

Questions pour le professeur Hinault :

• Métabolisme Glucidique :

☑ **Question 1** : Durant l'un de vos cours vous avez dit que pendant longtemps la régulation d'une enzyme par les gènes était considérée comme un mécanisme lent, mais que maintenant on sait que ce moyen de régulation est très rapide.

Cependant le Pr.Chinetti a marqué dans une de ses diapositives (Nr 57 de son 3^{ème} cours) que ce contrôle est lent.

Niveau	Adaptation aux conditions	Temps nécessaire
[S] et [P]	intracellulaires	immédiat
Effecteurs allostériques	intracellulaires, intégration du métabolisme	immédiat ou très rapide
Contrôles covalents	extracellulaires (signaux hormonaux, nerveux, etc...)	rapide (selon le signal)
Contrôle de l'expression du gène	intra- et extracellulaires	lent

Que doivent retenir les P1 ?

Il n'y a pas de contradiction entre les cours. Retenez cette notion générale que la régulation de l'expression des gènes est un processus de régulation lent par rapport à la régulation allostérique ou covalente. Cependant, comme je l'ai dit en cours, certaines régulations géniques peuvent être rapides contrairement à ce qu'on pouvait penser et c'est le cas pour la régulation de l'expression de gènes codant pour des enzymes de la néoglucogenèse.

☑ **Question 2** : Concernant le nombre de résidus glucose portés par la molécule de glycogène, vous dites sur la diapositive 71 du cours sur la NGG qu'il y en a environ $6 \cdot 10^5$ alors sur la diapositive 45 du cours sur la GGL vous dites qu'il y en a 60 000. Les P1 aimeraient être rassurés, que doivent-ils retenir ?

STRUCTURE ET ROLE DU GLYCOGENE

Structure

Dans des granules cytoplasmiques contenant la plupart des enzymes nécessaires à la synthèse/dégradation

Homo-polysaccharide formé de α -D-glucose

Masse : 10^8 daltons, équivalent de $6 \cdot 10^5$ résidus glucose

Chaîne principale maintenue par des liaisons glucidiques $\alpha(1 \rightarrow 4)$

Tous les 8 à 10 résidus : chaînes latérales reliées par liaison glycosidique $\alpha(1 \rightarrow 6)$

STRUCTURE DU GLYCOGENE

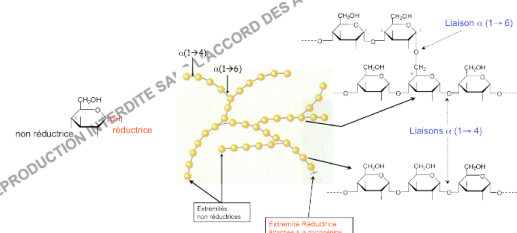
Homo-polysaccharide formé de α -D-glucose

Sous forme de polymère pour diminuer la pression osmotique des réserves glucidiques

Masse : 10^8 daltons \rightarrow ~ 60 000 résidus de glucose (structure arborescente)

Chaîne principale maintenue par des liaisons glucosidiques $\alpha(1 \rightarrow 4)$

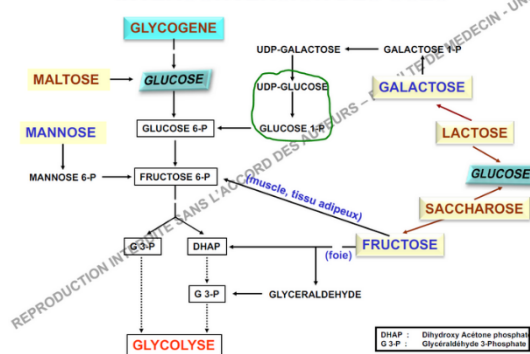
Chaînes latérales reliées par liaisons glucosidiques $\alpha(1 \rightarrow 6)$ tous les 8/10 résidus



Les P1 peuvent se rassurer 60 000 résidus de glucose soit $6 \cdot 10^4$

Lors d'une contraction musculaire l'objectif de la cellule musculaire est de produire l'énergie nécessaire pour ce travail. L'activateur allostérique de la glycogène phosphorylase n'est pas le G6P mais l'AMP. La dégradation du glycogène donne du G6P pour alimenter la glycolyse et le cycle de Krebs (si suffisamment d'O₂). Le G6P est synthétisé et consommé pour produire de l'ATP. En revanche si la concentration en G6P devient trop importante, il agit comme inhibiteur allostérique de la glycogénolyse (glycogène phosphorylase) et de la glycolyse (HK).

