

Métabolisme des lipides et de l'azote, intégration entre organes

OSSIK • COURS 04-02 • LE CORRIGÉ • RÉVISION 0.5

PASS - majeure santé - classement d'après la maquette publique de Paris Cité, sans lien avec l'université. Cours original rédigé avec une IA. Le cours de ta faculté fait foi.

Sommaire du cours

Partie 1 • Acides gras, synthèse lipidique et corps cétoniques	1
Partie 2 • Cholestérol et transport des lipides	9
Partie 3 • Métabolisme azoté et nucléotides	16
Partie 4 • Intégration entre organes et situations physiologiques	23
Partie 5 • Équilibres redox cellulaires : NADPH, glutathion et espèces réactives	31

Partie 1 • Acides gras, synthèse lipidique et corps cétoniques

Prérequis et objectifs

Connaître acyl-CoA, mitochondrie et coenzymes redox. Le cours compare mobilisation, oxydation et synthèse des acides gras, puis explique le rôle des corps cétoniques. Les voies de synthèse et de dégradation ne sont pas de simples inverses partageant les mêmes enzymes.

1. Mobiliser et transporter

Les triacylglycérols du tissu adipeux peuvent être hydrolysés par une succession de lipases. Les acides gras non estérifiés circulent associés à l'albumine ; le glycérol rejoint notamment le foie pour être métabolisé.

Cette lipolyse intracellulaire ne doit pas être confondue avec l'action de la lipoprotéine lipase sur les triacylglycérols des particules circulantes. Les substrats, lieux et fonctions diffèrent.

Avant oxydation, un acide gras est activé en acyl-CoA par une réaction consommant ATP vers AMP et pyrophosphate. Le coût conventionnel vaut deux équivalents ATP. On ne le soustrait qu'une fois par acide gras activé.



2. Entrée mitochondriale

Pour les longues chaînes, la navette carnitine transfère le groupe acyle à travers la membrane interne. CPT1 forme un acylcarnitine du côté externe approprié ; une translocase assure l'échange ; CPT2 reforme l'acyl-CoA du côté matriciel.

Ce n'est pas la molécule entière d'acyl-CoA qui diffuse librement à travers la membrane interne. La CoA des compartiments reste distincte. Les chaînes courtes et moyennes présentent d'autres modalités, ce qui limite la généralisation du schéma.

Le malonyl-CoA inhibe CPT1 dans le modèle de régulation classique. Lorsque la synthèse des acides gras est active, cette inhibition limite leur entrée simultanée vers l'oxydation.

3. Bêta-oxydation

Un cycle de bêta-oxydation comprend oxydation liée à un FAD, hydratation, oxydation liée à NAD⁺ puis thiolyse. La chaîne est raccourcie de deux carbones et un acétyl-CoA est libéré, sauf le dernier cycle où la chaîne à quatre carbones donne deux acétyl-CoA.

Pour un acide gras saturé pair de n carbones, le nombre d'acétyl-CoA est $n/2$ et le nombre de cycles $n/2 - 1$. Chaque cycle fournit un NADH et un équivalent FADH₂.

Le palmitate à seize carbones donne huit acétyl-CoA, sept NADH et sept équivalents FADH₂. Avec 10 ATP par acétyl-CoA, 2,5 par NADH et 1,5 par entrée FADH₂, le total brut vaut $80 + 17,5 + 10,5 = 108$; après activation, 106 ATP équivalents.

Ce nombre dépend des conventions et du couplage. Les acides gras insaturés ou impairs nécessitent des réactions supplémentaires et ne suivent pas exactement ce bilan.

4. Synthèse des acides gras

L'acétyl-CoA destiné à la synthèse cytosolique provient notamment d'un transfert de carbone via le citrate. L'acétyl-CoA carboxylase forme du malonyl-CoA en consommant ATP et bicarbonate, avec biotine.

La synthèse des acides gras utilise une amorce et des unités malonyl, puis des cycles de condensation, réduction, déshydratation et réduction. Le pouvoir réducteur est fourni par NADPH, contrairement à la bêta-oxydation qui produit NADH et des équivalents FADH₂.

La synthèse d'un palmitate à partir des précurseurs cytosoliques usuels demande sept ATP pour former sept malonyl-CoA et quatorze NADPH pour les réductions. Ce bilan n'inclut pas automatiquement tous les coûts du transport et de la production préalable des précurseurs.

Le CO₂ ajouté pour former le malonyl-CoA est relibéré lors de la condensation. Il facilite la réaction mais n'est pas retenu comme carbone supplémentaire net du palmitate.

5. Cétogenèse et cétolyse

Le foie peut convertir une partie de l'acétyl-CoA mitochondrial en acétoacétate et bêta-hydroxybutyrate, avec formation d'acétone par une voie secondaire. Le bêta-hydroxybutyrate est classé parmi les corps cétoniques malgré sa fonction chimique d'hydroxyacide.

Pendant un jeûne prolongé, l'oxydation lipidique fournit beaucoup d'acétyl-CoA, tandis que l'oxaloacétate et l'état redox contribuent à limiter son utilisation complète dans le cycle. La céto-genèse offre une forme exportable de carburant.

Les tissus capables de céto-lyse réactivent les corps cétoniques en acétyl-CoA. Le foie les produit mais ne les consomme pas par la voie classique faute de l'enzyme SCOT adaptée. Les érythrocytes ne peuvent pas les oxyder faute de mitochondries.

Le cerveau augmente son utilisation des corps cétoniques lors d'une adaptation prolongée au jeûne, tout en conservant un besoin de glucose. Cette adaptation physiologique ne doit pas être confondue avec toutes les situations de production excessive de cétones.

6. Comparer sans mélanger

Propriété	Bêta-oxydation	Synthèse
Lieu principal du modèle	Matrice mitochondriale	Cytosol
Porteur de chaîne	CoA	ACP de la synthase
Redox	Produit NADH/FADH2 équivalents	Consomme NADPH
Unité carbonée	Libère acétyl-CoA	Utilise malonyl et amorce
Coordination	Entrée contrôlée par CPT1	Malonyl-CoA régulateur

Du stockage aux carburants



Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

Le schéma résume le devenir hépatique et extra-hépatique sans prétendre que chaque organe réalise toutes les étapes.

Développement : exceptions de chaînes et bilan de synthèse

Une chaîne impaire

Un acide gras à nombre impair de carbones donne des acétyl-CoA successifs puis un propionyl-CoA à trois carbones. Ce dernier peut être converti en succinyl-CoA par une suite utilisant notamment biotine et vitamine B12.

L'entrée sous forme de succinyl-CoA fournit un intermédiaire du cycle et peut contribuer à une production nette de glucose selon les voies. C'est une exception importante à la formulation générale concernant les acides gras pairs.

Le coût et les cofacteurs diffèrent du simple bilan de palmitate. Employer 106 ATP pour toute chaîne lipidique serait donc incorrect ; longueur, insaturation et parité doivent être identifiées.

Une chaîne insaturée

Une double liaison préexistante peut nécessiter une isomérase pour retrouver un intermédiaire compatible avec la bêta-oxydation. Certaines transformations évitent une étape produisant un équivalent FADH₂, ce qui diminue le rendement par rapport à une chaîne saturée comparable.

Les polyinsaturés peuvent nécessiter des enzymes supplémentaires et du pouvoir réducteur. Il ne suffit donc pas de compter deux carbones retirés à chaque tour pour obtenir tout le bilan énergétique.

Ces adaptations conservent la logique générale de raccourcissement, mais modifient les entrées d'électrons et les coûts. Un exercice doit fournir ou demander les conventions nécessaires plutôt qu'attendre un nombre universel.

Peroxisomes

Certaines oxydations d'acides gras très longs commencent dans les peroxysomes. Les premières étapes ne couplent pas leurs électrons à la même chaîne respiratoire mitochondriale ; une partie de l'énergie est dissipée différemment et des peroxydes peuvent être produits puis traités.

Les produits raccourcis peuvent ensuite rejoindre d'autres compartiments. Le terme bêta-oxydation décrit donc une logique chimique présente dans plusieurs contextes, pas un lieu unique pour toutes les chaînes.

Le rendement mitochondrial standard ne se transpose pas intégralement à la phase peroxysomale. Il faut identifier le compartiment avant d'additionner des équivalents ATP.

Synthèse du palmitate détaillée

Une amorce acétyle apporte deux carbones. Sept unités malonyl apportent chacune deux carbones retenus après libération du CO₂ ajouté lors de leur formation. Le total est $2 + 7 \times 2 = 16$ carbones.

Chaque cycle d'allongement comporte deux réductions utilisant NADPH, soit quatorze NADPH pour sept cycles. Les sept formations de malonyl-CoA consomment sept ATP. Le produit final peut être libéré puis modifié par allongement ou désaturation.

Le coût d'obtention de l'acétyl-CoA cytosolique et du NADPH n'est pas inclus automatiquement dans ce bilan minimal. Si l'exercice part du glucose ou de citrate mitochondrial, il faut ajouter les étapes correspondantes.

Navette citrate et pouvoir réducteur

Le citrate exporté peut être clivé pour former acétyl-CoA cytosolique et oxaloacétate, avec consommation d'ATP par ATP-citrate lyase. Le squelette oxaloacétate peut être recyclé par différentes réactions.

Certaines routes impliquent une enzyme malique produisant NADPH. La voie des pentoses fournit aussi du NADPH. La lipogenèse dépend donc d'un réseau qui apporte à la fois carbone, ATP et électrons réducteurs.

Un excès d'acétyl-CoA mitochondrial ne garantit pas à lui seul une synthèse lipidique rapide : transport, activation, NADPH et régulation sont nécessaires.

Cétogenèse et état redox

L'acétoacétate et le bêta-hydroxybutyrate sont interconvertis par une déshydrogénase liée au couple NADH/NAD⁺. Leur proportion dépend donc de l'état redox mitochondrial hépatique dans le modèle considéré.

Un dosage ne mesurant qu'une partie des corps cétoniques peut décrire imparfaitement leur quantité totale. Cette remarque méthodologique ne transforme pas une mesure isolée en diagnostic : production, utilisation et élimination doivent être distinguées.

L'acétone résulte notamment d'une décarboxylation de l'acétoacétate et n'est pas utilisée comme carburant principal par la même voie que les deux autres corps cétoniques.

Cas comparatif d'organes

Le foie produit des cétones à partir d'acétyl-CoA mais manque de la voie SCOT classique pour les réutiliser. Le muscle peut les consommer selon sa disponibilité et son état. L'érythrocyte ne le peut pas faute de mitochondries.

La même concentration sanguine représente donc des opportunités différentes pour chaque tissu. Une carte métabolique complète doit toujours associer une voie à l'équipement enzymatique et au compartiment de l'organe considéré.

Cas d'intégration : comprendre le rôle de la navette carnitine

Un acide gras à longue chaîne est activé en acyl-CoA du côté extramitochondrial. Pourquoi cette activation ne suffit-elle pas à le rendre immédiatement disponible pour la β -oxydation matricielle ? Expliquer la logique de la navette sans imaginer que la coenzyme A traverse librement toutes les membranes.

Résolution et discussion

La membrane interne constitue une barrière sélective. Pour les acides gras à longue chaîne concernés, le groupe acyle est transféré sur la carnitine, transporté sous forme d'acylcarnitine puis réassocié à une coenzyme A du compartiment matriciel. Le groupe carboné traverse grâce au système de transport ; les pools de CoA ne doivent pas être fusionnés arbitrairement dans le dessin.

