

COURS DE BIOCHIMIE METABOLIQUE 2019/2020

La bioénergétique, qui a pour objet la transformation de l'énergie dans les structures vivantes, ne diffère pas, dans son essence, de l'énergétique physique. Il n'y est question que d'échanges et de conversions d'énergie : énergie chimique, travail, chaleur, lumière. Ces échanges, ces transformations, sont soumis au principe de conservation de l'énergie et au principe de l'accroissement global de l'entropie.

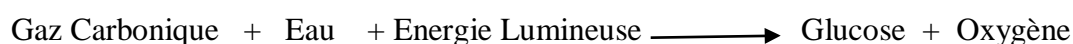
Elle diffère cependant de l'énergétique classique ou thermodynamique par un ensemble de particularités. Les mécanismes vitaux se déroulent à température sensiblement constante, avec l'intervention d'une chaîne ou machinerie spéciale (enzymes, transporteurs d'électrons) qui ne tolère pas les fortes élévations thermiques mais possède une activité catalytique puissante à la température ordinaire, c'est-à-dire peu élevée. Cette activité s'exerce en milieu aqueux et procède par paliers, en faisant subir au niveau des structures cellulaires adéquates dûment spécialisées, les organites (mitochondries et chloroplastes), des modifications successives aux métabolites qu'utilise la nutrition cellulaire. On appelle métabolites les substances minérales ou organiques que subissent les modifications caractérisant l'activité chimique, autrement dit métabolisme, des cellules.

Cependant, la respiration animale consistait en une combustion dégradant (catabolisme) des matières organiques avec dégagement de chaleur. Par contre chez les végétaux, en revanche, ce sont des activités de synthèse organique (anabolisme) qui fondaient la nutrition. L'équilibre des phénomènes vitaux dans la nature avait donc, comme principe le dualisme métabolique du vivant au sein de la bioénergétique.

Principes fondamentaux de la bioénergétique

Les sources d'énergie pour les êtres vivants

Pour leur entretien et leur développement, et aussi pour extraire du milieu où ils vivent les aliments dont ils se nourrissent, les êtres vivants ont besoin d'énergie. Selon leurs caractéristiques trophiques, la source d'énergie à laquelle ils puisent est différente. Les végétaux chlorophylliens utilisent la lumière ; ils élaborent, par photosynthèse, des composés carbohydrogénés – glucose, amidon – qui possèdent une énergie libre de formation élevée. Leur genèse correspond à la réduction du gaz carbonique par l'eau, selon une réaction globale telle que :



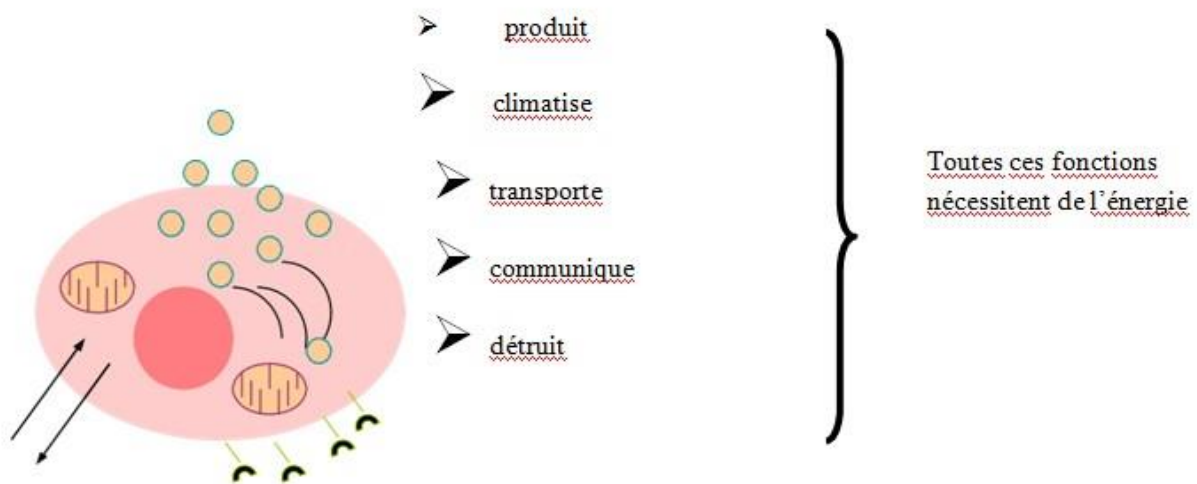
La formation d'une molécule-gramme de glucose au cours de ce processus correspond à une accumulation d'énergie équivalente à 2 900 kJ, dans l'air, à la pression atmosphérique.

Diverses bactéries, autotrophes également, tirent l'énergie qui leur est nécessaire de l'oxydation de substances minérales présentes dans le sol ou les eaux : sels ammoniacaux, nitrates, sulfures... Leur chimiosynthèse est beaucoup moins importante quantitativement que la photosynthèse, aussi la majeure partie de l'énergie externe captée par les êtres vivants provient-elle originellement de la lumière solaire.

Les organismes hétérotrophes, animaux, bactéries, champignons, oxydant des substances organiques élaborées par les autotrophes, utilisent l'énergie de liaison chimique des substances synthétisées par les précédents. Les cellules non chlorophylliennes des végétaux autotrophes font de même.

Echange d'énergie

Comment l'énergie est-elle utilisée par les organismes vivants ?



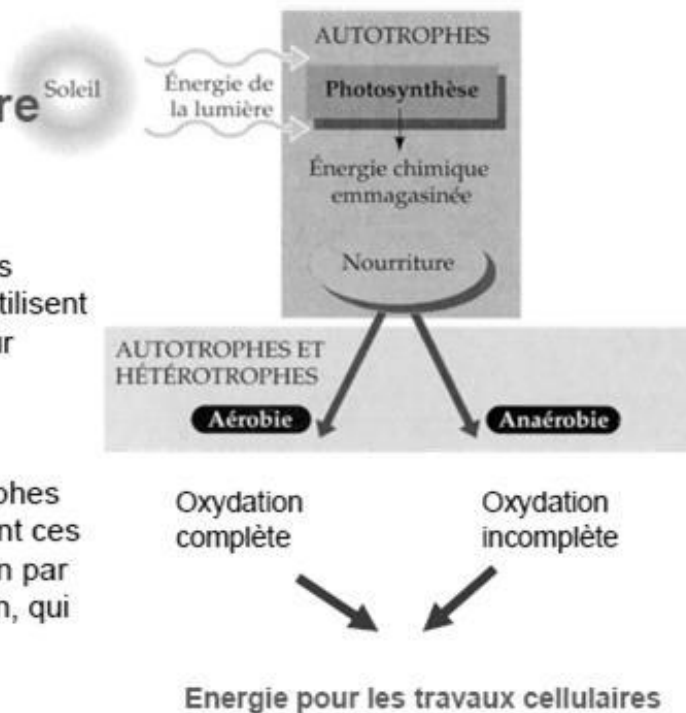
La bioénergétique étudie l'approvisionnement, l'utilisation et les transferts d'énergie dans la cellule.

