

Métabolisme & Bioénergétique



Le **métabolisme** est l'ensemble des transformations moléculaires et des transferts d'énergie qui se déroulent de manière ininterrompue dans la cellule ou l'organisme vivant. C'est un processus ordonné, qui fait intervenir des processus de dégradation et de synthèse organique.

La **bioénergétique** est la partie de la biochimie qui étudie et explique les mécanismes des transformations (conversion) de l'énergie dans les tissus vivants.

1

Stefano Caffarri

Laboratoire de Génétique et de Biophysique des Plantes (LGBP)
TPR2, 9ème étage, Bloc 2

Email: caffarri@luminy.univ-mrs.fr

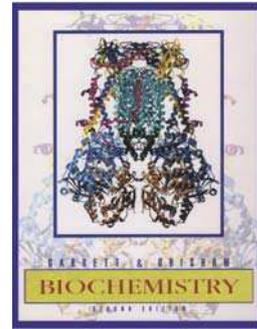
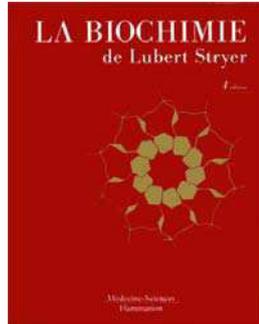
Transparents sur le site web Biointeractif:
<http://biologie.univ-mrs.fr/view-data.php>

et reprographie

2

La Biochimie
de *Lubert Stryer*

Médecine-Sciences
Flammarion

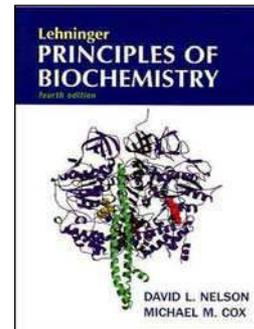
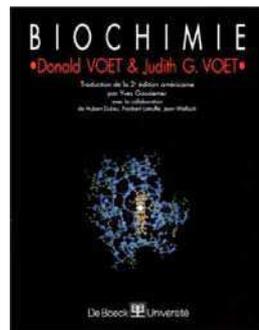


Biochemistry
De *Garret & Grisham*

PowerPoint et autre disponible sur:
http://www.brookscole.com/cgi-wadsworth/course_products_wp.pl?fid=M20b&product_isbn_issn=0030223180&discipline_number=12

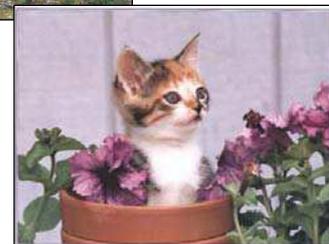
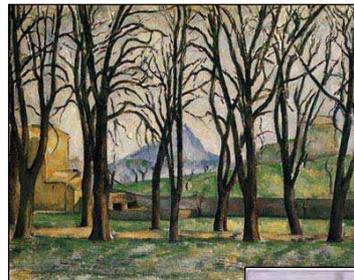
Biochimie
de *Donald Voet, Judith G. Voet*

De BOECK Université



3
et autres...

Pour vivre et croître, les organismes ont besoin de synthétiser de la matière organique, de se déplacer, de réparer et substituer les tissus endommagés...



Cela demande de l'énergie

D'où les cellules tirent-elles cette énergie?

Comment les cellules utilisent l'énergie et synthétisent les composants cellulaires?

L'ensemble de ces processus, qui constituent le métabolisme, forme un réseau très complexe de réactions enzymatiques organisées en **voies métaboliques**.

Il existe plus d'un millier de réactions chimiques dans un organisme (même dans une simple bactérie)

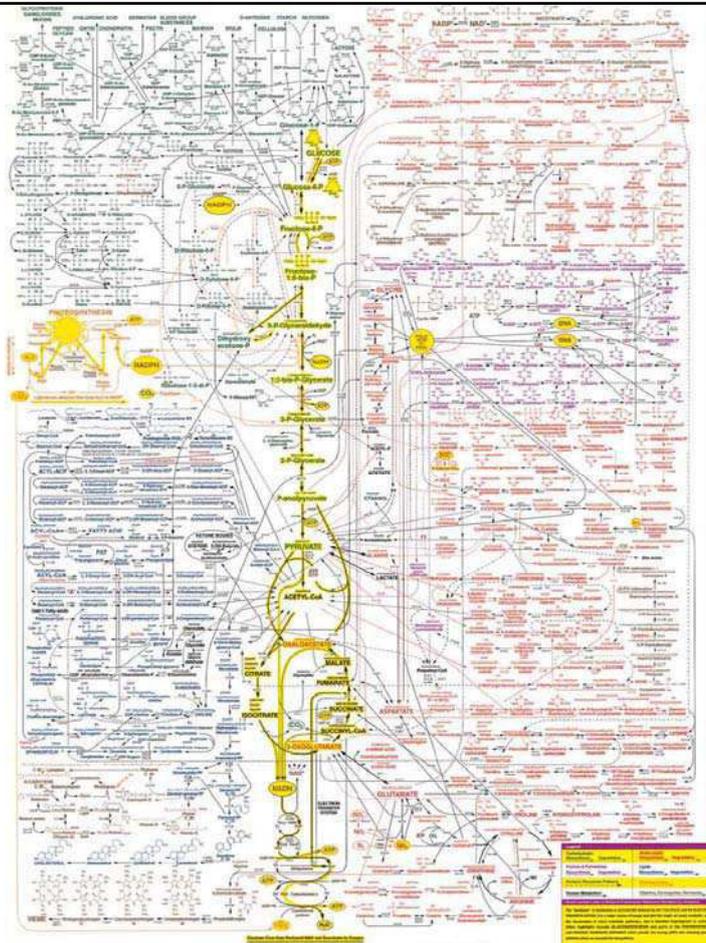
mais...

Le métabolisme est un ensemble cohérent contenant de **nombreux motifs communs**

Le nombre de **types de réactions** est **relativement petit**

Une centaine de molécules jouent un rôle central dans toutes les formes de vie

Le voie métabolique sont **régulées de la même façon**



Le métabolisme: programme synthétique

Introduction au métabolisme: concepts fondamentaux et thermodynamique essentielle

Les grandes voies métaboliques:

- **Glycolyse** (première partie dégradation glucose)
- **Gluconéogenèse ou néoglucogenèse** (synthèse glucose)
- **Cycle de Krebs ou cycle de l'acide citrique** (deuxième partie dégradation glucose, acides gras, AA)
- **Voie des pentoses phosphate** (pouvoir réducteur -NADPH-, pentoses pour acides nucléiques)
- **Glycogène** (synthèse et dégradation)
- **Respiration mitochondriale** (conversion de l'énergie chimique et synthèse de l'ATP)
- **Biosynthèse et dégradation des acides gras**
- **Biosynthèse et dégradation des acides aminés**
- **Photosynthèse** (conversion de l'énergie lumineuse en énergie chimique, cycle de Calvin)

Points importants

- Formules des réactifs et produits de la réaction (glycolyse, gluconéogenèse et cycle de Krebs + autres molécules importantes)
- Localisation cellulaire des voies biosynthétiques
- Types de réactions (oxydation-réduction, décarboxylation, isomérisation...)
- Régulation des voies
- Relation entre voies métaboliques
- Concepts généraux du métabolisme (ATP, NADH, thermodynamique...)

Pour les TD,

nécessaires les polycopies du cours et la calculatrice

7

Chimiotrophes ...



Les organismes **chimiotrophes** utilisent des substances organiques réduites à la fois comme source d'énergie et source de pouvoir réducteur)

Chimiohétérotrophes:

substances organiques réduites préexistants d'origine animale ou végétale (la plupart des animaux, champignons et beaucoup des bactéries)

Chimioautotrophes:

substances inorganiques réduites (certains bactéries et archaebactéries extrémophiles)

8

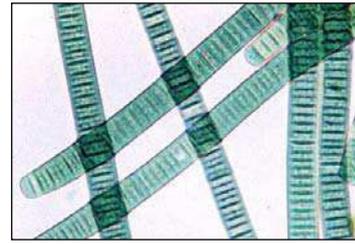
... et Phototrophes



Plantes



Algues (mono et pluricellulaires)



Bactéries photosynthétiques

Les organismes **phototrophes** utilisent la lumière comme source d'énergie

Photoautotrophes:

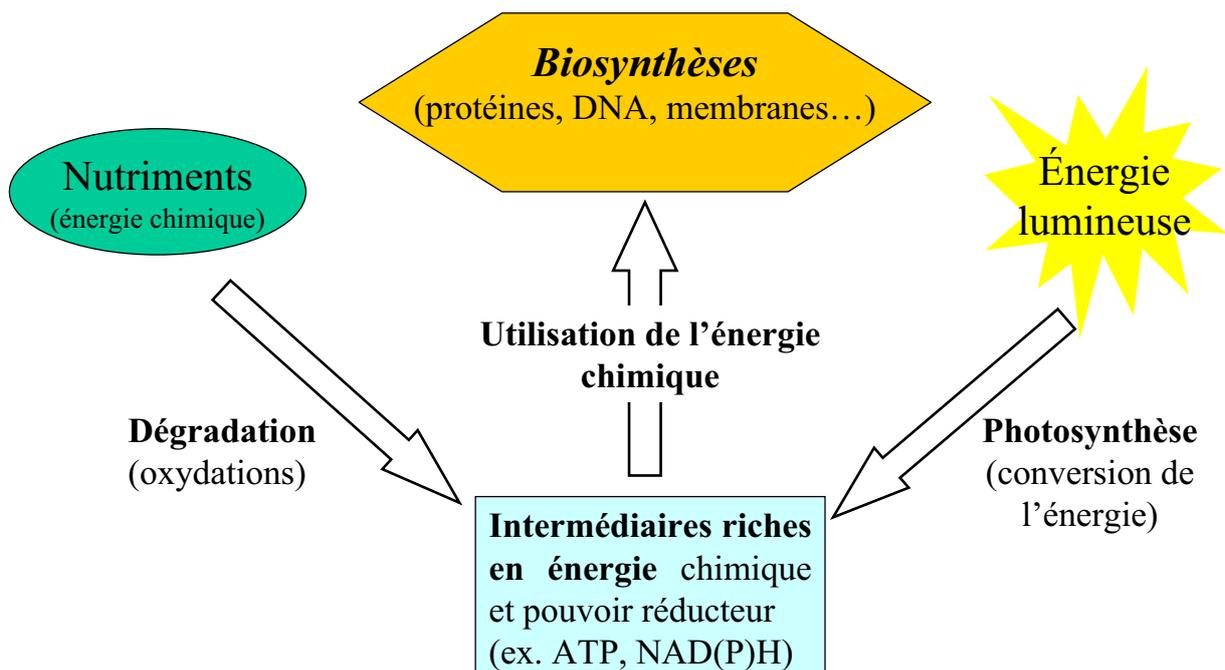
Organisme capables de produire de la matière organique pour la survie en procédant à la réduction de matière inorganique en utilisant la seule énergie lumineuse (végétaux et la plupart de bactéries photosynthétiques)

Photohétérotrophes:

Organismes qui utilisent l'énergie lumineuse pour la survie mais qui ont besoin aussi d'une source de composés organiques (certaines bactéries photosynthétiques)

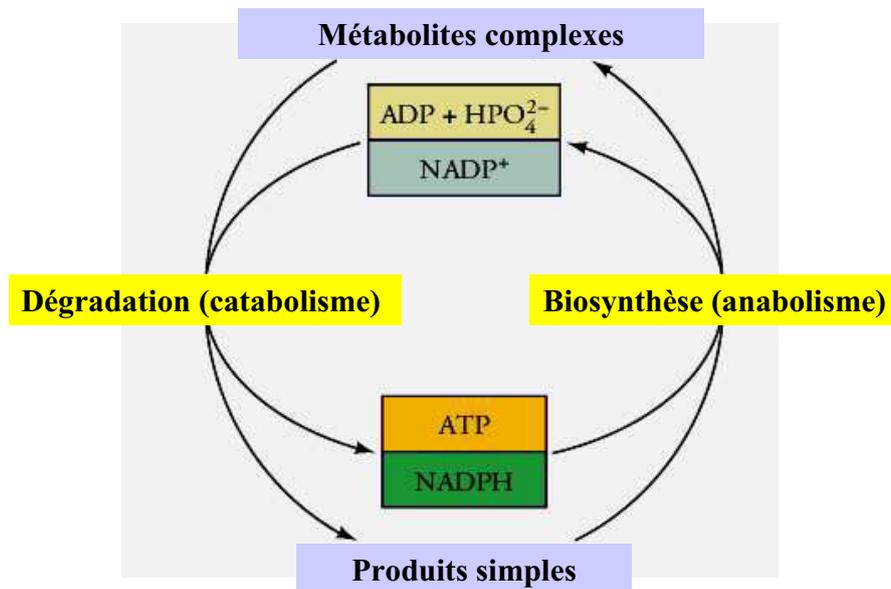
9

Schéma général du métabolisme



10

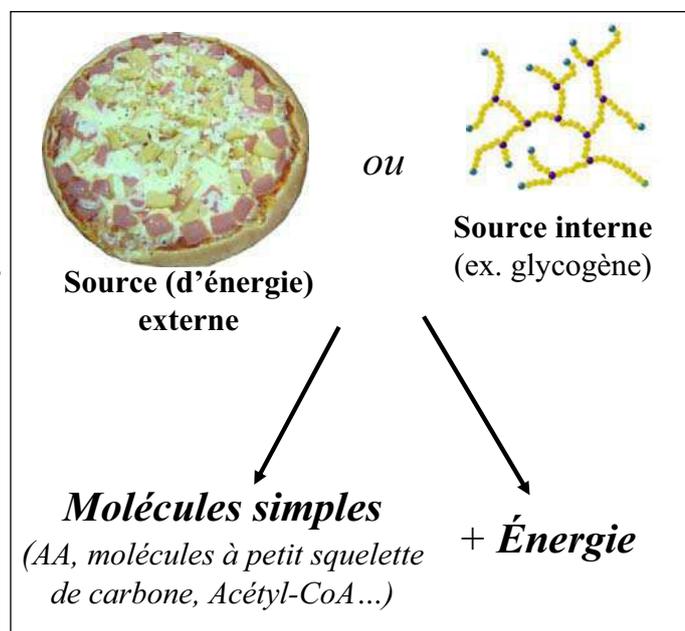
Les réactions métaboliques sont associées à l'utilisation de l'énergie des co-facteurs. Les réactions de **dégradation (catabolisme)** libèrent de l'énergie, les réactions de **synthèse (anabolisme)** en consomment.



