

LA GLYCOLYSE

Introduction-généralités

Définition

La glycolyse est aussi appelée voir **d'Emben meyerhoff**. Elle dégrade le **glucose en pyruvate**, elle est à localisation **cytosolique** (cytoplasmique)

Intérêt : source d'énergie et précurseur de **molécules d'intérêt biologiques**

Source d'énergie

- En aérobiose : fournit **38 ATP** (bon rendement énergétique) mais va jusqu'au cycle de KREBS
- En Anaérobiose : faible rendement = **2 ATP**

Précurseurs de molécules d'intérêt biologiques

Donne le glycérol 3-P (lipides) et intermédiaires du cycle de KREBS, (précurseur d'acides aminés)

ENTREE DU GLUCOSE DANS LA CELLULE

Origine : Exogène (**alimentaire**) ou endogène (**métabolique**)

Alimentaire (après les repas)=post-prandiale : exogène

Provient de la dégradation des poly et disaccharides. Diffusion membranaire facilitée grâce à des transporteurs

GLUT1 et GLUT3 : dans toutes les cellules (non insulinodépendants). Font toujours entrer le glucose dans la cellule

GLUT2 : (foie et pancréas (cellulesβ)) ; Agit uniquement en post-prandiale, lors de glycémie élevée
Non insulinodépendant.

GLUT4 : (muscles striés, cœur et tissu adipeux) : **Insulinodépendant**

Métabolique (en période de jeûne) : endogène

Glucose fabriqué à partir de composés non glucidiques (néoglucogénèse hépatique), ou le G.6.P est libéré après la dégradation du glycogène tissulaire (glycogénolyse hépatique et musculaire).

ETAPE DE LA GLYCOLYSE : 2 phases de 5 réactions chacune

1^{ère} Phase : **Consommation d'énergie** sur un HEXOSE (6 C) = **2 ATP Consommés**

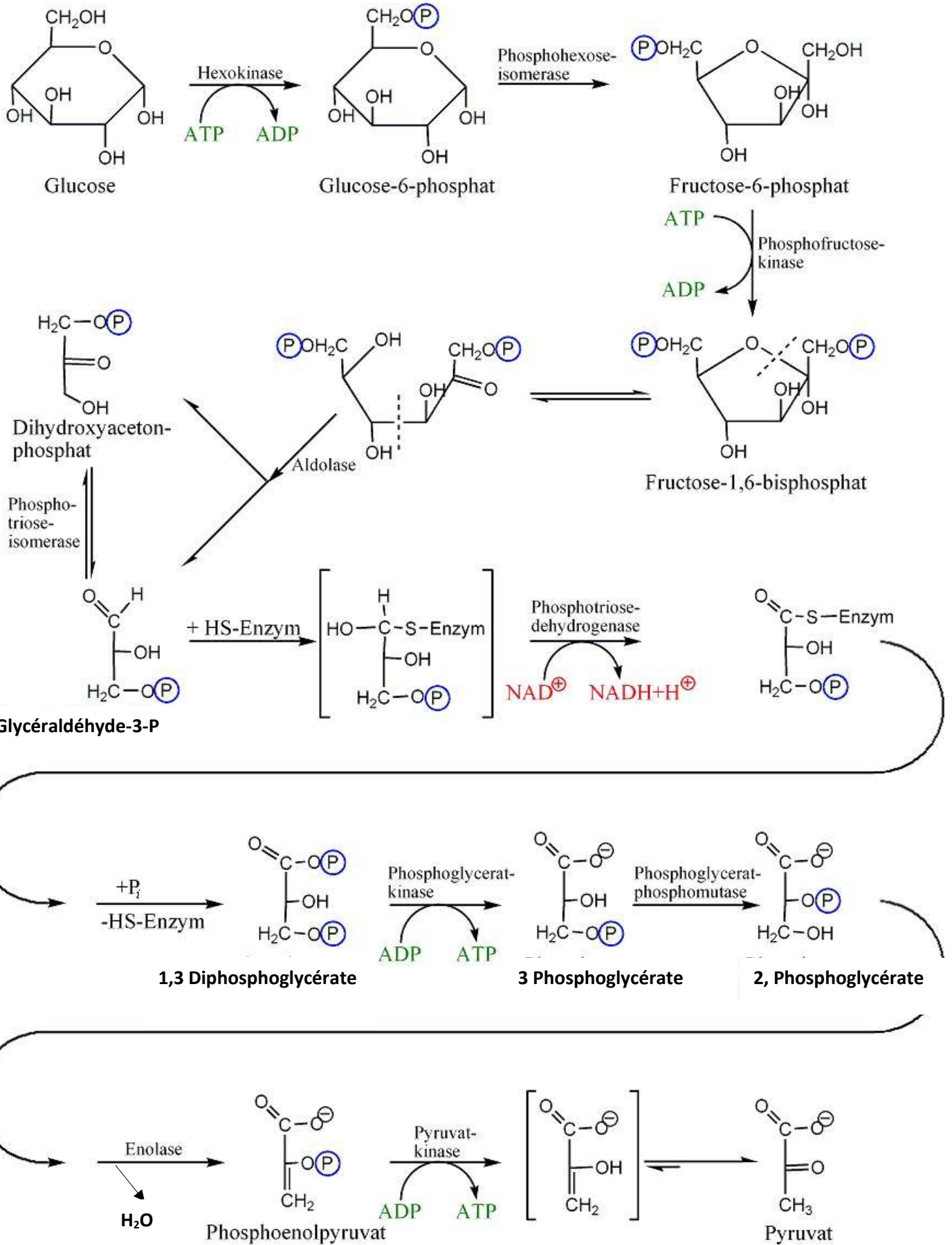
2^{ème} Phase : **production d'énergie** et dédoublement des réactions avec TRIOSES (3 C) = **4 ATP produites**

(voir toute la glycolyse en détail dans la page suivante)

Etape 1 : Consomme 1 ATP et fait entrer le glucose dans la cellule : étape **limitante = de régulation** car **irréversible** ; Enzyme : **hexokinase** (pour foie et pancréas = **Glucokinase**)

Etape 2 : interconversion : passage d'un aldose à un cétose (G6P → F6P) : réversible.
Enzyme : **Phosphohexose isomérase**.

Etape 3 : Consomme 1 ATP . (F6P → F1,6BP). **limitante = de régulation** car **irréversible** ; Enzyme : **Phosphofructokinase 1 (PFK1)** rôle : Fixe le P sur le C1



LA GLYCOLYSE
(molécules , réactions et enzymes)

Etape 4 : coupure (ou clivage) du F 1,6BP en 2 trioses : **le GA 3P et la DHAP**. Réversible. Enzyme = **aldolase**

Etape 5 : Isomérisation de la DHAP en GA 3P, en raison de la consommation du GA 3P dans la suite de la glycolyse. Donc à partir de cette étape **LES REACTIONS SERONT EN DOUBLE** ; Comme si on avait 2 x(GA 3P) Réversible. Enzyme : **Triose Phosphate isomérase**.

Etape 6 : **Phosphorylation** (par Pi et non ATP) avec **déshydrogénation** (utilisant le NAD+).réversible .
Enzyme : **GA 3P déshydrogénase**.

Etape 7 : Fabrication d'**1 ATP (donc x 2)**. Réversible. Enzyme : **Phosphoglycérate Kinase**.

Etape 8 : **Isomérisation**. Réversible. Enzyme : **Phosphoglycérate mutase**.

Etape 9 : Déshydratation (départ de H₂O). Réversible. Enzyme : **Enolase**

Etape 10 : Fabrication d'**1 ATP (donc x 2)**. **Irréversible**. Enzyme : **Pyruvate Kinase**

BILAN ENERGETIQUE

2 ATP Consommées + 4 ATP produites = 2 ATP Produites

DEVENIR DU PYRUVATE (ou destinées métaboliques)

En AEROBIOSE : Le pyruvate va continuer son métabolisme dans le cycle de KREBS ; Pour cela il passe par une étape capitale :

Pyruvate + NAD⁺ + Coenzyme A \longrightarrow Acétyl CoA + NADH + H⁺ + CO₂

En ANAEROBIOSE : le NADH + H⁺, ne pouvant pas être réoxydé en NAD⁺ par la chaîne respiratoire, la glycolyse s'arrêterait. Pour fournir immédiatement du NAD⁺, le pyruvate est transformé en lactate. On l'appelle **FERMENTATION LACTIQUE**.

Pyruvate + NAD⁺ \longrightarrow Lactate + NADH + H⁺

Il existe aussi la **FERMENTATION ALCOOLIQUE** (chez les microorganismes = levures) où le pyruvate est transformé en glycérol.

REGULATION DE LA GLYCOLYSE :

Les MOYENS : la glycolyse dépend de 1°)-la disponibilité cellulaire en glucose
2°)-la vitesse des réactions irréversibles (réactions 1, 3 et 10)

Les 3 Enzymes des réactions pré-citées fonctionnent **de façon allostérique**.

