

SERIE 1 de TD DE BIOCHIMIE METABOLIQUE

Exercice N°1

La valeur de la constante d'équilibre de la réaction de formation de l'ATP à partir de l'ADP et du P_i est $4,432 \cdot 10^{-6}$ à 25°C .

Celle de l'hydrolyse du phosphoenolpyruvate (PEP) en pyruvate et P_i est $7,135 \cdot 10^{10}$.

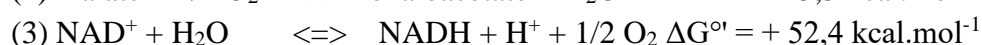
Calculer la variation d'énergie libre standard du couplage de l'hydrolyse du PEP à la formation de l'ATP en utilisant comme données numériques les valeurs des constantes d'équilibre.

Exercice N°2

1. Écrire la réaction catalysée par la glucokinase.
2. Pour cette réaction, $\Delta G^\circ = -4,16 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Calculer la constante d'équilibre (veiller aux unités).
3. On mesure les concentrations réelles, c'est-à-dire les concentrations physiologiques au sein de la cellule, des substrats et des produits de cette réaction. Les valeurs trouvées (en μM) sont les suivantes : $[\text{ATP}]_\phi = 1850$; $[\text{ADP}]_\phi = 138$; $[\text{D-glucose-6-phosphate}]_\phi = 83$; $[\text{D-glucose}]_\phi = 5000$
Les concentrations physiologiques sont-elles comparables aux concentrations à l'équilibre ?
4. Calculer la variation d'énergie libre de cette réaction. Cette réaction est-elle réversible *in vivo* ?
Données: $T = 37^\circ\text{C}$; $R = 1,99 \text{ cal}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$

Exercice N°3

Soient les réactions suivantes et leur variation d'énergie libre standard :



La pression partielle de l'oxygène est de 1 atm (l'activité, donc la concentration en oxygène, est de 1).

1. Si on ne considère que la réaction (2), quelle est la valeur du rapport $[\text{oxaloacétate}] / [\text{malate}]$ à l'équilibre ?
2. Les réactions (2) et (3) sont couplées. Si $[\text{NAD}] = [\text{NADH}]$, quelle doit être la valeur du rapport $[\text{oxaloacétate}] / [\text{malate}]$ pour que la variation d'énergie libre de ce couplage soit nulle ? (On ne tiendra pas compte de la concentration en H^+).

Données: $T = 30^\circ\text{C}$; $R = 1,99 \text{ cal}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$

Exercice N°4

Montrer que pour qu'une réaction quelconque ($A \rightleftharpoons B$) s'effectue dans le sens de formation de B, la relation : $[\text{B}]_\phi / [\text{A}]_\phi < K_{\text{eq}}$ doit être satisfaite (la démonstration est simple).

$[\text{A}]_\phi$ et $[\text{B}]_\phi$ sont les concentrations physiologiques par opposition aux concentrations à l'équilibre (eq).

Exercice N°5

1. Ecrire la réaction catalysée par la pyruvate kinase.
2. La variation d'énergie libre de Gibbs dans les conditions standard (0) et dans les conditions physiologiques (ϕ) sont respectivement: $-7500 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}$ et $-4,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Sachant que dans la cellule, $[ATP]_{\phi} = [ADP]_{\phi} = 10 \text{ mM}$, calculez le rapport:

$\frac{[\text{pyruvate}]_{\phi}}{[\text{phosphoénol pyruvate}]_{\phi}}$.

3. Si $[ATP]_{\phi}$ et $[ADP]_{\phi}$ ne sont pas modifiées, quelle devrait être la valeur de ce rapport pour que la réaction dans la cellule soit endergonique ?

Données: $R = 1,99 \text{ cal.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$; $T = 37^{\circ}\text{C}$

Exercice N°6

Dans la voie de la glycolyse l'aldolase catalyse la coupure d'un ose en C6 en 2 oses en C3 : D-fructose 1,6-diphosphate \rightleftharpoons D-glycéraldéhyde 3-phosphate + dihydroxyacétone phosphate

La variation d'énergie libre standard de formation des deux trioses est de $+ 5,79 \text{ kcal/mol}$.

1. In vivo les concentrations de ces composés sont les suivantes:

$[\text{D-fructose 1,6-diphosphate}]_{\phi} = 31 \text{ }\mu\text{M}$; $[\text{D-glycéraldéhyde 3-phosphate}]_{\phi} = 18,5 \text{ }\mu\text{M}$;

$[\text{dihydroxyacétone phosphate}]_{\phi} = 138 \text{ }\mu\text{M}$

Les conditions de concentrations in vivo sont-elles voisines des conditions de concentration à l'équilibre?

2. Cette réaction est-elle facilement réversible in vivo ?

Données: $R = 1,99 \text{ cal.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$; $T = 37^{\circ}\text{C}$

CORRECTION : EXERCICES DE BIOENERGETIQUE

Exercice N°1

1. Formation de l'ATP : $ADP + P_i \rightleftharpoons ATP + H_2O$

Cette réaction de la glycolyse est catalysée par la pyruvate kinase. Elle permet la synthèse nette d'ATP au cours de cette voie métabolique.

$$K'_{eq}(1) = \frac{[ATP]_{eq} \quad [H_2O]}{[ADP]_{eq} \quad [P_i]_{eq}}$$

La concentration de l'eau (55,5 M !) est considérée comme constante. Elle peut donc être écrite ou pas indifféremment (intégrée dans la constante ou pas).

2. Hydrolyse du PEP : $PEP + H_2O \rightleftharpoons \text{pyruvate} + P_i$

$$K'_{eq}(2) = \frac{[\text{pyruvate}]_{eq} \quad [P_i]_{eq}}{[PEP]_{eq} \quad [H_2O]}$$

3. Couplage : $ADP + PEP \rightleftharpoons ATP + \text{pyruvate}$

$$K'_{eq}(3) = \frac{[ATP]_{eq} \quad [\text{pyruvate}]_{eq}}{[ADP]_{eq} \quad [PEP]_{eq}} = K'_{eq}(1) \cdot K'_{eq}(2) = 4,432 \cdot 10^{-6} \times 7,135 \cdot 10^{10} = 3,16 \cdot 10^5$$

$$\Rightarrow \Delta G_0'(3) = -RT \ln K'_{eq}(3) = -7,47 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

Exercice N°2

glucose + ATP \rightleftharpoons glucose-6-phosphate (G6P) + ADP

$$K'_{eq} = \frac{[G6P]_{eq} \quad [ADP]_{eq}}{[\text{glucose}]_{eq} \quad [ATP]_{eq}}$$

$$K'_{eq} = \exp \left[\frac{-\Delta G_0'}{R.T} \right]$$

$$K'_{eq} = \exp \left[\frac{4160}{1,987 \times 310} \right] = 857$$

Dans les conditions physiologiques :

$$K'_{\phi} = \frac{[G6P]_{\phi} \quad [ADP]_{\phi}}{[\text{glucose}]_{\phi} \quad [ATP]_{\phi}}$$

$$K'_{\phi} = \frac{83 \cdot 10^{-6} \times 138 \cdot 10^{-6}}{\dots} = 1,24 \cdot 10^{-3}$$

$$5000 \cdot 10^{-6} \times 1850 \cdot 10^{-6}$$

K'_{eq} et K'_{ϕ} ont des valeurs différentes : le rapport des concentrations physiologiques est donc différent du rapport des concentrations à l'équilibre

Pour connaître le sens spontané de la réaction *in vivo* il faut calculer : $\Delta G' = \Delta G_0' + R.T \ln K'_{\phi}$.

$$\Delta G' = - 4160 + [1,987 \times 310 \times \ln (1,24 \cdot 10^{-3})] = - 8,28 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

Conclusions

- Dans la cellule, la réaction est deux fois plus exergonique : $\Delta G_0' = - 4,16 \text{ kcal.mol}^{-1}$ où

$$\Delta G' = - 8,28 \text{ kcal.mol}^{-1}.$$

- La cause en est les concentrations physiologiques qui sont très éloignées des concentrations qui caractérisent l'équilibre.

- La réaction *in vivo* est donc encore plus irréversible dans le sens de formation du glucose-6-phosphate (c'est-à-dire dans le sens opposé à celui de la glycolyse).

Exercice N°3

1. La constante d'équilibre de la réaction (2) s'écrit :

$$K'_{eq}(2) = \frac{[\text{oxaloacétate}]_{eq} \quad [\text{H}_2\text{O}]}{[\text{malate}]_{eq} \quad (\text{pO}_2)^{1/2}}$$

- La concentration de l'eau (55,5 M) est considérée comme constante.
- La pression partielle de l'oxygène (pO_2) est égale à 1.
- Voir l'énoncé de l'exercice

$$\text{Donc : } K'_{eq}(2) = \frac{[\text{oxaloacétate}]_{eq}}{[\text{malate}]_{eq}}$$

Comme : $\Delta G_0'(2) = - RT \ln K'_{eq}(2)$ avec $\Delta G_0'(2) = - 45300 \text{ cal.mol}^{-1} \Rightarrow K'_{eq}(2) = 10^{33}$

2. La réaction couplée (2+3) s'écrit : $\text{malate} + \text{NAD}^+ \rightleftharpoons \text{oxaloacétate} + \text{NADH} + \text{H}^+$

C'est une réaction du cycle de Krebs.

K'_{ϕ} est la constante définie par le rapport des concentrations physiologiques des métabolites :

$$K'_{\phi} = \frac{[\text{oxaloacétate}]_{\phi} \quad [\text{NADH}]_{\phi}}{[\text{malate}]_{\phi} \quad [\text{NAD}^+]_{\phi}} \cdot [\text{H}^+]_{\phi}$$

- ✓ Le rapport $[\text{NADH}]_{\phi} / [\text{NAD}^+]_{\phi} = 1$.
- ✓ On ne tient pas compte de la concentration en H^+ (c'est-à-dire que l'on ne tient pas compte du pH)
- ✓ Voir l'énoncé de l'exercice.

