

# Chaînes métaboliques

## Réactions métaboliques

L'étude du métabolisme a montré que, à de rares exceptions près, tous les chaînons intervenant in vivo appartiennent ou sont la combinaison de 5 types de réactions simples correspondant à des processus « majeurs » et « mineurs » (1) :

### Processus majeurs :

**Oxydoréduction**

**Hydrolyse/condensation**

**Synthèse/rupture de squelette**

### Processus mineurs:

**Hydratation déshydratation**

**Tautomérie cétoénolique**

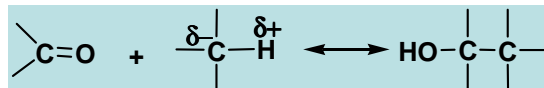
(1) Les processus majeurs intervenant dans un métabolisme peuvent être prévus a priori à partir du bilan en substrat.

# Synthèse Rupture de Squelette

## Synthèse – rupture de squelette

▪ Les réactions chimiques entre molécules organiques impliquent la rupture et la création de liaisons covalentes

▪ Les synthèses de squelette se font généralement par addition d'un C-H polarisé sur un groupe C=O. Les ruptures forment donc un C-H polarisé et un C=O.

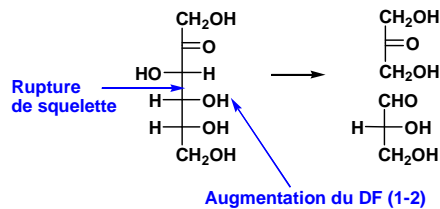


Ceci n'est possible que si les liaisons sont polarisées

## Synthèse – rupture de squelette

▪ Elles ne sont en général pas red-ox :

➤ Une rupture de squelette au niveau d'une fonction alcool forme une fonction oxo (rétroaldolisation)



➤ Une rupture de squelette au niveau d'une fonction carboxylate forme un CO<sub>2s</sub>

➤ Une rupture de squelette au niveau d'une fonction cétone forme une fonction carboxylate.

Sauf quelques rares exceptions, les réactions de rupture-synthèse de squelette ne sont pas red-ox :

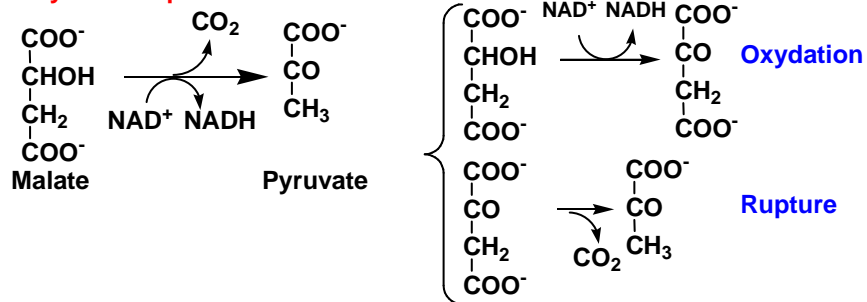
- la réduction correspondant à la rupture est compensée par l'oxydation provoquée par l'augmentation d'une unité du degré d'une fonction avoisinante et réciproquement.

**NB** : En général les réactions de rupture et synthèse de squelette peuvent être considérées comme le couplage d'une réaction d'oxydo-réduction sans rupture de squelette et d'une synthèse/ rupture de squelette non red-ox, sauf pour certaines décarboxylations (réactions couplées).

▪ Une rupture de squelette **red-ox** sera considérée comme une réaction couplée correspondant à une oxydoréduction sans modification du squelette et une rupture synthèse non red-ox.

