

COURS BIOCHIMIE 2003/2004
Pr MONNET / Pr DIAFOUKA

COURS BIOCHIMIE 2002/2003
Pr MONNET / Pr DIAFOUKA
« PHARMACIE 2001/02 2002/ 03 »

BIOCHIMIE GENERALE**I/ - DEFINITION DE LA NOTION DE METABOLISME ENERGETIQUE**

Le « **métabolisme** » d'une substance est constitué par la catabolisme et l'anabolisme. Le métabolisme énergétique correspond donc à l'étude des réactions biochimiques qui consomment de l'énergie (anabolisme) ou qui produisent de l'énergie (catabolisme)

- Le « **catabolisme** » correspond à l'oxydation de composés organiques complexes, lesquels coposés sont généralement apportés par l'alimentation pour donner du CO₂, H₂O et d'autres composés qu'on appelle des métabolites et de l'énergie.

Cette énergie est exprimée en calories ou kilocalories qui en partie, se dégrade s/f de chaleur et s/f d'ATP disponible pour l'anabolisme.

L'oxydation d'un (1) gramme de glucide et protide libère 4000 calories = 4 Kcal

L'oxydation d'un (1) gr. d'acide gras des lipides libère 9000 calories = 9 Kcal, les lipides sont donc plus énergétiques que les glucides et, les protéines. L'organisme ne fera appel à ces protéines que lorsqu'il n'y a pas de glucides et lipides : dans la situation de famine, c'est l'amaigrissement

Le catabolisme débute toujours dans le cytoplasme et se poursuit essentiellement dans la mitochondrie. Il nécessite de l'oxygène avec comme exemples : le cycle de Krebs, la chaîne d'oxydation cellulaire mitochondriale.

- « **L'anabolisme** » (schéma X) : correspond à l'édification des composées plus complexes à partir de petits composés qui sont au départ oxydés. Ces composés résultent de substrats alimentaires qui ont subi de légères transformations in-vivo venant parfois du catabolisme.

L'anabolisme nécessite de l'énergie apportée s/f d'ATP, le siège de l'anabolisme est en général le cytoplasmique.

II/ - LES PARAMETRES DU METABOLISME ENERGETIQUE**1/ - Les Substrats**

Les substrats sont transformés en produits plus simples : catabolisme ou dégradation, par contre si ce substrat est transformé en produit plus complexe : c'est la synthèse ou l'anabolisme. Les substrats sont apportés par l'alimentation. En cas d'excès, il y a un mécanisme de mise en réserve pour leur stockage et, leur réutilisation en période de restriction.

Le stockage du « glucogène » se fait dans le foie et les muscles squelettiques, celui des triglycérides dans les tissus adipeux. En cas de suppression de l'alimentation, l'organisme peut synthétiser ces différents substrats à partir des protéines, peptides et acides aminés.

2/ - La Charge de l'organisme en ATP

Cette énergie provient du catabolisme des aliments : glucides et lipides, elle est indispensable aux réactions d'anabolisme. Quand l'ATP augmente, l'anabolisme augmente également, vice-versa...

3/ - Les Paramètres hormonaux

La régulation du métabolisme est réalisée grâce aux enzymes et, aux hormones dont les deux principales sont : « l'insuline et le glucagon ».

L'« insuline » utilise l'énergie sécrétée en période post-prandiale, elle favorise l'anabolisme et est consommatrice d'énergie. Elle permet au glucose de pénétrer à l'intérieur des cellules c'est une hormone « hypoglycémisante »

Le « glucagon » est une hormone « hyperglycémisante », du catabolisme du Glycogène hépatique et de la Lipolyse productrice d'énergie. Elle permet au glucose, mis en réserve s/f de glycogène d'être libéré. Cela se fait par l'activation de l'enzyme de la glycogenolyse : la « Phosphorylase ».

Le rapport Insuline/ Glucagon régule donc le métabolisme :

* Si $R > 1 \rightarrow$ Anabolisme * Si $R < 1 \rightarrow$ Catabolisme

** ADK 25/06/04

ADK 09/05/02 **

LES GLUCIDES

Pr MONNET

A/ - GENERALITES Formule : $C_n(H_2O)_n$ $n > 3$

I/ - INTRODUCTION / DEFINITION

Les « **glucides** » constituent l'une des plus grandes classes des composés biologiques.

Ce sont des substances naturelles ou synthétiques qui composent les «**oses**» ou sucres simples, les « **dérivés d'oses** », les « **osides** ». Ils représentent 40-50% des calories de l'alimentation humaine et sont, de grande importance «métabolique, biologique et énergétique».

Ce sont des éléments de soutien, de protection, de reconnaissance. Ils sont de grande importance «économique» : cellulose dans le bois; saccharose des aliments...

Ils peuvent être produits par photosynthèse et sont des sources de matières premières des composés organiques : acides aminés, acides gras, nucléoside, nucléotide, acide nucléique, acide désoxyribonucléique (ADN)

Les glucides sont des composés organiques ternaires constitués de C,H et O. Ils sont plus ou moins sucrés et ont une structure à «chaîne carbonée» avec des fonctions «**hydroxylés**» et dotée, d'une molécule contenant une « **fonction carbonyle** » : aldéhyde ou cétone. Et la présence de temps en temps de fonctions acides et/ou amines.

II/ - REPARTITION ET ROLES

Ils sont très répandus chez tous les êtres vivants où ils sont s/f libre ou, s/f combinée comme :

- **Eléments de soutien** : cellulose (polymère de glucose), chitine (chez les invertébrés), polysaccharides (paroi des bactéries)

- **Constituants métaboliques** : Pentoses (nucléosides, nucléotides)

- **Réserves énergétiques** : amidon (vegetaux); glycogène (animaux)

Les glucides s/f libre constituent la forme immédiatement disponible pour la production d'énergie ou, pour la photosynthèse comme : le glucose, le galactose, le mannose, le fructose qui vont composer des polysaccharides ou des glycoprotéines.

III/ - CLASSIFICATION / NOMENCLATURE

1/ - Les Oses simples

Les oses simples sont les éléments de base, unitaire de formule $C_n(H_2O)_p$ avec $n > p$ et $n = 3$ à 9 . Ce sont des composés qui ont une fonction carbonyle aldehydique ou, cétonique avec en général $(n-1)$ OH pour «n» carbonés.

2/ - Les Dérivés d'oses

Ce sont des oses simples qui sont oxydés, réduits ou aminés, c'est ainsi qu'on a : les **acides aldoniques**, les **acides uroniques** (à fonction alcool primaire oxydée en acide carboxylique), et les **acides glucariques** qui sont en fait des diacides.

3/ - Les Osides

Ce sont des composés dont l'hydrolyse donne soit « **n molécules d'oses** », soit « **n molécules d'oses et des dérivés d'oses** ». Ce sont donc soit : une association d'oses simples, ou d'oses simples et de dérivés d'oses ou, d'oses simples et des composés non osidiques.

- **Les Holosides** c'est quand dans l'association il n'y a que des glucides, en cas de petites associations (2 à 10 oses) on parle d'**oligosides** et, en cas de grandes associations (> 10 oses) on parle de **polyosides** avec des homoholosides et des hétéroholosides

- **Les Hétérosides** sont caractérisés par l'association de sucres et, de composés non glucidiques

* ADK 25/06/04 *

STRUCTURE DES OSES ET DE LEURS DERIVES

Les oses sont des éléments de base des glucides, ainsi on distingue une complexité croissante au niveau des glucides avec les oses, les dérivés d'oses, les osides.

I/ - OSES SIMPLES

1/ - DEFINITION Oses ou Monosaccharides : sucres simples

Ce sont des composés organiques, polyhydroxylés et carbonés. Ce sont en fait des polyhydroxyls-aldéhydiques qui donnent les «aldoses» et, des polyhydroxyls-cétoniques qui donnent les «cétoses». Ils possèdent une fonction réductrice qui est pseudoaldéhydique ou pseudocétonique avec «N» fonctions «alcool primaire ou secondaire». La structure unitaire de base des glucides est cristallisable, très soluble dans l'eau et, dotée d'une saveur sucrée.

2/ - CLASSIFICATION – NOMENCLATURE – NUMEROTATION

L'on a deux critères de classification : le nombre d'atomes de carbone «C» et, la nature de la fonction carbonyle. La classification et la nomenclature reposent à la fois sur la fonction réductrice et, le nombre de carbone.

- En fonction du nombre de «C» : * 1^{er} ose à 3 «C» =triose ... 4^{ème} ose à 6 «C» = hexose
- En fonction de partie réductrice de l'aldose et du cétose → Aldotriose / Cetotriose ...

3/ - STRUCTURE LINEAIRE

a/ - Structure linéaire et Numérotation * «C» le plus oxydé → N° le plus faible

La numérotation par convention se fait à partir de l'extrémité réductrice pour les aldoses et, pour les cétoses le «C» n°1 va porter la fonction alcool primaire la plus proche de la fonction réductrice.

b/ - Formule hypothétique de Rosanoff : formes D. et L.

Elle est définie par l'orientation de l'avant dernier OH (N-1) à «droite» = **D** ou à «gauche» = **L** dans la représentation linéaire de Fischer. Un ose simple comme le «Glyceraldéhyde» est naturel, l'étude en cristallographie ou aux rayons «X» a montré qu'il est de la série **D** : il dévie la lumière polarisée d'une valeur positive. Les sucres naturels sont de la série «**D**»

4/ - ISOMERIE DES OSES $2n - 2C^* \rightarrow 4$ isomères

Il existe de plusieurs sortes d'isomères : de fonction, de position, des épimères ...

a/ - Isomérisation de fonction : au niveau de la fonction réductrice de deux (2) oses

- *D GlycérAldehyde* (DGA) et *D HydroxyAcétone* (DHA) - *D Glucose* et *D Fructose*

b/ - Stéréoisomérisation / Enantiomérisation

Elle est due à la présence de «carbone chiral» ou «carbone asymétrique» : **1 C*** qui induit deux (2) configurations non superposables ou, «isomères optiques ou énantiomères» qui se distinguent par des lettres «**D**» et «**L**». L'une étant l'image de l'autre dans un miroir plan.

Si l'un dévie la lumière à droite l'autre, la dévie à gauche. Les deux ont la même valeur du pouvoir rotatoire (PR) en valeur absolue et la même concentration. Lorsque l'on a $C^* = n$, le nombre d'isomère «**N**» est égal à «**2 n**».

c/ - Diastérisomérie = Isomère de position

Ils sont différents par la position d'au moins deux (2) OH, ce sont deux composés différents par l'orientation dans l'espace de certains groupements constitutifs. Ils sont des isomères de position caractérisés par des propriétés physicochimiques différentes mais, peuvent être de la même série.

d/ - Epimérie * *Erythrose / Thréose* * *Glucose / Mannose* * *Glu / Gal (4)*

Cela correspond à deux (2) diastérisomères qui ne diffèrent que par l'orientation dans l'espace «d'un seul» substituant sur le même «C» en général le «C. 2» sinon, il faut préciser le numéro.

Exemples : *D Glu.* et *D. Gal.* sont épimères en C 4; *D Glu.* et *D Man.* épimères en C 2

La notion d'épimérie est très importante permet dans l'organisme de passer d'un ose à un autre. Elle est possible soit en milieu basique in vitro, soit sous l'action d'enzymes: les épiméras

5/ - FILIATION DES OSES

Les oses dérivent les uns des autres soit par addition ou, par élimination successive de carbone.

a/ - Synthèse cyanhydrique de FISHER – KILIANI

Selon Fischer-Kiliani, à partir du *D-Glyceraldehyde* (triose) on peut avoir des homologues supérieurs par addition successive de «C» qui se fait par la synthèse cyanhydrique

- Trioses + H+CN- → Amide = H₂O/H+ → Acide = AlLiH₄ = → Tétroses : *Ery. /Thr.*

* **GA** → *Erythrose* et *Thréose* * **Ery.** → *Ribose* et *Arabinose* * **Thr.** → *Xylose* et *Lyxose* (**RAXL**)

* **Ribose** → *Allose* et *Altrose* * **Arabinose** → *Galactose* et *Mannose* * **Xylose** → *Gulose* et *Idose* * **Lyxose** → *Galose* et *Talose*. Il existe une phrase caractéristique en anglais pour mémoriser de la dénomination des hexoses, qui est : **All Altruist Gladly Make Gum In Gallon Tanks**

b/ - Dégradation selon WOLH Zemplen

Il s'agit la filiation inverse qui peut être obtenue par élimination successive d'atome de «C» en utilisant le réactif d'hydroxylamine (H₂N-OH) . L'on a une condensation de l'aldose qui fournit une «oxime» suivie d'une «acétylation» afin de protéger les autres fonctions «OH» puis, une «hydrolyse» avec l'élimination du 1^{er} carbone soit donc, une diminution du glucide de (**N-1 C**)

c/ - Conséquences

* Chaque «aldose» peut être rattaché à un triose initial «**DGA**»

* Chaque «cétose» au «**DHA**»

* La série ne change jamais lorsqu'on fait la synthèse ou, la dégradation

* Quelque soit le type de réaction utilisée, c'est l'hydroxyl le plus éloigné de la fonction réductrice qui détermine la série ou, l'avant dernier (**n-1**) OH qui définit l'appartenance à la série.

* L'activité optique du «**DGA**» est obtenue, par l'orientation à droite de la fonction OH du «**C 2**». Le pouvoir rotatoire est dextrogyre pour le **D-GA** et, son angle de déviation est positif = + **13** ; celui du **L-GA** est levogyre avec un PR négatif : - **13**°

* Les oses naturels sont de la série «**D**», quand le nombre de OH est supérieur à 2, le sens du PR est la résultante algébrique des effets propres de chaque OH;

Ex : **D- Glu** : alpha = + **78**° et **D- Man** : alpha = - **18**°: la série D ou L ne présume donc pas le sens de déviation du pouvoir rotatoire.

* Pour les «cétoses», chaque sucre obtenu détermine sa propre série D ou L

6/ - STRUCTURES CYCLIQUES DES OSES

Pour certains sucres des réactions n'ont pas lieu et, la représentation linéaire ne permet pas d'expliquer certaines propriétés et, des représentations ne sont pas possibles : cela a donc poussé des auteurs à des objections à la forme linéaire et, à formuler l'idée cyclique des oses.

6.1./ - Objections à la forme linéaire de Tollens

a/ - Non réactivité avec le Bisulfite de Na ($\text{HSO}_3\text{-Na}^+$) alors, qu'avec les aldéhydes la réaction est positive : Fuschine rouge + Bisulfite ($\text{HSO}_3\text{-Na}^+$) \rightarrow Fuschine décoloration incolore + Aldéhyde vrai réducteur (R-CHO) \rightarrow Recoloration rouge de la fuschine. Mais si nombre de «C» est supérieur à «5» avec une fonction pseudoaldéhydrique, la réaction ne se produit pas.

b/ - Formation «d'hémiacétal» en présence d'alcool et, non «d'acétal» avec la fonction aldéhyde

c/ - Mutarotation de Lowry : la dissolution dans l'eau fournit un pouvoir rotatoire non stable immédiatement, ceci dû à l'existence d'un carbone asymétrique «C*» supplémentaire à l'origine de deux (2) hemiformes asymétriques (alpha et, bêta) : c'est le phénomène de «mutarotation».

d/ - Réaction d'alkylation : ICH_3 *Iodure de methyl*. Avec la forme linéaire, l'on obtient un dérivé «heptaméthylé» alors que, dans l'expérience l'on a plutôt un dérivé «pentaméthylé» d'où deux «C» sont bloqués par un pont oxydique soit donc, l'existence d'une forme cyclique

6.2./ - Détermination de l'emplacement du pont : 2 méthodes

a/ - Méthode de méthylation de Haworth

Glu. \equiv CH_3OH / H^+ , Chaleur \Rightarrow D Glucose méthyl : D alpha Glu-méthyl / D bêta Glu-méthyl

Les deux formes ont des pouvoirs rotatoires différents. Suite à la réaction d'alkylation, la méthylation va affecter les fonction OH libres, le *D Glu.* \equiv ICH_3 / CH_3SO_4 \equiv \rightarrow Dérivé pentaméthylé avec un pont en C1- C5

La cyclisation apparaît à partir des pentoses, le carbone de la fonction réductrice est toujours engagé dans la formation du pont oxydique ainsi, que le «C» définissant la série y est engagé.

b/ -Méthode par oxydation avec l'ac. périodique : méth. de Malaprade et Fleury

Pour déterminer le «C» engagé dans le pont, l'on fait des réactions périodiques avec l'acide périodique (HIO_4) qui a la propriété de rompre que les liaisons de carbones portant des fonctions OH en position vicinale : qui se suivent. L'on détermine ensuite le nombre de HCHO libéré et de COOH libéré.

L'on constate que les composés qui ont au moins, un nombre de «C» supérieur à «5» vont se présenter s/f cyclique.

6.3./ - Représentations de ce cycle

a/ - En Projection : Fischer – Tollens * *D GLU* \rightarrow Anomère bêta , Anomère alpha

Lorsque le «OH du C 1» est orienté à «gauche» de la chaîne carbonnée, on a la «forme bêta» (C 1 anomérique: C 1 portant des constituants tous différents)

- Si le «OH du C 1» est orienté à «droite» de la chaîne carbonnée, on a la «forme bêta»

b/ - En Perspective : Haworth

- * Forme Tétrahydro-Furane : «C1- C4» * Forme Tétrahydro-Pyrane «C1- C5»
- Quand l'ose est de la série D, le «C 6» est au dessus du plan et, en dessous du plan pour la série L
- Le «OH» du «C 1» anomérique se définit par rapport à la position du «C 6» : quand ce «OH» et «C 6» sont disposés de part et d'autre du plan, l'on a un «OH alpha» ; par contre quand ils sont du même côté l'on a un «OH bêta», tous ceci dans le cas des oses de la série «D»
- Tous les «OH» orientés à droite selon Fisher, sont en dessous du plan (en bas) selon Haworth
- Tous les «OH» orientés à gauche sont par contre, au dessus du plan
- Lorsque l'ose est en série «L», le «C 6» est en dessous du plan et tous est alors inversé

c/ - Conséquences de la représentation selon Haworth

Cette nouvelle représentation permet de donner une dénomination de la classe.

- La cyclisation des aldohexoses (*Glu/Man/Gal*) va fournir un cycle de type «pyrane» :

C1 → C 5

- Les aldopentoses (*Ribose*) donnent un cycle «furane»: **C1 → C4**
- La cyclisation des cétohexoses (*Fructose*) va fournir un cycle de type

«furane» : C2 → C5

- Règle d'orientation du reste de la chaîne carbonée
- Règle de détermination de l'anomère

* Anomère alpha va fournir une position « trans »

d/ - Conformation spatiale

Les substituants des sommets vont entraîner des déformations du cycle qui va avoir une conformation et, l'on en a deux types : en bateau et en chaise

- « Configuration cis »: en bateau, elle est moins stable du fait que le C1 et le C4 sont du même côté du plan équatorial
- « Configuration trans » : en chaise, est la plus stable car les carbones C1 et C4 sont de part et d'autre du plan équatorial. Elle peut avoir deux (2) formes : 4 C1 et 1 C4

7/ - DESCRIPTION DES PRINCIPAUX OSES NAURELS

7.1./ - Les Trioses : * *D. Glyceraldehyde (GA)* * *DiHydroxyAcetone (DHA)*

Ce sont des oses en «C 3», ils sont naturels, on les retrouve s/f phosphorylé sur «C3» pour le **D GA** et, sur les deux fonctions OH primaires pour le **DHA**

Ce sont des aldoses ou cétooses vrais, toujours aliphatiques. Ils proviennent du métabolisme du *Glucose* selon la «voie classique de dégradation d' EMBDEN Meryerhoff»

7.2./ - Les Tétroses : * *Erythrose*

Ce sont des oses en «C 4», le plus rencontré dans la nature est l'*Erythrose*: aldose vrai retrouvé s/f phosphorylé et provenant du métabolisme du *Glucose* par le «voie des Pentoses» qui va fournir du NADPH₂ : indispensable à la biosynthèse des acides gras.

7.3./ - Les Pentoses : * *Ribose* * *Xylose* * *Arabinose* * *Lyxose*

Ce sont des oses en «C 5» qui peuvent se cycliser. Le plus connu est le «*Ribose*» doté d'un rôle biologique important car il rentre dans les constituants des nucléosides, des nucléotides et des acides nucléiques on l'on retrouve de *D-Ribose* dans l'ARN et le *D-2-DesoxyRibose* dans l'ADN. A coté de ces deux, l'on retrouve également dans le sang circulant le *D Xylose*, *D Arabinose* et le *D. Lyxose*.

Le test du *D Xylose* permet d'apprécier la qualité de l'absorption intestinale des sucres.

7.4./ - Les Hexoses

Le *D - Glucose* également appelé *Dextrose* est apporté par l'alimentation ou par synthèse d'autres constituants glucidique : *Mannose*, *Galactose*, *Fructose* où, par d'autres non glucidiques : acides aminés, pyruvate, lactate.

La concentration du *Glucose* dans le sang : la glycémie, exprimée en mmol/l varie entre **0,75 et 1,1 g/l** en Côte d'ivoire sachant que son PM = 180.

Quand après trois (3) examens successifs dans des laboratoires différents, l'on a une glycémie supérieure à **1,26 g/l** : on parle de «Diabète sucré».

Dans l'organisme, le *Glu* en se polymérisant va donner le *Glucogène* qui sera stocké soit dans le foie, soit dans le muscle squelettique. Il peut être utilisé s/f d'énergie ATP par Glycolyse.

L'on dit alors que le *Glu* est un «carrefour métabolique».

En plus du *Glu*. on a d'autres sucres importants tels que le *Fructose* qui est un aliment des spermatozoïdes, il sera dosé en biologie de la reproduction.

C/ - LES DERIVES D'OSSES

Outre le carbone, l'hydrogène et l'oxygène, on retrouve également l'azote, le soufre dans la structure des glucides: ces dérivés sont soit des oses réduits, des desoxyoses et des oses complexes.

1/ - Les Désoxyoses

a/ - Désoxyoses Vrais : *Le 2 DesoxyRibose*

On parle des desoxyoses vrais quand c'est un alcool secondaire qui a été réduit, ce dérivé devient beaucoup plus réducteur que son homologue de départ.

b/ - Méthyl Pentoses

Ce sont des faux Desoxyoses, ils dérivent du *Ribose* par réduction de l'alcool primaire.

2/ - Les Osamines

Ce sont des oses où un groupement alcool, en général l'alcool secondaire est remplacé par une «amine» sur le «C 2», on les appelle aussi des Desoxyamino-osés

a/ - *Bêta Glucosamine* (NH₂ en position 2) / *Bêta Galactosamine* retrouvé dans l'organisme

b/ - N Acétyl D Glucosamine et Galactosamine N- Acétylée où la fonction NH₂ est acétylée.

3/ - Les Acides Uroniques

Il s'agit de Glucides qui dérivent de l'oxydation alcool primaire en «C 6» des hexoses :

l' *Acide D. Glucuronique* est le plus rencontré, lorsqu'il est activé il fournit l'Uridine Diphosphate Glucuronique (UDP-Glu Ac).

4/ - Les Acides Aldoniques

Ils proviennent de l'oxydation de la fonction aldéhyde en acide carboxylique : le Glucose → l' Ac. D Gluconique → l' Acide Ascorbique ou vitamine C.

5/- Les Osés Complexes: Ac. Neuraminique / Ac Sialique / Ac.

Muranique

Ce sont des osés en «C 9», provenant d'une Mannosamine et d'un acide pyruvique.

a/ - **L'Acide Neuraminique** peut être au «C 5» N-Acétylé ou N-glycolysé, ainsi l'on retrouve dans l'organisme l'*Ac. N -AcétylNeuraminique* et l'*Ac. N- GlycosylNeuraminique*. Les «C 7 et 8» peuvent aussi être acétylé et glycolysé.

