

Chapitre 1 : Introduction au métabolisme

Introduction

Les cellules eucaryotes sont composées d'eau, d'ions inorganiques et de milliers de molécules organiques. Elles participent à des systèmes d'extraction, de transformation et d'utilisation de l'énergie de l'environnement qui permettent aux organismes d'effectuer des travaux mécaniques, chimiques, osmotiques et électriques. La plupart de ces molécules organiques appartiennent à l'une des trois classes de polymères : i) les polysaccharides, ii) les lipides et iii) les protéines. Ces polymères sont formés par la liaison (polymérisation) de plusieurs composants chimiques de faible poids moléculaire : glucides, acides gras et acides aminés, respectivement.

Le métabolisme est l'ensemble des réactions chimiques qui se déroulent dans l'organisme et, en particulier, le métabolisme énergétique, qui regroupe les voies métaboliques et les réactions permettant de produire l'énergie nécessaire au fonctionnement cellulaire.

La biosynthèse des macromolécules cellulaires doit être équilibrée par leur dégradation. Dans des conditions d'équilibre, les taux de synthèse et de dégradation sont équilibrés et la quantité de macromolécule reste constante. Différents nutriments peuvent également être interconvertis par des intermédiaires métaboliques. Par exemple, la plupart des acides aminés peuvent être convertis en glucose, et le glucose peut être converti en acides aminés et en acides gras.

L'étude du métabolisme a connu son heure de gloire jusqu'au milieu du XX^e siècle, lorsque les principales voies métaboliques ont été découvertes : la glycolyse, le métabolisme du glycogène, le cycle de l'acide citrique, l'oxydation des acides gras, le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, etc. La connaissance de ces voies métaboliques chez les mammifères, les techniques d'isolement d'organes et de cellules, l'apparition de lignées cellulaires, ont ensuite permis d'étudier la régulation du métabolisme au niveau cellulaire, et, de façon plus intégrée, dans des organes ou dans des organismes entiers, dans des conditions physiologiques (cycles nutritionnels, exercice, reproduction, développement, etc.) ou pathologiques (déficits génétiques, maladies métaboliques comme le diabète et l'obésité, l'athérosclérose, etc.).

Les méthodes d'étude comprenaient la mesure des activités enzymatiques et des concentrations d'un nombre limité de molécules par des méthodes chimiques ou enzymatiques.

I- Le métabolisme

Le métabolisme consiste en une série de réactions qui se produisent dans les cellules des organismes vivants pour assurer la vie. Le processus du métabolisme implique de nombreuses voies cellulaires interconnectées pour finalement fournir aux cellules l'énergie nécessaire à l'exécution de leur fonction.

Une voie métabolique (ou carte métabolique) constitue une série de réactions enzymatiques permettant de produire des produits spécifiques. Le terme métabolite s'applique à un substrat, à un intermédiaire ou à un produit dans les réactions métaboliques. Le métabolisme est divisé en deux voies :

***Catabolisme :** Le catabolisme libère de l'énergie car il s'agit d'un processus oxydatif. La voie catabolique globale est la respiration cellulaire où le glucose et d'autres nutriments sont décomposés dans des conditions aérobies. L'ingestion de nourriture nous donne du carburant pour notre respiration qui se transforme en CO₂ et H₂O et nous donne de l'énergie, qui est résumée ici :

Composés organiques + oxygène → dioxyde de carbone + eau + énergie (ATP + chaleur)

Le catabolisme se déroule en trois étapes (**figure2**).

Étape 1 : Conversion de molécules complexes en leurs éléments constitutifs : Les polysaccharides sont décomposés en monosaccharides, les lipides en acides gras libres et en glycérol, les protéines en acides aminés.

Étape 2 : Formation d'intermédiaires simples : les éléments constitutifs produits à l'étape (1) sont dégradés en intermédiaires simples tels que le pyruvate et l'acétyl CoA.