11

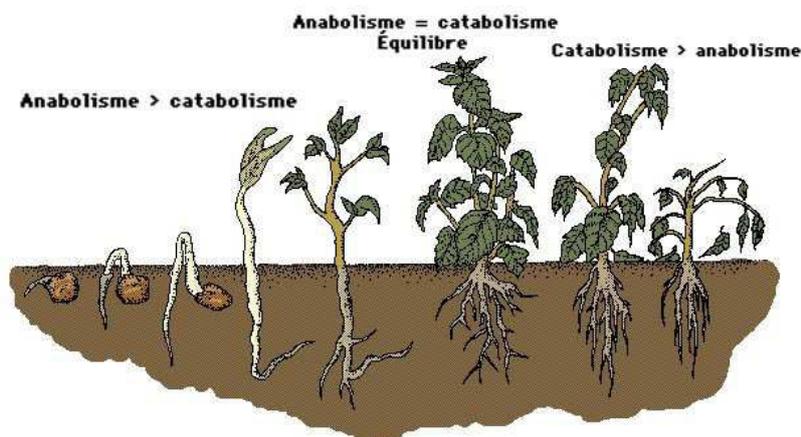
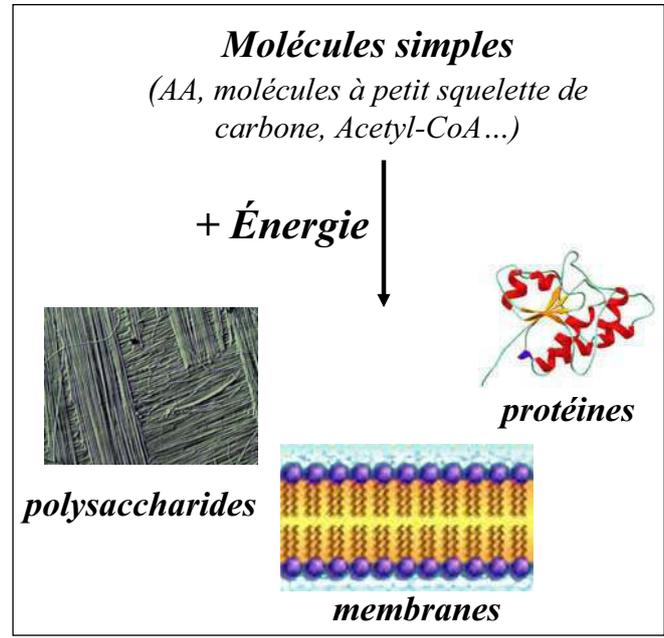
Le catabolisme : ensemble de réactions enzymatiques de dégradation de macromolécules qui **convergent en peu de molécules de petite taille**. Ces réactions s'effectuent avec une libération d'énergie dont une partie est stockée sous forme d'ATP et de transporteurs d'électrons réduits (ex. NAD(P)H et FADH₂):

- glycolyse
- cycle de Krebs
- dégradation du glycogène
- phosphorylation oxydative
- la voie des pentoses phosphates
- β-oxydation des acides gras
- transamination/désamination des acides aminés

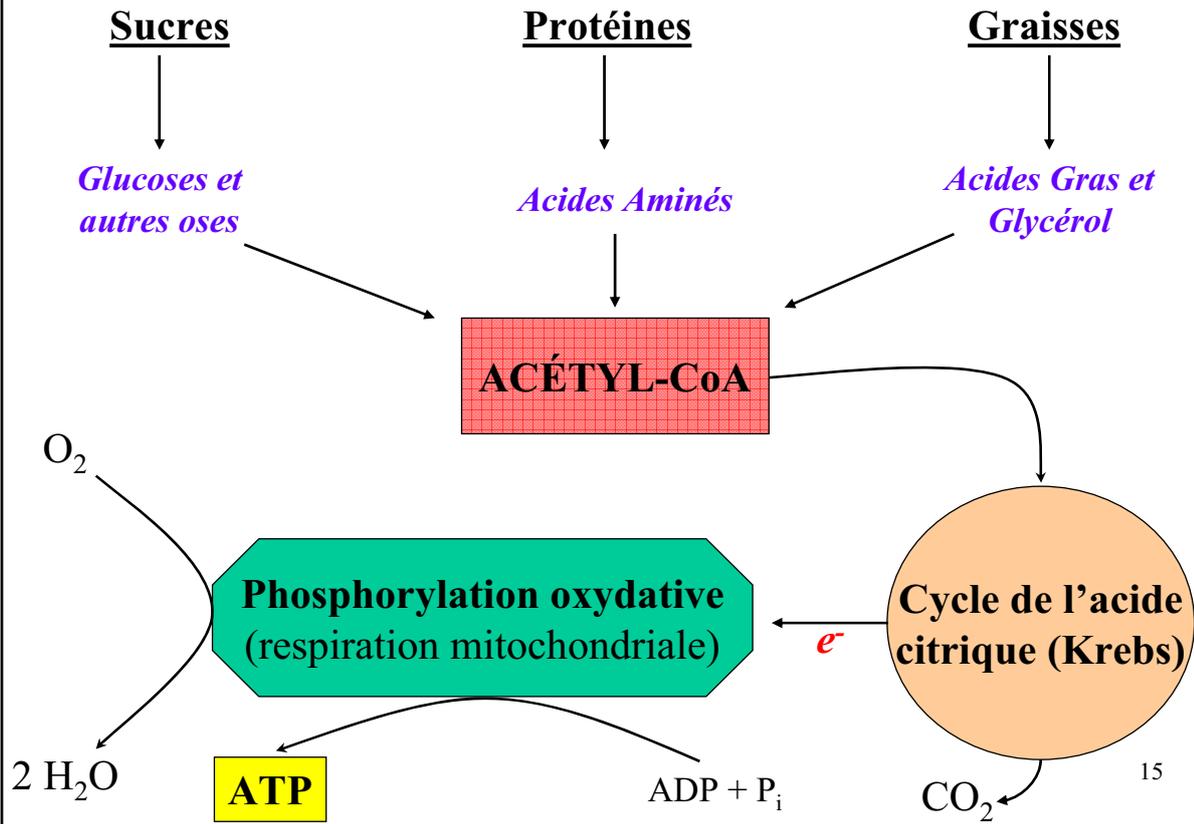


L'anabolisme: ensemble de réactions enzymatiques de biosynthèse qui **divergent à former beaucoup de macromolécules ou de leurs précurseurs**. Ces réactions nécessitent un apport d'énergie fournie généralement par l'hydrolyse de l'ATP et/ou par le pouvoir réducteur du NAD(P)H et du FADH₂:

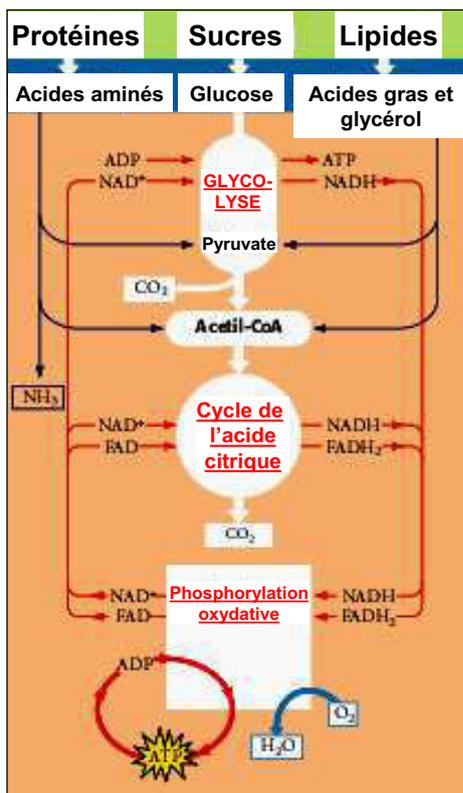
- la gluconéogenèse
- cycle de Krebs
- synthèse glycogène
- la voie des pentoses phosphates
- synthèses des acides gras
- synthèses des acides aminés
- photosynthèse



3 étapes dans l'extraction de l'énergie à partir des aliments



Groupes de réactions les plus importantes et les interconnexions du métabolisme



L'axe central du catabolisme est constitué par la **glycolyse**, le **cycle de l'acide citrique** et la **phosphorylation oxydative**.

Si la voie catabolique est parcourue dans sa totalité, on obtient des produits terminaux très simples: H_2O , CO_2 , NH_3 , **ATP**, **NADH**. Dans ces conditions les animaux ne sont pas capables d'entamer un anabolisme, mais les plantes peuvent le faire. Les animaux, par contre synthétisent leurs molécules à partir de métabolites intermédiaires du catabolisme, par exemple ceux synthétisés dans le cycle de l'acide citrique.

Thermodynamique: quelques concepts importants

La **thermodynamique** est la science qui étudie et décrit le comportement de la matière et des systèmes, en fonction des notions de **température** (T), d'**énergie** (chaleur, travail...) et d'**entropie** (S).

Simplement on peut dire que la thermodynamique est la science qui étudie les transformations de l'énergie d'une forme à une autre

La thermodynamique repose sur 2 notions de base, l'énergie interne et l'entropie qui satisfont aux deux principes suivants, qui stipulent que :

- **l'énergie se conserve** (premier principe)
- **l'entropie (degré de désordre) ne peut qu'augmenter** (deuxième principe)

17

Les organismes ne sont pas en équilibre avec l'environnement.



→ Ils n'ont pas la même température, ou la même concentration de molécules, composition; ils sont plus « ordonné » etc....

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

Pour rester vivants les organismes doivent faire un travail:

Chimique,
Mécanique
Osmotique
Etc...

...donc, ils ont besoin d'énergie

18

Le premier principe de la thermodynamique affirme que l'énergie ne se crée ni se détruit, mais se transforme (les différents types d'énergie peuvent s'interconvertir)

Deux grandes formes d'énergie:

ÉNERGIE CINÉTIQUE associée à des mouvements de particules chargées ou non:

-Énergie thermique (mouvements de molécules)

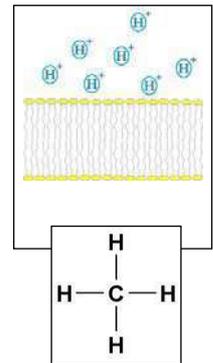
-Énergie radiante (énergie des photons)

-Énergie électrique (mouvement des électrons)

ÉNERGIE POTENTIELLE qui est une énergie stockée:

-énergie osmotique (gradients de concentration moléculaires ou de charges à travers les membranes biologiques)

-énergie chimique dans les liaisons chimiques entre atomes des molécules

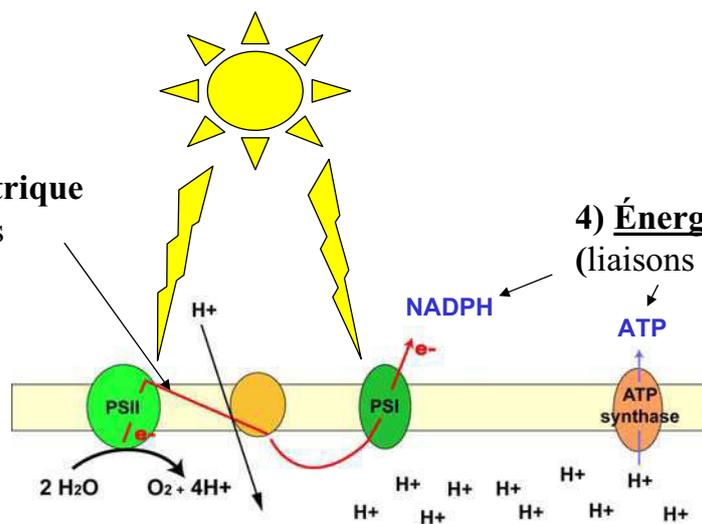


Exemple: La photosynthèse transforme l'énergie solaire en énergie chimique

1) Énergie radiante (énergie des photons)

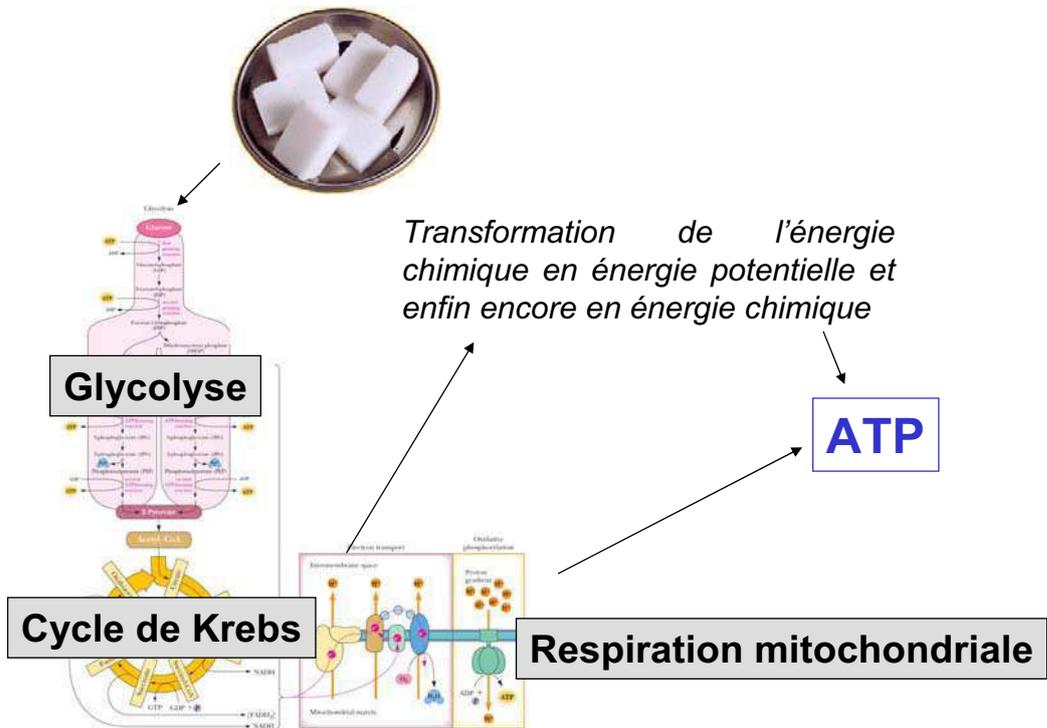
2) Énergie électrique
(mouvement des électrons)

4) Énergie chimique
(liaisons riche en énergie)

