à la partie protéique de l'enzyme, souvent par liaison covalente, et ils sont appelés **groupements prosthétiques**. Beaucoup de vitamines sont des précurseurs de coenzymes (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Listes des coenzymes courants, ainsi que le type de réaction auxquelles ils participent.

Vitamines	Coenzymes courants	Réaction impliquée
Biotine	Biocytine	Carboxylation
Cobalamine	Coenzyme à cobalamine	Alkylation (réaction de transfert de groupement)
Pantothénate (acide pantothénique)	Coenzyme A	Transfert de groupement acyle
Riboflavine	Coenzyme flavinique	Oxydo-réduction
Nicotinamide	Coenzyme à nicotinamide	Oxydo-réduction
Pyridoxine	Phosphate de pyridoxal	Transfert de groupement amine
Acide folique	Tétrahydrofolate	Transfert de groupement à un carbone
Thiamine	Pyrophosphate de thiamine	Transfert de groupement aldéhyde

Un certain nombre de coenzymes sont dérivés de nucléotides. Les coenzymes des déshydrogénases (enzymes catalysant les réactions d'oxydoréduction) sont de 2 types:

Les pyridine-nucléotides, NAD⁺ et NADP

NAD⁺ : Nicotinamide Adénine Dinucléotide oxydé

NADP⁺ = Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate oxydé

Les coenzymes flaviniques des flavoprotéines, FAD, FMN.

FMN : Flavine mononucléotide

FAD : Flavine adénine dinucléotide.

Le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD)

est une coenzyme présente dans toutes les cellules vivantes. Il s'agit d'un dinucléotide, dans la mesure où la molécule est constituée d'un premier nucléotide, dont la base nucléique est l'adénine, uni à un second nucléotide, dont la base est le nicotinamide. Le NAD intervient également dans quelques autres processus cellulaires, notamment certaines modifications post-traductionnelles - ADP-ribosylation des protéines nouvellement synthétisées. Le NAD intervient dans le métabolisme comme transporteur d'électrons dans les réactions d'oxydoréduction, le NAD^+ comme oxydant et le NADH comme réducteur.

NAD^+ est le coenzyme de nombreuses déshydrogénases à fonction catabolique. Il joue un rôle central dans les réactions du catabolisme oxydatif (respiration, fermentation). Le NAD existe sous une forme oxydée, notée NAD^+ , et une forme réduite, notée NADH (Figure 1).

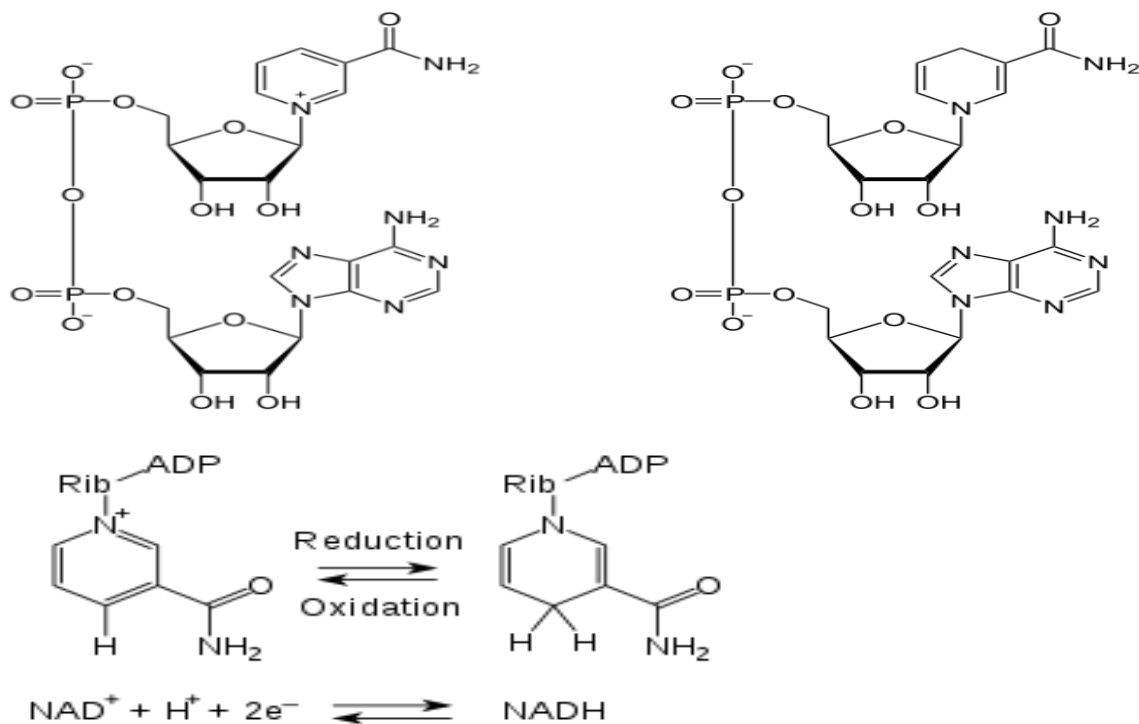


Figure 1 : Structure et réaction d'oxydo-réduction du NAD.

Le nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADP)

Une fraction du NAD est également convertie en nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP), une coenzyme dont la biochimie est très proche de celle du NAD mais dont le rôle métabolique est sensiblement différent. Au niveau du métabolisme, le NADPH est principalement produit par la phase oxydative de la voie des pentoses phosphates. Le NADPH est la source principale d'électrons utilisés dans les réactions biosynthétiques dans la cellule. Il est également utilisé dans les mécanismes de protection contre le stress oxydant et les espèces réactives de l'oxygène (ROS). La détoxification de ces espèces réactives fait intervenir le glutathion qui doit être régénéré constamment par la glutathion réductase (**Figure 2**). NADP⁺ est le coenzyme de quelques enzymes du catabolisme, mais surtout de déshydrogénases à fonction anabolique. Il joue un rôle central dans les réactions de la photosynthèse.

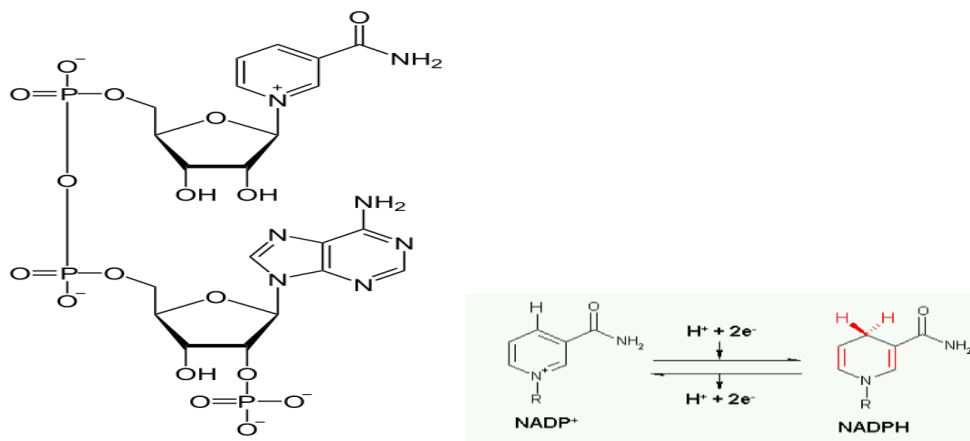


Figure 2 : Structure et réaction d'oxydo-réduction du NADP.

La Flavine adénine dinucléotide (FAD)

est un cofacteur d'oxydo-réduction dérivant de la riboflavine. Il est associé aux enzymes de la classe des oxydo-réductases auxquelles il est lié par une liaison covalente. Ce coenzyme est notamment utilisé par dans la chaîne respiratoire mitochondriale : Glycérol 3-P déshydrogénase, AcylCoA déshydrogénase,

Succinate déshydrogénase. Au niveau de cette chaîne respiratoire mitochondriale, le FAD permet la formation de 2ATP (**Figure 3**).

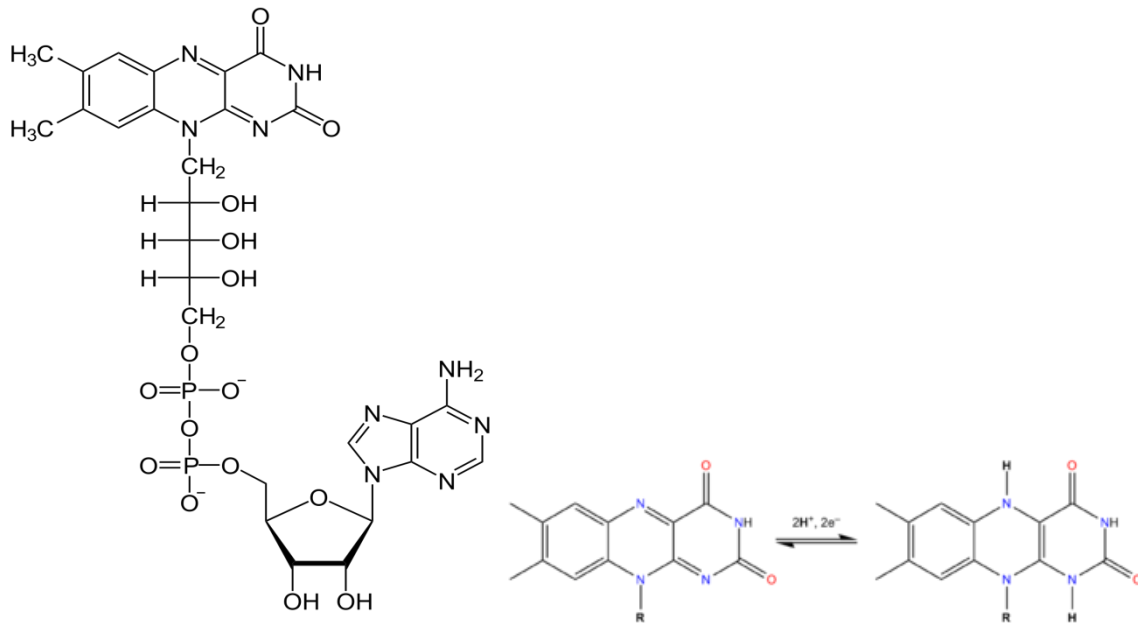


Figure 3 : Structure et réaction d'oxydo-réduction du FAD.

La Flavine mononucléotide (FMN)

FMN **Flavine mononucléotide** comporte seulement un groupement phosphate lié à la riboflavine. Ces deux coenzymes sont des coenzymes de déshydrogénases à fonction catabolique. Ils jouent un rôle dans les réactions du catabolisme oxydatif (**Figure 4**).

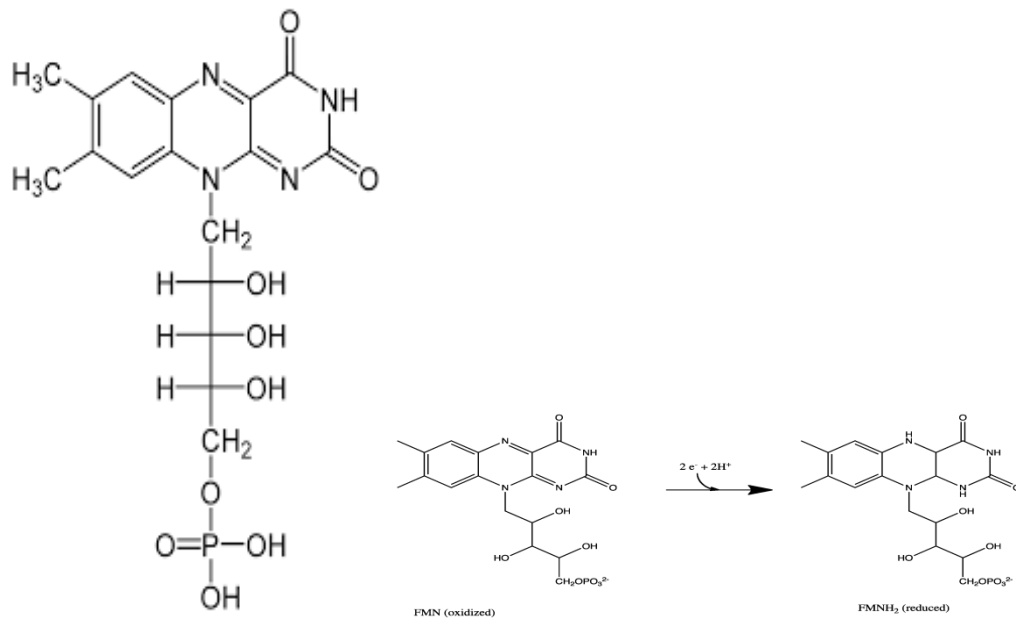


Figure 4 : Structure et réaction d'oxydo-réduction du FMN.

Les molécules liées au transfert de groupements

Le transfert de groupements phosphoryles : rôle de l'ATP

L'adénosine triphosphate, ou ATP, est un nucléoside triphosphate formant un nucléotide qui, dans la biochimie de tous les êtres vivants connus, fournit l'énergie nécessaire aux réactions chimiques du métabolisme, à la locomotion, à la division cellulaire, ou encore au transport actif d'espèces chimiques à travers les membranes biologiques. Afin de libérer cette énergie, la molécule d'ATP est clivée, par hydrolyse, en adénosine diphosphate (ADP) et en phosphate (Figure 5).

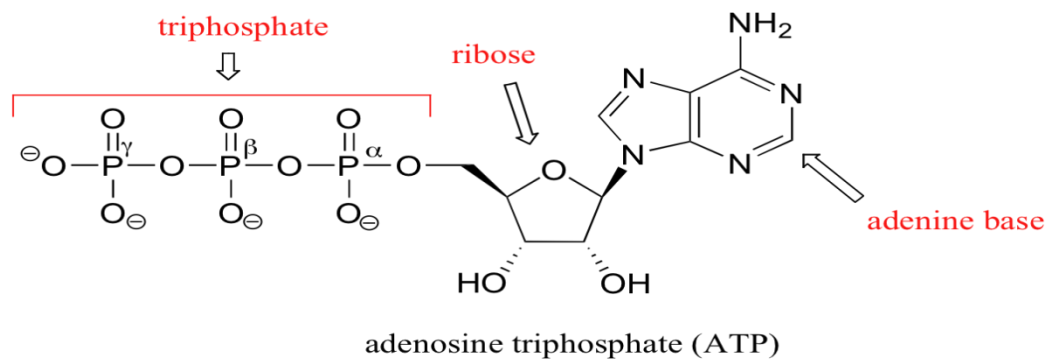


Figure 5 : Structure de l'ATP.

L'ATP est une molécule contenant de l'adénine, du ribose et trois groupements phosphate. Dans les réactions cellulaires l'ATP fonctionne sous forme d'un complexe avec le Mg^{+2} ou Mn^{+2} .

- L'ATP est l'unité universelle d'énergie libre des systèmes biologiques. L'hydrolyse de l'ATP est exergonique. certaines réactions de biosynthèse sont assurées grâce à des nucléosides triphosphate analogues à l'ATP, comme la Guanosine triphosphate GTP, l'Uridine triphosphate UTP, et la Cytidine triphosphate CTP. Le potentiel de transfert de phosphoryle est une forme importante de la transformation de l'énergie cellulaire. L'ATP n'est pas le seul, certains composés ont un potentiel de transfert phosphoryle, comme le PEP, le 1,3 bisphosphoglycérate et la créatine-phosphate.

Les cellules régénèrent ensuite l'ATP à partir de l'ADP essentiellement de trois manières différentes (**Figure 6**) :

- ❖ phosphorylation oxydative dans le cadre de la respiration cellulaire,
- ❖ photophosphorylation dans le cadre de la photosynthèse,
- ❖ phosphorylation au niveau du substrat au cours de certaines réactions chimiques, par exemple au cours de la glycolyse ou du cycle de Krebs.

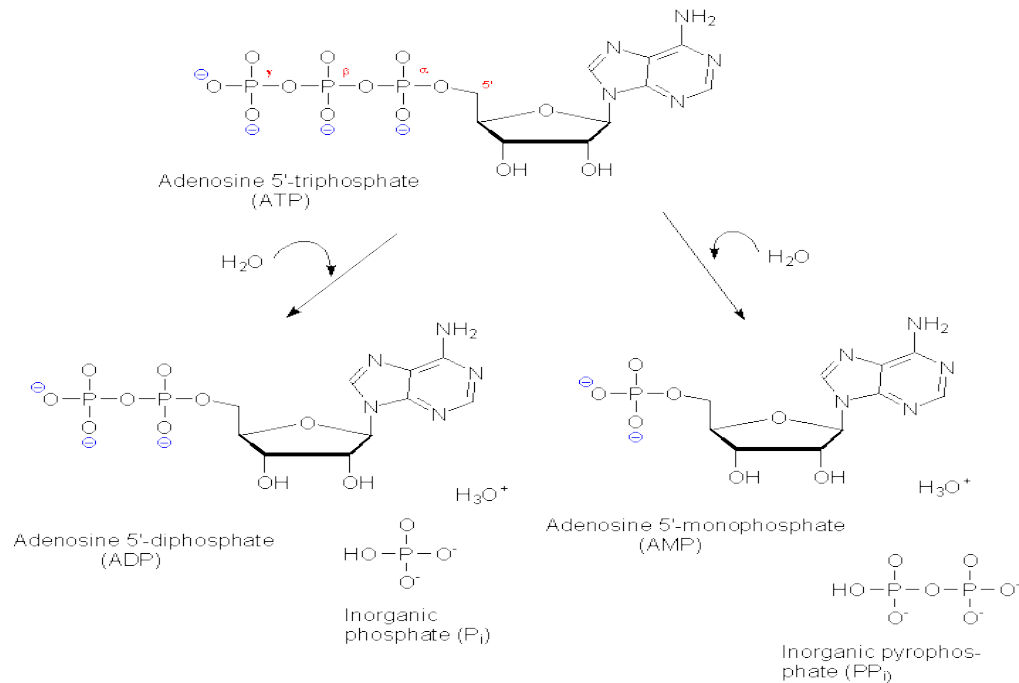
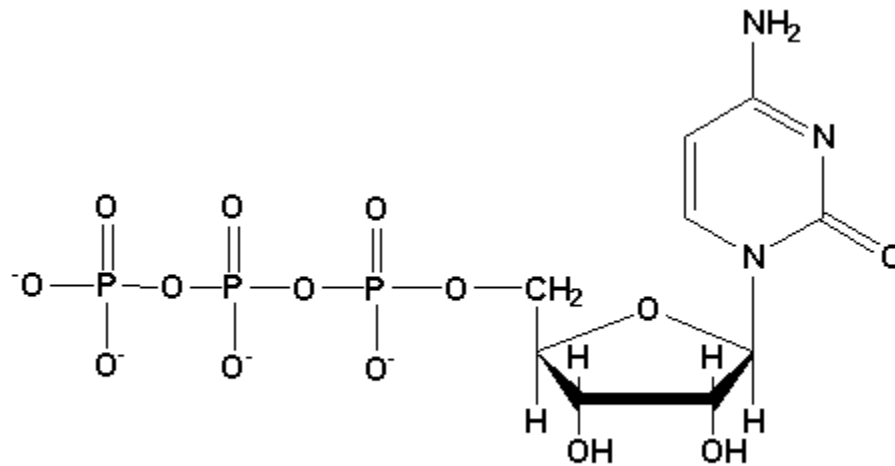


Figure 6 : Réaction d'hydrolyse de l'ATP.

Le transfert de groupements phosphoryles : rôle du GTP

La **guanosine triphosphate (GTP)** est un coenzyme de transfert de groupements phosphate. Les propriétés de la guanosine triphosphate et de ses dérivés, guanosine diphosphate GDP et guanosine monophosphate GMP, sont identiques à celles de l'adénosine triphosphate (et ses dérivés).

C'est un donneur de phosphate. Elle est hydrolysée par toute une série d'enzymes appelées les GTPases. Ces protéines alternent entre deux conformations : active liée au GTP et inactive liée au GDP (**Figure 7**).



Guanosine Triphosphate (GTP)

Figure 7 : Structure du GTP.

3.3 Le transfert de groupements acyles : Le coenzyme A (Figure 8)

Le coenzyme A est dérivé d'une adénosine 3', 5' triphosphate (un groupement sur le 3' et 2 groupements sur le 5'). Le coenzyme A comporte aussi un dérivé d'acide pantothénique (vitamine B). Ce dérivé d'acide pantothénique se termine par un groupement thiol (SH) correspondant à la partie réactive : il peut fixer des radicaux acyle, en particulier acétyl (CH₃)CO.

Le coenzyme A est un coenzyme de transfert de groupement acyle (CH₃)-(CH₂)_nCO, et plus particulièrement du groupement acétyl (CH₃)CO.

On dit que l'AcétylCoA a un haut potentiel de transfert de groupement acétyl: il transporte un groupe acétyl activé qui va pouvoir être transféré sur une autre molécule par couplage de son hydrolyse avec une autre réaction.