La carnitine est recyclée par la navette. Elle n'est pas consommée définitivement pour chaque tour de β -oxydation. L'activation préalable de l'acide gras coûte de l'énergie, classiquement comptée comme deux équivalents de liaison riche en énergie lorsque l'ATP est converti en AMP et pyrophosphate avec

hydrolyse de ce dernier.

Le malonyl-CoA, associé à la synthèse des acides gras, inhibe la CPT1 dans le schéma de régulation classique. Cette relation contribue à éviter une entrée massive pour oxydation au moment où la cellule favorise la synthèse. Elle n'impose pas que tout métabolisme lipidique cesse simultanément dans tous les tissus.

Les acides gras de différentes longueurs et les voies peroxysomales ne suivent pas exactement les mêmes exigences. La formule « tous les lipides utilisent la carnitine » serait donc trop générale. Le raisonnement doit préciser la chaîne considérée, son état activé, les membranes traversées et la localisation de la voie. Ce repérage spatial permet souvent de comprendre une régulation mieux qu'une simple liste d'enzymes.

Démonstration : généraliser le rendement d'une chaîne paire saturée

Pour un acide gras saturé à $2n$ carbones, sans autre modification, la β -oxydation mitochondriale donne n acétyl-CoA en $n - 1$ cycles. Chaque cycle apporte un NADH et un équivalent FADH₂. Avec 2,5 ATP par NADH, 1,5 par équivalent FADH₂ et 10 par acétyl-CoA complètement oxydé, le total avant activation vaut $4(n - 1) + 10n = 14n - 4$.

En partant de l'acide gras libre, on retranche deux équivalents ATP pour son activation : total conventionnel $14n - 6$. Pour une chaîne C12, $n = 6$: on obtient 78 ATP équivalents. En partant de l'acyl-CoA déjà activé, le même périmètre donne 80.

Cette expression est un bilan de modèle, pas une constante applicable à tout lipide : chaînes impaires, doubles liaisons, phase peroxysomale et découplage nécessitent d'autres comptes. Indiquer le substrat initial évite de retrancher deux fois l'activation.

Approfondissement v0.4 : longueur de chaîne, coenzymes et frontières du rendement

Construire une chaîne paire à partir des unités C2

Pour une chaîne saturée C_{2n}, une amorce acétyle apporte deux carbones et $n-1$ unités malonyle apportent chacune deux carbones conservés après décarboxylation. Le carbone introduit lors de la carboxylation de l'acétyl-CoA est ensuite libéré ; il ne constitue pas un carbone supplémentaire dans le produit final. Former les $n-1$ malonyl-CoA consomme $n-1$ ATP.

Chaque cycle d'élongation comporte deux réductions, donc deux NADPH. Dans le modèle de synthèse cytosolique à partir d'acétyl-CoA déjà disponible dans ce compartiment, le coût est $n-1$ ATP et $2(n-1)$ NADPH. Pour C12, $n = 6$: il faut six unités acétyle au total, cinq carboxylations et dix NADPH. Cette écriture distingue le bilan d'élongation des coûts de transport ou de production des précurseurs.

La voie inverse apparente utilise d'autres réactions

La β -oxydation d'un C12 saturé comporte cinq tours et fournit six acétyl-CoA, cinq NADH et cinq équivalents FADH₂. Avec dix ATP par acétyl-CoA complètement oxydé, 2,5 par NADH et 1,5 par équivalent FADH₂, le rendement brut est $60 + 12,5 + 7,5 = 80$ ATP. Si le substrat initial est un acide gras libre activé en acyl-CoA par $\text{ATP} \rightarrow \text{AMP}$, le coût est deux équivalents ATP : bilan net 78.

Ce résultat ne doit pas être soustrait mécaniquement du coût de synthèse pour conclure à une création d'énergie. Les deux bilans ne partent pas des mêmes pools de coenzymes ni des mêmes compartiments. Le NADPH consommé représente un pouvoir réducteur qui a lui-même dû être produit.

Annoncer l'effet de l'insaturation

Dans un exercice simplifié où une double liaison cis est traitée par une isomérase et évite exactement une déshydrogénation FAD-dépendante, le rendement diminue de 1,5 ATP par rapport au saturé de même longueur. Le nombre d'acétyl-CoA reste identique. Ce raccourci ne s'applique pas sans examen à toute position ni à toutes les chaînes polyinsaturées : certaines étapes auxiliaires consomment du NADPH.

Avant le calcul, préciser donc longueur, parité, saturation, substrat libre ou activé, devenir complet des acétyl-CoA et conventions P/O. Une réponse numérique isolée sans ces conditions ne permet pas de distinguer une erreur de stœchiométrie d'un changement de frontière du système.

Exercices progressifs

1. Combien de cycles pour un acide gras saturé à dix carbones ?
2. Combien d'acétyl-CoA en résulte ?
3. Pourquoi l'activation coûte-t-elle deux équivalents ATP ?
4. Quel coenzyme réducteur sert à la synthèse des acides gras ?
5. Le foie utilise-t-il lui-même les corps cétoniques par la voie SCOT classique ?
6. Avec ces conventions, comparer l'oxydation complète d'un acide gras libre C10 saturé et de son acyl-CoA.
7. Dans le modèle décrit, comparer un C12 saturé libre, un C12 saturé déjà activé et un C12 mono-insaturé libre qui évite exactement une déshydrogénation FAD-dépendante.

Corrections argumentées

1. $10/2 - 1 = 4$ cycles.
2. Cinq acétyl-CoA.
3. ATP devient AMP ; régénérer ATP implique deux phosphorylations équivalentes.
4. NADPH.
5. Non. Il exporte ces carburants vers d'autres tissus disposant de l'équipement nécessaire.
6. C10 correspond à $n = 5$: l'acide gras libre donne $14 \times 5 - 6 = 64$ ATP équivalents ; l'acyl-CoA déjà activé donne 66. Quatre cycles fournissent 16 équivalents et cinq acétyl-CoA en fournissent 50, avant le coût d'activation éventuel.
7. Le saturé déjà activé fournit 80 équivalents ATP. Le saturé libre fournit $80 - 2 = 78$. Le mono-insaturé libre fournit $78 - 1,5 = 76,5$, sous l'hypothèse explicite d'un seul contournement sans coût auxiliaire en NADPH. Une insaturation différente demanderait de reconstruire le trajet.



Références et périmètre

NCBI Bookshelf, énergie des nutriments et mitochondrie. Bilans explicitement conventionnels, sans usage de conseil nutritionnel.

Références du complément v0.4, consultées le 2 octobre 2026 : OpenStax, connexions des voies métaboliques. Exemples et calculs originaux.



Partie 2 · Cholestérol et transport des lipides

Prérequis et objectifs

Connaître les familles de lipides et les membranes. Le cours explique comment des lipides peu solubles circulent, distingue les voies exogène et endogène et décrit la régulation du cholestérol. Les lipoprotéines sont des particules dynamiques, pas différentes molécules de cholestérol.

1. Architecture d'une lipoprotéine

Le cœur contient surtout des triacylglycérols et des esters de cholestérol. La surface comprend phospholipides, cholestérol libre et apolipoprotéines. Il s'agit d'une monocouche autour d'un cœur lipidique, pas d'une vésicule aqueuse entourée d'une bicouche classique.

Les apolipoprotéines servent de charpente, de ligands pour des récepteurs ou de régulateurs enzymatiques. Elles ne sont pas interchangeables. Certaines restent liées à une particule, d'autres peuvent être échangées.

La densité dépend du rapport protéines/lipides et de la composition. Les grandes particules riches en triacylglycérols sont moins denses ; les particules plus riches en protéines sont plus denses. Le diamètre et la densité décrivent donc des propriétés liées mais distinctes.

2. Voie exogène

Les lipides alimentaires sont absorbés puis reconditionnés par les entérocytes. Les chylomicrons transportent beaucoup de triacylglycérols et comportent l'apoB-48 comme composante structurale essentielle.

Dans les capillaires de tissus comme muscle et tissu adipeux, la lipoprotéine lipase hydrolyse les triacylglycérols de ces particules. Les acides gras libérés peuvent être captés pour oxydation ou stockage selon les besoins.

Les résidus de chylomicrons, relativement enrichis en cholestérol par perte des triacylglycérols, sont captés notamment par le foie grâce à des interactions impliquant leurs apolipoprotéines. Un chylomicron ne devient pas simplement une LDL par la même suite que VLDL.

3. Voie endogène

Le foie sécrète des VLDL pour transporter des triacylglycérols synthétisés ou réassemblés. Elles possèdent apoB-100. Après hydrolyse de leurs triacylglycérols, elles donnent des particules résiduelles de type IDL, dont une partie est captée et une partie évolue vers LDL.

Les LDL sont relativement riches en cholestérol estérifié. Leur captation par les récepteurs LDL fournit du cholestérol aux cellules, avec un rôle majeur du foie dans leur élimination circulante.

Le cholestérol transporté par LDL n'est pas une molécule chimiquement différente de celui transporté par HDL. Les termes LDL-cholestérol et HDL-cholestérol désignent la quantité de cholestérol portée par des classes de particules.

4. HDL et retour du cholestérol

Les HDL participent à l'acceptation de cholestérol provenant de cellules périphériques. Des transporteurs comme ABCA1 contribuent à ces échanges avec des particules naissantes adaptées. L'apoA-I est un acteur majeur de leur organisation.

Le cholestérol peut être estérifié et redistribué entre particules. Son retour vers le foie peut être direct ou indirect selon les voies et les protéines impliquées. Les HDL sont hétérogènes et leurs fonctions ne se réduisent pas à une concentration unique.

Une concentration élevée de HDL-cholestérol ne prouve pas automatiquement que tous les flux de retour sont efficaces ni qu'une intervention l'augmentant produira un bénéfice donné. Le marqueur et le mécanisme doivent rester distincts.

5. Synthèse et usages du cholestérol

La synthèse commence à partir d'acétyl-CoA et comporte la formation de HMG-CoA puis de mévalonate par HMG-CoA réductase. Cette enzyme constitue un point important de régulation. La voie consomme notamment NADPH et de l'énergie.

Le HMG-CoA de la synthèse du cholestérol et celui de la cétogenèse appartiennent à des voies et compartiments distincts. La similarité du nom ne signifie pas que les deux flux se confondent.

Le cholestérol entre dans les membranes et sert de précurseur aux acides biliaires, hormones stéroïdes et autres dérivés. L'organisme ne dégrade pas son noyau stéroïde par une voie équivalente à la bêta-oxydation des acides gras pour récupérer simplement de l'ATP.

6. Régulation cellulaire

Lorsque le cholestérol cellulaire devient abondant, les programmes de synthèse et de captation peuvent être réduits, tandis que son estérification favorise le stockage. Les systèmes SREBP participent à la coordination de l'expression de gènes de synthèse et de récepteurs.

La captation d'une particule par endocytose libère ses composants après traitement intracellulaire. Le recyclage ou la dégradation des récepteurs modifie la capacité de captation. Mesurer la quantité de récepteur à un instant ne donne pas directement tout le flux de particules.

La lipoprotéine lipase ancrée à la surface luminale de l'endothélium capillaire ne doit pas être confondue avec les lipases du tissu adipeux qui mobilisent les réserves intracellulaires. Une même classe chimique, les triacylglycérols, peut être traitée dans des lieux et buts différents.

