

3. Voie de pentose phosphate (PP)

La voie du pentose phosphate (PP), également appelée shunt de l'hexose monophosphate. Par rapport aux voies de production d'énergie comme la glycolyse et l'acide citrique, le cycle des pentoses-phosphates n'est pas utilisé comme source d'ATP, mais surtout comme moyen pour obtenir le pouvoir réducteur (NADPH) et des métabolites intermédiaires tel que le ribose 5 phosphate (nucléotides) et l'érythrose 4 phosphate (acides aminées). Une molécule de glucose catalyse la production nette de 2 molécules de NADPH. Le NADPH est utilisé dans la synthèse réductrices (acides gras, cholestérol, hormones stéroïdes). Le NADPH, peut être utilisé également pour maintenir le statut redox et lutter contre le stress oxydatif via la régénération du glutathion réduit (GSH) par l'action de glutathion réductase (globules rouges et neurones).

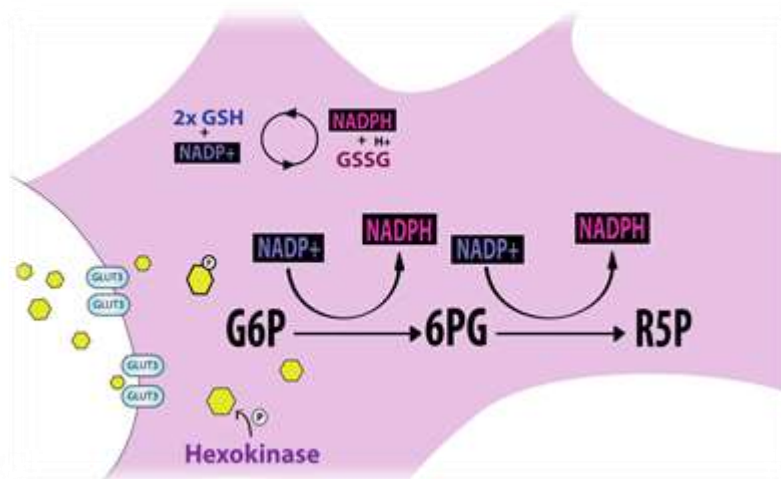


Figure 10 : Diagram simplifié de métabolisme du glucose via la voie de pentose phosphate.

GLUT3: transporteur 3, **G6P:** glucose-6-phosphate, **6PG:** 6-phosphogluconate, **R5P:** ribose-5-phosphate, **GSH:** glutathion réduit, **GSSG:** glutathion oxydé.

3.1. Etapes

Le PP est un réseau de réactions de sept enzymes qui interconvertissent les sucres phosphates (Figure 11), se déroule en deux étapes ; (i) phase oxydative et (ii) phase non oxydative (régénération de 5 molécules de Glucose-6-P (G6P) à partir de 6 autres de ribulose-5-P). Deux enzymes clés contrôlent cette étape ; glucose-6-phosphate déshydrogénase et 6-phosphogluconate déshydrogénase (étapes 1 et 3).

Voie oxydative

La voie oxydative est une partie constituée de réactions catalysées par les enzymes glucose-

6-phosphate déshydrogénase (G6PDH), 6-phosphogluconolactonase (6PGL) et 6-phosphogluconate déshydrogénase (6PGDH). Ces enzymes oxydent le glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconolactone, hydrolysent la lactone en 6-phosphogluconate et oxydent le 6-phosphogluconate en ribulose-6-phosphate, respectivement.

La réaction globale catalysée par la voie oxydative de PP est l'oxydation du glucose-6-phosphate en ribulose-5-phosphate et CO_2 . Lors de l'oxydation, la dégradation de G6P aussi NADPH (Figure 10).

Voie non oxydative

La partie non oxydative du PPP est constituée des réactions catalysées par les enzymes ribulose-5-phosphate isomérase (R5PI), ribulose-5-phosphate-3-épimérase (R5PE), transaldolase (TA) et transcétolase (TC). R5PI et R5PE convertissent le ribulose-5-phosphate au ribose-5-phosphate et au xylulose-5-phosphate, respectivement. Les réactions catalysées par transaldolase (TA) et transcétolase (TC) interconvertissent un ensemble d'aldoses phosphorylés (ribose-5-phosphate, érythrose-4-phosphate, glycéraldéhyde-3-phosphate) et cétooses (xylulose-5-phosphate, fructose-6-phosphate, sédoheptulose-7-phosphate). Ce réseau de sucres phosphorylés est relié à la glycolyse par leurs intermédiaires communs glycéraldéhyde-3-phosphate et fructose-6-phosphate.

