

# Le métabolisme : concepts de base et architecture



Les colibris peuvent effectuer des prouesses d'endurance. Par exemple, le petit colibri gorge de rubis peut stocker suffisamment de molécules source d'énergie pour traverser le Golfe du Mexique, soit quelque 800 kilomètres, sans se reposer. Cet exploit est possible en raison de sa capacité à convertir des molécules énergétiques en ATP, l'unité de base d'énergie cellulaire, dont le modèle est représenté à droite. [(À gauche) William Leaman/Alamy.]

Les concepts de conformation et de dynamique développés dans la Partie I, particulièrement ceux ayant trait à la spécificité et au pouvoir catalytique des enzymes, à la régulation de leur activité ainsi qu'au transport des molécules et des ions à travers les membranes, nous permettent de nous tourner maintenant vers deux questions fondamentales de la biochimie :

1. Comment une cellule extrait-elle l'énergie et le pouvoir réducteur de son environnement ?
2. Comment une cellule synthétise-t-elle les précurseurs de ses macromolécules, puis les macromolécules elles-mêmes ?

Ces processus sont assurés par un réseau hautement intégré de réactions chimiques connues collectivement sous le nom de *métabolisme* ou *métabolisme intermédiaire*.

Plus d'un millier de réactions chimiques s'effectuent dans un organisme aussi simple qu'*Escherichia coli*. Ce réseau de réactions peut sembler insurmontable à première vue. Cependant, un examen plus approfondi révèle que le métabolisme a une *architecture cohérente contenant de nombreux motifs communs*. Ces motifs comprennent l'utilisation d'une unité d'énergie et l'apparition répétée d'un nombre limité d'intermédiaires activés. En fait, un groupe d'environ 100 molécules joue un rôle central

## PLAN

- 15.1** Le métabolisme est constitué de nombreuses réactions couplées et interconnectées
- 15.2** L'ATP est l'unité universelle d'énergie libre des systèmes biologiques
- 15.3** L'oxydation des carbones des molécules énergétiques est une importante source d'énergie cellulaire
- 15.4** Les voies métaboliques présentent de nombreux motifs récurrents

dans toutes les formes de vie. De plus, bien que le nombre de réactions du métabolisme soit grand, le *nombre de types* de réactions est petit et les mécanismes de ces réactions sont habituellement très simples. Les voies métaboliques sont, elles aussi, régulées par des mécanismes communs. Le but de ce Chapitre est de présenter quelques principes et motifs généraux du métabolisme, afin d'apporter les bases nécessaires aux études plus détaillées qui seront exposées par la suite. Ces principes sont les suivants :

1. Les sources d'énergie alimentaires (« les combustibles ») sont dégradées étape par étape, tandis que les grosses molécules sont construites également étape par étape, dans des séries de réactions interconnectées appelées *voies métaboliques*.
2. Une unité d'énergie commune à toutes les formes de vie, l'adénosine triphosphate (ATP), relie les voies libérant de l'énergie aux voies requérant de l'énergie.
3. L'oxydation des combustibles alimentaires carbonés alimente la formation d'ATP.
4. Bien qu'il existe de nombreuses voies métaboliques, un nombre limité de types de réactions et d'intermédiaires particuliers sont communs à de nombreuses voies.
5. Les voies métaboliques sont soumises à de nombreuses régulations.

### 15.1 Le métabolisme est constitué de nombreuses réactions couplées et interconnectées

Les êtres vivants requièrent un apport permanent d'énergie libre pour réaliser trois objectifs essentiels : (1) un travail mécanique au cours de la contraction musculaire ou des mouvements cellulaires, (2) le transport actif de molécules et d'ions, et (3) la synthèse de macromolécules ou d'autres biomolécules à partir de précurseurs simples. L'énergie libre utilisée dans ces processus qui maintiennent un organisme dans un état éloigné de l'équilibre, est tirée de l'environnement. Les organismes photosynthétiques, ou *phototrophes*, trouvent de l'énergie en captant la lumière solaire tandis que les *chimiotrophes*, qui incluent les animaux, tirent leur énergie de l'oxydation des aliments produits par les phototrophes.

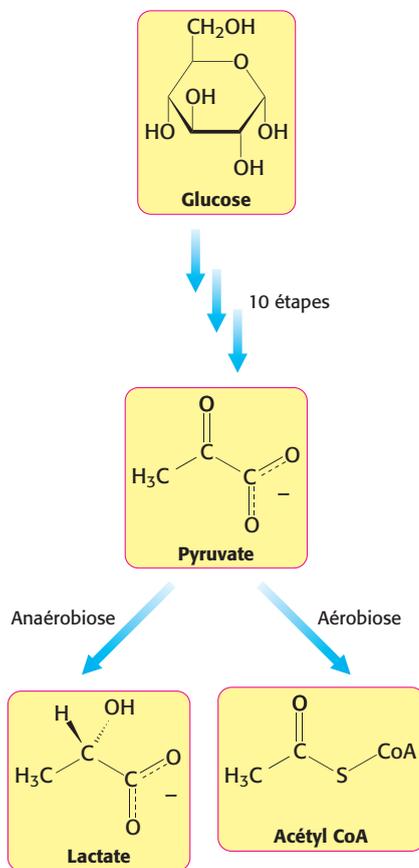


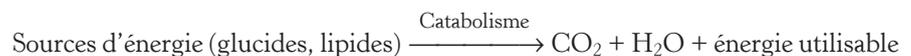
Figure 15.1 Métabolisme du glucose.

Le glucose est métabolisé en pyruvate au cours de dix réactions connectées. En anaérobiose, le pyruvate est métabolisé en lactate, et en aérobiose, en acétyl CoA. Les carbones dérivés de l'acétyl CoA sont par la suite oxydés en CO<sub>2</sub>.

#### Le métabolisme consiste en réactions produisant et consommant de l'énergie

Le *métabolisme* est essentiellement une série de réactions chimiques reliées entre elles qui commencent par une molécule particulière pour la convertir en une autre molécule ou en d'autres molécules selon un processus parfaitement défini (Figure 15.1). Il y a de nombreuses voies ainsi définies dans la cellule (Figure 15.2) ; et nous en examinerons quelques unes en détail par la suite. Ces voies sont interdépendantes et leurs activités sont coordonnées par des moyens de communication extrêmement sensibles parmi lesquels les enzymes allostériques jouent un rôle prépondérant (Section 10.1). Nous avons considéré les principes de cette communication dans le Chapitre 14.

Nous pouvons répartir les voies métaboliques en deux grandes classes : (1) celles qui convertissent l'énergie des molécules sources d'énergie en des formes biologiquement utilisables, et (2) celles qui requièrent un apport d'énergie pour pouvoir s'effectuer. Bien que cette division soit souvent imprécise, elle représente néanmoins une distinction utile pour l'étude du métabolisme. Les réactions qui transforment les molécules sources d'énergie en énergie cellulaire sont appelées *réactions cataboliques* ou, plus généralement, *catabolisme*.



Les réactions qui requièrent de l'énergie, telles que la synthèse du glucose, des lipides ou du DNA, sont appelées *réactions anaboliques* ou *anabolisme*. Les *formes d'énergie utilisables produites lors du catabolisme* sont utilisées au cours de l'anabolisme pour élaborer des structures complexes à partir de structures simples ou bien des états riches en énergie à partir d'états pauvres en énergie.

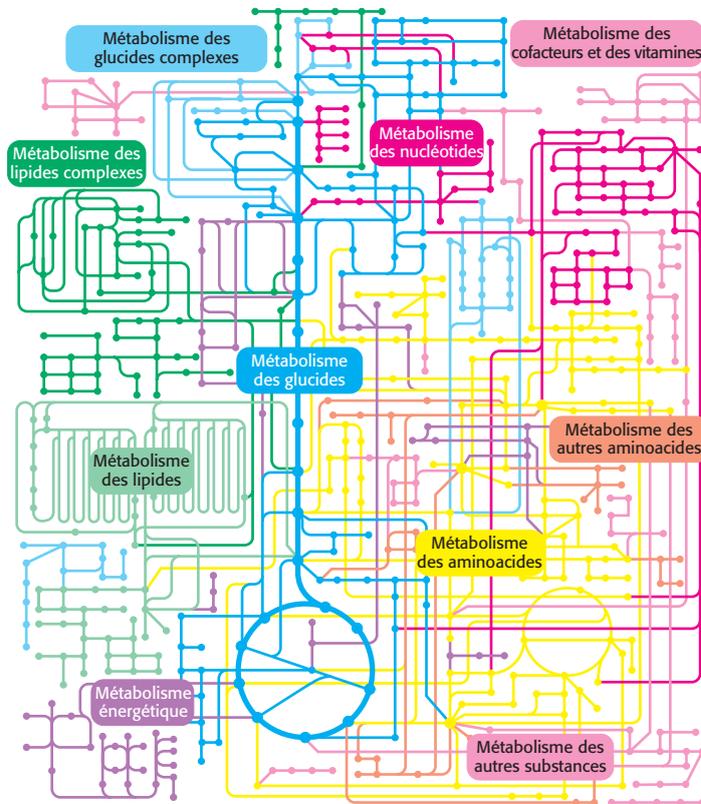


Figure 15.2 Voies métaboliques.  
[D'après l'Encyclopédie de Kyoto des Gènes et Génomes ([www.genome.ad.jp/kegg](http://www.genome.ad.jp/kegg))]

Énergie utilisable + précurseurs simples  $\xrightarrow{\text{Anabolisme}}$  molécules complexes

Certaines voies peuvent être anaboliques ou cataboliques selon l'état énergétique de la cellule. On les appelle *voies amphiboliques*.

Un principe général important du métabolisme est que les *voies de biosynthèse et de dégradation sont presque toujours distinctes*. Cette séparation est nécessaire pour des raisons énergétiques, qui seront évidentes dans les chapitres ultérieurs. Elle facilite aussi le contrôle du métabolisme.

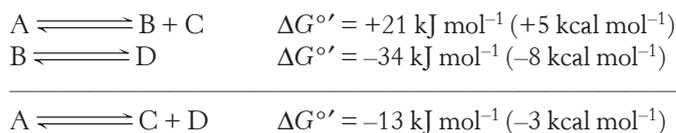
### Une réaction thermodynamiquement défavorable peut être rendue possible par couplage à une réaction favorable

Comment des voies spécifiques sont-elles construites à partir de réactions isolées ? Une voie doit satisfaire au moins deux critères : (1) chaque réaction doit être *spécifique* et (2) l'ensemble des réactions qui constituent la voie doit être *thermodynamiquement favorable*. Une réaction spécifique ne donnera qu'un seul produit ou un seul ensemble de produits à partir de ses réactifs. Comme nous l'avons discuté Chapitre 8, une des fonctions des enzymes est d'assurer cette spécificité. La thermodynamique du métabolisme est le plus facilement abordée en termes d'énergie libre, qui a été aussi discutée Chapitre 8. Une réaction ne peut avoir lieu spontanément que si son  $\Delta G$ , sa variation d'énergie libre, est négative. Rappelez-vous que le  $\Delta G$  de la formation des produits C et D à partir des substrats A et B est donné par

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

Ainsi, le  $\Delta G$  d'une réaction dépend de la *nature* des réactifs (exprimée par le terme  $\Delta G^{\circ'}$ , qui est la variation d'énergie libre standard) et de leur *concentration* (exprimée par le second terme).

Un fait thermodynamique important est que la *variation d'énergie libre totale d'une série de réactions couplées chimiquement est égale à la somme des variations d'énergie libre des réactions considérées individuellement*. Considérez les réactions :



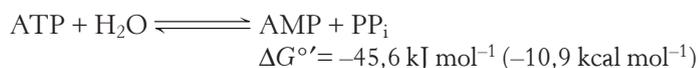
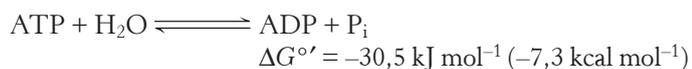
Dans les conditions standard, A ne peut pas être converti spontanément en B et C parce que le  $\Delta G^{\circ'}$  est positif. Cependant la conversion de B en D dans les conditions standard, est thermodynamiquement possible. En raison de l'additivité des variations d'énergie libre, la conversion de A en C et D a un  $\Delta G^{\circ'}$  de  $-13 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), ce qui signifie qu'elle peut avoir lieu spontanément dans les conditions standard. Ainsi, *une réaction thermodynamiquement défavorable peut être rendue possible par couplage à une réaction thermodynamiquement favorable*. Dans cet exemple, les réactions sont couplées par l'intermédiaire chimique B, qui leur est commun. Ainsi, les voies métaboliques sont formées par le couplage de réactions catalysées par des enzymes de telle façon que l'énergie libre totale de la voie soit négative.

## 15.2 L'ATP est l'unité universelle d'énergie libre des systèmes biologiques

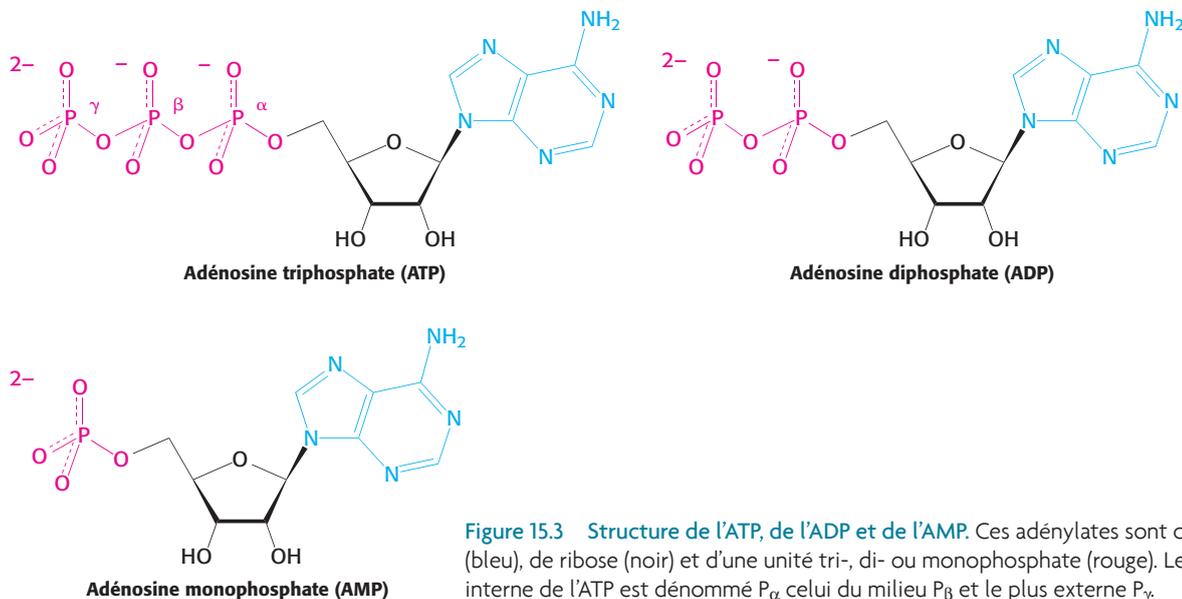
Tout comme le commerce est facilité par l'utilisation d'une monnaie commune, le commerce de la cellule, son métabolisme, est facilité par l'utilisation d'une unité d'énergie commune, *l'adénosine triphosphate (ATP)*. Une partie de l'énergie libre résultant de l'oxydation des aliments ou venant de la lumière est transformée en cette molécule facilement accessible qui se comporte en donneur d'énergie libre dans la plupart des processus qui requièrent de l'énergie, tels que le mouvement, les transports actifs et les biosynthèses. Il est vrai que la majeure partie du catabolisme consiste en réactions qui extraient de l'énergie des molécules riches en énergie telles que les glucides et les lipides et les convertit en ATP.