1.Hexokinase : **Inhibée** par l'accumulation de **G6P**

3.Phosphofructokinase 1 (PFK1) : **Inhibée** par le **citrate et l'ATP** . **Activée** par le **F 2,6 BP**

Dans le foie : Le glucagon freine la glycolyse , l'insuline augmente la synthèse de F 2,6 BP

10.La pyruvate kinase : existe sous 2 formes : (**active : non phosphorylée** ; et **inactive phosphorylée**)
Le glucagon favorise la forme phosphorylée et donc = freine la glycolyse et l'insuline fait l'inverse.

LA NEOGLUCOGENESE

DEFINITION

C'est la formation de sucres nouveaux (surtout glucides) à partir de molécules non glucidiques (90% dans le foie). Toujours active. Lactate musculaire est le principal précurseur de la néoglucogénèse.

INTERET

Glucose est une **source d'énergie** indispensables aux tissus **glucodépendants** (neurones, GR, ...) et comme précurseurs de certaines **molécules biologiques**.

BESOINS EN GLUCOSE

Couverts par 3 voies : **alimentation, glycogénolyse hépatique, et la néoglucogénèse.**

LES REACTIONS ENZYMATIQUES DE LA NEOGLUCOGENESE

Elle utilise le **sens inverse** des réactions de la glycolyse (du pyruvate au glucose), sauf pour les **3 Réactions irréversibles**

Réaction 1 : **glucokinase** (réaction 1 de la glycolyse)

Réaction 2 : **Phosphofructokinase** (réaction 3 de la glycolyse)

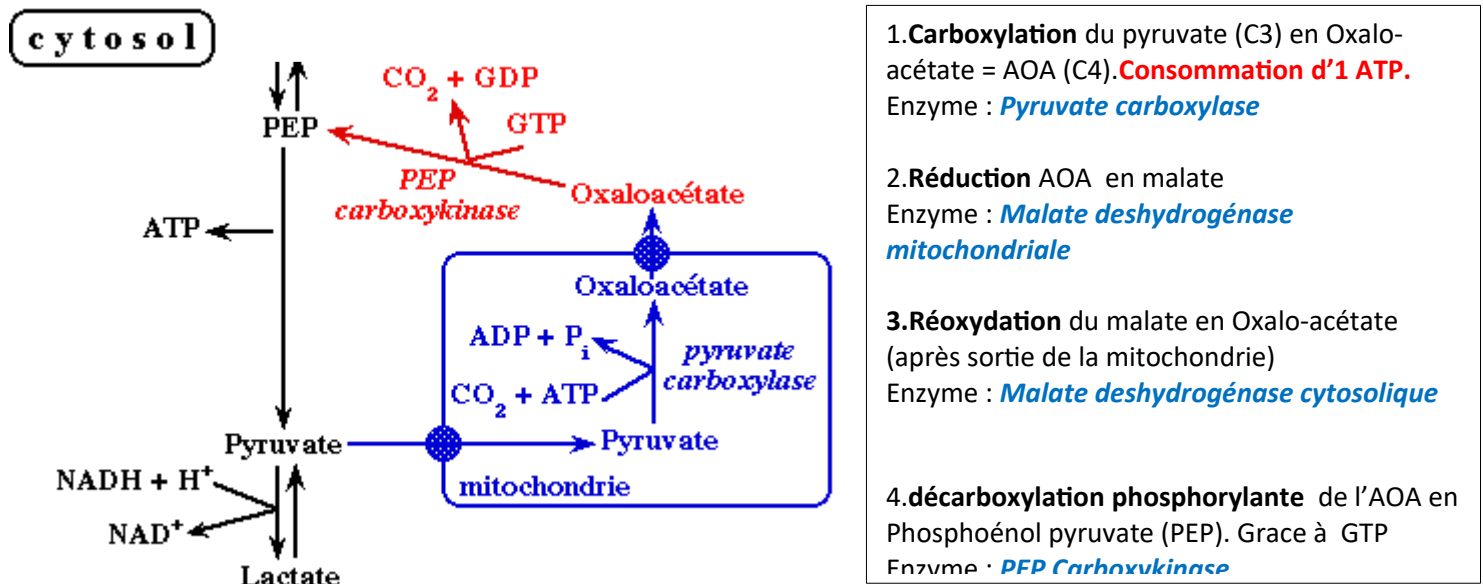
Réaction 3 : **pyruvate kinase** (réaction 10 de la glycolyse) donc il faut **contourner ces voies**

3 portes d'entrée pour la néoglucogénèse :

- **pyruvate** (alanine, lactate , AA glucoformateurs)
- **phosphoénolpyruvate** (AA glucoformateurs)
- **DHAP** : (glycérol)

LES DEVIATIONS DE LA NEOGLUCOGENESE

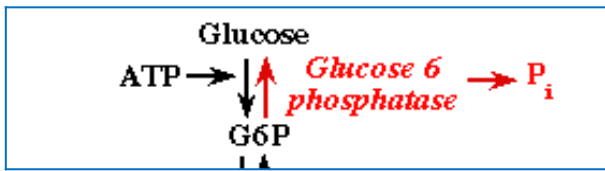
1. DE PYRUVATE A PHOSPHOENOL PYRUVATE



2. DE FRUCTOSE 1,6 BP à FRUCTOSE 6 P : Seule l'enzyme change (comme indiqué ci-dessous)



3. DE GLUCOSE-6-P à GLUCOSE : même chose , seule le nom de l'enzyme change



BILAN ENERGETIQUE

pyruvate au PEP : 2 ATP Consommées
 De 3 phosphoglycérate à 1,3 Biphosphoglycérate : 1 ATP consommé } soit 3 ATP Consommées pour 1 pyruvate

Comme il faut 2 pyruvate pour former 1 Glucose donc : (2 x 3 ATP) = 6 ATP consommés.

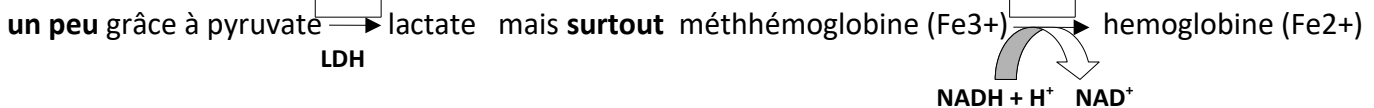
Comme la glycolyse produit 2 ATP donc le bilan global de la néoglucogénèse est de 4 ATP Consommées.

NEOGLUCOGENESE A PARTIR DU LACTATE MUSCULAIRE

Le lactate musculaire rejoint le foie et le glucose formé rejoindra le muscle plus tard = cycle de CORI.

NEOGLUCOGENESE A PARTIR DU PYRUVATE ET LACTATE GLOBULAIRE

Possible



1 : Lactate deshydrogénase 2 : Méthémoglobine reductase

NEOGLUCOGENESE A PARTIR D'ALANINE MUSCULAIRE

Surtout lors de régime hypoprotéique ou de diabète sucré , transamination de l'Alanine en pyruvate (enz : Alanine amino Transférase = ALAT) ; l'alanine rejoint le foie ou elle est converti en pyruvate (cycle de FELIG)

NEOGLUCOGENESE A PARTIR DE GLYCEROL

Le glycérol provient de l'hydrolyse des triglycérides (TG). Dans le foie et le rein , la glycérol kinase le transforme en glycérol-3-Phosphate puis ensuite en DHAP et rejoindre enfin la néoglucogénèse.

A PARTIR DES AA GLUCOFORMATEURS

La dégradation des protéines libère des acides aminés (AA). Ces derniers donnent de nombreux intermédiaires du cycle de KREBS (Succinyl CoA, α céto glutarate, fumarate,). SAUF LA LEUCINE

REGULATION DE LA NEOGLUCOGENESE But : maintenir le taux de glucose pour cerveau et GR

1^{er} SITE 1- Pyruvate → Acétyl CoA (pyruvate deshydroogénase) vers cycle de KREBS
 2- Pyruvate → Oxalo Acétate (pyruvate carboxylase) vers la NEOGLUCOGENESE

2^{ème} SITE : F 1,6 BP → F-6-P (Fructose 1,6 Biphosphatase)

L'activité de la pyruvate deshydroogénase est inhibée par : Acétyl CoA, NADH + H⁺, ATP

La pyruvate carboxylase est activée par l'Acétyl CoA (activateur allostérique)

La Fructose 1,6 biphosphatase est activée par le citrate et l'ATP (donc il faut stocker du glucose) et est inhibée par le taux de Fructose 2,6 phosphate

La PFK1 réagit exactement de manière inverse

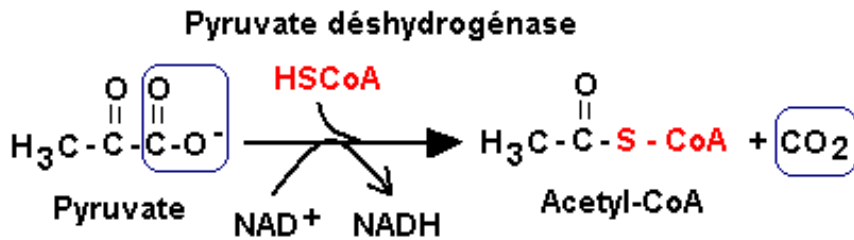
LE CYCLE DE KREBS

1.DEFINITION : Il est aussi appelé cycle du citrate. C'est une voie strictement **AEROBIE** et **MITOCHONDRIALE**. Elle permet l'oxydation de l'Acétyl Co A qui provient du pyruvate (glycolyse) ou des acides gras (β oxydation) ou de certains acides aminés. Voie commune aux 3 principaux métabolismes.