- *Le L- N-AcétylNeuraminique Acide* est le **L Acide Sialique** retrouvé dans certaines hormones : HCG,LH,FSH qui sont des Glycoprotéines qui protègent ces hormones contre la destruction par le foie et augmentent leur demi-vie.

b/ - **L'Acide Muranique** : complexe d'osés des parois bactériennes, il est constitué d'un glucide: N-Acetyl Glucosamine, de l'Ac. Lactique en «C3» , d'un acide aminé : D Alanine et de **X**

* Si **X** = Acide Glutaminique → Le Muranyldipeptide : adjuvant d'immunisation de FREUD

*** ADK 25/06/04 A.D.K. 10/07 02 ***

PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES DES OSES**I/ - PROPRIETES PHYSIQUES / POUVOIR ROTATOIRE**

Les propriétés physiques permettent en général d'identifier les oses

1/ - Solubilité : en général, les oses sous s/f de cristaux solubles dans l'eau

2/ - Cristallisation : assez difficile mais, facilitée dans les solvants organiques

et à chaud

3/ - Point de Fusion : chaque ose à un **Pf** qui est net et précis. Pour certains il est net mais, pour d'autres il faut les transformer en «osazone» cristallisable avec la phenylhydrazine

4/ - Pouvoir Rotatoire : en dehors du **DHA**, tous les autres oses ont un pouvoir rotatoire bien défini, quand le nombre de «C» est supérieur à **4**, il ne peut être lu qu'après la mutarotation

5/ - Structure Conformationnelle : elle peut être obtenue par spectrophotométrie de masse et RMN pour tous les oses

II/ - PROPRIETES CHIMIQUES DES OSES**A/ - PROPRIETES LIEES A LA FONCTION CARBONYLE**

1/ - Oxydation des oses

a/ - Oxydation ménagée → **Acides aldoniques** I 2 ou Br à froid et en milieu hydraté alcalin → Ac. Aldoniques seulement avec les Aldoses * *Glu* → *Ac Gluconique* / * *Gal* → *Ac Mucique*

b/ - Oxydation brutale → **Diacide** HNO₃ dilué à chaud → Diacide * *Ac Aldarique*

c/ - Oxydation après acétalisation → **Acide Uronique** ← Protection de la fonction réductrice → Oxydation du «C 6» → *Ac Uronique*

2/ - Réduction de l'ose par le Borohydrure de Lithium (LiBH₄ ou de Na)

ou par réaction enzymatique → Transformation de la fonction Aldéhyde en Alcool (I) primaire

* *D Glu* → *D Glucitol* et, la Cétone en Alcool secondaire * *Glu et Fru* → même Hexaalcool = *Sorbitol*

3/ - Réaction d'addition: Avec l'ac. cyanhydrique (HCN) → Allongement de la chaîne

4/ - Réaction de condensation Avec les hydrazines

- Action des hydrazines → hydrazones

- Action des Phenylhydrazines → Phenylhydrazones / Osazones

* A froid : PhenylHydrazine en milieu acétique → Phenylhydrazone

* A chaud + 3 molécules → Formation d'osazones qui permet l'identification des oses par identification de leur point de fusion (**pF**)

B/ - PROPRIETES DUES AUX FONCTIONS ALCOOLS

1/ - Formation d'osides Réaction fonction Aldéhydrique avec un Alcool → D' oside

2/ - Formation d'etheroxyde : Traitement d'un dérivé d'ose par l'iodure de méthyle en présence d'oxyde d'Ag (Ag₂O) à l'ébullition on arrive à méthyler tous les alcools

3/ - Formation d'esters: Alcool + Acide → Esters dont les plus importants sont les esters phosphoriques : *Glu 6 P / Fru 1-6 diP*

C/ - PROPRIETES LIEES A LA CHAINE CARBONNEE

1/ - **Action des bases:** → Réactions d'interconversion et d'épimérisation du «C 2»

2/ - **Action des acides :** Acides concentrés à chaud par HCl et, à froid par H₂SO₄ → déshydratation intramoléculaire → dérivé du Furfural utilisé dans le dosage des sucres

3/ - **Action des métaux lourds :** à chaud et en milieu alcalin → oxydation des sucres par les métaux lourds en se réduisant : réaction à la liqueur de Fehling

4/ - **Action de l'acide périodique :** Rupture de la chaîne carbonée porteuse d'OH vicinaux ou OH de C* Alcool II → Acide Formique Alcool I → Aldehyde Formique

5/ - **Dégradation de Wohl :** Réaction en présence d'hydroxylamine en milieu anhydride acétique, elle permet la connaissance de l'homologue inférieur.

LES OSIDES : HOLOSIDES ET HETEROSIDES

A.I./ - LES HOLOSIDES : GENERALITES

1/ - Définition $R-OH + OH-R1 \rightarrow R-O-R1 + H2O$

C'est la condensation de **2 à 10** molécules d'ose ou de dérivés par la formation de liaisons osidiques R-O-R'. Cette liaison est stable en milieu alcalin et, peut être hydrolysée par des acides ou des enzymes: «osidases» qui sont spécifiques.

2/ - Mode de formation

C'est une formation in vivo catalysée par des enzymes spécifiques, exigeant l'activation d'un des oses s/f XDP- Ose. Ex : Le *Glucose* après activation, est transformé en *UDP-Glu*, la liaison implique toujours l'une des deux fonctions carboxyliques.

Si les deux fonctions réductrices sont impliquées, l'on obtient des «osides non réducteurs»

comme le *Saccharose*. Et si seulement une des fonctions reductrices est engagée avec une fonction OH de l'autre ose l'on obtient des « osides réducteurs comme le *Lactose*

3/ - Propriétés de la liaison osidique :

Elle est stable en milieu alcalin et, instable en milieu alcool. En milieu acide, la liaison est hydrolysée, hydrolyse également possible par voie enzymatique par des «osidases spécifiques»

4/ - Classification

* **Oligosides** = osides de 2-10 oses * **Polyosides**: osides à nombre d'oses supérieur à 10

* **Homoholosides** : osides dotés d'un seul type d'ose * **Hétéroholosides**: osides doté d'oses différents.

A.II./ - DESCRIPTION D'HOLOSIDES NATURELS

1/ - LES PRINCIPAUX DIHOLOSIDES OU DISACCHARIDES

1.1./ - Disaccharides Réducteurs : Osidoses

Ils ont l'ose à l'extrémité réductrice libre donc, conservent l'essentiel des sucres réducteurs : mutarotation , épimérisation en milieu alcool , équilibre des formes alpha et béta ...

a/ - Le Maltose : C'est l'alpha D GlucoPyranosyl (1-4) GluPyranose PR = 136°

C'est le produit essentiel de la dégradation de deux (2) polyosides importants: l'*Amidon* et le *Glycogène*. L'hydrolyse en milieu acide ou, par une Maltase intestinale (alpha Glucosidase) donne deux (2) molécules de *Glucose*. Dans la dégradation du précipité, on peut avoir l'**Isomaltose** caractérisée par une liaison alpha 1- 6

b/ - Le Cellobiose : C'est le béta D GlucoPyranosyl (1-4) D GlucoPyranose PR = + 35°

C'est le produit de la digestion de la Cellulose, non sucrée et soluble dans l'eau. Elle est retrouvée dans les plantes, feuilles, salades que l'on ne peut pas digérer.

L'hydrolyse en milieu acide ou par les «bêta Glucosidases» donne deux (2) molécules de *Glucose*; ces bêta Glucosidases absentes chez l'homme, sont issues d'émulsions bactériennes, d'escargot, du suc digestif des Herbivores.

c/ - Le Lactose : C'est le *bêta D GalactoPyranosyl (1-4) D GlucoPuranose*
PR = 55,5° C'est le sucre du lait avec 48 g/l chez vache et, chez la femme 71 g/l faiblement sucré

L'hydrolyse en milieu acide ou par la bêta Galactosidase ou la lactase donne du D *Gal* et du D *Glu*

d/ - Les Pathologies liées au métabolisme anormal

- L'Intolérance héréditaire au *Saccharose* et à l'*Isomaltose*, est liée à un déficit aux enzymes spécifiques qui va induire des diarrhées chez les enfants

- L'Intolérance héréditaire au *Lactose*, est due à un déficit en Lactase qui va entraîner après la tétée: des vomissements, diarrhées, douleurs intestinales ...

1.2./ - Disaccharides Non Réducteurs : Osido-osides

a/ - Le Saccharose : C'est l'*alpha D GlucoPyranosyl (1-2) bêta D FuctoFuranoside* PR = 66,5

C'est une poudre blanche mais aussi rousse, soluble dans l'eau, de saveur sucrée et retrouvée en quantité importante dans certains végétaux : Betterave, Canne à sucre, fruits ...L'hydrolyse en milieu acide ou, par l'alpha Glycosidase, la bêta Fructosidase, la Saccharase, l'Invertase libère du

D Fructose et D Glucose

b/ - Le Trehalose : C'est l'*alpha D GlucoPyranosyl (1-1) alpha D GlycoPyranoside*

C'est le sucre des Champignons et Insectes; par hydrolyse en milieu acide ou par la Tréhalase ou l'alpha Glucosidase il libère deux (2) molécules de D *Glucose*

- LES TRIHOLOSIDES : * Le Raffinose : Gal (1→6) Glu →

Fru

A.III/ - LES GLYCANES OU POLYGLYCANES

Ils sont composés par les Homoglycanes, les Hétéroglycanes, les GlycosaminoGlycuronoGlycanes

1/ - LES HOMOGLYCANES = PolyOsides Homogènes

Ce sont des Polyosides comportants le même sucre, par exemple le «*Glycane*» comporte que du *Glucose* avec, des liaisons alpha 1-4, le «*Xylane*» du *Xylose* en liaisons bêta 1-4 et le «*Fructosane*» du *Fructose* en liaisons bêta 2-6 et bêta 1-2

a/ - L'Amidon : Il est présent dans les végétaux, composé « d'*Amylose* et *AmyloPectine* » avec des liaisons D Glu alpha (1→4) et des chaînes ramifiées par liaison alpha (1→6). Il constitue la réserve glucidique du règne végétal (légume, tubercule, céréales, fruit ..) et, il joue un rôle important dans l'alimentation humaine : c'est une source riche en Glucose

b/ - L'Amylose : unité : N D GlucoPyranosyl (1-4) alpha D GlucoPyranose

Elle est constituée de chaîne linéaire parallèle constituée de polymères d'*alpha D Glu* avec des liaisons alpha (1-4) Glycosides stabilisées par des liaisons faibles. L'hydrolyse par l'alpha Amylase libère un disaccharide : le *Maltose* qui donne du D. *Glucose* sous l'action de la Maltase

c/ - L'AmyloPectine : C'est une chaîne polysaccharidique à base *d'alpha D Glu* reliée par des liaisons alpha 1-4 et, une coopération de ramification alpha 1-6 après 25 à 30 résidus D Glucosides

d/ - Le Glycogène : C'est l'équivalent de l'Amidon chez les animaux; les chaînes internes sont dotées de 3-5 résidus d'oses et, les chaînes externes de 10 à 15 oses de liaisons alpha 1 → 6. Il est abondant surtout dans le foie et les muscles, constitue que par l'*Isoamylose* : c'est la réserve énergétique des animaux. L'hydrolyse enzymatique libère du *Glu* donc, de manière indirecte elle régule la Glycémie.

Les Déficiences d'enzymes de dégradation sont décrits et responsables de pathologie : Glycogénoses

- Pathologies liées au métabolisme anormal

* Déficience en G 6 Phosphatase ou *maladie de Von Gierke* ou Glycogénose de type **I**, le foie ne peut sécréter le *Glucose* dans la circulation pour le maintien de la glycémie. L'organisme va utiliser la voie de la Néoglycogénèse

* Déficience Lysosomique : Glycogénose de type **II** = *Maladie de la Pompe*, déficit en Maltase acide et alpha 1-4 Glycosidase qui entraîne une accumulation du glycogène au niveau des muscles du cœur avec l'apparition d'une cardiomégalie, une hypotonie suivie d'une dyspnée.

* Déficience en enzyme débranchante : Glycogénose de type **III** → pathologie idem que type **I**

* Déf. en enzyme branchante : Glyco de type **IV** = *Maladie d'Andersen* ou Amylopectinose → Glucogène avec très peu de ramification en 1-6 qui donne hépatomégalie, splénomégalie → Cirrhose

* Déf. en Phosphorylase musculaire: Glyco. de type **V** → grande fatigabilité, crampes à l'effort

* Perturbation de l'activité de la phosphorylase hépatique: Glycogénose type **VI** = *Maladie de Hers* marquée chez les enfants avec un retard de croissance, un gros ventre, une hépatomégalie.

2/ - LES MUCOPOLYSACCHARIDES (MPS) = Polyosides Hétérogènes

* Glycosamino-Glucurono Glycane (GGG) (**X** b(1-3) **Y**) b(1-4) (**X** b (1-3) **Y**)

2.1./ - Définition

Ils sont constitués par une alternance de deux (2) dérivés d'oses, d'un «*Acide Uronique*» **X**, et d'une «*Osamine*» **Y** réunis par des liaisons **béta (1-3)** et rarement béta (1-4) dans une chaîne linéaire. Les unités disaccharides sont réunies par des liaisons béta (1-4).

Les dérivés acides, carboxyls et esters sulfuriques se combinent aux Protéines pour donner les mucus et gels. L'on obtient également par combinaison ionique avec les alcalinotereux et ammonium IV un «*précipité*» solubilisable de solutions d'acétate de K qui permet la détermination de la concentration critique de dissolution. Ils sont colorables au «*bleu de toluidine*».

2.2/ - Principaux MucoPolySaccharides : MPS Naturels

Selon leur rôle biologique on peut distinguer :

- Les GlucosAmino Glycanes de structure de la substance fondamentale du tissu conjonctif.

Ex : Ac Hyaluronique, Chondroïtine Sulfate, Kératine Sulfate

- Les GlucosaminoGlycanes de sécrétion Ex : *Héparine*

a/ - Glucos-Amino-Glycane (GAG) de structure : * Ex : Ac
Hyaluronique

L'unité de base = *Acide Glucuronique* lié à l' *N Acetyl Glucosamine* par une liaison bêta (1-3)

Il est retrouvé dans l'humeur vitrée, liquide cinoviale, peau, ponction pleurale, combinée au Collagène. Il est doté d'un fort pouvoir de rétention d'eau et, forme un gel. Les Hyaluronidases diminuent les masses moléculaires et, facilitent la diffusion des produits dans les tissus (sperme, venin) et, le mécanisme d'action de certaines bactéries

* Chondroïtine -4 -Phosphate * Chondroïtine 6 Sulfate * Dermatane Sulfate

L'ensemble de ces produits vont se retrouver dans les os, cartillages, tendons et les valvules. Ce sont des esters sulfuriques qui vont intervenir dans la calcification des os, les groupes sulfates et les acides uroniques vont permettent de fixer le Ca indispensable à l'ossification

b/ - Glucos-Amino-Glycane (GAG) de sécretion Ex : Héparine

b.1.: - Héparine : unité de D Glucosamine et Acide Glucuronique + H₂SO₄

GlycosAminoGlycane très acide sécrété et, synthétisé par les Mastocytes, c'est un «**anticoagulant**», cofacteur de la LipoProtéine Lipase, c'est un haut facteur de diffusion , doté d'une propriété «antithrombinique». La structure est irrégulière avec de l'Ac. uronique, des résidus d'Iduronosyl à 80% et 20% de Glucuronosyl. L'Osamine est le N Sulfate Glucosaminyll.

L'Héparine est une molécule trisulfurique avec l'obtention de trois (3) résidus sulfuryl par

un résidu tétrasaccharidyl. Une séquence pentasaccharidique spécifique porte l'activité « antithrombinique »

b.2.: - ProtéoGlycanes, excepté l'Ac. Hyaluronique, toutes les GAGlycanes sont reliées à une chaîne protéique covalente. Un disaccharide doté de deux (2) molécules de *Galactose* et une molécule de *Glucose* assure la liaison GlycosaminoGlycane – Protéine. La partie protéique engage un hydroxyl alcoolique d'une *Sérine*, il s'agit donc d'une liaison O-Glycosidique

b.3.: - MucoPolySaccharidoses : Les déficits héréditaires en enzymes de dégradation des MPS conduisent à diverses MucoPolySaccharidoses dont la maladie de Hurler, de Hunter ...

* **Maladie de Hurler** = MPSdose de type **I**, est due à un déficit en N Iduronidase

* **Maladie de Hunter** ou MPSdose de type **II**, due à un déficit en L Iduronosulfate, caractérisée par une accumulation tissulaire et élimination urinaire d'Héparine sulfate avec un retard psychomoteur et une déformation du squelette.

** ADK 27/06/04 ADK 08/03 07/07/03 ADK 10/07/ 02 **

III/ - LES HETEROSIDES

A/ - DEFINITION

Ce sont des oses associés à des groupements moléculaires non glucidiques ou «aglycones»

B/ - LES HETEROSIDES PRINCIPAUX

1/ - Les O-Hétérosides

- Les Hétérosides Cardiotoxiques: Ex La Digitaline
- Les Hétérosides de Phénol : Esculosides antihémorroïdaires

2/ - Les N-Hétérosides

- Les Acides Nucléiques (ADN, ARN) structurés de la condensation d'un *Ribose* ou *Désoxy-Ribose* avec une base purique ou pyrimidique :

* Base-Sucre → **Nucléoside** * Base – Sucre – P → **Nucléotide**

3/ - Les GlycoProtéines Ce sont des Hétérosides ou HétéroProtéines résultant d'une fraction glucidique (5%) rattachée à une fraction protéique plus abondante.

a/ - Constituants Glucidiques : 4 groupes de constituants

Ils ont quatre 4 groupes de constituants: Oses , Désoxy-6-oses, Hexosamines, Ac Neuraminiques

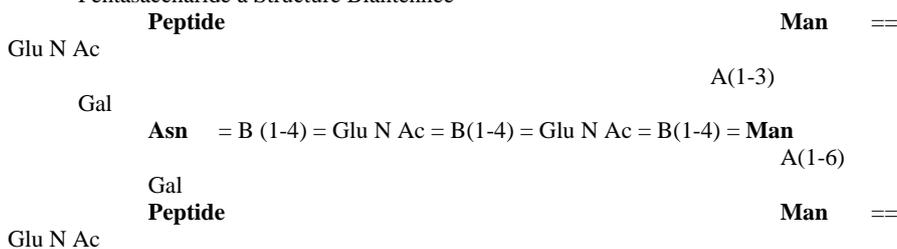
- **Oses Simples** : * Pentose (*Xylose*) * Hexoses (*D Gal, D Man*)
- **Désoxy-6-Oses** : *L Rham, L Fuc*
- **Hexosamines** : D Glucosamine, D Galactosamine N Acétylés
- **Acides Neuraminiques** N – Acétylés souvent en position N terminale

b/ - Structure des Chaines Glyconiques

La liaison Prot- et le groupement Glycane réalisée entre une *Sérine* ou *Thr* et N Acétyl Galactosamine

Ce type de structure est souvent linéaire et, la liaison est dite O-Glucosidique. Entre une *Asn* et *N Acétyl Glucosamine*, c'est une liaison N-Glucosidique mais de structure toujours ramifiée. L'on a pu caractériser une séquence commune Pentasaccharide suite à l'étude des nombreux GlucoProt-

Pentasaccharide à Structure Biantennée



c/ - Etude Descriptive des GlycoProtéines

En général ce sont des N-Glycosylés, ils sont répandus dans les tissus végétaux, animaux et chez les microorganismes.

c.1./ - Les GlycoProtéines Sériques

- **Orosomucoïde** : Alpha 1 GlucoProt- acide , migre en électrophorèse dans la fraction alpha 1 Globuline. La partie Glyconique représente 40% de la molécule, renferme du *Fru.,Man., Gal., NAGlucosamine , Ac N Ac. Neuraminique* (NANA). La concentration est de 600 mg/l, elle augmente dans les infections et états inflammatoires. Elle assure le transport de plusieurs substances naturelles et médicaments basiques

- **HaptaGlobine** : Alpha 2 Globuline, dotée de 8 % de sucre et forme un complexe stable avec l'Hb et assure son transport. L'on a trois (3) génotypes dont la concentration plasmatique diminue dans les syndromes hémolytiques mais augmente dans le processus inflammatoire.

- **Transféline** : Béta Globuline avec 10 % de sucre, assure le transport du Fer sérique. Elle est élevée dans les Anémies par carence en fer et diminue dans la malnutrition et les insuffisances hépatocellulaires - ImmunoGlobuline - Transportine (Pr les H. stéroïdes) - Fibrinogène – Prothrombine.

c. 2./ - Autres GlycoProtéines

- **GlycoProtéines de groupe sanguin** : Les Agglutinogènes de spécificité A,B,H

- **Glycophorine** : GlycoProtéines de la membrane erythrocytaire avec 60% de Glucides et dotée de 16 chaînes glucaniques reliées à la partie Prot- par des liaisons N ou O-Glucosidiques

- **GlycoProtéines des membranes cellulaires** : Cellules Hépatique, Nerveuses ...d'importance capitale dans le contact intercellulaire et l'adhésion des molécules dans leur environnement

- Hormones Gonadiques : FSH, TSH ...

d/ - Rôles Biologiques

- Modification des propriétés physicochimiques des GlycoProtéines

Ils augmentent la solubilité de la molécule toute entière, sont doués d'une grande viscosité grâce à l'ac. sialique; ils confèrent une grande résistance aux membranes cellulaire et grande stabilité conformationnelle

- Phénomène de reconnaissance

Ils jouent un rôle dans l'interaction molécule – cellule en général les récepteurs sont des GlycoProtéines. Egalement un rôle dans la destinée des Lymphocytes : * Présence de *L Fuc* → Lympho vers la rate * Absence de *L Fuc* , Lympho vers le foie. La transformation des cellules normales en cellules malignes (cancer , tumeur) est accompagnée de modification glucidique.

* ADK

25/ 08/03 *

LE METABOLISME DES GLUCIDES

A / - GENERALITES

Il regroupe toutes réactions biochimiques permettant la synthèse et la dégradation des Glucides notamment le **Glucose** : carburant vital du règne animal. Son oxydation qui est appelée la Glycolyse passe par plusieurs voies

- **La Voie d'Embden Meryerhof** : Glycolyse qui apporte directement de l'**ATP** ou, indirectement du **NADH₂** ou du **Pyruvate**: substances potentiellement énergétique

Le **Pyruvate** et **NADH₂** acquièrent leur pouvoir énergétique dans le Cycle de Krebs et, la Chaîne respiratoire dotée d'un système de transport d'électrons. L'Energie issue est utilisée pour le maintien de la thermogenèse et, la réalisation des réactions chimiques pour les besoins mécaniques et les processus de transport. **L'ATP** constitue alors, l'énergie directement disponible tandis que, le **Pyruvate** et **NADH₂** vont constituer l'énergie indirectement disponible.

- **La Voie des Pentoses** qui donne des métabolites comme le **Ribose** pour les Ac. Nucléiques, le **NADPH₂** pour la synthèse des acides gras (AG) , du Cholestérol et le Glucuronolactone

Le Glucose oxydé provient dans le règne animal du sang, il y arrive soit par l'alimentation

(apport exogène) soit, par d'autres processus comme : **la GlycoGenolyse, la NéoGlycogénèse, la Glucogénèse** qui sont des processus métaboliques qui régulent la quantité du Glu. dans le sang.

Dans le règne animal, l'excédent tissulaire du Glu est mis en réserve s/f de «**Glycogène**» dans le foie et les muscles. Dans le règne végétal, l'excédent mis en réserve s/f «**d'Amidon**»

L'alimentation apporte en 45 mn assez de Glu. dans le sang, tout cet ensemble métabolique est régulé par deux (2) hormones : le **Glucagon** et **l'Insuline**. Le Glucagon permet au Glu. d'entrer dans la cellule, en cas d'absence, le Glu. se concentre dans le sang et induit le «Diabète». Le Glucagon permet la libération du Glu. à partir du Glycogène.

B / - DIGESTION DES GLUCIDES : Absorption intestinale et Catabolisme des oses

Introduction : Les oses ont deux rôles majeurs et, deux sources

Les oses jouent un **rôle énergétique et structural**, leurs origines sont endogène mais surtout exogène, apportés par l'alimentation s/f d'osides (glycogène, amidon, maltose, saccharose ...).

Ces osides sont digérés dans le tube digestif, nécessairement transformés s/f d'oses simples grâce aux enzymes (maltase, lactase, amylase) puis, absorbés et déversés dans le sang qui les distribue dans l'organisme où ils sont captés par les cellules tissulaires en vue de leur utilisation°

B.I. / - DIGESTION DES GLUCIDES :

Elle est assurée par des enzymes digestives: **osidases** dont l'action est spécifique selon le sucre

1. / - Polyosides : Amidon et Glycogène

Ils sont catalysés par les alpha Amylases (pancréas,salive), l'alpha Amylase salivaire est active

sur l'amidon cuit tandis que, la pancréatique agit au niveau intestinal pour induire la rupture de toutes les liaisons alpha 1-4 et donner le Maltose ou, l'Isomaltose avec beaucoup de

Glucose et d'autres produits oligosides. Les liaisons bêta ne sont hydrolysées que chez les Herbivores qui vont pouvoir digérer la Cellulose. * **Glycogène** : Glu alpha (1-4) + Glu alpha (1-6)

* **Amidon** : Glu alpha (1-4) + Glu alpha (1-4) + (1-6) == *Alpha Amylase* → Maltose, IsoM, Glu

2. / - Diholosides : Maltose, Saccharose, Lactose

La digestion de ces diholosides en leur deux oses constitutifs est assurée, par des enzymes spécifiques, toutes sécrétées par les muqueuses intestinales au contact de leur substrat.

* Le Lactose par la **Lactase** → Glu. et Gal. * Le Maltose par l'**alpha Maltase** → 2 molécules de Glu.

* L'Isomaltose par l'**Isomaltase** ou, l'**alpha Glucosidase** (alpha 1-6) → 2 molécules de Glu.

* Le Saccharose par la Saccharase, l'Invertase ou, Fructosidase → Glu. et Fru.