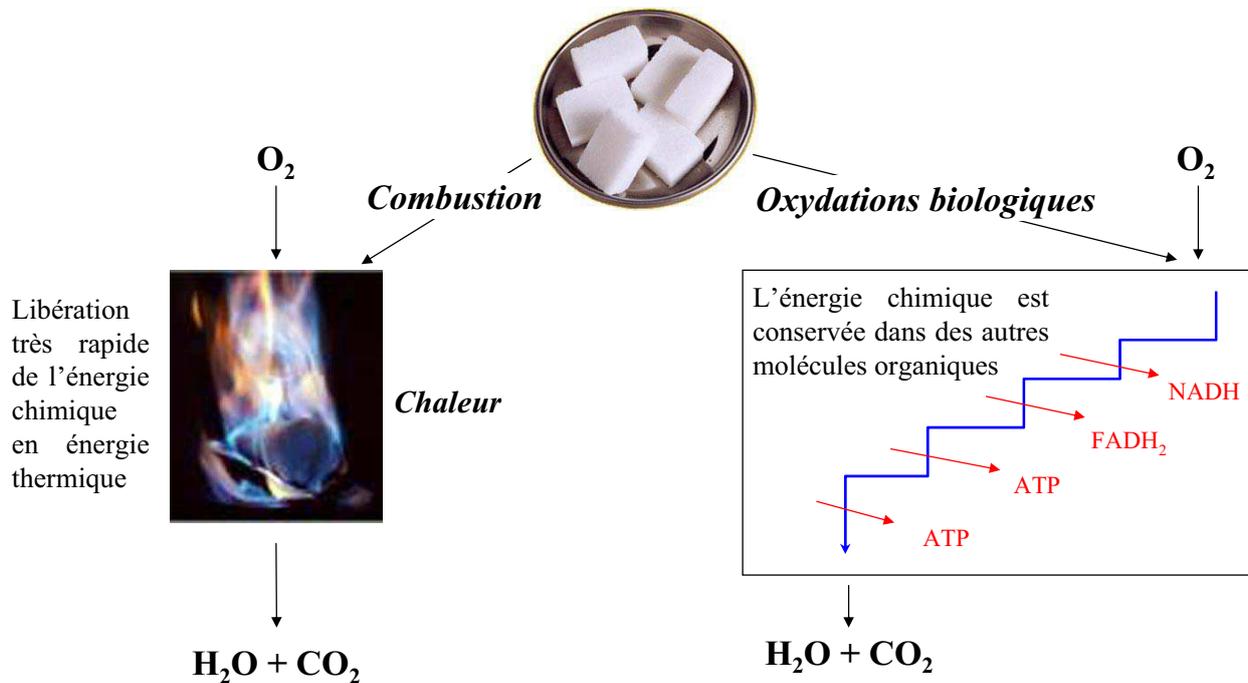


3) Énergie potentielle (gradient transmembranaire de protons)

Le catabolisme des sucres (et autres molécules) permet de transférer l'énergie chimique de molécules complexes à molécules simples utilisables pour l'anabolisme à travers une série de transformations de l'énergie



Comparaison entre la combustion des sucres et leur oxydation biologique



La libération de l'énergie dans les cellules est contrôlée au cours des oxydations biologiques. Seulement une petite partie de l'énergie est perdue sous forme de chaleur; la majeure partie est stockée sous forme utile pour le métabolisme cellulaire.

Énergie libre de Gibbs (G)

L'énergie libre de Gibbs est une fonction d'état utilisée en chimie pour évaluer la partie de l'énergie potentielle du système qui n'est pas dissipée sous forme de chaleur.

La variation d'énergie libre de Gibbs (ΔG) mesure la "partie" de l'énergie d'un système qui produit un travail UTILE (à température et pression constante).

Chaque système cherche d'atteindre un minimum d'énergie libre

Donc, par exemple, pour une réaction spontanée:

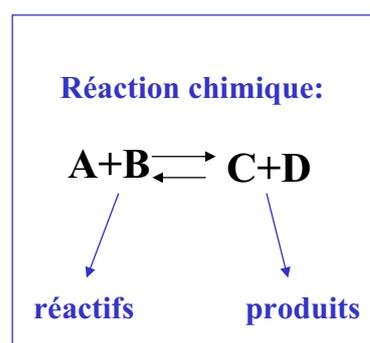
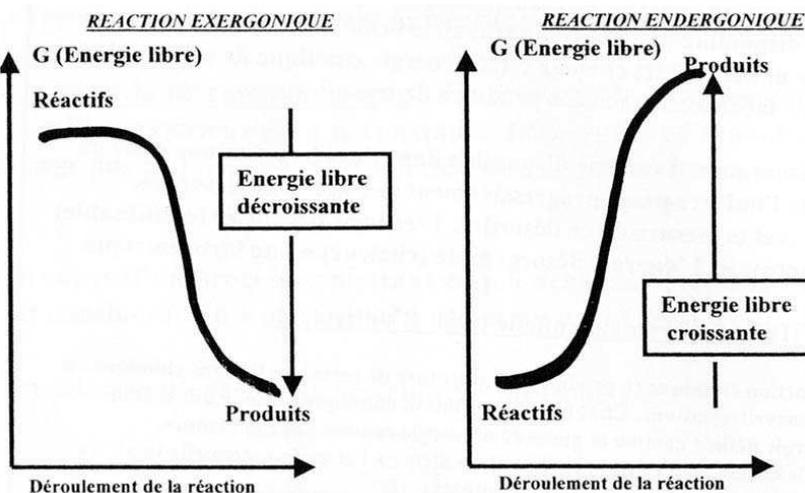
$$G_{\text{finale}} < G_{\text{initiale}} \text{ et donc } \Delta G = G_{\text{finale}} - G_{\text{initiale}} < 0$$

Une **fonction d'état** est une grandeur qui ne dépend que de l'état d'un système; en particulier, la valeur de la fonction ne dépend pas de la manière avec laquelle on est arrivé à cet état. Exemple: pression, température, volume, altitude...

Ne sont pas des fonctions d'état par exemple: 23
distance, travail etc.;

Thermodynamique élémentaire des voies métaboliques

Un voie métabolique est composée par une série de réactions dont la plupart est proche de l'équilibre et dont quelques unes sont irréversibles.



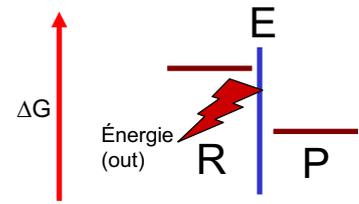
L'énergie libre G (de Gibbs) est une indication de l'énergie présente dans les produits et les réactifs.

La différence entre les énergies libres G des réactifs et produits (ΔG) donne une indication de la *possibilité thermodynamique* qu'une réaction puisse avoir lieu.

La thermodynamique indique le sens d'une réaction: les réactions procèdent selon leur changement d'énergie libre

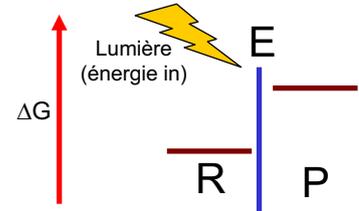
Réaction Exergonique

$\Delta G < 0$ → réactions spontanées (et irréversibles si $\Delta G \ll 0$). Les produits contiennent moins d'énergie libre que les réactifs et si le $\Delta G \ll 0$, les concentrations de R et P n'ont aucune influence sur la vitesse de la réaction (dans ces réactions l'enzyme est saturé et la vitesse de la réaction est modifiée seulement par des changements d'activité de l'enzyme).



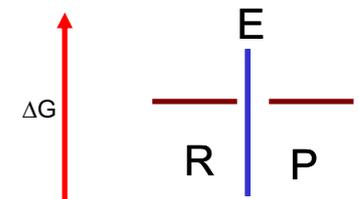
Réaction Endergonique

$\Delta G > 0$ → réactions non spontanées: les produits contiennent plus d'énergie libre que les réactifs. Dans ces réactions l'enzyme catalyse bien la réaction inverse. Si $\Delta G \gg 0$, la réaction avant se passe seulement par l'injection d'énergie (ex. certaines réactions de la photosynthèse) ou avec un mécanisme différent par rapport à la réaction inverse.



Réaction à l'équilibre

$\Delta G \sim 0$ → réactions proches de l'équilibre: les réactions se déroulent dans les deux sens et elles changent de direction en fonction de la concentration des réactifs et des produits.



Thermodynamique vs. Cinétique

Une réaction chimique énergétiquement favorable (thermodynamique) n'est pas forcément rapide (cinétique). Donc la spontanéité d'un processus n'indique pas la vitesse à laquelle va s'effectuer ce processus.

La CINÉTIQUE (chimique) est l'étude de la vitesse d'une réaction chimique.

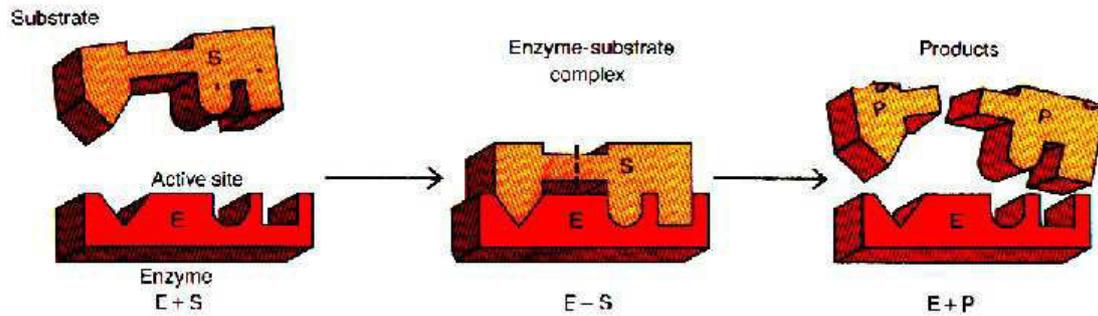
Ex.: combustion des sucres, très favorable, mais qui ne démarre pas toute seule



Les réactions chimiques possèdent une barrière énergétique (énergie d'activation) qu'il faut dépasser pour faire dérouler la réaction

Cinétique d'une réaction chimique: les réactions cellulaires ont besoin de catalyseurs biologiques (enzymes)

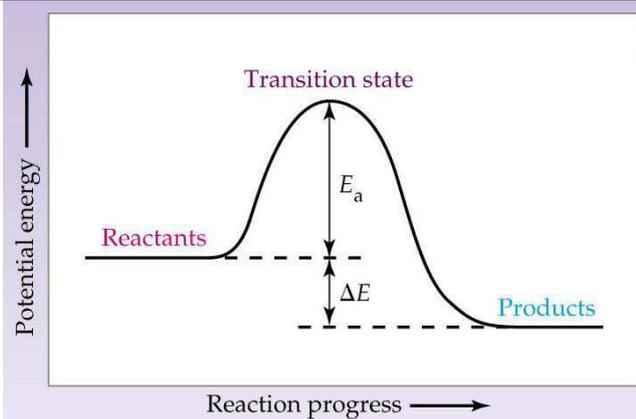
Les enzymes sont des protéines ou complexes de protéines permettant d'accélérer jusqu'à des millions de fois les réactions chimiques du métabolisme se déroulant dans le milieu cellulaire ou extracellulaire. **Les enzymes baissent l'énergie d'activation d'une réaction**, ils agissent à faible concentration et ils se retrouvent intacts en fin de réaction: ce sont des catalyseurs biologiques.



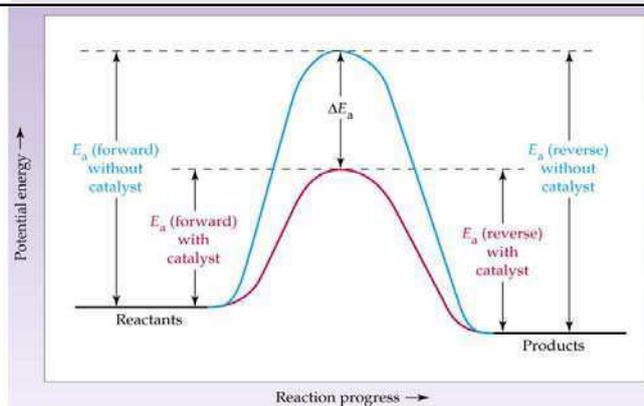
27

Énergie d'activation

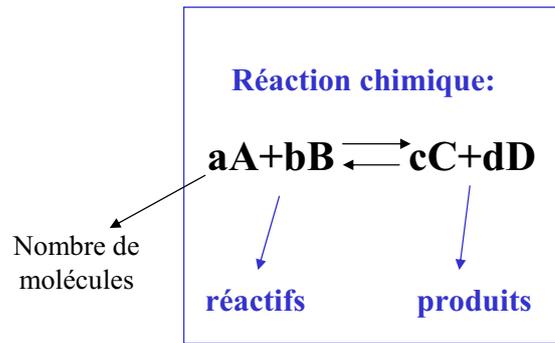
L'énergie d'activation est la quantité d'énergie nécessaire pour initier un processus chimique, le plus souvent une réaction. En effet, pour démarrer un processus, on doit souvent faire face à une barrière énergétique (c'est à dire apporter un minimum d'énergie pour le démarrage).