Une des caractéristiques des phénomènes bioénergétiques est qu'ils se réalisent à température sensiblement constante. Cela est exact pour nos propres cellules, bien que leur respiration s'accompagne d'une production de chaleur. Mais l'excédent en est immédiatement dissipé. On constate, à cet effet, que la thermolyse équilibre la thermogenèse.

Il en est à peu près de même pour un végétal.

A cet effet, il faut signaler que pour que les organismes survivent ils extraient de l'énergie à partir de la matière environnante et la convertissent en d'autres formes spécifiques à leur existence.

De l'énergie solaire pour vivre



Dans la photosynthèse, les organismes autotrophes utilisent l'énergie de la lumière pour synthétiser les composés alimentaires.

Les organismes hétérotrophes et autotrophes métabolisent ces composés de l'alimentation par oxydation complète ou non, qui libère de l'énergie libre.

C'est ainsi qu'on peut distinguer deux classes étroitement liées :

***Les Phototrophes reçoivent l'énergie lumineuse et la convertissent en une énergie chimique sous forme de molécules organiques complexes.

***Les Chimiotrophes, cependant, par oxydation, dégradent ces molécules et les fournissent sous formes simples aux phototrophes.

En conséquence, toute cellule vit et se développe grâce à un échange continu de matière et d'énergie avec le milieu environnant, ainsi les organismes vivants constituent des systèmes ouverts et tout le reste constitue le milieu extérieur.

Toute cellule est le siège de milliers de réactions biochimiques (le métabolisme) qui mettent en jeu des transferts de matière et d'énergie. Certaines voies métaboliques (catabolisme) libèrent de l'énergie en décomposant des molécules de structure élaborée en composants élémentaires de structure plus simples pour finir par l'oxydation complète des biomolécules en CO_2 et H_2O . L'exemple caractéristique reste la respiration cellulaire dans les mitochondries. Cependant, l'énergie libérée est utilisée pour la biosynthèse (l'anabolisme) d'un ensemble très varié de molécules complexes à partir de quelques précurseurs simples.

Exemple : La photosynthèse dans les chloroplastes ou la synthèse des protéines à partir d'acides aminés.

Notons que grâce à des catalyseurs biologiques (les enzymes) l'ensemble de ces réactions se déroulent à une très grande vitesse.

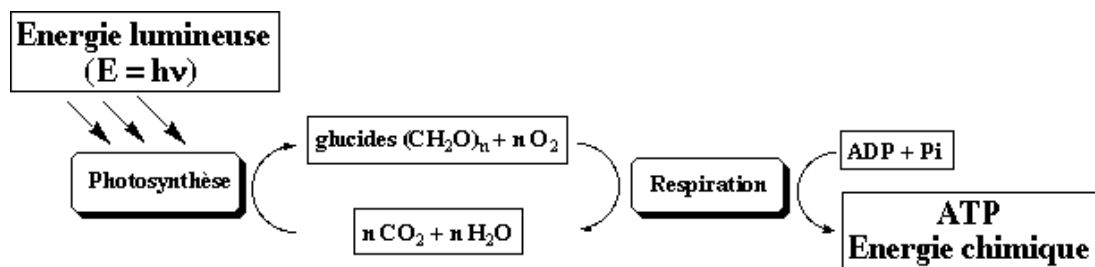
De ce fait, la cellule va continuellement assurer:

*** La capture de l'énergie du milieu extérieur (l'énergie lumineuse)

*** Une partie de cette énergie est cédée au milieu extérieur sous forme de chaleur

*** La transformation du "reste" de cette énergie en travaux cellulaires.

La majorité de tous les travaux cellulaires résultent donc d'un mécanisme chimique à savoir le transfert d'un groupement phosphoryle d'une molécule, l'adénosine triphosphate (ou ATP).



Tous les êtres de la biosphère dépendent de cette transformation de l'énergie lumineuse en énergie chimique.

Exemples de travaux cellulaires :

*** Travail mécanique comme la contraction musculaire ou le mouvement des chromosomes lors de la reproduction

*** Travail de transport comme le passage de substance au travers des membranes cellulaires à l'encontre de leur gradient de concentration

*** Travail chimique ou certaines réactions nécessitent de l'énergie pour se produire ou bien au contraire en fournissent à d'autres qui sinon n'auraient pas lieu

Les principes qui régissent les mouvements de matière et d'énergie (organismes-environnement) et au sein des organismes eux-mêmes font appel aux lois de la thermodynamique dont l'application aux réactions biochimiques constitue la bioénergétique.

Il existe deux principales formes d'énergie :

*** Toute molécule qui effectue un travail, possède une énergie cinétique.

*** A l'inverse, une molécule qui n'effectue pas de travail possède une énergie intrinsèque ou énergie potentielle qui résulte de la structure même des molécules, c'est-à-dire des liaisons intramoléculaires.

1. Premier principe :

Énergie interne (U) et Enthalpie (H)

Enthalpie = Fonction dépendant de l'état initial et de l'état final d'un système, qui permet d'exprimer la quantité de chaleur mise en jeu dans une transformation thermomécanique. Cette quantité étant, dans un système fermé, égale à la somme de l'énergie interne et du produit de la pression par le volume. La nouvelle fonction thermodynamique de l'enthalpie joue, pour les transformations à pression constante, le rôle que joue l'énergie interne pour les transformations à volume constant.

D'après ce principe, il n'y a ni création, ni perte d'énergie, mais uniquement des transformations d'énergie, ceci veut dire que le contenu total d'énergie de l'Univers est constant.