### L'hydrolyse de l'ATP est exergonique

L'ATP est un nucléotide constitué d'une adénine, d'un ribose et d'une unité triphosphate (Figure 15.3). La forme active de l'ATP est habituellement un complexe d'ATP et de  $\text{Mg}^{2+}$  ou  $\text{Mn}^{2+}$ . Pour comprendre le rôle de l'ATP comme transporteur d'énergie, nous pouvons nous intéresser à sa partie triphosphate. *L'ATP est une molécule riche en énergie parce que son unité triphosphate contient deux liaisons phosphoanhydride*. Une grande quantité d'énergie libre est produite lorsque l'ATP est hydrolysé en adénosine diphosphate (ADP) et orthophosphate ( $\text{P}_i$ ) ou en adénosine monophosphate (AMP) et pyrophosphate ( $\text{PP}_i$ ).



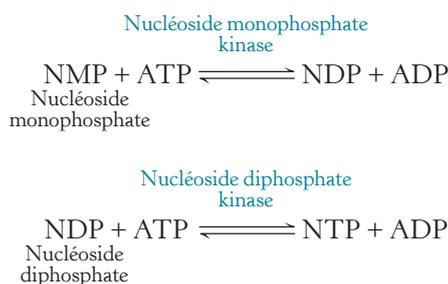
La valeur précise du  $\Delta G^{\circ'}$  de ces réactions dépend de la force ionique du milieu et des concentrations en  $\text{Mg}^{2+}$  et autres ions métalliques. Dans des conditions cellulaires typiques, le  $\Delta G$  réel de ces hydrolyses est d'environ  $-50 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-12 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).



**Figure 15.3** Structure de l'ATP, de l'ADP et de l'AMP. Ces adénylates sont constitués d'adénine (bleu), de ribose (noir) et d'une unité tri-, di- ou monophosphate (rouge). Le phosphore le plus interne de l'ATP est dénommé  $P_{\alpha}$  celui du milieu  $P_{\beta}$  et le plus externe  $P_{\gamma}$ .

L'énergie libre produite au cours de l'hydrolyse de l'ATP est utilisée pour assurer des réactions qui requièrent un apport d'énergie libre telles que celles de la contraction musculaire. Inversement, de l'ATP est formé à partir d'ADP et de  $P_i$  lorsque des molécules source d'énergie sont oxydées chez les chimiotrophes ou que la lumière est captée par les phototrophes. *Ce cycle ATP-ADP représente le mode fondamental d'échange énergétique dans les systèmes biologiques.*

Certaines réactions de biosynthèse sont assurées grâce à des nucléosides triphosphate analogues à l'ATP, c'est-à-dire la guanosine triphosphate (GTP), l'uridine triphosphate (UTP) et la cytidine triphosphate (CTP). Les formes diphosphate de ces nucléotides sont notées GDP, UDP et CDP et les formes monophosphate GMP, UMP et CMP. Des enzymes catalysent le transfert du groupe phosphoryle terminal d'un nucléotide à un autre. La phosphorylation des nucléosides monophosphates est catalysée par une famille de *nucléoside monophosphate kinases*, comme décrit Section 9.4. La phosphorylation des nucléosides diphosphate est catalysée par une *nucléoside diphosphate kinase*, un enzyme de spécificité large.

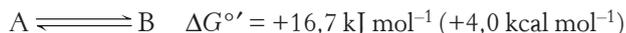


Il est intrigant de remarquer que bien que tous les nucléosides triphosphate soient énergétiquement équivalents, l'ATP est néanmoins le transporteur d'énergie cellulaire principal. De plus, deux transporteurs importants d'électrons, le  $\text{NAD}^+$  et le FAD, sont des dérivés de l'ATP. *Le rôle de l'ATP dans le métabolisme énergétique est donc d'une extrême importance.*

## L'hydrolyse de l'ATP assure le métabolisme en déplaçant l'équilibre des réactions couplées

Une réaction par ailleurs défavorable peut être rendue possible par couplage avec l'hydrolyse d'ATP. Considérez une réaction chimique thermodynamiquement défavorable en l'absence d'un apport d'énergie libre, situation commune à de nombreuses

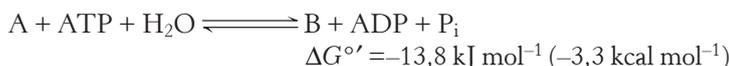
réactions de biosynthèse. Supposez que l'énergie libre standard de la conversion du composé A en composé B soit de  $+16,7 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $+4,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) :



La constante d'équilibre  $K'_{\text{eq}}$  de cette réaction à  $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$  est reliée au  $\Delta G^{\circ'}$  (en unités de kilojoules par mol) par

$$K'_{\text{eq}} = [B]_{\text{eq}}/[A]_{\text{eq}} = 10^{-\Delta G^{\circ'}/5,69} = 1,15 \times 10^{-3}$$

De ce fait, la conversion de A en B ne peut pas avoir lieu lorsque le rapport moléculaire de B à A est égal ou supérieur à  $1,15 \times 10^{-3}$ . Cependant, A peut être converti en B dans ces conditions lorsque la réaction est couplée à l'hydrolyse de l'ATP. Dans les conditions standard le  $\Delta G^{\circ'}$  de l'hydrolyse est approximativement  $-30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-7,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). La nouvelle réaction globale est alors



Sa variation d'énergie libre standard de  $-13,8 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-3,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) est la somme de la valeur de  $\Delta G^{\circ'}$  pour la conversion de A en B [ $+16,7 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $+4,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ )] et de la valeur du  $\Delta G^{\circ'}$  de l'hydrolyse de l'ATP [ $-30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-7,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ )]. À pH 7, la constante d'équilibre de cette réaction couplée est

$$K'_{\text{eq}} = \frac{[B]_{\text{eq}}}{[A]_{\text{eq}}} \times \frac{[\text{ADP}]_{\text{eq}} [\text{P}_i]_{\text{eq}}}{[\text{ATP}]_{\text{eq}}} = 10^{13,8/5,69} = 2,67 \times 10^2$$

À l'équilibre, le rapport de [B] à [A] est donné par

$$\frac{[B]_{\text{eq}}}{[A]_{\text{eq}}} = K'_{\text{eq}} \frac{[\text{ATP}]_{\text{eq}}}{[\text{ADP}]_{\text{eq}} [\text{P}_i]_{\text{eq}}}$$

ce qui signifie que l'hydrolyse de l'ATP permet la conversion de A en B jusqu'à ce que le rapport  $[B]/[A]$  atteigne la valeur de  $2,67 \times 10^2$ . Ce rapport d'équilibre est nettement différent de la valeur de  $1,15 \times 10^{-3}$  pour la réaction  $A \rightarrow B$  en absence d'hydrolyse d'ATP. En d'autres termes, le couplage de l'hydrolyse de l'ATP et de la conversion de A en B a modifié le rapport d'équilibre entre B et A d'un facteur d'environ  $10^5$ . Si nous devons utiliser dans nos calculs le  $\Delta G$  de l'hydrolyse de l'ATP dans les conditions cellulaires [ $-50,2 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-12 \text{ kcal mol}^{-1}$ )] au lieu du  $\Delta G^{\circ'}$ , le changement du rapport d'équilibre serait encore plus considérable, de l'ordre de  $10^8$ .

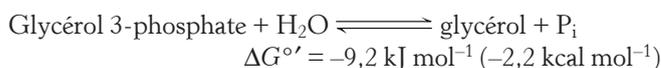
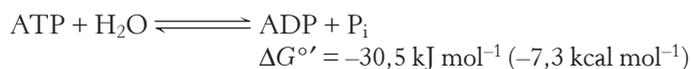
Nous voyons ici la base thermodynamique de l'action de l'ATP comme *agent de couplage énergétique*. Les cellules maintiennent un taux élevé d'ATP en utilisant des substrats oxydables ou de la lumière comme source d'énergie libre pour synthétiser des molécules. Dans la cellule, l'hydrolyse d'une molécule d'ATP dans une réaction couplée déplace alors le rapport d'équilibre entre les produits et les réactifs d'un facteur très grand, de l'ordre de  $10^8$ . Plus généralement, l'hydrolyse de  $n$  molécules d'ATP change le rapport d'équilibre d'une réaction couplée (ou d'une séquence de réactions) d'un facteur de  $10^{8n}$ . Par exemple, l'hydrolyse de trois molécules d'ATP dans une réaction couplée déplace le rapport d'équilibre d'un facteur de  $10^{24}$ . Ainsi, *une séquence de réactions thermodynamiquement défavorable peut être transformée en une séquence favorable par couplage à l'hydrolyse d'un nombre suffisant de molécules d'ATP dans une nouvelle réaction*. Il faut également souligner que A et B, dans l'équation couplée précédente, peuvent être interprétés de façon très générale et non uniquement comme des espèces chimiques différentes. Par exemple, A et B peuvent représenter les conformations activée et non activée d'une protéine activée par phosphorylation par l'ATP. Par l'intermédiaire de tels changements de conformations des protéines, des moteurs moléculaires tels que la myosine, la kinésine ou la dynéine

convertissent l'énergie chimique de l'ATP en énergie mécanique (Chapitre 34). En fait, cette conversion est la base de la contraction musculaire.

Par ailleurs, A et B peuvent représenter la concentration d'un ion ou d'une molécule à l'extérieur ou à l'intérieur d'une cellule, comme dans le cas du transport actif d'un nutriment. Le transport actif de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{K}^+$  à travers les membranes est rendu possible par la phosphorylation de la pompe sodium-potassium par l'ATP, suivie de sa déphosphorylation (Section 13.2).

### Le haut potentiel de transfert de phosphoryle de l'ATP est dû à des différences structurales entre l'ATP et ses produits d'hydrolyse

Qu'est-ce qui fait de l'ATP un donneur de groupe phosphoryle particulièrement efficace ? Comparons l'énergie libre standard de l'hydrolyse de l'ATP à celle d'un ester phosphate, tel que le glycérol 3-phosphate :



La valeur du  $\Delta G^{\circ'}$  de l'hydrolyse du glycérol 3-phosphate est beaucoup plus faible que celle du  $\Delta G^{\circ'}$  de l'hydrolyse de l'ATP, ce qui signifie que l'ATP a une tendance plus forte à transférer son groupe phosphoryle terminal à l'eau que le glycérol 3-phosphate. En d'autres termes, l'ATP a un *potentiel de transfert de phosphoryle* (de *groupe phosphoryle*) plus élevé que celui du glycérol 3-phosphate.

Le haut potentiel de transfert de phosphoryle de l'ATP peut être expliqué par les caractères structuraux de l'ATP. Étant donné que le  $\Delta G^{\circ'}$  dépend de la *différence de l'énergie libre* des produits et des réactifs, nous devons examiner la structure de l'ATP et de ses produits d'hydrolyse, l'ADP et le  $\text{P}_i$ , afin de pouvoir répondre à cette question. Trois facteurs sont importants : la *stabilisation par résonance*, la *répulsion électrostatique* et la *stabilisation due à l'hydratation*.

1. *Stabilisation par Résonance*. L'ADP, et surtout le  $\text{P}_i$ , jouissent d'une plus grande stabilisation par résonance que l'ATP. L'orthophosphate a de nombreuses formes de résonance dont les énergies sont similaires (Figure 15.4), tandis que le groupe  $\gamma$ -phosphoryle de l'ATP en a un plus petit nombre. Des formes telles que celles représentées dans la Figure 15.5 sont défavorables parce que l'atome d'oxygène chargé positivement est adjacent à un atome de phosphore chargé lui aussi positivement, une juxtaposition électrostatiquement défavorable.

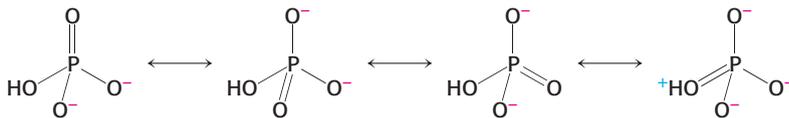
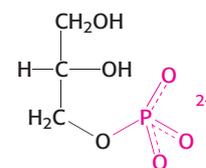


Figure 15.4 Structures résonantes de l'orthophosphate.

2. *Répulsion électrostatique*. À pH 7, l'unité triphosphate de l'ATP porte environ quatre charges négatives. Ces charges se repoussent fortement l'une l'autre parce qu'elles sont très proches. La répulsion entre elles est réduite lorsque l'ATP est hydrolysé.

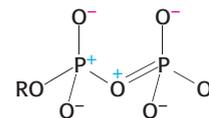
3. *Stabilisation due à l'hydratation*. Enfin, plus d'eau peut se fixer plus efficacement à l'ADP et au  $\text{P}_i$  qu'à la partie phospho-anhydride de l'ATP, ce qui stabilise l'ADP et le  $\text{P}_i$  par hydratation.

