

LE MÉTA  
BOLISME  
CELLULAIRE  
ET SA  
RÉGULATION  
GEORGES  
COHEN

# TABLE

INTRODUCTION . . . . .	13
<b>I. LES PERMÉASES BACTÉRIENNES ET LES PROTEINES DE LIAISON</b>	
1. Nature protéique de la $\beta$ -galactoside-perméase . . . . .	17
2. Cinétique de la $\beta$ -galactoside-perméase . . . . .	21
3. Stéréospécificité de la $\beta$ -galactoside-perméase . . . . .	23
4. Spécialisation fonctionnelle de la $\beta$ -galactoside-perméase . . . . .	24
5. Amino acide perméases . . . . .	25
6. Autres perméases bactériennes . . . . .	26
<b>II. LA RÉGULATION DES ACTIVITÉS ENZYMATIQUES LES ENZYMES ALLOSTÉRIQUES</b>	
1. Propriétés des enzymes dont l'activité est soumise à la régulation . . . . .	35
1.1. Régulation allostérique . . . . .	35
1.2. Propriétés cinétiques . . . . .	36
1.3. Inhibitions allostériques . . . . .	38
1.4. Activateurs allostériques . . . . .	39
2. Désensibilisation vis-à-vis des effecteurs allostériques . . . . .	39
3. Inactivation thermique . . . . .	39
4. Sensibilité au froid . . . . .	40
5. Nature polymérique des enzymes allostériques . . . . .	40
6. Le modèle allostérique de Monod, Wyman et Changeux . . . . .	41
7. Le modèle séquentiel de Koshland, Némethy et Filmer . . . . .	42
8. Discussion comparée du modèle allostérique et du modèle séquentiel . . . . .	42

TABLE

III. LA GLYCOLYSE ET SA RÉGULATION

1. Phosphorylases . . . . .	
1.1. Propriétés des phosphorylases . . . . .	
1.2. Dissociation de la phosphorylase <i>a</i> du muscle. Structure quaternaire . . . . .	
1.3. Le rôle de l'AMP dans l'activation de la phosphorylase <i>b</i> . . . . .	
1.4. Phosphorylase <i>b</i> kinase. . . . .	
1.5. Régulation de la glycogénolyse . . . . .	
2. Hexokinases . . . . .	
3. Phosphoglucomutases . . . . .	
4. Phosphohexoisomérases . . . . .	
5. Phosphofructokinases . . . . .	
5.1. Régulation au niveau de la phosphofructokinase. . . . .	
5.2. Signification physiologique de la régulation de l'activité de la phosphofructokinase. L'effet Pasteur . . . . .	
6. Fructose diphosphate aldolases . . . . .	
7. Triose phosphate isomérases . . . . .	
8. D-glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénases . . . . .	
9. Phosphoglycérate kinases . . . . .	
10. Phosphoglycérate mutases . . . . .	
11. Enolases . . . . .	
12. Pyruvate kinases . . . . .	
13. Formation d'acide lactique par le muscle en anaérobiose. Lactate déshydrogénase du muscle . . . . .	
14. Fermentation alcoolique de la levure anaérobie . . . . .	
14.1. Pyruvate décarboxylase . . . . .	
14.2. Alcool déshydrogénase . . . . .	
15. Autres voies de dégradation des carbohydrates . . . . .	

IV. LE CYCLE DES ACIDES TRICARBOXYLIQUES

1. Synthèse de l'acétyl CoA. Système pyruvate déshydrogénase . . . . .	
1.1. Composition et organisation macromoléculaire du système pyruvate déshydrogénase de <i>E. coli</i> . . . . .	
1.2. Régulation du système pyruvate déshydrogénase de <i>E. coli</i> . . . . .	
1.3. Composition, organisation macromoléculaire et régulation du système pyruvate déshydrogénase des tissus de mammifères . . . . .	