Qu'en est-il pour une cellule ?

Au cours d'un processus biochimique au sein d'une cellule, le système ouvert (que constitue cette cellule) va passer d'un état initial à un état final car le système peut recevoir de l'énergie de l'extérieur ou bien au contraire lui en céder.

Le premier principe revient à dire que la différence du contenu d'énergie du système entre l'état final et l'état initial doit être compensée par une différence du contenu d'énergie du milieu extérieur.

$$U_{\text{finale}} - U_{\text{initiale}} = \Delta U = Q - W$$

*** U_{initiale} est l'énergie interne du système (cas de la cellule) avant que le processus considéré ait eu lieu.

*** U_{finale} est l'énergie interne du système après ce processus.

*** U est une fonction d'état du système qui ne dépend que de l'état initial et final. Son unité est : $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$.

*** Q est la quantité de chaleur échangée avec le système. Si cette chaleur est absorbée, alors son signe est positif.

*** W est le travail effectué par le système sur le milieu extérieur ou inversement.

En conséquence, la variation d'énergie interne se résume à la chaleur de la réaction absorbée à pression constante Q_p , c'est-à-dire : $\Delta U = Q_p = \Delta H$.

*** Cette quantité de chaleur absorbée à pression constante est appelée enthalpie ou H .

*** L'enthalpie est aussi une fonction d'état du système dont l'unité est : $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$.

On dit qu'un processus est :

- Exo thermique quand il produit de la chaleur ; dans ce cas la variation d'enthalpie est négative ($\Delta H < 0$)

- Endothermique quand il absorbe de la chaleur ; dans ce cas, la variation d'enthalpie est positive ($\Delta H > 0$)

La variation d'enthalpie à cet effet, peut avoir deux origines :

- ❖ Une origine chimique, que l'on appelle ΔH° , ou la chaleur de la réaction que l'on observerait si la réaction a lieu au zéro absolu. Cette enthalpie représente essentiellement la différence entre les énergies de liaisons dans l'état final et l'état initial.

- ❖ Une composante thermique qui apparaît quand la réaction donne naissance à des molécules ayant des caractéristiques structurales différentes,

2. Spontanéité d'un processus - Notion de réversibilité

Tous les systèmes tendent spontanément vers un état d'équilibre, car il est plus stable.

Une propriété importante liée à la notion de spontanéité est celle de réversibilité :

- *** Un processus est dit Réversible si le système dans lequel il a lieu peut être ramené à son état initial par une dépense d'énergie.

- ***A l'inverse, un processus est dit irréversible s'il fait perdre au système sa capacité de changement spontané.

3. Second principe : Entropie (S)

Selon le second principe de la thermodynamique, tout échange ou transformation d'énergie dans un système ouvert augmente son entropie, c'est-à-dire le degré de désordre de ce système.

On peut aussi définir l'entropie comme tout processus spontané qui s'accompagne d'une augmentation de l'entropie de l'Univers, c'est-à-dire de l'entropie du système et du milieu extérieur. Cette augmentation de l'entropie vient du fait qu'au cours de la plupart des transformations énergétiques, une partie de l'énergie est convertie en chaleur qui est perdue en se dispersant dans le milieu extérieur, ce qui augmente son degré de désordre. De ce fait, en accomplissant leurs fonctions, les cellules convertissent inévitablement une partie de l'énergie en chaleur.

Ainsi bien que la variation nette de l'entropie de tout processus soit positive, l'entropie d'un système donné (comme une cellule par exemple) peut décroître à condition que l'accroissement de l'ordre de ce système soit au moins compensé par l'accroissement du désordre (donc de l'entropie) du milieu extérieur.

En effet, selon le second principe, c'est l'entropie de l'Univers, donc l'entropie totale du système et du milieu extérieur qui doit s'accroître.

Par exemple, le repliement d'une chaîne polypeptidique ou la formation d'une bicouche lipidique des membranes aboutissent à des états dont l'entropie est plus faible (ces 2 processus sont issus essentiellement par une énergie qui est fournie par des interactions à caractère hydrophobe). En fait, cette diminution d'entropie est contrebalancée par une augmentation importante de celle des molécules d'eau environnantes.

Signalons ainsi que :

***La propension de l'entropie à augmenter est la force qui pousse les systèmes à évoluer vers leur état d'équilibre.

***Dans les systèmes vivants, les forces de l'entropie sont dominées par des processus cellulaires qui sont créateurs d'ordre.

Exemples biologiques de l'augmentation de l'entropie :

➤ Un organisme chimiotrophe reçoit des formes organisées de matière et d'énergie de la part de son environnement et les transforme en formes moins ordonnées (CO_2 et H_2O).

➤ Un animal consomme de l'amidon (forme organisée d'oses), des protéines (formes organisée d'acides aminés) et d'autres molécules de structures complexes. Il dégrade ensuite ces molécules complexes en CO_2 et H_2O , molécules petites et simples qui contiennent moins d'énergie que les aliments de départ.

➤ À signaler qu'à plus grande échelle, l'énergie entre dans un écosystème sous forme de lumière et en ressort sous forme de chaleur qui, se dispersant, va augmenter l'entropie.

4. Energie libre de Gibbs (G)

L'entropie n'est pas une fonction directement utilisable puisqu'il est impossible de mesurer l'entropie de l'Univers.

Le physicien américain, Josiah Willard Gibbs, a introduit une nouvelle fonction d'état que l'on appelle l'énergie libre de Gibbs ou enthalpie libre ou G.

➤ La variation d'énergie libre de Gibbs mesure donc la "partie" de l'énergie d'un système qui produit un travail **utile**.

➤ A température et pression constantes, l'énergie libre de Gibbs permet d'évaluer la partie de l'énergie potentielle du système (son enthalpie, ΔH) qui n'est pas dissipée sous forme de chaleur (son entropie, ΔS).

➤ Tous les systèmes tendent spontanément vers un état d'équilibre, car cet état est plus stable.

En conséquence, la capacité d'un système à fournir un travail utile diminue à mesure que ce système se rapproche de son état d'équilibre, puisque son énergie potentielle (son enthalpie) est de plus en plus faible.

A l'équilibre, le système ne peut plus fournir de travail : ΔG est nul.

❖ Quand ΔG est négatif, le système est instable et la réaction se déroule spontanément.