2.ROLE :

Production d'énergie (+ de 90%), en relation avec **chaîne respiratoire** et phosphorylation oxydative. Produit aussi des intermédiaires pour les biosynthèses.

2.1. DECARBOXYLATION OXYDATIVE DU PYRUVATE EN ACETYL CoA



فصم الكربون من حمض البيروفيك في ماتريس الميتوكوندري

3.LES ETAPES ENZYMATIQUES DU CYCLE DE KREBS

3.1.Synthèse du citrate : Condensation entre **acétyl CoA (C2)** et **Acide Oxalo Acétique (C4)** pour former du Citrate (C6). **Irréversible** : Enzyme : **Citrate synthase** . Etape Régulatrice .

3.2.Déshydratation du citrate : Perte d'eau réversible. Enzyme : **Cis-aconitase**.

3.3.Hydratation du Cis-aconitate : même enzyme. Addition d'eau et produit de **l'Isocitrate**.

3.4.Oxydation de l'Isocitrate : Déshydrogénation à NAD^+ . Enzyme : **Isocitrate déshydrogénase**.

3.5.Décarboxylation de l'oxalo-succinate: **irréversible**. Enzyme: **Isocitrate déshydrogénase**.
Départ de CO_2 (de C6 à C5).

3.6.Décarboxylation oxydative de l' α Cétoglutarate : **Irréversible** : **α Cétoglutarate déshydrogénase**.

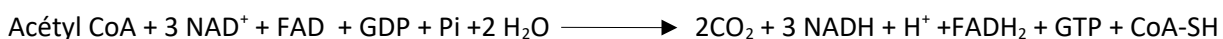
3.7.Formation de succinate : coupure de CoA et formation de GTP. Réversible. **Succinate thiokinase**.

3.8.Oxydation du succinate : deshydrogénation à FAD ; réversible. **Succinate déshydrogénase**.

3.9.Hydratation du fumarate : addition d' H_2O ; réversible , **fumarase (lyase)**.

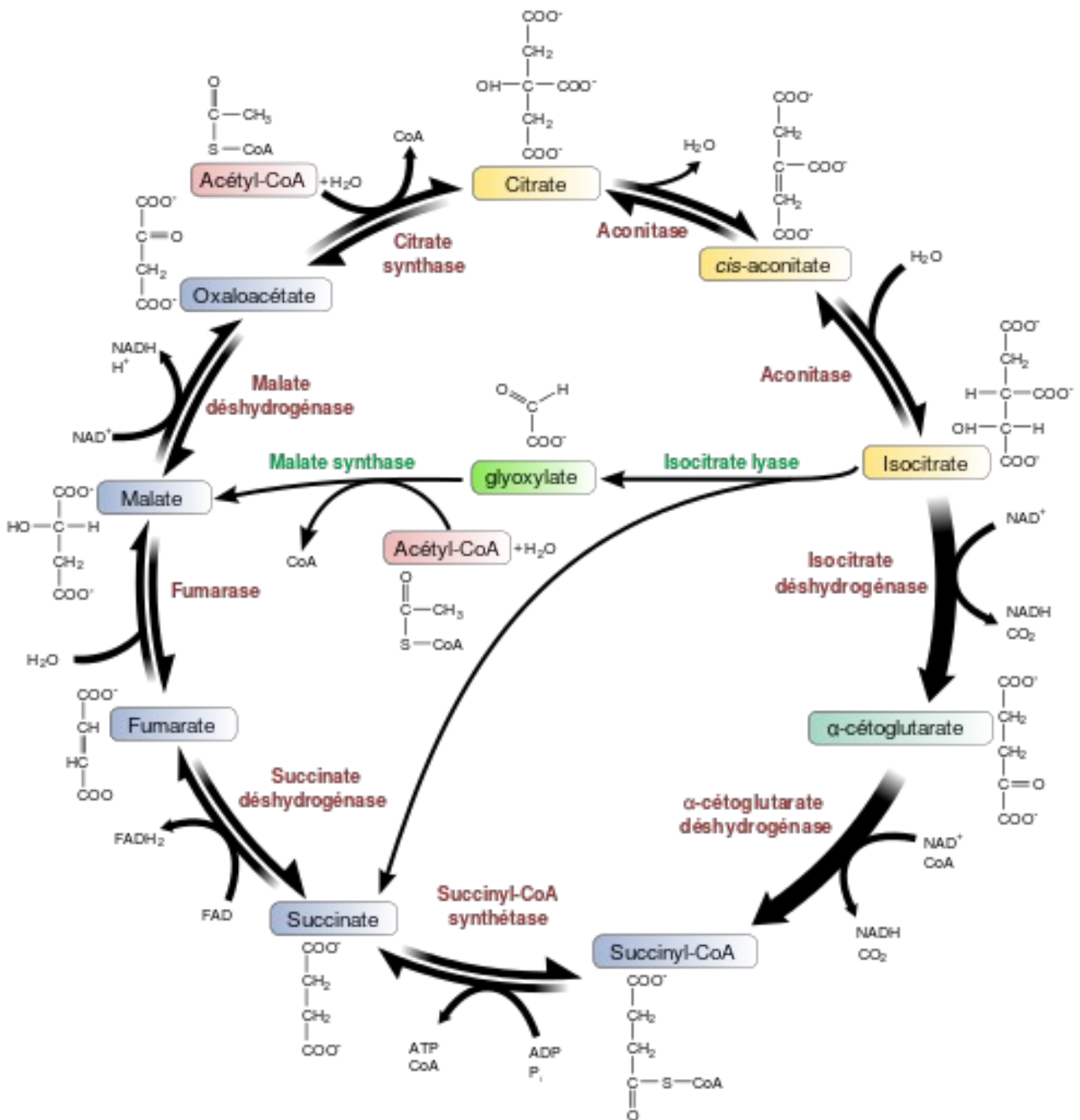
3.10.Oxydation du malate en oxalo-acétate : fermeture du cycle ; déshydrogénation à NAD. Réversible. **Malate deshydrogénase**

4.BILAN ENERGETIQUE DU CYCLE (Voir cycle ci-après)



1GTP= 1 ATP ,
3 NADH + H^+ = 3 x 3ATP (à travers la chaîne respiratoire)= 9 ATP
FADH2 = 2 ATP (à travers la chaîne respiratoire) = 2 ATP

} TOTAL D'UN CYCLE = 12 ATP



LE CYCLE DE KREBS (molécules , réactions , enzymes)

Bilan énergétique de l'oxydation complète d'une molécule de glucose : **38 ATP**

Détails :

2ATP + 2NADH + H (2 X 3 ATP = **6 ATP**) + 2NADH + H + (2 X 3 ATP = **6 ATP**) + 2 x 12 ATP = **24 ATP**
 (Glycolyse) (réoxydation chaîne resp) (décarboxylation pyruvate) (cycle de KREBS)

5.REGULATION DU CYCLE

But : Adaptation de la vitesse du cycle aux besoins énergétiques (besoins ATP)

Moyens de régulation :

Avant le cycle (en amont) :

Au niveau de la **pyruvate deshydrogénase** (contrôle allostérique). **Inhibée** par l'accumulation **d'Acétyl CoA** et de **NADH + H⁺**.

L'enzyme existe sous 2 formes : **Phosphorylée = inactive** et **non phosphorylée = active**.

METABOLISME DU GLYCOGENE

1-INTRODUCTION

Glycogène = Forme de stockage du glucose chez les animaux. **Homopolysaccharides** formés de n(glucose) reliés en α 1-4 (linéaire) et α 1-6 (ramifié).

Dégradation : Catabolisme = GLYCOGENOLYSE : donne **G.1.P** ou glucose

-**Digestif** : (exogène) = à partir du glucose alimentaire

-**Tissulaire** (endogène) = à partir du glycogène stocké

Synthèse : Anabolisme = GLYCOGENOGENESE : à partir du glucose.

LIEU : Foie, intestin, muscles.

Le sens du métabolisme du glycogène dans l'organisme dépend :

-De l'état nutritionnel : si jeûne = **activation de la dégradation** ; lors de **période post-prandiale** = **activation de la synthèse**.

-De la situation énergétique : exemple lors d'efforts musculaire = **Activation de la glycolyse**.