TABLE

2. Synthèse de l'oxaloacétate . . . . .	78
3. Le cycle des acides tricarboxyliques . . . . .	79
3.1. Condensation . . . . .	80
3.2. Aconitase . . . . .	81
3.3. Isocitrate déshydrogénase. . . . .	81
3.4. $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase . . . . .	83
3.5. Succinate déshydrogénase. . . . .	83
3.6. Fumarase . . . . .	84
3.7. Malate déshydrogénase. . . . .	84
4. Rôle du cycle tricarboxylique comme source d'énergie et comme sources d'atomes de carbone pour les biosynthèses . . . . .	85
5. Le cycle de l'acide glyoxylique, un cycle tricarboxylique modifié . . . . .	85
6. Rôle des deux isocitrate déshydrogénases dans la régulation générale du métabolisme. . . . .	87
7. La régulation du cycle glyoxylique . . . . .	88

V. LA GLUCONÉOGENÈSE. LA GLYCOGENÈSE. LA PHOTOSYNTHÈSE

1. Synthèse du phosphoenolpyruvate . . . . .	91
1.1. La pyruvate carboxylase et sa régulation allostérique . . . . .	94
2. La fructose diphosphatase et sa régulation allostérique . . . . .	96
2.1. La fructose diphosphatase chez les microorganismes . . . . .	98
2.2. La glucose-6-phosphohydrolase et sa régulation . . . . .	99
3. Glycogène synthétase . . . . .	100
3.1. Régulation de la synthèse du glycogène chez les mammifères . . . . .	101
3.2. Régulation de la synthèse du glycogène et de l'amidon chez les microorganismes et les plantes supérieures . . . . .	102
4. Les réactions chimiques de la photosynthèse . . . . .	104

VI. LA SYNTHÈSE DES LIPIDES ET SA RÉGULATION

1. La synthèse d'acides gras à courte chaîne . . . . .	107
2. Oxydation des acides gras . . . . .	108
3. Synthèse des acides gras à chaîne longue. . . . .	109
3.1. La régulation de l'acétyl CoA carboxylase . . . . .	114
4. Formation des acides gras non saturés. . . . .	117
5. La synthèse des triglycérides et des lipides complexes . . . . .	117

TABLE

VII. LA MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE DES VOIES DE BIOSYNTHÈSE  
APERÇU SOMMAIRE DE LA RÉGULATION DE LA BIOSYNTHÈSE DES ENZYMES

1. Utilisation d'isotopes . . . . .	122
2. Utilisation de mutants auxotrophes . . . . .	124
3. Analyse des voies enzymatiques . . . . .	126
4. La régulation de la biosynthèse des enzymes . . . . .	126

VIII. LA BIOSYNTHÈSE DE L'ASPARTATE ET DES  
AMINO ACIDES QUI EN DÉRIVENT

1. La biosynthèse de l'aspartate. . . . .	129
2. Synthèse de l'asparagine. . . . .	129
3. La biosynthèse de l'aspartate semi-aldéhyde, intermédiaire commun à la biosynthèse de la lysine, de la méthionine, de la thréonine et de l'isoleucine . . . . .	130
4. Biosynthèse de la lysine par les bactéries. Origine de l'acide dipicolinique des spores bactériennes . . . . .	131
5. La réduction de l'aspartate semi-aldéhyde en homosérine, précurseur commun de la méthionine, de la thréonine et de l'isoleucine . . . . .	133
6. Biosynthèse de la méthionine. . . . .	134
7. Biosynthèse de la thréonine à partir d'homosérine. . . . .	135
8. Biosynthèse de l'isoleucine à partir de la thréonine . . . . .	136
9. Caractères nutritionnels des mutants auxotrophes pour des amino-acides de cette voie de biosynthèse . . . . .	138
10. Quelques remarques sur les biosynthèses étudiées dans ce chapitre . . .	139

IX. LA RÉGULATION DE LA BIOSYNTHÈSE DES AMINO ACIDES  
DÉRIVANT DE L'ACIDE ASPARTIQUE CHEZ ESCHERICHIA COLI

1. Les trois aspartokinases d' <i>E. coli</i> . . . . .	142
2. La semi-aldéhyde aspartique déshydrogénase et l'embranchement conduisant vers la lysine. . . . .	144
3. Les deux homosérine déshydrogénases d' <i>E. coli</i> . . . . .	144
4. Chez <i>E. coli</i> , le même complexe protéique, inhibé par la thréonine, catalyse la phosphorylation de l'aspartate et la réduction du semi-aldéhyde aspartique . . . . .	144
4.1 La liaison de la thréonine, du NADP <sup>+</sup> et du NADPH à l'aspartokinase I-homosérine déshydrogénase I . . . . .	147