En effet: $\Delta G < 0$ alors $\Delta H < T\Delta S$. Ce qui signifie que le terme entropique est plus grand que le terme enthalpique, donc l'entropie du système augmente, ce qui est la condition, pour qu'une réaction s'effectue spontanément. Un tel processus est qualifié d'exergonique.

❖ A l'inverse, si ΔG est positif, cela signifie qu'il faut un apport d'énergie du milieu extérieur au système pour rendre ce terme globalement négatif et que le processus ait lieu. Un tel processus est qualifié d'endergonique.

5. Conditions d'états standard chimique et biochimique

La mesure de l'énergie interne, de l'enthalpie et de l'énergie libre de Gibbs d'un système nécessite que l'on ait défini un état standard ou état de référence qui est l'état dans lequel un élément ou un composé est le plus stable à la température et à la pression ordinaire. Les états standards sont généralement :

- ✓ le liquide à 25°C pour le mercure
- ✓ le gaz sous 1 atmosphère à 25°C pour l'oxygène
- ✓ et le solide à 25°C pour le carbone graphite

Par définition, l'énergie libre de Gibbs d'un système dans son état standard est désignée par ΔG° .

Pour les chimistes, les conditions de l'état standard d'un système sont :

- ❖ une pression de 1 atmosphère
- ❖ une température de 25°C, soit 298 degrés Kelvin
- ❖ une concentration des solutés de 1 M
- ❖ en conséquence: $\text{pH} = 0$ (puisque : $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$ et $[\text{H}^+] = 1 \text{ M}$)

Les conditions standards sont différentes en biochimie puisque dans la cellule toutes les réactions ont lieu en milieu aqueux très dilué à pH 7.

Les conditions standard pour les biochimistes sont donc :

- ❖ un pH de 7 et donc une concentration $[\text{H}^+]$ de 10^{-7} M
- ❖ une concentration de l'eau qui est considérée comme constante et dont le terme n'apparaît pas dans l'expression des constantes d'équilibre
- ❖ en conséquences, l'énergie libre de Gibbs standard d'un système biologique est désignée par le sigle : ΔG°

II. Variation d'énergie libre de Gibbs et constante d'équilibre d'une réaction

1. Processus à l'état stationnaire ou à l'état d'équilibre

Une notion extrêmement importante est celle d'état stationnaire des voies métaboliques dont chacune correspond à un grand ensemble de réactions biochimiques où le substrat pour chacune d'elles est le produit de la réaction qui la précède.

Considérons le cas le plus simple, un enchaînement de trois réactions : $A \rightarrow B \rightarrow C$

La concentration de l'intermédiaire métabolique B est dans un état dit stationnaire quand la vitesse de formation de B à partir de A est égale à la vitesse de disparition de B pour former C. A l'état stationnaire, la concentration de B est donc constante, alors que A disparaît et que on dit qu'il y a un apport constant du premier métabolite et une consommation constante du second métabolite. Cette situation est donc distincte d'une réaction à l'équilibre ($A \rightleftharpoons B$), où les concentrations des 2 métabolites sont constantes.

En conséquence, les voies métaboliques sont dans un état stationnaire qui n'est pas forcément un état d'équilibre (les réactions d'une voie métabolique sont plus ou moins éloignées de l'état d'équilibre).

Quelle en est, donc, la cause thermodynamique ?

C'est l'augmentation de l'entropie d'un système qui le pousse vers un état d'équilibre, s'accompagne d'une augmentation du désordre de ce système. Mais dans les systèmes métaboliques, les forces de l'entropie sont dominées par des processus cellulaires qui sont créateurs d'ordre, c'est-à-dire par des processus qui diminuent l'entropie, donc qui ont tendance à éloigner le système de l'état d'équilibre. Cette balance entre rapprochement et éloignement de l'état d'équilibre est l'état stationnaire. L'état stationnaire est une notion capitale dans un domaine en voie de développement : la reconstruction métabolique à l'échelle d'un génome.

2. Irréversibilité d'une réaction et régulation des voies métaboliques

a. Réactions réversibles :

➤ Les réactions biochimiques pour lesquelles le rapport des concentrations physiologiques des métabolites est proche du rapport des concentrations à l'équilibre, sont dites se dérouler au voisinage de l'équilibre. Ces réactions sont donc facilement réversibles.

➤ Pour ces réactions, la moindre tendance à s'éloigner d'un état proche de l'équilibre est immédiatement rétablie par le très haut pouvoir de catalyse des enzymes qui les contrôlent.

b. Réactions irréversibles :

➤ Les réactions pour lesquelles ce n'est pas le cas sont des réactions métaboliquement irréversibles qui se caractérisent par des valeurs de $\Delta G'$ très négatives.

➤ Les réactions irréversibles régulent les voies métaboliques (elles sont les points de contrôle).

➤ Elles sont catalysées par des enzymes qui sont en quantités limitées dans la cellule.

➤ La biosynthèse de ces enzymes est soumise à des mécanismes de régulation extrêmement fins (notamment au niveau de la transcription des gènes qui codent ces enzymes).

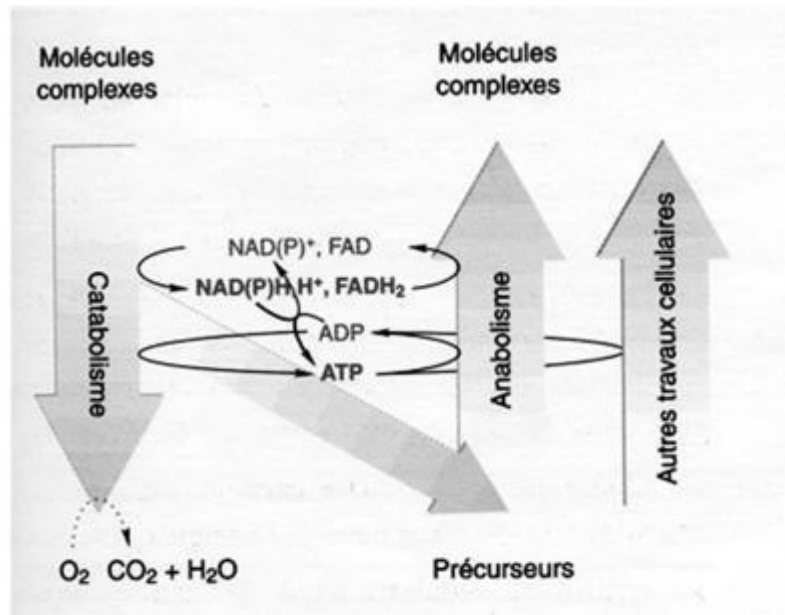
➤ Ces enzymes ont des propriétés catalytiques particulières et sont le plus souvent des enzymes à régulation allostérique (par opposition aux enzymes dites Michaéliennes).