La constante K'_ϕ s'écrit :

$$K'_\phi = \frac{[\text{oxaloacétate}]_\phi}{[\text{malate}]_\phi}$$

Par ailleurs : $\Delta G_0'(2+3) = \Delta G_0'(2) + \Delta G_0'(3) = (-45,3 + 52,4) = 7,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$

- L'énoncé indique que la variation d'énergie libre de ce couplage est nulle $\Rightarrow \Delta G'(2+3) = 0$
- Attention : ne pas confondre avec la variation d'énergie libre standard $\Delta G_0'$

Puisque : $\Delta G'(2+3) = 0$, alors $\Delta G_0'(2+3) = -RT \ln K'_\phi$

$$\text{Soit : } \Delta G_0'(2+3) = 7,1 \text{ kcal.mol}^{-1} = -RT \ln \left(\frac{[\text{oxaloacétate}]_\phi}{[\text{malate}]_\phi} \right)$$

La valeur du rapport des concentrations $[\text{oxaloacétate}]_\phi / [\text{malate}]_\phi$ pour que la variation d'énergie libre du couplage soit nulle est donc :

$$\frac{[\text{oxaloacétate}]_\phi}{[\text{malate}]_\phi} = 10^{-5}$$

Exercice N°4

Comme dans l'exercice 4, ne pas confondre variation d'énergie libre standard ($\Delta G_0'$) et variation

d'énergie libre ($\Delta G'$). Ces 2 grandeurs sont liées par la relation :

$$\Delta G' = \Delta G_0' + RT \ln \left(\frac{[\text{B}]_{\text{exp}}}{[\text{A}]_{\text{exp}}} \right)$$

$$\text{Comme : } \Delta G_0' = -RT \ln K'_{\text{eq}} = -RT \ln \left(\frac{[\text{B}]_{\text{eq}}}{[\text{A}]_{\text{eq}}} \right)$$

$$\Rightarrow \Delta G' = -RT \ln \left(\frac{[\text{B}]_{\text{eq}}}{[\text{A}]_{\text{eq}}} \right) + RT \ln \left(\frac{[\text{B}]_{\text{exp}}}{[\text{A}]_{\text{exp}}} \right)$$

Pour que la réaction soit spontanée, il faut que $\Delta G' < 0$:

$$\Rightarrow RT \ln \left(\frac{[\text{B}]_{\text{exp}}}{[\text{A}]_{\text{exp}}} \right) < RT \ln \left(\frac{[\text{B}]_{\text{eq}}}{[\text{A}]_{\text{eq}}} \right)$$

$$\Rightarrow \frac{[\text{B}]_{\text{exp}}}{[\text{A}]_{\text{exp}}} < \frac{[\text{B}]_{\text{eq}}}{[\text{A}]_{\text{eq}}}$$

$$[\text{B}]_{\text{exp}}$$

$$\Rightarrow \frac{\dots}{[A]_{\text{exp}}} < K_{\text{eq}}$$

Exercice N°5

1. La réaction catalysée par la pyruvate kinase s'écrit : $\text{PEP} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{pyruvate} + \text{ATP}$

Le PEP est hydrolysé en intermédiaire énolate avec libération d'un P_i immédiatement transféré à l'ADP pour former l'ATP.

2. La variation d'énergie libre de Gibbs dans les conditions standard et dans les conditions

physiologiques sont respectivement : $\Delta G_0' = -7500 \text{ cal.mol}^{-1}$ et $\Delta G' = -4000 \text{ cal.mol}^{-1}$ (voir l'énoncé).

$$\Delta G' = \Delta G_0' + RT \ln K'_{\phi}$$

$$\text{Avec : } K'_{\phi} = \frac{[\text{pyruvate}]_{\phi} \quad [\text{ATP}]_{\phi}}{[\text{PEP}]_{\phi} \quad [\text{ADP}]_{\phi}}$$

Puisque $[\text{ADP}]_{\phi} = [\text{ATP}]_{\phi} = 10 \text{ mM}$, le rapport des concentrations de ces 2 métabolites vaut 1, donc :

$$K'_{\phi} = \frac{[\text{pyruvate}]_{\phi}}{[\text{PEP}]_{\phi}}$$

$$K'_{\phi} = \exp \left[\frac{(\Delta G' - \Delta G_0')}{R.T} \right] = \frac{-4000 - (-7500)}{1,98 \cdot 310} = 299,5$$

3. Pour que la réaction dans la cellule soit endergonique, il faut que $\Delta G' > 0$.

$$\Delta G_0' + RT \ln K'_{\phi} > 0 \Rightarrow RT \ln K'_{\phi} > -\Delta G_0'$$

$$\Rightarrow K'_{\phi} > \exp \left[\frac{-\Delta G_0'}{R.T} \right] = \exp \left[\frac{-(-7500)}{1,98 \cdot 310} \right] = 202595$$

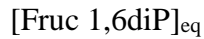
Exercice N°6

La réaction de formation du G3P et de la DHAP s'écrit : $\text{fructose 1,6 diP} \rightleftharpoons \text{G3P} + \text{DHAP}$

1. Dans les conditions standard, cette réaction est caractérisée par $\Delta G_0' = +5,79 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

La constante d'équilibre de cette réaction s'écrit :

$$K'_{\text{eq}} = \frac{[\text{G3P}]_{\text{eq}} \cdot [\text{DHAP}]_{\text{eq}}}{\dots}$$



$$\text{Elle vaut : } K'_{\text{eq}} = \exp \left[\frac{-\Delta G_0'}{R.T} \right] = 8,29 \cdot 10^{-5} \text{ M}$$

Conclusion : dans les conditions standard, la réaction spontanée est la formation du fructose 1,6 diP et non pas la formation des deux trioses - phosphate comme cela a lieu dans la cellule.

2. Dans les conditions physiologiques (φ), les concentrations des métabolites impliqués dans cette réaction sont : $[\text{fructose 1,6 diP}]_{\varphi} = 31 \mu\text{M}$; $[\text{G3P}]_{\varphi} = 18,5 \mu\text{M}$; $[\text{DHAP}]_{\varphi} = 138 \mu\text{M}$

$$K'_{\varphi} = \frac{[\text{G3P}]_{\varphi} \cdot [\text{DHAP}]_{\varphi}}{[\text{Fruc 1,6diP}]_{\varphi}} = 8,24 \cdot 10^{-5} \text{ M}$$

Conclusion

- Les constantes K'_{eq} et K'_{φ} ont quasiment les mêmes valeurs, ce qui signifie que, dans la cellule, les concentrations des métabolites sont telles que la réaction se déroule au voisinage de l'équilibre.
- En conséquence, *in vivo*, la réaction catalysée par l'aldolase s'effectue dans le sens qui lui est imposé par le flux global de la glycolyse, c'est-à-dire dans le sens de la formation des deux trioses - phosphate, donc du pyruvate.

Série 2

Exercice N°1

On étudie quelques débouchés de la voie de la glycolyse. Pour cela on utilise du glucose marqué au carbone 14 sur le carbone anomère.

a. Ecrire les réactions qui ont lieu au cours de la glycolyse, avec les formules développées des intermédiaires.

Préciser les réactions irréversibles thermodynamiquement et quelques propriétés des enzymes qui catalysent ces réactions.

Faire un diagramme représentant la variation d'énergie libre standard ΔG° et la variation d'énergie libre dans les conditions physiologiques $\Delta G'$ pour chaque réaction de la glycolyse. En tirer des conclusions.

Etablir le bilan en molécules à haut potentiel énergétique et en nucléotide(s) pyridinique(s).

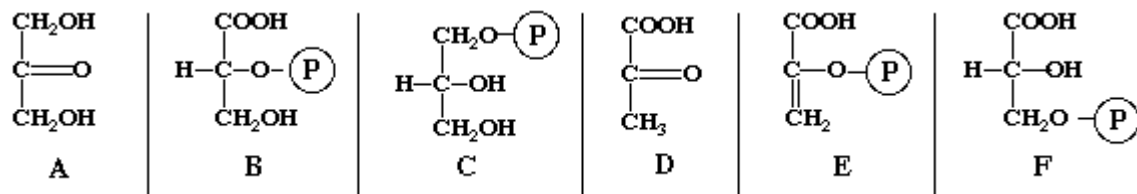
b. Si l'on se place en conditions aérobies, établir le bilan énergétique de la réoxydation des nucléotide(s) pyridinique(s) qui sont formés jusqu'au pyruvate, quand la cellule emploie la navette du glycérol phosphate.

c. Etablir le même bilan dans le cas d'une bactérie lactique qui s'engage dans la voie homo-fermentaire.

d. Sur quel(s) carbone(s) retrouve-t-on la radioactivité dans le cas de la fermentation alcoolique ?

Exercice N°2

a. Reconstituer une partie de la glycolyse avec les structures ci-après.



b. Quelle(s) molécule(s) n'appartient(tiennent) pas à la glycolyse ?

c. Combien d'ATP sont synthétisées au cours de cette séquence de réaction ?

d. Quel est le bilan (ATP, coenzyme réduits, ...) si la glycolyse commence à partir du galactose, du fructose ?

Exercice N°3

Donner une réponse simple aux questions suivantes.

Q1. Ecrire la réaction catalysée par la pyruvate déshydrogénase (pas de formule développée).
Q2. quelle enzyme catalyse une réaction d'oxydo-réduction au cours de la glycolyse ?
Q3. Quel est le but essentiel de la réaction catalysée par la lactate déshydrogénase ?
Q4. Ecrire la réaction globale de réoxydation du NAD réduit par l'oxygène moléculaire.
Q5. Sous quelle forme le maltose entre-t-il dans la glycolyse ?
Q6. Citer un rôle du protéasome 19S.
Q7. Quel acide aminé de l'ubiquitine est activée par l'enzyme E1 ?
Q8. Sur quelle partie de la nicotinamide adénine dinucléotide se fixe le groupement phosphate pour former le NADP ?
Q9. Comment s'appelle la réaction de clivage du glycogène par la glycogène phosphorylase.
Q10. Citer un élément clé de la régulation du métabolisme.
Q11. Si $A = 1$, $L = 1 \text{ cm}$, $\epsilon_M = 1 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, que vaut C ?
Q12. Citer une molécule correspondant au squelette carboné auquel aboutit le catabolisme des acides aminés.
Q13. Sous quelle forme le fructose entre-t-il dans la glycolyse dans les tissus autres que le foie ?
Q14. Citer une voie selon laquelle l'ammoniac est formée lors de la dégradation des acides aminés.