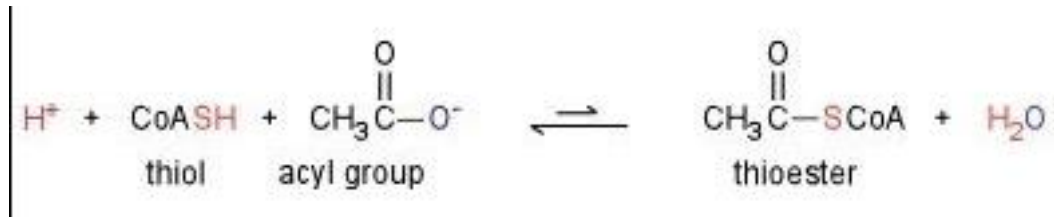
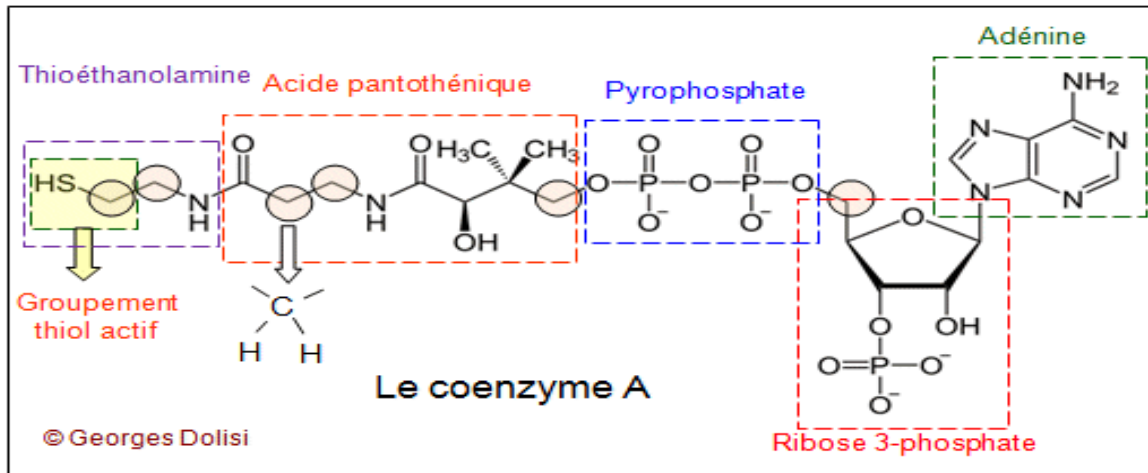


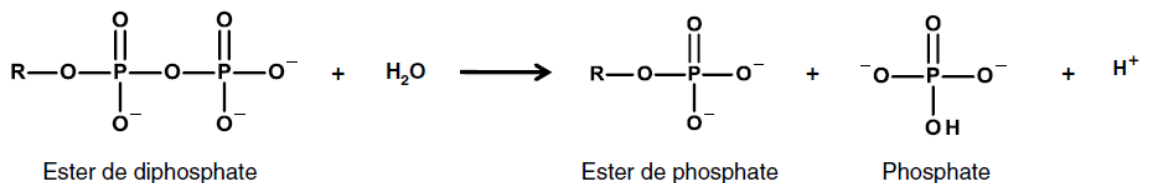
Figure 8 : Structure du Coenzyme A.

QUALIFICATION DES LIAISONS « RICHES EN ÉNERGIE »

Les composés riches en énergie sont produits par des réactions du métabolisme énergétique (glycolyse, cycle tricarboxylique, oxydations phosphorylantes) ; ils sont utilisés pour effectuer des biosynthèses (métabolites, polymères), des transports transmembranaires (transports actifs contre les gradients de concentration) .

1 - ANHYDRIDES D'ACIDE PHOSPHORIQUE

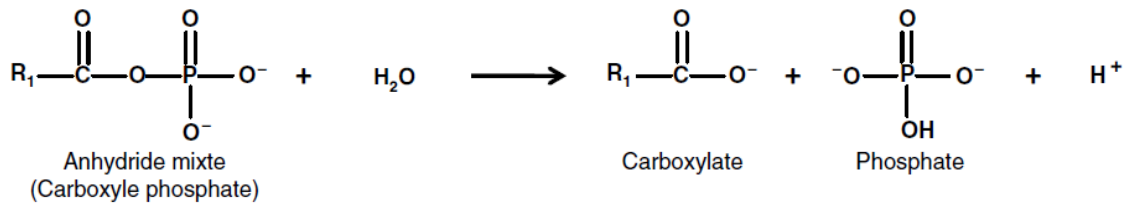
L'hydrolyse de la fonction anhydride d'acide d'un ester de diphosphate conduit à la libération d'un ester de phosphate et d'un groupe phosphate ;



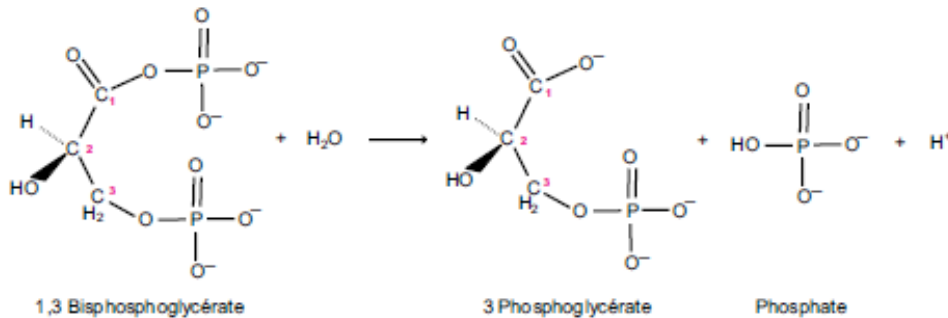
La molécule d'adénosine triphosphate (ATP) possède une chaîne de triphosphate qui contient deux liaisons anhydride d'acide phosphorique

2- ANHYDRIDES MIXTES (CARBOXYLES PHOSPHATE)

On appelle ainsi les molécules dans lesquelles se trouvent associés les groupements acyl et phosphate. Leur nom vient également de la réaction de déshydratation, l'inverse de l'hydrolyse.

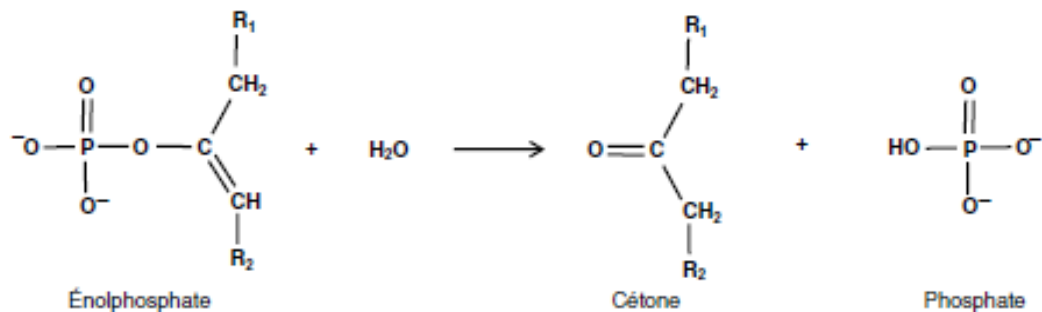


La molécule typique de cette liaison est le 1,3 bisphosphoglycérate, intermédiaire de la glycolyse.



3- ESTER PHOSPHORIQUE D'ÉNOL

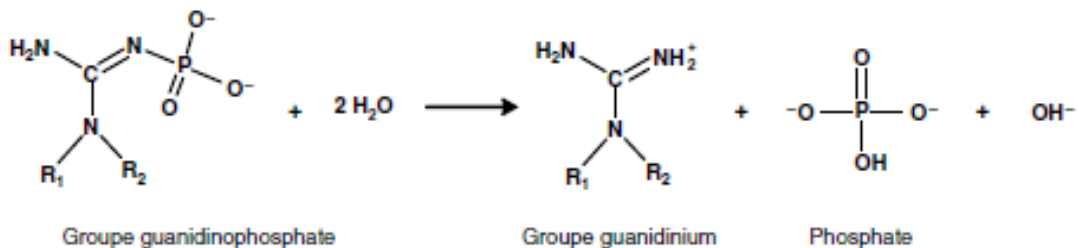
L'hydrolyse d'un ester phosphorique d'énol conduit à la libération d'un phosphate et la formation d'une cétone.



4- GUANIDINO-PHOSPHATES

Les représentants principaux de ce groupe de composés riches en énergie sont la créatine phosphate et l'arginine phosphate qui constituent les réserves de phosphates riches en énergie des muscles.

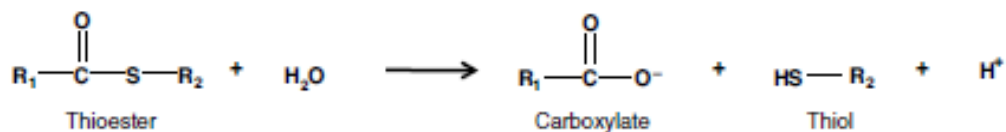
Le rôle métabolique de ces composés consiste à régénérer l'ATP consommé au cours d'un effort musculaire bref et intense.



5- THIOESTERS

Les thioesters, comme l'acétyl-Coenzyme A et tous les acyl-Coenzyme A sont caractérisés par une *hydrolyse libérant de l'énergie*.

Cette dépense d'énergie permet d'assurer les réactions d'acétylation et plus généralement d'acylation.



Le transfert de groupements phosphoryles :

Le caractère riche en énergie de l'ATP est dû aux deux fonctions **anhydride d'acide du triphosphate**.

Le tableau suivant regroupe l'hydrolyse de plusieurs composés phosphorylés importants dans le métabolisme. (Tableau 4)

N°	Réaction d'hydrolyse	$\Delta_r G^\circ$ (kJ·mol ⁻¹)
1	Phosphoénolpyruvate + H ₂ O → Pyruvate + P _i	-62
2	1,3-Bisphosphoglycérate + H ₂ O → 3-Phosphoglycérate + P _i	-50
3	Créatine phosphate + H ₂ O → Créatine + P _i	-43
4	Acétyl-phosphate + H ₂ O → Acétate + P _i	-43
5	ATP + H ₂ O → ADP + P _i	-31
6	Glucose-1-phosphate + H ₂ O → Glucose + P _i	-21
7	Glucose-6-phosphate + H ₂ O → Glucose + P _i	-14
8	Fructose-6-phosphate + H ₂ O → Fructose + P _i	-14
9	Glycérol-3-phosphate + H ₂ O → Glycérol + P _i	-10

Le tableau suivant regroupe les liaisons riches en énergie importantes dans le métabolisme. (Tableau 5)

Type de liaison riche en énergie	Enthalpie libre standard d'hydrolyse $\Delta_r G^\circ$ kJ·mol ⁻¹
Anhydride d'acide phosphorique	-- 30
Anhydride mixte carboxyl phosphate	-- 50
Ester phosphorique d'énol	-- 60
Guanidino phosphate	-- 40
Thioester	-- 30

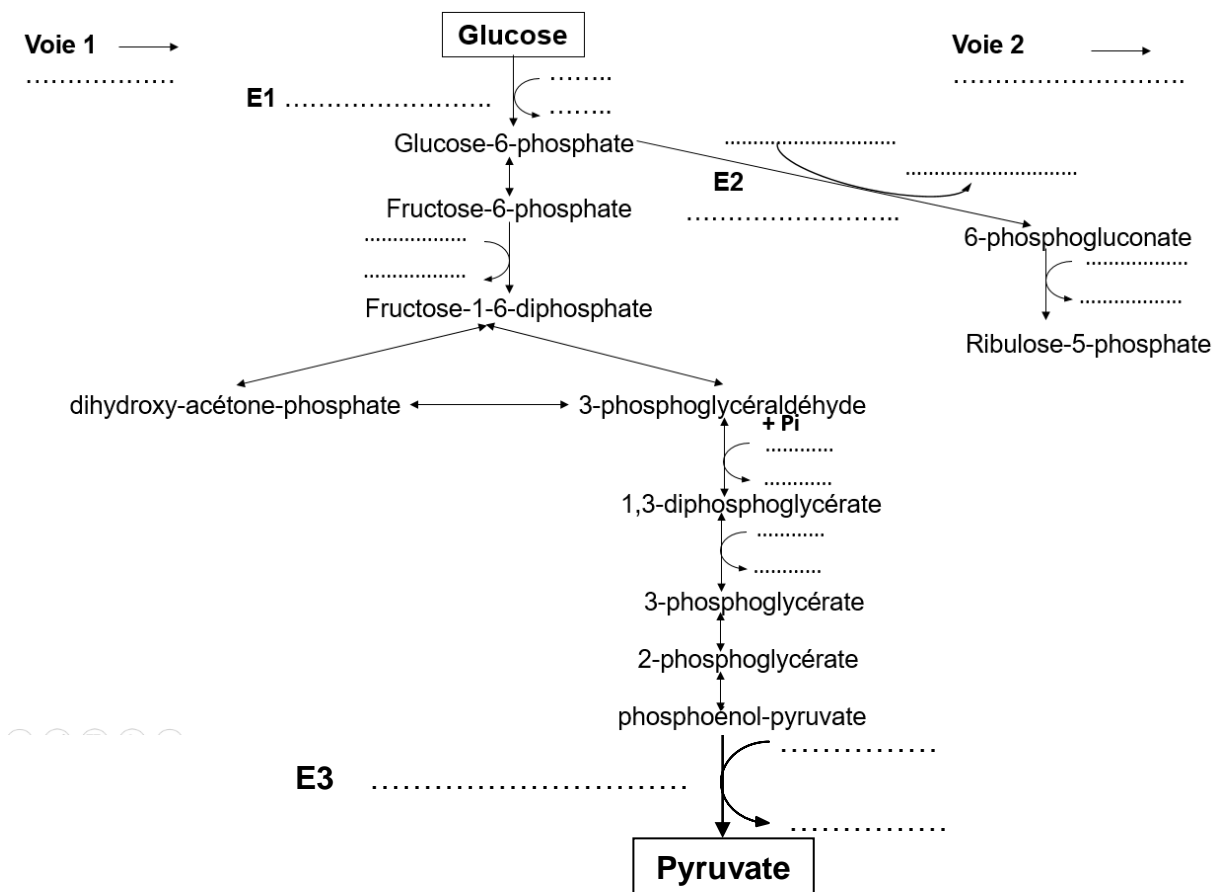
Travaux Dirigés : BIOCHIMIE

TD 4 : Biochimie métabolique : Métabolisme glucidique.

Exercice n° 1 : Métabolisme glucidique dans les érythrocytes

1- Dégradation du glucose

- Compléter le schéma de la dégradation du glucose dans les érythrocytes.
- Indiquer le nom de chacune des 2 voies, des coenzymes et des enzymes E1, E2 et E3



2- Production d'énergie

- Etablir à partir du schéma précédent, le nombre de moles d'ATP produits lors de la dégradation d'une mole de glucose en pyruvate par la voie 1.
- Indiquer les rôles de l'ATP ainsi formé dans les globules rouges.

3- Production de coenzymes réduits

- Décrire les rôles des coenzymes pyruviques produits par les deux voies ci-dessus dans le maintien de la fonction érythrocytaire.

Exercice n°2 : Le métabolisme du pyruvate

Dans les cellules musculaires, le pyruvate est en relation avec d'autres métabolites. Le schéma 1 «Relation du pyruvate avec d'autres métabolites» ci-après présente quelques-unes de ces relations.

- 1- Compléter le schéma et écrire dans les cadres correspondants les formules semi-développées demandées.
- 2- Dans quelle condition les cellules musculaires produisent-elles du lactate ?
- 3- L'acétyl-CoA peut être dégradé dans le cycle de Krebs :
 - a. Localiser dans la cellule les réactions du cycle de Krebs
 - b. Compléter le schéma «cycle de Krebs» et écrire dans les cadres correspondants les formules semi-développées demandées.
 - c. A partir du schéma n°2, établir le bilan moléculaire de la régulation d'une mole d'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs.

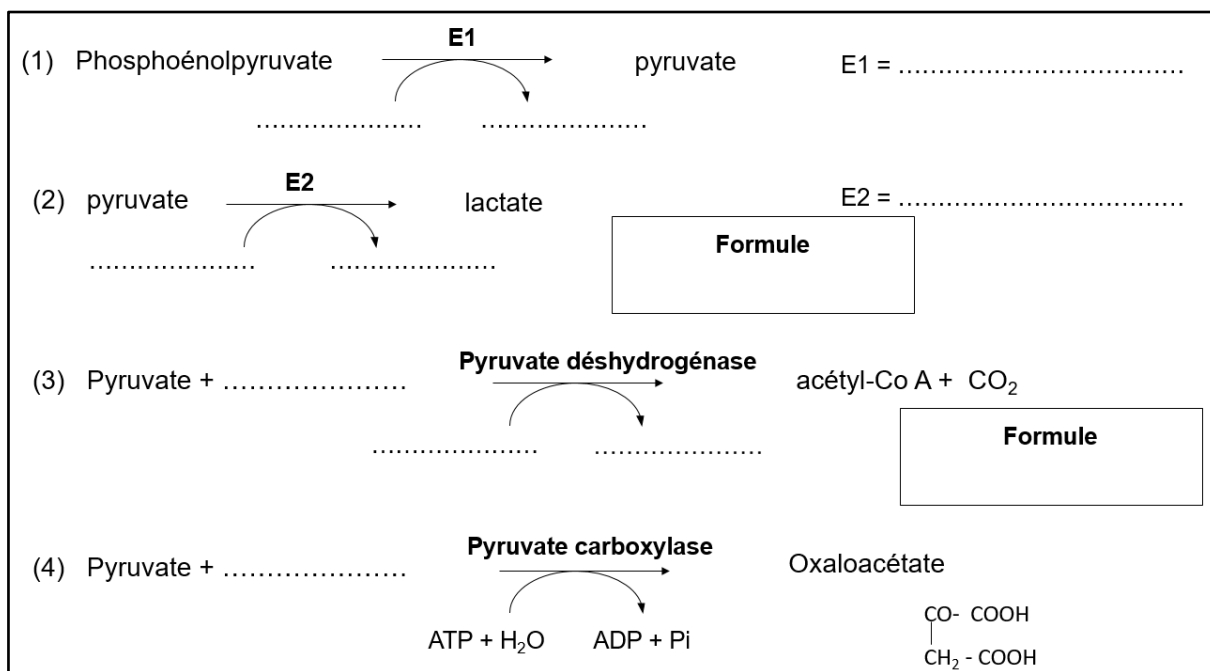


Schéma 1 : Relation du pyruvate avec d'autres métabolites

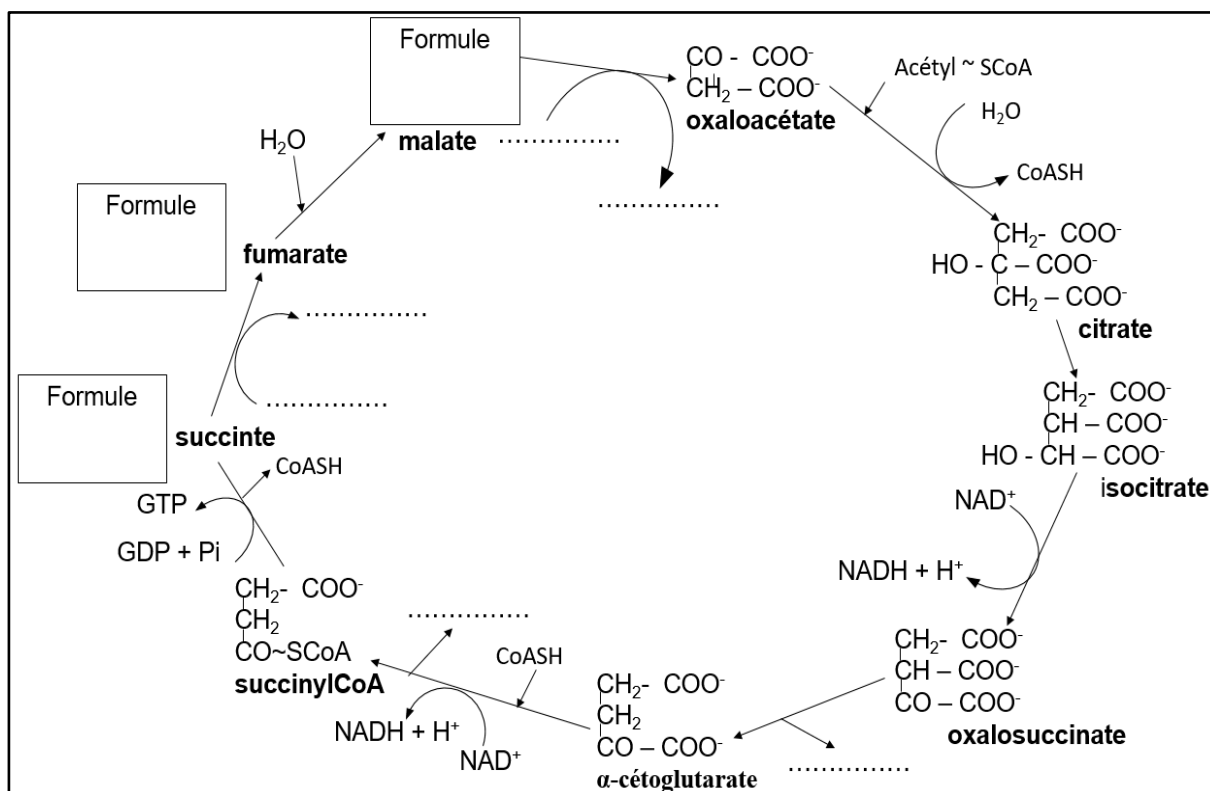


Schéma 2 : Cycle de Krebs

4- Le cycle de Krebs produit des coenzymes réduits :

- Donner le nom et la localisation cellulaire du mécanisme par lequel s'effectue en aérobiose, la réoxydation des coenzymes.
- Quelle est l'importance de ce mécanisme pour la cellule

Exercice n°3 : Métabolisme du lactate, équation globale d'une chaîne métabolique, localisation subcellulaire

1. Oxydation complète du lactate *in vivo*

Le lactate cytoplasmique est oxydé en pyruvate par la lactate déshydrogénase (LDH). Le pyruvate formé pénètre dans la mitochondrie, subit une décarboxylation oxydative pour former de l'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA) qui est dégradé au niveau du cycle de Krebs.

- 1.1. Ecrire l'équation de la réaction catalysée par la LDH.
- 1.2. Ecrire l'équation-bilan de la décarboxylation oxydative du pyruvate
- 1.3. Ecrire l'équation-bilan d'un tour du cycle de Krebs

- 1.4. Ecrire l'équation globale de la dégradation complète du lactate *in vivo*
- 1.5. A l'aide de l'équation globale établie à la question précédente et en tenant compte à la réoxydation des coenzymes réduits au niveau de la chaîne respiratoire, calculer le nombre de moles d'ATP synthétisées lors de la dégradation d'une mole de lactate.

Exercice n° 4 :

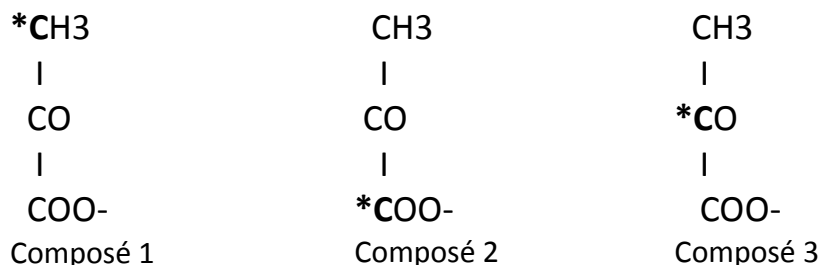
Problème d'oxydation : Examinez les paires de molécules suivantes. Ecrivez la formule développée de chaque molécule et identifier la molécule la plus réduite dans chaque paire en écrivant la réaction correspondante (**justifiez votre réponse**).