INTERCONVERSION DES OSES



REACTIONS D'INTERCONVERSIONS

Réactions oxydatives

Diagram illustrating the Pentose Phosphate Pathway (PPP) and its connection to glycolysis. The pathway is divided into two main branches: the oxidative branch (top) and the non-oxidative branch (bottom).

Oxidative Branch (Top):

- Glucose-6-P (6C) is converted to 6-phosphogluconate (6C) by **6-phosphogluconate isomerase**.
- 6-phosphogluconate (6C) is converted to 2-keto-3-deoxy-6-phosphogluconate (KDPG, 6C) by **6-phosphogluconate dehydratase**.
- KDPG (6C) is converted to pyruvate (3C) by **pyruvate kinase**.

Non-oxidative Branch (Bottom):

- Glucose-6-P (6C) is converted to fructose-6-P (6C) by **phosphoglucose isomerase**.
- Fructose-6-P (6C) is converted to glyceraldehyde-3-P (3C) by **fructose 1,6-bisphosphatase**.
- Glyceraldehyde-3-P (3C) is converted to pyruvate (3C) by **glyceraldehyde 3-phosphate isomerase**.

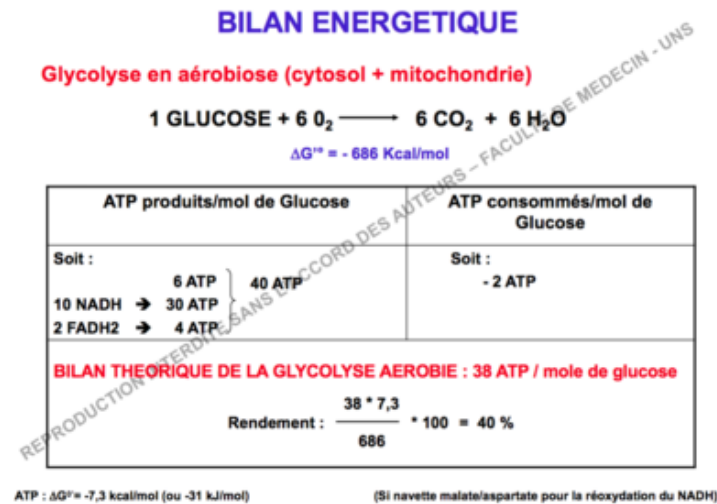
Interconversions and Other Reactions:

- Fructose-6-P (6C) and glyceraldehyde-3-P (3C) are interconverted by **transketolase** and **transaldolase**.
- Glyceraldehyde-3-P (3C) and pyruvate (3C) are interconverted by **transketolase** and **transaldolase**.
- Pyruvate (3C) is converted to lactate (3C) by **lactate dehydrogenase**.
- Pyruvate (3C) is converted to acetyl-CoA (2C) by **pyruvate dehydrogenase**.
- Acetyl-CoA (2C) enters the Citric Acid Cycle (Krebs cycle).

Cet item est plutôt long et ne serait pas posé comme ça.

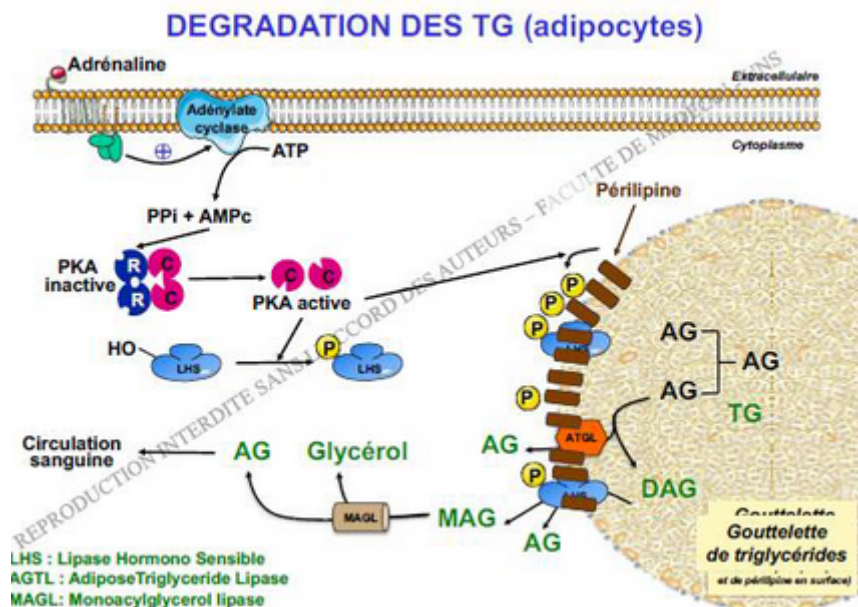
Pour avoir une interconversion totale de 5C à 6C (du G6P en F6P) il faut 6 G6P pour avoir 5 F6P. Avec 3 G6P, comme vous l'indiquez dans le cadre, on obtient bien 2 F6P à 6C et 1 G3P à 3C qui sont bien des intermédiaires de la glycolyse.