➤ Les réactants ou les produits de ces réactions sont souvent des métabolites qui régulent l'activité d'enzymes qui catalysent d'autres réactions en aval ou en amont. Ces métabolites sont appelés effecteurs de l'activité enzymatique.

Cette dernière caractéristique explique aussi pourquoi les réactions réversibles ne peuvent pas constituer des points de contrôle du métabolisme : l'activité des enzymes qui catalysent les réactions

réversibles n'est pas modulable par des effecteurs.

Catabolisme et anabolisme

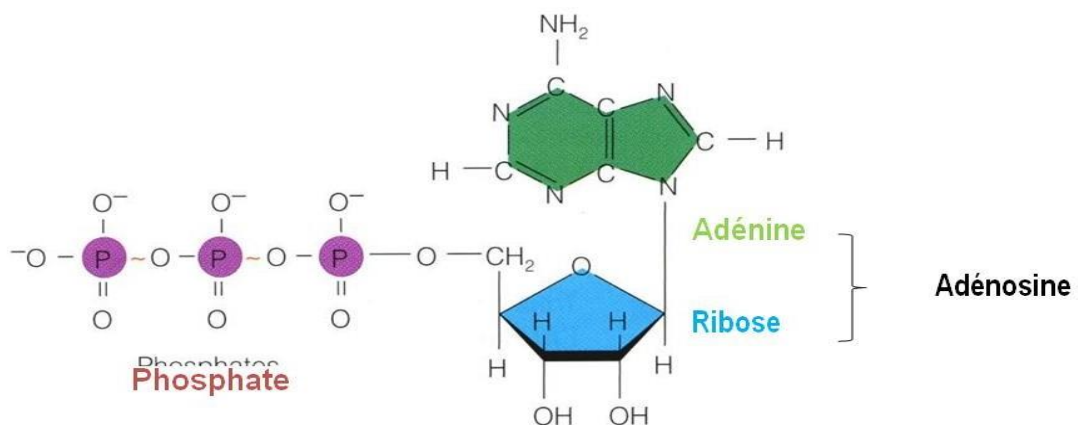


ATP : principale source d'énergie de la cellule

(ENERGETIQUE CELLULAIRE : ATP.)

- Anabolisme:réactions endergoniques
- Catabolisme:réactions exergoniques

2.L'ATP OU ADENOSINE TRIPHOSPHATE.



ATP=Adénosine-P~P~P

~ : symbole utilisé pour matérialiser l'intérêt énergétique de la liaison.

➤ **Structure**

L'ATP est un triphosphate de nucléoside dans lequel :

- ✓ Une liaison ester phosphate relie le phosphate α à l'oxygène 5' du ribose
- ✓ Une liaison phospho-anhydride relie les phosphates α et β et β et γ

Adénine–ribose–phosphate–phosphate–phosphate

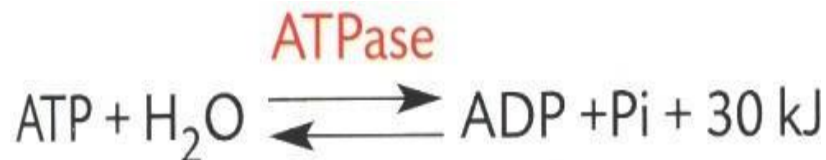
ATP=Adénosine-P~P~P ~:liaisonricheeenénergie.

ROLE DE L'ATP

➤ L'hydrolyse..de l'ATP...en...ADP fournit l'énergie cellulaire(30kJ).

La phosphorylation de l'ADP permet la synthèse d'ATP.

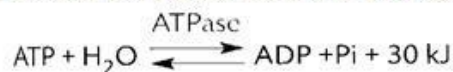
➤ Le sang distribue les nutriments aux différents organes. Les nutriments sont utilisés pourfournir aux cellules :



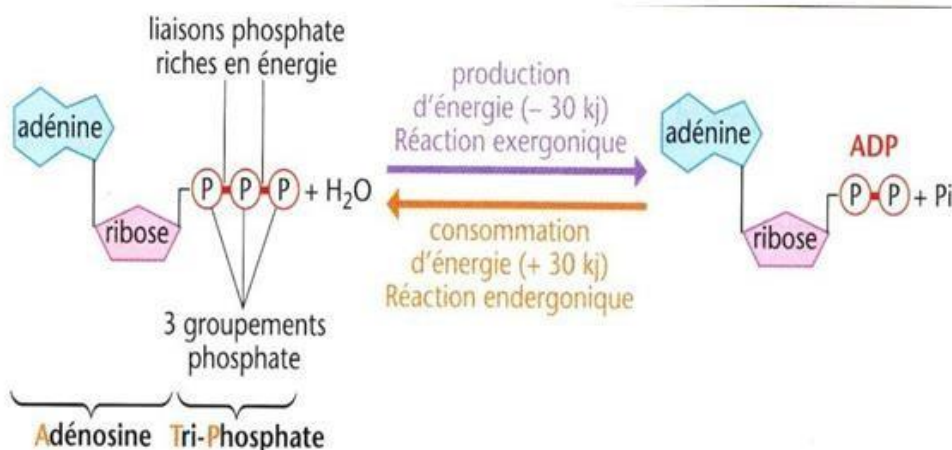
De l'énergie, c'est surtout le cas du glucose qui est catabolisé (dégradé) pour la formation d'ATP. Le catabolisme est un ensemble de **réactions exergoniques** (qui libèrent de l'énergie)

➤ De la matière. Les cellules synthétisent des molécules. Ces **réactions** sont Endergoniques (qui consomment de l'énergie(ATP) et constituent l'anabolisme