Le déficit de l'une des ces enzymes va provoquer une accumulation du diholoside concerné

qui sera dégradé in situ par les bactéries intestinales, dégradation limitée à la production «**d'acide**

lactique» qui provoque des lésions locales et un afflux d'eau responsable des **diarrhées mousseuses**

B.II/ - ABSORPTION DES OSES SIMPLES :

L'Absorption des Glucides par l'organisme se fait sous forme d'oses simples, par les cellules intestinales selon des modalités particulières (active ou diffusion) et, en fonction de la nature des oses.

1./ - Absorption active du D. Galactose et du D Glucose

Elle nécessite l'intervention de «protéines de transport ou vectrices» présentes dans la muqueuse intestinale, qui captent l'ose (Glu et Gal) et le transfère dans le sang en présence d'énergie **ATP/Mg²⁺** Cette absorption se fait contre le gradient de concentration du Glu.Elle peut aussi se faire au niveau des glomérules des reins ou du néphron.

2./ - Absorption par simple diffusion facilitée des autres oses

Il s'agit d'une diffusion facilitée par des protéines de transport mais, sans énergie ATP.

Elle se fait dans le sens du gradient de concentration et, son intensité varie suivant la nature de l'ose ainsi l'on a **Fru > Man > Xylose**. En biochimie clinique l'on a : le **Test au D Xylose** = Détermination d'une bonne absorption. Le D Xylose n'étant pas métabolisé par l'homme, l'on l'administre 20-25 g par voie per os et, l'on dose la quantité de D-Xylose urinaire en fonction du temps:

toutes les heures pendant 5 heures * La Xylurie doit être > à **20-25%** de la quantité absorbée en 5 h.

L'accumulation d'acides est issue de la dégradation bactérienne des oses non absorbés qui vont induire certaines diarrhées profuses et mousseuses.

C / - CAPTATION CELLULAIRE DES SUCRES PAR LES CELLULES

Les oses une fois dans le sang, sont distribués aux tissus par le mécanisme de diffusion facilitée; l'on a des tissus insulino-dépendants: insulinosensibles et, des tissus non insulino-dépendants.

C. I./ -Les Tissus Non Insulino-Sensibles ou Non Insulinodépendants

1./ - Le Foie

Les sorties et entrées des Glucides dans le foie sont libres, en période faste et postprandiale: la pénétration et le stockage du Glu. se fait s/f de Glycogène = **Glycogénogenèse** par des liaisons alpha 1-4 et ramifiées en 1-6 . En période de

restriction ou de jeune, à partir du Glycogène: l'on a la libération du Glu. dans le sang = **Glycogénolyse**, d'où le rôle majeur du foie dans la régulation de la glycémie sous l'influence de différentes hormones et médiateurs, Ex : Catécholamine, Glucagon ...

2./ - Les Globules rouges et Cellules nerveuses: Le Glu y pénètre et n'en ressort plus

A l'inverse du foie le Glu. pénètre dans les globules rouges et les cellules nerveuses mais, n'en ressortent pas car il y est utilisé comme source d'énergie, le foie pouvant utiliser les acides gras

C.II./ - Les Tissus Insulino-Sensibles ou Insulino -Dépendants

Ce sont des tissus qui ont besoin d'insuline : les cellules musculaires et les tissus adipeux

L'entrée du Glu. se fait par «diffusion facilitée» mais, en présence d'une protéine de transport qui va

être activée par l'**Insuline**. L'hyperglycémie post-prandiale va induire la sécrétion d'insuline qui va donc favoriser l'activation de l'entrée du Glu. dans les adipocytes et les cellules musculaires.

CONCLUSION

Les Glucides alimentaires sous l'action d'enzymes digestives vont donner des oses simples,

ces oses vont partir dans le sang où vont être captés par des cellules tissulaires.

Au niveau des tissus le Glu. va subir la Glycolyse et/ou la Glycogenogénèse; les autres oses réalisent la Glycogenèse ou leur métabolisme propre.

*** ADK 27/06/04 15/07/03 ***

** A.D.K. / 5 x 92 / 2 x 93/ 4 x 94 / 3 x 95 / 6 x 97 **

LA GLYCOLYSE PAR LA VOIE D'EMBDEN MEYERHOFF

A./ - GENERALITES

Cette voie Glycolytique est utilisée par tous les tissus pour le catabolisme du Glucose, en fournissant l'énergie nécessaire aux réactions de synthèse. La glycolyse est aussi appelée «carrefour du catabolisme des Glucides car, tous les sucres peuvent être convertis en Glucose, c'est un processus d'oxydation du Glucose se déroulant en aérobie ou anaérobie.

Les séquences réactionnelles ont été élucidées entre 1930-50 grâce aux travaux de Embden-Warburg et Meyerhoff-Cori avec, comme tissu favori d'étude : le muscle

La Glycolyse en aérobie est une **série de dix (10) réactions** réalisées dans les tissus ayant une mitochondrie et, une oxygénation adéquate. **Le Pyruvate** est le produit final qui, par décarboxylation oxydative va fournir l'**AcetylCoenzyme A** : carburant majeur du cycle de Krebs.

L'on a trois (3) réactions irréversibles qui vont permettre sa régulation. Et cette Glycolyse va produire du Coenzyme réduit: le **NADH2** qui va rentrer dans la chaîne respiratoire: oxydoréduction phosphorique

Dans les conditions anaérobies, le Pyruvate avec l'aide du NADH va donner du «**Lactate**»

B./ - SCHEMA GENERAL

1/ - DEFINITION :

Il s'agit de la transformation du Glu. ou Glu.6 P en Pyruvate dans le cytosol de tous les tissus

Elle se déroule en milieu aérobie et, en milieu anaérobie elle produit du Lactate. La chaîne réactionnelle transforme les molécules de «**C 6**» en «**C 3**». l'on a dix (10) séquences avec: quatre (4) réactions avec les substances en «**C 6**» et, six (6) réactions avec ceux en «**C 3**»

A l'entrée l'acteur principal est le Glucose et, à la sortie l'on a : le Pyruvate (aérobie), le Lactate (anaérobie), le NADH2, l'ATP. Chez les organismes spécifiques le déroulement se fait dans les glycosomes, chez *T. brucei* dans le cytoplasme.

2/ - GLYCOLYSE :

a/ - Origine: * Glycogenolyse * Phosphorylation du Glucose alimentaire.

b/ -Transport du Glucose par diffusion facilitée et, grâce à des transporteurs de Glu T 1->

5

c/ - Schéma Général

Glucogène / G. == E1 (ATP) → G1P. → G6P ← E2 → F 6 P == E3 (ATP) → F1-6 diP
 ←== E4 ==→ P. diOH Acetone ← E5 + E5 → 3 P Glyceraldehyde ←= E6 ==→
 1-3 diP Glycerate ← E7 (ATP) → 3 P Glycerate ← E8 → 2 P Glycerate ← E9 →
 2 P EnolPyruvate == E10 (ATP) → Pyruvate X 2 : Produit final ← → Lactate et AcetylCoA

C./ - ETUDE DETAILLE DE LA GLYCOLYSE

1 / - Phosphorylation du Glucose :

C'est une «**réaction irréversible**» énergiquement catalysée par 2 types d'enzymes : l'*Hexokinase* et la *Glucokinase*, la présence d'ATP fournit l'énergie et le groupement Phosphate.

- *L'HexoKinase* : Enzyme ubiquitaire, inhibée par le produit de la réaction (Glu 6P) et, le rapport élevé ATP /ADP. Le **Km** est bas (10-5) ainsi l'enzyme à forte affinité pour le substrat avec une vitesse maximale: **Vmax** faible d'où, elle catalyse un petit nombre de molécule

- La *Glucokinase* : Enzyme non ubiquitaire localisée au foie, dotée d'une Km (10-2) plus élevée et d'une Vmax très élevée soit donc, une activité beaucoup plus faible mais, qui transforme un plus grand nombre de molécule de Glucose d'où son intérêt en état de jeûne et état post-prandiale où elle vient au secours de l'Hexokinase pour diminuer ou amorcer la transformation. du Glucose et induire l'épuration de excès de Glucose.

Le Glucose peut aussi provenir de la Glycogénolyse qui permet d'obtention du Glu. 1 P qui

est transformé en Glu. 6 P.

2 / - Isomérisation du Glu.6-P: $G\ 6\ P \rightleftharpoons E \rightleftharpoons F\ 6\ P$ par *PhosphoGlucoIsomérase Lohman*

C'est la transformation d'un Aldohexose en une Cétose : réaction réversible et, étape non limitante

3 / - Phosphorylation du Fru.6-P: $Fru\ 6P \rightleftharpoons E \rightleftharpoons Fru\ 1,6\ diP$ (PFK 1)

Elle est réalisée par la *PhosphoFructoKinase 1*, c'est une étape très importante et limitante : «**réaction irréversible**» catalysée par la **PFK** : enzyme allostérique à rôle de régulation. Elle est inhibée par le taux élevé d'ATP, de Citrate mais, activée par ADP, AMP, Phosphate inorganique et le Fru. 6 P. Il existe également une **PFK 2** qui catalyse la transformation du Fru. 6 P en Fru. 2-6 di P

4 / - Clivage du Fru. 1.6 di P. par une Aldolase \rightleftharpoons DHAP. et GAP.

C'est une réaction réversible non régulée qui fournit deux (2) molécules de «**C 3**» grâce à une *Fructose di P Aldolase* : * DiHydroxyAcétate P (DHA P) * GlycerAldéhyde 3-P (GA-3 P)

5 / - Transformation du GlycerAldéhyde : GA

Isomérisation du DHA P. par une *Triose Phosphate Isomérase*

6 / - Oxydation du GA. 3 P. par la *GlycerAldéhyde 3 P Deshydrogenase*

C'est une oxydoréduction phosphorylante équilibrée par les coenzymes NAD⁺, et Pi qui donnent des liaisons phosphates riches en énergie.

7 / - Formation d'ATP à partir du 1.3. di P. Glycerate et ADP

Elle est réalisée par une **PhosphoGlycerate Kinase** : c'est une rare réaction kinasique réversible qui fournit du 3 P Glycerate

8 / - Transfert du groupement Phosphate du «C.3» au «C.2» par PhosphoGlyceroMutase

9 / - Déshydratation du 2.P. Glycérate par Enolase \rightleftharpoons PhosphoEnolPyruvate (PEP)

Elle permet l'obtention d'une liaison Enol Phosphate à très haute énergie avec le PEP

10 / - Formation du Glycérate : $PEP \rightleftharpoons$ Pyruvate par la Pyruvate Kinase

C'est une «**réaction irréversible**» où le *Pyruvate Kinase* est activé par le Fru 1.6.diP.

La déficience est génétique et induit la non production d'ATP, d'énergie de synthèse. La baisse de la Glycolyse et de l'ATP induit la fragilité des membranes, la lyse de cellules notamment les globules

rouges avec anémie hémolytique

D/ - BILAN

- En Aérobiose

* Glu \rightarrow 2 Pyr. = + 2 ATP * 2 (NADH₂) \rightarrow 2 NAD⁺ = 6 ATP \rightarrow soit 8 ATP / mol de Glu

- En Anaérobiose :

\rightarrow Bilan net de molécule d'ATP par Glucose consommé : « 2 ATP »

* Glu \rightleftharpoons Glu 6 P = - 1 ATP * Fru 6 P \rightleftharpoons Fru 1-6 diP = - 1 ATP

* (2) 1.3.diP Gly \rightleftharpoons (2) 3 P Gly = + 2 ATP * (2) PEP \rightleftharpoons (2) Pyr = + 2 ATP

\rightarrow Bilan de consommation du transit réduit : molécule NADH / consommation de Glu : « 0 ATP »

* (2) Glyceraldéhyde 3 P \rightleftharpoons 1.3 di P Glycerate = + 2 NADH 2

* (2) Pyruvate \Rightarrow (2) Lactate = - 2 NADH 2

REGULATION

* **Ca²⁺** : Action glycogénolyse par **PKA**

* **Insuline** : Augmentation du taux des transporteurs de Glu aux muscles squelettiques et tissus adipeux Act° Glycolyse

* **La PFK.** : -ATP = Inh Allost / Charge énergétique basse \rightarrow Augmentation Glycolyse

- Citrate : Inh. - Fru 2.6. diP : Active

* **Les Hormones** : - **Glucocorticoïdes** : Inh Glycolyse toutes Kinases - **Insuline** : Effet +

*** A.D.K : 07/01 15/07/03 *** * A.D.K. : 4 x 94 / 3 x 95 / 4 x 97 *

DESTINEES METABOLIQUES DES PRODUITS
ISSUS DE LA GLYCOLYSE : PYRUVATE / NADH,H+

Destinées différentes selon le cas : Anaérobies (cytoplasme) , Aérobie (mitochondrie)

I/ - DESTINEES CYTOSOLIQUES ou Cytoplasmiques du PYRUVATE et NADH,H+

1/ - LA FERMENTATION DU GLUCOSE

a/ - Passage du Pyruvate au Lactate

Essentiellement dans les Globules rouges où pas de mitochondries et dans les muscles soumis à un travail intense donc en anoxie relative

b/ - Passage du Pyruvate à l'Ethanol

Réaction en deux (2) étapes : passage du Pyruvate en Acétaldéhyde puis en Alcool

2/ - AUTRES DESTINEES

a/ - Formation de l'Alanine

b/ - Réaction de carboxylation au niveau cytoplasmique

Cette réaction fournit du NADPH₂ indispensable à la synthèse des Acides Gras :

Pyruvate $\leftarrow \rightleftharpoons E1 \rightleftharpoons$ **Malate** $\leftarrow \rightleftharpoons E2 \rightleftharpoons$ **OxaloAcetate**

II/ - DESTINEES MITOCHODRIALES (Aérobie)

Rôle important car les crêtes contiennent ++ enzymes de la chaîne respiratoire et du cycle de Krebs

1/ - Destinées du Pyruvate

a/ - Transformation du Pyruvate en Acetyl CoA.

L'Acetyl CoA en grande partie sera oxydé dans le Cycle de Krebs = destinée principale

* **Reaction Redox** : $\text{CH}_3\text{-CO-COOH} + \text{CoASH} \rightleftharpoons \text{E1} (\text{NAD} / \text{NADH}, \text{H}^+) \rightarrow \text{CH}_3\text{-CO-ScoA}$

* **Réaction** Enzymatiq. : Catalysé par un complexe enzymatique constitué de 3 enzymes et 5 Coenzymes

b/ - Fixation du CO₂ sur le Pyruvate pour donner l'OxaloAcetate : OA

Fournit essentiellement l'OA. Qui avec l'AcetylCoA constitue le véritable substrat du C. Krebs

2/ - Le Coenzyme réduit dans la mitochondrie

07/01 A.D.K. : 93 / 4 X 94 / 3 x 95 / 5 x 97

LE CYCLE DE KREBS

I/ - INTRODUCTION



Cycle de Krebs = Cycle TriCarboxylique = C. de l'Acide Citrique, dans ce cycle mitochondrial, le Glucose après fourniture du Pyruvate se transforme en Acétyl CoA dont l'oxydation consomme 1/3 de l'O₂ et 2/3 d'ATP

II/ - DESCRIPTION DU CYCLE DE KREBS

Cf : Schéma

1/ Réactions Générales du Cycle de Krebs / C. Tricarboxylique

GLUCIDES et LIPIDES → Corps Cétoniques

* OxaloAcétate * CH₃COSCoA * CITRATE * Cis ACONITATE

* ISOCITRATE * Ac Alpha CétoGlutarate * SUCCINYL COENZ A

* SUCCINATE * TransFUMARATE * MALATE * OxaloAcétate

E1 : Citrate Synthétase E2 : Cis Aconitase E8 : Malate

Déhydrogénase

2/ Etude Spécifique des Principales Réactions

- E1 : Citrate Synthétase, Enz. Allostérique à Action Irréversible → Formation du Citrate

- E2 : Cis Aconitase, Enz. à Action Stéréospécifique Transformation du Citrate en IsoCitrate

- E3 : IsoCitrate DésHydrogénase 1 ère Enz. à NADH₂ Oxydat de l'IsoCit. en Ac. Alpha CétoGlutarate

- E4 : Alpha CétoGlutarate DésHydrogénase ; Forma du Succinyl CoA par décarboxylation Oxydative

- E5 : Succinyl CoA Synthétase ou Succinyl ThioKinase à Action Réversible, Forma du Succinate

- E6 : Succinate DésHydrogénase Enz. à Action Stéréospécifique, transfo en TransFumarate

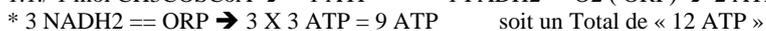
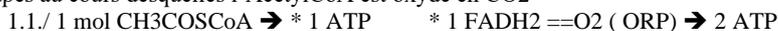
- E7 : Enolase = TransFumarase ; transfo en Malate

- E8 : Malate DésHydrogénase ; Régénération de l'Ac OxaloAcétique

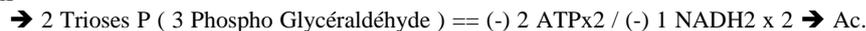
III/ BILAN ET CARACTERISTIQUE DU CYCLE DE KREBS.

1/ BILAN

Le CK pt être considéré comme une grande réaction mitochondriale se réalisant en différentes étapes au cours desquelles l'AcetylCoA est oxydé en CO₂



F1,6 diP



Pyruvique



Bilan : (4 + 6 (2 NADH₂) + 6 (2 NADH₂) + 24 = 40 - 2 = 38 ATP → 6,3 ATP/ Atome de C.

→ L'oxydation des A.G. C16:0 → 8,1 ATP/Atome de C.

Le nutriment énergétique préférentiel de notre organisme est le Glucose (use comme carburant). Crtns tissus use les graisses (Acétyl CoA produite/ Graisses) , la bonne utilisat° de l'énergie des graisses nécessite du Glucose : Glu en brûlant , brûle les graisses

2/ CARACTERISTIQUES Cycle d'OxydoRéduction

Mitochondrial

- Le CK fonctionne dans le sens des aiguilles d'une montre - Son fctmnt est lié à la présence de l'O₂

- L'on a 3 R° Irréversibles : E1,E3,E4 - Il comprend des Réactions dites Stéréospécifiques : E2,E6,E7

- Il cpd. des R° Anaplérotiques : crtnes mol quittent le CK → produits à l'ext. ou vis versa

- Régulation fct de la Disponibilité en substrats : AcétylCoA et en CoEnz (FAD+, NAD+) s/f Oxydé

* En plus de l'AcetylCoA l'on a aussi l'Inh de Phosphatase par les pdts de la réaction et l'activation de la Pyruvate Carboxylase * D'autre part si Présence de bcp d'ATP, les CoEnz réduits ne seront plus reoxydés d'où plus disponibles

*** ADK 09/05/02 15/07/03 ***

GLYCOLYSE PAR LA VOIE DES PENTOSE PHOSPHATES
--

I/ - INTRODUCTION

- 2^{eme} Voie Glycolytique d'Oxydation en Anaérobie du Glucose : App. Voie de

Warburg- Dichens,

Voie des Hexoses MonoPhosphates. . Intérêt Non Energétique ms fournit des Pentoses

→ Biosynth. Nucléosides , Ac Nucléique et NADPH₂ : CoEnz réduit

indispensable à ++ Réactions Anaboliques des Lipides : Ac. Gras, Chol., Hor. Stéroïdes...

- Réalisée ds tissus Hyperactifs : Hépatoc., Adipocytes, Glandes Mammaires, Gl. Surrénales

- Série de Réactions en 2 Phases :

* **Oxydation° du Glu** sf de G6P, Pdct° NADPH₂ et Pentoses Phosphates.

* InterIsomérisation des Oses formés : Transcétole, TransAldolisation

II/ - SCHEMA GENERAL

III/ - ETUDE DETAILLEE

A/ - REACTION D'OXYDATION du G. 6. P.

1/ - Deshydrogenation par Glu 6. PhosphoDeshydrogenase (G6P DHase : *Enz de Warburg*)

2/ - **Déficit en G.6P.DHase** : → Anémie Hémolytique

* G6P DHase permet la formation de NADH₂ : CoF. de réduction – Réduction de H₂O₂

3/ - Hydrolyse du 6 P. GluconoLactone par une Lactonase

Hydrolyse assurée par une Lactonase , **R° Irréversible** et fournit le **6.P.Gluconate**

qui subit

une Déhydrogénation et une Décarboxylation° → « **Ribulose** » ap du **3 Ceto6P Gluconate**

B/ - INTERCONVERSIONS des PENTOSE

R° non Oxydatives avec plusieurs Etapes permettant d'éviter l'Accumulation des Pentoses P qd la demande de NADPH₂ est supérieure à celle des Pentoses P.

1/ - Isomérisation du Ribulose : P.PentoseIsomérase et 3P. Isomérase

- **Ribulose 5P** pt → **Ribose 5P** par *P.PentoseIsomérase* et du **D. Xylose 5P** par *3 P Isomérase*

2/ - TransCétole – TransAldolisation

a /- TransCétole par une TransCétole (TTP + Mg⁺) → 3PGA + SedoHeptulose

Transfert d'un Radical Cetol d'un Ose Cétole sur une Fct° Aldehyde d'un autre Ose

D. Xylose + Ribose ← == *Transcetolase* (Tpp / Mg) == → **3 P GA + D Sedoheptulose 7 P.**

b / - TransAldolisation

Transfert enzy. d'un radical à 3 C. Tricarboné d'une Cetose sur une Fct° Aldehyde d'un

Aldose

SedoHeptulose + 3PGA ← == *TransAldolase* == → Erythrose 4P + Fructose 6P.

3/ - Autres TransCétole

D. Xylose 5P + Erythrose 4 P ← = *Transcetolase* (Tpp/Mg) = → 3 P GA + Fru 6P

IV/ - BILAN et INTERET: Formation de Pentoses 5P et de NADPH₂

6 G.6.P → **12 NADPH₂** + **6 CO₂** + **6 Pentoses 5P** et 6 Pent → 4 Fru6P + 2 trioses P → 3 Pyr

A.D.K. 5 x 94 / 3 x 95 / 5 x 97

*** ADK 07/01 15/07/03 ***

OXYDO-REDUCTION PHOSPHORYLANTE (ORP)
OU PHOSPHORYLATION OXYDATIVE

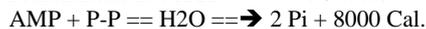
I/ - INTRODUCTION**Obj. : Formation. d'ATP à travers une R° d'oxydation**

Déf. : C'est le couplage d'une réaction d'Oxy. / Réduction libératrice d'énergie avec la récupération d'une partie de cette Energie s/f d'ATP (par phospho. de l'ADP en ATP)

Le but est d'obtenir l'ATP qui fournit de l'E. / différentes réactions chimiques :

R. de Synthèse R. de Transport trans-membranaire resp. de la Temp. corporelle

Présentation de l'ATP : * Formule

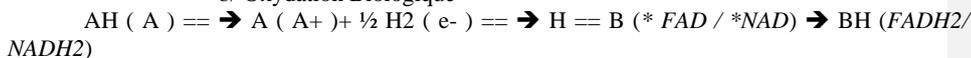
**II/ - RAPPELS**

1/ LA NOTION D'OXYDATION CHIMIQUE et BIOLOGIQUE

a/ Oxydation Chimique : $\text{C} + \text{O}_2 \rightarrow \text{CO}_2$ Un comp. qui gagne 1

O₂ s'oxyde

b/ Oxydation Biologique



== Oxydation ==> Production d'ATP (FADH₂ → 2 ATP / NADH₂ → 3 ATP)

2/ LA NOTION de POTENTIEL REDOX & de VARIATION d'ENERGIE LIBRE

III/ - L'OXYDOREDUCTION PHOSPHORYLANTE : On distingue 2

Types

1/ - ORP Qualifié au niveau du Substrat : Ds le Cytoplasme en Anaérobie

C'est un phéno rare et, l'exemple type ← du 3 PhosphoGlycérAldéhyde issu de la glycolyse en 3 P Glycérate ** **Formule** : 3PglycerAld. == Oxydation ==> 3 P Glycérate

MECANISME : R-CHO + Enz-SH == R° d'Addit° Z1 → X1 == E1 ==> X2 == E2 ==> X3 (R-COOH) 3 P Glycérate

E1 : 3 P GlycerAld. Déhydrogénase à NAD/ **E2** : 3 P Glycérate Kinase (pt être Réversible)

-Bilan : Formation - NADH₂ → 3 ATP / - 1 ATP. On aura un système qui ne prend les H₂ pour passer à l'int. de la mitochondrie où ils vt rencontrer les NAD → NADH₂ → 3 ATP

c'est le système des Navettes qui vt permettre ce transfert d'H₂

SCHEMA : Formules de Transformation

1/ OxaloAcétate ← NADH₂ / NAD → Malate Entrée ds Mitoch. pr ORP Vraie

2/ Alpha GlyceroPhosphate ← NAD/NADH₂ → 3 P DiHydroxyAcetone

2/- L'ORP MITOCHONDRIALE = ORP Vraie

A/ - Définition. : Elle se déroule directement dans la mitochondrie et, a besoin d'O₂. Elle est mitochondriale sur les crêtes et Aérobie.