Éthanol/Acétaldéhyde, Lactate/Pyruvate, Succinate/Fumarate, Oxalosuccinate/Isocitrate, Malate/Oxaloacétate, Pyruvate/2-phosphoglycérate.

Exercice n°5 :

Réaction du cycle de l'acide citrique : Flux des atomes de carbones.

Quel est le devenir du marquage radioactif des carbones (gras) des composés suivants dans le cycle de l'acide citrique.



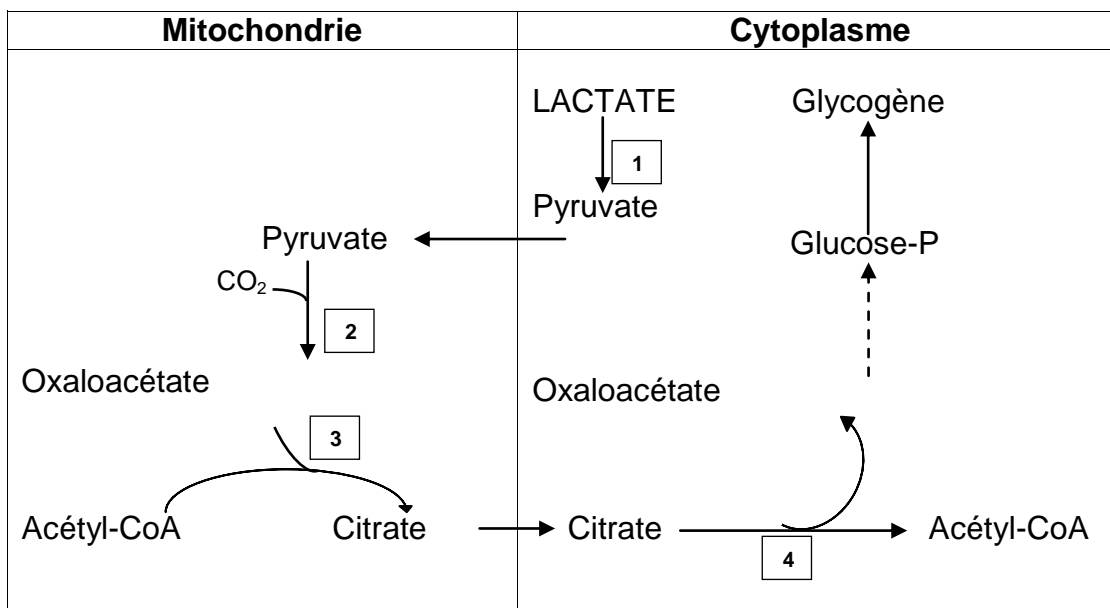
Exercice n°6 :

Synthèse d'α-cétoglutarate :

Il est possible de faire la synthèse de l'α-cétoglutarate à partir du pyruvate. Ecrivez un schéma des réactions en calculant le nombre de molécule de pyruvate nécessaire(Ecrivez l'équation globale).

2. Néoglucogenèse

Le lactate produit du catabolisme du glucose, peut donner lieu à une resynthèse du glucose susceptible d'être incorporé dans le glycogène. Une voie métabolique possible est indiquée dans le schéma suivant :

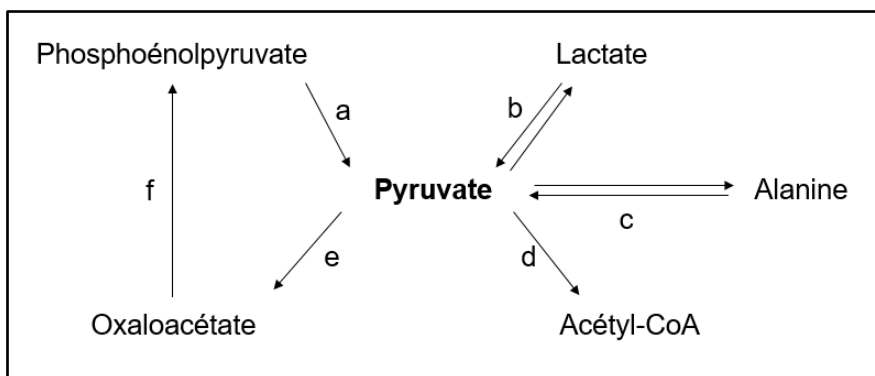


- Ecrire les 4 réactions, indiquez le nom de l'enzyme catalysant chaque réaction.

2.1. Evaluer le nombre de moles d'ATP nécessaire à la resynthèse du glucose (6 carbones) incorporé dans du glycogène à partir de 2 moles de lactate (3 C).

Exercice n°7 : Le pyruvate, carrefour métabolique

Le pyruvate est un métabolite en équilibre dans la cellule hépatique avec d'autres métabolites. Le schéma ci-dessous met en évidence certaines de ces relations.



1. Donner les noms des enzymes a, b, c, d, e, f
2. Préciser les points suivants concernant les précédentes réactions chimiques

- 2.1. Ecrire les formules chimiques de tous les composés précédents (sans préciser la structure du coenzyme-A)
- 2.2. La pyruvate kinase et la phosphoénolpyruvatecarboxykinase sont des kinase. Donner la nature chimique des cosubstrats nécessaires aux réactions qu'elles catalysent et préciser pourquoi ces réactions nécessitent les ions Mg^{+2} et Mn^{+2}
- 2.3. Citer parmi les réactions chimiques précédentes, celles qui se font avec perte ou fixation de dioxyde de carbone

Exercice n°8 :

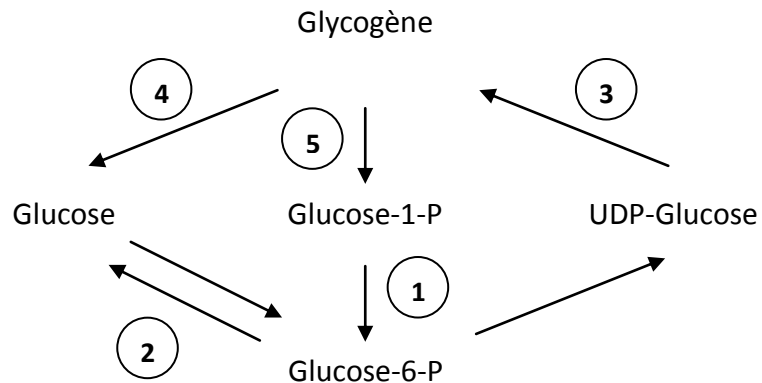
Sur quels atomes de carbone du pyruvate la radioactivité serait-elle retrouvée si le fructose 1,6 bisphosphate était marqué sur le C1 et le C4.

Travaux Dirigés : BIOCHIMIE

TD 5 : Biochimie métabolique : Métabolisme glucidique

Exercice n° 1 : Métabolisme du glycogène hépatique

Soit le schéma suivant relatif au métabolisme du glycogène hépatique :



- Complétez le schéma en mettant les enzymes correspondantes :

Glycogène synthase, Phosphorylase, Phosphoglucomutase, Glucose-6-phosphatase, Enzyme débranchante,

- Déterminer le mécanisme de ramification du glucose dans la biosynthèse du glycogène, en utilisant les liaisons suivantes : G-G lien glucosidique 1-4, G+G lien glucosidique 1-6.

- Uridine diphosphate glucose est un nucléotide activé important dans la biosynthèse du glycogène. définissez la structure de ce nucléotide?

Exercice n° 2 : La Néoglucogenèse

En portant connaissance sur les différents substrats, produits et enzymes, complétez le schéma de la néoglucogenèse, en indiquant le sens des réactions.

Pyruvate, Lactate, NAD⁺, NADH,H⁺, Lactate deshydrogénase, Acétyl-CoA, Pyruvate déshydrogénase, NAD⁺, CoA, NADH,H⁺, CO₂, ATP, Pyruvate kinase, ADP, Pi, Oxaloacetate, Citrate, α-cétoglutarate, Succinyl CoA, Fumarate, Malate, Malate, Oxaloacétate, NAD⁺, NADH,H⁺, GTP, GDP, CO₂, Phosphoenolpyruvate carboxykinase, Phosphoenolpyruvate, ADP, ATP, Pyruvate kinase, Fructose 1,6

bisphosphate, Fructose 6 phosphate, H₂O, Pi, Fructose 1,6 bisphosphatase,
 Glucose 6 phosphate, H₂O, Pi, Glucose 6 phosphatase, Glucose.

Exercice n° 3 :

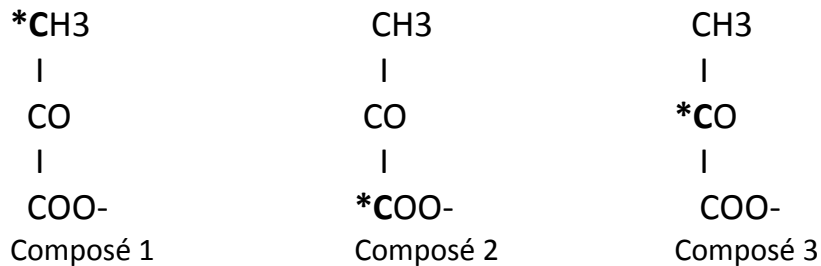
Problème d'oxydation : Examinez les paires de molécules suivantes. Ecrivez la formule développée de chaque molécule et identifier la molécule la plus réduite dans chaque paire en écrivant la réaction correspondante (**justifiez votre réponse**).

Éthanol/Acétaldéhyde, Lactate/Pyruvate, Succinate/Fumarate,
 Oxalosuccinate/Isocitrate, Malate/Oxaloacétate, Pyruvate/2-
 phosphoglycérate.

Exercice n° 4 :

Réaction du cycle de l'acide citrique : Flux des atomes de carbones.

Quel est le devenir du marquage radioactif des carbones (gras) des composés suivants dans le cycle de l'acide citrique.



Exercice n° 5 :

Synthèse d'α-cétoglutarate :

Il est possible de faire la synthèse de l'α-cétoglutarate à partir du pyruvate. Ecrivez un schéma des réactions en calculant le nombre de molécule de pyruvate nécessaire(Ecrivez l'équation globale).

Travaux Dirigés : BIOCHIMIE

TD 6 : Biochimie structurale : Les lipides

Les lipides complexes

Classification des lipides complexes

Les glycérophospholipides

Les sphingolipides

Les lipides complexes sont des lipides simples liés à des molécules de sucre (glucides) et d'acides aminés (protéines) ou des radicaux contenant du phosphore ou du soufre. Ils occupent une place fondamentale dans le métabolisme intermédiaire et dans la structure des cellules de certains organes nobles comme le foie ou le cerveau. Ils sont classés par rapport à la molécule qui fixe les acides gras :

Soit le glycérol qui se distingue des acylglycérols par l'hétérogroupe et qui sont subdivisés en :

glycérophospholipides

glycéroglycolipides

Soit une base sphingoïde (di-alcool aminé) qui définit les sphingolipides.

1. Glycérophospholipides

Appelés encore **phosphatides** ou **phosphoglycérides**, ce sont des dérivés de l'acide phosphatidique, l'une des fonctions alcool du glycérol est estérifiée par l'acide phosphorique (H_3PO_4). Ces sont des constituants lipidique principaux des membranes biologique. Ils sont formés de glycérol-3-phosphate. Estérifier sur la position C1 et C2 par des acides gras, et sur son groupement phosphoryle par un groupement X. Les glycérophospholipides les plus simples, pour lequel $X=H$, sont des acides phosphatidiques ; ils se trouvent en faibles quantités dans les membranes biologiques.

L'élément de base des glycérophospholipides est **l'acide phosphatidique**. Les deux acides gras ont une chaîne longue ($\geq 14C$), l'acide gras en position C1 est généralement un acide gras saturé à 16 ou 18 atomes, l'acide gras en position 2 est souvent insaturé. L'acide phosphatidique est un second messager intracellulaire (**Figure 1**).

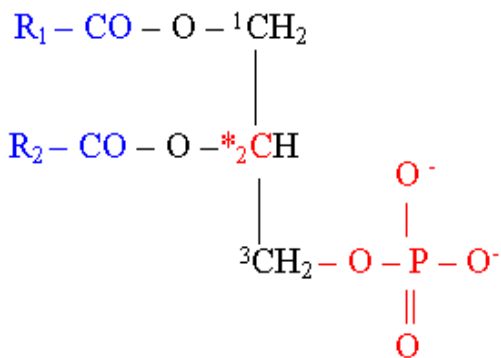


Figure 1 : Structure d'un acide phosphatidique.

Les glycérophospholipides sont constitués d'acide phosphatidique + alcool

Certains glycérophospholipides ont des noms usuels. Par exemple, les phosphatidylcholines sont aussi appelés **lécithines** ; les diphosphatidylglycérols sont appelés **cardiolipines (Figure 2)**.

Nature de l'alcool

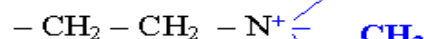
- **Sérine**



- **Ethanolamine**



- **Choline**



Ammonium quaternaire

Figure 2 : Exemple de structure de glycérophospholipides.

Ce sont des molécules amphipathiques (ou amphiphiles) car elles présentent 2 pôles :

l'un hydrophobe dû aux AG ;

l'autre hydrophile dû à l'ester phosphorique.

Elles ont donc des propriétés identiques à celles des savons (émulsionnants, ...).

Ce sont des molécules amphotères car elles possèdent à la fois :

une fonction acide apportée par H_3PO_4

une fonction basique apportée par l'AA alcool (sérine, thréonine) ou par la choline

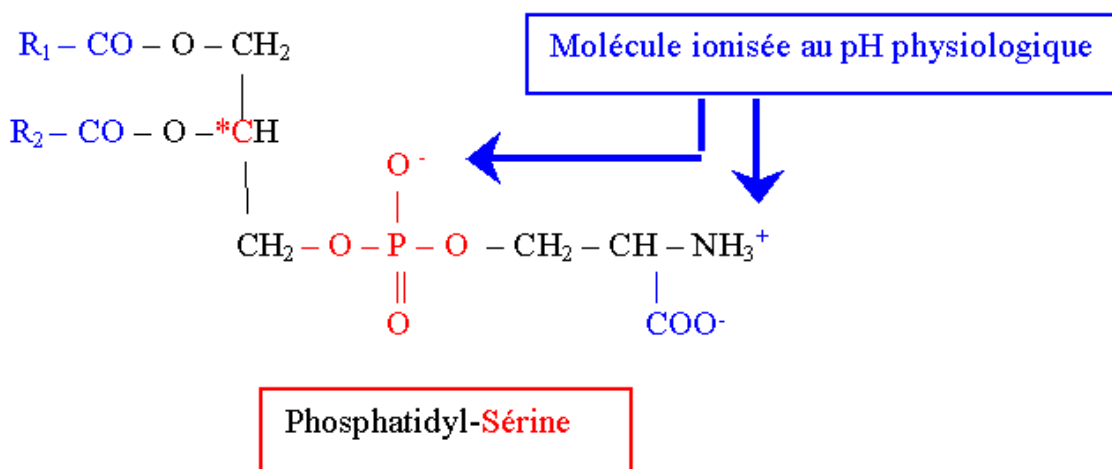


Figure 3 : Structure de la phosphatidylsérine.

la **phosphatidylsérine**, qui contient un acide aminé, la sérine, se trouve dans la plupart des tissus (**Figure 3**).

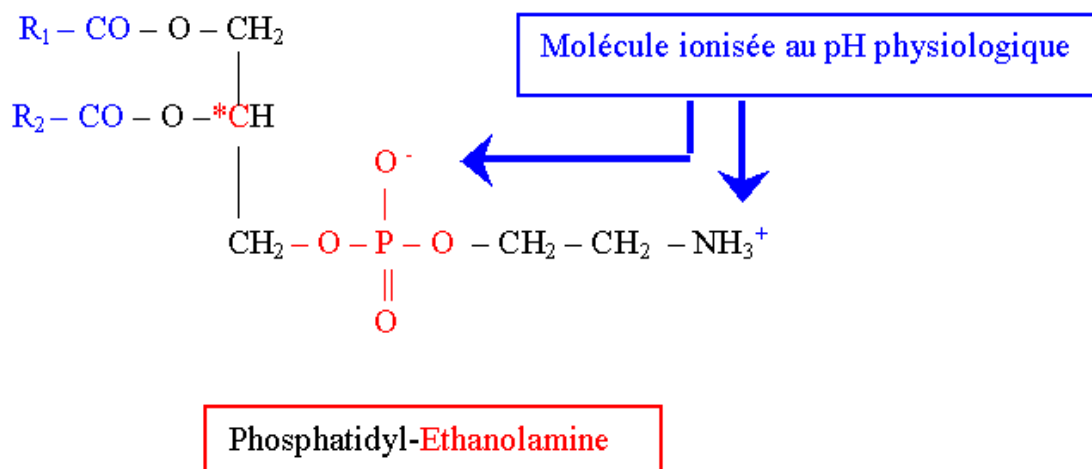
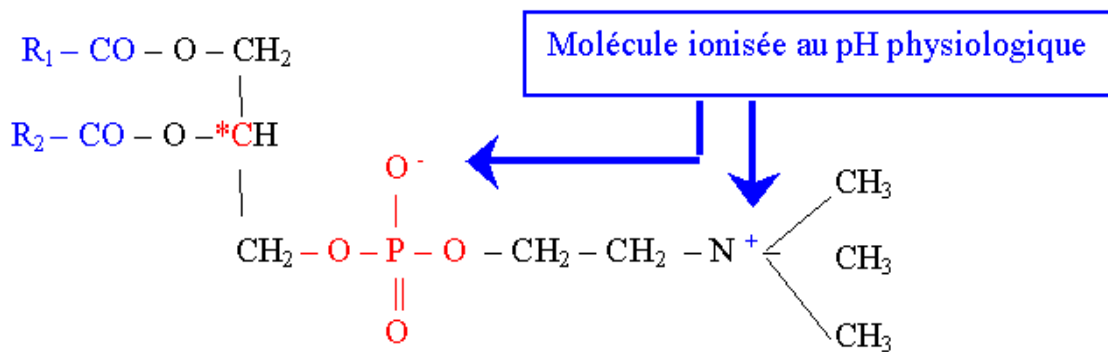


Figure 4 : Structure de la phosphatidylsérine.

La **phosphatidyléthanolamine (céphaline)**, contient l'**éthanolamine (Figure 4)**.



Exemples : $R_1 =$ Acide palmitique ; $R_2 =$ Acide oléique

Figure 5 : Structure de la phosphatidylcholine.

Les **phosphatidylcholines** contiennent de la **choline**. ce sont les phospholipides les plus abondants de la membrane plasmique cellulaire et ils représentent une grande proportion de la réserve corporelle de la **choline**. La **choline** comme **l'acétylcholine**, est importante dans la transmission nerveuse et comme réserve de groupement méthyle (**Figure 5**).

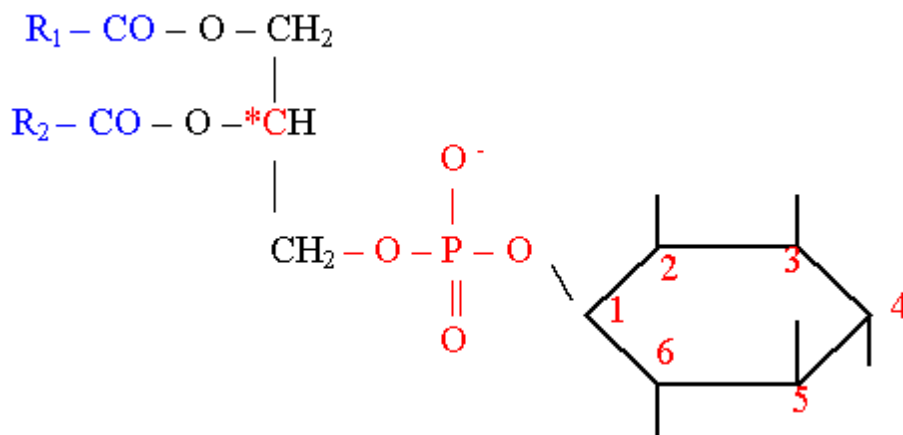
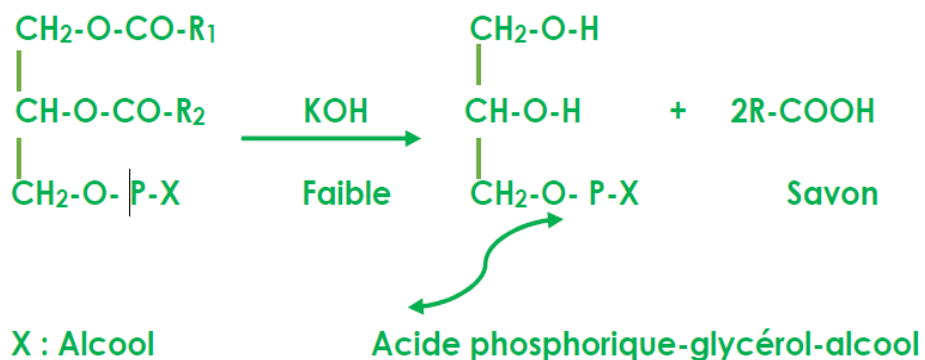


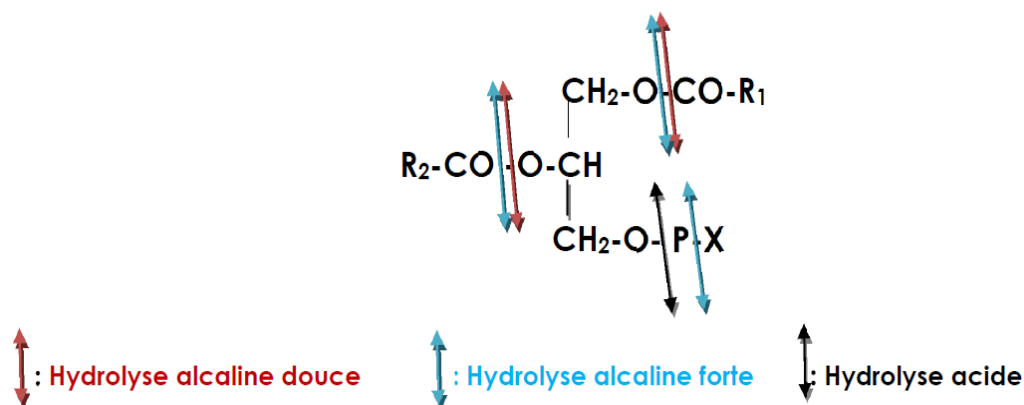
Figure 6 : Structure du phosphatidylinositol.

