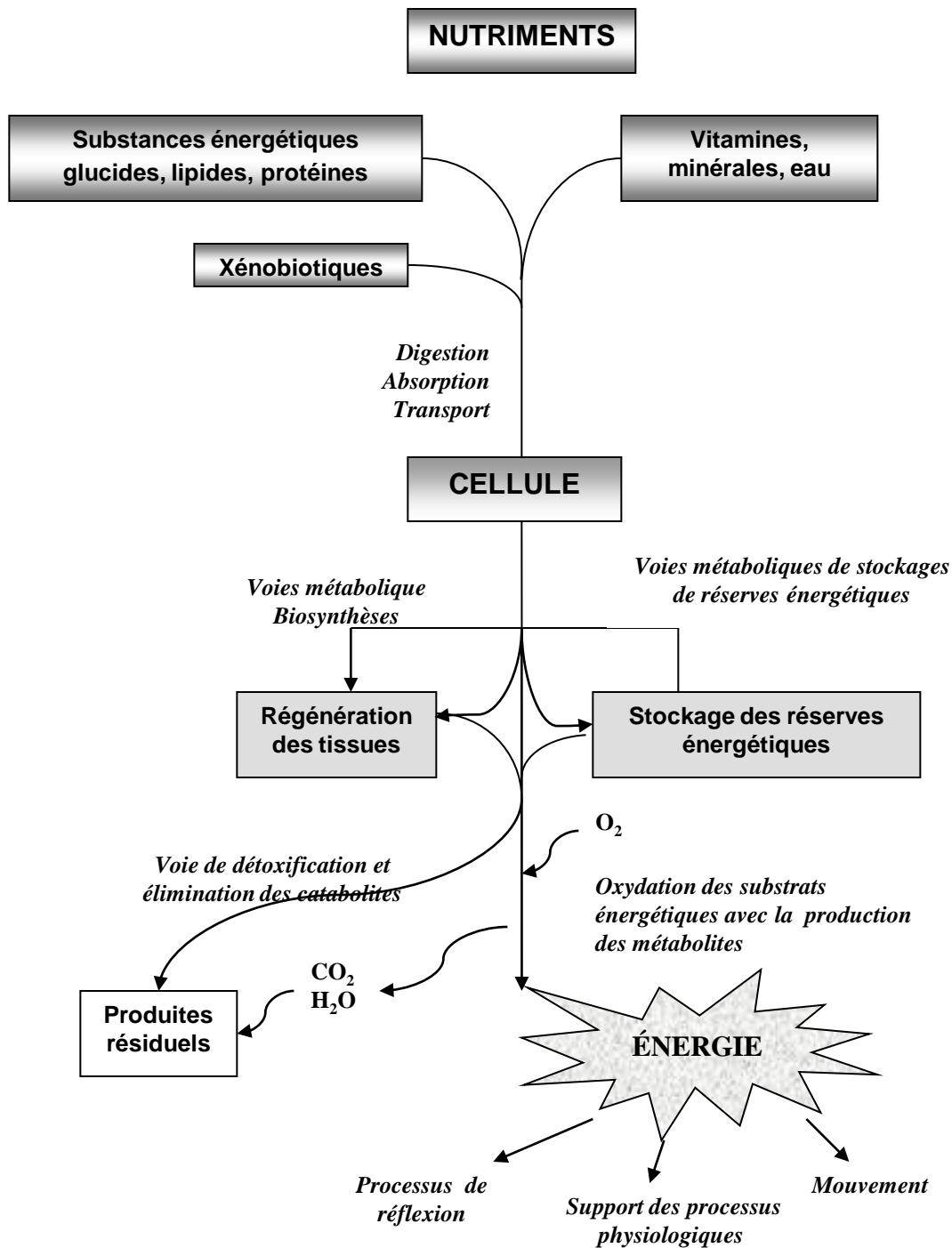


METABOLISME

METABOLISME ENERGETIQUE I

- **Le métabolisme signifie transformation.**
- **Le métabolisme représente la totalité des modifications des substances, de l'énergie et de l'information dans la matière vivante.**
- Notre corps souffre une transformation permanente, tout en conservant ses caractéristiques dans un état dynamique stable.
- Dans le processus de maintien de l'homéostasie du corps à long terme, **le métabolisme est l'expression principale et essentielle de la vie.** Le corps est en contact direct avec l'environnement.
- Pour survivre, le corps a développé des mécanismes complexes, mais ceux-ci présentent une caractéristique commune : ils sont fondés sur les **voies métaboliques**. Ces voies, très différentes, sont organisées sur la même structure hiérarchique de la gestion et du contrôle
- **Le nombre des voies métaboliques est extrêmement élevé, juste une image des voies métaboliques principales pouvant offrir un tableau très complexe sur ce sujet.**

- L'organisation des voies métaboliques dans les principaux processus physiologiques permet une classification des types de métabolismes:
- Métabolisme énergétique
- Les métabolismes spécifiques dédiés aux principales catégories de substances transférées entre l'organisme et l'environnement: glucides, protéines, lipides, minérales, des xénobiotiques, le métabolisme de l'oxygène
- Métabolisme intégratif



METABOLISME ENERGETIQUE

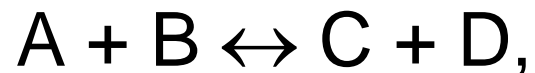
- L'unité morphofonctionnelle de la matière est **la cellule**, qui représente le niveau basal du corps.
- La cellule se trouve en communication continue avec l'environnement, représentant un **système ouvert**, qui réalise d'échanges de matière et d'énergie avec ce-dernier.
- Ces échanges permettent l'existence de la cellule dans un **état stationnaire et dynamique** dans lequel les **constituants cellulaires sont maintenus constants**.
- Ainsi, bien que l'homme consomme pendant sa vie des tonnes de nourriture et des dizaines de m³ de liquide, il ne subit pas de modifications sensibles en ce qui concerne sa masse et sa composition en matière vivante.