Exercice N°4

Quel est le bilan net en molécules d'ATP et de NADH lors de la fermentation lactique à partir du glycogène ? A partir du galactose ?

Combien de molécules d'ATP et de NADH sont synthétisées lors de la réaction nette du catabolisme d'une molécule de sucrose en acétyl-CoA ?

Exercice N°5

De combien de moles d'ATP la dégradation d'1g de poly-L-alanine en CO_2 , H_2O et NH_3 permet-elle la synthèse à 37°C ?

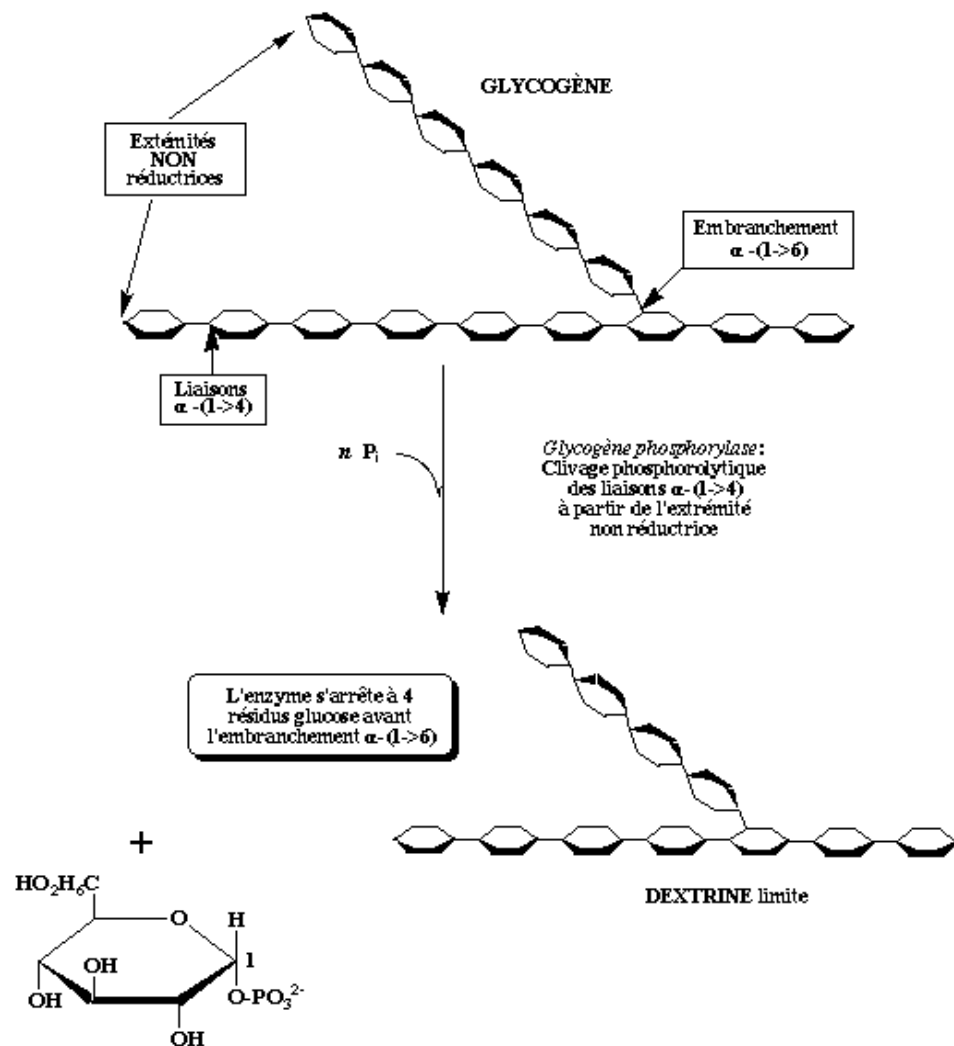
Masse molaire de la L-alanine = 89.

CORRECTION TD 2

EXERCICE 1

Rappel sur les sources principales de glucose

Voir un cours sur les glucides.

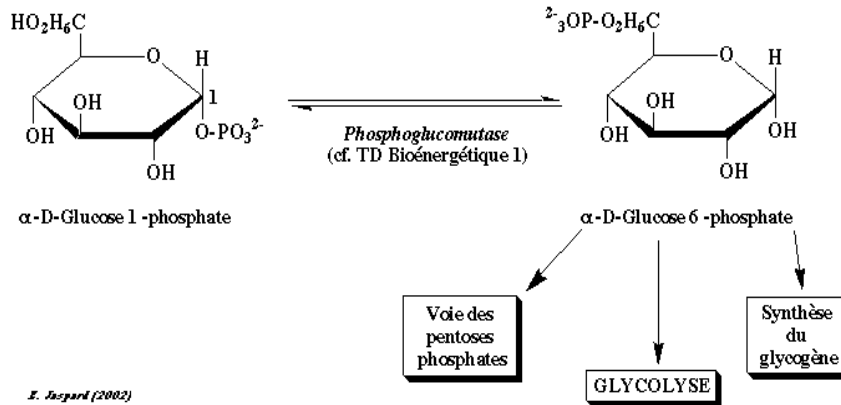


A. Le glycogène

L' α -D-glucose est l'ose principalement utilisé dans la glycolyse et il provient de réserves sous forme d'amidon chez les plantes et de glycogène chez les animaux.

La macromolécule de glycogène est constituée de chaînes de résidus glucose reliées par une liaison α -1,4. Ces chaînes sont reliées entre elles par des branchements α -1,6.

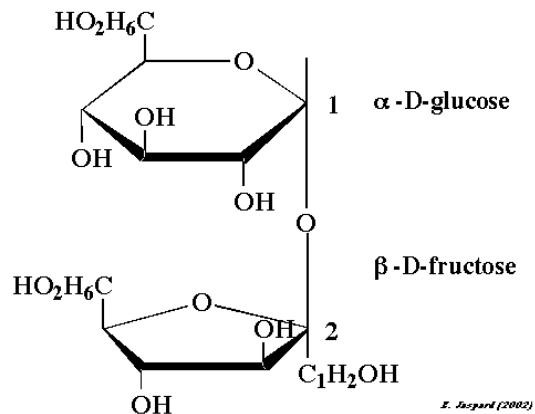
Les résidus glucose du glycogène sont clivés par la glycogène phosphorylase à partir de l'extrémité non réductrice du glycogène. Puis le glucose 1-phosphate formé est transformé en glucose 6-phosphate.



B. Le saccharose

C'est le sucre alimentaire. Il est hydrolysé par la saccharase en $\alpha\text{-D-glucose}$ et en $\beta\text{-D-fructose}$.

Saccharose:
 $\alpha\text{-D-glucopyranosyl-(1,2)-}\beta\text{-D-fructofuranoside}$



- L' $\alpha\text{-D-glucose}$ entre dans la voie de la glycolyse et il est phosphorylé en glucose 6-phosphate.
 - Le $\beta\text{-D-fructose}$ est un bon substrat de l'hexokinase mais pas de la glucokinase.
 - Il est transformé en fructose 1-phosphate par la fructokinase puis scindé en dihydroxyacétone - phosphate et en glycéraldéhyde 3-phosphate par la fructose 1-phosphate aldolase.
- (Voir d'autres oses qui entrent dans la glycolyse).

Voir un cours sur la glycolyse.

Exercice 1

L'astérisque dans les figures ci-dessous indique le carbone radioactif marqué au ^{14}C .

En ce qui concerne le glucose-6-phosphate, c'est aussi le carbone anomère (C_1).

A. Etapes de la glycolyse du glucose aux 2 trioses (le tronçon hexoses)

1. L'ATP est utilisé dans la cellule sous forme de complexe entre Mg^{2+} et ATP^{4-} .

La charge globale est donc de 2 charges négatives. De la même manière, la charge globale de l'ADP est de 1 charge négative.

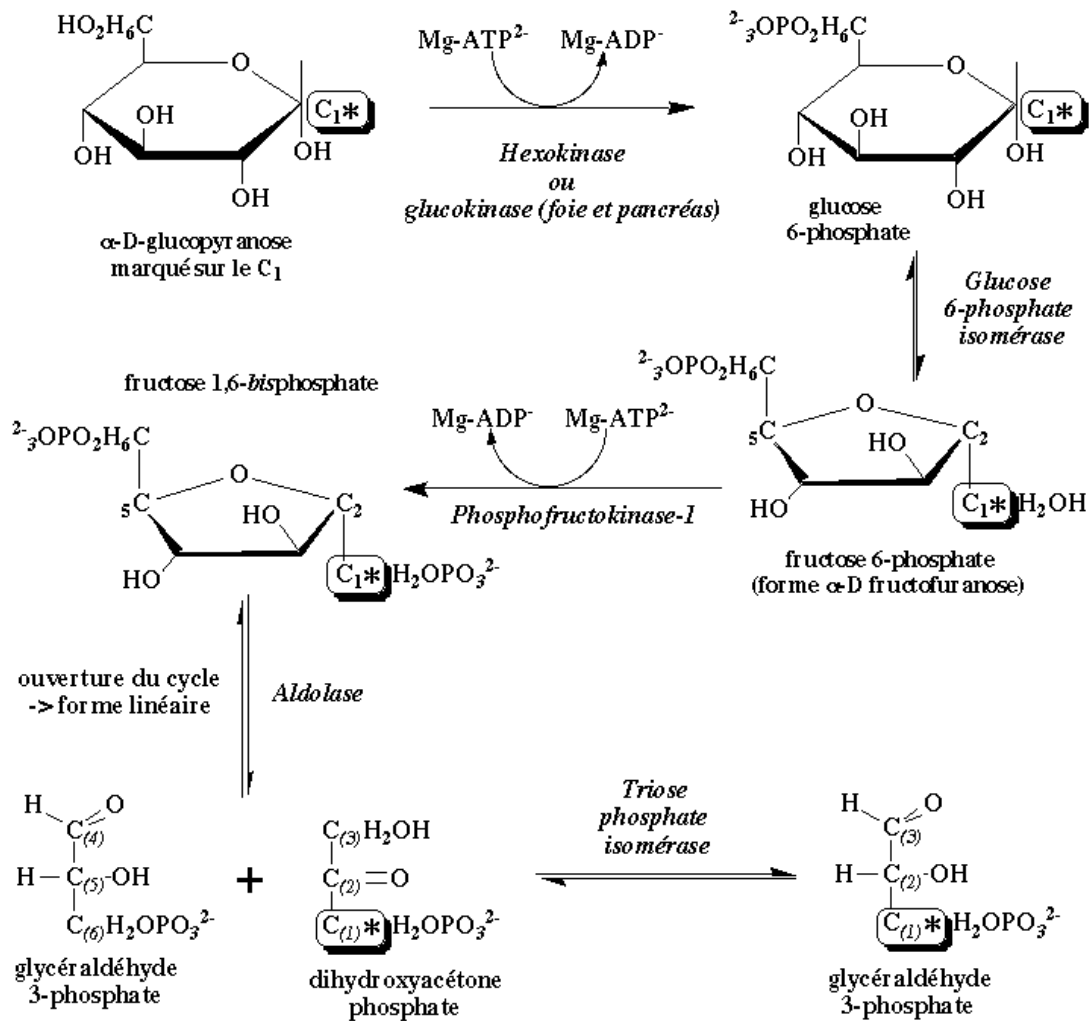
2. Aldolase :