Exemple :

Enzyme malique



## Les ruptures de squelette

- **Décarboxylation** (en synthèse : carboxylation )
  - Oxydative
  - Non oxydative
  
- **Retroaldolysation** (en synthèse : aldolysation )
  
- **Thiolyse** (en synthèse : la réaction est réversible)

## Décarboxylation

### Les réactions de décarboxylation

( libération de  $\text{CO}_2$ )

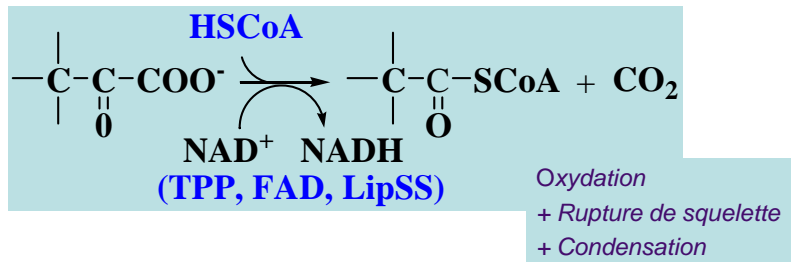
• Seuls quelques substrats aliphatiques peuvent se décarboxyler par rupture de squelette : ce sont les

- $\beta$  cétoacides
- $\beta$  hydroxyacides
- $\alpha$  cétoacides.



(suite) Décarboxylation oxydative ( $\alpha$  cétoacide déshydrogénase)

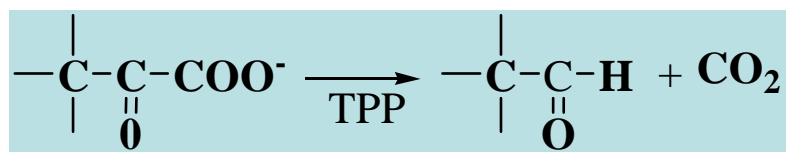
Le plus souvent les  $\alpha$  cétoacides se transforment en acyl-CoA par une réaction couplée



5 coenzymes : Coenzyme A, le  $\text{NAD}^+$ , le FAD, la thiamine pyrophosphate (TPP), l'acide lipoïque (LipSS)

Énergétique : Toutes les réactions de décarboxylation sont irréversibles.

Décarboxylation non oxydative  
( $\alpha$  cétoacide décarboxylase)



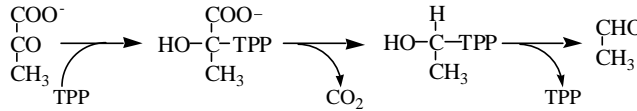
Rupture de squelette non red-ox.

Coenzyme : la thiamine pyrophosphate (TPP)

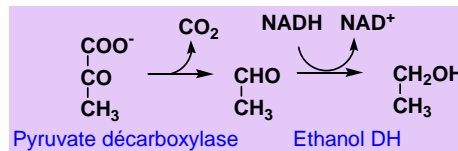
## Décarboxylation non oxydative des $\alpha$ cétoacides ( *$\alpha$ cétoacides décarboxylases*)



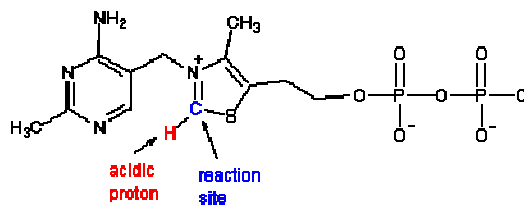
### Mécanisme



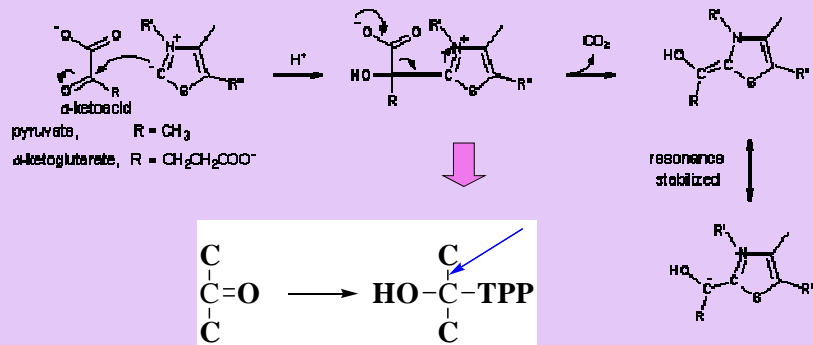
La seule  $\alpha$  cétoacide décarboxylase importante est la pyruvate décarboxylase qui produit de l'acétaldéhyde ( $\text{CH}_3\text{-CHO}$ ) qui peut être réduit en éthanol (fermentation alcoolique).