☑ **Question 6 :** Sur cette diapositive (Nr 35 de votre dernier cours), il semblerait qu'il y a une coquille. Vous parlez de 38 ATP / mole de glucose, ne serait-ce pas plutôt 38 ATP / molécule de glucose ou 38 mole d'ATP / mole de glucose ? **38 ATP /molécule de glucose**



- **Métabolisme Lipidique :**

☑ **Question 7 :** Suite à votre réponse lors de la dernière vague de questions, vous avez dit que « Lipase hormonosensible (LHS) ou encore hormonosensible lipase (HSL) = triglycéride lipase (TGL) » Est-ce que l'AGTL (Adipose Triglycérides Lipase) est la même chose ? Cela impliquerait que l'on ait seulement 2



lipases et non 3 (pour hydrolyser les TG d'abord en MAG + 2 AG puis MAGL pour l'hydrolyse du MAG en AG + Glycérol) ? Le schéma ci-dessous semble bien montrer 3 enzymes différentes pourtant. Pouvez-vous nous donner la version que les PACES doivent retenir ?

Lipase Hormonosensible (LHS ou HSL) = triglyceride lipase (TGL) dont l'activité est régulée positivement par l'adrénaline et négativement par l'insuline, et il existe bien deux autres lipases ATGL et MAGL qui agissent en plus selon :

ATGL : TG → DAG + AG

LHS : DAG → MAG + AG

MAGL : MAG → Glycerol + AG

Pour éviter ces confusions je retirerai le nom de triglycéride lipase (TGL) à l'avenir

☑ **Question 8 :** Concernant la diapositive ci-dessous (Nr 44 du cours sur le catabolisme des lipides) :

Activation des acides gras

Acyl CoA synthétase
Thiokinase

$$\text{R-COO}^- + \text{CoA-SH} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{RCO-S-CoA} + \text{AMP} + \text{PPi}$$

↓
2 Pi

Réactions	ΔG°'
ATP → AMP + PPi	-45 kJ/mol
R-COO ⁻ + CoA-SH → RCO-S-CoA	+31 kJ/mol
Bilan net →	-14 kJ/mol
PPi + H ₂ O → 2 Pi	-19 kJ/mol
Bilan net global →	-33,1 kJ/mol

Hydrolyse ATP → AMP + PPi rend la réaction possible mais réversible (ΔG°' ≈ 0)
L'hydrolyse de PPi → 2 Pi, en augmentant la valeur de ΔG°', rend la réaction irréversible

L'item "la thiokinase (ou acyl-coa synthétase) catalyse une réaction réversible" Serait-il à compter juste ou faux ? Faut-il considérer cette réaction comme réversible ou irréversible ? L'hydrolyse du PPi en 2 Pi est bien irréversible elle non ?

Vous avez la réponse dans la diapositive. L'item ne serait pas posé ainsi.

La réaction est réversible mais considérée comme irréversible puisque le PPi est aussitôt transformé en 2 Pi

☑ **Question 9 :** Concernant la β-oxydation vous dites que pour qu'il soit catabolisé, un acide gras doit être activé. Or les acides gras ayant subi ω-oxydation non pas été activés mais peuvent quand même intégrer la β-oxydation. Faut-il le considérer comme une exception ? Que faut-il penser de l'item : « Tous les AG qui entrent dans la β-oxydation ont été activés auparavant » ?