- voir le détail du mécanisme catalytique
- voir le sens de la réaction (conditions standard et conditions physiologiques)

3. Les réactions sont décrites telles qu'elles se déroulent dans la cellule :

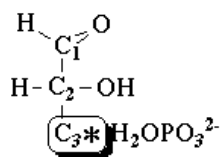
- les réactions catalysées par les kinases sont irréversibles : 1 seule flèche et $\Delta G' < 0$.
- les autres réactions se déroulent au voisinage de l'équilibre, c'est-à-dire qu'elles sont réversibles :

double flèche et $\Delta G' = 0$.



ATTENTION: Les chiffres entre parenthèses indiquent le numéro des carbones du fructose 1,6-bisphosphate

On obtient donc:



2 x glycéraldéhyde 3-phosphate

CONCLUSIONS:

- La numérotation des carbones du glycéraldéhyde 3-phosphate n'est pas la même puisque le carbone n°1 est celui qui porte la fonction aldéhyde (degré d'oxydation le plus élevé du fait de la double liaison C=O).
- 1 molécule sur 2 est marquée sur le C3 qui est le C1 du Fructose 1,6 bisphosphate

J. Jaspard (2002)

4. "Morale" du tronçon hexoses

- Il y a un investissement énergétique initial de 2 molécules d'ATP par molécule de glucose.

Ceci peut sembler paradoxal pour une voie métabolique qui génère de l'énergie sous forme d'ATP.

- Mais cette "mise" initiale est rentable. En effet, les deux carbones à l'extrémité de la chaîne du glucose (C₁ et C₆) sont phosphorylés, ainsi, les 2 trioses le sont également.

B. Etapes de la glycolyse du glycéraldéhyde 3-phosphate au pyruvate (tronçon trioses)

1. La suite de la glycolyse (le tronçon triose) implique le glycéraldéhyde-3-phosphate formé directement ou à partir de la dihydroxyacétone-phosphate :

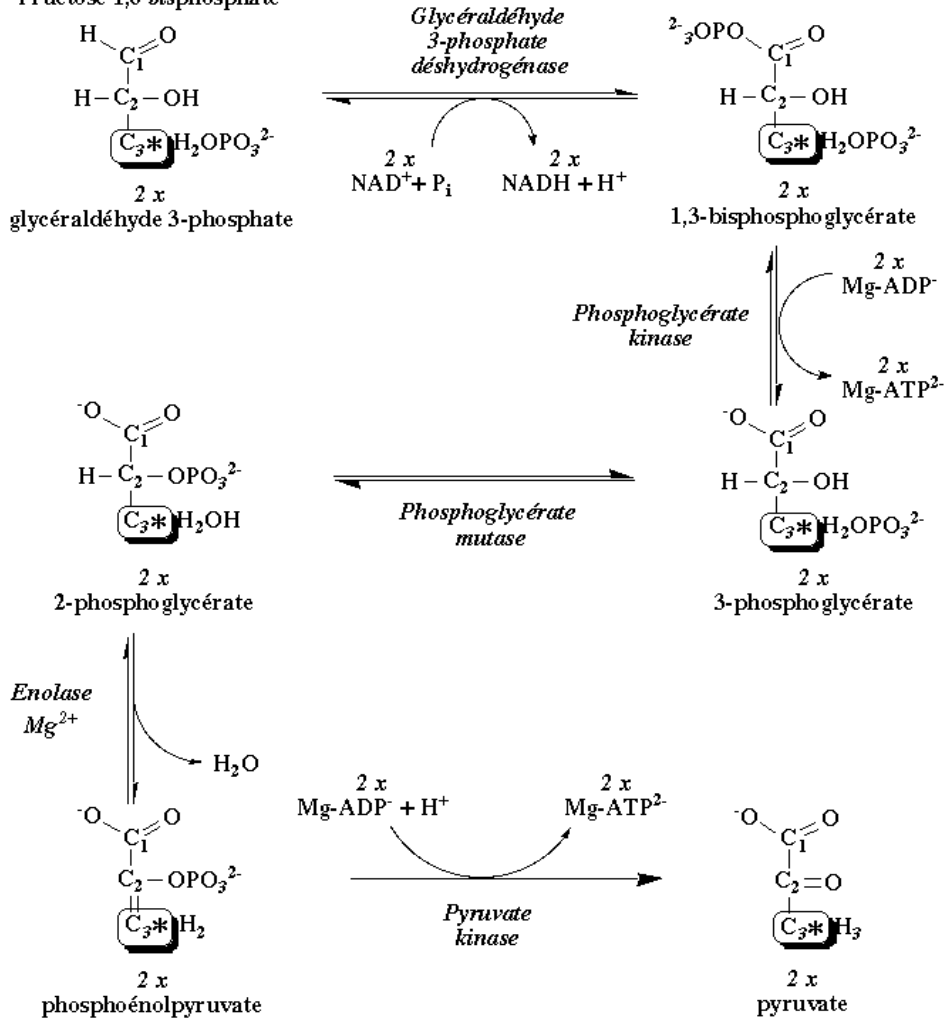
- Cependant, dans la cellule la proportion de triose-phosphate sous forme de dihydroxyacétone-phosphate est de 95%.
- Cela souligne le rôle capital de la triose-phosphate isomérase qui doit fournir en glycéraldéhyde-3-phosphate la voie de la glycolyse.
- Or la triose-phosphate isomérase est l'une des rares enzymes dont la vitesse de catalyse est si élevée qu'elle n'a pour limite que la vitesse de diffusion (voir le cours d'enzymologie qui a trait aux param

2. Les 2 trioses-phosphate issus du tronçon hexoses étant phosphorylés, chaque molécule de glycéraldéhyde-3-phosphate va permettre la formation de 2 molécules d'ATP :

- Le bilan énergétique de la glycolyse est donc une synthèse nette de 2 molécules d'ATP par molécule de glucose.
- Cela peut sembler "dérisoire" en regard de la synthèse d'ATP après la réoxydation des nucléotides réduits par la chaîne respiratoire. Mais pour les organismes anaérobies, c'est absolument essentiel.

3. Il n'y a qu'une réaction d'oxydo-réduction dans la glycolyse, catalysée par la glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase.

1 molécule sur 2 est marquée
sur le C3 qui est le C1 du
Fructose 1,6 biphosphate



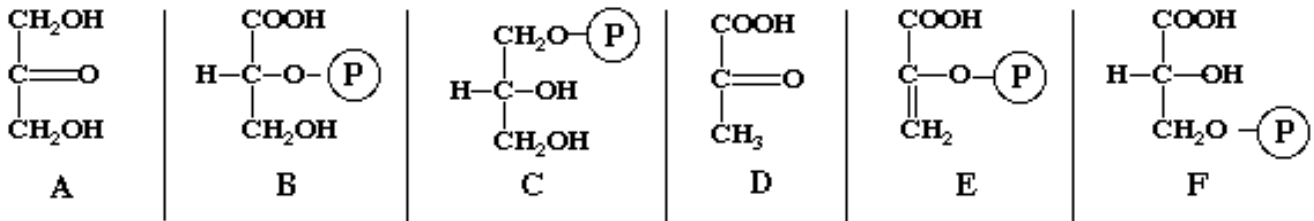
2. Les 2 trioses-phosphate issus du tronçon hexoses étant phosphorylés, chaque molécule de glycéraldéhyde-3-phosphate va permettre la formation de 2 molécules d'ATP :

- Le bilan énergétique de la glycolyse est donc une synthèse nette de 2 molécules d'ATP par molécule de glucose.
- Cela peut sembler "dérisoire" en regard de la synthèse d'ATP après la réoxydation des nucléotides réduits par la chaîne respiratoire. Mais pour les organismes anaérobies, c'est absolument essentiel.

3. Il n'y a qu'une réaction d'oxydo-réduction dans la glycolyse, catalysée par la glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase.

Exercice 2

a. Reconstituer une partie de la glycolyse avec les structures ci-dessous.



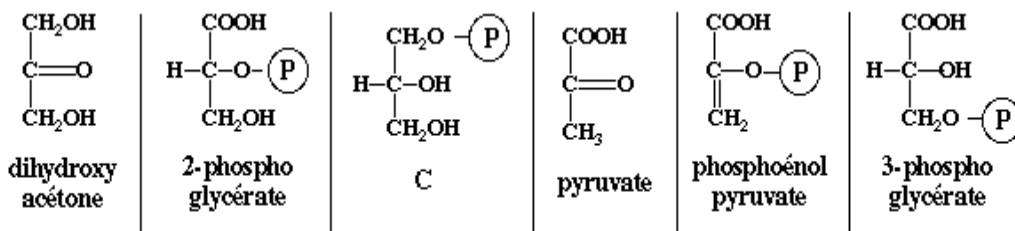
b. Quelle(s) molécule(s) n'appartient(tiennent) pas à la glycolyse ?

c. Combien d'ATP sont synthétisées au cours de cette séquence de réaction ?