On décrit 4 Complexes Enzymatiques décrits et isolés par **GREEN** notés de **I à IV** :
de nature MétaLoLipoProtéiq. : 35% de Lipides rattachés à la Protéine Enz. et 1 CoFacteur
métallique qui est 1 cation métallique Me (n+) Ex : **Fe** n+ de 1 → **IV** et du **Cu** n+ pour le **IV**

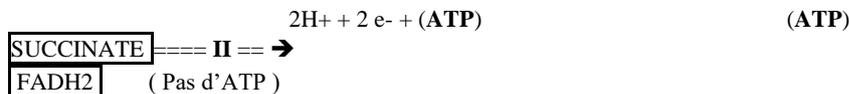
B/ - Description

- * **Complexe Enz. N°I** → ATP : c'est le *NADH2 CoEnz Q Réductase*
- * **Complexe Enz. N°II** Ne → pas d'ATP : *Succinate Déshydrogénase CoQ. Réductase*
- * **Complexe Enz. N°III** → ATP : *COQ. H2 Cytochrome C Réductase*
- * **Complexe Enz. N°IV** → ATP C'est la *Cytochrome C Oxydase*

C/ - Mécanisme Général



O2-



D/ Bilan

- NADH2 → 3 ATP - FADH2 → 2ATP - Pyr → 15 ATP - Glucose : 38
ATP
- Ac. Gras C16 :0 → 130 ATP - l'Acetyl CoA → 12 ATP
- La Vitamine C = Ac; Ascorbique = ac. qui va permettre de réduire le Cytochr. C →
Cytochr. C réduit Fe2+ qui va être réoxydé par le *Cytochr. Oxydase* en + du Complexe IV

E/ Facteurs Intervenants

- **Facteurs Découplants** : ils empêchent les 2 Processus de se produire - OxydoRed.
- R° Phosphorylante . Ce st * DNP * Thyroxine * Barbituriques
- Facteurs Inhibant les Complexes
- * Cplx I : Inhibé par AMVTAL et Totonone (Insecticide) * Cplx III : AntiMycine A
- * Cplx IV : Inh. par le Cyanure ; le Monoxyde de C (CO) ; l'Hydrogène Sulfureux H2S

F/ Régulation de l'ORP

- *ADP Stimule ORP d'où Aug. production ATP
- * NADH2 Stimule ORP. → Product° ATP
- * Oxygène Stimule ORP → Product° ATP
- * FADH2 Stimule ORP → Production ATP
- * Excess d'ATP Inhibe l'ORP
- * NADH2
- * Baisse ADP Inh. l'O.R.P
- * Baisse FADH2 Inh. l'ORP

ADK 13/05/02

DESTINEES METABOLIQUES DES PRODUITS
ISSUS DE LA GLYCOLYSE : PYRUVATE / NADH,H⁺

Destinées différentes selon le cas : Anaérobies (cytoplasme) , Aérobie (Mitochondrie)

I/ - DESTINEES CYTOSOLIQUES ou Cytoplasmiques du PYRUVATE et NADH,H⁺

1/ - LA FERMENTATION du GLUCOSE

a/ Passage du Pyruvate au Lactate

Essentiellement dans les Gl Rouges où pas de Mito et ds les Muscles soumis à un Travail intense donc en Anoxie relative

b/ Passage du Pyruvate à l'Ethanol

R° en 2 Etapes : Passage Pyruvate en Acétaldéhyde puis en Alcool

2/ - AUTRES DESTINEES

a/ Formation de l'Alanine

b/ Réaction de Carboxylation au nv. Cytoplasmique

Cette R° fournit du NADPH₂ indispensable à la Synth. Des Ac. Gras :

Pyruvate \leftarrow == E 1 == \rightarrow Malate \leftarrow == E2 == \rightarrow OxaloAcetate

II/ - DESTINEES MITOCHODRIALES (Aérobie)

Rôle important car Crêtes contiennent ++ Enzymes de Chaîne Respi & Cycle de Krebs

1/ - Destinées du Pyruvate

a/ - Transformation du Pyruvate en Acetyl CoA.

L'Acetyl CoA en grande partie sera Oxydé ds le **Cycle de Krebs** = destinée principale

* **React° Redox** : CH₃-CO-COOH + CoASH == E1 (NAD / NADH,H⁺) \rightarrow CH₃-CO-SCoA

* **React° Enzymatiq.** : Catalysé/ 1 Complexe Enzy. constitué de 3 Enzy et 5 CoEnzy

b/ - Fixation du CO₂ sur le Pyruvate pour donner l'OxaloAcetate : OA

Fournit essentmt l'**OA**. Qui avec l'**AcetylCoA** constitue le véritable **substrat du C. Krebs**

2/ - Le CoEnz Réduit dans la Mitochondrie

07/01 A.D.K. : 93 / 4 X 94 / 3 x 95 / 5 x 97

LA GLUCONEOGENESE

I/ - INTRODUCTION : Cycle de CORI

Mr et Mme **CORI** montrent en 1929 que biosynthèse *Glu* possible ds Foie, Rein ap de l'*Acide Lactique* formé ds Muscle, ou ds conditions d'Anaérobiose

II/ - SCHEMA GENERAL

Cycle du Schéma correspond à l'**Inverse de la Voie d'Embden Meyerhoff** avec **3 Réact°** de Déviation

= R° **Non Réversibles**. Son siège est essentiellement Cytoplasmique. et Mitochondriale.

Les PPx Précurseurs = **Pyruvate, Lactate**, crtns **Acides Aminés** Glucoformateurs: *Ala, Val, Ser*

III/ - ETUDE DETAILLE : 3 Déviations

A/ - 1 ère Déviation : Passage du Pyruvate au PhosphoEnol Pyruvate

Dans la phase Cytosolique c'est l'inverse jusqu'au Fru 1-6 DiP Cf: *Schéma*

- Réaction de Wood et Werkman - Réaction de Salles et Ochoa : Pyruvate →

OxaloAcétate

PYR == Carboxylat+ NADPH2 /Enz *Maliq.* → **Malate** === NADH2 → **OA** === **PEPCK** → **PEP**

B/ - 2 ème Déviation: Fru 1-6 diP → Fru 6P par *Fru 1,6 diPhosphatase 1 (FDP1)*, Pple Barrière

La **Fru DP (2-6)** inhibe la *Fru Di Pase* alors qu'elle Active la **PFK1**= Pase dt l'activation est fct de la Phosphorylation ; la PFK1-P a une activité Phosphatase et la PFK1 Déphosphorilée a une act. Kinase

La Phosphorylation ← Action du Glucacon , Catecholamine pdt p. de Jeune et Glycogenogénèse

La Déphosphorylation se fait ss action de l'Insuline pdt période Glycogénolyse → Cycle Futile

C/ - 3 ème Déviat°: Glu 6P == *G6Pase* → **Glu Libre** Enz Foie, Rein / rôle Regulateur Glycémie

Glu 6 P retrouvé au n du Foie qui seul intervient des Régulation de la Glycémie : C. Futile

Le déroulement de la R° des un sens bloque celui des l'autre et inversement. Cycle égulé par la charge énergétique et /ou le ptl de phosphorylation.

La Néoglycogénèse est nécessaire pr la recharge de la Glycémie, elle est activée par le Cortisol, Glucagon, l'absence d'Insuline chez les Diabétiques NID, ou les incapacités de l'Ins chez les DID

** Rapport Ins/Glucagon : si I/G Sup à **1** → Baisse Néoglycogénèse

IV/ - COMPOSES GLUCOFORMATEURS

A/ - Les Acides Aminés (AA) : Vérit. Intermédiaire du Catabolisme Glucidique et C.

Krebs

→ Passage par le **Pyruvate** : *Ala, Ser, Glycine, Thréonine* * Thr → Gly → (Cys , Ser , Ala)

→ **PYR**

→ P. par **OxaloAcétate** : *Ac Aspartique* → P. par l'**Ac alpha Cétoglutarate** : Glu, His, Pro, OHPro, Arg

B/ - Les Lipides et Dérivés

I/ - Le Glycerol : Les Enz st Hépatiques, le Coeur transforme les D' en Energie

1 ère Voie : Glycerol == *GDH / NAD+* → Glycerolaldehyde GA === *GA-Kinase* → 3 PGA

2^{ème} Voie : 3 P GA == PhosphoGlyceroDeshydrogenase → P. DiHydroAcetone PDHA

2/ - Les Ac. Gras (Nbre Impair de C): Entrée ds CK ap du Succinyl CoA par la Néoglucogénèse

Ac Gras. → PropionylCoA. == Carboxylat(Biotine)/Isomérisat(VitB12)^o → Succinyl CoA

V/ - REGULATION °:

La Régulation de la Glycémie a lieu essent au n de la 2^{ème} déviation : Fru 1-6 DP → Fru 6 P

La Néoglycogénèse → Dim de circulation du *Glu* circulant, Dim de l'Energie à utilise pr pdct^o de *Glu*

Elle a lieu au bout de 48-72 H de Jeune, c'est tout un processus pr normaliser la Glycémie en cas d'abs

de *Glu*, c'est un processus de formation de *Glu* ap de pdts non glucidiques et de métabolites du *Glu*

LA GLUCOGENESE : Biosynthèse Glucose 4/ - Pentoses → Glu

1/ - **Fructose** → Glucose : Fructosémie Congénitale II ← déficit en Fru 1,6 diPAldolase

Fru == *FructoKinase* ==→ Fru 1P == *Fru 1 P Aldolase* ==→ P DHA + GA = *Plase* → 3PGA

3PGA + P DHA == *Fru 1,6 diP Aldolase* → F.1,6 diP == *Pse 1* ==→ Fru 6P → Glu Libre

2/ - Gal. Gal = *GalKase* → Gal1P = UDP GalPrylase → UDP Gal = *Iso* → UDP Glu → Glycogène

Déficit Gal1P. → Galactosémie Congénitale → Cataracte / Hépatomégalie / Lésion

3/ - Mannose:

Man == *HexoKase* → Man 6P == *Iso* → Fru 6P → Glu 6P == → Glu Libre

LE METABOLISME DU GLYCOGENE

I/-INTRODUCTION : Définition et Structure du Glycogène

- **GlycogénoGenèse** = Biosynth. Glycogène. - **GlycoGénolyse** : Hydrolyse Glycogène en Glu.

* **Glycogène** = Glucide le + ramifié : structure de l'Amylopectine = Isoamylose avec **N alpha (1-4)** Liaisons GlucoPyranosyl et de tps en tps des ramif avec des L. **N' Alpha (1-6)** ts les 3-5 mol de Glu

La Fct Réductrice s'engage ds les L **alpha D (1-4)** ms à la fin l'on a une fct réductrice libre ; les ramifications églmt engage la fct **alpha D (1-6)** l'on n'a dc plus de fct Réduc. mais plutôt N Fct Non R

II/ -GLYCOGENOGENESE : Glu 6P → Glycogène par ++ Enz et Substrats

Glu == HexoKinase → Glu 6P == P Glu Mutase → Glu 1 P == UDP Glu Phosphorylase → UDP Glu

1/ - **Enz Glycogène Synthétase** = Alpha Glycosyl Alpha 1-4 Glucosyl Transférase

UDP -Glu = Forme Active du Glu où va agir la *Glucogène Synthétase* qui transfère le Glu sur le Glycogène au cours de la synthèse selon une L. alpha 1-4. A partir d'un crtn Nombre de mol de Glu,

(**sup à 7**) l'on a l'action d'une Enz Branchante qui provoque une ramification du Glycogène

2/ - **Enz Branchante** : Amylo alpha (1-4), alpha (1-6) TransGlycosylase, elle vient prendre

qd le nbre Oses de la chaîne est Sup à « 7 », les 3 premières mol ayant une L. alpha (1-4) qu'elle transfère pour en faire une L. alpha (1-6)

3/ - Origine UDP Glucose : ← **Glu 1 P**. ds ts les Tissus ; ms le Foie a eglmt *GalactoKinase*

III/ - GLYCOGENOLYSE : Glycogène → G.6 P. → Glu. libre dans Foie

1/ - **Glycogène Phosphorylase** (Hépatique et Musculaire) qui libère le **Glu s/f de Glu 1P**

qui par une *Mutase* donne le **Glu 6P** qui doit oblig. subir une Glycolyse. Au n du Foie grâce à une Enz Spé : *Glu 6 Phosphatase* fourniture de Glu Libre qui régule la Glycémie

2/ - **Enz. Débranchante** Intervention pour les L. alpha 1-6, avec transfert de 3 mol sur la chaîne linéaire s'il reste une seule mol de Glu ; elle est retirée par l'*alpha 1-6 Glucosidase* et lib de Glu Ss P

3/ - **Maltase Acide des Lysosomes** : *Glycosidase (1-6 et 1-4)* Déficit → *Mal de Pompe*

VI/ REGULATION 1/ - **Mécanisme** : Phospho et Dephosphorylation par Glyco Synth et Gly Phospho

Cette Régulation est un Cycle Futile, cad lorsqu'une R° à lieu la seconde est bloquée et inversement

Elle est ss le Contrôle de 2 Enz : la *Phosphorylase* et la *Synthétase*, c'est la R° de Phosphorylation qui Active une Enz et Désactive l'autre ; en abs de Phosphorylation elle dvt Inactive et l'autre Active

2/ - Phosphorylation des Enzymes du Métabolisme du Glycogène

Liée à l'Activité de Protéines : Pr Kinases (**PK**) et Pr. Phosphatases (**Ppases**) ← Changement de Conformation Spatiale qui les rend ss Formes peu ou très Actives ; Régulée / Conc AMPc et Ca

* *Glyco. Synth.* Active ss f Déphospho * *Glyco. PPhylase* Active ss f Phospho

La *Phosphorylase* est Activée par Phosphorylation qui se fait par l'action de ++
Hormones

: Catécholamine, glucagon, cortisol qui activent l'*AdénylCyclase* qui transf. **ATP** en **AMPc**
qui Active

une *Prot-Kinase A* : **PKA** dotée de 2 Ss unités « **C** » et « **R** » : Catalytique et Régulatrice

a/ Phospho de Glyco.Phosphorylase: **←** Aug de Ca^{+} / **AMPc** ; **PKA** Activé : phosphoryle
ttes les Pr.

b/ Glycogène Synthétase : Phosphorylation ss infl. **PKA**, **AMPc** et Ca^{+}

3/ - Déphosphorylation : Phosphorylase Phosphatase

Elle va Déphosphoryler la Gly Phosphatase et Synthétase, la Synthétase div Active et ap du
Glu de la circulation va assurer la Synth. du Glycogène

4/ - Régu. ds les Diff Tissus **a/ le Foie** : Assurée par l' Hépatocyte avec le

Glucagon et

l'**Insuline** Gyco hépatiq.= Réserve pr tt l'Orga; car pas de G6Pase(pt départ Glycolyse) ds
Muscle

b/ **le muscle Strié**: Gyco= Réserve locale, le Ca^{+} active par la Ppylase Kinase la
Glycogénolyse

5/ -Régulation par Allostérie : **Le Glycogène** = Activateur de Glyco Synth et Inh G. Phospho

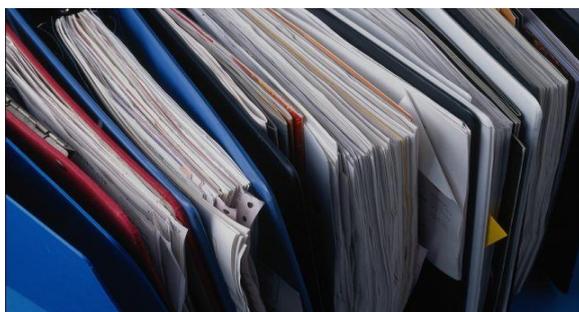
* **Le Calcium** : il aug l'action de Phosphorylat° du Gly Pptase, il est Acti. Allo de la Ppylase
Glyco.

* **Le rapport Ins/ Glucagon** Si I/G Sup à **1** → Métab. du Glu ds le sens
Glycogénogenèse

AMP → - d'Energie et Acti Allo G. Ppylase → Aug **ATP** =Inh allo de Glyco.Synth, Accumu
de G6P → Glycogénogenèse

LES LIPIDES

COURS BIOCHIMIE 2003/2004
Pr DIAFOUKA



LES LIPIDES / LES VITAMINES
LES HORMONES STERODIENNES

COURS BIOCHIMIE 2002/2003
Pr DIAFOUKA et Coll

a mis en forme : Justifié, Bordure : Haut: (Pas de bordure), Bas: (Pas de bordure), Gauche: (Pas de bordure), Droite: (Pas de bordure)

ETUDE DES PRINCIPAUX CONSTITUANTS LIPIDIQUES

A/ - LES ACIDES GRAS

A.I. / - DEFINITION

A.II./ - NOMENCLATURE

1/ - D'UNE MANIERE GENERALE

2/ - AUTRES NOMENCLATURES

3/ - EN PRATIQUE

B/ - ETUDE DESCRIPTIVE DE QUELQUES ACIDES GRAS

I/ - ACIDES GRAS SATURES NON CYCLIQUES C_n : O

- 1/ - Acides Gras Saturés à chaîne droite
- 2/ - Acides Gras Saturés à chaîne ramifiée
- 3/ - Acides Gras à noyau ou cyclique

II/ - ACIDES GRAS INSATURES OU ETHYLENIQUES

1/ - Acides Gras Insaturés non cycliques

- Les MonoInsaturés : une (1) double Liaison
- Les PolyInsaturés

* Doubles Liaisons en position malonique : (2) séries (Linoléique/ Linoléique)

* Doubles Liaisons en position conjuguée

* Doubles Liaisons en position succinique

III/ - ACIDES GRAS ACETYLENIQUES

LES LIPIDES / GENERALITES

1/ - DEFINITION

Les Lipides sont des substances organiques de poids moléculaires (PM) élevé, caractérisées par leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans les solvants organiques non polaires (*éther, benzène, chloroforme, alcool*)

L'on a deux (2) groupes Lipides : les lipides vrais et les lipoïdes ou lipides apparentés.

- **Lipides Vrais** : Lipides qui ont dans leur structure un Acide Gras (AG); ils résultent de la condensation d'un AG avec soit un *Alcool* par estérification, soit une *Amine* par amidification.

Ils sont dits «**Saponifiables**», en présence d'une base forte (*NaOH, KOH, NH4*) ils donnent des sels alcalins solubles ou «**Savons**»

- **Lipoïdes** : ne possèdent pas d'AG dans leur structure donc, ne peuvent donner des Savons

Ils s'apparentent aux Lipides par leur caractère d'insolubilité dans l'eau et solubilité dans les solvants organiques non polaire, ils sont dits «**insaponifiables**». Ils peuvent être de plusieurs natures dont : * la nature alcoolique (*Alcool. Cerylique*) * la nature aminée (*Sphingosine*)

* la nature polycyclique (*Vit. ADEK, Stéroïdes, CoEnz. Q*).

L'on a aussi dans ces Lipides : les Graisses, les Huiles, les Cires.

2/ - REPARTITION DANS L'ORGANISME

L'on distingue deux (2) grands types de Lipides : les Lipides de structure et les circulants

- **Les Lipides de structure** : contenus dans les membranes cellulaires, les adipocytes sous forme de Triglycérides ou forme de réserve.

- **Les Lipides circulants** : qui circulent dans les différents liquides biologiques appelés humeurs comme le plasma, le sérum, le sperme. Dans le plasma, leur solubilité est due à leur enrobage par des protéines particulières, les «lipoprotéiques» : forme de transport et de distribution.

3/ - ROLES DES LIPIDES

Les Lipides ont trois (3) rôles majeurs :

- **Rôle d'élément de structure**: par leur présence dans les membranes cellulaires et les Triglycérides

- **Rôle énergétique**: car les AG des Lipides vrais donnent par la bêtaoxydation de l'énergie s/f ATP

- **Rôles particuliers** :* Hormonal (H. stéroïdiennes sexuelles: Oestro/ Andro; H. surrenaliennes)

* Vitaminiques (ADEK) * Transport (Protons H⁺ et Electrons des Coenzymes de la chaîne respiratoire)

4/ - LES SOURCES

Les Lipides ont deux (2) sources essentielles : la source exogène et la source endogène

- **La Source exogène** : par le biais de l'apport alimentaire

- **La Source endogène** : par la synthèse in-vivo principalement dans certains tissus : le foie, les adipocytes, les glandes stéroïdoformatrices.

Quelle que soit la source, la distribution est assurée par voie liquidienne s/f de Lipoprotéines. Ceci en vue soit de leur participer dans la synthèse des membranes ou soit, d'être catabolisés et libérer d'autres substances : c'est le métabolisme. Il y a un équilibre parfait entre la quantité de Lipides synthétisée et celle catabolisée. L'on a donc un «taux modéré de Lipides» dans l'organisme et, toute rupture sera à l'origine de plusieurs pathologies liées soit à une accumulation ou à un déficit.

5/ - PATHOLOGIE

5.1/ - Accumulation des Lipides ou : Dyslipidoses dans le sang = Hyperlipidémie ou Lipoprotéinémie, dans les tissus (cerveau) l'on a la maladie de Refsum caractérisée par une idiotie importante. Cette accumulation est due soit à une synthèse accrue soit, à une diminution de la dégradation. Elle peut entraîner des dangers car «arthrogènes» et provoquer des accidents vasculaires cérébraux «AVC», ceci impose le dosage des Lipides afin de réaliser le dépistage de ces anomalies.

5.2/ - Diminution dans le sang = Hypolipidémie qui est observée soit, en cas d'alimentation déséquilibrée ou d'insuffisance hépatique soit, à un catabolisme exagéré: cas d'hyperthyroïdie.

6/ - CLASSIFICATION

Il en existe plusieurs mais, l'on en retiendra une seule celle des Lipides simples et des complexes.

6.1./ - Les Lipides simples

Les Lipides simples comportent dans leur structure que du carbone (C), de l'hydrogène (H) et de l'oxygène (O). Ils sont représentés par :

- **Les Glycérides** : composés de Glycérol et d'Acide Gras (AG)
- **Les Stérides** composés de Stérol (Ergostérol / Cholestérol) et d'acides Gras (AG)
- **Les Cérides** composés d'Alcool à longue chaîne aliphatique et d'AG.

6.2./ - Les Lipides complexes

Les Lipides complexes sont dotés dans leur structure en plus du C,H,O, de l'azote (N) ou, du phosphate (P) ou, du soufre (S) ou, des oses ou des dérivés d'oses.

a/ - Les Glycéro PhosphoLipides

- Les Acides Phosphatidiques
- Les Lécithines
- Les Cephalines

b/ - Sphingolipides

- **Les Ceramides** : Acyls sphingosine
- Les PhosphoSphingolipides

- **Les GlycoSphingolipides** dotés d'un ou plusieurs oses ou, dérivés d'oses avec, éventuellement des groupements sulfates qui sont appelés les «Sulfatides»

*** ADK 23/06/04

07/07/03

ADK 25/06/02

LES PRINCIPAUX CONSTITUANTS DES LIPIDES

A/ - LES ACIDES GRAS (AG)

I/ - DEFINITION

Les Acides Gras (AG) sont les constituants universels des Lipides vrais; ils ont une structure «monocarboxylique», un nombre d'atome de carbone «pair» compris entre **4** et **32**; une chaîne saturée ou insaturée qui peut être souvent linéaire, parfois ramifiée ou cyclique et, pouvant avoir exceptionnellement un nombre de carbone impair.

II./ - NOMENCLATURE

1/ - D'une Manière Générale

La Nomenclature peut s'écrire de la façon suivante: **Cn:X** avec **Cn** = nombre d'atomes de C

X = nombre de double liaison Ex : ***C14:0** → *Acide Myristique* * **C16:1** → *Ac. Palmitoléique*

Mais elle est peu précise pour les AG insaturés car, elle ne permet pas de préciser la position de la ou des doubles liaisons alors qu'elle joue un rôle taxonomique important, et elle ne permet pas de savoir si la configuration spatiale est Cis ou Trans

A cause de ces inconvénients, on préfère deux (2) autres représentations :

* a,b,c ... Cn : X Cis ou Trans et, C n D a,b,c... Cis ou Trans

* **a,b,c** = Position des doubles liaisons * **C n** = Nombre de carbone (C)

* **X** : Nombre de double liaison * **Cis** ou **Trans** = Position spatiale

La Position spatiale «Cis» est la plus rencontrée dans la nature est sur le plan biologique

2/ - En Pratique

Elle peut soit utiliser un «nom trivial» soit, un «nom scientifique»

- **Nom trivial** (vulgaire) Ex : *Acide. Palmitique* : **C16 :0**, cette dénomination est non intéressante car sans renseignements sur la structure, l'on préfère donc la dénomination scientifique

- **Dénomination scientifique**, elle prend en compte un certain nombre d'éléments :

* le caractère saturé de la chaîne marquée par la désinence «**ane**» et, insaturé marquée par «**ène**» précédé par di, tri (2D, 3D) pour désigner le nombre de double liaison

* le caractère «acide» des AG marqué par la désinence «**oïque**»

* Le nombre d'atome de carbone est mis en préfixe. Ex : * Ac. Hexadecanoïque = C16:0 → *Acide. Palmitique* * *Acide. Oléique* → 9 C18: 1 Cis = Ac 9-10 Octadecanoïque

	<i>Nom Trivial</i>	Dénomination Scientifique
* C16: 0	<i>Acide Palmitique</i>	Ac. Hexadecanoïque
* 9 C18: 1 Cis	<i>Ac. Oléique</i>	Ac. 9 cis Octadecanoïque
* 9,12 C18: Cis, Cis	<i>Ac. Linoléique</i>	Ac. 9,16 cis, cis

Octadecadienoïque

B - ETUDE DESCRIPTIVE DES ACIDES GRAS

I/ - ACIDES GRAS SATURES NON CYCLIQUES = C n : O

1/ - Acides Gras Saturés à chaîne linéaire droite

Cn H2n O2 4<n<32

* **C_n H_{2n} O₂** : Formule brute * F. développée: CH₃ – CH₂ – CH₂ ... CH₂ –CH₂-COOH

- Le carbone N° 1 est l'atome de «C» du groupement carboxylique terminal. Pour l'ancienne nomenclature qui subsiste, l'on utilise les lettres de l'alphabet Grec avec, **alpha** : attribué au «C» le plus proche du groupement carboxylique «COOH»

- En réalité l'on a une configuration en zig zag dans l'espace pour tenir compte des angles de valence des atomes de «C» (109° 28') et les distances interatomiques.