4.2. Les effets de la thréonine sur l'aspartokinase I-homosérine déshydrogénase I ne peuvent pas être uniquement dus à des interactions directes. . . . .	150
4.3. L'aspartokinase I- homosérine déshydrogénase I et les modèles de transconformation . . . . .	154
4.4. La répression multivalente de l'aspartokinase I-homosérine déshydrogénase I . . . . .	154
5. Chez <i>E. coli</i> , l'aspartokinase II et l'homosérine déshydrogénase II sont portées par la même protéine . . . . .	155
6. L'embranchement menant de l'homosérine à la méthionine. . . . .	156
7. La thréonine désaminase de biosynthèse . . . . .	156
8. De la thréonine à l'isoleucine. . . . .	158

#### X. LA RÉGULATION DE LA BIOSYNTHÈSE DES AMINO ACIDES DÉRIVANT DE L'ACIDE ASPARTIQUE CHEZ D'AUTRES ESPÈCES MICROBIENNES

1. La situation chez les entérobactériacées . . . . .	161
2. Rétro-inhibition concertée de l'activité aspartokinase chez <i>Rhodopseudomonas capsulatus</i> , <i>Pseudomonas testosteroni</i> et <i>Pseudomonas acidovorans</i> . . . . .	161
3. Rétro-inhibition concertée de l'activité aspartokinase chez <i>Bacillus polymyxa</i> et chez les pseudomonades fluorescentes . . . . .	163
4. Réversions spécifiques de la rétro-inhibition causée par un métabolite essentiel par d'autres métabolites essentiels. Cas de <i>Rhodospirillum rubrum</i> . . . . .	163
5. L'aspartokinase et l'homosérine déshydrogénase ne sont pas nécessairement associées dans une même protéine comme chez <i>E. coli</i> . . . . .	166

#### XI. LA BIOSYNTHÈSE DU GLUTAMATE ET DES AMINO ACIDES QUI EN DÉRIVENT. LEUR RÉGULATION

1. Synthèse du glutamate . . . . .	167
2. Biosynthèse de la glutamine . . . . .	168
2.1. Régulation de l'activité de la glutamine synthétase d' <i>E. coli</i> . . . . .	168
2.2. La glutamine synthétase d' <i>E. coli</i> considérée en tant que protéine . . . . .	169
2.3. Modification enzymatique réversible de la glutamine synthétase d' <i>E. coli</i> induite par les substrats. . . . .	170
2.4. La glutamine synthétase d'autres microorganismes . . . . .	173

TABLE

3. Biosynthèse de la L-proline . . . . .	173
4. Biosynthèse de l'arginine . . . . .	174
5. Régulations de la synthèse de la proline, de l'arginine, de la putrescine, de la spermine et de la spermidine . . . . .	175
6. Synthèse de la L-lysine chez les levures et les moisissures . . . . .	177

XII. LA BIOSYNTHÈSE DES AMINO ACIDES DÉRIVANT DE  
L'ACIDE PHOSPHOGLYCÉRIQUE ET DE L'ACIDE PYRUVIQUE

1. Biosynthèse de la glycine et de la sérine . . . . .	181
1.1. Régulation de la synthèse de la sérine et de la glycine . . . . .	183
2. Biosynthèse de la cystéine . . . . .	183
2.1. Régulation de la synthèse de la cystéine . . . . .	185
3. Synthèse de l'alanine . . . . .	185
4. Synthèse de la valine . . . . .	186
5. Synthèse de la leucine . . . . .	188
6. Régulations de la synthèse de la valine, de la leucine et de l'isoleucine. . . . .	189

XIII. LA BIOSYNTHÈSE DES AMINO ACIDES AROMATIQUES  
ET SA RÉGULATION

1. La formation de l'acide shikimique . . . . .	191
2. Formation d'acide chorismique . . . . .	193
3. Biosynthèses de la phénylalanine et de la tyrosine à partir de l'acide chorismique . . . . .	194
4. Biosynthèse du tryptophane . . . . .	196
4.1. La tryptophane synthétase . . . . .	197
5. La régulation de la biosynthèse des amino acides aromatiques . . . . .	199
5.1. Les complexes protéiques d'enzymes assurant la synthèse du tryptophane à partir du chorismate . . . . .	200

XIV. LA BIOSYNTHÈSE DE L'HISTIDINE ET SA RÉGULATION

1. L'inhibition allostérique de la PR-ATP-pyrophosphorylase par l'histidine . . . . .	208
--	-----

XV. LA BIOSYNTHÈSE DES NUCLÉOTIDES ET DES  
DÉSOXYNUCLÉOTIDES PYRIMIDIQUES ET LEUR RÉGULATION

1. Synthèse du carbamylphosphate . . . . .	211
2. La synthèse du cytidine triphosphate et de l'uridine triphosphate . . . . .	211