Les enzymes baissent l'énergie d'activation d'une réaction en stabilisant l'état de transition (ils peuvent aussi accélérer une réaction en orientant correctement les réactifs sur le site actif)



Équation de l'énergie libre de Gibbs pour une réaction chimique:



Différence d'énergie libre d'une réaction dans les conditions réelles de T et de concentrations (unité de mesure: énergie/mol... Ex. J/mol)

$$\Delta G = \Delta G^{\circ'} + RT \ln \left(\frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \right)$$

Constante des gaz parfaits
(8.315 J mol⁻¹ K⁻¹)

Différence d'énergie libre standard
(concentrations 1 M, pH 7, 298° K)

Température (absolue, K)

29

Réaction chimique:



A l'équilibre: $\Delta G = 0$



$$\Delta G^{\circ'} = -RT \ln \left(\frac{[C]_{eq} [D]_{eq}}{[A]_{eq} [B]_{eq}} \right) = -RT \ln K_{eq}$$

K_{eq} = Constante d'équilibre; rapport entre les produits des concentrations des produits sur les réactifs à l'équilibre

$$K_{eq} = \frac{[C]_{eq} [D]_{eq}}{[A]_{eq} [B]_{eq}} = e^{-\Delta G^{\circ'}/RT}$$

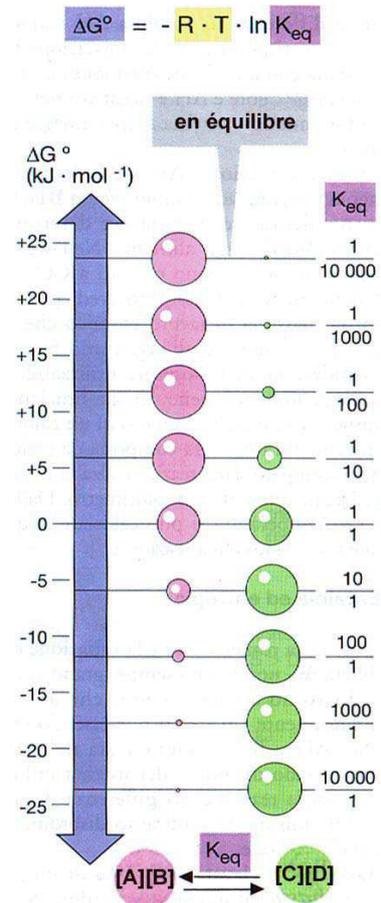
30

$$K_{eq} = \frac{[C]_{eq}[D]_{eq}}{[A]_{eq}[B]_{eq}} = e^{-\Delta G^{\circ}/RT}$$

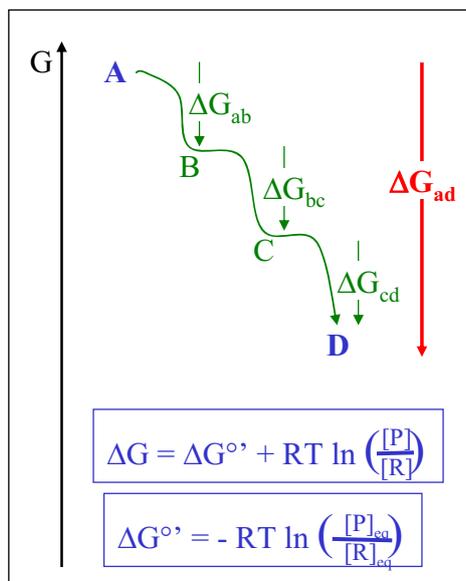
Si $\Delta G^{\circ} \ll 0$, alors ce terme est $\gg 0$, donc $K_{eq} \gg 0 \rightarrow$ la réaction (dans les conditions standard) est déplacée vers les produits

Si $\Delta G^{\circ} \gg 0$, alors la réaction est déplacée vers les réactifs

ATTENTION : UNE RÉACTION A L'ÉQUILIBRE NE SIGNIFIE PAS QUE LES CONCENTRATIONS DES RÉACTIFS ET DES PRODUITS SONT ÉGALES.



Considérations sur l'énergie libre: 1) Additivité des ΔG pour une série de réactions



On peut facilement montrer que le ΔG d'une série de réactions est égal à l'addition des ΔG des singles réactions

Réaction 1	$A \rightarrow B$	ΔG_{ab}
Réaction 2	$B \rightarrow C$	ΔG_{bc}
Réaction 3	$C \rightarrow D$	ΔG_{cd}

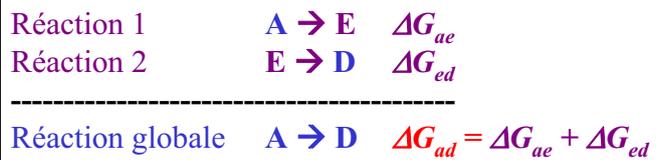
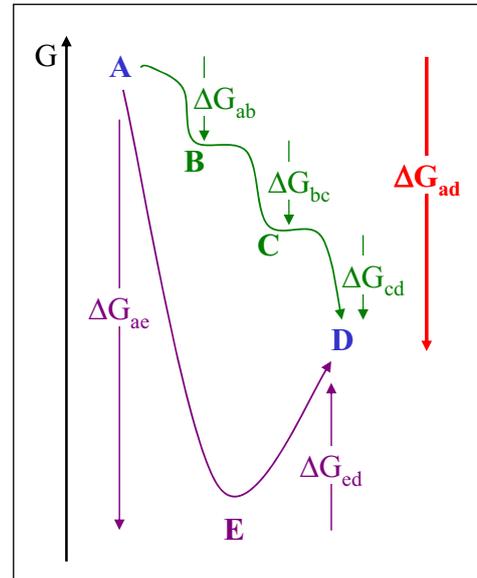
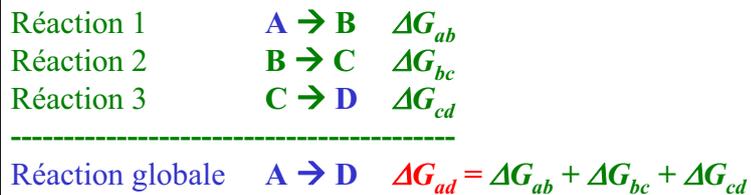
Réaction globale	$A \rightarrow D$	ΔG_{ad}

$$\Delta G_{ad} = \Delta G_{ab} + \Delta G_{bc} + \Delta G_{cd}$$

$$\begin{aligned} \Delta G_{ad} &= \Delta G^{\circ}_{ad} + RT \ln \frac{[D]}{[A]} = -RT \ln \frac{[D]_{eq}}{[A]_{eq}} + RT \ln \frac{[B][C][D]}{[A][B][C]} = \\ &= -RT \ln \frac{[B]_{eq}[C]_{eq}[D]_{eq}}{[A]_{eq}[B]_{eq}[C]_{eq}} + RT \ln \frac{[B]}{[A]} + RT \ln \frac{[C]}{[B]} + RT \ln \frac{[D]}{[C]} = \\ &= \Delta G^{\circ}_{ab} + RT \ln \frac{[B]}{[A]} + \Delta G^{\circ}_{bc} + RT \ln \frac{[C]}{[B]} + \Delta G^{\circ}_{cd} + RT \ln \frac{[D]}{[C]} = \Delta G_{ab} + \Delta G_{bc} + \Delta G_{cd} \end{aligned}$$

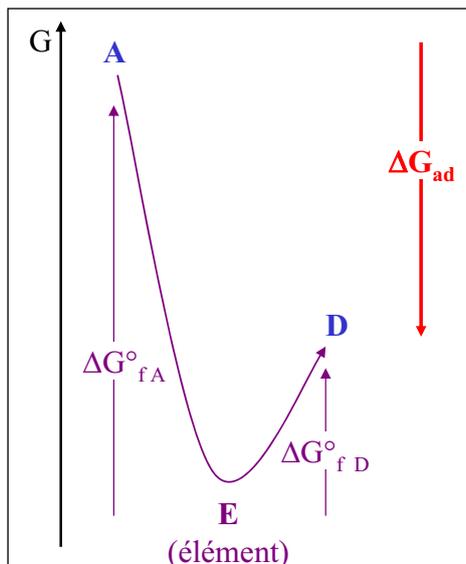
Considérations sur l'énergie libre: 2) Le ΔG d'une réaction est donné seulement par les réactifs et les produits, et non pas par les intermédiaires

L'énergie libre G est une fonction d'état, donc le ΔG d'une réaction ne dépende pas des réactions suivies pour arriver aux produits à partir de certains réactifs.



$$\Delta G_{ab} + \Delta G_{bc} + \Delta G_{cd} = \Delta G_{ae} + \Delta G_{ed}$$

Considérations sur l'énergie libre: 3) Énergie Libre Standard de Formation



ΔG°_f indique le ΔG standard de formation d'une molécule à partir des éléments qui la composent (éléments \rightarrow molécule).

A partir des ΔG°_f standard de formation, on peut calculer le ΔG° de n'importe quelle réaction:

$$\Delta G^\circ_{ad} = \Delta G^\circ_{ae} + \Delta G^\circ_{ed} = -\Delta G^\circ_{ea} + \Delta G^\circ_{ed} = -\Delta G^\circ_{fA} + \Delta G^\circ_{fD}$$

En général pour une réaction: Réactifs \rightarrow Produits

$$\Delta G^\circ = \Delta G^\circ_{f(\text{produits})} - \Delta G^\circ_{f(\text{réactifs})}$$

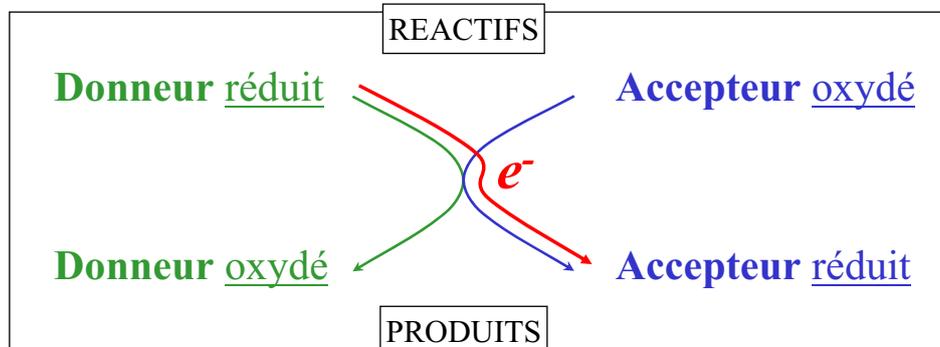
Avec les tableaux des énergies libres de formation d'un composé, on peut calculer l'énergie libre d'une réaction quelconque.

TABLE 17.3 Standard Free Energies of Formation for Some Common Substances at 25°C					
Substance	Formula	ΔG°_f (kJ/mol)	Substance	Formula	ΔG°_f (kJ/mol)
Gases			Liquids		
Acetylene	C_2H_2	209.2	Acetic acid	CH_3CO_2H	-390
Ammonia	NH_3	-16.5	Ethanol	C_2H_5OH	-174.9
Carbon dioxide	CO_2	-394.4	Methanol	CH_3OH	-166.4
Carbon monoxide	CO	-137.2	Water	H_2O	-237.2
Ethylene	C_2H_4	68.1	Solids		
Hydrogen	H_2	0	Calcium carbonate	$CaCO_3$	-1128.8
Methane	CH_4	-50.8	Calcium oxide	CaO	-604.0
Nitrogen	N_2	0	Diamond	C	2.9
Nitrogen dioxide	NO_2	51.3	Graphite	C	0
Dinitrogen tetroxide	N_2O_4	97.8	Iron(III) oxide	Fe_2O_3	-742.2

Réactions redox

La plus grande partie des transductions énergétiques utilise un flux d'électrons entre molécules.

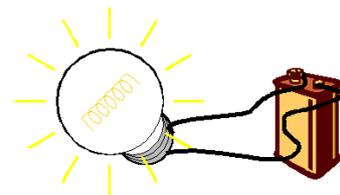
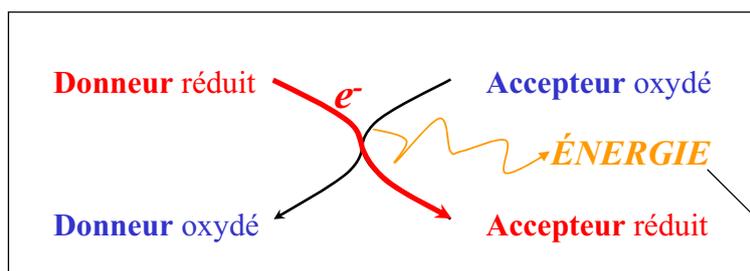
Ce type de réactions s'appelle **réactions d'oxydoréduction (redox)**.



Chaque espèce chimique possède une affinité spécifique pour les électrons. Les électrons passe des espèces qui possède un bas **potentiel redox (E)** aux espèces à haut potentiel redox.

35

Le flux d'électrons d'espèces à bas potentiel redox vers espèces à haut potentiel libère de l'énergie.



Nécessaire pour le métabolisme (partie de l'énergie est perdue sous forme de chaleur)

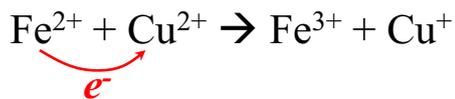
Cette énergie est à la base du métabolisme. Le catabolisme en fait en oxydant des molécules réduites (sucres, graisses, acides aminés...) récupère l'énergie et la transforme en forme utilisable par les réactions de l'anabolisme

36

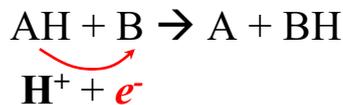


Quatre types de transfert des électrons (réaction redox)

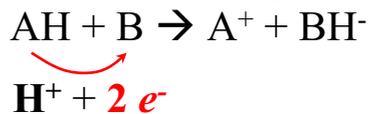
1) Transfert direct de l'électron



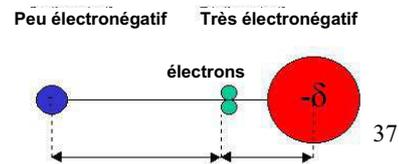
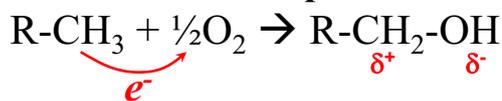
2) Transfert d'un atome d'Hydrogène (H, qui possède un proton et un électron)



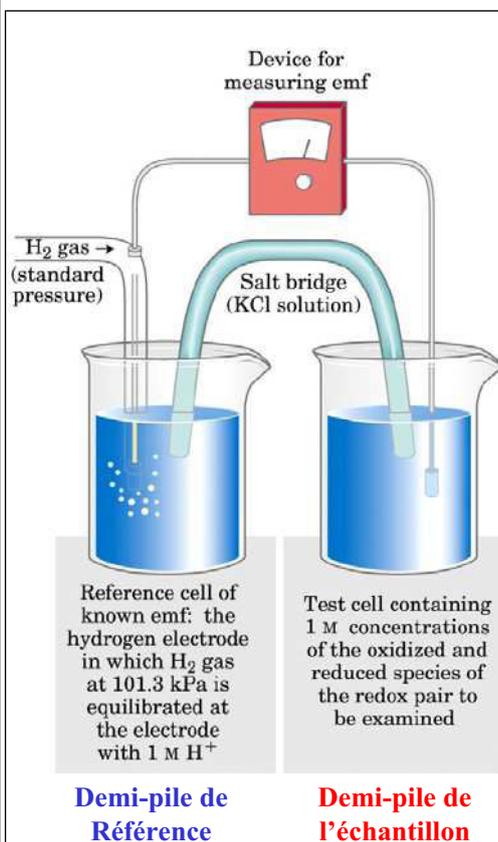
3) Transfert d'un ion Hydrure (H⁻, qui possède un proton et deux électrons)



4) Liaison avec un atome plus électronégatif (très souvent l'oxygène)



Mesure du potentiel redox et potentiel redox standard

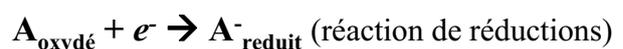


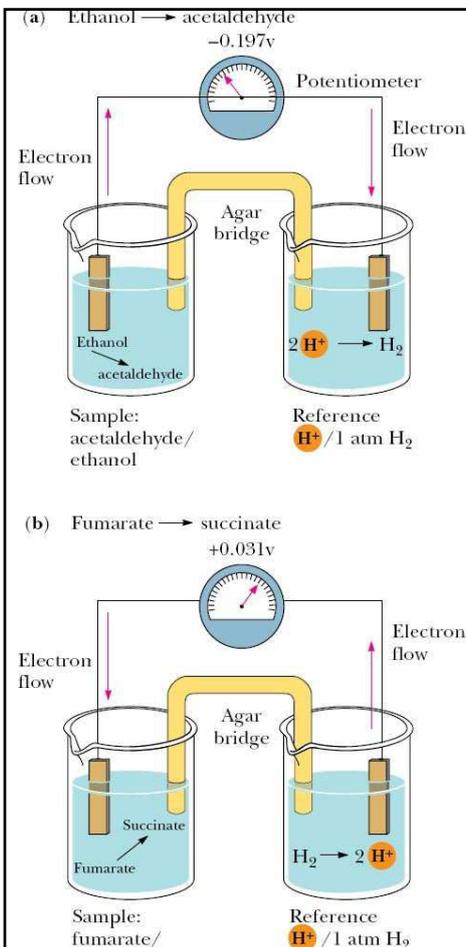
-La capacité d'une espèce à donner (réduire) ou capturer des électrons (oxyder) est indiquée du **Potentiel Redox Standard (E₀' , mesuré en Volt)**.