Particule	Origine principale	Rôle pédagogique central
Chylomicron	Intestin	Transport lipidique alimentaire
VLDL	Foie	Transport de triacylglycérols endogènes
LDL	Transformation de la voie VLDL	Livraison et captation de cholestérol
HDL	Foie, intestin et remodelage	Échanges et retour du cholestérol



Voies et acteurs du transport lipidique

Intestin et chylomicrons

Foie et VLDL

Hydrolyse des triacylglycérols

Captation des résidus et LDL

Échanges via HDL

Repères complémentaires, sans séquence causale

Chylomicrons d'origine intestinale et VLDL d'origine hépatique appartiennent à des voies distinctes. La liste ne signifie pas qu'un chylomicron devient successivement VLDL puis HDL ; elle juxtapose des acteurs dont les échanges sont décrits dans le cours.

La figure est une vue d'ensemble ; elle ne doit pas être lue comme une chaîne unique transformant chaque particule en la suivante.

Développement : apolipoprotéines, récepteurs et bilan du cholestérol

ApoB-48 et apoB-100

ApoB-48 est associée aux chylomicrons intestinaux ; apoB-100 est associée aux VLDL et à leurs dérivés. Elles jouent un rôle structural majeur et ne s'échangent pas comme certaines petites apolipoprotéines.

La différence entre ces formes résulte d'une organisation particulière de l'expression dans les tissus. Le point utile pour le raisonnement est leur association à des voies de transport distinctes, plutôt que de traiter apoB comme un marqueur indifférencié de toute particule.

Une particule peut perdre une grande partie de ses triacylglycérols tout en gardant sa charpente apoB. Sa composition, son diamètre et ses interactions changent alors au cours du remodelage.

Cofacteurs et ligands

ApoC-II participe à l'activation de la lipoprotéine lipase dans le modèle classique. ApoE contribue à la reconnaissance de certains résidus par des récepteurs. ApoA-I est importante pour l'organisation et certaines fonctions des HDL.

Ces fonctions expliquent pourquoi une altération d'apolipoprotéine peut modifier le flux sans changer directement une enzyme de synthèse lipidique. Le transport constitue une étape métabolique à part entière.

Une même particule peut acquérir ou perdre des apolipoprotéines échangeables. Les listes fixes de composition sont donc des repères de classes, pas la composition immuable de chaque particule au cours de sa vie.

Endocytose des LDL

Une particule LDL se lie à un récepteur, est internalisée et dirigée vers des compartiments où ses composants sont libérés. Le récepteur peut être recyclé vers la surface ou dégradé selon les mécanismes de régulation.

Le cholestérol libéré contribue à diminuer la synthèse endogène et à moduler l'expression de récepteurs. L'estérification permet de stocker une partie du cholestérol dans des gouttelettes lipidiques.

Le cholestérol libre et le cholestérol estérifié ne remplissent pas la même fonction immédiate. Le premier s'insère dans les membranes ; le second est plus hydrophobe et convient au cœur de particules ou à des réserves.

Synthèse et import se compensent

Une baisse du cholestérol intracellulaire peut activer des programmes augmentant synthèse et captation. Cette coordination évite de considérer ces voies comme indépendantes.

Une inhibition d'une enzyme de synthèse peut donc induire des réponses secondaires sur les récepteurs. Le changement final d'une concentration circulante dépend du réseau de compensation, pas seulement de la réaction bloquée.

Le détail d'une réponse pharmacologique nécessite des données spécifiques. Ici, le mécanisme général sert à comprendre la rétroaction, sans déduire une prescription ni un effet individuel.

Acides biliaires et élimination

Une partie du cholestérol est convertie en acides biliaires. Ceux-ci participent à la digestion et à l'absorption des lipides grâce à leurs propriétés amphiphiles. Une grande partie est réabsorbée et revient au foie par la circulation entérohépatique.

La fraction éliminée dans les selles contribue à une voie de sortie du cholestérol de l'organisme. Le recyclage explique pourquoi une quantité importante peut participer plusieurs fois à la digestion sans être synthétisée de novo à chaque passage.

Une perturbation de réabsorption peut augmenter les besoins de synthèse d'acides biliaires et modifier l'équilibre hépatique du cholestérol. Le bilan doit inclure réutilisation et perte nette.

Concentration, nombre et taille des particules

Deux échantillons peuvent avoir une même quantité de cholestérol portée par LDL mais des nombres de particules différents si leur contenu moyen varie. Le cholestérol mesuré et le nombre de véhicules ne sont donc pas des grandeurs identiques.

Une concentration est aussi le résultat d'un flux d'entrée et d'une clairance. Une hausse peut résulter d'une production accrue, d'une élimination diminuée ou des deux. Pour attribuer une cause, des données supplémentaires sont nécessaires.

HDL : quantité et fonction

Le retour du cholestérol implique acceptation cellulaire, estérification, transfert entre particules et captation hépatique. Une seule concentration HDL-cholestérol résume une partie de ce système mais ne mesure pas chacune de ces étapes.

Un blocage en aval pourrait augmenter un stock sans améliorer le flux. Ce principe est le même que pour tout intermédiaire métabolique : plus de contenu dans un réservoir ne signifie pas nécessairement plus de transport utile.

Exercice de lecture d'un schéma

Si un dessin place la lipoprotéine lipase dans le cytosol de l'adipocyte pour hydrolyser directement son stock, il confond deux niveaux. La LPL agit sur les particules circulantes au voisinage capillaire ; la mobilisation intracellulaire utilise d'autres lipases.

Cette distinction de lieu permet souvent de corriger un raisonnement hormonal ou un bilan de transport sans mémoriser un nouveau tableau.

Cas d'intégration : une particule change pendant son trajet

Une particule riche en triacylglycérols quitte le foie et échange des constituants au cours de sa circulation. Après hydrolyse d'une partie de ses triacylglycérols, sa taille et sa composition changent. Pourquoi les noms des classes de lipoprotéines décrivent-ils des populations dynamiques plutôt que des emballages immuables ?

Résolution et discussion

Les lipoprotéines transportent des lipides dans un milieu aqueux grâce à une organisation associant cœur hydrophobe, surface amphiphile et apolipoprotéines. Une particule peut perdre des triacylglycérols au profit des tissus, échanger certains lipides et protéines, puis être captée ou transformée. Le trajet modifie donc son contenu relatif et ses interactions avec des récepteurs.

Dans le schéma hépatique usuel, les VLDL participent au transport de triacylglycérols endogènes et leur remodelage conduit à des particules résiduelles puis à des LDL selon les voies considérées. Cela ne signifie pas que chaque particule suive invariablement un destin unique jusqu'au bout : des captations intermédiaires existent.

Le cholestérol libre et ses esters diffèrent par leur organisation dans la particule. La présence de cholestérol dans une classe ne transforme pas cette molécule en une espèce chimique différente appelée « bon » ou « mauvais » cholestérol. Les termes usuels condensent des associations biologiques et cliniques, mais la molécule reste la même ; le transport et les destinations comptent.

Une concentration massique de cholestérol portée par une classe ne mesure pas directement le nombre total de particules, leur composition individuelle ou tous leurs flux. Un dosage statique doit donc être distingué d'une vitesse de production ou de captation. Pour reconstruire un métabolisme, il faut suivre une entrée, des échanges et une sortie ; la seule quantité présente à un instant ne suffit pas à connaître chacun de ces termes.

Application : un enrichissement relatif ne prouve pas un apport

Une particule modèle contient initialement 80 unités de masse de triacylglycérols et 20 unités de cholestérol total ; on ignore ici les autres constituants pour simplifier. Après hydrolyse, elle perd 60 unités de triacylglycérols sans recevoir de cholestérol. Elle contient alors 20 unités de chaque catégorie.

La part relative du cholestérol passe de $20/100 = 20\%$ à $20/40 = 50\%$, alors que sa quantité absolue reste égale à 20. Décrire la particule résiduelle comme « enrichie en cholestérol » est correct si l'on précise enrichissement relatif ; en déduire un transfert de 30 unités serait faux.

Le modèle explique une logique de composition et non toutes les transformations des lipoprotéines. Les échanges de lipides, l'évolution des apolipoprotéines et la captation peuvent modifier simultanément plusieurs quantités. Pour reconstruire un flux, il faut des mesures absolues, un nombre de particules et un suivi temporel adaptés.

Approfondissement v0.4 : transformer, transporter et éliminer le cholestérol

Deux estérifications, deux donneurs d'acyle

La LCAT agit dans le compartiment plasmatique sur les lipoprotéines. Elle transfère un acyle d'une phosphatidylcholine au groupe hydroxyle du cholestérol ; les produits sont un ester de cholestérol et une lysophosphatidylcholine. L'apoA-I participe à son activation. La diminution du caractère amphiphile du cholestérol estérifié favorise sa localisation dans le cœur hydrophobe de la particule.

Les enzymes intracellulaires SOAT, historiquement appelées ACAT dans ce contexte, utilisent au contraire un acyl-CoA comme donneur. Elles libèrent du CoA et contribuent au stockage ou à la préparation de lipides destinés aux lipoprotéines. Employer le même mot « estérification » ne permet donc pas de conclure au même substrat, à la même enzyme ou au même compartiment.

L'entrée cellulaire ne conserve pas nécessairement la forme transportée

Lorsqu'une particule est internalisée et dégradée dans la voie endolysosomale, ses esters de cholestérol peuvent être hydrolysés. Le cholestérol libre devient disponible pour les membranes, la régulation et éventuellement une nouvelle estérification intracellulaire. Une molécule peut ainsi alterner entre transport sous forme estérifiée et utilisation sous forme libre.

L'hydrolyse ne détruit pas le noyau stéroïde : elle coupe la liaison ester entre le cholestérol et l'acide gras. Une mesure du cholestérol total additionne des formes chimiques ; elle ne décrit pas seule les flux entre membrane, gouttelettes lipidiques et plasma. Pour interpréter une expérience, préciser quelle fraction est dosée et dans quel compartiment.

Sécrétion biliaire et élimination nette

Un composé sécrété dans la bile peut être réabsorbé. La quantité qui traverse l'intestin dans une journée n'est donc pas égale à la perte nette de l'organisme. Dans un modèle simple, si 20 unités d'acides biliaires sont sécrétées et 95 % réabsorbées, la perte est une unité. À pool stationnaire et en l'absence d'autres pertes, la synthèse nouvelle doit compenser cette unité, pas les vingt unités du flux circulant.



Si la réabsorption tombe à 90 % pour un même flux sécrété, la perte double à deux unités. Le stock peut diminuer si la synthèse ne s'adapte pas. Ce calcul est un bilan de masse pédagogique, non une prédiction de réponse physiologique : le flux sécrété, la synthèse et la taille du pool peuvent eux-mêmes évoluer.

Cette distinction éclaire le rôle du foie : récupérer du cholestérol dans une lipoprotéine constitue un transfert interne. L'élimination de matière hors de l'organisme demande une sortie effective, notamment fécale, qui ne soit pas compensée par une réabsorption.

Exercices progressifs

1. Le cœur d'une lipoprotéine est-il aqueux ?
2. Quelle apolipoprotéine structurale caractérise les chylomicrons ?
3. Les LDL proviennent-elles principalement de la voie VLDL ou de la transformation directe des chylomicrons ?
4. Le cholestérol des HDL est-il une autre molécule que celui des LDL ?
5. Quelle enzyme convertit HMG-CoA en mévalonate ?
6. Deux populations contiennent chacune 100 unités de cholestérol, réparties dans 10 puis 20 particules. Leur contenu moyen est-il identique ?
7. Un pool de 5 unités effectue quatre cycles par jour, avec 96 % de réabsorption à chaque passage dans ce modèle de flux constant. Quel flux est sécrété et quelle synthèse quotidienne maintient le pool ?