L'ATP est souvent qualifié de composé phosphate de haute énergie et ses liaisons phospho-anhydride de liaisons riches en énergie. Le graphisme ( $\sim\text{P}$ ) était souvent



Glycérol 3-phosphate

Figure 15.5 Structure résonante improbable. Cette structure contribue peu à la partie terminale de l'ATP parce que deux charges positives sont adjacentes.



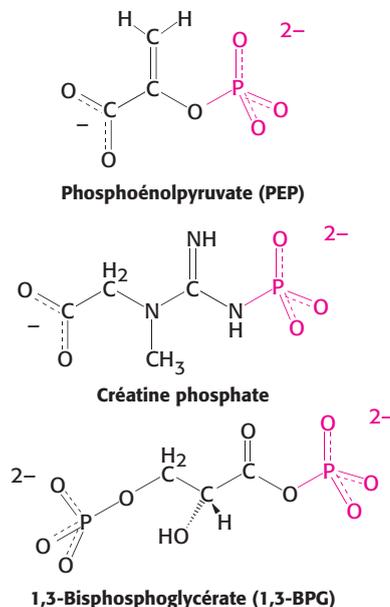


Figure 15.6 Composés à haut potentiel de transfert de phosphoryle.

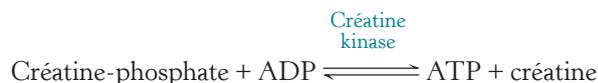
Ces composés ont un potentiel de transfert de phosphoryle plus élevé que celui de l'ATP et peuvent être utilisés pour phosphoryler l'ADP et former l'ATP.

utilisé pour indiquer de telles liaisons. Néanmoins, il n'y a rien de particulier dans les liaisons elles-mêmes. *Ce sont des liaisons riches en énergie en ce sens qu'elles libèrent beaucoup d'énergie libre lorsqu'elles sont hydrolysées*, et ceci pour les raisons indiquées ci-dessus dans les facteurs 1 à 3.

## Le potentiel de transfert de phosphoryle est une forme importante de la transformation de l'énergie cellulaire

Les énergies libres standard d'hydrolyse fournissent un moyen commode pour comparer le potentiel de transfert de phosphoryle des composés phosphorylés. De telles comparaisons révèlent que l'ATP n'est pas le seul composé possédant un potentiel de transfert de phosphoryle élevé. En effet, certains composés des systèmes biologiques ont un potentiel de transfert de phosphoryle plus élevé que celui de l'ATP. Ces composés comprennent le phosphoénolpyruvate (PEP), le 1,3-bisphosphoglycérate (1,3-BPG) et la créatine-phosphate (Figure 15.6). Ainsi, le PEP peut transférer son groupe phosphoryle à l'ADP pour former de l'ATP. En fait, ce transfert est l'une des voies par lesquelles de l'ATP est généré lors de la dégradation des sucres (Chapitre 16). Il est significatif que l'ATP ait un potentiel de transfert de phosphoryle intermédiaire parmi les molécules phosphorylées biologiquement importantes (Tableau 15.1). *Cette position intermédiaire permet à l'ATP de fonctionner efficacement comme transporteur de groupes phosphoryle.*

La quantité d'ATP dans le muscle est suffisante pour soutenir une activité contractile pendant moins d'une seconde. Dans le muscle des vertébrés, la créatine-phosphate sert de réservoir de groupes phosphoryle de haut potentiel qui peuvent être facilement transférés à l'ADP. En fait, nous utilisons la créatine phosphate pour régénérer l'ATP à partir de l'ADP chaque fois que nous faisons un exercice intense. Cette réaction est catalysée par la *créatine kinase*.



À pH 7, l'énergie libre standard d'hydrolyse de la créatine-phosphate est de  $-43,1 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-10,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Par comparaison, celle de l'ATP est de  $-30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-7,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Ainsi, la variation d'énergie libre standard lors de la formation de l'ATP à partir de la créatine phosphate est de  $-12,6 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), ce qui correspond à une constante d'équilibre de 162.

$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{ATP}][\text{créatine}]}{[\text{ADP}][\text{créatine-phosphate}]} = 10^{-\Delta G^{\circ}/5,69} = 10^{12,6/5,69} = 162$$

Dans le muscle au repos, les concentrations habituelles de ces métabolites sont  $[\text{ATP}] = 4 \text{ mM}$ ,  $[\text{ADP}] = 0,013 \text{ mM}$ ,  $[\text{créatine-phosphate}] = 25 \text{ mM}$  et  $[\text{créatine}] = 13 \text{ mM}$ . L'abondance de la créatine-phosphate et son potentiel de transfert de phosphoryle élevé par rapport à celui de l'ATP en font un tampon de phosphoryle

Tableau 15.1 Énergie libre standard d'hydrolyse de certains composés phosphorylés

Composé	$\text{kJ mol}^{-1}$	$\text{kcal mol}^{-1}$
Phosphoénolpyruvate	-61,9	-14,8
1,3-Bisphosphoglycérate	-49,4	-11,8
Créatine phosphate	-43,1	-10,3
ATP (vers l'ADP)	-30,5	-7,3
Glucose 1-phosphate	-20,9	-5,0
Pyrophosphate	-19,3	-4,6
Glucose 6-phosphate	-13,8	-3,3
Glycérol 3-phosphate	-9,2	-2,2

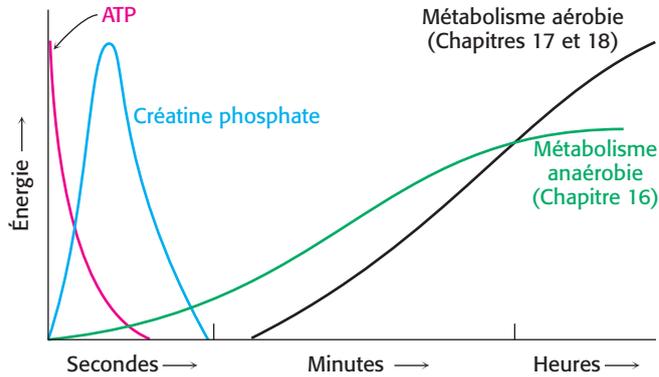


Figure 15.7 Sources d'ATP au cours d'un exercice. Dans les premières secondes d'un exercice, l'énergie est apportée par les composés à haut potentiel de transfert de phosphoryle disponibles (ATP et créatine-phosphate). Ultérieurement, l'ATP doit être régénéré par les voies métaboliques.

extrêmement efficace. En réalité, la créatine phosphate est la source essentielle de groupes phosphoryles pour la régénération de l'ATP chez un coureur au cours des 4 premières secondes d'un sprint de 100 mètres. Le fait que la créatine phosphate puisse restaurer les réserves d'ATP est la base de l'utilisation de la créatine comme complément diététique par les athlètes dans des sports exigeant des pointes d'activité courtes et intenses. Après déplétion de la réserve de créatine phosphate, l'ATP doit être régénéré par le métabolisme (Figure 15.7).

### 15.3 L'oxydation des carbones des molécules énergétiques est une importante source d'énergie cellulaire

L'ATP sert de principal *donneur immédiat d'énergie libre* dans les systèmes biologiques plutôt que de forme de mise en réserve à long terme de l'énergie libre. Dans une cellule type, une molécule d'ATP est consommée dans la minute qui suit sa formation. Bien que la quantité totale d'ATP de l'organisme soit limitée à environ 100 g, *le renouvellement de cette petite quantité d'ATP est très élevé*. Par exemple, un homme au repos consomme environ 40 kg d'ATP en 24 heures. Au cours d'un exercice intense, la vitesse d'utilisation de l'ATP peut atteindre 0,5 kg/min. Pour une course de 2 heures, 60 kg (132 livres) d'ATP sont utilisés. Manifestement, il est vital d'avoir des mécanismes de régénération de l'ATP. Le mouvement, le transport actif, l'amplification des signaux et les biosynthèses ne peuvent avoir lieu que si l'ATP est continuellement régénéré à partir de l'ADP (Figure 15.8). La production d'ATP est l'un des rôles essentiels du catabolisme. Les carbones des molécules énergétiques tels que le glucose et les graisses sont oxydés en  $\text{CO}_2$ . Les électrons libérés sont capturés et utilisés pour régénérer l'ATP à partir de l'ADP et du  $\text{P}_i$ .

Chez les organismes aérobies, l'accepteur ultime d'électrons dans l'oxydation du carbone est  $\text{O}_2$  et le produit de l'oxydation est le  $\text{CO}_2$ . Par conséquent, plus un carbone est réduit dans les conditions initiales, plus d'énergie libre sera produite par son oxydation. La Figure 15.9 donne le  $\Delta G^{\circ'}$  de l'oxydation de composés monocarbonés.

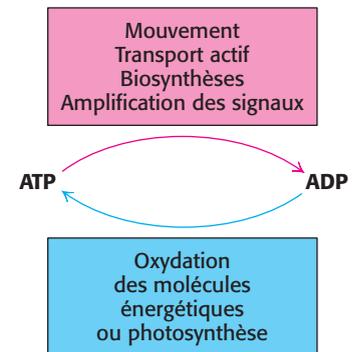
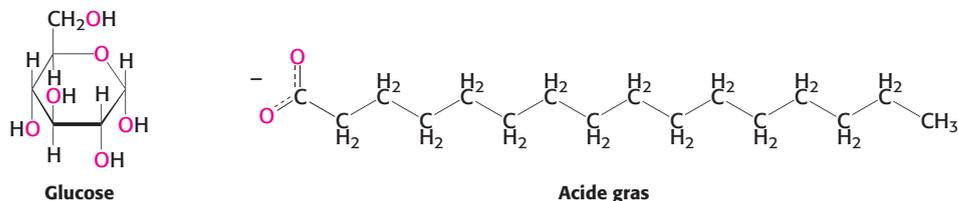


Figure 15.8 Cycle ATP-ADP. Ce cycle est le mode fondamental d'échange d'énergie dans les systèmes biologiques.

	Plus d'énergie → Moins d'énergie				
	<chem>CH4</chem>	<chem>CH3OH</chem>	<chem>CH2O</chem>	<chem>CHOOH</chem>	<chem>CO2</chem>
	Méthane	Méthanol	Formaldéhyde	Acide formique	Dioxyde de carbone
$\Delta G^{\circ'}$ oxydation ( $\text{kJ mol}^{-1}$ )	-820	-703	-523	-285	0
$\Delta G^{\circ'}$ oxydation ( $\text{kcal mol}^{-1}$ )	-196	-168	-125	-68	0

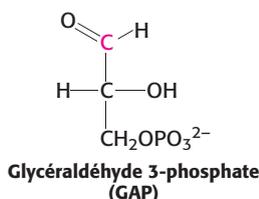
Figure 15.9 Énergie libre d'oxydation de composés monocarbonés.

**Figure 15.10 Molécules énergétiques principales.** Les lipides constituent une source de molécules énergétiques plus efficaces que des glucides tels que le glucose parce que les carbones des graisses sont plus réduits.

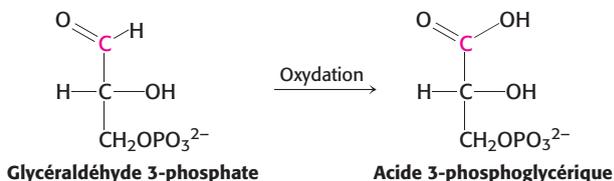


Bien que les molécules sources d'énergie soient plus complexes (Figure 15.10) que les composés monocarbonés décrits dans la Figure 15.9, lorsqu'une molécule énergétique est oxydée, l'oxydation s'effectue sur un seul carbone à chaque étape. L'énergie d'oxydation du carbone est utilisée dans certains cas pour produire un composé possédant un potentiel de transfert de phosphoryle élevé et dans d'autres cas pour former un gradient ionique. Dans les deux cas, l'objectif final est la formation d'ATP.

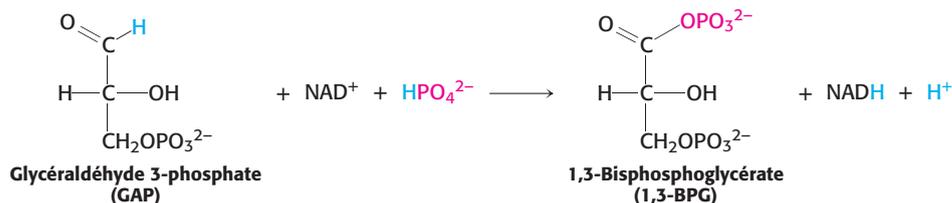
### Les composés à haut potentiel de transfert de phosphoryle peuvent coupler l'oxydation du carbone à la synthèse d'ATP



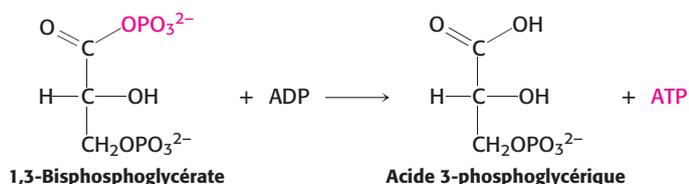
Comment l'énergie libérée lors de l'oxydation d'un composé carbonée est-elle convertie en ATP ? Comme exemple, considérez le glycéraldéhyde-3-phosphate (représenté dans la marge), un métabolite du glucose formé lors de l'oxydation de ce sucre. Le carbone C-1 (représenté en rouge) est au niveau d'oxydation d'un aldéhyde et n'est pas dans son état d'oxydation le plus élevé. L'oxydation de l'aldéhyde en acide libèrera de l'énergie.



Cependant, l'oxydation ne s'effectue pas directement. Au contraire, l'oxydation du carbone génère un acyl phosphate, le 1,3-bisphosphoglycérate. Les électrons libérés sont captés par le NAD<sup>+</sup>, que nous considérerons prochainement.



Pour des raisons semblables à celles discutées pour l'ATP, le 1,3-bisphosphoglycérate a un haut potentiel de transfert de phosphoryle. Ainsi, le clivage du 1,3-BPG peut être couplé à la synthèse d'ATP.