- **L'explication des besoins en énergie de la matière vivante**
- L'existence de la matière vivante dans l'univers est soumise à des principes universels de la thermodynamique.
 - L'énergie n'est pas créée et ne se perd pas, subissant uniquement une transformation (par exemple, l'énergie chimique de l'ATP → contraction musculaire).
 - Dans l'univers, un processus est mené dans le sens de l'augmentation de l'entropie.
- Dans un univers en expansion, caractérisé par un niveau élevé de l'entropie, **la matière vivante est un système complexe avec un haut niveau d'organisation**: organisme (corps) → organes → tissus → cellule → organites subcellulaires → complexes macromoléculaires → molécules organiques (acides aminés, hexoses, acides gras), **ayant une entropie basse**.

- Le maintien de l'organisation de la matière vivante se fait uniquement par la consommation d'énergie.
- Ainsi, le corps doit obtenir de l'énergie de l'environnement (catabolisme), et doit l'utiliser pour construire ses propres structures ainsi que pour soutenir ses fonctions biologiques (anabolisme), des activités qui nécessitent de l'énergie utile, ce qui conduira à la diminution de l'entropie.
- Pour cette raison le métabolisme peut être considéré comme le processus par lequel la matière vivante reste à une entropie basse, s'opposant à la tendance générale de l'univers d'augmentation de l'entropie. Ceci est réalisé grâce à la consommation continue d'énergie,

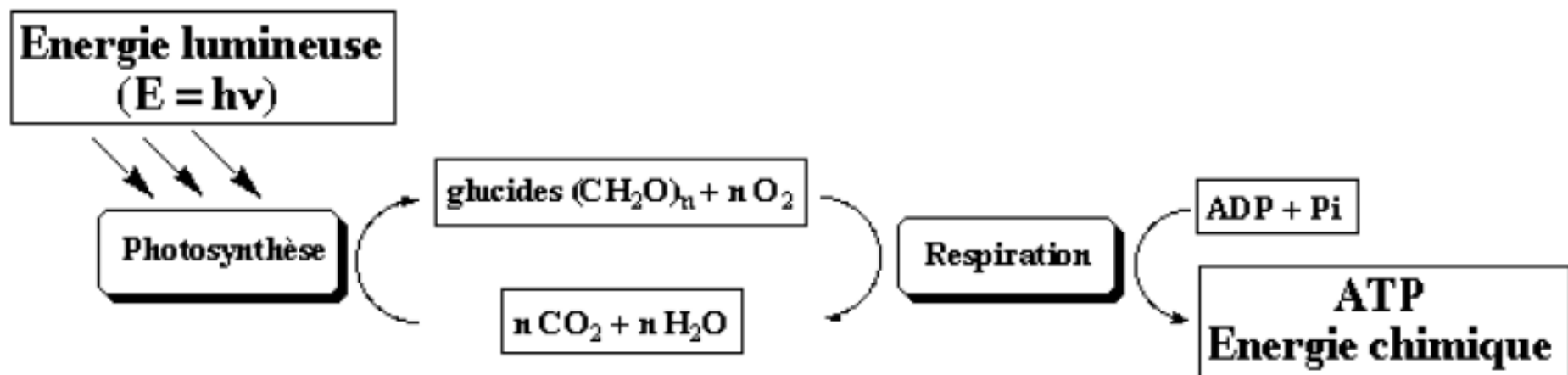
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

- S - entropie - l'énergie qui n'est pas disponible pour un travail utile
- H - enthalpie - énergie totale, construite dans le système
- G - énergie libre de réaction - la partie de l'énergie totale d'un système qui est disponible pour atteindre un travail utile.
- Si on considère des réactions chimiques dans le corps du type:



- l'équation devient:
$$\Delta G = \Delta G^{0'} + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

- ΔG^0 - est l'énergie disponible pour la réaction dans des conditions physiologiques, les concentrations [A], [B], [C], [D] ont la valeur égale à 1 mole/litre (1M) (à l'exception de $[H^+] = 10^{-7} M$).
- Le mécanisme du maintien d'une entropie basse implique l'utilisation de sources d'énergie à basse entropie - **l'énergie chimique (organismes hétérotrophes)** et solaire (autotrophe).
- **La chaleur, avec une entropie élevée, ne peut pas assurer le développement de réactions métaboliques.**



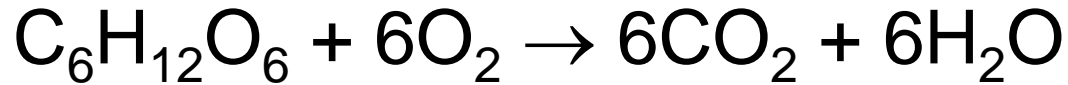
E. Jaspard (2005)

- **Processus capables de fournir de l'énergie aux cellules**
- L'organisme hétérotrophe prend continuellement de l'environnement des biomolécules complexes (protéines, glucides, lipides) qui se décomposent en composés simples au cours des réactions exergoniques, ce processus étant appelé **catabolisme**. Le catabolisme utilise également les propres structures organiques du corps qui subit un renouvellement continu.
- L'énergie résultante et les composés simples, résultant dans le catabolisme, sont utilisés pour soutenir les fonctions du corps, la construction et le renouvellement des structures du corps, processus appelé **anabolisme**.

- Les deux processus, l'anabolisme et le catabolisme sont interdépendants et en équilibre, et les intermédiaires extrêmes de ces deux processus sont communs ayant une concentration constante (glycémie, urémie, etc.).
- Dans le métabolisme, les processus cataboliques et anaboliques se produisent par des successions de réactions chimiques appelées voies métaboliques. Elles sont régulées par des mécanismes appropriés (pH, concentration substrat ou du produit final, régulation enzymatique) ou des mécanismes de contrôle (nerveux ou hormonal).