Corrections argumentées

1. Non. Il contient principalement des lipides neutres.
2. ApoB-48.
3. De la voie VLDL, avec des intermédiaires et des captations concurrentes.
4. Non. C'est le véhicule et sa fonction qui diffèrent.
5. HMG-CoA réductase, à distinguer des enzymes de la cétogenèse.
6. Non : 10 unités par particule dans la première, 5 dans la seconde. Une même quantité totale de cholestérol n'impose pas le même nombre de particules ni le même contenu moyen. Cet exemple de comptabilité ne suffit pas à inférer un risque clinique.
7. Le flux sécrété vaut $5 \times 4 = 20$ unités/jour. La perte est $20 \times 0,04 = 0,8$ unité/jour. Une synthèse de 0,8 unité/jour compense la perte à l'état stationnaire. Le pool de 5 unités, le flux de 20 unités/jour et la perte de 0,8 unité/jour sont trois grandeurs différentes.

Référence et périmètre

Endotext, *Introduction to Lipids and Lipoproteins*, NCBI Bookshelf. Cours original de mécanismes ; aucun seuil clinique ni décision thérapeutique n'est proposé.

Références du complément v0.4, consultées le 2 octobre 2026 : *Endotext, Introduction to Lipids and Lipoproteins*. Exemples et calculs originaux.

Partie 3 · Métabolisme azoté et nucléotides

Prérequis et objectifs

Connaître acides aminés, coenzymes et cycle de Krebs. Le cours sépare le devenir de l'azote de celui du squelette carboné, puis compare synthèse et recyclage des nucléotides. Chaque bilan doit préciser l'origine des atomes et le coût énergétique.

1. Transférer un groupe amino

Une transamination échange un groupe amino entre un acide aminé et un alpha-cétoacide. Le phosphate de pyridoxal, dérivé de vitamine B6, participe au mécanisme. L'alpha-cétoglutarate sert souvent d'accepteur et devient glutamate.

Une transamination ne libère pas nécessairement d'ammonium libre : elle transfère l'azote. Le squelette carboné de l'acide aminé devient un cétoacide qui peut rejoindre différentes voies.

L'alanine aminotransférase relie alanine/pyruvate et glutamate/alpha-cétoglutarate. L'aspartate aminotransférase relie aspartate/oxaloacétate au même couple central. Ces réactions montrent la connexion entre métabolisme azoté et intermédiaires carbonés.

2. Transporter l'azote

Le glutamate peut fournir de l'ammonium par désamination oxydative dans un contexte enzymatique adapté. La glutamine synthétase incorpore de l'ammonium dans la glutamine en consommant ATP. La glutamine transporte ainsi de l'azote sous une forme organique et alimente plusieurs biosynthèses.

Le muscle peut transférer une partie de son azote à l'alanine, dont le squelette pyruvate rejoint la néoglucogenèse hépatique. Le cycle glucose-alanine coordonne donc transport d'azote et échange de carbone.

Il ne faut pas assimiler glutamate et glutamine. La glutamine porte un azote amidé supplémentaire sur sa chaîne latérale et participe à des réactions de donation d'azote spécifiques.

3. Cycle de l'urée

Le cycle de l'urée hépatique transforme deux atomes d'azote en une molécule d'urée. Un azote vient de l'ammonium incorporé dans le carbamoyl-phosphate ; l'autre vient de l'aspartate. Le carbone provient du bicarbonate.

Dans la mitochondrie, la carbamoyl-phosphate synthétase I consomme deux ATP ; l'ornithine transcarbamylase forme la citrulline. La suite se déroule dans le cytosol : ajout d'aspartate pour former argininosuccinate, clivage en arginine et fumarate, puis hydrolyse de l'arginine en urée et ornithine.

L'ornithine est régénérée et retourne vers la mitochondrie. Le fumarate relie le cycle de l'urée aux voies carbonées. Les compartiments exigent des transporteurs ; le cycle n'est pas une suite homogène entièrement cytosolique.

Le coût est trois molécules d'ATP consommées, mais quatre liaisons phosphoanhydride équivalentes, car une étape transforme ATP en AMP. Cette distinction est un piège fréquent de bilan.



4. Squelettes glucogènes et cétoènes

Après retrait ou transfert de l'azote, les carbones peuvent rejoindre pyruvate, acétyl-CoA ou des intermédiaires du cycle de Krebs. Un acide aminé glucogène peut contribuer à une production nette de glucose via ces entrées appropriées.

Un acide aminé cétoène fournit des précurseurs comme acétyl-CoA ou acétoacétate. Leucine et lysine sont classiquement uniquement cétoènes ; certains autres sont à la fois glucogènes et cétoènes.

La présence de carbone dans un substrat ne suffit pas à conclure qu'il donnera du glucose net. L'acétyl-CoA provenant d'une voie sans apport net d'intermédiaires ne peut pas contourner la perte des carbones en CO_2 du cycle classique pour former du glucose net chez l'humain.

5. Synthèse des nucléotides

Les purines sont construites progressivement sur un ribose activé, le PRPP. Les atomes du noyau proviennent de plusieurs donneurs, notamment glycine, glutamine, aspartate, CO_2 et unités à un carbone portées par des folates.

Pour les pyrimidines, le noyau est construit avant son association au ribose activé dans le schéma général. Le carbamoyl-phosphate synthétisé pour cette voie par CPS II ne doit pas être confondu avec celui de CPS I du cycle de l'urée : compartiment, donneur d'azote et régulation différent.

La ribonucléotide réductase produit des désoxyribonucléotides à partir de ribonucléotides selon ses substrats. La synthèse de thymidylate utilise un métabolisme des unités à un carbone. La réplication dépend donc de voies de biosynthèse équilibrées, pas seulement d'une polymérase active.

6. Recyclage et dégradation

Les voies de sauvetage réutilisent bases ou nucléosides et économisent une partie du coût de synthèse. Elles n'existent pas à l'identique pour toutes les bases et dans tous les tissus.

Chez l'humain, la dégradation des purines conduit notamment à l'urate. Les pyrimidines suivent d'autres voies donnant des produits plus solubles. Une anomalie de concentration d'urate ne permet pas seule d'identifier production et élimination relatives.

La régulation coordonne l'équilibre des pools. Trop ou trop peu d'un nucléotide peut perturber fidélité et progression de la synthèse d'ADN. Un apport d'azote ou de folates influence des réseaux, non une seule réaction isolée.



Séparer azote et carbone



Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

Le schéma ne suggère pas que chaque acide aminé suive exactement les mêmes enzymes ; il fournit un cadre de bilan.

Développement : origines atomiques et coordination des pools

Les deux azotes de la glutamine

La glutamine porte l'azote alpha-amino de l'acide aminé et un azote amidé sur la chaîne latérale. Les enzymes peuvent utiliser spécifiquement l'un ou l'autre. Une amidotransférase transfère souvent l'azote amidé à un substrat, en laissant du glutamate.

Cette spécialisation évite de traiter la glutamine comme une simple molécule contenant « deux azotes interchangeables ». Un traceur sur l'azote amidé ne suivra pas nécessairement le même parcours qu'un traceur sur l'azote alpha.

Dans une synthèse de nucléotide, nommer le donneur d'azote ne suffit donc pas toujours : il peut être nécessaire d'identifier quel atome est transféré.

Régulation du cycle de l'urée

La carbamoyl-phosphate synthétase I nécessite un activateur, le N-acétylglutamate. Sa disponibilité relie le flux de détoxification azotée à l'état métabolique et à l'apport d'acides aminés.

Le cycle doit recevoir ammonium, aspartate, bicarbonate et énergie. Une augmentation de substrat azoté ne peut pas être traitée indéfiniment si l'un de ces éléments ou une enzyme manque.

Le fumarate produit peut rejoindre malate et oxaloacétate, puis contribuer à reformer de l'aspartate par transamination. Ce lien relie le cycle de l'urée au métabolisme carboné sans rendre leurs bilans identiques.

Coût énergétique détaillé

CPS I utilise deux ATP transformés en ADP. L'argininosuccinate synthétase utilise un ATP transformé en AMP et pyrophosphate. On compte donc trois molécules d'ATP mais quatre liaisons phosphoanhydride équivalentes.

Si une question demande « combien d'ATP consommés ? », il faut préciser la convention de réponse. Le nombre de molécules et le nombre d'équivalents énergétiques sont tous deux corrects dans leur cadre, mais répondent à deux formulations différentes.

Une récupération énergétique via des réactions associées peut modifier un bilan élargi, mais ne supprime pas ces consommations directes. Le périmètre du bilan doit être annoncé.

Transport alanine et glutamine

L'alanine transporte un groupe amino sur un squelette de pyruvate. Au foie, elle peut être transaminée ; le carbone alimente la néoglucogenèse et l'azote rejoint les voies d'élimination.

La glutamine peut transporter davantage d'azote par molécule et être utilisée par plusieurs tissus pour énergie ou synthèses. Son métabolisme rénal peut contribuer à l'excrétion d'ammonium selon les conditions acido-basiques.

Ces rôles ne signifient pas qu'un tissu n'utilise qu'un transporteur azoté. Les flux relatifs varient avec alimentation, jeûne, activité et état physiologique.

Purines : un carrefour IMP

La synthèse de novo des purines conduit à l'IMP, précurseur d'AMP et de GMP. Les branches utilisent des donneurs et des nucléotides énergétiques différents, ce qui participe à l'équilibrage des pools.

La régulation par rétroaction évite que la production d'une seule famille augmente sans contrôle. Les concentrations des produits finaux influencent des étapes en amont et les branches correspondantes.

Le recyclage des bases via le PRPP peut économiser des étapes. Un défaut de sauvetage peut donc augmenter la dégradation de certaines bases tout en stimulant des synthèses compensatrices, ce qui montre l'interconnexion du réseau.

Pyrimidines et thymidylate

La construction du noyau pyrimidique précède son association au ribose dans la voie de novo classique. L'UMP fournit une base aux autres nucléotides pyrimidiques après transformations.

Le dTMP est produit à partir de dUMP par une réaction utilisant une unité à un carbone d'un dérivé folate. Le folate change d'état et doit être régénéré. Une perturbation de ce cycle peut donc limiter la synthèse d'ADN sans supprimer directement la transcription de chaque gène.

La ribonucléotide réductase contribue à ajuster les désoxyribonucléotides. Un déséquilibre entre dATP, dGTP, dCTP et dTTP peut compromettre la fidélité et la progression de la réplication.

Dégradation et élimination

Les purines produisent notamment de l'urate chez l'humain. Sa concentration résulte de production et d'élimination ; une hausse ne prouve pas une seule cause.

La dégradation des pyrimidines produit des composés différents et ne suit pas exactement la même issue urique. Les deux familles de bases partagent des fonctions informationnelles mais possèdent des voies métaboliques distinctes.

Contrôle du bilan

Pour une voie azotée, compter séparément carbone, azote et phosphates consommés. Une molécule d'urée contient deux azotes ; une molécule de glutamine en contient deux mais sous fonctions distinctes. La conservation atomique repère des erreurs qu'une liste de noms d'enzymes laisserait passer.