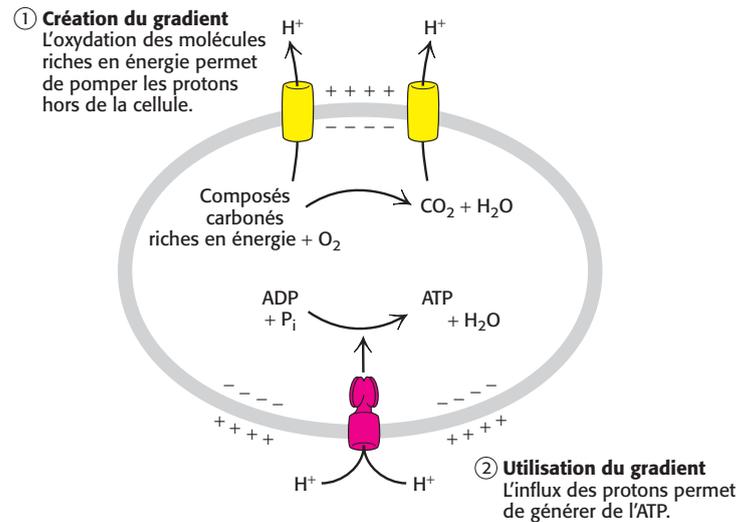
L'énergie d'oxydation est initialement captée sous la forme d'un composé à haut potentiel de transfert de phosphoryle puis utilisée pour former de l'ATP. L'énergie d'oxydation

d'un atome de carbone est transformée en potentiel de transfert de phosphoryle, tout d'abord sous la forme de 1,3-bisphosphoglycérate, et finalement sous celle d'ATP. Nous considérerons le détail des mécanismes de ces réactions Chapitre 16.

### 15.3 L'oxydation des carbones des molécules sources d'énergie

#### Les gradients ioniques à travers les membranes représentent une forme importante d'énergie cellulaire qui peut être couplée à la synthèse d'ATP

Comme cela est décrit Chapitre 13, le potentiel électrochimique est un moyen efficace de stocker de l'énergie libre. Effectivement le potentiel électrochimique des *gradients ioniques à travers les membranes*, établi grâce à l'oxydation de molécules énergétiques ou par la photosynthèse, fournit en dernier lieu l'énergie nécessaire à la synthèse de la plus grande partie de l'ATP des cellules. En général, les *gradients ioniques* sont des moyens souples de couplage de réactions thermodynamiquement défavorables à des réactions favorables. En fait, chez les animaux, les *gradients de protons* créés par l'oxydation des carbones des molécules énergétiques sont à l'origine de plus de 90 % de l'ATP formé (Figure 15.11). Ce processus est appelé *phosphorylation oxydative* (Chapitre 18). L'hydrolyse de l'ATP peut ensuite être utilisée pour former des gradients ioniques de type et de fonction différents. Le potentiel électrochimique du gradient de  $\text{Na}^+$ , par exemple, peut être exploité pour pomper le  $\text{Ca}^{2+}$  hors des cellules (Section 13.4) ou transporter des nutriments tels que les sucres et les aminoacides dans les cellules.



**Figure 15.11 Gradients de protons.** L'oxydation des molécules énergétiques peut apporter l'énergie nécessaire à la formation de gradients de protons grâce à l'action de pompes à protons spécifiques. Ces gradients de protons pourront à leur tour apporter l'énergie nécessaire à la synthèse de l'ATP quand ils s'écouleront à travers l'enzyme synthétisant l'ATP.

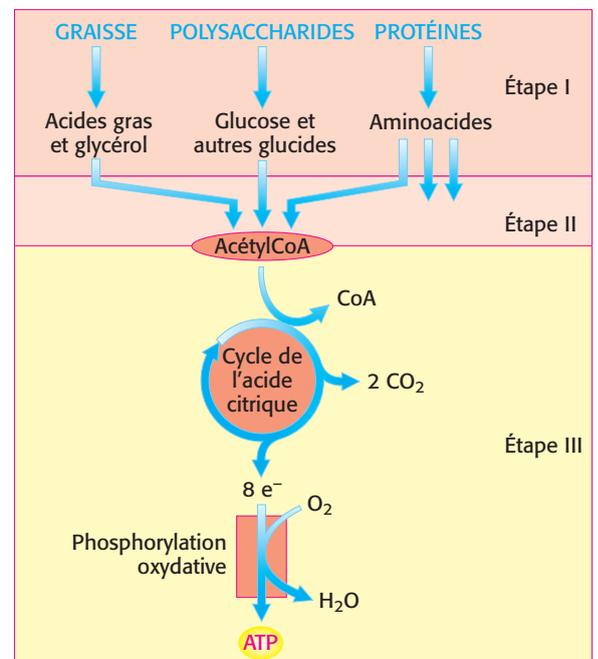
#### Les aliments subissent trois étapes de transformation pour fournir de l'énergie

Considérons dans leurs grandes lignes les processus de conversion d'énergie dans les organismes supérieurs avant de les étudier en détail dans les chapitres suivants. Hans Krebs a décrit trois étapes de transformation des aliments conduisant à la production d'énergie par oxydation (Figure 15.12).

Dans la première étape, les grosses molécules contenues dans les aliments sont fragmentées en unités plus petites. Ce processus est la *digestion*. Les protéines sont hydrolysées en leurs 20 aminoacides différents, les polysaccharides en sucres simples tels que le glucose et les graisses en glycérol et acides gras. Les produits de dégradation sont ensuite absorbés par les cellules de l'intestin et distribués dans tout le corps. Cette étape est strictement préparatoire ; aucune énergie utilisable n'est captée lors de cette étape.

Dans la seconde étape, ces nombreuses petites molécules sont dégradées en un très petit nombre d'unités simples qui jouent un rôle central dans le métabolisme. En fait, la plupart d'entre elles, sucres, acides gras, glycérol et certains aminoacides, sont converties en unités acétyle de l'acétyl CoA. De l'ATP est produit lors de cette étape, mais en quantité faible, comparativement à celle obtenue dans la troisième étape.

Dans la troisième étape, de l'ATP est produit à partir de l'oxydation complète de l'unité acétyle de l'acétyl CoA. Cette étape est celle du cycle de l'acide citrique et de la phosphorylation oxydative qui représentent les voies finales communes de l'oxydation des molécules énergétiques. L'acétyl CoA apporte des unités acétyle au cycle de l'acide citrique [aussi appelé cycle des acides tricarboxyliques (TCA) ou cycle de Krebs], où elles sont complètement oxydées en  $\text{CO}_2$ . Quatre paires d'électrons sont transférées (trois au  $\text{NAD}^+$  et une au  $\text{FAD}$ ) pour



**Figure 15.12 Étapes du catabolisme.** L'extraction de l'énergie des macronutriments peut être divisée en trois étapes.

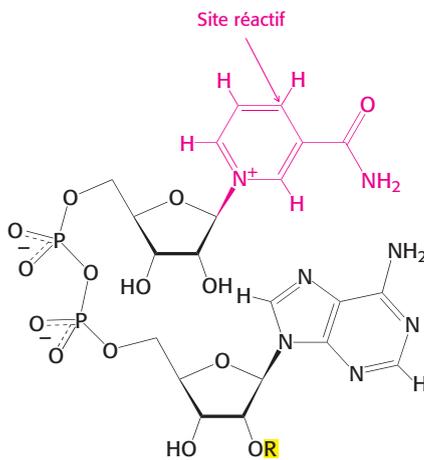
chaque groupe acétyle oxydé. Ensuite, un gradient de protons est créé lorsque les électrons passent des formes réduites de ces transporteurs à  $O_2$  ; enfin ce gradient est utilisé pour synthétiser de l'ATP.

## 15.4 Les voies métaboliques présentent de nombreux motifs récurrents

À première vue, le métabolisme apparaît impressionnant en raison du nombre très élevé de réactifs et de réactions. Néanmoins, il y a des thèmes unificateurs qui rendent la compréhension de cette complexité plus accessible. Ces thèmes unificateurs incluent des métabolites communs, des réactions et des schémas de régulation communs qui trouvent leur origine dans un héritage commun partagé au cours de l'évolution.

### Les transporteurs activés sont des exemples du caractère modulaire de l'architecture et de l'économie du métabolisme

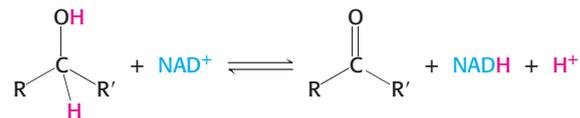
Nous avons vu que le transfert de phosphoryle peut être utilisé pour favoriser des réactions par ailleurs endergoniques, modifier l'énergie de la conformation d'une protéine ou servir de signal pour changer l'activité d'une protéine. Dans toutes ces réactions, le donneur de groupe phosphoryle est l'ATP. En d'autres termes, l'ATP est un transporteur activé de groupes phosphoryle parce que le transfert de phosphoryle à partir de l'ATP est une réaction exergonique. L'utilisation de transporteurs activés est un motif récurrent en biochimie et nous allons considérer ici plusieurs de ces transporteurs. Beaucoup de ces transporteurs activés fonctionnent comme des coenzymes :



**Figure 15.13** Structures des formes oxydées des transporteurs d'électrons dérivés de la nicotinamide. Le nicotinamide adénine dinucléotide ( $NAD^+$ ) et le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate ( $NADP^+$ ) sont les principaux transporteurs d'électrons riches en énergie. Dans le  $NAD^+$ ,  $R = H$  ; dans le  $NADP^+$ ,  $R = PO_3^{2-}$ .

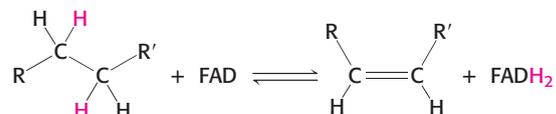
1. *Des transporteurs d'électrons activés pour l'oxydation des molécules énergétiques.* Chez les organismes aérobies, l'accepteur ultime d'électrons lors de l'oxydation des molécules énergétiques est  $O_2$ . Cependant, les électrons ne sont pas transférés directement à  $O_2$ . Au contraire, les molécules énergétiques transfèrent leurs électrons à des transporteurs particuliers qui sont soit des nucléotides pyridiniques soit des flavines. Les formes réduites de ces derniers transfèrent alors leurs électrons de haut potentiel à  $O_2$ .

Le nicotinamide adénine dinucléotide est un accepteur d'électron essentiel dans l'oxydation des molécules énergétiques (Figure 15.13). La partie réactive du  $NAD^+$  est son cycle nicotinamide, un dérivé de la pyridine synthétisé à partir de la vitamine niacine. Dans l'oxydation d'un substrat, le cycle nicotinamide du  $NAD^+$  accepte un ion hydrogène et deux électrons qui constituent l'équivalent d'un ion hydrure ( $H^-$ ). La forme réduite de ce transporteur est appelée  $NADH$ . Dans la forme oxydée, l'atome d'azote porte une charge positive, comme cela est indiqué par l'abréviation  $NAD^+$ . Le  $NAD^+$  est un accepteur d'électrons dans de nombreuses réactions du type



Dans cette déshydrogénation, un atome d'hydrogène du substrat est directement transféré au  $NAD^+$ , tandis que l'autre apparaît dans le solvant sous forme d'un proton. Les deux électrons perdus par le substrat sont transférés au cycle nicotinamide.

L'autre transporteur majeur d'électrons dans l'oxydation des molécules énergétiques est le coenzyme flavine adénine dinucléotide (Figure 15.14). Les abréviations pour les formes oxydée et réduite de ce transporteur sont respectivement  $FAD$  et  $FADH_2$ .  $FAD$  est l'accepteur d'électron dans les réactions du type



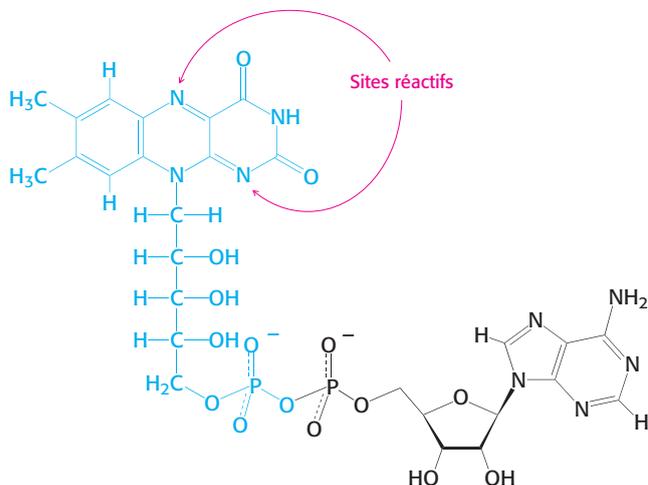


Figure 15.14 Structure de la forme oxydée de la flavine adénine dinucléotide (FAD). Ce transporteur d'électrons est constitué d'une unité flavine mononucléotide (FMN) (représentée en bleu) et d'une unité AMP (représentée en noir).

La partie réactive du FAD est son cycle isoalloxazine, un dérivé de la vitamine riboflavine (Figure 15.15). Le FAD, comme le  $\text{NAD}^+$ , peut accepter deux électrons. En le faisant, le FAD, contrairement au  $\text{NAD}^+$ , capte deux protons. Ces transporteurs d'électrons de haut potentiel, ainsi que le flavine mononucléotide (FMN), transporteur d'électrons similaire au FAD, mais dépourvu de nucléotide à adénine seront considérés de façon plus approfondie dans le Chapitre 18.