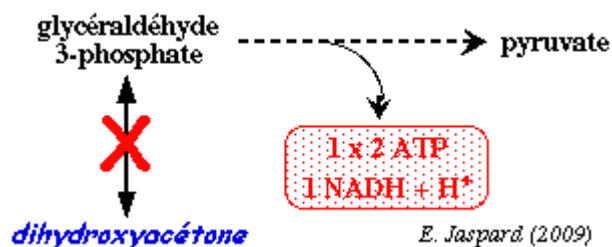
d. Quel est le bilan (ATP, coenzyme réduits, ...) si la glycolyse commence à partir du galactose, du fructose ?
Les molécules **A** et **C** n'appartiennent pas à la glycolyse.

La molécule **A** est la dihydroxyacétone **non** phosphorylée.

Les 4 autres molécules sont impliquées dans le tronçon triose de la glycolyse (du glycéraldéhyde 3-phosphate au pyruvate).



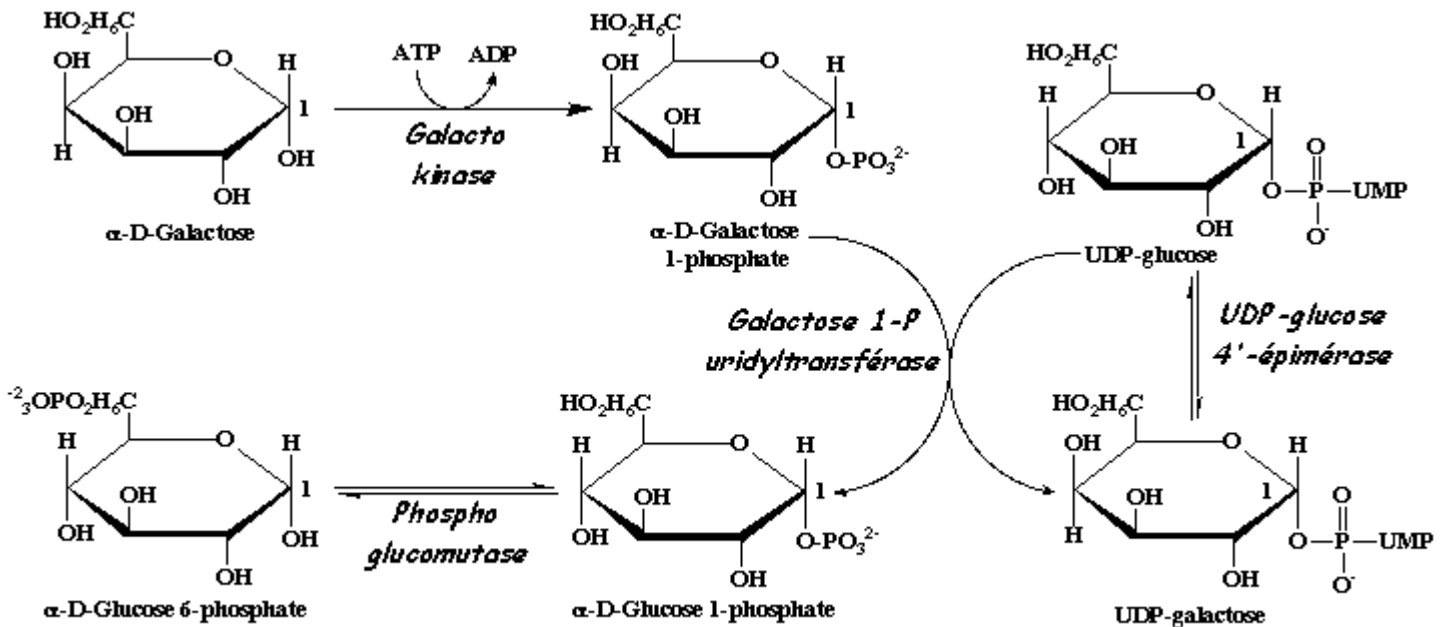
Cela souligne à quel point il est important que la dihydroxyacétone soit phosphorylée en terme de bilan énergétique de la glycolyse (figure ci-dessous).



En effet, la dihydroxyacétone **phosphate** :

- Contribue, au même titre que le glycéraldéhyde 3-phosphate, à la synthèse de 2 molécules d'ATP et de 1 molécule de NAD⁺ réduite.
- Représente 95% des 2 trioses phosphates dans la cellule ! Quantitativement, c'est donc elle qui alimente la glycolyse via la triose phosphate isomérase.

En conséquence, si la dihydroxyacétone n'était pas phosphorylée, il n'y aurait que 1/20 x [2 molécules d'ATP + 1 molécule de NAD⁺ réduite], soit 1/40 du bilan normal.



E. jaspard (2009)

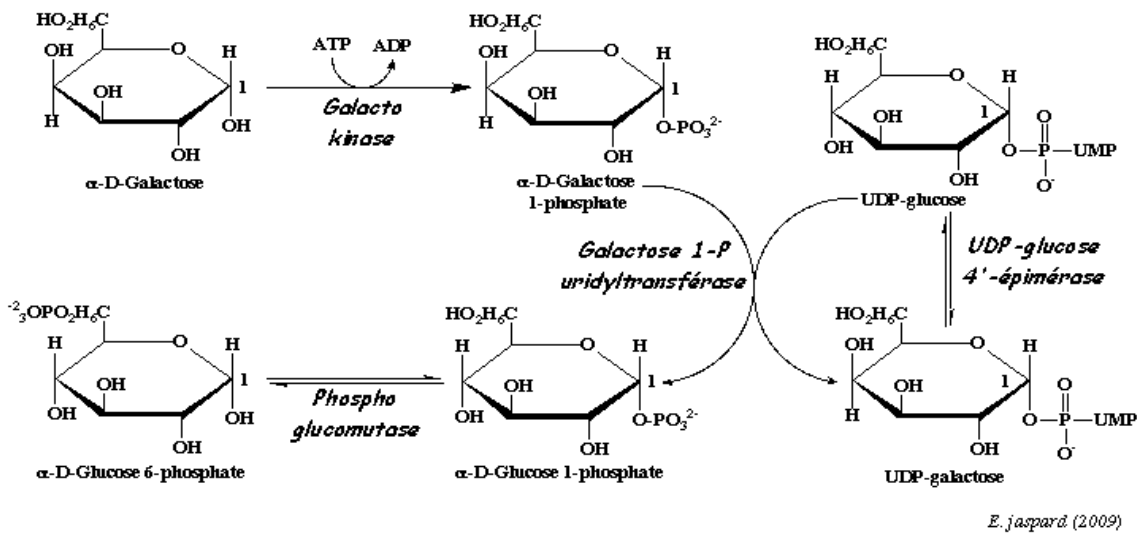
Bilan si la glycolyse commence à partir du galactose (monosaccharide)

Le galactose est un **épi**mère du glucose en C4. Il est d'abord phosphorylé en **galactose 1-phosphate** par la galactokinase.

Le galactose 1-phosphate réagit avec l'UDP-glucose dans une réaction catalysée par la galactose 1-phosphate uridylyltransférase. Les produits de cette réaction sont : le glucose 1-phosphate et l'UDP-galactose.

La phosphoglucomutase (enzyme semblable à la phosphoglycérate mutase) convertit le glucose

1-phosphate en glucose 6-phosphate qui entre dans la glycolyse.



L'**UDP-galactose**, l'autre produit de la réaction catalysée par la galactose 1-phosphate uridylyltransférase, est recyclé par transformation en UDP-glucose par l'UDP-glucose 4'-épimérase.

Donc 4 enzymes sont nécessaires pour transformer le galactose en glucose 6-phosphate afin qu'il entre dans la glycolyse où il y est transformé en pyruvate comme le glucose.

Le **bilan de l'entrée** du galactose dans la glycolyse est : galactose + ATP \Rightarrow glucose 6-phosphate + ADP

Puisque la suite du catabolisme du galactose aboutit à 2 molécules de pyruvate en produisant 2

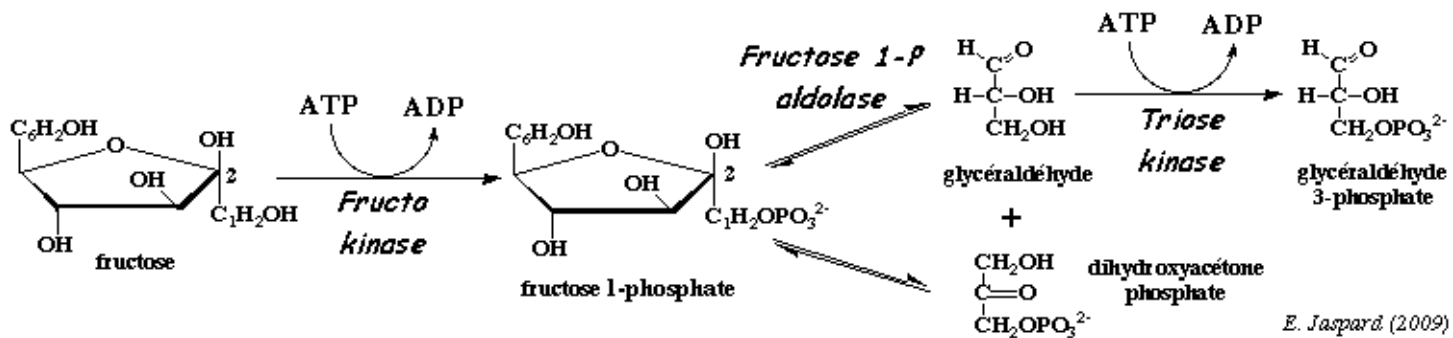
molécules d'ATP et 2 molécules de NADH, le **bilan net est équivalent** à celui du catabolisme du **glucose**.