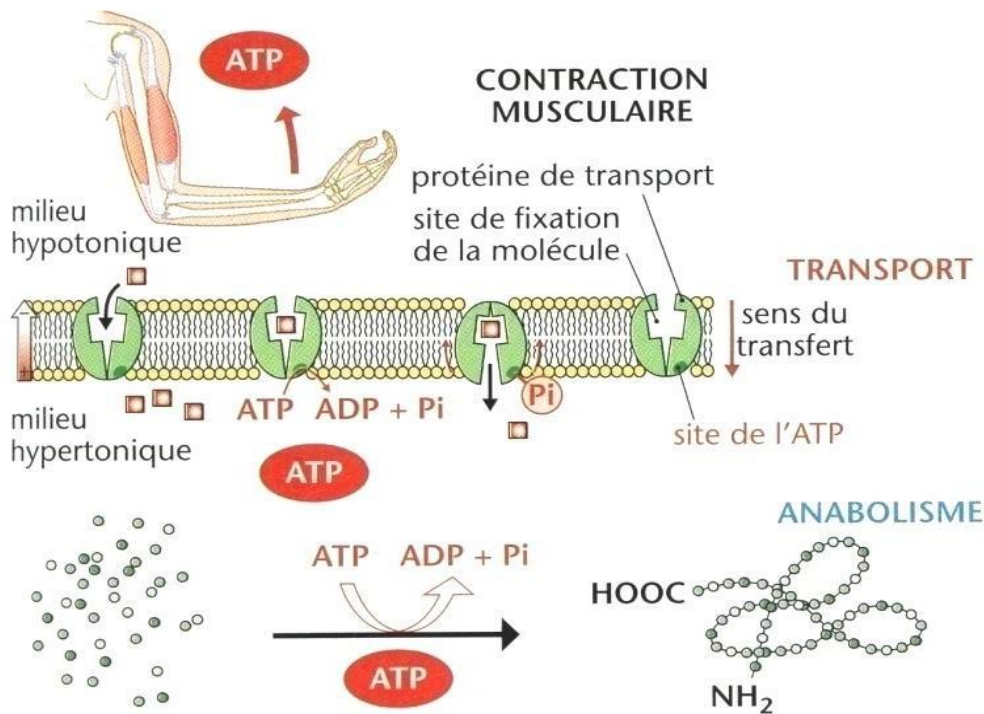
L'hydrolyse de l'ATP en ADP fournit l'énergie cellulaire (30 kJ)



La phosphorylation de l'ADP permet la synthèse d'ATP et est couplée à une réaction exergonique (catabolisme du glucose par exemple)



SYNTHESE D'ATP = CATABOLISME DU GLUCOSE

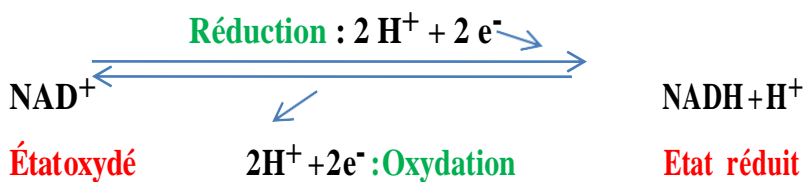


Plusieurs étapes sont nécessaires à la dégradation du glucose:

Étapes de la dégradation incomplète du glucose en anaérobiose: fermentation		Étapes de la dégradation complète du glucose en aérobiose: respiration cellulaire	
Noms des étapes	Localisation cellulaire	Nom des étapes	Localisation cellulaire
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Glycolyse ➤ Fermentation lactique 	Cytoplasme Cytoplasme	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Glycolyse ➤ Cycle de Krebs ➤ Phosphorylation oxydative 	Cytoplasme Matrice mitochondriale Membrane interne des mitochondries

1^o étape du catabolisme du glucose: La glycolyse localisation: cytoplasme

□ **NAD** = Transporteur de protons et d'électrons



□ Bilan

- 2 mol. d'acide pyruvique
- 2 mol. d'ATP
- 2 mol. de transporteurs réduits (NADH + H⁺)

Notion de couplage des réactions biochimiques

Fournie par un processus biologique est souvent couplée à un autre processus qui, sans cet apport énergétique, ne pourrait avoir lieu. Le couplage d'une réaction très exergonique avec une réaction moins endergonique que ne l'est la première, donne une réaction globale dont la valeur de la variation d'énergie libre est suffisamment négative pour que cette réaction globale soit spontanée.

Couplage de 2 réactions:

réaction 1	$A \rightleftharpoons B$	$\Delta G' \ll 0$	réaction spontanée dans le sens de formation de B
réaction 2	$C \rightleftharpoons D$	$\Delta G' > 0$	réaction impossible dans le sens de formation de D
réactions 1 et 2 couplées.	$A + C \rightleftharpoons B + D$	$\Delta G' < 0$	réaction spontanée dans le sens de formation de D (et de B en conséquence)

➤ Dans les réactions des voies métaboliques, le couplage dépend de la présence d'un intermédiaire commun aux divers composants de la réaction globale.

➤ Cet intermédiaire commun est une molécule dont la structure chimique lui confère une énergie libre de Gibbs qui peut être transférée à une autre molécule.

La molécule universelle qui possède cette forte énergie libre est l'adénosine triphosphate ou ATP.

L'énergie libre de Gibbs contenue dans l'ATP est transférée au moment où les phospho-anhydride sont scindés pour former :

- de l'adénosine 5'-di-phosphate (ADP) et du phosphate inorganique (P_i)
- de l'adénosine mono-phosphate (AMP) et du pyrophosphate inorganique (PP_i)

Bien que les groupes phosphoryle de l'ATP soient généralement transférés à d'autres accepteurs que l'eau, les réactions d'hydrolyse donnent des valeurs utiles pour évaluer les variations d'énergie libre qui découlent de ces coupures.

Dans les conditions standard :

- l'hydrolyse de chacune des 2 liaisons phosphoanhydride libère environ - 7,3 kcal.mol⁻¹

- l'hydrolyse de la liaison ester phosphate libère - 3,5 kcal.mol⁻¹
- *In vivo*, le rapport de la concentration de l'ATP à celles de ses produits

d'hydrolyse est très différent du rapport à l'équilibre et cela se traduit par une valeur de $\Delta G'$ plus importante : environ - 14 kcal.mol⁻¹

Pourquoi l'hydrolyse de l'ATP est-elle si exergonique ?