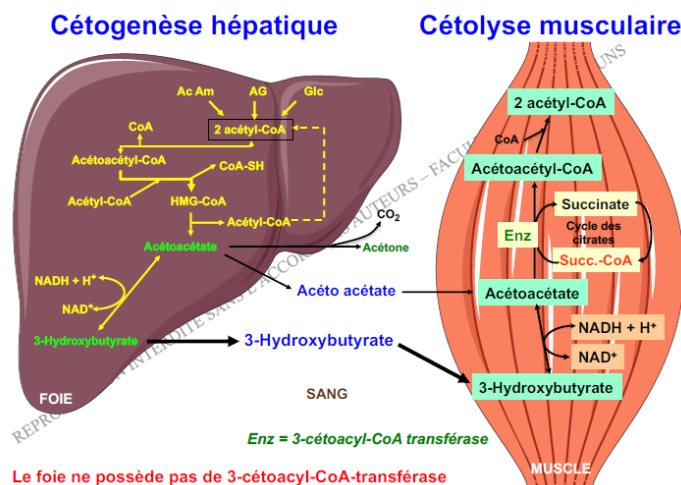
L'ω-oxydation est une voie très faiblement utilisée, possible pour les AG moyens qui peuvent emprunter cette voie pour être dégradés en acides dicarboxyliques à chaînes courtes, et ensuite finir leur dégradation par la β-oxydation au niveau de la mitochondrie après avoir été activés.

☑ **Question 10 :** Concernant l'ω-oxydation, il semblerait que ce soit une voie alternative à la β-

oxydation. Mais s'il y a un défaut de la β -oxydation, l' ω -oxydation permettrait seulement de réduire 2 NAD^+ et d'oxyder 1 NADPH par molécule d'AG vu qu'ensuite l'AG intègre la β -oxydation non ? Peut-on vraiment parler de voie alternative même si sa production d'énergie semble assez limitée en l'absence de la β -oxydation

C'est une voie alternative pour les AG à chaînes moyennes C6-12, c'est à dire que dans certains cas elle pourra être utilisée pour soulager la β -oxydation, par exemple, si les enzymes MCAD/LCAD sont déficientes alors l' ω -oxydation pourra réduire un AG à 12C en 6C dans le RE, passage dans la mito où il sera activée puis la SCAD pourra alors prendre le relais.

☑ **Question 11 :** Sur la diapositive 89 du premier cours de métabolisme lipidique vous semblez montrer que l'acétyl CoA provenant de la dégradation du glucose peut s'engager dans la cétogenèse. Il nous semblait que la dégradation du glucose avait plutôt pour but de former des AG en période post prandiale. Nous ne comprenons pas trop comment le foie peut utiliser du glucose en période de jeun pour produire des CC. Pouvez-vous nous expliquer ?

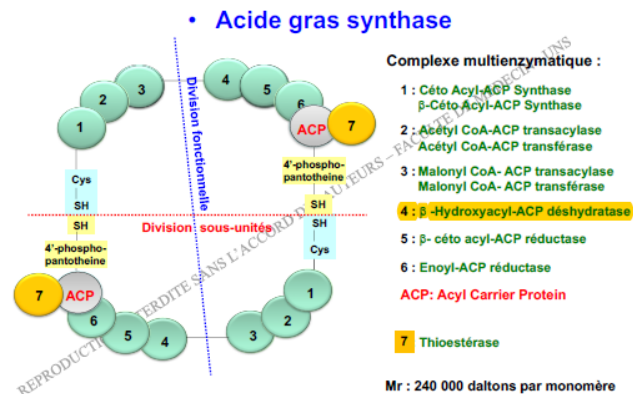


C'est une erreur, oui l'acétylCoA peut provenir des AA, des AG ou du glucose, mais effectivement sur cette diapo par rapport à la cétogenèse le glucose n'a pas lieu d'être.

En période post-prandiale, le glucose est transformé en acétylCoA vers le cycle de Krebs.

En période de jeun, besoin de glucose alors lipolyse adipocytaire de plus en plus importante → afflux d'acides gras et de glycerol au foie pour la néoglucogenèse → forte β -oxydation des AG → forte concentration d'acétyl-CoA → Cycle de Krebs dépassé → acétylCoA vers cétogenèse → acétoacétate et hydroxybutyrate → tissus périphériques utilisateurs

☑ **Question 12 :** Sur la diapositive 12 du cours sur l'anabolisme des lipides il semblerait que vous ayez inversé les enzymes 4 et 5. Dans les diapos qui suivent (Nr 14, 18 et 19) les enzymes semblent justes. Etes-vous d'accord ? **OUI**



☑ **Question 13 :** Concernant l'AGS, vous dites que pour chaque cycle on utilise à chaque fois les 6 activités enzymatiques. Il nous semble qu'E2 sert uniquement à mettre l'acétyl CoA sur l'ACP lors du premier cycle. Qu'en pensez-vous ?

Du coup nous trouvons cela bizarre de parler de 6+1 activités enzymatiques de ce complexe, alors que la septième activité est autant utilisée que la deuxième. Pourriez-vous nous expliquer ?