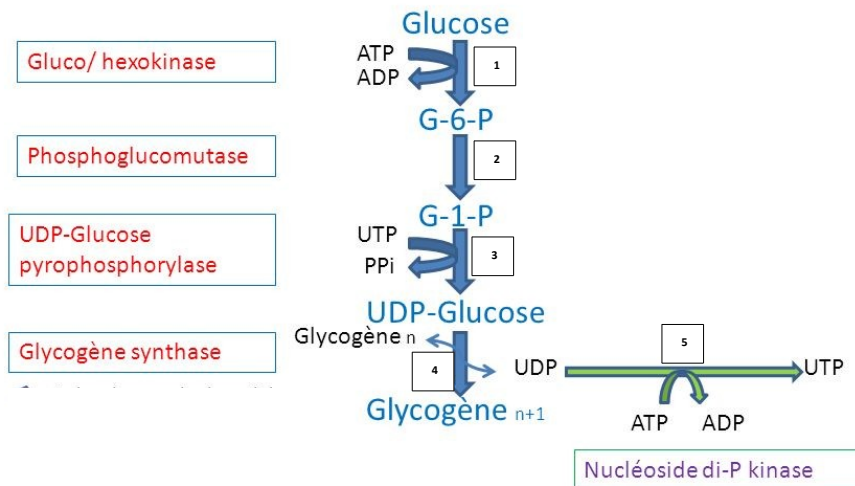
2.LA GLYCOGENOGENESE

A lieu dans le cytosol. On rajoute du glucose à une chaîne de glycogène pré-existante :

(Glucose)_n → (Glucose)_{n+1}

2.1. Synthèse des chaînes linéaires (α 1-4)

La glycogénogénèse



1 : Phosphorylation du glucose en G6P. 2 : Isomérisation du G6P en G1P. 3 : Formation d'UDP Glucose.

4 : Allongement de la chaîne de glycogène d'une unité glucose. 5 : Régénération de l'UTP (pour un nouveau cycle)

2.2. Synthèse des chaînes ramifiées (α 1-6)

Pour établir des ramifications, lorsque la chaîne linéaire est assez longue une enzyme appelée **enzyme branchante**, transfère un fragment de 4 à 6 unités glucose en position **α 1-6** soit de la même chaîne linéaire soit d'une autre chaîne. **BILAN** : La synthèse **consomme 2 ATP**

→ 3. LA GLYCOGENOLYSE

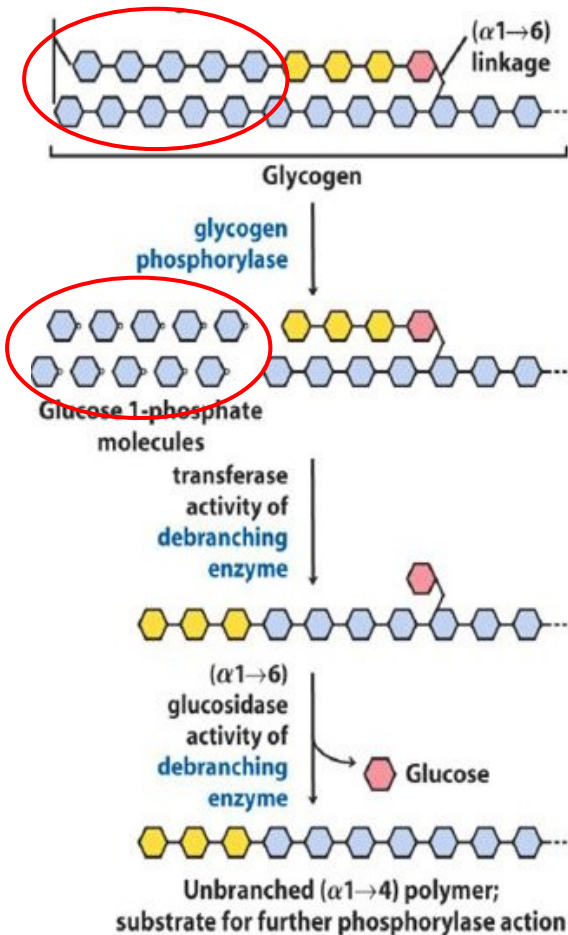
3.1. Dégradation des chaînes linéaires :

glycogène phosphorylase

La dégradation conduit à : $(\text{Glucose})_n + \text{Pi} \longrightarrow (\text{Glucose})_{n-1} + \text{G1P}$

Réaction limitante dans la régulation de la glycogénolyse

3.2. Dégradation des chaînes ramifiées :



1. Dégradation classique par la *glycogène phosphorylase* en produisant du G1P (unités glucose terminales en bleu, cerclés)

2. Transfert d'un groupement trisaccharidique de la chaîne ramifiée sur une chaîne linéaire (extrémité non réductrice)

3. Transfert d'un groupement trisaccharidique de la chaîne ramifiée sur une chaîne linéaire (extrémité non réductrice) enzyme débranchante *glycosyl transférase* ; il reste une seule unité glucose en α 1-6

4. Hydrolyse en α 1-6 donne du glucose libre (enzyme : α 1-6 glucosidase. Reprise de la phosphorylase par la *glycogène phosphorylase* jusqu'au prochain branchement

4. REGULATION DU METABOLISME DU GLCOGENE

- 1- après repas (post-prandiale) , **stocker** le sucre en glycogène dans le **foie et le muscle**
- 2- en période de **jeûne** , **destocker**, le glucose à partir du **glycogène hépatique** (réguler la glycémie)
- 3- en période **d'activité**, **destocker** le glucose à partir du **glycogène musculaire** (apporter de l'énergie)

Synthèse : *glycogène synthase*

2 formes :

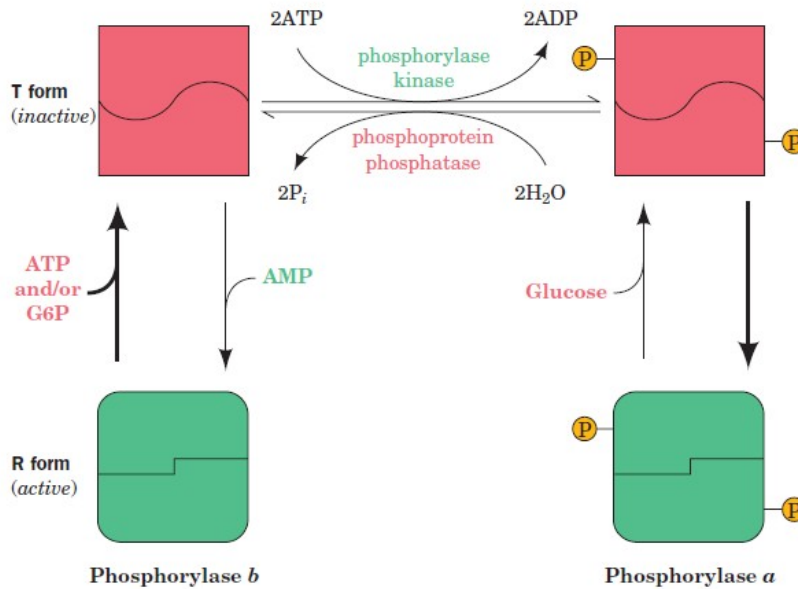
- Active : non phosphorylée (a)
- Inactive : phosphorylée (b)

dégradation : *glycogène phosphorylase*

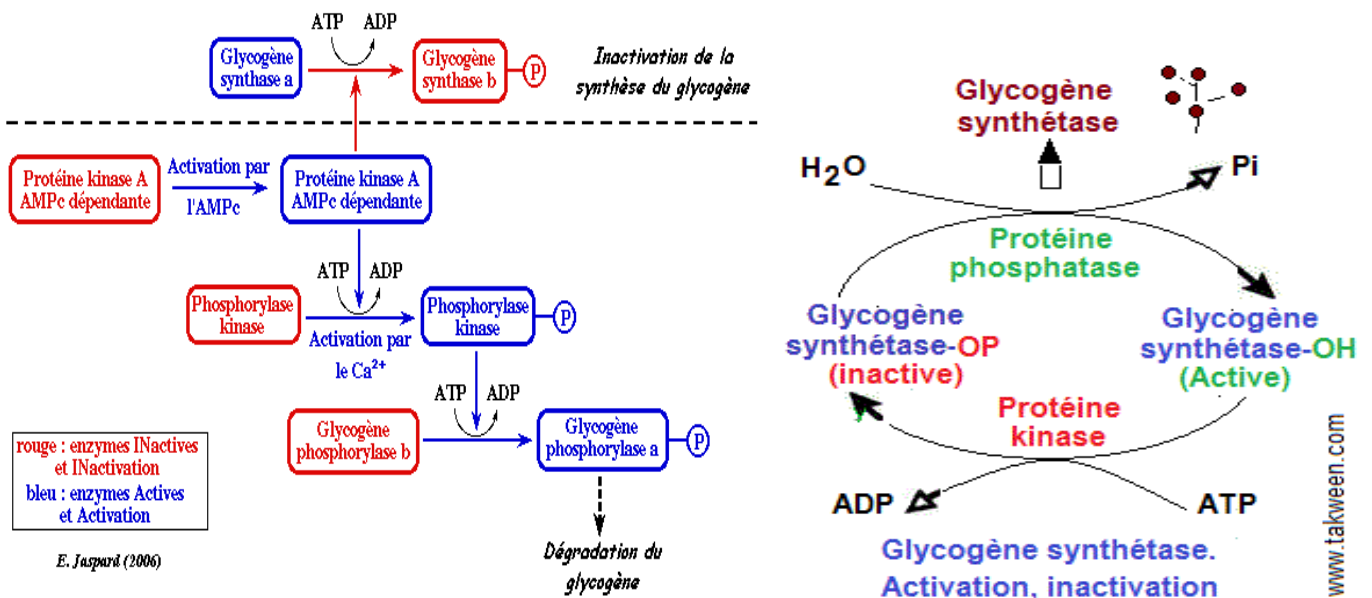
2 formes :

- Active : phosphorylée (a)
- Inactive : non phosphorylée (b°)

La *glycogène phosphorylase* est soumise à un double contrôle : **covalent** (avec ou sans P) et **allostérique**



Formes active et inactive de la *glycogène phosphorylase* (inhibiteurs et activateurs)



L'adrénaline et le glucagon activent les kinases et inhibent les phosphatases1 DONC : Accélèrent la glycogénolyse.