Cas d'intégration : transporter un azote n'est pas transporter de l'ammoniac libre

Une cellule transfère l'azote d'un acide aminé vers l' α -cétoglutarate, puis forme de la glutamine destinée à un autre tissu. Quelles étapes changent le squelette carboné et lesquelles ajoutent un azote ? Pourquoi ce trajet ne peut-il pas être résumé par « tous les acides aminés sont directement transformés en urée » ?

Résolution et discussion

Une transamination transfère un groupe aminé vers un α -cétoacide. Lorsque l'accepteur est l' α -cétoglutarate, le produit aminé est le glutamate ; l'acide aminé donneur devient son α -cétoacide correspondant. Le bilan redistribue l'azote sans nécessiter sa libération préalable sous forme d'ammoniac libre dans cette étape.

La glutamine synthétase incorpore ensuite un azote ammoniacal dans la fonction amide de la glutamine à partir du glutamate, avec consommation d'ATP. La glutamine transporte ainsi deux atomes d'azote de natures chimiques différentes : celui du groupe α -aminé et celui de l'amide latéral. Leurs devenir peuvent être séparés par des réactions distinctes.

Dans le foie, la production d'urée rassemble un azote issu du pool ammoniacal et un autre apporté par l'aspartate. Le cycle ne reçoit donc pas simplement chaque acide aminé intact. Des réactions en amont collectent et redistribuent les azotes, tandis que les squelettes carbonés rejoignent d'autres voies selon leur structure.

Application : suivre séparément les deux azotes de l'urée

Dans un modèle de traçage, tout l'azote ammoniacal fourni à CPS I est marqué, tandis que l'azote de l'aspartate ne l'est pas. Si les précurseurs restent séparés et les enrichissements complets, chaque urée nouvellement produite contient un azote marqué et un non marqué. La moitié des atomes d'azote de cette urée est marquée, mais toutes les molécules d'urée portent un marquage.

Les expressions « proportion d'atomes marqués » et « proportion de molécules marquées » ne mesurent donc pas la même chose. Deux pools d'azote alimentent un seul produit à deux azotes. Le carbone du bicarbonate constitue encore un suivi distinct.

Dans un organisme réel, échanges entre ammonium, glutamate et aspartate, dilution et recyclage peuvent redistribuer le traceur. Le résultat précédent est celui d'un modèle à sources séparées ; une mesure réelle doit décrire l'enrichissement de chaque précurseur avant d'en déduire les flux.

Approfondissement v0.4 : distribuer l'IMP et suivre le coût des conversions

Un précurseur commun, deux branches

L'IMP possède une base hypoxanthine ; il ne faut pas le confondre avec de l'AMP ou du GMP déjà formé. La branche vers l'AMP incorpore un azote provenant de l'aspartate, passe par l'adénylosuccinate et libère du fumarate. Elle consomme du GTP. Le squelette carboné de l'aspartate ne reste donc pas intégralement dans la base finale : suivre seulement l'entrée d'un acide aminé ferait attribuer trop de carbones au produit.

La branche vers le GMP commence par l'oxydation de l'IMP en XMP avec réduction du NAD^+ ; elle utilise ensuite l'azote amidé de la glutamine. La GMP synthétase couple cette étape à $\text{ATP} \rightarrow \text{AMP} + \text{PPi}$. Après hydrolyse du pyrophosphate, le coût correspond à deux liaisons phosphoanhydride. La molécule nommée AMP dans ce bilan énergétique n'est pas le GMP produit : il faut distinguer le nucléotide précurseur du nucléotide utilisé comme source d'énergie.

La consommation croisée contribue à équilibrer les branches

La formation d'AMP utilise du GTP, celle de GMP utilise de l'ATP. Cette organisation, associée aux rétrocontrôles enzymatiques et au recyclage, contribue à l'équilibre entre les pools puriques. Elle ne signifie pas que ATP et GTP soient toujours présents à concentrations égales. La vitesse réelle dépend des substrats, des enzymes et des besoins de synthèse.

Transformer ensuite un nucléoside monophosphate en diphosphate puis triphosphate ajoute des transferts de phosphate. Un bilan arrêté à AMP ou GMP ne peut donc pas être présenté comme le coût complet de fourniture d'ATP ou de GTP à une polymérase. De même, la fourniture d'un désoxyribonucléotide impose une étape de réduction et un système qui régénère le donneur d'électrons.

Compter l'azote sans mélanger les compartiments

Un azote transféré depuis la glutamine n'est pas forcément libéré dans le milieu sous forme d'ammonium. Les enzymes peuvent canaliser l'ammoniac produit par leur activité glutaminase vers un site de synthèse. La conservation des atomes reste valable, mais la concentration d'ammonium libre ne mesure pas directement tous les transferts d'azote amidé.

Dans un exercice de traçage, indiquer quel azote est marqué : l'azote α -aminé et l'azote amidé de la glutamine n'ont pas des destins interchangeables à court terme. Il faut aussi préciser si l'on examine une réaction isolée ou un organisme où les échanges redistribuent progressivement le marquage. Une attribution directe de l'atome dans une réaction ne suffit pas à prédire sa distribution finale après de nombreux cycles.

Exercices progressifs

1. Une transamination libère-t-elle obligatoirement NH_4^+ ?
2. D'où viennent les deux azotes de l'urée ?
3. Pourquoi trois ATP correspondent-ils à quatre équivalents énergétiques dans le cycle ?

4. Leucine et lysine sont-elles glucogènes dans le classement classique ?
5. CPS I et CPS II ont-elles le même compartiment et le même rôle ?
6. Dans ce modèle, produire 5 mmol d'urée requiert combien de mmol d'atomes d'azote issus de chaque source ?
7. À partir de 4 μmol d'IMP, on forme 3 μmol d'AMP et 1 μmol de GMP. Compter les consommations directes GTP et ATP des branches décrites, puis leurs équivalents phosphoanhydride, sans inclure la synthèse préalable d'IMP.

Corrections argumentées

1. Non. L'azote est transféré à un autre squelette.
2. De l'ammonium et de l'aspartate.
3. L'un des ATP devient AMP plutôt qu'ADP, ce qui représente deux liaisons phosphoanhydride.
4. Non. Elles sont uniquement cétoènes dans ce classement.
5. Non. CPS I est mitochondriale et liée à l'urée ; CPS II est cytosolique dans la synthèse pyrimidique et utilise notamment l'azote de glutamine.
6. 5 mmol issus de l'ammonium et 5 mmol issus de l'aspartate, soit 10 mmol d'atomes d'azote au total. Compter seulement 5 mmol d'azote confondrait le nombre de molécules d'urée et leur nombre d'atomes d'azote.
7. La branche AMP consomme 3 μmol de GTP, soit 3 μmol d'équivalents phosphoanhydride. La branche GMP consomme 1 μmol d'ATP converti en AMP + PPi, soit 2 μmol d'équivalents après hydrolyse de PPi. Total : 4 μmol de molécules triphosphates consommées mais 5 μmol d'équivalents énergétiques. La réduction du NAD⁺ dans la branche GMP est un autre bilan.

Références et périmètre

[NCBI Bookshelf](#), cycle citrique et connexions métaboliques, énergie et synthèses cellulaires.

Fondements biochimiques ; les déficits enzymatiques nécessitent une interprétation spécialisée hors de ces exemples.

Référence complémentaire consultée : [NCBI Bookshelf](#), Physiology, Urea Cycle, repères sur le cycle de l'urée.

Références du complément v0.4, consultées le 2 octobre 2026 : [NCBI](#), biosynthèse des nucléotides puriques. Exemples et calculs originaux.

Références mécanistiques vérifiées le 2 octobre 2026 : [SIB ENZYME](#), GMP synthase et ATP vers AMP.

Partie 4 • Intégration entre organes et situations physiologiques

Prérequis et objectifs

Connaître les grandes voies glucidiques, lipidiques et azotées. Le cours assemble ces voies autour de trois situations : après un repas, pendant le jeûne et lors d'un effort. La bonne question est « quel tissu fait quoi, avec quel substrat et quel signal ? ».

1. Les organes n'ont pas le même équipement

Le foie gère des échanges avec le sang, stocke du glycogène, produit du glucose et des corps cétoniques selon l'état. Le muscle utilise ses réserves pour sa propre contraction et adapte sa consommation à la demande.

Le tissu adipeux stocke et mobilise des triacylglycérols. Le cerveau consomme beaucoup de glucose et peut augmenter son usage des corps cétoniques lors d'un jeûne prolongé. Les érythrocytes dépendent de la glycolyse et produisent du lactate puisqu'ils n'ont pas de mitochondries.

Le rein peut contribuer à la néoglucogenèse et à la gestion azotée, notamment selon la durée du jeûne et l'équilibre acido-basique. Réduire toute production de glucose au seul foie serait une simplification excessive.

2. Après un repas

L'augmentation de disponibilité des nutriments et les signaux hormonaux favorisent globalement utilisation et stockage. L'insuline stimule notamment la captation de glucose via GLUT4 dans le muscle et le tissu adipeux, par mobilisation de transporteurs vers la membrane.

Le foie utilise un transport et une régulation différents : son entrée de glucose ne dépend pas de GLUT4 comme celle du muscle. Il peut reconstituer le glycogène et, selon l'excès de substrats, alimenter des synthèses lipidiques.

Dans le tissu adipeux, les acides gras fournis notamment par les lipoprotéines peuvent être réestérifiés. L'utilisation du glucose aide à fournir des précurseurs comme le glycérol-3-phosphate dans ce contexte.

L'insuline ne signifie pas que toute oxydation s'arrête. Les cellules continuent à consommer de l'ATP ; le partage des flux se déplace vers un état compatible avec l'abondance.

3. Début du jeûne

La baisse relative d'insuline et l'action du glucagon au foie favorisent la mobilisation du glycogène et la production de glucose. La contribution de la néoglucogenèse augmente à mesure que les réserves et les besoins évoluent.

Le tissu adipeux libère des acides gras et du glycérol. De nombreux tissus peuvent utiliser davantage d'acides gras, ce qui réserve une partie du glucose aux tissus qui en dépendent fortement.

Le foie utilise l'énergie de l'oxydation lipidique pour soutenir des processus coûteux comme la néoglucogenèse. Dire que le foie « fabrique du glucose à partir des acides gras pairs » serait cependant faux : les acides gras peuvent fournir l'énergie sans fournir le carbone net du glucose.

4. Jeûne prolongé

Quand le jeûne se prolonge, les corps cétoniques deviennent un carburant important pour certains tissus, dont le cerveau adapté. Cette utilisation réduit une partie de la demande de glucose et donc la nécessité de fournir autant de précurseurs gluconéogènes issus des protéines.

Le glucose reste nécessaire, notamment aux érythrocytes. Le glycérol contribue à son carbone ; le lactate est recyclé ; certains acides aminés participent selon la phase et l'état de l'organisme.

Les durées exactes et proportions varient selon les réserves, l'activité, l'âge et les conditions. Une chronologie rigide heure par heure serait trompeuse sans contexte expérimental.

5. Effort musculaire

L'augmentation de consommation d'ATP est d'abord tamponnée par des systèmes rapides, dont phosphocréatine. La glycolyse et l'oxydation mitochondriale augmentent ensuite selon intensité, durée et disponibilité de l'oxygène et des substrats.

Le calcium de la contraction participe aussi à la coordination métabolique. AMP et ADP signalent une consommation énergétique accrue. L'adrénaline contribue à mobiliser des réserves et à adapter plusieurs tissus.