## Thiamine pyrophosphate (TPP)



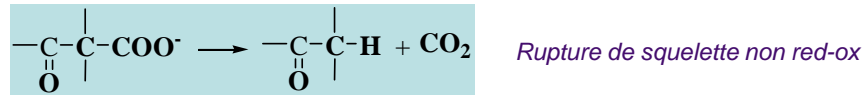
### TPP in the Krebs cycle



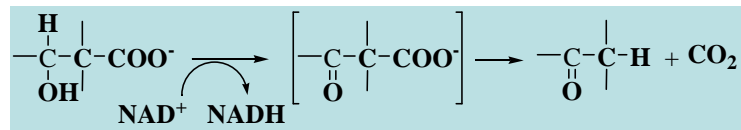


## Décarboxylation des $\beta$ -cétoacides et $\beta$ -hydroxyacides

### Décarboxylation des $\beta$ -cétoacides ( $\beta$ -cétoacide décarboxylase)



### Décarboxylation oxydative des $\beta$ -hydroxyacides ( $\beta$ -hydroxyacide déshydrogénase)



*Oxydation couplée avec une rupture de squelette (exception).*

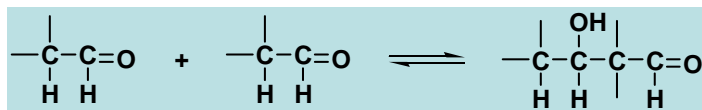
**Énergétique :** Ces réactions sont irréversibles.

Le détail des réactions de décarboxylation en tenant compte de l'intervention des coenzymes sera abordé plus tard (voir Krebs)

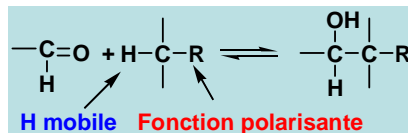
## L'aldolisation - rétroaldolisation

## L'aldolisation - rétroaldolisation

- Réaction de synthèse de squelette effectuant entre deux aldéhydes portant en  $\alpha$  un hydrogène mobile :



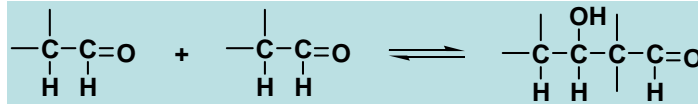
- Cette définition est généralisée en biochimie à la synthèse de squelette par addition d'un aldéhyde ou d'une cétone sur un CH mobile. (La réaction inverse est la rétroaldolisation)



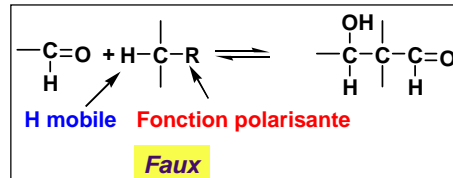
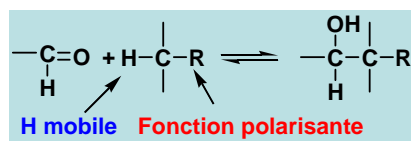
- L'aldolisation / rétroaldolisation est réversible *in vivo*.

## L'aldolisation - rétroaldolisation

- On appelle en chimie « aldolisation », la réaction de synthèse de squelette effectuant entre deux aldéhydes portant en  $\alpha$  un hydrogène mobile :



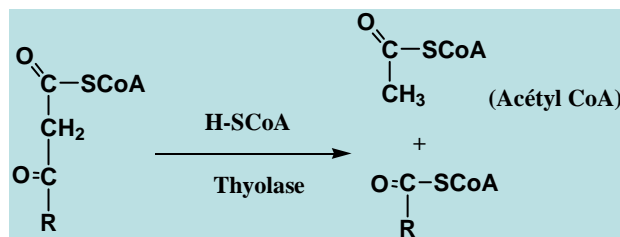
- Cette définition est généralisée en biochimie à la synthèse de squelette par addition d'un aldéhyde ou d'une cétone sur un CH mobile. (La réaction inverse est la rétroaldolisation)



- L'aldolisation / rétroaldolisation est réversible *in vivo*.