Dans la nature l'on a beaucoup plus les Ac. palmitique, Stéarique et beaucoup moins les Ac. Myristique, Lignocérique ...* **Butyrate C4:0** (beurre de vache) * **Laureate C12:0** (Coco, Laurier)

* **Myristate C14:0** (Noix Muscade) * **Palmitate C16:0** * **Stéarate C18:0** * (Huile animale et végétale) * **Arachidate C20:0** = Ac Eicosanoïque (huile d'arachide) * **Lignocerate C24:0** (Cerveau).

2/ - Acides Gras Saturés à chaîne ramifiée :

Ils sont moins nombreux et, sont dotés d'une ramification souvent courte et, avec parfois plusieurs ramifications. Le nombre de «C» peut être impair, les plus utilisés en Médecine sont des extraits bactériens en particulier du bacille de Koch (BK)

- **Ac Tuberculo-Stéarique C19:0** = Acide. 10 – MéthylStéarique

- **Ac. Mycocercosique C32:0** = Ac. 2,4,6,8 TétraméthylOctacosanoïque

Ces deux AG injectés à un animal induisent localement la formation de tubercules

- **Ac. Phytanique C20:0** = Ac. 3,7,11,15 TétraméthylPalmitique s'accumule au cours de la maladie de Refsum qui est due à un déficit en alpha Oxydase qui catalyse la dégradation de l'AG.

3/ - A.G. Saturé à noyau ou cyclique

Ils sont très rares dans la nature, le plus connu est isolé de deux (2) bactéries *Lactobacillus* et *Agrobacterium* qui sont responsables de tumeurs cancéreuses chez les végétaux; c'est l' **Ac. Lactobacillique** : C19:0 = Ac 11,12 Méthylène Stéarique

II/ - ACIDES GRAS INSATURES OU ETHYLENIQUES

Ils ont dans leur structure une chaîne qui peut être «droite ou ramifiée» pouvant comporter une (1) ou plusieurs doubles liaisons. Suivant le nombre, on peut avoir les Monoéthyléniques, Di, Tri, et, Polyéthyléniques

La présence de doubles liaisons implique la notion «**d'isométrie géométrique**»:

Cis et Trans

et, «**d'isométrie de position**» d'intérêt majeur si l'on a deux (2) ou plusieurs doubles liaisons à la fois pour expliquer les formes: conjuguée, malonique et succinique.

* **Conjuguée** = CH – CH = les 2 doubles liaisons sont séparées par une simple liaison

* **Malonique** =CH-**CH₂**-CH= les 2 doubles liaisons sont séparées par un groupement **CH₂**

* **Succinique** = CH –**CH₂-CH₂**-CH= les 2 doubles liaisons séparées par deux groupes méthylène

Si un AG a deux (2) doubles liaisons, cela suppose quatre (4) isomères géométriques :

Cis – Cis, Trans-Trans, Cis -Trans et Trans - Cis. La plupart des AG sont s/f **Cis** : forme la plus stable, la plus réactive et qui se présente s/f **liquides**. Les AG Trans étant s/f solides

1/ - ACIDES GRAS INSATURES NON CYCLIQUES

a/ - Les Monoinsaturés : une (1) double liaison

Ils ont un nombre d'atome de carbone «pair», au moins **10** atomes de «C» sauf l'*Ac. Crotonique (C4)*

- Acides Gras à chaîne droite

→ *Acide Crotonique = C 4 D 2 Cis* : Ac 2 Buténoïque, abondant dans l'huile de Coton

→ *Ac. Palmitoléique = C16 D 9 Cis* retrouvé dans les graisses de reptiles et animaux marins

→ *Ac Oléique = C18 D9 Cis* : liquide sous forme Cis à température ordinaire mais, placé en milieu HNO₂, il donne la forme Trans : l'*Ac. Elaidique* qui est solide.

L'Acide Oléique existe dans les huiles animales:30-55% ; huiles végétales: 50-80% (olive, arachide); le lait des mammifères (femme 34% / vache 15-30%)

- Acides Gras à chaîne ramifiée

→ *Acide Phtienoïque = C25 D2 Cis*, extrait des lipides du Bacille de Koch.

b/ - Les PolyInsaturés Polyéthyléniques : Di,Tri ...

Il s'agit des AG qui ont 2 ou 3 voire plusieurs doubles liaisons dans leur structure

b.1./ - AG à doubles liaisons maloniques 2 séries (Linoléique / Linolenique)

→ Série Linoléique: **C18 D 9,12 cis, cis** AG contenu des plusieurs huiles végétales.

- Chef de file: *Ac Linoléique* = AG indispensable, non synthétisable par l'homme. Il existe dans huiles de Pavot, de Lin et, doté d'une position spéciale de la double liaison entre le **6 et 7^{ème}** atome de «C» en partant du groupement méthyl (CH₃) et non du carboxylique (COOH)

Il est le précurseur chez l'homme dans la synthèse des autres AG indispensables

- *Ac. Gamma Linoléique = C18 D 6,9,12* - *Ac. HomoLinoléique = C20 D 11,14*

- *Ac. Gamma HomoLinoléique = C20 D 8,11,14* - *Ac. Arachidonique = C20 D 5,8,11,14*

→ Série Linolenique: **C18 D 9,12,15 cis,cis,cis** abondant dans les huiles végétales (Pavot, Lin)

- Chef de file : *Ac. Linoléique* - *Ac Gamma Linoléique* : C18 D 6,9,12,15

Dans cette série, les AG ont la 1^{ère} double liaison entre le **3 et 4^{ème}** atome de «C» en partant du méthyl (CH₃). Ils n'auront donc pas les mêmes propriétés que les AG de la série Linoléique, car certains sont indispensables et; d'autres pas. Il n'existe pas d'interconversion entre les 2 séries

b.2./ - AG à doubles liaisons conjuguées

→ *Ac. Oléostéarique* : C 18 D 9,11,13 cis,cis,cis = Ac 9,11,13 Octadecatriénoïque

Composants très importants des huiles siccatives: accélère le séchage des peintures et vernis

b.3./ - AG à doubles liaisons en position succinique (huile de foie de morue)

→ *Ac. Clupanodonique* : C22 D 4,8,12,16,20 Cis ...Cis = Ac 4,8,12,20
Docosénoïque

c/ - Les Acides Gras Insaturés Acetyléniques (à triple liaison)

Ce sont des AG très rares et possédant des triples liaisons pouvant être conjuguées ou non

- *Mynomycine*: Antibiotique en C13 avec 4 doubles liaisons en 3,5,7,8 et 2 triples liaisons en 10 et 12

2/ - ACIDES GRAS INSATURES CYCLIQUES

a/ - Les dérivés de l'huile de chaulmoogra :

Ils présentent en grand intérêt thérapeutique dans le traitement de la Lèpre due, au bacille de Hansen

* Ac. Hydnocarpique (11 C) * Ac Chaulmoogrique (13 C) * Ac Gorlique (15 C)

b/ - Les dérivés de l'acide prostanôïque PG/ Thromboxanes /

Leucotriènes

→ **Les ProstaGlandines (PG)** : divisés en 3 séries PG1,2, et 3 de très grande utilité

Elles se comportent comme des «hormones» et des substances capables d'augmenter la contraction de l'utérus et des muscles lisses. Elles font partie des Eicosanoïdes et dérivés de l'Ac. Prostanôïque.

- **PG1** ← Ac. Linoléique - **PG2** ← Ac Arachidonique - PG3 ← Ac Linoléique

- Actions Biologiques : * Contraction muscle lisse (1 µg/ml → Contraction * Messenger de quelques hormones * Signaux puissants au niveau des récepteurs de la douleur

- Usages Thérapeutiques : * Anticonceptionnel (contraceptif) * Induction du travail pendant l'accouchement * Arrêt grossesses pathologiques * Prévention ou soulagement des ulcères gastriques

→ **Les Thromboxanes** : synthétisés par les plaquettes sanguines, dotés d'actions vasoconstrictrices, favorisent la formation des aggrégats plaquettaires d'où leur utilisation dans la coagulation.

→ **Les Leucotriènes** * Triènes Conjugués * Leucotriènes : A4, B4, C4, D4 E4 ...

Melange de C4+, D4+E4 = **SRS-A** : Slow Reacting Substance of Anaphylaxie : à travers cette

substance très allergène: 10 à 100 fois plus puissante que Histamine ou les autres Prostaglandines pour induire une contraction musculaire lisse (utérine) ; les Leucotriènes sont impliqués dans les « phénomènes allergiques ». C'est une substance très immunogène.

*** ADK 24/06/04 ADK 07/07/03 30/06/02 ***

IV/ - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES LIPIDES

IV A / - PROPRIETES PHYSIQUES

1/ - Solubilité : Nulle dans l'eau mais, augmente dans les solvants polaires.

La solubilité des AG insaturés s/f Cis est supérieure à celle des AG saturés correspondants

2/ - Point de Fusion (Pf) : Tous les AG saturés qui ont plus de 10 atomes de «C» sont à l'état «solide». Les AG insaturés sont tous «liquides». La présence de double liaison diminue le Pf par rapport au Pf de l'AG saturés correspondant

3/ - Point d'Ebullition : Il est d'autant plus élevé que la chaîne est longue

Ex *Ac Myristique* C14 pE: 125°C *Ac. Palmitique* C16 pE: 140°C, il augmente avec le nombre de C

4/ - Propriétés Spectrales : Elles sont liées aux doubles liaisons

Les AG saturés sont alors sans spectre caractéristique à cause de l'absence de doubles liaisons. Seuls les AG insaturés et, dotés de doubles liaisons conjuguées ont un spectre caractéristique dans l'ultra-violet (UV). Le Maximum d'absorption dépend du nombre de double liaison (DL)

* **2 D.L.** → Max. Abs. = **232 nm** * 3 DL → 268 nm * 4 DL → 300-316 nm

Pour les AG insaturés à doubles liaisons maloniques et succiniques, il n'y a pas de spère d'absorption dans l'UV cependant, celles-ci chauffées à 180°C avec la Potasse (KOH), se transforment en doubles liaisons conjuguées ce qui induit une absorption dans l'UV

IV B / - PROPRIETES CHIMIQUES

1/ - Propriétés liées à la fonction COOH

a/ - Formation de savons $R - COOH + MeOH \rightarrow R - CO - O - Me$ (Savon)

$Me^+ = Na^+, K^+$ On dit que les savons sont «amphipatiques ou amphiphiles» caractérisés par des comportements différents dans les émulsions : E/H et H/E (Huile dans Eau partie hydrophile vers Eau). Quelque soit la nature de l'émulsion, les produits hydrophiles sont toujours dirigés vers l'eau

b/ - Formation de sels de métaux lourds $RCOOH \rightleftharpoons Me \rightarrow R (COO)_n$

Me

$Me = Ca, Mg, Mn, Pb, Cu, Zn$ Ces sels sont «insolubles dans l'eau» et constituent la «dureté de l'eau» ou le «degré hydrotrimétrique» (DHT). Les sels de Ca^{2+} des AG insaturés sont plus solubles que ceux obtenus avec les autres métaux. Les sels de Pb sont plus solubles dans l'éther.

c/ - Formation d'esters * In Vitro utilisée pour fractionner les AG par distillation ou chromatographie → In Vitro $RCOOH \rightleftharpoons CH_3OH / H^+ \rightarrow R - CO - O - CH_3 =$ Ester Méthylique

→ In Vivo : $RCOOH +$ Cholestérol → Cholestérol Estérifié

d/ - Réaction d'amidification

$RCOOH + NH_2 - R' \rightarrow R - CO - NH - R'$ utilisée pour la synthèse des Sphingolipides.

2/ - Propriétés liées à la chaîne saturée: L'on n'a aucune réaction

3/ - Propriétés liées à la présence de doubles liaisons

a/ - Réactions d'addition * Réaction d'Halogenation * Réaction d'Hydrogenation

* Réaction d'Halogenation: $\text{CH}_3 \dots \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2 + \text{X}_2 \rightleftharpoons \text{CH}_3$
 $\dots\text{CHX}-\text{CHX}-\text{CH}_2$

Composé Dihalogéné $\text{X}_2 = \text{I}_2, \text{Br}_2, \text{Cl}_2$

Quand $\text{X}_2 = \text{I}_2 \rightarrow$ **Notion d'indice d'iode** = quantité d'iode fixé par 100 g de graisse, cet indice est d'autant plus important que le nombre de double liaison augmente

* Réaction d'Hydrogenation: $\text{AG Insaturé} \rightleftharpoons \text{H}_2/\text{Ni}$ ou $\text{Pd} \rightarrow \text{AG saturé}$ correspondant

b/ - Réactions d'Isomérisation: * Isomérisation Cis -Trans * Migration des doubles liaisons.

* **Ac. Oleïque** = Ac Cis liquide (37%) \leftarrow Vapeurs Nitreuses \rightarrow **Ac Elaidique** = Ac Trans solide (63%)

* Migration des doubles liaisons (DL) par chauffage

- AG Insaturé (DL malonique) \rightleftharpoons Chauffage(180° / KOH) \rightarrow AG Insaturé (DL conjuguée)

c/ - Réactions d'Oxydation: * Auto- oxydation * Autres réactions d'oxydations°

\rightarrow Auto-oxydation : processus qui se déroule dans l'air et, qui explique les odeurs de «rancie»

\rightarrow Formation de «Peroxydes» activée par des Peroxydases ou Lipoxydases qui vont induire l'apparition de dérivés toxiques qui peuvent être neutralisés dans l'organisme par des antioxydants.

\rightarrow Autres réactions d'oxydation * AGI + Peracide \rightarrow «Epoxydes» (très toxique pour la peau)

* AGI + Acide Mineral \rightleftharpoons ($\text{HNO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$) \rightarrow « Glycol » ($\text{HCOH} - \text{CHOH}$)

* Réaction d'Ozonisation : AGI \rightleftharpoons ozonisation \rightleftharpoons Aldéhyde \rightleftharpoons oxydation \rightarrow Acide

IV C/ - PROPRIETES BIOLOGIQUES

Les propriétés biologiques des lipides sont doubles à savoir : énergétiques et structurales

- **Propriétés Energétiques** : après la bêta oxydation fournissent de l'énergie s/f ATP à l'organisme

- **Rôle Structural** : par leur présence dans les membranes cellulaires et surtout, dans les adipocytes où ils sont stockés en constituant les lipides de réserve.

C/ - LES ALCOOLS DES LIPIDES

I/ - LES ALCOOLS NON AZOTES

1/ - LE GLYCEROL

a/ - Formule $\text{OH}-\text{CH}_2 - \text{CHOH}- \text{CH}_2-\text{OH}$ ($\text{C}_1 = \text{Alpha} / \text{C}_2 = \text{Bêta} / \text{C}_3 = \text{Alpha}$)

b/ - Propriétés Physiques: Le Glycerol est un liquide incolore, visqueux, légèrement sucré, soluble dans l'eau et très peu soluble dans les solvants organiques

c/ - Propriétés Chimiques

\rightarrow **Formation des Esters** $\text{OH}-\text{CH}_2 - \text{CHOH}- \text{CH}_2-\text{OH} + \text{H}_3\text{PO}_4 \rightarrow \text{Ac PhosphoGlycérique 1, 2 ou 3 +++}$

Le plus abondant dans l'organisme est la forme Ac. L Alpha (3) Glycerophosphorique.

→ **Formation des Glycérides:** Monoglycerides (MG), Diglycerides (DG), Triglycerides (TG)

Les TG constituent la forme de réserve des lipides contenu dans les adipocytes

OH-CH₂ – CHO-CH₂-OH == R₁-COOH/ R₂-COOH/ R₃-COOH →

MonoGlycéride (MG) / DiGly / TG

→ **Formation des GlycéroPhosphoLipides** ← OH-CH₂ – CHO-CH₂-OH == (R-COOH/ H₃PO₄/ Alcool)

2/ - LE CHOLESTEROL

a/ - **Formule** Noyau Gonane ou Stérane ou, Cyclopentanoperhydrophenantrène

b/ - **Propriétés physiologiques:** Substance spécifique d'origine animale

c/ - **Propriétés chimiques** → Esterifiable : Cholestérol + R-CO-OH → Cholestérol

Estérifié en «C3»

→ Inaponifiable car ne donne pas de savon: Cholestérol + Base forte (NaOH) → Pas de Savon

d/ - Rôles :

* Formation des « sels biliaires» indispensables à la digestion et l'absorption des vitamines

ADEK

* Précurseur de la synthèse des hormones stéroïdiennes (androgènes, oestrogènes, progestérones)

* Principal élément de formation de la structure des membranes cellulaires

e/ - **Pathologies:** Accumulation du mauvais cholestérol dans l'organisme provoque l'

Artériosclérose aux manifestations diverses : * Microangiopathie → Cécité, Accidents Vasculaires

Cérébraux, Névropathies * Coronaropathies → Crise d'angor, Infarctus du myocarde ..

* Artérites des membres inférieures pouvant → complications du Diabète sucré.

Le Dosage du cholestérol dans le sang est donc indispensable: Cholestérolémie Ivoirienne= 1-

2,5 g/l

II/ - LES ALCOOLS AZOTES

1/ - **La Serine :** * COOH-CHNH₂-CH₂-OH

2/ - L'Ethanolamine ou Colamine : * Serine Décarboxylation ←NH₂-CH₂-CH₂-OH

3/ - **La Choline:** ← Alkylation (methylation de Colamine). Choline → Lécithines et Sphingomyeline

* Choline + Glycerol → Lécithines * Choline + Sphingosine → Sphingomyeline

4/ - **Sphingosine :** Alcool estérifiant entrant dans la formation des Sphingolipides

5/ - **Autres:** * Acides Aminés * Peptides * ApoProtéines

* **Carnitine :** rôle important dans le métabolisme des lipides, marqueur epididymaire dosé dans le liquide séminal dans l'exploration de l'infertilité conjugale surtout dans l'azoospermie.

LES PRINCIPAUX LIPIDES NATURELS (Résumé)
--

A/ - LES LIPIDES VRAIS : Lipides estérifiables, saponifiables, présence de Glycérides

* Glycérides (Neutres / GlycéroPhosphoLipides) * SphingoLipides * Stérides
A.1./ - LES GLYCERIDES

a/ - Définition: Esters de Glycérol, on distingue les Glycerides Neutres et les GlycerophosphoLipides.

b/ - Glycérides Neutres Un ou plusieurs « OH » sont estérifiés par un AG

b.1./ - Structures : * MonoGlycérides * DiGlycérides * TriGlycérides

b.2./ - Propriétés Physico-Chimiques

- Physiques :

* Solubilité : solubles dans les solvants organiques, insolubles dans l'eau

* Point de Fusion : pF dépend de leur composition en AG; diminue quand la quantité d'AGI augmente.

- **Chimiques :** * Hydrolyse Acide (H_2SO_4) / H. Enzymatique (Lipase) * Saponification

b.3./ - Source *Exogène/ alimentation *Endogène/ synthèse in vivo dans le foie et adipocytes

b.4./ - Siège * Tissus adipeux * Dans les Lip. circulants s/f LipoProtéines (chylomicron, VLDL)

La Triglycéridimie en CI = **0,3-1 g/l**, le taux augmente en période postprandiale et, certaines affections.

c/ - GlycéroPhosphoLipides : Phosphatides

a/ - Définition : regroupent Ac. Phosphatidiques, Cephalines, Lecithines, Inositol Ph., Plasmalogènes

b/ - Structure, Siège et Rôle

Taux normal sanguin = 1-2,5 g/l

1/ * X = H → Acide Phosphatidique

2/ * X = Serine ou Ethanolamine →

CH2-O-C0-R1

CEPHALINES

R2- CO -O- CH

3/ * X = Choline → LECITHINES

CH2 - O- POOH-O-X

4/ * X = MyoInositol → Inositol Phosphatide

En general R1= AG Saturé et R2 = AG PolyInsaturé

5/ * X =

Choline ou Serine

- 1/ X = H ce sont des esters phosphoriques de DG avec 2 OH estérifiés par 2 AG et 1 OH / 1 H₃PO₄

Ils jouent un rôle d'intermédiaire de synthèse pour les autres GlycéroPhosphoLipides

- 2/ X = **Serine ou Colamine** → **Cephalines** localisées dans le cerveau (SNC) = PhosphatidylSerine

- 3/ X = **Choline** → **Lecithines** contenues dans le jaune d'œuf et les poumons. Ils jouent un rôle de lubrifiant, surfactant pulmonaire; contribuent à élimination du cholestérol excédentaire dans l'organisme

Chol. Libre == LCAT (Lecithine Chol Transférase) → Chol. Estérifié → Foie (Catabolisme en sels biliaires)

Les Lysolecithines ont des propriétés hémolytiques (destruction GR) d'où, présence dans venin de Serpent

- 4/ - X = MyoInositol → Inositol Phosphatide : constituant abondant des muscles

- 5/ - X = **Choline ou Serine** → **Plasmalogènes** ou Acetal Phosphatides, dans muscles, cœur, sperme

Tous les GPL sont dosés dans le sang avec un taux de **1- 2,5 g/l** qui augmente dans certaines

affections du foie et les ictères cholestatiques

A.2. / - LES SPHINGOLIPIDES: Céramides, Cérébrosides, Gangliosides, Sulfatides

a/ - Définition : regroupent les Céramides, Cérébrosides, Gangliosides, Sphingomyélines, Sulfatides

b/ - Structures : $\text{CH}_3 - (\text{CH})_{12} - \text{CH}=\text{CH} - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}(\text{NH-AG}) - \text{CH}_2\text{O-X}$

* X = H → **Céramides** * X = Ose → **Cérébrosides** * X = Oses / Osides + Ac Sialique →

Gangliosides

* X = D Gal-SO₃H → **Sulfatides** * X = Choline → **Sphingomyéline** ** Intérêt : rapport L/S

A.3./ - LES STERIDES

Ce sont des esters d'AG et de stérols, représenté dans le règne animal par le cholestérol. Ils sont dotés d'une structure stéranne ou gonane et jouent un certain nombre de rôle. Ils sont dosés par des réactions colorimétriques et enzymatiques.

A.4./ - LES LIPOPROTEINES

Les LipoProtéines constituent une classe importante en pathologie médicale surtout en

cardiologie, car la perturbation de leur métabolisme induit des Dyslipidémie aux conséquences néfastes

** ADK 24/06/04 ADK 08/03 **

LES PRINCIPAUX LIPIDES NATURELS * Glycérides * SphingoLipides * Stérides
--

A./ - LES GLYCERIDES

- **Définition** : Ce sont des esters de Glycérol et d'acides gras (AG) avec généralement

R1 = AG Saturé et R2 = AG Insaturés. L'on distingue deux types: G. Neutres et GlyceroPhosphoLipides

→ Glycérides Neutres : un ou plusieurs OH sont estérifiés par un ou plusieurs AG, on distingue :

* MonoGlycérides (MG): un OH estérifié * DiGlycérides : 2 OH estérifiés * TriGlycérides (TG): 3 OH

→ GlyceroPhosphoLipides: un des OH est estérifié par H₃PO₄ et, les autres estérifiés par des AG

A.I./ - LES GLYCERIDES NEUTRES

1./ - **Structures** : * MonoGlycérides * DiGlycérides * TriGlycérides

→ MonoGlycérides : * **R1-COO-CH₂-CHOH-CH₂-OH** = Alpha MG * Bêta MG * Alpha' MG

→ DiGlycérides : *Alpha, Bêta DG → TriGlycérides : Alpha, Bêta, Alpha' TG

2./ - Propriétés Physico-Chimiques

- **Physiques** : * Solubilité : soluble dans les solvants organiques, insolubles dans l'eau

* Point de Fusion : dépend de leur composition en AG; il diminue quand la quantité d'AG Insaturé augmente

- Chimiques :

a/ - **Réactions d'Hydrolyse** : * H. Acide brutale (H₂SO₄) / * H. Enzymatique douce (Lipase)

* Hydrolyse Acide en milieu H₂SO₄ à 5% les liaisons sont rompues TG → Glycérol + 3 AG (R-COOH)

* H. Enzymatique: en présence de Lipase Pancréatique (*Lp*), elle est progressive en passant par des étapes intermédiaires avant d'obtenir le même résultat. Elle est utilisée dans l'organisme humain lors de l'absorption de graisses * TriGly == *Lp* → DG == *Lp* → MG == *Lp* → Glycérol + 3 AG (R-COOH)

b/ - **Réaction de Saponification** TG == MeOH / chaleur → Glycerol + 3 (R-COOME = Savon)

Un TG traité par la potasse se décompose en Glycerol et AG qui apparaissent s/f de savons.