Il faut les 6 premières activités de l'AGS pour initier la synthèse d'un acide gras alors que la 7ème activité ne servira qu'à la fin pour libérer l'acide gras synthétisé (c'est dans ce sens le 6 + 1 activités), après l'initiation pour poursuivre l'AGS repart avec 5 des 6 activités jusqu'à 16C maximum puis la 7ème activité.

• Métabolisme Protéique :

☑ **Question 14 :** Pour la première étape de l'uréogénèse peut-on dire le NH₃ se condense avec du CO₂ (sachant qu'en réalité le NH₃ condense avec du HCO₃⁻) ? Ce raccourci serait-il à compter juste ou faux ? **NON** ça reste un raccourci pour simplifier un schéma, mais la réaction est bien CO₂ + H₂O → HCO₃⁻ qui réagit avec le NH₃ et 2 ATP pour donner du carbamyl phosphate.

☑ **Question 15** : Sur la diapositive 47 du cours sur le métabolisme des AA vous marquez que la réaction catalysée par la CPS-1 est endergonique, ne serait-elle pas plutôt exergonique ? OUI

URÉOGENÈSE

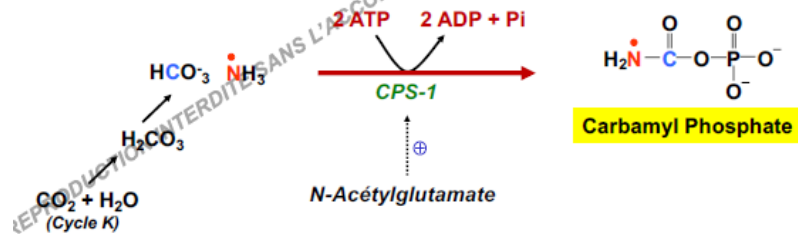
① Formation du carbamyl phosphate - Etape mitochondriale

Réaction catalysée par **CPS-1 carbamyl phosphate synthétase-1**

CPS-1 est activée (allostérique) par N-acétylglutamate

N-acétylglutamate → produit condensation **Acétyl-CoA** + Glutamate

Réaction fortement **endergonique** → hydrolyse de **2 ATP en 2 ADP**



→ Carbamyl phosphate intègre le cycle de l'urée

☑ **Question 16** : A propos de la diapositive 52 du cours sur le métabolisme des AA, il nous semble que vous avez simplifié l'équation en enlevant l'H₂O qui est aussi un réactif de cette réaction. Pouvez-vous nous le confirmer ? OUI

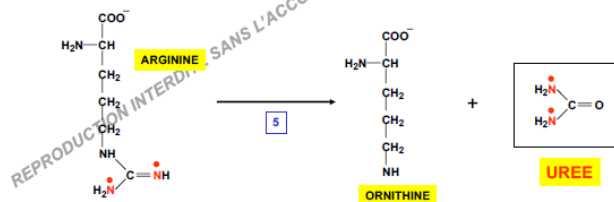
URÉOGENÈSE

⑤ Synthèse de l'urée - Etape cytoplasmique

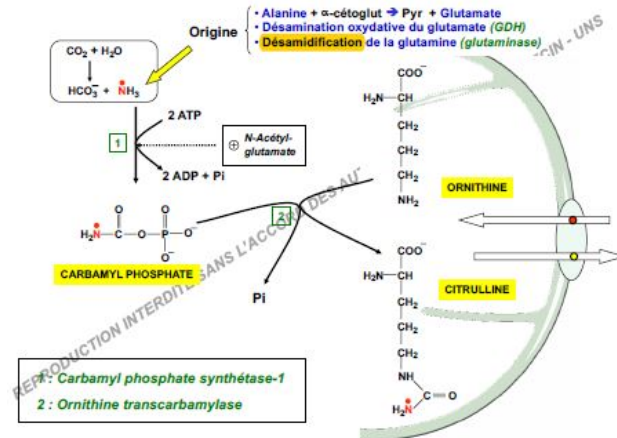
La dernière réaction correspond à l'hydrolyse du **groupement guanidinium** de l'arginine pour former l'**urée**

L'**ornithine** libérée entre dans un nouveau cycle pour réagir avec le **carbamylphosphate**

La réaction est catalysée par l'**arginase**



☑ **Question 17** : A propos de la diapositive 49 du cours sur le métabolisme des AA, le NH₃ ne provient-il pas plutôt de la désamination de la glutamine et non pas de sa désamidification ? OUI



Merci, je corrigerai toutes ces coquilles restantes dans mes diapo pour l'an prochain !