Bilan si la glycolyse commence à partir du fructose (monosaccharide) dans le foie

Dans le foie, le fructose est transformé en fructose 1-phosphate par la fructokinase. Le fructose

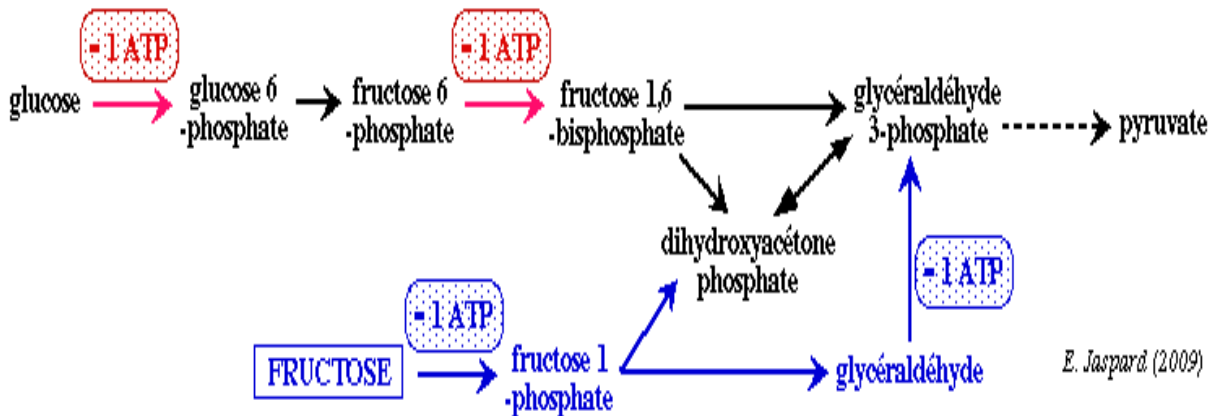
1-phosphate est clivé par la fructose 1-phosphate aldolase pour former la dihydroxyacétonphosphate

et le glycéraldéhyde.



Enfin, le glycéraldéhyde est phosphorylé en glycéraldéhyde 3-phosphate par la triose kinase.

La figure ci-dessous resitue ces réactions dans la glycolyse.

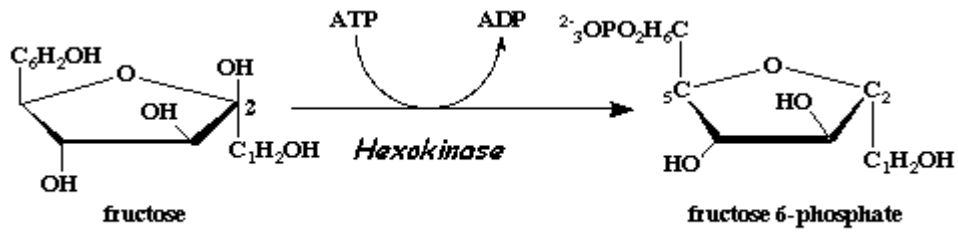


Le bilan de l'entrée du fructose dans la glycolyse est : fructose + 2 ATP => glycéraldéhyde 3-phosphate + dihydroxyacétone phosphate + 2 ADP. Puisque la suite du catabolisme du fructose aboutit à 2 molécules de pyruvate en produisant 2 molécules d'ATP et 2 molécules de NADH, le bilan net est équivalent à celui du catabolisme du glucose.

Bilan si la glycolyse commence à partir du fructose dans les autres tissus

Dans les autres tissus, le fructose est transformé en fructose 6-phosphate par l'hexokinase.

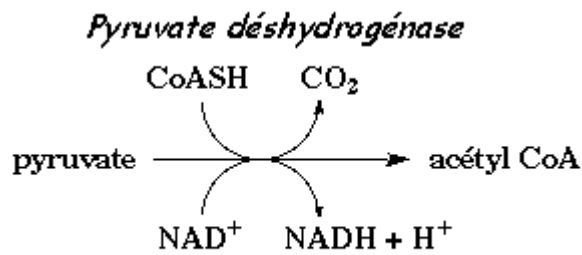
Le bilan de l'entrée du fructose dans la glycolyse est : fructose + ATP => fructose 6-phosphate + ADP



E. Jaspard (2009)

Puisque la suite du catabolisme du fructose dans les autres tissus que le foie aboutit à 2 moles de pyruvate en produisant 2 moles d'ATP et 2 moles de NADH, le **bilan net est équivalent** à celui du catabolisme du **glucose**.

Exercice 3



E. Jaspard (2009)

2. <u>Glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase</u>
3. <u>Réoxyder le NADH en anaérobiose</u>
4. <u>$\text{NADH} + \text{H}^+ + 1/2 \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O}$</u>
5. <u>Glucose</u>
6. <u>Reconnaissance et fixation de la protéine à dégrader</u>
7. <u>Élimination des molécules d'ubiquitine</u>
8. <u>Dépliage de la chaîne polypeptidique de la protéine à dégrader</u>
9. <u>Activation du protéasome</u>
10. <u>Glycine 76 C-terminale</u>
11. <u>Hydroxyle en 2' du ribose lié à l'adénine</u>
12. <u>Clivage phosphorolytique</u>
13. <u>Les réactions irréversibles</u>
<u>La quantité d'enzymes synthétisées</u>
<u>L'activité des enzymes</u>
<u>Les signaux extracellulaires</u>
<u>1 M</u>
<u>pyruvate - oxaloacétate - α-cétoglutarate - succinyl CoA – fumarate - acétyl CoA - acéto-acétyl CoA</u>
<u>Fructose 6-phosphate</u>
<u>La transamination réverse</u>
<u>La désamination directe</u>

Exercice 4

Bilans de la glycolyse

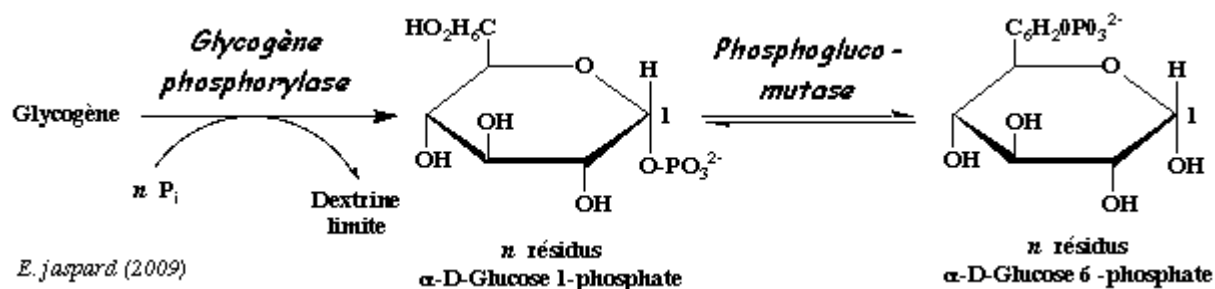
- Quel est le bilan net en molécules d'ATP et de NADH lors de la fermentation lactique à partir du glycogène ?
- A partir du galactose ?
- Combien de molécules d'ATP et de NADH sont synthétisées lors de la réaction nette du catabolisme d'une molécule de sucrose en acétyl-CoA ?

[Voir un cours sur la glycolyse.](#)

a. Bilan de la fermentation lactique à partir du glycogène

La **glycogène phosphorylase** catalyse un clivage phosphorolytique mettant en jeu un groupement phosphate inorganique et un co-enzyme, le pyridoxal phosphate. On aboutit à n résidus glucose 1-phosphate.

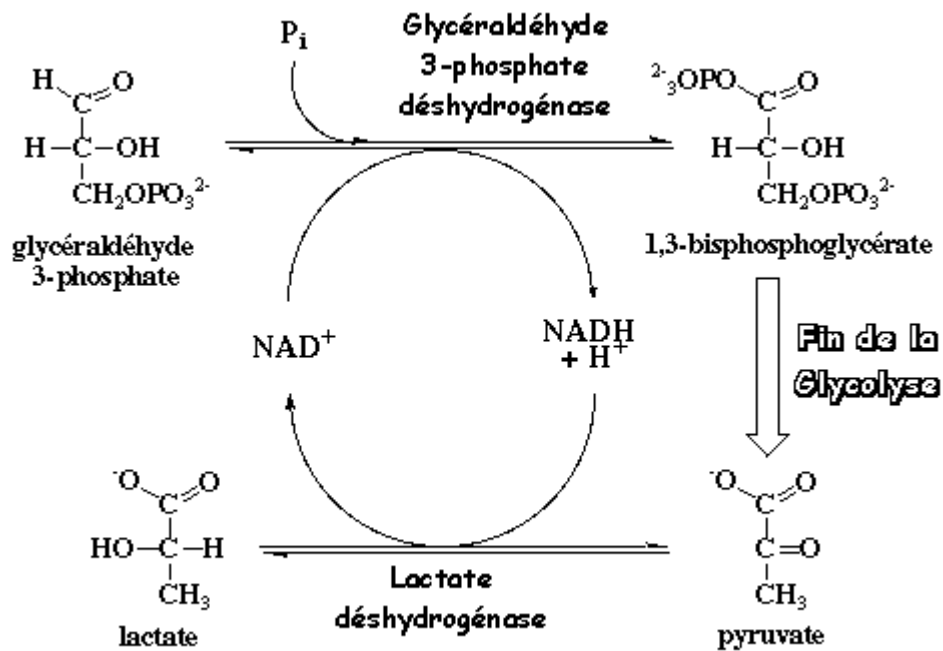
La phosphoglucomutase isomérise le glucose 1-phosphate en glucose 6-phosphate.



Il n'y a donc consommation que d'1 molécule d'ATP pour aboutir au glycéraldéhyde 3-phosphate.

Le bilan de la suite de la glycolyse est le même que si l'on part du glucose. Le **bilan** jusqu'au pyruvate est : glycogène (n) + 2 NAD⁺ + 3 ADP + 3 P_i -> glycogène (n-1) + 2 pyruvate + 2 NADH + 2 H⁺ + 3 ATP + 2 H₂O

Un grand nombre d'organismes réduisent le pyruvate en lactate par la lactate déshydrogénase ([EC 1.1.1.27](#)).