-Les conditions standard de mesure sont pH 7, concentration 1 M, 298° K (25°C), 1 Atm.

-Le potentiel redox est mesuré par rapport au couple redox $\text{H}^+ + e^- \rightarrow \frac{1}{2}\text{H}_2$ qui a, par convention, un $E_0' = 0$

-Le potentiel redox est indiqué pour la réaction redox:





-Le sens de la courant électrique donne le signe du potentiel (négatif si les électrons vont vers H^+/H_2 et positif au contraire).

-Le voltmètre donne la valeur du potentiel du couple redox.

-Les couples ayant des E° élevés (positifs) impliquent des oxydants forts.

-Les couples ayant des E° très bas (négatifs) impliquent des réducteurs forts.

Simplement: le potentiel redox standard E_0' est le différence de potentiel électrique créé à 25°C et pH 7.0 par une demi-pile (contenant les espèces oxydées et réduites) par rapport à un demi-pile de référence (électrode standard H^+/H_2)

39

TABLE 18.1 Standard reduction potentials of some reactions

Oxidant	Reductant	n	E_0' (V)
Succinate + CO_2	α -Ketoglutarate	2	- 0.67
Acetate	Acetaldehyde	2	- 0.60
Ferredoxin (oxidized)	Ferredoxin (reduced)	1	- 0.43
2H^+	H_2	2	- 0.42
NAD^+	$\text{NADH} + \text{H}^+$	2	- 0.32
NADP^+	$\text{NADPH} + \text{H}^+$	2	- 0.32
Lipoate (oxidized)	Lipoate (reduced)	2	- 0.29
Glutathione (oxidized)	Glutathione (reduced)	2	- 0.23
FAD	FADH_2	2	- 0.22
Acetaldehyde	Ethanol	2	- 0.20
Pyruvate	Lactate	2	- 0.19
Fumarate	Succinate	2	0.03
Cytochrome b (+3)	Cytochrome b (+2)	1	0.07
Dehydroascorbate	Ascorbate	2	0.08
Ubiquinone (oxidized)	Ubiquinone (reduced)	2	0.10
Cytochrome c (+3)	Cytochrome c (+2)	1	0.22
$\text{Fe} (+3)$	$\text{Fe} (+2)$	1	0.77
$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+$	H_2O	2	0.82

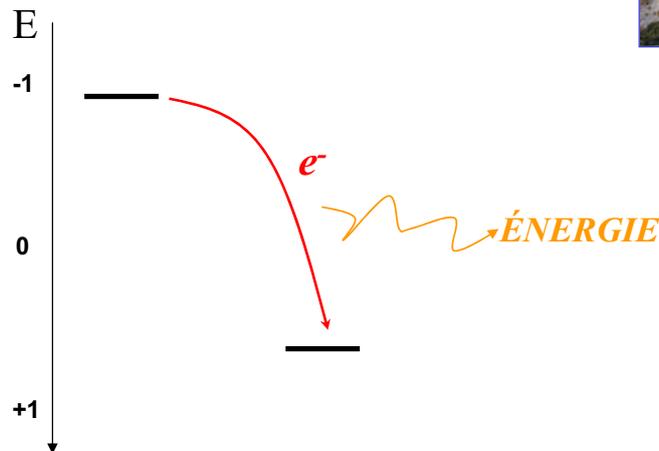
Plus réducteur

Plus oxydant

Note: E_0' is the standard oxidation–reduction potential (pH 7, 25°C) and n is the number of electrons transferred. E_0' refers to the partial reaction written as
Oxidant + $e^- \rightarrow$ reductant

40

La chute d'un électron d'une espèce à bas potentiel redox vers une à haut potentiel libère de l'énergie.



Comme pour les réaction chimiques, on peut associer une énergie libre de Gibbs (G) aux phénomènes électrochimique (réactions redox)

41

Comment déterminer le sens d'une réaction redox?

Ex. 2 couples redox.



Réponse: le couple avec le E_0' plus haut prendra les électrons (est plus oxydant), donc la réaction sera la suivante (il faut inverser la réaction a):



42

E_0' et $\Delta G_0'$

Pour une réaction redox on peut définir la **différence de potentiel redox $\Delta E_0'$** :

$$\Delta E_0' = E_0'(\text{accepteur}) - E_0'(\text{donneur})$$



Réaction redox:



$$\Delta E_0' = E_0'(\text{accepteur}) - E_0'(\text{donneur}) = -0.197 - (-0.320) = + 0.123 \text{ V}$$

Règle générale:

Les réactions redox spontanées possèdent un $\Delta E > 0$

L'énergie libre de Gibbs $\Delta G_0'$ d'une réaction redox est liée à $\Delta E_0'$ par l'équation suivante:

$$\Delta G_0' = -nF \Delta E_0'$$

Nombre d'électrons
qui participent à la
réaction

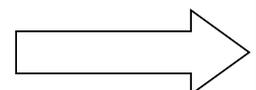
Constante de Faraday: 96485 J/(V*mol)
(charge associée à une mole d'électrons)

Le **potentiel redox réel** est lié à la concentration des espèces redox:



$$E = E_0' + (RT/nF) \ln[\text{A}_{\text{ox}}]/[\text{A}_{\text{red}}]$$

Attention



Donc pour une réaction:



$$\Delta E = E_0'_A + RT/nF \ln[A_{ox}]/[A_{red}] - (E_0'_B + RT/nF \ln[B_{ox}]/[B_{red}]) = \Delta E_0' + (RT/nF) \ln \frac{[A_{ox}][B_{red}]}{[A_{red}][B_{ox}]}$$

Et ΔG :

$$\Delta G = -nF \Delta E = -nF \Delta E_0' - (RT/nF) \ln \frac{[A_{ox}][B_{red}]}{[A_{red}][B_{ox}]} = \Delta G^{\circ'} + RT \ln \frac{[A_{red}][B_{ox}]}{[A_{ox}][B_{red}]}$$

45

Flash back sur les formes d'énergies...

Deux grandes formes d'énergie:

ÉNERGIE CINÉTIQUE associée à des mouvements de particules chargées ou non:

-Énergie thermique (mouvements de molécules)

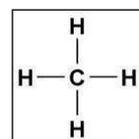
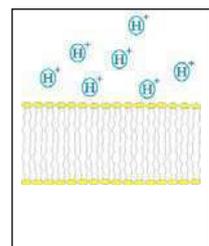
-Énergie radiante (énergie des photons)

-Énergie électrique (mouvement des électrons)

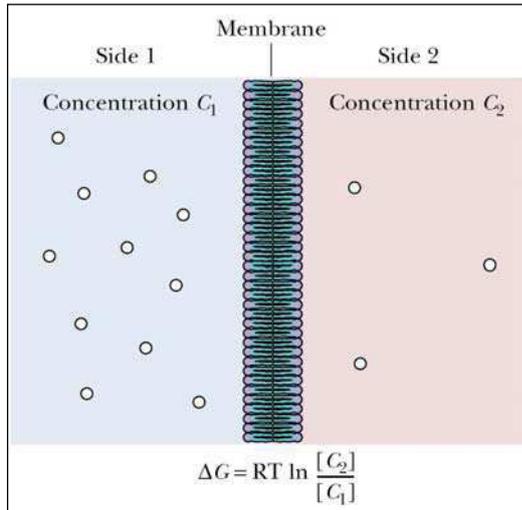
ÉNERGIE POTENTIELLE qui est une énergie stockée:

-énergie osmotique (gradients de concentration moléculaires ou de charges à travers les membranes biologiques)

-énergie chimique dans les liaisons chimiques entre atomes des molécules



Énergie potentielle associée à un gradient de molécules non chargées



Le **potentiel chimique** d'une molécule A en solution est: $G_A = G_A^\circ + RT \ln [A]$

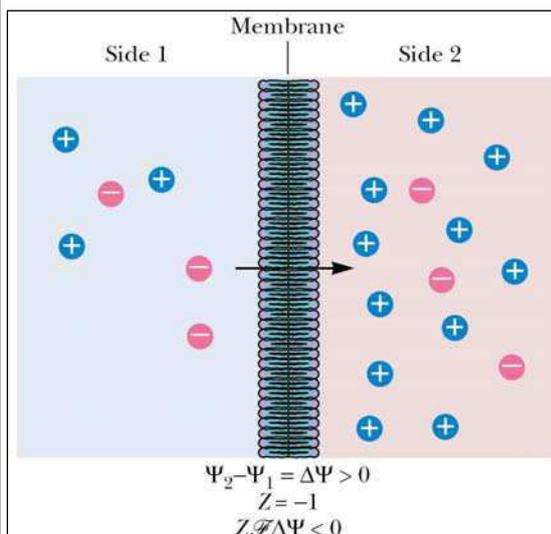
En présence d'un gradient de concentration, les molécules du système génèrent donc une **différence de potentiel chimique** qui est exprimée par la formule (différence d'énergie libre entre la partie plus concentrée et la moins concentrée):

$$\Delta G = RT \ln [C_2]/[C_1]$$

Donc, le passage d'une mole de molécules selon gradient (réaction exergonique) libérera de l'énergie et la passage contraire demandera de l'énergie.

47

Énergie potentielle associée à un gradient de molécules chargées



Les charges électriques possèdent un **potentiel électrique Ψ** .

En présence d'une différence de charges entre les deux côtés d'une membrane, les charges génèrent un gradient électrique transmembranaire (**potentiel électrique de membrane $\Delta\Psi$**)

Une mole de molécules chargées d'un côté d'une membrane donc possède une **énergie potentielle électrique**:

$$\Delta G = Z F \Delta\Psi$$

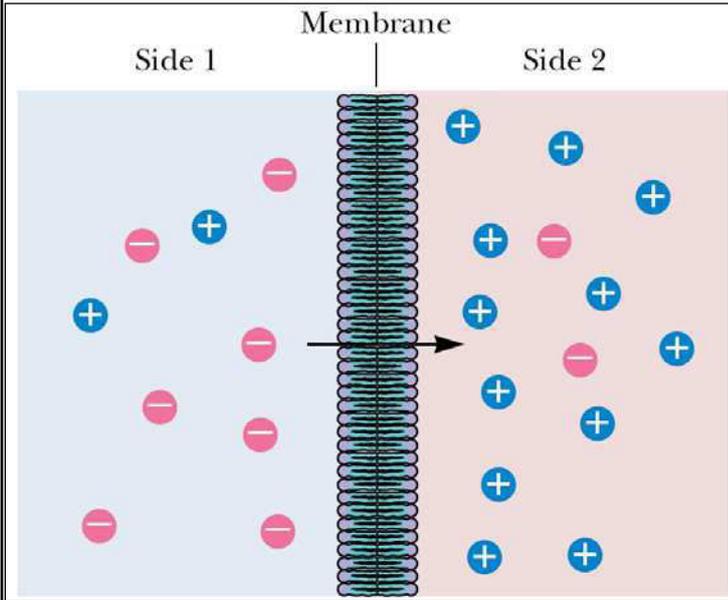
Charge électrique

Constante de Faraday

Potentiel électrique de membrane (en Volt)

48

Potentiel électrochimique



Dans les cas où il y a soit une différence de concentration, soit de charge électrique, une molécule chargée d'un côté a une différence de potentiel électrochimique par rapport à une molécule de l'autre côté:

$$\Delta G = RT \ln[C_2]/[C_1] + ZF\Delta\Psi$$

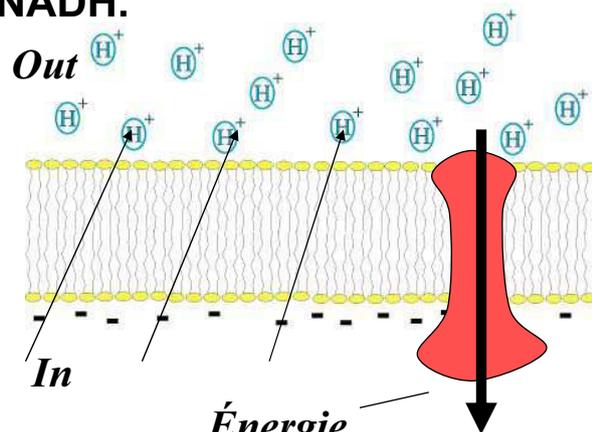
Donc, le passage d'un ion d'une partie à l'autre de la membrane entraîne une variation d'énergie libre qui a deux composantes:

- un gradient de concentration
- un gradient de charge

49

Le transport des électrons génère un gradient de proton qui stocke l'énergie chimique du NADH.