Étape 3 : Oxydation finale de l'acétyl CoA : L'acétyl CoA est complètement oxydé en CO₂, libérant du NADH et du FADH₂ qui s'oxydent finalement pour libérer une grande quantité d'énergie (sous forme d'ATP). Le cycle de Krebs (ou cycle de l'acide citrique) est la voie métabolique commune impliquée dans l'oxydation finale de toutes les molécules riches en énergie. Cette voie accepte les composés carbonés (pyruvate, succinate etc.) dérivés des glucides, des lipides ou des protéines.

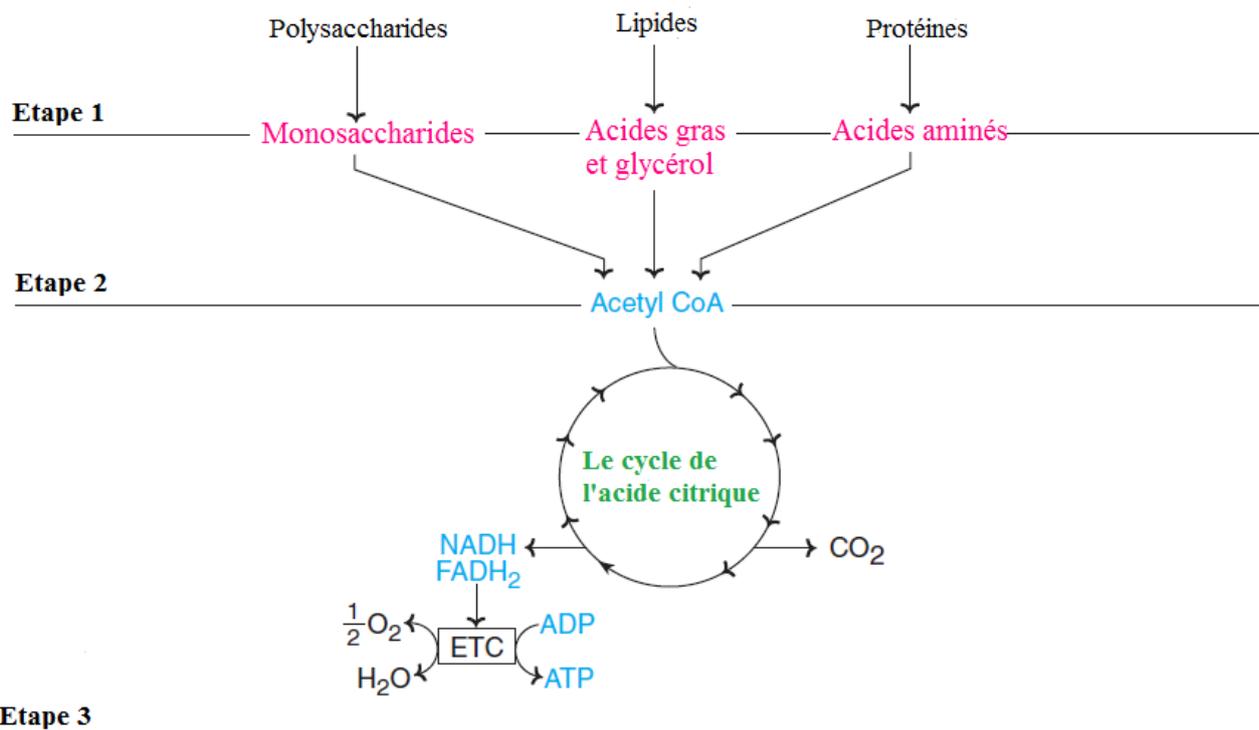


Figure 2 : Les trois étapes du catabolisme (ETC – Chaîne de transport d'électrons).

***Anabolisme :** L'ensemble des réactions qui synthétisent des molécules complexes à partir de petites molécules est connu sous le nom d'anabolisme. L'anabolisme est donc un processus constructif. Les réactions anaboliques nécessitent de l'énergie sous forme d'ATP. La synthèse de molécules complexes construit des tissus et des organes. Ces molécules complexes sont nécessaires à la croissance, au développement et à la différenciation des cellules. Elles augmentent la masse musculaire et minéralisent les os.