La **phosphatidylinositol** est un précurseur des seconds messagers. **L'inositol** présent dans la **phosphatidylinositol** est sous forme de **myo-inositol**. C'est un constituant important des phospholipides membranaires de la cellule. Sous influence hormonale, il est scindé en **diacylglycérol** et en **inositoltriphosphate**, substance agissant comme signal interne ou second messenger (**Figure 6**).

Hydrolyse alcaline

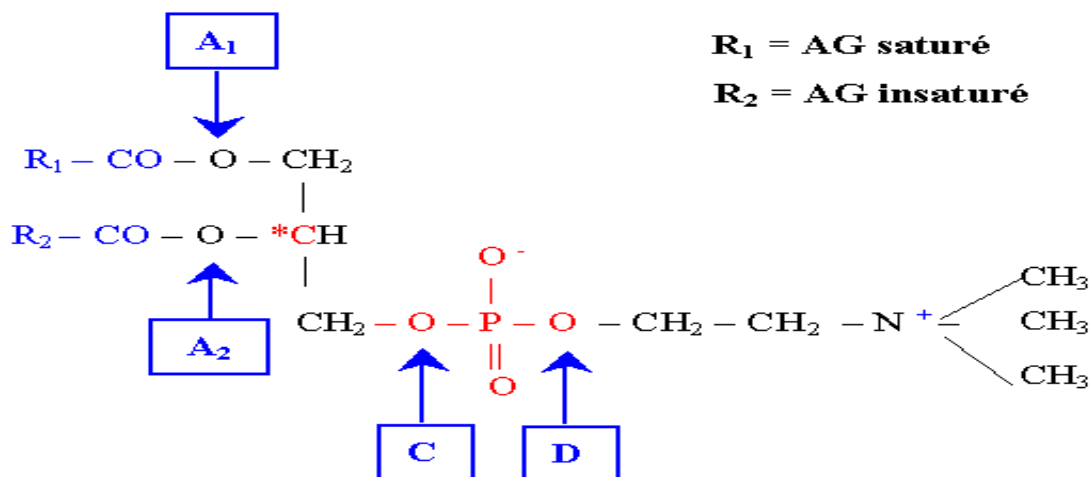


Il y a libération des acides gras sous forme de savon mais le squelette glycérol acide phosphorique demeure intact



L'alcool est libéré mais le glycérol subsiste, la liaison phopho-ester entre l'acide phosphorique et le glycérol n'est pas rompu, résiste à l'hydrolyse alcaline. Mais elle peut être rompu par hydrolyse acide à chaud

Hydrolyse enzymatique

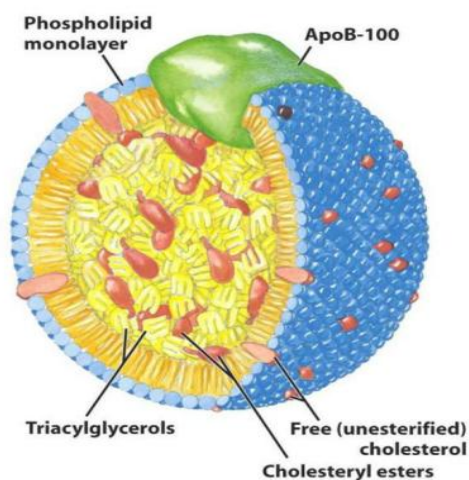


Sphingoglycolipides

- ❶ **Cérébrogalactosides** ou Galactosylcéramides Ils sont constitués de Sphingosine + AG + β D Galactose.
- ❷ **Cérébroglucides** ou Glucosylcéramides Ils sont constitués de : Sphingosine + AG + β D Glucose.
- ❸ **Gangliosides** ou Oligosylcéramides Ils sont constitués de : Sphingosine + AG + chaîne de plusieurs oses et dérivés d'oses. Ils sont abondants dans les ganglions d'où leur nom.

Lipoprotéines

- Les lipoprotéines sont des complexes de protéines et de lipides, hydrosolubles, transporteurs des lipides dans la circulation (**Figure 10**).
- La coque externe est une monocouche de phospholipides contenant du cholestérol libre et une ou plusieurs protéines appelées apolipoprotéines (**Figure 11**).
- La structure amphiphile des phospholipides permet une solubilité adéquate des lipoprotéines : la tête hydrophile est en contact avec le plasma alors que le pôle opposé, hydrophobe, interagit avec le noyau lipidique contenant des triglycérides, des esters de cholestérol et de petites quantités d'autres substances hydrophobes, comme des vitamines liposolubles.
- Les lipoprotéines ne sont pas des particules stables mais subissent des remaniements lors du transport des lipides.
- La classification des lipoprotéines vient de leurs caractéristiques physico-chimiques principalement réparties selon leurs mobilités électrophorétiques, par électrophorèse en agarose.



Les lipoprotéines se classent en 5 groupes qui sont :

- les *very low density lipoprotein* (VLDL)
- les *intermediate density lipoprotein* (IDL)
- les *low density lipoprotein* (LDL)
- les *high density lipoprotein* (HDL)
- les lipoprotéines (a) (Lp(a))
- et les chylomicrons

Figure 10 : Classe des lipoprotéines.

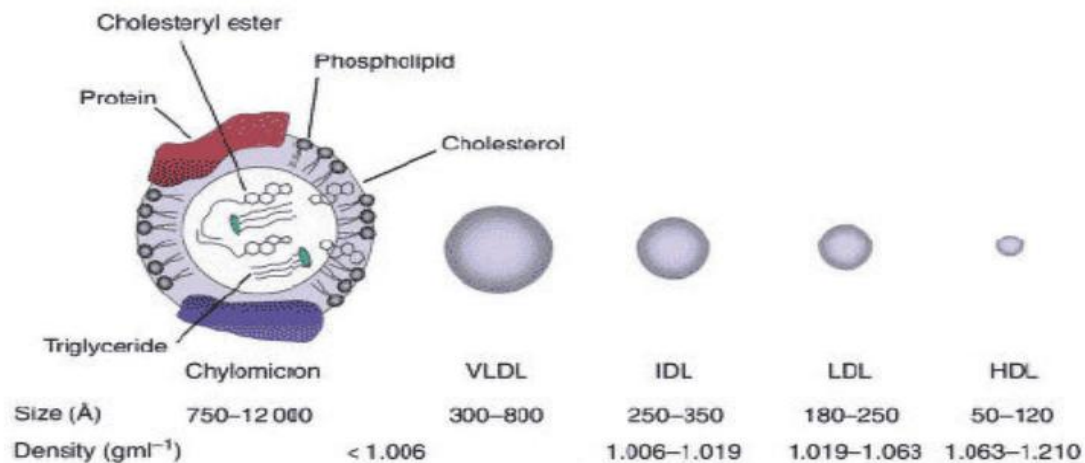


Figure 11 : Structure d'une lipoprotéine.

Les apolipoprotéines

Sont des protéines constitutives des lipoprotéines. Il existe 4 familles d'apolipoprotéines (nomenclature A, B, C et E).

Leur élément moléculaire commun est un motif de 11 acides aminés formant une hélice de 3,6 acides aminés par tour.

Les acides aminés polaires sur une face et les acides aminés apolaires sur l'autre face lui confèrent des caractéristiques d'hélice α amphiphile.

Elles ont des origines communes et ont évolué différemment au cours du temps. Les ApoA ont été purifiées à partir des α -lipoprotéines (HDL), les ApoB100 purifiées à partir des β -lipoprotéines (LDL), les ApoC purifiées à partir des VLDL et les ApoE purifiées à partir des IDL.

Travaux Dirigés : BIOCHIMIE

TD 7 : Biochimie métabolique : Métabolisme des lipides importants sur le plan physiologique.

Métabolisme des lipides importants sur le plan physiologique.

Les lipides forment un groupe hétérogène de composés comprenant :

Les graisses, les huiles et les stéroïdes

Ils ont pour propriétés communes d'être :

Relativement insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants non polaires. La principale forme de réserve énergétique de l'homme est représentée par les triglycérides stockés dans le tissu adipeux. Chez un homme de 70 kg le tissu adipeux représente environ 13 kg.

I. Métabolisme des lipoprotéines

Les lipides s'associent aux protéines par des liaisons non covalentes, pour former des complexes appelés lipoprotéines, qui assurent le transport des triglycérides et du cholestérol dans le sang.

Quatre classes principales de lipides sont présentes dans les lipoprotéines :

Triglycérides 16%

Phospholipides 30%

Cholestérol 14%

Les esters de cholestérol 36%

Acides gras non estérifiés à longues chaînes 4%

Les lipides sont transportés dans la circulation comme constituants d'un cœur non polaire de triacylglycérols et d'esters de cholestérol, entouré d'un revêtement amphiphile de protéines, de phospholipides et de cholestérol (**Tableau 1**).

Les lipoprotéines sont classées en cinq grandes catégories en fonctions de leurs rôles et de leurs propriétés (**Tableau 1**).

	Chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densité (g/cm ³)	< 0.95	<1.006	1.006- 1.019	1.019- 1.063	1.063- 1.210
Diametre (Å)	750-12000	300-800	250-350	180-250	50-120
Masse (kD)	400000	10000- 80000	5000- 10000	2300	175-360
Protéine %	1.5-2.5	5-10	15-20	20-25	40-55
Phospholipides %	7-9	15-20	22	15-20	20-35
Cholestérol libre %	1-3	5-10	8	7-10	3-4
Triglycérides %	84-89	50-65	22	7-10	3-5
Esters de cholestérol %	3-5	10-15	30	35-40	12
Apolipoprotéines	A-I A-II B-48 C-I C-II C-III E	B-100 C-I C- II C-III E	B-100 C-I C-II C-III E	B-100	A-I A-II C-I C-II C-III D E

1. Les chylomicrons qui transportent des triacylglycérols et du cholestérol exogènes de l'intestin aux tissus. Elles se forment dans la muqueuse intestinale. Ces lipoprotéines sont libérées dans la chyle intestinale, qui est transportée par des vaisseaux lymphatiques avant de se déverser dans les grandes veines du corps par le canal thoracique. Après un repas riche en lipides, le chyle, prend un aspect laiteux.

Les **chylomicrons** adhèrent à des sites de liaison sur la face interne des capillaires dans le muscle et le tissus adipeux. Puis, quelques minutes après leur entrée dans le courant sanguin, les **triacylglycérols** des chylomicrons sont hydrolysés par une **lipoprotéine lipase (LPL)**, une enzyme extracellulaire activée par l'**apoC-II**.

Les tissus récupèrent alors les produits d'hydrolyse ; les monoacylglycérols et les acides gras. Les chylomicrons diminuent de volume au fur et à mesure que leurs triacylglycérols sont progressivement hydrolysés, pour devenir des **restes de chylomicrons**, enrichis en cholestérol. Le rôle des chylomicrons est la distribution des triacylglycérols alimentaires au muscle et tissus adipeux, et du cholestérol alimentaire au foie.

2. Les VLDL sont dégradées de la même manière que les **chylomicrons**. Les **VLDL**, synthétisées dans le foie comme véhicule de transport des lipides, sont aussi dégradées par la **LPL**. Les restes de **VLDL** passent dans la circulation d'abord comme **IDL**, puis comme **LDL**. Au cours de la transformation des **VLDL** en **LDL**, toutes leurs protéines sauf **l'apo B-100** sont éliminées et la plus grande partie de leur cholestérol est estérifiée par l'enzyme associée aux **HDL**, la **lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT)**, cette enzyme transfère un résidu d'acide gras du C2 d'une **lécithine** au cholestérol avec formation d'une **lysolécithine** et un ester de cholestérol (**Figure 1**).

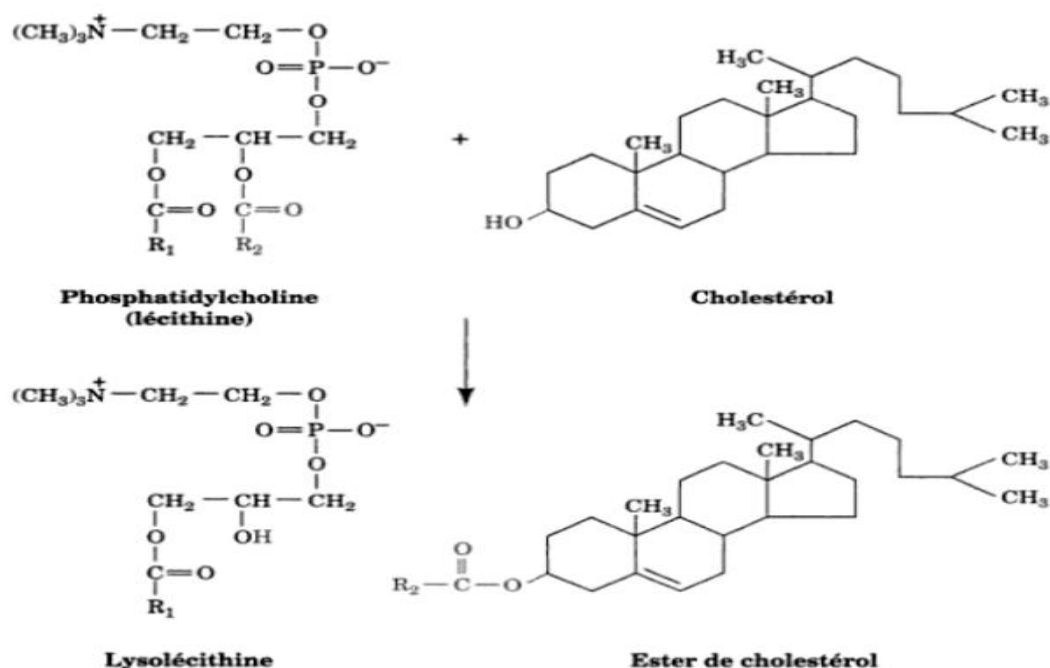


Figure 1 : Réaction d'estérification du cholestérol.

3. Les LDL : Chaque **LDL** contient une molécule **d'apo B-100**, qui prend une conformation en recouvrant la moitié de la surface de la particule. quant aux **chylomicrons**, ils contiennent **l'apo B-48**, dont la séquence est identique à la moitié de **l'apo B-100**.

Les cellules captent le **cholestérol** par endocytose du **LDL**, la **LDL** est séquestrée par un récepteur spécifique à la surface de la cellule, qui se lie spécifiquement à l'**apo B-100**. L'apo B-100 des LDL est rapidement dégradée en acides aminés. Les esters de cholestérol sont hydrolysés par une lipase lysosomiale avec libération du cholestérol qui s'incorpore ensuite dans les membranes cellulaires. Tout cholestérol intracellulaire en excès est réestérifié pour être mis en réserve dans la cellule par l'action de l'**acyl-CoA:cholestérol acyltransférase (ACAT)** (Figure 2).

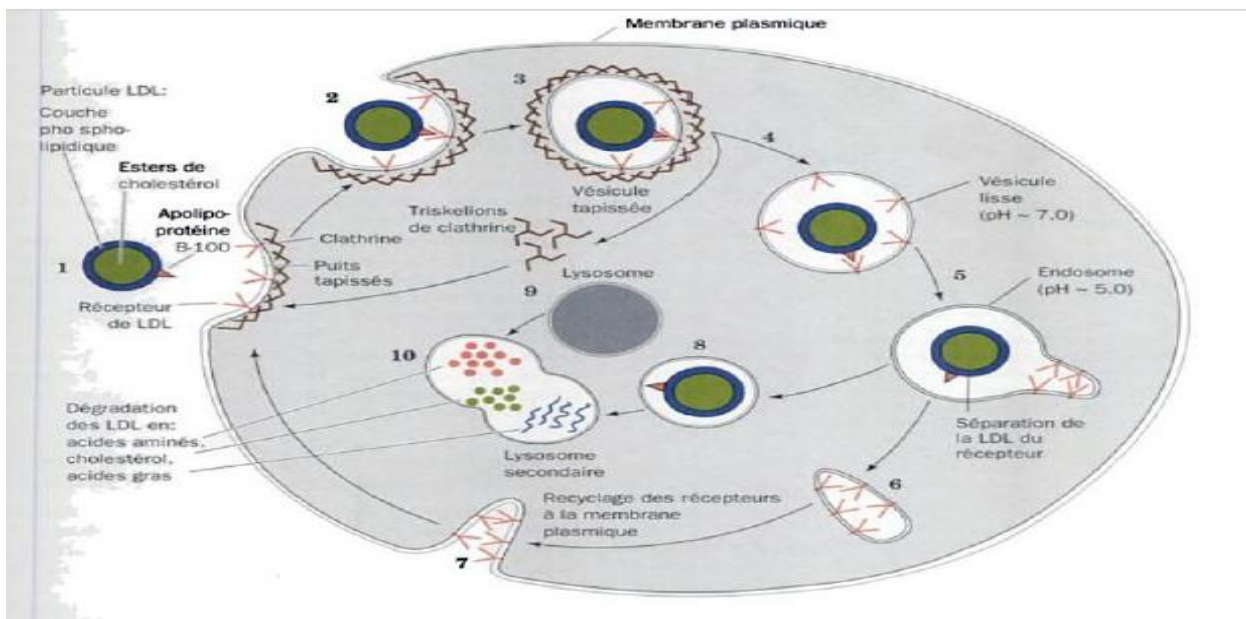


Figure 2 : métabolisme du LDL.

3. Les HDL : Les **HDL** assurent la fonction inverse de celle de la **LDL**, elles retirent le **cholestérol** des tissus. Les **HDL** sont assemblées dans le plasma à partir de constituants qui proviennent essentiellement de la dégradation d'autres lipoprotéines. Les **HDL** circulantes acquièrent leur **cholestérol** en l'extrayant des membranes cellulaires et en le transformant en esters de **cholestérol** sous l'action de la **LCAT**, activée par l'**apo A-I**. Les **HDL** jouent un rôle épurateur "éboueur" pour le **cholestérol**. Le foie est le seul organe qui peut éliminer des quantités significatives de **cholestérol** en le convertissant en sels biliaires. Les **VLDL** sont, captées par le foie, suivies de dégradation en **IDL** et **LDL**.

Dégradation enzymatique

La digestion des lipides se fait aux interfaces lipide-eau, sous l'action des sels biliaires.

La **lipase pancréatique** catalyse l'hydrolyse des triacylglycérols aux positions 1 et 3 pour donner successivement des 1,2-diacylglycérols et des 2-acylglycérols. L'activité enzymatique de la **lipase pancréatique** augmente fortement lorsqu'elle entre en contact avec l'interface lipide-eau. Les phospholipides sont dégradés par la **phospholipase A2 pancréatique**, qui hydrolyse l'acide gras en C2 pour donner les lysophospholipides. Les phospholipases catalysent les réactions préférentiellement aux interfaces lipide-eau. Le mélange d'acides gras et de mono-diacylglycérols produits par la digestion est facilité par les **sels biliaires**. Les micelles formées par les **sels biliaires** prennent en charges les produits non polaires. De même les sels biliaires sont nécessaires à l'absorption efficace des **vitamines liposolubles**.

Par la suite, les **acides gras** sont capturés par les tissus entre autres le foie, le cœur, le rein, le muscle, le poumon, les testicules et plus spécifiquement le tissu adipeux, ou ils subissent une oxydation ou une réestérification. Les **acides gras libre** formés restent dans ces tissus tandis que le **glycérol** est transporté au foie et aux reins pour être transformé en **dihydroxyacétone phosphate**, sous l'action successive de la **glycérol kinase** et de la **glycerol-3-phosphate déshydrogénase**.

Les particules lipoprotéiques sont en remaniement métaboliques constant (**Tableau 2**).

Apolipoprotéine	Nombre de résidus	masse	Fonction
A-I	243	29	Active la LCAT
A-II	77	17	Inhibe la LCAT, active la lipase hépatique
B-48	2152	241	Clairance du cholestérol
B-100	4536	513	Clairance du cholestérol
C-I	56	6.6	Active la LCAT?
C-II	79	8.9	Active la LPL
C-III	79	8.8	Inhibe la LPL, active la LCAT?
D	169	19	Inconnue
E	299	34	Clairance du cholestérol

II. Métabolisme du cholestérol

Le **cholestérol** est un constituant vital des membranes cellulaires et le précurseur des **hormones stéroïdes** et des **sels biliaires**, bien que son dépôt dans les artères soit à l'origine de maladies et d'accidents cardio-vasculaires.

1. Biosynthèse du cholestérol : Tous les atomes de carbone du cholestérol proviennent de l'**acétate**. L'**acétate** est d'abord transformé en unités **isoprènes** en C5, les unités **isoprènes** se condensent pour donner un précurseur linéaire du cholestérol, le **squalène**, qui est ensuite cyclisé pour former le cholestérol :

Acétate → **Intermédiaire isoprénoïde** → **squalène** → **produit de cyclisation** → **Cholestérol**

L' **hydroxyméthylglutaryl-CoA** est un précurseur clé du **cholestérol**, l'**acétyl-CoA** est transformé en unités **isoprène** par une série de réactions qui débute par la formation d' **HMG-CoA**. la synthèse d'**HMG-CoA** nécessite la participation de deux enzymes du cytosol ; la **Thiolase** et l'**HMG-CoA synthase**. L'**HMG-CoA** est le précurseur des intermédiaires isoprénoïdes, réaction catalysée par l'**HMG-CoA réductase**, cette enzyme est la plus régulée de la voie de la synthèse du **cholestérol**.

Le **squalène** se forme par condensation de six unités **isoprène** (Quatre molécule d'**isopentényl pyrophosphates** et deux molécules **diméthylallyl pyrophosphates**) pour former le précurseur du cholestérol, le **squalène** en C30, avec la participation de deux enzymes : La **Prényl transférase** et la **Squalène synthase (Figure 3)**.