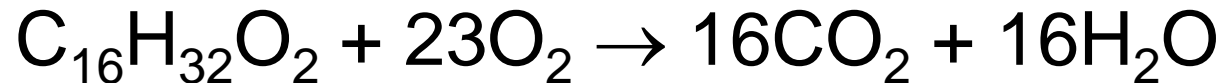
- Les réactions qui produisent d'énergie sont des **réactions exérgoniques** dans lesquelles **$\Delta G^0 < 0$** .
- Les principaux types de réactions exothermiques sont:

Réactions d'oxydation:



glucose

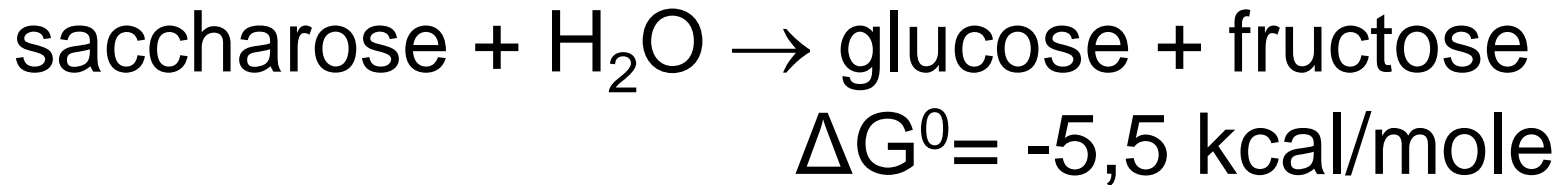
$$\Delta G^0 = -686 \text{ kcal/mol}$$



acide palmitique

$$\Delta G^0 = -2338 \text{ kcal/mol}$$

Réactions d'hydrolyse:

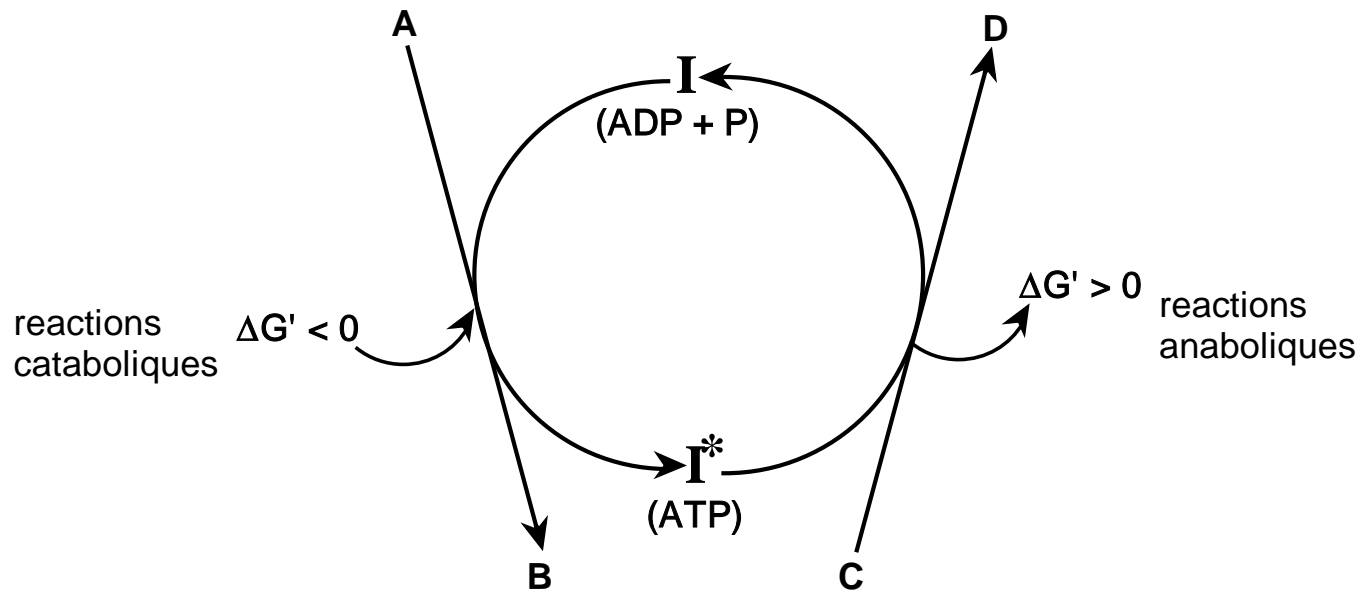


- Ces réactions sont utilisées dans les voies cataboliques.

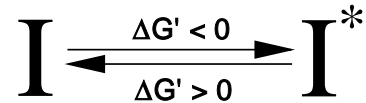
- Les **réactions endérgoniques** sont les réactions dans lesquelles l'énergie libre **$\Delta G^0 > 0$** .
- Ces réactions sont utilisées par les **voies anaboliques** et sont des réactions de synthèse de composés utilisés pour la construction du corps.
- Acide glutamique + $\text{NH}_3 \rightarrow \text{Glutamine} + \text{H}_2\text{O}$
 $\Delta G^0 = + 3,4 \text{ kcal/mole}$
- Glycine + Glycine $\rightarrow \text{Glycyl-Glycine} + \text{H}_2\text{O}$
 $\Delta G^0 = + 2,2 \text{ kcal/mole}$

Le transfert d'énergie dans le métabolisme

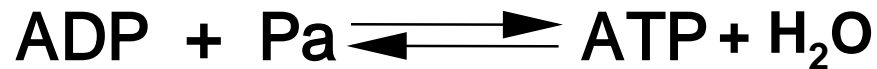
- L'énergie est le facteur de lien entre les processus cataboliques, qui produisent d'énergie et les processus anaboliques, consommateurs d'énergie.
- Cette énergie est stockée dans des **intermédiaires transitoires, riches en énergie**, qui représentent la connexion entre les deux parties du métabolisme.
- Ces derniers peuvent être dans une relation structurelle avec les deux processus (intermédiaire commun) ou ils peuvent être structurellement indépendants (dans la plus part des cas).