L'anabolisme se déroule en trois étapes :

Etape 1 : Au cours de la première étape, les précurseurs tels que les monosaccharides, les nucléotides, les acides aminés et les isoprénoïdes sont produits.

Etape 2 : Les précurseurs produits lors de la première étape sont activés par l'ATP pour devenir une forme active.

Etape 3 : Les formes réactives sont assemblées en molécules complexes telles que des polysaccharides, des acides nucléiques, des polypeptides et des lipides.

Tableau 1 : Différence entre l'anabolisme et le catabolisme.

Anabolisme	Catabolisme
Le processus métabolique par lequel les substances simples sont synthétisées en molécules complexes.	Le processus métabolique qui décompose les grosses molécules en molécules plus petites.
La phase constructive du métabolisme.	La phase destructrice du métabolisme.
Est une réaction endergonique (nécessite de l'énergie (ATP)).	Est une réaction exergonique (libère de l'énergie (ATP)).
L'estrogène, la testostérone, les hormones de croissance, l'insuline, etc. sont impliqués.	L'adrénaline, le cortisol, le glucagon, les cytokines, etc. sont impliqués.
Augmente la masse musculaire. Il forme, répare et meuble les tissus.	Brûle les graisses et les calories. Il utilise les aliments stockés pour générer de l'énergie.
Fonctionnel au repos ou au sommeil.	Fonctionnel dans les activités corporelles.
L'énergie cinétique est convertie en énergie potentielle.	L'énergie potentielle est convertie en énergie cinétique.
Est un processus réducteur.	Est un processus oxydatif.

Les voies anaboliques et cataboliques ne sont pas réversibles et fonctionnent de manière indépendante. Ainsi, les voies métaboliques se produisent dans des emplacements cellulaires spécifiques (mitochondries, microsomes, etc.) et sont contrôlées par des signaux régulateurs différents.

I.1. Réactions organiques dans le métabolisme

Toutes les réactions biologiques courantes peuvent être classées en quatre groupes :

- Réactions de transfert de groupe (transfert d'un électrophile [groupes acyle {RCOX}, phosphoryle {OP₃X₂-} et glycosyle] entre nucléophiles [alcools, amines, thiols, etc.]
- réaction d'oxydoréduction
- Éliminations {éliminer H₂O, NH₃, ROH ou RNH₂}, Isomérisations, Réarrangements.
- Formation ou rupture de liaison C-C (réactions de condensation et de clivage).

I.2. Régulation des voies métaboliques

I.2.1. Régulation enzymatique

-Certaines enzymes sont modifiées de manière covalente, généralement par phosphorylation des chaînes latérales d'acides aminés. L'enzyme phosphorylée ou déphosphorylée est la forme

catalytiquement active. Ce mécanisme de régulation nécessite une protéine kinase (enzyme de phosphorylation) et une protéine phosphatase (enzyme de déphosphorylation).

-Certaines enzymes sont régulées par des effecteurs allostériques. Dans la plupart des cas, l'effecteur allostérique est un substrat, un intermédiaire ou un produit de la voie.

I.2.2. Régulation hormonale

La deuxième tâche de la régulation métabolique est le maintien de l'homéostasie au niveau de l'organisme (L'homéostasie est la capacité ou la tendance à maintenir la stabilité interne d'un organisme malgré les changements environnementaux). Cela se fait par l'intervention de certaines hormones :

-L'insuline est libérée après un repas riche en glucides et stimule l'utilisation des nutriments alimentaires.

-Le glucagon est libéré pendant le jeûne et maintient un taux de glucose sanguin adéquat pendant le jeûne.

-L'épinéphrine (adrénaline) et la norépinéphrine (noradrénaline) sont libérées pendant un stress aigu et un effort physique. Elles stimulent la mobilisation des graisses et du glycogène stockés.