3.2. Régulation

Le flux traversant le PP est spécifiquement modulé dans chaque tissu en fonction des paramètres physiologiques. Les tissus dotés de fonctions biosynthétiques, comme le foie ou le tissu adipeux, présentent une grande capacité pour accélérer le flux du PP, alors que d'autres cellules, telles que les cellules musculaires, n'ont pas cette capacité. Le flux est modulé par l'activité du G6PD, le régulateur principal du PP. Cette enzyme contrôle l'entrée de glucose-6-phosphate dans le PPP. La G6PDH est inhibée par une concentration élevée de NADPH et par les intermédiaires de la biosynthèse des acides gras.

La régulation de la voie du pentose phosphate dépend des besoins cellulaires. Les principaux modes de voies de pentose phosphate sont illustrés dans la Figure 12.

- ❖ **Mode 1** : Ce mode domine lorsque le besoin en R5P est supérieur à celui en NADPH, par exemple dans les cas de prolifération cellulaire. Dans cette situation, les métabolites glycolytiques 3GP et F6P peuvent être convertis en R5P grâce au PP réversible par voie non oxydative.

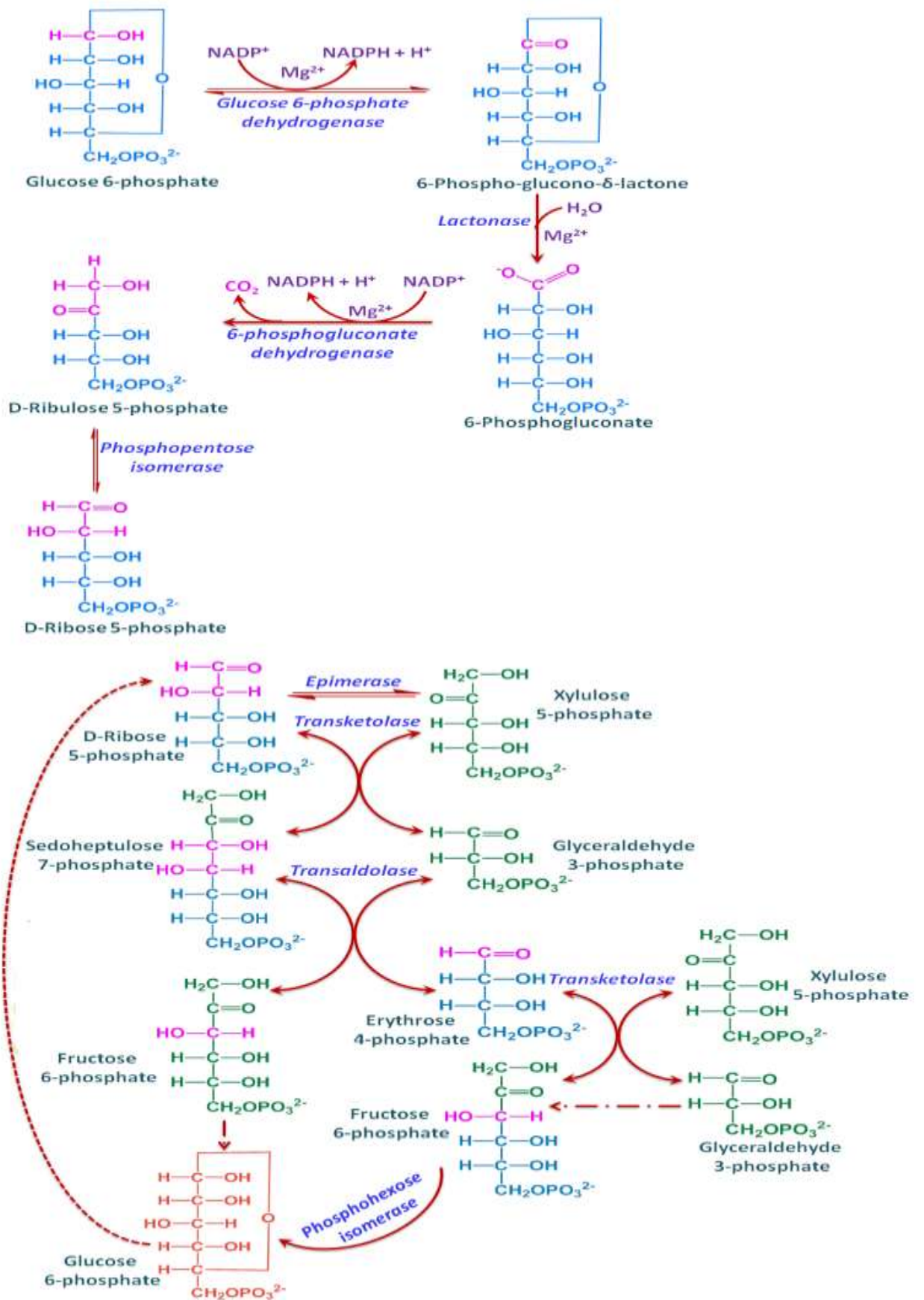


Figure 11: Voie des pentoses-phosphates.

- ❖ **Mode 2** : Ce mode se produit lorsque les besoins en NADPH et en R5P sont équilibrés. Alors, à partir d'une molécule de G6P, deux molécules de NADPH et une molécule de R5P peuvent être obtenues sans génération de métabolite glycolytique.
- ❖ **Mode 3** : Ce mode est adopté lorsque le besoin cellulaire de Le NADPH dépasse celui du R5P et de l'ATP, par exemple lors de la synthèse des acides gras dans les adipocytes. La phase non oxydative de la voie conduit à la conversion du ribulose 5-phosphate en fructose 6-phosphate (F6P) et glycéraldéhyde 3-phosphate (G3P). Ensuite, ces métabolites glycolytiques, grâce à Les réactions de gluconéogenèse forment du G6P, qui peut entrer à nouveau dans le PPP pour produire plus de NADPH.