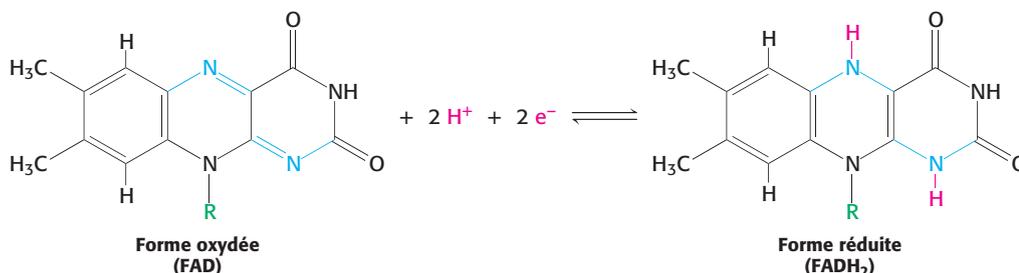
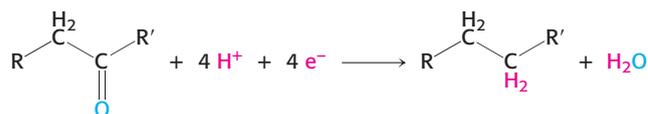


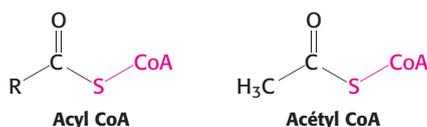
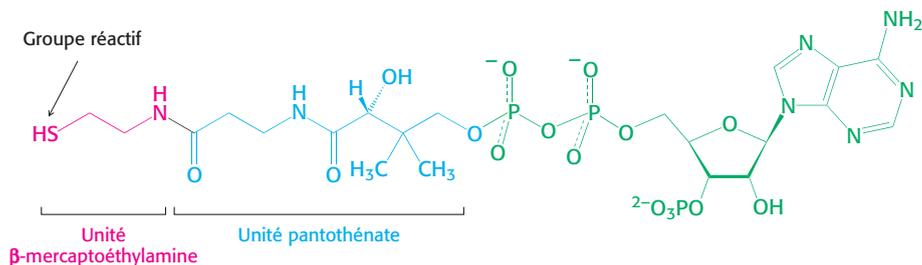
Figure 15.15 Structures des régions réactives du FAD et du  $\text{FADH}_2$ . Les électrons et les protons sont transportés par le cycle isoalloxazine constituant du FAD et du  $\text{FADH}_2$ .

2. *Un transporteur d'électrons activé pour les biosynthèses réductrices.* Dans la plupart des biosynthèses, des électrons de haut potentiel sont nécessaires parce que les précurseurs sont plus oxydés que les produits. Ainsi, du pouvoir réducteur est nécessaire, en plus de l'ATP. Par exemple, dans la biosynthèse des acides gras, le groupe cétonique d'une unité dicarbonée ajoutée est réduit en un groupe méthylène au cours de plusieurs étapes. Cette séquence de réactions requiert un apport de quatre électrons.

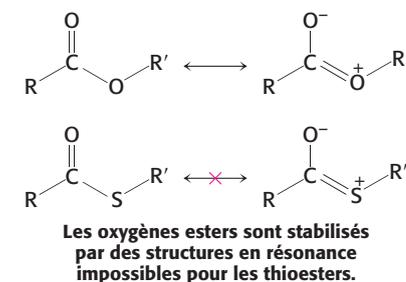
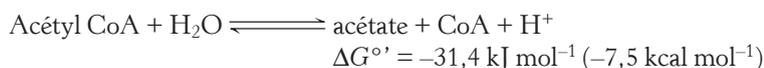


Dans la plupart des biosynthèses réductrices, le donneur d'électrons est le NADPH, forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate ( $\text{NADP}^+$  ; voir Figure 15.13). Le NADPH diffère du NADH par le groupe 2'-hydroxyle de sa partie adénosine qui est estérifié par un phosphate. Le NADPH transporte les électrons de la même façon que le NADH. Cependant, le NADPH est utilisé presque exclusivement pour les biosynthèses, tandis que le NADH est utilisé essentiellement pour la formation d'ATP. Le groupe phosphoryle supplémentaire du NADPH représente un marqueur qui permet aux enzymes de faire la distinction entre les électrons de haut potentiel à utiliser dans l'anabolisme et ceux qui sont à utiliser dans le catabolisme.

Figure 15.16 Structure du coenzyme A (CoA ou CoA-SH).



3. *Un transporteur activé de fragments dicarbonés.* Le coenzyme A, une autre molécule centrale du métabolisme, est un transporteur de groupes acyle dérivé de la vitamine pantothénate (Figure 15.16). Les groupes acyle sont d'importants constituants autant dans le catabolisme, comme dans l'oxydation des acides gras, que dans l'anabolisme, comme dans la synthèse des lipides membranaires. Le groupe sulfhydryle terminal du CoA est le site réactif. Les groupes acyle sont liés au CoA par une liaison thioester. Le dérivé qui en résulte est appelé *acyl CoA*. Un groupe acyle souvent lié au CoA est l'unité acétyle ; ce dérivé est appelé *acétyl CoA*. Le  $\Delta G^{\circ'}$  de l'hydrolyse de l'acétyl CoA a une valeur largement négative :



L'hydrolyse d'un thioester est thermodynamiquement plus favorable que celle d'un oxygène ester parce que les électrons de la liaison  $\text{C}=\text{O}$  ne peuvent pas former de structures de résonance avec la liaison  $\text{C}-\text{S}$  qui soient aussi stables que celles qu'elles peuvent former avec la liaison  $\text{C}-\text{O}$ . Par conséquent, *l'acétyl CoA a un haut potentiel de transfert de groupe acétyle parce que le transfert du groupe acétyle est exergonique.* L'acétyl CoA transporte un groupe acétyle activé, de la même façon que l'ATP transporte un groupe phosphoryle activé.

L'utilisation de transporteurs activés illustre deux aspects clé du métabolisme. Premièrement, le NADH, le NADPH et le  $\text{FADH}_2$  réagissent lentement avec  $\text{O}_2$  en l'absence de catalyseur. De même, l'ATP et l'acétyl CoA sont hydrolysés lentement (en plusieurs heures ou même plusieurs jours) en l'absence de catalyseur. Ces molécules sont cinétiquement très stables comparativement à leur grande force thermodynamique de réaction avec  $\text{O}_2$  (dans le cas des transporteurs d'électrons) ou avec  $\text{H}_2\text{O}$  (dans le cas de l'ATP et de l'acétyl CoA). *La stabilité cinétique de ces molécules en l'absence de catalyseurs spécifiques est essentielle pour leur fonction biologique car elle permet aux enzymes de contrôler les flux d'énergie libre et de pouvoir réducteur.*

Deuxièmement, *la plupart des échanges de groupes activés au cours du métabolisme sont réalisés au moyen d'un ensemble assez restreint de transporteurs* (Tableau 15.2).

Tableau 15.2 Quelques transporteurs activés du métabolisme

Molécule assurant le transport dans sa forme activée	Groupe transporté	Précurseur vitaminique
ATP	Phosphoryle	
NADH et NADPH	Électrons	Nicotinate (niacine)
$\text{FADH}_2$	Électrons	Riboflavine (vitamine B <sub>2</sub> )
$\text{FMNH}_2$	Électrons	Riboflavine (vitamine B <sub>2</sub> )
Coenzyme A	Acyle	Pantothénate
Lipo-amide	Acyle	
Thiamine pyrophosphate	Aldéhyde	Thiamine (vitamine B <sub>1</sub> )
Biotine	$\text{CO}_2$	Biotine
Tétrahydrofolate	Unité monocarbonée	Folate
S-Adénosylméthionine	Méthyle	
Uridine diphosphoglucose	Glucose	
Cytidine diphosphodiacyl glycérol	Phosphatidate	
Nucléoside triphosphate	Nucléotides	

Note : De nombreux transporteurs activés sont des coenzymes dérivés de vitamines hydrosolubles

Vitamine	Coenzyme	Type de réaction	Conséquences d'un déficit
Thiamine (B <sub>1</sub> )	Thiamine pyrophosphate	Transfert d'aldéhyde	Béribéri (perte de poids, problèmes cardiaques, dysfonctionnement neurologique)
Riboflavine (B <sub>2</sub> )	Flavine adénine dinucléotide (FAD)	Oxydation-réduction	Chéilose et chéilite commissurales (lésions de la bouche), dermatites
Pyridoxine (B <sub>6</sub> )	Phosphate de pyridoxal	Transfert de groupe vers un aminoacide ou à partir d'un aminoacide	Dépression, confusion, convulsions
Acide nicotinique (niacine)	Nicotinamide adénine dinucléotide (NAD <sup>+</sup> )	Oxydation-réduction	Pellagre (dermatite, dépression, diarrhée)
Acide pantothénique	Coenzyme A	Transfert d'un groupe acyle	Hypertension
Biotine	Biotine liée à la lysine (biocytine)	Carboxylation dépendante de l'ATP et transfert d'un groupe carboxyle	Éruption au niveau des sourcils, douleurs musculaires, fatigue (rare)
Acide folique	Tétrahydrofolate	Transfert de composés monocarbonés ; synthèse de thiamine	Anémie, défaut du développement du tube neural
B <sub>12</sub>	5'-Désoxyadényl cobalamine	Transfert de groupes méthyle ; réarrangements intramoléculaires	Anémie, anémie pernicieuse, acidose méthylmalonique

L'existence d'un ensemble de transporteurs activés récurrents dans tous les organismes est l'un des thèmes unificateurs de la biochimie. De plus, elle illustre l'architecture modulaire du métabolisme. Un petit groupe de molécules effectue des tâches extrêmement variées. Le métabolisme est facilement compréhensible en raison de l'économie et de l'élégance de son architecture.

## Beaucoup de transporteurs activés sont dérivés de vitamines

Presque tous les transporteurs activés qui fonctionnent comme coenzymes sont dérivés des *vitamines*. Les vitamines sont des molécules organiques qui sont nécessaires en petites quantités dans l'alimentation de certains animaux supérieurs. Le Tableau 15.3 donne la liste des vitamines qui fonctionnent comme coenzymes et la Figure 15.17 montre la structure de certaines d'entre elles. Cette série de vitamines est connue sous le nom de vitamines du groupe B. Remarquez que, dans tous les cas évoqués ici la vitamine doit être modifiée avant qu'elle ne puisse remplir sa fonction. Nous avons déjà abordés les rôles de la niacine, de la riboflavine et du pantothénate. Nous rencontrerons ces trois vitamines ainsi que les autres vitamines B de nombreuses fois dans notre étude de la biochimie.



Les vitamines ont presque les mêmes rôles dans toutes les formes de vie, mais les animaux supérieurs ont perdu au cours de l'évolution la capacité de les synthétiser. Par exemple, alors que *E. coli* peut croître en présence de glucose et de sels organiques,

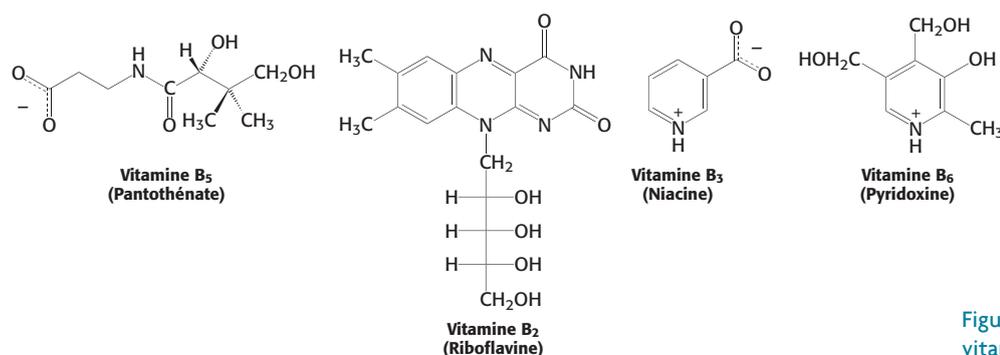


Figure 15.17 Structures de quelques vitamines B.

Tableau 15.4 Les vitamines non coenzymes

Vitamine	Fonction	Déficit
A	Rôles dans la vision, la croissance, la reproduction	Héméralopie, lésions de la cornée, lésions de l'appareil respiratoire et du tractus gastro-intestinal
C (acide ascorbique)	Anti-oxydant	Scorbut (gencives enflées et saignantes, hémorragies sous-cutanées)
D	Régulation du métabolisme du calcium et du phosphore	Rachitisme : déformations du squelette, perturbation de la croissance Ostéomalacie (adultes) : os mous et incurvés
E	Anti-oxydant	Inhibition de la production du sperme, lésions des muscles et des nerfs (rare)
K	Coagulation du sang	Hémorragie sous-cutanée

l'homme a besoin d'au moins 12 vitamines dans son alimentation. Les voies de biosynthèse des vitamines pouvant être complexes, il est donc biologiquement plus rentable d'ingérer des vitamines que de synthétiser les enzymes requis pour les construire à partir de molécules simples. Toutefois cette meilleure efficacité a un coût : la dépendance vis-à-vis d'autres organismes pour se procurer des constituants chimiques essentiels à la vie. On sait que des déficits en vitamines peuvent être à l'origine de maladies chez tous les organismes requérant ces molécules (voir Tableaux 15.3 et 15.4).

Les vitamines ne se comportent pas toutes en coenzymes. Les vitamines désignées par les lettres A, C, D, E et K (Figure 15.18 et Tableau 15.4) ont tout un ensemble de fonctions diverses. La vitamine A (rétinol) est le précurseur du rétinol, le groupe sensible à la lumière de la rhodopsine et d'autres pigments visuels (Section 32.3), ainsi que de l'acide rétinoïque une molécule de signalisation importante. Un déficit en vitamine A conduit à la perte de la vision nocturne. De plus, les jeunes animaux ont besoin de vitamine A pour leur croissance. La vitamine C, ou ascorbate, agit comme antioxydant. Une déficience en vitamine C peut conduire au scorbut, une maladie causée par des anomalies du collagène et caractérisée par des lésions de la peau et une fragilité des vaisseaux sanguins (Section 27.6). Un métabolite de la vitamine D est une hormone qui régule le métabolisme du calcium et du phosphore. Un déficit en vitamine D affecte la formation des os chez les animaux en croissance. Un déficit en vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol) peut conduire à une infertilité chez le rat. Cette vitamine réagit avec certaines formes réactives de l'oxygène qu'elle neutralise avant qu'elles ne puissent oxyder les lipides membranaires insaturés, ce qui endommagerait les structures cellulaires. La vitamine K est nécessaire à une coagulation normale du sang (Section 10.4).