1er facteur : la répulsion électrostatique

Les trois groupements phosphate contigus chargés négativement constituent une disposition instable et riche en énergie potentielle. L'hydrolyse de l'ATP est donc exergonique car, en premier lieu elle diminue la répulsion électrostatique entre les atomes d'oxygène chargés négativement des groupes phosphate de l'ATP.

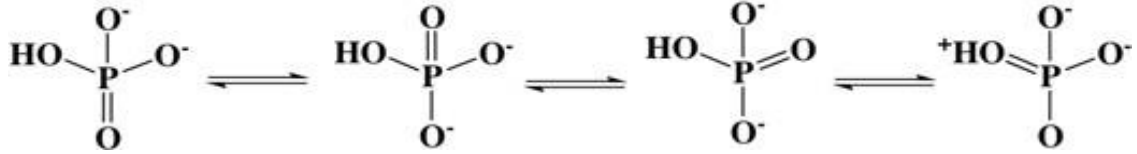
- Cette répulsion électrostatique dépend du pH : les pKa des fonctions ionisables de l'ATP et des produits de son hydrolyse (ADP ou AMP) sont de 6 et de 7. Ainsi, à des pH plus élevés ou égaux à ces valeurs de pKa, une majeure partie de ces groupes sont dissociés donc ionisés, qui augmente la répulsion électrostatique, donc favorise la réaction dans le sens de l'hydrolyse de l'ATP.

- Cependant, dans la cellule, cette répulsion électrostatique est minimisée par le magnésium. En effet, l'ATP et l'ADP existent dans la cellule sous forme d'un complexe avec l'ion Mg²⁺. Les charges positives portées par l'ion Mg²⁺ ont pour effet de partiellement neutraliser les charges négatives de l'oxygène, ce qui minimise cette fois la répulsion électrostatique. En conséquence, le complexe Mg²⁺ est plus stable que la forme libre de l'ATP, la forme complexée qui existe dans la cellule est donc moins facilement sujette à l'hydrolyse.

2eme facteur : l'hydratation

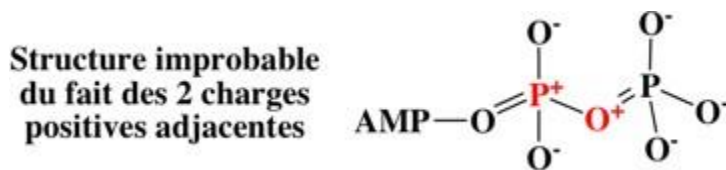
Les effets de la solvatation et en l'occurrence de l'hydratation des ions contribuent notablement à l'énergie libre négative fournie par l'hydrolyse de l'ATP. En effet, plus un ion est hydraté, plus il s'entoure d'une enveloppe de molécules d'eau qui lui sert d'écran et le protège des effets de répulsion électrostatiques. Or les produits de l'hydrolyse de l'ATP, c'est-à-dire l'ADP et le P_i ou l'AMP et le PP_i, sont mieux hydratés que l'ATP lui-même, donc mieux protégés et par conséquent plus stables du point de vue thermodynamique, ce qui est en faveur de la réaction dans le sens de l'hydrolyse de l'ATP.

3eme facteur : les structures en résonance : L'ion ortho-phosphate (PO_4^{3-}) est obtenu quand l'acide ortho-phosphorique (H_3PO_4) a perdu ses 3 protons. Il existe plusieurs structures résonantes de l'ion ortho-phosphate et ces structures ont une énergie similaire.



L'hydrolyse de l'ATP libère un groupe ortho-phosphate très stable puisqu'il existe plusieurs structures en résonance.

En revanche, l'ATP possède moins de structures en résonance car celles qui ont un atome d'oxygène chargé positivement adjacent à un atome de phosphore chargé aussi positivement ont une configuration défavorable sur le plan électrostatique.



L'ADP, et encore plus le Pi, sont donc davantage stabilisés par résonance que ne l'est l'ATP. En d'autres termes : les produits (ADP et Pi) ont donc un niveau énergétique moins élevé que le réactif (ATP) ce qui favorise la réaction d'hydrolyse de l'ATP.

Cette différence de stabilisation liée aux formes en résonance est la principale force qui rend compte du caractère fortement exergonique de l'hydrolyse de l'ATP.

3. Couplage de l'hydrolyse de l'ATP et de la biosynthèse de molécules par transfert de groupement phosphorylé

La cellule est capable d'utiliser l'énergie dégagée par l'hydrolyse de l'ATP pour effectuer des processus endergoniques dont l'un est la biosynthèse de molécules :

- le groupement phosphorylé γ de l'ATP est transféré à un métabolite et l'on obtient un intermédiaire phosphorylé
- cet intermédiaire phosphorylé est plus instable que le métabolite de départ et il est donc plus réactif

➤ s'il subit une attaque par un nucléophile, celui-ci peut chasser aisément le phosphate qui est un bon groupe partant. Il y a ainsi synthèse du produit attendu
Exemple : la synthèse de la glutamine à partir du glutamate par la glutamine synthétase se déroule de la manière suivante :

- le carboxylate du glutamate est phosphorylé pour former du γ -glutamyl phosphate
- l'attaque d'un nucléophile, l'ammoniac (NH_3) chasse le phosphate afin de former la glutamine

Phosphorylation des protéines

Les protéines kinases ou phosphotransférases catalysent le transfert du groupe phosphoryle γ de l'ATP (ou plus rarement d'un autre nucléoside triphosphate) à un autre substrat. Ces enzymes catalysent des réactions irréversibles.

4. L'énergie d'hydrolyse de certains métabolites est couplée à la synthèse de l'ATP

Certains métabolites libèrent une quantité d'énergie libre supérieure à celle qui est fournie par l'hydrolyse de l'ATP dans les mêmes conditions. Cette énergie peut donc être utilisée pour la synthèse d'ATP. Les enzymes qui transfèrent le groupe phosphoryle pour former de l'ATP s'appellent aussi des kinases.

Il existe 2 molécules dont l'hydrolyse peut être couplée à la synthèse de l'ATP : le phosphoénolpyruvate et la phosphocréatine.

a.. Le phospho –énol-pyruvate

La liaison phosphate la plus énergétique connue est celle du phosphoénolpyruvate (PEP), un intermédiaire de la glycolyse.