QUELQUES PATHOLOGIES (surtout des déficit enzymatiques)

Maladie de Von Gierke : déficit en G6Phosphatase , signe hypoglycémie sévère

Maladie de Cori-Formbes : déficit en amylo 1-6 glucosidase : hypoglycémie

LA VOIE DES PENTOSE-PHOSPHATES

DEFINITION

Voie de **Dickens-Horecker**. Rôle principal :

1. Source de NADPH, H⁺. Ce co-enzyme est capital dans :

- Réactions de **synthèses réductrices des lipides** (Acides gras, cholestérol, hormones stéroïdes)
- Réaction particulière** : réduction du **gluthation**

2. Précurseur du ribose 5 Phosphate (synthèse des nucléotides, bases puriques et pyrimidiques)

Toutes les enzymes de cette voie **sont cytosoliques**.

Lieu : Foie, tissu adipeux, glande mammaire, tissus stéroïdogènes, globules rouges.

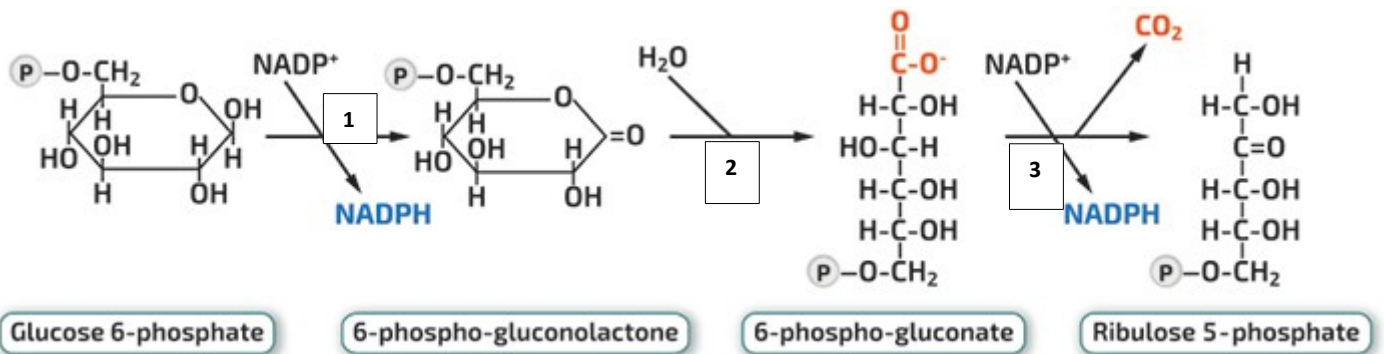
LES REACTIONS DE LA VOIE DES PENTOSE-PHOSPHATES : 3 phases

1-Oxydative irréversible : **2 NADPH, H⁺ produits**

2-Isomérisation des pentoses-phosphate, réversible

3-Non oxydative réversible

1-PHASE OXYDATIVE :

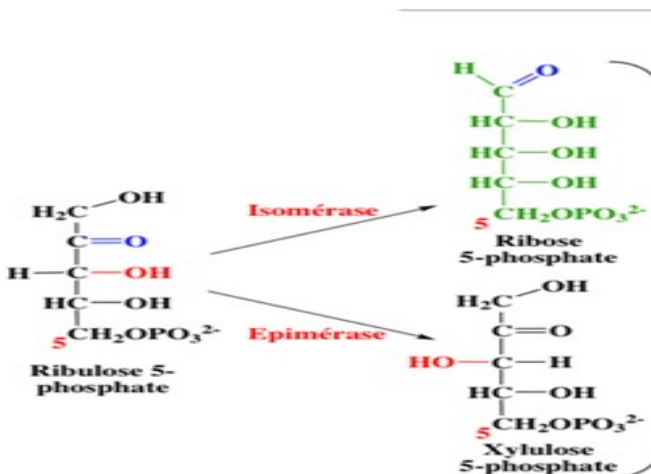


1 : **G.6.P Déshydrogénase** (oxyde le G6P en 6Pgluconolactone), produit **1 NADPH, H⁺**

2 : **Lactonase** (hydrolyse la 6P gluconolactone en 6Pgluconate)

3 : **enzyme 6 Phosphogluconate deshydrogénase** (donne du ribulose 5P + CO₂) produit **1 NADPH, H⁺**

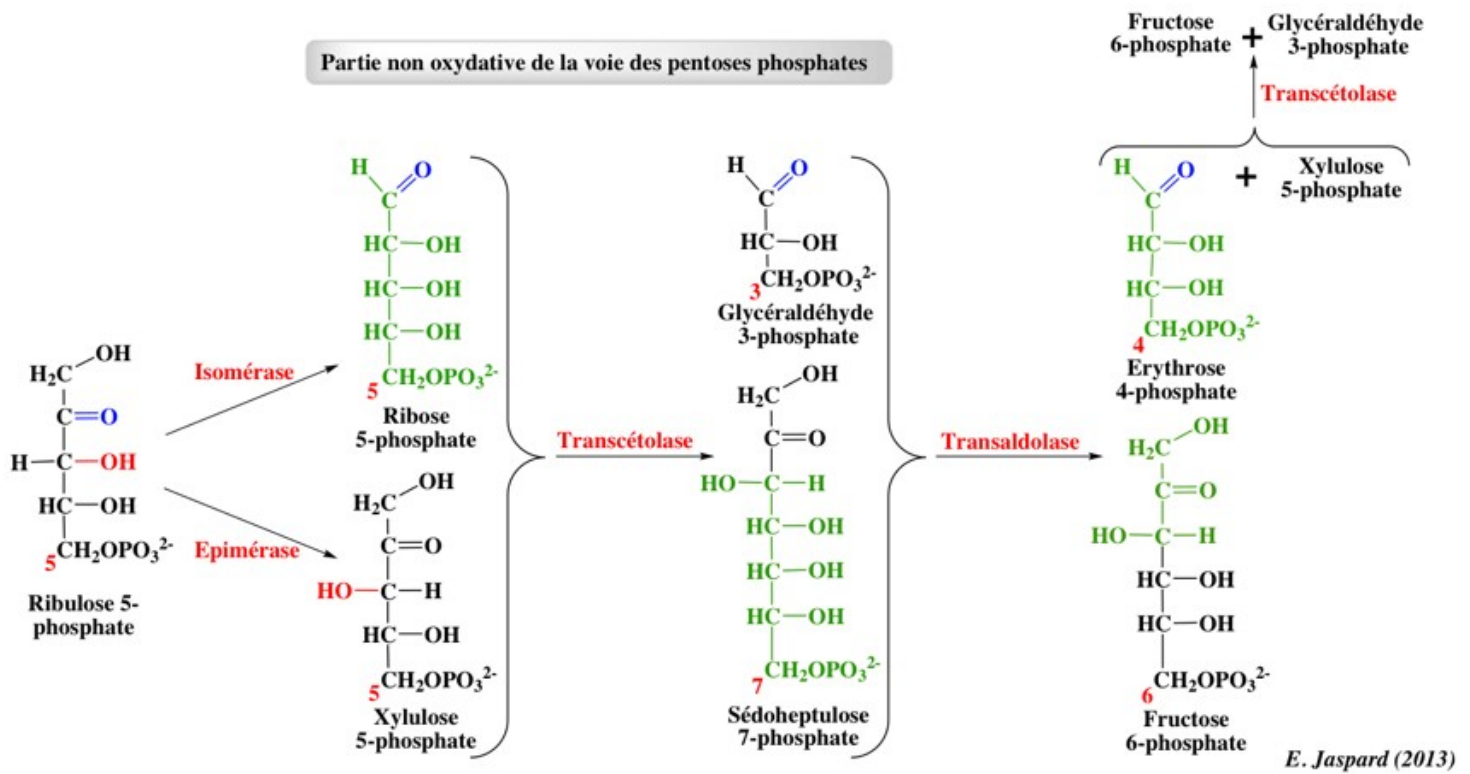
2-PHASE D'ISOMERISATION DES PENTOSE PHOSPHATES :