Lors d'un effort intense, le flux glycolytique peut produire du lactate même si de l'oxygène est présent. Ce lactate peut être transporté et oxydé ailleurs. Il ne faut pas confondre production de lactate, défaut absolu d'oxygène et douleur musculaire tardive.

6. Cycles interorganes

Dans le cycle de Cori, un tissu produit du lactate à partir du glucose ; le foie peut reformer du glucose à partir du lactate. Le tissu producteur gagne deux ATP par glucose via la glycolyse, tandis que la néoglucogenèse hépatique dépense six équivalents de nucléosides triphosphates à partir des deux pyruvates correspondants.

Le bilan énergétique global du cycle est donc consommateur, avec une différence conventionnelle de quatre ATP équivalents. L'intérêt n'est pas de créer de l'énergie, mais de répartir le travail métabolique et recycler le carbone.

Le cycle glucose-alanine ajoute un transport d'azote : l'alanine livre au foie un squelette carboné et un groupe amino. Éliminer cet azote exige un coût supplémentaire, non inclus dans le seul bilan carboné.

7. Interpréter un traceur ou un blocage

Un traceur isotopique suit l'origine des atomes. Voir un carbone marqué dans un produit prouve une contribution du précurseur dans les conditions étudiées, mais ne donne pas directement le flux total sans modèle de dilution et de cinétique.

Un blocage de chaîne respiratoire empêche la réoxydation normale de NADH mitochondrial, ralentit certaines oxydations et réduit l'ATP respiratoire. Une compensation glycolytique peut exister, mais sa capacité et sa durée dépendent du tissu.

Situation	Foie	Muscle	Tissu adipeux
Repas	Stockage et synthèses	Captation, glycogène, activité	Stockage
Jeûne	Production glucose, puis cétones	Usage variable des carburants	Mobilisation
Effort	Soutien des substrats sanguins	Forte demande ATP	Libération lipidique selon contexte

Relier les organes



Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

Le schéma exige de distinguer foie, muscle et autres tissus ; une hormone n'a pas le même effet partout.

Développement : cas complets et raisonnement interorganes

Cas d'un effort bref très intense

La consommation d'ATP augmente presque immédiatement. La phosphocréatine permet de régénérer rapidement l'ATP à partir d'ADP, mais sa réserve est limitée. Elle ne constitue pas une production illimitée d'énergie : sa reconstitution ultérieure exige de l'énergie.

La glycolyse peut fournir un débit élevé d'ATP avec un rendement faible par glucose. La réduction du pyruvate en lactate régénère NAD^+ et permet de maintenir ce débit. Les mitochondries participent également selon la durée et la capacité d'adaptation.

Comparer rendement et puissance est essentiel. Une voie donnant peu d'ATP par molécule peut soutenir une production rapide ; une voie très rentable peut être limitée par transport, oxygène ou cinétique. Le choix physiologique ne maximise pas toujours le rendement par carbone.

Cas d'un effort prolongé

L'oxydation des acides gras contribue davantage dans de nombreux contextes prolongés, tout en restant associée à l'utilisation de glucides. Les proportions dépendent de l'intensité, de l'entraînement, des réserves et des apports.

Le foie contribue au maintien de la disponibilité du glucose par glycogénolyse puis néoglucogenèse. Le tissu adipeux fournit des acides gras et du glycérol. Le muscle ajuste ses transporteurs et ses enzymes à sa propre demande.

Une fatigue ne s'explique pas par un seul métabolite universel. Disponibilité des substrats, contrôle nerveux, gradients ioniques et autres facteurs interviennent. Le cours métabolique décrit une partie du système, pas toutes les causes d'une performance.

Cas du jeûne avec réserve lipidique

La mobilisation des triacylglycérols fournit beaucoup d'énergie potentielle, mais les acides gras pairs ne remplacent pas directement tout besoin de glucose. Les érythrocytes continuent à produire du lactate et le cerveau conserve une demande de glucose même après adaptation.

La cétogenèse permet de convertir une partie du carbone lipidique en carburant utilisable par le cerveau adapté. Cette substitution partielle réduit la pression sur la dégradation protéique nécessaire pour fournir certains précurseurs gluconéogènes.

Le glycérol des triacylglycérols fournit, lui, un précurseur gluconéogène. Dire que « les lipides ne donnent jamais de glucose » serait donc trop large : il faut distinguer glycérol, acides gras pairs et acides gras impairs.

Cycle de Cori : coût et intérêt

Deux lactates rejoignent le foie et deviennent deux pyruvates, fournissant du NADH cytosolique. Leur conversion en glucose utilise quatre ATP et deux GTP. Le glucose peut ensuite retourner à un tissu glycolytique et produire deux ATP.

Le système redistribue donc le coût énergétique vers le foie. L'énergie hépatique peut provenir d'autres carburants, notamment lipidiques. Le cycle soutient la continuité du métabolisme du tissu périphérique au prix d'une dépense globale.

Cette logique évite de présenter Cori comme un mécanisme de rendement supérieur. Son intérêt est une coordination entre capacités enzymatiques, besoins rapides et disponibilité des carburants.

Cycle glucose-alanine : ajouter l'azote

Le muscle transfère un groupe amino au pyruvate et forme alanine. Le foie reçoit cette alanine, retrouve le pyruvate par transamination et traite l'azote via ses voies.

Le coût de l'urée s'ajoute au coût de reformer du glucose. Un bilan limité à six équivalents énergétiques pour la néoglucogenèse ne décrit donc pas tout le cycle azoté.

L'alanine transporte une information de disponibilité carbonée et azotée, mais ce n'est pas une hormone. Son flux résulte d'activités enzymatiques, gradients et transports.



Expérience de blocage respiratoire

Dans une cellule dépendant fortement de l'oxydation mitochondriale, bloquer la chaîne réduit la régénération de NAD⁺ mitochondrial et la production d'ATP respiratoire. Le cycle de Krebs et PDH peuvent ralentir en raison de l'état redox et énergétique.

Une augmentation de glycolyse peut compenser partiellement. Si cette compensation est insuffisante, les processus coûteux en ATP sont affectés. Les érythrocytes, déjà dépourvus de respiration mitochondriale, ne répondent pas à ce blocage par la même perte directe de production.

Le même inhibiteur peut donc avoir des effets très différents selon le tissu et son équipement. Une expérience sur une seule lignée cellulaire ne résume pas tout l'organisme.

Distinguer hormone et métabolite régulateur

Le glucagon coordonne surtout certaines réponses hépatiques via des récepteurs et cascades. AMP signale localement un état énergétique. Fructose-2,6-bisphosphate agit directement comme régulateur de certaines enzymes.

Ces trois niveaux ne sont pas interchangeables. Une hormone peut modifier un métabolite régulateur ; celui-ci modifie une activité enzymatique ; le flux final dépend encore des substrats et des compartiments.

Construire une réponse d'examen

Commencer par nommer le tissu et la situation, puis écrire deux ou trois flux dominants avec leur but. Ajouter le signal hormonal et une régulation locale. Terminer par un bilan de carbone ou d'énergie qui vérifie la cohérence.

Cette réponse organisée est plus solide qu'une liste de toutes les voies connues. Elle permet aussi de signaler les hypothèses : durée du jeûne, intensité de l'effort, oxygénation et disponibilité des substrats.

Cas d'intégration : raisonner à partir d'un globule rouge

Un globule rouge mature humain circule dans un milieu contenant glucose, acides gras, corps cétoniques et oxygène. Peut-il utiliser chacun de ces substrats pour fabriquer de l'ATP ? Expliquer pourquoi la disponibilité dans le sang ne suffit pas à déterminer l'utilisation par une cellule.

Résolution et discussion

Le globule rouge mature ne possède pas de mitochondries. Il ne réalise donc pas la β -oxydation mitochondriale, le cycle de Krebs ni la phosphorylation oxydative. Les corps cétoniques ne constituent pas pour lui un carburant oxydatif utilisable selon les voies habituelles. La présence de beaucoup d'oxygène transporté par l'hémoglobine ne remplace pas les organites et enzymes manquants.

La glycolyse assure son approvisionnement majeur en ATP et conduit à du lactate, ce qui permet de réoxyder le NADH cytosolique. Cet ATP soutient notamment le maintien des gradients ioniques et des propriétés cellulaires. Le glucose alimente aussi la voie des pentoses phosphates, source de NADPH nécessaire à la défense contre les contraintes oxydantes. ATP et NADPH remplissent donc des fonctions distinctes.

Le lactate libéré peut être repris par d'autres tissus, dont le foie. Ce transfert rappelle que le produit final d'une cellule peut devenir le substrat d'une autre. Le bilan énergétique du globule rouge reste cependant celui de ses propres voies : il ne reçoit pas directement l'ATP que le foie dépensera pour recycler du carbone.

Cet exemple impose quatre questions à toute comparaison d'organes : le substrat arrive-t-il, traverse-t-il la membrane, les enzymes et compartiments existent-ils, et le contexte régule-t-il le flux ? Répondre seulement à la première serait insuffisant. La spécialisation métabolique est une propriété d'organisation cellulaire autant qu'une question de concentrations circulantes.

Application : distinguer recyclage du glucose et apport net de carbone

Un tissu transforme 1 mmol de glucose en 2 mmol de lactate. Si le foie reconvertit exactement ces lactates en 1 mmol de glucose, le cycle a transféré du travail métabolique mais n'a ajouté aucun carbone nouveau au pool glucidique. Six carbones sont partis et six sont revenus.

Si 25 % du lactate est oxydé ailleurs, il n'en reste que 1,5 mmol pour ce retour. Ils permettent au maximum 0,75 mmol de glucose dans ce bilan carboné. Retrouver 1 mmol exigerait un apport de carbone supplémentaire, qui pourrait provenir d'autres précurseurs ; il ne suffit pas d'augmenter l'ATP fourni au foie.

L'énergie et le carbone sont deux contraintes indépendantes. L'oxydation d'acides gras pairs peut alimenter la dépense énergétique hépatique sans fournir le carbone net manquant par la voie classique. Les schémas interorganes doivent distinguer ces deux contributions, par exemple par des tracés et légendes différents.

Approfondissement v0.4 : mesurer un échange entre sang et organe

Une différence de concentration doit être multipliée par un débit

Dans un organe recevant un seul apport sanguin, le bilan net de prélèvement d'un métabolite à l'état stationnaire vaut $J = Q(C_a - C_v)$, où Q est le débit sanguin, C_a la concentration artérielle et C_v la concentration veineuse. Avec Q en $L \cdot \text{min}^{-1}$ et C en $\text{mmol} \cdot L^{-1}$, J est en $\text{mmol} \cdot \text{min}^{-1}$. Si C_a dépasse C_v , le bilan est un prélèvement ; si C_v dépasse C_a , c'est une libération.

Une différence de $0,2 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ associée à $0,5 L \cdot \text{min}^{-1}$ correspond à $0,1 \text{ mmol} \cdot \text{min}^{-1}$. Doubler le débit en divisant la différence par deux donne le même échange net. Comparer seulement les concentrations pourrait donc faire conclure à tort à une réduction de l'activité métabolique.

Net n'est pas brut

Un organe peut simultanément produire et consommer du lactate. Le bilan artérioveineux n'en donne que la différence. Une libération nette n'exclut pas une oxydation d'une partie du lactate entrant ; un prélèvement net n'exclut pas une production locale. Des traceurs et des hypothèses supplémentaires sont nécessaires pour séparer les flux opposés.