E. Jaspard (2009)

Au cours de cette réaction, le **NADH est r oxyd  en NAD⁺** qui retourne dans la glycolyse au niveau de la réaction catalysée par la glyc erald hyde 3-phosphate déshydrogénase (le phosphate inorganique est celui impliqué dans cette réaction).

On a donc : $2 \text{ pyruvate} + 2 \text{ NADH} + 2 \text{ H}^+ \rightarrow 2 \text{ lactate} + 2 \text{ NAD}^+$

Le **bilan** du glycogène jusqu'au lactate est : $\text{glycogène (n)} + 3 \text{ ADP} + 3 \text{ P}_i \rightarrow \text{glycogène (n-1)} + 2 \text{ lactate} + 3 \text{ ATP} + 2 \text{ H}_2\text{O}$

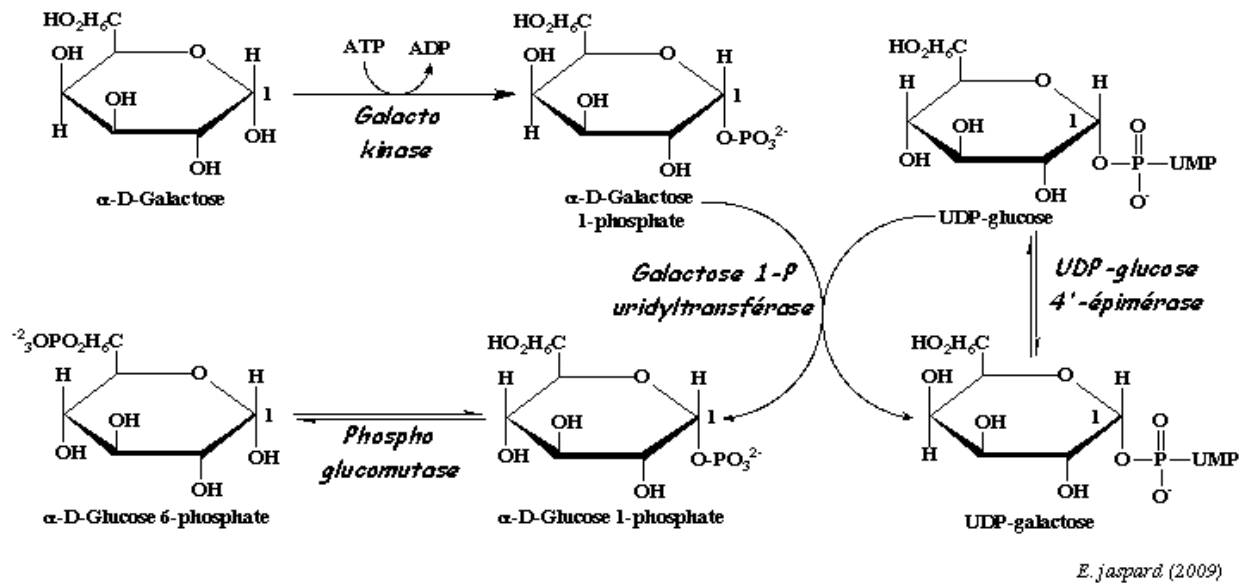
b. Bilan de la fermentation lactique à partir du galactose (monosaccharide)

Il est d'abord phosphorylé en galactose 1-phosphate par la galactokinase.

Le galactose 1-phosphate réagit avec l'UDP-glucose dans une réaction catalysée par la galactose 1-phosphate uridylyltransférase. Les produits de cette réactions sont : le glucose 1-phosphate et l'UDP-galactose.

La phosphoglucomutase (enzyme semblable à la phosphoglycérate mutase) convertit le glucose 1-phosphate en glucose 6-phosphate qui entre dans la glycolyse.

L'UDP-galactose, l'autre produit de la réaction catalysée par la galactose 1-phosphate uridylyltransférase, est recyclé par transformation en UDP-glucose par l'UDP-glucose 4'-épimérase.



Le **bilan** de l'entrée du galactose dans la **glycolyse** est : galactose + ATP -> glucose 6-phosphate + ADP

Puisque la suite du catabolisme du galactose aboutit à 2 molécules de pyruvate en produisant

2 molécules d'ATP et 2 molécules de NADH, le bilan net est équivalent à celui du catabolisme du glucose : galactose ($C_6H_{12}O_6$) + 2 ADP + 2 P_i + 2 NAD^+ -> 2 pyruvate + 2 ATP + 2 NADH + 2 H^+ + 2 H_2O

Comme indiqué ci-dessus, la fermentation lactique correspond à : 2 pyruvate + 2 NADH + 2 H^+ -> 2 lactate + 2 NAD^+

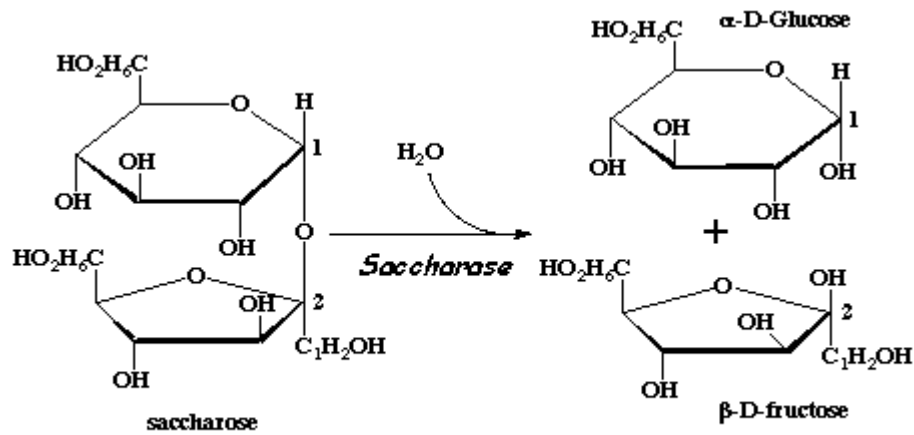
En conséquence, le **bilan** du galactose jusqu'au lactate est : galactose + 2 ADP + 2 P_i -> 2 lactate + 2 ATP + 2 H_2O

c. Bilan du catabolisme d'une molécule de sucrose (saccharose - disaccharide) en acétyl-CoA

Le saccharose est l'une des principales sources alimentaire d'**alpha-D-glucose** car il est extrêmement représenté dans le règne végétal et tout particulièrement dans la canne à sucre et la betterave.

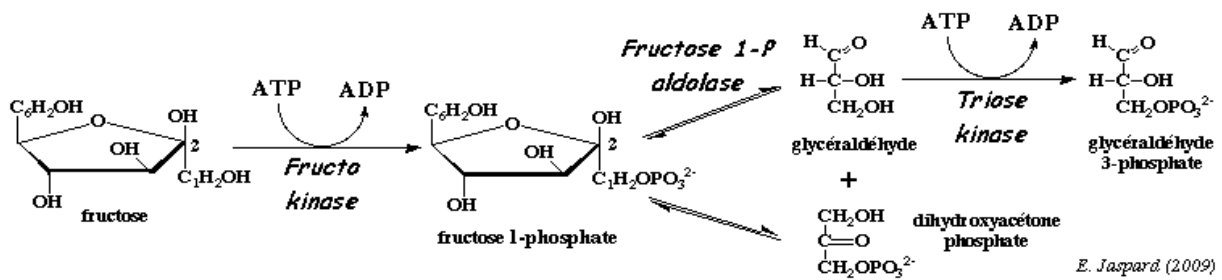
C'est le seul diholoside non reducteur (suffixe oside) trouvé à l'état naturel avec le tréhalose. En effet, l'hydroxyle du carbone anomère du fructose (carbone 2) est engagé dans une liaison osidique avec le carbone anomère du glucose (carbone 1).

Le saccharose est hydrolysé par une saccharase en α -D-glucopyranose et en β -D-fructofuranose :
saccharose -> glucose + fructose



E. Jaspard (2009)

Le **bilan** du catabolisme du glucose jusqu'au pyruvate : glucose ($C_6H_{12}O_6$) + 2 ADP + 2 P_i + 2 NAD^+
 -> 2 pyruvate + 2 ATP + 2 NADH + 2 H^+ + 2 H_2O

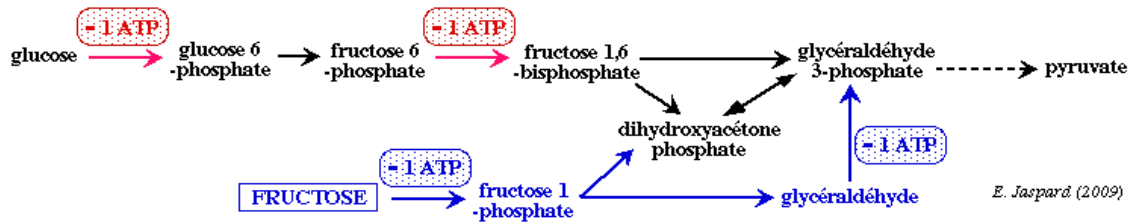


Bilan du catabolisme du fructose (monosaccharide) jusqu'au pyruvate dans le foie

Dans le foie, le fructose est transformé en fructose 1-phosphate par la fructokinase. Le fructose 1-phosphate est clivé par la fructose 1-phosphate aldolase pour former la dihydroxyacétonephosphate et le glycéraldéhyde.

Enfin, le glycéraldéhyde est phosphorylé en glycéraldéhyde 3-phosphate par la triose kinase.