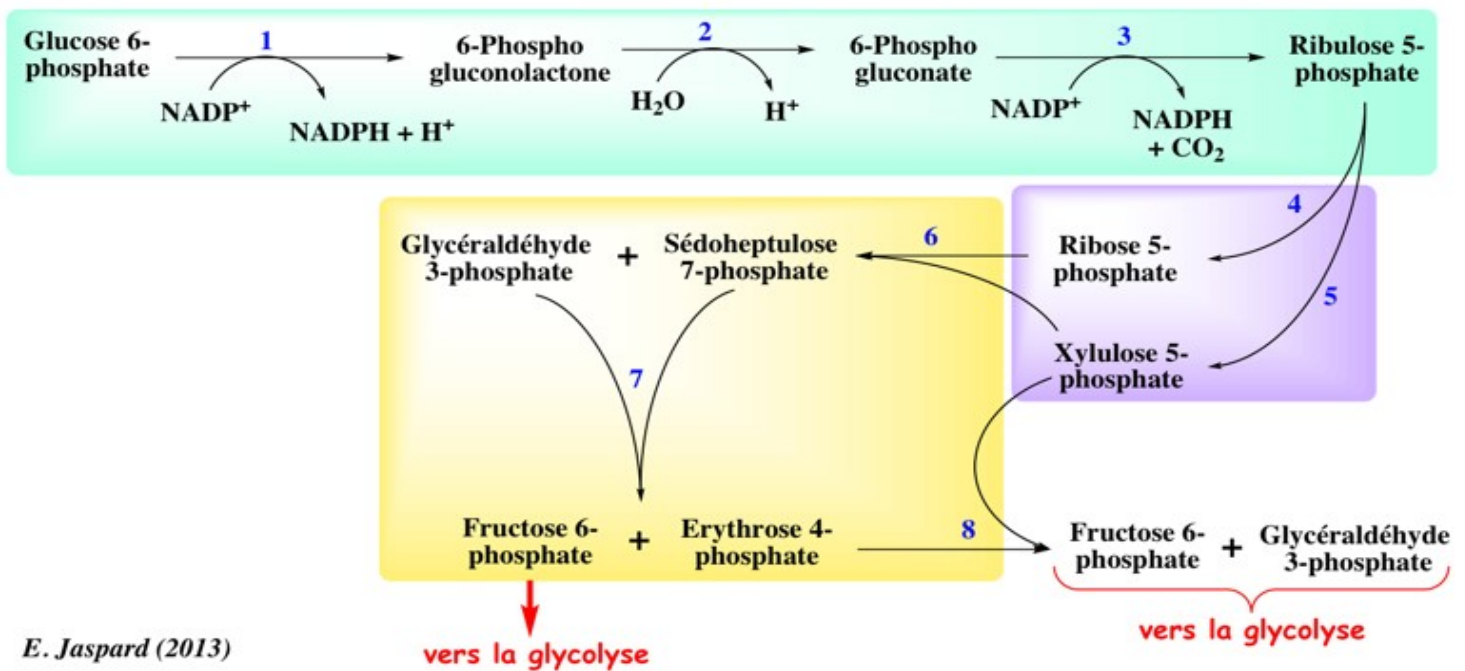
Ribulose 5 P : Peut donner **du Ribose 5 P** (réaction interconversion) : **Ribulose 5P isomérase**

Ribulose 5 P : peut donner **du Xylulose 5 P** (réaction épimérisation) : **Ribulose 5P Epimérase**.

3-PHASE NON OXYDATIVE :

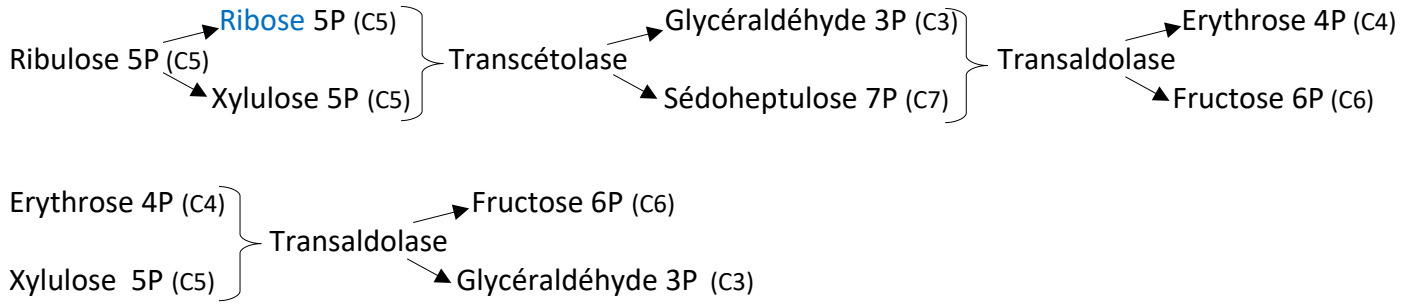


Voie des pentoses phosphate



- 1 : Glucose 6-phosphate déshydrogénase
- 2 : 6-Phosphogluconolactonase
- 3 : 6-phosphogluconate déshydrogénase
- 4 : Ribose-5-phosphate isomérase
- 5 : Ribulose-5-phosphate 3-épimérase
- 6 : Transcétolase
- 7 : Transaldolase
- 8 : Transcétolase

RESUME DES REACTIONS



BILAN MOLECULAIRE ET ENERGETIQUE

1 C6 pour donner 6 C1, produit 12 NADPH, H+

DE DU G6P DANS 3 SITUATIONS DIFFERENTES

- 1. Situations ou besoins en NADPH +H⁺ sont supérieurs en besoins en ribose 5-P (graisse et GR)**
Le ribulose 5 P, suit sa voie oxydative normal jusqu'à produire du **Fructose 6 P**
- 2. Situations ou besoins en NADPH +H⁺ et en ribose 5-P sont équivalents**
Le ribulose 5 P, est converti en ribose 5 P et va être dirigé vers la synthèse des **nucléotides**
- 3. Situations ou besoins en NADPH +H⁺ sont inférieurs aux besoins en ribose 5-P**
Le G6P , va donner du F6P et du 3PGA (glycolyse), qui vont **produire le Ribose 5 P** (voie inverse)

METABOLISME DES ACIDES GRAS

I. Digestion des lipides d'origine alimentaire et mobilisation des lipides de réserves:

Surtout constitués de triglycérides, phospholipides et stérols. la digestion des lipides dépend de l'action des enzymes pancréatiques dans l'intestin grêle (lipases et phospholipases) et des sels biliaires. Les sels biliaires emulsionnent les lipides sous forme de micelles. La triglycéride lipase donne **2 AG + monoacylglycérol**. Une fois la barrière intestinale passée, ils peuvent se recombinaison en triglycérides.

Lipoprotéines = forme de transport des graisses hydrophobes. Les principales sont :

- 1)-Les chylomicrons (fabriquée par la cellule intestinale),
 - 2)-Les VLDL (Very Low Density Lipoprotein)
 - 3)-Les LDL (Low Density Lipoprotein)
 - 4)-Les HDL (High Density lipoprotein) synthétisés dans le sang
- Les lipides sont transportés vers le tissu adipeux sous forme de TG (triglycérides).

Les acides gras et les monoglycéride entrent dans les cellules adjacentes musculaire ou adipeuses pour :

Soit être utilisés à travers la β oxydation Soit être retransformés en TG pour être stockés

Les TG de réserve : source énergétique pour toutes les cellules en absence de glucose. Sont utilisés lors :

-diète prolongée - exercices physiques - Stress

L'hydrolyse des TG fournit sous l'action de diverses substances (glucagon, adrénaline, corticoïdes,...)

2 AG + 2 monoacylglycérol.

METABOLISME DES ACIDES GRAS

1. LIPOLYSE : dégradation des lipides

β OXYDATION

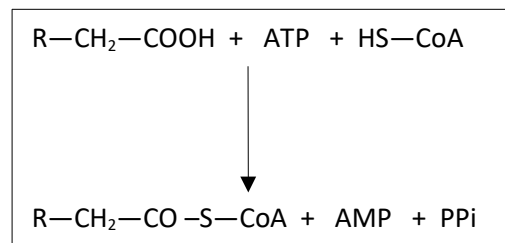
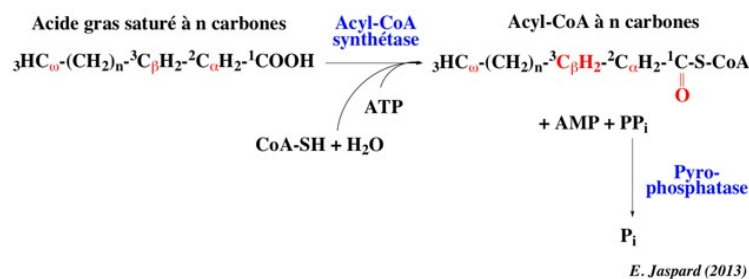
1-DEFINITION

Elle permet l'**oxydation des acyls-coenzymes A** du cytoplasme en **acétyl-Coenzyme A** en utilisant des coenzyme de la chaîne respiratoire. = hélice de Lénine

A lieu de presque tous les tissus sauf le cerveau et les GR.