3. La synthèse du désoxycytidine diphosphate et du désoxycytidine triphosphate . . . . .	214
4. La synthèse du deuxième désoxynucléotide pyrimidique, le désoxythymidine triphosphate . . . . .	216
5. La régulation de la synthèse des ribonucléotides et désoxyribonucléotides pyrimidiques . . . . .	217
5.1. L'aspartate transcarbamylase d' <i>E. coli</i> . . . . .	217
5.2. La régulation de l'activité de la dihydroorotase . . . . .	222
5.3. La régulation de la réduction des nucléosides diphosphates . . . . .	222
5.4. La régulation de la désoxycytidylate désaminase . . . . .	224
5.5. Régulations au niveau de l'uridine kinase et de la désoxythymidine kinase . . . . .	225

#### XVI. LA SYNTHÈSE DES NUCLÉOTIDES ET DES DÉSOXYNUCLÉOTIDES PURIQUES ET LEUR RÉGULATION

1. La synthèse du ribonucléotide de la 5-amino-4-imidazole carboxamide . . . . .	227
2. Synthèse des ribonucléotides puriques . . . . .	230
3. Régulation de l'activité des enzymes intervenant dans la biosynthèse des nucléotides puriques . . . . .	231
3.1. Régulations de la glutamine-5 'phosphoribosylpyrophosphate amidotransférase . . . . .	232
3.2. Régulation des interconversions entre nucléotides . . . . .	233
3.3. Régulation des purines nucléotide pyrophosphorylases . . . . .	233
4. Adényl cyclase . . . . .	234

#### XVII. LA BIOSYNTHÈSE DE QUELQUES VITAMINES HYDROSOLUBLES ET DE LEURS FORMES COENZYMES

1. Biosynthèse de la thiamine et de la co-carboxylase . . . . .	235
1.1. Considérations sur l'origine possible de la « pyrimidine » et du « thiazole » . . . . .	237
1.2. Régulation de la biosynthèse de la thiamine . . . . .	238
2. Biosynthèse de la riboflavine et de ses dérivés . . . . .	238
3. Biosynthèse de la nicotinamide, du NAD <sup>+</sup> et du NADP <sup>+</sup> . . . . .	242
4. Biosynthèse de l'acide p-aminobenzoïque, de l'acide folique et de ses dérivés . . . . .	246
5. Biosynthèse des dérivés de la vitamine B <sub>6</sub> ou pyridoxine . . . . .	248
6. Biosynthèse de la biotine, de la « biotine-CO <sub>2</sub> » et de la biocytine . . . . .	249
7. La biosynthèse de l'acide pantothénique et du coenzyme A . . . . .	251
8. Synthèse de l'inositol . . . . .	255

TABLE

9. Synthèse de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque . . . . .	178
10. Biosynthèse de la vitamine B <sub>12</sub> . . . . .	178

XVIII. LA SYNTHÈSE DU CAROTÈNE, DE LA VITAMINE A  
DES STÉROLS, DE L'UBIQUINONE ET DE LA VITAMINE K

1. Synthèse de l'isopenténylpyrophosphate . . . . .	179
2. Synthèse du β-carotène et de la vitamine A . . . . .	180
3. Synthèse des stérols . . . . .	180
4. Synthèse de l'ubiquinone et de la vitamine K . . . . .	180

XIX. LA BIOSYNTHÈSE DU NOYAU TÉTRAPYRROLIQUE.  
SA RÉGULATION. APERÇU SUR LES FONCTIONS DE LA VITAMINE B<sub>12</sub>

1. Synthèse de la protoporphyrine . . . . .	265
2. Synthèse de l'hème à partir de la protoporphyrine . . . . .	269
3. Régulation de la synthèse du noyau tétrapyrrolique . . . . .	269
4. Synthèse de la chlorophylle à partir de la protoporphyrine . . . . .	270
5. Régulation de la biosynthèse des chlorophylles . . . . .	271
6. Biosynthèse de la vitamine B <sub>12</sub> . . . . .	274
6.1. Glutamate mutase . . . . .	277
6.2. L-méthylmalonyl CoA mutase . . . . .	278
6.3. Biosynthèse de la méthionine . . . . .	278
BIBLIOGRAPHIE . . . . .	281
INDEX . . . . .	299