3./ - Sources :

* Exogène par l'alimentation * Endogène par synthèse in vivo (foie et adipocytes) ap de glucides et d'alcool

4./ - Siège :

Les TG naissent dans les tissus adipeux et, retrouvés dans les liquides biologiques circulants s/f de Lipoprotéines (chylomicrons, VLDL). La Triglycéridémie (taux sanguin de TG) en «CI» = **0,3-1 g/l**,

ce taux augmente en période postprandiale et, au cours de certaines maladies: Diabète, Artherosclerose.

A.2. / - LES GLYCEROPHOSPHOLIPIDES : PHOSPHATIDES

1/ - Définition : Ce sont des Glycérides où un des 3 OH est estérifiés par un ac. phosphorique (H₃PO₄), on distingue: les Ac. Phosphatidiques, Cephalines, Lecithines, Inositol Phosphatides et Plasmalogènes

2/ - Structure, Siège et Rôle

Taux normal sanguin = 1-2,5 g/l

a/ * X = H → Acide Phosphatidique

b/ * X = Serine ou Ethanolamine →

CH₂-O-CO-R1

CEPHALINES

R2- CO -O- CH

c/ * X = Choline → LECITHINES

CH₂ - O- POOH-O-X

d/ * X = MyoInositol → Inositol Phosphatide

e/ * X = Choline ou Serine

En general R1= AG Saturé et R2 = AG PolyInsaturé

- **a/ X = H** ce sont des esters phosphoriques de DG avec 2 OH estérifiés par 2 AG et 1 OH / 1 H₃PO₄

Ils jouent un rôle d'intermédiaire de synthèse pour les autres GlycéroPhosphoLipides

- **b/ X = Serine ou Colamine → Cephalines** localisés dans le cerveau (SNC) = PhosphatidylSerine

- **c/ X= Choline → Lecithines** contenues dans le jaune d'œuf et les poumons. Ils jouent un rôle de lubrifiant, surfactant pulmonaire; contribuent à élimination du cholestérol excédentaire dans l'organisme

Chol. Libre == LCAT (Lecithine Chol Transférase) → Chol. Estérifié → Foie (Catabolisme en sels biliaires)

Les Lysolecithines ont des propriétés hémolytiques (destruction GR) d'où, présence dans venin de Serpent

- **d/ - X= MyoInositol → Inositol Phosphatide** : constituant abondant des muscles

- **e/ - X = Choline ou Serine → Plasmalogènes** ou Acetal Phosphatides, dans muscles, cœur, sperme

Tous les GPL sont dosés dans le sang avec un taux de **1- 2,5 g/l** qui augmente dans certaines

affections du foie et les ictères cholestatiques.

B/ - LES SPHINGOLIPIDES

1/ - Définition :

Les Sphingolipides regroupent les Céramides, Cérébrosides, Gangliosides, Sphingomyélines, Sulfatides

2/ - Structures :

CH₃ - (CH)₁₂ - CH=CH - CH (OH) - CH (**NH-AG**) - CH₂O-**X**

* **X = H** → **Ceramides** * **X = Ose** → **Cérébrosides** * **X = Oses / Osides + Ac Sialique** →

Gangliosides

* **X = D Gal-SO₃H** → **Sulfatides** * **X = Choline** → **Sphingomyeline** ** Intérêt : rapport L/S

* **X = H**

→ **Céramides** : unités de base des sphingolipides.

* **X = Oside Neutre** (D-Gal/ D- Glu) → **Cérébrosides** : localisés dans le cerveau.

Ils n'ont pas H₃PO₄ dans leurs structures, avec un ou plusieurs oses et sont insolubles dans l'alcool

* **X = Oses ou dérivés / Osides + Ac Sialique ou Neuraminique** → **Gangliosides** localisés dans

le tissu nerveux, la rate, les hematies et les ganglions.

* **X = D Gal-SO₃H** → **Sulfatides**

* **X = Choline** → **Sphingomyéline** retrouvés dans le SNC et les poumons

Dans l'organisme, ils sont hydrolysés par la Sphingomyelinase dont le déficit provoque la maladie de **Niemann Pick** : affection grave marquée par un dépôt abondant dans le foie, la rate et le cerveau

3/ - Intérêt :

Il est basé sur l'étude en clinique du «Rapport Lecithine/ Sphingomyéline» : **L/S** dans le liquide amniotique chez la femme enceinte. Il permet d'évaluer la maturité pulmonaire du fœtus et, d'apprécier les risques de détresse respiratoire. * Si **L/S** est supérieur à **2** entre 34-36 ème semaine = grossesse normale * Si **L/S** < **0,5** = risque accru de détresse pulmonaire.

B.I / - Les Sphingomyélines

Ils sont localisés dans la rate, cerveau, poumon. La Solubilité est variable suivant les solvants:

soluble dans le chloroforme et l'ac. acétique, peu soluble dans l'alcool à froid et insoluble dans l'éther *

Dans l'eau, ils donnent des émulsions, présentées au microscope comme des filaments enchevêtrés.

L'hydrolyse en milieu acide donne: la Sphingosine, l' Ac Phosphorique et un AG.

L'hydrolyse in vivo est réalisée par une enzyme : la *Sphingomyelinase* dont le déficit engendre la maladie de **Niemann Pick** : affection grave du nouveau né caractérisée par un dépôt abondant des sphingolipides dans le foie, rate, cerveau et les ganglions lymphatiques.

B.II./ - Les Cérébrosides

Les Cérébrosides se distinguent des Sphingomyélines par deux caractères :

* l'absence d'ac. phosphorique dans la structure mais plutôt, celle d'un ou plusieurs oses

* l'insolubilité dans l'alcool et l'acide acétique à froid

En fonction du nombre d'oses on distingue: les Cérébrosides à un ose et à plusieurs oses

1/ - Cérébrosides à un ose

L'ose est relié par sa fonction réductrice, à la fonction alcool primaire de la Sphingosine par

une liaison osidique. L'hydrolyse partielle détache le Galactose en, laissant une molécule de « Céramide ». L'hydrolyse alcaline au contraire élimine l'Ac. Gras et, donne une séquence résiduelle constituée par la Sphingosine + Galactose = « Psychosine »

2/ - Cérébrosides à plusieurs oses

Ce sont des Céramides Polyhexosides avec des dérivés diosidique et triosidiques

B.III. / - Les Gangliosides

Ils sont présents dans le tissu nerveux, rate, hématies. Ils sont distingués des Cérébrosides par deux caractères : la présence d'Ac. Neuraminique et dérivés ainsi que, la solubilité dans l'eau et le caractère acide de la solution aqueuse. En plus de la Sphingosine et d'AG, ils sont dotés d'une ou plusieurs molécules d'Ac. Neuraminique ou d'Ac. Sialique (*Ac Acétyl Neuraminique*). Ils ont également plusieurs molécules d'oses (hexoses: Gal ou Glu) placées en bout ou, à l'intérieur de la chaîne.

L'AG est souvent l'Ac. Stéarique. L'hydrolyse est assurée par la *Neuraminidase*

- Structure : (AG) – Sphingosine – Hexose – Hexose - (Ac Sialique) - Hexose

Les différents Gangliosides sont classés en fonction du nombre de molécule d'ose et d'Ac. sialique présents dans leur structure. On distingue dans le cerveau cinq (5) MonosialoGangliosides : GM1* GM2 * GM 3 *GM4 * GM1 Glu NAC. Les chiffres 1,2,3 et 4 sont liés à la vitesse de migration chromatographique croissante sur C.M. d'ac. silicique :

*GM1 = Structure complète * GM2 = Stru. sans Gal *GM3 : Stru sans Gal et NAG (N Acétyl Glucosamine)

GM 1 = (AG) – Sphingosine – Glu (1-4) – Gal (1-4) – (Ac NAN) ----- NAG ----- Gal

← ===== GM 3 ===== → ← GM 2 →

B.IV / - Les SulfoCerebrosides : Sulfatides

- **Localisation** : ce sont des substances présentes dans les substances métachromatiques qui s'accumulent dans le SNC. Ils sont retrouvés également dans les reins de sujets affectés de Leucodystrophie métachromatique: Sclérose cérébrale associée à une démyélinisation

- Structure : Ac Gras === Sphingosine === Gal – 6 – Sulfate Elle découle des faits suivants :

* Hydrolyse par le MeOH chlorhydrique ou une Sulfatase → Libération d'H₂SO₄ et 1 mol Cérébroside

* La Méthylation et l'oxydation périodique montre que l'H₂SO₄ estérifie la fonction alcool secondaire

du Galactose et, que c'est la fonction alcool en 3 du Gal. qui est estérifiée par H₂SO₄.

* L'AG le plus fréquemment rencontré est l'Ac. Cérébronique

Les Sphingolipides sont des Lipides complexes les plus impliqués dans les pathologies humaines, il existe chez l'homme, plusieurs troubles à caractère congénital qui entraînent l'accumulation dans certains organes de ces sphingolipides : → *Maladie de Gaucher* : Accumulation Cérébrosides (avec Ac lignocérique

et betenique) dans la rate, le foie, le système réticulo endothélial

→ *Maladie de Fabry* : Accum. de Cerebro-Galactoside avec atteinte de la peau, des vaisseaux et reins

→ *Maladie de Krabbe* : Augmentation de Cerebro-Galactoside dans le système nerveux

→ *Maladie de Niemann* : Augmentation des SPG Myelines dans le système nerveux

→ *M. de Tay-sachs* : Atteinte dégénérative du tissu fonctionnel et accumulation des Gangliosides au SNC

→ *Maladie de Scholtz* : Dépôt de CérébroSulfatide au niveau du système nerveux.

Toutes ces maladies sont à interpréter dans le cas de déficit enzymatiques avec des atteintes du système nerveux, des troubles psychiques le tout induit le «décès rapide de l'enfant» d'où l'intérêt de leur dosage.

C/ - LES STERIDES (Cf)

1/ - Définition, Structure et Source:

Ce sont des esters d'AG et d'alcool, en réalité des stérols du règne animal représenté par le

Cholestérol. C'est une strure cyclique dérivé du cycle pentatnoperhydrophenanthrène ou Sterane ou Gonane avec quatre noyaux. La source exogène et endogène : issu des alcools non azotés

2/ - **Rôle** : Le cholestérol joue un certain nombre de rôle car :

* il participe à la structure des membranes cellulaires et des Lipoprotéines Plasmatisques: formes de distribution et transport des Lipides dans l'organisme Ex : **LDL, VLDL, IDL Cholesterol** qui sont arthérogènes et aussi les **HDL Cholestérol** qui sont non artherogène soit donc le bon cholestérol.

* il est précurseur de la synthèse globale des Hormones Stéroïdiennes

* il se transforme en «sels biliaries» nécessaire à la digestion et absorption des Vit. ADEK et des lipides.

3/ - Les Techniques de dosage du Cholestérol

a/ - Réactions Colorimétriques

- **Technique de Liberman – Burchard** : Cholestérol == H₂S₀₄ / Anhydride acétique ==> Col. Verte

Elle permet la mise en évidence de la présence du cholesterol par une coloration «verte» en présence d'ac. sulfurique et d'anhydride acétique. L'intensité de la couleur verte appréciée au «spectrophotomètre» est proportionnelle à la quantité de cholesterol contenu dans le milieu biologique

- **Technique de Zak – Zlatkis** : Cholestérol == CH₃COOH; H₂S₀₄ / Fe 3+ ==> Coloration Rouge

Elle permet la mee du chol. dans un milieu par une coloration «rouge» en présence d'ac. acétique, d'ac sulfurique et de perchlorure de fer. L'intensité de la coloration mesurée au «spectrophotomètre» est proportionnelle à la quantité de cholesterol présent dans le milieu biologique.

Ces réactions sont d'un intérêt moindre, peu spécifiques d'où la préférence des réactions enzymatiques

b/ - **Réactions Enzymatiques** : Enzyme utilisée la «*Cholesterolestrerase*»

C'est une réaction spécifique très utilisée en biologie médicale dans les laboratoires d'analyse

Chol. Estérifié == H₂O / *Cholestérase* ==> AG (en C₃) + Chol Libre === O₂
Chol Oxydase == → Cholestène- 4 -one 3 + H₂O₂ == *Chromogène Réduit* ==> H₂O + Chromogène Oxydé coloré en **Rose rouge**

4/ - Les Valeurs Normales : Cholestérolemie : 1 –2,5 g/l

Ce taux augmente dans les syndromes d'hypercholestérolemie I et II, les cholestases et diminue en cas d'insuffisance hépatique (origine endogène) ou, de dénutrition (origine exogène)

D/ - LES LIPOPROTEINES +++

1/ - Définition et Structure (Cf)

Les Lipoprotéines plasmatisques ou sériques sont des macromolécules issues de l'association entre les protéines spécifiques : Apolipoproteines et des molécules lipidiques: Chol, TG, PhospoLipides.

Ces Lipides sont solubilisées dans le plasma qui assure leur transport ce, grâce à cette association.

a mis en forme

a mis en forme

En Microscopie Electronique, elles ont une structure sphérique avec un noyau constitué de lipides très hydrophobes tels que le chol. estérifié et les TG. L'enveloppe est constituée de Protéines, Chol. libre et d'Apoprotéines. Les Lipoprotéines sont synthétisées au niveau du foie et de l'intestin

2/ - Composition et Classification

* Chylomicron(1,7% de Chol) ***VLDL** = Pré bêta Lp(15%) ***LDL** = bêta Lp (45%) ***HDL** = alpha Lp (19%)

3/ - Métabolisme des LipoProtéines (Cf)

4/ - Exploration :

➔ Methodes Colorimétriques: * Liberman * Zlatkis ➔ Dosage enzymatique des TG (Trinder)

➔ Electrophorèse sur acétate de cellulose à Ph 8,7 ➔ Electrophorèse en gel de polyacrylamine

5/ - **HyperLipoprotéinémie** : Le typage donne 5 types d'hypercholestérolémie

* HyperLipoprotéinémie de type **I** constitué de chylomicron essentiellement (ou TG)

* HyperL. de type **II a** : accumulation de cholesterol donc de LDL * HyperL. de type **II b** :

serum opalissant avec augmentation de LDL, VLDL Chylomicron ...* HyperL de type **IV**:

++ VLDL

* HyperL de type **V** : association **IV** et **I**

Les Lp : classe importante cardiologie car les perturbations métaboliques induisent des artéroscléroses néfastes

** ADK

24/ 06/04

ADK 29/08/03 **

LE METABOLISME DES LIPIDES

I/ - INTRODUCTION

A/ - RAPPELS

De tous les comp. Lipidiques, les Glycérides (TG) forment la quasi-totalité de la ration alimentaire, la majeure partie de l'énergie est fournie essentiellement par les AG constitutifs.

Les Graisses sont des aliments énergétiques et assurent l'apport exogène des AG (*Ac Linoléique* et *Linoléique*). le besoin journalier est de **7-10 g/j**

B/ - DIGESTION et ABSORPTION

1/ - Digestion La Digestion commence dans le Duodénum grâce à l'action conjuguée de :

- Certains Agents naturels émulsionnants comme les Sels biliaires, les autres ← hydrolyse partielle des TG

- Certaines Enzymes à action Lytiques : * Lipases du Duodénum, * Lipase Pancréatique pour les Glycérols

* Cholestérol Estérase pour hydrolyse L. esters des Stéroïdes

* PhosphoLipases avec 4 types :- PLip A1 - PLip A2 - PLip C - PLip D

* PhosphoDiesterases : Spécifiques des L PhosphoDiesters * PhosphoMonoEstérases =

PPtases

2/ - Absorption des Lipides

- **Définition** : Passage à travers la muqueuse intestinale de mélange de Lipides +/- hydrolysés dotés d'AG, MonoGly, DGly, TGly et des Stéroïdes

- **Bilan** : Le Glycérol + AG Libres à nombre de **C**. faible $N < 10$ vont dans le Foie par V.

Sanguine

Tous les autres à nombre de **C** imp : MonoGly, DGly vont participer à la Reconstitution ou la Synthèse de nouveaux TGly dans la muqueuse intestinale. Ces TG néosynth. Vont être raménés au Foie par V.

Sanguine et Lymphatique s/f de LipoProt- = Chylomicrons

Les Lipides Non Absorbés se retrouvent dans les Matières Fécales à côté des Lip déversés dans l'Intestin par la bile et les Lip excrétés

- **Transport** du Foie vers les autres Tissus (T. Adipeux) se fait par Voie Sanguine

l'action

des LipoProt- qui associées aux Récepteurs cellulaires sont raménés grâce à l'intervention de LPLipase

II/ - CATABOLISME DES LIPIDES

Mécanisme de Dégradation Oxydative intramitochondrial → **Acétyl CoA** = Carrefour

AG == Catabolisme == Acétyl CoA → * Synthèse d'AG * C. de Krebs * S. Cholestérol * C.

Cétoniques

Le Foie est indispensable dans le métabolisme des AG, en cas d'Insuffisance Hépatique (diminution de la Synthèse de *Prothrombine*), incapacité de synthétiser des TG et de cataboliser l'excès de Graisses. Le Principe du Catab. est un Mécanisme de Dégradation Oxydative des AG, il est intramitochondrial et fournit l'AcétylCoA

A/ - Catabolisme des Acides Gras Saturés S (AGS)

a mis en forme

1/ - Lieu du Catab : Essent. ds le Foie ms egl ds d'autres Tissus : Rein ,Poumon, Système réticulo endo., Tissus Adipeux , Muscles (en Anaérobiose) et Muscle Cardiaque en Aérobiose.

Les AG Naturels ont un Nbre pair d'Atome de **C** : base de la Théorie catabolique de **Knoop : Béta Oxy**

2/ - Théorie de Knoop : Si ts les AG ont nbre Pair d'A. de **C**, c'est qu'ils dérivent les uns des autres d' Amputation successive de tranche de 2 C. La Scission Oxy de la chaîne → Départ de **2 C**. et tjrs en posit° Béta, l'on arrive de façon récurrente à un AG en C4: *Ac Butyriq.* Puis en **C2** : *Ac. Acétiq.*

- **Preuves , Arguments** : → Confirmation de la Théorie

a/ - Ds Urines de Diabetiq. ou Sujets en Jeûne, on a Présence de *l'Ac. béta Hydroxybutyrique.*

en équilibre avec *Ac. Acétyl Acétique*

b/ - Qd nbre d'Atome Pair lié à radical Phényl →

à la fin

l'Ac. Phenyl Acétique combiné au Glycocolle et éliminé s/f *Ac Phénacéturique* ds les urines

Avec nbre de C impair l'on a *l'Ac Benzoïque* asso au Gly. Eliminé s/f *d'Ac Hippurique* ds les urines.

PS : Existence d'Alpha Oxydation chez les Vgtx, et Oméga Oxydation pour crtn

AG

2/ - MECANISME DE LA Bêta OXYDATION : ← Trvx Lipmann et Linen

2.1./ - ACTIVATION : Par la *ThioKinase Acyl CoA Synthétase* + **ATP** +

Mg²⁺

Pour être attaqué, les Ac G. dvt se lier au **CoEASH** par une L. Ester = L. ThioEster

riche

en Energie qui nécessite R° initiale consommant une mol **ATP** décomposé en AMP et P-P

La R° nécessite la présence d'une *ThioKinase* avec du **Mg²⁺**. Après slmt l'AG va subir les diff R°

qui ont lieu ds la mitochondrie grâce à l'action de la *Carnitine*. Le nouveau substrat est **Acyl**

SCoA

2.2./ - LES ETAPES

a/ - Deshydrogénation de l'AcylCoA par *l'Acyl-CoA DésHydrogenase* (DHase) à **FAD**

L'enzyme DHase catalyse eglmt la R° inverse en présence d'un donneur d'H⁺ : le **NADPH₂**

b/ - Hydratation de la Double Liaison par la *Crotonase = Acyl CoA Hydrolase*

Elle fournit la Béta Hydroxy AcylCoA s/f linéaire

c/ - Deshydrogénation par la *Béta HydroxyAcyl CoA DésHydrogenase* à **NAD⁺**

C'est une Réaction Réversible qui fournit la Béta CétoAcyl-CoA

d/ - Scission: par la Béta Cetothiolase ou Acetyl CoA Transferase. Elle

correspond à

la Thiolyse du béta CétoAcylCoA qui fait entrer une nouvelle mol de CoA. La

Liaison C-C du bétaCétoAcyl-Coa est utilisée pr former la new L. Thioester (Acyl-CoA), avec de l'Acétyl-CoA

2.3./ - BILAN Général :

$R-CH_2-CH_2-CH_2-CO-SCoA \rightleftharpoons + CoASH + H_2O - 4H \rightleftharpoons R-CH_2-CO-SCoA +$

CH₃-CO-SCoA

Le nouveau Acyl ayant **2 C** en moins que l'AG de départ subit à son tour la même série de 4 Réactions pour donner : 1 Acétyl-CoA et 1 new mol d'Acyl-CoA à **4 C** en moins. Ce cycle recommence jusqu'à ce que l'AG soit entièrement transformé en **Acétyl CoA**

2.4./ - Hélice de LINEN : Elle doit à chaque tour de spire → 1 **Acétyl CoA** +

Départ **4 H**.

Lynen propose de représenter schématiquement la Béta Oxy par une hélice qui correspond à la formation d'**AcétylCoA** et du départ de **4 H+**. Ces R° st mitochondriales, dotées de toutes les Enzymes

de la Phosphorylation, la Déshydrogénation n'est possible qu'en Anaérobiose d'où use ds synth d'ATP

* Activation hors de la mitochondrie* 4 Etapes de la béta Oxydation ds la mito grâce à la *Carnitine*

L'on a une 2^{ème} V ds les PerOxysomes = V. PerOxysomale préférée chez les Vgtx et le Foie et Rein

3/ - **BILAN ENERGETIQUE** : Quantité d'Energie ← Oxy FAD, NAD, Nbre Total Ac. CoA

* FADH₂ → FAD → **2 ATP** / * NADH₂ → **3 ATP** / * Acetyl CoA (Krebs) → **12 ATP**

- Oxydation°un Maillon à 2 Carbones → **17 ATP**

- Oxydation de l'**Ac. Palmitique** C16 → 131 (7 FADH₂ + 7 NADH₂ + 8 AcetylCoA) – 2 = **129**

ATP

* **Ac Palm** == CoA/ATP → PalmytylCoA + AMP + P-P (2Pi – 2 ATP) * Palmytyl CoA → **7**
Coupires

4/ - **CAS PARTICULIER** : AG Saturés à N impair

Le Cata se fait par Béta Oxy, ms dans ce cas le dernier abouti à la formation d'un AcétylCoA

et une mol de **Propionyl-CoA** qui va rejoindre la Cycle de Krebs au nv du **SuccinylCoA** et participe à

la GlucoNéogénèse. Cas chez les Anx dotés de traces d'AG saturés à nbre d'atomes impair ds les TG

B/ - **CATABOLISME** des AC. GRAS INSATURES : → Une mol **PropionylCoA** →
CK

Le Processus de la Béta Oxy n'est sollicité qu'après la mise en bonne place de la Double Liaison

L'on assiste alors à la mise en route effective de la B Oxy et en **5** tours on a slmt à **6** mol d'**AcétylCoA**

C/ - **DESTINEES METABOLIQUES** de l'ACETYL CoA

AcétylCoA = Carrefour Métabolique

- **Glucides** == Pyruvate == AcétylCoA → Acétylation * BioSynth AG, Chol, Caroténoïdes

- **Protides** == Acides Aminés Glucoformateurs == AcétylCoA → Dégradation Oxy (C de Krebs)

- **Lipides** == AcétylCoA AcétylCoA → Cétogénèse

*** ADK 15/07/03 ***

III/ - BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

A/ - RAPPELS

La plus part des êtres vivants manifestent une intense activité de biosynthèse des Lipides dérivés isopréniques en raison de l'importance de leur utilisation dans l'organisme comme: * Elmt de soutien

* Elmt de Réserve * Métabolites néces. à l'activité ou la régulat° des organes par des H stéroïdiennes

B/ - BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS SATURÉS (AGS)

Elle a lieu dans les T. adipeux, le Foie et l'intestin à partir de matériaux lipidiques ou non :

* ATP * CO₂ * Mn²⁺ * NADP * Biotine * AG Synthétases. Selon leur localisation l'on a 2

Voies :

- V. IntraMitochondriale (V. de Lynen) pour le Catabolisme – V. ExtraMito (V. de Wakil) pour Synth

1/ - Voie Intra-Mitochondriale : Procédure d'Allongement des Ac.Gras

a/ - Définition : C'est un Procédé d'allongement des AG (*Ac. Plamitique*) en AG plus long par addition successive de 2 atomes de C s/f d'AcétylCoA. Elle est très peu imp au plan Biochimique

b/ - Mécanisme :V. peu importante car repose sur la Réversibilité limitée de la Béta Oxydation

2/ - Voie Extra-Mitochondriale : V. Cytosolique avec 8 Etapes

Enzymatiques

2.1./ - Etape Préliminaire : Transfert des résidus Acetyl de l'intérieur vers l'ext. de la mito.

ou dans le cytoplasme avec co. Enzyme : *le Citrate Transférase = Acetyl Transférase* ceci grâce à un

système de navette ou l'action de la *Carnitine*

2.2./ - Les Etapes de la Biosynthèse Cf : Schéma +++

Les diff Enzymes sont :

- **E 1** = Acetyl CoA Carboxylase - **E 2** = Acetyl CoA: ACP-S Acetyl Transferase = *Acetyl*

Transf.