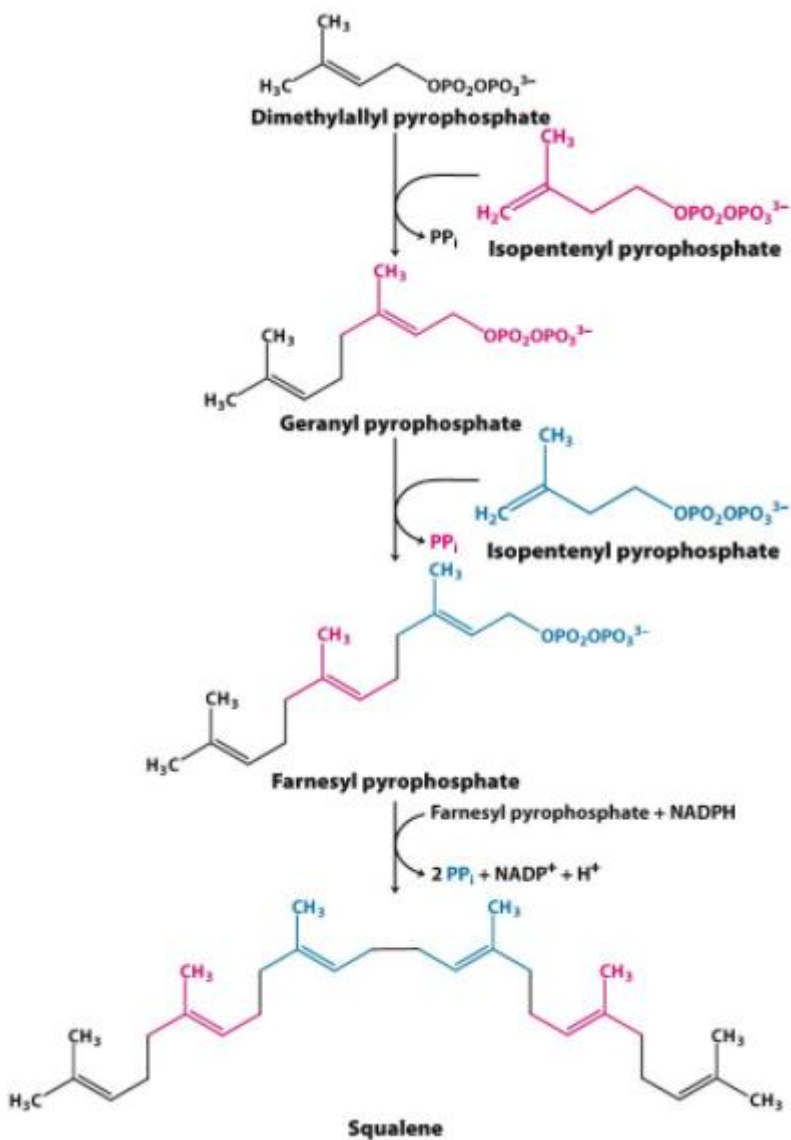


Figure 3 : Structure des squalènes.

La cyclisation du **squalène** donne du **lanostérol**. Le **squalène**, C₂₀, est cyclisé en deux étapes pour former le squelette stéroïde tétracyclique. Le **squalène** est oxydé pour former le **2,3-oxydosqualène** (époxyde) par la **squalène époxydase**. Ensuite le **2,3-oxydosqualène** est transformé en **lanostérol**, le stérol précurseur du cholestérol, réaction catalysée par l'**oxydosqualène cyclase** (**lanostérol synthase**)(Figure 4).

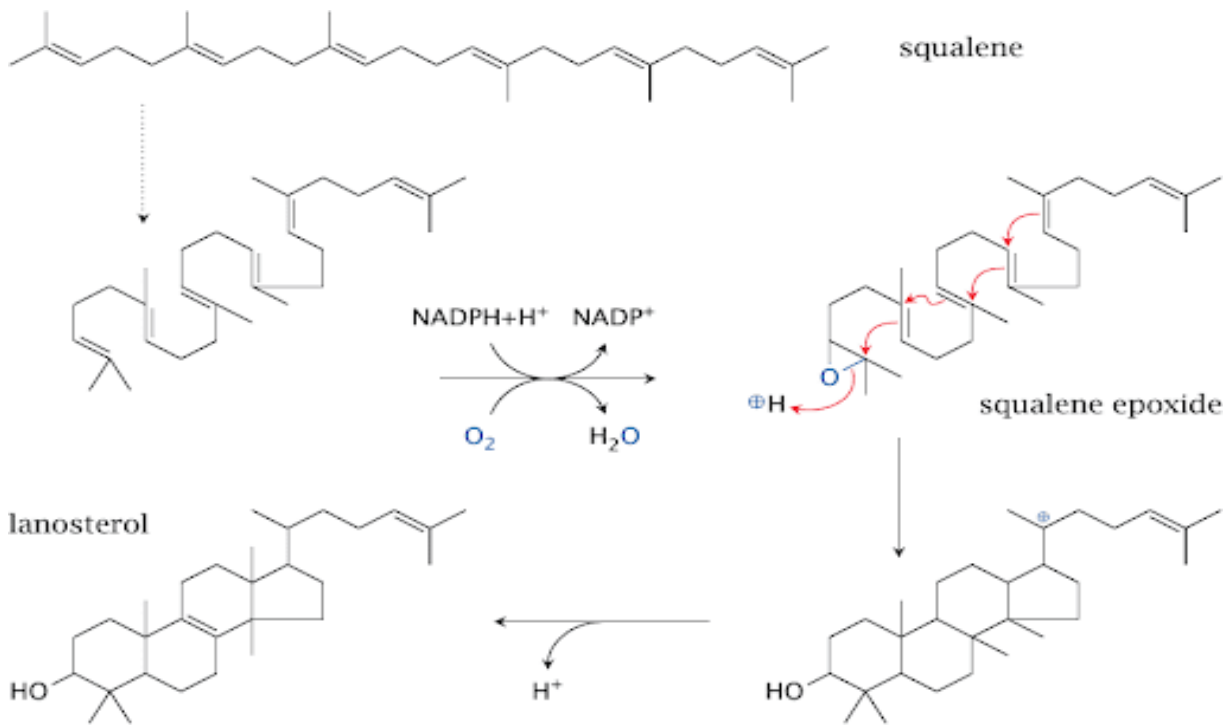


Figure 4 : Structure des squalènes.

Le **cholestérol** est synthétisé à partir du **lanostérol** en 19 étapes. Il implique l'oxydation puis la perte de 3 groupements **méthyle**. les enzymes qui assurent ces réactions sont dans la membrane du réticulum endoplasmique. Le **cholestérol** synthétisés au niveau du foie est soit transformé en **sels biliaires (Figure 5)**, soit estérifié pour être transporter par les **lipoprotéines**, soit utilisé comme précurseur des hormones stéroïdes (**progestines, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, androgènes et œstrogènes**) (Figure 6) .

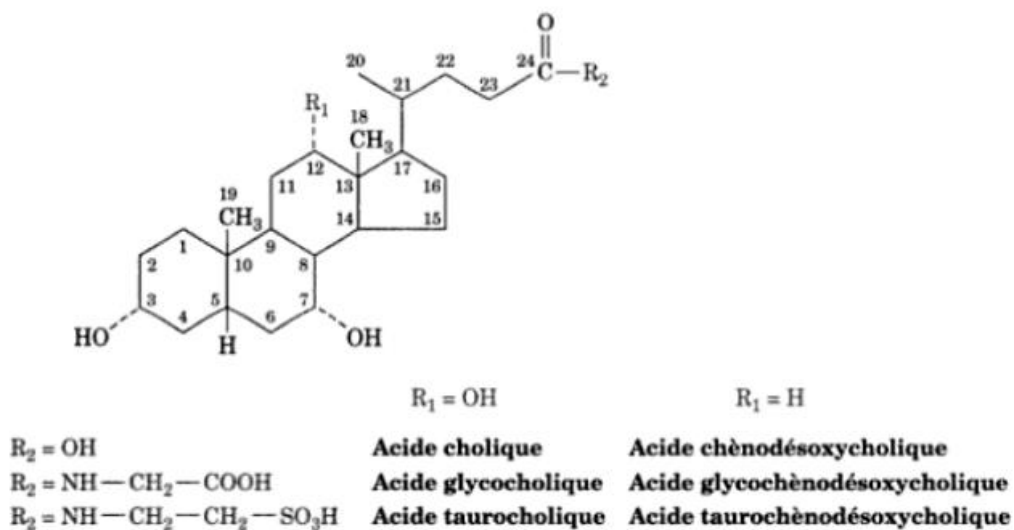


Figure 5 : Structure des sels biliaires.

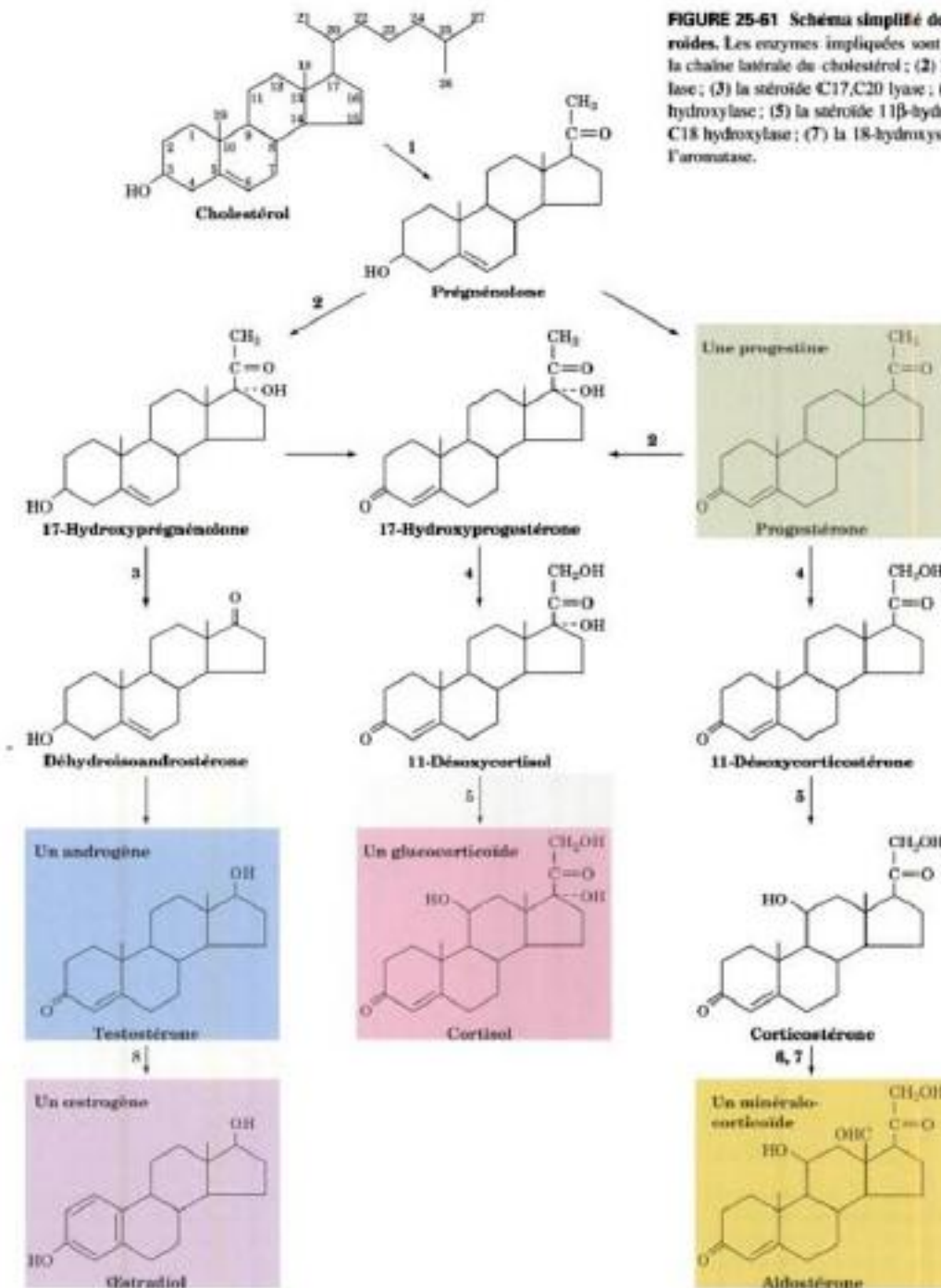


FIGURE 25-61 Schéma simplifié de la biosynthèse des stéroïdes. Les enzymes impliqués sont (1) l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol; (2) la stéroïde C17 hydroxylase; (3) la stéroïde C17,C20 lyase; (4) la stéroïde C21 hydroxylase; (5) la stéroïde 11 β -hydroxylase; (6) la stéroïde C18 hydroxylase; (7) la 18-hydroxystéroïde oxydase; et (8) l'aromatase.

Figure 6 : Structure des hormones stéroïdes.

Métabolisme des Eicosanoides

Presque toutes les cellules sauf les globules rouges, produisent des prostaglandines et des composés proches : **prostacyclines**, **thromboxanes**, **leucotriènes** et **lipoxines** (appelées collectivement **eicosanoides** car ce sont tous des composés en C20). Les **eicosanoides** comme les hormones, jouent des rôles physiologiques importants à de très faibles concentrations. Par exemple, ils interviennent dans :

(1) la réponse inflammatoire ; (2) la production de douleur et de fièvre ; (3) la régulation de la pression artérielle ; (4) l'induction de la coagulation du sang ; (5) le contrôle de plusieurs fonctions de la reproduction; (6) la régulation du cycle sommeil/éveil. Les enzymes qui synthétisent ces produits et les récepteurs auxquels ils se lient font par conséquent l'objet de recherches pharmacologiques intenses. Les **eicosanoides** sont également proches des hormones dans leurs actions, dans la mesure où ils se fixent à des récepteurs couplés aux protéines G et font intervenir l'AMPc. Cependant, à la différence des hormones, ils ne sont pas transportés par le sang vers leurs sites d'action. En fait, ce sont des médiateurs locaux, ils exercent leurs actions dans le même environnement que celui de leur synthèse.

Chez l'espèce humaine, le précurseur le plus important des **prostaglandines** est l'**acide arachidonique (acide 5,8,11,14-eicosatétraénoïque 20:4 ω 6)**, qui est synthétisé à partir de l'**acide linoléique (18:2 ω 6)**. L'**acide arachidonique**, estérifié en C2 du glycérol des **phosphatidylinositol** et d'autres phospholipides, se trouve en réserve dans la membrane cellulaire. La production de métabolites de l'**acide arachidonique** dépend de l'hydrolyse de ce dernier des phospholipides par action des **phospholipases**. La première étape de la voie cyclique du métabolisme des **eicosanoides** est catalysée par la **prostaglandine H synthase (PGH synthase)**. Cette enzyme possède une activité cyclo-oxygénase et une activité peroxydase. Elle transforme l'**acide arachidonique** en **PGG2**, ensuite le **PGG2** sera transformé en **PGH2**. Le devenir de **PGH2** dépend des activités relatives des enzymes catalysant les interconversions. Les plaquettes contiennent de la **thromboxane synthase**, qui assure la formation de **thromboxane A2 (TxA2)**, un vasoconstricteur et un stimulateur de l'agrégation des plaquettes. Les cellules endothéliales vasculaires contiennent la **prostacycline synthase**, qui catalyse la synthèse de **prostacycline I2 (PGI2)**, un vasodilatateur et un inhibiteur de l'agrégation des plaquettes. Le muscle cardiaque forme des **PGE2** et des **PGF2 α** (Figure7).

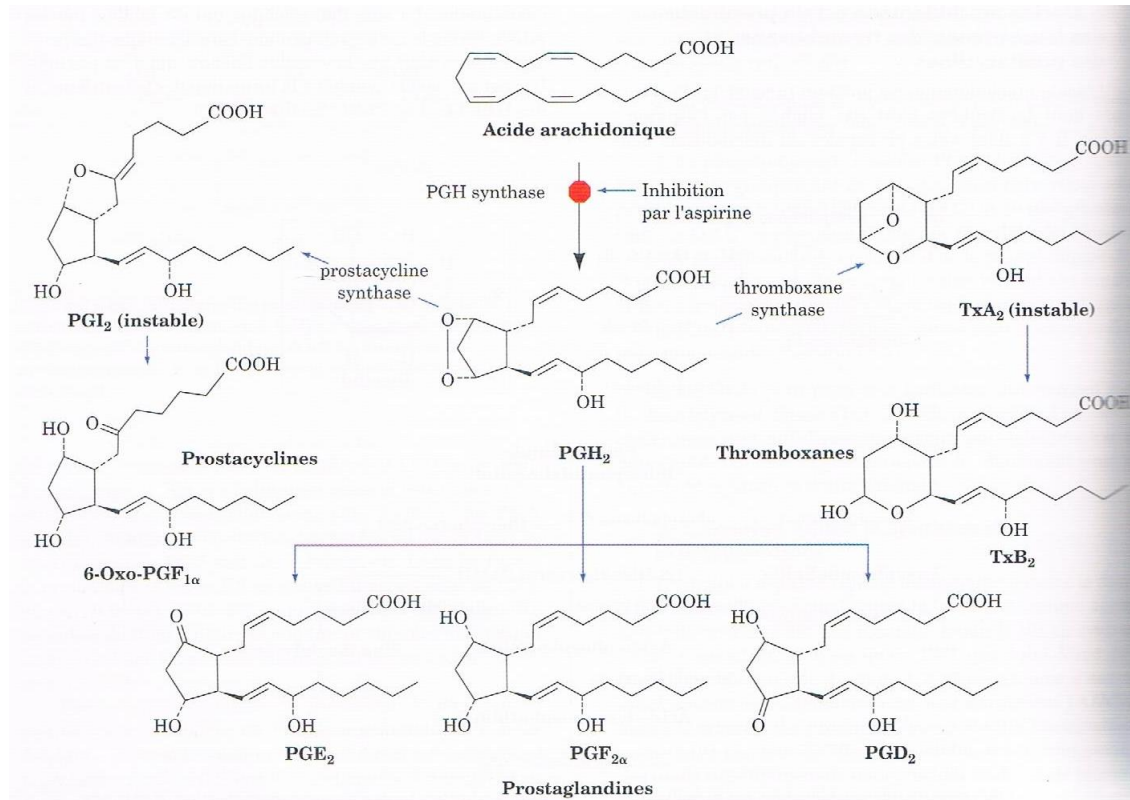


Figure 7 : Formation des eicosanoides.

La voie linéaire transforme **l'acide arachidonique**, en plusieurs **lipoxines** et **leucotriènes**. Les deux premières réactions dans la transformation de **l'acide arachidonique** en **leucotriènes** sont catalysées par la **5-lipoxygénase (5-LO)**, pour former le **leucotriène A4 (LTA4)**. Le **LTA4** est transformé en **peptidoleucotriènes**, le **leucotriène C4 (LTC4)**, qui forme le **leucotriène D4 (LTD4)** et le **leucotriène E4 (LTE4)**, par une série de réaction. La synthèse des **lipoxines** implique aussi des **lipoxygénases**. La synthèse de **lipoxine A4 (LXA4)** à partir **d'acide arachidonique** commence dans les cellules endothéliales et épithéliales.

Travaux Dirigés : BIOCHIMIE

TD 8 : Biochimie métabolique : Métabolisme des acides aminés

Catabolisme des protéines et de l'azote des acides aminés

Le **bilan azoté** est défini par la différence entre l'apport global d'azote et les pertes totales d'azote dans les selles, les urines et la transpiration.

L'ammoniaque qui provient essentiellement de la désamination du groupe α -aminé des acides aminés est toxique, pour cette raison il est détoxifié dans les tissus par transformation en glutamine et qui est ensuite transporté vers le foie. Dans le tissu hépatique, la désamination de la glutamine libère l'ammoniac, qui est alors transformé en urée, composé non toxique.

La **dégradation** et la **resynthèse** continues de toutes les protéines cellulaires est un processus physiologique important et primordial. Les adultes dégradent quotidiennement 1 à 2 % de leurs protéines corporelles (surtout des protéines musculaires).

Les acides aminés, en excès sont dégradés et non stockés. Pour se maintenir en bonne santé un apport quotidien de 60 g de protéines est nécessaire.

Les **protéases** et les **peptidases** dégradent les protéines en acides aminés. Les **protéases** intracellulaires hydrolysent les liaisons peptidiques, libérant des peptides qui sont alors dégradés en acides aminés libres par des **peptidases**.

Les endopeptidases coupent les liaisons internes de ces peptides, formant des segments plus courts. **Les aminopeptidases** et **les carboxypeptidases** enlèvent les acides aminés de façon séquentielle, respectivement à partir des résidus N et C terminaux.

Les **protéines extracellulaires** associées aux membranes et les **protéines intracellulaires** à demi vie longue sont dégradées dans les lysosomes. A l'opposé, la dégradation des protéines anormales et des protéines à demi vie courte a lieu dans le cytoplasme et nécessite de l'ATP et de l'ubiquitine (protéines de petite taille présente dans toutes les cellules).

Les glycoprotéines et les protéines sanguines telles que les hormones peptidiques, sont reconnues par des récepteurs spécifiques des hépatocytes et sont dégradées dans les lysosomes par des protéases.

Les voies de dégradation, de synthèse et d'utilisation des acides aminés

Catabolisme des acides aminés

Le catabolisme des acides aminés les transforme en intermédiaires du cycle de l'acide citrique ou en leurs précurseurs, de sorte qu'ils peuvent être métabolisés en CO₂ et H₂O ou utilisés dans la gluconéogenèse.