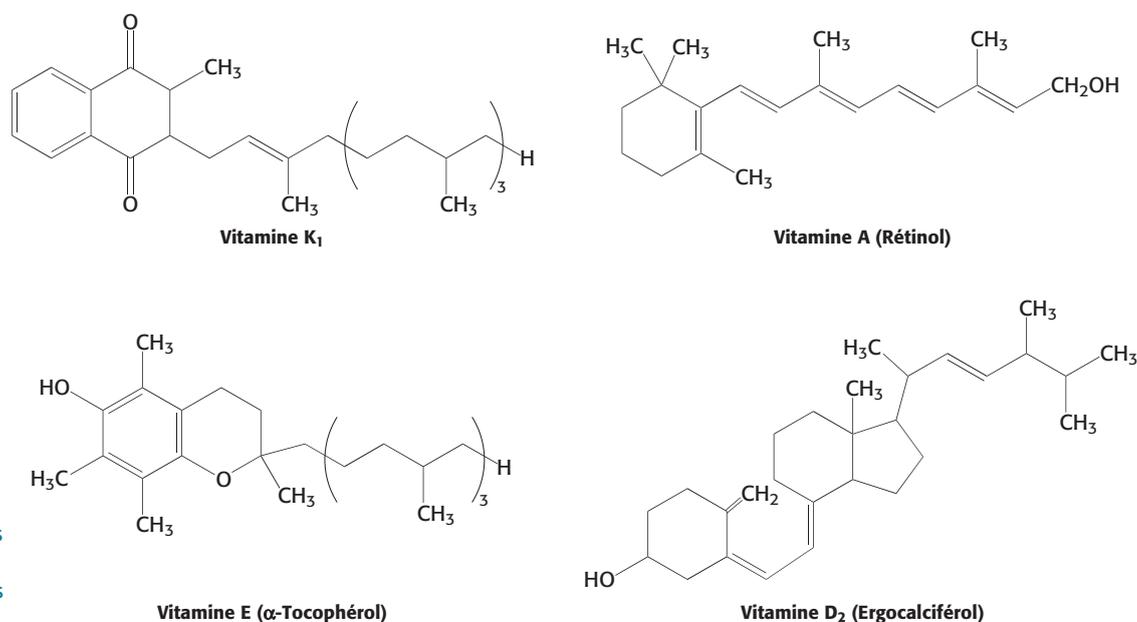


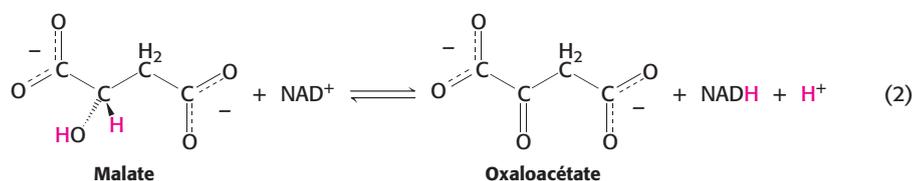
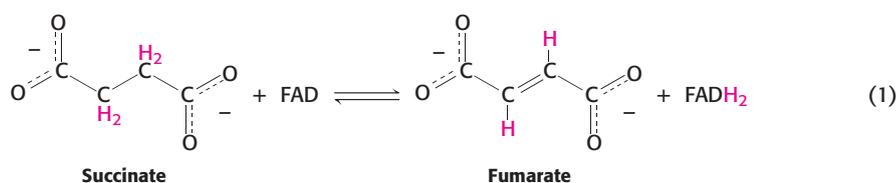
Figure 15.18 Structures de quelques vitamines qui ne fonctionnent pas comme coenzymes.

Type de réaction	Description
Oxydation-réduction	Transfert d'électrons
Ligation nécessitant le clivage de l'ATP	Formation de liaisons covalentes (par exemple liaisons carbone-carbone)
Isomérisation	Réarrangement d'atomes pour former des isomères
Transfert de groupe	Transfert d'un groupe fonctionnel d'une molécule à une autre
Hydrolytique	Clivage de liaisons par addition d'eau
Addition ou élimination de groupes fonctionnels	Addition de groupes fonctionnels à des doubles liaisons ou élimination de groupes fonctionnels pour former des doubles liaisons

## Des réactions clé se reproduisent dans tout le métabolisme

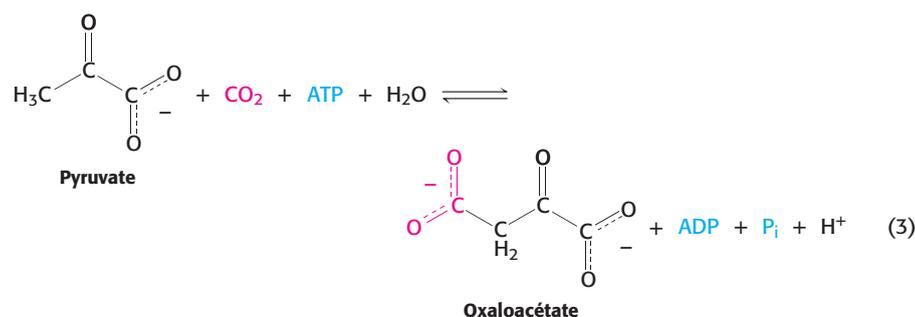
Tout comme il y a une économie d'architecture dans l'utilisation de transporteurs activés, il y a une économie d'architecture des réactions biochimiques. Les milliers de réactions métaboliques, à première vue déconcertantes par leur diversité, peuvent être classées en six types seulement (Tableau 15.5). Des réactions spécifiques de chaque type apparaissent de façon répétitive, réduisant considérablement le nombre de réactions qu'un étudiant doit apprendre.

1. *Les réactions d'oxydation-réduction* sont des composantes essentielles de nombreuses voies. De l'énergie utilisable est souvent fournie par l'oxydation de composés carbonés. Considérez les deux réactions ci-après :



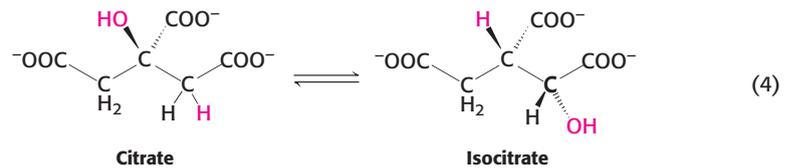
Ces deux réactions d'oxydation-réduction sont des composantes du cycle de l'acide citrique (Chapitre 17) qui oxyde complètement le fragment dicarbone activé de l'acétyl CoA en deux molécules de  $\text{CO}_2$ . Dans la réaction 1, le  $\text{FADH}_2$  transporte les électrons, tandis que dans la réaction 2, les électrons sont transportés par le NADH.

2. *Les réactions de ligation* forment des liaisons en utilisant l'énergie libre produite par le clivage de l'ATP. La réaction 3 illustre la formation ATP-dépendante d'une liaison carbone-carbone nécessaire pour combiner des petites molécules pour en former de plus grandes. L'oxaloacétate est synthétisé à partir du pyruvate et du  $\text{CO}_2$ .



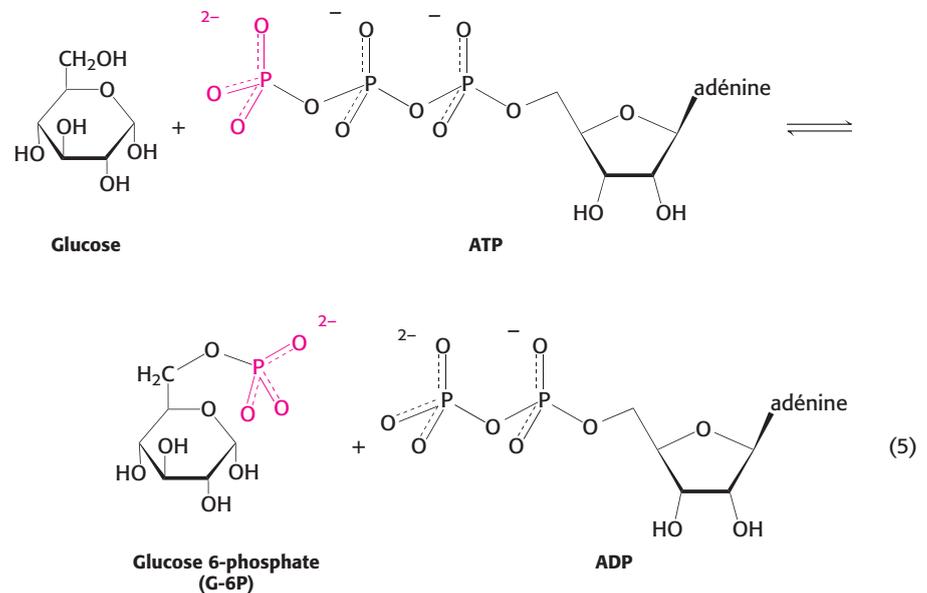
L'oxaloacétate peut être utilisé dans le cycle de l'acide citrique ou converti en glucose ou aminoacides tels que l'acide aspartique.

3. *Les réactions d'isomérisation* réarrangent certains atomes au sein d'une molécule. Leur rôle est souvent de préparer une molécule à des réactions ultérieures telles que les réactions d'oxydation-réduction décrites en 1.



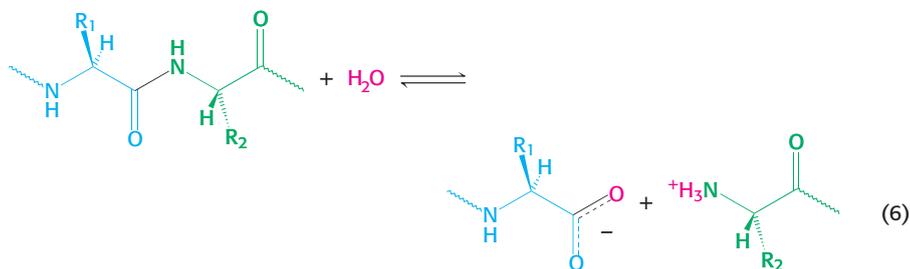
La réaction 4 est, à nouveau, une composante du cycle de l'acide citrique. Cette isomérisation prépare la molécule à l'oxydation et la décarboxylation ultérieures en déplaçant le groupe hydroxyle du citrate d'une position tertiaire à une position secondaire.

4. *Les réactions de transfert de groupe* jouent toute une série de rôles. La réaction 5 est représentative d'une telle réaction. Un groupe phosphoryle est transféré d'un transporteur activé de groupe phosphoryle, l'ATP, au glucose lors de l'étape initiale de la glycolyse, la voie majeure d'extraction d'énergie à partir du glucose (Chapitre 16). Cette réaction permet au glucose d'être piégé à l'intérieur de la cellule de manière à ce que le catabolisme ultérieur puisse avoir lieu.

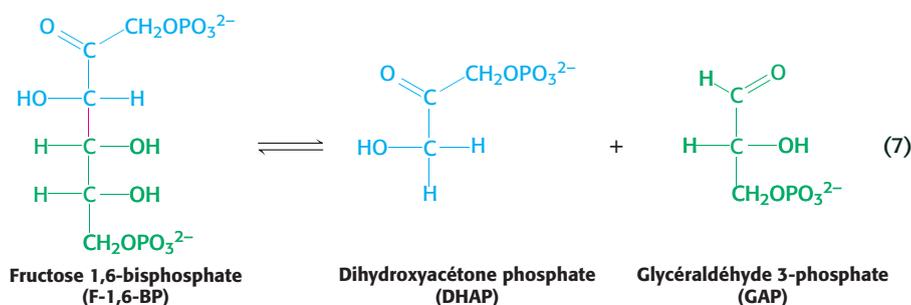


Nous avons vu précédemment que des réactions de transfert de groupe sont utilisées pour synthétiser l'ATP. Nous verrons aussi des exemples de leur utilisation dans les voies de signalisation (Chapitre 14).

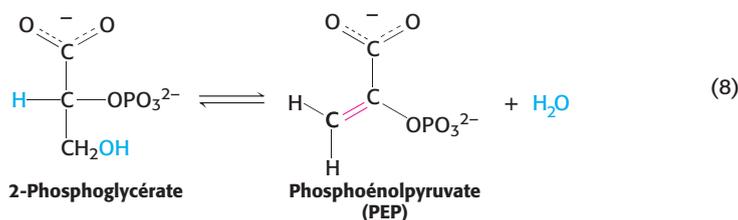
5. *Les réactions d'hydrolyse* clivent les liaisons par addition d'eau. L'hydrolyse est un moyen communément employé pour fragmenter les grosses molécules, soit pour faciliter leur métabolisme ultérieur, soit pour réutiliser certains de leurs constituants pour les biosynthèses. Les protéines sont digérées par clivage hydrolytique (Chapitres 9 et 10). La réaction 6 illustre l'hydrolyse d'un peptide pour donner deux peptides plus petits.



6. Des groupes fonctionnels peuvent être ajoutés à des doubles liaisons ce qui forme des simples liaisons ou éliminés au niveau de simples liaisons ce qui forme des doubles liaisons. Les enzymes qui catalysent ces types de réactions sont dénommés *lyases*. Un important exemple, illustré dans la réaction 7, est la conversion de la molécule à six carbones fructose 1,6-bisphosphate en deux fragments à trois carbones : la dihydroxyacétone phosphate et le glycéraldéhyde 3-phosphate.



Cette réaction est une étape clé de la glycolyse (Chapitre 16), voie majeure de l'extraction de l'énergie du glucose. Des déshydratations pour former des doubles liaisons telles que la formation du phosphoénolpyruvate (Tableau 15.1) à partir du 2-phosphoglycérate (réaction 8) sont d'importantes réactions de ce type.



La déshydratation commande l'étape suivante de la voie, une réaction de transfert de groupe qui utilise le haut potentiel de transfert de phosphoryle du produit PEP pour former de l'ATP à partir de l'ADP.

Ces six types fondamentaux de réactions constituent la base du métabolisme. Rappelez-vous que ces six types peuvent tous s'effectuer dans l'une ou l'autre direction, selon l'énergie libre standard de la réaction spécifique et les concentrations des réactifs et des produits dans la cellule. Une manière efficace d'apprendre est de chercher les points communs dans les diverses voies métaboliques que vous allez étudier. Il y a une logique chimique qui, lorsqu'elle est dégagée révèle son élégance, et rend la complexité de la chimie des êtres vivants plus facile à comprendre.

## Les processus métaboliques sont régulés par trois mécanismes principaux

Il est évident que le réseau complexe des réactions métaboliques doit être rigoureusement régulé. De plus, le contrôle métabolique doit être souple, pour ajuster l'activité

métabolique qui change sans cesse à l'environnement des cellules qui change sans cesse. Le métabolisme est régulé par contrôle (1) *des quantités d'enzymes*, (2) *de leur activité catalytique*, et (3) *de l'accessibilité des substrats*.