-Le cortisol est libéré pendant un stress plus prolongé, lorsqu'il favorise la synthèse du glucose et la dégradation des graisses.

II- Bioénergétique

La bioénergétique est l'étude quantitative des transductions énergétiques qui se produisent dans les cellules vivantes et de la nature et de la fonction des processus chimiques sous-jacents à ces transductions. Les transformations de l'énergie biologique obéissent aux lois de la thermodynamique.

***La thermodynamique** : La thermodynamique est l'étude de l'énergie et de ses transformations. La connaissance de la thermodynamique, qui est la description des relations entre les différentes formes d'énergie et de la manière dont l'énergie affecte la matière, permet de déterminer si un processus physique est possible.

***Le concept de système**

Un système est défini comme la matière présente dans une région définie de l'espace. La matière présente dans le reste de l'univers est appelée environnement.

-Un **système fermé** peut échanger de l'énergie, mais pas de matière, avec son environnement.

-Un **système ouvert** peut échanger de la matière et de l'énergie avec son environnement.

***L'énergie :** L'énergie peut être définie de manière générale comme la capacité d'un système à exercer un travail sur son environnement. Le travail consiste à déplacer des objets, à les déformer, à les casser, etc.

***L'énergie libre de Gibbs :** L'énergie libre de Gibbs, ΔG , est peut-être le moyen le plus approprié pour mesurer les changements d'énergie dans les systèmes vivants, car elle mesure l'énergie disponible pour effectuer un travail à température et pression constantes, ce qui décrit l'état vivant.

Elle s'agit d'une différence par rapport à l'énergie totale, qui est l'énergie obtenue à partir de la combustion. La variation d'énergie libre standard est une forme particulière de l'énergie libre de Gibbs et fournit une variation d'énergie constante pendant l'état standard (pH 7,0 à 25 °C et 1 atm, lorsque la concentration de substrats est de 1,0 M). Elle est appelée ΔG° .

***L'enthalpie :** Au cours d'une réaction chimique, la chaleur peut être libérée ou absorbée, en raison de modifications de la liaison chimique qui accompagnent la réaction. Cela peut se traduire par la formation de plus de liaisons dans les produits que dans les réactifs, ou cela peut signifier que les liaisons dans les réactifs sont plus énergétiques que celles des produits. Les réactions qui dégagent de la chaleur (appelées exothermiques) forment des liaisons plus stables dans les produits que dans les réactifs et ont tendance à être plus favorables que les réactions qui ne dégagent pas de chaleur. La variation de l'enthalpie (ΔH) est une mesure de la variation de la teneur en chaleur des réactifs par rapport aux produits.

***L'entropie (ΔS) :** La plupart des réactions chimiques s'accompagnent également d'un changement dans l'organisation des réactifs et des produits (**figure 3 et 4**). L'entropie est le mot donné au désordre (le contraire d'organisé). Les systèmes à haute entropie sont désorganisés, tandis que les systèmes à faible entropie sont organisés. L'entropie atteint un maximum lorsque la réaction se rapproche de l'équilibre (**Gilbert ; 2000 ; Satyanarayana et Chakrapani ; 2013**).

L'énergie libre est définie comme :

$$\Delta G = G_{\text{Produit}} - G_{\text{Réactifs}} = \Delta H - T\Delta S$$

T représente la température absolue en Kelvin ($K = 273 + ^\circ C$).

La première loi est le principe de conservation de l'énergie : pour tout changement physique ou chimique, la quantité totale d'énergie dans l'univers reste constante ; l'énergie peut changer de forme ou être transportée d'une région à une autre, mais elle ne peut être ni créée ni détruite et que l'énergie totale d'un système et de son environnement est constante.

$$\Delta E = E_B - E_A = Q - W$$

Où, E_A est l'énergie d'un système au début d'un processus et E_B à la fin du processus. Q est la chaleur absorbée par le système et W est le travail effectué par le système.