Dans ce système **I** représente la forme non-énergisée et **I*** la forme énérgisée:

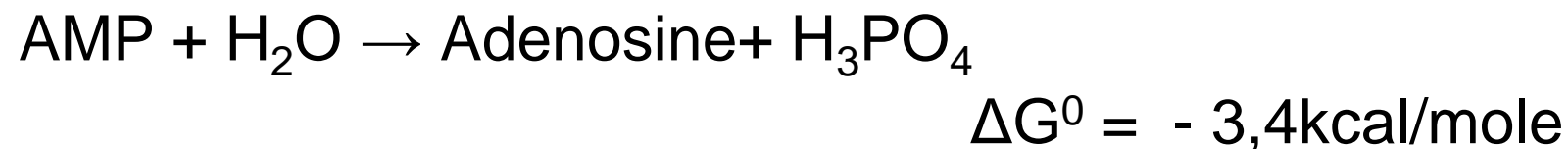
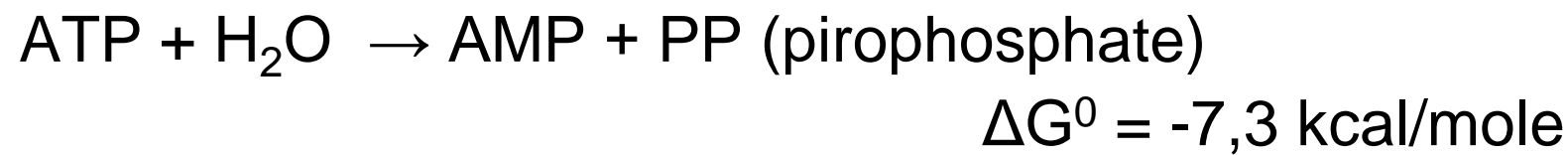
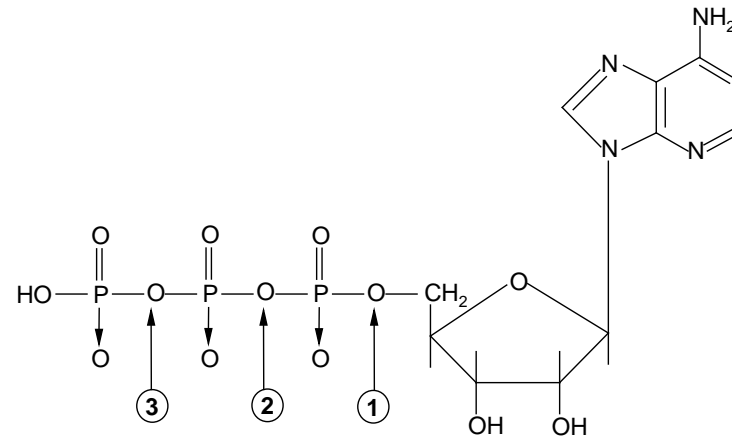


la cellule $\mathbf{I} \leftrightarrow \mathbf{I}^*$ est représentée par le système :



- L'intermédiaire énergisé est un composé contenant des liaisons chimiques ayant un potentiel élevé d'énergie, appelés **"liens macroérgiques"**. Ces liens sont des liaisons covalentes qui hydrolysent par une réaction fortement exergonique, qui génère **plus de 7 kcal/mole**. Le symbole du lien macroérgique est ~. Les composés contenant ces types de liens sont appelés **composés macroérgiques**.
- Si, lors de l'hydrolyse d'un composée, ce dernier émet **moins de 7 kcal/mole**, on y conclut que le composé comporte un **lien microérgique**. Ces composés sont appelés des **composés microérgiques**.

- Le principal composé macroénergique est l'ATP (acide adénosine triphosphorique).



- Ces réactions montrent que l'ATP contient deux liens macroénergiques (2 et 3) et un lien (1) microénergique

- La principale réaction conduisant à la formation de l'ATP est la suivante:



- La réaction principale de la décomposition de l'ATP est la suivante:



- Ces réactions font de l'ATP le principal intermédiaire énergétique qui couple les processus anaboliques à ceux cataboliques.

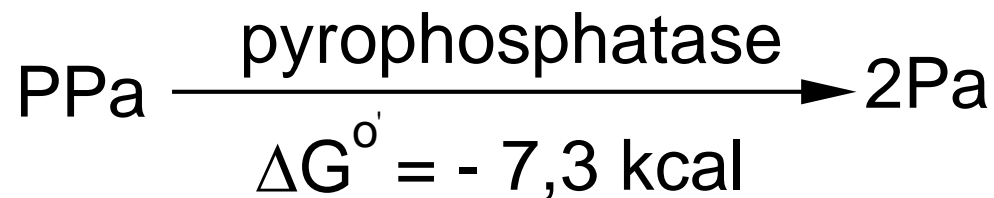
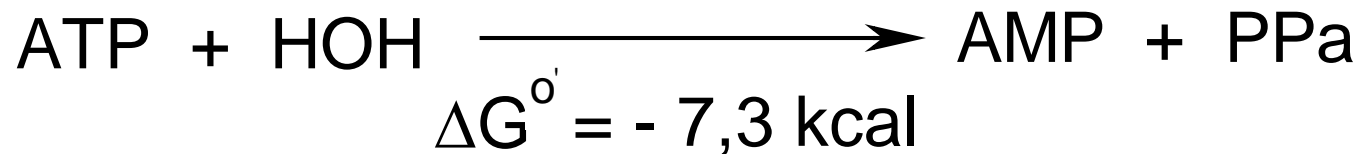
Les principaux composés macroergiques ($\Delta G^0 > 7,3$ kcal/mole)