**Contrôle des quantités des enzymes.** La quantité d'un enzyme particulier dépend de ses vitesses de synthèse et de dégradation. Pour la plupart des enzymes, le niveau est ajusté essentiellement par des changements de la *vitesse de transcription des gènes* qui les codent (Chapitres 29 et 31). Chez *E. coli*, par exemple, la présence de lactose, induit en quelques minutes une augmentation de plus de 50 fois de la vitesse de synthèse de la  $\beta$ -galactosidase, enzyme nécessaire à la dégradation de ce disaccharide.

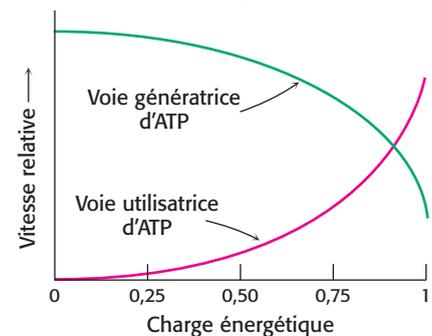
**Contrôle de l'activité catalytique.** L'activité catalytique des enzymes est contrôlée de plusieurs façons. Le *contrôle allostérique réversible* est particulièrement important. Par exemple, la première réaction de nombreuses voies de biosynthèse est inhibée allostériquement par le produit final de la voie. L'inhibition de l'aspartate transcarbamylase par la cytidine triphosphate (Section 10.1) est un exemple bien compris de *rétro-inhibition (feedback négatif)*. Ce type de contrôle peut être presque instantané. Un autre mécanisme récurrent est la *modification covalente réversible*. Par exemple, la glycogène phosphorylase, enzyme qui catalyse la dégradation du glycogène, la forme de stockage des sucres, est activée par la phosphorylation d'un résidu sérine spécifique lorsque le glucose est peu abondant (Section 21.1).

*Des hormones coordonnent les relations métaboliques* entre les différents tissus, souvent en régulant la modification réversible des enzymes clé. Par exemple, l'hormone adrénaline déclenche une cascade de transduction du signal dans le muscle qui conduit à la dégradation rapide du glycogène en glucose, qui est alors utilisé pour produire l'ATP nécessaire à la contraction musculaire. Comme cela sera discuté Chapitre 14, de nombreuses hormones agissent par l'intermédiaire de messagers intracellulaires, tels que l'AMP cyclique et l'ion calcium, qui coordonnent les activités de nombreuses protéines cible.

De nombreuses réactions du métabolisme sont contrôlées par *l'état énergétique de la cellule*. Un indice de l'état énergétique est la *charge énergétique*, qui est proportionnelle à la fraction molaire de l'ATP plus la moitié de celle de l'ADP, étant donné que l'ATP contient deux liaisons anhydride alors que l'ADP n'en contient qu'une. La charge énergétique est donc définie par :

$$\text{Charge énergétique} = \frac{[\text{ATP}] + 1/2 [\text{ADP}]}{[\text{ATP}] + [\text{ADP}] + [\text{AMP}]}$$

La charge énergétique peut avoir une valeur comprise entre 0 (tout est sous forme d'AMP) et 1 (tout est sous forme d'ATP). Daniel Atkinson a montré que *les voies qui génèrent de l'ATP (cataboliques) sont inhibées par une charge énergétique élevée, tandis que les voies qui utilisent l'ATP (anaboliques) sont stimulées par une charge énergétique élevée*. Dans un graphique représentant les vitesses de réaction de ces deux types de voies en fonction de la charge énergétique, les courbes ont une forte pente pour une charge énergétique d'environ 0,9 valeur pour laquelle elles se coupent habituellement (Figure 15.19). Il est évident que le contrôle de ces voies a évolué pour maintenir la



**Figure 15.19 La charge énergétique régule le métabolisme.** Les concentrations élevées d'ATP inhibent la vitesse d'une voie typique de production d'ATP (catabolique) et stimulent la vitesse d'une voie typique d'utilisation de l'ATP (anabolique).

charge énergétique dans d'étroites limites. En d'autres termes, *la charge énergétique, de même que le pH d'une cellule, est tamponnée*. La charge énergétique de la plupart des cellules est comprise entre 0,80 et 0,95. Un autre indice de l'état énergétique est le *potentiel de phosphorylation* qui est défini par :

$$\text{Potentiel de phosphorylation} = \frac{[\text{ATP}]}{[\text{ADP}] [\text{P}_i]}$$

Le potentiel de phosphorylation, contrairement à la charge énergétique, dépend de la concentration de  $\text{P}_i$  et il est directement lié à l'énergie libre disponible à partir de l'ATP.

**Contrôle de l'accessibilité des substrats.** Chez les eucaryotes, la régulation métabolique et sa souplesse sont augmentées par la compartimentation. Par exemple, l'oxydation des acides gras s'effectue dans les mitochondries, tandis que la synthèse des acides gras a lieu dans le cytoplasme. *La compartimentation permet la ségrégation de réactions opposées.*

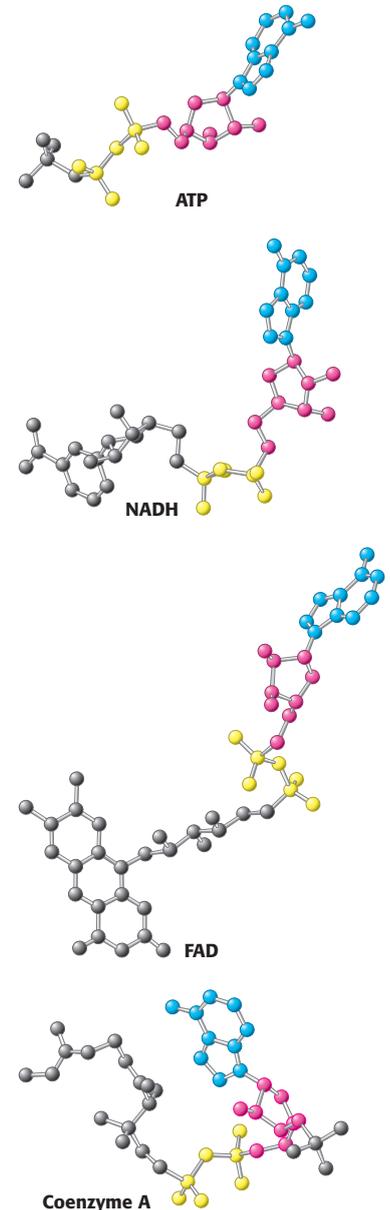
Le métabolisme est encore régulé par *le contrôle du flux des substrats*. Dans de nombreuses cellules la dégradation du glucose ne peut se produire que si de l'insuline est présente pour induire l'entrée du glucose dans la cellule. Le transfert des substrats d'un compartiment cellulaire à un autre (par exemple du cytoplasme aux mitochondries) peut aussi servir de mode de contrôle.

### Certains aspects du métabolisme ont pu évoluer à partir d'un monde à RNA



Comment les voies complexes qui constituent le métabolisme ont-elles évolué ? On pense actuellement que le RNA a été une biomolécule précoce et que, dans le monde à RNA d'alors, le RNA a joué le double rôle de catalyseur et de gardien de l'information.

Pourquoi des transporteurs activés tels que l'ATP, le NADH, le  $\text{FADH}_2$  et le coenzyme A contiennent-ils des unités adénosine diphosphate (Figure 15.20) ? Une explication vraisemblable est que ces molécules ont évolué à partir des catalyseurs à RNA ancestraux. Des unités n'appartenant pas au RNA, tel le cycle isoalloxazine, auraient été recrutées pour servir de transporteurs efficaces des électrons activés et des unités chimiques, fonction qui n'est pas aisément réalisée par le RNA lui-même. Nous pouvons imaginer le cycle de l'adénine du  $\text{FADH}_2$  se fixant par appariement de bases à une unité uracile dans une niche d'un enzyme à RNA (ribozyme), tandis que le cycle iso-alloxazine fait protrusion et se comporte en transporteur d'électrons. Quand des protéines douées de propriétés plus souples ont remplacé le RNA comme catalyseurs majeurs, les coenzymes ribonucléotidiques sont restés inchangés parce qu'ils étaient déjà très bien adaptés à leurs rôles métaboliques. L'unité nicotinamide du NADH, par exemple, peut aisément transférer les électrons, que l'unité adénine interagisse avec une base d'un enzyme à RNA ou avec un résidu aminoacide d'un enzyme protéique. Avec l'avènement des protéines enzymatiques, ces importants cofacteurs ont évolué comme des molécules libres sans perdre le vestige adénosine diphosphate de leur monde à RNA ancestral. Que les molécules et les motifs du métabolisme soient communs à toutes les formes de vie témoigne de leur origine commune et de la rétention de modules fonctionnels tout au long des milliards d'années de l'évolution. Notre compréhension du métabolisme, comme celle d'autres processus biologiques, est enrichie par la recherche de la façon dont ces ensembles de réactions merveilleusement intégrés se sont établis.



**Figure 15.20 L'adénosine diphosphate (ADP) est un ancien module du métabolisme.** Cet élément fondamental est présent dans des molécules clé telles que l'ATP, le NADH, le FAD et le coenzyme A. L'unité adénine est représentée en bleu, l'unité ribose en rouge et l'unité diphosphate en jaune.

### Résumé

Toutes les cellules transforment l'énergie. Elles l'extraient de leur environnement et l'utilisent pour convertir des molécules simples en constituants cellulaires.

### 15.1 Le métabolisme est constitué de nombreuses réactions couplées et interconnectées

Les processus de transduction d'énergie s'effectuent grâce à un réseau hautement intégré de réactions chimiques appelé métabolisme. Le métabolisme peut être subdivisé en catabolisme (réactions employées pour extraire l'énergie des molécules riches en énergie) et anabolisme (réactions qui utilisent cette énergie pour les biosynthèses). Le concept thermodynamique le plus précieux pour comprendre la bioénergétique est celui d'énergie libre. Une réaction ne peut se produire spontanément que lorsque la variation d'énergie libre ( $\Delta G$ ) est négative. Une réaction thermodynamiquement défavorable peut être effectuée grâce à une réaction thermodynamiquement favorable qui, dans de nombreux cas, est l'hydrolyse de l'ATP.

### 15.2 L'ATP est l'unité universelle d'énergie libre des systèmes biologiques

L'énergie dérivée du catabolisme est transformée en adénosine triphosphate. L'hydrolyse de l'ATP est exergonique et l'énergie libérée peut être utilisée pour activer des processus cellulaires, comprenant le mouvement, le transport actif, et les biosynthèses. Dans les conditions cellulaires, l'hydrolyse de l'ATP déplace l'équilibre d'une réaction couplée d'un facteur d'environ  $10^8$ . L'ATP, unité universelle d'énergie des systèmes biologiques, est une molécule riche en énergie parce qu'elle contient deux liaisons phosphoanhydride.

### 15.3 L'oxydation des carbones des molécules énergétiques est une importante source d'énergie cellulaire

La formation d'ATP est couplée à l'oxydation des sources d'énergie carbonées, soit directement, soit par l'intermédiaire de la formation de gradients ioniques. Les organismes photosynthétiques peuvent utiliser la lumière pour créer de tels gradients. L'ATP est consommé dans la contraction musculaire et les autres mouvements cellulaires, le transport actif, les processus de transduction des signaux et les biosynthèses. L'extraction de l'énergie des aliments par les organismes aérobies comprend trois étapes. Dans la première étape, les grosses molécules sont fragmentées en plus petites, telles que les aminoacides, les sucres et les acides gras. Dans la deuxième étape, ces petites molécules sont dégradées en quelques unités simples qui remplissent leurs rôles constamment dans tout le métabolisme. L'une d'elles est l'unité acétyle de l'acétyl CoA, un transporteur de groupes acyle activés. La troisième étape du métabolisme est le cycle de l'acide citrique et la phosphorylation oxydative au cours desquels de l'ATP est produit lorsque les électrons s'écoulent vers  $O_2$ , l'accepteur final d'électrons, et que les molécules riches en énergie sont complètement oxydées en  $CO_2$ .

### 15.4 Les voies métaboliques présentent de nombreux motifs récurrents

Le métabolisme est caractérisé par des motifs communs. Un petit nombre de transporteurs activés, tels que l'ATP, le NADH et l'acétyl CoA, sont utilisés constamment dans de nombreuses voies métaboliques. Le NADPH, qui transporte deux électrons de haut potentiel, fournit le pouvoir réducteur nécessaire à la biosynthèse des constituants cellulaires à partir de précurseurs plus oxydés. Beaucoup de transporteurs activés sont dérivés de vitamines, de petites molécules organiques requises dans l'alimentation de nombreux organismes supérieurs. De plus, quelques types de réactions essentielles sont utilisés de façon répétée dans les voies métaboliques.

Le métabolisme est régulé de plusieurs façons. Les quantités de certains enzymes essentiels sont contrôlées par régulation de leur vitesse de synthèse ou de dégradation. De plus, les activités catalytiques de nombreux enzymes sont modulées par des interactions allostériques (telles que la rétroinhibition) ou par modification covalente. Les déplacements de nombreuses substances au sein des cellules et des compartiments subcellulaires sont également contrôlés. Des voies distinctes de biosynthèse et de dégradation contribuent à la régulation du métabolisme. La charge énergétique, qui dépend des quantités relatives d'ATP,

d'ADP et d'AMP, joue un rôle dans la régulation du métabolisme. Une charge énergétique élevée inhibe les voies de génération de l'ATP (cataboliques), tandis qu'elle stimule les voies d'utilisation de l'ATP (anaboliques).