La deuxième loi de la thermodynamique, qui peut être énoncée sous plusieurs formes, dit que l'univers tend toujours vers un désordre croissant : dans tous les processus naturels, l'entropie de l'univers augmente c'est-à-dire :

$$(\Delta S_{\text{system}} + \Delta S_{\text{environnement}}) > 0 \text{ pour un processus spontané)}$$

Si la variation d'énergie libre (ΔG) est négative ($\Delta G < 0$), il y a perte d'énergie libre. La réaction est dite exergonique et se déroule spontanément.

L'hydrolyse de l'ATP est un exemple classique de réaction exergonique.



Si la variation d'énergie libre (ΔG) est positive ($\Delta G > 0$), il indique que de l'énergie doit être fournie aux réactifs. La réaction ne peut pas se dérouler spontanément et est de caractère endergonique.

L'inversion de la réaction ($\text{ADP} + \text{Pi} \rightarrow \text{ATP}$) est endergonique et ne se produit que lorsqu'il y a un apport d'énergie d'au moins 7,3 Cal/mol ($\rightarrow \Delta G^\circ$ est positif).

La variation d'énergie libre devient nulle ($\Delta G = 0$) lorsqu'une réaction est à l'équilibre.

À température et pression constantes, ΔG dépend de la concentration réelle des réactifs et des produits. Pour la conversion du réactif A en produit B ($A \rightarrow B$), la relation mathématique suivante peut être dérivée :

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[B]}{[A]}$$

Où ΔG° = Variation standard de l'énergie libre

R = Constante des gaz (1,987 Cal/mol)

T = Température absolue (273 + °C)

ln = Logarithme naturel

[B] = Concentration du produit

[A] = Concentration du réactif.

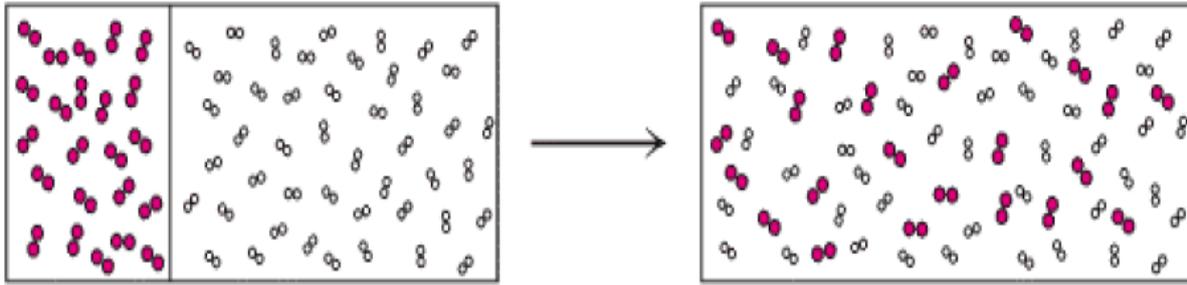


Figure 3 : De l'ordre au désordre. Le mélange spontané des gaz est provoqué par une augmentation de l'entropie.