- 1. L'acide phospho-énol- pyruvique (PEP)
- 2. Carbamyl-phosphate
- 3. L'acide 1,3 - diphospho – glycérique (1,3-DPG)
- 4. Créatine phosphate
- 5. ATP (GTP, CTP, UTP, TTP)
- 6. Acetyl-CoA (acyle-CoA)

Les principaux composés microénergiques ($\Delta G^0 < 7,3$ kcal/mole)

Glycerol-3-P	$\Delta G^{o'} = -2,2$ kcal/mole
Glucose-6-P	$\Delta G^{o'} = -3,3$ kcal/mole
AMP	$\Delta G^{o'} = -3,4$ kcal/mole
Fructose-6-P	$\Delta G^{o'} = -3,8$ kcal/mole
Glucose-1-P	$\Delta G^{o'} = -5,0$ kcal/mole

- En certaines réactions l'ATP fournit aussi l'énergie du deuxième lien macroénergique:

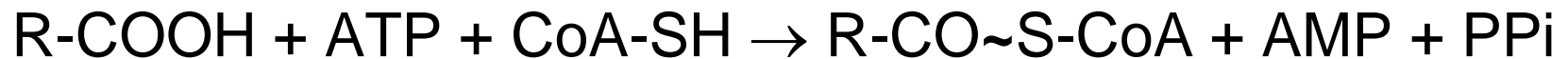


L'énergie contenue dans l'ATP peut être utilisée:

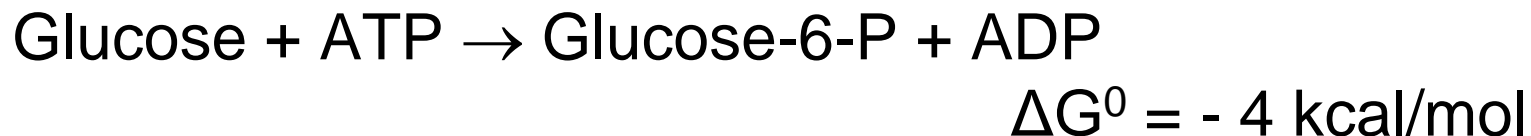
- a) En tant que **support énergétique** en des réactions endergoniques:



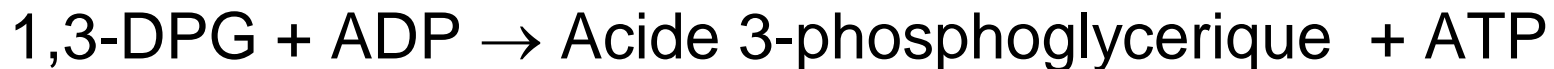
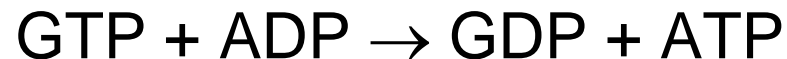
- b) Dans les réactions de **formation des composés activés énergétiques**:



- c) En tant que **donateur d'énergie et composant chimique**:



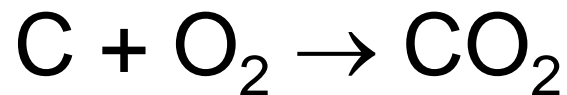
- Les autres composés macroérgiques libèrent également l'énergie contenue par l'intermède des réactions d'hydrolyse, mais, contrairement à l'ATP, qui représente l'intermédiaire énergétique universel, ils sont utilisés dans certains processus métaboliques:
 - PEP et 1,3-DPG dans la glycolyse,
 - UTP dans le métabolisme du glucose,
 - CTP dans le métabolisme des phospholipides et
 - GTP dans le métabolisme des protéines.
- Certains composés macroérgiques transfèrent l'énergie par l'intermède d'ATP, selon les réactions:



Les mécanismes de synthèse d'ATP

- L'énergie nécessaire pour la formation des composés macroergiques est fournie principalement par les réactions d'oxydation, par conséquent, ces processus sont inclus dans le terme générique "**oxydation biologique**".
- l'énergie obtenue par combustion ou par l'oxydation biologique est la même, mais le mécanisme et les étapes de développement sont différentes.

- La différence fondamentale entre les deux types de réactions d'oxydation est donnée par l'énergie.
- En cas de la **combustion**, l'énergie (thermique) résulte de la réaction:



- pour **l'oxydation biologique**, l'énergie résulte à partir de la réaction :

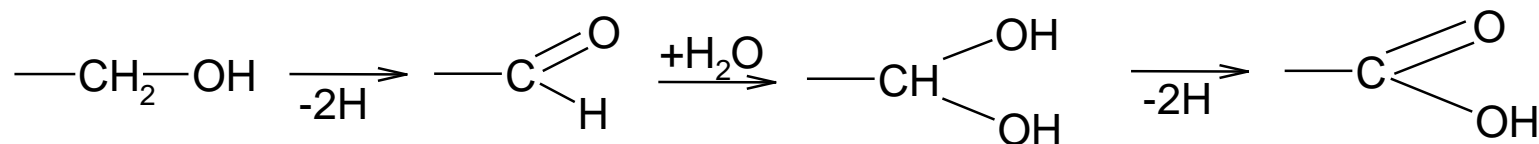
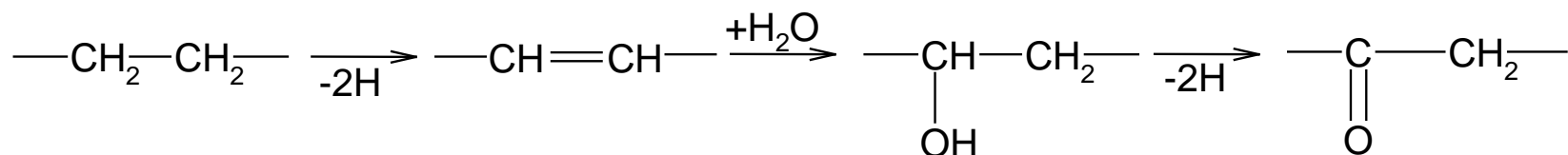


- (CO_2 résulte des réactions secondaires de décarboxylation, sans apport d'énergie).