La β oxydation a lieu dans la matrice mitochondriale. Elle coupe l'AG au niveau du carbone bêta (β) en libérant un acétyl CoA ; Le processus est répétitif jusqu'à épuisement de la chaîne carbonée.

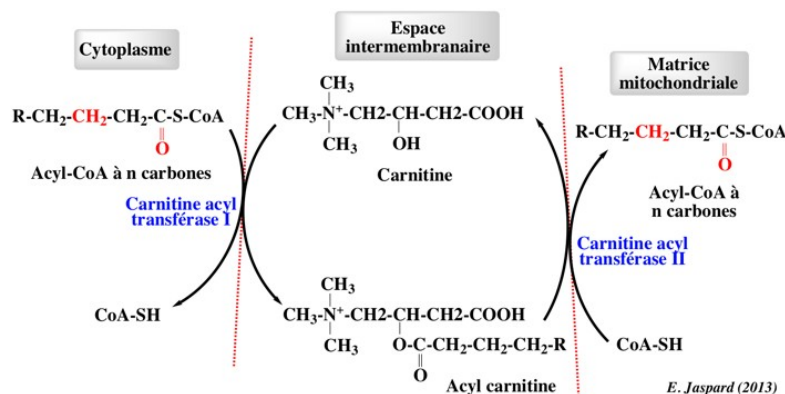
1.1. Activation des acides gras



Cette étape a lieu dans le cytoplasme

1.2. Entrée dans la mitochondrie : rôle de la carnitine (protéine de transport)

Les acyls CoA ne peuvent entrer dans la mitochondrie, il leur faut un transporteur (la carnitine)

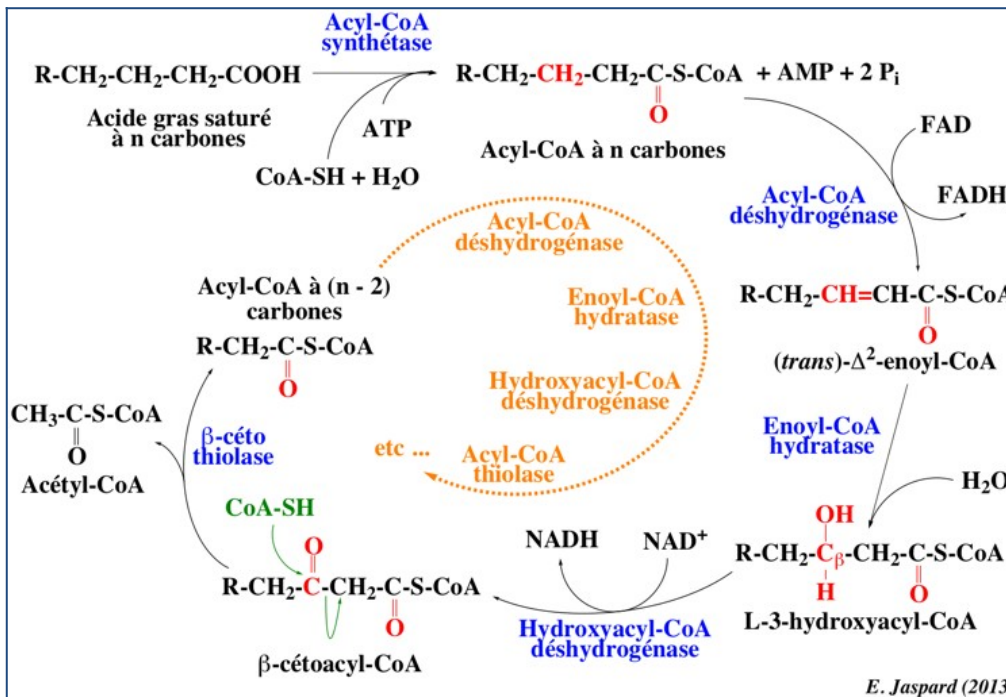


L'entrée dans la matrice mitochondriale se fait :

- 1-système navette : **Carnitine acyl transférase I et II** sur membranes **externes et internes** de la mitochondrie
- 2-système de transport : **acyl-carnitine translocase**, sur la membrane **interne** de la mitochondrie.

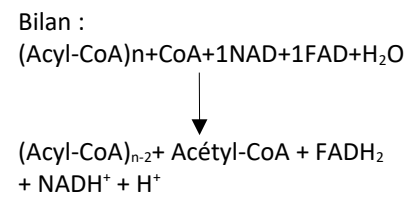
1.3. Etapes de la β -oxydation des acides gras saturés

4 étapes : appelé tour ou cycle. Pour un **AG à 2n Carbones**, (n-1) tours sont nécessaires pour son oxydation complète en **n acétyl CoA**.



1. **Déshydrogénation de l'Acyl CoA** : entre C2 et C3, il y a départ de 2H, coenzyme FAD : double liaison
2. **Hydratation de la double liaison** : Le OH est fixé sur le C3 (carbone β)
3. **Déshydrogénation** : Elle concerne les 2H du Carbone 3
4. **Clivage de l'acide Gras** : Libération d'acétyl CoA et d'un AG (n-2)

Le dernier acylCoA , peut reprendre un nouveau cycle de β oxydation



Exemple 1 : $C_{18} : 0$ (acide stéarique : 2 x 9 est activé contre 2 ATP en stéaryl CoA)

Après 8 tours ($n-1=9-1=8$) d'hélice donne 9 acétyl CoA.

9 Acétyl CoA = 9 x 12 ATP = 108 ATP (dans le cycle de KREBS)

8 FADH₂ = 8 x 2 ATP = 16 ATP
 8 NADH + H = 8 x 3 ATP = 24 ATP } 40 ATP

2 liaisons phosphates ont été consommées par l'activation de l'AG (-2ATP)

108 + 40 = 148 - 2 = 146 ATP .

Cas particulier :

- **La β Oxydation des AG saturés à nombre impair**

Même chose que pour les AG à nombre pair, lors du dernier tour d'hélice, il reste un AG à nombre impair de 3C (propionyl CoA). Il incorpore un C pour la faire passer de propionyl CoA à succinyl CoA (4C).

- **La β Oxydation des AG insaturés**

Dégradés de la même façon que les AG saturés. Cependant une **isomérase** et une **épimérase** sont nécessaires pour l'oxydation complète de ces acides.

L'acide oléique (C_{18}), présente une double liaison **Cis** en C_9 et C_{10} . Après 3 tours de (-6C), on arrive sur une molécule aura une double liaison et sous forme **cis**, cela empêche la formation de double liaison entre C_2 et C_3 . L'isomérase transforme la double liaison **cis** en **trans** et la déplace entre **C2** et **C3**. Cela permet à la β oxydation de se poursuivre.

Pour les AG insaturés en C_6 et C_9 , après des cycle de β oxydation, la position de la double liaison est entre les bons carbones mais sa réduction donne un composé D, or pour la β oxydation, il faut un composé L. Ce problème est pris en charge par une **épimérase**.

Régulation de la β oxydation

La vitesse de cette voie dépend de l'activité de **l'acyl-carnitine transférase**. Ce taux peut être modifié par le malonyl-CoA (carboxylation de l'acétyl CoA), qui inhibe l'acyl-carnitine transférase I. Si ATP/ADP est élevé, cela inhibe l'entrée de NADH et du FADH₂, dans la chaîne respiratoire = \uparrow de leur [C] = inhibition des 2 déshydrogénases de la β oxydation. Si **[Acétyl-CoA]** \uparrow = **inhibe la thiolase**. L'insuline a un effet antilipolyse. Elle stimule plutôt la lipogénèse.

Devenir de l'acétyl CoA :

Peut aller dans le cycle de KREBS (dégradé en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$), ou donner des molécules d'intérêt biologiques. (corps cétoniques, cholestérol, isoprènes)

SYNTHESE DES LIPIDES = LIPOGENESE

Introduction :

2 buts cellulaires : 1°)- Synthèse des AG pour les **lipides de structure** 2°)-**Besoins énergétiques**

Si excès = stockage dans le tissu adipeux La synthèse à lieu dans le **cytosol**.