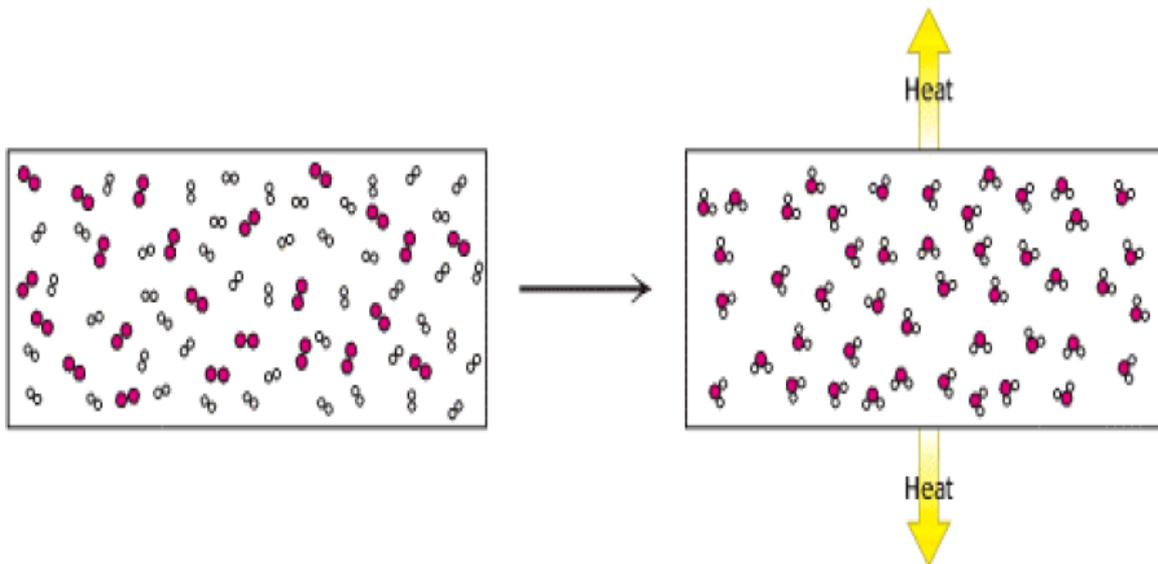


Figure 4 : Changements d'entropie. Lorsque l'hydrogène et l'oxygène se combinent pour former de l'eau, l'entropie du système est réduite, mais l'entropie de l'univers est augmentée en raison de la libération de chaleur dans l'environnement.

*Composés à haute énergie

L'adénosine triphosphate (ATP) est une molécule unique et la plus importante à haute énergie dans les cellules vivantes. Elle est composée d'une adénine, d'un ribose et d'un groupement triphosphate. L'ATP est un composé à haute énergie en raison de la présence de deux liaisons phosphoanhydrides dans l'unité triphosphate. L'ATP sert de monnaie énergétique à la cellule, comme le montre le cycle ATP-ADP.

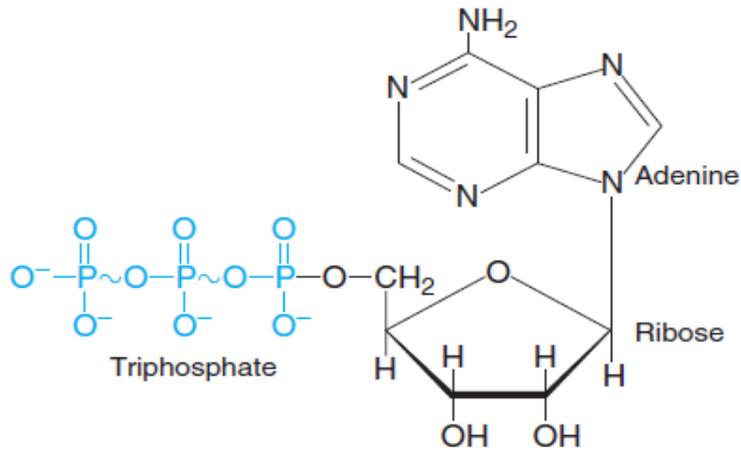


Figure 5 : Structure de l'ATP.

Tableau 2 : Énergie libre standard de l'hydrolyse de quelques composés importants.

Composés	ΔG° (Cal/mol)
Phosphates à haute énergie	
Phosphoénol pyruvate	-14,8
Carbamoyl phosphate	-12,3
AMP cyclique	-12,0
1,3-Bisphosphoglycérate	-11,8
Phosphocréatine	-10,3
Acétyl phosphate	-10,3
S-adénosylméthionine*	-10,0
Pyrophosphate	-8,0
Acétyl CoA**	-7,7
ATP \rightarrow ADP + Pi	-7,3
Phosphates à faible énergie	
ADP \rightarrow AMP + Pi	-6,6
Glucose 1-phosphate	-5,0
Fructose 6-phosphate	-3,8
Glucose 6-phosphate	-3,3
Glycérol 3-phosphate	-2,2
* Composé de sulfonium	
** Thioester	