L'oxydation biologique comprend deux étapes.

a) **La phase anaérobie** (a lieu en l'absence d'oxygène), dans laquelle l'hydrogène extrait de différents substrats (déshydrogénation) est transféré dans des étapes successives dans les mitochondries, impliquant de coenzymes pyridiniques (NAD⁺, NADP⁺) ou flaviniques (FAD, FMN) en tant que transporteurs d'hydrogène.

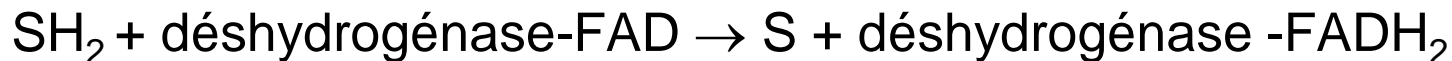
- L'hydrogène mobilisé provient de groupes chimiques différents, par exemple:



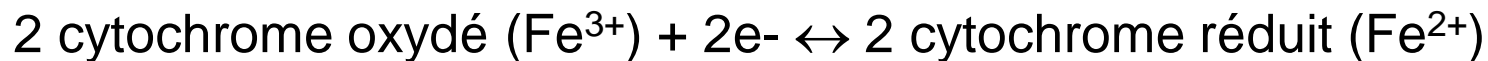
- Les enzymes qui catalysent les réactions de mobilisation de l'hydrogène à partir de substrats différents sont appelés **déshydrogénases anaérobies**.
- 1. Déshydrogénases avec **coenzymes pyridiniques NAD⁺, NADP⁺**. Les plus nombreuses sont les déshydrogénases anaérobies et catalysent des réactions comme:



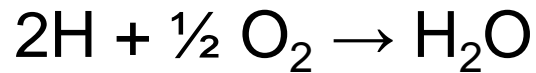
- 2. Déshydrogénases avec **coenzymes flaviniques FAD, FMN** :



- 3. Oxydoréductases **porphyriniques**. Ce sont des hémoprotéines, le groupement prosthétique étant une molécule d'hème modifiée permettant aux atomes de fer de passer réversiblement en deux états d'ionisation **Fe²⁺ ↔ Fe³⁺**, Exemples de déshydrogénases sont les **cytochromes** porphyriniques de la chaîne respiratoire: les cytochromes b, c1, c, qui catalysent des réactions comme :



b. **Étape aérobie**, a lieu dans les mitochondries, où il se déroule la réaction:



$$\Delta G^{0'} = - 52,7 \text{ kcal / mole}$$

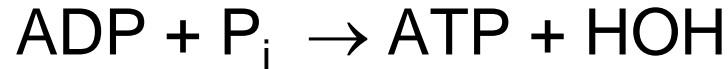
- **L'hydrogène requis à la réaction est transporté dans les mitochondries par des cofacteurs d'enzymes différents**, qui, cédant l'hydrogène transporté, se régénèrent, et peuvent participer à un nouveau cycle de déshydrogénation.
- Les enzymes qui catalysent cette étape sont appelées **oxydases**. La **cytochrome oxydase** a une importance particulière, étant une enzyme qui catalyse la dernière étape de la chaîne respiratoire dans les mitochondries.

- Les deux étapes: **aérobie et anaérobie sont successives et interdépendantes.**
- L'étape anaérobie mobilise les atomes d'hydrogène des substrats différents et les transfère par la suite à la phase aérobie, où ils réagissent avec l'oxygène, formant de l'eau et libérant de l'énergie.
- L'énergie est libérée aussi dans la phase anaérobie, mais la contribution énergétique est inégale. Par exemple, l'oxydation du glucose :
- étape anaérobie $\Delta G^{0'} = - 78 \text{ kcal / mole}$
- étape aérobie $\Delta G^{0'} = - 608 \text{ kcal / mole}$

- La plupart des cellules du corps humain utilisent l'oxydation biologique aérobie, réalisant l'oxydation biologique où l'oxygène est l'accepteur final d'équivalents réducteurs provenus des différents substrats oxydés.
- Les exceptions sont les **globules rouges** (pas de mitochondries) et **les tissus musculaires dans le travail intensif** (anaérobie partielle et temporaire) qui obtiennent de l'énergie en **conditions anaérobies**.