Les acides aminés peuvent être glucoformateurs, cétoènes ou les deux

Les acides aminés sont dégradés en l'un des sept intermédiaires métaboliques suivants : Pyruvate, α -cétooglutarate, succinyl-CoA, fumarate, oxaloacétate, acétyl-CoA ou acétoacétate.

a. **Les acides aminés glucoformateurs**, dont les squelettes carbonés donnent du pyruvate, de l' α -cétooglutarate, du succinyl-CoA, du fumarate ou de l'oxaloacétate et qui sont donc des précurseurs du glucose.

b. **Les acides aminés cétoènes**, dont les squelettes carbonés sont dégradés en Acétyl-CoA ou en acétoacétate et qui peuvent donc être transformés en acides gras ou en corps

Alanine, cystéine, glycine sérine, thréonine, tryptophane donnent du **Pyruvate**

Arginine, glutamate, glutamine, histidine, proline donnent de l' **α -cétooglutarate**

Isoleucine, méthionine et valine donnent du **Succinyl-CoA**

Aspartate, phénylalanine, tyrosine donnent du **fumarate**

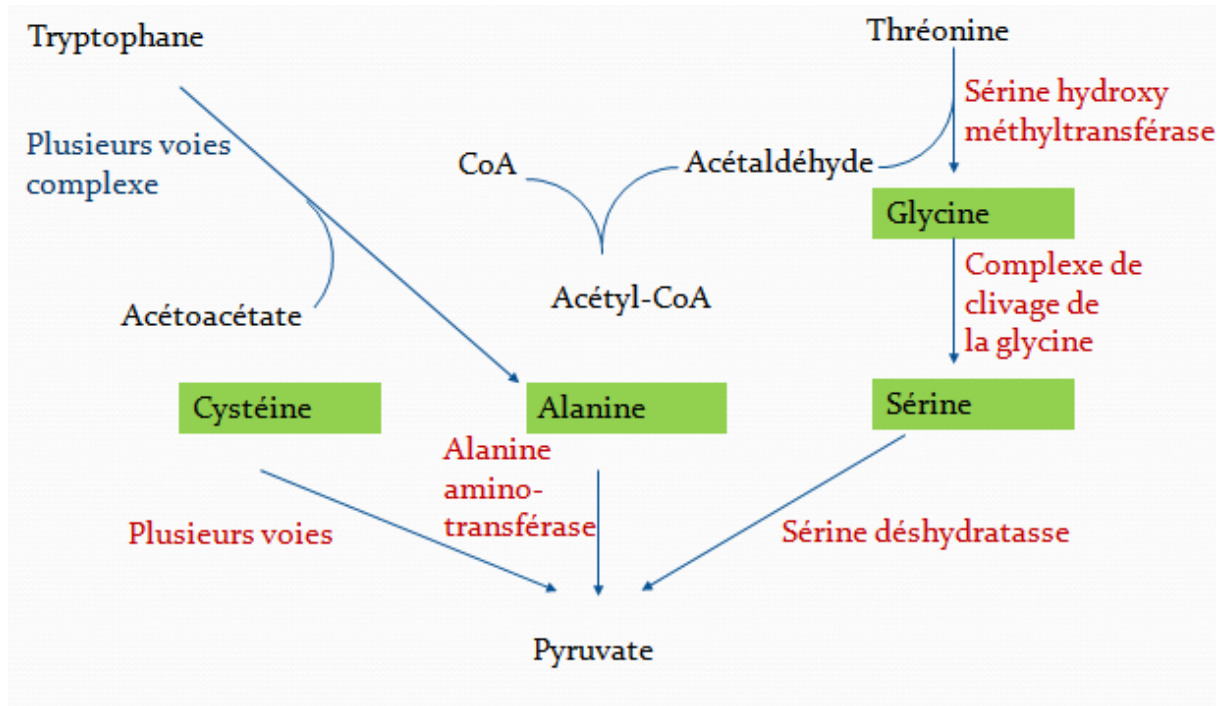
Aspartate, asparagine donnent de l'**oxaloacétate**

Leucine, lysine, phénylalanine, tryptophane et tyrosine donnent de l'**acétoacétate**

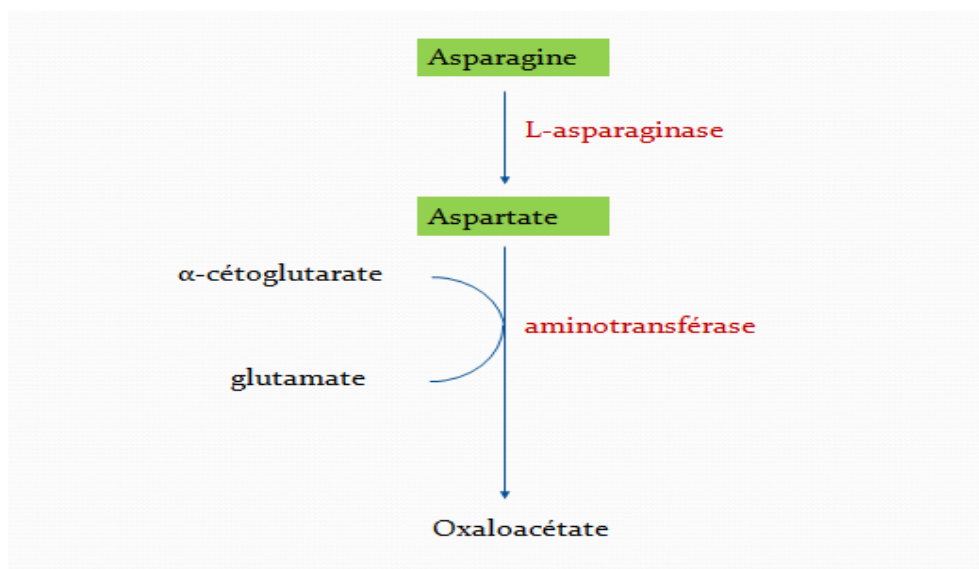
Isoleucine, leucine, lysine et thréonine donnent de l'**acétyl-CoA**

1- Alanine, cystéine, glycine sérine, thréonine et tryptophane sont dégradées en Pyruvate

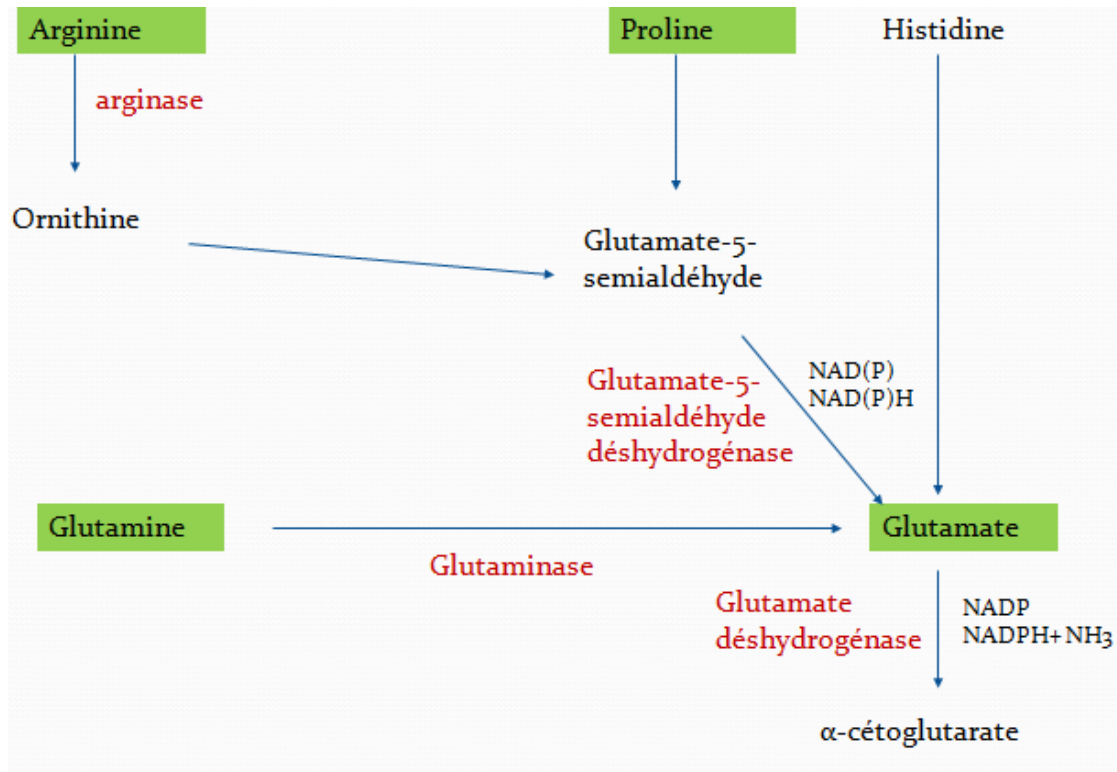
Cinq acides aminés sont dégradés en pyruvate. Le tryptophane peut se rattacher à ce groupe, car l'un de ces produits de dégradation est l'alanine.



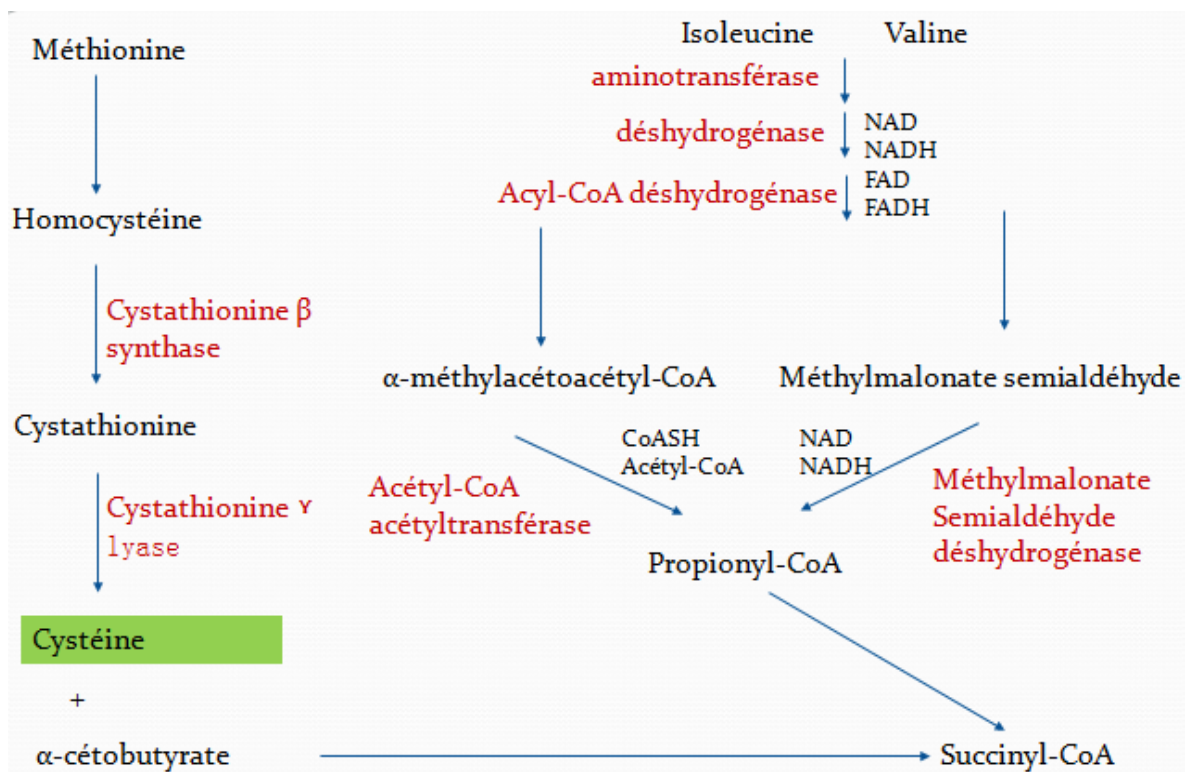
2- Aspartate, asparagine donnent de l'oxaloacétate.



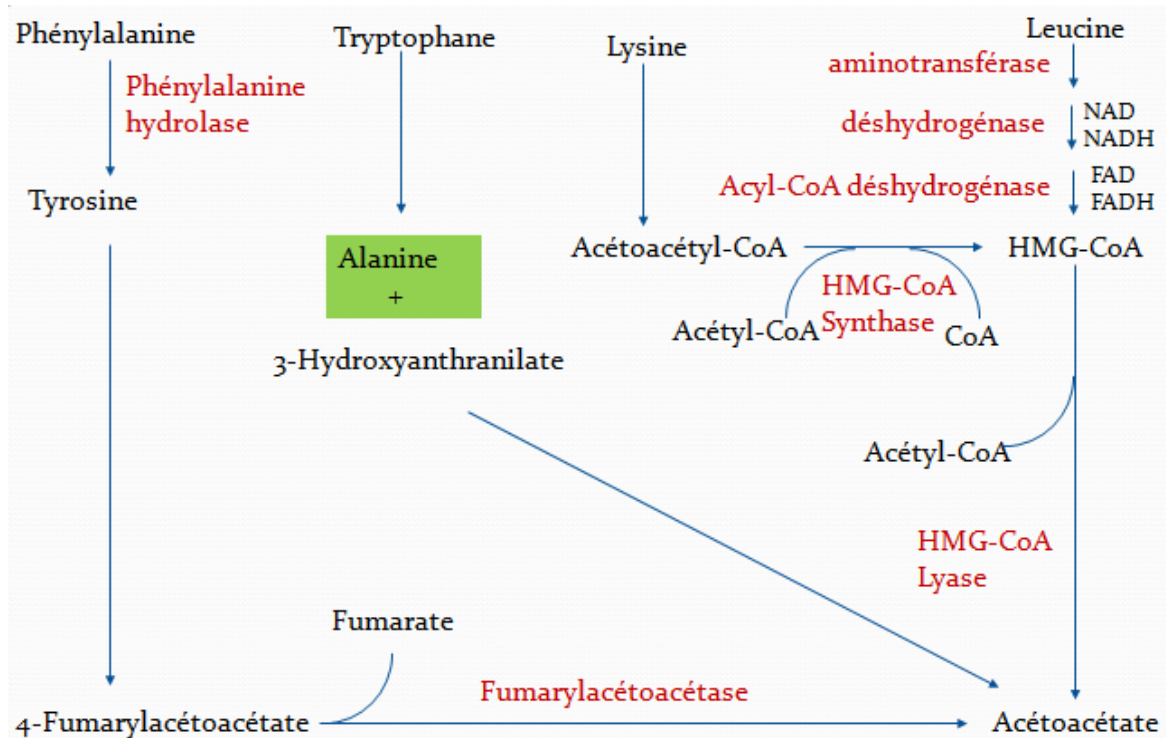
3- Arginine, glutamate, glutamine, histidine, proline donnent de l' **α-cétoglutarate**



4- Isoleucine, méthionine et valine donnent du **Succinyl-CoA**



5- Leucine, lysine, phénylalanine, tryptophane et tyrosine donnent de l'**acétoacétate**



6- Isoleucine, leucine, lysine et thréonine donnent de l'**acétyl-CoA**
 lysine donne de l'**acétyl-CoA**, de la même voie que l'**acétoacétate**
 Isoleucine donne de l'**acétyl-CoA**, de la même voie que **Succinyl-CoA**
 Leucine donne de l'**acétyl-CoA**, de la même voie que l'**acétoacétate**
 Thréonine donne de l'**acétyl-CoA**, de la même voie que le **pyruvate**

7- Aspartate, phénylalanine, tyrosine donnent du **fumarate**
 Phénylalanine donne du **Fumarate**, de la même voie que l'**acétoacétate**
 Tyrosine donne du **Fumarate**, de la même voie que l'**acétoacétate**
 Aspartate donne du **Fumarate**

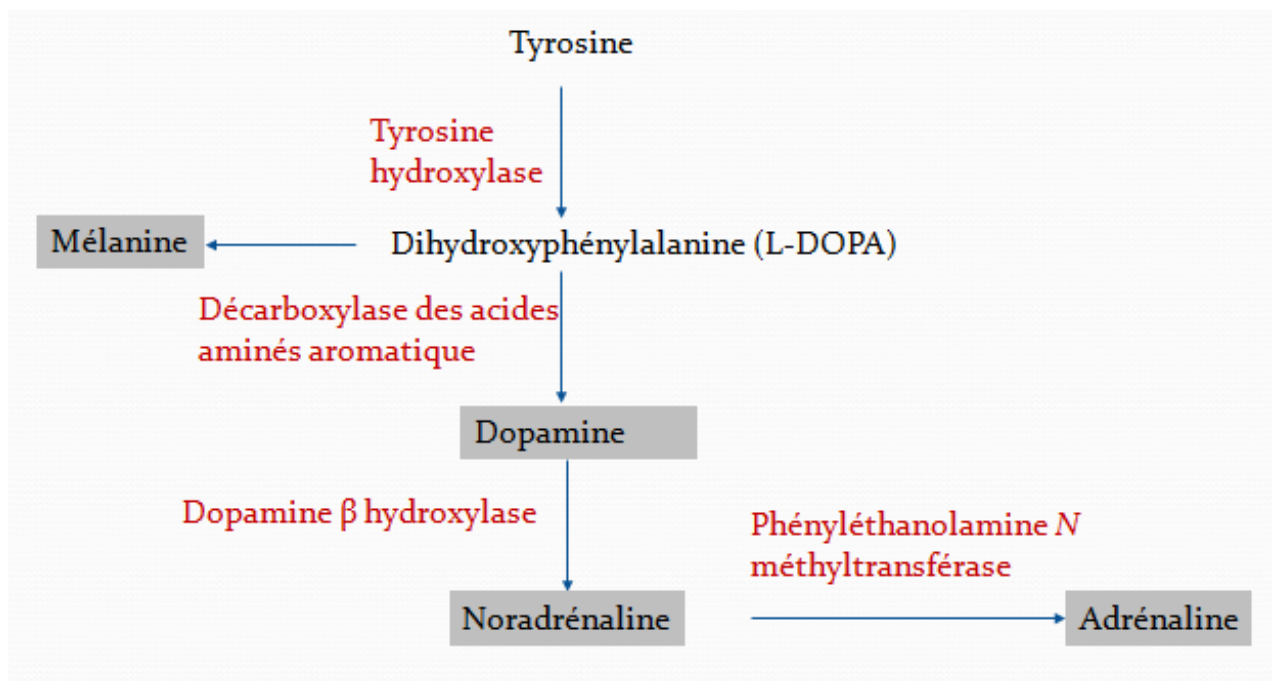
Acides aminés en tant que précurseurs biosynthétiques

Certains acides aminés sont des précurseurs indispensables pour de nombreuses molécules biologiques importantes, dont les **nucléotides** et les **coenzymes nucléotidiques**, **l'hème**, plusieurs **hormones** et **neurotransmetteurs**, et le **glutathion**.

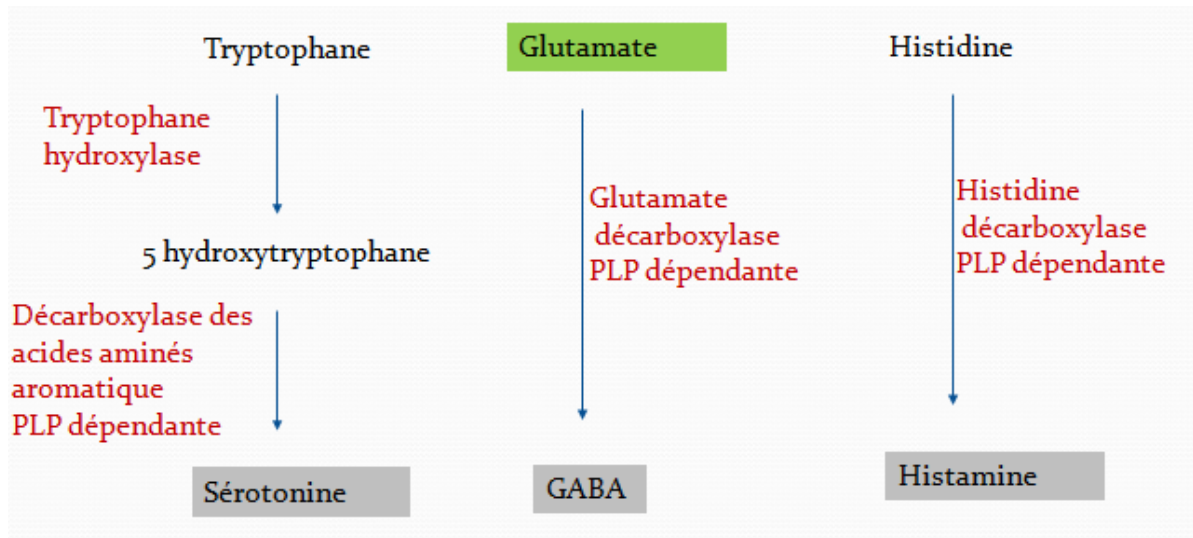
L'**hème** est un groupement prosthétique contenant du **Fe** qui est indispensable dans de nombreuses protéines, comme l'**hémoglobine**, la **myoglobine** et les **cytochromes**.

L'**adrénaline**, la **noradrénaline**, la **dopamine**, la **sérotonine**, l'**acide gamma aminobutyrique GABA** et l'**histamine**, sont des hormones et/ou des neurotransmetteurs dérivés d'acides aminés.

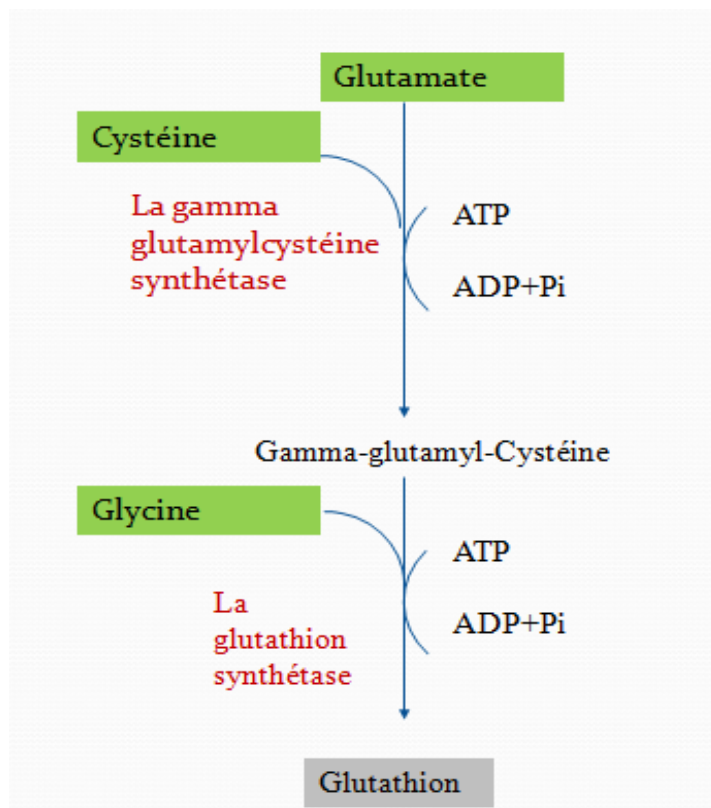
1. Synthèse de L'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine



2. Synthèse de la **sérotonine**, l'**acide gamma aminobutyrique GABA** et l'**histamine**.



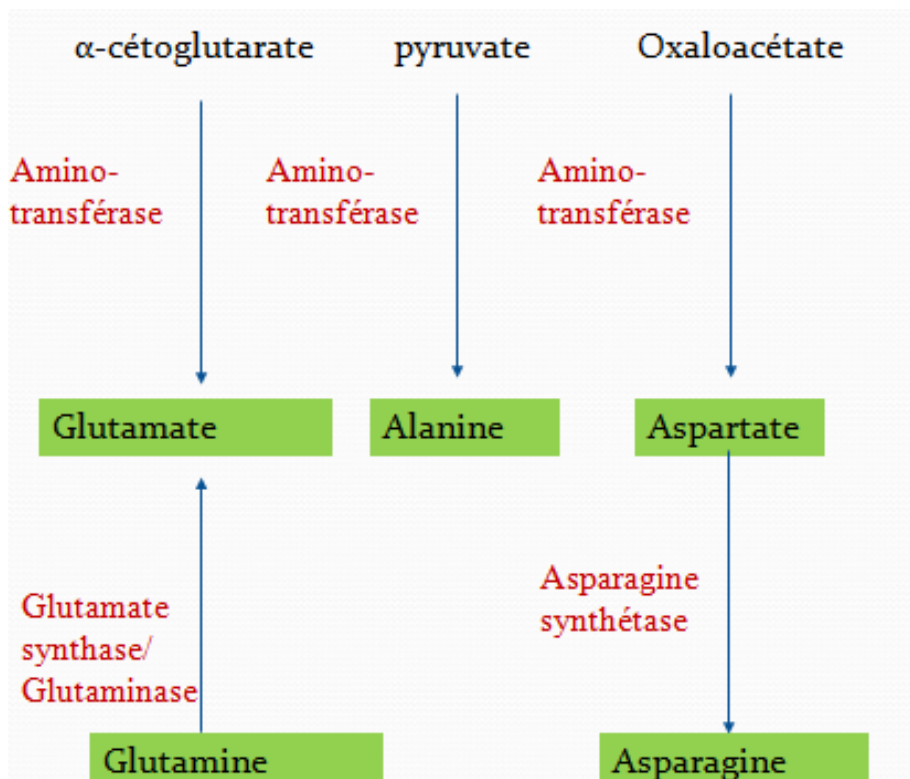
3. Synthèse du **glutathion**.