- **E 3** = Malonyl CoA : ACP-S Malonyl Transf.= *Malonyl Transferase*

- **E 4** = Acyl ACP : Malonyl ACP-C Acyl Transf. = *Béta Céto Acyl-ACP Synthétase*

- **E 5** = Béta Céto Acyl ACP-C Acyl Transférase

- **E 6** = Crotonyl ACP Hydratase - **E 7** = Enoyl ACP Reductase

2.3./ - Commentaires des Etapes

- **1 ère Etape** : Etape de la Carboxylation par **E 1** avec co. CoE la *Biotine* et le Citrate co.

Eff Allo +

- **2 ème Etape** : Transfert d'un Résidu Acetyl sur la Prot- *ACP* = Acyl Carrier Prot assure le

Transport

- **3 ème Etape** : Transfert d'un Résidu **Malonyl** sur ACP

- **4 ème Etape** : Format° de l'AcetoAcetyl ACP ; le CO₂ libéré correspond au CO₂ rentré dans l'

ère Et.

- **5 ème Etape** : Obtention de D(-) bêta OH Butyryl ACP Isomère D(-) pdt Anabolisme L(+)

Catab

- **6 ème Etape** : Formation du **Crotonyl ACP**

- **7 ème Etape** : Passage au **Butyryl ACP**, 2 ème R° de Réd. diff de celle du Catab où CoE à

FAD

- **8^{ème} Etape** : Etape de l'Elongation de la chaîne ap de 2 composés en **C2**, le Manonyl perd son CO₂, donne ainsi un composé en C4 : Butyrate = **Butyryl ACP** qui n'est pas libéré du syst enzymatique

- **Dernière Etape** : Libération de l'**Acyl ACP** pour aboutir de proche en proche au **Palmitate**

** **Destinées du Palmityl S-ACP** Palmityl S-ACP == **E 2** : *Transferase* → Palmityl – CoA

Palmityl S-ACP == **E 1** : *ThioEsterase* (-ACP) → *Ac Palmitique* (C16 :O)

Palmityl S-ACP == **E 3** : → Intégration ds la synth des Ac Phosphatiqués → **PL + TG**

- Organisation SupraMoléculaire MultiEnzymatique de l'AG Synthetase Cf

Schéma

* Trfrit de l'Acyl == ACP == Condensat° = Réduct° = Déshydrogénat° = Réduct° ==

Trfrit de l'Acetyl == ACP

- Régulation par les Effecteurs : Activateurs et Inhibiteurs

* Glycolyse qui fournit de l'ATP + Pyruvate qui → l'Acetyl CoA * V. des Pentoses qui → NADPH₂

* Citrate et IsoCitrate effect. Allo + * Alpha Glycerophosphate * Insuline qui favo synth des AG

→ Les **Inhibiteurs** * Palmitate et autres AG Libres qui inh l'*AcetylCoA Carboxylase*

* Régulation par des Enzymes * Malonyl CoA si en trop gde quantité * Diabète et Jeûn glucidique

3./ - V. Microsominique ou Microsominale : Synth des A.G. de 22-24, des PL, AG PolyInsat

4/ - Cas Particuliers : * AG à Nbre Impair *AG à Chaîne Ramifiée

→ AG à Nbre de C Impair : Initiateur *Propionyl CoA* , la synthèse peut se faire par Alpha Oxydation

→ AG à Chaîne Ramifié : Initiateur *IsoButyryl CoA* * *IsoValeryl CoA* * *Methyl 2 butynyl CoA*

C/ - BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS INSATURES (AG I)

Elle fait intervenir les mêmes mécanismes que ceux des AG Saturés

C.1/ - AG Insaturés MonoÉthylénique : Cas des *Ac Palmitoléiques et Oleiques*

La synthèse se fait au nv des microorganismes, des mammifères marins. Ces 2 AG sont porteurs de Double Liaison en position 9 et s/f Cis ; elle est réalisée à partir des AG Saturés correspondants. Les Enzymes responsables sont localisées dans les microsomes d'où la synthèse aérobie.

Le transfert d'électrons fait intervenir un système complexe : *Acyl CoA Delta 9 Saturase*, cette Enz comprend dans sa structure du NADPH, Cytochrome B5 (1) = Réductase à FAD et Cytochr B5 (2) localisé dans le micrososome AG S ===== Enz. / Aérobie ===== AG I

C.2/ - AG Insaturés : PolyInsaturés

Cette synthèse se fait par une élongation de la chaîne par tranche de 2 Carbones toujours ajoutés du côté carboxylique sous l'influence d'un ensemble d'enzymes localisées dans le micrososome

L'Ac Palmitoléique et l'Ac Oléique sont synthétisables de nouveau dans l'organisme humain.

Les Acides Linoléiques et Linoléiques ne peuvent être synthétisés par l'homme, l'apport étant obligatoirement exogène d'où le nom d'AG Indispensables

D/ - BIOSYNTHESE DES AG RAMIFIES ET CYCLIQUES

La synthèse se fait à partir de l'Acétyl CoA à chaîne droite correspondante

D.1/ - Origine de Biosynthèse des 3 Séries de Prostaglandines (PG1, PG2 et PG3)

* PG1 → Homo Gamma Linolénate * PG2 = Ac Arachidonique * PG3 : Timmodonate
- **Alimentation** ==> Linoléate == (-2H) => Gamma Linolénate = (+ 2 C) = Dihomo gamma Linolénate

* Dihomo gamma Linolénate → **PG E1 / PG F1 = PG Série 1**

- **Dihomo gamma Linolénate** == Ac Arachidonique (Alim / - CycloOxygénase) ==> **PG E2 / PG F2 alpha**

- **Alimentation** ==> Gamma Linolénate == (-2H) => Octadecatétranoate = (+ 2 C) ==> Eicosatétranoate ==> Timonodonte ==> **PGE3 / PGF3 alpha = PG Série 3**

D.2/ - Biosynthèse des Leucotriènes A à partir de l'Acide Arachidonique

Ac Arach = **E1**: *LipoOxygénase* (Inh / Vit E) → Leucotriènes / **E 2**: *CycloOxygénase* → PG + Thromboxanes

E/ - BIOSYNTHESE DES TRIGLYCERIDES : 2 Méca de synthèse

Les TG sont des Lipides de réserve, la biosynthèse réalisée dans le Foie et les tissus adipeux par 2 mécanismes

- Voie de l'Ac Phosphatidique (Foie, Tissus adipeux) - Voie des Mono et DiAcylGlycerol

E.1./ - Voie de l'Ac Phosphatidique (Foie, Tissus adipeux) (Cf)

Les Enzymes sont : * **E 1** : Glycerol P Acyl Transferase * **E'1** : AcylTransferase

* **E 2** : Phosphatidate Phosphatase * **E'2** : Réductase à NADP+ * **E 3** : DiAcyl Glycerol Acyl Transferase

* **E'3** : Acyl Transférase microsomique Dans cette voie, le précurseur est le **L Glycerol-3 P**

L Glycerol -3 P == **E1** (2 RCO-SCoA) ==> R1-O-CO-CH2 - - CH-O-COR2 - - CH2-O-P

== **E2** == (-Pi) → R1-O-CO-CH2 - - CH-O-COR2 - - CH2-O-H == **E3** (R3- COSCoA / CoASH) ==> Tgly

Cette voie comporte une variante avec précurseur : le PhosphoDiOH Acetone, cette 2^{ème} voie passe par une étape intermédiaire : l'Ac. Lysophosphatique avec une synthèse uniquement ds le Foie

PhosphoDiOHAcetone == E'1 (R1CO-SCoA / CoASH) == → Acyl P DiOH Acetone == E'2 (NADPH,H+) == → Acide Lysophosphatique == E'3 (R2CO-SCoA / CoASH) == → R1-O-CO-CH2 - - CH-O-COR2 - - CH2-O-P

E.2./ - Voie des Mono et DiAcylGlycerol Ds la Muqueuse Intestinale et le Foie
Elle a pour but la biosynth des TG de la voie Chylifère (chylomicrons = 99% de TG)

Digestion Intestinale des Lip == → MonoAcyl Glycerol (Précurseur) == AcylCoA / CoASH == >

L 1,2 DiAcylGlycerol == AcylCoA / CoASH == > TriGlycerides dans la muqueuse intestinale

Au nv de la Régulation, les fact de Contrôles sont : la Dispo en Glycero 3 P, TG en stock suffisant,

Régulation hormonale (stockage des TG ds les tissus adipeux), Conditions climatiques alimentaires

F/ - BIOSYNTHESE DES PHOSPHOLIPIDES

La Synthèse des PL se fait en 4 étapes avec 2 ppx précurseurs : CDP Choline et CDP Ethanolamine

F.1./ - Synthèse des Précurseurs CDP Choline + CDP Ethanolamine (Cethidine Di P)

* E1 : ATP CholinePhosphoTransférase * E2 : CTP Ethanolamine Phosphate

* E'1 : ATP Ethanolamine Transférase * E'2 : CTP CholinePhosphate

* HOH2C - CH2 - NH2 = E1 (ATP /ADP) =→ P- O- CH2-CH2-NH2 == E2 (CTP / PPi) =→

CDP - O - CH2 - CH2 - NH2 (CDP Ethanolamine)

* HOH2C - CH2 - N- (CH3) 3 = E' 1 =→ P- O- CH2-CH2 -N- (CH3) 3 == E' 2 =→

CDP - O - CH2 - CH2 - N- (CH3) 3 (CDP Choline)

F.2./ - Synthèse des Ac Phosphatidiques Elle constitue soit :

* Une étape de biosynthèse des TG * Ap de l'Ac Lysophosphatique * Phosphorylation d'un DG

Les destinées métaboliques de l'Ac Phosphatidique sont :

* Ac. Phosphatidique → - L 1,2 DG → Lecithines, Cephaline, TriGlycerides (TG)

*→ CDP DiacylGlycerol → Phosphatidyl Glycerol (Cardiolip) Phosphatidyl Sérine (Cephaline) Inositide

F.3./ - Biosynthèse des Lecithines et Cephalines

CDP Ethanolamine + DiGlycerides == E1 == > Cephalines + S*1 == Méthylation E3 == > Lecithine

CDP Choline + DiGlycerides == E2 == > Lecithines

- S1* = Sadenosyl methionine - S2* = Sadenosyl homocysteine - E1 - E2 - E3

-E1 = CDP Ethanolamine 1,2 diacylglycerol - E2 = CDP-Choline 1,2 diacylglycerol choline-phosphotransferase

- E3 = Sadenyl methionine phosphatidyl ethanolamine N-methyl -transferase

F.4./ - Biosynthèse de la Phosphatidyl Serine (Mammifères)

Phosphatidyl- Ethanolamine + L Serine $\xleftarrow{\text{Ca}^{2+}/\text{CO}_2}$ Phosphatidyl-Sérine + Ethanolamine

F.5./ - Destinée Métabolique CDP Diacyl Glycerol Précurseurs synth Lip. + complexes

1 \Rightarrow Phosphatidyl-Sérine \Rightarrow Cephalines / Lecithine

2 \Rightarrow Phosphatidyl-Inositol \Rightarrow **Inositide**

CDP Diacyl Glycerol 3 \Rightarrow Phosphatidyl 1' Glycerol \Rightarrow **Cardiolipides** des bactéries

4 \Rightarrow **Cardiolipides** (dans la mitochondrie)

F.6./ - Phospholipides et Allergie \Rightarrow Allergie de type HSI : hypersensibilité immédiate

Mastocytes (Ig E) == Série de réactions \Rightarrow Lib médiateurs chimiques (Histamine) \Rightarrow Phéno allergie

G/ - BIOSYNTHESE DES SPHINGOLIPIDES

Le Précurseur est le **Palmityl CoA** qui aboutit d'abord à la synthèse de la **Sphingosine**, puis celle des **Céramides**. La dégradation se fait par des enzymes lysosomiales dont le déficit induit des pathologies

Palmityl CoA + Serine $\xrightarrow{\text{FAD}/\text{NADPH},\text{H}^+}$ **Sphingosine** $\xrightarrow{\text{AcylCoA}}$ \Rightarrow **Céramides**

* **Céramides** $\xrightarrow{\text{CDP Choline}/\text{CMP}}$ **Sphingomyelines**

* **Céramides** $\xrightarrow{\text{UDP Gal ou Glu} / \text{UDP}}$ **Cerebrosides** \Rightarrow **Sulfatides**

* **Céramides** $\xrightarrow{\text{UDP Glu, Gal, NAG, NANA} / \text{UDP}}$ **Gangliosides**

** ADK 30/08/03 27/09/03 **

LA CETOGENESE

I/ -DEFINITION : Elle correspond à la Biosynthèse des « **Corps Cétoniques** » :

* **AcétoAcétate** ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COOH}$) * **Béta Hydroxy Butyrate** * **Acétone** ($\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$)

Ce st des Substrats Energétiques privilégiés de crtn organes qui le consomment : Foie, Hépatocyte, Myocarde, Cell rénales. Ils st synthétisés ds les cdt° normales ms en qtité faible pr les besoins énergetiq des tissus. La Cétonémie est faible, d'autant + que la Cétonurie est nulle. Des circonstances anormales physiopathologiques pvt → une synth importante des CC → Cétonémie et Cétonurie élevée → Coma acido cétosique du Diabétique ce qui → Elimination par V pulmo ou urinaire

II/ - METABOLISME DES CORPS CETONIQUES

A/ - METABOLISME NORMAL

1/ - BIOSYNTHESE Siège = Mitochondrie de l'Hépatocyte

Les Corps Cétoniques st synth. ap **AcetylCoA** = Elmt de base qui ← de l'Oxydation des elmts énergétiques; il est issu de la bêta-Oxydat° des AG . L'AcétylCoA ← de l'Oxydat° du Glucose ne donne pas de C.C., son faible taux sanguin vient du fait qu'il entre ds le C de Krebs pr fournir l'ATP

→ **Mécanisme** $2 (\text{CH}_3\text{COSCoA}) \rightleftharpoons \text{BétaCetoThiolase} \rightarrow \text{CoASH} + \text{CH}_3\text{CO-CH}_2\text{COSCoA}$

$\rightleftharpoons \text{Enz} \rightarrow \text{Béta methyl B OH GlutarulCoA} \rightleftharpoons \text{Enz} \rightleftharpoons \text{CH}_3 \text{ CO-CH}_2\text{-COOH (I) (AcetoAcetate)} + \text{CH}_3\text{COSCoA} \rightleftharpoons \text{B. OH Butyrate DHase} \rightarrow \text{Béta OH Butyrate (II)} \rightleftharpoons \text{Décarboxylation} \rightarrow \text{CH}_3\text{COCH}_3 \text{ (III= Acétone)}$ I,II et III → ds le Sang et st distribués

2/ - CATABOLISME : Utilisation Normale

Correspond à l'utilisation par Captation des C.C. synthétisés par le Foie, Rein et le Cœur, quelque soit l'organe l'AcétylCoA fini tjrs pat intégrer le Cycle de Krebs

B/ - METABOLISME ANORMAL : Pathologique

Il survient srt qd le taux des C.C est en trop grande quantité et sup aux bésions de l'organisme

1/ - Le Jeune : chez le Sujet qui fait un Jeune Poussé, trop long, → dim imp. du Glu et aug de la Lipolyse adipocytaire sous l'action d'Hormones : Glucagon, Catecholamine. L'on a alors aug ou accumulation des Ac Gras libres qui vt subir une bêta Oxydation et fournir ++ mol d'AcethylCoA

2/ - Diabète Sucré Insulinoprive : DID Chez le DID privé d'Insuline on trouve HyperGlycémie extracell. et Hypoglycémie intracell qui amène la cell à utiliser des moyens de fortune pr l'acquisition d'elmts énergétiques comme l'ATP ap de la bêtaOxy des AG libres . Les innombrables mol d'AcétylCoA libérées empreintent la voie préférentielle de la Cétogenèse d'où Cétonémie et Cetonurie élevées car normalement ces CC st éliminés par Voie urinaire et pulmonaire → haleine de pomme

La cétonémie entraîne une Acidose qui → diff complications graves :
Dyspnée de Kussmaul , en cas d'Acidose : Hyperkaliémie extracell qui monte de 3-5mmoles à la normale vers 6-7 mmoles

III/ - REGULATION

A/ - Activateurs

* Indisponibilité du Glu Cellulaires * Dim Taux de l'Insuline * Aug Lipolyse
→ AG élevé
* Inh. du C Krebs *Aug Acétogénèse * Perturbation de l'ORP (Dim ORP / Cyanure , Oxyde de carbone)

B/ - Inhibiteurs

* Augmentation de la Dispo du Glu. * Aug Taux Insuline *
Prostaglandine PGE1

** ADK 11/ 06/02 15/07/03 **

LES VITAMINES LIPOSOLUBLES ADEK

- GENERALITES

Les Vitamines st des subst vitales non synth par l'organisme auquel il dt être fourni par l'alimentation

On les distingue selon leur Solubilité → Vit HydroSolubles (B1, B2) , Vit LipoSol (ADEK)

Ce st des comp. polyisopréniques, solubles des les slvts graisses, subst orga, leur absorption intestinale necessite la prés. de graisses alim. et de sels biliars. Vit= Comp Orga nécessaires à la Vie que l'Orga; d'origine Exogène , utilisé en quantité infime en gnl précurseurs de CoEnz

I/ -LA VITAMINE A : 2 formes Vit **A1**(2/3) = **Retinol** et Vit **A2** (1/3)

1/ - Définition et Source Vit Liposoluble de nat polyisoprénique, jouant un rôle ess;

ds la Croissance et la Vision crépusculaire ; dotée de pptées AntiCancereuses et de Reproduction

Elle est issue de subst Ani : Huile de foie de Poisson, lait et D'; subst Veg. : Caroténoïdes

2/ - **Structure** : (Cf Formule) Lipoides , les formes Trans st + Actives

3/ - Prop Physico-chimiques - Palmitate de Retinol = masse cristalline jaune PF : 28°C

- Soluble des les slvts orga, altérables à la lumière et à l'air- Dégradée par les Acides

4/ - Métabolisme Ingré s/f d'Esters de Retinol (Anx) ou de Caroténoïdes (Vgtx)

Absorption par l'intestin grace aux sels biliars qui les incorpore aux chylomicrons, elle arrive au foie

par le syst lymphatique ou directement ds le Sang par la veine porte. Ds le Foie Retinol + Palmityl CoA → **Palmitate de Retinol** (F. de stockage), Ss l'action d'Estérase lib. Retino véhiculée des le sang par une préalbumine spé. RBP Dose Physio : 60 µg/100 µl de Sang

5/ - Rôles Biologiques :

- PP Anti-Cancereuses : elle induit une modif des mnbres cell, aug la synth des Prot- favorise la croissance et renouvellement cellulaire de la peau et muqueuses et réduit le risque de cancer
- Améliore Production des Hormones Sexuelles ntmt H.

Reproduction(Corticoïdes, Androgènes)

- Ss f. de Rhodopsine améliore Vision Nocturne et Crépusculaire avec implication des cell en batonnets et en cône au nv de la Rétine; Avit A ou HypoVit → Hemeralopsie (dim vision crép), Xérophtalmie (dessication cornée), ms HyperVit. Aiguë → Hypertension Intracrânienne chez l'Enfant : Bombement frontal - **Les Caroténoïdes** : ProVit A d'origine veg. Xanthophylle,

stockée ds la peau et les T. adipeux et se transf. en Vit A

II/ - LA VITAMINE D *Vit **D3** = *Cholecalciferol* *Vit **D2** =

Ergocalciferol

1/ - Définition et Structures : Vit **D3** = 7 *DehydroCholesterol* Vit **D2** = 7,3 *DehydroChol*

Mol orga polyisoprénique liposoluble, D' du Cholesterol douée d'une activité hemiTumorale et HemiVitaminique rattachée à l'action des hormones PTH, Calcitonine à rôle ess ds le meta.

Phosphocalcique et osseux. L'on a 2 form. Actives:*Vit **D3** = *Cholecalciferol* *Vit **D2** = *Ergocalciferol*

2/ - Sources Crtns Plantes cò le Plancton → Poissons riches en Vit D

- Vit **D3** : App par l'alim, abs liée à la sécretion sels biliaires, synth ap du 7 DehydroChol

- Vit **D2** : Ds les vgtx , Synth. ap des Stigmasterol : 7,22 DehydroChol. ss l'action des Uv

3/ - Mode d'Action sur l'Ossification - Permet la Synth de la T. Protéique

- Permet l'Acresion par abs intestinale du Ca²⁺ et du Ph s/f de Ph tricalcique

La 1-25 DiOH VitD = f. Active qui aug la synth de la *Calcipexique* : Prot qui permet

l'abs

du Ca, Ph, Mg et une Aug de la Reabs tubulaire renale du Ph → Fixation du ca sur T. Prot

4/ - Actions Physio : Vit **AntiRachidique**, Intervient ds synth Trame Osseuse :

Ostéoblastes,

- Améliore Abs intestinale du Ca²⁺ , Mg ²⁺ , Phosphore et Resorption tubulaire rénale du Ca

et Ph.

Pathologies : - Avit./ HypoVit → *Ostéomalacie ou Rachitisme pr l'Efmt → *Genu*

Valgum/Varum

T. Prot- Normale / Miné Dim → Ostéoporose - HyperVit → Calcification Viscerale

III/ - LA VITAMINE E : Alpha Tocophérol = Vit de la Reproduction

1/ - Définition / Structure

La Vit E correspond à l'ens des Tocophérols à activité AntiOxydante et stimulatrice de la Reproduction. La plus imp. est l'alpha Tocopherol : C₂₉H₅₀O₂, huile visqueuse jaune claire

2/ - Source et Besoins Adulte 10 ml/j Femme Enceint. 25 ml/j besoins couverts par Alim

- S. Végétales : Plantes vertes * Céréales : riz, blé, maïs - S. Ani : Lait , Œuf, pancrés, rate

3/ - Métabolisme et Rôles Physiologiques

- **Absorption Distri** : Abs digestive au nv de l'Enterocyte avec les graisses et autres vit liposol.

Pré. de sels biliaires s/f de VLDL et ss l'action de LipoProtLipase qui assure la distri au nv des tibus

- Effet Physio : * Action AntiOxydante par Protection des Graisses Insat. (Vit A, ProstaGI, Lip. Mbrmes : GR) °

* Stimulation Synth AcGras Indispensables(*Ac Lino.*), Ac Nucléiq, Stimulines (FS,LH,ACTH)

* Maintien Fonction Testiculaire chez l'homme et Maintien Fœtus * Effet des la Réproduction

4/ - Dosage et Doses Théra de la Vit E

- Tests Biologiques : * Réalisation de carence vit E chez le Rat → Dim de la spermatogenèse et Aug des avortements d'où explication de son rôle des la Fertilité et reproduction

- Tests Cliniques : * Vit E + Nitrate == Oxydation → Nitro-Quinol (rouge) * D. par

Fluoremetrie

* D. par HPLC Dose Théra 60 mg/j PerOs s/f huileuse

Conclusion : Vit E et Tocophérols piègent les radicaux libres vt empecher la

Peroxydation

au nv des tibus c'est l'action AntiOxydante en plus l'on a le rôle des la Réproduction

IV/ LA VITAMINE K : K1 Phylloquinone : Facteurs Exogènes de la Coagulation

1/ - Définition / Structure

Les Vit **K** st des subst vit polyethyleniques actives sur la Coagulation sanguine. Ce st des fact exogènes de la coagulation, découverts en 1940 par des expé de carence sur des anx d'élevage.

Les Poussins carencés en lipides → Phéno Hémorragiques. Mêmes phéno obs chez les Mammifères si

carence lipidique et la stérilisation du tractus gastrointestinal d'où le rôle des bact. int. co

source de Vit K Cf Formule **Vit K 1 = Phylloquinone C31 H46 O2** Noyau *Benzoquinone*

Chaîne Lat : *Dérivé Phytol C20* Huile visqueuse jaune d'orge sensible à la lumière et à l'air

2/ - Source : - Bactéries Intestinales - Aliments Vgtx

- Aliments Vgtx : Plantes vertes, graines de Céréales , Prot- (Foie, viande) Laitage

3/ - Mode d'Action et effet Physio

- Stimulation Hépatocytaire de la synth des Prot nécessaire à la Coagulation sanguine :

ProThrombine (III) ProConvertine (VII) ProAccelerine (V) Fct AntiHémolytique (IX) Fct Stuart (X)

l'Action finale de la Vit K : transf du *Fibrinogène* soluble Ss l'action du Ca en *Fibrine*

insoluble. L'on apprécie l'ens des fact de la voie exogène de la coagulation par le Temps de

Quick

ou le taux de ProThrombine

4 / - Diagnostic des Tb de la Coagulation

- Par Apport réduit en Vit K - Par Insuf Hépatocytaire tensionnelle ; aucours de ces 2 carences

l'on a : des Hémorragie diffuses - La Mésure du taux de Prothrombine est nrmlt Sup **80%**

Si Taux faible : Adm de la vit K pat Voie Orale Si Taux trop élevé ou trop bas on pense à Tb d'Abs.