Potentiel électrochimique créé par transport des protons transmembranaire



Le passage de protons

$H_{out} \rightarrow H_{in}$ libère de l'énergie: $\Delta G = RT \ln[H_{in}]/[H_{out}] + ZF(\Psi_{in} - \Psi_{out})$

Composante chimique

Composante électrique

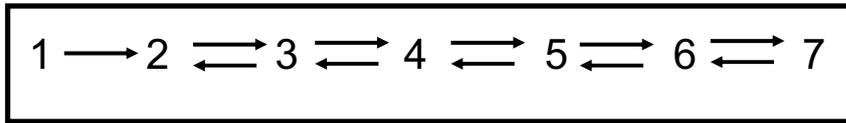
Noter: $\ln X = 2.3 \log_{10} X$, et $pH = -\log_{10}[H^+]$ donc

$$\ln[H_{in}]/[H_{out}] = 2.3 \log [H_{in}]/[H_{out}] = 2.3 (\log [H_{in}] - \log [H_{out}]) = 2.3 (pH_{out} - pH_{in}) = -2.3 \Delta pH$$

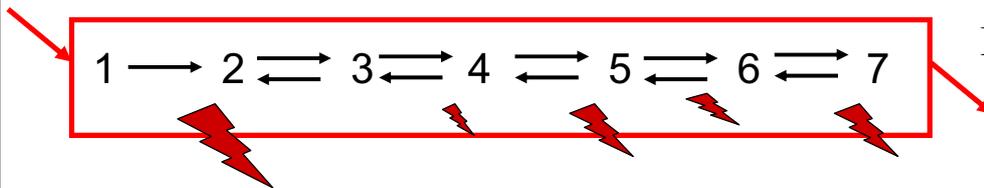
$$\Delta G = ZF \Delta\Psi - 2.3 RT \Delta pH$$

Le contrôle du flux des métabolites dans une voie

Une personne adulte consomme plusieurs tonnes de nourriture et 20.000 litres d'eau en 40 ans sans changer de poids. C'est un exemple de système ouvert à l'état stationnaire. C'est très différent d'un système à l'état d'équilibre. L'organisme qui a rejoint l'état d'équilibre est mort.



Équilibre
↓
Mort cellulaire



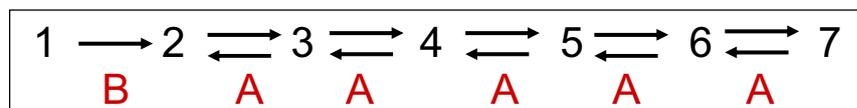
État stationnaire
↓
vivant

Il y a un flux de matière à travers l'organisme qui le maintient loin de l'équilibre. On ne peut accomplir un travail utile que si l'on est loin de l'équilibre. Pendant ce flux on a une dissipation thermique.

51

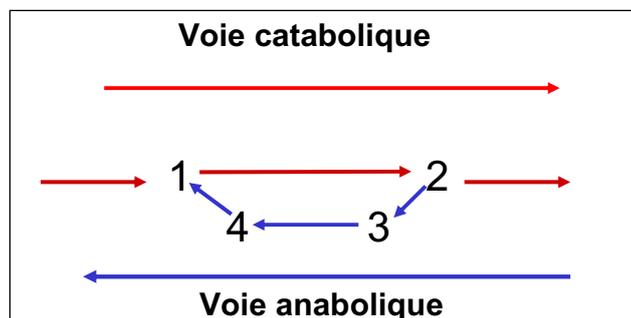
Type de réactions d'une voie métabolique

Une voie métabolique est formée par des réactions de type A (proches à l'équilibre) avec quelques unes de type B (irréversibles).



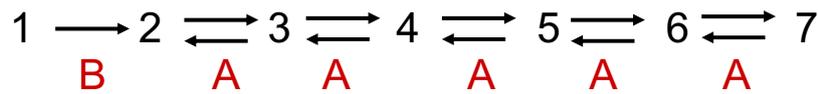
Conséquences:

- 1) Dans l'ensemble, chaque voie est irréversible.
- 2) Généralement, l'étape initiale est une réaction de type B
- 3) Les voies cataboliques et anaboliques diffèrent au moins par leurs étapes irréversibles.



52

Le flux à travers une voie métabolique est déterminé au niveau des étapes irréversibles



Flux = $v_f - v_r$

v_f = vitesse aller

v_r = vitesse retour

Dans une réaction à l'équilibre: Flux = 0 (car $V_f = V_r$)

Dans une réaction irréversible: $v_f \gg v_r$ et Flux $\sim v_f$.

Le flux à travers une voie métabolique est déterminé par la v_f de la réaction irréversible qui est limitante.

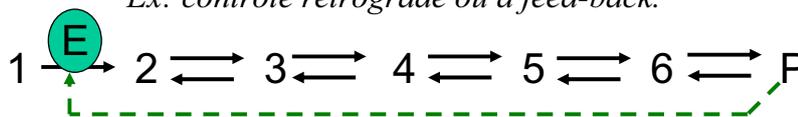
Cette réaction est la cible de la plupart des mécanismes de régulation.

53

Contrôle du flux métabolique

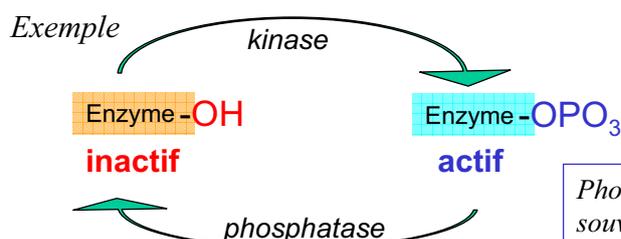
1) **Contrôle allostérique:** l'activité de l'enzyme est régulée par la liaison d'un produit, d'un réactif, d'un cofacteur de la voie ou autre.

Ex: contrôle rétrograde ou à feed-back.



2) **Inhibition compétitive par le produit:** le produit de la réaction se lie sur le site actif et entre en compétition avec le réactif. La vitesse de la réaction est ainsi diminuée.

3) **Modification covalente:** l'activité est différente dans chacun de deux états de l'enzyme. Ceux-ci sont déterminés par une modification covalente, comme la phosphorylation.



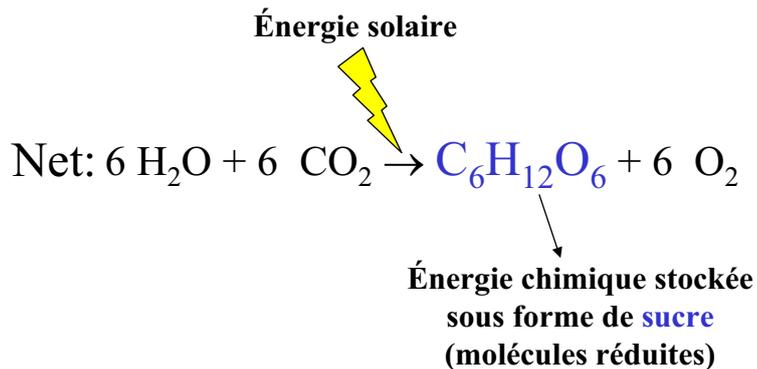
Phosphatases et kinases sont aussi souvent sujets à régulation

4) **Contrôle transcriptionnel:** l'expression ou la répression d'un gène codant pour un enzyme peuvent aussi contrôler le flux dans la voie métabolique.

La source final pour l'énergie biologique est l'énergie solaire

Les organismes photosynthétique (plantes, algues et certains bactéries) sont capable de capturer la lumière et l'utiliser pour:

- transférer des atomes d'hydrogène (proton + électron) de l'eau vers des molécules accepteurs (carbone qui se réduit) et former des sucres
- former de l'oxygène moléculaire



55

Les autres organismes (animaux, champignons, bactéries) se nourrissent directement ou non des organismes photosynthétique, donc:

-à travers le catabolisme ils oxydent les sucres pour récupérer l'énergie chimique stockée nécessaire pour le vie

-en présence d'O₂, la *respiration* permet la complète oxydation des le sucres (en CO₂)

Utiliser l'énergie du soleil

Photosynthèse



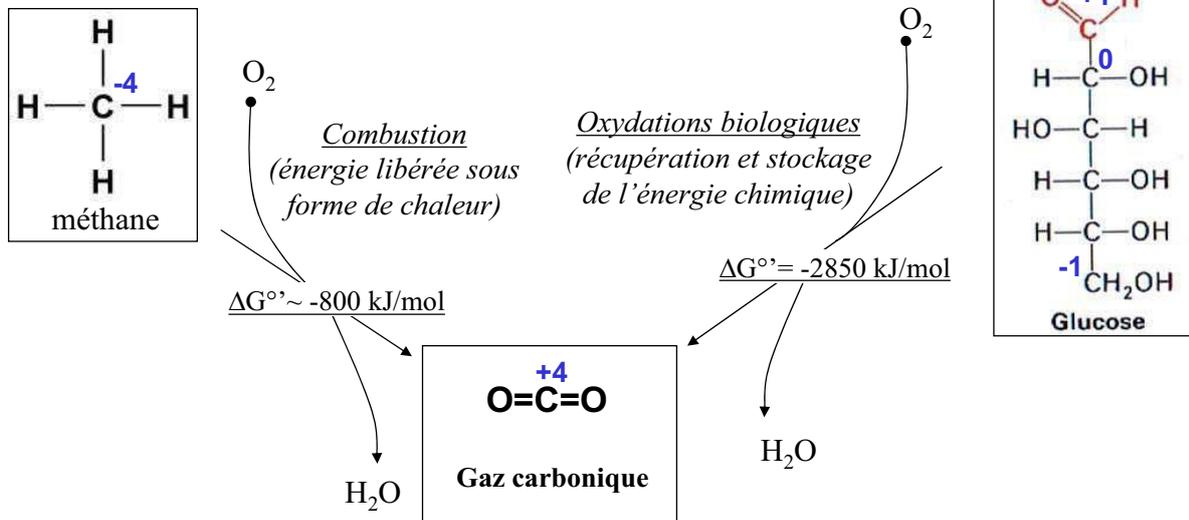
Respiration



Les atomes de carbone réduits possèdent beaucoup d'énergie chimique

Où les chimiotrophes trouvent-ils l'énergie pour leur vie?

La majeure partie de l'énergie chimique nécessaire pour le métabolisme des chimiotrophes se trouve dans la liaison chimique des atomes de carbone réduits, dont l'oxydation permet la libération de grandes quantités d'énergie.



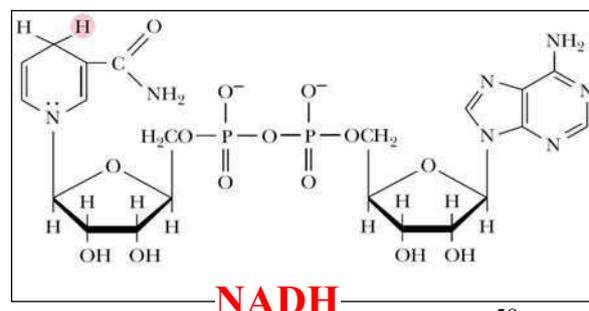
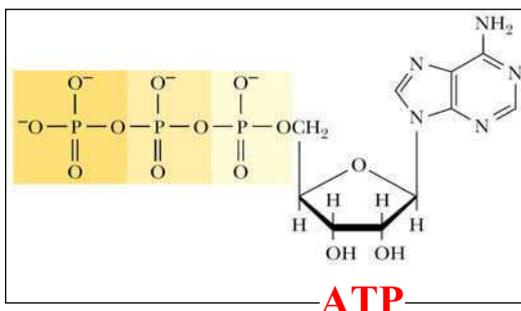
Les atomes de carbone peuvent être dans un état redox de -4 (le plus réduit) à +4 (le plus oxydé)

57

Le flux dans une voie métabolique produit de l'énergie qui est stockée en partie surtout sous forme de ATP et de NAD(P)H

Par exemple: le catabolisme du glucose : $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6\text{O}_2 \rightarrow 6\text{CO}_2 + 6 \text{H}_2\text{O}$
produit de l'énergie ($\Delta G^{\circ} = -2850 \text{ kJ/mol}$)

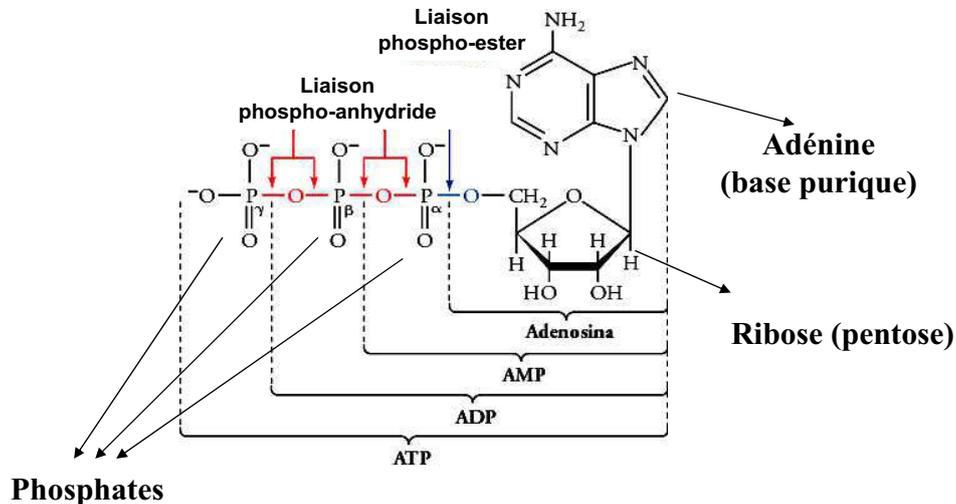
Cette énergie est stockée sous forme de:



58

L'ATP

L'ATP (Adénosine TriPhosphate) est la monnaie d'échange énergétique la plus répandue des systèmes vivants. Il est utilisé pour: synthèse de protéines, ADN, acides gras, sucres, le mouvement, le transport de ions et métabolites...