Régulation de la synthèse des AG

L'enzyme-clé est **l'acétyl CoA Carboxylase**

(**Inhibée par palmitoléyl CoA, AMP, Glucagon, adrénaline** ; **activée par citrate, insuline**)

Acétyl-CoA \longrightarrow Malonyl-CoA \longrightarrow AG

METABOLISME DES CORPS CETONIQUES (C.C)

(Cétogénèse et cétolyse)

INTRODUCTION

Métabolisme = **synthèse** (cétogénèse) + **Dégradation** (Cétolyse). Les CC sont des substrats énergétiques de 2^{ème} rang lors de jeûne qui complètent les apports d'énergie dans le muscle squelettique et le cerveau. Solubles, ils sont transportés dans le sang sans transporteurs.

CETOGENESE

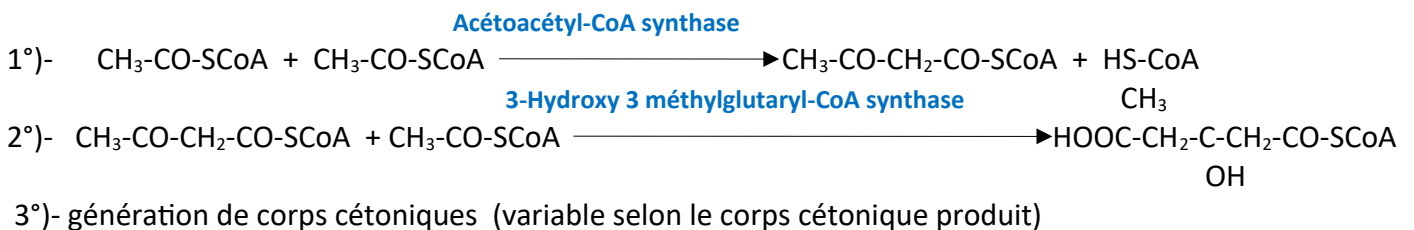
Métabolisme propre à **la cellule hépatique en intramitochondrial**. Point de départ : **acétyl-CoA** (Carrefour métabolique). la cétogénèse est nécessaire pour la β-Oxydation (consomme beaucoup de Coenzyme A).

Si Cycle de KREBS actif = les Co-A libérés peuvent être réutilisés pour la β-Oxydation.

Si Cycle de KREBS inactif = il faut un 2^{ème} mécanisme de régénération du Coenzyme A.

Dans la cétogénèse, l'acétyl-CoA donne 3 corps cétoniques (**acétoacétate, acétone, 3-hydroxybutyrate**). (3 réactions)

1°) Formation d'acétoacétyl-CoA 2°) formation 3hydroxy3 méthylglutaryl CoA (HMG) 3°) Génération de C.C.



3.1. Formation **d'acétoacétate** :



3.2. Formation de **3 hydroxybutyrate et d'acétone** :

Acétoacétate est soit **reduit** en 3 hydroxybutyrate, soit **décarboxylé** en acétone



INTERET DE LA CETOGENESE

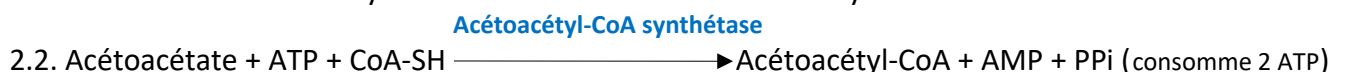
Lorsque les glucides sont abondants, les corps cétoniques sont en faible quantité. Par contre lorsque les TG sont dégradés pour forte demande il y a activation de la cétogénèse.

Acétoacétae et hydroxybutyrate fournissent **10%** de l'énergie que demande le muscle cardiaque ou les muscles squelettiques. Le **foie ne peut ni stocker ni utiliser les CC**, il les exporte dans la circulation générale

CETOLYSE (4 étapes)



2°)- Deux possibilités :



NB : ces 2 dernières enzymes absentes du foie = incapacité de ce dernier à oxyder les CC

3°)-Thiolyse de l'acétoacétyl-CoA en 2 acétyl – CoA (enz : thiolase musculaire)

4°)-Les 2 Acétyls CoA rejoignent le cycle de KREBS pour produire de l'énergie.

INTERET DES CORPS CETONIQUES

Source d'énergie (muscle squelettique, cœur, intestin , cerveau, glande mammaire)

CETOGENESE ET ACIDOCETOSE DU DIABETIQUE

Diabète : carence totale en insuline. Glucose abondant mais inutilisable car ne rentre pas dans la cellule. Cela provoque une lipolyse et augmentation des AG et donc beaucoup d'acétyl-CoA et une stimulation de la cétogénèse au niveau du foie. L'excès de corps cétoniques (qui sont des acides) va provoquer une acidose. On parle **d'acidocétose diabétique**.

METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

INTRODUCTION

C'est la principale famille de lipides naturels et permet la production d'énergie sous forme d'ATP.

RAPPELS ET GENERALITES

Ce sont des tri-ester d'AG et de glycérol. C'est la forme de transport alimentaire, de transport plasmatique et de stockage intracellulaire des AG.

Pourquoi les TG sont la forme préférée des réserves énergétiques ? : Ils fournissent 6 fois plus d'énergie que le glycogène et protéines à poids égal.

ORGANES IMPLIQUES : 1°)-tube digestif 2°)-foie 3°)-tissu adipeux 4°)-organes périphériques

Les enzymes du métabolisme des TG Complexe multienzymatique : la **TG-Synthase**. (2 types selon tissus)

Pour la dégradation : **3 enzymes différentes** :

1°)-lipase pancréatique 2°)-lipoprotéine lipase extracellulaire 3°)-TG lipase cellulaire.

BIOSYNTHESE DES TRIGLYCERIDES

A)-Substrats de synthèse : Les acides gras sont activés sous forme d'**acyl-CoA** (par l'**Acyl-CoA synthase**)

B)-Glycérol : 2 formes = 1°) **Monoacylglycérol** 2°)-**Glycérol 3-Phosphate**.

Réactions de biosynthèse :

Dans l'intestin, la dégradation de TG, donne des AG et du 2 MG (2, **MonoacylGlycérol**)

➤ **Synthèse de TG exogène à partir de 2MG** (enz : **transacylase** : fixe 2 Acyl-CoA sur le 2 MG)

(NB : l'acyl-CoA synthétase + 2 acyls transférase = complexe multienzymatique : la TG synthase).

➤ **Synthèse de TG endogène à partir de glycérol-3-P** (foie, graisse, myocarde).

(enz impliqués : 3 acyls transférases + 1 phosphatase = la TG synthase)

3 étapes :

1°)-formation d'**acide phosphatidique** à partir du glycérol-3-Phosphate. 2°)-**Déphosphorylation** = diglycérade. 3°)-**estérification** de OH du glycérol.

Glycérol

Glycérol-3-P

1-acylglycérol-3P

Ac. Phosphatidique

Diglycérade

Triglycérade

D.H.A.P

CATABOLISME DES TRIGLYCERIDES

Hydrolyse alimentaires (lipases **salivaires et gastriques**) (actives surtout sur les AG à chaînes courtes et moyennes).

Lipase pancréatique : (sécrétée sous forme de zymogène), activée par la **trypsine** dans le duodénum (pH alcalin). Exige une forme de **micelles** (fournies par les acides biliaires).

75% des TG absorbés sous forme de **2MG**, le reste subit une isomérisation en 1MG puis dégradé par la lipase pancr.

CATABOLISME DES LIPOPROTEINES ET TG

Hydrolysée par une lipoprotéine lipase. L'absence de glycérol kinase oblige les AG issus de la lipolyse à quitter les adipocytes. La **Lipase HormonoSensible** (LHS) est une **enzyme limitante** dans la régulation du métabolisme des TG.

La lipolyse participe à la thermogénèse (énergie libérée)

REGULATION DU METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

Lipogénèse et lipolyse co-existent « au ralenti » selon l'offre et la demande et les besoins physiologiques du moment. Les deux voies sont contraires donc elles ne peuvent être activées ou inhibées en même temps.

Régulation hormonale

La LHS est l'enzyme-clé de cette voie.

Elle existe sous 2 formes : **Phosphorylée (active)** et **non phosphorylée (inactive)**.

La **déphosphorylation (inactivation)** est stimulée par **l'insuline**. Cette dernière freine donc la lipolyse par :
1°) **activation d'une protéine phosphatase 2** 2°) **hydrolyse l'AMPc** (adénosine Mono phosphate cyclique).

Les **hormones thyroïdiennes**, la **GH** (Gonadotrophic Hormon) et les **corticoïdes** **stimulent la Lipolyse** en **activant la LHS**.

Etat nutritionnel et énergétique :

➤ *En période post-prandiale (après repas) :*

L'augmentation de l'insuline et des **substrats de biosynthèse** activent la fabrication de TG = reconstitution des lipides de réserves = **activation de la lipogénèse**

➤ *En période de jeûne ou d'activité musculaire :*

L'augmentation de l'adrénaline ou/et du **glucagon** ainsi que la **demande énergétique** des tissus consommateurs favorisent la dégradation des lipides = **activation de la lipolyse**.

Ainsi en période post-prandiale, l'insuline est lipogène alors qu'en période de jeûne, le manque d'insuline prive l'adipocyte de glycérol-3-Phosphate.