5/ - Notion d'AntiVit K

Analogues structuraux de Vit K : Dérivés Coumariniques (Ex *Warfine*) → AntiCoagulation utilisé des le Ttt des Phlébites, des Insuf Cardiaques et cardiovasculaires

Conclusion : La Vit K a le principal rôle des la Coagulation sanguine car stimule la

synth

des Prot- de la Coagulation **Intérêt** : Ttt des Hémorragies - Lutte contre HyperCoagulabilité

*** ADK 07/07/03 ***

LES STEROIDES HORMONAUX OU HORMONES STEROIDES

- INTRODUCTION

Une Hormone est subst organique synthétisée par un organe spécialisé app. Glande déversée dans le sang en gnrl pour être véhiculée jusqu'au nv des tissus cibles sur lesquels, elles vt exercer leur activité. On en distingue 2 grandes catégories :

- **H. Peptidiques** avec les Catéchols et les H Thyroïdiennes

- **H Stéroïdiennes** ← toutes d'un composé : le *Cholestérol*

Le Cholestérol est Utile → Structures des mbres Cellu , Production H Stéroïdes, Acides et Sels biliaires indisp à la digestion des Vit . ADEK ms également Dangereux

* Dans les Artères → HTA * Acc. Vasc. Cérébraux → Paraplégie , Hémiplégie

* Accidents Cardiaques : Angine de Poitrine , Infarctus du myocarde

* Artérites

I/ - LES HORMONES STEROIDES

I.A./ - Structure et Origine: Réparties en 3 Groupes : HS à C21 ; HS à C19, HS à C18

1/ - Série à C 21 : Noyau Pregnane avec : * Progestérone * Cortisol * Aldostérone

2/ - Série à C 19 : Ny Androstrane → Les Androgène avec :

* **Testostérone** ← Testicules * Delta 4 Androstène dione * D 5 DéHydro EpiAndrostérone

3/ - Série à C 18 : Ny Estrane ou Oestrane ← de l'Ovaire et le Placenta de la Femme avec : * Estradiol = EII * Estriol = E III * Estrone = E I

I.B. / - Mode d'Action : Elles franchissent la mbre cyto. S/f de complexe H-Recpt Cyto → Noyau ce qui forme un complexe H.- Recept. Nucléaire → RNAm pour la Traduction en Protéine spécifique → Effet de l'Hormone

I.C/ - Catabolisme

II/ - LES MINERALOCORTICOÏDES

A/ - Définition : Stéroïdes à C 21 D' du noyau Pregnane

B/ - Structure et Origine: * Aldostérone * Corticostérone

C/ - Biosynthèse: A partir du Cholestérol

D/ - Devenir des MinéraloCorticoïdes

1/ - Mouvements : Fixation sur transporteur : Cortisol Binding Globuline = *Transcortine*

2/ - Catabolisme : Hépatique ; Rapide T1/2 = 25 mn

E/ - Régulation et Conséquences: 2 Grands Mécanismes

III/ - LES GLUCOCORTICOIDES

A/ - Définition

H. Stéroïdiennes dérivés du noyau Pregnane et qui ont un rôle prépondérant sur le métabolisme glucidique : le Glucose . Ce st des 17 bêta 21 OxyStéroïdes

B/ - Nature et Origine Zone Fasciculée

Corticosurrenaliene

* Cortisol = Subst F de Kendall * Cortisone = Subst E de Kendall *

Corticostérome

C/ - Métabolisme

C.1/ - **Biosynthèse** : Dans la zone Corticosur. et accessible dans la zone Réticulée

Mécanisme * Voie 2 aire Cholestérol → → Progéstérome → → Cortisol → Cortisone

- **Devenir** : Transport - Effets Physiologiques

* Effet sur les Protides * Effet sur les Glucides * Effet sur les Lipides

* Effet Anti-inflammatoire * Action ImmunoSuppressive ... * Excitant du SNC

C. 2/ Catabolisme

D/ - Régulation et Disrégulation

IV/ - LES ANDROGENES

A / - Définition , Origine et Structure

Hormones sexuelles Male dérivées du Ny Androstane, se sont : * Testostérome * ...

B/ - Métabolisme :

1/ - **Synthèse** : * Mitochondries * Gonades * CorticoSurrenale

2/ - Régulation :

3/ - Mode d'Action et Effets Physio. : * Caractères Sexuels Males I, II, III

4/ - **Catabolisme** → HyperAndrogénie → HypoAndrogénie

V/ - LES OESTROPROGESTATIFS

A/ - Définition , Origine et Structure

- Hormones Sexuelles Femelle 2 Groupes : * **Progéstérome** *

Oestrogènes

B/ - Métabolisme

B.1./ - La Progéstérome

a/ - **Synthèse**: * Ds toutes les Glandes Stéroïdes ms seul le Placenta et l'Ovaire en sécrète

Cholestérol === *1/ *2/ *3/ → **P5** === *1/ *2/ ==→ Progéstérome

b/ - **Catabolisme** : Hépatique marqué par une 1^{ère} Série de réduction

* Progestérone == *DHase* → Prénandione == *Réductase* → Prégnanone ==
Réd. → Pregnandiol == *Transférase* → Glycuronide Pregnandiol (**PII**)
- 2^{ème} Voie : Prog. == 6 Phases → Glycuronide de PII

Le PII est le + imp. chez la Femme pdt son cycle menstruel : 0,2 à 2 mg de PII ds
les Urines

* En Phase Luthéale : 2 à 6 mg de PII * Pdt Grossesse et Fin 30 à 50
mg

Le PIII élimination bcp plus faible ms son Aug est observée pdt des pathologies

B.2./ - Les Oestrogènes ← Androgènes (*Testostérone*)

a/ - Biosynthèse

b/ - Catabolisme

c/ - Régulation

d/ -Actions physiologiques

METABOLISME DES STEROIDES HORMONAUX

Une Hormone est subst organique synthétisée par un organe spécialisé app. Glande déversée ds le sang en gnrl pr être véhiculée jusqu'au nv des tissus cibles où elles vt exercer leur activité. Les **H Stéroïdiennes** st issus d'un composé : le Cholestérol qui est utile : Structures des mbres Cellu , Production H. Sté., Acides et Sels biliaires indisp à la digestion des Vit . ADEK ms églmt Dangereux * Ds les Artères → HTA * Acc. Vasc. Cérébraux → Para et Hémiplégie * Acc. Cardiaques : Angine de Poitrine , Infarctus du myocarde * Artérites

Les H. Stéroïdes st Réparties en 3 Groupes : **1/ Série C 21** : Noyau Pregnane avec *

Progestérone

* *Cortisol* * *Aldostérone* **2/ Série C 19** : Ny Androstrane → Androgènes avec : * *Testostérone* ← Testi

* *Delta 4 Androstène dione* * *D 5 DéHydro EpiAndrostérone* **3/ Série C 18** : Ny Estrane ou Oestrane ← de l'Ovaire et le Placenta de la Femme avec : * *Estradiol* = EII * *Estriol* = E III * *Estrone* = E I

Mode d'Action : Elles franchissent la mbre cyto. s/f de complexe H-Recpt Cyto → Noyau ce qui forme un complexe H.- Recept. Nucléaire → RNAm pr la Traduction en Protéine spécifique → Effet de l'Hormone.

I/ - INTRODUCTION SUR LES HORMONES DU CORTEX SURRENALIEN

Le Cortex contient une douzaine de molécules ms qq unes exercent une activité biologique,

elles st groupées en 3 Classes : Glycocorticoïdes , Minéralocorticoïdes, Androgènes

Les GlycoC. sont essentiels dans l'acceptation à des Stress sévères, les MinéraloC. nécessaire

pr l'équilibre normal du Na⁺ et K⁺. Les Taux excessifs ou déficients d'H. dûs à la maladie où l'utilisation excessive peuvent provoquer des complications sévères et causer une menace pour la Vie

II/ - ANABOLISME GENERAL

Les H. Sté ont ttes la struct *CycloPentane PerhydroPhenanthrène* const de **17 C** et **4 Cycles A,B,C,D**

Les Atomes supplémentaires s'y ajoute en position **10,13** ou s/f de ch. latérale en **17**. Elles st synth

ap du **Cholestérol** via **Pregnenolone** par une série de réact° à l'int des mitoch. des cell. surrenaliennes.

La stimulation des surrenales par ACTH ou AMPc va activer une Esterase et, le Cholestérol libre formé est transportée ds la mitochondrie où une enz. de clivage de la ch. latérale du Cytochrome P450 va le transformer en Pregnénolone. La Stéroïdogenèse présente une spécificité cellulaire,

Ex : μ Hydroxylase et 18 Hydroxystéroïde DHase sont des enzymes nécessaire pour la synthèse de l'Aldostérone st présentes slmnt dans les cell de la zone glomerulée où, est confinée la biosynthèse.

III/ - LES MINERALOCORTICOÏDES

1/ - Définition : Stéroïdes à C 21 D' du noyau Pregnane ← Zone

Glomerulée

Corticoïdes en C21 synthétisés ds le cortex sur. à activité au nv des gpmts de Na⁺, K⁺ et protons H⁺ avec Retention du Na⁺ et Excrétion de H⁺ et K⁺ au nv du Rein, l'Aldo est la plus puissante des H.

2/ - Structure : (Cf Formule)

* **Aldostérone** * Corticostérone (+ OH en 11)

3/ - Site et Mode de Production (Biosynthèse) : A partir du Cholestérol

- Cell de la zone glomérulée, dilution Cholesterol via Pregnenolone == 2 Enz → Progesterone

Progest. == Hydroxylation C11 → 11 DésoxyCorticostérone == Corticostérone = → AldoSterone

* Hydroxylation → Ouverture en C11 et, changement du 18 alcool en un aldéhyde

4/ - Sécrétion –Transport – Excrétion

L'Aldo n'utilise pas de Prot- de transport spécifiques ms forme une faible association avec l'Albumine, la forme libre diffuse au niveau des cell renales (organes cibles), elle est rapidement éliminée du plasma T1/2 courte =25 mn et, catabolisée au niveau du Foie enfin exrétée dans les urines.

5/ - **Régulation** : 2 Grands mécanismes : Système Renine – Angiotensine et Syst. K⁺

a/ - Système Renine-Angiotensine : IL agit dans la régulation de P. sanguine et du métabolisme des électrolites. La principale Hormone = A II : *Alpha 2 Globuline* va agir directement par Vasoconstriction et Aug. pression sanguine et entraîne synthèse de l' Aldostérone.

- Angiotensinogène == Renine → Angiotensine I == *Enz. de Conversion* == Angiotensine II == Aminopeptidase == A III = = *Angiotensinase* == => Produit de dégradation.

b/ - Syst du K + et autres (Na, ACTH) l'Aug du taux plasmatique du K⁺ → Stimulation Pdc^o Aldo

La sécrétion de l'Aldo est sensible au changement du taux plasmatique du K⁺, une aug. slmmt de 0,1 meq /l-1 suffit pour la stimulation de la production. Le Na⁺ et l'ACTH pvt aussi intervenir

6/ - Effets Métaboliques - Action au nv des Reins pr stimuler Transport Actif du Na⁺, - Favorisent sécrétion des H⁺, NH₄⁺, K⁺. L'Aldo : 1000 fois + puissante que Cortisol/Corticostérone

7/ - **Exploration – Intérêt** Production du Taux d'Aldosterone → Pathologies

- Dosage Statique :* Ds le Sang : D. Reninémie : activité rénine plasmatique (ARP), D Ionogramme (Na⁺,K⁺) * Ds Urine : D Aldostérone.

- Epreuves complém : * Adm du Na⁺ s/f perf → Dim. de PA * Action Spironolactone → Dim. PA

- Intérêt :* Mee HyperAldosteronisme I = Syndrome de Coon (HTA, hypernatrémie, hypocaliémie ...) * HyperAldo II (Aug. ARP → Aug. Angiotensinémie et Aug. Aldostérone.

* HypoAldosteronisme → Hyperkaliémie due à déficit enzymatique (en C18 ou C21 OHLase)

IV/ - LES GLUCOCORTICOIDES

1/ - Définition :

H. Stéroïdiennes à **C 21** dotées d'un rôle prépondérant sur le métabolisme glucidique : la Gluconéogenèse. Ce st des 17 bêta 21 OxyStéroïdes dont le principal est le **Cortisol** synthétisé dans la zone fasciculée. La Corticostérone a une action minéralocorticoïde supplémentaire

2/ - Sécretion – Transport

Libération selon une périodicité contrôlée par le rythme diurne de la production d'ACTH.

Le Cortisol circule s/f libre ou liée à une Prot- plasmatique : la Transcortine = Alpha 1 Globuline.

Le Cortisol et ses dérivés → D' Glucuronoconjugués et hydrogénés éliminés par les selles et la peau

3/ - Structure (Cf : 3 Formules)

* **Cortisol** = HydroCortisone : Subst F de Kendall * **Cortisone** = Subst E * **Corticostérone**

4/ - Métabolisme

- **Synthèse** : Dans la zone corticosur. à l'aide de 3 Hydrolases qui agissent de façon séquentielle sur C17, C21, C11 et accessible dans la zone réticulée.

- **Mécanisme** : **Cholestérol** == E1(17 OH PGT) == 17 OH Progesterone == Hydroxylation 21 et 11 → 11 OH Progesterone → Cortisol → **Cortisone**

5/ - **Régulation** : Liée à l'**ACTH** contrôlée par une H. libérant la Corticotrophine

6/ - Actions Physiologiques

a/ - Effets sur le Métabolisme intermédiaire

→ sur les Glucides : Aug. synthèse par sécretion AA Glucoformateurs, stimule les enzymes de Néogluconéogenèse, Aug. du Glucogène hépatique

→ sur Lipides : Aug Lipolyse aux extrémités et de Lipogenèse à la face et tronc

→ sur Protides : Aug. méta Hypercatabolisme → amaigrissement, vergetures, retard cicatrisation

b/ - Effets sur la mécaisme de Défence de l'hôte

→ Suppression Réaction Inflammatoire par lyse des lymphocytes, d'où risque accru d'infection

→ Suppression reponse inflam. : *dim nombre de Leuco * Action Immunosuppr

* Excitant du SNC

c/ - **Autres Effets** : * Retention Hydrosodée * Aug Calcémie due à l'ostéoporose

7/ - Exploration – Intérêt H. Glucocorticoides

a/ - **Exploration Statique** : - Dosage Glycémie, Dosage Ionogramme, Calcémie, Calciurie

- Dosage Immuno, Radioenzymatique du Cortisol à 8 H du matin, D 11-OH Cortisol

b/ - Explo. Dynamique :

- Epr de Stimulation°: * Test au Synachère = ACTH de synthèse après addition : Cortisolémie X 2

* T à l'Insuline : *Aug ACTH endogène → Aug Cortisol X 2 : Cortisolémie doublée au bout de 30 mn

- Epreuve de Freinage : * Dexamethasone : met au repos sécrétion et métabolites urinaires du cortisol

c/- Intérêt : Mise en evi. des désordres causés par l'excès ou l'insuffisance d'hormones

- **Hypocorticisme Primaire** = *Maladie d'Addison* : hypoglycémie, sensibilité extrême à l'insuline, intolérance au stress, anorexie, perte de poids, nausées, faiblesse extrême, dim. PA, besion isiasible de sel, hyponatremie, hyperkaliémie, hyperleucocytose, hyperéosinophilie, h-pigmentation.

- **Hypocorticisme Secondaire** : dû à un déficit en ACTH résultant d'une tumeur, infractus, infections → mêmes effets que l'ypocorticisme I.

- **Hypercorticisme** = *Syndrôme de Cushing* dû à l'utilisation des stéroïdes pharmacologiques mais, peut résulter d'un Adenome phyppophysaire secretant de l'ACTH par un néoplasme.

* Hyperglycémie ou intolérance aux hydrates de carbonés *Effets cataboliques protéiques graves, amincissement de la peau, atrophie muculaire, ospéoporose. Redistribution des graisses au niveau du cou : cou de bison. * Hypokaliémie, hypernatremie, alcalose * Œdème, HTA ...

** ADK 18/09/03 **

- Structure des MineraloCorticoides : (Cf Formule)

* Aldostérone

* Corticostérone (+ OH en 11)

- Structure des Glucocorticoides (Cf : 3 Formules)

* Cortisol = HydroCortisone : Subst F de Kendall

* Cortisone = Subst E

* Corticostérone

QUESTIONS D' EXAMEN

- **L'Aldostérone** : Structure et rôle

84 / 85 / 86

- Anabolisme et Action Physiopathologique de l'Aldostérone

6/ 86

- **Le Cortisol** : Structure , Métabolisme et Rôle Biologiques

ADK : * 6/91 * 09/92 *09/93

* 02/97 04/97

V/ - LES ANDROGENES

1/ - Définition

Hormones sexuelles males dérivées du noyau Androstane, avec 2 origines: Gonadique et Surrenalienne

* Gonadique avec la synthèse testiculaire chez l'homme et le stroma ovarien chez la femme

* Surrenalienne au niveau des zones réticulées et fasciculées

2/ - Structure: DHEA : DiHydroEthylAndrosterone (Cf :

Formule)

* Testostérone

* Androstènedione

3/ - Métabolisme :

a/ - **Biogénèse** : * Chez les hommes synthétisés 2/3 par les surrénales et 1/3 par les testicules

* Chez la femme essentiellement synth par les surrénales, Aug production ovarienne en cas de patho.

b/ - Anabolisme De manière gnrl , Conversion du **Pregnenolone** puis utilisation de ++ Enz

* 3 bêta OH Stéroïde DHase * delta 5-4 Isomérase * 17 alpha Ohlase * C 17-20 Liase * 17 bêta Oh St. DHase

c/ - Mode d'Action et Effets Biologiques des Androgènes

Les Androgènes circulent ds le plasma s/f liée à une bêta Globuline = (SHBG), le 1/3 circule s/f libre et constitue la forme biologiquement active. Ils sont à l'origine des caractères sexuels males I, II, III :

- C. sexuels primaires sur l'app génital : verge, scrotum, prostate, vésicules séminales

- C. sexuels secondaires : barbe (pilosité) , timbre de la voix, repartition androïde des graisses

- C. sexuels tertiaires : Erection, libido, agressivité du male, maturité. Ces H agissent sur la spermatogénèse, si leur taux est important blocage de la croissance, aug l'anabolisme protidique.

d/ - Catabolisme : Métabolisé par 2 voies : une avec l'Oxydation en **C17** et l'autre avec la Réduction de la double liaison de l'anneau **A** et la cétone en 3

Le métabolisme par la 1 ère voie se fait dans différents tissus (foie) et donne les (17 CS)

17 CétoStéroïdes. Par la 2 ème voie moins efficace, elle se retrouve dans les tissus cibles et donne un puissant métabolite : Dihydro TestoStérone (**DHT**) = forme active. Chez l'adulte male, la teneur plasmatique DHT = 1/10 ème de celle de TTS, l'organisme produit 400 µg de DHT, 5 mg de TTS.

4/ - Régulation Elle fait appel à ++ Hormones

➔ **LH** = H. Luteinisante qui stimule la stéroïdogénèse et donc produit des TTS

➔ **FSH** stimule la synthèse de la Prot- de liaison des Androgènes qui est sécrétée dans les tubes séminifères. La TTS est transformée en concentration très élevée vers le site de la spermatogénèse.

5/ - Exploration et Intérêt

a/ - Exploration Statique : * Au niveau du Sang : Dosage des 17 CS, TTS, FSH et LH

* Urines : Dosage 17 CS urinaire, DHEA, LH,FSH * Sperme : Spermogramme * Biopsie testiculaire

b/ - Explo. Dynamique : Stimulation des gonades par une hormone gonadotrophine = HCG ou, par un activateur de la synthèse gonadique = Chomifène.

c/ - Intérêt

➔ Diagnostic des HyperAndrogénies : * Hypersécrétion testiculaire, ovarienne. Chez l'homme et l'enfant : pureté précoce, chez la femme : masculinisation , Ambiguïté sexuelle chez le nouveau né

➔ Diagnostic des HypoAndrogénies : surtout chez l'homme avec des causes I et II, selon l'âge l'on distinguera soit une ambiguïté sexuelle, soit un infantilisme = helicodisme prépuberal.

VI/ - LES OESTROPROGESTATIFS

1/ - Définition – Origine et Structure (Cf: Formules)

Hormones sexuelles femelles 2 Groupes :

* **Progestérone** * **Oestrogènes** : - Oestradiol - Oestriol ←

Oestrone

2/ - Métabolisme de Régulation

2.1./ - Progestérone

a/ - Synthèse: * Dans toutes les glandes stéroïdes mais seul le Placenta et l'Ovaire en sécrète

Cholestérol == *1/ *2/ *3/ ➔ **P5** == *1/ *2/ == ➔ Progestérone

b/ - Catabolisme : Idem aux autres hormones. Catabolisme hépatique marqué par une 1^{ère} série de réduction, réaction d'hydrogénation, conjugaison pour donner des métabolites : Pregnane diol, Pregnane triol , 17 OH Progestérone. Puis élimination par voie urinaire.

* **Progestérone** == *DHase* ➔ Prégnaandione == *Réductase* ➔ Prégnaolone == Réd. ➔ Pregnandioliol == *Transférase* ➔ **Glycuronide Pregnandioliol (PII)**

* **2^{ème} voie** : - Prog. == 6 phases ➔ Glycuronide de PII. Le PII est le + imp. chez la femme pdt son cycle menstruel : 0,2 à 2 mg de PII ds urines * En Ph Lutéale : 2 à 6 mg de PII * Pdt Grossesse et fin 30 à 50 mg. Le PIII élimination bcp + faible mais son aug. est observée pdt des pathologies.

- Régulation : En dehors de la grossesse l'hormone intervenante est : la **LH** qui stimule la production de la Progestérone. Pdt la grossesse c'est la HCG. En cas de pdct° imp ➔ Feedback

2.2./ - Les Oestrogènes ← Androgènes (*Testostérone*)

- **Biosynthèse** : Thèque interne des follicules ovariennes avec comme précurseur les androgènes

- **Catabolisme** : Réactions d'oxydation (foie) et de conjugaison ➔ métabolites éliminés par les urines

- **Régulation** : LH et FSH en dehors de toute grossesse, pdt la grossesse HCG, phéno. rétrocontrol

3/ - Actions Biologiques et Physiologiques

a/ - Effets Généraux

a. 1 / - Œstrogène : - Féminisation des hommes - Action anabolisante à faible taux

- Retention du Na et H₂O - Aug. de la synthèse des HDL → Diminution du mauvais Cholesterol

- Aug. synth. des TG avec distribution parti. du type gynoïde - Action contractuante au nv de l'utérus

a.2./ - Progestérone : - Légère action cortisoïque et androgenique - Action hyperthermisante chez la femme → aug. temp. ds 2^{ème} moitié du cycle - Action natuurrétique → hyperaldostéronemie II

b/ - Effets dans le Cycle Menstruel et la Grossesse

Les Oestrogènes participent avec la Progesterone aux modifications cycliques de l'uterus qui constitue le cycle menstruel.

- Pdt la Phase Folliculaire : sous l'action de la **LH**, le follicule synthétise des oestrogènes qui conduisent à la prolifération de la muqueuse utérine qui s'engorge de sang. Sous l'action de la **FSH**, maturation du follicule qui aboutie au follicule de Graaf puis l'ovulation le 14 j avec le pic de LH.

- Pdt la phase Luthéale : la Progesterone agit sur l'utérus pour induire une diminution de la mobilité utérine qui facilite la réception de l'ovule en vue de la fécondation puis de la nidation

- Pdt la grossesse : action indispensable des oestrogènes et progesterone qui ensemble assurent la fécondation et la nidation. La Progesterone assurera le maintien de la grossesse.

4/ - Exploration – Intérêt

→ Exploration Statique : - Etablissement de la courbe thermique chez la femme progestante

- Dosage des Stéroïdes sexuels dans le sang, urine, liquide amniotique ...

* Sang : D. de l'Estradiol + Progest. * Urine : D. des métabolites des oestrogènes et Progesterone

* Liquide amniotique : Dosage des Oestrogènes et métabolites

→ Exploration Dynamique : - Epreuve de Stimulation par HCG seul, par HCG + Dexamethazone

- Par la LH-RH puis dosage de LH et FSH == **Intérêt** : Exploration des troubles menstruels

(Amenorrhée, hyper, hypomenorrhée) Exp. stérilité, Surveillance de la femme enceinte

** ADK 18/09/03 **