Il faut aussi choisir correctement le débit et la concentration : plasma et sang total ne sont pas interchangeables sans tenir compte de la distribution du métabolite. Pour un organe à plusieurs

entrées, le bilan additionne les apports de chacune. Une formule à une seule artère ne suffit pas pour décrire automatiquement le foie et sa double alimentation.

Passer des molécules aux carbones

Deux lactates à trois carbones correspondent au squelette carboné d'un glucose à six carbones. Si un foie modèle reçoit net 0,6 mmol de lactate par minute et transforme exclusivement ce carbone en glucose, il peut produire au maximum 0,3 mmol de glucose par minute par cette source. Ce plafond n'est pas un débit réel démontré : une partie du lactate peut être oxydée ou utilisée ailleurs.

Si 40 % du lactate prélevé est oxydé et 60 % alimente la néoglucogenèse, le flux de glucose issu de cette source devient $0,6 \times 0,60/2 = 0,18 \text{ mmol} \cdot \text{min}^{-1}$. D'autres précurseurs peuvent augmenter la production totale, sans changer cette contribution calculée.

Associer bilan énergétique et bilan de matière

La restitution de glucose à partir de lactate mobilise de l'énergie dans l'organe producteur. Le cycle de Cori redistribue ainsi la charge énergétique entre tissus. Pour ne pas compter deux fois, isoler d'abord le bilan de chaque tissu, puis additionner en annulant les métabolites échangés. Une flèche circulaire dessinée entre deux organes ne constitue pas à elle seule un rendement énergétique.

Exercices progressifs

1. Le muscle exporte-t-il directement son glycogène sous forme de glucose libre comme le foie ?
2. Un acide gras pair peut-il fournir de l'énergie à la néoglucogenèse sans en fournir le carbone net ?
3. Les érythrocytes utilisent-ils les corps cétoniques ?
4. Quel bilan énergétique net simplifié pour un cycle de Cori complet ?
5. Détecter un traceur dans un produit suffit-il à mesurer tout le flux de la voie ?
6. À partir de 3 mmol de lactate disponibles, quel maximum de glucose peut être reformé si tout le carbone suit la néoglucogenèse ?
7. Un tissu reçoit $0,8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ de sang contenant 1,2 mM de lactate ; le sang sortant en contient 1,5 mM. Calculer son bilan net et le flux de glucose équivalent à cette libération nette, en supposant qu'elle provient uniquement de la glycolyse et qu'aucune consommation simultanée de lactate n'a lieu.

Corrections argumentées

1. Non. Son glycogène sert principalement aux besoins locaux.
2. Oui. Son oxydation fournit ATP et équivalents réducteurs, tandis que le carbone du glucose provient d'autres précurseurs.
3. Non, faute de mitochondries.
4. Deux ATP gagnés dans le tissu glycolytique moins six dépensés au foie, soit quatre équivalents consommés.
5. Non. Il faut considérer enrichissement, dilution, compartiments et cinétique du marquage.



6. 1,5 mmol, car deux lactates de trois carbones sont nécessaires par glucose de six carbones. C'est un maximum stœchiométrique ; il ne garantit ni le flux réel ni la disponibilité de l'énergie et des enzymes nécessaires.
7. $J = 0,8 \times (1,2 - 1,5) = -0,24 \text{ mmol} \cdot \text{min}^{-1}$: libération nette de 0,24. Deux lactates par glucose donnent 0,12 mmol·min⁻¹ de glucose comme équivalent stœchiométrique de cette production nette. Ce chiffre ne mesure pas la glycolyse brute si une consommation simultanée de lactate existe ; sous l'hypothèse sans flux opposé de l'énoncé, les deux coïncident.

Références et périmètre

NCBI Bookshelf, glycogène et énergie des nutriments. Situations physiologiques schématiques, sans recommandations de jeûne ou d'entraînement.

Références du complément v0.4, consultées le 2 octobre 2026 : OpenStax, connexions des voies métaboliques. Exemples et calculs originaux.

Partie 5 · Équilibres redox cellulaires : NADPH, glutathion et espèces réactives

Prérequis et objectifs

Connaître oxydation-réduction, bilan d'électrons, coenzymes NAD et NADP, voie des pentoses phosphates et compartimentation cellulaire. Ce cours suit un transfert d'électrons depuis une source métabolique jusqu'à la réduction d'un peroxyde. Il distingue pool de molécules, flux de régénération, potentiel thermodynamique et vitesse enzymatique. Il complète le bilan carboné de la voie des pentoses du cours 04-01, partie 4 sans le répéter.

L'expression « état redox » n'est pas un nombre unique décrivant toute la cellule. Elle doit préciser un couple chimique, un compartiment et une méthode de mesure. Les exercices sont des modèles fermés ou stationnaires explicitement définis. Ils ne proposent ni supplémentation, ni traitement, ni interprétation individuelle d'un dosage.

1. Définir les espèces et les transformations

Une oxydation correspond à une perte d'électrons et une réduction à un gain. Les électrons transférés peuvent être associés à des protons ou à un hydrure selon les réactions. Équilibrer une réaction exige de conserver à la fois les atomes et la charge ; les mots « oxydant » ou « réducteur » ne remplacent pas cette vérification.

Le superoxyde $O_2^{\bullet-}$ possède un électron non apparié. Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 appartient aux espèces réactives dérivées de l'oxygène, mais n'est pas lui-même un radical. Le radical hydroxyle $\bullet OH$ est une autre espèce, chimiquement distincte. Employer indistinctement « radical libre » pour tous ces composés empêche de prévoir correctement leurs réactions.

La réactivité dépend de la cible, de la concentration locale et de la durée de vie. Une espèce produite dans un compartiment n'atteint pas nécessairement toutes les molécules de la cellule à la même concentration. La localisation des sources et des enzymes qui la consomment est donc une partie du mécanisme, pas un simple détail de vocabulaire.

2. NADH et NADPH : même type de porteur, réseaux différents

NADH et NADPH portent des équivalents réducteurs sur le noyau nicotinamide. Le phosphate supplémentaire du NADP n'est pas le site où sont stockés les électrons ; il contribue à la reconnaissance par des enzymes. Cette discrimination permet d'organiser des usages différents sans rendre les deux couples absolument isolés de tout échange métabolique.

Le NADH est fortement associé aux oxydations cataboliques et à la respiration. Le NADPH alimente de nombreuses synthèses réductrices et des systèmes de maintien des thiols réduits. Les rapports réduit/oxydé peuvent différer entre pools, ce qui favorise des fonctions distinctes. Une quantité totale de NAD(P)H mesurée sans séparer les couples ne permet pas de conclure à une capacité précise de régénération du glutathion.

La voie oxydante des pentoses produit deux NADPH par glucose-6-phosphate engagé jusqu'au pentose et au CO_2 . D'autres enzymes peuvent contribuer au NADPH selon le tissu et le compartiment. Il faut éviter deux raccourcis opposés : attribuer tout NADPH de toute cellule à une seule voie, ou

ignorer la contribution majeure de cette voie dans un système qui en dépend fortement.

3. Le glutathion : structure, pool et convention de comptage

Le glutathion réduit, noté GSH, est un tripeptide comprenant glutamate, cystéine et glycine. Son groupement thiol appartient à la cystéine. La liaison du glutamate à la cystéine implique le carboxyle latéral du glutamate, ce qui le distingue d'un tripeptide entièrement construit par des liaisons α -peptidiques ordinaires.

Deux molécules de GSH peuvent former un disulfure, GSSG. Une molécule de GSSG contient donc deux unités de glutathion. Pour suivre un pool conservé lors de l'oxydation-réduction seule, on utilise $G_{total} = [GSH] + 2[GSSG]$. La somme $[GSH] + [GSSG]$ compte des molécules chimiques, mais n'est pas conservée lorsque deux GSH deviennent un GSSG.

Avec $8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ de GSH et $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ de GSSG, le pool en unités glutathion vaut $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. La fraction d'unités sous forme réduite vaut $8/10 = 80\%$. Le rapport GSH/GSSG vaut huit. Ces deux nombres répondent à des définitions différentes ; il faut éviter de nommer « pourcentage réduit » le rapport huit sans préciser sa conversion.

4. Coupler peroxydase et réductase

Une glutathion peroxydase peut réduire le peroxyde d'hydrogène selon le bilan $2 \text{ GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GSSG} + 2 \text{ H}_2\text{O}$. Le peroxyde est réduit en eau et les deux thiols sont oxydés en un disulfure. La réaction utilise le glutathion comme donneur immédiat d'équivalents réducteurs.

La glutathion réductase régénère ensuite le donneur : $\text{GSSG} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow 2 \text{ GSH} + \text{NADP}^+$. Cette enzyme utilise une machinerie de transfert comprenant une flavine et un disulfure catalytique. Le coenzyme réduit et le glutathion ne sont pas confondus : le premier fournit finalement les électrons, le second circule entre deux états.

En additionnant les deux bilans, 2 GSH et GSSG s'éliminent. Le bilan global devient $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow 2 \text{ H}_2\text{O} + \text{NADP}^+$. Un NADPH consommé peut donc soutenir la réduction d'un H_2O_2 dans ce système idéal. Il n'est pas nécessaire de synthétiser deux nouvelles molécules de glutathion à chaque cycle si la régénération fonctionne et si le pool n'est pas perdu par d'autres réactions.

Cycle du glutathion face au peroxyde

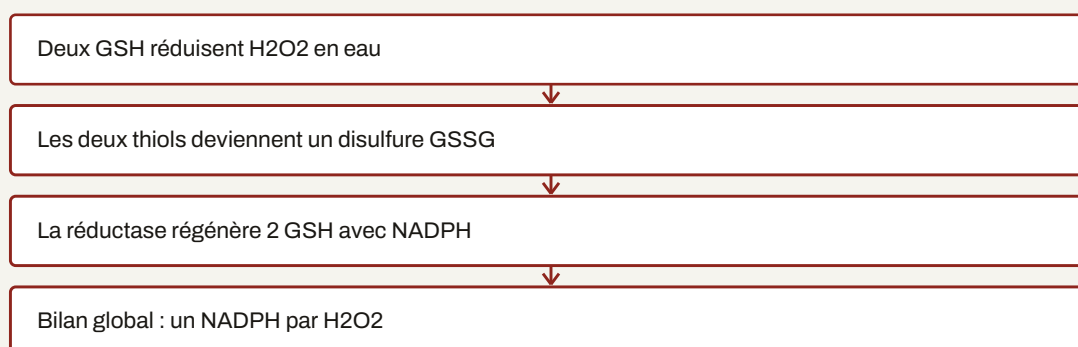


Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

5. Dismutation et catalase : des bilans distincts

La superoxyde dismutase catalyse $2 \text{O}_2^{\bullet-} + 2 \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$. Une molécule de superoxyde est oxydée et l'autre réduite : c'est une dismutation. Le superoxyde diminue, mais du peroxyde est formé. Une activité SOD isolée ne signifie donc pas que tous les produits réactifs ont disparu.

La catalase réalise $2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$. Elle utilise ici deux molécules de peroxyde avec des rôles redox opposés. Le bilan net ne consomme pas un NADPH par peroxyde comme le système glutathion peroxydase/réductase. Des propriétés particulières de liaison du NADPH à certaines catalases ne changent pas cette stœchiométrie globale de dismutation.