- ❖ **Mode 4** : le besoin cellulaire en NADPH et en ATP est supérieur à celui en R5P. Comme décrit en mode 3, le ribulose 5-P est transformé en G3P et F5P par le biais du processus non oxydatif; cependant, en mode 4, ces molécules sont métabolisées en pyruvate via la glycolyse, qui est associée à la formation d'ATP.

4. Cycle de l'acide citrique

Le cycle de Krebs, ou cycle des acides tricarboxyliques, se déroule dans la matrice mitochondriale. Mais avant d'y accéder, le pyruvate est oxydé et décarboxylé par l'activité pyruvate déshydrogénase pour former NADH et l'acétyl-CoA. Ce dernier entame le cycle par l'intermédiaire de l'activité citrate synthase qui transfère le groupement acétyl sur l'acide oxaloacétique pour synthétiser l'acide citrique. Il s'en suit une série de réactions conduisant à la régénération de l'acide oxaloacétique tout en libérant de l'énergie sous forme de composé phosphorylé (GTP) et de pouvoir réducteur (NADH₂ et FADH₂) (Figure 13).

4.1. Régulation

La régulation du cycle du TCA, comme celui de la glycolyse, se produit à la fois au niveau de l'entrée des substrats dans le cycle ainsi qu'aux réactions clés du cycle.

- **Disponibilité et besoin cellulaire de l'ATP**

Lorsque la charge énergétique de la cellule est faible, le cycle fonctionne à un rythme plus rapide.

- **Pyruvate déshydrogénase**

La génération d'acétyl-CoA à partir des glucides est un point de contrôle majeur du cycle. C'est la réaction catalysée par le complexe pyruvate déshydrogénase. Le complexe pyruvate déshydrogénase est inhibé par l'acétyl-CoA et NADH et activé par coenzyme A (CoASH) et NAD⁺.