La figure ci-dessous resitue ces réactions dans la glycolyse :



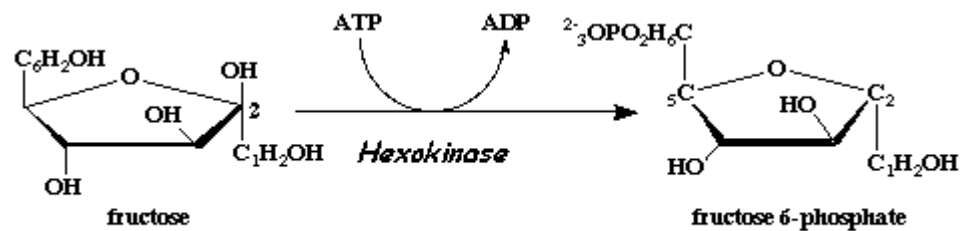
Le **bilan** de l'entrée du fructose dans la glycolyse est : fructose + 2 ATP -> glycéraldéhyde 3-phosphate + dihydroxyacétone phosphate + 2 ADP

Puisque la suite du catabolisme du fructose aboutit à 2 molécules de pyruvate en produisant 2 molécules d'ATP et 2 molécules de NADH, le bilan net est équivalent à celui du catabolisme du glucose.

Bilan du catabolisme du fructose jusqu'au pyruvate dans les autres tissus

Dans les autres tissus, le fructose est transformé en fructose 6-phosphate par l'hexokinase.

Le bilan de l'entrée du fructose dans la glycolyse est : fructose + ATP -> fructose 6-phosphate + ADP



Puisque la suite du catabolisme du fructose dans les autres tissus que le foie aboutit à 2 moles de pyruvate en produisant 2 moles d'ATP et 2 moles de NADH, le bilan net est équivalent à celui du catabolisme du glucose.

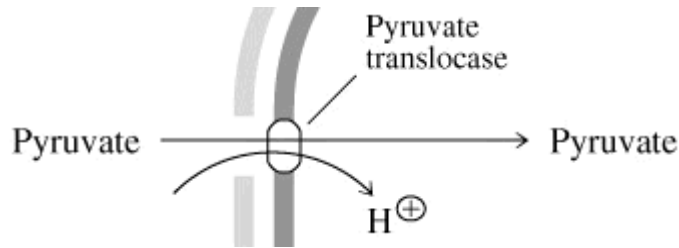
En conséquence, le bilan du catabolisme du saccharose jusqu'au pyruvate est : saccharose -> glucose

+ fructose + 4 ADP + 4 P_i + 4 NAD⁺ -> 4 pyruvate + 4 ATP + 4 NADH + 4 H⁺ + 4 H₂O

Chez les Eucaryotes, les 2 étapes préalables au **cycle de Krebs** sont :

- l'entrée du pyruvate (formé à l'issue de la glycolyse dans le cytosol) dans les **mitochondries**
- (pyruvate translocase)
- la conversion du pyruvate en acétyl CoA

Translocation du pyruvate : la pyruvate translocase

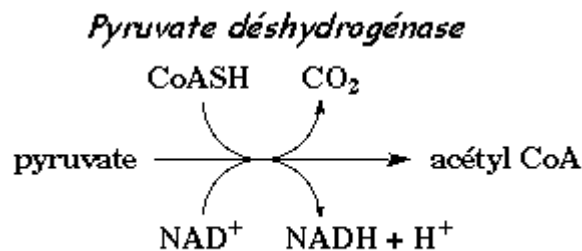


La **membrane interne de la mitochondrie** est imperméable aux petites molécules comme le pyruvate.

Le pyruvate issu de la glycolyse pénètre dans la mitochondrie (de l'espace intermembranaire dans la matrice) via la pyruvate translocase (protéine de la membrane interne).

Ce transport est un **symport avec H⁺**.

Conversion du pyruvate en acétyl CoA



E. Jaspard (2009)

Le complexe multi-enzymatique (et multi co-facteurs) de la pyruvate déshydrogénase (ou pyruvate: NADP⁺ oxidoreductase ou PDH - **EC 1.2.1.51**) catalyse la transformation du pyruvate en acétyl-CoA. Cette réaction fait intervenir le coenzyme A (ou CoA ou CoASH).

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 ($\Delta G^{\circ} = -9 \text{ kcal/mol}$).

Le coenzyme A est un dérivé de l'acide pantoténique, vitamine de la famille des vitamines B.

Finalement, le **bilan** du catabolisme du saccharose jusqu'à l'acétyl-CoA est :

- Glycolyse : saccharose \rightarrow glucose + fructose + 4 ADP + 4 P_i + 4 NAD⁺ (cytosol) \rightarrow 4 pyruvate + 4 ATP + 4 NADH (cytosol) + 4 H⁺ + 4 H₂O
- Activation : 4 pyruvate + 4 CoASH + 4 NAD⁺ (mitochondrie) \rightarrow 4 acétyl-CoA + 4 NADH (mitochondrie) + 4 H⁺ + 4 CO₂

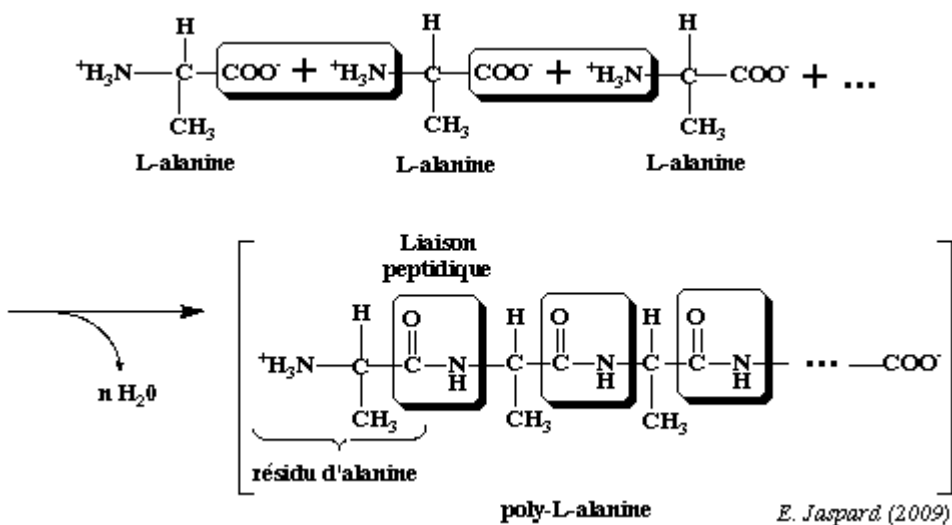
Bilan global : saccharose + 4 ADP + 4 P_i + 4 NAD⁺ (cytosol) + 4 NAD⁺ (mitochondrie) + 4 CoASH \rightarrow 4 acétyl-CoA + 4 ATP + 4 NADH (cytosol) + 4 NADH (mitochondrie) + 8 H⁺ + 4 H₂O + 4 CO₂

Remarque : Le bilan final en ATP dépend de la **navette employée** pour faire entrer dans la mitochondrie le pouvoir réducteur du NADH formé au cours de la glycolyse (cytosol).

Exercice 5

Bilan énergétique de la dégradation de l'alanine

De combien de moles d'ATP la dégradation d'1g de poly-L-alanine (masse molaire de la L-alanine = 89 g



a. Formation du poly-L-alanine

Une molécule d'eau (masse molaire = 18 g.mol⁻¹) est éliminée lors de la formation de la **liaison peptidique**.

a. Après hydrolyse, 1g de poly-L-alanine donne :

$$\frac{1 \text{ g}}{\dots\dots\dots} = 1,1 \cdot 10^{-2} \text{ moles d'alanine}$$

89 g.mol⁻¹

b. Devenir du squelette carboné de l'alanine

L'alanine entre dans la phosphorylation oxydative (formation de CO₂ et H₂O) via le pyruvate.

Pour une molécule de pyruvate, on a ensuite :

- Réaction catalysée par la pyruvate déshydrogénase : 1 molécule de NADH => 1 x 3 molécules d'ATP synthétisées par l'ATP synthase

- Réactions du cycle de Krebs :

- 1 ATP (ou GTP) par phosphorylation au niveau du substrat
- 3 molécules de NADH => 3 x 3 = 9 molécules d'ATP
- 1 molécule de FADH₂ => 1 x 2 = 2 molécules d'ATP

Le catabolisme du squelette carboné de l'alanine aboutit donc à 15 molécules d'ATP.

c. Devenir de la fonction aminée de l'alanine

La formation de l'ammoniac à partir des acides aminés s'effectue selon deux voies :

- De manière prédominante, par désamination directe qui libère un acide α-cétonique et de l'ammoniac. Dans le cas de l'Asn et de la Gln, il existe une réaction supplémentaire de désamidation.
- L'autre voie est une transamination réverse qui aboutit au glutamate. Dans le cas de l'alanine la réaction est : alanine + α-cétoglutarate =====> pyruvate + glutamate.

Quel que soit le mécanisme par lequel l'ammoniac est libéré, celui-ci se condense avec le glutamate pour former la glutamine (réaction catalysée par la glutamine synthétase). Cette réaction consomme 1 molécule d'ATP.

d. Conclusion

L'alanine aboutit à la synthèse nette de 14 molécules d'ATP.

- La dégradation de 1 g de poly-L-alanine en CO₂, H₂O et NH₃ permet donc la synthèse de 1,1 10⁻² moles de L-alanine x 14 # 0,16 moles d'ATP.
 - Soit une mise en réserve de 0,16 moles x 7,3 kcal.mol⁻¹ = 1,15 kcal.

Remarque 1 : la glutamine, sert de transporteur de l'ammoniac jusqu'au foie ou jusqu'aux reins. Dans chacun de ces organes, la glutaminase libère l'ammoniac de la glutamine par désamidation.

- Au niveau des reins : l'ammoniac est éliminé dans l'urine sous forme d'ions ammonium. Cette élimination

est d'autant plus importante qu'elle permet non seulement d'éliminer l'ammoniac mais aussi une grande quantité d'ions H^+ formés au cours de diverses réactions métaboliques.

- Dans le foie : l'ammoniac va être transformé en urée. C'est ce que l'on appelle l'uréogénèse ou [cycle de l'urée](#). L'urée est ensuite véhiculée par la circulation jusqu'aux reins d'où elle est éliminée par l'urine.

Remarque 2 : quand le muscle squelettique se contracte, le pyruvate et l'alanine ont un autre devenir qui relie la glycolyse à la néoglucogénèse, c'est le [cycle des Cori](#).