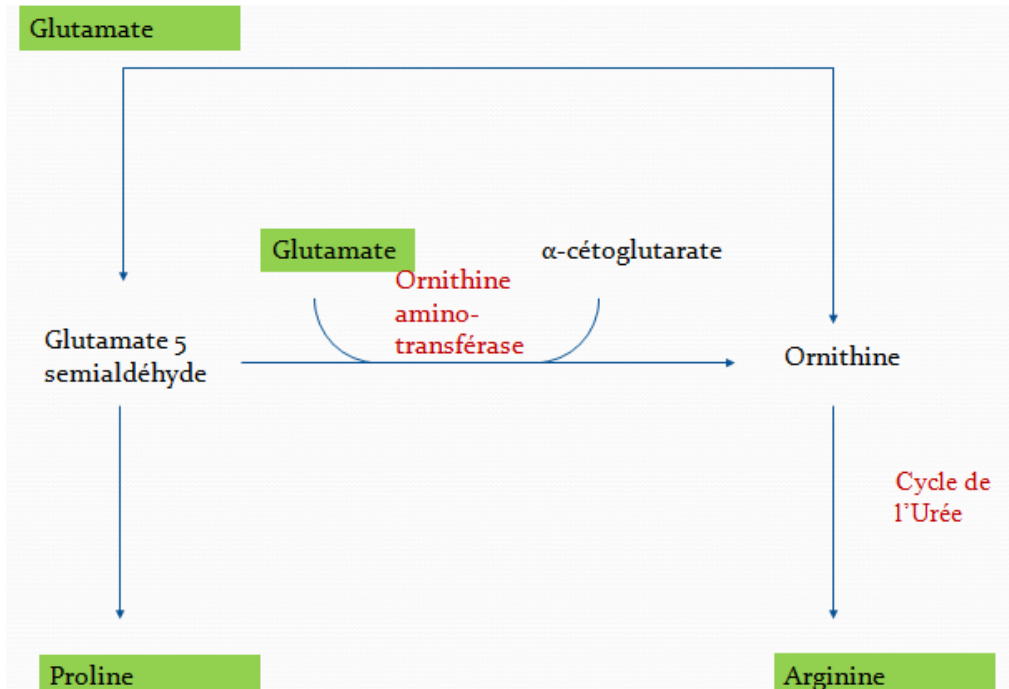
Biosynthèse des acides aminés

Biosynthèse des acides aminés non essentiels ; tous les acides aminés non essentiels sont synthétisés par des voies simples à partir de quatre intermédiaires métaboliques ; **pyruvate**, l'**oxaloacétate**, le **3-phosphoglycérate** et l' **α -cétoglutarate**.

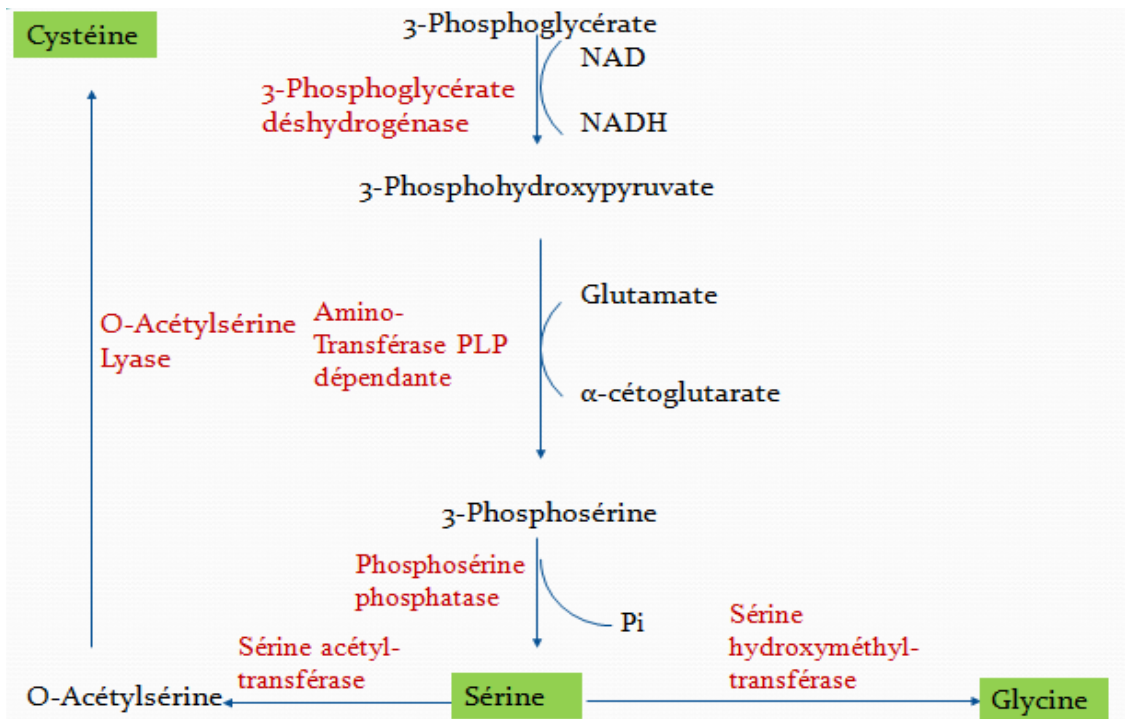
1. Synthèse du **glutamate** de **l'alanine** **l'aspartate** la **glutamine** et **l'asparagine**.



2. Synthèse de la **proline** et l'**arginine**.



3. Synthèse de la **cystéine** de la **sérine** et de la **glycine**.



Travaux Dirigés : BIOCHIMIE

TD 9 : Biochimie métabolique : Transformation des acides aminés.

Les aminoacides, en plus de leur rôle comme unités monomériques des protéines, sont des métabolites énergétiques et des précurseurs de nombreux composés azotés importants, en particulier l'hème, et les amines physiologiquement important, le glutathion, les nucléotides et les coenzymes nucléotidiques.

Les acides aminés sont classés en deux groupes : **acides aminés essentiels** et **acides aminés non essentiels**.

Les acides aminés **non essentiels** sont synthétisés à partir de précurseur métabolique.

Les acides aminés **essentiels** doivent être apportés par l'alimentation.

Les voies de dégradation, de synthèse et d'utilisation des acides aminés

Les acides aminés sont aussi des précurseurs du **glucose**, des **acides gras** et des **corps cétoniques** et sont donc des carburants métaboliques. Les acides aminés alimentaire en excès ne sont pas stockés. Ils sont transformés en intermédiaire métabolique.

La dégradation des acides aminés se fait selon trois étapes essentielles :

1- la **désamination** (départ du groupement aminé), ou le groupement aminé donne de **l'ammoniac** ou forme le groupement aminé de **l'aspartate**.

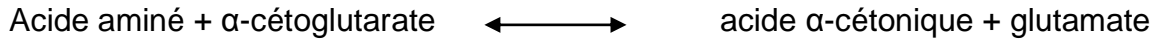
2- L'incorporation des atomes d'azote de **l'ammoniac** et de **l'aspartate** dans **l'urée**, qui sera excrétée.

3- La transformation des squelettes carbonés des acides aminés (les **acides α -cétoniques** formés par désamination) en **intermédiaires métaboliques** courants.

1- Désamination des acides aminés

La dégradation des acides aminés commence par le départ de son groupement aminé, ce qui conduit à l'excrétion de son groupement azoté et à la dégradation du squelette carboné ou sa transformation en glucose.

La plupart des acides aminés sont désaminés par **transamination**, le transfert de leur groupement aminé à un acide α -cétonique, réactions catalysées par des **aminotransférases**.



Les **aminotransférases** utilisent un coenzyme à groupement aldéhyde, le **pyridoxal 5' phosphate** (PLP), en se fixant sur le PLP le groupement aminé transforme celui-ci en **pyridoxamine 5' phosphate** (PMP). Le groupement aminé du **glutamate** est transféré à l'**oxaloacétate** lors d'une deuxième réaction de transamination, pour donner de l'**aspartate** (Figure 1).

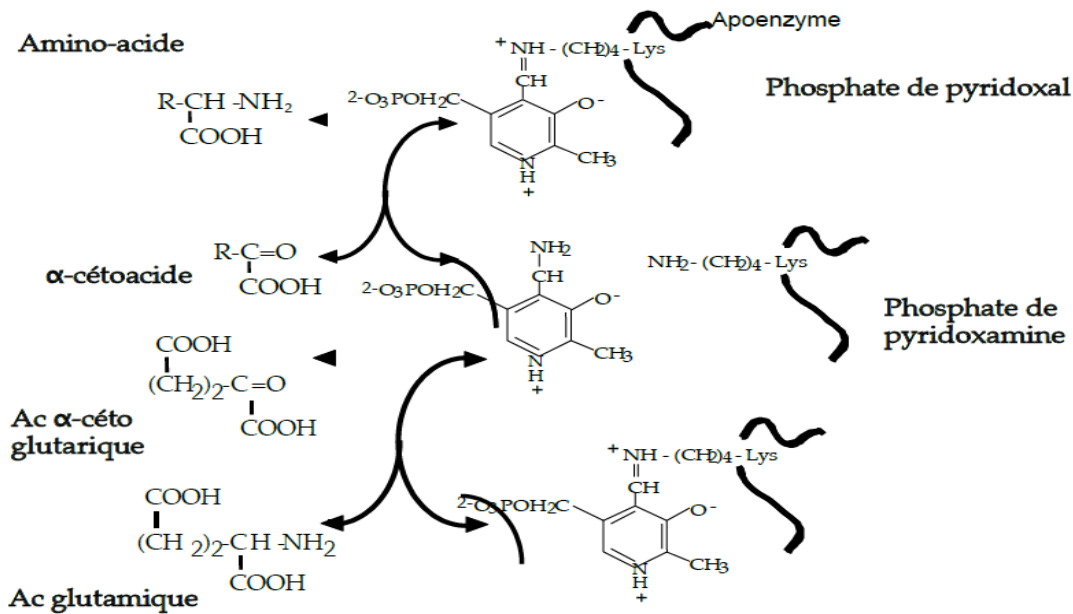
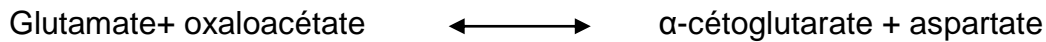


Figure 1 : Réaction de désamination.

La désamination est essentiellement assurée par la désamination oxydative du glutamate par la **glutamate déshydrogénase GDH**, avec formation d'ammoniac. La réaction nécessite du NAD ou du NADP comme agent oxydant, et régénère l' α -

cétoglutarate qui pourra être utilisé dans d'autres réactions de transamination. Le glutamate est désaminé dans la matrice mitochondriale par la GDH (**Figure 2**).

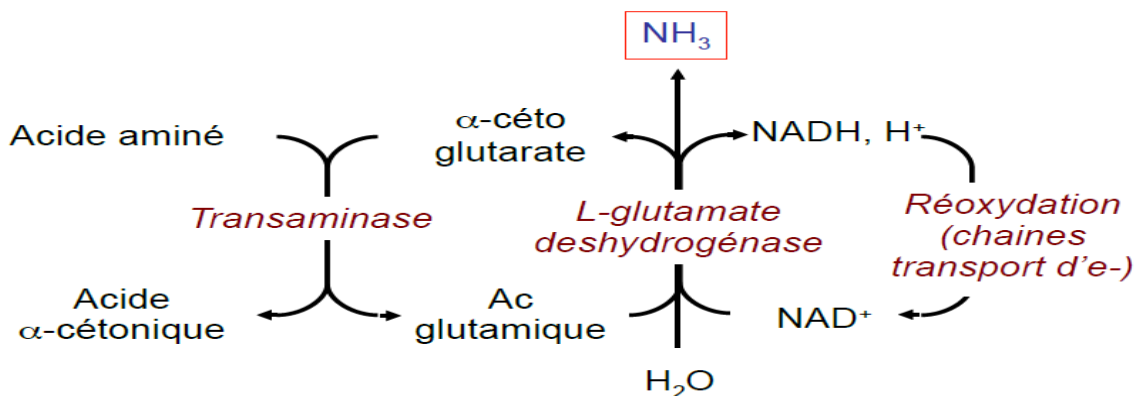
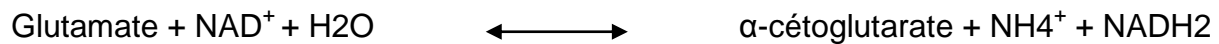
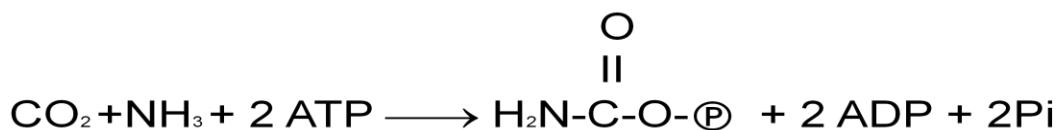


Figure 2 : Réaction catalysé par la glutamate deshydrogénase.

Le cycle de l'Urée (Figure 3)

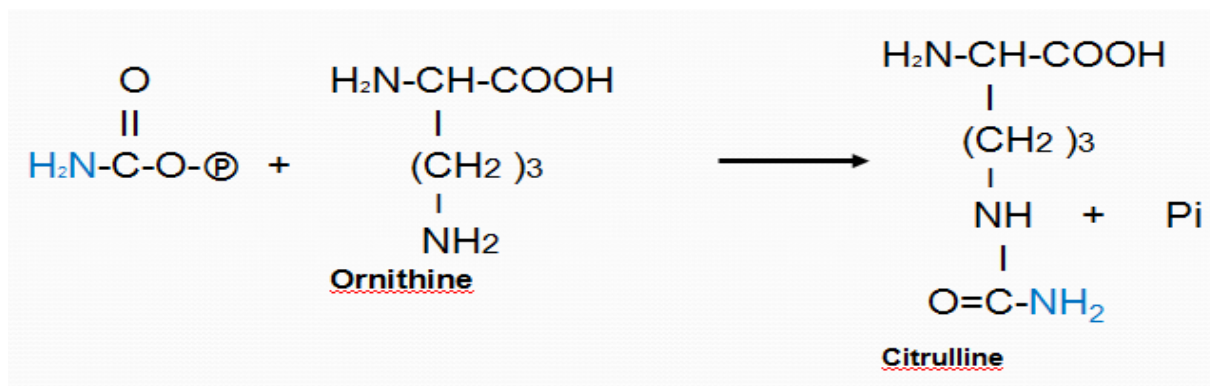
Réaction 1

Les organismes excrètent l'**azote** en excès qui résulte de la dégradation des **acides aminés** en **urée** et des **bases azotés** en **acide urique**. L'**urée** est synthétisé dans le foie par les enzymes du cycle de l'urée. L'**urée** passe ensuite de le sang pour être concentrée dans les reins et excrétée dans l'**urine**. La **carbamyl phosphate synthétase CPS** catalyse la condensation et l'activation du **NH₃** et du **CO₂** pour donner le **carbamyl phosphate**, avec hydrolyse de deux ATP.



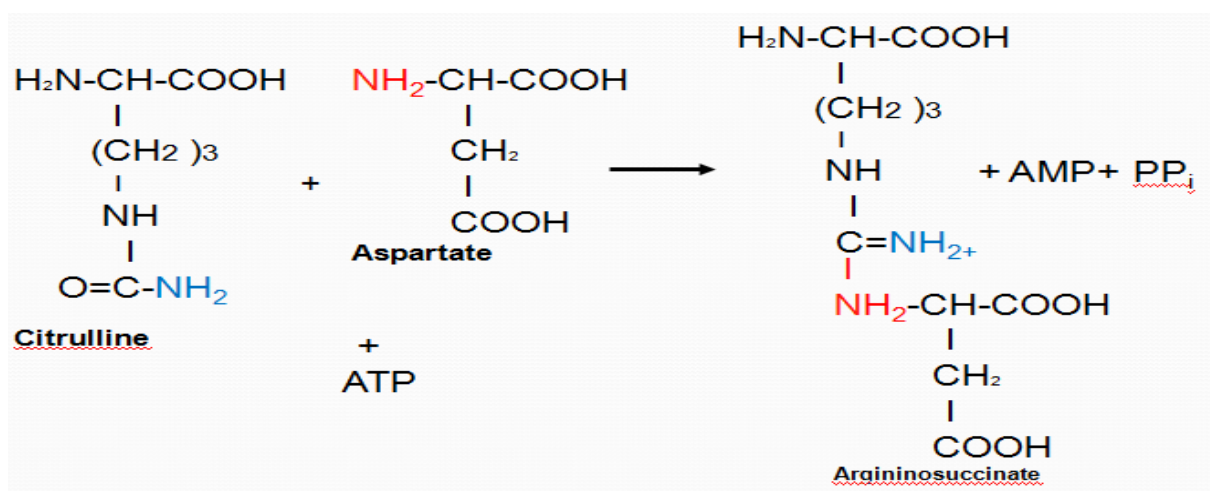
Réaction 2

L'**ornithine transcarbamylyase** transfère le groupement **carbamyle** du **carbamyl phosphate** sur l'**ornithine**, donnant de la **citrulline**. La réaction a lieu dans les mitochondries, ce qui implique que l'**ornithine**, qui est produite dans le cytosol, entre dans la mitochondrie par un transporteur spécifique. Ensuite la **citrulline** doit sortir de la mitochondrie pour terminer le cycle.



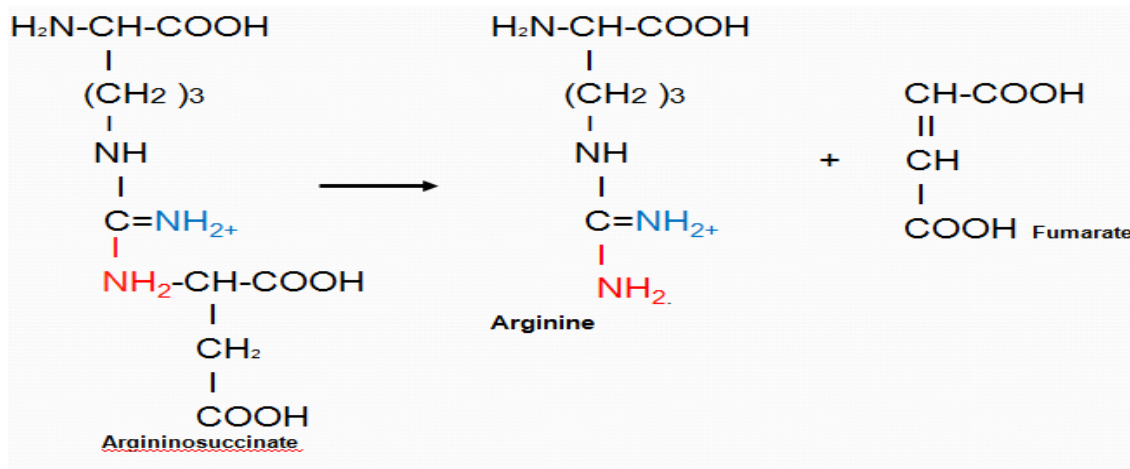
Réaction 3

L'**argininosuccinase synthétase** catalyse la troisième réaction par condensation du groupement de la **citrulline** avec le groupement aminé de l'**aspartate**, pour donner l'**argininosuccinate**.



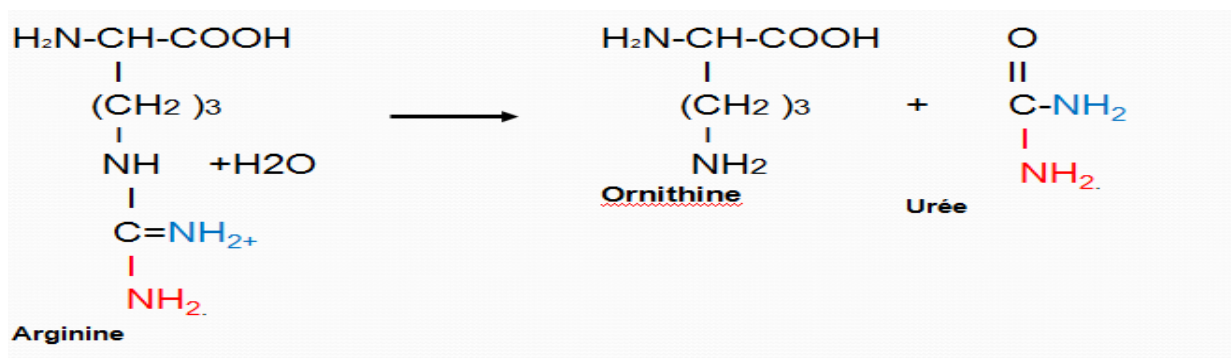
Réaction 4

Avec la formation de l'**argininosuccinate**, tous les constituants de la molécule de l'urée sont réunis. L'**argininosuccinase** va scinder la molécule de l'**argininosuccinate** en **arginine** et **fumarate**. L'**arginine** est le précurseur immédiat de l'urée, le **fumarate** donne le **malate** ensuite l'**oxaloacétate**, qui est utilisé dans la **gluconéogenèse**.