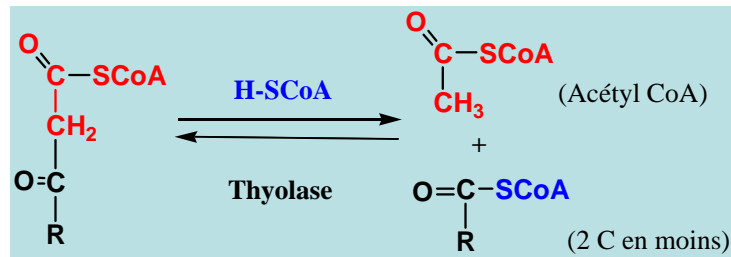
## La thiolase

Cette réaction incorpore un HSCoA et libère un AcétylCoA (soit deux Carbones en moins).



## La thiolase

Cette réaction incorpore un HSCoA et libère un AcétylCoA (soit deux Carbones en moins).



## Polarisation et coenzymes

La rupture de squelette nécessite une polarisation de la liaison qui sera coupée

- Pour qu'une liaison carbone carbone ou carbone hydrogène puisse être rompue, il faut que des fonctions polarisantes soient portées sur les carbones en  $\alpha$  ou  $\beta$  de la liaison.

Lorsque la liaison n'est pas suffisamment polarisée, un coenzyme activateur se fixe sur le carbone en  $\alpha$  et augmente la polarisation.

Coenzymes activateurs :

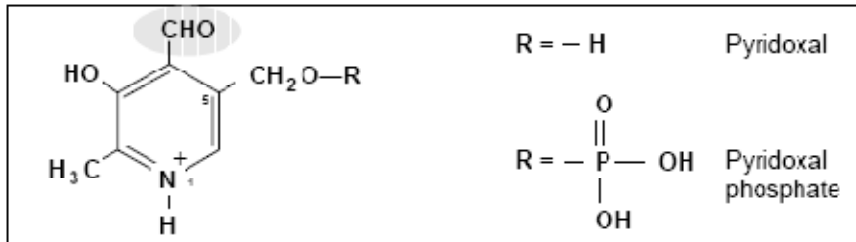
- Coenzyme A (CoASH)
- Acide lipoïque (LipSS)
- Pyridoxal phosphate (PLP)
- Thiamine pyrophosphate (TPP)

- Le type de coenzyme activateur intervenant dépend de la fonction sur laquelle il se fixe.



## Le pyridoxal phosphate (PLP)

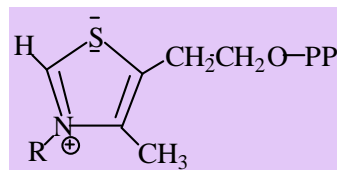
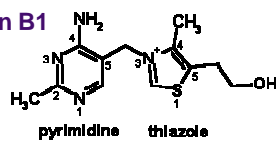
Le PLP se condense sur la fonction **amine**



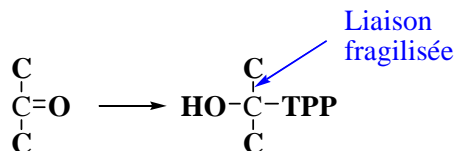
Il intervient en particulier dans la transamination et la décarboxylation des aminoacides

## Thiamine pyrophosphate (TPP)

Vitamin B1



Elle se fixe par **synthèse de squelette** sur une fonction **cétone** et, par effet attracteur d'électrons, fragilise les liaisons C-C portées par la fonction cétone :



La thiamine pyrophosphate (TPP) est un coenzyme **activateur**.

**NB** : La dernière étape du mécanisme est une rupture de squelette libérant le TPP.

## Synthèse – rupture Réversibilité - irréversibilité

- L'aldolisation, c'est-à-dire l'addition d'un CH mobile sur une fonction aldéhyde ou cétone est réversible dans les conditions biologiques. (exemple : aldolisation - rétroaldolisation du fructose -1,6P).
- Les ruptures de squelette à degré de fonction supérieur à 2, sont irréversibles.
  - Les synthèses de squelette correspondantes sont donc nécessairement couplées.
- Les ruptures de squelette par décarboxylation sont toujours irréversibles.
- A l'inverse, la fixation d'un CO<sub>2</sub> nécessite toujours de l'énergie, en général fournie par hydrolyse d'un ATP.