L'énergie chimique est présente dans les liaisons phospho-anhydride

59

Propriétés de l'ATP

-L'ATP est soluble et stable en solution dans l'eau pendant plusieurs jours (en absence de catalyse, l'ATP est « cinétiquement » très stable)

-La rupture des liaisons phosphate s'accompagne d'une forte libération d'énergie utilisable par la cellule

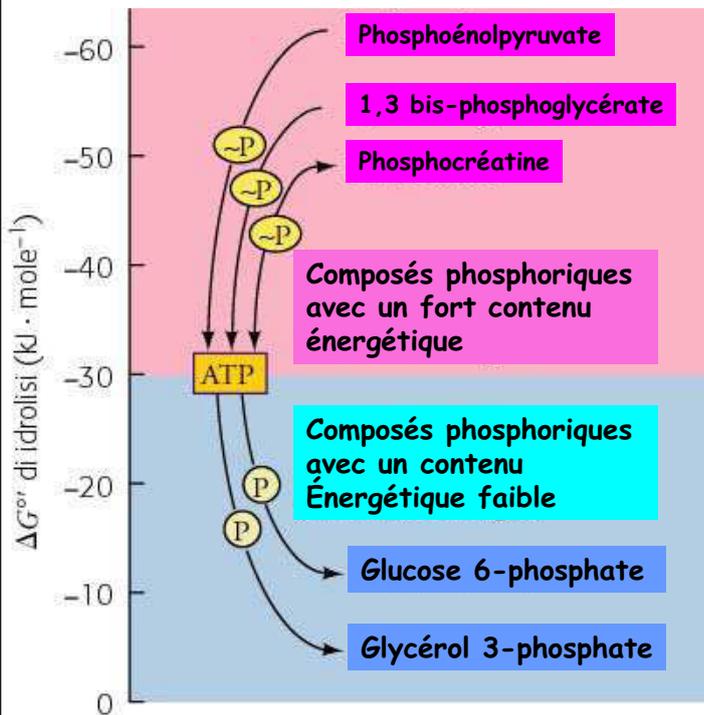
-L'hydrolyse de la liaison phosphate dans l'ATP a un contenu d'énergie (ΔG°) intermédiaire dans une série de métabolites. Les molécules avec des valeurs de ΔG° d'hydrolyse plus négatifs transfèrent le groupe P à l'ATP, ceux avec des ΔG° moins négatifs le reçoivent.

ΔG° pour l'hydrolyse du groupe phosphate (kJ mol^{-1})

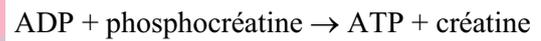
Phosphoénolpyruvate	-61.9
1,3 bis-phosphoglycérate	-49.4
acétyl-phosphate	-43.1
phosphocréatine	-43.1
ATP (>AMP+PPi)	-32.2
ATP(>ADP+Pi)	-30.5
Glucose 1P	-20.9
Fructose 6P	-13.8
Glucose 6P	-13.8
Glycérol 3P	- 9.2

60

A cause de son contenu énergétique intermédiaire, le système ADP/ATP peut recevoir le groupe phosphate des composés à fort contenu d'énergie et avoir encore assez d'énergie pour le transférer avec une bonne efficacité à d'autres composés qui doivent être activés pour participer au métabolisme. Cette position fait de l'ATP la clé du métabolisme énergétique.



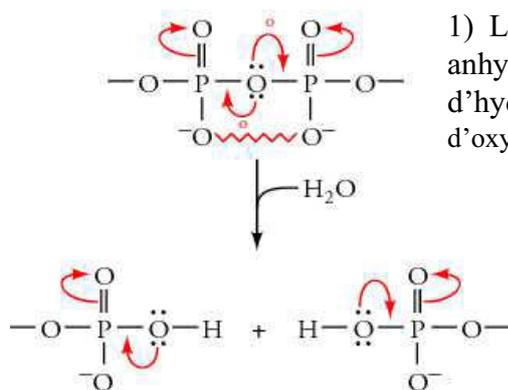
La phosphocréatine est une molécule qui permet de stocker l'énergie de la liaison phosphate sur un très petit squelette de carbone. Son contenu en énergie, un peu supérieur à celui de l'ATP, lui permet de reconstituer les réserves d'ATP à partir de l'ADP. Cette réaction est catalysée par l'enzyme *créatine kinase*.



donc une réserve de créatine sert de tampon pour la concentration en ATP (surtout dans les muscles)

Il y a d'autres molécules similaires qui accomplissent la même fonction, ex. la phospho-arginine (crustacés)

Pourquoi les liaisons phosphate sont-elles capables de libérer beaucoup d'énergie?



1) La stabilisation par résonance de la liaison phosphoanhydride est plus petite que celle de ses produits d'hydrolyse (compétition pour les électrons π de l'atome d'oxygène qui fait le pont).

2) Forte répulsion électrostatique entre les groupes chargés qui est relâchée après hydrolyse.

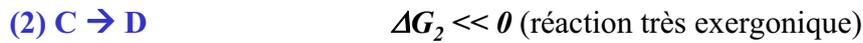
L'ATP n'a pas toujours la même énergie d'hydrolyse: ça dépend du milieu cellulaire.

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln \left(\frac{[\text{ADP}][\text{Pi}]}{[\text{ATP}]} \right) = -30,5 \text{ kJ mol}^{-1} + (8,3145 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1})(310 \text{ K}) \ln \left(\frac{(0,8 \times 10^{-3} \text{ M})(4,0 \times 10^{-3} \text{ M})}{(3,0 \times 10^{-3} \text{ M})} \right) = -48,1 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Réactions couplées

Une réaction endergonique peut se dérouler si elle est couplée à une autre réaction plus fortement exergonique

Si:

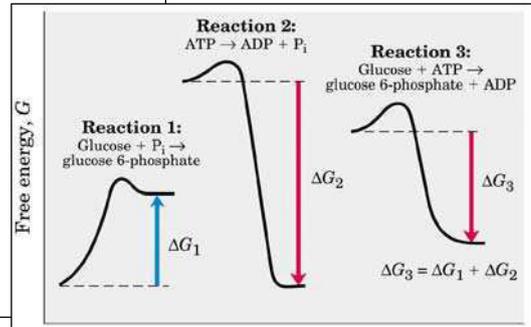


Alors

La réaction



devient spontanée.



Dans le métabolisme, il y a beaucoup de réactions couplées, soit pour synthétiser de l'ATP (ou d'autres molécules énergétiques comme le NADH), soit pour l'utiliser.

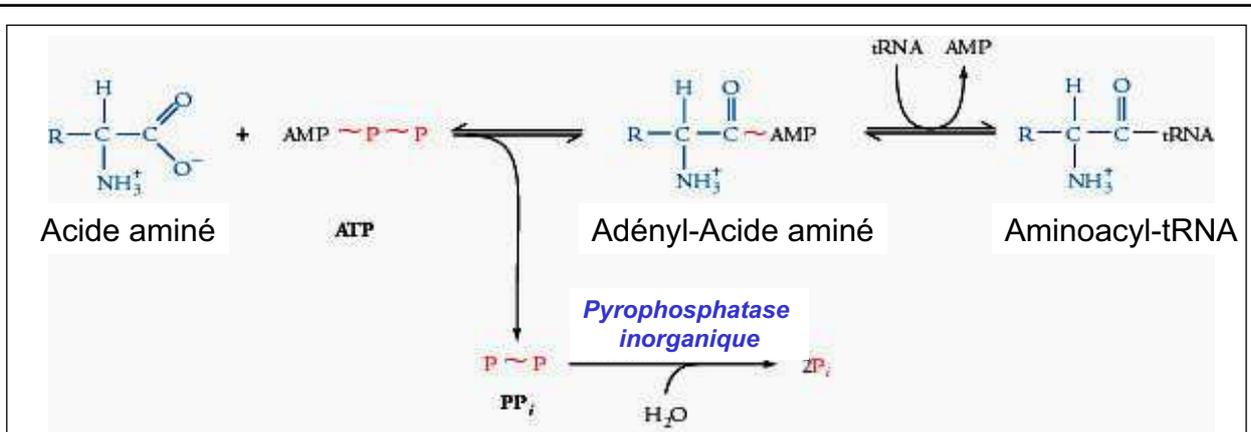
63

Bien sûr, il faut avoir un système qui permette le couplage (un enzyme)

Réactions couplées: deux exemples

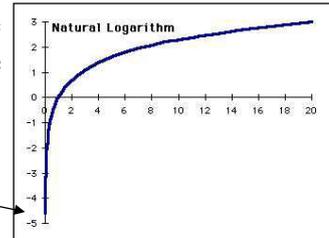
	$\Delta G^{\circ r}$ (kJ·mole ⁻¹)
(a) Demi-réaction endergonique 1 $P_i + \text{Glucose} \rightleftharpoons \text{Glucose 6 phosphate} + H_2O$	+13,8
Demi-réaction exergonique 2 $ATP + H_2O \rightleftharpoons ADP + P_i$	-30,5
Réaction complète couplée $ATP + \text{Glucose} \rightleftharpoons ADP + \text{Glucose 6 phosphate}$	-16,7

	$\Delta G^{\circ r}$ (kJ·mole ⁻¹)
(b) Demi-réaction exergonique 1 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{COO}^-)\text{OPO}_3^{2-} + H_2O \rightleftharpoons \text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{COO}^- + P_i$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> Phosphoenol-pyruvate Pyruvate </div>	-61,9
Demi-réaction endergonique 2 $ADP + P_i \rightleftharpoons ATP + H_2O$	+30,5
Réaction complète couplée $\text{CH}_2=\text{C}(\text{COO}^-)\text{OPO}_3^{2-} + ADP \rightleftharpoons \text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{COO}^- + ATP$	-31,4



Une façon plus indirecte pour pousser une réaction métabolique dans la direction des produits est d'influencer la K_{eq} par le biais d'un autre enzyme qui catalyse une réaction fortement exergonique capable de baisser la concentration d'un des produits et donc de modifier le ΔG .

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



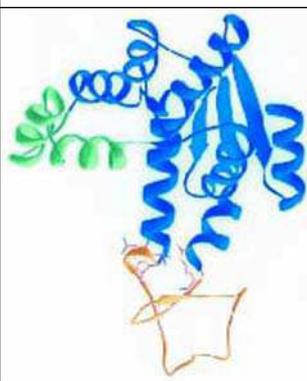
L'exemple le plus clair de ce type de réactions est l'hydrolyse du pyrophosphate : la réaction principale est légèrement endergonique et ne pourrait pas, à elle seule, s'accomplir avec efficacité. Si l'enzyme *pyrophosphatase* catalyse la disparition d'un des produits (par transformation exergonique du pyrophosphate en 2 P_i), la concentration à l'équilibre de l' aminoacyl-tRNA sera fortement augmentée.

Les nucléotides triphosphates, NTP, (ATP, GTP, UTP, CTP) sont convertis facilement l'un dans l'autre.

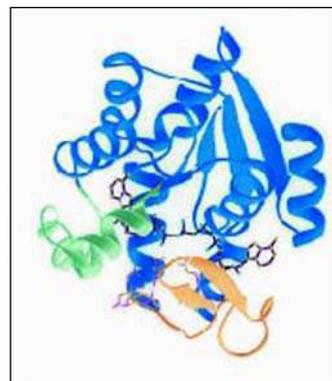
Les voies biosynthétiques utilisent chacune leurs nucléotides spécifiques: la synthèse de l'ADN (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), et celle de l'ARN (ATP, GTP, UTP, CTP) aussi. La conversion de l'un dans l'autre est catalysée par un enzyme non-spécifique:



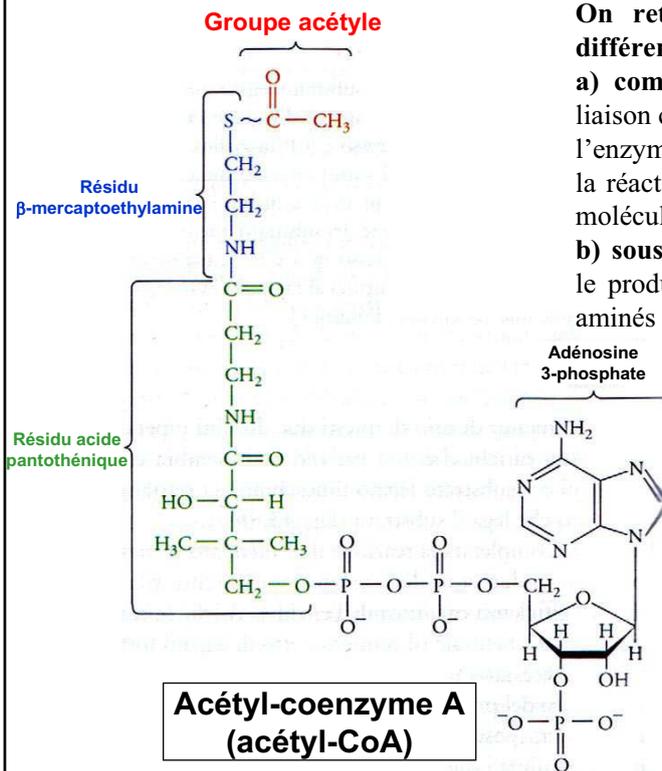
Quand l'ATP est transformé en AMP, l'adenylate-kinase redistribue le nombre de groupes phosphate par molécule à former. L'ADP est le substrat pour la synthèse de l'ATP dans la respiration.



La structure de l'adenylate-kinase se referme pour empêcher l'accès de l'eau au site actif afin qu'il y ait le transfert du groupe phosphate plutôt que l'hydrolyse de l'ATP en AMP + P_i.



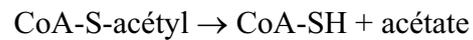
La formation d'une liaison thio-ester est une stratégie alternative pour l'activation en énergie d'un métabolite.



On retrouve la liaison thio-ester sous deux formes différentes:

a) **comme intermédiaire de réaction** constitué par une liaison covalente entre le substrat et un résidu de cystéine de l'enzyme. L'énergie stockée permettra à l'enzyme de finir la réaction par le transfert du groupe conjugué à une autre molécule.

b) **sous forme d'acétyl-CoA**. Cet intermédiaire constitue le produit commun du catabolisme des sucres, des acides aminés et des acides gras.



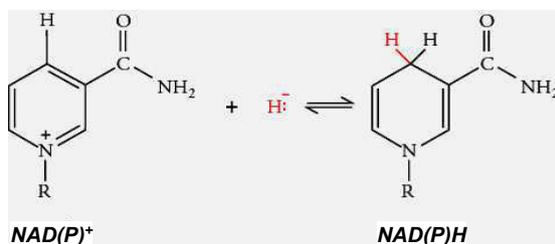
$$\Delta G^{\circ} = -31.5 \text{ kJ x mole}^{-1}$$

c'est donc une liaison à forte énergie comme celle avec un nucléoside diphosphate.