Réaction 5

L'**arginase** hydrolyse l'**arginine** en **urée** et en **ornithine** qui rentre dans la mitochondrie et le cycle peut recommencer. Le cycle de l'**urée** transforme deux groupement aminés, l'un du NH_3 et l'autre de l'**aspartate**, et un atome de carbone fourni par le HCO_3^- , en un produit d'excrétion relativement non toxique, l'**urée**. 4 liaisons phosphates riche en énergie (3 **ATP** hydrolysés en deux **ADP** et deux **Pi**, et un **AMP** et un **PPi**). Ce cout énergétique, ainsi celui de la **gluconéogenèse**, est couvert par l'oxydation de l'**Acétyl-CoA** résultant de la dégradation du squelette carboné des acides aminés, et la moitié de l'oxygène consommé par le foie est utilisé pour fournir cette énergie.



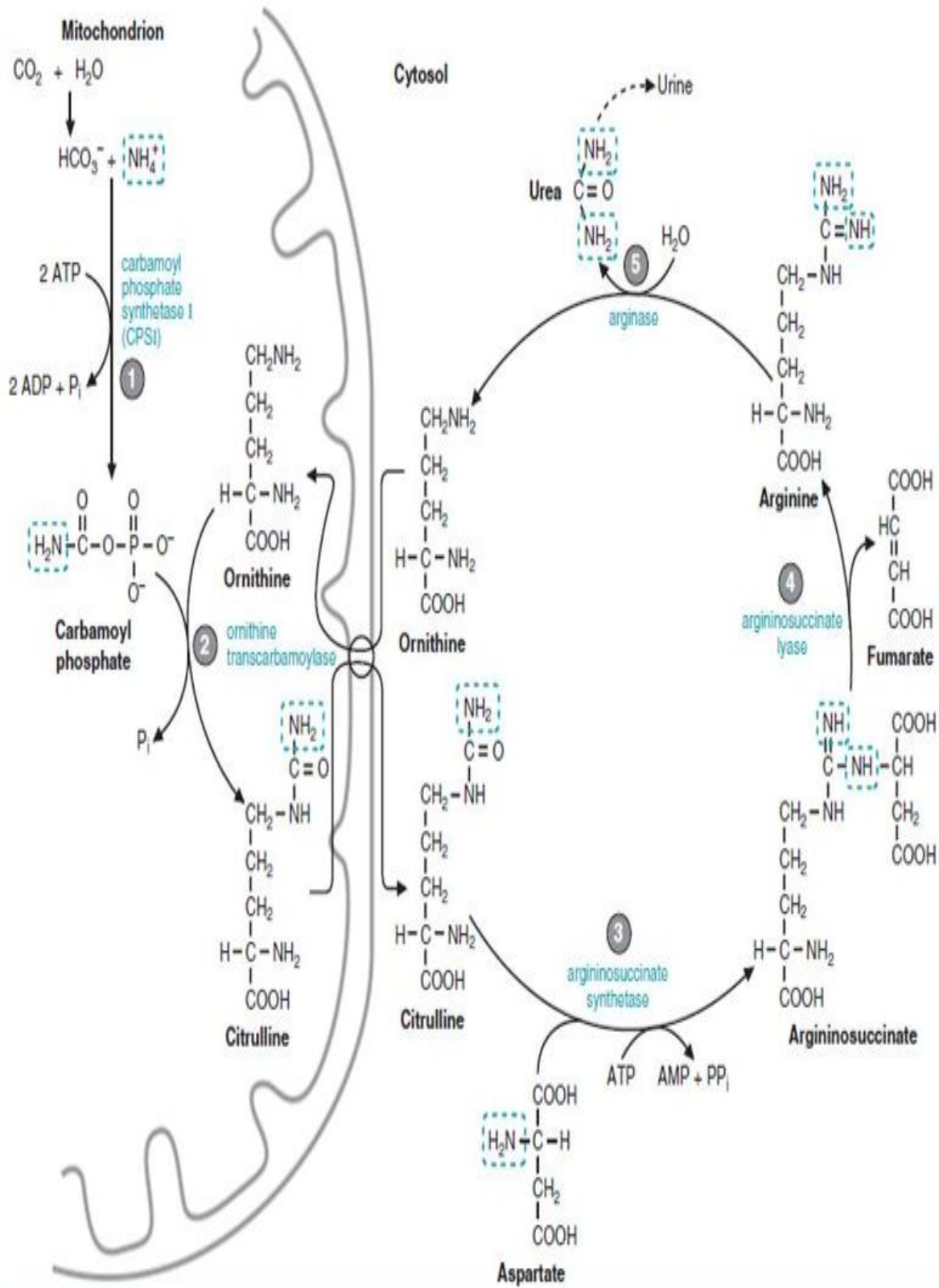


Figure 3 : Cycle de l'urée.

Travaux Dirigés : BIOCHIMIE

TD 10 : Biochimie métabolique : Métabolisme des porphyrines et des pigments biliaires.

Transformation des acides aminés en produits spécialisés

Composés importants dérivés des acides aminés

De nombreuses protéines renferment des acides aminés qui ont été modifiés pour accomplir une fonction spécifique. Les composés biochimiquement importants comprennent l'**hème**, les **purines**, les **pyrimidines**, les **hormones**, les **neurotransmetteurs** et les **peptides** biologiquement actifs.

Les **peptides** ou les molécules **peptidiques** ne sont pas synthétisés au niveau des ribosomes. Ils remplissent des fonctions cellulaires précises. L'**histamine**, formée par décarboxylation de l'**histidine**. Des neurotransmetteurs spécifiques dérivés d'acides aminés comprennent; le **GABA**, provenant du **glutamate**, la **sérotonine** formée à partir du **tryptophane**, la **dopamine**, la **noradrénaline** et l'**adrénaline** synthétisées à partir de la **tyrosine**.

De nombreux métabolites et produits pharmacologiques sont excrétés sous forme de conjugués hydrosolubles de la **glycine**. Parmi les exemples, l'**acide glycocholique**, forme conjuguée de l'**acide biliaire**, et l'**acide hippurique**, formé à partir du **benzoate**. En plus, de nombreux médicaments et leurs métabolites qui contiennent des groupements carboxyliques, sont excrétés dans l'urine sous forme de conjugués de la **glycine**.

La **glycine** participe à la synthèse de la **créatine**, de l'**hème** et des **purines**.

La **N-méthylglycine** composant de la **créatine**, est formée à partir de la **glycine** et de la **S-adénosylméthionine**. La **créatine** et sa forme de réserve énergétique, la **phosphocréatine**, sont toutes les deux présentes dans le muscle, le sang et le cerveau. La **glycine**, l'**arginine** et la **méthionine** participent toutes à la biosynthèse de la **créatine**. Le transfert du groupement **guanidine** de l'**arginine** à la **glycine** pour former le **guanidoacétate** se fait dans les reins (**Figure 1**).

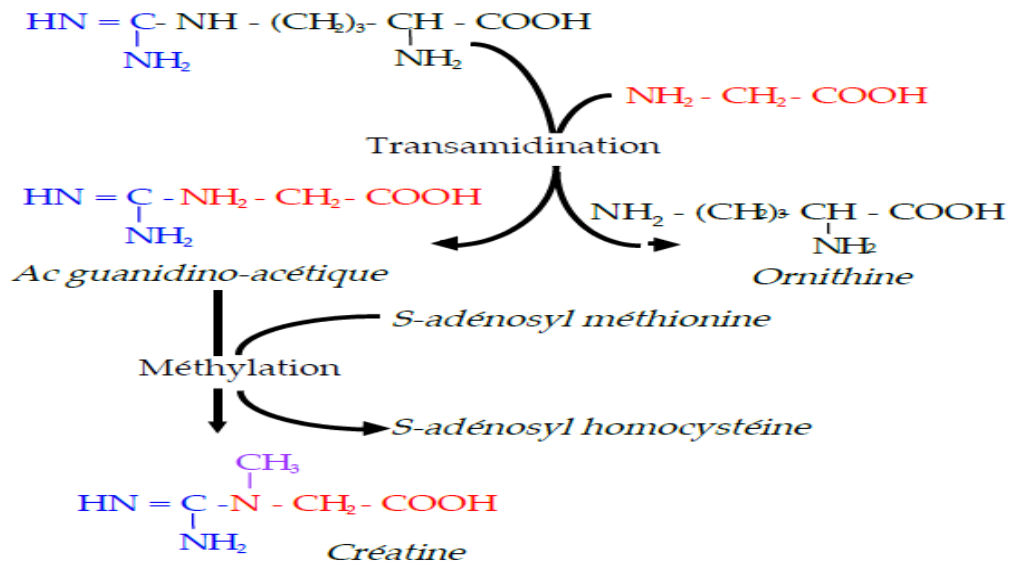


Figure 1 : Réactions de la formation de la créatine

La **créatinine** (anhydride de créatine) est formée dans le muscle par une déshydratation non enzymatique irréversible accompagnée d'une perte du groupement phosphate (**Figure 2**).

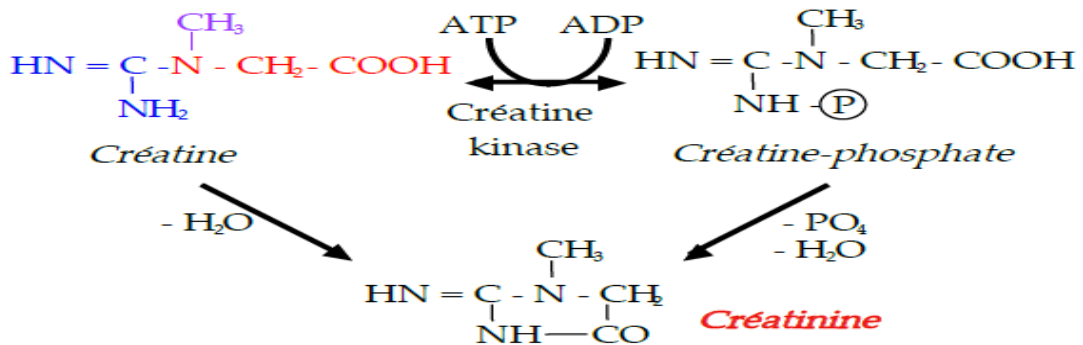


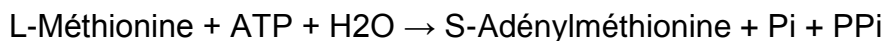
Figure 2 : Réactions de la formation de la créatinine

La **carnosine**, dipeptide (formé par la **l'histidine** et **l'alanine**), se trouve dans le muscle squelettique.

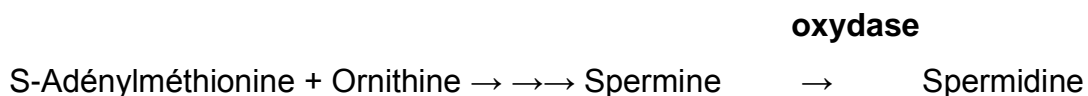


La **carnosine** tamponne le pH des muscles squelettiques qui se contractent en anaérobiose. La **carnosine** stimule l'activité ATPasique de la **myosine**. Elle fixe également le **cuivre** et augmente son absorption.

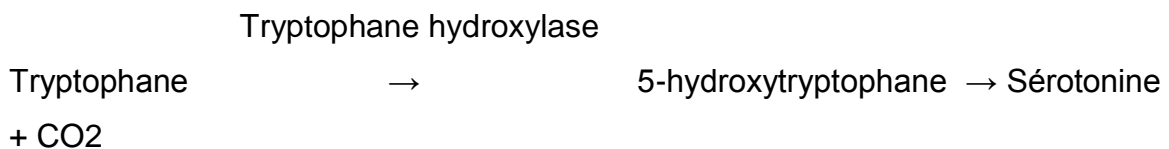
La **S-adénosylméthionine** est la principale source de groupement méthyle dans l'organisme. Elle participe à la synthèse des polyamines **spermine** et **spermidine**.



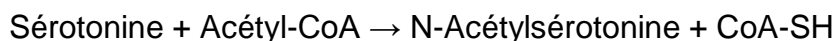
L'arginine et **l'ornithine** forment des polyamines. **L'ornithine** avec la **méthionine** sert de précurseur aux polyamines **spermine** et **spermidine**. La **spermine** et la **spermidine** interviennent dans diverse processus physiologiques en relation avec la prolifération et la croissance cellulaire.



L'hydroxylation du **tryptophane** en **5-hydroxytryptophane** est catalysée par la **tryptophane hydroxylase**. Le **5-hydroxytryptophane** est décarboxylé en **sérotonine** (vasoconstricteur puissant et stimulant de la contraction des muscles lisses).



La **sérotonine** est convertie en **mélatonine**. L'acétylation suivie d'une méthylation aboutit à la formation de la mélatonine au niveau du cerveau.



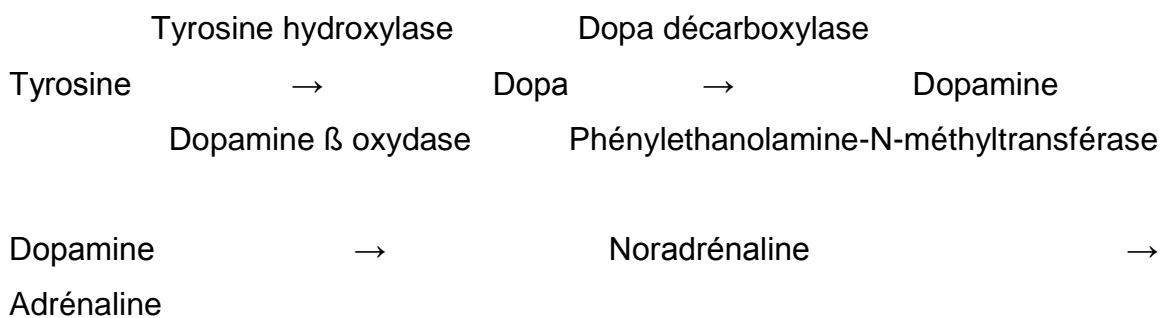
N-Acétylsérotinine + CH₃ → Mélatonine

Les **mélanines** sont des polymères catabolites de la tyrosine. La tyrosine forme des intermédiaires, les **eumélanines** et les **phéomélanines**. Les **eumélanines** et les **phéomélanines** forment ensuite des complexes avec des protéines, produisant ainsi les **mélanoprotéines**.

Tyrosine →→ Dopa →→ Eumélanines →→ Mélanines

Tyrosine →→ Dopa →→ Phéomélanines →→ Mélanines

La **tyrosine** est transformée en **adrénaline** et **noradrénaline**. Le **dopa**, intermédiaire est formé par hydroxylation de la **tyrosine** par la **tyrosine hydroxylase**. La **dopa décarboxylase**, enzyme dépendante du phosphate de pyridoxal, produit la **dopamine**. Ensuite l'hydroxylation par la **dopamine β oxydase**, enzyme dépendante du cuivre et nécessite l'acide ascorbique, produit la **noradrénaline**. Dans la médullosurrénale, la **phénylethanolamine-N-méthyltransférase** utilise la S-adénosylméthionine pour méthyler le groupe amine primaire de la **noradrénaline** et former l'**adrénaline**.



La **tyrosine** est aussi précurseur des hormones thyroïdiennes ; la **triiodothyronine** et la **thyroxine**.

Biochimie des porphyrines et des pigments biliaires

La connaissance de la biochimie des **porphyrines** est fondamentale. Les **porphyrines** contenant du fer tels **l'hème** de **l'hémoglobine** et les porphyrines contenant du magnésium comme le chlorophylle, le pigment photosynthétique des plantes en sont des exemples. Les porphyrines sont des composés dans les quels les différentes chaînes latérales sont substitués (Figure 3).

Quelques exemples de quelques hémoprotéines importantes ;

- Hémoglobine → Transport de l'oxygène dans le sang.
- Myoglobine → stockage de l'oxygène dans le muscle.
- Cytochrome C → Chaîne de transport des électrons.
- Cytochrome P450 → hydroxylation des xénobiotiques.
- Catalase → dégradation du peroxyde d'hydrogène.

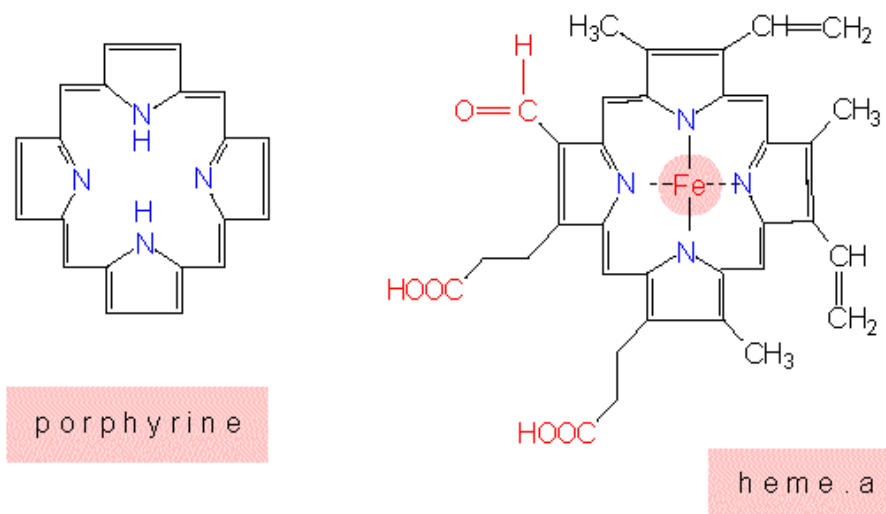
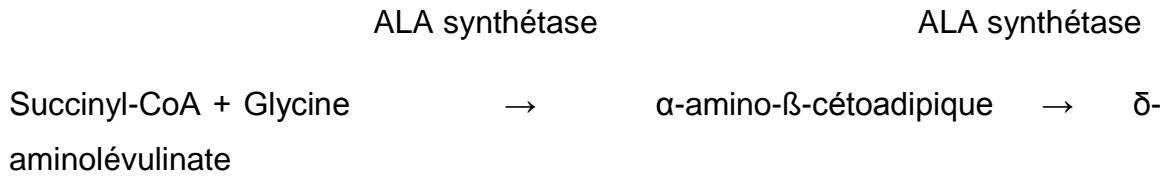
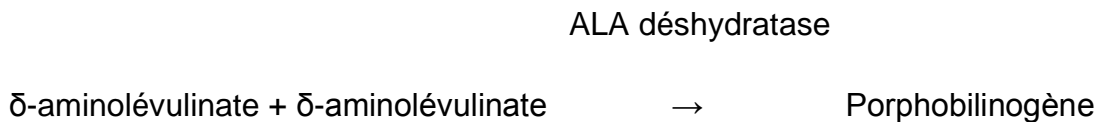


Figure 3 : Structure de l'hème.

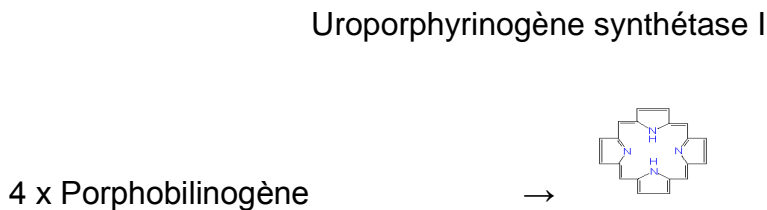
L'hème est synthétisé à partir du **succinyl-CoA** et de la **glycine**, qui sont les deux produits de départ. Dans cette réaction le phosphate de pyridoxal est nécessaire. La condensation donne l'acide **α -amino- β -cétoadipique**, qui est rapidement décarboxylé pour former le **δ -aminolévulinate** (ALA), cette séquence de réaction est catalysée par **l'ALA synthétase**.



Deux molécules de l'ALA sont condensées par l'**ALA déshydratase** pour former une molécule de **porphobilinogène**.



La formation du **tétrapyrole (cycle porphyrine)** se fait par la condensation de quatre molécules de **porphobilinogène**, réaction catalysée par l'**uroporphyrinogène synthétase I** pour donner l'**uroporphyrinogène I**.



L'**uroporphyrinogène I** est convertie en **uroporphyrinogène III**. Ensuite par un ensemble de réaction l'**uroporphyrinogène** est convertie en **protoporphyrine**.

La formation de l'**hème** implique l'incorporation du fer dans la **protoporphyrine**. L'incorporation du fer ferreux dans la **protoporphyrine** est catalysée par l'**hème synthétase (ferrochélatase)**.

Le catabolisme de l'**hème** produit de la **bilirubine**. L'**hème** est dégradé principalement dans le foie la rate et la moelle osseuse. Le foie absorbe et conjugue la **bilirubine** avec l'**acide glucuronique**. La bilirubine est secrétée dans la bile.

Références bibliographiques :

Biochimie de Harper. David A Bender, Kathleen M Botham, Peter J Kennelly. 6e Édition, Septembre 2017 deBoeck Supérieur. ISBN-13 9782807307247.

Biochimie 7E ED LAVOISIER. John L. Tymoczko, Jeremy M. Berg, Lubert Stryer. 7e Édition 29/01/2013 Médecine Sciences Publications. ISBN-9782257204271.

Biochimie. Donald Voet, Judith G Voet. 3e Édition, Septembre 2016 deBoeck Supérieur. ISBN-13 9782804171018.

Biochimie métabolique. P Souetre. Éditions Pradel, 2003, 1e Édition. ISBN- 2-913996-24-8. ISSN 1628-4666.

Biochimie structurale. Claude Audigé, François Zonszain. Doin éditeurs, 2007. ISBN 2-7040-0655-5.

Biochimie maxi fiches. Françoise QUENTIN, Paul-françois GALLET, Michel GUILLOTON, Bernadette QUINTARD. DUNOD, 2e Édition, 2015. ISBN 978-2-10-073922-6.