Pour quatre superoxydes, deux répétitions de la réaction SOD donnent deux H_2O_2 et deux O_2 . La catalase transforme les deux H_2O_2 en deux eaux et un O_2 . Le total est donc $4 \text{O}_2^{\bullet-} + 4 \text{H}^+ \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + 3 \text{O}_2$. Ce calcul montre pourquoi additionner des réactions et annuler les intermédiaires est plus fiable que juxtaposer des noms d'enzymes.

Du superoxyde à l'eau

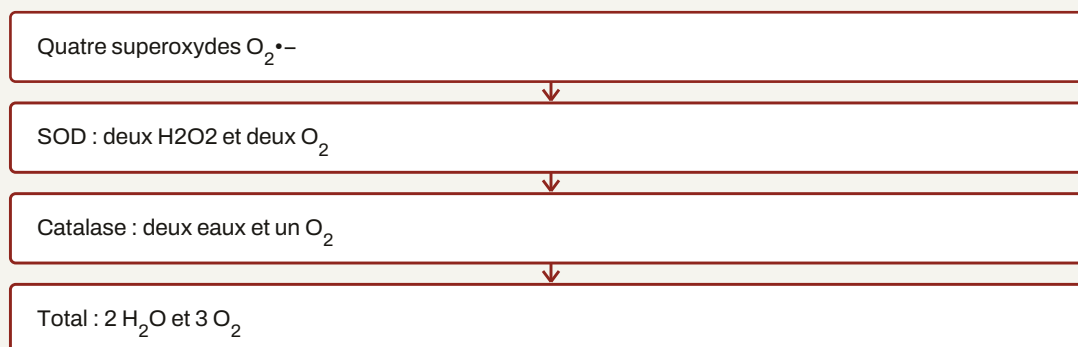


Schéma de principe original • lire les conditions et limites dans le texte

6. Thermodynamique du couple GSSG/2GSH

À pH fixé, une écriture de Nernst pour la demi-réaction $\text{GSSG} + 2 \text{H}^+ + 2 \text{e}^- \rightarrow 2 \text{GSH}$ peut utiliser un potentiel standard transformé E°' . On écrit $E = E^\circ' + (RT/2F) \ln(a_{\text{GSSG}}/a_{\text{GSH}}^2)$, où les activités sont sans dimension, rapportées à leur état standard. Le terme en proton a été intégré à la convention de pH fixé.

Le carré de GSH vient du coefficient stœchiométrique deux. Le potentiel ne dépend donc pas seulement du rapport simple GSH/GSSG. Dans l'approximation des solutions idéales rapportées à 1 mol·L⁻¹, GSH = 0,010 M et GSSG = 0,00010 M donnent un quotient $0,00010/(0,010)^2 = 1$. Diluer les deux par dix conserve leur rapport simple cent, mais donne un quotient dix.

À 298 K, cette dilution augmente le potentiel calculé de $(RT/2F) \ln 10 \approx 29,6 \text{ mV}$. Cet exemple formel montre l'importance des concentrations absolues et de la stœchiométrie. Une cellule n'est pas un bécher à l'équilibre global : un potentiel calculé pour un couple ne prouve pas que tous les couples redox ou toutes les protéines du compartiment soient en équilibre avec lui.

7. Stock réduit et capacité de régénération

Dans un système fermé contenant initialement 4 mmol de GSH et aucun mécanisme de régénération, la réduction d' H_2O_2 par la peroxydase peut consommer au maximum 2 mmol de H_2O_2 avant épuisement du GSH, si toutes les réactions sont accessibles et qu'aucune autre cible n'intervient. Ce plafond est stœchiométrique, pas une prédiction de vitesse.

Si la réductase dispose de 1 mmol de NADPH, elle peut convertir 1 mmol de GSSG en 2 mmol de GSH supplémentaires. Le même pool de glutathion peut alors traiter une quantité totale plus grande de peroxyde. Le cumul ne doit pas compter deux fois le NADPH ni supposer sa régénération sans la décrire.

Dans un état stationnaire, un petit pool peut soutenir un grand flux s'il tourne rapidement. À l'inverse, un pool élevé peut s'épuiser si sa régénération est insuffisante. La concentration de GSH à un instant, l'activité maximale d'une enzyme dans un tube et le débit de NADPH dans une cellule sont trois mesures différentes. Les rapprocher demande des unités et des conditions compatibles.

8. Compartiments, dommages et signalisation

Le cytosol, la mitochondrie et les compartiments de la voie sécrétoire ne maintiennent pas les mêmes conditions redox. La formation et la réorganisation de disulfures participent au repliement de nombreuses protéines de la voie sécrétoire ; réduire indistinctement toutes les liaisons disulfure ne serait pas une amélioration générale de la fonction cellulaire.

Des modifications réversibles de certains thiols peuvent participer à des signaux. Une augmentation transitoire et localisée d'une espèce réactive ne doit pas être assimilée automatiquement à une destruction globale. À l'inverse, une production ou une persistance dépassant les capacités de contrôle peut altérer lipides, protéines ou acides nucléiques.

La peroxydation d'un lipide peut se propager par des réactions radicalaires. Réduire un peroxyde déjà formé, interrompre une propagation et empêcher une source initiale sont des interventions chimiques distinctes. Le terme général « antioxydant » ne garantit ni même localisation, ni même cible, ni même efficacité dans tous les systèmes. L'évaluation mécanistique exige de préciser quelle espèce et quelle réaction sont réellement modifiées.

9. Mesurer sans modifier le système étudié

Une extraction peut oxyder une partie du GSH pendant la préparation. Si l'on mesure ensuite davantage de GSSG, il faut distinguer un changement biologique d'un artefact après prélèvement. La rapidité de stabilisation, les conditions d'extraction, les témoins et la spécificité de méthode sont déterminants.

Une sonde sensible à l'oxydation peut répondre à plusieurs espèces ou à des catalyseurs présents dans le milieu. Une hausse de fluorescence ne prouve pas automatiquement une concentration précise de H_2O_2 . Il faut connaître la réaction de la sonde, son compartiment, sa calibration et l'influence de facteurs tels que pH ou quantité de cellules.

Pour tester un mécanisme, associer une perturbation ciblée à plusieurs lectures : état d'un couple, activité d'une voie, produit oxydé précis ou fonction cellulaire pertinente. Un contrôle de récupération vérifie que la matrice ne masque pas le signal ; un contrôle de préparation teste l'oxydation créée par

la méthode. Répéter beaucoup de fois un même artefact ne corrige pas son biais.

10. Exercices progressifs

1. Classer $O_2^{\bullet-}$ et H_2O_2 selon leur caractère radicalaire. Pourquoi une activité SOD élevée ne démontre-t-elle pas l'absence de peroxyde ?
2. Un mélange contient 6 mmol de GSH et 2 mmol de GSSG. Calculer le pool en unités de glutathion, la fraction réduite et le rapport GSH/GSSG.
3. Écrire et additionner les réactions peroxydase et réductase. Quelle quantité de NADPH faut-il pour réduire 0,30 mmol de H_2O_2 à GSH stationnaire ?
4. Six mmol de superoxyde sont dismutées puis tout le H_2O_2 est traité par catalase. Compter H_2O_2 intermédiaire, eau et O_2 final.
5. Dans un système fermé, 4 mmol de GSH, aucun GSSG initial et 1 mmol de NADPH sont disponibles. Quelle quantité maximale de H_2O_2 peut être réduite par peroxydase/réductase, sans autre régénération ?
6. Comparer les potentiels formels de deux solutions à même pH : A contient GSH 10 mM et GSSG 0,10 mM ; B contient GSH 1 mM et GSSG 0,010 mM. Utiliser 29,6 mV par facteur dix du quotient à 298 K.
7. Une voie consomme 8 μ mol de NADPH par minute. La phase oxydante des pentoses est sa seule source dans le modèle et en fournit deux par glucose-6-phosphate. Quel flux minimal de glucose-6-phosphate faut-il ?
8. Deux extraits donnent le même pool total en unités glutathion, GSH + 2 GSSG mais l'un a été laissé longtemps à l'air avant stabilisation. Le second montre davantage de GSSG. Quelle conclusion est justifiée, et quel contrôle manque ?

11. Corrections argumentées

1. Le superoxyde est un radical anion ; H_2O_2 est une espèce réactive non radicalaire. La SOD forme H_2O_2 à partir du superoxyde. Il faut une voie de consommation du peroxyde pour empêcher son accumulation ; mesurer la première enzyme ne mesure pas directement la capacité de la seconde.
2. $G_{total} = 6 + 2 \times 2 = 10$ mmol d'unités. La fraction réduite vaut $6/10 = 60\%$. Le rapport moléculaire GSH/GSSG vaut $6/2 = 3$. La somme simple $6 + 2 = 8$ mmol ne représente pas le pool conservé d'unités glutathion.
3. Peroxydase : $2 \text{ GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GSSG} + 2 \text{ H}_2\text{O}$. Réductase : $\text{GSSG} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow 2 \text{ GSH} + \text{NADP}^+$. Après annulation, un NADPH est consommé par H_2O_2 . Il faut donc 0,30 mmol de NADPH pour conserver le pool réduit à son état initial dans ce modèle.
4. Six superoxydes forment trois H_2O_2 et trois O_2 , en consommant six H^+ . La catalase transforme trois H_2O_2 en trois eaux et 1,5 O_2 . Le total est donc 4,5 mmol d' O_2 et 3 mmol d'eau. Les coefficients fractionnaires décrivent des quantités macroscopiques et peuvent être doublés pour obtenir des entiers.
5. Les quatre GSH permettent d'abord de réduire deux H_2O_2 et deviennent deux GSSG. Le NADPH disponible réduit un GSSG en deux GSH, permettant de traiter encore un H_2O_2 . Maximum : trois mmol de H_2O_2 . À la fin, les quatre unités glutathion sont sous forme de deux GSSG et le NADPH

est épuisé.

6. En concentrations molaires rapportées à 1 M, le quotient vaut un pour A et dix pour B. Donc $E_B - E_A = +29,6 \text{ mV}$. Le rapport simple GSH/GSSG vaut cent dans les deux solutions, mais le terme GSH est au carré dans le quotient de Nernst. Le résultat suppose même température, pH et approximation d'activités.
7. Le flux minimal est $8/2 = 4 \text{ } \mu\text{mol}$ de glucose-6-phosphate par minute, si tout le NADPH produit est disponible pour cette consommation et qu'aucune autre demande n'intervient. Une demande supplémentaire ou une autre source modifierait le bilan. Ce débit n'est pas la taille du pool de glucose-6-phosphate.
8. On peut conclure que les préparations mesurées diffèrent, mais pas attribuer sûrement cette différence à l'état cellulaire initial. Il manque une comparaison avec stabilisation immédiate et des contrôles de récupération/oxydation pendant la préparation. Le délai de manipulation est une explication concurrente à tester avant d'interpréter biologiquement le rapport.

Références et périmètre

SIB ENZYME, glutathion réductase EC 1.8.1.7.

SIB ENZYME, glutathion peroxydase EC 1.11.1.9.

RCSB PDB, structure expérimentale glutathion réductase 1GRB.

RCSB PDB-101, Superoxide Dismutase.

RCSB PDB-101, Catalase.

Références consultées le 2 octobre 2026. Texte et exercices originaux. Complément de chimie et biochimie de premier cycle destiné à la révision PASS ; il ne démontre pas l'exigibilité de ces détails à Paris Cité sans syllabus local fourni.