67

Les co-facteurs des réactions redox: NAD(P)H, FADH₂

Le transport d'électrons à partir d'une molécule réduite à une molécule oxydée est la source d'énergie principale du métabolisme. Ce transport est catalysé par des enzymes dont le co-facteurs sont: NAD(P)H, FADH₂

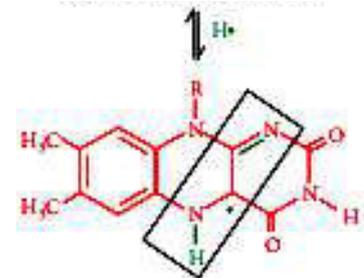


Les deux co-facteurs diffèrent par le nombre d'électrons engagés: le NAD(P)⁺ accepte un ion hydrure (2e⁻), tandis que le FAD peut accepter soit un électron après l'autre, soit deux électrons à la fois et ainsi passer directement de la forme quinone à hydroquinone.

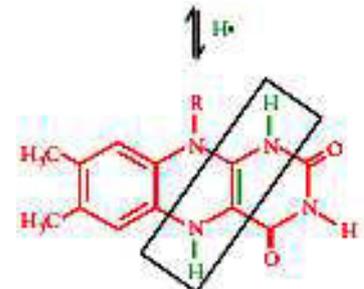
En général le NAD⁺ ne se lie aux enzymes que pendant les réactions, tandis que le FAD est lié aux enzymes de façon permanente.



Flavine adénine dinucléotide (FAD) (forme oxydée ou quinone)

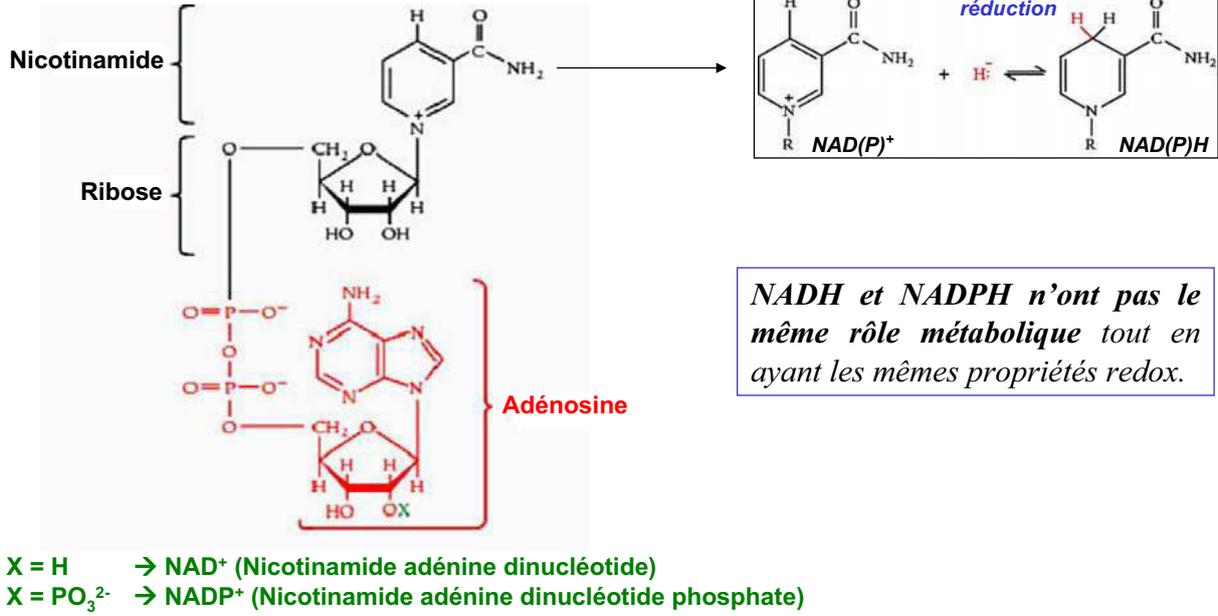


FADH (forme radicale ou semiquinone)



FADH₂ (forme réduite hydroquinone)

NADH et NADPH: structures

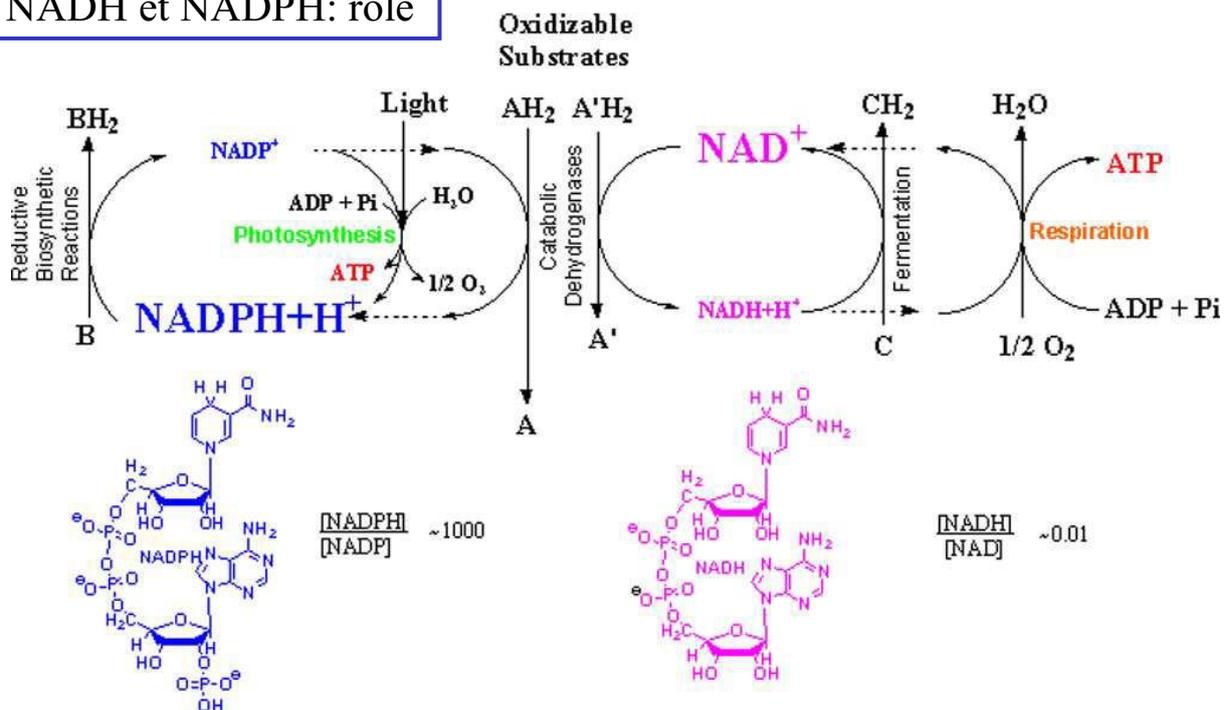


NADH et NADPH n'ont pas le même rôle métabolique tout en ayant les mêmes propriétés redox.

Les deux molécules possèdent les mêmes propriétés redox mais le groupe phosphate permet aux enzymes de faire la discrimination entre les deux formes de cofacteur redox.

69

NADH et NADPH: rôle



Les enzymes cataboliques utilisent le NAD⁺/NADH (pour la production d'ATP), tandis que les enzymes anaboliques utilisent le NADPH/NADP⁺ (pour les biosynthèses réductrices). De cette façon les rapports des concentrations des formes oxydées et réduites ne sont pas directement liées et peuvent être différent dans les deux cas.

Les voies métaboliques ont chacune leur localisation spécifique dans la cellule

Mitochondries: Cycle de l'acide citrique, phosphorylation oxydative, oxydation des acides gras, dégradation des acides aminés.

Cytosol: Glycolyse, voie des pentoses phosphate, biosynthèse des acides gras, synthèse et dégradation du glycogène.

Lysosomes: Digestion du matériel cellulaire ou phagocyté.

Noyau: Réplication et transcription de l'ADN, modification des ARN.

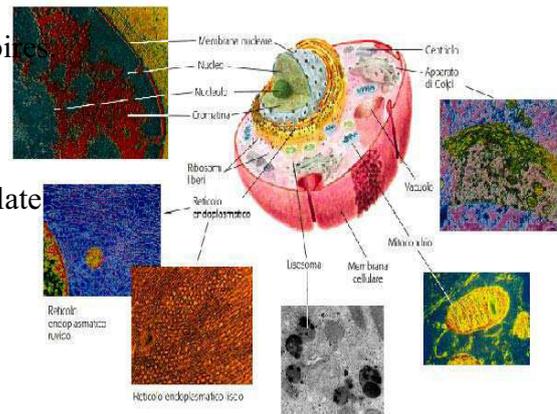
Golgi: Modification des protéines, synthèse des membranes, synthèse des sucres complexes.

RER: Synthèse des protéines membranaires et sécrétoires.

REL: Synthèse des lipides et des stérols.

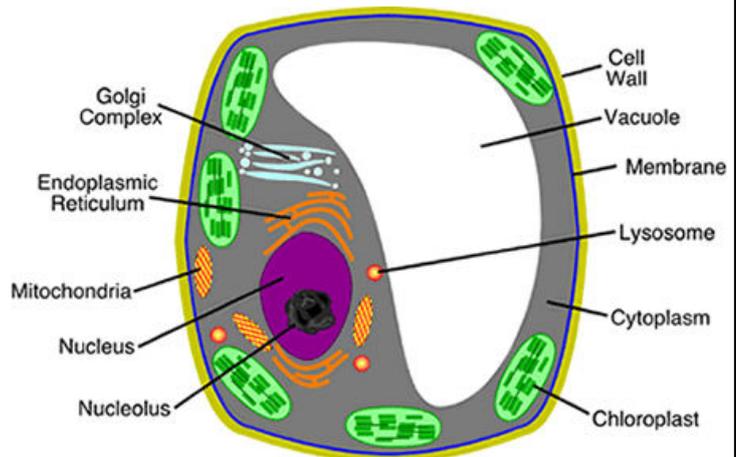
Peroxisomes: Réactions oxydatives, cycle du glyoxylate.

Chloroplaste: Photosynthèse, Cycle de Calvin, synthèse et dégradation de l'amidon, cycle des pentoses phosphate, glycolyse (partielle), gluconéogenèse (partielle).



Les plantes ont des voies multiples redondantes qui catalysent des réactions similaires dans des compartiments différents.

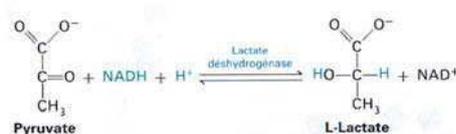
Par exemple, la voie des pentoses phosphate est présente à la fois dans le cytoplasme et dans le chloroplaste. Cette redondance dérive probablement du fait que cette voie a été maintenue par les symbiotes qui ont contribué à la formation de la cellule eucaryote. Les cellules animales ont plutôt éliminé les doubles voies et n'en ont gardé qu'une seule. On pense que la plus grande plasticité métabolique des plantes (par rapport aux animaux) dérive de cette organisation métabolique et que cela leur permet une meilleure capacité à accomplir chaque voie dans des conditions différentes de l'environnement.



Isoenzymes: Quand on trouve deux enzymes qui catalysent la même réaction dans deux compartiments, une analyse détaillée révèle des différences entre les deux molécules qui adaptent chaque forme aux conditions spécifiques du compartiment. On les appelle isoenzymes.

Exploitation des isoenzymes:

Les différences entre isoenzymes peuvent être identifiées par différentes techniques (électrophorèse, anticorps).

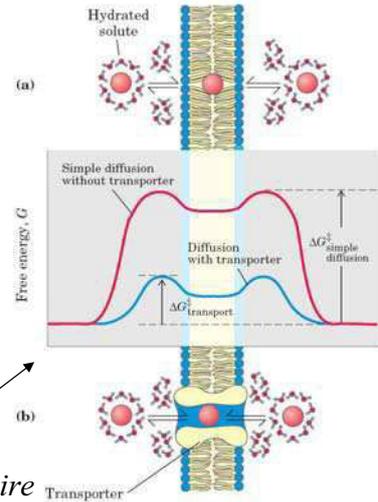
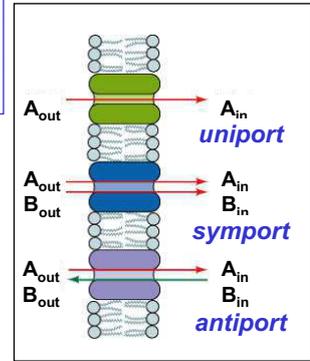
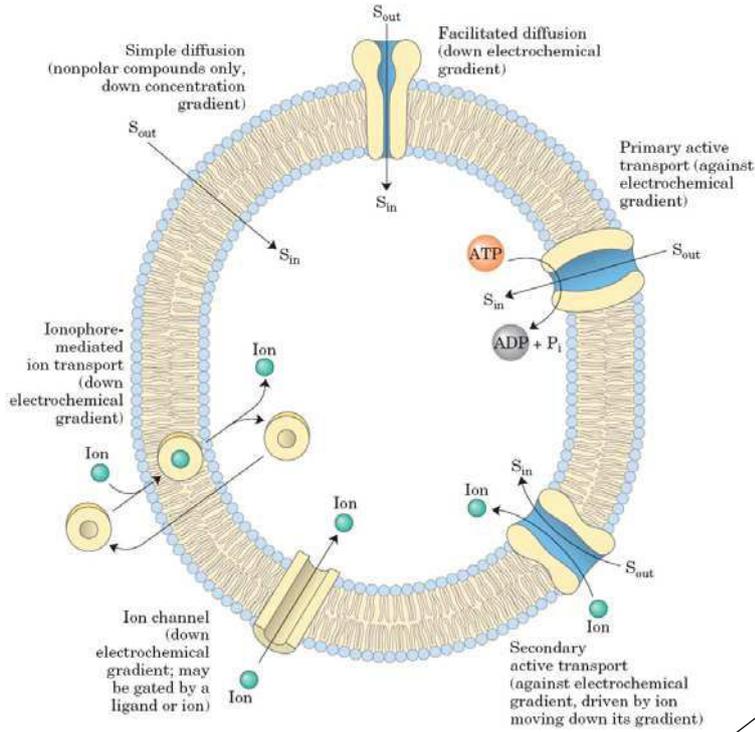


LDH type M: foie, muscle.

LDH type H: cœur.

Si l'on trouve la LDH-H dans le sang la diagnose c'est l'infarctus!

Transporteurs: La présence des compartiments rend nécessaire une série de transporteurs sélectifs qui transportent les métabolites à travers les membranes et connectent les différentes voies métaboliques.



Les membranes sont très imperméables aux molécules polaire (surtout celles chargé). Les transporteurs permettent une sélection.