Utilisation de l'énergie de l'oxydation biologique

La réaction de phosphorylation endergonique:

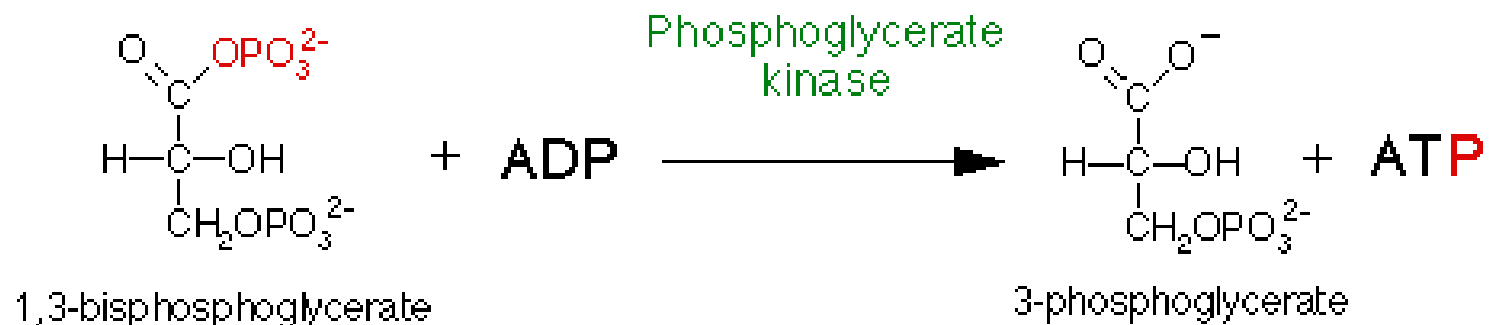
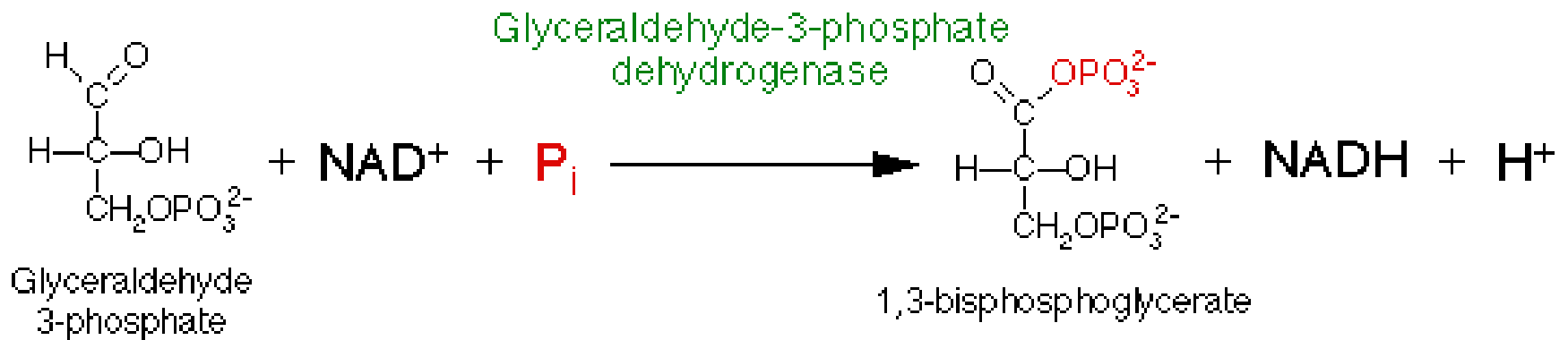


- utilisant l'énergie de la réaction d'oxydation biologique est appelé **phosphorylation oxydative**.
- La réaction est fortement endothermique (requis > 9 kcal/mole) et sera couplée avec les étapes de l'oxydation biologique qui libèrent cette énergie.
- Le couplage de la réaction de phosphorylation de l'ADP avec des processus générateurs d'énergie se fait par deux manières différentes:
 - I. **phosphorylation oxydative du substrat** - couplé à des réactions d'oxydation des substrats spécifiques.
 - II. **phosphorylation oxydative de la chaîne respiratoire ou la respiration cellulaire** - la phase finale commune d'oxydation des substrats.

Phosphorylation oxydative du substrat

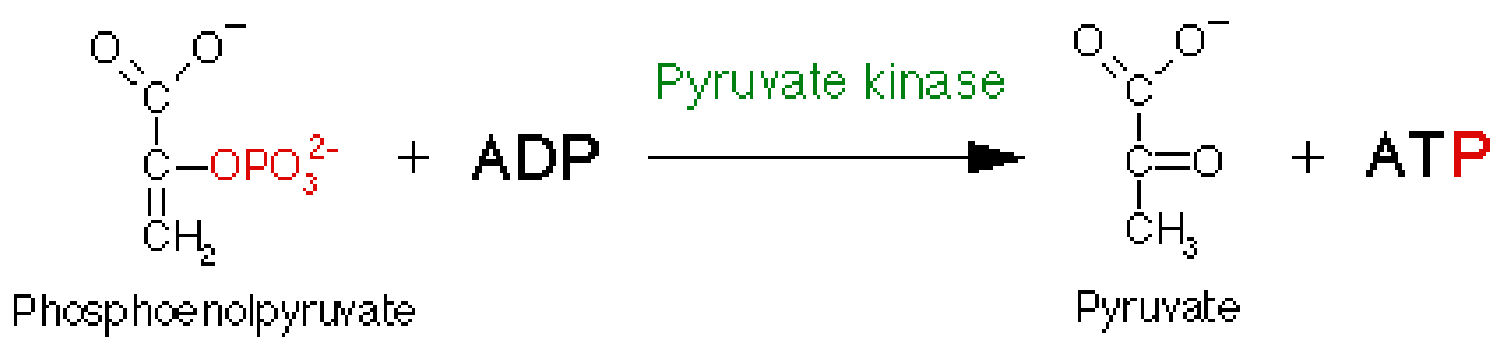
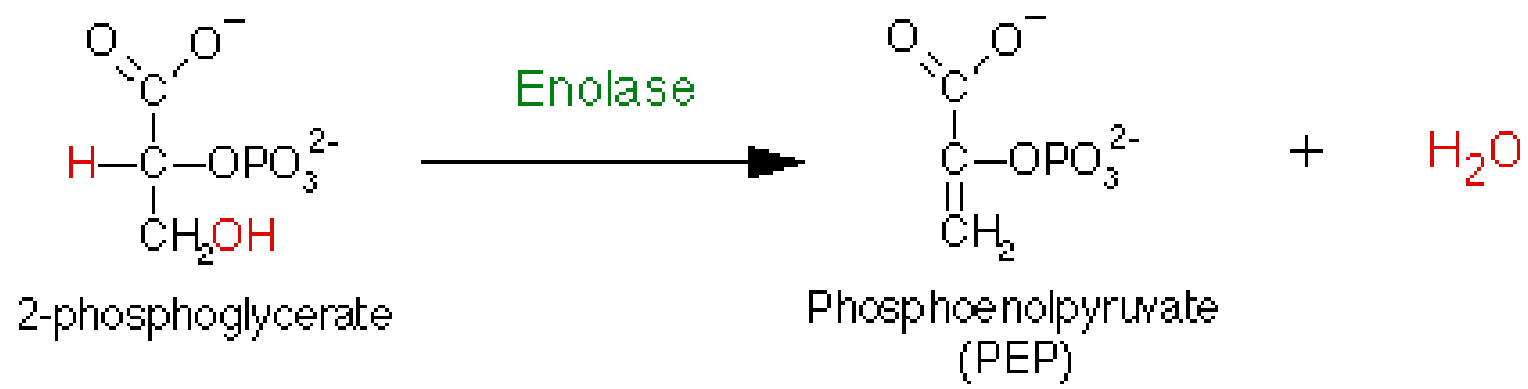
1) L'oxydation de l'aldéhyde phosphoglycérique à l'acide 3-phosphoglycérique:

- La réaction constitue une possibilité de synthèse de l'ATP dans l'étape aérobie de l'oxydation du glucose. Elle a lieu en deux étapes :



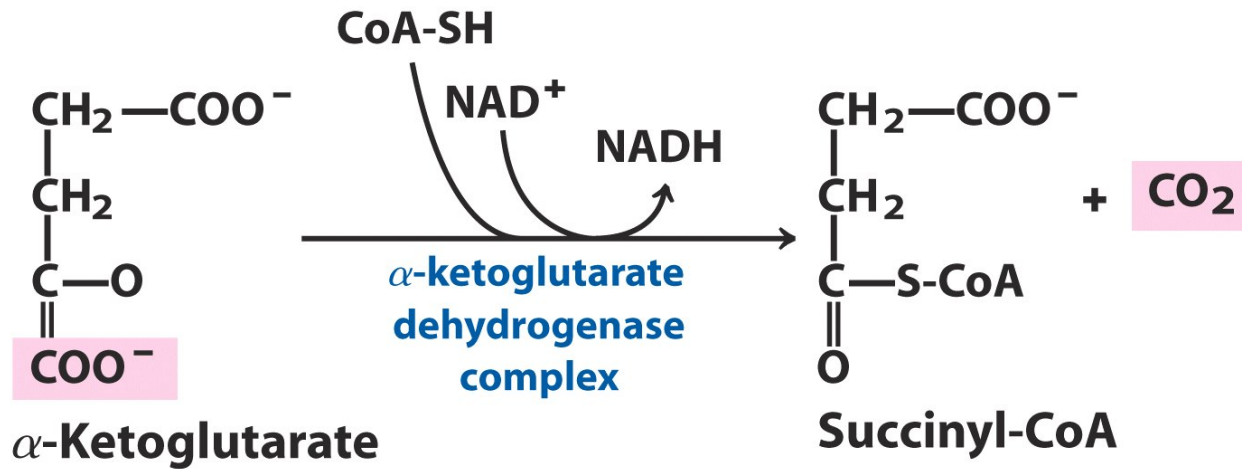
2) La transformation de l'acide 2-phosphoglycérique dans l'acide pyruvique.

- La réaction constitue une possibilité de synthèse de l'ATP dans l'étape aérobie de l'oxydation du glucose. Elle a lieu en deux étapes:

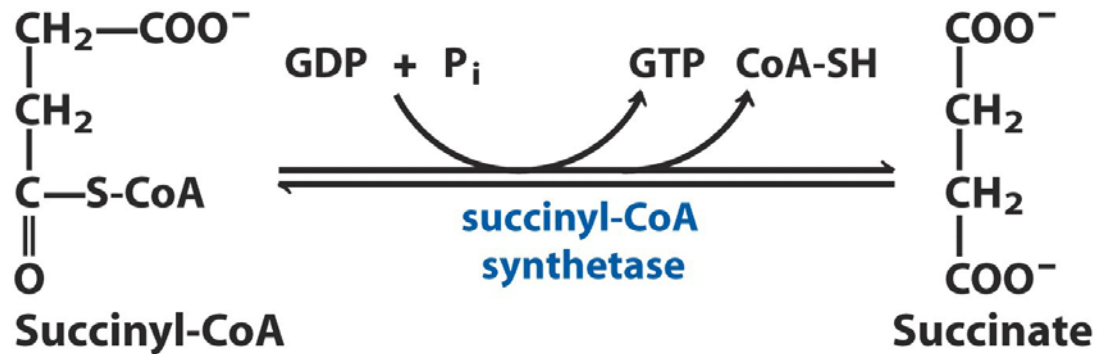


3) La décarboxylation oxydative de l'acide α -cétooglutarique:

- L'acide α -cétooglutarique est un produit intermédiaire du cycle citrique qui se transforme en acide succinique par une réaction de décarboxylation associé à l'oxydation du carbone voisin - décarboxylation oxydante.
- La réaction est catalysée par un complexe multienzymatique appelé **α -cétooglutarate déshydrogénase**, utilisant plusieurs types de cofacteurs d'enzymes (**TPP, acide lipoïque, CoA-SH, FAD et NAD⁺**)



$$\Delta G'^{\circ} = -33.5 \text{ kJ/mol}$$



$$\Delta G'^{\circ} = -2.9 \text{ kJ/mol}$$