## Mots clés

métabolisme ou métabolisme intermédiaire (p. 427)

*metabolism or intermediary metabolism*

phototrophe (p. 428) *phototroph*

chimiotrophe (p. 428) *chemotroph*

catabolisme (p. 428) *catabolism*

anabolisme (p. 428) *anabolism*

voie amphibolique (p. 429) *amphibolic pathway*

adénosine triphosphate (ATP) (p. 430) *adenosine*

*triphosphate (ATP)*

potentiel de transfert de phosphoryle (p. 433) *phosphoryl-*

*transfer potential*

phosphorylation oxydative (p. 437) *oxidative phosphorylation*

transporteur activé (p. 438) *activated carrier*

vitamine (p. 441) *vitamin*

réaction d'oxydation-réduction (p. 443) *oxidation-reduction reaction*

réaction de ligation (p. 443) *ligation reaction*

réaction d'isomérisation (p. 444) *isomerization reaction*

réaction de transfert de groupe (p. 444) *group-transfer reaction*

réaction hydrolytique (p. 444) *hydrolytic reaction*

réaction d'addition ou de formation d'une double liaison

(p. 445) *addition to or formation of double-bond reaction*

lyase (p. 445) *lyase*

charge énergétique (p. 446) *energy charge*

potentiel de phosphorylation (p. 447) *phosphorylation*

*potential*

## Problèmes

1. *Des motifs complexes.* Qu'entend-on par métabolisme intermédiaire ?

2. *Opposés.* Quelle est la différence entre l'anabolisme et le catabolisme ?

3. *Pourquoi manger ?* Quels sont les trois principales utilisations de l'énergie cellulaire ?

4. *Établissez les correspondances.*

- |   |  |
|---|--|
| 1. Monnaie universelle d'énergie cellulaire         | a. $\text{NAD}^+$                                    |
| 2. Transporteur d'électrons pour l'anabolisme       | b. Coenzyme A  |
| 3. Phototrophe                                      | c. Précurseur de coenzymes                           |
| 4. Transporteur d'électrons pour le catabolisme     | d. Fournit de l'énergie                              |
| 5. Réaction d'oxydoréduction                        | e. Requiert de l'énergie                             |
| 6. Transporteur activé de fragments à deux carbones | f. ATP   |
| 7. Vitamine   | g. Transfère des électrons                           |
| 8. Anabolisme                                       | h. $\text{NADP}^+$                                   |
| 9. Réaction amphibolique                            | i. Convertit l'énergie lumineuse en énergie chimique |
| 10. Catabolisme                                     | j. Utilisé dans l'anabolisme et le catabolisme       |

5. *De l'énergie à brûler.* Quels facteurs expliquent le haut potentiel de transfert de phosphoryle des nucléosides triphosphates ?

6. *Retour dans le temps.* Expliquez pourquoi l'ATP, et pas un autre nucléoside triphosphate, est l'unité universelle d'énergie cellulaire.

7. *Questions monétaires.* Pourquoi est-ce du « bon sens » pour la cellule d'avoir un seul nucléotide, l'ATP, qui serve de monnaie énergétique cellulaire ?

8. *Conditions environnementales.* L'énergie libre standard de l'hydrolyse de l'ATP est  $-30,5 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-7,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).



Quelles conditions pourraient être modifiées pour modifier l'énergie libre d'hydrolyse ?

9. *La force brutale ?* Les voies métaboliques contiennent fréquemment des réactions ayant des valeurs d'énergie libre standard positives, mais les réactions ont quand même lieu. Comment est-ce possible ?

10. *Flux d'énergie.* Quelle est la direction de chacune des réactions suivantes, quand les réactifs sont initialement présents en quantités équimolaires ? Utilisez les données du Tableau 15.1.

- (a)  $\text{ATP} + \text{créatine} \rightleftharpoons \text{créatine phosphate} + \text{ADP}$   
(b)  $\text{ATP} + \text{glycérol} \rightleftharpoons \text{glycérol 3-phosphate} + \text{ADP}$   
(c)  $\text{ATP} + \text{pyruvate} \rightleftharpoons \text{phosphoénolpyruvate} + \text{ADP}$   
(d)  $\text{ATP} + \text{glucose} \rightleftharpoons \text{glucose 6-phosphate} + \text{ADP}$

11. *Une conclusion exacte.* Quelle information fournissent les valeurs de  $\Delta G^{\circ'}$  du Tableau 15.1 sur les vitesses relatives d'hydrolyse du pyrophosphate et de l'acétyl phosphate ?

12. *Un puissant donneur.* Considérez la réaction suivante :



(a) Calculez le  $\Delta G^{\circ'}$  et le  $K'_{\text{eq}}$  à  $25^\circ\text{C}$  de cette réaction, en utilisant les valeurs du Tableau 15.1.

(b) Quel est, à l'équilibre, le rapport pyruvate/phosphoénolpyruvate, si le rapport ATP/ADP est de 10 ?

13. *Équilibre isomérique.* Calculez le  $\Delta G^{\circ'}$  de l'isomérisation du glucose 6-phosphate en glucose 1-phosphate. Quel est le rapport, à l'équilibre, du glucose 6-phosphate au glucose 1-phosphate à  $25^\circ\text{C}$  ?

14. *Acétate activé.* La formation de l'acétyl CoA à partir de l'acétate est une réaction activée par l'ATP :



(a) Calculez le  $\Delta G^{\circ'}$  de cette réaction, en utilisant les valeurs fournies dans ce chapitre.

(b) Le  $\text{PP}_i$  formé dans la réaction ci-dessus est rapidement hydrolysé *in vivo* en raison de l'ubiquité des pyrophosphatases inorganiques. Le  $\Delta G^{\circ'}$  de l'hydrolyse du  $\text{PP}_i$  est de  $-19,2 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-4,6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Calculez le  $\Delta G^{\circ'}$  pour la totalité de la réaction.

**CHAPITRE 15 Le métabolisme : concepts de base et architecture**

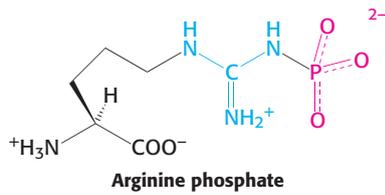
Quel est l'effet de l'hydrolyse du  $\text{PP}_i$  sur la formation de l'acétyl CoA ?

15. *Force acide.* Le  $\text{p}K$  d'un acide est une mesure de son potentiel de transfert de proton.

(a) Donnez une relation entre le  $\Delta G^{\circ'}$  et le  $\text{p}K$ .

(b) Quel est le  $\Delta G^{\circ'}$  de l'ionisation de l'acide acétique qui possède un  $\text{p}K$  de 4,8 ?

16. *Raison d'être.* Les muscles de certains invertébrés sont riches en arginine phosphate (phospho-arginine). Proposez une fonction pour ce dérivé d'acide aminé.



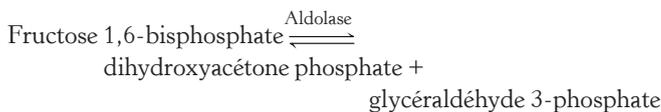
17. *Motif récurrent.* Quelle est la caractéristique structurale commune à l'ATP, au FAD, au  $\text{NAD}^+$  et au CoA ?

18. *Aide ou gêne ergogénique ?* La créatine est un supplément alimentaire populaire, mais non éprouvé.

(a) Quelle est la logique biochimique de l'utilisation de la créatine ?

(b) Quel type d'exercice bénéficierait le plus d'un apport supplémentaire de créatine ?

19. *Conditions standard contre vie réelle 1.* L'enzyme aldolase catalyse la réaction suivante dans la voie de la glycolyse :



Le  $\Delta G^{\circ'}$  de la réaction est de  $+23,8 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $+5,7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), tandis que le  $\Delta G$  au sein des cellules est de  $-1,3 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-0,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Calculez le rapport des réactifs aux produits à l'équilibre, et dans les conditions intracellulaires. En utilisant vos résultats, expliquez comment la réaction peut être endergonique dans les conditions standard et exergonique dans les conditions intracellulaires.

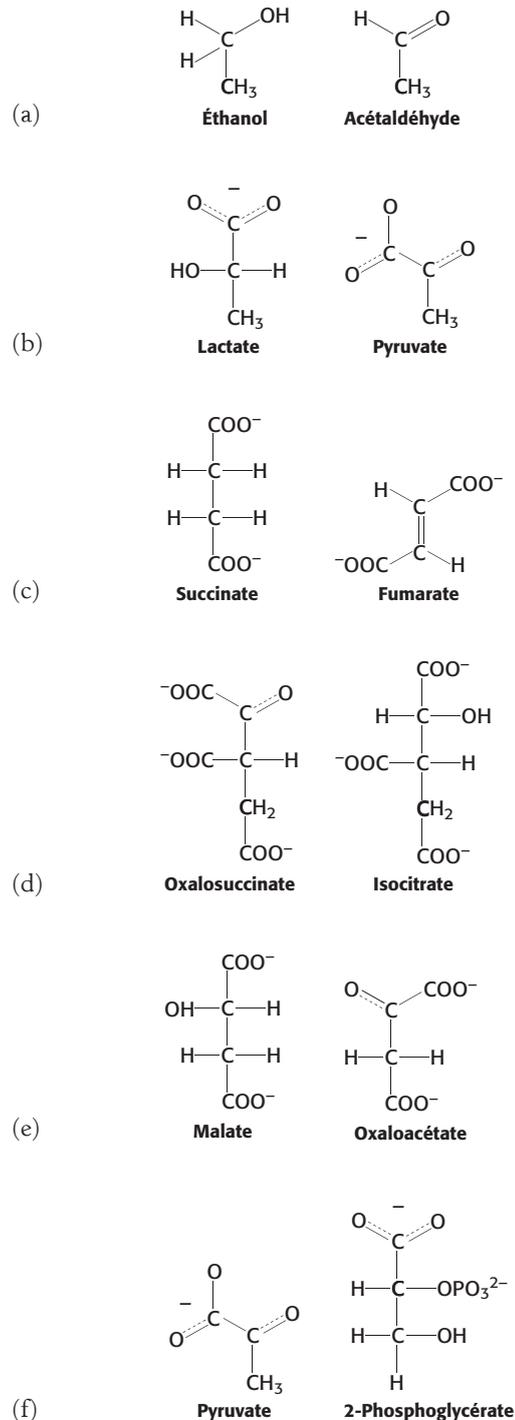
20. *Conditions standard contre vie réelle 2.* Page 430, nous avons montré qu'une réaction,  $\text{A} \rightleftharpoons \text{B}$  avec un  $\Delta G^{\circ'}$  de  $-13 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), a un  $K_{\text{eq}}$  de  $1,15 \times 10^{-3}$ . Le  $K_{\text{eq}}$  est augmenté à  $2,67 \times 10^2$  si la réaction est couplée à l'hydrolyse d'ATP dans les conditions standard. Le système produisant l'ATP des cellules maintient le rapport  $[\text{ATP}]/[\text{ADP}][\text{P}_i]$  à un haut niveau, typiquement de l'ordre de  $500 \text{ M}^{-1}$ . Calculez le rapport de B/A dans les conditions cellulaires.

21. *Pas tous semblables.* Les concentrations d'ATP, d'ADP et de  $\text{P}_i$  diffèrent selon le type cellulaire. Par conséquent, la libération d'énergie libre résultant de l'hydrolyse de l'ATP variera avec le type cellulaire. En utilisant le tableau ci-après, calculez le  $\Delta G$  de l'hydrolyse de l'ATP dans les cellules du muscle, du foie

et du cerveau. Dans quel type de cellule l'énergie libre d'hydrolyse de l'ATP est-elle la plus négative ?

	ATP (mM)	ADP (mM)	$\text{P}_i$ (mM)
Foie	3,5	1,8	5,0
Muscle	8,0	0,9	8,0
Cerveau	2,6	0,7	2,7

22. *Problème d'oxydation.* Examinez les paires de molécules suivantes et identifiez la molécule la plus réduite dans chaque paire.



23. *En descendant.* La glycolyse est un ensemble de 10 réactions connectées qui convertissent une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate avec la synthèse concomitante de deux molécules d'ATP (Chapitre 16). Le  $\Delta G^{\circ'}$  de cet ensemble de réactions est de  $-35,6 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-8,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), tandis que le  $\Delta G$  est de  $-76,6 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $-18,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Expliquez pourquoi la libération d'énergie libre est tellement plus grande dans les conditions intracellulaires que dans les conditions standard.

24. *Produits de dégradation.* La digestion est la première étape dans l'extraction d'énergie à partir des aliments, mais aucune énergie utile n'est acquise au cours de cette étape. Pourquoi la digestion est-elle considérée comme une étape dans l'extraction de l'énergie ?

25. *Électrons de haute énergie.* Quels sont les transporteurs d'électrons activés pour le catabolisme ? Pour l'anabolisme ?

26. *Moins de réverbération.* Les thioesters, courants dans la biochimie, sont plus instables (riches en énergie) que les esters d'oxygène. Expliquez pourquoi cela est le cas.

27. *Classification des réactions.* Quelles sont les six types de réactions les plus courantes observées en biochimie ?

28. *Maintenir sous contrôle.* Quels sont les trois principaux moyens de contrôler les réactions métaboliques ?

### Problèmes d'intégration de Chapitre

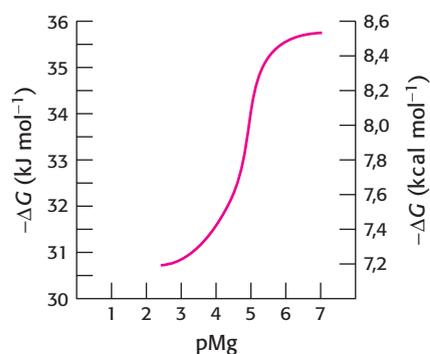
29. *Cinétique et thermodynamique.* La réaction du NADH avec l'oxygène pour produire de  $\text{NAD}^+$  et  $\text{H}_2\text{O}$  est très exergonique,

mais la réaction du NADH et de l'oxygène se fait très lentement. Pourquoi une réaction thermodynamiquement favorable n'est-elle pas nécessairement rapide ?

30. *Sulfate activé.* Le fibrinogène contient une tyrosine-O-sulfate. Proposez une forme activée du sulfate qui puisse réagir *in vivo* avec le groupe hydroxyle aromatique d'un résidu tyrosine d'une protéine pour former une tyrosine-O-sulfate.

### Problème d'interprétation de données

31. *Les extrêmes s'attirent.* Le graphique ci-après montre comment le  $\Delta G$  de l'hydrolyse de l'ATP varie en fonction de la concentration en  $\text{Mg}^{2+}$  ( $\text{pMg} = -\log[\text{Mg}^{2+}]$ ).



(a) Comment la décroissance de  $[\text{Mg}^{2+}]$  affecte-t-elle le  $\Delta G$  de l'hydrolyse de l'ATP ?

(b) Expliquez cet effet ?