La valeur de ΔG° est de - 14,8 kcal/mol. Le PEP est un énoï ester dont l'hydrolyse se déroule en trois étapes :

- ✓ il y a d'abord formation d'un anion énoïate stabilisé par résonance
- ✓ cet anion qui est instable est protonné pour donner un énoï pyruvate enfin, il y a tautomérisation entre la forme énoï et la forme cétoïne pour donner le pyruvate - tautomères : couples d'isomères de constitution interconvertibles

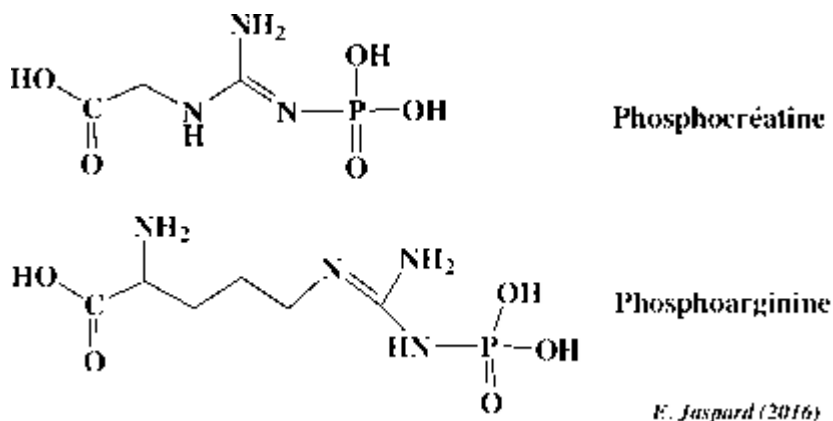
On peut donc rendre compte du fort caractère énergétique du PEP en considérant que cette molécule correspond à un énoï bloqué par le groupe phosphoryle : le départ de ce groupe autorise la molécule à prendre la forme cétoïne qui est beaucoup plus stable.

Dans la glycolyse, la pyruvate kinase catalyse le transfert du groupe phosphoryle du PEP

à l'ADP pour former de l'ATP et du pyruvate est la pyruvate kinase. Malgré la formation d'une molécule d'ATP, la réaction est très exergonique : $-14,8 - (-7,3) = -7,5$ kcal/mol et représente l'une des principales sources d'ATP dans la cellule. Ce mode de synthèse de l'ATP s'appelle phosphorylation au niveau du substrat. L'autre mode est la synthèse d'ATP par l'ATP synthase à l'issue d'un ensemble de réactions qui ont lieu dans la mitochondrie : la chaîne respiratoire.

b. La phosphocréatine

Le cycle de l'ATP s'effectue à un rythme ahurissant. Une cellule musculaire au travail, par exemple, renouvelle la totalité de son stock d'ATP environ une fois par minute. Cela représente 10 millions de molécules d'ATP utilisées et régénérées par seconde et par cellule. Au début d'un effort musculaire, dans les muscles des vertébrés, la créatine kinase qui catalyse l'approvisionnement en ATP en transférant le groupe phosphoryle activé de la phosphocréatine. La phosphocréatine et la phosphoarginine sont des phosphagènes. Leurs liaisons sont phosphoamides et non pas phosphoanhydrides.



5. Le coenzyme A : composé à haute énergie libre impliqué dans le transfert de groupe acyle Le coenzyme A ou CoA ou CoASH est la molécule qui permet les réactions de transfert des groupes acyles ($R-C=O$), comme lors du catabolisme des acides gras. Ces groupes sont liés au coenzyme A par des liaisons thioester, liaisons à haut potentiel énergétique ($\Delta G^{0'} = -9$ kcal/mol). Le coenzyme A est un dérivé de l'acide pantothénique, vitamine de la famille des vitamines B.

6. Les enzymes et l'abaissement de l'énergie d'activation

Les enzymes sont les catalyseurs des réactions biochimiques. Ce sont des protéines et chacune d'entre elle est spécifique d'une réaction donnée. Les molécules qui réagissent avec les enzymes sont appelées les substrats ou réactifs et les molécules obtenues après la réaction sont les produits.

Un substrat et un produit sont caractérisés par des liaisons chimiques. Au cours d'une réaction, des échanges d'énergie avec le milieu environnant ont lieu : certaines liaisons du substrat sont rompues en absorbant de l'énergie et certaines liaisons du produit sont formées en libérant de l'énergie.

Dans le cas d'une réaction exergonique, l'énergie nécessaire pour rompre les liaisons est inférieure à l'énergie libérée lors de la formation des liaisons.

L'énergie requise pour que la réaction ait lieu s'appelle l'énergie libre d'activation ou énergie d'activation : ΔG activation. C'est l'énergie nécessaire pour que les liaisons du substrat qui doivent rompre le soient.

✓ Lors de l'absorption de cette énergie, la vitesse des molécules de réactifs augmente et donc la fréquence et le nombre de collisions entre molécules de réactants. De même, l'agitation thermique augmente ce qui fragilise les liaisons qui sont donc plus facile à rompre.

✓ Quand toute l'énergie d'activation est absorbée, la molécule de réactif est dans l'état de tran c'est l'état le plus énergétique, donc le plus instable, donc celui qui évolue spontanément, la réaction peut avoir lieu.

✓ Les nouvelles liaisons des produits se forment en libérant de l'énergie et ces nouvelles molécules tendent vers un état plus stable.

✓ La différence d'énergie libre de Gibbs entre les produits et les réactifs est la variation d'énergie libre de Gibbs de la réaction : ΔG réaction.

Les enzymes augmentent la vitesse de la réaction en abaissant l'énergie d'activation ΔG^\ddagger : à la même température, les réactifs franchissent plus facilement et donc plus fréquemment la barrière d'activation. Les enzymes ne modifient pas la variation d'énergie libre de Gibbs de la réaction :

$$\Delta G_{\text{réaction}} = G_{\text{produits}} - G_{\text{substrats}}$$

Il faut noter que même dans le cas d'une réaction exergonique, les réactifs doivent franchir la barrière d'activation. Cette barrière est essentielle pour la vie : sans elle, les macromolécules (protéines, acides nucléiques ...) à fort potentiel énergétique se décomposeraient spontanément. Même si les lois de la thermodynamique indiquent que cette décomposition est favorisée, peu de molécules peuvent franchir cette barrière à la température caractéristique de la vie cellulaire. Cette particularité permet aux organismes vivants d'en contrôler l'utilisation à l'aide des enzymes.