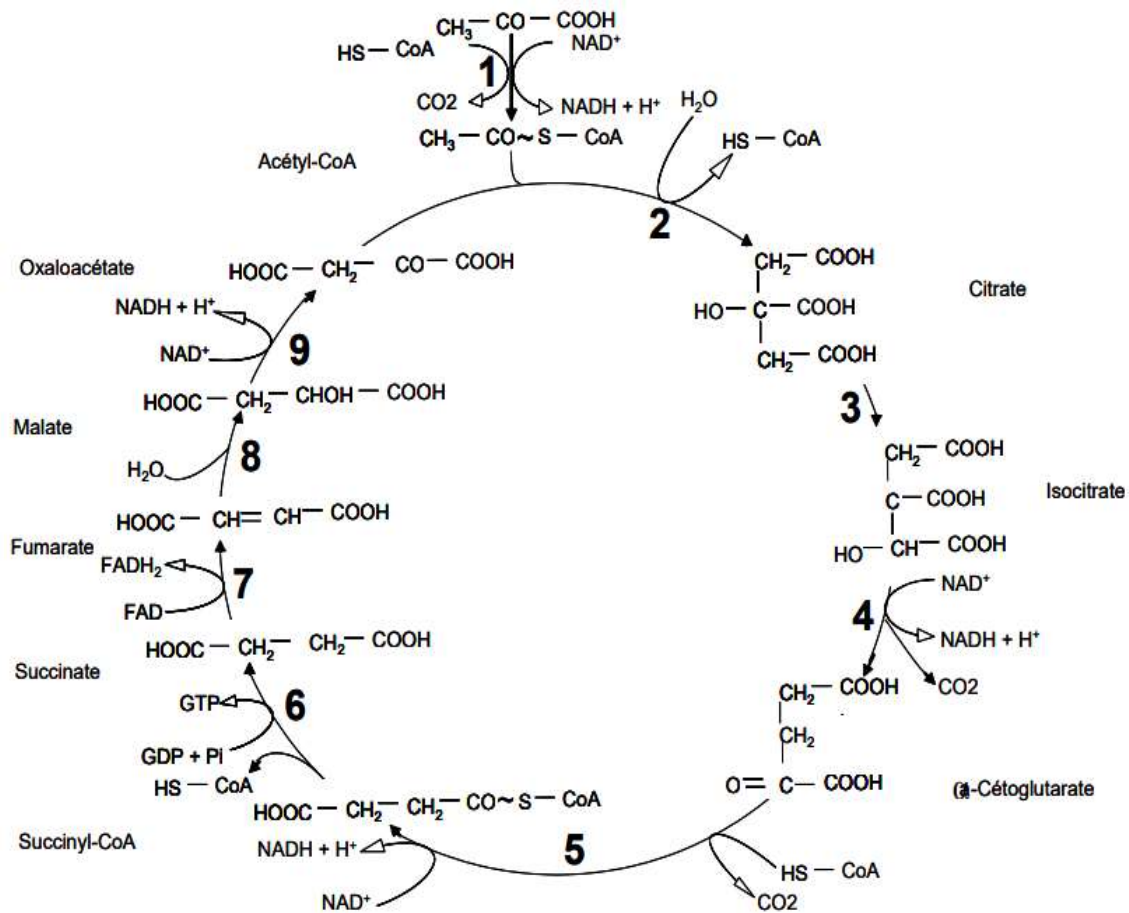


Figure 13: Cycle de Krebs.

1, pyruvate déshydrogénase (complexe enzymatique) ; 2, citrate synthase ; 3, aconitase ; 4, isocitrate déshydrogénase ; 5, α-cétoglutarate déshydrogénase (complexe enzymatique) ; 6, succinyl-CoA synthétase ; 7, succinate déshydrogénase ; 8, fumarase ; 9, malate déshydrogénase.

▪ *Citrate et citrate synthase*

La formation de citrate à partir d'oxaloacétate et de l'acétyl CoA constitue un élément important du contrôle. L'ATP agit comme un inhibiteur allostérique de la citrate synthase. Le citrate inhibe la PFK (enzyme clé de la glycolyse).

▪ *Isocitrate déshydrogénase*

ADP agit comme un modificateur positif améliorant la liaison du substrat. Le NADH est un inhibiteur.

▪ *Alpha cétoglutarate déshydrogénase*

Il est inhibé par le succinyl-CoA et le NADH.